[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07D473/04
A61K 31/52

# [12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97112927.4

[45]授权公告日 2001 年 5 月 23 日

[11]授权公告号 CN 1066146C

[22]申请日 1997.6.4 [24]颁证日 2001.2.3
[21]申请号 97112927.4
[30]优先权
[32]1996.6.7 [33]DE [31]19622737.2
[32]1996.6.24 [33]DE [31]19629815.6
[73]专利权人 阿文蒂斯药物德国有限公司
地址 联邦德国法兰克福
[72]发明人 U·格伯特 E·沃尔夫 E·德富巴
U·海尼特 H·安格诺斯多普洛斯
K·鲁多尔非 J·J·格洛米
[56]参考文献
CN1057390 1992. 1. 1 A61K31/545
审查员 陈 真

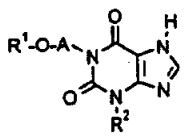
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 唐伟杰

权利要求书 5 页 说明书 39 页 附图页数 0 页

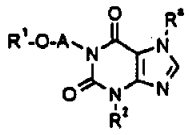
[54]发明名称 茶碱衍生物治疗和预防休克状态的用途，新的黄嘌呤衍生物及其制备方法

[57]摘要

式 I 化合物适用作治疗休克状态的药物。式Ⅷ化合物是制备式 I 化合物的中间 体。



(I)

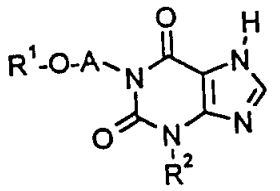


(VIII)

ISSN1008-4274

# 权 利 要 求 书

1.至少一种式 I 化合物，其光学立体异构体和生理耐受盐用于制备用于治疗和/或预防休克的药物，



(I)

其中

$R^1$是 a)直链或支链的（$C_1$－$C_5$）－烷基，

b)（$C_1$－$C_2$）－烷氧基－（$C_1$－$C_3$）－烷基或

c)苯基或苯基－（$C_1$－$C_2$）－烷基，其中苯基是未取代的或每一个苯基被一或二个卤素原子所取代，

A 是非支链或支链的（$C_1$－$C_4$）－亚烷基桥，且

$R^2$是 a)直链或支链的（$C_1$－$C_5$）－烷基，

b)（$C_3$－$C_6$）－环烷基，

c)（$C_4$－$C_8$）－环烷基烷基，

d)苯基，

e)苯基－（$C_1$－$C_2$）－烷基，

2.权利要求 1 中的应用，其中采用至少一种权利要求 1 中的式 I 化合物，其中，

$R^1$是 a)直链或支链的（$C_1$－$C_4$）－烷基，

b)甲氧基甲基

c)甲氧基乙基

d)苯基

e)4－氯苯基

f)苄基，或

g)4－氯苄基，

A 是非支链或支链的（$C_1$－$C_3$）－亚烷基桥，且

$R^2$是 a)直链或支链的（$C_1$－$C_4$）－烷基，

b)环丙基，

c)环丙基甲基，

d)苯基，或

e)苄基。

3.权利要求 1 或 2 中的应用，其中采用至少一种权利要求 1 中的式 I 化合物，其中，

$R^1$是直链或支链的（$C_1$－$C_4$）－烷基，

A 是非支链的（$C_1$－$C_3$）－亚烷基桥，且

$R^2$是直链或支链的（$C_1$－$C_4$）－烷基，环丙基或环丙基甲基。

4.权利要求 1 的应用，其用于治疗和预防全身性炎症反应综合症，脓毒症，脓毒综合症，败血病性休克，多种器官衰竭，急性呼吸困难综合症，出血性和外伤性休克，以及烧伤性和脱水性休克，和在再循环综合症和体外循环中的休克样并发症。

5.权利要求 1 的应用，其用于制备药物制剂，该药物制剂可经非肠道途径，口服，直肠或皮下给药，或经吸入方式给药。

6.权利要求 5 中的应用，其中所制备的药物制剂还含有有效剂量的至少一种选自下列的化合物抗外源和内源性毒素（LPS），单细胞 LPS 受体 CD14，LPS 结合蛋白 LBP 的抗体；细胞因子网络调节剂；花生四烯酸代谢抑制剂，凝血和补体链锁抑制剂：抗凝剂和血小板凝结抑制剂；溶解酶释放和/或生物活性抑制剂；氧基清除剂；重金属螯合剂；细胞间粘合抑制剂和抗生素。

7.式 I 化合物，其任意的立体异构体形式和其生理上的耐受盐，其中，

$R^1$是 a)直链或支链的（$C_1$－$C_5$）－烷基，

b)（$C_1$－$C_2$）－烷氧基－（$C_1$－$C_3$）－烷基或

c)苯基或苯基－（$C_1$－$C_2$）－烷基，其中苯基是未取代的或每一个苯基被一或二个卤素原子所取代，

A 是非支链或支链的（$C_1$－$C_4$）－亚烷基桥，且

$R^2$是 a)直链或支链的（$C_1$－$C_5$）－烷基，

b)（$C_3$－$C_6$）－环烷基，

c)（$C_4$－$C_8$）－环烷基烷基，

d)苯基，

e)苯基－（$C_1$－$C_2$）－烷基，

在式 I 化合物中不包括 a)$R^2$是正丙基，$R^1$是甲基或乙基且 A 是亚乙基桥或 b)$R^2$是正丙基，$R^1$是甲基且 A 是亚丙基桥的化合物。

8.权利要求 7 中的式 I 化合物，其中，

$R^1$是 a)直链或支链的（$C_1$－$C_4$）－烷基，

b)甲氧基甲基

c)甲氧基乙基

d)苯基

e)4－氯苯基

f)苄基，或

g)4－氯苄基，

A 是非支链的（$C_1$－$C_3$）－亚烷基桥，且

$R^2$是 a)直链或支链的（$C_1$－$C_4$）－烷基，

b)环丙基，

c)环丙基甲基，

d)苯基，或

e)苄基。

9.权利要求 7 或 8 中的式 I 化合物，其中，

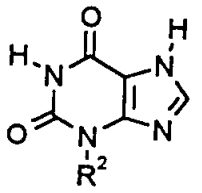
$R^1$是直链或支链的（$C_1$－$C_4$）－烷基，

A 是非支链的（$C_1$－$C_3$）－亚烷基桥，且

$R^2$是直链或支链的（$C_1$－$C_4$）－烷基，环丙基或环丙基甲基。

10.制备权利要求 7 至 9 中要求的式 I 化合物的方法，其包括，

a)将式 II 的 3－取代的黄嘌呤或其盐

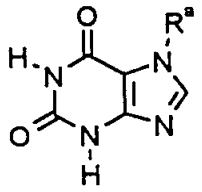


(II)

其中，$R^2$同式 I 中定义，与式 III 试剂在无缩合剂或在碱性缩合剂存在下进行反应，$R^a$-X　　（III）

其中 $R^a$是一个容易还原除去的基团或水解除去的苄基，二苯甲基或三苯甲基，它们具有未取代或取代的苯环，且 X 是卤素，较可取的是氯，溴或碘，或是磺酸酯或膦酸酯基团，或者，

b)将式 IV 的 7－取代的黄嘌呤或其盐

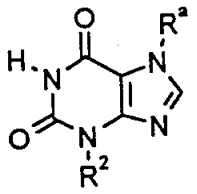


(IV)

其中，$R^a$是带有未取代或取代的苯基的苄基，与式 V 试剂在无缩合剂或在碱性缩合剂存在下进行反应，$R^2$－X　　（V）

其中 $R^2$同式 I 中定义，且 X 同式 III 中定义，

生成式 VI 的 3，7－二取代的黄嘌呤，



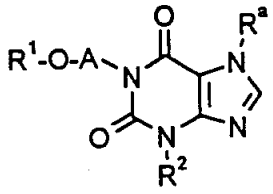
(VI)

其中，$R^2$同式 I 中定义且 $R^a$同式 III 或 IV 中定义，而后，用式 VII 的烷基化试剂

$R^1$－O－A－X　　（VII）

其中 $R^1$和 A 同式 I 中定义且 X 同式 III 中定义，在无缩合剂或在碱性缩合剂存在下，与式 VI 化合物或其盐反应，将式 VI 化合物转化为

式 VIII 的 1，3，7－三取代的黄嘌呤



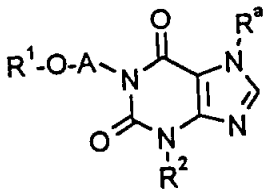
(VIII)

其中 $R^1$，A 和 $R^2$ 同式 I 中定义且 $R^a$ 同式 III 或 IV 中定义，

最后，从中间体式 VIII 化合物中除去离去基团 $R^a$，得到本发明的式 I 化合物，并且任意地将其转化为生理上可耐受的盐，在需要的时候可先分离其立体异构体。

11.含有治疗有效量的至少一个式 I 化合物的药物，该式 I 化合物是权利要求 7 至 9 中一或多个权利要求中的化合物，或是按权利要求 10 来制备的。

12.式 VIII 化合物和/或式 VIII 化合物的立体异构体形式



(VIII)

其中，$R^a$ 是苄基，且 $R^1$，A 和 $R^2$ 同权利要求 1 中式 I 中的定义。

# 说　　明　　书

## 茶碱衍生物治疗和预防休克状态的用途，新的黄嘌呤衍生物及其制备方法

本发明涉及茶碱衍生物用于制备治疗和预防休克状态的药物的用途，该衍生物具有至少一个在 1 位的经修饰的甲基上的醚功能基；还涉及具有上述取代模式的新的黄嘌呤化合物及其制备方法.

休克被定义为生命重要器官供给营养不足的急性病症，休克时常常体现出对生命构成高度危险（ Med.Mo.Pharm.1989,12/9:279-282 ）.

产生休克的原因是多种多样的. 于是，心原性休克是由原发性心脏衰竭引起，结果是心肌梗塞，严重的心律不齐，心肌机能不全或其它心脏疾病所致；也由于体液丢失或置换造成血容量减少性休克（出血性的外伤性休克以及烧伤脱水性休克）所致；也由于全身性微生物或其毒素浸润（革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌，真菌，病毒，原虫等）造成败血症休克所致；以及最后由于全身性抗原－抗体反应造成过敏性休克.

尽管导致休克的原因各异，但是各种休克的发病机理和临床表现却十分类同（ Pschyrembel,klinisches worterbuch〔临床辞典〕Walter de Gruyter-Verlag,255th Edition,1986,page 1513 ）. 细胞功能的紊乱通常起着重要的作用，其结果是导致组织得不到足够的氧气和底物（局部缺血）以及不能将有毒的代射产物全部排除（ Medwelt 1989,40:519-522 ）. 休克是一种动力学活动，其过程基本上取决于局部缺血的持续时间. 首先为代偿性休克阶段，机体与神经和激素控制的循环中心进行反应，即暂时地对位于机体中心部位的器官（心脏、大脑、肺、肝，肾）进行保护. 其临床症状表现为心动过速，但血压仍然正常或略为偏低、呼吸急促并伴有呼吸性碱中毒，皮肤通常呈灰白色，冰冷和滑腻状；在败血性休克中还伴有发烧，阵发性战栗. 如果代偿机能耗尽后，中枢器官毛细管灌流也会减弱，当减弱到一定程度时，导致休克的第二阶段，代偿紊乱休克状态，其特征为进行性细胞死亡和功能丧失. 休克的出现

是不可逆的．在微循环区域内，血管通透性剧烈增大，导致体液全部流失，使血细胞比容上升，组织间隙浮肿，并且释放介质，特别形起扩散性血管内凝固，例如，消耗性凝血病，有纤维蛋白血栓填塞于末端血管系统．持续性的心输出量减少和血压降低，导致循环完全停止，最终由于心脏、肝、肾或肺急性衰竭（ ARDS = 急性呼吸困难综合症）或多种器官衰竭（ MOF ）所致，如果多种器官同时丧失它们的功能，则在休克的最后阶段导致死亡．

常规治疗是对症治疗，且包括紧急处置，以消除致命威胁，如容量置换，人工呼吸以预防 ARDS，给予作用 于血管的药物，加强血液循环，服用镇痛药和镇静药，纠正酸碱平衡失调，服用肝素以避免消耗性凝血症，以及用皮质甾类药物来减弱膜的通透性．根据休克的原因，可进一步进行对症治疗，例如，在出血性休克中采取手术和止血，除去感染病灶和在败血性体克中用抗菌素治疗，在心原性休克中采用心脏起搏器，心原性要克用主动脉气球对抗搏动法．尽管采用了这些治疗手段，但是治疗结果仍然不令人满意，例如，在心原性体克中，因心肌梗死的死亡率为 90 %．在败血性体克中，超过 50 %，它是世界范围内护理中常见的死亡原因．

可以理解的是临床学上需要一种更具有因果关系的治疗概念，以便能尽早地阻断体克的链锁进程，从而明显地提高存活的机会．对此有希望的出发点是通过复杂的病理生理学过程提供构成休克进行性过程的基础．按照目前的知识水平，在败血性和非败性体克中，一系列介质系统和炎症活性细胞被相应的病理刺激物活化（ N.Engl.J.Med.1993, 328/20:1471-1477 ），并采取了这种手段后，伴有扩散性炎症过程的内皮炎症被定义为 SIRS （全身炎症反应综合症）（ J.Amer.Med.Ass.1992,268:3452 ）．该综合症的核心是活化粒细胞与内皮细胞之间经过补偿性粘着分子所进行的病理学相互作用，该补偿性粘着分子随进行性血管损伤，导致微循环紊乱以及器官的破坏，表现为功能损伤增加，最终结果是多种器官衰竭．粒细胞内皮的相互作用触发血管壁相联系的炎症过程，随通常的致病最后途径而来的是败血性和非败血性情况发生，伴随着休克的发展．此外，有充分事实表明，在非败

血性休克过程中，存在有细菌或其毒性产物侵入到血流中的情况，被描述为发生细菌移位，该过程经由起始的非微生物触发屏障失调，这种失调发生于肺，特别是发生在胃肠道，所以，非败血性和败血性情况是相互重迭的（ Medwelt 1989,40:525-532 ）.

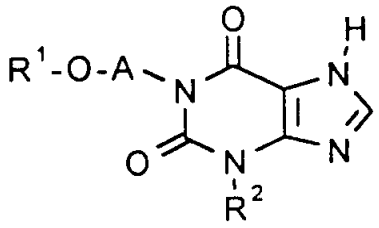
目前，有关因果性治疗介入的企图是针对由炎症介质支持的疾病过程进行特异性介入，从而尽早地阻断病理信号链，及时地预防器官损伤的发展. 例如，在大量临床研究中，鼠和人单克隆抗体对抗在格兰氏阴性菌细胞壁的内毒素（ LPS ）（ LPS 为脂多糖），人体化重组体以及鼠和人单克隆抗体对抗细胞激动素 TNF（肿瘤坏死因子），通过基因工程制备的可溶性 TNF 受体，其它的 TNF〔即通过重组技术产生的，生理学上存在的白介素－ 1 受体拮抗剂 Antril（ IL － 1 － RA ）与 TNF 一起形成的结合蛋白〕，以及缓激肽拮抗剂 Bradycor 等已经被研究过，迄今显而易见，没有发现在治疗学上有所突破（ Scrip Magazine,December 1994:50-52 ）. 所以对极其复杂疾病的有效阻断剂深入细微的研究经久不衰，且逐渐认识到切断宽范围信号锁链的特异性介质仅仅只有很低的成功前景，而最有希望的治疗优势是通过多功能的介入，即通过各种具选择性活性的药物复方，或有利地通过一种单药与药理学作用谱尽可能广的药物组成复方.

为测试制剂的抗休克作用，已开发了各种实验动物的模型. 特别实用的，易于标准化及有预见性的模型（ Proc.Nate.Acad.Sci.USA1979,76/11:5939-5943 ）是在 C57BL/6 小鼠身上内毒素（ LPS ）－诱发的休克，其十分符合临床情况，由于通过同时给予半乳糖胺（ GalN ）使动物对 LPS 的灵敏度增加得如此之大，以至于在人体上比较低的致死剂量也足以触发致命的休克症状（ DN&P 1993 ， 6/9:641-646;biospektrum 1955,1/5:46-52 ）. 在此模型中，茶碱（ 1， 3 －二甲基黄嘌呤）在剂量达到耐受限度时，显示不出显著的保护作用.

令人惊奇的是，现已发现，在茶碱分子 1 －位上引进取代基，即至少一个醚功能基引入甲基后便产生很强的制剂，同时实质上改善了耐受度. 该结构类型的三个化合物是已知的，即是 3 － n －丙基黄嘌呤，在其 1 －位上具有 2 －甲氧基乙基， 2 －乙氧基乙基或 3 －甲氧基丙基

（ J.Med.Chem.1993,36/10:1380-1386 ），因为它们具有支气管扩张的性质，理应适宜于治疗急性哮喘发作，但是，它们被用作为抗休克剂的文献报导并未获悉.

本发明涉及应用至少一种式 I 化合物来生产用于治疗和预防休克的药物，特别是 SIRS（全身性炎症反应综合症），脓毒症，脓毒综合症，败血病性休克，多种器官衰竭（ MOF ）， ARDS（急性呼吸困难综合症），出血性和外伤性休克，以及烧伤性和脱水性休克，和在再灌注综合症和体外循环中的休克样并发症。式 I 化合物如下:



(I)

其中

$R^1$是 a)直链或支链的（ $C_1$ - $C_5$ ）- 烷基，

b)（ $C_1$ - $C_2$ ）- 烷氧基 -（ $C_1$ - $C_3$ ）- 烷基或

c)苯基或苯基 -（ $C_1$ - $C_2$ ）- 烷基，其中苯基是未取代的或每一个苯基被一或二个卤素原子所取代，

A 是非支链或支链的（ $C_1$ - $C_4$ ）- 亚烷基桥，且

$R^2$是 a)直链或支链的（ $C_1$ - $C_5$ ）- 烷基，

b)（ $C_3$ - $C_6$ ）- 环烷基，

c)（ $C_4$ - $C_8$ ）- 环烷基烷基，

d)苯基，

e)苯基 -（ $C_1$ - $C_2$ ）- 烷基，

式 I 化合物中较可取的是下列化合物：其中，

$R^1$是 a)直链或支链的（ $C_1$ - $C_4$ ）- 烷基，

b)甲氧基甲基

c)甲氧基乙基

d)苯基

e)4 - 氯苯基

f)苄基，或

g)4－氯苄基，

A 是非支链的（$C_1$－$C_3$）－亚烷基桥，且

$R^2$是 a)直链或支链的（$C_1$－$C_4$）－烷基，

b)环丙基，

c)环丙基甲基，

d)苯基，或

e)苄基，

更可取的式 I 化合物是，其中，

$R^1$是直链或支链的（$C_1$－$C_4$）－烷基，

A 是非支链的（$C_1$－$C_3$）－亚烷基桥，且

$R^2$是直链或支链的（$C_1$－$C_4$）－烷基，环丙基或环丙基甲基.

术语“（$C_4$－$C_8$）－环烷基烷基”定义那些被（$C_3$－$C_6$）－环烷基所取代的烷基，其中所有碳原子的个数之和小于或等于 8，它们是环丙基甲基至戊基，环丁基甲基至丁基，环戊基甲基至丙基和环己基甲基至乙基. 卤素原子是碘，溴，氟，和较可取的氯.

本发明还涉及新的式 I 化合物，其中，

$R^1$是 a)直链或支链的（$C_1$－$C_5$）－烷基，

b)（$C_1$－$C_2$）－烷氧基－（$C_1$－$C_3$）－烷基或

c)苯基或苯基－（$C_1$－$C_2$）－烷基，其中苯基是未取代的或每一个苯基被一或二个卤素原子所取代，

A 是非支链或支链的（$C_1$－$C_4$）－亚烷基桥，且

$R^2$是 a)直链或支链的（$C_1$－$C_5$）－烷基，

b)（$C_3$－$C_6$）－环烷基，

c)（$C_4$－$C_8$）－环烷基烷基，

d)苯基，或

e)苯基－（$C_1$－$C_2$）－烷基，

在式 I 化合物中不包括 a)$R^2$是正丙基，$R^1$是甲基或乙基且 A 是亚乙基桥或 b)$R^2$是正丙基，$R^1$是甲基且 A 是亚丙基桥的化合物.

较可取的式 I 化合物是如下化合物，其中，

$R^1$是 a)直链或支链的（ $C_1$- $C_4$）- 烷基，

b)甲氧基甲基

c)甲氧基乙基

d)苯基

e)4 - 氯苯基

f)苄基，或

g)4 - 氯苄基，

A 是非支链或支链的（ $C_1$- $C_3$）- 亚烷基桥，且

$R^2$是 a)直链或支链的（ $C_1$- $C_4$）- 烷基，

b)环丙基，

c)环丙基甲基，

d)苯基，或

e)苄基，

在式 I 化合物中不包括 a)$R^2$是正丙基，$R^1$是甲基或乙基且 A 是亚乙基桥或 b)$R^2$是正丙基，$R^1$是甲基且 A 是亚丙基桥的化合物。

更可取的式 I 化合物是如下化合物，其中，

$R^1$是直链或支链的（ $C_1$- $C_4$）- 烷基，

A 是非支链的（ $C_1$- $C_3$）- 亚烷基桥，且

$R^2$是直链或支链的（ $C_1$- $C_4$）- 烷基，环丙基或环丙基甲基。

在式 I 化合物中不包括 a)$R^2$是正丙基，$R^1$是甲基或乙基且 A 是亚乙基桥或 b)$R^2$是正丙基，$R^1$是甲基且 A 是亚丙基桥的化合物。

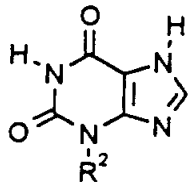
式 I 化合物能在 7 - 位上去掉质子，并因此与碱性试剂形成盐和溶剂化物，对此而言，较可取的是药学上可接受的碱金属和碱土金属盐以及与有机碱所成的盐和溶剂化物，有机碱如：乙二胺，或碱性氨基酸类如赖氨酸，鸟氨酸和精氨酸。因此，本发明还涉及具式 I 的 1，3 - 二取代的黄嘌呤的生理上耐受的盐和/或溶剂化物以及它们作为抗休克组合物中活性化合物的用途。

在 $R^1$和/或 $R^2$位上具有不对称支链烷基和/或具有不对称支链亚烷基桥 A 的式 I 化合物中有一或多个不对称碳原子，并因此可有立体异构体存在。因此，本发明还包括立体异构纯的化合物及其混合物，以及它

们作为抗休克组合物中活性化合物的用途.

本发明还涉及一种制备新的式 I 化合物的相似方法，该方法的基本内容见 WO87/00523 中，例如，采用下列步骤:

a)将式 II 的 3 - 取代的黄嘌呤或其盐

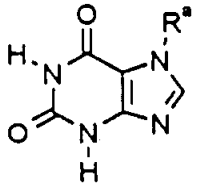


(II)

其中， $R^2$ 同式 I 中定义，与式 III 试剂在无缩合剂或在碱性缩合剂存在下进行反应， $R^a - X$ （ III ）

其中 $R^a$ 是一个容易除去的离开基团，如，可用还原或氢解反应除去的苄基，二苯甲基或三苯甲基，其具有未取代或取代的苯环，且 X 是卤素，较可取的是氯，溴或碘，或是磺酸酯或膦酸酯，或者，

b)将式 IV 的 7 - 取代的黄嘌呤或其盐

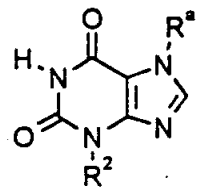


(IV)

其中， $R^a$ 是带有未取代或取代的苯基的苄基，与式 V 试剂在无缩合剂或在碱性缩合剂存在下进行反应， $R^2 - X$ （ V ）

其中 $R^2$ 同式 I 定义且 X 同式 III 中定义，

生成式 VI 的 3， 7 - 二取代的黄嘌呤，

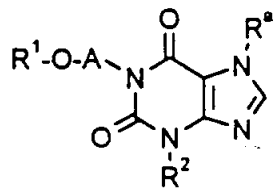


(VI)

其中， $R^2$ 同式 I 中定义且 $R^a$ 同式 III 或 IV 中定义，而后，将式 VII 的烷基化试剂

$R^1 - O - A - X$ （VII）

其中$R^1$和A同式I中定义且X同式III中定义，在无缩合剂或在碱性缩合剂存在下与式VI化合物或其盐反应，将式VI化合物转化为式VIII的1，3，7－三取代的黄嘌呤



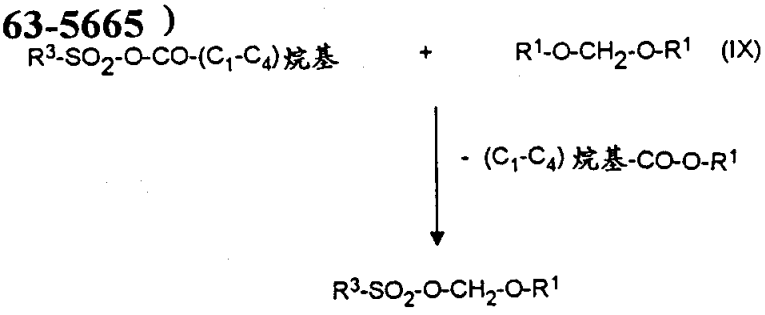
(VIII)

其中$R^1$，A和$R^2$同式I中定义且$R^a$同式III或IV中定义，

最后，从中间体式VIII化合物中除去离去基团$R^a$，得到本发明的式I化合物，并且任意地将其转化为生理上可耐受的盐，在需要的时候可先分离其立体异构体.

在本文中作为起始物使用的式II和IV的单取代的黄嘌呤化合物及式III，V和VII烷基化试剂大部分是已知的，或可容易的用已知的方法来制备，因此，例如，式IV的7－苄基黄嘌呤通过苄基化，水解掉糖基转化为鸟苷，然后将鸟苷结构转化为黄嘌呤结构（Synth.commun.1990,20:2459-2467）.

采用合适的式VII的烷基化试剂将侧链$R^1 - O - A$引入到黄嘌呤结构的1－位上，虽然A是亚甲基（$A = -CH_2-$）的化合物，由于其卤化物适宜作为反应试剂所以具有特殊的位置，但是至少在大规模使用时会引发毒性问题. 因此，在这种特殊情况下，采用相应的磺酸酯是优选的，例如，其可通过脂肪羧酸和脂肪族或芳香族磺酸的混合酸酐（J.Org.Chem.1971,36:528-531）与式IX的二取代的甲缩醛进行反应很方便地得到，该反应清楚且进行的较完全（J.Amer.Chem.Soc. 1969,91:5663-5665）



在本文中 $R^3$ 是脂肪族基团，如甲基，乙基，或三氟甲基或是芳香族基团，例如苯基，4－甲苯基或4－溴苯基，但优选甲基或4－甲苯基，且 $R^1$ 同式I中的定义.

反应可在反应物和无水的质子惰性溶剂中进行，该溶剂对反应物而言是惰性的，反应温度在－20℃至+40℃之间，较可取的为0℃至20℃之间．对水解和热不稳定性都十分敏感的高反应活性的磺酸酯中间体可不必进行分离，可方便地直接用将它们作为粗产物用于黄嘌呤VI 1－位氮原子上的烷基化，通常不需要加入碱性缩合剂.

单和二取代的黄嘌呤衍生物II，IV和VI与式II，V或VII烷化剂的反应，一般是在稀释剂或溶剂中进行的，所用稀释剂或溶剂对反应物是惰性的，特别合适的是偶极质子惰性溶剂，例如，二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，N－甲基吡咯烷酮，四甲基脲，六甲基磷酰胺或二甲基亚砜；然而，还可以采用甲酰胺，乙腈，丙酮，丁酮，或醇，如，甲醇，乙二醇及其单或二（$C_1$－$C_4$）烷基醚，乙醇，丙醇，异丙醇及各种丁醇；烃例如苯，甲苯或二甲苯；卤代烃，如，二氯甲烷或氯仿；吡啶以及所述溶剂的混合物或它们与水的混合物．烷基化反应最好在有碱性缩合剂的存在下进行，适用的缩合剂有，例如，碱金属和碱土金属的氢氧化物，碳酸盐，氢化物，烷氧化物及有机碱，例如，三烷基胺，如，三乙胺或三丁胺，季铵盐或氢氧化鏻以及，带有任意取代的铵基或鏻基的交联树脂．然而，也可直接用黄嘌呤衍生物各自制成的盐，例如碱金属，碱土金属或任意取代的铵或鏻盐．此外，黄嘌呤化合物通常可在上述无机缩合剂的存在下和以碱金属或碱土金属盐的形式，借助于相转移催化剂例如，叔胺，季铵或鏻盐，或采用冠醚，较可取的是在二相体系中存在有相转移催化剂条件下进行烷基化．合适的，极易购得的相转移催化剂有：四（（$C_1$－$C_4$）烷基）－和甲基三辛基铵和鏻，甲基－，十四烷基，苯基和苄基－三（$C_1$－$C_4$）烷基－和十六烷基三甲基铵以及（$C_1$

- $C_{12}$）烷基-和苄基三苯基鏻盐，一般讲来，具有较大的阳离子，而且更加对称的结构的化合物证明越有效。在上述方法中，反应通常是在 0 ℃到所用反应介质的沸点之间的温度下进行，可取的为 20 ℃到 130 ℃间，任意地可在加压或减压下反应，但一般是在常压下反应，反应时间可以是少于 1 小时至几小时。

从式 VIII 化合物中除去离去基团 $R^2$ 从而生成本发明中式 I 的黄嘌呤，这一反应是在标准条件下进行的，该条件详见生物碱和肽合成中有关保护基的章节，因此，可设想它们大多是已知的。

在苯环上任意取代的苄基，二苯甲基或三苯甲基最好是用还原性方法除去，除了化学还原之外，特别是苄基化合物与钠在液氨中反应之外，用催化氢解，利用贵金属催化剂除去上述三种芳烷基，在此处是合适的，用甲酸铵作为氢供体取代分子态氢通常是合适的。这里所用的反应介质一般为低级醇，任意地加入甲酸或其它氨；质子惰性溶剂，如二甲基甲酰胺；或特别是冰乙酸；然而，它们与水的混合物也适用。合适的氢化催化剂为钯黑及吸附在活性碳或硫酸钡上的钯，而其它贵金属，如铂，铑和钌常产生副反应，由于与核上氢化竞争，因此仅在有限的范围内使用。氢解反应通常在 20 ℃到 100 ℃之间进行，在常压或最好在稍微加压到不超过 10 巴下进行，一般反应需几分钟到几小时。另外，在除去 $R^a$ 保护基，如除去 4 - 甲氧基苄基，二苯甲基或三苯甲基时，也可采用惯用的质子催化反应进行水解反应。

本发明中式 I 化合物的立体异构化纯品的制备，较可取的是借助于已知方法，分离出立体异构体，与对映异构体相反，作为非对映异构体具有不同的物理和化学性质，要分离其混合物，例如采用分级结晶或层析方法，通常不会有什么困难。另外，将消旋体进行物理拆分成为对映异构体需要格外小心；因而，用光学活性碱形成非对映异构盐之后才能用分级结晶，而只有当用手性固定相时（它对对映体有不同的立体亲合力）才能用层析分离的方法。

具式 VIII 的 1，3，7 - 三取代黄嘌呤是制备本发明中式（I）化合物有用的中间体，而且，特别是当 $R^a$ 为苄基时，其显示出与式 I 的最终产物一样的药理学活性，并因此属于本发明的权利要求范围之内，即

使其水溶度很低而更不易于非肠道给药.

基于有用的药理学性质，本发明中新的式 I 化合物非常适合于作为药物制剂中的活性化合物，特别是在那些有效的治疗和预防休克的药物中，因而实际上丰富了药物资源. 它们既可以微胶囊的形式单独服用，也可与另一种药物混合使用，或与合适的赋形剂合用.

因此，本发明还涉及含有至少一种式 I 化合物的药物，其中不包括在 1 - 位上有 2 - 甲氧乙基，2 - 乙氧乙基或 3 - 甲氧丙基的 3 - 正丙基黄嘌呤，以及先前所述具有其它适应症的药物制剂中的活性化合物.

本发明进一步涉及采用式 I 化合物来生产用于非肠道给药和口服给药的药物制剂，但该制剂也可任意地经直肠，皮下或吸入方式给予休克患者. 合适的固体或液体药物剂型是，例如，颗粒剂，粉剂，片剂，包衣片剂，（微）胶囊剂，糖浆剂，乳剂，悬浮剂，凝胶剂，活性化合物缓释剂，栓剂，活性化合物释放型贴剂，气雾剂，滴剂，特别是安瓿型或连续输液所用的注射用瓶装注射液，在这些制剂中，辅助剂，如，赋形剂，崩解剂，粘合剂，包衣剂，膨胀剂，滑动或润滑剂，调味剂，甜味剂或助溶剂是常规所用的. 例如，常用的辅助剂有，碳酸镁，二氧化钛，乳糖，甘露糖醇和其它糖类，滑石，乳蛋白，明胶，淀粉，维生素，纤维素及其衍生物，动物和植物油，聚乙二醇及溶剂，如，无菌水，生理盐水溶液，醇类，甘油及其它多羟基醇.

优选将药品制成剂量单位形式并按剂量单位服用，每个单位中含有作为活性成分的特定剂量的式 I 化合物. 在固体剂量单位情况中，如片剂，胶囊和栓剂中，该剂量可高达 1000mg，但以 100 - 600mg 为可取，在以安瓿形式的注射溶液中，可达 300mg，但以 20 - 200mg 为可取.

针对成年病人治疗时，根据式 I 化合物在人体内的活性以及对生命构成威胁的疾病严重度，每日口服剂量为 100 - 5000mg 活性物质，以 300 - 3000mg 为可取；且以 30 - 3000mg 为静脉注射剂量，以 50 - 2000mg 为可取. 每日剂量给予或者以个别剂量单位一次给药（或以若干小剂量单位），或者按特定的时间间隔，将剂量分成几份后重复给药.

在连续静脉输液情况下，每日剂量为 100 至 5000mg，较可取的为 500 - 2000mg，相当于输液速率为每小时每公斤体重 0.1-3mg，较可取

的是0.3-1mg/公斤体重/小时.

然而，在所有给药方式中，根据不同情况，也可采用较高或较低的每日剂量.

最后，在临床需要时，式I化合物也可与其它合适的活性化合物联合给药，特别是与那些介入调控休克症状的信号链锁的活性化合物一起合用，例如，与抗体合用对抗外毒素和内毒素（LPS），单细胞LPS受体CD14或LPS结合蛋白LBP；与细胞因子网络调节剂合用，如抗-TNF抗体，可溶性TNF受体及其它的TNF结合蛋白，白介素-1（IL-1）抑制剂和/或TNF产生和/或释放抑制剂以及TNF和IL-1受体拮抗剂；与花生四烯酸代谢抑制剂，凝集抑制剂和补体链锁抑制剂合用，例如，磷脂酶$A_2$，环氧化酶及脂肪氧合-酶抑制剂（如甾体和非甾体抗炎药，如布洛芬），PAF（血小板活化因子），白细胞三烯，血栓烷$A_2$，凝血酶，血纤维蛋白，缓激肽和5-羟色胺拮抗剂以及抗-$C_{5a}$或抗-$C_{3a}$抗体；与抗凝血剂和血小板凝聚抑制剂合用，如，抗凝血酶III，组织血浆酶原激活剂tPA-1，肝素以及前列环素及其更稳定的合成衍生物；与溶解酶释放和/或生物作用抑制剂合用；与氧基消除剂合用，例如，过氧化物歧化酶，过氧化氢酶，α-生育酚或N-乙酰基半胱氨酸；与重金属螯合剂，如去铁胺合用；与细胞间粘合抑制剂合用，如纤连蛋白或针对粘合分子ELAM-1，ICAM-1，VCAM-1和CD11/CD18的抗体，或选用抗菌素，或在上述药物制剂中配入式I化合物.

在下文中，按照表1化合物结构观点，借助具有代表性的制备实例，对所搜集的式I化合物的合成作详尽的解释。在表2中，以同样安排方式，汇编了有用的式VIII中间体化合物.对所有合成制备的中间体及最终产物，其结构式均通过$^1H$-NMR谱及元素分析或质谱确证.

制备实例

实例1：1-甲氧甲基-3-甲基黄嘌呤（化合物1）

a)7-苄基-3-甲基黄嘌呤

将20g(0.5mol) NaOH溶于200ml水中，然后将其加到含有83g(0.5mol)3-甲基黄嘌呤的500ml甲醇中，混合物于70℃下搅拌1小时，在相同温度下滴加85.5g(0.5mol)溴化苄，并于70-80℃下保温5

小时.然后冷却,冷抽滤,在抽滤漏斗上用水洗涤产品,将其热溶于1000ml 1NNaOH溶液中，过滤，搅拌下用4N HCl慢慢调pH至9.5．由温热的溶液中过滤结晶，水洗直至无氯化物存在，于真空干燥炉上干燥过夜．产量: 81.7g（理论值的63.8％）；熔点263℃．

$C_{13}H_{12}N_4O_2$（MW = 256.2g/mol）

b)7－苄基－1－甲氧甲基－3－甲基黄嘌呤

将2.3g（0.1g原子）钠溶于200ml无水甲醇中，用25.6g(0.1mol)步骤a)的黄嘌呤进行处理，混合物加热回流直至形成澄清的溶液，冷却，减压蒸发，残渣干燥．将所得的7－苄基－3－甲基黄嘌呤的钠盐悬浮于300ml无水乙腈中，50℃搅拌下向其中滴加8.8g(0.11mol)甲氧甲基氯化物的40ml乙腈溶液，混合物再于50℃下搅拌8小时．冷却，减压蒸发，残渣用氯仿溶解，未反应的7－苄基－3－甲基黄嘌呤用1N NaOH溶液振摇提取，用水洗涤氯仿相至其成中性，干燥，减压蒸发，得22g（理论值的73.3％）油状产品，其逐步固化，沸腾加热下加入石油醚后可从乙酸乙酯中重结晶．

$C_{15}H_{16}N_4O_3$（MW = 300.3g/mol）；熔点: 114℃

在7－苄基－3－甲基黄嘌呤的1－位上引入甲氧甲基基团也可以采用4－甲苯磺酸甲氧甲酯作为烷化剂来进行，其可由4－甲基磺酰氯及乙酸钠或由4－甲苯磺酸及乙酸酐与甲醛缩二甲醇在二甲基甲酰胺中进行反应（WO87/00523）并就地与7－苄基－3－甲基黄嘌呤反应来制备．

c)1－甲氧甲基－3－甲基黄嘌呤（化合物1）

60℃下，于1.5g钯/活性炭上，压力3.5巴下，使10.5g（0.035mol）1，3，7－三取代黄嘌呤（得自步骤b）于200ml冰醋酸中进行氢化．冷却后，用一层氮气覆盖，滤除催化剂，滤液减压浓缩，于硅胶柱上过滤纯化固体残渣，洗脱液为氯仿/甲醇（10/1）．

产量: 5.5g（理论值的74.8%）;熔点: 218℃

$C_8H_{10}N_4O_3$(MW=210.2g/mol)

元素分析: 理论值 C45.71% H4.80% N26.66%

实测值: C45.98% H4.86% N26.98%

实例 2： 3 - 环丙基 - 1 - （ 2 - 甲氧乙基）黄嘌呤（化合物 10 ）

a)将 10.4g(0.26mol) NaOH 溶于 110ml 水中，然后将其加到 300ml 含 50g(0.26mol)3 - 环丙基黄嘌呤的甲醇悬浮液中，混合物于 70 ℃下搅拌 1 小时，在相同温度下滴加 44.5g(0.26mol) 溴苄，并于 70 - 80 ℃之间保温 4 小时．然后加入 1.04g(0.026mol)NaOH 和 4.45g(0.026mol)溴苄．再过 1 小时后，冷却混合物，冷抽滤，用水于抽滤漏斗上洗涤产品．粗品无需纯化即可直接使用．

产量： 48g （理论值的 65.4 % ），熔点 204 ℃

$C_{15}H_{14}N_4O_2$（ MW = 282.3g/mol ）；质谱 283（ 60 %， M + H ）；240（ 21 % ）； 91（ 100 % ）

b)7 - 苄基 - 3 - 环丙基 - 1 - （ 2 - 甲氧乙基）黄嘌呤

60 ℃下将 2.2g(15.9mmol)$K_2CO_3$ 加到 3g(11.0mmol)7 - 苄基 - 3 - 环丙基黄嘌呤（得自步骤 a)的二甲基甲酰胺热溶液中，混合物于 60 ℃下搅拌 1 小时．然后向其中滴加入 1.51g(15.9mmol)2 - 甲氧乙基氯化物，混合物于 80 ℃下搅拌 6 小时．冷却至室温，减压浓缩，用 $CH_2Cl_2$ 溶解油状残渣，用 1NNaOH 溶液提取，用水洗至中性， $MgSO_4$ 干燥，减压浓缩，残渣无需纯化即可直接用于步骤 c).

产量： 2.7g （理论值的 71.7 % ）； 熔点 117 ℃

$C_{18}H_{20}N_4O_3$（ MW = 340.4g/mol ）；质谱： 340（ 36 %， M ）：282（ 43 % ）； 148（ 100 % ）； 91（ 86 % ）

c)3 - 环丙基 - 1 - （ 2 - 甲氧乙基）黄嘌呤（化合物 10 ）

使 2.2g(6.45mmol)1， 3， 7 - 三取代黄嘌呤（得自步骤 b ）于 1.05g 钯(10%)/活性炭上在 250ml 乙醇中进行氢化反应 12 小时．混合物用一层氮气覆盖，滤除催化剂，滤液减压浓缩，残渣经闪式硅胶层析纯化，以甲苯/乙醇（ 10/1 ）作洗脱液．

产量 0.77g （理论值的 47.7 % ）； 熔点： 203 ℃

$C_{11}H_{14}N_4O_3$(MW=250.3g/mol)； 质谱： 250（ 55 %， M ） 192（ 100 % ）； 149（ 56 % ）； 148（ 58 % ）； 121（ 82 % ）； 120（ 56 % ）

实例 3： 3 - 丁基 - 1 - （ 3 - 甲氧丙基）黄嘌呤（化合物 14 ）

a)7 - 苄基 - 3 - 丁基黄嘌呤

将 10g(0.25mol)NaOH 溶于 100ml 水中，然后将其加到 300ml 含有 52g(0.25mol)3 - 丁基黄嘌呤的甲醇悬浮液中，混合物于 70 ℃下搅拌 1 小时．在相同温度下滴加 42.8g(0.25mol)溴苄，并于 70 - 80 ℃之间保温 5 小时．加入 1.0g(0.25mol)NaOH 和 4.28g(0.025mol)溴苄． 2 小时后，冷却混合物，用 1500ml 水稀释，冷抽滤，用水在抽滤漏斗上洗涤产品，然后将其溶于 1000ml 1N NaOH 溶液中，过滤，用浓 HCl 搅拌下慢慢调 pH 至 3．从溶液中滤集结晶，水洗至无氯化物，减压干燥．

产量： 54.1g（理论值的 72.5 %）； 熔点： 187 ℃

$C_{16}H_{18}N_4O_2$（ MW = 298.3g/mol ）； 质谱 298（ 13 %， M ）； 91（ 100 % ）

b) 7 - 苄基 - 3 - 丁基 - 1 -（ 3 - 甲氧丙基）黄嘌呤

60 ℃下，将 2.1g(15.2mmol)$K_2CO_3$ 加到热的 3g（ 10.0mmol) 7 - 苄基 - 3 - 丁基黄嘌呤（得自步骤 a ）的 90ml 二甲基甲酰胺溶液中，混合物 60 ℃下搅拌 1 小时．向其中滴加入 1.3g(12.0mol)3 - 甲氧丙基氯化物，混合物于 100 ℃下搅拌 3 小时．冷却混合物至室温，用水处理， $CH_2Cl_2$ 提取．有机层用水和 1N NaCH 溶液洗涤， $Na_2SO_4$ 干燥，减压浓缩．油状残余物经闪式硅胶柱层析纯化，甲苯/乙醇（ 39/1 ）作洗脱液．

产量： 3.2g（理论值的 86.5 %）； 黄色油状物

$C_{20}H_{26}N_4O_3$（ MW = 370.5g/mol ）； 质谱： 371.3（ 100 %， M + H ）； 339.3（ 16 %）； 298.3（ 15 %）； $^1H$ - NMR（ DMSO - $d_6$,200$MH_2$ ）： δ = 0.90(t,3H,$CH_2C\underline{H_3}$)； 1.30 （六重峰， 2H ，$CH_2C\underline{H_2}CH_3$ ）； 1.63 及 1.75（ 2 五重峰， 4H ， $CH_2C\underline{H_2}CH_2$ ）； 3.32（ S， 3H， $OC\underline{H_3}$ ）； 3.34（ t,2H,$OC\underline{H_2}$ ）； 5.48（ S， 2H 苄 H ）； 7.25-7.40（ m,5H，芳香 H ）； 8.26（ S， 1H， N = $C\underline{H}$ ）

c)3 - 丁基 - 1 -（ 3 - 甲氧丙基）黄嘌呤（化合物 14 ）

于 0.1g 钯(10%)/活性炭上，在 50ml 乙醇中，对 0.5g(1.35mmol)1，3， 7 - 三取代黄嘌呤（得自步骤 b ）进行氢化 5 小时．混合物用一层氮气进行覆盖，滤除催化剂，滤液减压浓缩．残余物可从甲醇/甲基叔丁基醚中重结晶．

产量: 0.19g（理论值的 52.2 %）；熔点 157 ℃

$C_{13}H_{20}N_4O_3$（MW = 280.3g/mol）；质谱: 281.3（M + H，100 %）；249.2（M - OMe，70 %）

实例 4: 1 - 乙氧甲基 - 3 - 丙基黄嘌呤（化合物 18）

a)7 - 苄基 - 3 - 丙基黄嘌呤

将 4.12g(0.103mol)NaOH 溶于 41ml 水中，然后将其加到含有 20g(0.103mol) 3 - 丙基黄嘌呤的 112ml 甲醇悬浮液中. 混合物于 70 ℃下搅拌 1 小时，在相同温度下滴加 12.23ml(0.103mol)溴苄，并于 70 - 80 ℃之间保温 4 小时. 冷却混合物，冷抽滤，在抽滤漏斗上用水洗涤产品，减压干燥.

产量: 20.3g（理论值的 69.4 %）；熔点 186 ℃

$C_{15}H_{16}N_4O_2$（MW = 284.3g/mol）；质谱; 284（18 %，M）；242（11 %）；212（13 %）；91（100 %）

b)7 - 苄基 - 1 - 乙氧甲基 - 3 - 丙基黄嘌呤

于 60 ℃下，将 1.71g(12.0mmol) $K_2CO_3$ 加到热的 2.2g(7.7mmol) 7 - 苄基 - 3 - 丙基黄嘌呤（得自步骤 a）的 60ml 二甲基甲酰胺溶液中，混合物于 60 ℃下搅拌 1 小时. 向其中滴加入 0.93ml(10.0mmol)乙氧基甲基氯化物，混合物于 80 ℃下搅拌 4.5 小时. 再加 0.5ml(5.3mmol)乙氧甲基氯化物，混合物再搅拌 6 小时. 然后加入 12ml 水和 5ml 甲醇，混合物放置过夜，再加 60ml 水，用甲基叔丁基醚提取 3 次. 合并的有机层用水洗涤两次，$MgSO_4$ 干燥，减压浓缩，粗品经硅胶闪式柱层析纯化，$CH_2Cl_2$/甲醇（19.8/0.2）作洗脱液.

产量: 2.28g（理论值的 87 %）；熔点 110 ℃

$C_{18}H_{22}N_4O_3$(MW=342.4g/mol); 质谱: 342（7 %，M）；296（13 %）；285（33 %），91（100 %）

c)1 - 乙氧甲基 - 3 - 丙基黄嘌呤（化合物 18）

在 179mg 钯(10%)/活性炭上，于 200ml 乙醇中对 1.79g(5.2mmol) 1，3，7 - 三取代黄嘌呤（得自步骤 b）进行氢化 6.5 小时. 混合物用一层氮气覆盖，滤除催化剂，减压浓缩滤液，残渣经闪式硅胶柱层析纯化，$CH_2Cl_2$/甲醇（19.8/0.2）作洗脱液.

产量: 1.12g（理论值的85％）；熔点: 134℃

$C_{11}H_{16}N_4O_3$（MW = 252.3g/mol）；质谱: 252（29％, M）208（40％）；195（100％）；166（65％）；136（50％）

实例5: 3－乙基－1－丙氧基甲基黄嘌呤（化合物27）

a) 7－苄基－3－乙基黄嘌呤

将180g(1mol)3－乙基黄嘌呤引入1000ml二甲基甲酰胺中，混合物于搅拌下加热至80℃，加入88g(0.64mol)$K_2CO_3$后，在1小时内滴加133g(1.05mol)氯苄，100℃下搅拌2小时，用1000ml水处理，沉淀物进行抽滤，水洗直至无盐，于100℃下真空干燥炉干燥.如有所需,可进行进一步的纯化,即与实例1a)相似,用4NHCl使之从1N NaOH溶液中重新沉淀出来.

产量: 262g（理论值的97％），熔点218℃

$C_{14}H_{14}N_4O_2$（MW = 270.3g/mol）

元素分析: 理论值: C62.21% H5.22% N20.73%

实测值: C62.07% H5.36% N20.84%

b) 7－苄基－3－乙基－1－丙氧甲基黄嘌呤

与实例1b)相似，将27g(0.1mol)7－苄基－3－乙基黄嘌呤转化成钠盐，然后在乙腈中与13g(0.12mol)丙氧甲基氯化物（由1，3，5-三噁烷，1－丙醇及氯化氢气体制备而得，产率67％）进行反应，经处理后，得30g（理论值的87.6％）分析纯产品，其可用乙酸乙酯任意地进行重结晶.

$C_{18}H_{22}N_4O_3$（MW = 342.4g/mol）；熔点: 92℃

元素分析: 理论值: 63.14% H6.48% N16.36%

实测值: C62.95% H6.55% N16.21%

c)3－乙基－1－丙氧甲基黄嘌呤（化合物27）

35℃下，于150ml乙醇中，在6g钯(10%)/活性炭上，使17.1g(0.05mol)得自步骤（b）的产品与5g(0.08mol)甲酸铵一起搅拌数天，随后再加入甲酸铵至总量为22g(0.35mol). 过滤混合物，浓缩滤液，残渣溶于$Na_2CO_3$溶液中，用氯仿洗涤，水相用2N盐酸调pH至4，用氯仿振摇提取产品，干燥后蒸发，残渣用乙酸乙

酯重结晶.

产量: 8.6g（理论值的 68.2 %）; 熔点 159 ℃

$C_{11}H_{16}N_4O_3$（MW = 252.3g/mol）

元素分析: 理论值: 52.37% H6.39% N22.21%

实测值: 52.85% H6.88% N22.50%

用与实例 1c)相似的氢解去苄基化反应，可以得相同的化合物，产率 58.9 %.

实例 6: 3 - 异丁基 - 1 - 丙氧甲基黄嘌呤（化合物 31）

a) 7 - 苄基鸟嘌呤盐酸盐

在室温下，将 40ml(0.34ml)溴苄滴加至 40g(0.147mol)鸟苷的 200ml 二甲亚砜溶液中，混合物在室温下搅拌 4 小时. 用 100ml 浓盐酸处理，室温搅拌 30 分钟. 然后将其倾入 1200ml 甲醇中，抽滤滤集沉淀，用甲醇洗涤.

产量: 35.9g（理论值的 92 %）; 熔点: >325 ℃

$C_{12}H_{12}Cl\,N_5O$（MW = 277.7g/mol）; 碱: $C_{12}H_{11}N_5O$（MW = 241.6g/mol），质谱: 242.2（100 %, M + H）

b) 7 - 苄基黄嘌呤

将 35.9g(0.13mol) 7 - 苄基鸟嘌呤盐酸盐（得自步骤 a)）溶于 90ml 水和 807ml 冰醋酸的混合物中并将其加热至 100 ℃. 冷却至 50 ℃后，一次向其中加入 35.88g(0.52mol)亚硝酸钠的 90ml 水溶液. 室温放置 16 小时后，抽滤滤集生成的沉淀，在抽滤漏斗上用水洗涤并干燥.

产量: 26.0g（理论值的 83 %）; 熔点: >266 ℃

$C_{12}H_{10}N_4O_2$（MW = 242.5g/mol）; 质谱: 243.1（95 %, M + H）; 91（100 %）

c) 7 - 苄基 - 3 - 异丁基黄嘌呤

50 ℃下，将 1.5g(6.2mmol) 7 - 苄基黄嘌呤（得自步骤 b)）溶于 50ml 二甲基甲酰胺中，分次加入 0.149g(6.2mmol)NaH，于 50 ℃下搅拌 1 小时. 向其中滴加 0.67ml(6.2mmol)异丁基溴，混合物加热至 80 ℃. 5 小时后，再加 0.2ml(1.86mmol)异丁基溴，混合物

再搅拌5小时. 加入12ml水及5ml甲醇，室温下搅拌2小时，再加入60ml水，混合物用甲基叔丁基醚提取3次.有机层用水洗涤，$MgSO_4$干燥，减压浓缩，残渣经闪式硅胶柱层析纯化，以$CH_2Cl_2$/甲醇（99/1）作洗脱液.

产量: 1.16g（理论值的63%）; $C_{16}H_{18}N_4O$（MW = 298.3g/mol）$^1H$-NMR（DMSO-$d_6$, 200$MH_Z$）: δ = 0.85（d,6H,$CH(CH_3)_2$）; 2.16(m,1H,$CH_2CH(CH_3)_2$); 3.73(d,2H, $CH_2$CH);5.45(S,2,苄基, H);7.23-7.40(m,5H,芳香H),8.20(s,1H,N=CH); 11.13(S br.,1H,NH)

d)7-苄基-3-异丁基-1-丙氧基黄嘌呤

60℃下，将0.86（6.2mmol）$K_2CO_3$加到1.16g(3.9mmol)7-苄基-3-异丁基黄嘌呤（得自步骤C)）的60ml二甲基甲胺悬浮液中，混合物于该温度下搅拌1小时. 滴加入0.56ml(5.1mmol)丙氧甲基氯化物，混合物于80℃下搅拌5.5小时. 然后加入12ml水和5ml甲醇，放置过夜，再次加入60ml水，每次用150ml甲基叔丁基醚提取4次.合并的有机层用200ml水洗涤，$MgSO_4$干燥，减压浓缩，粗品经闪式硅胶柱层析纯化，以$CH_2Cl_2$作洗脱液.

产量: 1.2g（理论值的83%）; 熔点: 72℃

$C_{20}H_{26}N_4O_3$（MW = 370.5g/mol）; 质谱: 370（40%, M）; 310（55%）; 299（100%）; 256（55%）; 91（85%）

e)3-异丁基-1-丙氧甲基黄嘌呤（化合物31）

在86mg钯(10%)/活性炭存在下，于22ml乙醇中对得自步骤d)的859mg(2.32mmol)1, 3, 7-三取代黄嘌呤进行氢化6小时. 混合物用一层氮气覆盖，滤除催化剂，减压浓缩滤液. 残渣经闪式硅胶柱层析纯化，以$CH_2Cl_2$/甲醇（19/1）作洗脱液.

产量: 588mg（理论值的90%）; 熔点141℃

$C_{13}H_{10}N_4O_3$（MW = 280.3g/mol）; 质谱: 280（25%, M）; 222（37%）; 209（100%）; 166（85%）; 136（55%）

实例 7： 3 - 苯基 - 1 - 丙氧甲基黄嘌呤（化合物 32）

a)7 - 苄基 - 3 - 苯基黄嘌呤

将 0.53g(13.2mmol)NaH 的 5.3ml 水溶液加到 3.0g(13.2mmol) 3 - 苯基黄嘌呤的 18ml 甲醇悬浮液中，混合物于 70 ℃下搅拌 1 小时。然后向其中滴加 1.56ml(13.2mmol)溴苄，并于 70 ℃下搅拌 7 小时。冷却后抽滤滤集沉淀，用水洗涤，溶于 50ml 1N NaOH 溶液中，滤除不溶物，溶液用 4N 盐酸调 pH 至 8 - 9。抽滤滤集生成的沉淀，水洗，经闪式硅胶柱层析纯化，以 $CH_2Cl_2$/甲醇（ 79/1 ）作洗脱液。

产量： 1.13g（理论值的 27 %）； 熔点： 250 ℃

$C_{18}H_{14}N_4O_2$（ MW = 318.6g/mol ）； 质谱： 319（ 100 %， M + H ）； 91（ 19 %）

b)7 - 苄基 - 3 - 苯基 - 1 - 丙氧甲基黄嘌呤

60 ℃下，将 0.45g(3.26mmol)$K_2CO_3$ 加到得自步骤 a)的 0.65g(2.04mmol) 7 - 苄基 - 3 - 苯基黄嘌呤的 2.0ml 二甲基甲酰胺中，混合物于此温度下搅拌 1 小时。再滴加 0.29ml(2.65mmol)丙氧甲基氯化物，混合物于 80 ℃下搅拌 1.5 小时。加 20ml 水，用甲基叔丁基醚提取 3 次，每次用量 24ml。合并的有机层用水洗涤两次，每次用量 24ml。合并的有机层用水洗涤两次，每次用量 12ml，$MgSO_4$ 干燥，减压浓缩，粗品经闪式硅胶柱层析纯化，以庚烷/乙酸乙酯（ 5/7 ）作洗脱液。

产量： 0.69g（理论值的 87 %）； 熔点： 103 ℃

$C_{22}H_{22}N_4O_3$（ MW = 390.4g/mol ）; 质谱： 391.2（ 100 %， M + H ）； 331.2（ 12 %）； 241.1（ 25 %）

c)3 - 苯基 - 1 - 丙氧甲基黄嘌呤（化合物 32）

在 50mg Pd (10%)/活性炭存在下，使 535mg(1.37mmol)的 1，3， 7 - 三取代黄嘌呤（得自步骤 b）在 20ml 乙醇中进行氢化，混合物用一层氮气覆盖，滤除催化剂，减压浓缩滤液。残渣用闪式硅胶柱层析纯化，以 $CH_2Cl_2$/甲醇（ 19/0.3 ）作洗脱液。

产量： 232mg（理论值的 56 %）； 熔点： 220 ℃

$C_{15}H_{16}N_4O_3$（MW = 300.3g/mol）；质谱：300（23 %，M）；242（68 %）；229（55 %）；185（100 %）

实例 8：3 - 环丙甲基 - 1 - 丙氧甲基黄嘌呤（化合物 34）

a) 7 - 苄基 - 3 - 环丙基甲基黄嘌呤

将 7g(29.0mmol) 7 - 苄基黄嘌呤（得自实例 6）的 200ml 二甲基甲酰胺溶液加热至 50 ℃，分次加入 0.69g(29.0mmol)NaH,50 ℃下搅拌 1 小时．向此悬浮液中加入 2.76ml(29.0mmol)环丙甲基溴，升温至 80 ℃．80 ℃保持 7 小时后，再加入 1ml(11.0mmol)环丙甲基溴．再过 6 小时后，加入 24ml 水和 10ml 甲醇，放置过夜，再用 120ml 水处理，然后用甲基叔丁基醚提取 3 次，每次用量 300ml．有机层用水洗涤，$MgSO_4$ 干燥，减压浓缩．粗品经闪式硅胶柱层析纯化，以 $CH_2Cl_2$/甲醇（99/1）作洗脱液．

产量：4.8g（理论值的 56 %）；熔点：185 ℃

$C_{16}H_{16}N_4O_2$（MW = 296.4g/mol）；质谱：297.3（100 %，M + H）

b)7 - 苄基 - 3 - 环丙甲基 - 1 - 丙氧甲基黄嘌呤

60 ℃下，将 1.12g(8.1mmol)$K_2CO_3$ 加到 1.5g(5.06mmol) 7 - 苄基 - 3 - 环丙甲基黄嘌呤（得自步骤 a）的 60ml 二甲基甲酰胺溶液中，混合物于此温度下搅拌 1 小时．然后向其中滴加 722 μl（6.58mmol)丙氧甲基氯化物，混合物于 80 ℃下搅拌 4 小时．加入 12ml 水和 5ml 甲醇，50 ℃下搅拌 2 小时．再加 60ml 水，混合物用甲基叔丁基醚提取 3 次，合并有机层，用水洗涤两次，$MgSO_4$ 干燥，减压浓缩，粗品用闪式硅胶柱层析纯化，以 $CH_2Cl_2$/甲醇(19.8/0.2)作洗脱液．

产量：1.32g（理论值的 71 %）；熔点：88 ℃

$C_{20}H_{24}N_4O_3$（MW = 368.4g/mol）：质谱：368（9 %，M）；310（11 %）；297（13 %）；91（100 %）

c)3 - 环丙甲基 - 1 - 丙氧甲基黄嘌呤（化合物 34）

于 60ml 乙醇中 130mg Pd(10%)/活性炭存在下，对 938mg(2.55mmol)的 1，3，7 - 三取代黄嘌呤（得自步骤 b）进

行氢化 15 小时. 混合物用一层氮气覆盖，滤除催化剂，减压浓缩滤液. 残渣经闪式硅胶柱层析纯化，以 $CH_2Cl_2$/甲醇（ 39/1 ）作脱液.

产量: 671mg（理论值的 95 %）; 熔点: 132 ℃

$C_{13}H_{18}N_4O_3$（ MW = 278.3g/mol )质谱: 278（ 26 %， M ); 220（ 80 %）; 207（ 64 %）; 136（ 87 %）; 122（ 67 %）; 55（ 100 %）.

实例 9: 1 - （ 2 - 丙氧乙基）- 3 - 丙基黄嘌呤( 化合物 37 )

a) 7 - 苄基 - 1 - （ 2 - 丙氧乙基）- 3 - 丙基黄嘌呤

60 ℃下，将 1.7g(12.48mmol)$K_2CO_3$ 加到得自实例 4a)中的 2.2g(7.8mmol)7 - 苄基 - 3 - 丙基黄嘌呤的 70ml 二甲基甲酰胺悬浮液中，混合物在此温度下搅拌 1 小时. 再滴加 1.3ml(10.14mmol)2 - 丙氧乙基氯化物，混合物于 80 ℃下搅拌 10 小时. 再加入 1.2ml 甲醇和 14ml 水，混合物放置过夜，进一步用 70ml 水处理，用甲基叔丁基醚提取 3 次，每次用量 84ml. 合并的有机层用水洗涤两次，每次 42ml. 用 $MgSO_4$ 干燥，减压浓缩，粗品用闪式硅胶柱层析纯化，以 $CH_2Cl_2$/甲醇（ 19/0.1 ）作洗脱液.

产量: 2.3g（理论值的 80 %）; 熔点: 55 ℃

$C_{19}H_{24}N_4O_3$（ MW = 356.4g/mol ）; 质谱: 356（ 10 %， M ）; 297（ 15 %）; 285（ 38 %）; 91（ 100 %）

b)1 - （ 2 - 丙氧乙基）- 3 - 丙基黄嘌呤（化合物 37 ）

在 0.2g 钯 (10%)/ 活性炭存在下，于 75ml 乙醇中对 1.75g(4.7mmol)1,3， 7 - 三以代黄嘌呤（得自步骤 a ）进行氢化 6 小时. 混合物用一层氮气覆盖，滤除催化剂，减压浓缩滤液，残渣经闪式柱层析纯化，以 $CH_2Cl_2$/甲醇（ 38/1 ）作洗脱液.

产量: 0.93g（理论值的 70 %）; 熔点 137 ℃;

$C_{13}H_{20}N_4O_3$（ MW = 280.6g/mol ）; 质谱: 281.3（ 45 %， M + H ）: 221.2（ 100 %）

实例 10: 1 - 丁氧甲基 - 3 - 异丙基黄嘌呤（化合物 42 ）

a)7 - 苄基 - 3 - 异丙基黄嘌呤

将 3.5g(1.45mmol)7 - 苄基黄嘌呤（得自实例 6b ）的 6ml 二甲基甲酰胺溶液加热至 50 ℃，分次用 0.35g(1.45mmol)NaH 处理，用 20ml 二甲基甲酰胺稀释， 50 ℃下搅拌 1 小时．向其中加入 1.36ml(91.45mmol)2 - 溴丙烷，升温至 80 ℃，在反应过程中，再另外加入总量为 491ml （ 52.3mmol)的 2 - 溴丙烷．80 ℃下总反应时间达 16 小时后，加 10ml 水和 2ml 甲醇，搅拌 10 分钟，进一步用 70ml 水处理，甲基叔丁基醚提取 3 次，每次 70ml．合并有机层，水洗， $MgSO_4$ 干燥，减压浓缩，粗品经闪式硅胶柱层析纯化，以 $CH_2Cl_2$/甲醇(19/0.4)作洗脱液．

产量： 1.17g （理论值的 29 % ）； 熔点： 219 ℃

$C_{15}H_{18}N_4O_2$ （ MW = 286.6g/mol ）; 质谱： 285.2 （ 100 %，M + H ）

b)7 - 苄基 - 1 - 丁氧甲基 - 3 - 异丙基黄嘌呤

60 ℃下，将 0.583g(4.22mmol)$K_2CO_3$ 加到 0.75g(2.64mmol)7 - 苄基 - 3 - 异丙基黄嘌呤（得自步骤 a ）的 20ml 二甲基甲酰胺悬浮液中，混合物于此温度下搅拌 1 小时．然后滴加 0.42g(3.43mmol)丁氧甲基氯化物，混合物于 80 ℃下搅拌 6 小时，再加入 0.11g(0.87mmol)丁氧甲基氯化物，再搅拌 5 小时．加 20ml 水，用甲基叔丁基醚提取 3 次，每次 30ml，合并有机层，用水洗涤两次，每次 20ml， $MgSO_4$ 干燥，减压浓缩，粗品经闪式硅胶柱层析纯化，以庚烷/乙酸乙酯（ 2/1 ）作洗脱液．

产量： 0.66g （理论值的 68 % ）； 油状；

$C_{20}H_{26}N_4O_2$ （ MW = 370.7g/mol ）、质谱 371.4 （ 100 %，M + H ）； 297.2 （ 33 % ）；

$^1H$ - NMR （ DMSO - $d_6$,200MHZ ): δ = 0.82(t,3H,$(CH_2)_3\underline{CH_3}$);1.48(d,6H,$CH(\underline{CH_3})_2$);1.14-1.56(m,4H,$CH_2(\underline{CH_2})_2CH_3$);3.50(t,2H,$OC\underline{H_2}$);5.06(m,1H,$C\underline{H}(CH_3)_2$);5.30(S,2H,苄基 H); 5.50 (S,2H,$OC\underline{H_2}N$);7.24-7.43(m,5H,芳香 H);8.31(S,1H,N=C$\underline{H}$)

c)1 - 丁氧甲基 - 3 - 异丙基黄嘌呤（化合物 42 ）

在 86mg 钯(10%)/活性炭存在下，于 60ml 乙醇中对

660mg(1.78mmol)1，3，7－三取代黄嘌呤（得自步骤b）进行氢化14小时．混合物用一层氮气覆盖，滤除催化剂，减压浓缩滤液，粗品用闪式硅胶柱层析纯化，$CH_2Cl_2$/甲醇作洗脱液（19/0.3）．

产量：416mg（理论值的83％），熔点：131℃

$C_{13}H_{20}N_4O_3$（MW = 280.3g/mol）；质谱：281.2（100％，M + H）；207.2（30％）

实例11：1－异丁氧甲基－3－甲基黄嘌呤（化合物48）

60℃下，将1.9g(14.08mmol)$K_2CO_3$加到得自实例1a)的2.25g(8.8mmol) 7－芳基－3－甲基黄嘌呤的50ml N－甲基吡咯烷酮悬浮液中，混合物于此温度下搅拌1小时．然后滴加1.4g(11.44mmol)异丁氧甲基氯化物，混合物于80℃下搅拌3小时．再加入0.5g(4.4mmol)异丁氧甲基氯化物，混合物再搅拌2小时．加50ml水，混合物用甲基叔丁基醚提取3次，每次60ml．合并有机层，用水洗涤两次，每次30ml，$MgSO_4$干燥，减压浓缩．粗品经闪式硅胶柱层析纯化，以$CH_2Cl_2$/甲醇（19/0.2）作洗脱液．

产量：2.54g（理论值的85％）；熔点76℃

$C_{18}H_{22}N_4O_3$（MW = 342.4g/mol）；质谱：343.3（100％，M + H）；269.2（88％）；179.1（24％）

b)1－异丁氧甲基－3－甲基黄嘌呤（化合物48）

在0.4g Pd(10%)/活性炭存在下，于50ml乙醇中对2.18(6.14mmol)1，3，7－三取代黄嘌呤（得自步骤a）进行氢化25小时，混合物用一层氮气保护，滤除催化剂，减压浓缩滤液．残渣用闪式硅胶柱层析纯化，以$CH_2Cl_2$/甲醇（19/0.3）作洗脱液．

产量：0.59g（理论值的38％）；熔点：160℃

$C_{11}H_{16}N_4O_3$（MW = 252.3g/mol）；质谱：252（7％，M）；196（10％）；180（100％）；179（88％）；167（56％）

实例12：1－仲－丁氧甲基－3－乙基黄嘌呤（化合物52）

a)7－苄基－1－仲－丁氧甲基－3－乙基黄嘌呤

60℃下，将2.45g(18.00mmol)$K_2CO_3$加到3.0g(11.0mmol)得

自实例5a)的7－苄基－3－乙基黄嘌呤的60ml二甲基甲酰胺悬浮液中，混合物于此温度下搅拌1小时．然后滴加1.77g(14.00mmol)仲－丁氧甲基氯化物，80℃下搅拌5小时.然后再加0.7g(5.5mmol)仲－丁氧甲基氯化物，搅拌3小时．加12ml水及5ml甲醇，混合物于50℃下搅拌2小时.再加60ml水，用甲基叔丁基醚提取3次，每次200ml，合并有机层，用200ml水洗涤，$MgSO_4$干燥，减压浓缩，粗品经闪式硅胶柱层析纯化，以$CH_2Cl_2$/甲醇（19.8/0.2）作洗脱液.

产量：3.29（理论值的84％）；油状；$C_{19}H_{24}N_4O_3$（MW＝356.4g/mol），质谱：356（4％，M）；284（71％）；271（32％）；91（100％）；

$^1H$＝NMR（DMSO－$d_6$，200MHZ）：δ＝0.73（t，3H，$CH_2C\underline{H}_3$）；1.05(d,3H,CHC$\underline{H}_3$)；1.21(t,3H,NC$_2$C$\underline{H}_3$);1.35（五重峰，2H，CHC$\underline{H}_2$CH$_3$）；3.57(六重峰，1H，C$\underline{H}$CH$_2$)；4.02（q,2H,NC$\underline{H}_2$CH$_3$）;5.30（AB系统,2H，OC$\underline{H}_2$N）；5.50（S，2H,苄基H）；7.23-7.40(m,5H,芳香H);8.32(S,1H,N=C$\underline{H}$)

b)1－仲丁氧甲基－3－乙基黄嘌呤（化合物52）

在273mg Pd(10%)/活性炭存在下，于100ml乙醇中，对2.73g(7.66mmol)1，3，7－三取代黄嘌呤（得自步骤a）进行氢化12.5小时．混合物用一层氮气覆盖，滤除催化剂，减压浓缩滤液，粗品经闪式硅胶柱层析纯化，$CH_2Cl_2$/甲醇（19.7/0.3）作洗脱液.

产量：1.82g（理论值的89％）；熔点：189℃

$C_{12}H_{18}N_4O_3$（MW＝266.3g/mol）;质谱：266（4％，M）;194（87％）；193（100％）；181（63％）；136（87％）

实例13：1－（2－甲氧乙氧甲基）－3－甲基黄嘌呤（化合物53）

a)7－苄基－1－（2－甲氧乙氧甲基）－3－甲基黄嘌呤

50℃并搅拌下，将25.6g(0.1mol)7－苄基－3－甲基黄嘌呤（按实施例1a)方法制备），15.2g(0.11mol)$K_2CO_3$及

16.2g(0.13mol)2 - 甲氧乙氧甲基氯化物的 500ml 乙腈溶液组成的混合物加热 5 小时，同实例 1b)方法处理，所得的油状产品借助硅胶柱过滤方法纯化，以 $CH_2Cl_2$/甲醇（ 10/1 ）作洗脱液.

产量： 22.8g（理论值的 66.2 %）；油状， $C_{17}H_{20}N_4O_4$（ MW = 344.3g/mol ）

元素分析：理论值： C59.29% H5.85% N16.27%

实测值： C59.01% H5.93% N16.02%

b)1 -（ 2 - 甲氧乙氧甲基）- 3 - 甲基黄嘌呤（化合物 53 ）

按实例 1c 方法，对 22.7g(0.066mol)得自步骤 a)中的化合物进行氢解去苄基化反应，经层析纯化和乙醇重结晶，得 10.0g 最终产物（理论值的 65 %）.

$C_{10}H_{14}N_4O_4$（ MW = 254.3g/mol ）；熔点： 188 ℃

元素分析：理论值 C47.24% H5.55% N22.04%

实测值 C47.22% H5.45% N22.06%

实例 14： 3 - 乙基 - 1 -（ 2 -(2-甲氧乙氧)乙基）黄嘌呤（化合物 56 ）

由 7 - 苄基 - 3 - 乙基黄嘌呤（按实例 5a)制备）及 1 - 溴 - 2 -（ 2 - 甲氧乙氧）乙烷（按实例 2b)，制备）可以制得 14g（ 0.037mol ） 7 - 苄基 - 3 - 乙基 - 1 -（ 2 -(2-甲氧乙氧)乙基）黄嘌呤，产率为理论值的 98 %（ $C_{19}H_{24}N_4O_4$ (MW= 372.4 g/mol)）；二异丙醚重结晶后熔点为 64 ℃

元素分析：理论值 C61.28% H6.50% N15.04%

实测值 C61.44% H6.49% N15.26%

然后氢解去苄基反应（同实例 1c ）. 粗品直接用乙酸乙酯重结晶，无需经柱层析纯化.

产量 7.5g（理论值的 71.8 %）；熔点： 140 ℃；

$C_{12}H_{18}N_4O_4$（ MW = 282.3g/mol ）

元素分析：理论值： C51.05% H6.43% N19.85%

实测值： C51.51% H6.37% N19.87%

实例 15： 3 - 甲基 - 1 -（ 2 - 苯氧乙基）黄嘌呤（化合物

60）

a)7－苄基－3－甲基－1－（2－苯氧乙基）黄嘌呤

60℃下，将2.6g(18.72mmol)$K_2CO_3$加到3.0g(11.7mmol)7－苄基－3－甲基黄嘌呤（按实例1a制备）的70ml二甲基甲酰胺悬浮液中，混合物于此温度下搅拌1小时．然后向其中滴加3.1g(15.21mmol)2－苯氧乙基溴，混合物于80℃下搅拌5小时．过滤粗混合物，减压浓缩滤液，残渣用$CH_2Cl_2$溶解，用1N NaOH洗涤一次，水洗两次．有机相用$MgSO_4$干燥，减压浓缩，粗品经闪式硅胶柱层析纯化，以庚烷/乙酸乙酯（1/2）作洗脱液．

产量：3.52g（理论值的80％）；熔点：141℃；$C_{21}H_{20}N_4O_3$（MW＝376.4g/mol）；质谱：376（2％，M）；283（100％）；91（87％）．

b)3－甲基－1－（2－苯氧乙基）黄嘌呤（化合物60）

于0.3g Pd(10%)/活性炭上，在500ml乙醇中，对3.0g(8.0mmol)1，3，7－三取代黄嘌呤（得自步骤a）进行氢化6小时．混合物用一层氮气覆盖，滤除催化剂，减压浓缩滤液．残渣用闪式硅胶柱层析纯化，以庚烷/乙酸乙酯（1/10）作洗脱液．产量：1.09g（理论值的48％）；熔点207℃；

$C_{14}H_{14}N_4O_3$（MW＝286.3g/mol）；质谱：287.2（45％，M＋H）；193.1（100％）

实例16：1－（4－氯代苯氧甲基）－3－甲基黄嘌呤（化合物65）

a)7－苄基－1－（4－氯代苯氧甲基）－3－甲基黄嘌呤

60℃下，将2.59g(19.0mmol)$K_2CO_3$加到3.0g(12.0mmol)7－苄基－3－甲基黄嘌呤（按实例1a方法制备）的50ml二甲基甲酰胺悬浮液中，并于此温度下搅拌1小时．然后滴加2.69g(15.0mmol)4－氯苯氧甲基氯化物，混合物于80℃下搅拌8小时．粗混合物过滤，减压浓缩滤液，残余物用$CH_2Cl_2$溶解，用1N NaOH溶液洗涤一次，并用水洗涤两次．有机层用$MgSO_4$干燥，减压浓缩，粗品经闪式硅胶柱层析纯化，以$CH_2Cl_2$/甲醇（19.8/0.2）作洗脱液．

产量：4.15g（理论值的87％）；熔点：96℃.

$C_{20}H_{17}ClN_4O_3$(MW=396.8g/mol)；质谱：398（2％，$^{37}Cl$,M）；396（6％，$^{35}Cl$,M）;269（100％）；91（72％）

b)1－（4－氯代苯氧甲基）－3－甲基黄嘌呤（化合物65）

于0.34g Pd(10%)/活性炭存在下，在450ml乙醇中对3.37g(8.5mmol)1，3，7－三取代黄嘌呤（得自步骤a）进行氢化5小时．混合物用一层氮气保护，滤除催化剂，减压浓缩滤液．残渣经闪式柱层析（RP－18柱）纯化，以水/乙腈（7/3）作洗脱液．

产量：0.91g（理论值的34％）；熔点：218℃

$C_{13}H_{11}ClN_4O_3$（MW＝306.7g/mol）质谱：309.1（6％，$^{37}Cl$,M+H）；307.1（19％，$^{35}Cl$，M＋H）；179.1（100％）；167.1（11％）

实例17：1－苄氧甲基－3－甲基黄嘌呤（化合物68）

a)3－甲基－7－三苯甲基黄嘌呤

60℃下，将0.62g(25.88mmol)NaH分批加到3.9g(23.5mmol)3－甲基黄嘌呤的85ml二甲基甲酰胺悬浮液中，混合物于此温度下搅拌1.5小时，加热至90℃．然后加入6.6g(23.67mmol)三苯甲基氯化物的30ml二甲基甲酰胺溶液，90℃下搅拌3小时．热抽滤滤除固体，减压浓缩滤液，残渣用1N NaOH溶液溶解，混合物加热至80℃，抽滤滤除固体．滤液用2N盐酸调至pH4－5．形成的沉淀经闪式硅胶柱层析纯化，以$CH_2Cl_2$/甲醇（19/0.2）作洗脱液．

产量：6.55（理论值的68％）；熔点：242℃

$C_{25}H_{20}N_4O_2$（MW＝408.7g/mol）；质谱：409.1（21％，M＋H）：244.2（17％）；243.2（100％）；167.0（17％）

b)1－苄氧基甲基－3－甲基－7－三苯甲基黄嘌呤

60℃下，将1.3g(9.55mmol)$K_2CO_3$加到2.4g(5.9mmol)3－甲基－7－三苯甲基黄嘌呤（得自步骤a）的50ml二甲基甲酰胺溶液中，混合物于此温度下搅拌1小时．滴加1.06ml(7.67mmol)苄氧甲基氯化物，混合物于80℃下搅拌7小时．加50ml水，混合物用

甲基叔丁基醚提取3次，每次60ml．合并的有机层用水洗涤两次，每次30ml， $MgSO_4$ 干燥，减压浓缩．粗品经闪式硅胶柱层析纯化，以庚烷/乙酸乙酯（3/2）作洗脱液．

产量：1.57g（理论值的51％）；熔点：164℃；

$C_{33}H_{28}N_4O_3$（MW = 528.9g/mol）；质谱：535.2(74%,M+Li)；243.1(100%)

c)1－苄氧甲基－3－甲基黄嘌呤（化合物68）

将1.1ml乙醇和2.2ml 1N HCl的混合物加到1.2g(2.27mmol)1，3，7－三取代黄嘌呤（得自步骤b）的11ml乙醇悬浮液中．混合物回流1.5小时，减压浓缩，残渣经闪式硅胶柱层析纯化，以 $CH_2Cl_2$/甲醇（19/0.5）作洗脱液

产量：0.6g（理论值的92％）；熔点：208℃

$C_{14}H_{14}N_4O_3$（MW = 286.3g/mol）；质谱：287.2（57％，M + H）；257.1（77％）；179.1（100％）；91.1（24％）

实例18：1－（2－(4-氯代苄氧)乙基）－3－甲基黄嘌呤（化合物70）

a)1－（2－(4-氯代苄氧)乙基）－3－甲基－7－三苯甲基黄嘌呤

60℃下，将1.3g(9.44mmol)$K_2CO_3$加到2.4g(5.9mmol)3－甲基－7－三苯甲基黄嘌呤（按实例17a方法制备）的50ml N－甲基吡咯烷酮溶液中，混合物于此温度下搅拌1小时．滴加1.57g(7.67mmol)2－（4－氯代苄氧）乙基氯化物，80℃下搅拌1小时．然后再加入1.0g(4.9mmol)2－（4－氯代苄氧）乙基氯化物，再搅拌1小时．加50ml水，用甲基叔丁基醚提取3次，每次60ml，合并有机层，用水洗涤两次，每次30ml， $MgSO_4$ 干燥，减压浓缩，粗品经闪式硅胶柱层析纯化，以庚烷/乙酸乙酯（3/2）作洗脱液．

产量：2.13g（理论值的63％）；熔点：179℃；

$C_{34}H_{29}ClN_4O_3$（MW = 577.1g/mol）；质谱：585（5％，$^{37}Cl$,M+Li），583.2（8％，$^{35}Cl$,M+Li）；243.1（100％）

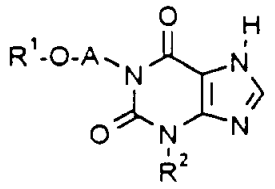
b)1－（2－(4-氯代苄氧)乙基）3－甲基黄嘌呤（化合物70）

将 1.4ml 乙醇和 2.8ml 1N Hcl 的混合物加入到 1.3g(2.26mmol)1，3，7－三取代黄嘌呤（得自步骤 a）的 14ml 乙醇悬浮液中．混合物沸腾回流 1 小时，减压浓缩，闪式硅胶柱层析纯化，以 $CH_2Cl_2$/甲醇（19/0.5）作洗脱液．

产量：0.72g（理论值的 95％）；熔点：152 ℃

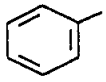
$C_{15}H_{15}ClN_4O_3$（MW = 334.7g/mol）；质谱：336（1％，$^{37}Cl$,M）；334（2％，$^{35}Cl$，M）；194（100％）；170（25％）；166（65％）

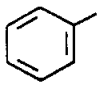
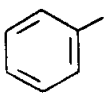
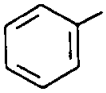
表 1：式 I 化合物

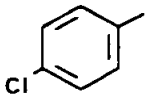
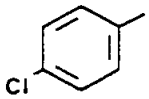
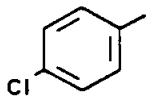
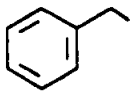
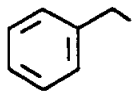
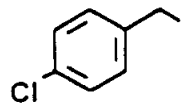


(I)

| 化合物 | $R^1$ | A | $R^2$ | M.p. [°C] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $CH_3$- | -$CH_2$- | $CH_3$- | 218 |
| 2 | $CH_3$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 178 |
| 3 | $CH_3$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | 160 |
| 4 | $CH_3$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 160 |
| 5 | $CH_3$- | -$CH_2$- |  | 205 |
| 6 | $CH_3$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$- | 188 |
| 7 | $CH_3$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 176 |
| 8 | $CH_3$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | 140 |
| 9 | $CH_3$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 115 |
| 10 | $CH_3$- | -$CH_2CH_2$- |  | 203 |
| 11 | $CH_3$- | -$CH_2CH_2CH_2$- | $CH_3$- | 196 |
| 12 | $CH_3$- | -$CH_2CH_2CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 221 |
| 13 | $CH_3$- | -$CH_2CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | 163 |
| 14 | $CH_3$- | -$CH_2CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 157 |

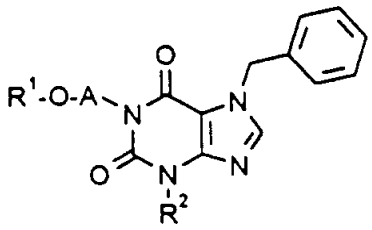
| 化合物 | $R^1$ | A | $R^2$ | M.p. [°C] |
|---|---|---|---|---|
| 15 | $CH_3$- | -$CH_2CH_2CH_2$- |  | 208 |
| 16 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$- | 198 |
| 17 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 176 |
| 18 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | 134 |
| 19 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 129 |
| 20 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2$- |  | 210 |
| 21 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$- | 187 |
| 22 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 204 |
| 23 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | 153 |
| 24 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 136 |
| 25 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2CH_2$- |  | 214 |
| 26 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$- | 156 |
| 27 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 159 |
| 28 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | 122 |
| 29 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- | $(CH_3)_2$-CH- | 152 |
| 30 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 119 |
| 31 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- | $(CH_3)_2$-CH-$CH_2$- | 141 |
| 32 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- |  | 220 |
| 33 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- |  | 197 |
| 34 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- |  | 132 |
| 35 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$- | 174 |
| 36 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 192 |
| 37 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | 137 |
| 38 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 138 |
| 39 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2CH_2$- |  | 202 |
| 40 | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | -$CH_2$- | $CH_3$- | 130 |
| 41 | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 144 |
| 42 | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | -$CH_2$- | $(CH_3)_2$-CH- | 131 |

| 化合物 | $R^1$ | A | $R^2$ | M.p. [°C] |
|---|---|---|---|---|
| 43 | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$- | 159 |
| 44 | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 165 |
| 45 | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | 116 |
| 46 | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 119 |
| 47 | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | -$CH_2CH_2$- |  | 160 |
| 48 | $(CH_3)_2$-CH-$CH_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$- | 160 |
| 49 | $(CH_3)_2$-CH-$CH_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 182 |
| 50 | $(CH_3)_2$-CH-$CH_2$- | -$CH_2$- |  | 181 |
| 51 | $CH_3$-$CH_2$-CH($CH_3$)- | -$CH_2$- | $CH_3$- | 175 |
| 52 | $CH_3$-$CH_2$-CH($CH_3$)- | -$CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 189 |
| 53 | $CH_3$-O-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$- | 188 |
| 54 | $CH_3$-O-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 166 |
| 55 | $CH_3$-O-$(CH_2)_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$- | 121 |
| 56 | $CH_3$-O-$(CH_2)_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 140 |
| 57 |  | -$CH_2$- | $CH_3$- | 190 |
| 58 |  | -$CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 196 |
| 59 |  | -$CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 139 |
| 60 |  | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$- | 207 |
| 61 |  | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 221 |
| 62 |  | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | 176 |
| 63 |  | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 121 |
| 64 |  | -$CH_2CH_2$- |  | 236 |

| 化合物 | $R^1$ | A | $R^2$ | M.p. [°C] |
|---|---|---|---|---|
| 65 |  | $-CH_2-$ | $CH_3-$ | 218 |
| 66 |  | $-CH_2-$ | $CH_3-CH_2-$ | 205 |
| 67 |  | $-CH_2-$ | $CH_3-(CH_2)_3-$ | 169 |
| 68 |  | $-CH_2-$ | $CH_3-$ | 208 |
| 69 |  | $-CH_2-$ | $CH_3-CH_2-$ | 142 |
| 70 |  | $-CH_2CH_2-$ | $CH_3-$ | 152 |

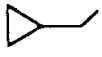
M.P.为熔点的缩写

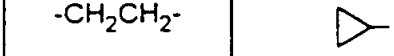
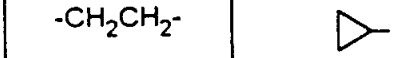
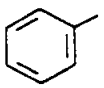
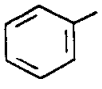
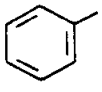
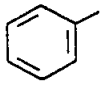
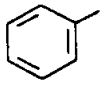
表 2 ： 或 VIII 中间体 ($R^a$ = 苄基 )

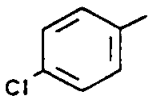
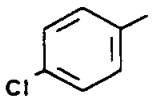
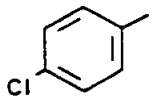


(VIII)

| 化合物 | $R^1$ | A | $R^2$ | M.p. [°C] |
|---|---|---|---|---|
| 71 | $CH_3-$ | $-CH_2-$ | $CH_3-$ | 114 |
| 72 | $CH_3-$ | $-CH_2-$ | $CH_3-CH_2-$ | 124 |
| 73 | $CH_3-$ | $-CH_2-$ | $CH_3-(CH_2)_2-$ | 134 |
| 74 | $CH_3-$ | $-CH_2-$ | $CH_3-(CH_2)_3-$ | 93 |
| 75 | $CH_3-$ | $-CH_2-$ |  | 141 |
| 76 | $CH_3-$ | $-CH_2CH_2-$ | $CH_3-$ | 90 |
| 77 | $CH_3-$ | $-CH_2CH_2-$ | $CH_3-CH_2-$ | 90 |
| 78 | $CH_3-$ | $-CH_2CH_2-$ | $CH_3-(CH_2)_2-$ | 99 |

| 化合物 | $R^1$ | A | $R^2$ | M.p. [°C] |
|---|---|---|---|---|
| 79 | $CH_3$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 油状 |
| 80 | $CH_3$- | -$CH_2CH_2$- |  | 117 |
| 81 | $CH_3$- | -$CH_2CH_2CH_2$- | $CH_3$- | 89 |
| 82 | $CH_3$- | -$CH_2CH_2CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 92 |
| 83 | $CH_3$- | -$CH_2CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | 91 |
| 84 | $CH_3$- | -$CH_2CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 油状 |
| 85 | $CH_3$- | -$CH_2CH_2CH_2$- |  | 86 |
| 86 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$- | 103 |
| 87 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 91 |
| 88 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | 110 |
| 89 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 油状 |
| 90 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2$- |  | 112 |
| 91 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$- | 112 |
| 92 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 125 |
| 93 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | 84 |
| 94 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 油状 |
| 95 | $CH_3$-$CH_2$- | -$CH_2CH_2$- |  | 110 |
| 96 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$- | 109 |
| 97 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 92 |
| 98 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | 82 |
| 99 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- | $(CH_3)_2$-CH- | 95 |
| 100 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 油状 |
| 101 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- | $(CH_3)_2$-CH-$CH_2$- | 72 |
| 102 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- |  | 103 |
| 103 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- |  | 90 |
| 104 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- |  | 88 |
| 105 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$- | 88 |
| 106 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 97 |

| 化合物 | $R^1$ | A | $R^2$ | M.p. [°C] |
|---|---|---|---|---|
| 107 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | 55 |
| 108 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 油状 |
| 109 | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | -$CH_2CH_2$- |  | 88 |
| 110 | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | -$CH_2$- | $CH_3$- | 72 |
| 111 | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 74 |
| 112 | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | -$CH_2$- | $(CH_3)_2$-CH- | 油状 |
| 113 | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$- | 油状 |
| 114 | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 67 |
| 115 | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | 70 |
| 116 | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 油状 |
| 117 | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | -$CH_2CH_2$- |  | 75 |
| 118 | $(CH_3)_2$-CH-$CH_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$- | 76 |
| 119 | $(CH_3)_2$-CH-$CH_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 92 |
| 120 | $(CH_3)_2$-CH-$CH_2$- | -$CH_2$- |  | 99 |
| 121 | $CH_3$-$CH_2$-CH($CH_3$)- | -$CH_2$- | $CH_3$- | 油状 |
| 122 | $CH_3$-$CH_2$-CH($CH_3$)- | -$CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 油状 |
| 123 | $CH_3$-O-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$- | 油状 |
| 124 | $CH_3$-O-$(CH_2)_2$- | -$CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 油状 |
| 125 | $CH_3$-O-$(CH_2)_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$- | 78 |
| 126 | $CH_3$-O-$(CH_2)_2$- | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 64 |
| 127 |  | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$- | 141 |
| 128 |  | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$CH_2$- | 125 |
| 129 |  | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_2$- | 94 |
| 130 |  | -$CH_2CH_2$- | $CH_3$-$(CH_2)_3$- | 122 |
| 131 |  | -$CH_2CH_2$- |  | 150 |

| 化合物 | $R^1$ | A | $R^2$ | M.p. [°C] |
|---|---|---|---|---|
| 132 |  | $-CH_2-$ | $CH_3-$ | 96 |
| 133 |  | $-CH_2-$ | $CH_3-CH_2-$ | 119 |
| 134 |  | $-CH_2-$ | $CH_3-(CH_2)_3-$ | 油状 |

药理学试验和结果

在 C57BL/6 小鼠上，在已建立的内毒素（ LPS ）诱导致死性休克模型中，通过死亡率降低方法说明式 I 化合物的抗休克作用．

为进进行此项实验，将 10ng 来自乌流产沙门菌的 LPS 和 7.5mg 半乳糖胺的 0.2ml 磷酸盐缓冲液，生理盐水溶液组成的混合物通过静脉注射给予每只动物，按常规将在 6 - 9 小时内致动物死亡．在给予 LPS 刺激之前 12 时，经腹膜内途径给予受试制剂，剂量为 100mg/kg．对照组的动物（ n=10 ）则给予纯的 0.9 % 生理盐水作为安慰剂．为了评价制剂的作用，在给予 LPS48 小时后，测定治疗组（ n=10 ）的动物死亡数，由此，相地于对照组的死亡情况可以获得死亡的百分抑制数．实验结果列于表 3．

表 3 : LPS 诱导的小鼠死亡率的抑制

| 表 I 化合物 | 死亡抑制% |
|---|---|
| 1 | 80 |
| 2 | 30 |
| 4 | 30 |
| 8 | 30 |
| 16 | 100 |
| 17 | 100 |
| 21 | 40 |
| 23 | 40 |
| 26 | 100 |
| 27 | 100 |
| 29 | 50 |
| 31 | 30 |
| 32 | 90 |
| 34 | 30 |
| 35 | 30 |
| 37 | 80 |
| 39 | 30 |
| 40 | 40 |
| 41 | 40 |
| 44 | 30 |
| 48 | 40 |
| 50 | 40 |
| 52 | 30 |
| 54 | 30 |

在广泛的药理学筛选中式 I 化合物也可显示出以持续方式抑制中枢神经系统中与局部缺血有关的细胞死亡，因此它们也适合用作以下疾病的治疗和预防，如脑血管疾病，如中风；短暂的缺血发作（ TIA ）；多梗塞痴呆，血管和退化的（ Alzheimer ）组成部分的混合型痴呆；脊髓损伤；由于头部受伤引起的脑损伤；以及心动停止后的神经原损伤，（新生期）窒息及复活以及在供应脑部的主动脉区域的血管外科手术（例如分流手术）.

可以很有说服力地去证明式 I 的茶碱衍生物具有神经原保护作用，特别是在沙土鼠的暂时性普遍缺血模型中. 这一发现对于茶碱本身而言，也同样令人惊奇，在具有可比性的实验条件下，无论是在沙土鼠体内（ J.Cereb.Blood Flow Metab.1987,7/1:74-81 ）还是在大鼠体内（ J.Cereb.Blood Flow Metab:1994,14/1:166-173 ）均无抑制局部缺血神经细胞损伤的作用，相反却更能增加该作用.

上述实验可依照《德国动物保护条例》（ German Animal Protection Act ）来进行. 将 30 只体重在 60 - 70g 之间的雄性蒙古沙土鼠，随机分成两组，每组有 15 只动物. 在局部缺血后 30 分钟经腹膜内注射给予第一组动物相关的受试物质. 与此同时，作为对照组的第二组动物仅给予相同体积的载体物质. 为了引起暂时性的前脑局部缺血，将动物以仰卧的体位固定于加热操作台上，小心地将两根通常的颈动脉暴露出来，并借肋于微观动脉瘤小钳闭合 3 分钟. 在 3 分钟局部缺血期发生 7 天后，在卤代烃麻醉下对动物进行斩首处理，小心快速地取出脑部，首先将其浸入 Carnoy 氏溶液（乙醇/氯仿/乙酸 = 6/3/1 ）中，然后将其嵌入石蜡中. 随后，通过海马的 4 - 6 μ m 厚的冠状部分大约在前囱的高度被制备出来，并用苏木精和曙红进行染色. 此后，在半定量病理组织学记分的（ 0 = 无， 1 = 轻微； 2 = 中度严重； 3 = 严重， 4 = 完全坏死）盲实验过程中，通过光显微镜测定海马 CA1 区域内锥体细胞嗜曙红性坏死的程度.

由于神经保护作用的评价结果是将药剂组的平均病理组织学记分与对照组的平均病理组织学记分相比较而得的百分率变化. 实

验结果编列于表 4.

表 4：对蒙古沙土鼠局部缺血神经细胞损伤的抑制

| 表 1 或表 2 的化合物 | 剂量 mg/kg | 海马神经元 CA1 损伤的抑制% |
|---|---|---|
| 5 | 10 | 20 |
| 6 | 10 | 20 |
| 7 | 10 | 33 |
| 17 | 10 | 66 |
| 24 | 10 | 30 |
| 25 | 10 | 24 |
| 27 | 10 | 67 |
| 27 | 5 | 40 |
| 28 | 10 | 30 |
| 30 | 10 | 24 |
| 36 | 10 | 23 |
| 39 | 10 | 36 |
| 44 | 10 | 64 |
| 54 | 10 | 36 |
| 58 | 10 | 20 |
| 61 | 10 | 23 |
| 63 | 10 | 27 |
| 66 | 10 | 23 |
| 77 | 10 | 33 |
| 82 | 10 | 30 |
| 103 | 10 | 32 |
| 114 | 10 | 27 |