

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07H 19/16



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/7076 A61P 9/00

[21] 申请号 00816626.9

[43] 公开日 2003 年 3 月 12 日

[11] 公开号 CN 1402732A

[22] 申请日 2000.11.29 [21] 申请号 00816626.9

[30] 优先权

[32] 1999.12.3 [33] US [31] 09/454,485

[86] 国际申请 PCT/US00/42396 2000.11.29

[87] 国际公布 WO01/42265 英 2001.6.14

[85] 进入国家阶段日期 2002.6.3

[71] 申请人 CV 治疗公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 杰夫·A·扎布洛茨基

文卡塔·P·帕勒

普拉巴·N·易卜拉欣

路易斯·贝拉尔迪内利

[74] 专利代理机构 隆天国际专利商标代理有限公司

代理人 高龙鑫 徐金国

权利要求书 10 页 说明书 32 页

[54] 发明名称 N⁶杂环 8 - 修饰的腺苷衍生物

[57] 摘要

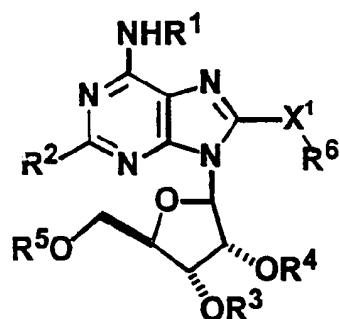
本发明公开了 N⁶杂环 8 - 修饰的腺苷衍生物，该化合物是选择性的部分或完全的腺苷 A₁受体激动剂，因此可用于在哺乳动物、特别是人中改善心脏活动、改善脂肪细胞功能、治疗中枢神经系统疾病以及治疗糖尿病和肥胖。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

5

1. 一种下式的化合物：

10



其中 X¹=O、S、NR⁷；

15 R¹是含有 3 至 15 个碳原子的单环或多环的杂环基团，其中至少有一个碳原子被一个选自 N、O、P 和 S-(O)₀-₂ 的原子或分子代替并且其中的 R¹ 不含环氧化物基团；

R² 选自氢、卤素、CF₃ 和 氰基；

20 R³、R⁴ 和 R⁵ 彼此独立地选自氢、-(CO)-R'、-(CO)-R'' 和 -(CO)-R'''，其中 R'、R'' 和 R''' 彼此独立地选自 C₁-₁₅ 烷基、C₂-₁₅ 链烯基、C₂-₁₅ 链炔基、杂环基、芳基和杂芳基，其中的烷基、链烯基、链炔基、芳基、杂环基和杂芳基选择性地被 1 至 3 个彼此独立地选自下列的取代基所取代：卤素、NO₂、烷基、杂环基、芳基、杂芳基、CF₃、CN、OR²⁰、SR²⁰、N(R²⁰)₂、S(O)R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、SO₂NR²⁰COR²²、SO₂NR²⁰CO₂R²²、SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂、N(R²⁰)₂、NR²⁰COR²²、NR²⁰CO₂R²²、NR²⁰CON(R²⁰)₂、NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³、COR²⁰、CO₂R²⁰、CON(R²⁰)₂、CONR²⁰SO₂R²²、NR²⁰SO₂R²²、SO₂NR²⁰CO₂R²²、OCONR²⁰SO₂R²²、OC(O)R²⁰、C(O)OCH₂OC(O)R²⁰ 和 OCON(R²⁰)₂，并且其中的各选择性的杂芳基、芳基、烷基和杂环基取代基又选择性地进一步被卤素、NO₂、烷基、CF₃、氨基、单-或二-烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、NR²⁰COR²²、NR²⁰SO₂R²²、

COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 OC(O)R^{20} 、 $\text{OC(O)N(R}^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 S(O)R^{22} 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^{20})_2$ 、CN或OR²⁰所取代；

R⁶和R⁷彼此独立地选自氢、C₁₋₁₅烷基、C₂₋₁₅链烯基、C₂₋₁₅链炔基、杂环基、芳基和杂芳基，其中的烷基、链烯基、链炔基、芳基、杂环基和杂5芳基取代基选择性地被1至3个彼此独立地选自下列的取代基所取代：卤素、烷基、NO₂、杂环基、芳基、杂芳基、CF₃、CN、OR²⁰、SR²⁰、S(O)R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、SO₂NR²⁰COR²²、SO₂NR²⁰CO₂R²²、S(O)₃R²⁰、P(O)(OR²⁰)₂、SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂、NR²⁰COR²²、NR²⁰CO₂R²²、NR²⁰CON(R²⁰)₂、NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³、COR²⁰、CO₂R²⁰、CON(R²⁰)₂、CONR²⁰SO₂R²²、NR²⁰SO₂R²²、SO₂NR²⁰CO₂R²²、OCONR²⁰SO₂R²²、10OC(O)R²⁰、C(O)OCH₂OC(O)R²⁰和OCON(R²⁰)₂，其中的各选择性的杂芳基、芳基和杂环基取代基选择性地被卤素、NO₂、烷基、CF₃、氨基、单-或二-烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、NCOR²²、NR²⁰SO₂R²²、COR²⁰、CO₂R²⁰、CON(R²⁰)₂、NR²⁰CON(R²⁰)₂、OC(O)R²⁰、OC(O)N(R²⁰)₂、SR²⁰、S(O)₃R²⁰、P(O)(OR²⁰)₂、S(O)R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、CN或OR²⁰所取代；

15 R²⁰选自H、C₁₋₁₅烷基、C₂₋₁₅链烯基、C₂₋₁₅链炔基、杂环基、芳基和杂芳基，其中的烷基、链烯基、链炔基、杂环基、芳基和杂芳基取代基选择性地被1至3个彼此独立地选自卤素、烷基、单-或二-烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、CN、O-C₁₋₆烷基、CF₃、芳基和杂芳基的取代基所取代；

20 R²²选自C₁₋₁₅烷基、C₂₋₁₅链烯基、C₂₋₁₅链炔基、杂环基、芳基和杂芳基，其中的烷基、链烯基、链炔基、杂环基、芳基和杂芳基取代基选择性地被1至3个彼此独立地选自卤素、烷基、单-或二-烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、CN、O-C₁₋₆烷基、CF₃、芳基和杂芳基的取代基所取代。

2. 权利要求1的化合物，其中：

25 R³、R⁴和R⁵彼此独立地选自氢、-(CO)-R'、-(CO)-R''和-(CO)-R'''，

其中 R'、R'' 和 R''' 彼此独立地选自 C₁₋₁₅ 烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中的烷基、芳基、杂环基和杂芳基选择性地被 1 至 2 个彼此独立地选自下列的取代基所取代：卤素、NO₂、杂环基、芳基、杂芳基、CF₃、CN、OR²⁰、N(R²⁰)₂、S(O)R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、NR²⁰COR²²、NR²⁰CO₂R²²、NR²⁰CON(R²⁰)₂、
5 NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³、COR²⁰、CO₂R²⁰、CON(R²⁰)₂、CONR²⁰SO₂R²²、NR²⁰SO₂R²²，并且其中的各选择性的杂芳基、芳基和杂环基取代基又选择性地进一步被卤素、NO₂、烷基、CF₃、氨基、单-或二-烷基氨基、CN 或 OR²⁰ 所取代；

R⁶ 选自氢和选择性地被芳基取代的 C₁₋₁₅ 烷基；

R⁷ 选自氢、C₁₋₁₅ 烷基、C₂₋₁₅ 链烯基、C₂₋₁₅ 链炔基、杂环基、芳基和杂芳基，其中的烷基、链烯基、链炔基、芳基、杂环基和杂芳基取代基选择性地被 1 至 3 个彼此独立地选自下列的取代基所取代：卤素、烷基、杂环基、芳基、杂芳基、CF₃、CN、OR²⁰、SR²⁰、N(R²⁰)₂、S(O)R²²、S(O)₃R²⁰、P(O)(OR²⁰)₂、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、NR²⁰CO₂R²²、NR²⁰CON(R²⁰)₂、COR²⁰、CO₂R²⁰、CON(R²⁰)₂，其中的各选择性的杂芳基、芳基和杂环基取代基选择性地进一步被卤素、烷基、CF₃、CO₂R²⁰、S(O)₃R²⁰、P(O)(OR²⁰)₂、氨基、单-或二-烷基氨基、CN 或 OR²⁰ 所取代；

R²⁰ 选自 H、C₁₋₁₅ 烷基、芳基和杂芳基，其中的烷基、芳基和杂芳基选择性地被 1 至 2 个彼此独立地选自卤素、烷基、单-或二-烷基氨基、CN、O-C₁₋₆ 烷基、CF₃ 的取代基所取代；

20 R²² 选自 C₁₋₁₅ 烷基、芳基和杂芳基，其中的烷基、芳基和杂芳基选择性地被 1 至 2 个彼此独立地选自卤素、烷基、单-或二-烷基氨基、CN、O-C₁₋₆ 烷基和 CF₃ 的取代基所取代。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 X¹=NR⁷；

R² 是氢；

25 R³、R⁴ 和 R⁵ 彼此独立地选自氢、-(CO)-R'、-(CO)-R'' 和 -(CO)-R'''，

其中 R'、R'' 和 R''' 彼此独立地选自 C₁₋₁₀ 烷基、芳基和杂芳基，其中的烷基、芳基和杂芳基选择性地被 1 至 2 个彼此独立地选自下列的取代基所取代：卤素、NO₂、芳基、杂芳基、CF₃、CN、OR²⁰、N(R²⁰)₂、S(O)R²²、SO₂R²²、NR²⁰COR²²、COR²⁰、CO₂R²⁰、CON(R²⁰)₂、NR²⁰SO₂R²²，并且其中的各选择性的杂芳基、芳基和杂环基取代基又选择性地进一步被卤素、NO₂、烷基和 CF₃ 所取代；

R⁶ 选自氢和选择性地被芳基取代的 C₁₋₃ 烷基；

R⁷ 选自氢、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₁₅ 链烯基、C₂₋₁₅ 链炔基、杂环基、芳基和杂芳基，其中的烷基、链烯基、链炔基、芳基、杂环基和杂芳基取代基选择性地被 1 至 3 个彼此独立地选自下列的取代基所取代：卤素、烷基、芳基、杂芳基、CF₃、CN、OR²⁰、SR²⁰、CO₂R²⁰、S(O)₃R²⁰、SO₂N(R²⁰)₂、NR²⁰CO₂R²²、NR²⁰CON(R²⁰)₂、COR²⁰，其中的各选择性的杂芳基和芳基取代基分别选择性地进一步被卤素、烷基、CF₃、S(O)₃R²⁰、CO₂R²⁰、氨基、单-或二-烷基氨基、CN 和 OR²⁰ 所取代；

R²⁰ 选自 H、C₁₋₆ 烷基和芳基，其中的烷基和芳基选择性地被 1 个选自卤素、烷基、单-或二-烷基氨基、CN、O-C₁₋₆ 烷基和 CF₃ 的取代基所取代；

R²² 选自 C₁₋₆ 烷基和芳基，其中的烷基和芳基选择性地被 1 个选自卤素、烷基、单-或二-烷基氨基、CN、O-C₁₋₆ 烷基和 CF₃ 的取代基所取代。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 X¹=NR⁷；

R² 是氢；

R³、R⁴ 和 R⁵ 彼此独立地选自氢、-(CO)-R'、-(CO)-R'' 和 -(CO)-R'''，其中 R'、R'' 和 R''' 彼此独立地选自 C₁₋₆ 烷基和芳基，其中的烷基和芳基选择性地被 1 至 2 个彼此独立地选自卤素、NO₂、芳基、CF₃、CN、OR²⁰、N(R²⁰)₂、S(O)R²²、SO₂R²²、N(R²⁰)₂ 的取代基所取代，并且各选择性的芳基取代基选择性地进一步被卤素、NO₂、烷基和 CF₃ 所取代；

R⁶ 选自氢和选择性地被芳基取代的 C₁₋₃ 烷基；

R⁷选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₁₅链烯基、C₂₋₁₅链炔基、芳基和杂芳基，其中的烷基、链烯基、链炔基、芳基和杂芳基取代基选择性地被1至3个彼此独立地选自卤素、烷基、芳基、CF₃、CN、OR²⁰、SR²⁰、S(O)₃R²⁰、CO₂R²⁰、NR²⁰CO₂R²²、NR²⁰CON(R²⁰)₂的取代基所取代，并且其中的各选择性的芳基取代基选择性5地进一步被卤素、烷基、CF₃、S(O)₃R²⁰、CO₂R²⁰、氨基、单-或二-烷基氨基、CN和OR²⁰所取代；

R²⁰选自H、C₁₋₆烷基和芳基，其中的烷基和芳基选择性地被1个选自卤素、烷基、单-或二-烷基氨基、CN、O-C₁₋₆烷基和CF₃的取代基所取代；R²²选自C₁₋₆烷基和芳基，其中的烷基和芳基选择性地被1个选自卤素、10烷基、CN、O-C₁₋₆烷基和CF₃的取代基所取代。

5. 权利要求1的化合物，其中X¹=NR⁷；

R²是氢；

R³、R⁴和R⁵彼此独立地选自氢、-(CO)-R'、-(CO)-R''和-(CO)-R'''，其中R'、R''和R'''彼此独立地选自C₁₋₆烷基，其中的烷基选择性地被1个15选自芳基、CF₃、CN、OR²⁰、N(R²⁰)₂的取代基所取代，并且各选择性的芳基取代基选择性地进一步被卤素、NO₂、烷基、CF₃所取代；

R⁶选自氢和C₁₋₃烷基；

R⁷选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基和C₂₋₆链炔基，其中的烷基、链烯基和链炔基取代基选择性地被1至2个彼此独立地选自烷基、芳基、CF₃、20OR²⁰、SR²⁰、CO₂R²⁰、S(O)₃R²⁰的取代基所取代，并且其中的各选择性的芳基取代基选择性地进一步被卤素、烷基、CF₃、S(O)₃R²⁰、CO₂R²⁰、氨基、单-或二-烷基氨基、CN或OR²⁰所取代；

R²⁰选自H和C₁₋₆烷基。

6. 权利要求1的化合物，其中X¹=NR⁷；

25 R²是氢；

R^3 、 R^4 和 R^5 彼此独立地选自氢、 $-(CO)-R'$ 、 $-(CO)-R''$ 或 $-(CO)-R'''$ ，其中 R' 、 R'' 和 R''' 彼此独立地选自 C_{1-6} 烷基；

R^6 彼此独立地选自氢或 C_{1-3} 烷基；
 5 R^7 彼此独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基和 C_{2-6} 链炔基，其中的烷基、链烯基和链炔基取代基选择性地被1个彼此独立地选自烷基、芳基、 CF_3 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $S(O)_3R^{20}$ 的取代基所取代，并且其中的选择性的芳基取代基选择性地被卤素、烷基、 CF_3 取代；

R^{20} 选自H和 C_{1-6} 烷基。
 7. 权利要求1的化合物，其中 $X^1=NR^7$ ；
 10 R^2 是氢；

R^3 、 R^4 和 R^5 彼此独立地选自氢、 $-(CO)-R'$ 、 $-(CO)-R''$ 或 $-(CO)-R'''$ ，其中 R' 、 R'' 和 R''' 彼此独立地选自 C_{1-3} 烷基；
 R^6 是氢；
 15 R^7 彼此独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基和 C_{2-6} 链炔基，其中的烷基、链烯基和链炔基取代基选择性地被1个彼此独立地选自烷基和芳基的取代基所取代。

8. 权利要求1的化合物，其中 $X^1=NR^7$ ；
 R²是氢；
 R³、R⁴和R⁵彼此独立地选自氢、 $-(CO)-R'$ 、 $-(CO)-R''$ 和 $-(CO)-R'''$ ，
 20 其中R'、R''和R'''均是甲基；
 R⁶是氢；
 R⁷选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基和 C_{2-6} 链炔基，其中的烷基、链烯基和链炔基取代基选择性地被1个选自烷基或芳基的取代基所取代。
 9. 权利要求1的化合物，其中 $X^1=NR^7$ ；
 25 R²是氢；

R³、R⁴、R⁵和R⁶均是氢；

R⁷彼此独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₄链烯基和C₂₋₄链炔基，其中的烷基、链烯基和链炔基取代基选择性地被1个选自烷基和芳基的取代基所取代。

5 10. 权利要求1的化合物，其中X¹=NR⁷；

R²是氢；

R³、R⁴、R⁵和R⁶均是氢；

R⁷是C₁₋₆烷基，其中的烷基选择性地被1个选自烷基或芳基的取代基所取代，其中的选择性的芳基取代基选择性地进一步被卤素、烷基、CF₃10所取代。

11. 权利要求1的化合物，其中X¹=NR⁷；

R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶均是氢；

R⁷是选择性地被苯基取代的C₁₋₄烷基。

12. 权利要求1的化合物，其中X¹=NR⁷；

15 R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶均是氢；

R⁷是选择性地被1个选自烷基或芳基的取代基取代的C₂₋₄链烯基。

13. 权利要求1的化合物，其中X¹=NR⁷；

R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶均是氢；

R⁷是C₂₋₃链烯基。

20 14. 权利要求1的化合物，其中X¹=NR⁷；

R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶均是氢；

R⁷是选择性地被1个选自烷基或芳基的取代基取代的C₂₋₄链炔基。

15. 权利要求1的化合物，其中X¹=NR⁷；

R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶均是氢；

25 R⁷是C₂₋₃链炔基。

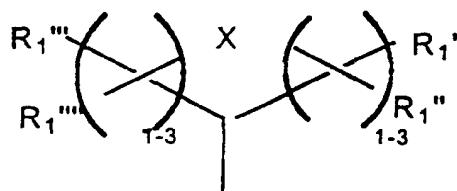
16. 权利要求 1 的化合物，其中 R¹被一个或多个选自卤素、氧代、羟基、低级烷基、取代的低级烷基、烷氧基、芳基、酰基、芳氧基、羧基、取代的芳基、杂环、杂芳基、取代的杂芳基、环烷基、取代的环烷基、硝基、氰基及其组合的基团单取代或多取代。

5 17. 权利要求 1 的化合物，其中 R¹是含有 3 至 15 个原子的单环、二环或三环的环烷基，其中至少有一个碳原子被一个选自 O 或 S(-O)₀₋₂ 的原子或分子所取代。

10 18. 权利要求 18 的化合物，其中 R¹被一个或多个选自卤素、氧代、羟基、低级烷基、取代的低级烷基、烷氧基、芳基、酰基、芳氧基、羧基、取代的芳基、杂环、杂芳基、取代的杂芳基、环烷基、取代的环烷基、硝基、氰基及其组合的基团单取代或多取代。

19. 权利要求 1 的化合物，其中 R¹是：

15



其中 R_{1'}、R_{1''}、R_{1'''} 和 R_{1''''} 分别选自卤素、羟基、低级烷基、取代的低级烷基、烷氧基、芳基、酰基、芳氧基、羧基、取代的芳基、杂环、杂芳基、取代的杂芳基、环烷基、取代的环烷基、硝基、氰基及其组合，X 是 O 或 S(-O)₀₋₂。

20. 权利要求 19 的化合物，其中 R_{1'''} 和 R_{1''''} 可以是单个氧原子。

21. 权利要求 19 的化合物，其中 R_{1'}、R_{1''}、R_{1'''} 和 R_{1''''} 分别选自氢、低级烷基、取代的低级烷基、烷氧基、芳基和取代的芳基。

25 22. 权利要求 19 的化合物，其中 R_{1'}、R_{1''}、R_{1'''} 和 R_{1''''} 分别选自氢、

低级烷基和取代的低级烷基。

23. 权利要求 1 的化合物，其中 R₁选自：

其中的各可以分别选自 H、低级烷基和取代的低级烷基，并且其中的 X 是 O 或 S(-O)₀₋₂。

5 24. 权利要求 1 或 2 或 3 或 4 或 5 或 6 或 7 或 8 或 9 或 10 或 11 或 12 或 13 或 14 或 15 的化合物，其中 R₁ 选自 3-四氢呋喃基、3-四氢噻吩基、4-吡喃基和 4-噻喃基。

25. 权利要求 1 或 2 或 3 或 4 或 5 或 6 或 7 或 8 或 9 或 10 或 11 或 12 或 13 或 14 或 15 的化合物，其中 R₁ 选自 3-四氢呋喃基。

10 26. 权利要求 1 的化合物，其中的化合物选自：2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-[(甲基乙基)氨基]}嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3, 4-二醇；2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-(丙-2-烯基氨基)}嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3, 4-二醇；2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-(丙-2-炔基氨基)}嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3, 4-二醇；2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-(乙基氨基)}嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3, 4-二醇；2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-(丙基氨基)}嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3, 4-二醇；2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-(丁基氨基)}嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3, 4-二醇；2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-[苯基氨基]}嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3, 4-二醇；2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-(甲基氨基)}嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3, 4-二醇；和乙酸(5-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-(乙基氨基)}

嘌呤-9-基} (2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-二乙酰氧基杂环戊烷-2-基) 甲酯。

27. 在患有可以通过刺激 A₁ 腺苷受体进行治疗的心电紊乱的哺乳动物中改善心脏活动的方法, 该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

5 28. 通过刺激 A₁ 腺苷受体来改善哺乳动物脂肪细胞功能的方法, 该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

29. 通过刺激 A₁ 腺苷受体在哺乳动物中恢复胰岛素的敏感性和效力的方法, 该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

10 30. 通过刺激 A₁ 腺苷受体向哺乳动物提供对中枢神经系统的神经保护作用的方法, 该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

31. 通过刺激 A₁ 腺苷受体向哺乳动物提供防止局部缺血的心肌细胞保护作用的方法, 该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 15 1 的化合物。

32. 权利要求 27 或 28 或 29 或 30 或 31 所述的方法, 其中的治疗有效量的范围是约 0.01 至约 100mg/kg 哺乳动物体重。

33. 含有权利要求 1 的化合物和一种或多种药物赋形剂药物组合物。

34. 权利要求 33 的药物组合物, 其中的药物组合物是溶液的形式。

20 35. 权利要求 33 的药物组合物, 其中的药物组合物是片剂的形式。

N⁶杂环 8-修饰的腺苷衍生物

5 发明背景

(1) 发明领域

本发明提供了有用的药物和前药—N⁶ 杂环 8-修饰的腺苷衍生物。本发明的化合物是选择性的部分或完全的腺苷 A₁ 受体激动剂，因此可用于在哺乳动物、特别是人中改善心脏活动、改善脂肪细胞功能、治疗中枢神经系统疾病以及治疗糖尿病和肥胖。

(2) 现有技术的描述

在心脏中至少有两种腺苷受体亚型：A₁ 和 A_{2A}。各亚型分别影响不同的生理学功能。A₁ 腺苷受体介导两种不同的生理学响应。对儿茶酚胺的心脏刺激作用的抑制是通过抑制腺苷酸环化酶介导的，而减慢心率(HR)和延长通过 AV 结的脉冲传播的直接作用在很大程度上是由于 I_{KAdo} 的激活而引起的(B. Lerman 和 L. Belardinelli, Circulation, 83 卷 (1991), 1499-1509 页和 J. C. Shryock 和 L. Belardinelli, The Am. J. Cardiology, 79 卷 (1997) 2-10 页)。抗β肾上腺素能作用以及对 SA 和 AV 结功能的直接抑制作用均是由 A₁ 受体介导的；A_{2A} 受体在该对腺苷的响应中不起作用。A_{2A} 受体介导由腺苷引起的冠状血管扩张。因此，对 A₁ 腺苷受体的刺激可以缩短 AV 结细胞动作电位的持续时间并降低其幅度，从而延长 AV 结细胞的不应期。这些作用的结果是限制了从心房传到心室的脉冲数量。这构成了在临幊上应用 A₁ 受体激动剂来治疗室上性心动过速、包括终止结的折返性心动过速以及控制心房纤颤和扑动过程中的心室速

率的基础。

因此, A₁激动剂的临床应用是治疗急性和慢性心律障碍、特别是那些特征在于快速心率并且该心率是由于窦房结、心房和 AV 结组织的异常所引起的疾病。所述疾病包括但不仅限于心房纤颤、室上性心动过速和心房 5 扑动。与 A₁ 激动剂相接触可以引起心率的减慢和异常节律的规则化, 从而改善心血管功能。

A₁ 激动剂可以通过抑制儿茶酚胺的作用来减少细胞 cAMP, 因此, 应当能够对衰竭的心脏产生有利影响, 在衰竭的心脏中, 增加的交感神经紧张性增加了细胞的 cAMP 水平。已证实后者与室性心律失常和猝死的可能性增加有关。所有以上观点均在关于腺苷对心脏电生理学的影响的综述中进行了讨论(参见 B. Lerman 和 L. Belardinelli, Circulation, 83 卷 10 (1991), 1499-1509 页; J. C. Shryock 和 L. Belardinelli, Am. J. Cardiology, 79 卷 (1997), 2-10 页)。

在 A₁ 腺苷的兴奋作用领域的一个有争议的区域是, 心脏在局部缺血 15 前的预适应的有益作用可能是由于腺苷与 A₁ 受体的结合引起的。该假说的证据来自于兔子的局部缺血模型, 其中, 在局部缺血前施用 2-氯-N6-环戊基腺苷(CCPA)和 R-PIA 来对梗塞面积提供保护作用(J. D. Thornton 等, Circulation, 85 卷 (1992) 659-665)。由于 A₁ 激动剂可以抑制环 20 AMP 的生产, 因此在脂肪细胞中具有抗脂肪分解的作用, 从而引起非酯化脂肪酸(NEFA)释放的减少(E. A. van Schaick 等, J. Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 25 卷 (1997), 673-694 页和 P. Strong, Clinical Science, 84 卷 (1993), 663-669 页)。非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)的特征是导致高血糖的对胰岛素的抗性。与观察到的高血糖有关的因素是缺乏正常的葡萄糖摄取以及骨骼肌糖元合成(GS)的激活。已 25 证实升高的 NEFA 水平可以抑制胰岛素刺激的葡萄糖摄取和糖元合成(D.

Thiebaud 等, Metab. Clin. Exp. 31 卷 (1982), 1128-1136 页和 G. Boden 等, J. Clin. Invest. 93 卷 (1994), 2438-2446 页)。P. J. Randle 早在 1963 年就提出了葡萄糖脂肪酸循环的假说 (P. J. Randle 等, Lancet (1963), 785-789 页)。该假说认为, 限制向外周组织提供脂肪酸将会促进 5 糖的利用 (P. Strong 等, Clinical Science, 84 卷 (1993), 663-669 页)。

有人对 A_1 激动剂在中枢神经系统疾病中的有益作用进行了综述, 其内容引入本文作为参考 (L. J. S. Knutson 和 T. F. Murray, Purinergic Approaches in Experimental Therapeutics, K. A. Jacobson 和 M. F. Jarvis 编 (1997), Wiley-Liss, N. Y., 423-470 页)。简单地说, 根据癫痫的实验模型, 已证实混合的 A_{2A} : A_1 激动剂—苄核糖嘌呤是一种有效的对抗由反相的苯并二氮杂草激动剂 6,7-二甲氧基-4-乙基- β -咔啉-3-甲酸甲酯 (DMCM, H. Klitgaard, Eur. J. Pharmacol. (1993) 224 卷, 221-228 页) 引起的癫痫发作的抗惊厥剂。在使用 CGS 21680 (一种 A_{2A} 激动剂) 的其它研究中, 得出的结论是抗惊厥活性归因于 A_1 受体的激活 (G. Zhang 等, Eur. J. Pharmacol. 255 卷 (1994), 239-243 页)。此外, 还证实 A_1 腺苷的选择性激动剂在 DMCM 模型中具有抗惊厥活性 (L. J. S. Knutson, Adenosine and Adenine Nucleotides: From Molecular Biology to Integrative Physiology; L. Belardinelli 和 A. Pellegrini, Kluwer 编: Boston, 1995, 479-487 页)。 A_1 腺苷激动剂具有有益作用的第二个领域是在由 Knutson 等所证实的在前脑局部缺血动物模型中 (J. Med. Chem. 42 卷 (1999), 3463-3477 页)。在神经保护中的有益作用据信是部分由于对兴奋性氨基酸释放的抑制作用 (文献出处同上)。

现有技术中公开了多种完全的 A_1 激动剂。但是, 所公开的激动剂通常 25 是不能用于哺乳动物体内的形式。因为有用的 A_1 激动剂的形式并不总

是稳定的、易溶的或者它们可能具有其它不利于将其掺入治疗性剂量形式中的特性，因此通常需要确定更容易掺入到治疗性剂量形式中的成分以提供所需的治疗效果。此外，由于对所有生物学组织中的 A₁ 腺苷受体的非选择性刺激所引起的副作用也使得这些激动剂不能作为有用的治疗剂，并且所需响应的脱敏也使其无法作为慢性药物应用。因此，仍需要特异性的和选择性的 A₁ 激动剂、可在体内转化成有用的治疗性成分的前体和/或前药。

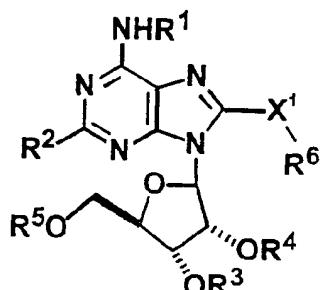
发明概述

10 本发明包括可用作部分或完全的腺苷 A₁ 受体激动剂的杂环 8 修饰的腺苷衍生物。

本发明还包括含有一种或多种杂环 8 修饰的腺苷衍生物的药物组合物。

在另一个实施方案中，本发明包括下式的杂环 8 修饰的腺苷衍生物：

15



20

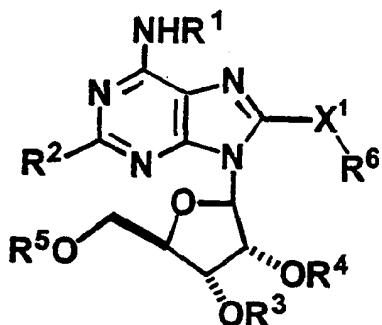
在另一个实施方案中，本发明包括向哺乳动物、包括人施用本发明的化合物来刺激冠状活动、改善脂肪细胞功能、治疗中枢神经系统疾病和治疗糖尿病的方法。

在另一个实施方案中，本发明涉及含有至少一种本发明的化合物和一种或多种药物赋形剂的药物组合物。

当前实施方案的描述

本发明包括一类具有如下结构式的杂环 8 修饰的腺昔衍生物：

5



10

其中 $X^1=O$ 、 S 、 NR^7 ；

R^1 是含有 3 至 15 个碳原子的单环或多环的杂环基团，其中至少有一个碳原子被一个选自 N、O、P 和 S-(O)₀₋₂ 的原子或分子代替并且其中的 R^1 不含环氧化物基团；

15

其中的 R^2 选自氢、卤素、 CF_3 和氰基；

其中的 R^3 、 R^4 和 R^5 彼此独立地选自氢、 $-(CO)-R'$ 、 $-(CO)-R''$ 和 $-(CO)-R'''$ ，其中 R' 、 R'' 和 R''' 彼此独立地选自 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 链烯基、 C_{2-15} 链炔基、杂环基、芳基和杂芳基，其中的烷基、链烯基、链炔基、芳基、杂环基和杂芳基选择性地被 1 至 3 个彼此独立地选自下列的取代基所取代：卤素、 NO_2 、烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OCONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 和 $OCON(R^{20})_2$ ，并且其中的各选择性的杂芳基、芳基、烷基和杂环基取代基又选择性地进一步被卤素、 NO_2 、烷基、 CF_3 、氨基、

25

自 C₁₋₆ 烷基，优选甲基；R⁶选自 C₁₋₃ 烷基和氢，优选氢；R⁷彼此独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基和 C₂₋₆ 链炔基，其中的烷基、链烯基和链炔基取代基选择性地被 1 个彼此独立地选自烷基、芳基、CF₃、OR²⁰、SR²⁰、CO₂R²⁰、S(O)₃R²⁰ 的取代基所取代，并且其中的选择性的芳基取代基选择性地进一步被卤素、烷基、CF₃ 所取代；R²⁰选自 H、C₁₋₆ 烷基。

在另一组优选的化合物中，X¹=NR⁷；R²是氢；R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 均是氢；R⁷是 C₁₋₆ 烷基，其中的烷基选择性地被 1 个选自烷基或芳基的取代基所取代，其中的选择性的芳基取代基选择性地进一步被卤素、烷基和 CF₃ 所取代。更优选 R⁷ 是选择性地被苯基取代的 C₁₋₄ 烷基。

在另一组优选的化合物中，X¹=NR⁷；R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 均是氢；R⁷是选择性地被 1 个选自烷基和芳基的取代基取代的 C₂₋₄ 链烯基。更优选 R⁷ 是 C₂₋₃ 链烯基。

在另一组优选的化合物中，X¹=NR⁷；R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 均是氢；R⁷是选择性地被 1 个选自烷基和芳基的取代基取代的 C₂₋₄ 链炔基。更优选 R⁷ 是 C₂₋₃ 链炔基。

在本发明的化合物中，R¹ 优选被一个或多个选自卤素、氧代、羟基、低级烷基、取代的低级烷基、烷氧基、芳基、酰基、芳氧基、羧基、取代的芳基、杂环、杂芳基、取代的杂芳基、环烷基、取代的环烷基、硝基、氰基及其组合的基团单取代或多取代。更优选 R¹ 是含有 3 至 15 个碳原子的单环、二环或三环的环烷基，其中至少有一个碳原子被一个选自 O 或 S-(O)₀₋₂ 的原子或分子所取代。

一个优选的 R¹ 部分的例子是：

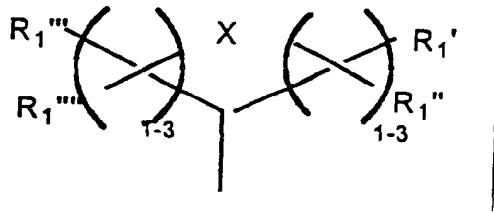
单-或二-烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 OC(O)R^{20} 、 $\text{OC(O)N(R}^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 S(O)R^{22} 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^{20})_2$ 、 CN 或 OR^{20} 所取代；

R^6 和 R^7 彼此独立地选自氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 链烯基、 C_{2-15} 链炔基、杂
5 环基、芳基和杂芳基，其中的烷基、链烯基、链炔基、芳基、杂环基和杂
芳基取代基选择性地被 1 至 3 个彼此独立地选自下列的取代基所取代：卤
素、烷基、 NO_2 、杂环基、芳基、杂芳基、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、
 S(O)R^{22} 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^{20})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{S(O)}_3\text{R}^{20}$ 、 $\text{P(O)(OR}^{20})_2$ 、
10 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{C(NR}^{20})\text{NHR}^{23}$ 、 COR^{20} 、
 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、
15 OC(O)R^{20} 、 $\text{C(O)OCH}_2\text{OC(O)R}^{20}$ 和 $\text{OCON}(\text{R}^{20})_2$ ，其中的各选择性的杂芳基、芳
基和杂环基取代基选择性地进一步被卤素、 NO_2 、烷基、 CF_3 、氨基、单-
或二-烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 COR^{20} 、
 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 OC(O)R^{20} 、 $\text{OC(O)N(R}^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $\text{S(O)}_3\text{R}^{20}$ 、
 $\text{P(O)(OR}^{20})_2$ 、 S(O)R^{22} 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^{20})_2$ 、 CN 或 OR^{20} 所取代；

R^{20} 选自 H、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 链烯基、 C_{2-15} 链炔基、杂环基、芳基和杂芳基，其中的烷基、链烯基、链炔基、杂环基、芳基和杂芳基取代基选择性地被 1 至 3 个彼此独立地选自卤素、烷基、单-或二-烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 CN 、 O-C_{1-6} 烷基、 CF_3 、芳基和杂芳基的取代基所取代；

20 R^{22} 选自 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 链烯基、 C_{2-15} 链炔基、杂环基、芳基和杂芳基，其中的烷基、链烯基、链炔基、杂环基、芳基和杂芳基取代基选择性地被 1 至 3 个彼此独立地选自卤素、烷基、单-或二-烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 CN 、 O-C_{1-6} 烷基、 CF_3 、芳基和杂芳基的取代基所取代。

在更优选的化合物中， $\text{X}^1=\text{NR}^7$ ； R^2 是氢； R^3 、 R^4 和 R^5 彼此独立地选自
25 氢、 $-(\text{CO})-\text{R}'$ 、 $-(\text{CO})-\text{R}''$ 或 $-(\text{CO})-\text{R}'''$ ，其中 R' 、 R'' 和 R''' 彼此独立地选



5

其中 R_1' 、 R_1'' 、 R_1''' 和 R_1'''' 分别选自卤素、羟基、低级烷基、取代的低级烷基、烷氧基、芳基、酰基、芳氧基、羧基、取代的芳基、杂环、杂芳基、取代的杂芳基、环烷基、取代的环烷基、硝基和氰基， X 是 O 或 $S(-O)_{0-2}$ ，或者， R_1''' 和 R_1'''' 可以是单个氧原子。更优选 R_1' 、 R_1'' 、 R_1''' 和 R_1'''' 分别选自氢、低级烷基和取代的低级烷基。

首选 R^1 选自 3-四氢呋喃基、3-四氢噻吩基、4-吡喃基和 4-噻喃基。

首选的本发明的化合物包括：2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基) 氨基]-8-[(甲基乙基) 氨基] 嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基) 氧杂环戊烷-3, 4-二醇；2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基) 氨基]-8-(丙-2-烯基氨基) 嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基) 氧杂环戊烷-3, 4-二醇；2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基) 氨基]-8-(丙-2-炔基氨基) 嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基) 氧杂环戊烷-3, 4-二醇；2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基) 氨基]-8-(乙基氨基) 嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基) 氧杂环戊烷-3, 4-二醇；2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基) 氨基]-8-(丙基氨基) 嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基) 氧杂环戊烷-3, 4-二醇；2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基) 氨基]-8-(丁基氨基) 嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基) 氧杂环戊烷-3, 4-二醇；2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基) 氨基]-8-[苄基氨基] 嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基) 氧杂环戊烷-3, 4-二醇；2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基) 氨基]-8-[羟基甲基] 嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基) 氧杂环戊烷-3, 4-二醇。

基]-8-(甲基氨基)嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3, 4-二醇；和乙酸{5-[((3R)氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-(乙基氨基)嘌呤-9-基} (2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-二乙酰氧基氧杂环戊烷-2-基)甲酯。

本文中所用术语的定义如下。

5 单独或组合使用的“卤素”是指所有的卤素，即氯(Cl)、氟(F)、溴(Br)、碘(I)。

“羟基”是指基团-OH。

“巯基”是指基团-SH。

单独或组合使用的“烷基”是指从烷烃衍生的含有 1 至 20 个、优选 10 1 至 15 个碳原子的基团(除非有具体的定义)。它可以是直链烷基、支链烷基或环烷基。优选含有 1-15 个、更优选 1-8 个、仍更优选 1-6 个、更优选 1-4 个、首选 1-2 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基等。术语“低级烷基”在文中用来描述前一句话中所描述的直链烷基基团。优选环烷基是每个环 3-8 个、更优选 3-6 15 个环原子的单环、二环或三环环系，例如环丙基、环戊基、环己基、金刚烷基等。烷基还包括含有环烷基部分或被环烷基部分间断的直链或支链的烷基基团。直链或支链的烷基可以连接在任何能够产生稳定化合物的点上。其例子包括但不仅限于，4-(异丙基)-环己基乙基或 2-甲基-环丙基戊基。取代的烷基是彼此独立地被 1 至 3 个选自卤素、羟基、烷氧基、烷 20 硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、酰氧基、芳氧基、杂芳氧基、选择性地被烷基、芳基或杂芳基单-或二-取代的氨基、脒基、选择性地被烷基、芳基、杂芳基或杂环基取代的脲、选择性地被烷基、芳基或杂芳基 N-单-或 N, N-二-取代的氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基等的基团 25 或取代基取代的以上所定义的直链烷基、支链烷基或环烷基。

单独或组合使用的“链烯基”是指含有 2-20 个、优选 2-17 个、更优选 2-10 个、仍更优选 2-8 个、首选 2-4 个碳原子和至少一个、优选 1-3 个、更优选 1-2 个、首选 1 个碳-碳双键的直链、支链或环状的烃。在环烷基的情况下，一个以上的碳-碳双键的共轭不应使环具有芳香性。碳-5 碳双键可以包含在环烷基部分内(环丙基除外)，或是在直链或支链的部分内。链烯基的例子包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、环己烯基、环己烯基烷基等。取代的链烯基是彼此独立地被 1 至 3 个连接在任何可以产生稳定化合物的点上的选自卤素、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、酰氧基、芳氧基、杂芳氧基、选择性地被烷基、芳基或10 杂芳基单-或二-取代的氨基、脒基、选择性地被烷基、芳基、杂芳基或杂环基取代的脲、选择性地被烷基、芳基或杂芳基 N-单-或 N,N-二-取代的氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、杂芳氧基羰基等的基团或取代基取代的以上所定义的直链链烯基、15 支链链烯基或环烯基。

单独或组合使用的“链炔基”是指含有 2-20 个、优选 2-17 个、更优选 2-10 个、仍更优选 2-8 个、首选 2-4 个碳原子和至少一个、优选 1 个碳-碳叁键的直链或支链的烃。链炔基的例子包括乙炔基、丙炔基、丁炔基等。取代的链炔基是指彼此独立地被 1 至 3 个连接在任何可以产生稳定20 化合物的点上的选自卤素、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、酰氧基、芳氧基、杂芳氧基、选择性地被烷基、芳基或杂芳基单-或二-取代的氨基、脒基、选择性地被烷基、芳基、杂芳基或杂环基取代的脲、选择性地被烷基、芳基或杂芳基 N-单-或 N,N-二-取代的氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基等的基团或取代基取代的以上所定25 定。

义的直链链炔基或支链链炔基。

“烷基链烯基”是指基团- $R-CR' =CR''R'''$ ，其中 R 是低级烷基或取代的低级烷基，R'、R''、R'''可以彼此独立地是氢、卤素、低级烷基、取代的低级烷基、以下所定义的酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基。
5

“烷基链炔基”是指基团- $RC\equiv CR'$ ，其中 R 是低级烷基或取代的低级烷基，R' 是氢、低级烷基、取代的低级烷基、以下所定义的酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基。

“烷氧基”是指基团- OR ，其中 R 是文中所定义的低级烷基、取代的低级烷基、酰基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂环基烷基、杂芳基烷基、环烷基、取代的环烷基、环杂烷基或取代的环杂烷基。
10

“烷硫基”是指基团- SR 、- $S(0)_{n=1-2}R$ ，其中 R 是文中所定义的低级烷基、取代的低级烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基。

“酰基”是指基团- $C(0)R$ ，其中 R 是氢、文中所定义的低级烷基、取代的低级烷基、芳基、取代的芳基等。
15

“芳氧基”是指基团- OAr ，其中 Ar 是文中所定义的芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基。

“氨基”是指基团 NRR' ，其中 R 和 R' 可以彼此独立地是氢、文中所定义的低级烷基、取代的低级烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基或酰基。
20

“酰氨基”是指基团- $C(0)NRR'$ ，其中 R 和 R' 可以彼此独立地是氢、文中所定义的低级烷基、取代的低级烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基。

“羧基”是指基团- $C(0)OR$ ，其中 R 是氢、文中所定义的低级烷基、取代的低级烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基和取代的杂芳基。
25

单独或组合使用的“芳基”是指苯基或萘基，其选择性地与优选 5-7 个、更优选 5-6 个环原子的环烷基碳环稠合和/或被 1-3 个选自卤素、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、酰氨基、芳氧基、杂芳氧基、选择性地被烷基、芳基或杂芳基单-或二-取代的氨基、脒基、
5 选择性地被烷基、芳基、杂芳基或杂环基取代的脲、选择性地被烷基、芳基或杂芳基 N-单-或 N,N-二-取代的氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基
羧基氨基等的基团或取代基取代。

“取代的芳基”是指选择性地被一个或多个官能团例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、烷硫基、乙炔基、氨基、酰氨基、羧基、羟基、芳基、芳氧基、杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、巯基、磺酰氨基等取代的芳基。
10

“杂环”是指含有单个环(例如 4-吗啉基、吡啶基或呋喃基)或多个稠合的环(例如萘并吡啶基、喹喔啉基、喹啉基、吲哚基或苯并[b]噻吩基)并且在环内含有至少一个杂原子例如 N、O 或 S 的饱和、不饱和或芳香性的碳环基团，该基团可以是未取代的或被例如卤素、低级烷基、低级烷
15 氧基、烷硫基、乙炔基、氨基、酰氨基、羧基、羟基、芳基、芳氧基、杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、巯基、磺酰氨基等取代。

单独或组合使用的“杂芳基”是指含有 5 或 6 个环原子的单环芳香族
20 环结构或含有 8 至 10 个原子的二环芳香族基团，其含有一个或多个、优选 1-4 个、更优选 1-3 个、仍更优选 1-2 个彼此独立地选自 O、S 和 N 的杂原子，并且选择性地被 1 至 3 个选自卤素、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、酰氨基、芳氧基、杂芳氧基、选择性地被烷基、芳基或杂芳基单-或二-取代的氨基、脒基、选择性地被烷基、芳基、杂
25 芳基或杂环基取代的脲、选择性地被烷基、芳基或杂芳基 N-单-或 N,N-

二-取代的氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基等的基团或取代基取代。杂芳基还包括氧化了的 S 或 N，例如亚磺酰基、磺酰基和叔环氮原子的 N-氧化物。碳或氮原子是杂芳基环结构的连接点，从而可以保留稳定的芳香族环。杂芳基的例子是吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、喹唑啉基、嘌呤基、吲哚基、喹啉基、嘧啶基、吡咯基、恶唑基、噻唑基、噻吩基、异恶唑基、氧杂噻二唑基、异噻唑基、四唑基、咪唑基、三嗪基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基等。取代的杂芳基含有连接在可以产生稳定化合物的碳或氮上的取代基。

单独或组合使用的“杂环基”是指含有 5 至 10 个原子并且其中有 1 至 3 个环碳原子被选自 O、S 或 N 的杂原子代替了非芳香族的环烷基，其选择性地与苯环稠合或者与 5-6 元的杂芳基环稠合和/或选择性地按照关于环烷基的描述被取代。杂环基还包括氧化了的 S 或 N，例如亚磺酰基、磺酰基和叔环氮原子的 N-氧化物。连接点是碳或氮原子。杂环基的例子是四氢呋喃基、二氢吡啶基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基等。取代的杂环基含有连接在可以产生稳定化合物的碳或氮上的取代基。

“取代的杂芳基”是指选择性地被一个或多个官能团例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、烷硫基、乙炔基、氨基、酰氨基、羧基、羟基、芳基、20 芳氧基、杂环、取代的杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、巯基、磺酰氨基等单取代或多取代的杂环。

“芳烷基”是指基团-R-Ar，其中 Ar 是芳基，R 是低级烷基或取代的低级烷基。芳基可以是未取代的或被例如卤素、低级烷基、烷氧基、烷硫基、乙炔基、氨基、酰氨基、羧基、羟基、芳基、芳氧基、杂环、取代的25 杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、巯基、磺酰氨基等取代。

“杂环基烷基”是指基团-R-Het，其中 Het 是杂环基团，R 是低级烷基。杂环基烷基可以是未取代的或被例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、烷硫基、乙炔基、氨基、酰氨基、羧基、羟基、芳基、芳氧基、杂环、取代的杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、巯基、磺酰氨基等取代。

5 “杂芳基烷基”是指基团-R-HetAr，其中 HetAr 是杂芳基，R 是低级烷基或取代的低级烷基。杂芳基烷基可以是未取代的或被例如卤素、低级烷基、取代的低级烷基、烷氧基、烷硫基、乙炔基、芳基、芳氧基、杂环、取代的杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、巯基、磺酰氨基等取代。

10 “环烷基”是指含有 3 至 15 个碳原子的二价环状或多环烷基基团。

“取代的环烷基”是指含有一个或多个取代基例如卤素、低级烷基、取代的低级烷基、烷氧基、烷硫基、乙炔基、芳基、芳氧基、杂环、取代的杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、巯基、磺酰氨基等的环烷基。

15 “杂环烷基”是指其中有一个或多个环碳原子被杂原子(例如 N、O、S 或 P)代替了环烷基。

“取代的杂环烷基”是指含有一个或多个取代基例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、烷硫基、乙炔基、氨基、酰氨基、羧基、羟基、芳基、芳氧基、杂环、取代的杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、巯基、磺酰氨基等的本文中所定义的杂环烷基。

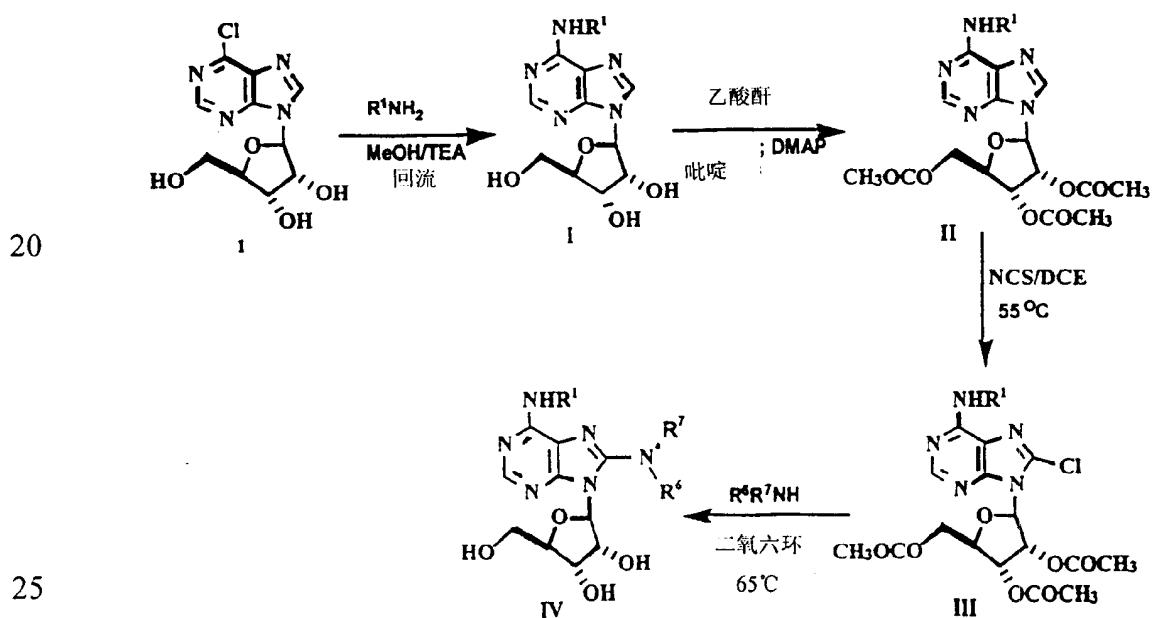
20 “烷基环烷基”是指基团-R-环烷基，其中环烷基是环烷基，R 是低级烷基或取代的低级烷基。环烷基可以是未取代的或被例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、烷硫基、乙炔基、氨基、酰氨基、羧基、羟基、芳基、芳氧基、杂环、取代的杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、巯基、磺酰氨基等取代。

“烷基杂环烷基”是指基团-R-杂环烷基，其中R是低级烷基或取代的低级烷基。环杂烷基可以是未取代的或被例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、烷硫基、氨基、酰氨基、羧基、乙炔基、羟基、芳基、芳氧基、杂环、取代的杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、巯基、磺酰氨基等取代。
5 等取代。

本发明的化合物可以按照以下反应方案1-4中的描述进行制备。通式IV的化合物可以按照反应方案1所示进行制备。化合物I可以通过将相应的伯氨基化合物 R^1NH_2 在加热的条件下与可以购买到的6-氯腺苷在适宜的溶剂(例如正丁醇、二甲基甲酰胺和乙醇)中反应进行制备。伯氨基化
10 合物 R^1NH_2 可以购买到，或者可以按照美国专利号5,789,416中的描述进行制备，该专利的说明书引入本文作为参考。本发明的前药酯可以用文献中所包括的所有已知的酯形成方法进行制备(参见Jerry March Organic synthesis和Richard Larock-Methods of Organic Synthesis)，更优选通过本申请中描述的方法进行制备。

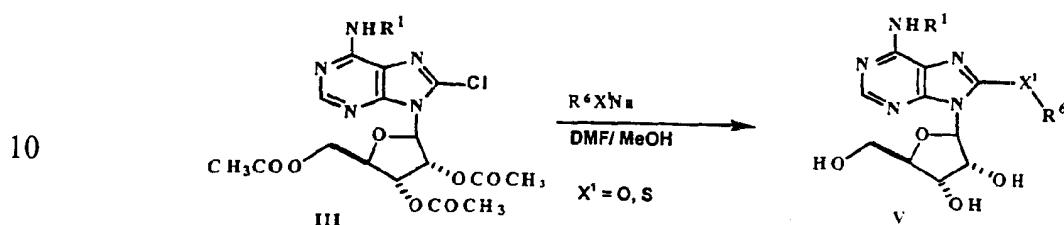
15

反应方案1



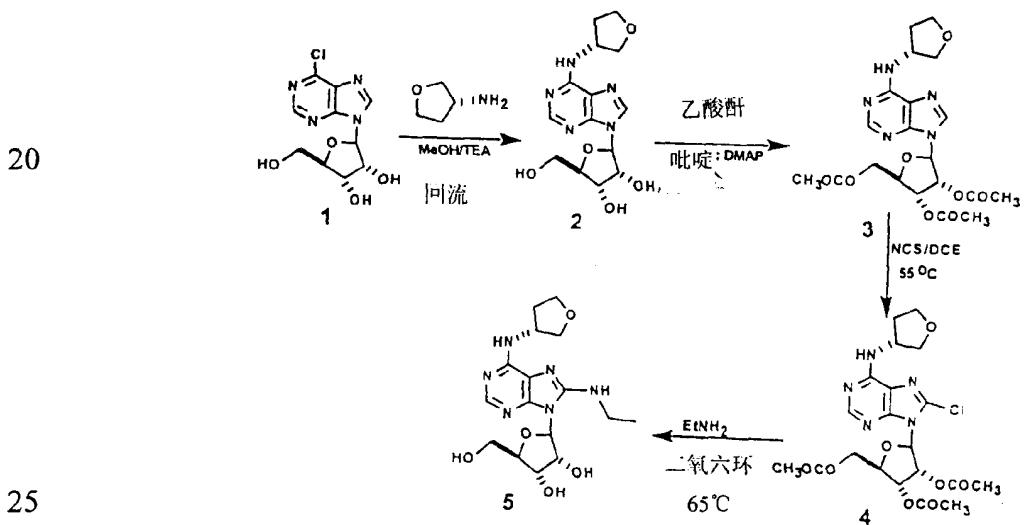
关键中间体化合物 III 可以通过直接氯化 2', 3', 5'-三-O-乙酰基-N⁶-取代的腺苷(II)进行制备。化合物 II 可以通过将 6-氯嘌呤核苷用胺取代(Fleysher, M. H., J. Med. Chem. 1972, 15, 187-191)然后将形成的 N⁶-取代的腺苷(化合物 I)乙酰化制得。将化合物 III 的氯原子用不同的烷基胺进行亲核置换形成 C-8 取代的化合物并同时脱乙酰化生成化合物 IV (Harlof Roelen 等, J. Med. Chem. 1996, 39, 1463-1471)。

反应方案 2



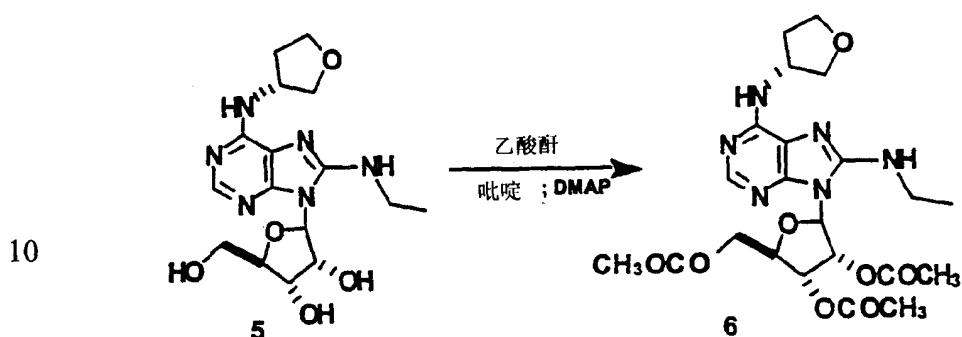
通式 V 的化合物可以通过将化合物 III 或化合物 I (反应方案 1)与芳基醇钠、烷醇钠、芳基硫醇钠或烷基硫醇钠在醇或 DMF 中、在室温或回流条件下反应进行制备(G. Buenger 和 V. Nair, Synthesis, 1990, 962-966 15 页)。

反应方案 3



化合物 2 的制备记载于美国专利号 5,789,416 中。化合物 4 通过直接氯化化合物 3 制得，而化合物 3 通过将化合物 2 乙酰化制得。将氯原子用乙胺进行亲核置换形成化合物 5。

5 反应方案 4



化合物 6 可以通过直接将化合物 5 乙酰化制得（反应方案 4）。

本发明还包括本发明的 A₁ 激动剂化合物的前药。前药是经化学修饰 15 的药物，它在其作用位点上可能没有生物学活性，但可以被一种或多种酶或体内过程降解或修饰成生物学活性的形式。本发明的前药应具有与母体药物不同的药物动力学特性，能够改善通过粘膜上皮的吸收、能更好地成盐和/或具有更好的溶解度并且具有改善系统的稳定性。本发明的化合物可以在一个或多个羟基上进行修饰以形成前药。修饰的形式可以是(1)可 20 以被例如酯酶或脂肪酶裂解的酯或氨基甲酸酯衍生物；(2)可以被特异性或非特异性蛋白酶识别的肽；或(3)通过膜选择作用聚集在作用位点的衍生物或前药形式或修饰的前药修饰，或以上(1)至(3)的各种组合。

如果本发明的化合物含有碱性基团，则可以制备相应的酸加成盐。化合物的酸加成盐以常规方式在适宜的溶剂中从母体化合物和过量的酸例 25 如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、马来酸、琥珀酸或甲磺酸制备。盐

酸盐形式是特别有用的。如果本发明的化合物含有酸性基团，则可以制备相应的阳离子盐。通常，将母体化合物用过量的碱性试剂例如含有适宜阳离子的氢氧化物、碳酸盐或醇盐处理。 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{+2} 和 NH_4^+ 等阳离子是可药用盐中存在的阳离子的例子。某些化合物可以形成内盐或两性离子，这 5 也是可以接受的。

本发明的化合物可用于治疗多种由 A_1 腺苷受体介导的哺乳动物疾病、优选人类的疾病。例如，本发明的化合物可用于在患有可以通过刺激 A_1 腺苷受体进行治疗的冠脉电紊乱 (coronary electrical disorder) 的哺乳动物中改善心脏活动。可以用本发明化合物进行治疗的冠脉电紊乱的例子包括室上性心动过速、心房纤颤、心房扑动和 AV 结的折返性心动过速。此外，口服有效的本发明 A_1 激动剂在治疗室上性心律失常中显示极佳的安全性，因此还可以在心肌局部缺血的高危患者中用作预防剂。 10 15

本发明的化合物还可用于通过刺激 A_1 腺苷受体来改善脂肪细胞功能，从而导致 NEFA 释放的减少和瘦素 (leptin) 释放的增加。与可用本发明的化合物改善的脂肪细胞功能有关的疾病状态包括糖尿病和肥胖。 20

在骨骼肌细胞中， A_1 AdoR 激动剂介导协同的胰岛素对葡萄糖摄取和转运的刺激作用 (Vergauwen, L. 等, J. Clin. Invest. 1994, 93, 974-81; Challiss, R. A. 等, Eur. J. Pharmacol., 1992, 226, 121-8)。本发明化合物的另一种治疗应用是在糖尿病患者中更有效地调节葡萄糖以及降低循环的胰岛素水平。 25

已证实 A_1 受体激动剂 R-PIA 可以增加瘦素从白脂肪细胞的释放并增加胰岛素刺激的瘦素生产 (M. Ozeck 的硕士论文，佛罗里达大学，1999，导师 L. Belardinelli)。有证据表明儿茶酚胺可以通过激活 β -肾上腺素能受体抑制脂肪细胞生产瘦素。据信 A_1 激动剂对脂肪细胞的抗 β -肾上腺素能作用与瘦素释放的增加有关。瘦素的作用是多方面的，包括降低食欲、

刺激能量利用和增加生育力。

本发明的化合物还可以通过刺激 A₁ 腺苷受体来提供中枢神经系统的神经保护作用。可用本发明化合物进行治疗的中枢神经系统疾病包括癫痫和中风。

5 在肾脏中，有证据表明刺激 A₁ AdoR 可以促进钠潴留、促进尿中的钠对钾的交换，并在钠的排泄增加时减慢肾小球的滤过速率(Gellai, M. 等, JPET, 1998, 286, 1191-6; Wilcox, C. S. 等, J. Am. Soc. Nephrol., 1999, 10, 714-720)。据信这些响应可以由腺苷的慢性局部生产而引起。也就是说，在肾脏中有腺苷刺激 A₁ AdoR 的紧张性作用。因此，本发明化
10 合物的另一种临床应用是在肾脏中对 A₁ AdoR 的选择性拮抗作用，以抑制钠潴留、抑制钠对钾的交换以及在钠排泄增加时维持肾小球的滤过速率以产生保钾利尿作用，从而维持肾功能。

本发明的化合物还可以通过刺激 A₁ 腺苷受体在局部缺血事件中提供对心肌细胞的保护作用。可用本发明的化合物治疗的局部缺血事件包括稳
15 定型心绞痛、不稳定型心绞痛、心脏移植和心肌梗塞。

本发明化合物的一个重要的方面是各化合物均具有其固有的效力(讨论可以参见 T. P. Kenakin, 刺激响应机理。药物-受体相互作用的药理学分析(Pharmacological Analysis of Drug-Receptor Interaction), Kenakin, T. P. 编, New York: Raven Press, 39-68 页)。该固有的效力
20 不是通过其对受体的亲和性来定义的，而是定义为化合物在给定的细胞类型中激活给定的效应器系统(例如 cAMP 生产)的定量的效果。给定化合物的固有效力可能会随着细胞类型的不同和/或效应器系统的不同而改变。当化合物的固有效力低于完全激动剂时(即，次最大值)，则该激动剂被称
25 为部分激动剂。因此，部分激动剂是可以与受体结合并引起比完全激动剂小的响应(次最大值)的分子，但也可以竞争性地拮抗由完全激动剂引

起的响应。关于肾功能的腺苷的紧张性作用是部分 A₁ 激动剂预期可以作为拮抗剂(例如腺苷)的主要例子。据信本发明的化合物对腺苷 A₁ 受体具有有治疗用途的亲和性，并具有从完全激动剂到部分激动剂范围的固有效力。也就是说，某些化合物可能在给定的细胞类型中对给定的效应器系统
5 没有作用，但在另一种细胞类型和/或效应器系统中则可能是完全激动剂。这种可变的药理学行为的原因与储备用于给定细胞类型(例如 AV 细胞与脂肪细胞相比)中的 A₁ 腺苷受体和用于给定的响应的受体数量有关。受体储量(备用的受体容量)是受体总数减去用完全激动剂引起最大响应所
10 需的受体部分(L. E. Limbird, Cell Surface Receptors: A Short Course on Theory and Methods, Kluwer Acad. Pub. 1996, Boston, Mass.)。因此，激动剂可以在引起一种响应时是完全激动剂，在另外的组织或细胞中引起另一种响应时是部分激动剂，还可以在另一种组织或细胞中引起第三种响应是拮抗剂或没有活性。因此，靶向于选定靶点的部分激动剂可能比完全激动剂引起较少的副作用。其结果是，完全激动剂会引起由各
15 受体介导的所有作用，而在部分激动剂的情况下则不是必然的。基于本发明化合物对 A₁ 受体的亲和性及其引起由 A₁ 受体介导的响应的效力和选择性，本发明的化合物有可能用于治疗以上描述的多种疾病。

部分 A₁ 激动剂对于慢性疗法还具有另外的好处，因为它们引起 A₁ 受体脱敏(R. B. Clark, B. J. Knoll, R. Barber TiPS, 20 卷(1999),
20 279-286 页)和副反应的可能性较小。慢性给药完全激动剂(R-N6-苯基异丙基腺苷，R-PIA)7 天在豚鼠中引起了 A₁ 受体对变传导响应的脱敏(注：
观察到了受体数量的减少 -D. M. Dennis, J. C. Shryock, L. Belardinelli JPET, 272 卷 (1995) 1024-1035 页)。已证实 A₁ 激动剂诱导的对脂肪细胞中腺苷酸环化酶生产 cAMP 的抑制作用在用 A₁ 激动剂慢性
25 治疗时也出现了脱敏(W. J. Parsons 和 G. L. Stiles, J. Biol. Chem.

262 卷 (1987) 841-847 页)。

本发明的化合物可以口服、静脉内、经皮、以大丸剂的形式、经鼻、通过吸入或通过本领域已知的用于给药治疗剂的其它方式进行给药。治疗方法包括给药有效量的选定化合物，优选将该化合物分散在药物载体中。

5 活性成分的剂量单位通常选自 0.01 至 100mg/kg，但本领域技术人员很容易根据给药途径、患者的年龄和病症进行确定。

含有本发明化合物和/或其衍生物的药物组合物可以配制成用于胃肠外给药的溶液或冷冻干燥的粉末的形式。所述粉末可以通过在临用前加入适宜的稀释剂或其它可药用载体进行重建。如果以液体的形式使用，优选 10 将本发明的组合物掺入到缓冲的、等渗的、含水溶液中。适宜稀释剂的例子是等渗的生理盐水溶液、标准的 5% 葡萄糖水溶液和缓冲的乙酸钠或乙酸铵溶液。所述液体制剂适于胃肠外给药，但也可用于口服给药。还可以向含有本发明化合物的药物组合物中加入赋形剂例如聚乙烯吡咯烷酮、明胶、羟基纤维素、阿拉伯胶、聚乙二醇、甘露醇、氯化钠、柠檬酸钠或本 15 领域技术人员已知的任何其它赋形剂。或者，可将药物化合物制成胶囊、片剂或者制成用于口服给药的乳液或糖浆。可以加入可药用固体或液体载体以提高组合物的稳定性或稳定组合物，或者便于组合物的制备。液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、甘油、盐水、乙醇和水。固体载体包括淀粉、乳糖、二水合硫酸钙、teffa alba、硬脂酸镁或硬脂酸、滑石、果胶、阿拉伯胶、琼脂或明胶。载体还可以包括缓释材料例如一硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯或它们与蜡的混合物。固体载体的量可以改变，但优选在每剂量单位约 20mg 至约 1g 之间。药物制剂用常规技术进行制备，例如对于片剂形式，必要时通过研磨、混合、制粒和压片进行制备；或者对于硬明胶胶囊的形式，通过研磨、混合和填充进行制备。当使用液体载体时，制剂可以是糖浆、酏剂、乳剂或含水或非水混悬剂的形式。所述液 20 25

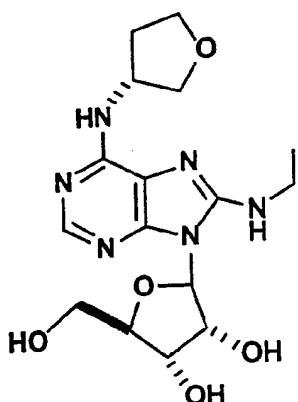
体制剂可以直接给药或者填充到软明胶胶囊中。

以下实施例用来说明本发明。这些实施例并不以任何方式限定本发明的范围，仅仅是用来描述如何制备和使用本发明的化合物。

5

实施例 1

10



15

2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-(乙基氨基)嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3, 4-二醇 (化合物 5)

20

5-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-4-乙酰氧基-2-(乙酰氧基甲基)氧杂环戊烷-3-基-乙酸酯：按照美国专利号 5, 789, 416 (其说明书引入本文作为参考) 的描述从 6-氯嘌呤核苷制备 2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3, 4-二醇 (2)。向化合物 2 (1.68g, 5mmol) 和二甲基氨基吡啶 (100mg, 0.82mmol) 的吡啶 (10mL) 溶液中于 23℃ 下加入乙酸酐 (1mL, 10.6mmol)。23℃ 下 3 小时后，将反应液真空浓缩。将残余物溶于 二氯甲烷 (100mL)，用水洗涤 (3×20mL) 然后干燥 (Na₂SO₄)。真空浓缩后，将残余物通过快速色谱纯化 (二氯甲烷：甲醇 20:1 然后是 9:1) 得到化合物 3。

25

5-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-氯嘌呤-9-

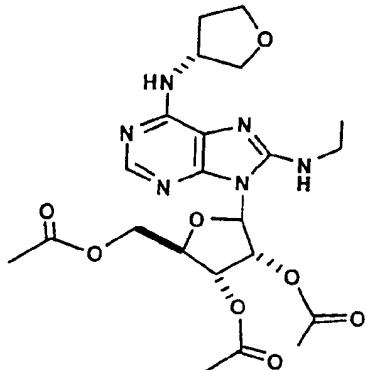
基} (4S, 2R, 3R, 5R)-4-乙酰氧基-2-(乙酰氧基甲基)氧杂环戊烷-3-基-乙酸酯的合成：向搅拌中的化合物 3 (1g, 2.16mmol) 的 1, 2-二氯乙烷 (10mL) 溶液中加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (1g, 7.5mmol) 并将反应液升温至 55°C 24 小时。蒸除溶剂并将产物通过快速色谱纯化 (二氯甲烷：甲醇 100:0 然后 5 是 95:5) 得到化合物 4。

向搅拌中的化合物 4 (100mg, 0.2mmol) 的二氧六环 (0.5mL) 溶液中加入乙胺 (75% 的水溶液, 3mL) 并将反应液升温至 65°C 16 小时。将得到的混合物蒸发至干并将产物通过预备的 TLC 纯化，用二氯甲烷：甲醇 (95:5) 作为溶剂得到化合物 5: ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.25 (τ , 3H), 1.80–1.90 (m, 1H), 2.30–2.40 (m, 1H), 3.40 (q, 2H), 3.50–3.90 (m, 4H), 3.90–4.00 (m, 2H), 4.10–4.15 (m, 1H), 4.20–4.25 (m, 1H), 4.65–4.80 (m, 2H), 5.95 (d, 1H), 7.95 (s, 1H)。

[MS: 381.25 (M+1)]。

15 实施例 2

20



(6)

25

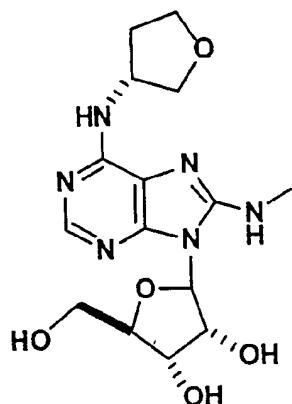
乙酸 {5-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基) 氨基]-8-(乙基氨基) 嘌呤-9-基} (2R, 3R, 4R, 5R)-3, 4-二乙酰氧基氧杂环戊烷-2-基} 甲酯 (化合物 6)

化合物 6 按照以上实施例 1 中合成化合物 3 的描述进行制备 (反应方

案 4)。

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.28 (t, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 5.45 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 5.78 (t, 1H), 6.12 (d, 1H), 8.18 (s, 1H)。

10



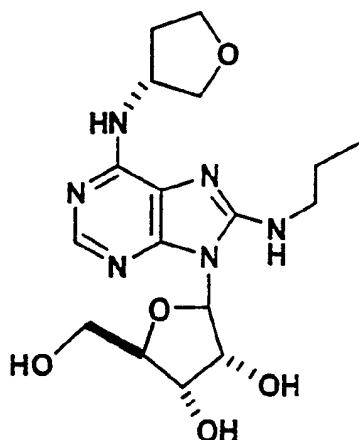
2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-(甲基氨基)嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3, 4-二醇(化合物 7)

15

化合物 7 按照实施例 1 的描述用甲胺代替乙胺制得: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.75–1.85 (m, 1H), 2.10–2.25 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 3.60–3.70 (m, 2H), 3.70–3.80 (m, 2H), 3.80–3.90 (m, 2H), 4.00–4.05 (m, 1H), 4.10–4.15 (m, 1H), 4.50–4.55 (m, 2H), 5.7 (d, 1H), 6.5–6.5 (m, 1H), 7.9 (s, 1H)。

20

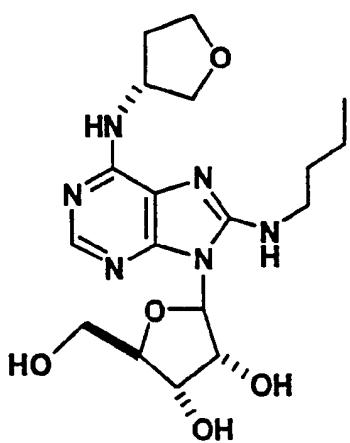
25



2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-(丙基氨基)嘌呤-9-基}(4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3, 4-二醇(化合物 8)

化合物 8 按照实施例 1 的描述用正丙基胺代替乙胺制得: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.85 (t, 3H), 1.50–1.60 (μ , 2H), 1.80–1.90 (m, 1H), 5 2.20–3.20 (t, 2H), 3.60–3.70 (m, 2H), 3.70–4.00 (m, 4H), 4.05–4.10 (m, 1H), 4.10–4.15 (m, 1H), 4.50–4.60 (m, 2H), 5.75 (d, 1H), 6.50–6.60 (m, 1H), 7.95 (s, 1H)。

10

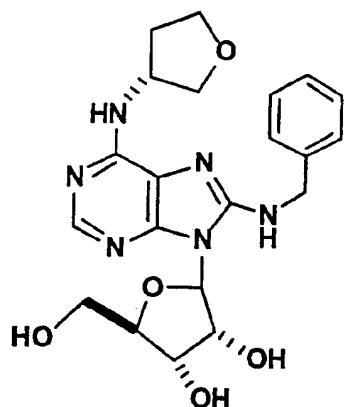


15

2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-(丁基氨基)嘌呤-9-基}(4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3, 4-二醇(化合物 9)

化合物 9 按照实施例 1 的描述用正丁基胺代替乙胺制得: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.80 (τ , 3H), 1.15–1.40 (m, 4H), 1.90–2.00 (m, 1H), 2.85–2.95 (m, 2H), 3.70–3.90 (m, 5H), 4.00–4.05 (m, 1H), 4.20–4.25 20 (m, 1H), 4.60–4.65 (m, 1H), 4.90–4.95 (m, 1H), 5.50 (bs, 1H), 5.80 (d, 1H), 6.2 (bs, 2H), 7.95 (s, 1H)。

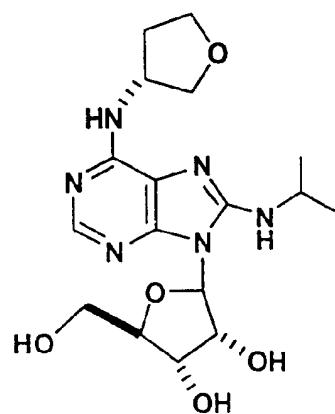
5



2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-[苯基氨基]嘌呤-9-基}(4S,2R,3R,5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3,4-二醇(化合物 10)

10 化合物 10 按照实施例 1 的描述用苯基胺代替乙胺制得: ^1H NMR (CDCl_3)
 δ 1.80–1.90 (m, 1H), 2.15–2.25 (m, 1H), 3.60–3.70 (m, 2H),
3.70–3.80 (m, 2H), 3.90 (q, 2H), 4.05–4.10 (m, 1H), 4.20–4.30 (m,
1H), 4.30–4.40 (m, 1H), 4.60–4.70 (m, 1H), 4.85–4.95 (m, 1H), 5.80
(d, 1H), 6.05–6.10 (m, 1H), 6.15–6.20 (m, 1H), 6.30–6.50 (m, 1H),
15 7.15–7.30 (m, 5H), 7.95 (s, 1H)。

20

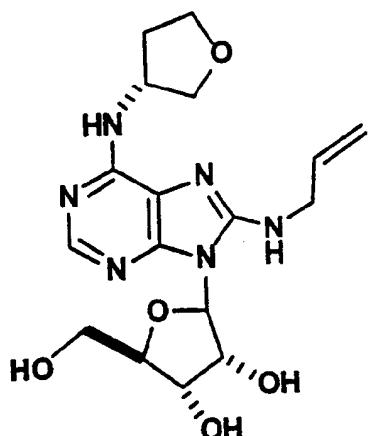


2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-[[(甲基乙基)氨基]嘌呤-9-基}(4S,2R,3R,5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3,4-二醇(化合物 11)

25 化合物 11 按照实施例 1 的描述用异丙基胺代替乙胺制得 [MS: 395. 30]

(M+1)]

5



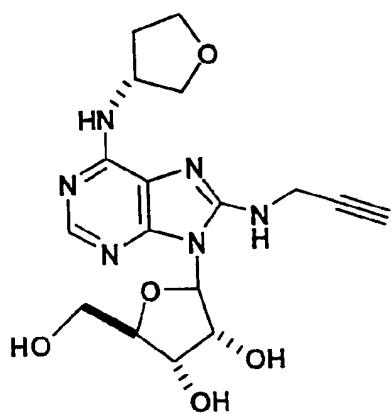
2-{6-[(3R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-3-methyl-1-oxolan-2-yl]amino}-8-(丙-2-烯基氨基)嘌呤-9-
10 基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3, 4-二醇(化合物 12)

化合物 12 按照实施例 1 的描述用烯丙基胺代替乙胺制得 [MS: 393. 7
(M+1)]。

实施例 3

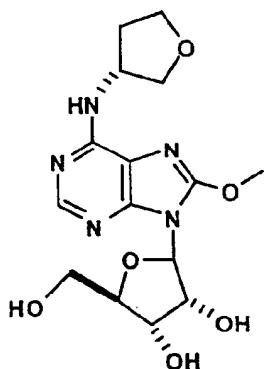
15

20



2-{6-[(3R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-3-methyl-1-oxolan-2-yl]amino}-8-(丙-2-炔基氨基)嘌呤-9-
基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3, 4-二醇(化合物 13)

化合物 13 按照实施例 1 的描述用炔丙基胺代替乙胺制得 [MS: 391. 37
(M+1)]。



2-{6-[((3R) 氧杂环戊烷-3-基)氨基]-8-甲氧基嘌呤-9-基} (4S, 2R, 3R, 5R)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3, 4-二醇(化合物 13)

- 向化合物 4 的 1mL 干燥甲醇溶液中加入 3mL 0.5M 甲醇钠的甲醇溶液。
 10 将反应混合物回流 30 分钟。TLC (5% MeOH: 95% DCM) 显示反应结束。将反应混合物冷却，用数滴冰乙酸终止反应然后蒸除溶剂。将残余物加入甲醇中并通过质谱仪进行分析 [MS 368.2 (M+1) 和 390.2 (M+23)]。

实施例 4

- 15 结合试验-DDT₁ 细胞

细胞培养

- 用含有 2.5μg/mL 两性霉素 B、100U/mL 青霉素 G、0.1mg/mL 硫酸链霉素和 5% 胎牛血清的 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基 (DMEM) 在 95% 空气和 5% CO₂ 的潮湿气氛下使 DDT₁ 细胞 (仓鼠输精管平滑肌细胞系) 以单层的形式
 20 在陪替氏培养皿中生长。通过分散在不含二价阳离子但含有 1mM EDTA 的 Hank 平衡盐溶液 (HBSS) 中使细胞每周传代培养两次。然后将细胞以 1.2 × 10⁵ 细胞/平板的密度接种在生长培养基中并在 4 天后、在融合前大约 1 天进行实验。

- 25 膜制备物

表 1

化合物#	K _i -DDT _i 细胞膜	K _i -猪纹状体
5	171 nM	137 nM
7	--	799 nM
8	--	1040 nM
9	--	2840 nM
10	--	7470 nM

实施例 5[³⁵S]GTPγS 结合试验

5 通过改进的 Gierschik 等(1991)和 Lorenzen 等(1993)描述的方法测定 A₁-激动剂刺激的 [³⁵S]GTPγS 结合。将膜蛋白(30–50 μg)在 0.1mL 含有 5 mM MgCl₂、100 mM NaCl、1 mM 二硫苏糖醇、0.2 单位/mL 腺苷脱氨酶、0.5% BSA、1 mM EDTA、10 mM GDP、0.3 nM [³⁵S]GTPγS 并且含或不含各种浓度 CPA 的 50 mM pH 7.4 的 Tris-HCl 缓冲液中于 30°C 下保温 90 分钟。通
10 过加入 10 μM GTPγS 测定非特异性结合。通过测定在 CPA 存在下的总的结合和不存在 CPA 时的基础结合之间的差异测定出激动剂刺激的结合。以前的报道证实激动剂刺激的 [³⁵S]GTPγS 结合依赖于 GDP 的存在(Gierschik 等, 1991; Lorenzen 等, 1993; Traynor & Nahorski, 1995)。在初步的实验中, 我们发现 10 μM 的 GDP 可以产生最佳的对 CPA 依赖性 [³⁵S]GTPγS
15 结合的刺激作用, 因此将该浓度用于所有的研究中。在饱和实验中, 将 0.5 nM [³⁵S]GTPγS 和 0.5–1000 nM GTPγS 一起保温。保温结束时, 将各悬浮液过滤并按照以上描述测定保留的放射性。以完全激动剂 N-6-环戊基腺苷(CPA)作为标准给出结果。

将附着细胞用 HBSS (2×10mL) 洗涤两次，用橡胶沉淀帚从平板上刮入到 4°C 的 5mL 50mM pH 7.4 的 Tris-HCl 缓冲液中并将该悬浮液匀化 10 秒钟。然后将悬浮液于 27,000×g 离心 10 分钟。将沉积物通过涡流振荡重新悬浮在匀化缓冲液中然后按照以上描述进行离心。将最终的沉积物重新 5 悬浮在 1 体积的含有 5mM MgCl₂ 的 50mM pH 7.4 的 Tris-HCl 缓冲液中用于 A₁ AdoR 试验。对于 [³⁵S]GTPγS 结合试验，将最终的沉积物重新悬浮在含有 5mM MgCl₂、100mM NaCl 和 1mM 二硫苏糖醇的 50mM pH 7.4 的 Tris-HCl 中。然后将该膜悬浮液置于液氮中 10 分钟，解冻然后用于试验。用 BradfordTM 分析试剂盒测定蛋白含量，用牛血清白蛋白作为标准物

10

竞争性结合试验

通过在 50mM Tris 缓冲液(组织质量的 5 倍体积，pH=7.4) 中匀浆来制备猪的纹状体。于 4°C 下以 19,000 rpm 离心 25 分钟后，弃除上清液并将该过程重复两次。用本发明的化合物进行试验以测定其在猪纹状体膜制备物或 DDT₁ 膜制备物中对 A₁ 受体的亲和性。简单地说，将 0.2mg 猪纹状体膜或 DDT₁ 细胞膜用腺苷脱氨酶和 50mM Tris 缓冲液(pH=7.4) 处理然后混合。向猪的膜中加入 2μL 浓度从 100μM 至 10nM 的连续稀释的本发明化合物的 DMSO 储备液。对照中仅加入 2μL 的 DMSO，然后加入在 Tris 缓冲液(50mM, pH=7.4) 中的猪纹状体拮抗剂 [³H] 8-环戊基黄嘌呤(CPX) 或 20 DDT₁ 膜的激动剂 [³H] 2-氯-6-环戊基腺苷(CCPA) 达到最终浓度为 2nM。于 23°C 保温 2 小时后，将溶液用膜收集器过滤并将膜洗涤数次(3 次)。将滤片在闪烁合剂中计数得出氯代 CPX 或本发明的竞争性结合的化合物的置换量。用 5 个点以上的曲线得出 K_i 值，在下表 1 中的栏中给出了实验数：

25

表 2

化合物#	GTP γ S
CPA	100%
5	89%
11	68%
12	77%
13	95%

实施例 6

cAMP 试验

5 按照 Amersham Pharmacia Biotech (Biotrak 细胞通讯试验) 的描述进行闪烁亲近试验 (SPA)，使用针对 cAMP 的兔抗体并加入痕量的腺苷 3', 5'-环磷酸 2'-O-琥珀酰-3-[¹²⁵I] 碘代酪氨酸甲酯和含有抗兔特异性抗体的荧光微球。简单地讲，将 DDT₁ 细胞以 10⁴ 至 10⁶ 细胞/孔的浓度在底部透明但孔壁不透明的 96 孔微滴定板中于 37°C 下培养 (5%CO₂ 和 95% 湿度)。将各种浓度的本发明的部分或完全的 A₁ 激动剂 (5μl) 和 DDT₁ 细胞一起在咯利普兰 (50μM) 和 5μM 毛喉素的存在下于 37°C 保温 10 分钟。立即用 5μl 10% 的十二烷基三甲基溴化铵处理使细胞溶解，然后用微量平板摇动器振摇。将平板保温 5 分钟后，向各孔中加入免疫试剂溶液 (150μl，含有等体积的示踪剂、抗血清和 SPA 荧光球) 然后将平板密封。

10 15℃下 15-20 小时后，通过在微滴定板闪烁计数器中计数 2 分钟测定与荧光微球结合的 [¹²⁵I]cAMP 的量。将计数与采用类似方法得到的 cAMP 标准曲线进行比较得到细胞溶解后的 cAMP 含量。以完全激动剂 N-6-环戊基腺苷 (CPA) 作为标准给出结果。因此，完全激动剂 CPA 将毛喉素诱导的 cAMP 生产减少至了基础水平。

表 3

化合物#	cAMP
CPA	100%
11	37%
12	42%
13	41%