

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.CI⁶

C07D473/06

A61K 31/52



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93102055.7

[45]授权公告日 1997 年 9 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1035877C

[22]申请日 93.1.22 [24]颁证日 97.6.28

[21]申请号 93102055.7

[30]优先权

[32]92.1.24 [33]IT[31]MI92A000132

[73]专利权人 韦斯卡玛生物工业化学药物合股公司

地址 意大利罗马

[72]发明人 M·布拉法尼 S·塞卡利

P·D·威廉斯 P·嘉内蒂

A·佩森诺 S·斯科瑞 S·赞瑞拉

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标

事务所

代理人 唐伟杰

审查员 陈 真

权利要求书 4 页 说明书 21 页 附图页数 0 页

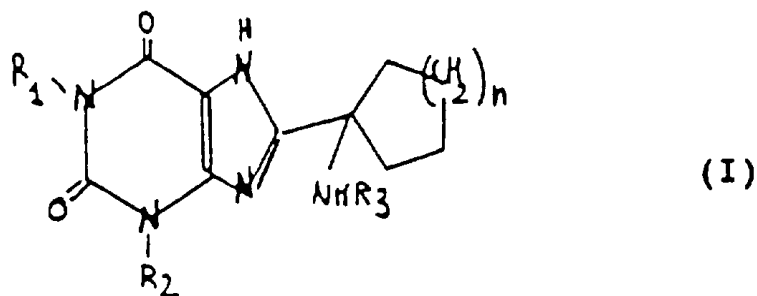
[54]发明名称 8-(1-氨基环烷基)-1,3-二羟基黄嘌呤衍生物

[57]摘要

本发明描述了具有腺苷拮抗活性的 8-(1-氨基环烷基)-1,3-二羟基黄嘌呤, 它们的衍生物及其盐, 还描述了所述化合物的制备方法, 以及含有所述化合物和作为抗抑郁药、nootropic 和精神兴奋药的药物组合物。

权利要求书

1. 式 (I) 化合物及其盐:



其特征在于:

R₁ 和 R₂ 表示相同或不同的直链或支链的 (C₁ - C₆) 烷基, 直链或支链的 (C₃ - C₄) 链烯基, 直链或支链的 (C₃ - C₄) 炔基基团;

R₃ 是氢; -C(=O)R₄, 其中 R₄ 表示未取代或由至少一个选自羧基和 (C₁ - C₆) 烷氧羰基的基团所取代的 (C₁ - C₆) 烷基, 未取代的或被至少一个选自 (C₁ - C₄) 烷氧基和羟基的基团取代的苯基, (C₁ - C₄) 烷氧基, (C₁ - C₄) 烷氨基;

-SO₂R₅, 其中 R₅ 是直链或支链 (C₁ - C₆) 烷基, 未取代的或被至少一个 (C₁ - C₃) 烷基取代的苯基;

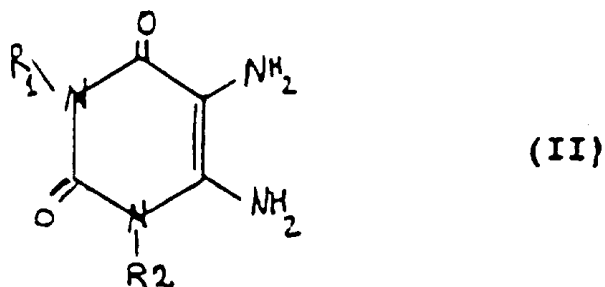
n 是 1 至 2。

2. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于其中 R₁ 和 R₂ 是相同的直链或支链 (C₁ - C₄) 烷基, R₃ 是氢以及 n 是 1。

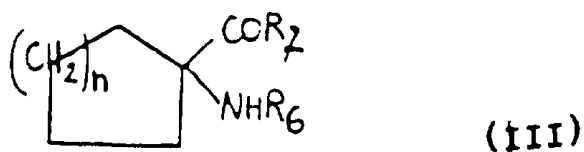
3. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于 R₁ 和 R₂ 是正丙基,

R_3 是氢以及 n 是 1。

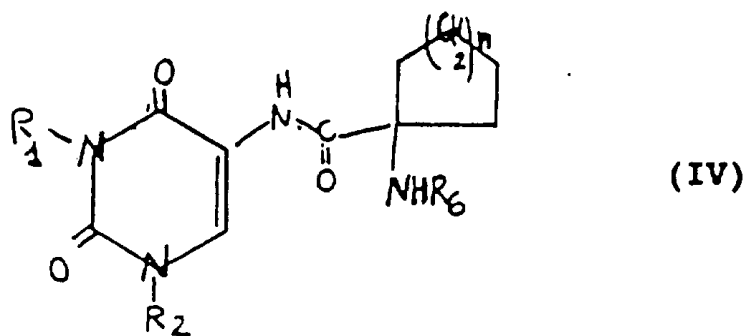
4. 制备权利要求 1 - 3 的化合物的方法, 其特征在于使式 (II) 化合物:



其中 R_1 和 R_2 如权利要求 1 定义, 与式 (III) 化合物:



其中 R_6 是氨基官能团的保护基, R_7 是羟基、三氟乙酰氧基或氯, n 是 1 至 2, 可能在有选自二烷基碳化二酰亚胺和二环烷基碳化二酰亚胺的缩合剂存在下, 在惰性有机溶剂中进行反应, 得到式 (IV) 化合物:



其中 R_1 、 R_2 和 n 如权利要求 1 定义， R_6 如上文定义；在有例如 $POCl_3$ 的适当脱水剂存在下，在适当的有机溶剂或在含水碱介质中，在室温至溶液的回流温度下使式 (IV) 化合物反应，可以使式 (IV) 化合物脱保护，以及可以在惰性溶剂中，可能在作为催化剂的碱如吡啶或三乙胺存在下，以及可能在适当的缩合剂存在下使式 (IV) 化合物与 R_4CO_2H 、 R_5SO_3H 、它们的活性衍生物以及异氰酸 ($C_1 - C_4$) 烷基酯反应，其中 R_4 和 R_5 如权利要求 1 定义。

5. 权利要求 4 的方法，其特征在于 R_6 是氨基官能团的保护基，如三氟乙酰基。

6. 权利要求 4 和 5 制备式 (I) 化合物的方法，其中 R_1 、 R_2 和 n 如权利要求 1 定义， R_3 是 COR_4 ， R_4 是被至少一个选自羧基和 ($C_1 - C_6$) 烷氧羰基的基团所取代的 ($C_1 - C_6$) 烷基，其特征是使 R_3 是氢的式 (I) 化合物与选自有关的环状酸酐和单氯化物单酯的二羧酸活性衍生物反应，接着可以在碱性介质中水解。

7. 权利要求 4 和 5 制备式 (I) 化合物的方法，其中 R_1 、 R_2 和 n 如权利要求 1 定义， R_3 是 COR_4 ， R_4 是 ($C_1 - C_4$) 烷氧基，其特征是使 R_3 是氢的式 (I) 化合物在有机溶剂，如四氢呋喃中，可能是用碱，如吡啶或三乙胺作催化剂的情况下与适当的氯甲酸 ($C_1 - C_4$) 烷基酯反应。

8. 权利要求 4 和 5 制备式 (I) 化合物的方法，其中 R_1 、 R_2 和 n 如权利要求 1 定义， R_3 是 COR_4 ， R_4 是 ($C_1 - C_4$) 烷氨基，其特征是使 R_3 是氢的式 (I) 化合物在有机溶剂，如四氢呋喃中与适当的异氰酸 ($C_1 - C_4$) 烷基酯反应。

9. 药物组合物，其特征是含有至少一种有效量的权利要求 1 的

化合物，和一种或多种常规、无毒的赋形剂。

10. 权利要求 1 要求的化合物用于制备抗抑郁药、nootropic 和精神兴奋药。

说明书

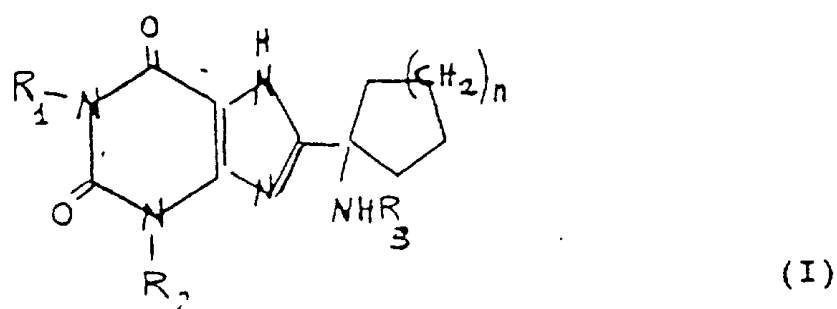
8 - (1 - 氨基环烷基) - 1 , 3 - 二烃

基黄嘌呤衍生物

本发明涉及 8 - (1 - 氨基环烷基) - 1 , 3 - 二烃基黄嘌呤衍生物和其盐, 它们具有作为腺苷受体的选择性拮抗剂的活性; 本发明还涉及它们的制备方法, 以及含有上述物质作为活性成分的药物组合物, 这些组合物在治疗上被用作抗忧郁、抗遗忘 (nootropic) 和精神兴奋药剂。

已知茶碱 (1 , 3 - 二甲基黄嘌呤) 通过与相应受体的相互作用能够拮抗腺苷的作用, 它对中枢神经系统的刺激作用主要归结于上述性质。由于在受体亚型 A 1 和 A 2 之间缺乏选择性, 以及对上面提到的受体具有较低的亲合力, 这就严重地限制了这种物质作为增强人的认识能力、机敏性和记忆力的药剂的可能性, 因为它同时对人的心脏、肾脏和平滑肌肉组织有相应的药理作用。欧洲专利申请 E P 203721 描述了 1 , 3 - 二烷基 - 8 - 芳基黄嘌呤衍生物用于治疗心脏循环和肠道器官的症状; D E 3 8 4 3 1 1 7 描述了 1 , 3 - 二烷基 - 8 - 环烷基黄嘌呤用于治疗老年性变性症状。本发明提供了新的黄嘌呤衍生物, 它能选择性地拮抗腺苷 A 1 受体, 并且作为中枢神经系统的抗忧郁药、抗遗忘药 (nootropa) 和精神兴奋药同时具有惊人的活性, 而且它们具有低的副作用, 这种副作用不是由于上文所述腺苷 A 2 受

体引起的。因此，本发明涉及式 (I) 化合物和其盐：



其中：

R_1 和 R_2 表示相同或不同的直链或支链的 ($C_1 - C_6$) 烷基，直链或支链 ($C_3 - C_4$) 链烯基、直链或支链 ($C_3 - C_4$) 的链炔基；

R_3 是氢； $-COR_4$ ，其中 R_4 表示未取代或由至少一个选自羧基和 ($C_1 - C_6$) 烷氧羰基的基团所取代的 ($C_1 - C_6$) 烷基，未取代的或被至少一个选自 ($C_1 - C_4$) 烷氧基和羟基的基团取代的苯基，($C_1 - C_4$) 烷氧基，($C_1 - C_4$) 烷氨基；

$-SO_2R_5$ ，其中 R_5 是直链或支链 ($C_1 - C_6$) 烷基，未取代的或被至少一个 ($C_1 - C_3$) 烷基基团取代的苯基；

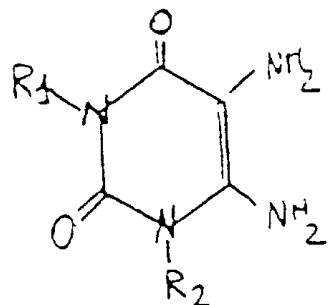
n 是 1 至 2。

在本发明式 (I) 化合物中，优选 R_1 和 R_2 是相同的直链或支链的 ($C_1 - C_4$) 烷基， R_3 是氢， n 是 1 的化合物，最优选 R_1 和 R_2 是正丙基， R_3 是氢， n 为 1 的化合物。

本发明式 (I) 化合物可以有很多互变异构形式存在，虽然为了方便起见只用一种互变形式来表示，但不论是单一的形式，还是混合

的形式都包括在上述式 (I) 之中。通式 (I) 化合物的盐包括酸加成盐，它可以在最后的分离和纯化阶段使游离碱就地与适当选择的有机酸或无机酸的独立反应来制备，例如，可以选择盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、硫酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸、苯甲酸、乙醇酸、葡糖酸、琥珀酸和对甲苯磺酸。本发明也包括碱加成盐，它们也可如上述方法制备，得到铵盐、碱金属盐和碱土金属盐，如钠盐、钾盐和钙盐；或者与有机碱，例如二或三烷基胺或链烷醇胺，如三乙醇胺形成盐。

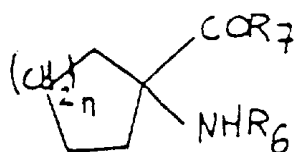
本发明的另一目的是提供式 (I) 化合物的制备方法，合成按下面流程进行，它包括：使式 (II) 化合物



(II)

其中 R_1 和 R_2 与上文定义相同，

与式 (III) 的 1 - 氨基环烷羧酸衍生物缩合，

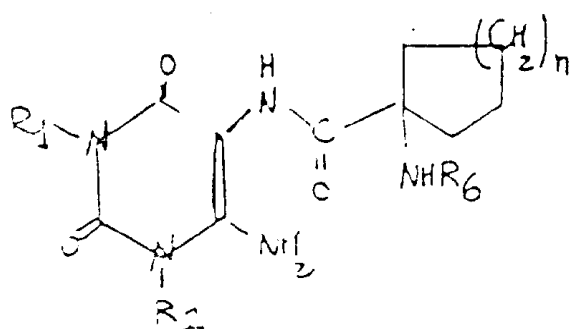


(III)

其中 n 是 1 至 2, R_6 是氨基官能团的适当保护基, 特别是三氟乙酰基, R_7 是 OH 、 $OCOCF_3$ 、 Cl 。

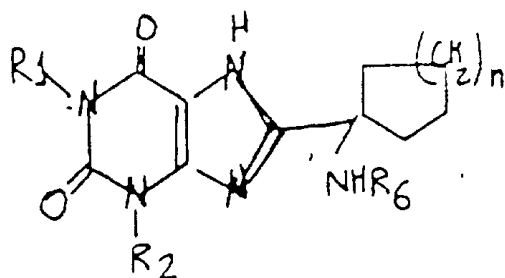
当 R_7 是 OH 时, 反应是在合适的缩合剂, 例如二烷基碳化二酰亚胺或二环烷基碳化二酰亚胺, 特别是二异丙基碳化二酰亚胺的存在下进行的。

该缩合反应形成式 (IV) 化合物:



(IV)

其中的取代基与上文定义相同。该化合物经过分离, 如果需要再经过纯化后, 在脱水剂, 如 $POCl_3$ 的存在下, 在适宜的有机溶剂中进行环化反应, 或是在水解条件下, 例如用 10% $NaOH$, 在溶液的回流温度下进行环化, 得到式 (V) 化合物:



(V)

随后脱去保护基，得到 R_3 为氢的式 (I) 化合物。

在本发明特别优选的实施方案中， R_3 是氢的式 (I) 化合物可以通过水解环化反应，同时使环外胺官能团去保护而直接得到。例如，当 R_6 是三氟乙酰基时，可得到上述结果。

本发明化合物在环烷基的 1-位上有羧酰胺或磺酰胺官能团的化合物可以通过本专业技术人员已知的方法制得，即用 R_3 是氢的式 (I) 化合物与适当的酸 $R_4 \cdot \text{COOH}$ 的活性衍生物反应来制备，其中 R_4 是被适当保护或掩蔽的末端羧基选择性取代的烷基，或者是可能被一个或多个烷氧基或一个或多个羟基取代的苯基；或者是与酸 $R_5 \cdot \text{SO}_3\text{H}$ 的适当衍生物反应制得，其中 R_5 与上文定义相同。在环烷基环的 1-位上有氨基甲酰基或脲烷官能团的本发明化合物的合成可用已知方法，用 R_3 为氢的式 (I) 化合物为起始原料，使其分别与氯甲酸 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 烷基酯和异氰酸 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 烷基酯反应来实现。

当式 (II) 化合物不能从市场上得到时，可以根据文献 (J. org. Chem., 16, 1879, (1951) 和 J. Am. Chem. Soc., 76, 2798 (1954)) 所述方法制备。

恰恰相反，要制备通式 (III) 化合物，可以利用适宜的伯胺基团的保护反应，由 1-氨基环烷羧酸开始制备，所说的保护反应是本领域熟练技术人员已知的。在本发明的优选实施方案中，上述保护可以通过用三氟乙酸酐进行三氟乙酰化来完成。

正如下文实施例 13-17 所示，式 (I) 化合物及其盐是腺苷 A₁ 受体的选择性拮抗剂，对于中枢神经系统同时具有抗抑郁剂、nootropa 和精神兴奋剂的作用，并且由 A₂ 受体引起的副作用小。因

此本发明的式 (I) 化合物和其药学上可接受的盐优选用作抗抑郁剂药、nootropa、和精神兴奋药治疗剂的活性成分。另外可能的适应症是变性症状，如老年性痴呆、阿尔茨默尔氏病、大脑器质性综合症、帕金森氏症、中枢神经系统的外伤损害、后神经系统短缺 (Post-neurological deficits)、呼吸机能降低、新生儿智力障碍。

本发明化合物除了被用作作用于中枢神经系统的药物以外，还可以用来治疗心脏和呼吸系统疾病。

在所述治疗应用中，本发明化合物及其药学上可接受的盐可以药剂形式通过口服、局部使用、非肠道或直肠途径给药，在上述药剂中含有治疗有效剂量的本发明化合物作为活性成分，以及常规的、无毒的药用赋形剂。这里使用的术语“非肠道”包括皮下、静脉和肌肉注射。

正如在本发明的优选实施方案中所述，如果本发明的化合物或其药学上可接受的盐为药物组合物的形式，它们的确定剂型显然取决于所选择的给药途径。

适于口服的药物组合物可以是例如片剂、水或油悬浮剂、可分散的粉剂或粒剂、硬质或软质胶囊、糖浆或酏剂。在这些口服药用制剂中可以含有一种或多种膨胀剂 (Swelting)、着色剂、调味剂和防腐剂，这样就可以制成精制美味的药剂。

口服用制剂包括片剂，其中活性成分与无毒的药学上可接受的赋形剂混合。所说的赋形剂可以是惰性稀释剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；成粒剂或崩解剂，如小麦淀粉或藻朊酸；粘合剂，例如淀粉或凝胶；润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。

为达到在肠胃系统中延迟崩解和吸收的目的，本专业技术人员可

以采用常规技术手段把片剂包复或不包复，这样就可以延长组分的释放而达到延长作用的效果。

水悬浮剂通常在与适当的赋形剂形成的混合物中含有活性成分。赋形剂可以是悬浮剂，如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮；分散剂和湿润剂。其中还可以含有一种或多种防腐剂，如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯；一种或多种着色剂；一种或多种调味剂；一种或多种膨胀剂。

油悬浮剂还可通过将活性组分悬浮于植物油或矿物油而制成，其中可以含有膨胀剂和调味剂以使制得的药剂更可口。

适用于制备水悬浮剂的可分散粉剂和粒剂含有活性成分，它们与分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂相混合，通过加水可将这些粉剂和粒剂制成水悬浮剂。

本发明的药物组合物也可以是一种油/水乳液的形式，油相由植物油或矿物油组成。乳化剂可以是天然树脂，例如阿拉伯胶、或天然磷脂，如卵磷脂，或者天然或合成脂肪酸的酯化合物。糖浆和酞剂可以用膨胀剂，如甘油、山梨醇或蔗糖制剂。

药物组合物还可以是无菌注射用水或油悬浮液的形式。该悬浮剂可以按常规方法用已知分散剂或湿润剂以及悬浮剂制剂。无菌注射制剂可以是在无毒的、适用于非肠道使用的溶剂或稀释剂中的无菌注射溶液或悬浮液。

本发明化合物或其盐也可以以栓剂的形式由直肠给药。把活性组分与适当的无刺激性赋形剂混合可制成这种剂型，这些赋形剂在室温下是固体，而在直肠温度下是液体的，这样它在直肠中就融化而释放出药物。为达到此目的，适用的赋形剂是聚乙二醇和可可脂。

本发明化合物或其盐的治疗或预防有效量取决于多种因素，包括例如病人的年龄和体重，治疗所针对的症状和病情的严重程度，以及给药的方法，但本发明化合物在用于治疗学习和记忆方面的疾病时的有效量通常在每天 0.05 - 50 mg/Kg 体重范围内，更常用每天 0.5 - 5 mg/Kg 体重范围内。

下面的实施例将更好的说明本发明，但无论如何都不会限制本发明的范围。

实施例 1

8 - (1 - 氨基环戊基) - 1, 3 - 二丙基黄嘌呤的制备

把 11.4 g 1 - 三氟乙酰基氨基环戊烷羧酸和 10.4 g 5, 6 - 二氨基 - 1, 3 - 二丙基尿嘧啶在 120 ml 甲醇中的混合物用 8.7 ml 二异丙基碳化二酰亚胺 (DIPC) 处理。在室温搅拌 2 小时，在 4 °C 搅拌 1 小时以后，将所形成的沉淀真空过滤、洗涤并干燥，由此得到 15.1 g 6 - 氨基 - 1, 3 - 二丙基 - 5 - (1 - 三氟乙酰基氨基环戊烷羧酰氨基) 尿嘧啶，m. p. 203 - 4 °C。

然后把上述化合物在 280 ml 10% NaOH 水溶液中回流 4 小时，冷却后中和至 pH = 6，真空过滤形成的沉淀，并用水洗涤和干燥，得到最后用乙醇结晶纯化的产物 10.5 g。

m.p. (DSC) = 195.6 °C (onset); IR (KBr): 3314 (ν_{NH}), 1698, 1650 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.7 (3H, s), 4.2-3.8 (4H, m), 2.5-1.5 (12H, m), 1.0 (6H, t); UV (EtOH): λ_{max} = 276 nm.

元素分析: $C_{16}H_{25}N_5O_2$ (M. W. 319.41)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

计算值: 60.16; 7.89; 21.92;

测定值: 59.97; 8.09; 22.48。

实施例 2

8 - (1 - 氨基环戊基) - 1, 3 - 二甲基黄嘌呤的制备

按照与实施例 1 相似的方法, 由 1, 3 - 二甲基 - 5, 6 - 二氨基尿嘧啶开始制备标题化合物。

m.p. = 288-90°C; IR (KBr): 1700, 1661 ($\nu_{C=O}$), 1628 cm^{-1} (δ_{NH}); ^1H -NMR (CD_3OD): δ 3.7(3H, s), 3.6(3H, s), 2.2-1.7 (8H, m); UV (EtOH): $\lambda_{max} = 275nm$.

元素分析: $C_{12}H_{17}N_5O_2$ (M. W. 263.30)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

计算值: 54.74; 6.51; 26.60;

测定值: 54.39; 6.80; 26.35。

实施例 3

8 - (1 - 氨基环戊基) - 1, 3 - 二烯丙基黄嘌呤的制备

按照与实施例 1 相似的方法, 由 1, 3 - 二烯丙基 - 5, 6 - 二氨基尿嘧啶开始制备标题化合物。

m.p. = 186-80°C; IR (KBr): 1697, 1658 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$); ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ 6.0-5.6(2H, m), 5.2-5.0(4H, m), 4.5(4H, d), 2.2-1.7(8H, m); UV (EtOH): $\lambda_{max} = 279 nm$.

元素分析: $C_{16}H_{21}N_5O_2$ (M. W. 315.38)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

计算值: 60.93; 6.71; 22.21;

测定值: 60.69; 6.89; 22.45。

实施例 4

8-(1-氨基环己基)-1,3-二丙基黄嘌呤的制备

按照与实施例 1 类似的方法, 由 1-三氟乙酰氨基环己烷羧酸开始, 制备标题化合物。

m.p. = $172-3^{\circ}C$; IR(KBr): 3319(ν_{NH}), 1698, 165($\nu_{C=O}$), 1612 cm^{-1} (ν_{NH}); ^1H -NMR($CDCl_3$): δ 5.2 (2H, sb), 4.2-3.8 (4H, m), 2.2-1.5 (14H, m), 0.95 (6H, t); UV(EtOH): λ_{max} = 276 nm.

元素分析: $C_{17}H_{27}N_5O_2$ (M. W. 333.44)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

计算值: 61.24; 8.16; 21.00;

测定值: 61.08; 8.38; 20.89。

实施例 5

8-(1-乙酰氨基环戊基)-1,3-二丙基黄嘌呤的制备

在 0.86g 8-(1-氨基环戊基)-1,3-二丙基黄嘌呤在 8ml 无水四氢呋喃的悬浮液中加入 0.3ml 吡啶和 0.4ml 乙酰氯, 混合物在室温下搅拌 2 小时, 接着加入 1N 盐酸, 并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水洗涤、干燥、蒸发得到 0.8g 粗产物, 最后用乙酸异丙酯结晶。

m.p. (DSC) = $132,2^{\circ}\text{C}$ (onset); IR (KBr): 1699, 1661, 1638 cm^{-1} ($\sqrt{\text{C=O}}$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.4 (1H, s), 4.2-3.8 (4H, m), 2.7-2.3 (4H, m), 2.2-1.5 (11H, m), 1.9 (6H, t); UV (EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 276 \text{ nm}$.

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ (M. W. 361.45)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

计算值: 59.81; 7.53; 19.38;

测定值: 59.67; 7.38; 19.31。

实施例 6

8 - (1 - 苯甲酰氨基环戊基) - 1 , 3 - 二丙基黄嘌呤的制备

向 4.3 g 8 - (1 - 氨基环戊基) - 1 , 3 - 二丙基黄嘌呤在 40 ml 无水四氢呋喃的悬浮液中加入 1.3 ml 吡啶和 1.9 ml 苯甲酰氯, 混合物在室温下搅拌 2 小时, 接着加入 1 N HCl 并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水洗涤、干燥并蒸发得到 5.2 g 粗产物, 该产物最后用乙酸异丙酯结晶。

m.p. (DSC) = $199,2^{\circ}\text{C}$ (onset); IR (KBr): 3349 (ν_{NH}), 1697, 1656 cm^{-1} ($\sqrt{\text{C=O}}$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.8-7.6 (2H, m), 7.5-7.2 (3H, m), 6.6 (1H, s), 4.2-3.8 (4H, m), 2.7-2.3 (4H, m), 2.2-1.5 (8H, m), 1.9 (6H, t); UV (EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 277 \text{ nm}$.

元素分析: $C_{23}H_{29}N_5O_3$ (M. W. 423.52)

C% H% N%

计算值: 65.23; 6.90; 16.54;

测定值: 65.27; 7.07; 16.77。

实施例 7

1, 3-二丙基-8-[1-(3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰氨基)环戊基]黄嘌呤的制备

按照与实施例 6 相似的方法, 由 3, 4, 5-三甲氧基苯甲酰氯开始, 制备标题化合物。

m.p. = (DSC) = 98.7 C (onset); IR (KBr): 1704, 1663, 1624 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$); ^1H -NMR ($CDCl_3/CD_3OD$): δ 7.2 (2H, s), 4.2-3.8 (4H, m), 3.9 (6H, s), 3.8 (3H, s), 2.7-2.3 (4H, m), 2.2-1.5 (8H, m), 1.9 (6H, t); UV (EtOH) λ_{max} = 273 nm.

元素分析: $C_{26}H_{35}N_5O_6$ (P. W. 513.595)

C% H% N%

计算值: 60.80; 6.87; 13.64;

测定值: 60.49; 7.02; 13.40。

实施例 8

1, 3-二丙基-8-(1-甲磺酰氨基环戊基)黄嘌呤的制备

在 4.2 g 8-(1-氨基环戊基)-1, 3-二丙基黄嘌呤于 40 ml 无水四氢呋喃的悬浮液中加入 1.7 ml 吡啶和 1.7 ml 甲磺酰氯, 混合物在室温下搅拌 4 小时, 接着加入 1 N HCl 并用乙酸乙

酯萃取。有机相用水洗涤、干燥并蒸发得到 2.39 g 粗产物，最后将其用色谱法在 SiO_2 上纯化，并用乙醇-水结晶。

m.p. (DSC) = 144.1°C (onset); IR (KBr): 1697, 1659 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1155 cm^{-1} ($\nu_{\text{S}} \text{SO}_2$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.3 (1H, s), 4.2-3.8 (4H, m), 2.8 (3H, s), 2.5-2.2 (4H, m), 2.2-1.5 (8H, m), 1.0 (6H, t); UV (EtOH): $\lambda_{\text{max}} = 277 \text{ nm}$.

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ (M. W. 397.49)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

计算值: 51.37; 6.85; 17.62;

测定值: 51.34; 7.02; 18.01。

实施例 9

1, 3-二丙基-8-(1-对甲苯磺酰氨基环戊基)黄嘌呤的制备

在 200 mg 8-(1-氨基环戊基)-1, 3-二丙基黄嘌呤于 1.5 ml 二甲基甲酰胺的悬浮液中加入 0.18 ml 吡啶和 190 mg 对甲苯磺酰氯，将混合物在室温下搅拌 2 小时，接着加入 1 N HCl。将所得沉淀真空过滤、洗涤并干燥，由此得到 45 mg 产品。

m.p. = $208-211^\circ\text{C}$; IR (KBr): 1701, 1649

($\nu_{\text{C=O}}$), 1162 cm^{-1} ($\nu_{\text{S}} \text{SO}_2$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.5

(2H, d), 7.0 (2H, d), 6.5 (1H, s), 4.0 (4H, t), 2.5-2.1 (4H, m),

2.2 (3H, s), 2.1-1.5 (8H, m), 1.0 (6H, t); UV (EtOH):

$\lambda_{\text{max}} = 277 \text{ nm}$.

元素分析: $C_{23}H_{31}N_5O_4S$

C %	H %	N %
-----	-----	-----

计算值: 58.33; 6.60; 14.79;

测定值: 57.98; 6.50; 14.46。

实施例 10

1, 3-二丙基-8-[1-(N-乙氧羰基氨基)环戊基]黄嘌呤的制备

向 4.5 g 8-(1-氨基环戊基)-1, 3-二丙基黄嘌呤在 45 ml 无水四氢呋喃的悬浮液中加入 1.83 ml 吡啶和 1.97 ml 氯甲酸乙酯, 将混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后加入 1 N HCl 并用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤、干燥并蒸发, 得到 4.2 g 粗产品, 最后将其由乙醇/水中结晶。

m.p. (DSC) = 158,4°C (onset); IR(KBr): 1712, 1685, 1643 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$); ^1H -NMR($CDCl_3$): δ 5.4 (1H, s), 4.3-3.8 (6H, m), 2.5-2.1 (4H, m), 2.1-1.5 (8H, m), 1.3-0.8 (9H, m); UV(EtOH): λ_{max} = 277 nm.

元素分析: $C_{27}H_{29}N_5O_4$ (M. W. 391.47)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

计算值: 58.30; 7.47; 17.89;

测定值: 58.55; 7.64; 18.04。

实施例 11

1, 3-二丙基-8-[1-(N'-丙基脲基)环戊基]黄嘌呤的制备

将 100 mg 8-(1-氨基环戊基)-1, 3-二丙基黄嘌呤于

10 ml无水四氢呋喃的悬浮液用0.05 ml异氰酸正丙酯处理，混合物在室温下搅拌18小时，然后真空蒸发，得到124 mg产品。

m.p. = 198-200°C IR(KBr): 1706, 1655, 1635 cm⁻¹ (C=O);
1H-NMR(CDCl₃/CD₃OD): δ 3.9(4H, t), 3.0(2H, t), 2.4-2.1
(4H, m), 2.1-1.4(10H, m), 1.0(6H, t); UV (EtOH): λ_{max} =
277 nm.

元素分析: C₁₉H₂₇N₅O₅ (M. W. 405.455)

C %	H %	N %
-----	-----	-----

计算值: 53.38; 7.97; 20.73;

测定值: 53.15; 8.09; 20.79.

实施例 12

1, 3-二丙基-8-(1-emimalonamido环戊基)黄嘌呤的制备

在4.5 g 8-(1-氨基环戊基)-1, 3-二丙基黄嘌呤于45 ml无水四氢呋喃的悬浮液中加入1.4 ml吡啶，冷却至5°C后，滴加2.26 ml丙二酸乙酯单酰氯。将混合物在室温下搅拌2小时，接着真空浓缩，加入1 N HCl，用乙酸乙酯萃取。将有机相用水洗涤，干燥并蒸发，得到6.5 g粗产品，将其用柱色谱法(SiO₂)纯化，得到2.6 g丙二酸单乙酯单酰胺，最后用四氢呋喃(26 ml)和NaOH, 1 N(30 ml)在室温下皂化1小时。

反应混合物于真空下浓缩，用2 N HCl酸化，得到的产物沉淀在真空下过滤，用水洗涤并干燥，得到2.33白色固体，最后将其在乙醇/水中重结晶。

m.p. (DSC) = 195,6°C (onset); IR (KBr): 1731, 1704, 1665, 1633 cm⁻¹ (C=O); 1H-NMR (CDCl₃): δ 4.0(4H, t),

3,6(2H,s), 2,5-2,1(4H,m), 2,1-1,5 (8H,m),
0,9 (6H,t); UV (EtOH): $\lambda_{\max} = 277 \text{ nm}$.

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$ (M. W. 405.455)

C%	H%	N%
----	----	----

计算值: 56.28; 6.71; 17.27;

测定值: 56.48; 6.58; 17.07。

实施例 13

腺苷受体的连接

受体连接试验是用由鼠脑中得到的Sinaptosomal膜制剂进行的。

连接A1受体按下面的方法进行:

将200 μg 膜蛋白与在400 μl 50 mM Tris-HCl, pH=7.4中的测试物质和0.3 mM (3H)-DPCPX在25°C一起孵育1小时,用20 μM R-PIA测定非特异性连接。与A2受体的连接由200 μg 膜蛋白与测试物、4 nM (3H)-NECA和50 nM CPA在25°C一起孵育1小时来完成。用200 μM CPA测定其非特异性连接。

用离心方法中止孵育并由游离物质中分离出结合物,然后用液体闪烁计数方法测定带有的放射性。通过14种不同浓度试验物的受体取代试验(每个试验进行三次重复试验)得到剂量-抑制曲线。试验物被溶于二甲亚砜并用50 mM Tris-HCl稀释,缓冲液pH=7.4。IC₅₀值是通过非线性回归曲线并根据Cheng-Prusoff方程换算成K_i值而确定的。

表 1 腺苷受体亲和力

试验物质	Ki, A1(nM)	Ki, A2(nM)	选择性(A2/A1)
实施例 1 化合物	2 6	5 4 6 1 5	2 1 0 0
实施例 6 化合物	1 1 5		
实施例 8 化合物	1 6 6		
实施例 10 化合物	1 0 8		
实施例 12 化合物	6 9 9 2		

实施例 14

抗抑郁活性：“绝望行为 (Behavioral despair)” 试验

此试验在 R. D. Porsolt 等人, Arch. Int. Pharmacodyn. 229, 327 (1977) 中描述, 它是用处于异常的、引起紧张的环境, 如水环境中的动物评价抗抑郁药的活性。使用体重为 25 - 35g 雄性 CD-1 (Charles River) 白鼠。

在动物被浸入水前一小时, 经腹膜内 (i. p.) 途径给药试验化合物。动物在水中的停留时间是 6 分钟, 从第 2 分钟至第 6 分钟测定动物保持静止不动的持续时间 (静止不动是显示出抑郁的症状)。表 II 说明了本发明的一些化合物的试验结果, 以相对于对照组经处理的动物静止不动持续时间的变化百分数表示。参比物包括黄嘌呤茶碱和咖啡碱, 增智 (nootropically) 作用药物 oxiracetam 和三环抗抑郁药去郁敏。

表 II

试验物质	剂量 (mg/Kg)	静止不动持续时间变化百分数%
实施例 1 化合物	1 0	- 2 8 . 3 3
实施例 1 化合物	2 0	- 4 2 . 9 3
实施例 6 化合物	1 0	- 2 4 . 2 2
茶碱	1 8 . 7	- 4 8 . 8 8
咖啡碱	2 5	- 3 0 . 3 4
Oxiracetam	5 0 0	- 2 9 . 0 7
去郁敏	1 5	- 2 4 . 5 0

实施例 1 5

抗抑郁活性：对利血平的拮抗作用

在 M. Bourin 等人 *Arzneim. -Forsch. / Drug Res.* 33 (II), 1173 (1983) 中描述了如何进行此试验。以药物对利血平引起的体温过低的拮抗作用的功能来试验抗郁活性。使用体重 23 - 35 g 的 CD 1 (Charles River) 雄性白鼠。

每次试验前，记录每只白鼠直肠基部的温度。在通过腹膜内途径注入利血平 (2.5 mg/Kg) 后 4 小时，通过腹膜内途径 (i.p.) 给药试验物质，在给药后时间 $t = 0$ 以及 30', 60', 90' 和 120' 时再次测量直肠温度。表 III 是用实施例 1 化合物、去郁敏、去甲替林、茶碱和咖啡碱处理的动物相对于 $t = 0$ 时记录的最大温度变化。

表 III

试验物质	剂量 (mg/Kg)	△温度 (°C)
实施例 1 化合物	1 0	+ 0 . 2 6
实施例 1 化合物	2 0	+ 0 . 7 1
去郁敏	1 6	+ 1 . 3 9
去甲替林	1 0	+ 2 . 3 4
茶碱	2 0	+ 0 . 8 1
咖啡碱	2 0	+ 1 . 6 3

实施例 1 6

Nootropic活性：“被动回避 (Passive aviodance)” 试验

此试验在R. Verloes 等人 Psychopharmacology 9 5, 2 2 6, (1 9 8 8) 中描述, 它是由拮抗因东莨菪碱引起的遗忘症的能力的功能来评价新药的抗遗忘作用。试验使用体重 2 5 - 3 5 g CD 1 (Charles River) 雄性白鼠。

把动物第一次引进一个箱子, 箱子包括一个明亮区域和一个黑暗区域, 二区域间有一门相连。打开门以后, 白鼠由明亮区进入黑暗区, 并受到 7 0 V 的电击 5 秒钟 (获得试验)。2 4 小时后, 在同样条件下重复上述试验 (记忆试验), 记录在开始 3 分钟内从开着的门进入黑暗区的缺少的数量。第 2 组动物在获得试验前 3 0 分钟经腹膜内给药东莨菪碱, 剂量为 2 mg/Kg。在获得试验前 1 小时和在东莨菪碱给药前 3 0 分钟时, 也用腹膜内给药的方式给第 3 组用药试验化合物。

表IV说明了实施例1化合物和参比物质的抗遗忘性。以用东莨菪碱+试验化合物处理动物组在开始3分钟内不通过门的百分数表示。

表 IV

试验物质	剂 量	抗遗忘活性
实施例1化合物	1 0	8 0 %
咖啡碱	1 0	6 0 %
茶 碱	2 0	3 0 %
8 - 苯基茶碱	1 0	4 0 %
去郁敏	4 5	3 0 %
Oxiracetam	1 0 0 0 (O S)	4 0 %

实施例 1 7

自发运动活性：“活动箱 (Activity Cage)” 试验

本试验研究动物的自发运动活性。使用体重150 - 250g的雄性Wistar (Charles River) 大鼠。

在进入活性箱前30分钟，动物用腹膜内给药试验物质处理。连接在系统上的打印机记录大鼠进入箱子后开始的5分钟内运动的次数。表V列出了ED₅₀值，该值与相对于对照组经过处理的动物自发运动增加的百分数相关。

表 V

试验物质	ED ₅₀ (mg/Kg)	95%置信界限
实施例1化合物	0.492	0.480 - 0.504
咖啡碱	4.333	4.024 - 4.643
8-苯基茶碱	6.011	4.179 - 7.825
茶碱	~ 3.75	