[19]中华人民共和国专利局

[11] 授权公告号 CN 1032815C

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91101892.1

[51]Int.Cl[6]
C07D473/06

[45]授权公告日 1996 年 9 月 18 日

[24]颁证日 96.6.22

[21]申请号 91101892.1

[22]申请日 91.3.25

[30]优先权

[32]90.3.26 [33]US[31]499111

[73]专利权人 默里尔多药物公司 地址 美国俄亥俄州

[72]发明人 诺顿·P·皮特 尼尔斯·L·林茨

[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 A61K 31/52

代理人 黄革生

权利要求书 1.5 页 说明书 14.5 页 附图页数 0 页

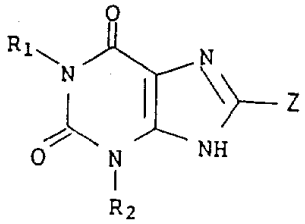
[54]发明名称 选择性腺苷受体剂的制备方法

[57]摘要

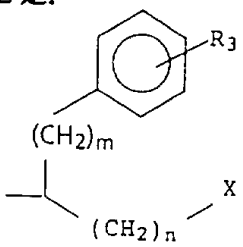
公开了选择性地作用于腺苷受体并一般可作为腺苷拮抗剂的黄嘌呤衍生物的制备方法。

权利要求书

1.制备根据下列结构之化合物的方法：

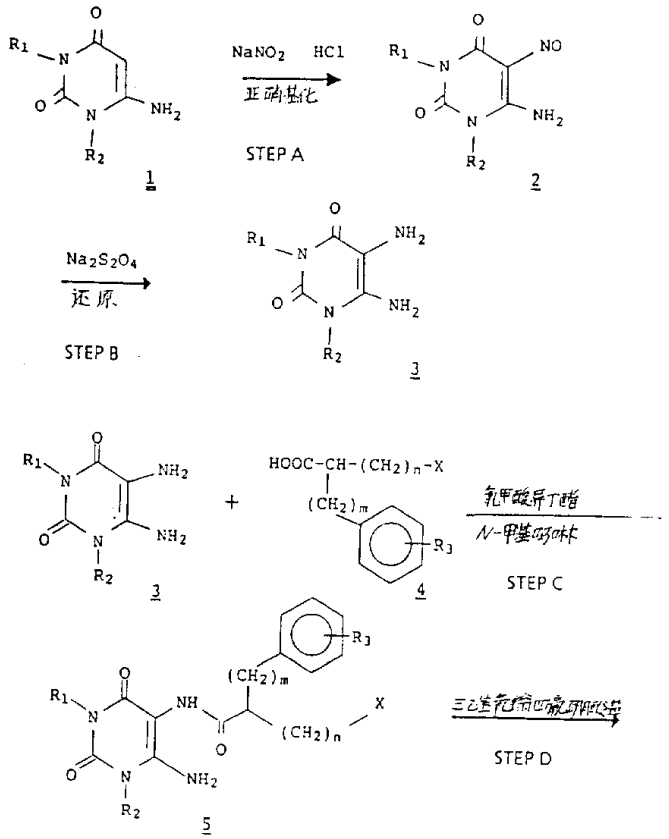


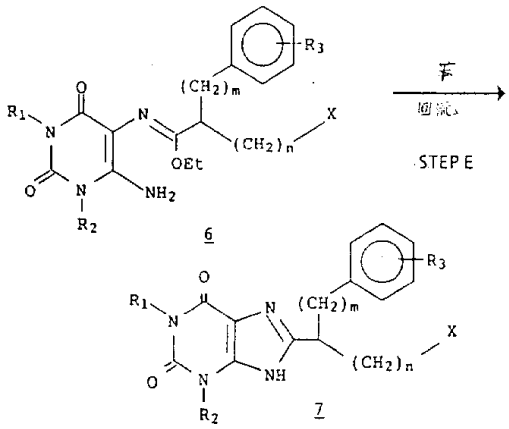
所说的化合物包括其（R）和（S）对映体及外消旋混合物，以及其医药上可接受的盐，其中 R_1 和 R_2 各自是（C_1-C_4）低级烷基或（C_2-C_4）低级链烯基，Z 是：



R_3 是羟基，m 是 0 或 1 至 4 的整数，n 是 1 至 4 的整数，且 X 是 H 或 OH，该方法包括下面所述流程 I 中所示的步骤：

反应流程 I





(a) 步骤 A 中，在由结构式 I 所述的烷基适当取代的嘧啶二酮，其中 R_1 和 R_2 定义同上，与亚硝酸钠之间完成亚硝基化反应，形成结构式 2 所述的亚硝基取代的嘧啶二酮；

(b) 步骤 B 中，经用过量连二亚硫酸钠处理结构式所述亚硝苯取代的嘧啶二酮，使之还原成相当的二氨基嘧啶二酮，以形成结构式 3 所述的化合物；

(c) 步骤 C 中，经在四氢呋喃中溶解根据结构式 4 的化合物，用 1 当量 N-甲基吗啉和 1 当量氯甲酸异丁酯处理之，然后加入已溶解于二甲基甲酰胺的结构式 3 所述的二氨基嘧啶二酮，而使结构式 3 所述的二氨基嘧啶二酮与根据结构式 4 的化合物——其中 m、n、x 和 R_3 定义同上，以形成结构式 5 所述的酰胺；

(d) 步骤 D 中，将结构式 5 所述的酰胺溶解于干苯中并用 6.5 当量的三乙基氧鎓四氟硼酸盐处理，以产生结构式 6 所述的亚氨醚；

(e) 步骤 E 中，将结构式 6 所述的亚氨醚溶解于干苯中并于氮气环境下加热回流，真空下除去溶剂并纯化残留物后即得到由式 I 表示的、结构式 7 所述的化合物。

2.根据权利要求 1 的方法，其中所制备的化合物为 3，7-二氢-8-[（1-R）-甲基-2-苯乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮。

3.根据权利要求 1 的方法，其中所制备的化合物为 3，7-二氢-8-[（1-S）-甲基-2-苯乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮。

4.根据权利要求 1 的方法，其中所制备的化合物为 3，7-二氢-8-[（1-R）-苯乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮。

5.根据权利要求 1 的方法，其中所制备的化合物为 3，7-二氢-8-[（1-S）-苯乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮。

6.根据权利要求 1 的方法，其中所制备的化合物为 3，7-二氢-8-[1-（苯甲基）丁基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮。

7.根据权利要求 1 的方法，其中所制备的化合物为 3，7-二氢-8-（1-苯乙基）-1，3-二-2-丙烯基-1H-嘌呤-2，6-二酮。

8.根据权利要求 1 的方法，其中所制备的化合物为 3，7-二氢-8-[1-（苯甲基）丙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮。

9.根据权利要求 1 的方法，其中所制备的化合物为 3，7-二氢-8-（1-苯乙基）-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮。

10.根据权利要求 1 的方法，其中所制备的化合物为 3，7-二氢-8-[（1-（羟甲基）-2-苯乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮。

11.根据权利要求 1 的方法，其中所制备的化合物为 3，7-二氢-8-[（±）-苯丙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮。

12.根据权利要求 1 的方法，其中所制备的化合物为 3，7-二氢-8-[（R）-苯丙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮。

13.根据权利要求 1 的方法，其中所制备的化合物为 3，7-二氢-8-[（S）-苯丙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮。

14.根据权利要求 1 的方法，其中所制备的化合物为 3，7-二氢-8-[（±）-甲基-2-苯乙基]-1，3-二甲基-1H-嘌呤-2，6-二酮。

15.根据权利要求 1 的方法，其中所制备的化合物为 3，7-二氢-8-[甲基-2-（4-羟苯基）乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-二酮。

本发明涉及一组是黄嘌呤衍生物并选择性地作用于腺苷受体的化合物。

有关腺苷的显著降血压、镇静、解痉及血管舒张作用早在 50 年前就首先被认识到了。其后，提出的有关腺苷的生物学作用明显地增加。在许多细胞中，腺苷受体似乎是与腺苷酸环化酶连接的。近年来，为了研究这些受体功能，已介绍了多种腺苷类似物。烷基腺苷，如咖啡碱和茶碱是为人们熟知的腺苷受体拮抗剂。

腺苷可能代表一种一般性地调节物质，因为看来没有一种特定类型的细胞或组织专一地对其生成负责。就这一点来说，腺苷同各种内分泌激素不一样。没有任何证据说明神经或其他细胞能储存并释放腺苷。因此，腺苷不同于各种神经递质物质。

腺苷可能是与前列腺素差不多的生理调节剂。在两种情况下，参予代谢物生成的酶是普遍存在的，而且似乎是对细胞之生理状态的改变具有反应性。同前列腺素受体一样，腺苷受体也受证明是分布很广泛的。最后，前列腺素和腺苷两者似乎都与涉及钙离子之功能的调节作用有关。当然，前列腺素是由膜前体衍生的，而腺苷则是由细胞溶质前体衍生的。

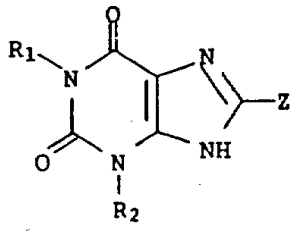
虽然腺苷能够影响多种生理功能，但近年来已对其可能导致临床应用的作用给予了特殊的关注。突出的是腺苷对心血管的影响，其可导致血管舒张和血压降低，但也可导致心肌抑制。腺苷的抗脂解、抗血栓形成和解痉作用也已受到一定的注意。腺苷可刺激肾上腺细胞内的类固醇生成作用，并可能通过激活腺苷酸环化酶而发挥其功能。腺苷对中枢神经元的神经传递和自发活性具有抑制效应。最后，腺苷酸的支气管收缩剂作用和黄嘌呤对其产生的拮抗作用代表了一个重要的研究领域。

现已了解到，有不止一类而是至少有两类参予腺苷之作用的细胞外受体。其中一类对腺苷具有高度亲和力，而且至少在某些细胞内以抑制方式与腺苷酸环化酶相偶联。有些人已将其称为 A-1 受体。另一类受体对腺苷具有较低的亲和力，并且在许多类型细胞中以刺激方式与腺苷酸环化酶偶联。这些受体被称为 A-2 受体。

现已有可能以多种结构类似物来鉴定腺苷受体

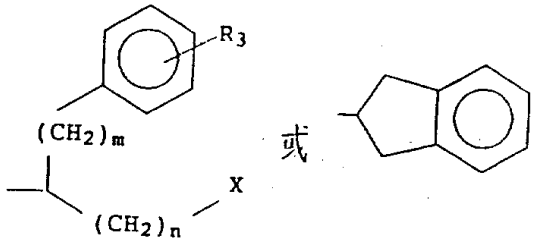
的性质。已能够得到对代谢和摄入机制有抗性的腺苷类似物。这些是特别有价值的，因为它们表现能力将不太容易受到由效应系统中代谢除去的影响。腺苷类似物在 A-1 和 A-2 腺苷受体上表现出不同级次的效力，因而为就腺苷受体的性质来说对区分生理学反应提供了一种简单方法。封闭腺苷受体（拮抗作用）则为在涉及腺苷受体方面区分某一反应提供了另一种方法。应提到的是，开发对 A-1 或 A-2 腺苷受体特异的拮抗剂，将代表本研究领域内和制备对动物具有特异性生理效应之腺苷受体选择性药剂方面的一项重要科研课题。

本发明涉及具有下列结构通式的化合物：



包括其（R）和（S）对映体及外消旋混合物，以及其医药上可接受的盐，其中

R_1 和 R_2 各自是(C_1-C_4)低级烷基或(C_2-C_4)低级链烯基，Z 是：



R_3 是(C_1-C_3)低级烷基、硝基、氨基、羟基、氟、溴或氯，m 是 0 或 1 至 4 的整数，n 是 1 至 4 的整数，且 X 是 H 或 OH。

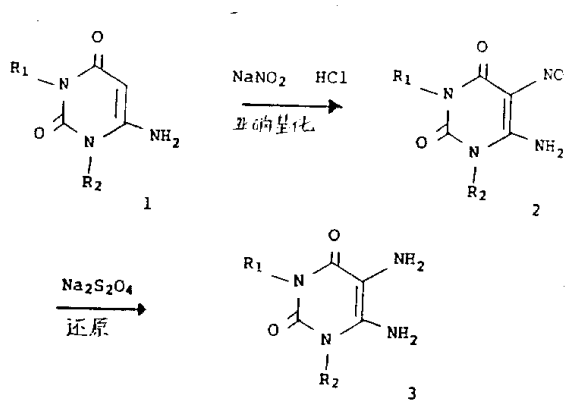
本申请中使用的术语(C_1-C_3)低级烷基是指甲基、乙基、正丙基或异丙基。另外，本申请使用的术语(C_1-C_4)低级烷基是指甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

本申请使用的术语(C_2-C_4)低级链烯基是指乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基等。

本申请所说的由 R_3 代表的取代基可在苯基环 2-6 位的任何位置。环上可以有多达 3 个这样的独立取代，且其中取代基是氢以外的基团。

总地说来，本发明的化合物可以按下列反应流程Ⅰ和Ⅱ中详述的程序制得。

反应流程Ⅰ



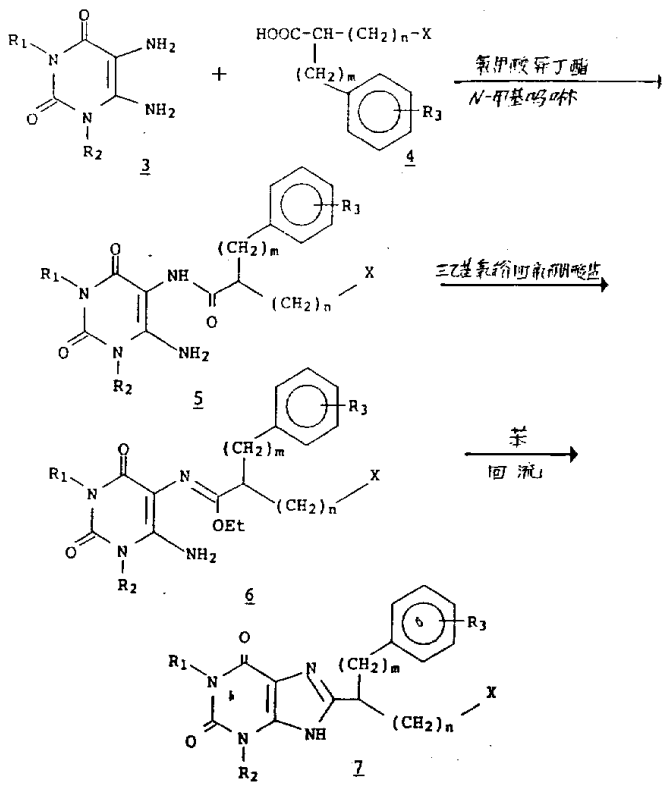
所选择的其中 R_1 和 R_2 定义同前的适当烷基取代的起始化合物 1，即 6-氨基-2，4（1H，3H）-嘧啶二酮，应是该 R_1 和 R_2 的定义与在终产物中所期望的一样。

将 6-氨基-2，4（1H，3H）-嘧啶二酮悬浮于含 20%乙酸的水中。分次加入溶于水中的亚硝酸钠（1.5 当量），同时用浓盐酸使溶液保持在中度酸性。将悬液搅拌几小时。然后过滤、用水漂洗并真空干燥后得到呈红紫色的、烷基取代的 6-氨基-5-亚硝基-2，4（1H，3H）-嘧啶二酮（2）。

然后将该烷基取代的 6-氨基-5-亚硝基-2，4（1H，3H）-嘧啶二酮悬浮于水中，用 50%氢氧化铵（pH≈11）制成碱性，并用过量连二亚硫酸钠处理，直到红紫色逐渐消退。然后用氯仿提取反应混合物。合并有机提取物并通过无水硫酸镁干燥、过滤并真空浓缩。用快速层析法（溶于氯仿的 5-10%甲醇）纯化残留物。然后由 10%异丙醇／己烷中重结晶，得到烷基取代的 5，6-二氨基-2，4-（1H，3H）-嘧啶二酮（3）（参见 J.W.Daly,J.Med.Chem.,28,487，1985，该文已列为本文参考文献）。

然后按下列流程Ⅱ处理反应流程Ⅰ得到的化合物 3。

反应流程Ⅱ



然后用 2-烷基取代的链烷酸（4）-其中 m、n、x 和 R_3 定义同上——处理烷基取代的 5，6-二氨基-2，4（1H，3H）-嘧啶二酮（3）。所选择的酸应是使其中 m 和 n 的定义与终产物中所预期者相同。应注意的是，由-CH-指定的碳原子呈现手性，并且所选的酸手性应与预期之终产物的手性相同。这样的酸的例子包括：

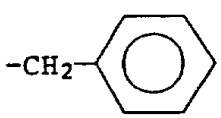
S-（+）-2-苯基丙酸

R-（-）-2-苯基丙酸

此外，可依下述方法制备其他的这类酸：

HOOC-（CH_2）$_m$-CH_3+ 苄基氯 =HOOC-CHX-（CH_2）$_n$-CH_3

其中 m 是 1 至 4 的整数，n 是 m-1，X 是有下列结构式的苄基基团：



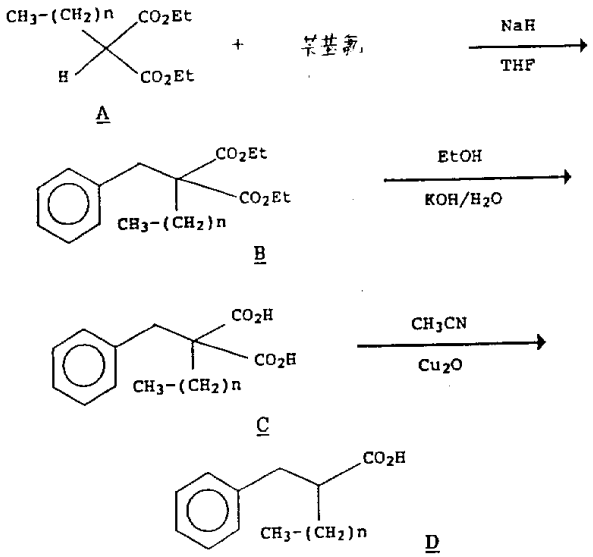
将酸溶解于四氢呋喃中并于室温下用 2 当量二异丙基氨基化锂处理。将反应混合物于 40℃ 加热 30 分钟。然后用 1 当量苄基氯处理并于 40℃ 下继续加热数小时。然后冷却至室温，倾入水中并用二乙醚提取。然后用 1M 盐酸酸化水相并用乙醚提取。通过无水硫酸镁干燥合并的有机提取物、过滤并浓缩之。用径向层析法纯化残留物（己烷中的 40-50%乙酸乙酯，2mm 板）以得到 2-烷基取代的 3-苯基丙酸（4）。

能与苄基氯反应产生 2-烷基取代的-3-苯基丙酸的酸的例子是：

正丁酸，正戊酸

此外，可按反应流程Ⅲ制备其他这样的酸。

反应流程Ⅲ



选择适当烷基取代的丙二酸二乙酯（A）（其 n 的定义同上），使其中的 n 具有如终产物中所期望的同样定义。于 0℃ 下向四氢呋喃中的 1 当量氢化钠悬液中逐渐加入丙二酸。搅拌约 30 分钟后，加入 1 当量苄基氯，将反应物加热回流约 3 小时。然后冷却反应混合物，倾入水中并用乙酸乙酯提取。通过无水硫酸镁干燥合并的有机提取物、过滤并于真空下浓缩，得到烷基取代的苄基丙二酸二乙

酯（B）。

然后用乙醇中的氢氧化钾水溶液处理烷基取代的苄基丙二酸二乙酯（B）并加热回流 14 小时。冷却后，用二乙醚提取反应混合物。然后用浓盐酸酸化水相并用二乙醚提取之。在无水硫酸镁上干燥合并的有机提取物、过滤并真空浓缩，以产生烷基取代的苄基丙二酸（C）。

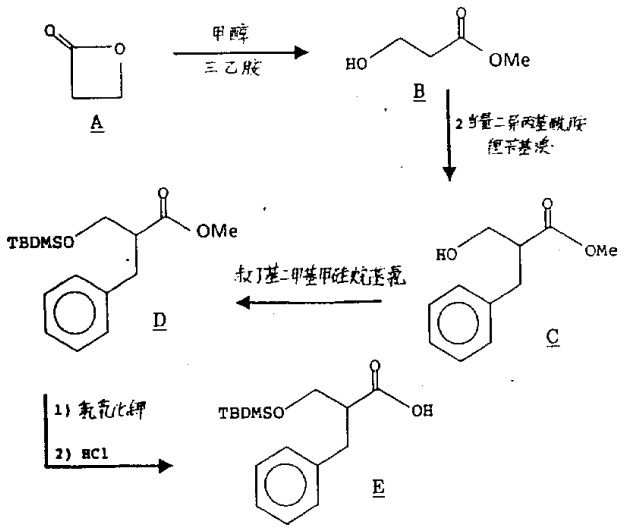
然后将烷基取代的苄基丙二酸（C）溶解于乙腈中并用催化量的氧化亚酮处理之（参见 M. Maumy,etal.,Synthesis,1029,1986）。然后将其加热回流 5 小时。再于真空下除去溶剂。将残留物溶解于二乙醚中并用 10%盐酸洗涤然后再用饱和氯化钠溶液洗涤。在无水硫酸镁上干燥有机提取物、过滤并真空浓缩之。用快速层析法（氯仿中的 5-10%甲醇）纯化残留物，以得到 2-烷基取代的 3-苯基丙酸（4）（参见反应流程Ⅱ）。

然后将 2-烷基取代的-3-苯基丙酸（4）溶解在四氢呋喃中，用 1 当量 N-甲基吗啉（NMM）处理并冷却到-20℃。加入 1 当量氯甲酸异丁酯并将反应混合物搅拌约 30 分钟。加入溶于二甲基甲酰胺的烷基取代的 5，6-二氨基-1，3-二丙基尿嘧啶（3）并于-20℃下将反应混合物搅拌 4 小时。加温至室温后，真空下除去溶剂。将残留物重新溶解于氯仿中并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤然后再用饱和氯化钠溶液淋洗。在无水硫酸镁上干燥有机提取物、过滤并真空浓缩之。用径向层析法（在氯仿中的 3%至 5%至 10%甲醇）（在己烷中的 10%至 15%异丙醇）纯化残留物以得到酰胺（5）。

然后将酰胺（5）溶解于无水苯中并用 6.5 当量三乙基氧鎓四氟硼酸盐（在二氯甲烷中 1M）处理之。将反应混合物于 50℃加热约 2 小时。冷却后，将反应混合物倒入磷酸盐缓冲液中并用二乙醚提取。用饱和氯化钠溶液洗涤有机相，通过无水硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩之。用径向层析法（在氯仿中的 3%至 6%甲醇）纯化残留物得到亚氨醚（6）。

然后将亚氨醚溶于无水苯中并于氮气环境下加热回流约 2 小时。真空除去溶剂并用径向层析法（在己烷中的 50%乙酸乙酯）纯化残留物，得到 1，3-二烷基-8-取代的黄嘌呤（7）。

反应流程Ⅳ

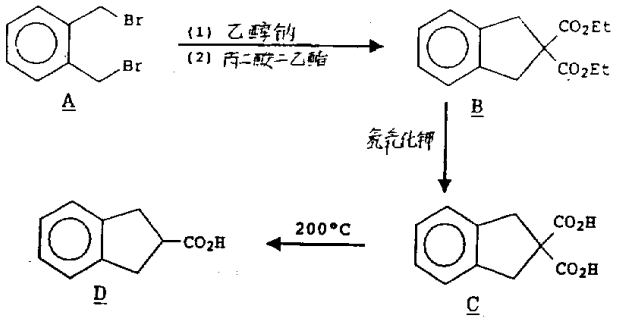


可按上面的反应流程Ⅳ制备另一种 2-取代的链烷酸。

将 β-丙醇酸内酯（A）溶解于甲醇中并用 1 当量三乙胺处理以产生 3-羟基丙酸甲酯（B）。用 2 当量二异丙基酰胺锂使化合物（B）转化成二价阴离子并用 1 当量苄基溴使之烷基化，以产生 2-苄基-3-羟基丙酸甲酯（C）。作为叔丁基二甲基甲硅烷基醚（D）保护化合物（C）。用氢氧化钾使化合物（D）皂化并小心酸化以产生酸（E）。然后将酸（E）溶解于四氢呋喃中，用 1 当量 N-甲基吗啉处理并冷却到-20℃。加入 1 当量氯甲酸异丁酯，然后再加入溶于二甲基甲酰胺中的 1 当量 5，6-二氨基-1，3-二丙基尿嘧啶，以产生酰胺。然后于 70℃下用氢氧化钾水溶液处理该酰胺以得到环化并去保护的 3，7-二氢-8-[1-（羟甲基）-2-

苯基乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮。

反应流程Ⅴ



可按上面的反应流程Ⅴ制备另一种羧酸，以用来制备如反应流程Ⅱ中所示的目的化合物。

在回流条件下用二乙基丙二酸盐的阴离子处理2，2-二溴-二甲苯（A）以产生二酯（B）。然后用氢氧化钾水溶液皂化合物B以产生化合物（C），于200℃下加热使之脱去羧基以产生1，2-二氢化茚-2-羧酸（D）（参见J.Med.Chem.,32,1989(1989)）。然后将酸（C）溶解于四氢呋喃中，用1当量N-甲基吗啉处理并冷却到-20℃。加入1当量氯甲酸异丁酯，再加入1当量在二甲基甲酰胺中的5，6-二氨基-1，3-二丙基尿嘧啶，以产生酰胺。用氢氧化钾水溶液处理该酰胺并加热回流以产生环化的目的产物3，7-二氢-8-[2-（2，3-二氢化茚基）]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮。

以下列出作为举例说明的本发明的化合物：

3，7-二氢-8-[（1R）-甲基-2-苯基乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮

3，7-二氢-8-[（1S）-甲基-2-苯基乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮

3，7-二氢-8-[（1R）-苯基乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮

3，7-二氢-8-[（1S）-苯基乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮

3，7-二氢-8-[1-（苯基甲基）丁基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮

3，7-二氢-8-（1-苯基乙基）-2-丙烯基-1H-嘌呤-2，6-二酮

3，7-二氢-8-[1-（苯甲基）丙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮

3，7-二氢-8-（1-苯乙基）-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮

3，7-二氢-8-（1-苯乙基-2-苯乙基）-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮

3，7-二氢-8-[2-（2，3-二氢化茚基）]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮

3，7-二氢-8-（羟甲基-2-苯乙基）-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮

3，7-二氢-8-[（±）-苯丙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮

腺苷受体选择剂的治疗实用性

下列具体地显示了根据本发明之腺苷受体选择剂的潜在治疗应用：

作用部位	效应	受体相关性
心血管	强心	A-1 拮抗作用
心血管	控制心动过速	A-1 激动作用
心血管	增加冠血管流量	A-2 激动作用
心血管	舒张血管	A-2(异型的)激动作用
肺	舒张支气管	A_1-拮抗作用
肺	介质肥大细胞、嗜碱细胞的内分泌物释放	细胞表面上新的腺苷受体相互作用
肺	刺激呼吸,处理异常换气反应(婴儿)	Ado 拮抗剂
肾	抑制肾素释放	A-1 激动作用
中枢神经系统	帮助戒除麻醉剂	Ado 激动作用
中枢神经系统	止痛	A-1 激动作用
中枢神经系统	抗惊厥	A-1 激动作用
中枢神经系统	抗抑郁	A-1 激动作用
中枢神经系统	抗精神病	Ado 激动作用
中枢神经系统	除解焦虑	激动作用
中枢神经系统	抑制自身残毁行为(Lesch-Nyhan综合症)	Ado 激动作用
中枢神经系统	镇静	A-2 激动作用

对于心血管、肺和肾等靶系统，可用能直接指示人体生理反应的体内功能试验来估价这些通过受体结合研究所鉴定的化合物。M.Williams已对嘌呤受体的药理学和功能重要性作了很好的描述（参见Ann.Rer.Pharmacol.Toxicol.,27,31(1987)，此文

献已列为本文参考文献)。在其中题目为"腺苷受体调节剂的治疗靶标"部分提到:"腺苷激动剂作为抗高血压剂、用于帮助戒除鸦片瘾、作为免疫感受性和肾素释放的调节剂,抗精神病剂及催眠剂是有效的。反之,拮抗剂则可用作中枢刺激剂、肌肉收缩增进剂、强心剂、抗紧张剂、抗哮喘剂以及用于处理其他呼吸道疾病"。腺苷受体剂所展示的这许多活性,有力地说明了它们在治疗方面潜在实用性,以及对此类特殊药剂的需求。

腺苷通过对细胞表面受体的作用,可发挥其多方面的生物学效应。这些腺苷受体即 A-1 和 A-2 这两种类型的。就实际工作情况来说,A-1 受体被限定为这样一些受体、即 R-苯基异丙基腺苷(R-PIA)和环腺苷(CHA)等几种 N6-取代的腺苷类似物在其上的效能与 2-氯腺苷和 N-5′-乙基羧酰氨基腺苷(NECA)更强。相反,在 A-2 受体上之效力的次序则是 NECA>2-氯腺苷>R-PIA>CHA。

如上表所示,腺苷受体可控制多种生理学功能。已定义了两大类的腺苷受体,即对腺苷酸环化酶有抑制作用的 A-1 腺苷受体,和对腺苷酸环化酶有刺激作用的 A-2 腺苷受体。A-1 受体对腺苷和腺苷类似物比 A-2 受体有更高的亲和力。腺苷和腺苷类似物的生理学效应因下述事实而复杂化了,即非选择性的腺苷受体剂首先结合相当普遍存在的低亲合力 A-2 受体,然后随着剂量增加,结合高亲合力 A-2 受体,最后在更高剂量时才结合有很高亲合力的 A-1 腺苷受体(参见 J.W.Daly,et al.,Subclasses of Adenosine Recptors in the Central Nervous System:Interaction with Caffeine and Related Methylxanthines,Cellular and Molecular Neurobiology,3(1),69-80(1983),已列为本文参考文献)。

一般说来,腺苷的生理学效应是由腺苷酸环化酶的抑制作用或刺激作用介导的。激活腺苷酸环化酶可增加细胞内环化 AMP 的浓度,后者则一般被看作是细胞内第二信使。因此,可通过检测增加培养的细胞系中环 AMP 的能力,或拮抗这种增加的能力来确定腺苷类似物的效能。这方面两个重要的细胞系是 VA13(WI-38VAB 2RA)、SV-40 转化的 WI38 人胎儿肺纤维母细胞,已知其携带 A-2 亚型腺苷受体,以及脂肪细胞,已知其携带 A-2 亚型腺苷受体(参见 R.F.Rruns,Adenosine Antagonism by Purines,Pteridines and Benzopteridines in Human Fibroblasts,Chemical Pharmacology,30 325-33,(1981),该文献已被列为本文参考文献)。

由体外研究清楚地知道,8-苯基-1,3-二丙基-黄嘌呤的羧酸同种物(XCC)是腺苷受体非选择性的,脑膜中 A-1 受体的 Ki 为 58±3nM,且在脑切片的 A-2 受体检测时 Ki 为 34±13nM。另一方面,8-苯基-1,3-二丙基-黄嘌呤的氨基同种物(XAC)对 A-1 腺苷受体的亲合力高 40 倍,Ki 为 1.2±0.5nM,而相比之下在脑切片的 A-2 受体检测时,Ki 为 49±17nM。另外,在拮抗腺苷类似物的效能上,XAC 对心率比对血压的影响更大。因为一般都知道,腺苷诱导的对心脏的作用可能是通过 A-1 受体介导的,而对血压的作用是通过 A-2 受体介导的,在体内条件下 XAC 的选择性便提示腺苷受体的体外活性与腺苷受体的体内活性有关,而且作为这种选择性的结果,可以区分出特异的生理学效应(参见 B.B.Fredholm,K.A.Jacobsen,B.Jonzon,K.L.KirK,y.O.Li,and J.W.Daly Evidence That a Novel 8-Phenyl-Substituted Xantline Derivative is a Cardioselective Adenosine Receptor Antagonist In Vivo,Journal of Cardiovascular Pharmacology,9,396-400,(1987),已列为本文参考文献;K.A.Jacobsen K,L.Kirk,J.W.Daly,B.Jonzon,Y.O.Li,and B.B.Fredholm,Novel 8-Phenyl-Substitu ted Xanthine Derivative Is Selective Antagoni st At Adenosine Receptors In Vivo,Acta Physi ol.Scand.,341-42,(1985),该文献也已列为本文参考文献)。

也已知道,腺苷可明显地降低血压。这种降血压作用可能依赖于 A-2 受体介导的对外周阻力的降低。腺苷类似物也能降低心率。这种效应可能是通过 A-1 亚型腺苷受体介导的。

因此可很容易看出,作为医药使用本文所述的腺苷受体选择性腺苷类似物,将导致选择性地结合 A-2 或 A-1 受体,反过来又会选择性地降低血压或降低心率,从而解除这些体内生理效应间的联系。可按下文详述的方法来确定对这些腺苷受体选择剂的选择。

对脑腺苷 A-2 受体亲合力试验

下述试验用于确定试验化合物与配基[^{3}H]5′-N-乙基-羧酰氨基腺苷（NECA）竞争由动物脑膜制备之腺苷 A-2 受体的能力（参见 R．R．Bruns，G．H．Lu，and T.A.Pugsley,Characteri-Zation of the A-2 Adenosine Receptor Labeled by [3H]NECA in Rat Striatal Membranes,Mol.Pharmacol.,29,331-346.(1986),其已列为本文参考文献）。断颈杀死得自 Charles River 处的青年雄性大鼠（C-D 品系）并除去脑。由大鼠脑纹状体中分离用于配体结合的膜。使用 Polytron 匀聚器，在 20 体积冰冷的 50mMTris-HCl 缓冲液（pH7.7）中将组织制成匀浆（接通 6 至 20 秒）。于 4℃下以 50，000×g 将匀浆离心 10 分钟。沉淀团块再次在含 20 体积缓冲液的 Polytron 中匀浆，并按前述条件离心。最后再将沉淀团块悬浮于占每克原湿组织重 40 倍体积的 50mMTris-HCl(pH7.7)中。

在各重复三只的保温试验内，分别加入 100ul[^{3}H]NECA（检测体系中占 94nM）、100ul、1uM 环己基腺苷（CHA）、100ul 100mM$MgCl_2$、100ul 1IU／ml 腺苷脱氨酶、100ul 已用检测缓冲液（50mMTris-HCl,pH7.7）稀释到 10^{-10}M 至 10^{-4}M 之一系列不同浓度的试验化合物，以及 0.2ul 膜悬浮液（湿重 5mg），加入 50mMTris-Hcl(pH7.7）至终体积 1ml。于 25℃下保温 60 分钟。于真空下通过 GF／B 玻璃纤维滤膜过滤各管内容物。用 5ml 冰冷缓冲液淋洗滤膜两次。将滤膜上的膜材料转移到液闪管中，向其中加入 8ml 含 5%Protosol 的 Omnifluor。用液体闪烁光度仪计数滤膜上的放射活性。

在 100uM2-氯代腺苷存在下，根据超过空白的量检测[^{3}H]NECA 的特异结合。膜结合的总放射活性约占加入试管中之放射活性的 2.5%。因为这一条件限制总结合量达到少于 10%放射活性，所以在结合试验期间游离配基的浓度并没有明显改变。在膜的特异结合约为总结合量的 50%。用 O.H.Lowry 等人的方法（Protein Measurements With folin Rhenol Reag ent,J.Biol.Chem.,193,265-295,（1951）已列为本文参考文献）检测膜悬浮液中的蛋白质含量。

试验化合物置换 15%或更多的[^{3}H]NECA 结合即表明其对腺苷 A-2 位点的亲和力。IC_{50} 是对配基结合产生 50%抑制的化合物之摩尔浓度。如数值在 100-1000nM 范围内即可说明化合物是有很高效能的。

对脑腺苷 A-1 受体结合位点的亲合力试验

下述试验用于确定试验化合物与配基[^{3}H]环腺苷竞争由大鼠脑膜制备之膜苷 A-1 受体的能力。断颈杀死雄性 Sprague-Dawley 大鼠，并由全动物脑中分离膜材料（参见 G.Goodman,M.Cooper,M.Gaviish,and S,Synder,Guanine Nucleotide and Cation Regulation of the Binding of [^{3}H]Diethylphenylxanthine to Adenosine A-1 Receptorsin Brain Membrane，Molecular Pharmacoloqy,21,329-335,(1982),其被列入本文参考文献）。在 25 体积冰冷的 50m MTris-HCl 缓冲液（pH7.7）中将膜制成匀浆（使用 Polytron,接通 7 次各 10 秒钟）。于 4℃下将匀浆液以 19,000rpm 离心 10 分钟。经重新悬浮于每毫升含 2IU 腺苷脱氨酶的 25 体积缓冲液中洗涤沉淀团块，并于 37℃保温 30 分钟。再次离心匀浆液。将最后的沉淀团块重新悬浮于 25 体积冰冷缓冲液中。

在每份样品各重量三份的保温试管内，各加入 100ul[^{3}H]环己基腺苷（0.8nM）、200ul 已用 50nMTris-HCl 缓冲液（pH7.7）稀释到 10^{-10}M 至 10^{-6}M 之各不同浓度的试验化合物、0.2ml 膜悬液（湿重 8mg）并加 Tris 缓冲液至终体积为 2ml。于 25℃保温 2 小时并通过有真空抽吸的 GF／B 玻璃纤维滤膜过滤以各于 10 秒钟之内终止保温。将滤膜上的膜材料转移到闪烁计数管内。在含有 5%Protosol 的 8ml Omniflour 中用液体闪烁计数仪计数滤膜上的放射活性。

在 10^{-5}M2-氯代腺苷存在下，根据超过所用空白的数值测定[^{3}H]环己基腺苷的特异性结合。膜结合的总放射活性约为加到试管中之放射活性的 5%。与膜的特异结合约为总结合量的 90%。用 Loury 等人的方法（文献出处同上）测定膜悬液中的蛋白质含量。

试验化合物可置换 15%或更多的[^{3}H]环己基腺苷结合即是该化合物对腺苷结合位点之亲合力的指征。

使用上述试验得到的腺苷受体结合亲和力数值

下表显示几种化合物的腺苷受体结合亲和力。

腺苷受体结合亲和力

	AlKi	A2Ki	A2/A1
3,7-二氢-8-[(S)-1-甲基-2-苯乙基]-1,3-二丙基-1H-嘌呤-2,6-二酮	60.7nM	848nm	14
3,7-二氢-8-[(±)-1-甲基-2-苯乙基]-1,3-二丙基-1H-嘌呤-2,6-二酮	32.6nm	644nm	20
3,7-二氢-8-[(R)-1-甲基-2-苯乙基]-1,3-二丙基-1H-嘌呤2,6-二酮	6.9nm	157nm	23
7-二氢-8-(1-苯基-2-苯乙基)-1,3二丙基-1H-嘌呤-2,-二酮	71nm	2,600nm	3
7-二氢-8-(1-苯基)-1,3-二-2-丙基-1H-嘌呤-2,6-酮	20nm	2,400nm	
7-二氢-8-(1-苯基)-1,3-二丙基-1-嘌呤-2,6-二酮	11nm	1,600nm	150
7-二氢-8-[1-苯甲基)丙基]-1,3-丙基-1H-嘌呤-2,6二酮	13.9000nm	71,700nm	5
7-二氢-8-[1-(苯甲基)丁基]-1,3-丙基-1H-嘌呤-2,6二酮	73nm	608nm	8
3,7-二氢-8-[2-(2,3-二氢化茚基)]-1,3-二丙基-1H-嘌呤-2,6-二酮	61.8nm	7,100nm	115
3,7-二氢-8-(羟甲基-2-苯乙基)-1,3-二丙基-1H-嘌呤-2,6-二酮	556nm	3,900nm	7
3,7-二氢-8-[(±)-苯丙基]-1,3-二丙基-1H-嘌呤-2,6-二酮	5.1nm	1,100nm	216
3,7-二氢-8-[(R)-苯丙基]-1,3-二丙基-1H-嘌呤-2,6-二酮	1.6nm	647nm	404
3,7-二氢-8-[(S)-苯丙基]-1,3-二丙基-1H-嘌呤-2,6-二酮	52nm	1558nm	30

已显示三磷酸鸟苷酸（GTP）可以对激动剂和拮抗剂与各种神经递质受体的结合有不同的影响。一般说来，鸟嘌呤核苷酸可降低激动剂对受体的亲合力，而不伴有拮抗剂之亲和力的降低。因此，已表明 GTP 可降低激动剂而不是拮抗剂（作为抑制物）结合腺苷拮抗剂[^{3}H]3-二乙基-8-苯基黄嘌呤的能力。总之，GTP 可显著降低嘌呤激动剂的效力，但不降低作为[^{3}H]—苯基异丙基腺苷结合抑制剂之拮抗剂的效力，因此它是区分激动剂和拮抗剂的一种有效试剂（参见 L.P.Davies,S.C.Chow,J.H.SKerritt D.J.Broun and G.A.R.Johnston,Pyrazolo [3,4-d]Pyrimiclines as Adenosine Antagonis ts,Life Sciences,34,2117-28,(1984)其被列为本文参照文献）。

腺苷受体剂的药物制剂

优选的给药途径是口服给药。为此可将化合物配制成固体或液体制剂，如胶囊、粉剂、片剂、锭剂、熔融物、丸剂、溶液剂、悬浮剂或乳剂。固体量单位形式可以是有常用硬或软明胶型衣壳的胶囊，例如其中可含有表面活性剂、润滑剂及乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉等充填剂。另一种方案是可将本发明的化合物与乳糖、蔗糖、玉米淀粉等常规片剂基质，并结合阿拉伯胶、玉米淀粉或白明胶等粘结剂，马铃薯淀粉、藻酸、玉米淀粉和瓜耳胶等崩解剂（以帮助在服用后使药片破碎并溶解），滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌等润滑剂（用以改善药片颗粒的流动性及防止药片材料与药片铸模和冲头表面的粘附），染料，着色剂及香味剂（用以提高药片的感官性质并使病人更易于接受）制成片剂。用于口服液体制剂形式的赋形剂包括水和醇等稀释剂，如乙醇、苯甲醇及聚乙烯醇，它们均可加入或不加医药上可接受的表面活性

剂、悬浮剂或乳化剂。

本发明的化合物可以经胃肠道外途径给药，即经皮下、静脉内、肌肉内或腹腔内给药，可将化合物加在含药用载体的医药上可接受之稀释剂中制成可注射的剂型，其中药用载体可以是无菌液体或液体混合物，如水、盐水、含水葡萄糖及相关的糖溶液，醇如乙醇、异丙醇或十六烷基醇，二元醇如丙二醇、聚乙二醇、三元醇缩酮如 2，2-二甲基-1，3-二氧戊环-4-甲醇，醚如聚（1，2-亚乙基二醇）400，油、脂肪酸，脂肪酸酯或甘油酯，或乙酰化的脂肪酸甘油酯，其中加入或不加医药上可接受的表面活性剂如皂类或去污剂，悬浮剂如果胶、空气碳酸（Carbomers）、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素，或乳化剂及其他药用佐剂。可用于本发明之胃肠道外给药制剂中的油可以是石油（矿物油）、动物油、植物油或合成来源的油，如花生油、大豆油、脂麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、石油及矿物油。适用的脂肪酸酯如可以是油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙醇。适用的皂包括脂族碱金属、铵及三乙铵盐，且适用的去污剂包括阳离子去污剂，如二甲基二烷基卤化铵、以及烷基吡啶鎓卤化物，阴离子去污剂如烷基、芳基和烯烃磺酸酯，硫酸烷基、烯烃、醚和一甘油酯，以及硫代琥珀酸酯，非离子去污剂如脂族胺氧化物、脂肪酸链烷醇酰胺，以及聚氧乙烯聚丙烯共聚物，两性去污剂如 β-氨基丙酸烷基酯和 2-烷基咪唑啉季铵盐，及其混合物。另外，本发明的化合物也可以与适当载体配成气雾剂直接给鼻腔给药，或者将本发明的化合物与适当溶剂制成溶液，直接滴入鼻腔内。

一般本发明的胃肠道外给药组合物含有大约 0.5 至 25%重量的溶液形式的活性成分。必要时也可使用防腐剂和缓冲剂。为了减小或消除对注射部位的刺激作用，这种组合物可含有亲水性亲油性比率（HLB）约 12 至 17 的非离子表面活性剂。在这种制剂中表面活性剂的量为大约 5%至 15%（重量）。表面活性剂可以是有上述 HLB 值的单一化合物，或者是有预期 HLB 值的两种或多种成分的混合物。用于胃肠道外给药配方中的表面活性剂的例子有聚乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯，如脱水山梨醇一油酸酯，以及由氧化丙烯与丙二醇缩合生成的氧化乙烯与疏水碱的高分子量加合物。

所使用的一种或多种化合物准确量，即足以提供预期效果所需的主题化合物的量，将取决于多种因素，如所用的化合物、给药剂型、动物的大小、年龄和种、给药途径、时间和次数，以及所期望的生理学效应等。在特殊情况下，可通过常规的用量范围寻找技术来确定给药量。

这些化合物最好以组合物的形式使用，该组合物包含与医药上可接受的载体混合物的化合物，所说的载体应对活性化合物呈现化学惰性的，并且在使用条件下没有有害的副作用或毒性。这样的组合物每毫升载体可含有大约 0.1ug（或更少）至 500mg 的活性化合物，以致达到 99%（重量）与药用载合用的活性化合物。

这些化合物也可以掺入任何惰性载体中，以便可将其用于常规血清检测，如按照本发明领域内已知的技术检测其血液含量、尿液含量等。

组合物可以是固体形式的，如药片、胶囊、制成颗粒的、饲料混合物、饲料添加剂以及浓缩物、粉末、颗粒等；也可以是液体形式的，如可注射的无菌悬浮液、口服给药的悬浮液或溶液。药用载体可包括表面活性分散剂、悬浮剂、制片粘结剂、润滑剂、香料及着色剂等辅助成分。现在技术文献已公开了适用的赋形剂，如可参见 Remingtons Pharmaceutical Manufacturing,13 Ed.,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania(1965)。

下列实施例旨在举例说明本发明，而不是以任何方式限制本发明。

实施例 1

将 1，3-二正丙基-6-氨基尿嘧啶（30g）悬浮于 1 升含 40ml 之 20%乙酸的水中并在上方搅拌。分次加入溶于 41ml 水的亚硝酸钠（9.03g），用 12ml 浓盐酸使溶液保持酸性。生成一种红紫色沉淀物。在 10 分钟内加完并将悬浮液搅拌 2 小时。然后过滤溶液，并用水漂洗滤液并于真空下干燥，得到 46g1，3-二正丙基-5-亚硝基-6-氨基尿嘧啶。

将 1，3-二正丙基-5-亚硝基-6-氨基尿嘧啶（61.6g）悬浮在 1 升水中，用 50%氢氧化铵将悬液碱化到 pH11 并用 100g 连二亚硫酸钠分次处理，直到红紫色逐渐消退。用氯仿（8×200ml）提取该含水混合物，通过硫酸镁干燥、过滤并浓缩之。用快速层析法（5／10%甲醇／氯仿）纯化残

留物，由10%己烷中的10%异丙醇再用10%异丙醇重结晶，得到37.29g1，3-二正丙基-5，6-二氨基尿嘧啶，m.p.：127-128℃。

用100ml四氢呋喃漂洗氢化钠（在矿物油中的50%悬浮液，12.2g）并悬浮于300ml四氢呋喃中，冷却到0℃并经45分钟逐滴加入溶解于75ml四氢呋喃中的50g甲基丙二酸二乙酯。继续搅拌30分钟后，加入36.8ml苄基氯。再加入24ml四氢呋喃。然后将反应混合物缓缓加热回流3小时，冷却，例入400ml水中并用乙酸乙酯提取（3×500ml）。通过硫酸镁干燥合并的有机提取物并浓缩，得到75g苄甲基丙二酸二乙酯。

将苄甲基丙二酸二乙酯（75g）与300ml乙醇和100g氢氧化钾在300ml水中的溶液合并并缓缓回流3小时。冷却后，用二乙醚（2×300ml）提取该混合物。然后用120ml浓盐酸酸化水相，并用二乙醚（3×300ml）提取之。通过硫酸镁干燥合并的有机提取物，过滤并浓缩，得到49.2g苄甲基丙二酸黄色固体物（产率83%）。

将苄甲基丙二酸（49.2g）溶解于含1.69g氧化亚铜的400ml乙腈中并加热回流5小时。真空下除去溶剂。将残留物重新溶解于400ml二乙醚中并用10%盐酸（2×300ml）、300ml饱和氯化钠漂洗，通过硫酸镁干燥、过滤并浓缩。用快速层析法（在氯仿中的5%至10%甲醇）纯化残留物，得到38.3g2-苄基丙酸（产率99%）。

将2-苄基丙酸（38.3g）与400ml50%含水乙醇、83.66g奎宁·$2H_2O$合并并在蒸汽浴上加热20分钟得到澄清的溶液。静止过滤后，收集已形成的结晶物，得到97.37g奎宁盐。再由50%含水乙醇中六次重结晶后，留下18.8g奎宁盐。

用100ml的1M硫酸处理奎宁盐（0.34g）并用氯仿（2×100ml）提取之。通过硫酸镁干燥合并的有机提取物、过滤并浓缩之。用快速层析法（在氯仿中的5%至10%甲醇2mm板）纯化残留物得到89mg（S）-2-甲基-3-苯基丙酸。

1g（S）-2-甲基-3-苯基丙酸与0.67mlN-甲基吗啉合并，冷却到-20℃并用0.79ml氯甲酸异丁酯处理。15分钟后，加入溶于2ml二甲基甲酰胺中的1.38g1，3-二正丙基-5，6-二氨基尿嘧啶。经2小时使反应混合物升温至室温。然后将反应混合物倾入300ml氯仿中，用200ml饱和碳酸氢钠、200ml饱和氯化钠漂洗。通过硫酸镁干燥、过滤并浓缩。经径向层析（在氯仿中的3%至5%甲醇，2mm板）（己烷中的10%至15%异丙醇，2mm板）纯化残留物，得到1.6g酰胺。再用快速层析法（氯仿中的3%至5%至10%甲醇）（己烷中的5%至10%异丙醇）纯化，得到1.05g酰胺。纯化产物再次用径向层析法（己烷中的5%异丙醇，2mm板）纯化，得到0.44g酰胺。

将酰胺（430mg）溶解于40ml无水苯中并加入三乙基氧鎓四氟硼酸盐（1M在二氯甲烷中）。将反应混合物加热回流5小时。然后倾入磷酸盐缓冲液中，用300ml甲苯提取，经硫酸镁干燥并浓缩之。经径向层析（氯仿中的3%至6%甲醇，2mm板）纯化残留物得到209mg亚氨醚和122mg起始材料。按上述方法再次纯化亚氨醚得到121mg纯的手性亚氨醚。

将121mg手性亚氨醚溶解于14ml苯中并加热回流4小时。以薄层层析指示反应是否完成。真空下除去溶剂并以径向层析法（己烷中的50%乙酸乙酯，2mm板）纯化残留物得到87mg产物，由己烷中的20%二乙醚中重结晶后于真空下60℃干燥2小时，得到76mg3，7-二氢-8-[(1S)-1-甲基-2-苯乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮白色固体物，m.p:141-142℃。

实施例2

合并S-（+）-2-苯基丙酸（0.69g）、0.46mgN-甲基吗啉和10ml四氢呋喃，并冷却到-20℃。加入0.46ml氯甲酸异丁酯并将反应混合物搅拌25分钟。加入在50ml二甲基甲酰胺中的0.84g1，3-二正丙基5，6-二氨基尿嘧啶并于-20℃下将反应混合物搅拌4小时。然后过夜溶液升温至室温。高度真空下除去溶剂并将残留物重新溶解于300ml氯仿中，用200ml饱和碳酸氢钠、200ml饱和氯化钠漂洗有机层，经硫酸镁干燥、过滤并浓缩之。用快速层析法（在己烷中的5%至10%至15%异丙醇）纯化残留物，得到0.94g酰胺泡沫体（产率69%）。

将上述酰胺溶解于50ml水苯中，用16.3ml三基氧鎓四氟硼酸盐（在二氯甲烷中制成1M溶液）处理并加热至50℃回流15分钟。然后将溶液倒入300ml磷酸盐缓冲液中并用400ml二乙醚提取。用300ml饱和氯化钠漂洗，经硫酸镁干燥、过滤并浓

缩之。用径向层析法（在氯仿中的 3%至 5%至 10%甲醇，2mm 板）纯化残留物，得到 0.70g 亚氨醚（产率 72%）。

将上述亚氨醚溶解于 50ml 无水苯并在氮气环境下加热回流 4 小时。于高真空下除去溶剂并以径向层析法（在己烷中的 50%乙酸乙酯，2mm 板）纯化残留物，重结晶后得到 0.415g 产物。在高真空下通过 P_2O_5 干燥之，得到 0.413g 产物（m.p.134.5-136℃）。再次由溶于己烷的 20%二乙醚中重结晶得到 255mg 产物，使该产物在干燥枪（arying Pistol）中高真空下 39℃干燥 20 小时，得到 252mg3，7-二氢-8-[（1S）-1-苯乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮。

实施例 3

将 N-戊酸（1g）溶解于 75ml 四氢呋喃中并于室温下用 2 当量二异丙基酰胺锂处理。然后将反应混合物 30℃加热 30 分钟，再加入 1。1ml 苄基氯。40℃反应 1.5 小时后，将反应混合物冷却至室温，倒入 300ml 水中并用二乙醚（2×200ml）提取。然后用 1M 盐酸酸化该水溶液并用二乙醚（2×300ml）提取之。经硫酸镁干燥合并的有机相、过滤并浓缩。用径向层析法（在己烷中的 40-50%乙酸乙酯，2mm 板）纯化残留物，得到 1.63g2-苄基戊酸（产率 87%）。

将 2-苄基戊酸（0.88g）溶解于含 0.46mlN-甲基吗啉的 15ml 四氢呋喃中。将溶液冷却到-20℃并加入 0.60ml 氯甲酸异丁酯 30 分钟后，于-20℃搅拌下加入溶于 5ml 二甲基甲酰胺的 0.84g1，3-二正丙基-5，6-二甲基尿嘧啶。3 小时后，使反应混合物升温到室温并于高度真空下除去溶剂。用快速层析法（在己烷中的 5-10%异丙醇）纯化残留物，得到 0.55g 泡沫体酰胺。

将酰胺（0.55g）与 20ml30%氢氧化钾和 5ml 乙醇合并加热至 80℃搅拌 5 小时。然后冷却该溶液，用浓盐酸酸化，用氯仿（3×200ml）提取、合并有机提取物并通过硫酸镁干燥。过滤该混合物并于真空下浓缩所得滤液。用径向层析法（在己烷中的 50%乙酸乙酯，2mm 板）纯化残留物。用己烷中的 20%二乙醚研制所得产物并于高真空下 36℃干燥 16 小时，得到 217mg3，7-二氢-8-[1-（苯甲基）丁基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮，m.p.：158-160℃。

实施例 4

在有上方搅拌的 1 升圆底烧瓶内，将 1，3-二烯丙基-6-氨基尿嘧啶（5g）悬浮于 400ml 水中。加入乙酸（6.7mli20%溶液），之后间断加入 2ml 浓盐酸和亚硝酸钠溶液（1.54g 在 7ml 水中）。4 小时后，过滤该溶液，用水洗，收集并于 80℃在真空烘箱内干燥 20 小时，得到 4.54g1，3-二烯丙基-5-亚硝基-6-氨基尿嘧啶红紫色固体物，m.p.：170-180℃（产率 87%）。

将 1，3-二烯丙基-5-亚硝基-6-氨基尿嘧啶（4.5g）悬浮于 150ml 乙酸乙酯中并用加于 64ml 水中的 23.6g 连二亚硫酸钠处理。1 小时后，分离各层并用乙酸乙酯（4×100ml）提取水相。通过硫酸镁干燥合并的有机提取物，过滤并浓缩之，然后用快速层析法（在氯仿中的 10%甲醇）纯化残留物，得到 4.41g1，3-二丙烯基-5，6-二氨基尿嘧啶。

然后，将 2-苯基丙酸（1.0g）于-20℃溶解于含 0.73mlN-甲基吗啉的 10ml 乙腈中。加入氯甲酸异丁酯（0.86ml）。15 分钟后，加入溶于 3ml 二甲基甲酰胺的 1.48g1，3-二丙烯基-5，6-二氨基尿嘧啶。4 小时后，使反应升温至室温并于真空下除去溶剂。用快速层析法（加在氯仿中的 3-5%甲醇）将残留物纯化两次，得到 0.50g 酰胺。

将该酰胺（0.50g）溶解于 30ml 无水苯中，用 9.2ml 三乙基氧鎓四氟硼酸盐（在二氯甲烷中的 1M 溶液）处理并加热至 50℃保持 5 小时。冷却后，将反应混合物倒入磷酸盐缓冲液（200ml）中并用甲苯（3×200ml）提取。通过硫酸镁干燥合并的有机提取物，过滤并浓缩。将残留物溶解于 100ml 甲苯中并加热至 100℃保持 4 小时。冷却后，于真空下除去溶剂并用径向层析法（加在己烷中的 50%乙酸乙酯，2mm 板）纯化残留物，得到 0.45g 白色固体物，m.p.142-143℃。由加在己烷中的 30%二乙醚中重结晶该固体物，得到 280mg3，7-二氢-8-（1-苯乙基）-1，3-二-2-丙烯基-1H-嘧啶-2，6-二酮。

实施例 5

将二异丙胺（3.2ml）溶于 20ml 四氢呋喃，冷却至 0℃并用 14.2ml 之 1.6M 正丁基锂处理。30 分钟后，将二异丙基酰胺锂于-78℃加到溶于 75ml 四氢呋喃的 1g 正丁酸中。10 分钟后反应混合物升

温至-20℃。再过 10 分钟，反应混合物慢慢升温至室温。然后将反应加热到 35℃保持 30 分钟，再冷却到室温并加入 1.3ml 苄基氯，1.5 小时后将反应混合物加热到 35℃保持 2.5 小时。然后冷却该溶液，用 300ml 水稀释，用二乙醚（2×200ml）漂洗，用 1M 盐酸酸化水相并用二乙醚（3×200ml)提取之。通过硫酸镁干燥合并的有机提取物、过滤并浓缩。用径向层析法（加在己烷中的 50%乙酸乙酯，2mm 板）纯化残留物，以得到 1.56g2-苄基丁酸（产率 77%)。

将 2-苄基丁酸（0.82g）溶解在 10ml 四氢呋喃，冷却到-20℃并用 0.46mlN-甲基吗啉和 0.60ml 氯甲酸异丁酯处理之。30 分钟后，加入 0.84g 溶于 5ml 二甲基甲酰胺的 1，3-二正丙基-5，6-二氨基尿嘧啶，并于-20℃将反应混合物搅拌 4 小时。使溶液放置过夜升温至室温。然后用 200ml 二氯甲烷稀释并用饱和碳酸氢钠（100ml）洗该溶液。在硫酸镁上干燥有机相、过滤并于高真空浓缩之。经快速层析（加在己烷中的 5%至 10%至 15%至 20%异丙醇）纯化残留物，得到 1.04g 酰胺（产率 71%)。

将此酰胺（1.04g）溶解于 10ml 乙醇中；然后加入 40ml30%氢氧化钾并加热到 90℃保持 1.5 小时。将该溶液冷却至室温过夜、并用浓盐酸酸化。用 200ml 水稀释反应混合物，用氯仿（3×200ml）提取，在硫酸镁上方干燥合并的有机提取物，过滤并浓缩。用径向层析法（加在己烷中的 40-50%乙酸乙酯，2mm 板）纯化残留物，得到 0.49g 产物。用加在己烷中的 20%二乙醚研制该产物，收集白色沉淀物并于 39℃高真空下干燥以得到 418mg3，9-二氢-8-[1-（苯甲基）丙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮，m.p.180℃。

于 39℃高真空下再次干燥上述产物 6 小时，得到 407mg3，7-二氢-8-[1-（苯甲基）丙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮，m.p.186-187℃。于 39℃高真空下将其置于无水磷酸上干燥 24 小时，以产生 342mg 终产物 3，7-二氢-8-[1-（苯甲基）丙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮，m.p.186-188℃。

实施例 6

将（R）-（-）-2-苯基丙酸（0.69g）与 15ml 四氢呋喃 0.46mlN-甲基吗啉合并，冷却到

-20℃并用 0.6ml 氯甲酸异丁酯处理。30 分钟后，向反应混合物中加入溶于 5ml 二甲基甲酰胺中的 0.84g1，3-二正丙基-5，6-二氨基尿嘧啶。并于-30℃下搅拌 4 小时。然后经 15 小时使该溶液升至室温并于高真空下除去溶剂。将残留物重新溶解在 300ml 氯仿中，并用 200ml 饱和碳酸氢钠漂洗有机相，在硫酸镁上干燥，过滤并浓缩。经快速层析（加在己烷中的 5%至 10%至 15%至 20%异丙醇）纯化残留物，以得到 1.21g 所需的酰胺（产率 89%)。

将该酰胺（1.1g）溶解于 50ml 苯中，用 19.9ml 三乙基氧鎓四氟硼酸盐（在二氯甲烷中的 1M 溶液）处理并于 50℃加热 15 小时。然后冷却该混合物，倾入 300ml 二乙醚中并用 200ml 磷酸盐缓冲液，和 200ml 水、200ml 饱和氯化钠洗涤。在硫酸镁上干燥有机相、过滤并浓缩。以径向层析（加在氯仿中的 2%至 5%甲醇，2mm 板）纯化残留物得到 0.65 所需的亚氨醚。

将该亚氨醚（0.65g）溶解在 60ml 无水苯中并加热回流 4 小时。冷却后，真空下除去溶剂并以径向层析法（加在己烷中的 50%乙酸乙酯，2mm 板）纯化残留物，得到 0.56g3，7-二-8-[（1R）-苯乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮，m.p.136-137℃。

实施例 7

将 2-苯基丙酸（0.69g）溶解在 15ml 四氢呋喃中，用 0.46mlN-甲基吗啉处理，冷却到-20℃并加入 0.6ml 氯甲酸异丁酯。30 分钟后，加入在 5ml 二甲基甲酰胺中的 0.84g1，3-二正丙基-5，6-二氨基尿嘧啶。将反应混合物于-20℃搅拌 4 小时然后升温至室温。于高真空下除去溶剂并以快速层析法（溶在己烷中的 5-10%至 15-20%异丙醇）纯化残留物，得到 0.96 所需要的酰胺（产率 70%)。

此酰胺（0.95g）与 10ml 乙醇及 40ml30%氢氧化钾水溶液合并，并加热至 90℃保持 1.5 小时。然后在冰浴上冷却该溶液并用浓盐酸小心酸化之。用 100ml 水稀释反应混合物并用氯仿（3×200ml）提取含水层。在硫酸镁上干燥合并的有机提取物，过滤并浓缩得到 0.91g 产物。以径向层析（加在己烷中的 50%乙酸乙酸，2mm 板）纯化该产物得到 0.78g 纯化物，由加在己烷中的 20%乙

酸乙酯重结晶后得到 0.591g3，7-二氢-8-（1-苯乙基）-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮，m.p.148-150℃。

实施例 8

用 100ml 四氢呋喃漂洗氢化钠（15.2g，50%溶液）。然后将其悬浮在 300ml 四氢呋喃中，冷却至 0℃并经 45 分钟逐滴加入溶于 75ml 四氢呋喃的 50g 甲基丙二酸二乙酯。继续搅拌 30 分钟，加入 36.8ml 苄基氯，再加入 25ml 四氢呋喃。然后将此反应混合物缓缓加热回流 3 小时，冷却后倒入 500ml 水中并用乙酸乙酯（3×500ml）提取。在硫酸镁上干燥合并的有机相，过滤并浓缩后得到 75g 苄甲基丙二酸二乙酯。

将此苄甲基丙二酸二乙酯（75g）与 300ml 乙醇和 100g 氢氧化钾在 300ml 水中制成的溶液合并，小心加热回流 3 小时。冷却后用二乙醚（2×300ml）提取该混合物。然后用 120ml 浓盐酸酸化水相并用二乙醚（3×300ml）提取。在硫酸镁上方干燥合并的有机提取物。过滤并浓缩得到 49.2g 苄甲基丙二酸的黄色固体物（产率 83%）。

将此苄甲基丙二酸（49.2g）溶解在 400ml 乙腈中，用 1.69g 氧化亚铜提取并加热回流 5 小时。真空下除去溶剂，将残留物重新溶解于 400ml 二乙醚并用 10%盐酸（2×300ml）饱和氯化钠（300ml）漂洗，在硫酸镁上干燥、过滤并浓缩。经急速层析（在氯仿中的 5-10%甲醇）纯化残留物，得到 38.37g2-苄基丙酸（产率 99%）。

将该 2-苄基丙酸（38.3g）与 400ml50%含水乙醇、83.88g 奎宁，$2H_2O$ 合并，并在蒸汽浴上加热 20 分钟，得到一种澄清溶液，放置过夜后，收集所形成的结晶，得到 97.37g 奎宁盐。由 50%含水乙醇中再重结晶 6 次后留下 18.8g 奎宁盐。

酸化并提取经上述重结晶后得到的母液，得到 24.86g 回收的 2-苄基丙酸。将该酸与加在 160ml 乙酸乙酯中的 18.4gd-（+）-α-甲基苄胺合并，在蒸汽浴上加热溶解，冷却并收集沉淀物，得到 35g 胺盐。由乙酸乙酯中三次重结晶后，用 100ml1M 硫酸处理该胺盐（0.4g）。用氯仿（2×100ml）提取含水层并在硫酸镁上干燥合并的有机提取物，过滤并浓缩之。以径向层析法（加在氯仿中的 5%甲醇，2mm 板）纯化残留物，得到 186mg（R）-苄基丙酸。

将此（R）-2-苄基丙酸（0.69g）溶解于 15ml 四氢呋喃，将所得溶液冷却到-20℃，然后用 0.46mlN-甲基吗啉、0.60ml 氯甲酸异丁酯处理并搅拌 30 分钟。加入溶于 5ml 二甲基甲酰胺的 0.84g1，3-二正丙基-5，6-二甲基尿嘧啶并于-20℃下继续搅拌该反应混合物 4 小时。使此溶液升温至室温过夜。于高真空下除去溶剂并以快速层析法（加在己烷中的 5%至 10%至 15%至 20%异丙醇）纯化红紫色残留物，得到 0.87g 所需要的酰胺（产率 64%）。

将此酰胺溶解于 100ml 干苯中，用 14.8ml 三乙基氧鎓四氟硼酸盐（加在二氯甲烷中制成 1M 溶液）处理并将此溶液加热到 50%保持 15 小时。然后冷却并将溶液倾入 500ml 二乙醚中，用 300ml 磷酸盐缓冲液、200ml 饱和氯化钠漂洗，在硫酸镁上干燥，过滤并浓缩。以径向层析（加在氯仿中的 2%至 5%甲醇，2mm 板）纯化残留物，得到 0.36g 所需的亚氨醚。

将此亚氨醚（0.36g）溶解于 100ml 干苯中并加热回流 3 小时。于真空下除去溶剂并用径向层析法（加在己烷中的 50%乙酸乙酯，2mm 板）纯化残留物，得到 0.23g3，7-二氢-8-[（1R）-1-甲基-2-苯乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮。由加在己烷中的 20%二乙醚中重结晶该固体物，39℃高真空下干燥后得到 187mg3，7-二氢-8-[（1R）-1-甲基-2-苯乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮，m.p.141-142℃。

实施例 9

将 β-丙醇酸内酯（5.5g）溶于 100ml 甲醇并于室温下搅拌下用 10.8ml 三乙胺处理。3 天后，于真空下除去溶剂并用快速层析法（加在己烷中的 10%至 20%异丙醇）纯化残留物，得到 3.30g3-羟甲基丙酸酯。

将该 3-羟甲基丙酸酯（3.23g）溶解于 100ml 四氢呋喃中，冷却到-50℃并用加在 100ml 四氢呋喃中的二异丙基酰胺锂（2.1 当量）处理。20 分钟后，于-50℃向此二份阴离子向加入 3.68ml 苄基溴。终 1 小时使温度升到-20℃。然后用 500ml 饱和氯化铵稀释反应混合物并用二乙醚（2×500ml）提取所形成的含水层。在无水硫酸镁上干燥合并的有机提取物，过滤并浓缩之。用急速层析法（在己烷中的 10%至 20%异丙醇）纯化粗残留

物，得到 2.65g2-苄基-3-羟甲基-丙酸酯。

将此 2-苄基-3-羟甲基丙酸酯（2.6g）于氮气环境下溶解于 75ml 无水二甲基甲酰胺中。搅拌下加入叔丁基二甲甲硅烷基氯（2.2g），再加入 2.0g 咪唑。1.5 小时后用 500ml 二乙醚稀释该反应混合物。用 50%氯化钠水溶液（2×200ml）饱和氯化钠（300ml）洗有机相，在无水硫酸镁上干燥、过滤和在真空下浓缩。经急速层析（加在己烷中的 5%至 10%异丙醇）纯化残留物，得到 3.49g2-苄基-3-（叔丁基二甲甲硅烷氧基）丙酸甲酯。

将此 2-苄基-3-（叔丁基二甲甲硅烷氧基）丙酸甲酯（3.3g）溶解于 100ml 甲醇中，冷却至 0℃并在强烈搅拌下用 50ml30%氢氧化钾处理之。然后经 5 小时使反应混合物升温至室温。用 200ml 水稀释并用二乙醚漂洗后，将此含水溶液冷却到 0℃。加入二氯甲烷（100ml），然后在搅拌下缓缓加入 260ml1M 盐酸。分离各层并用二氯甲烷（3×200ml）提取含水层。在无水硫酸镁上干燥合并的有机提取物，过滤并于真空下浓缩。以径向层析（加在氯仿中的 2%至 4%甲醇，4mm 板）纯化残留物，得到 2.74g2-苄基-3-（叔丁基二甲甲硅烷氧基）丙酸。

将此 2-苄基-3-（叔丁基二甲甲硅烷氧基）丙酸（2.1g）溶解在 20ml 四氢呋喃中，冷却到 -20℃并用 0.71mlN-甲基吗啉处理。然后加入氯甲酸异丁酯（0.92ml）并将反应混合物于-20℃下搅拌 20 分钟。加入在 10ml 二甲基甲酰胺中的 1，3-二正丙基-5，6-二氨基尿嘧啶（1.62g）并将反应混合物于-20℃搅拌 3 小时。使之升温至室温，用 400ml 氯仿稀释并用 50%氯化钠水溶液（2×200ml）、饱和碳酸氢钠（200ml）洗有机相，在无水硫酸镁上干燥、过滤并于真空下干燥。经径向层析（加在氯仿中的 5%至 10%甲醇，4mm 板）纯化残留物，以得到 4.25g 酰胺。

然后将该酰胺（3.1g）溶于 50ml 乙醇并用 100ml30%氢氧化钾处理。将其加热回流 1.5 小时。冷却到 0℃后，用 42ml 浓盐酸酸化该反应混合物。用氯仿（2×200ml）提取含水层。在无水硫酸镁上干燥合并有机提取物，过滤并于真空下浓缩。用径向层析法（加在己烷中的 5%至 10%甲醇，4mm 板和加在己烷中的 5%至 10%至 20%异丙醇，4mm 板）纯化残留物，得到 1.1g 粗材料。用加在己烷中的 25%二乙醚研制该材料，39℃真空下干燥 5 小时后，得到 0.82g3，7-二氢-8-[1-（羟甲基）-2-苯乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮白色固体物，m.p.145-146℃。

实施例 10

将钠（3.7g）溶解于 80%乙醇中，加入 150ml 二乙醚。于上方搅拌的同时加入丙二酸二乙酯（12.5ml），再加入溶于 150ml 二乙醚的 20gα，α′-二溴-邻二甲苯。将反应混合物加热回流 5 小时。然后冷却、过滤并于真空下除去溶剂。用氢氧化钾溶液（20g 溶于 125ml 水中）处理残留物并加热回流 1.5 小时。然后冷却反应混合物并用 200ml 二乙醚洗涤。用 30%盐酸酸化含水相。收集沉淀物并用 Drieruite 燥干箱真空干燥 5 小时；以得到 8.86g2，3-二氢化茚-2，2-二羧酸。

将该 2，3-二氢化茚-2，2-二羧酸（8.86g）倒入 500ml 圆底烧瓶中并在搅拌下经 15 分钟加热至 200℃。然后冷却到室温并从加在己烷中的 10%异丙醇中重结晶，以产生 1.77g2，3-二氢化茚-2-羧酸（参见 J.Med.Chem.,23,1955,1989）。

将该 2，3-二氢化茚-2-羧酸（1.0g）溶于 15ml 四氢呋喃，用 0.62mlN-甲基吗啉处理，并冷却到-20℃。加入氯甲酸异丁酯（0.80ml）并将反应物于-20℃搅拌 30 分钟。然后加入溶于 5ml 二甲基甲酰胺的 1.2g1，3-二正丙基-5，6-二氨基尿嘧啶将反应混合物于-20℃搅拌 4 小时。加温至室温后，将其倾入 300ml 氯仿中并用 50%氯化钠水溶液（2×100ml）、饱和碳酸氢钠（2×100ml）漂洗，在无水硫酸镁上干燥、过滤并于真空下浓缩。经径向层析（加在氯仿中的 5%至 10%甲醇，4mm 板和加在己烷中的 10%至 20%至 30%异丙醇，4mm 板）纯化残留物以得到 2.19g 酰胺。

用 100mg30%氢氧化钾、40ml 乙醇处理上述酰胺（2.19g）并加热回流 2 小时。然后将反应冷却到 0℃并用 42ml 浓盐酸酸化之。收集沉淀物并溶解于 300ml 氯仿中。用 200ml 饱和碳酸氢钠漂洗有机相，在无水硫酸镁上干燥，过滤并于真空下浓缩。用己烷中的 80%二乙醚研制残留物，60℃真空下干燥后得到 1.10g3，7-二氢-8-[2-（2，3-二氢化茚基）]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，5-二酮，m.p.223-224℃。

实施例 11

用5，6-二氨基-1，3-二丙基尿嘧啶处理2-苄基丁酸（1.1g）得到酰胺，按实施例7所示程序使之环化，得到454mg3，7-二氢-8-[（±）-苯丙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮，m.p.137-138℃。

实施例12

用5，6-二氨基-1，3-二丙基尿嘧啶处理（S）-（+）-2-苯基丁酸（0.93g）得到酰胺（参见实施例6所示方法）。将该酰胺转化成亚氨醚，然后按实施例6所述程序使之热环化，得到547mg3，7-二氢-8-[（S）-苯丙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，5-二酮，m.p.128-131℃。

实施例13

按实施例6所述程序，用5，6-二氨基-1，3-二丙基尿嘧啶处理（R）-（-）-2-苯基丁酸(0.98g）得到酰胺。将该酰胺转化成亚氨醚，再按实施例6所述方法使之热环化，得到190mg3，7-二氢-8-[（R）-苯丙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮，m.p.128-130℃。

实施例14

搅拌下用溶于60ml水中的0.65g氢氧化钾处理1.9g2-苄基丙酸。向该溶液内加入2.0g5，6-二氨基-1，3-二甲基尿嘧啶水合物，然后加入2.3g1-乙基-3-[3-（二甲氨基）丙基]碳化二亚胺盐酸化物。2小时后，除去溶剂并用径向层析法（加在己烷中的40%异丙醇，4mm板）纯化残留物，得到1.85g材料，再用醚研制后即产生0.40g酰胺（白色固体物）。

用10ml30%氢氧化钾水溶液和2ml乙醇处理上述酰胺（0.33g）并加热到70℃保持1.5小时。冷却后用55ml1M盐酸酸化反应混合物并用300ml乙醚提取。用200ml水、200ml饱和氯化钠洗有机相，在无水硫酸镁上干燥、过滤并浓缩。用己烷研制残留物，在P_2O_5上真空干燥后得到142mg3，7-二氢-8-[（±）-（甲基-2-苯乙基）]-1，3-二甲基-1H-嘌呤-2，6-二酮，m.p.198-199℃。

实施例15

按实施例8所述方法用甲基丙二酸二乙酸处理22g4-苄氧基苄基氯。皂化已烷基化的甲基丙二酸酯并按同样程序脱羧，得到18.06g2-（4-苄氧基苄基）丙酸，m.p.93-95℃。用5，6-二氨基-1，3-二丙基尿嘧啶处理3.6g上述酸，得到酰胺，按

实施例7所述程序将其环化后得到1.46g材料，由加在己烷中的5%乙醚重结晶后得到0.72g3，7-二氢-8-[甲基-2-（4-苄氧基苯基）乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮，m.p.124-126℃。将260mg3，7-二氢-S-[甲基-2-（4-苄氧基苯基）乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮溶解于20ml甲醇中并在活性碳上用催化量的5%钯处理。于氢气环境下将其放置并搅拌2小时。然后通过硅藻土（Celite）过滤并于真空下浓缩滤液。用径向层析法（加在己烷中的50%乙酸乙酯，4mm板）纯化残留物，得到182mg材料、将所得材料用己烷中的5%乙醚研制并于39℃高真空下干燥3小时后，得到162mg3，7-二氢-8-[甲基-2-（4-羟苯基）乙基]-1，3-二丙基-1H-嘌呤-2，6-二酮，m.p.218-220℃。