

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580034824. X

[51] Int. Cl.

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 9 月 19 日

[11] 公开号 CN 101039677A

[22] 申请日 2005. 10. 14

[21] 申请号 200580034824. X

[30] 优先权

[32] 2004. 10. 15 [33] US [31] 60/619,439

[86] 国际申请 PCT/US2005/036950 2005. 10. 14

[87] 国际公布 WO2006/044610 英 2006. 4. 27

[85] 进入国家阶段日期 2007. 4. 12

[71] 申请人 CV 医药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 曾德婉 迈克尔·R·布莱克本
路易斯·贝拉尔迪内利

[74] 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责任
公司

代理人 李丙林 张 英

权利要求书 9 页 说明书 80 页

[54] 发明名称

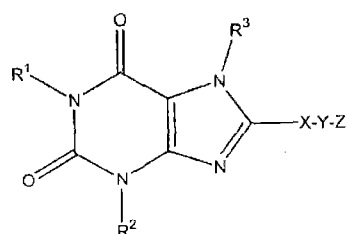
利用 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂预防和治疗气道重建
及肺部炎症的方法

[57] 摘要

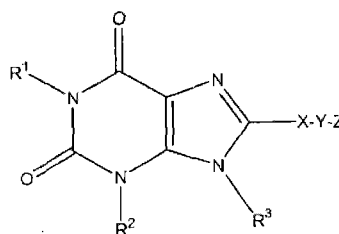
本发明涉及利用 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂来预防气道重建的方法。本发明找到了治疗和预防哮喘、COPD、肺部纤维化、肺气肿以及其它肺部病症的用途。本发明还涉及在这种方法中使用的药物组合物。

1. 一种通过向在遗传学和 / 或环境方面易患气道重建和 / 或肺部炎症的哺乳动物给予有效治疗量的 A_{2B} 受体拮抗剂用于治疗 and 预防气道重建和 / 或肺部炎症的方法。
2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述方法是用于气道重建的治疗和预防。
3. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述方法是用于肺部炎症的治疗和预防。
4. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述哺乳动物是人。
5. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述给予是全身给药。
6. 根据权利要求 5 所述的方法, 其中, 所述给予是口服给药。
7. 根据权利要求 5 所述的方法, 其中, 所述给予是静脉内给药。
8. 根据权利要求 5 所述的方法, 其中, 所述给予是肌肉内给药。
9. 根据权利要求 5 所述的方法, 其中, 所述给予是腹膜内给药。
10. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述 A_{2B} 受体激动剂是通过吸入给予的。
11. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述哺乳动物患有选自哮喘、肺纤维化、以及 COPD 的疾病状态。

12. 根据权利要求 11 所述的方法, 其中, 所述疾病状态是哮喘。
13. 根据权利要求 11 所述的方法, 其中, 所述疾病状态是肺纤维化。
14. 根据权利要求 11 所述的方法, 其中, 所述疾病状态是 COPD。
15. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述 A_{2B} 受体拮抗剂具有化学式 I 或化学式 II 的结构:



化学式 I



化学式 II

其中:

R^1 和 R^2 独立地选自氢、可选取代的烷基、或基团-D-E, 其中 D 是共价键或亚烷基, 而 E 是可选取代的烷氧基、可选取代的环烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的链烯基、或可选取代的炔基, 条件是当 D 是共价键时 E 不能是烷氧基;

R^3 是氢、可选取代的烷基或可选取代的环烷基;

X 是可选取代的亚芳基或杂亚芳基;

Y 是共价键或亚烷基, 所述亚烷基中一个碳原子可以可选地被-O-、-S-、或-NH-代替, 并且可选被羟基、烷氧基、可选取代的氨基、或-COR 取代, 其中 R 是羟基、烷氧基或氨基;

条件是当所述可选取代基是羟基或氨基时所述取代基不能存在于与杂原子相邻的碳原子上; 以及

Z 是氢、可选取代的单环芳基或可选取代的单环杂芳基；
条件是

(a) 仅当 Y 是共价键以及 X 是通过碳原子连接于嘌呤环的可选取代的 1,4-亚吡唑基时，Z 是氢；以及

(b) 当 X 是可选取代的亚芳基时，Z 是可选取代的单环杂芳基而不是可选取代的咪唑。

16. 根据权利要求 15 所述的方法，其中：

R^1 和 R^2 独立地是氢、可选取代的低级烷基、或基团 -D-E，其中 D 是共价键或亚烷基，而 E 是可选取代的苯基、可选取代的环烷基、可选取代的链烯基、或可选取代的炔基，以及
 R^3 是氢。

17. 根据权利要求 16 所述的方法，其中：

X 是可选取代的亚苯基；以及

Y 是共价键或低级亚烷基，其中一个碳原子可以可选被 -O-、-S-、或 -NH- 代替。

18. 根据权利要求 17 所述的方法，其中， R^1 和 R^2 独立地是被环烷基可选取代的低级烷基。

19. 根据权利要求 18 所述的方法，其中， R^1 和 R^2 是正丙基、Y 是 -OCH₂-、以及 Z 是可选取代的噁二唑。

20. 根据权利要求 19 所述的方法，其中，Z 是 5-(2-甲氧基苯基)-(1,2,4-噁二唑-3-基)，即 8-{4-[5-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

21. 根据权利要求 19 所述的方法, 其中, Z 是 5-(3-甲氧基苯基)-(1,2,4-噁二唑-3-基), 即 8-{4-[5-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
22. 根据权利要求 19 所述的方法, 其中, Z 是 5-(4-氟苯基)-(1,2,4-噁二唑-3-基), 即 8-{4-[5-(4-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
23. 根据权利要求 16 所述的方法, 其中:
- X 是可选取代的亚吡唑基,
- Y 是共价键、可选被羟基、烷氧基、可选取代的氨基、或-COR 取代的低级亚烷基, 其中 R 是羟基、烷氧基或氨基; 以及
- Z 是氢、可选取代的苯基、可选取代的噁二唑基、可选取代的异噁唑基、或可选取代的吡啶基。
24. 根据权利要求 23 所述的方法, 其中, X 是可选取代的 1,4-亚吡唑基。
25. 根据权利要求 24 所述的方法, 其中, Z 是可选取代的苯基。
26. 根据权利要求 25 所述的方法, 其中, R^1 是被环烷基可选取代的低级烷基、 R^2 是氢、以及 Y 是-CH₂-或-CH(CH₃)。
27. 根据权利要求 26 所述的方法, 其中, R^1 是正丙基、X 是 1,4-亚吡唑基、Y 是-CH₂-、以及 Z 是 3-三氟甲基苯基, 即 1-丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]-甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

28. 根据权利要求 26 所述的方法, 其中, R^1 是正丙基、X 是 1,4-亚吡唑基、Y 是 $-CH_2-$ 、以及 Z 是苯基, 即 1-丙基-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
29. 根据权利要求 26 所述的方法, 其中, R^1 是正丁基、X 是 1,4-亚吡唑基、Y 是 $-CH_2-$ 、以及 Z 是 3-氟苯基, 即 1-丁基-8-(1-{[3-氟苯基]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
30. 根据权利要求 26 所述的方法, 其中, R^1 是正丙基、X 是 1,4-亚吡唑基、Y 是 $-CH(CH_3)-$ 、以及 Z 是苯基, 即 1-丙基-8-[1-(苯乙基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
31. 根据权利要求 25 所述的方法, 其中, R^1 和 R^2 独立地是甲基、乙基、正丙基、或环丙基甲基, 以及 Y 是可以可选被羟基、烷氧基、可选取代的氨基、或-COR 取代的亚甲基或亚乙基, 其中 R 是羟基、烷氧基或氨基。
32. 根据权利要求 31 所述的方法, 其中, R^1 和 R^2 是正丙基、Y 是 $-CH_2-$ 、以及 Z 是 3-(1,2,3,4-四唑-5-基)苯基, 即 1,3-二丙基-8-{1-[(3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
33. 根据权利要求 31 所述的方法, 其中, R^1 是正丙基、 R^2 是乙基、Y 是 $-CH_2-$ 、以及 Z 是 3-氟甲基苯基, 即 3-乙基-1-丙基-8-{1-[(3-三氟甲基苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
34. 根据权利要求 31 所述的方法, 其中, R^1 和 R^2 是正丙基、Y 是 $-CH(CH_3)-$ 、以及 Z 是 3-三氟甲基苯基, 即 1,3-二丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

35. 根据权利要求 31 所述的方法, 其中, R^1 和 R^2 是正丙基、Y 是 $-\text{CH}_2-$ 、以及 Z 是 4-羧基苯基, 即 1,3-二丙基-8-{1-[(4-羧基苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
36. 根据权利要求 31 所述的方法, 其中, R^1 和 R^2 是正丙基、Y 是 $-\text{CH}_2-$ 、以及 Z 是 3-羧基苯基, 即 3-{[4-(2,6-二氧-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-基)吡唑基]甲基}苯甲酸。
37. 根据权利要求 31 所述的方法, 其中, R^1 和 R^2 是正丙基、Y 是 $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-$ 、以及 Z 是苯基, 即 2-[4-(2,6-二氧代-1,3-二丙基(1,3,7-三氢嘌呤-8-基))吡唑基]-2-苯基乙酸。
38. 根据权利要求 24 所述的方法, 其中, Z 是可选取代的噁二唑。
39. 根据权利要求 38 所述的方法, 其中, R^1 是被环烷基可选取代的低级烷基、 R^2 是 H、以及 Y 是 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。
40. 根据权利要求 31 所述的方法, 其中, R^1 是正丙基、X 是 1,4-亚吡唑基、Y 是 $-\text{CH}_2-$ 、以及 Z 是 5-(4-氯苯基)-[1,2,4]-噁二唑-3-基, 即 8-(1-{[5-(4-氯苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲基}吡唑-4-基)-1-丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
41. 根据权利要求 31 所述的方法, 其中, R^1 是正丁基、X 是 1,4-亚吡唑基、Y 是 $-\text{CH}_2-$ 、以及 Z 是 5-(4-氯苯基)-[1,2,4]-噁二唑-3-基, 即 8-(1-{[5-(4-氯苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲基}吡唑-4-基)-1-丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
42. 根据权利要求 38 所述的化合物, 其中, R^1 和 R^2 独立地是被环烷基可选取代的低级烷基以及 Y 是 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。

43. 根据权利要求 42 所述的方法, 其中, R^1 和 R^2 是正丙基、Y 是 $-CH_2-$ 、以及 Z 是 3-(4-氯苯基)[1,2,4]-噁二唑-5-基, 即 8-(1-{[3-(4-氯苯基)(1,2,4-噁二唑-5-基)]甲基}吡唑-4-基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
44. 根据权利要求 42 所述的方法, 其中, R^1 是正丙基、 R^2 是乙基、Y 是 $-CH_2-$ 、以及 Z 是 3-(4-氯苯基)-[1,2,4]-噁二唑-5-基, 即 8-(1-{[3-(4-氯苯基)(1,2,4-噁二唑-5-基)]甲基}吡唑-4-基)-3-乙基-1-丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
45. 根据权利要求 24 所述的方法, 其中, Z 是氢。
46. 根据权利要求 44 所述的方法, 其中, R^1 和 R^2 独立地是被环烷基可选取代的低级烷基, 以及 Y 是 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 或共价键-。
47. 根据权利要求 46 所述的方法, 其中, R^1 和 R^2 是正丙基、Y 是共价键、以及 Z 是氢, 即 1,3-二丙基-8-吡唑-4-基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
48. 根据权利要求 46 所述的方法, 其中, R^1 是仲丁基、 R^2 是甲基、Y 是共价键、以及 Z 是氢, 即 1-甲基-3-仲丁基-8-吡唑-4-基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
49. 根据权利要求 24 所述的方法, 其中, Z 是可选取代的异噁唑基。
50. 根据权利要求 49 所述的方法, 其中, R^1 和 R^2 独立地是被环烷基可选取代的低级烷基, 以及 Y 是 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、或共价键-。

51. 根据权利要求 50 所述的方法, 其中, R^1 和 R^2 是正丙基、Y 是 $-\text{CH}_2-$ 、以及 Z 是 5-(4-三氟甲基苯基)异噁唑-3-基, 即 1,3-二丙基-8-[1-({5-[4-(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-基}甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
52. 根据权利要求 50 所述的方法, 其中, R^1 是正丙基、 R^2 是乙基、Y 是 $-\text{CH}_2-$ 、以及 Z 是 5-(4-氯苯基)-异噁唑-3-基, 即 8-(1-{[5-(4-氯苯基)异噁唑-3-基]甲基}吡唑-4-基)-3-乙基-1-丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
53. 根据权利要求 24 所述的方法, 其中, Z 是可选取代的吡啶基。
54. 根据权利要求 52 所述的方法, 其中, R^1 和 R^2 独立地是被环烷基可选取代的低级烷基, 以及 Y 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、或共价键-。
55. 根据权利要求 54 所述的方法, 其中, R^1 和 R^2 是正丙基、Y 是 $-\text{CH}_2-$ 、以及 Z 是吡啶-2-基, 即 1,3-二丙基-8-[1-(2-吡啶基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
56. 根据权利要求 54 所述的方法, 其中, R^1 和 R^2 是正丙基、Y 是 $-\text{CH}_2-$ 、以及 Z 是 2-三氟甲基吡啶-3-基, 即 1,3-二丙基-8-(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
57. 根据权利要求 54 所述的方法, 其中, R^1 和 R^2 是正丙基、Y 是 $-\text{CH}_2-$ 、以及 Z 是 6-羧基-吡啶-2-基, 即 6-{[4-(2,6-二氧代-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-基)吡唑基]甲基}吡啶-2-羧酸。

58. 根据权利要求 54 所述的方法, 其中, R^1 是正丙基、 R^2 是乙基、Y 是 $-CH_2-$ 、以及 Z 是 2-吡啶基, 即 3-乙基-1-丙基-8-[1-(2-吡啶基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
59. 根据权利要求 54 所述的方法, 其中, R^1 是正丙基、 R^2 是乙基、Y 是 $-CH_2-$ 、以及 Z 是 6-(三氟甲基)-吡啶-3-基, 即 3-乙基-1-丙基-8-(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
60. 根据权利要求 54 所述的方法, 其中, R^1 是环丙基甲基、 R^2 是乙基、Y 是 $-CH_2-$ 、以及 Z 是 6-(三氟甲基)-吡啶-3-基, 即 1-(环丙基甲基)-3-乙基-8-(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
61. 根据权利要求 54 所述的方法, 其中, R^1 是 2-甲基丙基、 R^2 是乙基、Y 是 $-CH_2-$ 、以及 Z 是 6-(三氟甲基)-吡啶-3-基, 即 3-乙基-1-(2-甲基丙基)-8-(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

利用 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂预防和治疗 气道重建及肺部炎症的方法

技术领域

本发明涉及利用 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂来预防气道重建和 / 或肺部炎症的方法。本发明找到了治疗和预防哮喘、COPD、肺部纤维化、肺气肿、以及其它肺部疾病的用途。本发明还涉及用于该方法的药物组合物。

背景技术

根据美国哮喘和变态反应基金以及全国药物协会 (Asthma and Allergy Foundation of America and the National Pharmaceutical Council), 估计目前有一千七百万美国人患有哮喘。它是最常见的慢性童年期病症, 其影响二十分之一以上的儿童, 总共约五百万儿童, 并且它是除 AIDS 和结核病之外仅有的具有升高的死亡率的慢性疾病。每年有超过 5 千的美国人死于哮喘。

在 1998 年哮喘的年费用估计为 113 亿美元。直接费用占 75 亿美元而间接费用是 38 亿美元。对于数量达几乎五十万例住院治疗、一百六十万例急诊室就诊、以及一千万例以上的诊所就诊, 住院治疗占了费用中的单项最大部分。很明显, 非常需要治疗上述病症的新方法。

如 Elias 等人所讨论的 (1999 年), *J. Clin. Inv.*, 104(8): 1001-1006, 在哮喘的发展中气道重建的影响先前是不知道的, 因为哮喘被认为是一种完全可逆性的病症。然而, 更为最近的研究揭示出, 在哮喘期间发生明显的气道重建, 并且这种重建的程度通常与症状的严重性成正比。重建通常具有以下形式: 气道壁变厚、上皮纤维化的发展、增加的肌细胞肌质量、成肌纤维细胞增生、以及粘液化生 (mucus metaplasia)。在慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)、以及肺纤维化的发展中, 气道重建也是常见因素。在气道重建的发展中肺部炎症也是常见的组成部分, 并且可以具有细支气管炎、肺炎、和 / 或脉管炎的特征。

气道重建和哮喘之间的相关性提供了哮喘研究的新途径。最近, 已经报道了皮质类固醇和白细胞三烯 (leukotrine) 受体拮抗剂用以预防或治疗气道重建的能力 (参见 Hoshine (2004) *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 27(1): 59-64)。鉴于用皮质类固醇长期治疗的潜在副作用以及白三烯受体拮抗剂的效力的不确定性, 强烈需要抑制气道重建的其它方法。

已知腺苷在哮喘和 COPD 中起作用 (参见, Spicuzza et al., (2003) *TiPS* 24(8): 409-4130; Mann et al., (1986) *J. Appl Physiol* 61: 1667-1676 以及 Feoktistov et al., (1998) *Trends Pharmacol Sci* 19: 148-153)。支持涉及腺苷的临床证据包括:

1) 在哮喘患者中变应原激发会增加腺苷的血浆浓度并且在哮喘和 COPD 患者的支气管肺泡灌洗液中的腺苷水平会增加 (Driver et al., (1993), *Am Rev Respir Dis* 148: 91-97)

2) 腺苷 (指定为 AMP) 在哮喘病患者中诱导支气管收缩但不会在正常受试者中 (Cushley et al., (1983) *Br J Clin Pharmacol* 15: 161-165), 它增加释放自肥大细胞的介体的浓度, 如组胺、类胰蛋

白酶、LTC₄ 以及 PDG₂ (Crimi et al, (1997) *Allergy* 52: 48-54)。通过药物可以减轻腺苷诱导的支气管收缩, 其中所述药物或者抑制肥大细胞激活或者作为相对于释放自肥大细胞的介体 (mediator) 的拮抗剂。因而, 腺苷诱导的支气管收缩的潜在机制可能缘于它对肥大细胞激活的影响 (Polosa et al, (2002) *Thorax* 57: 649-654 以及 Polosa (2002) *Eur Respir J* 20: 488-496)。

3) 研究还表明, 腺苷可以诱导嗜曙红细胞增多以及炎症。AMP 激发的总效应和潜在临床应用总结在 Spicuzza 和 Polosa, (2003) *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 3: 65-69 的最近的综述文章中。

腺苷是天然存在的核苷, 它通过与称为 A₁、A_{2A}、A_{2B}、以及 A₃ 的腺苷受体家族的相互作用而施加其生物效应, 所有这些腺苷受体调节重要的生理过程。在各种受体中, A_{2B} 腺苷受体被认为通过它们与肥大细胞激活、血管舒张、以及细胞生长的调节的连接而最显著地涉及哮喘 (参见 Adenosine A_{2B} Receptors as Therapeutic Targets, *Drug Dev Res* 45: 198; Feoktistov et al., *Trends Pharmacol Sci* 19: 148-153)。具体而言, 研究表明, 腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂影响肥大细胞的激活, 因而和急性气道反应 (应答) 过度性的抑制有关。令人惊奇地, 现已发现, A_{2B} 腺苷受体拮抗剂还可以用于预防气道重建和肺部炎症。

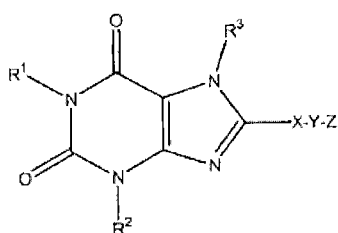
因此, 希望通过给予作为有效的、完全或部分选择性的 A_{2B} 拮抗剂的化合物, 即抑制 A_{2B} 腺苷受体的化合物, 来提供预防气道重建和 / 或肺部炎症的方法。

发明内容

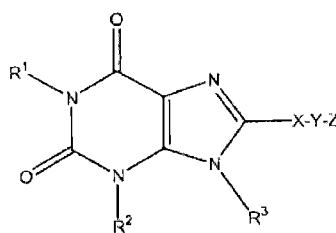
在本发明的一种实施方式中, 提供了一种通过向在遗传学和 / 或环境方面易患气道重建和肺部炎症的哺乳动物给予有效治疗量

的 A_{2B} 受体拮抗剂用于治疗和预防气道重建和 / 或肺部炎症的方法。

在本发明的另一种实施方式中, 提供了一种通过向在遗传学和 / 或环境方面易患气道重建的哺乳动物给予有效治疗量的具有化学式 I 或化学式 II 的结构的 A_{2B} 受体拮抗剂用于治疗和预防气道重建和 / 或肺部炎症的方法:



化学式 I



化学式 II

其中:

R¹ 和 R² 独立地选自氢、可选取代的烷基、或基团-D-E, 其中 D 是共价键或亚烷基, 而 E 是可选取代的烷氧基、可选取代的环烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的链烯基或可选取代的炔基, 条件是当 D 是共价键时 E 不能是烷氧基;

R³ 是氢、可选取代的烷基或可选取代的环烷基;

X 是可选取代的亚芳基或可选取代的杂亚芳基;

Y 是共价键或其中一个碳原子可以可选地被-O-、-S-、或-NH-替代的亚烷基, 并且可选被羟基、烷氧基、可选取代的氨基、或-COR取代, 其中 R 是羟基、烷氧基或氨基; 以及

Z是可选取代的单环芳基或可选取代的单环杂芳基；或

当X是可选取代的杂亚芳基以及Y是共价键时，Z是氢。

在本发明的又一实施方式中，提供了药品制剂（剂型），其包括有效治疗量的A_{2B}受体拮抗剂以及至少一种药学可接受的载体。该制剂（剂型）优选用于口服给药。

一组优选的化学式I和化学式II的化合物是那些化合物，其中R¹和R²独立地是氢、可选取代的低级烷基、或基团-D-E，其中D是共价键或亚烷基，而E是可选取代的苯基、可选取代的环烷基、可选取代的链烯基、或可选取代的炔基，尤其是那些其中R³是氢的化合物。

在该组中，第一优选类别的化合物包括那些化合物，其中R¹和R²独立地是可选被环烷基取代的低级烷基，优选为正丙基，以及X是可选取代的亚苯基。在该类别中，优选子类的化合物是那些化合物，其中Y是亚烷基，包括其中碳原子被氧、优选-O-CH₂-替代的亚烷基，更具体而言其中氧是和亚苯基的连接点。在该子类中，优选的是，Z是可选取代的噁二唑、特别是可选取代的[1,2,4]-噁二唑-3-基、尤其是被可选取代的苯基或可选取代的吡啶基取代的[1,2,4]-噁二唑-3-基。

第二优选类别的化合物包括那些化合物，其中X是可选取代的1,4-亚吡唑基。在该类别中，优选子类的化合物是那些化合物，其中Y是共价键或亚烷基，尤其是低级亚烷基，而Z是氢、可选取代的苯基、可选取代的吡啶基、或可选取代的噁二唑。在该子类中，一种优选的具体实施例包括这样的化合物，其中R¹是可选被环烷基取代的低级烷基，而R²是氢。一种更优选的具体实施例包括那些化合物，其中Y是-(CH₂)-或-CH(CH₃)-，而Z是可选取代的苯基，

或 Y 是 $-(CH_2)-$ 或 $-CH(CH_3)-$ ，而 Z 是可选取代的噁二唑、尤其是 3,5-[1,2,4]-噁二唑，或 Y 是 $-(CH_2)-$ 或 $-CH(CH_3)-$ ，而 Z 是可选取代的吡啶基。在该子类中，同样优选的是那些化合物，其中 R^1 和 R^2 独立地是可选被环烷基取代的低级烷基，尤其是正丙基。更优选的是那些化合物，其中 Y 是共价键、 $-(CH_2)-$ 或 $-CH(CH_3)-$ 以及 Z 是氢、可选取代的苯基、或可选取代的吡啶基，特别是其中 Y 是共价键以及 Z 是氢。

目前，在本发明中使用的优选的化合物包括但不限于：

1-丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]-甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

1-丙基-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

1-丁基-8-(1-{[3-氟苯基]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

1-丙基-8-[1-(苯乙基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

8-(1-{[5-(4-氯苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲基}吡唑-4-基)-1-丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

8-(1-{[5-(4-氯苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲基}吡唑-4-基)-1-丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

1,3-二丙基-8-吡唑-4-基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

1-甲基-3-仲丁基-8-吡唑-4-基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

1-环丙基甲基-3-甲基-8-{1-[(3-三氟甲基苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

1,3-二甲基-8-{1-[(3-氟苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

3-甲基-1-丙基-8-{1-[(3-三氟甲基苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

3-乙基-1-丙基-8-{1-[(3-三氟甲基苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1,3-二丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1,3-二丙基-8-{1-[(3-氟苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1-乙基-3-甲基-8-{1-[(3-氟苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1,3-二丙基-8-{1-[(2-甲氧基苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1,3-二丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1,3-二丙基-8-{1-[(4-羧基苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

2-[4-(2,6-二氧代-1,3-二丙基(1,3,7-三氢嘌呤-8-基))吡唑基]-2-苯基乙酸;

8-{4-[5-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-{4-[5-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-{4-[5-(4-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1-(环丙基甲基)-8-[1-(2-吡啶基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1-正丁基-8-[1-(6-三氟甲基吡啶-3-基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-(1-{[3-(4-氯苯基)(1,2,4-噁二唑-5-基)]甲基}吡唑-4-基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1,3-二丙基-8-[1-({5-[4-(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-基}甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1,3-二丙基-8-[1-(2-吡啶基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

3-{[4-(2,6-二氧代-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-基)吡唑基]甲基}苯甲酸;

1,3-二丙基-8-(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1,3-二丙基-8-{1-[(3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

6-{[4-(2,6-二氧代-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-基)吡唑基]甲基}吡啶-2-羧酸;

3-乙基-1-丙基-8-[1-(2-吡啶基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-(1-{[5-(4-氯苯基)异噁唑-3-基]甲基}吡唑-4-基)-3-乙基-1-丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-(1-{[3-(4-氯苯基)(1,2,4-噁二唑-5-基)]甲基}吡唑-4-基)-3-乙基-1-丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

3-乙基-1-丙基-8-(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1-(环丙基甲基)-3-乙基-8-(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮; 以及

3-乙基-1-(2-甲基丙基)-8-(1-{{6-(三氟甲基)(3-吡啶基)}甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

附图说明

图 1 显示如在实施例 21 中所描述的在用腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂治疗后在腺苷脱氨酶(ADA) $^{-/-}$ 小鼠中的肺部组织病理学差异。收集肺并利用 H&E 染色法进行组织学分析。(A) 来自经 ADA $^{+}$ 载体治疗的小鼠的肺。(B) 来自经 ADA $^{-/-}$ 载体治疗的小鼠的肺。(C) 来自经 ADA $^{-/-}$ 腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂治疗的小鼠的肺。(D) 经过 ADA $^{+}$ 载体治疗的小鼠的肺的更高放大率切片。(E) 经过 ADA $^{-/-}$ 载体治疗的小鼠的肺的更高放大率切片。(F) 经 ADA $^{-/-}$ 腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂治疗的小鼠的肺的更高放大率切片。箭头表示肺泡巨噬细胞。在 A-C 中的标度线 = 100 μm ，在 D-F 中的标度线 = 10 μm 。切片代表来自每种治疗的 6 个不同的样本。

图 2 示出如在实施例 21 中所描述的腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂 (A_{2B} -A) 对气道细胞结构的影响。(A) 用 PBS 灌洗 (lavalged) 小鼠并测定总细胞计数。细胞 (B 和 C) 被细胞离心涂片 (cytospin) 在显微镜载玻片上，用 DiffQuick 染色，然后通过每个样本计数至少 200 个细胞来确定细胞差异。数值表示为平均总细胞 $\times 10^4 \pm \text{SEM}$ 。
*，与 ADA $^{+}$ 动物比较并利用 t 检验，显著性为 $p < 0.05$ ， $n = 8$ ；#，与载体治疗的 ADA $^{-/-}$ 小鼠比较并利用 t 检验，显著性为 $p < 0.05$ ， $n = 6-8$ 。

图 3 表示如在实施例 21 中所描述的在用腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂治疗的 ADA $^{-/-}$ 小鼠中 BAL 细胞结构的结果。从小鼠的肺部收集 BAL 液并将细胞离心涂片在显微镜载玻片上然后用 DiffQuick 染色。(A) 经 ADA $^{+}$ 载体治疗，(B) 经 ADA $^{+}$ 腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂

治疗, (C) 经 ADA^{-/-}载体治疗, (D) 经 ADA^{-/-}腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂治疗。照片代表每种条件的 6 个分开的样本。标度线 = 10 μ m。

图 4 图示说明如在实施例 21 中所描述的各种炎症前期细胞因子 (细胞活素) 的转录物水平, 其是利用定量 RT-PCR 对整个肺提取物的度量。(A) IL-6, (B) Eotaxin 1, (C) TARC。结果表示为平均 pg 转录物 $\pm$ SEM。*, 与 ADA⁺动物比较并利用 *t* 检验, 显著性为 $p < 0.05$; #, 与载体治疗的 ADA^{-/-}小鼠比较并利用 *t* 检验, 显著性为 $p < 0.05$, 对于 ADA⁺小鼠 $n = 4$, 对于 ADA^{-/-}小鼠 $n = 8$, $n =$ 未检测。

图 5 示出 α -平滑肌肌动蛋白免疫染色的结果。用对抗 α -平滑肌肌动蛋白的抗血清对肺切片进行染色, 以使成肌纤维细胞变得可目视观察 (棕色)。(A) 来自经 ADA⁺载体治疗的小鼠的肺。(B) 来自经 ADA^{-/-}载体治疗的小鼠的肺。(C) 来自经 ADA^{-/-}腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂治疗的小鼠的肺。切片代表来自每种治疗的 6 只不同的小鼠。标度线 = 100 μ m。

图 6 显示出如在实施例 21 中所描述的在经腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂治疗的 ADA^{-/-}小鼠肺中的胶原沉积。用马松三色法 (Masson's Trichrome) 染色肺切片以使胶原沉积变得可目视观察 (蓝色)。(A) 来自经 ADA⁺载体治疗的小鼠的肺。(B) 来自经 ADA⁺腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂治疗的小鼠的肺。(C) 来自经 ADA^{-/-}载体治疗的小鼠的肺。

(D) 来自经 ADA^{-/-}腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂治疗的小鼠的肺。切片代表来自每种治疗的 6 只不同的小鼠。标度线 = 100 μ m。(E) α -1 前胶原转录物水平表示为平均 pg 转录物 / μ g RNA $\pm$ SEM。*, 与 ADA⁺动物比较并利用 *t* 检验, 显著性为 $p < 0.05$; #, 与载体治疗的 ADA^{-/-}小鼠比较并利用 *t* 检验, 显著性为 $p < 0.05$, 对于 ADA⁺小鼠 $n = 4$, 对于 ADA^{-/-}小鼠 $n = 8$ 。(F) 可溶性胶原蛋白水平表示为平均 μ g 胶原 / ml BAL 液 $\pm$ SEM。*, 与 ADA⁺动物比较并利用 *t* 检验, 显著性

为 $p < 0.05$; #, 与载体治疗的 $ADA^{-/-}$ 小鼠比较并利用 t 检验, 显著性为 $p < 0.05$, 对于 ADA^{+} 小鼠 $n=4$, 对于 $ADA^{-/-}$ 小鼠 $n=8$ 。

图 7 示出纤维化相关基因的表达。RNA 提取自整个肺, 用于利用定量 RT-PCR 分析各种纤维化相关转录物。结果表明, 如与在载体治疗 $ADA^{-/-}$ 小鼠的肺中看到的相比较, 来自经腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂治疗的 $ADA^{-/-}$ 小鼠的肺对于 TGF- β 1 (A), 骨桥蛋白 (OPN) (B), 以及血纤蛋白溶酶原激活物抑制剂-1 (Pai-1) (C) 呈现更低水平的转录物,。*, 与 ADA^{+} 小鼠比较并利用 t 检验, 显著性为 $p < 0.05$, #, 与载体治疗的 $ADA^{-/-}$ 小鼠比较并利用 t 检验, 显著性为 $p < 0.05$, 对于 ADA^{+} 小鼠 $n=4$, 对于 $ADA^{-/-}$ 小鼠 $n=8$ 。

图 8 示出与肺泡气道破坏有关的基因的提高。利用定量 RT-PCR 在整个肺部 RNA 提取物中测量了 TIMP-1、MMP-9、以及 MMP-12 的转录物水平。(A) TIMP-1。(B) MMP-9。(C) MMP-12。数据表示为平均 pg 转录物 / μ g RNA $\pm$ SEM。*, 与 ADA^{+} 小鼠比较并利用 t 检验, 显著性为 $p < 0.05$, #, 与载体治疗的 $ADA^{-/-}$ 小鼠比较并利用 t 检验, 显著性为 $p < 0.05$, 对于 ADA^{+} 小鼠 $n=4$, 对于 $ADA^{-/-}$ 小鼠 $n=8$ 。

图 9 示出如在实施例 21 中所描述的在用腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂治疗的 $ADA^{-/-}$ 小鼠中的肺泡破坏。收集肺并利用 H&E 染色法进行组织学分析。(A) 来自经 ADA^{+} 载体治疗的小鼠的肺, (B) 来自经 $ADA^{-/-}$ 载体治疗的小鼠的肺, 以及 (C) 来自用腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂治疗的 $ADA^{-/-}$ 小鼠的肺。所有照片在相同的放大率 (10 $\times$) 下拍摄并且表示来自每种治疗组的 6 只不同动物的研究结果。(D) 利用 ImagePro 计算了肺泡气道的大小并且数据表示为平均索长度 $\pm$ SEM, $n=6$ 。在 (D) 中, * 表示结果显著不同于 ADA^{+} 小鼠而** 表示结果显著不同于经 $ADA^{-/-}$ 载体治疗的小鼠。

具体实施方式

定义和一般参数

如在本说明书中所使用的，以下单词和词组通常具有如以下陈述的含义，除非它们在其中所使用的上下文中另有说明。

术语“烷基”是指单价支链或无支链饱和烃链，其具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个碳原子。该术语通过基团如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基、正癸基、十四烷基等来加以说明。

术语“取代的烷基”是指：

1) 如上所定义的烷基基团，其具有 1、2、3、4 或 5 个取代基，优选 1 至 3 个取代基，这些取代基选自由链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基以及-SO₂-杂芳基组成的组。除非通过定义另有限定，所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个取代基取代，这些取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基并且 n 是 0、1 或 2；或

2) 如上所定义的烷基基团，其被独立选自氧、硫以及-NR_a-的 1 至 10 个原子所中断，其中 R_a 选自氢、烷基、环烷基、链烯基、

环烯基、炔基、芳基、杂芳基以及杂环基。所有取代基可以可选地进一步被烷基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ 取代，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基并且 n 是 0、1 或 2；或

3) 如上所定义的烷基基团，其具有如上所定义的 1、2、3、4 或 5 个取代基并且被如上所定义的 1 至 10 个原子所中断。

术语“低级烷基”是指单价支链或无支链饱和烃链，其具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子。该术语通过基团如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基等来加以说明。

术语“取代的低级烷基”是指：如上所定义的低级烷基，其具有如针对取代的烷基所定义的 1 至 5 取代基，优选 1、2、或 3 个取代基；或如上所定义的低级烷基基团，其被如针对取代的烷基所定义的 1、2、3、4、或 5 个原子所中断；或如上所定义的低级烷基基团，其具有如上所定义的 1、2、3、4 或 5 个取代基并且被如上所定义的 1、2、3、4、或 5 个原子所中断。

术语“亚烷基”是指支链或无支链饱和烃链的双基，其具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个碳原子，优选 1 至 10 个碳原子，更优选 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子。该术语是通过基团如亚甲基($-\text{CH}_2-$)、亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、亚丙基异构体（例如， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ）等来加以说明。

术语“低级亚烷基”是指支链或无支链饱和烃链的双基，其优选具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子。

术语“低级亚烷基”是指支链或无支链饱和烃链的双基，其优选具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子。

术语“取代的亚烷基”是指：

(1) 如上所定义的亚烷基基团，其具有 1、2、3、4、或 5 个取代基，这些取代基选自由烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基以及-SO₂-杂芳基组成的组。除非通过定义另有限定，所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个取代基取代，这些取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基并且 n 是 0、1 或 2；或

(2) 如上所定义的亚烷基基团，其被独立选自氧、硫以及 NR_a- 的 1 至 20 个原子所中断，其中 R_a 选自氢、可选取代的烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基以及杂环基，或选自羰基、羧基酯、羧基酰胺以及磺酰基的基团；或

(3) 如上所定义的亚烷基基团，其具有如上所定义的 1、2、3、4 或 5 个取代基并且被如上所定义的 1 至 20 个原子所中断。取代的亚烷基的实例有氯亚甲基(-CH(Cl)-)、氨基亚乙基(-CH(NH₂)CH₂-)、甲氨基亚乙基(-CH(NHMe)CH₂-)、2-羧基亚丙基异构体(-CH₂CH(CO₂H)CH₂-)、乙氧基乙基(-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-)、乙基甲基氨基乙基(-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-)、1-乙氧基-2-(2-乙氧基-乙氧基)乙烷(-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-)等。

术语“芳烷基”是指共价连接于亚烷基基团的芳基基团，其中芳基和亚芳基是在本文中加以定义的。“可选取代的芳烷基”是指共价连接于可选取代的亚烷基基团的可选取代的芳基基团。这样的芳烷基基团是通过苄基、苯乙基、3-(4-甲氧基苯基)丙基等加以说明。

术语“烷氧基”是指基团 $R-O-$ ，其中 R 是可选取代的烷基或可选取代的环烷基，或 R 是基团 $-Y-Z$ ，其中 Y 是可选取代的亚烷基而 Z 是可选取代的链烯基、可选取代的炔基；或可选取代的环烯基，其中烷基、链烯基、炔基、环烷基以及环烯基如在本文中所定义。优选的烷氧基基团是可选取代的烷基- $O-$ ，并且包括，例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基、三氟甲氧基等等。

术语“烷硫基”是指基团 $R-S-$ ，其中 R 如针对烷氧基所定义。

术语“链烯基”是指支链或无支链不饱和烃基团的单价基团，优选具有 2 至 20 个碳原子，更优选 2 至 10 个碳原子以及甚至更优选 2 至 6 个碳原子，并且具有 1 至 6 个，优选 1 个双键（乙烯基）。优选的链烯基基团包括乙烯基（ $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、1-丙烯基或烯丙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、异丙烯基（ $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ）、双环[2.2.1]庚烯等。在链烯基和氮相连的情况下，双键不能在氮的 α 位。

术语“低级链烯基”是指如上所定义的链烯基，其具有 2 至 6 个碳原子。

术语“取代的链烯基”是指如上所定义的链烯基基团，其具有 1、2、3、4 或 5 个取代基，优选 1、2、或 3 个取代基，这些取代基选自烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂

芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基以及-SO₂-杂芳基组成的组。除非通过定义另有限定，所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个取代基取代，这些取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基并且 n 是 0、1 或 2。

术语“炔基”是指不饱和烃的单价基团，优选具有 2 至 20 个碳原子，更优选为 2 至 10 个碳原子以及甚至更优选为 2 至 6 个碳原子，并且具有至少 1 个、优选 1 至 6 个乙炔（三键）不饱和部位。优选的炔基基团包括乙炔基（-C≡CH）、炔丙基（或丙-1-炔-3-基，-CH₂C≡CH）等。在炔基和氮相连的情况下，三键不能在氮的α位。

术语“取代的炔基”是指如上所定义的炔基基团，其具有 1、2、3、4 或 5 个取代基，优选 1、2、或 3 个取代基，这些取代基选自烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基以及-SO₂-杂芳基组成的组。除非通过定义另有限定，所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个取代基取代，这些取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基并且 n 是 0、1 或 2。

术语“氨基羰基”是指基团-C(O)NRR，其中每个 R 独立地是氢、烷基、芳基、杂芳基、杂环基，或其中两个 R 基团相连以形成杂环基团（例如，吗啉代）。除非通过定义另有限定，所有取代基可以可选地进一步被 1-3 个取代基取代，这些取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基并且 n 是 0、1 或 2。

术语“酰氨基”是指基团-NRC(O)R，其中每个 R 独立地是氢、烷基、芳基、杂芳基、或杂环基。除非通过定义另有限定，所有取代基可以可选地进一步被 1-3 个取代基取代，这些取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基并且 n 是 0、1 或 2。

术语“酰氧基”是指基团-O(O)C-烷基、-O(O)C-环烷基、-O(O)C-芳基、-O(O)C-杂芳基、以及-O(O)C-杂环基。除非通过定义另有限定，所有取代基可以可选地进一步被下述基团所取代：烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、或-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基并且 n 是 0、1 或 2。

术语“芳基”是指 6 至 20 个碳原子的芳香碳环基团，其具有单环（例如，苯基）或多环（例如，联苯基），或多个稠环（例如，萘基或蒽基）。优选的芳基包括苯基、萘基等等。

术语“亚芳基”是指如上所定义的芳基基团的二价基团。该术语通过基团如 1,4-亚苯基、1,3-亚苯基、1,2-亚苯基、1,4'-亚联苯基等来加以说明。

除非通过针对芳基或亚芳基取代基的定义另有限定,上述芳基或亚芳基基团可以可选地被1至5个取代基、优选1至3个取代基所取代,这些取代基选自烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氨基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基以及-SO₂-杂芳基组成的组。除非通过定义另有限定,所有取代基可以可选地进一步被1至3个取代基取代,这些取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR,其中R是烷基、芳基、或杂芳基并且n是0、1或2。

术语“芳氧基”是指基团芳基-O-,其中芳基基团如上所定义,并且包括同样如上所定义的可选取代的芳基基团。术语“芳硫基”是指基团R-S-,其中R如针对芳基所定义。

术语“氨基”是指基团-NH₂。

术语“取代的氨基”是指基团-NRR,其中每个R独立地选自由氢、烷基、环烷基、羧基烷基(例如,苄氧羰基)、芳基、杂芳基以及杂环基组成的组,条件是两个R基团不都是氢,或基团-Y-Z,其中Y是可选取代的亚烷基而Z是链烯基、环烯基、或炔基。除非通过定义另有限定,所有取代基可以可选地进一步被1至3个取代基取代,这些取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR,其中R是烷基、芳基、或杂芳基并且n是0、1或2。

术语“羧基烷基”是指基团-C(O)O-烷基、-C(O)O-环烷基，其中烷基和环烷基如在本文中所定义，并且可以可选地进一步被下述基团取代：烷基、链烯基、炔基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、或-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基并且 n 是 0、1 或 2。

术语“环烷基”是指 3 至 20 个碳原子的碳环基团，其具有单环或多个稠环。这样的环烷基基团包括，例如，单环结构如环丙基、环丁基、环戊基、环辛基等，或多环结构如金刚烷基、双环[2.2.1]庚烷、1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基、(2,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)，或稠合有芳基基团的碳环基团，例如茚满，以及类似基团。

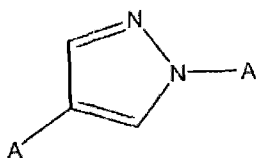
术语“取代的环烷基”是指环烷基基团，其具有 1、2、3、4 或 5 个取代基，优选 1、2、或 3 个取代基，这些取代基选自由烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基以及-SO₂-杂芳基组成的组。除非通过定义另有限定，所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个取代基取代，这些取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基并且 n 是 0、1 或 2。

术语“卤素”或“卤基”是指氟基、溴基、氯基、以及碘基。

术语“酰基”表示基团 $-C(O)R$ ，其中 R 是氢、可选取代的烷基、可选取代的环烷基、可选取代的杂环基、可选取代的芳基、以及可选取代的杂芳基。

术语“杂芳基”是指衍生自芳香环基团（即完全不饱和的）的基，其具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或 15 个碳原子以及在至少一个环内的 1、2、3 或 4 个杂原子，这些杂原子选自氧、氮以及硫。这样的杂芳基基团可以具有单环（例如，吡啶基或呋喃基）或多个稠环（例如，中氮茛基、苯并噻唑基、或苯并噻吩基）。杂芳基的实例包括但不限于：[1,2,4]噁二唑、[1,3,4]噁二唑、[1,2,4]噻二唑、[1,3,4]噻二唑、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、中氮茛、异吲哚、吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、喹啉、2,3-二氮杂基、萘基吡啶、喹喔啉、喹唑啉、肉喹啉、蝶啶、咔唑、咔啉、菲啶酮、吡啶、菲咯啉、异噻唑、吩嗪、异噻唑、吩噻嗪、吩噻嗪、咪唑烷、咪唑啉等以及含氮杂芳基化合物的 N-氧化物和 N-烷氧基衍生物，例如吡啶-N-氧化物衍生物。

术语“杂亚芳基”是指如上所定义的杂芳基基团的双基。该术语通过基团如 2,5-亚咪唑基、3,5-[1,2,4]亚噁二唑基、2,4-亚噁唑基、1,4-亚吡唑基等加以说明。例如，1,4-亚吡唑基是：



其中 A 表示连接点。

除非通过针对杂芳基或杂亚芳基取代基的定义另有限定，上述杂芳基基团或杂亚芳基基团可以可选地被 1 至 5 个取代基、优选 1 至 3 个取代基所取代，这些取代基选自由烷基、链烯基、炔基、烷

氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基以及-SO₂-杂芳基组成的组。除非通过定义另有限定，所有取代基可以可选地进一步被 1 至 3 个取代基取代，这些取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基并且 n 是 0、1 或 2。

术语“杂芳烷基”是指共价连接于亚烷基基团的杂芳基基团，其中杂芳基和亚烷基在本文中加以定义。“可选取代的杂芳烷基”是指共价连接于可选取代的亚烷基基团的可选取代的杂芳基基团。这样的杂芳烷基基团通过 3-吡啶基甲基、喹啉-8-基乙基、4-甲氧基噻唑-2-基丙基等来说明。

术语“杂芳氧基”是指基团杂芳基-O-。

术语“杂环基”是指单价的饱和或部分不饱和基团，其具有单环或多稠环，具有 1 至 40 个碳原子以及在环内 1 至 10 个杂原子，优选 1、2、3 或 4 个杂原子，这些杂原子选自氮、硫、磷、和 / 或氧。杂环基团可以具有单环或多稠环，并包括四氢呋喃基、吗啉代、哌啶基、哌嗪并、二氢吡啶并等等。

除非通过针对杂环取代基的定义另有限定，上述杂环基团可以可选地被 1、2、3、4 或 5 个取代基、优选 1、2 或 3 个取代基所取代，这些取代基选自烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、

芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基以及-SO₂-杂芳基组成的组。除非通过定义另有限定,所有取代基可以可选地进一步被1至3个取代基取代,这些取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR,其中R是烷基、芳基、或杂芳基并且n是0、1或2。

术语“硫羟基”是指基团-SH。

术语“取代的烷硫基”是指基团-S-取代的烷基。

术语“杂芳硫(羟)基”是指基团-S-杂芳基,其中杂芳基基团如上所定义,其包括同样如上所定义的可选取代的杂芳基基团。

术语“亚砷”是指基团-S(O)R,其中R是烷基、芳基、或杂芳基。“取代的亚砷”是指基团-S(O)R,其中R是如在本文中所定义的取代的烷基、取代的芳基、或取代的杂芳基。

术语“砷”是指基团-S(O)₂R,其中R是烷基、芳基、或杂芳基。“取代的砷”是指基团-S(O)₂R,其中R是如在本文中所定义的取代的烷基、取代的芳基、或取代的杂芳基。

术语“酮基”是指基团-C(O)-。

术语“硫代羰基”是指基团-C(S)-。

术语“羧基”是指基团-C(O)-OH。

“可选的”或“可选地”是指其后描述的事件或情况可以发生或者可以不发生，以及该描述包括所述事件或情况发生的情形以及所述事件或情况不发生的情形。

术语“化学式 I 和化学式 II 的化合物”是用来包括如所披露的本发明的化合物，以及这样的化合物的药学可接受的盐、药学可接受的酯、药物前体、水合物以及多晶型物。另外，本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心，因而可以制备成外消旋混合物或制备成个别对映体或非对映异构体。在化学式 I 的任何给定的化合物中存在的立体异构体的数目取决于存在的不对称中心的数目（存在 2^n 种可能的立体异构体，其中 n 是不对称中心的数目）。通过在合成的某个适当阶段拆分中间物的外消旋或非外消旋混合物、或通过常规手段拆分化学式 I 的化合物，就可以获得单独的立体异构体。单独的立体异构体（包括单独的对映体和非对映异构体）以及立体异构体的外消旋和非外消旋混合物都包括在本发明的范围内，除非另有特殊说明，所有这些是通过本说明书的结构加以描述的。

“异构体”是具有相同分子式的不同的化合物。

“立体异构体”是这样的异构体，其差别仅在于原子在空间的排列方式不同。

“对映体”是一对立体异构体，其彼此是不能重叠的镜像。一对对映体的 1:1 混合物是“外消旋”混合物。在适宜的情况下，术语“(±)”用来表示外消旋混合物。

“非对映异构体”是这样的立体异构体，其具有至少两个不对称原子，但其彼此不是镜像。

绝对立体化学性能是按照 Cahn-Ingold-Prelog R-S 系统加以说明。当化合物是纯对映体时，在每个手性碳原子处的立体化学特性可以通过 R 或 S 来说明。绝对构型未知的经拆分化合物可以指定为 (+)或(-)，其取决于它们在钠 D 线的波长处旋转偏振光平面的方向（右旋或左旋）。

“局部给药”应定义为将治疗药剂递送到伤口的表面以及相邻的上皮。

“肠外给药”是通过注射将治疗药剂全身递送给患者。

术语“有效治疗量”是指当给予需要这样的治疗的哺乳动物时，化学式 I 的化合物的量足以实现如下文所定义的治疗。有效治疗量将随以下因素而变化：要使用的治疗药剂的特定活性、患者的年龄、身体状况、其它病症的存在、以及营养状况。另外，患者可能正接受的其它药物将影响要给予的治疗药剂的有效治疗量的确定。

术语“治疗”或“处理”是指对哺乳动物体内疾病的任何治疗，包括：

- (i) 预防疾病，即，使疾病的临床症状不发展；
- (ii) 抑制疾病，即，阻止临床症状的发展；和 / 或
- (iii) 缓解疾病，即，使临床症状消退。

措辞“遗传学和/或环境方面易患气道重建和/或肺部炎症”是指易于患（气道重建和/或肺部炎症）的哺乳动物。这样的环境条件的实例包括但不限于：暴露于香烟和其它污染物，在工作中、家中、或有嗜好暴露于喷雾剂或化学剂，暴露于常见的变应原如灰尘、草、霉菌、杂草、树林、以及动物皮屑，以及暴露于刺激物如石棉、硅

石以及金属粉尘。遗传素质的实例可以通过家族史或在 ADAM33 基因、TLR4 多态性、IL-3 多态性、CD14C-159T 多态性中对于被怀疑突变的遗传分析等来证明。Tomita 等人(2004) *BMC Bioinformatics*. 5(1): 120 已经介绍了用于遗传素质筛选的生物信息方法。已知会引起气道重建和/或肺部炎症的其它病症和疾病状态包括但不限于：狼疮、硬皮病、结核病、以及类风湿关节炎。

在许多情况下，本发明的化合物借助氨基和 / 或羧基基团或与其类似基团的存在能够形成酸式盐和 / 或碱式盐。术语“药学可接受的盐”是指这样的盐，其保留化学式 I 的化合物的生物有效性和性能，并且在生物学或在其它方面不是不合需要的。药学可接受的碱式加成盐可以制备自无机碱和有机碱。仅举例说明，衍生自无机碱的盐包括：钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐以及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于：伯胺、仲胺以及叔胺的盐，如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、取代的烷基胺、二(取代的烷基)胺、三(取代的烷基)胺、链烯基胺、二链烯基胺、三链烯基胺、取代的链烯基胺、二(取代的链烯基)胺、三(取代的链烯基)胺、环烷基胺、二(环烷基)胺、三(环烷基)胺、取代的环烷基胺、二取代的环烷基胺、三取代的环烷基胺、环烯基胺、二(环烯基)胺、三(环烯基)胺、取代的环烯基胺、二取代的环烯基胺、三取代的环烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、杂芳基胺、二杂芳基胺、三杂芳基胺、杂环胺、二杂环胺、三杂环胺、混合的二胺和三胺，其中在胺上的至少两个取代基是不同的且选自自由烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、杂芳基、杂环、以及类似基团组成的组。还包括这样的胺，其中两个或三个取代基和氨基氮一起形成杂环或杂芳基基团。

仅举例说明，适宜的胺的特定实例包括：异丙胺、三甲胺、二乙胺、三异丙胺、三正丙胺、乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、氨丁三醇、

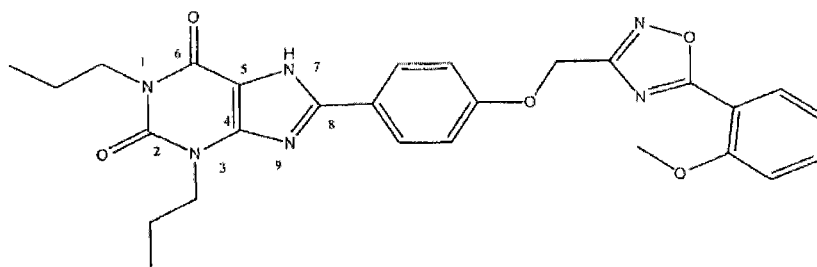
赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、N-烷基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等等。

药学可接受的酸式加成盐可以由无机酸和有机酸形成。盐衍生自包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等的无机酸。盐衍生自包括醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、丁二酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等的有机酸。

如在本文中所使用的，“药学可接受的载体”包括所有溶剂、分散介质、涂层、抗菌药以及抗真菌药、等渗剂以及吸收延迟剂等等。这样的介质和药剂用于药物活性物质在本技术领域是众所周知的。除了作为任何常规的介质或药剂与活性组分不相容之外，则可以设想将其用于治疗性组合物。辅助性活性组分也可以加入该组合物中。

命名

本发明的化合物的命名和排序是用化学式 I 的代表性化合物来说明的，其中 R^1 是正丙基、 R^2 是正丙基、 R^3 是氢、X 是亚苯基、Y 是 -O-(CH₂)、以及 Z 是 5-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]-噁二唑-3-基，



其被命名为：

8-{4-[5-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]-噁二唑-3-基甲氧基]-苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

本发明的方法

本发明涉及通过将有效治疗量的 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂给予具有产生气道重建的病症或由这样气道重建引起的病症的哺乳动物来预防气道重建和/或肺部炎症的方法。因为气道重建和肺部炎症是哮喘、肺纤维化、以及 COPD 的重要组成部分，所以本发明的方法通常涉及将 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂给予患有哮喘、肺纤维化、和/或 COPD 的患者。

可以作为口服制剂全身给予 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂，但也可以借助于吸入器直接给予肺部组织。这种给药可以是作为单剂量或作为在多个指定间隔给予的重复剂量。本领域技术人员容易明了，优选的剂量方案将随患者以及待治疗病症的严重性而变化。

药物组合物

当被选择作为腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂时，通常以药物组合物的形式给予化学式 I 的化合物。因而本发明提供了药物组合物，其包含作为活性组分的一种或多种化学式 I 的化合物、或其药学可接受的盐或酯，以及一种或多种药学可接受的赋形剂、载体（包括惰性固态稀释剂和填充剂）、稀释剂（包括无菌水溶液和各种有机溶剂）、增溶剂以及佐剂。化学式 I 的化合物可以单独或与其它治疗性药剂一起给予。这样的组合物是用制药领域熟知的方式制备的（参见，例如，Remington's Pharmaceutical Science, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985)以及“Modern Pharmaceutics”, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds)）。

A_{2B} 腺苷受体拮抗剂

在本发明的方法中可以使用任何 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂。许多拮抗 A_{2B} 受体的化合物在本领域是已知的，并且用于确定特定的化合物是否具有上述活性的方法也是已知的。例如，Feoktistov 和 Baggioni 的综述文章 ((1997) *Pharmacological Reviews* 49: 381-402) 报道了八种腺苷受体激动剂的结合亲和力以及对于腺苷受体的所有四种亚型的八种拮抗剂。其中引用的参考文件提供了所用程序的详细描述。(Robeva 等人, (1996) *J. Drug Dev. Res* 39: 243-252; Jacobson 等人(1996) *Drug Dev. Res.* 39: 289-300; Feoktistov 和 Baggioni (1993) *Molecular Pharmacology* 43: 909-914)。用于确定化合物对于受体的结合亲和力的有效方法利用经放射性标记的激动剂或拮抗剂以及所述化合物的结合与已知包含所述受体的膜部分的相关性；例如，为了确定化合物是否是 A_{2B} 拮抗剂，膜部分应包含 A_{2B} 腺苷受体。在美国专利第 5,854,081 号中报道了用于确定一种化合物是否是 A_{2B} 拮抗剂的一种特别有效的程序。

因此，对于本发明的方法而言，对于 A_{2B} 受体亚型具有选择性的化合物是优选的。这样的化合物的一个实例（但不是限制）是 3-正丙基黄嘌呤（恩丙茶碱）。适宜的化合物还披露在美国专利第 6,545,002 号中。拮抗除 A_{2B} 受体之外的其它受体的化合物也适用于本发明。这样的化合物的一个实例是 1,3-二丙基-8-(对丙烯酸)苯基黄嘌呤。

一种特别优选类别的 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂是那些披露在共同未决和一般转让的美国专利系列第 6,825,349 号中以及披露在共同未决和一般转让的美国专利申请系列第 10/719,102 号（其公布为美国专利申请公开号第 20040176399 号）中的拮抗剂。在该申请中披露的化合物具有如在上述发明内容中介绍的化学式 I 和化学式 II 的结

构，并且可以如在参考文献中所描述的或如下文所详述的加以合成。

合成反应参数

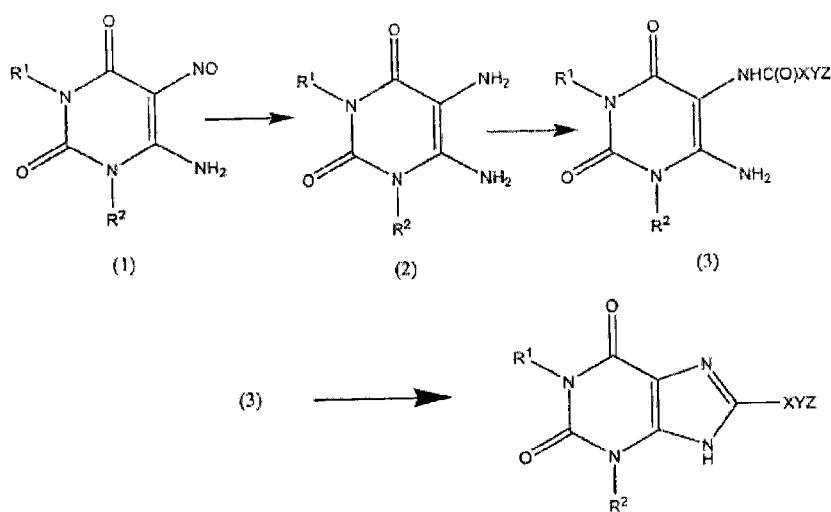
术语“溶剂”、“惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”是指在与其一起描述的反应的条件下为惰性的溶剂[包括，例如，苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃 (“THF”)、二甲基甲酰胺 (“DMF”)、氯仿、二氯甲烷、乙醚、甲醇、吡啶等]。除非有相反的规定，在本发明的反应中所使用的溶剂是惰性有机溶剂，并且反应是在惰性气体、优选氮气下进行的。

术语“足量”是指加入足以达到所陈述的功能的量，例如使溶液达到所希望的容积（即，100 %）。

化学式 I 和 II 的化合物的合成

在反应图解 I 中示出了一种优选的制备化学式 I 或 II 的化合物的方法，其中 R^3 是氢。

反应图解 I



步骤 1 - 化学式 (2) 的制备

化学式 (2) 的化合物是通过还原步骤制备自化学式 (1) 的化合物。可以利用常规的还原技术, 例如使用在氨水溶液中的连二硫酸钠; 优选地, 用氢和金属催化剂进行还原。在惰性溶剂 (例如甲醇) 中、在催化剂 (例如 10% 碳上 (载) 钯催化剂) 存在的情况下、以及在氢气氛、优选在压力 (例如约 30 psi) 下进行反应约 2 小时。当反应基本完成时, 通过常规手段分离化学式 (2) 的产物以提供化学式 (2) 的化合物。

步骤 2 - 化学式 (3) 的制备

然后在碳二亚胺例如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐存在的情况下, 使化学式 (2) 的化合物与化学式 $Z-Y-X-CO_2H$ 的羧酸反应。在质子溶剂例如甲醇、乙醇、丙醇等, 优选甲醇中, 在约 20 ~ 30°C 的温度、优选约室温下, 进行反应约 12 ~ 48 小时, 优选约 16 小时。当反应基本完成时, 用常规方法分离化学式 (3) 的产物, 例如通过在减压下除去溶剂, 然后洗涤产物。可替换地, 可以进行下一步骤而无需任何进一步的纯化。

化学式 (3) 的化合物的可替换制备

可替换地, 通过与卤化剂, 例如亚硫酸氯或亚硫酸溴, 优选亚硫酸氯反应, 首先将化学式 $Z-Y-X-CO_2H$ 的羧酸转化成化学式 $Z-Y-X-C(O)L$ 的酰基卤, 其中 L 是氯基或溴基。可替换地, 可以使用草酰氯、五氯化磷或磷酰氯。优选地, 在没有溶剂的情况下, 利用过量卤化剂, 例如在约 60-80°C 的温度下, 优选约 70°C, 进行反应约 1 ~ 8 小时, 优选约 4 小时。当反应基本完成时, 用常规方法分离化学式 $Z-Y-X-C(O)L$ 的产物, 例如通过在减压下除去过量的卤化剂。

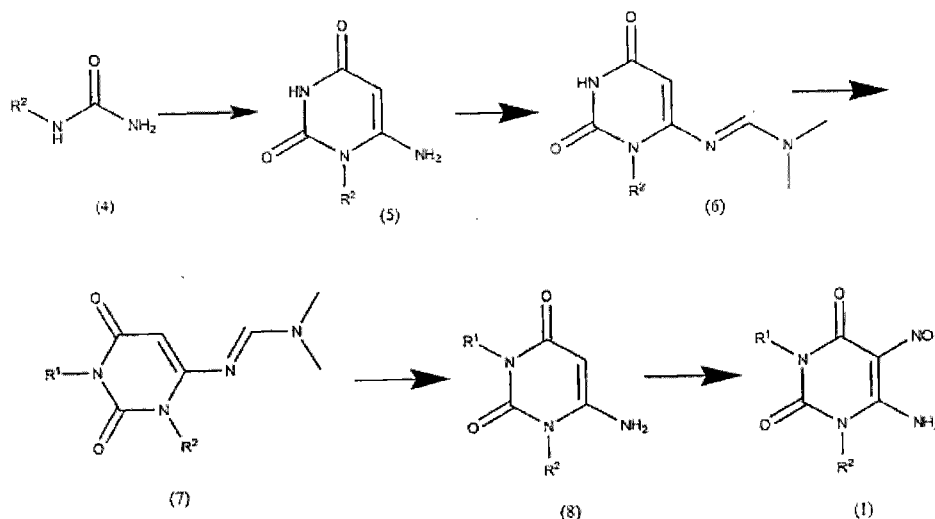
然后，在惰性溶剂（乙腈）中并在叔碱（例如三乙胺）存在的情况下，使产物与化学式（2）的化合物反应。在大约 0℃ 的起始温度下进行反应，然后升温至 20~30℃，优选大约室温，时间为大约 12~48 小时，优选大约 16 小时。当反应基本完成时，用常规方法分离化学式（3）的产物，例如通过用水稀释反应混合物，滤出产物，然后用水接着用乙醚洗涤产物。

步骤 3 - 化学式 I 的制备

然后通过环化反应将化学式（3）的化合物转化成化学式 I 的化合物。在质子溶剂例如甲醇、乙醇、丙醇等，优选甲醇中，在碱存在的情况下，例如氢氧化钾、氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾，优选含水氢氧化钠，并在大约 50~80℃ 的温度下，优选大约 80℃，进行反应大约 1~8 小时，优选大约 3 小时。当反应基本完成时，用常规方法分离化学式 I 的产物，例如通过在减压下除去溶剂，用含水酸酸化残余物，滤出产物，然后洗涤并干燥产物。

可以通过各种方法来制备化学式（1）的化合物。在反应图解 II 中示出了一种优选的方法。

反应图解 II



步骤 1 - 化学式 (5) 的制备

化学式 (4) 的化合物可商购获得或通过本领域熟识的方法加以制备。在质子溶剂 (例如乙醇) 中, 在强碱 (例如乙醇钠) 存在的情况下, 使化学式 (4) 的化合物与氰基乙酸乙酯反应。在大约回流温度下进行反应大约 4 至大约 24 小时。当反应基本完成时, 用常规方法分离如此产生的化学式 (5) 的化合物。

步骤 2 和 3 - 化学式 (7) 的制备

在极性溶剂 (例如 N,N-二甲基甲酰胺) 中, 使化学式 (5) 的化合物与 N,N-二甲基甲酰胺的二甲基缩醛反应。在大约 40°C 进行反应大约 1 小时。当反应基本完成时, 使如此产生的化学式 (6) 的化合物在碱 (例如碳酸钾) 存在的情况下与化学式 R^1Hal 的化合物反应, 其中 Hal 是氯基、溴基、或碘基。在大约 80°C 进行反应大约 4 ~ 24 小时。当反应基本完成时, 用常规方法分离化学式 (7) 的产物, 例如通过在减压下蒸发溶剂, 并且残余物用于下一反应而无需任何进一步的纯化。

步骤 4 - 化学式 (8) 的制备

使化学式 (7) 的化合物与极性溶剂中 (例如悬浮在甲醇中) 的氨水反应。在大约室温进行反应大约 1 ~ 3 天。当反应基本完成时, 用常规方法分离化学式 (8) 的产物, 例如通过在硅胶柱上的层析法, 用例如二氯甲烷/甲醇的混合物洗脱。

步骤 5 - 化学式 (1) 的制备

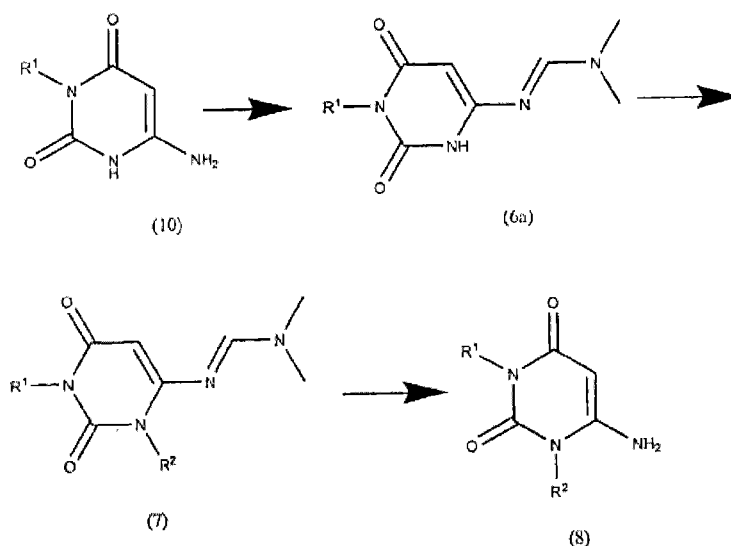
然后, 在含水酸性溶剂中, 优选乙酸和水, 例如 50% 乙酸/水, 使化学式 (8) 的化合物与亚硝酸钠混合。在大约 50 ~ 90°C 的温度

下, 优选大约 70°C , 进行反应大约 1 小时。当反应基本完成时, 用常规方法分离化学式 (1) 的产物。

可替换地, 可以在含水溶剂 (例如二甲基甲酰胺和水) 中进行反应, 然后与强酸 (例如盐酸) 反应。

如反应图解 IIA 所示, 利用类似方法, 化学式 (8) 的化合物可以制备自化学式 (10) 的化合物。

反应图解 IIA



步骤 2 和 3 - 化学式 (7) 的制备

在极性溶剂 (例如 N,N-二甲基甲酰胺) 中, 使化学式 (10) 的化合物与 N,N-二甲基甲酰胺的二甲基缩醛反应。在大约 40°C 进行反应大约 1 小时。当反应基本完成时, 使如此产生的化学式 (6a) 的化合物在碱 (例如碳酸钾) 存在的情况下与化学式 R^2Hal 的化合物反应, 其中 Hal 是氯基、溴基、或碘基。在大约 80°C 进行反应大约 4 ~ 24 小时。当反应基本完成时, 用常规方法分离化学式 (7)

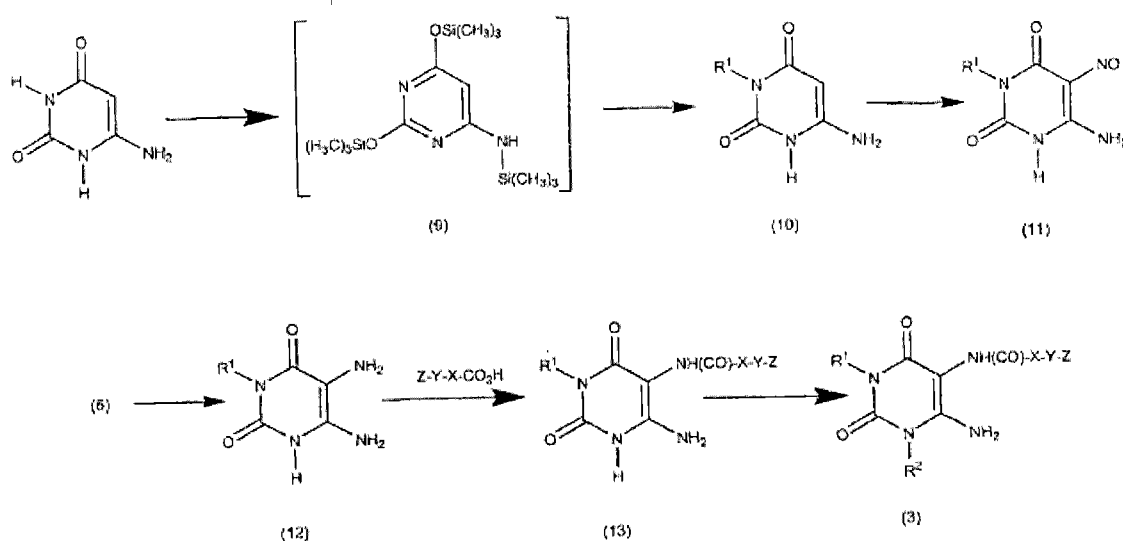
的产物，例如通过在减压下蒸发溶剂，并将残余物用于下一反应而无需进一步的纯化。

步骤 4 - 化学式 (8) 的制备

使化学式 (7) 的化合物与极性溶剂中（例如悬浮在甲醇中）的氨水反应。在大约室温下进行反应大约 1~3 天。当反应基本完成时，用常规方法分离化学式 (8) 的产物，例如通过在硅胶柱上的层析法，用例如二氯甲烷/甲醇的混合物洗脱。

还可以通过各种方法来制备化学式 (3) 的化合物。在反应图解 III 中示出了一种优选的方法。

反应图解 III



步骤 1 - 化学式 (10) 的制备

例如，在催化剂（例如硫酸铵）存在的条件下，通过与过量的作为溶剂的六甲基二硅氮烷反应，首先甲硅烷基化可商购获得的化合物 6-氨基尿嘧啶。在大约回流温度下进行反应大约 1~10 小时。

当反应基本完成时，用常规方法分离如此产生的甲硅烷基化化合物，然后优选在没有溶剂的情况下与化学式 $R^1\text{Hal}$ 的化合物反应，其中 Hal 是氯基、溴基、或碘基。在大约回流温度下进行反应大约 4 ~ 48 小时，优选大约 12 ~ 16 小时。当反应基本完成时，用常规方法分离化学式 (10) 的产物。

步骤 2 - 化学式 (11) 的制备

然后将化学式 (10) 的化合物溶解在含水酸（例如含水乙酸）中，并与亚硝酸钠反应。在大约 20 ~ 50℃ 的温度下，优选大约 30℃，进行反应大约 30 分钟以上。当反应基本完成时，用常规方法分离，例如通过过滤，分离化学式 (11) 的产物。

步骤 3 - 化学式 (12) 的制备

然后将化学式 (11) 的化合物还原成二氨基衍生物。一般而言，将化学式 (11) 的化合物溶解在氨水中，然后加入还原剂，例如连二亚硫酸钠。在大约 70℃ 的温度下进行反应。当反应基本完成时，用常规方法，例如通过过滤冷却的反应混合物来分离化学式 (12) 的产物。

步骤 4 - 化学式 (13) 的制备

然后在碳二亚胺例如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐存在的情况下，使化学式 (12) 的化合物与化学式 $Z-Y-X-\text{CO}_2\text{H}$ 的羧酸反应。在约 20 ~ 30℃ 的温度下进行反应约 12 ~ 48 小时。当反应基本完成时，用常规方法，例如通过过滤冷却的反应混合物来分离化学式 (13) 的产物。

可替换地，通过与卤化剂，例如亚硫酸氯或亚硫酸溴反应，将化学式 $Z-Y-X-CO_2H$ 的羧酸转化成化学式 $Z-Y-X-C(O)L$ 的酰基卤，其中 L 是氯基或溴基；可替换地，可以使用五氯化磷或磷酸氯。优选地，在没有溶剂的情况下，利用过量卤化剂，例如在约 $60 \sim 80^\circ C$ 的温度下，优选约 $70^\circ C$ ，进行反应约 $1 \sim 8$ 小时，优选约 4 小时。当反应基本完成时，用常规方法，例如通过在减压下除去过量的卤化剂来分离化学式 $Z-Y-X-C(O)L$ 的产物。

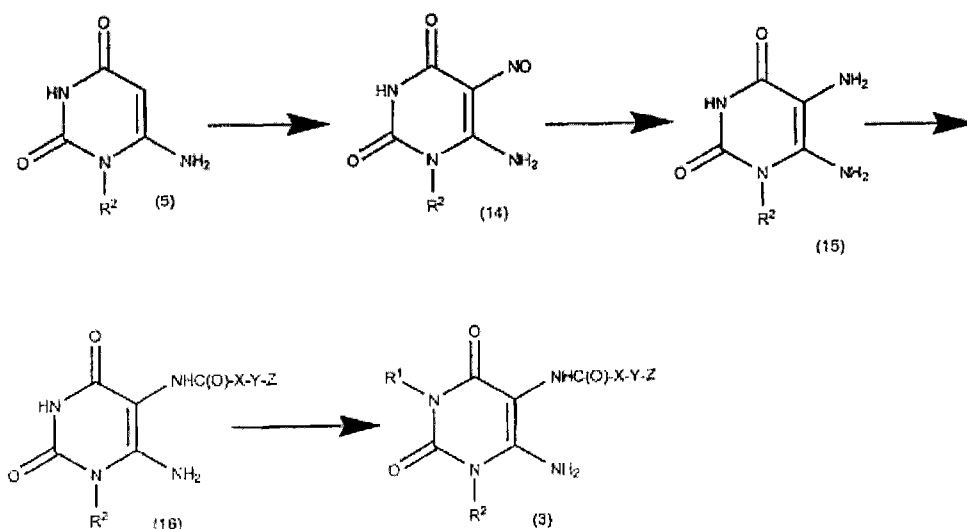
然后，在惰性溶剂（例如乙腈）中并在叔碱（例如三乙胺）存在的情况下，使化学式 $Z-Y-X-C(O)L$ 的产物与化学式 (12) 的化合物反应。在大约 $0^\circ C$ 的起始温度下进行反应，然后升温至 $20 \sim 30^\circ C$ ，优选大约室温，时间为大约 $12 \sim 48$ 小时，优选大约 16 小时。当反应基本完成时，用常规方法分离化学式 (13) 的产物，例如通过用水稀释反应混合物，滤出产物，然后用水接着用乙醚洗涤产物。

步骤 5 - 化学式 (3) 的制备

在碱（例如碳酸钾）存在的情况下，使化学式 (13) 的化合物与化学式 R^2Hal 的化合物反应，其中 Hal 是氯基、溴基、或碘基。在大约室温下进行反应大约 $4 \sim 24$ 小时，优选大约 16 小时。当反应基本完成时，用常规方法分离化学式 (3) 的产物，例如通过在减压下蒸发溶剂，并且可以用常规方法纯化残余物，或者残余物可以用于下一反应而无需进一步的纯化。

在反应图解 IV 中示出了另一种制备化学式 (3) 的化合物的方法。

反应图解 IV



步骤 1 - 化学式 (14) 的制备

然后，在含水酸性溶剂中，优选乙酸和水，例如 50% 乙酸/水，使化学式 (5) 的化合物与亚硝酸钠混合。在大约 50 ~ 90℃ 的温度下，优选大约 70℃，进行反应大约 1 小时。当反应基本完成时，用常规方法分离化学式 (14) 的产物。

可替换地，可以在含水溶剂（例如二甲基甲酰胺和水）中进行反应，然后与强酸（例如盐酸）反应。

步骤 3 - 化学式 (15) 的制备

然后将化学式 (14) 的化合物还原成二氨基衍生物。一般而言，将化学式 (14) 的化合物溶解在氨水中，然后加入还原剂，例如连二亚硫酸钠。在大约 70℃ 的温度下进行反应。当反应基本完成时，用常规方法分离化学式 (15) 的产物，例如通过过滤冷却的反应混合物。

步骤 4 - 化学式 (16) 的制备

然后在碳二亚胺例如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐存在的情况下, 在惰性溶剂 (例如甲醇) 中, 使化学式 (15) 的化合物与化学式 $Z-Y-X-CO_2H$ 的羧酸反应。在约 $20 \sim 30^\circ C$ 的温度下进行反应约 12 ~ 48 小时。当反应基本完成时, 用常规方法, 例如通过过滤冷却的反应混合物来分离化学式 (16) 的产物。

可替换地, 通过与卤化剂, 例如亚硫酸氯或亚硫酸溴反应, 将化学式 $Z-Y-X-CO_2H$ 的羧酸转化成化学式 $Z-Y-X-C(O)L$ 的酰基卤, 其中 L 是氯基或溴基; 可替换地, 可以使用五氯化磷或磷酰氯。优选地, 在没有溶剂的情况下, 利用过量卤化剂, 例如在约 $60 \sim 80^\circ C$ 的温度下, 优选约 $70^\circ C$, 进行反应约 1 ~ 8 小时, 优选约 4 小时。当反应基本完成时, 用常规方法分离化学式 $Z-Y-X-C(O)L$ 的产物, 例如通过在减压下除去过量的卤化剂。

然后, 在惰性溶剂 (例如乙腈) 中并在叔碱 (例如三乙胺) 存在的情况下, 使化学式 $Z-Y-X-C(O)L$ 的产物与化学式 (15) 的化合物反应。在大约 $0^\circ C$ 的起始温度下进行反应, 然后升温至 $20-30^\circ C$, 优选大约室温, 时间为大约 12 ~ 48 小时, 优选大约 16 小时。当反应基本完成时, 用常规方法分离化学式 (16) 的产物, 例如通过用水稀释反应混合物, 滤出产物, 然后用水接着用乙醚洗涤产物。

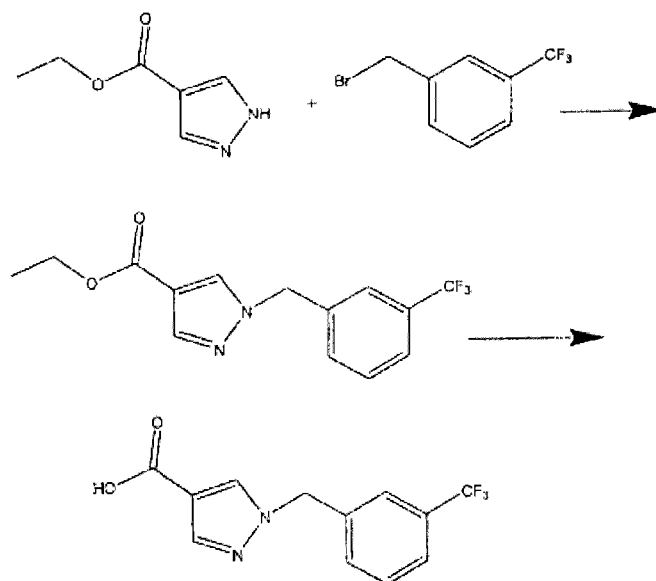
步骤 5 - 化学式 (3) 的制备

在碱 (例如碳酸钾) 存在的情况下, 使化学式 (16) 的化合物与化学式 R^1Hal 的化合物反应, 其中 Hal 是氯基、溴基、或碘基。在大约 $80^\circ C$ 下进行反应大约 4 ~ 24 小时, 优选大约 16 小时。当反应基本完成时, 用常规方法分离化学式 (3) 的产物, 例如通过在

减压下蒸发溶剂，并且可以用常规方法纯化残余物，或残余物可以用于下一反应而无需进一步的纯化。

在反应图解 V 中示出了 Z-Y-X-CO₂H 的化合物的合成实例，其中 X 是吡唑-1,4-基、Y 是亚甲基、以及 Z 是 3-三氟甲基苯基。

反应图解 V



在丙酮中，在碳酸钾存在的情况下，使吡唑-4-羧酸乙酯与 1-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯反应。然后在甲醇中用氢氧化钾水解产物 1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-羧酸乙酯，以提供 1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-羧酸。

应用、试验以及给药

一般应用

本发明的方法和药物组合物对于预防哺乳动物的气道重建和/或肺部炎症是有效的，其中所述哺乳动物易患气道重建和/或肺部炎

症。这种素质可能缘于遗传异常、疾病状态、和/或已经表明可诱导气道重建和/或肺部炎症的环境条件。

试验

如在以上引用的那些专利和专利申请、以及以下的实施例中所描述的，并通过对本领域技术人员来说显而易见的方法进行活性试验。

给药

化学式 I 的化合物可以以单剂量或多剂量给予，并通过任何具有类似效用的可接受的给药方式，如在通过引用合并入本文的那些专利和专利申请中所描述的，这些给药方式包括颊途径，鼻内途径，动脉内注射，静脉内给药，腹膜内给药，肠外给药，肌内给药，皮下给药，口服给药，或作为吸入剂。

口服给药是给予化学式 I 的化合物的优选途径。给药可以借助于胶囊剂或肠溶衣片剂、或类似制剂。在制备包括至少一种化学式 I 的化合物的药物组合物时，活性组分通常用赋形剂加以稀释和/或封装在这样的载体中使得可以具有胶囊剂、小药囊、纸或其它容器的形式。当赋形剂用作稀释剂时，它可以是固体、半固体、或液体材料（如上述的），其可以作为用于活性组分的赋形剂、载体或介质。因此，组合物可以具有以下形式：片剂、丸剂、散剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂（作为固体或在液体材料中）、包含例如重量高达 10% 的活性化合物的软膏剂、软和硬胶囊剂、无菌注射溶液、以及无菌包装的散剂。

适宜的赋形剂的某些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄芪胶、明胶、硅

酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆、以及甲基纤维素。这些制剂可以另外包括：润滑剂如滑石粉、硬脂酸镁、以及矿物油；润湿剂；乳化和悬浮剂；防腐剂如羟苯甲酯和羟苯丙酯；甜味剂；以及增香剂。

通过采用本领域已知的方法，可以配制本发明的组合物，以便在给予患者以后提供活性组分的快速、持续或延迟释放。用于口服给药的控释递药系统包括渗透泵系统和溶解系统，其包含聚合物涂布的贮存处或药物-聚合物基质剂型（配方）。在美国专利第 3,845,770 号、第 4,326,525 号、第 4,902,514 号、以及第 5,616,345 号中给出了控释系统的实例。在本发明的方法中使用的另一种剂型（制剂）采用了透皮递药装置（“贴剂”）。这样的透皮贴剂可以用来以受控量提供本发明的化合物的连续或不连续输注。用于递送药剂的透皮贴剂的结构和应用在本领域是众所周知的。参见，例如，美国专利第 5,023,252 号、第 4,992,445 号以及第 5,001,139 号。可以构造这样的贴剂以用于连续、脉冲式、或根据需要递送药剂。

腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂如化学式 I 的化合物在广泛的剂量范围内是有效的并且通常以有效药物量给予。通常，对于口服给药，每个剂量单位包含 1 mg 至 2 g 的腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂，更通常为 1 至 700 mg，而对于肠外给药，为 1 至 700 mg 的腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂，更通常为约 2 至 200 mg。然而，应当明了，实际给予的腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂的量将由医师根据有关的情况来确定，包括要治疗的病症，选择的给药途径，给予的实际化合物以及其相对活性，个别患者的年龄、体重、以及反应（应答），患者症状的严重性等等。

为了制备固体组合物如片剂，将主要的活性组分与药物赋形剂混合以形成固体预配制组合物，其包含本发明的化合物的均匀混合物。当称这些预配制组合物为均匀的时候，它是指活性组分被均匀

分散在整个组合物中，以致组合物可以容易被细分成同样有效的单位剂型如片剂、丸剂以及胶囊剂。

本发明的片剂或丸剂可以被涂布或用其它方式被复合以提供一种具有延长作用的优点的剂型，或者用以保护片剂或丸剂免受胃中酸性条件的作用。例如，片剂或丸剂可以包括内剂量和外剂量成分，后者具有在前者之上的包膜的形式。可以用肠溶层来分隔两种成分，其中肠溶层用来阻止在胃中的崩解以及允许内成分完整进入十二指肠或被延迟释放。各种材料可以用于这样的肠溶层或涂层，上述材料包括许多高分子酸以及高分子酸与这样的材料如虫胶、十六醇、以及醋酸纤维素的混合物。

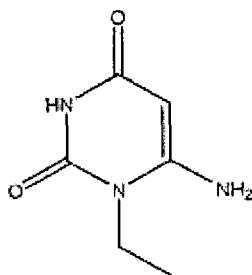
用于吸入法或吹入法的组合物包括在药学可接受的含水溶剂或有机溶剂、或其混合物中的溶液和悬浮液，以及散剂。液体或固体组合物可以包含如上文所述的适宜的药学可接受的赋形剂。优选地，通过口服或鼻呼吸途径给予这些组合物以获得局部或全身效应。可以通过使用惰性气体来雾化在优选的药学可接受的溶剂中的组合物。可以直接从雾化装置吸入雾化溶液，或者雾化装置可以连接于面罩帷罩（face mask tent）、或间歇正压呼吸机。可以由以适当方式递送制剂的装置，优选口服或鼻途径，给予溶液、混悬剂、或散剂组合物。

以下实施例是用来说明本发明的优选实施方式。本领域技术人员应当明了，在以下实施例中披露的技术表示由本发明人发现的并在本发明的实施中很好地起作用的技术，因此可以被认为构成其实施的优选方式。然而，根据本发明披露的内容，本领域技术人员应当明了，在不偏离本发明的精神和范围的前提下，可以对所披露的特定的实施方式作出许多变化并仍然获得相同或类似的结果。

实施例 1

化学式 (5) 的化合物的制备

A. 化学式 (5) 的化合物的制备, 其中 R¹ 是乙基



乙醇钠溶液制备自钠 (4.8 g, 226 mmol) 和干乙醇 (150 ml)。在此溶液中加入氨基-N-乙基酰胺 (10 g, 113 mmol) 和氰基乙酸乙酯 (12.8 g, 113 mmol)。在回流温度下搅拌此反应混合物 6 小时, 冷却, 然后在减压下从反应混合物中除去溶剂。将残余物溶解在水中 (50 ml) 中, 然后用盐酸调节 pH 至 7。在 0℃ 使混合物静置过夜, 然后滤出沉淀物, 用水洗涤并风干, 以提供 6-氨基-1-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 一种化学式 (5) 的化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.74-3.79 (m, 2H), 1.07 (t, 3H, J=7.03 Hz); MS *m/z* 155.98 (M⁺), 177.99 (M⁺+Na)

B. 化学式 (5) 的化合物的制备, 其中 R² 是甲基

类似地, 按照实施例 1A 的步骤, 但用氨基-N-甲基酰胺代替氨基-N-乙基酰胺, 则制得 6-氨基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

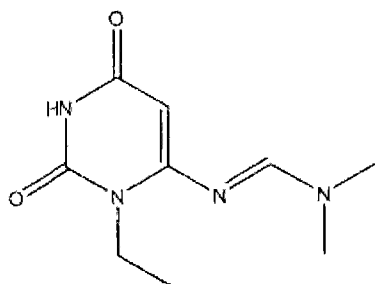
C. 化学式(5)的化合物的制备, 其中变化 R^2

类似地, 按照实施例 1A 的步骤, 但用化学式(4)的其它化合物代替氨基-N-乙基酰胺, 则可以制备化学式(5)的其它化合物。

实施例 2

化学式(6)的化合物的制备

A. 化学式(6)的化合物的制备, 其中 R^2 是乙基



在 40℃ 下加热在无水 N,N-二甲基乙酰胺 (25 ml) 中的 6-氨基-1-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (0.77 g, 5 mmol) 的悬浮液和 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (2.7 ml, 20 mmol) 90 分钟。然后在减压下除去溶剂, 用乙醇研磨残余物, 过滤, 然后用乙醇洗涤, 以提供 6-[2-(二甲氨基)-1-氮杂乙烯基]-1-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 一种化学式(6)的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.88-3.95 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.07 (t, 3H, $J=7.03$ Hz); MS m/z 210.86 (M^+), 232.87 ($M^+ + \text{Na}$)

B. 化学式(6)的化合物的制备, 其中 R^2 是甲基

类似地, 按照实施例 2A 的步骤, 但用 6-氨基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮代替 6-氨基-1-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 则制得 6-[2-(二甲氨基)-1-氮杂乙烯基]-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

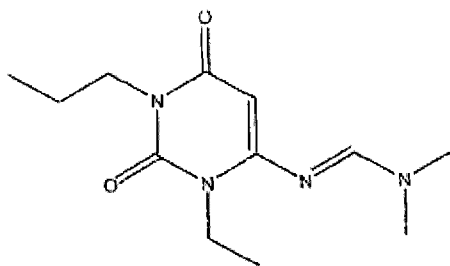
C. 化学式(6)的化合物的制备, 其中变化 R^2

类似地, 按照实施例 2A 的步骤, 但用化学式(5)的其它化合物代替 6-氨基-1-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 则可以制备化学式(6)的其它化合物。

实施例 3

化学式(7)的化合物的制备

A. 化学式(7)的化合物的制备, 其中 R^1 是正丙基而 R^2 是乙基



在 80°C 下搅拌 6-[2-(二甲氨基)-1-氮杂乙烯基]-1-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (1.5 g, 7.1 mmol) 的二甲基甲酰胺 (25 ml) 溶液、碳酸钾 (1.5 g, 11 mmol) 以及正丙基碘 (1.54 g, 11 mmol) 的混合物 5 小时。使反应混合物冷却至室温, 过滤, 蒸发溶剂, 然后将化学式(7)的产物 6-[2-(二甲氨基)-1-氮杂乙烯基]-1-乙基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮这样用于下一个反应。

B. 化学式(7)的化合物的制备, 其中变化 R^1 和 R^2

类似地, 按照实施例 3A 的步骤, 但用化学式(6)的其它化合物代替 6-[2-(二甲氨基)-1-氮杂乙烯基]-1-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 则制得化学式(7)的以下化合物:

6-[2-(二甲氨基)-1-氮杂乙烯基]-1-甲基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

6-[2-(二甲氨基)-1-氮杂乙烯基]-1-甲基-3-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

6-[2-(二甲氨基)-1-氮杂乙烯基]-1-乙基-3-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

6-[2-(二甲氨基)-1-氮杂乙烯基]-1-甲基-3-(2-甲基丙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮; 以及

6-[2-(二甲氨基)-1-氮杂乙烯基]-1-乙基-3-(2-甲基丙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

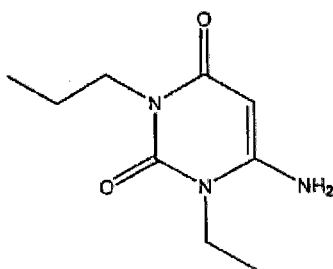
C. 化学式(7)的化合物的制备, 其中变化 R^1 和 R^2

类似地, 按照实施例 3A 的步骤, 但用化学式(6)的其它化合物代替 6-[2-(二甲氨基)-1-氮杂乙烯基]-1-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 则可以制备化学式(7)的其它化合物。

实施例 4

化学式(8)的化合物的制备

A. 化学式(8)的化合物的制备, 其中 R^1 是正丙基而 R^2 是乙基



将 6-[2-(二甲氨基)-1-氮杂乙烯基]-1-乙基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (2.1 g) 的溶液溶解在甲醇 (10 ml) 和 28% 氨水溶液 (20 ml) 的混合物中, 然后在室温下搅拌 72 小时。然后在减压下除去溶剂, 并通过在硅胶柱上的层析法纯化残余物, 用二氯甲烷/甲醇 (15/1) 的混合物进行洗脱, 以提供 6-氨基-1-乙基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 一种化学式 (8) 的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6.80 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.79-3.84 (m, 2H), 3.63-3.67 (m, 2H), 1.41-1.51 (m, 2H), 1.09 (t, 3H, $J=7.03$ Hz), 0.80 (t, 3H, $J=7.42$ Hz); MS m/z 197.82 (M^+)

B. 化学式 (8) 的化合物的制备, 其中变化 R^1 和 R^2

类似地, 按照实施例 4A 的步骤, 但用化学式 (7) 的其它化合物代替 6-[2-(二甲氨基)-1-氮杂乙烯基]-1-乙基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 则制得化学式 (8) 的以下化合物:

6-氨基-1-甲基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

6-氨基-1-甲基-3-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

6-氨基-1-乙基-3-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

6-氨基-1-甲基-3-(2-甲基丙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮; 以及

6-氨基-1-乙基-3-(2-甲基丙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

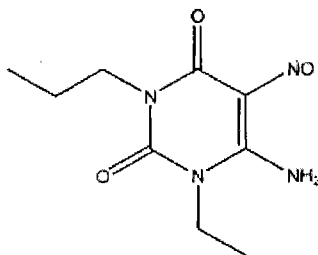
C. 化学式 (7) 的化合物的制备, 其中变化 R^1 和 R^2

类似地, 按照实施例 4A 的步骤, 但用化学式 (7) 的其它化合物代替 6-[2-(二甲氨基)-1-氮杂乙烯基]-1-乙基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 则可以制备化学式 (8) 的其它化合物。

实施例 5

化学式 (1) 的化合物的制备

A. 化学式 (1) 的化合物的制备, 其中 R^1 是正丙基而 R^2 是乙基



在 10 分钟的间隔内, 向 6-氨基-1-乙基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (1.4 g, 7.1 mmol) 在 50% 乙酸/水 (35 ml) 的混合物中的溶液中分批加入亚硝酸钠 (2 g, 28.4 mmol)。在 70℃ 下搅拌混合物 1 小时, 然后在减压下将反应混合物浓缩至较小体积。滤出固体, 然后用水洗涤, 以提供 6-氨基-1-乙基-5-亚硝基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 一种化学式 (1) 的化合物。

MS m/z 227.05 (M^+), 249.08 ($M^+ + Na$)

B. 化学式 (1) 的化合物的制备, 其中变化 R^1 和 R^2

类似地, 按照实施例 5A 的步骤, 但用化学式 (8) 的其它化合物代替 6-氨基-1-乙基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 则制得化学式 (1) 的以下化合物:

6-氨基-1-甲基-5-亚硝基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

6-氨基-1-甲基-3-环丙基甲基-5-亚硝基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

6-氨基-1-乙基-3-环丙基甲基-5-亚硝基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

6-氨基-1-甲基-3-(2-甲基丙基)-5-亚硝基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮; 以及

6-氨基-1-乙基-3-(2-甲基丙基)-5-亚硝基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

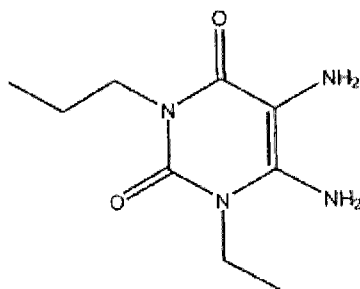
C. 化学式(1)的化合物的制备, 其中变化 R^1 和 R^2

类似地, 按照实施例 5A 的步骤, 但用化学式(8)的其它化合物代替 6-氨基-1-乙基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 则可以制备化学式(1)的其它化合物。

实施例 6

化学式(2)的化合物的制备

A. 化学式(2)的化合物的制备, 其中 R^1 是正丙基而 R^2 是乙基



向 6-氨基-1-乙基-5-亚硝基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (300 mg) 的甲醇 (10 ml) 溶液中加入 10% 的碳上载钯催化剂 (50 mg), 然后在 30 psi 的氢气下使混合物加氢 2 小时。通过西莱特 (一种助滤用硅藻土制品 celite) 过滤混合物, 然后在减压下从滤液中除去

溶剂，以提供 5,6-二氨基-1-乙基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，一种化学式 (2) 的化合物。

MS m/z 213.03 (M^+), 235.06 ($M^+ + Na$)

B. 化学式 (2) 的化合物的制备，其中变化 R^1 和 R^2

类似地，按照实施例 6A 的步骤，但用化学式 (1) 的其它化合物代替 6-氨基-1-乙基-5-亚硝基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，则制得化学式 (2) 的以下化合物：

5,6-二氨基-1-甲基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；

5,6-二氨基-1-甲基-3-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；

5,6-二氨基-1-乙基-3-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；

5,6-氨基-1-甲基-3-(2-甲基丙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；以及

5,6-二氨基-1-乙基-3-(2-甲基丙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

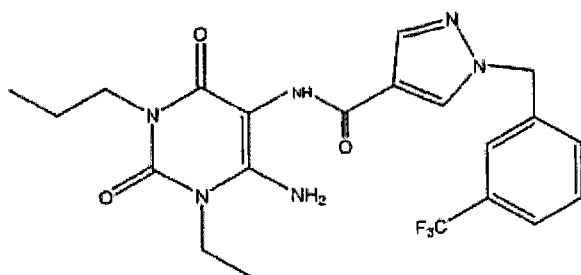
C. 化学式 (2) 的化合物的制备，其中变化 R^1 和 R^2

类似地，按照实施例 6A 的步骤，但用化学式 (1) 的其它化合物代替 6-氨基-1-乙基-5-亚硝基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，则可以制备化学式 (2) 的其它化合物。

实施例 7

化学式 (3) 的化合物的制备

A. 化学式 (3) 的化合物的制备，其中 R^1 是正丙基、 R^2 是乙基、
 X 是 1,4-吡唑基、 Y 是亚甲基、以及 Z 是 3-三氟甲基苯基



向 5,6-二氨基-1-乙基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (100 mg, 0.47 mmol) 和 1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-羧酸 (0.151 g, 0.56 mmol) 在甲醇 (10 ml) 中的混合物中加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.135 g, 0.7 mmol), 然后在室温下搅拌反应混合物过夜。在减压下除去溶剂, 然后利用 Bistag 纯化残余物, 用 10% 甲醇/二氯甲烷进行洗脱, 以提供 N-(6-氨基-1-乙基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-吡唑-4-基)羧酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59-7.71 (m, 4H), 6.71 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.91-3.96 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 2H), 1.47-1.55 (m, 2H), 1.14 (t, 3H, $J=7.03$ Hz), 0.85 (t, 3H, $J=7.42$ Hz).

B. 化学式 (3) 的化合物的制备, 其中变化 R^1 、 R^2 、X、Y、以及 Z

类似地, 按照实施例 7A 或 7B 的步骤, 但用化学式 (2) 的其它化合物可选地代替 5,6-二氨基-1-乙基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 并用化学式 Z-Y-X-CO₂H 的其它化合物可选地代替 1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-羧酸, 则制得化学式 (3) 的以下化合物:

N-(6-氨基-1-甲基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-1-甲基-2,4-二氧代-3-环丙基甲基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-1-乙基-2,4-二氧代-3-环丙基甲基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-1-甲基-2,4-二氧代-3-乙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-氟苯基]甲基}-吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-1-甲基-2,4-二氧代-3-环丙基甲基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-氟苯基]甲基}-吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-1-乙基-2,4-二氧代-3-环丙基甲基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-氟苯基]甲基}-吡唑-4-基)羧酰胺;

N-[6-氨基-3-(环丙基甲基)-1-甲基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基)][1-苄基吡唑-4-基]羧酰胺;

N-(6-氨基-1-甲基-2,4-二氧代-3-环丙基甲基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-氟基苯基]甲基}-吡唑-4-基)羧酰胺;

[1-(2-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)乙基)吡唑-4-基]-N-[6-氨基-3-(环丙基甲基)-1-甲基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基)]羧酰胺;

N-[6-氨基-3-(环丙基甲基)-1-乙基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺;

N-[6-氨基-3-丙基-1-乙基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{(2-吡啶基)甲基}吡唑-4-基)羧酰胺;

N-[6-氨基-3-(2-甲基丙基)-1-甲基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基)][1-苄基吡唑-4-基]羧酰胺;

N-[6-氨基-3-(2-甲基丙基)-1-甲基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基)][1-{[3-氟苯基]甲基}吡唑-4-基]羧酰胺;

N-[6-氨基-3-(2-甲基丙基)-1-乙基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基)][1-{[3-氟苯基]甲基}吡唑-4-基]羧酰胺;

N-[6-氨基-3-(2-甲基丙基)-1-甲基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基)][1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-基]羧酰胺; 以及

N-[6-氨基-3-(2-甲基丙基)-1-乙基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基)](1-{{6-(三氟甲基)(3-吡啶基)}甲基}吡唑-4-基)羧酰胺。

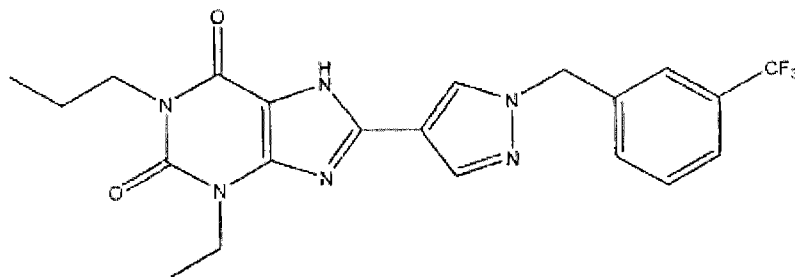
C. 化学式(2)的化合物的制备, 其中变化 R^1 和 R^2

类似地, 按照实施例 7A 的步骤, 但用化学式(2)的其它化合物可选地代替 5,6-二氨基-1-乙基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 并用化学式 $Z-Y-X-CO_2H$ 的其它化合物可选地代替 1-{{3-(三氟甲基)苯基}甲基}吡唑-4-羧酸, 则可以制备化学式(3)的其它化合物。

实施例 8

化学式 I 的化合物的制备

A. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R^1 是正丙基、 R^2 是乙基、X 是 1,4-吡唑基、Y 是亚甲基、以及 Z 是 3-三氟甲基苯基



在 100°C 下搅拌 N-(6-氨基-1-乙基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{{3-(三氟甲基)苯基}甲基}吡唑-3-基)羧酰胺 (80 mg, 0.17 mmol)、10%含水氢氧化钠 (5 ml)、以及甲醇 (5 ml) 的混合物 2 小时。冷却混合物, 在减压下除去甲醇, 并用水稀释残余物, 然后用盐酸酸化。滤出沉淀物, 用水然后用甲醇洗涤, 以提供 3-乙基-1-丙基-8-(1-{{3-(三氟甲基)苯基}甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 一种化学式 I 的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60-7.75 (m, 4H), 5.54 (s, 2H), 4.05-4.50 (m, 2H), 3.87-3.91 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.25 (t, 3H, $J=7.03$ Hz), 0.90 (t, 3H, $J=7.42$ Hz); MS m/z 447.2 (M^+).

B. 化学式 I 的化合物的制备, 其中变化 R^1 、 R^2 、X、Y、以及 Z

类似地, 按照实施例 8A 的步骤, 但用化学式 (3) 的其它化合物代替 N-(6-氨基-1-乙基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-3-基)羧酰胺, 则制得化学式 I 的以下化合物:

1-环丙基甲基-3-甲基-8-[1-(苯基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1-环丙基甲基-3-甲基-8-{1-[(3-三氟甲基苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1-环丙基甲基-3-乙基-8-{1-[(3-三氟甲基苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1-环丙基甲基-3-甲基-8-{1-[(3-氟苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1-环丙基甲基-3-乙基-8-{1-[(3-氟苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1-环丙基甲基-3-乙基-8-(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

3-({4-[1-(环丙基甲基)-3-甲基-2,6-二氧代-1,3,7-三氢嘌呤-8-基]吡唑基}甲基)苯甲腈;

8-[1-(2-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)乙基)吡唑-4-基]-3-甲基-1-环丙基甲基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1-(2-甲基丙基)-3-甲基-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1-(2-甲基丙基)-3-乙基-8-{1-[(3-氟苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1-(2-甲基丙基)-3-甲基-8-{1-[(3-三氟甲基苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1-(2-甲基丙基)-3-甲基-8-{1-[(3-氟苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

3-乙基-1-(2-甲基丙基)-8-(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1-乙基-3-甲基-8-{1-[(3-氟苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮; 以及

3-乙基-1-丙基-8-[1-(2-吡啶基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

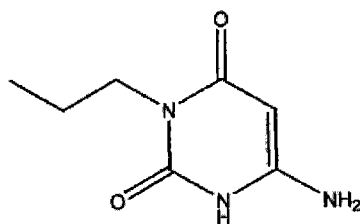
C. 化学式 I 的化合物的制备, 其中变化 R^1 、 R^2 、X、Y、以及 Z

类似地, 按照实施例 8A 的步骤, 但用化学式 (3) 的其它化合物代替 N-(6-氨基-1-乙基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-3-基)羧酰胺, 则可以制备化学式 I 的其它化合物。

实施例 9

化学式 (10) 的化合物的制备

A. 化学式 (10) 的化合物的制备, 其中 R^1 是正丙基



回流 6-氨基尿嘧啶(5.08 g, 40 mmol)、六甲基二硅氮烷(50 ml)、以及硫酸铵 (260 mg, 1.96 mmol) 的混合物 12 小时。冷却后，滤出固体，然后在减压下从滤液中除去溶剂，以提供 6-氨基尿嘧啶的三甲基甲硅烷基化衍生物。

将产物溶解在甲苯 (1.5 ml) 以及碘丙烷 (7.8 ml, 80 mmol) 中，并在 120℃ 的油浴中加热 2 小时。然后冷却反应混合物至 0℃，并缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液。滤出得到的沉淀物，然后依次用水、甲苯、以及乙醚洗涤，以提供 6-氨基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，一种化学式 (10) 的化合物，将其用于下一反应而无需进一步的纯化。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 3.57-3.62 (m, 2H), 1.41-1.51 (m, 2H), 0.80 (t, 3H, $J=7.43$ Hz).

B. 化学式 (10) 的化合物的制备，其中变化 R^1

类似地，按照实施例 9A 的步骤，但用化学式 $R^1\text{Hal}$ 的其它烷基卤代替碘丙烷，则制得化学式 (10) 的其它化合物，包括：

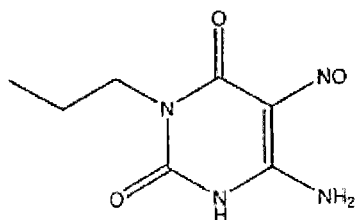
6-氨基-3-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；以及

6-氨基-3-(2-甲基丙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

实施例 10

化学式 (11) 的化合物的制备

A. 化学式 (10) 的化合物的制备, 其中 R¹ 是正丙基



在 70℃ 下, 在 15 分钟的间隔内, 向 6-氨基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (5.6 g) 在 50% 乙酸/水 (160 ml) 的混合物中的溶液中分批加入亚硝酸钠 (4.5 g)。在 70℃ 下搅拌混合物 45 分钟, 然后在减压下将反应混合物浓缩至较小体积。滤出固体, 然后用水洗涤, 以提供 6-氨基-5-亚硝基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 一种化学式 (11) 的化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11.42 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 3.77-3.81 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 1.55-1.64 (m, 2H), 0.89 (t, 3H, J=7.43 Hz); MS *m/z* 198.78 (M⁺), 220.78 (M⁺+Na)

B. 化学式 (11) 的化合物的制备, 其中变化 R¹

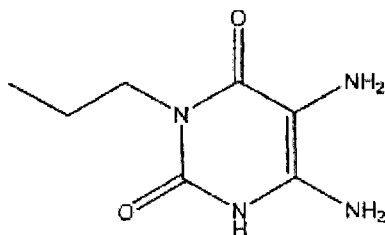
类似地, 按照实施例 10A 的步骤, 但用化学式 (10) 的其它化合物代替 6-氨基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 则制得化学式 (11) 的其它化合物, 包括:

6-氨基-5-亚硝基-3-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮; 以及
6-氨基-5-亚硝基-3-(2-甲基丙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

实施例 11

化学式 (12) 的化合物的制备

A. 化学式 (12) 的化合物的制备, 其中 R^1 是正丙基



在 70℃ 下, 在 15 分钟的间隔内, 向 6-氨基-5-亚硝基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (5.4 g, 27 mmol) 在 12.5% 氨水 (135 ml) 中的溶液中分批加入连二硫酸钠 ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, 9.45g, 54 mmol), 然后搅拌混合物 20 分钟。在减压下浓缩溶液, 冷却至 5℃, 滤出沉淀物, 然后用冷水洗涤, 以提供 5,6-二氨基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 一种化学式 (12) 的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0.81 (t, 3H, $J=7.43$ Hz), 1.43-1.52 (m, 2H), 3.63-3.67 (m, 2H), 5.56 (s, 2H); MS m/z 184.95 (M^+), 206.96 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

B. 化学式 (12) 的化合物的制备, 其中变化 R^1

类似地, 按照实施例 11A 的步骤, 但用化学式 (11) 的其它化合物代替 6-氨基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 则制得化学式 (12) 的其它化合物, 包括:

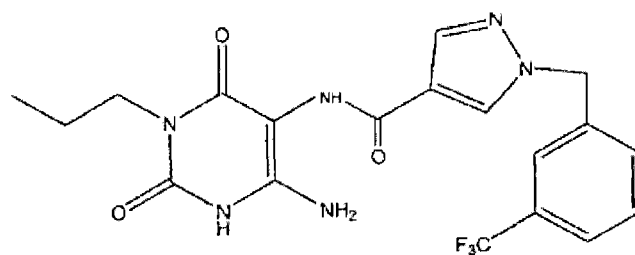
5,6-二氨基-3-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮; 以及

5,6-二氨基-3-(2-甲基丙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

实施例 12

化学式 (13) 的化合物的制备

A. 化学式 (13) 的化合物的制备, 其中 R¹ 是正丙基、X 是 1,4-吡唑基、Y 是亚甲基、以及 Z 是 3-三氟甲基苯基



向 5,6-二氨基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (2.3 g, 126 mmol) 和 1-([3-(三氟甲基)苯基]甲基)吡唑-4-羧酸 (3.79 g, 14 mmol) 在甲醇 (50 ml) 中的混合物中加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (2.67 g, 14 mmol), 然后在室温下搅拌反应混合物 3 天 (尽管更短的时间也是可以接受的)。过滤沉淀物, 然后依次用水和甲醇进行洗涤。在真空下干燥产物以提供 N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-([3-(三氟甲基)苯基]甲基)吡唑-4-基)羧酰胺, 一种化学式 (13) 的化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56-7.71 (m, 3H), 6.02 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.62-3.66 (m, 2H), 1.44-1.53 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J=7.43 Hz); MS *m/z* 458.92 (M⁺+Na).

B. 化学式 (3) 的化合物的可替换制备, 其中 R¹ 是正丙基、X 是 1,4-吡唑基、Y 是亚甲基、以及 Z 是 3-三氟甲基苯基

在 70℃ 下加热 1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-羧酸 (1 g, 3.7 mmol) 的亚硫酸氯 (1 ml) 溶液 4 小时。蒸馏出过量的亚硫酸氯, 然后用二氯甲烷/己烷处理残余物。在减压下除去溶剂, 并将残余物溶解在乙腈中。在 0℃ 下, 将此溶液加入到 5,6-二氨基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (2.3 g, 126 mmol) 和三乙胺 (1 ml) 在乙腈 (20 ml) 中的悬浮液中, 然后搅拌 16 小时。用水 (5 ml) 骤冷反应混合物, 用盐酸酸化, 搅拌 30 分钟, 然后滤出沉淀物。用乙醚洗涤产物, 以提供 N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺, 一种化学式 (13) 的化合物。

C. 化学式 (13) 的化合物的制备, 其中变化 R¹、X、Y、以及 Z

类似地, 按照实施例 12A 或 12B 的步骤, 但用化学式 (12) 的其它化合物可选地代替 6-氨基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮并用化学式 Z-Y-X-CO₂H 的其它化合物可选地代替 1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-羧酸, 则制得化学式 (13) 的其它化合物, 包括:

N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-环丙基甲基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-(2-甲基丙基)(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-氟苯基]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-环丙基甲基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-氟苯基]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-(2-甲基丙基)(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-氟苯基]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-[1-苄基]吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-环丙基甲基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-[1-苄基]吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-(2-甲基丙基)(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-[1-苄基]吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-氰基苯基]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-环丙基甲基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-氰基苯基]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-(2-甲基丙基)(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-氰基苯基]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[1-(2-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)乙基)吡唑-4-基]}羧酰胺;

N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-环丙基甲基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[1-(2-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)乙基)吡唑-4-基]}羧酰胺;

N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-(2-甲基丙基)(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[1-(2-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)乙基)吡唑-4-基]}羧酰胺;

N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺;

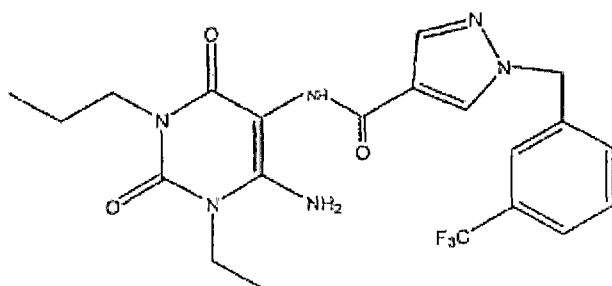
N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-环丙基甲基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺; 以及

N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-(2-甲基丙基)(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺。

实施例 13

化学式 (3) 的化合物的制备

A. 化学式 (13) 的化合物的制备, 其中 R¹ 是正丙基、R² 是乙基、X 是 1,4-吡唑基、Y 是亚甲基、以及 Z 是 3-三氟甲基苯基



在室温下搅拌 N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)-苯基]甲基}吡唑-3-基)羧酰胺 (872 mg, 2 mmol) 的二甲基甲酰胺 (10 ml) 溶液、碳酸钾 (552 mg, 4 mmol) 以及乙基碘 (0.24 ml, 3 mmol) 的混合物过夜。过滤反应混合物, 然后在减压下从滤液中蒸发溶剂。在室温下用水搅拌残余物两小时, 滤出沉淀物, 用水洗涤, 然后溶解在甲醇中。然后在减压下除去溶剂以提供 N-(6-氨基-1-乙基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺, 一种化学式 (3) 的化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72-7.50 (m, 4H), 6.71 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.0-3.82 (m, 2H), 3.77-3.65 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.13 (t, 3H, J=6.8 Hz), 0.84 (t, 3H, J=7.2 Hz); MS *m/z* 462.9 (M⁺)

B. 化学式 (13) 的化合物的制备, 其中变化 R¹、X、Y、以及 Z

类似地,按照实施例 13A 的步骤,但用化学式 (13) 的其它化合物代替 N-(6-氨基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)-苯基]甲基}吡唑-3-基)羧酰胺,则制得化学式 (3) 的其它化合物,包括:

N-(6-氨基-1-甲基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-1-甲基-2,4-二氧代-3-环丙基甲基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-1-乙基-2,4-二氧代-3-环丙基甲基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-1-甲基-2,4-二氧代-3-乙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-氟苯基]甲基}-吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-1-甲基-2,4-二氧代-3-环丙基甲基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-氟苯基]甲基}-吡唑-4-基)羧酰胺;

N-(6-氨基-1-乙基-2,4-二氧代-3-环丙基甲基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-氟苯基]甲基}-吡唑-4-基)羧酰胺;

N-[6-氨基-3-(环丙基甲基)-1-甲基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基)][1-苄基吡唑-4-基]羧酰胺;

N-(6-氨基-1-甲基-2,4-二氧代-3-环丙基甲基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-氟基苯基]甲基}-吡唑-4-基)羧酰胺;

[1-(2-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)乙基)吡唑-4-基]-N-[6-氨基-3-(环丙基甲基)-1-甲基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基)]羧酰胺;

N-[6-氨基-3-(环丙基甲基)-1-乙基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺;

N-[6-氨基-3-丙基)-1-乙基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{(2-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺;

N-[6-氨基-3-(2-甲基丙基)-1-甲基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基)][1-苄基吡唑-4-基]羧酰胺;

N-[6-氨基-3-(2-甲基丙基)-1-甲基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基)][1-{[3-氟苯基]甲基}吡唑-4-基]羧酰胺;

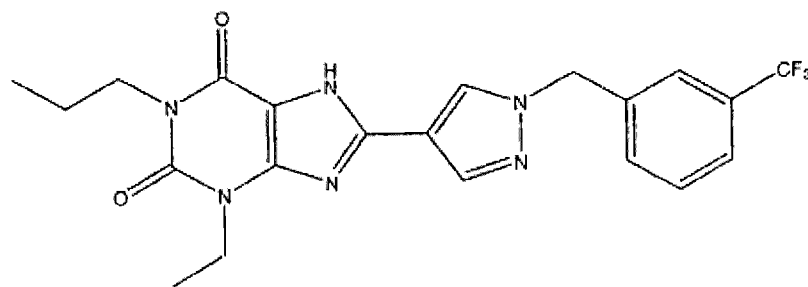
N-[6-氨基-3-(2-甲基丙基)-1-乙基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基)][1-{[3-氟苯基]甲基}吡唑-4-基]羧酰胺;

N-[6-氨基-3-(2-甲基丙基)-1-甲基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基)][1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-基]羧酰胺; 以及

N-[6-氨基-3-(2-甲基丙基)-1-乙基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基)](1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺。

实施例 14 化学式 I 的化合物的制备

A. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R¹ 是正丙基、R² 是乙基、X 是 1,4-吡唑基、Y 是亚甲基、以及 Z 是 3-三氟甲基苯基



在 100℃下搅拌 N-(6-氨基-1-乙基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-3-基)羧酰胺 (850 mg, 2.34 mmol)、10%含水氢氧化钠 (10 ml)、以及甲醇 (10 ml) 的混合物 18 小时。冷却混合物, 在减压下除去甲醇, 然后用盐酸将剩余的混合物酸化至 pH 2。滤出沉淀物, 用水/甲醇混合物洗涤, 以提供 3-乙基-1-丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 一种化学式 I 的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60-7.75 (m, 4H), 5.54 (s, 2H), 4.05-4.50 (m, 2H), 3.87-3.91 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.25 (t, 3H, $J=7.03$ Hz), 0.90 (t, 3H, $J=7.42$ Hz); MS m/z 447.2 (M^+)

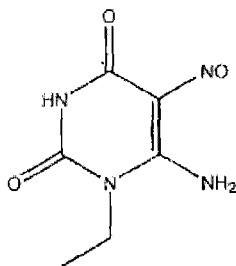
B. 化学式 I 的化合物的制备, 其中变化 R^1 、 R^2 、X、Y、以及 Z

类似地, 按照实施例 14A 的步骤, 但用化学式 (13) 的其它化合物代替 N-(6-氨基-1-乙基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-3-基)羧酰胺, 则可以制备化学式 I 的其它化合物, 包括在实施例 8 中列举的那些化合物。

实施例 15

化学式 (14) 的化合物的制备

A. 化学式 (14) 的化合物的制备, 其中 R^2 是乙基



在 70°C 下, 在 30 分钟的间隔内向 6-氨基-1-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (5.0 g, 32.3 mmol) 在 50% 乙酸/水 (50 ml) 的混合物中的溶液中分批加入亚硝酸钠 (4.45 g, 64.5 mmol)。在 70°C 下搅拌混合物 30 分钟。冷却反应混合物, 滤出沉淀物, 用水然后用甲醇洗涤, 以提供 6-氨基-1-乙基-5-亚硝基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 一种化学式 (14) 的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 11.52 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 3.83 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 1.11 (t, 3H, $J=7.0$ Hz). MS m/z 184.8 (M^+), 206.80 ($M^+ + \text{Na}$)

B. 化学式 (14) 的化合物的制备, 其中变化 R^2

类似地, 按照实施例 15A 的步骤, 但用 6-氨基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮代替 6-氨基-1-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 则制得 6-氨基-1-甲基-5-亚硝基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

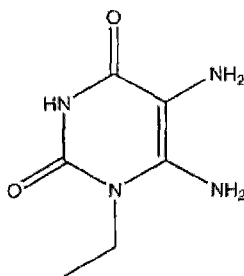
C. 化学式 (14) 的化合物的制备, 其中变化 R^2

类似地, 按照实施例 15A 的步骤, 但用化学式 (5) 的其它化合物代替 6-氨基-1-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 则可以制备化学式 (14) 的其它化合物。

实施例 16

化学式 (15) 的化合物的制备

A. 化学式 (15) 的化合物的制备, 其中 R^2 是乙基



在 50°C 下, 在 15 分钟的间隔内, 向 6-氨基-1-乙基-5-亚硝基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (3.9 g, 21.2 mmol) 在 14.5% 氨水 (50 ml) 中的溶液中分批加入连二硫酸钠 ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, 7.37g, 42.4 mmol), 然后搅拌混合物 20 分钟。在减压下将溶液浓缩至 30 ml 的体积, 冷却至 5

℃，滤出沉淀物，然后用冷水洗涤，以提供 5,6-二氨基-1-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，一种化学式 (15) 的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10.58 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.83 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.82 (s, 2H), 1.10 (t, 3H, $J=7.2$ Hz).

B. 化学式 (15) 的化合物的制备，其中变化 R^2

类似地，按照实施例 16A 的步骤，但用 6-氨基-1-甲基-5-亚硝基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮代替 6-氨基-1-乙基-5-亚硝基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，则制得 5,6-二氨基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

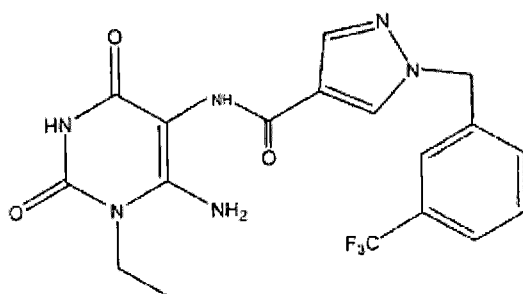
C. 化学式 (15) 的化合物的制备，其中变化 R^2

类似地，按照实施例 16A 的步骤，但用化学式 (14) 的其它化合物代替 6-氨基-1-乙基-5-亚硝基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，则可以制备化学式 (15) 的其它化合物。

实施例 17

化学式 (16) 的化合物的制备

A. 化学式 (16) 的化合物的制备，其中 R^2 是乙基、X 是 1,4-吡唑基、Y 是亚甲基、以及 Z 是 3-三氟甲基苯基



在 5,6-二氨基-1-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (2 g, 11.76 mmol) 和 1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-羧酸 (3.5 g, 12.94 mmol) 在甲醇 (50 ml) 中的混合物中加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (2.47 g, 12.94 mmol), 并在室温下搅拌反应混合物 16 小时。在减压下除去溶剂, 然后用水和甲醇洗涤残余物。在真空下干燥产物以提供 N-(6-氨基-1-乙基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺, 一种化学式 (16) 的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72-7.50 (m, 4H), 6.69 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.87 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 1.11 (t, 3H, 7.2 Hz); MS m/z 421 (M^+)

B. 化学式 (16) 的化合物的制备, 其中变化 R^2 、X、Y、以及 Z

类似地, 按照实施例 17A 的步骤, 但用 5,6-二氨基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮代替 5,6-二氨基-1-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 则制得 N-(6-氨基-1-甲基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺。

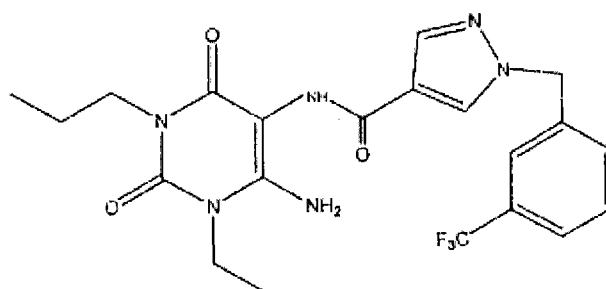
C. 化学式 (16) 的化合物的制备, 其中变化 R^2 、X、Y、以及 Z

类似地, 按照实施例 16A 的步骤, 但用化学式 (14) 的其它化合物代替 5,6-二氨基-1-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 则可以制备化学式 (15) 的其它化合物。

实施例 18

化学式 (3) 的化合物的制备

A. 化学式 (3) 的化合物的制备, 其中 R¹ 是正丙基、R² 是乙基、X 是 1,4-吡唑基、Y 是亚甲基、以及 Z 是 3-三氟甲基苯基



在室温下搅拌 N-(6-氨基-1-乙基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-3-基)羧酰胺 (1.5 g, 3.55 mmol) 的二甲基甲酰胺 (30 ml) 溶液、碳酸钾 (980 mg, 7.1 mmol) 以及丙基碘 (724 mg, 4.26 mmol) 的混合物过夜。加入水, 然后滤出沉淀物, 以提供 N-(6-氨基-1-乙基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺, 一种化学式 (3) 的化合物, 其用于下一个反应而无需进一步的纯化。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72-7.50 (m, 4H), 6.71 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.0-3.82 (m, 2H), 3.77-3.65 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.13 (t, 3H, J=6.8 Hz), 0.84 (t, 3H, J=7.2 Hz); MS *m/z* 462.9 (M⁺)

B. 化学式 (3) 的化合物的制备, 其中变化 R¹、R²、X、Y、以及 Z

类似地, 按照实施例 18A 的步骤, 但用 N-(6-氨基-1-甲基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基))代替 N-(6-氨基-1-乙基-2,4-二氧代(1,3-

二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-3-基)羧酰胺, 则制得 N-(6-氨基-1-甲基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-基)羧酰胺。

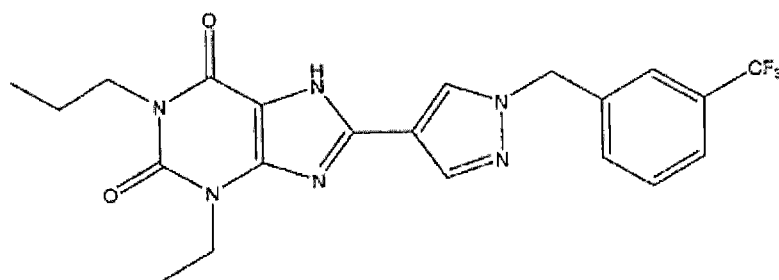
C. 化学式(3)的化合物的制备, 其中变化 R^1 、 R^2 、X、Y、以及 Z

类似地, 按照实施例 18A 的步骤, 但用化学式(15)的其它化合物可选地代替 N-(6-氨基-1-乙基-2,4-二氧代(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-3-基)羧酰胺, 并用化学式 $R^1\text{Hal}$ 的其它化合物可选地代替丙基碘, 则可以制备化学式(3)的其它化合物。

实施例 19

化学式 I 的化合物的制备

A. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R^1 是正丙基、 R^2 是乙基、X 是 1,4-吡唑基、Y 是亚甲基、以及 Z 是 3-三氟甲基苯基



在 80°C 下搅拌 N-(6-氨基-1-乙基-2,4-二氧代-3-丙基(1,3-二氢嘧啶-5-基))(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-3-基)羧酰胺 (300 mg, 464 mmol)、20%含水氢氧化钠 (5 ml)、以及甲醇 (10 ml) 的混合物 3 小时。冷却混合物, 在减压下除去甲醇, 并用盐酸将剩余的混合物酸化至 pH 2。滤出沉淀物, 用水和甲醇洗涤, 以提供 3-乙基-1-

丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 一种化学式 I 的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60-7.75 (m, 4H), 5.54 (s, 2H), 4.05-4.50 (m, 2H), 3.87-3.91 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.25 (t, 3H, $J=7.03$ Hz), 0.90 (t, 3H, $J=7.42$ Hz); MS m/z 447.2 (M^+)

实施例 20

A_{2B}拮抗剂的表征

对于 A_{2B}腺苷受体的放射性配体结合

将人 A_{2B} 腺苷受体 cDNA 稳定转染到 HEK-293 细胞内 (称作 HEK-A2B 细胞)。用 PBS 洗涤单层的 HEK-A2B 细胞一次, 然后收集在含有 10 mM HEPES (pH 7.4)、10 mM EDTA 以及蛋白酶抑制剂的缓冲液中。在 polytron 中在设置 (setting) 4 均化这些细胞 1 分钟并在 4°C 和 29000 g 下离心 15 分钟。用含有 10 mM HEPES (pH 7.4)、1 mM EDTA 以及蛋白酶抑制剂的缓冲液洗涤细胞沉淀物一次, 然后再悬浮在补充有 10% 蔗糖的相同缓冲液中。将冷冻的等分试样保存在 -80°C。

通过在补充有 1 单位/mL 腺苷脱氨酶的 TE 缓冲液 (50 mM Tris 和 1 mM EDTA) 中混合 10 nM $^3\text{H-ZM241385}$ (Tocris Cookson) 和不同浓度的试验化合物以及 50 μg 膜蛋白质来开始竞争性测定。使被分析物温育 90 分钟, 利用 Packard Harvester 并通过过滤中止, 然后用冰冷的 TM 缓冲液 (10 mM Tris, 1 mM MgCl_2 , pH 7.4) 洗涤四次。在 10 μM ZM 241385 存在的情况下测定非特异性结合。利用 GraphPad 软件计算化合物的亲和力 (即, K_i 值)。

对于其它腺苷受体的放射性配体结合

将人 A₁、A_{2A}、A₃ 腺苷受体 cDNA 稳定转染到 CHO 或 HEK-293 细胞内（称作 CHO-A₁、HEK-A_{2A}、CHO-A₃）。利用如上所述的相同方案由这些细胞制备膜。通过在补充有 1 单位/mL 腺苷脱氨酶的 TE 缓冲液（50 mM Tris 和 1 mM EDTA，对于 CHO-A₁ 和 HEK-A_{2A}）或 TEM 缓冲液（50 mM Tris、1 mM EDTA 以及 10 mM MgCl₂，对于 CHO-A₃）中混合 0.5 nM ³H-CPX（对于 CHO-A₁）、2 nM ³H-ZM214385（对于 HEK-A_{2A}）或 0.1 nM ¹²⁵I-AB-MECA（对于 CHO-A₃）和不同浓度的试验化合物以及透视膜来开始竞争性测定。使被分析物温育 90 分钟，利用 Packard Harvester 并通过过滤中止，然后用冰冷的 TM 缓冲液（10 mM Tris, 1 mM MgCl₂, pH 7.4）洗涤四次。在 1 μM CPX（CHO-A₁）、1 μM ZM241385（HEK-A_{2A}）以及 1 μM IB-MECA（CHO-A₃）存在的情况下测定非特异性结合。利用 GraphPad™ 软件计算化合物的亲和力（即，K_i 值）。

cAMP 测量

将单层的转染细胞收集在含有 5 mM EDTA 的 PBS 中。用 DMEM 洗涤细胞一次，然后以密度为 100,000-500,000 细胞/ml 再悬浮在含有 1 单位/mL 腺苷脱氨酶的 DMEM 中。使 100 μl 的细胞悬浮液和 25 μl 含有不同激动剂和/或拮抗剂的（溶液）进行混合，并在 37℃ 下保持反应 15 分钟。在 15 分钟结束时，加入 125 μl 0.2N HCl 以停止反应。在 1000 rpm 下离心细胞 10 分钟。移出 100 μl 的上清液并乙酰化。利用按照测定设计的直接 cAMP 测定测量了上清液中的 cAMP 浓度。将 A_{2A} 和 A_{2B} 腺苷受体偶联于 G_s 蛋白，因而用于 A_{2A} 腺苷受体（如 CGS21680）或用于 A_{2B} 腺苷受体（如 NECA）的激动剂会增加 cAMP 积累，而对于这些受体的拮抗剂可防止由激动剂诱导的 cAMP 积累的增加。将 A₁ 和 A₃ 腺苷受体偶联于 G_i 蛋白，因而用于 A₁ 腺苷受体（如 CPA）或用于 A₃ 腺苷受体（如 IB-MECA）

的激动剂会抑制由毛喉素诱导的 cAMP 积累的增加。用于 A_1 和 A_3 受体的拮抗剂可防止 cAMP 积累的抑制。

实施例 21

在小鼠模型中 A_{2B} 拮抗剂对气道重建的影响

所使用的模型系统是腺苷依赖性肺损伤的腺苷脱氨酶 (ADA) 缺乏小鼠模型。在此模型中, 腺苷的增加伴随着增加的肺部炎症和气道重建。在这些小鼠中看到的许多特征类似于在患有各种形式的慢性肺病的患者中所观察到的那些特征, 其中慢性肺病包括严重的哮喘、COPD 以及肺纤维化。该方案是用 A_{2B} AR 拮抗剂 3-乙基-1-丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}(4-氢吡唑-4-基))-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮治疗这些小鼠, 作为在 ADA-缺乏小鼠中探测 A_{2B} AR 对肺部炎症和损伤的影响的手段, 其将加深理解此药物用于治疗慢性肺病的效力。

通过每天两次腹膜内 (ip) 注射 1 mg/kg 的 3-乙基-1-丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}(4-氢吡唑-4-基))-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮来治疗小鼠。具体的方案如下: 在出生时, 通过筛查血液中的 ADA 酶活性识别 ADA-缺乏 (ADA-/-) 或含有 ADA (ADA+) 的小鼠。从出生后第 2 天直到出生后第 21 天, 对 ADA-/-小鼠保持 ADA 酶治疗。在此阶段, 开始用 3-乙基-1-丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}(4-氢吡唑-4-基))-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮或载体对照 (玉米油/乙醇/DMSO) 进行治疗。治疗包括在上午 (8-9 am) 和晚上 (5-6 pm) ip 注射。每天给予治疗持续 17 天, 并在出生后第 38 天中止实验。治疗组包括 ADA-/-或 ADA+小鼠, 其接受 3-乙基-1-丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}(4-氢吡唑-4-基))-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮、载体、或没有治疗。所有小鼠是同窝仔, 因而是品系 (株系, strain) 匹配的。在这些实验中包括雄性和雌性。在实验结束时,

收集血清用于 3-乙基-1-丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}(4-氢吡唑-4-基))-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮水平的药物动力学 (PK) 分析并检查了不同的肺终点。

来自这些研究的结果表明, 用 3-乙基-1-丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}(4-氢吡唑-4-基))-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮治疗 ADA-/-小鼠导致肺部炎症和气道破坏的显著降低。也许来自此研究的最显著的观察结果是在治疗方案结束时动物的一般健康状态。用载体治疗或未治疗的 ADA-/-小鼠呈现出严重呼吸窘迫的明显体征, 其包括快速呼吸以及弯成弓状的体位。在用 3-乙基-1-丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}(4-氢吡唑-4-基))-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮治疗的 ADA-/-小鼠中没有观察到这些特征。

方法:

小鼠

如 (Blackburn et al. (1998) *J Biol Chem* 273: 5093-5100 和 Young et al. (2004) *J. Immunol.* 173: 1380-1389) 所述, 产生了 ADA-缺乏小鼠并确定了遗传型 (基因型, genotyped)。对于裸 *Ada* 等位基因纯合的小鼠称为 ADA-缺乏 ($ADA^{-/-}$), 而对于裸 *Ada* 等位基因杂合的小鼠称为 ADA 对照小鼠 ($ADA^{+/-}$)。所有小鼠是基于混合的 129sv/C57BL/6J 背景, 并且所有表型比较是对于同窝仔进行的。动物护理是根据规定的以及 NIH 准则的。小鼠被安置在装备有微型隔离盖的通风笼中, 并保持在严格的约束方案下。没有发现细菌、寄生虫、或真菌感染的证据, 并且对于笼同窝仔的血清学对于 12 种最常见的鼠病毒而言是阴性的。

细胞差异和组织学

用阿佛丁麻醉小鼠，并用 0.3 ml PBS 灌洗肺四次，然后回收 0.95-1 ml 汇集的灌洗液。利用血细胞计数器确定总细胞计数，将等分试样细胞离心涂片在显微镜载玻片上并用 Diff-Quick (Dade Nehring) 染色，用于获得细胞差异。然后在 25 cm 的压力下用在 PBS 中的 4%多聚甲醛灌输肺部，并在 4℃下固定过夜。在 PBS 中洗涤固定的肺样品，脱水，然后包埋在石蜡中。将切片 (5 μm) 收集在显微镜载玻片上并根据制造商的说明用苏木精和伊红 (H&E; Shandon-Lipshaw) 或马松三色法 (EM Science) 染色。

mRNA 的分析

麻醉小鼠，然后快速除去肺并冷冻在液氮中。利用 TRIzol 试剂 (Life Technologies Inc., Grand Island, New York, USA) 从冷冻的肺组织中分离 RNA。然后 DNA 酶处理 RNA 样品并进行定量实时 RT-PCR。用于实时 RT-PCR 的引物、探针以及程序先前描述在 Sun et al. (2005) *J Clin Invest* 115: 35-43 中。在 Smart Cycler 快速热循环系统 (Cepheid, Sunnyvale, CA) 上进行反应。利用 Smart Cycler 分析软件并通过与标准曲线进行比较确定了特定的转录物水平，其中标准曲线产生自模板稀释物 (模板稀释法) 的 PCR 扩增。

胶原量化

对急速冷冻 (snap frozen) 全肺进行 Sircol 胶原测定 (Biocolor Ltd., Beffast N, Ireland)。在 4℃下，在 5 ml 0.5 M 乙酸中用 20 mg 的胃蛋白酶均化肺，然后在摇动的情况下温育 24 小时。在 4000 rpm 下旋转均浆，然后按照制造商的说明测定上清液的胃蛋白酶可溶性胶原。

α -SMA 和 TGF- β 1 免疫组织化学分析

对切割自经福尔马林固定、石蜡包埋的肺的 5 μ m 切片进行免疫组织化学（分析）。通过渐变（梯度）的乙醇至水对切片进行再水化，用 3%过氧化氢骤冷内源性过氧化物酶，进行抗原回收（提取）（DAKO Corp., Carpinteria, CA），然后用 Biotin Blocking System（DAKO Corp.）阻滞内源性亲和素和生物素。对于 α -平滑肌肌动蛋白（sma）染色，用 Mouse on Mouse 试剂盒以及 ABC Elite Streptavidin 试剂（Vector Laboratories, Burlingame, CA）处理载玻片，然后在 4℃下用 1:500 稀释度的 α -sma 单克隆抗体（Sigma, 单克隆的克隆 1 A-4）温育过夜。用 DAB（Sigma）显影切片，然后用甲基绿复染色。

肺泡气室大小的确定

通过在经 H&E-染色的肺切片上测量平均索长度确定了在压力灌输的肺中的肺泡气道的大小（Blackburn et al. (2000) *J Exp Med* 192: 159-170）。对典型的图像进行数字化，并且将由间隔为 10.5 μ m 的 53 条黑线组成的网格重叠在图像上。利用 Image-Pro[®] Plus（Media Cybernetics）图像分析软件从肺部图像减去该线网格，然后测量获得的线条并加以平均，以给出肺泡气道的平均索长度。最后的平均索长度表示来自每个肺样品（标本）的 10 个非重叠图像的平均值。相对于动物基因型，用盲法进行所有的定量研究。

结果

组织学分析

肺的组织学分析示出在图 1 中。用载体治疗的 ADA^{-/-}小鼠的肺呈现出显著的肺泡气道简单化（图 1B）以及增加的肺部炎症，其

主要包括在远侧气道中活化巨噬细胞的积累（图 1E）。然而，支气管周围/血管周围炎症也是明显的（未示出）。在 ADA+载体治疗（图 1A 和 D）或 3-乙基-1-丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}(4-氢吡唑-4-基))-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮或未治疗小鼠（未示出）中，肺泡气道简单化和肺部炎症不明显。用腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂对 ADA-/-小鼠进行治疗导致肺泡气道简单化（图 1C）和肺部炎症（图 1F）的显著降低。这些发现表明，在 ADA-/-小鼠中用 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂进行治疗可预防肺部炎症和气道破坏的发展。

细支气管肺泡灌洗分析

进行细支气管肺泡灌洗（Bronchiolaveolar Lavage, BAL）并测定了气道细胞计数和差异（图 2）。结果揭示了，与载体治疗的 ADA-/-小鼠相比，回收自用 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂治疗的 ADA-/-小鼠的 BAL 的总细胞的数目有显著的降低（图 2A）。来自 BAL 的细胞差异的分析揭示了在用 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂治疗的 ADA-/-小鼠中所有检查的细胞类型的减少，包括淋巴细胞、嗜中性粒细胞、嗜曙红细胞（图 2C）以及肺泡巨噬细胞（图 2B）。

在用和没有用 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂治疗的 ADA-/-小鼠的肺中，对肺泡巨噬细胞的检查表明在肺泡巨噬细胞活化的程度上存在着差异（比较图 1E 和 F）。通过量化回收自 BAL 的活化巨噬细胞的数目证实了这些观察结果（图 2C）。此外，通过直接检查细胞离心涂片在显微镜载玻片上的 BAL 细胞可以正确评估肺泡巨噬细胞活化的降低（图 3）。这些数据表明，在用 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂治疗的 ADA-/-小鼠中，气道炎症显著降低，这表明在遗传学和/或环境方面易患气道重建的哺乳动物中 A_{2B}AB 拮抗剂可以预防气道炎症。

对炎性标记的影响

在 $ADA^{-/-}$ 小鼠中腺苷 A_{2B} 拮抗剂治疗减轻肺部炎症程度的能力促使检查关键细胞因子和趋化因子的水平。分析了来自用载体或 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂加以治疗的 ADA^{+} 和 $ADA^{-/-}$ 小鼠的全肺 RNA 提取物。研究发现, 在用载体治疗的 $ADA^{-/-}$ 小鼠的肺中, IL-5、IL-4、 $TNF\alpha$ 、RANTES 以及各种单核细胞化学引诱物蛋白 (chemoattractant protein, MCP) 会增加; 然而, 它们的水平并不随 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂治疗而变化。相反, 在载体治疗 $ADA^{-/-}$ 小鼠中 IL-6、Eotaxin I 以及 TARC 会增加, 并且在用 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂治疗的 $ADA^{-/-}$ 小鼠中它们的水平显著降低。如图 4 所示, 这些发现表明, 在 $ADA^{-/-}$ 小鼠中的 $A_{2B}AR$ 拮抗作用能够防止某些但不是所有炎症前期细胞因子和趋化因子的表达。

对成肌纤维细胞积累的影响

先前的研究表明, $ADA^{-/-}$ 小鼠发展成肺纤维化伴随腺苷增加。为了确定在 $ADA^{-/-}$ 小鼠中腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂治疗对肺纤维化的影响, 通过染色 α -平滑肌肌动蛋白 (α -sma) 检查了肺成肌纤维细胞的状态 (图 5)。在 ADA^{+} 载体治疗小鼠的远侧气道没有看到 α -sma 阳性细胞 (图 5A), 而在载体治疗 $ADA^{-/-}$ 小鼠的远侧气道中 α -sma 染色是显著的 (图 5B)。在用腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂治疗的 $ADA^{-/-}$ 小鼠的远侧气道中看到很少的至没有 α -sma 阳性细胞 (图 5C), 这提示 $A_{2B}AR$ 拮抗作用可以在 $ADA^{-/-}$ 小鼠的肺中预防成肌纤维细胞的积累。

对胶原沉积的影响

先前的用 $ADA^{-/-}$ 模型进行的研究工作表明, $ADA^{-/-}$ 小鼠发展成严重的肺纤维化伴随腺苷增加。为了确定在 $ADA^{-/-}$ 小鼠中 A_{2B}

腺苷受体拮抗剂治疗对纤维化的影响，我们利用马松三色法染色检查了胶原沉积程度（图 6）。对胶原沉积的检查揭示了，在 ADA^+ 载体或腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂治疗小鼠的肺中有很少的至没有胶原沉积（图 6A 和 6B），而在载体治疗 $ADA^{-/-}$ 小鼠中远侧气道胶原沉积则是显著的（图 6C）。用腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂 3-乙基-1-丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}(4-氢吡唑-4-基))-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮治疗 $ADA^{-/-}$ 小鼠导致在气道中胶原沉积的减少（图 6D）。通过量化全肺 $\alpha 1$ -前胶原转录物水平（图 6E）和在 BAL 液中的胶原蛋白水平（图 6F）测量了胶原产量。在用载体治疗的 $ADA^{-/-}$ 小鼠的肺中看到了胶原产量的显著增加，并且通过 CVT-6883 治疗大大地防止了这些增加。这些发现表明，在 $ADA^{-/-}$ 小鼠中腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂可以预防纤维化的发展，并且意味着在肺纤维化的调节中 $A_{2B}AR$ 发送信号。

在促纤维化介体中的减少

TGF- $\beta 1$ 、骨桥蛋白（OPN）以及血纤蛋白溶酶原激活物抑制剂-1（PAI-1）是促纤维化（profibrotic）介体，并且表明其在 $ADA^{-/-}$ 小鼠的肺中会增加（Chunn et al. (2005) *J Immunol* 175: 1937-1946）。在用载体治疗的 $ADA^{-/-}$ 小鼠的肺中，这些纤维变性调节剂的水平会增加，而腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂治疗则降低这些分子的表达（图 7）。这些发现提示，在 $ADA^{-/-}$ 小鼠的肺中， $A_{2B}AR$ 拮抗作用可以防止纤维化的关键调节剂的表达。

蛋白酶/抗蛋白酶水平的归一化

在许多包括 $ADA^{-/-}$ 小鼠的模型中，增加水平的金属蛋白酶（MMP）和蛋白酶抑制剂是远侧气道扩大的特征（Sun et al. (2005) *J Clin Invest* 115: 35-43, Hautamaki et al. (1997) *Science* 277: 2002-2004, Lanone et al. (2002) *J Clin Invest* 110: 463-474）。在用载体治疗的 $ADA^{-/-}$ 小鼠的肺中对于抗蛋白酶和蛋白酶的检查表明

TIMP-1、MMP-9 以及 MMP-12 的表达增加（图 8）。用腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂对 ADA^{-/-}小鼠进行治疗引起肺泡完整性的这些调节剂的所有三种降低的表达，这提示在 ADA^{-/-}小鼠的肺中 A_{2B}AR 发送信号与调节腺苷诱导的蛋白酶和抗蛋白酶表达有关。

对肺泡破坏的影响

ADA^{-/-}小鼠可发展为肺气肿特征的远侧气道扩大的特点，其由肺中腺苷水平的提高所介导。为了检查 3-乙基-1-丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}(4-氢吡唑-4-基))-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮对于在 ADA^{-/-}小鼠中看到的远侧气道扩大的影响，在组织学上并通过确定远侧气道的平均索长度的大小评估了肺泡破坏（图 9）。当在组织学上观察时，ADA⁺动物的气道是非常有序的并且很小（图 9A）。ADA^{-/-}气道被增大（图 9B），而用 3-乙基-1-丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}(4-氢吡唑-4-基))-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮治疗的 ADA^{-/-}小鼠则预防了这种增大（图 9C）。远侧气道大小的量化和组织学观察结果一致（图 9D）。这些数据表明，用 3-乙基-1-丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}(4-氢吡唑-4-基))-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮治疗的 ADA^{-/-}小鼠可以预防在 ADA^{-/-}小鼠中观察到的肺泡气道破坏。