

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02822258. X

[51] Int. Cl.

C07D 473/00 (2006.01)

C07D 473/06 (2006.01)

C07D 473/08 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 3 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 100467469C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2002.11.8 [21] 申请号 02822258. X

[30] 优先权

[32] 2001.11.9 [33] US [31] 60/348,222

[32] 2002.8.5 [33] US [31] 60/401,408

[86] 国际申请 PCT/US2002/035880 2002.11.8

[87] 国际公布 WO2003/042214 英 2003.5.22

[85] 进入国家阶段日期 2004.5.9

[73] 专利权人 CV 医药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 拉奥·卡拉 陶佩里

埃尔法蒂赫·埃尔扎因

维布哈夫·瓦尔凯赫特卡 李小芬
普拉巴·易卜拉欣 文卡塔·帕勒
肖登明 杰夫·扎布沃茨基

[56] 参考文献

EP1084710A 2001.3.21

US4879296A 1989.11.7

US5532368A 1996.7.2

WO9511681A 1995.5.4

WO0073307A 2000.12.7

审查员 王颖

[74] 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责
任公司

代理人 余刚 李丙林

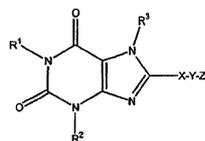
权利要求书 6 页 说明书 107 页

[54] 发明名称

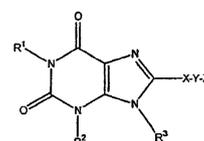
A_{2B} 腺苷受体拮抗剂

[57] 摘要

本发明披露了化学式 I 或化学式 II 的新颖化合物，该化合物是 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂，对于治疗包括哮喘和腹泻等各种疾病状态有益。

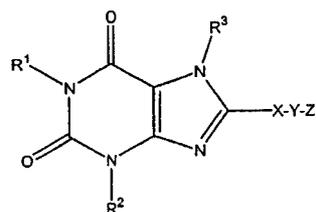


化学式 I、

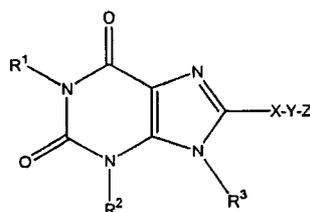


化学式 II

1. 一种化学式 I 或化学式 II 的化合物:



化学式 I



化学式 II

或其药用盐、药用酯、水合物、以及同素异构体,

其中:

R^1 和 R^2 独立地选自氢, 或基团-D-E, 其中 D 为共价键或亚烷基, 而 E 为烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、链烯基、或炔基, 其中上述任一基团都可选被 1-3 个选自羟基、烷氧基、卤素、氨基的取代基进一步取代, 其中所述可选被 1-3 个选自羟基、烷氧基、卤素、氨基的取代基进一步取代的所述取代基中的烷氧基或氨基可选被 1-3 个选自烷氧基、 CF_3 或氨基的取代基再进一步取代, 但须当 D 为共价键时 E 不能为烷氧基;

R^3 为氢, C_{1-4} 烷基, 或环烷基;

X 为 1,4-亚吡唑基或亚苯基;

Y 为共价键或 C_{1-4} 亚烷基, 其中一个碳原子可以被-O-, -S-, 或-NH-可选地代替, 以及被羟基, 烷氧基, 氨基, 或-COR 可选地取代, 其中 R 为羟基, 烷氧基, 或氨基;

但须当所述可选取代基为羟基或氨基时, 它不能与杂原子相邻; 以及

Z 为氢, 可选取代的单环芳基或可选取代的单环杂芳基;

但须仅当 Y 为共价键并且 X 为可选取代的 1,4-吡唑基时 Z 为氢; 以及,

但须当 X 为亚芳基时, Z 为可选取代的单环杂芳基。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中：

R^3 为氢；

X 为 1,4-亚吡唑基；以及

Y 为共价键或 C_{1-4} 亚烷基。

3. 根据权利要求2所述的化合物，其中 Y 为 C_{1-4} 亚烷基。

4. 根据权利要求3所述的化合物，其中 R^1 为被环烷基可取代的 C_{1-4} 烷基，而 R^2 为氢。

5. 根据权利要求4所述的化合物，其中 X 为可取代的 1,4-吡唑基。

6. 根据权利要求5所述的化合物，其中 Y 为 $-CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)-$ ，而 Z 为可取代的苯基。

7. 根据权利要求6所述的化合物，其中 R^1 为正丙基，X 为 1,4-吡唑基，Y 为 $-CH_2-$ ，而 Z 为 3-三氟甲基苯基，即 1-丙基-8-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]-甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

8. 根据权利要求6所述的化合物，其中 R^1 为正丙基，X 为 1,4-吡唑基，Y 为 $-CH_2-$ ，以及 Z 为苯基，即 1-丙基-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

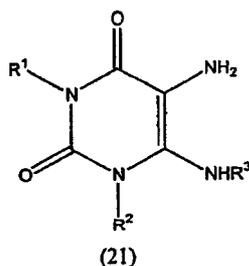
9. 根据权利要求6所述的化合物，其中 R^1 为正丁基，X 为 1,4-吡唑基，Y 为 $-CH_2-$ ，以及 Z 为 3-氟苯基，即 1-丁基-8-(1-{[3-氟苯基]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

10. 根据权利要求6所述的化合物，其中 R^1 为正丙基，X 为 1,4-吡唑基，Y 为 $-CH(CH_3)-$ ，以及 Z 为苯基，即 1-丙基-8-[1-(苯乙基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

11. 根据权利要求5所述的化合物，其中Y为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ，而Z为可选取代的噁二唑。
12. 根据权利要求11所述的化合物，其中 R^1 为正丙基，X为1,4-吡唑基，Y为 $-\text{CH}_2-$ ，而Z为5-(4-氯苯基)-[1,2,4]-噁二唑-3-基，即8-(1-{[5-(4-氯苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]-甲基}吡唑-4-基)-1-丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
13. 根据权利要求11所述的化合物，其中 R^1 为正丁基，X为1,4-吡唑基，Y为 $-\text{CH}_2-$ ，而Z为5-(4-氯苯基)-[1,2,4]-噁二唑-3-基，即8-(1-{[5-(4-氯苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]-甲基}吡唑-4-基)-1-丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
14. 根据权利要求4所述的化合物，其中Y为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、或共价键-，而Z为氢或可选取代的苯基。
15. 根据权利要求14所述的化合物，其中 R^1 和 R^2 为正丙基，Y为共价键，而Z为氢，即1,3-二丙基-8-吡唑-4-基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
16. 根据权利要求14所述的化合物，其中 R^1 为仲丁基， R^2 为甲基，Y为共价键，而Z为氢，即1-甲基-3-仲-丁基-8-吡唑-4-基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
17. 根据权利要求14所述的化合物，其中 R^1 和 R^2 独立地是甲基、正丙基、或环丙基甲基，Y为亚甲基，而Z为3-三氟甲基苯基或3-氟苯基。
18. 根据权利要求14所述的化合物，其中 R^1 与 R^2 为正丙基，Y为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ，而Z为3-三氟甲基苯基，即1,3-二丙基-8-(1-{[3-

- (三氟甲基)-苯基]-1-乙基}吡唑-4-基) 1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
19. 根据权利要求 14 所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 为正丙基, Y 为亚甲基, 而 Z 为 4-羧基苯基, 即 1,3-二丙基-8-{1-[(4-羧基苯基) 甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
20. 根据权利要求 14 所述的化合物, 其中 R^1 为正丙基, R^2 为乙基, 而 Z 为 3-三氟甲基苯基, 即 3-乙基-1-丙基-8-{1-[(3-三氟甲基苯基) 甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
21. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 为正丙基, R^3 为 H, Y 为 $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-$, X 为 1,4-吡唑基, 而 Z 为苯基, 即 2-[4-(2,6-二氧代-1,3-二丙基(1,3,7-三氢嘌呤-8-基))吡唑基]-2-苯基乙酸。
22. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中:
- R^3 为氢;
- X 为亚苯基; 以及
- Y 为共价键或 C_{1-4} 亚烷基, 其中一个碳原子可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、或 $-\text{NH}-$ 可选代替。
23. 根据权利要求 22 所述的化合物, 其中 Z 为 5-(2-甲氧基苯基)-(1,2,4-噁二唑-3-基), 即 8-{4-[5-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
24. 根据权利要求 22 所述的化合物, 其中 Z 为 5-(3-甲氧基苯基)-(1,2,4-噁二唑-3-基), 即 8-{4-[5-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]

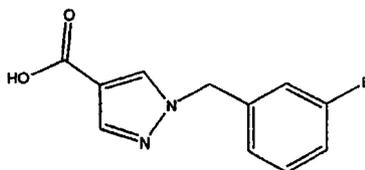
- 噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
25. 根据权利要求 22 所述的化合物, 其中 Z 为 5-(4-氟苯基)-(1,2,4-噁二唑-3-基), 即 8-{4-[5-(4-氟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
26. 根据权利要求 1 所述的化合物在制备用于治疗哺乳动物中可用 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂进行治疗而减轻的疾病状态的药物中的应用。
27. 根据权利要求 26 所述的应用, 其中所述疾病状态选自动脉粥样硬化、血管生成、糖尿病性视网膜病、癌症、及哮喘。
28. 根据权利要求 26 所述的应用, 其中所述疾病状态为炎性胃肠道紊乱。
29. 根据权利要求 28 所述的应用, 其中所述炎性胃肠道紊乱为腹泻。
30. 根据权利要求 26 所述的应用, 其中所述疾病状态为神经障碍。
31. 根据权利要求 30 所述的应用, 其中所述神经障碍为老年性痴呆、阿尔茨海默病、或帕金森病。
32. 一种药物组合物, 包括至少一种药用赋形剂, 以及治疗有效剂量的权利要求 1 所述的化合物。
33. 一种用于制备权利要求 1 所述的化合物的方法:
包括:
使所述化学式的化合物:



其中 R^1 , R^2 , 及 R^3 定义如权利要求 1;

与化学式 $Z-Y-X-CO_2H$ 的化合物接触, 其中 X , Y , 及 Z 定义如权利要求 1。

34. 根据权利要求 33 所述的方法, 其中 Z 为 3-氟苯基, Y 为 $-CH_2-$, 而 X 为 1,4-吡唑基:



而所述化学式 $Z-Y-X-CO_2H$ 的化合物为 1-[(3-氟苯基)甲基]吡唑-4-羧酸。

35. 根据权利要求 34 所述的方法, 其中所述反应是在 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸化物存在下在 N,N -二甲基甲酰胺中进行的。

A_{2B}腺苷受体拮抗剂

本申请要求 2001 年 11 月 9 日提交的美国临时专利申请第 60/348,222 号, 以及 2002 年 8 月 5 日提交的美国临时专利申请第 60/401,408 号的优先权, 其披露的全部内容结合于此作为参考。

技术领域

本发明涉及 A_{2B}腺苷受体拮抗剂, 并且涉及其在用于治疗诸如胃肠紊乱、免疫紊乱、神经障碍、以及由于过度增殖和凋亡引起的心血管疾病等这样的各种疾病状态中的应用。本发明还涉及用于制备这种化合物, 以及含有该化合物的药物组合物的方法。

背景技术

腺苷是一种天然产生的核苷, 其通过与所有调节重要生理过程的被称为 A₁、A_{2A}、A_{2B}、和 A₃的腺苷受体族相互作用发挥生物效应。例如, A_{2A}腺苷受体调节冠状动脉血管扩张, A_{2B}受体已交织在肥大细胞激活、哮喘、血管舒张、细胞生长的调节、肠功能、和神经分泌的调节中(见 Adenosine A_{2B} Receptors as Therapeutic Targets, Drug Dev Res 45:198; Feoktistov et al., Trends Pharmacol Sci 19: 148-153), 以及 A₃腺苷受体调节细胞增殖过程。

腺苷 A_{2B}受体是普遍存在的, 并且调节多种生物活性。例如, 腺苷在内皮细胞上与 A_{2B}受体结合, 从而刺激血管生成。腺苷也调节平滑肌细胞群体在血管上的生长。腺苷刺激在肥大细胞上的 A_{2B}

受体，从而调节类型 I 超敏感性反应。腺苷也通过与在肠内的 A_{2B} 的连接作用来刺激胃分泌性活动。

当许多腺苷的生理效应必须保持正常组织自体调节时，在某些生理变化下需要调节其效应。例如， A_{2B} 受体的结合通过促进内皮细胞的生长来刺激血管生成。在治疗创伤时这种活性是必需的，但是内皮细胞的过度增殖会加速糖尿病性视网膜病。另外，不希望的血管的增加会出现肿瘤形成。因此，在内皮细胞中抑制腺苷与 A_{2B} 受体的结合会缓解或避免血管过度形成，从而避免视网膜病以及抑制肿瘤的生成。

A_{2B} 受体是在肠内上皮细胞的底外侧功能区的结肠中发现的，并且当通过合适配体的作用使氯化物分泌增加时被激活，从而引起腹泻，这是一种常见的并且是潜在致命的传染病如霍乱与斑疹伤寒症的并发症。因此， A_{2B} 拮抗剂能被用来阻滞肠内的氯化物分泌，那么所述 A_{2B} 拮抗剂对治疗炎性胃肠道疾病，包括腹泻是有用的。

对胰岛素的不敏感加重糖尿病与肥胖症。胰岛素敏感性通过腺苷与 A_{2B} 受体的交互作用而降低。从而，阻滞患有糖尿病或肥胖症的个体的腺苷 A_{2B} 受体对患有这些病症的患者来说是有利的。

腺苷在 A_{2B} 受体上表现出的另外的有害生物效应是对脑 IL-6，与痴呆及阿尔茨海默病症相关的细胞因子的过度刺激。抑制腺苷与 A_{2B} 受体的结合从而会减轻由 IL-6 产生的那些神经系统疾病。

诸如哮喘、枯草热、以及特异反应性湿疹这样的类型 I 超敏性疾病，是通过结合到肥大细胞的 A_{2B} 受体而被刺激。因此，阻滞这些腺苷受体将会提供在治疗方面对抗这些疾病的好处。

目前，有几种化合物用于治疗哮喘。例如，茶碱是一种有效的止喘药剂，尽管它是一种弱腺苷受体拮抗剂。但是，它生效需要相

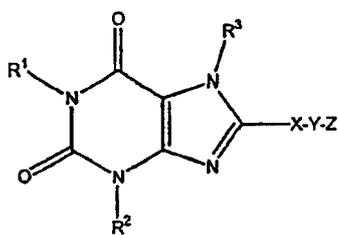
当大的血浆浓度。另外，茶碱具有很多副作用，其中多数由于其 CNS 活动对哮喘是不利的，并且事实上它非特异性地阻滞所有腺苷受体亚型。

另外的腺苷治疗方法，例如可吸入的腺苷（或腺苷单磷酸盐），在治疗哮喘病中刺激支气管痉挛，但是对普通种群却没有作用。已知该过程涉及到肥大细胞激活，由于该过程释放肥大细胞介质，包括组胺、PGD₂-β-己糖胺酶、及类胰蛋白酶，并且由于它能够被特异性己组胺 H₁ 阻滞剂及色甘酸钠阻滞。因此，在腺苷与肥大细胞的内部作用方式与哮喘病之间具有本质的不同，因而 A_{2B} 拮抗剂在调节肥大细胞功能或在激活人类肺细胞方面是尤为有益的。

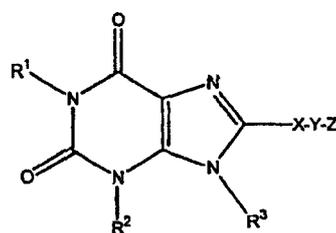
因此，需要提供作为有效的 A_{2B} 拮抗剂的化合物，其具有全部或部分的对 A_{2B} 受体的选择性，对治疗各种与 A_{2B} 受体的调节有关的疾病状态是有用的，例如癌症、哮喘、以及腹泻。

发明内容

本发明的一个目的是提供 A_{2B} 受体拮抗剂。因此，第一方面，本发明涉及化学式 I 和化学式 II 的化合物：



化学式I



化学式II

其中：

R^1 和 R^2 独立地选自氢、可选取代的烷基、或基团-D-E, 其中 D 为共价键或亚烷基, 而 E 为可选取代的烷氧基、可选取代的环烷基、可选取代的芳基、可选取代的杂芳基、可选取代的杂环基、可选取代的链烯基、或可选取代的炔基, 但须当 D 为共价键时 E 不能为烷氧基;

R^3 为氢、可选取代的烷基、或可选取代的环烷基;

X 为可选取代的亚芳基、或可选取代的杂亚芳基;

Y 为共价键、或亚烷基, 其中一个碳原子能被-O-、-S-、或-NH- 可选地代替, 以及被羟基、烷氧基、可选取代的氨基、或-COR 可选地取代, 其中 R 是羟基、烷氧基、或氨基;

但须当可选取代基为羟基或氨基时, 它不能与一个杂原子相邻; 以及

Z 为可选取代的单环芳基或可选取代的单环杂芳基; 或当 X 为可选取代的杂亚芳基且 Y 为共价键时 Z 为氢;

但需当 X 为可选取代的亚芳基时, Z 为可选取代的单环杂芳基。

本发明的第二个方面涉及药物制剂, 包括有效治疗量的化学式 I 或化学式 II 的化合物、或其混合物、以及至少一种药用赋形剂。

本发明的第三个方面涉及化学式 I 和化学式 II 的化合物在制备治疗哺乳动物疾病或身体不适的药物上的应用, 其可以用 A_{2B} 受体拮抗剂进行治疗, 包括给需要的哺乳动物服用有效治疗剂量的化学式 I 或化学式 II 的化合物或其混合物。这类疾病包括, 但不只限于, 哮喘病、包括腹泻的炎性胃肠道紊乱、诸如动脉粥样硬化症这样的心血管疾病、诸如老年性痴呆症、阿尔茨海默病、及帕金森病这样

的神经系统紊乱、以及例如糖尿病性视网膜症及癌症这类与血管发生相关的疾病中的至少一种疾病。

本发明的第四个方面涉及化学式I和化学式II的化合物的制备方法。

化学式I和化学式II的优选组的化合物是这样的，其中 R^1 和 R^2 独立地是氢、可选取代的低级烷基、或基团-D-E，其中 D 为共价键或亚烷基，而 E 为可选取代的苯基、可选取代的环烷基、可选取代的链烯基、或可选取代的炔基、特别是其中 R^3 为氢的化合物。

在这个组中，第一种优选的化合物种类包括这样的化合物，其中 R^1 和 R^2 独立地是低级烷基，它被环烷基，优选正丙基可选地取代，而 X 为可选取代的亚苯基。在该种类中，一个优选的亚类包括下列这些化合物，其中 Y 为亚烷基，包括其中一个碳原子被氧代替的亚烷基，优选-O-CH₂-，更优选的是氧一端与亚苯基相连。在该亚类中，优选的是 Z 为可选取代的噁二唑，尤其为可选取代的[1,2,4]噁二唑-3-基，尤其指被可选取代的苯基取代的[1,2,4]噁二唑-3-基。

第二个优选的化合物种类包括下列化合物，其中 X 为可选取代的 1,4-吡唑基 (1,4-亚吡唑基, 1,4-pyrazolene)。在该种类中，一种优选的化合物亚类是下列化合物，其中 Y 为亚烷基，特别是低级亚烷基，而 Z 为氢、可选取代的苯基、或可选取代的噁二唑。在该亚类中，一个优选的实施例包括下列化合物，其中 R^1 为被环烷基可选取代的低级烷基，而 R^2 为氢。一个更优选的实施例包括下列化合物，其中 Y 为-(CH₂)-或-CH-(CH₃)-以及 Z 为可选取代的苯基。另一优选实施例包括下列化合物，其中 Y 为-(CH₂)-或-CH(CH₃)-以及 Z 为可选取代的噁二唑，尤其是 3,5-[1,2,4]-噁二唑。在该亚类中，也优选下列化合物，其中 R^1 及 R^2 独立地是被环烷基可选取代的低级烷基，尤其是正丙基。更优选的下列化合物，其中 Y 为共价

键、 $-(\text{CH}_2)-$ 、或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ，而Z为氢或可选取代的苯基，尤其是其中Y为共价键并且Z为氢。

现在，优选的化合物为：

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

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

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

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

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

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

1,3-二丙基-8-吡唑-4-基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

定义与一般参数

在本说明书中使用的词和词组通常具有下述规定的含义，除非其含义另有规定。

术语“烷基”指具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个碳原子的单价基支链或无支链的饱和烃链。该术语可以用诸如甲基、乙基、正丙基、异丙

基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基、正癸基、叔癸基等基团来举例说明。

术语“取代的烷基”指：

1) 如上述定义的烷基，其具有 1、2、3、4、或 5 个取代基，优选具有 1 至 3 个取代基，选自自由链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环链烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧基羰基氨基、叠氨基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环基硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基、以及-SO₂-杂芳基组成的组。除非定义中另有限定，所有取代基都可选地被 1、2、或 3 个取代基进一步所取代，其选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR，其中 R 为烷基、芳基、或杂芳基，而 n 为 0、1、或 2；或

2) 如上述定义的烷基，插入 1-10 个原子，其独立地是选自氧、硫以、及 NR_a-，其中 R_a 选自氢、烷基、环烷基、链烯基、环链烯基、炔基、芳基、杂芳基、以及杂环基。所有取代基可选地进一步被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、或-S(O)_nR 取代，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基，而 n 为 0、1、或 2；或

3) 如上述定义的烷基，具有 1、2、3、4、或 5 个取代基，并且有如上所定义的插入 1-10 个原子。

术语“低级烷基”指具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子的支链或无支链的饱和烃链的单价基。该术语可以由诸如甲基、乙基、正

丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基等基团来举例说明。

术语“取代的低级烷基”指如上述所定义的低级烷基，具有 1 至 5 个取代基，优选 1、2、或 3 个取代基，正如对取代的烷基所定义，或者指如以上所定义的低基烷基，其如对取代的烷基所定义的插入如上所定义的 1、2、3、4、或 5 个原子，或者指如以上所定义的低基烷基，具有如上定义的 1、2、3、4、或 5 个取代基又插入如上所定义的 1、2、3、4、或 5 个原子。

术语“亚烷基”指指支链或无支链饱和烃链的双基，其具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或 20 个碳原子，优选具有 1-10 个碳原子，更优选 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子。该术语可以由诸如亚甲基 (CH_2-)，亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)，亚丙基异构体 (如， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 以及 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) 等基团来举例说明。

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

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

术语“取代的亚烷基”指：

(1) 如上述所定义的亚烷基，具有 1、2、3、4、或 5 个取代基，选自由烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环链烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧基羰基氨基、叠氨基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环基硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧氨基、硝基、 $-\text{SO}-$ 烷基、 $-\text{SO}-$ 芳基、 $-\text{SO}-$ 杂芳基、 $-\text{SO}_2-$ 烷基、 $-\text{SO}_2-$ 芳基、 $-\text{SO}_2-$ 杂芳基组成的组。除非定义中另有限定，

否则所有取代基可选地被 1、2、或 3 个取代基进一步取代，其选自烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、以及 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ ，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基，而 n 为 0、1 或 2；或

(2) 如上所定义的亚烷基，其被 1-20 个原子隔开（插入 1-20 个原子），其独立地选自氧、硫、以及 NR_a- ，其中 R_a 选自氢、可选取代的烷基、环烷基、环链烯基、芳基、杂芳基、以及杂环基，或选自羰基、羧基酯、羧基酰胺、以及磺酰基；或

(3) 如上所定义的亚烷基，其具有如上述所定义的 1、2、3、4、或 5 个取代基，并且被如上述所定义的 1-20 个原子隔开。取代的亚烷基的实例有氯亚甲基 ($-\text{CH}(\text{Cl})-$)、氨基亚乙基 ($-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$)、甲氨基亚乙基 ($\text{CH}(\text{NHMe})\text{CH}_2-$)、2-羰基亚丙基异构体 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$)、乙氧基乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、乙基甲基氨基乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1-乙氧基-2-(2-乙氧基-乙氧基)乙烷 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$) 及其类似物。

术语“芳烷基”指共价连接于亚烷基的芳基，其中芳基和亚烷基在本文进行定义。“可选取代的芳烷基”指共价连接于可选取代的亚烷基的可选取代的芳基。这类芳烷基通过诸如苜基、苜乙基、3-(4-甲氧基苜基)丙基等基团举例说明。

术语“烷氧基”指基团 $\text{R}-\text{O}-$ ，其中 R 为可选取代的烷基或可选取代的环烷基，或 R 为基团 $-\text{Y}-\text{Z}$ ，其中 Y 为可选取代的亚烷基而 Z 为可选取代的链烯基、可选取代的炔基；或可选取代的环链烯基，其中烷基、链烯基、环烷基、以及环链烷基如在本文中所定义。优选的烷氧基是可选取代的烷基-O-以及包括，作为实例的如：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基、三氟甲氧基及其类似物。

术语“烷硫基”指基团 R-S-, 其中 R 如针对烷氧基所定义。

术语“链烯基”指支链的或无支链的不饱和烃基的单价基, 优选具有 2 至 20 个碳原子, 更优选 2 至 10 个碳原子, 最优选 2 至 6 个碳原子并且具有 1-6 个, 优选 1 个, 双键(乙烯基)。优选的链烯基包括亚乙基或乙烯基 (-CH=CH₂)、1-亚丙基或烯丙基 (-CH₂CH=CH₂)、异亚丙基 (-C(CH₃)=CH₂)、双环[2.2.1]庚烯及其类似物。在链烯基与氮相连的情况下, 双键不能在氮的 α 位。

术语“低级链烯基”指如上所定义的链烯基, 具有 2 至 6 个碳原子。

术语“取代的链烯基”指如上所定义的链烯基, 具有 1、2、3、4、或 5 个取代基, 而优选 1、2、或 3 个取代基, 选自自由烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环链烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羰基、羰基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环基硫基、硫羰基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基、和-SO₂-杂芳基组成的组。除非定义中另有限定, 所有取代基都可选地被 1、2、或 3 个取代基进一步所取代, 选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、和-S(O)_nR, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基, 而 n 为 0、1、或 2。

术语“炔基”指不饱和烃的单价基, 较好具有 2 至 20 个碳原子, 更好具有 2 至 10 个碳原子, 最好具有 2 至 6 个碳原子, 并且具有至少 1 个、优选 1 至 6 个乙炔(三键)不饱和部位。优选的炔基包括乙炔基 (-C \equiv CH)、炔丙基(或丙-1-炔-3-基, -C \equiv CCH₃)及其类似物。在炔基连接于氮的情况下, 三键不能在氮的 α 位。

术语“取代的炔基”指如上所定义的炔基，具有 1、2、3、4、或 5 个取代基，优选 1、2、或 3 个取代基，选自由烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环链烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧基羰基氨基、叠氨基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环基硫基、硫羟、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基、和-SO₂-杂芳基组成的组。除非定义中另有限定，所有取代基都可选地被 1、2、或 3 个取代基进一步所取代，选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、和-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基，而 n 为 0、1、或 2。

术语“氨羰基”指基团-C(O)NRR，其中每个 R 独立地是氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基，或其中两个 R 基团一起形成杂环基团（如，吗啉代）。除非定义中另有限定，所有取代基都可选地被 1、2、或 3 个取代基进一步所取代，取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、和-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基，而 n 为 0、1、或 2。

术语“酰氨基”指基团-NRC(O)R，其中每个 R 独立是氢、烷基、芳基、杂芳基、或杂环基。所有取代基可选地被 1-3 个选自烷基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、或-S(O)_nR 的取代基进一步取代，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基，而 n 为 0、1、或 2。

术语“酰氧基”指基团-O(O)C-烷基、-O(O)C-环烷基、-O(O)C-芳基、-O(O)C-杂芳基、和-O(O)C-杂环基。除非定义中另有限定，所有取代基都可选地被取代基进一步所取代，取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代

的氨基、氰基、和 $-S(O)_nR$ ，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基，而 n 为 0、1、或 2。

术语“芳基”指 6 至 20 个碳原子的芳族碳环基团，具有单环（如，苯基）或多环（如，联苯基）、或多个稠合（稠）环（如，萘基或蒽基）。优选的芳基包括苯基和萘基及其类似物。

术语“亚芳基”指如上所述的芳基的二价基（diradical）。该术语用诸如 1,4-亚苯基、1,3-亚苯基、1,2-亚苯基、1,4-亚联苯基等来举例说明。

除非针对芳基或亚芳基取代基的定义另有限定，这类芳基或亚芳基可选地用 1-5 个取代基、优选 1-3 个取代基取代，选自由烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环链烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧基羰基氨基、叠氨基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环基硫基、硫羰基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、 $-SO$ -烷基、 $-SO$ -芳基、 $-SO$ -杂芳基、 $-SO_2$ -烷基、 $-SO_2$ -芳基、以及 $-SO_2$ -杂芳基组成的组。除非定义中另有限定，所有取代基可选地被 1-3 个取代基进一步所取代，选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、和 $-S(O)_nR$ ，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基，而 n 为 0、1、或 2。

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

术语“氨基”指基团 $-NH_2$ 。

术语“取代的氨基”指基团-NRR，其中每个 R 为独立地选自自由氢、烷基、环烷基、羧基烷基（例如，苄氧羰基）、芳基、杂芳基、和杂环基组成的组，前提是两个 R 基团不同时为氢，或基团-Y-Z，其中 Y 为可选取代的亚烷基，而 Z 为链烯基、环烯基、或炔基。除非定义中另有限定，所有取代基可选地被 1-3 个取代基进一步所取代，选自烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、和-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基，而 n 为 0、1、或 2。

术语“羧基烷基”指基团-C(O)O-烷基、-C(O)O-环烷基，其中烷基和环烷基如上所定义，且可选地进一步由下述基团取代，即烷基、链烯基、炔基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、或-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基，而 n 为 0、1、或 2。

术语“环烷基”指 3 至 20 个碳原子的环状烃烷基，具有单环或稠环。这类环烷基包括，作为实例的，单环结构如环丙基、环丁基、环戊基、环辛基及其类似物，或稠环结构如金刚烷基、以及双环[2.2.1]庚烷、1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基、(2,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基)、或芳基稠合于其上的环烷基，例如 1,2-二氢化茚及类似物。

术语“取代的环烷基”指环烷基，其具有 1、2、3、4、或 5 个取代基、优选 1、2、或 3 个取代基，其选自由烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环链烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氨基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环基硫基、硫羧、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羧基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基、和-SO₂-杂芳

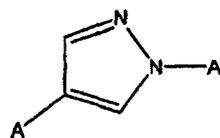
基组成的组。除非定义中另有限定，所有取代基可选地被 1、2、或 3 个取代基进一步所取代，选自烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ ，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基，而 n 为 0、1、或 2。

术语“卤素”或“卤”指氟基、溴基、氯基、和碘基。

术语“酰基”指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ，其中 R 为氢、可取代的烷基、可取代的环烷基、可取代的杂环基、可取代的芳基、和可取代的杂芳基。

术语“杂芳基”指芳基（即，完全不饱和的），在至少一个环内包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或 15 个碳原子和 1、2、3、或 4 个杂原子，这些原子选自氧、氮、和硫。这类杂芳基可具有一个单环（如，吡啶基或咪唑基）或多个稠环（如，中氮茛基、苯并噻唑基、或苯并噻吩基）。含氮杂环和杂芳基的实例包括但不限于：[1,2,4]噁二唑、[1,3,4]噁二唑、[1,2,4]噻二唑、[1,3,4]噻二唑、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、中氮茛、异吲哚、吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、喹啉、2,3-二氮杂萘、萘基吡啶、喹啉、喹唑啉、肉脒、蝶啶、吡唑、吡啶、菲啶、吡啶、菲咯啉、异噻唑、吩嗪、异噻唑、吩嗪、吩嗪、咪唑烷、咪唑啉、以及其它含有杂芳基的 N-烷氧基-氮的化合物。

术语“杂亚芳基”指如上所定义的杂芳基的双基。该术语由诸如基团 2,5-亚咪唑基、3,5-[1,2,4]噁二唑、2,4-亚噻唑基等来举例说明。例如，1,4-吡唑基为：



其中 A 代表结合点。

除非针对杂芳基或杂亚芳基取代基的定义另有限定, 这类杂芳基或杂亚芳基可选地用 1 至 5 个取代基、优选 1 至 3 个取代基取代, 取代基选自烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳基、杂芳硫基、杂环基硫基、硫羟基、烷硫基、芳基, 芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羧基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基、和-SO₂-杂芳基组成的组。除非定义中另有限定, 所有取代基可选地被 1 至 3 个取代基进一步所取代, 选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、和-S(O)_nR, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基, 而 n 为 0、1、或 2。

术语“杂芳烷基”指杂芳基共价键合到亚烷基上, 其中杂芳基与亚烷基如本文所定义。“可选取代的杂芳烷基”指可选取代的杂芳基共价键合到可选取代的亚烷基上。由诸如 3-吡啶基甲基、喹啉-8-基乙基、4-甲氧基噻吩-2-基丙基等来举例说明。

术语“杂芳氧基”指基团杂芳基-O。

术语“杂环基”指单价饱和或部分不饱和基团, 具有单环或多个稠环, 在环内具有 1 至 40 个碳原子和 1 至 10 个杂原子, 优选 1、2、3、或 4 个杂原子, 这些杂原子选自氮、硫、磷、和/或氧。杂环基可以具有单环或多个稠环, 并且包括四氢呋喃基、吗啉基、哌啶基、二氢吡啶基、及类似基团。

除非针对杂环取代基的定义另有限制, 这类杂环基可选地用 1、2、3、4、或 5 个、优选 1、2、或 3 个取代基取代, 其选自烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环链烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环基硫

基、硫羧、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基、和-SO₂-杂芳基组成的组。除非定义中另有限制，所有取代基可选地被 1-3 个取代基进一步所取代，其选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、和-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基，而 n 为 0、1、或 2。

术语“硫羧基（巯基 thiol）”指基团-SH。

术语“取代的烷基硫基”指基团-S-取代的烷基。

术语“杂芳基硫羧基”指基团-S-杂芳基，其中，杂芳基如上所定义，包括同样如上所定义的可选取代的杂芳基。

术语“亚砷”指基团-S(O)R，其中 R 为烷基、芳基、或杂芳基。
“取代的亚砷”指基团-S(O)R，其中 R 为取代的烷基、取代的芳基、或取代的杂芳基，如本文所定义。

术语“砷”指基团-S(O)₂R，其中 R 为烷基、芳基、或杂芳基。
“取代的砷”指基团-S(O)₂R，其中 R 为取代的烷基、取代的芳基、或取代的杂芳基，如本文所定义。

术语“酮基”指基团-C(O)-。术语“硫代羰基”指基团-C(S)-。
术语“羧基”指基团-C(O)-OH。

“可选的”或“可选地”指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，并且该描述包括其中所述事件或情况发生的例子以及不发生的例子。

术语“化学式 I 和化学式 II 的化合物”指包含本发明披露的化合物、和该类化合物的药用盐、药用酯、药物前体、水合物、以及

同素异构体 (polymorphs 多晶型物)。另外, 本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心, 并可以产生外消旋混合物或单独的对映异构体或非对映异构体。对任何给出的化学式 I 的化合物的立体异构体的数目依赖于存在的不对称中心的数目 (当 n 为不对称中心的数目时, 可能有 2^n 个立体异构体)。单独的立体异构体可以通过分解在合成过程某些适当步骤中的中间体的外消旋或非外消旋的混合物, 或通过传统方法的化学式 I 的化合物的拆分获得。除非另有限定, 所有说明书中所描述的单独的立体异构体 (包括单独的对映异构体或非对映异构体) 以及外消旋与非外消旋的混合物均包括在本发明范围内。

“异构体”是具有相同的化学式的不同的化合物。

“立体异构体”是只有原子空间排列方式不同的异构体。

“对映异构体”是一对不可重叠互为镜像的立体异构体。一对对映异构体的 1:1 的混合物是“外消旋的”混合物。术语“±”是用来标记适当的外消旋混合物。

“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子的立体异构体, 但它们不互为镜像。

绝对立体化学是根据 Cahn-Ingold-Prelog R-S 系统所定义的。当化合物是绝对对映异构体时, 对每个手性碳的立体化学可以用 R 或 S 来表示。被溶解的化合物的绝对构型是不知道的, 该化合物被标记为 (+) 或 (-) 是依据化合物旋转钠 D 线在波长方向的偏振光平面的方向 (右旋的或左旋的)。

术语“治疗有效量”指化学式 I 的化合物的量, 当给予需要这类治疗的哺乳动物时, 其足以达到治疗目的, 如下面所定义。治疗有效量会随受治疗者和要治疗的疾病状态、受治疗者的体重和年

龄、疾病状态的严重程度、给药方式等等不同而不同，其对该领域的普通技术人员而言，很容易加以确定。

术语“治疗”或“处理”指对哺乳动物疾病的任何治疗，包括：

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

在许多情况下，由于存在氨基和/或羧基或类似的基团，本发明的化合物可以形成酸式和/或碱式盐。术语“药用盐（药学上可接受的盐）”是指这样的盐，其保留化学式 I 的化合物的生物功效和性能，并且其并不是在生物上或其它方面不理想的。药用碱加成盐可以通过无机碱和有机碱来制备。衍生自无机碱的盐，包括，仅作为例子的，钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、和镁盐。衍生自有机碱的盐，包括但不限于伯胺、仲胺、以及叔胺的盐，例如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、取代的烷基胺、二（取代的烷基）胺、三（取代的烷基）胺、链烯基胺、二链烯基胺、三链烯基胺、取代的链烯基胺、二（取代的烯基）胺、三（取代的烯基）胺、环烷基胺、二（环烷基）胺、三（环烷基）胺、取代的环烷基胺、二取代的环烷基胺、三取代的环烷基胺、环烯基胺、二（环烯基）胺、三（环烯基）胺、取代的环链烯基胺、二取代的环链烯基胺、三取代的环链烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、杂芳基胺、二杂芳基胺、三杂芳基胺、杂环胺、二杂环胺、三杂环胺、混合的二胺和三胺，其中在胺上的至少两个取代基不同并且选自由烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、环烷基、取代的环烷基、环链烯基、取代的环链烯基、芳基、杂芳基、杂环、以及类似物组成的组。还包括下述胺，即其中两个或三个取代基，与氨基氮一起，形成杂环基或杂芳基。

适合胺的特定实例包括，仅作为例子的如，异丙胺、三甲胺、二乙胺、三（异丙基）胺、三（正丙基）胺、乙醇胺、2-二甲氨基

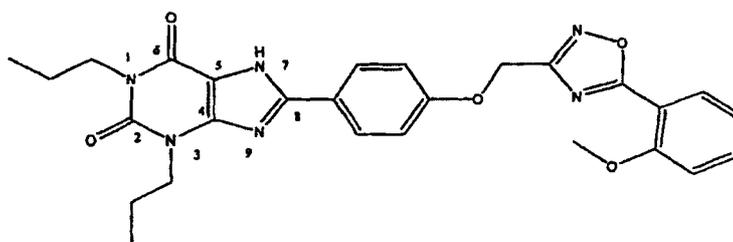
乙醇、三甲胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡碱、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、N-烷基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶以及类似物。

药用酸加成盐可以通过无机酸和有机酸来制备。衍生自无机酸的盐包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、以及类似物的盐。衍生自有机酸的盐包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、丁二酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苯乙醇酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、以及类似物的盐。

在本文所用的“药用载体（药学上可接受的载体）”包括任何和所有的溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂、以及类似物。这类在药物活性物质方面的介质和药剂的应用是本技术领域所熟知的。除了在任何与活性成分不相容的常规介质和药剂范围内，可以设想其在治疗组合物方面的应用。辅助活性成分也可以结合到该组合物中。

命名法

本发明化合物的命名及编号通过对化学式I的化合物进行描述，其中 R^1 为正丙基、 R^2 为正丙基、 R^3 为氢、X 为亚苯基、Y 为 $-O-(CH_2)_2-$ ，而 Z 为 5-(2-甲氧苯基)-[1,2,4]-噁二唑-3-基，



其被命名为：

8-{4-[5(2-甲氧苯基)-[1,2,4]-噁二唑-3-基甲氧基]-苯基}-1,3,7-三丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

合成反应的参数

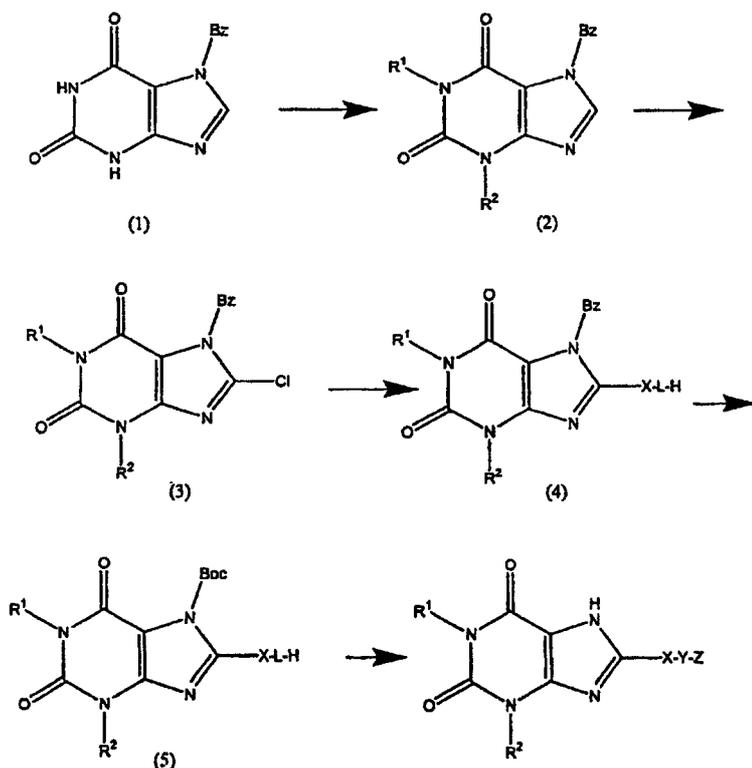
术语“溶剂”、“惰性有机溶剂”、或“惰性溶剂”是指一种溶剂在与此一起所描述的反应条件下是惰性的[包括如苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃(“THF”)、二甲基甲酰胺(“DMF”)、氯仿、亚甲基氯(或二氯甲烷)、二乙基醚、甲醇、吡啶以及类似物]。除非被明确指出是相反的,用于本发明的反应中的溶剂是惰性有机溶剂。

术语“q.s.”是指加入的以达到一定功能足够的数量(按所需之量),如,使溶剂达到所需要的体积(也就是,100%)。

化学式I的化合物的合成

化学式I的化合物,其中 R^1 和 R^2 是相同的, R^3 为氢,而Y包括氧原子、硫原子或氮原子,制备方法示于反应图解I中。

反应图解 1



化学式I其中 R^3 为氢

其中 Bz 是苄基、Boc 是叔丁氧羰基，而 L 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、或 $-NH-$ 。

注意当 R^3 是氢时，化学式 I 和 II 的化合物作为互变异构体的结果是相同的化合物。

步骤 1-化学式 (2) (的化合物) 的制备

在 N-7 位被保护的化学式 (1) 化合物，是商业上可得到的，或者可以通过本领域所熟知的方法来制备（参见，例如，*Synthetic Communications*, 20(16), 2459-2467(1990)）。化学式 (1) 的化合物与至少 2 当量的化学式为 R^1LG 的化合物反应，其中 LG 在强碱如氢氧化钠存在下是离去基团，优选为氯、溴、或碘。该反应是在极性溶剂如 DMF 中进行的，初始温度约为室温，接着反应在大约温度为 30-100°C 如约为 70°C 下持续约 6-24 小时。当所述反应基本完成时，化学式 (2) 的产物通过传统的方法进行分离，如在减压下脱除溶剂，接着在硅胶上层析（色谱分离，chromatography）残余物。

应该注意到该反应只是提供化学式 (2) 的化合物，其中 R^1 和 R^2 是相同的。用于制备其中 R^1 和 R^2 是不同基团的化学式 (2) 的化合物的步骤在下面反应图解 III 中表示。

用于制备其中 R^1 和/或 R^2 是芳基或杂芳基的化学式 (2) 的化合物需要不同的合成方法，并且在反应图解 III 中表示。

步骤 2-化学式 (3) 的制备

然后，化学式 (2) 的化合物在第 8 位被卤化，得到化学式 (3) 的化合物，通过与卤化剂如 N-氯琥珀酰亚胺反应，得到化学式 (3) 的 8-氯化物。一般，所述化学式 (2) 的化合物被溶于惰性溶剂如四氢呋喃中，且 N-溴丁二酰亚胺（或 N-氯代琥珀酰亚胺）被加入其中。该反应是在大约 0-30°C 下如在室温下进行的，持续大约

1-10 小时如约为 4 小时。当反应基本完成时，化学式 (3) 的化合物经过传统方法被分离，并且被重结晶。

步骤 3-化学式 (4) 的制备

然后化学式 (3) 的化合物在钯 (0) 络合物存在下通过与适当取代的硼酸衍生物反应转化为化学式 (4) 的化合物。例如，当 X 为可取代的苯基时，化学式 (3) 的化合物与可取代的苯基硼酸反应。该反应是在惰性溶剂如甲苯/乙醇中进行的，在碳酸钠水溶液和四-(三苯膦)-钯 (0) 存在下，在约回流温度下持续约 24 小时。当反应基本完成时，化学式 (4) 的产物经过传统方法被分离，例如在减压下脱除溶剂，接着在硅胶上层析残余物。

步骤 4-化学式 (5) 的制备

a) 化学式 (4) 的化合物的苄基保护基团然后被 Boc 代替，得到所述化学式 (5) 的化合物。一般，化学式 (4) 的化合物溶于惰性溶剂如甲醇中，并且在其中加入加氢催化剂。反应在氢气氛下搅拌，在温度约为 0-30°C 如室温下，持续 8-24 小时如约为 18 小时下进行。当反应基本完成时，催化剂通过过滤被脱除，并且产物经过传统方法进行分离。

b) 然后将产物溶于惰性溶剂如甲醇中，在其中加入过量的二叔丁基二碳酸酯及受阻碱如乙基二异丙胺。混合物回流约 8-24 小时如 18 小时。当反应基本完成时，催化剂通过过滤被脱除，并且化学式 (5) 的化合物通过传统方法进行分离，如在减压下脱除溶剂，接着在硅胶上层析残余物。

步骤 5-其中 R³ 为氢的化学式 I 的制备

然后, 化学式(5)的化合物可以通过与化学式 Z-Y-LG 的化合物反应转化为化学式I的化合物, 其中 Z 及 Y 是如上所定义的且 LG 为离去基团, 优选为卤素, 更优选为氯(将 Boc 保护基团同时除去)。反应在强碱如氢氧化钠存在下, 在惰性极性溶剂存在下, 优选 DMF, 在温度约为 0-30℃如室温下, 持续 8-24 小时如约为 16 小时下进行。BOC 保护基团在该反应顺序下也是被脱除掉的。当反应基本完成时, 其中 R³ 为氢的化学式I的产物经过传统方法被分离, 例如在硅胶上进行层析分离。

步骤 5-其中 R³ 为除氢之外其它基团的化学式I的制备

其中 R³ 为氢的化学式I的化合物可以通过与化学式为 R³-LG 其中 LG 为离去基团, 优选为碘代或溴代的化合物反应转化为其中 R³ 不为氢的化学式I的化合物。反应在中等强度的碱如碳酸钾存在下, 在惰性极性溶剂存在下, 优选 DMF, 在温度约为 30-100℃优选 70℃下, 持续 8-24 小时优选约为 16 小时下进行。当反应基本完成时, 其中 R³ 是除氢之外基团的化学式I的产物经过传统方法被分离, 例如在硅胶上进行层析分离。

可供选择地, 化学式(4)的苄基保护基团可以被三甲基硅烷基-乙氧基甲基保护基团所代替(代替 BOC 基团), 其随后的脱除能在较缓和的反应条件下来完成。一般, 将步骤 4a 的产物溶于惰性溶剂, 优选为无水 DMF (100mL), 并且在碱, 优选碳酸钾存在下与三甲基硅烷基-乙氧基甲基氯反应。反应是在温度约为 50-90℃下, 优选约 70℃, 持续约 1-6 天, 优选约为 72 小时下进行。当反应基本完成时, 催化剂通过过滤来脱除, 并且产物通过传统方法被分离, 优选通过色谱法闪蒸 (flash chromatography)。

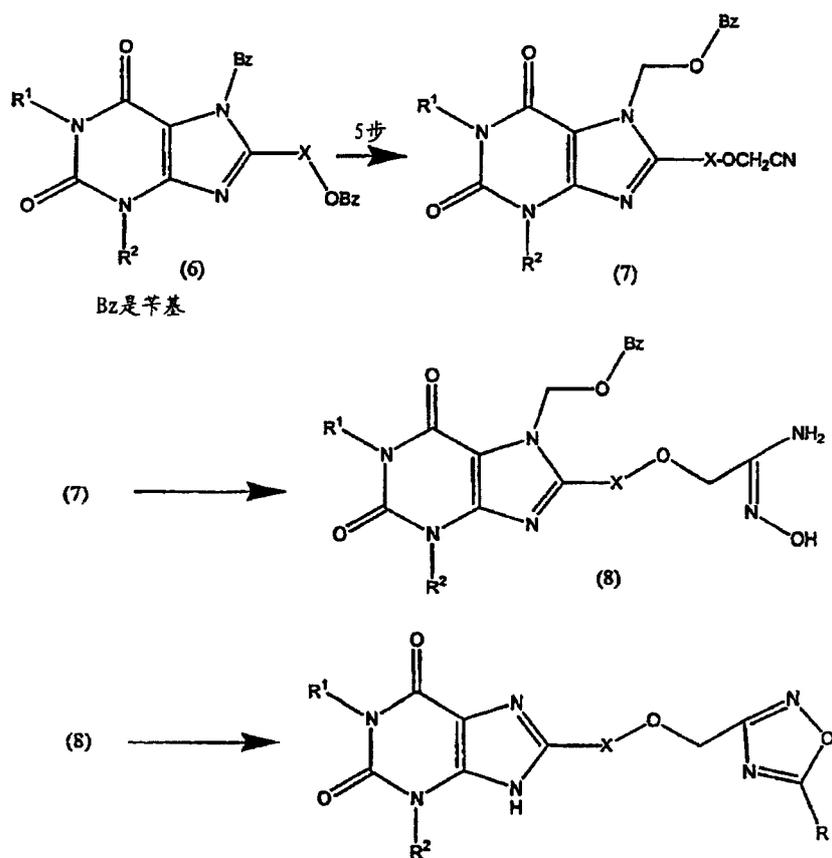
产物然后与 Z-Y-LG 反应, 其中 Z 及 Y 如上所定义且 LG 为在上述步骤 5 中所示的离去基团。将三甲基硅烷基-乙氧基甲基保护基

团从得到的中间体化合物在质子溶剂中经过酸处理，优选为溶于乙醇的盐酸来脱除，得到化学式I的化合物。

可供选择地，化学式(1)的起始原料中的苄基在步骤2的卤化反应之前能被BOC所代替。在这种方式，在步骤4的概要中保护基团从苄基到BOC的转变是非必要的。

另外一种可以选择用于制备化学式I的化合物的方法在反应图解II中示出，其中 R^3 为氢，Z为可选取代的1,2,4-噁二唑，而优选的Y为氧原子。

反应图解II



化学式I，其中 R^3 为氢，Y为氧，
而Z为可选取代的1,2,4-噁二唑

步骤1-化学式(7)的制备

化学式(6)的化合物以如上所示化学式(4)相似的制备方法来制备。在催化剂, 优选碳上载钯(Pd on carbon)催化剂, 存在下经过氢气处理进行脱保护反应。这样生成的羟基化合物在咪唑存在下与叔丁基二甲基硅烷基氯反应得到叔丁基二甲基硅烷氧基衍生物。化合物与氯化钠反应, 并且生成的阴离子与苄氧基甲基氯反应以提供在N-7位被苄氧基甲基所保护的化合物。叔丁基二甲基硅烷基保护基团接着通过通常方法如用四丁基氟化铵处理来脱除, 并且得到的羟基化合物与碘代乙腈或氯代乙腈在强碱如叔丁醇钾存在下进行反应。该反应在惰性溶剂中, 优选四氢呋喃在室温下持续约6-24小时。当反应基本完成时, 化学式(7)的产物经过传统方法被分离, 例如在减压下脱除溶剂, 接着在硅胶上层析分离残余物。

步骤2-化学式(8)的制备

化学式(7)的化合物然后与羟胺盐酸盐反应。一般, 化学式(7)的化合物溶于惰性溶剂如乙醇中, 并且羟胺盐酸盐连同一当量的强碱如乙醇钠被加入其中进行反应。反应在温度约为0-30℃如室温下, 持续6-24小时下进行。当反应基本完成时, 化学式(8)的产物通过传统方法被分离, 例如在减压下脱除溶剂, 接着在硅胶上层析残余物。

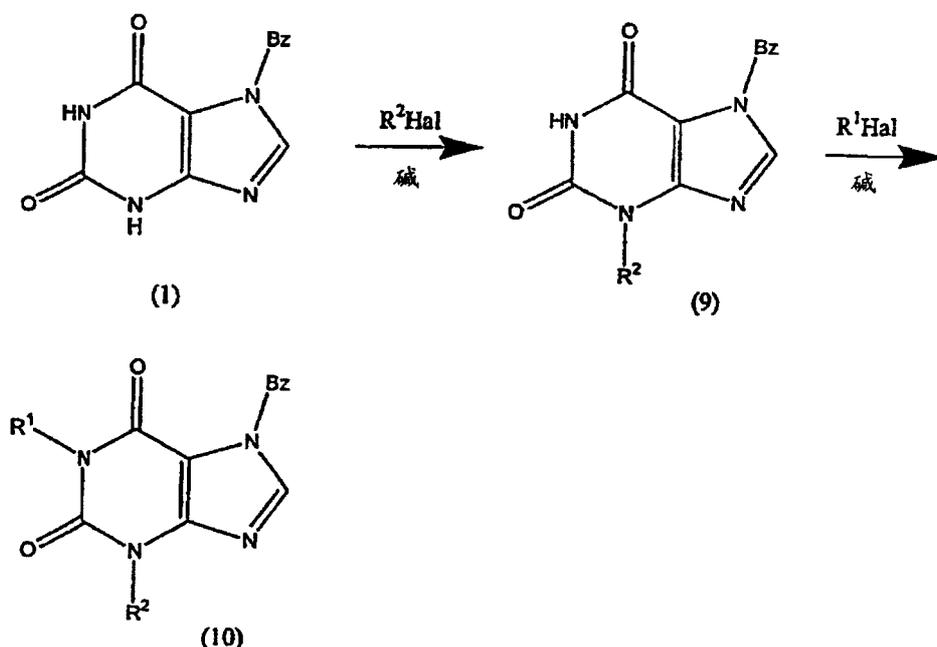
步骤3-化学式I的制备

化学式(8)的化合物然后通过与化学式为 $RC(O)Cl$ 适当取代的酰氯反应环化成为可取代的化学式I的1,2,4-噁二唑, 适当取代的酰氯, 其中R代表可取代基, 取代基在噁二唑环上引入5-取代基。一般, 所述化学式(8)的化合物溶于惰性溶剂如二氧杂环己烷(dioxane)中, 并且将碳酸钾及酰基氯加入其中。混合物在温度约为0-30℃下, 优选约为室温下允许反应约10分钟。当反应基本完成时, 中间体通过传统方法进行分离, 并且溶于高沸点溶剂如二甲苯中。混合物反应持续6-24小时, 在大约100-160℃, 优选145

℃下。化学式I的产物通过传统的方法分离，例如在减压下脱除溶剂，接着在硅胶上层析残余物。

用于制备化学式I的化合物的方法，其中 R^1 及 R^2 为不同基团，该方法在反应图解III中表示。

反应图解III

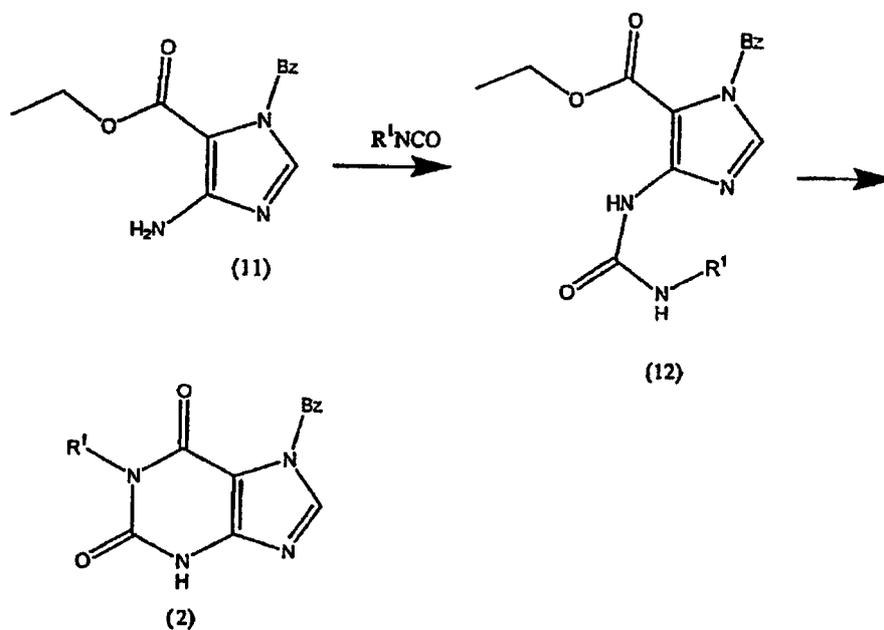


其中 R^1 和 R^2 如上述所定义、Bz 为苄基、及 Hal 为氯、溴、或碘。

总体上，其制备流程描述见 Synthetic Communications, 20(16), 2459-2467(1990)。反应图解利用了人们熟知的 2,6-二羟基嘌呤与烷基化剂以顺序 $N3 > N7 > N1$ 进行反应的事实。带有 N7 保护基团，当化学式 (1) 的化合物与化学式 $R^2\text{LG}$ 的化合物，其中 LG 为离去基团，优选为氯、溴、或碘的化合物反应时，用稍微过量的 $R^2\text{LG}$ 以上述用来制备化学式 (2) 的化合物相同的方法提供化学式 (9) 的化合物。化合物 (9) 进一步与化学式 $R^1\text{LG}$ 反应提供化学式 (10) 的化合物，其中 R^1 与 R^2 是不同的。

用于制备化学式(2)的化合物的方法,其中 R^2 为氢或烷基及 R^1 为芳基或杂芳基,该方法在反应图解IV中表示。

反应图解IV



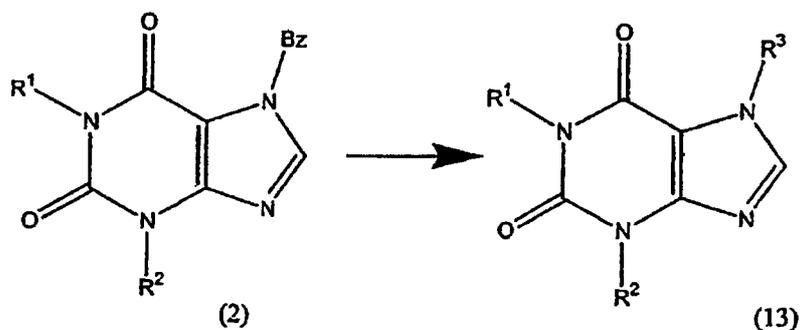
化学式(2)中 R^1 为芳基或杂芳基的化合物可以如在 Synthesis, 1995, p855-858 中所描述的来进行制备。一般,通过本领域所熟知的方法制备的化学式(11)的化合物,与适当取代的化学式为 R^1NCO 的异氰酸酯反应以提供化学式(12)的化合物,该化合物在碱性条件下进行环化反应,例如用乙醇钠处理,以提供化学式(2)的化合物,其中 R^1 为芳基或杂芳基及 R^2 为氢。该方法也用于提供其中 R^1 为烷基等的化合物。

其中 R^2 为氢的化学式(2)的化合物接着能进一步与化学式为 R^2hal 的氯代烷基按反应图解I中所示的相同方法进行反应以提供化学式(2)的化合物,其中 R^1 为芳基或杂芳基及 R^2 为烷基。

其中 R^1 及 R^2 都为芳基或杂芳基的化学式(2)的化合物如在 Chem. Ber., GE; 111; 1978; 982-995 中所示的方法制备。

用于制备其中 R^3 不为氢的化学式I的化合物的方法在反应图解V中表示。

反应图解V

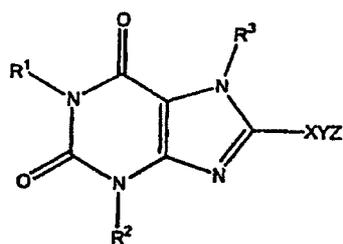
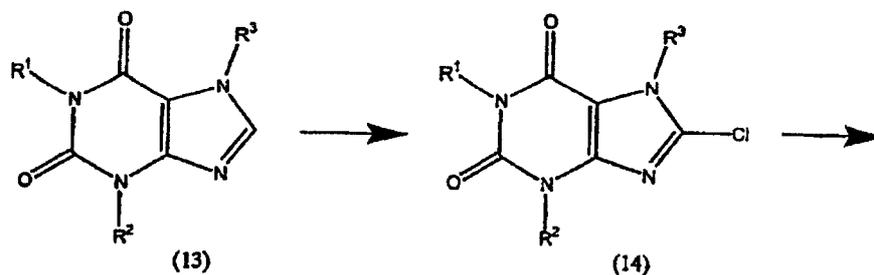


化学式(13)的制备

化学式(2)的化合物的苄基保护基团通过在反应图解I步骤4中所描述的经过加氢反应来脱除。得到的化合物然后与化学式 R^3LG ，其中 LG 为离去基团，优选氯、溴、或碘的化合物，在碱如碳酸钾的存在下反应。该反应是在极性溶剂如 DMF 中，初始温度约为室温，接着在反应温度约为 30-100℃ 如约为 70℃ 下，持续约 6-24 小时进行反应。当反应基本完成时，化学式(13)的产物将通过传统的方法分离，例如在减压下脱除溶剂，接着在硅胶上层析分离残余物。

该反应在 J. Med. Chem., 1999, 42, 2527-2534 中进行了更为详细的披露。

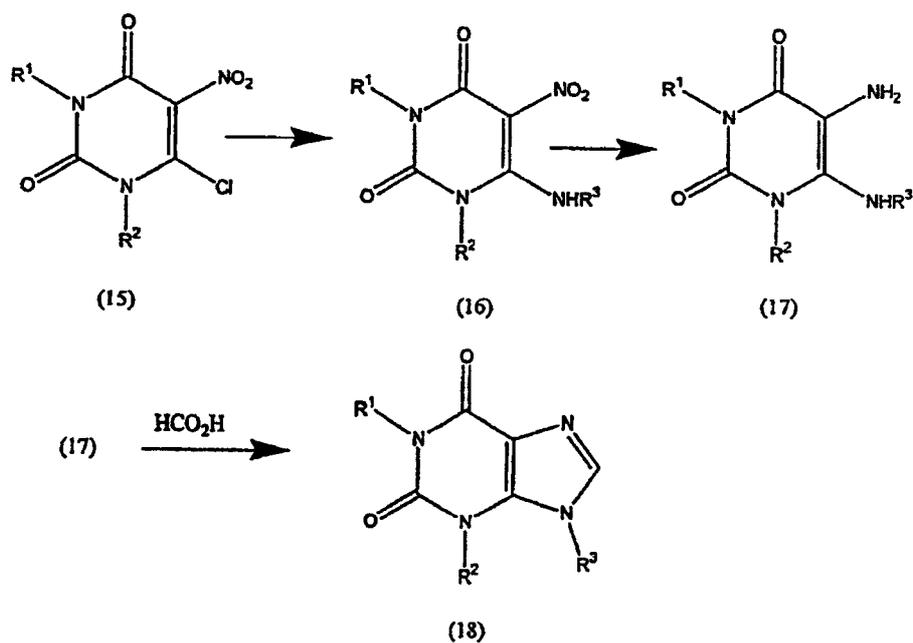
另外一种可以选择用于制备化学式I的化合物的方法在反应图解VI中表示。通过化学式 $(HO)_2B-X-Y-Z$ 化合物与化学式(14)的 8-氯基衍生物偶联，是用于提供在链中没有杂原子的化学式I的化合物的方便的方法。

反应图解VI

化学式 I

化学式II的化合物的制备

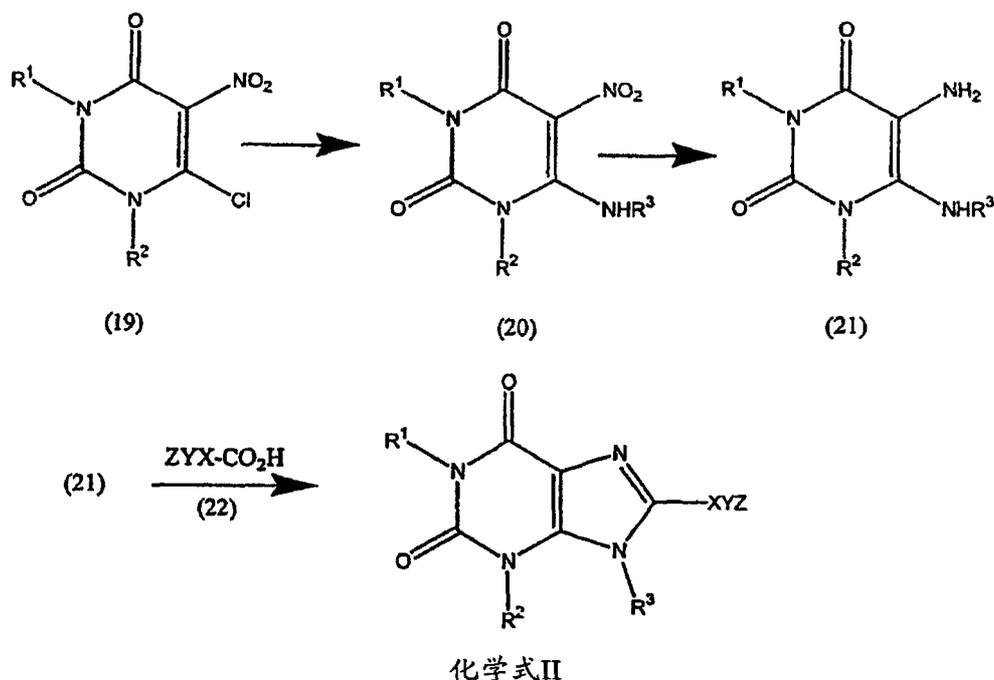
化学式II的化合物的制备方法是在与上述反应图解I、II、及III中所示的相同方法，以化学式(18)的化合物开始，化学式II的化合物的制备在反应图解VII中表示。

反应图解VII

相似的反应顺序在美国专利第 5,631,260 号中进行了披露,其全部内容披露于此作为参考。

应该注意到,如果 RCO_2H (或 RCOCl) 被用来代替甲酸,将得到在第 8-位被 R 所取代的化学式 (18) 的化合物。然而,如果 RCO_2H 与 ZYXCO_2H (化学式 (22) 的化合物) 是相当的,可以选择用于合成化学式 II 的化合物的方法在反应图解 VIII 中表示。

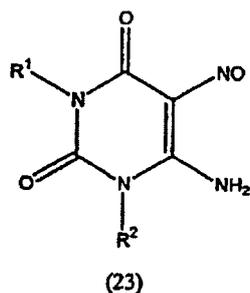
反应图解 VIII



应该注意到,如果 R^3 为氢,则制得化学式 I 或 II 的化合物。

化学式 (19) 的化合物是商业上可得到的,或通过本领域所熟知的方法来制备。化合物可以如在美国专利第 5,446,046 号中所描述的转化成化学式 II (或化学式 I 的化合物,当 R^3 为氢时),该文献的全部内容在此作为参考。

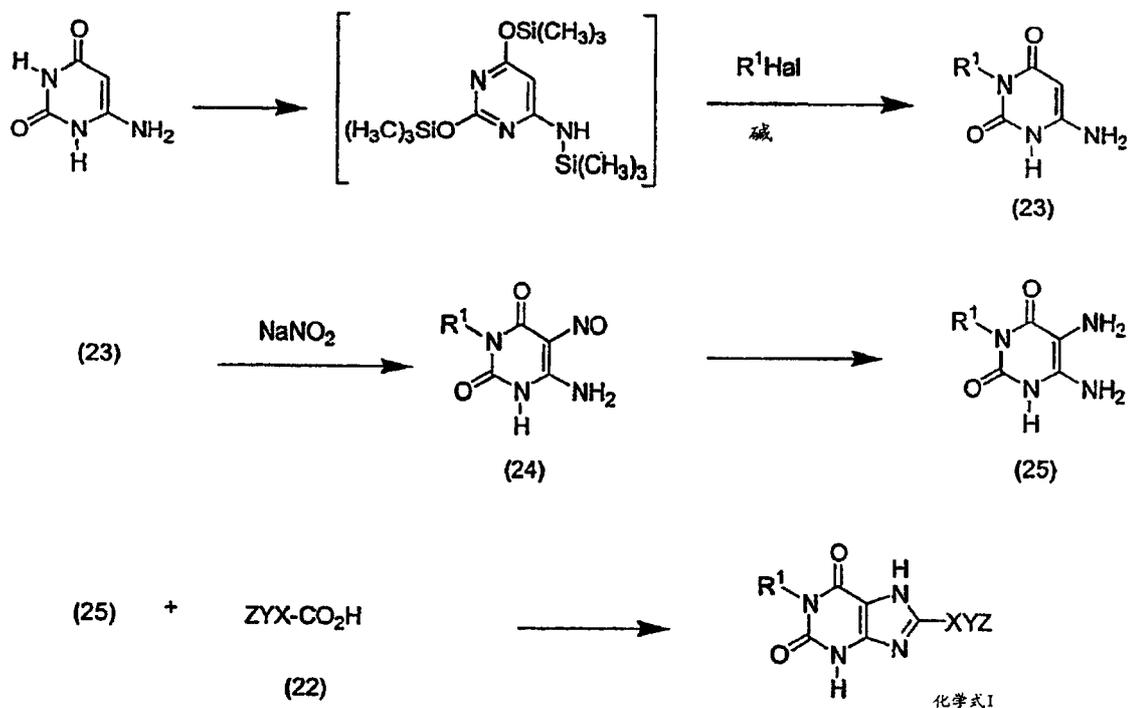
相似的反应可以从化学式 (23) 的亚硝酸胺衍生物开始进行。



用氢气/氧化铂催化剂还原化学式(23)的化合物提供化学式(21)相应的二胺化合物,其中 R^3 为氢。可供选择地,化学式(23)的化合物可以首先如上述反应图解VII中所描述的被 R^3 所取代,以提供相应的化学式(21)的二胺化合物,其中 R^3 为除氢以外的取代基。

可供选择地,化学式(23)的化合物能转化成如反应图解IX中表示的化学式I的化合物,其中 R^2 为氢及 R^1 为除氢以外的取代基。

反应图解IX



步骤 1-化学式 (23) 的制备

商业上可得到的化合物 6-氨基尿嘧啶首先进行硅烷化, 例如通过与作为溶剂的六甲基二硅烷在催化剂如硫酸铵存在下反应。该反应在约为回流温度下, 持续约 1-10 小时进行。当反应基本完成时, 得到的经硅烷化的化合物用传统方法进行分离, 然后与化学式 $R^1\text{Hal}$, 其中 R^1 如上所定义, 优选不存在溶剂下的化合物反应。反应是在约为回流温度下, 持续约 12 小时至 7 天进行。当反应基本完成时, 的化合物 (23) 的化合物用传统方法进行分离。

步骤 2-化学式 (24) 的制备

然后, 将化学式 (23) 的化合物溶于酸的水溶液如乙酸溶液, 并且与亚硝酸钠反应。该反应在温度约为 20-50°C, 优选约为 30°C 下, 经过约 30 分钟。当反应基本完成时, 化学式 (24) 的产物经过传统的方法如经过过滤进行分离。

步骤 3-化学式 (25) 的制备

化学式 (24) 的化合物然后被还原成为二胺衍生物。一般, 将化学式 (24) 的化合物溶于氨水溶液, 然后加入一种还原剂如亚硫酸氢钠。反应在温度约为 70°C 下进行。当反应基本完成时, 化学式 (25) 的产物经过传统的方法进行分离, 例如过滤被冷却的反应混合物。

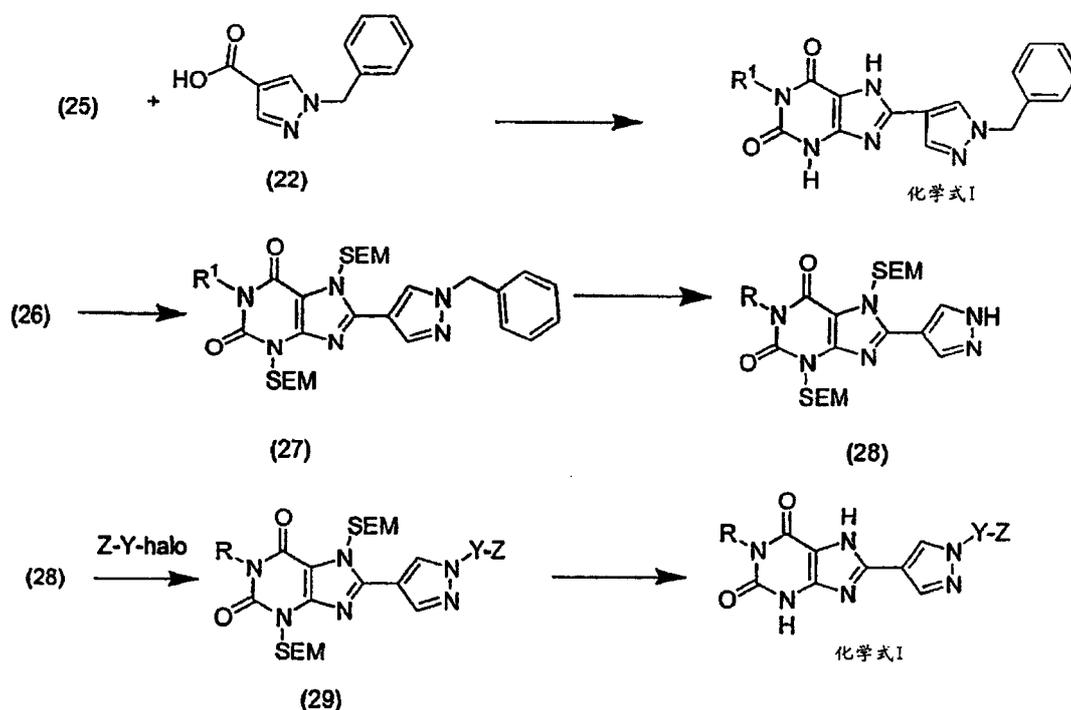
步骤 4-化学式 I 的制备

化学式 (25) 的化合物然后与化学式 $Z\text{-Y-X-CO}_2\text{H}$ 的羧酸在羰基二酰胺如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙羰基二酰胺盐酸盐存在下反应。该反应在温度约为 20-30°C 下持续 12-48 小时进行。当反应基

本完成时，化学式I的产物经过传统的方法进行分离，例如过滤被冷却的反应混合物。

特定的制备方法的实施例在反应图解IX中表示，其中 X 为可选取代的 1,4-吡唑 (1,4-pyrazolene) 时，示于反应图解X中。

反应图解X

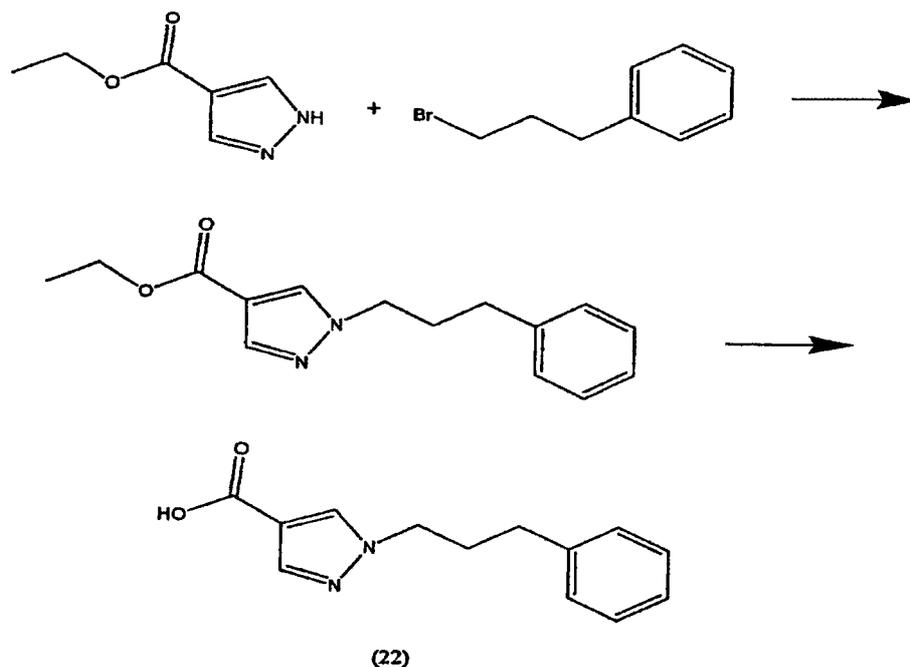


其中 SEM 为 2,2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基，而 halo 为氯、溴、或碘。

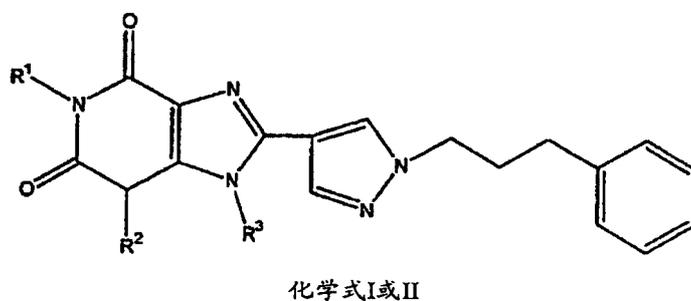
反应在下面的实施例中进行更详细的描述。

在反应图解XI中表示化学式 (22) 化合物合成的一个实施例：

反应图解XI

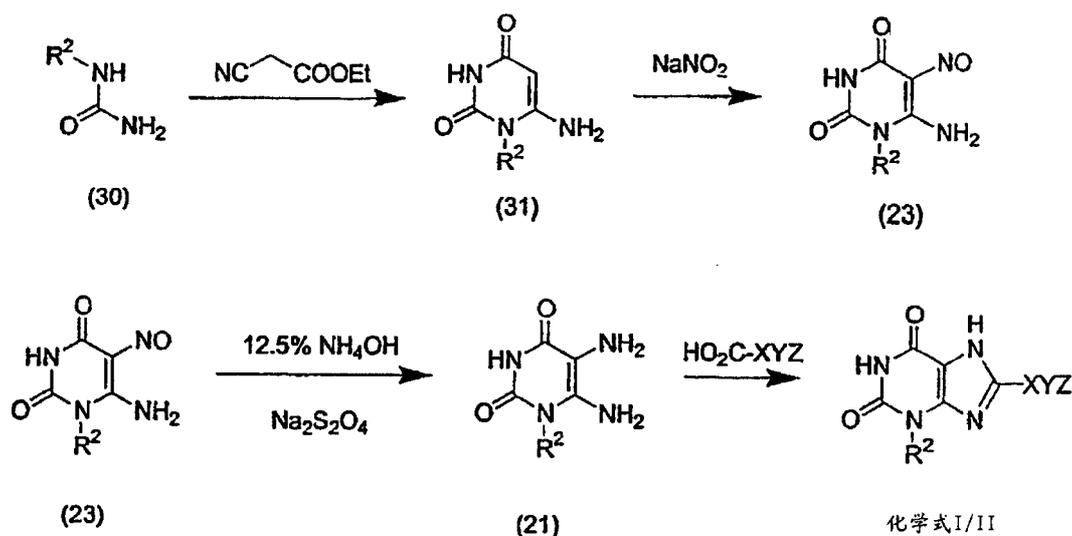


反应如在实施例9中所示的那样进行。化学式(22)的吡唑产物接着与如上述化学式(21)或(25)的化合物反应,并且在实施例9中,提供一种化学式II(以及若 R^3 为氢的化学式I)的化合物:



从化学式(23)的化合物制备的,其中 R^1 为氢及 R^2 为除氢以外的取代基的化学式I的化合物的制备在反应图解XII中表示。

反应图解XII



步骤 1-化学式 (31) 的制备

化学式 (30) 的化合物是商业上可得到的, 或通过本领域所熟知的方法来制备。化合物与氰基乙酸酯在质子溶剂如乙醇中, 在强碱如乙醇钠存在下进行反应。反应在约为回流温度下持续进行约 4-24 小时。当反应基本完成时, 生成的化学式 (31) 的化合物通过传统的方法进行分离。

步骤 2-化学式 (23) 的制备

化学式 (31) 的化合物然后与亚硝酸钠在水溶液如二甲基甲酰胺与水中混合, 并且与强酸如盐酸反应, 产生化学式 (23) 的亚硝基化合物。反应是在温度约为 $50^{\circ}C-100^{\circ}C$ 下持续约 1 小时进行。当反应基本完成时, 化学式 (23) 的产物经过传统的方法进行分离。

步骤 3-化学式 (21) 的制备

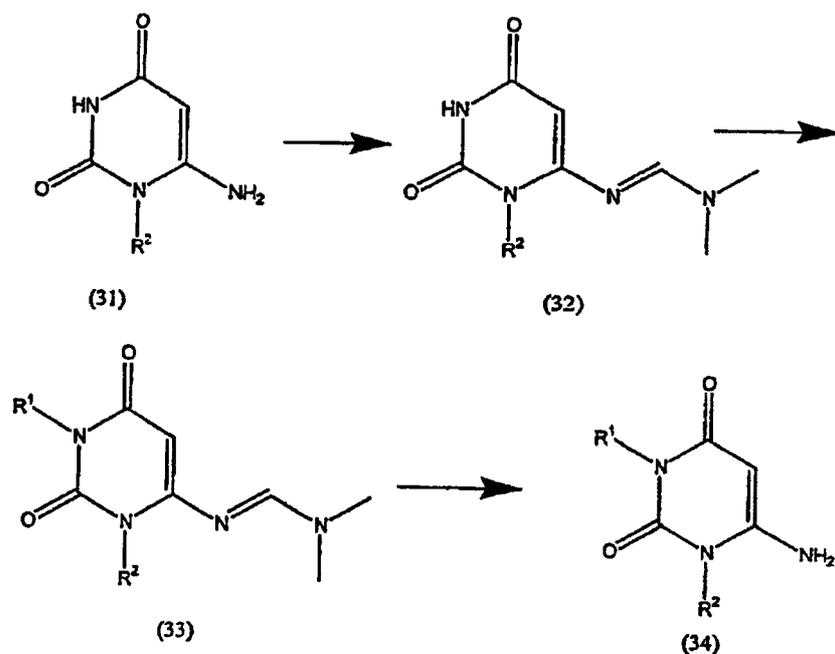
化学式 (23) 的化合物然后与二胺基衍生物反应。一般, 化学式 (23) 的化合物溶于氨水溶液, 然后加入还原剂如亚硫酸氢钠。该反应在温度约为 $70^{\circ}C$ 下进行。当反应基本完成时, 化学式 (21) 的产物经过传统的方法被分离, 例如过滤经冷却的反应混合物。

步骤 4-化学式I的制备

化学式 (21) 的化合物然后与化学式 $Z-Y-X-CO_2H$ 的羧酸以在反应图解IX步骤 4 中描述的方法反应, 生成化学式I的化合物。

化学式 (31) 的化合物可以用于其它的合成方法来制备化学式 I 的化合物, 其中 R^1 为氢及 R^2 为除氢以外的取代基团, 或 R^1 及 R^2 为除氢以外相同或不同的取代基团, 该反应在反应图解XIII中表示。

反应图解XIII



步骤 1 及 2

如上所示制备的化学式 (31) 的化合物, 与 N,N-二甲基甲酰胺的二甲基缩醛在极性溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中反应。该反应在约 $40^\circ C$ 下持续约 1 小时。当该反应基本完成时, 所生成的化学式 (32) 的化合物与化学式 R^1Hal , 其中 Hal 为氯基、溴基、或碘基的化合物, 在碱如碳酸钾存在下进行反应。反应在约 $80^\circ C$ 下持续约 4-24 小时。当反应基本完成时, 化学式 (33) 的产物通过传统的方法来

分离，例如在减压下蒸发溶剂，并且残余物不需进一步精制即可用于下一步反应。

步骤 2

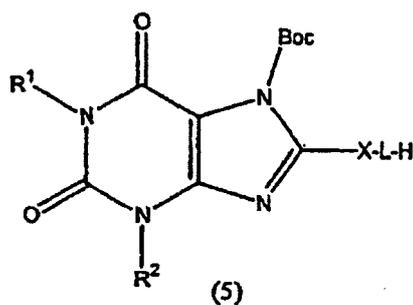
化学式 (33) 的化合物与氨水溶液在极性溶剂如悬浮在甲醇中进行反应。反应在温度约为室温下持续约 1-3 天。当反应基本完成时，化学式 (33) 的产物通过传统的方法来分离，例如在减压下蒸发溶剂，并且与水一起研磨残余物。

化学式 (34) 的化合物然后用与反应图解 IX 中所示化学式 (23) 的化合物的相同制备方法转化成化学式 I 的化合物。

优选方法以及最终步骤

本发明化合物可以根据下列最终步骤来进行制备：

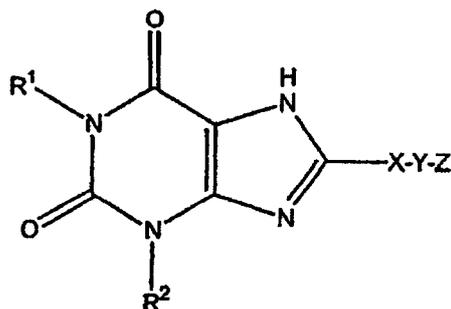
1. 将以下化学式的化合物：



其中 R^1 、 R^2 及 X 如在本发明内容中所定义，L 为 -O-、-S-、或 -NH-，而 Boc 为叔丁氧基羰基；

与化学式 Z-Y-LG 的化合物接触，其中 Z 及 Y 为在本发明内容中所定义的，并且 LG 为离去基团。

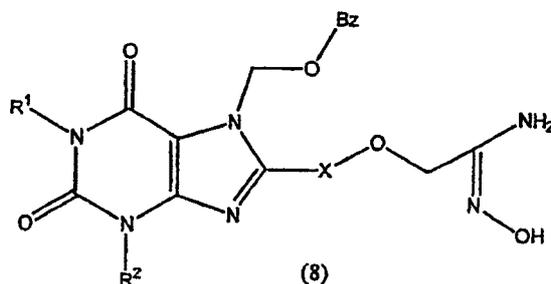
2. 将以下化学式的化合物：

化学式I其中 R³ 为氢

其中 R¹、R² 及 X、Y 及 Z 如在本发明内容中所定义；

与化学式 R³-LG 的化合物接触，其中 R³ 为在本发明内容中所定义的，并且 LG 为离去基团。

3. 将以下化学式的化合物：

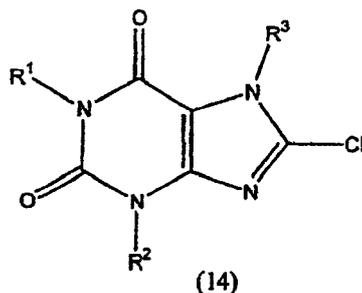


其中 R¹、R² 及 X 在本发明内容中所定义：

与化学式 RC(O)Cl 的酰基氯接触，其中 R 代表可选取代基，该取代基能在噁二唑环上引入 5-取代基；

以提供化学式I的化合物，其中 Y 为氧及 Z 为可选取代的 1,2,4-噁二唑。

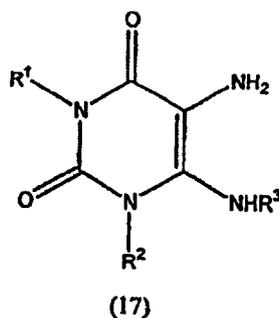
4. 将以下化学式的化合物：



其中 R^1 、 R^2 及 R^3 如在本发明内容中所定义:

与化学式 $(HO)_2B-X-Y-Z$ 的化合物接触, 其中 X、Y 及 Z 是在本发明内容中所定义的。

5. 将下列化学式的化合物:



其中 R^1 、 R^2 及 R^3 如在本发明内容中所定义:

与化学式 $ZYXCO_2H$ (化学式 (22) 的化合物) 接触, 其中 X、Y 及 Z 是在本发明内容中所定义的。

用途、测试、以及给药

一般用途

化学式 I 及 II 的化合物对于治疗对给予 A_{2B} 腺苷受体起反应的疾病是有效的拮抗剂。这类疾病包括但不限于腹泻、动脉硬化症、再狭窄、糖尿病视网膜病、癌症、老年性痴呆症、阿尔茨海默病、

帕金森病、创伤性大脑损伤、及类型I超敏性反应，包括哮喘、过敏性湿疹、及枯草热中的至少一种疾病。

测试

如在上文作为参考的那些专利和专利申请中、以及在下面的实施例中所述的，进行了活性试验，这些试验通过本领域技术人员熟知的方法来进行。

药物组合物

化学式 I 的化合物通常以药物组合物的形式给予。因此，本发明提供的药物组合物，其包括，作为有效成分的一种或多种化学式 I 的化合物、或其药用盐或酯、以及一种或多种药用赋形剂、包括惰性固体稀释剂和充填剂的载体、包括无菌水溶液和各种有机溶剂的稀释剂、渗透促进剂、增溶剂、和佐剂。化学式 I 的化合物可单独或与其它治疗药剂一起给予。这类组合物是用制药技术领域熟知的方法进行制备（例如，参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed.(1985)和“Modern Pharmaceutics”, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)）。

给药

化学式 I 的化合物可通过任何具有相似效用的可接受的给药方式、以单剂量或多剂量给予，例如，正如在那些作为参考文献的专利和专利申请中所描述的，包括直肠、口腔、鼻内、和经皮途径，通过动脉内注射、静脉内给药、腹膜内给药、胃肠道外给药、肌内给药、皮下给药、口服、局部给药，一般作为吸入剂，或者通过浸渍或涂布装置诸如支架 (stent)，例如，或插入动脉的圆柱形聚合物给药。

一种给药方式为胃肠外给药，尤其是通过注射。本发明新型的组合物可结合于其中用于注射给药的形式，包括水或油悬浮液、或乳浊液，采用芝麻油、玉米油、棉子油、或花生油、以及酞剂、甘露醇、右旋糖、或无菌水溶液，以及类似的药物载体。通常也将盐水溶液用于注射，但在本发明中是较少优选的。也可以使用乙醇、丙三醇、丙二醇、液态聚乙二醇、及其类似物（以及其合适的混合物）、环糊精衍生物、和植物油。适当的流动性可以通过如下方法来保持，例如，包衣的使用，如卵磷脂，在分散的情况下通过保持所需要的颗粒尺寸，以及通过使用表面活性剂。可以通过使用各种抗菌剂和抗真菌剂来达成预防微生物的作用，例如，对羟基苯甲酸酯类、氯代丁醇、苯酚、山梨酸、乙基汞硫代水杨酸钠、及其类似物。

可注射的无菌溶液的制备如下：在具有如上文所列举的各种其它成分的适当溶剂中加入所需量的化学式 I 的化合物，如果需要的话，接着通过过滤灭菌。一般，分散剂的制备如下：将各种经灭菌的活性成分加入无菌载体中，其包括基本的分散介质和以上所列举的所需的其它成分。在无菌粉末用于制备可注射无菌溶液的情况下，优选的制备方法是采用真空干燥和冰冻干燥技术，其从先前无菌过滤的溶液产生活性成分粉末以及任何额外的所需成分的粉末。

口服给药是给予化学式 I 的化合物的另一种途径。给药可通过胶囊或肠溶衣片剂、或类似物。在制备包括化学式 I 的至少一种化合物的药物组合物时，活性成分通常用赋形剂稀释和/或封装在这样的载体中，以致可以呈现胶囊剂、小药囊、纸、或其它包装物形式。当赋形剂用作稀释剂时，它可以是固体、半固体、或液体材料（如上所述），就活性成分而言，其起到赋形剂、载体、或介质的作用。因此，该组合物的形式可以是片剂、丸剂、散剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酞剂、悬浮剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂（作为固体

或在液体介质中)、含有例如高达 10%重量活性化合物的软膏剂、软胶囊剂和硬胶囊剂、可注射无菌溶液、以及无菌封装的散剂。

合适赋形剂的一些例子包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄芪胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆、以及甲基纤维素。配方也包括润滑剂如滑石粉、硬脂酸镁、和矿物油；湿润剂；乳化剂和悬浮剂；防腐剂如羟苯甲酯和羟苯丙酯；甜味剂；以及增香剂。

通过采用本领域熟知的方法可以配制出本发明的组合物，在对患者给药后，可提供活性组分的快速、持续、或延缓释放。用于口服给药的控释给药系统包括含有聚合物涂布的贮囊或药物-聚合物基体剂型的渗透泵系统和溶解系统。控释系统的实例在美国专利第 3,845,770 号、第 4,326,525 号、第 4,902,514 号、和第 5,616,345 号中给出。本发明使用方法的另一个配方采用透皮递药装置（“贴剂”）。这类透皮贴剂可用于提供本发明化合物在受控量下的连续或不连续注入。用于递药的透皮贴剂的结构和使用是本领域熟知的。例如，参见美国专利第 5,023,252 号、第 4,992,445 号、和第 5,001,139 号。这类贴剂构成用于连续、脉冲、或按需要给药。

这些组合物优选配制成单位剂型。术语“单位剂型”指物理上分离的单位，适用于人类和其它哺乳动物的单位剂量，每个单位包括预定量的活性材料，其经计算以产生所需要的治疗效应，以及合适的药物赋形剂（例如，片剂、胶囊剂、和针剂）。化学式 I 的化合物在宽剂量范围内是有效的，并且通常给予有效药物量。优选地，对于口服给药而言，每剂量单位含有 10mg 至 2g 的化学式 I 的化合物，更优选的是 10 至 700mg，而对于胃肠外给药来说，优选的是 10 至 700mg 的化学式 I 的化合物，更优选的是约 50 至 200mg。然而，需要理解的是，实际给予的化学式 I 的化合物的量将由医生根

据相关的情况决定，包括要治疗的疾病、选择的给药途径、给予的实际化合物及其相对活性、每个患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度以及类似情况。

为了制备片剂这样的固体组合物，主要的活性成分与药物赋形剂混合形成含有本发明化合物的均相混合物的固体预制剂组合物。当提到这些预制剂组合物为均相时，它是指活性成分均匀地分散到整个组合物中，从而使该组合物可以容易地细分成等效的单位剂型，如片剂、丸剂、和胶囊剂。

本发明的片剂或丸剂可以进行包衣或通过其它方式进行混合以提供剂型，其具有作用时间长，或保护免受胃的酸性条件的作用的优点。例如，片剂或丸剂可包括内部剂量成分和外部剂量成分，后者以包封的形式裹住前者。这两种成分可用肠溶层隔开，该肠溶层用于阻止成分在胃中的崩解并使得内部成分完整无损地送入十二指肠或被延缓释放。各种材料都可用于肠溶层或包衣，这些材料包括许多高分子酸以及高分子酸与紫胶、十六烷醇、和乙酸纤维素的混合物。

用于吸入剂或吹入剂的组合物包括药用溶液或有机溶剂、或其混合物、以及粉末。液体或固体组合物可以包含适当的如上文所述的药用赋形剂。优选地，这些组合物可通过口服或鼻吸入途径给予，产生局部或系统的效应。存在于优选的药用溶剂中的组合物可通过使用惰性气体进行雾化。雾化的溶液可通过雾化装置直接吸入或者雾化装置与面罩吸入器、或间歇式正压呼吸机相连。从以适当方式递送成分的装置可给予溶液、悬浮剂、或粉末组合物，优选口服或鼻内给药。

下述实施例是用来说明本发明的优选实施例。对于本领域技术人员而言，在遵照发明者披露的有代表性技术的实施例中所披露的技术可在本发明实施中得以很好应用，因此认为其构成了实施的优

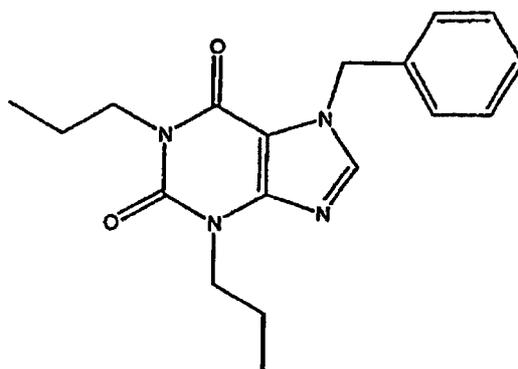
选方式。然而，本领域技术人员应认识到，根据本发明披露的内容，在不偏离本发明精神和范围的情况下，可以对所披露的特定实施例进行许多改变并获得相同或相似的技术效果。

具体实施方式

实施例 1

化学式 (2) 的化合物的制备

化学式 (2) 的化合物的制备，其中 R¹ 和 R² 均为正丙基



在化学式 (1) 的化合物 7-苄基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (6.4g, 26.4mmol)，于 N,N-二甲基甲酰胺 (200ml) 的溶液中，在室温下加入氢氧化钠 (2.6g, 66mmol)。将混合物搅拌 20 分钟，然后加入碘丙烷 (6.5ml, 66mmol)，并在室温下搅拌 3 小时。然后，将该混合物加热到 70℃ 并且搅拌过夜。溶剂在减压下脱除，(残余物) 溶于二氯甲烷中，并通过硅胶柱，用 1:1 己烷/乙酸乙酯洗脱。将溶剂减压脱除，得到粗 7-苄基-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (8.5g, 收率 98%)，该粗产物无需进一步精制而用于以下的反应。

B. 化学式 (2) 的化合物的制备，改变 R¹ 和 R²

类似地，按照上述 1A 的步骤，但将碘丙烷用其它卤化物代替，制得下列化学式 (3) 的化合物：

7-苄基-1,3-二甲基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

7-苄基-1,3-二乙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

7-苄基-1,3-二(甲氧乙基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

7-苄基-1,3-二-正丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

7-苄基-1,3-二异丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

1,3,7-三苄基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

7-苄基-1,3-二(苯乙基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

7-苄基-1,3-二环丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

7-苄基-1,3-二(吡啶-4-基甲基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

7-苄基-1,3-二(呋喃-3-基甲基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

7-苄基-1,3-二(4-甲氧苯基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

7-苄基-1,3-二(4-三氟甲基苯基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；以

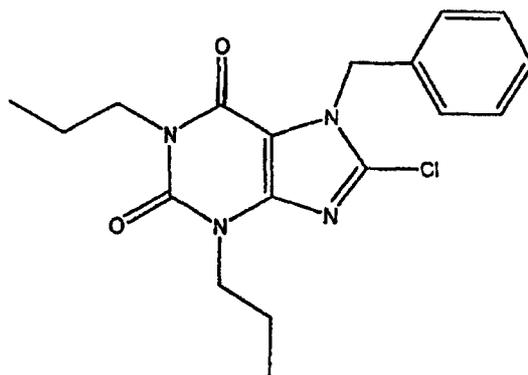
及

7-苄基-1,3-二(3-氟苯基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

实施例 2

化学式 (3) 的化合物的制备

A. 化学式 (3) 的化合物的制备，其中 R¹ 与 R² 均为正丙基



在化学式(2)的化合物 7-苄基-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (2.0g, 6.1mmol), 与 N-氯琥珀酰亚胺 (1.0g, 7.4mmol) 合并于 100mL 的四氢呋喃中并在室温下搅拌 4 小时。溶剂在减压下脱除, 并将残余物溶于乙酸乙酯中。溶液用水进行洗涤, 然后用盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。溶剂减压脱除, 获得化学式(3)其中 R^1 与 R^2 均为正丙基的化合物 7-苄基-8-氯-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 化合物用乙酸乙酯/己烷 (1:50) 重结晶。

B. 化学式(3)的化合物的制备, 改变 R^1 与 R^2

类似地, 按照上述 2A 的步骤, 将 7-苄基-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮用化学式(2)的其它化合物代替, 制得下列化学式(3)的化合物:

7-苄基-8-氯-1,3-二甲基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-氯-1,3-二乙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-氯-1,3-二(甲氧乙基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-氯-1,3-二正丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-氯-1,3-二异丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-氯-1,3,7-三苄基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-氯-1,3-二(苄乙基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-氯-1,3-二环丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-氯-1,3-二(吡啶-4-基甲基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-氯-1,3-二(呋喃-3-基甲基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-氯-1,3-二(4-甲氧苄基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-氯-1,3-二(4-三氟甲基苄基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

以及

7-苄基-8-氯-1,3-二(3-氟苄基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

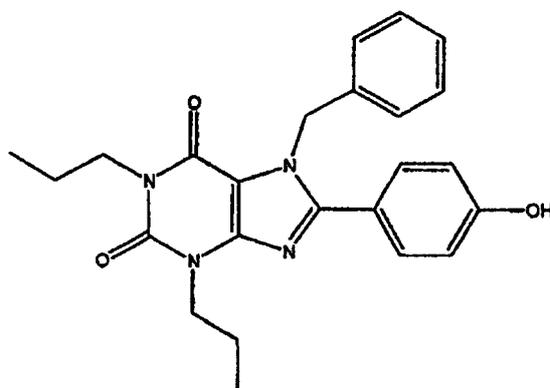
C. 化学式(3)的化合物的制备, 改变 R¹与 R²

类似地, 按照上述 2A 的步骤, 将 7-苄基-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮用化学式(2)的其它化合物代替, 制得化学式(3)的任意化合物。

实施例 3

化学式(4)的化合物的制备

A. 化学式(4)的化合物的制备, 其中 R¹与 R²均为正丙基、X为苯基、及 L为-O-



化学式(3)其中 R¹与 R²均为正丙基的化合物, 7-苄基-8-氯-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (5.0g, 14mmol), 与 4-羟基苯基-硼酸 (2.0g, 14mmol) 溶于 100ml 甲苯/乙醇 (4:1) 混合物中并在回流温度下搅拌 16 小时。溶剂减压脱除, 残余物经过硅胶柱层析分离, 用乙酸乙酯: 己烷 (1:4) 洗提以得到化学式(4)其中 R¹与 R²均为正丙基、X为苯基、及 L为-O-的化合物 (7-苄基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮), 其为一种浅黄色固体。

B. 化学式(4)的化合物的制备, 改变 R¹与 R²、X、及 L

类似地,按照上述 3A 的步骤,将 7-苄基-8-氯-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮用化学式 (3) 的其它化合物代替,制得下列化学式 (4) 的化合物:

7-苄基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二甲基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二乙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二(甲氧乙基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-1,3-二-正丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-(3-羟基吡啶-2-基)-1,3-二异丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-(2-氟-3-羟基苯基)-1,3,7-三苯基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-(2-三氟甲基-4-羟基苯基)-1,3-二(苯乙基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-(5-羟基苯并噻唑-2-基)-1,3-二环丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二(吡啶-4-基甲基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二(呋喃-3-基甲基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二(4-甲氧苄基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二(4-三氟甲基苄基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮; 以及

7-苄基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二(3-氟苄基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

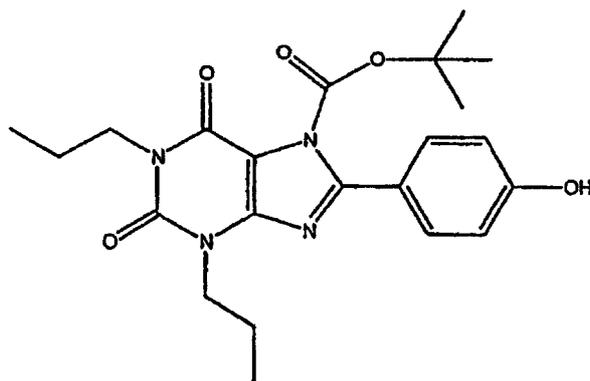
C. 化学式(4)化合物的制备, 不同的R¹与R²、X及L

类似地, 按照上述3A的步骤, 将7-苄基-8-氯-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮用化学式(3)的其它化合物代替, 制得化学式(4)的任意化合物。

实施例4

化学式(5)的化合物的制备

A 化学式(5)的化合物的制备, 其中R¹与R²均为正丙基、X为苯基、及L为-O-



化学式(4)其中R¹与R²均为正丙基、X为苯基、及L为-O-的化合物(7-苄基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮)(613mg)溶于甲醇(50ml)中, 加入催化量的氢氧化钾, 并将混合物在室温氩气氛下搅拌过夜。将得到的混合物过滤, 用甲醇洗涤催化剂, 将过滤得到的溶剂减压下蒸发, 得到8-(4-羟基苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤。

将该产物溶于甲醇, 加入二碳酸二叔丁基酯(0.7g, 3.2mmol)与N,N-二异丙基乙胺(1ml), 将该混合物回流过夜。溶剂减压脱除, 残余物在硅胶柱上层析分离, 制得化学式(5)的化合物, 7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

B. 化学式 (5) 的化合物的制备, 改变 R¹、R²、X、及 L

类似地, 按照上述 4A 的步骤, 将 7-苄基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮用化学式 (4) 的其它化合物代替, 制得下列化学式 (5) 的化合物:

7-叔丁氧基羰基 (butoxycarbonyl) -8-(4-羟基苯基) -1,3-二甲基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟基苯基) -1,3-二乙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟基苯基) -1,3-二(甲氧乙基) -1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-叔丁氧基羰基-8-(3-甲氧基-4-羟基苯基) -1,3-二正丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-叔丁氧基羰基-8-(3-羟基吡啶-2-基) -1,3-二异丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-叔丁氧基羰基-8-(2-氟-3-羟基苯基) -1,3-二苄基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-叔丁氧基羰基-8-(2-三氟甲基-4-羟基苯基) -1,3-二(苯乙基) -1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-叔丁氧基羰基-8-(5-羟基苯并噻唑-2-基) -1,3-二环丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟基苯基) -1,3-二(吡啶-4-基甲基) -1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟基苯基) -1,3-二(呋喃-3-基甲基) -1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟基苯基) -1,3-二(4-甲氧苄基) -1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二(4-三氟甲基苄基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮; 以及

7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二(3-氟苄基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

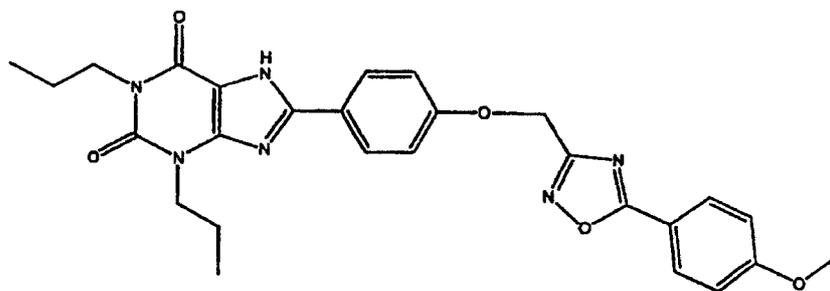
C. 化学式(5)的化合物的制备, 改变 R¹、R³、及 X

类似地, 按照上述 4A 的步骤, 但将 7-苄基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮用化学式(3)的其它化合物代替, 制得任意化学式(5)的化合物。

实施例 5

化学式I的化合物的制备

A. 化学式I的化合物的制备, 其中 R¹与 R²均为正丙基、X 为苄基、Y 为-O-CH₂-、及 Z 为 5-(4-甲氧苄基)-[1,2,4]噁二唑-3-基



化学式(5)的化合物 7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (50mg, 0.117mmol)、3-氟甲基-5-(4-甲氧苄基)-[1,2,4]噁二唑 (26mg, 0.117mmol)、以及氢氧化钠 (10mg, 0.234mmol) 的混合物在 N,N-二甲基甲酰胺中室温下搅拌 24 小时。溶剂减压脱除, 残余物经制备薄层色谱提纯, 得到 8-{4-[5-(4-甲氧苄基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苄基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

B. 化学式I的化合物的制备, R¹与R²均为正丙基; 改变X, Y及Z

类似地, 按照上述 5A 的步骤, 但用化学式 (5) 的其它化合物可选代替 7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 并用化学式 Cl-Y-Z 的其它化合物可选代替 3-氯甲基-5-(4-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑制得下列化学式I的化合物:

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

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

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

8-{4-[5-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮; 以及

8-{4-[5-(4-三氟甲基苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

C. 化学式I的化合物的制备, 改变R¹、R²、X、Y、及Z

类似地, 按照上述 5A 的步骤, 但用化学式 (5) 的其它化合物可选代替 7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 并用化学式 YZ 的其它化合物可选代替 3-氯甲基-5-(4-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑, 制得下列化学式I的化合物:

8-{4-[5-(4-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二甲基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-{4-[5-(4-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二乙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-{4-[5-(4-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二(甲氧基乙基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-{4-[5-(4-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二正丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-{4-[5-(4-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二异丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-{4-[5-(2-氟-3-羟基苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二苄基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-{4-[5-(2-三氟甲基-4-羟基苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二(苯乙基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-{4-[5-(4-三氟甲基-3-羟基苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二环丁基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-{4-[5-(4-羟基苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二(吡啶-4-基甲基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-{4-[5-(4-羟基苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二(呋喃-3-基乙基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

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

8-{4-[5-(4-甲氧苯基)-1,3,5-三嗪-2-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

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

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

8-{4-[5-(4-三氟甲基苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-{4-[5-(3,4-二甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮; 及

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

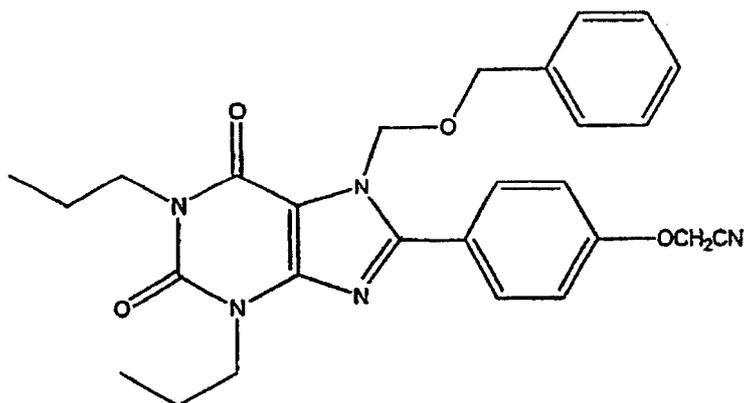
D. 化学式I的化合物的制备, 改变 R¹、R²、X、Y、及 Z

类似地, 按照上述 5A 的步骤, 但用化学式 (5) 的其它化合物可选代替 7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟基苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 并用化学式 YZ 的其它化合物可选代替 3-氯甲基-5-(4-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑, 制得任意化学式I的化合物。

实施例 6

化学式 (7) 的化合物的制备

A. 化学式 (7) 的化合物的制备, 其中 R¹与 R²均为正丙基, 及 X 为 1,4-亚苯基



a) 7-苄基-8-(4-苄氧基苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (4.39g, 8.17mmol) (用制备化学式 (5) 的化合物的类似方法制备) 溶于二氯甲烷-甲醇 (methylene chloride-methano) (1:1) (100ml) 中的溶液, 与催化量的 10% 碳载氢氧化钯 ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$), 在室温氢气气氛下搅拌过夜。过滤出催化剂, 并用二氯甲烷/甲醇进行洗涤, 将滤液减压下蒸发, 以得到固体, 其用二氯甲烷洗涤, 得到纯产物 8-(4-羟基苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

b) 8-(4-羟基苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (2.2g, 6.7mmol)、叔丁基二甲基硅烷基氯 (2.0g, 13.4mmol)、及咪唑 (0.91g, 13.4mmol) 的混合物在四氢呋喃 (50ml) 中在室温下搅拌过夜, 然后回流 10 小时。溶剂减压脱除, 残余物溶于二氯甲烷并通过硅胶柱, 用乙酸乙酯洗脱。滤液减压浓缩得到 8-[(4-叔丁基二甲基硅烷基氧基) 苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

c) 在 8-[(4-叔丁基二甲基硅烷基氧基) 苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (13.7g, 31mmol) 的四氢呋喃 (200ml) 溶液中加入氢氧化钠 (1.6g, 40mmol), 将该混合物室温下搅拌 30 分钟。然后, 加入苄氧甲基氯 (4.9g, 31mmol), 将混合物室温下搅拌 1 小时。然后减压脱除溶剂, 残余物溶于二氯甲烷。该溶液用盐水洗涤, 并在减压下脱除溶剂。残余物在硅胶柱层析分离, 用乙酸乙酯洗脱, 得到 7-苄氧甲基-8-[(4-叔丁基二甲基硅烷基氧基)-苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮液体。

d) 在 7-苄氧甲基-8-[(4-叔丁基二甲基硅烷氧基)-苄基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (10.5g, 18.7mmol) 的四氢呋喃 (200ml) 溶液中加入四(叔丁基)氟化铵 (3g), 混合物室温下搅拌 2 小时。产物通过硅胶柱, 用乙酸乙酯洗脱。滤液减压蒸馏, 残余物用二氯甲烷洗涤, 得到 7-苄氧甲基-8-(4-羟基-苄基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮的白色固体。

e) 在 7-苄氧甲基-8-(4-羟基苄基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (1g, 2.2mmol) 的四氢呋喃 (20ml) 溶液中加入叔丁醇钾 (0.28g, 2.4mmol), 混合物室温下搅拌 30 分钟。然后加入碘代乙腈 (0.38g, 2.23mmol), 混合物室温下搅拌 16 小时。滤液减压脱除, 残余物溶于乙酸乙酯, 并通过硅胶柱, 以提供化学式 (7) 的化合物 7-苄氧甲基-8-(4-氰基甲氧基苄基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

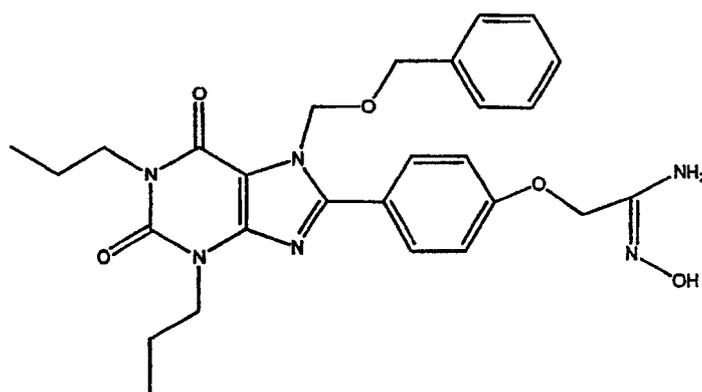
B. 化学式 (7) 的化合物的制备, 改变 R¹ 与 R²

类似地, 按照上述 6A 的步骤, 但用其它相似化合物可选代替 7-苄基-8-(4-苄氧基苄基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 制得其它的化学式 (7) 的化合物。

实施例 7

化学式 (8) 的化合物的制备

A. 化学式 (8) 的化合物的制备, 其中 R¹ 与 R² 均为正丙基及 X 为 1,4-亚苄基



7-苄氧甲基-8-(4-氟基甲氧基苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮(1.15g, 2.36mmol)的乙醇(50ml)溶液,与乙醇钠(0.25g, 3.54mmol)及羟胺盐酸盐(0.15g, 3.54mmol)在室温下搅拌过夜。溶液减压脱除,残余物溶于二氯甲烷/甲醇(50:1),将溶液通过硅胶柱。滤液减压下蒸发得到8-[4-(2-氨基-2-(羟基亚氨基)乙氧基)苯基]-7-[(苯基甲氧基)甲基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

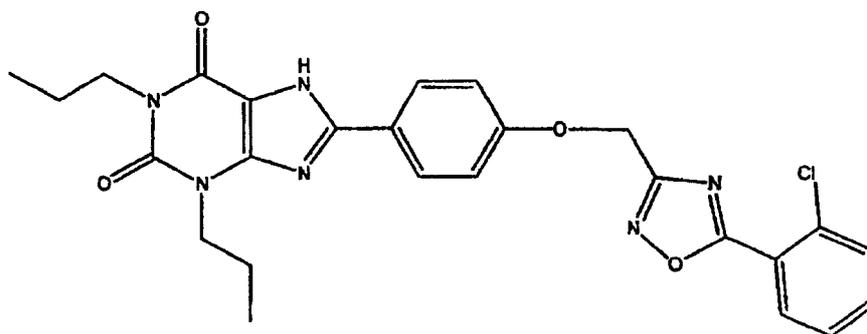
B. 化学式(8)的化合物的制备, 改变 R¹ 与 R²

类似地,按照上述 7A 的步骤,但用其它相似化合物可选代替7-苄氧甲基-8-(4-氟基甲氧基苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮,制得其它的化学式(8)的化合物。

实施例 8

化学式I的化合物的制备

A. 化学式I的化合物的制备, 其中 R¹ 与 R² 均为正丙基、R³ 为氢、X 为 1,4-亚苯基、Y 为 -O(CH₂)₂-、及 Z 为 5-(2-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基



在7-苄氧甲基-8-[4-(氨基(羟基亚氨基)甲氧基)-苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮(50mg)的二氧杂环己烷(3ml)溶液中加入碳酸钾(0.5g),然后加入2-氯苯甲酰氯。混合物在室温下搅拌10分钟,然后将固体滤出,滤液减压蒸馏,并将残余物溶

于二甲苯。将溶液加热到 145℃ 过夜，然后减压脱除溶剂，残余物在硅胶柱上层析分离，用乙酸乙酯洗脱，得到 8-{4-[5-(2-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二氢嘌呤-2,6-二酮。

B. 化学式I的化合物的制备，其中 R¹ 与 R² 为正丙基，改变 X、Y、及 Z

类似地，按照上述 8A 的步骤，但用其它化学式 (8) 的化合物可选代替 7-苄氧甲基-8-[4-(氨基(羟基亚氨基)甲氧基)-苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮，并用其它化合物化学式 RC(O)Cl 的化合物可选代替，制得下列的化学式I的化合物：

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

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

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

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

4-(3-{[4-(2,6-二氧代-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-基)苯氧基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸甲酯 (methyl 4-(3-{[4-(2,6-dioxo-1,3-dipropyl-1,3,7-trihydropurin-8-yl) phenoxy]methyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl) benzoate)；

1,3-二丙基-8-[4-({5-[2-(三氟甲氧基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

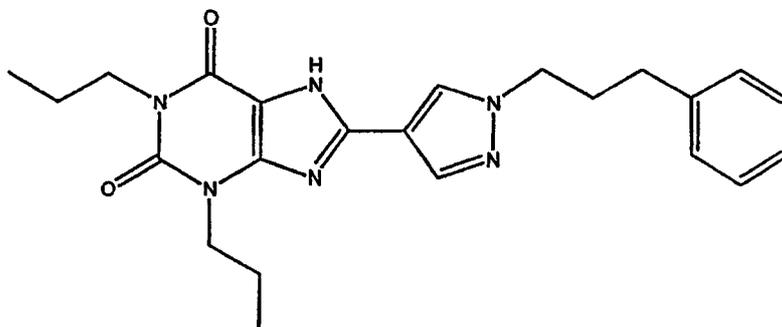
8-(4-{[5-(2-溴苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲氧基}苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮； 以及

8-(4-{[5-(2,4-二甲氧基苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲氧基}苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

实施例 9

化学式I的化合物的制备

A. 化学式I的化合物的制备, 其中 R¹ 与 R² 为正丙基、X 为 1,4-吡唑基、R³ 为氢、Y 为亚丙基、及 Z 为苯基



a) 化学式 (22) 的化合物的制备, 其中 Z 为 1,4-吡唑基、Y 为亚丙基、及 X 为苯基

a) 在 4-吡唑羧基乙酯 (3.57mmol) 的丙酮 (30ml) 溶液中加入碳酸钾 (35.7mmol) 及 1-溴-3-苯基丙烷 (3.57mmol)。悬浮液回流过夜, 然后溶剂减压脱除。残余物在乙酸乙酯与水之间分相, 有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压下蒸馏, 得到油状物, 通过制备法 TLC 提纯, 得到 1-(3-苯基丙基)吡唑-4-碳酸乙酯。

b) 然后将酯溶于甲醇 (30ml) 中, 并加入氢氧化钾 (1.5g)。混合物在氮气氛下回流 5 小时, 然后减压脱除溶剂。残余物在二氯甲烷与水之间分相。水层被分离并用 6N 盐酸酸化至 pH 值为 1-2, 然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥, 并减压脱除溶剂, 得到 1-(3-苯基丙基)吡唑-4-羧酸。

c) 在 1-(3-苯基丙基)吡唑-4-羧酸 (300mg, 1.30mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (7ml) 溶液中加入 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (300mg)。悬浮液室温下搅拌直至所有的固体溶解, 然后加入 5,6-二氨基-1,3-二丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (450mg), 并将反应混合物室温下搅拌过夜。然后加入 2N 氢氧化钠 (10ml), 并将悬浮液加热到 120°C 持续 2 小时。该反应混合物在冰水中冷却并酸化至 pH 值为 2-3。该混合物在水与乙酸乙酯之间分相, 将乙酸乙酯层与任何固体材料用水洗涤, 将溶剂减压脱除。残余物与醚一起研磨, 得到纯产物 8-[1-(3-苯基丙基)吡唑-4-基]-1,3-二丙基-1,3,7,-三氢嘌呤-2,6-二酮。

B. 化学式I的化合物的制备, 其中 R¹ 与 R² 均为正丙基, 改变 X、Y、及 Z

类似地, 按照上述 9A 的步骤, 但用苄基溴代替 1-溴-3-苯基丙烷, 制得下列的化学式I的化合物:

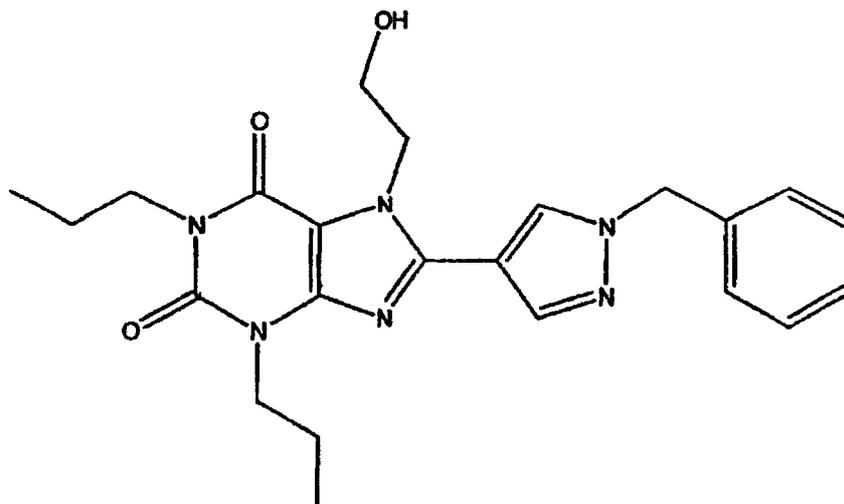
8-(1-苄基吡唑-4-基)-1,3-二丙基-1,3,7,-三氢嘌呤-2,6-二酮。

类似地, 制得 8-{1-[(3,5-二甲基异唑-4-基)甲基]吡唑-4-基}-1,3-二丙基-1,3,7,-三氢嘌呤-2,6-二酮及 8-[1-(3-环己基丙基)吡唑-4-基]-1,3-二丙基-1,3,7,-三氢嘌呤-2,6-二酮。

实施例 10

化学式I的化合物的制备

A. 化学式I的化合物的制备, 其中 R¹ 与 R² 均为正丙基、X 为 1,4-吡唑基、R³ 为 2-羟基乙基、Y 为亚甲基、及 Z 为苯基



在 8-(1-苄基吡唑-4-基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (0.51mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2ml) 溶液中加入碳酸钾 (5.1mmol) 及 2-溴乙烷 (5.1mmol)。悬浮液加热至 70℃ 并过夜，然后溶剂减压脱除，将残余物通过制备法 TLC 提纯，得到纯 7-(2-羟基乙基)-8-(1-苄基吡唑-4-基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

B. 化学式I化合物的制备，其中 R¹ 与 R² 均为正丙基，改变 X、Y、及 Z

类似地，按照上述 10A 的步骤，但用其它化学式 R³LG 的化合物代替 2-溴乙烷，制得下列的化学式I的化合物：

7-烯丙基-8-(1-苄基吡唑-4-基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

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

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

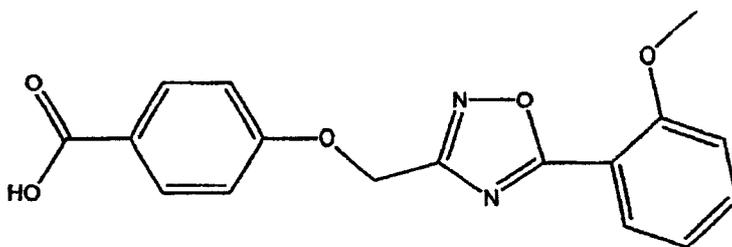
7-甲基-8-{4-[5-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]甲氧基}苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮; 以及

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

实施例 11

化学式 (22) 的化合物的制备

A. 化学式 HO-C(O)-XYZ 化合物的制备, 其中 X 为苯基、Y 为 -O-CH₂-、及 Z 为 5-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基



a) 将 4-羧基苯甲酸甲酯 (3.04g, 20mmol) 与 3-氯甲基-5-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑 (4.48g, 20mmol) 的丙酮 (200ml) 溶液回流过夜。将混合物过滤, 溶剂从滤液中脱除, 并将残余物溶于乙酸乙酯中。在溶液中加入甲醇以沉淀该产物, 4-{2-[5-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}苯甲酸甲酯。

b) 将 4-{2-[5-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}苯甲酸甲酯 (5.0g) 与氢氧化钾 (10g) 的甲醇 (200ml) 溶液回流 4.5 小时。减压脱除溶剂, 并将残余物在二氯甲烷与水之间分相。水层用 6N 盐酸酸化至 pH 值为 3, 并将沉淀萃取至乙酸乙酯中。减压脱除溶剂得到 4-{2-[5-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}苯甲酸。

B. 化学式 HO-C(O)-XYZ 化合物的制备, 改变 X、Y、及 Z

类似地，按照上述 11A 的步骤，但用其它 3-氯甲基-5-取代的-[1,2,4]噁二唑代替 3-氯甲基-5-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑，制得下列的化学式 HO-C(O)-XYZ 的化合物：

4-{2-[5-(3-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}苯甲酸；

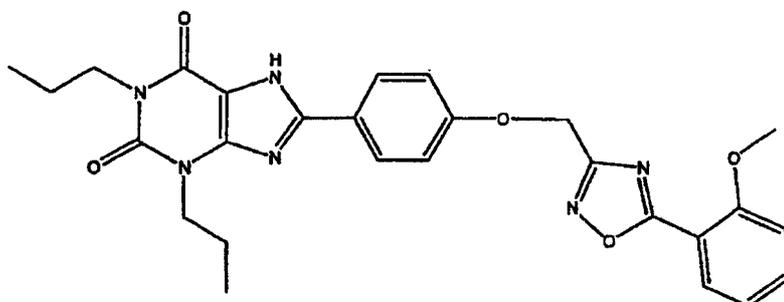
4-{2-[5-环戊基-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}苯甲酸；以及

4-{2-[5-环己基-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}苯甲酸。

实施例 12

化学式I的化合物的制备

A. 化学式I的化合物的制备，其中 R¹与 R²均为正丙基、R³为氢、X为 1,4-亚苯基、Y为 -O-CH₂-、及 Z为 5-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基



4-{2-[5-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}苯甲酸 (3.0g)、5,6-二氨基-1,3-二丙基-1,3-二氢咪啉-2,4-二酮 (3.2g)、及 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (3.0g) 的混合物在 N,N-二甲基甲酰胺 (50ml) 中室温下搅拌过夜。溶剂减压脱除，并将残余物在真空下干燥 1 小时。然后，在其中加入 150ml 的 2N 氢氧化钠，并将混合物加热至 120℃ 持续 2 小时。将混合物冷却至 0℃，并用 6N 的盐酸酸化至 pH 值为 2-3。将混合物在水与乙酸乙酯中分相，将带有固体产物的乙酸乙酯层单独分离。混合物用水洗涤，脱除有机层中的溶剂至体积约为 20ml。过滤得到的固体用乙酸

乙酯洗涤，并最后用乙酸乙酯/甲醇（1:1）洗涤。该固体在真空下干燥以提供 8-{4-[5-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]-噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮，一种化学式I的化合物。

B. 化学式I的化合物的制备，其中 R¹ 与 R² 均为正丙基、改变 X、Y、及 Z

类似地，按照上述 12A 的步骤，但用其它化学式（22）的化合物可选代替 4-{2-[5-(2-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}苯甲酸，并用其它化学式的化合物可选代替 5,6-二胺基-1,3-二丙基-1,3,7-二氢嘧啶-2,4-二酮，制得下列化学式I的化合物：

8-{4-[(3,5-二甲基异唑-4-基)甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

8-{4-[2-苯氧基乙氧基]苯基-[1,2,4]-噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

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

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

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

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

8-{4-[3-(4-二苯基)-[1,2,4]-噁二唑-5-基甲氧基]-苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

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

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

8-{4-[5-(4-碘代吡啶-1-基)乙氧基]-苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

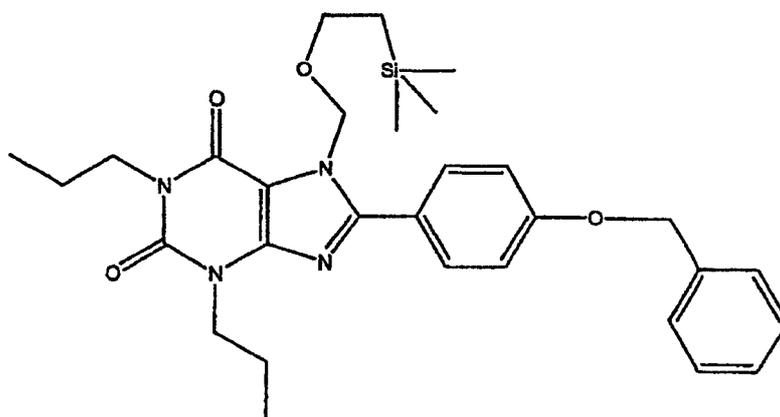
8-{4-[3-(4-甲基苯基)-[1,2,4]-噁二唑-5-基甲氧基]-苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮; 以及

8-{4-[3,5-二甲基-[1,2,4]-噁二唑-5-基甲氧基]-苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

实施例 13

化学式I的化合物的制备

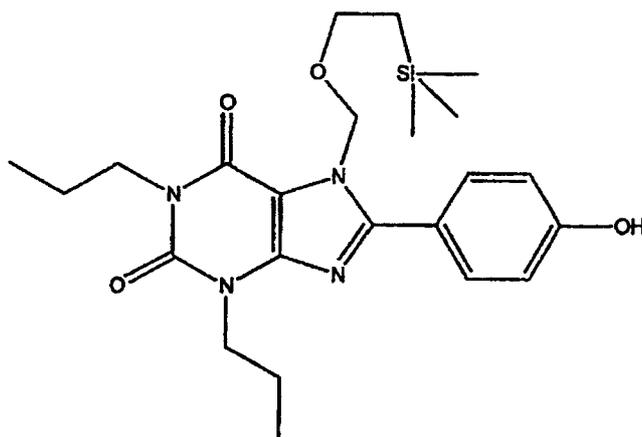
A. 化学式I的化合物的制备, 其中 R^1 与 R^2 均为正丙基、 R^3 为氢、X 为 1,4-亚苯基、Y 为 -O-(CH₂)₂-、以及 Z 为 5-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基



a) 在 8-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (3.8g, 9.08mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (100ml) 溶液中加入碳酸钾 (6.27g, 45.4mmol), 接着加入 2-(三甲基硅烷基)乙氧基

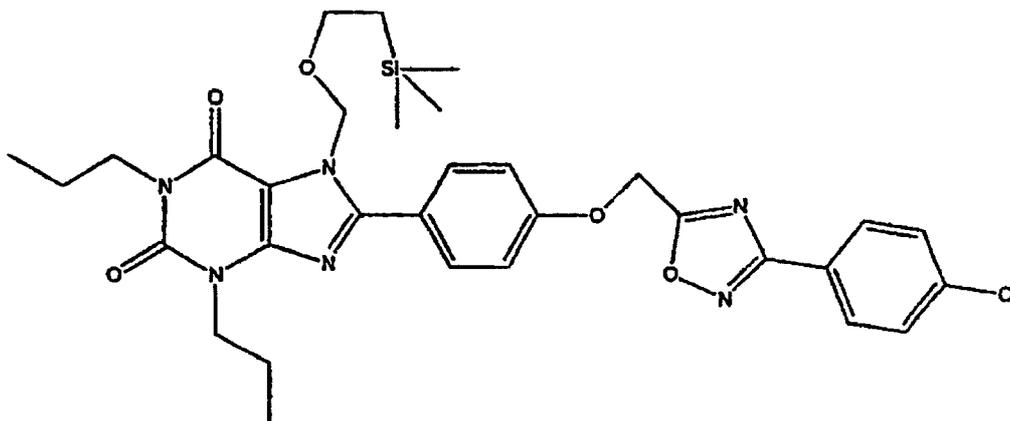
甲基氯 (3.21ml, 18mmol), 并将该混合物在 70℃ 搅拌 72 小时。溶剂减压脱除, 并将残余物经层析柱纯化, 用 30% 乙酸乙酯/己烷洗提, 得到 3.7g 的 7-[(2-三甲基硅烷基)乙氧基甲基]-8-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

b)



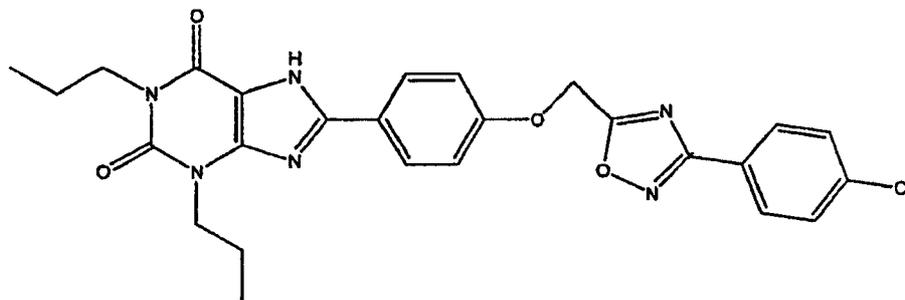
7-[(2-三甲基硅烷基)乙氧基甲基]-8-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (1.74g, 3.17mmol) 溶于甲醇 (100ml) 中, 在其中加入 Pearlmann 氏催化剂 (1.0g)。得到的悬浮液在室温 1 个正氢压下搅拌 16 小时。将悬浮液通过塞西塑料 (celite) 过滤, 用 50:50 的二氯甲烷:甲醇洗涤几次, 并将滤液蒸发得到 7-[(2-三甲基硅烷基)乙氧基甲基]-8-[4-羟基苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮的白色固体。

c)



将 7-[(2-三甲基硅烷基)乙氧基甲基]-8-[4-羟基苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (50mg, 0.1mmol) 溶于丙酮 (2.5ml) 中, 在其中加入碳酸钾 (0.5g), 然后加入 5-氯甲基-3-[(4-氯)苯基]噁二唑 (25mg, 0.1mmol), 并将混合物在 60℃ 下搅拌 16 小时。溶剂减压脱除, 蒸发, 并将残余物经制备法薄层色谱纯化, 用 30% 乙酸乙酯/己烷来洗提, 得到 7-(2-三甲基硅烷基)乙氧基甲基-8-(4-{[3-(4-氯苯基)(1,2,4-噁二唑-5-基)]甲氧基}苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (50mg)。

d)



7-(2-三甲基硅烷基)乙氧基甲基-8-(4-{[3-(4-氯苯基)(1,2,4-噁二唑-5-基)]甲氧基}苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮溶于乙醇 (2ml) 中, 在其中加入 1M HCl (0.5ml)。混合物回流 2 小时。将经减压蒸发溶剂得到的白色残余物收集, 并用乙醇 (3 × 2ml) 洗涤, 得到纯 8-(4-{[3-(4-氯苯基)(1,2,4-噁二唑-5-基)]甲氧基}苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

B. 化学式I的化合物的制备, 其中 R¹ 与 R² 均为正丙基, 改变 X、Y、及 Z

类似地, 按照上述 13A 的步骤, 但用其它类似化合物代替 5-氯甲基-3-[(4-氯)苯基]噁二唑, 制得下列的化学式I的化合物:

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

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

8-{4-[2-(4-碘代吡唑基)乙氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

8-{4-[(5-甲基异唑-3-基) 甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

N-(2,6-二甲基苯基)-2-[4-(2,6-二氧代-1,3-二丙基(1,3,7-三氢嘌呤-8-基))吡唑基]乙酰胺;

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

8-{1-[2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙基]吡唑-4-基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

1,3-二丙基-8-吡唑-4-基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

甲基 4-(3-{[4-(2,6-二氧代-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-基)苯氧基]甲基}-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酸甲酯;

1,3-二丙基-8-[4-({5-[2-(三氟甲氧基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲氧基)苯基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

8-(4-{[5-(2,4-二甲氧基苯基)(1,2,4-噁二唑-3-基)]甲氧基}苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-{4-[(5-甲基异唑-3-基)甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

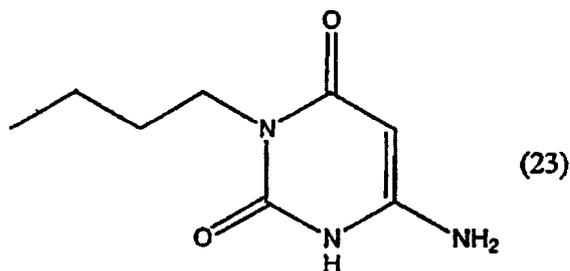
8-{1-[(4-氟苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮; 以及

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

实施例 14

化学式 (23) 的化合物的制备

A. 化学式 (23) 的化合物的制备, 其中 R¹ 为正丁基



6-氨基尿嘧啶 (5g, 10mmol)、六甲基二硅氮烷 (40ml)、及硫酸铵 (260mg, 1.97mmol) 的混合物回流 4 小时。过量的 HMDS 减压下脱除, 以提供 6-氨基尿嘧啶的三甲基硅酯的衍生物。

该产物与 1-碘代丁烷 (10ml) 在油浴中加热至 130°C 持续 3 天。然后, 将反应混合物冷却至 0°C, 并加入饱和的碳酸氢钠。将得到的沉淀过滤, 用水洗涤, 以提供 6-氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 一种化学式 (23) 的化合物, 不需进一步提纯即可用于下一步反应。

B. 其它化学式 (23) 的化合物的制备

类似地, 按照上述 14A 的步骤, 但用化学式 $R^1\text{Hal}$ 的其它卤化物代替 1-碘代丁烷, 制得下列的化学式 (23) 的化合物:

- 6-氨基-3-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-正丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-(2-甲基丙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮; 以及
- 6-氨基-3-乙炔基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

C. 其它化学式 (23) 的化合物的制备

类似地, 按照上述 14A 的步骤, 但用化学式 $R^1\text{Hal}$ 的其它卤化物代替 1-碘代丁烷, 制得下列的化学式 (23) 的化合物:

- 6-氨基-3-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-异丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-正戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-丙基戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-(2-苄基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-(2-甲氧基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

- 6-氨基-3-(3-羟基丙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-(4-氟丁基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-(2-乙基羧乙基(ethylcarboxyethyl))-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-乙炔基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-环戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-(3-羟基环戊基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-环己基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-苯基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-(吡啶-3-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-(吡啶-3-基甲基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-(四氢呋喃-3-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮; 以及
- 6-氨基-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

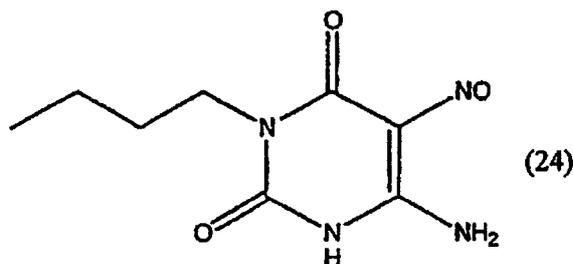
D. 其它化学式(23)的化合物的制备

类似地,按照上述14A的步骤,但用化学式 $R^1\text{Hal}$ 的其它卤化物代替1-碘代丁烷,制得其它的化学式(23)的化合物。

实施例 15

化学式(24)的化合物的制备

A. 化学式(24)的化合物的制备,其中 R^1 为正丁基



6-氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (4.0g, 21.8mmol) 与乙酸水溶液 (120ml) 的混合物加热至 70℃ 直至完全溶解, 将溶液冷却至 30℃。边搅拌边一小部分一小部分地加入亚硝酸钠 (3g), 生成一种橙色沉淀。该反应混合物冷却至 0℃, 将沉淀过滤并用水洗涤, 在真空下干燥, 提供 5-亚硝基-6-氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 无需进一步提纯即可用于下一步反应。

B. 化学式 (24) 的其它化合物的制备

类似地, 按照上述 15A 的步骤, 但用化学式 (23) 的其它化合物代替 6-氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 制得下列的化学式 (24) 的化合物:

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

C. 化学式 (24) 的其它化合物的制备

类似地，按照上述 15A 的步骤，但用化学式 (23) 的其它卤化物代替 6-氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，制得下列的化学式 (24) 的化合物。

- 5-亚硝基-6-氨基-3-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5-亚硝基-6-氨基-3-异丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5-亚硝基-6-氨基-3-正戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5-亚硝基-6-氨基-3-丙基戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5-亚硝基-6-氨基-3-(2-苯基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5-亚硝基-6-氨基-3-(2-甲氧基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5-亚硝基-6-氨基-3-(3-羟基丙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5-亚硝基-6-氨基-3-(4-氟丁基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5-亚硝基-6-氨基-3-(2-乙基羧乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5-亚硝基-6-氨基-3-乙炔基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5-亚硝基-6-氨基-3-环戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5-亚硝基-6-氨基-3-(3-羟基环戊基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5-亚硝基-6-氨基-3-环己基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5-亚硝基-6-氨基-3-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5-亚硝基-6-氨基-3-苯基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5-亚硝基-6-氨基-3-(吡啶-3-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5-亚硝基-6-氨基-3-(吡啶-3-基甲基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5-亚硝基-6-氨基-3-(四氢呋喃-3-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

以及

- 5-亚硝基-6-氨基-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

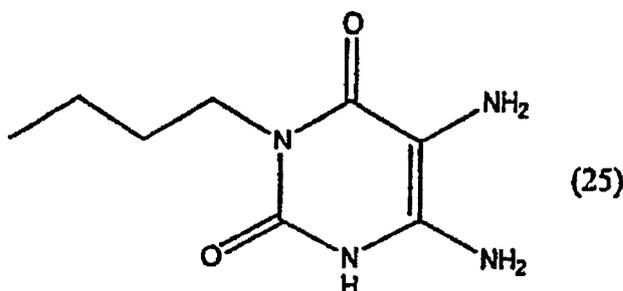
D. 化学式 (24) 的其它化合物的制备

类似地，按照上述 15A 的步骤，但用化学式 (23) 的其它卤吡唑物代替 6-氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，制得其它的化学式 (24) 的化合物。

实施例 16

化学式 (25) 的化合物的制备

A. 化学式 (25) 的化合物的制备，其中 R¹ 为正丁基



5-亚硝基-6-氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (2.1g, 10mmol) 与氨水溶液 (50ml) 的混合物加热至 70℃ 直至完全溶解。然后，一小部分一小部分地加入亚硝酸钠 (7g) 直至溶液变得清亮无色。反应混合物减压下蒸发直至出现晶体，然后冷却至 0℃。将沉淀过滤并用冷水洗涤，得到 5,6-二氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，一种化学式 (25) 的化合物，不需进一步提纯即可用于下一步反应。

B. 化学式 (25) 的其它化合物的制备

类似地，按照上述 16A 的步骤，但用化学式 (24) 的其它化合物代替 5-亚硝基-6-氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，制得下列的化学式 (25) 的化合物：

5,6-二氨基-3-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；

5,6-二氨基-3-正丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；

- 5,6-二氨基-3-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
5,6-二氨基-3-(2-甲基丙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
5,6-二氨基-3-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮; 以及
5,6-二氨基-3-乙炔基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

C. 化学式(25)的其它化合物的制备

类似地,按照上述 16A 的步骤,但用化学式(24)的其它化合物代替 5-亚硝基-6-氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮,制得下列的化学式(24)的化合物。

- 5,6-二氨基-3-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
5,6-二氨基-3-异丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
5,6-二氨基-3-正戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
5,6-二氨基-3-丙基戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
5,6-二氨基-3-(2-苯基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
5,6-二氨基-3-(2-甲氧基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
5,6-二氨基-3-(3-羟基丙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
5,6-二氨基-3-(4-氟丁基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
5,6-二氨基-3-(2-乙基羧乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
5,6-二氨基-3-乙炔基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
5,6-二氨基-3-环戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
5,6-二氨基-3-(3-羟基环戊基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
5,6-二氨基-3-环己基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
5,6-二氨基-3-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
5,6-二氨基-3-苯基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

5,6-二氨基-3-(吡啶-3-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

5,6-二氨基-3-(吡啶-3-基甲基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

5,6-二氨基-3-(四氢呋喃-3-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮; 以及

5-亚硝基-6-氨基-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

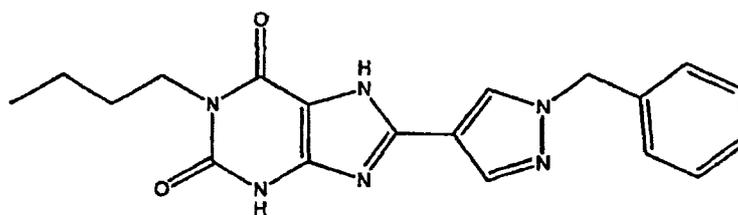
D. 化学式(25)的其它化合物的制备

类似地, 按照上述 16A 的步骤, 但用化学式(24)的其它化合物代替 5-亚硝基-6-氨基-3-丁基-1,3-二羟基嘧啶-2,4-二酮, 制得其它的化学式(24)的化合物。

实施例 17

化学式I的化合物的制备

A. 化学式I的化合物的制备, 其中 R¹ 为正丁基、R² 为氢、R³ 为氢、X 为 1,4-吡唑基、Y 为亚甲基、及 Z 为苯基



化学式 I

在 5,6-二氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (1.2g, 6mmol) 与 1-苄基吡唑-4-羧酸 (1.2g, 6mmol) 与甲醇 (30ml) 的混合物中加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (1.16g, 6mmol)。一种亮黄色固体沉淀出来。该混合物在室温下搅拌过夜, 并将固体过滤出来, 用甲醇洗涤, 在减压下干燥。该产物与六甲基二硅氮烷 (50ml) 及硫酸铵 (18mg) 混合并加热到 130℃ 持续 48 小时。然后, 将溶剂减压脱除, 残余物与甲醇水 (1:1) 一起研磨,

以提供 1-丁基-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 一种化学式I的化合物。

B. 化学式I的其它化合物的制备

类似地, 按照上述 17A 的步骤, 但用化学式 (25) 的其它化合物代替 5,6-二氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 制得下列的化学式I的化合物:

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

1-丁基-8-(吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-丙基-8-(吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

1-乙基-8- (吡唑-4-基) -1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

1-乙炔基-8-吡唑-4-基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

1-苄基-8- (吡唑-4-基) -1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

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

8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

C. 化学式I的其它化合物的制备

类似地, 按照上述 17A 的步骤, 但用化学式 (25) 的其它化合物可选替代 5,6-二氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 并用化学式 (22) 的其它化合物可选替代 1-苄基吡唑-4-羧酸, 制得下列的化学式I的化合物。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(四氢呋喃-3-基)-8-(1-{[3-氟苯基]甲基}吡啶-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮; 以及

1-(哌啶-4-基)-8-(1-{[3-氟苯基]甲基}吡啶-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

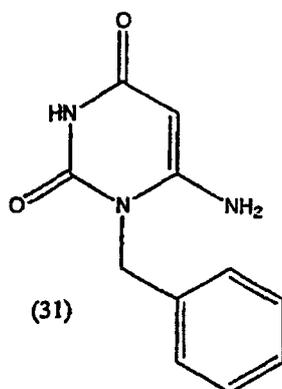
D. 化学式I的其它化合物的制备

类似地, 按照上述 17A 的步骤, 但用化学式 (25) 的其它化合物可选替代 5,6-二氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 并用化学式 (22) 的其它化合物可选替代 1-苄基吡啶-4-羧酸, 制得其它的化学式I的化合物。

实施例 18

化学式 (31) 的化合物的制备

A. 化学式 (31) 的化合物的制备, 其中 R² 为苄基



由钠 (1.53g, 67mmol) 与干燥的乙醇 (75ml) 制备乙醇钠溶液。在溶液中加入苄脲 (5.0g, 33mmol) 及腈基乙酸乙酯 (3.77g, 33mmol)。反应混合物搅拌回流持续 10 小时, 冷却, 并将沉淀过滤并用乙醇洗涤。将该沉淀溶于水中, 并用盐酸调节 pH 值在 5-6 之间。将固体过滤, 用水洗涤并在真空下干燥, 以提供 6-氨基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 一种化学式 (31) 的化合物, 无需进一步提纯即可用于下一步反应。

B. 化学式 (31) 的其它化合物的制备

类似地, 按照上述 18A 的步骤, 但用化学式 (30) 的其它化合物代替苄脲, 制得下列的化学式 (31) 的化合物:

- 6-氨基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-正丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-正丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮; 以及
- 6-氨基-1-异丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

C. 化学式 (31) 的其它化合物的制备

类似地, 按照上述 18A 的步骤, 但用化学式 (30) 的其它化合物代替苄脲, 制得其它的化学式 (31) 的化合物。

- 6-氨基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-异丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-正戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-丙基戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-(2-苯基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-(2-甲氧基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-(3-羟基丙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

- 6-氨基-1-(4-氟丁基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-(2-乙基羧乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-乙炔基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-环戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-(3-羟基环戊基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-环己基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-苯基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-(吡啶-3-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-(吡啶-3-基甲基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-(四氢呋喃-3-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮; 以及
- 6-氨基-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

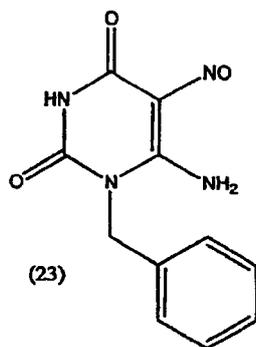
D. 化学式(31)的其它化合物的制备

类似地,按照上述 18A 的步骤,但用化学式(30)的其它化合物代替苜脒,制得其它的化学式(31)的化合物。

实施例 19

化学式(23)的化合物的制备

A. 化学式(23)的化合物的制备,其中 R²为苜基



在 6-氨基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (2.0g, 9.2mmol) 于 15ml 的 N,N-二甲基甲酰胺与 5ml 水的混合物的溶液中, 在 90℃ 下加入亚硝酸钠 (1.27g, 69mmol)。在反应混合物中加入浓盐酸直至没有颜色的加深, 并且该混合物在 70℃ 下加热 1 小时。将溶剂减压脱除, 残余物溶于水中, 并加入浓盐酸至 pH 值为 4。将沉淀过滤, 用水洗涤, 并在减压下干燥, 以提供 6-氨基-5-亚硝基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 一种化学式 (23) 的化合物。

B. 化学式 (23) 的其它化合物的制备

类似地, 按照上述 19A 的步骤, 但用化学式 (31) 的其它化合物代替 6-氨基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 制得下列的化学式 (23) 的化合物:

- 6-氨基-5-亚硝基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-5-亚硝基-1-正丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-5-亚硝基-1-正丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮; 以及
- 6-氨基-5-亚硝基-1-异丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

C. 化学式 (23) 的化合物的制备

类似地, 按照上述 19A 的步骤, 但用化学式 (23) 的其它化合物代替 6-氨基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 制得其它的化学式 (23) 的化合物。

- 6-氨基-5-亚硝基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-5-亚硝基-1-异丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-5-亚硝基-1-正戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-5-亚硝基-1-丙基戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

- 6-氨基-5-亚硝基-1-(2-苯基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
6-氨基-5-亚硝基-1-(2-甲氧基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
6-氨基-5-亚硝基-1-(3-羟基丙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
6-氨基-5-亚硝基-1-(4-氟丁基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
6-氨基-5-亚硝基-1-(2-乙基羧乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
6-氨基-5-亚硝基-1-乙炔基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
6-氨基-5-亚硝基-1-环戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
6-氨基-5-亚硝基-1-(3-羟基环戊基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
6-氨基-5-亚硝基-1-环己基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
6-氨基-5-亚硝基-1-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
6-氨基-5-亚硝基-1-苯基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
6-氨基-5-亚硝基-1-(吡啶-3-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
6-氨基-5-亚硝基-1-(吡啶-3-基甲基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
6-氨基-5-亚硝基-1-(四氢呋喃-3-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

以及

- 6-氨基-5-亚硝基-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

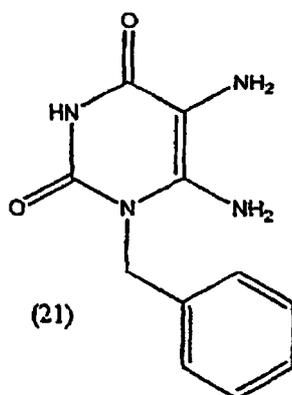
D. 化学式(23)的其它化合物的制备

类似地,按照上述 19A 的步骤,但用化学式(31)的其它化合物代替 6-氨基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮,制得其它的化学式(23)的化合物。

实施例 20

化学式(21)的化合物的制备

A. 化学式 (21) 的化合物的制备, 其中 R² 为苄基



在 6-氨基-5-亚硝基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (1.15g, 4.7mmol) 的 12.5% 的氨水溶液 (40ml) 中, 70℃ 下 15 分钟内分次加入亚硫酸氢钠 (2.44g, 14mmol)。在冰浴中冷却反应混合物产生沉淀。过滤沉淀, 用水洗涤, 并在减压下干燥, 以提供 5,6-二氨基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 一种化学式 (21) 的化合物。

B. 化学式 (21) 的其它化合物的制备

类似地, 按照上述 20A 的步骤, 但用化学式 (23) 的其它化合物代替 6-氨基-5-亚硝基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 制得下列的化学式 (21) 的化合物:

5,6-二氨基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

5,6-二氨基-1-正丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

5,6-二氨基-1-正丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮; 以及

5,6-二氨基-1-异丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

C. 化学式 (21) 的其它化合物的制备

类似地，按照上述 20A 的步骤，但用化学式 (23) 的其它化合物代替 6-氨基-5-亚硝基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，制得下列的化学式 (23) 的化合物。

- 5,6-二氨基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5,6-二氨基-1-异丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5,6-二氨基-1-正戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5,6-二氨基-1-丙基戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5,6-二氨基-1-(2-苯基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5,6-二氨基-1-(2-甲氧基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5,6-二氨基-1-(3-羟基丙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5,6-二氨基-1-(4-氟丁基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5,6-二氨基-1-(2-乙基羧乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5,6-二氨基-1-乙炔基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5,6-二氨基-1-环戊基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5,6-二氨基-1-(3-羟基环戊基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5,6-二氨基-1-环己基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5,6-二氨基-1-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5,6-二氨基-1-苯基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5,6-二氨基-1-(吡啶-3-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5,6-二氨基-1-(吡啶-3-基甲基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 5,6-二氨基-1-(四氢呋喃-3-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮; 以及
- 5,6-二氨基-1-(哌啶-4-基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

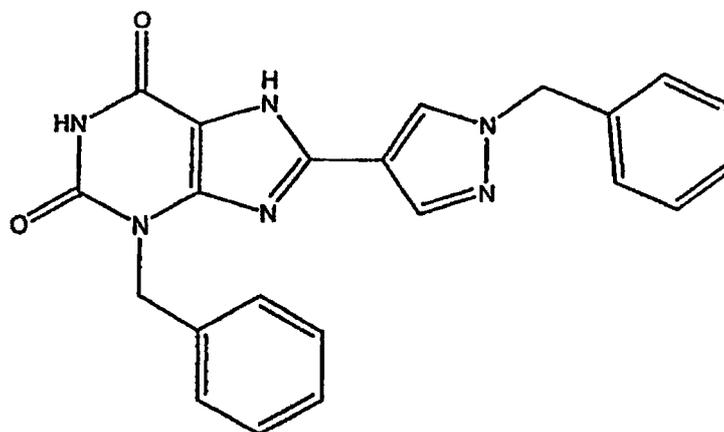
D. 化学式 (21) 的其它化合物的制备

类似地，按照上述 20A 的步骤，但用化学式 (23) 的其它化合物代替 6-氨基-5-亚硝基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，制得其它的化学式 (21) 的化合物。

实施例 21

化学式 I 的化合物的制备

A. 化学式 I 的化合物的制备，其中 R¹ 为氢、R² 为苄基、R³ 为氢、X 为 1,4-吡唑基、Y 为亚甲基、及 Z 为苯基



化学式 I

将 5,6-二氨基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (200mg, 0.8mmol)、1-苄基吡唑-4-羧酸 (202mg, 1mmol) 与 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (191mg, 1mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺中并搅拌 16 小时。然后，减压脱除溶剂，并将残余物溶于六甲基二硅氮烷 (HMDS)。在溶液中加入硫酸铵，并将该混合物在 125℃ 下加热，持续 80 小时。过量的 HMDS 减压脱除，并将残余物与 1:1 甲醇和水的混合物调成浆状。将固体过滤，用 1:1 甲醇与水洗涤，并在减压下干燥，以提供 3-苄基-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮，一种化学式 I 的化合物。

B. 化学式I的化合物的制备, 其中 R¹ 为氢、R³ 为氢、X 为 1,4-吡唑基、Y 为亚甲基、及 Z 为苯基, 改变 R²

类似地, 按照上述 21A 的步骤, 但用化学式 (21) 的其它化合物可选代替 5,6-二氨基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 制得下列的化学式I的化合物:

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

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

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

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

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

以及

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

C. 化学式I的化合物的制备, 其中 R¹ 为氢、改变 R²、R³ 为氢、X 为 1,4-吡唑基、Y 为亚甲基、及 Z 为苯基

类似地, 按照上述 21A 的步骤, 但用化学式 (21) 的其它化合物可选代替 5,6-二氨基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 并用化学式 (22) 的其它化合物可选代替 1-苄基吡唑-4-羧酸, 制得下列的化学式I的化合物。

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

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

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

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

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

3-(2-甲氧基乙基)-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

3-(2-乙基羧乙基)-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

3-(3-羟基环戊基)-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

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

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

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

3-(四氢呋喃-3-基)-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮; 以及

3-(哌啶-4-基)-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

D. 化学式I的化合物的制备, 其中 R¹为氢, 改变 R², R³为氢, X为1,4-吡唑基, Y为亚甲基, 及Z为苯基

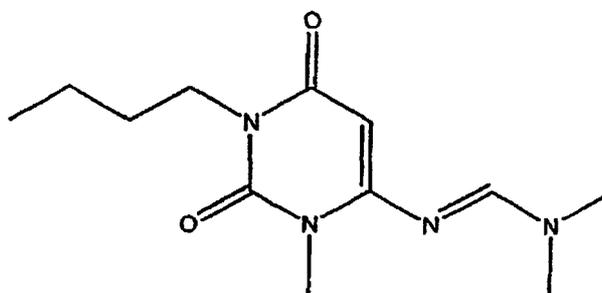
类似地, 按照上述 21A 的步骤, 但用化学式 (21) 的其它化合物可选代替 5,6-二氨基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 并用化学式

(22)的其它化合物可选代替 1-苄基吡唑-4-羧酸制得其它的化学式 I 的化合物。

实施例 22

化学式 (33) 的化合物的制备

A. 化学式 (33) 的化合物的制备, 其中 R^1 为正丁基及 R^2 为甲基



(33)

6-氨基-1-甲基尿嘧啶 (3.0g) 在无水 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (10ml) 与 N,N-二甲基乙酰胺 (50ml) 中的悬浮液在 40°C 下保温直至观察到的起始原料消失为止 (60 分钟)。然后, 加入碳酸钾 (10g) 和正丁基溴 (7.8g), 并将反应混合物在 80°C 下搅拌 16 小时。将反应混合物冷却至室温, 过滤, 将溶剂蒸发, 得到化学式 (33) 的产物, 6-[1-氨基-2-(二甲基氨基) 乙烯基]-3-丁基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 可以用于下一步反应。

B. 化学式 (33) 的化合物的制备, 改变 R^1 及 R^2

类似地, 按照上述 22A 的步骤, 但用化学式 (31) 的其它化合物可选代替 6-氨基-1-甲基尿嘧啶, 并用其它烷基卤化物可选代替正丁基溴, 制得下列的化学式 (33) 的化合物:

6-[1-氮杂-2-(二甲基氨基)乙烯基]-1,3-二丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

6-[1-氮杂-2-(二甲基氨基)乙烯基]-1,3-二丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

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

6-[1-氮杂-2-(二甲基氨基)乙烯基]-1,3-二乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

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

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

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

6-[1-氮杂-2-(二甲基氨基)乙烯基]-1-乙基-3-丙-2-炔基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

6-[1-氮杂-2-(二甲基氨基)乙烯基]-1,3-二丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

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

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

6-[1-氮杂-2-(二甲基氨基)乙烯基]-1-甲基-3-仲丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;

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

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

6-[1-氮杂-2-(二甲基氨基)乙烯基]-1-乙基-3-仲丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮; 以及

6-[1-氮杂-2-(二甲基氨基)乙烯基]-1,3-仲丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

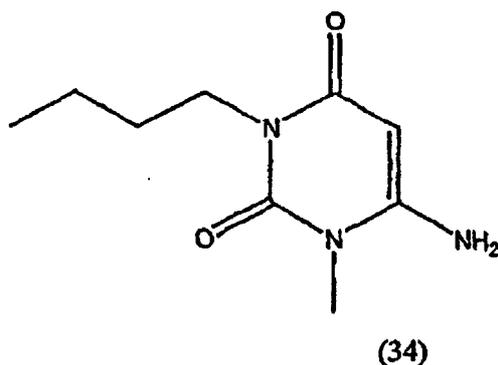
C. 化学式(33)的化合物的制备, 改变 R¹ 及 R²

类似地, 按照上述 22A 的步骤, 但用化学式(31)的其它化合物可选代替 6-氨基-1-甲基尿嘧啶, 并用其它烷基卤化物可选代替正丁基溴, 制得其它的化学式(33)的化合物。

实施例 23

化学式(34)的化合物的制备

A. 化学式(34)的化合物的制备, 其中 R¹ 为正丁基及 R² 为甲基



在实施例 22 中得到的 6-[(1E)-1-氮杂-2-(二甲基氨基)乙烯基]-3-丁基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (4.0g) 悬浮于甲醇中。在该悬浮液中加入氢氧化铵水溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌 48 小时。当起始原料观察不到后, 在减压下脱除溶剂, 残余物悬浮于

水中，将沉淀过滤，用水洗涤，并在减压下干燥，以提供 6-氨基-3-丁基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮的粗产物，可以用于下一步反应。

B. 化学式 (34) 的化合物的制备，改变 R¹ 及 R²

类似地，按照上述 23A 的步骤，但用化学式 (33) 的其它化合物代替 6-[(1E)-1-氮杂-2-(二甲基氨基)乙烯基]-3-丁基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，制得下列的化学式 (34) 的化合物：

- 6-氨基-1,3-二丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；
- 6-氨基-1,3-二丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；
- 6-氨基-1,3-二甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；
- 6-氨基-1,3-二乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；
- 6-氨基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；
- 6-氨基-1-甲基-3-乙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；
- 6-氨基-1-甲基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；
- 6-氨基-1-乙基-3-(丙-2-炔基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；
- 6-氨基-1,3-二丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；
- 6-氨基-1-乙基-3-丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；
- 6-氨基-1-甲基-3-仲丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；
- 6-氨基-1-甲基-3-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；
- 6-氨基-1-乙基-3-环丙基甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；
- 6-氨基-1-乙基-3-仲丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮；以及
- 6-氨基-1,3-仲丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

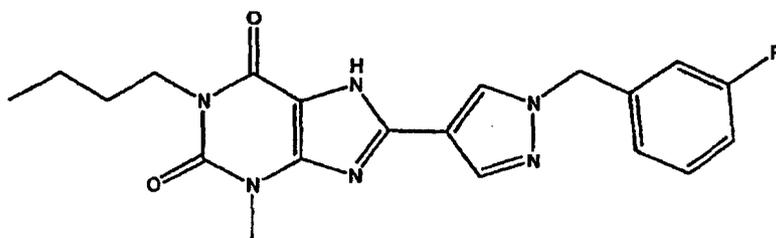
C. 化学式 (34) 的化合物的制备，改变 R¹ 及 R²

类似地，按照上述 23A 的步骤，但用化学式 (33) 的其它化合物代替 6-[(1E)-1-氮杂-2-(二甲基氨基)乙烯基]-3-丁基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，制得其它的化学式 (34) 的化合物。

实施例 24

化学式 I 的化合物的制备

A. 化学式 I 的化合物的制备，其中 R¹ 为正丁基、R² 为甲基、X 为 1,4-吡唑、Y 为亚甲基、及 Z 为 3-氟苯基



化学式 (34) 的化合物然后通过实施例 14、15、16、或 17 中所示化学式 (23) 的化合物的转化反应相同的方法转化为化学式 I 的化合物。即，与亚硝酸钠反应转化为 5-亚硝基-6-氨基衍生物，然后被还原成 5,6-二氨基衍生物，然后再与适合取代的化学式为 Z-Y-X-CO₂H 的羧酸反应，以提供化学式 I 的化合物。使用该方法可以制备下列化合物：

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

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

1,3-二丙基-8-[1-苯基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

1,3-二丙基-8-[1,3-二甲基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮；

1,3-二丙基-8-[1-乙基-3-甲基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1,3-二丁基-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1,3-二丁基-8-吡唑-4-基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1,3-二丙基-8-吡唑-4-基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

1,3-二甲基-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1,3-二乙基-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

3-乙基-1-(丙-2-炔基)-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-环丙基甲基-3-乙基-8-吡唑-4-基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

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

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

1,3-二(仲丁基)-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1,3-二(仲丁基)-8-{1-[(3-三氟甲基苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1,3-二(仲丁基)-8-{1-[(3-氟苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

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

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

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

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

1,3-二丙基-8-{1-[(2,5-二氟苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1,3-二乙基-8-{1-[(3-氟苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1,3-二乙基-8-{1-[(3-三氟甲基苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

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

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

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

1,3-二乙基-8-(吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮; 以及

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

实施例 25

制备含有以下成分的硬质胶囊：

<u>成分</u>	<u>含量</u> <u>(mg/胶囊)</u>
活性成分	30.0
淀粉	305.0
硬脂酸镁	5.0

混合以上成分并填充进入硬质凝胶胶囊中。

实施例 26

用以下成分制备片剂：

<u>成分</u>	<u>含量</u> <u>(mg/片剂)</u>
活性成分	25.0
纤维素，微晶	200.0
胶体二氧化硅	10.0
硬脂酸	5.0

将组分混合并挤压以形成片剂。

实施例 27

制备含有以下成分的干粉吸入剂型：

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
-----------	------------

活性成分	5
乳糖	95

将活性成分与乳糖混合，而混合物则加入干粉吸入装置。

实施例 28

每个含有 30mg 活性成分的片剂的制备如下：

<u>成分</u>	<u>含量</u> (mg/片剂)
活性成分	30.0mg
淀粉	45.0mg
微晶纤维素	35.0mg
聚乙烯吡咯烷酮 (作为 10%的无菌水溶液)	4.0mg
羧甲基淀粉钠	4.5mg
硬脂酸镁	0.5mg
滑石粉	<u>1.0mg</u>
合计	120mg

活性成分、淀粉、和纤维素通过一个 20 目美国筛 (No.20 mesh U.S. sieve) 并彻底地进行混合。聚乙烯吡咯烷酮溶液与生成的粉末混合，然后通过一个 16 目美国筛 (No.16 mesh U.S. sieve)。如此制备的颗粒在 50°C 至 60°C 干燥，并通过一个 16 目美国筛。先前通过 30 目美国筛的羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁、和滑石粉加入到颗粒中，混合后，在压片机上进行挤压以得到每个重量为 120mg 的片剂。

实施例 29

每个含有 25mg 活性成分的栓剂的制备如下:

<u>成分</u>	<u>含量</u>
活性成分	25mg
饱和脂肪酸甘油酯	2,000mg

活性成分通过 60 目美国筛并悬浮在饱和脂肪酸甘油酯中, 该脂肪酸甘油酯利用所需的最低热量进行熔化。然后, 将混合物注入公称 2.0g 的栓剂模具中并使其冷却。

实施例 30

每个含有 50mg 活性成分/5.0mL 剂量的混悬剂的制备如下:

<u>成分</u>	<u>含量</u>
活性成分	50.0mg
黄原胶	4.0mg
羧甲基纤维素钠 (11%)	
微晶纤维素 (89%)	50.0mg
蔗糖	1.75 g
苯甲酸钠	10.0mg
香料和着色剂	按所需之量
纯净水, 达	5.0mL

将活性成分、蔗糖、和黄原胶进行混合, 通过 10 目美国筛, 然后与先前制备的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的水溶液混合。搅

拌加入用水稀释的苯甲酸钠、香料、与着色剂。然后加入足够的水以生成所需要的容积。

实施例 31

皮下剂型可制备如下:

<u>成分</u>	<u>质量</u>
活性成分	5.0mg
玉米油	1.0mL

实施例 32

制备注射用制剂，其具有下述组分:

<u>成分</u>	<u>含量</u>
活性成分	2.0mg/ml
甘露醇，美国药典（USP）	50mg/ml
葡糖酸，美国药典（USP）	适量（PH 值为 5-6）
水（蒸馏，无菌）	适量至 1.0mL
氮气，美国处方集（NF）	<u>适量</u>

实施例 33

制备了局部用制剂，其具有下述组分:

<u>成分</u>	<u>克</u>
活性成分	0.2-10
山梨糖醇酯类（Span 60）	2.0

吐温 (Tween 60)	2.0
矿物油	5.0
凡士林	0.10
羟苯甲酸甲酯 (methyl paraben)	0.15
对羟苯甲酸丙酯 (propyl paraben)	0.05
BHA (丁基化羟基苯甲醚)	0.01
水	适量至 100

除水之外，合并所有上述其它成分并加热到 60℃，同时搅拌。然后，在 60℃下加入足量的水，同时剧烈搅拌，以便对成分进行乳化，然后加入适量至 100g 的水。

实施例 34

缓释组合物

<u>成分</u>	<u>重量</u>	<u>优选</u>	<u>最优选的</u>
	<u>范围 (%)</u>	<u>范围 (%)</u>	
活性成分	50-95	70-90	75
微晶纤维素 (充填剂)	1-35	5-15	10.6
甲基丙烯酸共聚物	1-35	5-12.5	10.0
氢氧化钠	0.1-1.0	0.2-0.6	0.4
羟丙基甲基纤维素	0.5-5.0	1-3	2.0
硬脂酸镁	0.5-5.0	1-3	2.0

本发明的缓释剂型的制备如下：将化合物和 pH 依赖粘合剂以及任何可选的赋形剂紧密混合（干混）。然后，在强碱水溶液存在的情况下粒化干混的混合物，该强碱水溶液被喷射入混合的粉末

中。干燥颗粒，筛选，与可选的润滑剂（诸如滑石粉或硬脂酸镁）混合，并压制成片剂。优选的强碱水溶液为碱金属氢氧化物溶液，诸如氢氧化钠或氢氧化钾，优选氢氧化钠水（可选地含有高达 25% 的水混溶溶剂，如低级醇类）。

生成的片剂可以用可选的成膜剂进行包衣，以便于分辨、味道掩盖、和便于吞服。成膜剂通常存在的量为片剂重量的 2% 至 4% 之间。适当的成膜剂在本领域是熟知的，并且包括羟丙基甲基纤维素、阳离子甲基丙烯酸酯共聚物（二甲基氨乙基甲基丙烯酸酯/甲基丁基甲基丙烯酸酯共聚物-Eudragit®E-Röhm.Pharma），以及类似物。这些成膜剂可选地包含着色剂、增塑剂、和其它辅助成分。

优选地，压制片剂具有足以承受 8Kp 压力的硬度。片剂大小将主要取决于片剂中化合物的量。这些片剂将包括 300 至 1100mg 的复合游离碱。优选地，这些片剂将包括 400-600mg、650-850mg、以及 900-1100mg 的复合游离碱。

为了改变溶解速率，需控制含粉末化合物的湿混时间。优选地，整个粉末混合时间，即粉末暴露于氢氧化钠溶液的时间为 1 至 10 分钟，优选为 2 至 5 分钟。在成粒后，将颗粒从成粒机中移走并放置在流化床干燥器中在约 60°C 进行干燥。

实施例 35

A_{2B} 腺苷受体测定

方法

对于 A_{2B} 腺苷受体的放射性配体的粘附。将人类 A_{2B} 腺苷受体 cDNA 稳定地转染成 HEK-293 细胞（称作 HEK-A2B 细胞）。单层的 HEK-A2B 细胞用 PBS 洗涤一次并用含有 10 mM HEPES（pH 值

为 7.4)、10 mM EDTA、以及蛋白酶抑制剂的缓冲液接触。这些细胞在 polytron 中在位置 (setting) 4 保持 1 分钟使之均质化, 并在 4 °C、29000 克下离心 15 分钟。细胞小颗粒 (pellets) 用含有 10 mM HEPES (pH 值为 7.4)、1 mM EDTA、及蛋白酶抑制剂的缓冲液洗涤一次, 并在补充有 10%蔗糖的相同缓冲液中再次悬浮。将冷冻后的试样在 80°C 保存。竞争性测定开始于在 TE 缓冲液中混合 10 nM ³H-ZM214385 (Tocris Cookson) 与不同浓度的测试化合物及 50 μg 膜蛋白, 该 TE 缓冲液 (50 mM 三羟甲基氨基甲烷 (Tris) 与 1 mM EDTA) 补充有 1 单位/毫升的腺苷脱氨酶。将这些试样培育 90 分钟, 通过 Packard 收集器过滤以中止培育, 并用冰冷却的 TM 缓冲液 (10 mM Tris, 1 mM 氯化镁, pH 值为 7.4) 洗涤四次。在 10 μm ZM214385 存在下检测非特异性粘合。化合物的亲合力 (即 Ki 值) 用 GraphPad 软件来计算。

对于其它腺苷受体的放射性配体的粘合。人类 A₁、A_{2A}、A₃ 腺苷受体 cDNAs 稳定地转染成 CHO 或 HEK-293 细胞 (被称为 CHO-A1、HEK-A2A、CHO-A3)。使用如上所述相同的方案由这些细胞制备膜。竞争性测定开始于在补充有 1 单位/毫升的腺苷脱氨酶的 TE 缓冲液 (50mM Tris 和 1mM EDTA, 用于 CHO-A1 及 HEK-A2A) 或 TEM 缓冲液 (50 mM Tris、1mM EDTA、及 10 mM 氯化镁, 用于 CHO-A3) 中将 0.5 nM ³H-CPX (用于 CHO-A1)、2 nM ³H-ZM214385 (HEK-A2A) 或 0.1 nM ¹²⁵I-AB-MECA (CHO-A3) 与不同浓度的测试化合物和透射膜 (perspective membranes) 混合。将该试样进行培育 90 分钟, 利用 Parckard 收集器过滤以中止培育, 并用冰冷却的 TM 缓冲液 (10 mM Tris、1 mM 氯化镁、pH 值为 7.4) 洗涤四次。在 1 μM CPX (CHO-A1)、1 μM ZM214385 (HEK-A2A)、及 1 μM MECA (CHO-A3) 存在下, 检测非特异性粘合。化合物的亲合力 (即 Ki 值) 用 GraphPad 软件来计算。

cAMP 测定。将单层的转染细胞收集到含有 5 mM EDTA 的 PBS 中。细胞用 DMEM 洗涤一次并在含 1 单位/毫升腺苷脱氨酶的 DMEM 中以 100,000-500,000 细胞/毫升的浓度再次悬浮。100 μ l 的悬浮液与 25 μ l 含有不同增效剂和/或拮抗剂的溶液混合，并且该反应在 37°C 保持 15 分钟。在 15 分钟结束时，加入 125 μ l 0.2N 盐酸中止该反应。细胞在 1000 转/分钟下离心 10 分钟。将 100 μ l 的上层清液移出并进行乙酰化。用 Assay Design 中的 cAMP 直接法测定上层清液中的 cAMP 的浓度。

A_{2A} 和 A_{2B} 腺苷受体与 G_s 蛋白偶联，这样用于 A_{2A} 腺苷受体的增效剂（例如 CGS21680）或用于 A_{2B} 腺苷受体的增效剂（例如 NECA）增加 cAMP 的积累，但是该腺苷受体的拮抗剂防止由增效剂诱发的 cAMP 的增加。A₁ 及 A₃ 腺苷受体与 G_i 蛋白偶联，从而用于 A₁ 腺苷受体的增效剂（例如 CPA）或用于 A₃ 腺苷受体的增效剂（例如 IB-MECA）抑制由弗司扣林（forskolin）诱发的 cAMP 积累的增加。A₁ 及 A₃ 腺苷受体的拮抗剂防止对 cAMP 积累的抑制。

通过上述实验显示本发明的化合物是 A_{2B} 拮抗剂。

本发明的化合物还在针对哮喘病的小鼠模型上进行了试验，其利用了披露于美国专利第 6,387,913 号中的步骤，该文献的相关部分结合于此作为参考，并证明是有效的。