[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A01N 43/04 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680045127.9

[43] 公开日 2008 年 12 月 10 日

[11] 公开号 CN 101321460A

[22] 申请日 2006.11.30
[21] 申请号 200680045127.9
[30] 优先权
[32] 2005.11.30 [33] US [31] 60/740,795
[86] 国际申请 PCT/US2006/045845 2006.11.30
[87] 国际公布 WO2007/064795 英 2007.6.7
[85] 进入国家阶段日期 2008.5.30
[71] 申请人 伊诺泰克制药公司
地址 美国马萨诸塞州
[72] 发明人 普拉卡什·贾格塔普
安德鲁·L·萨尔兹曼
[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司
代理人 刘 慧 杨 青

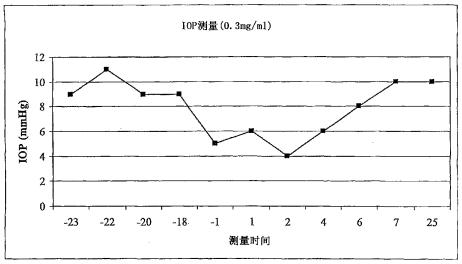
权利要求书 5 页 说明书 70 页 附图 5 页

[54] 发明名称

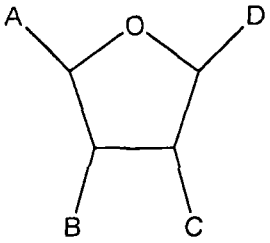
噁唑衍生物及其用法

[57] 摘要

本发明涉及噁唑衍生物；包括有效量噁唑衍生物的组合物；和降低动物核心体温、保护动物的心脏以防在心麻痹期间遭受心肌损伤的方法；或治疗或预防心血管疾病、神经疾病、眼病、缺血性病况、再灌注损伤、肥胖症、消耗病或糖尿病的方法，所述方法包括对有需要的主体给用有效量的噁唑衍生物。



1. 具有下式的化合物：



(I)

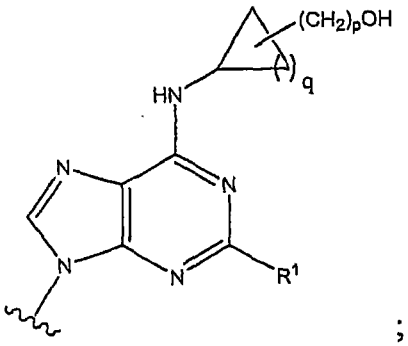
或其可药用盐，

其中

A 为-CH_2OH；

B 和 C 为-OH；

D 为：



；

A 和 B 彼此为反式；

B 和 C 彼此为顺式；

C 和 D 彼此为顺式或反式；

R^1 为-H、-卤基、-CN、-$N(R^2)_2$、-OR^2、-SR^2、-$NHC(O)R^2$、-$NHC(O)N(R^2)_2$、-$NHC(O)OR^2$、-$C(O)OR^2$、-$C(O)R^2$、-$C(O)N(R^2)_2$、-$OC(O)N(R^2)_2$、-C(卤基)$_3$、或-NO_2；

每个 R^2 独立地为-H、-C_1-C_{10} 烷基、-C_2-C_6 烯基、-C_2-C_6 炔基、-(CH_2)n-芳基、-(CH_2)n-(3-7 元单环杂环)、-(CH_2)n-(8-12 元双环杂环)、-(CH_2)n-(C_3-C_8 单环环烷基)、-(CH_2)n-(C_3-C_8 单环环烯基)、

-(CH_2)n-(C_8-C_{12}双环环烷基)、或-(CH_2)n-(C_8-C_{12}双环环烯基)；

每个 n 为 0-6 的整数；

每个 p 为 1-6 的整数；和

每个 q 为 1-6 的整数。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 q 为 3。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 q 为 4。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 p 为 1。

5. 权利要求 2 的化合物，其中 p 为 1。

6. 权利要求 3 的化合物，其中 p 为 1。

7. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 为-H。

8. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 为-卤基。

9. 权利要求 9 的化合物，其中 R^1 为-Cl。

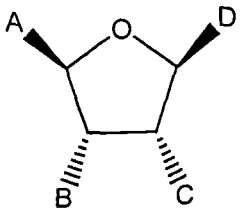
10. 权利要求 2 的化合物，其中 p 为 1 且 R^1 为-H。

11. 权利要求 2 的化合物，其中 p 为 1 且 R^1 为-Cl。

12. 权利要求 3 的化合物，其中 p 为 1 且 R^1 为-H。

13. 权利要求 3 的化合物，其中 p 为 1 且 R^1 为-Cl。

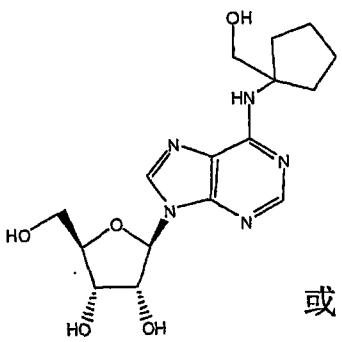
14. 权利要求 1 的化合物，其具有以下结构：



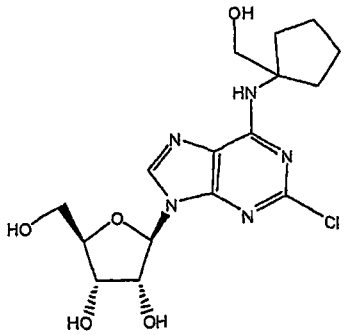
（Ia'）

或其可药用盐。

15. 权利要求 14 的化合物，其具有以下结构：



或



或其可药用盐。

16. 包括有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐和生理学可接受的载体或介质的组合物。

17. 包括有效量的权利要求 14 的化合物或其可药用盐和生理学可接受的载体或介质的组合物。

18. 包括有效量的权利要求 15 的化合物或其可药用盐和生理学可接受的载体或介质的组合物。

19. 治疗神经疾病的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

20. 治疗眼病的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

21. 治疗心血管疾病的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

22. 治疗缺血性病况的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

23. 治疗糖尿病的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

24. 包括心麻痹诱导剂、有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐和生理学可接受的载体或介质的组合物。

25. 保护动物的心脏以防在心麻痹期间遭受心肌损伤的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

26. 降低动物核心体温的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

27. 降低动物的氧消耗速率的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

28. 治疗肥胖症的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

29. 治疗或预防消耗病的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

30. 治疗或预防再灌注损伤的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

31. 权利要求 30 的方法，其中再灌注损伤由心肺动脉分流术引起。

32. 治疗心动过速的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

33. 权利要求 32 的方法，其中心动过速为心房纤维性颤动或室上性心动过速。

34. 权利要求 32 的方法，其中治疗包括使动物的心室率降低到约 60 次/分钟-约 100 次/分钟的速率。

35. 权利要求 32 的方法，其中治疗包括使动物的心室率降低到约 100 次/分钟-约 140 次/分钟的速率。

36. 权利要求 32 的方法，其中治疗包括使动物的心室率降低到低于约 40 次/分钟的速率。

37. 将心律不齐变为正常窦性心律的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

嘌呤衍生物及其用法

本申请要求2005年11月30日提交的美国临时申请60/740,795的权益，所述申请被全文引入本文作为参考。

1. 技术领域

本发明涉及嘌呤衍生物；包括有效量嘌呤衍生物的组合物；和降低动物核心体温、保护动物的心脏以防在心麻痹期间遭受心肌损伤的方法；或治疗或预防心血管疾病、神经疾病、眼病、缺血性病况、再灌注损伤、肥胖症、消耗病或糖尿病的方法，所述方法包括对有需要的主体给用有效量的嘌呤衍生物。

2. 背景技术

腺苷是在哺乳动物细胞类型中普遍存在的天然存在的嘌呤核苷。腺苷通过与调整重要生理学过程的 A_1、A_2(进一步细分为 A_{2A} 和 A_{2B})和 A_3 细胞表面受体相互作用而发挥其生物学作用。

A_1 和 A_{2A} 受体亚型被认为在腺苷调节细胞能量供应中起到补充作用。作为ATP的代谢产物，腺苷从细胞扩散，并且局部活化 A_1 受体以降低氧需求、或者活化 A_{2A} 受体以增加氧供应，从而恢复组织内能量供应和需求的平衡。A_1 和 A_2 亚型组合发挥作用增加组织可利用的氧的量并保护细胞以防由短期氧不平衡引起的损害。内源性腺苷的一个重要功能是预防创伤过程如缺氧、缺血性病况、低血压和癫痫发作中的组织损伤。

另外，调节 A_1 受体延缓心脏房室结中的传导速度，引起心房纤维性颤动和心房扑动过程中的室上性心动过速正常化和控制心室率。调节 A_{2A} 受体还调节冠状动脉的血管舒张。

腺苷还是神经调节物质，其通过调节中枢抑制作用调节作为许多生理学脑功能方面的基础的分子机制。神经递质的释放在创伤如缺氧、缺血和癫痫发作之后有所增加。神经递质最终负责神经变性和神经死亡，这可以引起脑损伤或死亡。腺苷被认为是内源性抗惊厥药，其抑制从易刺激的神经元释放谷氨酸和神经元放电。因此，腺苷激动剂可用作抗癫痫药。

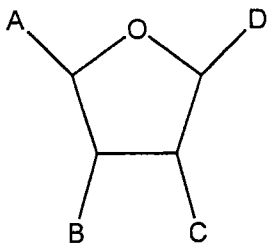
腺苷作为心脏保护药起到重要作用。内源性腺苷水平响应缺血和缺氧而增加，并且在创伤过程中和创伤后保护心脏组织(预调理)。因此，腺苷激动剂可用作心脏保护药。

已经描述了许多腺苷 A_1 受体激动剂的制备和应用 (Moos 等人，J. Med. Chem.，28:1383-1384 (1985)；Thompson 等人，J. Med. Chem.，34:3388-3390 (1991)；Vittori 等人，J. Med. Chem.，43:250-260 (2000)；Roelen 等人，J Med. Chem，39:1463-1471 (1996)；van der Wenden 等人，J Med. Chem.，41102-108 (1998)；Dalpiaz 等人，Pharm. Res.，18:531-536 (2001)；Beakers 等人，J. Med. Chem.，46,1492-1503 (2003)；Lau 等人的美国 专利 5,589,467；Lum 等人的美国专利 5,789,416；和 C.E. Muller，Current Medicinal Chemistry，2000, 7, 1269-1288)。

本申请第二节背景技术中对任何参考文献的引用都不是对该参考文献作为本申请的现有技术的承认。

3.1 发明概述

在一个实施方案中，本发明提供式(I)的化合物：



(I)

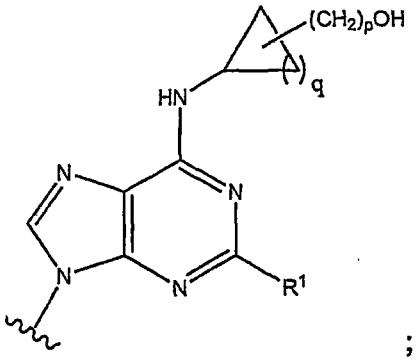
及其可药用盐，

其中

A 为-CH_2OH；

B 和 C 为-OH；

D 为：



；

A 和 B 彼此为反式；

B 和 C 彼此为顺式；

C 和 D 彼此为顺式或反式；

R^1 为-H、-卤基、-CN、-$N(R^2)_2$、-OR^2、-SR^2、-$NHC(O)R^2$、-$NHC(O)N(R^2)_2$、-$NHC(O)OR^2$、-$C(O)OR^2$、-$C(O)R^2$、-$C(O)N(R^2)_2$、-$OC(O)N(R^2)_2$、-C(卤基)$_3$、或-NO_2；

每个 R^2 独立地为-H、-C_1-C_{10} 烷基、-C_2-C_6 烯基、-C_2-C_6 炔基、-(CH_2)n-芳基、-(CH_2)n-(3-7 元单环杂环)、-(CH_2)n-(8-12 元双环杂环)、-(CH_2)n-(C_3-C_8 单环环烷基)、-(CH_2)n-(C_3-C_8 单环环烯基)、-(CH_2)n-(C_8-C_{12} 双环环烷基)、或-(CH_2)n-(C_8-C_{12} 双环环烯基)；

每个 n 为 0-6 的整数；

每个 p 为 1-6 的整数；和

每个 q 为 1-6 的整数。

式(I)的化合物或其可药用盐("嘌呤衍生物")可用于：(i)治疗或预防心血管疾病、神经疾病、眼病、缺血性病况、再灌注损伤、肥胖症、消耗病、或糖尿病(在本文中各自被称为"病况")； (ii) 降低动物的核心体温；或 (iii) 保护动物的心脏以防在心麻痹期间遭受心肌损伤。

本发明还提供组合物，其包括有效量的嘌呤衍生物和生理学可接受的载体或介质。该组合物可用于：(i)治疗或预防上述病况；(ii)降低动物的核心体温；或(iii)保护动物的心脏以防在心麻痹过程中遭受心肌损伤。

本发明另外提供用于以下的方法：(i)治疗或预防上述病况；(ii)降低动物的核心体温；或(iii)保护动物的心脏以防在心麻痹过程中遭受心肌损伤，该方法包括对有需要的动物给用有效量的嘌呤衍生物。

3.2 附图说明

图 1 说明在成年新西兰白兔中，在用 100μL 的 0.3 mg/mL 的化合物 I'-1 处理之前（从-25 小时直到 0 小时）和处理之后（直到处理后的 25 小时）测量的眼内压；

图 2 说明在成年新西兰白兔中，在用 100μL 的 1.0 mg/mL 的化合物 I'-1 处理之前（从-25 小时直到 0 小时）和处理之后（直到处理后的 25 小时）测量的眼内压；

图 3 说明在成年新西兰白兔中，在用 100μL 的 3.0 mg/mL 的化合物 I'-1 处理之前（从-25 小时直到 0 小时）和处理之后（直到处理后的 25 小时）测量的眼内压；

图 4 说明在成年新西兰白兔中，在用 100μL 的 10 mg/mL 的化合物 I'-1 处理之前（从-25 小时直到 0 小时）和处理之后（直到处理后的 25 小时）测量的眼内压；

图 5 说明在成年新西兰白兔中，在用 100μL 的 30 mg/mL 的化合物 I'-1 处理之前（从-25 小时直到 0 小时）和处理之后（直到处理后的 25 小时）测量的眼内压。

4. 发明详述

4.1 定义

如本文中使用的，术语“C_1-C_{10}烷基”是指具有 1 到 10 个碳原子的直链或支链的饱和烃。C_1-C_{10}烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、新己基、庚基、异庚基、新庚基、辛基、异辛基、新辛基、壬基、异壬基、新壬基、癸基、异癸基和新癸基。在一个实施方案中，C_1-C_{10}烷基被一个或多个以下基团取代：-卤基、-O-(C_1-C_6烷基)、-OH、-CN、-COOR’、-OC(O)R’、-N(R’)$_2$、-NHC(O)R’或-C(O)NHR’基团，其中每个 R’独立地为-H 或未被取代的-C_1-C_6烷基。除非注明，否则 C_1-C_{10}烷基为未被取代的。

如本文中使用的，术语“C_1-C_6烷基”是指具有 1 到 6 个碳原子的直链或支链的饱和烃。C_1-C_6烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、和新己基。

“C_2-C_6烯基”是指包含 2-6 个碳原子和至少一个双键的直链或支链的烃。C_2-C_6 烯基的例子包括但不限于乙烯、丙烯、1-丁烯、2-丁烯、异丁烯、仲丁烯、1-戊烯、2-戊烯、异戊烯、1-己烯、2-己烯、3-己烯和异己烯。在一个实施方案中，C_2-C_6烯基被一个或多个以下基团取代：-卤基、-O-(C_1-C_6 烷基)、-OH、-CN、-COOR’、-OC(O)R’、-N(R’)$_2$、-NHC(O)R’或-C(O)NHR’，其中每个 R’独立地为-H 或未被取代的-C_1-C_6烷基。除非注明，否则 C_2-C_6烯基为未被取代的。

“C_2-C_6炔基”是指包含 2-6 个碳原子和至少一个三键的直链或支链的烃。C_2-C_6 炔基的例子包括但不限于乙炔、丙炔、1-丁炔、2-丁炔、异丁炔、仲丁炔、1-戊炔、2-戊炔、异戊炔、1-己炔、2-己炔、3-己炔、和异己炔。在一个实施方案中，C_2-C_6炔基被一个或多个以下基团取代：

-卤基、-O-(C_1-C_6 烷基)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、-N(R')$_2$、-NHC(O)R'或-C(O)NHR',其中每个 R'独立地为-H 或未被取代的-C_1-C_6 烷基。除非注明,否则 C_2-C_6 炔基为未被取代的。

如本文中使用的,术语"芳基"是指苯基或萘基。在一个实施方案中,芳基被一个或多个以下基团取代:-卤基、-O-(C_1-C_6 烷基)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、-N(R')$_2$、-NHC(O)R'或-C(O)NHR'基团,其中每个 R'独立地为-H 或未被取代的-C_1-C_6 烷基。除非注明,否则芳基为未被取代的。

如本文中使用的,术语"C_3-C_8 单环环烷基"为 3-、4-、5-、6-、7-或 8-元的饱和的非芳香族单环环烷基环。C_3-C_8 单环环烷基的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在一个实施方案中,C_3-C_8 单环环烷基被一个或多个以下基团取代:-卤基、-O-(C_1-C_6 烷基)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、-N(R')$_2$、-NHC(O)R'或-C(O)NHR'基团,其中每个 R'独立地为-H 或未被取代的-C_1-C_6 烷基。除非注明,否则 C_3-C_8 单环环烷基为未被取代的。

如本文中使用的,术语"C_3-C_8 单环环烯基"为 3-、4-、5-、6-、7-或 8-元的非芳香族的单环碳环,其具有至少一个桥环双键,但是其不属于芳香族。应该理解,在任何两个基团与它们连接的碳原子一起形成 C_3-C_8 单环环烯基时,与两个基团连接的碳原子保持为四价。C_3-C_8 单环环烯基的例子包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、1,3-环丁二烯基、环戊烯基、1,3-环戊二烯基、环己烯基、1,3-环己二烯基、环庚烯基、1,3-环庚二烯基、1,4-环庚二烯基、1,3,5-环庚三烯基、环辛烯基、1,3-环辛二烯基、1,4-环辛二烯基、1,3,5-环辛三烯基。在一个实施方案中,C_3-C_8 单环环烯基被一个或多个以下基团取代:-卤基、-O-(C_1-C_6 烷基)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、-N(R')$_2$、-NHC(O)R'或-C(O)NHR'基团,其中每个 R'独立地为-H 或未被取代的-C_1-C_6 烷基。除非注明,否则 C_3-C_8 单环环烯基为未被取代的。

如本文中使用的，术语“C_8-C_{12}双环环烷基”为 8-、9-、10-、11-或12-元的饱和的、非芳香族的双环环烷基环系统。C_8-C_{12} 双环环烷基的例子包括但不限于十氢化萘、八氢化茚、十氢苯并环庚烯、和十二氢化庚间三烯并庚间三烯。在一个实施方案中，C_8-C_{12}双环环烷基被一个或多个以下基团取代：-卤基、-O-(C_1-C_6烷基)、-OH、-CN、-COOR’、-OC(O)R’、-N(R’)$_2$、-NHC(O)R’或-C(O)NHR’基团，其中每个 R’独立地为-H 或未被取代的-C_1-C_6烷基。除非注明，否则 C_8-C_{12}双环环烷基为未被取代的。

如本文中使用的，术语“C_8-C_{12}双环环烯基”为具有至少一个桥环双键的 8-、9-、10-、11-或 12-元的非芳香族的双环环烷基环系统。应该理解，在任何两个基团与它们连接的碳原子一起形成 C_8-C_{12} 双环环烯基时，与两个基团连接的碳原子保持为四价。代表性的 C_8-C_{12} 双环环烯基包括但不限于八氢化萘、六氢化萘、六氢化茚、四氢化茚、八氢化苯并环庚烯、六氢化苯并环庚烯、四氢化苯并环庚烯、十氢化庚间三烯并庚间三烯、八氢化庚间三烯并庚间三烯、六氢化庚间三烯并庚间三烯、和四氢化庚间三烯并庚间三烯。在一个实施方案中，C_8-C_{12}双环环烷基被一个或多个以下基团取代：-卤基、-O-(C_1-C_6烷基)、-OH、-CN、-COOR’、-OC(O)R’、-N(R’)$_2$、-NHC(O)R’或-C(O)NHR’基团，其中每个 R’独立地为-H 或未被取代的-C_1-C_6烷基。除非注明，否则 C_8-C_{12}双环环烯基为未被取代的。

如本文中使用的，术语“有效量”是指有效用于以下用途的嘌呤衍生物的量：(i)治疗或预防上述病况；(ii)降低动物的核心体温；或(iii)保护动物的心脏以防在心麻痹过程中遭受心肌损伤。

如本文中使用的，术语“卤基”是指-F、-Cl、-Br 或-I。

术语“3-7 元的单环杂环”是指：(i)3-或 4-元非芳香族单环环烷基，

其中 1 个环碳原子已被替换为 N、O 或 S 原子；或(ii)5-、6-或 7-元芳香族或非芳香族的单环环烷基，其中 1-4 个环碳原子已经独立地被替换为 N、O 或 S 原子。非芳香族 3-7 元的单环杂环可通过环中的氮、硫或碳原子连接。芳香族的 3-7 元的单环杂环通过环碳原子连接。3-7 元的单环杂环基团的代表性例子包括但不限于呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、吗啉基、噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫代吗啉基、噻吩基、三嗪基、三唑基。在一个实施方案中，3-7 元的单环杂环被一个或多个以下基团取代：-卤基、-O-(C_1-C_6烷基)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、-N(R')$_2$、-NHC(O)R'或-C(O)NHR'基团，其中每个 R'独立地为-H 或未被取代的-C_1-C_6烷基。除非注明，否则 3-7 元的单环杂环为未被取代的。

术语"8-12 元的双环杂环" 是指双环的 8-12 元的芳香族或非芳香族的双环环烷基，其中双环环系统的环中的一个或两个环有 1-4 个环碳原子独立地被替换为 N、O 或 S 原子。这个类别中包括与苯环稠合的 3-7 元的单环杂环。8-12 元的双环杂环的非芳香族环通过环中的氮、硫或碳原子连接。芳香族的 8-12 元双环杂环通过环碳原子连接。8-12 元的双环杂环的例子包括但不限于苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、1,2-二氮杂萘基、十氢喹啉基、1H-吲唑基、假吲哚基(indolenyl)、二氢吲哚基、中氮茚基、吲哚基、异苯并呋喃基、异吲唑基、异氮茚基、异二氢氮茚基、异喹啉基、1,5-二氮杂萘基、八氢异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喋啶基、嘌呤基、喹喔啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、和占吨基。在一个实施方案中，8-12 元的双环杂环基团的每个环可以被一个或多个以下基团取代：-卤基、-O-(C_1-C_6烷基)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、-N(R')$_2$、

-NHC(O)R'或-C(O)NHR'基团，其中每个 R'独立地为-H 或未被取代的 $-C_1-C_6$烷基。除非注明，否则 8-12 元的双环杂环为未被取代的。

如本文中使用的，“可药用盐”为酸和嘌呤衍生物的碱性氮原子形成的盐。盐的例子包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、丹宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐(glucaronate)、糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、和双羟萘酸盐(即 1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。可药用盐也可为樟脑磺酸盐。术语“可药用盐”还指具有酸性官能团如羧酸官能团的嘌呤衍生物与碱形成的盐。适合的碱包括但不限于碱金属如钠、钾和锂的氢氧化物；碱土金属如钙和镁的氢氧化物；其它金属如铝和锌的氢氧化物；氨和有机胺，如未被取代的或被羟基取代的单-、二-或三-烷基胺、二环己基胺、三丁基胺；吡啶；N-甲基-N-乙基胺、二乙基胺；三乙胺；单-、二-或三-(2-OH-低级烷基胺)，如单-、二-或三-(2-羟基乙基)胺、2-羟基-叔丁基胺或三(羟基甲基)甲基胺；N,N-二低级烷基-N-(羟基-低级烷基)胺，如 N,N-二甲基-N-(2-羟基乙基)胺或三(2-羟基乙基)胺；N-甲基-D-葡糖胺；和氨基酸，如精氨酸、赖氨酸等。术语“可药用盐”还包括嘌呤衍生物的水合物。

“动物”为哺乳动物，如人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、牛、猪或非人类的灵长类动物如猴子、黑猩猩或狒狒。在一个实施方案中，动物为人。

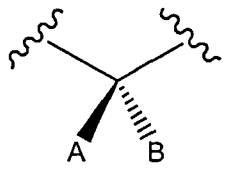
如本文中使用的，术语“分离和纯化的”是指与反应混合物或天然来源中的其它组分分离。在某些实施方案中，分离物包含相对于分离物的重量为至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、

至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 98%的嘌呤衍生物。在一个实施方案中，分离物包含相对于分离物的重量为至少 95%的嘌呤衍生物。

如本文中使用的，术语“基本上不含其相应的相反对映体”是指嘌呤衍生物包含不超过约 10 重量%的其相应的相反对映体。在一个实施方案中，基本上不含其相应的相反对映体的嘌呤衍生物包含不超过约 5 重量%的其相应的相反对映体。在另一个实施方案中，基本上不含其相应的相反对映体的嘌呤衍生物包含不超过约 1 重量%的其相应的相反对映体。在另一个实施方案中，基本上不含其相应的相反对映体的嘌呤衍生物包含不超过约 0.5 重量%的其相应的相反对映体。在另一个实施方案中，基本上不含其相应的相反对映体的嘌呤衍生物包含不超过约 0.1 重量%的其相应的相反对映体。

如本文中使用的，术语“基本上不含其相应的其它端基异构体”是指嘌呤衍生物包含不超过约 10 重量%的其相应的其它端基异构体。在一个实施方案中，基本上不含其相应的其它端基异构体的嘌呤衍生物包含不超过约 5 重量%的其相应的其它端基异构体。在另一个实施方案中，基本上不含其相应的其它端基异构体的嘌呤衍生物包含不超过约 1 重量%的其相应的其它端基异构体。在另一个实施方案中，基本上不含其相应的其它端基异构体的嘌呤衍生物包含不超过约 0.5 重量%的其相应的其它端基异构体。在另一个实施方案中，基本上不含其相应的其它端基异构体的嘌呤衍生物包含不超过约 0.1 重量%的其相应的其它端基异构体。

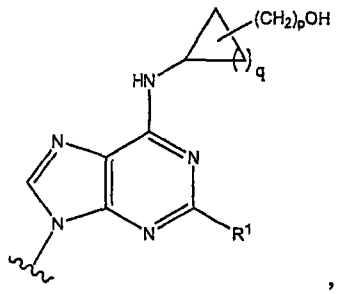
本文中的一些化学结构通过使用粗线和虚线表示化学键进行描述。这些粗线和虚线表明绝对立体化学。粗线表示取代基在其所连接的碳原子的平面上方，虚线表示取代基在其所连接的碳原子的平面下方。例如，在如下示例中：



。

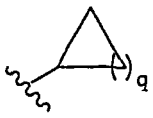
基团 A 处在其所连接的碳原子的平面的上面，基团 B 处在其所连接的碳原子的平面的下面。

可以理解，在以下所示的式(I)的嘌呤衍生物的基团 D 中：



，

$-(CH_2)_pOH$ 可与其所连接的以下所示的基团中的任何碳原子相连：



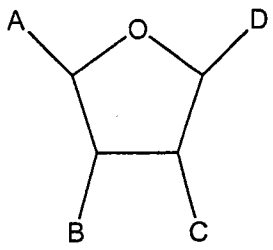
。

本文中使用以下缩写，其具有所指明的定义：ATP 为腺苷三磷酸；CCPA 为 2-氯-N^6-环戊基腺苷；CPA 为 N^6-环戊基腺苷；CHO 为中国仓鼠卵巢；Et 为乙基；EtOH 为乙醇；HEK 为人胚肾；LiHMDS 为六甲基二硅氮烷锂；MeOH 为甲醇；MS 为质谱法；NECA 为腺苷-5′-(N-乙基)羧酰胺；NMR 为核磁共振；Ph 为苯基；R-PIA 为 N^6-(2-苯基-异丙基)腺苷，R-异构体；TFA 为三氟乙酸；THF 为四氢呋喃；TMSOTf 为三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯。

4.2 嘌呤衍生物

4.2.1 式(I)的嘌呤衍生物

如上所述，本发明包括式(I)的噁唑衍生物：



(I)

其中 A、B、C 和 D 的定义如上述对于式(I)的噁唑衍生物的定义，并且 A 和 B 彼此为反式；B 和 C 彼此为顺式；和 C 和 D 彼此为顺式或反式。

在一个实施方案中，R^1 为-H。

在另一个实施方案中，R^1 为-卤基。

在具体的实施方案中，R^1 为-Cl。

在另一个实施方案中，R^1 为-CN。

在又一个实施方案中，R^1 为$-N(R^2)_2$。

还在又一个实施方案中，R^1 为$-OR^2$。

在另外的实施方案中，R^1 为$-SR^2$。

在另一个实施方案中，R^1 为$-NHC(O)OR^2$、$-NHC(O)R^2$、或$-NHC(O)N(R^2)_2$。

在另一个实施方案中，R^1 为$-C(O)OR^2$、$-C(O)R^2$、$-C(O)N(R^2)_2$、或$-OC(O)N(R^2)_2$。

在又一个实施方案中，R^1 为 CF_3。

还在又一个实施方案中，R^1 为-NO_2。

在一个实施方案中，p 为 1。

在另一个实施方案中，p 不是 1。

在一个实施方案中，q 为 1。

在另一个实施方案中，q 为 2。

在又一个实施方案中，q 为 3。

还在又一个实施方案中，q 为 4。

还在又一个实施方案中，q 为 3 或 4。

在另外的实施方案中，q 为 5。

在另一个实施方案中，q 为 6。

在一个实施方案中，R^1 为-H，p 为 1 且 q 为 1。

在另一个实施方案中，R^1 为-卤基，p 为 1 且 q 为 1。

在又一个实施方案中，R^1 为-Cl，p 为 1 且 q 为 1。

在又一个实施方案中，R^1 为-H 或-卤基且 q 为 3 或 4。

在又一个实施方案中，R^1 为-H 或-卤基，q 为 3 或 4 且 p 为 1。

在又一个实施方案中，R^1 为-H 或-Cl，q 为 3 或 4 且 p 为 1。

在一个实施方案中，C 和 D 彼此为顺式。

在另一个实施方案中，C 和 D 彼此为反式。

本发明还提供组合物，其包括有效量的式(I)的嘌呤衍生物和生理学可接受的载体或介质。

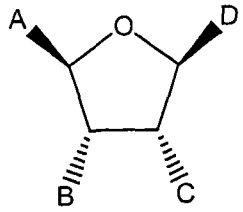
本发明另外提供分离和纯化形式的式(I)的嘌呤衍生物。

本发明另外提供用于治疗或预防病况的方法，其包括对有需要的动物给用有效量的式(I)的嘌呤衍生物。

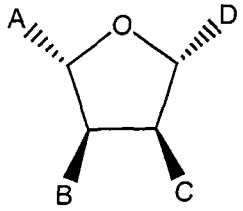
本发明另外提供用于降低动物的核心体温的方法，其包括对有需要的动物给用有效量的式(I)的嘌呤衍生物。

本发明另外提供用于保护动物的心脏以防在心麻痹过程中遭受心肌损伤的方法，其包括对有需要的动物给用有效量的式(I)的嘌呤衍生物。

式(I)的嘌呤衍生物可作为单独的对映体形式存在，例如由式(Ia')或式(Ia")所示的单独的对映体形式：



(Ia')



(Ia")

其中 A、B、C 和 D 的定义如上述对于式(I)的嘌呤衍生物的定义。

在式(Ia')的嘌呤衍生物的基团 A 与式(Ia")的嘌呤衍生物的基团 A 相同时和在式(Ia')的嘌呤衍生物的基团 D 与式(Ia")的嘌呤衍生物的基团 D 相同时，式(Ia')的嘌呤衍生物为式(Ia")的嘌呤衍生物的相应的相反对映体。

在式(Ia")的嘌呤衍生物的基团 A 与式(Ia')的嘌呤衍生物的基团 A 相同和在式(Ia"")的嘌呤衍生物的基团 D 与式(Ia')的嘌呤衍生物的基团 D 相同时，式(Ia")的嘌呤衍生物为式(Ia')的嘌呤衍生物的相应的相反对映体。

在一个实施方案中，式(I)的嘌呤衍生物为如上所述的式(Ia')，其中 A、B、C 和 D 的定义如上述对于式(I)的嘌呤衍生物的定义，并且其中式(Ia')的嘌呤衍生物基本上不含其相应的相反对映体。

在另一个实施方案中，式(I)的嘌呤衍生物为如上所述的式(Ia")，其中 A、B、C 和 D 的定义如上述对于式(I)的嘌呤衍生物的定义，并且其中式(Ia")的嘌呤衍生物基本上不含其相应的相反对映体。

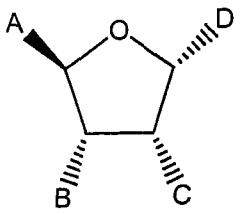
在另一个实施方案中，式(I)的嘌呤衍生物作为式(Ia')的嘌呤衍生物

和式(Ia")的噁唑衍生物的混合物形式存在，其中式(Ia')的噁唑衍生物的量超过式(Ia")的噁唑衍生物的量。

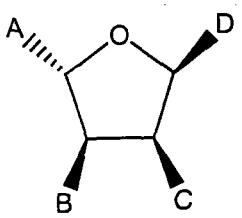
在另一个实施方案中，式(I)的噁唑衍生物作为式(Ia')的噁唑衍生物和式(Ia")的噁唑衍生物的混合物形式存在，其中式(Ia")的噁唑衍生物的量超过式(Ia')的噁唑衍生物的量。

在另一个实施方案中，式(I)的噁唑衍生物作为式(Ia')的噁唑衍生物和式(Ia")的噁唑衍生物的消旋混合物存在。

在另一个实施方案中，式(I)的噁唑衍生物可作为单独的对映体形式存在，例如，由式(Iaa')或(Iaa")表示的单独的对映体形式：



(Iaa')



(Iaa")

其中 A、B、C 和 D 的定义如上述对于式(I)的噁唑衍生物的定义。

在式(Iaa')的噁唑衍生物的基团 A 与式(Iaa")的噁唑衍生物的基团 A 相同和在式(Iaa')的噁唑衍生物的基团 D 与式(Iaa")的噁唑衍生物的基团 D 相同时，式(Iaa')的噁唑衍生物为式(Iaa")的噁唑衍生物的相应的相反对映体。

在式(Iaa")的噁唑衍生物的基团 A 与式(Iaa')的噁唑衍生物的基团 A

相同和在式(Iaa")的噁唑衍生物的基团D与式(Iaa')的噁唑衍生物的基团D相同时，式(Iaa")的噁唑衍生物为式(Iaa')的噁唑衍生物的相应的相反对映体。

在一个实施方案中，式(I)的噁唑衍生物为如上所述的式(Iaa')，其中A、B、C和D的定义如上述对于式(I)的噁唑衍生物的定义，并且其中式(Iaa')的噁唑衍生物基本上不含其相应的相反对映体。

在另一个实施方案中，式(I)的噁唑衍生物为如上所述的式(Iaa")，其中A、B、C和D的定义如上述对于式(I)的噁唑衍生物的定义，并且其中式(Iaa")的噁唑衍生物基本上不含其相应的相反对映体。

在另一个实施方案中，式(I)的噁唑衍生物作为式(Iaa')的噁唑衍生物和式(Iaa")的噁唑衍生物的混合物存在，其中式(Iaa')的噁唑衍生物的量超过式(Iaa")的噁唑衍生物的量。

在另一个实施方案中，式(I)的噁唑衍生物作为式(Iaa')的噁唑衍生物和式(Iaa")的噁唑衍生物的混合物存在，其中式(Iaa")的噁唑衍生物的量超过式(Iaa')的噁唑衍生物的量。

在另一个实施方案中，式(I)的噁唑衍生物作为式(Iaa')的噁唑衍生物和式(Iaa")的噁唑衍生物的消旋混合物形式存在。

在式(Iaa')的噁唑衍生物的基团 A 与式(Ia')的噁唑衍生物的基团 A 相同和在式(Iaa')的噁唑衍生物的基团 D 与式(Ia')的噁唑衍生物的基团D相同时，式(Iaa')的噁唑衍生物为式(Ia')的噁唑衍生物的相应的其它端基异构体。

在式(Ia')的噁唑衍生物的基团 A 与式(Iaa')的噁唑衍生物的基团 A 相同和在式(Ia')的噁唑衍生物的基团 D 与式(Iaa')的噁唑衍生物的基团

D 相同时，式(Ia')的嘌呤衍生物为式(Iaa')的嘌呤衍生物的相应的其它端基异构体。

在式(Iaa")的嘌呤衍生物的基团 A 与式(Ia")的嘌呤衍生物的基团 A 相同和在式(Iaa")的嘌呤衍生物的基团 D 与式(Ia")的嘌呤衍生物的基团 D 相同时，式(Iaa")的嘌呤衍生物为式(Ia")的嘌呤衍生物的相应的其它端基异构体。

在式(Ia")的嘌呤衍生物的基团 A 与式(Iaa")的嘌呤衍生物的基团 A 相同和在式(Ia")的嘌呤衍生物的基团 D 与式(Iaa")的嘌呤衍生物的基团 D 相同时，式(Ia")的嘌呤衍生物为式(Iaa")的嘌呤衍生物的相应的其它端基异构体。

在一个实施方案中，式(I)的嘌呤衍生物为如上所述的式(Iaa')，其中 A、B、C 和 D 的定义如上述对于式(I)的嘌呤衍生物的定义，并且其中式(Iaa')的嘌呤衍生物基本上不含其相应的其它端基异构体。

在另一个实施方案中，式(I)的嘌呤衍生物为如上所述的式(Iaa")，其中 A、B、C 和 D 的定义如上述对于式(I)的嘌呤衍生物的定义，并且其中式(Iaa")的嘌呤衍生物基本上不含其相应的其它端基异构体。

在一个实施方案中，式(I)的嘌呤衍生物为如上所述的式(Ia')，其中 A、B、C 和 D 的定义如上述对于式(I)的嘌呤衍生物的定义，并且其中式(Ia')的嘌呤衍生物基本上不含其相应的其它端基异构体。

在另一个实施方案中，式(I)的嘌呤衍生物为如上所述的式(Ia")，其中 A、B、C 和 D 的定义如上述对于式(I)的嘌呤衍生物的定义，并且其中式(Ia")的嘌呤衍生物基本上不含其相应的其它端基异构体。

在一个实施方案中，式(I)的嘌呤衍生物作为式(Ia')的嘌呤衍生物和

式(Iaa')的嘌呤衍生物的混合物形式存在，其中式(Ia')的嘌呤衍生物的量超过式(Iaa')的嘌呤衍生物的量。

在另一个实施方案中，式(I)的嘌呤衍生物作为式(Ia')的嘌呤衍生物和式(Iaa')的嘌呤衍生物的混合物形式存在，其中式(Iaa')的嘌呤衍生物的量超过式(Ia')的嘌呤衍生物的量。

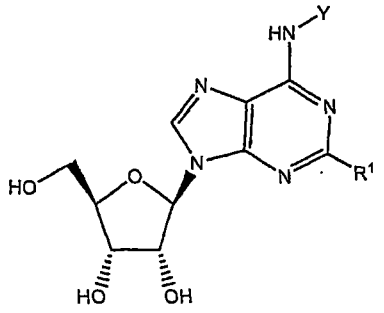
在另一个实施方案中，式(I)的嘌呤衍生物作为式(Ia')的嘌呤衍生物和式(Iaa')的嘌呤衍生物的等量混合物形式存在。

在一个实施方案中，式(I)的嘌呤衍生物作为式(Ia")的嘌呤衍生物和式(Iaa")的嘌呤衍生物的混合物形式存在，其中式(Ia")的嘌呤衍生物的量超过式(Iaa")的嘌呤衍生物的量。

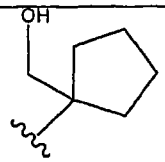
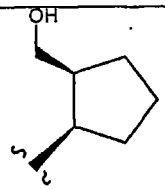
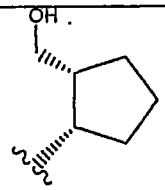
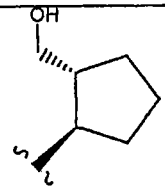
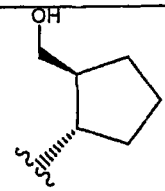
在另一个实施方案中，式(I)的嘌呤衍生物作为式(Ia")的嘌呤衍生物和式(Iaa")的嘌呤衍生物的混合物形式存在，其中式(Iaa")的嘌呤衍生物的量超过式(Ia")的嘌呤衍生物的量。

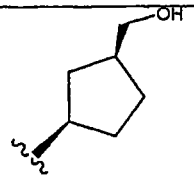
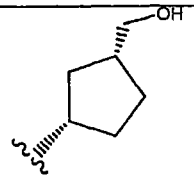
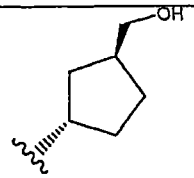
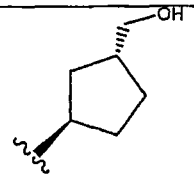
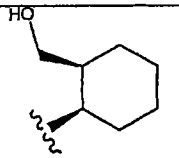
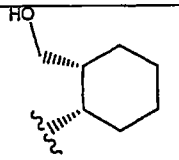
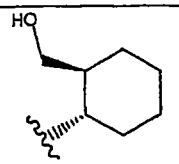
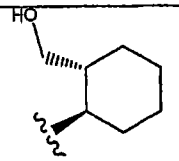
在另一个实施方案中，式(I)的嘌呤衍生物作为式(Ia")的嘌呤衍生物和式(Iaa")的嘌呤衍生物的等量混合物形式存在。

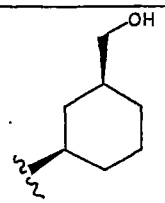
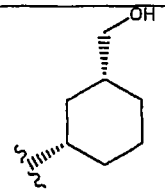
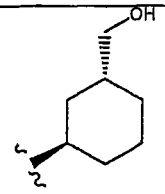
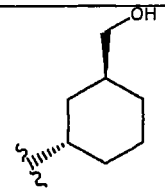
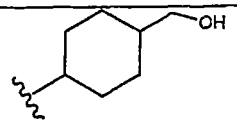
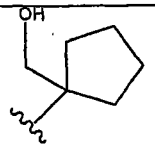
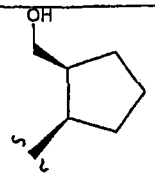
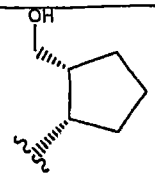
示例性的式(I)的嘌呤衍生物包括以下所示的式(I')的化合物：

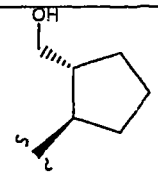
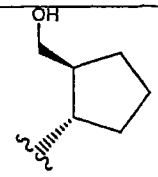
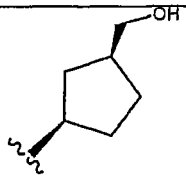
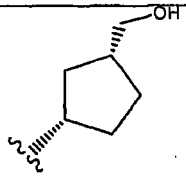
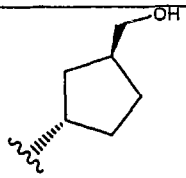
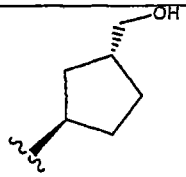
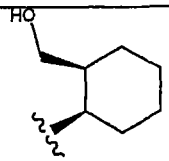
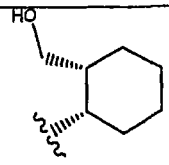


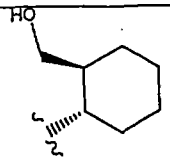
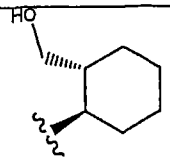
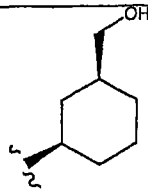
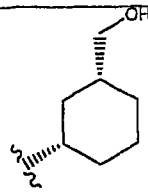
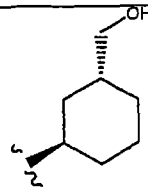
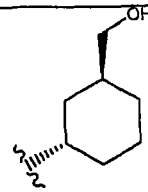
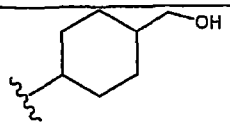
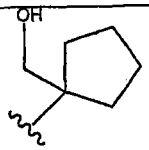
(I')

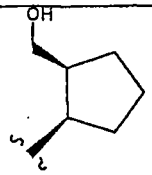
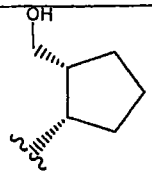
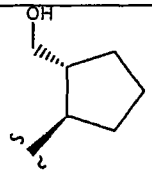
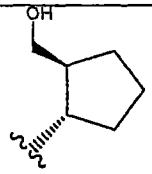
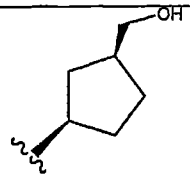
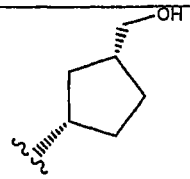
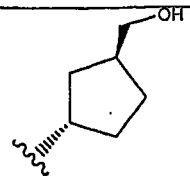
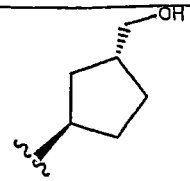
化合物	R^1	Y
I'-1	-H	
I'-2	-H	
I'-3	-H	
I'-4	-H	
I'-5	-H	

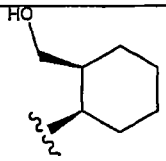
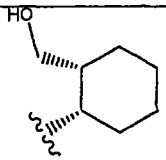
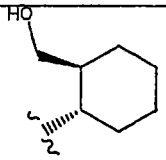
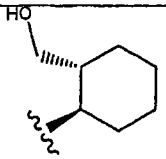
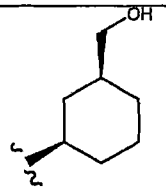
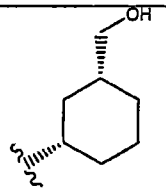
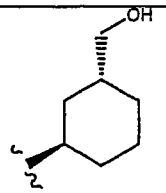
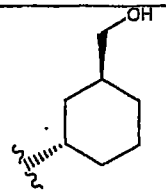
I'-6	-H	
I'-7	-H	
I'-8	-H	
I'-9	-H	
I'-10	-H	
I'-11	-H	
I'-12	-H	
I'-13	-H	

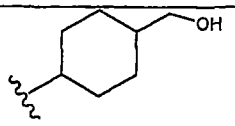
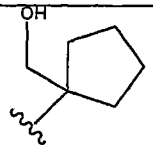
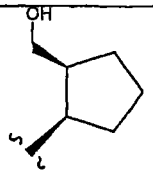
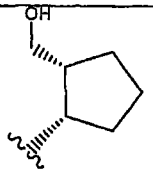
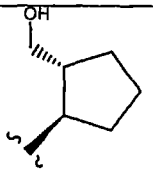
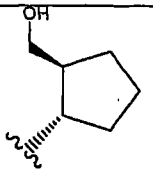
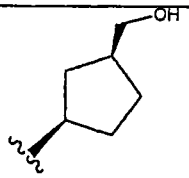
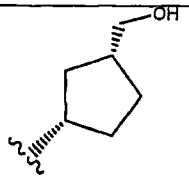
I'-14	-H	
I'-15	-H	
I'-16	-H	
I'-17	-H	
I'-18	-H	
I'-19	-Cl	
I'-20	-Cl	
I'-21	-Cl	

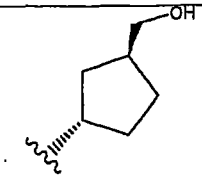
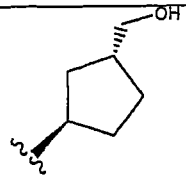
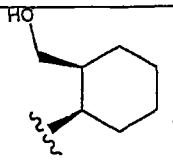
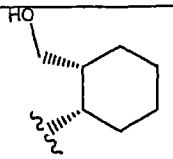
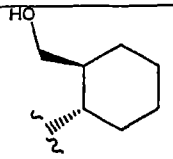
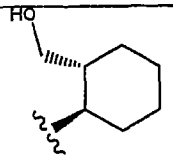
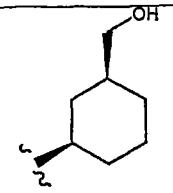
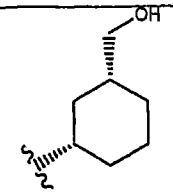
I'-22	-Cl	
I'-23	-Cl	
I'-24	-Cl	
I'-25	-Cl	
I'-26	-Cl	
I'-27	-Cl	
I'-28	-Cl	
I'-29	-Cl	

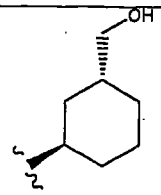
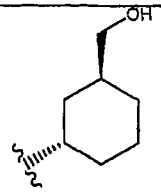
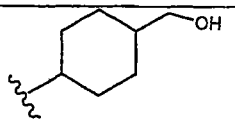
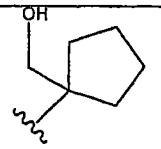
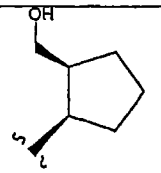
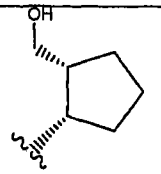
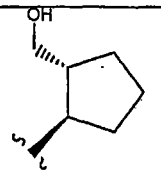
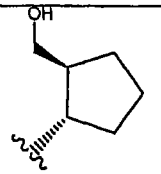
I'-30	-Cl	
I'-31	-Cl	
I'-32	-Cl	
I'-33	-Cl	
I'-34	-Cl	
I'-35	-Cl	
I'-36	-Cl	
I'-37	-CN	

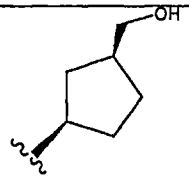
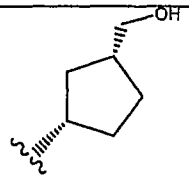
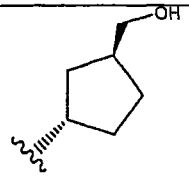
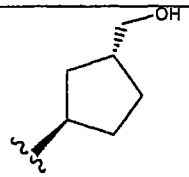
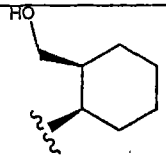
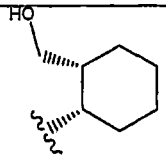
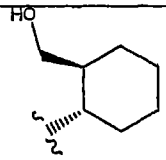
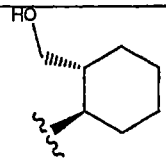
I'-38	-CN	
I'-39	-CN	
I'-40	-CN	
I'-41	-CN	
I'-42	-CN	
I'-43	-CN	
I'-44	-CN	
I'-45	-CN	

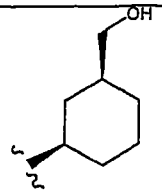
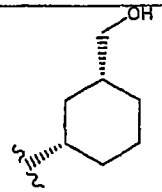
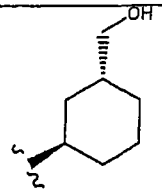
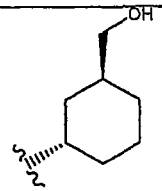
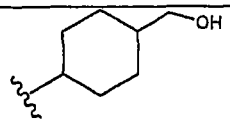
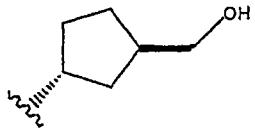
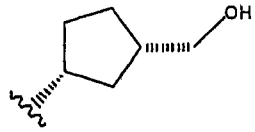
I'-46	-CN	
I'-47	-CN	
I'-48	-CN	
I'-49	-CN	
I'-50	-CN	
I'-51	-CN	
I'-52	-CN	
I'-53	-CN	

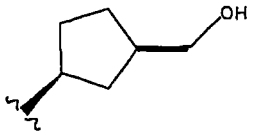
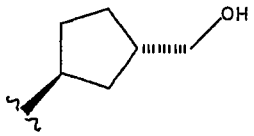
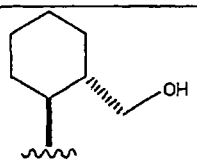
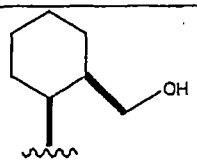
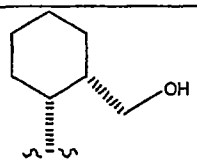
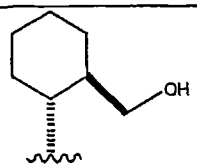
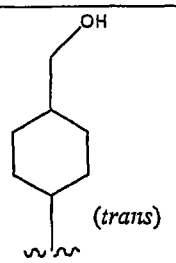
I'-54	-CN	
I'-55	$-NH_2$	
I'-56	$-NH_2$	
I'-57	$-NH_2$	
I'-58	$-NH_2$	
I'-59	$-NH_2$	
I'-60	$-NH_2$	
I'-61	$-NH_2$	

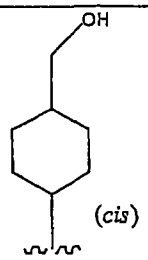
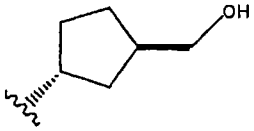
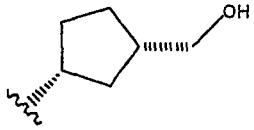
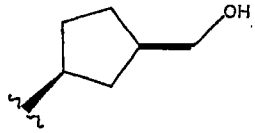
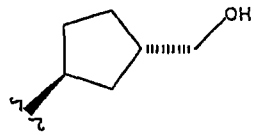
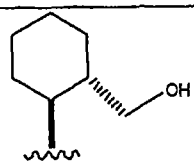
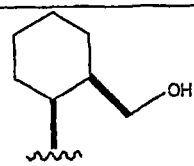
I'-62	$-NH_2$	
I'-63	$-NH_2$	
I'-64	$-NH_2$	
I'-65	$-NH_2$	
I'-66	$-NH_2$	
I'-67	$-NH_2$	
I'-68	$-NH_2$	
I'-69	$-NH_2$	

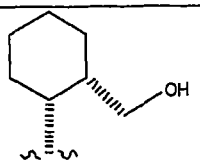
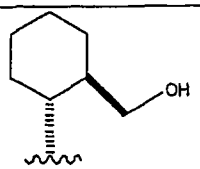
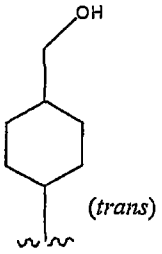
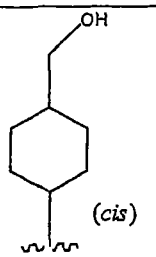
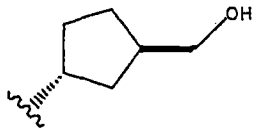
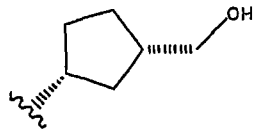
I'-70	$-NH_2$	
I'-71	$-NH_2$	
I'-72	$-NH_2$	
I'-73	$-OCH_3$	
I'-74	$-OCH_3$	
I'-75	$-OCH_3$	
I'-76	$-OCH_3$	
I'-77	$-OCH_3$	

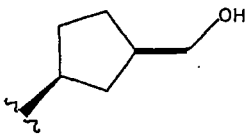
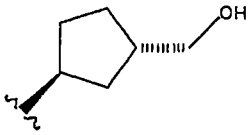
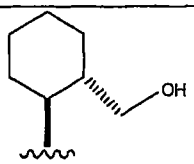
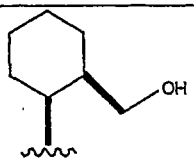
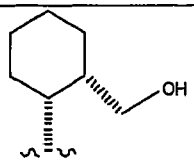
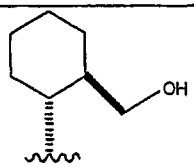
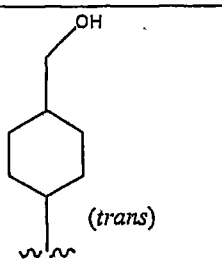
I'-78	$-OCH_3$	
I'-79	$-OCH_3$	
I'-80	$-OCH_3$	
I'-81	$-OCH_3$	
I'-82	$-OCH_3$	
I'-83	$-OCH_3$	
I'-84	$-OCH_3$	
I'-85	$-OCH_3$	

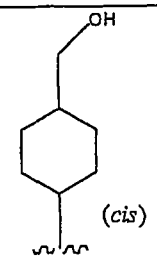
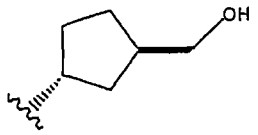
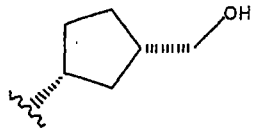
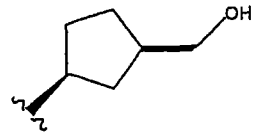
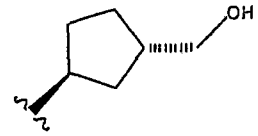
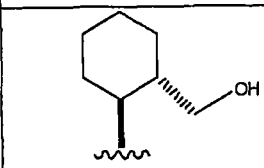
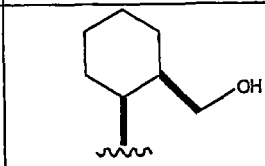
I'-86	$-OCH_3$	
I'-87	$-OCH_3$	
I'-88	$-OCH_3$	
I'-89	$-OCH_3$	
I'-90	$-OCH_3$	
I'-91a	-H	
I'-91b	-H	

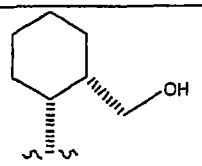
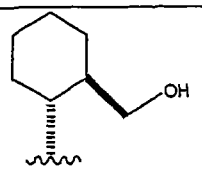
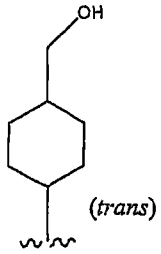
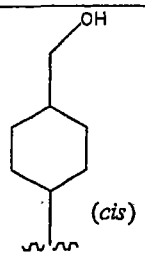
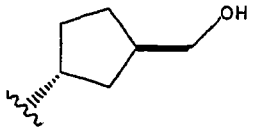
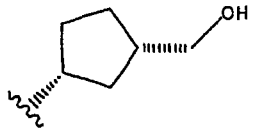
I'-91c	-H	
I'-91d	-H	
I'-92a	-H	
I'-92b	-H	
I'-92c	-H	
I'-92d	-H	
I'-93a	-H	

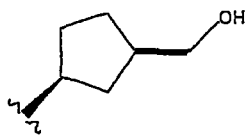
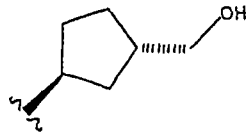
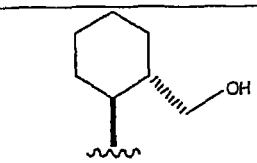
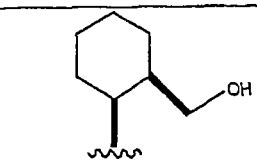
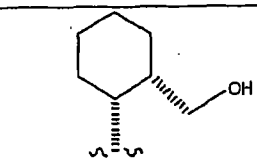
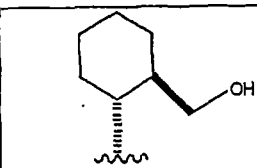
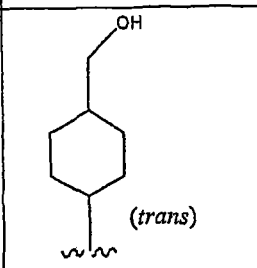
I'-93b	-H	
I'-94a	-Cl	
I'-94b	-Cl	
I'-94c	-Cl	
I'-94d	-Cl	
I'-95a	-Cl	
I'-95b	-Cl	

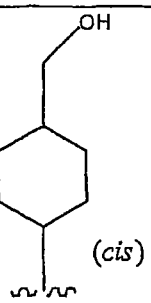
I'-95c	-Cl	
I'-95d	-Cl	
I'-96a	-Cl	
I'-96b	-Cl	
I'-97a	-CN	
I'-97b	-CN	

I'-97c	-CN	
I'-97d	-CN	
I'-98a	-CN	
I'-98b	-CN	
I'-98c	-CN	
I'-98d	-CN	
I'-99a	-CN	 (*trans*)

I'-99b	-CN	
I'-100a	$-NH_2$	
I'-100b	$-NH_2$	
I'-100c	$-NH_2$	
I'-100d	$-NH_2$	
I'-101a	$-NH_2$	
I'-101b	$-NH_2$	

I'-101c	$-NH_2$	
I'-101d	$-NH_2$	
I'-102a	$-NH_2$	 (*trans*)
I'-102b	$-NH_2$	 (*cis*)
I'-103a	$-OCH_3$	
I'-103b	$-OCH_3$	

I'-103c	$-OCH_3$	
I'-103d	$-OCH_3$	
I'-104a	$-OCH_3$	
I'-104b	$-OCH_3$	
I'-104c	$-OCH_3$	
I'-104d	$-OCH_3$	
I'-105a	$-OCH_3$	 (*trans*)

I'-105b	$-OCH_3$	

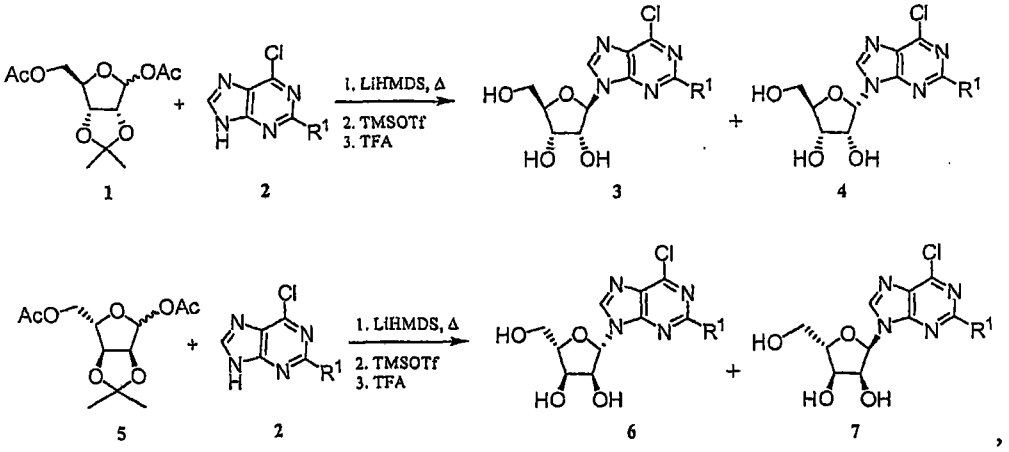
或其可药用盐。

4.3 制备嘌呤衍生物的方法

嘌呤衍生物可使用反应路线 1-5 中所示的合成方法制备。

反应路线 1 表示制备可用于制备式(I)的嘌呤衍生物的特定的立体异构化 6-氯腺苷中间体的方法。

反应路线 1

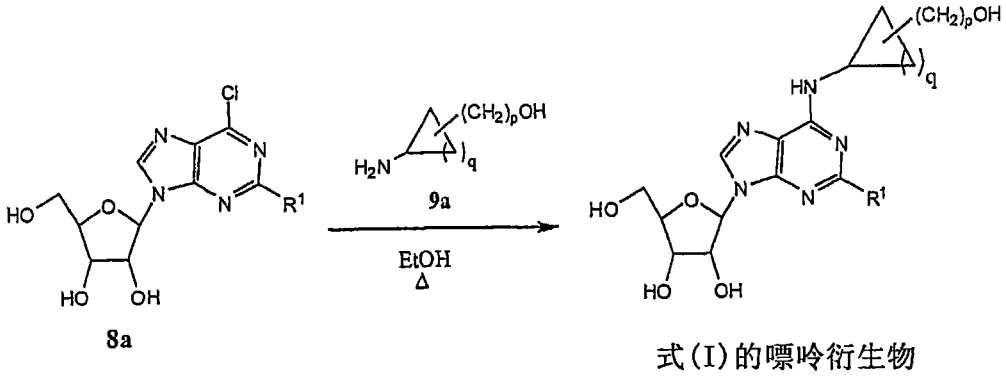


其中 R^1 的定义如上述对于式(I)的嘌呤衍生物的定义。

使用六甲基二硅氮烷锂和三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯使式 1 的化合物与式 2 的化合物偶联，然后使用三氟乙酸除去丙酮化合物，得到式 3 的 6-氯腺苷中间体及其相应的式 4 的其它端基异构体。同样地，使用六甲基二硅氮烷锂和三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯使式 5 的化合物与式 2 的化合物偶联，然后使用三氟乙酸除去丙酮化合物，得到式 6 的化合物及其相应的式 7 的其它端基异构体。

用于制备式(I)的嘌呤衍生物的方法在反应路线 2a 中示出。

反应路线 2a

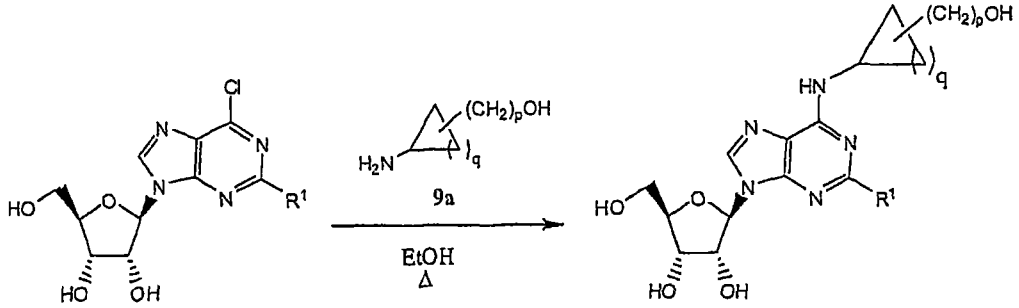


其中 R^1、p 和 q 的定义如上述对于式(I)的嘌呤衍生物的定义。

式 8a 的化合物与式 9a 的化合物在回流乙醇中反应，得到式(I)的嘌呤衍生物。

用于制备式(I')的嘌呤衍生物的方法在反应路线 2b 中示出。

反应路线 2b

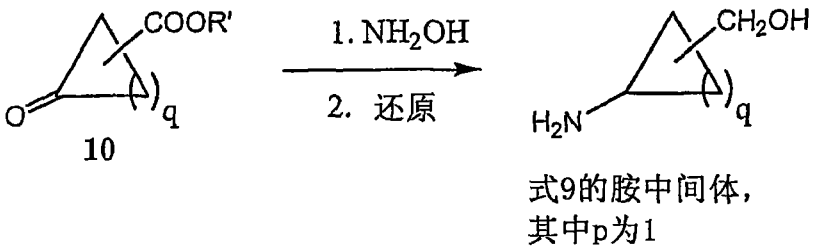


其中 R^1、p 和 q 的定义如上述对于式(I)的嘌呤衍生物的定义。

式 8b 的化合物与式 9a 的化合物在回流乙醇中反应，得到式(I')的嘌呤衍生物。各种化合物 9a，包括特定的立体异构体，购自 Acros Organics (Geel, Belgium)，AFID Therapeutics Inc. (Lansing, MI)，和 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)。在一些实施方案中，R^1 为-H 或-Cl。

反应路线 3 描述了用于制备式 9 的化合物的方法，其中 p 为 1 且 q 的定义如上述对于式(I)的嘌呤衍生物的定义。

反应路线 3



其中 R'为-H 或甲基，p 为 1 且 q 的定义如上述对于式(I)的嘌呤衍生物的定义。

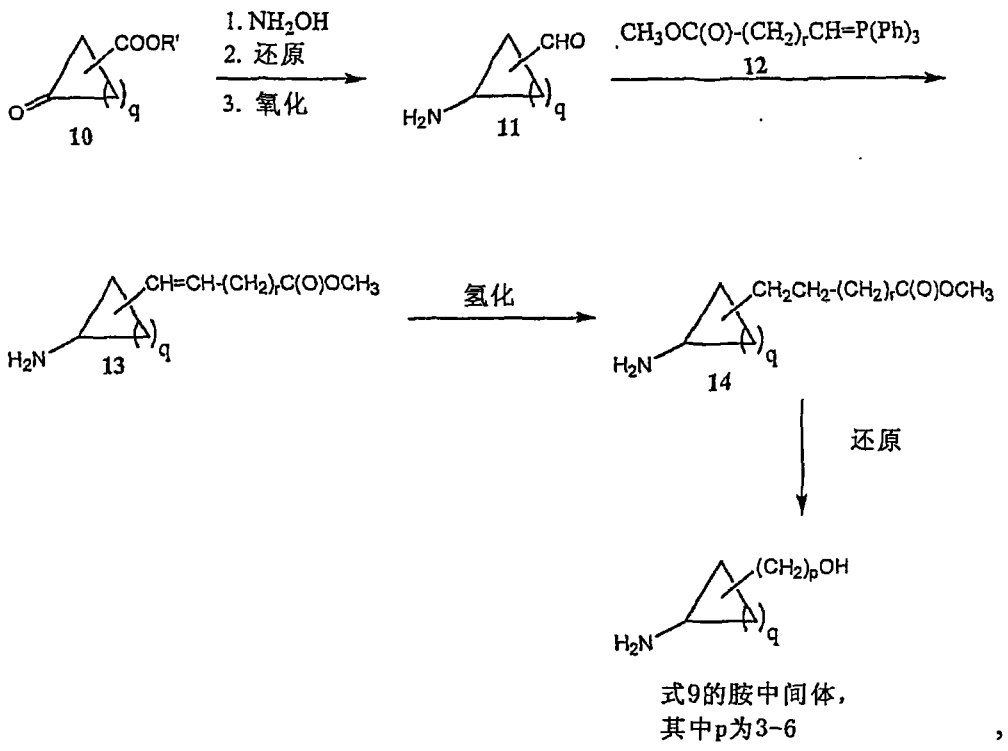
式 10 的化合物与羟胺在溶剂如乙醇中反应，得到的肟使用例如氢

化锂铝被还原，得到式 9 的化合物，其中 p 为 1 且 q 为 1、2、3、4、5 或 6。

式 10 的化合物在市场上可买到，或者可从市售起始原料并使用有机合成领域技术人员已知方法制得。例如，式 10 的 1,2-取代的酮-酯可通过环烷酮烯醇化物(从市售的环烷酮制得)与氯甲酸烷基酯反应得到；式 10 的 1,3-取代的酮-酯可通过市售的共轭环烯酮的 1,4 加成得到；并且式 10 的 1,4-取代的酮-酯可通过市售的 4-羧酸酯取代的环烷醇的氧化得到。

反应路线 4 描述了用于制备式 9 的化合物的方法，其中 p 为 3-6 的整数且 q 的定义如上述对于式(I)的嘌呤衍生物的定义。

反应路线 4



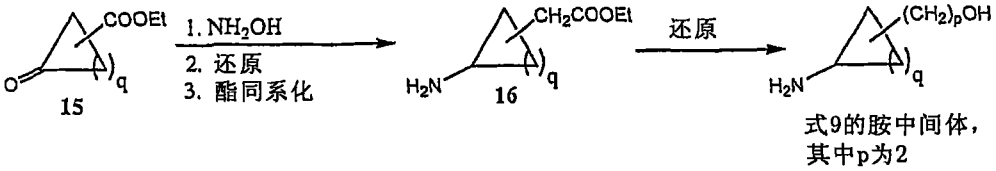
其中 R'为-H 或甲基，p 为 3-6 的整数且 q 的定义如上述对于式(I)

的噁唑衍生物的定义，且 r 为 0-3 的整数。

式 10 的化合物与羟胺反应，得到的肟使用例如二异丁基氢化铝(DIBAL)被还原，得到式 11 的化合物。式 11 的化合物可与式 12 的化合物经历魏悌锡反应，得到式 13 的化合物 (参见 March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 956-963 (4^{th} ed. 1992))。式 13 的化合物使用例如 H_2 和 pd/C 氢化，得到式 14 的化合物，其可使用例如氢化锂铝还原，得到式 9 的化合物，其中 p 为 3-6 的整数且 q 的定义如上述对于式(I)的噁唑衍生物的定义。

反应路线 5 描述了用于制备式 9 的化合物的方法，其中 p 为 2 且 q 的定义如上述对于式(I)的噁唑衍生物的定义。

反应路线 5



其中 p 为 3-6 的整数且 q 的定义如上述对于式(I)的噁唑衍生物的定义。

可通过使 15 与羟胺反应，然后得到的肟使用例如镁在甲酸铵的存在的条件下进行选择性还原，将式 15 的化合物转化成相应的胺 (参见 Abiraj et ah, Synth. Commun. 34:599-605 (2004))。然后使用例如 Kowalski 酯同系化反应在 15 的乙酯和碳环之间插入亚甲基 (Kowalski et ah, J. Am. Chem. Soc. 57:7194 (1992))，得到式 16 的化合物。式 16 的化合物可使用例如氢化锂铝被还原成相应的醇，得到式 9 的化合物，其中 p 为 2 且 q 的定义如上述对于式(I)的噁唑衍生物的定义。

式 15 的化合物在市场上可买到，或者可从市售起始原料并使用有

机合成领域技术人员已知方法制得。

4.4 本发明的治疗/预防给用和组合物

由于嘌呤衍生物的活性，它们可用于兽医或人医药中。如上所述，嘌呤衍生物可用于：(i)治疗或预防有需要的动物中的上述病况；(ii)降低动物的核心体温；或(iii)保护动物的心脏以防在心麻痹期间遭受心肌损伤。

当对动物给用时，嘌呤衍生物可以作为包括生理学可接受的载体或介质的组合物中的组分给用。本发明的包括嘌呤衍生物的组合物可以经口给用。嘌呤衍生物还可以任何其它方便的途径给用，例如，通过输注或浓注，通过上皮或粘膜与皮肤内层吸收(例如口腔粘膜、直肠粘膜或肠粘膜)并且可与其它的生物活性剂一同给用。给用可以是全身或局部的。可以使用各种已知的递送系统，包括在脂质体、微粒、微胶囊和胶囊中的囊封系统。

给用方法包括但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、经口、舌下、脑内、阴道内、透皮、直肠给用，通过吸入给用，或局部给用，特别是对耳、鼻、眼或皮肤的局部给用。在有些情况下，给用将导致嘌呤衍生物释放进入血流中。给用方式可以由实践者进行判断。

在一个实施方案中，嘌呤衍生物经口给用。

在另一个实施方案中，嘌呤衍生物经静脉内给用。

在另一个实施方案中，当使用嘌呤衍生物降低动物的核心体温时，嘌呤衍生物可以通过连续静脉内输注途径给用。

在其它方案中，希望局部给用嘌呤衍生物。这可以通过例如以下

的非限制性方式实现：在手术期间通过局部输注；局部施用，如在术后与创伤敷料结合使用；通过注射，借助于导管、借助于栓剂或灌肠剂、或借助于植入物，所述植入物为多孔性、非多孔性或凝胶状物质，包括膜如 sialastic 膜或纤维。

在其它方案中，希望经眼给用嘌呤衍生物。可使用滴眼剂或涂有或浸渍嘌呤衍生物的隐形眼镜实现嘌呤衍生物的经眼给用。

在某些方案中，希望通过任何适当的途径将嘌呤衍生物引入到中枢神经系统、循环系统或胃肠道中，所述途径包括心室内、鞘内注射、椎旁注射、硬膜外注射、灌肠剂，或通过邻接周围神经注射。心室内注射可以通过心室内导管变得更为方便，所述导管如附着于容器如 Ommaya 储库的心室内导管。

还可使用经肺给用途径，例如使用喷雾器或吸气器并与雾化剂一起配制，或通过在碳氟化合物或合成非表面活性剂中的灌注。在某些方案中，嘌呤衍生物可以与常规的粘合剂和载体或介质如甘油三酯配制成栓剂。

在另一个实施方案中，嘌呤衍生物可以在小泡中特别是脂质体中被递送 (参见 Langer, Science 249：1527-1533 (1990)和 Lopez-Berestein 等人，Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer 317-327 和 353-365 (1989)) 。

在其它方案中，嘌呤衍生物可以在控释系统或缓释系统中被递送 (例如参见 Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984))。可使用在 Langer, Science 249：1527-1533 (1990)的综述中讨论的其它的控释或缓释系统。在一个方案中可使用泵 (Langer, Science 249：1527-1533 (1990)；Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14：201 (1987)；Buchwald 等人，Surgery 88：507 (1980)；和 Saudek

et A_1., N. Engl. J Med. 321：574 (1989))。在另一个实施方案中，可使用聚合物材料(参见 Medical Applications of Controlled Release (Langer 和 Wise 编, 1974)；Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen 和 Ball 编, 1984)；Ranger 和 Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. MCromol. Chem.，2：61 (1983)；Levy 等人，Science 228：190 (1935)；During 等人，Ann. Neural. 25：351 (1989)；和 Howard 等人，J. Neurosurg. 71：105 (1989))。

在其它方案中，可将控释或缓释体系置于嘌呤衍生物的目标附近，如脊柱、脑、结肠、皮肤、心脏、肺、眼或胃肠道，因此仅需要全身给药剂量的一部分。

本发明的组合物可以任选包括适当量的生理学可接受的载体或介质。

这些生理学可接受的载体或介质可以是液体如水和油，包括石油、动物油、植物油或合成来源的油如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。生理学可接受的载体或介质可以是盐水、阿拉伯树胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶态氧化硅、脲等。另外，可使用辅助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。在一个方案中，生理学可接受的载体或介质当对动物给用时是无菌的。当嘌呤衍生物经静脉内给用时，水可以是特别有用的赋形剂。还可以使用盐水溶液和右旋糖水溶液和甘油溶液作为液体载体或介质，特别是注射液用液体载体或介质。适当的生理学可接受的载体或介质还包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。如果需要，本发明的组合物还可包括少量的润湿剂或乳化剂或 pH 缓冲剂。

本发明的组合物可以是以下形式：溶液剂、悬浮剂、乳剂、片剂、丸剂、小球剂、胶囊、含有液体的胶囊、粉末剂、缓释剂、栓剂、乳

剂、气雾剂、喷雾剂、混悬剂、或任何其它适于使用的剂型。组合物的一个方案是胶囊形式。适当的生理学可接受的载体或介质的其它例子在并入本文作为参考的 Remington 's PharmCeutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro 编, 19th ed. 1995)中描述。

在一个方案中，嘌呤衍生物根据常规过程配制为适于对人经口给用的组合物。经口给用的组合物可以是例如片剂、锭剂、水悬浮剂或油悬浮剂、粒剂、粉末剂、乳剂、胶囊、糖浆剂或酏剂的形式。经口给用组合物可以含有一种或多种试剂，例如，甜味料如果糖、阿斯巴甜或糖精；调味剂，如胡椒薄荷、冬青油或樱桃；着色剂；和防腐剂，以提供治疗学适口的制剂。另外，其中在片剂或丸剂形式中，组合物可以被包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收，从而提供在延长时段内的持续作用。包绕驱动嘌呤衍生物的渗透活性平台的选择性渗透膜也适于经口给用的组合物。在这些后述平台中，得自胶囊周围环境的液体可以被驱动化合物吸入，其溶胀以替代药剂或药剂组合物通过孔，这些递送平台可以提供与立即释放制剂的尖峰曲线相对比的基本上为0级的递送曲线。还可以使用延时材料如单硬脂酸甘油酯或甘油硬脂酸酯。经口给用组合物可包括标准的载体或介质，如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素和碳酸镁。在一个方案中，载体或介质为药物级的。

在另一个实施方案中，嘌呤衍生物可以配制用于静脉内给用。一般地，静脉内给用的组合物包括无菌的等渗的含水缓冲液。如果必要，该组合物将会包括增溶剂。静脉内给用的组合物可任选包括局部麻醉剂如利多卡因以减少在注射部位的疼痛。组合物中的各组分可以分别供给或在单位剂型中被混合在一起被供给，例如作为在标明嘌呤衍生物的量的密闭容器如安瓿或小瓶中的冻干粉末或无水浓缩物。当嘌呤衍生物通过输注给用时，它们可以使用例如含有无菌的药物级的水或盐水的输液瓶进行分配。当嘌呤衍生物通过注射给用时，可以提供注射用无菌水或盐水的安瓿使得各成分在给用前可以混合。

嘌呤衍生物可以控释或缓释方式或通过本领域普通技术人员公知的递送装置进行给用。这些剂型可使用例如以下的物质用于提供一种或多种活性成分的控释释放或缓释释放：羟丙基甲基纤维素、其它聚合基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层膜、微粒、脂质体、微球体、或其组合，以提供不同比例的所需的释放曲线。本领域技术人员公知的适当的控释或缓释制剂包括本文所述的那些，可以容易地选择用于本发明的活性成分。因此，本发明包括适于经口给用的单个的单位剂型，例如但不限于适于控释或缓释的片剂、胶囊、胶囊锭(gelcaps)和囊片(caplet)。

在一个方案中，控释或缓释组合物包括最小量的嘌呤衍生物用于在最短时间内治疗或预防病况、降低动物的核心体温或保护动物的心脏以防在心麻痹期间遭受心肌损伤。控释或缓释组合物的优点包括延长药物的活性、减少给用频率和增加患者的顺从性。另外，控释或缓释组合物可以有利地影响起效时间或其它特征如嘌呤衍生物的血液水平，从而可以减少不良副作用的发生。

控释或缓释组合物可以在最初释放一定量的嘌呤衍生物，其迅速产生所需的治疗或预防作用，并逐渐地和连续地释放其它量的嘌呤衍生物以在延长时段内维持嘌呤衍生物的治疗或预防作用的水平。为了维持嘌呤衍生物在体内的恒定水平，嘌呤衍生物可以以代替被新陈代谢的和从体内被排泄掉的量的嘌呤衍生物的速率从所述剂型释放。活性成分的控释或缓释释放可以被各种条件刺激，所述条件包括但不限于 pH 改变、温度改变、酶的浓度或可用性、水的浓度或可用性、或其它生理条件或化合物。

有效治疗或预防病况、降低动物的核心体温或保护动物的心脏以防在心麻痹期间遭受心肌损伤的嘌呤衍生物的量可以通过标准临床技术确定。另外，可任选使用体外或体内试验以帮助鉴定最佳的剂量范

围。使用的精确剂量还依赖于给用途径、治疗病况的严重性并且可根据保健医师的判断进行判断。然而，适当的有效剂量可以为每 4 小时约 10 微克到约 5 克，尽管通常为每 4 小时约 500 毫克或更低。在一个方案中，有效剂量为每 4 小时约 0.01 mg、0.5 mg、约 1 mg、约 50 mg、约 100 mg、约 200 mg、约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1 g、约 1.2 g、约 1.4 g、约 1.6 g、约 1.8 g、约 2.0 g、约 2.2 g、约 2.4 g、约 2.6 g、约 2.8 g、约 3.0 g、约 3.2 g、约 3.4 g、约 3.6 g、约 3.8 g、约 4.0g、约 4.2 g、约 4.4 g、约 4.6 g、约 4.8 g 和约 5.0 g。可以在各种时段内给用等效剂量，所述时段包括但不限于约每 2 小时、约每 6 小时、约每 8 小时、约每 12 小时、约每 24 小时、约每 36 小时、约每 48 小时、约每 72 小时、约每周、约每隔一周、约每隔两周、约每月和约每隔一月。与整个疗程相当的剂量的数目和频率可以根据保健医师的判断确定。本文所述的有效剂量是指总的给用量；也就是说，如果给用超过一次的嘌呤衍生物，则有效剂量相当于总的给用量。

可有效治疗或预防病况、或保护动物的心脏以防在心麻痹期间遭受心肌损伤的嘌呤衍生物的量通常为每天约 0.01 mg/kg 体重到约 100mg/kg 体重。在一个实施方案中，为每天约 0.1mg/kg 体重到约 50mg/kg 体重，在另一方案中，为每天约 1mg/kg 体重到约 20mg/kg 体重。

有效降低动物的核心体温的嘌呤衍生物的量通常为约 1 μg/kg 到约 10 mg/kg，在一个实施方案中，为每天约 0.1 mg/kg 体重到约 5 mg/kg 体重，和在另一个实施方案中，为每天约 1 mg/kg 体重到约 2.5 mg/kg 体重。

当嘌呤衍生物是可用于维持回体器官的存活性的溶液的组分时，有效维持所述器官的存活性的溶液中的嘌呤衍生物的浓度为约 1 nM 到约 1 mM。

可以在对人给用前进行体外或体内测定嘌呤衍生物的希望的治疗或预防活性。可使用动物模型体系表明安全性和效力。

本发明的用于治疗或预防病况、降低动物的核心体温或保护动物的心脏以防在心麻痹期间遭受心肌损伤的方法可以另外包括对给用嘌呤衍生物的动物给用其它的治疗剂。在一个方案中，其它的治疗剂以有效量给用。

其它治疗剂的有效量是本领域技术人员公知的。然而，本领域技术人员公知如何确定所述的其它治疗剂的最佳有效量的范围。在本发明的一个方案中，当对动物给用其它治疗剂时，嘌呤衍生物的有效量低于其在不给用其它治疗剂时的剂量。在这种情况下，尽管不受理论的约束，据信嘌呤衍生物和其它治疗剂协同地起作用。

在一个方案中，其它的治疗剂为抗炎药。有用的抗炎药的例子包括但不限于肾上腺类固醇如氢化可的松、可的松、氟可的松、泼尼松、氢化泼尼松、6α-甲基氢化泼尼松、曲安西龙、倍他米松和地塞米松；和非甾体抗炎药(NSAIDs)，如阿司匹林、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、双氯芬酸、酮咯酸、布洛芬、萘普生、氟比洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、奥沙普秦、甲芬那酸、甲氯芬那酸、吡罗昔康、美洛昔康、萘丁美酮、罗非昔布、塞来昔布、依托度酸和尼美舒利。

在另一个实施方案中，其它的治疗剂为抗糖尿病药。有用的抗糖尿病药的例子包括但不限于，高血糖素；生长抑素；二氮嗪类；磺酰脲类，如甲苯磺丁脲、醋酸己脲、妥拉磺脲、氯磺丙脲、优降糖、格列吡嗪、格列齐特和格列美脲；胰岛素促泌剂，如瑞格列奈和那格列奈；双胍类，如二甲双胍和苯乙双胍；噻唑烷二酮类，如吡格列酮、罗格列酮和曲格列酮；和α-葡糖苷酶抑制剂如卡波糖和米格列醇。

在另一个实施方案中，其它治疗剂是抗青光眼药。抗青光眼药的例子包括但不限于盐酸阿可乐定、酒石酸溴莫尼定、盐酸地匹福林、盐酸肾上腺素、盐酸倍他洛尔、盐酸卡替洛尔、盐酸左布诺洛尔、盐酸美替洛尔、噻吗洛尔、马来酸噻吗洛尔、毛果芸香碱、毛果芸香碱、盐酸多佐胺、布林佐胺和拉坦前列素。

在其它方案中，其它的治疗剂为抗心血管疾病药。有用的抗心血管疾病药的例子包括但不限于卡尼汀；硫胺；利多卡因；胺碘酮；普鲁卡因胺；美西律；托西溴苄铵；萘异丙促胺；索他洛尔；和毒蕈碱性受体拮抗剂，如阿托品、东莨菪碱、后马托品、托吡卡胺、哌仑西平、异丙托品、替沃托品和托特罗定。

在另一个实施方案中，其它的治疗剂为止痛药。有用的止痛药的例子包括但不限于丁丙诺啡、哌替啶、吗啡、可待因、丙氧氨酚、芬太尼、舒芬太尼、盐酸埃托啡、氢可酮、氢吗啡酮、纳布啡、布托啡诺、羟考酮、阿司匹林、布洛芬、萘普生钠、对乙酰氨基酚、甲苯噻嗪、米狄托米丁(metedomidine)、卡洛芬、纳波辛和喷他佐辛。

在具体的实施方案中，其它的治疗剂为丁丙诺啡。

在另一个实施方案中，其它的治疗剂为止吐药。有用的止吐药的例子包括但不限于甲氧氯普胺、多潘立酮、丙氯拉嗪、异丙嗪、氯丙嗪、曲美苄胺、昂丹司琼、格拉司琼、羟嗪、乙酰基亮氨酸单乙醇胺、阿立必利、阿扎司琼、苯喹胺、氨醇醋茶碱(bietanautine)、溴必利、布克力嗪、氯波必利、赛克力嗪、茶苯海明、地芬尼多、多拉司琼、美克洛嗪、美沙拉妥、美托哌丙嗪、大麻隆、oxyperndyl、匹哌马嗪、东莨菪碱、舒必利、四氢大麻酚、硫乙拉嗪、硫丙拉嗪、托烷司琼或其混合物。

噁唑衍生物和其它的治疗剂可以加合性发挥作用，或者，在一个

实施方案中，可以协同发挥作用。在一个实施方案中，嘌呤衍生物与其它的治疗剂同时给用。在一个实施方案中，可以给用包括有效量的嘌呤衍生物和有效量的其它治疗剂的组合物。或者，可以同时给用包括有效量的嘌呤衍生物的组合物和包括有效量的其它治疗剂的不同的组合物。在另一个实施方案中，在给用有效量的其它治疗剂之前或之后给用有效量的嘌呤衍生物。在该方案中，嘌呤衍生物在其它治疗剂发挥治疗作用时给用，或者其它治疗剂在嘌呤衍生物发挥预防或治疗作用时给用，用于治疗或预防病况、降低动物的核心体温或保护动物的心脏以防在心麻痹期间遭受心肌损伤。

本发明的组合物可以使用将嘌呤衍生物和生理学可接受的载体或介质混合的方法制备。混合可以使用公知的用于将化合物(或盐)和生理学可接受的载体或介质混合的方法进行。

4.6 嘌呤衍生物的治疗或预防应用

4.6.1 心血管疾病的治疗或预防

心血管疾病可以通过给用有效量的嘌呤衍生物进行治疗或预防。

可以通过给用有效量的嘌呤衍生物治疗或预防的心血管疾病包括但不限于动脉粥样硬化、充血性心力衰竭、循环性休克、心肌病、心脏移植、心麻痹和心律不齐。

在一个实施方案中，心血管疾病为心律不齐、充血性心力衰竭、循环性休克或心肌病。

在一个实施方案中，心率不齐为心动过速或特发性心律不齐。

在又一个实施方案中，心动过速为心房纤维性颤动、室上性心动过速、心房扑动、阵发性室上性心动过速、阵发性心搏过速、窦性心搏过速、房室节折返心动过速或由午-帕-杯三氏综合征引起的心动过

速。

在另一个实施方案中，用于治疗心动过速的方法包括使动物的心室率降低到低于约 40 次/分钟的速率。在一个实施方案中，所述方法可用于使动物的心室率降低到约 60 次/分钟-约 100 次/分钟。在一个实施方案中，所述方法可用于使动物的心室率降低到约 100 次/分钟-约 140 次/分钟。

在另一个实施方案中，嘌呤衍生物用于将心律不齐变为正常窦性心律。因此，本发明包括将心律不齐变为正常窦性心律的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的嘌呤衍生物。

4.6.2 保护动物的心脏以防在心麻痹期间遭受心肌损伤

在一个实施方案中，本发明提供用于诱导心麻痹的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的心麻痹诱导剂和嘌呤衍生物。可用于本发明的心麻痹诱导剂包括但不限于氯化钾、普鲁卡因、利多卡因、奴佛卡因、布比卡因、尼可地尔、吡那地尔、氟烷、St. Thomas 溶液、Fremes 溶液、联乙酰基单肟和艾司洛尔。

在一个实施方案中，心麻痹诱导剂为利多卡因。

在一个实施方案中，心麻痹诱导剂和嘌呤衍生物存在于同一组合物中。本发明的用于诱导心麻痹的方法可用于预防心麻痹期间发生的心肌损伤或使心肌损伤最小化。

在又一个实施方案中，本发明提供用于保护动物的心脏以防在心麻痹过程中遭受心肌损伤的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的嘌呤衍生物。

在又一个实施方案中，本发明提供用于保护动物的心脏以防在心

麻痹过程中遭受心肌损伤的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的：

(a) 心麻痹诱导剂；和

(b) 嘌呤衍生物 。

在一个实施方案中，心麻痹诱导剂在给用嘌呤衍生物之前给用。

在另一个实施方案中，嘌呤衍生物在心麻痹诱导剂之前给用。

在另一个实施方案中，心麻痹诱导剂和嘌呤衍生物同时给用。

在另一个实施方案中，心麻痹诱导剂和嘌呤衍生物如此给用，从而使得嘌呤衍生物发挥其防止心肌损伤的预防性作用而心麻痹诱导剂发挥其心麻痹作用。

4.6.3 神经疾病的治疗或预防

神经疾病可以通过给用有效量的嘌呤衍生物进行治疗或预防。

可通过给用有效量的嘌呤衍生物治疗或预防的神经疾病包括但不限于癫痫疾病如癫痫发作；疼痛，包括急性术后疼痛、癌性疼痛、神经性疼痛、由手术引起的疼痛、分娩期间的产痛、心因性疼痛综合症，和头痛，包括偏头痛和集束性头痛。精神错乱和痴呆，如莱维体痴呆、阿尔茨海默氏病、皮克病或克-雅病；睡眠障碍，如失眠、睡眠过度、睡眠呼吸暂停综合征、不安腿综合症或深眠状态；脑神经疾病如贝尔麻痹；运动疾病，如颤动、张力障碍、图雷特综合症、肌阵挛、亨廷顿舞蹈病、皮质基底核退化退化、舞蹈病、药物诱导的运动障碍、渐进性核上麻痹、帕金森病或震颤麻痹综合征，如多系统萎缩症、威尔逊病或多梗塞病况；脱髓鞘病如多发性硬化或肌萎缩性侧索硬化；神经肌肉病如肌肉营养不良；脑血管疾病如中风；神经眼睛疾病；和精神性障碍，包括但不限于躯体形式障碍，如臆想症或躯体变形性障碍；分离性障碍，如惊恐症、恐惧症、或强迫症；情绪障碍，如抑郁症或双相障碍；人格障碍；性心理障碍；自杀行为；精神分裂症；短暂精神病性精神障碍；和妄想症。

在一个实施方案中，治疗或预防的神经疾病为癫痫、疼痛或中风。

在一个实施方案中，本发明的用于治疗疼痛的方法进一步包括给用另外的止痛药。在具体的实施方案中，另外的止痛药为丁丙诺啡。

4.6.4 眼病的治疗或预防

眼病可以通过给用有效量的嘌呤衍生物进行治疗或预防。

可以通过给用有效量的嘌呤衍生物治疗或预防的眼病包括但不限于具有正常眼内压的青光眼，具有眼内高压的青光眼，假性表皮脱落综合症，缺血性视网膜病变，糖尿病性视网膜病变，和急性黄斑变性。

在一个实施方案中，治疗或预防的眼病是具有眼内高压的青光眼或具有正常眼内压的青光眼。

4.6.5 缺血性病况的治疗或预防

缺血性病况可以通过给用有效量的嘌呤衍生物进行治疗或预防。

可通过给用有效量的嘌呤衍生物治疗或预防的缺血性病况包括但不限于稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、心肌缺血、肝缺血、肠系膜动脉缺血、肠缺血、心肌梗死、危象肢缺血、慢性危象肢缺血、脑缺血、急性心脏缺血，和中枢神经系统的缺血性疾病如中风或脑缺血。

在一个实施方案中，缺血性病况为心肌缺血、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、中风、缺血性心脏病或脑缺血。

4.6.6 再灌注损伤的治疗或预防

再灌注损伤可以通过给用有效量的嘌呤衍生物进行治疗或预防。再灌注损伤可以来自天然发生的事件如心肌梗死或中风，或来自其中血管中的血流被有意地或无意地阻断的手术过程中。

可通过给用有效量的嘌呤衍生物治疗或预防的再灌注损伤包括但不限于肠再灌注损伤、心肌再灌注损伤；和由心肺动脉分流术、胸腹动脉瘤修复术、颈动脉内膜切除术或出血性休克引起的再灌注损伤。

在一个实施方案中，再灌注损伤由心肺动脉分流术、胸腹动脉瘤修复术、颈动脉内膜切除术或出血性休克引起。

4.6.7 糖尿病的治疗或预防

糖尿病可以通过给用有效量的嘌呤衍生物进行治疗或预防。

可通过给用有效量的嘌呤衍生物治疗或预防的糖尿病的类型包括但不限于 I 型糖尿病(胰岛素依赖型糖尿病)、II 型糖尿病(非胰岛素依赖型糖尿病)、妊娠糖尿病、胰岛素病变(insulinopathy)、由胰腺病引起的糖尿病、与其它内分泌病(如库氏综合症、肢端肥大症(acromegaly)、嗜铬细胞瘤、胰高血糖素瘤、原发性醛甾酮增多症或生长抑素瘤)有关的糖尿病、A 型胰岛素抵抗力综合症、B 型胰岛素抵抗力综合症、脂肪萎缩型糖尿病和由β细胞毒素诱导的糖尿病。

在一个实施方案中，糖尿病为 I 型糖尿病。

在另一个实施方案中，糖尿病为 II 型糖尿病。

4.6.8 降低动物的核心体温的方法

在一个实施方案中，本发明提供用于降低动物的核心体温的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的嘌呤衍生物。

降低动物的核心体温可用于减缓代谢或降低氧消耗速率，特别是对组织的氧递送不足的情况。以对组织的氧递送不足为特征的病况的例子包括但不限于：(i) 医疗过程如心脏手术、脑手术、器官移植、血管供应的机械阻塞、或血管狭窄；(ii) 障碍或医疗病况如缺血、呼吸道

疾病、呼吸衰竭、肺病、贫血症、过敏性休克、出血性休克、脱水、间隔室综合症、血管内血栓、脓毒性休克、囊性纤维化、肺癌、中风、灼伤或内出血；(iii)外伤如淹溺、对一个或多个肢体的压轧伤、气阻或窒息；(iv) 由于哮喘、肿瘤、肺损伤或气管损伤引起的气道损伤 ；(v) 一个或多个血管的外部压缩；或 (vi) 一个或多个血管的固有阻塞。

因此，本发明包括用于减缓手术期间的动物心率；保护动物的组织以防在手术期间、特别是在心脏或脑手术期间遭受损伤；降低动物中由脑损伤引起的颅内压增高；或诱导动物冬眠的方法，所述的每种方法包括给用有效量的嘌呤衍生物。

降低动物的核心体温还可用于降低动物的氧消耗速率。因此，本发明提供降低动物的氧消耗速率的方法，所述方法包括对有需要的动物给用有效量的嘌呤衍生物。

降低动物的核心体温可用于治疗或预防由于对细胞、组织、器官或器官系统的氧供给不足而导致的组织损伤或中风。

在一个实施方案中，降低动物的核心体温以增加在损伤动物中突然事件的复发。

在另一个实施方案中，在心脏手术之前和/或期间降低动物的核心体温。在具体的实施方案中，所述动物为经历儿科心脏手术的儿童。

在另一个实施方案中，降低动物的核心体温以治疗动物的呼吸衰竭。

在一个实施方案中，降低动物的核心体温以帮助其呼吸借助呼吸机辅助进行的动物中的组织新陈代谢。在具体的实施方案中，呼吸借助呼吸机辅助进行的动物是老人。在其它具体方案中，呼吸借助呼吸

机辅助进行的动物是早产婴儿。

在一个实施方案中，器官可以回体储存在包括有效量的嘌呤衍生物的组合物中。组合物在除去供体后并在器官移植到受体之前用于维护器官的存活力。在一个实施方案中，供体和受体相同。

在另一个实施方案中，可对等待器官移植的动物给用有效量的嘌呤衍生物以在器官移植之前或期间降低动物的核心体温。

在一个实施方案中，动物的核心体温降低到约 4℃约 34℃，在某些方案中，动物的核心体温降低到约 34℃、到约 30℃、到约 25℃、到约 20℃、到约 15℃、到约 10℃、或到约 4℃。

在具体的实施方案中，降低动物的核心体温以诱导治疗用低温。

4.6.9 肥胖症的治疗或预防

肥胖症可以通过给用有效量的嘌呤衍生物进行治疗或预防。

可通过给用有效量的嘌呤衍生物治疗或预防的肥胖症的类型包括但不限于雄性肥胖症、雌性肥胖症、腹部肥胖症、年龄相关性肥胖症、饮食诱导的肥胖症、油脂诱导的肥胖症、丘脑下部性肥胖、病态肥胖症、多基因肥胖症和内脏肥胖症。

在一个实施方案中，肥胖症为雄性肥胖症。

4.6.10 消耗病的预防或治疗

在一个实施方案中，本发明提供治疗或预防消耗病的方法，包括对有需要的动物给用有效量的嘌呤衍生物。

可通过给用有效量的嘌呤衍生物治疗或预防的消耗病包括但不限

于慢性消耗病、癌消耗综合征和 AIDS 消耗综合征。

以下实施例用于帮助理解本发明，其理所当然地不对本发明构成特定限制。本发明的变体，包括目前已知或随后发现的所有等价物的置换，对于本领域技术人员是可预见的，并且配制改变或试验设计的微小改变都认为落入本发明的范围内。

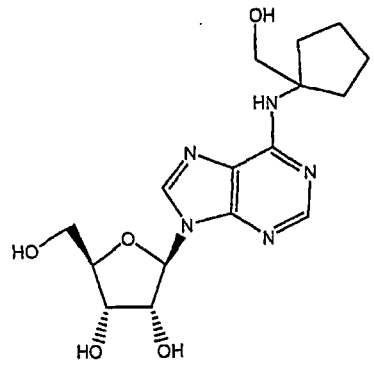
5. 实施例

材料：[^{3}H]NECA 得自 Du Pont NEN, Dreieich, Germany。其它未标记腺苷受体激动剂和拮抗剂可得自 RBI, Natick, Masschusetts。96-孔微量培养板过滤体系(MultiScreen MAFC)得自 Millipore, Eschborn, Germany。青霉素 (100 U/mL)、链霉素 (100 μg/mL)、L-谷氨酰胺和 G-418 得自 Gibco-Life Technologies, Eggenstein, Germany。其它材料可根据以下所述获得：Klotz 等人，J. Biol. Chem., 260：14659-14664, 1985；Lohse 等人，Naunyn-Schmiedeberg 's Arch. PharmCol., 336：204-210, 1987；和 Klotz 等人，Naunyn-Schmiedeberg 's Arch. PharmCol., 357：1-9, 1998。

一般方法：质子核磁共振(NMR)光谱得自 Varian 300 MHz 分光光度计，化学位移以百万分之一报道。化合物基于 NMR 和质谱(MS)数据表征。6-氯腺苷和 2,6-二氯腺苷购自 TRC, Ontario, Canada，ACROS Organic, USA 或 Sigma-Aldrich (St. Loius, MO)。

5.1 实施例 1

化合物 I'-1 的制备

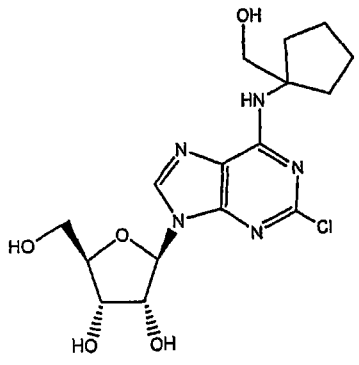


I'-1

6-氯腺苷 (1.145 g, 4 mmol) 用乙醇(50 mL)稀释，向得到的溶液中添加 1-羟基甲基环戊胺(1.0 g, 8 mmol)，将得到的反应混合物加热回流，并回流搅拌约 15 小时。得到的反应混合物被冷却到室温，然后真空浓缩，得到粗残余物，将粗残余物用急骤柱色谱法纯化（硅胶柱，使用 8 %的甲醇-二氯甲烷作为洗脱液），得到化合物 I'-1 (0.383 gm)。^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.51-1.62 (m, 2H), 1.7-1.82 (m, 4H), 2.10-2.18 (m, 2H), 3.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.95 (bs, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 5.06-5.10 (m, 1H), 5.18 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.35-5.40 (m, 1H), 5.44 (d, J = 6 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.36 (s, 1H); MS (ES+): m/z 366 (M+l)。

5.2 实施例 2

化合物 I'-19 的制备



I'-19

将 2,6-二氯腺苷 (0.4 gm, 0.0012 mol)用乙醇(25 ml)稀释，向得到的溶液中添加 1-羟基甲基环戊胺(1 gm, 0.008 mol)，得到的反应混合物加热回流并回流搅拌约 6 小时，然后将得到的反应混合物冷却到室温，并真空浓缩，得到的残余物使用急骤柱色谱法纯化（硅胶柱，使用 8 %的甲醇-二氯甲烷作为洗脱液），得到化合物 I'-19 (365 mg, 83%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.51-1.62 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 4H), 2.10-2.18 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.62-3.65 (m, 2H), 3.94 (bs, 1H), 4.12 (bs, 1H), 4.51 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.97 (bs, 1H), 5.07-5.09 (m, 1H), 5.22-5.24 (m, 1H), 5.48-5.50 (m, 1H), 5.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.80-5.82 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.40 (s, 1H); MS (ES+): m/z 400 (M+1)。

5.3 实施例 3

化合物 I'-7、I'-91a、I'-92a、I'-92b、I'-93a、I'-94a、I'-95a 和 I'-95b 的制备

根据实施例 1 和 2 中以及本文别处所述的一般方法制备化合物 I'-7、I'-91a、I'-92a、I'-92b、I'-93a、I'-94a、I'-95a 和 I'-95b，这些化合物通过下表 1 中的质谱进行表征。

表 1

示例性嘌呤衍生物的质谱表征

化合物	MS(ES^+) m/z [M+1]
I'-7	366.4
I'-91a	366.4
I'-92a	380.3
I'-92b	380.3
I'-93a	380.3
I'-94a	400.4
I'-95a	414.4
I'-95b	414.4

5.4 实施例 4

用于腺苷受体结合研究的细胞培养基和膜制备

将用人腺苷 A_1 受体稳定转染的 CHO 细胞在 Dulbecco 氏改进的 Eagle 培养基中在 37℃并在 5% CO_2/95%空气中生长和保持，该 Dulbecco 氏改进的 Eagle 培养基含有营养物混合物 F12 (DMEM/F12)而不含核苷，含有 10% 的胎牛血清、青霉素 (100 U/mL)、链霉素 (100 μg/mL)、L-谷氨酰胺 (2 mM)和遗传霉素 (G-418, 0.2 mg/mL；A_{2B}, 0.5 mg/mL)。然后将细胞以每周 1：5 到 1：20 之间的比率分裂 2 或 3 次。

根据 Klotz 等人，Naunyn-Schmiedeberg 's Arch. PharmCol., 357：1-9 (1998)所述，从新鲜细胞或冷冻细胞制备放射性配体结合实验用膜。然后将细胞悬浮液在用冰冷却的低渗缓冲液中 (5 mM Tris/HCl, 2 mM EDTA, pH 7.4)匀浆化，匀浆以 1,000 g 旋转 10 分钟 (4°C)。然后膜以 100,000 g 从上清液中沉积 30 分钟并再次悬浮在 50 mM Tris/HCl 缓冲液(pH 7.4)中(对于 A_3 腺苷受体：50 mM Tris/HCl, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, pH 8.25)，在液氮中以 1-3 mg/mL 蛋白质浓度冷冻并在-80℃储存。

5.5 实施例 5

腺苷受体结合研究

通过在被人重组 A_1 腺苷受体稳定转染的 CHO 细胞中测量特异性[^{3}H]2-氯-N^6-环戊基腺苷(Perkin-Elmer Life Sciences)结合的置换测定所选的嘌呤衍生物对腺苷 A_1 受体的亲合力，以 Ki (nM)表示。

在 96-孔微量培养板中的竞争试验中测定未标记化合物的解离常数(Ki-值)，使用用于表征 A_1 受体结合的 A_1 选择性激动剂 2-氯-N^6-[^{3}H]环戊基腺苷 ([^{3}H]CCPA, 1nM)进行测定。分别在 100 μM R-PI 和 1 mM 茶碱的存在下测定非特异性结合，关于细节参见 Klotz 等人，Naunyn-Schmiedeberg 's Arch. PharmCol., 357：1-9, 1998。所有的结合数据通过使用程序 SCTFIT 的非线性曲线拟合进行计算(De Lean 等人

Mol. Pharm. 1982, 21：5-16)。

结果在下表 2 中示出。

表 2

示例性的嘌呤衍生物对人 A_1、A_{2A} 和 A_3 腺苷受体的亲合力

化合物	$Ki(A_1)^a$ (nM)	$Ki(A_{2A})^b$ (nM)	$Ki(A_3)^c$ (nM)
[^{3}H]CCPA	0.83	2,270	42.3
	(0.55-1.25)	(1,950-2,660)	(32.1-55.8)
I'-1	6.77	28,100	7,700
	(6.00-7.63)	(21,200-37,300)	(5,480-10,800)
I'-19	6.47	24,000	5,960
	(5.91-7.09)	(17,600-32,800)	(4,140-8,600)

[a] 在被人重组 A_1 腺苷受体稳定转染的 CHO 细胞中特异性[^{3}H] 2-氯-N^6-环戊基腺苷结合的置换，以 Ki(nM)表示。[b] 在被人重组 A_{2A} 腺苷受体稳定转染的 CHO 细胞中特异性[^{3}H]NECA 结合的置换，以 Ki(nM)表示。[c] 在被人重组 A_3 腺苷受体稳定转染的 CHO 细胞中特异性[^{3}H]NECA 结合的置换，以 Ki(nM)表示。所有数据为在括号内的具有 95%置信区间的几何平均值。

表 2 表明化合物化合物 I'-1 和 I'-19，作为示例性的嘌呤衍生物，选择性作用于腺苷 A_1 受体，并因此可用于治疗上述病况、降低动物代谢率、或保护动物的心脏以防在心麻痹期间遭受心肌损伤。

5.6 实施例 6

嘌呤衍生物对脓毒性休克的作用

在研究脂多糖诱导的细胞因子产生和存活的研究中使用雄性 BALB/c 小鼠(6-8 周龄)。对于细胞因子产生，在脂多糖(1 mg/kg i.p.)诱导 90 分钟之前 30 分钟通过管饲法口服给用嘌呤衍生物 (口服 0.03 mg/kg)。之后，采血并获得分析用血清。血清在使用用于趋化因子

MIP-1α和细胞因子 TNF-α水平的种特异性的 ELISA 试剂盒(R & D Systems)之前以 1：5 稀释，以 pg/mL 表示。对于存活研究，小鼠在用脂多糖(55 mg/kg i.p.)诱导之前 30 分钟开始用嘌呤衍生物处理(口服 0.03 mg/kg)。在 72 小时内观察小鼠存活，并以在每个时间点的幸存小鼠的百分数表示。

5.7 实施例 7

嘌呤衍生物的抗心律不齐的作用

心脏再灌注

使用肝素钠(1,000 U/kg i.p.)对雄性 Sprague-Dawley 大鼠(体重 250 到 300 克)进行肝素化处理，10 分钟后，通过腹膜内给用戊巴比妥钠(40 mg/kg)诱导麻醉。一旦动物被麻醉，开胸，迅速取出心脏并通过升主动脉用 Krebs-Ringer 缓冲液灌注，所述缓冲液由 NaCl (118 mmol/升)、KCl (4.75 mmol/升)、KH_2PO_4 (1.18 mmol/升)、$MgSO_4$ (1.18 mmol/升)、$CaCl_2$ (2.5 mmol/升)、$NaHCO_3$ (25 mmol/升)和 葡萄糖 (11 mmol/升)组成，将 95% O_2 和 5% CO_2 的混合物在 37 °C 鼓泡通过灌注液。心脏最初以 70 mm Hg 的恒压灌注，在恒压灌注约 10 分钟后，使用微管泵将灌注转化为恒流灌注。通过调节流速保持灌注压力在相同的恒压灌注水平。一旦确定流速，则在整个试验中保持该流速。心脏通过 5 Hz 和 2-毫秒持续时间和从刺激物单独单元(ADInstruments Ltd, AustralI)释放的 2 倍于舒张阈的矩形脉冲进行刺激。

嘌呤衍生物对缺血诱导的心律不齐的作用

不以如上所述的定速以 70 mmHg 恒压对大鼠心脏进行灌注。通过将两个电极置于右 appendage 和 apex 的表面上记录双极心外膜心电图(ECG)。使用不锈钢套管作为无关电极。连续监控 ECG 和心率，并使用 PowerLab 资料 Cquisition 体系(ADInstruments Ltd, Australia)结合 MCintosh computer 记录数据并使用 Chart.3 computer pckage 进行分析。在 20 分钟的平衡时间后，通过结扎左前下降(LAD)冠状动脉诱导区域性缺血，并在结扎后 30 分钟解开结扎线。在 LAD 结扎前 10 分钟施用

嘌呤衍生物于灌注液中并在 LAD 结扎期间存在嘌呤衍生物。在该模型中嘌呤衍生物的试验浓度为 10、30 和 100 pM。

5.8 实施例 8

测定嘌呤衍生物对全面缺血/再灌注后的功能恢复的作用

嘌呤衍生物对缺血/再灌注后的功能恢复的作用

使用在上述实施例 7 所述的过程以 70 毫米汞柱的恒压对大鼠心脏进行初始灌注。在 20 分钟的稳定时间后，使心脏经受 30 分钟的无血流缺血，然后再灌注 40 分钟。在处理心脏中，在诱导缺血前 10 分钟注入嘌呤衍生物。在缺血 30 分钟然后再灌注 40 分钟后测定$+dp/dt_{max}$，从而测定对心肌收缩性(dp/dt)的作用。

5.9 实施例 9

嘌呤衍生物对疼痛的作用

雄性小鼠(体重 25-35 克)如下分组：第一组腹膜内给用丁丙诺啡(0.3 mg/kg)，第二组腹膜内给用丁丙诺啡 (1 mg/kg)，第三组腹膜内给用示例性嘌呤衍生物 (3 mg/kg)，第四组腹膜内共同给用示例性嘌呤衍生物 (3 mg/kg)和丁丙诺啡 (1.0 mg/kg)，第五组腹膜内共同给用示例性嘌呤衍生物 (3 mg/kg)和丁丙诺啡 (0.3 mg/kg)。使用 IITC 型 33 甩尾痛觉丧失仪(IITC Inc., Woodland Hills, CA)，测量在 0 分钟(基线对照)、5 分钟、15 分钟、30 分钟和 60 分钟(有时候还有 90 和 120 分钟)处理后的小鼠中的止痛作用。每个时间点使用两次读数的平均记录值。对于痛觉丧失的最大可能的作用(% MPE)，对每只小鼠设定在 2-4 秒潜伏期和 10-秒截断时间之间的基线。使用以下公式计算% MPE：%MPE = [(给用后值-基线)/(截断时间-基线)]×100。

5.10 实施例 10

嘌呤衍生物对疼痛的作用

雄性小鼠 (每只体重 20-30 克)皮下给用 20 μl 的 1%的福尔马林的水溶液(通过稀释市售的 4 % [w/v]福尔马林储备液)到小鼠左后爪的背

部区域。小鼠被分为给予介质的对照组、或被腹膜内给用嘌呤衍生物(1.0 mg/kg)的治疗组。两组动物在处理后监控 30 分钟，以测定每只动物花费多长时间舔被处理的爪。然后将对照组(用介质预先处理的动物)中的舔时间与处理组中的舔时间相比较，用于计算止痛作用。将 30 分钟反应时段分成两个阶段：较早阶段从处理后 0-5 分钟持续，较晚阶段从处理后 10-30 分钟持续。

5.11 实施例 11

嘌呤衍生物对疼痛的作用

对 BALB/C 小鼠(6-8 周龄)腹膜内给用链脲佐菌素(40 mg/kg，每天一次，连续 5 天)以诱导糖尿病(血浆水平大于 200 mg/mL)。在第一次注射链脲佐菌素后的三周，对所述动物腹膜内给用示例性嘌呤衍生物(1 mg/kg)到后爪中，并使用 Electrovonfrey anesthesiometer (IITC Inc., Woodland Hills CA 91367)测量处理后的触摸痛。在嘌呤衍生物给用后的 0 分钟(对照)、15 分钟、30 分钟和 60 分钟的时间点测量示例性嘌呤衍生物的止痛作用。

5.12 实施例 12

嘌呤衍生物对疼痛的作用

通过腹膜内给用戊巴比妥(50 mg/kg)将雄性 Wistar 大鼠(每只体重 200-250 克，保持在 24-25℃的无病原体条件下，并随意摄入标准的大鼠食物和水)麻醉，并将其置于立体定位框中。暴露寰椎-枕骨膜并通过切割开蛛网膜空间插入 PE-10 导管(7.5 cm)。然后将导管的外端固定到颅骨上，缝合伤口，使大鼠在术后恢复 7 天。将无神经缺陷的动物置于金属网格表面上的有机玻璃观测室中，使用 Dynamic Plantar 触觉计(Ugo Basile, Italy)如下测量爪趾面的机械阈：在适应环境后，将接触刺激物单元置于动物爪子下方使得细丝位于爪子的目标区域下方。然后将细丝升起使得其接触动物爪子的爪垫并连续对爪子施加不断增加的向上的力直到动物撤回爪子。以这种方式依次测量 5 次撤回爪子的阈值并计算 5 个值的平均值。在完成对照阈值测量后，对后爪皮下给用

角叉菜胶(3%，100 μl)，导致被处理的爪子的显著肿胀和发红。在角叉菜胶给用后 3 小时，再一次测量阈值。然后将动物分成对照组(鞘内给用介质)和处理组(以 10 μl 注射体积鞘内给用嘌呤衍生物)。在给用介质或示例性嘌呤衍生物后的 15 分钟、30 分钟、60 分钟、90 分钟和 120 分钟，如上所述重复测量阈值。

5.13 实施例 13

嘌呤衍生物对疼痛的作用

根据 Z. Seltzer 等人，Pain, 43：205-218 (1990)所述过程准备雄性 CD 大鼠(每只体重 220-250 克)。然后通过腹膜内给用戊巴比妥钠(50 mg/kg)将大鼠麻醉。在每只大鼠的左股区域上方 1/3 和 2/3 处制造皮肤切口，使左侧坐骨神经保护，并且不被结缔组织所包围。然后使用 8-0 尼龙缝合线紧紧地结扎每只大鼠的左侧坐骨神经使得神经厚度的脊 1/3 到 1/2 陷入在结扎线中。使用 4-0 无菌缝合线缝合切口。术后 7 天，将动物分成 4 组：给用介质的第一组 (对照组)；给用 0.1 mg/kg 示例性嘌呤衍生物的第二组；给用 0.3 mg/kg 丁丙诺啡的第三组；和共同给用 0.1 mg/kg示例性嘌呤衍生物和0.3 mg/kg丁丙诺啡的第四组。使用 Von Frey Hair 试验(G.M. Pitcher 等人，J Neurosci Methods, 87：185-93 (1999))在处理前立刻和在处理后 10、20、30 和 60 分钟测量所有四组中的动物。

5.14 实施例 14

嘌呤衍生物对心率的作用

如实施例 12 所述将成年雄性 Wistar 大鼠(每只体重约 350-约 400 克)麻醉，然后准备用于监控血压和心率。然后通过股静脉以 1 ng/kg/分钟、10 ng/kg/分钟或 1000 ng/kg/分钟(n = 2 只动物，每个剂量大小)剂量静脉内给用示例性嘌呤衍生物，总的给用时间为 20 分钟。然后再测量每只动物的心率。然后将处理后的心率与处理前的心率进行比较。

5.15 实施例 15

嘌呤衍生物对核心体温的作用

将两只各自重约 400 g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠保持在 13℃下并通过颈经脉(JV)导管缓慢注射溶于盐水中的 20 mg/mL 的化合物 I'-1 约 2 分钟，以达到 15 mg/kg 的剂量。在大鼠睡着后，继续通过颈经脉导管借助注射泵以 1 mL/h 的速率注射 20 mg/mL 的化合物 I'-1 约 4 小时。然后将大鼠送返回它们的处在室温下的笼子中，在 5 分钟、10 分钟、20 分钟、30 分钟、1 小时、1.5 小时、2 小时、2.5 小时、3 小时、3.5 小时和 4 小时测量它们的直肠温度、呼吸频率和行为。两组动物在实验中都存活。这些结果在表 3A 和 3B 中表示。

表 3A

直到 30 分钟的嘌呤衍生物对核心体温的作用测定中的参数

动物#	参数					
1	时间	0 分钟	5 分钟	10 分钟	20 分钟	30 分钟
	直肠温度	38	38	37	36	36
	呼吸频率 (/分钟)	210	-	69	66	75
	行为	正常	睡眠/移动	睡眠/移动	睡眠	睡眠
2	时间	0 分钟	5 分钟	10 分钟	20 分钟	30 分钟
	直肠温度	39	39	38	37	37
	呼吸频率 (/分钟)	220	99	84	57	51
	行为	正常	正常	睡眠/移动	睡眠/移动	睡眠/移动

表 3B

30 分钟后的嘌呤衍生物对核心体温的作用测定中的参数

动物#	参数							
1	时间	1 小时	1.5 小时	2 小时	2.5 小时	3 小时	3.5 小时	4 小时
	直肠温度	32	29	27	25	24	23	21
	呼吸频率 (/分钟)	42	45	54	51	42	42	42
	行为	睡眠	睡眠	睡眠	睡眠	睡眠	睡眠	睡眠
2	时间	1 小时	1.5 小时	2 小时	2.5 小时	3 小时	3.5 小时	4 小时
	直肠温度	33	30	28	27	26	25	25
	呼吸频率 (/分钟)	36	36	36	30	27	24	27
	行为	睡眠	睡眠	睡眠	睡眠	睡眠	睡眠	睡眠

实验后，将动物保留在动物室中并观察它们的行为。表 3A 和 3B 中的数据表示化合物 I'-1，作为示例性的嘌呤衍生物，降低动物的核心体温。

5.16 实施例 16

测定嘌呤衍生物对具有眼内高压的青光眼的治疗或预防作用

在新西兰白兔中考察了化合物 I'-1 对眼内压(IOP)的作用，使新西兰白兔经历眼内压的昼夜节律改变，使得在早晨达到最低眼内压值，在下午达到最高眼内压值。在研究前(即，t=-25 小时到 t = 0 小时)在图 1-5 中描述了这一昼夜节律。通过 t = -23 小时和 t = 25 小时的眼内压基本上相同(参见图 1－5)的实事证明了测量的一致性。

将化合物 I'-1 以 0.3、1.0、3.0、10.0 和 30.0 mg/mL 的浓度溶于盐水。对白兔给用每种剂量水平。将一滴(约 100μL)的化合物 I'-1 的盐水溶液施用于每只白兔的一只眼睛的外表面上。在 t = 0 小时，即动物室的黑暗周期结束(在 t = -3 小时光线进入兔笼)后 3 小时给用化合物

I'-1 。因此，当眼内压低于黑暗和光明循环期间的其它时间点下的眼内压时给用化合物 I'-1。给用化合物 I'-1 后，眼内压值没有增加到正常的白天值 (参见图 1-5)。对于所有给用浓度的化合物 I'-1，在期待新西兰白兔将具有 11-13 mmHg 眼内压值的时间点的最低眼内压值为 3-4 mmHg。因此，用化合物 I'-1 处理导致眼内压值相对于期望值下降 8-10 mmHg。

化合物 I'-1 的持续时间根据剂量大小而改变。当化合物 I'-1 的给用浓度为 0.3 mg/mL 时，眼内压值恢复到正常水平发生在 t=6 小时(图 1)， 化合物 I'-1 的给用浓度为 30 mg/mL 时，眼内压值恢复到正常水平发生在 t=7 小时之后（图 5）。在任何动物中未观察到眼刺激。

图 1-5 所示数据表明化合物 I'-1，作为示例性的嘌呤衍生物，降低动物的眼内压值，并且因此可用于治疗或预防具有眼内高压的青光眼。

本发明不受实施例中具体方案范围的限制，这些方案用于说明本发明的一些方面，并且任何功能相同的方案都处在本发明的范围内。实际上，除了本文所述的那些之外，本发明的各种变体对于本领域技术人员而言是显而易见的，并且都落在本发明的保护范围内。

本文所引用的所有参考文献作为参考以全文并入本文。

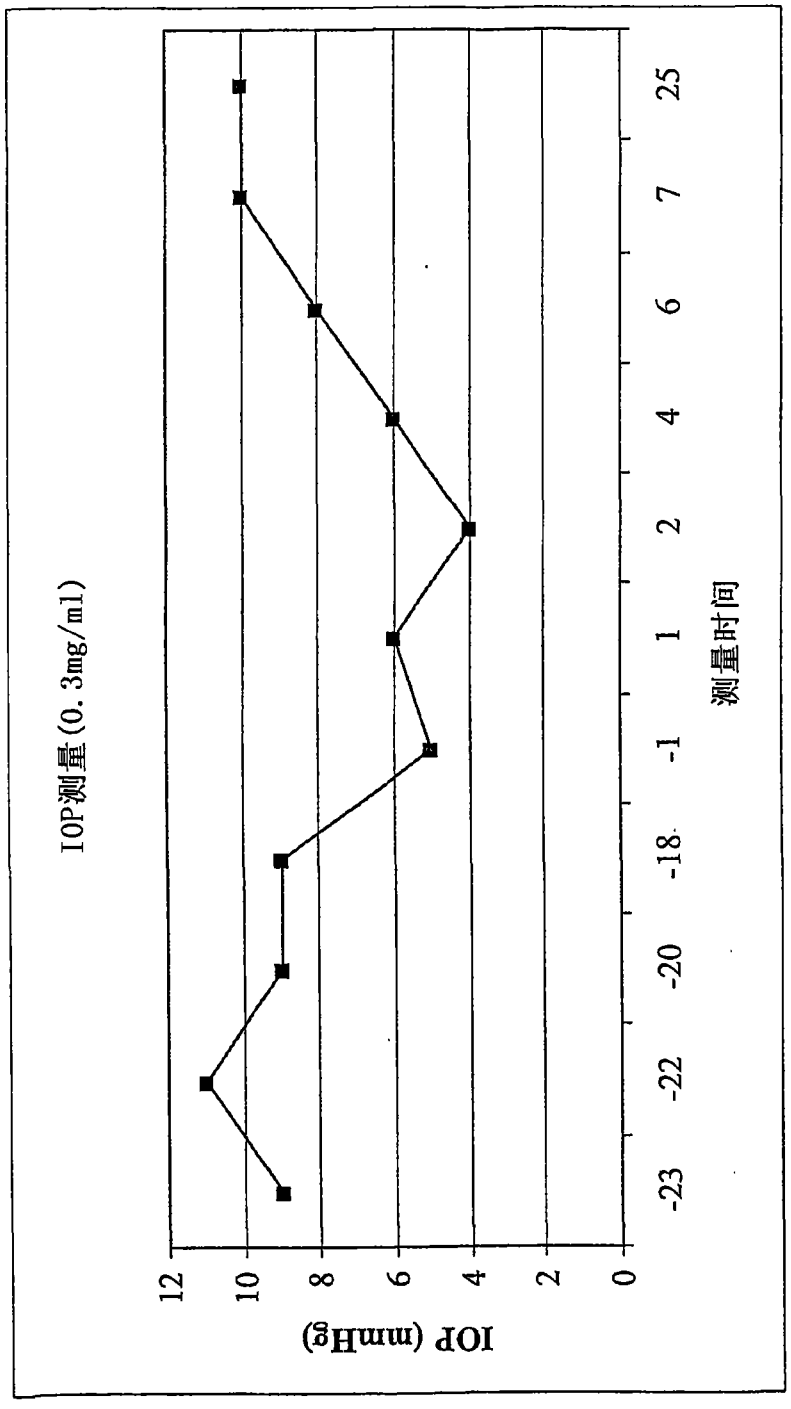


图1

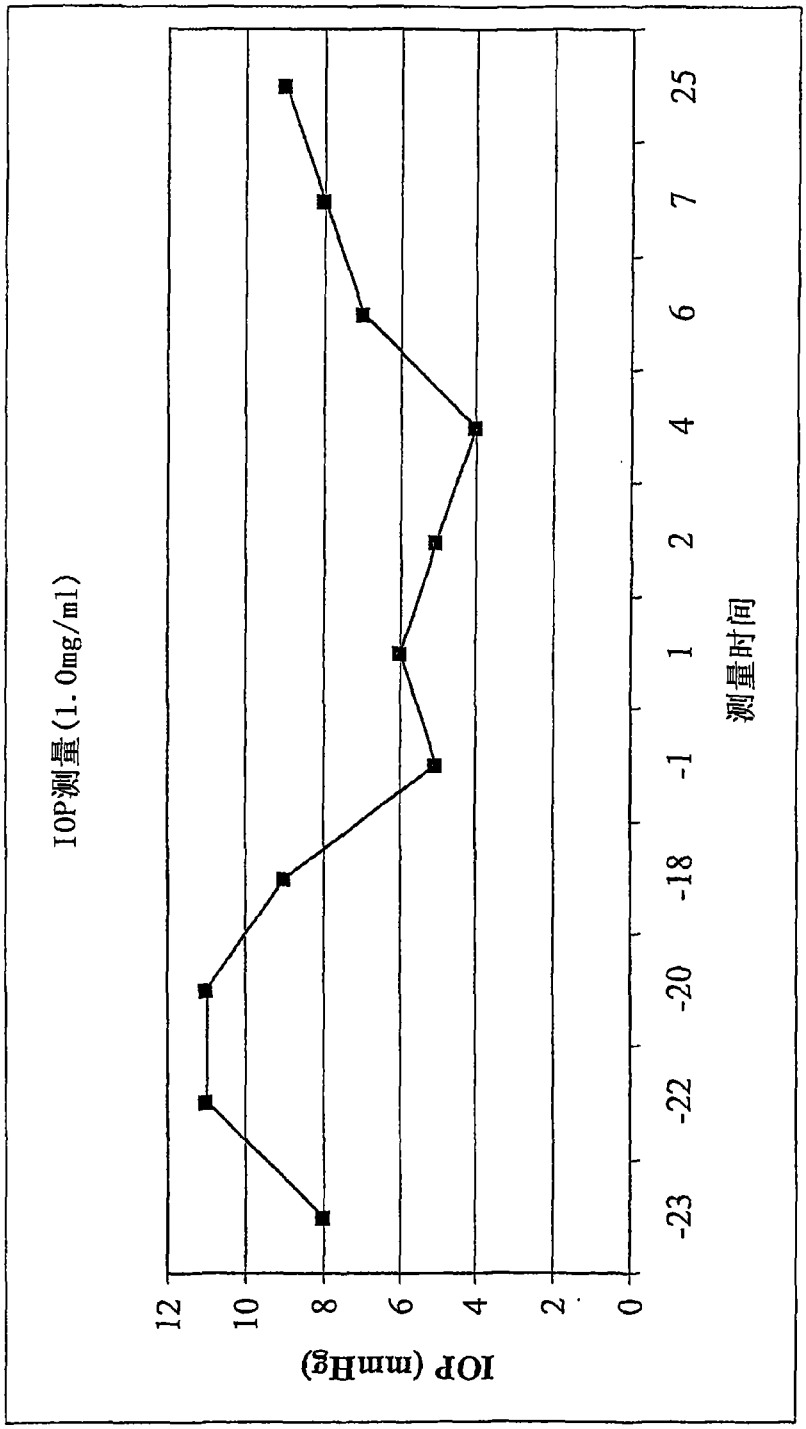


图2

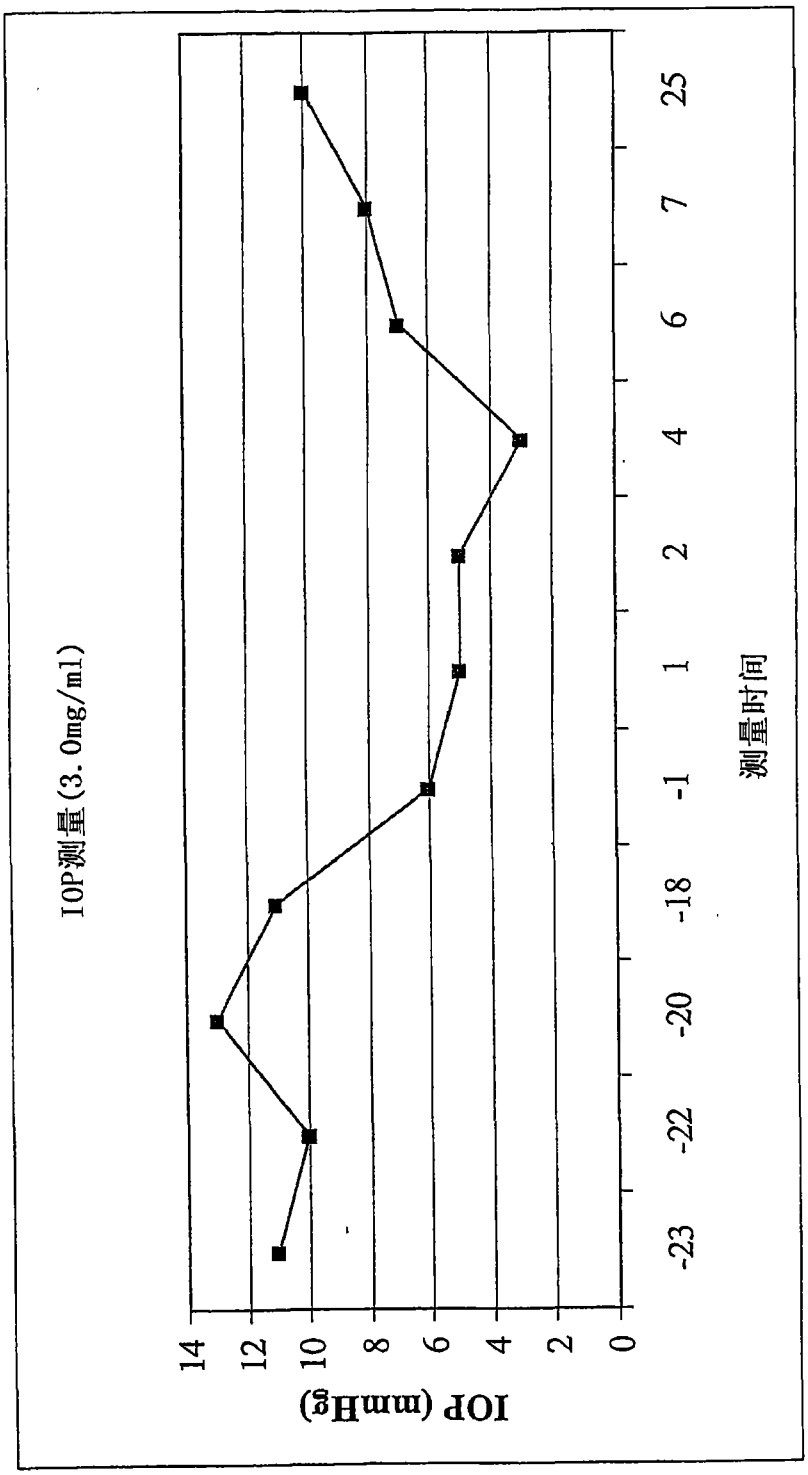


图3

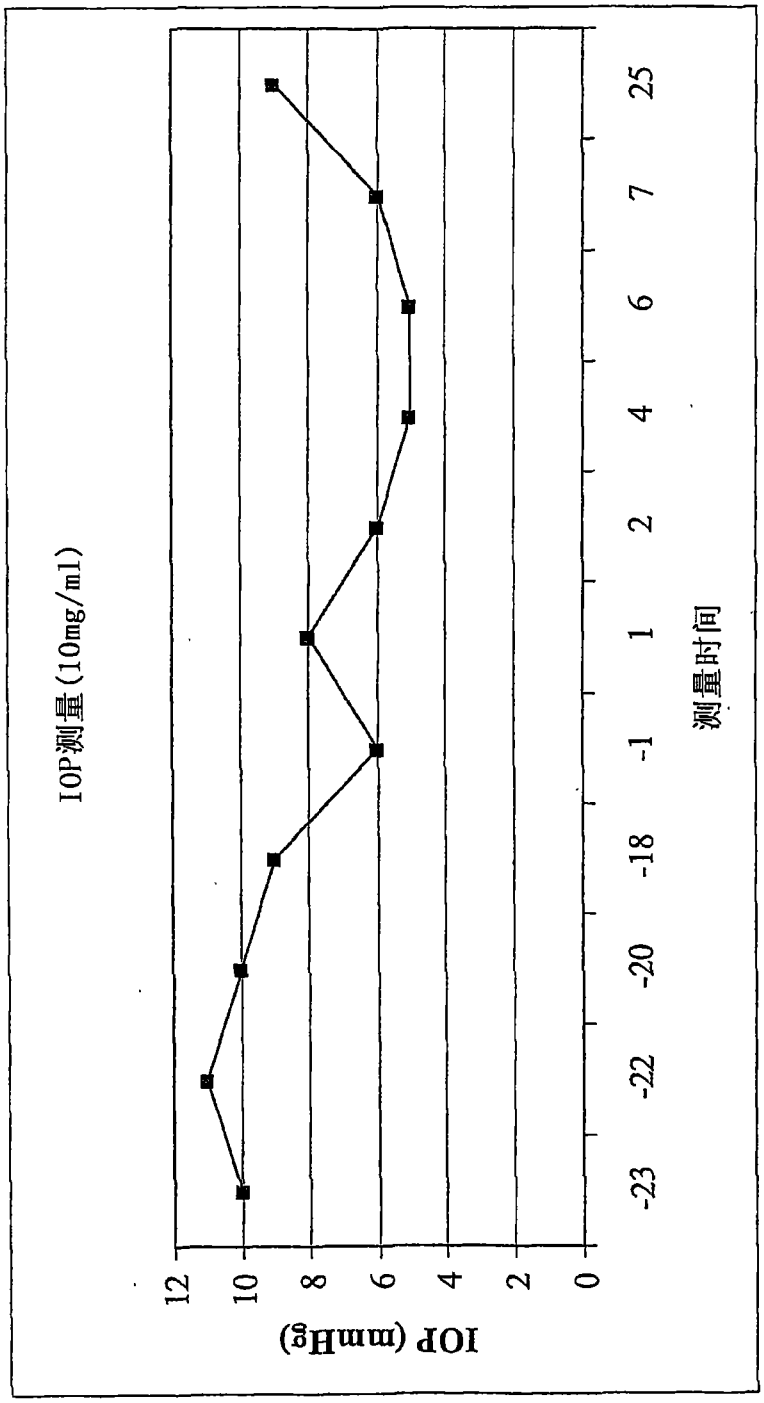


图4

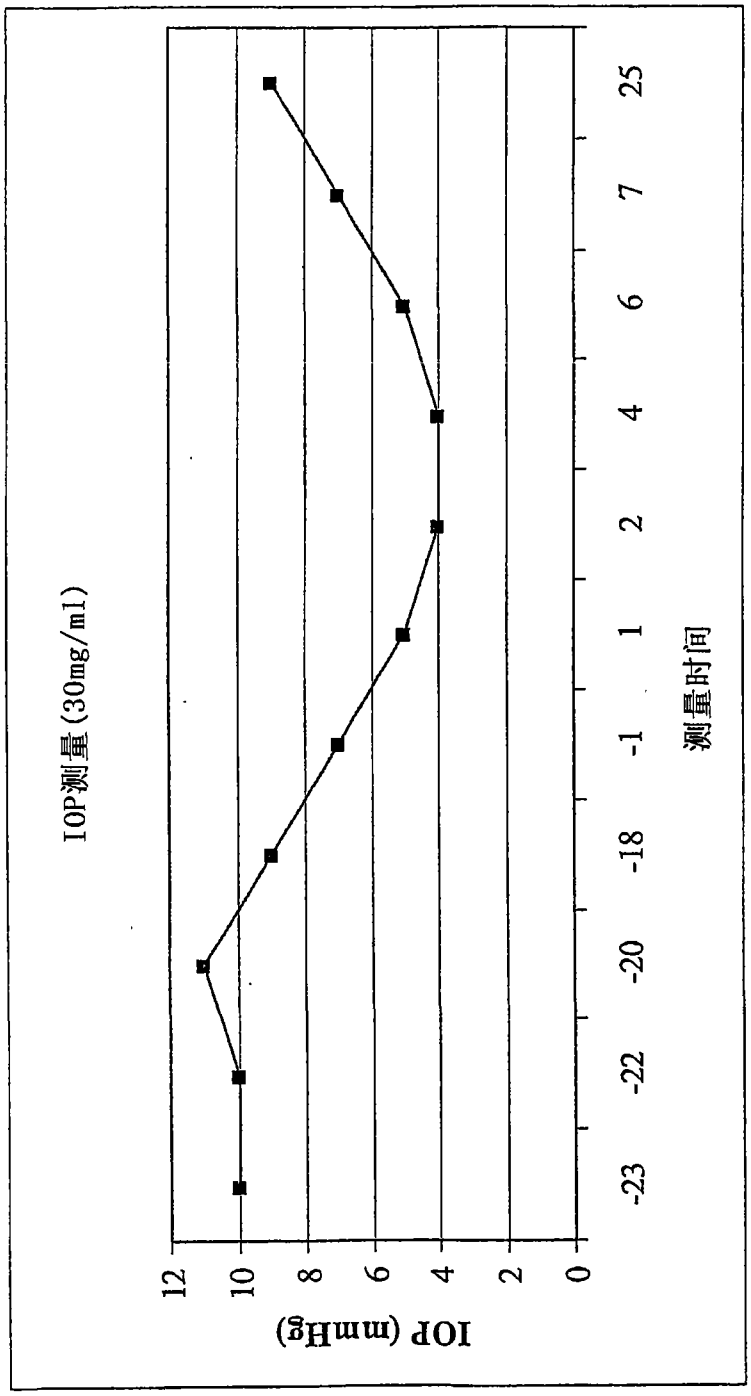


图5