

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：95137566

※ 申請日期：95.10.12

※IPC 分類：A61K 45/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療錐體外症候群及其他動作疾病的腺苷A_{2a}受體拮抗劑

ADENOSINE A_{2a} RECEPTOR ANTAGONISTS FOR THE TREATMENT
OF EXTRA-PYRAMIDAL SYNDROME AND OTHER MOVEMENT
DISORDERS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：(中文/英文)

艾德華 H 梅哲

MAZER, EDWARD H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號

2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY 07033-

0530, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 麥克 格茲拉克
GRZELAK, MICHAEL
2. 約翰 杭特
HUNTER, JOHN
3. 安娜瑪麗 龐德
POND, ANNAMARIE
4. 佐佛瑞 法堤
VARTY, GEOFFREY

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 英國 U.K.
3. 美國 U.S.A.
4. 英國 U.K.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年10月13日；11/249,796

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑用於治療多種在急速及長期使用幾乎全部抗精神病藥物後出現的涉及錐體外運動系統之神經徵候群(即錐體外症候群)之用途。本發明亦係關於腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑用於治療其他異常動作疾病(例如多動腿徵候群(RLS)及睡眠中週期性肢動(PLMS))之用途。本發明亦係關於由一腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑及一抗精神病藥劑組成可用於治療EPS之醫藥組合物，且係關於由一 A_{2a} 受體拮抗劑及另一可用於治療其他異常動作疾病(例如RLS或PLMS)的藥劑組成之醫藥組合物。

【先前技術】

錐體外症候群(EPS)係一系列與使用抗精神病藥物有關的有害神經反應之統稱。EPS相關的神經徵候群有六種不同類別，其中四種(肌張力障礙、靜坐不能、偽巴金森氏症(pseudoparkinsonism)(帕金森氏病症候群(parkinsonian syndrome))、及遲發性運動障礙)在接受抗精神病藥物醫治的患者中尤其普遍。肌張力障礙尤其指頸、顎、背、咽及喉之肌肉群的痛性痙攣。其最經常發生於接受抗精神病藥物治療的年青男性中，但亦可能與使用可卡因、三環抗抑鬱藥、鋰及鎮痙攣藥(例如苯妥英(phenytoin)及卡馬西平(carbamazepine))有關。偽巴金森氏症自身顯示為運動不能(僵化、僵硬、屈背、及緩慢的隨意運動、拖著腳走)及震顫及該等在開始治療數週或數月後出現的症狀。靜坐不能

自身顯示為藉由坐立不安表徵的煩躁或不適之主觀內部感受。由於經常被誤認為係激動或焦慮，故常常未能診斷出此常見症候群且很少實施積極治療。遲發性運動障礙係一遲發的與長期使用精神抑制藥有關的症候群。其更經常發生於年長患者中，且其特徵係面部、眼瞼、口、舌、四肢、及軀幹之刻板的、反復的、不隨意的、快速舞蹈病樣運動。

對於使用典型的抗精神病藥劑，EPS係更加普遍，但對於使用非典型藥劑，EPS亦有報告。典型抗精神病藥包括：洛沙平(loxapine)、氟派啶醇(haloperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)及胺硯噻噸(thiothixene)。非典型抗精神病藥物包括：氯紫平(clozapine)、奧蘭紫平(olanzapine)、洛沙平、奎硫平(quetiapine)、齊拉西酮(ziprasidone)、利呱利酮(risperidone)、阿立呱唑(aripiprazole)、施立碟(sertindole)及佐替平(zotepine)。

靜坐不能亦係RLS及PLMS、以及PLMD(週期性腿(或肢)運動失調)之特徵。RLS為一可使患者具有一不可抗拒的且不舒服的移動其腿之欲望；其通常在不活動期間及/或在夜間出現，且會干擾睡眠。不具有典型RLS症狀、但顯示對睡眠具有不利影響之週期性腿動的患者經診斷患有PLMS。對RLS及PLMS之治療已經包括：左旋多巴(levodopa)/卡比多巴(carbidopa)、左旋多巴/苄絲肼(benserazide)、多巴胺促效劑(例如普拉克索(pramipexole)及羅匹尼羅(ropinerole)、苯并二氮卓類(benzodiazepines)、

阿片樣物質、鎮痙攣藥及鐵(硫酸亞鐵)。RLS及PLMS已經廣泛地闡述於諸如 Saletu 等人，*Neuropsychobiology*, 41, 4 (2000), p. 190-9 等文獻中。

已經瞭解，嘌呤核苷酸(腺苷)在中樞(CNS)及周圍神經系統中係多種生理功能之內源性調節物。

腺苷經由一類膜特異性受體發揮其生物學作用，該等受體屬於與G蛋白質耦合之受體超級家族。生物化學及藥理學研究連同分子生物學中的進展已使人們能夠鑒別至少四種亞型的腺苷受體： A_1 、 A_{2a} 、 A_{2b} 及 A_3 。亦已鑒別出能夠作為拮抗劑與 A_1 、 A_{2a} 、 A_{2b} 及 A_3 受體相互作用的腺苷類似物。

在CNS中，資料已顯示， A_{2a} 受體係以高密度存於基底核中，已知其在對精細動作之控制中起重要作用。此外， A_{2a} 受體之選擇性拮抗劑具有藥理學意義，此乃因其顯示了減少運動損傷之功效，藉此在神經變性疾病(例如帕金森氏(Parkinson's)病及相關動作疾病(例如亨廷頓(Huntington's)病)中改善機能。 A_{2a} 拮抗劑與當前多巴胺能療法相比較似乎顯示一減小的副作用傾向(例如無運動障礙)從而產生一改良的治療指數。 A_{2a} 拮抗劑亦可具有抗抑鬱特性及激發認知機能。已經發現，某些黃質相關的化合物係 A_1 受體選擇性拮抗劑，且已經發現黃質及非黃質化合物在不同程度的 A_{2a} 對 A_1 之選擇性下具有高 A_{2a} 親和力。腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑先前已揭示於(例如)WO 95/01356及美國專利6,630,475中。

【發明內容】

本發明係關於一種用於治療或預防錐體外症候群(例如肌張力障礙、靜坐不能、偽巴金森氏症及遲發性運動障礙)之方法，該方法包括向有其需要之患者投與治療有效量之腺苷A_{2a}受體拮抗劑。此方法尤其係用於在接受具有誘發EPS之副作用之抗精神病藥劑治療的患者中治療或預防EPS。該腺苷A_{2a}受體拮抗劑可在該EPS症狀已經出現之後投與，或可在開始投與一抗精神病藥劑時投與一腺苷A_{2a}受體拮抗劑以防止EPS出現。因此，本發明亦涵蓋一種治療或預防由抗精神病藥劑誘導的EPS之方法，該方法包括向有其需要之患者投與一抗精神病藥劑及腺苷A_{2a}拮抗劑之組合。更具體而言，本發明係關於將某些腺苷A_{2a}拮抗劑用於單一療法或綜合療法之方法。

本發明亦係關於異常的、原發性的及藥物引起的動作疾病之治療。更具體而言，本發明係關於異常的、原發性的及藥物引起的動作疾病(其中運動機能不足或亢進的動作係該病況之主要特徵)之治療。舉例而言，在主要的(原發性的)肌張力障礙之治療中，及對於在顯示肌張力障礙係由用三環抗抑鬱劑、鋰或鎮痙攣藥治療所引起、或已經使用了可卡因之患者中肌張力障礙之治療或預防，包括向有其需要之患者之投與治療有效量之腺苷A_{2a}受體拮抗劑。當肌張力障礙係藉由用三環抗抑鬱劑、鋰或鎮痙攣藥治療引起時，可在肌張力障礙症狀已出現後投與該腺苷A_{2a}受體拮抗劑，或可在開始投與三環抗抑鬱劑、鋰或鎮痙攣藥

時投與一腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑以防止肌張力障礙出現。因此，本發明亦涵蓋一種治療或預防由三環抗抑鬱劑、鋰或鎮痙攣藥引起的肌張力障礙之方法，該方法包括向有其需要之患者投與一腺苷 A_{2a} 拮抗劑與三環抗抑鬱劑、鋰或鎮痙攣藥之組合。

本發明亦係關於 RLS 或 PLMS 之治療，包括向有其需要之患者投與治療有效量之腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑。本發明亦涵蓋一種治療 RLS 或 PLMS 之方法，該方法包括向有其需要之患者投與一腺苷 A_{2a} 拮抗劑與可用於治療 RLS 或 PLMS 之另一藥劑(例如左旋多巴/卡比多巴、左旋多巴/苄絲肼、多巴胺促效劑、苯并二氮卓類、阿片樣物質、鎮痙攣藥或鐵)之組合。

在另一態樣中，本發明係關於一種套組，該套組在位於一單獨包裝中之分開的容器中包含以組合方式用於治療或預防由使用抗精神病藥劑之治療引起的 EPS 的醫藥組合物，其中一容器包含於一醫藥上可接受之載劑中含有有效量之腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑的醫藥組合物，且其中一分開的容器包含一含有有效量之抗精神病藥劑之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明係關於一種套組，該套組在位於一單獨包裝中之分開的容器中包含以組合方式用於治療或預防由使用三環抗抑鬱劑、鋰或鎮痙攣藥治療引起的肌張力障礙的醫藥組合物，其中一容器包含在一醫藥上可接受之載劑中含有有效量之腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑之醫藥組合物，且其中一分開的容器包含一含有有效量之三環抗抑鬱

劑、鋰或鎮痙攣藥之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明係關於一種套組，該套組在位於一單獨包裝中之分開的容器中包含以組合方式用於治療RLS或PLMS之醫藥組合物，其中一容器包含在一醫藥上可接受之載劑中含有有效量之腺苷A_{2a}受體拮抗劑之醫藥組合物，且其中一分開的容器包含含有有效量之左旋多巴/卡比多巴、左旋多巴/苄絲肼、多巴胺促效劑、苯并二氮卓類、阿片樣物質、鎮痙攣藥或鐵之醫藥組合物。

在又一態樣中，本發明係關於一固定劑量之用於治療或預防EPS之醫藥組合物，該醫藥組合物由治療有效量之一腺苷A_{2a}受體拮抗劑與抗精神病藥劑之組合及一醫藥上可接受之載劑組成。此外，本發明係關於一固定劑量之用於治療或預防由使用鋰或鎮痙攣藥治療引起的肌張力障礙之醫藥組合物，該醫藥組合物由治療有效量之一腺苷A_{2a}受體拮抗劑與鋰或鎮痙攣藥之組合及一醫藥上可接受之載劑組成。本發明亦係關於一固定劑量之用於治療RLS或PLMS之醫藥組合物，該醫藥組合物由治療有效量之一腺苷A_{2a}受體拮抗劑與阿片樣物質、鎮痙攣藥或鐵之組合及一醫藥上可接受之載劑組成。

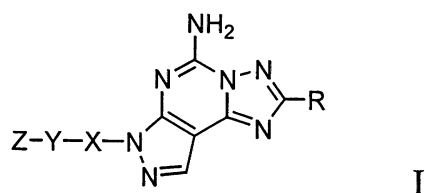
本發明亦係關於一腺苷A_{2a}受體拮抗劑用於製備可單獨地或與上文討論的其他藥劑相組合地治療或預防EPS、肌張力障礙、RLS或PLMS之藥物的用途。

【實施方式】

任一腺苷A_{2a}受體拮抗劑皆可用于本發明方法中。可用

於本發明方法中之適合的腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑可藉由下述結合分析加以鑒別。適合的腺苷 A_{2a} 拮抗劑之具體實例包括揭示於多個專利及專利申請案(例如 WO 95/01356；美國專利 5,565,460；美國專利 6,630,475 B2；美國專利 5,935,964；美國專利 6,653,315；美國專利 6,916,811；美國專利 2003/0212080；美國專利 6,875,772；及美國專利 6,787,541 B1)之化合物。具體而言，該等專利及申請案揭示以下化合物。

美國專利 6,630,475 B2 揭示具有結構式 I 之化合物：

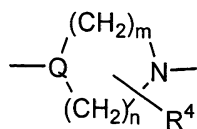


或其醫藥上可接受之鹽，其中

R 為 R^1 -呋喃基、 R^1 -噻吩基、 R^1 -吡啶基、 R^1 -吡啶基 N-氧化物、 R^1 -噁唑基、 R^{10} -苯基、 R^1 -吡咯基或 C_4 - C_6 環烯基；

X 為 C_2 - C_6 伸烷基或 $-C(O)CH_2-$ ；

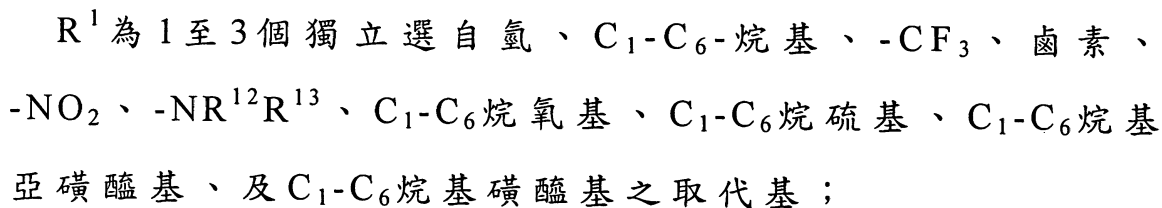
Y 為 $-N(R^2)CH_2CH_2N(R^3)-$ 、 $-OCH_2CH_2N(R^2)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-(CH_2)_2-NH-$ 、或



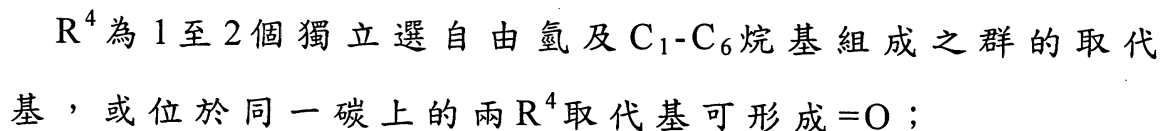
及

Z 為 R^5 -苯基、 R^5 -苯基(C_1 - C_6)烷基、 R^5 -雜芳基、二苯甲基、 R^6 - $C(O)-$ 、 R^6 - SO_2- 、 R^6 - $OC(O)-$ 、 R^7 - $N(R^8)-C(O)-$ 、

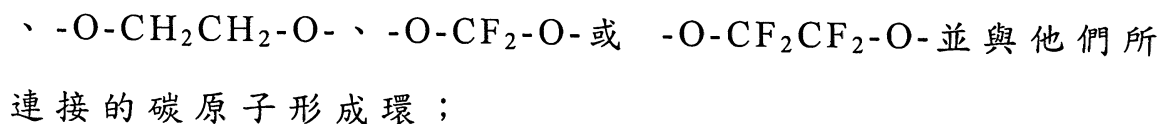
Z及Y一起為



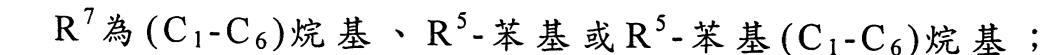
m及n獨立為2至3；



115130.doc



R⁶為(C₁-C₆)烷基、R⁵-苯基、R⁵-苯基(C₁-C₆)烷基、噻吩基、吡啶基、(C₃-C₆)-環烷基、(C₁-C₆)烷基-OC(O)-NH-(C₁-C₆)烷基-、二-((C₁-C₆)烷基)胺甲基、或



R^8 為 氫 或 C_1-C_6 烷 基 ； 或 R^7 及 R^8 一 起 為 $-(CH_2)_p-A-(CH_2)_q$ ， 其 中 p 及 q 獨 立 為 2 或 3 且 A 為 一 鍵、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 或 $-O-$ ， 並 與 他 們 所 連 接 之 氮 形 成 環 ；

115130.doc

R^{10} 為 1 至 5 個獨立選自由下列組成之群的取代基：氫、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_1 - C_6 烷胺基、二-((C_1 - C_6) 烷基) 胺基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 及 $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6)$ 烷基；

R^{11} 為 H、 C_1 - C_6 烷基、苯基、苄基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 烷氧基 (C_1 - C_6) 烷基、二-((C_1 - C_6) 烷基) 胺基 (C_1 - C_6) 烷基、吡咯啉基 (C_1 - C_6) 烷基或六氫吡啶並基 (C_1 - C_6) 烷基；

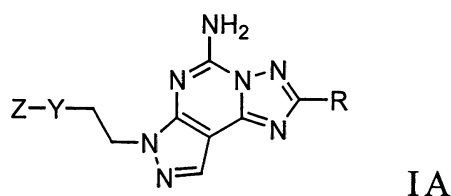
R^{12} 為 H 或 C_1 - C_6 烷基；及

R^{13} 為 (C_1 - C_6) 烷基- $C(O)$ - 或 (C_1 - C_6) 烷基- SO_2 -。

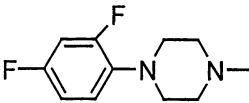
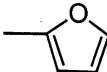
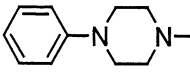
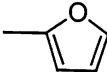
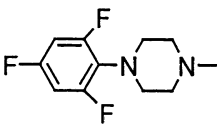
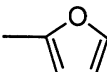
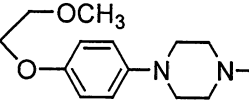
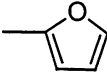
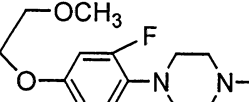
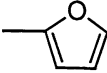
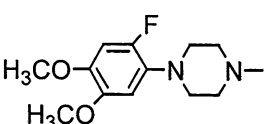
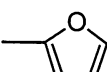
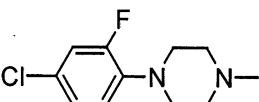
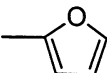
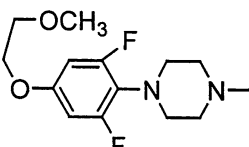
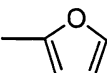
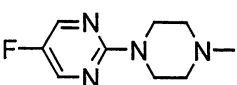
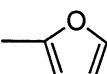
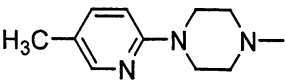
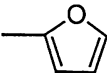
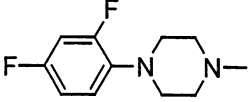
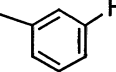
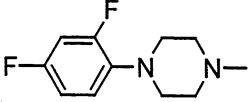
較佳式 I 化合物係其中 R 為 R^1 -呋喃基、 R^1 -噻吩基、 R^1 -吡咯基或 R^{10} -苯基、更佳係 R^1 -呋喃基之彼等。 R^1 較佳係氫或鹵素。另一組較佳化合物係其中 X 為伸烷基、較佳係乙烯者。Y 較佳係 $—\overset{\text{(CH}_2\text{)}_m}{\underset{\text{(CH}_2\text{)}_n}{Q}}—N—$ 其中 Q 為 $—\overset{|}{N}—$ 或 $—\overset{|}{CH}—$ ，Q 較佳為

氫。較佳地，m 及 n 各為 2，且 R^4 為 H。Z 之較佳定義為 R^5 -苯基、 R^5 -雜芳基、 R^6 - $C(O)$ - 或 R^6 - SO_2 -。 R^5 較佳係 H、鹵素、烷基、烷氧基、羥基烷氧基或烷氧基烷氧基。 R^6 較佳係 R^5 -苯基。

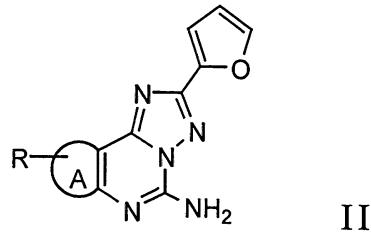
式 I 之較佳具體化合物係下式 IA 之彼等：



其中 R 及 Z-Y 係按下面表格進行定義：

Z-Y-	R
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

其他可用的腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑包括彼等作為以下結構式 II 揭示於 WO 95/01356 中者：



其中：

A 為吡唑、咪唑或一三唑環；

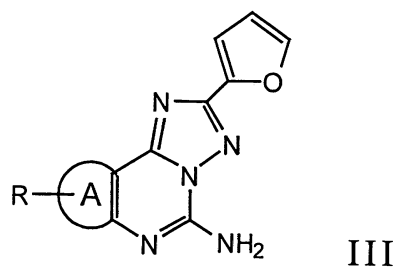
R 為氫；C₁-C₈烷基；C₃-C₇烯基；C₃-C₇炔基；C₃-C₇環烷基；經一或多個鹵素原子、羥基、C₁-C₄烷氧基、C₃-C₇環烷基、式 -NR₁R₂、-CONR₁R₂ 之基團取代的 C₁-C₅烷基；視情況經鹵素原子、C₁-C₄烷氧基基團、C₁-C₄烷基、硝基、胺基、氰基、C₁-C₄鹵代烷基、C₁-C₄鹵代烷氧基、羧基、羧酸鹽胺取代的芳基；C₇-C₁₀芳烷基，其中該芳基部分可由一或多個上文針對芳基指示的取代基取代；一式 -(CH₂)_m-Het 基團，其中 Het 為一包含一或多個選自 N、O、S 之雜原子的 5 至 6 員芳香族或非芳香族雜環且 m 為自 1 至 5 的整數；

R₁、R₂ 可相同或不同，且為氫、C₁-C₅烷基、C₇-C₁₀芳烷基、苯基、或與他們所連接的氮一起形成一氮雜環丁烷環或一包含一或多個諸如 N、O、S 之雜原子的 5 至 6 員雜環，且 n 為自 2 至 5 的整數。

較佳地，式 II 化合物係其中 R 為氫、C₁-C₈烷基、芳基或 C₇-C₁₀芳烷基(視情況較佳經鹵素原子取代)之彼等。

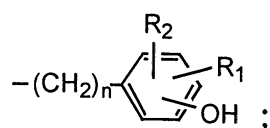
美國專利 5,935,964 揭示具有以下結構式 III 之可用的腺苷

A_{2a}受體拮抗劑化合物：



其中A為吡唑、咪唑或三唑環；

R為

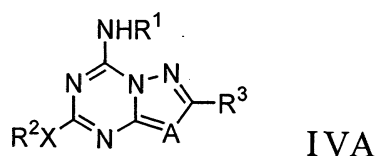


R₁及R₂可相同或不同，且為H、OH、鹵素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基、硝基、胺基、氰基、C₁-C₄鹵代烷基、C₁-C₄鹵代烷氧基、羧基或羧醯胺基；或該OH基團連同一R₁或R₂、或R₁及R₂可形成一亞甲基二氧基-O-CH₂-O-；及

n為自0至4的整數。

較佳式III化合物係其中A為吡唑並[4,3-e]或1,2,3-三唑並[5,4-e]之彼等。

美國專利5,565,460揭示可用的具有結構式IVA及IVB之腺苷A_{2a}受體拮抗劑化合物，其中式IVA為：



其中R¹代表氫、經取代或未經取代的低碳數烷基、或經取代或未經取代的低碳數烷醯基；

R²代表氫、經取代或未經取代的低碳數烷基、經取代或

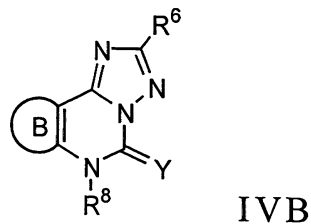
未經取代的低碳數烯基、經取代或未經取代的環烷基、經取代或未經取代的芳基、經取代或未經取代的芳烷基、或經取代或未經取代的雜環基；

R^3 代表經取代或未經取代的雜環基；

X代表一單鍵、O、S、S(O)、S(O)₂、或NR⁴(其中R⁴代表氫、或經取代或未經取代的低碳數烷基；或R²及NR⁴組合成一經取代或未經取代的4至6員飽和雜環基)；及

A代表N或CR⁵(其中R⁵代表氫、或經取代或未經取代的低碳數烷基)；及

其中式IVB為



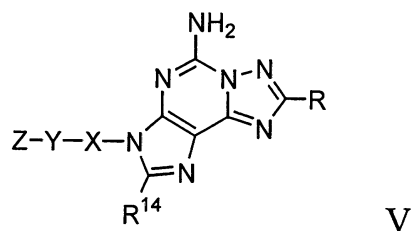
其中R⁶代表經取代或未經取代的芳基、或經取代或未經取代的雜環基；

Y代表O、S、或NR⁷(其中R⁷代表經取代或未經取代的低碳數烷基、經取代或未經取代的環烷基、或經取代或未經取代的芳基)；

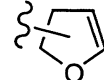
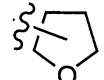
R⁸代表氫、經取代或未經取代的低碳數烷基、經取代或未經取代的低碳數烯基、經取代或未經取代的低碳數炔基、經取代或未經取代的環烷基、經取代或未經取代的芳基、經取代或未經取代的芳烷基、或經取代或未經取代的雜環基；及

B及相鄰的兩個碳原子組合形成經取代或未經取代的、部分飽和或不飽和的、單環或二環的、碳環或雜環的基團。

美國專利6,653,315揭示具有結構式V之可用的腺苷A_{2a}受體拮抗劑化合物：

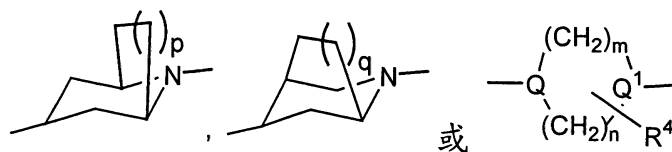


或其醫藥上可接受之鹽，其中

R為R¹-雜芳基、R¹⁰-苯基、C₄-C₆環烯基、-C(=CH₂)CH₃、
-C≡C-CH₃、-C≡C-CH₂-OR²、-CH=C(CH₃)₂、 或 ；

X為C₁-C₆伸烷基、-C(O)CH₂-或-C(O)N(R²)CH₂-；

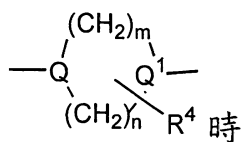
Y為-N(R²)CH₂CH₂N(R³)-、-OCH₂CH₂N(R²)-、-O-、-S-、
-CH₂S-、-(CH₂)₂₋₃-N(R²)-、R⁵-二價雜芳基、



及

Z為R⁵-苯基、R⁵-苯基(C₁-C₆)烷基、R⁵-雜芳基、R⁵-雙環
雜芳基、R⁵-苯并稠合的雜芳基、二苯甲基或R⁶-C(O)-；

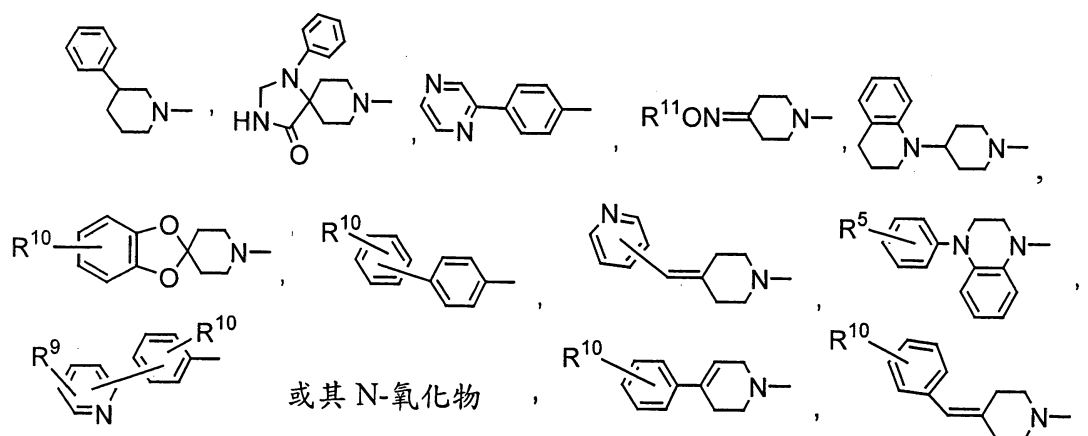
或當Y為



Z 亦為 $\text{R}^6\text{-SO}_2\text{-}$ 、 $\text{R}^7\text{-N(R}^8\text{)-C(O)-}$ 、 $\text{R}^7\text{-N(R}^8\text{)-C(S)-}$ 或 $\text{R}^6\text{OC(O)-}$ ；

或當 Q 為 ---CH--- 時，Z 亦為苯胺基或吡啶胺基；

或 Z 及 Y 一起為



或 Y 及 Z 一起形成稠合至一單環或雙環芳基或一單環或雙環雜芳基環上之吡啶基或吡咯啶基環(其中 X 係連接至該吡啶基或吡咯啶基環之 N 原子上)；

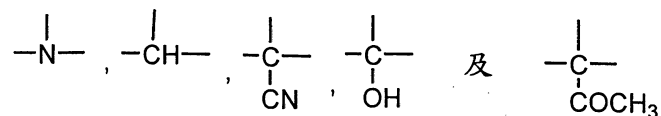
R^1 為 1 至 3 個獨立選自氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 -CF_3 、鹵素、 -NO_2 、 $\text{-NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷硫基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基亞磺基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺基、 -COOR^7 或 $\text{-C(O)NR}^2\text{R}^3$ 之取代基；

R^2 及 R^3 獨立選自由氫及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基組成之群；

m 及 n 獨立為 2 至 3；

p 及 q 獨立為 0 至 2；

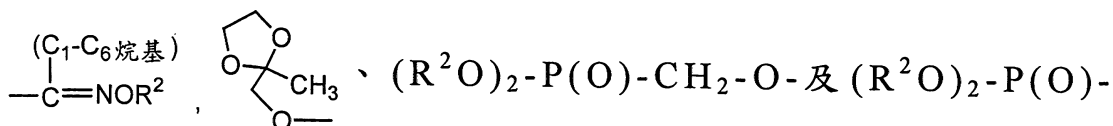
Q 及 Q^1 獨立選自由下列組成之群：



前提條件係 Q 及 Q¹ 之至少一個為 $-\overset{|}{\text{N}}-$ 或 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ ；

R⁴ 係 1 至 2 個獨立選自由氫、C₁-C₆ 烷基、R¹-芳基及 R¹-雜芳基組成之群的取代基，或兩個位於相同碳上之 R⁴ 取代基可形成 =O；

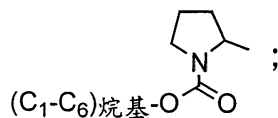
R⁵ 為 1 至 5 個獨立選自由下列組成之群的取代基：氫、鹵素、C₁-C₆ 烷基、羥基、C₁-C₆ 烷氧基、-CN、二-((C₁-C₆) 烷基) 胺基、-CF₃、-OCF₃、鹽基、-NO₂、羥基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆)- 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基、二-((C₁-C₆)- 烷氧基)(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆)- 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基 -(C₁-C₆)- 烷氧基、羧基 (C₁-C₆)- 烷氧基、(C₁-C₆)- 烷氧羰基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₃-C₆) 環烷基 (C₁-C₆) 烷氧基、二-((C₁-C₆) 烷基) 胺基 (C₁-C₆) 烷氧基、嗎啉基、(C₁-C₆) 烷基-SO₂-、(C₁-C₆) 烷基-SO₂-(C₁-C₆) 烷氧基、四氫吡喃基氧基、(C₁-C₆) 烷基羰基 (C₁-C₆)- 烷氧基、(C₁-C₆)- 烷氧羰基、(C₁-C₆) 烷基羰氧基 (C₁-C₆)- 烷氧基、-SO₂NH₂、苯氧基、



；或相鄰的 R⁵ 取代基一起為 -O-CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O-、-O-CF₂-O- 或 -O-CF₂CF₂-O- 並與他們所連接的碳原子形成環；

R⁶ 為 (C₁-C₆) 烷基、R⁵-苯基、R⁵-苯基 (C₁-C₆) 烷基、噻吩基、吡啶基、(C₃-C₆)-環烷基、(C₁-C₆) 烷基-OC(O)-NH-

(C₁-C₆)烷基-、二-((C₁-C₆)烷基)胺甲基、或



R⁷為(C₁-C₆)烷基、R⁵-苯基或R⁵-苯基(C₁-C₆)烷基；

R⁸為氫或C₁-C₆烷基；或R⁷及R⁸一起為-(CH₂)_p-A-(CH₂)_q，其中p及q獨立為2或3且A為一鍵、-CH₂-、-S-或-O-，並與他們所連接之氮形成環；

R⁹為1至2個獨立選自由氫、C₁-C₆烷基、羥基、C₁-C₆烷氧基、鹵素、-CF₃及(C₁-C₆)烷氧基-(C₁-C₆)烷氧基組成之群的取代基；

R¹⁰為1至5個獨立選自由氫、鹵素、C₁-C₆烷基、羥基、C₁-C₆烷氧基、-CN、-NH₂、C₁-C₆烷胺基、二-((C₁-C₆)烷基)胺基、-CF₃、-OCF₃、-S(O)₀₋₂(C₁-C₆)烷基及-CH₂-SO₂-苯基組成之群的取代基；

R¹¹為H、C₁-C₆烷基、苯基、苄基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆烷氧基(C₁-C₆)烷基、二-((C₁-C₆)烷基)胺基(C₁-C₆)烷基、吡咯啉基(C₁-C₆)烷基或六氫吡啶並基(C₁-C₆)烷基；

R¹²為H或C₁-C₆烷基；

R¹³為H、(C₁-C₆)烷基-C(O)-或(C₁-C₆)烷基-SO₂-；

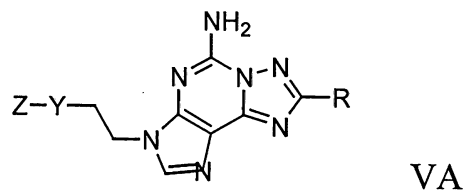
R¹⁴為H、鹵素、C₁-C₆烷基、羥基(C₁-C₆)烷基、C₁-C₆烷氧基(C₁-C₆)烷基、硫代(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷硫基(C₁-C₆)烷基或NR²R³-(C₁-C₆)烷基；及

R¹⁵為H、鹵素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基。

較佳式V化合物係其中R為R¹-呋喃基、R¹-噻吩基、R¹-

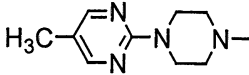
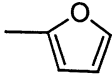
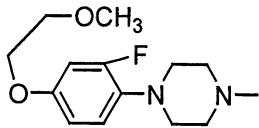
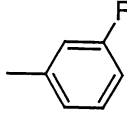
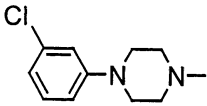
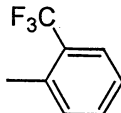
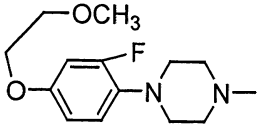
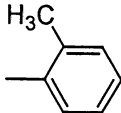
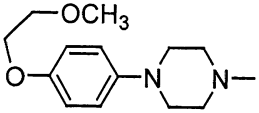
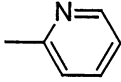
吡咯基、 R^1 -吡啶基或 R^{10} -苯基、更佳係 R^1 -呋喃基或 R^{10} -苯基之彼等。 R^1 較佳係氫或鹵素。 R^{10} 較佳係氫、鹵素、烷基或 $-CF_3$ 。另一組較佳化合物係其中X為伸烷基、較佳係乙烯者。Y較佳係 $\begin{array}{c} (CH_2)_m \\ | \\ -Q- \\ | \\ (CH_2)_n \end{array} \begin{array}{c} N- \\ | \\ R^4 \end{array}$ 其中Q為 $\begin{array}{c} | \\ -N- \\ | \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} | \\ -CH- \\ | \end{array}$ ，Q較佳為氫。較佳地，m及n各為2，且 R^4 為H。Z之較佳定義為 R^5 -苯基或 R^5 -雜芳基。 R^5 較佳係H、鹵素、烷基、烷氧基、羥基烷氧基或烷氧基烷氧基。 R^6 較佳係 R^5 -苯基。

較佳之具體的式V化合物係具下式V之彼等：

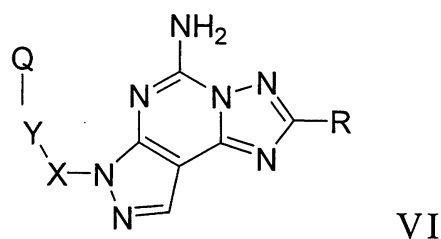


其中R及Z-Y係按下面表格進行定義：

Z-Y-	R

美國專利6,916,811揭示具有以下結構式VI之可用的腺苷
A_{2a}受體拮抗劑化合物：



或所述化合物之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R係選自由R¹-呋喃基-、R¹-噻吩基-、R¹-吡啶基-、R¹-噁唑基-、R¹-吡咯基-及R²-芳基-組成之群；

X為-(CH₂)_n-；

Y為一哌啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基，一芳基或雜芳基部分稠合至位於Y上之兩個相鄰的碳原子上，其中X連接至該哌啶基、吡咯啶基或氮雜環庚烷基之N原子上；

Q為1至4個可相同或不同且係獨立選自由下列組成之群

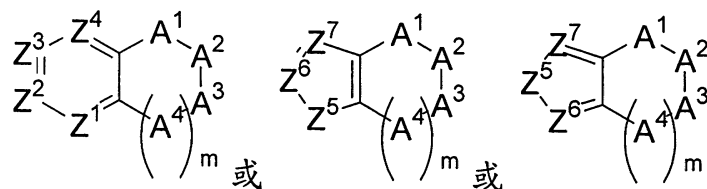
的取代基：氫、環烷基、雜環烷基、胺基、芳基、芳烷基、雜芳基、烷基、 CF_3 、 CN 、鹵素、 NO_2 、烷氧基、烷氧基烷氧基、環烷基烷氧基、鹽氧基、烷胺基、鹽胺基、烷基磺胺基、烷胺基磺鹽基、二烷胺基磺鹽基、 NH_2SO_2 -、及羥基；

n 為1至4；

R^1 為1至3個可相同或不同且係獨立選自由下列組成之群的取代基：氫、烷基、 CF_3 、鹵素及 NO_2 ；及

R^2 為1至3個可相同或不同且係獨立選自由下列組成之群的取代基：氫、烷基、 CF_3 、鹵素、 NO_2 、烷氧基、鹽氧基、烷胺基、鹽胺基、烷基磺鹽胺基、烷胺基磺鹽基、二烷胺基磺鹽基、胺磺鹽基、及羥基。

在式VI化合物之一較佳實施例中， Y 為



其中 A^1 為 N-X ，且 A^2 及 A^3 各為 CR^4R^5 ，或

A^1 及 A^3 各為 CR^4R^5 ，且 A^2 為 N-X ，或

A^1 及 A^2 各為 CR^4R^5 ，且 A^3 為 N-X ；

A^4 為 CR^4R^5 ；

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 可相同或不同且各獨立選自由 N 及 CR^3 組成之群，前提條件係 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 或 Z^4 中之0至2個為 N 且其餘為 CR^3 ；

Z^5 為 NR^5 、O、S 或 CR^4R^5 ；

Z^6 為 N 或 CR^3 ；

Z^7 為 N 或 CR^3 ；

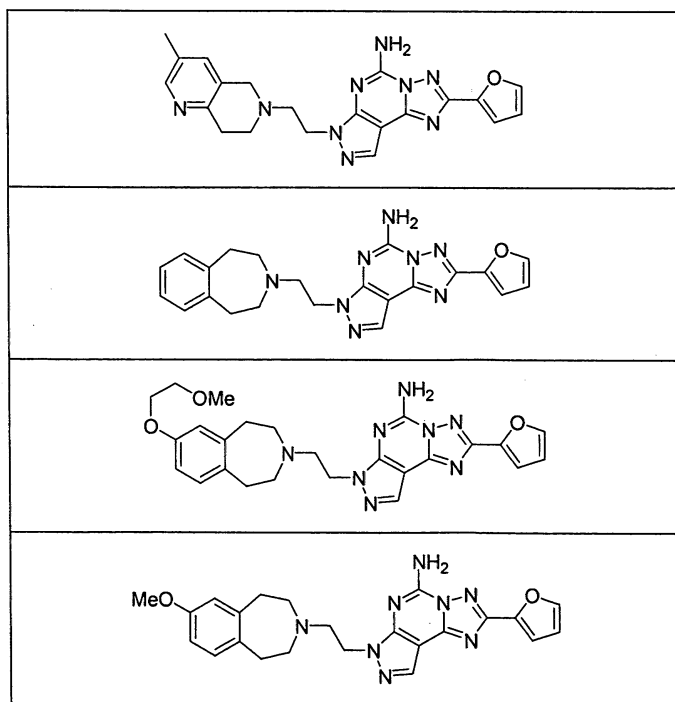
m 為 0 至 2 的整數；

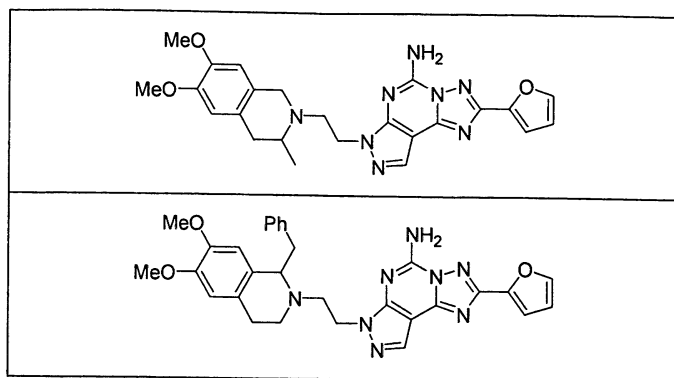
R^3 選自由下列組成之群：氫、環烷基、胺基、芳基、雜芳基、 C_1 - C_6 -烷基、 CF_3 、CN、鹵素、 NO_2 、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -鹼氧基、 C_1 - C_6 -烷胺基、 C_1 - C_6 -鹼胺基、 C_1 - C_6 -烷基磺胺基、 C_1 - C_6 -烷胺基磺鹼基、 C_1 - C_6 -二烷胺基磺鹼基、 NH_2-SO_2- 、及羥基；

R^4 係選自由下列組成之群：氫、羥烷基、芳基、芳烷基、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 CF_3 、CN、鹵素、羥基、及 NO_2 ；及

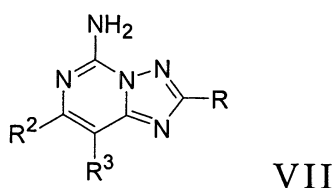
R^5 為氫或 C_1 - C_6 烷基。

式 VI 化合物之較佳具體實例包括下式化合物：

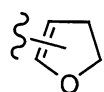
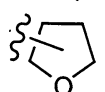
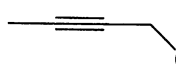




美國專利 2003/0212080 揭示可用的具有以下結構式 VII 之腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑化合物：



或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物；其中：

R 係選自由下列組成之群：R⁴-雜芳基、R⁵-苯基、(C₄-C₆)環烯基、-C(=CH₂)CH₃、-C≡C-CH₃、、、-CH=C(CH₃)₂、、及 -CH=CH-CH₃；

R²係選自由 -W-X、-NR¹⁹(CH₂)_m-W-X、及 -NR¹⁹CH(CH₃)-W-X 組成之群，或

R²係選自由烷基、烯基及 -NR¹⁸R¹⁹組成之群，其中所述烷基、烯基或 -NR¹⁸R¹⁹係視情況經 -W-X 取代；

R³係選自由下列組成之群：H、鹵素、烷基、三氟甲基、烷氧基、烷氧基烷基、羥烷基、烷胺基、烷胺基烷基、二烷胺基、二烷胺基烷基、胺基烷基、芳基、雜芳基、及 CN；

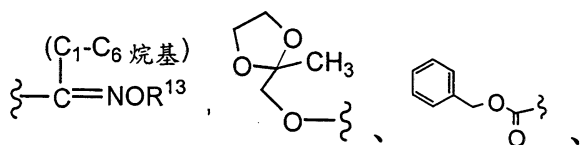
R⁴為 1 至 3 個可相同或不同且係獨立選自由下列組成之群

的取代基：氫、(C₁-C₆)-烷基、-CF₃、鹵素、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₁-C₆)烷基亞磺基、(C₁-C₆)烷基磺基、-COOR¹⁷及-C(O)NR⁶R⁷；

R^5 為 1 至 5 個可相同或不同且係獨立選自由下列組成之群的取代基：氫、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、羥基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基胺基、二- $((C_1-C_6)$ 烷基)胺基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6)$ 烷基及 $-CH_2-SO_2-$ 苯基；

R⁶及R⁷可相同或不同且係獨立選自由氫及(C₁-C₆)烷基組成之群；

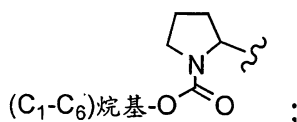
R⁸為1至5個可相同或不同且係獨立選自由下列組成之群的取代基：氫、鹵素、(C₁-C₆)烷基、羥基、C₁-C₆烷氧基、-CN、胺基、二-((C₁-C₆)烷基)胺基、-CF₃、-OCF₃、鹽基、-NO₂、羥基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)-烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、二-((C₁-C₆)-烷氧基)(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)-烷氧基(C₁-C₆)烷氧基-(C₁-C₆)-烷氧基、羧基(C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₆)-烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷基(C₁-C₆)烷氧基、二-((C₁-C₆)烷基)胺基(C₁-C₆)烷氧基、嗎啉基、(C₁-C₆)烷基-SO₂-、(C₁-C₆)烷基-SO₂-(C₁-C₆)烷氧基、四氫吡喃基氧基、(C₁-C₆)烷基羰基(C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₆)-烷氧羰基、(C₁-C₆)烷基羰氧基(C₁-C₆)-烷氧基、-SO₂NH₂、苯氧基、


$$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)_2\text{-及-}\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)_2\text{ ; 或}$$

相鄰的 R^8 取代基一起為 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2CH_2-O-$ 、 $-O-CF_2-O-$ 或

$-O-CF_2CF_2-O-$ 且與他們所連接的碳原子形成一環；

R^9 係選自由下列組成之群： (C_1-C_6) 烷基、 R^8 -芳基-、 R^8 -芳基 (C_1-C_6) 烷基-、噻吩基、吡啶基、 (C_3-C_6) -環烷基、 (C_1-C_6) 烷基- $OC(O)-NH-(C_1-C_6)$ 烷基-、二- $((C_1-C_6)$ 烷基)胺甲基、雜環烷基 (C_1-C_6) 烷基、芳氧基 (C_1-C_6) 烷基、烷氧基 (C_1-C_6) 烷基及



R^{10} 為1至2個可相同或不同且獨立選自由氫、 (C_1-C_6) 烷基、 R^5 -芳基及 R^4 -雜芳基組成之群的取代基，或兩個位於相同碳上之 R^{10} 取代基可形成 $=O$ ；

R^{11} 為氫或 (C_1-C_6) 烷基； $-C(O)$ 烷基、或 R^{17} 與 R^{11} 一起為 $-(CH_2)_p-A-(CH_2)_q$ ，其中 p 及 q 各獨立為2或3且 A 選自由一鍵、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 及 $-O-$ 組成之群，且與他們所連接的氮形成一環；

R^{12} 為1至2個可相同或不同且獨立選自由氫、 (C_1-C_6) 烷基、羥基、 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵素、及 $-CF_3$ 組成之群的取代基；

R^{13} 係選自由下列組成之群： H 、 (C_1-C_6) 烷基、苯基、苄基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、二- $((C_1-C_6)$ 烷基)胺基 (C_1-C_6) 烷基、吡咯啶基 (C_1-C_6) 烷基及六氫吡啶並基 (C_1-C_6) 烷基；

R^{14} 係選自由 H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基組成之群；

R^{15} 係選自由 H 及 (C_1-C_6) 烷基組成之群；

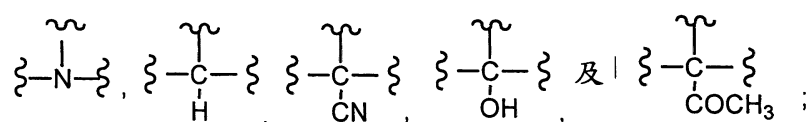
R^{16} 係選自由 H、 (C_1-C_6) 烷基 -C(O)- 及 (C_1-C_6) 烷基 -SO₂- 組成之群；

R^{17} 係選自由下列組成之群： (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 羧烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、烯丙基、炔丙基、 R^8 -雜芳基-、 R^8 -芳基-及 R^8 -芳基 (C_1-C_6) 烷基-；

R^{18} 係選自由一鍵、-CH₂-、-CH(OH)-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)_n-、-(CH₂)_n-、及 -O(CH₂)_n- 組成之群；

R^{19} 係選自由 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_1-C_6) 環烷基、 (C_1-C_6) 環烷基 (C_1-C_6) 烷基 及 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基組成之群；

Q 及 Q¹ 可相同或不同且各獨立為選自由下列組成之群：



m 及 n 各獨立為 1 至 3；

p 及 q 各獨立為 0 至 2；

s 為 0 至 4；

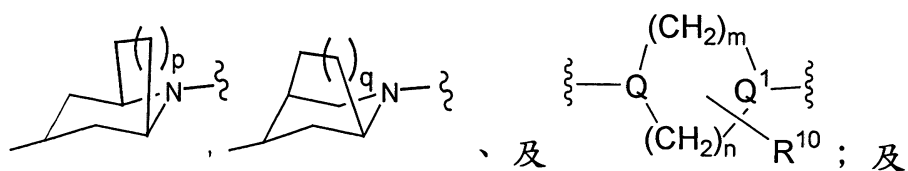
W 為具有 1 至 3 個雜原子之芳基或雜芳基，該等雜原子可相同或不同且獨立選自由 N、O 及 S 組成之群，且其中所述芳基或雜芳基係視情況經 1 至 3 個取代基取代，該等取代基

可相同且獨立選自由烷基、芳基、烷基環烷基、鹵素、羥基、羥烷基、烷氧基、烷基烷氧基、烷氧基烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 (C_2-C_6) 烯烴、及 $-\text{CN}$ 組成之群，或

X係選自由H、 NH_2 、 $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_s$ -芳基、 $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_s$ -雜芳基、 $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_{m+1}-\text{OH}$ 、及 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 組成之群，或

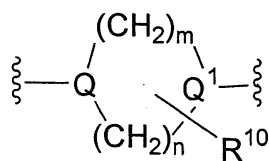
X為 $-\text{R}^{18}-\text{Y}-\text{Z}$ ；

Y係選自由下列組成之群： $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)-$ 、回 $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_n$ 芳基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 R^8 -二價雜芳基、



Z係選自由下列組成之群：H、烷基、烷氧基烷基、 R^8 -芳基-、 R^8 -芳基 (C_1-C_6) 烷基-、 R^8 -雜芳基-、 R^8 -二環烷基-、胺基烷基、烷胺基、 NH_2 、 $-\text{N}-(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_s$ -芳基、 $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_s$ -雜芳基、 $-\text{N}(\text{R}_6)\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、烷基環雜烷基、雜環烷基、環雜烷基烷基、烷氧基環雜烷基、雜芳基； R^8 -苯并稠合的雜芳基-、二苯甲基及 $\text{R}^9-\text{C}(\text{O})-$ ；或

當Y為

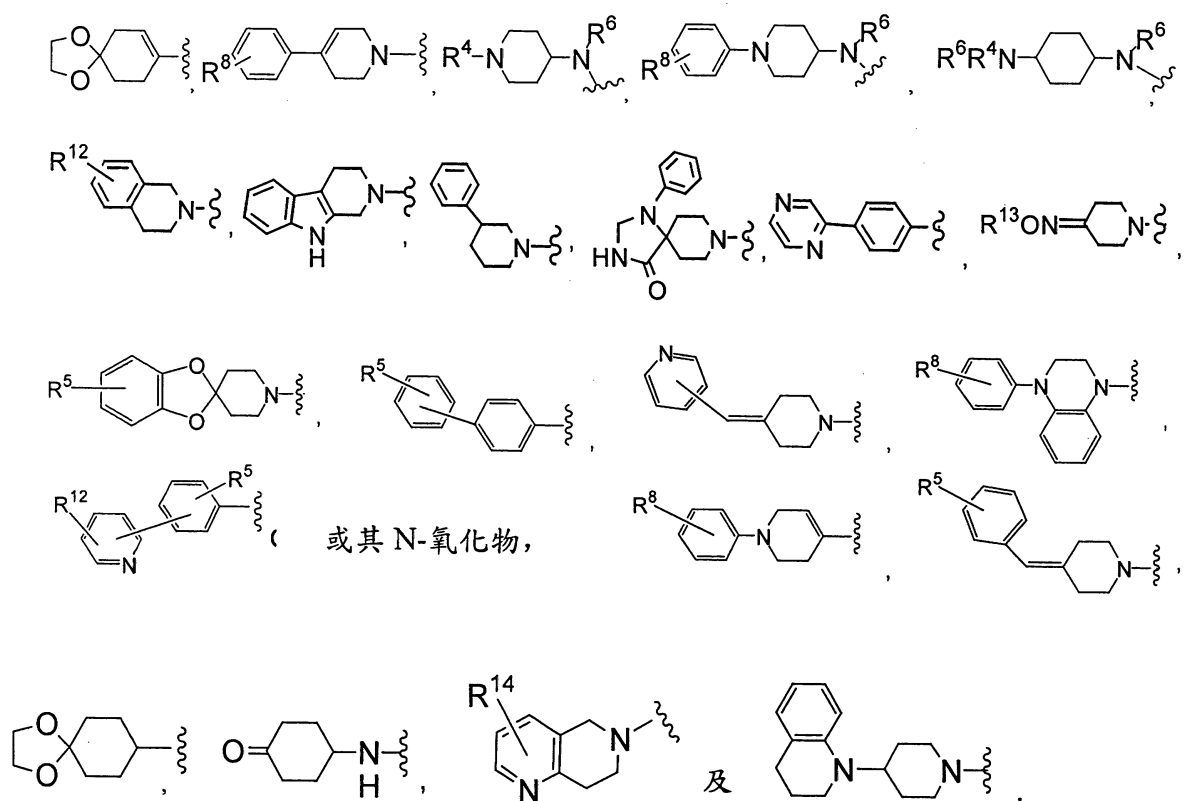


Z 亦可為 $-\text{OH}$ 、 R^9-SO_2- 、 $\text{R}^{17}-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{CH}_2)_s-\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{R}^{17}-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}^{17}-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-$ 、苯并稠合的雜芳基 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-$ 、苯并稠合的雜芳基 $(\text{CH}_2)_n-$ 或 $\text{R}^{17}-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{C}(\text{S})-$ ；或

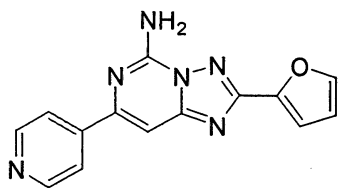
當 Q 為 $\begin{array}{c} \sim \\ | \\ \text{--CH--} \end{array}$ ，Z 亦可為 $\text{R}^{17}\text{R}^{11}\text{N}-$ 、苯胺基或吡啶胺基；

或

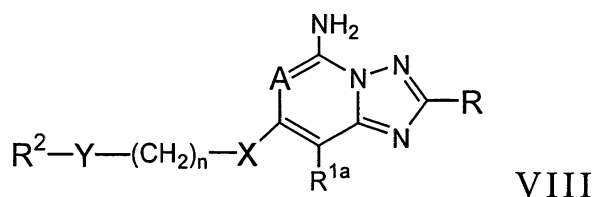
Z 及 Y 一起係選自由下列組成之群：



式 VII 之較佳化合物係具有以下結構之彼等：



美國專利 6,875,772 揭示具有以下結構式 VIII 之可用的腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑化合物：

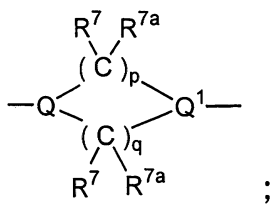


或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 為 C(R¹) 或 N；

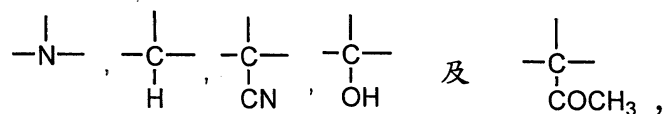
R¹ 及 R^{1a} 獨立選自由 H、(C₁-C₆)-烷基、鹵素、CN 及 -CF₃ 組成之群；

Y 為 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、R⁵-雜芳基二基、R⁵-伸芳基或



p 及 q 獨立為 2 至 3；

Q 及 Q¹ 獨立選自由下列組成之群：

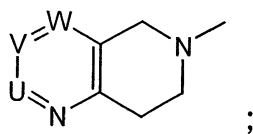


前提條件係 Q 及 Q¹ 之至少一個為 -N-；

R 為 R⁵-芳基、R⁵-雜芳基、R⁶-(C₂-C₆)烯基或 R⁶-(C₂-C₆)炔基；

R² 為 R⁵-芳基、R⁵-雜芳基、R⁵-芳基 (C₁-C₆) 烷基或 R⁵-雜芳基 (C₁-C₆) 烷基；

或 R^2 -Y 為

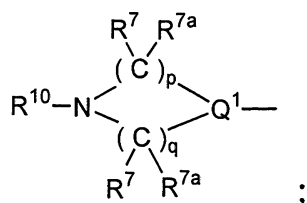


U、V、及 W 獨立選自由 N 及 CR^1 組成之群，前提條件係 U、V 及 W 之至少一個為 CR^1 ；

n 為 1、2 或 3；及

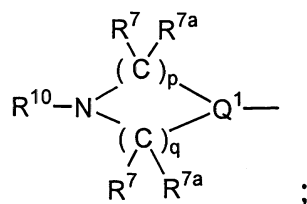
(a) A 為 $C(R^1)$ 且 X 為 $-C(R^3)(R^{3a})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 R^4 -伸芳基、 R^4 -雜芳基二基、或 $-N(R^9)-$ ；或 A 為 $C(R^1)$ ，Y 為一鍵，且 X 為 $-C(R^3)(R^{3a})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 R^4 -伸芳基、 $-N(R^9)-$ 或 R^4 -雜芳基二基，前提條件係當 X 為 $-N(R^9)-$ 或 R^4 -雜芳基二基時， R^2 不為苯基或苯基- (C_1-C_6) 烷基；或

(b) A 為 N，X 為 $-N(R^9)-$ ，Y 為 R^5 -伸芳基且 R^2 為



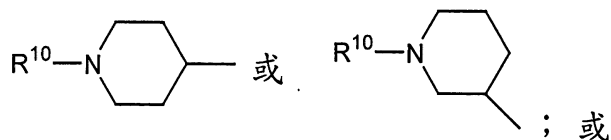
或 n 為 2 或 3；及

(c) A 為 N 且 X 為 $-C(R^3)(R^{3a})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 R^4 -伸芳基 或 R^4 -雜芳基二基；或 A 為 N，Y 為一鍵且 X 為 $-C(O)-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 R^4 -伸芳基 或 R^4 -雜芳基二基；或 A 為 N，Y 為 $-N(R^{9a})-$ 、 $-C(O)N(R^{9a})-$ 或 $-O-(CH_2)_2-N(R^{9a})-$ ，且 X 為 $-N(R^9)-$ ；或 A 為 N，X 為 $-N(R^9)-$ ，且 Y 及 R^2 一起為

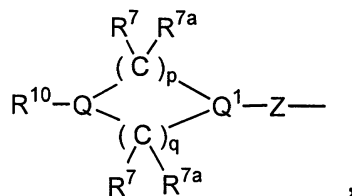


或 n 為 0；及

(d) A 為 N ， Y 為一鍵， X 為 $-N(R^9)-$ ，且 R^2 為



(e) A 為 N ， X 為 $-N(R^9)-$ ，且 Y 及 R^2 一起為



其中 Z 為 $(O)-CH_2-$ 、 $-C(O)-CH(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $-CH_2-CH(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、或 $-CH(C_1-C_6 \text{ 烷基})-CH_2-$ ；

R^3 及 R^{3a} 獨立選自由下列組成之群： H 、 $-OH$ 、 C_1-C_6 烷基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、胺基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷胺基 (C_1-C_6) 烷基及二 (C_1-C_6) 烷胺基 (C_1-C_6) 烷基；

R^4 為 1 至 3 個選自由下列組成群的取代基： H 、 (C_1-C_6) 烷基、 $-OH$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵素、 $-CF_3$ 、及 $-CN$ ；

R^5 為 1 至 3 個獨立選自由下列組成之群的取代基： H 、 (C_1-C_6) 烷基、 $-OH$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6)

烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) -烷氧基、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基胺基、二 (C_1-C_6) 烷基胺基、胺基 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) 烷基胺基 (C_1-C_6) 烷基、二 (C_1-C_6) 烷基胺基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基磺基-胺基、 (C_1-C_6) 烷基磺基胺基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基硫基 (C_1-C_6) 烷基、 R^6 -(C_2-C_6)烯基、 R^6 -(C_2-C_6)炔基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基- $C(O)$ -胺基，或雜環烷基 (C_1-C_6) 烷基；

R^6 為1至3個獨立選自由H、 $-OH$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基及鹵素組成之群的取代基；

R^7 及 R^{7a} 獨立選自由H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、 R^8 -芳基及 R^8 -雜芳基組成之群，或位於相同碳上之 R^7 及 R^{7a} 取代基可形成 $=O$ ；

R^8 為1至3個獨立選自由H、 (C_1-C_6) 烷基、 $-OH$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵素、 $-CF_3$ 、及 $-CN$ 的取代基；

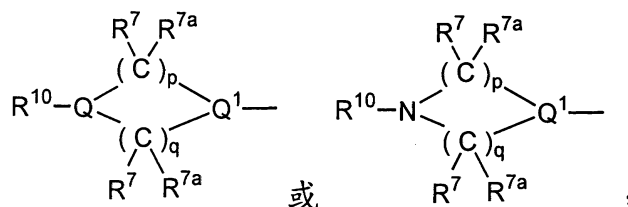
R^9 及 R^{9a} 獨立選自由下列組成之群：H、 (C_1-C_6) 烷基、羥基 (C_2-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷基、胺基 (C_2-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基胺基 (C_2-C_6) 烷基、二 (C_1-C_6) 烷基胺基 (C_2-C_6) 烷基、鹵素-(C_3-C_6)烯基、 CF_3 -(C_1-C_6)烷基、 (C_3-C_6) 烯基、 (C_3-C_6) 環烷基及 (C_3-C_6) 環烷基-(C_1-C_6)烷基；及

R^{10} 為H、 $-C(O)-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 R^5 -芳基、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)-(R^5-芳基)$ 或 $R^5-芳基-(C_1-C_6)$ 烷基。

式VIII之較佳化合物係其中A為N者。R較佳係呋喃基。

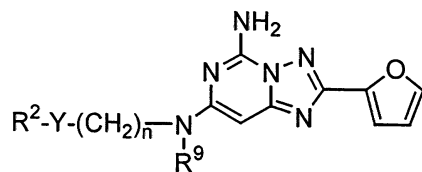
R^{1a} 較佳係氫。另一組較佳化合物係其中X為 $-O-$ 、 $-S-$ 、

-N(R⁹)-或R⁴-伸芳基者，其中X為-N(R⁹)-之化合物更佳。
 R⁹較佳係C₁-C₆烷基。Y之較佳定義係一鍵或呋喃基。R²較佳係R⁵-芳基。當Y及/或R²為



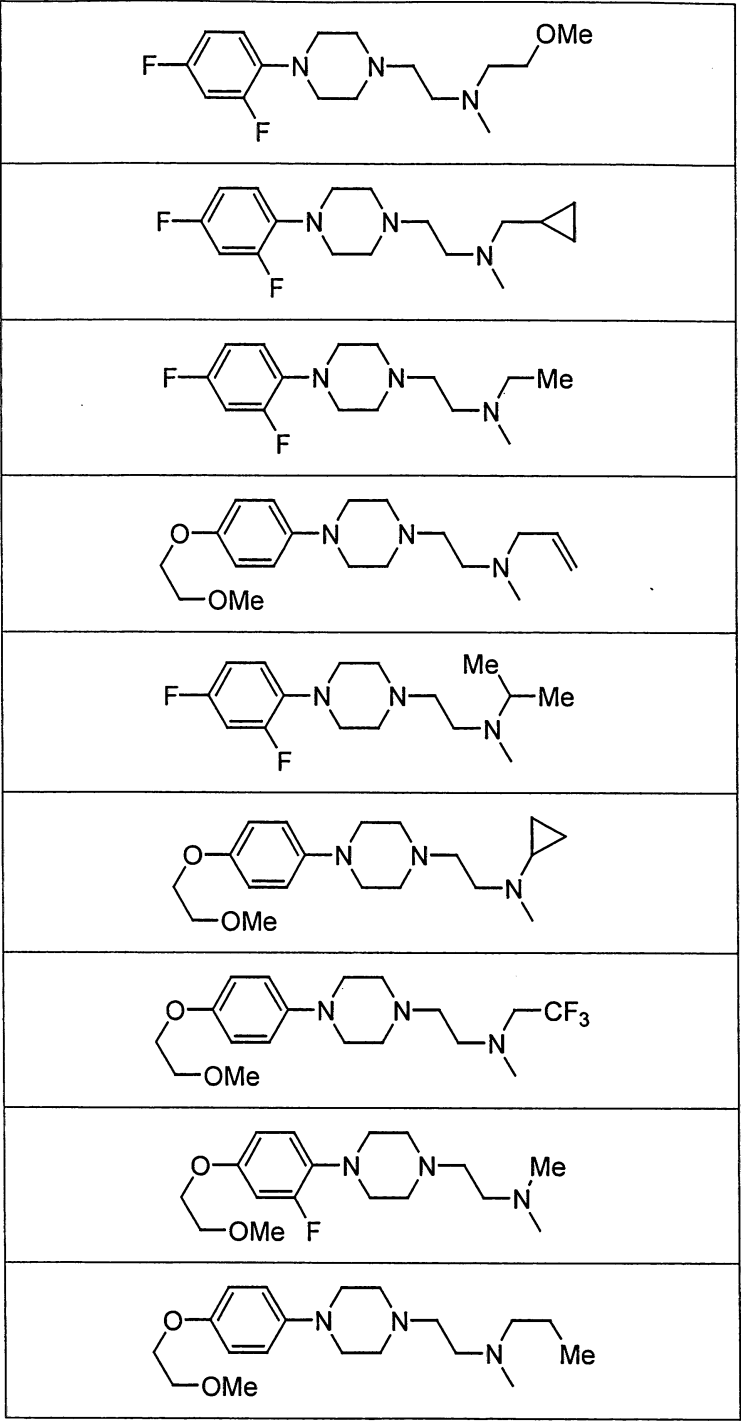
Q較佳為N，Q¹較佳為N，p及q各較佳為2，各R⁷及R^{7a}較佳為氫，且R¹⁰較佳為-C(O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(O)-(C₁-C₆)烷基或-C(O)-(R⁵-芳基)。R⁵較佳為1或2個選自由H、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)-烷氧基、鹵素及-CF₃組成之群的取代基。R⁴較佳為H、鹵素或(C₁-C₆)烷基。R³及R^{3a}較佳獨立選自H及(C₁-C₆)烷基。R^{9a}較佳為H或(C₁-C₆)烷基。R⁶較佳為氫。

式VIII化合物之較佳具體實例包括下式化合物：

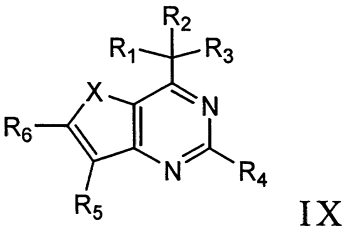


其中R²-Y-(CH₂)_n-N(R⁹)-係如下表中定義：

R ² -Y-(CH ₂) _n -N(R ⁹)-



美國專利6,787,541揭示具有以下結構式IX之可用的腺苷
A_{2a}受體拮抗劑化合物：



其中

X為O或S；

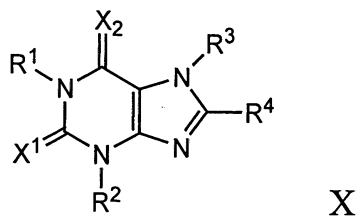
R_1 及 R_2 獨立選自：氫、烷基、芳基、羥基、烷氧基、芳氧基、氰基、硝基、 CO_2R_7 、 COR_7 、 $OCOR_7$ 、 $CONR_7R_8$ 、 $CONR_7NR_8R_9$ 、 $CONR_7R_8$ 、 NR_7R_8 、 NR_7COR_8 、 $NR_7CONR_8R_9$ 、 $NR_7CO_2R_8$ 、 $NR_7SO_2R_8$ 、 $NR_7CONR_8NR_9R_{10}$ 、 $NR_7NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_7NR_8CONR_9R_{10}$ 、 $NR_7SO_2NR_8R_9$ 、 SO_2R_7 、 SOR_7 、 SR_7 及 $SO_2NR_7R_8$ ，或 R_1 與 R_2 一起形成一羰基($C=O$)、一肟基($C=NOR_{11}$)、一亞胺基($C=NR_{11}$)或一肼基($C=NNR_{11}R_{12}$)、或 R_1 及 R_2 一起形成一5、6或7員碳環或雜環；

R_3 為烷基或芳基；

R_4 、 R_5 及 R_6 獨立選自氫、烷基、芳基、鹵素、羥基、硝基、氰基、烷氧基、芳氧基、 CO_2R_7 、 COR_7 、 $OCOR_7$ 、 SO_2R_7 、 SOR_7 、 SR_7 、 $SO_2NR_7R_8$ 、 $CONR_7R_8$ 、 $CONR_7NR_8R_9$ 、 $CONR_7R_8$ 、 NR_7R_8 、 NR_7COR_8 、 $NR_7CONR_8R_9$ 、 $NR_7CO_2R_8$ 、 $NR_7SO_2R_8$ 、 $CR_7=NOR_8$ 、 $NR_7CONR_8NR_9R_{10}$ 、 $NR_7NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_7NR_8CONR_9R_{10}$ 、 $SO_2NR_7NR_8R_9$ 、 $NR_7SO_2NR_8R_9$ 、 $NR_7NR_8SO_2R_9$ 、 $NR_7NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_7NR_8R_9$ 及 $NR_7CSNR_8R_9$ ，或 R_5 與 R_6 一起形成一5、6或7員碳環或雜環；及

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 及 R_{12} 獨立選自氫、烷基及芳基，或其醫藥上可接受之鹽或前藥。

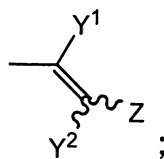
美國專利5,484,920揭示具有以下結構式X之可用的腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中

R^1 、 R^2 及 R^3 獨立為H、低碳數烷基、低碳數烯基或低碳數炔基；

R^4 為環烷基、 $-(CH_2)_n-R^5$ 或

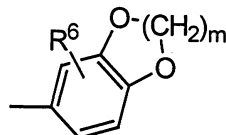


n 為0、1、2、3、或4；

R^5 為視情況經取代的芳基或視情況經取代的雜環；

Y^1 及 Y^2 獨立為H、鹵素或低碳數烷基；

Z 為視情況經取代的芳基、視情況經取代的雜環或

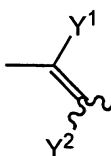


R^6 為H、OH、低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、硝基或胺基；

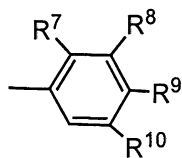
m 為1、2、或3；及

X^1 及 X^2 獨立為O或S。

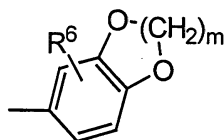
式X之較佳化合物係其中 R^1 及 R^2 為甲基或乙基之彼等；

R^3 為H或低碳數烷基； R^4 為  Z ； Y^1 及 Y^2 皆為H； X^1 及

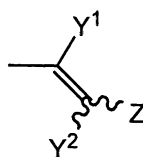
X^2 皆為O；且 Z 為視情況經取代的具下式之芳基：

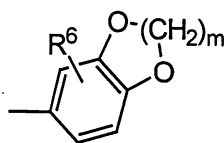


其中至少一 R^7 、 R^8 及 R^9 為低碳數烷基或低碳數烷氧基且其他為 H，且 R^{10} 為 H 或低碳數烷基，或 Z 為



其中 R^6 及 m 係如上文定義。

亦較佳之式 X 化合物為其中 R^1 及 R^2 獨立為 H、丙基、丁基、低碳數烯基或低碳數炔基之彼等； R^4 為 ； X^1 及 X^2 皆為 O；Z 為視情況經取代的萘基或



其中 R^6 、m、 R^3 、 Y^1 及 Y^2 係如上文定義。

預期可在本發明中使用的其他 A_{2a} 拮抗劑包括：

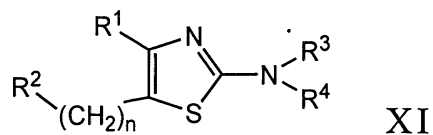
美國專利 6,545,000 中揭示的呱嗪取代的三唑並 [1,5-c] 嘧啶；

美國專利 6,222,035 中揭示的三唑並 [1,5-c] 嘧啶；

美國專利 5,703,085 中揭示的黃質衍生物；

美國專利 5,756,735 中揭示的黃質衍生物；

WO 2005/063743 中揭示的具有下式 XI 的噻唑衍生物：



其中 n 為 0、1、2、或 3；

R^1 為視情況經取代的環烷基、芳基、環脂族的 雜環的或雜芳基；

R^2 包括鹵素、視情況經取代的烷基、芳基、環脂族雜環、雜芳基及 $-COR^8$ ；及

R^3 及 R^4 獨立地包括 H、視情況經取代的烷基、視情況經取代的芳烷基、及 $-COR^{12}$ 。

日本專利 JP 2005154434 中揭示的 2-胺基噻唑啉衍生物；

歐洲專利 EP 1544200 中揭示的三唑並 [1,5-c] 嘧啶；

日本專利 JP 2005132834 中揭示的 2-胺基噻啉衍生物；

WO 2003/068776 中揭示的三唑並 [1,5-c] 嘧啶；

WO 2003/020723 中揭示的三唑並 [1,5-a] 嘧啶；

WO 1999/43678 中揭示的三唑並 [1,5-a] 嘧啶；

美國專利 2004/0092537 中揭示的吡咯並 [2,3-d] 嘧啶；

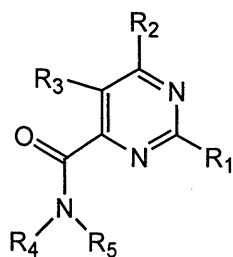
美國專利 2004/0097524 中揭示的噻吩並 - 及 呋喃並 - 嘧啶；

美國專利 2004/0097526 揭示的三唑並 - 嘧啶；

美國專利 2004/0102459 中揭示的嘌呤衍生物；

美國專利 2004/0116447 揭示的吡唑並 [3,4-d] 嘧啶；

WO 2005/079800 揭示的具有下式 XII 之嘧啶化合物：



XII

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1 為視情況經取代的烷基、烯基或炔基、或 $-NR_6R_7$ 、 $-OR_8$ 、 $-SR_9$ 或鹵素；

R_2 為視情況經取代的經由一碳原子連接的芳基或雜芳基；

R_3 為 H；視情況經取代的烷基、烯基、炔基或環烷基；鹵素；OH；或 $-OR_{10}$ ；

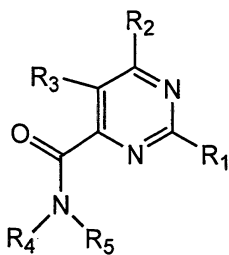
R_4 為 H；視情況經取代的烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基或雜芳基；

R_5 為 H 或視情況經取代的烷基、烯基、炔基或環烷基；或 R_4 及 R_5 一起形成 5-或 6-員雜環；

R_6 為 H 或視情況經取代的烷基、烯基、炔基或環烷基；

R_7 、 R_8 、 R_9 及 R_{10} 為視情況經取代的烷基、烯基、炔基或環烷基；或 R_6 及 R_7 一起形成 5-或 6-員雜環；

WO 2005/079801 中揭示的具有下式 XIII 之嘧啶化合物；



XIII

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1 為 H 或 $-NH_2$;

R_2 為視情況經取代的經由一碳原子連接的芳基或雜芳基 ;

R_3 為 H ; 視情況經取代的烷基、烯基、炔基或環烷基 ;
鹵素 ; OH ; 或 $-OR_{10}$;

R_4 為 H ; 視情況經取代的烷基、烯基、炔基、環烷基、
芳基或雜芳基 ;

R_5 為 H 或視情況經取代的烷基、烯基、炔基或環烷基 ;
或 R_4 及 R_5 一起形成 5-或 6-員雜環 ;

R_{10} 為視情況經取代的烷基 ;

美國專利 2005/0065151 中揭示的噻吩並嘧啶 ;

美國專利 6,872,833 中揭示的 2-醯胺基苯并噻吩衍生物 ;

美國專利 2004/0152702 中揭示的苯并噁唑衍生物 ;

美國專利 6,734,179 中揭示的羧醯胺基苯并噻唑衍生物 ;

美國專利 6,730,670 中揭示的 7-苯基-苯并[b]噻吩醯胺衍
生物 ;

美國專利 6,713,499 中揭示的 7-胺基-羧醯胺基苯并噻唑
衍生物 ;

美國專利 6,727,247 中揭示的 7-雜環-經取代的苯并噻唑
醯胺衍生物 ;

美國專利 6,624,163 中揭示的 2-(經取代芳醯胺基)-7-嗎啉
基-苯并噻唑衍生物 ;

美國專利 6,596,718 揭示的 2-胺基醯基-7-嗎啉基-苯并噻
唑衍生物 ;

美國專利 6,620,811 中揭示的苯并噻唑煙鹼-及異煙鹼衍生物；

美國專利 6,599,901 中揭示的 2-(吡啶酮-醯胺基)-7-嗎啉基-苯并噻唑衍生物；

美國專利 6,693,116 中揭示的 5-甲氧基-8-芳基-三唑並 [1,5-a] 吡啶衍生物；

美國專利 6,689,790 中揭示的 8-胺基-三唑並 [1,5-a] 吡啶-6-羧酸醯胺類；

美國專利 6,514,989 中揭示的 5-(苯基或苯硫基)-三唑並 [1,5-a] 吡啶衍生物；

美國專利 6,506,772 中揭示的 7-經取代 5-胺基三唑並 [1,5-a] 吡啶衍生物；

美國專利 6,521,754 中揭示的 2-(經取代胺基)-苯并噻唑衍生物；

美國專利 6,586,441 中揭示的胺基嘧啶及胺基吡啶；

美國專利 6,355,653 中揭示的 5-胺基-經取代三唑並 [1,5-a] 吡啶衍生物；

WO 2005/058883 中揭示的 2,6-雙-雜芳基-4-胺基嘧啶；

WO 2003/082873 中揭示的 4-吡咯並嘧啶基-苯磺醯胺衍生物；

WO2005/073210 中揭示的苯并呋喃衍生物；

日本專利 JP 2005126374 中揭示的苯并呋喃衍生物；

WO 2005/039572 中揭示的 N-噻唑基苯甲醯胺衍生物；

WO 2004/092177 中揭示的三唑並吡嗪衍生物；

WO 2004/092173中揭示的三唑並三嗪及其衍生物；

WO 2004/092172中揭示的三唑並-及吡唑並-[1,5-c]嘧啶衍生物；

WO 2004/092171中揭示的三唑並-及吡唑並-[1,5-c]嘧啶衍生物；

及

WO 2004/092179中揭示的三唑並三嗪及吡唑並三嗪衍生物。

本文引用的美國專利及申請案以引用的方式併入本文中。該等腺苷A_{2a}受體拮抗劑係藉由該等所引用的專利及申請案中闡述的方法製備。

如本文所用，"患者"指哺乳動物，尤其指人類。

預期可投與一種以上的腺苷A_{2a}受體拮抗劑(例如2種或3種)來治療EPS、肌張力障礙、RLS或PLMS；較佳投與一種腺苷A_{2a}受體拮抗劑。

可引起由腺苷A_{2a}受體拮抗劑治療的EPS的並用於與腺苷A_{2a}受體拮抗劑組合使用的抗精神病藥劑包括典型的及非典型的抗精神病藥劑。典型抗精神病藥包括：洛沙平、氟派啶醇、氯丙嗪、丙氯拉嗪及胺硯噻噸。非典型抗精神病藥物包括：氯紮平、奧蘭紮平、洛沙平、奎硫平、齊拉西酮、利呱利酮、阿立呱唑、施立碟及佐替平。

可引起由腺苷A_{2a}受體拮抗劑治療的肌張力障礙的三環抗抑鬱藥包括：佩吩嗪(perphenazine)、阿米替林(amitriptyline)、地昔帕明(desipramine)、多慮平(doxepin)、

三甲丙咪嗪及普羅替林。可引起肌張力障礙、但亦可用於治療RLS或PLMS之鎮痙攣藥包括：苯妥英、卡馬西平及加巴噴丁(gabapentin)。

可用於治療RLS及PLMS之多巴胺促效劑包括：硫丙麥角林(pergolide)、普拉克索、羅匹尼羅、非諾多巴(fenoldopam)及卡麥角林(cabergoline)。

可用於治療PRLS及PLMS之阿片樣物質包括：可待因、二氫可待因酮、羥可待酮、丙氧酚及曲馬多(tramadol)。

可用於治療PRLS及PLMS之苯并二氮卓類包括：氯硝西泮(clonazepam)、三唑倫(triazolam)及羥基安定(temazepam)。

該等抗精神病藥、三環抗抑鬱藥、鎮痙攣藥、多巴胺促效劑、阿片樣物質及苯并二氮卓類可購得且闡述於諸如The Physicians' Desk Reference(Montvale: Medical Economics公司, 2001)等文獻中。

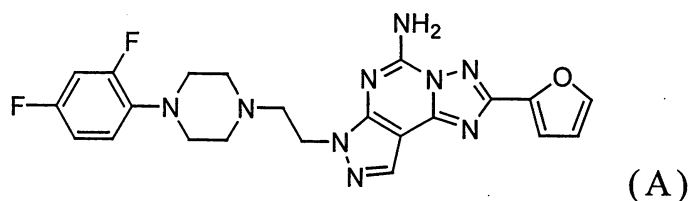
預期可投與兩或更多種 A_{2a} 受體拮抗劑與一或多種其他藥劑(例如抗精神病藥、三環抗抑鬱藥、鎮痙攣藥、多巴胺促效劑、阿片樣物質或苯并二氮卓類)之組合，然而，對於每一種適應症較佳投與一種 A_{2a} 拮抗劑與一種其他藥劑之組合。

投與分開劑量形式的 A_{2a} 拮抗劑及其他藥劑為一較佳實施例。另一較佳實施例為固定劑量之醫藥組合物，即，由 A_{2a} 受體拮抗劑與用於治療或預防EPS、肌張力障礙、RLS或PLMS之其他藥劑之組合及醫藥上可接受之載劑組成的

單獨劑量形式。較佳固定劑量組合物由A_{2a}受體拮抗劑及一用於治療或預防EPS、肌張力障礙、RLS或PLMS之其他藥劑及醫藥上可接受之載劑組成。

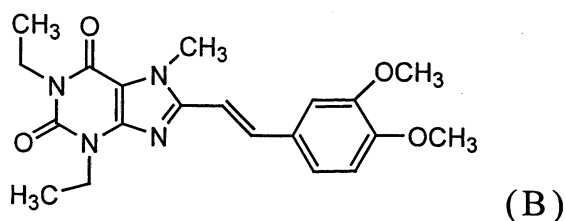
較佳腺苷A_{2a}拮抗劑係闡述於美國專利6,630,475號中之彼等。

一特別佳之本發明化合物為下式之化合物A：



或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，揭示於美國專利6,630,475中並列示於結構I化合物表中之第一化合物。

另一較佳化合物為下式之化合物B：



或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，揭示於美國專利5,484,920中並稱為醫司特非林(istradefylline)。

可在本發明方法中使用的化合物在該等測試中應顯示腺苷A_{2a}受體拮抗劑之功用。

人類腺苷A_{2a}及A₁受體競爭結合分析實驗

膜來源：A_{2a}：人類A_{2a}腺苷受體膜，目錄#RB-HA2a，Receptor Biology公司，Beltsville、MD。在膜稀釋緩衝劑

(參見下文)中稀釋至17微克/100微升。

測試緩衝液：膜稀釋緩衝劑：杜氏(Dulbecco's)磷酸緩衝鹽(Gibco/BRL)+10 mM MgCl_2 。

化合物稀釋緩衝劑：杜氏磷酸緩衝鹽(Gibco/BRL)+10 mM MgCl_2 ，補充有1.6毫克/毫升甲基纖維素及16% DMSO。每天新製備。

配體： A_{2a} :[3H]-SCH 58261，委託合成，AmershamPharmacia Biotech，Piscataway，NJ。原液係在膜稀釋緩衝劑中以1 nM製備。最終測試濃縮為0.5 nM。

A_1 ：[3H]-DPCPX，AmershamPharmacia Biotech，Piscataway，NJ。原液係在膜稀釋緩衝劑中以2 nM製備。最終測試濃縮為1 nM。

非-特異性結合：

A_{2a} ：為測定非-特異性結合，添加100 nM CGS 15923 (RBI，Natick，MA)。工作原液係在化合物稀釋緩衝劑中以400 nM製備。

A_1 ：為測定非特異性結合，添加100 μM NECA(RBI，Natick，MA)。工作原液係在化合物稀釋緩衝劑中以400 μM 製備。

化合物稀釋：

製備化合物溶於100% DMSO中之1 mM儲備溶液。在化合物稀釋緩衝劑中進行稀釋。在介於3 μM 至30 pM之間的10種濃度下進行測試。在化合物稀釋緩衝劑中以4X最終濃度製備工作溶液。

測試程序：

在96孔板中實施測試。總測試體積為200微升。添加50微升化合物稀釋緩衝劑(全部配體結合)或50微升CGS 15923工作溶液(A_{2a} 非特異性結合)或50微升NECA工作溶液(A_1 非特異性結合)或50微升藥物工作溶液。添加50微升配體原液([^3H]-SCH 58261用於 A_{2a} ，[^3H]-DPCPX用於 A_1)。添加100微升包含適宜受體之經稀釋膜。進行混合。在室溫下培養90分鐘。使用Brandel細胞收集器將其收集至Packard GF/B濾板上。添加45微升Microscint 20(Packard)，並使用Packard TopCount Microscintillation計數器進行計數。藉由使用迭代曲線擬合程式(Excel)對置換曲線進行擬合來確定 IC_{50} 值。使用Cheng-Prusoff方程來確定 K_i 值。

氟派啶醇誘發的大鼠僵住症

使用體重175至200克的雄性Sprague-Dawley大鼠。在垂直網格試驗中於測試該等動物之前90分鐘時藉由皮下注射投與多巴胺受體拮抗劑氟派啶醇(1毫克/公斤，sc)誘發該僵住狀態。對於此試驗，將該等大鼠置於一與實驗台成約70度角放置之25x43塑膠玻璃籠之絲網蓋上。將大鼠置於網格上，四肢外展並延伸("蛙位")。使用此一非自然姿勢對於此僵住症試驗之專一性係重要的。對自放置爪直至第一次完全移動一爪之時間跨度(等待時間)實施最大120秒之量測。

在對該等動物進行打分之前1至4小時，以介於0.03及3毫克/公斤之間之劑量投與所評價的選擇性 A_{2a} 腺苷拮抗

劑。

在單獨的實驗中，針對參考化合物 L-DOPA(25、50 及 100 毫克/公斤，ip)測定抗僵住效果。

以下實例顯示腺苷 A_{2a}拮抗劑減輕在對多巴胺 D₂受體拮抗劑(氟派啶醇)敏感之黑帽懸猴中顯示的錐體外症候群(EPS)之用途。

實例

先前對氟派啶醇之慢性作用敏感的七隻黑帽懸猴群體當被快速投與氟派啶醇(0.3 毫克/公斤，p.o.)時顯示 EPS。與氟派啶醇相聯合，以 0.3 至 30 毫克/公斤之劑量經口(p.o.)投與化合物 A。與氟派啶醇相聯合，以 3 至 100 毫克/公斤之劑量經口(p.o.)投與化合物 B。該等研究係使用受試者內部設計實施，以便各猴皆接受一交叉、平衡設計中之全部 6 次治療(媒劑及 5 個劑量之化合物 A)。在全部該等研究中，該七隻猴子的小組當接受氟派啶醇給藥時顯示了 EPS 之基線水平。

化合物 A 引發了一最大 EPS 評分之劑量依賴性減輕(圖 1A)，以及一 EPS 發作之劑量依賴性延遲(圖 1B)。1 毫克/公斤之劑量的化合物 A 阻止了一隻猴子之 EPS 發作，並使 EPS 發作延遲了 1 小時。3 毫克/公斤之劑量的化合物 A 阻止了兩隻猴子之 EPS 發作，並使其他猴子之 EPS 發作延遲了幾乎 2 小時。10 及 30 毫克/公斤之化合物 A 阻止了三隻猴子之 EPS 發作並使 EPS 發作延遲了平均 2.3 至 2.9 小時。

化合物 B 引起了一最大 EPS 評分之減小(圖 2A)，以及一

EPS發作之劑量依賴性延遲(圖2B)。另外，化合物B以3至30毫克/公斤阻止了一隻猴子之EPS發作，並以57及100毫克/公斤之劑量阻止了兩隻猴子之EPS發作。

用於治療RLS及PLMS之臨床指導方針已經建立：參見A. L. Chesson等人，Sleep，22，7(1999)，p. 961-8。腺苷A_{2a}拮抗劑治療RLS及PLMS之效力可藉由一類似於Weimerskirch等人針對普拉克索及羅匹尼羅之文獻，Annals of Pharmacotherapy，35，5(2001)，p. 627-30中所闡述之臨床方法的方法進行測定。

對於自可在本發明方法中使用的化合物製備醫藥組合物，醫藥上可接受的惰性載劑可為固體或液體。固體形式製劑包括粉劑、錠劑、可分散顆粒劑、膠囊、扁囊劑及栓劑。該等粉劑及錠劑可由自約0.1至約99%之活性成分組成。適合的固體載劑係業內已知者，例如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石粉、糖、乳糖。錠劑、粉劑、扁囊劑及膠囊可作為適合口服給藥的固體劑型使用。

對於製備栓劑，首先融化一低熔點蠟(例如脂肪酸甘油酯或可可油之混合物)，並藉助攪拌將活性成分均一地分散於其中。然後將熔化的均質混合物倒至合宜大小的模子中，使其冷卻並藉此而凝固。

液狀製劑包括溶液、懸浮液及乳液。可作為一實例提及的是，水或水-丙二醇溶液可用於非經腸注射。

液體製劑亦可包括用於鼻內投藥之溶液。

適於吸入的氣溶膠製劑可包括溶液及粉末形式的固體，

其可與醫藥上可接受之載劑(例如惰性壓縮氣體)聯合。

亦包括欲在使用前轉化為液體形式製劑用於經口或非經腸投與之固體形式製劑。該等液體形式包括溶液、懸浮液及乳液。

可在本發明方法中使用的化合物亦可為可經皮遞送者。該等經皮組合物可採用乳膏、洗液、氣溶膠及/或乳液之形式且可包含於業內為用於此目的而習用的基質型或儲備型經皮貼片中。

較佳地，腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑及抗精神病藥係經口投與。

較佳地，該藥物製劑為單位劑量形式。在此形式中，係將該製劑細分成包含適當數量之活性成份(例如一達成期望目的之有效量)的單位劑量。

一單位劑量製劑中腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑之數量可根據具體應用而自約 0.1 毫克至 1000 毫克、更佳自約 1 毫克至 300 毫克改變或調整。

所採用實際劑量可端視患者需要及所治療病況之嚴重程度而改變。針對一具體情況之恰當劑量之確定可由業內熟練的技術人員來完成。一般而言，係用小於該化合物之最適劑量的較小劑量開始治療。之後，以小的增量來增加劑量直至達到該情況下之最佳效果。為方便起見，若需要，可將總日劑量分開並在當天逐份投與。

可在本發明方法中使用的腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑之數量及頻次應根據主治臨床醫師考慮諸如患者年齡、病況及體量

以及所治療症狀之嚴重度等因素所得出的判斷而進行調整。一腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑之典型推薦給藥方案為：以二至四次分開劑量按約 10 毫克至 2000 毫克/天、較佳 10 至 1000 毫克/天之口服投藥以提供自 EPS、肌張力障礙、RLS 或 PLMS 影響之緩解。該等化合物當在此劑量範圍內投與時係無毒的。

與腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑組合使用的其他藥劑(即抗精神病藥、三環抗抑鬱藥、鎮痙攣藥、多巴胺促效劑、苯并二氮卓類、阿片樣物質、鋰或鐵)之劑量及給藥方案應由主治臨床醫師根據包裝說明書中的核可劑量及給藥方案、考慮患者之年齡、性別及病況以及疾病嚴重度而確定。當組合投與時，腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑與其他藥劑可同時或依序投與。當該組合之組份較佳按不同的投藥程序表給藥時(例如一組份係每日投與而另一組份係每六小時投與)、或當該等較佳醫藥組合物不同時(例如一較佳為錠劑而一為膠囊)，此方法尤其適用。因此，為方便起見，可於一套組中提供腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑及其他藥劑，該套組在一單獨包裝中之分開的容器內包含用於以組合方式使用來治療或預防 EPS、肌張力障礙、RLS 或 PLMS 之組合物，其中一容器包含一含有有效量之存於一醫藥上可接受載劑中之腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑的醫藥組合物，且其中一分開的容器包含一含有有效量之適於治療所指明病況之另一藥劑的醫藥組合物。

彼等業內熟練的技術人員應認識到，可對該組合之組份

之一的劑型進行修改以包含一腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑及另一藥劑兩者，例如一腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑及一抗精神病藥或一腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑及一多巴胺受體激動藥。

儘管已結合上文給出的具體實施例對本發明進行了闡述，但彼等業內普通技術人員應可明顯看出其變更、修改及變化。欲將全部該等變更、修改及變化涵蓋於本發明精神及範圍內。

【圖式簡單說明】

藉由結合與在黑帽懸猴中 (*Cebus apella monkey*) 由氟派啶醇所引起之 EPS 有關的附圖閱讀下文說明可對本發明有一個更完整的理解。

圖 1A 展示化合物 A (1 至 30 毫克/公斤，p.o.) 對最大 EPS 評分之影響。

圖 1B 表示各使用化合物 A 之治療組與一媒劑對照組相比較之 EPS 發作平均延遲。

圖 2A 展示化合物 B (3 至 100 毫克/公斤，p.o.) 對最大 EPS 評分之影響。

圖 2B 表示各使用化合物 B 之治療組與一媒劑對照組相比較之 EPS 發作平均延遲。

五、中文發明摘要：

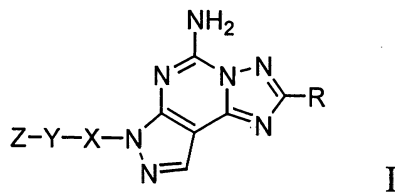
本發明揭示一種用於治療或預防錐體外症候群 (Extra Pyramidal syndrome ; EPS)、肌張力障礙、多動腿徵候群 (restless legs syndrome ; RLS) 或睡眠中週期性腿動 (periodic leg movement in sleep ; PLMS) 之方法，該方法包括單獨地或併與其他可用於治療 EPS、肌張力障礙、RLS 或 PLMS 之藥劑組合地投與一腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑；本發明亦主張由併與抗精神病藥劑、鎮痙攣藥劑、鋰或阿片樣組合之腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑所構成之醫藥組合物。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其係由治療有效量之腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑與抗精神病藥劑之組合及醫藥上可接受之載劑組成。
2. 如請求項 1 之組合物，其中該抗精神病藥劑為一選自由下列組成之群之典型抗精神病藥劑：洛沙平(loxapine)、氟派啶醇(haloperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)及胺硯噻噸(thiothixene)；或一選自由下列組成之群之非典型抗精神病藥劑：氯紮平(clozapine)、奧蘭紮平(olanzapine)、洛沙平、奎硫平(quetiapine)、齊拉西酮(ziprasidone)、利呱利酮(risperidone)、阿立呱唑(aripiprazole)、施立碟(sertindole)或佐替平(zotepine)。
3. 如請求項 2 之組合物，其中該腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑係選自由下列化合物組成之群：

式 I 化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中

R 為 R^1 -呋喃基、 R^1 -噻吩基、 R^1 -吡啶基、 R^1 -吡啶基 N-氧化物、 R^1 -噁唑基、 R^{10} -苯基、 R^1 -吡咯基或 C_4 - C_6 環烯基；

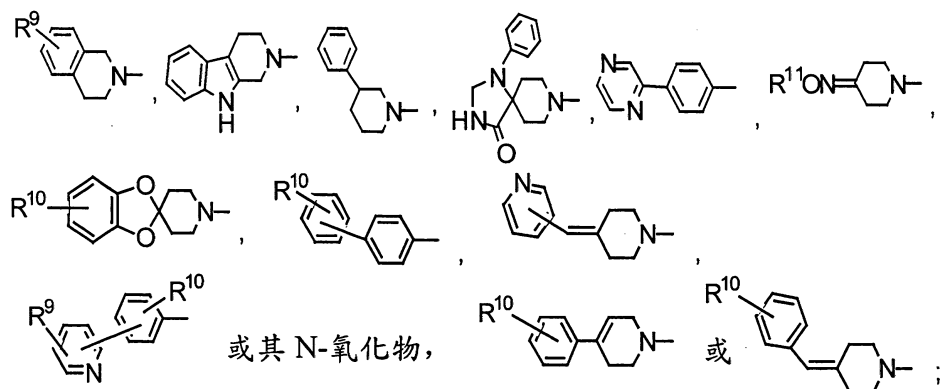
X 為 C_2 - C_6 伸烷基或 $-C(O)CH_2-$ ；

及

、 $R^7-N(R^8)-C(S)-$ 、、苯基- $CH(OH)-$ 、或苯基- $C(=NOR^2)-$ ；或當 Q 為  時，Z 亦為苯胺基或吡啶胺基；

或

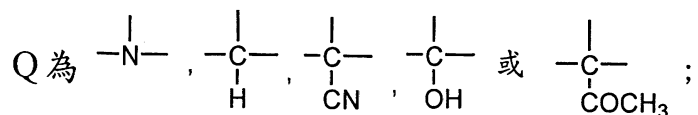
Z及Y一起為



R^1 為 1 至 3 個獨立選自氫、 C_1 - C_6 -烷基、 $-CF_3$ 、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺基，及 C_1 - C_6 烷基磺基之取代基；

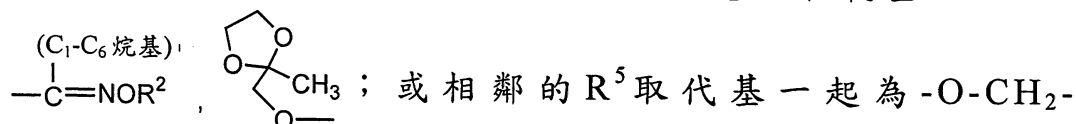
R^2 及 R^3 獨立選自由氫及 C_1 - C_6 烷基組成之群；

m及n獨立為2至3；



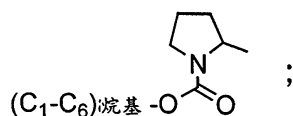
R^4 為 1 至 2 個獨立選自由氫及 C_1 - C_6 烷基組成之群的取代基，或位於同一碳上的兩個 R^4 取代基可形成 $=\text{O}$ ；

R^5 為 1 至 5 個獨立選自由下列組成之群的取代基：氫、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-\text{CN}$ 、二-((C_1 - C_6) 烷基) 胺基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、醯基、 $-\text{NO}_2$ 、羥基 (C_1 - C_6) 烷氧基、(C_1 - C_6)- 烷氧基 (C_1 - C_6) 烷氧基、二-((C_1 - C_6)- 烷氧基) (C_1 - C_6) 烷氧基、(C_1 - C_6)- 烷氧基 (C_1 - C_6) 烷氧基- (C_1 - C_6)- 烷氧基、羧基 (C_1 - C_6)- 烷氧基、(C_1 - C_6)- 烷氧羰基 (C_1 - C_6) 烷氧基、(C_3 - C_6) 環烷基 (C_1 - C_6) 烷氧基、二-((C_1 - C_6) 烷基) 胺基 (C_1 - C_6) 烷氧基、嗎啉基、(C_1 - C_6) 烷基- $-\text{SO}_2$ -、(C_1 - C_6) 烷基- $-\text{SO}-$ (C_1 - C_6) 烷氧基、四氫吡喃基氧基、(C_1 - C_6) 烷基羰基 (C_1 - C_6)- 烷氧基、(C_1 - C_6)- 烷氧羰基、(C_1 - C_6) 烷基羰基氧基 (C_1 - C_6)- 烷氧基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、苯氧基、



$\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ 或 $-\text{O}-\text{CF}_2\text{CF}_2-\text{O}-$ 並與該等所連接的碳原子形成環；

R^6 為 (C_1 - C_6) 烷基、 R^5 - 苯基、 R^5 - 苯基 (C_1 - C_6) 烷基、噻吩基、吡啶基、(C_3 - C_6)- 環烷基、(C_1 - C_6) 烷基- $-\text{OC}(\text{O})-$ $\text{NH}-$ (C_1 - C_6) 烷基-、二-((C_1 - C_6) 烷基) 胺甲基、或



R^7 為 (C_1-C_6) 烷基、 R^5 -苯基或 R^5 -苯基 (C_1-C_6) 烷基；

R^8 為 氫 或 C_1-C_6 烷基；或 R^7 及 R^8 一起為 $-(CH_2)_p-A-(CH_2)_q$ ，其中 p 及 q 獨立為 2 或 3，且 A 為一鍵、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 或 $-O-$ ，並與該等所連接之氮形成環；

R^9 為 1 至 2 個獨立選自 氫、 C_1-C_6 烷基、羥基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、 $-CF_3$ 及 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基的基團；

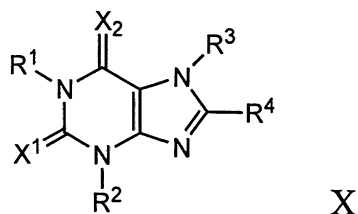
R^{10} 為 1 至 5 個獨立選自由下列組成之群的取代基：氫、鹵素、 C_1-C_6 烷基、羥基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_1-C_6 烷基胺基、二- $((C_1-C_6)$ 烷基)胺基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 及 $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6)$ 烷基；

R^{11} 為 H 、 C_1-C_6 烷基、苯基、苄基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、二- $((C_1-C_6)$ 烷基)胺基 (C_1-C_6) 烷基、吡咯啉基 (C_1-C_6) 烷基或六氫吡啶并基 (C_1-C_6) 烷基；

R^{12} 為 H 或 C_1-C_6 烷基；及

R^{13} 為 (C_1-C_6) 烷基 $-C(O)-$ 或 (C_1-C_6) 烷基 $-SO_2-$ ；

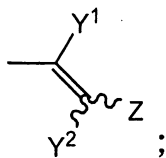
及式 X 化合物



或其醫藥上可接受之鹽，其中

R^1 、 R^2 及 R^3 獨立為 H 、低碳數烷基、低碳數烯基或低碳數炔基；

R^4 為環烷基、 $-(CH_2)_n-R^5$ 或

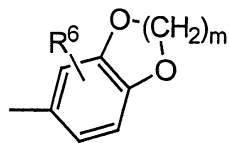


n 為 0、1、2、3、或 4；

R^5 為視情況經取代的芳基或視情況經取代的雜環；

Y^1 及 Y^2 獨立為 H、鹵素或低碳數烷基；

Z 為視情況經取代的芳基、視情況經取代的雜環或

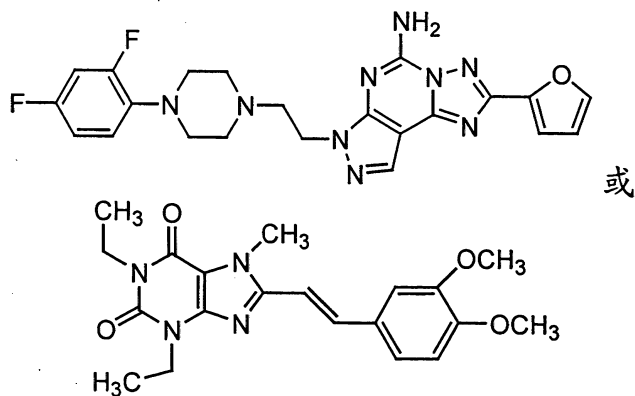


R^6 為 H、OH、低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、硝基或胺基；

m 為 1、2、或 3；及

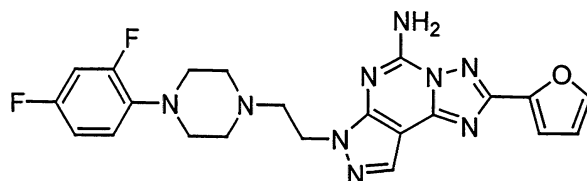
X^1 及 X^2 獨立為 O 或 S。

4. 如請求項 3 之組合物，其中該腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑為



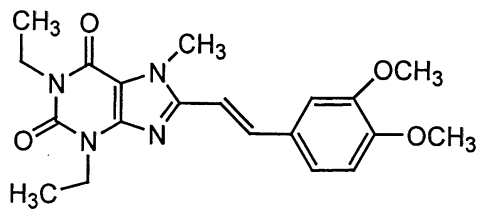
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

5. 如請求項 2 之組合物，其中該腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑為



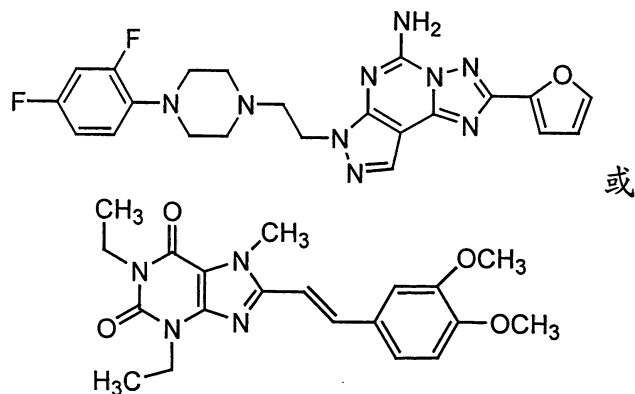
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

6. 如請求項2之組合物，其中該腺苷A_{2a}受體拮抗劑為



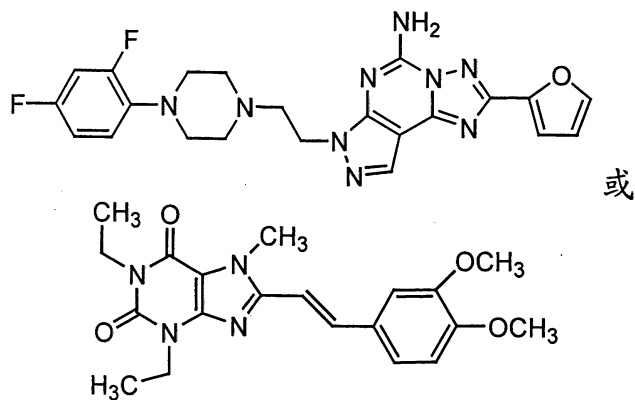
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

7. 一種醫藥組合物，其係由治療有效量之腺苷A_{2a}受體拮抗劑與鎮痙攣藥之組合及醫藥上可接受之載劑組成。
8. 如請求項7之組合物，其中該鎮痙攣藥係選自由苯妥英 (phenytoin)、卡馬西平 (carbamazepine)、及加巴噴丁 (gabapentin)組成之群。
9. 如請求項8之組合物，其中該腺苷A_{2a}受體拮抗劑為



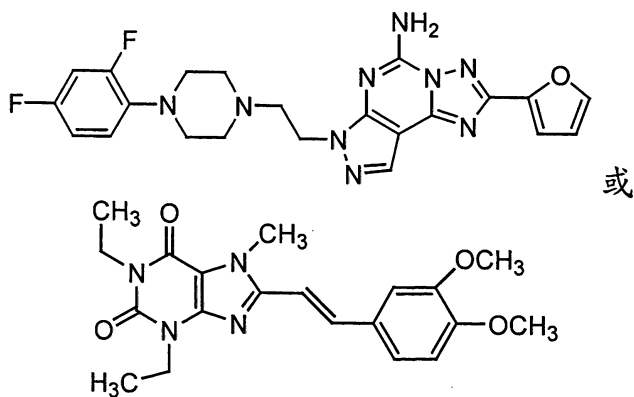
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

10. 一種醫藥組合物，其係由治療有效量之腺苷A_{2a}受體拮抗劑與鋰之組合及醫藥上可接受之載劑組成。
11. 如請求項10之組合物，其中該腺苷A_{2a}受體拮抗劑為



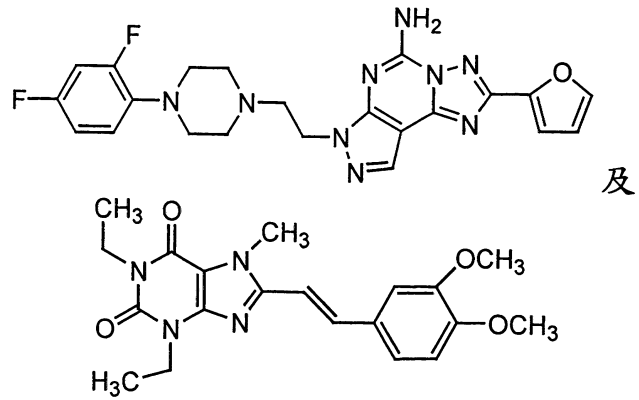
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

12. 一種醫藥組合物，其係由治療有效量之腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑與阿片樣 (opioid) 之組合及醫藥上可接受之載劑組成。
13. 如請求項 12 之組合物，其中該阿片樣係選自由可待因 (codeine)、二氫可待因酮 (hydrocodone)、羥可待酮 (oxycodone)、丙氧酚 (propoxyphene) 及曲馬多 (tramadol) 組成之群。
14. 如請求項 13 之組合物，其中該腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑為



或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

15. 一種選自由：



組成之群的腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用以治療或預防錐體外症候群之藥物，其中該錐體外症候群業係經以施立碟 (sertindole) 或佐替平 (zotepine) 治療造成。

十一、圖式：

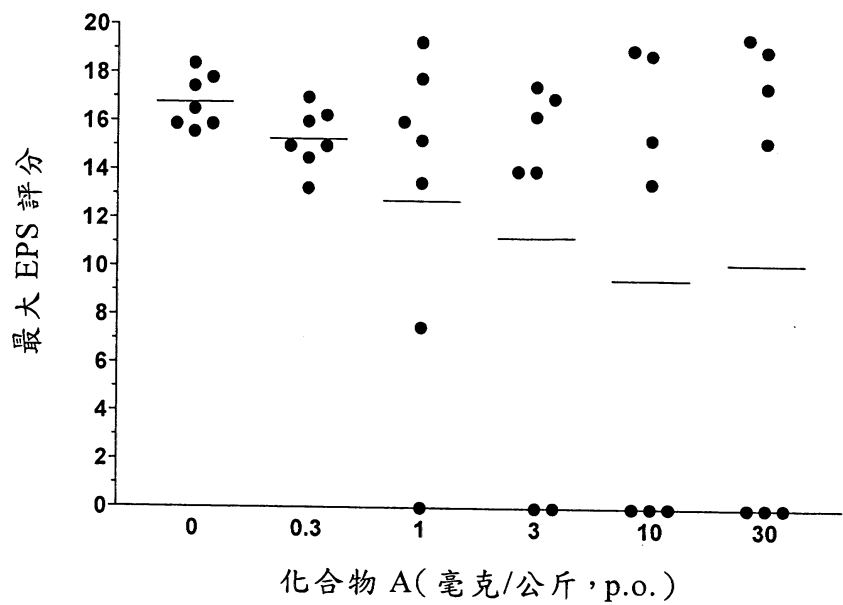


圖 1A

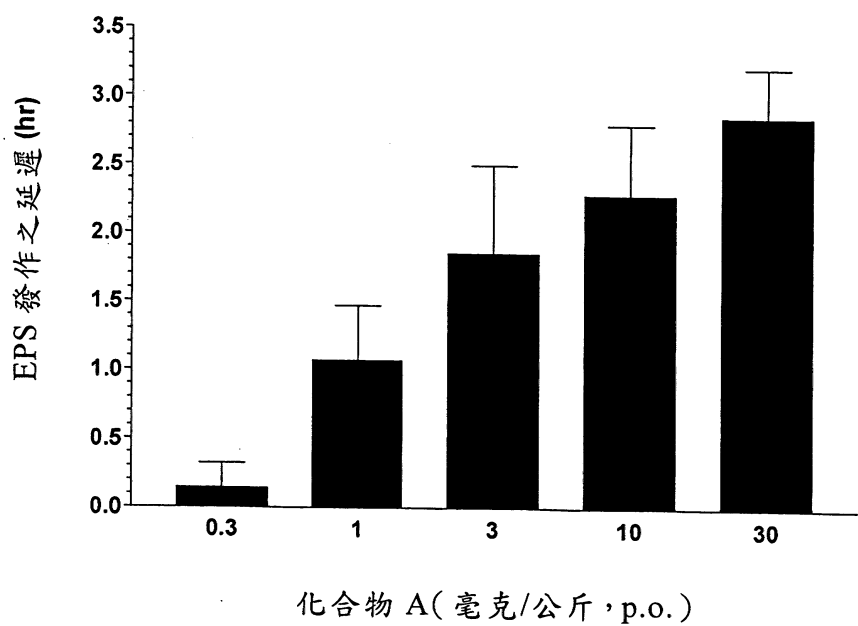


圖 1B

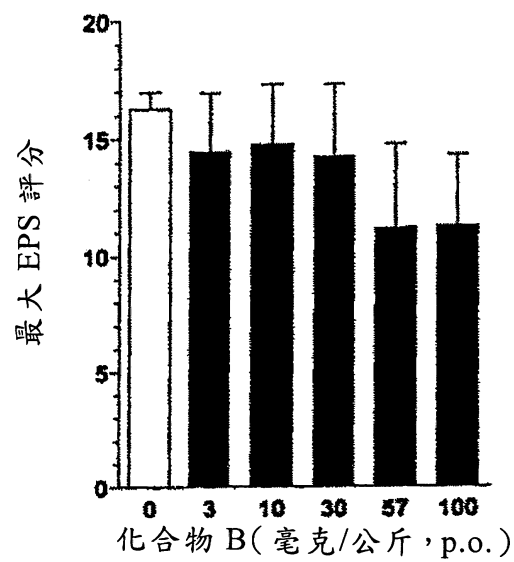


圖 2A

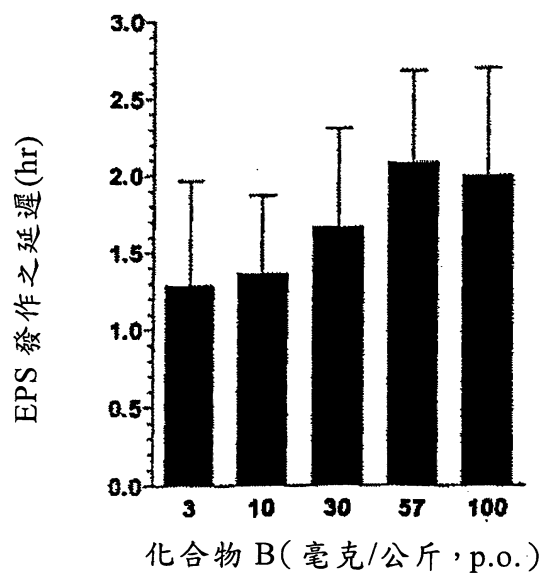


圖 2B

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

