

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780023745.8

[51] Int. Cl.

C07H 19/16 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009年7月8日

[11] 公开号 CN 101479289A

[22] 申请日 2007.6.26

[21] 申请号 200780023745.8

[30] 优先权

[32] 2006.6.27 [33] SE [31] 0601398-1

[32] 2006.8.11 [33] US [31] 60/837,146

[86] 国际申请 PCT/EP2007/056378 2007.6.26

[87] 国际公布 WO2008/000745 英 2008.1.3

[85] 进入国家阶段日期 2008.12.24

[71] 申请人 比奥维特罗姆上市公司

地址 瑞典斯德哥尔摩

[72] 发明人 迈克尔·希金博特姆

爱德华·丹尼尔·萨沃里

吉勒斯·阿尔伯特·布朗

菲特-安·安妮(尼源)·霍根

埃玛·简·查普曼

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公
司

代理人 陈平

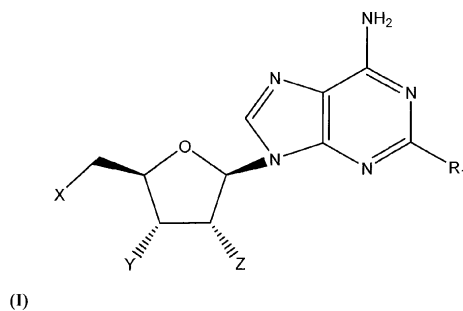
权利要求书9页 说明书50页

[54] 发明名称

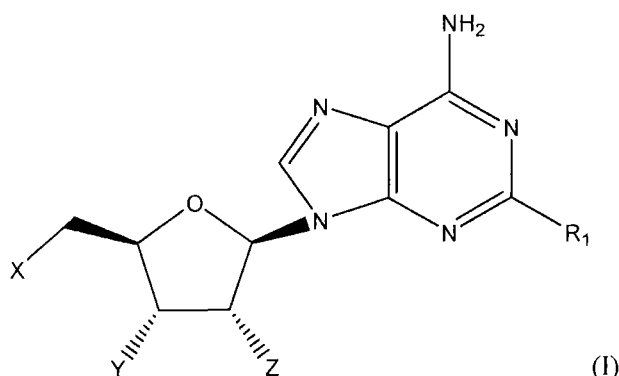
治疗化合物

[57] 摘要

公开了右面的式(I)的化合物或其药用盐。描述了它们作为药物的用途,特别是用于治疗疼痛或炎症。在所述式中:当 $X = Y = Z = OH$ 时, R_1 是 $OCH_2CF_2CF_3$, 苯氧基(被3-(4-三氟甲基苯基), 3,4-二氯, (3-三氟甲基, 4-氟), (3-三氟甲基, 4-氯), (3-氯, 4-氰基), 或3,5-双(三氟甲基)), 1-哌嗪基(4-(3,4-二氯苯基)取代的), 苯基(被3,4-二氯, 3,5-二氟, 3,5-双(三氟甲基)或3,4,5-三氟)或2-苯并咪唑基; 或当 $X = Y = OH$ 并且 $Z = OMe$ 时, R_1 是 OCH_3 , OCH_2CHF_2 , OCH_2 环戊基, O-(2,5-二氟苯基)或(S)-仲-丁基氨基; 或当 $X = H$ 并且 $Y = Z = OH$ 时, R_1 是正-己基氨基或环戊基氨基; 或当(IV) $X = Z = OH$ 并且 $Y = H$ 时, R_1 是环戊基氨基。



1. 下列通式的化合物或其药用盐:



其中:

当 X=Y=Z=OH 时, R1 是 OCH₂CF₂CF₃, 苯氧基(被 3-(4-三氟甲基苯基), 3,4-二氯, (3-三氟甲基,4-氟), (3-三氟甲基,4-氯), (3-氯, 4-氰基), 或 3,5-双(三氟甲基)取代的), 1-哌嗪基(4-(3,4-二氯苯基)), 苯基(被 3,4-二氯, 3,5-二氟, 3,5-双(三氟甲基)或 3,4,5-三氟取代的)或 2-苯并咪唑基; 或

当 X=Y=OH 并且 Z=OMe 时, R1 是 OCH₃, OCH₂CHF₂, OCH₂ 环戊基, O-(2,5-二氟苯基)或(S)-仲-丁基氨基; 或

当 X=H 并且 Y=Z=OH 时, R1 是正-己基氨基或环戊基氨基; 或

当 X=Z=OH 并且 Y=H 时, R1 是环戊基氨基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 所述化合物用作药物。

3. 根据权利要求 1 的化合物在制造用于预防、治疗、或改善医学病症的药物中的用途, 所述医学病症可以通过腺苷 A_{2A} 受体的激动而改善或预防。

4. 根据权利要求 3 的用途, 其中所述医学病症是疼痛。

5. 根据权利要求 4 的用途, 其中所述疼痛是痛觉过敏。

6. 根据权利要求 4 或 5 的用途, 其中所述疼痛由神经病所引起。

7. 根据权利要求 4 至 6 任一项的用途, 其中所述疼痛与下列各项有关: 糖尿病性神经病, 多发性神经病, 坐骨神经痛/腰椎神经根病, 癌症疼痛, 带状疱疹后神经痛, 肌筋膜疼痛综合征, 类风湿性关节炎, 纤维肌痛, 骨

关节炎，胰腺疼痛，骨盆/会阴疼痛，椎管狭窄，颞下颌关节障碍，HIV 疼痛，三叉神经痛，慢性神经性疼痛，下背疼痛，失败的背部外科手术疼痛，背部疼痛，术后疼痛，身体创伤后疼痛(包括枪伤，道路交通事故，烧伤)，心脏疼痛，胸部疼痛，骨盆疼痛/PID，颈部疼痛，肠疼痛，幻肢疼痛，产科疼痛(分娩/剖腹产)，肾绞痛，急性带状疱疹疼痛，急性胰腺炎贯穿疼痛(癌症)，痛经/子宫内膜异位；或在上述病理性病症的任一项中，其中细菌或病毒感染是原因或加重所述病症。

8. 根据权利要求 4 或 5 的用途，其中所述疼痛由炎性疾病或由组合的炎性的、自身免疫的和神经性的组织损伤所引起。

9. 根据权利要求 4、5 或 8 的任一项的用途，其中所述疼痛与下列有关：类风湿性关节炎，骨关节炎，关节疼痛(腱炎，滑囊炎，急性关节炎)，下背疼痛，失败的背部外科手术疼痛，背部疼痛，术后疼痛，身体创伤后疼痛(包括枪伤，道路交通事故，烧伤)，纤维肌痛，类风湿性关节炎，脊椎炎，痛风性关节炎，及其它关节炎病症，癌症，HIV，糖尿病性神经病，多发性神经病，坐骨神经痛/腰椎神经根病，自身免疫损伤(包括多发性硬化，急性感染性多神经炎，重症肌无力)移植物对宿主的排斥反应，同种异体移植物排斥反应，由于感染导致的发烧和肌痛，AIDS 相关的综合征(ARC)，瘢痕疙瘩形成，瘢痕组织形成，局限性回肠炎，溃疡性结肠炎和发热，肠易激综合征，骨质疏松症，脑型疟和细菌性脑膜炎，肠疼痛，癌症疼痛，背部疼痛，纤维肌痛，术后疼痛；或在上述病理性病症的任一项中，其中细菌或病毒感染是原因或加重所述病症。

10. 根据权利要求 4 的用途，其中所述疼痛是局部缺血性疼痛。

11. 根据权利要求 4 或 10 的用途，其中所述疼痛与冠状动脉疾病，外周动脉疾病，以不足的血流量为特征的病症，左心室肥大，原发性高血压，急性高血压急症，心肌病，心脏功能不全，运动耐量，慢性心力衰竭，心律失常，心律紊乱，晕厥，动脉硬化，轻微的慢性心力衰竭，心绞痛，变异型(变体)心绞痛，稳定型心绞痛，和运动诱导的绞痛，心脏旁路再闭塞，间歇性跛行(动脉硬化闭塞)，动脉炎，心脏舒张功能障碍和心脏收缩功能障碍，动脉粥样硬化，局部缺血/再灌注后损伤，糖尿病(I 型和 II 型)，血栓栓塞，和出血事故有关。

12. 根据权利要求3的用途，其中所述医学病症与炎症有关。

13. 根据权利要求12的用途，其中所述炎症是由下列疾病引起或与下列疾病有关：癌症(诸如白血病，淋巴瘤，癌，结肠癌，乳腺癌，肺癌，胰腺癌，肝细胞癌，肾癌，黑素瘤，肝、肺、乳腺、和前列腺的转移瘤，等)；慢性阻塞性肺病(COPD)，急性支气管炎，慢性支气管炎，肺气肿，支气管扩张症，囊性纤维变性，肺炎，胸膜炎，急性哮喘，慢性哮喘，急性呼吸窘迫综合征，成人呼吸窘迫综合征(ARDS)，婴儿呼吸窘迫综合征(IRDS)急性肺损伤(ALI)，喉炎，咽炎，持续性哮喘，慢性哮喘支气管炎，间质性肺病，肺恶性肿瘤， α -抗-胰蛋白酶缺乏，闭塞性细支气管炎，结节病，肺纤维化，胶原血管疾病，变应性鼻炎，鼻充血，哮喘持续状态，吸烟相关的肺部疾病，肺动脉高压，肺部水肿，肺部栓塞，胸腔积液，气胸，血胸，肺癌，变态反应，花粉热)，喷嚏，血管舒缩性鼻炎，粘膜炎，鼻窦炎，外源刺激物诱导的疾病(SO_2 ，烟雾，污染)，气道超敏反应，乳产品不耐性，Luffer肺炎，肺尘埃沉着病，胶原诱导的血管病，肉芽肿疾病，支气管发炎，慢性肺部炎性疾病，骨再吸收疾病，再灌注损伤(包括对于器官引起的损伤，其作为局部缺血性发作例如心肌梗死、中风以后的再灌注的结果)，自身免疫性疾病(诸如器官移植排斥反应，红斑狼疮，移植物对宿主的排斥反应，同种异体移植物排斥反应，多发性硬化，类风湿性关节炎，I型糖尿病包括导致糖尿病的胰岛的破坏和糖尿病的炎性后果)；自身免疫损伤(包括多发性硬化，急性感染性多神经炎，重症肌无力)；肥胖症；与不良的组织灌注和发炎有关的心血管病症(诸如粉瘤，动脉粥样硬化，中风，局部缺血-再灌注损伤，跛行，脊髓损伤，充血性心力衰竭，脉管炎，出血性休克，蛛网膜下出血之后的血管痉挛，脑血管事故之后的血管痉挛，胸膜炎，心包炎，糖尿病的心血管并发症)；局部缺血-再灌注损伤，局部缺血和相关的炎症，血管成形术之后的再狭窄和炎性动脉瘤；癫痫，神经变性(包括阿尔茨海默病)，肌肉疲劳或肌肉痛性痉挛(特别运动员的痛性痉挛)，关节炎(诸如类风湿性关节炎，骨关节炎，类风湿性脊椎炎，痛风性关节炎)，纤维变性(例如肺，皮肤和肝)，多发性硬化，败血症，败血症性休克，脑炎，感染性关节炎，雅里希-赫克斯海默反应，带状疱疹，中毒性休克，脑型疟，莱姆病，内毒素休克，革兰氏阴性休克，出血性休克，肝

炎(由组织损伤或病毒感染这两者引起), 深静脉血栓形成, 痛风; 与呼吸困难有关的病症(例如障碍性和阻塞的气道, 支气管收缩, 肺部的血管收缩, 障碍性呼吸, 矽肺, 肺部肉瘤病, 肺动脉高压, 肺部血管收缩, 支气管变态反应和春季结膜炎); 与皮肤炎症有关的病症(包括银屑病, 湿疹, 溃疡, 接触性皮炎); 与肠炎症有关的病症(包括局限性回肠炎, 溃疡性结肠炎和发热, 肠易激综合征, 炎性肠病); HIV(特别是HIV感染), 脑型疟, 细菌性脑膜炎, TNF-增强的HIV复制, AZT和DDI活性的TNF抑制, 骨质疏松症及其它骨再吸收疾病, 骨关节炎, 类风湿性关节炎, 由于子宫内膜异位导致的不育症, 由于感染导致的发烧和肌痛, 癌症继发的恶病质, 感染或恶性肿瘤继发的恶病质, 获得性免疫缺陷综合征(AIDS)继发的恶病质, AIDS相关的综合征(ARC), 瘢痕疙瘩形成, 瘢痕组织形成, 来自两性霉素B治疗的副作用, 来自白介素-2治疗的副作用, 来自OKT3治疗的副作用, 或来自GM-CSF治疗的副作用, 及其它由过量的抗炎性细胞(包括嗜中性粒细胞, 嗜酸性粒细胞, 巨噬细胞和T-细胞)活性介导的病症; 或在上述病理性病症的任何一种中, 其中细菌或病毒感染是原因或加重所述病症, 1型或2型糖尿病的大或微血管并发症, 视网膜病变, 肾病, 自主神经病, 或由局部缺血或动脉粥样硬化所引起的血管损伤。

14. 根据权利要求3的用途, 其中所述医学病症与关节病有关。

15. 根据权利要求14的用途, 其中所述关节病由下列疾病引起或与下列疾病有关: 类风湿性关节炎, 脊椎炎, 痛风性关节炎, 骨关节炎, 腱炎, 滑囊炎, 急性关节炎, 非类风湿性关节炎, 或痛风。

16. 根据权利要求1的化合物或其药用盐在制备用于减缓关节病的进展的疾病缓和抗风湿药物(DMARD)中的用途。

17. 根据权利要求16的用于制备用于减缓类风湿性关节炎进展的DMARD的用途。

18. 根据权利要求1的化合物或其药用盐在制备用于促进伤口愈合的药物中的用途。

19. 根据权利要求3至18的任一项以这样的剂量的用途, 在施用到受试者以后, 所述剂量产生化合物的峰值血浆浓度, 在pH7.4, 所述峰值血浆浓度小于所述化合物在腺苷受体的EC50值。

20. 根据权利要求3至18的任一项以这样的剂量的用途,所述剂量是在动物中产生心动过缓、低血压或心动过速副作用的所述化合物的最小剂量的万分之一至二分之一,所述动物与被施用所述化合物的受试者的物种相同。

21. 根据权利要求3至18的任一项以这样的剂量的用途,在施用到受试者后,所述剂量产生所述化合物的这样的血浆浓度,所述化合物的血浆浓度保持在动物中产生心动过缓、低血压或心动过速副作用的所述化合物的最小血浆浓度的万分之一至二分之一达1小时以上,所述动物与被施用所述化合物的受试者的物种相同。

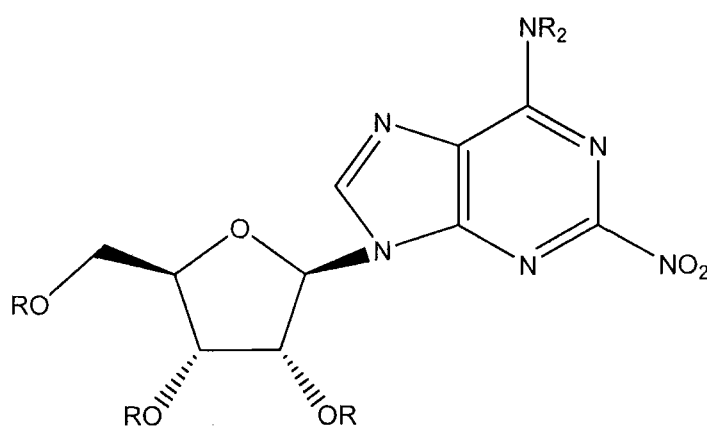
22. 根据权利要求3至18任一项以0.001-15mg/kg的剂量的用途。

23. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1的化合物,和生理上可接受的载体、赋形剂、或稀释剂。

24. 根据权利要求23的药物组合物,所述药物组合物还包括NSAID或DMARD。

25. 根据权利要求23的药物组合物,所述药物组合物还包括抗病原体试剂。

26. 一种生产如实施例1中所限定的式1的化合物的方法,所述方法包括使下列通式(A)的化合物与 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 和碱反应,并且将所述反应产物去保护而产生式1的化合物:



(A)

其中R是保护基。

27. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 2 的化合物的方法, 所述方法包括使通式(A)的化合物与 3-(4-(三氟甲基)苯基)苯酚和碱反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 2 的化合物。

28. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 3 的化合物的方法, 所述方法包括使通式(A)的化合物与 3,4-二氯苯酚和碱反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 3 的化合物。

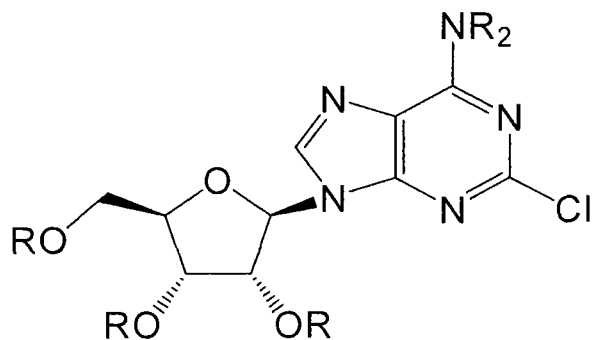
29. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 4 的化合物的方法, 所述方法包括使通式(A)的化合物与 3-三氟甲基, 4-氟苯酚和碱反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 4 的化合物。

30. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 5 的化合物的方法, 所述方法包括使通式(A)的化合物与 3-三氟甲基, 4-氯苯酚和碱反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 5 的化合物。

31. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 6 的化合物的方法, 所述方法包括使通式(A)的化合物与 3-氯, 4-氰基苯酚和碱反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 6 的化合物。

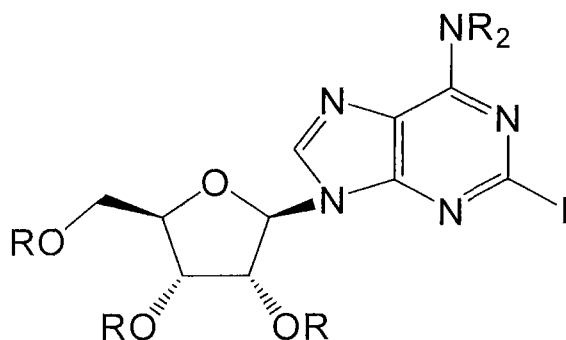
32. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 7 的化合物的方法, 所述方法包括使通式(A)的化合物与 3,5-双(三氟甲基)苯酚和碱反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 7 的化合物。

33. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 8 的化合物的方法, 所述方法包括使 2-氯腺苷与 4-(3,4-二氯苯基)哌嗪反应以产生式 8 的化合物, 或者使下列通式的化合物与 4-(3,4-二氯苯基)哌嗪反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 8 的化合物,



其中 R 是保护基。

34. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 9 的化合物的方法, 所述方法包括使 2-碘腺苷与 3,4-二氯苯基硼酸反应以产生式 9 的化合物, 或者使下列通式(B)的化合物与 3,4-二氯苯基硼酸反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 9 的化合物,



(B)

其中 R 是保护基。

35. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 10 的化合物的方法, 所述方法包括使 2-碘腺苷与 3,5-二氟苯基硼酸反应以产生式 10 的化合物, 或者使通式(B)的化合物与 3,5-二氟苯基硼酸反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 10 的化合物。

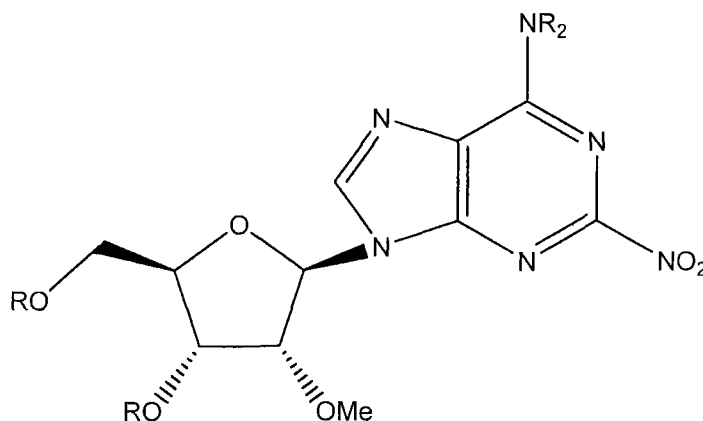
36. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 11 的化合物的方法, 所述方法包括使 2-碘腺苷与 3,5-双(三氟甲基)苯基硼酸反应以产生式 11 的化合物, 或者使通式(B)的化合物与 3,5-双(三氟甲基)苯基硼酸反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 11 的化合物。

37. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 12 的化合物的方法, 所述方法包括使 2-碘腺苷与 3,4,5-三氟苯基硼酸反应以产生式 12 的化合物, 或者使通式(B)的化合物与 3,4,5-三氟苯基硼酸反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 12 的化合物。

38. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 13 的化合物的方法, 所述方法包括使 2-碘腺苷与 2-苯并咪唑基硼酸反应以产生式 13 的化合物, 或者

使通式(B)的化合物与 2-苯并咪唑基硼酸反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 13 的化合物。

39. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 14 的化合物的方法, 所述方法包括将下列通式(C)的化合物去保护并且甲氧基化以产生式 14 的化合物,



(C)

其中 R 是保护基。

40. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 15 的化合物的方法, 所述方法包括将通式(C)的化合物与 CHF₂CH₂OH 和碱反应并且将所述反应产物去保护以产生式 15 的化合物。

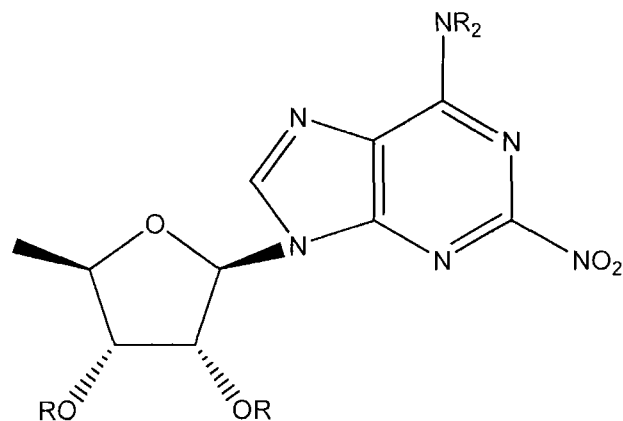
41. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 16 的化合物的方法, 所述方法包括使通式(C)的化合物与环戊烷甲醇和碱反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 16 的化合物。

42. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 17 的化合物的方法, 所述方法包括使通式(C)的化合物与 2,5-二氟苯酚和碱反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 17 的化合物。

43. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 18 的化合物的方法, 所述方法包括使通式(C)的化合物与(S)-仲-丁胺和碱反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 18 的化合物。

44. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 19 的化合物的方法, 所述方

法包括使下列通式(D)的化合物与正-己胺反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 19 的化合物:

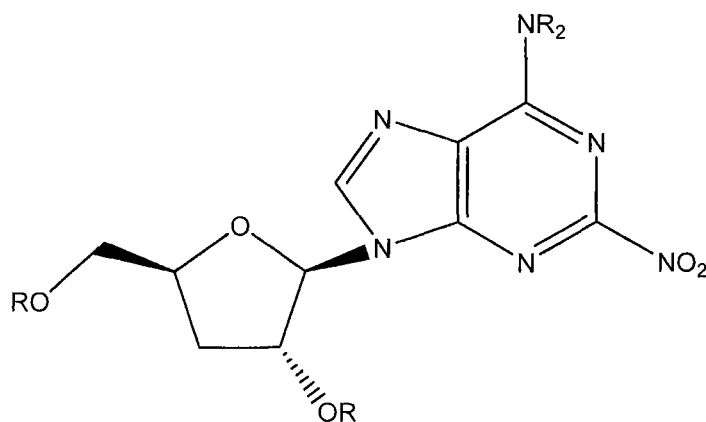


(D)

其中 R 是保护基。

45. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 20 的化合物的方法, 所述方法包括使通式(D)的化合物与环戊胺反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 20 的化合物。

46. 一种生产如实施例 1 中所限定的式 21 的化合物的方法, 所述方法包括使下列通式(E)的化合物与环戊胺反应, 并且将所述反应产物去保护而产生式 21 的化合物:



(E)

其中 R 是保护基。

治疗化合物

技术领域

本发明涉及作为腺苷受体激动剂的化合物，并且涉及它们作为药物特别是作为镇痛或抗炎化合物的用途，并且涉及使用这些化合物预防、治疗或改善疼痛或炎症的方法。

背景技术

腺苷是普遍存在的局部激素/神经递质，其在四个已知的受体上起作用，腺苷 A1, A2A, A2B 和 A3 受体。腺苷一般用于平衡组织中能量的供应和需要。例如，在心脏中，释放的腺苷通过在结节和心房中的 A1 受体介导作用减缓心脏，同时同步扩张冠状动脉以增加能量供应。类似地，在炎症期间，腺苷用于抑制炎性活性，而在过量的神经活性的病症(例如癫痫)中，腺苷抑制神经发放。该系统，或关于它的变体，存在于全部组织中。

腺苷本身可用于诊断和治疗室上性心动过速。腺苷 A1 受体激动剂已知作为有功效的镇痛药 (Sawynok, J. Eur J Pharmacol (欧洲药理学杂志). (1998) 347, 1-11; Giffin 等, (2003) 23, 4, 287-292). A2a 激动剂最近已经展示在增加的疼痛敏感性的病症(诸如神经性的和炎性的痛觉过敏)中产生显著的疼痛减轻(WO 2004/052377; WO 2004/078183; WO 2004/078184; WO 2005/084653)并且已知具有抗炎性活性 (参见, 例如, US 5,877,180; WO 99/34804; Linden 等, Expert Opin. Investig. Drugs(研究药物的专家观点) (2005) 14, 7, 797-806; Sitkovsky 等, TRENDS in Immunology(免疫学趋势) (2005) 26, 6, 299-304; Linden 等, Journal of Immunology(免疫学杂志) (2006) 117, 2765-2769; Cronstein 等 (2004) 25, 1, 33-39)。在实验动物中, A2A 受体激动剂已经显示有效的针对广泛多种的病症, 包括败血症(Linden 等, The Journal of Infectious Diseases(感染疾病杂志) (2004) 189, 1897-1904), 关节炎 (Cohen 等, J. Orthop. Res.(整形外科研究杂志) (2005) 23, 5, 1172-1178; Cohen 等, J. Orthop. Res.(整形外科研究杂志) (2004) 22, 2, 427-435), 和由

肾、冠状动脉或脑动脉阻塞引起的缺血/再灌注损伤(参见,例如 Day 等, *J. Clin. Invest*(临床研究杂志), (2003) 112, 883-891; Linden 等, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol* (美国生理胃肠、肝生理学研究杂志) (). (2004) 286, G285-G293; Linden 等, *Am J. Physiol.*(美国生理学杂志) (1999) 277, F404-F412; Schlack 等, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*(心血管药理学杂志) (1993) 22, 89-96; Zu 等, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*(心血管药理学杂志) (2005) 46, 6, 794-802; Linden 等, *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*(美国生理学心脏循环生理学杂志) (2005) 288, 1851-1858; Kennedy 等, *Current Opinion in Investigational Drugs*(研究药物中的现代观点) (2006) 7, 3, 229-242)。这些病症中的常见因素是由该受体对于大多数的,如果不是全部炎症细胞的抑制作用所引起的炎症反应的减少。A2a 激动剂还已知促进伤口愈合 (Montesinos, *Am. J. Pathol.*(美国病理学杂志) (2002) 160, 2009-2018)。

然而,腺苷受体的普遍存在的分布指的是腺苷受体激动剂的施用引起不良副作用。这一般已经排除了基于腺苷的治疗的开发。选择性的 A1 受体激动剂引起心动过缓。A2A 受体激动剂引起普遍的血管舒张,具有随之发生的低血压和心动过速。第一选择性 A2A 受体激动剂(2-[4-(2-羧乙基)苯乙基氨基]-5'-N-乙基甲酰氨基腺苷,或 CGS21680),在 2A 期临床试验中作为潜在的抗高血压药测试。然而,该化合物的施用引起血压的大幅下降和随后的心输出量的增加。这已经阻止了 CGS21680 用作药物。Webb 等. (*J. Pharmacol Exp Ther*(药理学实验治疗杂志) (1991) 259, 1203-1212), Casati 等, (*J Pharmacol Exp Ther*(药理学实验治疗杂志) (1995) 275(2):914-919), 和 Bonnizone 等, (*Hypertension*(高血压). (1995) 25, 564-9)显示选择性的 A2A 腺苷受体激动剂引起高血压和心动过速。诱导的心动过速的程度足以排除它们用作药物。Alberti 等, (*J Cardiovasc Pharmacol.*(心血管药理学杂志) 1997 年 9 月;30(3):320-4) 公开了选择性 A2A 腺苷受体激动剂是有效的血管扩张药,其减少血压并且诱导显著的心率和血浆肾素活性的增加。这些副作用排除它们用作药物。

US 5,877,180 涉及 A2A 腺苷受体激动剂,其表明对于治疗炎症性疾病是有效的。公开了优选的激动剂, WRC0090 和 SHA211(WRC0474),相比于从前报道的腺苷类似物诸如 CGS21680 和 CV1808 是更有效的和选择性的。

SHA211 或 WRC0090 的施用被认为减少由类似物结合至其它腺苷受体介导的副作用的可能性。然而，仅包括涉及 SHA211 活性的体外数据。没有证明所述化合物的任一种可以在体内是治疗有效的而不引起严重的副作用。虽然通过有效的和选择性的腺苷 A2A 受体激动剂结合至其它腺苷受体所介导的副作用预期通过使用这样的激动剂而减少，但是腺苷受体的普遍存在的分布意味着这些化合物仍将预期在正常组织中活化腺苷 A2A 受体，并且因此，引起严重的副作用(诸如低血压和反射性心动过速)。

Ribeiro 等, (*Progress in Neurobiology*(神经生物学中的进展) 68 (2003) 377-392)是神经系统中的腺苷受体的评述。在该文章的结论评述(在 387 页, 右栏, 部分 8 的 4-10 行)中说明“如长时间以前所注意到, 腺苷受体在外周的活化与低血压、心动过缓和低温有关…。这些副作用迄今已经显著地限制了腺苷受体激动剂的临床使用”。

因此, 需要提供以最小副作用施用的腺苷受体激动剂。

还需要提供用于疼痛治疗的镇痛药。疼痛具有两个部分, 每个都涉及感觉神经元的激活。第一个部分是刺激感觉神经元时的早期或直接阶段, 例如作为皮肤上的热或压力的结果。第二部分是受神经支配的组织的感觉机理的增加的敏感性的结果, 所述受神经支配的组织已经是在前损伤的。该第二部分称为痛觉过敏, 并且涉及由组织损伤产生的慢性疼痛的全部形式, 然而并非在疼痛知觉的早期或直接阶段。

由此, 痛觉过敏是升高由组织损伤所引起的疼痛知觉的病症。该病症是神经系统的天然反应, 明显用来激励受损伤的个体保护损伤组织, 以便对于发生组织修复提供时间。存在该病症的两个已知的内在原因, 一个是感觉神经元活性的增加, 并且一个是发生在脊髓中的疼痛信息的神经元处理的改变。痛觉过敏可以在慢性炎症(例如类风湿性关节炎)的情况下并且当感觉神经损伤(即神经性疼痛)已经发生时衰弱。

镇痛药的两个主要类别是已知的: (i)非甾类抗炎性药物(NSAIDs)和相关的 COX-2 抑制剂; 和(ii)基于吗啡的鸦片剂。两种类别的镇痛药在控制正常的、直接的或伤害性疼痛中是有效的。然而, 它们针对一些类型的痛觉过敏的疼痛诸如神经性疼痛是不太有效的。许多医学医师不愿以影响神经性疼痛所需的高剂量鸦片剂开处方, 这是由于由施用这些化合物所引起

的副作用(诸如不安定、恶心、和呕吐), 以及患者可能变得对它们上瘾的可能性。NSAIDs 比鸦片剂更不有效, 所以需要甚至更高剂量的这些化合物。然而, 这是不合需要的, 因为这些化合物引起胃肠道刺激。

因此, 需要提供镇痛药特别是抗痛觉过敏药, 其充分有效的控制神经性及其它痛觉过敏综合征中的疼痛知觉, 并且其不具有严重的副作用或引起患者变得对它们上瘾。

已知 2-甲氧腺苷(还称为 2-甲氧基腺苷)是弱的、非选择性的腺苷受体激动剂(Ueeda 等 J Med Chem(医药化学杂志) (1991) 34, 1334-1339)。该化合物以 20 mg/kg 口服在大鼠中引起鹿角菜胶(carageenan)-诱导的炎症的 25%的抑制。然而, 在以该剂量施用该化合物以后, 也观察到平均血压的减少(41%), 和心率的减少(25%)(Bartlett 等. (J. Med. Chem.(医药化学杂志) (1981) 24, 947-954))。

申请人在前发现了 2-甲氧腺苷在这样的剂量意外地是有效的镇痛药, 所述剂量比基于该化合物对于腺苷受体的已知亲和性所预期需要具有镇痛作用的剂量低多达一百倍。在这些剂量, 2-甲氧腺苷不引起与更高剂量的该化合物或其它腺苷受体激动剂有关的显著副作用。由此, 2-甲氧腺苷的治疗作用可以与它的副作用分开。2-甲氧腺苷作为镇痛药的活性是国际专利申请号 PCT/GB03/05379 的主题, 并且与 2-甲氧腺苷作为镇痛药相关的化合物活性是国际专利申请号 PCT/GB04/00935 的主题。2-甲氧腺苷和相关的化合物治疗炎症及其它疾病的用途是国际专利申请号 PCT/GB04/000952 的主题。

申请人已经发现在 PCT/GB04/00935 和 PCT/GB04/000952 中描述的 2-甲氧腺苷和相关的化合物在低于 pH7.4 的 pH 对于腺苷受体具有增加的亲和性。相信该性质解释这些化合物在低剂量的意外活性。

然而, 申请人已经发现, 对于在低于 pH7.4 的 pH 对于腺苷受体具有增加的亲和性的一些取代的腺苷, 密切相关的化合物不保持该所需的活性。这已经非常难以鉴定可以用作药物而不引起严重副作用的另外的取代的腺苷, 因为不可以预知所述特别的取代的腺苷将在减小的 pH 对于腺苷受体具有增加的亲和性。通过说明该不可预知性, 下表给出了 2-氨基烷基腺苷系列和 5'-酰氨基腺苷系列的化合物在 pH5.5 和 7.4 在大鼠腺苷 A2A

受体的 K_i (nM)值(这些值是使用与下面的实施例 1 所描述的那些类似的结合实验计算的):

2-氨基烷基腺苷		
结构	(K_i) nM (pH 5.5)	(K_i) nM (pH 7.4)
NHCH ₃	24	1356
NHCH ₂ CH ₃	130	1200
NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	1900	1900
NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	47	17
NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	0.7	290
5'-酰氨基腺苷		
结构	(K_i) nM (pH 5.5)	(K_i) nM (pH 7.4)
CONH ₂	9.4	270
CONHCH ₃	11	55
CONHCH ₂ CH ₃	5.1	5.1
CONH 环丙基	4.3	4.3
CONHCH(CH ₃) ₂	4.6	1900
CONHCH ₂ CH ₂ CH ₃	35	35
CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	24	21

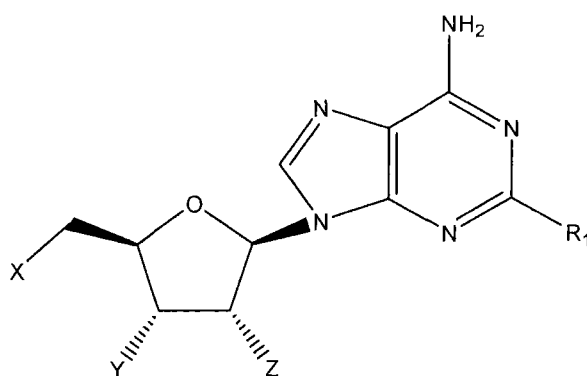
在上表中每个系列中仅某些化合物在减小的 pH 具有对于腺苷受体增加的亲和性。在 2-氨基烷基系列中, 因为烷基链长度增加到 3 或 4 个碳, 损失所需的活性, 但是当链长增加到 6 个碳时恢复。在 5'-酰氨基系列中, 因为烷基链长度增加到 2 个或以上的碳, 损失所需的活性, 不可预料的例外是 NH 异丙基酰胺, 其相比于 pH7.4 在 pH5.5 是大于 400 倍的更大活性。

尽管从数百万个可能的化合物中鉴定在减小的 pH 对于腺苷受体具有

增加的亲和性的另外取代的腺苷具有困难，申请人目前也已经鉴定了在减小的 pH 对于腺苷受体也具有增加的亲和性的某些其它的化合物。认为这些化合物可以用作药物而不引起严重的副作用。

发明内容

根据本发明，提供下式的腺苷受体激动剂或其药用盐：



(I)

其中：

当 X=Y=Z=OH 时，R₁ 是 OCH₂CF₂CF₃，苯氧基(被 3-(4-三氟甲基苯基)，3,4-二氯，(3-三氟甲基,4-氟)，(3-三氟甲基,4-氯)，(3-氯，4-氰基)，或 3,5-双(三氟甲基)取代的)，1-哌嗪基(4-(3,4-二氯苯基))，苯基(被 3,4-二氯，3,5-二氟，3,5-双(三氟甲基)或 3,4,5-三氟取代的)或 2-苯并咪唑基；或

当 X=Y=OH 并且 Z=OMe 时，R₁ 是 OCH₃，OCH₂CHF₂，OCH₂ 环戊基，O-(2,5-二氟苯基)或(S)-仲-丁基氨基；或

当 X=H 并且 Y=Z=OH 时，R₁ 是正-己基氨基或环戊基氨基；或

当 X=Z=OH 并且 Y=H 时，R₁ 是环戊基氨基。

为了避免疑问，对下列的式(I)化合物的涉及包括式(I)化合物的药用盐。

本发明化合物全部被认为在低于 pH7.4 的 pH 对于腺苷受体具有增加的亲和性。在正常哺乳动物组织中，细胞外的 pH 紧密地在 7.35 和 7.45 之间调节。一些组织经历较低的 pH 值，特别是胃腔(pH 在 2 和 3 之间)以及一些上皮的表面(例如，肺表面 pH 大约是 6.8)。在病理性组织中，例如在

炎症，局部缺血及其它类型的损伤期间，发生 pH 的减少。

由于本发明化合物在减小的 pH 对于腺苷受体具有增加的亲和性，认为这些化合物的作用可以靶向到低 pH 的区域，诸如病理性组织。因此，需要产生治疗作用的这些化合物的剂量比基于它们在正常细胞外生理学 pH 对于腺苷受体的亲和性所预期的要低得多。因为仅需要低剂量的化合物，所以避免或最小化了与腺苷受体激动剂的施用有关的严重副作用。这具有意外的结果(与本领域教导的相反，例如在 US 5,877,180 中)，即，一些在生理 pH 是低亲和性和/或非选择性的激动剂的腺苷受体激动剂(诸如 2-甲氧腺苷)可以是治疗有效的，而不引起严重的副作用。

相信基于它们在 pH7.4 对于腺苷受体的亲和性，式(I)的化合物可以以充分低于预期需要的那些剂量而施用，并且在这些剂量产生治疗作用而不引起严重的副作用。

由此，根据本发明提供用作药物的本发明化合物。

通过式(I)的化合物可以预防、治疗、或改善可以通过腺苷 A_{2A} 受体的激动而预防或改善的任何病理性病症。

根据本发明，提供式(I)的化合物在制备用于预防、治疗、或改善病理性病症的药物中的用途，所述病理性病症可以通过腺苷 A_{2A} 受体的激动而改善或预防。

根据本发明还提供预防、治疗、或改善可以通过腺苷 A_{2A} 受体的激动而改善或预防的病理性病症的方法，所述方法包括将式(I)的化合物施用到需要这样的预防、治疗、或改善的受试者。

本领域普通技术人员可以容易地测试通过式(I)的化合物预防、治疗、或改善的病理性病症是否正在通过腺苷 A_{2A} 受体起作用。例如，这可以通过比较化合物在所述病理性病症的动物模型中，在存在和不存在腺苷 A_{2A} 受体的选择性拮抗剂情况下的作用而进行。如果与在没有拮抗剂的情况下的化合物作用相比较，在拮抗剂存在下所述化合物的作用减小或不存在，则推断所述化合物经由腺苷 A_{2A} 受体施加它的作用。腺苷 A_{2A} 受体的拮抗剂对于本领域普通技术人员是已知的。(参见，例如 Ongini 等, *Farmacology*. 2001 年 1-2 月;56(1-2):87-90)。

备选地，可以使用腺苷 A_{2A} 受体敲除的小鼠 (Ohta A 和 Sitkovsky M,

Nature(自然) 2001; 414:916-20)。例如, 将所述化合物对于具有病理性病症症状的小鼠的作用与它对于具有相应症状的腺苷 A2A 敲除的小鼠的作用比较。如果所述化合物仅在具有腺苷 A2A 受体的小鼠中有效, 则推断所述化合物经由腺苷 A2A 受体发挥它的作用。

认为式(I)化合物具有镇痛和/或抗炎性活性并且可以相比于其它腺苷受体激动剂以减小的副作用可能性和严重性而施用。

根据本发明, 提供式(I)的化合物在制备用于预防、治疗、或改善疼痛特别是痛觉过敏的药物中的用途。根据本发明提供预防、治疗、或改善疼痛(特别是痛觉过敏)的方法, 所述方法包括将式(I)的化合物施用到需要这样的预防、治疗、或改善的受试者。

本文中叙述的方法包括其中将受试者鉴定为需要特别说明的治疗的那些方法。鉴定需要这样治疗的受试者可以在受试者或健康护理专业人员的判断中, 并且可以是主观的(例如判断)或客观的(例如通过测试或诊断方法可测量的)。

式(I)的化合物被认为是在抑制遭受疼痛特别是神经性或炎性疼痛的哺乳动物中的疼痛知觉中是有效的, 即使当以预期产生充分低于对于活化腺苷受体已知的那些的血浆浓度的剂量施用时。因此, 认为式(I)的化合物可以治疗疼痛(特别是神经性的和炎性的疼痛), 而不引起与其它腺苷受体激动剂的施用有关的显著副作用。

如上所述, 痛觉过敏是组织损伤的大多数情况中的结果, 或者是直接对于感觉神经的损伤, 或是由给定的感觉神经支配的组织损伤。因此, 存在许多病症, 其中疼痛知觉包括痛觉过敏的成分。

根据本发明, 提供式(I)的化合物作为用于预防、治疗、或改善疼痛(特别是痛觉过敏)镇痛药(特别是抗痛觉过敏药)的用途, 所述疼痛由于神经病所引起, 所述神经病包括糖尿病性神经病变, 多发性神经病, 癌症疼痛, 纤维肌痛, 肌筋膜疼痛综合征, 骨关节炎, 胰腺疼痛, 骨盆/会阴疼痛, 带状疱疹后神经痛, 类风湿性关节炎, 坐骨神经痛/腰椎神经根病, 椎管狭窄, 颞下颌关节障碍, HIV 疼痛, 三叉神经痛, 慢性神经性疼痛, 下背疼痛, 失败的背部外科手术疼痛, 背部疼痛, 术后疼痛, 身体创伤后疼痛(包括枪伤, 道路交通事故, 烧伤), 心脏疼痛, 胸部疼痛, 骨盆疼痛/PID, 关节疼

痛(腱炎, 滑囊炎, 急性关节炎), 颈部疼痛, 肠疼痛, 幻肢疼痛, 产科疼痛(分娩/剖腹产), 肾绞痛, 急性带状疱疹疼痛, 急性胰腺炎贯穿疼痛(癌症), 痛经(dysmenorrhoea)/子宫内膜异位; 或在上述病理性病症的任一项中, 其中细菌或病毒感染是原因或加重所述病症。

根据本发明, 还提供式(I)的化合物作为镇痛药(特别是抗痛觉过敏药)用于预防、治疗或改善由作为炎性疾病的结果或作为组合的炎性的、自身免疫的和神经性的组织损伤的结果引起的疼痛(特别是痛觉过敏)的用途, 包括类风湿性关节炎, 骨关节炎, 类风湿性脊椎炎, 痛风性关节炎, 及其它关节炎病症, 癌症, HIV, 慢性阻塞性肺病(COPD), 急性支气管炎, 慢性支气管炎, 肺气肿, 支气管扩张症, 囊性纤维变性, 肺炎, 胸膜炎, 急性哮喘, 慢性哮喘, 急性呼吸窘迫综合征, 成人呼吸窘迫综合征(ARDS), 婴儿呼吸窘迫综合征(IRDS)急性肺损伤(ALI), 喉炎, 咽炎(pharyngitis), 持续性哮喘, 慢性哮喘支气管炎, 间质性肺病, 肺恶性肿瘤, α -抗-胰蛋白酶缺乏, 闭塞性细支气管炎, 结节病, 肺纤维变性, 胶原血管疾病, 变应性鼻炎, 鼻充血, 哮喘持续状态, 吸烟相关的肺部疾病, 肺动脉高压, 肺部水肿, 肺部栓塞, 胸腔积液, 气胸, 血胸, 肺癌, 变态反应, 花粉热, 喷嚏, 血管舒缩性鼻炎, 粘膜炎, 鼻窦炎, 外源刺激物诱导的疾病(SO₂, 烟雾, 污染), 气道超敏反应, 乳产品不耐性, Luffer肺炎(Luffer's pneumonia), 肺尘埃沉着病, 胶原诱导的血管病, 肉芽肿疾病, 支气管发炎, 慢性肺部炎性疾病, 骨再吸收疾病, 再灌注损伤(包括对于器官引起的损伤, 其作为局部缺血性发作例如心肌梗死、中风以后的再灌注的结果), 自身免疫性损伤(包括多发性硬化, 急性感染性多神经炎, 重症肌无力)移植物对宿主的排斥反应, 同种异体移植物排斥反应, 由于感染导致的发烧和肌痛, AIDS相关的综合征(ARC), 瘢痕疙瘩形成, 瘢痕组织形成, 局限性回肠炎, 溃疡性结肠炎和发热(pyresis), 肠易激综合征, 骨质疏松症, 脑型疟和细菌性脑膜炎, 肠痛, 癌症疼痛, 背部疼痛, 纤维肌痛, 术后疼痛; 或在上述病理性病症的任何一种中, 其中细菌或病毒感染是原因或加重所述病症。

根据本发明, 还提供式(I)的化合物用于预防、治疗、或改善局部缺血性疼痛的用途。本文中使用的术语“缺血性疼痛”指的是与对于身体的一

部分供血减少有关的疼痛。减少的供血限制对于那部分身体的氧(缺氧)和能量的供应。局部缺血由不良的组织血液灌注产生并且因此局部缺血性疼痛出现在冠状动脉疾病、外周动脉疾病,以及以不足的血流量为特征的病症中,通常继发于动脉粥样硬化。其它血管疾病也可以导致局部缺血性疼痛。这些包括:左心室肥大,冠状动脉疾病,原发性高血压,急性高血压急症,心肌病,心脏功能不全,运动耐量,慢性心力衰竭,心律失常,心率紊乱,晕厥(syncopy),动脉硬化,轻微的慢性心力衰竭,心绞痛,变异型(变体)心绞痛,稳定型心绞痛,和运动诱导的绞痛,心脏旁路再闭塞,间歇性跛行(动脉硬化闭塞(oblitterens)),动脉炎,心脏舒张功能性障碍和心脏收缩功能性障碍,动脉粥样硬化,局部缺血/再灌注后损伤,糖尿病(I型和II型),血栓栓塞。出血性事故还可以导致局部缺血性疼痛。另外,不良的灌注可以导致由缺氧诱导的神经细胞损伤引起的神经性和炎性疼痛,(例如在心脏停搏或分流手术中,糖尿病或新生儿窘迫);或在任何上述病理性病症中,其中细菌或病毒感染是原因或加重所述病症。

根据本发明,进一步地提供式(I)的化合物在制备用于预防、治疗、或改善炎症的药物中的用途。根据本发明进一步地提供预防、治疗、或改善炎症的方法,所述方法包括将式(I)的化合物施用到需要这样的预防、治疗、或改善的受试者。

具体而言,认为式(I)的化合物可以用于预防、治疗或改善由下列疾病引起或与下列疾病有关的炎症:癌症(诸如白血病,淋巴瘤,癌,结肠癌,乳腺癌,肺癌,胰腺癌,肝细胞癌,肾癌,黑素瘤,肝、肺、乳腺、和前列腺的转移瘤,等);自身免疫性疾病(诸如器官移植排斥反应,红斑狼疮,移植物对宿主的排斥反应,同种异体移植物排斥反应,多发性硬化,类风湿性关节炎,I型糖尿病包括导致糖尿病的胰岛的破坏和糖尿病的炎性后果);自身免疫损伤(包括多发性硬化,急性感染性多神经炎,重症肌无力);肥胖症;与不良的组织灌注和发炎有关的心血管病症(诸如粉瘤,动脉粥样硬化,中风,局部缺血-再灌注损伤,跛行,脊髓损伤,充血性心力衰竭,血管炎,出血性休克,蛛网膜下出血之后的血管痉挛,脑血管事故之后的血管痉挛,胸膜炎,心包炎,糖尿病的心血管并发症);局部缺血-再灌注损伤,局部缺血和相关的炎症,血管成形术之后的再狭窄和炎性动脉瘤;

癫痫, 神经变性(包括阿尔茨海默病), 肌肉疲劳或肌肉痛性痉挛(特别地运动员的痛性痉挛), 关节炎(诸如类风湿性关节炎, 骨关节炎, 类风湿性脊椎炎, 痛风性关节炎), 纤维变性(例如肺, 皮肤和肝), 多发性硬化, 败血症, 败血症性休克, 脑炎, 感染性关节炎, 雅里希-赫克斯海默反应, 带状疱疹, 中毒性休克, 脑型疟, 莱姆病, 内毒素休克, 革兰氏阴性休克, 出血性休克, 肝炎(由组织损伤或病毒感染这两者引起), 深静脉血栓形成, 痛风; 与呼吸困难有关的病症(例如障碍的和阻塞的气道, 支气管收缩, 肺部的血管收缩, 障碍性呼吸(impeded respiration), 矽肺, 肺部肉瘤病, 肺动脉高压, 肺部血管收缩, 支气管变态反应和春季结膜炎); 与皮肤炎症有关的病症(包括银屑病, 湿疹, 溃疡, 接触皮炎); 与肠炎症有关的病症(包括局限性回肠炎, 溃疡性结肠炎和发热, 肠易激综合征, 炎症肠病); HIV(特别是 HIV 感染), 脑型疟, 细菌性脑膜炎, TNF-增强的 HIV 复制, AZT 和 DDI 活性的 TNF 抑制, 骨质疏松症及其它骨再吸收疾病, 骨关节炎, 类风湿性关节炎, 由于子宫内膜异位导致的不育症, 由于感染导致的发烧和肌痛, 癌症继发的恶病质, 感染或恶性肿瘤继发的恶病质, 获得性免疫缺陷综合征(AIDS)继发的恶病质, AIDS 相关的综合征(ARC), 瘢痕疙瘩形成, 瘢痕组织形成, 来自两性霉素 B 治疗的副作用, 来自白介素-2 治疗的副作用, 来自 OKT3 治疗的副作用, 或来自 GM-CSF 治疗的副作用, 及其它由过量的抗炎性细胞(包括嗜中性粒细胞, 嗜酸性粒细胞, 巨噬细胞和 T-细胞)活性介导的病症; 或在上述病理性病症的任何一种中, 其中细菌或病毒感染是原因或加重所述病症。

已知连续低级炎症与肥胖症有关(在有或没有胰岛素耐药性和II型糖尿病存在情况下) (Browning 等(2004) *Metabolism*(代谢) 53, 899-903, *Inflammatory markers elevated in blood of obese women* (肥胖妇女血液中升高的炎性标记物); Mangge 等(2004), *Exp Clin Endocrinol Diabetes*(实验临床内分泌糖尿病) 112, 378-382, *Juvenile obesity correlates with serum inflammatory marker C-reactive protein* (与血清炎性标记物C-反应蛋白有关的青少年肥胖症); Maachi 等 *Int J Obes Relat Metab Disord.*(国际肥胖症相关的代谢失调杂志) 2004 28, 993-997, *Systemic low grade inflammation in obese people*(肥胖人中的全身性低级炎症)). 对于这个的可能原因是脂肪

细胞分泌促炎性的TNF α 和白介素1和6。

作为腺苷 A2A 受体的选择性激动剂的本发明的化合物是特别优选的，因为认为这样的化合物将具有强的抗炎性活性。所谓腺苷 A2A 受体的选择性激动剂指的是以这样的浓度激活腺苷 A2A 受体的激动剂，所述浓度低于(优选千分之一至五分之一)激活腺苷 A1 受体所需要的浓度。而且，A1 受体具有促炎活性，所以预期这样的作用使对于 A2A 受体是选择性的化合物最少化。

认为式(I)的化合物在低剂量比其它腺苷受体激动剂更加有效得多。因而，预期本发明的化合物可以以这样的剂量有效施用，在所述剂量它们具有减小的副作用概率和严重性，或在所述剂量没有观察到副作用。这样的化合物提供优于其它腺苷受体激动剂的显著优点，所述其它腺苷受体激动剂在观察到严重副作用的相同浓度仅具有抗炎作用。

还认为式(I)的化合物可以有效作为缓和疾病的抗风湿药物(DMARDs)，特别是用于类风湿性关节炎和可能的其它关节病诸如骨关节炎的预防、治疗、或改善的药物。

用于治疗类风湿性关节炎(RA)的药物可以被分成两组：帮助缓解 RA 症状的那些；和帮助缓和所述疾病的那些。有助于减轻 RA 症状的药物包括在影响的关节减轻疼痛并且减少炎症的非甾类的抗炎药物(NSAIDs)，减轻疼痛但是不减缓关节损伤或减少炎症的镇痛药(诸如对乙酰氨基酚和麻醉的疼痛药物)，和作为抗炎药物的皮质类固醇。

DMARDs 有助于改善 RA 症状(诸如关节肿胀和压痛)，而且减缓由 RA 所引起的关节损伤的进展。因而，虽然不能治愈 RA，但是 DMARDs 有助于减缓 RA 的进展。在过去，DMARDs 通常用于在 NSAID 治疗失败以后治疗 RA。然而，DMARDs 现在正在开始在 RA 的早期过程中使用，因为研究已经提出用 DMARDs 早期介入提供重要的益处。DMARDs 和 NSAIDs 经常相互组合使用。

来自临床研究的结果已经显示已知的 DMARDs 减缓 RA 的进展。在 6 个月的治疗以后，骨和软骨损伤的速率已经在患者的关节中开始减缓。在 1 年以后，患者显示极少的关节损伤进展，并且在 2 年以后，X 射线显示研究中很少的患者在治疗的第二年期间具有新损伤的关节。

已知的 DMARDs 的实例包括硫水杨嗪(sulphasalazine), 青霉胺, 氯喹, 羟氯喹(hydroxychloroquine), 金(作为金诺芬通过眼内(intranasular)注射或口服), 甲氨蝶呤, 环孢菌素, 硫唑嘌呤(azathioprine), 环磷酰胺, 来氟米特。更最近地, 已经开发了抑制肿瘤坏死因子 α (TNF α) 的生物学 DMARDs。一个实例是 Humira®, 其适用于减少体征和症状并且抑制具有中度至严重活性的 RA 的成人中结构破坏的进展, 所述成人已经对于一种或多种 DMARDs 具有不充分的反应。Humira®是抗-TNF α 抗体。

许多已知的DMARDs引起严重的副作用。因此, 需要提供可以以最小副作用施用的新的DMARDs。

WO 2005/084653显示2-甲氧腺苷减少U937人巨噬细胞中的佛波醇酯诱导的TNF α 释放的能力。在这个基础上, 认为2-甲氧腺苷和相关的本发明化合物还具有DMARD活性。

根据本发明提供式(I)的化合物在制备用于减缓关节病进展的药物中的用途。根据本发明还提供减缓关节病进展的方法, 所述方法包括将式(I)的化合物施用到需要其的受试者。

优选地, RA的进展并且特别是由RA所引起的关节损伤的进展减缓。本发明的化合物可以在RA过程中的任何阶段施用到受试者。本发明的化合物可以与一种或多种NSAIDs或其它DMARDs组合施用。

即使当以预期产生充分低于激活腺苷受体所已知的那些的血浆浓度时, 认为本发明的化合物也有效作为DMARDs。在这些剂量, 认为所述化合物不引起显著的副作用, 所述副作用与施用更高剂量的2-甲氧腺苷或其它腺苷受体激动剂有关。

本发明的化合物作为DMARDs使用的特别优点是认为它们将是口服有活性的, 与必须注射的抗-TNF α 抗体相反。

还已经理解, 式(I)的化合物可以有效预防、治疗、或改善1型或2型糖尿病的大血管并发症和微血管并发症(包括视网膜病变、肾病、自主性神经病), 或由局部缺血所引起的血管损伤(或者是糖尿病的或其它的)或动脉粥样硬化(或者是糖尿病的或其它的)。

根据本发明, 提供式(I)的化合物在制备用于预防、治疗、或改善1型或2型糖尿病的大血管并发症或微血管并发症、视网膜病变、肾病、自主

性神经病、或由局部缺血或动脉粥样硬化所引起的血管损伤的药物中的用途。根据本发明，还提供在受试者中预防、治疗、或改善1型或2型糖尿病的大血管并发症或微血管并发症，视网膜病变、肾病、自主性神经病、或由局部缺血或动脉粥样硬化所引起的血管损伤的方法，所述受试者需要这样的预防、治疗、或改善，所述方法包括将式(I)的化合物施用到所述受试者。

认为式(I)的化合物在预防、治疗、或改善1型和2型糖尿病的大血管并发症或微血管并发症中是有效的，包括视网膜病变、肾病、自主性神经病、或由局部缺血或动脉粥样硬化所引起的血管损伤(或者糖尿病的或其它的)，即使当以预期产生充分低于激活腺苷受体所已知的血浆浓度的血浆浓度的剂量施用时。在这些剂量，认为所述化合物不引起显著的副作用，所述副作用与施用更高剂量的2-甲氧腺苷或其它腺苷受体激动剂有关。

式(I)的化合物还被认为在促进伤口愈合中是有效的。根据本发明，提供式(I)的化合物在制备用于促进伤口愈合的药物中的用途。根据本发明还提供在受试者中促进伤口愈合的方法，所述方法包括将式(I)的化合物施用到所述受试者。

施用到受试者的式(I)的化合物的量优选是产生所述化合物的峰值血浆浓度的量，其小于所述化合物对腺苷受体的EC50值(优选在pH7.4)。

因而，施用到受试者的本发明的化合物的量优选应该是产生峰值血浆浓度的量，其小于所述化合物对腺苷受体的EC50值。

优选所述化合物的峰值血浆浓度是EC50值的万分之一至二分之一(或万分之一至五分之一，或万分之一至二十分之一，或万分之一至百分之一，或万分之一至千分之一，或千分之一至二分之一，或千分之一至五分之一，或千分之一至二十分之一，或五十分之一至十分之一，或百分之一至二分之一，或百分之一至五分之一，或五十分之一至三分之一，或五十分之一至二分之一，或五十分之一至五分之一，或十分之一至二分之一，或十分之一至五分之一)。

优选地，施用的本发明的化合物的量产生血浆浓度，其在所述化合物对腺苷受体的EC50值的万分之一至二分之一(或万分之一至五分之一，或万分之一至二十分之一，或万分之一至百分之一，或万分之一至千分之一，

或千分之一至二分之一，或千分之一至五分之一，或千分之一至二十分之一，或五十分之一至十分之一，或百分之一至二分之一，或百分之一至五分之一，或五十分之一至二分之一，或五十分之一至五分之一，或十分之一至二分之一，或十分之一至五分之一)保持一小时以上。

为了避免疑问，化合物的 EC50 值在本文中限定为引起在基线受体反应和最大受体反应之间一半的受体反应的化合物的浓度 (例如，如使用剂量-反应曲线确定)。

EC50 值应该在标准条件(缓冲到 pH7.4 的平衡盐溶液)下确定。对于使用分离的膜、细胞和组织测定 EC50，这将在 pH 7.4 在缓冲的盐溶液中(例如，细胞培养基)，例如如在 Daly 等., Pharmacol.(药理学) (1993) 46, 91-100) 中，或优选地如在 Tilburg 等 (J. Med. Chem.(医药化学杂志) (2002) 45, 91-100) 中。还可以通过测量在正常健康动物的腺苷受体介导的反应在体内确定 EC50，或者甚至在正常健康动物中在正常条件下灌注的组织中(即，充氧的血液，或充氧的等渗培养基，还在 pH 7.4 缓冲)。

应当理解，所述化合物的 EC50 值可能对于不同的腺苷受体(即 A1、A2A、A2B、A3 腺苷受体)是不同的。要施用的化合物的量应该相对于所述化合物在不同受体的最低 EC50 值计算。

备选地，施用的本发明的化合物的量可以是产生峰值血浆浓度的量，其小于所述化合物对腺苷受体的最低 Kd 值(即小于所述化合物对 A1、A2A、A2B、和 A3 腺苷受体的最低 Kd 值)。优选地，所述化合物的峰值血浆浓度是最低 Kd 值的万分之一至二分之一(或万分之一至五分之一，或万分之一至二十分之一，或万分之一至百分之一，或万分之一至千分之一，或千分之一至二分之一，或千分之一至三分之一，或千分之一至五分之一，或千分之一至二十分之一，或五十分之一至十分之一，或百分之一至二分之一，或百分之一至五分之一，或五十分之一至二分之一，或五十分之一至五分之一，或十分之一至二分之一，或十分之一至五分之一)。

优选地，施用的化合物的量是产生血浆浓度的量，其在所述化合物对腺苷受体的最低 Kd 值的万分之一至二分之一(或万分之一至五分之一，或万分之一至二十分之一，或万分之一至百分之一，或万分之一至千分之一，或千分之一至二分之一，或千分之一至五分之一，或千分之一至二十分之

一，或五十分之一至十分之一，或百分之一至二分之一，或百分之一至五分之一，或五十分之一至二分之一，或五十分之一至五分之一，或五十分之一至三分之一，或十分之一至二分之一，或十分之一至五分之一)保持一小时以上。

所述化合物对每个受体的 K_d 值应该在标准条件之下使用血浆膜作为腺苷受体来源而确定，所述腺苷受体或者从内源表达这些受体的组织或细胞得到或者从用编码腺苷受体基因的 DNA 载体转染的细胞得到。备选地，可以使用利用表达腺苷受体的细胞的全细胞制剂。对于不同的受体是选择性的标记配体(例如放射性同位素标记的)应该在缓冲(pH7.4)盐溶液中使用(见例如 Tilburg 等, J.Med.Chem.(药物化学杂志)(2002)45, 420-429)以确定结合亲和性并且因而确定所述化合物在每个受体的 K_d 。

备选地，施用的本发明的化合物的量可以是这样的量，所述量是所述化合物在与所述化合物待施用的受试者相同物种的动物中产生心动过缓、低血压或心动过速副作用的最小量的万分之一至二分之一(或万分之一至五分之一，或万分之一至二十分之一，或万分之一至百分之一，或万分之一至千分之一，或千分之一至二分之一，或千分之一至五分之一，或千分之一至二十分之一，或五十分之一至十分之一，或百分之一至二分之一，或百分之一至五分之一，或五十分之一至二分之一，或五十分之一至三分之一，或五十分之一至五分之一，或十分之一至二分之一，或十分之一至五分之一)。

优选地，施用的量产生这样的血浆浓度，所述血浆浓度在产生副作用的化合物的最小血浆浓度的万分之一至二分之一(或万分之一至五分之一，或万分之一至二十分之一，或万分之一至百分之一，或万分之一至千分之一，或千分之一至二分之一，或千分之一至五分之一，或千分之一至二十分之一，或五十分之一至十分之一，或百分之一至二分之一，或百分之一至五分之一，或五十分之一至二分之一，或五十分之一至五分之一，或十分之一至二分之一，或十分之一至五分之一)保持一小时以上。

本发明的化合物的适当剂量将随待治疗的受试者的年龄、性别、重量、和病症，所述化合物的效能(诸如它对于腺苷受体的 EC_{50} 值)，它的半衰期，它的通过身体的吸收，和给药途径等而变化。然而，适当的剂量可以

由本领域技术人员容易地确定。

确定适当剂量的适合方式是在所述化合物对于腺苷受体(优选地,对它具有最高亲和性的受体)的 EC₅₀ 值或附近估计心血管改变(例如通过 ecg 和血压监控)以确定最大耐受剂量。然后,预期治疗有效剂量是最大耐受剂量的万分之一至二分之一(或万分之一至五分之一,或万分之一至二十分之一,或万分之一至百分之一,或万分之一至千分之一,或千分之一至二分之一,或千分之一至五分之一,或千分之一至二十分之一,或五十分之一至十分之一,或百分之一至二分之一,或百分之一至五分之一,或五十分之一至二分之一,或五十分之一至三分之一,或五十分之一至五分之一,或十分之一至二分之一,或十分之一至五分之一)。

下面的实施例 23 显示如何可以确定用于本发明的化合物的适合的剂量范围。2-甲氧腺苷是这个实施例中使用的化合物,但是应当理解对于本发明的化合物可以使用类似的方法。在人类中确定 2-甲氧腺苷的优选剂量是小于 28 mg。该剂量产生在 0.5 和 0.9 μM 之间的血浆浓度(接近于在 pH7.4 的对腺苷 A_{2A} 受体的 K_d)。基于该结果,对于 2-甲氧腺苷优选的剂量范围是 0.03 至 0.3 mg/kg。

在大鼠辅助的关节炎模型中,提供最大镇痛减轻的 2-甲氧腺苷的最小血浆浓度是 0.06 μM , 显著小于 2-甲氧腺苷对腺苷 A_{2A} 受体的 EC₅₀, 其大约是 1 μM 。在人类中优选的剂量给药水平产生在 0.005 和 0.5 μM 之间的最大血浆浓度,其显著地低于通过对于该受体的作用而提供镇痛或抗炎作用所预期的血浆浓度。

备选地,在 pH5.5, 本发明的化合物的适当治疗浓度预期是对于腺苷受体(所述化合物对于所述受体具有最高亲和性)的 K_i 的约 10-20 倍。

预期的是,要施用的本发明的化合物的量应该是 0.001-15 mg/kg。所述量可以多达 10、5、2、1、0.5、0.2、0.1、或 0.01 mg/kg。所述量可以是至少 0.001, 0.01, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 或 10 mg/kg。优选的范围是 0.001-10, 0.001-5, 0.001-2, 0.001-1, 0.001-0.1, 0.001-0.01, 0.01-15, 0.01-10, 0.01-5, 0.01-2, 0.01-1, 0.1-10, 0.1-5, 0.1-2, 0.1-1, 0.1-0.5, 0.1-0.4, 0.2-15, 0.2-10, 0.2-5, 0.2-2, 0.2-1.2, 0.2-1, 0.6-1.2 mg/kg。

对于人受试者(例如 70 kg 受试者)优选的剂量是小于 420 mg, 优选地

小于 28 mg, 更优选小于 21 mg, 并且优选地至少 0.07, 0.1, 0.7, 或 0.8 mg, 更优选至少 3.5 或 7 mg。更优选 7-70mg, 14-70mg, 或 3.5-21 mg。

相信以上规定的剂量量显著地低于(低于多至大约 1000 倍)基于化合物对腺苷 A2A 受体的 EC50 值所预期的对于镇痛或抗炎作用所需要的量。

特别优选的剂量产生这样的血浆浓度, 所述血浆浓度大约是所述化合物对与其具有最高亲和性的腺苷受体的 EC50 值的百分之一至二分之一。

本发明的化合物可以在有或者没有其它治疗剂的情况下施用, 所述其它治疗剂例如镇痛药, 抗痛觉过敏药(诸如加巴喷丁, 普加巴林, 大麻素, 钠或钙通道调节剂, 抗癫痫药或抗抑郁药), 或抗炎药(诸如鸦片剂, 类固醇, NSAIDs, 大麻素, 速激肽调节剂, 或缓激肽调节剂), DMARDs, 或抗病原体试剂。

通常, 本发明的化合物可以通过已知的方法, 以任何适合的制剂, 通过任何适合的路线施用。本发明的化合物优选地是经口、胃肠外、舌下、透皮、鞘内、或透粘膜施用的。其它适合的路线包括静脉内的, 肌肉内的, 皮下的, 吸入的, 和局部的。当经口施用时与当例如静脉内施用时相比, 施用的药物的量将典型地更高。

应当理解, 本发明的化合物可以与生理可接受的载体, 赋形剂, 或稀释剂一起施用。

为了将治疗有效的血浆浓度保持延长时期, 本发明的化合物可以结合到缓释制剂中。

适合的组合物, 例如用于口服, 包括固体单位剂型, 和含有液体的那些, 例如用于注射, 诸如片剂, 胶囊, 管瓶和安瓿, 其中通过已知的方法用生理可接受的赋形剂、稀释剂或载体配制所述活性剂。适合的稀释剂和载体是已知的, 并且包括, 例如, 乳糖和滑石, 与适当的粘合剂等在一起。

式(I)的化合物的单位剂量典型地包括多至 500 mg(例如 1-500 mg, 或 5-500 mg)的活性剂。优选地, 所述活性剂是包括活性剂和生理可接受的载体、赋形剂、或稀释剂的药物组合物形式。单位剂量中的活性成分的优选量是 0.001-10, 0.001-5, 0.001-2, 0.001-1, 0.001-0.1, 0.001-0.01, 0.01-15, 0.01-10, 0.01-5, 0.01-2, 0.01-1, 0.1-10, 0.1-5, 0.1-2, 0.1-1, 0.1-0.5, 0.1-0.4, 0.2-15, 0.2-10, 0.2-5, 0.2-2, 0.2-1.2, 0.2-1, 0.5 至 1, 0.6-1.2, 典型地约 0.2 或

0.6 mg 的活性剂/kg 受试者。优选的活性剂的量小于 420 mg，优选地小于 28 mg，更优选小于 21 mg，并且优选地至少 0.07，0.1，0.7 或 0.8 mg，更优选至少 3.5 或 7 mg。更优选 7 至 70mg，或 14 至 70mg，3.5 至 21mg，0.07-0.7mg，或 0.7-7mg。在这些水平，相信可以实现有效治疗，基本上没有伴随的血压下降和/或代偿性心率增加(例如，不超过 10%)。

本发明的化合物的单位剂量还可以包括一种或多种其它治疗剂，例如镇痛药，抗痛觉过敏药，抗炎药，DMARDs，或抗病原体试剂。

优选地，每天施用一次本发明的化合物，虽然如果需要，可以以每天 2 或 3 次的频率施用所述化合物。

本发明的化合物还可以用作鉴定更有效的药物，或具有进一步减小的副作用的药物的基础。

药用盐的实例是与形成生理可接受的阴离子的酸形成的有机加成盐，例如，甲苯磺酸盐、甲烷磺酸盐、苹果酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、和 α -甘油磷酸盐。也可以形成适合的无机盐，包括盐酸盐，硫酸盐，硝酸盐，碳酸氢盐，和碳酸盐。

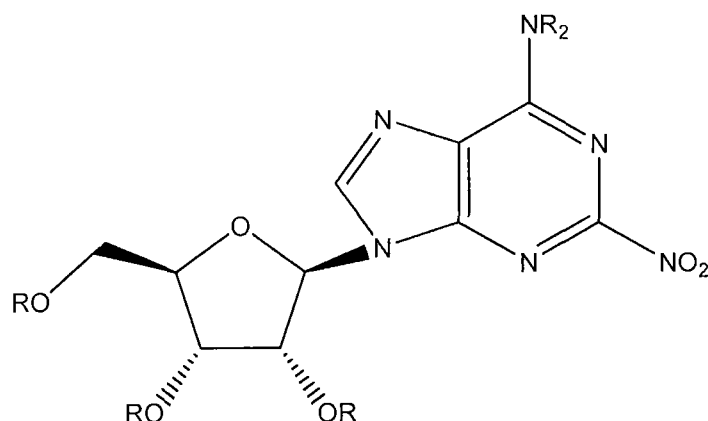
可以使用本领域众所周知的标准步骤获得药用盐，例如通过将充分碱性的化合物诸如胺与提供生理可接受的阴离子的适合的酸反应。还可以制备羧酸的碱金属(例如，钠，钾，或锂)或碱土金属(例如钙)盐。

本文中变量的任何定义中的化学基团列表的列举包括作为任何单一基团或列出的基团的组合的变量的定义。本文中变量的实施方案的列举包括作为任何单一实施方案或与任何其它实施方案或其部分组合的那些实施方案。

根据本发明还提供合成如下面实施例 1 中限定的化合物 1-21 号的方法。

根据本发明，提供产生如实施例 1 中所限定的式 1-7 任一个的化合物的方法，所述方法包括使下列通式(A)的化合物与碱和下列化合物反应：(i) $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ；(ii) 3-(4-(三氟甲基)苯基)苯酚；(iii) 3,4-二氯苯酚；(iv) 3-三氟甲基，4-氟苯酚；(v) 3-三氟甲基，4-氯苯酚；(vi) 3-氯，4-氰基苯酚；或(vii) 3,5-双(三氟甲基)苯酚；并且将所述反应产物去保护而产生式 1-7 的化合

物:



(A)

其中 R 是保护基。

优选的溶剂是非醇溶剂。适合的实例是四氢呋喃(THF), 二甲基甲酰胺(DMF)和乙腈。THF 是优选的。

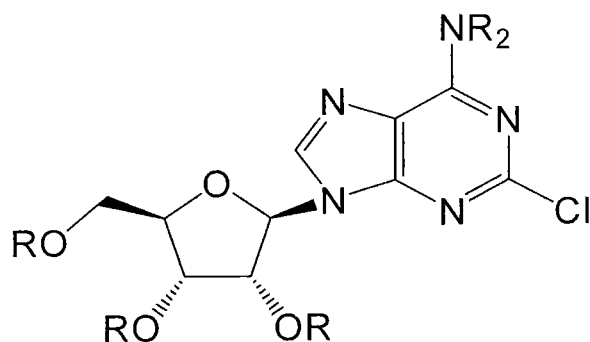
适合的碱是氢化钠, 叔-丁醇钾, 丁基锂和六甲基二硅酸锂(lithium hexamethyldisilazide)(LHMDS)。氢化钠是用于合成化合物 1 的优选的碱并且叔丁醇钾是用于合成化合物 2-7 的优选的碱。

优选的保护基是羧酸衍生的酰基, 其可以是脂肪族, 芳族, 杂环, 饱和的或不饱和的。适合的保护基的实例是乙酰基, 丙酰基, 己酰基, 棕榈酰基, 苯甲酰基, 甲苯酰基, 糠酰基, 磺酰基, 异亚丙基, 烷氧基亚烷基。最优选地, 所述保护基是乙酰基或苯甲酰基。备选地, 可以使用基于硅的保护基例如叔-丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)。

可以使用标准技术进行反应产物的去保护, 例如, 使用甲醇中的甲醇钠, 或与氨加热。在异亚丙基或烷氧基亚烷基用作保护基的情况下, 将需要酸诸如三氟乙酸(TFA)用于除去保护基。可以用四丁基氟化铵(TBAF)或酸诸如 TFA 除去基于硅的保护基。

根据本发明还提供产生如实施例 1 中限定的式 8 化合物的方法, 所述方法包括将 2-氯腺苷与 4-(3,4-二氯苯基)哌嗪反应以生产式 8 的化合物, 或将下列通式的化合物与 4-(3,4-二氯苯基)哌嗪反应, 并且将反应产物去保

护以生产式 8 的化合物:



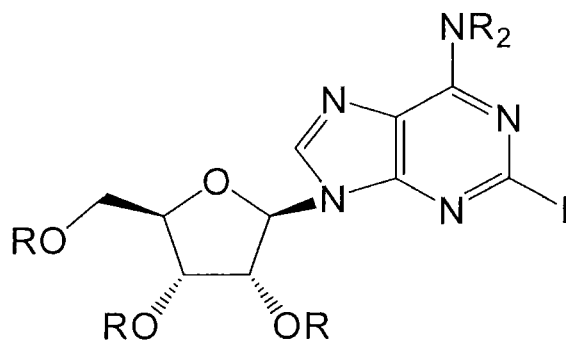
其中 R 是如上所限定的保护基。

优选的溶剂是有机溶剂, 诸如 DMF, 甲醇, 或乙醇。如果需要, 4-(3,4-二氯苯基)哌嗪可以作为溶剂。备选地, 水可以用作溶剂。

优选地将所述反应加热到 100-200°C。

可以如上所述进行去保护。

根据本发明还提供产生如实施例 1 中限定的式 9-13 的任一种化合物的方法, 所述方法包括使 2-碘腺苷与下列化合物反应: (i)3,4-二氯苯基硼酸; (ii)3,5-二氟苯基硼酸; (iii)3,5-双(三氟甲基)苯基硼酸; (iv)3,4,5-三氟苯基硼酸; 或(v)2-苯并呋喃基硼酸, 以产生式 9-13 的化合物, 或使下列通式(B)的化合物与下列化合物反应: (i)3,4-二氯苯基硼酸; (ii)3,5-二氟苯基硼酸; (iii)3,5-双(三氟甲基)苯基硼酸; (iv)3,4,5-三氟苯基硼酸; 或(v)2-苯并呋喃基硼酸, 并且将所述反应产物去保护以产生式 9-13 的化合物:



(B)

其中 R 是如上所限定的保护基。

优选地将所述反应加热到 100-200℃。

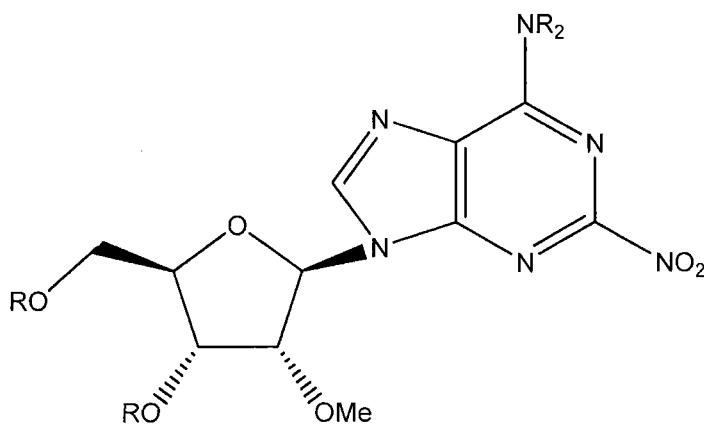
优选的溶剂是有机溶剂，优选地是醇、甲苯、乙酸乙酯或 DMF(或其组合)。

优选在碱诸如碳酸铯、碳酸钾、氢氧化钾或碳酸钠的存在下进行所述反应。

优选使用钯催化剂，诸如 Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₂, Pd₂Cl₂(PPh₃)₂ 或 Pd(OAc)₂。

可以如上所述进行去保护。

根据本发明还提供产生如实施例 1 中限定的式 14 的化合物的方法，所述方法包括将下列通式(C)的化合物去保护并且甲氧基化以产生式 14 的化合物：



(C)

其中 R 是保护基。

优选的保护基是羧酸衍生的酰基，其可以是脂肪族，芳族，杂环，饱和的或不饱和的。适合的保护基的实例是乙酰基，丙酰基，己酰基，棕榈酰基，苯甲酰基，甲苯酰基，糠酰基，或磺酰基。最优选地，所述保护基是乙酰基或苯甲酰基。备选地，可以使用基于硅的保护基。

可以如上所述进行去保护。

可以使用标准技术进行甲氧基化作用，例如，使用甲醇中的甲醇钠。备选地，可以使用甲醇钾。

优选的溶剂是甲醇。

应当理解，甲氧基化和去保护可以在基本上相同的时间发生。备选地，甲氧基化作用可以发生在去保护以前。

根据本发明还提供产生如实施例 1 中限定的式 15-18 的任一种的化合物的方法，所述方法包括将通式(C)的化合物与碱和下列化合物反应：
(i) $\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ；(ii) 环戊烷甲醇；(iii) 2,5-二氟苯酚；或(iv) (S)-仲-丁胺；并且将反应产物去保护以产生式 15-18 的化合物。

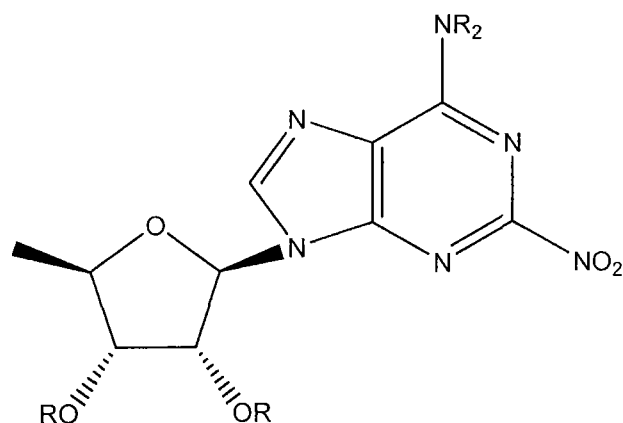
优选的保护基是如上对于产生式 14 的化合物的方法所述。

优选的溶剂是 THF，虽然其中(S)-仲-丁胺是可以作为所述溶剂的反应物。

氢化钠是用于合成化合物 15-16 的优选的碱并且叔丁醇钾是用于合成化合物 17 的优选的碱。

可以如上所述进行去保护。

根据本发明还提供产生如实施例 1 中限定的式 19 或 20 的化合物的方法，所述方法包括将下列通式(D)的化合物与(i)正-己胺；或(ii)环戊胺反应；并且将反应产物去保护以产生式 19 或 20 的化合物：



(D)

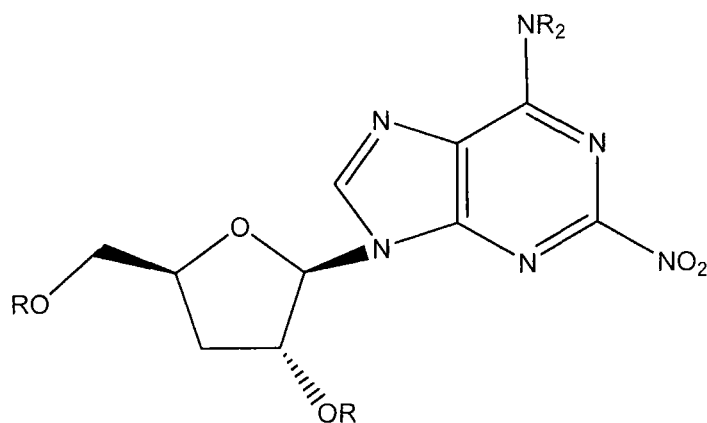
其中 R 是保护基。

优选的保护基是如上对于式(A)所述的保护基。

优选的溶剂是 THF，虽然如果需要，正-己胺或环戊胺可以作为溶剂。

可以如上所述进行去保护。

根据本发明还提供产生实施例 1 中限定的式 21 的化合物的方法，所述方法包括将下列通式(E)的化合物与环戊胺反应并且将反应产物去保护以产生式 21 的化合物：



(E)

其中 R 是保护基。

优选的保护基是如上对于式(C)所述的保护基。

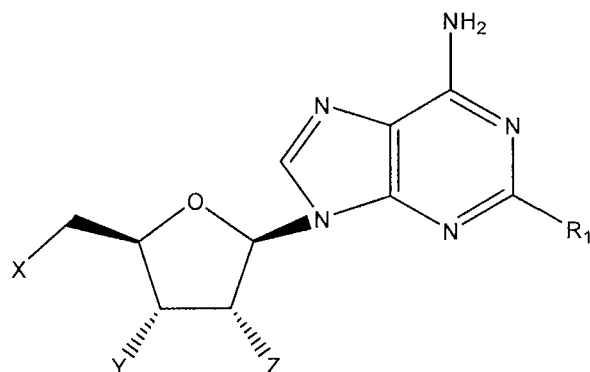
优选的溶剂是 THF，虽然如果需要，环戊胺可以作为溶剂。

可以如上所述进行去保护。

优选地，用于产生式 1-21 的化合物的本发明方法分别包括方案 1-21(在下面的实施例 2-22 中获得)所示的步骤。产生式 1-21 的化合物的特别优选的方法如在下面的实施例 2-22 中所述。

在下面的实施例中给出了本发明的化合物的化学结构。使用大鼠 A2a 受体进行结合实验。在 pH 5.5 和 pH 7.4 对于每个化合物确定 K_i 值。为了计算这个，在 2nM [3H]-CGS21680, 1 单位/ml 腺苷脱氨基酶和增加浓度的待研究化合物的存在下，将大鼠纹状体膜在 22°C 培育 90 分钟，之后过滤并液体闪烁计数。发现在 pH 5.5 所述化合物的 K_i 值在 0.96-220nM 的范围内，并且在 pH 7.4 在 47-25000nM 的范围内。对于每个化合物的 $K_{i_{pH\ 7.4}}/K_{i_{pH\ 5.5}}$ 在 6-5400 的范围内。

实施例 1



当 $X=Y=Z=OH$ 时

化合物号	结构 R_1
1	$OCH_2CF_2CF_3$
2	$O-(3-((4-(CF_3))Ph))Ph$
3	$O-(3,4-Cl_2)Ph$
4	$O-(3-CF_3, 4-F)Ph$
5	$O-(3-CF_3, 4-Cl)Ph$
6	$O-(3-Cl, 4-CN)Ph$
7	$O-(3,5-(CF_3)_2)Ph$
8	1-咪嗪基(4-((3,4- Cl_2)Ph))
9	(3,4- Cl_2)Ph
10	(3,5- F_2)Ph
11	(3,5- $(CF_3)_2$)Ph
12	(3,4,5- F_3)Ph
13	(2-苯并咪喃基)

当 $X=Y=OH$ 并且 $Z=OMe$ 时

14	OCH_3
15	OCH_2CHF_2
16	OCH_2 环戊基

17	O-(2,5-F ₂)Ph
18	NH-(S)-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃

当 X=H 并且 Y=Z=OH 时

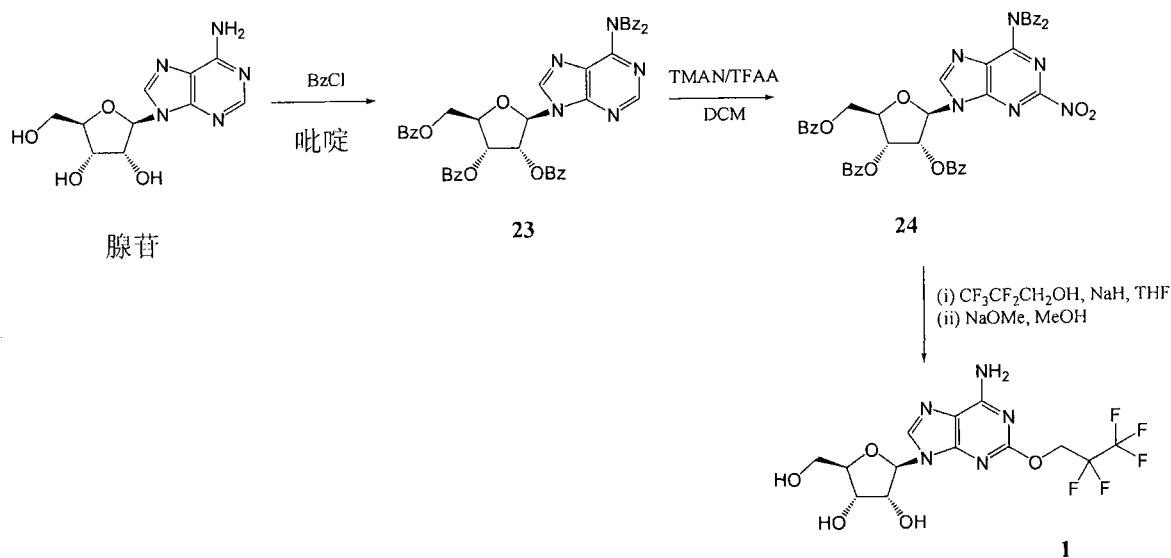
19	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
20	NH 环戊基

当 X=Z=OH 并且 Y=H 时

21	NH 环戊基
----	--------

实施例 2

制备(2R,3R,4S,5R)-2-[6-氨基-2-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)-9H-嘌呤-9-基]-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **1**



方案 1

向吡啶(300 mL)中的腺苷(26.7g, 0.1mol)的溶液添加苯甲酰氯(81.2mL, 698mmol)并且将得到的溶液在 80°C 回流 4 小时。将溶剂在真空中除去, 并且将残渣溶解在 EtOAc 中并用 NaHCO₃ 水溶液, 盐水和水洗滌, 并且将有机相经过 MgSO₄ 干燥。从二氯甲烷(DCM)/乙醇的结晶以 2 个批次提供

白色结晶固体形式的 **23**(54g 和 10g, 总共 82%)。

向 DCM (37mL)中的四甲基硝酸铵(TMAN) (2.61g, 19.2mmol)的溶液添加三氟乙酸酐(TFAA) (2.67mL, 19.2mmol)并且将得到的溶液搅拌 1 小时。将混合物冷却到 0°C 并添加 DCM(37 mL)中的 **23** (10.1g, 12.7mmol)的溶液。将得到的溶液经过 4 小时进行温热到室温。然后将溶液用 NaHCO₃ 水溶液, 盐水和水(x3)洗涤并将有机相经过 MgSO₄ 干燥。从 DCM/乙醇的结晶提供浅黄色固体形式的 **24**(7.2g, 68%)。

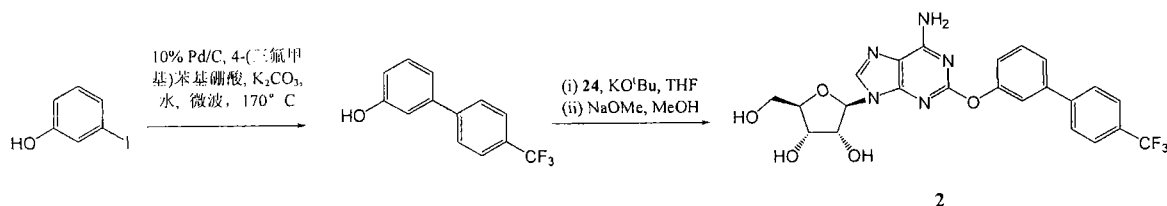
向四氢呋喃 (THF) (10mL)中的 CF₃CF₂CH₂OH (58μL, 0.58mmol)的溶液添加 NaH (23mg, 矿物油中的 60%分散体, 0.58mmol)并且将得到的悬浮液搅拌 1 小时。然后添加 **24** (400mg, 0.48mmol)并且将得到的溶液搅拌 4 天。然后添加如上制备的另外的 THF (5mL)中的 0.5 当量的 CF₃CF₂CH₂ONa, 并且继续搅拌 16 小时。然后将溶剂真空除去并将残渣溶解在甲醇中, 之后添加 NaOMe (催化剂)并且将得到的悬浮液搅拌 16 小时。在真空中除去溶剂并且将残渣用反相色谱法(LiChroprep RP-18, 40-63μm, 230 x 26mm (50g), 30mL/分钟, 梯度为水中的 0-100%甲醇, 经过 45 分钟, 产物在 60%甲醇洗脱)和反相制备 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10μ, 20mL/分钟, 梯度为水中的 0-100%乙腈, 经过 25 分钟, 产物在 36%乙腈洗脱)纯化以产生白色固体形式的 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-氨基-2-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)-9H-嘌呤-9-基]-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **1**(26mg, 13%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% 三氟乙酸(TFA)), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 4.13 分钟, 99.01%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 5.90 分钟, 100%, ES⁺: 416.392 [MH]⁺。

实施例 3

制备(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-氨基-2-{[4'-(三氟甲基)联苯基-3-基]氧基}-9H-嘌呤-9-基)-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **2**



方案 2

向 10% Pd/C (催化剂), 3-碘苯酚(220mg, 1.00mmol)和 4-(三氟甲基)苯基硼酸(284mg, 1.49mmol)的混合物添加水(10 mL)中的 K_2CO_3 (415mg, 3.01mmol)的溶液并且将反应混合物在 Biotage 微波(170°C, 吸收高, 预搅拌 10 秒)加热 20 分钟。然后将粗反应混合物萃取到 EtOAc (40mL x 3)中并经过 $MgSO_4$ 干燥而产生黄色固体形式的 3-(4-(三氟甲基)苯基)苯酚(212mg, 89%, 99%的 HPLC 纯度), 将其在不进一步纯化的情况下使用。

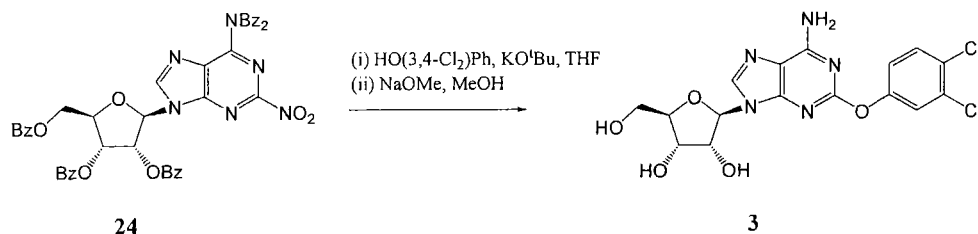
向 THF 中的 3-(4-(三氟甲基)苯基)苯酚(212mg, 0.89mmol)溶液添加 $KOtBu$ (100mg, 0.89mmol)并且将得到的悬浮液搅拌 30 分钟, 之后将其添加到 THF 中的 **24** (400mg, 0.48mmol)的溶液。继续搅拌 4 天并且然后将溶剂真空除去。将残渣溶解在甲醇(10mL)中, 添加 NaOMe (催化剂)并将得到的混合物搅拌 16 小时。将溶剂真空除去并将残渣用快速柱色谱法(flash column chromatography)(正相, ICN 二氧化硅, 18-32 μ , 梯度为 DCM 中的 5-15%的乙醇, 干燥装载残渣)和反相制备 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10 μ , 20mL/分钟, 梯度为水中的 5-100%乙腈, 经过 10 分钟, 产物在 55%乙腈洗脱)纯化以产生白色固体形式的 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-氨基-2-{[4'-(三氟甲基)联苯基-3-基]氧基}-9*H*-嘌呤-9-基)-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **2**(51mg, 21%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 5.37 分钟, 98.87%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 5.76 分钟, 100%, ES^+ : 504.412 [MH]⁺。

实施例 4

制备(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-氨基-2-(3,4-二氯苯氧基)-9*H*-嘌呤-9-基]-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **3**



方案 3

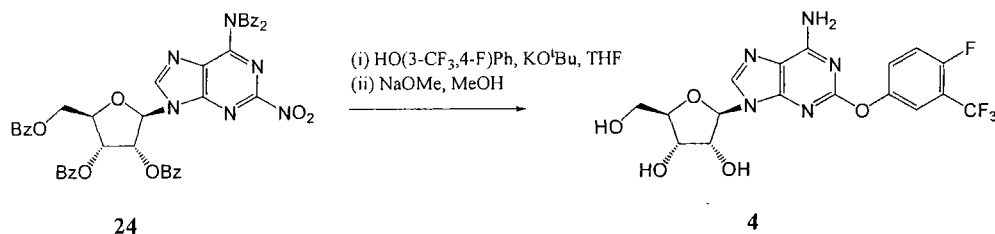
向 THF (3mL)中的 3,4-二氯苯酚(157mg, 0.96mmol)的溶液添加 KO^tBu (108mg, 0.96mmol)并且将得到的悬浮液搅拌 1.5 小时, 之后将其添加到 THF 中的 **24** (400mg, 0.48mmol)的溶液。继续搅拌 2 天并且然后将溶剂真空除去。将残渣溶解在甲醇(15mL)中, 添加 NaOMe (催化剂)并将得到的混合物搅拌 4 天。将溶剂真空除去并将残渣用反相色谱法(LiChroprep RP-18, 40-63 μ m, 230 x 26mm (50g), 30mL/分钟, 梯度为水中的 0-100%甲醇, 经过 45 分钟, 产物在 72%甲醇洗脱)和反相制备 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10 μ , 20mL/分钟, 梯度为水中的 5-100%乙腈, 经过 10 分钟, 产物在 45%乙腈洗脱)纯化以产生白色固体形式的 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-氨基-2-(3,4-二氯苯氧基)-9*H*-嘌呤-9-基]-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **3**(15mg, 7.6%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 4.42 分钟, 98.42%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 5.31 分钟, 100%, ES⁺: 428.3 [MH]⁺。

实施例 5

制备(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-氨基-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]-9*H*-嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **4**



方案 4

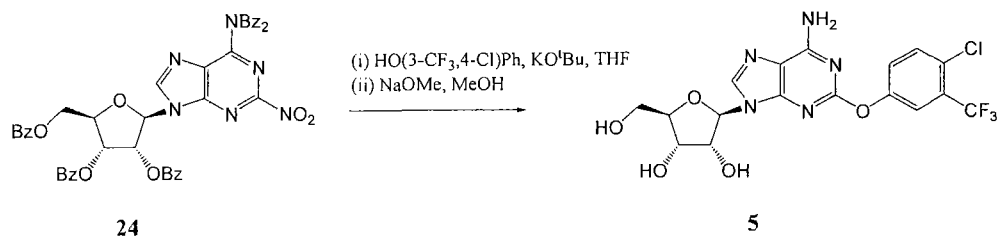
向 THF (3mL)中的 3-三氟甲基,4-氟苯酚(173mg, 0.96mmol)的溶液添加 KO^tBu (108mg, 0.96mmol)并且将得到的悬浮液搅拌 1.5 小时, 之后将其添加到 THF(15 mL)中的 **24** (400mg, 0.48mmol)的溶液。继续搅拌 20 小时并且然后将溶剂真空除去。将残渣溶解在甲醇(15mL)中, 添加 NaOMe (催化剂)并将得到的混合物搅拌 4 天。将溶剂真空除去并将残渣用反相色谱法(LiChroprep RP-18, 40-63 μ m, 230 x 26mm (50g), 30mL/分钟, 梯度为水中的 0-100%甲醇, 经过 45 分钟, 产物在 70%甲醇洗脱), 反相制备 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10 μ , 20mL/分钟, 梯度为水中的 5-100%乙腈, 经过 10 分钟, 产物在 50%乙腈洗脱)和从乙醇/庚烷的重结晶纯化以产生白色固体形式的(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-氨基-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]-9*H*-嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **44**(23mg, 11%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30 $^{\circ}$ C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 4.43 分钟, 98.00%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30 $^{\circ}$ C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 5.29 分钟, 100%, ES⁺: 446.295 [MH]⁺。

实施例 6

制备(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-氨基-2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基]-9*H*-嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **4**

基}-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **5**

方案 5

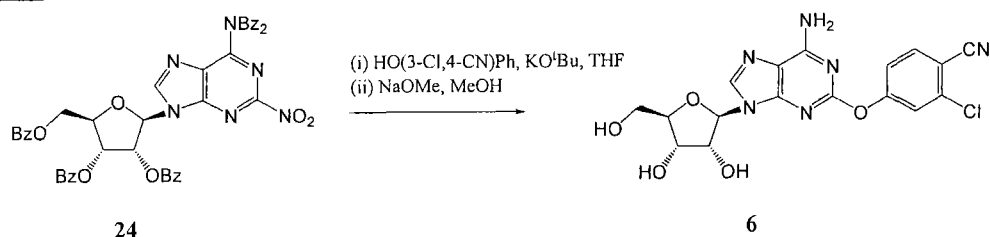
向 THF (10mL)中的 3-三氟甲基,4-氯苯酚(582mg, 2.96mmol)的溶液添加 KO^tBu (332mg, 2.96mmol)并且将得到的悬浮液搅拌 2 小时, 之后将其添加到 THF (100mL)中的 **24** (1.66g, 2.00mmol)的溶液。继续搅拌 2 天, 并且然后将溶剂在真空中除去。将残渣溶解在甲醇(40mL)中, 添加 NaOMe (170mg, 3.15mmol)并且将得到的混合物搅拌 16 小时。将溶剂在真空中除去并将残渣用快速柱色谱法(正相, ICN 二氧化硅, 18-32 μ , 梯度为 DCM 中 5-20%乙醇, 干燥装载残渣)和两次用反相柱色谱法(LiChroprep RP-18, 40-63 μ m, 460 x 26mm (100g), 30mL/分钟, 梯度为水中的 0-100%甲醇, 经过 45 分钟, 产物在 86%甲醇洗脱)和(LiChroprep RP-18, 40-63 μ m, 230 x 26mm (50g), 30mL/分钟, 梯度为水中的 0-100%甲醇, 经过 45 分钟, 产物在 69%甲醇洗脱)纯化以产生浅橙色固体形式的(2R,3R,4S,5R)-2-{6-氨基-2-[4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基]-9H-嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **5**(188mg, 20%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 4.92 分钟, 99.68%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 5.30 分钟, 100% ES⁺: 461.859 [MH]⁺。

实施例 7

制备(2R,3R,4S,5R)-2-(6-氨基-2-(3-氯,4-氰基苯氧基)-9H-嘌呤-9-基)-5-(羟甲

基)四氢呋喃-3,4-二醇 **6**

方案 6

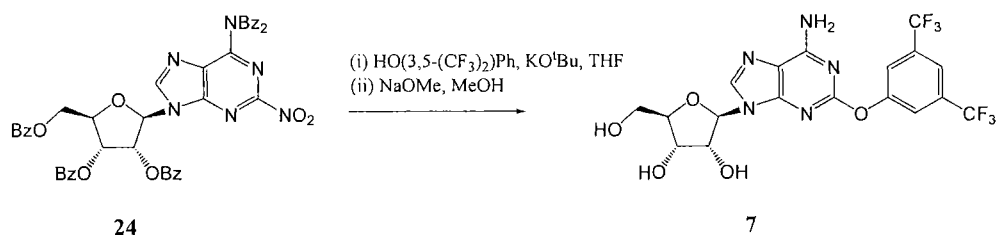
向 THF (5mL)中的 3-氯,4-氰基苯酚(147mg, 0.96mmol)的溶液添加 KO^tBu (108mg, 0.96mmol)并且将得到的悬浮液搅拌 30 分钟, 之后将其添加到 THF (20mL)中的 **24** (400mg, 0.48mmol)的溶液。继续搅拌 2 天, 并且然后将溶剂在真空中除去。将残渣溶解在甲醇(20mL)中, 添加 NaOMe (催化剂)并且将得到的混合物搅拌 16 小时。将溶剂在真空中除去并将残渣用快速柱色谱法(正相, ICN 二氧化硅, 18-32 μ , 梯度为 DCM 中 5-20%乙醇, 干燥装载残渣)和用反相制备 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10 μ , 20mL/分钟, 梯度为水中的 5-100%乙腈, 经过 10 分钟, 产物在 40%乙腈洗脱)纯化以产生白色固体形式的(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-氨基-2-(3-氯,4-氰基苯氧基)-9H-嘌呤-9-基)-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **6**(11mg, 5.5%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 4.01 分钟, 99.17%.

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 5.69 分钟, 100%, ES⁺: 419.35 [MH]⁺.

实施例 8

制备(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-氨基-2-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]-9H-嘌呤-9-基)-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **7**



方案 7

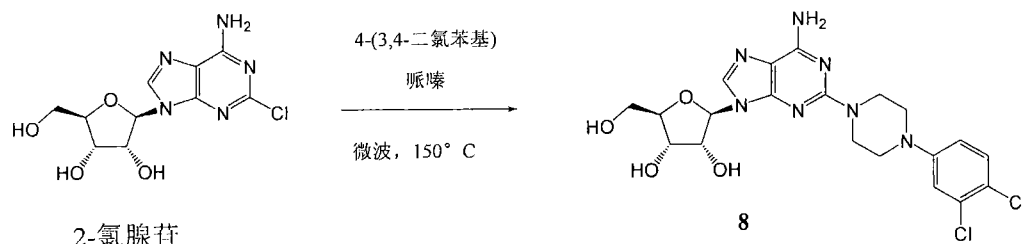
向 THF (5mL) 中的 3,5-双(三氟甲基)苯酚(0.146mL, 0.96mmol) 的溶液添加 KO^tBu (108mg, 0.96mmol) 并且将得到的悬浮液搅拌 45 分钟, 之后将其添加到 THF (20mL) 中的 **24** (400mg, 0.48mmol) 的溶液。继续搅拌 47 小时, 并且然后将溶剂在真空中除去。将残渣溶解在甲醇(15mL) 中, 添加 NaOMe (催化剂) 并且将得到的混合物搅拌 3 天。将溶剂在真空中除去并将残渣用反相色谱法(LiChroprep RP-18, 40-63 μ m, 230 x 26mm (50g), 30mL/分钟, 梯度为水中的 0-100% 甲醇, 经过 45 分钟, 产物在 80% 甲醇洗脱) 和用反相制备 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10 μ , 20mL/分钟, 梯度为水中的 5-100% 乙腈, 经过 25 分钟, 产物在 55% 乙腈洗脱) 纯化以产生白色固体形式的 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-氨基-2-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]-9H-嘌呤-9-基)-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **7** (28mg, 12%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30 $^{\circ}$ C, 梯度为水(+0.1% TFA) 中 5-100% 乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 4.99 分钟, 98.54%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30 $^{\circ}$ C, 梯度为水(+0.1% TFA) 中 5-100% 乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 6.28 分钟, 100%, ES⁺: 496.342 [MH]⁺。

实施例 9

制备(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-氨基-2-(4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)-9H-嘌呤-9-基)-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **8**



方案 8

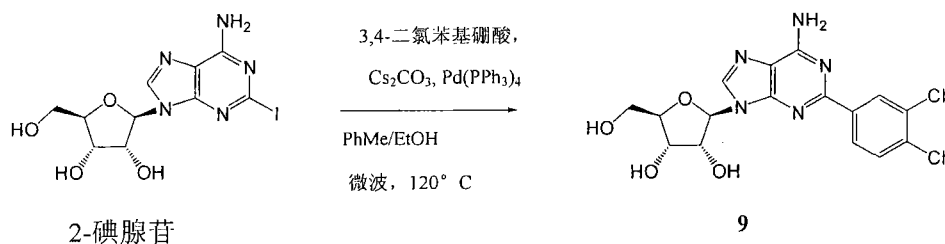
向 THF (4mL) 中的 2-氯腺苷(80mg, 0.27mmol) 的溶液添加 4-(3,4-二氯苯基)哌嗪(122mg, 0.53mmol) 并且将得到的溶液在 Biotage 微波(150°C, 吸收高, 预搅拌 30 秒) 中加热 30 分钟。然后将溶剂在真空中除去并且用反相制备 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10 μ , 20mL/分钟, 梯度为水中的 5-100% 乙腈, 经过 18 分钟, 产物在 80% 乙腈中洗脱) 和 (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10 μ , 20mL/分钟, 梯度为水中的 5-100% 乙腈, 经过 9 分钟, 产物在 55% 乙腈中洗脱) 纯化两次以产生白色固体形式的 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-氨基-2-(4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基)-9H-嘌呤-9-基)-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **8**(7.9mg, 6%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA) 中 5-100% 乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 4.78 分钟, 99.26%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA) 中 5-100% 乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 5.82 分钟, 100%, ES⁺: 496.3 [MH]⁺。

实施例 10

制备 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-氨基-2-(3,4-二氯苯基)-9H-嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **9**



方案 9

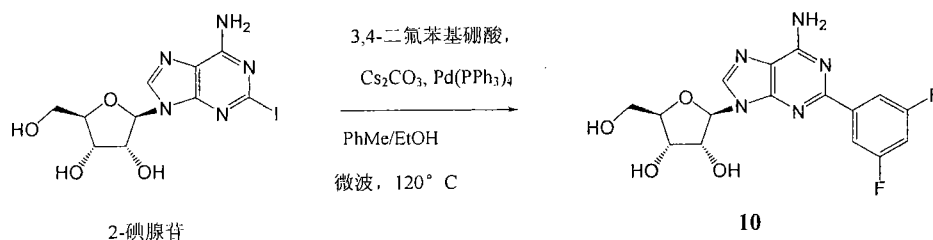
将甲苯(1.2mL)和乙醇(2.4mL)中的 2-碘腺苷(200mg, 0.51mmol), 3,4-二氯苯基硼酸(116mg, 0.61mmol), 碳酸铯(364mg, 1.12mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (59mg, 0.051mmol)的溶液在 Biotage 微波(120°C, 吸收高, 预搅拌 30 秒)中加热 110 分钟。然后将溶剂在真空中除去并且将残渣溶解在 EtOAc (30mL)中并用饱和的 NaHCO₃ 水溶液(20mL x2)和盐水(20mL)洗涤并经过 MgSO₄ 干燥。用快速柱色谱法(正相, ICN 二氧化硅, 20g, 18-32μ, 梯度为 DCM 中 2.5-20%乙醇, 干燥装载残渣)和两次用反相制备 HPLC(Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10μ, 20mL/分钟, 梯度为水中 5-100%乙腈, 经过 10 分钟, 产物在 48%乙腈中洗脱)和(Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10μ, 20mL/分钟, 梯度为水中 5-100%乙腈, 经过 10 分钟, 产物在 50%乙腈中洗脱)的纯化提供白色固体形式的(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-氨基-2-(3,4-二氯苯基)-9H-嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **9**(24.4mg, 11%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4μ, 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 4.77 分钟, 100%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4μ, 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 5.19 分钟, 100%, ES⁺: 412.32 [MH]⁺。

实施例 11

制备(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-氨基-2-(3,5-二氟苯基)-9H-嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **10**



方案 10

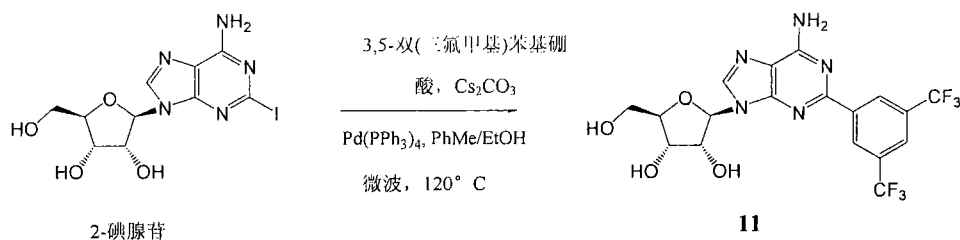
将甲苯(1.2mL)和乙醇(2.4mL)中的 2-碘腺苷(200mg, 0.51mmol), 3,5-二氟苯基硼酸(150mg, 0.95mmol), 碳酸铯(364mg, 1.12mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (59mg, 0.051mmol)的溶液在 Biotage 微波(120°C, 吸收高, 预搅拌 15 秒)中加热 40 分钟。然后将溶剂在真空中除去并且将残渣溶解在 EtOAc (20mL)中并用饱和的 NaHCO₃ 水溶液(20mL x2)和盐水(20mL)洗涤并经过 MgSO₄ 干燥。用反相制备色谱法(Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10μ, 20mL/分钟, 梯度为水中 5-100%乙腈, 经过 10 分钟, 产物在 35%乙腈中洗脱)和(Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10μ, 20mL/分钟, 梯度为水中 5-100%乙腈, 经过 10 分钟, 产物在 40%乙腈中洗脱)以 2 个批次纯化, 合并来自两个柱的较纯的级分, 在真空中浓缩到~20 mL, 并且过滤得到的白色沉淀提供白色固体形式的(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-氨基-2-(3,5-二氟苯基)-9H-嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **10**(16.8mg, 9%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 4.07 分钟, 99.86%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 6.02 分钟, 100%, ES⁺: 380.4 [MH]⁺。

实施例 12

制备(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-氨基-2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-9H-嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **11**



方案 11

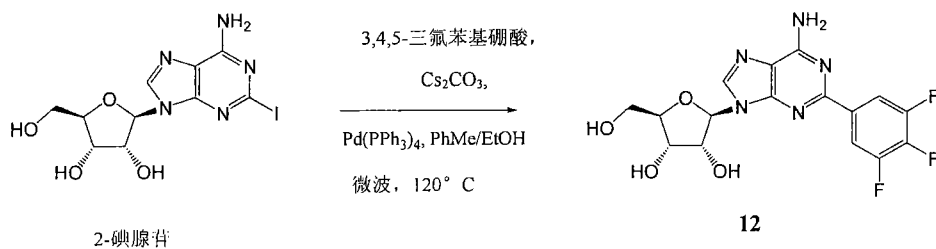
将甲苯(2.4mL)和乙醇(4.8mL)中的 2-碘腺苷(1.00g, 2.53mmol), 3,5-双(三氟甲基)苯基硼酸(784mg, 3.04mmol), 碳酸铯(1.81g, 6.08mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (293mg, 0.25mmol)的溶液以 2 个批次在 Biotage 微波(120°C, 吸收高, 预搅拌 30 秒)中加热 40 分钟并且合并粗反应混合物。然后将溶剂在真空中除去并且将残渣溶解在 EtOAc (200mL)中并用饱和的 NaHCO₃ 水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤。用快速柱色谱法(正相, ICN 二氧化硅, 50g, 18-32 μ , 梯度为 DCM 中的 5-25%乙醇, 干燥装载残渣, 产物在 25%乙醇中洗脱)纯化提供灰白色玻璃状物(glass)形式的(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-氨基-2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-9H-嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **11**(364mg, 30%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 5.46 分钟, 99.86%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 5.89 分钟, 100%, ES⁺: 479.886 [MH]⁺。

实施例 13

制备(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-氨基-2-(3,4,5-三氟苯基)-9H-嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **12**



方案 12

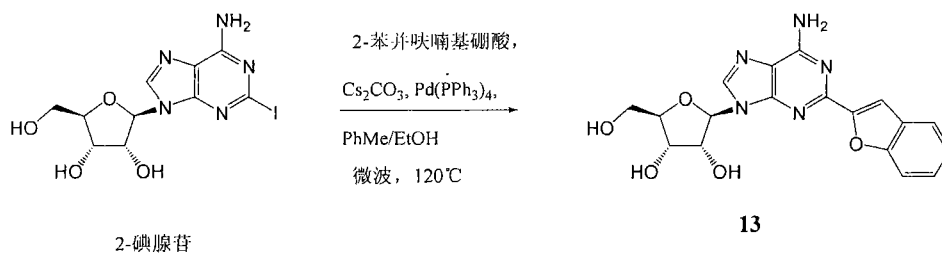
将甲苯(1.2mL)和乙醇(2.4mL)中的 2-碘腺苷(200mg, 0.51mmol), 3,4,5-三氟苯基硼酸(107mg, 0.609mmol), 碳酸铯(364mg, 1.12mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (59mg, 0.051mmol)的溶液在 Biotage 微波(120°C, 吸收高, 预搅拌 30 秒)中加热 40 分钟。然后将溶剂在真空中除去并且将残渣溶解在 EtOAc (30mL)中并用饱和的 NaHCO₃ 水溶液(20mL x2)和盐水(20mL)洗涤并经过 MgSO₄ 干燥。用快速柱色谱法(正相, ICN 二氧化硅, 50g, 18-32μ, 梯度为 DCM 中的 2.5-15%乙醇, 干燥装载残渣, 产物在 15%乙醇中洗脱)和用反相制备 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10μ, 20mL/分钟, 梯度为水中的 5-100%乙腈, 经过 10 分钟, 产物在 50%乙腈洗脱)纯化提供白色固体形式的 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-氨基-2-(3,4,5-三氟苯基)-9*H*-嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **12**(13.2mg, 7%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 4.49 分钟, 100%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 5.04 分钟, 100%, ES⁺: 398.396 [MH]⁺。

实施例 14

制备(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-{6-氨基-2-(苯并呋喃-2-基)-9*H*-嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 **13**



方案 13

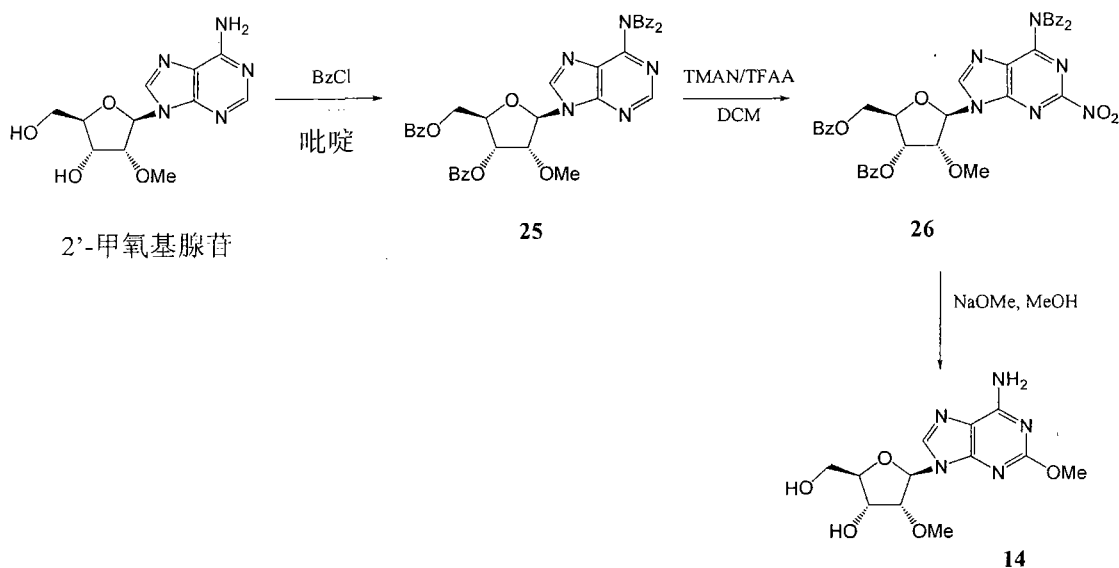
将甲苯(1.2mL)和乙醇(2.4mL)中的 2-碘腺苷(200mg, 0.51mmol), 2-苯并咪唑基硼酸(99mg, 0.61mmol), 碳酸铯(364mg, 1.12mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (59mg, 0.051mmol)的溶液在 Biotage 微波(120°C, 吸收高, 预搅拌 15 秒)中加热 40 分钟。然后将溶剂在真空中除去并且将残渣溶解在 EtOAc (15mL)中并用饱和的 NaHCO₃ 水溶液(15mL x2)和盐水(15mL)洗涤并经过 MgSO₄ 干燥。用快速柱色谱法(正相, ICN 二氧化硅, 20g, 18-32μ, 梯度为 DCM 中的 0-20%乙醇, 干燥装载残渣, 产物在 15%乙醇洗脱)和用反相制备 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10μ, 20mL/分钟, 梯度为水中的 5-100%乙腈, 经过 10 分钟, 产物在 35%乙腈中洗脱)纯化提供白色固体形式的标题化合物 **13**(4.9mg, 3%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% 三氟乙酸(TFA)), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 4.13 分钟, 100%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 4.61 分钟, 100%, ES⁺: 384.469 [MH]⁺。

实施例 15

制备(2R,3R,4R,5R)-5-(6-氨基-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-醇 **14**



方案 14

向吡啶(75mL)中的 2'-甲氧基腺苷(10g, 35.6mmol)的溶液添加苯甲酰氯(22.7mL, 196mmol)并且将得到的溶液在 80°C 回流 4 小时。将溶剂在真空中除去并且将残渣溶解在 EtOAc 中并且用 NaHCO₃ 水溶液, 盐水和水洗滌, 并且将有机相经过 MgSO₄ 干燥。从乙醇的结晶以 2 个批次提供白色固体形式的 **25**(13.7g 和 4.3g, 总共 72%)。

向 DCM (100mL)中的 **25** (13.7g, 19.7mmol)和 TMAN (3.48g, 25.6mmol)的溶液逐滴添加 DCM (20mL)中的 TFAA (3.77mL, 26.7mmol)的溶液并且将得到的溶液搅拌 2 小时。然后将所述溶液用 NaHCO₃ 水溶液和水(x3)洗滌并且将有机相经过 MgSO₄ 干燥。将残渣溶解在乙醇(20mL)中, 添加 DCM (50mL)并且将溶剂在真空中除去以产生浅黄色泡沫形式的 **26**(14g, 96%, ~70%纯度), 将其在不用进一步纯化的情况下使用。

向甲醇(70mL)中的 **26** (3.7g, 5.31mmol)的溶液添加 NaOMe (1.15g, 21.3mmol)并且将得到的溶液在室温搅拌 2 天。然后添加硅胶(15g)并且将溶剂在真空中除去。用快速柱色谱法(正相, ICN 二氧化硅, 18-32 μ , 梯度为 DCM 中的 10%乙醇, 干燥装载残渣)的纯化和从热水的重结晶提供白色结晶固体形式的(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(6-氨基-2-甲氧基-9*H*-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-醇 **14**(536mg, 32%)。

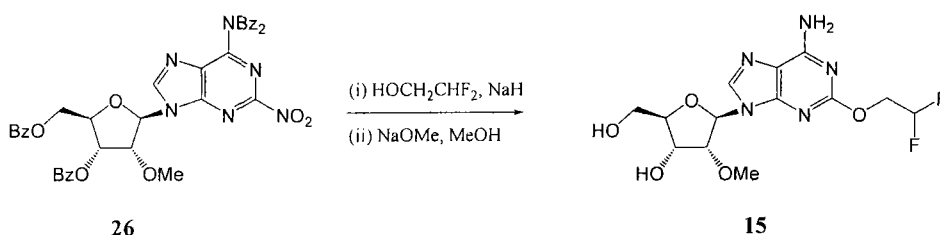
HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 -

保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 2.80-2.86 分钟 (分裂峰), 100%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 3.42 分钟, 100%, ES⁺: 312.063 [MH]⁺。

实施例 16

制备(2R,3R,4R,5R)-5-[6-氨基-2-(2,2-二氟乙氧基)-9H-嘌呤-9-基]-2-(羟基甲基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-醇 **15**



方案 15

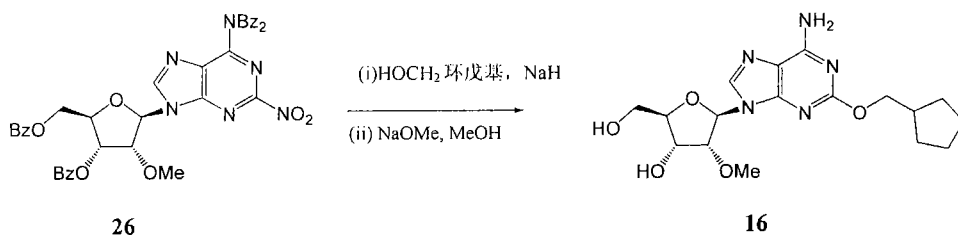
向 THF(10 mL)中的 CHF₂CH₂OH (0.165mL, 2.60mmol)的溶液添加 NaH (104mg, 矿物油中 60%的分散体, 2.60mmol)并且将得到的悬浮液搅拌 1 小时。然后添加 THF(10 mL)中的 **26** (956mg, 1.37mmol)的溶液并且将得到的溶液在室温搅拌 2 天。然后将溶剂在真空中除去并且将残渣溶解在甲醇(20 mL)中,之后添加 NaOMe (催化剂)并且将得到的悬浮液搅拌 16 小时。在真空中除去溶剂并且将残渣用快速柱色谱法(正相, ICN 二氧化硅, 50g, 18-32μ, 梯度为 DCM 中 2.5-15%乙醇, 干燥装载残渣, 产物在 10-15%乙醇中洗脱)和用反相制备 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10μ, 20mL/分钟, 梯度为水中的 5-100%乙腈, 经过 10 分钟, 产物在 25%乙腈中洗脱)纯化以产生白色固体形式的(2R,3R,4R,5R)-5-[6-氨基-2-(2,2-二氟乙氧基)-9H-嘌呤-9-基]-2-(羟基甲基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-醇 **15**(134mg, 27%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 3.42 分钟, 100%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 3.96 分钟, 100%, ES⁺: 362.342 [MH]⁺。

实施例 17

制备(2R,3R,4R,5R)-5-[6-氨基-2-(环戊基甲氧基)-9H-嘌呤-9-基]-2-(羟甲基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-醇 16



方案 16

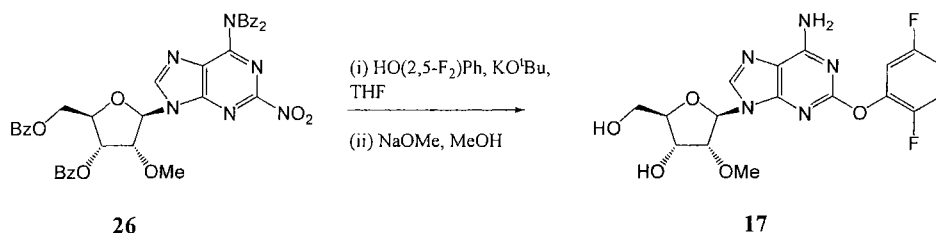
向 THF(35 mL)中的环戊烷甲醇(1.73mL, 19.1mmol)的溶液添加 NaH (637mg, 矿物油中 60%分散体, 15.9mmol)并且将得到的悬浮液搅拌 1 小时。然后添加 THF(35 mL)中的 **26** (3.7g, 5.31mmol)的溶液并且将得到的溶液在室温搅拌 2 天。然后在真空中除去溶剂并且将残渣溶解在甲醇(70mL)中, 之后添加 NaOMe (860mg, 15.9mmol)并且将得到的悬浮液搅拌 16 小时。然后添加硅胶(15g)并且将溶剂在真空中除去。用快速柱色谱法(正相, ICN 二氧化硅, 18-32 μ , 梯度为 DCM 中 5-10%乙醇, 干燥装载残渣)的纯化和从甲醇/水的重结晶提供白色结晶固体形式的(2R,3R,4R,5R)-5-[6-氨基-2-(环戊基甲氧基)-9H-嘌呤-9-基]-2-(羟甲基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-醇 **16**(356mg, 18%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 4.27 分钟, 99.05%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 4.76 分钟, 100%, ES⁺: 380.499 [MH]⁺。

实施例 18

制备(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[6-氨基-2-(2,5-二氟苯氧基)-9*H*-嘌呤-9-基]-2-(羟甲基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-醇 **17**



方案 17

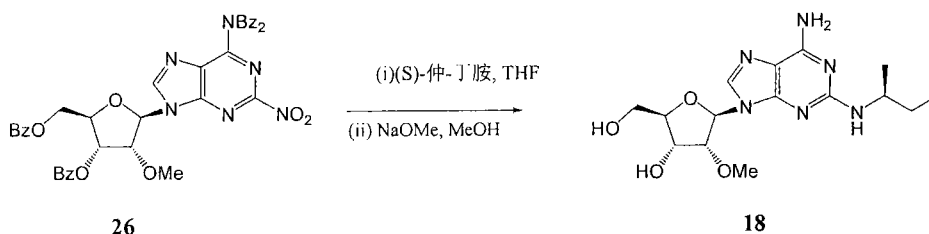
向 THF(7 mL)中的 2,5-二氟苯酚(104mg, 0.80mmol)的溶液添加 KO^tBu (63mg, 0.56mmol)并且将得到的悬浮液搅拌 30 分钟,之后添加 **26** (295mg, 0.42mmol)。继续搅拌 6 小时并且然后将溶剂真空除去。将残渣溶解在甲醇(7mL)中,添加 NaOMe (86mg, 1.59mmol)并且将得到的混合物搅拌 16 小时,之后用柠檬酸水溶液猝灭。将溶剂在真空中除去,并且将残渣用反相色谱法(LiChroprep RP-18, 40-63 μm , 230 x 26mm (50g), 30mL/分钟, 梯度为水中的 5-100%甲醇, 经过 45 分钟, 产物在 57%甲醇中洗脱)和反相制备 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10 μ , 20mL/分钟, 梯度为水中 5-100%乙腈, 经过 10 分钟, 产物在 26%乙腈中洗脱)纯化而产生浅黄色固体形式的(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[6-氨基-2-(2,5-二氟苯氧基)-9*H*-嘌呤-9-基]-2-(羟甲基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-醇 **17**(30.9mg, 18%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30 $^{\circ}\text{C}$, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 4.20 分钟, 99.00%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30 $^{\circ}\text{C}$, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 5.91 分钟, 100%, ES^+ : 410.484 $[\text{MH}]^+$ 。

实施例 19

制备(2R,3R,4R,5R)-5-(6-氨基-2-{[(1S)-1-甲基丙基]氨基}-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-醇 18



方案 18

向 THF(8 mL)中的 **26** (445mg, 0.64mmol)的溶液添加(S)-仲-丁胺 (120 μ L, 1.18mmol)和另外的 THF (8mL)。继续搅拌 1 周并且然后将溶剂真空除去。将残渣溶解在甲醇(8mL)中, 添加 NaOMe (催化剂)并且将得到的混合物搅拌 2 天。添加另外的 NaOMe (催化剂)并且将得到的混合物搅拌 1 天, 之后真空浓缩。将残渣溶解在乙腈/水(1:1, 3mL)中并且添加 TFA/水(1:1, 0.5mL)。将该溶液用反相色谱法(LiChroprep RP-18, 40-63 μ m, 230 x 26 (50g), 30mL/分钟, 梯度为水中的 5-100%甲醇, 经过 30 分钟)和反相制备 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10 μ , 20mL/分钟, 梯度为水中 5-100%乙腈, 经过 10 分钟, 产物在 37%乙腈中洗脱)以 2 个批次纯化而产生白色固体形式的(2R,3R,4R,5R)-5-(6-氨基-2-{[(1S)-1-甲基丙基]氨基}-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-4-甲氧基四氢呋喃-3-醇 **18**(6.5mg, 3%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30 $^{\circ}$ C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 3.54 分钟, 99.23%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30 $^{\circ}$ C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 4.52 分钟, 98.40%, ES⁺: 353.426 [MH]⁺。

实施例 20

制备(2R,3R,4S,5R)-2-[6-氨基-2-(己基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-5-甲基四氢呋喃-3,4-二醇 19

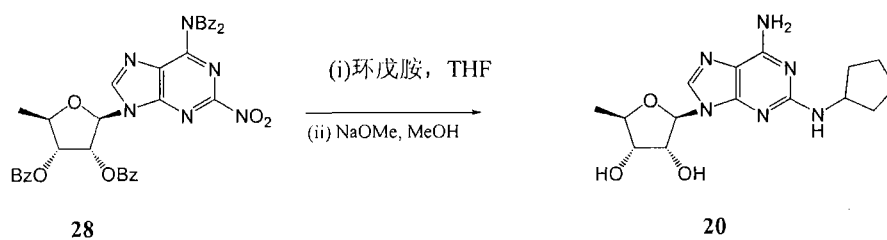
1 天。将溶剂在真空中除去并且将残渣用反相色谱法(LiChroprep RP-18, 40-63 μ m, 230 x 26mm (50g), 30mL/分钟, 梯度为水中的 5-100%甲醇, 经过 30 分钟, 产物在 70%甲醇中洗脱)和反相制备 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10 μ , 20mL/分钟, 梯度为水中的 5-100%乙腈, 经过 14 分钟, 产物在 37%乙腈中洗脱)纯化以产生浅黄色固体形式的 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-氨基-2-(己基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-5-甲基四氢呋喃-3,4-二醇 **19**(13.8mg, 9%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30 $^{\circ}$ C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 4.46 分钟, 99.24%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30 $^{\circ}$ C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 6.12 分钟, 100%, ES⁺: 351.535 [MH]⁺。

实施例 21

制备(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-氨基-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-5-甲基四氢呋喃-3,4-二醇 **20**



方案 20

向 THF(15 mL)中的 **28** (600mg, 0.84mmol)的溶液添加环戊胺(166 μ L, 1.69mmol)并且继续搅拌 2 天。然后将溶剂在真空中除去并且将残渣溶解在甲醇(10mL)中。添加 NaOMe (催化剂)并且将得到的混合物搅拌 16 小时。将溶剂在真空中除去并且将残渣用反相色谱法(LiChroprep RP-18, 40-63 μ m, 230 x 26mm (50g), 30mL/分钟, 梯度为水中 0-100%甲醇, 经过 45

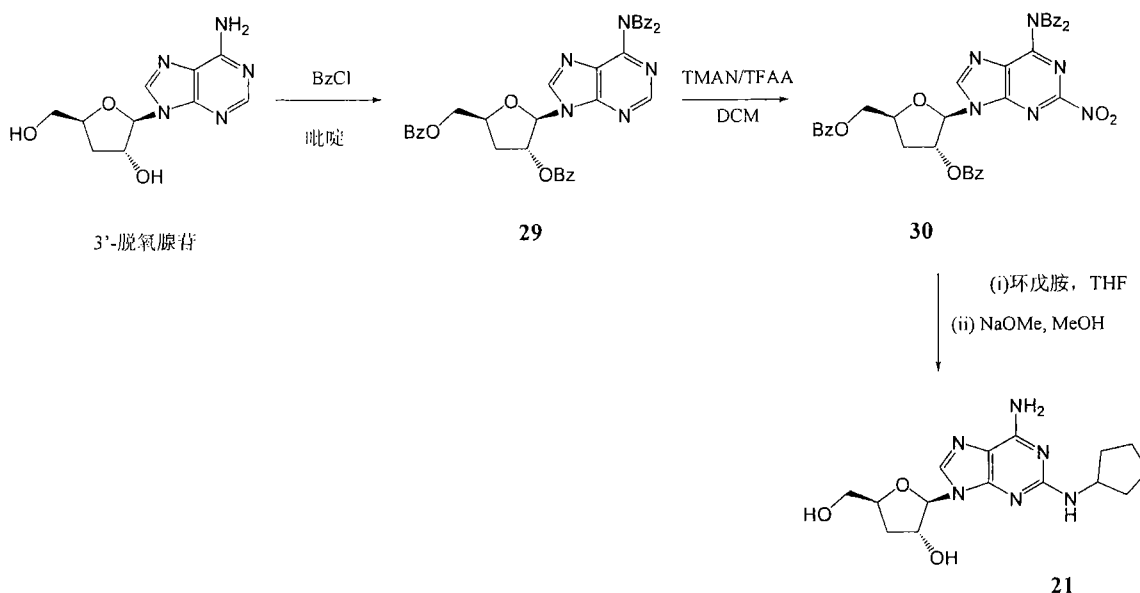
分钟,产物在 62%甲醇中洗脱)和两次用反相制备 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10 μ , 20mL/分钟, 梯度为水中 5-100%乙腈, 经过 25 分钟,产物在 35%乙腈中洗脱)纯化以产生浅黄色固体形式的 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[6-氨基-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-5-甲基四氢呋喃-3,4-二醇 **20**(8mg, 3%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 3.70 分钟, 99.51%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4 μ , 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 5.48 分钟, 100%, ES⁺: 335.404 [MH]⁺。

实施例 22

制备(2*R*,3*R*,5*S*)-2-[6-氨基-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-5-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇 **21**



方案 21

向吡啶(15mL)中的 3'-脱氧腺苷(506mg, 2.01mmol)的溶液添加苯甲酰氯(1.5mL, 12.93mmol)并且将得到的溶液在 80°C 回流 4 小时。然后将该程

序在相同规模上重复并且将两个批次合并并且真空除去溶剂。将残渣溶解在 EtOAc (100mL)中并且用 0.2M 的 HCl 水溶液(50mL), NaHCO₃ 水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤, 并且将有机相经过 MgSO₄ 干燥。从 DCM/乙醇结晶提供白色结晶固体形式的 **29**(2.38g, 88%, >97%的 HPLC 纯度)。

向 DCM (5mL)中的 **29** (668mg, 1.00mmol)和 TMAN (156mg, 1.3mmol)的悬浮液逐滴添加 DCM (1mL)中的 TFAA (170μL, 1.20mmol)并且将得到的溶液搅拌 2 小时。然后逐滴添加 DCM (0.5mL)中的 TFAA (28.3μL, 0.20mmol)溶液并且再继续搅拌 1 小时。逐滴添加另外的 DCM (0.5mL)中的 TFAA (28.3μL, 0.20mmol)溶液并且随后再搅拌 1 小时, 将反应混合物用 NaHCO₃ 水溶液(4mL)猝灭。将有机相用水(30mL x 2)洗涤, 将合并的水层用 DCM (20mL)洗涤并且将合并的有机提取物经过 Na₂SO₄ 干燥而提供黄色固体形式的 **30**(563mg, 79%, ~90%纯度), 将其在不进一步纯化的情况下使用。

向 THF (7mL)中的 **30** (320mg, 0.40mmol)的溶液添加环戊胺(80μL, 0.81mmol)并且继续搅拌 16 小时, 之后添加另外的环戊胺(80μL, 0.81mmol)。在 16 小时以后, 在真空中除去溶剂, 并将残渣溶解在甲醇(7mL)中。添加 NaOMe (催化剂)并且将得到的混合物搅拌 3 天。然后将溶剂在真空中除去并将残渣溶解在乙腈/水(1:1, 3mL)中并且添加 TFA/水(1:1, 0.5mL)。将该溶液用反相色谱法(LiChroprep RP-18, 40-63μm, 230 x 26mm (50g), 30mL/分钟, 梯度为水中 5-100%甲醇, 经过 30 分钟, 产物在 60%甲醇中洗脱), 两次通过反相制备 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10μ, 20mL/分钟, 梯度为水中 5-100%乙腈, 经过 10 分钟, 产物在 30%乙腈中洗脱)并且再次通过反相制备 HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro 150 x 10mm, 10μ, 20mL/分钟, 梯度为水中 5-100%乙腈, 经过 10 分钟, 产物在 30%乙腈中洗脱)纯化以产生白色固体形式的 (2*R*,3*R*,5*S*)-2-[6-氨基-2-(环戊基氨基)-9*H*-嘌呤-9-基]-5-(羟甲基)四氢咪喃-3-醇 **21**(1.6mg, 1%)。

HPLC (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4μ, 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 - 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 3.56 分钟, 99.39%。

LCMS (Phenomenex Synergi, RP-Hydro, 150 x 4.6mm, 4u, 1.5mL/分钟, 30°C, 梯度为水(+0.1% TFA)中 5-100%乙腈(+0.085% TFA), 经过 7 分钟 – 保持 30 秒, 200-300nm): 保留时间 5.37 分钟, 97.87%, ES⁺: 335.404 [MH]⁺。

实施例 23

在 5 或 6 名人类志愿者中单次口服剂量给药以后测定 2-甲氧腺苷的血浆浓度。使用 12 导联 ECGs 确定心动过速。大鼠中最小有效的止痛血浆浓度是 0.025 μ M, 表明人类中的最小有效剂量将是大约 0.8 mg, 其产生大于 0.025 μ M 的血浆浓度达约 1.5 小时。

<u>剂量</u>	<u>血浆 C_{max} (μM)</u>	<u>心动过速副作用</u>
0.2 mg	0.01 \pm 0.005	否
0.8 mg	0.04 \pm 0.02	否
3.5 mg	0.13 \pm 0.04	否
10.5 mg	0.3 \pm 0.04	否
21 mg	0.5 \pm 0.1	否
28 mg	0.6 \pm 0.1	是