



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02811239.3

[43] 公开日 2004年8月4日

[11] 公开号 CN 1518450A

[22] 申请日 2002.5.14 [21] 申请号 02811239.3

[30] 优先权

[32] 2001.5.14 [33] EP [31] 01111651.4

[86] 国际申请 PCT/EP2002/005301 2002.5.14

[87] 国际公布 WO2002/092093 英 2002.11.21

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.3

[71] 申请人 阿文蒂斯药物德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 A·赫林 G·耶内

M·R·梅尔斯 M·P·玛格瑞

A·P·施贝德 W·R·尤因

H·W·保尔斯

Y-M·霍伊-斯勒迪斯基

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

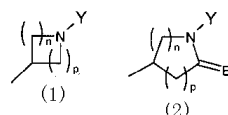
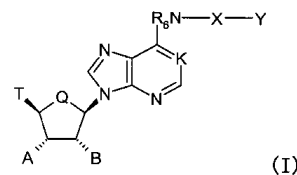
代理人 唐伟杰

权利要求书 10 页 说明书 58 页

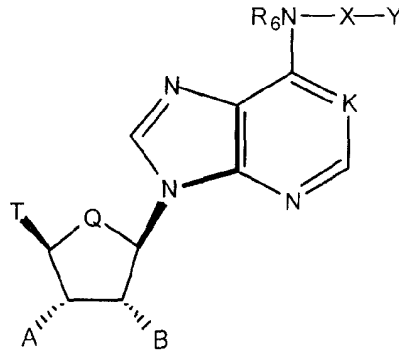
[54] 发明名称 腺苷类似物用于制备治疗胰岛素抵抗综合征和糖尿病药物的用途

[57] 摘要

本发明涉及式(I)所述的腺苷化合物和它的某些衍生物用于制备治疗胰岛素抵抗综合征和糖尿病药物的用途,在式I中,K为N、NO或CH;Q为CH<sub>2</sub>或O;R<sub>6</sub>为氢、烷基、烯丙基、2-甲基烯丙基、2-丁烯基或环烷基;E为O或S;Y例如为氢、烷基、芳烷基、芳基;n和p独立地为0、1、2或3,条件是n+p至少为1;T例如为氢、烷基、酰基、硫代酰基、卤素、羧基;R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>独立地为H、烷基或环烷基;A为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或OR';B为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或OR";R'和R"例如独立地为氢、烷基、芳烷基或氨基甲酰基。X为(1)或(2)。



1. 下式的化合物或其药学上可接受的盐、其药学上可接受的前药、其N-氧化物、其水合物或其溶剂化物用于制备治疗胰岛素抵抗综合征和糖尿病用途,

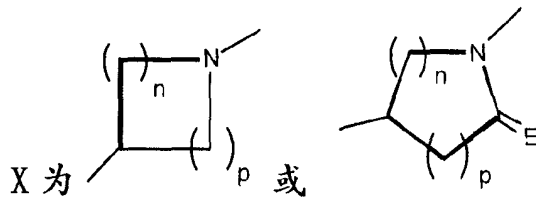


其中:

K 为 N、N→O 或 CH;

Q 为 CH<sub>2</sub> 或 O;

R<sub>6</sub> 为氢, 烷基, 烯丙基, 2-甲基烯丙基, 2-丁烯基或环烷基;



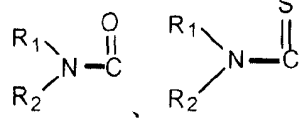
其中 X 的环上的氮被 Y 取代;

E 为 O 或 S;

Y 为氢、烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基、取代的芳基、杂环基、取代的杂环基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基;

n 和 p 独立地为 0、1、2 或 3, 条件是 n + p 至少为 1;

T 为氢、烷基、酰基、硫代酰基、卤素、羧基、  
或 R<sub>3</sub>O-CH<sub>2</sub>;



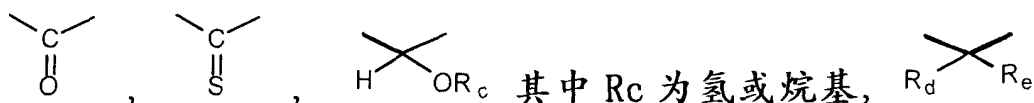
$R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  独立地为 H、烷基或环烷基；

A 为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或  $OR'$ ；

B 为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或  $OR''$ ；

$R'$  和  $R''$  独立地为氢、烷基、芳烷基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基、酰基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、芳氧基羰基，或者 A 和 B 独立地为  $OR'$  和  $OR''$ ，

$R'$  和  $R''$  可以一起形成

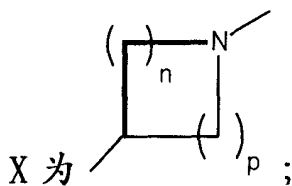


其中  $R_d$  和  $R_e$  独立地为氢，烷基，或者可以与它们连接的碳原子一起形成 1,1-环烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、其药学上可接受的前药、其 N-氧化物、其水合物或其溶剂化物的用途，其中 K 为 N；

T 为羟基甲基或甲氧基甲基；

A 和 B 为羟基；



而  $n + p$  为 3 或 4。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物或其药学上可接受的盐、其药学上可接受的前药、其 N-氧化物、其水合物或其溶剂化物的用途，所述化合物为

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-氯吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇，

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(R)-基氨基]-嘌呤-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇，

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R) 5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-溴吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-(6-(1-(4-硝基苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基)-嘌呤-9-基)四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-(5'-三氟甲基-3, 4, 5, 6-四氢-2H-[1, 2']-联吡啶基-3-基氨基)-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-(苯基吡咯烷-3(S)-基氨基)-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-(1-吡啶-2-基吡咯烷-3(S)-基氨基)-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(4-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-噻吩-2-基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-甲基巯基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(6-氯代哒嗪-3-基)吡咯烷-3-基氨基]-嘌呤-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-甲氧基甲基-2-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-

基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3,4-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-((3S)-吡咯烷-3-基氨基)-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇二盐酸盐,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)吡咯烷-3-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(R)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-((3R)-吡咯烷-3-基氨基)-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(5-溴吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(5-氯吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(喹啉-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(4,5-双三氟代吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

4-[3(S)-[9-((1R, 2S, 3R, 5R)-1, 2-二羟基-5-羟基甲基环戊-3-基)-9H-嘌呤-6-基氨基]吡咯烷-1-基]苄腈,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(异喹啉-1-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-溴代喹啉-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(4-氯苯基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代哒嗪-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代哒嗪-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(4-三氟甲基苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(5-溴吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(5-氯代吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]

基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基苯基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(4-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(3-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(3-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-苯基吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-(1-苄基-吡咯烷-3(S)-基氨基)嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇, 和

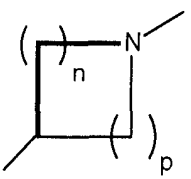
(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-(1-苄基-吡咯烷-3(S)-基氨基)嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇。

4. 根据权利要求1-3的化合物或其药学上可接受的盐、其药学上可接受的前药、其N-氧化物、其水合物或其溶剂化物的用途, 其中Q为CH<sub>2</sub>;

K为N;

T为  $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix} \begin{matrix} O \\ || \\ -C \end{matrix}$ , 其中 R<sub>1</sub>为H和R<sub>2</sub>为低级烷基;

A和B为羟基;

X为  ;

而 n + p 为 3 或 4.

5. 根据权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐、其药学上

可接受的前药、其 N-氧化物、其水合物或其溶剂化物的用途，所述化合物为

(1S, 2R, 3S, 4R)-2, 3-二羟基-4-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷羧酸乙酰胺，

(1S, 2R, 3S, 4R)-2, 3-二羟基-4-{6-[1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基}-环戊烷羧酸-1(S)-甲基丙酰胺，和

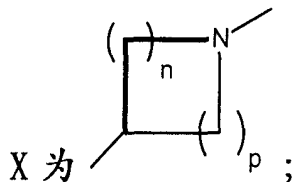
(1S, 2R, 3S, 4R)-2, 3-二羟基-4-{6-[1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基}-环戊烷羧酸-1(R)-甲基丙酰胺。

6. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、其药学上可接受的前药、其 N-氧化物、其水合物或其溶剂化物的用途，其中 Q 为 CH<sub>2</sub>；

K 为 N；

T 为羟基甲基或甲氧基甲基；

A 和 B 为羟基；



而  $n + p$  为 3 或 4。

7. 根据权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐、其药学上可接受的前药、其 N-氧化物、其水合物或其溶剂化物的用途，所述化合物为

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇，

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-((3S)-吡咯烷-3-基氨基)-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇二盐酸盐，

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)吡咯烷-3-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(R)-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-((3R)-吡咯烷-3-基氨基)-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(5-溴吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(5-氯吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(喹啉-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(4, 5-双三氟代吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

4-[3(S)-[9-((1R, 2S, 3R, 5R)-1, 2-二羟基-5-羟基甲基环戊-3-基)-9H-咪唑-6-基氨基]吡咯烷-1-基]苄腈,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-5-[6-[1-(异喹啉-1-基)吡咯烷

- 3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,  
(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(6-溴代喹啉-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,  
(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(4-氯苯基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,  
(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇,  
(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,  
(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,  
(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇,  
(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(6-氯代哒嗪-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,  
(1R,2S,3R,5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,  
(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(6-氯代哒嗪-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇,  
(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(4-三氟甲基苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,  
(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(5-溴吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇,  
(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(5-氯代吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇,  
(1R,2S,3R,5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基苯基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,  
(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(4-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(3-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(3-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-苯基吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-(1-苄基-吡咯烷-3(S)-基氨基)嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇, 和

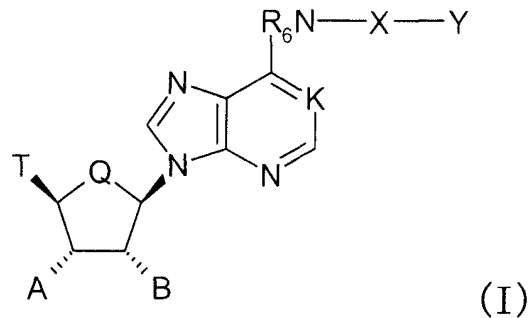
(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-(1-苄基-吡咯烷-3(S)-基氨基)嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇。

8. 根据权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐、其药学上可接受的前药、其 N-氧化物、其水合物或其溶剂化物的用途, 所述化合物为 (1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇或 (1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇。

9. 根据权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐、其药学上可接受的前药、其 N-氧化物、其水合物或其溶剂化物的用途, 所述化合物为 (1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇或 (1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇。

## 腺苷类似物用于制备治疗胰岛素抵抗综合征 和糖尿病药物的用途

本发明涉及根据通式(I)的腺苷及其类似物所衍生的化合物作为胰岛素抵抗药的应用。



腺苷具有多种生理学和药理学作用，包括显著地改变心血管和肾脏功能。在动物和人中，静脉内注射腺苷核苷酸导致低血压。

腺苷的生理学和药理学作用通过位于细胞表面的特定的受体调节。已鉴定四种腺苷受体亚型，称为  $A_1$ 、 $A_{2A}$ 、 $A_{2B}$  和  $A_3$  受体。 $A_1$  受体通过抑制腺苷酸环化酶的活性而抑制 cAMP 的形成，而刺激  $A_2$  受体则增加腺苷酸环化酶活性和细胞内 cAMP。每一种受体似乎调节不同组织中的特定腺苷作用，例如腺苷的心血管作用似乎通过刺激  $A_2$  受体来调节，支持这一事实的是 cAMP 产生和与腺苷相关的分离的血管平滑肌的血管舒张之间存在正相关；而刺激心脏  $A_1$  受体减少心脏 cAMP 产生，从而导致负性变传导、负性变力和负性变时的心脏作用。因此，与大部分的血管舒张药不同，腺苷给药不产生反射性心动过速。

腺苷还对肾功能施加显著的影响。肾内灌输腺苷导致肾血流瞬间下降和肾血管阻力增大。随着腺苷灌输的增加，肾血流恢复到对照水平，而肾血管阻力减小。最初对腺苷的肾血管收缩反应不是核苷酸的直接的血管收缩作用导致的，但涉及腺苷和肾素-血管紧张素系统之间

的相互作用。

普遍认为腺苷是冠状床对心肌局部缺血作出反应性充血和自动调节反应的基本生理调节剂。已报道冠脉内皮具有与腺苷酸环化酶结合的腺苷  $A_2$  受体，并在冠脉流量的增加的同时被激活，而心肌细胞受体主要为腺苷  $A_1$  亚型并与心搏徐缓有关。因此，腺苷提供一种独特的局部缺血治疗的机理。

由于内源性核苷的摄入和代谢，腺苷的心血管反应是短期存在的。相反，腺苷类似物对代谢降解更为耐受，并据报道引起持续地动脉压和心率改变。

由 EPA0912520 已知通式(I)腺苷化合物用作一种抗高血压药、心脏保护药、抗局部缺血药和抗脂解药。

已合成多种有效的代谢上稳定的腺苷类似物，它们表现出对两种受体亚型的不同的选择程度。对于  $A_1$  受体腺苷激动剂量一般表现比  $A_2$  受体更大的选择性。环戊基腺苷 (CPA) 和 R-苯基异丙基-腺苷 (R-PIA) 是标准的腺苷激动剂，它表现出对  $A_1$  受体明显的选择性 ( $A_2/A_1$  比率分别等于 780 和 106)。相反，N-5'-乙基-甲酰氨基腺苷 (NECA) 是一种有效的  $A_2$  受体激动剂 ( $K_i$ -12 nM)，但具有等于对  $A_1$  受体的亲合力 ( $K_i$ -6.3nM;  $A_2/A_1$  比率=1.87)。直到最近，CV-1808 是最具有选择性的可获得  $A_2$  激动剂 ( $A_2/A_1$  =0.19)，虽然该化合物在对  $A_2$  受体的亲合力方面的效力比 NECA 小 10 倍。在最近的研发中，已公开了较新的化合物，它是一种非常有效和选择性的  $A_2$  激动剂 (对  $A_1$  的  $K_i$ =3-8 nM;  $A_2/A_1$  比率=0.027-0.042) (C. E. Müller 和 T. Scior, *Pharmaceutica Acta Hevetiae* 68(1993) 77-111)。

已在文献中报道多种 N6-芳基和 N6-杂芳基烷基取代的腺苷和取代的 (2-氨基和 2-羟基) 腺苷具有多种药理学活性，包括心脏和循环活性。例如参见英国专利说明书 1,123,245、德国公开 2,136,624、德国公开 2,059,922、美国专利 4,501,735、EP 公开 0139358 (公开 N6-[偕二芳基取代的烷基]腺苷)、EP-A-0 305 643 (公开 N6-杂环-取代的腺苷衍生物表现出心血管舒张活性)、德国公开 2,131,938 (公开

芳基和杂芳基烷基胍基腺苷衍生物)、德国公开 2,151,013(公开 N6-芳基和杂芳基取代的腺苷)和德国公开 2,205,002(公开具有 N6 取代基的腺苷,所述取代基包含将 N6-氮连接到包括噻吩基在内的取代基上的桥接环结构)。

美国专利 4,954,504 和 EP 公开 0267878 一般性地公开了腺苷的碳环核糖类似物及其药学上可接受的酯,它在 2-和/或 N6-位被芳基低级烷基取代,包括噻吩基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基和二环苯并稠合的 5-或 6-元饱和杂环低级烷基衍生物,表现出腺苷受体激动剂性能。在以下文献中描述了具有噻吩基类型取代基的腺苷:EP 公开 0277917(公开 N6-取代的-2-杂芳基烷基氨基取代的腺苷,包括 2-[(2-[噻吩-2-基]乙基)氨基]取代的腺苷)、德国公开 2,139,107(公开 N6-[苯并噻吩基甲基]-腺苷)、PCT WO 85/04882(公开 N6-杂环烷基-取代的腺苷衍生物,包括 N6-[2-(2-噻吩基)乙基]氨基-9-(D-呋喃核糖基)-9H-嘌呤表现心血管舒张活性,而 N6-手性取代基表现增强的活性)、EP 公开申请 0232813(公开 N6-(1-取代的噻吩基)环丙基甲基取代的腺苷表现出心血管活性)、美国专利 4,683,223(公开 N6-苯并硫代吡喃基取代的腺苷表现出抗高血压性能)、PCT WO 88/03147 和 WO 88/03148(公开 N6-[2-芳基-2-(噻吩-2-基)]乙基取代的腺苷表现出抗高血压性能)、美国专利 4,636,493 和 4,600,707(公开 N6-苯并噻吩基乙基取代的腺苷表现出抗高血压性能)。

在美国专利 3,914,415 中公开腺苷-5'-羧酸酰胺用作抗高血压和抗心绞痛药,而美国专利 4,738,954 公开 N6-取代的芳基和芳基烷基-腺苷 5'-乙基甲酰胺表现出多种心脏和抗高血压性能。

在 EP 公开 0,378,518 和英国专利申请 2,226,027 中公开 N6-烷基-2'-O-烷基腺苷具有抗高血压活性。美国专利 4,843,066 还报道 N6-烷基-2',3'-二-O-烷基腺苷用作抗高血压药。

Stein 等人, J. Med. Chem. 1980, 23, 313-319 和 J. Med. Chem. 19(10), 1180(1976)报道腺苷-5'-(N-取代的)甲酰胺和羧酸酯及其 N1-氧化物。在美国专利 4,167,565 中还报道腺苷-5'-甲酰胺及其 N1-

氧化物为小动物毒药。

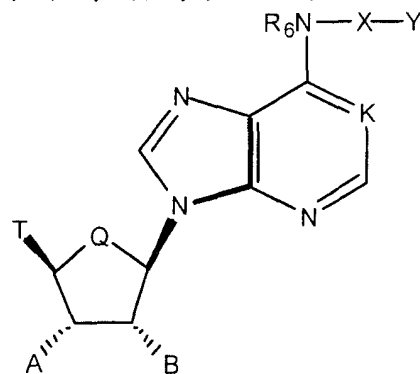
已在 EP 公开申请 0423776, 和 0423777 中报道 N6-取代的腺苷和类似物用于治疗胃肠动力障碍。

在 EP-A 0 758 897 中公开了由腺苷及其类似物衍生的 N6-杂环基-烷基化合物, 它们在治疗高血压和心肌局部缺血中的应用, 它们作为改善局部缺血损害和由于心肌局部缺血导致的心肌梗塞大小的的心脏保护药的应用, 它们作为降低血浆脂质水平、血清甘油三酸酯水平和血浆胆固醇水平的抗脂解药的应用。1992 年 10 月 2 日申请的美国专利 5, 364, 862 中还公开了由腺苷及其类似物衍生的 N6-杂环基化合物和它们在治疗心肌局部缺血与高血压中的应用。

据信与腺苷类似物有关的毒性、CNS 性能和心率提高导致阻止研制商购腺苷类似物抗高血压/抗局部缺血药的困难。本发明涉及一类代谢上稳定的腺苷类似及其衍生物, 它们具有出乎意料的所需的药理学性能, 即它们是具有独特治疗性能的抗脂解药。

令人惊奇的是, 已发现腺苷化合物可以通过刺激甘油三酸酯上的腺苷受体 A<sub>1</sub> 而抑制储存的甘油三酸酯的外周脂解, 从而可以导致直接降低血浆游离脂肪酸。这种抗脂解作用导致直接发生胰岛素抵抗动物、包括人的胰岛素敏感性的改善。因此, 腺苷激动剂可用作治疗胰岛素抵抗综合征的治疗剂以及胰岛素抵抗糖尿病的抗糖尿病药。

本发明涉及式 I 所述的腺苷化合物或其药学上可接受的盐、其药学上可接受的前药、其 N-氧化物、其水合物或其溶剂化物用于制备治疗胰岛素抵抗综合征和糖尿病的药物用途,



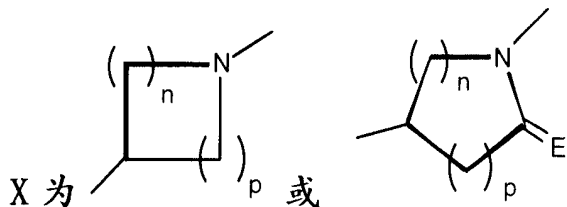
式 I

其中:

K 为 N、N→O 或 CH;

Q 为 CH<sub>2</sub> 或 O;

R<sub>6</sub> 为氢、烷基、烯丙基、2-甲基烯丙基、2-丁烯基或环烷基;

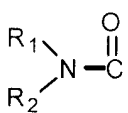
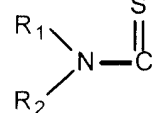


其中 X 的环上的氮被 Y 取代;

E 为 O 或 S;

Y 为氢、烷基、芳烷基、取代的芳烷基、芳基、取代的芳基、杂环基、取代的杂环基、杂环基烷基或取代的杂环基烷基;

n 和 p 独立地为 0、1、2 或 3, 条件是 n + p 至少为 1;

T 为氢、烷基、酰基、硫代酰基、卤素、羧基、、或 R<sub>3</sub>O-CH<sub>2</sub>;

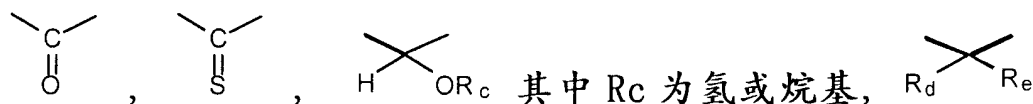
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, 和 R<sub>3</sub> 独立地为 H、烷基或环烷基;

A 为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或 OR' ;

B 为氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或 OR'' ;

R' 和 R'' 独立地为氢、烷基、芳烷基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基、酰基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、芳氧基羰基, 或者 A 和 B 独立地为 OR' 和 OR'' ,

R' 和 R'' 可以一起形成



其中 R<sub>d</sub> 和 R<sub>e</sub> 独立地为氢、烷基, 或者可以与它们连接的碳原子一起形成 1,1-环烷基。

除非另外指出, 以上和本发明的说明书通篇中所用的以下术语应该理解为具有以下含义:

“酰基”意指直链或支链烷基-C=O 基团。“硫代酰基”意指直链或支链烷基-C=S 基团。优选的酰基和硫代酰基是在烷基上具有 1 个至大约 6 个碳原子的低级烷酰基和低级硫代烷酰基。

“烷基”意指饱和脂肪族烃基，它可以是直链或支链，并在链上具有大约 1 个至大约 20 个碳原子。优选的烷基可以是直链或支链并在链上具有大约 1 个至大约 10 个碳原子。支链意指低级烷基如甲基、乙基或丙基与直链烷基链连接。

“低级烷基”意指具有 1 个至大约 6 个碳的烷基。

“环烷基”意指在环上具有 3 个至大约 10 个碳原子的脂肪环。优选环烷基在环上具有 4 个至大约 7 个碳原子。

“氨基甲酰基”意指  $\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$  基团。烷基氨基甲酰基和二烷基氨基甲酰基意指氨基甲酰基的氮被分别被一个或两个烷基取代。

“羧基”意指 COOH 基团。

“烷氧基”意指烷基-O 基团，其中“烷基”如前述。优选低级烷氧基。例举性的基团包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和正丁氧基。

“烷氧基烷基”意指前述的烷基被前述的烷氧基取代。

“烷氧基羰基”意指烷氧基-C=O 基团。

“芳烷基”意指被芳基取代的烷基，其中“芳基”意指苯基或萘基。“取代的芳烷基”和“取代的芳基”意指芳基或芳烷基的芳基被一个或多个取代基取代，所述取代基包括烷基、烷氧基、氨基、硝基、羧基、烷酯基 (carboalkoxy)、氰基、烷基氨基、卤素、羟基、羟基烷基、巯基、烷基巯基、三卤代烷基、羧基烷基或氨基甲酰基。

“芳烷氧基羰基”意指芳烷基-O-C=O 基团。

“芳氧基羰基”意指芳基-O-C=O 基团。

“烷酯基”意指用其中的 n 为 1 至大约 6 的式  $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{OH}$  的醇酯化的羧基取代基。

“卤素” (或“halo”) 意指氯 (chloro)、氟 (fluoro)、溴 (bromo) 或碘 (iodo)。

“杂环基”意指4至大约10元环结构，其中环上的一个或多个原子为除碳以外的元素，例如N、O或S。杂环基可以是芳香或非芳香的，即可以是饱和、部分不饱和或完全不饱和的。

优选的杂环基包括吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、异喹啉基、喹啉、喹唑啉基、咪唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、苯并噻唑基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和吗啉基。

“取代的杂环基”意指杂环基被一个或多个取代基取代，其中所述的取代基包括烷氧基、烷基氨基、芳基、烷酯基、氨基甲酰基、氰基、卤素、杂环基、三卤甲基、羟基、巯基、烷基巯基或硝基。

“羟基烷基”意指被羟基取代的烷基。优选羟基低级烷基。例举性的优选的基团包括羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基和3-羟基丙基。

“前药”意指例如通过血液的水解而在体内快速转化产生母体肽化合物的化合物。“药学上可接受的前药”意指这样的化合物：它在合理的医学判断范围内适于患者药用并不具有过度毒性、刺激性和过敏反应等，并有效地用于目标应用，包括药学上可接受的酯，如果可能的话包括两性离子类型的本发明的肽化合物。在以下文献中描述了根据本发明的药学上可接受的前药：T. Higuchi 和 V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, 和 in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 这里引用这两篇文献作为参考。

“溶剂化物”意指本发明化合物与一个或多个溶剂分子的物理缔合。这种物理缔合包括不同程度的离子和共价键，包括氢键。在某些情况下，例如当一种或多种溶剂分子结合到结晶固体的晶格上时所述溶剂化物能够分离。“溶剂化物”包括溶液-相和可分离的溶剂化物。代表性的溶剂化物包括乙醇化物、甲醇化物等。“水合物”是一种溶剂化物，其中的溶剂分子为H<sub>2</sub>O。

式 I 的化合物包含手性(不对称)中心。本发明包括它的单独的立

体异构体和混合物。单独的异构体由本技术中已知的方法和这里所述的方法制备或分离。

这里所述的化合物可以游离碱的形式、酸加成盐的形式或作为水合物使用。所有这些形式在本发明的范围之内。酸加成盐仅是一种更为方便使用的形式。在实践中，在形态上盐形式的使用本质上等于碱形式的使用。可以用于制备酸加成盐的酸优选包括这样的酸：它在与游离碱结合时产生药学上可接受的盐，即它的阴离子对药学剂量的盐的接受者无毒，因而使游离碱产生的有益的抗高血压、心脏保护、抗局部缺血和抗脂解作用不因这些阴离子的副作用而受到损害。虽然本发明的化合物的药学上可接受的盐是优选的，所有的酸加成盐可用作游离碱形式的来源，即使所述的特定的盐本身仅适于作为一种中间产物，例如当所形成的盐仅用于纯化和鉴定的目的，或者当它用作一种通过离子交换法制备药学上可接受的盐的中间产物的时候。本发明范围内的药学上可接受的盐是由以下酸衍生的药学上可接受的盐：无机酸如盐酸、硫酸、磷酸和氨基磺酸；以及有机酸如乙酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、甲磺酸、富马酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、奎尼酸等。对应的酸加成盐包括以下：分别为盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、氨基磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、富马酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己基磺酸盐和奎尼酸盐。

本发明化合物的酸加成盐方便地通过以下方法制备：将游离碱溶于水溶液或水-醇溶液或其它含有适宜酸的合适的溶剂，并通过蒸发溶液而分离盐；或者使游离碱和酸在有机溶剂中反应，在这种情况下直接分离盐或可以通过浓缩溶液而得到盐。

式 I 的范围内所包括的化合物的种类一般可以表征为 N6-取代的腺苷、N6-取代的碳环腺苷(或者可选择地，二羟基[N6-取代的-9-腺嘌呤基]环戊烷)及其 N-氧化物和 N6-取代的-N'-1-去氮杂隐陡头霉素(或者可选择地，二羟基[N7-取代的[4,5-b]咪唑并吡啶基]-环戊烷)。腺苷的 5'-烷基甲酰胺衍生物、碳环腺苷和 1-去氮杂隐陡头霉素、上

述种类的化合物的衍生物其中环戊烷环的 2-或 3-羟基中的一个或两个被取代, 或者在含有核糖基团的化合物种类的情况下核糖环的 2'-或 3'-羟基被取代也在式 I 的范围之内。这种衍生物本身可能包含用于治疗高血压和心肌局部缺血或作为心脏保护和抗脂解药的生物活性化学实体, 或者可以用作在生理条件下形成这种生物活性化合物的前药。

所用的代表性化合物包括:

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-氯吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(R)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R) 5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-溴吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-(6-(1-(4-硝基苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基)-嘌呤-9-基)四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-(5'-三氟甲基-3, 4, 5, 6-四氢-2H-[1, 2']-联吡啶基-3-基氨基)-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-(苯基吡咯烷-3(S)-基氨基)-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-(1-吡啶-2-基吡咯烷-3(S)-基氨基)-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(4-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-噻吩-2-基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-甲基巯基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(6-氯代哒嗪-3-基)吡咯烷-3-基氨基]-嘌呤-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-甲氧基甲基-2-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(1S, 2R, 3S, 4R)-2, 3-二羟基-4-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷羧酸乙酰胺,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-((3S)-吡咯烷-3-基氨基)-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇二盐酸盐,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)吡咯烷-3-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(R)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-((3R)-吡咯烷-3-基氨基)-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

4(R)-1-苄基-4-[9-((1R, 2S, 3R, 5R)-1, 2-二羟基-5-羟基甲基环戊-3-基)-9H-嘌呤-6-基氨基]吡咯烷-2-酮盐酸盐,

(1R, 2S, 3R, 5S)-5-甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯

烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(5-溴吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(5-氯吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

4(S)-1-苄基-4-[9-((1R,2S,3R,5R)-1,2-二羟基-5-羟基甲基环戊-3-基)-9H-嘌呤-6-基氨基]吡咯烷-2-酮盐酸盐,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(喹啉-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(4,5-双三氟代吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

4-[3(S)-[9-((1R,2S,3R,5R)-1,2-二羟基-5-羟基甲基环戊-3-基)-9H-嘌呤-6-基氨基]吡咯烷-1-基]苄腈,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(异喹啉-1-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(6-溴代喹啉-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(4-氯苯基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-异丙氧基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-异丙氧基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代哒嗪-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代哒嗪-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-(-[6-[1-(4-三氟甲基苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(5-溴吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(5-氯代吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基苯基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(4-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(3-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁

呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(3-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-苯基吡咯烷-3-(S)-基氨基]-喋呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

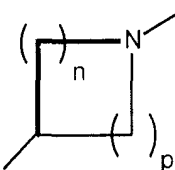
(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-(1-苄基-吡咯烷-3(S)-基氨基)喋呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-(1-苄基-吡咯烷-3(S)-基氨基)喋呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1S, 2R, 3S, 4R)-2,3-二羟基-4-{6-[1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基}-环戊烷羧酸-1(S)-甲基丙酰胺, 和

(1S, 2R, 3S, 4R)-2,3-二羟基-4-{6-[1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基}-环戊烷羧酸-1(R)-甲基丙酰胺。

一类优选使用的化合物如式 I 所述, 其中 K 为 N, T 为羟基甲基或

甲氧基甲基, A 和 B 为羟基, X 为 , 而  $n + p$  为 3 或 4, 或者它们的药学上可接受的盐。这类优选的化合物中的代表性化合物包括:

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-氯吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基]-四氢呋喃-3,4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(R)-基氨基]-喋呤-9-基]四氢呋喃-3,4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基]四氢呋喃-3,4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基]四氢呋喃-3,4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-溴吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-(6-(1-(4-硝基苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基)-咪唑-9-基)四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-(5'-三氟甲基-3, 4, 5, 6-四氢-2H-[1, 2']-联吡啶基-3-基氨基)-咪唑-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-(苯基吡咯烷-3(S)-基氨基)-咪唑-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-(1-吡啶-2-基吡咯烷-3(S)-基氨基)-咪唑-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(4-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-噁吩-2-基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-甲基巯基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(6-氯代哒嗪-3-基)吡咯烷-3-基氨基]-咪唑-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇,

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-甲氧基甲基-2-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-((3S)-吡咯烷-3-基氨基)-咪

呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇二盐酸盐,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)吡咯烷-3-基氨基]-喋呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(R)-基氨基]-喋呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-((3R)-吡咯烷-3-基氨基)-喋呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(5-溴吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(5-氯吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(喹啉-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(4,5-双三氟代吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

4-[3(S)-[9-((1R,2S,3R,5R)-1,2-二羟基-5-羟基甲基环戊-3-基)-9H-喋呤-6-基氨基]吡咯烷-1-基]苄腈,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(异喹啉-1-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-溴代喹啉-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(4-氯苯基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代哒嗪-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代哒嗪-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-(-[6-[1-(4-三氟甲基苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(5-溴吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(5-氯代吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基苯基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁吩-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(4-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-噁

呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(3-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤

呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(3-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤

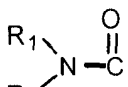
呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,

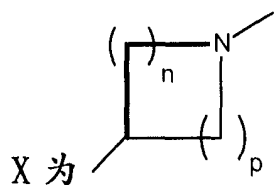
(1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-苯基吡咯烷-3-(S)-基氨基]-喋呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,


(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-(1-苄基-吡咯烷-3(S)-基氨基)喋呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇, 和

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-(1-苄基-吡咯烷-3(S)-基氨基)喋呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇。

另一类优选使用的化合物如式 I 所述, 其中 Q 为 CH<sub>2</sub>, K 为 N, T

为 , 其中 R<sub>1</sub> 为 H 和 R<sub>2</sub> 为低级烷基, A 和 B 为羟基,



X 为 , 而 n + p 为 3 或 4, 或者它们的药学上可接受的盐。

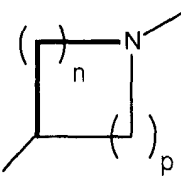
该其它种类的优选的化合物中的代表性化合物包括:

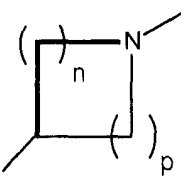
(1S, 2R, 3S, 4R)-2,3-二羟基-4-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氨基]-喋呤-9-基]环戊烷羧酸乙酰胺,

(1S, 2R, 3S, 4R)-2,3-二羟基-4-{6-[1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基}-环戊烷羧酸-1(S)-甲基丙酰胺, 和

(1S, 2R, 3S, 4R)-2,3-二羟基-4-{6-[1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-喋呤-9-基}-环戊烷羧酸-1(R)-甲基丙酰胺。

更优选使用的一类化合物如式 I 所述, 其中 Q 为 CH<sub>2</sub>, K 为 N, T



为羟基甲基或甲氧基甲基，A和B为羟基，X为 ，而  $n + p$  为3或4，或者它们的药学上可接受的盐。

这类更优选的化合物中的代表性化合物包括：

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇，

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-((3S)-吡咯烷-3-基氨基)-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇二盐酸盐，

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)吡咯烷-3-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇，

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(R)-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇，

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-((3R)-吡咯烷-3-基氨基)-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇，

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇，

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(5-溴吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇，

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(5-氯吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇，

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇，

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇，

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(喹啉-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇，

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-咪唑-9-基]环戊烷-1, 2-二醇，

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(4, 5-双三氟代吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(苯基)-吡咯烷-3(S)-基-氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

4-[3(S)-[9-((1R, 2S, 3R, 5R)-1, 2-二羟基-5-羟基甲基环戊-3-基)-9H-嘌呤-6-基氨基]吡咯烷-1-基]苄腈,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-5-[6-[1-(异喹啉-1-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-溴代喹啉-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(4-氯苯基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代哒嗪-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代哒嗪-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇,

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(4-三氟甲基苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]

基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(5-溴吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基

基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(5-氯代吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基

基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基苯基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(4-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(3-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-[1-(3-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-苯基吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-(1-苄基-吡咯烷-3(S)-基氨基)嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇,和

(1R,2S,3R,5R)-3-[6-(1-苄基-吡咯烷-3(S)-基氨基)嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇。

最优选在本发明中使用的化合物包括

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,

(1R,2S,3R,5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇,和

(1R,2S,3R,5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇。

实现目标生物学作用所需的式(I)的化合物的数量取决于多种因

素，例如所选择的特定化合物、目标应用、给药方式和患者的临床症状。一般来说，日剂量的范围为 0.3 mg-100 mg(通常为 3 mg-50 mg) 每天和每千克体重，例如 3-10 mg/kg/天。例如静脉内剂量范围为 0.3 mg-1.0mg/kg，它可能最适于以 10ng-100ng 每千克和每分钟进行灌输给药。例如，用于这些目的的适宜的灌输溶液可以包含 0.1ng-10 mg，一般 1ng-10 mg/毫升。例如单一剂量可以包含 1 mg-10 g 活性成分。因此例如可以使注射用安瓿含有 1 mg-100 mg，而可以口服的单一剂量制剂如片剂或胶囊可以包含 1.0-1000 mg，通常 10-600 mg。在药学上可接受的盐的情况下，上述的重量数据基于式(I)的化合物的盐的重量。对于预防或治疗上述的症状，式(I)的化合物可以作为化合物本身使用，但它们优选为含有可接受的载体的药物组合物的形式。当然载体必须是可接受的，其含义是它可与其它组合物的成分相容，并对患者的健康没有危险。载体可以是固体或液体或者都是，并优选与化合物制成单一剂量，例如作为可以包含 0.05wt%-95wt%的活性成分的片剂。其它药学活性物质同样可以存在，包括其它式(I)的化合物。本发明的药物组合物可以由一种已知的制药方法制备，所述方法基本上为将成分与药理学上可接受的载体和/或赋形剂混合。

本发明的药物组合物是适于口服、直肠、局部、经口(例如舌下)和肠胃外(例如皮下、肌内、真皮内或静脉内)给药的药物组合物，虽然在每种情况下的最适宜的给药方式取决于欲治疗的症状的性质和严重程度以及在每种情况下所用的式(I)的化合物的性质。包衣制剂和包衣缓释制剂也在本发明的范围之内。优选耐酸和耐胃液的制剂。适宜的耐胃液的包衣包括乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子聚合物。

适宜的用于口服的药用化合物可以是单独的单位的形式，例如胶囊、扁囊剂、可吮吸片剂或片剂，其中的每一种包含确定量的式(I)的化合物，作为粉末或颗粒，作为在含水液体或非水液体中的溶液或悬浮液，或者作为水包油型或油包水型乳液。已提到的这些组合物可

可以由任何适宜的制药方法制备,所述方法包括使活性成分与载体(可以由一种或多种附加成分组成)发生接触的步骤。一般地,通过以下方法制备组合物:统一和均匀地将活性成分与液体和/或细分的固体载体混合,然后如果需要的话将产物成形。因此,例如可以通过压缩或模压化合物的粉末或颗粒而制备片剂,如果合适的话与一种或多种附加成分一起处理。压缩的片剂可以通过对自由流动形式的化合物如粉末或颗粒进行制片而制备,如果合适的话在适宜的机器中与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或一种(多种)表面活性/分散剂混合。模压的片剂。模压的片剂可以通过模压在适宜的机器中用惰性液体稀释剂弄湿的粉末形式的化合物而制备。

适于经口(舌下)给药的药物组合物包括可吮吸片剂和锭剂,所述可吮吸片剂包含式(I)的化合物和调味剂,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶,所述锭剂包含在惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的化合物。

适宜的用于肠胃外给药的药物组合物优选包含式(I)的化合物的无菌含水制剂,它优选与目标接受者的血液等渗。这些制剂优选静脉内给药,虽然还可以通过皮下、肌内或真皮下注射进行给药。这些制剂优选通过以下方法制备:将化合物与水混合,并使所得的溶液无菌和与血液等渗。根据本发明的可注射的组合物一般包含0.1-5wt%的活性化合物。

适宜的用于直肠给药的药物组合物优选为单一剂量的栓剂的形式。这些组合物可以通过以下方法制备:将式(I)的化合物与一种或多种常规固体载体如可可脂混合,并将所得的混合物成形。

适宜的用于局部应用于皮肤的药物组合物优选为软膏、乳膏、洗液、糊剂、喷雾剂、气溶胶或油的形式。可以使用的载体为矿脂、羊毛脂、聚乙二醇、醇和两种或更多种这些物质的组合。通常活性成分存在的浓度为组合物的0.1-15wt%,例如0.5-2%。

透皮给药也是可能的。适宜的用于透皮应用的药物组合物可以是单一的硬膏剂的形式,它适于与患者的表皮长期紧密接触。这些硬膏

剂适于包含在任选的缓冲水溶液中的活性成分，这些成分溶解和/或分散在粘合剂中或分散在聚合物中。适宜的活性成分浓度为大约1%-35%，优选大约3%-15%。作为一种具体的可能，活性成分可以如Pharmaceutical Research, 2(6): 318(1986)所述通过电转运法或离子电渗疗法释放。

以下的制备用于例示本发明，但不是对其进行限定。

#### 实施例 A

每个胶囊含 100mg 活性成分的软明胶胶囊：

	每个胶囊
活性成分	100 mg
从椰子油 (coconut fat) 中分馏的甘油三酸酯	400 mg
混合物	
胶囊内容物	500 mg

#### 实施例 B

每 5ml 含有 60mg 活性成分的乳液：

	每 100 ml 乳液
活性成分	1.2 g
中性油	适量
羧甲基纤维素钠	0.6 g
聚氧乙烯硬脂酸酯	适量
甘油，纯品	0.2-2.0 g
调味剂	适量
水(去离子或蒸馏)	加到 100 ml

#### 实施例 C

每个栓剂含有 40 mg 活性成分的直肠药剂：

	每个栓剂
活性成分	40 mg
栓剂基质	加到 2 g

#### 实施例 D

每个片剂含有 40mg 活性成分的片剂

	每个片剂
活性成分	40 mg
乳糖	600 mg
玉米淀粉	300 mg
可溶淀粉	20 mg
硬脂酸镁	40 mg
	<hr/> 1000 mg

#### 实施例 E

每个包衣片含有 50mg 活性成分的包衣片

	每个包衣片
活性成分	50 mg
玉米淀粉	100 mg
乳糖	60 mg
磷酸氢钙 (sec. calcium phosphate)	30 mg
可溶淀粉	5 mg
硬脂酸镁	10 mg
胶体二氧化硅	5 mg
	<hr/> 260 mg

#### 实施例 F

以下配方适于制备硬明胶胶囊的内容物:

a) 活性成分	100 mg
---------	--------

玉米淀粉	<u>300 mg</u>
	400 mg
b) 活性成分	140 mg
乳糖	180 mg
玉米淀粉	<u>180 mg</u>
	500 mg

### 实施例 G

可以根据以下配方制备滴剂(1ml= 20 滴中含 100mg 活性成分):

活性成分	10 g
苯甲酸甲酯	0.07 g
苯甲酸乙酯	0.03 g
乙醇 纯度 96%	5 ml
软化水	加到 100 ml

可以通过已知的方法或根据 EP-A 0 912 520 所述的反应顺序制备本发明的化合物。

在合成之后,一般通过以下方法纯化本发明的化合物:使用硅胶或 Florisil 基质,在色谱柱(chromatotron)上进行中等压力液相色谱处理(MPLC)、进行放射状加速薄层色谱处理、进行闪式色谱处理或柱色谱处理,然后结晶。对于式 I 的化合物(其中的 K 为 N, Q 为 O, 而 T 为  $R_3O-CH_2$ ),典型的溶剂系统包括氯仿: 甲醇、乙酸乙酯: 己烷和二氯甲烷: 甲醇。洗脱物可以用甲醇、乙醇、乙酸乙酯、己烷或氯仿等结晶。

对于式 I 的化合物(其中 K 为 N, Q 为 O, 和 T 为  $R_1R_2N-C=O$ ),典型的溶剂系统包括氯仿: 甲醇。例如洗脱物可以用 50-100%乙醇(含水)结晶。

对于式 I 的化合物(其中 Q 为  $CH_2$ , K 为 N 或 CH, 而 T 为  $R_1R_2N-C=O$ ),典型的溶剂系统包括二氯甲烷: 甲醇。例如,洗脱物可以用含或不含甲醇、乙醇或己烷的乙酸乙酯结晶。

需要中和的化合物可以用弱碱如碳酸氢钠中和，然后用二氯甲烷和盐水洗涤。在最终结晶之前，有时将纯化为油的产物与己烷/乙醇一起研制。

本发明方法还通过以下的实施例进一步例示和解释。

### 实施例 1

制备 5'-N-乙基-2',3'-异亚丙基-N6-氯代腺苷-5'-尿酰胺 (uronamide)

步骤 1: N6-氯-2',3'-异亚丙基腺苷

RT 下在 600ml 丙酮中将 6-氯代嘌呤核苷 (31.5g)、三乙基原甲酸酯 (73 mL) 和 TsOH (19.8 g) 搅拌 2 小时。将反应混合物真空浓缩，与乙酸乙酯合并，并用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液和盐水洗涤，干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩得到 N6-氯-2',3'-异亚丙基腺苷，为一种白色固体。

步骤 2: N6-氯-2',3'-异亚丙基腺苷-5'-羧酸

在乙腈中合并 N6-氯-2',3'-异亚丙基腺苷 (4.5 g, 13.8 mmol) 和 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶基氧苯甲酸酯 (4-羟基-TEMPO 苯甲酸酯) (0.0381 g, 0.14 mmol)，向反应混合物中加入 5% NaHCO<sub>3</sub> (87%)，并在 0-5℃ 下分部分加入亚溴酸钠水合物 (10.41 g, 55.1 mmol)。然后将反应混合物加热至室温，将溶液剧烈搅拌 3 小时。加入 10% 酒石酸溶液，并分离水层和用乙酸乙酯 (3x) 萃取。用 5% 碳酸氢钠溶液 (3x) 洗涤合并的有机层。合并碱性层，并用浓盐酸再次酸化至 pH3。用乙酸乙酯 (3x) 萃取水层。然后用盐水洗涤合并的有机层，并用硫酸镁干燥。将滤液浓缩成为一种无定形白色固体，与 3 份的甲苯共蒸发，并真空干燥得到 N6-氯-2',3'-异亚丙基腺苷-5'-羧酸。

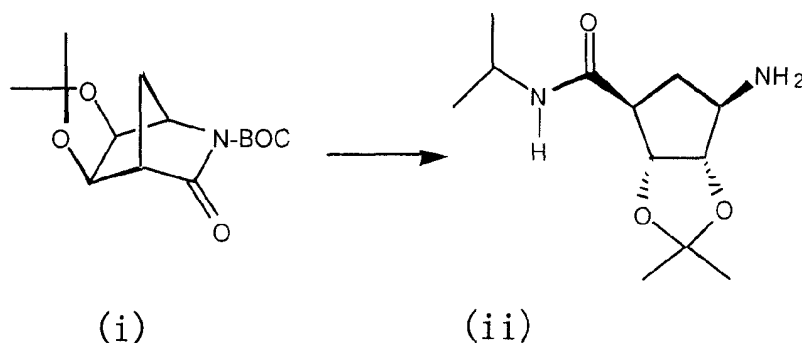
步骤 3: 5'-N-乙基-2',3'-异亚丙基-N6-氯代腺苷-5'-尿酰胺

在氩气氛和 $-10^{\circ}\text{C}$ 下合并 N6-氯-2',3'-异亚丙基腺苷-5'-羧酸(4.4g, 12.9 mmol)、三乙基胺(1.64 mL, 11.7 mmol)异丙烯基氯甲酸酯(1.28 mL, 11.7 mmol)和二氯甲烷(50 mL), 并搅拌大约2分钟。将乙基胺(0.77 mL, 11.7 mmol)加到反应混合物, 并继续搅拌另外1分钟。用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠分配反应混合物。用二氯甲烷(3X)洗涤水层。用盐水洗涤合并的有机层, 并用硫酸钠干燥, 过滤, 真空蒸发, 并用硅胶进行闪式色谱法纯化, 用3% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ 洗脱, 得到5'-N-乙基-2',3'-异亚丙基-N6-氯代腺苷-5'-尿酰胺,  $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) d 8.75(s, 1H), 8.23(s, 1H), 6.20(d, 1H), 5.50(dd, 2H), 4.73(d, 1H), 3.01(m, 2H), 1.63(s, 1H), 1.41(s, 3H), 0.77(t, 3H)。

### 实施例 2

制备(1S, 2R, 3S, 4R)-2,3-二羟基-4-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]嘌呤-9-基]环戊烷羧酸异丙酰胺

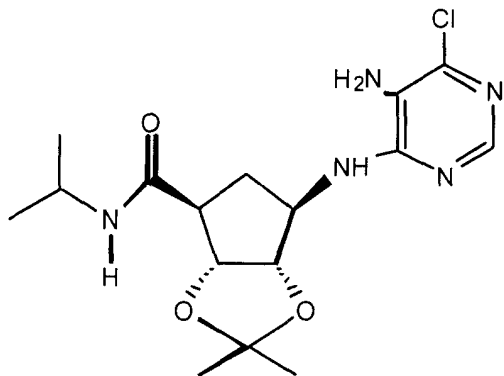
#### 步骤(1)



将 15.5g (54.6mmol) N-BOC-5,6-二亚甲基二氧基(oxy)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮(i) (如以下实施例3的步骤(6)制备)溶于16 mL 异丙基胺, 并在室温下将混合物搅拌大约2小时。将混合物真空蒸发, 并将残余物与氯仿共沸得到一种白色固体。将此固体溶于250 mL 乙酸乙酯, 将溶液冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ , 并使氯化氢气体冒泡进入溶液, 同时冷却大约15分钟。然后在室温下将溶液搅拌大约4小时。真空蒸发溶液,

并与甲醇共沸，然后与氯仿共沸，得到胺产物，为盐酸盐。用氯仿和碳酸氢钠溶液分配盐酸盐，用盐水洗涤有机层，干燥，过滤，并加入一当量的苯甲酸。真空下除去溶剂，并在醚中研制残余物以得到上述的目标胺(ii)，为苯甲酸盐，m.p. 183-184°C。

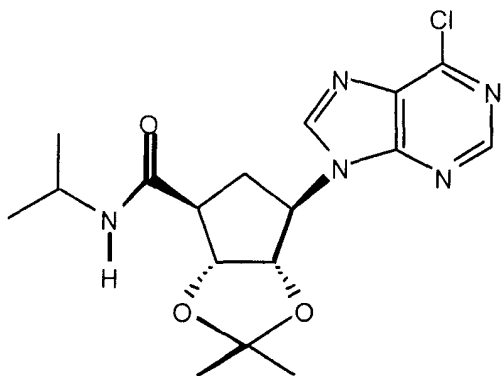
### 步骤(2) 制备



(iii)

将 54 mmol 来自以上实施例 2 步骤(1)的产物(ii)溶于 110 mL 正丁醇和 9.7g 5-氨基-4,6-二氯代嘧啶，然后加入 23 mL 三乙基胺，并将混合物加热回流大约 18 小时。将混合物冷却，用氯仿和饱和氯化铵溶液稀释。用氯仿萃取水层三次，然后用 10%异丙醇/氯仿萃取二次。合并有机层，用硫酸钠干燥，过滤，浓缩成一种油(iii)，其不经进一步处理而用于下一步骤。

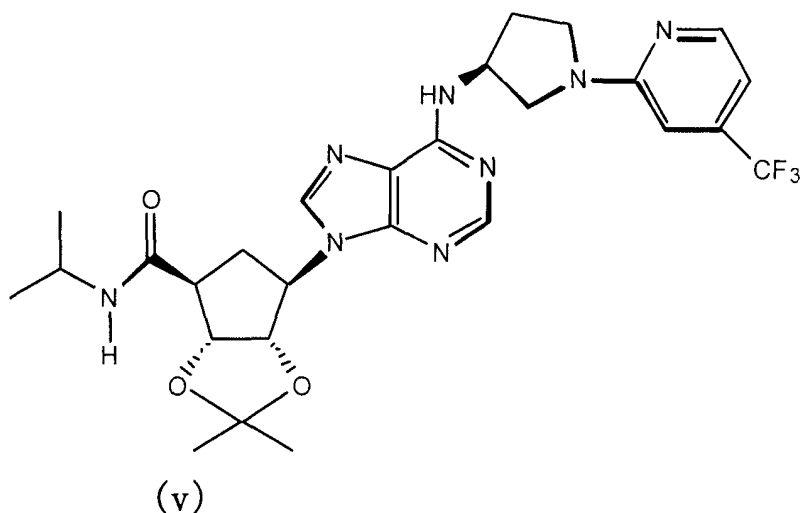
### 步骤(3) 制备



(iv)

将来自以上实施例 2 步骤 (2) 的产物 (iii) 回收于 150 mL 乙酸正丁酯，并加入 11.2 g 甲脒乙酸酯。将混合物于氩气氛下加热回流大约 9 小时，在 2、4 和 6 小时三次加入 5.56 g 份的甲脒乙酸酯。将混合物冷却，用乙酸乙酯稀释，用盐水、水、盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，并通过闪式色谱法纯化残余物，用在己烷中的 40-80% 乙酸乙酯洗脱得到上述的目标氯代嘌呤产物 (iv)。

#### 步骤 (4) 制备



将 400 mg (1.05 mmol) 来自以上实施例 2 步骤 (3) 的产物 (iv)、0.22 mL (1.57 mmol) 三乙基胺和 270 mg (1.16 mmol) 2-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-4-三氟甲基吡啶 (如以下实施例 3 步骤 1-5 所述制备) 一起溶于 3 mL 乙醇，并将溶液于氩气氛下加热回流大约 20 小时。将混合物真空蒸发，并用氯仿和饱和碳酸氢钠溶液分配残余物。用 4 份氯仿萃取水层，并用硫酸钠干燥合并的有机层，过滤，真空蒸发。通过闪式色谱法纯化残余物，将样品应用于二氯甲烷/乙酸乙酯 (1:1)，并在乙酸乙酯中的 0-3% 甲醇洗脱得到上述的产物 (v)。

步骤 (5) 将来自以上实施例 2 步骤 (4) 的产物溶于 2 mL 甲醇/四氢呋喃 (1:1)，加入 3.3 mL 1.5 N 盐酸水溶液，并在室温下将溶液搅拌大约 20 小时。将混合物真空蒸发。将此所得的残余物回收于 10 mL 15% 异丙醇/氯仿、1 mL 1 N 氢氧化钠溶液和 9 mL 饱和碳酸氢钠溶液。进

行分层，并用 4×5 mL 份的 15%异丙醇/氯仿萃取水层。用硫酸钠干燥合并的有机层，过滤，真空蒸发得到 (1S, 2R, 3S, 4R)-2, 3-二羟基-4-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]嘌呤-9-基]环戊烷羧酸异丙酰胺，m. p. 227-228℃。

### 实施例 3

制备 (1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇

步骤(1)在 250 mL 甲苯中合并 20g (232 mmol) (3S)-(-)-3-氨基吡咯烷和 26 mL (255 mmol, 1.1 eq) 苯甲醛，并回流，在 4.5 小时内用 Dean-Stark 捕集器除去水。将混合物冷却至 0℃，并加入 55.7g (255.2 mmol, 1.1eq) 二叔丁基二碳酸酯，然后于室温下干燥。将混合物真空浓缩，与 KHSO<sub>4</sub> 溶液一起搅拌，用醚萃取 3 次。使水层变成碱性，并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。用盐水洗涤有机层，并用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并真空蒸发得到 N1-BOC-(3S)-(-)-3-氨基吡咯烷。

步骤(2)将 34.25 g (183.9 mmol) 来自以上实施例 3 步骤(1)的产物溶于 200 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，并加入 25 mL (183.9 mmol, 1 eq) 三乙基胺。在氮气氛下滴加 34.7 mL (367.8 mmol, 2 eq) 乙酐，在室温下搅拌混合物，用 NaHCO<sub>3</sub> 溶液/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 进行分配。用盐水洗涤有机层，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤，真空浓缩，并用闪式色谱法纯化产物，用在二氯甲烷中的 2-8% 甲醇洗脱得到 N1-BOC-(3S)-(-)-3-乙酰基氨基吡咯烷。

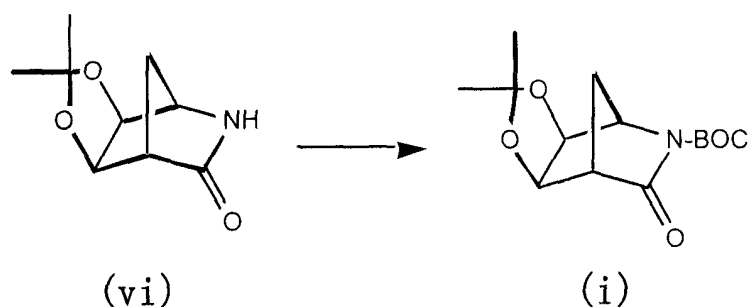
步骤(3)将 39.2 g (171.7 mmol) 来自以上实施例 3 步骤(2)的产物溶于 400 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，并在 0℃ 和氮气氛下滴加 26.46 mL (343.4 mmol 2 eq) 三氟乙酸(下文“TFA”)。将混合物加热至回流，加入另外 26 mL TFA，然后加入另外 10 mL TFA，再回流大约 3 小时，然后在高度真空下蒸

发除去 TFA。将残余物与 Amberlite IRA-400 碱性树脂(下文“碱性树脂”)一起搅拌,过滤,将滤液溶于甲醇,通过碱性树脂缓慢过滤,并将滤液蒸发得到 (3S)-(-)-3-乙酰基氨基吡咯烷。

步骤(4)在 50 mL 乙醇中合并 4g(31.2 mmol)来自以上实施例 3 步骤(3)的产物和 5.19(40.6 mmol) 2-氯-5-三氟甲基吡啶,并加入 13 mL(93.6 mmol, 3 eq)三乙基胺。将混合物回流 18 小时,真空浓缩,并用二氯甲烷和碳酸氢钠溶液分配残余物。用盐水洗涤有机层,用硫酸镁干燥,过滤,真空蒸发,并用闪式色谱法纯化残余物,用在二氯甲烷中的 2-5%甲醇洗脱得到 2-[(3S)-3-乙酰基氨基吡咯烷-1-基]-5-三氟甲基吡啶,为一种固体。

步骤(5)合并 7.52 g(27.5 mmol)来自以上实施例 3 步骤(4)的产物和 75 mL 6N 盐酸水溶液,并将混合物回流大约 18 小时。将混合物冷却至室温,用固体碳酸氢钠中和,用稀氢氧化钠溶液和二氯甲烷分配。用盐水洗涤有机层,用硫酸镁干燥,过滤,真空蒸发得到 2-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-5-三氟甲基吡啶。

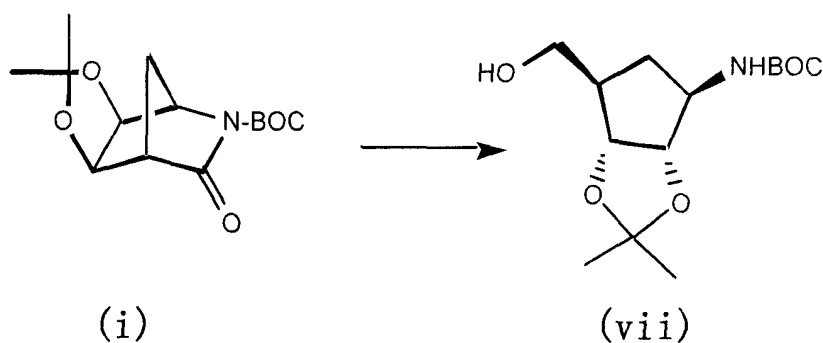
#### 步骤(6)



在二氯甲烷中合并 22.5g(0.123 mol) (-)-5,6-二亚甲基二氧基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮(vi)、1.5g 4-二甲氨基吡啶(下文“DMAP”)、12.4 g 三乙基胺和 37.5 g 二-叔丁基二碳酸酯,并在室温下搅拌大约 18 小时。用 1N 盐酸、5% 碳酸氢钠溶液、盐水洗涤混合物,

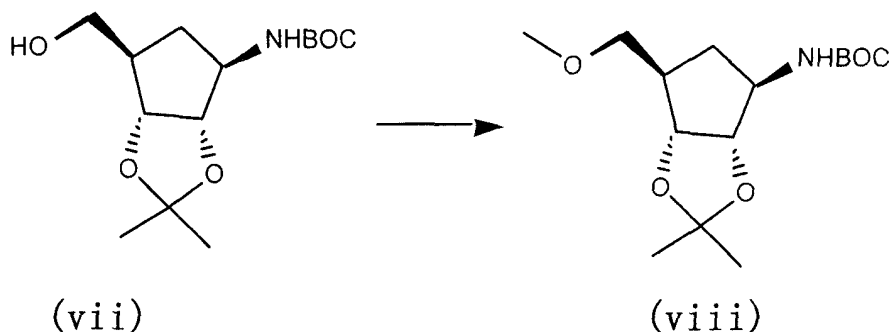
用硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，并用异丙醇将残余物重结晶得到 N-BOC-5,6-二亚甲基二氧基-2-氮杂二环[2.2.1]庚-3-酮(i)。

### 步骤(7)



将 35.6g (0.125 mol) 来自以上实施例 3 步骤(6)的产物(i)与 400 mL 甲醇合并。在氩气净化下快速搅拌，在大约 2 小时的时间内分三个相等的份数加入总共 23.8g (0.63 mol) 硼氢化钠。真空浓缩混合物，并用 200 mL 水和 300 mL 乙酸乙酯分配。用乙酸乙酯将水层再萃以二次，并用水、盐水洗涤有机溶液，用硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩得到 N-BOC-1-氨基-2,3-二亚甲基二氧基-4-羟基甲基环戊烷(vii)。

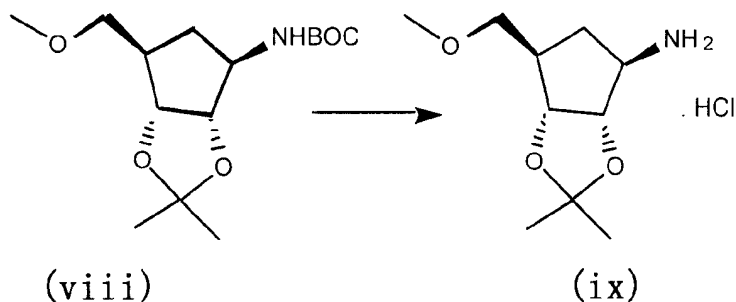
### 步骤(8)



将 50 g 来自以上实施例 3 步骤(7)的产物(vii)置于 150mL 苯。加入 8.8 ml 碘甲烷和 33 g 氧化银，并将混合物回流大约 18 小时。在大约 6 小时内分部分加入另外 25g 氧化银和另外 50m 碘甲烷，并将混合物回流大约 18 小时。用 C 盐过滤混合物，并用乙酸乙酯洗涤滤饼。真

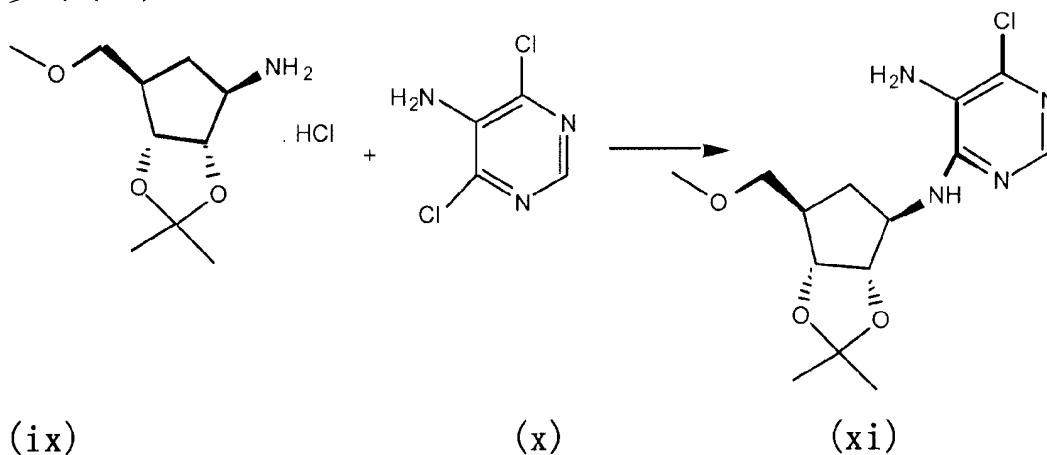
空浓缩合并的滤液，并用己烷结晶残余物得到上述的目标甲氧基甲基化合物(viii)。

### 步骤(9)



在氩气氛下，将 31.6g 来自以上实施例 3 步骤(8)的产物(viii)溶于 250 mL 湿的无水乙酸乙酯。在冰浴中冷却溶液，并在大约 6 分钟内使氯化氢气体冒泡通过溶液。将混合物加热至室温，并搅拌大约 3 小时，然后真空浓缩得到上述的目标胺盐酸盐(ix)。

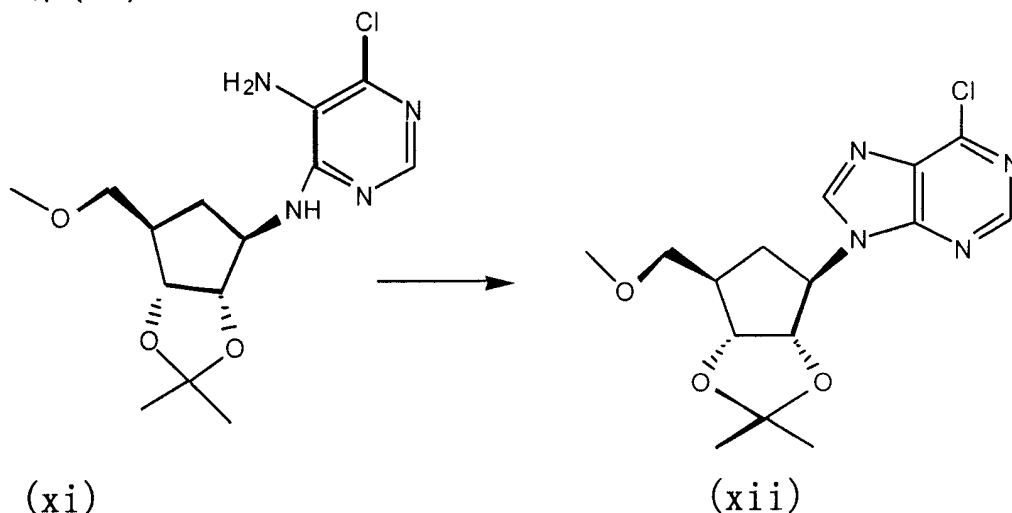
### 步骤(10)



在氩气氛下，在 100 mL 正丁醇中合并 24.2 g 来自以上实施例 3 步骤(9)的产物(ix)和 42.8 g 碳酸氢钠，并加入 20.1 g 5-氨基-4,6-二氯化嘧啶。将混合物加热回流大约 20 小时，然后真空浓缩。用乙酸乙酯和水分配残余物，并用盐水洗涤乙酸乙酯层，用硫酸镁干燥，过

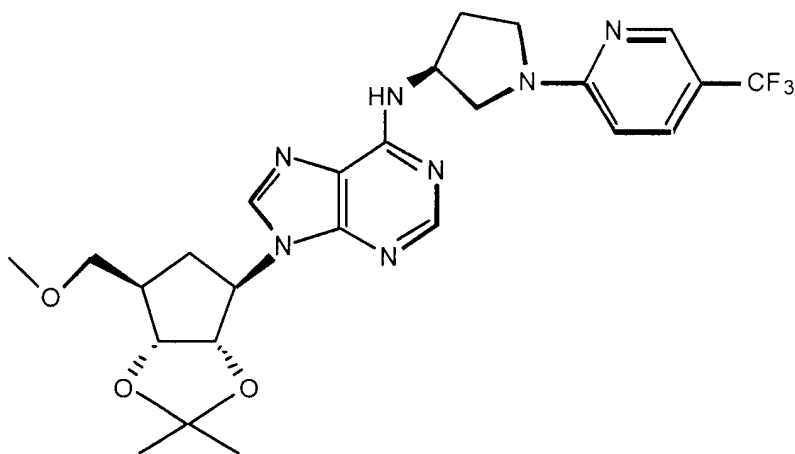
滤，真空浓缩。使在 30%乙酸乙酯的己烷溶液中的残余物通过大的快速硅胶洗涤柱，用 50%乙酸乙酯/己烷洗涤柱，并真空浓缩合并的滤液得到上述的目标嘧啶基氨基环戊烷产物 (xi)。

步骤 (11)



在氩气氛下合并 26.7 g 来自以上实施例 3 步骤 (10) 的产物 (xi) 和 125 mL 乙酸正丁酯。加入 33.5g 甲脒乙酸酯，并将混合物加热回流大约 3 小时，直至薄层色谱法显示反应完全。将混合物冷却，用乙酸乙酯和盐水分配，并用硫酸镁干燥乙酸乙酯层，过滤，真空浓缩。通过闪式色谱法纯化残余物，用在己烷中的 30-50%乙酸乙酯洗脱，得到上述的氯代嘌呤产物 (xii)。

步骤 (12) 制备



(xiii)

在 20mL 乙醇中合并 7.75 g (22.9 mmol) 来自以上实施例 3 步骤 (11) 的产物 (xii) 和 6.35 g (27.4 mmol) 2-[ (3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-5-三氟甲基吡啶，并加入 6.33 mL 三乙基胺。在密封容器中，在 105℃ 下将混合物加热 4 小时。将混合物冷却，真空蒸发，用二氯甲烷和碳酸氢钠溶液分配。用硫酸镁干燥有机层，过滤，真空浓缩，并用闪式色谱法纯化残余物，用在二氯甲烷中的 4% 甲醇洗脱得到所示的产物 (xiii)。

步骤 (13) 将 10.81g (20.3 mmol) 来自以上实施例 3 步骤 (12) 的产物 (xiii) 与 90 mL 三氟乙酸酯和 10mL 水合并，并在室温下将混合物搅拌大约 30 分钟。在高度真空下蒸发掉 TFA，并用二氯甲烷和碳酸氢钠溶液分配残余物。用碳酸氢钠溶液、盐水洗涤二氯甲烷溶液，加入异丙醇，并用硫酸镁干燥溶液，过滤，真空浓缩，并用闪式色谱法处理残余物，用在二氯甲烷中的 5-10% 甲醇洗脱。收集适宜的馏分，浓缩并用乙腈将残余物结晶得到 (1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇，m. p. 166-168℃。

#### 实施例 4

制备 (2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(R)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇

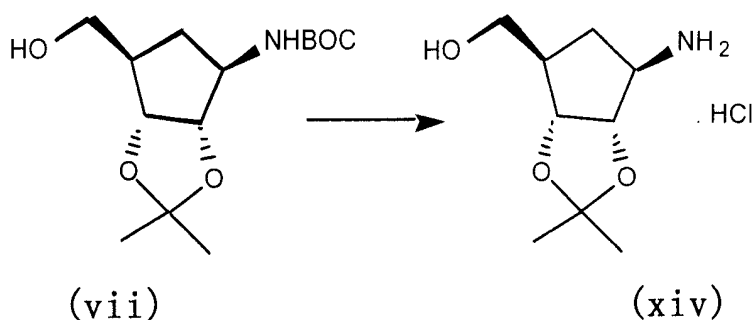
将 267 mg 2-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]-5-三氟甲基吡啶、331 mg 6-氯代嘌呤核苷、233 mg 三乙基胺和 0.5 mL 乙醇合并，并在密封容器中于 100℃ 下加热大约 5 小时。将混合物冷却，用二氯甲烷(加入一些异丙醇)和碳酸氢钠分配。用盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，蒸发并用闪式色谱法纯化残余物，用在二氯甲烷中的 5% 甲醇洗涤，得到 (2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(R)-基氨基]嘌呤-9-基]四氢呋喃-3,4-二醇，为半水合物，m. p. 166-170℃。

### 实施例 5

制备 (1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(4-三氟甲基苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇

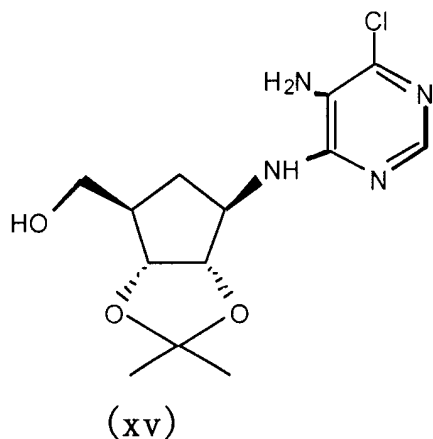
步骤(1)在 30 mL 甲苯中合并 1.00 g (11.6 mmol) 3(S)-(-)-3-氨基吡咯烷、1.35 mL (9.66 mmol) 4-溴苯并三氟化物、2.69 g (29 mmol) 叔丁醇钠和 1.01g (1.16 mmol) PdCl<sub>2</sub>(P[o-甲苯基]<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (如美国专利 4,196,135 制备)，并在密封容器中于 100℃ 下将混合物加热大约 40 小时。将混合物冷却，过滤，真空蒸发，并用闪式色谱法纯化残余物，用 10:1-7:1 二氯甲烷/乙醇洗脱得到 1-(4-三氟甲基)苯基-(3S)-吡咯烷-3-基胺。

### 步骤(2)



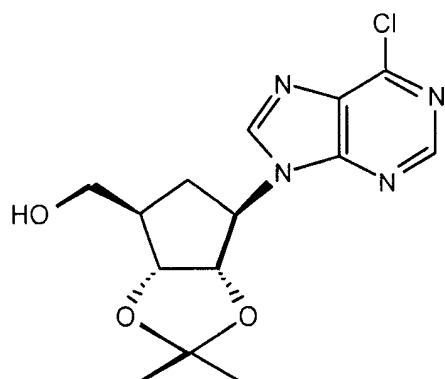
在氩气氛下将 24.7 mL (0.61 mol) 甲醇和 50 mL 乙酸乙酯的溶液冷却至 0℃。分部分加入 43.3 mL (0.61 mol) 乙酰氯，并使溶液在大约 45 分钟内达到室温。再次用冰冷却此溶液，并在大约 45 分钟的时间内加入在 100 mL 乙酸乙酯中的 50.0g N-BOC-1-氨基-2,3-二亚甲基二氧基-4-羟基甲基环戊烷(vii)的溶液。使此溶液达到室温，然后真空蒸发得到上述的目标胺盐酸盐(xiv)。

### 步骤(3) 制备



在氩气氛下在 150 mL 正丁醇中合并 38.9g 来自以上实施例 5 步骤(2)的产物(xiv)和 73 g 碳酸氢钠，并在室温下将混合物搅拌大约 30 分钟。加入 34.2 g 5-氨基-4,6-二氯代嘧啶，将混合物回流大约 19 小时。真空浓缩混合物，并将残余物回收于乙酸乙酯和水。用乙酸乙酯萃取水层，并用盐水洗涤合并的有机层，过滤，真空浓缩。通过闪式色谱法纯化残余物，用在己烷中的 30%-100%乙酸乙酯进行梯度洗脱，得到上述的目标取代的氯代嘧啶(xv)。

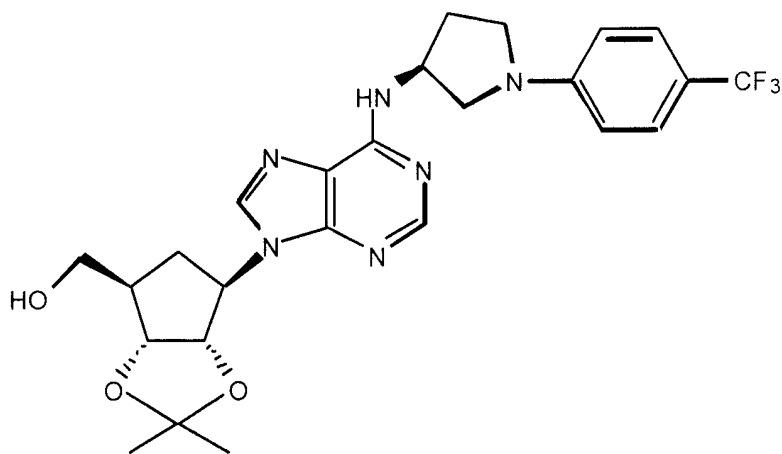
### 步骤(4) 制备



(xvi)

在 250 mL 乙酸正丁酯中合并 37.9 g 来自以上的实施例 5 步骤 (3) 的产物 (xv) 和 25.1 g 甲脒乙酸酯, 并将混合物于氩气氛下加热回流大约 2 小时, 在大约 1 小时后加入另外 12.5 g 甲脒乙酸酯, 并在大约 1.5 小时后加入另外 10 g。将混合物冷却, 用乙酸乙酯和盐水分配, 用 3 份乙酸乙酯萃取盐水, 并用硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤, 真空蒸发。用乙酸乙酯/己烷进行结晶纯化得到上述的氯代嘌呤 (xvi)。可以通过闪式色谱法纯化浓缩母液的残余物, 用在己烷中的 80-100% 乙酸乙酯洗脱以改善回收率。

#### 步骤 (5) 制备



(xvii)

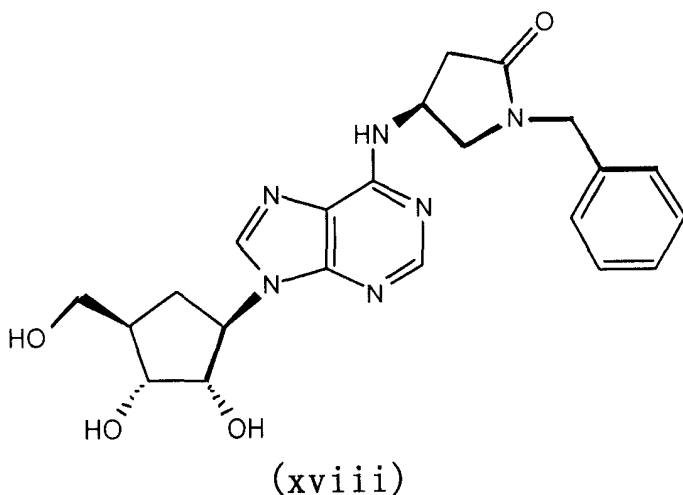
在 20ml 乙醇中合并 0.225 g (0.693 mmol) 来自以上实施例 5 步骤 (4) 的产物 (xvi)、0.239g (1.04 mmol) 来自以上步骤 (1) 的 1-(4-三氟甲基)苯基-(3S)-吡咯烷-3-基胺和 0.582 g (6.93 mmol) 碳酸氢钠,

并加热回流大约 60 小时。将混合物过滤，真空浓缩，并用闪式色谱法纯化残余物，用二氯甲烷/乙醇，30:1-10:1 进行梯度洗脱得到上述的吡咯烷基胺(xvii)。

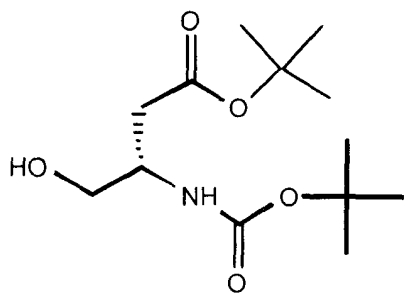
步骤(6)将 0.234 g 来自以上实施例 5 步骤(5)的产物溶于 10 mL 三氟乙酸，并将溶液于室温下搅拌过夜。真空蒸发溶液，并通过闪式色谱法纯化残余物，用二氯甲烷/乙酸乙酯(10:1)洗脱得到(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(4-三氟甲基苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇，m. p. 111-114°C。

### 实施例 6

制备 4(S)-1-苄基-4-[9-((1R, 2S, 3R, 5R)-1, 2-二羟基-5-羟基甲基环戊-3-基)-9H-嘌呤-6-基氨基]吡咯烷-2-酮



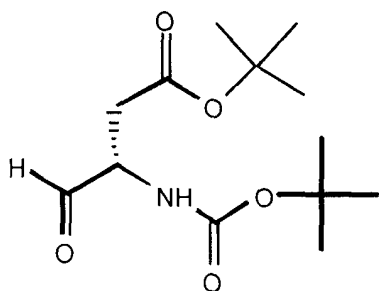
步骤(1)制备



(xix)

将 7.1 g (24.5 mmol) N-t-BOC-L-天门冬氨酸 $\beta$ -叔丁酯溶于 120 mL 四氢呋喃。将溶液冷却至 0℃，并加入 2.73 g (27 mmol) 三乙基胺，然后加入 2.66 g (24.5 mmol) 乙基氯甲酸酯。将溶液搅拌大约 30 分钟，并加入在水中的 3.71 g (98.2 mmol) 硼氢化钠的溶液。将混合物于室温下搅拌大约 17 小时，真空浓缩，用乙酸乙酯稀释残余物，并用 1N 盐酸、10%碳酸钠、盐水洗涤有机层，然后用硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩，并通过闪式色谱法纯化，用在己烷中的 30%-50%的乙酸乙酯洗脱，得到 3(S)-叔丁基-3-BOC-氨基-4-羟基-正丁酸酯(xix)。

### 步骤(2)制备

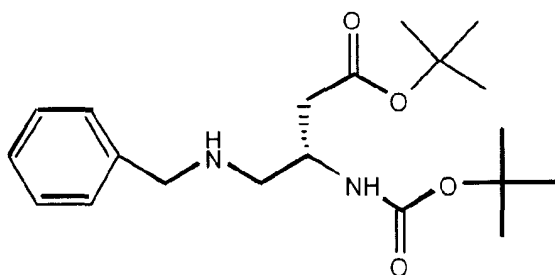


(xx)

将在 9 mL 二氯甲烷中的 0.73 g 二甲亚砜的溶液冷却至-70℃，并滴加 31mL 在二氯甲烷中的 2M 草酰氯溶液。将溶液搅拌大约 15 分钟，并加入在 5 mL 二氯甲烷中的 0.85 g 3(S)-叔丁基-3-BOC-氨基-4-羟

基-正丁酸酯(xix)。搅拌大约 45 分钟后, 加入 1.88g 三乙基胺。将溶液加热至室温, 搅拌大约 30 分钟, 然后用乙酸乙酯稀释。用 1N 盐酸、10%碳酸钠、盐水洗涤溶液, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到 3(S)-叔丁基-3-BOC-氨基-4-氧代-正丁酸酯(xx)。

### 步骤(3)



(xxi)

将来自以上实施例 6 步骤(2)的产物(xx)溶于 9 mL 甲醇, 并加入 1.34g 苄基胺盐酸盐, 然后加入 0.94 g 三乙基胺, 然后加入 200 mg 3 Å 分子筛。将溶液搅拌大约 45 分钟, 并加入在 5 mL 甲醇中的 0.23 g 氯化锌和 0.22 g 氰基氢硼化物的溶液。将溶液搅拌大约 4 小时, 加入 2 mL 1N 氢氧化钠, 然后加入 10 mL 水。将混合物浓缩至大约一半的体积, 并用乙酸乙酯萃取。用 10%碳酸钠溶液、盐水洗涤乙酸乙酯溶液, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过闪式色谱法纯化残余物, 用在己烷中的 30%-40%乙酸乙酯洗脱, 得到上述的苄基胺(xxi)。

步骤(4)将 0.90 g 来自以上实施例 6 步骤(3)的产物溶于 12 mL 甲苯/乙酸(10:1), 并将溶液回流大约 1.5 小时。将混合物真空浓缩, 并通过闪式色谱法纯化残余物, 用在二氯甲烷中的 25%-35%乙酸乙酯洗脱, 得到 1-苄基-4(S)-BOC-氨基-2-吡咯烷酮。

步骤(5)将 0.64g 来自以上实施例 6 步骤(4)的产物溶于 20 mL 乙酸乙酯, 并将溶液冷却至 0℃。使氯化氢气体冒泡进入溶液, 持续大

约 5 分钟，并将混合物于室温下搅拌大约 18 小时。将醚加到混合物，并通过过滤收集固体，得到 1-苄基-4(S)-氨基-2-吡咯烷酮盐酸盐。

步骤(6)在 10mL 乙醇中合并 0.33 g 来自以上实施例 5 步骤(4)的受保护的氯代嘌呤、0.26 g 1-苄基-4(S)-氨基-2-吡咯烷酮盐酸盐和 0.29 g 三乙基胺，并将混合物加热回流大约 5 小时。将混合物真空浓缩，并将残余物溶于 20mL 1N 盐酸，并在室温下搅拌大约 1 小时。将混合物真空浓缩，并通过制备 HPLC 纯化残余物，用在水中并含有 0.1% 三氟乙酸的 10%乙腈-60%乙腈进行梯度洗脱。合并适宜的馏分，浓缩，并将残余物溶于 20 mL 1N 盐酸，真空蒸发溶剂，再重复此两次。将此残余物溶于甲醇，真空蒸发溶剂，在醚中将残余物研制得到 4(S)-1-苄基-4-[9-((1R, 2S, 3R, 5R)-1, 2-二羟基-5-羟基甲基环戊-3-基)-9H-嘌呤-6-基氨基]吡咯烷-2-酮，为盐酸盐三水合物，m. p. 100 °C (分解)

### 实施例 7

制备 (1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)吡咯烷-3-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇

步骤(1)将 4-硝基酚 (1.0g, 7.19 mmol) 和三乙基胺 (3 mL, 21.6 mmol) 一起溶于无水二氯甲烷 (10 mL)，并将溶液冷却至 -15°C。加入三氟甲磺酸酐 (1.81 mL, 10.8 mmol)，并将混合物于 -15°C 下搅拌大约 30 分钟。用二氯甲烷稀释混合物，用碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，用硫酸镁干燥有机层，过滤并真空浓缩。通过闪式色谱法纯化残余物，用二氯甲烷洗脱，得到 4-硝基苯基三氟甲磺酸酯，为一种浅黄色固体。

步骤(2)在氮气氛下将 3(S)-氨基-1-苄基吡咯烷 (3.0g, 17.0 mmol) 和三乙基胺 (2.50 mL, 17.9 mmol) 一起溶于无水甲醇 (17 mL)，并滴

加三氟乙酸乙酯(2.53 mL, 21.3 mmol)。将溶液搅拌大约 18 小时, 真空蒸发, 并将残余物回收于二氯甲烷。用碳酸氢钠溶液、盐水洗涤溶液, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩得到 1-苄基-3(S)-三氟乙酰基氨基吡咯烷。

步骤(3)在氮气氛下, 将 1-苄基-3(S)-三氟乙酰基氨基吡咯烷(4.59g, 16.7 mmol)溶于无水甲醇(50 mL), 并加入二叔丁基二碳酸酯(3.68g, 16.7 mmol)和担载在碳(0.90g)上的 10%钯。然后在氢气氛下, 在大气压下将混合物搅拌大约 5 小时。使混合物过滤通过 Celite®, 用甲醇清洗, 并真空蒸发滤液, 通过闪式色谱法纯化残余物, 用在二氯甲烷中的 5%甲醇洗脱得到 1-BOC-3(S)-三氟乙酰基氨基吡咯烷。

步骤(4)将 1-BOC-3(S)-三氟乙酰基氨基吡咯烷(4g)溶于二氯甲烷(130 mL), 并加入三氟乙酸(19 mL)。将溶液于室温下搅拌大约 1 小时, 然后真空浓缩。用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液分配残余物。进行分层, 并用乙酸乙酯萃取水层。用硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤, 并真空蒸发得到 3(S)-三氟乙酰基氨基吡咯烷。

步骤(5)将 4-硝基苯基三氟甲磺酸酯(0.423g, 1.56 mmol)和三乙基胺(0.217mL, 1.56 mmol)一起溶于无水乙腈(15 mL), 加入 3(S)-三氟乙酰基氨基吡咯烷(0.852g, 4.68 mmol), 并将混合物加热回流大约 18 小时。将混合物冷却, 真空浓缩, 并通过闪式色谱法纯化残余物, 用在己烷中的 25%-50% 乙酸乙酯进行梯度洗脱得到 1-(4-硝基)苯基-3(S)-三氟乙酰基氨基吡咯烷。

步骤(6)将 1-(4-硝基)苯基-3(S)-三氟乙酰基氨基吡咯烷(0.334g, 1.10 mmol)与在甲醇/水(2:3)(20 mL)中的碳酸钾饱和溶液合并, 并将混合物于 55℃下加热大约 2 小时, 然后于室温下加热大约

18 小时。将混合物真空浓缩，并将残余物回收于水(10 mL)。用乙酸乙酯萃取水层，用硫酸镁干燥有机层，过滤，真空蒸发得到 3(S)-氨基-1-(4-硝基)苯基吡咯烷。

步骤(7)基本上采用实施例 3 步骤 12 和 13 与实施例 5 步骤 5 和 6 的方法，由 3(S)-氨基-1-(4-硝基)苯基吡咯烷制备(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)吡咯烷-3-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇，m. p. 119-120℃。

基本上采用上述的反应路线和实施例的方法，从适宜的原料制备以下用于本发明的化合物：

#### 实施例 8

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-氯吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇，m. p. 154-156℃；

#### 实施例 9

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇，m. p. 153-156℃；

#### 实施例 10

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇，m. p. 187-190℃；

#### 实施例 11

(2R, 3R, 4S, 5R) 5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-溴吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇，153-154℃；

## 实施例 12

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-(6-(1-(4-硝基苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基)-嘌呤-9-基)四氢呋喃-3,4-二醇, m. p. 230-232°C;

## 实施例 13

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-(5'-三氟甲基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']-联吡啶基-3-基氨基)-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3,4-二醇, m. p. 113-116°C;

## 实施例 14

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-(苯基吡咯烷-3(S)-基氨基)-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3,4-二醇;

## 实施例 15

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-(1-吡啶-2-基吡咯烷-3(S)-基氨基)-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3,4-二醇, m. p. 193-195°C;

## 实施例 16

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(4-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-四氢呋喃-3,4-二醇, m. p. 121-124°C;

## 实施例 17

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3,4-二醇, m. p. 164-166°C;

## 实施例 18

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-噻吩-2-基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3,4-二醇, 190-192

℃ ;

#### 实施例 19

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(5-甲基巯基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇, m. p. 231-233℃ ;

#### 实施例 20

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇, m. p. 251-253℃ ;

#### 实施例 21

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇, 154-156℃ ;

#### 实施例 22

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-羟基甲基-2-[6-[1-(6-氯代哒嗪-3-基)吡咯烷-3-基氨基]-嘌呤-9-基]-四氢呋喃-3, 4-二醇, m. p. 130℃ (分解);

#### 实施例 23

(2R, 3R, 4S, 5R)-5-甲氧基甲基-2-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]四氢呋喃-3, 4-二醇, m. p. 198-200℃ ;

#### 实施例 24

(1S, 2R, 3S, 4R)-2, 3-二羟基-4-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷羧酸乙酰胺, m. p. 135-138℃ ;

## 实施例 25

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇, m. p. 126-128°C;

## 实施例 26

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-((3S)-吡咯烷-3-基氨基)-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇二盐酸盐, m. p. 160°C (分解);

## 实施例 27

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(R)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇, 175-177°C;

## 实施例 28

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-((3R)-吡咯烷-3-基氨基)-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇, m. p. 166°C (分解);

## 实施例 29

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇, m. p. 110-111°C;

## 实施例 30

4(R)-1-苄基-4-[9-((1R, 2S, 3R, 5R)-1,2-二羟基-5-羟基甲基环戊-3-基)-9H-嘌呤-6-基氨基]吡咯烷-2-酮盐酸盐, m. p. 110°C (分解);

## 实施例 31

(1R, 2S, 3R, 5S)-5-甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇, m. p. 114-116°C;

## 实施例 32

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(5-溴吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇, m. p. 169-171°C;

## 实施例 33

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(5-氯吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇, m. p. 118-121°C;

## 实施例 34

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇, m. p. 135-137°C;

## 实施例 35

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇, m. p. 110-112°C;

## 实施例 36

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(喹啉-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇, m. p. 135-138°C;

## 实施例 37

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(4-硝基苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇;

## 实施例 38

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(4,5-双三氟代吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇, m. p.

123-126℃；

#### 实施例 39

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇, m. p. 97-99℃；

#### 实施例 40

4-[3(S)-[9-((1R, 2S, 3R, 5R)-1, 2-二羟基-5-羟基甲基环戊-3-基)-9H-嘌呤-6-基氨基]吡咯烷-1-基]苄腈, m. p. 140℃；

#### 实施例 41

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-羟基甲基-3-[6-[1-(异喹啉-1-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1, 2-二醇, m. p. 119-122℃；

#### 实施例 42

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-溴代喹啉-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇；

#### 实施例 43

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(4-氯苯基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1, 2-二醇；

#### 实施例 44

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1, 2-二醇, m. p. 140-143℃；

#### 实施例 45

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基

基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇, m. p. 180-182°C ;

#### 实施例 46

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇;

#### 实施例 47

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代哒嗪-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇;

#### 实施例 48

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇, m. p. 118-120°C ;

#### 实施例 49

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-异丙氧基甲基-3-[6-[1-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇, m. p. 157-158°C ;

#### 实施例 50

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-异丙氧基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇, 160-161°C ;

#### 实施例 51

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(6-氯代哒嗪-3-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇, m. p. 122-124°C ;

#### 实施例 52

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(5-溴吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇, m. p. 110-111°C;

#### 实施例 53

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(5-氯代吡啶-2-基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇, m. p. 110-112°C;

#### 实施例 54

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-(4-三氟甲基苯基)吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇, m. p. 128°C;

#### 实施例 55

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(4-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇, m. p. 122-125°C;

#### 实施例 56

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(3-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇, m. p. 127-130°C;

#### 实施例 57

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-[1-(3-氯苯基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇, m. p. 131-133°C; 和

#### 实施例 58

(1R, 2S, 3R, 5R)-5-甲氧基甲基-3-[6-[1-苯基吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基]环戊烷-1,2-二醇, m. p. 106°C.

#### 实施例 59

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-(1-苄基-吡咯烷-3(S)-基氨基)嘌呤-9-

基]-5-羟基甲基环戊烷-1,2-二醇, m. p. 100-102°C;

#### 实施例 60

(1R, 2S, 3R, 5R)-3-[6-(1-苄基-吡咯烷-3(S)-基氨基)嘌呤-9-基]-5-甲氧基甲基环戊烷-1,2-二醇, m. p. 95-96°C.

#### 实施例 61

(1S, 2R, 3S, 4R)-2,3-二羟基-4-{6-[1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基}-环戊烷羧酸-1(S)-甲基丙酰胺, m. p. 215°C(分解);以及

#### 实施例 62

(1S, 2R, 3S, 4R)-2,3-二羟基-4-{6-[1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-吡咯烷-3(S)-基氨基]-嘌呤-9-基}-环戊烷羧酸-1(R)-甲基丙酰胺, m. p. 206-212°C(分解)。

### 胰岛素抵抗和 II 型糖尿病的病理生理学方面

胰岛素抵抗, 定义为一种对正常循环浓度的胰岛素的反应下降的症状, 是 II 型糖尿病的一个特征, 并导致肌肉、脂肪组织和肝异常。胰岛素抵抗发生在 II 型糖尿病之前, 而 II 型糖尿病是在胰腺 $\beta$ 细胞水平上存在其它不足时产生。只要通过增加胰岛素产生来补偿外周胰岛素抵抗, 则导致葡萄糖内环境稳定达到平衡。即使在不存在 II 型糖尿病的情况下, 胰岛素抵抗是其它人类病症的一个重要特征。胰岛素作用受损与高胰岛素血相结合导致多种异常, 包括甘油三酸酯升高, HDL 水平低下, VLDL 分泌增加, 凝血疾病, 血管阻力增大, 甾类激素水平改变, 外周血流稀释和体重增加。因此, 胰岛素抵抗经常与中枢性肥胖、高血压、多囊性卵巢综合征、异常脂血和动脉粥样硬化(JCI 106, 163-164, 2000)有关。

胰岛素抵抗的特征是：

在脂肪组织中，脂解增加，导致游离脂肪酸水平增加，其本身导致

减少肌肉中葡萄糖的利用，

增加流入肝的脂肪酸，随后增加 VLDL 制备，和

损害 $\beta$ 细胞的胰岛素分泌

在肝中，增加肝葡萄糖制备和 VLDL 分泌，从而分别导致高血糖和高甘油三酸酯血症，

在肌肉中，减少葡萄糖利用率，导致高血糖，

TGL 749(腺苷 A<sub>1</sub> 受体激动剂)的外周脂解抑制作用导致血浆游离脂肪酸减少(主要药理学作用)。降低的肌肉对游离脂肪酸的可获得性增加葡萄糖利用并降低肝中 VLDL 制备，同时血浆甘油三酸酯减少(第二药理学作用)。

抗脂解作用的测定

根据通式(I)的化合物的抗脂解作用如表 1 所示。

实施例号	Lipo ec <sub>50</sub> [nm]
2	10,88
3	5,62
5	2
6	267
7	2,82
18	2,24
20	1,37
21	2,43
22	3,07
26	178,0

29	3, 57
31	247, 0
32	8, 0
33	4, 2
34	3, 3
35	48, 0
37	2, 8
38	114, 0
39	17, 6
40	10, 5
41	182, 0
42	30, 0
44	226, 0
46	92, 5
47	129, 0
50	365, 0
51	18, 6
52	17, 0
53	18, 6
54	27, 8
55	3, 3
56	2, 4
57	63, 5
61	18, 0

### 麻醉大鼠的血浆脂质(游离脂肪酸、甘油三酸酯、胆固醇)的测定

用麻醉的大鼠分析血浆脂质水平。简言之，用腹膜内注射戊巴比妥钠(60 mg/kg)将大鼠麻醉，切开气管并在每只大鼠的颈静脉中插套

管以进行静脉内给药(快速推注或灌输)。通过皮下灌输戊巴比妥钠(调节至各动物的麻醉深度;大约 24mg/kg/h)使麻醉保持至多 7 小时。用直肠探针温度计监测体温,并通过加热的外科平板保持温度在 37℃。使大鼠在外科手术后稳定血液水平至多 2 小时,然后腹膜内注射试验化合物。每 15 分钟从尾端获得用于葡萄糖分析的血样(10 $\mu$ l)。对于血浆脂质的分析,在化合物给药之后,在至多 2 小时内每 10-15 分钟,或者在至多 5 小时内每小时从颈静脉中获得血样(0.3 ml)。采用标准酶法测定血液葡萄糖(Bergmeyer, 1974)。

表 2

实施例 3 的化合物对麻醉的饥饿的雄性 Wistar 大鼠的血浆游离脂肪酸的作用

(动物研究: 00-009)

分	对照		实施例 3 (10 mg/kg i. p.)		实施例 3 (30 mg/kg i. p.)	
	平均值	SEM	平均值	SEM	平均值	SEM
-60	0, 57	0, 04	0, 61	0, 03	0, 52	0, 02
10	0, 55	0, 04	0, 42	0, 03	0, 24	0, 02
20	0, 59	0, 02	0, 26	0, 07	0, 14	0, 01
30	0, 52	0, 04	0, 19	0, 05	0, 13	0, 01
40	0, 50	0, 04	0, 19	0, 06	0, 10	0, 01
60	0, 48	0, 07	0, 13	0, 05	0, 09	0, 01
值为平均值+/-SEM, n=4 只大鼠						

清醒大鼠的胰岛素敏感性测定

用试验化合物每天口服一次对胰岛素抵抗 Zucker Fatty 大鼠或 Zucker Diabetic Fatty (ZDF) 大鼠进行至多 3 周的治疗。在吸入麻醉期间在各研究日通过眼眶后出血来获得血浆参数。在研究结束时，使大鼠挨饿过夜，让它们接受胰岛素快速推注 (3U/kg s. c.)，并监测血液葡萄糖降低至多 6 小时。在通过试验化合物改善胰岛素敏感性时，与对照组相比血液葡萄糖减少更为明显并持久。

表 3

在用 1 和 10 mg/kg po 的实施例 3 的化合物进行 3 周的预处理之后进行的胰岛素抵抗 Zucker Fatty 大鼠的胰岛素耐受试验 (3U/kg s. c.) (动物研究：00-027)

胰岛素后的时间		0	60	120	180	240	300	360	420
对照	平均值	5,28	2,38	2,92	5,87	6,89	6,20	5,24	4,93
	SEM	0,14	0,10	0,21	0,35	0,46	0,33	0,26	0,16
实施例 3 (1 mg/kg p. o.)	平均值	4,60	1,96	1,59	1,72	3,02	5,13	4,98	4,04
	SEM	0,16	0,07	0,09	0,12	0,25	0,47	0,26	0,24
实施例 3 (10 mg/kg p. o.)	平均值	5,17	1,99	1,57	1,44	2,54	4,35	5,63	6,09
	SEM	0,22	0,17	0,16	0,09	0,27	0,42	0,47	0,31
值为平均值 +/- SEM, n = 9									

本发明的范围内的化合物在用于测定对动物的腺苷受体激动剂活

性的标准  $A_1/A_2$  受体结合试验中表现出活性。用于测定本发明的化合物的受体结合亲合力的例举性试验方法如下述。

#### A. 体外腺苷受体结合亲合力测定

根据 R. F. Bruns 等人, *Mol. Pharmacol.*, 29:331(1986)的方法, 使用大鼠全脑膜制备物, 通过基于  $^3\text{H}$ -CHA(环己基腺苷)的配体置换的竞争试验[Research Biochemicals Inc., Natick, Mass.], 由受体测定  $A_1$  受体结合亲合力。在 1mM 茶碱存在下评价非特异性结合。

通过类似的试验技术, 基于  $^3\text{H}$ -CGS 21680, 一种已知的  $A_2$  受体特异性腺苷激动剂的配体置换, 使用来自大鼠脑纹状体的膜, 由受体测定  $A_2$  受体的结合亲合力。在 20 $\mu\text{M}$  2-氯代腺苷存在下评价非特异性结合。

试验在玻璃试管中一式两份地在 25 $^{\circ}\text{C}$  下进行。一旦加入膜, 在旋转摇动器中搅拌试管并在 25 $^{\circ}\text{C}$  下培养 60 分钟( $A_1$  试验)或 90 分钟( $A_2$  试验)。试管在培养中途搅拌, 并在接近结束再次搅拌。使用 Brandel Cell 收集器进行快速过滤通过 2.4 cm GF/B 而终止试验。用冷 50 mM tris-HCl(pH 7.7 或 7.4)将试管洗涤三次, 并在 15 秒内完成过滤。将潮湿的滤圈放置在充满 10mL Aquasol II(New England Nuclear)的玻璃闪烁小瓶中。用旋转振动器将小瓶振动过夜, 并将其放置在液体闪烁分析器进行 2 分钟计数。利用曲线拟合计算机程序, 获得关于受体结合的  $\text{IC}_{50}$  值, 即本发明的化合物取代放射标记的标准品的浓度(RS/1, Bolt, Beranek 和 Newman, Boston, MA)。

还利用大鼠附睾脂垫膜制剂测定  $A_1$  受体结合亲合力。

膜制备: 将大鼠附睾脂垫在含 0.25 M 蔗糖、10 mM Tris、2 mM EDTA, 0.1 M 苯基甲基磺酰基氯化物和 1  $\mu\text{l}/\text{mL}$  亮抑蛋白酶肽(200 mg 湿组织重量/ml 缓冲剂)的缓冲液中均化。将匀浆置于 50 mL 离心管, 并在 1000g(3000 RPM)下离心 1 分钟, 移出中间产物上清液, 并在 38,000 g 下离心 15 分钟。此小丸为在分析缓冲液(50 mM Tris 和 1 mM EDTA)(300 mg 原始组织重量/mL 试验缓冲液)再悬浮的小丸, 将 2  $\mu\text{l}/\text{ml}$  的腺苷

脱氨基酶的溶液(10 mg/ml)加到悬浮液, 并将此悬浮液于 37℃ 下培养 30 分钟。在 38,000 g 下将悬浮液离心 10 分钟, 用 20 ml 试验缓冲液小丸洗涤一次, 然后再悬浮于试验缓冲液(1.2 g 原始湿组织重量/ mL 缓冲液)。

试验和计数: 如下制备管: 总(结合的总数)管, 100  $\mu$ l 膜悬浮液(如上述制备), 50  $\mu$ l  $^3\text{H}$ -环己基腺苷溶液(通过用试验缓冲液将特定活性为大约 29.9 Ci/mmol 的大约 1 mCi/mL 的溶液稀释至 100nM 而制备, 下文称“CHA 溶液”), 350  $\mu$ l 试验缓冲液; 非特异性结合管, 100  $\mu$ l 膜悬浮液, 50  $\mu$ l CHA 溶液, 50  $\mu$ l 在试验缓冲液中的 100  $\mu$ l 2-氯代腺苷, 300  $\mu$ l 试验缓冲液; 样品管, 100  $\mu$ l 膜悬浮液, 50  $\mu$ l CHA 溶液, 50  $\mu$ l 待试验的化合物(它可以由 DMSO 试验缓冲液进行一系列稀释而制备), 300  $\mu$ l 试验缓冲液; 空白管; 50  $\mu$ l CHA 溶液, 450  $\mu$ l 试验缓冲液。各管搅拌 10 秒, 在 23℃ 下培养 2 小时, 用 Brandel 过滤单元过滤, 使用 Whatman GF/B 滤纸, 用 5 mL 50mM Tris 洗涤两次。将填充盘放置在 7 mL 闪烁小瓶, 然后填充大约 5mL 就绪安全闪烁鸡尾酒 (Ready Safe Scintillation Cocktail), 并进行计数。