



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號： 200934493

(43)公開日： 中華民國98(2009)年 8 月 16 日

(21)申請案號：097140560

(22)申請日： 中華民國97(2008)年10月23日

(51)Int. Cl.：

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

C07D403/02 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/30 (2006.01)

A61P25/22 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權主張： 2007/10/24

美國

60/982,247

(71)申請人： 健生藥品公司 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
比利時

(72)發明人： 修克 布萊恩 SHOOK, BRIAN C.；傑克森 保羅 JACKSON, PAUL F.

(72)代理人： 林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數： 15 項 圖式數： 0 共 22 頁

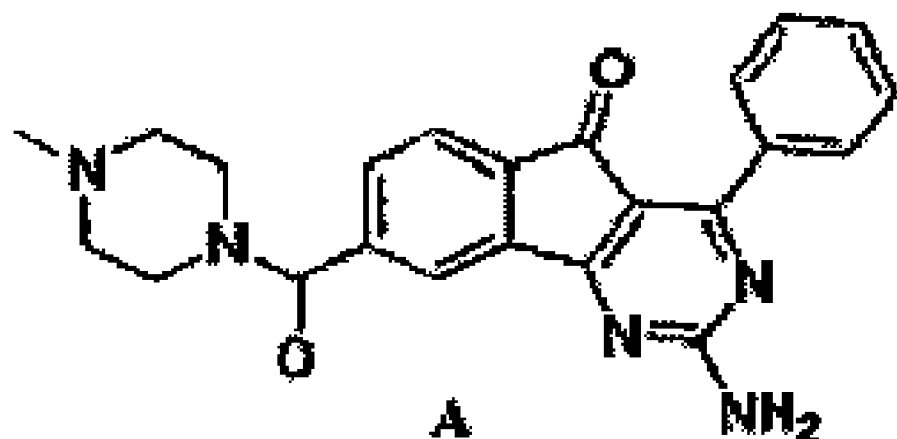
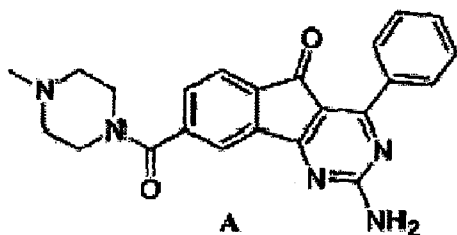
(54)名稱

芳基茛苈嘧啶化合物及作為腺苷A_{2a}受體拮抗劑之用途

AN ARYLINDENOPYRIMIDINE COMPOUND AND USE AS AN ADENOSINE A_{2a} RECEPTOR ANTAGONIST

(57)摘要

本發明係關於新穎的芳基茛苈嘧啶A，及其治療及預防之用途。所治療及/或預防之疾病包括帕金森氏症。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號： 200934493

(43)公開日： 中華民國98(2009)年 8 月 16 日

(21)申請案號：097140560

(22)申請日： 中華民國97(2008)年10月23日

(51)Int. Cl.：

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

C07D403/02 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/30 (2006.01)

A61P25/22 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權主張： 2007/10/24

美國

60/982,247

(71)申請人： 健生藥品公司 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
比利時

(72)發明人： 修克 布萊恩 SHOOK, BRIAN C.；傑克森 保羅 JACKSON, PAUL F.

(72)代理人： 林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數： 15 項 圖式數： 0 共 22 頁

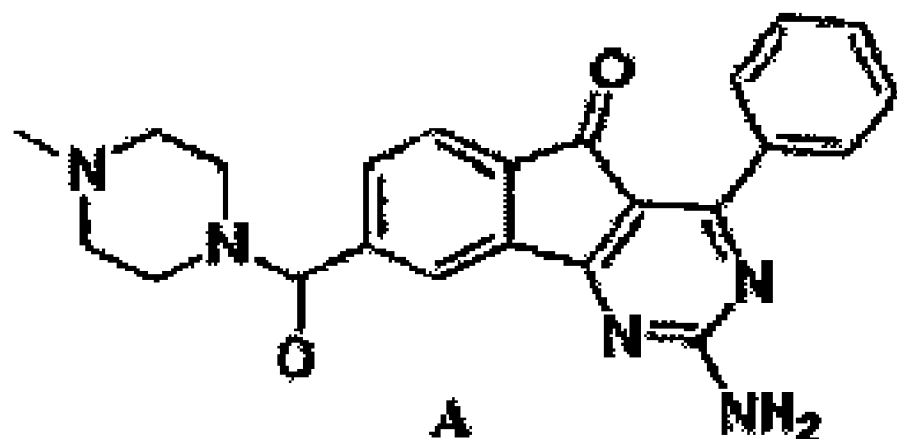
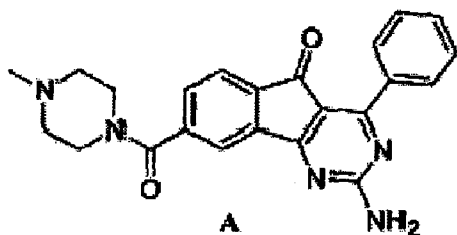
(54)名稱

芳基茛苳啉化合物及作為腺苷A_{2a}受體拮抗劑之用途

AN ARYLINDENOPYRIMIDINE COMPOUND AND USE AS AN ADENOSINE A_{2a} RECEPTOR ANTAGONIST

(57)摘要

本發明係關於新穎的芳基茛苳啉A，及其治療及預防之用途。所治療及/或預防之疾病包括帕金森氏症。



六、發明說明：

相關申請案之交叉參照

本申請案係主張 2007 年 10 月 24 日申請之美國臨時申請案序號 60/982,247 的優先權。前文提及之相關美國專利申請案的全部揭示內容係併入本文中作為參考而用於所有的目的上。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎之芳基茛并嘧啶及其治療及預防上的用途。所治療及/或預防之疾病包括可藉由拮抗腺苷 A2a 受體而改善之神經退化及運動障礙。

【先前技術】

腺苷 A2a 受體腺苷係由體內所有代謝性活性細胞所產生的嘌呤核苷酸。腺苷係經由四種屬於經 G 蛋白質偶合之受體超族之細胞表面受體的亞型(A1, A2a, A2b 及 A3)來發揮其效應(史代爾, G.L. 生物化學期刊, 1992, 267, 6451)。A1 及 A3 偶合會抑制 G 蛋白質, 然而 A2a 及 A2b 偶合可刺激 G 蛋白質。A2a 受體主要係在腦之神經元及神經膠質細胞二者中發現(於紋狀體及伏隔核(nucleus accumbens)中含量最高, 於嗅覺結節, 下視丘, 及海馬等區域為中至高含量)(羅辛, D. L.; 洛貝華, A.; 伍達德, R. L.; 古耶奈特, P. G.; 林登, J., 比較神經學期刊, 1998, 401, 163)。

於末梢組織中, A2a 受體係在血小板, 嗜中性白血球, 血管平滑肌及內皮中發現(葛西, S.; 凡拉尼, K.; 梅里吉, S.; 翁吉尼, E.; 波雷斯, P. A. 英國藥理學期刊, 2000, 129,

2)。紋狀體為用來調節運動活性之主要大腦區域，特別經
由其來自起源於本質黑質而與多巴胺相關之神經元的神經
分佈。於罹患帕金森氏症(PD)之患者中，紋狀體為與多巴
胺相關神經元變性的主要目標。於紋狀體內，A2a 受體係
5 與多巴胺 D2 受體共-定位(co-localized)，而主張係腦中整合
腺苷及多巴胺信號之重要位置(芬克, J. S.; 威弗, D. Ri; 里
夫奇斯, S. A.; 彼得費恩德, R. A.; 波拉克, A. E.; 阿德勒, E.
M.; 雷波特, S. M., 腦研究分子腦研究, 1992, 14, 186)。

神經化學之研究已顯示出 A2a 受體之活化會降低 D2
10 激動劑對其等之受體的結合親和性。該 D2R 及 A2aR 受體-
受體之相互作用業已於大鼠之紋狀體膜製備物中(弗雷,
S.; 康歐勒, G.; 強納森, B.; 費多姆, B. B.; 富塞司, K.,
美國國家科學院公報 I, 1991, 88, 7238)以及於經 A2aR 及
D2R cDNAs 轉染後之纖維母細胞系中證實(沙里姆, H.; 弗
15 雷, S.; 達賴, A.; 彼得芳德, R. A.; 富塞司, K.; 文生, J. D.;
雷多, P. M., 神經化學期刊, 2000, 74, 432)。於活體內，
使用 A2a 拮抗劑之 A2a 受體的藥理阻斷，於包括小鼠，大
鼠及猴子之各種物種中，會導致於多巴胺能神經毒素 MPTP
(1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶)-所誘發的 PC 中有利的效
20 應(池田, K.; 黑田, M.; 青谷名, S.; 桑名, Y., 神經化學期
刊, 2002, 80, 262)。

再者，已發現當將具有 A2a 功能基因阻斷之 A2a 剔除
的小鼠曝露於神經毒素 MPTP 時，其等對運動損傷及神經
化學改變較不敏感(陳氏, J. F.; 蘇氏, K.; 艾比滋, J. P.; 史

提爾, R.; 蘇氏, Y. H.; 貝爾斯坦, M.; 桑沙拉, P. K.; 卡斯塔諾里, K.; 小卡斯塔諾里, N.; 史瓦沙奇德, M. A., 神經科學期刊, 2001, 1 21, RC 1 43)。

於人類中, 已發現腺苷受體拮抗劑茶鹼於 PD 患者中產生有利的效應(馬利, J.; 史東, T. W., 神經科學期刊, 1995, 132, 129)。與此一致地, 近代流行病學研究已顯示出高咖啡鹼消耗使人較不會發展 PD (阿斯雪利歐, A.; 詹氏, S. M.; 賀門, M. A.; 河內, I.; 柯第滋, G. A.; 史培塞, F. E.; 威里特, W. C., 神經學年報, 2001, 50, 56)。總之, 腺苷A_{2a}受體阻斷劑可提供新類型之抗帕金森氏症劑(印巴納提洛, F.; 巴斯提亞, E.; 翁吉尼, E.; 摩洛寶利, A., 出現的治療標的, 2000, 4, 635)。

A_{2A} 受體拮抗劑於處理上癮時為潛在有用之治療法。主要之濫用藥物(鴉片, 古柯鹼, 乙醇等)不論直接或間接調整神經元中之多巴胺信號, 特別是那些於伏隔核中所發現者, 其具有高含量之 A_{2A} 腺苷受體。依賴業已顯示係藉由腺苷信號途徑而增進, 且其已經顯示的是給藥以 A_{2A} 受體拮抗劑降低上癮物質之慾癖("腺苷A_{2A} 受體及 Giβγ 次單位於酒精中毒及上癮中之臨床角色: 從細胞生物學到行為", 由艾凡戴亞蒙及里納堯編著, (上癮之細胞生物學, 2006, 第 291-316 頁)及"腺苷信號於藥物依賴中之適應: 治療關係", 由史提夫 P. 哈克及麥當勞 J. 克里斯提編著, 神經生物學之臨床回顧, 第 15 卷, 235-274 (2003))。亦參見酒精中毒: 臨床及實驗研究(2007), 31(8), 1302-1307。

A_{2A} 受體拮抗劑可用於處理注意力不集中過度反應症 (ADHD) 因為咖啡鹼 (非選擇性腺苷拮抗劑) 可用來處理 ADHD，且於多巴胺與腺苷神經元之間有許多相互作用。臨床遺傳學(2000)，58(1)，31-40 及其中之參考。

5

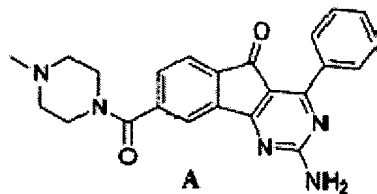
A_{2A} 受體拮抗劑於治療抑鬱時為潛在有用之治療法。A_{2A} 拮抗劑已知可於包括強迫性搖晃及尾部懸吊試驗之各種抑鬱模式中誘發活性。正性反應係藉由與多巴胺相關之傳遞所媒介且係因直接逃避行為之延長所引起而非藉由運動刺激效應。神經病理學(2003)，61(附錄 6) S82-S87。

10

A_{2A} 受體拮抗劑於治療焦慮時為潛在有用之治療法。A_{2A} 拮抗劑業已於生體內顯示避免情緒/焦慮性反應。疾病之神經生物學(2007)，28(2) 197-205。

【發明內容】

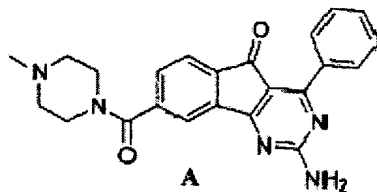
化合物 A 為有效小分子之腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑。



15

本發明之詳細說明

本發明係提供化合物 A



及其溶劑合物，水合物，互變異構物，及醫藥上可接受的鹽類。

5 本發明又提供治療具有藉著拮抗腺苷A2a 受體而改善之症狀之對象的方法，其包括給藥至該對象一治療上有效劑量之本發明醫藥組合物。

本發明又提供藉由拮抗對象中之腺苷A2a 受體而改善以預防障礙的方法，其包括於預期藉著拮抗該對象之腺苷A2a 受體而改善之疾病事件發生之前或隨後，投與該對象一預防上有效劑量之如申請專利範圍第1項之化合物。

10 本發明化合物可被單離且用作為游離鹼。其等亦可被單離且用作為醫藥上可接受的鹽類。

15 此等鹽類之實例包括氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、氫氯酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、馬來酸鹽、延胡索酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、己二酸鹽、苯甲酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、氫乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、草酸鹽、帕莫酸鹽、茶磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、環己基胺基磺酸鹽及糖二酸鹽。

本發明亦提供包括本發明化合物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組合物。

20 醫藥上可接受之載劑為熟習本項技術者所熟知且包括(但不限於)，從約0.01至約0.1 M且較佳地0.05 M磷酸鹽緩衝液(buyer)或0.8%食鹽水。此等醫藥上可接受之載劑可為水性或非水性溶液，懸浮液及乳濁液。非-水性溶劑之實例為丙二醇、聚乙二醇，植物油例如橄欖油，及可注射之有機酯類例如油酸乙酯。水性載劑包括水、乙醇、酒精性/

水溶液、甘油、乳濁劑或懸浮劑，包括食鹽水及緩衝媒劑。口服載劑可為酞劑、糖漿、膠囊、錠劑及其類似物。典型的固體載劑為惰性物質例如乳糖、澱粉、葡萄糖、甲基-纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、甘露醇等。非經腸之載劑包括氯化鈉溶液、林格氏葡萄糖、葡萄糖及氯化鈉、經乳酸化之林格氏及經固定的油。經靜脈之載劑包括流體及營養補充物，電解質補充物例如該等以林格氏葡萄糖等為基底者。

防腐劑及其他添加劑亦可存在，例如，抗微生物劑、抗氧化劑、螯合劑、惰性氣體及其類似物。所有的載劑若需要可與崩解劑、稀釋劑、粒化劑、潤滑劑、接著劑及其類似物使用本項技術中已知之習用技術混合。

本發明進一步係提供治療具有可藉拮抗腺苷A2a 受體而改善症狀之對象的方法，其包括投予該對象一治療上有效劑量之本發明醫藥組合物。

在一實施例中，該疾病為神經退化或運動障礙。可用本發明醫藥組合物處理之病症的實例包括(但不限於)帕金森氏症、亨丁頓氏症、多發性系統萎縮症、皮質基底核退化症、阿茲海默症及老年癡呆。

在一個較佳之實施例中，該疾病為帕金森氏症。

本文中所用之術語「對象」包括(但不限於)，任何具有可藉由拮抗腺苷A2a 受體而改善之疾病的動物或經人工改造的動物。在一較佳的實施例中，該對象為人類。

本發明醫藥組合物之給藥可使用任何熟習本項技術者已知的各種方法來實行或進行。本發明化合物可例如經靜脈，肌肉內，口服及皮下給藥。在一較佳之實施例中，本發明之醫藥組合物係以口服給藥。此外，給藥可包括將多數個劑量於適當期間內給予該對象。此等給藥療法可根據慣用的方法來決定。

如本文中所用，醫藥組合物之「治療上有效劑量」為足以使疾病之進展停止，反轉或降低的量。醫藥組合物之「預防上有效劑量」為足以預防疾病，亦即，清除，改善及/或延遲疾病發作的量。用於決定本發明醫藥組合物之治療上及預防上有效劑量的方法係為本項技術所知。醫藥組合物給藥至人類之有效劑量，例如，可從動物研究之結果中精確地決定。

在一實施例中，治療上及/或預防上有效劑量為足以傳送本發明醫藥組合物從約 0.001 毫克/公斤體重至約 200 毫克/公斤體重的劑量。在另一個實施例中，該治療上及/或預防上有效劑量為足以傳送從約 0.05 毫克/公斤體重至約 50 毫克/公斤體重的劑量。更特別者，在一實施例中，口服劑量範圍為每日從約 0.05 毫克/公斤至約 100 毫克/公斤。在另一個實施例中，口服劑量範圍為每日從約 0.05 毫克/公斤至約 50 毫克/公斤，且於其他實施例中，為每日從約 0.05 毫克/公斤至約 20 毫克/公斤。於還有另一個實施例中，輸液劑量範圍為從約 1.0 微克/公斤/分鐘至約 10 毫克/公斤/分鐘之抑制劑，於從約數分鐘至約數日之期間範圍內與醫藥

載劑混合。在其他實施例中，用於局部給藥時，本發明化合物可與醫藥載劑以從約 0.001 至約 0.1 之藥物/載劑比例組合。

5 本發明亦提供治療哺乳動物成癮之方法，係包括投予一治療上有效劑量之式 A 化合物。

本發明亦提供治療哺乳動物 ADHD 之方法，係包括投予一治療上有效劑量之式 A 化合物。

本發明亦提供治療哺乳動物抑鬱之方法，係包括投予一治療上有效劑量之式 A 化合物。

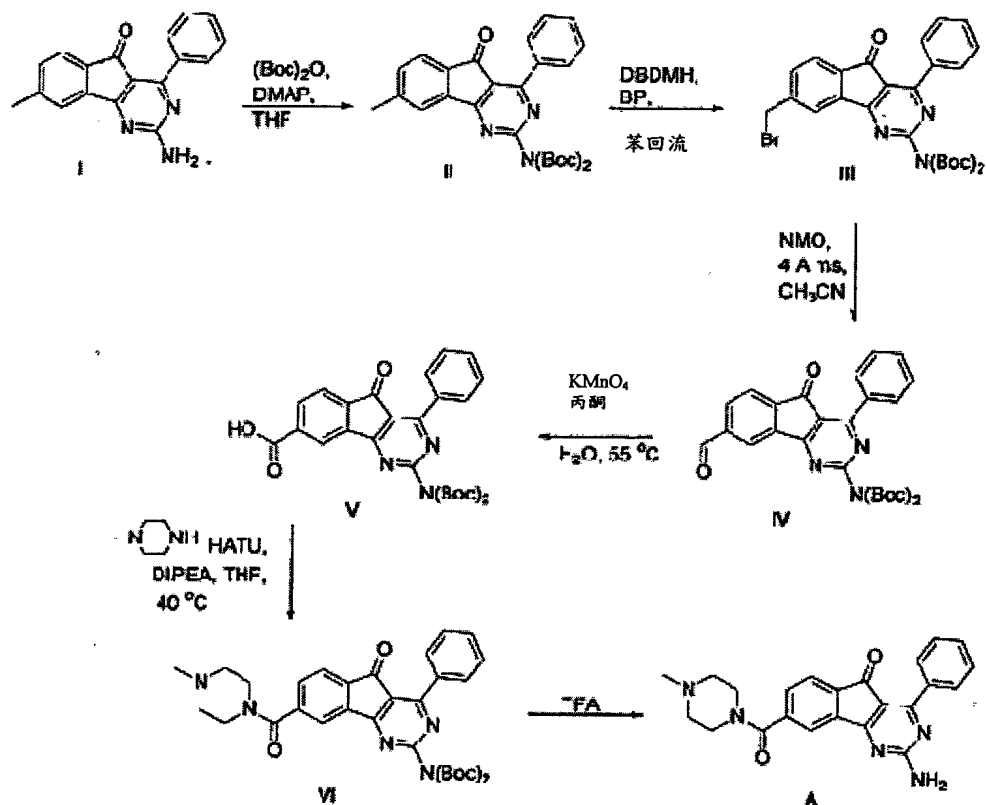
10 本發明亦提供治療哺乳動物焦慮之方法，係包括投予一治療上有效劑量之式 A 化合物。

【實施方式】

實例：

15 化合物 A 可藉由熟習本項技術者已知的方法來製備。下列之反應流程僅係代表本發明之實例而非在任何方面限制本發明。

流程 1



化合物 A 可藉由熟習本項技術者已知的方法來製備。下列之反應流程僅係代表本發明之實例而非在任何方面限制本發明。

圖式 1 係闡明產生化合物 A 之合成途徑。胺基(NH_2)之保護作用可使用二-第三-丁基碳酸氫酯($(\text{Boc})_2\text{O}$)於四氫呋喃(THF)中，在二甲基胺基吡啶(DMAP)存在之下，自胺基嘧啶 I 起始且按照箭頭所指示之途徑完成。所產生之經二-Boc 保護的 II 可使用 1,3-二溴-5,5-二甲基海因(DBDMH)及過氧化苯醌(BP)於苯中，在回流下進行經基團引發的苄基性溴化作用而得到對應之苄基溴 III。然後可使用於 4-甲基嗎福啉N-氧化物(NMO)及 4 Å 分子篩(ms)於乙腈(CH_3CN)中，將苄基溴 III 氧化成對應的醛 IV。所產生的醛 IV 可使用過錳酸鉀(KMnO_4)，於丙酮/水混合物中在 55°C

進一步氧化成對應之羧酸 V。然後可使用含 1-甲基哌啶，
O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎗六氟磷酸化物
(HATU)，及二異丙基乙胺(DIPEA)於 THF 中，於 40°C 將
羧酸 V 轉化成對應的醯胺 VI。最後，可使用三氟醋酸(TFA)
將醯胺 VI 去保護而得到化合物 A。

實例 A: 步驟 a

(II)：將純二甲基胺基吡啶(850 毫克，7.0 毫莫耳)加至含 I
(20.0 克，69.7 毫莫耳)及(Boc)₂O (38.0 克，174.2 毫莫耳)
之 THF 溶液(300 毫升)中。2 小時後，將混合物用醋酸乙酯
(EtOAc)稀釋且然後用水及鹽水清洗，乾燥(Na₂SO₄)並濃
縮。將所產生的固體懸浮於 EtOAc (250 毫升)中及過濾。將
該固體用 EtOAc (2 x 100 毫升)清洗，然後於真空中乾燥而
得到 25.6 克 II。

實例 A：步驟 b

(III)：將 II (25.6 克，52.6 毫莫耳)藉由溫熱而完全溶解於
苯 (200 毫升)中，然後依次加入二溴二甲基海因(8.3 克，
28.9 毫莫耳)及過氧化苯醯(1.0 克，4.2 毫莫耳)。將混合物
加熱回流 16 小時。然後將溶液冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋
且然後用飽和 NaHCO₃ 水溶液、水及鹽水清洗。將該溶液
乾燥(Na₂SO₄)，濃縮並經由管柱層析純化(5-20% EtOAc/庚
烷)。第一次層析獲得 6 克含~10% II 之 III 而第二次層析得
到另外 12 克含 10% II 之 III。

實例 A：步驟 c

(IV)：將固態 N-甲基嗎啉 N-氧化物(2.5 克，21.2 毫莫耳)加至含 III (6.0 克，10.6 毫莫耳)及 4 Å ms (10.5 克)之 CH₃CN (300 毫升)中。於室溫 18 小時後，將混合物過濾出來且將濾液以 EtOAc 稀釋並用水及鹽水清洗，乾燥(Na₂SO₄ 以)及層析，得到 3.6 克 IV。

實例 A：步驟 d

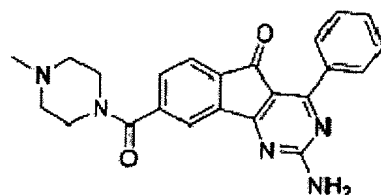
(V)：將固態 KMnO₄ 添加至含 IV (3.6 克，7.2 毫莫耳)之丙酮/水溶液(100 毫升/25 毫升)中且將所產生的混合物加熱至 55°C。14 小時後，將混合物冷卻至室溫並過濾。將濾液以 EtOAc 稀釋並用水及鹽水清洗，乾燥(Na₂SO₄)，濃縮及藉由層析純化，得到 2.1 克 V。

實例 A：步驟 e

(VI)：將純哌啶 (0.4 毫升，3.6 毫莫耳)添加至含酸性 V (1.7 克，3.3 毫莫耳)、二異丙基乙胺(1.7 毫升，9.9 毫莫耳)及 HATU (1.3 克，3.3 毫莫耳)之 THF 溶液(60 毫升)中。將所產生的混合物加熱至 40°C。18 小時後，將混合物濃縮並藉由層析純化，得到 1.8 克醯胺 VI。

實例 A：步驟 f

2-胺基-8-(4-甲基-哌啶-1-羰基)-4-苯基-茚并[1,2-d]嘓啶-5-酮



JNJ-39928122

(A)：然後將醃胺 VI 於 25 毫升 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (4:1) 中攪拌。3 小時後，將混合物濃縮，以飽和 NaHCO_3 水溶液中中和並過濾得到 1 克粗 A。將固體經由管柱層析純化而得到 893 毫克之游離鹼，將其溶解於 THF 中並加至 10 毫升溶於乙醚之 1N HCl，濃縮，並於真空中乾燥而得到(A)之二-HCl 鹽。
 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.34 (s, 3 H), 2.39 (br. s., 2 H), 2.52 (d, $J=2.20$ Hz, 2 H), 3.46 (br. s., 2 H), 3.84 (br. s., 2 H), 5.86 (br. s., 2 H), 7.46 - 7.64 (m, 4 H), 7.78 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.07 (dd, $J=7.83, 1.71$ Hz, 2 H); MS m/e 400 ($M+H$)。

腺苷A2a 受體之生物分析及活性配體結合分析

腺苷A2a 受體之配體結合分析係使用含有人類 A2a 腺苷受體(波金艾馬公司(PerkinElmer), RB-HA2a)及放射性配體 $[3\text{H}]$ CGS21680 (波金艾馬公司, NET1021)之 HEK293 細胞的血漿膜來進行。分析係在總體積為 200 微升之 96-孔聚丙烯盤上，依序添加 20 pL 1:20 經稀釋的膜，含有 $[3\text{H}]$ CGS21680，50 微升經稀釋之化合物(4X)或載劑控制於分析緩衝液中之 pLassay 緩衝液(50 mM Tris HCl, pH7.4, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EDTA)而進行。非專一性的結合係藉由 80 mM NECA 來測定。反應係在經由預先浸泡於含有 0.3% 聚乙烯亞胺之 50 mM Tris HCl, pH7.4 之 96 孔 GF/C 過濾盤進行過濾之前，於室溫下進行達 2 小時。然後將測定盤用冷的 50 M Tris HCl, pH7.4 清洗 5 次，乾燥並將底部密封閉。將微閃爍流體 30 微升添加至各個孔洞中並將頂部密封。將測

定盤置於 Packard Topcount 上計算[3H]。數據係在微軟 Excel 及 GraphPad Prism 程式中進行分析(凡拉尼, K.; 葛西, S.; 達爾皮滋, A.; 波雷亞, P.A. 英國藥理學期刊, 1996, 117, 1693)。將過度表現人類腺苷A2a 受體及含有可誘發之 cAMP β -半乳糖苷酶報導子基因之腺苷A2a 受體功能分析 CHO-K1 細胞, 以每孔洞 40-50K 接種於 96-孔組織培育盤中並培育二天。於分析日, 將細胞用 200 pL 分析培養液 (F-12 營養混合物/0.1 % BSA)清洗一次。於促進劑分析時, 依序加入腺苷A2a 受體激動劑 NECA 且於停止反應之前將細胞於 37°C, 5% CO₂ 中培育 5 小時。於拮抗劑分析之情況中, 將細胞用拮抗劑於室溫培育 5 分鐘, 接著添加 50 nM 之 NECA。然後將細胞於 37°C, 5% CO₂ 中培育 5 小時, 於實驗停止前用 PBS 清洗細胞二次。將 50 微升 1X 溶解緩衝液 (普洛麥格公司(Promega), 5X 儲備溶液, 使用前需要稀釋至 1X)加至各個孔洞中並將測定盤於-20°C 冷凍。於 B-半乳糖苷酶酵素測熱分析時, 將測定盤置於室溫下融解並將 50 微升 2X 分析緩衝液(普洛麥格公司)加至各孔洞中。讓顏色於 37°C 下發展 1 小時或直到適當的訊號出現。然後用 150 AL 1M 碳酸鈉停止反應。將測定盤以 405 nm 於 Vmax 機器(分子裝置)上計數。數據係在微軟 Excel 及 GraphPad Prism 程式中分析。(陳氏, W.B.; 史爾滋, T.S.; 康尼, R. D. 分析生物化學, 1995, 226, 349; 史代爾, G. 生物化學期刊, 1992, 267, 6451); 於 C57b1/6 小鼠中由鹵素哌啶醇-所誘發的僵直研究。將成熟的雄性 C57b1/6 小鼠(來自於

ACE，9-12 週大)以每籠二隻隨機地分養於柵籠中。房室溫度維持在 64-79 度而濕度在 30-70%且室內光線以 12 小時光對 12 小時暗交替循環。於研究日，將小鼠轉移至研究室。將小鼠以皮下注射鹵素哌啶醇(席格馬公司 H1512,1.0 毫克/毫升於 0.3%酒石酸製造，然後用食鹽水稀釋至 0.2 毫克/毫升)或 1.5 毫克/公斤、7.5 毫克/公斤媒劑。然後將小鼠置於其等之柵籠中並可得到水及食物。30 分鐘後，將小鼠口服給予媒劑(0.3% Tween 80 於食鹽水)或化合物 10 毫克/公斤、10 毫升/公斤(化合物，1 毫克/毫升，由 0.3% Tween 80 於食鹽水中製得，予以音波分裂而得到均勻的懸浮液)。然後將小鼠置於其等之柵籠中且可得到水及食物。口服給劑 1 小時後，進行僵直試驗。將垂直的金屬-線柵條(1.0 平方公分)用於該試驗。

將小鼠置於柵條上且給予數秒鐘使其安定下來並將其等之靜止時間予以記錄直到小鼠移動其後爪。將小鼠輕輕地從柵籠移出且放回柵籠內並再次計算其等之靜止時間。該測量重複進行三次。將三次測量的平均值用於數據分析。

A2a 分析數據

化合物	以 A _{2a} 細胞為基準之 功能性 Ki	以 A ₁ 細胞為基準之 功能性 Ki
A	8.2 nM	58.4 nM

AMES 分析條件

此研究之目的係於活體外評估，在微粒體活化系統存在或不存在下處理時，本發明化合物於細菌中誘發反轉-點突變之能力。

化合物係在細菌/微粒體活化盤式合併分析中使用鼠傷寒沙門氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 菌株 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及大腸桿菌菌株 WP₂uvrA 進行試驗。此研究包括於代謝性活化作用不存在(緩衝劑)及存在下，以由 Aroclor® 1254-所誘發之大鼠肝臟微粒體製劑(S9 混合物)進行試驗。將化合物以每盤 5、10、25、50、100、250、500、1000、2500 及 5000 微克劑量之代謝條件下，於所有的菌株中進行試驗。突變作用係藉由對胺基酸質子移變作用(prototrophy)(組胺酸或色胺酸分別用於鼠傷寒沙門氏菌或大腸桿菌)之表型反轉來偵測。若於適當進行之媒劑對照組中觀察到其誘發劑量依賴增加復發頻率達至少 2-倍時(於 TA1535 且於 TA1537 時為 3-倍)，則試驗物應視為正性(致突變性(mutagenic))。此外，反應應為具再現性(reproducible)。毒性係藉由於菌落數中劑量依賴減少及/或降低/不存在細菌層來偵測。以媒劑處理的測定盤作為標準供突變及毒性二者之比較。正性對照盤係用於確定試驗系統之功能性。

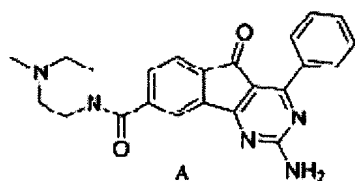
獲得用於所有變種含或不含 S9 混合物之可接受的負性對照及正性指示的結果。此確定了該試驗系統具功能性及回應性。

AMES 分析結果

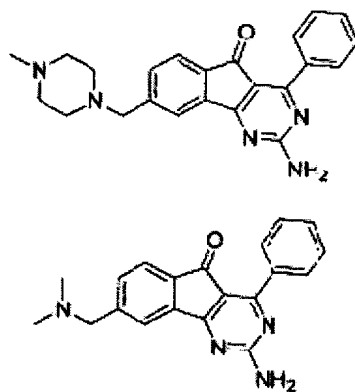
下列結果證明本發明之三種化合物具有所欲之 AMES-負性之質性。於分析中發現並非所有測試的化合物皆為 AMES-負性。將具有不欲的 AMES-正性質性之二種類似分子作為比較。於此分析中，AMES-負性係視為所欲的質性。

5

AMES 負性



AMES 正性



在前述說明中以說明為目的提供實例來教導本發明原理之同時，應了解，本發明之施行包含了所有常見的變化，調整及/或修正，如同在下列申請專利範圍及其同等內容之範圍內。

10

於上述說明中所揭示之所有的出版物其全文係以引用的方式併入本文中。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97140560

※ 申請日：97 10 23 ※IPC 分類：

A61K	31/496	2006.01
A61K	31/517	2006.01
C07D	403/02	2006.01
A61P	25/16	2006.01
A61P	25/28	2006.01
A61P	25/30	2006.01
A61P	25/22	2006.01
A61P	25/24	2006.01

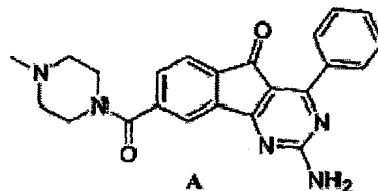
5 一、發明名稱：

芳基茛并嘧啶化合物及作為腺苷A2a受體拮抗劑之用途

An arylindenopyrimidine compound and use as an adenosine A2a receptor antagonist

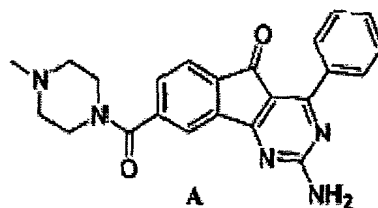
10 二、中文發明摘要：

本發明係關於新穎的芳基茛并嘧啶 A，及其治療及預防之用途。所治療及/或預防之疾病包括帕金森氏症。



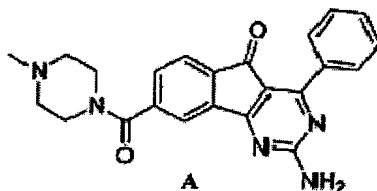
三、英文發明摘要：

15 This invention relates to a novel arylindenopyrimidine, A, and its therapeutic and prophylactic uses. Disorders treated and/or prevented include Parkinson's Disease.



十、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其為：



及其溶劑合物，水合物，互變異構物和醫藥上可接受鹽類。

2. 一種醫藥組合物，係包含如申請專利範圍第 1 項之化合物及醫藥上可接受的載劑。
3. 一種治療具有可藉由拮抗對象適當細胞中之腺苷 A2a 受體而改善之病症之對象的方法，其包括投予該對象一治療上有效劑量之如申請專利範圍第 1 項的化合物。
4. 一種預防可藉由拮抗對象適當細胞中之腺苷 A2a 受體而改善之病症的方法，其包括於預期造成藉著拮抗該對象之適當細胞中的腺苷 A2a 受體改善之疾病事件之前或之後，投予該對象一預防上有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。
5. 如申請專利範圍第 3 項之方法，係包括投予該對象一治療上或預防上有效劑量之如申請專利範圍第 2 項之醫藥組合物。
6. 如申請專利範圍第 4 項之方法，係包括投予該對象一治療上或預防上有效劑量之如申請專利範圍第 2 項之醫藥組合物。

7. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該病症為神經退化性病症或運動障礙。
8. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該病症係由下列組成之群中選出：帕金森氏症、亨丁頓氏症、多發性系統萎縮症、皮質基底核退化症、阿茲海默症及老年癡呆。
9. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該病症為神經退化性病症或運動障礙。
10. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該病症係由下列組成之群中選出：帕金森氏症、亨丁頓氏症、多發性系統萎縮症、皮質基底核退化症、阿茲海默症及老年癡呆。
11. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該病症為帕金森氏症。
12. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該病症為成癮症。
13. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該病症為 ADHD。
14. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該病症為抑鬱。
15. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該病症為焦慮。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

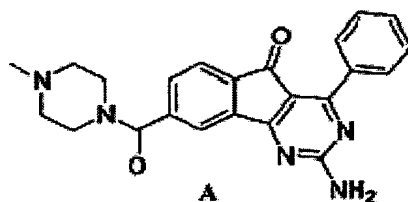
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

10

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



15

20