

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/7076

A61P 7/00

A61P 7/02

A61P 9/00

A61P 9/10

A61P 43/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03817592.4

[43] 公开日 2005 年 9 月 21 日

[11] 公开号 CN 1671399A

[22] 申请日 2003.7.29 [21] 申请号 03817592.4

[30] 优先权

[32] 2002.7.29 [33] US [31] 60/399,176

[32] 2002.7.29 [33] US [31] 60/399,177

[32] 2002.11.15 [33] US [31] 60/426,902

[32] 2003.4.2 [33] US [31] 60/459,803

[86] 国际申请 PCT/US2003/023511 2003.7.29

[87] 国际公布 WO2004/011010 英 2004.2.5

[85] 进入国家阶段日期 2005.1.24

[71] 申请人 CV 医药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 路易斯·贝拉尔迪内利

[74] 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司

代理人 章社杲 彭 焱

权利要求书 4 页 说明书 50 页 附图 17 页

[54] 发明名称 利用 A_{2A} 受体激动剂的心肌灌注显像

[57] 摘要

本发明公开了一种心肌显像方法，该方法通过给予接受心肌显像的人类一种或多种腺苷 A_{2A} 腺苷受体激动剂来完成。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种产生冠状血管扩张而不伴随末梢血管扩张的方法,包括给予人类至少 10 μg 的至少一种 $\text{A}_{2\text{A}}$ 受体激动剂。
2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,将所述 $\text{A}_{2\text{A}}$ 受体激动剂以剂量不超过约 1000 μg 的量给予。
3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,将所述 $\text{A}_{2\text{A}}$ 受体激动剂以约 10 μg 至约 600 μg 范围的量给予。
4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,将所述 $\text{A}_{2\text{A}}$ 受体激动剂以单次剂量给予。
5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,将所述 $\text{A}_{2\text{A}}$ 受体激动剂通过静脉推注给予。
6. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,将所述 $\text{A}_{2\text{A}}$ 受体激动剂以约 0.05 至约 60 $\mu\text{g/kg}$ 范围的量给予,并将所述 $\text{A}_{2\text{A}}$ 受体激动剂通过静脉推注给予。
7. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,将所述 $\text{A}_{2\text{A}}$ 受体激动剂以约 0.1 至约 30 $\mu\text{g/kg}$ 范围的量给予,其中将所述 $\text{A}_{2\text{A}}$ 受体激动剂通过静脉推注给予。
8. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,将所述 $\text{A}_{2\text{A}}$ 受体激动剂以不大于约 20 $\mu\text{g/kg}$ 的量给予仰卧的患者,其中将所述 $\text{A}_{2\text{A}}$ 受体激动剂通过静脉推注给予。

9. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 将所述 A_{2A} 受体激动剂以不大于约 10 $\mu\text{g/kg}$ 的量给予站立的患者, 其中将所述 A_{2A} 受体激动剂通过静脉推注给予。
10. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 将所述 A_{2A} 受体激动剂以约 10 μg 至约 600 μg 范围的量给予, 其中将所述 A_{2A} 受体激动剂在约 20 秒内给予。
11. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 将所述 A_{2A} 受体激动剂以约 10 μg 至约 600 μg 范围的量给予, 其中将所述 A_{2A} 受体激动剂在小于约 10 秒内给予。
12. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 将所述 A_{2A} 受体激动剂以不大于约 100 μg 的量给予。
13. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 将所述 A_{2A} 受体激动剂以不大于约 600 μg 的量给予。
14. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 将所述 A_{2A} 受体激动剂以不大于约 500 μg 的量给予。
15. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 将所述 A_{2A} 受体激动剂以约 100 μg 至约 500 μg 范围的量给予。
16. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 所述 A_{2A} 受体激动剂选自由 CVT-3033、CVT-3146、及其组合组成的组。
17. 一种人类心肌灌注显像方法, 包括: 给予所述人类放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂, 其中, 给予所述放射性核素和所述 A_{2A} 受体激动剂后, 针对血流量不足的区域进行所述心肌检查。

18. 根据权利要求 17 所述的方法, 其中, 所述心肌检查自给予所述 A_{2A} 受体激动剂的约 1 分钟内开始进行。
19. 根据权利要求 17 所述的方法, 其中, 所述 A_{2A} 受体激动剂的给予引起冠状动脉血流量至少 2.5 倍的增加。
20. 根据权利要求 17 所述的方法, 其中, 所述 A_{2A} 受体激动剂的给予引起冠状动脉血流量至少 2.5 倍的增加, 其是自给予所述 A_{2A} 受体激动剂的约 1 分钟内达到的。
21. 根据权利要求 17 所述的方法, 其中, 分别给予所述放射性核素和所述 A_{2A} 受体激动剂。
22. 根据权利要求 17 所述的方法, 其中, 同时给予所述放射性核素和所述 A_{2A} 受体激动剂。
23. 根据权利要求 17 所述的方法, 其中, 所述 A_{2A} 受体激动剂的给予引起冠状动脉血流量至少 2.5 倍的增加小于约 5 分钟。
24. 根据权利要求 17 所述的方法, 其中, 所述 A_{2A} 受体激动剂的给予引起冠状动脉血流量至少 2.5 倍的增加小于约 3 分钟。
25. 根据权利要求 17 所述的方法, 其中, 所述 A_{2A} 受体激动剂为 CVT-3146, 将其通过快速静脉推注方式以约 10 μ g 至约 600 μ g 范围的量给予。
26. 根据权利要求 25 所述的方法, 其中, CVT-3146 通过快速静脉推注方式以约 100 μ g 至 500 μ g 范围的量给予。

-
27. 根据权利要求 17 所述的方法, 其中, 所述 A_{2A} 受体激动剂为 CVT-3146, 将其以单次剂量约 10 μg 至约 600 μg 范围的量给予, 与服药人的体重无关。
 28. 根据权利要求 27 所述的方法, 其中, 将所述剂量在约 30 秒或少于 30 秒内给予。
 29. 根据权利要求 27 所述的方法, 其中, 将所述剂量在约 20 秒或少于 20 秒内给予。
 30. 根据权利要求 17 所述的方法, 其中, 将所述 A_{2A} 受体激动剂以单次剂量给予。

利用 A_{2A} 受体激动剂的心肌灌注显像

技术领域

本发明涉及心肌显像方法，该方法通过给予接受心肌显像的哺乳动物一种或多种腺苷 A_{2A} 腺苷受体激动剂来完成。

背景技术

心肌灌注显像（MPI）是一种用于检测和表征冠心病的诊断技术。灌注显像使用诸如放射性核素这样的材料以便确定血液流量不足的区域。在 MPI 中，通过对安静时测得的血液流量结果与在踏车运动时（心脏应激试验）测得的血液流量比较，认为这种用力是必要的以刺激血液流动。遗憾的是，由于诸如外周血管病、关节炎、以及类似的疾病这样的内科病症而致许多患者不能进行足以提供血液流量水平的运动。

因此，用于短时期增加心脏血液流量（CBF）的药理学试剂，尤其是不会引起末梢血管扩张的药理学试剂将会极为有益。就该目的而言，在用放射性核素显像前，将血管扩张剂，如潘生丁，用于患者。潘生丁（双嘧达莫）是一种有效的血管扩张剂，但是诸如疼痛和恶心这样的副作用限制了该化合物的治疗有效性。

腺苷是一种天然存在的核苷，也可以作为有益的血管扩张剂。腺苷通过与由 A₁、A_{2A}、A_{2B} 和 A₃ 等亚型表征的腺苷受体族相互作用发挥其生物效应。Adenoscan[®]（Fujisawa Healthcare Inc.）是天然存在的核苷剂型。Adenoscan[®]已经在市场上销售，作为利用放射性

铊-201 进行灌注研究的佐剂。然而，由于诸如潮红、胸部不适、被迫深呼吸、头痛、咽喉痛、颈痛、及颌痛这样的副作用，使得它的使用受到限制。腺苷的这些副效果是由于除了 A_{2A} 以外的其他腺苷受体亚型的激活作用所致，其介于中间调解腺苷的血管扩张效果。此外，腺苷半衰期短，在该程序期间必须进行多次治疗，由此进一步限制了它的使用。Adenoscan[®]对于许多患者来说是禁忌的，这些患者包括二度或三度阻滞、窦结病、支气管狭窄或支气管痉挛肺病、以及对已知药物过敏的患者。

用于 A_{2A} 腺苷受体的其他有效和有选择性的激动剂是已知的。例如，MRE-0470 (Medco) 是一种腺苷 A_{2A} 受体激动剂，它是一种有效的和有选择性的腺苷衍生物。WRC-0470 (Medco) 是一种腺苷 A_{2A} 激动剂，其在显像时用作佐剂。一般而言，这类化合物对 A_{2A} 受体具有较高的亲和力，因此，在显像中长期作用不够理想。

因此，仍然需要提供一种快速的且使哺乳动物冠状血管扩张最大，同时不引起相应的末梢血管扩张的方法，其对于利用放射性核素试剂的心肌显像是有益的。优选的化合物将对 A_{2A} 腺苷受体具有选择性，并且具有较短的作用时间（虽然作用时间比诸如腺苷这样的化合物长），由此避免多倍剂量给药的需要。

发明内容

以下为本发明的几个方面。

一种在人体产生冠状血管扩张而不伴随末梢血管扩张的方法，包括给予人类至少 $10\ \mu\text{g}$ 的至少一种 A_{2A} 受体激动剂。

一种在人体产生冠状血管扩张而不伴随末梢血管扩张的方法，包括给予人类不超过约 $1000\ \mu\text{g}$ 的 A_{2A} 受体激动剂。

一种在人体产生冠状血管扩张而不伴随末梢血管扩张的方法，包括给予人类约 10 至约 600 μg 范围的量的 A_{2A} 受体激动剂。

一种在人体产生冠状血管扩张而不伴随末梢血管扩张的方法，包括给予人类约 300 μg 的 A_{2A} 受体激动剂。

一种在人体产生冠状血管扩张而不伴随末梢血管扩张的方法，包括给予人类约 400 μg 的 A_{2A} 受体激动剂。

一种在人体产生冠状血管扩张而不伴随末梢血管扩张的方法，包括给予人类约 500 μg 的 A_{2A} 受体激动剂。

一种在人体产生冠状血管扩张而不伴随末梢血管扩张的方法，包括给予人类约 600 μg 的 A_{2A} 受体激动剂。

一种在人体产生冠状血管扩张而不伴随末梢血管扩张的方法，包括给予人类约 700 μg 的 A_{2A} 受体激动剂。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将 A_{2A} 受体激动剂以约 10 μg 至约 600 μg 范围的量给予，并且，其中将 A_{2A} 受体激动剂以单次剂量给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将约 300 μg 的 A_{2A} 受体激动剂以单次剂量给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将约 400 μg 的 A_{2A} 受体激动剂以单次剂量给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将约 500 μg 的 A_{2A} 受体激动剂以单次剂量给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将约 600 μg 的 A_{2A} 受体激动剂以单次剂量给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将约 700 μg 的 A_{2A} 受体激动剂以单次剂量给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将 A_{2A} 受体激动剂以约 10 μg 至约 600 μg 范围的量给予，并且，其中将 A_{2A} 受体激动剂通过静脉推注方式给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将 A_{2A} 受体激动剂以约 0.05 μg/kg 至约 60 μg/kg 范围的量给予，并且，其中将 A_{2A} 受体激动剂通过静脉推注方式 (iv bolus) 给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将 A_{2A} 受体激动剂以约 0.1 μg/kg 至 30 μg/kg 范围的量给予，并且，其中将 A_{2A} 受体激动剂通过静脉推注方式给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，给予仰卧的患者的 A_{2A} 受体激动剂不超过约 20 μg/kg，并将 A_{2A} 受体激动剂通过静脉推注方式给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，给予站立的患者的 A_{2A} 受体激动剂不超过约 10 μg/kg，并将 A_{2A} 受体激动剂通过静脉推注方式给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将 A_{2A} 受体激动剂以约 10 μg 至约 600 μg 范围的量给予，并将 A_{2A} 受体激动剂在约 20 秒内给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将 A_{2A} 受体激动剂以约 10 μg 至约 600 μg 范围的量给予，并将 A_{2A} 受体激动剂在小于约 10 秒内给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将 A_{2A} 受体激动剂以大于约 10 μg 的量给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将 A_{2A} 受体激动剂以大于约 100 μg 的量给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将 A_{2A} 受体激动剂以不大于 600 μg 的量给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将 A_{2A} 受体激动剂以不大于 500 μg 的量给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将 A_{2A} 受体激动剂以约 100 μg 至约 500 μg 范围的量给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，A_{2A} 受体激动剂选自由 CVT-3033、CVT-3146、及其组合组成的组。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予人类放射性核素和约 300 μg 的化合物，该化合物选自由 CVT-3033、CVT-3146 组成的组。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予人类放射性核素和约 400 μg 的化合物，该化合物选自由 CVT-3033、CVT-3146 组成的组。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予人类放射性核素和约 500 μg 的化合物，该化合物选自由 CVT-3033、CVT-3146 组成的组。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予人类放射性核素和约 600 μg 的化合物，该化合物选自由 CVT-3033、CVT-3146 组成的组。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予人类放射性核素和约 700 μg 的化合物，该化合物选自由 CVT-3033、CVT-3146 组成的组。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂后，紧接着针对血液流量不足的区域进行心肌检查。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂后，紧接着针对血液流量不足的区域进行心肌检查，其中，心肌检查自 A_{2A} 受体激动剂给予后约 1 分钟之内开始进行。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，给予 A_{2A} 受体激动剂可引起冠状动脉血流量至少 2.5 倍的增长。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，给予 A_{2A} 受体激动剂可引起冠状动脉血流量至少 2.5 倍的增长，其是自给予 A_{2A} 受体激动剂约 1 分钟之内达到的。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂分别给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，将放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂同时给予。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，给予 A_{2A} 受体激动剂可引起冠状动脉血流量至少 2.5 倍的增长不小于约 5 分钟。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：给予放射性核素和 A_{2A} 受体激动剂，其中，给予 A_{2A} 受体激动剂可引起冠状动脉血流量至少 2.5 倍的增长不小于约 3 分钟。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：以快速静脉推注方式给予约 10 μg 至约 600 μg 的 CVT-3146。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：以快速静脉推注方式给予约 100 μg 至约 500 μg 的 CVT-3146。

一种人体心肌灌注显像方法，包括：以静脉推注方式给予约 10 μg 至约 600 μg 的 CVT-3146，该剂量与服用人的体重无关。

在以上所有方法中，优选地，剂量采用单次剂量方式给予。

在以上所有方法中，给予 A_{2A} 受体激动剂之前、之时、或之后，给予至少一种放射性核素，以便于心肌显像。

在以上所有方法中，将剂量优选地在 60 秒或少于 60 秒内给予，优选地在 30 秒或少于 30 秒内给予，更优选地在 20 秒或少于 20 秒内给予。

附图说明

图 1 是在 18 μg 腺苷冠状动脉内 (IC) 推注 (上部) 和 30 μg CVT-3146 静脉 (IV) 推注给药后的冠状动脉内多普勒流速分布图；

图 2 是显示 CVT-3146 剂量与冠状峰值流速之间的关系图；

图 3 是记录针对可变剂量的 CVT-3146，冠状流速大于或等于 2.5 倍基线冠状流速的持续时间图表，其中，“n”指患者服用剂量的次数；

图 4 是针对人类患者接受 400 μ g 的 CVT-3146 静脉推注的平均峰值速度（APV）比率的时程图；

图 5 是针对人类患者接受 400 μ g 的 CVT-3146 静脉推注的心率的时程图；

图 6 是针对人类患者接受 400 μ g 的 CVT-3146 静脉推注的血压的时程；

图 7 是不利事件表；

图 8 是健康男性志愿者在仰卧位置时，平均 CVT-3146 血浆浓度随时间变化图。不同的曲线与给予患者的 CVT-3146 量不同有关；

图 9 和图 10 是健康男性志愿者在站立位置或仰卧位置时，在 CVT-3146 的不同注射剂量水平下，心率的平均变化图；

图 11 是心率的最大变化与给予站立或仰卧的男性患者 CVT-3146 的总剂量之间的关系图。在图中，术语“DBS”指的是测量数据点，而“fit”指的是与测量数据点相匹配（拟和）的曲线；

图 12 是心率-（曲线下的区域）自基线处 AUC（0-15 分钟）的变化与给予站立或仰卧的人类受试者 CVT-3146 的总剂量之间的关系图；

图 13 是针对仰卧位患者在 CVT-3146 的最大血浆浓度下自基线心率的最高变化图；

图 14 是针对仰卧位患者心率-（曲线下的区域-时间对效应）自基线的 AUCE（0-15 分钟）的变化与血浆 AUC（0-15 分钟）的关系图；

图 15 是在 $20 \mu\text{g/kg}$ 的 CVT-3146 剂量下，自基线的平均心率变化与平均血浆浓度随着时间而变化的时间分布图；

图 16 是在肺动脉(PA)、四肢动脉(FA)、脑动脉脉管系统(BA)、和冠状动脉左旋支(LCS)处测得的给予 CVT-3146 后，血液流速的平均峰值随时间的变化图；

图 17 是对于不同剂量的 CVT-3146，心率(HR)和血压(BP)的百分数变化图；以及

图 18 是在给予醒着的狗增加量的 ADO 或 CVT-3146 后，LBF 和 RBF 血液流速的变化图。

具体实施方式

有效的 A_{2A} 激动剂，当在用显像剂给药之前或与显像剂同时加入时，作为心脏显像的佐剂是有益的。适宜的显像剂包括 ^{201}Tl 铊或 ^{99m}Tc -Sestamibi、 ^{99m}Tc -teboroxime、和 ^{99m}Tc (III)。

已经确定新型且有效的 A_{2A} 激动剂可以增加 CBF，但是不会明显地增加外周血液流量。 A_{2A} 激动剂，尤其是 CVT-3146 和 CVT-3033 在给药后具有快速发作和短的持续时间。这些新型化合物未曾预料且新近确定的益处在于，当它们以快速推注静脉内(i.v.)注射的方式少量给药时，是非常有益的。 A_{2A} 受体激动剂以少至 $10 \mu\text{g}$ 且多至 $600 \mu\text{g}$ 或以上的量给予时仍然有效，即使有副作用也微乎其微。最佳剂量可以包括少至 $10 \mu\text{g}$ 且多至约 $1000 \mu\text{g}$ 或以上的 A_{2A} 受体激动剂。更为优选的是，最佳剂量范围在约 $100 \mu\text{g}$ 至约 $500 \mu\text{g}$ 的

至少一种 A_{2A} 受体激动剂。优选的是， A_{2A} 受体激动剂以快速推注方式注射，用量选自约 300 μg 、约 400 μg 、约 500 μg 、约 600 μg 和约 700 μg 。与腺苷相比，这些用量是出乎意料地少，通常腺苷是以约 140 $\mu\text{g/kg}$ 的速度以静脉推注方式连续给予。与腺苷有所不同的是，相同剂量的 A_{2A} 受体激动剂，尤其是 CVT-3146 和 CVT-3033 可以不考虑患者的体重而给予患者。因此，就心肌显像而言，以静脉推注方式给予的单个均匀量的 A_{2A} 受体激动剂要明显地更为简单，比起根据时间和重量来给予腺苷，其出现误差趋势更小。然而，给予人类患者的 A_{2A} 受体激动剂的剂量也可以根据体重来确定。通常，以体重为基准的剂量范围在约 0.05 至约 60 $\mu\text{g/kg}$ 之间，更优选的是在约 0.1 至约 30 $\mu\text{g/kg}$ 之间。尤其是 CVT-3146，通常当以多达 10 $\mu\text{g/kg}$ 给予站立的患者时，以 20 $\mu\text{g/kg}$ 给予仰卧的患者时，耐受性很好。

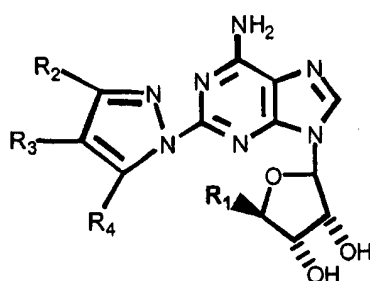
本发明的 A_{2A} 激动剂可以口服给药、静脉给药，通过表皮给药或通过本领域已知的其他方式，用于以优选的静脉推注给药方式给予治疗剂。在一个实施例中，在 60 秒或更短的时间进行推注给药（bolus dosing）。在另一个实施例中，在约 30 秒或更短的时间进行推注给药，更优选的是，在约 20 秒或更短时间或者在约 10 秒或更短时间进行推注给药。

优选地，本发明的 A_{2A} 激动剂以单次剂量给予。术语“单次剂量”通常是指单次快速地给予至少一种治疗剂量的 A_{2A} 受体激动剂。术语“单次剂量”并不包含延长期限给予的一个剂量或多个剂量，例如，连续的静脉灌注。

可以将包括本发明化合物、和/或其衍生物的药物组合物按用于肠胃外给药的溶液或冻干的散剂配方制备。散剂可以在使用前通过加入适当的稀释剂或其他药用载体重新配制。如果以液体形式使用，优选地，将本发明的组合物引入缓冲的、等渗的、含水溶液中。

适当的稀释剂的实例是标准等渗盐溶液、标准的 5%葡萄糖水溶液和缓冲乙酸钠或乙酸铵溶液。这些液体剂型适合于肠胃外给药，但也可口服给药。向药物组合物（包括本发明化合物）中加入赋形剂，例如，聚乙烯吡咯烷酮、明胶、羧基纤维素、阿拉伯胶、聚乙二醇、甘露醇、氯化钠、柠檬酸钠、或本领域技术人员熟知的任何其他赋形剂，则可能更为理想。

对 A_{2A} 腺苷受体有效的且有选择性的激动剂，用于本发明方法的第一类化合物是 2-腺苷 N-吡唑化合物，其化学式为：



其中 $R^1 = CH_2OH$ 、 $-CONR_5R_6$;

R^3 独立地选自由以下基团组成的组，即： C_{1-15} 烷基、卤素、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OCONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 、以及 $OCON(R^{20})_2$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 C_{2-15} 链烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环基、芳基、和杂芳基，其中，烷基、链烯基、炔基、芳基、杂环基和杂芳基取代基可被 1 至 3 个独立地选自由以下基团组成的组的取代基可选地取代，即：卤素、烷基、 NO_2 、杂环基、芳基、杂芳基、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、

$\text{NR}^{20}\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、以及 $\text{OCON}(\text{R}^{20})_2$ ，并且，其中可选取代的杂芳基、芳基、和杂环基取代基可被卤素、 NO_2 、烷基、 CF_3 、氨基、一或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 NCOR^{22} 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 CN 或 OR^{20} 可选地取代；

R^5 和 R^6 每个独立地选自 H 和 C_{1-15} 烷基，其中 C_{1-15} 烷基可被 1 至 2 个独立地选自以下基团的取代基可选地取代，即：卤素、 NO_2 、杂环基、芳基、杂芳基、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、以及 $\text{OCON}(\text{R}^{20})_2$ ，其中，每个可选取代的杂芳基、芳基、和杂环基取代基可被卤素、 NO_2 、烷基、 CF_3 、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、 NCOR^{22} 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 CN 、和 OR^{20} 可选地取代；

R^7 选自由以下基团组成的组，即：氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 链烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、链烯基、炔基、芳基、杂环基、和杂芳基取代基可被 1 至 3 个独立地选自由以下基团的取代基可选地取代，即：卤素、 NO_2 、杂环基、芳基、杂芳基、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、

$\text{NR}^{20}\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、以及 $\text{OCON}(\text{R}^{20})_2$ ，其中，每个可选取代的杂芳基、芳基、和杂环基取代基可被卤素、 NO_2 、烷基、 CF_3 、氨基、一烷基氨基或二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、 NCOR^{22} 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 CN 、和 OR^{20} 可选地取代；

R^8 选自由以下基团组成的组，即：氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 链烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环基、芳基、和杂芳基，其中，烷基、链烯基、炔基、芳基、杂环基和杂芳基取代基可被 1 至 3 个独立地选自由以下基团组成的组的取代基可选地取代，即：卤素、 NO_2 、杂环基、芳基、杂芳基、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、以及 $\text{OCON}(\text{R}^{20})_2$ ，其中，每个可选取代的杂芳基、芳基、和杂环基取代基可被卤素、 NO_2 、烷基、 CF_3 、氨基、一烷基氨基或二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、 NCOR^{22} 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 CN 、和 OR^{20} 可选地取代；

R^{20} 选自由以下基团组成的组，即：氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 链烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环基、芳基、和杂芳基，其中烷基、链烯基、炔基、杂环基、芳基和杂芳基取代基可被 1 至 3 个独立地选自以下基团的取代基可选地取代，即：卤素、烷基、一烷基氨基或二烷基氨基

基、烷基酰胺或芳基酰胺或杂芳基酰胺、CN、O-C₁₋₆ 烷基、CF₃、芳基、和杂芳基；

R²² 选自由以下基团组成的组，即：C₁₋₁₅ 烷基、C₂₋₁₅ 链烯基、C₂₋₁₅ 炔基、杂环基、芳基和杂芳基，其中，烷基、链烯基、炔基、杂环基、芳基和杂芳基取代基可被 1 至 3 个独立地选自以下基团的取代基可选地取代，即：卤素、烷基、一烷基氨基或二烷基氨基、烷基酰胺或芳基酰胺或杂芳基酰胺、CN、O-C₁₋₆ 烷基、CF₃、芳基和杂芳基；并且，其中，R² 和 R⁴ 选自由以下基团组成的组，即：氢、C₁₋₆ 烷基和芳基，其中烷基和芳基取代基可被以下取代基可选取代，即：卤素、CN、CF₃、OR²⁰ 和 N(R²⁰)₂，但限制性条件是，当 R² 不是氢时，则 R⁴ 是氢，而当 R⁴ 不是氢时，则 R² 是氢。

在本发明相关组的化合物中，R³ 选自由以下基团组成的组，即：C₁₋₁₅ 烷基、卤素、CF₃、CN、OR²⁰、SR²⁰、S(O)R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、COR²⁰、CO₂R²⁰、CONR⁷R⁸、芳基和杂芳基；其中，烷基、芳基和杂芳基取代基可被 1 至 3 个独立地选自以下基团组成的组的取代基可选地取代，即：卤素、芳基、杂芳基、CF₃、CN、OR²⁰、SR²⁰、S(O)R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、COR²⁰、CO₂R²⁰ 或 CON(R²⁰)₂、每个可选取代的杂芳基和芳基取代基可被卤素、烷基、CF₃、CN 和 OR²⁰ 可选地取代；R⁵ 和 R⁶ 独立地选自以下基团，即：氢和 C₁₋₁₅ 烷基，包括一个可选的芳基取代基，并且每个可选的芳基取代基被卤素或 CF₃ 取代；R⁷ 选自由以下基团组成的组，即：C₁₋₁₅ 烷基、C₂₋₁₅ 炔基、芳基和杂芳基，其中，烷基、炔基、芳基和杂芳基取代基可被 1 至 3 个独立地选自以下基团组成的组的取代基可选地取代，即：卤素、芳基、杂芳基、CF₃、CN、OR²⁰，并且每个可选的杂芳基和芳基取代基被卤素、烷基、CF₃、CN 或 OR²⁰ 可选地取代；R⁸ 选自由以下基团组成的组，即：氢和 C₁₋₁₅ 烷基；R²⁰ 选自由以下基团组成的组，即：氢、C₁₋₄ 烷基和芳基，其中烷基和芳基取代基被一个烷

基取代基可选地取代；而 R^{22} 选自由以下基团组成的组，即： C_{1-4} 烷基和芳基，每个都由 1 至 3 个烷基可选地取代。

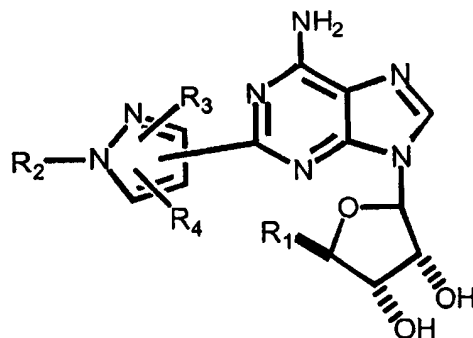
在另一组相关化合物中， R^1 是 CH_2OH ； R^3 选自由以下基团，即： CO_2R^{20} 、 $-CONR^7R^8$ 和芳基，其中芳基取代基被 1 至 2 个独立地选自由以下基团组成的组的取代基可选地取代，即：卤素、 C_{1-6} 烷基、 CF_3 和 OR^{20} ； R^7 选自由以下基团组成的组，即：氢、 C_{1-8} 烷基和芳基，其中，烷基和芳基取代基被选自以下基团组成的组的一个取代基可选地取代，即：卤素、芳基、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} ，并且，其中，每个可选的芳基取代基被卤素、烷基、 CF_3 、 CN 和 OR^{20} 可选地取代； R^8 选自由以下基团组成的组，即：氢和 C_{1-8} 烷基；以及 R^{20} 选自氢和 C_{1-4} 烷基。

在本发明的另一相关类化合物中， $R^1=CH_2OH$ ； R^3 选自由以下基团组成的组，即： CO_2R^{20} 、 $-CONR^7R^8$ 以及芳基，芳基被选自由以下基团组成的组的一个取代基可选地取代，即卤素、 C_{1-3} 烷基和 OR^{20} ； R^7 选自氢和 C_{1-3} 烷基； R^8 为氢；以及 R^{20} 选自氢和 C_{1-4} 烷基。在优选具体实施例中，最优选地， R^3 选自 $-CO_2Et$ 和 $-CONHEt$ 。

在本发明的另一组相关化合物中， $R^1=-CONHEt$ ， R^3 选自由以下基团组成的组，即： CO_2R^{20} 、 $-CONR^7R^8$ 以及芳基，芳基由 1 至 2 个独立地选自由以下基团组成的组的取代基可选地取代，即卤素、 C_{1-3} 烷基、 CF_3 或 OR^{20} ； R^7 选自由氢和 C_{1-8} 烷基组成的组，而 C_{1-8} 烷基由选自由以下基团组成的组中的一个取代基可选地取代，即：卤素、 CF_3 、 CN 或 OR^{20} ； R^8 选自由以下基团组成的组，即：氢和 C_{1-3} 烷基；以及 R^{20} 选自由以下基团组成的组，即：氢和 C_{1-4} 烷基。在更优选的实施例中， R^8 优选为氢， R^7 优选地选自由以下基团组成的组，即：氢和 C_{1-3} ，而 R^{20} 优选地选自由氢和 C_{1-4} 烷基组成的组。

特别有用的化合物从以下选取：1-{9-[(4S,2R,3R,5R) -3,4-二羟基-5-(羟甲基)草脲胺-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-羧酸酯、(4S,2R,3R,5R) -2-{6-氨基-2-[4-(4-氯苯基)吡唑基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)草脲胺-3,4-二醇、(4S,2R,3R,5R) -2-{6-氨基-2-[4-(4-甲氧基苯基)吡唑基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)草脲胺-3,4-二醇、(4S,2R,3R,5R) -2-{6-氨基-2-[4-(4-甲基苯基)吡唑基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)草脲胺-3,4-二醇、(1-{9-[(4S,2R,3R,5R) -3,4-二羟基-5-(羟甲基)草脲胺-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-基)-N-甲基羧酰胺、1-{9-[(4S,2R,3R,5R) -3,4-二羟基-5-(羟甲基)草脲胺-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-羧酸、(1-{9-[(4S,2R,3R,5R) -3,4-二羟基-5-(羟甲基)草脲胺-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-基) -N,N-二甲基羧酰胺、(1-{9-[(4S,2R,3R,5R) -3,4-二羟基-5-(羟甲基)草脲胺-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-基) -N-乙基羧酰胺、1-{9-[(4S,2R,3R,5R) -3,4-二羟基-5-(羟甲基)草脲胺-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-羧酰胺、1-{9-[(4S,2R,3R,5R) -3,4-二羟基-5-(羟甲基)草脲胺-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-基) -N-(环戊基甲基)羧酰胺、(1-{9-[(4S,2R,3R,5R) -3,4-二羟基-5-(羟甲基)草脲胺-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-基) -N-[(4-氯苯基)甲基]羧酰胺、乙基 2-[(1-{9-[(4S,2R,3R,5R) -3,4-二羟基-5-(羟甲基)草脲胺-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-基) 羰基氨基]乙酸酯、以及它们的混合物。

对 A_{2A} 腺苷受体有效且有选择性的激动剂，用于本发明方法的第二类化合物是 2-腺苷 C-吡唑化合物，其化学式为：



其中 R^1 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、和 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$;

R^2 选自由以下基团组成的组, 即: 氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 链烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环基、芳基、和杂芳基, 其中烷基、链烯基、炔基、芳基、杂环基和杂芳基取代基可被 1 至 3 个独立地选自由以下基团组成的组的取代基可选地取代, 即: 卤素、 NO_2 、杂环基、芳基、杂芳基、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、以及 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, 并且, 其中每个可选取代的杂芳基、芳基和杂环基取代基可被卤素、 NO_2 、烷基、 CF_3 、氨基、一或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 NCOR^{22} 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 CN 或 OR^{20} 可选地取代;

R^3 、 R^4 分别选自由以下基团组成的组, 即: 氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 链烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环基、芳基和杂芳基、卤素、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、

$\text{NR}^{20}\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、以及 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ，其中烷基、链烯基、炔基、芳基、杂环基和杂芳基取代基可被 1 至 3 个独立地选自由以下基团组成的组的取代基可选地取代，即：卤素、 NO_2 、杂环基、芳基、杂芳基、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、以及 $\text{OCON}(\text{R}^{20})_2$ 可选地取代，其中每个可选取代的杂芳基、芳基和杂环基取代基可被卤素、 NO_2 、烷基、 CF_3 、氨基、一或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 NCOR^{22} 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 CN 或 OR^{20} 可选地取代；

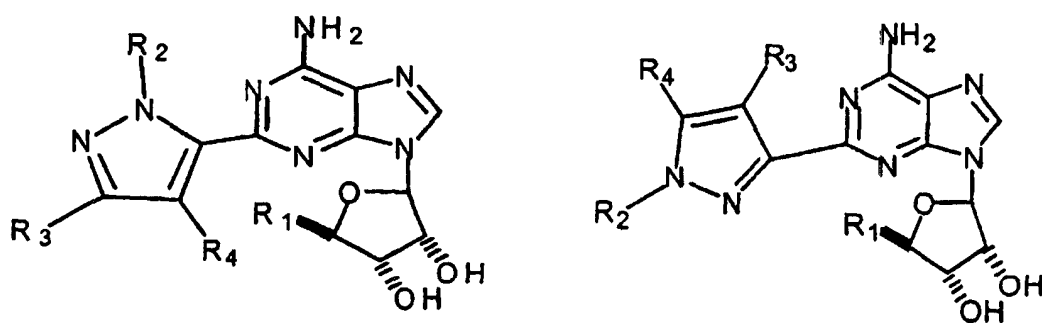
R^5 和 R^6 每个分别是氢、 C_{1-15} 烷基，其中 C_{1-15} 烷基具有 1 至 2 个取代基，该取代基独立地选自由以下基团组成的组，即：卤素、 NO_2 、杂环基、芳基、杂芳基、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、以及 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ，其中每个可选取代的杂芳基、芳基和杂环基取代基可被卤素、 NO_2 、烷基、 CF_3 、氨基、一或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 NCOR^{22} 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、

$\text{OC(O)N(R}^{20}\text{)}_2$ 、 SR^{20} 、 S(O)R^{22} 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^{20}\text{)}_2$ 、 CN 或 OR^{20} 可选地取代；

R^{20} 选自由以下基团组成的组，即：氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 链烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、链烯基、炔基、杂环基、芳基和杂芳基取代基可被 1 至 3 个独立地选自以下基团的取代基可选地取代，即：卤素、烷基、一烷基氨基或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 CN 、 O-C_{1-6} 烷基、 CF_3 、芳基、和杂芳基；以及

R^{22} 选自由以下基团组成的组，即： C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 链烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环基、芳基和杂芳基，其中烷基、链烯基、炔基、杂环基、芳基和杂芳基取代基可被 1 至 3 个独立地选自以下基团的取代基可选地取代，即：卤素、烷基、一烷基氨基或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 CN 、 O-C_{1-6} 烷基、 CF_3 、芳基和杂芳基；其中， $\text{R}^1=\text{CH}_2\text{OH}$ ， R^3 是氢， R^4 是氢，吡唑环通过 C^4 连接，且 R^2 不是氢。

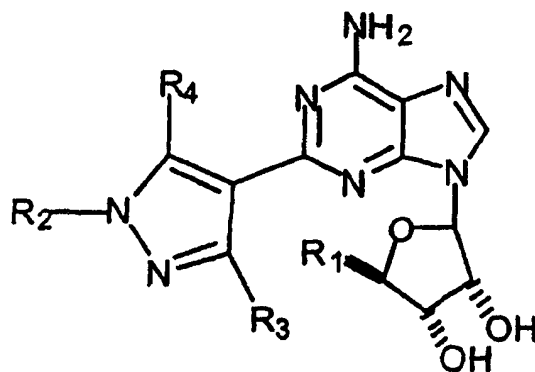
当选择的化合物具有以下之一的化学式时：



则优选的是 R^1 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ； R^2 选自由以下基团组成的组，即：氢、 C_{1-8} 烷基，其中烷基可被 1 个独立地选自自由以下基团组成的组的取代基可选地取代，即：芳基、 CF_3 、 CN ，其中每个可选取代的芳基取代基可被以下基团取代，即：卤素、烷基、 CF_3 或 CN ；而

R^3 和 R^4 每个独立地选自由以下基团组成的组，即：氢、甲基，更优选的是， R^3 和 R^4 各为氢。

当本发明的化合物具有以下化学式时：

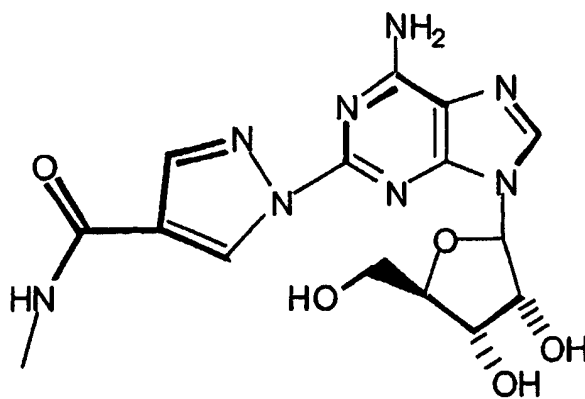


则优选的是 R^1 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ； R^2 选自以下基团，即：氢和被苯基可取代的 C_{1-6} 烷基。更优选的是， R^2 选自苄基和戊基； R^3 选自由以下基团组成的组，即：氢、 C_{1-6} 烷基、芳基，其中烷基和芳基取代基可被 1 至 2 个独立地选自由以下基团组成的组的取代基可选地取代，即：卤素、芳基、 CF_3 、 CN ；其中每个可取代的芳基取代基可被以下基团取代，即：卤素、烷基、 CF_3 或 CN ；而 R^4 选自由以下基团组成的组，即：氢和 C_{1-6} 烷基，而更优选地， R^4 选自氢和甲基。

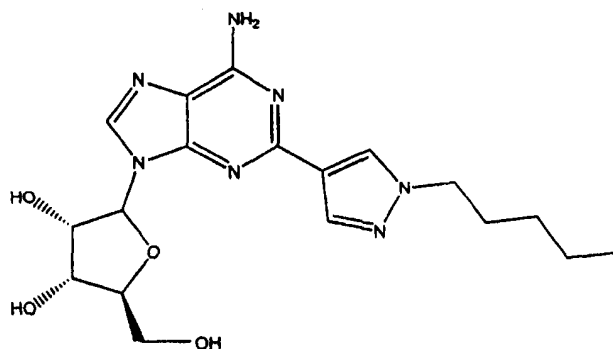
更为特殊类的化合物选自由以下基团组成的组：
 (4S,2R,3R,5R)-2-{6-氨基-2-[1-苄基吡唑-4-基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)草脲胺-3,4-二醇、(4S,2R,3R,5R)-2-{6-氨基-2-(1-戊基吡唑-4-基)嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)草脲胺-3,4-二醇、(4S,2R,3R,5R)-2-[6-氨基-2-(1-甲基吡唑-4-基)嘌呤-9-基]-5-(羟甲基)草脲胺-3,4-二醇、(4S,2R,3R,5R)-2-{6-氨基-2-[1-(甲基乙基)吡唑-4-基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)草脲胺-3,4-二醇、(4S,2R,3R,5R)-2-{6-氨基-2-[1-(3-苯丙基)吡唑-4-基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)草脲胺-3,4-二醇、(4S,2R,3R,5R)-2-{6-氨基-2-[1-(4-叔丁基苄基)吡唑-4-基]嘌呤-9-

基}-5-(羟甲基)草脲胺-3,4-二醇、(4S,2R,3R,5R)-2-{6-氨基-2-吡唑-4-基嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)草脲胺-3,4-二醇、(4S,2R,3R,5R)-2-{6-氨基-2-[1-戊-4-烯基吡唑-4-基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)草脲胺-3,4-二醇、(4S,2R,3R,5R)-2-{6-氨基-2-[1-(癸基吡唑-4-基)嘌呤-9-基]-5-(羟甲基)草脲胺-3,4-二醇、(4S,2R,3R,5R)-2-{6-氨基-2-[1-(环己基甲基)吡唑-4-基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)草脲胺-3,4-二醇、(4S,2R,3R,5R)-2-{6-氨基-2-[1-(2-苯乙基)吡唑-4-基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)草脲胺-3,4-二醇、(4S,2R,3R,5R)-2-{6-氨基-2-[1-(3-环己基丙基)吡唑-4-基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)草脲胺-3,4-二醇、(4S,2R,3R,5R)-2-{6-氨基-2-[1-(2-环己基乙基)吡唑-4-基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)草脲胺-3,4-二醇、及其它们的混合物。

对 A_{2A} 腺苷受体非常有用、有效且有选择性的激动剂是 CVT-3146 或 (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)草脲胺-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-基)-N-甲基羧酰胺, 其具有以下化学式:



作为选择性的 A_{2A} 腺苷受体激动剂, 可持续较短作用时间的另一个优选化合物是有益的, 它具有以下化学式:



CVT-3033

CVT-3033 作为心肌显像的佐剂特别有益。

对于以上所确定的第一类和第二类化合物更为详细地披露于美国专利第 6,403,567 号和第 6,214,807 号中, 将其各自的说明书均结合于此作为参考。

以下定义适合在此用到的术语。

术语“卤”或“卤素”单独或结合在一起是指所有的卤素, 即, 氯 (Cl)、氟 (F)、溴 (Br)、碘 (I)。

“羟基”是指基团-OH。

“硫羧”或“巯基”是指基团-SH。

“烷基”单独或结合在一起是指含有 1 至 20 个, 优选的是 1 至 15 个碳原子 (除非另有特殊定义) 的烷烃衍生的自由基。它是直链烷基、支链烷基或环烷基。优选地, 含有 1-15 个, 更优选的是 1-8 个, 更为优选的是 1-6 个, 再优选的是 1-4 个, 最优选的是 1-2 个碳原子的直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基等。在此所用术语“低级烷基”用于说明以上所述的直链烷基。优选地, 环烷基是指每个环上的环数是单环、双环或三环体系, 如 3-8 个, 更优选的是 3-6 个, 例如, 环丙基、环戊基、环

己基、金刚烷基 (adamantyl) 等。烷基也包括含有或被环烷基部分间断的直链或支链烷基。直链或支链烷基被连接在任意可取的点上以生成稳定的化合物。这些实例包括但不限于 4-(异丙基)-环己基乙基或 2-甲基-环丙基戊基。取代的烷基是上述定义的直链烷基、支链烷基或环烷基，由 1 至 3 个基团独立地取代，或由以下取代基取代，即：卤素、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、酰氧基、芳氧基、杂芳氧基，由烷基、芳基或杂芳基经单基取代或双取代的氨基、脒基、被烷基、芳基、杂芳基或杂环基可选取代的尿素 (脲)，被烷基、芳基或杂芳基经 N-单基取代-或 N,N-双取代的氨基磺酰基，烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、烷基羰氨基、芳基羰氨基、杂芳基羰氨基、或类似的基团。

“链烯基”单独或结合在一起是指含有 2 至 20 个，优选的是 2 至 17 个，更优选的是 2-10 个，甚至 2-8 个，最优选的是 2-4 个碳原子，并且至少含有一个，优选的是 1 至 3 个，更优选的是 1-2 个，最优选的是 1 个碳碳双键的直链、支链或环状烃。在环烷基的情况下，一个以上的碳碳双键的共轭作用并非是将芳香性给予环。碳碳双键可以包含在环烷基部分中，环丙基除外，或者包含在直链或支链部分中。链烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、环己烯基、环己烯基烷基等等。取代链烯基是上述定义的直链链烯基、支链链烯基或环链烯基，由 1 至 3 个基团独立地取代，或由以下取代基取代，即：卤素、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、酰氧基、芳氧基、杂芳氧基，由烷基、芳基或杂芳基可选地经单基取代或双取代的氨基、脒基、被烷基、芳基、杂芳基或杂环基可选取代的尿素，由烷基、芳基或杂芳基可选地经 N-单基取代-或 N,N-双取代的氨基磺酰基，烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、烷基羰氨基、芳基羰氨基、杂芳基羰氨基

基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基，或被连接在任意可取的点上以生成稳定的化合物的类似基团。

“炔基”单独或结合在一起是指含有 2 至 20 个，优选的是 2 至 17 个，更优选的是 2-10 个，甚至 2-8 个，最优选的是 2-4 个碳原子，并且至少含有一个，优选的是 1 个碳碳三键。炔基的实例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基等等。取代炔基是上述定义的直链炔基或支链炔基，由 1 至 3 个基团独立取代，或由以下取代基取代，即：卤素、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、酰氧基、芳氧基、杂芳氧基，由烷基、芳基或杂芳基可选地经单基取代或双取代的氨基、脒基、由烷基、芳基、杂芳基或杂环基可选取代的尿素，由烷基、芳基或杂芳基可选地经 N-单基取代-或 N,N-双取代的氨基磺酰基，烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、烷基羰氨基、芳基羰氨基、杂芳基羰氨基、或被连接在任意可取的点上以生成稳定的化合物的类似基团。

“烷基链烯基”是指基团 $-R-CR'=CR''R'''$ ，其中 R 为低级烷基，或取代的低级烷基，R'、R''、R''' 可以独立地是氢、卤素、低级烷基、取代低级烷基、酰基、芳基、取代芳基、杂芳基、或如下定义的取代杂芳（hetaryl）基。

“烷基炔基”是指基团 $-R-C\equiv CR'$ ，其中 R 为低级烷基或取代低级烷基，R' 为氢、低级烷基、取代的低级烷基、酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基、或如下定义的取代的杂芳基。

“烷氧基”指基团 $-OR$ ，其中 R 为低级烷基、取代低级烷基、酰基、芳基、取代芳基、芳烷基、取代芳烷基、杂烷基、杂芳基烷基、环烷基、取代环烷基、环杂烷基、或如下定义的取代环杂烷基。

“烷硫基 (Alkylthio)”是指基团-SR、-S(O)_{n=1-2}-R，其中，R 为低级烷基、取代的低级烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基或如在此定义的取代的芳烷基。

“酰基”是指基团-C(O)R，其中，R 为氢、低级烷基、取代的低级烷基、芳基、以及在此定义的取代的芳基等。

“芳氧基”是指基团-OAr，其中，Ar 为芳基、取代的芳基、杂芳基、或如在此定义的取代的杂芳基。

“氨基”是指基团 NRR'，其中，R 和 R'独立地为氢、低级烷基、取代的低级烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基或如在此定义的取代的芳烷基或酰基。

“酰氨基”是指基团-C(O)NRR'，其中，R 和 R'独立地为氢、低级烷基、取代的低级烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基或如在此定义的取代的杂芳基。

“羧基”是指基团-C(O)OR，其中，R 为氢、低级烷基、取代的低级烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基或如在此定义的取代的杂芳基。

“芳基”单独或结合在一起是指苯基或萘基，可选地碳环稠合环烷基，优选的是 5-7 个，更优选的是 5-6 个环中原子数，和/或由 1 至 3 个基团可选地取代，或由以下取代基取代，即：卤素、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、酰氧基、芳氧基、杂芳氧基，由烷基、芳基或杂芳基经单基取代或双取代的氨基、脒基、由烷基、芳基、杂芳基或杂环基可选取代的尿素，由烷基、芳基或杂芳基经 N-单基取代-或 N,N-双取代的氨基磺酰基，烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、烷基羰氨基、芳基羰氨基、杂芳基羰氨基、或类似的基团。

“取代的芳基”是指被一个或多个官能团，例如，卤素、低级烷基、低级烷氧基、烷硫基、乙炔基、氨基、酰氨基、羧基、羟基、芳基、芳氧基、杂环基、杂芳基、取代杂芳基、硝基、氰基、硫羰、磺酰胺基等可选取代的芳基。

“杂环”是指饱和、不饱和或芳香族碳环基团，具有单环（例如，吗啉基、吡啶基或呋喃基）或多稠环（例如，萘吡啶基、喹啉基、喹啉基、中氮茛基、苯并[b]噻吩基），并且在环内至少有一个杂原子，如 N、O 或 S，其可以被以下取代基可选地非取代或取代，如：卤素、低级烷基、低级烷氧基、烷硫基、乙炔基、氨基、酰氨基、羧基、羟基、芳基、芳氧基、杂环基、杂芳基、取代杂芳基、硝基、氰基、硫羰、磺酰胺基等等。

“杂芳基”单独或结合在一起是指含有 5 或 6 个环原子的单环芳环结构，或 8 至 10 个原子的双环芳基，包括一个或多个，优选的是 1 至 4 个，更优选的是 1-3 个，甚至 1-2 个杂原子，独立地选自以下基团，即：O、S 和 N，并且由 1 至 3 个基团可选地取代，或由以下取代基取代，即：卤素、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、酰氧基、芳氧基、杂芳氧基，可选地由烷基、芳基或杂芳基经单基取代或双取代的氨基、脒基、由烷基、芳基、杂芳基或杂环基可选取代的尿素，由烷基、芳基或杂芳基经 N-单基取代或 N,N-双取代的氨基磺酰基，烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、烷基羰氨基、芳基羰氨基、杂芳基羰氨基、或类似的基团。杂芳基也可以包括氧化 S 或 N，例如，叔环氮上的亚磺酰基、磺酰基和氧化氮。碳原子或氮原子是杂芳环结构的连接点，从而保持稳定的芳环。杂芳基的实例为吡啶基、哒嗪基、喹啉基、嘌呤基、吲哚基、喹啉基、嘧啶基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、噻吩基、异噁唑基、氧硫杂二唑基、异噻唑基、四唑基、咪唑基、三嗪基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基等。取代的杂芳基包含一个取代基，连接在碳或氮上以生成稳定的化合物。

“杂环基”单独或结合在一起是指含有 5 或 6 个环原子的非芳烃环烷基，其中环上的 1 至 3 个碳原子被 O、S 或 N 杂原子取代，结合苯并或结合 5-6 个环数的杂芳基，和/或被可选地取代，如环烷基。杂环基也可以包括氧化 S 或 N，例如，叔环氮上的亚磺酰基、磺酰基和氮氧化物。连接点在碳原子或氮原子上。杂环基的实例为四氢呋喃、二羟基吡啶基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、二羟基苯并呋喃基、二羟基吲哚基等。取代的杂环基包含一个取代基，连接在碳或氮上以生成稳定的化合物。

“取代的杂芳基”是指由一个或多个官能团，例如，卤素、低级烷基、低级烷氧基、烷基硫基、乙炔基、氨基、酰氨基、羧基、羟基、芳基、芳氧基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、硫羰、磺酰胺基等，可选地单基取代或多取代的杂环基。

“芳烷基”是指基团-R-Ar，其中 Ar 为芳基，R 为低级烷基或取代的低级烷基。芳基可以被以下取代基可选地非取代或取代，如：卤素、低级烷基、烷氧基、烷基硫基、乙炔基、氨基、酰氨基、羧基、羟基、芳基、芳氧基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、硫羰、磺酰胺基（sulfamido）等。

“杂烷基”是指基团-R-Het，其中 Het 为杂环基，而 R 为低级烷基。杂烷基可以被以下取代基可选地非取代或取代，如：卤素、低级烷基、低级烷氧基、烷基硫基、乙炔基、氨基、酰氨基、羧基、芳基、芳氧基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、硫羰、磺酰胺基等。

“杂芳基烷基”是指基团-R-HetAr，其中 HetAr 为杂芳基，而 R 为低级烷基或取代低级烷基。杂芳基烷基可以被以下取代基可选地非取代或取代，如：卤素、低级烷基、取代的低级烷基、烷氧基、

烷基硫基、乙炔基、芳基、芳氧基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、硫羧、磺酰胺基等。

“环烷基”是指含有 3 至 15 个碳原子的二价环烷基或多环烷基。

“取代的环烷基”是指包括以下一个或多个取代基的环烷基，即：卤素、低级烷基、取代的低级烷基、烷氧基、烷基硫基、乙炔基、芳基、芳氧基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、硫羧、磺酰胺基等。

“环杂烷基”是指环烷基，其中一个或多个环碳原子被杂原子取代（例如，N、O、S 或 P）。

“取代的环杂烷基”是指在此定义的环杂烷基，含有一个或多个取代基，如：卤素、低级烷基、低级烷氧基、烷基硫基、乙炔基、氨基、酰氨基、羧基、羧基、芳基、芳氧基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、硫羧、磺酰胺基等。

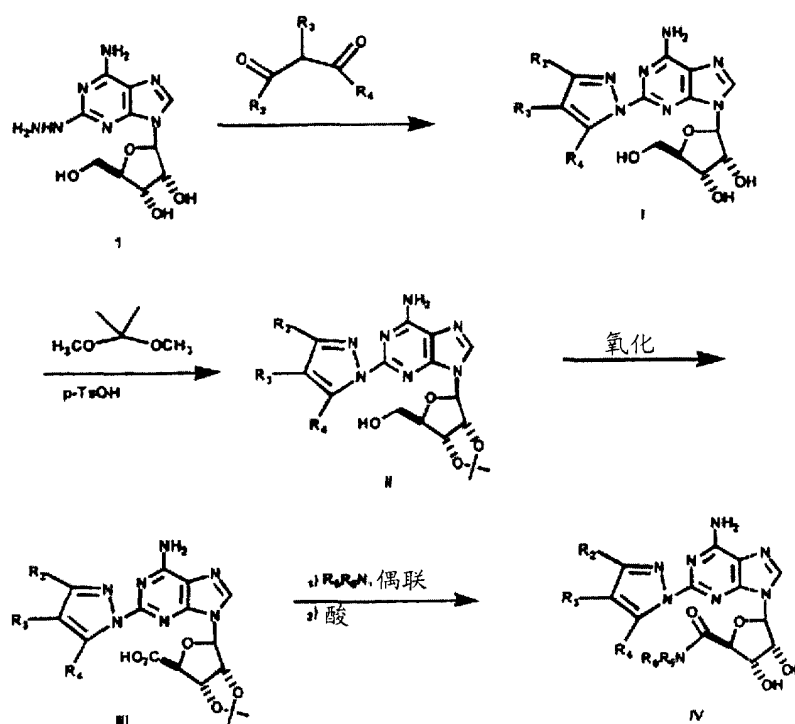
“烷基环烷基”是指基团-R-环烷基，其中环烷基为环烷基，R 为低级烷基或取代的低级烷基。环烷基可以被以下取代基可选地非取代或取代，如：卤素、低级烷基、低级烷氧基、烷基硫基、乙炔基、氨基、酰氨基、羧基、羧基、芳基、芳氧基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、硫羧、磺酰胺基等。

“烷基环杂烷基”是指基团-R-环杂烷基，其中 R 为低级烷基或取代的低级烷基。环杂烷基可以被以下取代基可选地非取代或取代，如：卤素、低级烷基、低级烷氧基、烷基硫基、氨基、酰氨基、羧基、乙炔基、羧基、芳基、芳氧基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、氰基、硫羧、磺酰胺基等。

以上确定的第一类化合物可以按图 1-4 所示制备。

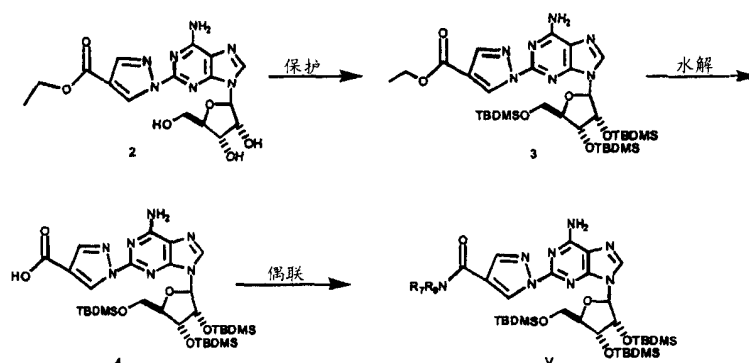
具有通式 IV 的化合物可以按图解 1 所示制备。

图解 1.



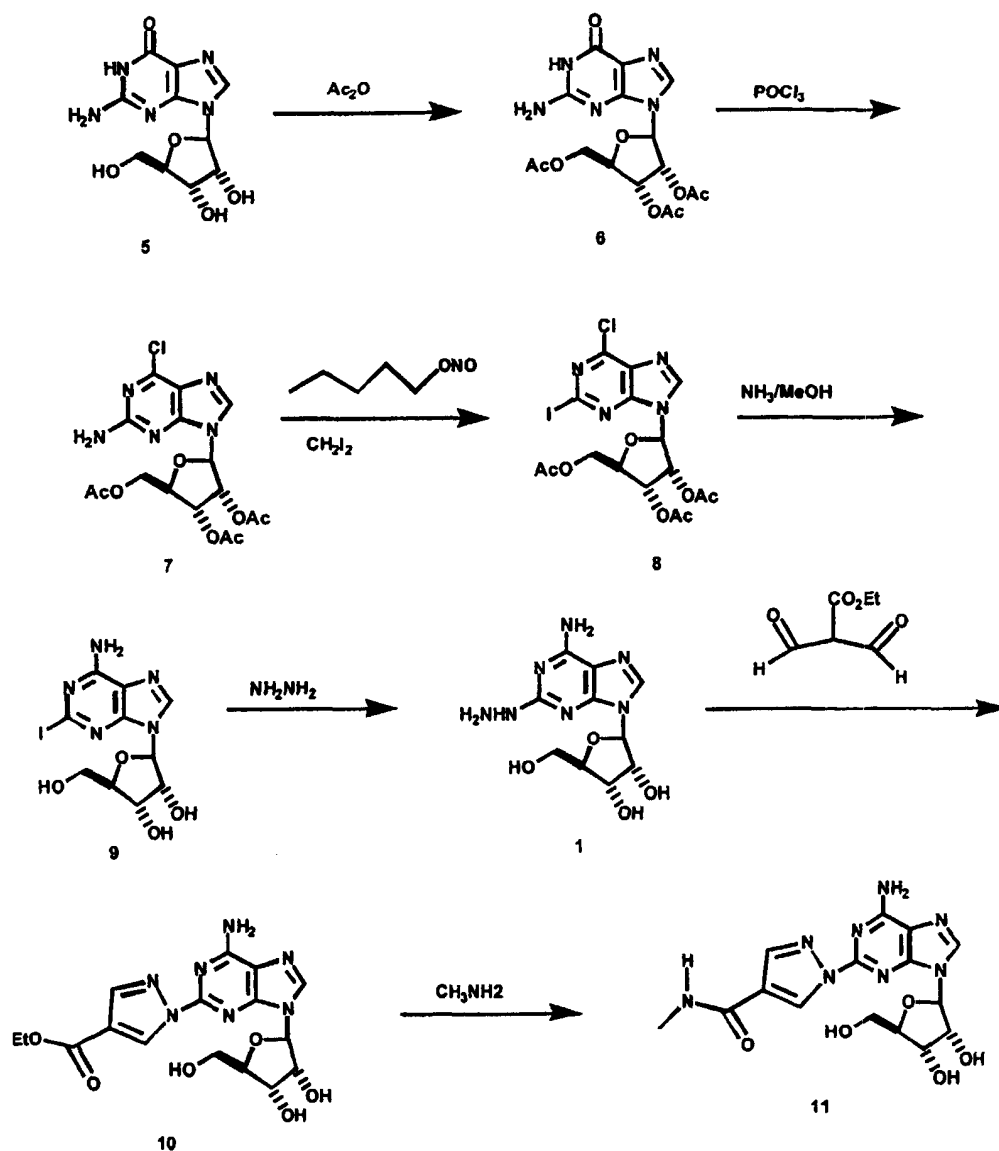
化合物 I 可以通过化合物 1 与适当取代的 1,3-二羰基在 AcOH 与 MeOH 的混合物中于 80°C 反应制得 (Holzer et al., J. Heterocycl. Chem. (1993) 30, 865)。化合物 I 与 2,2-二甲氧基丙烷在酸的存在下反应制得化合物 II, 基于结构上相似的化合物, 利用高锰酸或氯铬酸吡啶鎓可以将化合物 II 氧化成羧酸 III (M. Hudlicky, (1990) Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monographs, American Chemical Society, Washington D.C.)。利用 DCC (M. Fujino et al., Chem. Pharm. Bull. (1974), 22, 1857), PyBOP (J. Martinez et al., J. Med. Chem. (1988) 28, 1874) 或 PyBrop (J. Caste et al. Tetrahedron, (1991), 32, 1967) 偶联条件使具有化学式为 HNR⁶R⁷ 的伯胺或仲胺与化合物 III 反应得到化合物 IV。

图解 2.



化合物 V 可以按图解 2 所示制得。化合物 2 经在 DMF 中用 TBDMSCI 和咪唑处理得到三-TBDMS 衍生物 4，接着用 NaOH 进行乙基酯的水解。利用 DCC (M. Fujino et al., Chem. Pharm. Bull. (1974), 22,1857), PyBOP (J. Martinez et al., J. Med. Chem. (1988) 28,1874) 或 PyBrop (J. Caste et al. Tetrahedron, (1991), 32,1967) 偶联条件使具有化学式为 HNR⁶R⁷ 的伯胺或仲胺与化合物 4 反应得到化合物 V。

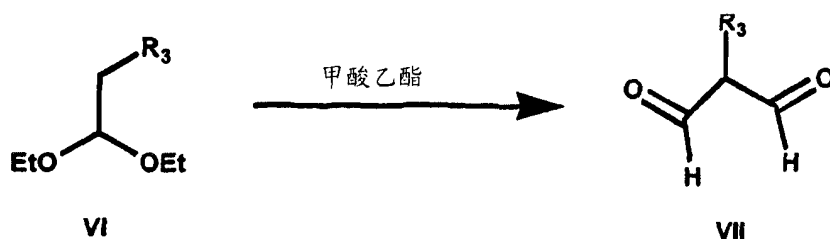
图解 3.



图解 3 说明了化合物 11 的特定合成方法。将工业可获得的鸟苷 5 转化成三乙酸酯 6, 如前所述 (M. J. Robins and B. Uznanski, Can. J. Chem. (1981), 59, 2601-2607)。按照 Cerster 等 (J. F. Cerster, A. F. Lewis, 和 R. K. Robins, Org. Synthesis, 242-243) 的文献步骤制备的化合物 7 通过两步转化成化合物 9, 如前所述 (V. Nair et al., J. Org. Chem., (1988), 53, 3051-3057)。通过水合肼与化合物 9 在乙醇中于 80°C 反应制得化合物 1。化合物 1 与乙氧羰基丙二酰二醛在 AcOH

和 MeOH 中于 80°C 缩合制得化合物 10。在过量的甲胺存在下，加热化合物 10 得到化合物 11。

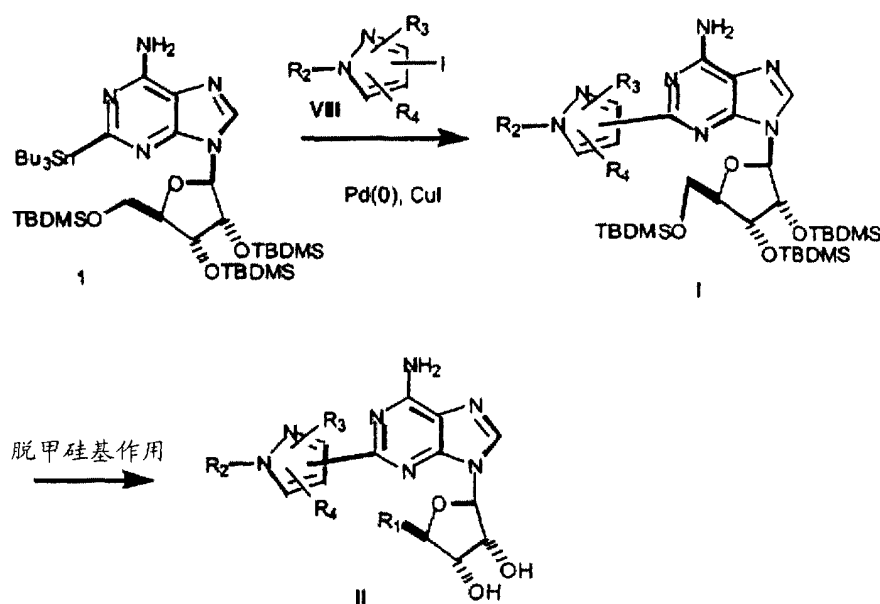
图解 4.



图解 4 说明了 1,3-二醛 VII 的合成。3,3-二乙氧基丙酸酯或 3,3-二乙氧基丙腈或 1,1-二乙氧基-2-硝基乙烷 VI ($R_3 = \text{CO}_2\text{R}$, CN 或 NO_2) 与甲酸乙酯或甲酸甲酯在 NaH 存在下反应制得二醛 VII (Y. Yamamoto et al., J. Org. Chem. (1989) 54, 4734)。

以上所述的第二类化合物可以按图解 1-5 所示进行制备。

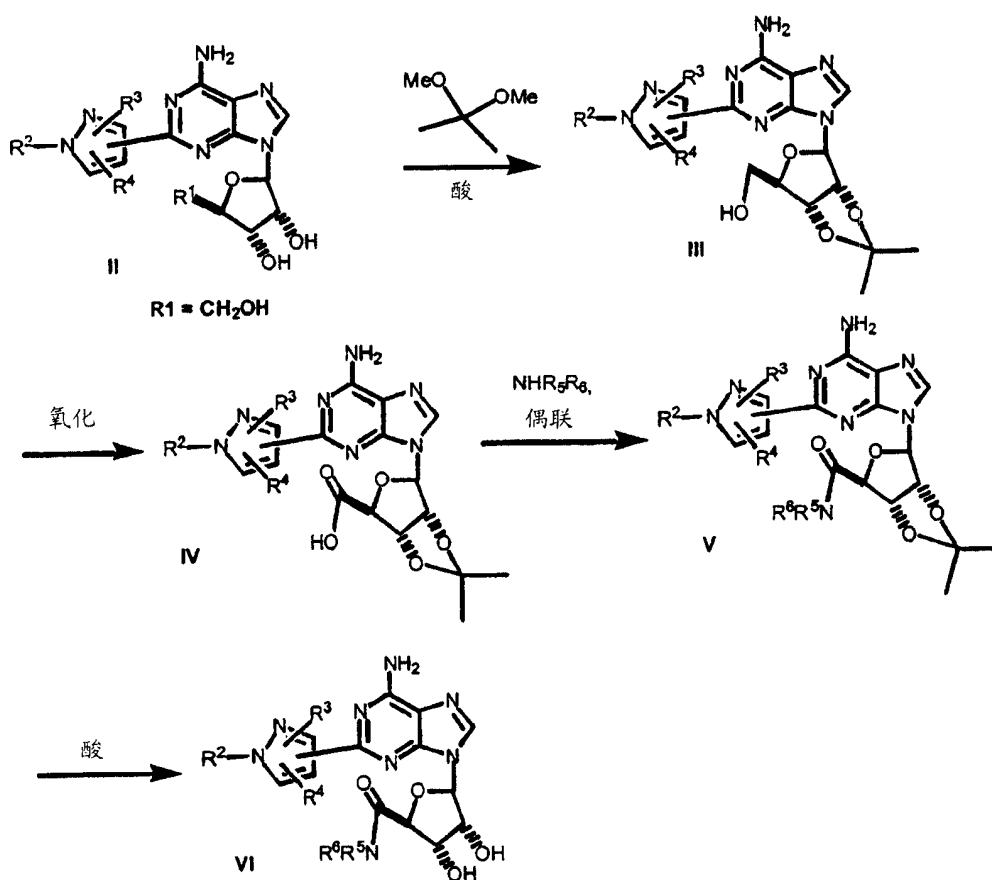
图解 1.



通过化合物 1 与化学式 VIII (图解 4) 所表示的卤代吡唑在铜盐存在或无铜盐存在的情况下, 进行钯间接偶联 (coupling) 制得化学式 II 的化合物 (K.Kato et.al. J.Org. Chem. 1997, 62, 6833-6841; Palladium Reagents and Catalysts-Innovations in Organic Synthesis, Tsuji, John Wiley and Sons, 1995), 接着用 TBAF 或 NH_4F (Markiewicz et.al Tetrahedron Lett. (1988), 29, 1561) 去保护。化合物 1 的制备在前面已经描述 (K. Kato et. al. J. Org. Chem. 1997, 62, 6833-6841), 如图解 5 所示。

具有通式 VI 的化合物, 其制备如图解 2 所示。化合物 II 与 2,2-二甲氧基丙烷在酸的存在下反应制得化合物 III,

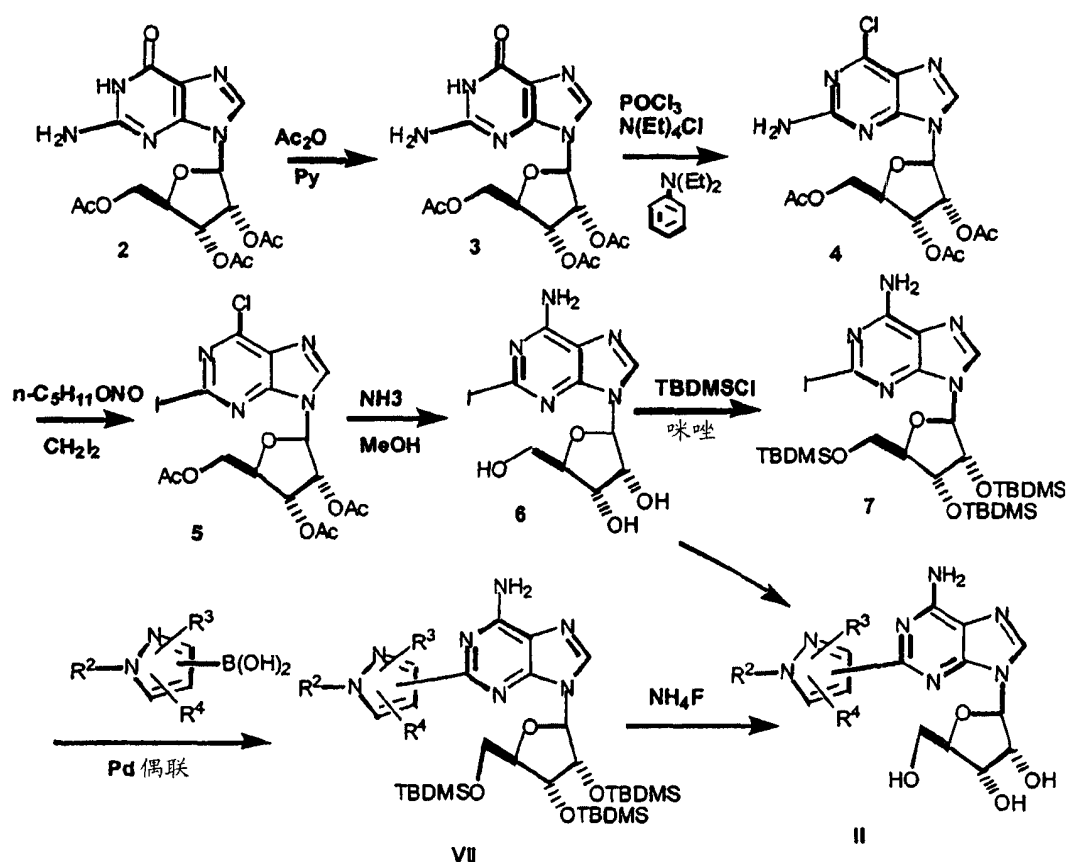
图解 2.



基于结构上相似的化合物,可以利用高锰酸钾或氯铬酸吡啶鎓等(Jones et.al.,J.Am.Chem. Soc.(1949),71, 3994.; Hudlicky, Oxidations in organic chemistry, American Chemical Society, Washington D.C., 1990)使化合物 III 氧化成羧酸 IV,从而得到化合物 IV。利用 DCC (Fujino et.al., Chem.Pharm.Bull.(1974), 22, 1857), PyBOP(J. Martinez et.al.,J.Med.Chem.(1988)28,1967)或 PyBrop(J. Caste et.al. Tetrahedron, (1991),32,1967)偶联条件使具有化学式为 HNR^5R^6 的伯胺或仲胺与化合物 IV 反应得到化合物 V。化合物 V 的去保护可通过与 80%的含水乙酸(T.W.Green and P.G.M. Wuts, (1991), Protective Groups in Organic Synthesis, A, Wiley-Interscience publication)或与无水 HCl(4N)加热来完成,从而得到通式 VI 的化合物。

可供选择地,通式 II 的化合物也可以通过 Suzuki 型偶联来制备,如图解 3 所示。

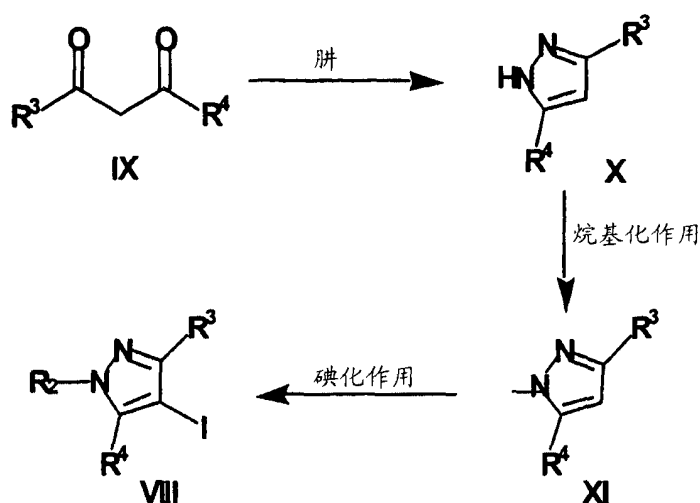
图解 3.



按照文献步骤 (M.J.Robins et.al.Can.J.Chem.(1981),59, 2601-2607; J.F. Cerster et.al. Org. Synthesis, 242-243; V. Nair et al., J. Org. Chem., (1988),53, 3051-3057), 2-碘代腺苷 6 可以由鸟苷 2 分成四步而制得。用适当取代的吡唑硼酸 XVII 在碱存在下进行 6 的钯间接 Suzuki 偶联得到通式为 II 的最终化合物 (A.Suzuki, Acc.Chem.Res)(1982),15,178)。如果必要的话, 在 Suzuki 偶联之前, 可以将 6 上的 2'、3'、5'羟基作为 TBDMS 醚进行保护。

具有通式 VIII 的化合物可以工业上可获得的, 或者按照图解 4 所示的步骤制备。

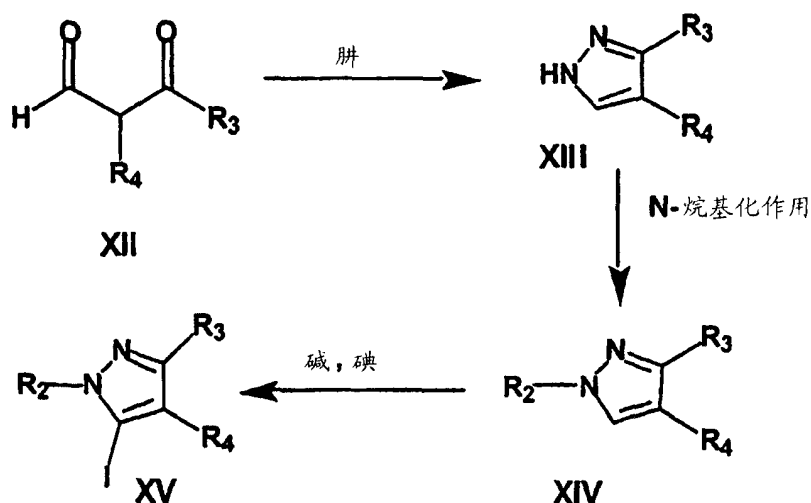
图解 4.



化学式 IX 的 1,3-二酮化合物与肼在适当的溶剂中缩合得到通式 X 的吡唑(R.H. Wiley et.al.Org.Synthesis, Coll. Vol IV (1963), 351)。这些吡唑可以用各种烷基卤化物进行 N-烷基化, 从而得到化学式 XI 的化合物, 经碘化作用得到通式 VIII 的 4-碘衍生物(R. Huttel et.al. Justus Liebigs Ann. Chem. (1955),593, 200)。

具有通式 XV 的 5-碘代吡唑可以按照图解 5 所示的步骤制备。

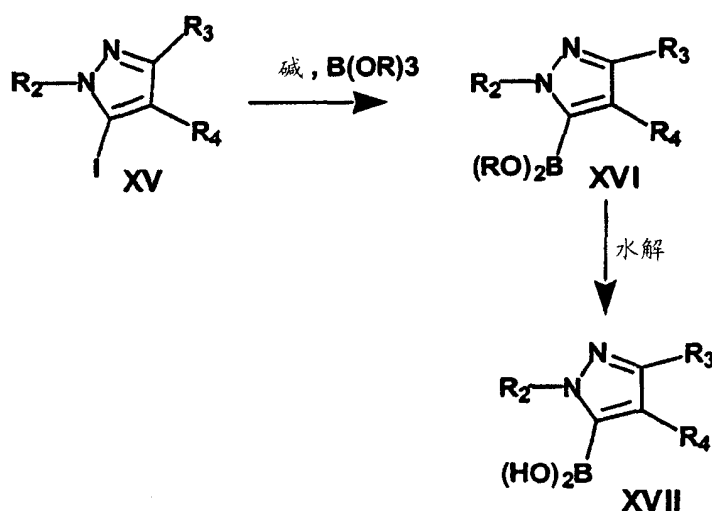
图解 5.



化学式 XII 的 1,3-二酮化合物与胍在适当的溶剂中缩合得到通式 XIII 的吡唑。这些吡唑可以用各种烷基卤化物进行 N-烷基化,从而得到化学式 XIV 的化合物,用强碱提取 5-H,接着用碘骤冷可以得到通式 XV 的 5-碘代衍生物(F.Effenberger et.al.J.Org.Chem. (1984), 49, 4687)。

可将 4-或 5-碘代吡唑转化成相应的硼酸,如图解 6 所示。

图解 6.

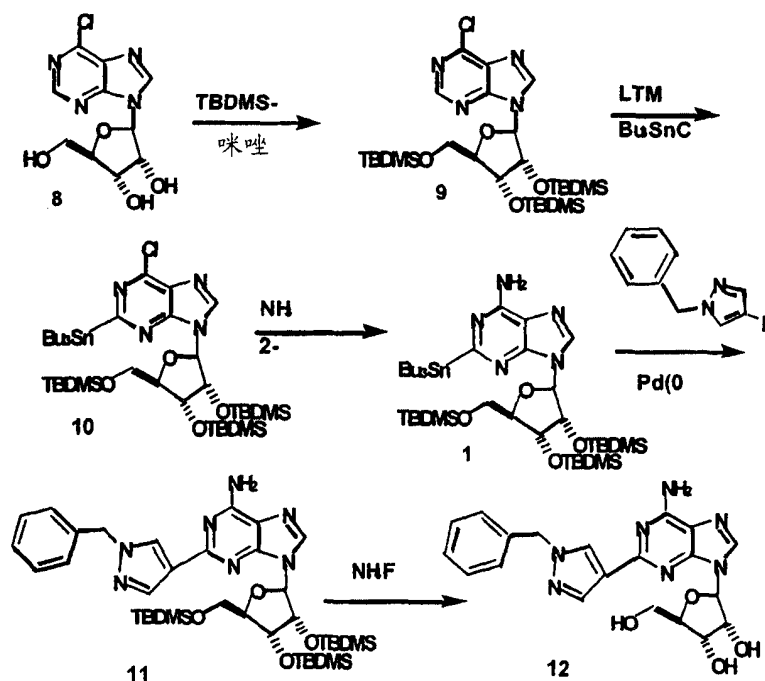


用正丁基锂 (n-buLi) 进行金属转移,接着用三甲基硼酸盐处理即可得到通式 XVI 的化合物,经水解即可得到通式 XVII 的硼酸(F.C. Fischer et.al. RECUEIL (1965), 84, 439)。

2-甲锡烷基腺苷 1 可按照文献步骤(K. Kato et. al., J. Org. Chem. (1997), 62, 6833-6841)由工业可获得的 6-氯嘌呤核苷分三步制得。用 TBDMSCI 和咪唑在 DMF 中处理得到三 (Tri) TBDMS 衍生物。用 LTMP 锂化,接着用三-正丁基锡氯化物骤冷得到专有的 2-甲锡烷基衍生物 10。在 2-丙醇中氨解得到 2-甲锡烷基腺苷 1。用 1-苄基-4-碘代吡唑在 Pd (PPh₃)₄ 和 CuI 的存在下, Stille 偶联即可得到 11 (K. Kato et.al., J. Org. Chem. (1997), 62, 6833-6841)。用 0.5M 氟

化胺的甲醇溶液使 2'、3'和 5'羟基上的甲硅烷基去保护，得到高收率的 12 (图解 7)。

图解 7.



制备本发明化合物所用的方法并不限于以上所述。其他方法也可从以下出处得到，并且将其结合于此作为参考(J.March, Advanced Organic Chemistry; Reaction Mechanisms and Studies (1992), A Wiley Interscience Publications; and J.Tsuji, Palladium reagents and catalysts-Innovations in organic synthesis, John Wilery and Sons,1995)。

如果本发明的最终化合物包含碱性基，则可以制备酸加成盐。用标准方法在合适的溶剂中由母体化合物和过量的酸制备化合物的酸加成盐，比如，酸为盐酸、溴氢酸、硫酸、磷酸、乙酸、马来酸、琥珀酸、或甲磺酸。盐酸盐是尤为有益的。如果最终的化合物包含酸性团，则可以制备阳离子盐。通常，母体化合物用过量的碱性试剂，如含有合适阳离子的氢氧化物、碳酸盐、或醇盐等处理。

诸如 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^+ 和 NH_4^+ 这样的阳离子是药用盐中存在离子的实例。某些化合物形成内盐或两性离子，其也是可以利用的。

实施例 1

背景：CVT-3146 (CVT)，初始半衰期 3 分钟，具有快速开始和补偿作用，在增加醒着的狗的冠状血液流速 (CBFv) 方面，其功效是腺苷 (Ado) 的 100 倍以上。该开放标记研究的目的是确定 CVT-3146 (10-500 μg) 对人体 CBFv 的影响大小和持续时间。

方法：对于冠状动脉不到 70% 狭窄，研究导管不到 50% 狭窄，且接受临床显示的冠状导管插入的患者，用多普勒流量金属线测定 CBFv。经过 18 μg 的 Ado 冠状动脉内 (IC) 注射后，在测量基线和峰值 CBFv 后将研究对象进行选择。将 23 名患者确定为满足研究标准，即相应于腺苷，峰值与基线的 CBFv 比率 ≥ 2.5 ，让这些患者接受 CVT-3146 的快速 (≤ 10 秒) 静脉 (IV) 推注 (大剂量注射)；多普勒信号稳定，并且对 17 位患者 CBFv 的增加时程 (time-course) 给予解释。

结果：CVT-3146 引起 CBFv 的快速增加，以推注 30 至 40 秒的后发作向峰值接近。剂量在 100 μg ($n=3$)，300 μg ($n=4$) 和 500 μg ($n=2$) 的 CVT-3146，诱导峰值和基线的比率为 3.2 ± 0.6 (均值 $\pm$ 标准偏差 (SD))，类似于 IC Ad 得到的数据 (3.2 ± 0.5)。CBFv 增加的持续时间 (CBFv ≥ 2 倍的增加) 取决于剂量，300 μg 时，持续时间为 4.0 ± 4.9 分钟，500 μg 时，持续时间为 6.9 ± 7.6 分钟。在 500 μg ($n=3$) 时，心率 (HR) 的最大增加量为 18.7 ± 4.0 ，收缩期的血压 (BP) 的最大减少量为 8.7 ± 7.6 。不利事件 (AEs) 发生不频繁，包括恶心、潮红和头痛；这些情况是轻微的且可自我限制。对于接受 500 μg 剂量的 3 位患者中没有记录 AEs。

结论：对于人类而言，使用 CVT-3146（IV bolus，静脉推注）后的峰值 CBFv 能够与使用 IC Ado 后的 CBFv 相当，HR 或 BP 没有大的变化。因此该试剂的效力大小和持续时间，不利事件的分布以及推注给药使得 CVT-3146 成为心肌灌注显像有用的药理学应激反应试剂。

实施例 2

本实施例所进行的研究用于测定选择性 A_{2A} 受体激动剂的剂量范围，将 CVT-3146 可以作为有效的冠状血管扩张剂给予。

本研究包括，对于冠状动脉不到 70% 狭窄，研究导管不到 50% 狭窄，且接受临床显示冠状导管插入的患者，用多普勒流量金属线测定 CBFv。经过 18 μg 的 Ado 冠状动脉内（IC）注射后，测量基线和峰值的 CBFv，从而将研究对象进行选择。将 36 名受试者确定为满足研究标准，即相应于腺苷，峰值与基线的 CBFv 比率 ≥ 2.5。

通过静脉推注在不足 10 秒钟内给予这些研究对象 10 μg 至 500 μg 范围的量的 CVT-3146。

通过监测冠状流速测定两种化合物的有效性。所监测的其他冠状参数包括心率和血压。测定这些参数，其目的是评价达到峰值剂量响应的时间，剂量响应的大小和剂量响应的持续时间。同时也监测不利事件。在冠状动脉左前降支（LAD）处或冠状动脉左旋支（LCx）处测定冠状血液流速。通过标准心脏导管插入技术，将 0.014 英寸 Doppler-tipped Flowire 插入 LAD 或 LCx 导管，然后监测血液流速，从而测得流速。此外，连续记录血液动力学和心电图的测量结果。

一般而言，将 36 位受试者（n=36）进行评估。这 36 位受试者中，18 位是女性，18 位是男性。他们的平均年龄为 53.4 岁，年龄

范围在 24 至 72 岁之间。所评估的 36 位受试者 (subjects) 中, 对其中的 31 位受试者的 LAD 导管进行监测, 对其中的 5 位受试者的 LCx 导管进行监测。以快速静脉推注方式, 按以下剂量 (μg) 给测试对象给予 CVT-3146: 10 ($n=4$); 30 ($n=6$); 100 ($n=4$); 300 ($n=7$); 400 ($n=9$); 500 ($n=6$)。

图 1-6 记录了研究结果。图 1 的曲线示出了在低至 $10\mu\text{g}$ 剂量时, CVT-3146 增加峰值流速, 并且在给予不到约 $100\mu\text{g}$ 的 CVT-3146 时, 达到稳定峰值流速。其他试验结果和结论包括:

- 针对所有剂量, 在约 30 秒时, 达到峰值流速;
- 在约 $100\mu\text{g}$ 剂量时, 峰值效应相当于 IC 给予 $18\mu\text{g}$ 腺苷;
- CVT-3146 通常有较好的耐受性, 其不利事件记录在图 7 所附的表中;

在 $400\mu\text{g}$ 时:

- 冠状血液流速在基线之上 ≥ 2.5 倍, 可维持 2.8 分钟。
- 心率的最大增加值 ($18\pm 8\text{bpm}$) 发生在给药后约 1 分钟。
- 收缩期的 BP 的最大减少值 ($20\pm 8\text{mmHg}$) 发生在给药后约 1 分钟。
- 舒张期的 BP 的最大减少值 ($10\pm 5\text{mmHg}$) 发生在给药后约 1 分钟。

实施例 3

本实施例所进行的研究用于评价健康志愿者以快速静脉推注给药后（1）CVT-3146 的最大允许剂量以及（2）CVT-3146 的药物动力学分布。

方法

该研究利用 36 位年龄在 18 至 59 岁之间且体重在理想体重的 15%以内的健康、非吸烟男性受验者进行。

研究设计

研究在阶段 1 进行，单中枢（single center）、双盲法、随机化、安慰剂对照、交叉、升高剂量的研究。随机化是以仰卧位和站立位两种方式，针对 CVT-3146 或安慰剂进行。

CVT-3146 以静脉推注（20 秒），按渐增剂量 0.1、0.3、1.3、10、20、和 30 $\mu\text{g/kg}$ 给予。

受验者在第一天仰卧接受 CVT-3146 或安慰剂，然后在第二天仰卧交叉治疗。第三天，受验者站立接受 CVT-3146 或安慰剂，然后在第四天站立交叉治疗。

评估

通过 ECG、实验室评估、以及收集重要的体征和不利事件来监测患者的安全性。

药物动力学:

在仰卧阶段（第一天和第二天），分别在给药后 0、1、2、3、4、5、7、10、15、20、30、45 分钟以及给药后 1、1.5、2、4、6、8、12、和 24 小时抽取血浆样本。针对 CVT-3146 排泄物收集 24 小时的尿。

药效学:

研究评估了在仰卧和站立位置时，心率变化与剂量的关系，以及仰卧位置时血浆的浓度。一些研究结果记录在图 8-14。

结果

安全性

一般而言，不利事件反映了 CVT-3146 的药理学效果，它与血管扩张或心率（HR）的增加相关。总之，不利事件是短期的，其严重程度是微弱至适度的。不存在严重的不利事件。有三个事件被评估为严重。（表 1）

表 1 被标记为严重的不利事件

具有 AE 的受验者数目		
事件	20 μ g/kg 站立	30 μ g/kg 仰卧
每组的受验者数目	4	4
心悸	0	2
眩晕	1	0
晕厥	1	0

三间隔（three-compartment）开放式模型适用于利用观察的 T_{max} （1-4 分钟）的数据，作为零次灌注的持续时间。获得了 1-30 μ g/kg 剂量下可靠的参数估计值。下表（表 2）是对参数的总结：

表 2

利用三间隔开放式模型评估的平均 (SD) CVT-3146 药物动力学参数

剂量 ($\mu\text{g/kg}$)	1	3	10	20	30	总计
N	3	4	4	8	3	22
CL (mL/分钟)	737 (106)	668 (167)	841 (120)	743 (123)	1021 (92.7)	768 (168)
Vc (L)	9.84(4.12)	13.7(6.06)	17.9(6.11)	12.5 (5.83)	15.7 (4.59)	13.8 (5.67)
Vss (L)	69.0(28.2)	90.0(29.6)	101 (11.3)	75.2 (10.6)	89.6 (10.9)	75.5 (24.4)
α 半衰期 (分钟)	2.14 (1.38)	3.11 (2.14)	4.15 (2.75)	4.69 (4.01)	3.00 (1.05)	3.73 (2.88)
β 半衰期 (分钟)	8.93 (4.10)	17.2 (11.4)	50.2 (52.1)	32.6 (32.4)	14.0 (4.98)	27.2 (31.0)
λ 半衰期 (分钟)	99.0 (28.6)	130 (23.1)	132 (20.5)	117 (36.0)	99.4 (8.10)	86.4 (57.5)
K ₂₁ (1/分钟)	0.246 (0.255)	0.203 (0.272)	0.187 (0.305)	0.387 (0.615)	0.0948 (0.0443)	0.258 (0.410)
K ₃₁ (1/分钟)	0.01808 (0.00548)	0.0152 (0.00490)	0.0108 (0.00592)	0.0141 (0.00728)	0.0148 (0.000900)	0.0143 (0.00580)

CL=清除率 (clearance)

Vc=分布的中心体积

Vss=稳态下的分布体积

K₂₁=从第一外周向中央间隔转移的速率常数K₃₁=从第二外周向中央间隔转移的速率常数

结果

- CVT-3146 具有很好的耐受性，代表其主要药理学效果的 AE 可用作腺苷 A_{2A} 受体激动剂。
- CVT-3146 的平均耐受剂量，在站立时为 10 μg/kg，仰卧时为 20 μg/kg。
- CVT-3146 无需按重量调节给药。
- 在血浆浓度变化和心率变化之间无时间间隔。
- HR 增加和剂量或浓度之间的关系利用 S 形的 Emax 模型进行了恰当地描述。

实施例 4

CVT-3146 是正在被开发的新型选择性 A_{2A} 腺苷受体激动剂，用于放射性核素心肌灌注显像的药理学应激物。以前曾有研究表明，CVT-3146 引起冠状血管扩张，而对醒着的狗的总外周阻力或肾的血液流动不产生明显影响。本研究的目的是确定在各种血管床区 CVT-3146 对血液流速的不同影响。

曾研究了 CVT-3146 对麻醉狗在以下方面的影响，即：可比较直径的冠状动脉左旋支（LCX）、脑动脉脉管系统（BA），前肢动脉（FA）、和肺动脉（PA）。CVT3146（1.0 μg/kg）以静脉推注给予，瞬时增强的血液流量是部位特异性的。使用血管内多普勒换能器带嘴导管，以平均峰值血液流速（APV）将 CVT-3146 的效果量化。同时也监测到心率（HR）和全身动脉血压（BP）。

APV 分别在 LCX、BA、FA 和 PA 处增加 3.1 ± 0.2 、 1.4 ± 0.1 、 1.2 ± 0.1 和 1.1 ± 0.01 倍，其表明部位-效力排列次序为 LCX>>BA>FA>PA (图 16)。CVT-3146 对血液流速的效果持续时间较短；不到 30 秒就达到峰值，不到 10 分钟就消散。血液流速的增加与 HR (16 bpm) 少量短暂的增加以及 BP (12 mmHg) 的减少有关。结论是，该研究证实了 CVT-3146 是一种有效的、短期持续的血管扩张剂，对于冠状脉管系统具有较高选择性。

实施例 5

该研究用于确定 CVT-3146，选择性 A_{2A} 腺苷受体激动剂是否可引起交感兴奋（刺激）。

以快速静脉(i.v.)推注方式给予醒着的大鼠 CVT($0.31\mu\text{g/kg}$ - $50\mu\text{g/kg}$)，监测心率(HR)和血压(BP)。CVT-3146 在较低剂量下引起 BP 和收缩期的压力(SP)的增加，而在较高剂量下引起 BP 和 SP 的减少。CVT-3146 导致 HR 剂量依赖性增加(图 17)。HR 的增加在 CVT 最低剂量处比较明显，此时 BP 没有显著的减少。ZM241385 ($30\mu\text{g/kg}$, N=5)，一种 A_{2A} 受体激动剂，因 CVT-3146 而削弱了 BP 的减少 (CVT-3146: $14\pm3\%$, ZM: $1\pm1\%$) 以及 HR 的增加 (CVT: $27\pm3\%$, ZM: $18\pm3\%$)。用美托洛尔 (MET, 1mg/kg , n=5)，一种 β 受体阻滞剂预处理，则削弱了 HR 的增加 (CVT: $27\pm3\%$, MET: $15\pm2\%$)，但并没有因 CVT-3146 而对低血压产生影响。在六甲双铵 (HEX, 10mg/kg , n=5)，一种神经节阻滞剂的存在下，心动过速被阻止 (CVT: $27\pm3\%$, HEX: $-1\pm2\%$)，但是 BP 进一步降低 (CVT: $-11\pm2\%$, HEX: $-49\pm5\%$)。同时 CVT-3146 (10mg/kg , n=6) 显著 ($p<0.05$) 增加血浆去甲肾上腺素 (对照: 146 ± 11 , CVT-3146 $269\pm22\text{ng/ml}$) 以及肾上腺素 (对照: $25\text{f:}5$, CVT: $100\text{f:}20\text{ng/ml}$) 水平。HR 和 BP 受剂量、时间和药理学干涉的分离效果证明，由 CVT-3146 引起的心动过速不依赖于 BP 的减少，

其暗示了 CVT-3146, 经 A_{2A} 受体激活会引起全身神经系统的直接刺激。

实施例 6

利用腺苷 (A) 的药理性应力 SPECT 心肌灌注显像 (MPI) 是一种广为接受的技术, 具有良好的诊断和预后的价值, 并证明是安全的。然而, 副作用是普遍的, 而 AV 节阻滞和严重的潮红不好耐受。诸如 CVT-3146 这样的试剂有选择地作用在 A_{2A} 腺苷受体上, 避免了其他受体亚型的刺激, 从而可以阻止这种不利反应。

为了确定 CVT-3146 产生冠状充血的能力以及精确地检测 CAD, 35 位受验者 (26 位男性, 9 位女性; 67 ± 10 岁) 经历了 A 和 CVT-3146 应激/休息 MPI 共 10.0 ± 9.1 天的研究。注意到在 12 位患者中在先的 MI, 许多患者接受过在先的血管形成术 [CABG ($n=19$), PCI ($n=22$)]。CVT-3146 [400 mcg ($n=18$), 500 mcg ($n=17$)] 以 IV 推注方式给予, 紧接着用盐冲洗, 然后用 Tc-99m 放射性药物 [sestamibi ($n=34$), tetrofosmin ($n=1$)]。将 SPECT 显像进行均一处理, 与对照研究 (正常和只固定缺陷) 混合, 并被三个观察者以盲态方式用 17-段模型予以解释。同时使用 4D MSPECT 进行定量分析。除了三个独立的读数外, 还要进行一致性意见的诠释, 然后, 对每个研究的 5 个区域进行 A 和 CVT-3146 显像的直接、同屏幕比较, 以便确定相对差异。

应激反应后总计分数是相似的, 二者均用目测 ($A=13.9 \pm 1.5$, CVT-3146= 13.2 ± 1.3 ; $p=n.s.$ (未作说明)) 和定量分析方法 ($A=13.7 \pm 1.5$, CVT-3146= 13.6 ± 1.6 ; $p=n.s.$) 测得。与此类似的是, 总计休息和总计差异分数的比较是完全相同的。直接比较也没有显示出缺血性检测的差异, 针对缺血的部位一致性程度和严重程度分别为 86.3% 和 83.4%。注意到 CVT-3146 对缺血检测没有剂量依赖

性效果。本研究的结论是，以逻辑上简单的推注注射给药，用 SPECT MPI 可提供与用 A 灌注所注意到的用于检测和定量化心肌缺血相似的能力。

实施例 7

CVT-3146 是一种选择性 A_{2A} 腺苷受体激动剂，可产生冠状充血，由于受体亚型有限的刺激，并不涉及冠状血管扩张，其潜在的负面影响较小。本研究评估了 CVT-3146 作为药理学应激试剂的有效性。

对 36 位受验者（27 位男性，9 位女性；67±10 岁）用 CVT-3146 [400 mcg (n=18), 500 mcg (n=18)] 以静脉推注方式给予两个剂量，作为药理学应激心肌灌注显像方案的一部分进行了研究。

负面效果（AE）发生于 26 pts（患者）（72%），包括胸部不适（33%）、头痛（25%）、腹部疼痛（11%），与两个剂量的发病率相似。与 400-mcg 组（分别为 17%、17%和 11%）相比，潮红、呼吸困难以及眩晕在 500-mcg 组（分别为 44%、44%和 28%）中更为频繁。大多数负面效果（AEs）为微弱至中等（96%）程度，在 15 分钟之内，无需治疗即可消退（91%）。出现一种严重的 AE，伴随偏头痛加重，其需要住院治疗。ST 和 T 波分别在服用 CVT-3146 的 7 和 5 pts（患者）中出现异常。注意到有二度和三度 AV 阻滞，没有发生严重的心律不齐。峰值血液动力学效果示于表 3，并且在第 4 分钟记录收缩期的血压（BP），第 8 分钟记录舒张期的 BP，2 分钟之内记录心率（HR）。对 BP 的影响是最小的，两种剂量下收缩期的 BP 都没有降低到 90 mmHg 以下。对于 HR 响应的平均变化，500mcg 剂量（44.2%）要比 400mcg 剂量（34.8%；p=n.s.）高。服用 CVT-3146 的 30 分钟后，BP 变化与基线的偏差<2%，但是 HR 仍然维持在基线以上 8.6%。

本研究结果表明 CVT-3146 具有较好的耐受性以及可接受的血液动力学效果。已经注意到 400 mcg 和 500 mcg 剂量之间 BP 和 HR 响应的最小差别，但是 AEs 在较高剂量下更为频繁。CVT-3146 对于通过推注（bolus-mediated）药物应激灌注显像而言看来似乎安全并且耐受性好。

血液动力学变化（均值±S.D.）

表 3

绝对变化	相对变化	
心率	+21.9±10.4 每分钟心跳次数	+36.7%±21.0%
收缩期的 BP	-5.9±10.7 mmHg	-4.1%±7.6%
舒张期的 BP	-5.4±7.2 mmHg	-7.9%±10.5%

实施例 8

在本研究中，对醒着的狗的不同血管床层上的 CVT-3146 血管扩张效果与 ADO 血管扩张效果的进行比较。将狗进行长期地测量，用于测量其冠状血流量（CBF）、肠系膜血液流量（MBF）、后肢血液流量（LBF）、以及肾血液流量（RBF），血管床和血液动力学。推注注射（iv）到 CVT-3146（0.1 至 2.5 μ g/kg）和 ADO（10 至 250 μ g/kg）引起 CBF（35±6 至 205±23% 和 58±13 至 163±16%）和 MBF（18±4 至 88±14% 和 36±8 至 84±5%）的显著增加。

本研究结果表明，与 ADO 相比，CVT-3146 更为有效，冠状血管扩张持续时间更长（CBF 持续时间超出基线的 2 倍；CVT-3146（2.5 μ g/kg）：130±19s；ADO（250 μ g/kg）：16±3s， $p<0.5$ ）。如图 18（均值±SE， $n=6$ ）所示，CVT-3146 引起 LBF 的增加比 ADO 的小。ADO 引起剂量依赖性肾血管收缩（RBF-46±7 至 -85±4%），然

而 CVT-3146 对 RBF 没有或有很小的影响(-5 ± 2 至 $-11\pm 4\%$, $p<0.05$, 与 ADO 相比)。总之, CVT-3146 是比 ADO 更有选择性和有效的冠状血管扩张剂。CVT-3146 对醒着的狗的肾血液流量没有显著的影响。CVT-3146 的这些特征使其成为用于放射性核素灌注显像的理想候选者。

现在已经对发明进行了全面描述, 显然对于本领域技术人员来说, 在不偏离本发明精神和范围的情况下, 可以对其进行多种变更和改变。

冠状动脉内的多普勒流速分布图

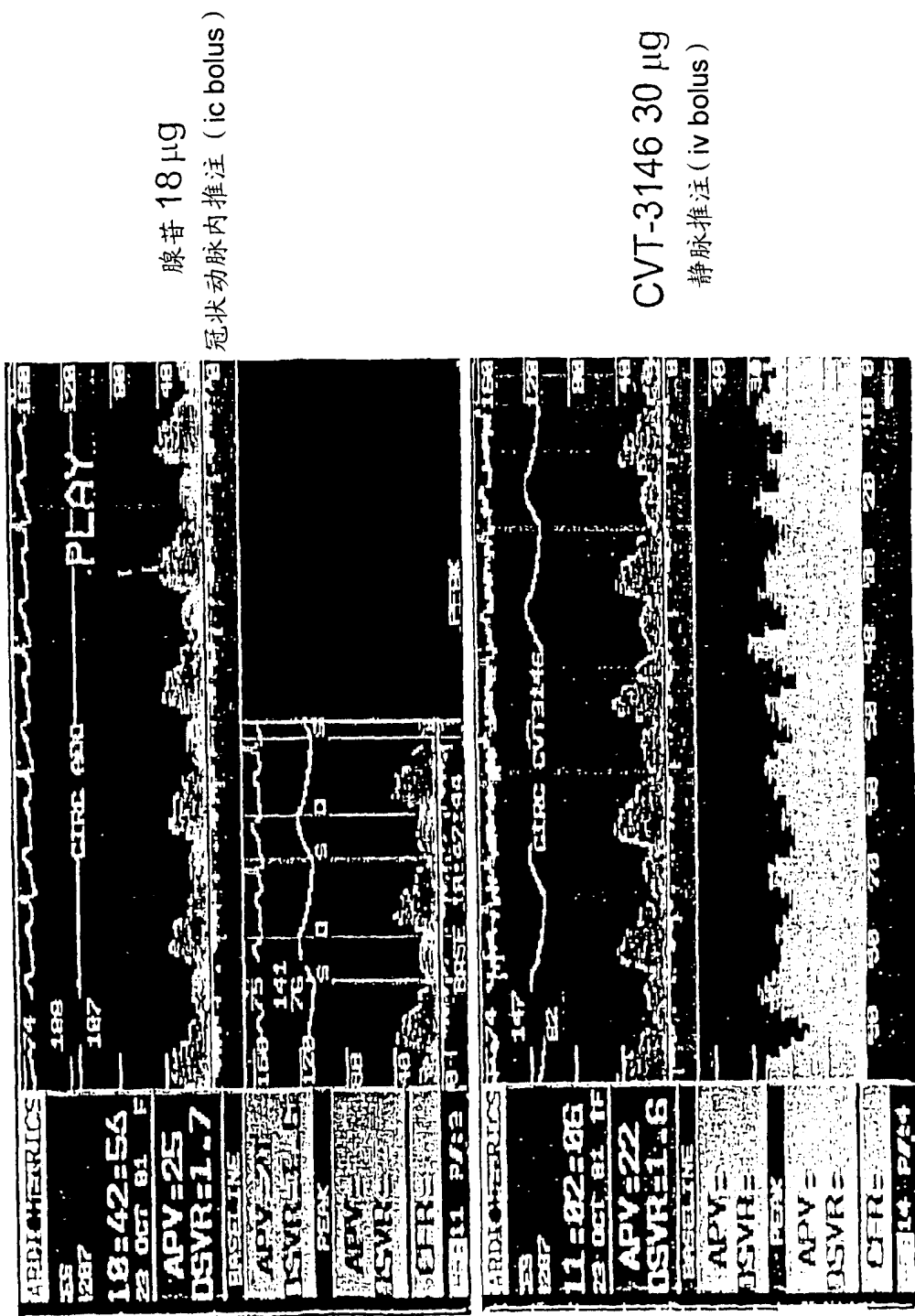


图 1

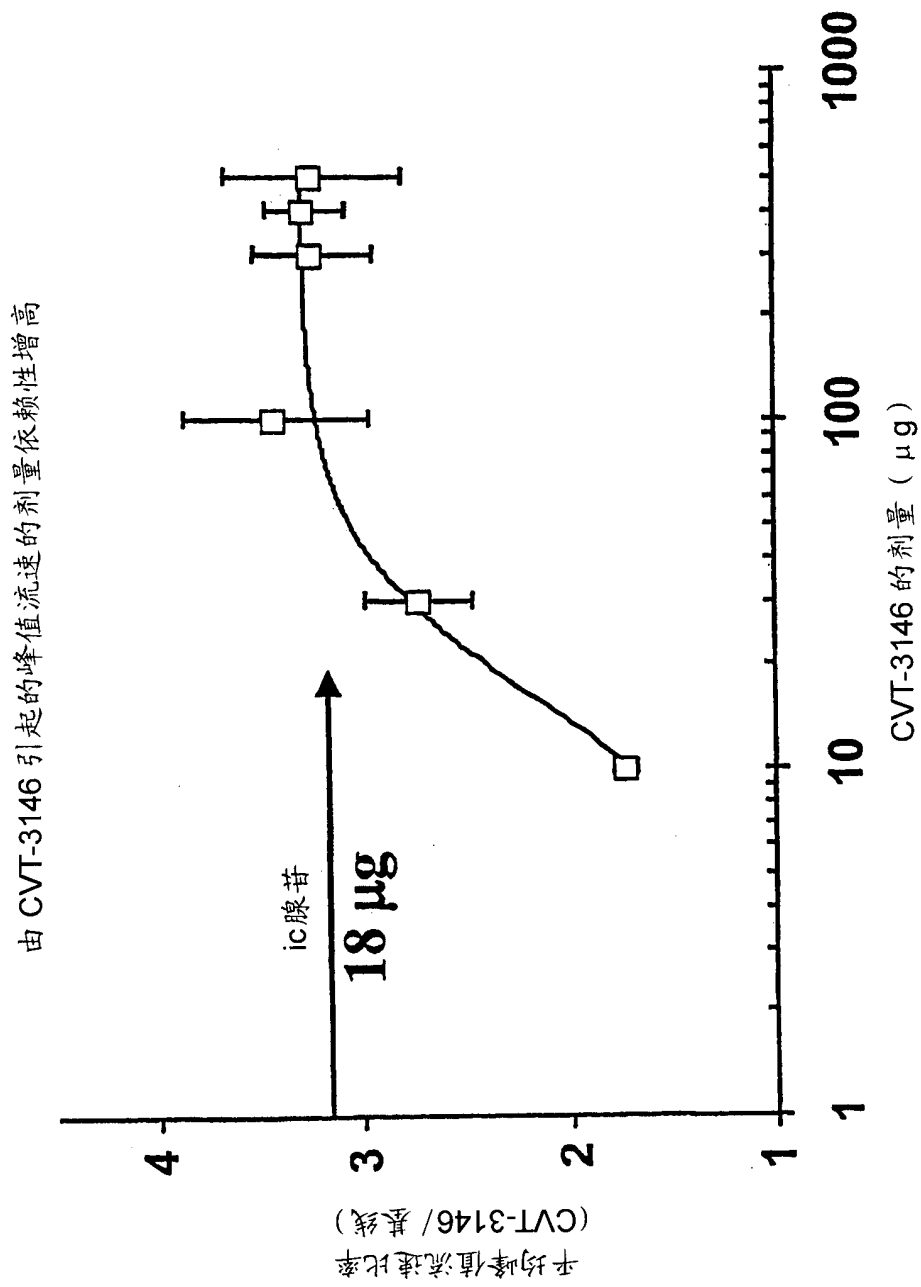


图 2

CVT-3146 和冠状流速
效力持续时间:

剂量 (n)	持续时间≥2.5基线 均值±标准平均误差
10 µg (4)	0
30 µg (4)	0
100 µg (3)	0.2±0.2 分钟
300 µg (4)	2.2±1.3 分钟
400 µg (8)	2.8±0.8 分钟
500 µg (4)	2.9±1.3 分钟

图 3

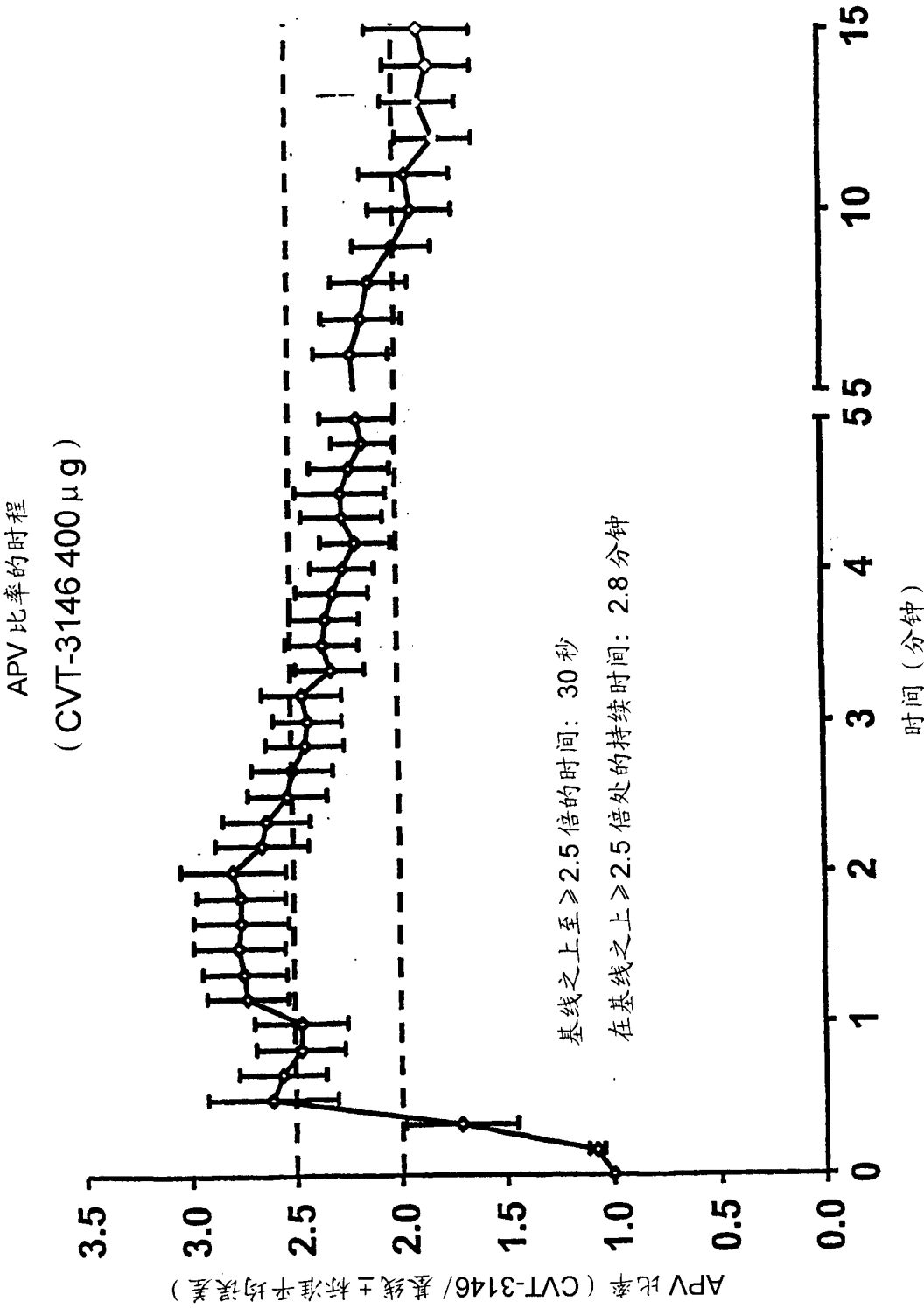


图 4

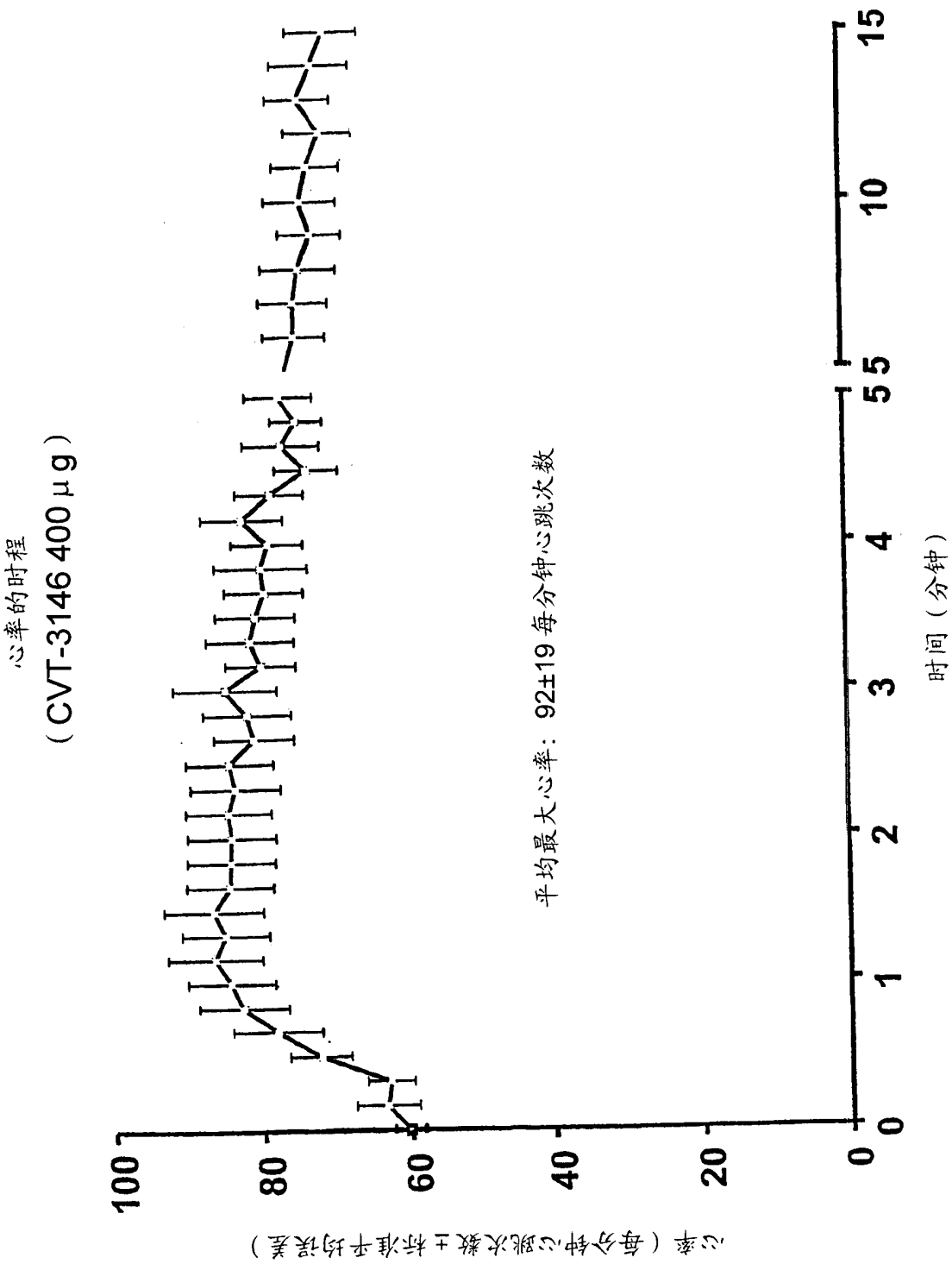


图 5

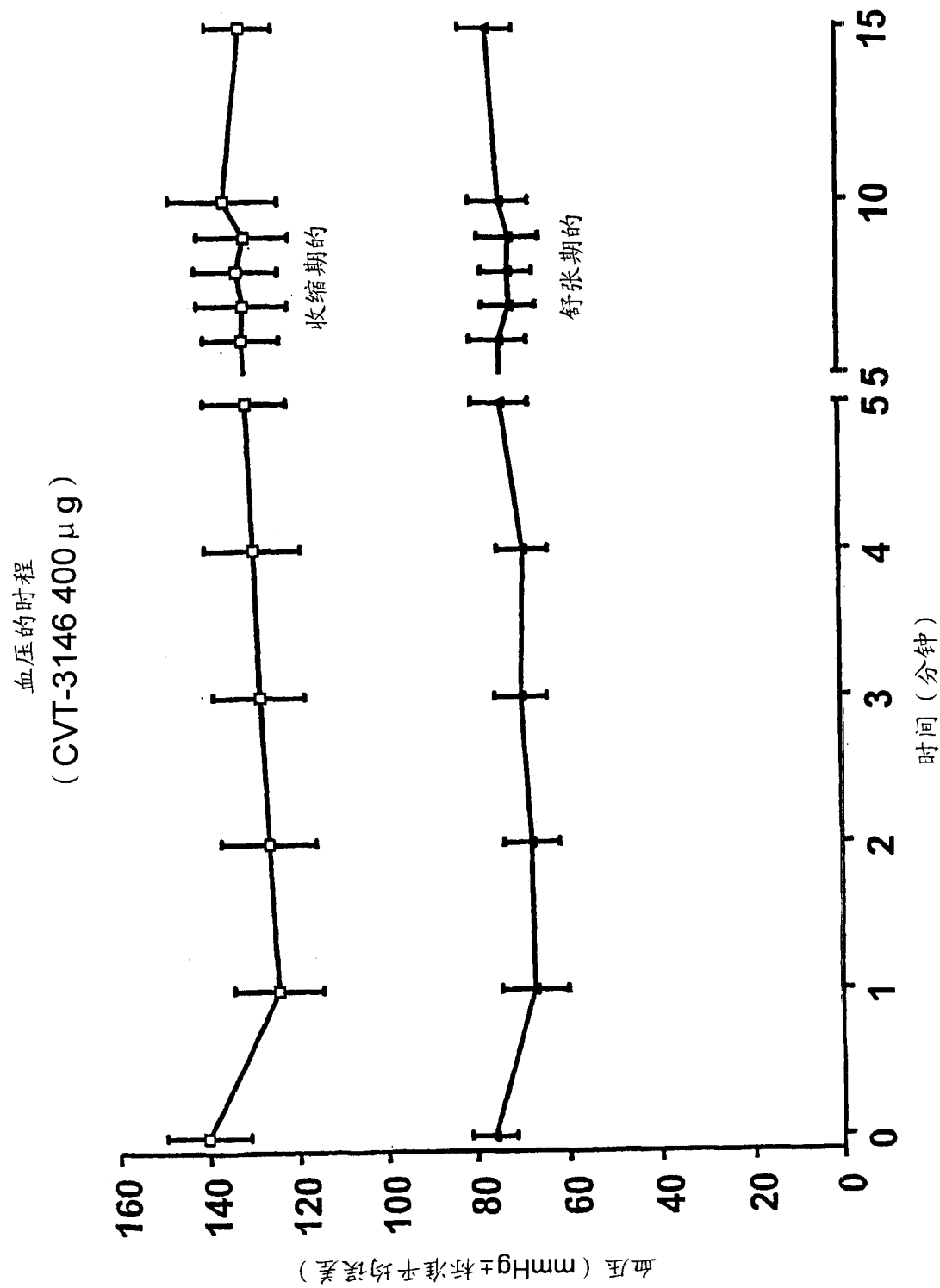


图 6

所有与药物有关的不利事件是轻微的和短暂的

不利事件	全部剂量	
	(n = 36)	400 µg (n = 9)
胸部不适	3	3
心率增加	3	1
低血压	2	2
潮红	2	1
喘气	2	0
口腔中不舒服的味道	1	0
口腔、鼻窦、和胸部的感觉	1	0
头痛	1	0
手的麻刺感	1	1
心脏紊乱	1	1
心动过缓	1	1
头晕	1	1
咳嗽	1	0
恶心和呕吐	1	0

图 7

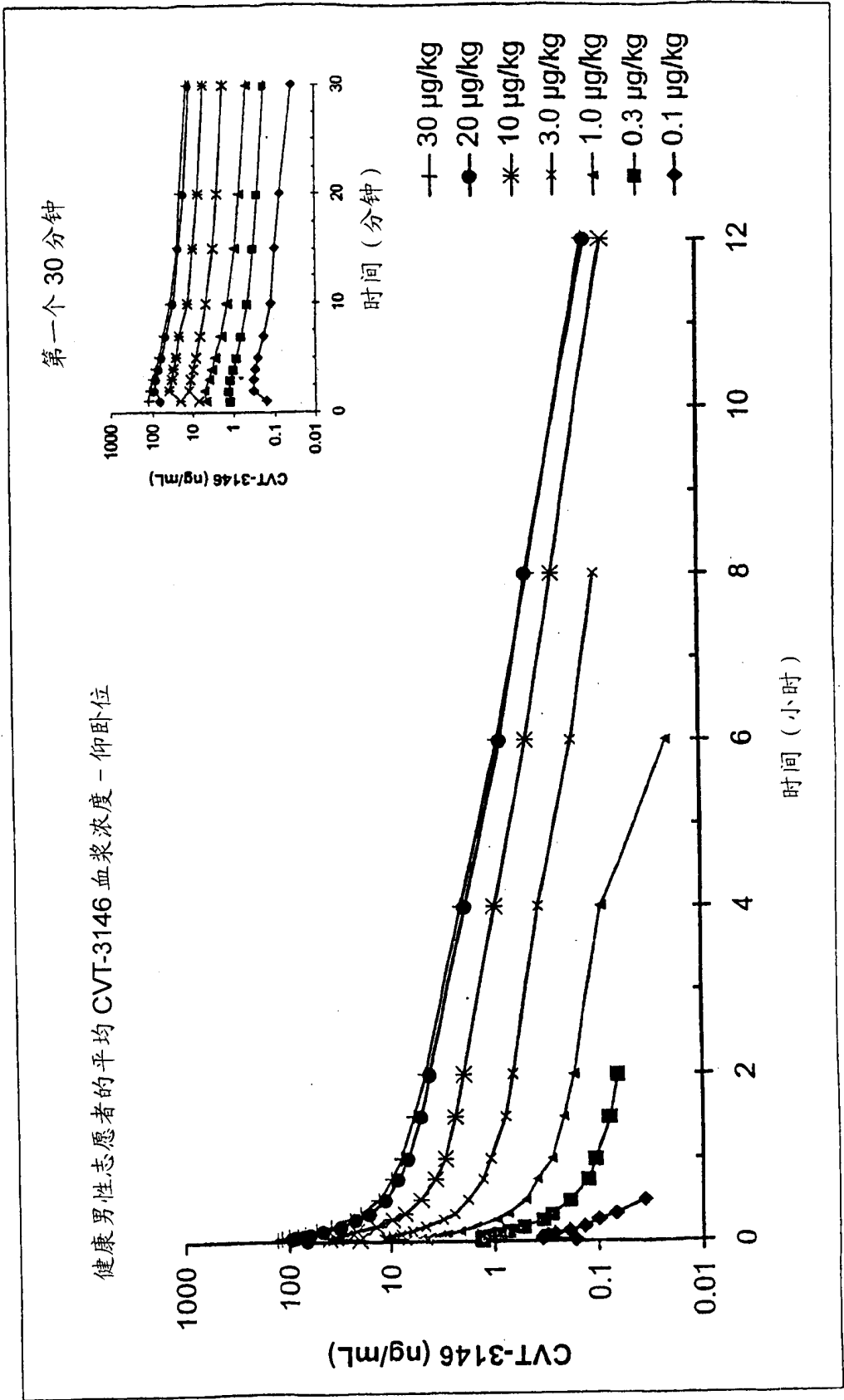


图 8

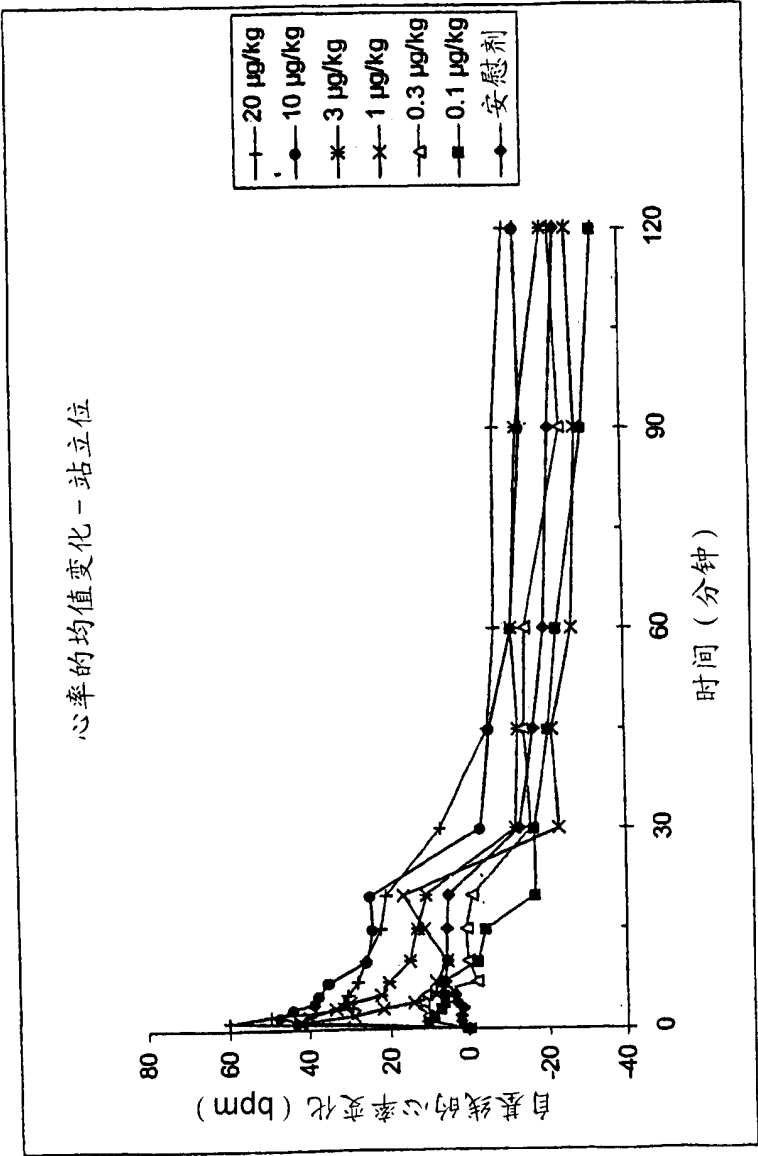


图 9

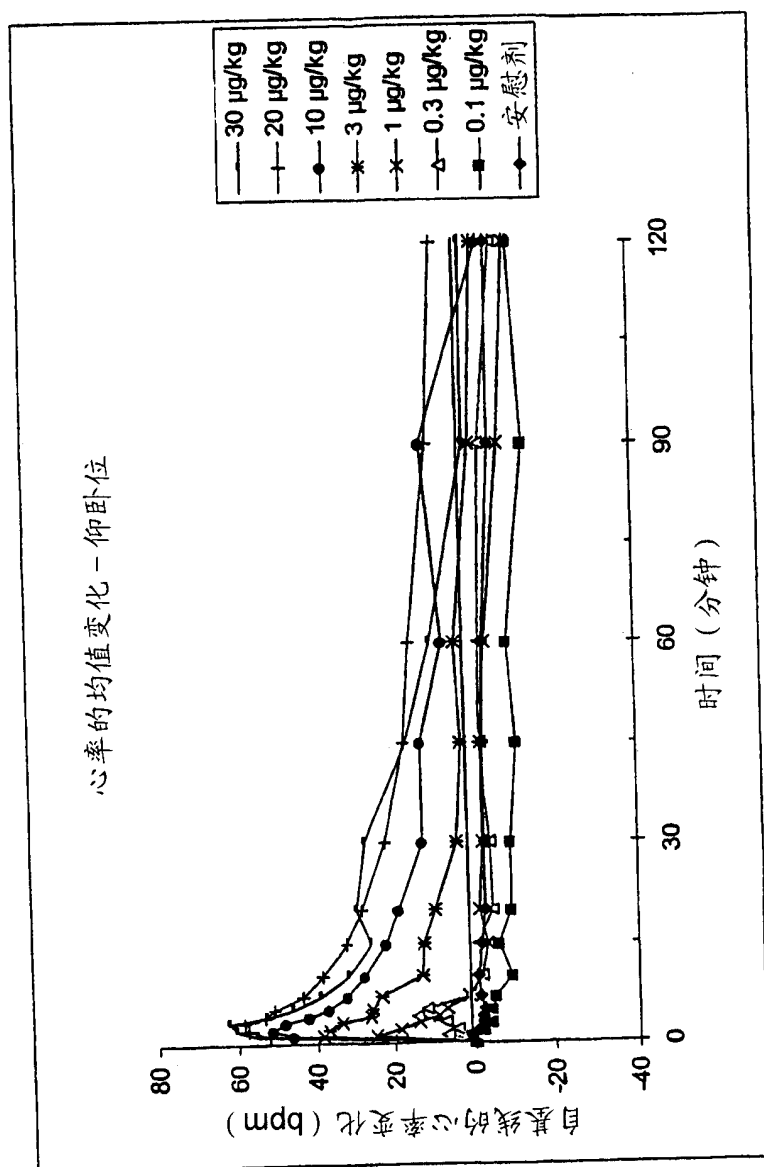


图 10

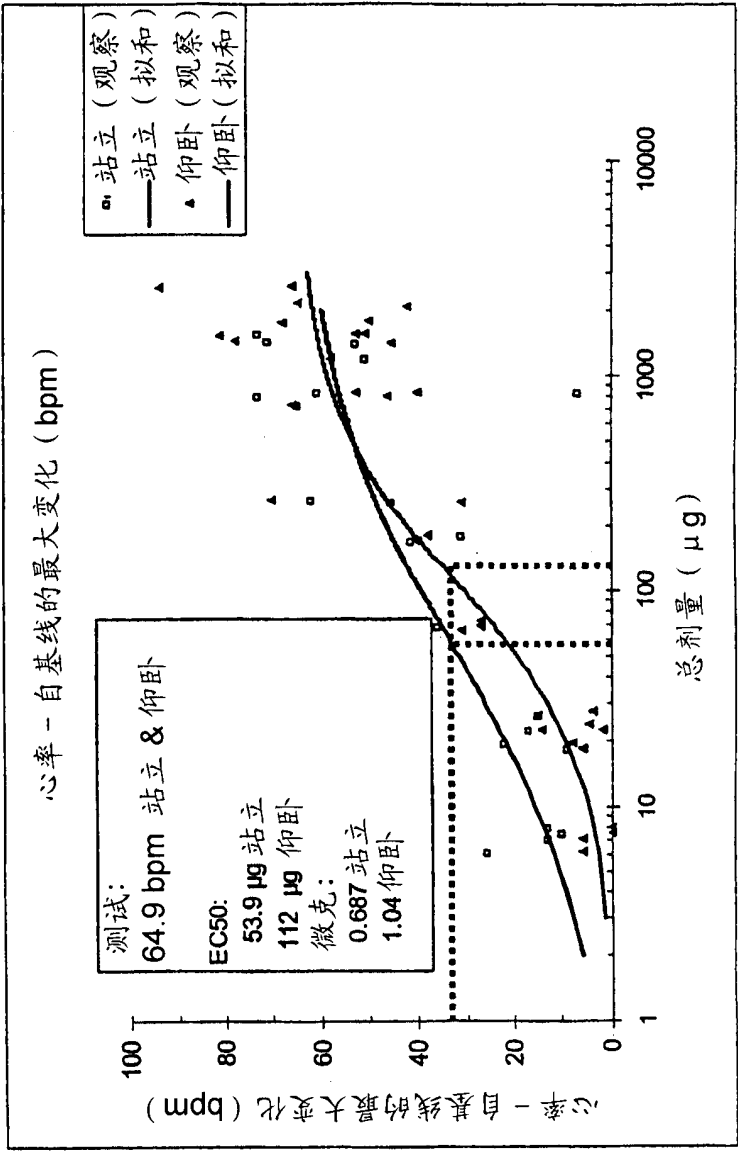


图 11

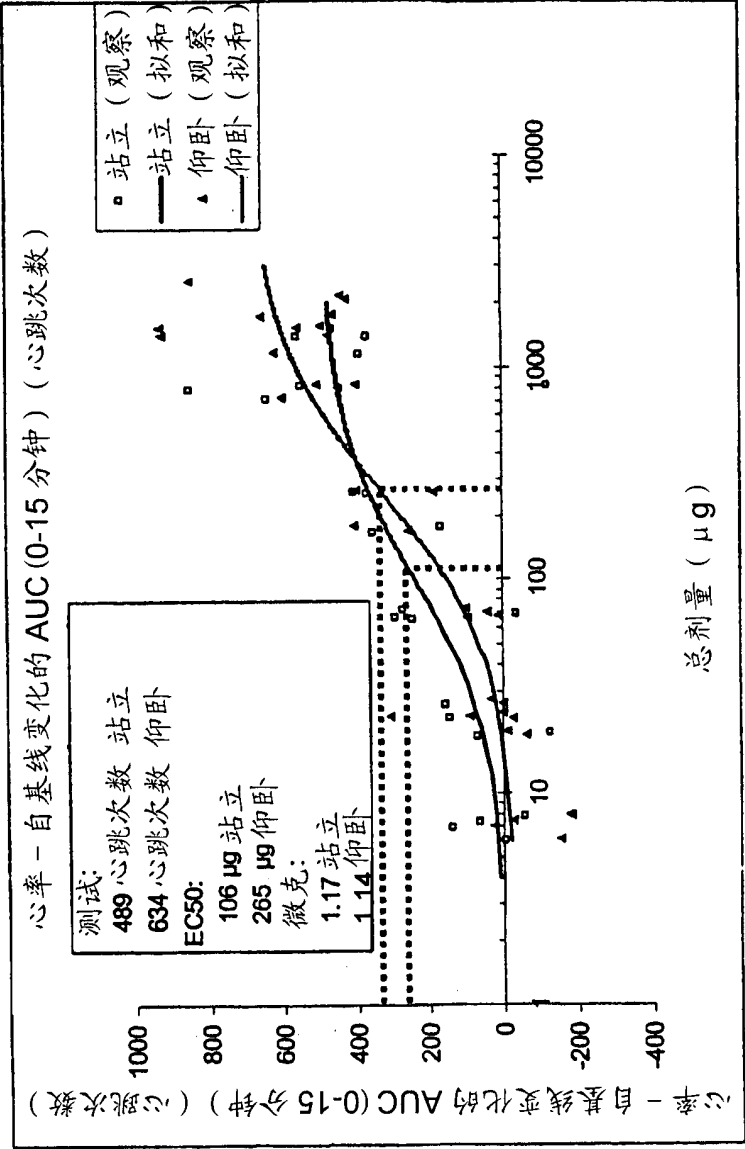


图 12

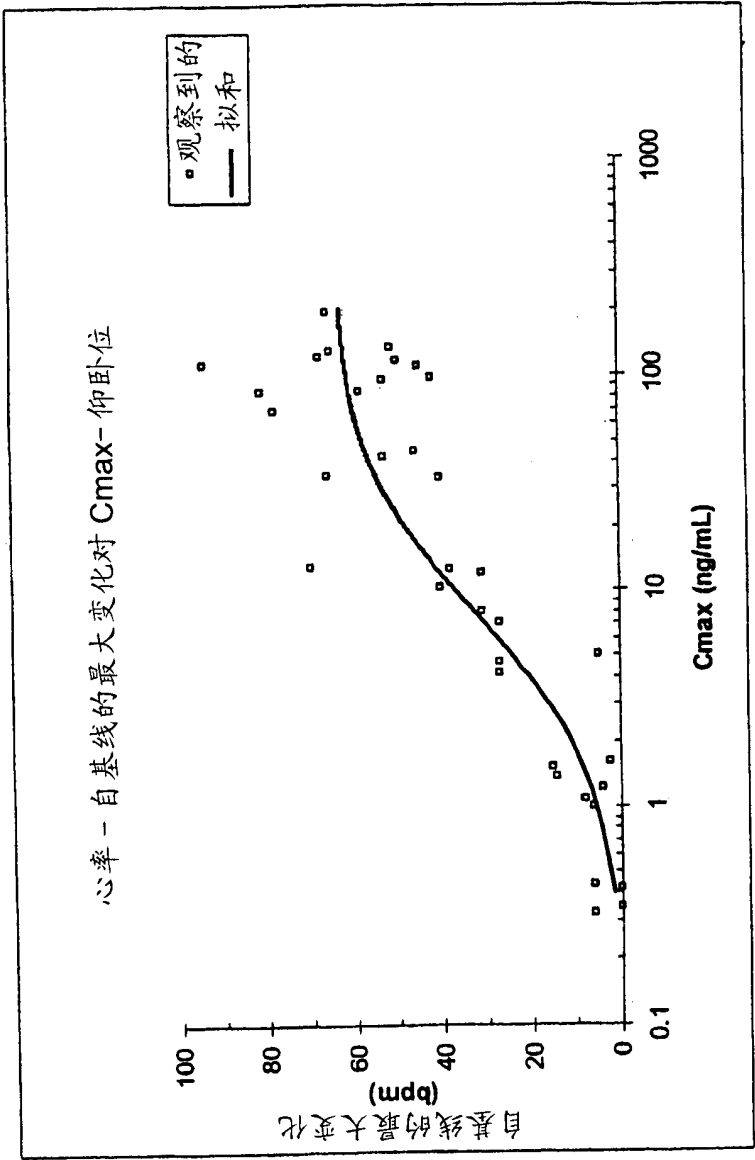


图 13

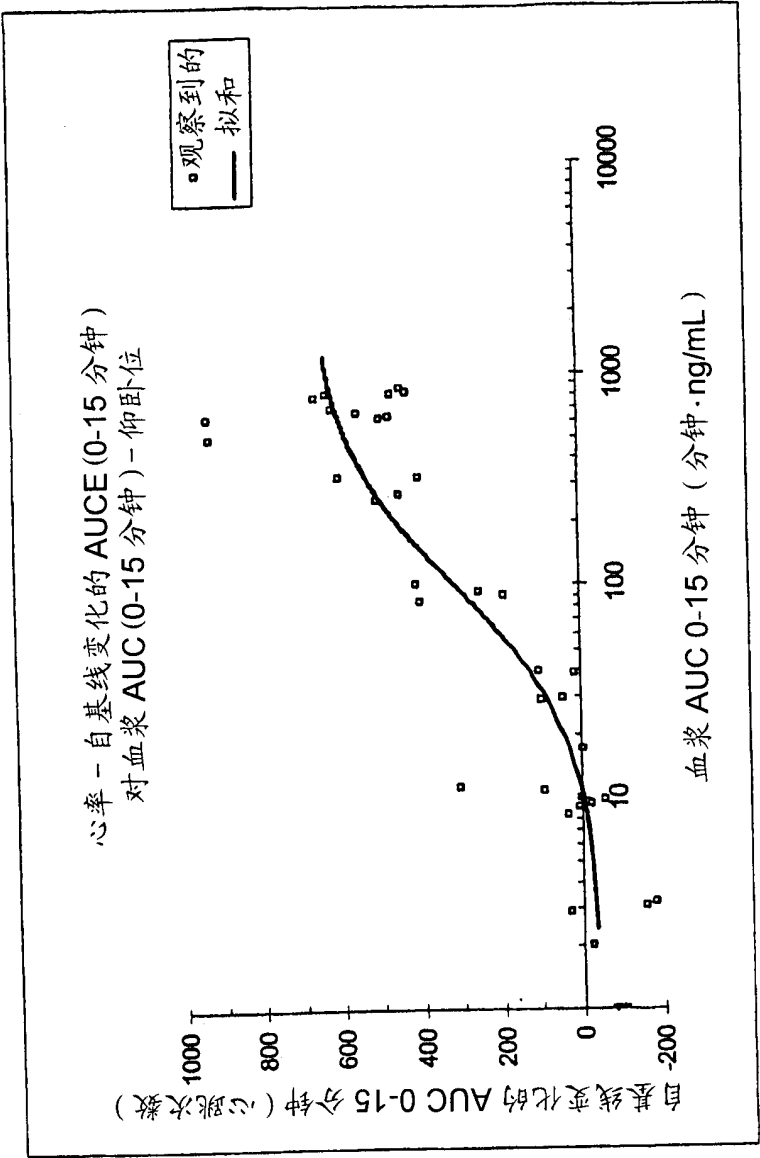


图 14

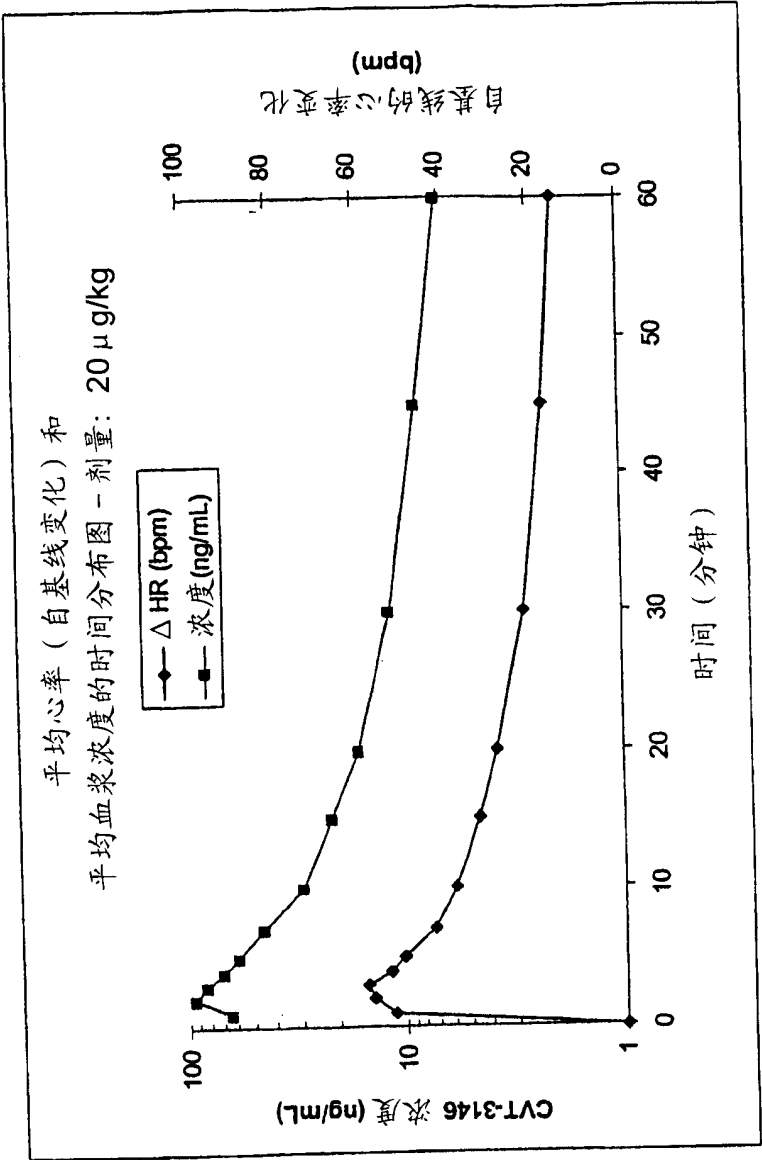


图 15

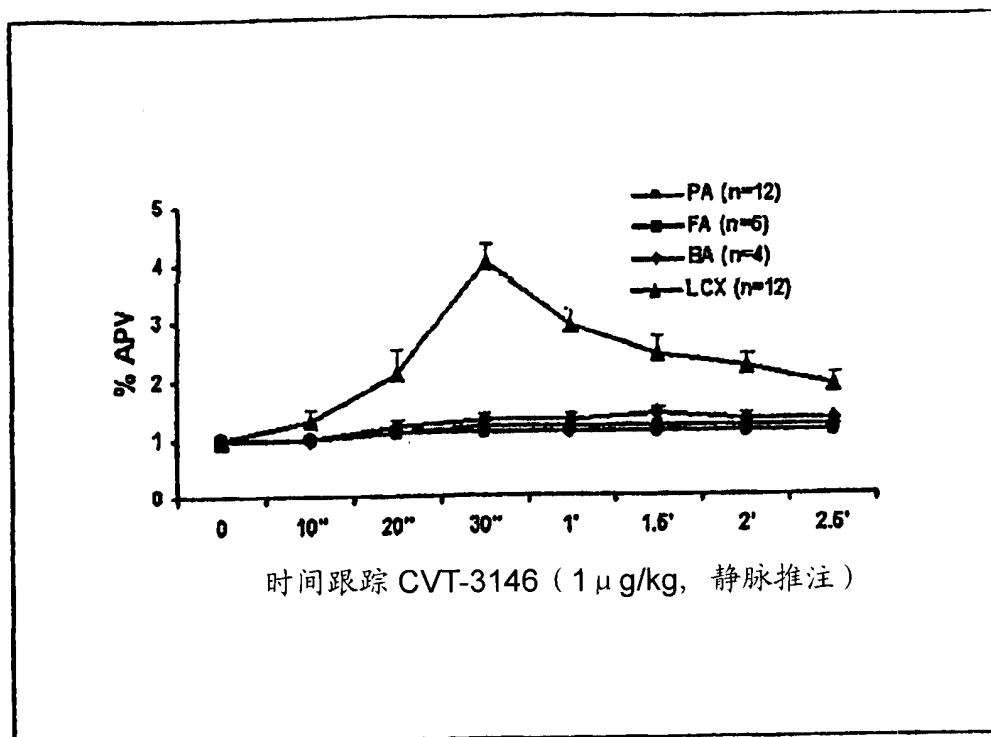


图 16

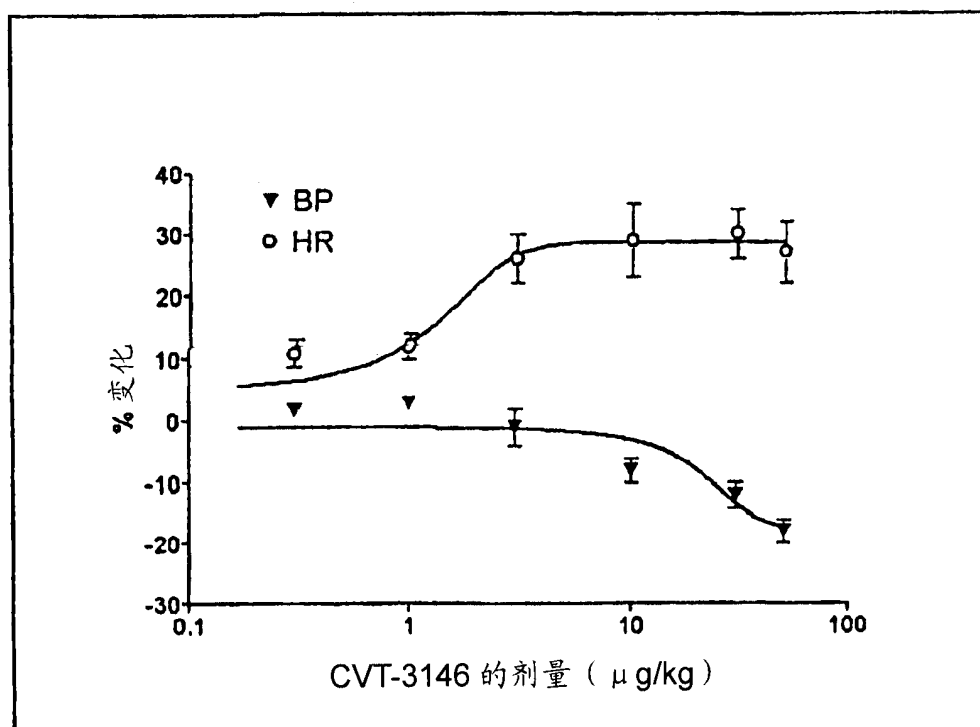


图 17

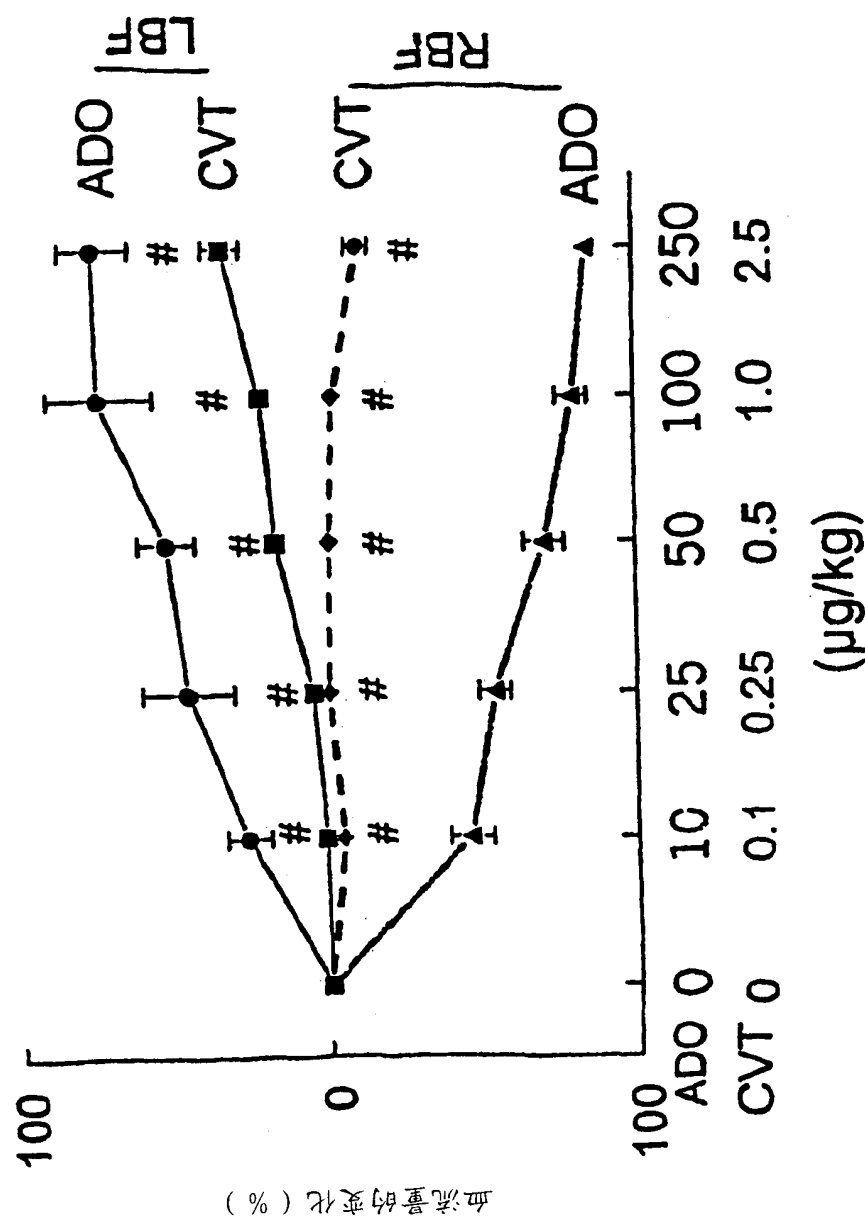


图 18