

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
C07D 473/06 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03826411.0

[45] 授权公告日 2010年2月17日

[11] 授权公告号 CN 100590125C

[22] 申请日 2003.5.6 [21] 申请号 03826411.0

[86] 国际申请 PCT/US2003/014085 2003.5.6

[87] 国际公布 WO2004/106337 英 2004.12.9

[85] 进入国家阶段日期 2005.11.4

[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 李晓芬

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

US4878296A 1989.11.7

WO9511681A 1995.5.4

WO0073307A 2000.12.7

1,3 - dialkylxanthine derivatives. jacobson  
k. drug development research, Vol. 47 No. 1.  
1999

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 章社杲 李丙林

权利要求书 6 页 说明书 117 页

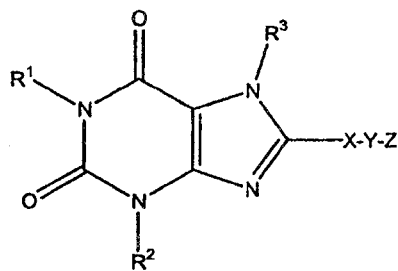
[54] 发明名称

作为 A<sub>2B</sub> 腺苷受体拮抗剂的黄嘌呤衍生物

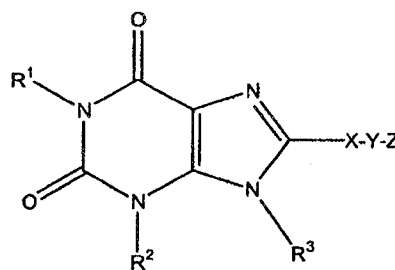
[57] 摘要

本发明披露的是作为 A<sub>2B</sub> 腺苷受体拮抗剂的化合物，可用于治疗各种疾病状况，包括哮喘和腹泻。

1. 一种化学式 I 或化学式 II 的 A<sub>2B</sub> 腺苷受体拮抗剂化合物:



化学式 I



化学式 II

其中:

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 独立地选自氢、可选被 1~3 个选自由卤素、羟基、氨基、氰基、硝基和烷氧基构成的组中的基团取代的烷基、或基团-D-E, 其中 D 是共价键或亚烷基, 而 E 是烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、链烯基、或炔基, 其中任一基团都可被 1~3 个选自由卤素、羟基、氨基、氰基、和烷氧基构成的组中的基团进一步取代, 条件是当 D 是共价键时 E 不能是烷氧基;

R<sup>3</sup> 是氢、烷基或环烷基;

X 是 1,4-亚吡唑;

Y 是共价键或亚烷基, 其中一个碳原子可以可选地由-O-、-S-、或-NH-取代, 并可选地由羟基、烷氧基、氨基、或-COR 取代, 其中 R 是羟基、烷氧基或氨基;

条件是当可选取代基是羟基或氨基时, 它不能相邻于杂原子; 以及

Z 是氢、可选取代的单环芳基或可选取代的单环杂芳基;

条件是仅当 Y 是共价键 X 是 1,4-亚吡唑时, Z 是氢。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中：

$R^1$  和  $R^2$  独立地是氢或可选被 1~3 个选自由卤素、羟基、氨基、氰基、硝基和烷氧基构成的组中的基团取代的  $C_{1-6}$  烷基；

$R^3$  是氢；以及

Y 是共价键或  $C_{1-6}$  亚烷基。

3. 根据权利要求2所述的化合物，其中，Y 是  $C_{1-6}$  亚烷基，以及 Z 是可选取代的苯基；可选取代的噁二唑基；可选取代的异噁唑基；或可选取代的吡啶基。

4. 根据权利要求1所述的化合物，其中  $R^1$  是烷基或基团-D-E，其中 D 是亚烷基而 E 是环烷基，以及  $R^2$  是氢。

5. 根据权利要求4所述的化合物，其中 Y 是  $-CH_2-$ ，以及 Z 是可选取代的苯基。

6. 根据权利要求4所述的化合物，其中 Y 是  $-CH_2-$ ，以及 Z 是可选取代的噁二唑基。

7. 根据权利要求4所述的化合物，其中 Y 是  $-CH_2-$ ，以及 Z 是可选取代的吡啶基。

8. 根据权利要求7所述的化合物，其中， $R^1$  是环丙基甲基，X 是 1,4-亚吡唑基，Y 是  $-CH_2-$ ，以及 Z 是 2-吡啶基，即所述化合物是 1-(环丙基甲基)-8-[1-(2-吡啶基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

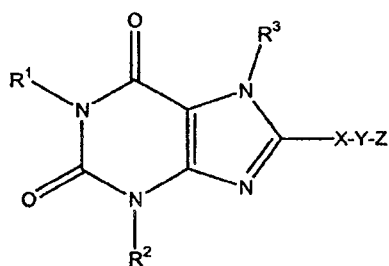
9. 根据权利要求7所述的化合物，其中， $R^1$  是正丁基，X 是 1,4-亚吡唑基，Y 是  $-CH_2-$ ，以及 Z 是 3-三氟甲基吡啶-2-基，即所

述化合物是 1-正丁基-8-[1-(6-三氟甲基吡啶-3-基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

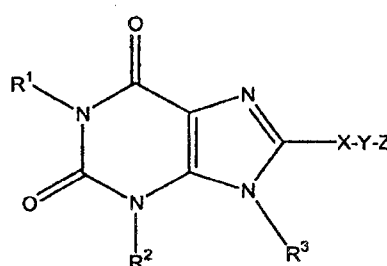
10. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  独立地是  $C_{1-6}$  烷基或基团-D-E, 其中 D 是亚烷基而 E 是环烷基。
11. 根据权利要求 3 所述的化合物, 其中, Y 是  $-CH_2-$  或  $-CH(CH_3)-$ 。
12. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其中,  $R^1$  和  $R^2$  是正丙基, Y 是  $-CH_2-$ , 以及 Z 是 3-(4-氯苯基)[1,2,4]噁二唑-5-基, 即所述化合物是 8-(1-{[3-(4-氯苯基)(1,2,4-噁二唑-5-基)]甲基}吡唑-4-基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
13. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其中,  $R^1$  和  $R^2$  是正丙基, Y 是  $-CH_2-$ , 以及 Z 是 5-(4-三氟甲基苯基)异噁唑-3-基, 即所述化合物是 1,3-二丙基-8-[1-({5-[4-(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-基}甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
14. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其中,  $R^1$  和  $R^2$  是正丙基, Y 是  $-CH_2-$ , 以及 Z 是吡啶-2-基, 即所述化合物是 1,3-二丙基-8-[1-(2-吡啶基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
15. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其中,  $R^1$  和  $R^2$  是正丙基, Y 是  $-CH_2-$ , 以及 Z 是 3-羧基苯基, 即所述化合物是 3-{[4-(2,6-二氧化-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-基)吡唑基]甲基}苯甲酸。
16. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其中,  $R^1$  和  $R^2$  是正丙基, Y 是  $-CH_2-$ , 以及 Z 是 2-三氟甲基吡啶-3-基, 即所述化合物是 1,3-二丙基-8-(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

17. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其中,  $R^1$  和  $R^2$  是正丙基, Y 是  $-CH_2-$ , 以及 Z 是 3-(1,2,3,4-四唑-5-基)苯基, 即所述化合物是 1,3-二丙基-8-{1-[(3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
18. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其中,  $R^1$  和  $R^2$  是正丙基, Y 是  $-CH_2-$ , 以及 Z 是吡啶-2-基-6-羧酸, 即所述化合物是 6-{[4-(2,6-二氧化-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-基)吡唑基]甲基}吡啶-2-羧酸。
19. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其中,  $R^1$  是正丙基,  $R^2$  是乙基, Y 是  $-CH_2-$ , 以及 Z 是 2-吡啶基, 即所述化合物是 3-乙基-1-丙基-8-[1-(2-吡啶基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
20. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其中,  $R^1$  是正丙基,  $R^2$  是乙基, Y 是  $-CH_2-$ , 以及 Z 是 5-(4-氯苯基)-异噁唑-3-基, 即所述化合物是 8-(1-{[5-(4-氯苯基)异噁唑-3-基]甲基}吡唑-4-基)-3-乙基-1-丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
21. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其中,  $R^1$  是正丙基,  $R^2$  是乙基, Y 是  $-CH_2-$ , 以及 Z 是 3-(4-氯苯基)-[1,2,4]-噁二唑-5-基, 即所述化合物是 8-(1-{[3-(4-氯苯基)(1,2,4-噁二唑-5-基)]甲基}吡唑-4-基)-3-乙基-1-丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
22. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其中,  $R^1$  是正丙基,  $R^2$  是乙基, Y 是  $-CH_2-$ , 以及 Z 是 6-(三氟甲基)-吡啶-3-基, 即所述化合物是 3-乙基-1-丙基-8-(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

23. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其中,  $R^1$  是环丙基甲基,  $R^2$  是乙基, Y 是  $-CH_2-$ , 以及 Z 是 6-(三氟甲基)-吡啶-3-基, 即所述化合物是 1-(环丙基甲基)-3-乙基-8-(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
24. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其中,  $R^1$  是 2-甲基丙基,  $R^2$  是乙基, Y 是  $-CH_2-$ , 以及 Z 是 6-(三氟甲基)-吡啶-3-基, 即所述化合物是 3-乙基-1-(2-甲基丙基)-8-(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。
25. 一种下列化学式的  $A_{2B}$  腺苷受体拮抗剂化合物在制备用于治疗疾病状况的药物组合物中的应用:



化学式 I



化学式 II

其中:

$R^1$  和  $R^2$  独立地选自氢、可选被 1~3 个选自由卤素、羟基、氨基、氰基、硝基和烷氧基构成的组中的基团取代的烷基、或基团-D-E, 其中 D 是共价键或亚烷基, 而 E 是烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、链烯基、或炔基, 其中任一基团都可被 1~3 个选自由卤素、羟基、氨基、氰基、和烷氧基构成的组中的基团进一步取代, 条件是当 D 是共价键时 E 不能是烷氧基;

$R^3$  是氢、烷基或环烷基;

X 是 1,4-亚吡唑;

Y 是共价键或亚烷基, 其中一个碳原子可以可选地由-O-、-S-、或-NH-取代, 并可选地由羟基、烷氧基、氨基、或-COR 取代, 其中 R 是羟基、烷氧基或氨基;

条件是当可选取代基是羟基或氨基时, 它不能相邻于杂原子; 以及

Z 是氢、可选取代的单环芳基或可选取代的单环杂芳基;

条件是仅当 Y 是共价键 X 是 1,4-亚吡唑时, Z 是氢。

26. 根据权利要求 25 所述的应用, 其中所述疾病状况选自动脉粥样硬化、血管生成、II 型糖尿病、糖尿病性视网膜病、癌症、以及哮喘。
27. 根据权利要求 25 所述的应用, 其中所述疾病状况是炎性胃肠道紊乱。
28. 根据权利要求 27 所述的应用, 其中所述炎性胃肠道紊乱是腹泻。
29. 根据权利要求 25 所述的应用, 其中所述疾病状况是神经紊乱。
30. 根据权利要求 29 所述的应用, 其中所述神经紊乱是老年性痴呆、阿尔茨海默病、或帕金森病。

## 作为 A<sub>2B</sub> 腺苷受体拮抗剂的黄嘌呤衍生物

### 技术领域

本发明涉及 A<sub>2B</sub> 腺苷受体拮抗剂，并涉及它们在治疗哺乳动物的各种疾病状况中的应用；该疾病状况如胃肠紊乱、免疫紊乱、神经紊乱、以及由细胞过增殖和凋亡引起的心血管病等。本发明还涉及用于制备这类化合物的方法，以及含有这些化合物的药物组合物。

### 背景技术

腺苷是天然存在的核苷，其通过与称作 A<sub>1</sub>、A<sub>2A</sub>、A<sub>2B</sub>、以及 A<sub>3</sub> 的腺苷受体家族的相互作用而发挥其生物效应。所有这些腺苷受体调节重要的生理过程。例如，A<sub>2A</sub> 腺苷受体调节冠状血管舒张，A<sub>2B</sub> 受体与肥大细胞活化、哮喘、血管舒张、细胞生长调节、肠功能、以及神经分泌的调节有关（参见 Adenosine A<sub>2B</sub> Receptors as Therapeutic Targets, Drug Dev Res 45: 198; Feoktistov et al., Trends Pharmacol Sci 19: 148-153），而 A<sub>3</sub> 腺苷受体调节细胞增殖过程。

腺苷 A<sub>2B</sub> 受体是普遍存在的，并且调节多个生物活性。例如，腺苷结合内皮细胞上的 A<sub>2B</sub> 受体，借此刺激血管生成。腺苷还调节血管中平滑肌细胞种群的生长。腺苷刺激肥大细胞上的 A<sub>2B</sub> 受体，因而调节 I 型超敏反应。腺苷还通过连接于肠中的 A<sub>2B</sub> 而刺激胃分泌活性。



虽然腺苷的这些生物效应中有许多对于维持正常的组织动态平衡是必要的，但在某些生理变化的情况下，人们期望调节其效应。例如，A<sub>2B</sub>受体的结合通过促进内皮细胞的生长而刺激血管生成。这样的活性在愈合伤口时是必要的，但内皮细胞的过增殖会促进糖尿病性视网膜病。此外，在瘤的形成中会发生不希望的血管增加。因此，抑制腺苷与内皮中的A<sub>2B</sub>受体结合将减轻或预防血管过多生成，因而预防视网膜病并抑制肿瘤形成。

A<sub>2B</sub>受体存在于结肠，在肠上皮细胞的基底外侧区，当受到适当配体的作用时会发挥作用以增加氯化物分泌，因而引起腹泻，腹泻是传染病如霍乱和斑疹伤寒的常见的和潜在致命的并发症。因此A<sub>2B</sub>拮抗剂可以用来阻断肠氯化物分泌，因而可用于治疗炎性胃肠道紊乱，包括腹泻。

对胰岛素不敏感会加剧糖尿病和肥胖症。腺苷与A<sub>2B</sub>受体的相互作用会降低胰岛素敏感性。因此，阻断患有糖尿病或肥胖症的个体的腺苷A<sub>2B</sub>受体将使患有这些病症的患者受益。也已证明，A<sub>2B</sub>拮抗剂引起血糖水平降低，因而对治疗II型糖尿病特别有用。

作用于A<sub>2B</sub>受体的腺苷的另一个有害生物效应是脑白介素-6的过度刺激。脑白介素-6是一种与痴呆和阿尔茨海默病（Alzheimer）有关的细胞因子。因而抑制腺苷结合于A<sub>2B</sub>受体将缓和那些由白介素6引起的神经紊乱。

I型超敏性病症，如哮喘、枯草热、以及特应性湿疹，是由结合于肥大细胞的A<sub>2B</sub>受体所刺激的。因此，阻断这些腺苷受体将对这类病症具有治疗效果。

目前有若干种化合物用于治疗哮喘。例如，茶碱是一种有效的平喘药，即使它是差的腺苷受体拮抗剂。然而，为使其有效需要相当大的血浆水平。另外，茶碱具有显著的副作用，大部分是由于它

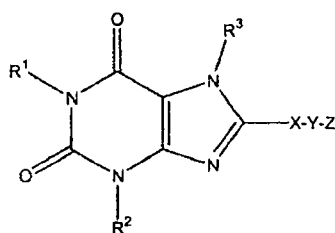
的对哮喘没有提供有益效应的 CNS 作用，并且由于下述这样的事实：它非特异性地阻断所有腺苷受体亚型。

另外，腺苷治疗，如吸入腺苷（或腺苷一磷酸），会诱发哮喘病人的支气管收缩，但在正常人群中不会如此。已知此过程涉及肥大细胞活化，因为它释放肥大细胞介质，包括组胺、PGD<sub>2</sub>-β-己糖胺酶和类胰蛋白酶，还因为它可以由特异组胺 H<sub>1</sub> 阻断剂和 chromolyn sodium 所阻断。因此，腺苷与来自哮喘病人的肥大细胞的相互作用方式存在本质的差异，因而 A<sub>2B</sub> 拮抗剂尤其可用于调节肥大细胞功能或用于活化人肺细胞。

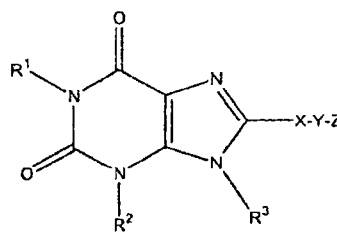
因此，希望提供这样的化合物，其是有效的 A<sub>2B</sub> 拮抗剂（即，抑制 A<sub>2B</sub> 腺苷受体的化合物），对于 A<sub>2B</sub> 受体是完全或部分选择性的，可用于治疗与 A<sub>2B</sub> 受体的调节有关的各种疾病状况，例如癌症、哮喘和腹泻。

## 发明内容

本发明的目的是提供 A<sub>2B</sub> 受体拮抗剂。因此，在第一个方面，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<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 独立地选自氢、可选取代的烷基、或基团 -D-E，其中 D 是共价键或亚烷基，而 E 是可选取代的烷氧基、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,条件是当 D 是共价键时 E 不能是烷氧基;

R<sup>3</sup> 是氢、可选取代的烷基或可选取代的环烷基;

X 是可选取代的亚芳基或可选取代的杂亚芳基;

Y 是共价键或亚烷基,其中一个碳原子可以可选地由-O-、-S-、或-NH-代替,并可选地由羟基、烷氧基、可选取代的氨基、或-COR 取代,其中 R 是羟基、烷氧基或氨基;

条件是当可选取代基是羟基或氨基时,它不能相邻于杂原子;  
以及

Z 是可选取代的单环芳基或可选取代的单环杂芳基; 或

当 X 是可选取代的杂亚芳基以及 Y 是共价键时, Z 是氢;

条件是当 X 是可选取代的亚芳基时, Z 是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,包括治疗有效量的化学式 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利用化学式 I 和化学式 II 的化合物治疗适于用 A<sub>2B</sub> 受体拮抗剂(即,抑制被称为 A<sub>2B</sub> 的腺苷受体)进行治疗的哺乳动物的疾病或状况的方法,该方法包括给予需要治疗的哺乳动物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。这样的疾病包括但不限于下述中的至少一种:哮喘、炎症胃肠道紊乱,包括腹泻、心血管疾病如动脉粥样硬化、神经紊乱如老年痴呆、阿尔茨海默病、和帕金森病,以及与血管生成有关的疾病,例如糖尿病性视网膜病和癌症。

本发明的第四个方面涉及用于制备化学式 I 和化学式 II 的化合物的方法。

一组优选的化学式 I 和化学式 II 的化合物是这样的化合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  独立地是氢、可选取代的低级烷基、或 -D-E 基团，其中 D 是共价键或亚烷基，而 E 是可选取代的苯基、可选取代的环烷基、可选取代的链烯基、或可选取代的炔基，尤其是那些其中  $R^3$  是氢的化合物。

在该组内，优选的第一类化合物包括这样的化合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  独立地是被环烷基可选取代的低级烷基，优选正丙基，而 X 是可选取代的亚苯基。在该类中，优选的子类化合物是那些化合物，其中 Y 是亚烷基，包括其中碳原子被氧代替的亚烷基，优选 -O-CH<sub>2</sub>-，尤其是其中氧是与亚苯基的连接点。在该子类中，优选 Z 为可选取代的噁二唑，特别是可选取代的 [1,2,4]-噁二唑-3-基，尤其是被可选取代的苯基或可选取代的吡啶基所取代的 [1,2,4]-噁二唑-3-基。

优选的第二类化合物包括那些化合物，其中 X 是可选取代的 1,4-亚吡唑。在此类中，优选的子类化合物是那些化合物，其中 Y 是共价键或亚烷基，尤其是低级亚烷基，而 Z 是氢、可选取代的苯基、可选取代的吡啶基、或可选取代的噁二唑。在此子类中，一个优选的具体实施例包括这样的化合物，其中  $R^1$  是由环烷基可选取代的低级烷基，而  $R^2$  是氢。更优选的具体实施例包括那些化合物，其中 Y 是 -(CH<sub>2</sub>)-或 -CH(CH<sub>3</sub>)-，而 Z 是可选取代的苯基，或 Y 是 -(CH<sub>2</sub>)-或 -CH(CH<sub>3</sub>)-，而 Z 是可选取代的噁二唑，尤其是 3,5-[1,2,4]-噁二唑，或 Y 是 -(CH<sub>2</sub>)-或 -CH(CH<sub>3</sub>)-，而 Z 是可选取代的吡啶基。在此子类中，还优选那些化合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  独立地是由环烷基可选取代的低级烷基，尤其是正丙基。更优选的是那些化合物，其中 Y 是共价键、-(CH<sub>2</sub>)-或 -CH(CH<sub>3</sub>)-，而 Z 是氢、可选取代的苯基、或可选取代的吡啶基，尤其是其中 Y 是共价键而 Z 是氢。

现在，这些优选的化合物是：

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-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;

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;

1,3-二丙基-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-[(3-三氟苯基)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))吡唑基]-2-苯乙酸;

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;

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

1-正丁基-8-[1-(6-三氟甲基吡啶-3-基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-(1-{[3-(4-氟苯基)(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;

1,3-二丙基-8-[1-({5-[4-(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-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-吡啶基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

3-{[4-(2,6-二氧代-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-)吡唑基]甲基}苯甲酸;

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

1,3-二丙基-8-{1-[(3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基)甲基]吡啶-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

6-{[4-(2,6-二氧代-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-基)吡啶基]甲基}吡啶-2-羧酸;

3-乙基-1-丙基-8-[1-(2-吡啶基甲基)吡啶-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-(1-{[5-(4-氯苯基)异噁唑-3-基]甲基}吡啶-4-基)-3-乙基-1-丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

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

3-乙基-1-(2-甲基丙基)-8-(1-{[6-(三氟甲基)(3-吡啶基)]甲基}吡啶-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

### 定义和一般参数

如在本说明书中所使用的，除非文中另有说明以外，以下术语通常具有如下文所规定的含意。

术语“烷基”是指具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个碳原子的单价基的分支或无分支饱和烃链。此术语的例举性基团有：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、十四烷基等。

术语“取代的烷基”是指：

1) 如上文所定义的烷基，具有 1、2、3、4 或 5 个取代基，优选 1 至 3 个取代基，其中取代基选自由下列基团组成的组：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、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、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、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基。除非定义另有限定，所有取代基可以进一步可选地由 1、2、或 3 个取代基取代，后者选自烷基、羧基、羧烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF<sub>3</sub>、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)<sub>n</sub>R，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2；或

2) 如上文所定义的烷基基团，其被独立地选自氧、硫和 NR<sub>a</sub>- 的 1-10 个原子所插入，其中 R<sub>a</sub> 是选自氢、烷基、环烷基、链烯基、环链烯基、炔基、芳基、杂芳基和杂环基。所有取代基可以进一步可选地用烷基、烷氧基、卤素、CF<sub>3</sub>、氨基、取代的氨基、氰基、或-S(O)<sub>n</sub>R 取代，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2；或

3) 如上文所定义的烷基基团，其具有如上文所定义的 1、2、3、4 或 5 个取代基并且由如上文所定义的 1-10 个原子隔开。

术语“低级烷基”是指具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子的单价的分支或无分支饱和烃链。此术语通过基团加以举例说明，如



甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基等。

术语“取代的低级烷基”是指上文所定义的低级烷基，其具有1至5个优选1、2、或3个在取代的烷基中所定义的取代基；或如上文所定义的被1、2、3、4、或5个在取代的烷基中所定义的原子隔开低级烷基基团；或如上文所定义的低级烷基基团，其既具有如上文所定义的1、2、3、4或5个取代基又被如上文所定义的1、2、3、4、或5个原子隔开。

术语“亚烷基”是指具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个碳原子的分支或无分支饱和烃链的双价基，优选1-10个碳原子、更优选1、2、3、4、5或6个碳原子。此术语通过基团加以举例说明，如亚甲基(-CH<sub>2</sub>-)、-亚乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、亚丙基异构体（例如，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-和-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-）等。

术语“低级亚烷基”是指分支或无分支饱和烃链的双基，优选具有1、2、3、4、5、或6个碳原子。

术语“低级亚烷基”是指分支或无分支饱和烃链的双基，优选具有1、2、3、4、5、或6个碳原子。

术语“取代的亚烷基”是指：

(1) 如上文所定义的亚烷基基团，具有1、2、3、4、或5个取代基，其中取代基选自由下列基团组成的组：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、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、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、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基。除非定义另有限定，所有取代基可以进一步可选地由 1、2、或 3 个取代基取代，后者选自烷基、羧基、羧烷基、氨基羧基、羟基、烷氧基、卤素、CF<sub>3</sub>、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)<sub>n</sub>R，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2；或

(2) 如上文所定义的亚烷基基团，其由独立地选自氧、硫和 NR<sub>a</sub>-的 1-20 个原子隔开，其中 R<sub>a</sub>是选自氢、可选取代的烷基、环烷基、环链烯基、芳基、杂芳基和杂环基，或选自羧基、羧基酯、羧基酰胺和磺酰基的基团；或

(3) 如上文所定义的亚烷基基团，其具有 1、2、3、4 或 5 个如上文所定义的取代基并且被如上文所定义的 1-20 个原子打断(插入)。取代的亚烷基的实例是氯亚甲基 (-CH(Cl)-)、氨基亚乙基 (-CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>-)、甲氨基亚乙基 (-CH(NHMe)CH<sub>2</sub>-)、2-羧基亚丙基异构体 (-CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>-)、乙氧基乙基 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、乙基甲氨基乙基 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1-乙氧基-2-(2-乙氧基-乙氧基)乙烷 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) 等。

术语“芳烷基”是指共价连接于亚烷基基团的芳基基团，其中芳基和亚烷基在这里被限定。“可选取代的芳烷基”是指共价连接于可选取代的亚烷基基团的可选取代的芳基基团。这样的芳烷基基团的例子有苄基、苯乙基、3-(4-甲氧苯基)丙基等。

术语“烷氧基”是指基团 R-O-，其中 R 是可选取代的烷基或可选取代的环烷基，或 R 是-Y-Z 基团，其中 Y 是可选取代的亚烷基而 Z 是可选取代的链烯基、可选取代的炔基；或可选取代的环链烯基，其中烷基、链烯基、炔基、环烷基和环链烯基在本文中有定义。优选烷氧基基团是可选取代的烷基-O-，并且包括，例如，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、三氟甲氧基等。

术语“烷硫基”是指基团 R-S-, 其中 R 的限定和对烷氧基中的限定一样。

术语“链烯基”是指分支或无分支不饱和烃基团的单价基团, 优选具有 2 至 20 个碳原子, 更优选 2 至 10 个碳原子, 甚至更优选 2 至 6 个碳原子, 并且具有 1-6 个, 优选 1 个, 双键(乙烯基)。优选的链烯基基团包括乙烯基(-CH=CH<sub>2</sub>)、1-亚丙基或烯丙基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)、异亚丙基(-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>)、二环[2.2.1]庚烯等。在链烯基与氮连接的情况下, 双键不能是氮的 $\alpha$ 位。

术语“低级链烯基”是指如上文所定义的具有 2 至 6 个碳原子的链烯基。

术语“取代的链烯基”是指如上文所定义的具有 1、2、3、4 或 5 个取代基的链烯基基团, 并且优选 1、2、或 3 个取代基, 这些取代基选自下列基团组成的组: 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、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、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、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基。除非定义另有限定, 所有取代基可以进一步可选地由 1、2、或 3 个取代基取代, 后者选自烷基、羧基、羧烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF<sub>3</sub>、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)<sub>n</sub>R, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

术语“炔基”是指不饱和烃的单价基团，优选具有 2 至 20 个碳原子，更优选 2 至 10 个碳原子，甚至更优选 2 至 6 个碳原子，并且具有至少 1 个并优选 1-6 个乙炔（三键）不饱和部位。优选的炔基基团包括乙炔基（ $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ）、炔丙基（或丙-1-炔-3-基， $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ）等。在炔基与氮连接的情况下，三键不能在氮的 $\alpha$ 位。

术语“取代的炔基”是指如上文所定义的具有 1、2、3、4 或 5 个取代基的炔基基团，并且优选 1、2、或 3 个取代基，这些取代基选自由下列基团组成的组：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、硫代羰基、羧基、羧烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、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、 $-\text{SO}-$ 烷基、 $-\text{SO}-$ 芳基、 $-\text{SO}-$ 杂芳基、 $-\text{SO}_2-$ 烷基、 $-\text{SO}_2-$ 芳基和 $-\text{SO}_2-$ 杂芳基。除非定义另有限定，所有取代基可以进一步可选地由 1、2、或 3 个取代基取代，后者选自烷基、羧基、羧烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 $\text{CF}_3$ 、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 是 0、1 或 2。

术语“氨基羰基”是指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ ，其中每个 R 独立地是氢、烷基、芳基、杂芳基、杂环基，或其中两个 R 基团连接以形成杂环基团（例如，吗啉代）。除非定义另有限定，所有取代基可以进一步可选地由 1-3 个取代基取代，这些取代基选自烷基、羧基、羧烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 $\text{CF}_3$ 、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 是 0、1 或 2。

术语“酰氨基”是指基团 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ ，其中每个 R 独立地是氢、烷基、芳基、杂芳基、或杂环基。除非定义另有限定，所有取代基

可以进一步可选地由 1-3 个取代基取代, 这些取代基选自烷基、羧基、羧烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 $\text{CF}_3$ 、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 是 0、1 或 2。

术语“酰氧基”是指基团 $-\text{O}(\text{O})\text{C}$ -烷基、 $-\text{O}(\text{O})\text{C}$ -环烷基、 $-\text{O}(\text{O})\text{C}$ -芳基、 $-\text{O}(\text{O})\text{C}$ -杂芳基、以及 $-\text{O}(\text{O})\text{C}$ -杂环基。除非定义另有限定, 所有取代基可以进一步可选地由下述取代基取代: 烷基、羧基、羧烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 $\text{CF}_3$ 、氨基、取代的氨基、氰基、或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ , 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

术语“芳基”是指 6 至 20 个碳原子的芳族碳环基团, 其具有单环(例如, 苯基)或多环(例如, 联苯基), 或稠环(例如, 萘基或蒽基)。优选的芳基包括苯基、萘基等。

术语“亚芳基”是指如上述所定义的芳基基团的双基。可说明此术语的例子有: 如 1,4-亚苯基、1,3-亚苯基、1,2-亚苯基、1,4'-亚联苯基等。

除非针对芳基或亚芳基取代基的定义另有限定, 这样的芳基或亚芳基基团可以可选地用 1 至 5 个取代基取代, 优选 1 至 3 个取代基, 这些取代基选自由烷基、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、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、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、 $-\text{SO}$ -烷基、 $-\text{SO}$ -芳基、 $-\text{SO}$ -杂芳基、 $-\text{SO}_2$ -烷基、 $-\text{SO}_2$ -芳基和 $-\text{SO}_2$ -杂芳基组成的组。除非定义另有限定, 所有取代基可以进一步可选地由 1-3 个取代基取代, 这些取代基选自烷基、羧基、羧烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、

CF<sub>3</sub>、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)<sub>n</sub>R，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

术语“芳氧基”是指芳基-O-基团，其中芳基基团如上文所定义，并且包括同样如上文所定义的可选取代的芳基基团。术语“芳硫基”是指基团 R-S-，其中 R 的定义与对芳基中的定义相同。

术语“氨基”是指基团-NH<sub>2</sub>。

术语“取代的氨基”是指基团-NRR，其中每个 R 独立地选自下列基团组成的组：氢、烷基、环烷基、羧烷基、（例如，苄氧基羰基）、芳基、杂芳基和杂环基（只要两个 R 基团都不是氢）、或基团-Y-Z，其中 Y 是可选取代的亚烷基而 Z 是链烯基、环链烯基、或炔基。除非定义另有限定，所有取代基可以进一步可选地由 1-3 个取代基取代，这些取代基选自烷基、羧基、羧烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF<sub>3</sub>、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)<sub>n</sub>R，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

术语“羧烷基”是指基团-C(O)O-烷基或-C(O)O-环烷基，其中烷基和环烷基如本文所定义并且可以进一步可选地由下述取代基取代：烷基、链烯基、炔基、烷氧基、卤素、CF<sub>3</sub>、氨基、取代的氨基、氰基、或-S(O)<sub>n</sub>R，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

术语“环烷基”是指 3 至 20 个碳原子并具有单环或稠环的碳环基团。这样的环烷基基团包括，例如，单环结构如环丙基、环丁基、环戊基、环辛基等，或多环结构如金刚烷基、二环[2.2.1]庚烷、1,3,3-三甲基二环[2.2.1]庚-2-基、(2,3,3-三甲基二环[2.2.1]庚-2-基)、或被并以芳基基团的碳环基团，例如 1,2-二氢化茚等。

术语“取代的环烷基”是指具有 1、2、3、4 或 5 个取代基的环烷基基团，并且优选 1、2、或 3 个取代基，这些取代基选自由烷基、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、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、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、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和 -SO<sub>2</sub>-杂芳基组成的组。除非定义另有限定，所有取代基可以进一步可选地由 1、2、或 3 个取代基取代，这些取代基选自烷基、羧基、羧烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF<sub>3</sub>、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)<sub>n</sub>R，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

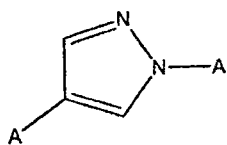
术语“卤素”或“卤”是指氟、溴、氯、以及碘。

术语“酰基”是指基团-C(O)R，其中 R 是氢、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、以及可取代的杂芳基。

术语“杂芳基”是指衍生自芳族环状基团（即完全不饱和的）的基团，其具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或 15 个碳原子并在至少一个环内具有 1、2、3 或 4 个选自氧、氮和硫的杂原子。这样的杂芳基基团可以具有单环（例如，吡啶基或咪唑基）或多稠环（例如，中氮茛基、苯并噻唑基、或苯并噻吩基）。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、异喹啉、喹啉、二氮杂萘、萘基吡啶、喹喔啉、喹唑啉、肉啉、蝶啶、咔唑、咔啉、菲啶、吡啶、菲咯啉、异噻唑、吩嗪、异噻唑、吩噻嗪、吩噻嗪、

咪唑烷、咪唑啉等，以及 N-氧化物和含氮杂芳基化合物的 N-烷氧基衍生物，例如吡啶-N-氧化物衍生物。

术语“杂亚芳基”是指如上文所定义的杂芳基基团的双基。此术语可例举为：如 2,5-亚咪唑基、3,5-[1,2,4]亚噁二唑基、2,4-亚噁唑基、1,4-亚吡唑基等。例如，1,4-亚吡唑是：



其中 A 表示连接点。

除非针对杂芳基或杂亚芳基取代基的定义另有限定，这些杂芳基或杂亚芳基基团可以可选地用 1 至 5 个、优选 1 至 3 个取代基取代，这些取代基选自由烷基、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、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、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、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基组成的组。除非定义另有限定，所有取代基可以进一步可选地由 1-3 个取代基取代，这些取代基选自烷基、羧基、羧烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF<sub>3</sub>、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)<sub>n</sub>R，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

术语“杂芳烷基”是指共价连接于亚烷基基团的杂芳基基团，其中杂芳基和亚烷基在本文中已有定义。“可取代的杂芳烷基”是指共价连接于可取代的亚烷基基团的可选取代的杂芳基基团。这样的杂芳烷基基团的例子有 3-吡啶基甲基、喹啉-8-基乙基、4-甲氧基噻唑-2-基丙基等。



术语“杂芳氧基”是指基团杂芳基-O-。

术语“杂环基”是指具有单环或多稠环的单价饱和或部分不饱和基团，其具有1至40个碳原子以及在环内有1至10个杂原子，优选1、2、3或4个杂原子，其中杂原子选自氮、硫、磷、和/或氧。杂环基团可以具有单环或多稠环，并且包括四氢呋喃基、吗啉代、哌啶基、哌嗪并、二氢吡啶并等。

除非针对杂环取代基的定义另有限定，这些杂环基团可以可选地用1、2、3、4或5个、优选1、2或3个取代基取代，这些取代基选自烷基、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、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、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、-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-芳基和-SO<sub>2</sub>-杂芳基组成的组。除非定义另有限定，所有取代基可以进一步可选地由1-3个取代基取代，这些取代基选自烷基、羧基、羧烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF<sub>3</sub>、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)<sub>n</sub>R，其中R是烷基、芳基、或杂芳基而n是0、1或2。

术语“硫羟基”是指基团-SH。

术语“取代的烷硫基”是指基团-S-取代的烷基。

术语“杂芳硫基”是指基团-S-杂芳基，其中杂芳基基团如上文所定义并且包括同样如上文所定义的可选取代的杂芳基基团。

术语“亚砷”是指基团-S(O)R，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基。“取代的亚砷”是指基团-S(O)R，其中 R 是如本文中所定义的取代的烷基、取代的芳基、或取代的杂芳基。

术语“砷”是指基团-S(O)<sub>2</sub>R，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基。“取代的砷”是指基团-S(O)<sub>2</sub>R，其中 R 是如本文中所定义的取代的烷基、取代的芳基、或取代的杂芳基。

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

“可选的”或“可选地”是指其后描述的事件或情况可以发生或可以不发生，以及该描述包括所述事件或情况发生的实例以及所述事件或情况不发生的实例。

术语“化学式 I 和化学式 II 的化合物”是用来包括所披露的本发明的化合物、以及这类化合物的药学上可接受的盐、药用酯、前药、水合物和多晶型物。另外，本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心，并且可以制成外消旋混合物或制成单独的对映体或非对映异构体。在任何给定的化学式 I 的化合物中存在的立体异构体的数目取决于存在的不对称中心的数目（存在 2<sup>n</sup> 种可能的立体异构体，其中 n 是不对称中心的数目）。可以通过在合成的某个适当阶段分离中间产物的外消旋或非外消旋混合物、或通过用传统方式分离化学式 I 的化合物来获得单独的立体异构体。单独的立体异构体（包括单独的对映体或非对映异构体）以及立体异构体的外消旋和非外消旋混合物包括在本发明的范围内，所有这些都为本说明书的结构所描述，除非另有说明。

“异构体”是具有相同分子式的不同的化合物。

“立体异构体”是异构体，其差别仅在于原子在空间的不同的排列方式。

“对映体”是一对立体异构体，其彼此是不能重叠的镜像。一对对映体的 1:1 混合物是“外消旋”混合物。在适当的情况下，术语“(±)”用来表示外消旋混合物。

“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子的立体异构体，但其彼此不是镜像。

绝对立体化学是按照卡恩-英戈尔德-普雷戈尔德 R-S 系统来表示。当化合物是纯对映体时，在每个手性碳的立体化学可以用 R 或 S 来表示。分离的其绝对构型未知的化合物表示为(+)或(-)，其取决于它们在钠 D 线的波长旋转偏振光面的方向（右旋或左旋）。

术语“有效治疗量”是指化学式 I 的化合物被施予需要这种治疗的哺乳动物时，其足以实现治疗的量，如下文所定义。有效治疗量将随对象和要治疗的疾病状况、对象的体重和年龄、疾病状况严重程度、给药方式等而变化，其可以容易地由本领域技术人员确定。

术语“治疗”是指对哺乳动物疾病的任何治疗，包括：

- (i) 预防疾病，即，使疾病的临床症状不发生；
- (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，借助于存在氨基和 / 或羧基基团或与其类似的基团，本发明的化合物可以形成酸式盐和 / 或碱式盐。术语“药学上可接受盐”是指保留化学式 I 的化合物的生物效果和特性的盐，并且其在生物学上或其他方面并不是不方便的。药学上可接受的碱加合盐可以制备自无机和有机碱。衍生自无机碱的盐包括（仅用于举例）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盐、仲胺盐和叔胺盐，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、二取代的链烯基胺、三取代的链烯基胺、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、环链烯基胺、二环链烯基胺、三环链烯基胺、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——其中胺上的至少两个取代基是不同的并且选自由烷基、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、杂环等组成的组。还包括这样的胺，其中两个或三个取代基和氨基氮一起形成杂环或杂芳基基团。

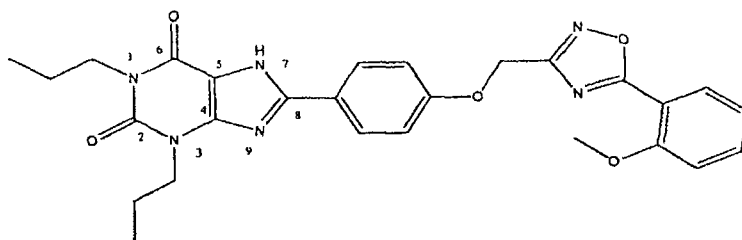
适宜的胺的具体实例包括(仅用于举例)异丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三异丙基胺、三正丙基胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、氨基丁三醇、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、N-烷基葡糖胺、可可碱、嘌呤、嘧啶、吡啶、吗啉、N-乙基吡啶等。

药学上可接受的酸加合盐可以制备自无机和有机酸。衍生自无机酸的盐包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。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、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

如在本文中所使用的，“药学上可接受的载体”包括任何和所有溶剂、分散介质、涂层、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。这类用于药物活性物质的介质和制剂在本技术领域是众所周知的。除了任何与活性成分不相容的传统介质或制剂，可以考虑将其应用在治疗组合物中。辅助活性成分也可以加入这些组合物。

## 命名

本发明的化合物的命名和编号用化学式 I 的典型化合物加以说明，其中  $R^1$  是正丙基， $R^2$  是正丙基， $R^3$  是氢，X 是亚苯基，Y 是  $-O-(CH_2)$ ，以及 Z 是 5-(2-甲氧苯基)-[1,2,4]-噁二唑-3-基，



其命名为：

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

## 合成反应参数

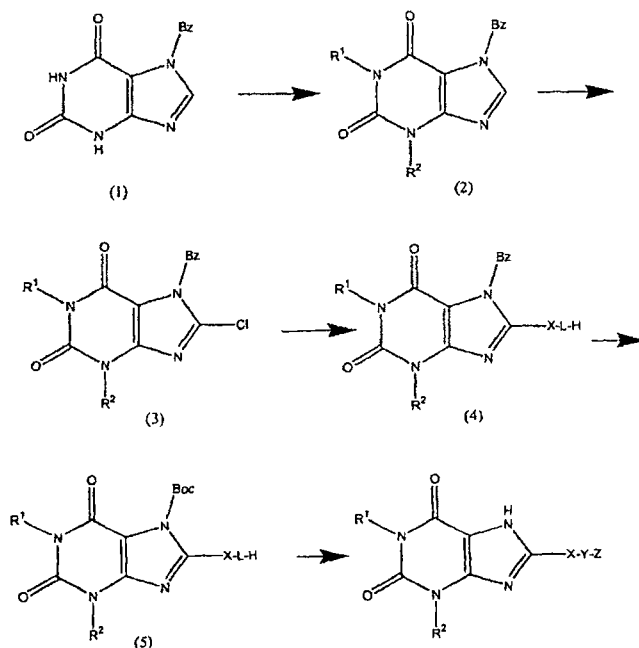
术语“溶剂”、“惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”是指在描述的反应条件下与其有关的说明中是惰性的溶剂[包括，例如，苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃 (“THF”)、二甲基甲酰胺 (“DMF”)、氯仿、二氯甲烷、乙醚、甲醇、吡啶等]。除非有相反的说明，在本发明的反应中使用的溶剂是惰性有机溶剂，并且反应是在惰性气体下进行，优选氮气。

术语“q.s. (足量)”指加入足以达到一定功能的量，例如，使溶液达到所希望的容积 (即，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， $R^3$  是氢，以及 Y 包括氧、硫或氮原子，可以如反应方案 I 所示进行制备。

### 反应方案 I



化学式 I, 其中  $R^3$  是氢

其中 Bz 是苄基, Boc 是叔丁氧基羰基, 以及 L 是 -O-、-S-、或 -NH-。

注意, 当  $R^3$  是氢时, 由于互变现象和结果, 化学式 I 和 II 是相同的化合物。

#### 步骤 1 - 化学式 (2) 的制备

化学式 (1) 的化合物, 其在 N-7 位置受到保护, 可商业上获得, 或可以用本领域熟知的方法制备 (参见, 例如, *Synthetic Communications*, 20 (16), 2459-2467 (1990))。化学式 (1) 的化合物和至少两个当量的化学式  $R^1LG$  的化合物在有强碱例如氢氧化钠存在的条件下进行反应, 其中 LG 是离去基团, 优选氯、溴、或碘。该反应是在极性溶剂例如 DMF 中进行, 起初在约室温, 接着在约 30 - 100°C 的温度, 例如约 70°C 进行反应, 时间约 6 - 24 小时。当反应基本完全时, 用传统的方法分离化学式 (2) 的产物, 例如通过在减压下除去溶剂, 接着在硅胶上层析残余物。

应当注意到，此反应仅提供化学式(2)的化合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  相同。用于制备  $R^1$  和  $R^2$  不同的化学式(2)的化合物的程序，用反应方案 III 表示。

为了制备  $R^1$  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，示于反应方案 III 中。

### 步骤 2 - 化学式 (3) 的制备

然后通过和卤化剂的反应在 8-位卤化化学式(2)的化合物，以得到化学式(3)的化合物，例如用卤化剂 N-氯琥珀酰亚胺，以得到化学式(3)的 8-氯化合物。一般说来，将化学式(2)的化合物溶解于惰性溶剂例如四氢呋喃中，并加入 N-溴琥珀酰亚胺(或 N-氯琥珀酰亚胺)。反应是在约 0 - 30°C 的温度例如约室温下进行，时间为约 1 - 10 小时，例如大约 4 小时。当反应基本完成时，用传统的方式分离化学式(3)的产物并重结晶。

### 步骤 3 - 化学式 (4) 的制备

然后在钪(0)配合物存在下，通过和适当取代的硼酸衍生物的反应，将化学式(3)的化合物转化成化学式(4)的化合物。例如，在 X 是可选取代的苯基的情况下，化学式(3)的化合物和可选取代的苯基硼酸反应。该反应是在惰性溶剂例如甲苯 / 乙醇中、碳酸钠水溶液和四(三苯基膦)-钪(0)存在、大约回流温度下进行约 24 小时。当反应基本完成时，用传统的方法分离化学式(4)的产物，例如通过在减压下除去溶剂，接着在硅胶上层析残余物。

### 步骤 4 - 化学式 (5) 的制备

a) 然后用 Boc 取代化学式(4)的化合物的苯基保护基团，以得到化学式(5)的化合物。通常将化学式(4)的化合物溶解于惰

性溶剂例如甲醇中，并加入氢化催化剂。在约 0-30℃ 的温度，例如约室温，并在氢气氛下对反应搅拌约 8-24 小时，例如约 18 小时。当反应基本完成时，过滤除去催化剂，然后用传统方法分离产物。

b) 然后产物被溶解在惰性溶剂例如甲醇中，往其中加入过量的二叔丁基二碳酸酯和受阻碱，例如乙基二异丙基胺。回流混合物约 8-24 小时，例如约 18 小时。当反应基本完成时，过滤除去催化剂，然后用传统方法分离化学式 (5) 的化合物，例如通过在减压下除去溶剂，接着在硅胶上层析残余物。

#### 步骤 5 - R<sup>3</sup> 是氢的化学式 I 化合物的制备

然后通过和化学式 Z-Y-LG 的化合物的反应将化学式 (5) 的化合物转化成化学式 I 的化合物，其中 Z 和 Y 如上文定义，而 LG 是离去基团，优选卤素，更优选氯 (Boc 保护基团同时被除去)。该反应是在有强碱例如氢氧化钠存在的条件下并在惰性极性溶剂 (优选 DMF) 中进行，反应温度约 0-30℃，优选约室温，反应时间为约 8-24 小时，优选约 16 小时。在此反应顺序中还除去 BOC 保护基团。当反应基本完成时，通过传统方式，例如通过在硅胶上的层析法，分离化学式 I (其中 R<sup>3</sup> 是氢) 的产物。

#### 步骤 5 - R<sup>3</sup> 不是氢的化学式 I 化合物的制备

通过和化学式 R<sup>3</sup>-LG 的化合物的反应，可以将 R<sup>3</sup> 是氢的化学式 I 的化合物，转化成 R<sup>3</sup> 不是氢的化学式 I 的化合物，在化学式 R<sup>3</sup>-LG 中 LG 是离去基团，优选碘或溴。该反应是在弱碱例如碳酸钾存在下、并在惰性极性溶剂 (优选 DMF) 中进行，反应温度约 30-100℃，优选约 70℃，反应时间约 8-24 小时，优选约 16 小时。当反应基本完成时，通过传统方式，例如通过硅胶层析法，分离化学式 I (其中 R<sup>3</sup> 不是氢) 的产物。



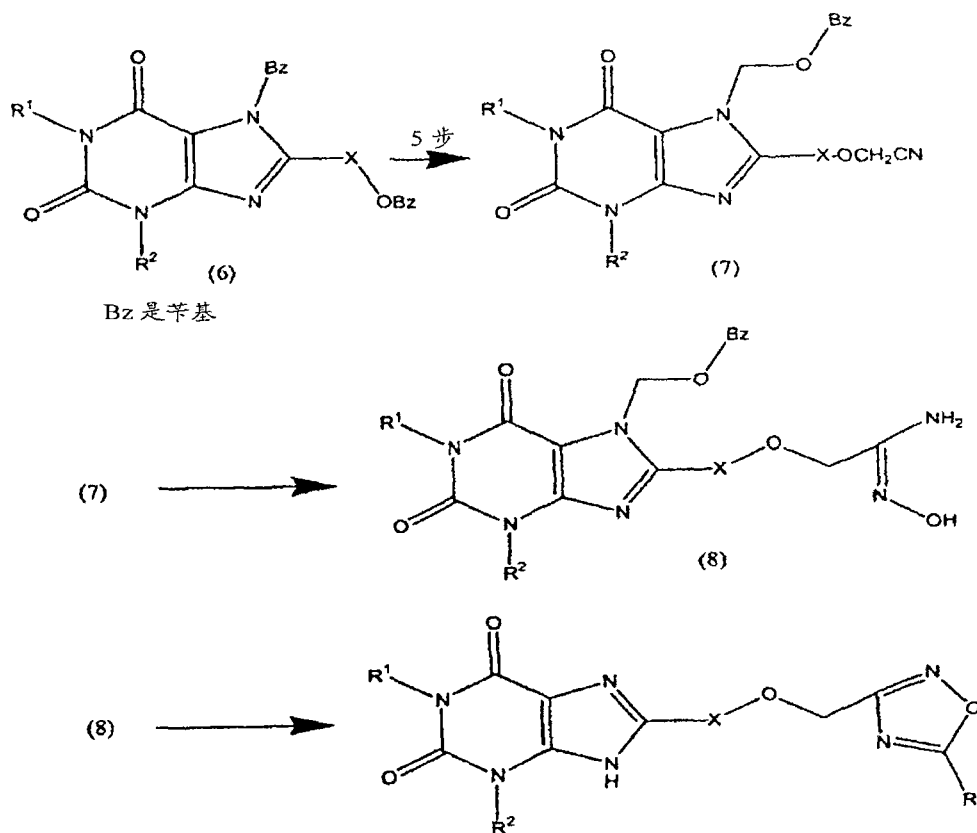
可替换地,可以用三甲基硅-乙氧基甲基保护基团(而不是 BOC 基团)代替化学式(4)的苄基保护基团,其以后的除去可以在更温和的反应条件下完成。通常将步骤 4a 的产物溶解在惰性溶剂中,优选无水 DMF (100 mL),并在碱(优选碳酸钾)存在下,和三甲基硅-乙氧基甲基氯化物反应。该反应在约 50-90°C、优选约 70°C 的温度下进行,时间约 1-6 天,优选约 72 小时。当反应基本完成时,过滤除去催化剂,然后通过传统方法、优选快速层析法对产物进行分离。

然后产物和 Z-Y-LG 反应,其中 Z 和 Y 如上文中所定义, LG 是离去基团,如在上述步骤 5 中所示。通过用在质子溶剂中的酸(优选乙醇中的盐酸)进行处理,从形成的中间化合物除去三甲基硅-乙氧基甲基保护基团,得到化学式 I 的化合物。

可替换地,在步骤 2 的卤化作用以前可以用 BOC 代替化学式(1)起始原料的苄基基团。以这种方式,不需要如在以上步骤 4 中概述的保护基团从苄基变化到 BOC。

在反应图解 II 中示出了一种可替换的用于制备化学式 I 的化合物的方法,其中  $R^3$  是氢, Z 是可选取代的 1,2,4-噁二唑,并且优选 Y 是氧。

## 反应方案 II



化学式 I, 其中 R<sup>3</sup> 是氢, Y 是氧,  
以及 Z 是可选取代的 1,2,4-噁二唑

### 步骤 1 - 化学式 (7) 的制备

化学式 (6) 的化合物以类似于上述制备化合物 (4) 的方式加以制备。在有催化剂 (优选碳载钯) 存在的条件下, 通过用氢处理对它进行去保护。如此制备的羟基化合物在有咪唑存在下和叔丁基二甲基硅氯化物反应, 得到叔丁基二甲基硅氧基衍生物。此化合物和氢氧化钠反应, 并且如此产生的阴离子和苄氧基氯代甲烷反应, 以得到在 N-7 位置受到苄氧基甲基保护的化合物。然后用通常的方法, 例如用氟化四丁基铵进行处理, 除去叔丁基二甲基硅保护基团, 并且在有强碱例如叔丁醇钾存在的情况下, 生成的羟基化合物和碘乙腈或氯乙腈反应。该反应在室温下并在惰性溶剂、优选四氢呋喃中进行, 时间约 6-24 小时。当反应基本完成时, 用传统方法分离化学式 (7) 的产物, 例如通过在减压下除去溶剂, 接着在硅胶上层析残余物。

### 步骤 2 - 化学式 (8) 的制备

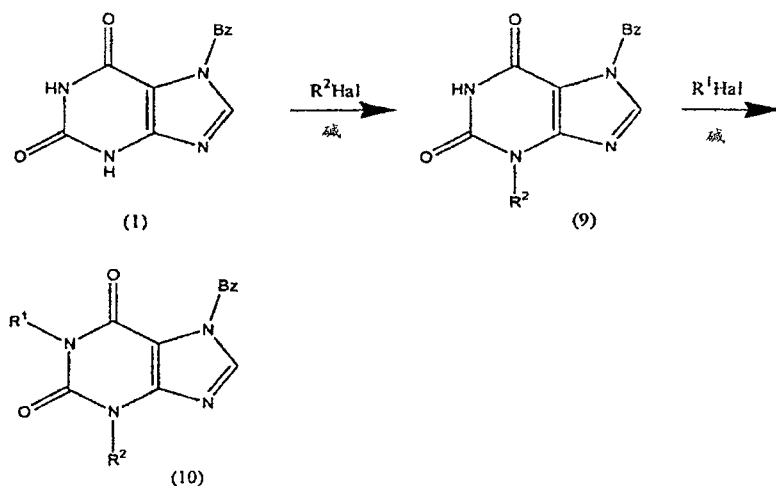
然后化学式 (7) 的化合物和盐酸羟胺反应。通常, 化学式 (7) 的化合物被溶解于惰性溶剂例如乙醇中, 然后加入盐酸羟胺, 以及相同量的强碱, 例如乙醇钠。该反应在约 0-30°C 的温度、例如约室温下进行约 6-24 小时。当反应基本完成时, 用传统方法分离化学式 (8) 的产物, 例如通过在减压下除去溶剂, 接着在硅胶上层析残余物。

### 步骤 3 - 化学式 I 的制备

然后通过和化学式  $RC(O)Cl$  的适当取代的酰基氯的反应, 将化学式 (8) 的化合物环化为化学式 I 的可选取代的 1,2,4-噁二唑, 其中 R 是可取代基, 其导致在噁二唑环上的 5-取代。通常, 化学式 (8) 的化合物溶解在惰性溶剂例如二噁烷中, 然后加入碳酸钾和酰基氯。在约 0-30°C、优选约室温下, 使混合物反应约 10 分钟。当反应基本完成时, 用传统方法分离中间产物, 然后将其溶解在高沸点惰性溶剂例如二甲苯中。在约 100-160°C、优选约 145°C 下, 使混合物反应约 6-24 小时。用传统方法分离化学式 I 的产物, 例如通过在减压下除去溶剂, 接着在硅胶上层析残余物。

在反应方案 III 中示出了制备  $R^1$  和  $R^2$  不同的化学式 I 的化合物的方法。

#### 反应方案 III

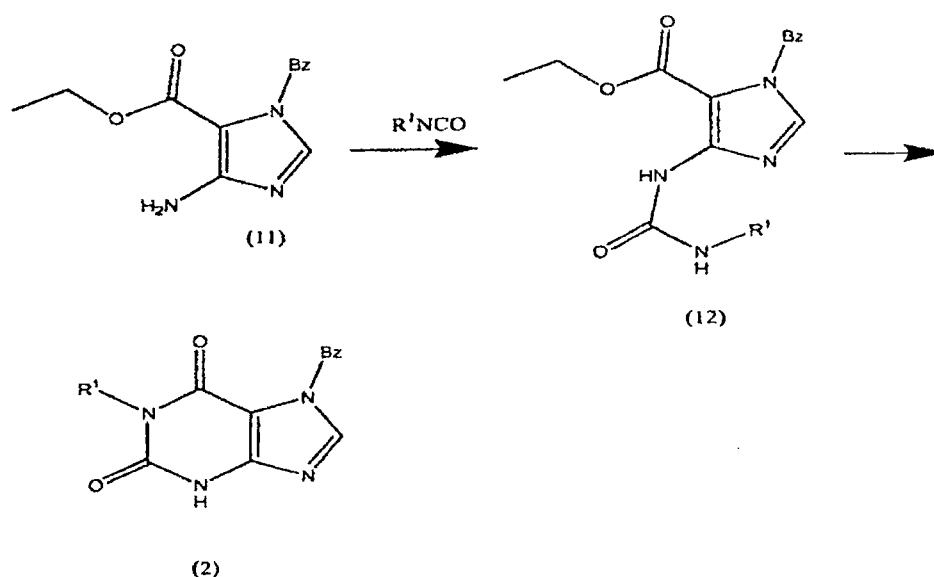


其中  $R^1$  和  $R^2$  如上文中所定义, Bz 是苄基, 而 Hal 是氯、溴、或碘。

总体上, 按照 *Synthetic Communications*, 20 (16), 2459-2467 (1990) 中所述的方法进行反应操作。该反应方案利用下述事实: 黄嘌呤被熟知以  $N3 > N7 > N1$  的次序和烷化剂反应。在 N7 受到保护的情况下, 如在化学式 (1) 的化合物中, 和化学式  $R^2LG$  的化合物的反应, 其中 LG 是离去基团, 优选氯、溴、或碘, 并  $R^2LG$  稍微过量 (其方式与上述用于制备化学式 (2) 化合物的方式相同), 得到化学式 (9) 的化合物。化学式 (9) 的化合物和化学式  $R^1LG$  的化合物的进一步反应可提供  $R^1$  和  $R^2$  不同的化学式 (10) 的化合物中。

在反应方案 IV 中示出制备化学式 (2) 的  $R^2$  是氢或烷基而  $R^1$  是芳基或杂芳基的化合物的方法。

#### 反应方案 IV



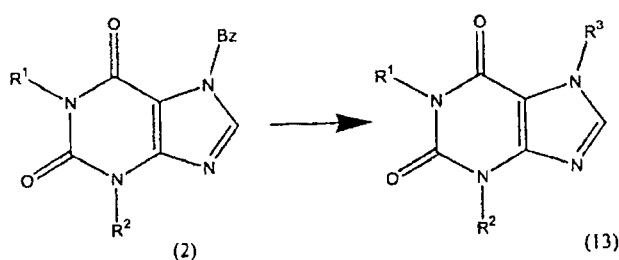
化学式 (2) 的化合物, 其中  $R^1$  是芳基或杂芳基, 可以如在 *Synthesis*, 1995, p.855-858 中所述进行制备。总体上, 由本领域熟知的方法制备的化学式 (11) 的化合物和适当取代的化学式  $R^1NCO$  异氰酸酯反应以提供化学式 (12) 的化合物, 后者在碱性条件下被环化, 例如用乙醇钠进行处理, 得到化学式 (2) 的化合物, 其中  $R^1$  是芳基或杂芳基而  $R^2$  是氢。此方法还可以用来提供其中  $R^1$  是烷基等的化合物。

然后  $R^2$  是氢的化学式 (2) 的化合物可以进一步和化学式  $R^2\text{hal}$  的烷基卤化物反应, 其方式和反应方案 I 中的方式相同, 得到化学式 (2) 的化合物, 其中  $R^1$  是芳基或杂芳基而  $R^2$  是烷基。

化学式 (2) 的化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  都是芳基或杂芳基, 其制备按照 Chem. Ber., GE; 111; 1978; 982-995 中所述。

在反应方案 V 中示出了制备化学式 I 的化合物的方法, 其中  $R^3$  不是氢。

### 反应方案 V



### 化学式 (13) 的制备

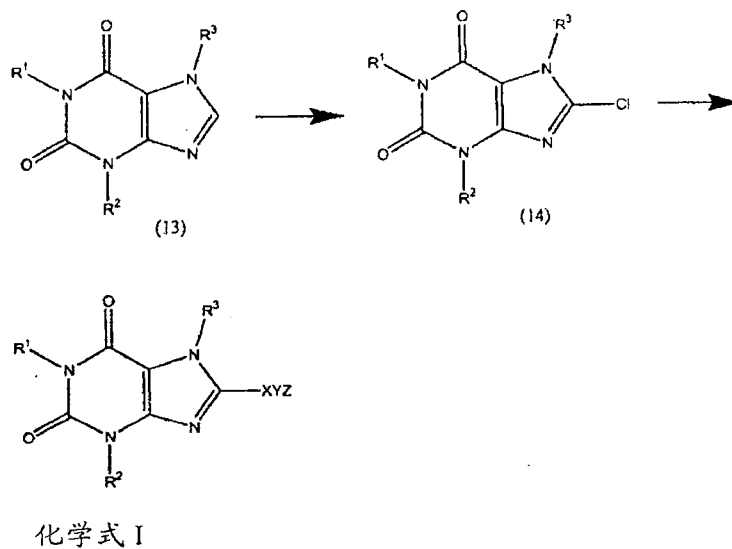
化学式 (2) 的化合物的苄基保护基团的去除是通过反应方案 I 步骤 4 中所描述的氢化法。然后形成的化合物在碱 (例如碳酸钾) 存在下和化学式  $R^3\text{LG}$  的化合物反应, 其中 LG 是离去基团, 优选氯、溴、或碘。该反应在极性溶剂例如 DMF 中进行, 起始温度约为室温, 接着在约 30 - 100°C 的温度下反应, 例如约 70°C, 时间约 6 - 24 小时。当反应基本完全时, 用传统方法分离化学式 (13) 的产物, 例如通过在减压下除去溶剂, 接着在硅胶上层析残余物。

该反应更详细披露在 J. Med. Chem., 1999, 42, 2527-2534 中。

在反应方案 VI 中示出了制备化学式 I 化合物的可替换的方法。化学式 (14) 的 8-氯衍生物和化学式  $(\text{HO})_2\text{B-X-Y-Z}$  的化合物的

偶合是一种方便的用于提供在链中没有杂原子的化学式 I 的化合物的方法。

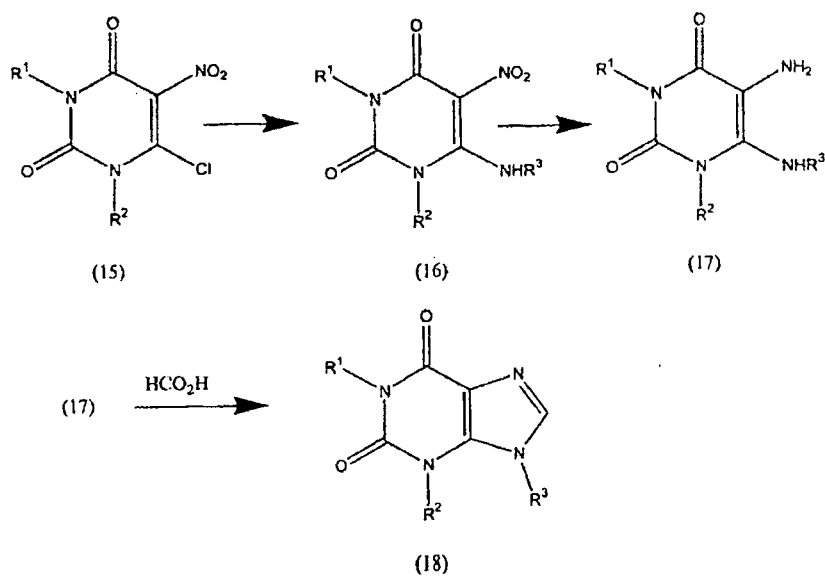
### 反应方案 VI



### 化学式 II 的化合物的制备

以和上文在反应方案 I、II 和 III 中示出的相同的方式进行化学式 II 的化合物的制备，从化学式 (18) 的化合物开始，其制备表示在反应方案 VII 中。

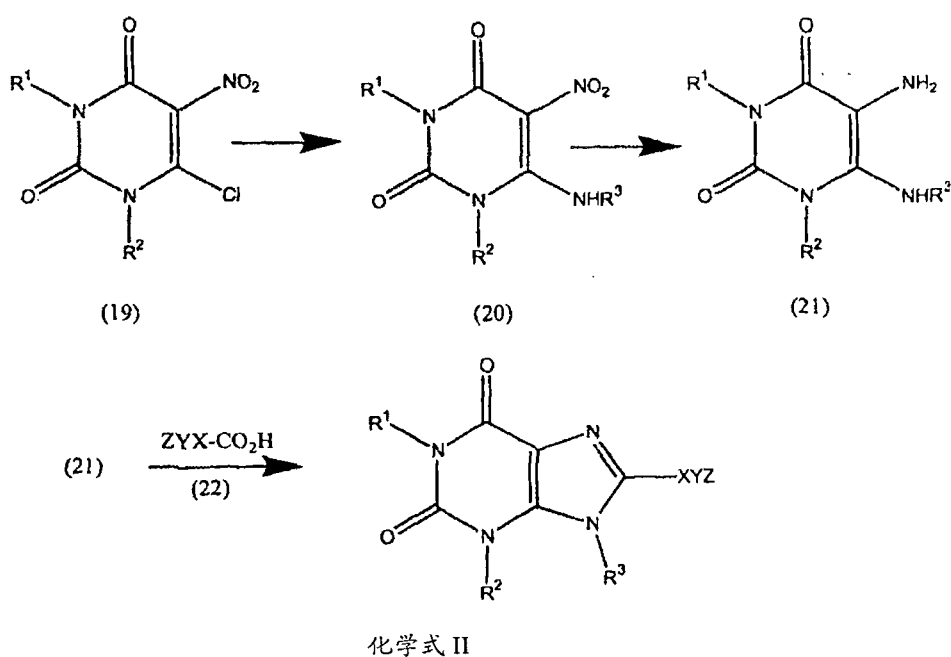
### 反应方案 VII



类似的反应顺序披露在美国专利第 5,631,260 号中,其全部内容以引用方式结合于本文中作为参考。

应当注意到,如果用  $\text{RCO}_2\text{H}$  (或  $\text{RCOCl}$ ) 来代替甲酸,则形成在 8-位置由 R 取代的化学式 (18) 的化合物。因此,如果  $\text{RCO}_2\text{H}$  相当于  $\text{ZYXCO}_2\text{H}$  (化学式 (22) 的化合物),完成化学式 II 的化合物的可替换合成,如在反应方案 VIII 中所示。

### 反应方案 VIII

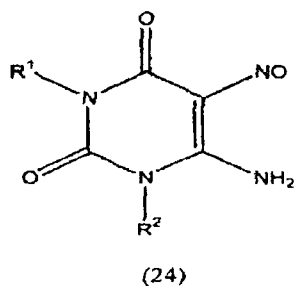


应当注意到,如果  $\text{R}^3$  是氢,则制得化学式 I 或 II 的化合物。

化学式 (19) 的化合物可商业上获得,或可以用本领域熟知的方法制备。如在美国专利第 5,446,046 号中所描述的,它被转化成化学式 II 的化合物(或化学式 I 的化合物,其中  $\text{R}^3$  是氢),该专利披露的全部内容以引用方式结合于本文中作为参考。

$\text{R}^3$  是氢的化学式 (21) 的化合物可以商业购得,例如 5,6-二氨基-1,3-二丙基尿嘧啶,或用本领域熟知的方法制备。

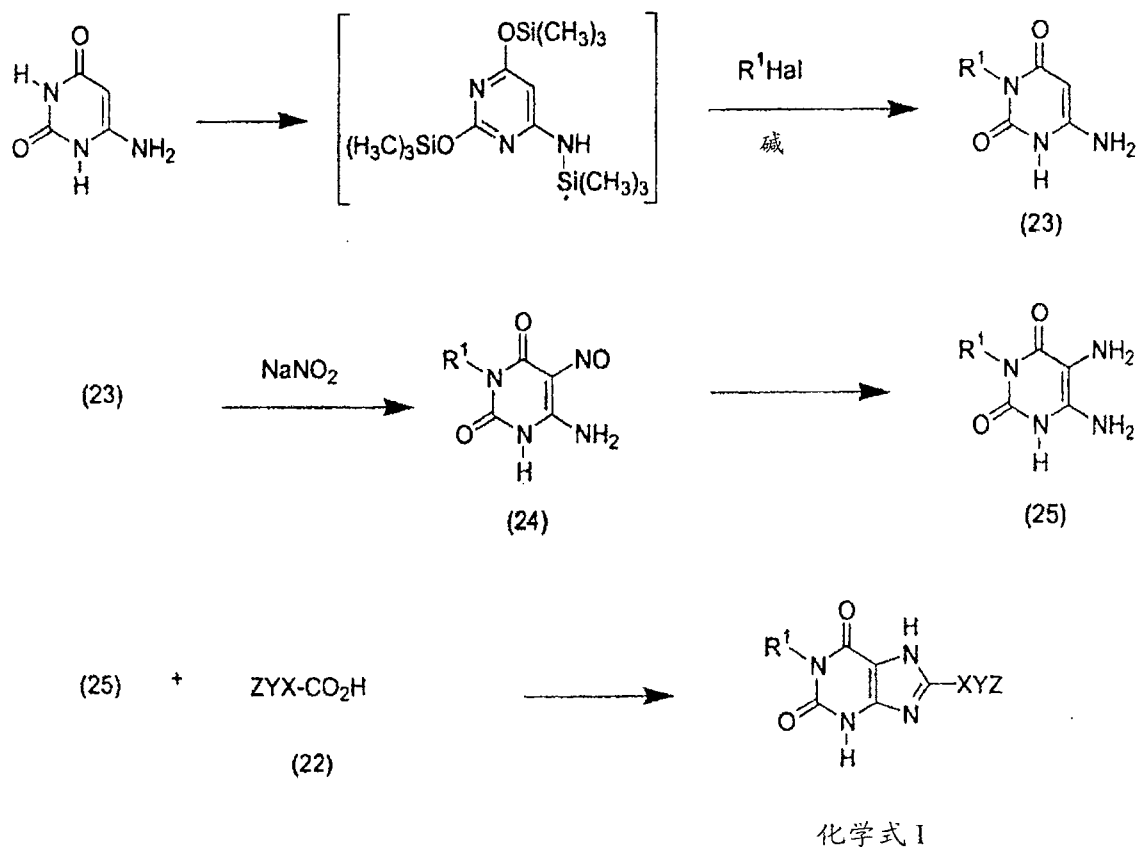
从化学式 (24) 的亚硝基氨基衍生物开始,可以进行类似的反应。



用氢/氧化铂催化剂还原化学式(24)的化合物可得到相应的二氨基化合物(21),其中 $R^3$ 是氢。可替换地,如在以上反应方案VII中所描述的,化学式(24)的化合物可以首先用 $R^3$ 取代,以提供相应的化学式(21)的二氨基化合物,其中 $R^3$ 不是氢。

可替换地,化学式(24)的化合物,其中 $R^2$ 是氢而 $R^1$ 不是氢,可以转化成化学式I的化合物,其中 $R^2$ 是氢而 $R^1$ 不是氢,如反应方案IV所示。

### 反应方案 IX





### 步骤 1 - 化学式 (23) 的制备

首先甲硅烷基化可商业获得的化合物 6-尿嘧啶, 例如通过在有催化剂例如硫酸铵存在下, 和六甲基二硅氮烷 (作为溶剂) 进行反应。该反应在约回流温度下进行约 1 - 10 小时。当反应基本完成时, 用传统方法分离如此制得的甲硅烷基化化合物, 然后优选在没有溶剂存在的情况下使其和化学式  $R^1\text{Hal}$  的化合物反应, 其中  $R^1$  如上文所定义不是氢。该反应在约回流温度下进行约 12 小时至 7 天。当反应基本完成时, 用传统方法分离化学式 (23) 的产物。

### 步骤 2 - 化学式 (24) 的制备

然后化学式 (23) 的化合物溶解在含水酸例如含水乙酸中, 并和亚硝酸钠反应。该反应在约 20 - 50°C 的温度下、优选约 30°C, 进行约 30 分钟。当反应基本完成时, 用传统方法, 例如通过过滤, 分离化学式 (24) 的产物。

### 步骤 3 - 化学式 (25) 的制备

然后将化学式 (24) 的化合物还原成二氨基衍生物。通常将化学式 (24) 的化合物溶解在氨水中, 然后加入还原剂, 例如连二亚硫酸钠。该反应在约 70°C 的温度下进行。当反应基本完成时, 用传统方法分离化学式 (25) 的产物, 例如通过过滤冷却的反应混合物。

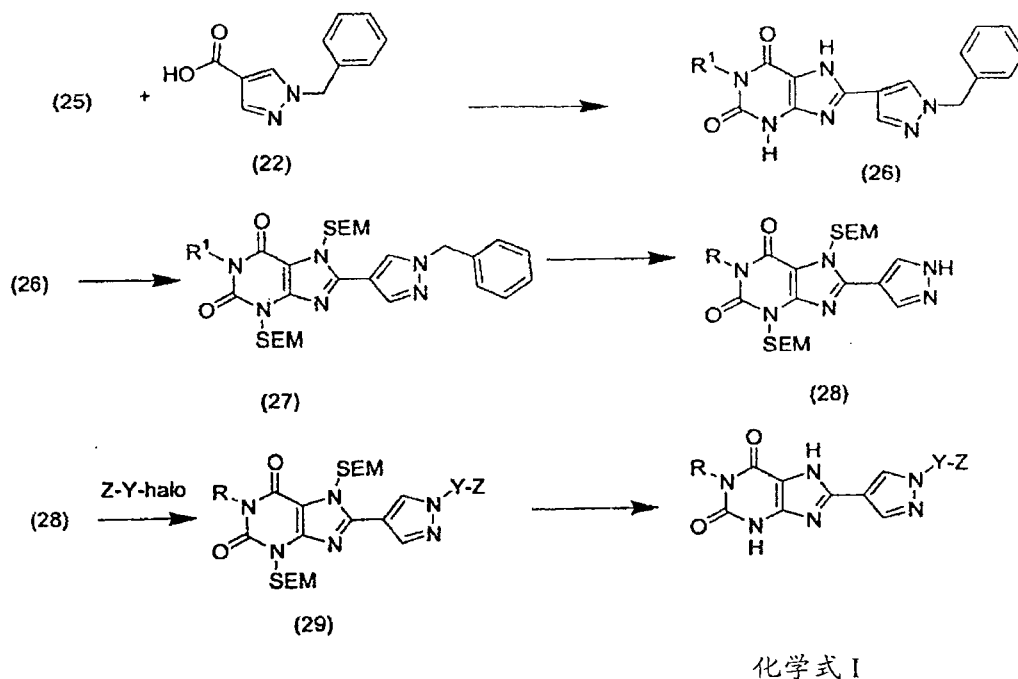
### 步骤 4 - 化学式 I 的制备

然后化学式 (25) 的化合物在有碳二亚胺例如 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺氢氯化物存在的情况下和化学式  $Z\text{-Y-X-CO}_2\text{H}$  的羧酸反应。该反应在约 20 - 30°C 的温度下进行约 12 - 48 小时。用传统方法分离产物, 例如通过过滤, 然后在回流温度并在有硫酸铵存在的情况下和过量六甲基二硅氮烷反应约 2 天。当

反应基本完成时，用传统方法分离化学式 I 的产物，例如通过过滤冷却的反应混合物。

反应方案 X 给出反应方案 IX 中表示的制备的一个具体的实例，其中 X 是可取代的 1,4-亚吡唑。

### 反应方案 X

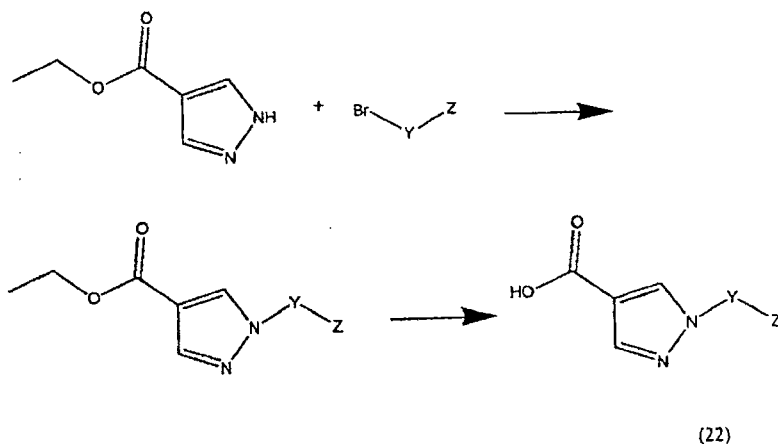


其中 SEM 是 2,2-(三甲基硅)乙氧基甲基而卤取代基是氯、溴、或碘。应当注意到，化学式 (26) 的化合物相当于化学式 I 中  $R^2$  和  $R^3$  是氢、X 是 1-吡唑-4-基、Y 是亚甲基、以及 Z 是苯基的化合物。此反应更详细描述在下面的实施例中。

相同的反应方案可以用于制备化学式 I 中 1 和 3 位被取代(即， $R^1$  和  $R^2$  不是氢)的化合物，反应从化学式 (21) 中  $R^3$  是氢的化合物开始，并和如上所述的化学式 (22) 的化合物反应。

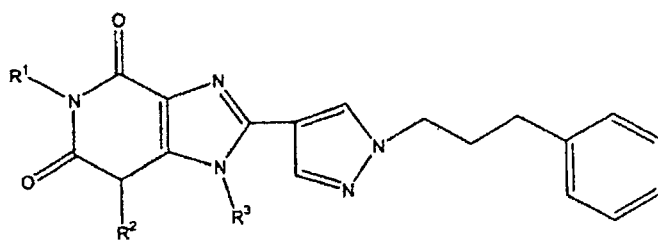
化学式 (22) 的化合物的合成实例示在反应方案 XI 中：

### 反应方案 XI



例如，如果 Z-Y-Br 表示 3-苯基丙基溴，那么产物 (22) 是 1-(3-苯基丙基)吡唑-4-羧酸。如果 Z-Y-Br 表示 (1-氧-吡啶-3 基) 溴代甲烷，那么产物 (22) 是 1-(1-羟吡啶-3-基甲基)吡唑-4-羧酸。该反应的进行如实施例 9 所示。

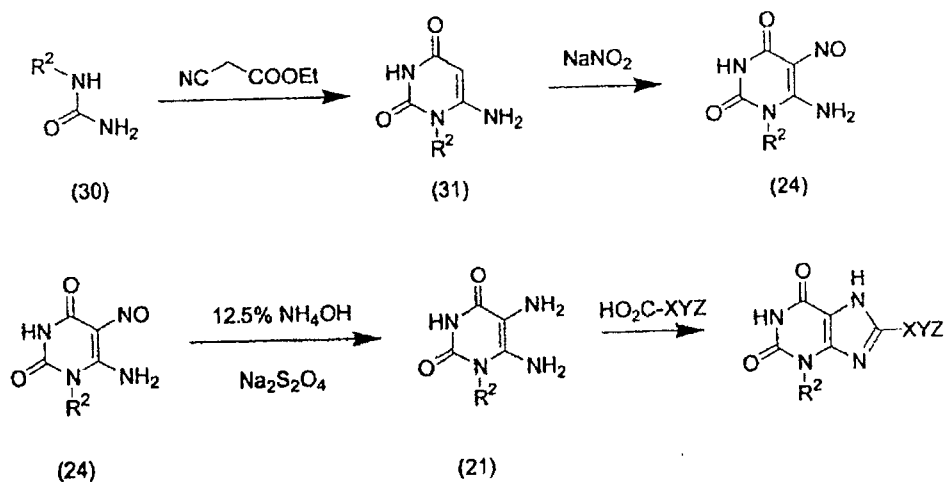
如上文和在实施例 9 中所述，化学式 (22) 的吡唑产物然后和化学式 (21) 或 (25) 的化合物反应，以提供化学式 II (和化学式 I, 如果 R<sup>3</sup> 是氢) 的化合物。例如：



化学式 I 或 II

由化学式 (24) 的化合物制备化学式 I 中 R<sup>1</sup> 是氢而 R<sup>2</sup> 不是氢的化合物被表示在反应方案 XII 中。

## 反应方案 XII



化学式 I/II

### 步骤 1 - 化学式 (31) 的制备

化学式 (30) 的化合物可商业上获得或用本领域熟知的方法制备。它在强碱例如乙醇钠的存在下，在质子溶剂如乙醇中和氰基乙酸乙酯反应。该反应在约回流温度下进行约 4 至约 24 小时。当反应基本完成时，用传统方法分离如此制得的化学式 (31) 的化合物。

### 步骤 2 - 化学式 (24) 的制备

然后化学式 (31) 的化合物在含水溶剂例如二甲基甲酰胺和水中与亚硝酸钠混合，并和强酸例如盐酸反应，得到化学式 (24) 的亚硝基化合物。该反应在约  $50^\circ C$  至约  $100^\circ C$  的温度下进行约 1 小时。当反应基本完成时，用传统方法分离化学式 (24) 的产物。

### 步骤 3 - 化学式 (21) 的制备

然后将化学式 (24) 的化合物还原成二氨基衍生物。通常，化学式 (24) 的化合物被溶解于氨水中，然后加入还原剂，例如连二亚硫酸钠。该反应在约  $70^\circ C$  的温度下进行。当反应基本完成时，用

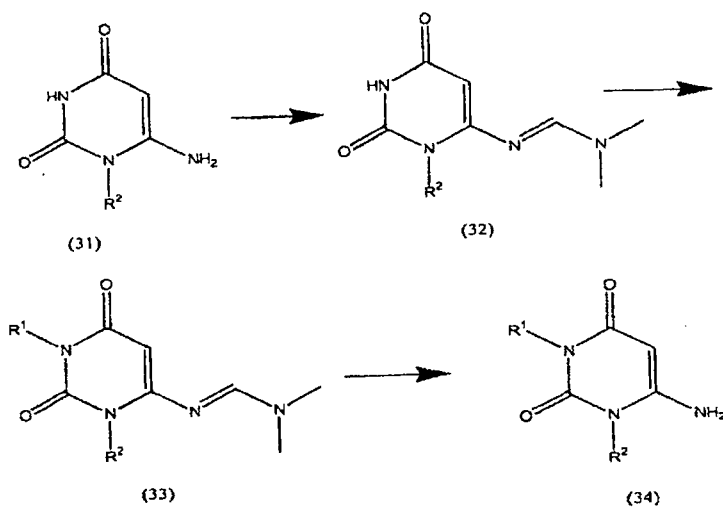
传统方法分离化学式 (21) 的产物, 例如通过过滤冷却的反应混合物。

#### 步骤 4 - 化学式 I 的制备

然后, 化学式 (21) 的化合物和化学式  $Z-Y-X-CO_2H$  的羧酸以反应方案 IX 的步骤 4 中所述的相同的方式反应, 得到化学式 I 的化合物。

如反应方案 XIII 所示, 化学式 (31) 的化合物可以用于可替换的合成, 以制备化学式 I 的化合物, 其中  $R^1$  是氢而  $R^2$  不是氢, 或  $R^1$  和  $R^2$  都不是氢并且相同或不同。

#### 反应方案 XIII



#### 步骤 1 和 2

如上述所制备的化学式 (31) 的化合物在极性溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺中和 N,N-二甲基甲酰胺的二甲基乙缩醛反应。该反应在约  $40^\circ C$  下进行约 1 小时。当反应基本完成时, 在碱例如碳酸钾的存在下, 将制得的化学式 (32) 的化合物和化学式  $R^1Hal$  的化合物反应, 其中 Hal 是氯、溴、或碘。该反应在约  $80^\circ C$  下进行约 4 - 24

小时。当反应基本完成时，用传统方法分离化学式(33)的产物，例如通过在减压下蒸发溶剂，然后残余物没有进一步纯化地用于下一个反应。

## 步骤 2

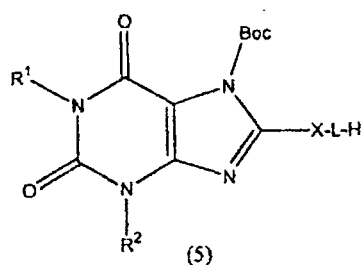
化学式(33)的化合物在极性溶剂中(例如悬浮在甲醇中)和氨水反应。该反应在约室温下进行约1-3天。当反应基本完成时，用传统方法分离化学式(33)的产物，例如通过在减压下蒸发溶剂，然后用水磨碎残余物。

然后，以与反应方案 IX 中所描述用于制备化学式(23)的化合物的相同方式，将化学式(34)的化合物转化成化学式 I 的化合物。

## 优选工艺和最后的步骤

本发明的化合物可以按照以下最后的步骤加以制备：

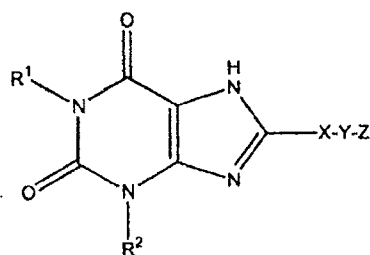
1. 使以下化学式的化合物：



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、和 X 如在发明内容中所定义，L 是 -O-、-S-、或 -NH-，以及 Boc 是叔丁氧基羰基；

接触化学式 Z-Y-LG 的化合物，其中 Z 和 Y 如在发明内容中所定义，以及 LG 是离去基团。

2. 使具有以下化学式的化合物:

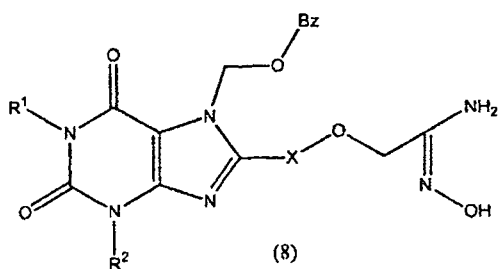


化学式 I, 其中 R<sup>3</sup> 是氢

其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、以及 X、Y 和 Z 如在发明内容中所定义,

接触化学式 R<sup>3</sup>-LG 的化合物, 其中 R<sup>3</sup> 如在发明内容中所定义,  
以及 LG 是离去基团。

3. 使以下化学式的化合物:

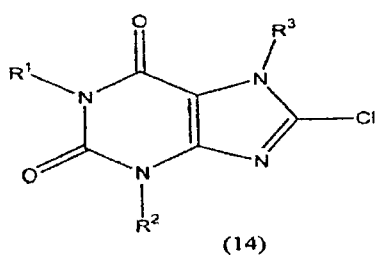


其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、以及 X 如在发明内容中所定义,

与化学式 RC(O)Cl 的酰基氯接触, 其中 R 表示导致在噁二唑环  
上 5-取代的可选取代物,

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

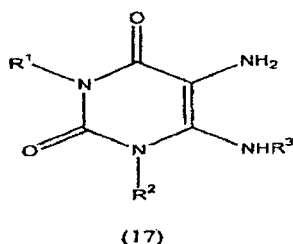
4. 使以下化学式的化合物:



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、以及  $R^3$  如在发明内容中所定义，

与化学式  $(HO)_2B-X-Y-Z$  的化合物接触，其中 X、Y 和 Z 如在发明内容中所定义。。

5. 使以下化学式的化合物：



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、以及  $R^3$  如在发明内容中所定义，

与化学式  $ZYXCO_2H$  的化合物（化学式（22）的化合物）接触，其中 X、Y 和 Z 如在发明内容中所定义。

### 应用、试验和给药

#### 一般应用

化学式 I 和 II 的化合物可有效治疗对给予  $A_{2B}$  腺苷受体拮抗剂起反应的状况。这样的状况包括但不限于以下中的至少一种：腹泻，动脉粥样硬化，再狭窄，糖尿病，尤其是 II 型糖尿病，黄斑变性，糖尿病性视网膜病，癌症，老年痴呆，阿尔茨海默病，帕金森病，创伤性脑损伤，以及 I 型超敏反应，包括哮喘，特应性湿疹，以及枯草热。

#### 试验

如在上文引用的那些专利和专利申请、以及在以下的实施例中描述的，并且通过对本领域技术人员来说显而易见的方法，进行活性试验。



## 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。因而本发明提供了药物组合物，这些药物组合物含有（作为活性成分）一种或多种化学式 I 的化合物、或其药学上可接受的盐或酯、以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体（包括惰性固体稀释剂和填充剂）、稀释剂（包括无菌水溶液和各种有机溶剂）、渗透促进剂，增溶剂和佐药。化学式 I 的化合物可以单独或和其它治疗药剂联合给药。这样的组合物可利用在制药领域熟知的方式加以制备（参见，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17<sup>th</sup> ED. (1985) and "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc. 3<sup>rd</sup> Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.)）。

## 给药

化学式 I 的化合物可以通过任何具有类似效用的可接受的给药方式以单剂量或多剂量给予，例如如在那些以引用方式结合于本文的专利和专利申请中所描述的，包括直肠途径，颊途径，鼻内和经皮途径，通过动脉内注射，静脉内，腹膜内，肠外，肌内，皮下、口服，局部，作为吸入剂，或经过浸渍或涂布的装置如支架，或动脉插入筒形聚合物。

给药的一种方式是在肠外，尤其是通过注射。包含本发明新颖组合物用于注射给药的制剂包括水或油悬浮液，或乳浊液，并含有麻油，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，以及类似的药物赋形剂。盐水溶液也常规地用于注射，但对于本发明是较不优选的。也可以采用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇、以及类似物（和其适宜的混合物）、环糊精衍生物、以及植物油。例如，通过使用涂层如卵磷脂，在分散体系的情况下通过维持所需要的颗粒大小以及通过使用表面活性剂，可以维持适

当的流动性。通过各种抗菌和抗真菌药，例如，对羟基苯甲酸酯类、氯代丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等，可以防止微生物的作用。

无菌可注射溶液的制备如下：将所需量的化学式 I 的化合物加入具有各种其它组分（如以上所列举的）适当的溶剂中（当需要时），接着过滤灭菌。通常，分散体系的制备如下：将各种经灭菌的活性成分加入无菌赋形剂中，该载体包含基本的分散介质和所需要的上文列举的其它组分。在无菌粉末用于制备无菌可注射溶液的情况下，优选的制备方法是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加上任何另外所需组分的粉末。

口服给药是另一种化学式 I 的化合物的给药途径。给药可以通过胶囊剂或肠溶片、或类似剂型。在制备包括至少一种化学式 I 的化合物的药物组合物时，活性成分通常用赋形剂加以稀释和 / 或包埋在这样的载体内，该载体可以是胶囊剂、小袋、纸或其它容器的形式。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），作为活性成分的赋形剂、载体或介质。因此，这些组合物可以是以下形式：片剂、丸剂、散剂、锭剂、小袋、扁囊剂、酏剂、悬浮剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂（作为固体或在液体介质中）、含有例如重量高达 10% 的活性成分的软膏剂、软胶囊和硬胶囊、无菌可注射溶液、以及无菌包装散剂。

适宜的赋形剂的某些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、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。这些剂型可以另外包括：润滑剂如滑石粉、硬脂酸镁、以及矿物油；湿润剂；乳化和悬浮剂；防腐剂如羟苯甲酯和羟苯丙酯；甜味剂；以及增香剂。

可以通过采用本领域已知的方法配制本发明的组合物以便在给药后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。用于口服的控释药

物传递系统包括渗透泵系统和具有聚合物包衣库或药物-聚合物基质制剂的溶解系统。在美国专利第 3,845,770 号、第 4,326,525 号、第 4,902,514 号、以及第 5,616,345 号中给出了控释系统的实例。供本发明的方法使用的另一种剂型采用透皮递药装置（“贴剂”）。这样的透皮贴剂可用来以控制量的方式连续或不连续地输入本发明的化合物的。用于传递药剂的透皮贴剂的结构和使用是本领域熟知的。参见，例如，美国专利第 5,023,252 号、第 4,992,445 号、以及第 5,001,139 号。贴剂可以构造这样成连续、脉冲、或根据需要递送药剂。

这些组合物优选以单位剂型加以配制。术语“单位剂型”是指物理上分开的单位，该单位适合于作为人主体和其它哺乳动物的单位剂量，每个单位包含预定量的以产生希望治疗效果的活性材料，以及适宜的药物赋形剂（例如，片剂、胶囊剂、针剂）。化学式 I 的化合物在广泛的剂量范围内是有效的并且通常以药学有效量给药。优选地，对于口服给药，每个剂量单位含有 10 mg 至 2 g 的化学式 I 的化合物，更优选 10 至 700 mg，而对于肠外给药，优选 10 至 700 mg 的化学式 I 的化合物，更优选约 50 - 200 mg。然而，应当明白，化学式 I 的化合物的实际给药量将由医师根据有关情况确定，包括要治疗的状况、选择的给药途径、给予的实际化合物及其相对活性、年龄、体重、以及单个患者的反应、患者症状的严重程度等。

为了制备固体组合物如片剂，主要活性成分和药物赋形剂混合以形成含有本发明的化合物的均匀混合物的固体预制组合物。当把这些预制组合物称作均匀的时候，它是指活性成分均匀分散在整个组合物中以便该组合物可容易细分成同样有效的单位剂型如片剂、丸剂和胶囊剂。

可以包裹或用其他方式复合本发明的片剂或丸剂以提供具有长效优点的剂型，或免受胃中酸性条件的影响。例如，片剂或丸剂可以包括内剂和外剂成分，后者是前者的封皮形式。两种成分可以用肠溶层分开，该肠溶层使药剂在胃中不致崩解并使内剂成分未受损地进入十二指肠或被延迟释放。多种材料可以用于这样的肠溶层或涂层，这样的材料包括许多高分子酸以及高分子酸和如虫胶、鲸蜡醇、以及醋酸纤维素材料的混合物。

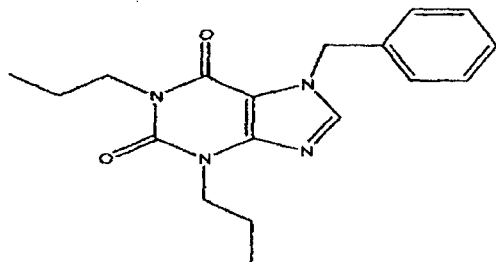
用于吸入法或吹入法的组合物包括溶液和悬浮液（在药学上可接受的、水溶剂或有机溶剂，或其混合物中）以及粉末。如上文所述，液体或固体组合物可以包含适宜的药学上可接受的赋形剂。优选地，这些组合物是通过口服或鼻呼吸途径给予以获得局部或全身效果。在优选的药学上可接受的溶剂中的组合物可以利用惰性气体加以雾化。可以直接从雾化装置吸入雾化溶液或雾化装置可以连接到面罩、或间歇式正压呼吸机。从以适当方式递送剂型的装置可以给予溶液、悬浮液、或粉末制剂，优选口服或鼻给药方式。

以下实施例是用来说明本发明的优选具体实施例。本领域技术人员应当明白，在以下实施例中披露的技术是本发明人发现的在实施本发明中很好起作用的技术，因而可以认为构成其实施的优选方式。然而，根据目前披露的内容，本领域技术人员还应明白，在披露的特定具体实施例中可以作出许多改变并且仍然获得相同或类似的结果而不偏离本发明的精神和范围。

### 实施例 1

#### 化学式 (2) 的化合物的制备

##### A. $R^1$ 和 $R^2$ 都是正丙基的化学式 (2) 的化合物的制备



室温下在化学式(1)的化合物 7-苄基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (6.4 g, 26.4 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (200 ml) 溶液中加入氢氧化钠 (2.6 g, 66 mmol)。搅拌混合物 20 分钟, 然后加入碘丙烷 (6.5 ml, 66 mmol), 接着在室温下搅拌 3 小时。然后加热混合物到 70°C 并搅拌过夜。在减压下除去溶剂, 溶解在二氯甲烷中, 并通过短硅胶柱, 用 1:1 己烷/乙酸乙酯洗涤。在减压下除去溶剂, 提供粗制 7-苄基-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (8.5 g, 98% 产率), 其用于下一个反应而没有进一步纯化。

#### B. 化学式(2)的化合物的制备, 改变 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup>

类似地, 按照以上 1A 的步骤, 但用其它卤化物代替碘丙烷, 制备以下化学式(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(甲氧基乙基)-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;

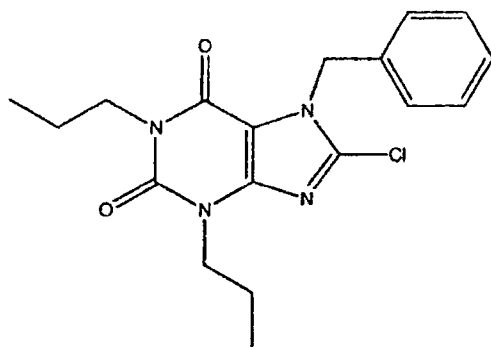
7-苄基-1,3-二(咪喃-3-基甲基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

- 7-苄基-1,3-二(4-甲氧基苄基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;  
7-苄基-1,3-二(4-三氟甲基苄基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;  
7-苄基-1,3-二(3-氟苄基)-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. R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 都是正丙基的化学式 (3) 的化合物的制备



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 (2.0 g, 6.1 mmole) 和 N-氯琥珀酰亚胺 (1.0 g, 7.4 mmole) 合并于 100 mL 的四氢呋喃中并在室温下搅拌 4 小时。在减压下除去溶剂, 然后残余物溶解于乙酸乙酯中。用水、然后用盐水洗涤溶液, 并用硫酸镁干燥。真空除去溶剂, 以提供 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 都是正丙基的化学式 (3) 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, 再在乙酸乙酯/己烷 (1:50) 中重结晶。

#### B. 化学式 (3) 的化合物的制备, 改变 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup>

类似地, 按照以上 2A 的步骤, 但用化学式 (2) 的其它化合物代替 7-苄基-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 制备以下化学式 (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(甲氧基乙基)-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(苯乙基)-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-甲氧基苄基)-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。

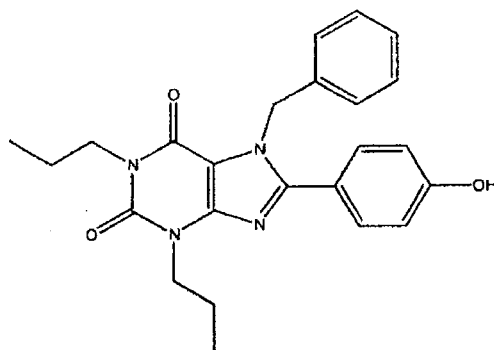
### C. 化学式(3)的化合物的制备, 改变 $R^1$ 和 $R^2$

类似地, 按照以上 2A 的步骤, 但用化学式(2)的其它化合物代替 7-苄基-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 制备化学式(3)的任何化合物。

#### 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  $R^1$  和  $R^2$  都是正丙基, X 是苄基, 以及 L 是 -O-



将  $R^1$  和  $R^2$  都是正丙基的化学式 (3) 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 (5.0 g, 14 mmoles), 与 4-羟苯基-硼酸 (2.0 g, 14 mmoles) 溶解在 100 ml 的甲苯/乙醇 (4:1) 的混合物中并在回流下搅拌 16 小时。在减压下除去溶剂, 然后经硅胶柱层析残余物, 用乙酸乙酯:己烷 (1:4) 洗脱, 以得到呈浅黄色固体的  $R^1$  和  $R^2$  都是正丙基、X 是苯基、以及 L 是 -O- 的化学式 (4) 的化合物 (7-苄基-8-(4-羟苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮)。

#### B. 化学式 (4) 的化合物的制备, 改变 $R^1$ 、 $R^2$ 、X 和 L

类似地, 按照以上 3A 的步骤, 并用化学式 (3) 的其它化合物代替 7-苄基-8-氯-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 制备以下化学式 (4) 的化合物:

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

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

7-苄基-8-(4-羟苯基)-1,3-二(甲氧基乙基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

7-苄基-8-(3-甲氧基-4-羟苯基)-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-羟苯基)-1,3,7-三苄基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

7-苄基-8-(4-羟苯基)-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。

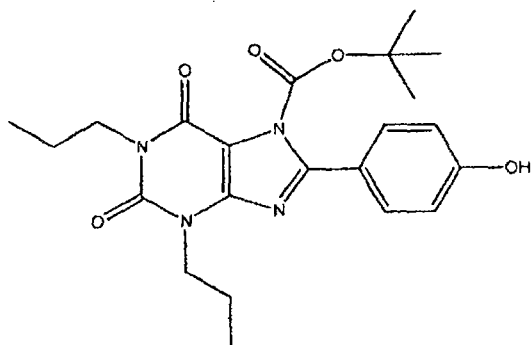
#### C. 化学式(4)的化合物的制备, 改变 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X 和 L

类似地, 按照以上 3A 的步骤, 但用化学式(3)的其它化合物代替 7-苄基-8-氯-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 制备化学式(4)的任何化合物。

#### 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 R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>都是正丙基, X 是苯基, 以及 L 是-O-



将化学式(4)的化合物,其中 $R^1$ 和 $R^2$ 都是正丙基,X是苯基,以及L是-O-(7-苄基-8-(4-羟苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮)(613 mg)溶解在甲醇(50 ml)中,加入催化量的氢氧化钡,然后在室温和氢气氛下搅拌混合物过夜。过滤混合物,用甲醇洗涤催化剂,然后在减压下从滤液蒸发溶剂,便得到8-(4-羟苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤。

将产物溶解于甲醇,加入二叔丁基二碳酸酯(0.7 g, 3.2 mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1 ml),然后回流混合物过夜。在减压下除去溶剂,然后在硅胶柱上层析残余物,得到化学式(5)的化合物7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟苯基)-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 $R^1$ 、 $R^2$ 、X和L

类似地,按照以上4A的步骤,并用化学式(4)的其它化合物代替7-苄基-8-(4-羟苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮,制备以下化学式(5)的化合物:

7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟苯基)-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-羟苯基)-1,3-二(甲氧基乙基)-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-羟苯基)-1,3-二(4-甲氧基苄基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

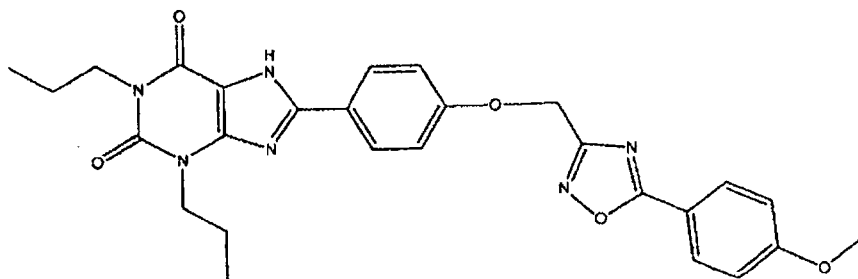
7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟苯基)-1,3-二(3-氟苄基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

### C. 化学式(5)的化合物的制备, 改变 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、和 X

类似地, 按照以上 4A 的步骤, 但用化学式(3)的其它化合物代替 7-苄基-8-(4-羟苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 制备化学式(5)的任何化合物。

### 实施例 5

A. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是正丙基, X 是苯基, Y 是 -O-CH<sub>2</sub>-, 以及 Z 是 5-(4-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基



在室温下搅拌化学式 (5) 的化合物 7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (50 mg, 0.117 mmol)、3-氯甲基-5-(4-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑 (26 mg, 0.117 mmol)、以及氢氧化钠 (10 mg, 0.234 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺中的混合物 24 小时。在减压下除去溶剂, 然后通过制备性薄层层析法纯化残余物, 以提供 8-{4-[5-(4-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。

B. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是正丙基, 改变 X、Y、以及 Z

类似地, 按照以上 5A 的步骤, 但用化学式 (5) 的其它化合物可选地代替 7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 并用化学式 Cl-Y-Z 的其它化合物可选地代替 3-氯甲基-5-(4-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑, 则制得以下化学式 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R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、Y、以及Z

类似地, 按照以上5A的步骤, 但用化学式(5)的其它化合物可选地代替7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 并用化学式YZ的其它化合物可选地代替3-氯甲基-5-(4-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑, 制备以下化学式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-羟苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二(苄乙基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-{4-[5-(4-三氟甲基-3-羟苯基)-[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)-1,3,5-三吡嗪-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; 以及

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。

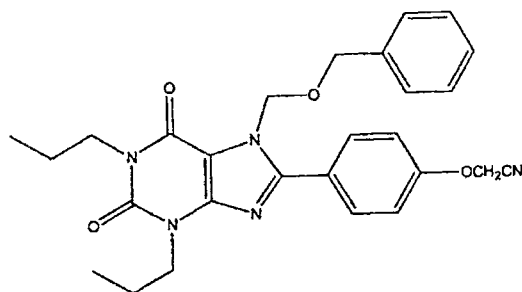
D. 化学式 I 的化合物的制备, 改变 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、Y、以及 Z

类似地, 按照以上 5A 的步骤, 但用化学式 (5) 的其它化合物可选地代替 7-叔丁氧基羰基-8-(4-羟苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 并用化学式 YZ 的其它化合物可选地代替 3-氯甲基-5-(4-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑, 制备化学式 I 的任何化合物。

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 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是正丙基而 X 是 1,4-亚苯基



a) 在室温和氢气氛下搅拌 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 (4.39 g, 8.17 mmol) (以类似于制备化学式 (5) 的化合物的方式加以制备) 的二氯甲烷-甲醇 (1:1) (100 ml) 溶液过夜, 其中具有催化量的 10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C。滤去催化剂, 用二氯甲烷/甲醇洗涤, 然后在减压下蒸发滤液, 以得到一固体, 该固体用二氯甲烷洗涤, 从而提供纯产物 8-(4-羟苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

b) 在室温下搅拌 8-(4-羟苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (2.2 g, 6.7 mmol)、叔丁基二甲基硅氯化物 (2.0 g, 13.4 mmol)、以及咪唑 (0.91 g, 13.4 mmol) 在四氢呋喃 (50 ml) 中的混合物过夜, 然后回流 10 小时。在减压下除去溶剂, 残余物溶解于二氯甲烷中并通过短硅胶柱, 然后用乙酸乙酯对其进行洗涤。在减压下浓缩滤液以提供 8-[(4-叔丁基二甲基硅氧基)苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

c) 在 8-[(4-叔丁基二甲基硅氧基)苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (13.7 g, 31 mmol) 的四氢呋喃 (200 ml) 溶液中加入氢氧化钠 (1.6 g, 40 mmol), 然后在室温下搅拌混合物 30 分钟。然后加入苄氧基氯代甲烷 (4.9 g, 31 mmol), 并在室温下搅拌混合物 1 小时。然后在减压下除去溶剂, 并将残余物溶解在二氯甲烷中。用盐水洗涤溶液, 然后在减压下除去溶剂。在硅胶上层析残余物, 用乙酸乙酯洗脱, 以提供作为液体的 7-苄氧基甲基-8-[(4-叔丁基二甲基硅氧基)-苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

d) 在 7-苄氧基甲基-8-[(4-叔丁基二甲基硅氧基)-苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (10.5 g, 18.7 mmol) 的四氢呋喃 (200 ml) 溶液中加入四(叔丁基)铵氟化物 (3 g), 然后在室温下搅拌混合物 2 小时。产物通过短硅胶柱, 其用乙酸乙酯加以洗涤。在减压下蒸发滤液, 并用二氯甲烷洗涤残余物, 以提供作为白色固体的 7-苄氧基甲基-8-(4-羟基-苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

e) 在 7-苄氧基甲基-8-(4-羟苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (1 g, 2.2 mmol) 的四氢呋喃 (20 ml) 的溶液中加入叔丁醇钾 (0.28 g, 2.4 mmol), 然后在室温下搅拌混合物 30 分钟。然后加入碘乙腈 (0.38 g, 2.23 mmol), 并在室温下搅拌混合物 16 小时。在减压下除去溶剂, 然后残余物溶解于乙酸乙酯并通过短硅胶柱, 以提供 7-



苄氧基甲基-8-(4-氰基甲氧苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮，一种化学式(7)的化合物。

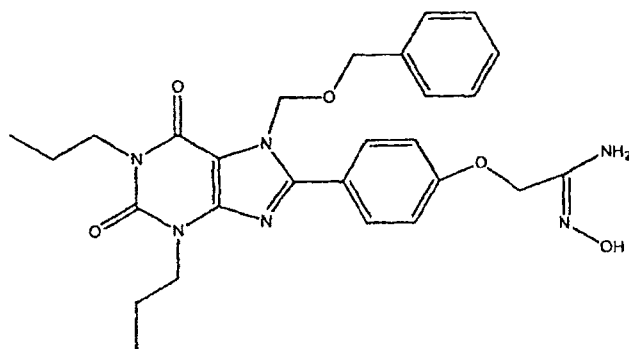
B. 化学式(7)的化合物的制备，改变 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup>

类似地，按照以上 6A 的步骤，但用其它类似化合物代替 7-苄氧基-8-(4-苄氧基苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮，制备化学式(7)的其它化合物。

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 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是正丙基而 X 是 1,4-亚苯基



在室温下并在有乙醇钠(0.25 g, 3.54 mmol)和盐酸羟胺(0.15 g, 3.54 mmol)的情况下，搅拌 7-苄氧基甲基-8-(4-氰基甲氧苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮(1.15 g, 2.36 mmol)的乙醇(50 ml)溶液过夜。在减压下除去溶剂，残余物溶解于二氯甲烷/甲醇(50:1)，然后溶液通过短硅胶柱。在减压下蒸发滤液以得到 8-[4-(2-氨基-2-(肟基)乙氧基)苯基]-7-[(苄基甲氧基)甲基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

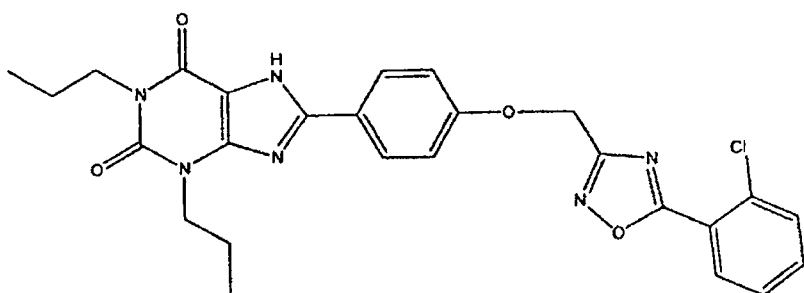
B. 化学式(8)的化合物的制备，改变 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup>

类似地，按照以上 7A 的步骤，但用其它类似化合物代替 7-苄氧基甲基-8-(4-氰基甲氧苯基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮，制备化学式 (8) 的其它化合物。

### 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 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是正丙基，R<sup>3</sup> 是氢，X 是 1,4-亚苯基，Y 是 -O(CH<sub>2</sub>)-，以及 Z 是 5-(2-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基



在 7-苄氧基甲基-8-[4-(氨基(脞基)甲氧基)-苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (50 mg) 的二噁烷 (3 ml) 溶液中加入碳酸钾 (0.5 g)，接着加入 2-氯苯甲酰氯。在室温下搅拌混合物 10 分钟，然后滤去固体。在减压下蒸发滤液，并将残余物溶解于二甲苯。加热溶液到 145℃ 过夜，然后在减压下除去溶剂，在硅胶上层析残余物，用乙酸乙酯洗脱，以提供 8-{4-[5-(2-氯苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3-二氢嘌呤-2,6-二酮。

B. 化学式 I 的化合物的制备，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是正丙基，改变 X、Y、以及 Z

类似地，按照以上 8A 的步骤，但用化学式 (8) 的其它化合物可选地代替 7-苄氧基甲基-8-[4-(氨基(脞基)甲氧基)-苯基]-1,3-二丙

B. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是正丙基, 改变 X、Y、以及 Z

类似地, 按照以上 8A 的步骤, 但用化学式 (8) 的其它化合物可选地代替 7-苄氧基甲基-8-[4-(氨基(脞基)甲氧基)-苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 并用化学式 RC(O)Cl 的其它化合物可选地代替 RC(O)Cl, 则制得以下化学式 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;

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。

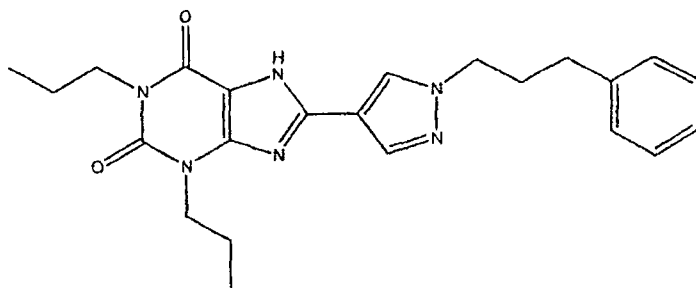
C. 类似地, 按照以上 8A 的步骤, 但用化学式 (8) 的其它化合物可选地代替 7-苄氧基甲基-8-[4-(氨基(脞基)甲氧基)-苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮, 并用化学式 RC(O)Cl 的其它化合物可选地代替 RC(O)Cl, 则制得化学式 I 的其它化合物, 例如:

1,3-二丙基-8-[1-(1-羟吡啶-3-基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

### 实施例 9A

化学式 I 的化合物的制备，其中  $R^1$  和  $R^2$  相同

A. 化学式 I 的化合物的制备，其中  $R^1$  和  $R^2$  是正丙基，X 是 1,4-亚吡唑， $R^3$  是氢，Y 是亚丙基，以及 Z 是苯基



a) 在 4-吡唑羧酸乙酯 (3.57 mmol) 的丙酮 (30 ml) 溶液中加入碳酸钾 (35.7 mmol) 和 1-溴-3-苯基丙烷 (3.57 mmol)。回流悬浮液过夜，其后在减压下除去溶剂。残余物在乙酸乙酯和水之间分配，用硫酸镁干燥有机层，过滤，然后在减压下蒸发滤液以产生油状物，其通过制备性 TLC 加以纯化，以得到 1-(3-苯基丙基)吡唑-4-羧酸乙酯。

b) 然后该酯溶解于甲醇 (30 ml)，并加入氢氧化钾 (1.5 g)。在氮气氛围下回流混合物 5 小时，然后在减压下除去溶剂。残余物在二氯甲烷和水之间分配。分离水层并用 6N 的盐酸酸化至 pH1-2，然后用乙酸乙酯提取。用硫酸镁干燥合并的有机层，并在减压下除去溶剂，以得到 1-(3-苯基丙基)吡唑-4-羧酸。

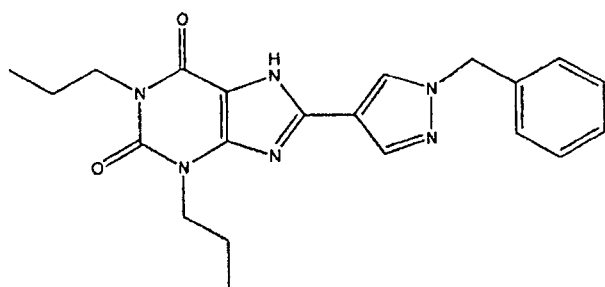
c) 在 1-(3-苯基丙基)吡唑-4-羧酸 (300 mg, 1.30 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (7 ml) 溶液中加入 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺氢氯化物 (300 mg)。在室温下搅拌悬浮液直到所有固体溶

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 (450 mg), 并在室温下搅拌反应混合物过夜。然后加入 2N 的氢氧化钠 (10 ml), 并在 120°C 加热悬浮液 2 小时。反应混合物在冰水中冷却并酸化至 pH2-3。混合物在水和乙酸乙酯之间分配, 并用水洗涤乙酸乙酯层和任何固态物质, 然后在减压下除去溶剂。用乙醚研制残余物, 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。

### 实施例 9B

化学式 I 的化合物的可替换制备, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 相同

A. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是正丙基, X 是 1,4-亚吡唑, R<sup>3</sup> 是氢, Y 是亚甲基, 以及 Z 是苯基



a) 在 1-苯基吡唑-4-羧酸 (4 g, 19.8 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (80 ml) 溶液中加入 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺氢氯化物 (4 g)。在室温下搅拌悬浮液 15 分钟, 然后加入 5,6-二氨基-1,3-二丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (5.37 mg), 并在室温下搅拌反应混合物过夜。在减压下除去二甲基甲酰胺, 然后加入 2N 的氢氧化钠 (60 ml), 并在 120°C 加热悬浮液 2 小时。反应混合物在冰水中冷却并酸化至 pH 1-2。混合物在水和乙酸乙酯之间分配, 并用水洗涤乙酸乙酯层和伴随的固体若干次, 然后在减压下除去溶剂。用乙醚研制残余物, 得到 8-[1-苯基吡唑-4-基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

b) 8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (3.88 g) 溶解于二甲基甲酰胺 (30 ml), 加入碳酸钾 (0.642 g), 接着加入 2-(三甲基硅)乙氧基氯代甲烷 (SEM 氯化物, 0.768 g)。在室温下搅拌悬浮液过夜, 在该时间进一步加入 0.4 当量的碳酸钾和 SEM 氯化物, 然后再搅拌混合物 3 小时。滤去固体, 然后在减压下从滤液除去溶剂。在硅胶柱上层析残余物, 用 20% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 以产生 7-[(3,3-二甲基-3-硅杂丁氧基)甲基]-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

c) 在 7-[(3,3-二甲基-3-硅杂丁氧基)甲基]-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (3 g) 的乙醇 (100 ml) 溶液中加入环己烯 (50 ml) 和氢氧化钡 (3 g)。回流混合物 4 天, 然后滤去催化剂, 并在减压下从滤液除去溶剂。在硅胶柱上层析残余物, 用 30% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 以产生 7-[(3,3-二甲基-3-硅杂丁氧基)甲基]-1,3-二丙基-8-吡唑-4-基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

d) 在 7-[(3,3-二甲基-3-硅杂丁氧基)甲基]-1,3-二丙基-8-吡唑-4-基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (50 mg) 的二甲基甲酰胺 (2 ml) 溶液中加入溴乙基苯 (0.16 ml) 和碳酸钾 (159 mg)。在室温下搅拌混合物过夜, 然后滤去固体材料。在减压下从滤液除去溶剂, 然后通过制备性薄层层析法层析残余物, 用 30% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 以产生 7-[(3,3-二甲基-3-硅杂丁氧基)甲基]-8-[1-(2-苄乙基)吡唑-4-基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

e) 回流 7-[(3,3-二甲基-3-硅杂丁氧基)甲基]-8-[1-(2-苄乙基)吡唑-4-基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (53 mg) 的乙醇 / 盐酸 (1 M, 2 ml) 溶液 2 小时。在减压下从产物除去溶剂, 然后用乙醚洗涤残余物, 以提供 8-[1-(2-苄乙基)吡唑-4-基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

e) 回流 7-[(3,3-二甲基-3-硅杂丁氧基)甲基]-8-[1-(2-苯乙基)吡唑-4-基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (53 mg) 的乙醇/盐酸 (1 M, 2 ml) 溶液 2 小时。在减压下从产物除去溶剂, 然后用乙醚洗涤残余物, 以提供 8-[1-(2-苯乙基)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 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 相同, 改变 X、Y、以及 Z

类似地, 按照以上实施例 9A 和 / 或 9B 的步骤, 制得以下化学式 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;

8-{1-[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]吡唑-4-基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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;

8-(1-{[5-(2-甲氧苯基)(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;

8-[1-(2-苯氧基乙基)吡唑-4-基]-1,3-二丙基-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)-1,3-二丙基-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-(1,3-二氧代苯并[c]吡咯(azolin)-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;

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-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;

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;

8-{1-[(4-甲氧苯基)甲基]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]乙酸;

8-[1-(2-羟乙基)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]-2-苯基乙酸;

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-(4-氟苯基)乙酸;

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

8-[1-(苯乙基)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)-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-[1-苯基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-(1-苯基-5-丙基吡唑-4-基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-(5-甲基-1-苯基吡唑-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]-2-苯基乙酸乙酯;

1,3-二甲基-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-[(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-苄基吡唑-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;

1,3-二甲基-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;

1,3-二丙基-8-{1-[(2-甲氧苯基)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-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;

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

1,3-二丙基-8-{1-[(2,5-二氯苯基)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;

1,3-二丙基-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; 以及

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。

8-(1-{[3-(4-氯苯基)(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-[(5-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;

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

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

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

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

8-(1-{[5-(3,4-二氯苯基)异噁唑-3-基]甲基}吡唑-4-基)-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

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

8-(1-{[3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)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-{[4-甲氧基-3-(三氟甲基)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-{[3,5-二(三氟甲基)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-苯基异噁唑-5-基)甲基]吡唑-4-基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

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

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

8-{1-[(3-氯-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-[(2-氟-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;

8-(1-{[2-氯-5-(三氟甲基)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-({5-[3-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-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-吡啶基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

8-[1-((1R)2,3-二氢化茛基)吡唑-4-基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-[1-((1S)2,3-二氢化茛基)吡唑-4-基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

3-{[4-(2,6-二氧-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-基)吡唑基]甲基}-苯甲酸甲酯;

3-{[4-(2,6-二氧-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-基)吡唑基]甲基}苯甲酸;

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

8-{1-[(6-氯(3-吡啶基))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-(1H-1,2,3,4-四吡咯-5-基)苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

3-{[4-(2,6-二氧代-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-基)吡唑基]甲基}苯甲酸;

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

8-{1-[(6-氯(3-吡啶基))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-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

4-{[4-(2,6-二氧代-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-基)吡唑基]甲基}苯腈;

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

8-{1-[(3,4-二甲氧基(2-吡啶基))甲基]吡唑-4-基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-{1-[(5-氯(2-噻吩基))甲基]吡唑-4-基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮; 以及

6-{[4-(2,6-二氧代-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-基)吡唑基]甲基}吡啶-2-羧酸。

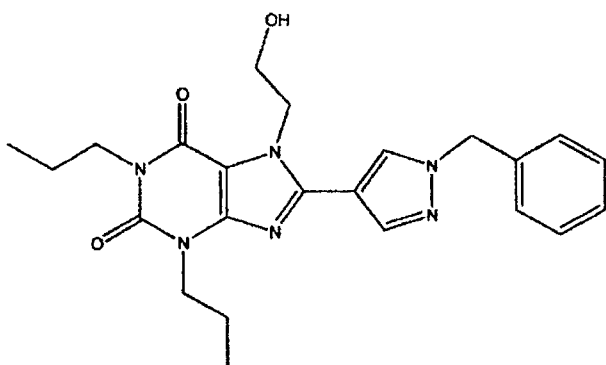
C. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 相同, 改变 X、Y、以及 Z

类似地, 按照以上实施例 9A 和 / 或 9B 的步骤, 制备化学式 I 的其它化合物。

### 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 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是正丙基, X 是 1,4-亚吡唑基, R<sup>3</sup> 是 2-羟乙基, Y 是亚甲基, 以及 Z 是苯基



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 (0.51 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 ml) 溶液中加入碳酸钾 (5.1 mmol) 和 2-溴乙醇 (5.1 mmol)。在 70°C 加热悬浮液过夜, 在减压下除去溶剂, 然后通过制备性 TLC 纯化残余物, 得到纯 7-(2-羟乙基)-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 的化合物的制备, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是正丙基, 改变 X、Y、以及 Z

类似地, 按照以上 10A 的步骤, 但用化学式 R<sup>3</sup>LG 的其它化合物代替 2-溴乙醇, 则制得以下化学式 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;

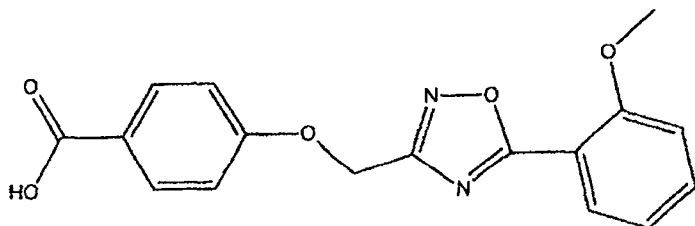
7-(2-甲氧基乙基)-8-{4-[5-(2-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲氧基]苯基}-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

## 实施例 11

### 化学式 (22) 的化合物的制备

A. 化学式 HO-C(O)-XYZ 的化合物的制备, 其中 X 是苯基, Y 是 -O-CH<sub>2</sub>-, 以及 Z 是 5-(2-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基



a) 回流 4-羟基苯甲酸甲酯 (3.04 g, 20 mmol) 和 3-氯甲基-5-(2-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑 (4.48 g, 20 mmol) 的丙酮 (200 ml) 溶液过夜。过滤混合物, 从滤液除去溶剂, 然后残余物溶解于乙酸乙酯。甲醇加入此溶液以沉淀产物 4-{2-[5-(2-甲氧苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}苯甲酸甲酯。

b) 回流 4-{2-[5-(2-甲氧苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}苯甲酸甲酯 (5.0 g) 和氢氧化钾 (10 g) 的甲醇 (200 ml) 溶液 4.5 小时。在减压下除去溶剂, 然后残余物在二氯甲烷和水之间分配。用 6N 的盐酸酸化水层到 pH 为 3, 然后将沉淀物萃取到乙酸乙酯中。在减压下除去溶剂以得到 4-{2-[5-(2-甲氧苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}苯甲酸。

B. 化学式 HO-C(O)-XYZ 的化合物的制备, 改变 X、Y 和 Z

类似地, 按照以上 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-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑, 制得化学式 HO-C(O)-XYZ 的以下化合物:

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。

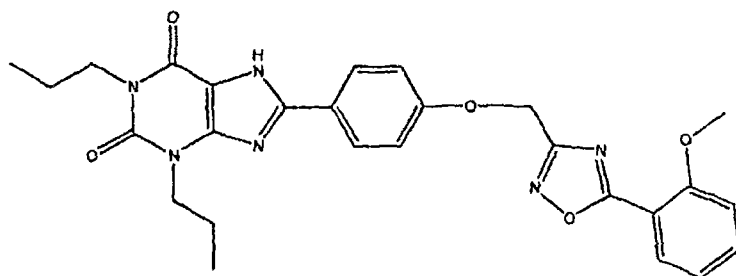
C. 化学式 HO-C(O)-XYZ 的化合物的制备, 改变 X、Y 和 Z

类似地, 按照以上 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-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑, 制得化学式 HO-C(O)-XYZ 的其它化合物。

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 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是正丙基, R<sup>3</sup> 是氢, X 是 1,4-亚苯基, Y 是 -OCH<sub>2</sub>-, 以及 Z 是 5-(2-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基



在室温下搅拌 4-{2-[5-(2-甲氧苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}苯甲酸 (3.0 g)、5,6-二氨基-1,3-二丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (3.2 g) 和 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺氢氯化物 (3.0 g) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (50 ml) 中的混合物过夜。在减压下除去溶剂, 然后在真空下干燥残余物小时。往其中加入 150 ml 的 2N 的氢氧化钠, 然后在 120℃ 下加热混合物 2 小时。冷却混合物到 0℃, 然后用 6N 的盐酸酸化到 pH 为 2-3。混合物在水和乙酸乙酯之间分配, 分离乙酸乙酯层, 还附带一些固体产物。用水洗涤混合物, 从有机层除去溶剂到约 20 ml 的容积。滤出如此获得的固体, 用乙酸乙酯

洗涤，然后用乙酸乙酯/甲醇(1:1)洗涤一次。在真空下干燥固体便得到一种化学式 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。

B. 化学式 I 的化合物的制备，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是正丙基，改变 X、Y、以及 Z

类似地，按照以上 12A 的步骤，但用化学式 (22) 的其它化合物可选地代替 4-{2-[5-(2-甲氧苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}苯甲酸，并用类似化合物可选地代替 5,6-二氨基-1,3-二丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，则制得化学式 I 的以下化合物：

8-{4-[(3,5-二甲基异噁唑-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-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；

8-{4-[3-(4-联苯基)-[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-碘吡唑-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。

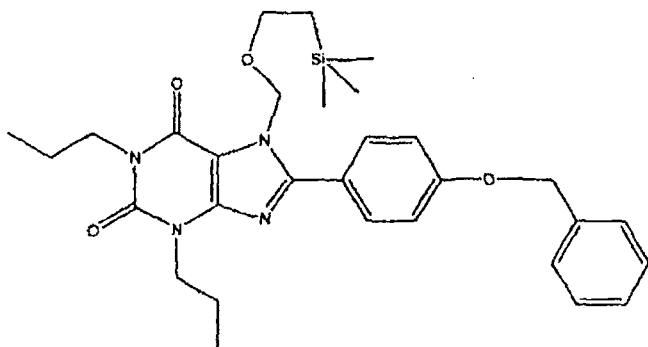
C. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是正丙基, 改变 X、Y、以及 Z

类似地, 按照以上 12A 的步骤, 但用化学式 (22) 的其它化合物可选地代替 4-{2-[5-(2-甲氧苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲氧基}苯甲酸, 并用其它类似化合物可选地代替 5,6-二氨基-1,3-二丙基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 制得化学式 I 的其它化合物。

### 实施例 13

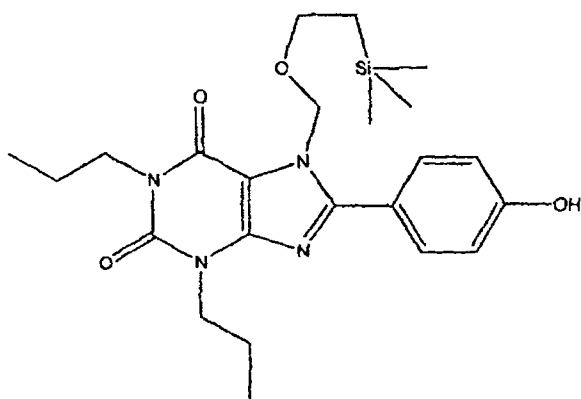
#### 化学式 I 的化合物的制备

A. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是正丙基, R<sup>3</sup> 是氢, X 是 1,4-亚苯基, Y 是 -OCH<sub>2</sub>-, 以及 Z 是 5-(2-甲氧苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基



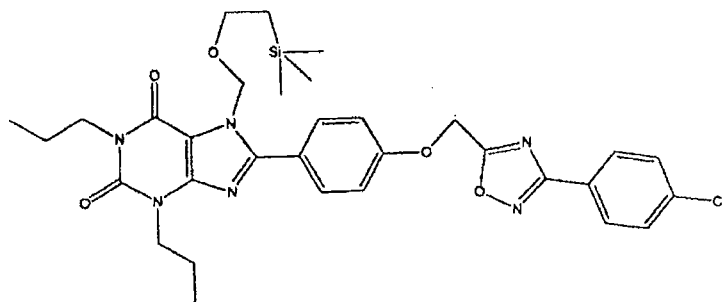
a) 在 8-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (3.8 g, 9.08 mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (100 mL) 溶液中加入碳酸钾 (6.27 g, 45.4 mmol), 接着加入 2-(三甲基硅)乙氧基甲基氯化物 (3.21 mL, 18 mmol), 然后在 70°C 搅拌混合物 72 小时。在减压下除去溶剂, 并用快速柱层析法纯化残余物, 用 30% EtOAc/己烷洗脱, 得到 3.7 g 的 7-[(2-(三甲基硅)乙氧基甲基)-8-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

b)



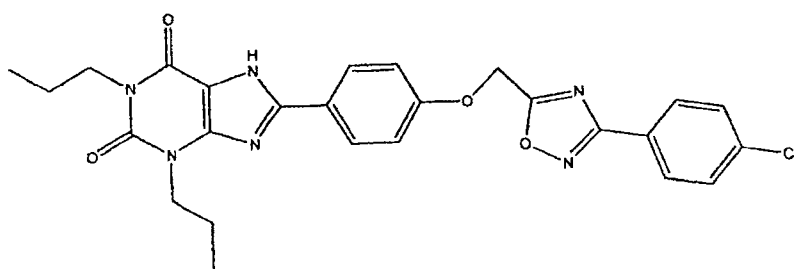
将 7-[(2-(三甲基硅)乙氧基甲基)-8-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (1.74 g, 3.17 mmol) 溶解于甲醇 (100 mL), 然后其中加入 Pearlmann 催化剂 (1.0 g)。在室温并在正氢气压下搅拌制得的悬浮液 16 小时。通过硅藻土过滤悬浮液, 用 50:50 的二氯甲烷: 甲醇洗涤数次, 然后蒸发滤液得到白色固体的 7-[(2-(三甲基硅)乙氧基甲基)-8-[4-羟基苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

c)



将 7-[(2-三甲基硅)乙氧基甲基]-8-[4-羟苯基]-1,3-二丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮 (50 mg, 0.1 mmol) 溶解于丙酮 (2.5 mL), 其中加入碳酸钾 (0.5 g), 接着加入 5-氯甲基 3-[(4-氯)苯基]噁二唑 (25 mg, 0.1 mmol), 然后在 60°C 下搅拌混合物 16 小时。在减压下除去溶剂, 蒸发并对残余物进行制备性薄层层析, 用 30% EtOAc/己烷洗脱, 得到 7-(2-三甲基硅)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 (50 mg)。

d)



将 7-(2-三甲基硅)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-2,6-二酮溶解于乙醇 (2 mL), 其中加入 1M 的 HCl (0.5 mL)。回流混合物 2 小时。在减压下通过蒸发溶剂来收集制得的白色残余物并用乙醇 (3 X 2 ml) 洗涤残余物, 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 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是正丙基, 改变 X、Y、以及 Z

类似地, 按照以上 13A 的步骤, 但用类似化合物代替 5-氯甲基 3-[(4-氯)苯基]噁二唑, 制得化学式 I 的以下化合物:

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-甲基异噁唑-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-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-(1,3-二氧异二氢吲哚-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-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-1,3-二丙基(1,3,7-三氢嘌呤-8-基))吡唑基]-N-苯基乙酰胺;

8-(1-{{5-(2-甲氧苯基)(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-(1,3-二氧代异二氢吡啶-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;

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-甲基异噁唑-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-氟苯基)甲基]吡啶-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]吡啶-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}吡啶-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

8-{1-[(4-氟苯基)甲基]吡啶-4-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, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是正丙基, 改变 X、Y、以及 Z

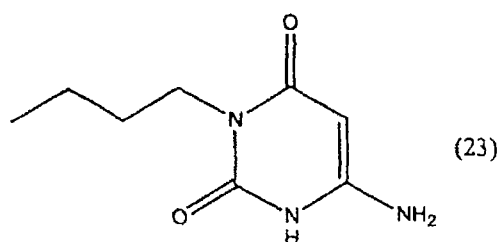
类似地, 按照以上 13A 的步骤, 但用类似化合物代替 5-氯甲基 3-[(4-氯)苯基]噁二唑, 制得化学式 I 的其它化合物。

#### 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 R<sup>1</sup> 是正丁基





回流 6-氨基尿嘧啶 (5 g, 10 mmol)、六甲基二硅氮烷 (40 ml)、以及硫酸铵 (260 mg, 1.97 mmol) 的混合物 4 小时。在减压下除去过量的 HMDS 以提供 6-氨基尿嘧啶的三甲基甲硅烷基化衍生物。

产物和 1-碘丁烷 (10 ml) 合并并在 130°C 的油浴中加热 3 天。然后反应混合物冷却到 0°C，并加入饱和的碳酸氢钠水溶液。滤出制得的沉淀物，用水洗涤，得到化学式 (23) 的化合物 6-氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，其用于下一个反应而没有进一步纯化。

#### B. 化学式 (23) 的其它化合物的制备

类似地，按照以上 14A 的步骤，但用化学式  $R^1\text{Hal}$  的其它卤化物代替 1-碘丁烷，则制得化学式 (23) 的以下化合物：

- 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. 化学式 (23) 的其它化合物的制备

类似地，按照以上 14A 的步骤，但用化学式  $R^1\text{Hal}$  的其它卤化物代替 1-碘丁烷，则制得化学式 (23) 的以下化合物：

- 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-苯乙基)-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-乙基羧基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-3-乙烯基-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。

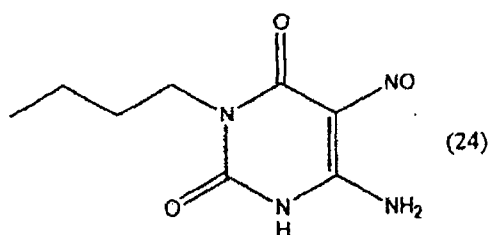
#### D. 化学式(23)的其它化合物的制备

类似地,按照以上14A的步骤,但用化学式 $R^1\text{Hal}$ 的其它卤化物代替1-碘丁烷,制得化学式(23)的其它化合物。

## 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<sup>1</sup> 是正丁基



在 70℃ 下加热 6-氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (4.0 g, 21.8 mmol) 和含水乙酸 (120 ml) 的混合物直到完全溶解成溶液, 然后溶液冷却到 30℃。以小批量地加入亚硝酸钠 (3 g) 同时搅拌, 形成有机沉淀物。反应混合物冷却到 0℃, 然后滤出沉淀物, 用水洗涤, 接着在减压下干燥, 得到 5-亚硝基-6-氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 其用于下一个反应而没有进一步纯化。

#### B. 化学式 (24) 的其它化合物的制备

类似地, 按照以上 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, 则制得化学式 (24) 的以下化合物:

- 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,按照以上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,则制得化学式(24)的以下化合物:

- 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-乙基羧基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
  - 5-亚硝基-6-氨基-3-乙烯基-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。

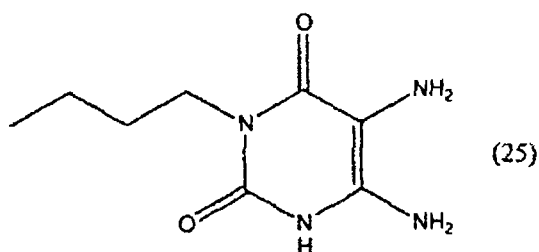
#### D. 化学式(24)的其它化合物的制备

类似地,按照以上 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,制得化学式(24)的其它化合物。

#### 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 R<sup>1</sup>是正丁基



在 70℃下加热 5-亚硝基-6-氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (2.1 g, 10 mmol) 和氨水 (50 ml) 的混合物直到完全溶解成溶液。然后以分小批份量加入连二亚硫酸钠 (7 g) 直到溶液变得清亮和无色。在减压下蒸发反应混合物直到出现晶体,然后冷却到 0℃。滤出沉淀物,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,其用于下一个反应而没有进一步纯化。

##### B. 化学式(25)的其它化合物的制备

类似地,按照以上 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,则制得化学式(25)的以下化合物:

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, 按照以上 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, 制得化学式 (25) 的以下化合物:

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-乙基羧基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;  
5,6-二氨基-3-乙烯基-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。

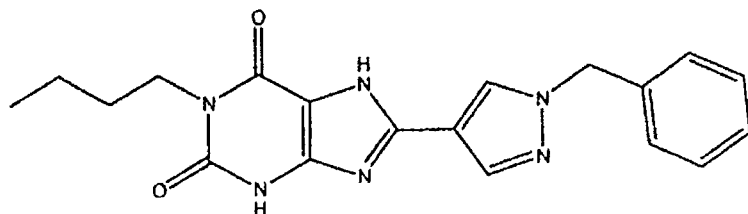
#### D. 化学式 (25) 的其它化合物的制备

类似地, 按照以上 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, 制得化学式 (25) 的其它化合物, 例如 8-[1-(1-氧-吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1,3-二丙基-3,7-二氢-嘌呤-2,6-二酮。

#### 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 R<sup>1</sup> 是正丁丙基, R<sup>2</sup> 是氢, R<sup>3</sup> 是氢, X 是 1,4-亚吡唑基, Y 是亚甲基, 以及 Z 是苯基



化学式 I

在 5,6-二氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (1.2 g, 6 mmol) 和 1-苯基吡唑-4-羧酸 (1.2 g, 6 mmol) 的甲醇 (30 ml) 混合物中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺氢氯化物 (1.16 g, 6 mmol)。沉淀出亮黄色固体。在室温下搅拌混合物过夜, 滤出固体,

用甲醇洗涤，然后在减压下干燥。产物和六甲基二硅氮烷（50 ml）以及硫酸铵（18 mg）合并并在130℃下加热48小时。然后在减压下除去溶剂，并用甲醇/水（1:1）研磨残余物，得到化学式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。

#### B. 化学式I的其它化合物的制备

类似地，按照以上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，则制得化学式I的以下化合物：

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-(苄乙基)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-(苄乙基)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；

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;
- 1-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-(2-甲基丙基)-8-{{1-{{(5-苯基异噁唑-3-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-{{(5-[4-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲基}吡唑-4-基}}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮};
- 8-{{1-{{(2,5-二氯苯基)甲基}吡唑-4-基}}-1-丙基}-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;

1-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-(2-甲基丙基)-8-{1-[(5-苯基异噁唑-3-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-({5-[4-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-基)}甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

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

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

3-{{4-(2,6-二氧代-1-丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-基)吡唑基}甲基}苯甲酸;

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

1-(环丙基甲基)-8-[1-({5-[4-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-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-(2-吡啶基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

1-正丁基-8-[1-(6-三氟甲基吡啶-3-基甲基)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，按照以上 17A 的步骤，但用化学式 (25) 的其它化合物可选地代替 5,6-二氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，并且用化学式 (22) 的其它化合物可选地代替 1-苄基吡唑-4-羧酸，制备化学式 I 的以下化合物：

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

1-乙烯基-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}吡唑-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}吡唑-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}吡唑-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}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

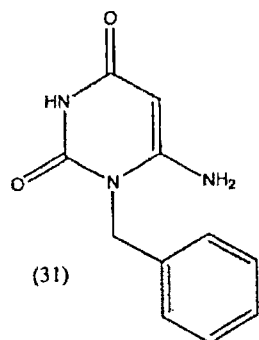
#### D. 化学式 I 的其它化合物的制备

类似地, 按照以上 17A 的步骤, 但用化学式 (25) 的其它化合物可选地代替 5,6-二氨基-3-丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 并且用化学式 (22) 的其它化合物可选地代替 1-苄基吡唑-4-羧酸, 制备化学式 I 的其它化合物。

#### 实施例 18

#### 化学式 (31) 的化合物的制备

#### A. R<sup>2</sup> 是苄基的化学式 (31) 的化合物的制备



乙醇钠溶液由钠 (1.53 g, 67 mmol) 和无水乙醇 (75 ml) 制备。在此溶液中加入苜脲 (5.0 g, 33 mmol) 和氰基乙酸乙酯 (3.77 g, 33 mmol)。在回流下搅拌反应混合物 10 小时, 冷却, 然后滤出沉淀物并用乙醇洗涤。沉淀物溶解于水中, 然后用盐酸将 pH 调节到 5 和 6 之间。滤出固体物质, 用水洗涤并在真空下干燥, 以提供 6-氨基-1-苜基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 一种化学式 (31) 的化合物, 其用于下一个反应而没有进一步的纯化。

#### B. 化学式 (31) 的其它化合物的制备

类似地, 按照以上 18A 的步骤, 但用化学式 (30) 的其它化合物代替苜脲, 则制得化学式 (31) 的以下化合物:

- 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, 按照以上 18A 的步骤, 但用化学式 (30) 的其它化合物代替苜脲, 则制得化学式 (31) 的其它化合物:

- 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-乙基羧基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
- 6-氨基-1-乙烯基-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。

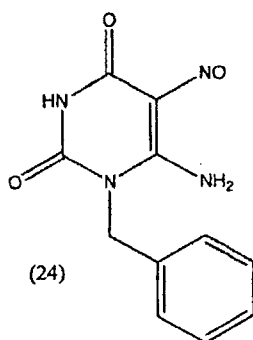
#### D. 化学式(31)的其它化合物的制备

类似地,按照以上18A的步骤,但用化学式(30)的其它化合物代替苜脲,制得化学式(31)的其它化合物。

#### 实施例 19

#### 化学式(24)的化合物的制备

A. R<sup>2</sup>是苄基的化学式(24)的化合物的制备



在 90℃ 下向 6-氨基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (2.0 g, 9.2 mmol) 在 15 ml 的 N,N-二甲基甲酰胺和 5 ml 水的混合物中的溶液中加入亚硝酸钠 (1.27 g, 69 mmol)。在此反应混合物中加入浓盐酸直到颜色不再加深, 然后在 70℃ 加热混合物 1 小时。在减压下除去溶剂, 残余物溶解于水中, 然后加入浓盐酸以产生 pH 为 4.0。滤出沉淀物, 用水洗涤, 然后在减压下干燥, 得到 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 (24) 的化合物。

B. 化学式(24)的其它化合物的制备

类似地, 按照以上 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, 则制得化学式 (24) 的以下化合物:

- 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(24)的其它化合物的制备

类似地,按照以上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,则制得化学式(24)的以下化合物:

- 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-乙基羧基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;
  - 6-氨基-5-亚硝基-1-乙烯基-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。



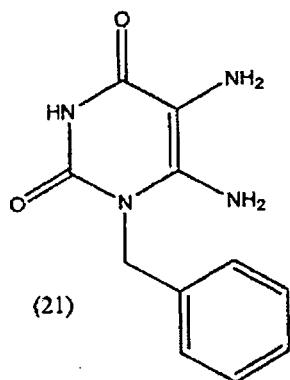
#### D. 化学式 (24) 的其它化合物的制备

类似地, 按照以上 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, 制得化学式 (24) 的其它化合物。

#### 实施例 20

#### 化学式 (21) 的化合物的制备

##### A. R<sup>2</sup> 是苄基的化学式 (21) 的化合物的制备



在 70°C 下向 6-氨基-5-亚硝基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (1.15 g, 4.7 mmol) 的 12.5% 氨水 (40 ml) 溶液中用 15 分钟分批加入连二亚硫酸钠 (2.44 g, 14 mmol)。在冰浴中冷却反应混合物以后, 沉淀出产物。过滤产物, 用水洗涤, 然后在减压下干燥, 得到化学式 (21) 的化合物 5,6-二氨基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

##### B. 化学式 (21) 的其它化合物的制备

类似地, 按照以上 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, 则制得化学式 (21) 的以下化合物:

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,按照以上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,制得化学式(21)的以下化合物:

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-乙基羧基乙基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮;  
5,6-二氨基-1-乙烯基-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。

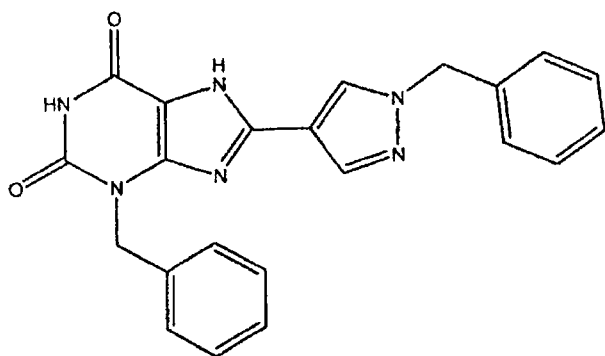
#### D. 化学式 (21) 的其它化合物的制备

类似地, 按照以上 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, 制得化学式 (21) 的其它化合物。

#### 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 R<sup>1</sup> 是氢, R<sup>2</sup> 是苄基, R<sup>3</sup> 是氢, X 是 1,4-亚吡唑基, Y 是亚甲基, 以及 Z 是苯基



化学式 I

将 5,6-二氨基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮 (200 mg, 0.8 mmol)、1-苄基吡唑-4-羧酸 (202 mg, 1 mmol) 和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺氯化物 (191 mg, 1 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺并搅拌 16 小时。在减压下除去溶剂, 残余物溶解于六甲基二硅氮烷 (HMDS)。往此溶液中加入硫酸铵, 然后在 125°C 下加热混合物 80 小时。在减压下除去过量的 HMDS, 然后用甲醇和水

的 1:1 混合物将残余物调成浆状。滤出固体，用 1:1 的甲醇和水洗涤，然后在减压下干燥，得到 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 R<sup>1</sup> 是氢，R<sup>3</sup> 是氢，X 是 1,4-亚吡唑基，Y 是亚甲基，以及 Z 是苯基，改变 R<sup>2</sup>

类似地，按照以上 21A 的步骤，但用化学式 (21) 的其它化合物代替 5,6-二氨基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，则制得化学式 I 的以下化合物：

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 R<sup>1</sup> 是氢，改变 R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup> 是氢，X 是 1,4-亚吡唑基，Y 是亚甲基，以及 Z 是苯基

类似地，按照以上 21A 的步骤，但用化学式 (21) 的其它化合物可选地代替 5,6-二氨基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，并用化学式 (22) 的其它化合物可选地代替 1-苄基吡唑-4-羧酸，则制得化学式 I 的以下化合物：

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-乙基羧基乙基)-8-[1-苄基吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;
- 3-乙烯基-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。

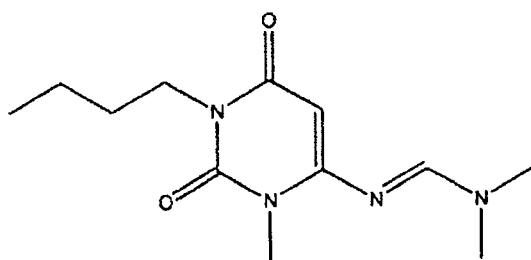
D. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R<sup>1</sup> 是氢, 改变 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 是氢, X 是 1,4-亚吡唑基, Y 是亚甲基, 以及 Z 是苯基

类似地，按照以上 21A 的步骤，但用化学式 (21) 的其它化合物可选地代替 5,6-二氨基-1-苄基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮，并用化学式 (22) 的其它化合物可选地代替 1-苄基吡唑-4-羧酸，制得化学式 I 的其它化合物。

### 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<sup>1</sup> 是正丁基以及 R<sup>2</sup> 是甲基



(33)

在 40°C 下加热 6-氨基-1-甲基尿嘧啶 (3.0 g) 在无水的 N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛 (10 ml) 和 N,N-二甲基乙酰胺 (50 ml) 中的悬浮液直到观察到起始原料的消失 (60 分钟)。然后加入碳酸钾 (10 g) 和正丁基溴 (7.8 g)，接着在 80°C 下搅拌反应混合物 16 小时。反应混合物冷却到室温，过滤，蒸发溶剂，并且化学式 (33) 的产物 6-[1-氮杂-2-(二甲基氨基)乙烯基]-3-丁基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮本身用于下一个反应。

B. 化学式 (33) 的化合物的制备，改变 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup>

类似地，按照以上 22A 的步骤，但用化学式 (31) 的其它化合物可选地代替 6-氨基-1-甲基尿嘧啶，并用其它烷基卤可选地代替正丁基溴，则制得化学式 (33) 的以下化合物：

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-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

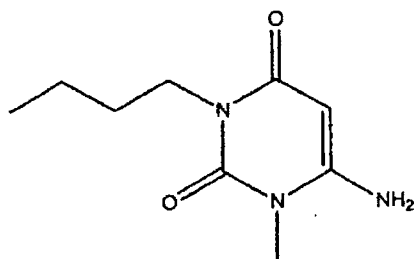
6-[1-氮杂-2-(二甲基氨基)乙烯基]-1-乙基-3-正丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

### C. 化学式(33)的化合物的制备, 改变 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup>

类似地, 按照以上 22A 的步骤, 但用化学式(31)的其它化合物可选地代替 6-氨基-1-甲基尿嘧啶, 并用其它烷基卤可选地代替正丁基溴, 制得化学式(33)的其它化合物。

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 R<sup>1</sup> 是正丁基以及 R<sup>2</sup> 是甲基



(34)

将在实施例 22A 中获得的 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 (4.0 g) 悬浮在甲醇中。往此悬浮液中加入含水氢氧化铵, 然后在室温下搅拌反应混合物 48 小时。在不再观察到原材料以后, 在减压下除去溶剂, 残余物悬浮在水中, 过滤沉淀物, 用水洗涤, 然后在减压下干燥, 得到粗制的 6-氨基-3-丁基-1-甲基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮, 直接用于下一个反应。

B. 化学式 (34) 的化合物的制备, 改变 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup>

类似地, 按照以上 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, 则制得化学式 (34) 的以下化合物:

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-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-乙基-3-正丁基-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮。

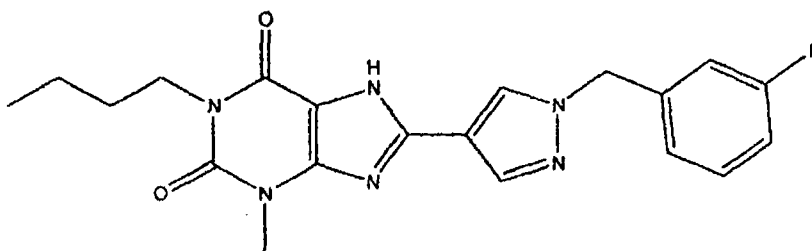
### C. 化学式 (34) 的化合物的制备, 改变 $R^1$ 和 $R^2$

类似地, 按照以上 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, 制得化学式 (34) 的其它化合物。

#### 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  $R^1$  是正丁基,  $R^2$  是甲基, X 是 1,4-亚吡唑基, Y 是亚甲基, 以及 Z 是 3-氟苯基



以在实施例 14、15、16、以及 17 中转化化学式 (23) 的化合物的相同方式, 将化学式 (34) 的化合物转化成化学式 I 的化合物。即, 和亚硝酸钠反应成 5-亚硝基-6-氨基衍生物, 然后还原成 5,6-二氨基衍生物, 后者又和适当取代的化学式 Z-Y-X-CO<sub>2</sub>H 的羧酸反应得到化学式 I 的化合物。以这种方式, 制得以下化合物:

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-甲基-3-仲丁基-8-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;

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-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;

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;

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-乙基-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-({5-[4-(三氟甲基)苯基](1,2,4-噁二唑-3-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-({5-[4-(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-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-(2-吡啶基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-(1-{{5-(4-氯苯基)异噁唑-3-基}甲基}吡唑-4-基)-3-乙基-1-丙基-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)-3-乙基-1-丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

3-({4-[1-(环丙基甲基)-3-甲基-2,6-二氧-1,3,7-三氢嘌呤-8-基]吡唑基}甲基)苯腈;

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

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

3-{{4-(3-乙基-2,6-二氧-1-丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-基)吡唑基}甲基}-苯腈;

3-乙基-1-丙基-8-{{1-[(3-(1H-1,2,3,4-四吡咯-5-基)苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮};

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

1-(环丙基甲基)-3-乙基-8-(1-{{6-(三氟甲基)(3-吡啶基)}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-({5-[4-(三氟甲基)苯基]异噁唑-3-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-(2-吡啶基甲基)吡唑-4-基]-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

8-(1-{{5-(4-氯苯基)异噁唑-3-基}甲基}吡唑-4-基)-3-乙基-1-丙基-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)-3-乙基-1-丙基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮;

3-({4-[1-(环丙基甲基)-3-甲基-2,6-二氧代-1,3,7-三氢嘌呤-8-基]吡唑基}甲基)苯脒;

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

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

3-{{4-(3-乙基-2,6-二氧代-1-丙基-1,3,7-三氢嘌呤-8-基)吡唑基}甲基}-苯脒;

3-乙基-1-丙基-8-{{1-[(3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基)甲基]吡唑-4-基}-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮};

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

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

3-乙基-1-(2-甲基丙基)-8-(1-{{6-(三氟甲基)(3-吡啶基)}甲基}吡唑-4-基)-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮; 以及

8-[1-(2-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)乙基)吡唑-4-基]-1-(环丙基甲基)-3-甲基-1,3,7-三氢嘌呤-2,6-二酮。

### 实施例 25

制备了含有以下组分的硬胶囊：

组分	用量 (mg/胶囊)
活性成分	30.0
淀粉	305.0
硬脂酸镁	5.0

混合以上组分并装入硬胶囊。

### 实施例 26

利用以下组分制备了片剂：

组分	用量 (mg/片)
活性成分	25.0
微晶纤维素	200.0
胶态二氧化硅	10.0
硬脂酸	5.0

对成分进行混合并压片以形成片剂。

### 实施例 27

制备了含有以下成分的干粉吸入剂：

组分	重量%
----	-----

组分	用量
活性成分	25 mg
饱和脂肪酸甘油酯加至	2,000 mg

活性成分通过 No. 60 目美国筛并悬浮在先前利用最少需要的热量熔化的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将混合物注入标称容量为 2.0 g 的栓剂模具中并使其冷却。

### 实施例 30

每个含有 50 mg 活性成分 / 5.0 ml 剂量的混悬剂,其制备如下:

组分	用量
活性成分	50.0 mg
黄原胶	4.0 mg
羧甲基纤维素钠 (11%) 微晶纤维素 (89%)	50.0 mg
蔗糖	1.75 g
苯甲酸钠	10.0 mg
调味剂和着色剂	q.v. (适量)
纯净水加至	5.0 mL

混合活性成分、蔗糖和黄原胶并通过 No. 10 目美国筛,然后和先前制备的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的水溶液混合。用一些水稀释苯甲酸钠、香料、以及着色剂然后在搅拌下加入。然后加入足量的水以达到所需要的体积。

### 实施例 31

皮下剂型可以制备如下:

组分	数量
活性成分	5.0 mg
玉米油	1.0 mL

### 实施例 32

制备了具有如下成分的注射制剂:

组分	数量
活性成分	2.0 mg/ml
甘露醇, USP	50 mg/ml
葡萄糖酸, USP	足量 (pH 5-6)
水 (蒸馏, 无菌)	足量至 1.0 ml
氮气, NF	足量

### 实施例 33

制备了具有如下成分的局部制剂:

组分	克
活性成分	0.2-10
司班 60	2.0
吐温 60	2.0
矿物油	5.0
凡士林	0.10
羟苯甲酸甲酯	0.15
羟苯甲酸丙酯	0.05
BHA (丁羟茴醚)	0.01
水	足量至 100

除水之外, 合并所有上述组分并在搅拌下加热到 60°C。然后在剧烈搅拌下加入足量的 60°C 的水以将组分乳化, 然后加入足量水至 100 g。



### 实施例 34

#### 缓释组合物

组分	重量范围(%)	优选范围(%)	最优选
活性成分	50-95	70-90	75
微晶纤维素(填料)	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

本发明的缓释剂型制备如下：紧密混合（干混合）化合物和 pH 依赖粘合剂以及任何可选的赋形剂。然后在有强碱水溶液（强碱水溶液被喷射到混合的粉末中）存在的情况下对干混合的混合物进行制粒。将颗粒干燥、过筛，和可选的润滑剂（如滑石粉或硬脂酸镁）混合，然后压制成片剂。优选的强碱水溶液是碱金属氢氧化物的水溶液，如氢氧化钠或氢氧化钾，优选氢氧化钠（可选地含有高达 25 % 的水混溶溶剂如低级醇）。

制得的片剂可以用可选的成膜剂包覆，以便达到识别、盖味的目的以及使吞咽容易。成膜剂的量通常在片剂重量的 2% 和 4% 之间。适宜的成膜剂在本领域是众所周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（二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯 / 甲基-丁基甲基丙烯酸酯共聚物 - Eudragit® E - Röhm. Pharma），以及类似物。这些成膜剂可以可选地含有着色剂、增塑剂、以及其它辅助成分。

压制的片剂优选具有足以承受 8 Kp 压力的硬度。片剂的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 1100 mg

的化合物游离碱 (free base)。优选地, 这些片剂将包括范围在 400-600 mg、650-850 mg、以及 900-1100 mg 的化合物游离碱。

为了影响溶解速率, 则对湿混合含有化合物的粉末的时间进行控制。优选地, 总的粉末混合时间, 即, 粉末暴露于氢氧化钠溶液的时间, 将在 1 至 10 分钟的范围内, 并且优选 2 至 5 分钟。在制粒以后, 从造粒机中取出颗粒并放置在流化床干燥器中, 在约 60 °C 下进行干燥。

### 实施例 35

#### A<sub>2B</sub> 腺苷受体测定

##### 方法

**A<sub>2B</sub> 腺苷受体的放射配体结合**。人的 A<sub>2B</sub> 腺苷受体 cDNA 被稳定转染到 HEK-293 细胞 (称作 HEK-A2B 细胞)。用 PBS 洗涤单层 HEK-A2B 细胞一次并收集在含有 10 mM HEPES (pH 7.4)、10 mM EDTA 和蛋白酶抑制剂的缓冲液中。将这些细胞在 polytron 均质机中以设置 (setting) 4 均化 1 分钟, 并在 4 °C 下以 29000 g 离心 15 分钟。用含有 10 mM HEPES (pH 7.4)、1 mM EDTA 和蛋白酶抑制剂的缓冲液洗涤细胞小球一次, 并再悬浮在同样的补充了 10% 蔗糖的缓冲液中。冷冻的等分试样保持在 -80 °C。竞争结合分析是从下述开始: 将 10 nM <sup>3</sup>H-ZM214385 (Tocris Cookson) 和不同浓度的试验化合物以及在 TE 缓冲液 (50 mM Tris 和 1 mM EDTA) (补充以 1 单位 / mL 腺苷脱氨酶) 中的 50 μg 膜蛋白进行混合。被测物孵育 90 分钟, 利用 Packard 采集器进行过滤而停止, 然后用冰冷的 TM 缓冲液 (10 mM Tris, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4) 洗涤四次。在 10 μM ZM214385 存在下测定非特异性结合。利用 GraphPad 软件计算化合物的亲合力 (即, K<sub>i</sub> 值)。

用于其它腺苷受体的放射配体结合。人的  $A_1$ 、 $A_{2A}$ 、 $A_3$  腺苷受体 cDNA 被稳定转染到 CHO 或 HEK-293 细胞（称作 CHO- $A_1$ 、HEK- $A_{2A}$ 、CHO- $A_3$ ）。利用如上所述的相同方式从这些细胞制备膜。竞争结合分析是从下述开始：将  $0.5 \text{ nM } ^3\text{H-CPX}$ （用于 CHO- $A_1$ ）、 $2 \text{ nM } ^3\text{H-ZM214385}$ （HEK- $A_{2A}$ ）或  $0.1 \text{ nM } ^{125}\text{I-IB-MECA}$ （CHO- $A_3$ ）和不同浓度的试验化合物以及在 TE 缓冲液（ $50 \text{ mM Tris}$  和  $1 \text{ mM EDTA}$ ，用于 CHO- $A_1$  和 HEK- $A_{2A}$ ）或 TEM 缓冲液（ $50 \text{ mM Tris}$ 、 $1 \text{ mM EDTA}$  和  $10 \text{ mM MgCl}_2$ ，用于 CHO- $A_3$ ）（补充以  $1 \text{ 单位/mL}$  腺苷脱氨酶）中的各膜进行混合。孵育测定物 90 分钟，利用 Packard 采集器进行过滤而停止，然后用冰冷的 TM 缓冲液（ $10 \text{ mM Tris}$ 、 $1 \text{ mM MgCl}_2$ ， $\text{pH } 7.4$ ）洗涤四次。在  $1 \text{ }\mu\text{M CPX}$ （CHO- $A_1$ ）、 $1 \text{ }\mu\text{M ZM214385}$ （HEK- $A_{2A}$ ）和  $1 \text{ }\mu\text{M IB-MECA}$ （CHO- $A_3$ ）存在下测定非特异性结合。化合物的亲和力（即， $K_i$  值）是利用 GraphPad 软件进行计算。

cAMP 测定。单层转染细胞收集在含有  $5 \text{ mM EDTA}$  的 PBS 中。用 DMEM 洗涤细胞一次并再悬浮在含有  $1 \text{ 单位/mL}$  腺苷脱氨酶的 DMEM 中，密度为  $100,000\text{-}500,000 \text{ 细胞/mL}$ 。 $100 \text{ }\mu\text{l}$  的细胞悬浮液和含有各种激动剂和 / 或拮抗剂的  $25 \text{ }\mu\text{l}$  液体进行混合，并在  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  下保持反应 15 分钟。在 15 分钟结束时，加入  $125 \text{ }\mu\text{l}$  的  $0.2 \text{ N}$  的 HCl 以停止反应。在  $1000 \text{ rpm}$  下离心细胞 10 分钟。移走  $100 \text{ }\mu\text{l}$  的上清液并乙酰化。按照分析设计（Assay Design）利用直接 cAMP 分析测定上清液中 cAMP 的浓度。

$A_{2A}$  和  $A_{2B}$  腺苷受体被偶联到  $G_s$  蛋白，因而  $A_{2A}$  腺苷受体（如 CGS21680）或  $A_{2B}$  腺苷受体（如 NECA）的激动剂会增加 cAMP 积累而這些受体的拮抗剂会阻止由这些激动剂诱导的 cAMP 积累的增加。 $A_1$  和  $A_3$  腺苷受体被偶联到  $G_i$  蛋白，因而  $A_1$  腺苷受体（如 CPA）或  $A_3$  腺苷受体（如 IB-MECA）的激动剂会抑制由毛喉素诱

导的 cAMP 积累的增加。对于 A<sub>1</sub> 和 A<sub>3</sub> 受体的拮抗剂会阻止 cAMP 积累的抑制。

上述试验表明本发明的化合物是 A<sub>2B</sub> 拮抗剂。

利用披露在美国专利 6,387,913 中的程序，还用哮喘的小鼠模型对本发明的化合物进行了试验并且试验表明是有效的，上述专利的有关部分以引用方式结合于本文中作为参考。