

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480034692.6

[51] Int. Cl.

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 12 月 27 日

[11] 公开号 CN 1886402A

[22] 申请日 2004.9.22

[21] 申请号 200480034692.6

[30] 优先权

[32] 2003.10.2 [33] ES [31] P200302275

[86] 国际申请 PCT/EP2004/010644 2004.9.22

[87] 国际公布 WO2005/040155 英 2005.5.6

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.24

[71] 申请人 奥米罗普罗德思法玛有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 B·比达尔胡安

C·埃斯特韦特里亚斯

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 柳春琦

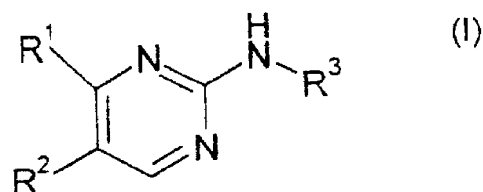
权利要求书 7 页 说明书 35 页

[54] 发明名称

嘧啶—2—胺衍生物及其作为 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂的用途

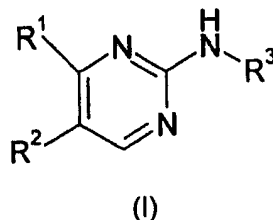
[57] 摘要

本发明涉及具有通式(I)的 A_{2B} 腺苷受体的新型有效与选择性拮抗剂；其制备方法；包含其的药物组合物；以及其在治疗上的应用。



1. 一种化学式(1)的化合物

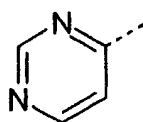
5



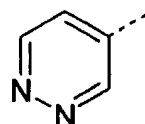
其中,

R^1 代表单环或多环的芳基或杂芳基,其任选地被选自下组的一个,两个或三个取代基所取代:卤素原子,直链或支链的、任
 10 选取代的低级烷基,羟基,直链或支链的、任选取代的低级烷氧基,
 -SH,直链或支链的、任选取代的低级烷硫基,硝基,氰基,
 -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R',
 -N(R''')-C(O)NR'R'', 其中 R'、R''与 R'''各自独立地代表氢原子
 15 或直链或支链的、任选取代的低级烷基,或 R'和 R''与它们所连
 接的原子一起形成环状基团;

R^2 代表选自化学式(IIa)或(IIb)的单环含 N 杂芳基;



(IIa)



(IIb)

20

化学式(IIa)和(IIb)的基团任选被选自下组的一个,两个或三个
 取代基所取代:卤素原子,直链或支链的、任选取代的低级烷基,
 羟基,直链或支链的、任选取代的低级烷氧基, -SH,直链或支
 链的、任选取代的低级烷硫基,硝基,氰基, -NR'R'', -CO₂R',
 25 -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', 其中 R'、
 R''与 R'''各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低

级烷基，或 R'和 R''与它们所连接的原子一起形成环状基团；

R³代表单环或多环的杂芳基，其任选被选自下组的一个，两个或三个取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任选取代的低级烷基，羟基，氧代，直链或支链的、任选取代的低级烷氧基，
5 -SH，直链或支链的、任选取代的低级烷硫基，硝基，氰基，-NR'R''，
-CO₂R'，-C(O)-NR'R''，-N(R''')C(O)-R'，-N(R''')-C(O)NR'R''，
其中 R'、R''与 R'''各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低级烷基，或 R'和 R''与它们所连接的原子一起形成环状基团；

10 或 N-氧化物或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R³代表包括含氮六元环的单环或者多环杂芳基，或者代表环结构中不含氮的单环五元杂芳基，所述杂芳基任选被选自下组的一个，两个或三个取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任选取代的低级烷基，羟基，
15 氧代，直链或支链的、任选取代的低级烷氧基，-SH，直链或支链的、任选取代的低级烷硫基，硝基，氰基，-NR'R''，-CO₂R'，
-C(O)-NR'R''，-N(R''')C(O)-R'，-N(R''')-C(O)NR'R''，其中 R'、R''与 R'''各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低级烷基，或 R'和 R''与它们所连接的原子一起形成环状基团。

20 3. 根据权利要求 2 的化合物，其中 R³代表包括含氮六元环的单环或者多环杂芳基，所述杂芳基任选被选自下组的一个，两个或三个取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任选取代的低级烷基，羟基，氧代，直链或支链的、任选取代的低级烷氧基，
-SH，直链或支链的、任选取代的低级烷硫基，硝基，氰基，-NR'R''，
25 -CO₂R'，-C(O)-NR'R''，-N(R''')C(O)-R'，-N(R''')-C(O)NR'R''，
其中 R'、R''与 R'''各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低级烷基，或 R'和 R''与它们所连接的原子一起形成环状基团。

4. 根据前述权利要求中任何一项的化合物，其中 R³选自吡
30 啶、嘧啶、哒嗪、异喹啉、喹啉、二氮杂萘、吡啶-2(1H)-酮、

呋喃以及噻吩，这些基团都任选被选自下组的一个，两个或三个取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任选取代的低级烷基，羟基，氧代，直链或支链的、任选取代的低级烷氧基，-SH，直链或支链的、任选取代的低级烷硫基，硝基，氰基，-NR'R''，-CO₂R'，
5 -C(O)-NR'R''，-N(R''')C(O)-R'，-N(R''')-C(O)NR'R''，其中 R'、R''与 R'''各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低级烷基，或 R'和 R''与它们所连接的原子一起形成环状基团。

5. 根据权利要求 4 的化合物，其中 R³ 选自吡啶和吡啶-2(1H)-酮，这些基团都任选被选自下组的一个，两个或三个取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任选取代的低级烷基，
10 羟基，氧代，直链或支链的、任选取代的低级烷氧基，-SH，直链或支链的、任选取代的低级烷硫基，硝基，氰基，-NR'R''，-CO₂R'，-C(O)-NR'R''，-N(R''')C(O)-R'，-N(R''')-C(O)NR'R''，其中 R'、R''与 R'''各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低
15 级烷基，或 R'和 R''与它们所连接的原子一起形成环状基团。

6. 根据权利要求 1 至 4 中任何一项的化合物，其中 R³ 选自吡啶、嘧啶、哒嗪、异喹啉、喹啉、二氮杂萘和吡啶-2(1H)-酮，这些基团都任选被选自下组的取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任选取代的低级烷基，氧代，直链或支链的、任选取代的低级烷氧基，直链或支链的、任选取代的低级烷硫基和氰基。
20

7. 根据前述权利要求中任何一项的化合物，其中 R³ 选自吡啶和吡啶-2(1H)-酮，这些基团都任选被选自下组的取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任选取代的低级烷基，氧代，直链或支链的、任选取代的低级烷氧基，直链或支链的、任选取代的低级烷硫基和氰基。
25

8. 根据前述权利要求中任何一项的化合物，其中 R¹ 代表选自苯基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基，这些基团都任选地被选自下组的一个，两个或三个取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任选取代的低级烷基，羟基，直链或支链的、任选取代的低级烷
30

氧基, $-\text{SH}$, 直链或支链的、任选取代的低级烷硫基, 硝基, 氰基, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{N}(\text{R}''')\text{C}(\text{O})-\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R}''')-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, 其中 R' 、 R'' 与 R''' 各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低级烷基, 或 R' 和 R'' 与它们所连接的原子一起形成环状基团。

9. 根据权利要求 8 的化合物, 其中 R^1 代表选自苯基、呋喃-2-基、呋喃-3-基和噻吩-2-基的基团, 这些基团都任选被卤素原子取代。

10. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 R^1 代表选自未取代的呋喃-2-基和未取代的噻吩-2-基的基团。

11. 根据前述权利要求中任何一项的化合物, 其中 R^2 代表嘧啶基或哒嗪基, 其任选被选自下组的一个, 两个或三个取代基所取代: 卤素原子, 直链或支链的、任选取代的低级烷基, 羟基, 直链或支链的、任选取代的低级烷氧基, $-\text{SH}$, 直链或支链的、任选取代的低级烷硫基, 硝基, 氰基, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{N}(\text{R}''')\text{C}(\text{O})-\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R}''')-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, 其中 R' 、 R'' 与 R''' 各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低级烷基, 或 R' 和 R'' 与它们所连接的原子一起形成环状基团。

12. 根据权利要求 11 的化合物, 其中 R^2 代表嘧啶基或哒嗪基, 其可任选被直链或支链的、任选取代的低级烷硫基所取代。

13. 根据权利要求 12 的化合物, 其中 R^2 代表未取代的嘧啶-4-基或未取代的哒嗪-4-基。

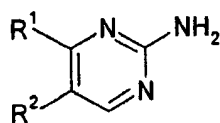
14. 根据前述权利要求中任何一项所述的化合物, 其中 R^1 代表选自未取代的呋喃-2-基和未取代的噻吩-2-基的基团, R^2 代表未取代的嘧啶-4-基或未取代的哒嗪-4-基, 并且其中 R^3 选自吡啶、嘧啶、哒嗪、异喹啉、喹啉、二氮杂萘和吡啶-2(1H)-酮, 这些基团都任选被选自下组的基团所取代: 卤素原子, 直链或支链的、任选取代的低级烷基, 氧代, 直链或支链的、任选取代的低级烷氧基, 直链或支链的、任选取代的低级烷硫基, 和氰基。

15. 根据权利要求 1 的化合物, 其为下列的一:

- 4'-(2-呋喃基)-*N*-吡啶-3-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
4'-(2-呋喃基)-*N*-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
4'-(2-呋喃基)-*N*-吡啶-2-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
5 *N*-(6-氟吡啶-3-基)-4'-(2-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
4'-(2-呋喃基)-*N*-(4-甲基吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
N-吡啶-3-基-4'-噻吩-2-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
4'-(3-氟苯基)-*N*-吡啶-3-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
4'-(3-氟苯基)-*N*-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
10 胺;
4'-(2-呋喃基)-*N*-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-(甲硫基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
4'-(3-氟苯基)-2-(甲硫基)-*N*-吡啶-3-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
15 4-(2-呋喃基)-5-哒嗪-4-基-*N*-吡啶-3-基嘧啶-2-胺;
4'-(2-呋喃基)-*N*-(1-氧化吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
4'-(2-呋喃基)-*N*-嘧啶-5-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
4'-(2-呋喃基)-*N*-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
20 4'-(2-呋喃基)-*N*-(6-甲基吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
4'-(2-呋喃基)-*N*-吡嗪-2-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
5-{[4'-(2-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-基]氨基}烟酸腈;
4'-(2-呋喃基)-*N*-(1-氧化嘧啶-5-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
4'-(2-呋喃基)-*N*-[2-(甲硫基)嘧啶-4-基]-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
25 胺;
N-[6-(苄氧基)吡啶-3-基]-4'-(2-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
5-{[4'-(2-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-基]氨基}吡啶-2(1*H*)-酮;
30 4'-(2-呋喃基)-*N*-1,6-二氮杂萘-8-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;

- 4'-(2-呋喃基)-N-异喹啉-4-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
 4'-(2-呋喃基)-N-喹啉-3-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
 4'-(3-呋喃基)-N-吡啶-3-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
 4'-(3-呋喃基)-N-嘧啶-5-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
 5 N-嘧啶-5-基-4'-(2-噻吩基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
 N-(1-氧化吡啶-3-基)-4'-(2-噻吩基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
 5-哒嗪-4-基-N-吡啶-3-基-4-(2-噻吩基)嘧啶-2-胺;
 4-(2-呋喃基)-5-哒嗪-4-基-N-嘧啶-5-基嘧啶-2-胺。

16. 一种制备如权利要求 1 至 15 中任何一项所定义的化学
 10 式 I 的化合物的方法, 其中化学式 (IX) 的化合物与化学式 (III)
 的化合物偶联, 在化学式 (IX) 中的 R^1 和 R^2 如此前所定义, 在化
 学式 (III) 中的 R^3 如此前所定义, 并且 X 为卤素, 优选为溴、碘
 或氯,



(IX)



(III)

15

17. 用于治疗易于通过拮抗 A_{2B} 腺苷受体而改善的病理状态
 或疾病的根据权利要求 1 至 15 任何一项所述的化合物。

18. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求 1 至 15 任何一
 20 项所定义的化合物和药学可接受的稀释剂或载体的混合。

19. 如权利要求 1 至 15 任何一项所定义的化合物在制备用
 于治疗易于通过拮抗 A_{2B} 腺苷受体而改善的病理状态或疾病的药
 物中的应用。

20. 根据权利要求 19 的应用, 其中所述病理状态或疾病为
 25 哮喘、支气管收缩、变应性疾病、高血压、动脉粥样硬化、再灌
 注损伤、心肌缺血、视网膜病、炎症、胃肠道疾病、细胞增生疾
 病、糖尿病、和/或自身免疫疾病。

21. 一种治疗罹患易于通过拮抗 A_{2B} 腺苷受体而改善的病理

状态或疾病的患者的方法，该方法包括对所述患者给药有效量的如权利要求 1 至 15 任一项所定义的化合物。

22. 根据权利要求 21 的方法，其中所述病理状态或疾病为哮喘、支气管收缩、变应性疾病、高血压、动脉粥样硬化、再灌注损伤、心肌缺血、视网膜病、炎症、胃肠道疾病、细胞增生疾病、糖尿病、和/或自身免疫疾病。

嘧啶-2-胺衍生物及其作为 A_{2B} 腺苷受体拮抗剂的用途

5

本发明涉及 A_{2B} 腺苷受体的新型拮抗剂。这些化合物有助于治疗、预防或抑制已知易于通过拮抗 A_{2B} 腺苷受体而改善的疾病和失调，例如哮喘、变应性疾病、炎症、动脉粥样硬化、高血压、胃肠道疾病、细胞增生疾病、糖尿病、和自身免疫疾病。

10 腺苷通过特定的细胞膜受体而调节数个生理功能，这些细胞膜受体为结合有 G-蛋白的受体家族成员。目前已经鉴定与分类出四种不同的腺苷受体：A₁、A_{2A}、A_{2B} 与 A₃。

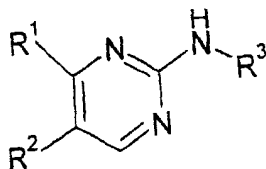
A_{2B} 腺苷受体的亚型(见 Feoktistov, I., Biaggioni, I. Pharmacol. Rev. 1997, 49, 381-402)在多种的人类与鼠类组织
15 中已经被鉴定出来，且涉及调节血管张力、平滑肌生长、血管生成、肝糖生成、排便、肠分泌和肥大细胞脱颗粒。

鉴于受到腺苷受体活化调节的生理效应，近来已公开有数个 A_{2B} 受体拮抗剂被用于治疗或预防哮喘、支气管收缩、变应性疾病、高血压、动脉粥样硬化、再灌注损伤、心肌缺血、视网膜
20 病、炎症、胃肠道疾病、细胞增生疾病、和/或糖尿病。参见例如 W003/063800、W003/042214、W0 03/035639、W002/42298、EP 1283056、W0 01/16134、W0 01/02400、W001/60350 或 W0 00/73307。

目前已发现某些嘧啶-2-胺衍生物是 A_{2B} 腺苷受体的新型有效
25 效与选择性拮抗剂，因此可用于治疗或预防这些疾病。

本发明的其它目的是提供一种制备所述化合物的方法；包含有效量的所述化合物的药物组合物；所述化合物在制备易于通过拮抗 A_{2B} 腺苷受体而改善的病理状态或疾病的药物中的应用；以及易于通过拮抗 A_{2B} 腺苷受体而改善的病理状态或疾病的治疗
30 方法，该方法包括向需要治疗的患者给药本发明的化合物。

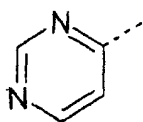
因此，本发明涉及化学式(1)的新型嘧啶-2-胺衍生物



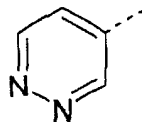
(I)

R¹代表单环或多环的芳基或杂芳基，其任选地被选自下组的一个，两个或三个取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任
 10 选取代的低级烷基，羟基，直链或支链的、任选取代的低级烷氧基，
 基，-SH，直链或支链的、任选取代的低级烷硫基，硝基，氰基，
 -NR'R''，-CO₂R'，-C(O)-NR'R''，-N(R''')C(O)-R'，
 -N(R''')-C(O)NR'R''，其中 R'、R''与 R'''各自独立地代表氢原子
 或直链或支链的、任选取代的低级烷基，或 R'和 R''与它们所连
 接的原子一起形成环状基团；

15 R²代表选自化学式(IIa)或(IIb)的单环含 N 杂芳基；



(IIa)



(IIb)

化学式(IIa)和(IIb)的基团任选被选自下组的一个，两个或三个
 20 取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任选取代的低级烷基，
 羟基，直链或支链的、任选取代的低级烷氧基，-SH，直链或支
 链的、任选取代的低级烷硫基，硝基，氰基，-NR'R''，-CO₂R'，
 -C(O)-NR'R''，-N(R''')C(O)-R'，-N(R''')-C(O)NR'R''，其中 R'、
 R''与 R'''各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低
 25 级烷基，或 R'和 R''与它们所连接的原子一起形成环状基团；

R³代表单环或多环的杂芳基，其任选被选自下组的一个，两

个或三个取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任选取代的低级烷基，羟基，氧代，直链或支链的、任选取代的低级烷氧基，-SH，直链或支链的、任选取代的低级烷硫基，硝基，氰基， $-NR'R''$ ， $-CO_2R'$ ， $-C(O)-NR'R''$ ， $-N(R''')C(O)-R'$ ， $-N(R''')-C(O)NR'R''$ ，
5 其中 R' 、 R'' 与 R''' 各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低级烷基，或 R' 和 R'' 与它们所连接的原子一起形成环状基团；

或 N-氧化物或其药学上可接受的盐。

此处所使用的术语低级烷基包含具有 1 至 8 个，优选为 1
10 至 6 个，且更优选为 1 至 4 个碳原子的任选取代的直链或支链基。所述烷基中的取代基选自卤素原子和羟基。

其实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基与叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、异戊基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、正己基、1-乙基
15 丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基与异己基。

此处所使用的术语低级烷氧基包含任选取代的直链或支链含氧基，每一含氧基均具有 1 至 8 个，优选为 1 至 6 个，且更优
20 选为 1 至 4 个碳原子的烷基部分。所述烷氧基中的取代基选自卤素原子和羟基。

优选的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羟基甲氧基、2-羟基乙氧基或 2-羟基丙氧基。

25 此处所使用的术语低级烷硫基包含具有 1 至 8 个，优选为 1 至 6 个，且更优选为 1 至 4 个碳原子的任选取代的直链或支链烷基。所述烷硫基中的取代基选自卤素原子和羟基。

优选的任选取代的烷硫基包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、三氟甲硫基、二氟
30 甲硫基、羟基甲硫基、2-羟基乙硫基或 2-羟基丙硫基。

此处所使用的术语环状基，除非另外指明，包含碳环基与杂环基。所述环状基可包含一个或多个环。碳环基可为芳香族基或脂环基，例如环烷基。杂环基也包括杂芳基。

此处所使用的术语芳香族基一般包括 5 至 14 元芳香族环系统，例如 5 或 6 元环，其可包含一个或多个选自 O、S 与 N 的杂原子。当没有杂原子存在时，该基团被称为芳基，而当存在至少一个杂原子时，则其被称为杂芳基。所述芳香族基可为单环或多环，例如苯基或萘基。当一芳香族基或其一部分带有 2 个或更多个取代基时，则这些取代基可以相同或不同。

此处所使用的术语芳基一般包括 C₅-C₁₄ 单环或多环芳基，例如苯基或萘基，蒽基或菲基。优选为苯基。当芳基带有 2 个或更多个取代基时，则这些取代基可以相同或不同。

此处所使用的术语杂芳基一般包括 5 至 14 元环系统，其包含至少一个杂芳香环并包含至少一个选自 O、S 和 N 的杂原子。杂芳基可为单环或两环或更大的稠和环，其中至少一个环含有杂原子。

其实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、噁二唑基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、苯并噻唑基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基、喹嗪基、肉啉基、三唑基、中氮茛基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、异吲哚基、咪唑烷基、蝶啶基与吡唑基。优选者为吡啶基、噻吩基、呋喃基、哒嗪基、嘧啶基与喹啉基。

当杂芳基带有 2 个或更多个取代基时，则这些取代基可以相同或不同。

如此处所用的，本发明一般结构中的某些原子、基、部分、链或环是“任选取代的”。这表示这些原子、基、部分、链或环可为未取代的或者是在任何位置上被一个或多个，例如 1、2、3 或 4 个取代基所取代，由此键接到未取代的原子、基、部分、链或环的氢原子可被化学可接受的原子、基、部分、链或环取代。

当两个或多个取代基存在时，则这些取代基可以相同或不同。

此处所使用的术语卤素原子包括氯、氟、溴或碘原子，优选为氟、氯或溴原子，最优选为氯或氟。当此术语卤素被用作前缀时具有相同意思。

- 5 此处所使用的术语药学上可接受的盐类包括药学上可接受的酸或碱的盐类。药学上可接受的酸包括无机酸，例如盐酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氢溴酸、氢碘酸和硝酸，以及有机酸，例如柠檬酸、富马酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、抗坏血酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸。药学上可接受的碱包括碱金属（例如钠或钾）与碱土金属（例如钙或镁）氢氧化物和有机碱，例如烷基胺、芳基烷基胺与杂环胺。

- 其它根据本发明的优选盐类为季铵化合物，其中等价的阴离子（X⁻）与带正电荷的 N 原子缔合。X⁻可为各种无机酸的阴离子，例如氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根，或有机酸的阴离子例如乙酸根、马来酸根、富马酸根、柠檬酸根、草酸根、琥珀酸根、酒石酸根、苹果酸根、扁桃酸根、三氟乙酸根、甲磺酸根与对甲苯磺酸根。X⁻优选为选自氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、乙酸根、马来酸根、草酸根、琥珀酸根或三氟乙酸根的阴离子。更优选的 X⁻为氯离子、溴离子、三氟乙酸根或甲磺酸根。

如此处所用的，N-氧化物是利用传统氧化剂由分子中存在的三级基础胺或亚胺形成的。

- 25 本发明优选的化合物为这样的化合物，其中 R² 代表嘧啶基或哒嗪基，其可任选被选自下组的一个，两个或三个取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任选取代的低级烷基，羟基，直链或支链的、任选取代的低级烷氧基，-SH，直链或支链的、任选取代的低级烷硫基，硝基，氰基，-NR'R''，-CO₂R'，-C(O)-NR'R''，-N(R''')C(O)-R'，

$-N(R''')-C(O)NR'R''$ ，其中 R' 、 R'' 与 R''' 各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低级烷基，或 R' 和 R'' 与它们所连接的原子一起形成环状基团。

5 进一步优选的化合物为这样的化合物，其中 R^2 代表嘧啶基或哒嗪基，其可任选被直链或支链的任选取代的低级烷硫基所取代。更优选 R^2 代表选自嘧啶-4-基、2-甲硫基-嘧啶-4-基和哒嗪-4-基的官能团。

还优选的是这样的化合物，其中 R^3 代表包括含氮六元环的单环或者多环杂芳基，或者代表环结构中不含氮的单环五元杂芳基，所述杂芳基任选被选自下组的一个，两个或三个取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任选取代的低级烷基，羟基，氧代，直链或支链的、任选取代的低级烷氧基， $-SH$ ，直链或支链的、任选取代的低级烷硫基，硝基，氰基， $-NR'R''$ ， $-CO_2R'$ ， $-C(O)-NR'R''$ ， $-N(R''')C(O)-R'$ ， $-N(R''')-C(O)NR'R''$ ，其中 R' 、
15 R'' 与 R''' 各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低级烷基，或 R' 和 R'' 与它们所连接的原子一起形成环状基团。

本发明进一步优选的化合物是这样的化合物，其中 R^3 代表包括含氮六元环的单环或者多环杂芳基，所述杂芳基任选被选自下组的一个，两个或三个取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任选取代的低级烷基，羟基，氧代，直链或支链的、任选取代的低级烷氧基， $-SH$ ，直链或支链的、任选取代的低级烷硫基，硝基，氰基， $-NR'R''$ ， $-CO_2R'$ ， $-C(O)-NR'R''$ ， $-N(R''')C(O)-R'$ ， $-N(R''')-C(O)NR'R''$ ，其中 R' 、 R'' 与 R''' 各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低级烷基，或 R' 和 R'' 与它们所连
25 接的原子一起形成环状基团。

在本发明的化合物中，更优选者为 R^3 代表选自吡啶、嘧啶、哒嗪、异喹啉、喹啉、二氮杂萘、吡啶-2(1H)-酮、呋喃以及噻吩的其余部分，这些基团都任选被选自下组的一个，两个或三个取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任选取代的低级烷基，羟基，氧代，直链或支链的、任选取代的低级烷氧基， $-SH$ ，直
30

链或支链的、任选取代的低级烷硫基,硝基,氰基, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{N}(\text{R}''')\text{C}(\text{O})-\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R}''')-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, 其中 R' 、 R'' 与 R''' 各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低级烷基,或 R' 和 R'' 与它们所连接的原子一起形成环状基团。

5 在还更优选的例子中, R^3 选自吡啶、嘧啶、哒嗪、异喹啉、喹啉、二氮杂萘和吡啶-2(1H)-酮,这些基团都任选被选自下组的取代基所取代:卤素原子,直链或支链的、任选取代的低级烷基,氧代,直链或支链的、任选取代的低级烷氧基,直链或支链的、任选取代的低级烷硫基和氰基。

10 更优选 R^3 代表选自吡啶和吡啶-2(1H)-酮的基团,这些基团都任选被选自下组的取代基所取代:卤素原子,直链或支链的、任选取代的低级烷基,氧代,直链或支链的、任选取代的低级烷氧基,直链或支链的、任选取代的低级烷硫基和氰基。

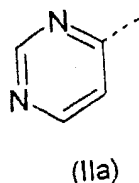
还更优选 R^3 代表选自下列的基团:1-氧化吡啶-3-基、嘧啶-5-基、5-甲氧基吡啶-3-基、6-甲基吡啶-3-基、吡嗪-2-基、5-氰基-吡啶-3-基、1-氧化吡啶-5-基、2-(甲硫基)嘧啶-4-基、6-(苄氧基)吡啶-3-基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、1,6-二氮杂萘-8-基、异喹啉-4-基、喹啉-3-基、吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、吡啶-2-基、6-氟吡啶-3-基、4-甲基吡啶-3-基和哒嗪-4-基。
15 还更优选 R^3 代表选自吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、吡啶-2-基、6-氟吡啶-3-基、4-甲基吡啶-3-基和哒嗪-4-基的基团。
20

最优选, R^1 代表选自苯基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基与吡啶-4-基的基团,这些基团都任选地被选自下组的一个,两个或三个取代基所取代:卤素原子,直链或支链的、任选取代的低级烷基,羟基,直链或支链的、任选取代的低级烷氧基, $-\text{SH}$, 直链或支链的、任选取代的低级烷硫基,硝基,氰基, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{N}(\text{R}''')\text{C}(\text{O})-\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R}''')-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, 其中 R' 、 R'' 与 R''' 各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低级烷基,或 R'
25
30

和 R'' 与它们所连接的原子一起形成环状基团。更优选 R' 代表选自苯基、呋喃-2-基、呋喃-3-基和噻吩-2-基的基团，这些基团都任选被卤素原子取代。还更优选 R' 代表选自呋喃-2-基、噻吩-2-基和 3-氟苯基的基团，以及最优选选自未取代的呋喃-2-基和未取代的噻吩-2-基。

本发明优选的化合物为这样的化合物，其中 R^2 代表嘧啶基或哒嗪基，其可任选被选自下组的一个，两个或三个取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任选取代的低级烷基，羟基，直链或支链的、任选取代的低级烷氧基， $-SH$ ，直链或支链的、任选取代的低级烷硫基，硝基，氰基， $-NR'R''$ ， $-CO_2R'$ ， $-C(O)-NR'R''$ ， $-N(R''')C(O)-R'$ ， $-N(R''')-C(O)NR'R''$ ，其中 R' 、 R'' 与 R''' 各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低级烷基，或 R' 和 R'' 与它们所连接的原子一起形成环状基团。

典型地， R^2 代表化学式 (IIa) 单环杂芳基：



化学式 (IIa) 的杂芳基任选被选自下组的一个，两个或三个取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任选取代的低级烷基，羟基，氧代，直链或支链的、任选取代的低级烷氧基， $-SH$ ，直链或支链的、任选取代的低级烷硫基，硝基，氰基， $-NR'R''$ ， $-CO_2R'$ ， $-C(O)-NR'R''$ ， $-N(R''')C(O)-R'$ ， $-N(R''')-C(O)NR'R''$ ，其中 R' 、 R'' 与 R''' 各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低级烷基，或 R' 和 R'' 与它们所连接的原子一起形成环状基团，并且其中 R^3 代表吡啶基，其任选被选自下组的一个，两个或三个取代基所取代：卤素原子，直链或支链的、任选取代的低级烷基，羟基，氧代，直链或支链的、任选取代的低级烷氧基， $-SH$ ，直链或支链的、任选取代的低级烷硫基，硝基，氰基， $-NR'R''$ ， $-CO_2R'$ ，

$-C(O)-NR'R''$, $-N(R''')C(O)-R'$, $-N(R''')-C(O)NR'R''$, 其中 R' 、 R'' 与 R''' 各自独立地代表氢原子或直链或支链的、任选取代的低级烷基, 或 R' 和 R'' 与它们所连接的原子一起形成环状基团。

5 本发明的进一步优选的化合物是这样的化合物, 其中 R^2 代表嘧啶基或哒嗪基, 其可任选被直链或支链的任选取代的低级烷硫基所取代。最优选的是这样的化合物, 其中 R^2 代表未取代的嘧啶-4-基与未取代的哒嗪-4-基。

10 本发明特别优选的是这样的化合物, 其中 R^1 代表选自苯基、呋喃-2-基、呋喃-3-基与噻吩-2-基的基团, 这些基团都任选被卤素原子取代, R^2 代表嘧啶基或哒嗪基, 其可任选被由直链或支链的任选取代的低级烷硫基所取代, 并且其中 R^3 选自吡啶、嘧啶、哒嗪、异喹啉、喹啉、二氮杂萘和吡啶-2(1H)-酮, 这些基团都任选被选自卤素原子、直链或支链的任选取代的低级烷基、氧代、直链或支链的任选取代的低级烷氧基、直链或支链的任选取代的低级烷硫基和氰基的取代基所取代, 以及其药学上可接受的盐类与 N-氧化物。

20 还更优选的是这样的化合物, 其中 R^1 代表选自未取代的呋喃-2-基与未取代的噻吩-2-基的基团, R^2 代表未取代的嘧啶-4-基或未取代的哒嗪-4-基, 并且其中 R^3 选自吡啶、嘧啶、哒嗪、异喹啉、喹啉、二氮杂萘和吡啶-2(1H)-酮, 这些基团都任选被选自卤素原子、直链或支链的任选取代的低级烷基、氧代、直链或支链的任选取代的低级烷氧基、直链或支链的任选取代的低级烷硫基和氰基的取代基所取代, 以及其药学上可接受的盐类与 N-氧化物。

25 本发明的特别的个别化合物包括:

4'-(2-呋喃基)-N-吡啶-3-基-4, 5'-双嘧啶-2'-胺;

4'-(2-呋喃基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4, 5'-双嘧啶-2'-胺;

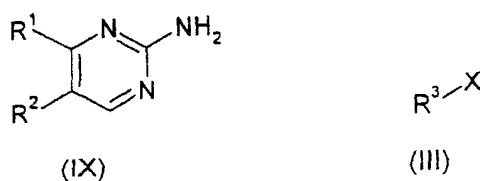
4'-(2-呋喃基)-N-吡啶-2-基-4, 5'-双嘧啶-2'-胺;

30 N-(6-氟吡啶-3-基)-4'-(2-呋喃基)-4, 5'-双嘧啶-2'-胺;

- 4'-(2-呋喃基)-N-(4-甲基吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
- N-吡啶-3-基-4'-噻吩-2-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
- 4'-(3-氟苯基)-N-吡啶-3-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
- 5 4'-(3-氟苯基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
- 4'-(2-呋喃基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-(甲硫基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
- 4'-(3-氟苯基)-2-(甲硫基)-N-吡啶-3-基-4,5'-双嘧啶
- 10 -2'-胺;
- 4-(2-呋喃基)-5-哒嗪-4-基-N-吡啶-3-基嘧啶-2-胺;
- 4'-(2-呋喃基)-N-(1-氧化吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
- 4'-(2-呋喃基)-N-嘧啶-5-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
- 15 4'-(2-呋喃基)-N-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
- 4'-(2-呋喃基)-N-(6-甲基吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
- 4'-(2-呋喃基)-N-吡嗪-2-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
- 20 5-{[4'-(2-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-基]氨基}烟酸腈;
- 4'-(2-呋喃基)-N-(1-氧化嘧啶-5-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
- 4'-(2-呋喃基)-N-[2-(甲硫基)嘧啶-4-基]-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
- 25 N-[6-(苄氧基)吡啶-3-基]-4'-(2-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
- 5-{[4'-(2-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-基]氨基}吡啶-2(1H)-酮;
- 4'-(2-呋喃基)-N-1,6-二氮杂萘-8-基-4,5'-双嘧啶-2'-
- 30 胺;

- 4'-(2-呋喃基)-N-异喹啉-4-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
4'-(2-呋喃基)-N-喹啉-3-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
4'-(3-呋喃基)-N-吡啶-3-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
4'-(3-呋喃基)-N-嘧啶-5-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
5 N-嘧啶-5-基-4'-(2-噻吩基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
N-(1-氧化吡啶-3-基)-4'-(2-噻吩基)-4,5'-双嘧啶-2'-
胺;
5-哒嗪-4-基-N-吡啶-3-基-4-(2-噻吩基)嘧啶-2-胺;
4-(2-呋喃基)-5-哒嗪-4-基-N-嘧啶-5-基嘧啶-2-胺。
10 其中特别令人注意的是:
4'-(2-呋喃基)-N-吡啶-3-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
4'-(2-呋喃基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶
-2'-胺;
N-(6-氟吡啶-3-基)-4'-(2-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
15 N-吡啶-3-基-4'-噻吩-2-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
4-(2-呋喃基)-5-哒嗪-4-基-N-吡啶-3-基嘧啶-2-胺;
4'-(2-呋喃基)-N-(1-氧化吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-
胺;
4'-(2-呋喃基)-N-嘧啶-5-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺;
20 5-{[4'-(2-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-基]氨基}吡啶
-2(1H)-酮。

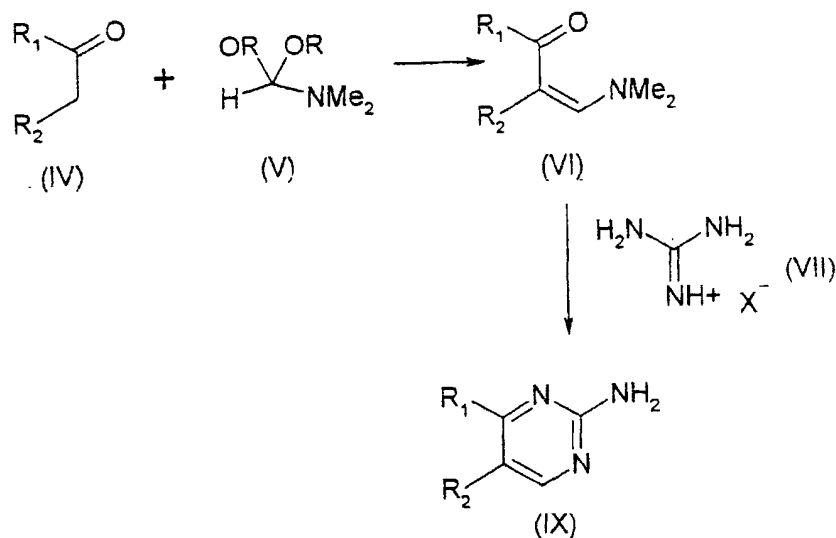
依据本发明的又一特征,通式(I)的化合物是通过化学式
(IX)的化合物与化学式(III)的化合物偶合制备的,在化学式(IX)
中的 R^1 与 R^2 如此前所定义,在化学式(III)中的 R^3 如此前所定义,
25 且 X 为卤素,优选为溴、碘或氯。



此反应是使用钯和/或铜催化的一般方法使胺类芳香化。

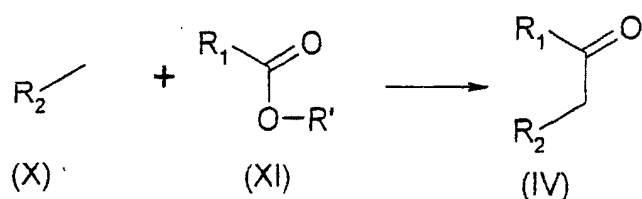
(请参考 Yin, J. et al. *Org. Lett.* 2002, 4(20), 3481 和
 5 Buchwald S. L. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7421)。

利用对应的乙酰衍生物 (IV) 的两步骤反应可制得化学式 (IX) 的中间体化合物。



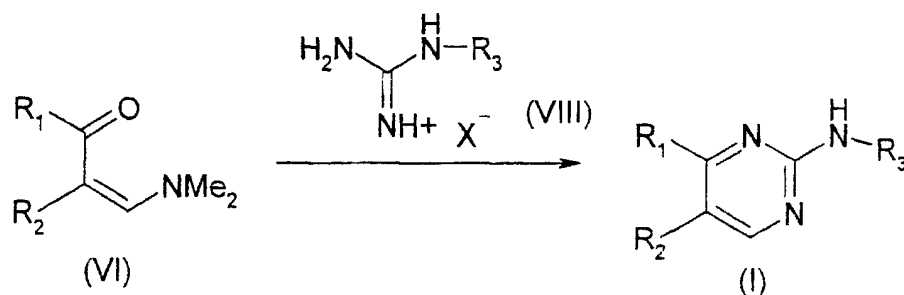
10 首先，在室温下使化学式 (IV) 的化合物在化学式 (V) 的纯二
 甲基甲酰胺二烷基乙缩醛 (优选为二甲基缩醛) 中反应。接着，在
 有机溶剂中，优选为极性非质子溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、
 二噁烷、丙酮或四氢呋喃，在碱 (例如碳酸钾) 存在下，并且在温
 度为 15°C 至 110°C 的情况下，使化学式 (VI) 的对应二甲氨基丙酮
 15 衍生物与具有盐类 (VII) 形式 (例如卤氢化物或碳酸盐) 的胍反
 应，得到化学式 (IX) 的化合物。

如下面的方案所示，使甲基取代的杂芳香族环 (X) 与芳香族
 或杂芳香族羧酸酯 (优选为甲基或乙基酯) (XI) 反应可制备化学
 式 (IV) 的中间体化合物。



该反应是在有机溶剂中，优选在极性非质子溶剂例如四氢呋喃中，且在碱例如双(三甲代甲硅烷基)氨基化锂存在下，且在温度为-70°C至50°C的情况下进行的，得到化学式(IV)的化合物。

或者是，依据下面的方案，通过化学式(VI)的对应的二甲氨基丙酮衍生物与通式(VIII)的取代的胍的缩合反应，可以制备通式(I)的化合物。



利用本身已知的方法可以制备通式(VIII)的胍(例如参见 Barber, C.G. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 181-184)。

当基团 R¹ 至 R³ 在此前描述的方法的条件下易于进行化学反应或者是不兼容所述方法时，也可利用有机合成化学方法例如保护官能基和最后消除保护基来容易地进行备选的方法。

也可以采用本身已知的方法将化学式(I)的嘧啶-2-胺衍生物转换成药学上可接受的盐类或 N-氧化物。优选的盐类为酸加成盐，其是通过用有机或无机酸例如富马酸、酒石酸、琥珀酸或氢氯酸处理而得到的。而且，其中存在酸性基团的化学式(I)的嘧啶-2-胺衍生物可以通过与碱金属氢氧化物或有机碱例如氢氧化钠或氢氧化钾的反应而被转换成药学上可接受的盐类。采用本身已知的方法，如此形成的酸或碱加成盐可与合适的药学上可接

受的相反离子互换。

腺苷 1 受体亚型竞争性放射性配体结合分析

表达人重组 A₁ 受体的 CHO-K1 细胞购自 Euroscreen(比利时)。制备薄膜时, 使用细胞刮匙从组织培养盘中收集细胞, 再悬浮在 10-15 ml 的均匀缓冲溶液中(Tris-HCl 15mM pH 7.5, MgCl₂ 2mM, EDTA 0.3 mM, EGTA 1mM), 使其均匀化, 且于 40.000 g 离心 25 分钟。将获得的粒状物再次悬浮在相同缓冲溶液中且再次离心 25 分钟。最后, 粒状物再次悬浮在 500μl 的储存缓冲溶液(Tris-HCl 7.5mM pH 7.5, MgCl₂ 12.5mM, EDTA 0.3 mM, EGTA 1mM, 蔗糖 250mM)中, 在该储存缓冲溶液中测定总蛋白质含量。

竞争性分析是如下进行的: 在 25°C、于总体积为 100μl 的缓冲溶液(Hepes 20 mM pH 7.4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, 2 U/ml 腺苷脱氨酶)中温育 15μg 的 A₁-薄膜制剂, 作为放射性配体的 2nM [³H]-DPCPX (Amersham)和 10μM 的未标记的 DPCPX 配体 1 小时。使用已在 250μl 的相同缓冲溶液中预先温育 15 分钟的培养盘(Millipore MAFCN0B50) 过滤样品并用 250μl 的缓冲溶液(Hepes 20 mM pH 7.4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM)洗涤 4 次。于 Wallac 1450 Microbeta 计数器中使用 30 μl 的 LSC Universol (ICN)对样品进行计数。使用 10μM R-PIA 测试非特定结合。

腺苷 2A 受体亚型竞争性放射性配体结合分析

从被人重组 A_{2A} 受体稳定转染的海拉细胞中制得薄膜。制备薄膜时, 使用细胞刮匙从组织培养盘中收集细胞, 再悬浮在 10-15 ml 的均匀缓冲溶液中(Tris-HCl 5mM, EDTA 2 mM), 均匀化, 且于 4°C、在 1.000g 下离心 10 分钟。然后收集上清液, 并于 4°C、50.000g 下离心 1 小时。最后, 粒状物再次悬浮在 100-500μl 的储存缓冲溶液(Tris-HCl 50mM pH 7.4)中, 在该储存缓冲溶液中测定总蛋白质含量。

竞争性分析是如下进行的: 在 25°C、于总体积为 100μl 的

缓冲溶液(Tris-HCl 50 mM pH 7.4, EDTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM, 2 U/ml 腺苷脱氨酶)中温育 5μg 的 A_{2A}-薄膜, 作为放射性配体的 3nM [³H]-ZM241385(Tocris)以及 50μM 的未标记的 ZM241385 配体 30 分钟。然后, 使用已在 250 μl 的相同缓冲溶液中预先温育 15 分钟的培养盘(Millipore MAFCN0B50) 过滤样品并用 250μl 的缓冲溶液(Tris-HCl 50 mM pH 7.4, EDTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM) 洗涤样品 4 次。于 Wallac 1450 Microbeta 计数器中使用 30μl 的 LSC Universol (ICN)对样品进行计数。使用 50μM 的 NECA 测试非特定结合。

10

腺苷 2B 受体亚型竞争性放射性配体结合分析

衍生自被人重组 A_{2B} 转染的 HEK 293 细胞的薄膜购自 Receptor Biology。竞争性分析是这样进行的: 在 25°C、于总体积为 100μl 的缓冲溶液(Tris-HCl 50 mM pH 6.5, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, 苄脒 0.1mM, 2 U/ml 腺苷脱氨酶)中, 温育 18μg 的 A_{2B}-薄膜, 作为放射性配体的 35nM [³H]-DPCPX(Amersham)以及 400μM 的未标记的 DPCPX 配体 30 分钟。使用已在 250 μl 的相同缓冲溶液中预先温育 15 分钟的培养盘(Millipore MAFBN0B50) 用 250μl 的缓冲溶液(Tris-HCl 50 mM pH 6.5)过滤样品 4 次。于 Wallac 1450 Microbeta 计数器中使用 30μl 的 LSC Universol (ICN)对样品进行计数。使用 400μM 的 NECA 测试非特定结合。

20

腺苷 3 受体亚型竞争性放射性配体结合分析

从被人重组 A₃ 受体稳定转染的海拉细胞中制得薄膜。制备薄膜时, 使用细胞刮匙从组织培养盘中收集细胞, 再悬浮在 10-15 ml 的均匀缓冲溶液中(Tris-HCl 5mM, EDTA 2 mM), 使其均匀化, 并且于 4°C, 1.000g 下离心 10 分钟。然后收集上清液, 并于 4°C、50.000g 下离心 1 小时。最后, 粒状物再次悬浮在 100-500μl 的储存缓冲溶液(Tris-HCl 50mM pH 7.4)中, 在该储存缓冲溶液中测定总蛋白质含量。

30

竞争性分析是这样进行的：在 25°C、于总体积为 100 μ l 的缓冲溶液 (Tris-HCl 50 mM pH 7.4, MgCl₂ 5 mM, EDTA 1mM, 2 U/ml 腺苷脱氨酶) 中, 温育 100 μ g 的 A₃-薄膜, 作为放射性配体的 30nM [³H]-NECA (Amersham) 以及 50 μ M 的未标记的 NECA 配体 3 小时。

- 5 使用已在 250 μ l 的相同缓冲溶液中预先温育 15 分钟的培养盘 (Millipore MAFCN0B50) 用 250 μ l 的缓冲溶液 (Tris-HCl 50 mM pH 7.4) 过滤样品 4 次。于 Wallac 1450 Microbeta 计数器中使用 30 μ l 的 LSC Universol (ICN) 对样品进行计数。使用 100 μ M 的 R-PIA 测试非特定结合。

10

腺苷 2B 受体亚型功能细胞 cAMP 分析

- 该分析是利用被人重组 A_{2B} 受体转染的 CHO-K1 和商品 EIA 试剂盒 (Amersahm, RPN225) 进行的。细胞是以 10000 胞/孔的方式接种在 96 孔盘中。24 小时后, 这些盘被放在冰上 5 分钟, 移
15 除介质, 且以 100 μ l 的培养介质 (Hepes 25 mM, DMEM-F12) 冲洗所有的孔两次。清洗后, 于 100 μ l 的培养介质中加入 Rolipram (30 μ M) 与拮抗剂, 且于 37°C 温育这些盘 15 分钟。然后, 加入 NECA 以达到最后的浓度 10 μ M, 且于 37°C 另外温育这些盘 15 分钟。在温育后, 从所有孔中移除介质, 加入 200 μ l 裂解缓冲液 (来
20 自 Amersham RPN225 的反应性 1B), 并在室温下轻微摇动将这些盘温育 10 分钟。裂解后, 将 100 μ l 裂解物转移至预先用抗兔抗体处理过的盘中, 将 100 μ l 的兔子抗-cAMP 血清加入孔中且在 4°C 温育这些盘 2 小时。然后加入过氧化物酶耦合的 cAMP, 并在 4°C 温育这些盘 1 小时。以 100 μ l 的缓冲液 (清洗缓冲液, Amersham
25 RPN225) 清洗这些盘 4 次。清洗后, 加入 150 μ l 的过氧化物酶基质于孔中且在室温下温育这些盘 1 小时。最后, 加入 100 μ l 的 1M 硫酸以停止此反应且在 450-495 nm 测量 OD。

- 其结果显示于表 1 中。使用下列方程式计算函数 K_i (Cheng Y. C. And Prusoff W. H. *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099-3108): $K_i \text{ (cAMP, nM)} = [IC_{50} / (1 + ([C] / K_d))]$, 其中 IC₅₀ 为
30 测试化合物的 IC₅₀, [C] 为总 NECA 浓度, 且 K_d 为 NCEA 的 EC₅₀。

表 1

实施例	结合人 A ₁ K _i (nM)	结合人 A _{2A} K _i (nM)	CAMP 分析 人 A _{2B} K _i * (nM)	结合 人 A ₃ K _i (nM)
1	14% @1μM M	2537	17	1096
2	5% @1μM	14% @1μM	55	4315
4	30% @1μM	21% @1μM	100	1692
6	31% @1μM	620	12	310
11	23% @1μM	17% @1μM	70	407
12	4% @ 1μM	7% @ 1μM	57	846
13	3% @ 1μM	15% @ 1μM	12	1442
21	0% @ 1μM	0% @ 1μM	17	2787

* 函数 K_i.

从表 1 中可知化学式 (I) 的化合物为 A_{2B} 腺苷受体亚型的有效抑制剂, 且对于其它腺苷受体亚型具有极大的选择性。本发明的优选嘧啶-2-胺衍生物具有小于 100 nM 的抑制 A_{2B} (如上述的定义所决定) 的函数 K_i 值, 优选小于 60 nM 且最优选小于 20 nM。

本发明的嘧啶-2-胺衍生物可用于治疗或预防疾病, 这些疾病已知易于通过用 A_{2B} 腺苷受体的拮抗剂的治疗而改善。这些疾病例如为哮喘、支气管收缩、变应性疾病、炎症、再灌注损伤、心肌缺血、动脉粥样硬化、高血压、视网膜病、糖尿病、炎症、胃肠道疾病、和/或自身免疫疾病。可使用本发明的化合物治疗或预防的自身免疫疾病的例子为艾迪生病、自我免疫溶血性贫血、克隆症、古德帕斯丘综合征、格雷夫斯病、桥本甲状腺炎、特发性血小板减少性紫癜、胰岛素依赖型糖尿病、多发性硬化症、重症肌无力、寻常性天疱疮、恶性贫血、链球菌感染后肾小球肾炎、牛皮癣、类风湿性关节炎、硬皮病、舍格伦综合征、自发性不孕症以及系统性红斑狼疮。

因此,本发明的嘧啶-2-胺衍生物与其药学上可接受盐类以及包含此化合物和/或其盐类的药物组合物可用于人体失调的治疗方法中,该方法包括对需要这种治疗的患者给药有效量的本发明嘧啶-2-胺衍生物或其药学上可接受的盐类。

5 本发明也提供药物组合物,其包含作为活性成分的至少一种化学式(I)的嘧啶-2-胺衍生物或其药学上可接受盐类,并结合药学上可接受的赋形剂,例如载体或稀释剂。依据配方的性质或者应用前是否需要稀释,可包含的活性成分的含量为组合物的0.001%至99重量%,优选为0.01%至90重量%。优选将组合物制成
10 成适合于口服、局部、经鼻、直肠、经皮或注射给药的形式。

与活性化合物或该化合物的盐混和形成本发明组合物的药用赋形剂本身是众所周知的,并且实际使用的赋形剂特别取决于给药组合物的方法。

本发明的组合物优选适用于注射和经口给药。在这种情况下
15 下,用于口服的组合物可以为下列形式:片剂、延迟性片剂、舌下片剂、胶囊、吸入性气溶胶、吸入性溶液、干粉吸入剂或液态制剂,例如混合物、酏剂、糖浆或悬浮液,上述这些均包含本发明的化合物;这些制剂可以用本领域众所周知的方法制得。

可用于制备组合物的稀释剂包括与活性成分相容的液体和
20 固体稀释剂,假如需要的话可包括着色或调味剂。片剂或胶囊可合宜地包含2-500 mg的活性成分或与其等量的盐类。

适合口服的液态组合物可为溶液或悬浮液形式。溶液可为可溶性盐或此活性化合物的其它衍生物的水溶液,且结合例如蔗糖以形成糖浆。悬浮液可包括本发明的不溶性活性成分或其药学上
25 可接受盐类,且结合水以及悬浮剂或调味剂。

用于肠胃外注射的组合物可由可溶性盐类制得,此可溶性盐类可经过或不经过冷冻干燥,且可溶解在无热源的水性介质或其它适合的肠胃外注射液体中。

每天的活性成分的正常有效剂量范围为2-2000 mg。每天以
30 给予一或多次治疗,优选为1至4次治疗的量给予每日的剂量。

本发明的化合物的合成与用于其间的中间体的合成通过下列实施例(1至11)举例说明, 这些实施例包括制备实施例(制备1-6), 其不以任何方式限制本发明的范围。

¹H 核磁共振光谱被纪录在 Varian Gemini 300 光谱仪上。熔点
5 点的纪录则是使用 Büchi B-540 仪器。使用配备有 Symmetry C18(2.1x100 mm, 3.5 mm)柱的 Waters 2795 系统可获得色谱分离。作为检测器, 使用采用 ES 离子化和 Waters 996 二极管阵列检测器的 Micromass ZMD 质谱仪。移动相为甲酸(0.46 ml)、氨水(0.115 ml)和水(1000 ml) (A)以及甲酸(0.4 ml)、氨水(0.1
10 ml)、甲醇(500 ml)和乙腈(500 ml) (B): 在 20 分钟内, 最初从 0%至 95%的 B, 然后的 4 分钟采用 95%的 B。两种注射液之间的再平衡时间为 5 分钟。流速为 0.4 ml/min。注射体积为 5 μ l。在 210 nm 处理二极管阵列色谱图。

15 制备实施例

制备 1

4'-(2-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺

将 3-(二甲氨基)-1-(2-呋喃基)-2-嘧啶-4-基丙-2-烯-1-酮
(1.54 g, 6.33 mmol)、K₂CO₃ (5.24 g, 38 mmol)与盐酸胍(1.81
20 g, 19 mmol)在 DMF (12 mL)中的混合物加热到 70°C 20 小时, 然后使其冷却至室温。加入水, 利用过滤法收集沉淀物, 并用水充分洗涤。真空干燥固体, 得到标题化合物(920 mg, 61%)。

m. p.: 221.5-221.8 °C

δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.17 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.46
25 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H)。

ESI/MS m/e: 240 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅O)。

保留时间(min.): 7

30 3-(二甲氨基)-1-(2-呋喃基)-2-嘧啶-4-基丙-2-烯-1-酮

将 1-(2-呋喃基)-2-嘧啶-4-基乙酮 (1.59 g, 8.45 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (4.5 mL, 33.8 mmol) 中的悬浮液加热至 100°C 且维持 2 小时。将混合物冷却至室温。在减压下蒸发溶剂, 且使残余物在乙酸乙酯与氯化铵的饱和溶液之间分配。

- 5 利用乙酸乙酯萃取水相, 利用盐水洗涤有机萃取物, 干燥 (Na_2SO_4), 并在减压下使其蒸发, 得到红色油状的标题化合物 (1.54 g, 75%)。

δ ^1H -NMR (CDCl_3): 9.01 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.43 (d, 1H),
10 2.98 (s, 6H)。

ESI/MS m/e: 244 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$)

1-(2-呋喃基)-2-嘧啶-4-基乙酮

- 在 Ar 环境下, 利用注射泵 (1 小时) 向 0°C 的 4-甲基嘧啶
15 (0.93 g, 9.9 mmol) 与 2-糠酸乙酯 (1.54 g, 11 mmol) 的无水 THF (8 mL) 溶液中滴加双(三甲代甲硅烷基)氨基化锂 (1M 在己烷中的溶液, 20 mL) 溶液。在室温下搅拌获得的混合物 2 小时。通过过滤收集沉淀物, 用氯化铵的饱和水溶液和水洗涤, 然后在真空环境中使其干燥, 得到标题化合物, 为黄色固体 (1.59 g,
20 85%)。

ESI/MS m/e: 189 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$)。

制备 2

4'-噻吩-2-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺

- 25 依据制备 1 所描述的程序从 4-甲基嘧啶与 2-噻吩甲酸乙酯获得, 为棕色固体 (80%, 总的)。

m. p.: 207-208 °C

δ ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 9.22 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.97 (m, 1H),
30 6.80 (m, 1H)。

ESI/MS m/e : 256 ($[M+H]^+$, $C_{12}H_9N_5S$)。

保留时间 (min.): 9

制备 3

5 4'-(3-氟苯基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据制备 1 所描述的程序从 4-甲基嘧啶与 3-氟苯甲酸乙酯获得, 为棕色固体(45%, 总的)。

m. p.: 202.6-203.9 °C

δ 1H -NMR ($DMSO-d_6$): 9.09 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.59 (s, 1H),
10 7.37 (m, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.19 (m, 1H),
7.14 (dd, 1H), 7.06 (m, 1H)。

ESI/MS m/e : 268 ($[M+H]^+$, $C_{14}H_{10}FN_5$)。

保留时间 (min.): 9

15 制备 4

4'-(2-呋喃基)-2-(甲硫基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据制备 1 所描述的程序从 4-甲基-2-(甲硫基)嘧啶与 2-糠酸乙酯获得, 为米黄色固体(51%, 总的)。

ESI/MS m/e : 286 ($[M+H]^+$, $C_{13}H_{11}N_5OS$)。

20 保留时间 (min.): 6.8

制备 5

4'-(3-氟苯基)-2-(甲硫基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据制备 1 所描述的程序从 4-甲基-2-(甲硫基)嘧啶与 3-
25 氟苯甲酸乙酯获得, 为橙色固体(30%, 总的)。

m. p.: 158.7-159.7 °C

δ 1H -NMR ($DMSO-d_6$): 8.67 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.39 (m, 1H),
7.35 (s, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, 1H),
6.97 (d, 1H), 3.34 (s, 3H)。

30 ESI/MS m/e : 314 ($[M+H]^+$, $C_{15}H_{12}FN_5S$)。

保留时间 (min.): 7

制备 6

4-(2-呋喃基)-5-哒嗪-4-基嘧啶-2-胺

- 5 依据制备 1 所描述的程序从 4-甲基哒嗪与 2-糠酸乙酯获得，
为橙色固体(10%，总的)。

m. p.: 195-196 °C

- δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.22 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.32 (s, 1H),
7.67 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.90 (d, 1H),
10 6.60 (m, 1H)。

ESI/MS m/e: 240 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅O)。

保留时间 (min.): 6.2

制备 7

- 15 4'-(3-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据制备 1 所描述的程序从 4-甲基嘧啶与 3-糠酸乙酯获得，
为白色固体(55%，总的)。

- δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.19 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.43 (s, 1H),
7.78 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.09 (s, 2H),
20 6.34 (s, 1H)。

ESI/MS m/e: 240 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅O)

保留时间 (min.): 7

制备 8

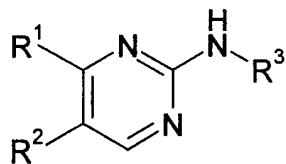
- 25 5-哒嗪-4-基-4-(2-噻吩基)嘧啶-2-胺

依据制备 1 所描述的程序从 4-甲基哒嗪与 2-噻吩甲酸乙酯
获得，为黄色固体(30%，总的)。

ESI/MS m/e: 256 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅S)

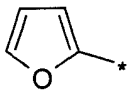
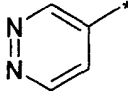
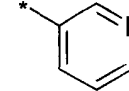
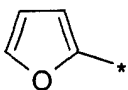
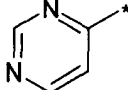
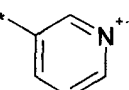
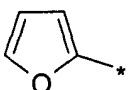
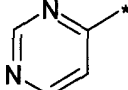
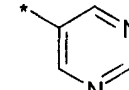
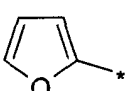
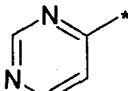
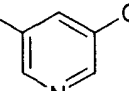
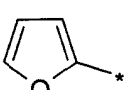
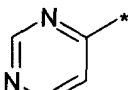
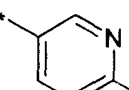
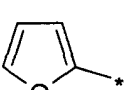
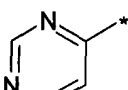
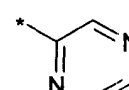
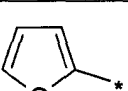
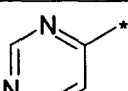
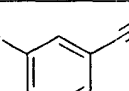
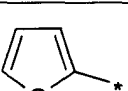
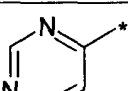
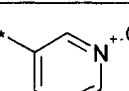
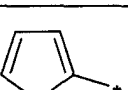
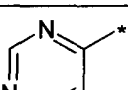
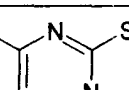
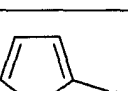
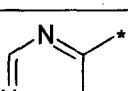
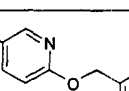
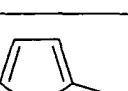
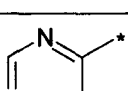
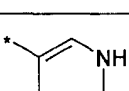
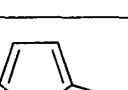
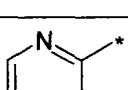
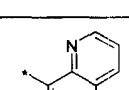
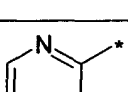
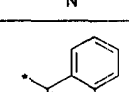
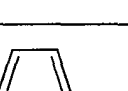
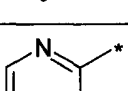
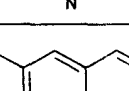
保留时间 (min.): 8

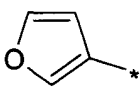
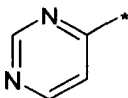
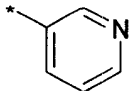
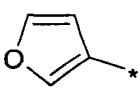
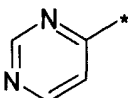
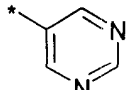
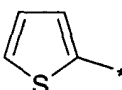
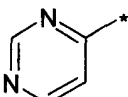
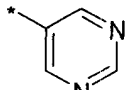
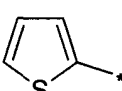
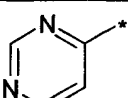
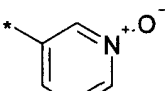
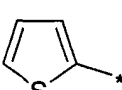
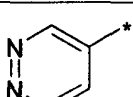
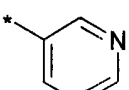
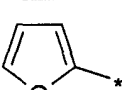
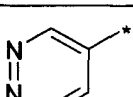
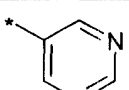
实施例
表 2



5

实施例	R ¹	R ²	R ³
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			

25			
26			
27			
28			
29			
30			

实施例 1

4'-(2-呋喃基)-N-吡啶-3-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺

在经过烤箱干燥的可再次密封的 Schlenk 管中装入 4,5-双
 5 (二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(Xantphos) (25.4 mg, 0.044 mmol)、3-溴吡啶 (96.3 mL, 1 mmol), Cs₂CO₃ (456 mg, 1.4 mmol)、4'-(2-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺(制备 1) (263 mg, 1.1 mmol)以及二噁烷(5 mL)。用氩气对 Schlenk 管进行三次抽空-回填循环, 且加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0) [Pd₂(dba)₃]
 10 (18.3 mg, 0.02 mmol)。在进行新的三次氩气抽空-回填循环后, 盖住 Schlenk 管且将其置入 100°C 的油浴中。经过 20 小时后, 冷却混合物, 加入 10 mL 水, 且通过过滤收集固体, 得到为淡黄色固体的标题化合物(211mg, 67%)。

m. p.: 173.6-174.4 °C

15 δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.26 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H),

6.68 (m, 1H)。

ESI/MS m/e : 317 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6O$)。

保留时间 (min.): 8

$C_{17}H_{12}N_6O$ 的分析计算值: C, 64.55; H, 3.82; N, 26.57; 实测:
5 C, 63.47; H, 3.78; N, 24.59。

实施例 2

4'-(2-呋喃基)-*N*-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺

在经过烤箱干燥的可再次密封的 Schlenk 管中装入 CuI
10 (18.5 mg, 0.1 mmol), 4'-(2-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺(制备 1) (100 mg, 0.42 mmol)、5-溴-2-甲氧基吡啶(0.065 mL, 0.5 mmol)、 K_2CO_3 (115 mg, 0.84 mmol)与二噁烷 (1 mL)。用氩气进行三次抽空-回填循环后, 加入 *N,N'*-二甲基乙烯二胺 (0.024 mL, 0.194 mmol), 密封管子且在 110°C 搅拌反应混合物
15 18 小时。然后使所得的悬浮液冷却至室温, 且在水与二氯甲烷之间分配, 分离有机相, 用盐水洗涤, 干燥($MgSO_4$)并且减压蒸发。残留物用二乙醚研磨。通过过滤收集所得到的固体并振动干燥, 得到标题化合物, 为灰白色的固体(100 mg, 69%)。

m. p.: 212.6-213.7 °C

20 δ 1H -NMR ($DMSO-d_6$): 10.01 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.67 (m, 1H), 3.84 (s, 3H)。

ESI/MS m/e : 347 ($[M+H]^+$, $C_{18}H_{14}N_6O_2$)。

保留时间 (min.): 12

25

实施例 3

4'-(2-呋喃基)-*N*-吡啶-2-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据实施例 2 的程序从制备 1 的标题化合物和 2-溴吡啶获得, 为灰白色固体(55%)。

30 ESI/MS m/e : 317 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6O$)。

保留时间 (min.): 7

实施例 4

N-(6-氟吡啶-3-基)-4'-(2-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺

- 5 依据实施例 2 的程序从制备 1 的标题化合物和 5-溴-2-氟吡啶获得一，为灰白色固体(33%)。

ESI/MS m/e : 335 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{11}FN_6O$)。

保留时间 (min.): 12

10 实施例 5

4'-(2-呋喃基)-*N*-(4-甲基吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据实施例 2 的程序从制备 1 的标题化合物和 3-溴-4-甲基吡啶获得，为灰白色固体(27%)。

ESI/MS m/e : 331 ($[M+H]^+$, $C_{18}H_{14}N_6O$)。

- 15 保留时间 (min.): 7

实施例 6

N-吡啶-3-基-4'-噻吩-2-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺

- 20 依据实施例 1 的程序从制备 2 的标题化合物和 3-溴吡啶获得，为淡黄色固体(13%)。

ESI/MS m/e : 333 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6S$)。

保留时间 (min.): 8

实施例 7

- 25 4'-(3-氟苯基)-*N*-吡啶-3-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据实施例 2 的程序从制备 3 的标题化合物和 3-溴吡啶获得，为淡黄色固体(22%)。

ESI/MS m/e : 345 ($[M+H]^+$, $C_{19}H_{13}FN_6$)。

保留时间 (min.): 9

实施例 8

4'-(3-氟苯基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据实施例 2 的程序从制备 3 的标题化合物和 5-溴-2-甲氧基吡啶获得，为淡黄色固体(20%)。

5 ESI/MS m/e: 375 ($[M+H]^+$, $C_{20}H_{15}FN_6O$)。

保留时间 (min.): 14

实施例 9

4'-(2-呋喃基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-(甲硫基)-4,5'-双

10 嘧啶-2'-胺

依据实施例 2 的程序从制备 4 的标题化合物和 5-溴-2-甲氧基吡啶获得，为淡黄色固体(50%)。

ESI/MS m/e: 393 ($[M+H]^+$, $C_{19}H_{16}N_6O_2S$)。

保留时间 (min.): 16

15

实施例 10

4'-(3-氟苯基)-2-(甲硫基)-N-吡啶-3-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据实施例 2 的程序从制备 5 的标题化合物和 3-溴吡啶获得，为淡黄色固体(48%)。

20 ESI/MS m/e: 393 ($[M+H]^+$, $C_{20}H_{15}FN_6S$)。

保留时间 (min.): 14

实施例 11

4-(2-呋喃基)-5-哒嗪-4-基-N-吡啶-3-基嘧啶-2-胺

25 依据实施例 1 的程序从制备 6 的标题化合物和 3-溴吡啶获得，为灰白色固体(15%)。

ESI/MS m/e: 317 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6O$)。

保留时间 (min.): 7

30 实施例 12

4'-(2-呋喃基)-N-(1-氧化吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据实施例 1 的程序从制备 1 的标题化合物和 3-溴吡啶 1-氧化物获得, 为白色固体(40%)。

m. p.: 206.2-206.9°C

- 5 δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.46 (bs, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.69 (d, 1H)。
ESI/MS m/e: 333 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆O₂)
保留时间 (min.): 8

10

实施例 13

4'-(2-呋喃基)-N-嘧啶-5-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据实施例 1 的程序从制备 1 的标题化合物和 5-溴嘧啶获得, 为白色固体(75%)。

- 15 m. p.: 227.8-228.9°C

δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.41 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.26 (d, 2H), 8.85 (d, 2H), 8.72 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.68 (m, 1H)。
ESI/MS m/e: 318 ([M+H]⁺, C₁₆H₁₁N₇O)
20 保留时间 (min.): 10

实施例 14

4'-(2-呋喃基)-N-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺

- 依据实施例 1 的程序从制备 1 的标题化合物和 3-溴-5-甲氧基吡啶获得, 为淡黄色固体(50%)。

ESI/MS m/e: 347 ([M+H]⁺, C₁₈H₁₄N₆O₂)
保留时间 (min.): 10

实施例 15

- 30 4'-(2-呋喃基)-N-(6-甲基吡啶-3-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据实施例 1 的程序从制备 1 的标题化合物和 5-溴-2-甲基吡啶获得，为黄色固体(50%)。

ESI/MS m/e : 331 ($[M+H]^+$, $C_{18}H_{14}N_6O$)。

保留时间 (min.): 7

5

实施例 16

4'-(2-呋喃基)-*N*-吡嗪-2-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺

在经过烤箱干燥的可再次密封的 Schlenk 管中装入 4'-(2-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺(制备 1)(240 mg, 1 mmol)、叔丁醇钠(112 mg, 1.17 mmol)、2-氯吡嗪(0.075 mL, 0.83 mmol)、
10 2-二环己磷基-2'-(*N,N*-二甲氨基)联苯(33 mg, 0.083 mmol)与甲苯(2 mL)。以氩气对 Schlenk 管进行三次抽空-回填循环，且加入乙酸钼(II)(19 mg, 0.083 mmol)。在进行新的三次氩气抽空-回填循环后，盖住 Schlenk 管且将其置于 110°C 的油浴中。
15 经过 20 小时后，冷却混合物，加入 10 mL 二乙基醚，通过过滤收集固体，得到为白色固体的标题化合物(88mg, 33%)。

ESI/MS m/e : 318 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{11}N_7O$)

保留时间 (min.): 10

20 实施例 17

5-{[4'-(2-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-基]氨基}烟酸腈

依据实施例 1 的程序从制备 1 的标题化合物和 5-溴烟酸腈获得，为灰白色固体(60%)。

ESI/MS m/e : 342 ($[M+H]^+$, $C_{18}H_{11}N_7O$)

25 保留时间 (min.): 12

实施例 18

4'-(2-呋喃基)-*N*-(1-氧化嘧啶-5-基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据实施例 1 的程序从制备 1 的标题化合物和 5-溴嘧啶 1-
30 氧化物获得，为白色固体(70%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 10.67 (s, 1H), 9.26 (bs, 2H), 8.88 (d, 1H), 8.75 (bs, 2H), 8.66 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.69 (m, 1H)。

ESI/MS m/e : 334 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_2$)

5 保留时间 (min.): 8

实施例 19

4'-(2-呋喃基)-N-[2-(甲硫基)嘧啶-4-基]-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据实施例 16 的程序从制备 1 的标题化合物和 4-氯-2-(甲
10 硫基)嘧啶获得, 为灰白色固体(98%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 10.83 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.70 (m, 1H), 2.53 (s, 3H)。

ESI/MS m/e : 364 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{OS}$)

15 保留时间 (min.): 13

实施例 20

N-[6-(苄氧基)吡啶-3-基]-4'-(2-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据实施例 1 的程序从制备 1 的标题化合物和 2-(苄氧
20 基)-5-溴吡啶获得, 为灰白色固体(40%)。

ESI/MS m/e : 423 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$)

保留时间 (min.): 16

实施例 21

25 5-{[4'-(2-呋喃基)-4,5'-双嘧啶-2'-基]氨基}吡啶-2(1H)-酮

使用 10%氢氧化钡(II)与一氢气球, 通过催化氢化在四氢呋喃(4 mL)中的实施例 20 的标题化合物 (125mg)获得, 为灰白色固体(11%)。在 48 小时后, 过滤掉催化剂, 并且减压蒸发溶剂。

δ $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 9.24 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H),
30 8.26 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.20 (d, 1H),

6.61 (m, 2H), 4.60 (bs, 1H)

ESI/MS m/e : 333 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6O_2$)

保留时间 (min.): 8

5 实施例 22

4'-(2-呋喃基)-*N*-1,6-二氮杂萘-8-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据实施例 1 的程序从制备 1 的标题化合物和 8-溴-1,6-二氮杂萘获得, 为深黄色固体(95%)。

ESI/MS m/e : 368 ($[M+H]^+$, $C_{20}H_{13}N_7O$)

10 保留时间 (min.): 11

实施例 23

4'-(2-呋喃基)-*N*-异喹啉-4-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺

15 依据实施例 1 的程序从制备 1 的标题化合物和 4-溴异喹啉获得, 为米黄色固体(30%)。

ESI/MS m/e : 367 ($[M+H]^+$, $C_{21}H_{14}N_6O$)

保留时间 (min.): 9

实施例 24

20 4'-(2-呋喃基)-*N*-喹啉-3-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据实施例 1 的程序从制备 1 的标题化合物和 3-溴喹啉获得, 为黄色固体(60%)。

ESI/MS m/e : 367 ($[M+H]^+$, $C_{21}H_{14}N_6O$)

保留时间 (min.): 14

25

实施例 25

4'-(3-呋喃基)-*N*-吡啶-3-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据实施例 1 的程序从制备 7 的标题化合物和 3-溴吡啶获得, 为米黄色固体(35%)。

30 ESI/MS m/e : 317 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6O$)。

保留时间 (min.): 7

实施例 26

4'-(3-呋喃基)-N-嘧啶-5-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺

- 5 依据实施例 1 的程序从制备 7 的标题化合物和 5-溴嘧啶获得, 为米黄色固体(42%)。

ESI/MS m/e: 318 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{11}N_7O$)

保留时间 (min.): 9

10 实施例 27

N-嘧啶-5-基-4'-(2-噻吩基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺

依据实施例 1 的程序从制备 2 的标题化合物和 5-溴嘧啶获得, 为黄色固体(60%)。

ESI/MS m/e: 334 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{11}N_7S$)

- 15 保留时间 (min.): 11

实施例 28

N-(1-氧化吡啶-3-基)-4'-(2-噻吩基)-4,5'-双嘧啶-2'-胺

- 20 依据实施例 1 的程序从制备 2 的标题化合物和 3-溴吡啶 1-氧化物获得, 为灰白色固体(35%)。

ESI/MS m/e: 349 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6OS$)

保留时间 (min.): 9

实施例 29

- 25 5-哒嗪-4-基-N-吡啶-3-基-4-(2-噻吩基)嘧啶-2-胺

依据实施例 1 的程序从制备 8 的标题化合物和 3-溴吡啶获得, 为深黄色固体(75%)。

ESI/MS m/e: 333 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6S$)

保留时间 (min.): 8

实施例 30

4-(2-呋喃基)-5-哒嗪-4-基-N-嘧啶-5-基嘧啶-2-胺

依据实施例 1 的程序从制备 6 的标题化合物和 5-溴嘧啶获得，为黄色固体 (33%)。

5 ESI/MS m/e : 318 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{11}N_7O$)

保留时间 (min.): 9

组合物实施例 1

从下列配方中制备 50,000 个胶囊，每个胶囊包含 100mg 的
10 4'-(2-呋喃基)-N-吡啶-3-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺(活性成分)。

活性成分	5 Kg
乳糖一水合物	10 Kg
胶状二氧化硅	0.1 Kg
玉米淀粉	1 Kg
硬脂酸镁	0.2 Kg

程序

通过 60 目筛过滤上述这些成分，将其加入合适的混合器中，并且装入 50,000 个胶囊中。

15

组合物实施例 2

从下列配方中制备 50,000 个片剂，每个片剂包含 50mg 的
4'-(2-呋喃基)-N-吡啶-3-基-4,5'-双嘧啶-2'-胺(活性成分)。

活性成分	2.5 Kg
微晶纤维素	1.95 Kg
喷雾干燥的乳糖	9.95 Kg
羧甲基淀粉	0.4 Kg
硬脂酰富马酸钠	0.1 Kg
胶状二氧化硅	0.1 Kg

程序

使全部的粉末通过具有 0.6 mm 孔径的筛子，然后在合适的混合器中混合 20 分钟，并利用 9 mm 盘子和扁平斜的冲压机将其压缩成 300 mg 片剂。这些片剂碎裂的时间为约 3 分钟。