



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101511366 B

(45) 授权公告日 2011.12.28

(21) 申请号 200780031995.6

(22) 申请日 2007.08.31

(30) 优先权数据

60/841,842 2006.09.01 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009.02.27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/077410 2007.08.31

(87) PCT申请的公布数据

W02008/028140 EN 2008.03.06

(73) 专利权人 吉利德帕洛阿尔托股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 刘晓悌 布伦特·布莱克本

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

责任公司 11240

代理人 章社杲 张英

(51) Int. Cl.

A61K 31/52 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 0162979 A2, 2001.08.30, 全文.

Zhao G et al. 《Effects of caffeine on coronary vasodilation and sinus tachycardia induced by Regadenoson, a novel adenosine A2A receptor agonist, in conscious dogs》. 《European Heart Journal》. 2006, 第 27 卷 (第 Suppl. 1 期), 424.

审查员 葛嘉

权利要求书 2 页 说明书 32 页 附图 5 页

(54) 发明名称

在心肌显像方法期间用于增加患者耐受性的方法和组合物

(57) 摘要

本申请披露了在心肌显像期间用于增加患者耐受性的方法和组合物, 包括给予进行心肌显像的哺乳动物多次咖啡因和一种或多种腺苷 A_{2A} 受体激动剂。

1. 一种药物组合物,包括至少 50mg 咖啡因,至少 10 μ g 热加腺苷和至少一种药物赋形剂。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中热加腺苷的量在 10 至 600 μ g 的范围内。
3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述咖啡因的量在 50mg 至 1000mg 的范围内。
4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述咖啡因的量在 100mg 至 500mg 的范围内。
5. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述咖啡因的量在 200mg 至 400mg 的范围内。
6. 一种药物组合物,包括 200mg 至 400mg 的咖啡因,10 μ g 至 600 μ g 的热加腺苷和至少一种药物赋形剂。
7. 包括治疗有效量的咖啡因和至少 10 μ g 的热加腺苷的药物组合物在制备血管扩张剂诱导的哺乳动物心肌负荷灌注显像期间用于增加患者耐受性的药物中的应用。
8. 根据权利要求 7 所述的应用,其中所述治疗有效量的咖啡因在给予热加腺苷之前给予。
9. 根据权利要求 8 所述的应用,其中所述治疗有效量的咖啡因在给予热加腺苷之前不超过 120 分钟给予。
10. 根据权利要求 8 所述的应用,其中所述治疗有效量的咖啡因在给予热加腺苷之前不超过 30 分钟给予。
11. 根据权利要求 7 所述的应用,其中所述治疗有效量的咖啡因与热加腺苷同时给予。
12. 根据权利要求 7 所述的应用,其中所述治疗有效量的咖啡因和热加腺苷作为一种药物组合物给予。
13. 根据权利要求 7 所述的应用,其中热加腺苷的用量在 10 μ g 至 600 μ g 的范围内。
14. 根据权利要求 13 所述的应用,其中热加腺苷一次给予。
15. 根据权利要求 13 所述的应用,其中热加腺苷通过静脉推注给药。
16. 根据权利要求 13 所述的应用,其中热加腺苷在少于 10 秒内给予。
17. 根据权利要求 7 所述的应用,其中热加腺苷的用量大于 100 μ g。
18. 根据权利要求 7 所述的应用,其中热加腺苷的用量不大于 500 μ g。
19. 根据权利要求 7 所述的应用,其中热加腺苷的用量在 100 μ g 至 500 μ g 的范围内。
20. 根据权利要求 7 所述的应用,其中所述哺乳动物是人。
21. 包括 50mg 至 1000mg 咖啡因、一种放射性核素和用量在 10 至 600 μ g 热加腺苷的药物组合物在制备血管扩张剂诱导人心肌负荷灌注显像期间用于增加患者耐受性的药物中的应用,其中在给予放射性核素和热加腺苷之后检测心肌血流量不足的区域。
22. 根据权利要求 21 所述的应用,其中从给予热加腺苷开始在 1 分钟内开始心肌检测。
23. 根据权利要求 21 所述的应用,其中给予热加腺苷引起冠状动脉血液流量增加至少 2.5 倍。
24. 根据权利要求 23 所述的应用,其中从给予热加腺苷起 1 分钟内实现冠状动脉血流量增加至少 2.5 倍。
25. 根据权利要求 21 所述的应用,其中所述放射性核素和热加腺苷分开给药。

26. 根据权利要求 21 所述的应用,其中所述放射性核素和热加腺苷同时给药。
27. 根据权利要求 21 所述的应用,其中所述咖啡因和热加腺苷分开给药。
28. 根据权利要求 27 所述的应用,其中在给予热加腺苷之前不超过 120 分钟给予所述咖啡因。
29. 包括 50mg 至 1000mg 咖啡因和 10 μ g 至 600 μ g 热加腺苷的药物组合物在制备血管扩张剂诱导人心肌负荷灌注显像期间用于增加患者耐受性的药物中的应用,其中所述药物组合物单次静脉推注给予人。
30. 根据权利要求 29 所述的应用,其中热加腺苷的用量在 100 至 500 μ g 的范围内。
31. 根据权利要求 29 所述的应用,其中咖啡因的用量在 100mg 至 500mg 的范围内。

在心肌显像方法期间用于增加患者耐受性的方法和组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及在心肌显像期间用于增加患者耐受性的方法和组合物,包括给予进行心肌显像的哺乳动物多次咖啡因和一种或多种腺苷 A_{2A} 受体激动剂。

背景技术

[0002] 心肌灌注显像 (MPI) 是一种对于检测和鉴定冠状动脉疾病有用的诊断技术。灌注显像用例如放射性核素物质确定血流量不足的区域。在 MPI 中,在静息状态测量血流量,并将结果与在踏车 (心脏负荷测试) 上运动期间测量的血流量比较,这种竭尽全力对于刺激血流量是必要的。不幸的是,由于例如外周血管疾病,关节炎和类似的疾病,很多患者不能以提供充足血流量必要的程度运动。

[0003] 因此,短时期增加 CBF 的药理学试剂,特别是不引起外周血管扩张的药理学试剂具有很大的优点。许多不同类型的血管扩张剂现在已知用于灌注显像。双嘧达莫 (Dipyridamole) 是这样一种有效的血管扩张剂,但是例如疼痛和恶心这样的副作用限制了使用该化合物的应用。

[0004] 另一种目前上市的血管扩张剂是 **AdenoScan[®]** (Astellas PharmaUS, Inc.), 它是天然腺苷的组成。腺苷,一种天然的核苷,通过与分为 A_1 , A_{2A} , A_{2B} 和 A_3 亚型的腺苷受体家族的相互作用发挥其生物学作用。不幸的是,由于例如面红、胸部不适、急切地深呼吸、头痛、咽喉、颈、和颌骨疼痛这些副作用限制了腺苷的使用。腺苷的这些不良作用是由于激活了除 A_{2A} 之外的其它腺苷受体亚型,这介导了腺苷的血管扩张作用。另外,腺苷的半衰期短,在该过程中需要多次处理,进一步限制了其应用。

[0005] 其它的对于 A_{2A} 腺苷受体有效的和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,它是一种有效的和选择性的腺苷衍生物。WRC-0470 (Medco) 是一种用作显像辅助剂的腺苷 A_{2A} 激动剂。这些化合物对 A_{2A} 受体具有高亲和性,因此具有长期的作用,这是显像中不希望有的结果。

[0006] 因此,对于在不引起相应的外周血管扩张下,在哺乳动物中产生快速和最大的冠状动脉扩张的方法仍然具有需求,这对于用放射性核素试剂进行心肌显像是有用的。优选的化合物对于 A_{2A} 腺苷受体具有选择性,并且具有短的作用时间 (尽管比例如腺苷这样的化合物作用时间长),因此避免了多次给药的需要。

发明内容

[0007] 本发明的各方面如下:

[0008] 一种药物组合物,含有 50mg 至 1000mg 的咖啡因,至少 10 μ g 的至少一种 A_{2A} 受体部分激动剂,和至少一种药物赋形剂。

[0009] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法,包括给予哺乳动物治疗有效量的咖啡因和至少 10 μ g 的至少一种 A_{2A} 受体部分激动剂,其中在给予至少一种 A_{2A} 受体部分激动剂之前或同时给予哺乳动物咖啡因。

[0010] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法，包括给予哺乳动物咖啡因和不多于约 1000 μg 的 A_{2A} 受体部分激动剂。

[0011] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法，包括给予哺乳动物咖啡因和用量在约 10 至约 600 μg 范围内的部分 A_{2A} 受体激动剂。

[0012] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法，包括给予咖啡因和一种放射性核素和用量在约 10 至约 600 μg 范围内的一种 A_{2A} 受体部分激动剂，其中 A_{2A} 受体以单剂量给予。

[0013] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法，包括给予咖啡因和一种放射性核素和用量在约 10 至约 600 μg 范围内的一种 A_{2A} 受体部分激动剂，其中 A_{2A} 受体部分激动剂通过静脉推注给药。

[0014] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法，包括给予咖啡因和一种放射性核素和用量在约 10 至约 600 μg 范围内的一种 A_{2A} 受体部分激动剂，其中 A_{2A} 受体部分激动剂在少于约 10 秒内给药。

[0015] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法，包括给予咖啡因和一种放射性核素和用量在约 10 至约 600 μg 范围内的一种 A_{2A} 受体部分激动剂，其中 A_{2A} 受体部分激动剂的用量多于约 10 μg 。

[0016] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法，包括给予咖啡因和一种放射性核素和用量在约 10 至约 600 μg 范围内的一种 A_{2A} 受体部分激动剂，其中 A_{2A} 受体部分激动剂的用量多于约 100 μg 。

[0017] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法，包括给予咖啡因和一种放射性核素和用量在约 10 至约 600 μg 范围内的一种 A_{2A} 受体部分激动剂，其中 A_{2A} 受体部分激动剂的用量不超过 600 μg 。

[0018] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法，包括给予咖啡因和一种放射性核素和用量在约 10 至约 600 μg 范围内的一种 A_{2A} 受体部分激动剂，其中 A_{2A} 受体部分激动剂的用量不超过 500 μg 。

[0019] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法，包括给予咖啡因和一种放射性核素和用量在约 10 至约 600 μg 范围内的一种 A_{2A} 受体部分激动剂，其中 A_{2A} 受体部分激动剂的用量在约 100 μg 至约 500 μg 的范围内。

[0020] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法，包括给予咖啡因和一种放射性核素和用量在约 10 至约 600 μg 范围内的一种 A_{2A} 受体部分激动剂，其中 A_{2A} 受体部分激动剂选自由 CVT-3033, 热加腺苷 (Regadenoson) 和它们的组合组成的组。

[0021] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法，包括给予咖啡因和一种放射性核素和用量在约 10 至约 600 μg 范围内的一种 A_{2A} 受体部分激动剂，其中在给予放射性核素和 A_{2A} 受体部分激动剂之后，检测心肌血流量不足的区域。

[0022] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法，包括给予咖啡因和一种放射性核素和用量在约 10 至约 600 μg 范围内的一种 A_{2A} 受体部分激动剂，其中在给予放射性核素和部分 A_{2A} 受体激动剂之后，检测心肌血流量不足的区域，其中在给予部分 A_{2A} 受体激动剂约 1 分钟内开始心肌检测。

[0023] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法,包括给予咖啡因和一种放射性核素和用量在约 10 至约 600 μ g 范围内的一种 A_{2A} 受体部分激动剂,其中给予该 A_{2A} 受体部分激动剂引起冠状动脉血流量增加至少 2.5 倍。

[0024] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法,包括给予咖啡因和一种放射性核素和用量在约 10 至约 600 μ g 范围内的一种 A_{2A} 受体部分激动剂,其中给予该 A_{2A} 受体部分激动剂引起冠状动脉血流量增加至少 2.5 倍,这从给予该部分 A_{2A} 受体激动剂起约 1 分钟内实现。

[0025] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法,包括给予咖啡因和一种放射性核素和用量在约 10 至约 600 μ g 范围内的一种 A_{2A} 受体部分激动剂,其中该放射性核素和该 A_{2A} 受体部分激动剂分开给药。

[0026] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法,包括给予咖啡因和一种放射性核素和用量在约 10 至约 600 μ g 范围内的一种 A_{2A} 受体部分激动剂,其中该放射性核素和该 A_{2A} 受体部分激动剂同时给药。

[0027] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法,包括给予咖啡因和一种放射性核素和用量在约 10 至约 600 μ g 范围内的一种 A_{2A} 受体部分激动剂,其中给予该 A_{2A} 受体部分激动剂引起冠状动脉血流量增加至少 2.5 倍,持续少于约 5 分钟。

[0028] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法,包括给予咖啡因和一种放射性核素和用量在约 10 至约 600 μ g 范围内的一种 A_{2A} 受体部分激动剂,其中给予该 A_{2A} 受体部分激动剂引起冠状动脉血流量增加至少 2.5 倍,持续少于约 3 分钟。

[0029] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法,包括以单次静脉推注的方式给予咖啡因和约 10 至约 600 μ g 范围内的热加腺苷。

[0030] 一种在血管扩张剂诱导哺乳动物心肌负荷灌注显像期间增加患者耐受性的方法,包括以单次静脉推注的方式给予咖啡因和约 100 至约 500 μ g 范围内的热加腺苷。。

[0031] 在上述的所有方法中,该哺乳动物典型地是人。

[0032] 在上述的所有方法中,给药典型地以单独地静脉推注的方式给予。

[0033] 在上述的所有方法中,在给予该 A_{2A} 受体激动剂之前,同时或之后给予至少一种放射性核素从而帮助心肌显像。

附图说明

[0034] 图 1 描述了显示给予(两次)热加腺苷(5 μ g/kg, i. v)之后冠状动脉血流量(CBF)时间过程的线性图(虚线表示 CBF 增加 2 倍)。数值是平均值 $\pm$ SEM。

[0035] 图 2 描绘了给予热加腺苷(5 μ g/kg, i. v)之后,在没有咖啡因和存在咖啡因的情况下,冠状动脉血流量(CBF)的时间过程。图 A, B, C 和 D 代表在没有咖啡因或存在 1, 2, 4 和 10mg/kg 咖啡因时的 CBF。数值是平均值 $\pm$ SEM, #P < 0.05, 与对照比较。

[0036] 图 3 显示静脉给药之后,血浆热加腺苷(上图)和咖啡因(下图)的浓度。数值是平均值 $\pm$ SEM。

[0037] 图 4 代表显示由热加腺苷(5 μ g/kg, IV)引起的 CBF 的最大值增加的百分数变化

和 CBF 增加 2 倍的持续时间的线性图。在存在咖啡因时,热加腺苷引起的 CBF 的最大值增加没有显著地改变,然而,热加腺苷引起 CBF 增加两倍的持续时间以剂量依赖方式减少。数值是平均值 $\pm$ SEM, $\#P < 0.05$, 与对照比较。

[0038] 图 5 表示实施例 2 中讨论的耐受性调查的结果。

具体实施方式

[0039] 有效的 A_{2A} 部分激动剂在心肌显像中在显像试剂给药之前或与显像试剂给药同时作为辅助剂使用。适宜的显像试剂是 ^{201}Tl 或 ^{99m}Tc -Sestamibi, ^{99m}Tc -teboroxime 和 ^{99m}Tc (III)。

[0040] 该组合物可以口服,静脉给药,经皮或通过任何其它用于给予治疗药物的本领域已知的方法给予,其中优选静脉推注给药。

[0041] 增加 CBF 但是不显著增加外周血流量的新的和有效的 A_{2A} 部分激动剂已被确认。 A_{2A} 部分激动剂,且特别是热加腺苷和 CVT-3033,当给予时具有快速的起始作用和短的持续时间。这些新化合物一个出乎意料的且新发现的优点是当以非常少的量单次静脉注射给药时它们是非常有用的。该 A_{2A} 受体部分激动剂可以以至少 $10\text{ }\mu\text{g}$ 和至多 $600\text{ }\mu\text{g}$ 或以上的剂量给药,并且仍然有效如有任何副作用也是很小的。最佳的静脉制剂将包括约 100 至约 $500\text{ }\mu\text{g}$ 的至少一种 A_{2A} 受体部分激动剂。当与典型的以约 $140\text{ }\mu\text{g/kg/min}$ 的速率通过静脉连续给予的腺苷比较时,该剂量是出乎意料地小。与腺苷不同,相同剂量的 A_{2A} 受体部分激动剂,特别是热加腺苷和 CVT-3033 可以给予人类患者而不用考虑患者体重。因此,与给予时间和体重依赖的腺苷相比较,通过静脉推注给药单次地给予统一量的 A_{2A} 受体部分激动剂用于心肌显像大大地简化了且更少出错。

[0042] 令人惊奇地发现在心肌显像期间咖啡因改善了患者对于 A_{2A} 受体部分激动剂给药的耐受性。特别是,在给予 A_{2A} 受体部分激动剂之前或同时给予患者咖啡因时增强了患者的耐受性。患者耐受性改进通过以下证明:例如 CBF 的减少和 / 或给予咖啡因改进了它们对 A_{2A} 受体部分激动剂热加腺苷的耐受性的人类患者的报告。

[0043] 咖啡因可以给予哺乳动物,且优选是给予 A_{2A} 受体部分激动剂之前的人类患者。之前给予是指在给予该 A_{2A} 受体部分激动剂之前的一个时间给予从而使在给予 A_{2A} 受体部分激动剂时在哺乳动物血液中保留治疗有效量的咖啡因。更优选地,之前给予是指给予 A_{2A} 受体部分激动剂之前不超过约 120 分钟给予咖啡因,且甚至更优选地,在给予 A_{2A} 受体部分激动剂之前不超过 30 分钟。

[0044] 可替换地,咖啡因可以与 A_{2A} 受体部分激动剂同时给予。对于这个结果,咖啡因可以整合到含有 A_{2A} 受体部分激动剂的药物组合物中或它可以作为单独的药物组合物给予。

[0045] 根据本发明的方法和组合物,咖啡因可以治疗有效量给予哺乳动物。该治疗有效量是对给予了 A_{2A} 受体部分激动剂的哺乳动物的耐受性产生改进的足够咖啡因的量。一般地,治疗有效量可以是在约 50mg 至约 1000mg 范围内的咖啡因。更优选地,咖啡因的剂量是在约 100mg 至约 500mg 的范围内。最优选地,咖啡因的剂量是在约 200mg 至约 400mg 的范围内。

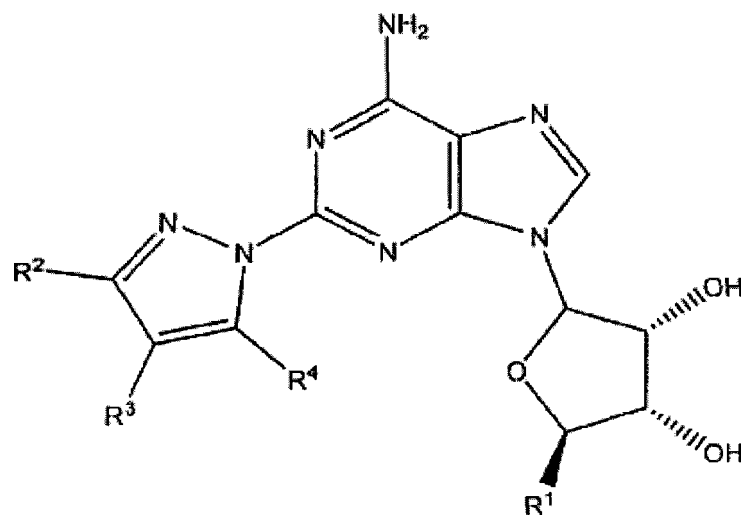
[0046] 咖啡因可以以液体或固体药物制剂的形式给予哺乳动物。如上述讨论的,咖啡因可以与 A_{2A} 受体部分激动剂同时或单独地给药。如果咖啡因与 A_{2A} 受体部分激动剂同时给予,则优选该组合以单次的静脉推注给药的方式给予。如果咖啡因与 A_{2A} 受体部分激动剂独

立地即分开给药,则咖啡因以任何已知的方式给药包括通过固体口服给药形式-片剂-的方式,通过静脉输注或静脉推注的方式,或通过液体例如掺入咖啡因的液体方式,或通过含有天然存在的咖啡因的液体例如咖啡或茶的方式。

[0047] 包括本发明的化合物,和/或其衍生物的药物组合物可以制成溶液或冻干粉末用于非肠道给药。在使用前通过加入适宜的稀释剂或其它药物学可接受的载体可以重新构成粉末。如果用于液体形式,本发明的组合物优选地整合到缓冲的,等渗的水溶液中。适宜的稀释液的例子是自然的等渗盐溶液,标准5%葡萄糖溶于水,和缓冲的乙酸钠或铵的溶液。这种液体配方适合于非肠道给药,但也可用于口服给药。向包括本发明的化合物的药物组合物中加入赋形剂例如聚乙烯吡咯烷酮,凝胶,羟基纤维素,阿拉伯树胶,聚乙二醇,甘露醇,氯化钠,柠檬酸钠或对于本领域熟练人员已知的任何其它赋形剂是理想的。

[0048] 本发明的方法中有用的对于 A_{2A} 腺苷受体是有效的和选择性的激动剂的第一类化合物是具有如下结构式的 2-腺苷 N-吡唑化合物:

[0049]



[0050] 其中:

[0051] $R^1 = CH_2OH, -CONR^5R^6$;

[0052] R^2 和 R^4 选自自由 H, C_{1-6} 烷基和芳基组成的组,其中烷基和芳基取代基选择性地用卤素、CN、 CF_3 、 OR^{20} 和 $N(R^{20})_2$ 取代,附加条件是当 R^2 不是氢则 R^4 是氢,且当 R^4 不是氢则 R^2 是氢。

[0053] R^3 独立地选自自由 C_{1-5} 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} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OCONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 和 $OCON(R^{20})_2$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环、芳基和杂芳基组成的组中,其中烷基、烯基、炔基、芳基、杂环和杂芳基取代基选择性地用 1 至 3 个独立地选自自由卤素、烷基、 NO_2 、杂环、芳基、杂芳基、 CF_3 、CN、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OCONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 和 $OCON(R^{20})_2$ 组成的组中的取代基取代,且其中

选择性取代的杂芳基、芳基和杂环取代基选择性地用卤素、 NO_2 、烷基、 CF_3 、氨基、单或二烷基胺、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} 取代。

[0054] R^5 和 R^6 各自独立地选自 H 和 C_{1-15} 烷基, C_{1-15} 烷基可选地用 1 至 2 个独立地选自自由卤素、 NO_2 、杂环、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} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 和 $\text{OCON}(\text{R}^{20})_2$ 的组成的组中的取代基, 其中各选择性取代的杂芳基、芳基和杂环取代基选择性地用卤素、 NO_2 、烷基、 CF_3 、氨基、单烷基氨、二烷基氨、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} 取代。

[0055] R^7 和 R^8 各自独立地选自自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环、芳基和杂芳基组成的组, 其中烷基、烯基、炔基、芳基、杂环和杂芳基取代基可选地用 1 至 3 个独立地选自自由卤素、 NO_2 、杂环、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} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 和 $\text{OCON}(\text{R}^{20})_2$ 组成的组中的取代基取代, 且其中各选择性取代的杂芳基、芳基和杂环取代基选择性地用卤素、 NO_2 、烷基、 CF_3 、氨基、单或二烷基氨基、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 和 OR^{20} 取代。

[0056] R^{20} 选自自由 H 、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环、芳基、和杂芳基组成的组, 其中烷基、烯基、炔基、杂环、芳基和杂芳基取代基可选地用 1 至 3 个独立地选自卤素、烷基、单或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 CN 、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 CF_3 、芳基、和杂芳基的取代基取代; 并且

[0057] R^{22} 选自自由 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环、芳基和杂芳基组成的组, 其中烷基、烯基、炔基、杂环、芳基和杂芳基取代基可选地用 1 至 3 个独立地选自卤素、烷基、单或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 CN 、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 CF_3 、芳基和杂芳基中的取代基取代。

[0058] 在与本发明的化合物相关的基团中,

[0059] R^3 选自自由 C_{1-15} 烷基、卤素、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、芳基和杂芳基组成的组, 其中烷基、芳基和杂芳基取代基可选地用 1 至 3 个独立地选自自由卤素、芳基、杂芳基、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 或 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 组成的组中的取代基取代, 且每个可选的杂芳基和芳基取代基可选地用卤素、烷基、 CF_3 、 CN 和 OR^{20} 取代。

[0060] R^5 和 R^6 独立地选自自由 H 和包括一个可选的芳基取代基的 C_{1-15} 烷基组成的组, 并且每个可选的芳基取代基可选地用卤素或 CF_3 取代。

[0061] R^7 选自自由 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 炔基、芳基和杂芳基组成的组, 其中烷基、炔基、芳基和杂芳基取代基可选地用 1-3 个独立地选自自由卤素、芳基、杂芳基、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 组成的组中的取代基取代, 且各可选的杂芳基和芳基取代基可选地用卤素、烷基、 CF_3 、 CN 或 OR^{20} 取代。

[0062] R^8 选自自由氢和 C_{1-15} 烷基组成的组;

[0063] R^{20} 选自自由 H, C_{1-4} 烷基和芳基组成的组, 其中烷基和芳基取代基可选地用一个烷基取代基取代; 且

[0064] R^{22} 选自自由各自可选地用 1 至 3 个烷基基团取代的 C_{1-4} 烷基和芳基组成的组。

[0065] 然而, 在化合物的另一相关类别中,

[0066] R^1 是 CH_2OH ;

[0067] R^3 选自自由 CO_2R^{20} 、 $-CONR^7R^8$ 和芳基组成的组, 其中该芳基取代基可选地用 1 至 2 个独立地选自自由卤素、 C_{1-6} 烷基、 CF_3 和 OR^{20} 组成的组中的取代基取代。

[0068] R^7 选自自由氢、 C_{1-8} 烷基和芳基组成的组, 其中该烷基和芳基取代基可选地用一种选自自由卤素、芳基、 CF_3 、CN、 OR^{20} 组成的组中的取代基取代, 且其中各可选的芳基取代基可选地用卤素、烷基、 CF_3 、CN 和 OR^{20} 取代。

[0069] R^8 选自自由氢和 C_{1-8} 烷基组成的组, 且

[0070] R^{20} 选自氢和 C_{1-4} 烷基。

[0071] 然而, 在本发明的化合物的另一类中,

[0072] $R^1 = CH_2OH$;

[0073] R^3 选自自由 CO_2R^{20} 、 $-CONR^7R^8$ 和芳基组成的组, 其中该芳基可选地用一个选自自由卤素、 C_{1-3} 烷基和 OR^{20} 组成的组中的取代基取代。

[0074] R^7 选自氢和 C_{1-3} 烷基,

[0075] R^8 是氢; 且

[0076] R^{20} 选自氢和 C_{1-4} 烷基。

[0077] 在该优选实施方式中, R^3 最优选地选自 $-CO_2Et$ 和 $-CONHEt$ 。

[0078] 然而, 在化合物的另一相关类别中,

[0079] $R^1 = -CONHEt$;

[0080] R^3 选自自由 CO_2R^{20} 、 $-CONR^7R^8$ 和芳基组成的组, 其中芳基可选地用 1 至 2 个独立地选自自由卤素、 C_{1-3} 烷基、 CF_3 和 OR^{20} 组成的组中的取代基取代。

[0081] R^7 选自自由氢和可选地用一个选自自由卤素、 CF_3 、CN 或 OR^{20} 组成的组中的取代基取代的 C_{1-8} 烷基组成的组。

[0082] R^8 选自自由氢和 C_{1-3} 烷基组成的组; 且 R^{20} 选自自由氢和 C_{1-4} 烷基组成的组。

[0083] 在该更优选的实施方式中, R^8 优选地是氢, R^7 优选地选自自由氢和 C_{1-3} 组成的组, 且 R^{20} 优选地选自自由氢和 C_{1-4} 烷基组成的组。

[0084] 特别有用的化合物选自于:

[0085] 1-{9-[(4S, 2R, 3R, 5R)-3, 4-二羟基-5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-羧酸乙酯,

[0086] (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)氧杂环戊-3, 4-二醇,

[0087] (4S, 2R, 3R, 5R)-2-{6-氨基-2-[4-(4-甲氧苯基)吡唑基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)氧杂环戊-3, 4-二醇,

[0088] (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)氧杂环戊-3, 4-二醇,

[0089] (1-{9-[(4S, 2R, 3R, 5R)-3, 4-二羟基-5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]-6-氨基嘌呤

呤-2-基}吡唑-4-基)-N-甲基甲酰胺,

[0090] 1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-羧酸,

[0091] (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-基)-N,N-二甲基甲酰胺,

[0092] (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-基)-N-乙基甲酰胺,

[0093] 1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-甲酰胺,

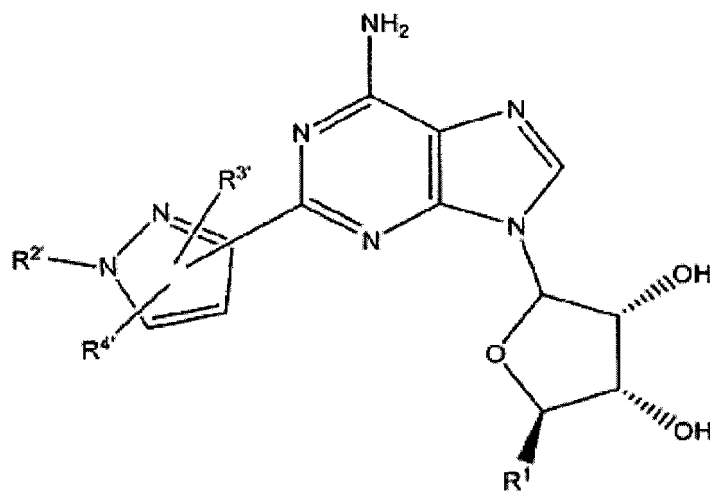
[0094] 1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-基)-N-(环戊基甲基)甲酰胺,

[0095] (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-基)-N-[(4-氯苯基)甲基]甲酰胺,

[0096] 2-[(1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-基)羰基氨基]乙酸乙酯,和它们的混合物。

[0097] 本发明的方法中有用的对于 A_{2A} 腺苷受体是有效的和选择性的激动剂的第二类化合物是具有如下结构式的 2-腺苷 C-吡唑化合物:

[0098]



[0099] 其中

[0100] R^1 如前定义

[0101] $R^{2'}$ 选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环、芳基和杂芳基组成的组,其中烷基、烯基、炔基、芳基、杂环和杂芳基取代基可选地用 1 至 3 个独立地选自由卤素、 NO_2 、杂环、芳基、杂芳基、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OCONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 和 $OCON(R^{20})_2$ 组成的组中的取代基取代,且其中各可选的杂芳基、芳基和杂环取代基可选地用卤素、 NO_2 、烷基、 CF_3 、氨基、单或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 $NCOR^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $OC(O)N(R^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $S(O)$

R^{22} 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、CN 或 OR^{20} 取代；

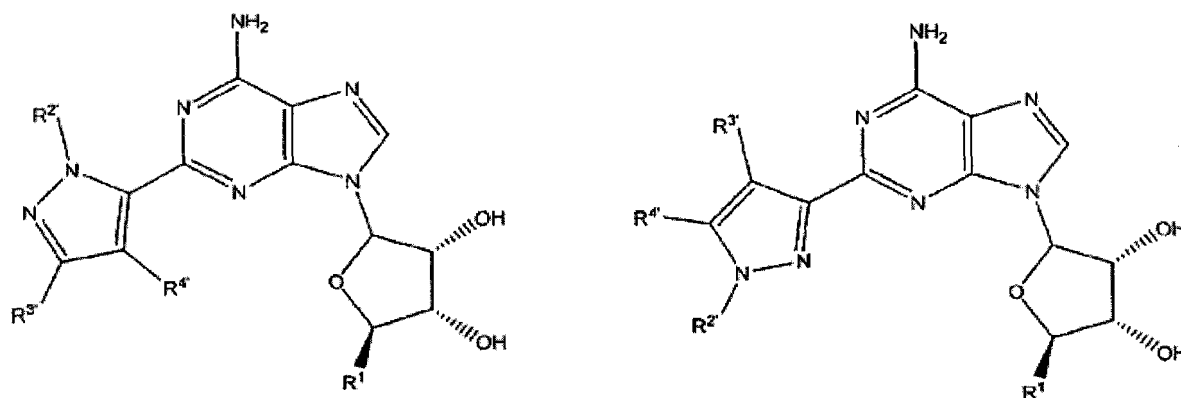
[0102] $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 各自选自自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环、芳基和杂芳基、卤素、 NO_2 、 CF_3 、CN、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OCONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 和 $OCON(R^{20})_2$ 组成的组，其中烷基、烯基、炔基、芳基、杂环和杂芳基取代基可选地用 1 至 3 个独立地选自自由卤素、 NO_2 、杂环、芳基、杂芳基、 CF_3 、CN、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OCONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 和 $OCON(R^{20})_2$ 组成的组中的取代基取代，且其中各可选的杂芳基，芳基和杂环取代基可选地用卤素、 NO_2 、烷基、 CF_3 、氨基、单或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 $NCOR^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $OC(O)N(R^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、CN 或 OR^{20} 取代；且

[0103] R^5 、 R^6 、 R^{20} 和 R^{22} 也如前所定义

[0104] 附加条件是当 $R^1 = CH_2OH$ 时， $R^{3'}$ 是 H， $R^{4'}$ 是 H，该吡唑环通过 $C^{4'}$ 连接，且 $R^{2'}$ 不是 H；

[0105] 当选出的化合物具有一个以下的结构式时：

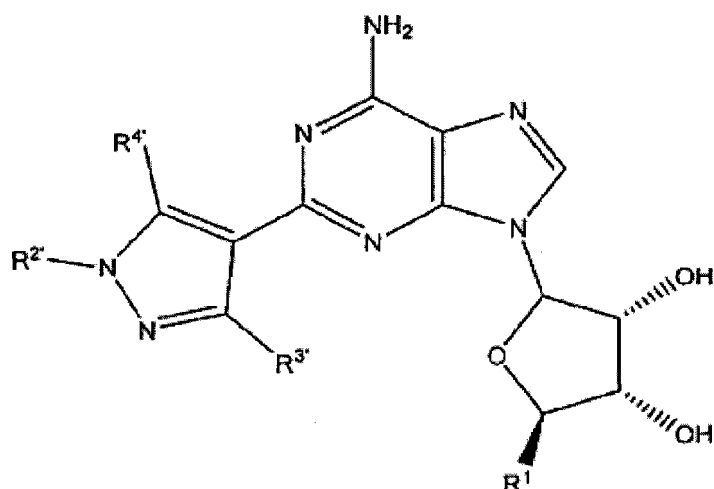
[0106]



[0107] 则优选 R^1 是 $-CH_2OH$ ； $R^{2'}$ 选自自由氢、 C_{1-8} 烷基组成的组，其中烷基可选地用一个独立地选自自由芳基、 CF_3 、CN 组成的组中的取代基取代，且其中各可选的芳基取代基可选地用卤素、烷基、 CF_3 、或 CN 取代；且 $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 各自独立地选自自由氢、甲基组成的组，且更优选地， $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 均是氢。

[0108] 当本发明的化合物具有如下的结构式时：

[0109]



[0110] 则优选 R^1 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$; $R^{2'}$ 选自由氢和可选地用苯基取代的 C_{1-6} 烷基组成的组, 更优选地, $R^{2'}$ 选自苄基和戊基, $R^{3'}$ 选自由氢、 C_{1-6} 烷基、芳基组成的组, 其中该烷基和芳基取代基可选地用 1 至 2 个独立地选自由卤素、芳基、 CF_3 、 CN 组成的组中的取代基取代, 且其中各可选的芳基取代基可选地用卤素、烷基、 CF_3 或 CN 取代; 且 $R^{4'}$ 选自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的组, 且更优选地, $R^{4'}$ 选自氢和甲基。

[0111] 更特异的一类化合物选自以下组中:

[0112] (4S, 2R, 3R, 5R)-2-{6-氨基-2-[1-苄基吡唑-4-基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)氧杂环戊-3,4-二醇

[0113] (4S, 2R, 3R, 5R)-2-{6-氨基-2-[1-戊基吡唑-4-基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)氧杂环戊-3,4-二醇

[0114] (4S, 2R, 3R, 5R)-2-{6-氨基-2-[1-甲基吡唑-4-基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)氧杂环戊-3,4-二醇

[0115] (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)氧杂环戊-3,4-二醇

[0116] (4S, 2R, 3R, 5R)-2-{6-氨基-2-[1-(3-苯基丙基)吡唑-4-基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)氧杂环戊-3,4-二醇

[0117] (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)氧杂环戊-3,4-二醇

[0118] (4S, 2R, 3R, 5R)-2-{6-氨基-2-吡唑-4-基嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)氧杂环戊-3,4-二醇

[0119] (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)氧杂环戊-3,4-二醇

[0120] (4S, 2R, 3R, 5R)-2-{6-氨基-2-[1-癸基吡唑-4-基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)氧杂环戊-3,4-二醇

[0121] (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)氧杂环戊-3,4-二醇

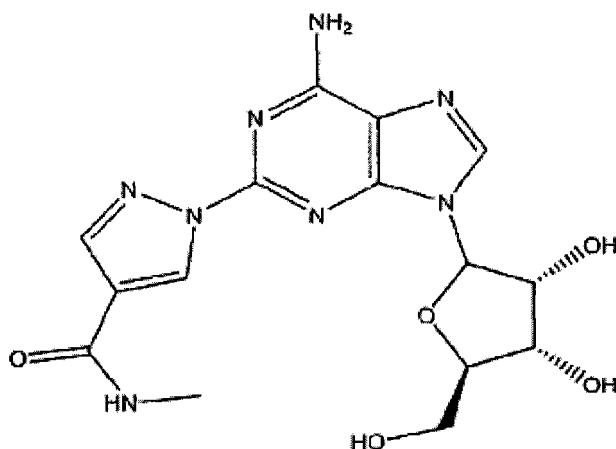
[0122] (4S, 2R, 3R, 5R)-2-{6-氨基-2-[1-(2-苯基乙基)吡唑-4-基]嘌呤-9-基}-5-(羟甲基)氧杂环戊-3,4-二醇

[0123] (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)氧杂环戊-3,4-二醇

[0124] (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)氧杂环戊-3,4-二醇,和它们的组合物。

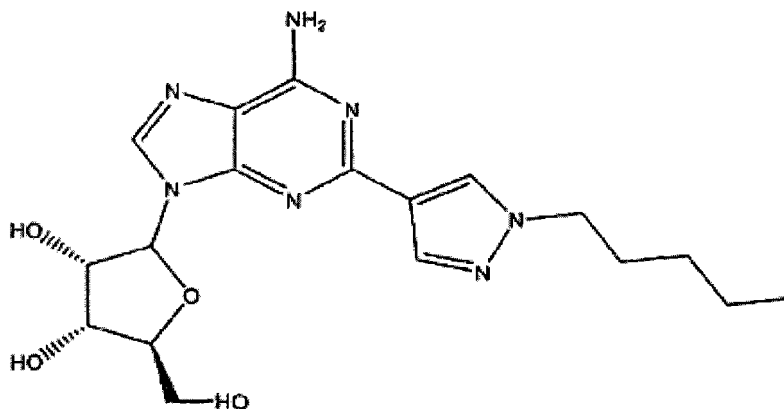
[0125] 一种非常有用的和有效的并且选择性的 A_{2A} 腺苷受体激动剂是热加腺苷或具有如下结构式的 (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)氧杂环戊-2-基]-6-氨基嘌呤-2-基}吡唑-4-基)-N-甲基甲酰胺:

[0126]



[0127] 另一个有用的具有短的作用时间的作为选择性的 A_{2A} -腺苷受体部分激动剂的优选化合物是具有如下结构式的化合物:

[0128]



CVT-3033

[0129] 在心脏病理学显像方面 CVT-3033 作为辅助剂特别使用

[0130] 上述定义的第一类和第二类化合物在美国专利号 6,403,567 和 6,214,807 中更详细地描述,其说明书通过引用结合于此。

[0131] 下面的定义适用于本文中使用的术语

[0132] “卤”或“卤素”-单独地或结合是指所有卤素,即氯 (Cl)、氟 (F)、溴 (Br)、碘 (I),

[0133] “羟基”指 -OH 基团

[0134] “硫醇”或“巯基”指 -SH 基团

[0135] “烷基”- 单独地或组合地是指含有 1 至 20, 优选 1 至 15 个碳原子 (除非特别地定义) 的烷烃衍生基团。它是直链烷基、支链烷基、或环烷基。优选地, 含有 1-15, 更优选地 1-8, 甚至更优选地 1-6, 甚至更优选地 1-4 和最优选地 1-2 个碳原子的直链或支链烷基基团, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基等等。本文中使用的术语“低级烷基”用以描述紧接上面描述的直链烷基基团。优选地, 环烷基基团是每个环的环上成员为 3-8, 更优选地 3-6 的单环, 双环或三环系统, 例如环丙基、环戊基、环己基、金刚烷基等等。烷基也包括含有或被环烷部分中断的直链或支链烷基基团。该直链或支链烷基基团可连接到任何可接近的点从而生成一种稳定的化合物。这种例子包括但不限于 4-(异丙基)-环己基乙基或 2-甲基-环丙基戊基。一种取代的烷基是前面定义的独立地用 1 至 3 个卤素、羟基、烷氧基、烷硫基、烷亚硫酸基、烷磺酰基、酰氧基、芳氧基、杂芳氧基、可选地用烷基、芳基或杂烷基基团一元或二元取代的氨基、脒基、可选地用烷基、芳基、杂芳基或杂环基基团取代的脒基、用烷基、芳基、杂芳基基团、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基可选地 N-一元或 N,N-二元取代的氨基磺酰基等的基团或取代基取代的直链烷基、支链烷基或环烷基基团。

[0136] “烯基”单独地或组合地是指含有 2-20, 优选地 2-17, 更优选地 2-10, 甚至更优选地 2-8, 最优选地 2-4 个碳原子且至少 1 个, 优选地 1-3 个, 更优选地 1-2 个, 最优选地 1 个碳-碳双键的直链, 支链或环烯。在环烷基的情况下, 超过一个碳-碳双键的共轭并不为环提供芳香性。碳-碳双键可以包含在除了环丙基的环烷基部分中, 或直链或支链部分中。烯基基团的例子包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、环己烯基、环己烯基烷基等等。一种取代的烯基是指前面定义的直链烯基、支链烯基或环烯基独立地用 1-3 个卤素、羟基、烷氧基、烷硫基、烷亚硫酸基、烷磺酰基、酰氧基、芳氧基、杂芳氧基, 可选地用烷基、芳基或杂芳基基团一元或二元取代的氨基、脒基、可选地用烷基、芳基、杂芳基或杂环基基团取代的脒基、可选地用烷基、芳基、杂芳基基团、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基 N-一元或 N,N-二元取代的氨基磺酰基等等连接在任何可接近的点从而生成稳定化合物的基团或取代基。

[0137] “炔基”单独地或组合地是指包含了含有至少一个, 优选一个碳-碳三键的 2-20, 优选地 2-17, 更优选地 2-10, 甚至更优选地 2-8, 最优选地 2-4 个碳原子的直链或支链炔。炔基的例子包括乙炔基、丙炔基、丁炔基等等。一种取代的炔基是指前面定义的直链炔基或支链炔基独立地用 1 至 3 个卤素、羟基、烷氧基、烷硫基、烷亚硫酸基、烷磺酰基、酰氧基、芳氧基、杂芳氧基、可选地用烷基、芳基或杂芳基基团一元或二元取代的氨基、脒基、可选地用烷基、芳基、杂芳基或杂环基基团取代的脒基、可选地用烷基、芳基、杂芳基基团、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基 N-一元或 N,N-二元取代的氨基磺酰基等等连接到任何可接近的点从而生成稳定化合物的基团或取代基。

[0138] “烷基烯基”是指 $-R-CR' = CR''R'''$ 基团, 其中 R 是低级烷基或取代的低级烷基, R, R'', R''' 可以独立地是如下文定义的氢、卤素、低级烷基、取代的低级烷基、酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基。

[0139] “烷基炔基”是指 $-RC \equiv CR'$ 基团, 其中 R 是低级烷基或取代的低级烷基, R' 是如下定义的氢、低级烷基、取代的低级烷基、酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基。

[0140] “烷氧基”指 $-OR$ 基团, 其中 R 是如定义的低级烷基、取代的低级烷基、酰基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂烷基、杂芳烷基、环烷基、取代的环烷基、环杂烷基或取代的环杂烷基。

[0141] “烷硫基”指 $-SR$ 、 $-S(O)_{n=1-2}R$ 基团, 其中 R 是如本文定义的低级烷基、取代的低级烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基或取代的芳烷基。

[0142] “酰基”指 $-C(O)R$ 基团, 其中 R 是如本文中定义的氢、低级烷基取代的低级烷基、芳基、取代的芳基等等。

[0143] “芳氧基”指 $-OAr$ 基团, 其中 Ar 是如本文中定义的芳基、取代芳基、杂芳基或取代的杂芳基基团。

[0144] “氨基”指 NRR' 基团, 其中 R 和 R' 可以单独地是如本文中定义的氢、低级烷基、取代的低级烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基或酰基。

[0145] “酰胺基”指 $-C(O)NRR'$ 基团, 其中 R 和 R' 可以独立地是如本文中定义的氢、低级烷基、取代的低级烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基。

[0146] “羧基”指 $-C(O)OR$ 基团, 其中 R 是如本文中定义的氢、低级烷基、取代的低级烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基和取代的杂芳基。

[0147] “芳基”单独地或组合地是指苯基或萘基可选地与优选地 5-7, 更优选地 5-6 环单元和 / 或可选地用 1-3 个卤素、羟基、烷氧基、烷硫基、烷亚硫酰基、烷磺酰基、酰氧基、芳氧基、杂芳氧基、可选地用烷基、芳基或杂芳基基团一元或二元取代的氨基、脒基、可选地用烷基、芳基或杂芳基基团 N- 一元或 N, N- 二元取代的脒基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基等等的基团或取代基取代的环烷基融合的碳环。

[0148] “取代的芳基”是指可选地用一个或多个例如氢、低级烷基、低级烷氧基、烷硫基、乙炔基、氨基、酰胺基、羧基、羟基、芳基、芳氧基、杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、腈基、巯基、磺氨基等等的官能团取代的芳基。

[0149] “杂环”是指一种具有单环 (例如吗啉代、吡啶基或呋喃基) 或多稠环 (例如萘吡啶基、喹啉基、喹啉基、中氮茛基或苯并 [b] 噻吩基) 且环中具有至少一个例如 N、O 或 S 杂原子且可以可选地用例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、烷硫基、乙炔基、氨基、酰胺基、羧基、羟基、芳基、芳氧基、杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、腈基、巯基、磺氨基等不取代或取代的饱和的、不饱和的或芳香族的环烃基团。

[0150] “杂芳基”单独地或组合地指含有一个或多个优选地 1-4 个, 更优选地 1-3 个, 甚至更优选地 1-2 个独立地选自 O、S 和 N 组中的杂原子, 且可选地用 1-3 个卤素、烷氧基、烷硫基、烷亚硫酰基、烷磺酰基、酰氧基、芳氧基、杂芳氧基、可选地用烷基、芳基、或杂芳基基团一元或二元取代的氨基、脒基、可选地用烷基、芳基、杂芳基或杂环基团取代的脒基、可选地用烷基、芳基或杂芳基基团 N- 一元或 N, N- 二元取代的氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基等基团或取代基取代的、含有 5-6 个环原子的单环芳香族环结构或具有 8-10 个原子的双环芳香族基团。杂芳基也用于包括氧化的 S 或 N、例如亚硫酰基、N- 氧化物。碳和氮原子是杂芳环结构

的连接点从而保持稳定的芳香环。杂芳基的例子是吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、喹啉基、嘌呤基、咪唑基、噻吩基、嘧啶基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、噻吩基、异噁唑基、草酰噻二唑基、异噻唑基、四唑基、咪唑基、三嗪基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基等等。一种取代的杂芳基含有一个连接到一个可接近的碳或氮上从而生成一个稳定化合物的取代基。

[0151] “杂环”单独地或组合地指一个具有 5-10 个原子其中在环上的 1-3 个碳原子被 O、S 或 N 杂原子取代的非芳香族环烷基团，且可选地 5-6 元环的苯并稠合或稠合杂芳基和 / 或如在环烷基的情况下被可选地取代。杂环也用于包括氧化的 S 或 N，例如亚硫酰基、磺酰基、环上叔氮的 N-氧化物。连接的点是碳或氮原子。杂环基团的例子是四氢呋喃基、二氢吡啶基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、二氢苯并呋喃、二氢吲哚基等等。一种取代的杂环含有连接到一个可接近的碳或氮上从而生成稳定的化合物的取代基氮。

[0152] “取代的杂芳基”是指一种用例如卤素、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、取代的杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、腈基、巯基、磺酰氨基等一个或多个官能团可选地一元或多元取代的杂环。

[0153] “芳烷基”是指 -R-Ar 基团，其中 Ar 是芳基基团且 R 是低级烷基或取代的低级烷基。芳基基团可以可选地用例如卤素、低级烷基、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、取代的杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、腈基、巯基、磺酰氨基等不取代或取代。

[0154] “杂烷基”是指 -R-Het 基团，其中 Het 是杂环基团且 R 是一种低级烷基基团。杂烷基基团可以可选地用例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、烷硫基、乙炔基、氨基、酰氨基、羧基、芳基、芳氧基、杂环、取代的杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、腈基、巯基、磺酰氨基等不取代或取代。

[0155] “杂芳基烷基”是指 -R-HetAr 基团，其中 HetAr 是一个杂芳基基团且 R 是低级烷基或取代的低级烷基。杂芳基烷基基团可以可选地用例如卤素、低级烷基、取代的低级烷基、烷氧基、烷硫基、乙炔基、芳基、芳氧基、杂环、取代的杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、腈基、巯基、磺酰氨基等不取代或取代。

[0156] “环烷基”是指含有 3-15 个碳原子的二价环或聚环烷基基团。

[0157] “取代的环烷基”是指一种含有例如卤素、低级烷基、取代的低级烷基、烷氧基、烷硫基、乙炔基、芳基、芳氧基、杂环、取代的杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、腈基、巯基、磺酰氨基等一个或多个取代基的环烷基基团。

[0158] “环杂烷基”是指其中一个或多个环上碳原子用杂原子（例如 N、O、S 或 P）取代的环烷基。

[0159] “取代的环杂烷基”是指一个如本文定义中环杂烷基基团，其中含有一个或多个例如卤素、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、取代的杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、腈基、巯基、磺酰氨基等的取代基。

[0160] “烷基环烷基”指 -R- 环烷基基团，其中环烷基是环烷基基团且 R 是低级烷基或取代的低级烷基。环烷基基团可以可选地用例如卤素、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、取代的杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、腈基、巯基、磺酰氨基等不取代或取代。

[0161] “烷基环杂烷基”指 -R- 环杂烷基基团，其中 R 是低级烷基或取代的低级烷基。环

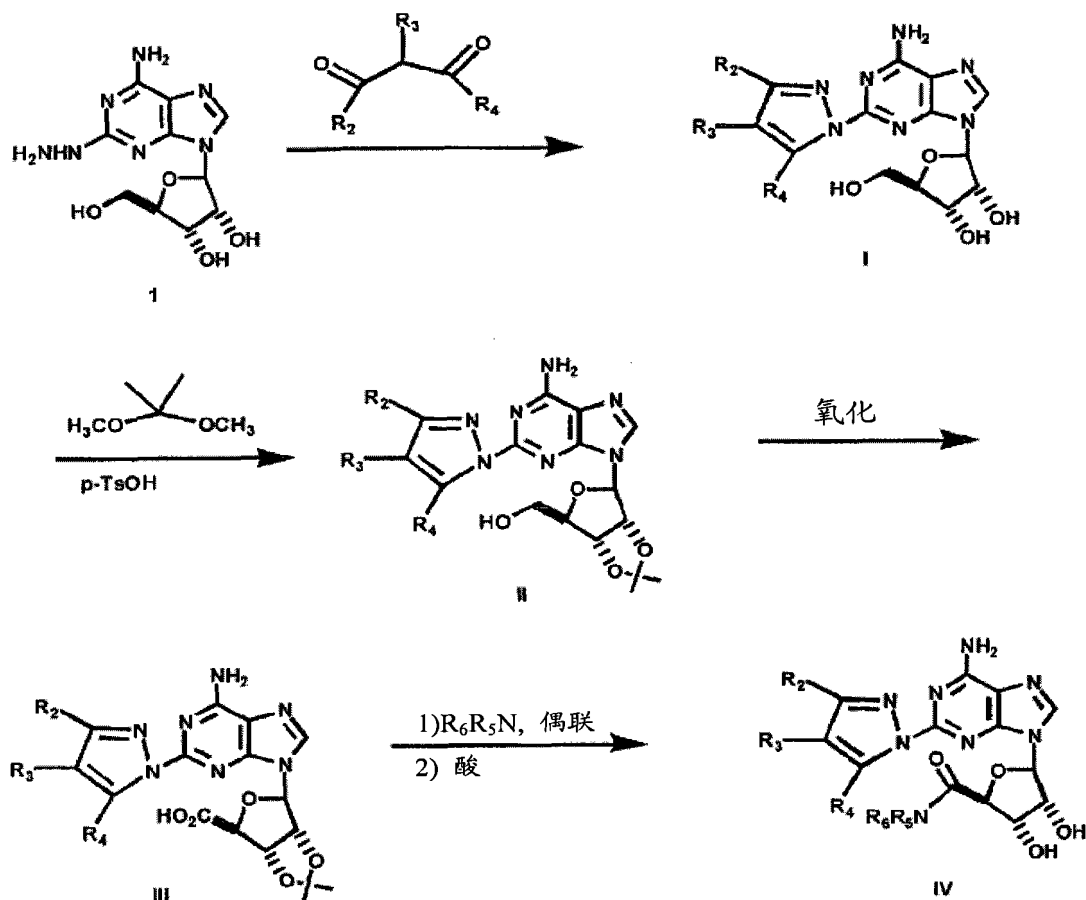
杂烷基基团可以可选地用例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、烷硫基、氨基、酰氨基、羧基、乙炔基、羟基、芳基、芳氧基、杂环、取代的杂环、杂芳基、取代的杂芳基、硝基、腈基、巯基、磺酰氨基等不取代或取代。

[0162] 上面确定的第一类化合物可以用方案 1-4 中所描述的方法制备。

[0163] 具有通式 IV 的化合物可以如方案 I 所示的进行制备。

[0164] 方案 1

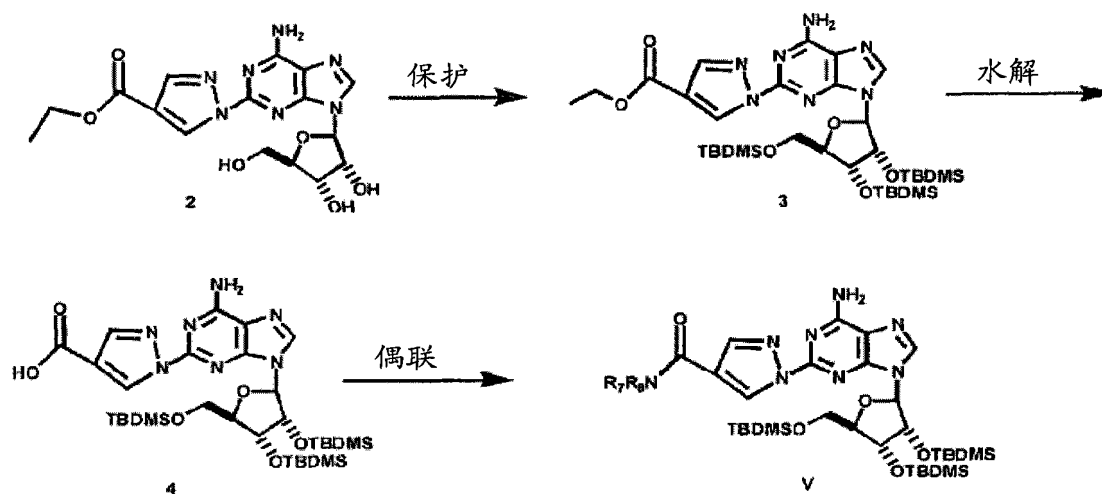
[0165]



[0166] 化合物 I 可以通过化合物 1 与适宜取代的 1,3-二羰基化合物在 AcOH 和 MeOH 混合物中在 80°C 下反应制备 (Holzer et al., J. Heterocycl. Chem. (1993) 30, 865)。通过化合物 I 与 2,2-二甲氧基丙烷在酸存在下反应得到的化合物 II 可以被基于结构类似的化合物用高锰酸钾或氯铬酸吡啶氧化成为羧酸 III (M. Hudlicky, (1990) Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monographs, American Chemical Society, Washington D.C.) 具有分子式 HNR^6R^7 的伯氨或仲氨反应, 且化合物 III 使用 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) 偶联反应条件可以生成化合物 IV。

[0167] 方案 2

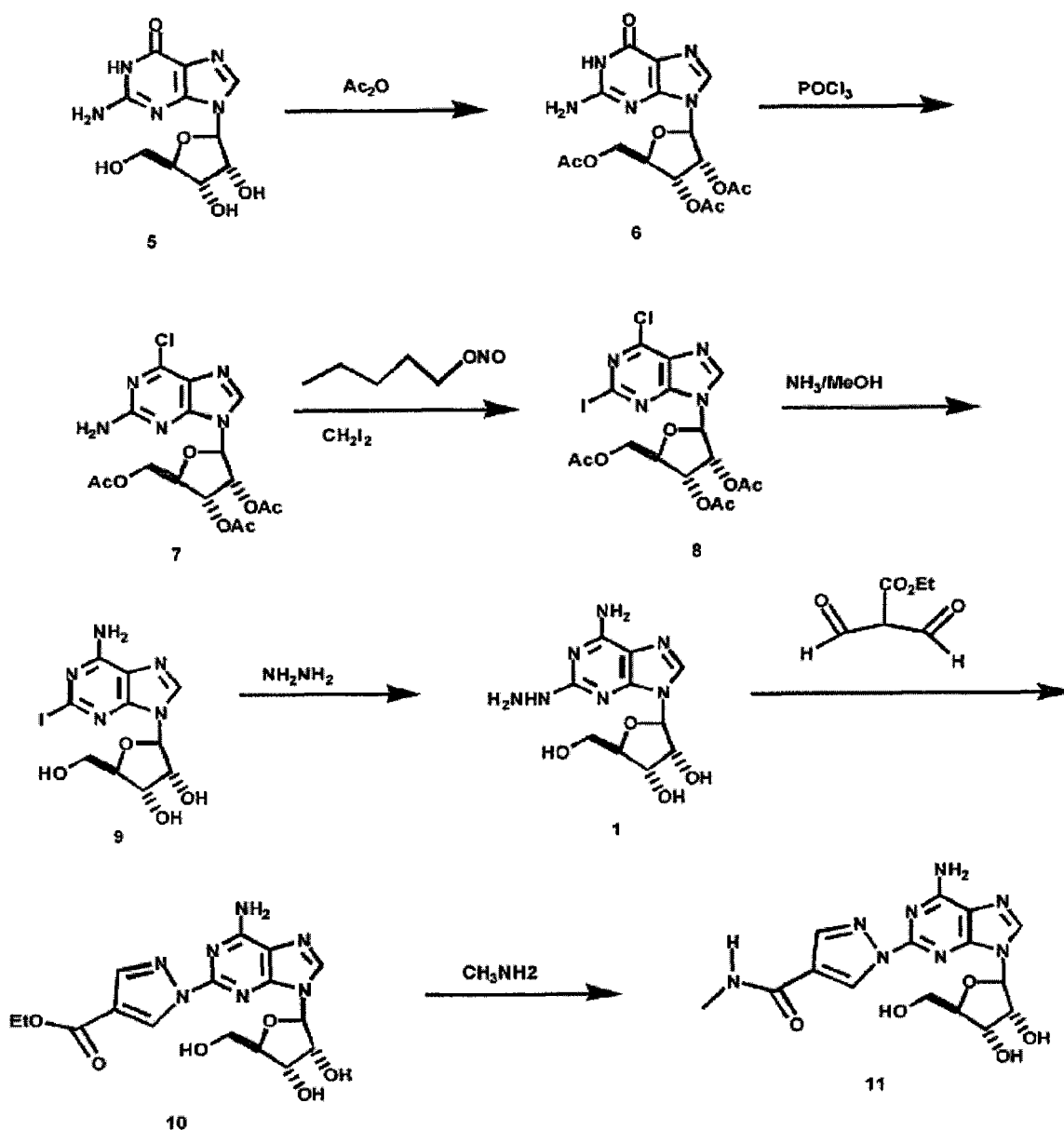
[0168]



[0169] 化合物 V 可以如方案 2 所示制备。三 TBDMS 衍生物 4 可以通过化合物 2 与 TBDMSCl 和咪唑在 DMF 中作用随后通过用 NaOH 水解乙酯得到。用分子式 HNR^6R^7 的伯氨或仲氨反应, 且化合物 4 使用 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) 偶联反应条件可以生成化合物 V。

[0170] 方案 3

[0171]

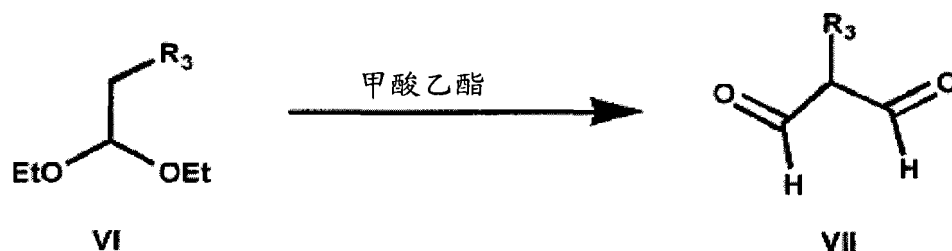


[0172] 在方案 3 中描述了特异性地合成化合物 11。商购的鸟苷 5 如前述 (M. J. Robins and B. Uznanski, Can. J. Chem. (1981), 59, 2601-2607) 转变为三乙酸酯 6。按照 Cerster 等人的文献中的方法 (J. F. Cerster, A. F. Lewis, and R. K. Robins, Org. Synthesis, 242-243) 制备的化合物 7 如前述 (V. Nair et al., J. Org. Chem., (1988), 53, 3051-3057) 在两个步骤中转变为化合物 9。通过水合肼与化合物 9 在乙醇中在 80°C 反应得到化合物 1。化合物 1 与乙氧羰基丙二醛在 AcOH 和 MeOH 的混合物中在 80°C 缩合生成化合物 10。在过量的甲胺下加热化合物 10 生成化合物 11。

[0173] 方案 4 中描述了 1,3-二醛 VII 的合成。

[0174] 方案 4

[0175]

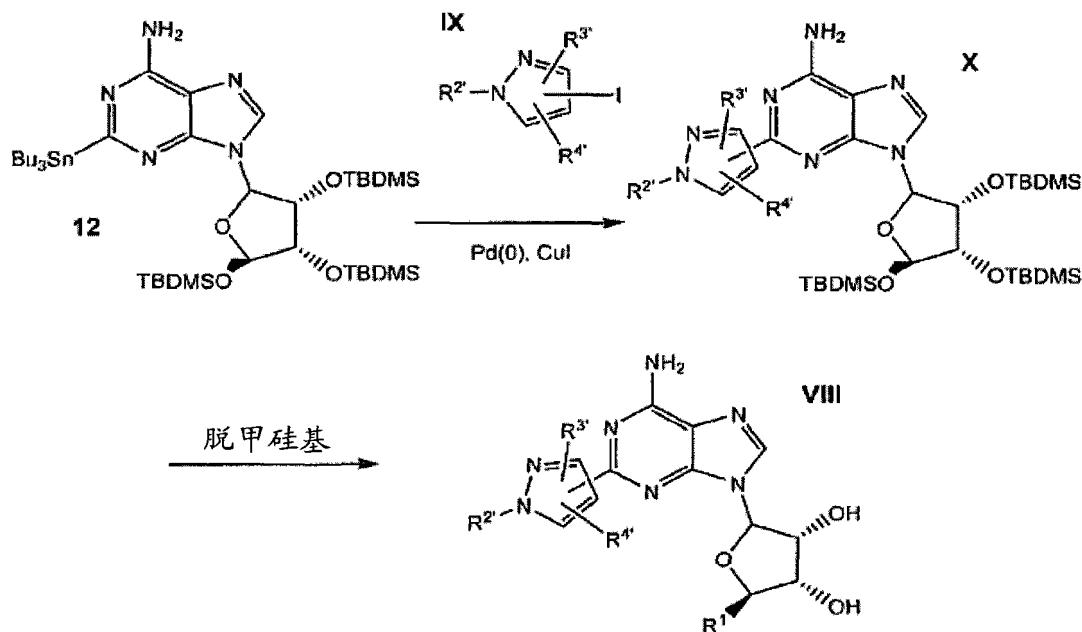


[0176] 3,3-二乙氧基丙酸酯或3,3-二乙氧基丙腈或1,1-二乙氧基-2-硝基乙烷 VI ($\text{R}_3 = \text{CO}_2\text{R}$, CN 或 NO_2) 与甲酸乙酯或甲酸甲酯在 NaOH 存在下反应可以生成二醛 VII (Y. Yamamoto et al., J. Org. Chem. (1989) 54, 4734)。

[0177] 上面描述的第二类化合物可以用方案 5-9 中描述的方案制备。如方案 5 中所示, 化合物具有通式 VIII:

[0178] 方案 5

[0179]

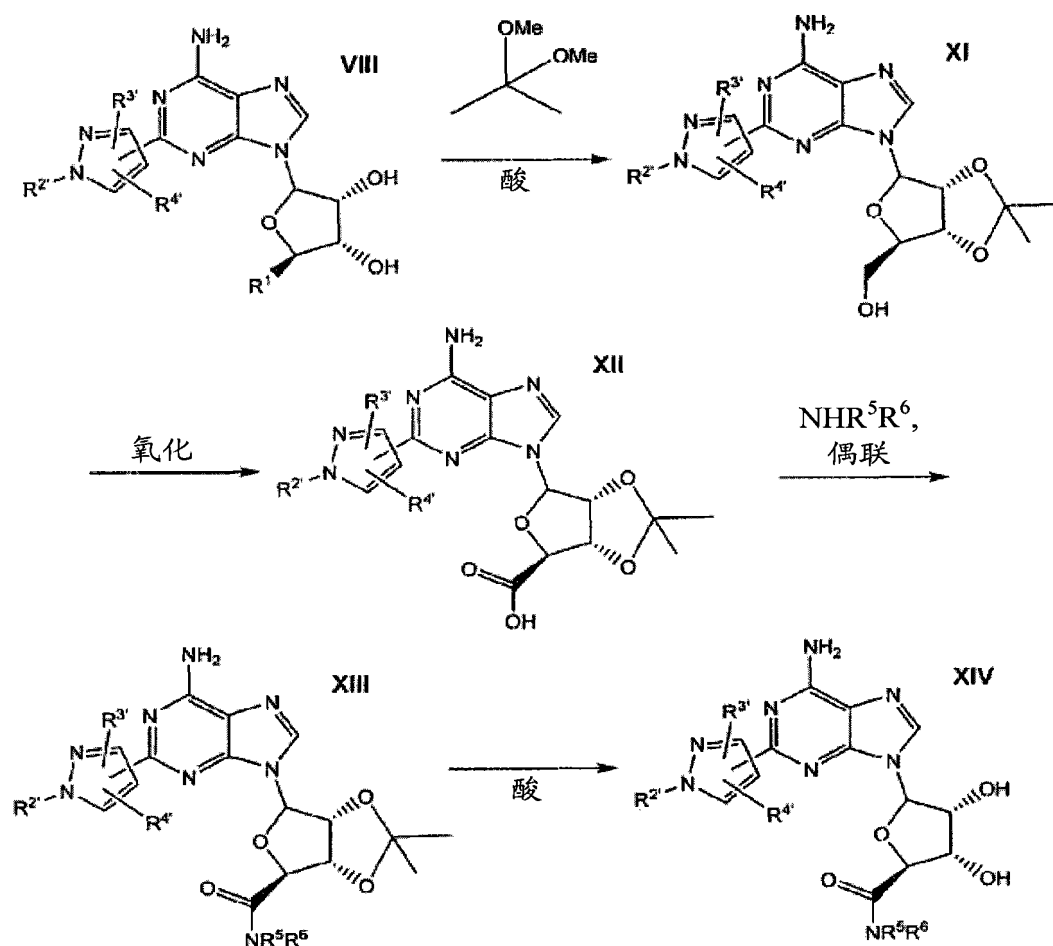


[0180] 通过钯介导的化合物 12 与用分子式 IX (在方案 8 中所示合成) 表示的卤素-吡唑在存在或缺少铜盐 (K. Kao et al. J. Org. Chem. 1997, 62, 6833-6841; Palladium Reagents and Catalysts-Innovations in Organic Synthesis, Tsuji, John Wiley and Sons, 1995) 下进行偶联反应, 随后用 TBAF 或用 NH_4F (Markiewicz et al. Tetrahedron Lett. (1998), 29, 1561) 去保护制备。化合物 12 的制备如前述 (K. Kato et al. J. Org. Chem. 1997, 62, 6833-6841), 并在方案 11 中描述。

[0181] 具有通式 XIV 的化合物如在方案 6 中所示制备。

[0182] 方案 6

[0183]



[0184] 通过 VII 与 2,2-二甲氧基丙烷在酸存在下反应得到的化合物 XI 可以用基于结构类似的化合物用高锰酸钾或氯铬酸吡啶等被氧化成为羧酸 XII (Jones et.al., J. Am. Chem. Soc. (1949), 71, 3994; Hudlicky, Oxidations in organic chemistry, American Chemical Society, Washington D. C., 1990)。

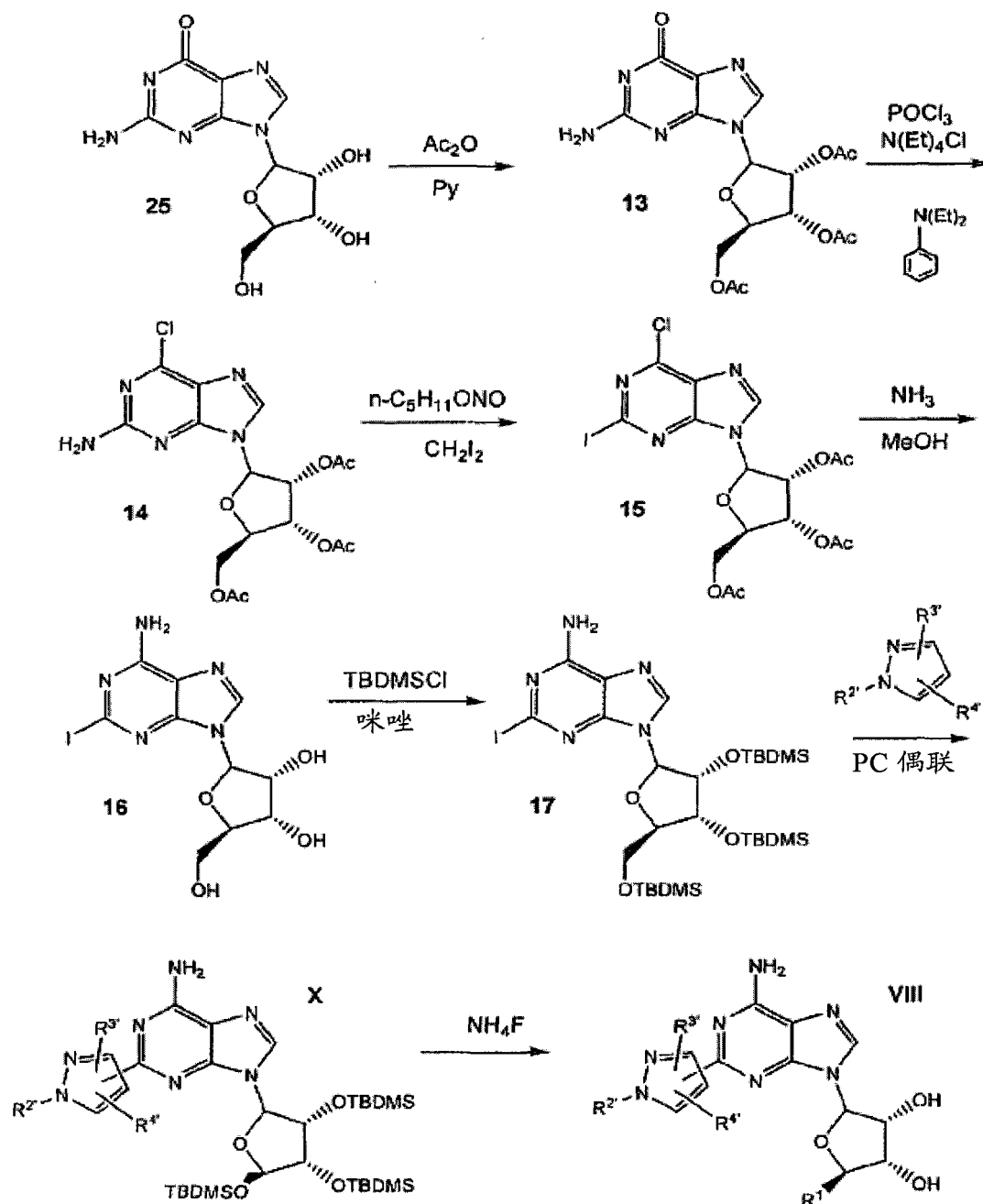
[0185] 分子式 NHR^5R^6 的伯氨或仲氨反应, 且化合物 XII 使用 DCC (Fujino et.al., Chem. Pharm. Bull. (1974), 22, 1857), ByBOP (J. Martinez et.al., J. Med. Chem. (1988), 28, 1967) 或 PyBrop (J. Casteet et.al., Tetrahedron, (1991), 32, 1967) 的偶联反应条件可以生成化合物 XIII。

[0186] 通过用 80 % 乙酸水溶液加热实现化合物 XIII 去保护 (T. W. Green and P. G. M. Wuts, (1991), Protective Group in Organic Synthesis, A, Wiley-Interscience publication) 或用无水 HCl (4N) 得到通式 XIII 的化合物。

[0187] 可替换地, 具有通式 VIII 的化合物也可以用方案 7 中所示的 Suzuki 类型偶联反应制备。

[0188] 方案 7

[0189]

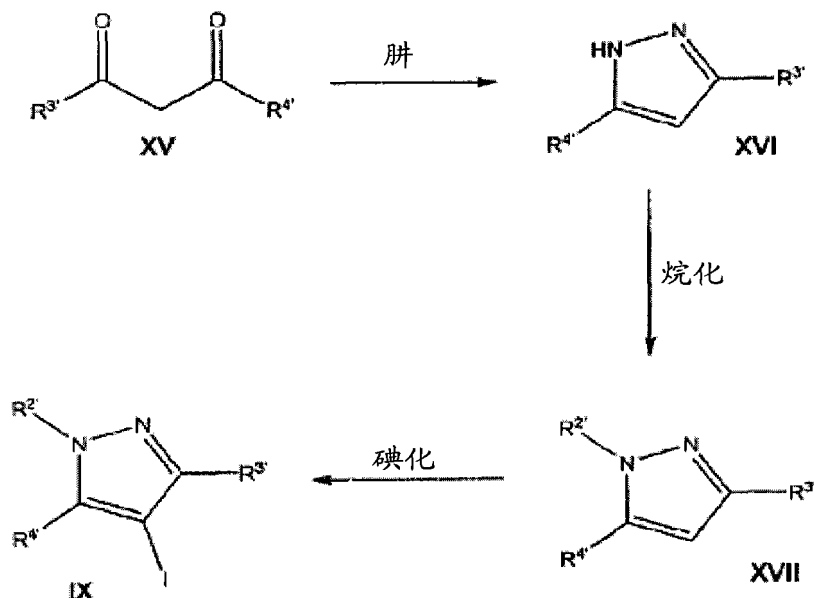


[0190] 2-碘腺苷 16 可以从鸟苷 25 按照文献步骤 (M. J. Robins et. al., Can. J. Chem. (1981), 59, 2601-2607 ; J. F. Cerster et. al. Org. Synthesis, 242-243 ; V. Nair et. al., J. Org. Chem., (1988), 53, 3051-3057) 用四步制备。16 与适当取代的吡唑硼酸在碱存在下钯介导的 Suzuki 偶联反应可以生成最终具有通式 VIII 的化合物 (A. Suzuki, Acc. Chem. Res (1982), 15, 178)。如果必要在 Suzuki 偶联反应之前 6 上的 2', 3', 5' 羟基可以用 TBDMS 醚保护。

[0191] 具有通式 IX 的化合物可以商购或按照方案 8 中所示步骤制备。

[0192] 方案 8

[0193]

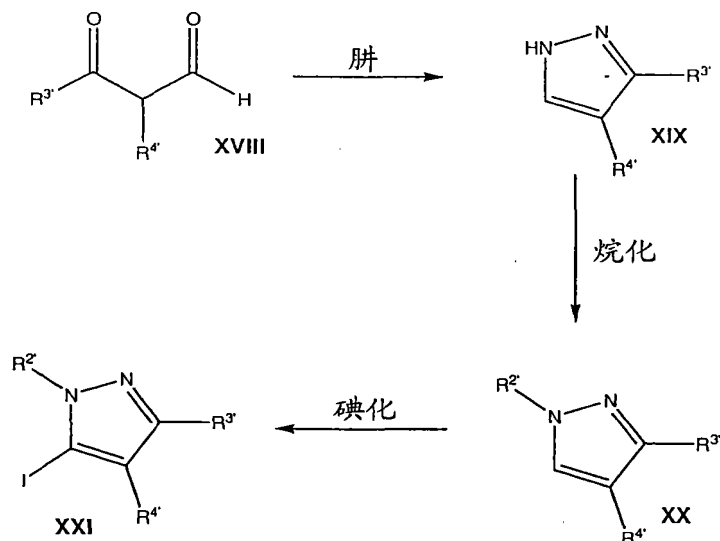


[0194] 分子式 XV 的 1,3-二酮化合物与肼在适宜的溶剂中缩合反应生成具有通式 XVI 的吡唑 (R. H. Wiley et. al., Org. Synthesis, Coll. Vol. IV (1963), 351)。这些吡唑可以用各种烷基卤化物 N-烷基化生成分子式 XVII 的化合物, 它通过碘化生成具有通式 IX 的 4-碘衍生物 (R. Hüttel et. al. Justus Liebig's Ann. Chem. (1995), 593, 200)。

[0195] 按照在方案 9 中描述的步骤可以制备具有通式 XXI 的 5-碘吡唑。

[0196] 方案 9

[0197]

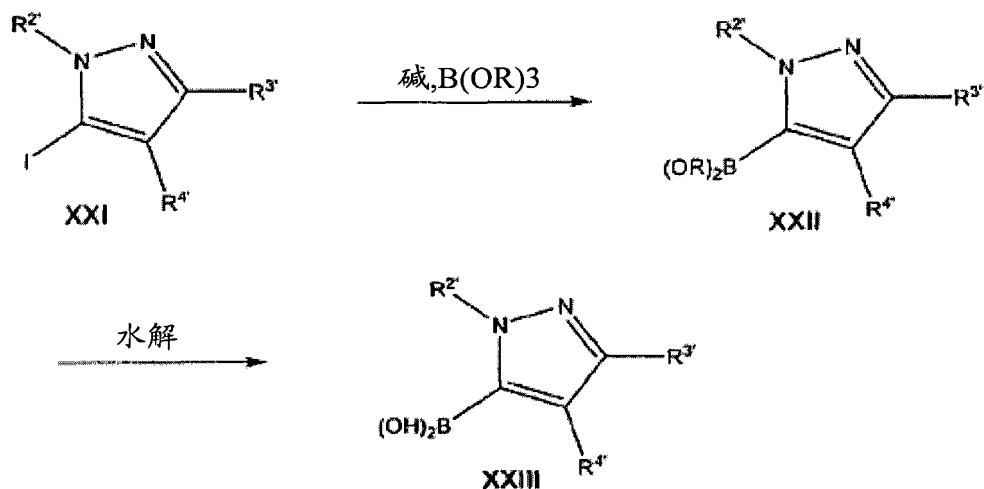


[0198] 分子式 XVIII 的 1,3-二酮化合物与肼在适宜的溶液中缩合可以生成具有通式 XIX 的吡唑。这些吡唑可以用各种烷基卤化物 N-烷基化生成分子式 XX 的化合物。用强碱脱除 5-H 随后用碘淬灭可以生成具有通式 XXI 的 5-碘衍生物 (F. Effenberger et. al., J. Org. Chem. (1984), 49, 4687)。

[0199] 如方案 10 中所示 4- 或 5- 碘吡唑可以转变为相应的硼酸。

[0200] 方案 10

[0201]

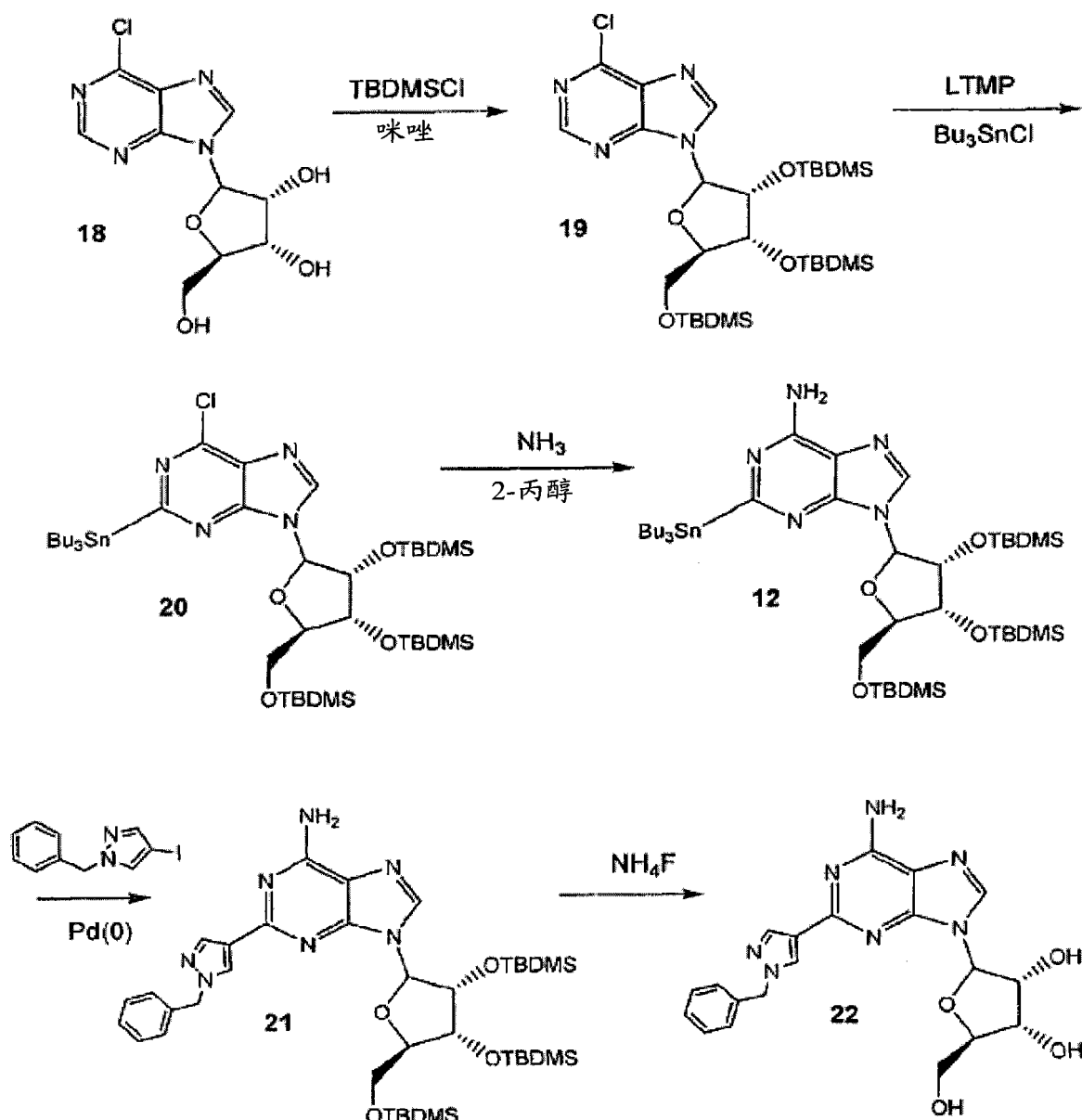


[0202] 用 $n\text{-BuLi}$ 金属转移随后用硼酸三甲酯作用可以生成具有通式 XXII 的化合物, 该化合物水解可以生成具有通式 XXIII 的硼酸 (F. C. Fischer et. al. RECUEIL (1965), 84, 439)。

[0203] 如下面方案 11 中所示, 从商购的 6- 氯嘌呤核苷按照文献步骤 (K. Kato et. al., J. Org. Chem. (1997), 62, 6833-6841) 用 3 步制备 2- 甲锡烷基腺苷 12。

[0204] 方案 11

[0205]



[0206] 通过 18 与 TBDMSCl 和咪唑在 DMF 中作用得到三 TBDMS 衍生物。用 LTMP 锂化随后用三氯正丁锡淬灭主要地生成 2- 甲锡烷基衍生物 20。在 2- 丙醇中氨解生成 2- 甲锡烷基腺苷 12。在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 和 CuI 存在下 12 与 1- 苯基 -4- 碘吡唑蒸馏偶联生成 21 (K. Kato et al., J. Org. Chem. (1997), 62, 6833-6841)。用 0.5M 氟化氨在甲醇中在 2', 3' 和 5' 羟基上甲硅烷基基团去保护以高产率生成 22。

[0207] 制备本发明化合物使用的方法不限于上述这些。在下面文件资源可以发现另外的方法且结合于此 (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 Wiley and Son, 1995)。

[0208] 如果本发明的最终化合物含有碱基基团, 可以制备酸加成盐。该化合物的酸加成盐从母体化合物和过量的酸例如盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 磷酸, 乙酸, 马来酸, 琥珀酸或甲磺酸在适宜的溶剂中以标准方式制备。这些盐酸盐形式特别有用。如果最终化合物含有酸基

团,可以制备阳离子盐。一般地母体化合物用含有适宜阳离子的过量的碱试剂作用例如氢氧化物,碳酸盐或醇盐。阳离子例如 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} 和 NH_4^+ 是目前药物学可接受盐中阳离子的例子。某些化合物形式的内盐或两性离子也可以接受。

[0209] 现在已经完全地描述了本发明,很显然本领域的普通技术人员在不偏离本发明的精神或范围下可以对其作变化和改进。

[0210] 实施例 1

[0211] 咖啡因对冠状动脉扩张的作用 (1-10mg/kg) 和热加腺苷 (5 $\mu\text{g/kg}$, IV) 在血液动力学方面变化在清醒的狗上测定。咖啡因剂量依赖性地减少冠状动脉扩张周期,但不影响通过热加腺苷诱导的冠状动脉充血的峰值增加。咖啡因 (4 和 10mg/kg) 极大地减少了热加腺苷对平均动脉压和心率的作用。该结果表明在立即用一种 $\text{A}_{2\text{A}}$ 腺苷受体激动剂做药理学负荷测试之前,咖啡因的使用可以减少由药物引发的冠状动脉扩张持续时间。

[0212] 缩写列表:

[0213] CBF :冠状动脉血流量

[0214] MAP :平均动脉压

[0215] HR :心律

[0216] LVSP :左心室收缩压

[0217] 方法

[0218] 16 只长期测量的重量 22-30kg 的雄性杂种狗用于本研究。动物实验由纽约医学院动物管理和使用委员会批准并遵守美国国家卫生研究院的实验动物管理和使用指南。

[0219] 外科操作

[0220] 狗用乙酰丙嗪 (0.3mg/kg, IM) 镇静并用戊巴比妥钠 (25mg/kg, IV) 麻醉。插管后,狗用室内空气动脉扩张。在第五肋间隙使用消毒技术做胸廓切开手术。Tygen 导管 (Cardiovascular instruments, Wakefield, MA) 插入胸部降主动脉且另一个插入左心房。在 9 只狗中,将一个超声流量传感器 (Transonic System, Ithaca, NY) 置于左冠状动脉回旋支附近。固态压力计 (P6.5, Konisberg Instruments, Pasadena, CA) 穿过顶点置于左心室中。胸腔依各层封闭。导管和电线在皮下穿行且穿过狗颈部后面的皮肤伸到外面。在试验完成前狗可以从手术中恢复,且训练躺在桌子上。

[0221] 冠状动脉血液流量和血液动力学的测量

[0222] 通过将动脉导管连接到应变式传感器测量阶段性的动脉压力 (P23 ID, LDS Test and Measurement, Valley View, OH)。用固体压力传感器测量左心室压力。用超声流量计 (T206, Transonic System, Ithaca, NY) 从超声流量传感器测量 CBF (mL/min)。两个指数用于描述热加腺苷诱导的冠状动脉扩张:1) CBF 的最大值增加量和 2) CBF 增加 2 倍的持续时间 (CBF 增加到基线 $\text{CBF} \geq 2$ 倍水平的持续时间)。用 Ponemah System (Version 3.30 or 4.20, LDS Test and Measurement, Valley View, OH) 得到和分析所有的压力和流量数据。用阶段性血压计算 MAP 和 HR, 且从左心室收缩压计算 $\text{LVdP}/\text{dt}_{\text{Max}}$ 。

[0223] 实验方法

[0224] 在实验当天,将狗至于桌子上,在实验中狗安静躺着。导管插入腿的周围静脉中并连接输液管以在不打扰狗的情况下给药。MAP, HR 和 CBF 稳定后开始试验。

[0225] 咖啡因单独地对 MAP 和 HR 的作用,以及血浆咖啡因浓度的测定 (第 I 部分)

[0226] 在组中的每只狗上进行三次实验。每次试验中,狗以 2,4 或 10mg/kg 的剂量静脉注射 (超过 1-3 分钟) 咖啡因。各只狗以随机的方式接受了 3 种剂量的咖啡因 (在不同的天中)。MAP 和 HR 连续纪录 120 分钟且在给予咖啡因之后在 2.5,5,15,30,60,90 和 120 分钟从动脉导管取 3mL 血,用于测量血浆咖啡因浓度。

[0227] 咖啡因对热加腺苷 - 诱导的冠状动脉扩张和血液动力学改变的影响 (部分 II)

[0228] 每只狗接受静脉注射 $5 \mu\text{g/kg}$ 的热加腺苷。45 分钟后,给予 1mg/kg 的咖啡因 (静脉给药)。注射咖啡因后约 45 分钟,第二次注射热加腺苷。连续地记录 LVSP, $\text{LVdP/dt}_{\text{Max}}$, MAP, HR 和 CBF。注射热加腺苷后在 1,3,5,15,30,45 和 60 分钟从左心房导管取血样。

[0229] 随后几天,在相同的狗上用不同剂量的咖啡因 (2,4 或 10mg/kg) 反复进行试验并取血样。

[0230] 在 4 只狗上,90 分钟间隔 (不取血样) 给予两次剂量的热加腺苷 ($5 \mu\text{g/kg}$, IV) 来测定是否有热加腺苷诱导的冠状动脉扩张的快速减敏。

[0231] 药物

[0232] 热加腺苷是由 CV Therapeutics, Inc. 提供的无菌原液 (Lot#:803604,0.08mg/mL),用 15% 丙二醇 (PH7) 制成并在注射前用生理盐水稀释。咖啡因从 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) 购买,并溶于生理盐水中 (10mg/mL)。

[0233] 统计分析

[0234] 在基线参数值和给药后指定时间点之间差异的统计学意义在 Tukey's 检测之后用 One-Way Repeated Measure ANOVA 测定。缺少和存在咖啡因对热加腺苷应答之间差异的统计学意义在 Tukey's 检测之后用 Two-Way Repeated Measure ANOVA 测定。 $p < 0.05$ 的结果被认为是有意义的。一个基于计算机的软件包 (SigmaStat 2.03) 用于统计分析。所有的数据表示为平均值 $\pm$ SEM。

[0235] 结果

[0236] 咖啡因单独地对 MAP 和 HR 的影响,以及血浆咖啡因的浓度

[0237] 以 2mg/kg 静脉注射咖啡因不引起 MAP 和 HR 的显著改变。4mg/kg 的咖啡因注射后在 2.5 和 5 分钟引起 MAP 显著增加约 12mmHg,HR 没有显著改变。10mg/kg 的咖啡因引起 MAP 不明显的增加 (在 2.5、5 和 15 分钟增加 5-9mmHg, $p > 0.05$),但注射后从 30 到 120 分钟降低 HR 16 至 24 次心跳 / 分钟。注射咖啡因后 30 至 120 分钟血浆咖啡因浓度保持在相对窄的范围内 (表 1)。基于这些结果,可以得出结论:给予咖啡因后 45 分钟测定咖啡因对热加腺苷诱导的 CBF 和血液动力学的改变的影响是最佳的。

[0238] 表 1 在清醒的狗身上,咖啡因 (IV) 对 MAP 和 HR 的影响,以及咖啡因的血浆浓度

[0239] 表 1

[0240]

	基线	2.5分	5分	15分	30分	60分	90分	120分
MAP (mm Hg)								
2 mg/kg	107±4	110±5	108±3	106±4	104±4	112±5	111±7	109±6
4 mg/kg	97±3	109±6*	108±6*	99±4	103±4	104±2	108±4*	104±4
10 mg/kg	99±4	109±5	107±3	105±4	101±3	107±4	104±6	102±2
HR (心跳 / 分)								
2 mg/kg	95±6	95±5	91±5	85±6	81±7	90±9	87±5	88±6
4 mg/kg	100±8	104±5	102±4	88±6	90±7	85±7*	90±7	86±5
10 mg/kg	103±5	100±4	101±4	93±5	87±5*	83±2*	80±5*	80±4*
咖啡因水平 (μM)								
2 mg/kg	—	19±0.98	15±0.29	12±0.19	11±0.10	9.9±0.11	9.1±0.11	8.7±0.18
4 mg/kg	—	35±0.93	28±1.28	22±0.89	20±0.74	17±1.07	17±0.64	16±0.98
10 mg/kg	—	76±3.00	67±2.19	52±1.37	47±2.14	45±1.22	41±1.78	37±1.78

[0241] MAP :平均动脉压。

[0242] HR :心率。

[0243] Mean ± SEM, n = 5 (热加腺苷水平 n = 6)。

[0244] 基线是注射咖啡因之前的值

[0245] *p < 0.05, 与基线比较

[0246] 咖啡因对热加腺苷诱导的冠状动脉扩张的影响

[0247] 时间对照组

[0248] 在4只狗中,静脉注射热加腺苷 (5 μ g/kg) 引起 CBF 显著增加。CBF 最大值从基线值 37 ± 1 增加到 178 ± 17 mL/min, 且 CBF 增加 2 倍的持续时间是 401 ± 45 秒。第二次注射热加腺苷 90 分钟后导致同样的冠状动脉扩张 (图 1)。CBF 最大值从基线值 35 ± 1 增加到 176 ± 6 mL/min, 且 CBF 增加 2 倍的持续时间是 395 ± 43 秒。在 CBF 基线, CBF 最大值或两次注射热加腺苷引起的 CBF 增加 2 倍的持续时间没有统计学意义上的差异 (图 1)。

[0249] 咖啡因对热加腺苷诱导的冠状动脉扩张的影响

[0250] 在没有咖啡因时,静脉注射热加腺苷 (5 μ g/kg), CBF 从基线值 34 ± 2 增加到峰值 191 ± 7 mL/min, 且热加腺苷引起的 CBF 增加 2 倍的持续时间是 515 ± 71 秒 (n = 8)。

[0251] 咖啡因处理之前或之后 (给予 1、2、4 和 10 mg/kg 后 45 分钟) CBF 基线值没有显著不同 (图 1, 时间 0)。在存在 1、2、4 和 10 mg/kg 咖啡因时, 由热加腺苷引起的 CBF 最大值的增加与对照 (缺少咖啡因时) 比没有显著减少。由热加腺苷诱导的 CBF 最大值的增加在存在 1、2、4 和 10 mg/kg (所有的 p > 0.05, 图 2) 咖啡因时分别仅仅改变 2 ± 3、-0.7 ± 3、-16 ± 5 和 -13 ± 8%。作为对比, 由热加腺苷引起的 CBF 增加 2 倍的持续时间在所有剂量的咖啡因测试中显著减少了。在存在 1、2、4 和 10 mg/kg (所有的 p < 0.05) (图 4) 咖啡因时, CBF 增加 2 倍的持续时间比对照分别减少 17 ± 4、48 ± 8、62 ± 5 和 82 ± 5%。然而在存在 1、2 和 4 mg/kg 咖啡因时热加腺苷增加的 CBF 仍然在 ≥ 2 倍基线水平上保持 ≥ 3 分钟 (图 2)。

[0252] 热加腺苷和咖啡因的血浆浓度

[0253] 在没有咖啡因时,静脉注射热加腺苷 ($5 \mu\text{g/kg}$) 引起血浆热加腺苷浓度的短暂增加,可以在约 1 分钟达到峰值且快速降低。在 1、2、4 或 10mg/kg 时热加腺苷的药代动力学概图没有被咖啡因改变 (图 3)。

[0254] 在给予 1、2、4 和 10mg/kg 咖啡因 45 分钟之后紧接着二次注射热加腺苷之前 (在图 21 中底部图形时间 0) 血浆咖啡因浓度分别是 5 ± 0.2 , 10 ± 0.6 , 18 ± 0.8 和 $52 \pm 1.8 \mu\text{M}$ 。血浆咖啡因浓度从注射前的时间 (时间 0) 到二次注射热加腺苷之后 30 分钟保持在相对稳定水平 (图 3, 底部图形)

[0255] 咖啡因对热加腺苷诱导的血液动力学变化的影响

[0256] 表 2 显示了在给予热加腺苷之后,在缺少或存在 1、2、4 和 10mg/kg 咖啡因时,在不同时间点 MAP 和 HR 的值 (没有包括峰值应答)。如表 2 中所示,在给予咖啡因之后 45 分钟后,1、2、4 或 10mg/kg 咖啡因没有显著改变血液动力学 (用于对照的基线和 1、2、4 和 10mg/kg 咖啡因)。

[0257] 表 2 咖啡因对在清醒狗身上由热加腺苷 ($5 \mu\text{g/kg}$, IV) 诱导的 MAP 和 HR 变化的影响

[0258] 表 2

[0259]

	基线	0.5分	1分	2分	3分	4分	5分	10分	15分	20分
MAP (mm Hg)										
对照	104±3	97±2	93±3*	92±4*	92±3*	94±3*	96±3*	97±4	96±4	96±3
咖啡因 (1 mg/kg)	109±5	105±3	100±4	102±4	101±5	105±4	104±3	104±4	106±4†	102±4
对照	97±3	89±5	89±5	91±5	91±3	93±4	90±3	91±2	96±3	97±3
咖啡因 (2 mg/kg)	110±6†	106±7†	102±7†	104±7†	106±5†	105±7†	103±6†	106±5†	107±7†	111±8†
对照	110±3	107±6	95±5*	99±4*	98±4*	100±2	100±2	100±2	101±4	102±4
咖啡因 (4 mg/kg)	112±3	109±5†	107±5†	107±4†	109±3†	112±3†	111±5†	109±3†	107±3	103±1
对照	99±3	93±3	86±4*	89±4*	89±4*	92±4	92±4	95±4	93±6	98±5
咖啡因 (10 mg/kg)	106±3	116±7†	115±4†	112±5†	111±4†	112±6†	111±4†	110±4†	113±5†	111±5†
HR (bpm)										
对照	84±6	138±10*	144±13*	142±9*	131±9*	125±8*	121±8*	100±7	94±7	89±7
咖啡因 (1 mg/kg)	74±5	126±7*	135±9*	131±12*	119±9*	110±4*†	106±7*†	89±7	87±7	81±8
对照	83±7	160±13*	145±7*	150±4*	137±5*	127±4*	129±6*	104±5	104±6	93±7
咖啡因 (2 mg/kg)	75±5	121±10*†	125±10*†	122±5*†	110±3*†	106±4*†	97±3†	84±5†	85±6†	84±5
对照	89±7	166±18*	163±8*	158±6*	141±4*	131±6*	128±7*	113±5	102±6	101±6
咖啡因 (4 mg/kg)	81±9	126±12*†	114±11*†	106±12*†	102±7†	94±8†	94±7†	85±8†	85±8	87±7†
对照	76±4	149±15*	144±7*	148±5*	135±4*	130±5*	127±6*	105±4	98±3	99±7
咖啡因 (10 mg/kg)	78±6	115±12*†	102±6*†	106±11*†	96±7†	94±8†	93±5†	88±7†	88±6	86±4

[0260] MAP :平均动脉压。HR :心率。Mean±SEM, n = 6 (咖啡因 1mg/kg n = 7, 咖啡因 2mg/kg :n = 5 测定 MAP)。

[0261] 基线是注射热加腺苷之前的值。基线是注射咖啡因之后 45 分钟时 1、2、4 和 10mg/kg 咖啡因的值。*p < 0.05, 与基线比较。p < 0.05, 与对照比较。注意 :在 2mg/kg 咖啡因存在时,MAP 在所有时间点的值均明显高于对照,然而,在 IV 注射热加腺苷之后 MAP 的增量变化与对照的那些没有统计学上的差别。

[0262] 静脉注射热加腺苷 ($5 \mu\text{g/kg}$) 引起 MAP 轻微地减少。在没有咖啡因时 ($n = 9$) 热加腺苷从基线值 $102 \pm 2 \text{ mm Hg}$ 降低 MAP (峰值) $15 \pm 2\%$ 。在存在 1 和 2 mg/kg 咖啡因时, 由热加腺苷引起的 MAP 峰值减少没有改变 (分别地是从基线 $13 \pm 2\%$ 对 $13 \pm 1\%$)。然而, 当存在 4 mg/kg 咖啡因时, 热加腺苷从基线起降低峰值 MAP 仅仅 $2 \pm 5\%$ 。当存在 10 mg/kg 咖啡因时, 热加腺苷增加 MAP, 但是不显著, 从基线起 $9 \pm 6\%$ 。

[0263] 静脉注射热加腺苷 ($5 \mu\text{g/kg}$) 引起 HR 增加持续 8-9 分钟。热加腺苷从基线值 80 ± 4 次心跳/分钟 ($n = 9$) 增加 HR (峰值) $114 \pm 14\%$ 。咖啡因在 1 mg/kg 没有显著改变热加腺苷诱导的心动过速。峰值 HR 从基线增加 $124 \pm 12\%$ 。咖啡因在 2, 4 或 10 mg/kg 显著地减缓了剂量依赖式的热加腺苷诱导的心动过速。峰值 HR 从基线分别增加 $109 \pm 21\%$, $79 \pm 20\%$ 和 $74 \pm 16\%$ (所有 $p < 0.05$, 与对照比较)。

[0264] 热加腺苷从基线值 $139 \pm 5 \text{ mmHg}$ ($n = 8$) 降低 LVSP (峰值) $9 \pm 1\%$ 。当存在 1 和 2 mg/kg 咖啡因时, 热加腺苷仍显著地从基线分别降低 LVSP $9 \pm 3\%$ 和 $6 \pm 2\%$ 。当存在 4 mg/kg 咖啡因时, 热加腺苷不引起 LVSP 显著减少 (从对照减少 $1 \pm 5\%$, $p > 0.05$), 当存在 10 mg/kg 咖啡因时, 热加腺苷显著地增加 LVSP (从对照增加 $11 \pm 7\%$)。

[0265] 静脉注射 $5 \mu\text{g/kg}$ 热加腺苷引起 $\text{LVdP/dt}_{\text{Max}}$ 增加。热加腺苷从基线值 $3240 \pm 196 \text{ mmHg/s}$ 增加 $\text{LVdP/dt}_{\text{Max}}$ $65 \pm 7\%$ 。咖啡因对热加腺苷诱导的 $\text{LVdP/dt}_{\text{Max}}$ 增加的影响是不稳定的。热加腺苷引起的 $\text{LVdP/dt}_{\text{Max}}$ 的增加当存在 1 mg/kg 咖啡因时略微增大。当存在 2 和 4 mg/kg 咖啡因时, 热加腺苷诱导的 $\text{LVdP/dt}_{\text{Max}}$ 的增加略微减小。当存在 10 mg/kg 咖啡因时热加腺苷诱导的 $\text{LVdP/dt}_{\text{Max}}$ 的增加不改变。

[0266] CBF 增加的大小和冠状动脉扩张的持续时间在心肌灌注显像方面对于准确诊断是重要的。本研究最重要的发现是咖啡因减少了冠状动脉扩张持续时间, 但不是对于热加腺苷应答的 CBF 峰值的增加。因此, A_{2A} 受体介导的冠状动脉扩张持续时间对咖啡因拮抗作用比 CBF 峰值更敏感。

[0267] 咖啡因是一种所有腺苷受体亚型的非特异性的和非选择性的激动剂。咖啡因对人腺苷 A_1 , A_{2A} , A_{2B} 和 A_3 受体的亲和性 (K_i) 分别是 12 、 2.4 、 13 和 $80 \mu\text{M}$ (Freholm et al. (1999). Pharmacol Rev, 51 :83-133)。大量的研究显示咖啡因可以减弱人和狗中由腺苷 (Smits et al. (1990) Clin Pharmacol Ther, 48 :410-8; Kubo et al. (2004) J Nucl Med, 45 :730-8; Lapeyre et al. (2004) J Nucl Cardiol, 11 :506-11), 由双嘧啶胺醇 (Smits et al. (1991) J Nucl Med, 32 :1538-41; Kubo et al. (2004) J Nucl Med, 45 :730-8; Lapeyre et al (2004) J Nucl Cardiol, 11 :506-11) 和由 A_{2A} 受体激动剂, ATL-146e (Riou et al. (2002) J Am Coll Cardiol, 40 :1687-94) 诱导的冠状动脉扩张。因此, 咖啡因的作用能导致这些负荷试剂研究中假阴性心肌灌注显像 (Smits et al. (1991) J Nucl Med, 32 :1538-41)。然而, 一个报告表明通过测量具有冠状动脉疾病患者的血流储备分数咖啡因不改变腺苷诱导的冠状动脉充血 (Aqel et al. (2004) Am J Cardiol, 93 :343-6)。

[0268] 本结果第一次表明咖啡因以独特的方式减弱了热加腺苷诱导的冠状动脉充血: 咖啡因以剂量依赖的方式选择性地减弱了热加腺苷诱导的冠状动脉扩张的持续时间, 但不明显改变 CBF 增加的最大值。1-10 mg/kg 剂量的咖啡因不减少血浆热加腺苷的峰值浓度, 或改变热加腺苷的药代动力学曲线。 A_{2A} 受体不同的亲和性和热加腺苷和咖啡因的药代动力学曲线可能解释这种当存在咖啡因时由热加腺苷引起的冠状动脉充血减弱的独特方式。注射后

立刻出现在冠状动脉循环中,热加腺苷分子可以结合大多数 A_{2A} 受体,从而当存在所有剂量的咖啡因时引起 CBF 类似的最大值增加。注射后不久血浆热加腺苷浓度快速降低但是血浆咖啡因浓度保持相对稳定。因此,当咖啡因分子占用了更多的 A_{2A} 受体时,当存在咖啡因时对热加腺苷峰值应答之后 CBF 的增加将更快速地降低,从而缩短了由热加腺苷引起的冠状动脉扩张的持续时间。尽管这些结果表明在清醒的狗中咖啡因诱导热加腺苷诱导的冠状动脉扩张持续时间剂量依赖式的减弱,当存在 1、2 和 4mg/kg 咖啡因时(相当于消耗 1-2 杯咖啡)热加腺苷增加的 CBF 保持在 ≥ 2 倍基线水平持续 ≥ 3 分钟。更近一些的报道:给予腺苷之前 1 小时摄入一杯 8 盎司一杯的咖啡没有掩盖通过单光子发射型计算机断层成像可逆性缺损研究的存在性或重要性(Zoghbi et al. (2006) *J Am Coll Cardiol*, 47 :2296-302)。

[0269] 已经报道在细胞水平的实验模型中 A_{2A} 受体脱敏 (Anand-Srvastava et al. (1989) *Mol Cell Endocrinol*, 62 :273-9, Ramkumar et al. (1991) *Mol Pharmacol*, 40 :639-47)。然而,相关的研究表明在清醒的狗身上 (Trochu et al. (2003) *J Cardiovasc Pharmacol*, 41 :132-9) 3 次连续给 $1.0 \mu\text{g/kg}$ 热加腺苷 (5-10 分钟间隔) 引起类似的 CBF 峰值增加。而且,在本研究中,在四只清醒的狗上进行时间对照实验来确定是否有热加腺苷诱导的冠状动脉扩张的快速脱敏。该结果表明在 CBF 最大值增加或通过两次注射热加腺苷诱导的 CBF 增加 2 倍的持续时间方面没有显著差别 (图 1)。因此,当存在咖啡因时热加腺苷诱导的减弱的冠状动脉充血最可能是由于 A_{2A} 受体被咖啡因竞争性拮抗。

[0270] 本研究也表明在清醒的狗中静脉注射热加腺苷引起 MAP (表 2) 和 LVSP 轻微地减少,和 HR (表 2) 和 $LVdP/d_{\text{Max}}$ 适当的增加。本研究中热加腺苷诱导的 MAP 和 HR 的变化与相关的研究一致 (Trochu et al. (2003) *J Cardiovasc Pharmacol*, 41 :132-9, Zhao et al. (2003) *J Pharmacol Exp Ther*, 307 :182-9)。这表明由热加腺苷诱导的 MAP 轻微地减少是由于外周血管扩张。这被由热加腺苷造成总外周阻力 (TPR) 减少和下体血管扩张所证实 (Zhao et al. (2003) *J Pharmacol Exp Ther*, 307 :182-9)。

[0271] 咖啡因在人体中以剂量依赖方式减弱双嘧啶胺醇诱导的血压增加 (Smits et al. (1991) *Clin Pharmacol Ther*, 50 :529-37)。本研究进一步证实在清醒的狗中咖啡因引起剂量依赖性的减弱一种新型腺苷 A_{2A} 受体激动剂 - 热加腺苷诱导的低血压。据报道在人体中腺苷可以增加交感神经活性,从而引起快速脱敏 (Biaggioni et al. (1991) *Circulation*, 83 :1668-75)。本结果表明静脉注射热加腺苷在清醒的狗中引起显著的快速脱敏,且与相关的研究一致 (Trochu et al. (2003) *J Cardiovasc Pharmacol*, 41 :132-9, Zhao et al. (2003) *J Pharmacol Exp Ther*, 307 :182-9)。更重要地,一个最近的研究表明在清醒的小鼠中热加腺苷诱导的快速脱敏是由交感神经兴奋介导的 (Dhalla et al. (2006) *J Pharmacol Exp Ther*, 316 :695-702),其中热加腺苷介导的快速脱敏用六甲铵(一种神经节阻断剂)消除。本研究表明在清醒的狗中咖啡因以剂量依赖的方式减弱了热加腺苷诱导的快速脱敏。然而,咖啡因减弱热加腺苷诱导的快速脱敏的机制仍需要确定。

[0272] 总之,上述实施例的结果表明 1-10mg/kg 剂量的静脉注射的咖啡因

[0273] (1) 当咖啡因的血浆浓度高至 $52 \pm 2 \mu\text{M}$ 时,在 45 分钟时不改变 CBF 基线和血液动力学,

[0274] (2) 没有显著减少热加腺苷诱导的 CBF 的峰值增加;

[0275] (3) 在热加腺苷诱导的冠状动脉扩张的持续时间内引起剂量依赖性的减少;且

[0276] (4) 减弱热加腺苷诱导的静脉窦快速脱敏和低血压。

[0277] 实施例 2

[0278] 目的：

[0279] 首要的目的是评价 200mg 口服剂量的咖啡因对热加腺苷诱导的心肌血液流量 (MBF) 增加的作用, 摄取咖啡因后约 2 小时测量。第二个目的包括如下：

[0280] 评价在之前有和无咖啡因时, 热加腺苷 - 诱导的心律 (HR) 的反应。

[0281] 评价热加腺苷 - 诱导的 MBF 增加与 HR 改变之间的关系, 以及是否是由口服咖啡因改变的。

[0282] 评价在之前有和无咖啡因时, 热加腺苷 - 诱导的血压 (BP) 的反应。

[0283] 评估在之前有和无咖啡因时, 热加腺苷的安全性和耐受性。

[0284] 评估之前咖啡因对热加腺苷引起的 MBF 反应的影响在男女志愿者之间是否不同

[0285] 方法学：

[0286] 这是一个在正常的受试者中随机地使用或不使用咖啡因, 双盲, 交叉的热加腺苷的研究。给予热加腺苷后 (单次 400 μ g 静脉施药 (IV) 剂量, 给予 10 秒钟后, 随后用 5mL 盐水冲洗) 且随后在 2 天研究中的每一天服用 200mg 剂量的咖啡因或安慰剂后进行静息和负荷正电子发射型断层显像 (PET) 扫描。在 PET 扫描中用 ^{15}O 水作为放射性同位素。在施药的日子之间有 1-14 天的洗脱期。研究给予药物之后至 120 分钟收集血液样品和安全性测量。

[0287] 受试者数量 (计划的和分析的)

[0288] 本研究设计召集 52 名受试者 (26 个以各自交叉的顺序) 从而估计使 40 个受试者完成本研究。有 45 个受试者应召且随机地 43 个给予热加腺苷的受试者中 41 个受试者完成本研究, 40 个受试者可作功效评估, 且两个受试者提前中止。

[0289] 诊断和纳入的主要标准

[0290] 提供签字形式的同意书的健康成年男性或女性 (≥ 18 岁年龄), 且是非吸烟者和经常饮用咖啡 (至少每天 1 杯) 的人在本研究中可以纳入。应召的受试者在起始没有临床相关的身体症状或心电图 (ECG) 症状。在每天研究之前 24 小时内他们也被要求禁绝摄入咖啡因或其它甲基黄嘌呤, 且在基线评估之前 4 小时内禁绝除了水所有的食物和饮料, 直到采取最终的血样为止 (负荷 PET 扫描后 5 分钟)。可能怀孕的女性受试者必须具有负基线怀孕测试且在给予之前和进行本研究的 1 周内已使用可接受的节育方法达 3 个月。

[0291] 在本研究中如果受试者有任何需要继续治疗的疾病是不适合招募的。有酗酒或吸毒历史, 或已知或怀疑支气管狭窄和支气管痉挛肺部疾病, 或已知对茶碱或氨茶碱有过敏性历史的人员不允许招募。

[0292] 测试的产品, 给药的剂量和方式, 批号：

[0293] 开放试验研究的药物以无菌原液在一次性使用各自含有 5mL 热加腺苷 (0.08mg/mL) 小瓶装提供。通过静脉导管在超过约 10 秒钟以快速给药的方式给予 400 μ g 热加腺苷, 随后立刻用 5mL 盐水冲洗。热加腺苷 (研究用药物) 具有如下 CVT 批号: 803604。

[0294] 持续期间

[0295] 在各自的 2 天研究中, 受试者得到一次性剂量的热加腺苷, 以快速 (10 秒钟) 5mL 静脉给药, 随后用 5mL 盐水冲洗。给药之间有 1-14 天的洗脱期。

[0296] 参考治疗, 给药的剂量和方式, 批号

[0297] 在热加腺苷之前约 105 分钟口服给予 200mg 的咖啡因或安慰剂胶囊。咖啡因胶囊的 CVT 追踪号是 1341 (Leg 3)。这些胶囊含有 Bristol-Myers Squibb (NoDoz) 的货号 405542 的咖啡因片剂。安慰剂胶囊 CVT 追踪号是 1341 (Leg 2)。

[0298] 评价标准:

[0299] 功效

[0300] 主要的功效测量是冠状动脉血流储备 (CFR) 的对数, CFR 是热加腺苷给药后负荷 MBF 与静息 MBF 的比率。测量血浆咖啡因, 茶碱, 和热加腺苷的浓度, 用于探索性的分析。

[0301] 安全

[0302] 安全性测量包括不良事件 (AE), 严重不良事件, 生命体征 (HR 和 BP), ECG, 合并用药, 和耐受性问卷调查。从接受单剂量热加腺苷受试者可得到包括在统计汇总中的所有数据。

[0303] 主要的功效分析是测试咖啡因是否在给予热加腺苷之后降低 CFR 至少 10%, 使用顺序, 受试者中的顺序, 持续时间和治疗方法这些项目用于差异分析 (ANOVA)。对治疗平均值 (咖啡因 - 安慰剂, 对数值) 差异的 95% 和 90% 可信区间的限定用于指数化得到中位数原始值的比率的 CIs 值。如果后者 90% CI 的下限超过 0.9, 则它可以 95% 的可信度地说明: 之前给予的咖啡因减少 CFR 至少 10%。该数据也用 Wilcoxon's rank-sum 测试分析。

[0304] 在男性和女性受试者中比较咖啡因的效果。初步的药代动力学分析包括咖啡因对 HR 和 BP 和对 MBF 和 HR/BP 之间关系的影响, 以及 CFR 和血浆咖啡因浓度之间的关系的的影响。给予热加腺苷之后 AE 出现或恶化将被归为严重的, 药物研究的关系, 和之前咖啡因的状态。生命体征 (HR, 收缩和舒张 BP, 和计算的平均动脉压) 在各自的时间点汇总, 且从基线的变化值用于计算; 测定平均值 (咖啡因 - 安慰剂) 差异的 CIs 值。

[0305] 研究咖啡因和茶碱血浆浓度与 HR 和 BP 之间的关系。当频率或传导出现不正常时, 将出现 ECG 间期和 ECG 间期相对基线值的变化。总结相应的药物使用方法。

[0306] 耐受性问卷调查表反馈将用 Wilcoxon rank sum test (“你感觉如何”问题) 和精确的 Cochran-Mantel-Haenszel test (第二天单独的问题“这个测试与第一个测试比怎么样”) 分析。

[0307] 功效结果

[0308] 安慰剂组 ($n = 40$) CFR $\pm$ SE 的对数是 1.03 ± 0.06 且咖啡因组 ($n = 40$) CFR 的对数是 0.95 ± 0.06 。安慰剂组的 CFR (负荷 / 静息) 是 2.97 ± 0.16 , 咖啡因组的是 2.75 ± 0.16 。

[0309] 然而, 在本研究中测试的 CFR 没有变化, 本研究没有排除也没有建立热加腺苷和咖啡因在 CFR 的对数上明显的相互作用。CFR 的对数 (咖啡因相对安慰剂的差异) 95% 和 90% 可信区间指数化的上限和下限分别是 1.08 与 0.78 和 1.06 与 0.80。

[0310] 因为该下限低于 0.9, 但上限 > 1 , 本研究不能建立或排除一种相互作用。然而, CFR 改变 $\geq 20\%$ 具有 95% 的可信度。

[0311] 不同性别之间咖啡因与热加腺苷在 CFR 上没有明显的相互作用。

[0312] 安全性结果:

[0313] 任何时候出现 AE 按照受试者的百分数归类如下: 心脏病 25/43 (58%), 呼吸性, 胸部和纵隔疾病 25/43 (58%), 神经系统疾病 18/43 (42%), 血管疾病 13/43 (30%), 骨

骨骼肌和结缔组织疾病 12/43 (28%), 全身性紊乱和给药部位疾病 11/43 (26%), 肠胃疾病 2/43 (5%), 和耳和迷路失调疾病 1/43 (2%)。

[0314] 最高频率出现的 AE 是呼吸困难 24/43 (56%), 心悸 21/43 (49%), 脸红 13/43 (30%), 头痛 12/43 (28%), 肢体沉重 12/27 (28%) 和感觉异常 8/43 (19%)。

[0315] 40% (17/43) 的受试者具有至少一种轻微的最严重的 AE, 49% (21/43) 中等, 和 9% (4/43) 严重。95% 的受试者 (41/43) 具有至少一种被认为可能相关的 AE 且 2% (1/43) 的患者具有至少一种被认为可能与热加腺苷的治疗相关的 AE。

[0316] 热加腺苷诱导的头痛严重性被咖啡因减弱 ($p = 0.012$)。没有死亡或 SAE 的报告。

[0317] 咖啡因减弱了热加腺苷引起的 HR 增加 ($p < 0.001$)。当存在热加腺苷时, 咖啡因对收缩或舒张血压没有影响。

[0318] 热加腺苷给药后, 当用 ECG 分析测量时, 一个受试者开始发展为一度房室传导阻滞, 且一个受试者开始具有 QTc 延长 ($> 500\text{msec}$ 且 $> 60\text{msec}$ 变化), 这没有作为 AE 报告。

[0319] 根据耐受性问卷调查, 在用咖啡因测试期间受试者感觉更舒适 ($p < 0.001$), 且相比于安慰剂测试后咖啡因测试后感觉更好 ($p < 0.001$)。图 5。

[0320] 然而本研究中检测的 CFR 没有变化, 本研究没有排除也没有建立热加腺苷与咖啡因在 CFR 的对数上明显的相互作用。指数化 CFR 的对数的 95% 和 90% 可信区间的上限和下限 (咖啡因与安慰剂的差异) 分别是 1.08 和 0.78 和 1.06 和 0.80。

[0321] 因为本下限低于 0.9, 但上限 > 1 , 本研究不能建立或排除相互作用。然而, CFR 变化 $\geq 20\%$ 具有 95% 的可信度。

[0322] 不同性别在 CFR 上咖啡因与热加腺苷没有明显相互作用。

[0323] 安慰剂和咖啡因组之间 AE 整体发生率没有差别, 然而, 咖啡因减弱 AE 的严重性。咖啡因减弱了热加腺苷诱导的头痛严重性。

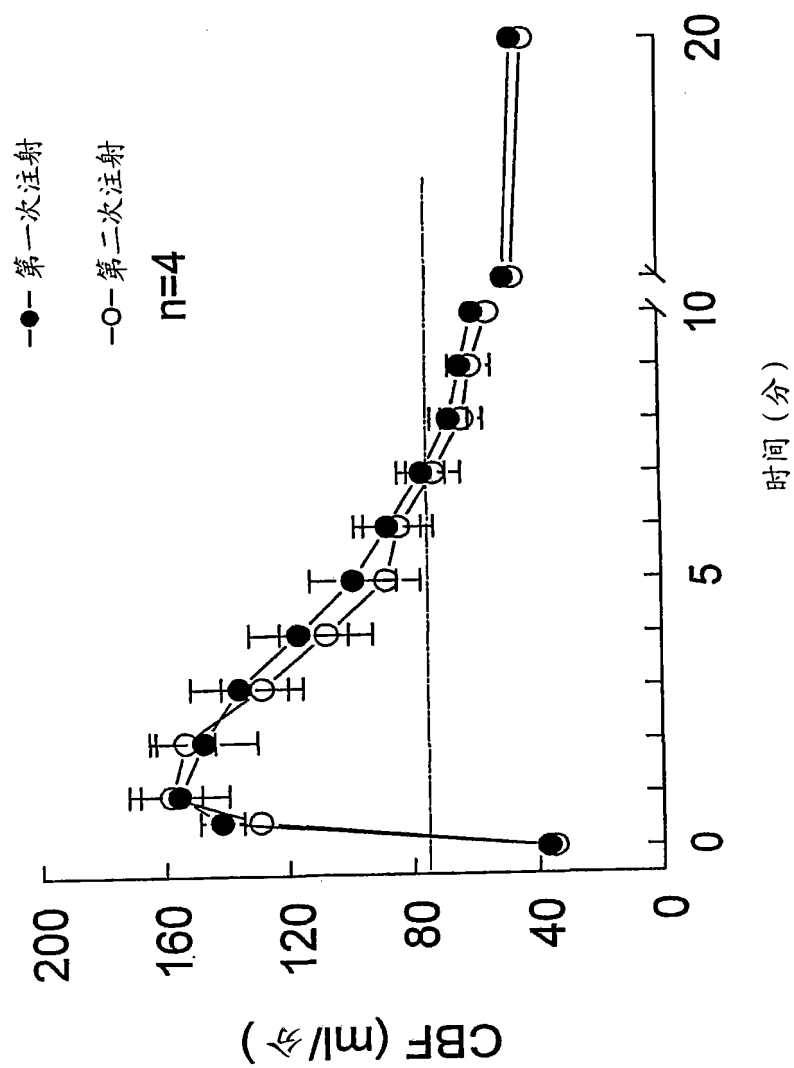


图 1

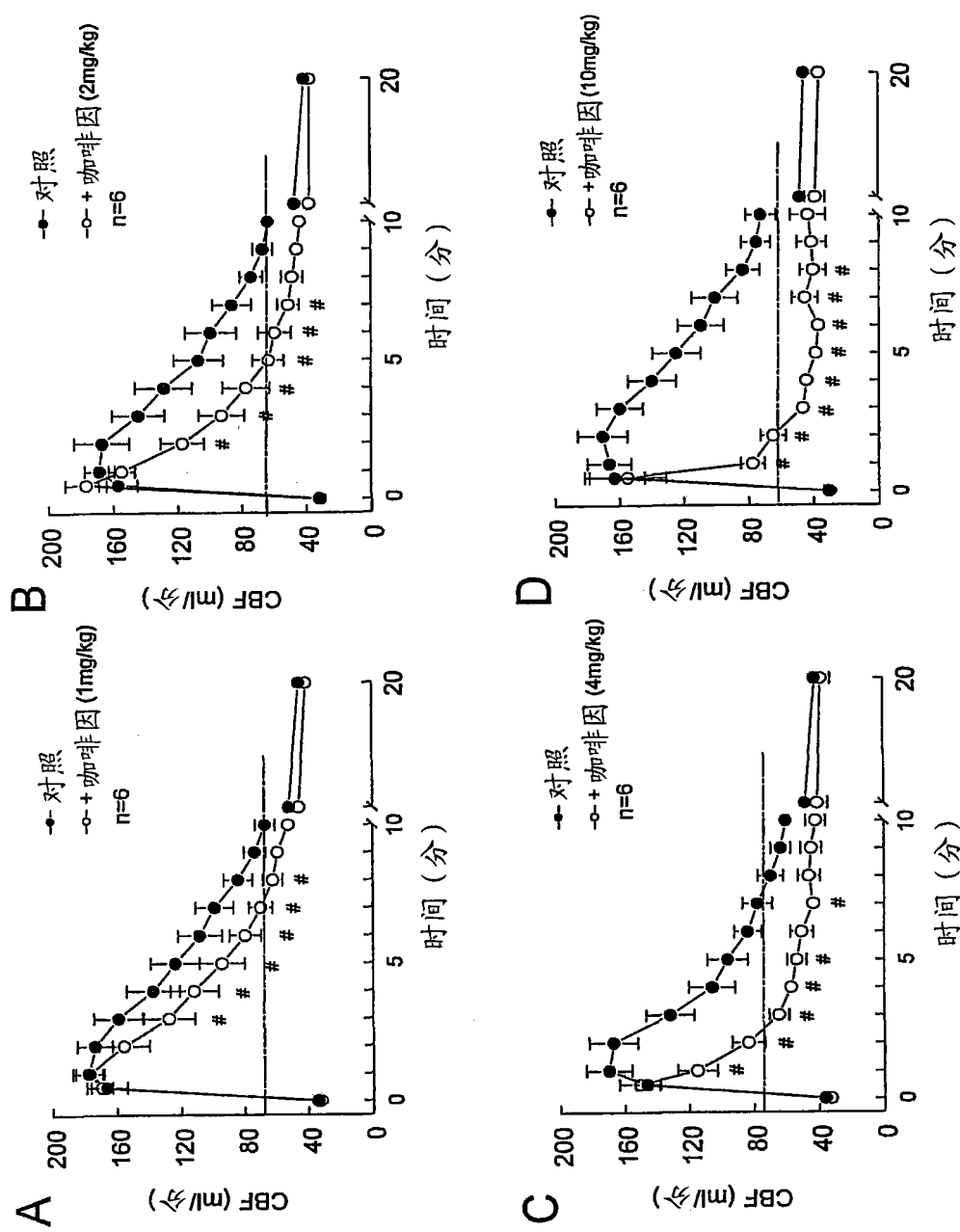


图 2

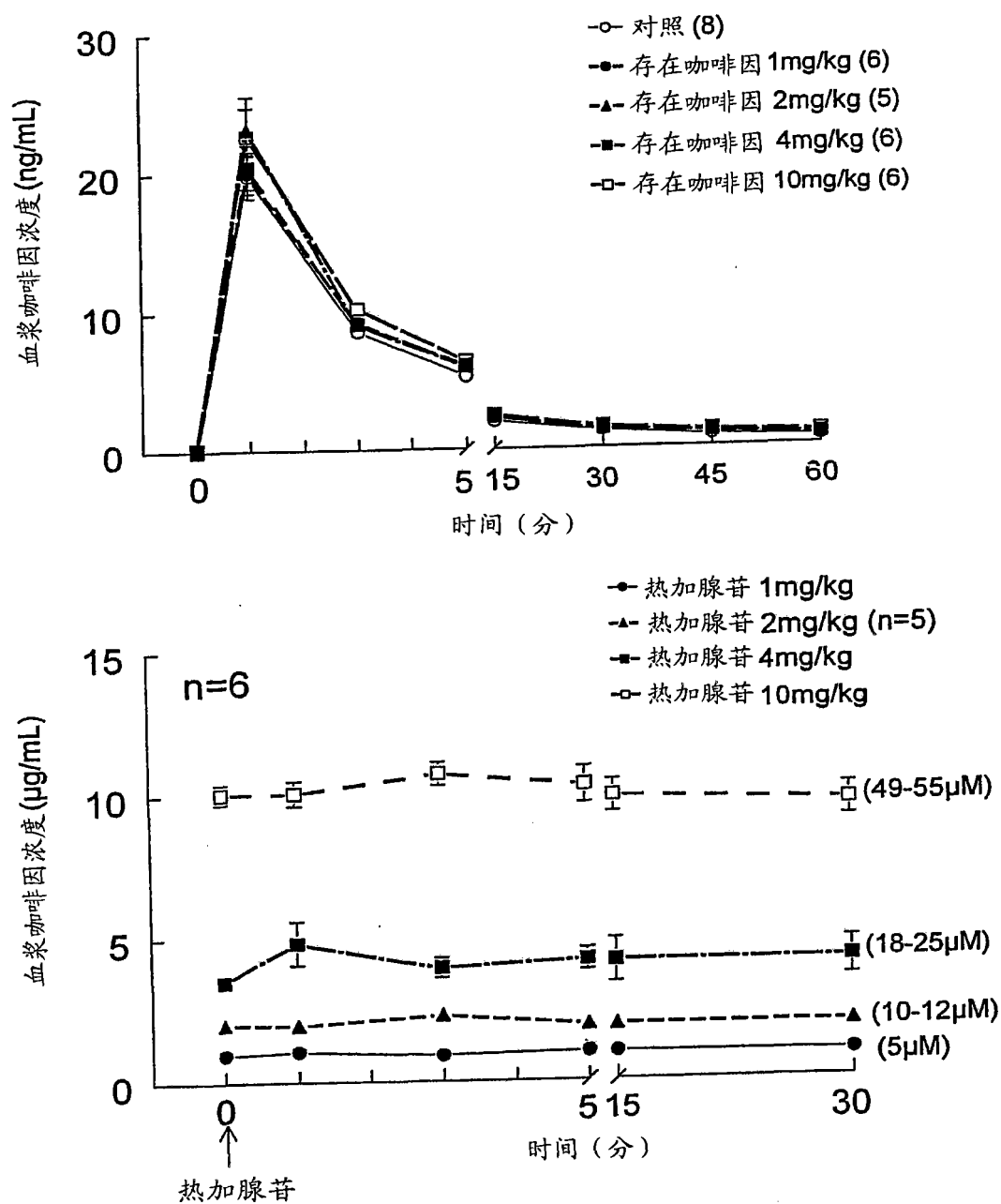


图 3

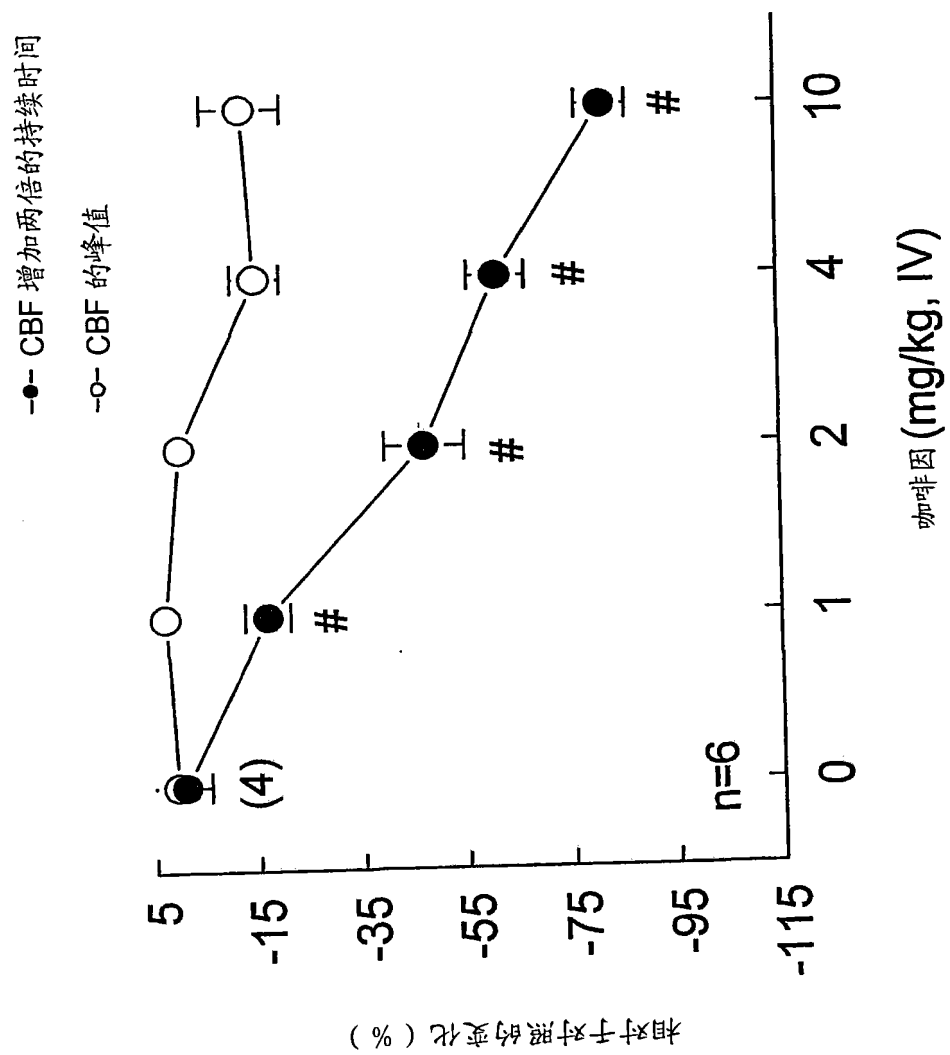


图 4

调查的反应：与第一次检测相比，检测如何？

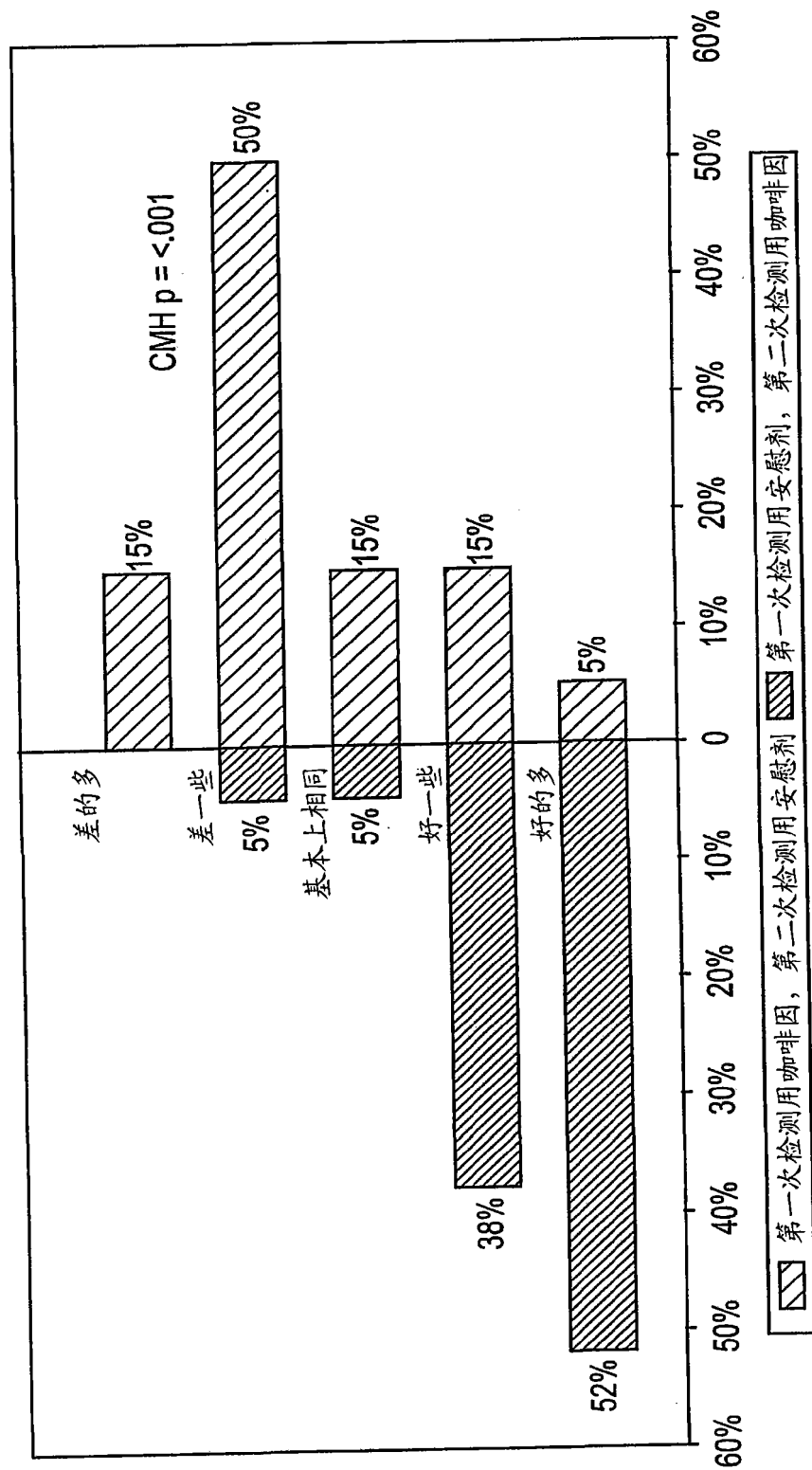


图 5