

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

美 國(地區) 申請專利，申請日期：1999.06.18 案號：09/336,198 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 ( | )

### 發明領域

本發明是有關於以特定炔基腺苷化合物，進行藥物應激反應 ( pharmacologic stress ) 顯影之方法及組成物。

### 發明背景

本發明是由美國政府基金 ( NIH 補助 ROL HL37942 ) 之協助而完成。美國政府在本發明中享有特定的權利。

愈來愈多的藥物應激反應，在經過核子及超音波心臟動態顯影的病患中，被使用作為另一種的練習應激反應，以用於偵測冠狀動脈疾病。在以放射性標示的灌注追蹤劑 ( 例如， $^{201}$  鉍或  $^{99m}$  鎳-薩湯米比 (sestamibi) ) 或藉由超音波心臟動態顯影之前，可能患有冠狀動脈疾病的患者，通常是以腺苷 ( adenosine ) 或雙嘧啶氨醇 ( dipyridamole ) 來誘導。在 1999 年，單獨在美國，預測將會有 170 萬的病患，使用藥物應激反應顯影而進行研究。藥物血管擴張勝過練習的優點，在於藥物應激反應會導致可重複的冠狀動脈血流增加之程度，其不是依賴病患的健康及/或行動方式而產生的結果。對於腺苷及雙嘧啶氨醇應激反應灌注顯影而言，偵測冠狀動脈疾病具有高度的靈敏度及專一性，範圍從 85% 至 90% 之間。

使用腺苷或雙嘧啶氨醇應激反應的主要缺點在於，這兩種血管擴張劑具有非常高的副作用發生率。在一項預期的研究中，9,256 位病患經過腺苷應激反應的放射核顯影，82% 感受到不利的副作用 ( M. D. Cequiera 等人，*J. Am.*

## 五、發明說明( )

*Coll. Cariol.*, **23**, 384 (1994) )。最常見的副作用是潮紅(37%)、胸部疼痛(35%)、呼吸急促或呼吸困難(35%)、頭痛(14%)、心電圖(ECG)變化(9%)以及A-V傳導阻塞(8%)。對於雙嘧啶氨醇也有相似的副作用被報導。在Ranhosky等人的研究中(*Circulation*, **81**, 1205 (1990))，3,911位病患接受雙嘧啶氨醇，19.7%感受到胸部疼痛、12%有頭痛以及8%在他們的心電圖上具有ST節的變化。除了這些副作用之外，在這些血管擴張劑的給藥期間，有許多的病患感受到明顯的血壓降低。在另外的3,715位接受雙嘧啶氨醇的病患中，11%的病患，其平均血管收縮壓下降14毫米汞柱，顯示大於20%的血管收縮壓降低(J. Lette等人，*J. Nucl. Cardiol.*, **2**, 3 (1995))。

有鑑於所需要的冠狀動脈血管擴張是藉由腺苷產生的腺苷A<sub>2A</sub>受體之刺激而調節，因此大部分的副作用是由於其他三種的腺苷受體亞型：A<sub>1</sub>、A<sub>2B</sub>及A<sub>3</sub>的刺激所引起。雖然以腺苷受體拮抗劑前處理的策略，可減少一些副作用並改善病患的舒適度及安全性，但可設計一種較簡單的策略：對於腺苷A<sub>1</sub>、A<sub>2B</sub>或A<sub>3</sub>受體亞型具有很少或不具有親和力，但可選擇性地刺激A<sub>2A</sub>受體之血管擴張劑。事實上，已有進步性的化合物發展，根據放射性配體結合分析及生理學的反應，這些化合物是愈來愈有潛力及/或選擇性，以作為A<sub>2A</sub>腺苷受體(AR)的激動劑(agonist)。起初是發展對A<sub>2A</sub>受體具有很少或不具有選擇性的化合物，例如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

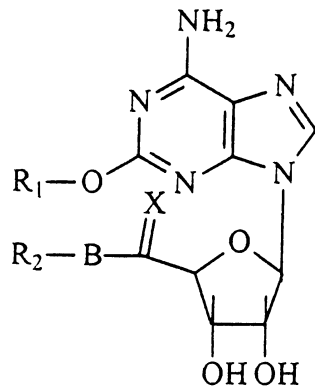
訂

線

### 五、發明說明 ( 續 )

，腺苷本身或腺苷的 5'-羧醯胺，例如 5'-N-乙基羧醯胺基腺苷 (NECA) (B. N. Cronstein 等人, *J. Immunol.*, **135**, 1366 (1985))。後來顯示，2-烷基胺基取代基的加成反應，可增加效價及選擇性，例如，CV1808 及 CGS21680 (M. F. Jarvis 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **251**, 888 (1989))。2-烷氧基取代的腺苷衍生物，例如 WRC-0090，是對冠狀動脈 A<sub>2A</sub> 受體更具有潛力及/或選擇性的激動劑 (M. Ueda 等人, *J. Med. Chem.*, **34**, 1334 (1991))。

Olsson 等人 (美國專利第 5,140,015 號) 揭示具有下列化學式之特定的腺苷 A<sub>2A</sub> 受體激動劑：

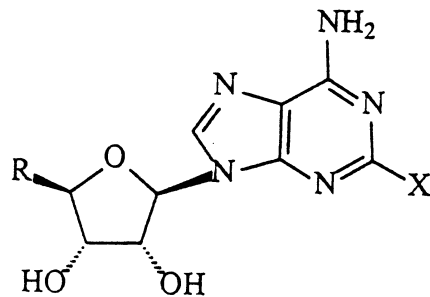


其中，C(X)BR<sub>2</sub> 可以是 CH<sub>2</sub>OH，並且 R<sub>1</sub> 可以是烷基或烷氧基烷基。此化合物被揭示可有效的作為血管擴張劑或抗高血壓劑。

Linden 等人 (美國專利第 5,877,180 號) 是根據以下的發現：特定的發炎性疾病，例如關節炎及氣喘，可藉由

## 五、發明說明 ( 4 )

給藥選擇性的  $A_{2A}$  腺苷受體激動劑化合物，而有效地治療，較佳地是結合第 IV 型磷酸雙酯酶抑制劑而給藥。Linden 等人的發明之具體實施例，係提供一種用於治療發炎性疾病的方法，包括給藥一有效量之具有下列化學式的  $A_{2A}$  腺苷受體：



其中，R 及 X 是說明於該專利中。

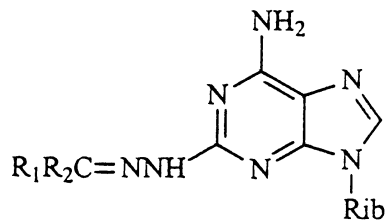
Mohiuddin (美國專利第 5,070,877 號) 揭示使用相當非專一性的腺苷類似物，2-氯腺苷 (Cl-Ado)，以作為一藥物的應激反應劑。然而，Cl-Ado 類似物實際上是較  $A_{2A}$  腺苷受體更具潛力的  $A_1$  腺苷受體的活化劑，因此有可能引起副作用，這是因為  $A_1$  受體在心肌及其他組織上的活化，產生例如“心阻塞”的作用的緣故。

G. Cristalli (美國專利第 5,593,975 號) 揭示 2-芳基乙炔基、2-環烷基乙炔基或 2-羥基烷基乙炔基衍生物，其中，核糖核苷殘基是由羧基胺基或取代的羧基胺基 ( $R_3\text{HNC(O)-}$ ) 所取代。Miyasaka 等人 (美國專利第 4,956,345 號) 也已揭示 2-炔基嘌呤衍生物，其中，2-炔基基團是以 ( $C_3-C_{16}$ ) 烷基所取代。'975 號專利的化合物被揭示作為血管擴張劑以及可抑制血小板的凝集，因此是有效於

## 五、發明說明 ( ㄙ )

作為抗缺血、抗動脈硬化以及抗高血壓的作用劑。

R. A. Olsson 等人 (美國專利第 5,278,150 號) 揭示具有下列化學式之選擇性的腺苷 A<sub>2</sub> 受體激動劑：



其中，Rib 是核糖基，R<sub>1</sub> 可以是 H 以及 R<sub>2</sub> 可以是環烷基。這些化合物被揭示為有效於治療高血壓、動脈硬化以及作為血管擴張劑。

這些 2-烷肼基腺苷衍生物，例如，環己基甲撐肼基腺苷 (WRC-0470)，也已被評估可作為對冠狀動脈 A<sub>2A</sub> 受體的激動劑 (K. Niiya 等人, *J. Med. Chem.*, **35**, 4557 (1992))。WRC-0470 在狗模式中，更被評估為可用於藥物應激反應之鉈顯影。參見，D. K. Glover 等人, *Circulation*, **94**, 1726 (1996)。

因此，對於選擇性的 A<sub>2</sub> 腺苷受體激動劑存在有持續的需求，其有效於在應激反應顯影中，或在其他的心室功能顯影技術中，作為藥物應激反應劑，較佳地具有減少的副作用，並且是化學穩定及短作用的。

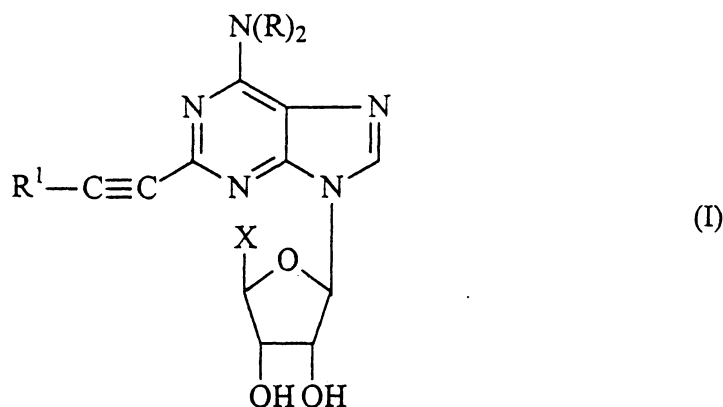
### 發明概述

本發明包括化合物及其使用方法，以偵測心肌灌流異

## 五、發明說明 ( b )

常的出現，並評估心肌灌流異常的嚴重性，例如，在哺乳動物中（例如，人類或馴養動物）因冠狀動脈狹窄所引起的心肌灌流異常。較佳地，本發明的化合物是用於作為誘導藥物應激反應的作用劑或應激反應劑，其有效於藥物應激反應的顯影，以偵測及評估因冠狀動脈疾病所引起的冠狀動脈狹窄。本發明之較佳化合物對  $A_2$  腺苷受體是有潛力及選擇性的，但也是短作用的，所以它們可在顯影過程之後，藉由身體而快速地清除。

本發明之化合物包括一新穎類型的 2-炔基腺苷衍生物，在乙炔的位置上，藉由取代的環烷基分子部份而取代。較佳地，核糖核苷殘基在 5'-位置（“X”）上，是藉由 N-烷基-(或 N-環烷基)-胺基羰基分子部份所取代。因此，本發明提供一種在哺乳動物中（例如，人類患者），偵測冠狀動脈狹窄症的出現及嚴重性的方法，包括：（1）給藥一有效量之一種或多種的一般式 (I) 化合物：



其中：

(a) 每個 R 各自獨立為氫、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_7$  環烷基、苯基或苯基( $C_1-C_3$ )烷基；

(b) X 是  $-CH_2OH$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-OC(O)R^2$  或  $C(O)NR^3R^4$ ；

## 五、發明說明（ 8 ）

掃描法（SPECT）、伽瑪攝影閃爍造影術、陽電子散射斷層掃描法（PET）、核磁共振（NMR）顯影、灌流對比超音波心臟動態診斷、數位扣減血管造影法（DSA）以及極快速 X 光之電腦斷層掃描法（CINE CT）。

本發明也提供一種藥學組成物，包括一有效量的式 I 化合物，或其藥學上可接受的鹽類，以及一藥學上可接受的稀釋劑或載體。較佳地，組成物是以一單位劑量的形式存在，並可適合於非腸胃道的給藥，例如，靜脈內注入。

特定的式 I 化合物是有效於在製備其他的式 I 化合物中，作為中間產物之用。

### 圖示之簡單說明

第 1 圖：競爭結合分析，顯示在重組的人類腺苷受體中，三種腺苷 A<sub>2A</sub> 受體激動劑對 CGS-21680 的相對效價。

第 2 圖：對於各種藉由靜脈注入而給藥之 JMR-193 的劑量，經過 10 分鐘之左圍旋（LCx）冠狀動脈血流的反應。

第 3 圖：對於各種藉由靜脈注入而給藥之 JMR-193 的劑量，經過 10 分鐘之平均動脈血壓的反應。

第 4 圖：對於 JMR-193 之丸塊注射（0.3 微克/公斤），最高冠狀動脈血流及平均動脈血壓的反應。

第 5 圖：JMR-193 之丸塊注射（0.3 微克/公斤）的藥物動力半生期。

第 6 圖：對於各種藉由靜脈丸塊注射而給藥之 DWH-

## 五、發明說明 ( 9 )

146e 的劑量，左圍旋 ( LCx ) 冠狀動脈血流的反應。

第 7 圖：對於各種藉由靜脈丸塊注射而給藥之 DWH-146e 的劑量，平均動脈血壓的反應。

第 8 圖：DWH-146e 之丸塊注射 ( 0.3 微克/公斤 ) 的藥物動力半生期。注意，在丸塊給藥後之高原期，具有足夠的時間可注射顯影追蹤劑。

第 9 圖：在相同的狗中，對於 3 分鐘靜脈內腺苷注入與 DWH-146e 的丸塊注射，冠狀動脈血流的反應比較圖。注意，對靜脈內丸塊注射 DWH-146e 的冠狀動脈血流反應，是有較大的強度，並比標準的腺苷注入具有相等或較大的持續期間。

### 發明詳述

除非有其他不同的說明，否則均使用以下的定義。鹵素是氟、氯、溴或碘。烷基、烷氧基、芳烷基、烷基芳基等，代表直鏈及分支兩種的烷基基團；但有關於個別的基團，例如“丙基”，僅包括直鏈的基團，支鏈的異構物，例如“異丙基”，則會特別地指明。芳基包括苯基基團或具有九到十員環的單邊稠二環碳環的基團，其中至少一環是芳香族。雜芳基包括由含有五到六員環的單環芳香族環之碳環所貼附之基團，其含有碳原子以及一個到四個雜原子，每一個是選擇自非過氧化物的氧、硫及 N(X) 所組成的族群中，其中，X 是不存在的或是 H、O、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、苯基或苄基，以及，從其中衍生之大約八到十員環的單邊

## 五、發明說明 ( 〇 )

稠二環雜環之基團，特別是一苯衍生物，或是藉由將丙烯、次丙基或次丁基二基團與其稠合所衍生之基團。

熟悉於此技藝者將會了解，式 I 化合物具有超過一種的非對稱中心，並可藉由光學活性及外消旋形式而分離。較佳地，式 I 的核糖核苷分子部份是衍生自 D-核糖，也就是，3',4'-羥基對糖環是  $\alpha$  位置，以及 2' 和 5' 基團是  $\beta$  位置 (3R, 4S, 2R, 5S)。當在環己基基團上的兩個基團是在第 4 位置時，它們較佳地是反式 (*trans*)。一些化合物可存在多晶性型。應了解的是，本發明包括本發明的化合物之任何外消旋、光學活性、多晶性型或立體異構物的形式，或其混合物，其具有此處所說明之有效的性質，在此技藝之人士熟知如何製備光學活性的形式 (例如，藉由再結晶技術或酵素技術而分辨外消旋形式、藉由從具有光學活性的起始材料合成、藉由非對稱的合成、或使用非對稱的固定相，藉由色層分析而分離) 以及如何使用此處所說明的試驗，或使用其他在此技藝中所熟知的相似試驗，以測定腺苷激動劑的活性。

列在以下之特定及較佳價值的基團、取代基及範圍，僅是用於舉例說明之用；它們並不排除其他定義的價值，或是其他定義的基團及取代基範圍內之其他價值。

特別地，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基可以是甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、戊基、3-戊基或己基。此處所使用的名詞“環烷基”，包括(環烷基)烷基以及二環烷基及三環烷基。因此，(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) 環烷基可以是環丙基、原

## 五、發明說明 ( 11 )

冰片基、金剛基、環丁基、環戊基或環己基；(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基可以是環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、2-環丙基乙基、2-環丁基乙基、2-環戊基乙基或 2-環己基乙基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基可以是甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、3-戊氧基或己氧基；(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基可以是乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基或 5-己烯基；(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基可以是乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基或 5-己炔基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷醯基可以是乙醯基、丙醯基或丁醯基；鹵代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基可以是碘甲基、溴甲基、氯甲基、氟甲基、三氟甲基、2-氯乙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基或戊氟乙基；羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基可以是羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1-羥基丙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1-羥基丁基、2-羥基丁基、3-羥基丁基、4-羥基丁基、1-羥基戊基、5-羥基戊基、1-羥基己基或 6-羥基己基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基羰基(CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>)可以是甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基或己氧基羰基；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基硫代可以是甲基硫代、乙基硫代、丙基硫代、異丙基硫代、丁基硫代、異丁基硫代、戊基硫代或己基硫代；(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷醯氧基可以是乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (17)

基、異丁醯氧基、戊醯氧基或己醯氧基；芳基可以是苯基、茚基或萘基；以及雜芳基可以是呋喃基、咪唑基、三唑基、三嗪基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、吡咯基、吡嗪基、四唑基、嘌呤基（或其 N-氧化物）、噻吩基、嘧啶基（或其 N-氧化物）、吡啶基、異喹啉基（或其 N-氧化物）或喹啉基（或其 N-氧化物）。

特別有價值的 R 是胺基、單甲基胺基或環丙基胺基。

特別有價值的  $R^1$  是  $(C_1-C_4)$  烷氧基羰基-環己基  $(C_1-C_4)$  烷基。

特別有價值的  $R^2$  是 H 或  $(C_1-C_4)$  烷基，也就是，甲基或乙基。

特別有價值的  $R^3$  是 H、甲基或苯基。

特別有價值的  $R^4$  是 H、甲基或苯基。

特別有價值的 Z 是  $-CH_2-$  或  $-CH_2-CH_2-$ 。

特別有價值的 X 是  $CO_2R^2$ 、 $(C_2-C_5)$  烷醯基甲基或醯胺基。

特別有價值的 n 是 1。

較佳的式 I 化合物是那些其中 R 是 H，X 是乙基胺基羰基，以及  $R^1$  是 4-羧基環己基甲基 (DWH-146a) 或  $R^1$  是 4-乙醯氧基甲基環己基甲基 (JMR-193) 的化合物。這些化合物描繪如下 (DWH-146 (酸) 及甲基酯(e) 以及 JMR-193)。

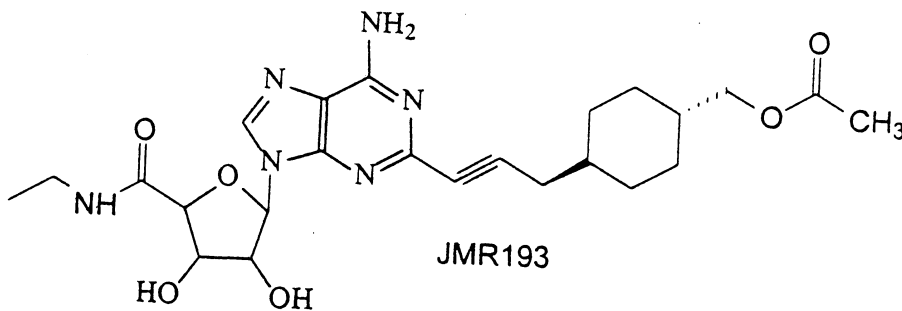
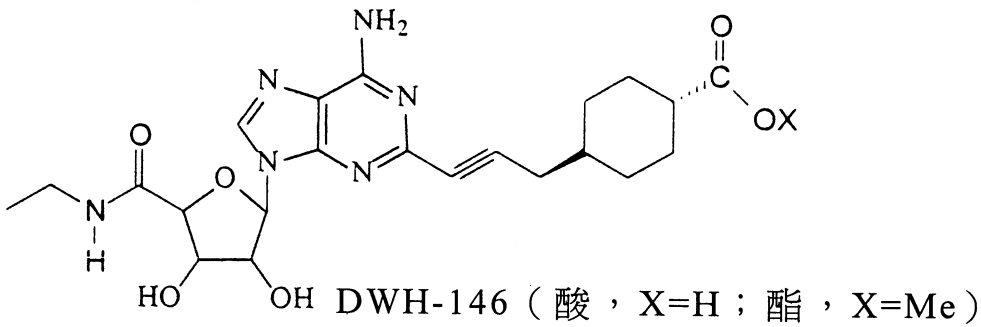
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(ㄨㄛ)



4-[3-(6-氨基-9-(5-[(乙基氨基)羰基]-3,4-二羥基四氫-Z-呋喃基-9H-2-嘌呤基)-2-丙炔基)-1-環己烷羧酸甲基酯 (DWH-146e) 之合成, 是藉由將碘-腺苷衍生物 (N-乙基-1'-去氧基-1'-(氨基-2-碘-9H-嘌呤-9-基)-β-D-核糖呋喃醯胺) 與 4-(2-丙炔基)-1-環己烷羧酸甲基酯, 使用鈀<sup>II</sup> (Pd<sup>II</sup>) 催化劑交聯偶合反應而完成。碘-腺苷衍生物的合成是從鳥嘌呤核糖而完成。鳥嘌呤核糖首先以醋酸酐處理, 其使得糖羥基縮醛化, 然後以四甲基氯化銨以及氧氯化磷而將位置 6 進行氯化作用。位置 2 的碘化作用是藉由修飾的山德梅耶 (Sandmeyer) 反應, 然後將位置 6 的氯及醋酸糖酯以氨水取代而完成。將 2' 及 3' 的羥基保護成爲丙酮化物 (acetonide), 以及將 5' 羥基以過錳酸鉀碘化成酸。2' 及 3' 丙酮化物的去保護、以乙醇將 5' 酸之費雪 (Fish) 酯化,

## 五、發明說明 (14)

以及將所得的乙酸乙酯以乙基胺轉換成乙基醯胺，而得到 N-乙基-1'-去氧基-1'-(胺基-2-碘-9H-嘌呤-9-基)- $\beta$ -D-核糖呋喃醯胺。

乙炔(4-(2-丙炔基)-1-環己烷羧酸甲基酯)是由反式-1,4-環己烷二甲醇而開始合成。一開始，將反式-二醇甲苯磺醯化，然後將甲苯磺醯基以乙炔陰離子取代。將所得的羥基乙炔物種之羥基，藉由瓊斯 (Jones) 反應而氧化成酸，然後以(三甲基甲矽烷基)二唑甲烷而甲基化，得到 4-(2-丙炔基)-1-環己烷羧酸甲基酯。

交聯偶合反應是在下列先前報導過的條件下進行。將二氯雙(三苯基膦)鈹 (1 毫克，2 莫耳百分比) 以及碘化銅 (I) (0.06 毫克，0.5 莫耳百分比)，加到 N,N-二甲基甲醯胺 (0.5 毫升)、乙腈 (1 毫升)、三乙基胺 (0.25 毫升) 以及 N-乙基-1'-去氧基-1'-(胺基-2-碘-9H-嘌呤-9-基)- $\beta$ -D-核糖呋喃醯胺 (25 毫克，0.06 莫耳百分比) 的溶液中。將 4-(2-丙炔基)-1-環己烷羧酸甲基酯 (54 毫克，0.3 毫莫耳) 加到所得的混合物中，並將反應在氮氣氣氛下攪拌 16 小時。將溶劑在真空中移除，所得的殘留物以 20% 在氯仿中的甲醇而快速色層分析 (比移值  $R_f = 0.45$ )，得到 19 毫克 (灰白色固體，熔點  $125^\circ\text{C}$  (分解)) 的 4-[3-(6-胺基-9-(5-[(乙基胺基)羰基]-3,4-二羥基四氫-Z-呋喃基-9H-2-嘌呤基)-2-丙炔基)-1-環己烷羧酸甲基酯 (DWH-146e)。

其他的式 I 化合物可藉由在美國專利第 5,278,150、5,140,015、5,877,180、5,593,975 及 4,956,345 號所說明之

## 五、發明說明 ( 15 )

方法而製備。

藥學上可接受的鹽類之實例，是與酸形成的有機酸加成鹽類，其形成一生理學上可接受的陰離子，例如，甲苯磺醯鹽、甲基磺酸鹽、蘋果酸鹽、醋酸鹽、檸檬酸、丙二酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、 $\alpha$ -酮戊二酸鹽以及 $\alpha$ -甘油磷酸鹽。也可形成適合的無機鹽類，包括氫氯化物、硫酸鹽、硝酸鹽、重碳酸鹽以及碳酸鹽。

藥學上可接受的鹽類可使用在此技藝中所熟知的標準方法而獲得，例如，藉由將一足夠鹼性的化合物（例如胺），與一適合的酸反應，以提供一生理學上可接受的陰離子。也可製得鹼金屬（例如，鈉、鉀或鋰）或鹼土金屬（例如鈣）的羧酸鹽。

式 I 化合物可賦形成為藥學組成物，並給藥至一哺乳動物宿主（例如，人類患者），藉由各種適於所選擇的給藥途徑，也就是，口服或較佳地，藉由靜脈內、肌肉內，局部或皮下的途徑而非腸胃道地給藥。

活性化合物也可藉由注入或注射的方式，靜脈內或腹膜內地給藥。活性化合物的溶液或其鹽類可以在水中製備，可視需要地，與一非毒性的界面活性劑混合。也可在甘油、液體的聚乙二醇、三醋精中製備分散液，以及在油中製備其混合物。在正常的儲存及使用環境下，這些製劑包含一防腐劑以避免微生物的生長。

適合於注射或注入的藥學劑量形式，可包括無菌的水

## 五、發明說明 ( 16 )

溶液或分散液或無菌的粉末，其包括活性成份，這些藥學劑量形式適合於速成的製備無菌可注射或可注入的溶液或分散液，可視需要地，包覆在脂質體中。無論如何，最終的劑量形式在製造及儲存的环境下，必須是無菌、液態及穩定的。液體的載體或賦形劑可以是溶劑或液體的分散介質，其包括，例如水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇、液體的聚乙二醇及其類似物）、植物油、非毒性的甘油基酯類及其適合的混合物。適合的流動性可例如，藉由脂質體的形成、藉由在分散液中所需顆粒大小的維持，或藉由界面活性劑的使用而維持。微生物作用的預防，可藉由各種的抗細菌劑及抗真菌劑而達成，例如，對-苯甲酸酯（paraben）、氯代丁醇、酚、2,4-己二烯酸、局部抗菌劑及其類似物。在許多的例子中，較佳地是包括等張作用劑，例如，蔗糖、緩衝液或氯化鈉。可注射的組成物之延長吸收，可藉由在組成物中使用延遲吸收作用劑而達成，例如，單硬脂酸鋁及動物明膠。

無菌可注射的溶液是藉由將溶於適當溶劑中之所需量的活性化合物，與各種以上所列舉之成份合併，如果需要的話，然後藉由過濾滅菌而製備。如果是無菌可注射溶液製劑中的無菌粉末，則較佳的製備方法是真空乾燥以及冷凍乾燥技術，其產生一活性成份的粉末，加上任何其他存在於先前無菌過濾溶液中之所想要的成份。

有效的式 I 化合物之劑量，可藉由比較其活體外的活性，以及在動物模式中的活體內活性而測定。推測在老鼠

## 五、發明說明 ( 17 )

及其他動物中之有效劑量的方法，是在此技藝中之人士所熟知；例如，參見美國專利第 4,938,949 號。

本發明之化合物及含有這些化合物的組成物，是當作藥物應激反應劑而給藥，並結合數種非侵入性的診斷方法中的任何一種而使用，以測量心肌灌流的形態。例如，靜脈內的腺苷可結合鉈-201 心肌灌流顯影而使用，以評估心肌缺血的嚴重性。在這個例子中，數種不同的放射性藥物中的任何一種，可取代鉈-201 而使用，例如那些包括銻-99m、碘-123、氮-13、銣-82 及氧-15 的作用劑。這樣的作用劑包括標識放射性藥物的銻-99m，也就是，銻-99m-薩湯米比 (sestamibi)、銻-99m-帝硼脲 (teboroxime)；四福斯明 (tetrafosmin) 及 NOET；以及標識放射性藥物的碘-123，例如，I-123-IPPA 或 BMIPP。相似地，本發明的化合物之一可當作藥物應激反應劑而給藥，並結合放射核心室 X 光攝影術，以評估心肌收縮功能障礙的嚴重性。在這個例子中，放射核心室 X 光攝影術的研究，可以是右心室及/或左心室之第一傳遞或限制平衡的研究。相似地，式 I 化合物可當作藥物應激反應劑而給藥，並結合超音波心臟動態診斷，以評估區域心壁運動異常的出現。相似地，活性化合物可當作藥物應激反應劑而給藥，並結合侵入性的冠狀動脈血流測量，例如藉由心臟內的導管，以評估狹窄的冠狀動脈血管之功能上的意義。

此方法典型地涉及到藉由靜脈內注入，而給藥一種或多種的式 I 化合物，其劑量是可以有效提供冠狀動脈血管

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 18 )

擴張 (大約 0.25-500 微克/公斤/分鐘, 較佳地是 1-250 微克/公斤/分鐘)。然而, 其使用於侵入性的環境中, 可涉及到以 0.5-50 微克的丸塊劑量, 而將藥物冠狀動脈內地給藥。

較佳的方法包括將式 I 化合物使用作為練習的替代物, 並結合心肌灌注顯影, 以偵測人類冠狀動脈疾病之出現, 及/或評估冠狀動脈疾病的嚴重性, 其中, 心肌灌注顯影是藉由數種技術中的任何一種而實施, 包括使用平面閃爍造影術或單光子散射之電腦斷層掃描法 (SPECT)、陽電子散射斷層掃描法 (PET)、核磁共振 (NMR) 顯影、灌注對比超音波心臟動態診斷、數位扣減血管造影法 (DSA) 或極快速 X 光之電腦斷層掃描法 (CINE CT) 之放射性藥學心肌灌注顯影。

本發明也提供一種方法, 包括將式 I 化合物使用作為練習的替代物, 並結合顯影, 以偵測人類缺血性心室功能障礙之出現, 及/或評估缺血性心室功能障礙的嚴重性, 其中, 缺血性心室功能障礙是藉由數種顯影技術中的任何一種而測量, 包括超音波心臟動態診斷、對比心室 X 光攝影術或放射核心室 X 光攝影術。

本發明也提供一種方法, 包括將式 I 化合物使用作為冠狀動脈充血作用劑, 並結合測量冠狀動脈血流速度的裝置, 以評估人類冠狀動脈之血管擴張的能力 (回復能力), 其中, 冠狀動脈血流速度是藉由數種技術中的任何一種而測量, 包括都卜勒 (Doppler) 血流導管或數位扣減血管

## 五、發明說明 ( 19 )

造影法。

本發明將藉由以下的詳細實施例而進一步地說明，這些實施例僅是提供作為本發明的舉例說明，而非用於限定本發明之範疇。

### 實施例 1：反式-(1-[4-羥基甲基]環己基)甲基)-4-甲基苯磺酸酯 (5.2)

將氫化鈉 (1.68 克, 70 毫莫耳) 加到在 700 毫升四氫呋喃中的 10 克 (70 毫莫耳) [4-(羥基甲基)環己基]甲-1-醇 (5.1) 溶液中，並攪拌 1 小時。然後加入對-甲苯磺醯氯 (13.3 克, 70 毫莫耳)，並將反應混合物迴流 5 小時。然後將反應冷卻至 0°C，並緩慢地以冷卻，直到不再有反應性的氫化物為止。一旦將氫化物冷卻，反應混合物便以乙醚 (700 毫升) 稀釋，並以 10% 碳酸鉀水溶液 (700 毫升) 萃取兩次。使用硫酸鈉而將有機層乾燥，並將溶劑在減壓環境下移除。產物藉由在矽膠管柱上色層分析，以丙酮-二氯甲烷 (5 : 95) 沖提而純化，得到 5.2 (35%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 3.79 (d, J= 6.35 Hz, 2H), 3.39 (d, J= 6.35 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.75 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 0.9 (m, 4H)。<sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.3, 133.4, 130.3, 130.3, 128.3, 128.3, 75.8, 68.5, 40.6, 37.8, 28.9, 28.9, 28.9, 22.1。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( )

### 實施例 2：(4-丙-2-炔基環己基)甲-1-醇 (5.3)

將鋰乙炔化物乙烯二胺錯合物 (90%) (6.4 克, 70 毫莫耳) 非常緩慢地加入在 40 毫升二甲基亞砜中的 5.2 (3 克, 10 毫莫耳) 之溶液中。將反應混合物攪拌 5 小時, 然後緩慢地以水冷卻至 0°C。將混合物以乙醚 (300 毫升) 稀釋, 並以飽和的氯化銨水溶液 (200 毫升) 萃取三次。使用硫酸鈉而將有機層乾燥。將溶劑在減壓環境下移除, 產物藉由在矽膠管柱上色層分析, 以乙酸乙酯-己烷 (20:80) 沖提而純化, 得到 5.3 (85%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.41 (d, J= 6.5 Hz, 2H), 2.07 (dd, J= 2.5, 6.5 Hz, 2H), 1.96-1.75 (m, 5H), 1.41 (m, 2H), 0.95 (m, 4H)。<sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 83.8, 69.6, 68.9, 40.7, 37.7, 32.3, 32.3, 29.6, 29.6, 26.5。

### 實施例 3：4-丙-2-炔基環己烷羧酸 (5.4)

將在 1.5 M 硫酸 (40 毫升, 27 毫莫耳) 中的三氧化鉻 (1.1 克, 11 毫莫耳) 溶液, 維持在 0°C, 同時在 2 小時的期間內加入在 80 毫升丙酮中的 5.3 (0.46 克, 3 毫莫耳)。然後在室溫下將反應物再攪拌 2 小時。將反應混合物以乙醚 (200 毫升) 稀釋, 並以水萃取兩次。使用硫酸鈉而將有機層乾燥。將溶劑在減壓環境下移除, 產物藉由在矽膠管柱上色層分析, 以丙酮-二氯甲烷 (70:30) 沖提而純化, 得到 5.4 (75%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.24 (dt, J= 3.66, 12.1 Hz, 1H), 2.10 (dd, J= 2.7, 6.5 Hz, 2H), 2.04-1.89 (m, 5H), 1.76 (d, J= 2.3 Hz

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明 (八)

, 1H) , 1.43 (dq, J= 3.28, 13.1 Hz, 2H) , 1.03 (dq, J= 3.28, 13.1 Hz, 2H) 。  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183.2, 83.3, 69.9, 43.4, 36.7, 31.8, 28.9, 26.3。

#### 實施例 4：4-丙-2-炔基環己烷羧酸甲基酯 (5.5)

將在己烷 (1 毫升, 2 毫莫耳) 中的(三甲基甲矽烷基)二唑甲烷 (2.0 M) 溶液, 加到在 15 毫升甲醇: 二氯甲烷 (3:7) 中的 5.4 溶液 (0.34 克, 2 毫莫耳) 中。將溶劑在減壓環境下移除, 導致起始原料 100% 的轉變成為產物。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.24 (dt, J= 3.66, 12.1 Hz, 1H) , 2.10 (dd, J= 2.7, 6.5 Hz, 2H) , 2.06 (dd, J= 1.54, 6.54 Hz, 1H) , 2.00-1.89 (m, 3H) , 1.76 (d, J= 2.3 Hz, 1H) , 1.43 (dq, J= 3.28, 13.1 Hz, 2H) , 1.03 (dq, J= 3.28, 13.1 Hz, 2H) 。  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.8, 83.3, 69.8, 51.9, 43.4, 36.7, 31.9, 29.2, 26.3。

#### 實施例 5：[(2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-二乙醯氧基-5-(2-胺基-6-氫氧基嘌呤-9-基)氧戊環-2-基]甲基乙酸酯 (6.2)

將 113 克 (0.4 莫耳) 乾燥的鳥嘌呤核苷 (6.1)、乙酸酐 (240 毫升, 2.5 莫耳)、乾燥的吡啶 (120 毫升) 及乾燥的二甲基甲醯胺 (DMF) (320 毫升) 之溶液, 在 75  $^{\circ}\text{C}$  加熱 3.75 小時, 但不要使溫度超過 80  $^{\circ}\text{C}$ 。然後將澄清的溶液轉移至 3 公升的厄倫梅厄 (Erlenmeyer) 錐形瓶中, 並以 2-丙醇充填。當將溶液冷卻至室溫時開始結晶, 並使其在 4  $^{\circ}\text{C}$  中繼續進行隔夜。白色固體的濾液經過濾、以 2-丙

### 五、發明說明 (✓✓)

醇清洗，並從 2-丙醇中再結晶，得到 **6.2** (96%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (s, 1H, H-8), 6.17 (d, J= 5.41 Hz, 1H, H-1'), 5.75 (t, J= 5.39 Hz, 1H, H-2'), 5.56 (t, J= 5.0 Hz, H-3'), 4.41 (m, 3H, H-4', 5'), 2.14 (s, 3H, Ac), 2.11 (s, 3H, Ac), 2.10 (s, 3H, Ac)。<sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 171.0, 170.3, 170.2, 157.7, 154.8, 152.4, 136.7, 117.7, 85.5, 80.4, 73.0, 71.3, 64.0, 31.3, 21.2, 21.0。

#### 實施例 6：[(2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-二乙醯氧基-5-(2-胺基-6-氯代嘌呤-9-基)氧戊環-2-基]甲基乙酸酯 (6.3)

將 80 克 (0.195 莫耳) 的 [(2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-二乙醯氧基-5-(2-胺基-6-氯代嘌呤-9-基)氧戊環-2-基]甲基乙酸酯 (**6.2**)、四甲基氯化銨 (44 克, 0.4 莫耳)、無水乙腈 (400 毫升) 以及 N,N-二甲基苯胺 (25 毫升) 加到 1000 毫升的錐形瓶中。將錐形瓶置於冰鹽浴中，並冷卻至 2°C。將 POCl<sub>3</sub> (107 毫升, 1.15 莫耳) 以一速率，維持在低於 5°C 的溫度下，逐滴加到此溶液中 (45 分鐘)。然後將錐形瓶從冰浴中移開，裝置一濃縮器，置於一油浴中，並使其迴流 10 分鐘，而溶液改變成紅/棕色。然後將溶劑在減壓環境下移除，以產生一油狀殘留物，將其轉移至一含有 1000 克冰及 400 毫升三氯甲烷的燒杯中，並攪拌 1.5 小時，以分解任何剩下的 POCl<sub>3</sub>。然後將有機相移除，並將水溶液相以 3×50 毫升的三氯甲烷萃取，以及與有機相混合在一起。然後將混合的有機相以 50 毫升的水逆萃取，接

## 五、發明說明 (73)

著與 200 毫升飽和的碳酸氫鈉一起攪拌。將有機相進一步以碳酸氫鈉萃取，直到水溶性的萃取物中和為止 (2X)。最後將有機相以濃鹽水萃取，然後在硫酸鎂上乾燥 16 小時。將 800 毫升的 2-丙醇加到此溶液中，然後將溶液在減壓環境下濃縮。將 200 毫升的 2-丙醇加到此油狀固體，然後將溶液冷凍隔夜。將結晶的產物過濾、清洗並使其乾燥隔夜，得到 **6.3** (77%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.31 (s, 1H, H-8), 7.00 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.06 (d, J = 5.8 Hz, 1H, H-1'), 5.83 (t, J = 6.16 Hz, H-2'), 5.67 (m, 1H, H-3'), 4.29 (m, 3H, H-4', 5'), 2.07 (s, 3H, Ac), 1.99 (s, 3H, Ac), 1.98 (s, 3H, Ac)。<sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 171.0, 170.4, 170.2, 160.8, 154.6, 150.8, 142.2, 124.5, 85.8, 80.6, 72.8, 71.2, 63.9, 21.4, 21.3, 21.1。

### 實施例 7: [(2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-二乙醯氧基-5-(6-氯-2-碘代嘌呤-9-基)氧戊環-2-基]甲基乙酸酯 (6.4)

將亞硝酸異戊酯 (5 毫升, 37 毫莫耳) 加到在四氫呋喃 (60 毫升) 中之 5.12 克 (12 毫莫耳) [(2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-二乙醯氧基-5-(2-胺基-6-氯代嘌呤-9-基)氧戊環-2-基]甲基乙酸酯 (**6.3**)、I<sub>2</sub> (3.04 克, 12 毫莫耳)、CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (10 毫升, 124 毫莫耳) 以及 CuI (2.4 克, 12.6 毫莫耳) 的混合物中。將此混合物加熱迴流 45 分鐘、然後使其冷卻至室溫。將 100 毫升飽和的硫代硫酸鈉加到此溶液中，以移除由於碘所產生的淡紅色。水溶液以氯仿萃取 3 次，將其混

## 五、發明說明 (六)

合在一起，在硫酸鎂上乾燥，並在減壓環境下濃縮。然後將產物在矽膠管柱上，使用三氯甲烷-甲醇（98：2）而純化，以收集[(2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-二乙醯氧基-5-(6-氯-2-碘代嘌呤-9-基)氧戊環-2-基]甲基乙酸酯（6.4）（80%，從乙醇中結晶）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  8.20（s，1H，H-8），6.17（d，J= 5.41 Hz，1H，H-1'），5.75（t，J= 5.39 Hz，1H，H-2'），5.56（t，J= 5.40 Hz，1H，H-3'），4.38（m，3H，H-4'，5'），2.14（s，1H，Ac），2.11（s，1H，Ac），2.10（s，1H，Ac）。

### 實施例 8：(4S, 2R, 3R, 5R)-2-(6-胺基-2-碘代嘌呤-9-基)-5-(羥基甲基)氧戊環-3,4-二醇（6.5）

將 100 毫升的液態氨，在 -78°C 下加到含有 6.0 克（11.1 毫莫耳）[(2R, 3R, 4R, 5R)-3,4-二乙醯氧基-5-(6-氯-2-碘代嘌呤-9-基)氧戊環-2-基]甲基乙酸酯（6.4）的錐形瓶中，並將溶液攪拌 6 小時。其後使其回溫至室溫隔夜，同時蒸發氨氣，得到一棕色的油狀物。將產物從熱的異丙醇中結晶，得到 6.5（80%）。熔點 143-145°C，比移值 R<sub>f</sub>= 0.6，在 20% 的甲醇/三氯甲烷中。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  8.24（s，1H），7.68（s，2H），5.75（d，J= 6.16 Hz，1H），5.42（t，J= 5.40 Hz，1H），5.16（d，J= 4.62 Hz，1H），4.99（t，J= 5.39 Hz，1H），4.67（d，J= 4.81 Hz，1H），4.06（d，J= 3.37 Hz，1H），3.89（m，1H），3.54（m，2H）。

### 實施例 9：[(1R, 2R, 4R, 5R)-4-(6-胺基-2-碘代嘌呤-9-

裝

訂

線

## 五、發明說明 (7/5)

### 基)-7,7-二甲基-3,6,8-三噁二環[3.3.0]辛-2-基]甲-1-醇 (6.6)

將 9.6 克的對-甲苯磺酸及 5 毫升的二甲氧基丙烷，加到在 100 毫升丙酮中之 2.0 克 (5.08 毫莫耳) 的(4S, 2R, 3R, 5R)-2-(6-胺基-2-碘代嘌呤-9-基)-5-(羥基甲基)氧戊環-3,4-二醇 (6.5) 溶液中。將反應物在室溫下攪拌 1 小時，此時加入 15 克的碳酸氫鈉，然後再攪拌 3 小時。將殘留物過濾，以乙酸乙酯清洗兩次。然後將濾液在減壓環境下濃縮。將殘留物在矽膠管柱上，以甲醇-三氯甲烷 (1:99) 而色層分析，得到 6.6 (72%)，為一固體。熔點 185-187 °C。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.22 (s, 1H, H-8)，7.69 (s, 2H, NH<sub>2</sub>)，6.00 (d, J= 2.70 Hz, 1H, H-1')，5.21 (m, 1H, H-2')，5.07 (bs, 1H, OH)，4.88 (m, 1H, H-3')，4.13 (m, 1H, H-4')，3.47 (m, 2H, H-5')，1.49 及 1.28 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)。

### 實施例 10：(2S, 1R, 4R, 5R)-4-(6-胺基-2-碘代嘌呤-9-基)-7,7-二甲基-3,6,8-三噁二環[3.3.0]辛烷-2-羧酸 (6.7)

將 0.60 克的氫氧化鉀以及在 50 毫升水中之 1.70 克 (10.8 毫升) 過錳酸鉀溶液，逐滴加到在 200 毫升水中之 1.6 克 (3.7 毫莫耳) [(1R, 2R, 4R, 5R)-4-(6-胺基-2-碘代嘌呤-9-基)-7,7-二甲基-3,6,8-三噁二環[3.3.0]辛-2-基]甲-1-醇 (6.6) 的攪拌溶液中。將混合物在黑暗中，在室溫下置於旁邊 225 小時。然後將反應混合物冷卻至 5-10°C，並藉由在 16 毫升水中之 4 毫升 30% 過氧化氫的溶液而脫色，同

## 五、發明說明 ( 6 )

時使用冰-鹽浴而將溫度維持在 10°C 以下。將混合物經由賽力特矽藻土 (Celite) 而過濾，並將濾液在減壓環境下濃縮至大約 10 毫升，然後以 2N HCl 酸化至 pH 4。將所得的沈澱物濾除，並以乙醚清洗，得到 6.7 (70%)，乾燥後為一白色固體。熔點 187-190°C。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (s, 1H, H-8), 7.62 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.46 (s, 1H, COOH), 6.22 (s, 1H, H-1'), 5.42 (d, J= 5.71 Hz, 1H, H-2'), 5.34 (d, J= 6.16 Hz, 1H, H-3'), 4.63 (s, 1H, H-4'), 1.46 及 1.30 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)。

### 實施例 11: (2S, 3S, 4R, 5R)-5-(6-胺基-2-碘代嘌呤-9-基)-3,4-二羥基氧戊環-2-羧酸 (6.8)

在 80 毫升 50% 甲酸中之 1.72 克 (3.85 毫莫耳) 的 (2S, 1R, 4R, 5R)-4-(6-胺基-2-碘代嘌呤-9-基)-7,7-二甲基-3,6,8-三噁二環[3.3.0]辛烷-2-羧酸 (6.7) 溶液，將其在 80°C 攪拌 1.5 小時。將反應混合物在減壓環境下蒸發，溶解在水中，並再次蒸發此溶液。重複此方法，直到在殘留物中沒有甲酸的氣味為止。從水中再結晶，得到 1.33 克 (85%) 的 6.8，為一白色固體，熔點 221-223°C (dec.)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.31 (s, 1H, H-8), 7.68 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.90 (d, J= 6.55 Hz, 1H, H-1'), 4.42 (m, 1H, H-2'), 4.35 (d, J= 2.31 Hz, 1H, H-4'), 4.22 (m, 1H, H-3')。

### 實施例 12: [(2S, 3S, 4R, 5R)-5-(6-胺基-2-碘代嘌呤-

## 五、發明說明 ( 7 )

### 9-基)-3,4-二羥基氧戊環-2-基]-N-乙基羧醯胺 ( 6.9 )

將 1.15 毫升冰冷的  $\text{SOCl}_2$ ，逐滴加入在 150 毫升無水酒精中之 1.29 克 ( 3.17 毫莫耳 ) (2S, 3S, 4R, 5R)-5-(6-胺基-2-碘代嘧啶-9-基)-3,4-二羥基氧戊環-2-羧酸 ( 6.8 ) 之冷的 (  $5^\circ\text{C}$  ) 及攪拌的溶液中。將混合物在室溫中攪拌隔夜，然後以飽和的碳酸氫鈉水溶液調至 pH 8。將混合物過濾，然後將濾液在減壓環境下濃縮，得到一白色固體，將其乾燥，在  $-20^\circ\text{C}$  下再溶解於 20 毫升乾燥的乙基胺中 3 小時，然後在室溫下隔夜。將反應混合物以無水酒精稀釋，並將沈澱的產物濾除，以乾燥乙醚清洗，得到 530 毫克 ( 72% ) 的 6.9，為一純固體，熔點  $232-234^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  )  $\delta$  8.34 ( s, 1H, H-8 )，8.12 ( t, 1H, NH )，7.73 ( s, 2H,  $\text{NH}_2$  )，5.85 ( d,  $J= 6.93$  Hz, 1H, H-1' )，4.54 ( m, 1H, H-2' )，4.25 ( d,  $J= 1.92$  Hz, 1H, H-4' )，4.13 ( m, 1H, H-3' )，3.28 ( m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  )，1.00 ( t,  $J= 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  )。

**實施例 13：4-(3-{9-[(4S, 5S, 2R, 3R)-5-(N-乙基氨基羧基)-3,4-二羥基氧戊環-2-基]-6-胺基嘧啶-2-基}丙-2-炔基)環己烷羧酸甲基酯 ( DWH-146e )**

將 15 毫克的  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  加到在 5 毫升 TEA 及 5 毫升乙腈中之 25 毫克 ( 0.063 毫莫耳 ) [(2S, 3S, 4R, 5R)-5-(6-胺基-2-碘代嘧啶-9-基)-3,4-二羥基氧戊環-2-基]-N-乙基羧醯胺 ( 6.9 )、16.9 毫克 ( 0.094 毫莫耳 ) ( 5.5 ) 以及 0.75 毫克  $\text{CuI}$  之去除氣體的溶液中。將此溶液在  $70^\circ\text{C}$  攪拌 24 小

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (28)

時，然後將溶液經由賽力特矽藻土過濾，並且在矽膠上以甲醇-三氯甲烷 (5:95) 進行色層分析，得到 **DWH-146e** (24%)。

### 實施例 14：(4-丙-2-炔基環己基)甲基乙酸酯 (5.6)

將乙酸酐 (0.92 毫升，8.25 毫莫耳) 及吡啶 (0.2 毫升，2.5 毫莫耳) 加到在 25 毫升乙醚中的 **5.3** (250 毫克，1.65 毫莫耳) 溶液中。將反應在周圍溫度下攪拌 24 小時。將水加到反應中，有機層更以 10% 碳酸氫鈉萃取。將有機層以硫酸鎂乾燥並蒸發。殘留物在矽膠上以乙酸乙酯-己烷 (5:95) 進行色層分析，得到 **5.6** (47%)。

### 實施例 15：[4-(3-{9-[(4S, 5S, 2R, 3R)-5-(N-乙基氨甲醯基)-3,4-二羥基氧戊環-2-基]-6-胺基嘌呤-2-基}丙-2-炔基)環己基]甲基乙酸酯 (JMR193)

將 25 毫克的  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  加到在 1.3 毫升 TEA 及 4 毫升二甲基甲醯胺中之 125 毫克 (0.29 毫莫耳) [(2S, 3S, 4R, 5R)-5-(6-胺基-2-碘代嘌呤-9-基)-3,4-二羥基氧戊環-2-基]-N-乙基羧醯胺 (**6.9**)、150 毫克 (0.77 毫莫耳) (**5.5**) 以及 1.0 毫克 CuI 之去除氣體的溶液中。將此溶液在 60°C 攪拌 72 小時，然後將溶液經由賽力特矽藻土過濾，並且在矽膠上以甲醇-三氯甲烷 (5:95) 進行色層分析，得到 **JMR-193** (10%)。

### 實施例 16：放射性配位體結合研究

$\text{A}_{2\text{A}}$  受體之結合，是藉由放射性配位體  $^{125}$  碘-ZM241385 而評估。第 1 圖描述藉由選擇性激動劑對於重

## 五、發明說明 ( 9 )

組的人類  $A_{2A}$  腺苷受體結合之競爭。DWH-146e 對於重組的人類  $A_{2A}$  (hA2A) 亞型具有高度的選擇性。對於  $A_3$  受體的選擇性 (未顯示) 是較不令人深刻的, 但仍是大約 50 倍。DWH-146e 較 WRC0470 及 CGS21680, 分別更具有大約 5 及 50 倍的潛力 (第 1 圖)。一個未預期及有趣的發現是酯類 (DWH-146e) 也較酸類 (DWH-146a), 更具有大約 50 倍的潛力 (第 1 圖)。

### 實施例 17: 不同劑量的 JMR-193 對於狗模式中冠狀動脈血流及動脈血壓之影響

所有的實驗都是在禁食的雜種狗上實施, 這些狗以戊基巴比妥酸鈉 (30 毫克/公斤, 靜脈注射) 麻醉。將這些動物插管, 並機械性的以室溫及 4 公分水柱之正的末端吐氣壓而使其吸收氧氣 (Harvard Apparatus)。監測動脈血內氣體 (ABL5 型, Radiometer), 並做適當的調整, 以將 pH 及血內氣體維持在正常的生理範圍之內。將左股靜脈插入 8F 導管, 以用於流體給藥以及另外的麻醉劑之給藥, 如果需要的話。將兩個股動脈插入 8F 導管, 並用於中心體 (microsphere) 參考血液收回。將另一 7F 導管置於右股動脈, 以監測全身性的動脈血壓。將 7F 蜜拉 (Millar) 高精度血壓導管, 經由在左頸動脈中的 8F 鞘而插入至左心室。

在第五肋間的空間上進行胸廓切開術, 並將心臟懸浮於心包支架中。將頸部左側切開, 並將蜜拉血壓導管經由頸動脈而推進去, 直到其尖端停在左心室內側為止。左心室 (LV) 血壓的第一微分 ( $dP/dt$ ) 是藉由電子微分而獲得

## 五、發明說明 (20)

。將喇叭型的聚乙烯試管置於左心房附件中，以測量血壓並注射中心體。將圈套結紮器鬆弛地置於左前降冠狀動脈 (LAD) 的近端部位。將超音波流動探針 (T206, Transonic System 公司) 置於左前降冠狀動脈的更末端部位以及左圍旋冠狀動脈 (LCX)。對於兩種方法，心電圖鉛 II，動脈及左心房血壓，左前降冠狀動脈及左圍旋冠狀動脈血流，以及左心室血壓和其第一微分，都持續地在一 16 道的熱陣列條形圖記錄器 (K2G 型, Astromed 公司) 上監測及記錄。除了類比記錄之外，將所有的生理訊號都數位化，並儲存在一光碟上，以用於後續的分析及檔案的目的。

在外科手術之後，將三隻狗以 10 分鐘靜脈內注入或藉由丸塊給藥的方式，給予各種劑量的 JMR-193，並與靜脈內注射腺苷 (ADO) (250 微克/公斤/分鐘×3 分鐘) 比較血液動力學的反應。如第 2 圖所示，JMR-193 以劑量依賴性的方式，增加 LCX 的冠狀動脈血流，從基線的 42 毫升/分鐘，分別增加到 0.05、0.1、0.2、0.3 及 0.4 微克/公斤/分鐘×10 分鐘的 66、75、124、153 及 140 毫升/分鐘。最大的血流增加量發生在 0.3 微克/公斤/分鐘的劑量，而無明顯的低血壓 (117 到 103 毫米汞柱)，如第 3 圖所示。在最高劑量組，最大的血流量因動脈血壓溫和的下降 (112 到 96 毫米汞柱) 而減少。相較之下，ADO 增加 LCX 血流至 139 毫升/分鐘，但產生明顯的動脈血壓下降，從 109 到 80 毫米汞柱。在終止 JMR-193 的注入之後，血液動力回復

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 71 )

到基線，具有藥物動力學  $t_{1/2} = 12 \pm 2$  分鐘。

以丸塊給藥 (0.3 微克/公斤)，JMR-193 增加 LCX 血流，從 41 到 140 毫升/分鐘，並具有最小的動脈血壓下降 (111 到 100 毫米汞柱) (第 4 圖)。最大的 LCX 血流發生在注射後的 2.3 分鐘，並且血流仍然上升 3-4 分鐘，超過正常的兩倍 (第 4 圖)。這個在丸塊給藥後的延長血流反應，使得 JMR-193 非常適合用於臨床上顯影的方法。綜上所述，這些數據顯示，JMR-193 可有效的作為藥物應激反應劑以及心肌灌注顯影。

### 實施例 18：將 DWH-146e 使用於藥物應激反應灌注顯影中

使用實施例 15 之狗的外科準備。在 15 分鐘的基線穩定期間之後，綁緊 LAD 圈套封阻器以產生危急的 LAD 狹窄症。危急的狹窄症是定義為靜止的冠狀動脈血流沒有產生改變，然而，冠狀動脈血流的儲存卻完全的被破壞。15 分鐘之後，開始 DWH-146e (0.3 微克/公斤/分鐘) 的靜脈內注入，並持續 5 分鐘，此時 LCX 冠狀動脈血流最大。然後將  $^{99m}$  鎔-N-NOET (雙(正-乙基二硫代氨基甲酸基)氨基  $^{99m}$  鎔(V))，具有優異流動-萃取性質的心肌灌注顯影作用劑，靜脈內注射 (8 毫居禮)。5 分鐘後，取得活體內的顯影，然後迅速將動物殺死以避免  $^{99m}$  鎔-N-NOET 再散佈。將心臟移除，並從頂端到底部切成 4 個環形。將心臟切片放置在硬紙卡片上，覆蓋塑膠外膜，並直接在傳統的平面伽瑪攝影機之視準器上，進行心臟切片的活體外顯影。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 7 )

在活體內的顯影上，使用發展用於此目的之標準的核子醫學軟體，進行影像背景的扣除。缺點級數表現為在活體內及活體外心臟影像所得之有興趣的 LAD 及 LCX 區域計數間之 LAD/LCX 的計數比例。在靜脈內注入 DWH-146e 之後，血液動力的參數摘述於表 1 中。

表 1：血液動力參數

	基線	狹窄症	DWH-146 高峰
平均動脈血壓 (毫米汞柱)	100	103	105
心跳 (搏動/分鐘)	109	123	143
LAD 冠狀動脈血流 (毫升/分鐘)	39	37	42
LCX 冠狀動脈血流 (毫升/分鐘)	39	38	185
dP/dt (毫米汞柱/秒)	2906	2713	2606

如上表所示，DWH-146e 的注入，在正常的 LCX 冠狀動脈中，增加冠狀動脈血流將近 5 倍。然而，由於流動限制的冠狀動脈狹窄症之存在，在 LAD 冠狀動脈中的冠狀動脈血流保持固定。因此，當注射  $^{99m}$  鎔-N-NOET 時，在冠狀動脈血流中會有 5:1 的不同。重要地，以 DWH-146e 注入的平均動脈血壓並沒有改變。

從這隻狗的活體內及活體外影像中顯示可易於偵測之大的隔膜前之灌流缺點。對於活體內及活體外的影像， $^{99m}$  鎔-N-NOET 缺點計數比例是相同的，並且相似於在狗中使用腺苷及  $^{201}$  鉍顯影之結果，具有相同程度的冠狀動脈狹窄症。

## 五、發明說明(續)

由這個新型腺苷  $A_{2A}$  受體亞型激動劑所引起之優異的冠狀動脈血流不同，可使用藥物應激反應灌流顯影而易於偵測。將近 5 倍的冠狀動脈血流增加而沒有低血壓的發展，顯示本發明的化合物可有效於作為臨床顯影之血管擴張劑。

### 實施例 19：將 DWH-146e 的靜脈內丸塊使用於藥物應激反應灌流顯影中

使用實施例 15 之狗的外科準備。在 15 分鐘的基線穩定期間之後，綁緊 LAD 圈套封阻器以產生危急的 LAD 狹窄症。危急的狹窄症是定義為靜止的冠狀動脈血流沒有產生改變，然而，冠狀動脈血流的儲存卻完全的被破壞。15 分鐘之後，給藥 DWH-146e (0.25-1.5 微克/公斤) 的丸塊注射。靜脈內注射  $^{99m}$  鎳-薩湯米比 (8 毫居禮)。5 分鐘後，取得活體內的顯影，然後迅速將動物殺死。將心臟移除，並從頂端到底部切成 4 個環形。將心臟切片放置在硬紙卡片上，覆蓋塑膠外膜，並直接在傳統的平面伽碼攝影機之視準器上，進行心臟切片的活體外顯影。

當藉由靜脈內丸塊注射而給藥時，DWH-146e 以劑量依賴性的方式，增加冠狀動脈的血流 (第 6 圖)。0.5-1.5 微克/公斤範圍內的丸塊劑量，產生冠狀動脈血流 3-5 倍的增加，而沒有產生臨床上明顯的低血壓 (第 6 圖及第 7 圖)。

如第 8 圖所示，在靜脈內丸塊注射 (1.4 微克/公斤) 之後，冠狀動脈血流快速地增加，並且達到持續數分鐘的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (24)

高原期。然後，冠狀動脈血流回復到基線，具有大約 3 分鐘的藥物動力學之半生期，並且在 20 分鐘內完全恢復到基線。在第 8 圖中，最高血流的平均時間是  $2.4 \pm 0.1$  分鐘，平均  $t_{1/2}$  是  $2.9 \pm 0.5$  分鐘。“y” 值係使用下式而計算：

$$y = 249.7 \times e^{(-X/3.85)} = 0.31 \times X + 54.2$$

以及 r 是 0.996。

在同樣的狗中，當把對靜脈內丸塊注射 DWH-146e (0.5 微克/公斤) 之冠狀動脈血流反應，與對靜脈內注入線苳 (250 微克/公斤/分鐘  $\times$  3 分鐘) 之冠狀動脈血流反應相比較時 (第 9 圖)，可觀察到以丸塊注射 DWH-146e 的血流增加級數較大，以及反應的持續期間至少是如標準的 3 分鐘線苳注入一樣長。

所有的公開文獻、專利及專利文件，都納入此處作為參考文獻，如同個別地納入作為參考文獻。本發明已說明有關的各種特定及較佳具體實施例及技術。然而，應了解的是，在不脫離本發明的精神及範疇之外，可對本發明進行許多的更動及潤飾。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

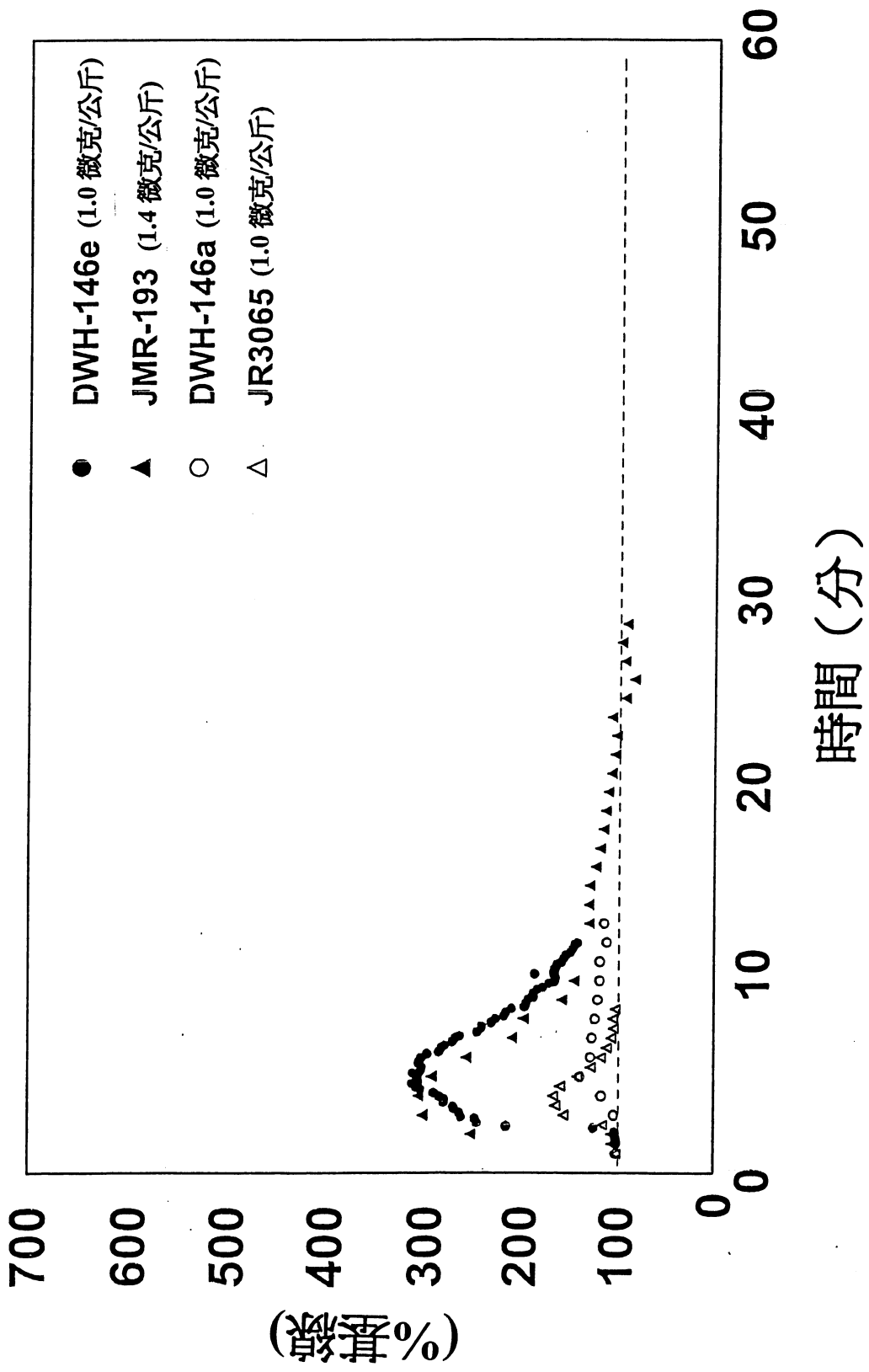


圖 A

## 六、申請專利範圍

Z'各自獨立為(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基，可視需要地以 1-3 個 S 或非過氧化物的 O 間斷，或不存在，以及 n 是 1-3；或其藥學上可接受的鹽類，以及一載體。

2. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該哺乳動物是人類。

3. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 X 是-CH<sub>2</sub>OH 或-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>。

4. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 R<sup>3</sup> 是 H，以及 R<sup>4</sup> 是(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中每個 R 是 H 或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基。

6. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 Z'是-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-。

7. 如申請專利範圍第 6 項之藥學組成物，其中 Z 是-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-。

8. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 R<sup>1</sup> 是環己基或環戊基。

9. 如申請專利範圍第 8 項之藥學組成物，其中 X 是(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基羰基、C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> 或乙醯氧基。

10. 如申請專利範圍第 7 項之藥學組成物，其中 X 是羧基。

11. 如申請專利範圍第 7 項之藥學組成物，其中 X-Z 及 Z'是反式。

12. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 R 是

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

H, X 是乙基胺基羰基, 以及  $R^1$  是 2-(4-甲氧基羰基-環己基甲基)乙炔基或 2-(4-羧基環己基甲基)乙炔基。

13. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物, 其中 R 是 H, X 是乙基胺基羰基, 以及  $R^1$  是 2-(4-乙醯氧基甲基-環己基甲基)乙炔基。

14. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物, 其係用於選擇自放射性藥學心肌灌注顯影、心室功能顯影以及測量冠狀動脈血流速度的方法所組成的族群中之診斷技術中。

15. 如申請專利範圍第 14 項之藥學組成物, 其中該放射性藥學心肌灌注顯影是選擇自平面閃爍造影術、單光子散射之電腦斷層掃描法 (SPECT)、陽電子散射斷層掃描法 (PET)、核磁共振 (NMR) 顯影、灌注對比超音波心臟動態診斷、數位扣減血管造影法 (DSA) 以及極快速 X 光之電腦斷層掃描法 (CINE CT) 所組成的族群中。

16. 如申請專利範圍第 15 項之藥學組成物, 其中該組成物包括一具有選擇自鉈-201、鎳-99m、氮-13、鉀-82、碘-123 及氧-15 所組成的族群中之放射核的放射性藥學作用劑。

17. 如申請專利範圍第 16 項之藥學組成物, 其中該放射性藥學心肌灌注顯影是閃爍造影術, 以及該放射性藥學作用劑是鉈-201。

18. 如申請專利範圍第 14 項之藥學組成物, 其中該心室功能顯影技術是選擇自超音波心臟動態診斷、對比心室 X 光攝影術及放射核心室 X 光攝影術所組成的族群中。

## 六、申請專利範圍

19. 如申請專利範圍第 13 項之藥學組成物，其中該心室功能顯影技術是超音波心臟動態診斷。

20. 如申請專利範圍第 14 項之藥學組成物，其中該測量冠狀動脈血流速度的方法是選擇自都卜勒 (Doppler) 血流導管、數位扣減血管造影法以及放射性藥學顯影技術所組成的族群中。

21. 如申請專利範圍第 14 項之藥學組成物，其中該測量冠狀動脈血流速度的方法是都卜勒血流導管。

22. 如申請專利範圍第 16 項之藥學組成物，其中該放射性藥學作用劑是鎳-99m-薩湯米比 (sestamibi)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

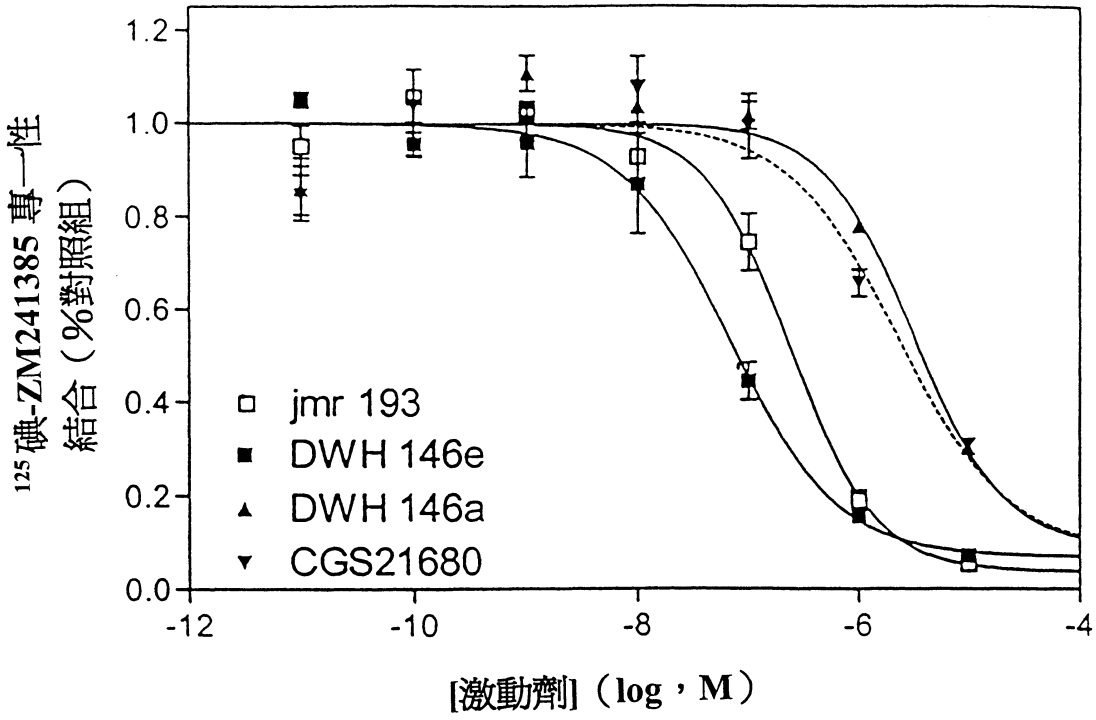
裝

訂

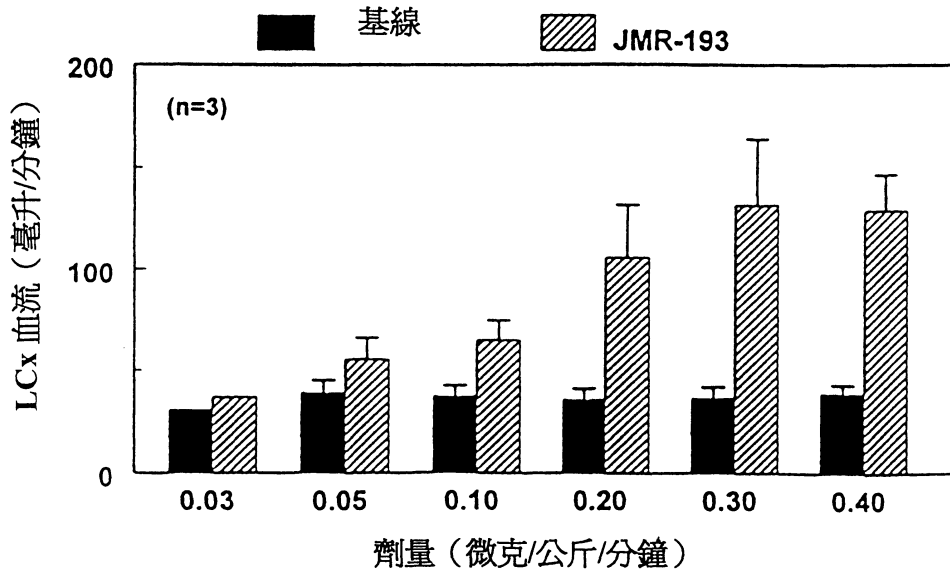
線

公告本

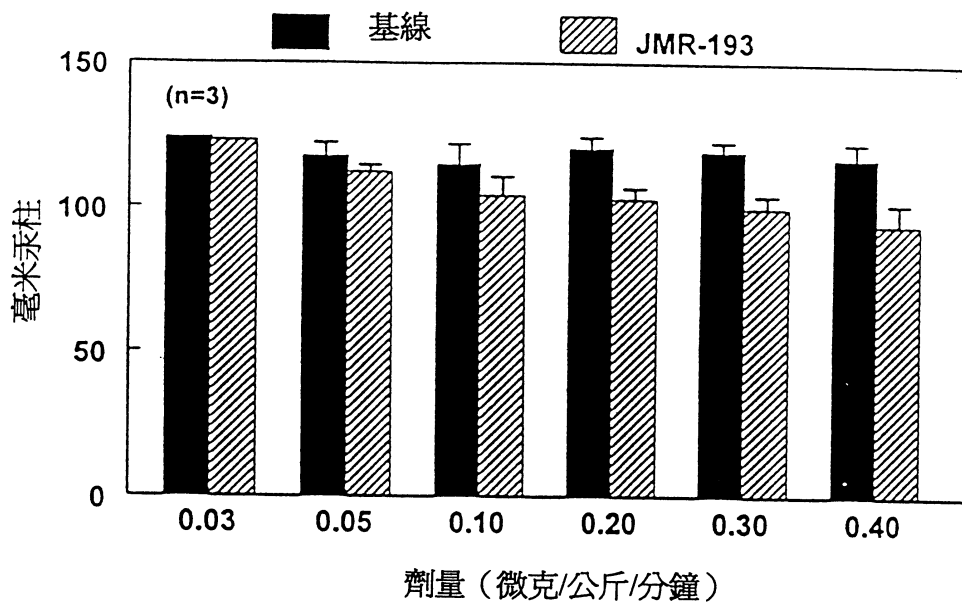
AP111576/5



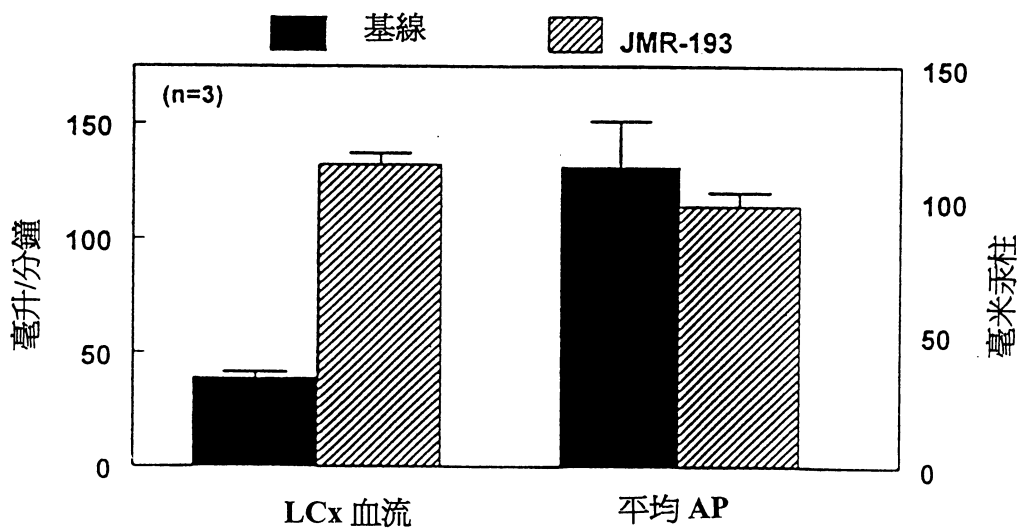
第 1 圖



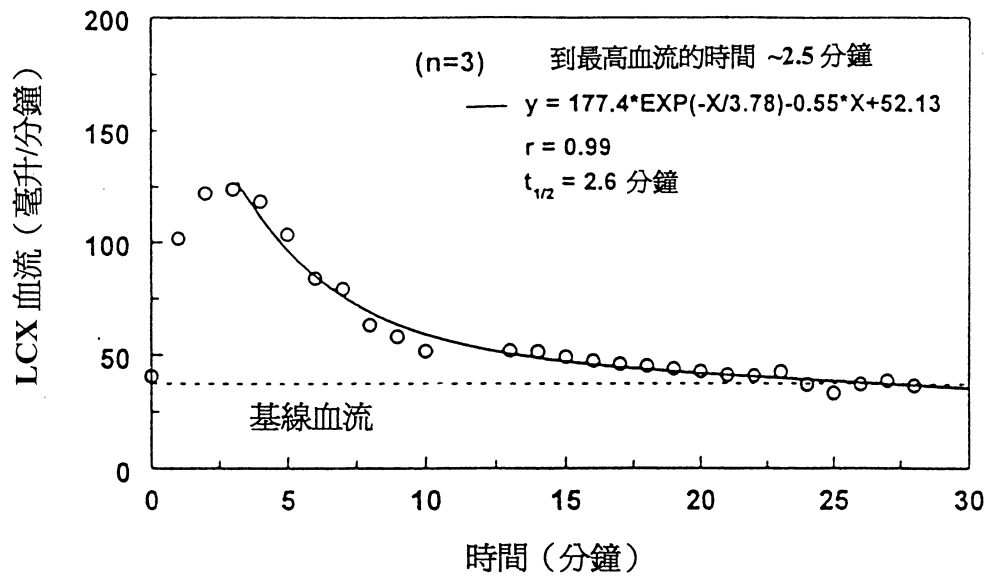
第 2 圖



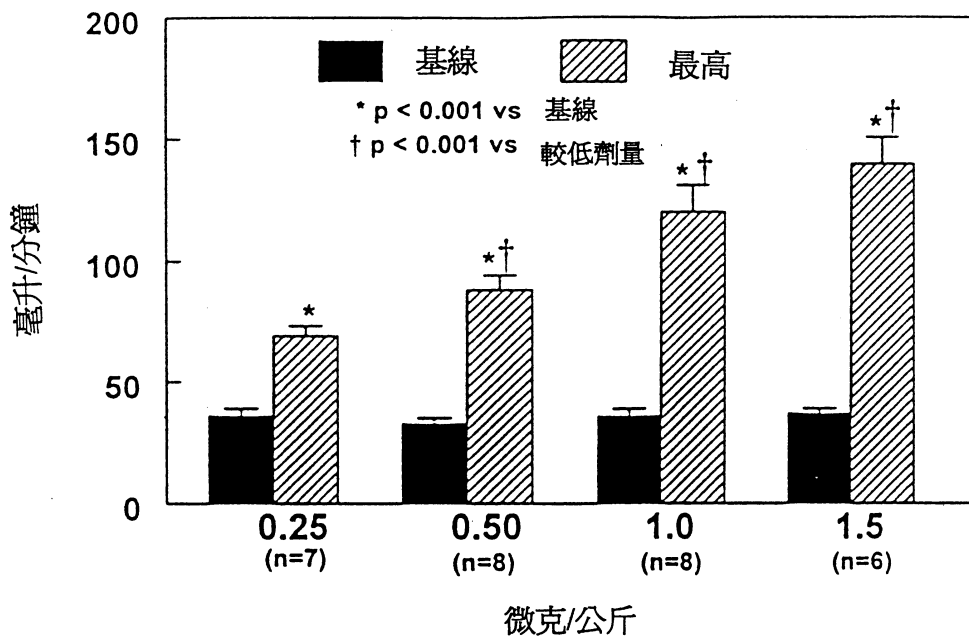
第 3 圖



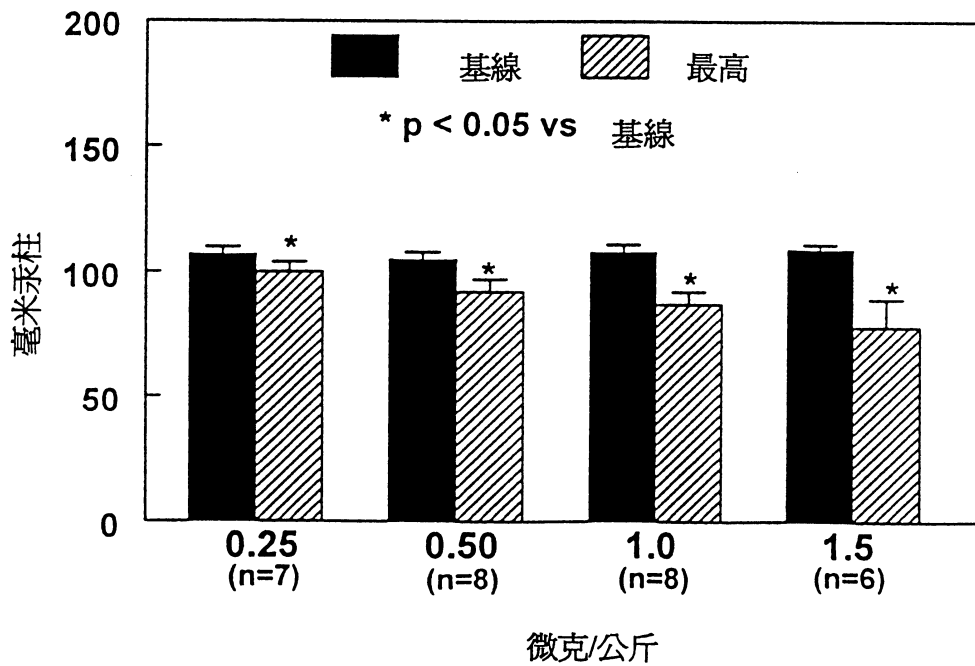
第 4 圖



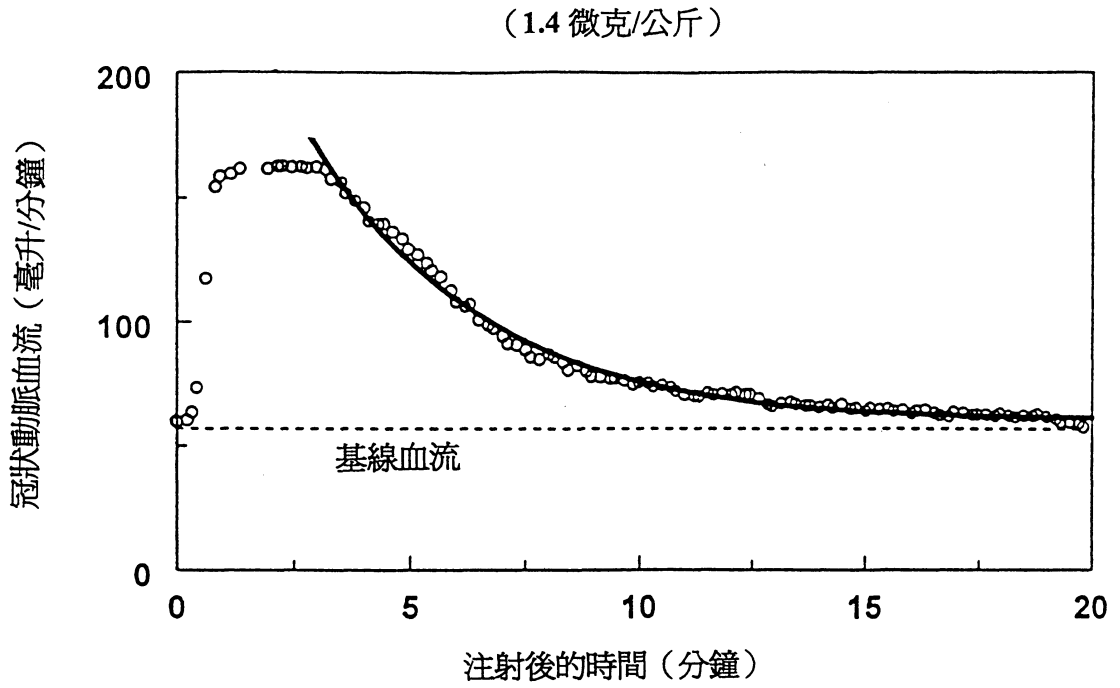
第5圖



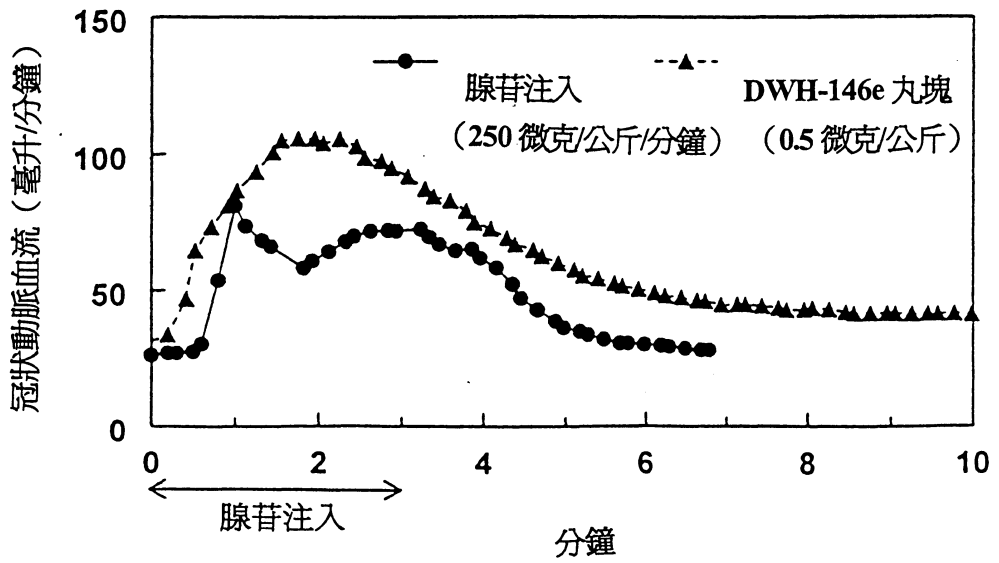
第 6 圖



第 7 圖



第 8 圖



第 9 圖

92.1.20

公告本

申請日期	89.6.14.
案號	89111546
類別	C07H19/00, A61K 31/2026

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

585870

## 發明專利說明書

一、發明名稱	中文	一種診斷冠狀動脈狹窄症之腺苷 A <sub>2A</sub> 受體作用劑組成物
	英文	A COMPOSITION OF A <sub>2A</sub> ADENOSINE RECEPTOR AGENT FOR DIAGNOSING CORONARY ARTERY STENOSIS
二、發明人	姓名	(1)喬伊 M. 林登 (2)大衛 K. 葛洛維 (3)喬治 A. 貝勒 (4)提摩西 麥可唐諾
	國籍	美國
住、居所		(1)美國.維吉尼亞州 22903 夏勒村,哈維路 207 號 (2)美國.維吉尼亞州 22903 夏勒村,康橋廣場 1625 號 (3)美國.維吉尼亞州 22903 夏勒村,洛格比路 714 號 (4)美國.維吉尼亞州 22903 夏勒村,傑佛遜公園廣場 2625 號
三、申請人	姓名 (名稱)	維吉尼亞大學專利基金會
	國籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國.維吉尼亞州 22903-2442 夏綠蒂村,1-110 棟, 西緬街 1224 號
	代表人姓名	約翰 P. 布林

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 7 )

(c) 每個  $R^2$ 、 $R^3$  及  $R^4$  各自獨立，是氫、 $C_{1-6}$  烷基；以 1-3 個  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-7}$  環烷基、 $C_{1-6}$  烷基硫基、鹵素、羥基、胺基、單( $C_{1-6}$  烷基)胺基、二( $C_{1-6}$  烷基)胺基或  $C_{6-10}$  芳基取代的  $C_{1-6}$  烷基，其中芳基可以下列基團所取代：1-3 個鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、羥基、胺基、單( $C_{1-6}$  烷基)胺基或二( $C_{1-6}$  烷基)胺基； $C_{6-10}$  芳基；或以 1-3 個鹵素、羥基、胺基、單( $C_{1-6}$  烷基)胺基、二( $C_{1-6}$  烷基)胺基或  $C_{1-6}$  烷基所取代的  $C_{6-10}$  芳基；

(d)  $R^1$  是  $(X-(Z)-)_n[(C_{3-10})\text{環烷基}](Z')-$ ，其中  $Z$  及  $Z'$  各自獨立，是 ( $C_1-C_6$ ) 烷基，可視需要地以 1-3 個  $S$  或非過氧化物的  $O$  間斷，或不存在，以及  $n$  是 1-3；或其藥學上可接受的鹽類，其中，此量是有效於提供冠狀動脈血管擴張；以及

(2) 對該哺乳動物實施一技術，以偵測及/或測定該冠狀動脈狹窄症的嚴重性。

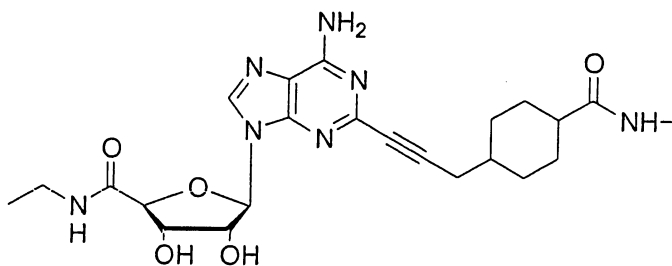
本發明提供一種式 I 化合物，以用於醫療檢驗方法，較佳地是在人類病患中，用於偵測因冠狀動脈疾病所引起的冠狀動脈狹窄症之出現，並評估冠狀動脈狹窄症的嚴重性。本發明提供使用式 I 化合物，以製造藥物血管擴張劑，其可用於灌流顯影技術，以診斷及評估冠狀動脈狹窄症的程度。雖然冠狀動脈狹窄症可以是由於冠狀動脈疾病所引起（也就是，動脈硬化），但它也可由血管造形術、移植膜的配置或失效，以及其類似物所引起。

較佳的灌流顯影技術是平面或單光子散射之電腦斷層

**實施例 20：藥物應激反應灌流顯影**

接著如實施例 17 所述的外科準備，狗被施予 DWH-146e，JR-3065 或 DWH-146a（劑量 1.0 微克/公斤）的丸塊劑量或 JMR-193（劑量 1.4 微克/公斤）的丸塊劑量且記錄血液動力學的反應。DWH-146e 及 JMR-193 增加 LCX 冠狀動脈血流將近 5 倍。JR-3065 增加 LCX 冠狀動脈血流將近 2 倍且 DWH-146a 亦顯示於冠狀動脈血流的增加。在 15 分鐘內，所有這些化合物之血液動力學回復到基線。該結果例示於圖 A。在圖 A 中，Y 軸表示冠狀動脈血流（100% 係為正常）。

JR-3065 化合物具有下列結構：



JR3065

四、中文發明摘要（發明之名稱：

)

一種診斷冠狀動脈狹窄症之腺苷  $A_{2A}$  受體作用劑組成物

本發明提供一種使用  $A_{2A}$  腺苷受體激動劑作為血管擴張劑之方法，以偵測冠狀動脈狹窄症的出現並評估冠狀動脈狹窄症的嚴重性。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

訂

英文發明摘要（發明之名稱：

)

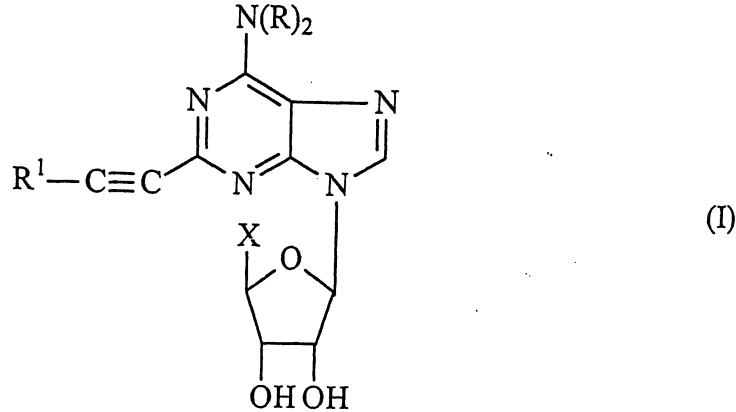
**A COMPOSITION OF  $A_{2A}$  ADENOSINE RECEPTOR AGENT  
FOR DIAGNOSING CORONARY ARTERY STENOSIS**

A method is provided employing  $A_{2A}$  adenosine receptor agonists as vasodilators to detect the presence and assess the severity of coronary artery stenosis.

線

## 六、申請專利範圍

1. 一種診斷哺乳動物之冠狀動脈狹窄症之藥學組成物，其包括一有效量之式 (I) 化合物：



其中：

(a) 每個 R 各自獨立為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、苯基或苯基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

(b) X 是 -CH<sub>2</sub>OH、-CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、-OC(O)R<sup>2</sup> 或 C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>；

(c) 每個 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及 R<sup>4</sup> 各自獨立為 H、C<sub>1-6</sub> 烷基；以 1-3 個 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基硫基、鹵素、羥基、胺基、單(C<sub>1-6</sub> 烷基)胺基、二(C<sub>1-6</sub> 烷基)胺基或 C<sub>6-10</sub> 芳基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基，其中芳基可以 1-3 個鹵素、C<sub>1-6</sub> 烷基、羥基、胺基、單(C<sub>1-6</sub> 烷基)胺基或二(C<sub>1-6</sub> 烷基)胺基所取代；C<sub>6-10</sub> 芳基；或以 1-3 個鹵素、羥基、胺基、單(C<sub>1-6</sub> 烷基)胺基、二(C<sub>1-6</sub> 烷基)胺基或 C<sub>1-6</sub> 烷基所取代的 C<sub>6-10</sub> 芳基；

(d) 每個 R<sup>3</sup> 及 R<sup>4</sup> 各自獨立為氫、C<sub>3-7</sub> 環烷基，或是 R<sup>2</sup> 含意中的任何一種；以及

(e) R<sup>1</sup> 是 (X-(Z)-)<sub>n</sub>[(C<sub>3-10</sub>)環烷基]-(Z')-，其中 Z 及