



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110041331 B

(45)授权公告日 2020.08.07

(21)申请号 201910412716.5

EP 0565377 A1,1993.10.13

(22)申请日 2019.05.17

CN 0628311 A1,1994.12.14

(65)同一申请的已公布的文献号

审查员 王瑞

申请公布号 CN 110041331 A

(43)申请公布日 2019.07.23

(73)专利权人 广东东阳光药业有限公司

地址 523808 广东省东莞市松山湖北部工
业园工业北路1号

(72)发明人 金传飞 钟文和 张英俊

(51)Int.Cl.

C07D 473/06(2006.01)

A61K 31/522(2006.01)

A61P 25/16(2006.01)

(56)对比文件

EP 0590919 A1,1994.04.06

权利要求书2页 说明书30页

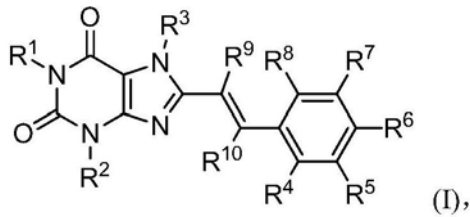
(54)发明名称

苯乙烯基黄嘌呤衍生物及其用途

(57)摘要

本发明公开了苯乙烯基黄嘌呤衍生物及其用途,具体地,本发明涉及一类新颖的苯乙烯基黄嘌呤衍生物以及包含该类化合物的药物组合物,可作为选择性腺苷A_{2A}受体拮抗剂。本发明还涉及制备这类化合物和药物组合物的方法,以及它们在制备治疗与腺苷A_{2A}受体相关的疾病,特别是帕金森病的药物中的用途。

1. 一种化合物, 其为式 (I) 所示的化合物, 或者式 (I) 所示化合物的药学上可接受的盐,



其中:

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为H、D、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基;

R^4 、 R^5 和 R^8 各自独立地为H;

R^9 和 R^{10} 各自独立地为H;

R^6 为 $-O-R^0$, R^7 为F、Cl、Br、I、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基或 $-O-R^0$; 或者

R^6 为H、D、F、Cl、Br、I、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 卤代烷氧基, R^7 为 $-O-R^0$;

R^0 为 $-(CR^aR^b)_nOR^c$;

R^a 和 R^b 各自独立地为H;

R^c 为甲基;

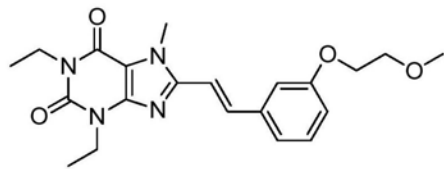
n为2。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基或异丙基。

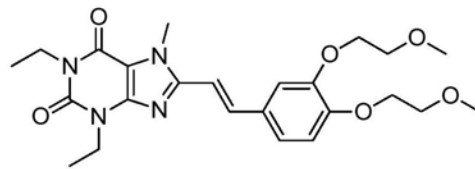
3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^6 为 $-O-R^0$, R^7 为F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHFCH_2F$ 、 $-CF_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CHF_2$ 、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHFCH_2F$ 、 $-OCF_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_2CHF_2$ 或 $-O-R^0$; 或者

R^6 为H、D、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHFCH_2F$ 、 $-CF_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CHF_2$ 、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHFCH_2F$ 、 $-OCF_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 或 $-OCH_2CF_2CHF_2$, R^7 为 $-O-R^0$ 。

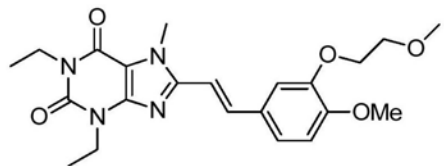
4. 根据权利要求1所述的化合物, 其为具有下列之一结构的化合物或具有下列之一结构的化合物的药学上可接受的盐:



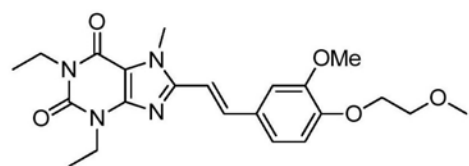
(1)、



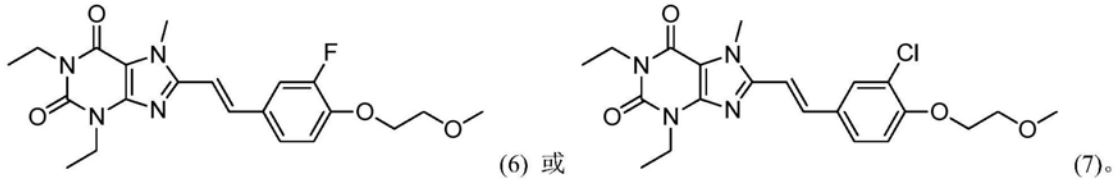
(3)、



(4)、



(5)、



5. 一种药物组合物, 包含权利要求1-4任意一项所述的化合物; 和所述的药物组合物任选地进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂或它们的任意组合。

6. 权利要求1-4任意一项所述的化合物或权利要求5所述的药物组合物在制备药物中的用途, 所述药物用于预防、治疗或减轻与腺苷A_{2A}受体相关的疾病;

其中所述的与腺苷A_{2A}受体相关的疾病为帕金森病、疼痛、抑郁、痴呆、中风、心肌缺血、哮喘、戒酒、运动障碍综合征、多动腿综合征、张力障碍、全身僵硬、神经变性病症或骨质疏松症。

苯乙烯基黄嘌呤衍生物及其用途

技术领域

[0001] 本发明属于药物技术领域,具体涉及新颖的苯乙烯基黄嘌呤衍生物和包含这些化合物的药物组合物,及其使用方法和用途。特别地,本发明所述的新颖的苯乙烯基黄嘌呤衍生物,可作为选择性腺苷A_{2A}受体拮抗剂,用于预防、治疗或减轻与腺苷A_{2A}受体相关的疾病,尤其是帕金森病。

背景技术

[0002] 帕金森病(Parkinson's disease,PD)是一种常见的神经系统慢性退行性疾病,又称震颤麻痹,老年人多见,平均发病年龄为60岁左右,40岁以下起病的青年帕金森病较少见。我国65岁以上人群PD的患病率大约是1.7%。大部分帕金森病患者为散发病例,仅有不到10%的患者有家族史。帕金森病起病隐袭,进展缓慢。首发症状通常是一侧肢体的震颤或活动笨拙,进而累及对侧肢体。临床上主要表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态障碍。近年来人们越来越多的注意到抑郁、便秘和睡眠障碍等非运动症状也是帕金森病患者常见的主诉,它们对患者生活质量的影响甚至超过运动症状。PD严重影响患者的日常生活和社会活动,已成为困扰人们的一大疾病,影响着全世界数百万人的生活质量。

[0003] 目前新研究的许多治疗PD的药物主要是针对基底神经节的非多巴胺能系统,它们均有较强的抗PD活性,并且不产生副作用。

[0004] 基底神经节是调节运动的重要的皮质下中枢。腺苷A_{2A}受体(adenosine A_{2A} receptor)在基底神经节选择性表达并与运动行为有关,主要通过间接通路的调节发挥作用:(1)在纹状体内GABA能神经元的腺苷A_{2A}受体被激活能够提高纹状体GABA能神经元兴奋性,从而抑制苍白球外侧GABA能神经元的兴奋性;(2)激活纹状体GABA能神经元轴突端的腺苷A_{2A}受体能够促进GABA的释放,抑制苍白球外侧GABA能神经元的兴奋性(Shindou T, Richardson PJ, Mori A et al. Adenosine modulates the striatal GABAergic inputs to the globus pallidus via adenosine A_{2A} receptors in rats. *Neuroscience Letters*, 2003, 352 (3): 167-170.)。

[0005] 流行病学研究和实验室研究均表明阻断腺苷A_{2A}受体能减轻多巴胺能神经元的退行性病变。腺苷A_{2A}受体拮抗剂(adenosine A_{2A} receptor antagonist)在改善PD症状的同时还能减缓疾病的进程。因此,腺苷A_{2A}受体拮抗剂作为基底神经节的非多巴胺靶点可能发展成为治疗PD的新策略(Pinna A, Wardas J, Simola N, et al. New therapies for the treatment of Parkinson's disease: Adenosine A_{2A} receptor antagonists [J]. *LifeSci*, 2005, 77 (26): 3259-67.)。大量基础和临床研究表明腺苷A_{2A}受体拮抗剂有可能成为治疗帕金森病的一类新药。如何寻找一些对腺苷A_{2A}受体亲和力高,在体内也能很好发挥疗效,不良反应少的药物,成为腺苷A_{2A}受体拮抗剂研究的一个重要课题。

[0006] 天然存在的黄嘌呤是腺苷受体拮抗剂的第一代化合物,例如,咖啡因(1,3,7-咖啡碱)和茶碱(1,3-二甲基黄嘌呤,Daly et al., *Cell.Mol.Neurobiol.*, 1983, 3, 67)。长期以来,已知这些黄嘌呤在各种PD模型中逆转了运动缺乏。而且,流行病学调查提示咖啡因和茶

碱能降低帕金森病的发病几率。但是,研究(Fredholm BB.Connection between caffeine, adenosine receptors and dopamine.Coffee reduces the risk of Parkinson's disease.Lakartidningen,2004,101(34):2552-2555.)发现咖啡是非选择性腺苷A_{2A}受体拮抗剂,作用在于阻断了腺苷A_{2A}受体。由于它们是无选择性的并且效力中等,从而促使人们进一步研制选择性腺苷A_{2A}受体拮抗剂。

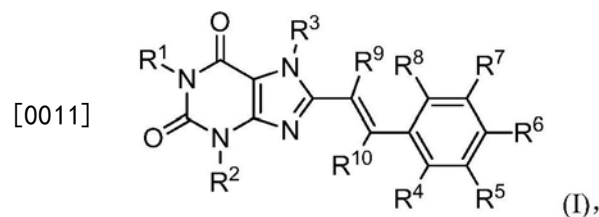
[0007] 腺苷A_{2A}受体拮抗剂作为治疗PD的一种新药,效果确切,安全、耐受性较好,具有广阔的应用前景。

发明内容

[0008] 本发明提供了一类作为选择性腺苷A_{2A}受体拮抗剂的新颖的苯乙烯基黄嘌呤衍生物,可以用于治疗与腺苷A_{2A}受体相关的疾病,特别是用于治疗帕金森病。并且通过实验发现,本发明的苯乙烯基黄嘌呤衍生物的性质稳定,安全性良好,具有良好的药效学和药代动力学性质,例如良好的脑/血浆比(brain plasmaratio)、良好的生物利用度或良好的代谢稳定性等。因此,其具备良好的临床应用前景。

[0009] 本发明还提供了制备这类化合物的方法、含有这类化合物的药物组合物以及这类化合物和包含这类化合物的药物组合物在制备药物中的用途。

[0010] 一方面,本发明涉及一种化合物,其为式(I)所示的化合物,或者式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,



[0012] 其中:

[0013] R¹、R²和R³各自独立地为H、D、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、3-8元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基;

[0014] R⁴、R⁵和R⁸各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₆烷基)、-C(=O)-(C₁-C₆烷氧基)、-OC(=O)-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、3-8元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5-10元杂芳基;

[0015] R⁹和R¹⁰各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

[0016] R⁶为-O-R⁰, R⁷为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₆烷基)、-C(=O)-(C₁-C₆烷氧基)、-OC(=O)-(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、3-8元杂环基、C₆-C₁₀芳基、5-10元杂芳基或-O-R⁰;或者

[0017] R⁶为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-

$C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_6\text{烷氧基})$ 、 $-OC(=O)-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_1-C_6\text{卤代烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{烷氧基}$ 、 $C_1-C_6\text{卤代烷氧基}$ 、 $C_1-C_6\text{烷硫基}$ 、 $C_1-C_6\text{烷氨基}$ 、羟基取代的 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_3-C_8\text{环烷基}$ 、3-8元杂环基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 或5-10元杂芳基， R^7 为 $-O-R^0$ ；

[0018] R^0 为 $-(CR^aR^b)_nOR^c$ ；

[0019] R^a 和 R^b 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_4\text{烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 、 $C_1-C_4\text{卤代烷氧基}$ 或羟基取代的 $C_1-C_4\text{烷基}$ ；

[0020] R^c 为H、D、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{卤代烷基}$ 、羟基取代的 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_3-C_8\text{环烷基}$ 、3-8元杂环基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 或5-10元杂芳基；

[0021] n 为2、3或4。

[0022] 在一些实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为H、D、 $C_1-C_4\text{烷基}$ 、 $C_2-C_4\text{烯基}$ 、 $C_2-C_4\text{炔基}$ 、 $C_1-C_4\text{卤代烷基}$ 或羟基取代的 $C_1-C_4\text{烷基}$ ；

[0023] R^4 、 R^5 和 R^8 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4\text{烷氧基})$ 、 $-OC(=O)-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $C_1-C_4\text{烷基}$ 、 $C_2-C_4\text{烯基}$ 、 $C_2-C_4\text{炔基}$ 、 $C_1-C_4\text{卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 、 $C_1-C_4\text{卤代烷氧基}$ 、 $C_1-C_4\text{烷硫基}$ 、 $C_1-C_4\text{烷氨基}$ 或羟基取代的 $C_1-C_4\text{烷基}$ ；

[0024] R^9 和 R^{10} 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、 $C_1-C_4\text{烷基}$ 或 $C_1-C_4\text{卤代烷基}$ 。

[0025] 在一些实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、烯丙基、丙烯基、炔丙基或丙炔基；

[0026] R^4 、 R^5 和 R^8 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)-OCH_3$ 、 $-OC(=O)CH_3$ 、 $-OC(=O)CH_2CH_3$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、烯丙基、丙烯基、炔丙基、丙炔基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHFCH_2F$ 、 $-CF_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CHF_2$ 、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHFCH_2F$ 、 $-OCF_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_2CHF_2$ 、甲硫基、乙硫基、甲氨基、二甲氨基、乙氨基、羟甲基或2-羟基乙基；

[0027] R^9 和 R^{10} 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、甲基或乙基。

[0028] 在一些实施方案中， R^6 为 $-O-R^0$ ， R^7 为H、D、F、Cl、Br、I、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4\text{烷氧基})$ 、 $-OC(=O)-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $C_1-C_4\text{烷基}$ 、 $C_2-C_4\text{烯基}$ 、 $C_2-C_4\text{炔基}$ 、 $C_1-C_4\text{卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 、 $C_1-C_4\text{卤代烷氧基}$ 、 $C_1-C_4\text{烷硫基}$ 、 $C_1-C_4\text{烷氨基}$ 、羟基取代的 $C_1-C_4\text{烷基}$ 或 $-O-R^0$ ；或者

[0029] R^6 为H、D、F、Cl、Br、I、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4\text{烷氧基})$ 、 $-OC(=O)-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $C_1-C_4\text{烷基}$ 、 $C_2-C_4\text{烯基}$ 、 $C_2-C_4\text{炔基}$ 、 $C_1-C_4\text{卤代烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 、 $C_1-C_4\text{卤代烷氧基}$ 、 $C_1-C_4\text{烷硫基}$ 、 $C_1-C_4\text{烷氨基}$ 或羟基取代的 $C_1-C_4\text{烷基}$ ， R^7 为 $-O-R^0$ ；

[0030] 其中， R^0 具有本发明所述的含义。

[0031] 在一些实施方案中， R^6 为 $-O-R^0$ ， R^7 为H、D、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基、烯丙基、丙烯基、炔丙基、丙炔基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHFCH_2F$ 、 $-CF_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CHF_2$ 、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHFCH_2F$ 、 $-OCF_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_2CHF_2$ 、甲硫基、乙硫基或 $-O-R^0$ ；或者

[0032] R^6 为H、D、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基、烯丙基、丙烯基、炔丙基、丙炔基、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 、甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHFCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 、甲硫基或乙硫基， R^7 为 $-\text{O}-R^0$ ；

[0033] 其中， R^0 具有本发明所述的含义。

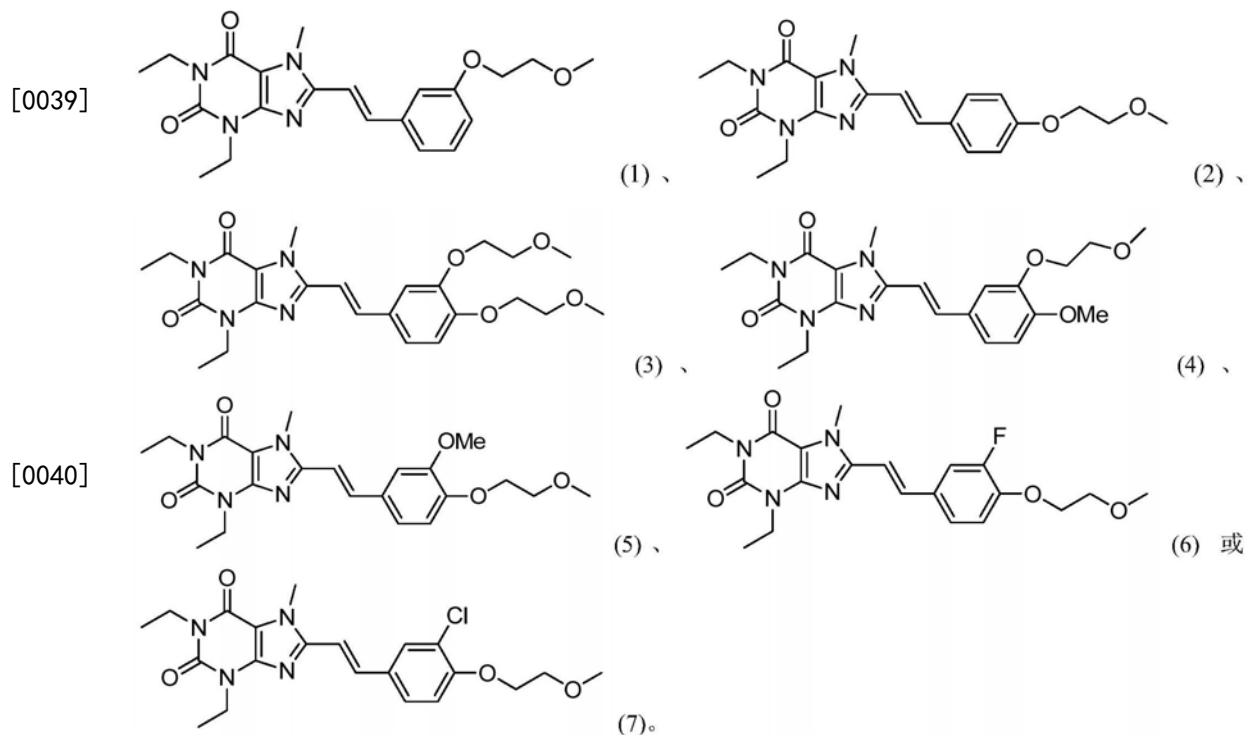
[0034] 在一些实施方案中， R^a 和 R^b 各自独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基或异丙基；

[0035] R^c 为H、D、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基或羟基取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0036] 在一些实施方案中， R^a 和 R^b 各自独立地为H、D、甲基或乙基；

[0037] R^c 为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、羟基甲基或羟基乙基。

[0038] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物为具有下列之一结构的化合物或具有下列之一结构的化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药：



[0041] 另一方面，本发明涉及一种药物组合物，所述药物组合物包含本发明所述的任一化合物；进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂或它们的任意组合。

[0042] 在另一些实施方案中，本发明涉及的药物组合物，进一步包含附加治疗剂，其中所述的附加治疗剂为单胺氧化酶B型抑制剂、多巴胺激动剂、抗胆碱能药、谷氨酸拮抗剂、左旋多巴或它们的任意组合。

[0043] 又一方面，本发明涉及本发明所述的化合物或其药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防、治疗或减轻与腺苷 A_{2A} 受体相关的疾病。

[0044] 在一些实施方案中，所述的与腺苷 A_{2A} 受体相关的疾病为帕金森病、疼痛、抑郁、痴呆、中风、心肌缺血、哮喘、戒酒、运动障碍综合征、多动腿综合征、张力障碍、全身僵硬、神经变性病症或骨质疏松症。

[0045] 再一方面，本发明涉及本发明所述的化合物或其药物组合物在制备药物中的用

途,所述药物用于拮抗腺苷A_{2A}受体。

[0046] 另一方面,本发明涉及式(I)所示化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0047] 生物试验结果表明,本发明化合物可以拮抗腺苷A_{2A}受体,并可作为较好的选择性腺苷A_{2A}受体拮抗剂。

[0048] 本发明的任一方面的任一实施方案,可以与其它实施方案进行组合,只要它们不会出现矛盾。此外,在本发明任一方面的任一实施方案中,任一技术特征可以适用于其它实施方案中的该技术特征,只要它们不会出现矛盾。

[0049] 前面所述内容只概述了本发明的某些方面,但并不限于这些方面。这些方面及其他方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。本说明书中的所有参考文献通过整体引用于此。当本说明书的公开内容与引用文献有差异时,以本说明书的公开内容为准。

[0050] 本发明的详细说明书

[0051] 定义和一般术语

[0052] 现在详细描述本发明的某些实施方案,其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案,它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到,许多与本发明所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本发明所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下(包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术,等等),以本申请为准。

[0053] 应进一步认识到,本发明的某些特征,为清楚可见,在多个独立的实施方案中进行了描述,但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之,本发明的各种特征,为简洁起见,在单个实施方案中进行了描述,但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

[0054] 除非另外说明,应当应用本发明所使用的下列定义。出于本发明的目的,化学元素与元素周期表CAS版,和《化学和物理手册》,第75版,1994一致。此外,有机化学一般原理可参考“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999,和“March’s Advanced Organic Chemistry”by Michael B.Smith and Jerry March,John Wiley&Sons,New York:2007中的描述,其全部内容通过引用并入本发明。

[0055] 除非另有说明或者上下文中有明显的冲突,本发明所使用的冠词“一”、“一个(种)”和“所述”旨在包括“至少一个”或“一个或多个”。因此,本发明所使用的这些冠词是指一个或多于一个(即至少一个)宾语的冠词。例如,“一组分”指一个或多个组分,即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施方案的实施方式中采用或使用。

[0056] 术语“立体异构体”是指具有相同化学构造,但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反异构体)、阻转异构体,等等。

[0057] 术语“手性分子”是具有与其镜像不能重叠性质的分子;而“非手性分子”是指与其镜像可以重叠的分子。

[0058] 术语“对映异构体”是指一个化合物的两个不能重叠但互成镜像关系的异构体。

[0059] 术语“外消旋物”或“外消旋混合物”是指两个对映异构体的等摩尔混合物,该混合物缺少光学活性。

[0060] 术语“非对映异构体”是指有两个或多个手性中心并且其分子不互为镜像的立体

异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱,例如HPLC来分离。

[0061] 本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循S.P.Parker,Ed.,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;and Eliel,E.and Wilen,S,“Stereochemistry of Organic Compounds”,John Wiley&Sons, Inc,New York,1994。许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有使平面偏振光的平面发生旋转的能力。在描述光学活性化合物时,使用前缀D和L或R和S来表示分子关于其一个或多个手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号,其中(-)或l表示化合物是左旋的。前缀为(+)或d的化合物是右旋的。一种具体的立体异构体是对映异构体,这种异构体的混合物称作对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体,当在化学反应或过程中没有立体选择性或立体特异性时,可出现这种情况。

[0062] 本发明公开化合物的任何不对称原子(例如,碳等)都可以以外消旋或对映体富集的形式存在,例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型形式存在。在某些实施方案中,各不对称原子在(R)-或(S)-构型方面具有至少50%对映体过量,至少60%对映体过量,至少70%对映体过量,至少80%对映体过量,至少90%对映体过量,至少95%对映体过量,或至少99%对映体过量。

[0063] 依据起始物料和方法的选择,本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物,例如外消旋体和非对映异构体混合物(这取决于不对称碳原子的数量)的形式存在。光学活性的(R)-或(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。如果化合物含有一个双键,取代基可能为E或Z构型;如果化合物中含有二取代的环烷基,环烷基的取代基可能有顺式或反式构型。

[0064] 所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体,对映异构体,非对映异构体,例如,通过色谱法和/或分步结晶法。

[0065] 可以用已知的方法将任何所得终产物或中间体的外消旋体通过本领域技术人员熟悉的方法拆分成光学对映体,如,通过对获得的其非对映异构的盐进行分离。外消旋的产物也可以通过手性色谱来分离,如,使用手性吸附剂的高效液相色谱(HPLC)。特别地,对映异构体可以通过不对称合成制备,例如,可参考Jacques,et al.,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Principles of Asymmetric Synthesis(2nd Ed.Robert E.Gawley,Jeffrey Aube,Elsevier,Oxford,UK,2012);Eliel,E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);Wilen,S.H.Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972);Chiral Separation Techniques:A Practical Approach(Subramanian,G.Ed.,Wiley-VCH Verlag GmbH&Co.KGAA,Weinheim,Germany,2007)。

[0066] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒(low energy barrier)互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(proton tautomer)(也称为质子转移互变异

构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化, 如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。

[0067] “药学上可接受的”是指这样一些化合物、原料、组合物和/或剂型, 它们在合理医学判断的范围内, 适用于与患者组织接触而无过度毒性、刺激性、变态反应或与合理的利益/风险比相对称的其他问题和并发症, 并有效用于既定用途。

[0068] 术语“任选地被……所取代”, 可以与术语“未取代或被……所取代”交换使用, 即所述结构是未取代的或者被一个或多个本发明所述的取代基取代, 本发明所述的取代基包括, 但不限于D、F、Cl、Br、I、N₃、-CD₃、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-烷基、-C(=O)-烷氧基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、烷氨基、羟基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基等等。

[0069] 一般而言, 术语“取代的”表示所给结构或基团中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明, 一个取代基可以在基团各个可取代的合理的位置进行取代。当所给出的结构式中不止一个位置能被选自的一个或多个具体取代基所取代, 那么取代基可以相同或不同地在结构式中各个合理的位置进行取代。

[0070] 另外, 需要说明的是, 除非以其他方式明确指出, 在本发明中所采用的描述方式“各…独立地为”与“…各自独立地为”和“…独立地为”可以互换, 均应做广义理解, 其既可以是指在不同基团中, 相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响, 也可以表示在相同的基团中, 相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

[0071] 本发明所使用的术语“受试对象”是指动物。典型地所述动物是哺乳动物。受试对象, 例如也指灵长类动物(例如人类, 男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中, 所述受试对象是灵长类动物。在其他实施方案中, 所述受试对象是人。

[0072] 本发明所使用的术语“患者”是指人(包括成人和儿童)或者其他动物。在一些实施方案中, “患者”是指人。

[0073] 术语“包含”为开放式表达, 即包括本发明所指明的内容, 但并不排除其他方面的内容。

[0074] 在本说明书的各部分, 本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出, 本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如, 术语“C₁-C₆烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基。

[0075] 在本发明的各部分, 描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时, 针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如, 如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”, 则应该理解, 该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

[0076] 术语“D”表示单个氘原子。

[0077] 术语“卤素”和“卤代”在本发明中可互换使用, 是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0078] 术语“氧代”是指基团=O, 与“羰基”可互换使用。

[0079] 术语“杂原子”是指O、S、N、P和Si, 包括N、S和P任何氧化态的形式; 伯、仲、叔胺和季铵盐的形式; 或者杂环中氮原子上的氢被取代的形式, 例如, N(像3,4-二氢-2H-吡咯基中的

N), NH (像吡咯烷基中的NH) 或NR' (像N-取代的吡咯烷基中的NR', R' 为本发明所述的取代基)。

[0080] 本发明使用的术语“烷基”或“烷基基团”,表示含有1-20个碳原子,饱和的直链或支链一价烃基基团,其中,所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。在一实施方案中,烷基基团含有1-6个碳原子;在另一实施方案中,烷基基团含有1-4个碳原子;还在一实施方案中,烷基基团含有1-3个碳原子。烷基基团的实例包含,但并不限于,甲基(Me、-CH₃),乙基(Et、-CH₂CH₃),正丙基(n-Pr、-CH₂CH₂CH₃),异丙基(i-Pr、-CH(CH₃)₂),正丁基(n-Bu、-CH₂CH₂CH₂CH₃),异丁基(i-Bu、-CH₂CH(CH₃)₂),仲丁基(s-Bu、-CH(CH₃)CH₂CH₃),叔丁基(t-Bu、-C(CH₃)₃),等等。

[0081] 术语“烯基”表示含有2-12个碳原子的直链或支链一价烃基,其中至少有一个不饱和位点,即有一个碳-碳sp²双键,其中,所述烯基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代,其包括“cis”和“trans”的定位,或者“E”和“Z”的定位。在一实施方案中,烯基基团包含2-8个碳原子;在另一实施方案中,烯基基团包含2-6个碳原子;在又一实施方案中,烯基基团包含2-4个碳原子。烯基基团的实例包括,但并不限于,乙烯基(-CH=CH₂)、烯丙基(-CH₂CH=CH₂)、1-丙烯基(即,丙烯基,-CH=CH-CH₃),等等。

[0082] 术语“炔基”表示含有2-12个碳原子的直链或支链一价烃基,其中至少有一个不饱和位点,即有一个碳-碳sp三键,其中,所述炔基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中,炔基基团包含2-8个碳原子;在另一实施方案中,炔基基团包含2-6个碳原子;在又一实施方案中,炔基基团包含2-4个碳原子。炔基基团的实例包括,但并不限于,乙炔基(-C≡CH)、炔丙基(-CH₂C≡CH)、1-丙炔基(即,丙炔基,-C≡C-CH₃),等等。

[0083] 术语“烷氧基”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连,其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明,所述烷氧基基团含有1-12个碳原子。在一实施方案中,烷氧基基团含有1-6个碳原子;在另一实施方案中,烷氧基基团含有1-4个碳原子;在又一实施方案中,烷氧基基团含有1-3个碳原子。所述烷氧基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

[0084] 烷氧基基团的实例包括,但并不限于,甲氧基(MeO、-OCH₃),乙氧基(EtO、-OCH₂CH₃),1-丙氧基(n-PrO、n-丙氧基、-OCH₂CH₂CH₃),2-丙氧基(i-PrO、i-丙氧基、-OCH(CH₃)₂),1-丁氧基(n-BuO、n-丁氧基、-OCH₂CH₂CH₂CH₃),2-甲基-1-丙氧基(i-BuO、i-丁氧基、-OCH₂CH(CH₃)₂),2-丁氧基(s-BuO、s-丁氧基、-OCH(CH₃)CH₂CH₃),2-甲基-2-丙氧基(t-BuO、t-丁氧基、-OC(CH₃)₃),等等。

[0085] 术语“烷硫基”表示烷基基团通过硫原子与分子其余部分相连,其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明,所述烷硫基基团含有1-12个碳原子。在一实施方案中,烷硫基基团含有1-6个碳原子;在另一实施方案中,烷硫基基团含有1-4个碳原子;在又一实施方案中,烷硫基基团含有1-3个碳原子。所述烷硫基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。烷硫基基团的实例包括,但并不限于,甲硫基(MeS、-SCH₃),乙硫基(EtS、-SCH₂CH₃)等等。

[0086] 术语“烷氨基”或“烷基氨基”包括“N-烷基氨基”和“N,N-二烷基氨基”,其中氨基基团分别独立地被一个或两个烷基基团所取代,其中烷基基团具有如本发明所述的含义。合

适的烷基氨基基团可以是单烷基氨基或二烷基氨基,这样的实例包括,但并不限于,N-甲氨基(甲氨基),N-乙氨基(乙氨基),N,N-二甲氨基(二甲氨基),N,N-二乙氨基(二乙氨基)等等。所述烷基氨基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0087] 术语“羟基取代的烷基”表示烷基基团被一个或多个羟基所取代,其中烷基基团具有如本发明所述的含义;这样的实例包含,但并不限于,羟甲基、2-羟基乙基、2-羟基-1-丙基、3-羟基-1-丙基、2,3-二羟基丙基等等。

[0088] 术语“卤代烷基”表示烷基基团被一个或多个卤素原子所取代,其中烷基基团具有如本发明所述的含义,这样的实例包含,但并不限于,-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CHFCH₃、-CH₂CH₂F、-CF₂CH₃、-CH₂CF₂CHF₂等。在一实施方案中,C₁-C₆卤代烷基包含氟取代的C₁-C₆烷基;在另一实施方案中,C₁-C₄卤代烷基包含氟取代的C₁-C₄烷基;在又一实施方案中,C₁-C₂卤代烷基包含氟取代的C₁-C₂烷基。

[0089] 术语“卤代烷氧基”表示烷氧基基团被一个或多个卤素原子所取代,其中烷氧基基团具有如本发明所述的含义,这样的实例包含,但并不限于,-OCHF₂、-OCF₃、-OCHFCH₂F、-OCF₂CHF₂、-OCH₂CF₃、-OCHFCH₃、-OCH₂CH₂F、-OCF₂CH₃、-OCH₂CF₂CHF₂等。在一实施方案中,C₁-C₆卤代烷氧基包含氟取代的C₁-C₆烷氧基;在另一实施方案中,C₁-C₄卤代烷氧基包含氟取代的C₁-C₄烷氧基;在又一实施方案中,C₁-C₂卤代烷氧基包含氟取代的C₁-C₂烷氧基。

[0090] 术语“环烷基”表示含有3-12个碳原子的,单价或多价的饱和单环,双环或三环体系。双环或三环体系可以包括稠环、桥环和螺环。在一实施方案中,环烷基包含3-10个碳原子;在另一实施方案中,环烷基包含3-8个碳原子;在又一实施方案中,环烷基包含3-6个碳原子。所述环烷基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。环烷基基团的实例进一步包括,环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0091] 术语“杂环基”和“杂环”在此处可交换使用,都是指包含3-12个环原子的,非芳香性的饱和或部分不饱和的单环、双环或三环体系,其中,所述双环或三环体系可以包括稠环、桥环和螺环。其中环上一个或多个原子独立地被杂原子所替换,所述杂原子具有如本发明所述的含义。所述杂环基中的-CH₂-基团任选地被-C(=O)-替代,环的硫原子任选地被氧化成S-氧化物,环的氮原子任选地被氧化成N-氧化合物。在一实施方案中,杂环基是3-8个环原子组成的单环杂环基(2-6个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团),例如,3-8元杂环基。所述杂环基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。杂环基的环原子可以是碳基或杂原子基。杂环基的实例包括,但不限于,环氧乙烷基、氮杂环丁基,吡咯烷基,四氢呋喃基,哌啶基,吗啉基,哌嗪基等等。

[0092] 术语“芳基”表示含有6-14个环原子,或6-12个环原子,或6-10个环原子的单环、双环和三环的碳环体系,其中,至少一个环体系是芳香族的,其中每一个环体系包含3-7个原子组成的环。芳基基团通常,但不必须地通过芳基基团的芳香性环与母体分子连接。术语“芳基”可以和术语“芳香环”或“芳环”交换使用。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基和蒽基。所述芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0093] 术语“杂芳基”表示含有5-12个环原子,或5-10个环原子,或5-6个环原子的单环、双环和三环体系,其中至少一个环体系是芳香族的,且至少一个环体系包含一个或多个杂原子,其中每一个环体系包含5-7个原子组成的环。杂芳基基团通常,但不必须地通过杂芳

基基团的芳香性环与母体分子连接。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”，“芳杂环”或“杂芳族化合物”交换使用。所述杂芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中，杂芳基由5-10个原子组成，其中包含1,2,3或4个独立选自O,S和N的杂原子，例如，5-10元杂芳基。杂芳基基团的实例包括，但并不限于，呋喃基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基等。

[0094] 术语“保护基团”或“PG”是指一个取代基与其他官能团起反应的时候，通常用来阻断或保护特殊的功能性。例如，“氨基的保护基团”是指一个取代基与氨基基团相连来阻断或保护化合物中氨基的功能性，合适的氨基保护基团包括乙酰基，三氟乙酰基，叔丁氧羰基(BOC, Boc)，苄氧羰基(CBZ, Cbz)和9-芴甲氧羰基(Fmoc)。相似地，“羟基保护基团”是指羟基的取代基用来阻断或保护羟基的功能性，合适的保护基团包括三烷基甲硅烷基，乙酰基，苯甲酰基和苄基。“羧基保护基团”是指羧基的取代基用来阻断或保护羧基的功能性，一般的羧基保护基团包括-CH₂CH₂SO₂Ph，氰基乙基，2-(三甲基硅烷基)乙基，2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基，2-(对甲苯磺酰基)乙基，2-(对硝基苯磺酰基)乙基，2-(二苯基膦基)乙基，硝基乙基，等等。对于保护基团一般的描述可参考文献:Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley&Sons, New York, 1991 and Kocienski et al., Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005。

[0095] 本发明所使用的术语“前药”，代表一个化合物在体内转化为式(I)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯，在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类，脂肪族(C₁₋₂₄)酯类，酰氧基甲基酯类，碳酸酯，氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基，即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯，如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。

[0096] “代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化，还原，水解，酰氨化，脱酰氨作用，酯化，脱脂作用，酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0097] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的，如文献:S.M.Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J.Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1-19. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括，但并不限于，与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐，氢溴酸盐，磷酸盐，硫酸盐，高氯酸盐，和有机酸盐如乙酸盐，草酸盐，马来酸盐，酒石酸盐，柠檬酸盐，琥珀酸盐，丙二酸盐，或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐，藻酸盐，抗坏血酸盐，天冬氨酸盐，苯磺酸盐，苯甲酸盐，重硫酸盐，硼酸盐，丁酸盐，樟脑酸盐，樟脑磺酸盐，环戊基丙酸盐，二葡萄糖酸盐，十二烷基硫酸盐，乙磺酸盐，甲酸盐，反丁烯二酸盐，葡庚糖酸盐，甘油磷酸盐，葡萄糖酸盐，半硫酸盐，庚酸盐，己酸盐，氢碘酸盐，2-羟基-乙磺酸盐，乳糖醛酸盐，乳酸盐，月桂酸盐，月桂基硫酸盐，苹果酸盐，丙二酸盐，甲磺酸盐，2-萘磺酸盐，烟酸盐，硝酸盐，油酸盐，棕榈酸盐，扑酸盐，果胶酸盐，过硫酸盐，3-苯基丙酸盐，苦味

酸盐,特戊酸盐,丙酸盐,硬脂酸盐,硫氰酸盐,对甲苯磺酸盐,十一酸盐,戊酸盐,等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属,碱土金属,铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 的盐。本发明也拟构思了任何所包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠,锂,钾,钙,镁,等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子,如卤化物,氢氧化物,羧化物,硫酸化物,磷酸化物,硝酸化物, C_1-C_8 磺酸化和芳香磺酸化物。

[0098] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括,但并不限于,水,异丙醇,乙醇,甲醇,二甲亚砜,乙酸乙酯,乙酸、乙醇胺或其混合物。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0099] 当所述溶剂为水时,可以使用术语“水合物”。在一实施方案中,一个本发明化合物分子可以与一个水分子相结合,比如一水合物;在另一实施方案中,一个本发明化合物分子可以与多于一个的水分子相结合,比如二水合物;在又一实施方案中,一个本发明化合物分子可以与少于一个的水分子相结合,比如半水合物。应注意,本发明所述的水合物保留有非水合形式的所述化合物的生物有效性。

[0100] 术语“治疗”任何疾病或病症,在其中一些实施方案中指改善疾病或病症(即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一些实施方案中,“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数,包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中,“治疗”指从身体上(例如稳定可察觉的症状)或生理学上(例如稳定身体的参数)或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中,“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

[0101] 术语“防止”或“预防”指获病或障碍的风险的减少(即:使疾病的至少一种临床症状在主体内停止发展,该主体可能面对或预先倾向面对这种疾病,但还没有经历或表现出疾病的症状)。

[0102] 除非另作说明,本发明的化合物所有合适的同位素变化、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢产物、盐和药学上可接受的前药都包含在本发明范围内。

[0103] 在本发明公开的结构中,当任意特定的手性原子的立体化学未指明时,则该结构的所有立体异构体都考虑在本发明之内,并且作为本发明公开化合物包括在本发明中。当立体化学被表示特定构型的实楔形线(solid wedge)或虚线指明时,则该结构的立体异构体就此明确和定义。

[0104] 本发明化合物的氮氧化物也包含在本发明的范围之内。可以通过在升温下使用常用氧化剂(例如过氧化氢),在有例如乙酸的酸存在下,氧化相应的含氮碱性物质,或者通过在适合的溶剂中与过酸反应,例如在二氯甲烷、乙酸乙酯或乙酸甲酯中与过乙酸反应,或在氯仿或二氯甲烷中与3-氯过氧苯甲酸反应,制备本发明化合物的氮氧化物。

[0105] 式(I)所示化合物可以以盐的形式存在。在一实施方案中,所述盐是指药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”是指物质或组合物必须与包含制剂的其它成分和/或用其治疗的哺乳动物化学上和/或毒理学上相容。在另一实施方案中,所述盐不一定是药学上可接受的盐,可以是用于制备和/或提纯式(I)所示化合物和/或用于分离式(I)所示化合物的对映体的中间体。

[0106] 本发明的可药用盐可以用常规化学方法由母体化合物、碱性或酸性部分来合成。

一般而言,该类盐可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计量的适宜碱(如Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应,或者通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量的适宜酸反应来进行制备。该类反应通常在水或有机溶剂或二者的混合物中进行。一般地,在适当的情况中,需要使用非水性介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。在例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第20版,Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985);和“药用盐手册:性质、选择和应用(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)”, Stahl and Wermuth(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)中可找到另外一些适宜盐的列表。

[0107] 本发明给出的任何结构式也意欲表示这些化合物未被同位素富集的形式以及同位素富集的形式。同位素富集的化合物具有本发明给出的通式描绘的结构,除了一个或多个原子被具有所选择原子量或质量数的原子替换。可引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。

[0108] 本发明化合物的药物组合物、制剂和给药

[0109] 本发明提供一种药物组合物,包括式(I)所示化合物或其单独的立体异构体,异构体的外消旋或非外消旋混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在本发明的一个实施方式中,所述药物组合物进一步包含至少一种药学上可接受的载体、辅剂或赋形剂,以及任选地,其它的治疗和/或预防成分。

[0110] 合适的载体、辅剂和赋形剂对于本领域技术人员是熟知的并且详细描述于例如 Ansel H.C. et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; Gennaro A.R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; 和 Rowe R.C., Handbook of Pharmaceutical Excipients (2005) Pharmaceutical Press, Chicago 中。

[0111] 本发明所用“药学上可接受的赋形剂”意指与给药剂型或药物组合物一致性相关的药学上可接受的材料,混合物或溶媒。每种赋形剂在混合时必须与药物组合物的其它成分相容,以避免对患者给药时会大大降低本发明公开化合物的功效的相互作用和会导致不是药学上可接受的药物组合物的相互作用。此外,每种赋形剂必须是药学上可接受的,例如,具有足够高的纯度。合适的药学上可接受的赋形剂会依所选具体剂型而不同。一些合适的赋形剂实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。

[0112] 在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J.C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York 中披露了用于配置药学上可接受的组合物的各种载体,和用于其制备的公知技术,这些文献各自的内容通过引用并入本发明。除任何诸如因产生任何不期望的生物作用,或以有害方式与药学上可接受组合物中的任何其它成分发生相互作用而与本发明化合物不相容的任何常用载体外,关注其应用属于本发明的范围。

[0113] 合适的药学上可接受的载体取决于药物形式并且是本领域技术人员所知的。如本

发明中使用的,“药学上可接受的载体”包括任何和全部的溶剂和溶剂混合物,涂层,络合剂,固体载体,分散体介质,表面活性赋形剂,抗细菌和抗真菌药,用于药物活性物质的等渗和吸收延迟剂,和其混合物,这些同样是本领域已知的。

[0114] 用于药学上可接受的载体的非限制性实例包括具有选自如下组分的那些:乳糖,明胶,糖醇(例如淀粉,甘露醇,玉米淀粉等),植物油,滑石,硬脂酸镁,胶体二氧化硅,羧甲基纤维素,微晶纤维素,十二烷基硫酸钠,缓冲水溶液,共聚维酮,聚山梨酸酯,乙醇,丙二醇,聚二醇(优选地聚乙二醇,例如PEG400),Tween®80(即PEG(20),山梨糖醇一油酸酯),DMSO,水和助溶剂的混合物,例如包括醇如乙醇和/或聚二醇如聚乙二醇的水溶液,多元醇如甘油和/或聚乙二醇与脂肪酸的酯,表面活性剂如阴离子、阳离子、非离子和两性表面活性剂,络合剂如环糊精,例如 α -环糊精(α -CD)或者羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD),胆汁酸或者脂质,例如动物或者植物磷脂的盐,成胶束剂,和油如玉米油,或前面提及的两种或更多种组分的混合物。

[0115] 本发明公开的药物组合物使用本领域技术人员已知的技术和方法来制备。本领域一些常用方法的描述可参见Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company)。

[0116] 因此,另一方面,本发明涉及制备药物组合物的工艺,所述药物组合物包含本发明公开化合物和药学上可接受的赋形剂,载体,辅剂,溶媒或它们的组合,该工艺包括混合各种成分。包含本发明公开化合物的药物组合物,可以在例如环境温度和大气压下混合来制备。

[0117] 本发明公开的化合物通常被配制成为适合于通过所需途径对患者给药的剂型。例如,剂型包括那些适合于以下给药途径的剂型:(1)口服给药,例如片剂、胶囊剂、囊片剂、丸剂、含片剂、粉剂、糖浆剂、酏剂、混悬剂、溶液剂、乳剂、香包剂和扁囊剂;(2)胃肠外给药,例如无菌溶液剂、混悬剂和复溶粉末;(3)透皮给药,例如透皮贴片剂;(4)直肠给药,例如栓剂;(5)吸入,例如气雾剂、溶液剂和干粉剂;和(6)局部给药,例如乳膏剂、油膏剂、洗剂、溶液剂、糊剂、喷雾剂、泡沫剂和凝胶剂。

[0118] 本发明的化合物或者药物组合物可以以合适的方式给药,例如,通过口腔内,静脉内,皮下,肌内或者鞘内途径。优选的是口腔内、经肠或非经肠给药。最优选的是口腔内给药。

[0119] 也应认识到,本发明的某些化合物可以以游离形式存在用于治疗,或者如果适当可以以其药学上可接受的衍生物的形式存在。药学上可接受衍生物的一些非限制性的实施方案包括药学上可接受的前药,盐,酯,这些酯的盐,或者对有需要的患者给药时能直接或间接提供本发明所述化合物或其代谢产物或残留物的任何另外的加合物或衍生物。

[0120] 本发明所使用的术语“治疗有效量”是指足以显示出有益的治疗效果的各活性组分的总量。例如,给药或使体内达到平衡的足以治疗、治愈或减轻疾病的症状的量。特殊的治疗方案所需的有效量依赖于多种因素,包括治疗的疾病,疾病的严重程度,使用的特定药物的活性,给药方式,特定药物的清除率,治疗持续时间,联合用药,年龄,体重,性别,饮食和病人的健康等。本领域关于“治疗有效量”需要考虑的其他因素的描述可参见Gilman et al., eds., Goodman And Gilman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics, 8th ed., Pergamon Press, 1990; Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack

Publishing Company, Easton, Pa., 1990。

[0121] 为方便且有效的给药,以有效量将化合物与合适的药学上可接受的载体和任选地其它合适的添加剂和赋形剂以如上所述的剂量单位形式来混配。式(I)所示的化合物的剂量取决于给药途径,患者的年龄和重量,待治疗的疾病的性质和严重程度,和其他因素。在各种实施方案中,日剂量通常为2-2000mg/d,例如50-500mg/d。在这些范围,在各种实施方案中,以下限值为2,5,10,20,25,50,100,200,250或400mg/d和上限值为50,100,200,250,500,600,750,1000,1500和2000mg/d来选择子范围。下限值和上限值可以被结合来给出合适的剂量范围,其将取决于各种因素例如如上所述的那些。日剂量可以以每天一个单一剂量单位或者以每天两个或更多个剂量单位来给药。

[0122] 术语“给药”指给个体提供治疗有效量的药物,给药方式包括口服,舌下,静脉,皮下,经皮,肌内,皮内,鞘内,硬膜上,眼内,颅内,吸入,直肠,阴道等。给药剂型包括膏剂,洗剂,片剂,胶囊剂,丸剂,飞散性粉末剂,颗粒剂,栓剂,丹剂,锭剂,注射剂,无菌溶液或非水溶液剂,悬浮剂,乳剂,贴片剂等。活性组分与无毒的药学上可接受的载体(如葡萄糖,乳糖,阿拉伯树胶,明胶,甘露醇,淀粉糊,三硅酸镁,滑石粉,玉米淀粉,角蛋白,硅胶,土豆淀粉,尿素,右旋糖酐等)复合。

[0123] 本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物可以一次性给药,或者根据给药方案,在指定时间段内,在不同的时间间隔给药若干次。例如,每天给药一次、两次、三次或四次。此外,本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物的合适给药方案,包括实施该方案的持续时间,取决于被治疗的疾病,被治疗疾病的严重程度、被治疗患者的年龄和身体状况、被治疗患者的医疗史、同时疗法的性质、想要的治疗效果等在技术人员知识和经验范围内的因素。

[0124] 本发明化合物可以与一种或多种其它治疗剂同时,或在之前或之后给药。本发明化合物可以与其他治疗剂通过相同或不同给药途径分别给药,或与之以同一药物组合物形式给药。这由本领域技术人员根据患者的健康、年龄、体重等身体的实际情况选择。如果配制为固定剂量,这种联用产品使用本发明的化合物(在本发明所描述的剂量范围之内)和其他药学活性剂(在其剂量范围之内)。

[0125] 相应地,在一个方面,本发明包括联合用药,其包括一定数量的至少一种本发明的化合物或其可药用盐、溶剂化物、酯或前体药物和有效量的一种或多种上述附加治疗剂。

[0126] 式(I)所示的化合物可以与用于预防、治疗或减轻式(I)所示的化合物适用的疾病或症状的其它药物联用。这些其它药物可通过其常用的途径和量与式(I)所示的化合物同时或相继给药。当式(I)所示的化合物与一种或多种其它药物同时使用时,含有这类其它药物以及式(I)所示的化合物的药物单位剂型是优选的。

[0127] 在各种实施方案中,本发明中所述的化合物与其它药物结合来提供用于帕金森病或其它状况的联合治疗。本发明的药物组合物包括本发明中所述的选择性腺苷A_{2A}受体拮抗剂中的至少一种和附加治疗剂,附加治疗剂的实例包括但不限于:

[0128] (1) 单胺氧化酶B型抑制剂如司来吉兰和雷沙吉兰;

[0129] (2) 多巴胺激动剂如溴隐亭,卡麦角林,培高利特,普拉克索,罗匹尼罗和罗替戈汀(rotigotine);

[0130] (3) 抗胆碱能药如苯海索(trihexphenidyl),苯扎托品,奥芬那君和丙环定;

[0131] (4) 谷氨酸拮抗剂如金刚烷胺；

[0132] (5) 左旋多巴 (任选地与以下物质结合: 羧化酶抑制剂如卡比多巴和苄丝肼, COMT 抑制剂如托卡朋和恩他卡朋或羧化酶抑制剂和COMT抑制剂两者)。

[0133] 此外, 本发明化合物可以以前药形式给药。在本发明中, 本发明化合物的“前药”是对患者给药时, 最终能在体内释放出本发明化合物的功能性衍生物。以前药形式给予本发明化合物时, 本领域技术人员可实施下列方式中的一种及以上: (a) 变更化合物的体内起效时间; (b) 变更化合物的体内作用持续时间; (c) 变更化合物的体内输送或分布; (d) 变更化合物的体内溶解度; 及 (e) 克服化合物所面临的副作用或其他难点。用于制备前药的典型的功能性衍生物, 包含在体内以化学方式或酶的方式裂解的化合物的变体。包含制备磷酸盐、酰胺、酯、硫代酯、碳酸盐及氨基甲酸盐的这些变体对本领域技术人员来讲是众所周知的。

[0134] 本发明化合物和药物组合物的用途

[0135] 本发明提供的化合物和药物组合物可用于制备用于拮抗腺苷 A_{2A} 受体的药品, 也可以用于制备用于预防、治疗或减轻与腺苷 A_{2A} 受体相关的疾病, 特别是帕金森病的药品。

[0136] 具体而言, 本发明的化合物或药物组合物中化合物的量可以有效地可探测地选择性地拮抗腺苷 A_{2A} 受体。

[0137] 本发明的化合物可以应用于, 但绝不限于, 使用本发明的化合物或药物组合物的有效量对患者给药来预防、治疗或减轻与腺苷 A_{2A} 受体相关的疾病。所述的与腺苷 A_{2A} 受体相关的疾病, 进一步包括但并不限于, 帕金森病、疼痛、抑郁、痴呆、中风、心肌缺血、哮喘、戒酒、运动障碍综合征、多动腿综合征、张力障碍、全身僵硬、神经变性病症或骨质疏松症。优选地, 本发明的化合物用于预防、治疗或减轻帕金森病和/或运动障碍。

[0138] 本发明的化合物及药物组合物除了对人类治疗有益以外, 还可应用于兽医治疗宠物、引进品种的动物和农场的动物中的哺乳动物。另外一些动物的实例包括马、狗和猫。在此, 本发明的化合物包括其药学上可接受的衍生物。

[0139] 一般合成步骤

[0140] 为描述本发明, 以下列出了实施例。但需要理解, 本发明不限于这些实施例, 只是提供实践本发明的方法。

[0141] 一般地, 本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到, 除非有进一步的说明, 其中取代基的定义如式 (I) 所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0142] 所属领域的专业人员将认识到: 本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物, 且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如, 根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成, 如适当的保护干扰基团, 通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的, 或将反应条件做一些常规的修改。另外, 本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

[0143] 下面所描述的实施例, 除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company, 使用时都没有经过进一步纯化, 除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂, 广东光华化学试剂厂, 广州化学试剂厂, 天津好寓宇化学品有限公司, 天津市福晨化学

试剂厂,武汉鑫华远科技发展有限公司,青岛腾龙化学试剂有限公司,和青岛海洋化工厂购买得到。

[0144] 无水四氢呋喃,二氧六环,甲苯,乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯,石油醚,正己烷,N,N-二甲基乙酰胺和N,N-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

[0145] 以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管(除非其他方面表明),反应瓶都塞上合适的橡皮塞,底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

[0146] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400目)购于青岛海洋化工厂。

[0147] ^1H NMR谱使用Bruker 400 MHz或600 MHz核磁共振谱仪记录。 ^1H NMR谱以 CDCl_3 、 DMSO-d_6 、 CD_3OD 或丙酮- d_6 为溶剂(以ppm为单位),用TMS(0 ppm)或氯仿(7.26 ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候,将使用下面的缩写:s(singlet,单峰),d(doublet,双峰),t(triplet,三重峰),q(quartet,四重峰),m(multiplet,多重峰),br(broadened,宽峰),brs(broadened singlet,宽的单峰),dd(doublet of doublets,双二重峰),ddd(doublet of doublet of doublets,双双二重峰),ddt(doublet of doublet of triplets,双双三重峰),dt(doublet of triplets,双三重峰),dq(doublet of quartets,双四重峰),td(triplet of doublets,三双重峰),tt(triplet of triplets,三三重峰),qd(quartet of doublets,四双重峰)。偶合常数J,用赫兹(Hz)表示。

[0148] 低分辨率质谱(MS)数据的测定条件是:Agilent 6120四级杆HPLC-MS(柱子型号:Zorbax SB-C18,2.1 x 30 mm,3.5微米,6 min,流速为0.6 mL/min。流动相:5%-95%(含0.1%甲酸的 CH_3CN) 在(含0.1%甲酸的 H_2O) 中的比例,采用电喷雾电离(ESI),在210 nm/254 nm下,用UV检测。

[0149] 纯的化合物使用Agilent 1260 pre-HPLC或Calesep pump 250 pre-HPLC(柱子型号:NOVASEP 50/80mm DAC),在210 nm/254 nm用UV检测。

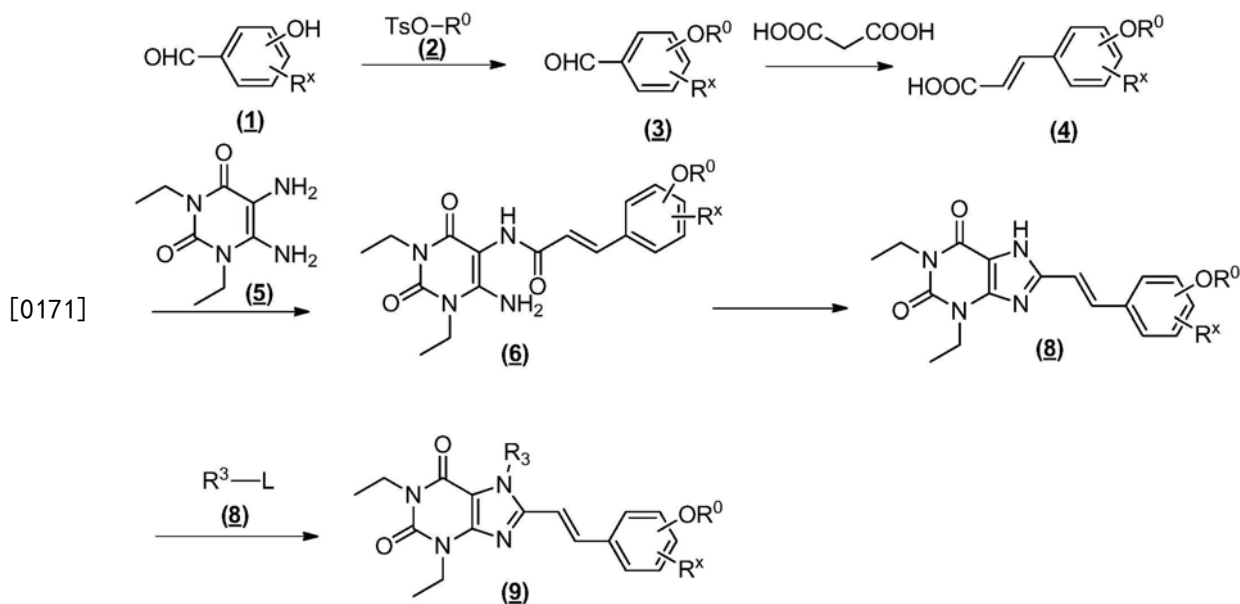
[0150] 下面简写词的使用贯穿本发明:

[0151]	CDCl_3	氘代氯仿	mg	毫克
[0152]	DMSO	二甲基亚砷	g	克
[0153]	DMSO-d_6	氘代二甲基亚砷	kg	千克
[0154]	CH_3OH 、 MeOH	甲醇	mL、ml	毫升
[0155]	H_2O	水	μL 、 μl	微升
[0156]	HCOONH_4	甲酸铵	nL、nl	纳升
[0157]	FA	甲酸	s	秒
[0158]	nM、nmol/L	纳摩尔每升	min	分钟
[0159]	μM 、 $\mu\text{mol/L}$	微摩尔每升	h	小时
[0160]	mM、mmol/L	毫摩尔每升	EDTA-K2	乙二胺四乙酸二钾
[0161]	M、mol/L	摩尔每升	cAMP	环磷酸腺苷
[0162]	mmol	毫摩尔	PEG400	聚乙二醇400
[0163]	ng	纳克	DMA	N,N-二甲基乙酰胺
[0164]	μg	微克	Saline	生理盐水
[0165]	PBS	phosphate buffer saline、磷酸缓冲盐溶液		

- [0166] HBSS Hank's Balanced Salt Solution、Hank's平衡盐溶液
 [0167] HATU 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐
 [0168] NECA (2S,3S,4R,5S)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-N-ethyl-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-carboxamide、C₁₂H₁₆N₆O₄腺苷受体激动剂、5-(N-乙基羧酰胺基)-腺苷

[0169] 下列中间体制备方案和合成方案描述了制备本发明公开化合物的步骤,除非另外说明,其中R⁰和R³具有本发明所述的定义。L为离去基团,如F、Cl、Br、I。R^x为H、D、F、Cl、Br、I、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基或-O-R⁰。

[0170] 合成方案1

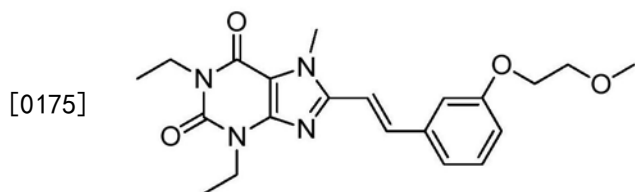


[0172] 式(9)所示的化合物可以通过下列过程制备得到:式(1)所示的化合物与式(2)所示的化合物反应得到式(3)所示的产物;式(3)所示的化合物与丙二酸反应得到式(4)所示的产物;式(4)所示的化合物与式(5)所示化合物反应,得到式(6)所示的产物;然后式(6)所示的化合物关环得到式(7)所示的产物。式(7)所示的化合物与式(8)所示化合物反应得到式(9)所示的产物。

[0173] 以下结合实施例对本发明提供的化合物、药物组合物及其应用进行进一步说明。

实施例

[0174] 实施例1 (E)-1,3-二乙基-8-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-7-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成



[0176] 步骤1) 2-甲氧基乙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[0177] 在25℃下将对甲苯磺酰氯(3.0g, 15.7mmol)和三乙胺(6.65mL, 47.2mmol)加入到

100mL单口烧瓶中,加入二氯甲烷(10mL),再滴加入乙二醇甲醚(1.56g,20.46mmol),再继续反应12小时;加入水(40mL),再加入二氯甲烷(20mL),分液,收集有机相,减压旋干,柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1~5/1)得到标题化合物为无色液体(3.52g,97.1%)。

[0178] MS(ESI, pos. ion) m/z: 231.1 [M+H]⁺;

[0179] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.78(d, J=8.2Hz, 2H), 7.32(d, J=8.1Hz, 2H), 4.14-4.12(m, 2H), 3.56-3.54(m, 2H), 3.28(s, 3H), 2.42(s, 3H)。

[0180] 步骤2) 3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛的合成

[0181] 将间羟基苯甲醛(1.5g, 12.3mmol)、2-甲氧基乙基4-甲基苯磺酸酯(3.4g, 14.7mmol)和DMF(10mL)加入到100mL单口圆底烧瓶中,加入碳酸钾(3.4g, 24.6mmol),油浴100℃下反应14小时;加入水(50mL)淬灭,再加入乙酸乙酯(30mL),分液,收集有机相,减压旋干,柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=8/1)得到标题化合物为黄色油状物(1.7g, 77%)。

[0182] MS(ESI, pos. ion) m/z: 181.2 [M+H]⁺。

[0183] 步骤3) (E)-3-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酸的合成

[0184] 将3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛(1.7g, 9.4mmol)、丙二酸(2.0g, 19.2mmol)、吡啶(10mL)加入到100mL单口圆底烧瓶中,油浴115℃反应5小时。反应结束后冷却至室温,将反应液倒入水(50mL)中,加入盐酸调节pH=2,再加入二氯甲烷(30mL),分液,收集有机相,减压旋干得到标题化合物为白色固体(1.8g, 86%)。

[0185] MS(ESI, pos. ion) m/z: 223.2 [M+H]⁺;

[0186] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 7.55(d, J=16.0Hz, 1H), 7.29(dt, J=25.8, 7.6Hz, 3H), 6.99(d, J=7.9Hz, 1H), 6.56(d, J=16.0Hz, 1H), 4.18-4.09(m, 2H), 3.73-3.61(m, 2H), 3.42(s, 3H)。

[0187] 步骤4) (E)-N-(6-氨基-1,3-二乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-3-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酰胺的合成

[0188] 在0℃下将(E)-3-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酸(470mg, 2.11mmol)和二氯甲烷(20mL)加入到100mL单口圆底烧瓶中,加入DIPEA(0.9mL, 5mmol)和HATU(805mg, 2.11mmol),继续搅拌半小时;然后加入5,6-二氨基-1,3-二乙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(350mg, 1.76mmol),转移至25℃下反应2小时。加入水(30mL),分液,收集有机相,减压旋干,柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)得到标题化合物为白色固体(0.5g, 70.4%)。

[0189] MS(ESI, pos. ion) m/z: 403.2 [M+H]⁺;

[0190] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.84(s, 1H), 7.58(d, J=15.6Hz, 1H), 7.26(d, J=7.9Hz, 1H), 7.09(d, J=7.6Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 6.97-6.91(m, 1H), 6.69(d, J=15.6Hz, 1H), 5.78(s, 2H), 4.18-4.12(m, 2H), 3.98(q, J=6.0Hz, 4H), 3.80-3.75(m, 2H), 3.47(s, 3H), 1.32(t, J=7.2Hz, 3H), 1.21(t, J=7.0Hz, 3H)。

[0191] 步骤5) (E)-1,3-二乙基-8-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯乙炔基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成

[0192] 将(E)-N-(6-氨基-1,3-二乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-3-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酰胺(500mg, 1.24mmol)和甲醇(5mL)加入到50mL单口圆底烧瓶

中,然后加入水(5mL)和氢氧化钠(500mg,12.5mmol),油浴70℃下继续搅拌反应7小时;停止反应,减压旋干,加入水(20mL)然后加入盐酸中和至pH=2,过滤干燥得到标题化合物为白色固体(0.4g,82.7%)。

[0193] MS (ESI, pos. ion) m/z: 385.1 [M+H]⁺.

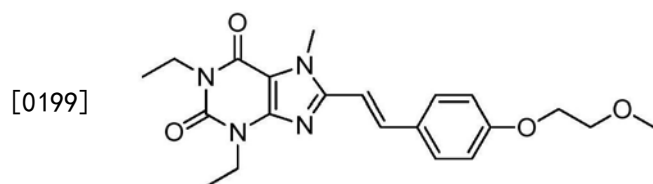
[0194] 步骤6) (E)-1,3-二乙基-8-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-7-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成

[0195] 在0℃下将(E)-1,3-二乙基-8-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(400mg,1.04mmol)和DMF(10mL)加入到100mL单口圆底烧瓶中,加入氢化钠(80mg,2.0mmol),搅拌反应10分钟后,加入碘甲烷(300mg,2.11mmol),转移至25℃继续搅拌反应2小时;停止反应,加入水(30mL),乙酸乙酯萃取(50mL),分液,有机相减压旋干,柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5/1)得到标题化合物为白色固体(0.34g,85.3%)。

[0196] MS (ESI, pos. ion) m/z: 399.2 [M+H]⁺;

[0197] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.75 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.95 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.91 (d, J=15.7Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 2H), 4.18 (brs, 2H), 4.12-4.08 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.79 (brs, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.39 (t, J=6.7Hz, 3H), 1.27 (t, J=6.3Hz, 3H).

[0198] 实施例2 (E)-1,3-二乙基-8-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-7-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成



[0200] 步骤1) 4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛的合成

[0201] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤2所描述的方法制备得到,即将2-甲氧基乙基4-甲基苯磺酸酯(2.07g,9.0mmol)和对羟基苯甲醛(1.0g,8.2mmol)在DMF(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1)得到标题化合物为透明油状物(1.4g,94.7%)。

[0202] MS (ESI, pos. ion) m/z: 181.2 [M+H]⁺.

[0203] 步骤2) (E)-3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酸的合成

[0204] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即将4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛(1.4g,7.8mmol)、丙二酸(2.44g,23.4mmol)在吡啶(5mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1)得到标题化合物为黄色油状物(1.01g,58.3%)。

[0205] MS (ESI, pos. ion) m/z: 223.2 [M+H]⁺.

[0206] 步骤3) (E)-N-(6-氨基-1,3-二乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酰胺的合成

[0207] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将5,6-二氨基-1,3-二乙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.6g,3.03mmol)、(E)-3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酸(900mg,4.05mmol)、HATU(1.8g,4.5mmol)和DIPEA(2.7mL,15.4mmol)在二氯甲烷

(10mL) 中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 20/1) 得到标题化合物为黄色固体(0.65g, 72.2%)。

[0208] MS (ESI, pos. ion) m/z: 403.2 [M+H]⁺.

[0209] 步骤4) (E)-1,3-二乙基-8-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成

[0210] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤5所描述的方法制备得到,即将(E)-N-(6-氨基-1,3-二乙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酰胺(500mg, 1.24mmol) 和氢氧化钠(200mg, 5.0mmol) 在甲醇(6mL) 和水(3mL) 中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 20/1) 得到标题化合物为黄色固体(0.45g, 92.2%)。

[0211] MS (ESI, pos. ion) m/z: 385.3 [M+H]⁺.

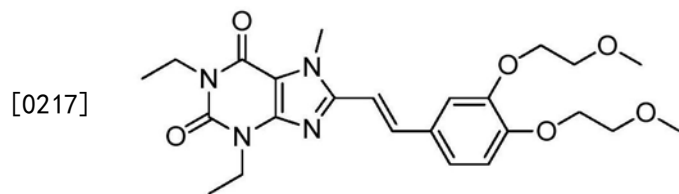
[0212] 步骤5) (E)-1,3-二乙基-8-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-7-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成

[0213] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤6所描述的方法制备得到,即将(E)-1,3-二乙基-8-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(450mg, 1.17mmol)、碘甲烷(443mg, 3.12mmol) 和氢化钠(50mg, 1.25mmol) 在DMF(5mL) 中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 3/1) 得到标题化合物为白色固体(0.35g, 75.0%)。

[0214] MS (ESI, pos. ion) m/z: 399.1 [M+H]⁺;

[0215] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.75 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.79 (d, J=15.7Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 4.21-4.16 (m, 2H), 4.10 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.89-3.70 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.27 (s, 3H).

[0216] 实施例3 (E)-8-(3,4-双(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-1,3-二乙基-7-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成



[0218] 步骤1) 3,4-双(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛的合成

[0219] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤2所描述的方法制备得到,即将2-甲氧基乙基4-甲基苯磺酸酯(1.83g, 7.96mmol) 和3,4-二羟基苯甲醛(1.0g, 7.2mmol) 在DMF(10mL) 中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 10/1) 得到标题化合物为黄色固体(1.78g, 96.7%)。

[0220] MS (ESI, pos. ion) m/z: 255.0 [M+H]⁺.

[0221] 步骤2) (E)-3-(3,4-双(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酸的合成

[0222] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即将3,4-双(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛(1.8g, 7.1mmol)、丙二酸(2.24g, 21.5mmol) 和哌啶(0.6mL) 在DMF(10mL) 中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 2/1) 得到标

题化合物为黄色油状物 (1.81g, 86.1%)。

[0223] MS (ESI, pos. ion) m/z : 297.2 [M+H]⁺.

[0224] 步骤3) (E)-N-(6-氨基-1,3-二乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-3-(3,4-双(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酰胺的合成

[0225] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将5,6-二氨基-1,3-二乙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (0.6g, 3.03mmol)、(E)-3-(3,4-双(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酸 (500mg, 1.69mmol)、HATU (0.8g, 2.1mmol) 和 DIPEA (1.3mL, 7.7mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1) 得到标题化合物为黄色固体 (0.62g, 77.1%)。

[0226] MS (ESI, pos. ion) m/z : 477.4 [M+H]⁺.

[0227] 步骤4) (E)-1,3-二乙基-8-(3,4-双(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成

[0228] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤5所描述的方法制备得到,即将 (E)-N-(6-氨基-1,3-二乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-3-(3,4-双(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酰胺 (0.6g, 1.26mmol) 和氢氧化钠 (200mg, 5.0mmol) 在甲醇 (6mL) 和水 (3mL) 中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20/1), 得到标题化合物为黄色固体 (0.41g, 69.6%)。

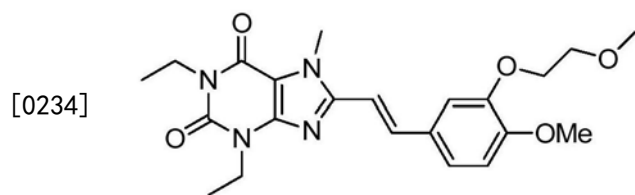
[0229] MS (ESI, pos. ion) m/z : 459.1 [M+H]⁺.

[0230] 步骤5) (E)-1,3-二乙基-8-(3,4-双(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-7-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成

[0231] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤6所描述的方法制备得到,即将 (E)-1,3-二乙基-8-(3,4-双(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (0.4g, 0.87mmol)、碘甲烷 (0.37g, 2.62mmol) 和氢化钠 (68mg, 1.7mmol) 在 DMF (5mL) 中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3/1), 得到标题化合物为黄色固体 (0.35g, 85%)。

[0232] MS (ESI, pos. ion) m/z : 473.1 [M+H]⁺.

[0233] 实施例4 (E)-1,3-二乙基-8-(4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-7-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成



[0235] 步骤1) 4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛的合成

[0236] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤2所描述的方法制备得到,即将2-甲氧基乙基4-甲基苯磺酸酯 (2.73g, 11.9mmol)、碳酸钾 (4.47g, 32.3mmol) 和3-羟基-4-甲氧基苯甲醛 (1.64g, 10.8mmol) 在 DMF (10mL) 中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10/1), 得到标题化合物为淡黄色油状物 (2.0g, 88.3%)。

[0237] MS (ESI, pos. ion) m/z : 211.2 [M+H]⁺.

[0238] 步骤2) (E)-3-(4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酸的合成

[0239] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即将(4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛(2.1g,10mmol)、丙二酸(3.12g,29.96mmol)在吡啶(2.4mL)和DMF(20mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1),得到标题化合物为淡黄色油状物(1.53g,61%)。MS(ESI, pos. ion) m/z:253.1[M+H]⁺;

[0240] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.71(d, J=15.9Hz, 1H), 7.15(d, J=7.7Hz, 2H), 6.89(d, J=8.1Hz, 1H), 6.32(d, J=15.9Hz, 1H), 4.29-4.15(m, 2H), 3.91(s, 3H), 3.87-3.77(m, 2H), 3.47(s, 3H)。

[0241] 步骤3) (E)-N-(6-氨基-1,3-二乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-3-(4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酰胺的合成

[0242] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将5,6-二氨基-1,3-二乙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.0g,5.04mmol)、(E)-3-(4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酸(1.5g,5.9mmol)、HATU(2.26g,5.94mmol)和DIPEA(3.2mL,18.3mmol)在二氯甲烷(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到标题化合物为黄色固体(2g,91.7%)。

[0243] MS(ESI, pos. ion) m/z:433.1[M+H]⁺;

[0244] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.63-7.48(m, 2H), 7.15-7.05(m, 2H), 6.85(d, J=8.3Hz, 1H), 6.58(d, J=15.5Hz, 1H), 4.24-4.18(m, 2H), 3.98(q, J=6.9Hz, 4H), 3.90(d, J=5.6Hz, 3H), 3.84-3.78(m, 2H), 3.47(s, 3H), 1.33(t, J=7.2Hz, 3H), 1.21(t, J=7.0Hz, 3H)。

[0245] 步骤4) (E)-1,3-二乙基-8-(4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成

[0246] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤5所描述的方法制备得到,即将(E)-N-(6-氨基-1,3-二乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-3-(4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酰胺(766mg,1.77mmol)和氢氧化钠(213mg,5.33mmol)在甲醇(6mL)和水(2mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1),得到标题化合物为黄色固体(0.41g,56%)。

[0247] MS(ESI, pos. ion) m/z:415.1[M+H]⁺;

[0248] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 7.58(d, J=16.3Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.14(d, J=8.3Hz, 1H), 7.0(d, J=8.0Hz, 1H), 6.95(d, J=16.0Hz, 1H), 4.21-4.12(m, 2H), 4.06(q, J=6.8Hz, 2H), 3.93(q, J=6.7Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.73-3.64(m, 2H), 3.33(s, 3H), 1.26(t, J=7.0Hz, 3H), 1.13(t, J=6.9Hz, 3H)。

[0249] 步骤5) (E)-1,3-二乙基-8-(4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-7-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成

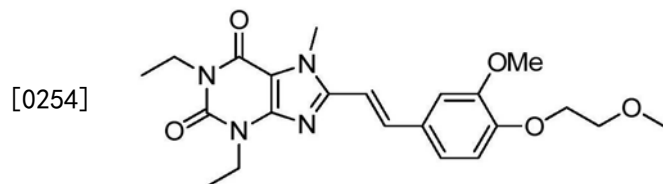
[0250] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤6所描述的方法制备得到,即将(E)-1,3-二乙基-8-(4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(410mg,0.99mmol)、碘甲烷(0.28g,2.0mmol)和氢化钠(80mg,2.0mmol)在DMF(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1),得到标题化合物为白色固体(0.347g,82%)。

[0251] MS(ESI, pos. ion) m/z:429.1[M+H]⁺;

[0252] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.72(d, J=15.7Hz, 1H), 7.19(d, J=8.5Hz, 2H),

6.90 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.76 (d, J=15.7Hz, 1H), 4.27-4.18 (m, 4H), 4.13-4.08 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.27 (t, J=7.0Hz, 3H) .

[0253] 实施例5 (E)-1,3-二乙基-8-(3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-7-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成



[0255] 步骤1) 3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛的合成

[0256] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤2所描述的方法制备得到,即将2-甲氧基乙基4-甲基苯磺酸酯(2.07g,9.0mmol)、碳酸钾(2.24g,16.2mmol)和4-羟基-3-甲氧基苯甲醛(1.0g,6.57mmol)在DMF(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1),得到标题化合物为无色油状物(1.18g,85.4%)。

[0257] MS (ESI, pos. ion) m/z: 211.2 [M+H]⁺.

[0258] 步骤2) (E)-3-(3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酸的合成

[0259] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即将(3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛(1.18g,5.61mmol)、丙二酸(2.1g,20.2mmol)在吡啶(2.0mL)和DMF(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1),得到标题化合物为白色固体(1.25g,88.3%)。

[0260] MS (ESI, pos. ion) m/z: 253.1 [M+H]⁺;

[0261] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.73 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.9Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.33 (d, J=15.9Hz, 1H), 4.31-4.16 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.46 (s, 3H) .

[0262] 步骤3) (E)-N-(6-氨基-1,3-二乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-3-(3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酰胺的合成

[0263] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将5,6-二氨基-1,3-二乙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.6g,3.2mmol)、(E)-3-(3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酸(1.0g,3.96mmol)、HATU(1.5g,3.96mmol)和DIPEA(3.2mL,18.3mmol)在二氯甲烷(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到标题化合物为黄色固体(0.85g,61.3%)。

[0264] MS (ESI, pos. ion) m/z: 433.1 [M+H]⁺.

[0265] 步骤4) (E)-1,3-二乙基-8-(3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成

[0266] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤5所描述的方法制备得到,即将(E)-N-(6-氨基-1,3-二乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-3-(3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酰胺(0.8g,1.85mmol)和氢氧化钠(300mg,7.5mmol)在甲醇(6mL)和水(2mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1),得到标题化合物为黄色固体(0.71g,97.3%)。

[0267] MS (ESI, pos. ion) m/z : 415.4 $[M+H]^+$;

[0268] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.70 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=8.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 4.25 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 4.20 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.39 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.29 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H).

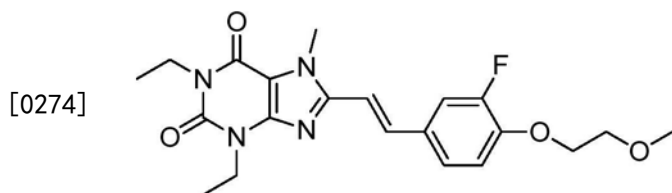
[0269] 步骤5) (E)-1,3-二乙基-8-(3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-7-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成

[0270] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤6所描述的方法制备得到,即将(E)-1,3-二乙基-8-(3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(0.7g, 1.69mmol)、碘甲烷(0.28g, 2.0mmol)和氢化钠(80mg, 2.0mmol)在DMF(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1),得到标题化合物为黄色固体(0.62g, 88.5%)。

[0271] MS (ESI, pos. ion) m/z : 429.2 $[M+H]^+$;

[0272] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.72 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.19 (m, 4H), 4.14-4.09 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.87-3.81 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.38 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.27 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

[0273] 实施例6 (E)-1,3-二乙基-8-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-7-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成



[0275] 步骤1) 3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛的合成

[0276] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤2所描述的方法制备得到,即将2-甲氧基乙基4-甲基苯磺酸酯(1.8g, 7.82mmol)、碳酸钾(2.49g, 17.8mmol)和3-氟-4-羟基苯甲醛(1.0g, 7.14mmol)在DMF(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1),得到标题化合物为淡黄色固体(1.4g, 99%)。

[0277] MS (ESI, pos. ion) m/z : 199.1 $[M+H]^+$;

[0278] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.85 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.10 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.28-4.26 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.46 (s, 3H).

[0279] 步骤2) (E)-3-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酸的合成

[0280] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即将3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛(1.4g, 7.06mmol)、丙二酸(2.21g, 21.19mmol)在吡啶(3.5mL)和DMF(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1),得到标题化合物为淡黄色固体(0.918g, 54.07%)。

[0281] MS (ESI, pos. ion) m/z : 241.3 $[M+H]^+$;

[0282] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.66 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.99 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.30 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 4.24-4.22 (m, 2H), 3.81-3.78

(m, 2H), 3.46 (s, 3H) .

[0283] 步骤3) (E)-N-(6-氨基-1,3-二乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-3-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酰胺的合成

[0284] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将5,6-二氨基-1,3-二乙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.3g,1.6mmol)、(E)-3-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酸(0.4g,1.67mmol)、HATU(0.551g,1.41mmol)和DIPEA(1.35mL,7.67mmol)在二氯甲烷(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1),得到标题化合物为淡黄色固体(0.45g,83.7%)。

[0285] MS(ESI, pos.ion) m/z:421.1[M+H]⁺;

[0286] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.81 (s, 1H), 7.49 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.94 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.55 (d, J=15.5Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.21-4.19 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 4H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.18 (t, J=7.0Hz, 3H) .

[0287] 步骤4) (E)-1,3-二乙基-8-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成

[0288] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤5所描述的方法制备得到,即将(E)-N-(6-氨基-1,3-二乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-3-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酰胺(0.45g,1.07mmol)和氢氧化钠(500mg,11.9mmol)在甲醇(6mL)和水(3mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=50/1),得到标题化合物为白色固体(0.396g,91.9%)。

[0289] MS(ESI, pos.ion) m/z:403.3[M+H]⁺;

[0290] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 13.54 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.7Hz, 1H), 6.95 (d, J=16.4Hz, 1H), 4.23-4.21 (m, 2H), 4.06 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.93 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.14 (t, J=7.0Hz, 3H) .

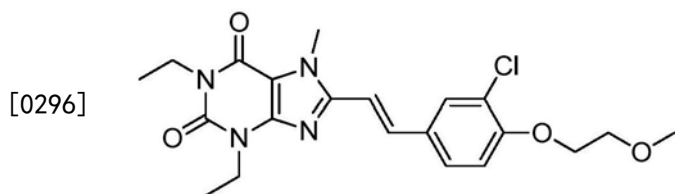
[0291] 步骤5) (E)-1,3-二乙基-8-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-7-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成

[0292] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤6所描述的方法制备得到,即将(E)-1,3-二乙基-8-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(0.39g,0.97mmol)、碘甲烷(0.121mL,1.93mmol)和氢化钠(39mg,0.98mmol)在DMF(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2/1),得到标题化合物为白色固体(0.354g,87.7%)。

[0293] MS(ESI, pos.ion) m/z:417.1[M+H]⁺;

[0294] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.67 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.33 (dd, J=12.1, 1.7Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.99 (t, J=8.5Hz, 1H), 6.75 (d, J=15.7Hz, 1H), 4.20 (dt, J=14.1, 5.9Hz, 4H), 4.10-4.06 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.0Hz, 3H) .

[0295] 实施例7 (E)-1,3-二乙基-8-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-7-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成



[0297] 步骤1) 3-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛的合成

[0298] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤2所描述的方法制备得到,即将2-甲氧基乙基4-甲基苯磺酸酯(1.8g,7.82mmol)、碳酸铯(4.16g,12.77mmol)和3-氯-4-羟基苯甲醛(1.0g,6.38mmol)在DMF(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1),得到标题化合物为淡黄色油状物(0.65g,47%)。

[0299] MS(ESI, pos. ion) m/z: 215.1 [M+H]⁺.

[0300] 步骤2) (E)-3-(3-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酸的合成

[0301] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤3所描述的方法制备得到,即将3-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛(0.65g,3.0mmol)、丙二酸(0.47g,4.5mmol)在吡啶(6.0mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1),得到标题化合物为白色固体(0.68g,87%)。

[0302] MS(ESI, pos. ion) m/z: 257.0 [M+H]⁺.

[0303] 步骤3) (E)-N-(6-氨基-1,3-二乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-3-(3-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酰胺的合成

[0304] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将5,6-二氨基-1,3-二乙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.35g,1.8mmol)、(E)-3-(3-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酸(0.6g,2.33mmol)、HATU(0.8g,2.05mmol)和DIPEA(1.35mL,7.67mmol)在二氯甲烷(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1),得到标题化合物为黄色固体(0.55g,71%)。

[0305] MS(ESI, pos. ion) m/z: 437.1 [M+H]⁺.

[0306] 步骤4) (E)-1,3-二乙基-8-(3-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成

[0307] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤5所描述的方法制备得到,即将(E)-N-(6-氨基-1,3-二乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)-3-(3-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)丙烯酰胺(0.5g,1.14mmol)和氢氧化钠(400mg,10mmol)在甲醇(6mL)和水(3mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=50/1),得到标题化合物为黄色固体(0.385g,80.3%)。

[0308] MS(ESI, pos. ion) m/z: 419.2 [M+H]⁺.

[0309] 步骤5) (E)-1,3-二乙基-8-(3-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-7-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的合成

[0310] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤6所描述的方法制备得到,即将(E)-1,3-二乙基-8-(3-氯-4-(2-甲氧基乙氧基)苯乙烯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(0.35g,0.84mmol)、碘甲烷(0.12mL,1.9mmol)和氢化钠(40mg,1.0mmol)在DMF(5mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2/1),得到标题化合物为白色固体

(0.28g, 77%)。

[0311] MS (ESI, pos. ion) m/z: 433.1 [M+H]⁺;

[0312] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.70 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.66 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.80 (d, J=15.7Hz, 1H), 4.25 (t, J=4.5Hz, 2H), 4.20 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.29 (d, J=7.1Hz, 3H)。

[0313] 生物试验

[0314] 实施例A: 评价本发明化合物对人腺苷A_{2A}受体的拮抗作用

[0315] 实验方法

[0316] 实验体系采用人重组腺苷A_{2A}受体, 稳定表达于HEK-293细胞系。HEK-293接种于培养板中, 密度为 1.25×10^5 cell/ml。更换培养基为Modified HBSS溶液, pH为7.4, 加入不同浓度的测试化合物及溶媒(含0.1%DMSO的PBS), 37°C孵育10min, 测试化合物的浓度分别为: 10μM、1μM、0.1μM、10nM、1nM、0.1nM。采用TR-FRET方法检测培养基中cAMP(环磷酸腺苷)的浓度。此实验采用NECA作为阳性对照药, (1) 先单独使用测试化合物刺激细胞产生一定量的cAMP, 然后再单独使用NECA (0.1μM) 刺激细胞也产生一定量的cAMP。若单独使用测试化合物刺激细胞产生cAMP的量高于单独使用NECA (0.1μM) 刺激细胞产生cAMP的量的50%, 则此测试化合物被认为具有腺苷A_{2A}受体激动活性。(2) 所有的细胞先用测试化合物孵育细胞再用NECA (3nM) 刺激细胞, 另外单独使用NECA (3nM) 刺激细胞产生一定量的cAMP, 若测试化合物孵育再用NECA (3nM) 刺激的细胞产生的cAMP的量低于单独使用NECA (3nM) 刺激细胞产生cAMP的量的50%, 即测试化合物对NECA (3nM) 产生的cAMP的量抑制率 $\geq 50\%$, 则说明此测试化合物具有腺苷A_{2A}受体的拮抗作用。IC₅₀采用MathIQ™ (ID Business Solutions Ltd., UK) 通过非线性、最小二乘法回归方程分析计算得来。实验结果见表A。

[0317] 表A: 本发明化合物对人腺苷A_{2A}受体的拮抗作用实验结果

实施例号	IC ₅₀ (μM)
实施例1	5.0
实施例2	3.3
实施例3	3.2
实施例4	3.8
实施例5	3.1
实施例6	2.81

[0319] 实验结果显示, 本发明化合物具有较强的腺苷A_{2A}受体的拮抗作用。

[0320] 实施例B: 大鼠经静注或灌胃定量本发明化合物后的药代动力学评价

[0321] (1) 受试动物

[0322] 受试动物为大鼠, 具体情况如表1所示:

[0323] 表1

种系	等级	性别	体重	周龄	来源
SD大鼠	清洁级	雄性	180~220g	8周	常州卡文斯

[0325] (2) 分析方法

[0326] 分析用的LC-MS/MS系统包括Agilent 1200系列真空脱气机, 四元泵, 孔板自动采

样器,恒温柱温箱,带电喷雾电离源(ESI)的API4000Qtrap三重四级杆质谱仪。定量分析在MRM模式下进行,其中MRM转换的源参数如表2所示:

[0327] 表2

[0328]	气帘气/CUR:	30psi
	雾化气/GS1:	55psi
	辅助加热气/GS2:	60psi
	离子传输电压/IS:	5000V
	雾化温度/TEM:	500°C

[0329] 分析使用Waters ACQUITY UPLC CSH C18,2.1×50mm,1.7μm柱,注入0.8μL样品。分析条件:流动相为H₂O+2mM HCOONH₄(甲酸铵)+0.1%FA(甲酸)(流动相A)和MeOH(甲醇)+2mMHCOONH₄(甲酸铵)+0.1%FA(甲酸)(流动相B)。流速为0.7mL/min。柱温为40°C,流动相梯度如表3所示:

[0330] 表3

[0331]	时间	流动相B的梯度
	0.4min	10%
	0.6min	95%
	1.6min	95%
	1.61min	10%
	2.50min	停止

[0332] (3) 实验方法

[0333] 对本发明化合物进行大鼠体内的药代动力学评估,具体步骤如下:

[0334] 实验分为两组:一组通过静脉注射给药,一组通过灌胃给药。将本发明化合物以10%DMA(加热)+60%PEG400+30%Saline溶液的形式对受试动物(隔夜禁食12h)进行给药。对于静脉注射给药组,给药剂量为1mg/kg,然后在给药后的时间点为0.083、0.25、0.5、1.0、2.0、5.0、7.0和24h时静脉取血(0.3mL),向血液中加入抗凝剂EDTA-K₂,并在3,000或4,000rpm下离心10分钟,收集血浆溶液,并于-20°C或-70°C下保存。对于灌胃给药组,给药剂量为5mg/kg,然后在给药后的时间点为0.25、0.5、1.0、2.0、5.0、7.0和24h时静脉取血(0.3mL),向血液中加入抗凝剂EDTA-K₂,并在3,000或4,000rpm下离心10分钟,收集血浆溶液,并于-20°C或-70°C下保存。

[0335] 取20μL血浆,加入120μL IS工作液,旋涡2min。然后将该混合溶液在12,000rpm条件下离心2min。取100μL上清液,加入110μL MeOH/H₂O(v/v=1/1),旋涡2min后,取5μL进样LC-MS/MS系统。采用LC-MS/MS方法检测目标化合物的浓度,采用非房室模型计算药代动力学参数。分析结果表明,本发明化合物在大鼠体内具有较好的药代动力学性质。

[0336] 实施例C:小鼠/犬经静注或灌胃定量本发明化合物后的药代动力学评价

[0337] (1) 受试动物:受试动物为小鼠和/或犬,具体情况如表4所示:

[0338] 表4

[0339]	种系	等级	性别	数量	体重	周龄	来源
	ICR小鼠	清洁级	雌性	6只	18-22g	8周	常州卡文斯

比格犬	普通级	雄性	4只	6-8kg	6-8月	北京玛斯生物公司
-----	-----	----	----	-------	------	----------

[0340] (2) 分析方法:

[0341] 分析用的LC/MS/MS系统包括Agilent 1200系列真空脱气机,四元泵,孔板自动采样器,恒温柱温箱,带电喷雾电离源(ESI)的API4000Qtrap三重四级杆质谱仪。定量分析在MRM模式下进行,其中MRM转换的源参数如表5所示:

[0342] 表5

气帘气/CUR:	20psi
雾化气/GS1:	60psi
辅助加热气/GS2:	70psi
离子传输电压/IS:	4500V
雾化温度/TEM:	550°C

[0344] 分析使用waters xbridge C18UPLC,2.1x 50mm,3.5μM柱,注入0.5μL样品。分析条件:流动相为H₂O+2mM HCOONH₄(甲酸铵)+0.1%FA(甲酸)(流动相A)和MeOH(甲醇)+2mM HCOONH₄(甲酸铵)+0.1%FA(甲酸)(流动相B)。流速为0.7mL/min。流动相梯度如表6所示:

[0345] 表6

时间	流动相B的梯度
0.3min	20%
0.7min	95%
1.8min	95%
1.81min	20%
2.8min	停止

[0347] (3) 试验方法

[0348] 1) 对本发明化合物进行小鼠体内的药代动力学评估,具体步骤如下:

[0349] 实验分为两组:一组通过静脉注射给药,一组通过灌胃给药。将本发明化合物以10%DMA+60%PEG400+30%Saline溶液的形式对受试动物进行给药。对于静脉注射给药组,给药剂量为2mg/kg,然后在给药后的时间点为0.083、0.25、0.5、1.0、2.0、5.0、7.0和24小时时静脉取血(0.3mL),并在3,000或4,000rpm下离心10分钟,收集血浆溶液(抗凝剂为EDTA-K2),并于-20°C或-70°C下保存。对于灌胃给药组,给药剂量为5mg/kg,然后在给药后的时间点为0.083、0.25、0.5、1.0、2.0、5.0、7.0和24小时时静脉取血(0.3mL),并在3,000或4,000rpm下离心10分钟,收集血浆溶液(抗凝剂为EDTA-K2),并于-20°C或-70°C下保存。

[0350] 取10μL血浆,加入130μL IS工作液,旋涡5min。然后混合溶液在4000rpm条件下离心5min。取100μL上清液,加入150μL H₂O,旋涡2min后,取2.5μL进样LC-MS/MS系统。采用LC-MS/MS方法检测目标化合物的浓度,采用非房室模型计算药代动力学参数。分析结果表明,本发明化合物在小鼠体内具有较好的药代动力学性质。

[0351] 2) 对本发明化合物进行比格犬体内的药代动力学评估,具体步骤如下:

[0352] 实验分为两组:一组通过静脉注射给药,一组通过灌胃给药。将本发明化合物以10%DMA+60%PEG400+30%Saline溶液的形式对受试动物进行给药。对于静脉注射给药组,给药剂量为1mg/kg,然后在给药后的时间点为0.083、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0和24小时时静脉取血(0.3mL),并在3,000或4,000rpm下离心10分钟,收集血浆溶液(抗凝剂为

EDTA-K2),并于-20℃或-70℃下保存。对于灌胃给药组,给药剂量为5mg/kg,然后在给药后的时间点为0.25、0.5、1.0、2.0、5.0、7.0和24小时时静脉取血(0.3mL),并在3,000或4,000rpm下离心10分钟,收集血浆溶液(抗凝剂为EDTA-K2),并于-20℃或-70℃下保存。

[0353] 取10μL血浆,加入120μL IS工作液,旋涡2min。然后混合溶液在12000rpm条件下离心2min。取80μL上清液,加入140μL甲醇溶液(甲醇:H₂O=1:1),旋涡2min后,取1.0μL进样LC-MS/MS系统。采用LC-MS/MS方法检测目标化合物的浓度,采用非房室模型计算药代动力学参数。实验结果表明,本发明化合物在比格犬体内具有较好的药代动力学性质。

[0354] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“一实施方案”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”或“一些示例”等的描述意指结合该实施例、实施方案或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例、实施方案或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例、实施方案或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例、实施方案或示例中以合适的方式结合。此外,在不相互矛盾的情况下,本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例、实施方案或示例以及不同实施例、实施方案或示例的特征进行结合和组合。

[0355] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。