

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780047863.2

C07D 403/14 (2006.01)
C07D 401/02 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

[43] 公开日 2009年12月9日

[11] 公开号 CN 101600711A

[22] 申请日 2007.12.21

[21] 申请号 200780047863.2

[30] 优先权

[32] 2006.12.22 [33] US [31] 60/876,947

[86] 国际申请 PCT/NZ2007/000387 2007.12.21

[87] 国际公布 WO2008/079028 英 2008.7.3

[85] 进入国家阶段日期 2009.6.22

[71] 申请人 工业研究有限公司

地址 新西兰下哈特

共同申请人 阿尔伯爱因斯坦医科叶希瓦大学

[72] 发明人 G·B·埃文斯 R·H·弗尔诺

B·W·戈瑞特雷科斯

V·L·施拉姆 P·C·泰勒

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 余颖

权利要求书7页 说明书29页 附图2页

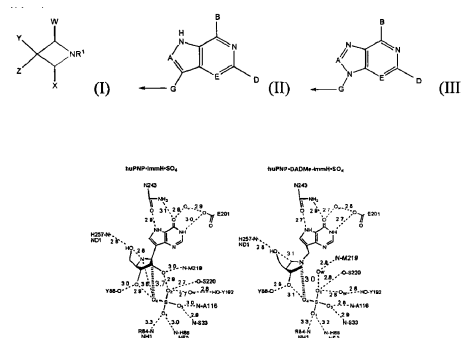
[54] 发明名称

核苷酶和磷酸化酶抑制剂的氮杂环丁烷类似物

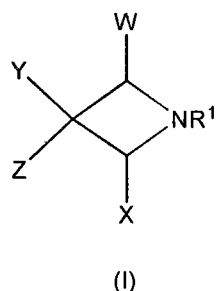
[57] 摘要

具有通式(I)的核苷酶和核苷磷酸化酶抑制剂的氮杂环丁烷类似物, 这些化合物作为药物的用途, 含有所述化合物的药物组合物, 用所述化合物治疗某些疾病的方法, 制备所述化合物的方法, 以及用于制备所述化合物的中间体, 其中W和X独立选自氢、CH₂OH、CH₂OQ或CH₂SQ; Y和Z独立选自氢、卤素、CH₂OH、CH₂OQ、CH₂SQ、SQ、OQ或Q; Q是烷基、芳烷基或芳基, 各基团可任选被一个或多个选自羟基、卤素、甲氧基、氨基或羧基的取代基取代; R¹是式(II)的基团或者R¹是式(III)的基团, A选自N、CH或CR², 其中R²选自卤素、烷基、芳烷基、芳基、OH、NH₂、NHR³、NR³R⁴或SR⁵, 其中R³、R⁴和R⁵各自为任选被羟基或卤素取代的烷基、芳烷基或芳基, 且其中当R²是烷基、芳烷基或芳基时R²可任选被羟基或卤素取代; B选自

羟基、NH₂、NHR⁶、SH、氢或卤素, 其中R⁶是任选被羟基或卤素取代的烷基、芳烷基或芳基; D选自羟基、NH₂、NHR⁷、氢、卤素或SCH₃, 其中R⁷是任选被羟基或卤素取代的烷基、芳烷基或芳基; E选自N或CH; G是任选被羟基或卤素取代的C₁₋₄饱和或不饱和烷基, 或G不存在; 或其互变异构体, 或其药学上可接受的盐, 或其酯, 或其前药。



1. 式(I)的化合物, 或其互变异构体, 或其药学上可接受的盐, 或其酯, 或其前药:



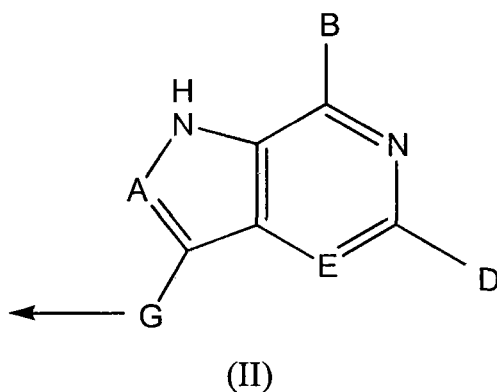
其中:

W 和 X 独立选自氢、 CH_2OH 、 CH_2OQ 或 CH_2SQ ;

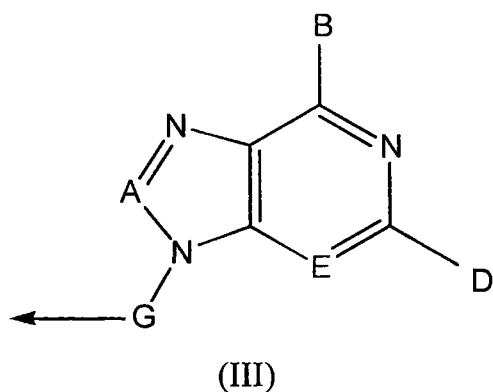
Y 和 Z 独立选自氢、卤素、 CH_2OH 、 CH_2OQ 、 CH_2SQ 、SQ、OQ 或 Q;

Q 是烷基、芳烷基或芳基, 各基团可任选被一个或多个选自羟基、卤素、甲氧基、氨基或羧基的取代基取代;

R^1 是式(II)的基团



或 R^1 是式(III)的基团



A 选自 N、CH 或 CR^2 , 其中 R^2 选自卤素、烷基、芳烷基、芳基、OH、 NH_2 、

NHR^3 、 NR^3R^4 或 SR^5 , 其中 R^3 、 R^4 和 R^5 各自为任选被羟基或卤素取代的烷基、芳烷基或芳基, 且当 R^2 是烷基、芳烷基或芳基时 R^2 可任选被羟基或卤素取代;

B 选自羟基、 NH_2 、 NHR^6 、 SH 、氢或卤素, 其中 R^6 是任选被羟基或卤素取代的烷基、芳烷基或芳基;

D 选自羟基、 NH_2 、 NHR^7 、氢、卤素或 SCH_3 , 其中 R^7 是任选被羟基或卤素取代的烷基、芳烷基或芳基;

E 选自 N 或 CH;

G 是任选被羟基或卤素取代的 C_{1-4} 饱和或不饱和烷基, 或 G 不存在。

2. 如权利要求1所述的化合物, 其中, W是 CH_2OH 或 CH_2SQ 。

3. 如权利要求2所述的化合物, 其中, W是 CH_2SCH_3 。

4. 如权利要求1所述的化合物, 其中, X是 CH_2OH 或 CH_2SQ 。

5. 如权利要求2所述的化合物, 其中, W是 CH_2SCH_3 。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物, 其中, Z选自氢、卤素、 CH_2OH 、 CH_2OQ 或 CH_2SQ 。

7. 如权利要求6所述的化合物, 其中, Y或Z是 CH_2OH 。

8. 如权利要求6所述的化合物, 其中, Y或Z是 CH_2SQ 或 CH_2OQ 。

9. 如权利要求6所述的化合物, 其中, Y或Z之一是或都是Q。

10. 如权利要求6所述的化合物, 其中, Y或Z之一是或都是 CH_2OH 。

11. 如权利要求1所述的化合物, 其中, W和X都是氢。

12. 如权利要求11所述的化合物, 其中, Y或Z之一是或都是 CH_2OH 。

13. 如权利要求11所述的化合物, 其中, Y或Z之一是或都是 CH_2SQ 。

14. 如权利要求1所述的化合物, 其中, Y和Z都是氢。

15. 如权利要求14所述的化合物, 其中, Y或Z之一是或都是 CH_2OH 。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的化合物, 其中, G是 CH_2 。

17. 如上述权利要求中任一项所述的化合物, 其中, R^1 是式(II)的基团。

18. 如上述权利要求中任一项所述的化合物, 其中, R^1 是式(III)的基团。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的化合物, 其中, B是羟基或 NH_2 。

20. 如权利要求1-19中任一项所述的化合物, 其中, A是CH或N。

21. 如权利要求1-20中任一项所述的化合物, 其中, D是H或 NH_2 。

22. 如权利要求 1-21 中任一项所述的化合物, 其中, E 是 N。

23. 如权利要求 1-22 中任一项所述的化合物, 其中, 当 Y、Z、B 和 D 中任何一个为卤素时, 各卤素独立为氯或氟。

24. 如权利要求 1 所述的化合物, 其为:

- i. α -7-((2,4-顺-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- ii. (\pm) 7-((2,4-反-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- iii. (+) 7-((2,4-反-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- iv. (-) 7-((2,4-反-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- v. 7-((3,3-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- vi. (\pm) 7-((2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- vii. 7-(((2R)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- viii. 7-(((2S)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- ix. 7-((3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- x. 7-((3-羟基-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xi. (\pm) 7-((2,3-顺-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xii. (+) 7-((2,3-顺-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;

- xiii.(-) 7-((2,3-顺-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xiv.(±) 7-((2,3-反-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xv.(+) 7-((2,3-反-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xvi.(-) 7-((2,3-反-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xvii. *中*-2-氨基-7-((2,4-顺-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xviii.(±) 2-氨基-7-((2,4-反-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xix.(+) 2-氨基-7-((2,4-反-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xx.(-) 2-氨基-7-((2,4-反-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxi.2-氨基-7-((3,3-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxii.(±) 2-氨基-7-((2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxiii.2-氨基-7-(((2*R*)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxiv.2-氨基-7-(((2*S*)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxv.2-氨基-7-((3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxvi.2-氨基-7-((3-羟基-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;

- xxvii.(±) 2-氨基-7-((2,3-反-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxviii.(-) 2-氨基-7-((2,3-反-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxix.(+) 2-氨基-7-((2,3-反-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxx.(±) 2-氨基-7-((2,3-顺-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxxi.(+) 2-氨基-7-((2,3-顺-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxxii.(-) 2-氨基-7-((2,3-顺-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxxiii.(1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-3-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲醇;
- xxxiv.1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-3-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-3-醇;
- xxxv.(±)-(2,4-反-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-4-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-2-基)甲醇;
- xxxvi.(+)-(2,4-反-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-4-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-2-基)甲醇;
- xxxvii.(-)-(2,4-反-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-4-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-2-基)甲醇;
- xxxviii.中-(2,4-顺-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-4-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-2-基)甲醇;
- xxxix.7-(((2RS)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;
- xl.7-(((2R)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

xli. 7-(((2S)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

xlii. 7-(((3-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺; 和

xliviii.(±) 2,3-反-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-3-醇。

xlv.(+) 2,3-反-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-3-醇。

xlv.(-) 2,3-反-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-3-醇。

xlviii.(±) 2,3-顺-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-3-醇。

xlviii.(+) 2,3-顺-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-3-醇。

xlviii.(-) 2,3-顺-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-3-醇。

25. 一种含有如权利要求 1-24 中任一项所述的化合物和药学上有效的赋形剂、稀释剂或载体的药物组合物。

26. 如权利要求 25 所述的药物组合物, 其包含权利要求 24 所述的化合物。

27. 一种治疗、预防或降低需要抑制 PNP 的疾病或症状的风险的方法, 所述方法包括给予需要治疗的患者药学上有效量的如权利要求 1-24 中任一项所述的化合物。

28. 如权利要求 27 所述的方法, 其中, 所述疾病或症状是癌症、细菌感染、寄生虫感染或 T 细胞介导的疾病。

29. 如权利要求 28 所述的方法, 其中, 所述 T 细胞介导的疾病是银屑病、狼疮或关节炎。

30. 如权利要求 27 所述的方法, 其中, 所述疾病或症状是器官移植免疫抑制。

31. 如权利要求 28 所述的方法, 其中, 所述寄生虫感染是原生动物类寄生

虫感染。

32. 如权利要求 31 所述的方法，其中，所述原生动物类寄生虫感染由贾第虫属、毛滴虫属、利什曼原虫属、锥虫属、短膜虫属、匍滴虫属、细滴虫属、组织滴虫属、艾美球虫属、艾索珀拉球虫属(Isopora)和疟原虫属的寄生虫造成。

33. 一种治疗、预防或降低需要抑制 MTAP 的疾病或症状的风险的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者药学上有效量的如权利要求 1-24 中任一项所述的化合物。

34. 如权利要求33所述的方法，其中，所述疾病是癌症。

35. 如权利要求34所述的方法，其中，所述癌症是前列腺癌或头颈肿瘤。

36. 一种治疗、预防或降低需要抑制 MTAN 的疾病或症状的风险的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者药学上有效量的如权利要求 1-24 中任一项所述的化合物。

37. 如权利要求 36 所述的方法，其中，所述疾病或症状是细菌感染。

核苷酶和磷酸化酶抑制剂的氮杂环丁烷类似物

技术领域

本发明涉及核苷酶和核苷磷酸化酶抑制剂的某些氮杂环丁烷类似物，这些化合物作为药物的用途，含有所述化合物的药物组合物，用所述化合物治疗某些疾病的方法，制备所述化合物的方法，以及用于制备所述化合物的中间体。

背景

嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)、甲硫基腺苷磷酸化酶(MTAP)、5'-甲硫基腺苷核苷酶(MTAN)和核苷水解酶抑制剂领域最近研究设计出一类称为 Immucillin 的化合物，其中一些是一种或多种上述酶类的强有力抑制剂。Immucillin 是核苷类似物，其中分子的“糖”部分已被“亚氨基糖”部分替代。

PNP 催化鸟嘌呤和次黄嘌呤的核糖核苷和脱氧核糖核苷的磷酸裂解，以得到相应的糖-1-磷酸和鸟嘌呤、次黄嘌呤或其它嘌呤碱基。

缺失 PNP 的人会罹患特定的 T-细胞免疫缺陷，这是由于 dGTP 的聚集会妨碍受激的 T 淋巴细胞的增殖。因此 PNP 抑制剂可抑制免疫，并可抵抗 T-细胞恶性肿瘤和 T-细胞增殖性疾病。

US 5,985,848, US 6,066,722 和 US 6,228,741 描述了作为嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)和嘌呤磷酸核糖转移酶(PPRT)抑制剂的核苷类似物。这种类似物可用于治疗寄生虫感染、T-细胞恶性肿瘤、自身免疫疾病和炎性疾病。这些类似物还可在器官移植中用于免疫抑制。

US 6,693,193 和 US 7,022,852 描述了制备某些 Immucillin 化合物的方法，提供了合成该类化合物的另一种有用途径。US 7,109,331 公开了作为 PNP 和 PPRT 抑制剂的其他 Immucillin。

Immucillin 分子的亚氨基糖部分具有位于 C-1 和 C-4 之间的氮原子，从而形成 1,4-二脱氧-1,4-亚氨基-D-核糖醇化合物。核糖醇环中氮原子的位置可能是酶抑制活性的关键。此外，亚氨基糖部分与核苷碱基类似物之间的连接位置可

能也是酶抑制活性的关键。上述化合物在亚氨基糖环的 C-1 位置连接。

已经开发了另一种相关类型的核苷磷酸化酶和核苷酶抑制剂化合物，称为 DAD-Me-Immucillin。该类化合物的亚氨基糖环中氮原子的位置是可变的和/或亚氨基糖部分通过亚甲基桥连接核苷碱基类似物。DAD-Me-Immucillin 描述于 US 10/524,995。

一些 Immucillin 已被证实是 MTAP 和 MTAN 的强有力抑制剂。它们是 US 10/395,636 的主题。MTAP 和 MTAN 作用于多胺生物合成途径、哺乳动物的嘌呤补救和细菌的细胞密度感受途径 (quorum sensing pathway)。MTAP 催化 5'-甲硫基腺苷 (MTA) 可逆磷酸解成腺嘌呤和 5-甲硫基- α -D-核糖-1-磷酸 (MTR-1P)。MTAN 催化 MTA 可逆水解成腺嘌呤和 5-甲硫基- α -D-核糖和 S-腺苷-L-高半胱氨酸 (SAH) 可逆水解成腺嘌呤和 S-核糖-高半胱氨酸 (SRH)。形成的腺嘌呤随后参与循环并被转化成核苷酸。人类细胞中游离腺嘌呤的唯一来源就是这些酶作用的结果。MTR-1P 随后通过一系列酶作用被转化成甲硫氨酸。

MTA 是亚精胺形成过程中将氨基丙基从脱羧基化的 S-腺苷甲硫氨酸转移到腐胺的反应的副产物。该反应是由亚精胺合成酶催化的。同样，精胺合酶催化亚精胺转化成精胺，同时产生 MTA 作为副产物。亚精胺合成酶对 MTA 聚集造成的产物抑制非常敏感。因此，对 MTAP 和 MTAN 的抑制将严重限制多胺的生物合成和细胞中腺嘌呤的补救途径。

MTA 也是细菌由 S-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 和酰基-酰基载体蛋白合成酰化的高丝氨酸内酯的副产物，其中，随后的内酯化释放出 MTA 和酰化的高丝氨酸内酯。酰化的高丝氨酸内酯是一种细菌的细胞密度敏感分子，它与细菌对人类组织的毒性有关。高丝氨酸内酯途径将由于 MTA 累积而遭受反馈抑制。

据报道，许多恶性肿瘤都有遗传缺失造成的 MTAP 缺损。已知这些细胞中 MTAP 酶功能的缺失是由于第 9 号染色体上紧密连锁的 MTAP 和 *p16/MTS1* 肿瘤抑制基因的纯合缺失。由于 *p16/MTS1* 的缺失可能会造成肿瘤，遗传缺失的结果便是 MTAP 活性缺乏，但这不是造成癌症的原因。但是，MTAP 的缺失改变了这些细胞的嘌呤代谢，使得这些细胞主要依赖于从头合成 (*de novo*) 途径以提供嘌呤。

MTAP 抑制剂也可非常有效地抵抗疟疾等感染红血细胞 (RBC) 的寄生虫感

染，这是由于它们缺乏嘌呤生物合成的从头合成途径。原生动类寄生虫的生长和繁殖完全依赖于补救途径产生的嘌呤。因此，MTAP 抑制剂将杀死这些寄生虫而对宿主 RBC 没有任何副作用，这是由于 RBC 是最终分化的细胞，且它们不合成嘌呤、不制造多胺或繁殖。

MTA 已显示出可诱导分化的癌细胞凋亡，但对分化的正常细胞如肝细胞有相反的抗凋亡作用(E. 安舍仁纳 (E. Ansorena) 等, *Hepatology*, 2002, 35: 274-280)。在 MTAP 对 MTA 的降解被 MTAP 抑制剂抑制时给予 MTA 将导致更高的 MTA 循环和组织水平，从而提高癌症治疗效果。

因此MTAP和MTAN抑制剂可用于治疗诸如癌症、细菌感染或原生动类性寄生虫感染之类需要抑制MTAP或MTAN的疾病。这种治疗描述于US 10/395,636和US 10/524,995。

Immucillin 和 DAD-Me-Immucillin 也可用作核苷水解酶抑制剂。这些酶催化核苷水解。它们未在哺乳动物中发现，但是某些原生动类寄生虫核苷补救所需的。某些原生动类寄生物用核苷磷酸化酶代替，或同时使用，用于此目的的核苷水解酶。预计核苷水解酶和磷酸化酶的抑制剂会干扰寄生物的新陈代谢从而可用于抵抗原生动类寄生物。

已经描述了一种与结核分支杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*) PNP 结合的抑制剂化合物(DAD-Me-Immucillin-H)的 X-射线晶体结构(A. 力王多丝(A. Lewandowicz), W. 史(W. Shi), G.B. 易文史(G.B. Evans), P.C. 泰勒(P.C. Tyler), R.H. 负牛可视(R.H. Furneaux), L.A. 把所(L.A. Basso), D.S. 三多丝(D.S. Santos), S.C. Almo(S.C. 阿蒙)和 V.L. 斯特浪(V.L. Schramm), *Biochemistry*, 42 (2003) 6057-6066)。该抑制剂与 PNP 形成的复合物中的几乎每一个氢键供体-受体位点都具有良好氢键。即便轻微的结构变化都会破坏这种良好的氢键合模式，过渡态类似物与人和镰状疟原虫(*Plasmodium falciparum*) PNP 的相互作用的能量图可加以证实(A. 力王多丝, E.A.T. 里脊卡(E.A.T. Ringia), L.-M. 汀(L.-M. Ting), K. 金(K. Kim), P.C. 泰勒, G.B. 易文史, O.V. 逐步克娃 (O.V. Zubkova), S. 米(S. Mee), G.F. 配特 (G.F. Painter), D.H. 冷至 (D.H. Lenz), R.H. 负牛可视和 V.L. 斯特浪, *J. Biol Chem.*, 280 (2005) 30320-30328)。

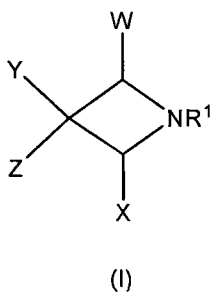
之前考虑过，鉴于供体-受体位点氢键结合和化学分子定位的重要性，这些

酶的抑制剂可能要求亚氨基糖部分具有 5-元环以及在某些部位具有手性。然而，申请人通过研究新的、改进的核苷磷酸化酶和核苷酶抑制剂以外发现，Immucillin 和 DAD-Me-Immucillin 的氮杂环丁烷类似物，其具有像亚氨基-糖类类似物那样的 4-元环、其中一些是非手性的，是 PNP、PPRT、MTAP 和 MTAN 中至少一种的强有力抑制剂。预计氮杂环丁烷的 4-元环不会使功能性取代基如羟基充分靠近从而有效参与氢键结合网络，该网络被认为负责在 Immucillin 和 DAD-Me-Immucillin 中观察到的强有力的抑制作用。

因此，本发明的一个目的是提供 PNP、PPRT、MTAP、MTAN 和/或核苷水解酶的新型抑制剂，或至少提供一种有用的选择。

发明概述

本发明的第一个方面提供了式(I)的化合物，或其互变异构体，或其药学上可接受的盐，或其酯，或其前药：



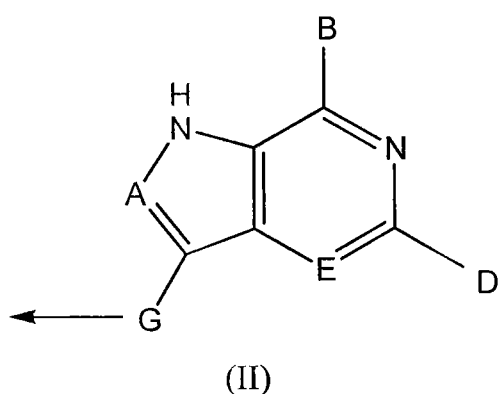
其中：

W 和 X 独立选自氢、CH₂OH、CH₂OQ 或 CH₂SQ；

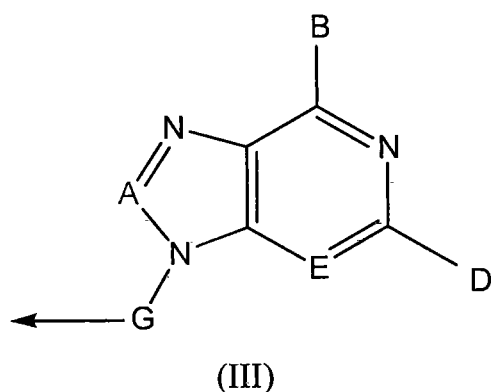
Y 和 Z 独立选自氢、卤素、CH₂OH、CH₂OQ，CH₂SQ、SQ、OQ 或 Q；

Q 是烷基、芳烷基或芳基，各基团可任选被一个或多个选自羟基、卤素、甲氧基、氨基或羧基的取代基取代；

R¹ 是式(II)的基团



或 R^1 是式(III)的基团



A 选自 N、CH 或 CR^2 ，其中 R^2 选自卤素、烷基、芳烷基、芳基、OH、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^4 或 SR^5 ，其中 R^3 、 R^4 和 R^5 各自为任选被羟基或卤素取代的烷基、芳烷基或芳基，且当 R^2 是烷基、芳烷基或芳基时 R^2 可任选被羟基或卤素取代；

B 选自羟基、 NH_2 、 NHR^6 、SH、氢或卤素，其中 R^6 是任选被羟基或卤素取代的烷基、芳烷基或芳基；

D 选自羟基、 NH_2 、 NHR^7 、氢、卤素或 SCH_3 ，其中 R^7 是任选被羟基或卤素取代的烷基、芳烷基或芳基；

E 选自 N 或 CH；

G 是任选被羟基或卤素取代的 C_{1-4} 饱和或不饱和烷基，或 G 不存在。

优选 Z 选自氢、卤素、 CH_2OH 、 CH_2OQ 或 CH_2SQ 。更优选 Z 是 CH_2OH 。或者优选 Z 是 CH_2SQ 。在其他优选实施方式中，Z 是 Q。

优选 G 是 CH_2 。

R^1 可以是式(II)的基团，或者可以是式(III)的基团。

优选的本发明化合物包括那些 Y 和 Z 之一是 CH_2OQ 而另一个是氢的化合物。

其他优选的本发明化合物包括那些 Y 和 Z 之一是 CH_2SQ 而另一个是氢的

化合物。

B 优选是羟基或 NH₂。A 优选是 CH 或 N。D 优选是 H 或 NH₂。还优选 E 是 N。

优选当 Y、Z、B 和 D 中任何一个为卤素时各卤素独立为氯或氟。

优选的本发明化合物包括：

- i. *中(meso)*-7-((2,4-顺-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮；
- ii.(±) 7-((2,4-反-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮；
- iii.(+) 7-((2,4-反-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮；
- iv.(-) 7-((2,4-反-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮；
- v.7-((3,3-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮；
- vi.(±) 7-((2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮；
- vii.7-(((2*R*)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮；
- viii.7-(((2*S*)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮；
- ix.7-((3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮；
- x.7-((3-羟基-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮；
- xi.(±) 7-((2,3-顺-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮；
- xii.(+) 7-((2,3-顺-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮；

- xiii.(-) 7-((2,3-顺-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xiv.(±) 7-((2,3-反-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xv.(+) 7-((2,3-反-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xvi.(-) 7-((2,3-反-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xvii. *中*-2-氨基-7-((2,4-顺-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xviii.(±) 2-氨基-7-((2,4-反-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xix.(+) 2-氨基-7-((2,4-反-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xx.(-) 2-氨基-7-((2,4-反-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxi.2-氨基-7-((3,3-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxii.(±) 2-氨基-7-((2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxiii.2-氨基-7-(((2*R*)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxiv.2-氨基-7-(((2*S*)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxv.2-氨基-7-((3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxvi.2-氨基-7-((3-羟基-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;

- xxvii.(±) 2-氨基-7-((2,3-反-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxviii.(-) 2-氨基-7-((2,3-反-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxix.(+) 2-氨基-7-((2,3-反-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxx.(±) 2-氨基-7-((2,3-顺-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxxI.(+) 2-氨基-7-((2,3-顺-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxxii.(-) 2-氨基-7-((2,3-顺-3-羟基-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮;
- xxxiii.(1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-3-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲醇;
- xxxiv.1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-3-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-3-醇;
- xxxv.(±)-(2,4-反-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-4-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-2-基)甲醇;
- xxxvi.(+)-(2,4-反-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-4-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-2-基)甲醇;
- xxxvii.(-)-(2,4-反-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-4-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-2-基)甲醇;
- xxxviii. *中*-(2,4-顺-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-4-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-2-基)甲醇;
- xxxix.7-(((2RS)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;
- xl.7-(((2R)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

- xli. 7-(((2S)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;
- xlii. 7-((3-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺; 和
- xliii.(±) 2,3-反-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-3-醇。
- xliv.(+) 2,3-反-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-3-醇。
- xlv.(-) 2,3-反-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-3-醇。
- xlvi.(±) 2,3-顺-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-3-醇。
- xlvii.(+) 2,3-顺-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-3-醇。
- xlviii.(-) 2,3-顺-1-((4-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-2-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-3-醇。

根据本发明的另一个方面, 提供了一种含有药学上有效量的式(I)的化合物的药物组合物。

优选所述药物组合物含有上述优选的本发明化合物中的一种。

本发明的另一个方面提供了一种治疗、预防或降低需要抑制 PNP 的疾病或症状的风险的方法, 所述方法包括给予需要治疗的患者药学上有效量的式(I)的化合物。所述疾病或症状包括癌症、细菌和寄生虫感染、以及 T 细胞介导的疾病, 如银屑病、狼疮、关节炎和其他自身免疫性疾病。本发明的这一方面还包括将该化合物用于器官移植免疫抑制。优选地, 该化合物是上述优选的本发明化合物中的一种。

所述寄生虫感染包括由诸如贾第虫属、毛滴虫属、利什曼原虫属、锥虫属、短膜虫属、匍滴虫属、细滴虫属、组织滴虫属、艾美球虫属、艾索珀拉球虫属(Isopora)和疟原虫属的原生动物类寄生虫造成的感染。该方法可有利地用于包

含一种或多种被以在酶部位提供有效化合物浓度的量施加的本发明化合物抑制的核苷水解酶的任何寄生虫。

在另一个方面，本发明提供了一种治疗、预防或降低需要抑制 MTAP 的疾病或症状的风险的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者药学上有效量的式 (I) 的化合物。所述疾病或症状包括癌症，例如前列腺癌和头颈肿瘤。

在另一个方面，本发明提供了一种治疗、预防或降低需要抑制 MTAN 的疾病或症状的风险的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者药学上有效量的式 (I) 的化合物。所述疾病包括细菌感染。

在另一个方面，本发明提供了式 (I) 的化合物在制造用于治疗这些疾病或症状中的一种或多种的药物中的应用。

在进一步的方面，本发明提供了一种制备式 (I) 的化合物的方法。

附图简述

图 1 显示了带有 Immucillin-H 和 DADMe-Immucillin-H 的人 PNP 催化部位。

图 2 显示了带有 MT-Immucillin-A 的肺炎链球菌 (*S. pneumoniae*) MTAN 和大肠杆菌 (*E. coli*) MTAN 催化部位。

发明详述

定义

术语“烷基”同时包括直链和支链烷基。同一术语也适用于芳烷基基团的非芳族部分。烷基的例子包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-乙基丙基、正己基和 1-甲基-2-乙基丙基。该术语包括饱和和不饱和烷基。

术语“芳基”表示具有 6-18 个碳原子的芳族基团，并包括杂芳族基团。例子包括单环基团，以及稠合基团如双环基团和三环基团。一些例子包括：苯基、茛基、1-萘基、2-萘基、萘基、庚搭烯基 (heptalenyl)、联苯基、二环戊二烯并苯基 (indacenyl group)、茚基、芴基、非那烯基、菲基、蒽基、环戊环辛烯基 (cyclopentacyclootenyl group) 和苯并环辛烯基、吡啶基、吡咯基、哒嗪基、嘧啶

基、吡嗪基、三唑基、四唑基、苯并三唑基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、中氮茛基、嘌呤基、吲唑基、呋喃基、吡喃基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、苯并噻唑基、噁唑基和异噁唑基。

术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

所述化合物用于治疗人和其他动物的某些疾病和病症。因此，术语“患者”在文中同时包括人和其他动物患者。

术语“前药”在文中表示式(I)化合物的药学上可接受的衍生物，使得该衍生物在体内生物转化形成式(I)所定义的化合物。式(I)化合物的前药可通过对该化合物中存在的官能团改性来制备，这种改性能够在体内裂解形成母体化合物。

术语“药学上可接受的盐”适用于源自无机酸或有机酸的无毒盐，包括例如以下酸性盐：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐(hemisulfate)、庚酸盐、己酸盐、氢氯酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、帕莫酸盐(palmoate)、果胶酯酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐和十一烷酸盐。

文中，术语“磺酸离去基团”表示烷基或芳基磺酸盐如甲磺酸盐或苯磺酸盐，或其取代形式，如溴代苯磺酸盐、三氟甲磺酸盐或对-甲苯磺酸盐。

文中，术语“保护基”表示选择性保护有机官能团、临时屏蔽该官能团的化学功能并不影响该官能团的情况下操作分子中其他部位的基团。合适的保护基是本领域技术人员已知的并描述于，例如，《有机合成保护基》(*Protective Groups in Organic Synthesis*)(第三版)，T. W. 格林尼(T. W. Greene)和 P. G. M. 伍史(P. G. M. Wuts)，约翰威利父子公司(John Wiley & Sons Inc) (1999)。

抑制剂化合物的描述

已知诸如 PNP、MTAP 和 MTA 之类的酶的底物通常是手性化合物且只有

一种光学异构形式与酶强烈反应。

图 1 显示了人 PNP 以及肺炎链球菌和大肠杆菌 MTAN 催化部位的接触图。基于人 PNP 的 x-射线晶体结构, 已知催化部位 Immucillin 的结合涉及与亚氨基糖 2'和 3'羟基的有利氢键。对于催化部位结合有 MT-Immucillin 的大肠杆菌 MTAN, Met173 和 Glu174 都与 2'-羟基形成高度有利的 2.7 埃键, Glu174 与 3'-羟基形成高度有利的 2.7 埃键。在肺炎链球菌 MTAN 的催化部位, Glu174 与 2'-和 3'-羟基之间形成类似的氢键。同样, 对于人 PNP 和与 DADMe-Immucillin-H 形成的复合物, 已知与 3'-羟基的接触涉及 2.9 埃的与 Tyr88 的键。预计式(I)的氮杂环丁烷化合物中的这些相互作用的丧失会造成结合丢失。然而, 申请人吃惊地发现, 某些不具有与重要的 2'-和 3'-羟基相对应的羟基的氮杂环丁烷化合物仍旧以纳摩尔至皮摩尔的亲和力结合。

之前还认为 Immucillin 的 5-元亚氨基糖环的三维结构对于催化部位中羟基充分靠近其他基团定位以便能够通过氢键相互作用结合来说是重要的。之前认为 4-元氮杂环丁烷环类似物无法满足抑制活性所需的这些空间要求。

因此本发明的氮杂环丁烷化合物是 PNP、MTAP、MTAN 和/或核苷水解酶的抑制剂是令人吃惊和出乎意料的。因此, 本发明化合物代表新的一类 PNP、MTAP、MTAN 和/或核苷水解酶抑制剂。因此它们可用于治疗疾病和症状, 如癌症、细菌感染、寄生虫感染、T 细胞介导的疾病以及其他自身免疫性疾病、以及器官移植免疫抑制。癌症表示任何类型的癌症, 包括但不限于: 头部、颈部、膀胱、肠、皮肤、脑、CNS、乳腺、宫颈、肾、喉、肝、食管、卵巢、胰、前列腺、肺、胃、睾丸、甲状腺、子宫的癌症, 以及黑色素瘤、白血病、淋巴瘤、骨肉瘤、霍奇金病、胶质瘤、肉瘤以及结肠直肠、内分泌、胃肠癌症。

一般方面

本发明的化合物可以以游离碱的形式和盐的形式使用。

应理解, 式(I)化合物的代表(其中, B 和/或 D 是羟基)是相应酰胺的烯醇型互变异构体的形式, 这在酰胺形式中广泛存在。烯醇型互变异构体代表的使用简单地允许较少的结构通式来表示本发明的化合物。

类似地, 应理解, 式(I)化合物的代表(其中, B 是硫醇基)是相应硫代酰胺的硫代烯醇(thioenol)型互变异构体的形式, 这在硫代酰胺形式中广泛存在。硫

代烯醇型互变异构体代表的使用简单地允许较少的结构通式来表示本发明的化合物。

所述活性化合物可通过各种途径施用于患者，包括口服、胃肠外、吸入喷雾、局部、结肠、鼻腔、含服施用或通过植入式储库施用。根据患者的状况和待治疗疾病的性质和程度，要施用的化合物的量是可变的。通常给成人的剂量小于1毫克至1000毫克，优选0.1-100毫克。任何特定患者的具体剂量取决于许多因素，包括患者年龄、体重、健康状况、性别等。

供口服施用时，所述化合物可被制成固体或液体制剂，例如片剂、胶囊剂、粉末剂、溶液剂、悬液剂和分散剂。这种制剂是本领域熟知的，其它口服剂型方案未在这里列出。当为片剂形式时，所述化合物可与常规的片剂基料如乳糖、蔗糖和玉米淀粉，以及粘合剂、崩解剂和润滑剂一起制片。所述粘合剂可以是，例如，玉米淀粉或明胶，所述崩解剂可以是马铃薯淀粉或藻酸，所述润滑剂可以是硬脂酸镁。当以胶囊形式口服施用时，可采用稀释剂如乳糖和干玉米淀粉。也可加入其它组分如着色剂、甜味剂或调味剂。

当口服应用需要水性混悬剂时，活性成分可与载体如水和乙醇混合并可使用乳化剂、助悬剂和/或表面活性剂。也可添加着色剂、甜味剂和调味剂。

所述化合物可与生理上可接受的稀释剂如水或盐水混合通过注射给药。所述稀释剂可含有一种或多种其它成分，如乙醇、丙二醇、油或药学上可接受的表面活性剂。

所述化合物也可局部施用。局部施用化合物的载体包括：矿物油、液状石蜡、白凡士林、丙二醇、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷化合物、乳化蜡和水。化合物可以是用于皮肤或粘膜局部施用的洗剂或乳膏中的活性成分。所述乳膏可包含悬浮或溶解在一种或多种药学上可接受的载体中的活性化合物。合适的载体包括：矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨酯60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二醇、苜基醇和水。

所述化合物还可通过持续释放体系的方式给予。例如，可将它们掺入缓释片或胶囊中。

抑制剂化合物的合成

这些化合物可采用标准方法制备，合成合适的氮杂环丁烷然后通过接头与所需的嘌呤或 9-脱氮嘌呤偶联。实施例中的方案 1-5 显示了典型的非限制性制备方法。

实施例

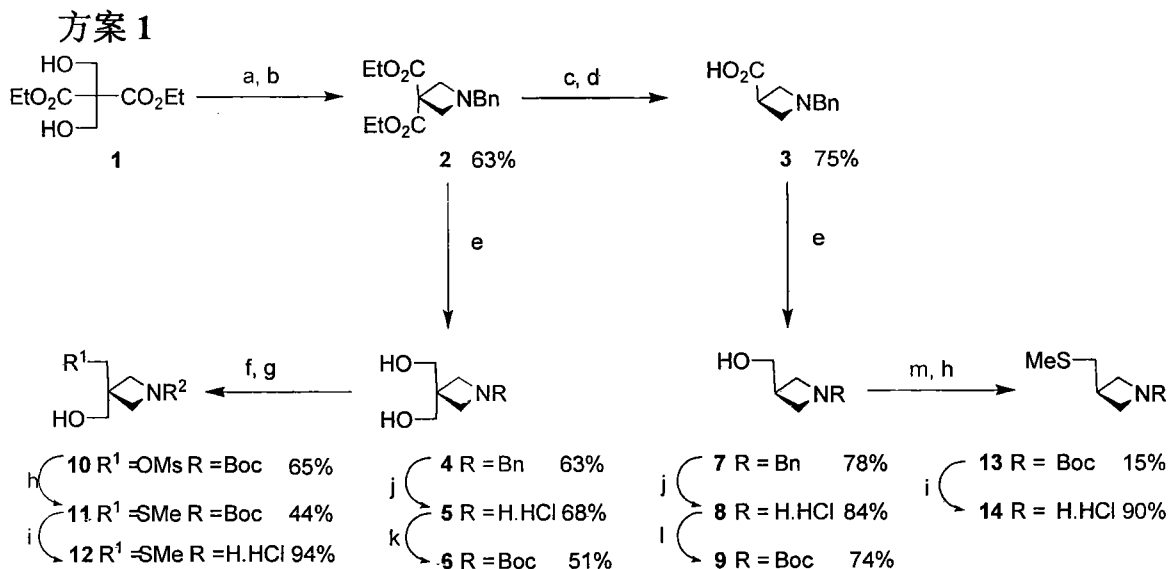
以下实施例进一步阐述了本发明。但应该明确，本发明并不限于这些实施例。

一般方法

所有试剂按所提供形式使用；商业购得无水溶剂。除非另有说明，空气敏感的反应在氩气下进行。有机溶液用MgSO₄干燥，溶剂减压蒸发。色谱溶剂在使用前经过蒸馏。薄层色谱(t.l.c.)在用60 F₂₅₄ 二氧化硅涂覆的玻璃板或铝板上进行。有机化合物在有机物紫外光下进行观察，或利用硫酸铈(IV)(0.2%, w/v)和钼酸铵(5%)的硫酸溶液(2M)浸渍进行观察，这是一种I₂ (0.2%)和KI (7%)的H₂SO₄ (M)溶液，或者对于含氮化合物，使用*p*-(*N,N*-二甲基氨基)苯醛(1%)的HCl (37%)-MeOH 1:3(100 ml)溶液(Erllich试剂)。快速柱层析在Sorbsil C60 40/60二氧化硅、Scharlau或Merck硅胶60(40-60 μm)上进行。在赖歇特热台显微镜上记录熔点，熔点不进行校正。Reichert用Perkin-Elmer 241旋光计测定旋光度，路径长1 dm，旋光度单位为10⁻¹deg cm² g⁻¹；浓度g/100 ml。

用Bruker AC300E光谱仪记录NMR谱。除非另有说明，300 MHz的¹H谱在CDCl₃、CD₃OD或CD₃CN (内标 Me₄Si, δ 0)中测定，75.5 MHz的¹³C谱在CDCl₃(标准物，溶剂中线，δ 77.0)，CD₃OD(标准物，溶剂中线 δ 49.0)或CD₃CN(标准物，溶剂中线 δ 118.7, CN)中测定。基于2D (¹H-¹H DQF-COSY, ¹H-¹³C HSQC)光谱确定¹H和¹³C共振，DEPT实验得到与各个碳原子结合的质子数目的确切数据。多次观察到的¹³C共振是一致的。偶合参数(*J*)的单位为Hz。红外光谱在Perkin-Elmer 1750 IR傅立叶变换上记录，在NaCl板(薄膜)上使用薄膜。记录唯一特征吸收。高分辨质谱(HRMS)、ES数据在Waters 2790-Micromass LCT质谱仪上收集，采用的分辨率为5000全宽半高。阳离子电雾化电离(ES+)谱相对于PEG校准，以四辛基溴化铵作为内部锁定质量(internal lock mass)。阴离子ES谱相对于聚-DL-丙氨酸校准，以Leu-脑啡肽作为内部锁定质量。阳离子快原子轰击(FAB+) HRMS在甘油基质中在VG 7070仪器上测量，阳离子电子碰

撞(EI+) HRMS在VG 70SE仪器上测量。微量分析由欧太古大学坎贝尔微量分析实验室(Campbell Microanalytical Laboratory, University of Otago)进行。



试剂: (a) Tf₂O, Hunigs 碱(N,N-二异丙基乙胺), 乙腈-10°C→-20°C。(b) 苄胺, Hunigs 碱, 乙腈, -10°C→70°C。(c) NaOH, MeOH, 50°C。(d) 水, 回流。(e) LAH, THF, 室温。(f) 二丁基氧化锡(Dibutyltin oxide), 甲苯, 回流。(g) MsCl, 甲苯, 室温。(h) NaSMe, DMF, 室温。(i) HCl, MeOH, 室温。(j) Pd/C, H₂(g), MeOH, 室温。(k) Boc₂O, Et₃N, MeOH, 室温。(l) Boc₂, Et₃N, MeOH, 室温。(m) MsCl, Hunigs 碱, CH₂Cl₂。

1-苄基氮杂环丁烷-3,3-二甲醇(4). 将 LiAlH₄ (1.0 M 的 THF 溶液, 65 mL, 65 mmol) 逐滴加入 1-苄基氮杂环丁烷-3,3-二羧酸二丁酯(1.0 g, 3.43 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液中。所得悬浮液室温搅拌过夜, 用水(0.25 mL)、15% NaOH 水溶液(0.25 mL)和水(0.75 mL)猝灭, 通过硅藻土过滤, 并真空浓缩。将所得残余物层析(7N NH₃ 的 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液= 5:95 → 10:90) 得到油状物 4 (450 mg, 63%)。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.33 - 7.20 (m, 5H), 3.74 (s, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.12 (s, 4H)。¹³C NMR (CDCl₃): δ 137.4, 129.02, 128.8, 127.7, 66.8, 63.3, 58.7, 41.0。HRMS C₁₂H₁₇NO₂ [M⁺] 计算值, 207.1259; 实测值, 207.1259。

氮杂环丁烷-3,3-二甲醇盐酸盐(5). 将 Pd(OH)₂ (20% 碳载, 150 mg, 1.9 mmol) 加入 4 (400 mg, 1.9 mmol) 的 MeOH (4 mL) 溶液并在氢气气氛下室温搅拌过夜。反应物通过硅藻土®(Celite®) 过滤并真空浓缩。将所得残余物层析(1,4-

二噁烷/ NH_4OH = 50: 50)得到无色油状物 **5**, 将该物质转变为它的盐酸盐(200 mg, 68%)以供定性。 ^1H NMR (D_2O): δ 3.97 (s, 4H), 3.69 (s, 4H)。 ^{13}C NMR (D_2O): δ 62.4, 49.8。

3,3-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (6). 室温下将二碳酸二叔丁酯 (2.9 g, 16.40 mmol) 分批加入 **5** (961 mg, 8.2 mmol) 的 MeOH (20 mL) 溶液。1 小时后将反应物真空浓缩。将所得残余物层析 (MeOH/ CH_2Cl_2 = 5: 95 \rightarrow 10: 90) 得到浆状物 **6** (900 mg, 51%)。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.81 (s, 4H), 3.67 (s, 4H), 1.43 (s, 9H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 157.2, 80.3, 66.2, 54.1, 39.8, 28.8。 HRMS $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ [M^+] 计算值, 218.1392; 实测值, 218.1391。

1-苄基氮杂环丁烷-3-甲醇(7). 室温下将 LiAlH_4 (2.3 M 的 THF 溶液, 10 mL, 23 mmol) 逐滴加入 **3** (将 **2** 皂化和脱羧获得) (2.2 g, 11.50 mmol) 的 THF (30 mL) 悬浮液并将所得反应物搅拌 16 小时。反应物用水 (0.7 mL)、15% NaOH 水溶液 (0.7 mL) 和水 (2.1 mL) 猝灭, 搅拌 30 分钟, 通过硅藻土® 过滤并真空浓缩。将所得残余物层析 (7N NH_3 的 MeOH/ CH_2Cl_2 溶液 = 5: 95 \rightarrow 10: 90) 得到 **7** (1.6 g, 78%)。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.30-7.17 (m, 5H), 3.63 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.31 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.56 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 138.2, 128.9, 128.7, 127.5, 64.6, 63.9, 57.3, 33.1。 HRMS $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$ [M^+] 计算值, 177.1154; 实测值, 177.1150。

氮杂环丁烷-3-甲醇盐酸盐 (8). 在氢气气氛下将 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% 碳载, 600 mg, 7.90 mmol) 分批加入搅拌的 **7** (1.4 g, 7.90 mmol) 的 MeOH (20 mL, 494 mmol) 悬浮液。24 小时后将反应物通过硅藻土® 过滤并真空浓缩。将所得残余物转化成盐酸盐以得到浆状物 **8** (820 mg, 84%), 该物质无需额外纯化即可表征。 ^1H NMR (D_2O): δ 4.20 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.75 (d, J = 5.4, 2H), 3.11 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (D_2O): δ 61.7, 48.8, 48.8, 33.6。 HRMS $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}$ [M^+] 计算值, 87.0684; 实测值, 87.0683。

3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(9). 将 Et_3N (1 mL, 7.1 mmol) 逐滴加入搅拌的 **8** (500 mg, 4.0 mmol) 的 MeOH (5 mL) 溶液。5 分钟后加入二碳酸二叔丁酯 (846 mg, 5.0 mmol) 并将反应物搅拌 16 小时, 然后真空浓缩。将所得残余物层析 (MeOH/ CH_2Cl_2 = 5: 95 \rightarrow 10: 80) 得到无色油状物 **9** (560 mg, 74%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.97 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.71 (m, 4H), 2.69 (m, 1H), 1.43 (s, 9H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 156.9, 79.8, 64.5, 51.7, 30.9, 28.7. HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ [M^+] 计算值, 187.1208; 实测值, 187.1207。

3-(羟基甲基)-3-[(甲磺酰氧基)甲基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(10). 将二丁基氧化锡 (1.24 g, 5.0 mmol)加入搅拌的 **6** (900 mg, 4.1 mmol)的甲苯(10 mL)悬浮液并加热回流 1 小时。将反应物冷却至室温, 然后在澄清溶液中逐滴加入甲磺酰氯 (0.39 mL, 5.0 mmol)并将所得反应物搅拌 16 小时。将粗溶液层析 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5: 95$)得到油状物 **10** (800 mg, 2709 μmol , 65%)。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 4.40 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.07 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 156.8, 80.4, 70.5, 63.6, 53.6, 38.9, 37.6, 28.7。 HRMS $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$ [MH^+] 计算值, 207.1259; 实测值, 207.1259。

3-(羟基甲基)-3-[(甲磺酰氧基)甲基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(11). 室温下将硫代甲醇钠 (285 mg, 4.1 mmol) 分批加入搅拌的 **10** (800 mg, 2.7 mmol)的 DMF (5 mL)溶液。3 小时后反应物用甲苯(100 mL)稀释, 用水(25 mL)和盐水(25 mL)洗涤, 干燥(MgSO_4)并真空浓缩。将粗制残余物层析 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5: 95$)得到油状物 **11** (450 mg, 67%)。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.75 (s, 2H), 3.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 156.9, 80.0, 65.8, 56.1, 40.1, 39.9, 28.7, 17.5。 HRMS $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ [MH^+] 计算值, 247.1242; 实测值, 247.1246。

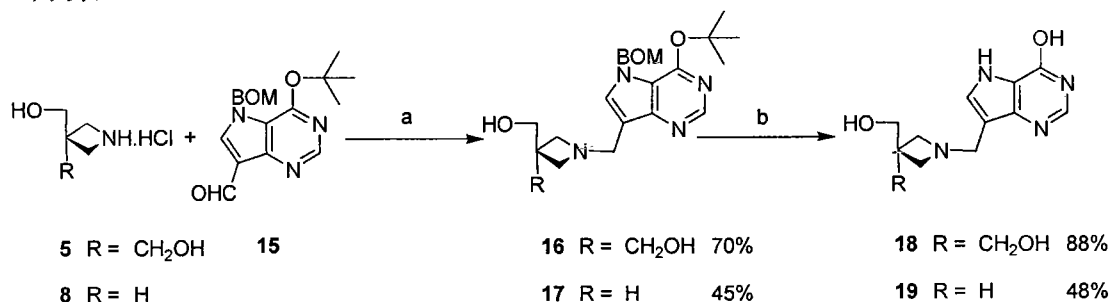
3-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-3-甲醇盐酸盐 (12). 将 HCl (30%水溶液, 1.5 mL, 49 mmol)逐滴加入 **11** (430 mg, 17 mmol)的 MeOH (4.5 mL)溶液。所得溶液室温放置 1 小时并真空浓缩以得到浆状物 **12** (300 mg, 94%), 该物质无需纯化或定性即可用于下面的步骤。

3-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(13). 将甲磺酰氯 (0.53 mL, 6.8 mmol)逐滴加入搅拌的 **9** (530 mg, 2.8 mmol) 和 Hunig's 碱 (0.986 mL, 5.6 mmol)的 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液中并室温放置过夜。反应物然后用 CH_2Cl_2 (100 mL)稀释并用水(25 mL)和盐水(25 mL)洗涤, 干燥(MgSO_4) 并真空浓缩。在残余物(估计是 3-(甲磺酰氧基甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(550 mg, 73%))的 DMF (5 mL)溶液中分批加入硫代甲醇钠 (218 mg, 3109 μmol)并室温搅拌过夜。反应物

用甲苯 (100 mL) 稀释并用水 (25 mL) 和盐水 (25 mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩。将所得残余物层析 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5:95$) 得到油状物 **13** (120 mg, 27%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.98 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.65 (brs, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 155.3, 78.3, 53.1, 37.4, 27.4, 14.5。

3-(甲基硫代甲基)氮杂环丁烷盐酸盐(14)。将 HCl (30% 水溶液, 1.5 mL, 49 mmol) 逐滴加入 **13** (120 mg, 0.55 mmol) 的 MeOH (4.5 mL) 溶液中。所得溶液室温放置 1 小时并真空浓缩以得到浆状物 **14** (76 mg, 90%), 该物质无需纯化或定性即可用于下面的步骤。

方案2



试剂: (a) NaCNBH_3 , MeOH, 室温。(b) HCl, MeOH, 回流。

1-[(7-苄氧基甲基-4-叔丁氧基-9-脱氮嘌呤(deazapurin)-9-基)甲基]氮杂环丁烷-3,3-二甲醇(16)。将 7-苄氧基甲基-6-叔丁氧基-9-脱氮嘌呤-9-甲醛 (**15**) (219 mg, 645 μmol) 加入 **5.HCl** (90 mg, 586 μmol) 的甲醇 (5 mL) 悬浮液中并将所得悬浮液搅拌 5 分钟。然后加入 NaBH_3CN (55.2 mg, 879 μmol) 并将所得反应物室温搅拌过夜。将粗制反应物吸附到二氧化硅上并真空浓缩。将所得残余物层析 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 10:90 \rightarrow 20:80$) 得到浆状物 **16** (180 mg, 70%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.42 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.23-7.14 (m, 5H), 5.74 (s, 2H), 4.54 (brs, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.16 (brs, 4H), 3.67 (brs, 4H), 1.66 (s, 9H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) 156.8, 150.8, 149.4, 137.5, 135.8, 128.7, 128.1, 127.8, 117.2, 104.6, 84.3, 78.1, 70.0, 62.4, 57.2, 48.5, 42.5, 28.9。 HRMS $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ [MH^+] 计算值, 441.2502; 实测值, 441.2509。

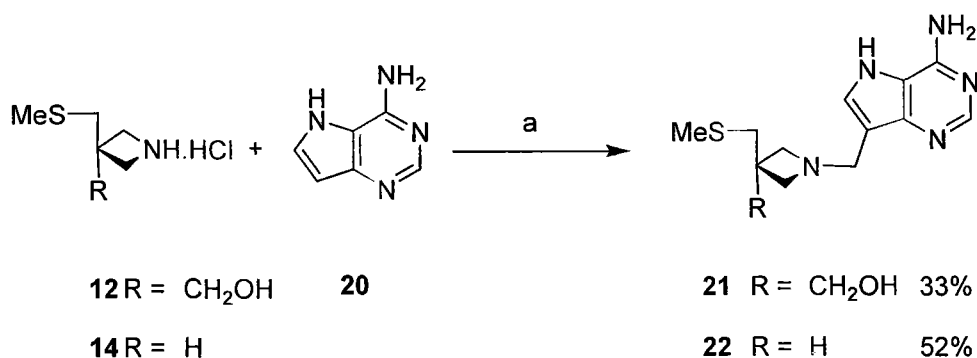
1-[(9-脱氮次黄嘌呤-9-基)甲基]氮杂环丁烷-3,3-二甲醇(18)。将浓 HCl (1.5 mL, 49 mmol) 加入 **16** (98 mg, 222 μmol) 的 MeOH (1.5 mL) 溶液并将所得溶液

加热回流 2.5 小时。将反应物冷却至室温并真空浓缩。层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH} = 50:40:10$) 得到浆状物 **18** (52 mg, 88% 产率), 将其转变为盐酸盐以供定性。 ^1H NMR (D_2O): δ 8.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.04 (q, $J = 10.9$ Hz, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.50 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (D_2O): δ 155.3, 114.3, 143.4, 131.7, 118.1, 105.02, 62.3, 61.6, 55.8, 47.4, 41.3。 HRMS $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ [MH^+] 计算值, 265.1301; 实测值, 265.1308。 分析值 ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 3\text{HCl}$) C, H, N。

1-[(7-苄氧基甲基-6-叔丁氧基-9-脱氮嘌呤-9-基)甲基]氮杂环丁烷-3-甲醇 (17). 将 7-苄氧基甲基-6-叔丁氧基-9-脱氮嘌呤-9-甲醛 (**15**) (272 mg, 0.80 mmol) 加入搅拌的 **8** (90 mg, 0.73 mmol) 的 MeOH (5 mL) 悬浮液中并搅拌 5 分钟。然后加入 NaBH_3CN (68.6 mg, 1.1 mmol) 并将所得反应物室温搅拌过夜。将粗制反应物吸附到二氧化硅上并真空浓缩。将所得残余物层析 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5:95 \rightarrow 20:80$) 得到浆状物 **17** (135 mg, 45%)。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.35 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.20-7.08 (m, 5H), 5.68 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.17 (t, $J = 10.0$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.60 (s, 9H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 156.7, 150.9, 149.7, 137.4, 135.5, 128.8, 128.1, 127.8, 117.2, 104.8, 84.2, 78.1, 70.8, 60.4, 55.4, 48.2, 31.4, 28.9。 HRMS $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ [MH^+] 计算值, 411.2396; 实测值, 411.2409。

1-[(9-脱氮次黄嘌呤-9-基)甲基]氮杂环丁烷-3-甲醇 (19). 将化合物 **17** (95 mg, 231 μmol) 溶于浓 HCl (5 mL, 1.63 mmol) 并加热回流 2 小时, 然后将反应物真空浓缩。将所得残余物层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH} = 5:4:1$) 得到白色固体 **19** (28 mg, 48%)。 ^1H NMR (D_2O) δ 7.82 (1H, s), 7.28 (2H, s), 4.70 (1H, s), 3.71 (2H, s), 3.54 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.61 (七重峰, $J = 7.1$ Hz, 1H)。 ^{13}C NMR (D_2O) δ 157.4, 144.7, 144.06, 129.1, 117.8, 109.52, 63.2, 55.3, 55.3, 49.6, 31.3。 HRMS $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ [MH^+] 计算值, 235.1196; 实测值, 235.1194。 分析值 ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$) C, H, N。

方案 3

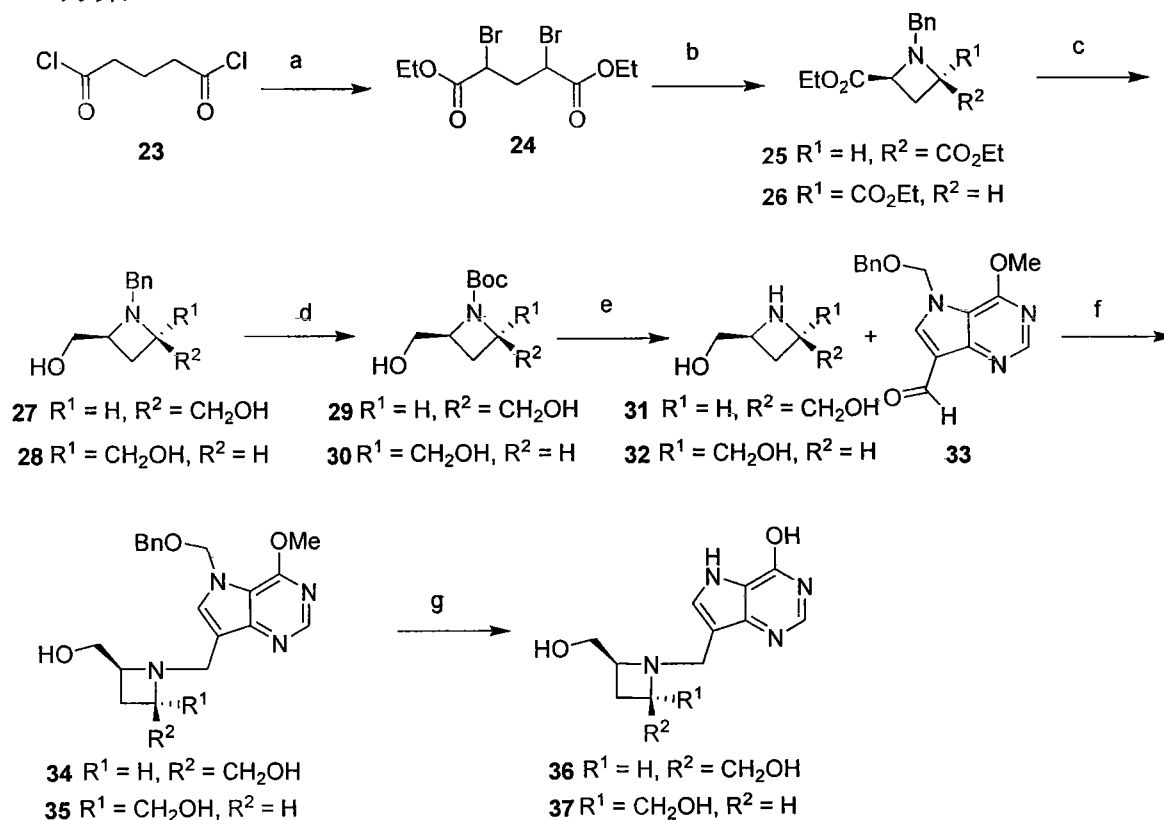


试剂: (a) HCHO, NaOAc, 1,4-二噁烷, H₂O, 95°C。

1-[(9-脱氮腺嘌呤-9-基)甲基]-3-甲基硫代甲基氮杂环丁烷-3-甲醇盐酸盐 (21). 将 NaOAc (134 mg, 1633 μmol) 加入水 (4 mL) 和 1,4-二噁烷 (2 mL) 中的 **12.HCl** (300 mg, 1.6 mmol) 的溶液并将所得悬浮液室温搅拌 5 分钟。然后逐滴加入甲醛溶液 (0.131 mL, 1.6 mmol), 随后加入 9-脱氮腺嘌呤 (**20**) (241 mg, 1.8 mmol), 并将所得悬浮液加热至 95°C (浴温)。2 小时后将粗制反应物吸附到二氧化硅上并真空浓缩。将所得残余物层析 (NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂ = 2: 48: 50) 得到浆状物 **21** (180 mg, 33.4%)。¹H NMR (D₂O) δ 7.88 (brs, 1H), 7.29 (brs, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.37 (dd, *J* = 17.5, 9.8 Hz, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.83 (s, 3H)。¹³C NMR (D₂O) δ 150.5, 150.2, 145.2, 130.5, 113.8, 106.2, 64.2, 57.8, 48.3, 39.8, 38.6, 16.5。HRMS C₁₃H₁₉N₅OS [MH⁺] 计算值, 294.1388; 实测值, 294.1388。分析值(C₁₃H₁₉N₅OS) C, H, N。

1-[(9-脱氮腺嘌呤-9-基)甲基]-3-甲基硫代甲基氮杂环丁烷 (22). 将 NaOAc (0.048 g, 0.586 mmol) 加入 **14.HCl** (0.09g, 0.586 mmol) 的水 (2 mL) 溶液并搅拌 15 分钟。然后依次加入甲醛溶液 (0.047 mL, 0.586 mmol)、9-脱氮腺嘌呤 (**20**) (86 mg, 0.644 mmol) 和 1,4-二噁烷 (1 mL) 并将所得悬浮液在 95°C 搅拌 3 小时。将粗制反应物吸附到二氧化硅上并真空浓缩。将所得残余物层析 (NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂ = 2: 48: 50) 得到被乙酸铵污染的产物。用 Amberlyst 15 进一步层析 (H₂O → 2% 水溶液 NH₄OH) 得到浆状物 **22** (80 mg, 52%)。¹H NMR (D₂O): δ 8.06 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.55 (m, 3H), 1.93 (s, 3H)。¹³C NMR (D₂O): δ 152.5, 151.4, 147.2, 129.8, 115.6, 112.4, 60.2, 60.2, 52.4, 39.1, 31.7, 15.7。HRMS C₁₂H₁₇N₅S [MH⁺] 计算值, 264.1283; 实测值, 264.1288。分析值(C₁₂H₁₇N₅S.2/3H₂O) C, H, N。

方案 4



试剂: a) i) Br₂, *hν*; ii) EtOH, H₂SO₄; b) BnNH₂, C₆H₈; c) LiAlH₄, Et₂O; d) H₂, Pd(OH)₂/C, Boc₂O; e) i) HCl MeOH/H₂O; f) NaBH₃CN, EtOH; g) 浓 HCl, 回流。

中-2,4-顺-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(29). 将 2,4-顺-1-苄基-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷 (27) (Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron-Asymmetry* **2001**, 12(4), 605-618) (1.16 g, 5.60 mmol) 溶于 EtOH (10 mL), 加入二碳酸二叔丁酯(2.44 g, 11.2 mmol), 然后加入 20% Pd(OH)₂/C (200 mg)。通过连续施加真空将空气替换成氢气, 然后在反应容器内形成氢气球。将反应混合物搅拌过夜, 然后将悬浮液通过硅藻土®过滤, 减压除去挥发物并通过硅胶快速层析(60:40 至 100:0 EtOAc/己烷) 纯化残余物得到白色油状物 **29** (915 mg, 75%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.27-4.16 (m, 2H), 4.20-3.05 (br s, 2H), 3.77 (br d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.61 (br dd, *J* = 11.4, 5.4 Hz, 2H), 2.18 (ddd, *J* = 11.4, 8.7, 8.7 Hz, 1H), 1.98 (ddd, *J* = 11.4, 6.7, 6.7 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 80.8, 64.5, 60.3, 28.2, 19.7; ESI-HRMS C₁₀H₁₉N₁O₄Na₁

[M+Na⁺] 计算值, 240.1212; 实测值, 240.1218; 分析值 C₁₀H₁₉N₁O₄·(0.2 H₂O)
C, H, N。

中-2,4-顺-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷盐酸盐 (31). 将 **29** (480 mg, 2.20 mmol)的 2: 1 MeOH/浓 HCl (10 mL) 溶液搅拌 20 分钟, 然后减压浓缩。通过多次加入和蒸发乙腈将产物共沸干燥, 在高真空下干燥后得到无色吸湿性固体 **31** (344 mg, 100%); ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 4.62-4.50 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.50 (dt, *J* = 12.0, 9.0 Hz, 1H), 2.37 (dt, *J* = 12.0, 9.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ 60.9, 58.2, 22.5。

(±) 2,4-反-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(30). 在搅拌的(±) *N*-苄基 2,4-反-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷 (**28**) (Guanti, G.; Riva, R. *Tetrahedron-Asymmetry* **2001**, 12(4), 605-618) (570 mg, 2.75 mmol) 的 EtOH (10 mL)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(1.2 g, 5.5 mmol), 然后加入 20% Pd(OH)₂/C (400 mg)。通过连续施加真空将空气替换成氢气, 然后在反应容器内形成氢气球。将反应混合物搅拌过夜然后通过硅藻土®过滤。将混合物减压浓缩, 然后通过硅胶快速层析(EtOAc)纯化产物以得到无色油状物 **30** (490 mg, 82%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.58-4.23 (m, 3H), 3.93-3.62 (m, 4H), 2.32 (br s, 1H), 2.15-1.85 (br m, 2H), 1.47 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.5, 81.4, 67.0, 64.8, 61.7, 61.5, 28.3, 20.8; ESI-HRMS C₁₀H₁₉N₁O₄Na₁ [M+Na] 计算值, 240.1212; 实测值, 240.1213。

(±) 2,4-反-2,4-双(羟基甲基)氮杂环丁烷盐酸盐 (32). 将 **30** (480 mg, 2.20 mmol)的 2: 1 MeOH/浓 HCl (10 mL)溶液搅拌 20 分钟, 然后减压浓缩。通过多次加入和蒸发乙腈将产物共沸干燥得到无色吸湿性固体 **32** (339 mg, 99%); ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 4.50-4.39 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 4H), 2.44 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 61.0, 59.0, 22.3。

中-2,4-顺-1-[(7-苄氧基甲基-9-脱氮-6-甲氧基-嘌呤-9-基)甲基]氮杂环丁烷-2,4-二甲醇盐酸盐 (34). 室温下在搅拌的醛 **33** (277 mg, 0.93 mmol) 的 EtOH (3 mL)溶液中加入 **31**.HCl (143 mg, 0.93 mmol), 5 分钟后加入 NaBH₃CN (88 mg, 0.48 mmol)。所有一开始的醛溶解之后将反应物搅拌过夜。将反应混合物吸附到硅胶上, 减压除去挥发物并通过快速层析(CHCl₃/MeOH = 95: 5 至 80: 20)

纯化产物以得到无色晶体，将其投入水中，加入浓 HCl，然后减压浓缩至干以得到 **34** (70 mg, 54%); ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 8.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.25-7.07 (m, 5H), 5.90 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.54-4.43 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.72 (dd, $J = 13.2, 5.7$ Hz, 2H), 3.61 (dd, $J = 13.2, 3.2$ Hz, 2H), 2.47 (dt, $J = 12.1, 9.0$ Hz, 1H), 2.28 (dt, $J = 9.6, 9.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 159.4, 148.4, 142.5, 139.9, 137.0, 128.8, 128.6, 128.2, 116.7, 102.6, 78.7, 72.0, 66.6, 60.2, 56.5, 47.3, 20.4; ESI-HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 计算值, 399.2032; 实测值, 399.2046。

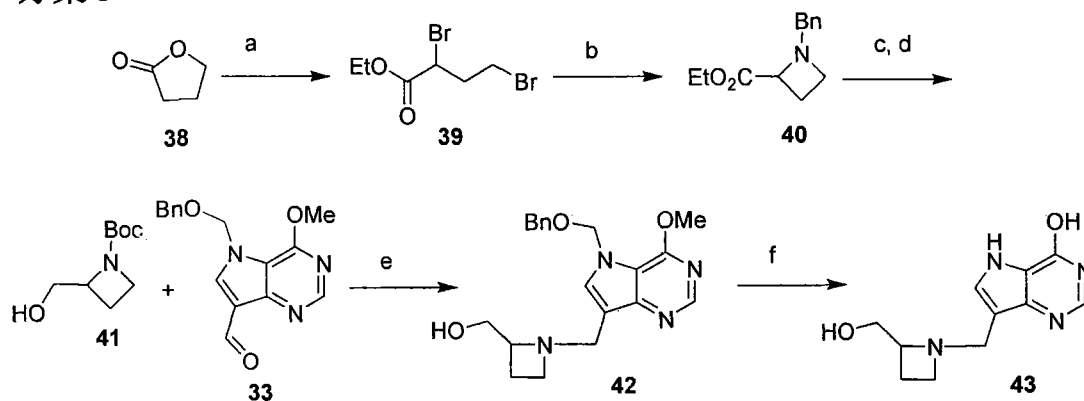
中-[9-脱氮次黄嘌呤-9-基]甲基]氮杂环丁烷-2,4-二甲醇盐酸盐 (36). 将 **34** (114 mg, 0.26 mmol) 的浓 HCl (3 mL) 溶液加热回流 3 小时，然后冷却至室温。将混合物减压蒸发至干并通过多次加入和蒸发乙腈除去残余的 HCl。将残余物吸附到二氧化硅上并通过快速层析(2-丙醇/ H_2O / $\text{NH}_4\text{OH} = 9: 1: 1$) 纯化得到无色胶状物。加入并蒸发浓 HCl 将该物质转变成它的盐酸盐，与 2-丙醇研磨后得到无色固体 **36** (53 mg, 67%); HPLC 纯度 99.5% (220 nm); ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 8.21-8.15 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.50 (dddd, $J = 9.0, 9.0, 5.5, 3.6$ Hz, 2H), 3.69 (13.3, 5.5 Hz, 2H), 3.58 (dd, $J = 13.3, 3.6$ Hz, 2H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.28 (dt, $J = 12.1, 9.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O , 游离碱) δ 155.9, 144.2, 142.9, 130.2, 117.5, 111.5, 64.5, 62.7, 49.1, 24.0; ESI-HRMS $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 计算值, 265.1301; 实测值, 265.1316; 分析值 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot (2.6 \text{ H}_2\text{O})$ C, H, N。

(±) 2,4-反-1-[(7-苄氧基甲基-9-脱氮-6-甲氧基-嘌呤-9-基)甲基]氮杂环丁烷-2,4-二甲醇盐酸盐 (35). 室温下在搅拌的醛 **33** (210 mg, 0.70 mmol) 的 EtOH (7 mL) 溶液中加入 **32.HCl** (100 mg, 0.65 mmol), 5 分钟后加入 NaBH_3CN (67 mg, 1.0 mmol)。当一开始的醛溶解之后将反应物搅拌过夜。减压条件下将反应混合物吸附到硅胶上并通过快速层析($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 95:5$ 至 $80:20$) 纯化产物以得到无色晶体，将其投入水中，加入浓 HCl，然后将混合物减压浓缩以得到无色吸湿性固体 **35** (235 mg, 83%); ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 8.78 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.20-7.04 (m, 5H), 5.86 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.62-4.47 (m, 3H), 4.27 (s, 3H), 4.26-4.04 (m, 2H), 3.57 (br d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.30 (br

d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.46 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 160.0, 147.4, 140.2, 140.1, 136.9, 128.9, 128.7, 128.3, 116.8, 102.3, 78.8, 72.1, 68.4, 65.0, 60.2, 58.8, 57.0, 42.2, 20.8; ESI-HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 计算值, 399.2032; 实测值, 399.2014。

(±) 2,4-反-[(9-脱氮次黄嘌呤-9-基)甲基]氮杂环丁烷-2,4-二甲醇盐酸盐 (37). 将氮杂环丁烷 35 的溶液(60 mg, 0.13 mmol)在浓 HCl (5 mL)中加热回流。3 小时后将混合物减压浓缩并通过连续二氧化硅快速层析(9:1:1 2-丙醇/ $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$, 然后 65:35:7:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$)纯化残余物。将分离的固体溶于 1 M HCl (2 mL)并再次真空浓缩得到吸湿性无色胶状物 37 (35 mg, 84%); HPLC 纯度 96% (290 nm); ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 8.57 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.60-4.48 (m, 2H), 4.21 (dd, $J = 14.2$, 6.4 Hz, 1H), 14.2, 3.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 13.2$, 4.6 Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 13.2$, 3.4 Hz, 1H), 2.54-2.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 154.2, 144.7, 137.7, 132.4, 118.6, 104.1, 67.8, 64.7, 60.0, 58.8, 42.5, 20.6; ESI-HRMS $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 计算值, 265.1301; 实测值, 265.1316。

方案 5



试剂: a) Br_2 , PBr_3 ; b) BnNH_2 , NEt_3 , CH_3CN ; c) LiAlH_4 , Et_2O ; d) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, Boc_2O ; e) i) HCl $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$; ii) NaBH_3CN , EtOH ; f) 浓 HCl, 回流。

2,4-二溴丁酸乙酯 (39). (Wasserman, H. H 等, *J Org Chem.* 1981, 46(15), 2991-2999). 在加热至 110°C 的 γ -丁内酯(38) (22.4 g, 0.26 mol)和三溴化磷 (0.5 g, 1.8 mmol)的混合物中用 30 分钟缓慢加入溴 (41.6 g, 0.26 mol)。通过反应混合物的溴颜色消失监测反应过程。反应物在此温度再保持 15 分钟, 然后用

冰冷却并小心加入乙醇(100 ml)。反应混合物然后用硫酸 (1 ml)酸化并加热回流 2 小时, 然后冷却至室温, 用 NaHCO_3 固体中和直到不再产生 CO_2 。将混合物减压浓缩, 然后用水和 CH_2Cl_2 稀释。将各层分离, 然后用 CH_2Cl_2 萃取含水层。将合并的有机层干燥, 然后减压浓缩得到淡棕色油状物, 将该物质蒸馏得到无色油状物 **39** (40.9 g, 57%); bp 62°C , 0.3 mmHg; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.49 (dd, $J=7.9, 6.2$ Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.54 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.56-2.46 (m, 2H), 1.31 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。

(±) 1-苄基氮杂环丁烷-2-羧酸乙酯(**40**). (Wasserman, H. H.等, *J Org Chem.* **1981**, 46(15), 2991-2999)。将(±) 2,4-二溴丁酸乙酯 (**39**) (15 g, 54.8 mmol)、三乙胺(16.6 g, 164 mmol)和苄胺(5.87 g, 54.8 mmol)的混合物加热回流 3 小时, 然后减压浓缩得到固体悬浮液。然后加入水(150 ml)并用乙醚(2 x 100 ml)萃取混合物。将有机相干燥, 然后减压浓缩并通过二氧化硅干快速层析(己烷, 然后 1:3 乙酸乙酯/己烷)纯化残余物以得到淡黄色油状物 **40** (6.3 g, 53%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 4.16-4.03 (m, 2H), 3.82 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J=8.4, 8.4$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.34 (ddd, $J=7.4, 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J=7.4, 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 137.1, 129.0, 128.7, 128.2, 127.1, 64.5, 62.4, 60.5, 50.8, 21.5, 14.0。

(±) 2-羟基甲基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(**41**). (Abreo, M. A.等, *J Med Chem.* **1996**, 39(4), 817-825)。在冷却至 4°C 的搅拌的(±) 1-苄基氮杂环丁烷-2-羧酸乙酯(**40**) (3.67 g, 16.7 mmol)的无水二乙醚(50 ml)溶液中缓慢加入氢化铝锂的二乙醚溶液(1.0 M, 16 ml, 16.0 mmol)。将反应物室温搅拌 1 小时, 然后用乙酸乙酯和 2M NaOH (4 ml)小心猝灭。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过过滤除去铝酸盐, 并将滤液减压浓缩以得到无色油状物。将该油状物溶于乙醇(20 ml), 然后加入二碳酸二叔丁酯(5.24 g, 24 mmol)和 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (500 mg)。通过连续施加真空将空气替换成氢气, 然后在反应体系内形成氢气球并将反应物搅拌过夜。将氢气替换成 Ar, 然后将悬浮液通过硅藻土®过滤。将滤液减压浓缩并将残余物通过快速层析纯化得到无色油状物 **41** (850 mg, 28%); R_f 0.50 (2:

1 EtOAc/己烷); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.52-4.38 (m, 1H), 3.94-3.63 (m, 4H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

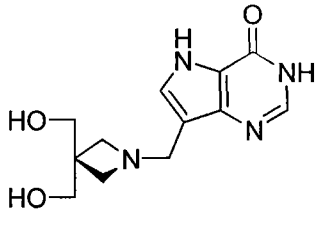
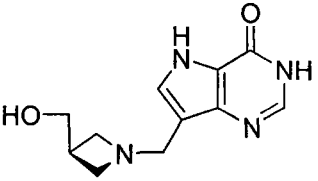
(±) (1-((5-(苄氧基甲基)-4-甲氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)氮杂环丁烷-2-基)甲醇(42)。在搅拌的溶于甲醇(2 ml)的氮杂环丁烷 41 (162 mg, 0.86 mmol)溶液中加入浓 HCl (1 ml)。将反应混合物搅拌 20 分钟, 然后减压浓缩。通过多次加入和蒸发乙腈除去残余 HCl。将胶状盐酸盐中间体投入乙醇(10 ml), 加入醛 33 (197 mg, 0.66 mmol), 然后加入氰基硼氢化钠(63 mg, 0.99 mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后用浓 HCl 酸化至 pH 1。此时有少量 HCN 逸出。在减压条件下将反应混合物吸附到二氧化硅上并通过快速层析(90: 10: 0.5 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NEt}_3$)纯化产物得到无色固体 42 (170 mg, 69%); mp 214-216°C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 5.70 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.97 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.68 (br s, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.34 (ddd, $J=8.8, 6.9, 2.5$ Hz, 1H), 3.01 (ddd, $J=8.7, 8.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.90 (dddd, $J=10.1, 8.1, 8.1, 2.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 149.9, 149.8, 136.7, 131.5, 128.3, 127.8, 127.5, 115.8, 114.0, 76.8, 70.0, 66.6, 64.0, 53.5, 51.3, 50.6, 18.7; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$, ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$ 计算值: 369.1927; 实测值: 369.1948。

(±) 7-((2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-醇(43)。将氮杂环丁烷 42 (68 mg, 0.18 mmol)溶液在浓 HCl (3 ml)中加热回流 2 小时。将混合物减压浓缩, 然后通过加入和蒸发乙腈共沸干燥。残余物通过二氧化硅快速层析(65:35:7:1, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$)纯化得到无定形白色固体 21 (33 mg, 76%); mp 213-216°C; HPLC 纯度 98.9%, 220 nm (Synergi™ Polar-RP, 30 分钟从 0: 100 到 100: 0 MeOH/0.1% TFA 的 H_2O 溶液); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 60: 40 $\text{CD}_4\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$) δ 8.03 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.23 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.65-3.49 (m, 4H), 2.27-2.11 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, 60: 40 $\text{CD}_4\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$) δ 156.1, 144.9, 143.6, 130.8, 118.7, 109.9, 68.3, 63.4, 51.1, 49.4, 20.0; HRMS ($\text{M}+\text{H}$, ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$ 计算值: 235.1195; 实测值: 235.1196。

酶抑制试验

进行 PNP 试验时分别用 ϵ_{260} 为 $7.1 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (pH 6) [Dawson 等, 《生化研究数据》(*Data for Biochemical Research*), 第三版, 1986, 克莱顿出版社(Clarendon Press), 牛津, 英国)和 ϵ_{261} 为 $9.54 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (pH 7) [Lim, M.-I.; Ren, Y.-Y.; Otter, B.A.; Klein, R.S., *J. Org. Chem.* 1983, 48, 780-788]分光光度测量肌苷和抑制剂的浓度。进行 MTAN/MTAP 试验时分别用 ϵ_{260} 为 $14.9 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (pH 6) [Dawson 等, 如上所述]和 ϵ_{275} 为 $8.5 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (pH 7), [*J. Org. Chem.* 1983, 48, 780-788]测量甲硫基腺苷和抑制剂的浓度。PNP 和 MTAN/MTAP 活性通过前述黄嘌呤氧化酶偶联试验监测[*Biochemistry*, 2006, 45, 12929-12941; *Biochemistry*, 1998, 37, 8615-8621]。在所有情况下, 抑制剂浓度至少是酶浓度的 10 倍以满足单纯分析慢启动紧密结合抑制的需要[Morrison, J.F.; Walsh, C.T. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 1988, 61, 201-301]。数据拟合采用的 Michaelis 常数如下: 人、牛和镰状疟原虫(*P. falciparum*) PNP 的肌苷浓度分别为 $40 \text{ }\mu\text{M}$ 、 $34 \text{ }\mu\text{M}$ 和 $5 \text{ }\mu\text{M}$; 人 MTAP, 大肠杆菌 MTAN 和肺炎链球菌(*S. pneumoniae*) MTAN 的 MTA 浓度分别为 $5 \text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.43 \text{ }\mu\text{M}$ 和 $23 \text{ }\mu\text{M}$ 。

生物学数据

化合物	人 PNP (nM)	牛 PNP (nM)	镰状疟原虫 PNP (nM)
 <p>18</p>	$K_i = 0.229 \pm 0.015$	$K_i = 0.665 \pm 0.06$ $K_i^* = 0.236 \pm 0.003$	$K_i > 10,000$
 <p>19</p>	$K_i = 6.3 \pm 1.1$	$K_i = 4.8 \pm 0.3$	$K_i > 10,000$

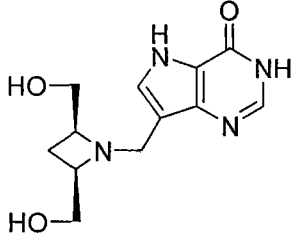
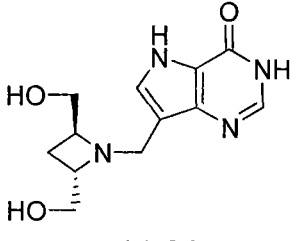
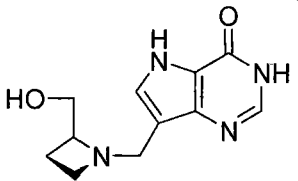
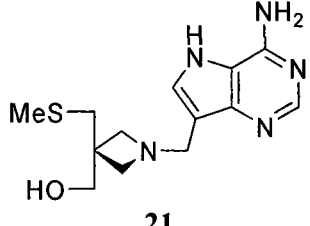
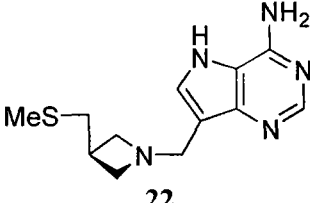
 <p>36</p>	$K_i = 12.9 \pm 0.3$	$K_i = 16 \pm 3$	$K_i = 1,290 \pm 30$
 <p>(±)-37</p>	$K_i = 280 \pm 40$	$K_i = 360 \pm 40$	$K_i = 580 \pm 30$
 <p>(±)-43</p>	$K_i = 1.8 \pm 0.3$ $K_i^* = 0.260 \pm 0.02$	$K_i = 1.8 \pm 0.2$	$K_i = 191 \pm 11$
^a K_i^* 是 $E + I \rightleftharpoons EI^*$ 的解离常数。当仅有 K_i 时未观察到慢启动抑制。			

表 2. 氮杂环丁烷 Immucillin 与 MTAP 和 MTAN 相互作用的抑制常数^a

化合物	人 MTAP (nM)	大肠杆菌 MTAN (nM)	肺炎链球菌 MTAN (nM)
 <p>21</p>	$K_i = 140 \pm 7$	$K_i = 0.84 \pm 0.09$	$K_i = 150 \pm 12$
 <p>22</p>	$K_i = 2.0 \pm 0.1$	$K_i = 0.45 \pm 0.05$	$K_i = 84 \pm 6$
^a K_i^* 是 $E + I \rightleftharpoons EI^*$ 的解离常数。当仅有 K_i 时未观察到慢启动抑制。			

尽管已通过实施例描述了本发明，但应该知道，在不背离本发明范围的情况下可对其做出变化或修饰。此外，当存在特定特征的等价形式时，如果在说明书中特别指出，这些等价形式也包含在内。

工业应用

本发明的 Immucillin 和 DAD-Me-Immucillin 的氮杂环丁烷类似物是 PNP、PPRT、MTAP 和 MTAN 中至少一种的强有力或实质性抑制剂，这意味着它们可用作治疗诸如癌症、细菌感染、寄生虫感染或 T 细胞介导的疾病等疾病或症状的可能的治疗剂。

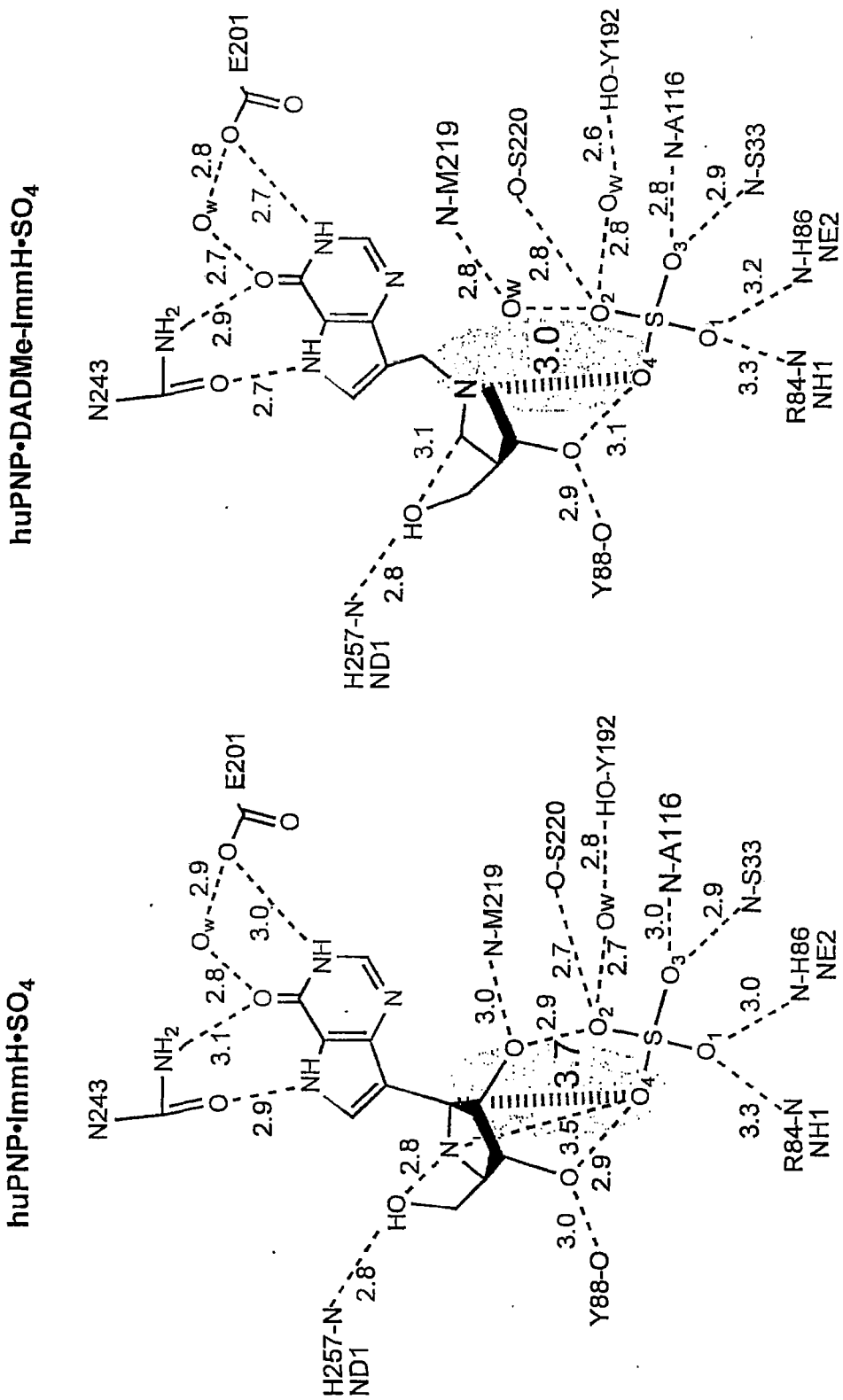
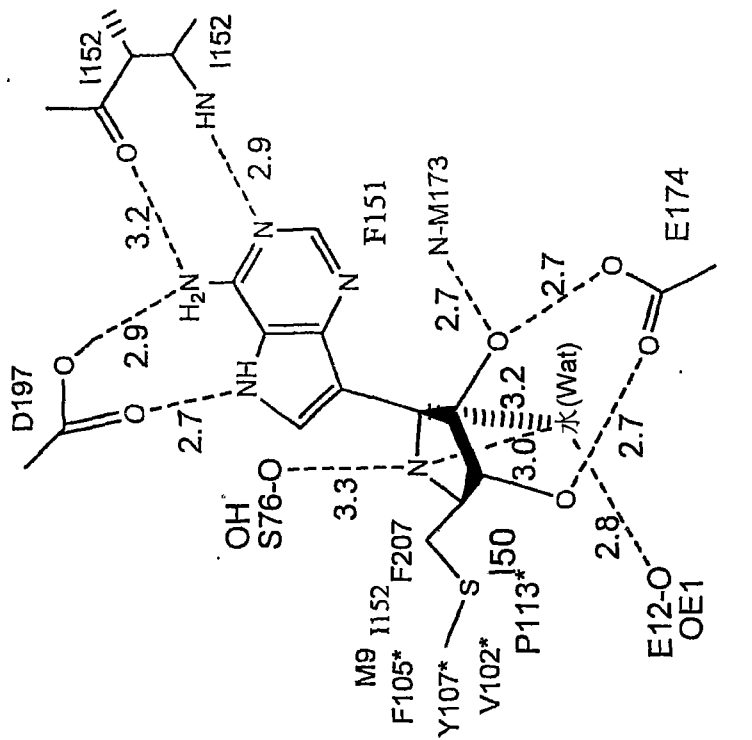
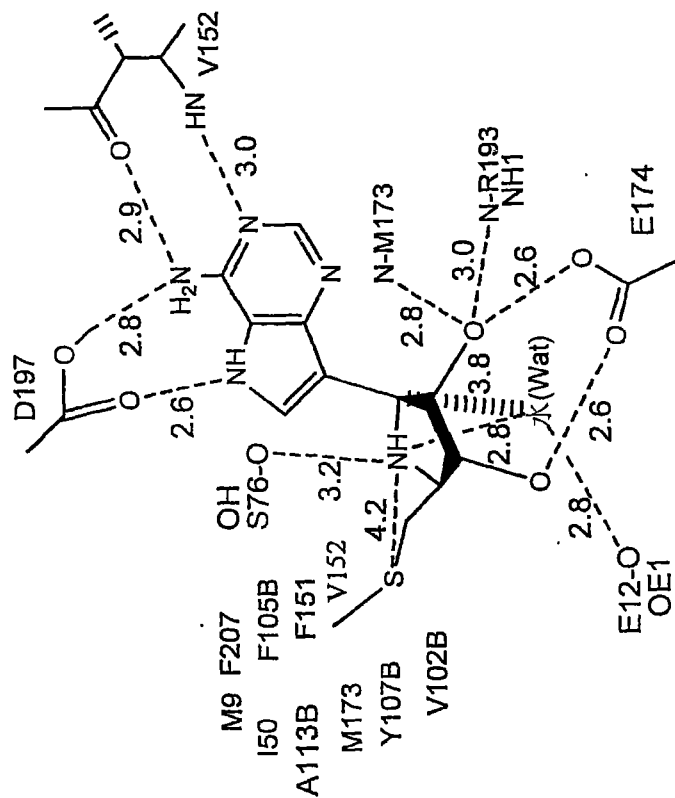


图 1



大肠杆菌 MTAN- MT-ImmA



肺炎链球菌 MTAN-MT-ImmA

图

2