

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07H 19/167

A61K 31/70 C07H 15/04

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99809865.5

[43] 公开日 2001年9月19日

[11] 公开号 CN 1313860A

[22] 申请日 1999.6.23 [21] 申请号 99809865.5

[30] 优先权

[32] 1998.6.23 [33] GB [31] 9813565.0

[86] 国际申请 PCT/EP99/04267 1999.6.23

[87] 国际公布 WO99/67264 英 1999.12.29

[85] 进入国家阶段日期 2001.2.19

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国梅得塞克斯

[72] 发明人 D·G·阿伦 C·陈 C·M·库克

R·P·C·科辛斯 B·科西

H·J·戴科 F·伊利斯

J·V·格登 H·霍布斯

A·J·雷德格瓦韦 S·斯万森

D·贝斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

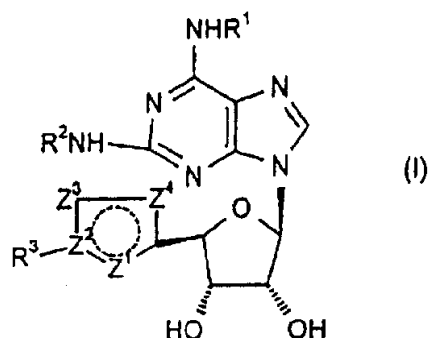
代理人 周慧敏

权利要求书 11 页 说明书 60 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 2-(嘌呤-9-基)-四氢呋喃-3,4-二醇衍生物

[57] 摘要

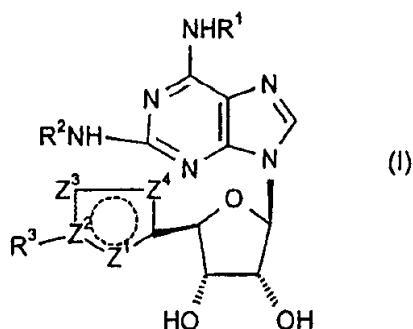
提供根据本发明的新的式(I)化合物,其中 R¹、R²、R³、Z¹、Z²、Z³和 Z⁴如说明书中所定义,制备它们的方法,含有它们的制剂 及其在治疗炎性疾病中的用途。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物及其盐和溶剂化物:



5 其中 R¹ 和 R² 独立表示选自以下的基团:

(i) C₃₋₈ 环烷基-;

(ii) 氢;

(iii) (芳基)₂CHCH₂-;

(iv) C₃₋₈ 环烷基 C₁₋₆ 烷基-;

10 (v) C₁₋₈ 烷基-;

(vi) 芳基 C₁₋₆ 烷基-;

(vii) R⁴R⁵N-C₁₋₆ 烷基-;

(viii) C₁₋₆ 烷基-CH(CH₂OH)-;

(ix) 芳基 C₁₋₅ 烷基-CH(CH₂OH)-;

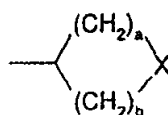
15 (x) 芳基 C₁₋₅ 烷基-C(CH₂OH)₂-;

(xi) 由一个或多个(如 1、2 或 3 个)-(CH₂)_pR⁶ 基团独立取代的

C₃₋₈ 环烷基;

(xii) H₂NC(=NH)NHC₁₋₆ 烷基-;

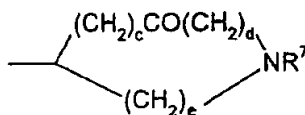
(xiii) 下式的基团



20

或其中一个亚甲基碳原子与 X 相邻的此类基团, 或者如果此两种情况存在时, 该基团被甲基取代;

- (xiv) $-C_{1-6}$ 烷基-OH;
- (xv) $-C_{1-8}$ 卤代烷基;
- (xvi) 下式的基团



5 (xvii) 芳基; 和

(xviii) $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}$ 烷基-) $_{2-g}$ 或 $-(CH_2)_fSO_2NH_g$ (芳基 C_{1-4} 烷基-) $_{2-g}$, 其中 f 是 2 或 3 和 g 是 0-2 的整数;

Z^2 代表 C 或 N;

Z^1 、 Z^3 和 Z^4 与 Z^2 和碳原子一起形成 5-元杂环芳环;

10 R^3 表示 C_{1-3} 烷基或环丙基, 只是当 Z^2 代表 C 时, R^3 也可代表 CH_2OH ;

R^4 和 R^5 独立表示氢、 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基-或 NR^4R^5 一起可以表示吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、氮杂环丁烷基、氮杂萘基、哌嗪基或 $N-C_{1-6}$ 烷基哌嗪基;

15 R^6 表示 OH、 NH_2 、 $NHCOCH_3$ 或卤素;

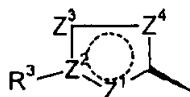
R^7 表示氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基芳基或 $-COC_{1-6}$ 烷基;

X 表示 NR^7 、O、S、SO 或 SO_2 ;

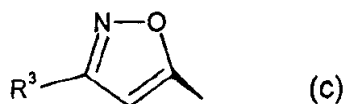
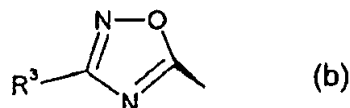
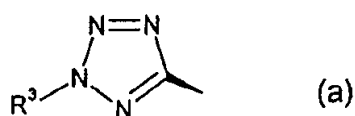
p 表示 0 或 1;

a 和 b 独立表示 0-4 的整数, 前提是 a+b 在 3-5 的范围内;

20 c、d 和 e 独立表示 0-3 的整数, 前提是 c+d+e 在 2-3 的范围内;
前提是下面的部分



不表示下列基团之一:



2. 权利要求 1 的式 I 化合物, 其中 R^1 和 R^2 不都表示氢。

3. 权利要求 1 或权利要求 2 的化合物, 其中 R^1 表示芳基
 $2\text{CHCH}_2\text{-C}_{1-8}$ 烷基-、氢或芳基 C_{1-6} 烷基-。

5 4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中 R^1 表示 $\text{Ph}_2\text{CHCH}_2\text{-}$ 。

5. 权利要求 1-4 中任一项的化合物, 其中 R^2 表示乙基-哌啶-1-
 基、 $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{-}$ 、 $\text{-CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{-}$ 、反式-4-氨基-环己
 基、2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、乙基-吗啉-1-基、吡咯烷-3-
 基、乙基-吡啶-2-基、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ 、环戊基或乙基环己基。

10 6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物, 其中 R^2 表示 2-(1- C_{1-3} 烷基-
 1H-咪唑-4-基) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 。

7. 权利要求 1-6 中任一项的化合物, 其中 Z^2 表示 C。

8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物, 其中 Z^4 表示 N。

15 9. 权利要求 1-8 中任一项的化合物, 其中 R^3 表示甲基、乙基、正
 丙基、异丙基、环丙基或 CH_2OH (当 Z^2 表示 C 时)。

10. 权利要求 1-9 中任一项的化合物, 其中 R^3 表示甲基、乙基或
 环丙基。

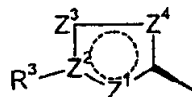
11. 权利要求 1-10 中任一项的化合物, 其中 R^3 表示乙基。

20 12. 权利要求 1-11 中任一项的化合物, 其中 R^4 和 R^5 独立表示氢
 或芳基, 或 NR^4R^5 一起可以表示吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、氮杂环
 丁烷基、氮杂萘基、哌嗪基或 N-甲基哌嗪基。

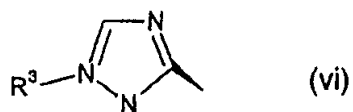
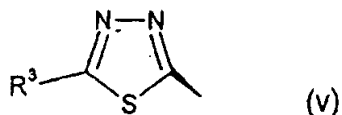
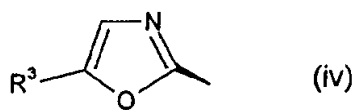
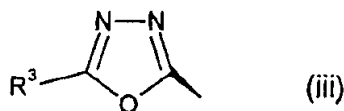
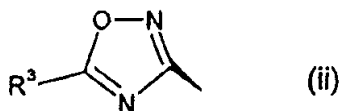
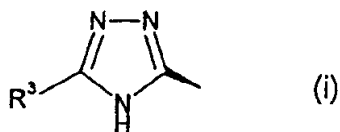
13. 权利要求 1-12 中任一项的化合物, 其中 R^6 表示 OH 或 NH_2 。

14. 权利要求 1-13 中任一项的化合物, 其中 X 表示 NR^7 、O、S 或 SO_2 。

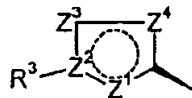
15. 权利要求 1-14 中任一项的化合物, 其中部分



5 表示下列基团之一:



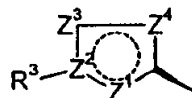
16. 权利要求 1-15 中任一项的化合物, 其中部分



表示如权利要求 19 中定义的(i)、(ii)、(iii)和(vi)。

10

17. 权利要求 1-16 中任一项的化合物, 其中部分



表示如权利要求 15 中定义的(i)。

18. 式(I)的化合物为

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-[2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-乙氨基]-嘌呤-9-基}-5-(5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(反式-4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(反式-4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(吡咯烷-3R-基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(反式-4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-异丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-

二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-异丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(反式-4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-[2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

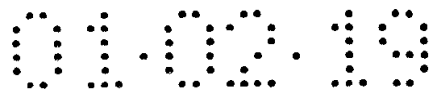
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-环己基-乙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-噁唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(吡咯烷-3R-基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-噁唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-[2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-苯基-乙



基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-吡啶-2-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(反式-4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(吡咯烷-3R-基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-吡啶-2-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

N-(2-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[5R-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-3R,4S-二羟基-四氢-呋喃-2R-基]-9H-嘌呤-2-基氨基}-乙基)-胍;

(2R,3R,4S,5R)-2-[2-(反式-4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(1-乙基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-[2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(1-乙基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(1-乙基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-吡啶-2-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(1-乙基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(吡咯烷-3R-基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(1-乙基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(1R-羟基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(1-乙基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(反式-4-氨基-环己基氨基)-6-(1-乙基-丙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-5-{6-(1-乙基-丙基氨基)-2-[2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-5-[6-(1-乙基-丙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-环戊基氨基-6-(1-乙基-丙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2S,3S,4R,5R)-2-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-5-[6-(1-乙基-丙基氨基)-2-(吡咯烷-3R-基氨基)-嘌呤-9-基]-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(2-环己基-乙基氨基)-6-(1-乙基-丙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-乙基-丙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇;

或其任何一种的盐或溶剂化物。

19. 式(I)的化合物为(2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-乙基-丙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基异噁唑-3-基)四氢呋喃-3,4-二醇或其盐或溶剂化物。

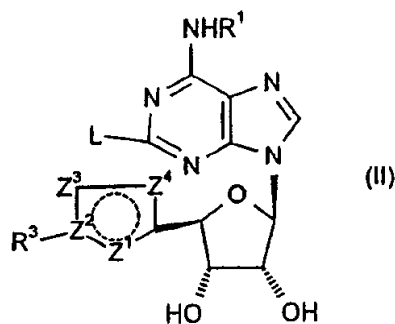
20. 药用组合物，含有与一种或多种药学上可接受的稀释剂或载体混合的权利要求 1-19 中任一项定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

21. 权利要求 1-19 中任一项定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物用作药物。

22. 权利要求 1-19 中任一项定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在用于制备治疗炎性疾病如哮喘或慢性阻塞性肺病(COPD)的药物中的用途。

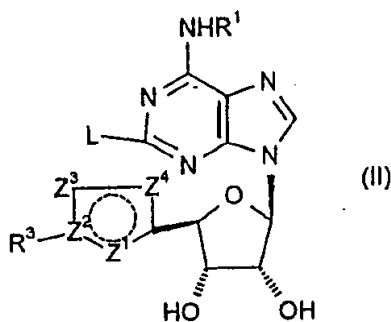
23. 治疗或预防炎性疾病如哮喘或 COPD 的方法，该方法包括给予病人有效量的权利要求 1-19 中任一项定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

24. 制备权利要求 1-19 中任一项定义的式 I 化合物的方法，其包括使式(II)化合物或其保护的衍生物



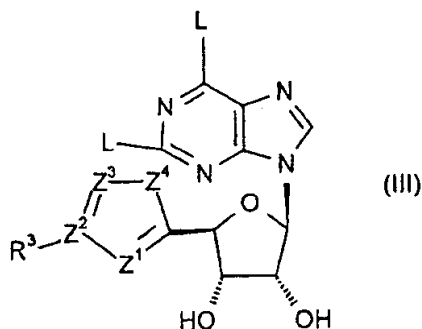
其中 L 表示离去基团，与式 R^2NH_2 或其保护的衍生物反应，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 如权利要求 1-19 中任一项所定义。

25. 式(II)化合物或其保护的衍生物



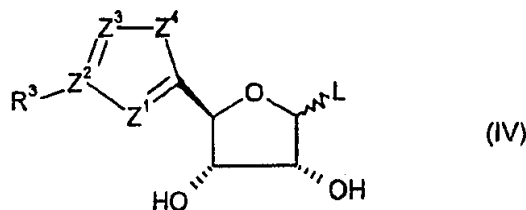
其中L表示离去基团及 R^1 、 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 如权利要求1-19中任一项所定义。

26. 式(III)化合物或其保护的衍生物



5 其中L表示离去基团及 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 如权利要求1-19中任一项所定义。

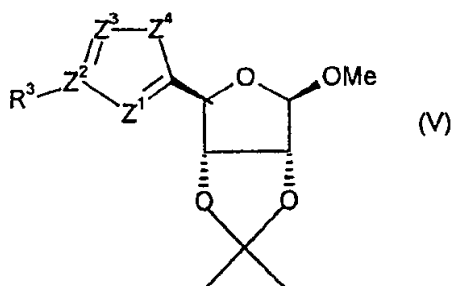
27. 式(IV)化合物或其保护的衍生物



其中L表示离去基团及 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 如权利要求1-19中任一项所定义。

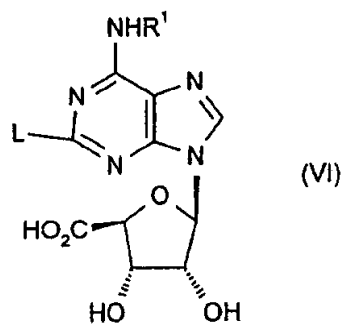
10

28. 式(V)化合物

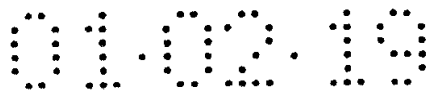


其中 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 如权利要求1-19中任一项所定义。

29. 式(VI)化合物或其保护的衍生物



其中 L 表示离去基团及 R¹ 如权利要求 1-19 中任一项所定义，前提是当 R¹ 表示 Ph₂CHCH₂ 时，L 不表示氯。



说明书

2-(嘌呤-9-基)-四氢呋喃-3,4-二醇衍生物

5 本发明涉及新的化合物，它们的制备方法，含有它们的药用组合物及其在治疗中的用途。

炎症是对组织损伤或微生物侵入的主要应答，其特征为白细胞对内皮的粘着，血细胞渗出及组织内的激活。白细胞的激活可引起毒性氧类(如超氧化物阴离子)的产生及粒产物(如过氧化物酶和蛋白酶)的
10 释放。循环中的白细胞包括中性白细胞。嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞。不同形式的炎症涉及不同类型的浸润白细胞。具体的模式(profile)受表达在组织中的粘着分子、细胞因子和趋化因子分布的调节。

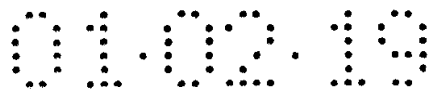
白细胞的主要功能是保护宿主抵御微生物如细菌和寄生物的侵入。
15 一旦组织受到损伤或感染，就会发生一系列的事件，引起白细胞由循环进入感染组织的局部募集。白细胞募集受控制以便有序地消灭和吞噬异物或死亡的细胞，随后组织修复和炎性浸润消退。然而，在慢性炎症状态，这种募集往往是不适宜的，消退不能充分地得到控制，而炎症反应引起组织的破坏。

20 体外和体内研究的证据均提示，对腺苷 A2a 受体有活性的化合物具有抗炎作用。Cronstein (1994)对该领域有过综述。对分离的中性白细胞的研究显示 A2 受体-介导的对超氧化物生成、脱粒、聚集和粘附的抑制作用(Cronstein 等， 1983 和 1985; Burkey 和 Webster, 1993; Richter, 1992; Skubitz 等， 1988)。当使用对 A2a 受体的选择性大于对
25 A2b 受体的选择性的药剂(如 CGS21680)时，抑制的模式似乎与对 A2a 受体亚型的作用一致(Dianzani 等， 1994)。腺苷兴奋剂也可以下行调节其它类型的白细胞(Elliot 和 Leonard, 1989; Peachell 等， 1989)。对所有动物的研究显示甲氧蝶呤的抗炎效果通过腺苷和 A2 受体的活化调



节(Asako 等, 1993; Cronstein 等, 1993 和 1994)。腺苷本身和能升高腺苷循环水平的化合物也在体内显示抗炎作用(Green 等, 1991; Rosengren 等, 1995)。此外, 在人体内升高的腺苷循环水平(因腺苷脱氨酶缺乏所致)引起免疫抑制(Hirschorn, 1993)。

5 国际专利申请号 WO94/17090、WO96/02553、WO96/02543 (Glaxo Group)公开一些取代的 4'-甲酰胺基和 4'-硫代酰胺基腺苷衍生物, 它们可以用于治疗炎症性疾病。AU 8771946 (Hoechst Japan)描述了用于治疗痴呆症的取代的 4'-甲酰胺基腺苷衍生物。EP-A-423776 和 EP-A-423777 (Searle)描述了用于治疗胃肠道动力紊乱的取代的 4'-羟甲基腺苷衍生物。BE-768925 (Takeda)描述了用作血小板聚集抑制剂的取代的 4'-羟甲基腺苷衍生物。US 4663313、EP 139358 和 US4767747 (Warner Lambert), US 4985409 (Nippon Zoki)和 US 5043325 (Whitby Research)描述了用作抗高血压药物或具有其它心血管活性的 4'-羟甲基腺苷衍生物及其 4'-酯。US 5106837 (Scripps Research Institute)描述了用于治疗自身免疫紊乱的 4-羟甲基腺苷衍生物。US 4704381 (Boehringer Mannheim)描述了用作抗过敏剂的 4'-羟甲基腺苷衍生物。DT-A-2621470 (Pharma-Waldhof)描述了用于治疗心脏及循环紊乱的其它 4'-四唑烷基腺苷衍生物。US 5219840、GB 2203149 和 GB 2199036 (Sandoz)、WO94/02497 (US Dept. Health)、US 4968697 和 EP 277917 (Ciba Geigy)、US 5424297 (Univ. Virginia)和 EP 232813 (Warner Lambert)描述了用于治疗心血管疾病的其它 4'-甲酰胺基腺苷衍生物。DT 2317770、DT 2213180、US 4167565、US 3864483 和 US 3966917 (Abbott Labs)、DT 2034785 (Boehringer Mannheim)、JP 58174322 和 JP 58167599 (Tanabe Seiyaku)、WO 92/05177 和 US 5364862 (Rhone Poulenc Rorer)、EP 66918 (Procter 和 Gamble)、WO86/00310 (Nelson)、EP 222330、US 4962194、WO88/03147 和 WO88/03148 (Warner Lambert)和 US 5219839、WO95/18817 和 WO93/14102 (Lab UPSA)描述了在嘌呤环 2-位无取代



的其它 4'-甲酰胺基腺苷衍生物。 WO95/11904 (Univ. Florida)描述了在嘌呤环 2-位无取代的 4'-羟甲基腺苷衍生物。 WO94/18215 (Gensia)描述了用作腺苷激酶抑制剂的 4'-取代的腺苷衍生物。 EP 161128 和 EP 181129 (Warner Lambert)和 US 3983104 (Schering)描述了其它 4'-卤代甲基、甲基、硫代烷基甲基或烷氧基甲基腺苷衍生物。 US 7577528 (NIH)、 WO91/13082 (Whitby Research)和 WO95/02604 (US Dept. Health)描述了其它的 4'-甲酰胺基腺苷衍生物。

Baker 等(1974) (Tetrahedron 30, 2939-2942)描述了某些含有脱氧核苷酸的四唑, 它们被发现缺乏抗感染活性。 Mester 和 Mester (1972) (Pathologie-Biologie, 20 (Suppl) 11-14)描述了其它含有腺苷衍生物的四唑, 它们显示出作为血小板聚集抑制剂的活性。 Schmidt 等(1974) (Liebigs. Ann. Chem. 1856-1863)描述了含有核糖衍生物的某些腈类。

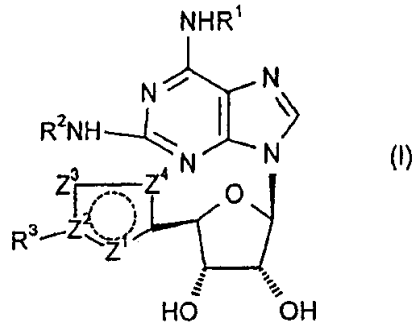
其它的出版物包括: WO 98/16539 (Novo Nordisk A/S),它描述了治疗心肌和大脑局部缺血以及癫痫的腺苷衍生物; WO 98/01426 (Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.),它涉及具有抗高血压、保护心脏、抗-局部缺血和抑制脂肪分解特性的腺苷衍生物; 及 WO 98/01459 (Novo Nordisk A/S),它描述了在 4'位由未取代的噁唑基和异噁唑基取代的 N,9-二取代的腺嘌呤衍生物以及此类化合物治疗与人的细胞因子有关的疾病的用途。 WO 98/28319 (Glaxo Group Limited)在该申请的最早优先权日后公开并描述了 4'-取代的四唑 2-(嘌呤-9-基)-四氢呋喃-3,4-二醇衍生物。

我们现在发现一组新的具有广谱抗炎特性的化合物, 它们抑制白细胞的募集和激活, 为腺苷 2a 受体的兴奋剂。因而, 该组化合物具有在与炎症部位白细胞有关的疾病中提供避免白细胞诱导的组织损伤的有效的治疗益处。本发明化合物在炎症疾病的治疗中也可作为皮质甾类的更安全的代用品, 后者的用途可能受其副作用的严重限制。

更具体地说, 本发明化合物可显示出较已知的 A2a-选择性兴奋剂(它们通常缺乏对人 A3 受体的兴奋活性)的改进模式。该模式可认为是

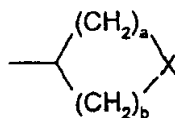
有益的，因为在白细胞(如嗜酸性粒细胞)和其它炎性细胞(如肥大细胞)中也发现有 A3 受体，且这些受体的激活可能具有炎症前的作用(Kohno 等， 1996; Van Schaick 等 1996)。甚至认为腺苷在哮喘中的支气管收缩作用可能是通过腺苷 A3 受体介导的(Kohno 等， 1996)。

5 因此，根据本发明，我们提供式(I)化合物及其盐和溶剂化物：



其中 R¹ 和 R² 独立表示选自以下的基团：

- (i) C₃₋₈ 环烷基-;
- (ii) 氢;
- 10 (iii) (芳基)₂CHCH₂-;
- (iv) C₃₋₈ 环烷基 C₁₋₆ 烷基-;
- (v) C₁₋₈ 烷基-;
- (vi) 芳基 C₁₋₆ 烷基-;
- (vii) R⁴R⁵N-C₁₋₆ 烷基-;
- 15 (viii) C₁₋₆ 烷基-CH(CH₂OH)-;
- (ix) 芳基 C₁₋₅ 烷基-CH(CH₂OH)-;
- (x) 芳基 C₁₋₅ 烷基-C(CH₂OH)₂-;
- (xi) 由一个或多个(如 1、2 或 3 个)-(CH₂)_pR⁶ 基团独立取代的 C₃₋₈ 环烷基;
- 20 (xii) H₂NC(=NH)NHC₁₋₆ 烷基-;
- (xiii) 下式的基团



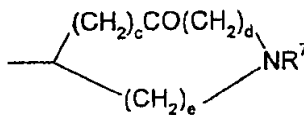
或其中一个亚甲基碳原子与 X 相邻的此类基团, 或者如果此两种情况存在时, 该基团被甲基取代;

(xiv) $-C_{1-6}$ 烷基-OH;

(xv) $-C_{1-8}$ 卤代烷基;

5

(xvi) 下式的基团



(xvii) 芳基; 和

(xviii) $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}$ 烷基 $)_{2-g}$ 或 $-(CH_2)_fSO_2NH_g$ (芳基 C_{1-4} 烷基 $)_{2-g}$, 其中 f 是 2 或 3 和 g 是 0-2 的整数;

10

Z^2 代表 C 或 N;

Z^1 、 Z^3 和 Z^4 与 Z^2 和碳原子一起形成 5-元杂环芳环;

R^3 表示 C_{1-3} 烷基或环丙基, 只是当 Z^2 代表 C 时, R^3 也可代表 CH_2OH ;

15

R^4 和 R^5 独立表示氢、 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基或 NR^4R^5 一起可以表示吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、氮杂环丁烷基、氮杂萘基、哌嗪基或 $N-C_{1-6}$ 烷基哌嗪基;

R^6 表示 OH、 NH_2 、 $NHCOCH_3$ 或卤素;

R^7 表示氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基芳基或 $-COC_{1-6}$ 烷基;

X 表示 NR^7 、O、S、SO 或 SO_2 ;

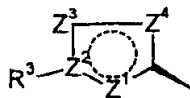
20

p 表示 0 或 1;

a 和 b 独立表示 0-4 的整数, 前提是 a+b 在 3-5 的范围内;

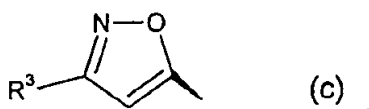
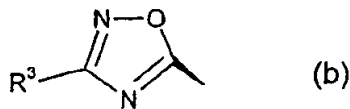
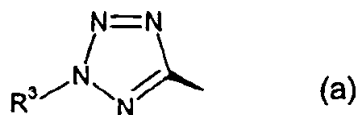
c、d 和 e 独立表示 0-3 的整数, 前提是 c+d+e 在 2-3 的范围内;

前提是下面的部分



25

不表示下列基团之一:



Z^1 、 Z^3 和 Z^4 独立表示C、N、O或S，并且在C和N的情况下，与足够数目的氢原子一起提供具有芳族特征的环。 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^5 中的至少一个表示杂原子。优选 Z^1 、 Z^3 和 Z^4 中的至少一个表示氮原子。更优选 Z^1 、 Z^3 和 Z^4 中的至少一个表示氮原子和剩余基团中的至少一个表示C或N。我们优选 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 中的2个或3个表示杂原子。

至于 C_{x-y} 烷基包括含有 $x-y$ 个碳原子的脂肪烃基，该基团可以是直链的或支链的，可以是饱和的或不饱和的。至于烷氧基也可有类似的叙述。

至于芳基包括单-和双环碳环芳香环(如苯基、萘基)和例如含有1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环芳香环(如吡啶基、嘧啶基、噻吩基、咪唑基、喹啉基、呋喃基、吡咯基、噁唑基)，所有这些基团可以任选由例如， C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、硝基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 SO_2NH_2 或 $-CH_2OH$ 取代。

对 R^1 和 R^2 来说， C_{3-8} 环烷基的实例包括单环烷基(如环戊基、环己基)和双环烷基(例如降冰片基如外降冰片-2-基)。

对 R^1 和 R^2 来说， $(芳基)_2CHCH_2-$ 的实例包括 Ph_2CHCH_2- 或其中一个或两个苯基部分例如由卤素或 C_{1-4} 烷基取代的此类基团。

对 R^1 和 R^2 来说， C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基的实例包括乙基环己基。

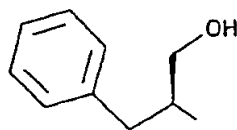
对 R^1 和 R^2 来说， C_{1-8} 烷基的实例包括 $-(CH_2)_2C(Me)_3$ 、 $-CH(Et)_2$ 和 $CH_2=C(Me)CH_2CH_2-$ 。

对 R^1 和 R^2 来说, 芳基 C_{1-6} 烷基的实例包括 $-(CH_2)_2Ph$ 、 $-CH_2Ph$ 或其中之一 Ph 由卤素(如碘)、氨基、甲氧基、羟基、 $-CH_2OH$ 或 SO_2NH_2 (一次或多次)取代; 任选由氨基取代的 $-(CH_2)_2$ 吡啶基(如 $-(CH_2)_2$ 吡啶-2-基); $(CH_2)_2$ 咪唑基(如 1H-咪唑-4-基)或其中咪唑基由 C_{1-6} 烷基(特别是甲基)N-取代的此类基团。

对 R^1 和 R^2 来说, $R^4R^5N-C_{1-6}$ 烷基-的实例包括乙基-哌啶-1-基、乙基-吡咯烷-1-基、乙基-吗啉-1-基、 $-(CH_2)_2NH$ (吡啶-2-基)和 $(CH_2)_2NH_2$ 。

对 R^1 和 R^2 来说, C_{1-6} 烷基- $CH(CH_2OH)$ -的实例包括 $Me_2CHCH(CH_2OH)$ -。

对 R^1 和 R^2 来说, 芳基 C_{1-5} 烷基- $CH(CH_2OH)$ -的实例包括 $PhCH_2CH(CH_2OH)$ -, 尤其是

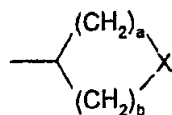


对 R^1 和 R^2 来说, 芳基 C_{1-5} 烷基- $C(CH_2OH)_2$ -的实例包括 $PhCH_2C(CH_2OH)_2$ -。

对 R^1 和 R^2 来说, 由一个或多个 $-(CH_2)_pR^6$ 基团(如 1、2 或 3 个这样的基团)独立取代的 C_{3-8} 环烷基的实例包括 2-羟基-环戊基和 4-氨基环己基(特别是反式-4-氨基-环己基)。

对 R^1 和 R^2 来说, $H_2NC(=NH)NH C_{1-6}$ 烷基的实例包括 $H_2NC(=NH)NH(CH_2)_2$ -。

对 R^1 和 R^2 来说, 下式基团



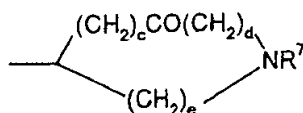
的实例包括吡咯烷-3-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、四氢-1,1-二氧(dioxide)噻吩-3-基、四氢吡喃-4-基、四氢噻喃-4-基和 1,1-二氧代-六氢-1.λ.6-噻喃-4-基, 其中环氮由 C_{1-6} 烷基(如甲基)、 C_{1-6} 烷酰基(如乙酰基)、芳

基 C_{1-6} 烷基(如苄基)取代的衍生物。

对 R^1 和 R^2 来说, $-C_{1-6}$ 烷基-OH 基团的实例包括 $-CH_2CH_2OH$ 和 $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$ 。

对 R^1 和 R^2 来说, C_{1-8} 卤代烷基的实例包括 $-CH_2CH_2Cl$ 和 $(CH_3)_2ClC(CH_2)_3-$ 。

对 R^1 和 R^2 来说, 下式基团



的实例包括 2-氧代吡咯烷-4-基、2-氧代吡咯烷-3-基或其中环氮由 C_{1-6} 烷基(如甲基)或苄基取代的衍生物。

对 R^1 和 R^2 来说, 芳基的实例包括任选由卤素(如氟, 特别是 4-氟)取代的苯基。

对 R^1 和 R^2 来说, $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4} \text{烷基})_2-g$ 基团的实例为 $-(CH_2)_2SO_2NHMe$, 而对 R^1 和 R^2 来说, $-(CH_2)_fSO_2NH_g(\text{芳基 } C_{1-4} \text{烷基})_2-g$ 基团的实例为 $-(CH_2)_2SO_2NHCH_2Ph$ 。

对 R^7 来说, C_{1-6} 烷基的实例为甲基; 对 R^7 来说, C_{1-6} 烷基芳基的实例为苄基, 对 R^7 来说, $-COC_{1-6}$ 烷基的实例为乙酰基。

我们优选 R^1 和 R^2 不都表示氢。

我们优选 R^1 表示芳基 $_2CHCH_2-C_{1-8}$ 烷基-、氢或芳基 C_{1-6} 烷基-。

我们优选 R^2 表示 $-CH(CH_2OH)C_{1-3}$ 烷基、4-氨基环己基、吡咯烷基或芳基 CH_2CH_2- , 尤其是当芳基表示(1- C_{1-3} 烷基-1H-咪唑-4-基)时。

我们优选 R^3 表示甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基或 CH_2OH (当 Z^2 表示 C 时), 特别是甲基、乙基或环丙基, 尤其是乙基。

我们优选 R^4 和 R^5 独立表示氢或芳基, 或 NR^4R^5 一起可以表示吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、氮杂环丁烷基、氮杂萘基、哌嗪基或 N-甲基哌嗪基。

我们优选 p 表示 0。

我们优选 R^6 表示 OH 或 NH_2 。

我们优选 a 表示 2 和 b 表示 1 或 2。

我们优选 X 表示 NR^7 (如 NH)、O、S 或 SO_2 ，特别是 O、S 或 NH

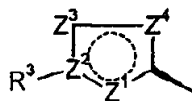
5 我们优选 c 表示 0，或者 d 表示 1 和 e 表示 1，或者 d 表示 0 和 e 表示 2。我们优选 R^7 表示氢。

我们特别优选 R^1 表示 Ph_2CHCH_2 -、氢或 $\text{CH}(\text{Et})_2$ ，特别是 Ph_2CHCH_2 -。

10 我们特别优选 R^2 表示乙基-哌啶-1-基、 $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ -、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、反式-4-氨基-环己基、2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基) CH_2CH_2 -、乙基-吗啉-1-基、吡咯烷-3-基、乙基-吡啶-2-基、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_2$ -、环戊基或乙基环己基。

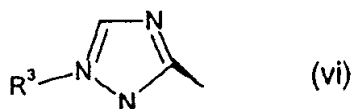
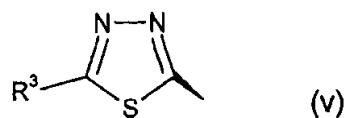
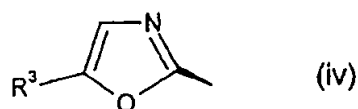
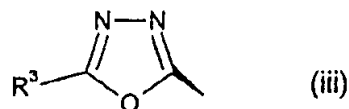
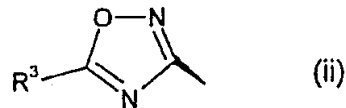
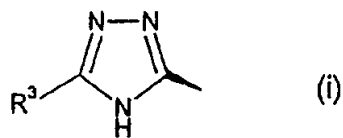
我们优选 Z^2 表示 C。我们优选 Z^4 表示 N。

我们优选下面的部分



15

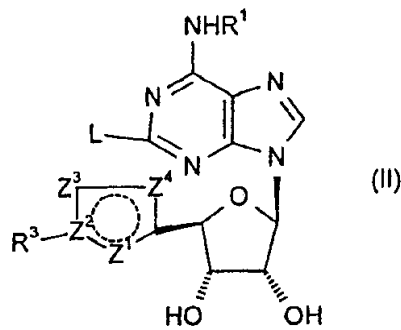
表示以下基团之一：



5 上面的基团在下文中可以称为(i) = 三唑基; (ii) = 4'-1,2,4-噁二唑基; (iii) = 4'-1,3,4-噁二唑基; (iv) = 1,3 噁唑基; (v) = 1,3,4 噻二唑基和(vi) = N-烷基三唑基。上文表示为(i)三唑基; (ii) 4'-1,2,4-噁二唑基; (iii) 4'-1,3,4-噁二唑基和(vi) N-烷基三唑基的基团为优选。最优选上文表示为(i)三唑基的基团。

10 式(I)的表象指明其绝对立体化学结构。当侧链含有手性中心时, 本发明扩展到对映体的混合物(包括外消旋混合物)和非对映异构体以及单个对映体。一般来说, 优选使用纯化的单一对映体形式的式(I)化合物。

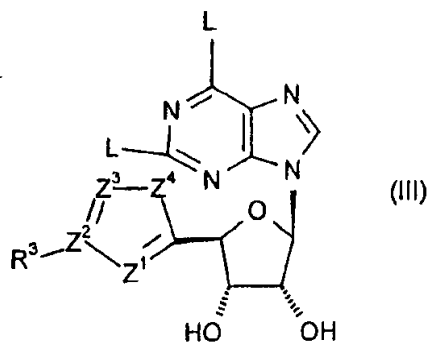
我们也提供制备式(I)化合物的第一个方法, 其包括使式 II 化合物或其保护的衍生物



其中 L 表示离去基团，例如卤素，特别是氯；与式 R^2NH_2 化合物或其保护的衍生物反应。所述反应一般涉及在惰性溶剂如 DMSO 存在下，将试剂加热至 50-150 °C 温度下进行。可以以这样的形式使用式(II)化合物，即用丙酮化合物或乙酰基将其两个羟基加以保护。式 R^2NH_2 化合物或者是已知的，或者可通过本领域已知的常规方法制备。

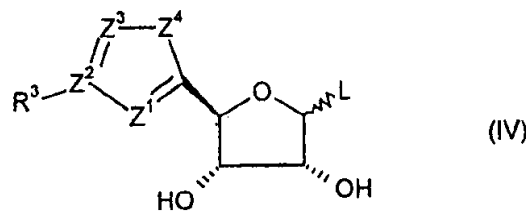
第一种方法特别适合制备本文的 1,3 噁唑基和 N-取代的三唑基化合物。

通过使式(III)化合物或其保护的衍生物



与式 R^1NH_2 化合物反应可以制备式(II)化合物或其保护的衍生物。该反应优选在碱如胺碱(如二异丙基乙胺)存在下，在溶剂如醇(如异丙醇)中，在升高的温度(如 50 °C)下进行。

通过使式(IV)化合物或其保护的衍生物

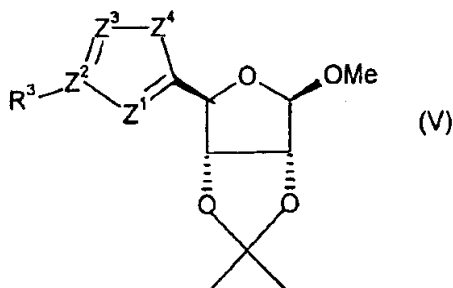


其中 L 表示离去基团，与 2,6,二氯嘌呤反应可以制备式(III)化合物或其

保护的衍生物。

当核糖 2-和 3-羟基被例如乙酰基保护时，我们优选使用式(IV)化合物。离去基团 L 可以表示 OH，但优选表示 C₁₋₆ 烷氧基(如甲氧基或乙氧基)、酯部分(如乙酰氧基或苯甲酰氧基)或卤素。优选基团 L 是乙酰氧基。该反应可以在 Lewis 酸(如 TMSOTf)和 DBU 存在下，通过将反应物在惰性溶剂如 MeCN 中混合而进行。

通过用三氟乙酸在水中处理式(V)化合物，接着通过与乙酸酐在溶剂如吡啶、DMAP、三乙胺、DCM 或这些溶剂的组合中反应，可以由式(V)化合物



10

制备式(IV)化合物或其保护的衍生物。

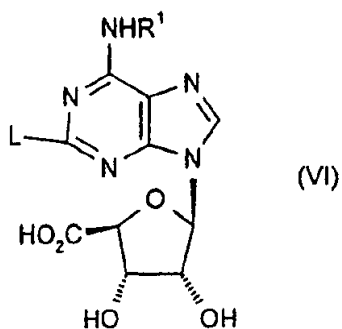
L 表示卤素的式(IV)化合物可以制备为相应的 1'-醇或 1'-酯如乙酸酯。反应通常发生于用无水氯化氢或溴化氢的处理中。1'-碘化物可以用三甲基甲硅烷基碘处理直接制备，而 1'-氟化物可以用 DAST 处理制备。惰性溶剂如乙醚、DCM、THF 或 CCl₄ 通常都是合适的。

15

采用类似于 PCT 申请号 PCT/EP97/07197 的流程 1 中所述方法的类似方法，可以由 D-核糖制备式(V)化合物，其中杂环形成可以通过本领域已知的常规方法制备。

20

我们也提供制备式(II)化合物的第二个方法，该方法包括采用本领域已知的常规杂环形成方法，使式(VI)化合物



与能够形成适合的杂环(含有 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4)的试剂反应的步骤。

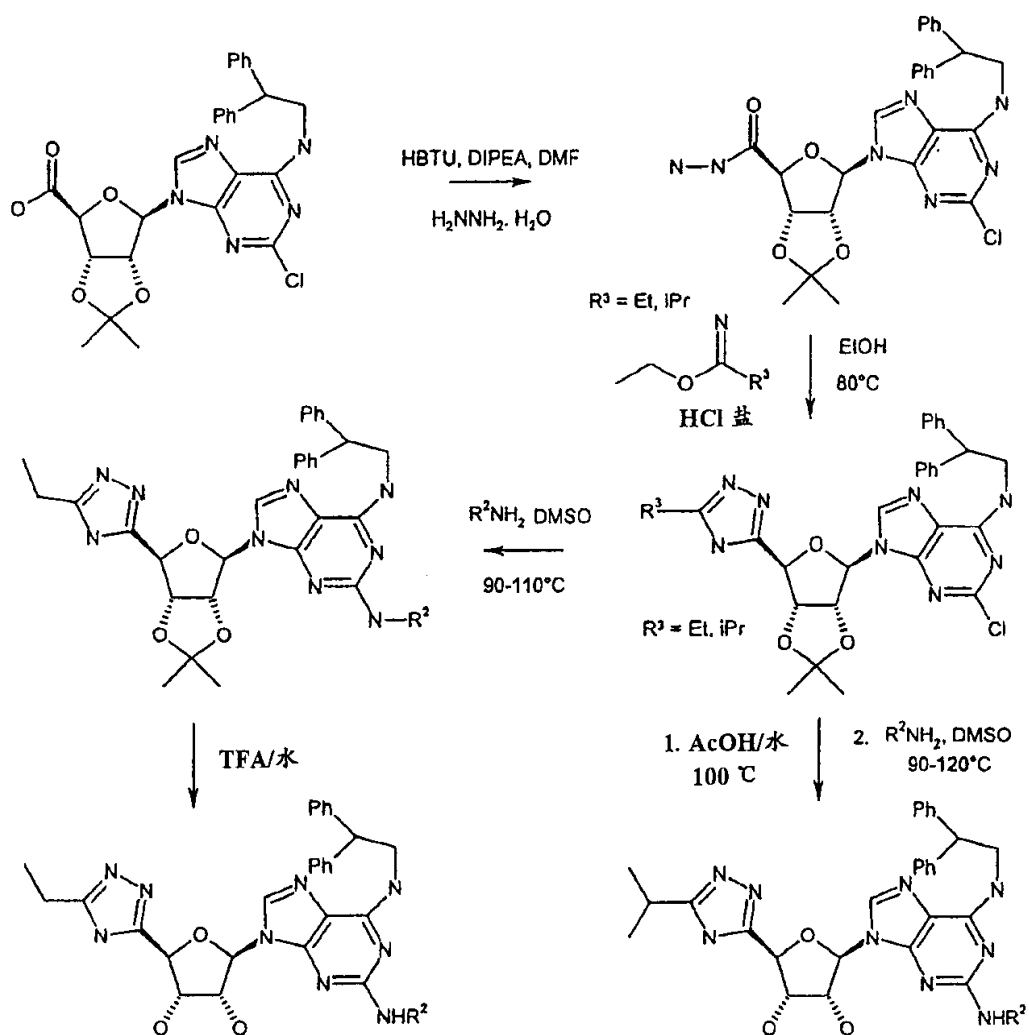
其中 R^1 表示 Ph_2CHCH_2 和 L 表示氯的式(VI)化合物是已知的且在 PCT 专利申请号 WO94/17090 的制备 4 中有描述。其它的式(VI)化合物可通过类似的方法或常规方法制备。

第二种方法适合于在此制备三唑基、4'-1,2,4 噁二唑基、4'-1,3,4 噁二唑基和 1,3,4 噻二唑基化合物。

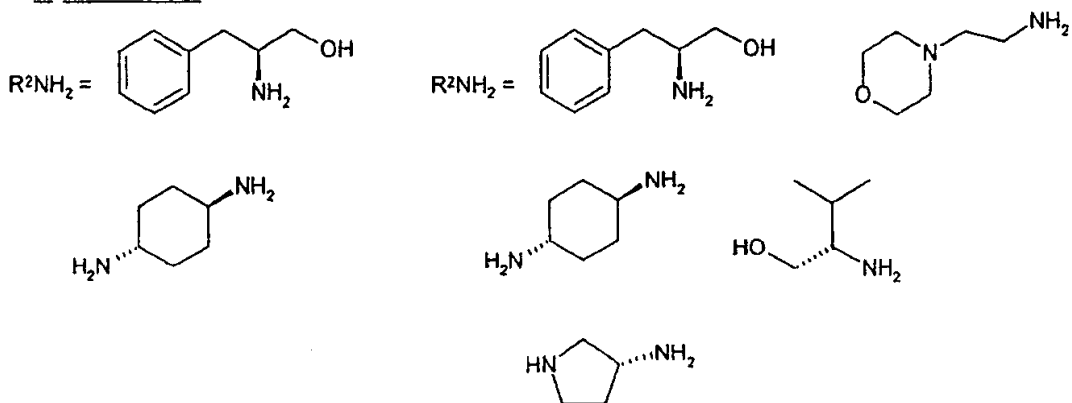
现在提供制备其中 5-元杂环芳环为如上所述基团(i)-(vi)之一的式(I)化合物的优选途径。流程中所示的 R^1 和 R^3 侧链被举例说明。

(i) 三唑基

提供下面的反应流程:

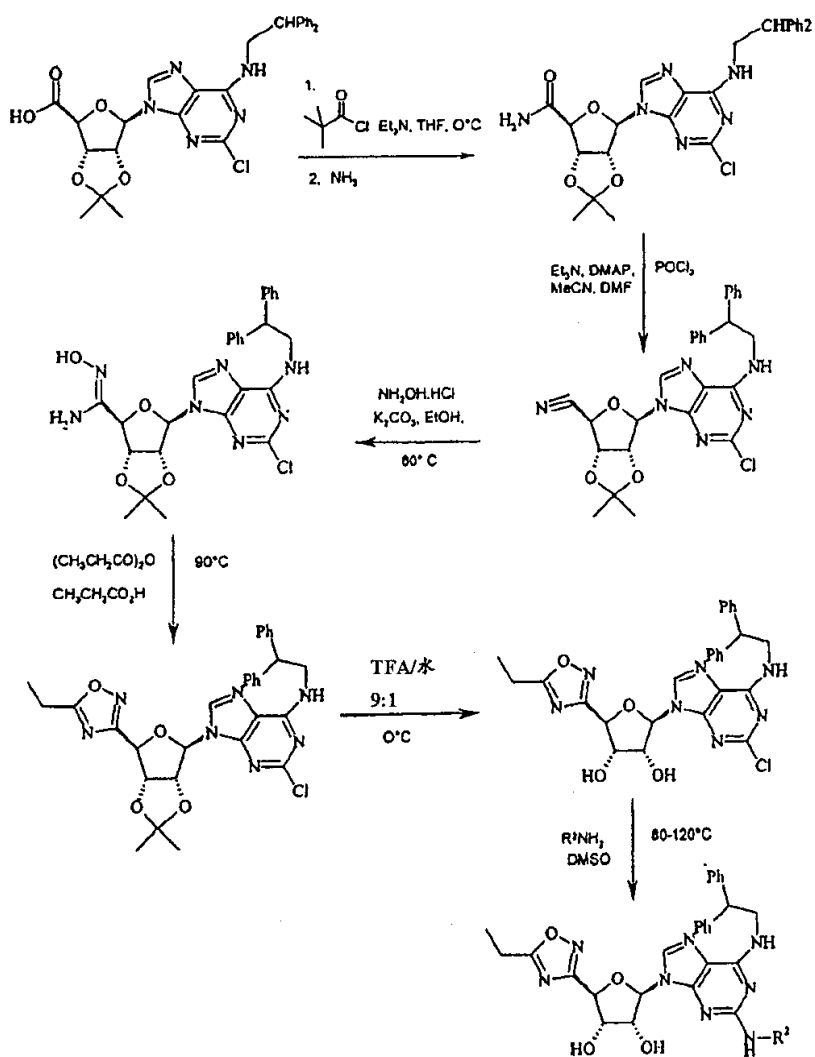


上面的反应流程特别适合于下列情况

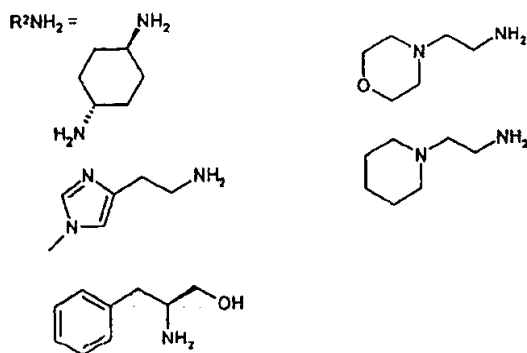
 $\text{R}^3 = \text{异丙基}$ $\text{R}^3 = \text{乙基}$ 

(ii) 4'-1,2,4 噁二唑基

提供下面的反应流程:

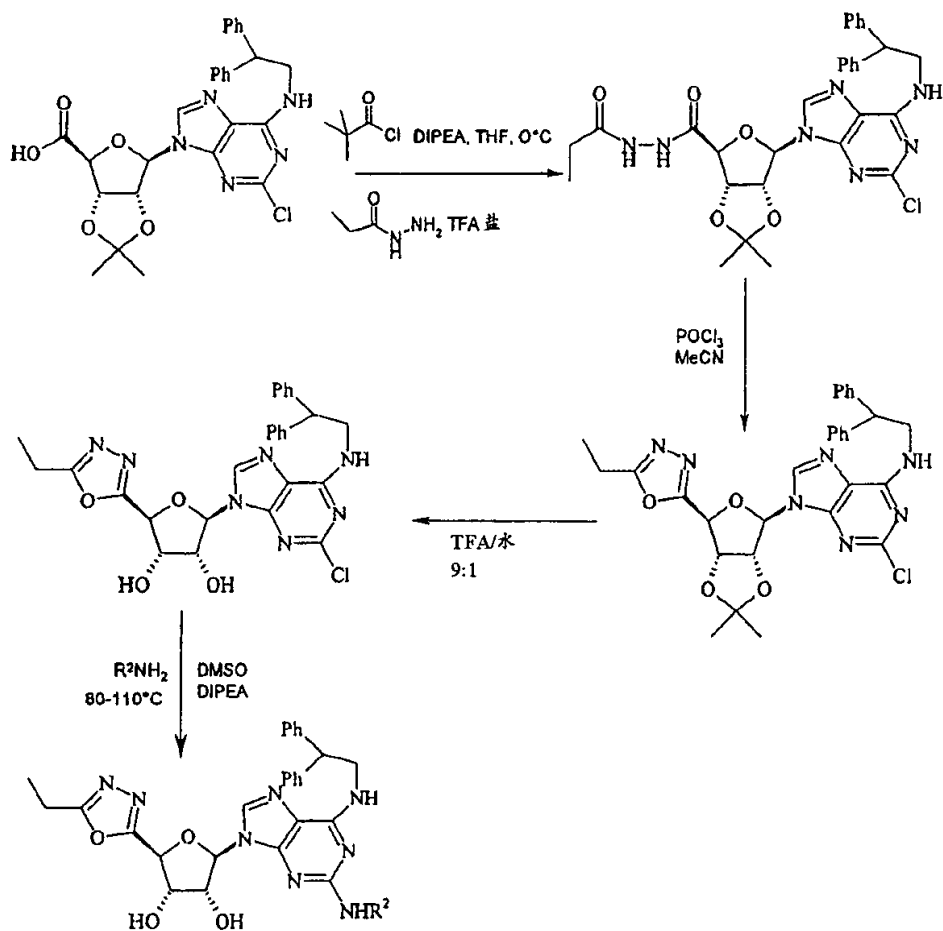


上面的反应流程特别适合于下列情况

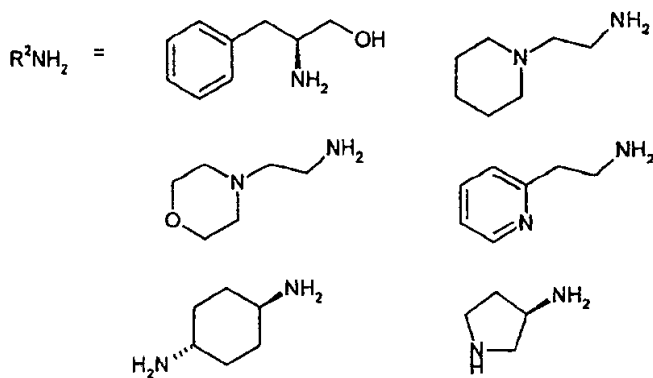


(iii) 4'-1,3,4 噁二唑基

提供下面的反应流程:

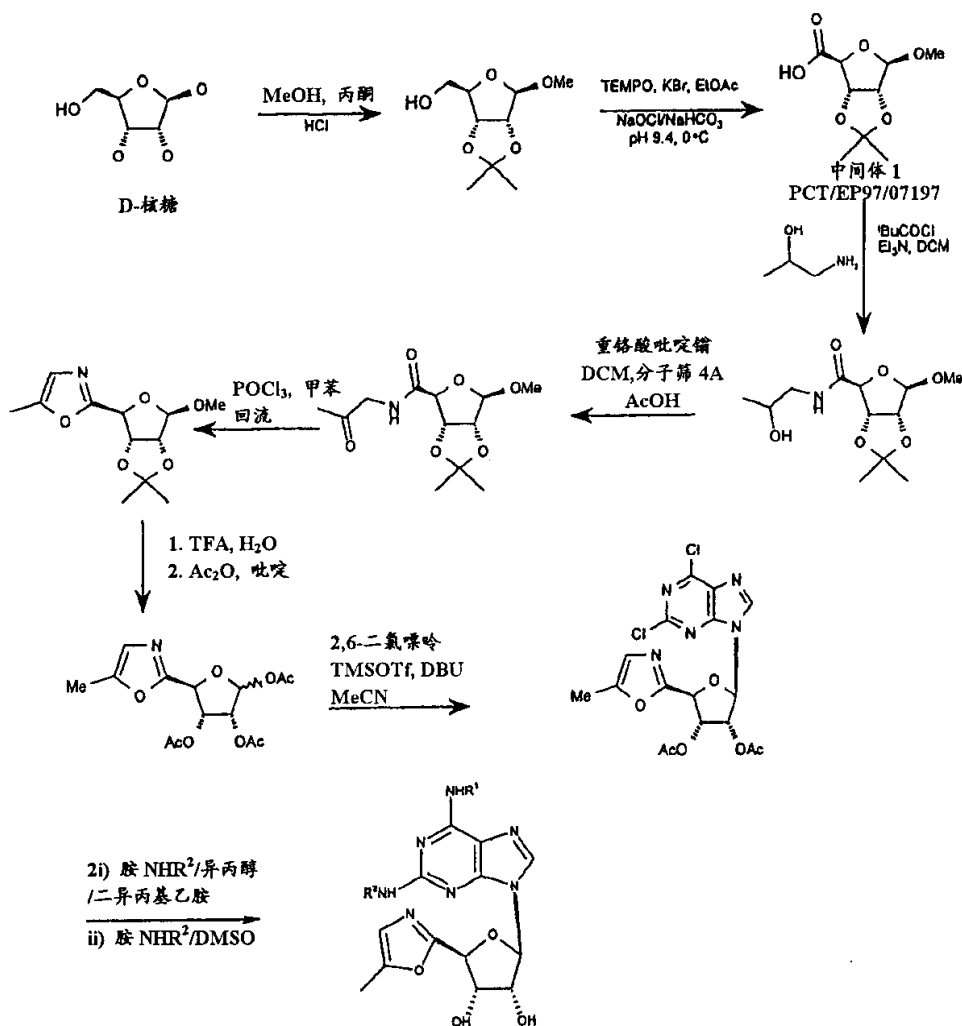


上面的反应流程特别适合于下列情况

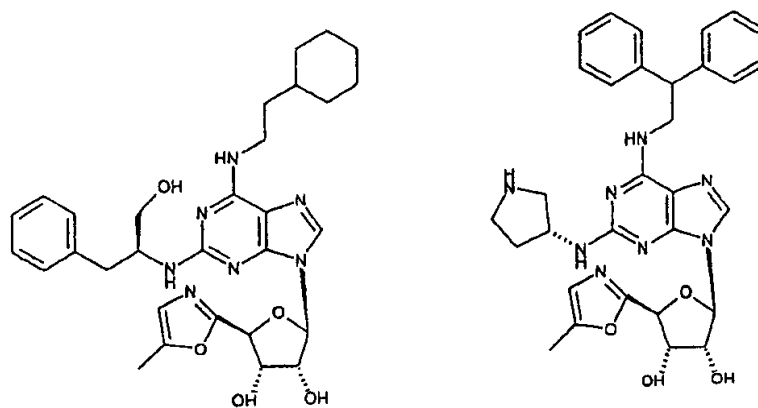


(iv) 1,3 噁唑基

提供下面的反应流程:

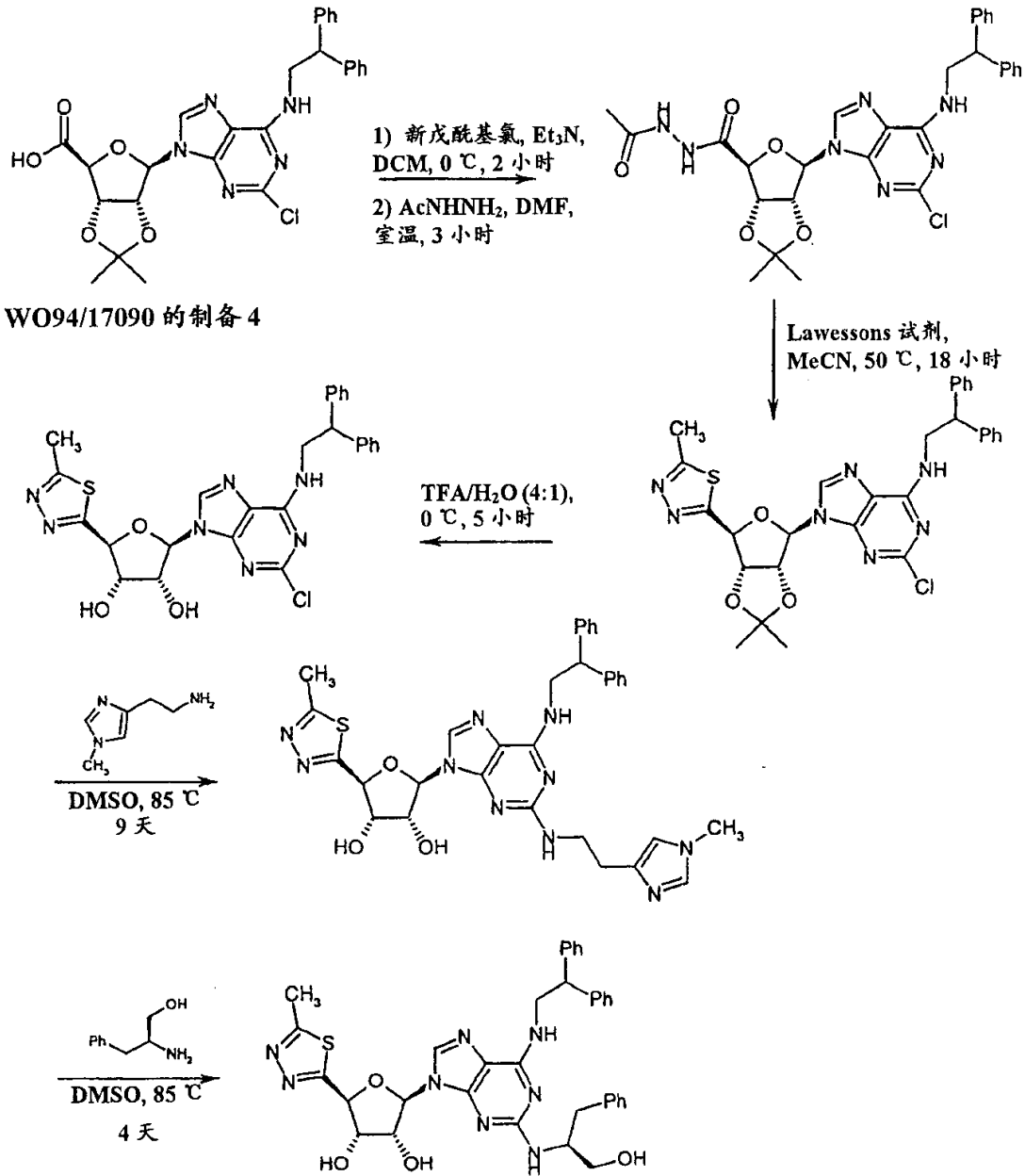


上面的反应流程特别适合于制备:



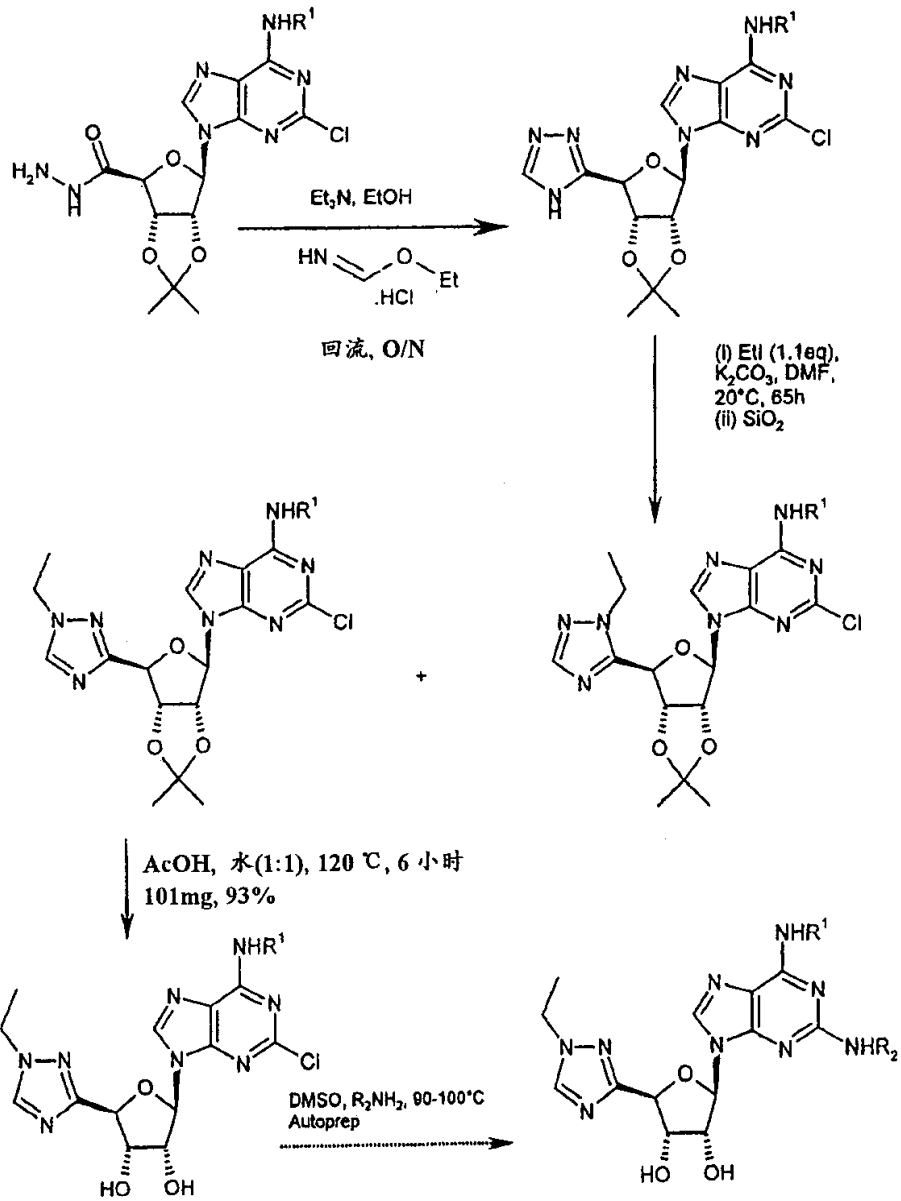
(v) 1,3,4 噻二唑基

提供下面的反应流程:

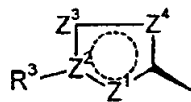


(vi) N-取代的三唑基

提供下面的反应流程:

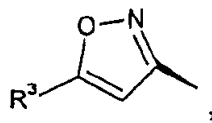


我们也提供进一步的示例性流程, 用于制备其中基团:

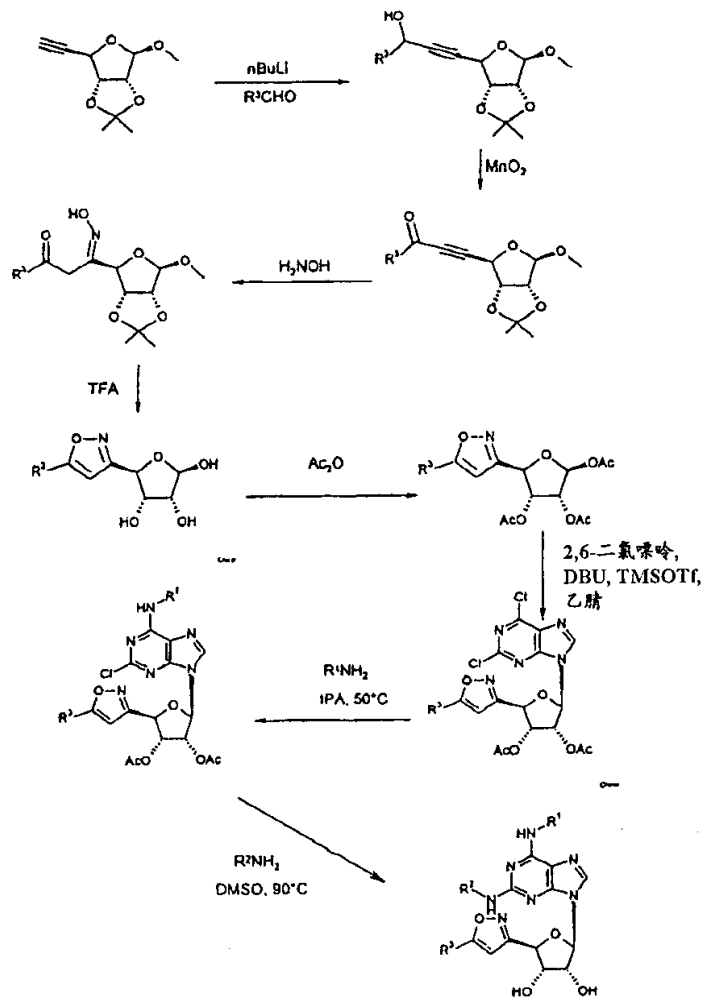


5

表示取代的反向异噁唑部分的化合物:

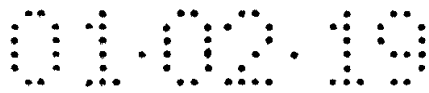


这些流程如下:



5 保护基团的实例和去除它们的方法可以在 T W Greene “有机合成中的保护基” (J Wiley and Sons, 1991) 中发现。合适的羟基保护基团包括可以通过水解除去的烷基(如甲基)、缩醛(如丙酮化合物)和可通过水解除去的酰基(如乙酰基或苯甲酰基), 及可以通过催化氢解除去的芳基烷基(如苄基)。合适的胺保护基团包括磺酰基(如对甲苯磺酰基)、酰基(如苄氧基羰基或叔丁氧基羰基)和芳基烷基(如苄基), 这些基团可以通过水解或氢解(适当时)除去。

10 式(I)化合物的合适的盐包括生理学上可接受的盐, 如衍生自无机酸或有机酸的酸加成盐, 例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、马来酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐、甲磺酸盐, 如果合适, 无机碱盐如碱金属盐, 例如钠盐。式(I)化合物的其它盐包括其生理上不可能



接受的，但可以用于制备式(I)化合物及生理上可接受的盐的盐。这些盐的实例包括三氟乙酸盐和甲酸盐。

式(I)化合物的合适的溶剂化合物的实例包括水合物。用适当的酸处理式(I)的游离碱可以获得式(I)化合物的酸加成盐。

5

式(I)化合物抑制白细胞功能的效力可以，例如通过其抑制超氧化物(O₂⁻)产生的能力予以证实，而超氧化物是用化学吸引剂如 N-甲酰基甲硫氨酰基-亮氨酰基-苯丙氨酸(fMLP)刺激而由中性白细胞产生的。因此，式(I)化合物在与炎症部位的白细胞有关的疾病中提供避免白细胞诱导的组织损伤的有效的治疗益处。

10

本发明化合物对之具有有效抗炎作用的疾病的实例包括呼吸道疾病如成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、支气管炎(包括慢性支气管炎)、肺囊性纤维化、哮喘(包括过敏-引起的哮喘反应)、肺气肿、鼻炎和脓毒性休克。其它的相关疾病包括胃肠道疾病如肠炎疾病，包括炎性肠病(如 Crohn 氏病或溃疡性结肠炎)、幽门螺杆菌引起的胃病和因接触放射或接触过敏而继发的肠道炎性疾病，及非甾体抗炎药物引起的胃病。而且，本发明化合物也可以用于治疗皮肤病如牛皮癣、过敏性皮炎和过敏性反应，以及具有炎性成分的中枢神经系统疾病如 Alzheimer 氏病和多发性硬化症。

15

20

本发明化合物具有有益疗效的其它疾病包括心血管疾病如外周血管疾病、缺血后再灌注损伤和自发性嗜酸细胞增多综合征。

抑制淋巴细胞功能的本发明化合物可以用作免疫抑制剂，因而用于治疗自身免疫性疾病如类风湿性关节炎和糖尿病。

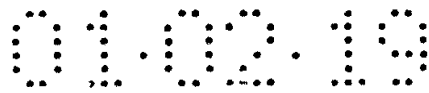
本发明化合物也可以用于抑制肿瘤转移。

25

本领域技术熟练人员可以理解，本文涉及的治疗扩大到预防及治疗确诊疾病。

如上所述，式(I)化合物用于人及兽医领域，特别是用作抗炎剂。

因此，本发明的另一方面提供式(I)化合物或其生理学上可接受的



盐或溶剂合物以用于人或兽医领域，特别是用于治疗对白细胞-引起的组织损伤易感的炎症疾病患者。

5 根据本发明的另一方面，提供式(I)化合物或其生理学上可接受的盐或溶剂合物在生产用于治疗对白细胞-引起的组织损伤易感的炎症疾病患者的药物中的用途。

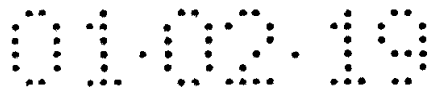
在本发明的另一方面，提供治疗对白细胞-引起的组织损伤易感的炎症疾病病人或动物的方法，该方法包括给予所述病人或动物有效量的式(I)化合物或其生理学上可接受的盐或溶剂合物。

10 根据本发明的化合物可以以任何方便的给药方式进行制剂，因而本发明在其范围内也包括用于抗炎治疗的药用组合物，其包含式(I)化合物或其生理学上可接受的盐或溶剂合物，如果需要，及一种或多种生理学上可接受的载体或赋形剂。

也提供包括混合所述成分的制备这种药用制剂的方法。

15 根据本发明的化合物可以，例如制成口服、颊下、胃肠外、局部或直肠给药，优选胃肠外或局部(如气溶胶)给药的制剂。

20 用于口服给药的片剂和胶囊可以含有常规的赋形剂，例如粘合剂如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄蓍胶、淀粉浆、纤维素或聚乙烯吡咯烷酮；填充剂如乳糖、微晶纤维素、蔗糖、玉米淀粉、磷酸钙或山梨醇；润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、聚乙二醇或二氧化硅；崩解剂如马铃薯淀粉、交联甲基纤维素钠(croscarmellose sodium)或乙醇酸淀粉钠；或湿润剂如十二烷基硫酸钠。根据本领域熟知的方法可以对片剂进行包衣。口服液体制剂可以以例如水性或油性悬浮液、溶液、乳化液、糖浆或酞剂形式，或者可以为使用前用水或其它合适的溶媒配制的干产品形式。这样的液体制剂可以含有常规添加剂，例如
25 悬浮剂如山梨醇糖浆、甲基纤维素、葡萄糖/蔗糖糖浆、明胶、羟甲基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用脂肪；乳化剂如卵磷脂、单-油酸脱水山梨醇酯或阿拉伯胶；非水溶媒(包括食用油)如杏仁油、分极椰子油、油脂、丙二醇或乙醇；或防腐剂如对羟基苯甲酸



甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸。需要时，该制剂也可以含有缓冲盐、芳香剂、着色剂和/或甜味剂(如甘露醇)。

对于颊下给药，所述组合物可以采取片剂或以常规方法制成的糖锭剂形式。

5 所述化合物也可以制成如含有常规栓剂基质如可可脂或其它甘油酯的栓剂。

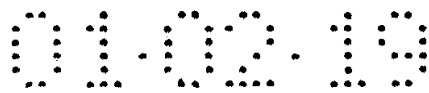
10 根据本发明的化合物也可以制成通过大剂量注射或连续输注的非肠道给药的制剂并可以以单位剂量形式，例如为安瓿、管形瓶、小体积输液瓶或预-灌装注射器，或伴有添加的防腐剂的多剂量容器形式存在。该组合物可以采用如溶液、悬浮液或在含水或非水溶媒中的乳
15 化液形式，且可以含有调配剂，例如抗氧化剂、缓冲剂、抗微生物剂和/或张力调节剂。或者活性成分可以为粉末形式，使用前用合适的溶媒如无菌的、无热原的水配制。干固体形成可以通过将无菌粉末在
15 无菌条件下填充到单个的无菌容器中或将无菌溶液在无菌条件下灌充到每个无菌容器中并冻干。

用于本文的局部给药，包括经吹入和吸入给药。用于局部给药的各种类型的制剂的实例包括软膏剂、霜剂、洗剂、粉末剂、阴道栓剂、喷雾剂、气溶胶、胶囊或用于吸入或吹入的药筒、用于喷雾的溶液或滴剂(如滴眼剂或滴鼻剂)。

20 软膏剂和霜剂可以，例如用水性或油性基质，并加入合适的增稠剂和/或胶凝剂和/或溶剂制备。这些基质可以，例如包括水和/或油如液体石蜡或植物油如花生油或蓖麻油或溶剂如聚乙二醇。可以使用的增稠剂包括软石蜡、硬脂酸铝、十六醇十八醇混合物、聚乙二醇、微晶石蜡和蜂蜡。

25 洗剂可以用水性或油性基质配制，且一般还含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂或增稠剂。

外用的粉末剂可以借助于任何合适的粉末基质，例如滑石粉、乳糖或淀粉形成。滴剂可以用含有一种或多种分散剂、助溶剂或悬浮剂



的水性或非水性基质配制。

喷雾组合物可以配制为，例如水溶液或悬浮液或为以加压包装传递的气溶胶，并使用合适的抛射剂，如二氯二氟甲烷、三氯氟代甲烷、二氯四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷、1,1,1,2-四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体。

鼻内喷雾剂可以用水性或非水性溶媒并加入诸如增稠剂、调节 pH 的缓冲盐或酸或碱、等渗调节剂或抗氧化剂的辅助剂配制。

用于吸入器或吹入器的，例如明胶的胶囊和药筒，或例如薄片铝箔的气泡眼制剂可以配制为含有本发明化合物和合适的粉末基质如乳糖或淀粉的混合粉末剂。

经喷雾吸入的溶液可以用含水溶媒并加入诸如酸或碱、缓冲盐、等渗调节剂或抗菌剂的辅助剂配制。它们可以通过过滤或在高压釜中加热灭菌，或作为非灭菌产品存在。

根据本发明的药用组合物也可以与其它治疗剂，例如抗炎剂(如皮质甾类(如丙酸氟替卡松、倍氯美松双丙酸酯、糠酸莫米松、曲安奈德或布地奈德)或 NSAIDs (如色甘酸钠))或 β 肾上腺素能剂(如沙美特罗、沙丁胺醇、福莫特罗、非诺特罗或特布他林及其盐)或抗感染剂(如抗生素、抗病毒剂)。

因而在另一方面，本发明提供包含式(I)化合物或其生理学上可接受的盐或溶剂合物与另一种治疗活性剂，例如抗炎剂(如皮质甾类或 NSAID)的组合。

以上提及的组合可以方便地以药用制剂的形式出现，因而含有如上定义的组合与药学上可接受的载体一起的药用制剂代表本发明的另一方面。

这类组合的各单一成分可以以分开或结合的药用制剂按顺序或同时给予。已知治疗剂的适宜剂量很容易为该领域技术人员所理解。

本发明化合物可以以例如 0.01-500mg/kg 体重，优选 0.01-100mg/kg 体重的用量，一日 1~4 次方便地给予。当然，精确剂量应取

决于患者的年龄和疾病以及所选的具体给药途径。

本文描述的某些中间体化合物是新的，这些中间体也作为本发明的一个方面被提供。

5 本发明化合物具有更有效，选择性更大，副作用更少，作用时间更长，经优选的给药途径后生物利用度更高，吸入给药时系统活性更低的优点，或比类似的已知化合物具有更多的其它所需的特性。

特别是本发明化合物与现有的已知化合物比较，具有显示对腺苷 2a 受体亚型优于对其它腺苷受体亚型(尤其是 A1 和 A3 受体亚型)更大的选择性的优点。

10 根据下列筛选方法，对本发明化合物测定其体外和体内生物学活性：

(1) 针对腺苷 2a、腺苷 1 和腺苷 3 受体亚型的兴奋剂活性。

15 根据基于 Castanon 和 Spevak (1994)的方法，用有关的人腺苷受体基因转染的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞测定化合物针对人腺苷受体的兴奋剂选择性。也使用环 AMP 效应元件启动分泌性胎盘碱性磷酸酶 (SPAP)基因转染 CHO 细胞(Wood, 1995)。试验化合物的作用通过其对 cAMP (A2a)基础水平或对如 SPAP 水平改变反映的毛喉素-增强的 cAMP(A1 和 A3)的影响来测定。化合物的 EC₅₀ 值确定为与非-选择性兴奋剂 N-乙基甲酰胺腺苷(NECA)值的比值。

20 参考文献：

Asako H, Wolf, RE, Granger, DN (1993), 胃肠病学 104, 第 31-37 页；

Bedford CD, Howd RA, Dailey OD, Miller A, Nolen HW III, Kenley RA, Kern JR, Winterle JS, (1986), 医用化学杂志, 29, 第 2174-2183 页；

25 Burkey TH, Webster, RO, (1993), Biochem. Biophys Acta 1175, 第 312-318 页；

Castanon MJ, Spevak W, (1994), Biochem. Biophys Res. Commun. 198, 第 626-631 页；



Cronstein BN, Kramer SB, Weissmann G, Hirschhorn R, (1983),
Trans. Assoc. Am. Physicians 96, 第 384-91 页;

Cronstein BN, Kramer SB, Rosenstein ED, Weissmann G, Hirschhorn
R, (1985), Ann N. Y. Acad. Sci. 451, 第 291-301 页;

5 Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1993), 临床研究杂志 92, 第
2675-82 页;

Cronstein BN, Naime D, Ostad E, (1994), Adv. Exp. Med. Biol., 370,
第 411-6 页;

Cronstein BN, (1994), 应用生理学杂志 76, 第 5-13 页;

10 Dianzani C, Brunelleschi S, Viano I, Fantozzi R, (1994), 欧洲药理学
杂志, 263, 第 223-226 页;

Elliot KRF, Leonard EJ, (1989), FEBS Letters 254, 第 94-98 页;

Flora KP, van't Riet B, Wampler GL, (1978), 癌症研究, 38, 第
1291-1295 页;

15 Green PG, Basbaum AI, Helms C, Levine JD, (1991), Proc Natl. Acad
Sci. 88, 第 4162-4165 页;

Hirschhorn R, (1993), 儿科学研究, 33, S35-41 页;

Kohno Y; Xiao-duo J; Mawhorter SD; Koshiba M; Jacobson KA.
(1996). 血液, 88, 第 3569-3574 页;

20 Peachell PT, Lichtenstein LM, Schleimer RP, (1989) , Biochem
Pharmacol 38, 第 1717-1725 页;

Richter J, (1992), J. Leukocyte Biol. 51, 第 270-275 页;

Rosengren S, Bong GW, Firestein GS, (1995), 免疫学杂志 154, 第
5444-5451 页;

25 Sanjar S, McCabe PJ, Fattah D, Humbles AA, Pole SM, (1992), Am.
Rev. Respir. Dis. 145, A40;

Skubitz KM, Wickman NW, Hammerschmidt DE, (1988), 血液 72,
第 29-33 页;

Van Schaick EA; Jacobson KA; Kim HO; Ijzerman AP; Danhof M.

(1996) 欧洲药理学杂志 308 第 311-314 页;

Wood KV. (1995) Curr Opin Biotechnology 6 第 50-58 页。

除非文中需要指出，否则以下说明书和权利要求书中的“包含”一词应理解为包括所述整体或整体步骤或整体基团，但并不排除任何其它整体或整体步骤或整体基团或步骤。

通过下列实施例说明本发明：

实施例

一般试验细节

产物经柱层析纯化时，“快速硅胶”指层析用硅胶，0.040-0.063mm 目(如 Merck Art 9385)，其中在施加高达 5 p.s.i. 氮气压力下加速柱洗脱。使用薄层层析(TLC)时，指用 5 × 10cm 硅胶 60 F₂₅₄ 板(如 Merck Art 5719)进行硅胶 TLC，除另外指明用紫外光观察。产物经制备性 HPLC 纯化时，在 C-18 反相柱(1” Dynamax)上进行，用在水(含有 0.1% 三氟乙酸)中的乙腈(含有 0.1% 三氟乙酸)梯度洗脱，且除非另有所指，分离到为其三氟乙酸盐的化合物。

标准自动制备性 HPLC 柱，条件和洗脱剂

自动制备性高效液相层析(autoprep. HPLC)用 Supelco ABZ+5 μ m 100mm × 22mm i.d. 柱，用包括 i) 在水中的 0.1% 甲酸 和 ii) 在乙腈中的 0.05% 甲酸的溶剂的混合物洗脱以每分钟 4ml 的流速进行，洗脱液表示为在 ii) 溶剂混合物中的百分数。除非另有所指，洗脱剂按 20 分钟 5-95% 的梯度使用。

LC/MS 系统

使用液相层析质谱(LC/MS)系统：

LC/MS 系统 A - A Supelco ABZ+, 3.3cm × 4.6mm i.d. 柱，用溶剂：A - 0.1% v/v 甲酸 + 0.077% w/v 乙酸铵水溶液，及 B - 95:5 乙腈:水 + 0.05% v/v 甲酸洗脱。使用下列梯度方案：100 % A 0.7 分钟；A + B 混合物，梯度展开 0 - 100 % B 3.5 分钟；维持 100 % B 3.5 分钟；返回 0 % B 0.3 分钟。使用阳性和阴性电喷射离子化技术。

LC/MS 系统 B - A Supelco ABZ+, 5cm × 2.1mm i.d.柱, 用溶剂:
 A - 0.1% v/v 甲酸 + 0.077% m/v 乙酸铵水溶液, 及 B - 95:5 乙腈:水
 + 0.05% v/v 甲酸洗脱。使用下列梯度方案: 0 - 100 % B 3.5 分钟;
 维持 100 % B 1.50 分钟; 返回 0 % B 0.50 分钟。使用阳性和阴性电喷
 射离子化技术。

LC/MS 系统 C - A Supelco ABZ+, 3.3cm × 4.6mm i.d.柱, 用溶
 剂: A - 0.1% v/v 甲酸 + 10mmol 乙酸铵水溶液, 及 B - 95:5 乙腈:
 水 + 0.05% v/v 甲酸洗脱。使用下列梯度方案: 100% A 0.7 分钟; A+B
 混合物, 梯度分布 0 - 100 % B 3.7 分钟; 维持 100 % B 0.9 分钟; 返
 回 0% B 0.2 分钟。使用阳性和阴性电喷射离子化技术。

中间体 1: (3aS,4S,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基-四氢-咪喃并(furo)[3,4-
 d][1,3]二氧杂环戊-4-羧酸(2-羟基-丙基)-酰胺

于氮气及搅拌下, 将三甲基乙酰氯(4.9ml, 39.8mmol)滴加到在冰/
 水浴上的[PCT 申请号 PCT/EP97/07197 的中间体 1](8.69g, 39.8mmol)
 和三乙胺(6.1ml, 43.8mmol)的二氯甲烷(120ml)的冷却溶液中。45 分钟
 后, 加入异丙醇胺(3.7ml, 77.8mmol), 使温热至 20 °C 并搅拌 20 小时。
 加入饱和碳酸氢钠溶液(100ml), 用另外的二氯甲烷(3 × 100ml)提取该
 含水混合物。用盐水(60ml)洗涤合并的有机相, 干燥(硫酸镁)并真空除
 去溶剂, 得到为淡黄色胶状物的标题化合物(11.8g)。TLC 二氧化硅
 (纯乙酸乙酯) $R_f = 0.30$ 。

中间体 2: (3aS,4S,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基-四氢-咪喃并[3,4-d][1,3]
 二氧杂环戊-4-羧酸(2-氧代-丙基)-酰胺

搅拌下, 向冷却至 0 °C (冰/水浴)的中间体 1(1.68g, 6.1mmol)、乙
 酸(1.2ml)和 4A 分子筛(2.52g)在无水二氯甲烷(45ml) 中的混合物中分
 批加入重铬酸吡啶鎓(3.68g, 9.8mmol)。15 分钟后, 移去冷浴, 于 20
 °C 搅拌该反应混合物 2 小时。加入额外的重铬酸吡啶鎓(0.46g,

1.2mmol), 搅拌该反应混合物 30 分钟, 加入异丙醇(15ml)并搅拌该反应混合物 15 分钟, 然后通过过滤助剂 Habourlite J2 垫过滤并真空浓缩。产物经快速硅胶柱层析纯化, 用环己烷、乙酸乙酯混合物(2:1 和 1:1)洗脱, 提供为无色油状物的标题化合物(1.213g) TLC 二氧化硅(纯乙酸乙酯) $R_f = 0.36$ 。

中间体 3: 2-(6R-甲氧基-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-咪喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4S-基)-5-甲基-噁唑

在氮气下, 使中间体 2 (1.213g, 4.4mmol)溶于无水甲苯(15ml)中并向其中加入 POCl_3 (2.48ml, 26.6mmol)。将该反应混合物温热至回流 2.5 小时, 然后使之冷却 2 小时, 用冰浴进一步冷却, 小心加入饱和碳酸氢钠水溶液(50ml)。剧烈搅拌生成的混合物 1 小时, 分离各相, 用乙酸乙酯(3 × 50ml)进一步提取水相。干燥(硫酸镁)合并的有机相并真空除去溶剂。粗产物经快速硅胶柱层析纯化, 用环己烷、乙酸乙酯混合物(3:1)洗脱, 提供为淡黄色油状物的标题化合物(0.616g) TLC 二氧化硅(环己烷、乙酸乙酯混合物(1:1)) $R_f = 0.40$ 。

中间体 4: 乙酸 4R,5-二乙酰氧基-2S-(5-甲基-噁唑-2-基)-四氢-咪喃-3R-基酯

用三氟乙酸(32.4ml)和水(3.6ml)处理中间体 3 (6.307g, 24.7mmol), 于 20 °C 静置 3 小时, 然后真空除去溶剂。在氮气下, 使残留物溶于吡啶(40ml)中, 加入乙酸酐(28ml)。搅拌反应混合物 16 小时, 然后真空浓缩。使生成的油状物溶于乙酸乙酯(20ml)中, 用乙酸水溶液(1M, 20ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(3 × 20ml)、盐水(20ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并真空除去溶剂。粗产物经快速硅胶柱层析纯化, 用环己烷、乙酸乙酯混合物(1:1)洗脱, 提供为淡黄色油状物的标题化合物(7.640g) TLC 二氧化硅(环己烷、乙酸乙酯混合物(1:1)) $R_f = 0.31$ 。

中间体 5: 乙酸, 4S-乙酰氧基-2R-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-5S-(5-甲基-咪唑-2-基)-四氢-呋喃-3R-基酯

于 20 °C 及氮气下, 使中间体 4 (2.25g, 6.9mmol) 溶于无水乙腈 (35ml), 顺序加入 2,6-二氯嘌呤(1.83g, 9.7mmol)、 DBU (1.24ml, 8.3 mmol) 和 TMSOTf (1.73ml, 8.9mmol), 于 20 °C 搅拌 16.5 小时。加入额
5 外的 DBU (0.62, 4.2 mmol) 和 TMSOTf (0.87ml, 4.5mmol), 于 20 °C 2 小时后, 将该反应混合物在 90 °C 加热 1.5 小时。冷却该混合物, 用乙酸乙酯(50ml)稀释, 用水(2 × 50ml)洗涤。用乙酸乙酯(2 × 50ml)再提取合并的水相。干燥(硫酸钠)合并的有机相并真空除去溶剂。粗产物经
10 快速硅胶柱层析纯化, 用乙酸乙酯, 环己烷(1:1)洗脱, 提供为无色泡沫物的标题化合物(2.695g) TLC 二氧化硅(环己烷、乙酸乙酯混合物 (1:1)) $R_f = 0.24$ 。

中间体 6: (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-
15 基]-2,2-二甲基-四氢-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4-羧酸 N'-乙酰基酰肼

使(5.00g, 9.33mmol)溶于无水二氯甲烷(100ml)中并在氮气下冷却至 0 °C。然后加入三乙胺(1.43ml, 10.26mmol), 接着加入新戊酰氯 (1.26ml, 10.26mmol), 于 0 °C 搅拌该混合物 2 小时。再加入乙酰基肼
20 (1.10g, 14.85mmol), 搅拌下, 使该混合物温热至 20 °C 3 小时。真空浓缩该反应混合物并在乙酸乙酯(150ml)和水(30ml)之间分配。用水(30ml)进一步洗涤有机层, 然后经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 得到淡黄色固体。从热的二氯甲烷中重结晶, 得到为白色固体的标题化合物 (5.17g)。 TLC 二氧化硅(乙酸乙酯) $R_f = 0.26$ 。

25

中间体 7: {2-氯代-9-[2,2-二甲基-6S-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-四氢-(3aR,6aS)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4R-基]-9H-嘌呤-6-基)-(2,2-二苯基-乙基)-胺

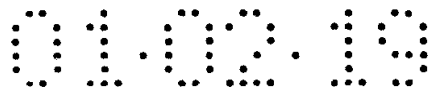
用 Lawessons 试剂(0.53g, 1.31mmol)的乙腈(15ml)溶液处理中间体 6 (0.70g, 1.18mmol)的乙腈(15ml)溶液, 于 20 °C 搅拌 18 小时。于 50 °C 加热该混合物 6 小时, 接着于 20 °C 再搅拌 66 小时。减压蒸发除去乙腈, 残留物经快速硅胶柱层析纯化, 先用甲苯, 然后用 50%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱, 提供为白色固体的标题化合物(0.43g)。TLC 二氧化硅(乙酸乙酯) $R_f = 0.60$ 。

中间体 8: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-氯-6-(2,2-二苯基乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇

于 0 °C, 将中间体 7 (0.42g, 0.71mmol)溶于 80% TFA 的水溶液 (15ml)并在该温度下搅拌 5 小时。真空浓缩该混合物, 残留物在乙酸乙酯(40ml)和饱和碳酸氢钠水溶液(5ml)之间分配。用盐水(5ml)、然后用水(5ml)进一步洗涤有机层, 干燥(硫酸镁), 过滤并减压蒸发, 得到灰白色固体的标题化合物(0.34g)。TLC 二氧化硅(乙酸乙酯) $R_f = 0.38$ 。

中间体 9: (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-2,2-二甲基-四氢-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4-羧酸酰肼

于室温、氮气下, 用 HBTU (152mg, 0.4mmol)和二异丙基乙胺(129 mg, 0.18ml, 1mmol)处理在无水二甲基甲酰胺(2ml)中的 (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-2,2-二甲基-四氢-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4-羧酸[来自 PCT 专利申请号 WO94/17090 的制备 4] (200mg, 0.4mmol), 于室温、氮气下, 搅拌该反应物 15 分钟。加入水合肼(20mg, 0.019mmol), 于室温下再搅拌反应物 20 小时。使该反应混合物在乙酸乙酯(100ml)和饱和氯化铵溶液(100ml)



之间分配。用另一份饱和氯化铵溶液、2N 柠檬酸(2 × 100ml)、饱和碳酸氢钠(2 × 100ml)洗涤有机相,干燥(硫酸镁)并真空浓缩,得到浅色泡沫物的标题化合物(0.158g)。LC-MS 体系 A Rt = 4.73min., m/z 550 (MH⁺)。

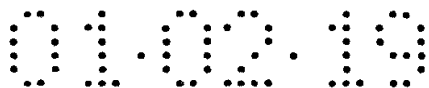
5

中间体 10: {2-氯代-9-[2,2-二甲基-6R-(5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-(3aR,6aR)-咪唑并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-(2,2-二苯基-乙基)-胺

10 用乙酰亚胺酸乙酯盐酸盐(275mg, 2.1mmol)和三乙胺(1ml, 7mmol)处理中间体 9 (780mg, 1.4mmol)的乙醇(25ml)溶液,于回流下搅拌该反应混合物 16 小时,然后冷却。真空浓缩该反应混合物,残留物在乙酸乙酯(200ml)和 2N HCl (200ml)之间分配。用盐水(2 × 200ml)洗涤有机相,干燥(硫酸镁)并真空浓缩。经快速硅胶柱层析纯化,用乙酸乙酯洗脱,提供为白色固体的标题化合物(0.410g)。LC-MS 体系 A Rt =
15 3.40min., m/z 573 (MH⁺)

中间体 11: {2-氯代-9-[6R-(5-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-咪唑并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-(2,2-二苯基-乙基)-胺

20 向中间体 9 (0.696g, 1.27mmol)的乙醇(25ml)溶液中加入三乙胺(0.89ml, 6.4mmol)和丙酰亚胺酸乙酯盐酸盐(0.260g, 1.9mmol)。于 80 °C、氮气下,搅拌该反应混合物 17 小时,使该溶液冷却,然后真空浓缩,残留物在乙酸乙酯(50ml)和盐酸溶液(2N, 50ml)之间分配。用盐水(50ml)洗涤有机相,干燥(硫酸镁)并真空浓缩。经快速硅胶柱层析纯化,用 DCM:甲醇(25:1)洗脱,提供乳白色固体的标题化合物(0.290g)。
25 TLC 二氧化硅(二氯甲烷, 甲醇, 25:1) R_f = 0.36。



中间体 12: {2-氯代-9-[6R-(5-异丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-咪喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-(2,2-二苯基-乙基)-胺

5 向中间体 9 (0.6g, 1.09mmol)的乙醇(25ml)溶液中加入三乙胺(0.77ml, 5.5mmol)和 2-甲基丙酰亚胺酸乙酯盐酸盐(0.230g, 1.97 mmol)。于 80 °C、氮气下, 搅拌该溶液 20 小时, 加入 2-甲基丙酰亚胺酸乙酯盐酸盐(0.063g, 0.546 mmol), 将该溶液再加热 3 小时。使溶液冷却, 然后真空浓缩, 残留物在乙酸乙酯(50ml)和盐酸溶液(2N, 50ml)之间分配。用盐水(50ml)洗涤有机相, 干燥(硫酸镁)并真空浓缩。经快速
10 硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷:甲醇(40:1-25:1)洗脱, 提供橙色泡沫物的标题化合物(0.410g)。TLC 二氧化硅(二氯甲烷, 甲醇, 25:1) $R_f = 0.43$ 。

15 中间体 13: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-氯代-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-异丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-咪喃-3,4-二醇

于 100 °C、氮气下, 将中间体 12 (0.410g, 0.683mmol)的冰醋酸/水溶液(4:1, 25ml)加热 4.5 小时。真空浓缩冷却的溶液, 然后在乙酸乙酯(50ml)和饱和碳酸氢钠溶液(50ml)之间分配。用乙酸乙酯(50ml)回提水液。干燥(硫酸镁)有机物并真空浓缩, 得到为浅橙色泡沫物的标题
20 化合物(0.278g)。LC/MS 体系 B $R_t = 3.21\text{min.}$, $m/z 561\text{MH}^+$

中间体 14: (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-2,2-二甲基-四氢-咪喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4-羧酸酰胺

25 于 0 °C, 向冷却的(3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-2,2-二甲基-四氢-咪喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4-羧酸 [PCT 专利申请号 WO94/17090 的制备 4] (6.03g, 11.3mmol)的二氯甲烷(48ml)溶液中加入三乙胺(1.73ml, 12.4mmol)和新戊酰氯(1.53ml, 12.4mmol)。于 0 °C 搅拌生成的溶液 1.5 小时。向冷却的溶液中鼓泡通

入氮气 40 分钟。真空浓缩白色的浆状物，使其溶于乙酸乙酯(50ml)中。用水(3 × 50ml)洗涤，然后用乙酸乙酯(50ml)萃取水液。干燥(硫酸镁)合并的有机物，然后真空浓缩。用二氯甲烷研磨乳白色固体，滤出产生的固体并干燥得到白色固体的标题化合物(3.82g)。 TLC 二氧化硅，(纯乙酸乙酯) $R_f = 0.75$ 。

中间体 15: N-[2-氯代-9-(6R-氨基-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-咪唑并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4R-基)-9H-嘌呤-6-基]-N-(2,2-二苯基-乙基)-甲酰胺

将三乙胺(0.69ml, 4.96mmol)和 4,4-二甲基氨基吡啶(0.023g, 0.19mmol)加入冷却至 0 °C 的中间体 14 (0.511g, 0.953mmol)的无水乙腈(12ml)的搅拌悬浮溶液中。用 10 分钟将磷酸氯(0.45ml, 4.77mmol)小心加入到冷却的混合物中。于室温下搅拌该溶液 30 分钟，然后冷却至 0 °C，加入二甲基甲酰胺(4ml)。在氮气及搅拌下，于 95 °C 加热生成的棕色浆状物 20 小时。真空浓缩冷却的混合物，然后在乙酸乙酯(25ml)和水(30ml)之间分配。用乙酸乙酯(2 × 25ml)回提水层。干燥(硫酸镁)合并的有机物，然后真空浓缩。经快速硅胶柱层析纯化，用 30-50%乙酸乙酯-环己烷洗脱，提供为米色泡沫物的标题化合物(0.43g)。 TLC 二氧化硅，(40%在环己烷中的乙酸乙酯) $R_f = 0.55$ 。

中间体 16: (3aR,4R,6R,6aR)-6-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-N-羟基-2,2-二甲基-四氢-咪唑并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4-甲脒

向中间体 15 (0.5g, 0.965mmol)的乙醇(12ml)溶液中加入碳酸钾(0.267g, 1.93mmol)和羟胺盐酸盐(0.246g, 3.57mmol)。氮气下，将该反应混合物于 80 °C 回流 19 小时。真空浓缩该溶液，然后溶解于二氯甲烷(50ml)中，用水(50ml)洗涤。用二氯甲烷(50ml)回提水液，干燥(硫酸镁)合并的有机物，然后真空浓缩，提供为米色泡沫物的标题化合物(0.458g)。 TLC 二氧化硅(50%在环己烷中的乙酸乙酯) $R_f = 0.34$ 。

中间体 17: {2-氯代-9-[6R-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-咪唑并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-(2,2-二苯基-乙基)-胺

用丙酸酐(0.147ml, 1.145mmol)处理在丙酸(7.5ml)中的中间体 16 (0.525g, 0.954mmol), 然后于室温、氮气下搅拌 2 小时。将该混合物于 90 °C 加热 7 小时, 然后真空浓缩, 与甲苯(2 × 20ml)共沸。残留物经快速硅胶柱层析纯化, 用 50%乙酸乙酯-环己烷洗脱, 提供白色固体的标题化合物(0.46g)。TLC 二氧化硅(50%在环己烷中的乙酸乙酯) $R_f = 0.44$ 。

中间体 18: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-氯代-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-四氢-咪唑-3,4-二醇

于 0 °C, 将在三氟乙酸/水(4:1, 8ml)中的中间体 17 (0.46g, 0.784 mmol)溶液搅拌 4.5 小时。真空浓缩该混合物, 与甲苯(2 × 15ml)共沸。经固相萃取(SPE)柱(NH₂ 氨基丙基 Bondelute) (2ml 柱)纯化, 用二氯甲烷(20ml)、乙酸乙酯(20ml)、乙腈(20ml)和甲醇(20ml)洗脱。真空蒸发甲醇部分, 提供乳白色固体的标题化合物(0.416g)。LC/MS 体系 A $R_t = 4.56\text{min.}, m/z 548 \text{MH}^+$

中间体 19: (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-2,2-二甲基-四氢-咪唑并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4-羧酸 N'-丙酰基酰肼

于 0 °C, 用二异丙基乙胺(2.44ml, 14mmol)和新戊酰氯(0.493ml, 4.0mmol)处理在无水四氢咪唑(40ml)中的(3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-2,2-二甲基-四氢-咪唑并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4-羧酸[得自 PCT 专利申请号 WO94/17090 的制备 4] (2.15g, 4.0mmol)。于 0 °C 搅拌生成的溶液 2.5 小时, 然后加入在四氢咪唑(8ml)中的丙酸酰肼三氟乙酸盐(0.840g, 4.16mmol)。于室温下搅拌该溶液 3

天。真空浓缩该反应混合物，然后使残留物溶于乙酸乙酯(50ml)中，用饱和碳酸氢钠溶液(50ml)洗涤。用乙酸乙酯(50ml)回提水液，用盐水(80ml)洗涤合并的有机物，干燥(硫酸镁)，然后真空浓缩，提供乳白色固体的标题化合物(2.189g)。 LC/MS 体系 B $R_t = 3.33\text{min.}$, $m/z 606$ MH^+ 。

中间体 20: {2-氯代-9-[6S-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aS)-咪喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-(2,2-二苯基-乙基)-胺

于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ ，向中间体 19 (0.250g, 0.413mmol)的二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入磷酰氯(0.06ml, 0.661mmol)。于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌该溶液 4 小时。真空浓缩该溶液，然后使残留物溶于乙酸乙酯(30ml)中，用饱和碳酸氢钠溶液($2 \times 30\text{ml}$)洗涤。用乙酸乙酯(30ml)回提水液，用盐水(50ml)洗涤合并的有机物，干燥(硫酸镁)，然后真空浓缩，得到黄色油状物。经快速硅胶柱层析纯化，用 50%乙酸乙酯-环己烷洗脱，得到乳白色固体的标题化合物(0.119g)。 TLC 二氧化硅(50%在环己烷中的乙酸乙酯) $R_f = 0.35$ 。

中间体 21: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-氯代-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-咪喃-3,4-二醇

于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ ，将在三氟乙酸/水(10:1, 4ml)中的中间体 20 (0.35g, 0.596 mmol)溶液搅拌 2 小时，然后于 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 2 小时。真空浓缩该混合物，与甲苯($3 \times 10\text{ml}$)共沸；得到白色固体的标题化合物(0.290g)。 LC/MS 体系 B $R_t = 3.20\text{min.}$, $m/z 548$ MH^+

中间体 22: {2-氯代-9-[2,2-二甲基-6R-(2H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-(3aR,6aR)-咪唑并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-(2,2-二苯基-乙基)-胺

5 将中间体 9 (2.500g)、甲酰亚胺酸酯(formimidate)盐酸盐(0.748g)和三乙胺(25.8ml)在乙醇(20ml)中加热至回流 68 小时。真空除去溶剂。残留物经快速硅胶柱层析纯化两次,先用乙酸乙酯-环己烷(1:1 至纯乙酸乙酯)洗脱,然后用环己烷-乙酸乙酯(10:1, 5:1, 2:1, 1:1, 1:2, 然后用纯乙酸乙酯)洗脱,得到为橙色的蓬松泡沫状标题化合物(0.185g)。

TLC 二氧化硅, (纯乙酸乙酯) $R_f = 0.27$

10

中间体 23: {2-氯代-9-[6R-(1-乙基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-咪唑并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-(2,2-二苯基-乙基)-胺

15

于 20 °C, 将中间体 22 (0.185mg, 0.33mM)、碘代乙烷(0.057g)和碳酸钾(0.055g)在 DMF 中搅拌 65 小时。使反应混合物在乙酸乙酯(40ml)和水(20ml)之间分配,用水(20ml)、盐水(20ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并真空除去溶剂。残留物经快速硅胶柱层析(乙酸乙酯-环己烷 2:1, 然后纯乙酸乙酯)纯化,得到橙色玻璃状标题化合物(0.122g)。TLC 二氧化硅(纯乙酸乙酯) $R_f = 0.34$ 。

20

中间体 24: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-氯代-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(1-乙基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-咪唑-3,4-二醇

25

于 120 °C, 将在冰乙酸(2ml)和水(2ml)的混合物中的中间体 23 (0.117g, 0.2mM)加热 6 小时。真空除去溶剂,使残留物与甲苯(3×10 ml)共沸并置于高真空下 16 小时,得到乳白色固体的标题化合物(0.101g)。TLC 二氧化硅, (纯乙酸乙酯) $R_f = 0.25$

中间体 25: 2-氯-N-(1-乙基丙基)-腺苷

于 20 °C, 将 2,6-二氯代-9-(2,3,5-三-O-乙酰基-β-D-呋喃核糖基)-9H-嘌呤(描述于 M. J. Robins 和 B. Uznanski, Canad. J. Chem., 1981, 59(17), 2608) (10.1g, 22.6mM)、异丙醇(300ml)、碳酸钾(5g)和 1-乙基丙胺(2.17g, 24.84mM)的混合物搅拌 24 小时。于 54 °C 加热该反应混合物 73 小时。真空除去溶剂, 加入水(50ml), 用乙酸乙酯(3 × 80ml)提取, 干燥(硫酸镁)合并的提取物, 提供浅棕色乳脂状标题化合物(9.44g) LC/MS 体系 A $R_t = 2.66 \text{ min}$, $m/z = 372 \text{ MH}^+$ 。

10 中间体 26: {6R-[2-氯代-6-(1-乙基-丙基氨基)-嘌呤-9-基]-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4R-基}-甲醇

于 20 °C, 将中间体 25 (9.3g, 22.6mmol)、2,2-二甲氧基丙烷(35ml)、丙酮(250ml)和对甲苯磺酸(8.1g)的混合物搅拌 22 小时。真空除去溶剂, 使残留物溶于乙酸乙酯(200ml), 用碳酸氢钠(饱和水溶液, 3 × 70ml)洗涤。用乙酸乙酯(50ml)反萃取水洗液。干燥(硫酸镁)合并的有机层, 真空除去溶剂。残留物经快速硅胶柱层析(50%、60%, 然后 70%乙酸乙酯-环己烷)纯化, 得到白色泡沫状标题化合物(5.67g)。TLC 二氧化硅(50%在环己烷中的乙酸乙酯) $R_f = 0.17$ 。

20 中间体 27: (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-氯-6-(1-乙基-丙基氨基)-嘌呤-9-基]-2,2-二甲基-四氢-呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4-羧酸

于 0 °C, 将中间体 26 (5.431g, 13.2mmol)、溴化钾(0.157g, 1.32mmol)、TEMPO (0.010g, 0.07mmol)在乙酸乙酯(205ml)和饱和碳酸氢钠水溶液(138ml)中的混合物剧烈搅拌 20 分钟。用 5 分钟滴加由次氯酸钠(13%活性氯, 7.3ml)、固体碳酸氢钠(0.420g)和水(2ml)组成的混合物。30 分钟后, 加入额外的试剂(与上述相同量的溴化钾、TEMPO、次氯酸钠、固体碳酸氢钠和水)。又过去 30 分钟后, 重复这种加入。1 小时后, 将该反应混合物倾入亚硫酸钠(28g)的水(400ml)溶液中, 用乙

酸乙酯(100ml)稀释。剧烈振摇该混合物,用水(100ml)洗涤有机相。将合并的水层冷却至0℃,用2M盐酸酸化至pH 3,用乙酸乙酯(3 × 200ml)提取,干燥(硫酸镁)并真空除去溶剂,留下白色泡沫状的标题化合物(5.03g) LC/MS 体系 B $R_t = 3.25 \text{ min}$, $m/z = 426 \text{ MH}^+$ 。

5

中间体 28: 环丙羧酸 N'-{6R-[2-氯代-6-(1-乙基-丙基氨基)-嘌呤-9-基]-2,2-二甲基-四氢-(3aS,6aR)-咪唑并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4S-羰基}-酰肼

于0℃、氮气下,将三甲基乙酰氯(0.52ml, 4.2mmol)加入到中间体 10 27 (1.5g, 3.5mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(2.4ml, 14mmol)的四氢咪唑(18ml)的搅拌溶液中并继续搅拌2小时。将再次冷却至0℃的混合物和环丙羧酸酰肼[参考: Roberts, J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 2959] (0.62g, 4.5mmol)加入四氢咪唑(8ml)中,并搅拌该混合物16小时,使温热至室温。将该混合物倾入饱和碳酸氢钠溶液(50ml)中,用乙酸乙酯(3 15 × 100ml)提取,合并有机物,用盐水(100ml)洗涤,经硫酸钠干燥,真空浓缩,得到黄色油状的粗产物。经固相萃取(SPE)柱(Varian NH2 氨基丙基 Bondelute, 10ml 柱)纯化,用乙酸乙酯/环己烷 1:9-1:1 洗脱,真空浓缩后得到白色固体的标题化合物(1.567g)。 LC/MS 体系 B $R_t = 3.07 \text{ mins}$, $m/z = 508 \text{ MH}^+$ 。

20

中间体 29: {2-氯代-9-[6S-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aS)-咪唑并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-(1-乙基-丙基)-胺

于室温、氮气下,将磷酰氯(0.46ml, 4.92mmol)加入到中间体 25 28 (1.567g, 3.08mmol)的乙腈(15ml, 无水)的搅拌悬浮液中。搅拌下,将该混合物加热至回流(90℃)3小时。冷却反应物,加入磷酰氯(0.3ml, 3.2mmol),将反应物再加热至回流2.5小时。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)小心地猝灭反应,用二氯甲烷(3 × 50ml)提取,用盐水(50ml)

洗涤，经硫酸钠干燥，真空浓缩。经快速硅胶柱层析纯化，用 1:1 乙酸乙酯/环己烷洗脱，得到淡黄色油状标题化合物(0.77g)。LCMS 体系 $B R_t = 3.41 \text{ mins}$, $m/z = 490\text{MH}^+$ 。

5 中间体 30: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-氯代-6-(1-乙基-丙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-咪喃-3,4-二醇

于 0 °C、氮气下，使中间体 29 (0.65g, 1.32mmol)溶于三氟乙酸/水(10:1, 5.5ml)中，搅拌 4 小时，置于冰箱(4 °C)中 16 小时。真空浓缩该混合物并缓慢倾入到饱和碳酸氢钠溶液(100ml)中，用二氯甲烷(3 × 10 50ml)提取，用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，真空浓缩，得到灰白色固体的标题化合物(0.65g)。LCMS 体系 $B R_t = 3.04 \text{ mins}$, $m/z = 450\text{MH}^+$ 。

15 中间体 31: {2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-9-[2,2-二甲基-6S-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-(3aR,6aS)-咪喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4R-基]-9H-嘌呤-6-基}-(2,2-二苯基-乙基)-胺

用 2-哌啶基乙胺(0.04ml, 0.30mmol)处理中间体 7 (0.04g, 0.06 mmol)的 DMSO (0.05ml)溶液并在密封的管形瓶(如 Reacti-vial™)中于 80 °C 加热 72 小时。冷却后，经固相萃取(SPE)柱(Varian NH2 氨基丙基 Bondelute, 2ml 柱)纯化，用二氯甲烷洗脱。真空浓缩后得到棕色固体的标题化合物(0.04g)。LC/MS 体系 $B R_t = 2.74 \text{ min}$; $m/z = 682$ (MH⁺)。

25 中间体 32: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(2-氨基-乙基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-四氢-咪喃-3,4-二醇二甲酸酯

使中间体 18 (0.038g, 0.069 mmol)和乙二胺(0.023ml, 0.345mmol)溶于 DMSO (0.03ml)并在密封的管形瓶(如 Reacti-vial™)中于 80 °C 加热 18 小时。经 Autoprep. HPLC 纯化，冷冻干燥后得到乳白色固体的标题化

合物(0.02g)。 LC/MS 体系 B $R_t = 2.56 \text{ min}$; $m/z = 572\text{MH}^+$ 。

中间体 33: 1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氢咪喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4-基]戊-1-炔-3-醇

5 在氮气下, 将 4R-乙炔基-6R-甲氧基-2,2-二甲基-四氢-(3aR,6aR)-咪喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烷[lit. 化合物; 参考文献: Helv. Chim. Acta 1980, 63, 1181-1189] (1.5g)的四氢咪喃(20ml)溶液冷却至-78 °C 15 分钟。通过注射器加入丙醛(1.09ml)的四氢咪喃(0.5ml)溶液并连续搅拌 5 小时。使该混合物温热至 22 °C 并再搅拌 16 小时。真空除去溶剂, 10 使生成的橙色油在乙醚和氯化铵水溶液之间分配。用另外的氯化铵水溶液洗涤有机层, 干燥(硫酸镁)并真空浓缩得到黄色油状物。经硅胶层析纯化(Varian Bondelut 柱), 用(i)环己烷, (ii)二氯甲烷, (iii)乙醚, (iv)乙酸乙酯洗脱, 得到无色油状的标题化合物(1.33g)。 TLC 二氧化硅(乙醚:环己烷 1:1) R_f 0.39

15

中间体 34: 1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氢咪喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4-基]戊-1-炔-3-酮

于 0 °C, 将中间体 33 (1.3g)的二氯甲烷(100ml)溶液加入到二氧化锰(60g)的二氯甲烷的搅拌悬浮液中。于 0 °C 搅拌该混合物 3 小时, 通过硫酸镁(50g)过滤, 真空除去溶剂, 得到无色油状的标题化合物 20 (550mg)。 TLC 二氧化硅(乙醚:环己烷 1:1) R_f 0.68

中间体 35: 1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氢咪喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊-4-基]戊烷-1,3-二酮 1-肟

25 于 22 °C, 将中间体 34 (550mg)和羟胺(50%的水溶液) (0.2ml)在乙醇(10ml)中的混合物搅拌过夜。真空浓缩该混合物, 得到黄色油状的标题化合物(554mg, 89%)。 TLC 二氧化硅(乙醚:环己烷 1:1) R_f 0.36

中间体 36: (3R,4S,5R)-5-(5-乙基异噁唑-3-基)四氢呋喃 2,3,4-三醇异构体 1

5 将中间体 35 (0.5g)溶于乙酸(18mg)水溶液中, 于 100 °C 加热该混合物 2 小时。冷却该溶液并真空浓缩, 得到棕色油状物, 将其与甲苯共沸。经硅胶层析纯化(Varian Bondelut 硅胶柱), 用(i)二氯甲烷, (ii)乙醚, (iii)乙酸乙酯、(iv)甲醇洗脱, 得到标题化合物(150mg)。TLC 二氧化硅(乙醚) R_f 0.17

10 中间体 37: (2R,3R,4R)-4,5-双(乙酰氧基)-2-(5-乙基异噁唑-3-基)四氢呋喃-3-基乙酸酯异构体 1

15 使中间体 36 (150mg)溶于吡啶(4ml)中, 用乙酸酐(0.983ml)处理该混合物。于 22 °C 搅拌生成的溶液过夜。真空浓缩该混合物, 得到棕色油状物。经硅胶层析纯化(Varian Bondelut 二氧化硅柱), 用(i)二氯甲烷, (ii)乙醚, (iii)乙酸乙酯洗脱, 得到淡黄色固体的标题化合物。TLC 二氧化硅(乙醚) R_f 0.53

中间体 38: (2R,3R,4R,5R)-4-(乙酰氧基)-2-(2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)-5-(5-乙基异噁唑-3-基)四氢呋喃-3-基乙酸酯

20 使中间体 37 (193mg)溶于乙腈(5ml)中, 经注射器加入 2,6-二氯嘌呤(213mg)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU) (0.186ml)和三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(TMSOTf) (0.225ml)来顺序处理 5 分钟。于 22 °C 搅拌澄清的黄色溶液 40 小时, 于 60 °C 搅拌 21 小时, 于 80 °C 搅拌 6 小时。将该混合物冷却至室温, 加入额外的 DBU (0.186ml)和 TMSOTf (0.225ml)。于 22 °C 搅拌 36 小时后, 将黄色的混合物于 60 °C 加热过夜, 于 80 °C 加热 6 小时。真空除去溶剂, 使生成的棕色油性固体溶于乙酸乙酯中并用水(20ml, 3:1)洗涤。用乙酸乙酯提取水层, 干燥(硫酸镁)合并的有机层并真空蒸发, 得到棕色油性固体。用二氯甲烷研磨残留物, 通过过滤除去白色固体。蒸发滤液得到黄褐色固体。经硅胶快速层析

25

纯化, 用乙醚:环己烷(1:1)洗脱, 得到白色固体的标题化合物(161mg).

LC/MS (体系 C) R_t 3.34min. 质谱 m/z 470/2 $[MH^+]$

5 中间体 39: (2R,3R,4R,5R)-4-(乙酰氧基)-2-{2-氯-6-[(1-乙基丙基)氨基]-9H-嘌呤-9-基}-5-(5-乙基异噁唑-3-基)四氢呋喃-3-基乙酸酯

10 使中间体 38 (125mg)溶于异丙醇(5ml)中, 用二异丙基乙胺(0.06ml), 接着用 1-乙基丙胺(0.044ml)处理该溶液。在氮气及搅拌下, 将该混合物于 50 °C 加热 16 小时。真空除去溶剂, 使混合物在乙酸乙酯和 1M 盐酸(3:1)之间分配。用碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层, 干燥(硫酸镁)并真空蒸发。经硅胶层析纯化(Varian Bondelut 柱), 用(i)二氯甲烷, (ii)乙醚和(iii)乙酸乙酯洗脱, 得到无色油状的标题化合物(108mg)。TLC 二氧化硅(乙醚) R_f 0.26。

15 实施例 1: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

20 用 2-N-氨基乙基吡咯烷(0.33mmol)的 DMSO (5 滴)溶液在密封的管形瓶中(如 Reactival™)处理中间体 10 (0.035g, 0.07mmol)并于 100 °C 加热 48 小时。冷却反应混合物并将其直接填充到固相萃取(SPE)柱(NH₂氨基丙基 Bondelute) (2ml 柱)上。用柱体积的环己烷、二氯甲烷和乙腈冲洗柱。合并两个柱体积甲醇中的物质, 真空除去溶剂并用三氟乙酸:水(9:1, 1ml)的混合物处理, 于 20 °C 搅拌 1 小时, 然后真空浓缩。使残留物与甲醇共蒸发, 然后经 Autoprep. HPLC 纯化, 得到固体产物的标题化合物(0.011g)。LC-MS 系统 A R_t = 3.83min., m/z 611
25 (MH^+)

实施例 2: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

5 以类似于实施例 1 的方法, 使用(S)-(-)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇(0.33mmol)制备实施例 2。得到固体的标题化合物(0.011g)。LC-MS 系统 A Rt. = 3.02min., m/z 648 (MH⁺)

10 实施例 3: (2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-[2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-乙氨基]-嘌呤-9-基}-5-(5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

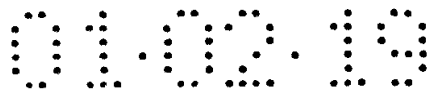
以类似于实施例 1 的方法, 使用 1-甲基组胺(0.33mmol)制备实施例 3。得到固体的标题化合物(0.002g)。LC-MS 系统 A Rt. = 3.79min., m/z 622 (MH⁺)

15 实施例 4: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(反式-4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

20 以类似于实施例 1 的方法, 使用反式-1,4-二氨基环己烷(0.33mmol)制备实施例 4。得到固体的标题化合物(0.009g)。LC-MS 系统 A Rt. = 3.83min., m/z 611 (MH⁺)

实施例 5: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

25 于 90-120 °C, 将在 DMSO (0.04ml)中的中间体 11 (0.035g, 0.06mmol)和 3-(S)-(-)-2-氨基-3-苯基丙醇(0.045g, 0.3mmol)的混合物在密封管形瓶(如 Reactival™)中加热 5 天。使棕色的残留物溶于三氟乙酸/水溶液(9:1, 1ml)中。于室温下搅拌该溶液 1.5 小时, 然后用氮气吹



洗除去 TFA。经 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后提供乳白色固体的标题化合物(0.004g)。LC/MS 系统 A $R_t = 4.36\text{min}$, $m/z 662\text{MH}^+$

5 实施例 6: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(反式-4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

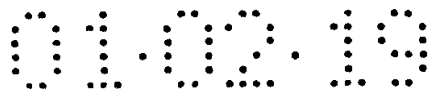
10 于 90-100 °C, 将在 DMSO (0.04ml)中的中间体 11 (0.035g, 0.06mmol)和反式-1,4-二氨基环己烷(0.034g, 0.3mmol)的混合物在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 4 天。使残留物溶于三氟乙酸/水溶液(9:1, 1ml)中。于室温下搅拌该溶液 1.5 小时, 然后用氮气吹洗除去 TFA。经 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后提供米色固体的标题化合物(0.004g)。LC/MS 系统 A $R_t = 3.60\text{min}$, $m/z 625\text{MH}^+$

15 实施例 7: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

20 于 90-120 °C, 将在 DMSO (0.04ml)中的中间体 11 (0.035g, 0.06mmol)和 L-2-氨基-3-甲基丁醇(0.031g, 0.3mmol)的混合物在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 5 天。使残留物溶于三氟乙酸/水溶液(9:1, 1ml)中。于室温下搅拌该溶液 1.5 小时, 然后用氮气吹洗除去 TFA。经 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后提供白色固体的标题化合物(0.003g)。LC/MS 系统 A $R_t = 4.26\text{min}$, $m/z 614\text{MH}^+$

25 实施例 8: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

于 90 °C, 将在 DMSO (0.04ml)中的中间体 11 (0.035g, 0.06mmol)和 4-(2-氨基乙基)吗啉(0.039ml, 0.3mmol)的混合物在密封管形瓶(如



Reactivial™)中加热 48 小时。使残留物溶于三氟乙酸/水溶液(9:1, 1ml)中。于室温下搅拌该溶液 1.5 小时, 然后用氮气吹洗除去 TFA。经 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后提供浅棕色胶状的标题化合物(0.004g)。LC/MS 系统 A $R_t = 3.63\text{min}$, $m/z 642 \text{MH}^+$

5

实施例 9: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(吡咯烷-3R-基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

于 90 °C, 将在 DMSO (0.04ml)中的中间体 11 (0.035g, 0.06mmol)和(3R)-(+)-3-氨基吡咯烷(0.029ml, 0.3mmol)的混合物在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 48 小时。使残留物溶于三氟乙酸/水溶液(9:1, 1ml)中。于室温下搅拌该溶液 1.5 小时, 然后用氮气吹洗除去 TFA。经 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后提供棕色胶状的标题化合物(0.003g)。LC-MS 系统 B $R_t = 2.44\text{min}$, $m/z 598 \text{MH}^+$

15

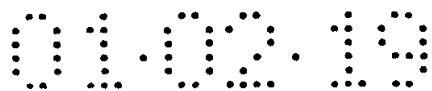
实施例 10: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(反式-4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-异丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

使中间体 13 (0.028g, 0.05mmol)和反式-1,4-二氨基环己烷(0.028g, 0.248mmol)溶于 DMSO (0.05ml)中并于 90 °C 在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 2 天。经 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后提供米色固体的标题化合物(0.017g)。LC/MS 系统 B $R_t = 2.48\text{min}$, $m/z 639 \text{MH}^+$

25

实施例 11: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-异丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

使中间体 13 (0.028g, 0.05mmol)和 3-(S)-(-)-2-氨基-3-苯基丙醇



(0.037g, 0.248mmol)溶于DMSO (0.05ml)中并于90-120 °C在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热3天。经 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后提供乳白色固体的标题化合物(0.014g)。 LC/MS 系统 B $R_t = 3.17\text{min}$, $m/z 676 \text{MH}^+$

5

实施例 12: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(反式-4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇二甲酸酯

10 使中间体 18 (0.038g, 0.069mmol)和反式-1,4-二氨基环己烷(0.039g, 0.345mmol)溶于 DMSO (0.03ml)中并于 80 °C 在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 3.5 天。经 Autoprep HPLC 纯化, 接着冷冻干燥, 得到白色固体的标题化合物(0.007g)。 LC/MS 系统 A $R_t = 3.71\text{min}$, $m/z 626 \text{MH}^+$

15 实施例 13: (2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-[2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

20 使中间体 18 (0.038g, 0.069mmol)和 1-甲基组胺(0.043g, 0.345mmol)溶于 DMSO (0.03ml)中并于 80-120 °C 在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 4.5 天。经 Autoprep HPLC 纯化, 接着冷冻干燥, 得到乳白色固体的标题化合物(0.006g)。 LC/MS 系统 B $R_t = 2.59\text{min}$, $m/z = 637 \text{MH}^+$

25 实施例 14: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

使中间体 18 (0.025g, 0.046mmol)和 2-哌啶基乙胺(0.032ml, 0.23mmol)溶于 DMSO (0.1ml)中并于 85 °C、氮气下加热 44 小时。经



Autoprep HPLC 纯化, 冷冻干燥后, 得到白色固体的标题化合物 (0.014g)。LC/MS 系统 B $R_t = 2.64\text{min}$, $m/z = 640\text{MH}^+$

5 实施例 15: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

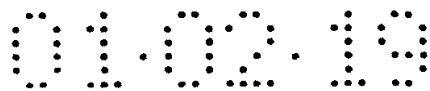
10 使中间体 18 (0.038g, 0.069mmol)和 4-(2-氨基乙基)吗啉(0.045ml, 0.345mmol)溶于 DMSO (0.03ml)中并于 80 °C 在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 18 小时。经 Autoprep HPLC 纯化, 接着冷冻干燥, 得到白色固体的标题化合物(0.017g)。LC/MS 系统 B $R_t = 2.56\text{min}$, $m/z = 642\text{MH}^+$ 。

15 实施例 16: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

20 使中间体 18 (0.038g, 0.069mmol)和 3-(S)-(-)-2-氨基-3-苯基丙醇 (0.052g, 0.345mmol)溶于 DMSO (0.03ml)中并于 80-100 °C 在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 3.5 天。经 Autoprep. HPLC 纯化, 接着冷冻干燥提供白色固体的标题化合物(0.004g)。LC/MS 系统 A $R_t = 4.43\text{min}$, $m/z = 663\text{MH}^+$

25 实施例 17: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-环己基-乙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-噁唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

于室温下, 将在异丙醇(0.75ml)中的中间体 5 (0.012g)、N,N-二异丙基乙胺(0.004g)、2-环己基乙胺(0.003g)静置 16 小时。除去溶剂, 加入(S)-(-)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇(0.030g)和 DMSO (0.03ml), 于 90 °C, 将该混合物在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 32 小时, 然后于 120



℃加热 16 小时。加入(S)-(-)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇(0.025g)和 DMSO (0.1ml), 于 120 ℃加热该管形瓶 16 小时。经 Autoprep 纯化, 接着冷冻干燥得到黄色固体的标题化合物(0.002g)。 LC-MS 系统 A $R_t = 4.46\text{min}$, $m/z 578$ (MH^+)

5

实施例 18: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(吡咯烷-3R-基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-咪唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇二甲酸酯

于室温下, 将在异丙醇(0.75ml)中的中间体 5 (0.012g)、N,N-二异丙基乙胺(0.025mmol)、2,2-二苯基乙胺(0.018g)静置 16 小时。除去溶剂, 加入(3R)-(+)-3-氨基吡咯烷(0.1ml)和 DMSO (0.05ml), 于 90 ℃, 将该混合物在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 27 小时。经 Autoprep HPLC 纯化, 接着冷冻干燥得到乳白色固体的标题化合物(0.002g)。 LC-MS 系统 A $R_t = 4.27\text{min}$; $m/z 583$ (MH^+)

15

实施例 19: (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-[2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇二甲酸酯

用氢氧化钠(0.02g, 0.54mmol)处理 1-甲基组胺二盐酸盐(0.06g, 0.30mmol)的甲醇(1ml)溶液, 并于 20 ℃搅拌 1 小时。将生成的混合物的上清液加入中间体 8 (0.04g, 0.06mmol)的 DMSO (0.5ml)溶液中, 通过氮气流除去甲醇。于 85 ℃, 将该溶液在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 216 小时, 然后冷却。粗品反应产物经 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后得到黄色固体的标题化合物(0.024g)。 LC/MS 系统 B $R_t = 2.53\text{min}$; $m/z 639$ (MH^+)

25

实施例 20: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

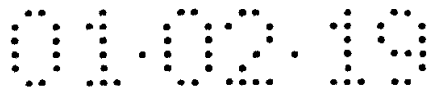
用(S)-(-)-2-氨基-3-苯基-1-丙醇(0.05g, 0.30mmol)处理中间体 8 (0.04g 0.06mmol)的 DMSO (0.5ml)溶液, 于 85 °C 在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 96 小时, 然后冷却。粗品反应产物经 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后得到黄色固体的标题化合物(0.010g)。LC/MS 系统 B $R_t = 3.13\text{min}$; $m/z 665 (MH^+)$

实施例 21: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

使中间体 21 (0.041g, 0.075mmol)和 3-(S)-(-)-2-氨基-3-苯基丙醇 (0.057g, 0.375mmol)溶于 DMSO (0.03ml)和二异丙基乙胺(0.03ml)中, 然后于 110 °C 在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 2 天。经 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后提供白色固体的标题化合物(0.009g)。LC/MS 系统 A $R_t = 4.58\text{min}$, $m/z = 663 MH^+$ 。R2421/122/4

实施例 22: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

使中间体 21 (0.041g, 0.075mmol)和 2-哌啶基乙胺(0.053ml, 0.375mmol)溶于 DMSO (0.03ml)和二异丙基乙胺(0.03ml)中, 然后于 80-85 °C 在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 29 小时。经 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后提供白色固体的标题化合物(0.004g)。LC/MS 系统 A $R_t = 3.75\text{min}$, $m/z = 640 MH^+$ 。



实施例 23: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

使中间体 21 (0.041g, 0.075mmol)和 4-(2-氨基乙基)吗啉(0.049ml, 0.375mmol)溶于 DMSO (0.03ml)和二异丙基乙胺(0.03ml)中, 然后于 80-85 °C 在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 9 小时。经 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后提供白色固体的标题化合物(0.008g)。LC/MS 系统 A $R_t = 3.64\text{min}$, $m/z = 642\text{MH}^+$ 。

10 实施例 24: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-吡啶-2-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

使中间体 21 (0.041g, 0.075mmol)和 2-(2-氨基乙基)吡啶(0.045ml, 0.375mmol)溶于 DMSO (0.03ml)和二异丙基乙胺(0.03ml)中, 然后于 80-85 °C 在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 29 小时。经 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后提供白色固体的标题化合物(0.003g)。LC/MS 系统 A $R_t = 3.97\text{min}$, $m/z = 634\text{MH}^+$ 。

20 实施例 25: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(反式-4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

使中间体 21 (0.041g, 0.075mmol)和反式-1,4-二氨基环己烷(0.043g, 0.375mmol)溶于 DMSO (0.03ml)和二异丙基乙胺(0.03ml)中, 然后于 80-85 °C 在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 29 小时。加入另一份反式-1,4-二氨基环己烷(0.043g, 0.375mmol), 然后再将该混合物加热 5 小时。经 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后提供粉红色固体的标题化合物(0.011g)。LC/MS 系统 B $R_t = 2.51\text{min}$, $m/z = 626\text{MH}^+$ 。

实施例 26: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(吡咯烷-3R-基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-咪喃-3,4-二醇甲酸酯

使中间体 21 (0.041g, 0.075mmol)和(3R)-(+)-3-氨基吡咯烷(0.036ml, 0.375mmol)溶于 DMSO (0.03ml)和二异丙基乙胺(0.03ml)中, 然后于 80 °C 在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 5 小时。经 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后提供白色固体的标题化合物(0.006g)。LC/MS 系统 A $R_t = 3.65\text{min}$, $m/z = 598\text{MH}^+$ 。

10 实施例 27: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-吡啶-2-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-咪喃-3,4-二醇甲酸酯

于 90 °C, 将在 DMSO (0.04ml)中的中间体 11 (0.035g, 0.06mmol)、2-(2-氨基乙基)吡啶(0.036ml, 0.3mmol)的混合物在密封管形瓶(如 Reactivial™)中加热 48 小时。使生成的化合物溶于 TFA/水溶液(9:1, 1ml)中。于室温下搅拌该溶液 1.5 小时, 然后用氮气吹洗除去 TFA。经 Autoprep HPLC 纯化, 冷冻干燥后得到乳白色固体的标题化合物 (0.003g)。LC/MS 系统 A $R_t = 3.99\text{min}$, $m/z = 633\text{MH}^+$

20 实施例 28: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-咪喃-3,4-二醇二甲酸酯

于 0 °C, 使中间体 31 (0.04g, 0.06mmol)溶于 TFA (0.9ml)和水(0.2ml)中并于该温度下搅拌 2 小时。真空浓缩该混合物, 残留物经 Autoprep HPLC 纯化, 冷冻干燥后得到灰白色固体的标题化合物(0.004g)。LC/MS 系统 B $R_t = 2.56\text{min}$; $m/z = 686\text{MH}^+$

实施例 29: N-(2-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[5R-(5-乙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-3R,4S-二羟基-四氢-咪喃-2R-基]-9H-嘌呤-2-基氨基}-乙基)-胍二甲酸酯

用咪唑(0.05g, 0.07mmol)和 1N-吡唑-1-甲脒一盐酸盐(0.01g, 0.07mmol)处理中间体 32 (0.02g, 0.035mmol)的乙醇/水(1:1)溶液(0.5ml), 于 60 °C 加热 4 天。蒸发除去溶剂。产物经 Autoprep HPLC 纯化, 冷冻干燥后得到白色固体的标题化合物(0.005g)。LC/MS 系统 B $R_t = 2.61\text{min}$; $m/z 614\text{MH}^+$ 。

实施例 30: (2R,3R,4S,5R)-2-[2-(反式-4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(1-乙基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-咪喃-3,4-二醇二甲酸酯

于 90 °C, 将在无水 DMSO (0.5ml)中的中间体 24 (0.017g, 0.03mM)和反式-1,4-二氨基环己烷(0.032g, 0.28mM)在密封管形瓶(如 Reacti-vial™)中加热 225 小时, 然后于 100 °C 加热 91 小时。用含有 0.1%甲酸的乙腈和水(4ml, 1:1)稀释该反应混合物, 采用 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后得到棕色固体的标题化合物(0.005g)。LC-MS 系统 A $R_t = 3.52\text{min}$, $m/z 625\text{MH}^+$

实施例 31: (2R,3R,4S,5R)-2-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-[2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(1-乙基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-咪喃-3,4-二醇二甲酸酯

按照与实施例 30 相似的方法, 用在无水 DMSO (0.5ml)中的 1-甲基组胺(0.038g, 0.3mmol), 经在密封管形瓶(如 Reacti-vial™)中于 90 °C 加热 225 小时, 形成实施例 31。加入额外的 1-甲基组胺(0.038g, 0.3mM), 于 100 °C 加热 203 小时。用 4ml 含有 0.1%甲酸的乙腈和水的 1:1 混合物稀释该反应混合物, 采用 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后得到黄色固体的标题化合物(0.004g)。LC/MS 系统 A $R_t = 3.58\text{min}$,

m/z = 636 MH⁺

5 实施例 32: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(1-乙基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二
醇二甲酸酯

10 于 90 °C, 将在无水 DMSO (0.5ml) 中的中间体 24 (0.017g, 0.03mM) 和 2-哌啶基乙胺(0.038g, 0.30mM) 在密封管形瓶(如 Reacti-vial™) 中加热 110 小时。用 4ml 含有 0.1% 甲酸的乙腈和水的 1:1 混合物稀释该反应混合物, 采用 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后得到灰白色固体的标题化合物(0.009g)。 LC/MS 系统 A R_t = 3.63min, m/z = 639 MH⁺

15 实施例 33: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-吡啶-2-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(1-乙基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二
醇二甲酸酯

20 以类似于实施例 32 的方法, 用 2-(2-氨基乙基)吡啶(0.037g, 0.3mmol) 形成实施例 33, 冻干后提供为灰白色固体的标题化合物 (0.011g)。 LC/MS 系统 A R_t = 3.81mins; m/z = 633 MH⁺

25 实施例 34: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(吡咯烷-3R-基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(1-乙基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-呋喃-3,4-二
醇二甲酸酯

以类似于实施例 33 的方法, 用(3R)-(+)-3-氨基吡咯烷(0.038g, 0.3mmol) 形成实施例 34, 冻干后提供为灰白色固体的标题化合物 (0.012g)。 LC/MS 系统 A R_t = 3.58mins; m/z = 597 MH⁺

实施例 35: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(1R-羟基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(1-乙基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-四氢-咪喃-3,4-二醇甲酸酯

5 以类似于实施例 30 的方法, 用 3-(S)-(-)-2-氨基-3-苯基丙醇(0.045g, 0.3mmol)形成实施例 35, 冻干后提供为灰白色固体的标题化合物(0.007g)。 LC/MS 系统 A $R_t = 4.37\text{mins}$; $m/z = 662\text{MH}^+$

10 实施例 36: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(反式-4-氨基-环己基氨基)-6-(1-乙基-丙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-咪喃-3,4-二醇二甲酸酯

15 于 90 °C, 搅拌下, 将在 DMSO (0.3ml)中的中间体 30 (0.05g, 0.11mmol)和反式-1,4-二氨基环己烷(0.063g, 0.5mmol)在密封管形瓶(如 Reacti-vial™)中加热 4 天。得到的粗产物经 Autoprep. HPLC 纯化, 冷冻干燥后得到棕色固体的标题化合物(0.005g)。 LC/MS 系统 C $R_t = 2.12\text{mins}$, $m/z = 528\text{MH}^+$

20 实施例 37: (2S,3S,4R,5R)-2-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-5-{6-(1-乙基-丙基氨基)-2-[2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-四氢-咪喃-3,4-二醇二甲酸酯

25 以类似于实施例 36 的方法, 用 1-甲基组胺(0.07g, 0.55mmol; 通过用稍微不足的固体氢氧化钠在甲醇中的溶液中和相应的二盐酸盐并在氮气流下蒸发任何挥发物质而生成)于 90 °C 加热 4 天制备实施例 37。冻干后得到浅棕色固体的标题化合物(0.012g)。 LCMS 系统 C $R_t = 2.16\text{mins}$; $m/z = 539\text{MH}^+$

实施例 38: (2S,3S,4R,5R)-2-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-5-[6-(1-乙基-丙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-四氢-呋喃-3,4-二醇二甲酸酯

5 以类似于实施例 36 的方法, 使用 2-哌啶基乙胺(0.078ml, 0.55mmol) 并于 90 °C 加热 4 天制备实施例 38。冻干后得到浅棕色固体的标题化合物(0.007g)。LCMS 系统 $C R_t = 2.25\text{mins}$; $m/z = 542\text{MH}^+$

实施例 39: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-环戊基氨基-6-(1-乙基-丙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇二甲酸酯

10 以类似于实施例 36 的方法, 使用环戊基胺(0.055ml, 0.55mmol) 并于 90 °C 加热 4 天制备实施例 39。冻干后得到浅棕色固体的标题化合物(0.015g)。LCMS 系统 $C R_t = 2.94\text{mins}$, $m/z 499\text{MH}^+$

实施例 40: (2S,3S,4R,5R)-2-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-5-[6-(1-乙基-丙基氨基)-2-(吡咯烷-3R-基氨基)-嘌呤-9-基]-四氢-呋喃-3,4-二醇二甲酸酯

15 以类似于实施例 36 的方法, 使用吡咯烷-3R-基胺(0.060ml, 0.55mmol) 并于 90 °C 加热 4 天制备实施例 40。冻干后得到浅棕色固体的标题化合物(0.009g)。LCMS 系统 $A R_t = 3.24\text{mins}$, $m/z = 500\text{MH}^+$

实施例 41: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(2-环己基-乙基氨基)-6-(1-乙基-丙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇二甲酸酯

20 以类似于实施例 36 的方法, 使用环己基-乙胺(0.082ml, 0.55mmol) 并于 90 °C 加热 4 天制备实施例 41。冻干后得到浅棕色固体的标题化合物(0.02g)。LCMS 系统 $C R_t = 4.88\text{mins}$, $m/z = 541\text{MH}^+$

实施例 42: (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-乙基-丙基氨基)-2-(1S-羟甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-四氢-呋喃-3,4-二醇甲酸酯

5 以类似于实施例 36 的方法, 使用 L-2-氨基-3-甲基丁醇(0.062ml, 0.55mmol)并于 90 °C 加热 4 天制备实施例 42。冻干后得到浅棕色固体的标题化合物(0.007g)。LCMS 系统 $C R_t = 2.41\text{mins}$, $m/z = 517\text{MH}^+$

实施例 43: (2R,3R,4S,5R)-2-[6-(1-乙基-丙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基异噁唑-3-基)四氢呋喃-3,4-二醇二甲酸酯

10 于 90 °C, 将在二甲亚砜(0.5ml)中的中间体 39 (30mg)和 2-哌啶基乙胺(0.043ml)的混合物加热 24 小时。于 90 °C 继续加热 96 小时。经制备性 HPLC (梯度分布 5-95% (ii)经 18.25min)纯化, 得到棕色胶状的标题化合物(4mg)。LC/MS 系统 $C R_t = 2.50\text{mins}$, $m/z = 529\text{MH}^+$

15 在筛选(1)(对受体亚型的兴奋剂活性)中对实施例的化合物进行了测定, 所得结果如下:

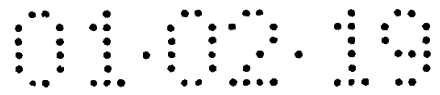
实施例编号	A2a	A3	A1
1	14.6	>1088	>8325
2	2.46	>1087	>=7728
3	3.54	>698	>9058
4	5.1	>1052	4686
5	1	>319	>=5194
6	12.3	>183	6739
7	2.94	>183	5327
8	19.4	>183	>10735
9	3.25	>147	>6032
10	16.85	>326	1453.5
11	17.97	>257	2202
12	4.77	>194	>8841
13	1.29	>194	6620
14	12.86	>190	>=4762
15	13.62	>190	>=8649
16	5.75	>257	4514.96
17	5.45	>518	538
18	18.9	>223	5515
19	4.05	>293	3172
20	17.7	>470	2625
21	3.04	>173	568.06
22	12.28	>180	101.96
23	6.16	>180	101.96
24	6.04	>175	390.97
25	4.81	>136	398.28
26	5.57	>162	432
27	21.8	>183	135.9
28	37.3	>245	3371
29	30.7	>284	>2147

30	13.27	>206	2948.1
31	8.79	>206	1753.5
32	11.85	>206	1217.4
33	34.25	>206	4999.7
34	10.97	>231	1980.8
35	6.33	>240	5261.1
36	26.3	>173	1105.6
37	6.39	>173	581.9
38	45.64	>173	365.6
39	129.5	>173	>=1067
40	56.86	>173	5084.2
41	74.29	>249	1921.5
42	41.04	>87	306.9
43	3.25	>1124	21.82

表中给出的值为与 NECA 值的比的 EC₅₀ 值。

缩略语

TMS	三甲基甲硅烷基
TFA	三氟乙酸
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
NECA	N-乙基甲酰胺腺苷
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
TEMPO	2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基, 游离基
TMSOTf	三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
BSA	双三甲基甲硅烷基乙酰胺
DCM	二氯甲烷
DAST	二乙基氨基三氟化硫
Ph	苯基
CDI	羰基二咪唑



EEDQ	2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢醌
NSAID	非甾体抗炎药
HBTU	2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
DMSO	二甲亚砜
DEAD	偶氮羧酸二乙酯