

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810136154.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 11 月 26 日

[11] 公开号 CN 101310724A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/4515 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

[22] 申请日 2003.12.17

[21] 申请号 200810136154.8

分案原申请号 200380107087.2

[30] 优先权

[32] 2002.12.19 [33] US [31] 60/435321

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州凯尼尔沃斯盖洛平希尔
路 2000 号

[72] 发明人 M·葛兹拉 J·C·杭特
A·庞德 G·瓦提

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 邹 锋 黄可峻

权利要求书 3 页 说明书 40 页 附图 1 页

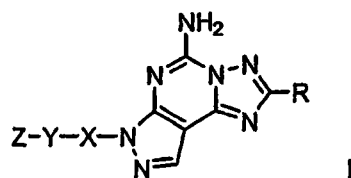
[54] 发明名称

腺苷 A_{2a}受体拮抗剂的应用

[57] 摘要

本发明公开了用于预防或治疗锥体外综合征 (EPS)、张力失常、下肢不宁综合征 (RLS) 或睡眠中周期性腿动 (PLMS) 的方法, 包括单独施用腺苷 A_{2a}受体拮抗剂或者与可用于治疗 EPS、张力失常、RLS 或 PLMS 的其它药物联合施用腺苷 A_{2a}受体拮抗剂。

1. 一种腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂在制备用于治疗或预防锥体外综合征或张力失常的药物中的用途，其中所述腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂是下式所示化合物



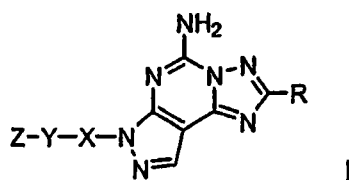
或其可药用盐或溶剂化物，其中 R 和 Z-Y 如下表所定义：

Z-Y-	R

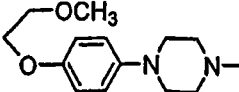
2. 权利要求 1 的用途，其中所述锥体外综合征是由于用典型抗精神病药物或非典型抗精神病药物进行治疗所致。

3. 权利要求 2 的用途，还包括抗精神病药物在制备用于与腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂药物联合使用的药物中的用途。

4. 一种药盒，所述药盒在单一包装的分开容器中，包含联合使用以治疗或预防因抗精神病药物治疗所致 EPS 的药物组合物，其中一个容器包括在可药用载体中含有效量的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂的药物组合物，并且其中分开的容器包括含有效量的抗精神病药物的药物组合物，其中所述腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂是下式所示化合物



或其可药用盐或溶剂化物，其中 R 和 Z-Y 如下表所定义：

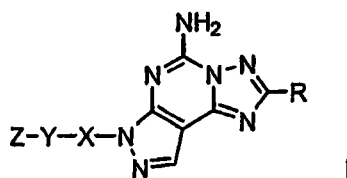
Z-Y-	R
	

5. 权利要求 1 的用途，其中所述药物是用于治疗原发性张力失常或由于使用可卡因所致的张力失常。

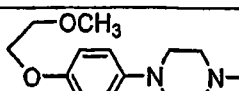
6. 权利要求 1 的用途，其中所述药物是用于治疗或预防由于用三环类抗抑郁剂、锂或抗惊厥剂治疗所致的张力失常。

7. 权利要求 6 的用途，还包括三环类抗抑郁剂、锂或抗惊厥剂在制备用于与腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂药物联合使用的药物中的用途。

8. 一种药盒，所述药盒在单一包装的分开容器中，包含联合使用以治疗或预防因三环类抗抑郁剂、锂或抗惊厥剂治疗所致张力失常的药物组合物，其中一个容器包括在可药用载体中含有效量的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂的药物组合物，并且其中分开的容器包括含有效量的三环类抗抑郁剂、锂或抗惊厥剂的药物组合物，其中所述腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂是下式所示化合物



或其可药用盐或溶剂化物，其中 R 和 Z-Y 如下表所定义：

Z-Y-	R
	

9. 腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂在制备用于治疗下肢不宁综合征或睡眠中周期性腿动的药物中的用途，其中所述腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂是下式所示化合物

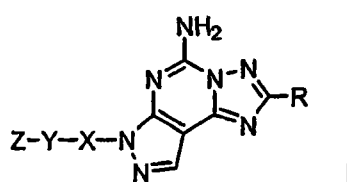


或其可药用盐或溶剂化物，其中 R 和 Z-Y 如下表所定义：

Z-Y-	R

10. 权利要求 9 的用途，还包括左旋多巴/卡比多巴、左旋多巴/苄丝肼、多巴胺激动剂、苯并二氮杂䓬类药物、阿片类药物、抗惊厥剂或铁在制备用于与腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂药物联合使用的药物中的用途。

11. 一种药盒，所述药盒在单一包装的分开容器中，包含联合使用以治疗下肢不宁综合征或睡眠中周期性腿动的药物组合物，其中一个容器包括在可药用载体中含有效量的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂的药物组合物，并且其中分开的容器包括含有效量的多巴胺激动剂、苯并二氮杂䓬类药物、阿片类药物、抗惊厥剂或铁的药物组合物，其中所述腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂是下式所示化合物



或其可药用盐或溶剂化物，其中 R 和 Z-Y 如下表所定义：

Z-Y-	R

腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂的应用

本申请为中国发明专利申请 200380107087.2 (以 2003 年 12 月 17 日为申请日, 以“腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂的应用”为发明名称, 是 PCT 国际专利申请 PCT/US2003/040456 进入中国国家阶段的申请) 的分案申请。

技术领域

本发明涉及腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂在治疗以下病症中的应用: 在急性及长期使用几乎所有抗精神病药物后发生的, 涉及锥体外运动系统的多种神经综合征(即锥体外综合征)。本发明还涉及腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂在治疗其他异常运动障碍例如下肢不宁综合征(RLS)和睡眠中周期性腿动(PLMS)方面的应用。

背景技术

锥体外综合征(EPS)为一系列与使用抗精神病药物有关的不利神经反应的通称。有 6 类不同的 EPS-有关神经综合征, 其中 4 种, 即张力失常、静坐不能、假性帕金森病(帕金森综合征)及延发性运动障碍在服用抗精神病药物治疗的患者中特别普遍。张力失常是肌肉群, 特别是颈部、下颏、背部、咽头及喉头的疼痛痉挛。其最常见于用抗精神病药物治疗的年轻男性, 但是也可与使用可卡因、三环类抗抑郁剂、锂和抗惊厥剂例如苯英妥和卡马西平有关。假性帕金森病自身表现为运动不能(强直、僵硬和缓慢随意运动、驼背、曳步行走)和颤抖以及在疗法开始后数周或数月内发生的这些症状。静坐不能自身表现为特制是运动多动的强的、主观内感觉的苦恼或不舒服。常误解为激动或焦虑, 此常见的综合征常不能诊断并且对治疗有最小的反应。延发性运动障碍为后期出现的与长期使用精神安定药物有关的综合征。其更常发生于年长患者, 并且特性是脸部、眼睑、口部、舌头、四肢和躯体的刻板、反复、不随意、快速的舞蹈症样运动。

EPS 在使用典型抗精神病药物时更为盛行, 但也曾报导在使用非典型药物时发生。典型抗精神病药物包括洛沙平、氟哌啶醇、氯丙嗪、丙氯拉嗪和替沃塞吨。非典型抗精神病药物包括氯氮平、奥氮平、洛

沙平、喹硫平、齐拉西酮和利培酮。

静坐不能也是 RLS 和 PLMS 以及 PLMD (周期性腿 (或肢体) 运动障碍) 的特征。RLS 为一般障碍, 其导致患者对于移动其腿有不能抵抗和不愉快的渴望; 其常在静止时和/或夜间显现, 并且可能会扰乱睡眠。不具典型 RLS 症状, 但会表现周期性腿移动而对睡眠带来不利影响的患者被诊断为 PLMS。RLS 和 PLMS 的治疗已包括左旋多巴/卡比多巴、左旋多巴/苄丝肼、多巴胺激动剂如普拉克索和罗匹尼罗 (ropinerole), 苯并二氮杂䓬类药物, 阿片类药物, 抗惊厥剂及铁 (硫酸亚铁)。RLS 和 PLMS 已广泛述于文献中, 例如 Saletu 等人, 神经精神生物学, 41, 4 (2000), 第 190-9 页。

嘌呤核苷酸, 腺苷已知为中枢 (CNS) 和外周神经系统中多数生理功能的内源性调节剂。

腺苷通过与一类膜特异性受体来施加其生物作用, 这些受体属于 G 蛋白偶联受体超家族。生物化学及药理研究与分子生物学的进展一起, 已经鉴定出至少 4 种腺苷受体亚型: A_1 、 A_{2a} 、 A_{2b} 和 A_3 。腺苷类似物能够与已经鉴定出的 A_1 、 A_{2a} 、 A_{2b} 和 A_3 受体的拮抗剂相互作用。

在 CNS 中, 数据显示 A_{2a} 受体以高密度存在于基础神经节中, 其已知在控制良好运动中很重要。此外, A_{2a} 受体的选择性拮抗剂在药理上很重要, 因为其表现出降低运动损伤的效力, 因而改善了神经变性疾病, 例如帕金森病及相关运动障碍 (例如亨廷顿舞蹈病) 中的功能。 A_{2a} 拮抗剂似乎表现出, 与带来治疗指数提高的当前多巴胺能治疗相比, 降低副作用的倾向 (例如无运动障碍)。 A_{2a} 拮抗剂还具有抗抑郁性质和刺激认知功能。一些黄嘌呤相关化合物经发现为 A_1 受体选择性拮抗剂, 并且已经发现黄嘌呤和非黄嘌呤化合物具有高的 A_{2a} 亲和力, 而有者不同程度的 A_{2a} 对 A_1 选择性。腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂已经在现有技术中公开过, 例如公开于 WO 95/01356 和 US 6,630,475 中。

发明内容

本发明涉及一种治疗或预防锥体外综合征 (例如张力失常、静坐不能、假性帕金森病及延发性运动障碍) 的方法, 包括给有此需要的患者施用治疗有效量的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂。特别地, 本发明方法是用于在用具有诱导 EPS 副作用的抗精神病药物治疗的患者中治疗或预防 EPS。腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂可在 EPS 症状发作后给药, 或腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂可

在施用抗精神病药物开始时给药，以预防 EPS 发生。本发明因此还包括一种治疗或预防由抗精神病药物诱导的 EPS 的方法，包括给有此需要的患者施用抗精神病药物与腺苷 A_{2a} 拮抗剂的组合。更特别地，本发明涉及一种使用一些腺苷 A_{2a} 拮抗剂于单一治疗或联合治疗的方法。

本发明还涉及治疗初级(原发性)张力失常以及在因用三环类抗抑郁剂、锂或抗惊厥剂治疗或曾使用可卡因而导致表现出张力失常的患者中治疗或预防张力失常，包括给有此需要的患者施用治疗有效量的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂。当张力失常因三环类抗抑郁剂、锂或抗惊厥剂治疗所致时，腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂可在张力失常的症状表现出之后给药，或腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂可在施用三环类抗抑郁剂、锂或抗惊厥剂开始时给药，以预防张力失常发生。本发明因此还包括一种治疗或预防由三环类抗抑郁剂、锂或抗惊厥剂诱导的张力失常的方法，包括给有此需要的患者施用腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂与三环类抗抑郁剂、锂或抗惊厥剂的组合物。

本发明还涉及 RLS 或 PLMS 的治疗，包括给有此需要的患者施用治疗有效量的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂。本发明还包括一种治疗 RLS 或 PLMS 的方法，包括给有此需要的患者联合施用腺苷 A_{2a} 拮抗剂与可用于治疗 RLS 或 PLMS 的另一种药物利左旋多巴/卡比多巴、左旋多巴/苄丝肼、多巴胺激动剂、苯并二氮杂䓬类药物、阿片类药物、抗惊厥剂或铁。

在另一个方面，本发明涉及一种药盒，所述药盒在单一包装的分开容器中，包含联合使用以治疗或预防因抗精神病药物治疗所致 EPS 的药物组合物，其中一个容器包括在可药用载体中含有效量的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂的药物组合物，并且其中分开的容器包括含有效量的抗精神病药物的药物组合物。

在另一个方面，本发明涉及一种药盒，所述药盒在单一包装的分开容器中，包含联合使用以治疗或预防因三环类抗抑郁剂、锂或抗惊厥剂治疗所致张力失常的药物组合物，其中一个容器包括在可药用载体中含有效量的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂的药物组合物，并且其中分开的容器包括含有效量的三环类抗抑郁剂、锂或抗惊厥剂的药物组合物。

在另一个方面，本发明涉及一种药盒，所述药盒在单一包装的分开容器中，包含联合使用以治疗 RLS 或 PLMS 的药物组合物，其中一个容器包括在可药用载体中含有效量的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂的药物组合物，

并且其中分开的容器包括含有效量的左旋多巴/卡比多巴、左旋多巴/苄丝肼、多巴胺激动剂、苯并二氮杂䓬类药物、阿片类药物、抗惊厥剂或铁的药物组合物。

本发明还涉及单独或者与上述其它活性剂组合的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂在制备用于治疗或预防 EPS、张力失常、RLS 或 PLMS 的药物中的应用。

附图说明

通过下面的描述与附图可更全面地理解本发明,其中所述附图是关于在 *Cebus apella* 猴子中用 haloperidol 诱导的 EPS。

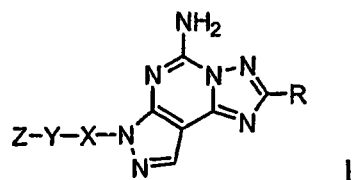
附图 1A 图示说明了化合物 A (1 - 30 mg/kg, p.o.) 对于最大 EPS 分数的影响。

附图 1B 表示与载体对照组相比,每一治疗组中 EPS 开始的平均延迟。

具体实施方式

任何腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂都可用于本发明的方法中。可用于本发明方法的合适的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂可通过下述结合分析来鉴定。合适的腺苷 A_{2a} 拮抗剂的具体实例包括在一些专利和专利申请中公开的化合物,例如 WO 95/01356; US 5,565,460; US 6,630,475 B2; US 5,935,964; WO 03/032996; WO 03/048165; WO 03/048164; WO 03/048163; 且 WO 01/02409。具体来说,这些专利和专利申请公开了以下化合物。

US 6,630,475 B2 公开了具式 I 的化合物

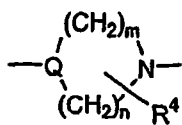


或其可药用盐,其中

R 为 R^1 -咪唑基、 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 环烯基;

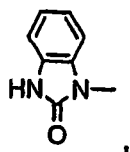
X 为 C_2 - C_6 亚烷基或 $-C(O)CH_2-$;

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

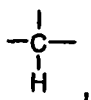


且

Z 为 R^5 -苯基、 R^5 -苯基 (C_1 - C_6) 烷基、 R^5 -杂芳基、二苯基甲基、 R^6 -C(O)-、 R^6 -SO₂-、 R^6 -OC(O)-、 R^7 -N(R^8)-C(O)-、 R^7 -N(R^8)-C(S)-、



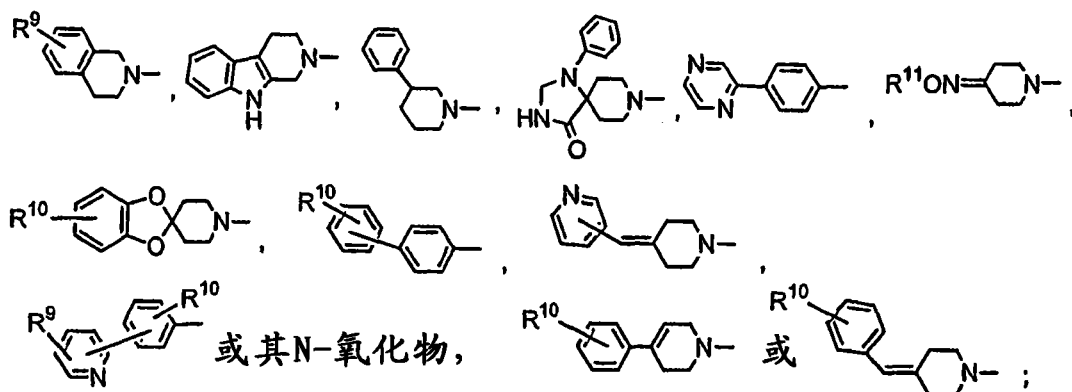
苯基-CH(OH)-或苯基-C(=NOR²)-; 或者或当 Q 为



时, Z 还为苯基氨基或吡啶基氨基;

或者

Z 和 Y 一起是

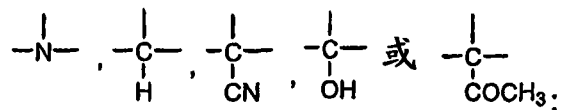


R^1 为 1 至 3 个独立地选自下列的取代基: 氢、 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基和 C_1 - C_6 烷基磺酰基;

R^2 和 R^3 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基;

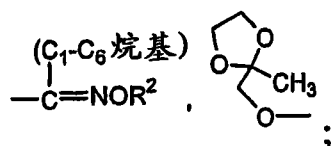
m 和 n 独立地为 2 - 3;

Q 为



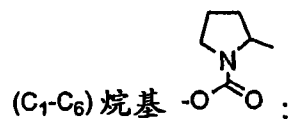
R^4 为 1-2 个独立地氢和 C_1-C_6 烷基的取代基, 或者在同一碳上的两个 R^4 取代基可形成=O;

R^5 为 1 至 5 个独立地选自下列的取代基: 氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、-CN、二((C_1-C_6) 烷基)氨基、-CF₃、-OCF₃、乙酰基、-NO₂、羟基(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)-烷氧基羰基(C_1-C_6)-烷氧基、(C_3-C_6) 环烷基(C_1-C_6) 烷氧基、二-((C_1-C_6) 烷基)氨基(C_1-C_6) 烷氧基、吗啉基、(C_1-C_6) 烷基-SO₂-、(C_1-C_6) 烷基-SO-(C_1-C_6) 烷氧基、四氢吡喃氧基、(C_1-C_6) 烷基羰基(C_1-C_6)-烷氧基、(C_1-C_6)-烷氧基羰基、(C_1-C_6) 烷基羰氧基(C_1-C_6)-烷氧基、-SO₂NH₂、苯氧基、



或者相邻的 R^5 取代基一起为 -O-CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O-、-O-CF₂-O- 或 -O-CF₂CF₂-O-, 并且与其所连结的碳原子形成环;

R^6 为 (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) 环烷基、(C_1-C_6) 烷基-OC(O)-NH-(C_1-C_6) 烷基、二-((C_1-C_6) 烷基)氨基甲基或



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

R^8 为氢或 C_1-C_6 烷基; 或者 R^7 和 R^8 一起为 -(CH₂)_p-A-(CH₂)_q, 其中 p 和 q 独立地为 2 或 3, 且 A 为一个键、-CH₂-、-S-或-O-, 并且与其所连结

的氮形成环;

R^9 为 1-2 个独立地选自下列的基团: 氢、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 $-CF_3$ 和 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基;

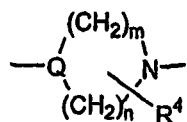
R^{10} 为 1 至 5 个独立地选自下列的取代基: 氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_1-C_6 烷基氨基、二- $((C_1-C_6)$ 烷基) 氨基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 和 $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6)$ 烷基;

R^{11} 为 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) 氨基 (C_1-C_6) 烷基、吡咯烷基 (C_1-C_6) 烷基或哌啶子基 (C_1-C_6) 烷基;

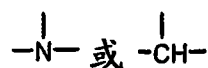
R^{12} 为 H 或 C_1-C_6 烷基; 且

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

优选的式 I 化合物是定义如下的那些: 其中 R 为 R^1 -呋喃基、 R^1 -噻吩基、 R^1 -吡咯基或 R^{10} -苯基, 更优选为 R^1 -呋喃基。 R^1 优选为氢或卤素。另一组的优选化合物是定义如下的那些: 其中 X 为亚烷基, 优选为亚乙基。Y 优选为

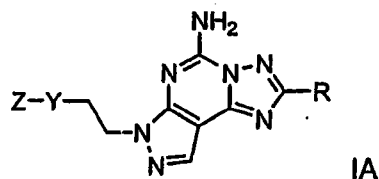


, 其中 Q 为



, 且 Q 优选为氮。优选地, m 和 n 各为 2, 且 R^4 为 H。Z 的优选定义为 R^5 -苯基、 R^5 -杂芳基、 $R^6-C(O)-$ 或 R^6-SO_2- 。 R^5 优选为 H、卤素、烷基、烷氧基、羟基烷氧基或烷氧基烷氧基。 R^6 优选为 R^5 -苯基。

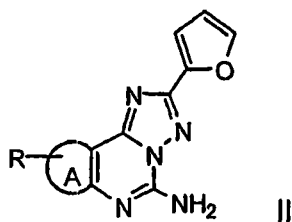
优选的特定式 I 化合物是定义如下的式 IA 化合物



其中 R 和 Z-Y 如下表中所定义:

Z-Y-	R

其他有用的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂包括公开于 WO 95/01356 中的化合物，例如具下式 II 的化合物



其中:

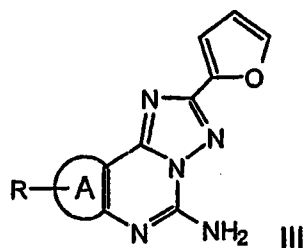
A 为吡唑、咪唑或三唑环;

R 为氢; C₁-C₈ 烷基; C₃-C₇ 烯基; C₃-C₇ 炔基; C₃-C₇ 环烷基; 被一或多个卤素原子、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₃-C₇ 环烷基、式-NR₁R₂、-CONR₁R₂ 取代的 C₁-C₅ 烷基; 任选被卤素原子、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷基、硝基、氨基、氰基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 卤代烷氧基、羧基、甲酰氨基取代的芳基; C₇-C₁₀ 芳烷基, 其中芳基部份可以被一或多个上述芳基的取代基取代; 式-(CH₂)_m-Het 所示基团, 其中 Het 为含有一或多个选自 N、O、S 的杂原子的 5-6 元芳族或非芳族杂环, 且 m 为 1 至 5 的整数;

R₁、R₂ 可相同或不同, 并且为氢、C₁-C₅ 烷基、C₇-C₁₀ 芳烷基、苯基, 或者与其所连结的氮一起形成氮杂环丁烷环或含有一或多个杂原子如 N、O、S 的 5-6 元杂环, 且 n 为 2 至 5 的整数。

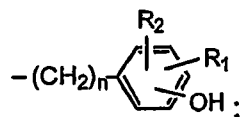
优选地, 式 II 化合物是定义如下的那些, 其中 R 为氢、C₁-C₈ 烷基、芳基或任选被卤素原子取代的 C₇-C₁₀ 芳烷基。

US 5, 935, 964 公开了具下式 III 的有用的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂化合物



其中 A 为吡唑、咪唑或三唑环;

R 为

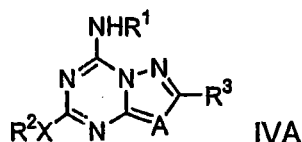


R_1 和 R_2 可相同或不同, 并且是 H、OH、卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、硝基、氨基、氰基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基、羧基或甲酰氨基; 或 OH 基, 与 R^1 或 R^2 中的一个或 R_1 和 R_2 一起可形成亚甲二氧基 $-O-CH_2-O-$; 且

n 为 0-4 的整数。

优选的式 III 化合物是定义如下的那些, 其中 A 为吡唑并[4, 3-e] 或 1, 2, 3-三唑并[5, 4-e]。

US 5, 565, 460 公开了具式 IVA 和 IVB 的有用的腺苷 A_2 受体拮抗剂化合物, 其中式 IVA 为



其中 R^1 代表氢、取代或未取代的低级烷基或取代或未取代的低级烷酰基;

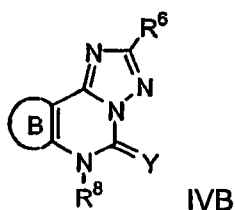
R^2 代表氢、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的低级烯基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基或取代或未取代的杂环基;

R^3 代表取代或未取代的杂环基;

X 代表一个单键、O、S、S(O)、S(O)₂ 或 NR^4 (其中 R^4 代表氢或取代或未取代的低级烷基; 或 R^2 和 NR^4 一起形成取代或未取代的 4-6 元饱和杂环基);

且

A 代表 N 或 CR^5 (其中 R^5 代表氢或取代或未取代的低级烷基); 且
其中式 IVB 为



其中 R^6 代表取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂环基;

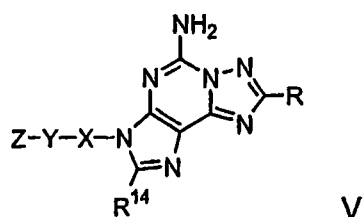
Y 代表 O、S 或 NR^7 (其中 R^7 代表取代或未取代的低级烷基, 取代或未取

代的环烷基或取代或未取代的芳基)；

R^8 代表氢、取代或未取代的低级烷基、取代或未取代的低级烯基、取代或未取代的低级炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基或取代或未取代的杂环基；且

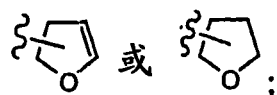
B 和相邻的两个碳原子一起形成取代或未取代、部份饱和或不饱和、单环或双环的碳环或杂环基团。

WO 03/032996 公开了具下式 V 的有用的腺苷 A_2 受体拮抗剂化合物



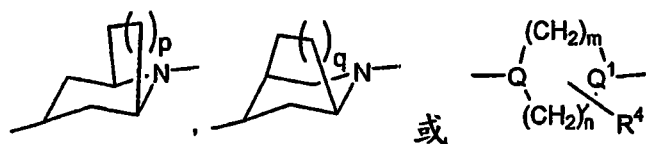
或其可药用盐，其中

R 为 R^1 -杂芳基、 R^{10} -苯基、 C_4 - C_6 环烯基、 $-C(=CH_2)CH_3$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、 $-C\equiv C-CH_2-OR^2$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、



X 为 C_1 - C_6 亚烷基、 $-C(O)-CH_2-$ 或 $-C(O)N(R^2)-CH_2-$ ；

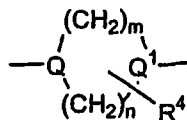
Y 为 $-N(R^2)CH_2CH_2N(R^3)-$ 、 $-OCH_2CH_2N(R^2)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-(CH_2)_{2-3}-N(R^2)-$ 、 R^5 -二价杂芳基，



且

Z 为 R^5 -苯基、 R^5 -苯基 (C_1 - C_6) 烷基、 R^5 -杂芳基、 R^5 -双环杂芳基、 R^5 -苯并稠合的杂芳基、二苯基甲基或 $R^6-C(O)-$ ；

或者当 Y 为



时，

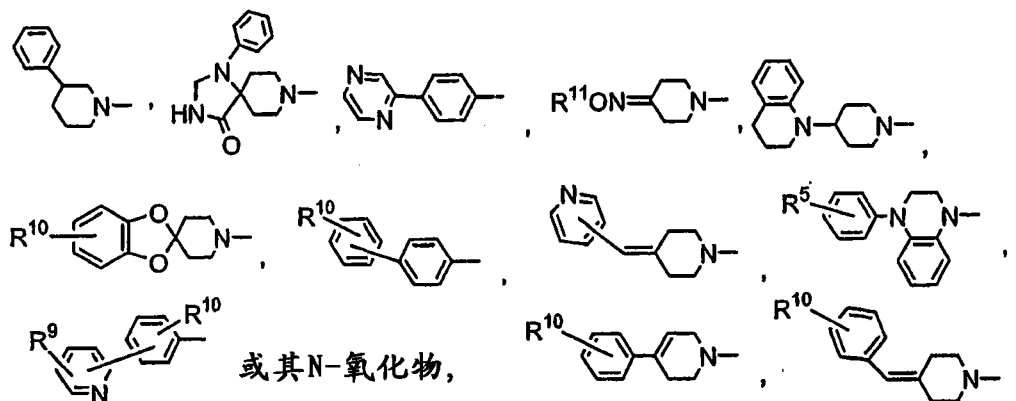
Z 还为 R^6-SO_2- 、 $R^7-N(R^8)-C(O)-$ 、 $R^7-N(R^8)-C(S)-$ 或 $R^6OC(O)-$;

或当 Q 为



时, Z 还为苯基氨基或吡啶基氨基;

或者 Z 和 Y 一起为



或者 Y 和 Z 一起形成与单环或双环芳基或单环或双环杂芳基环稠合的哌啶基或吡咯烷基环，其中 X 连接到哌啶基或吡咯烷基环的 N 原子上：

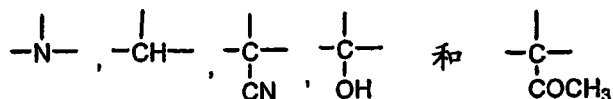
R¹ 为 1 至 3 个独立地选自下列的取代基：氢、C₁-C₆ 烷基、-CF₃、卤素、-NO₂、-NR¹²R¹³、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基、C₁-C₆ 烷基亚磺酰基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、-COOR⁷ 或 -C(O)NR²R³；

R^2 和 R^3 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基;

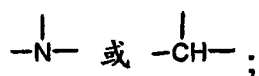
m 和 n 独立地为 2-3;

p 和 q 独立地为 0-2;

Q 和 Q^1 独立地选自

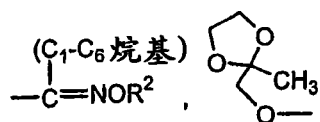


条件是 Q 和 Q¹ 中至少有一个是



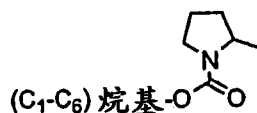
R⁴ 为 1-2 个独立地选自下列的取代基: 氢、C₁-C₆ 烷基、R¹-芳基和 R¹-杂芳基, 或者在同一碳上的两个 R⁴ 取代基可形成=O;

R⁵ 为 1 至 5 个独立地选自下列的取代基: 氢、卤素、C₁-C₆ 烷基、羟基、C₁-C₆ 烷氧基、-CN、二-((C₁-C₆) 烷基) 氨基、-CF₃、-OCF₃、乙酰基、-NO₂、羟基 (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)-烷氧基羰基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₃-C₆) 环烷基 (C₁-C₆) 烷氧基、二-((C₁-C₆) 烷基) 氨基 (C₁-C₆) 烷氧基、吗啉基、(C₁-C₆) 烷基-SO₂-、(C₁-C₆) 烷基-SO₂-(C₁-C₆) 烷氧基、四氢吡喃氧基、(C₁-C₆) 烷基羰基 (C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₆)-烷氧基羰基、(C₁-C₆) 烷基羰氧基 (C₁-C₆)-烷氧基、-SO₂NH₂、苯氧基、



(R²O)₂-P(O)-CH₂-O- 和 (R²O)₂-P(O)-; 或者相邻的 R⁵ 取代基一起为 -O-CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O-、-O-CF₂-O- 或 -O-CF₂CF₂-O-, 并且与其所连结的碳原子形成环;

R⁶ 为 (C₁-C₆) 烷基、R⁵-苯基、R⁵-苯基 (C₁-C₆) 烷基、噻吩基、吡啶基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₁-C₆) 烷基-OC(O)-NH-(C₁-C₆) 烷基、二-((C₁-C₆) 烷基) 氨基甲基或



R⁷ 为 (C₁-C₆) 烷基、R⁵-苯基或 R⁵-苯基 (C₁-C₆) 烷基;

R⁸ 为氢或 C₁-C₆ 烷基; 或者 R⁷ 和 R⁸ 一起为 -(CH₂)_p-A-(CH₂)_q, 其中 p 和 q 独立地为 2 或 3, 且 A 为一个键、-CH₂-、-S-或-O-, 并且与其所连结的氮形成一个环;

R^9 为 1-2 个独立地选自下列的取代基：氢、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 $-CF_3$ 和 (C_1-C_6) 烷氧基- (C_1-C_6) 烷氧基；

R^{10} 为 1 至 5 个独立地选自下列的取代基：氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_1-C_6 烷基氨基、二- $((C_1-C_6)$ 烷基)氨基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6)$ 烷基和 $-CH_2-SO_2$ -苯基；

R^{11} 为 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)氨基 (C_1-C_6) 烷基、吡咯烷基 (C_1-C_6) 烷基或吡啶子基 (C_1-C_6) 烷基；

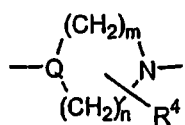
R^{12} 为 H 或 C_1-C_6 烷基；

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

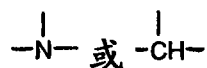
R^{14} 为 H、卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、硫代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷硫基 (C_1-C_6) 烷基或 $NR^2R^3-(C_1-C_6)$ 烷基；
且

R^{15} 为 H、卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基。

优选的式 V 化合物是定义如下的那些，其中 R 为 R^1 -呋喃基、 R^1 -噻吩基、 R^1 -吡咯基、 R^1 -吡啶基或 R^{10} -苯基，更优选为 R^1 -呋喃基或 R^{10} -苯基。 R^1 优选为氢或卤素。 R^{10} 优选为氢、卤素、烷基或 $-CF_3$ 。另一组优选化合物是定义如下的那些，其中 X 为亚烷基，优选亚乙基。Y 优选为

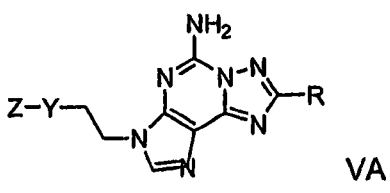


，其中 Q 为

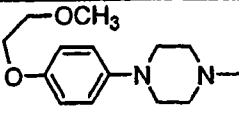
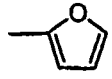
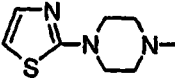
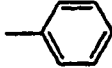
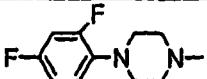
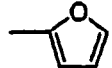
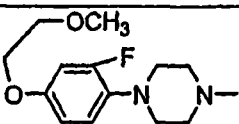
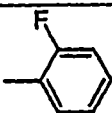
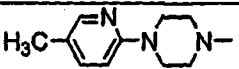
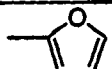
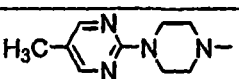
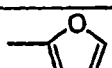
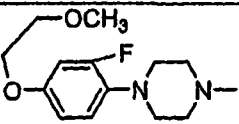
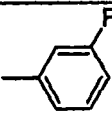
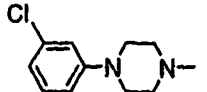
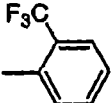
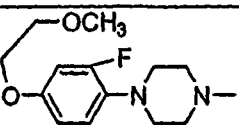
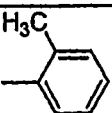
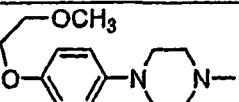
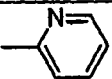


，Q 优选为氮。优选地，m 和 n 各为 2，且 R^4 为 H。Z 的优选定义为 R^5 -苯基或 R^5 -杂芳基。 R^5 优选为 H、卤素、烷基、烷氧基、羟基烷氧基或烷氧基烷氧基。 R^6 优选为 R^5 -苯基。

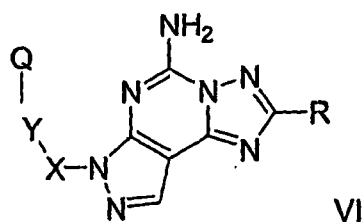
优选的特定式 V 化合物是式 VA 化合物



其中 R 和 Z-Y 如下表中所定义:

Z-Y-	R
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

WO 03/048165 公开了具有下式 VI 的有用的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂化合物



或所述化合物的可药用盐或溶剂化物，其中：

R 选自 R^1 -呋喃基-、 R^1 -噻吩基-、 R^1 -吡咯基-、 R^1 -咪唑基-、 R^1 -吡咯基-和 R^{10} -芳基-；

X 为 $-(CH_2)_n-$ ；

Y 为哌啶基、吡咯烷基或氮杂环庚烷基，芳基或杂芳基部份稠合到 Y 上相邻的两个碳原子上，其中 X 连接在哌啶基、吡咯烷基或氮杂环庚烷基的 N 原子上；

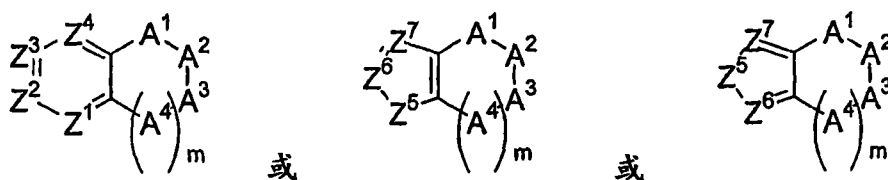
Q 为 1-4 个取代基，所述取代基可相同或不同，且独立地选自氢、环烷基、环杂烷基、氨基、芳基、芳烷基、杂芳基、烷基、 CF_3 、CN、卤素、 NO_2 、烷氧基、烷氧基烷氧基、环烷基烷氧基、酰氧基、烷基氨基、酰基氨基、烷基磺酰氨基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、 NH_2SO_2 -和羟基；

n 为 1 至 4；

R^1 为 1-3 个取代基，所述取代基可相同或不同，并且独立地选自氢、烷基、 CF_3 、卤素和 NO_2 ；且

R^2 为 1-3 个取代基，所述取代基可相同或不同，并且独立地选自氢、烷基、 CF_3 、卤素、 NO_2 、烷氧基、酰氧基、烷基氨基、酰基氨基、烷基磺酰氨基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、氨基磺酰基和羟基。

在式 IV 化合物的优选具体实施方案中，Y 为



其中 A^1 为 N-X，且 A^2 和 A^3 各为 CR^4R^5 ，或者

A^1 和 A^3 各为 CR^4R^5 ，且 A^2 为 N-X，或者

A^1 和 A^2 各为 CR^4R^5 ，且 A^3 为 N-X；

A^4 为 CR^4R^5 ；

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 可相同或不同，并且独立地选自N和 CR^3 ，条件是： Z^1 、 Z^2 、 Z^3 或 Z^4 中有0-2个为N，且其余为 CR^3 ；

Z^5 为 NR^5 、O、S或 CR^4R^5 ；

Z^6 为N或 CR^3 ；

Z^7 为N或 CR^3 ；

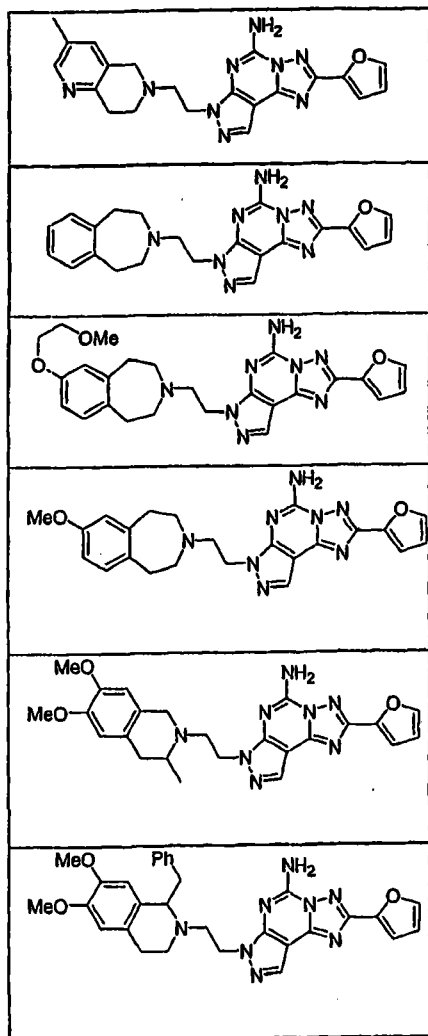
m为0至2的整数；

R^3 选自氢、环烷基、氨基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 -烷基、 CF_3 、CN、卤素、 NO_2 、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -酰氧基、 C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -酰基氨基、 C_1-C_6 -烷基磺酰氨基、 C_1-C_6 -烷基氨基磺酰基、 C_1-C_6 -二烷基氨基磺酰基、 NH_2-SO_2 -和羟基；

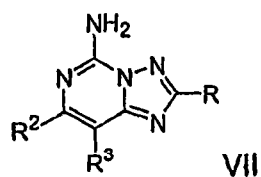
R^4 选自氢、羟基烷基、芳基、芳烷基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 CF_3 、CN、卤素、羟基和 NO_2 ；且

R^5 为氢或 C_1-C_6 烷基。

式VI化合物的优选特定实例包括下式所示化合物：

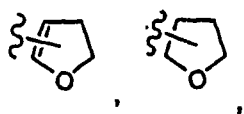


WO 03/048164 公开了具下式 VII 的有用的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂化合物

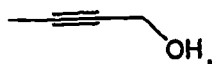


或所述化合物的可药用盐或溶剂化物，其中：

R 选自 R^4 -杂芳基、 R^5 -苯基、 (C_4-C_6) 环烯基、 $-C(=CH_2)CH_3$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、



$-CH=C(CH_3)_2$ 、



和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$;

R^2 选自 $-\text{W}-\text{X}$ 、 $-\text{NR}^{19}(\text{CH}_2)_n-\text{W}-\text{X}$ 和 $-\text{NR}^{19}\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{W}-\text{X}$; 或者

R^2 选自烷基、烯基和 $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, 其中所述烷基、烯基或 $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 任选被 $-\text{W}-\text{X}$ 取代;

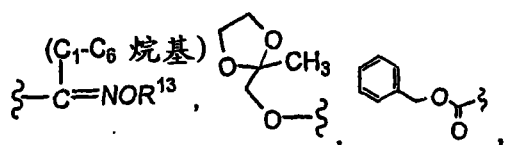
R^3 选自 H、卤素、烷基、三氟甲基、烷氧基、烷氧基烷基、羟基烷基、烷基氨基、烷基氨基烷基、二烷基氨基、二烷基氨基烷基、氨基烷基、芳基、杂芳基和 CN;

R^4 为 1 至 3 个取代基, 所述取代基可相同或不同, 并且独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 $-\text{COOR}^7$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^5 为 1 至 5 个取代基, 所述取代基可相同或不同, 并且独立地选自氢、卤素、 (C_1-C_6) 烷基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基、二- $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基)氨基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基和 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2$ - 苯基;

R^6 和 R^7 可相同或不同, 并且各独立地选自氢和 (C_1-C_6) 烷基;

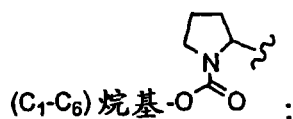
R^8 为 1 至 5 个取代基, 所述取代基可相同或不同, 并且独立地选自氢、卤素、 (C_1-C_6) 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-\text{CN}$ 、氨基、二- $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基)氨基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、乙酰基、 $-\text{NO}_2$ 、羟基 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、二- $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷氧基) (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、羧基 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷氧基、二- $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基)氨基 (C_1-C_6) 烷氧基、吗啉基、 (C_1-C_6) 烷基- SO_2 -、 (C_1-C_6) 烷基- SO_2 - (C_1-C_6) 烷氧基、四氢吡喃氧基、 (C_1-C_6) 烷基羰基 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、苯氧基、



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

相邻的 R^8 取代基一起为 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2CH_2-O-$ 、 $-O-CF_2-O-$ ，或者 $-O-CF_2CF_2-O-$ 与其所连结的碳原子形成一个环；

R^9 选自 (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) 环烷基、 (C_1-C_6) 烷基- $OC(O)-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、二- $((C_1-C_6)$ 烷基) 氨基甲基、环杂烷基 (C_1-C_6) 烷基、芳氧基 (C_1-C_6) 烷基、烷氧基 (C_1-C_6) 烷基和



R^{10} 为 1-2 个取代基，所述取代基可相同或不同，并且独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 R^5 -芳基和 R^4 -杂芳基，或者在同一碳上的两个 R^{10} 取代基可形成=O；

R^{11} 为氢或 (C_1-C_6) 烷基； $-C(O)$ 烷基，或者 R^{17} 和 R^{11} 一起为 $-(CH_2)_p-A-(CH_2)_q$ ，其中 p 和 q 各独立地为 2 或 3，且 A 选自一个键、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 和 $-O-$ ，且与其所连结的氮形成一个环；

R^{12} 为 1-2 个取代基，所述取代基可相同或不同，并且独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、羟基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素和 $-CF_3$ ；

R^{13} 选自 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) 氨基 (C_1-C_6) 烷基、吡咯烷基 (C_1-C_6) 烷基或哌啶子基 (C_1-C_6) 烷基；

R^{14} 选自 H、卤素、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基；

R^{15} 选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基；

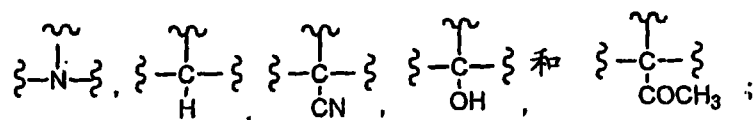
R^{16} 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基- $C(O)-$ 和 (C_1-C_6) 烷基- SO_2- ；

R^{17} 选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 羟基烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (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 -杂芳基-、 R^8 -芳基-和 R^8 -芳基 (C_1-C_6) 烷基-；

R^{18} 选自一个键、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 和 $-O(CH_2)_n-$ ；

R^{19} 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基；

Q 和 Q^1 可相同或不同，并且各独立地选自



m 和 n 各独立地为 1 - 3;

p 和 q 各独立地为 0 - 2;

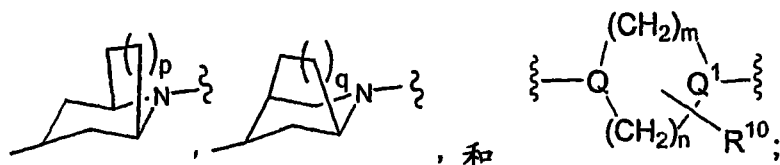
s 为 0 - 4;

W 为芳基或具有 1-3 个杂原子的杂芳基, 所述杂原子可相同或不同, 并且独立地选自 N、O 和 S, 且其中所述芳基或杂芳基任选被 1 - 3 个取代基取代, 所述取代基可相同或不同, 并且独立地选自烷基、芳基、烷基环烷基、卤素、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷基烷氧基、烷氧基烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 (C_2-C_6) 烯基和 $-CN$, 或者

X 选自 H 、 NH_2 、 $-N(R^6)(CH_2)_s$ -芳基、 $-N(R^6)(CH_2)_s$ -杂芳基、 $-N(R^6)(CH_2)_{s+1}-OH$ 和 $-N(CH_3)_2$, 或者

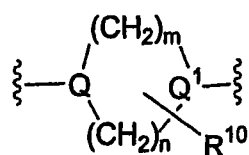
X 为 $-R^{18}-Y-Z$;

Y 选自 $-N(R^6)CH_2CH_2N(R^7)-$ 、 $-N(R^6)(CH_2)_n$ -芳基、 $-O-CH_2CH_2N(R^6)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-(CH_2)_{2-3}-N(R^6)-$ 、 R^8 -二价杂芳基,



Z 选自 H 、烷基、烷氧基烷基、 R^8 -芳基-、 R^8 -芳基 (C_1-C_6) 烷基-、 R^8 -杂芳基、 R^8 -双环烷基、氨基烷基、烷基氨基、 NH_2 、 $-N(R^6)(CH_2)_s$ -芳基、 $-N(R^6)(CH_2)_s$ -杂芳基、 $-N(R^6)C(O)OR^{17}$ 、烷基环杂烷基、环杂烷基、环杂烷基烷基、烷氧基环杂烷基、杂芳基、 R^8 -苯并稠合的杂芳基、二苯基甲基及 $R^9-C(O)-$; 或者

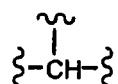
当 Y 为



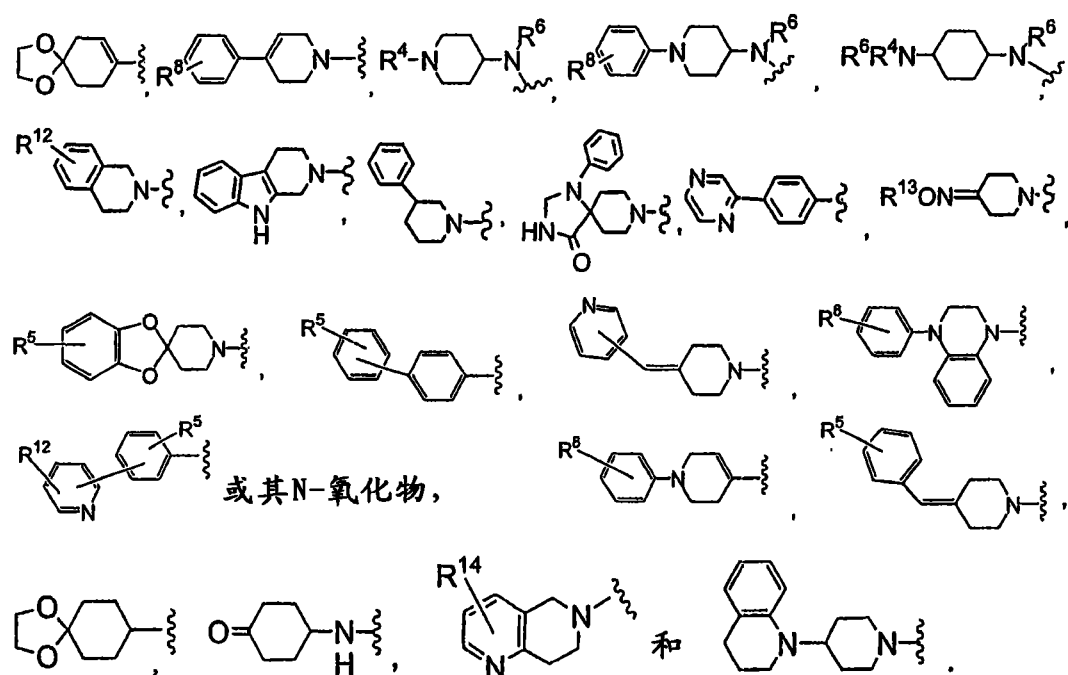
时, Z 还可以为 $-OH$ 、 R^9-SO_2- 、 $R^{17}-N(R^{11})(CH_2)_s-C(O)-$ 、 $R^{17}-OC(O)-$ 、

$R^{17}-O(CH_2)_nC(O)-$ 、苯并稠合的杂芳基 $(CH_2)_nC(O)-$ 、苯并稠合的杂芳基 $(CH_2)_n-$ 或 $R^{17}-N(R^{11})-C(S)-$; 或者

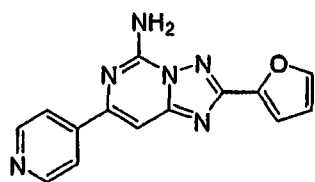
当 Q 为

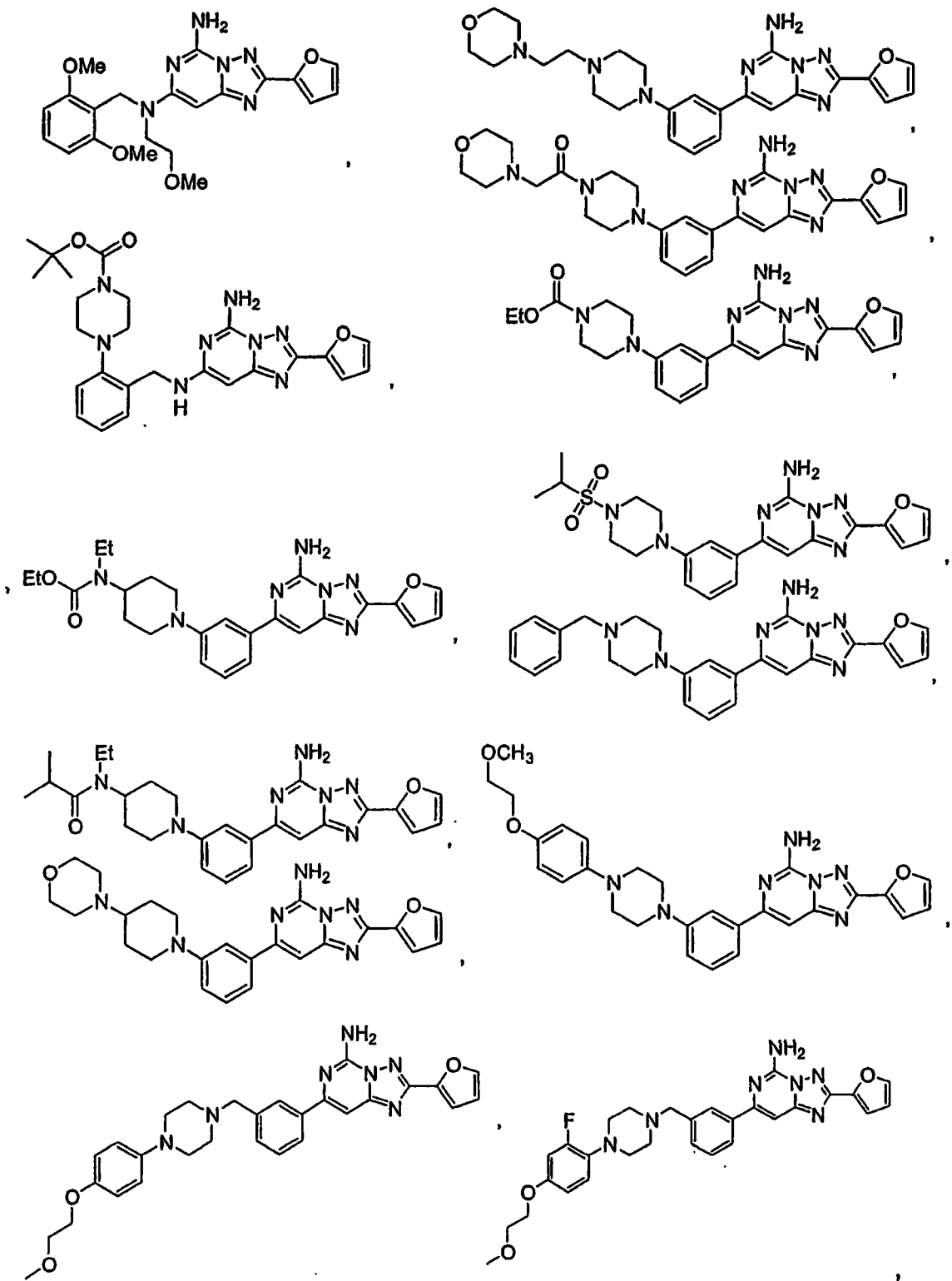


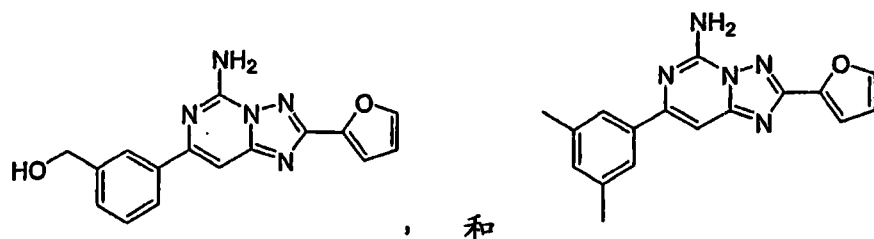
时, Z 还可以为 $R^{17}R^{11}N-$ 、苯基氨基或吡啶基氨基; 或者 Z 和 Y 一起选自



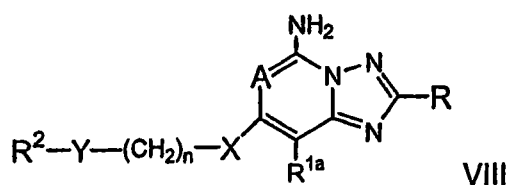
优选的式 VII 化合物是具有如下结构的那些:







WO 03/048163 公开了具下式 VIII 的有用的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂化合物

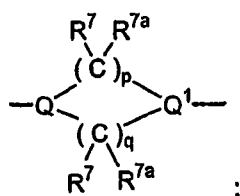


或其可药用盐，其中：

A 为 C(R¹) 或 N；

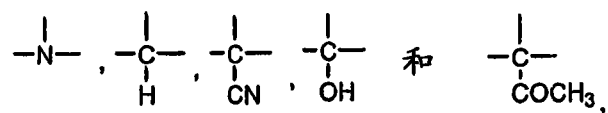
R¹ 和 R^{1a} 独立地选自 H、(C₁-C₆)-烷基、卤素、CN 和 -CF₃；

Y 为 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、R⁵-杂芳二基、R⁵-亚芳基或



p 和 q 独立地为 2 - 3；

Q 和 Q¹ 为独立地选自



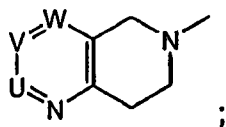
条件是：Q 和 Q¹ 中有一个为



R 为 R⁵-芳基、R⁵-杂芳基、R⁶-(C₂-C₆) 烯基或 R⁶-(C₂-C₆) 炔基；

R² 为 R⁵-芳基、R⁵-杂芳基、R⁵-芳基 (C₁-C₆) 烷基或 R⁵-杂芳基 (C₁-C₆) 烷基；

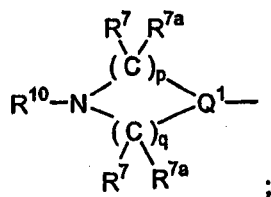
或者 R^2-Y 为



U、V 和 W 独立地选自 N 和 CR^1 ，条件是：U、V 和 W 中至少有一个为 CR^1 ； n 为 1、2 或 3；且

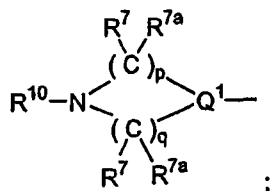
(a) A 为 $C(R^1)$ ，且 X 为 $-C(R^3)(R^{3a})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 R^4 -亚芳基、 R^4 -亚杂芳基或 $-N(R^9)-$ ；或者 A 为 $C(R^1)$ ，Y 为一个键，且 X 为 $-C(R^3)(R^{3a})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 R^4 -亚芳基、 $-N(R^9)-$ 或 R^4 -杂芳二基，条件是：当 X 为 $-N(R^9)-$ 或 R^4 -杂芳二基时， R^2 不是苯基或苯基- (C_1-C_6) 烷基；或者

(b) A 为 N，X 为 $-N(R^9)-$ ，Y 为 R^5 -亚芳基，且 R^2 为



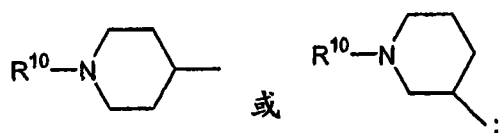
或 n 为 2 或 3；且

(c) A 为 N，且 X 为 $-C(R^3)(R^{3a})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 R^4 -亚芳基或 R^4 -杂芳二基；或者 A 为 N，Y 为一个键，且 X 为 $-C(O)-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 R^4 -亚芳基或 R^4 -杂二芳基；或者 A 为 N，Y 为 $-N(R^{9a})-$ 、 $-C(O)N(R^{9a})-$ 或 $-O-(CH_2)_2-N(R^{9a})-$ ，且 X 为 $-N(R^9)-$ ；或者 A 为 N，X 为 $-N(R^9)-$ ，且 Y 和 R^2 一起为

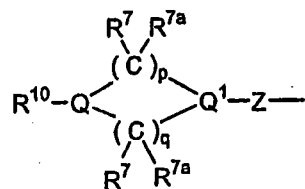


或 n 为 0；且

(d) A 为 N，Y 为一个键，X 为 $-N(R^9)-$ ，且 R^2 为



(e) A 为 N, X 为 $-N(R^9)-$, 且 Y 和 R^2 一起为



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

R^3 和 R^{3a} 独立地选自 H、 $-OH$ 、 C_1-C_6 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、氨基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基和二 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基;

R^4 为 1-3 个选自下列的取代基: 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、卤素、 $-CF_3$ 和 $-CN$;

R^5 为 1-3 个独立地选自下列的取代基: 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、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基氨基、二 (C_1-C_6) 烷基氨基、氨基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基、二 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷酰基氨基、 (C_1-C_6) 烷磺酰基氨基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 (C_1-C_6) 烷硫基 (C_1-C_6) 烷基、 $R^6-(C_2-C_6)$ 烯基、 $R^6-(C_2-C_6)$ 炔基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 $-C(O)-$ 氨基或杂环烷基 (C_1-C_6) 烷基;

R^6 为 1-3 个独立地选自下列的取代基: H、 $-OH$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基和卤素;

R^7 和 R^{7a} 独立地选自 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 -杂芳基, 或者在同一碳上的 R^7 和 R^{7a} 取代基可形成 $=O$;

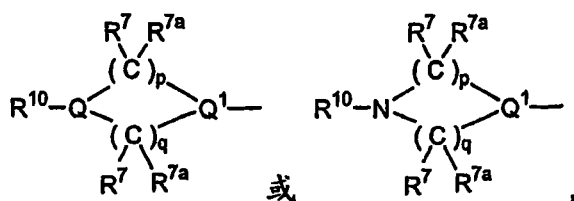
R^8 为 1-3 个独立地选自下列的取代基: H、 (C_1-C_6) 烷基、 $-OH$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、 $-CF_3$ 和 $-CN$;

R^9 和 R^{9a} 独立地选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、羟基 (C_2-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_2-C_6) 烷基、氨基 (C_2-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_2-C_6) 烷基、二 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_2-C_6) 烷基、卤代 $-(C_3-C_6)$ 烯基、 $CF_3-(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_3-C_6) 烯基、 (C_3-C_6) 环烷基和 (C_3-C_6) 环烷基 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

且

R^{10} 为 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。

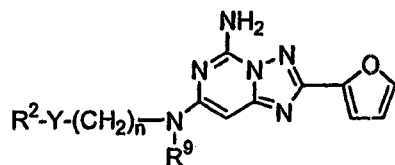
优选的式 VIII 化合物是其中 A 为 N 的那些。R 优选为呋喃基。 R^{1a} 优选为氢。另一组优选的化合物是定义如下的那些，其中 X 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^9)-$ 或 R^4 -亚芳基，其中 X 为 $-N(R^9)-$ 的化合物是更优选的。 R^9 优选为 C_1-C_6 烷基。Y 的优选定义为一个键或呋喃基。 R^2 优选为 R^5 -芳基。当 Y 和/或 R^2 为



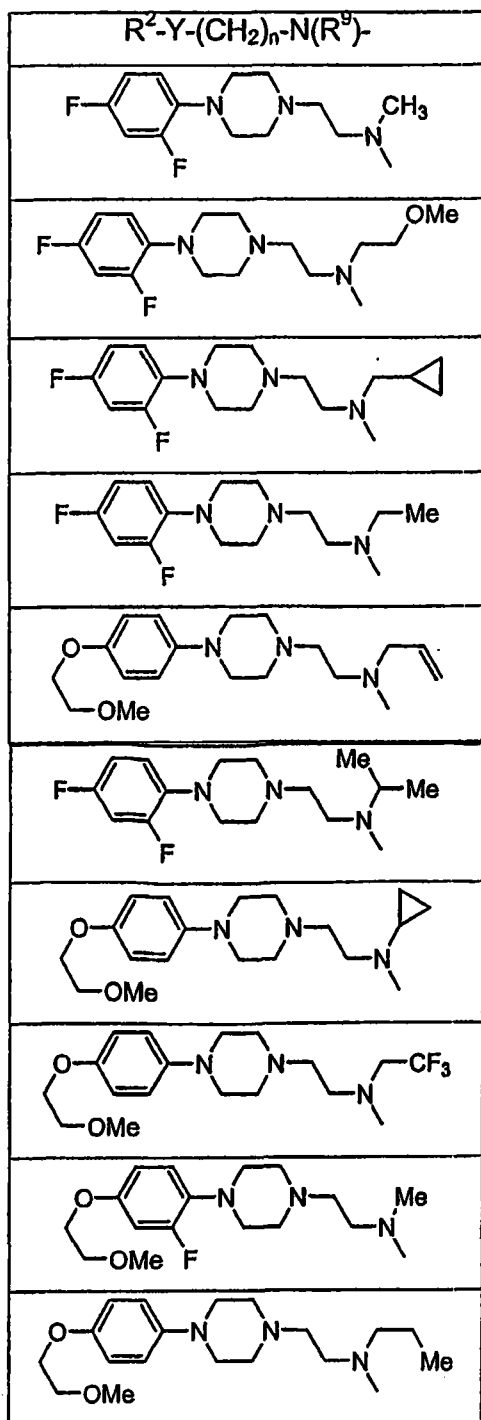
时，

Q 优选为 N， Q^1 优选为 N，p 和 q 各优选为 2， R^7 和 R^{7a} 各优选为氢，且 R^{10} 优选为 $-C(O)-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-C(O)-(R^5$ -芳基)。 R^5 优选为 1 或 2 个选自下列的取代基：H、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素和 $-CF_3$ 。 R^4 优选为 H、卤素或 (C_1-C_6) 烷基。 R^3 和 R^{3a} 优选独立地选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基。 R^{9a} 优选为 H 或 (C_1-C_6) 烷基。 R^6 优选为氢。

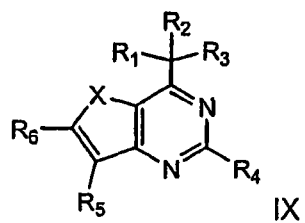
式 VIII 化合物的优选特定实例包括下式所示化合物



其中 $R^2-Y-(CH_2)_n-N(R^9)-$ 如下表所定义：



WO 01/02409 公开了具下式 IX 的有用的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂化合物



其中

X 为 O 或 S;

R_1 和 R_2 独立地选自氢、烷基、芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、氰基、硝基、 CO_2R_7 、 COR_7 、 OCOR_7 、 CONR_7R_8 、 $\text{CONR}_7\text{NR}_8R_9$ 、 OCONR_7R_8 、 NR_7R_8 、 NR_7COR_8 、 $\text{NR}_7\text{CONR}_8R_9$ 、 $\text{NR}_7\text{CO}_2R_8$ 、 $\text{NR}_7\text{SO}_2R_8$ 、 $\text{NR}_7\text{CONR}_8\text{NR}_9R_{10}$ 、 $\text{NR}_7\text{NR}_8\text{CO}_2R_9$ 、 $\text{NR}_7\text{NR}_8\text{CONR}_9R_{10}$ 、 $\text{NR}_7\text{SO}_2\text{NR}_8R_9$ 、 SO_2R_7 、 SOR_7 、 SR_7 和 $\text{SO}_2\text{NR}_7R_8$ ，或者 R_1 和 R_2 一起形成羰基 ($\text{C}=\text{O}$)、肟基 ($\text{C}=\text{NOR}_{11}$)、亚胺基 ($\text{C}=\text{NR}_{11}$) 或胍 ($\text{C}=\text{NNR}_{11}R_{12}$)，或者 R_1 和 R_2 一起形成 5、6 或 7 元碳环或杂环；

R_3 为烷基或芳基；

R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自氢、烷基、芳基、卤素、羟基、硝基、氰基、烷氧基、芳氧基、 CO_2R_7 、 COR_7 、 OCOR_7 、 SO_2R_7 、 SOR_7 、 SR_7 、 $\text{SO}_2\text{NR}_7R_8$ 、 CONR_7R_8 、 $\text{CONR}_7\text{NR}_8R_9$ 、 OCONR_7R_8 、 NR_7R_8 、 NR_7COR_8 、 $\text{NR}_7\text{CONR}_8R_9$ 、 $\text{NR}_7\text{CO}_2R_8$ 、 $\text{NR}_7\text{SO}_2R_8$ 、 $\text{CR}_7=\text{NOR}_8$ 、 $\text{NR}_7\text{CONR}_8\text{NR}_9R_{10}$ 、 $\text{NR}_7\text{NR}_8\text{CO}_2R_9$ 、 $\text{NR}_7\text{NR}_8\text{CONR}_9R_{10}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_7\text{NR}_8R_9$ 、 $\text{NR}_7\text{SO}_2\text{NR}_8R_9$ 、 $\text{NR}_7\text{NR}_8\text{SO}_2R_9$ 、 $\text{NR}_7\text{NR}_8\text{CO}_2R_9$ 、 $\text{NR}_7\text{NR}_8R_9$ 和 $\text{NR}_7\text{CSNR}_8R_9$ ，或者 R_5 和 R_6 一起形成 5、6 或 7 元碳环或杂环；且

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 独立地选自氢、烷基和芳基，或其可药用盐或前药。

在此所引的美国专利和申请均引入本文以供参考。腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂通过在所引用的专利和申请中描述的已知方法制备。

本文所用的“患者”指哺乳动物，特别是人类。

预期可施用一种以上的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂 (例如 2 或 3 种) 来治疗 EPS、张力失常、RLS 或 PLMS；优选施用一种腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂。

引起通过腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂治疗的 EPS 以及与腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂联合使用的抗精神病药物包括典型和非典型抗精神病药物。典型抗精神病药物包括洛沙平、氟哌啶醇、氯丙嗪、丙氯拉嗪和替沃噻吨。非典型抗精神病药物包括氯氮平、奥氮平、洛沙平、喹硫平、齐拉西酮和利培酮。

引起通过腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂治疗的张力失常的三环类抗抑郁药物包括奋乃静、阿米替林、地昔帕明、多塞平、曲米帕明和普罗替林。可引起张力失常，但还可用于治疗 ERLS 或 PLMS 的抗惊厥剂包括苯英妥、卡马西平和加巴喷丁。

可用于治疗 RLS 和 PLMS 的多巴胺激动剂包括培高利特、普拉克索、

罗匹尼罗、非诺多泮和卡麦角林。

可用于治疗 PRLS 和 PLMS 的阿片类药物包括可待因、氢可酮、羟考酮、丙氧芬和曲马多。

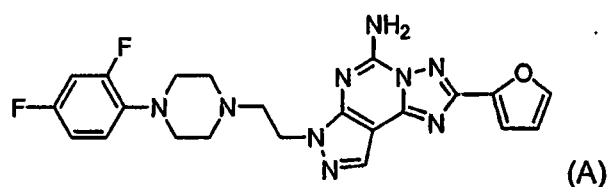
可用于治疗 PRLS 和 PLMS 的苯并二氮杂䓬类药物包括氯硝西泮、三唑仑和替马西泮。

抗精神病药物、三环类抗抑郁药物、抗惊厥剂、多巴胺激动剂、阿片类药物和苯并二氮杂䓬类药物可购得，并且述于文献中，例如描述于 The Physician's Desk Reference (Montvale: Medical Economics Co., 2001)。

预期二种或多种 A_{2a} 受体拮抗剂可以与一种或多种其他药物(例如抗精神病药物、三环类抗抑郁剂、抗惊厥剂、多巴胺激动剂、阿片类药物或苯并二氮杂䓬类药物)联合给药，但是一种 A_{2a} 拮抗剂与一种其他药物联合给药对适应症是优选的。虽然施用 A_{2a} 拮抗剂和其他药物的分开剂型是优选的，但是也可以将其他药物与与 A_{2a} 受体拮抗剂在单一剂型中组合来联合治疗或预防 EPS、张力失常、RLS 或 PLMS。

优选的腺苷 A_{2a} 拮抗剂是在 US 6,630,475 中描述的那些。

本发明的特别优选的化合物为下式所示化合物 A



或其可药用盐或溶剂化物，公开在 US 6,630,475 及列于式 I 化合物表中的第一个化合物。

可用于本发明方法的化合物在这些分析中将表现出作为腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂的用途。

人腺苷 A_{2a} 和 A_1 受体竞争结合试验方案

膜源:

A_{2a} : 人 A_{2a} 腺苷受体膜, 目录号 #RB-HA2a, Receptor Biology, Inc., Beltsville, MD。在膜稀释缓冲液(见下)中稀释至 $17\mu\text{g}/100\mu\text{l}$ 。

试验缓冲液:

膜稀释缓冲液: Dulbecco 磷酸盐缓冲盐水 (Gibco/BRL) +10mM

MgCl₂.

化合物稀释缓冲液: Dubecco 磷酸盐缓冲盐水 (Gibco/BRL) +10mM MgCl₂, 补加 1.6mg/ml 甲基纤维素和 16% DMSO。每天临时配制。

配体:

A_{2a}: [3H]-SCH 58261, 委托合成, Amersham pharmacia Biotech, Piscataway, NJ. 在膜稀释缓冲液中配制 1nM 的贮备液。最终试验浓度为 0.5nM。

A₁: [3H]-DPCPX, Amersham pharmacia Biotech, Piscataway, NJ. 在膜稀释缓冲液中配制 2nM 的贮备液。最终试验浓度为 1nM。

非特异性结合:

A_{2a}: 为测定非特异性结合, 加 100nM CGS 15923 (RBI, Natick, MA)。在化合物稀释缓冲液中配制 400nM 的工作贮备液。

A₁: 为测定非特异性结合, 加 100μM NECA (RBI, Natick, MA)。在化合物稀释缓冲液中配制 400μM 的工作贮备液。

化合物稀释:

配制化合物在 100% DMSO 中的 1mM 贮备液。将化合物在稀释缓冲液中稀释, 然后在从 3μM 至 30PM 的范围内于 10 个浓度下试验。工作贮备液是在化合物稀释缓冲液中配制成最终浓度的 4 倍。

试验步骤:

试验在深孔 96 孔板中进行。总试验体积为 200μl。加入 50μl 化合物稀释缓冲液 (总配体结合), 或 50μl CGS 15923 工作溶液 (A_{2a} 非特异性结合), 或 50μl NECA 工作溶液 (A₁ 非特异性结合), 或 50μl 药物工作溶液。加入 50μl 配体贮备液 ([³H]-SCH 58261 用于 A_{2a}, [³H]-DPCPX 用 A₁)。加入含有合适受体的 100μl 稀释膜溶液。将该混合物在室温下温育 90 分钟, 然后用 Brandel 细胞收获器收取在 Packard GF/B 滤板上。加入 45μl Microscint 20 (Packard), 用 Packard Topcount 微闪烁计数器计数。通过用叠式曲线拟合程序 (Excel) 拟合置换曲线来确定 IC₅₀ 值。Ki 值用 Cheng-Prusoff 方程确定。

氟哌啶醇在大鼠中诱发的僵住症

使用重 175 - 200g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (Charles River, Calco, Italy)。通过皮下施用多巴胺受体拮抗剂氟哌啶醇 (1mg/kg, sc) 来诱发僵直状态, 90 分钟后在垂直载网试验中试验该动物。为进

行此试验,将鼠放在一只 25×43 有机玻璃笼的丝网盖上,该笼与桌面成大约 70°角放置。鼠被放在载网上,四肢全都外伸(“蛙姿”)。来用这种不寻常的姿式对于此试验对僵住症的专一性是必不可少的。测定从鼠爪放上到最早的一只爪完全脱离所经过的时间(合宜的潜伏期)最多 120 秒。

按照 0.03 - 3mg/kg 的剂量,口服要评价的选择性 A_{2A} 腺苷拮抗剂,1 和 4 小时后对动物评分。

在另外的实验中,测定参考化合物 L-DOPA(25、50 和 100mg/kg, ip) 的抗僵直作用。

为了由可用于本发明方法的化合物制备药物组合物,惰性可药用载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、可分散颗粒、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。粉剂和片剂可以含有大约 0.1 - 约 90% 的活性组分。合适的固体载体是本领域已知的,例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖等。片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊剂可以作为适合口服的固体剂型使用。

为制备栓剂,先将一种低熔点蜡例如脂肪酸甘油酯混合物或可可酯熔化,利用搅拌将活性成分均匀地分散于其中。随后将熔化的均匀混合物倒入合适大小的模具中冷却并固化。

液体形式制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂。可提及的实例有用于胃肠外注射的水或水-丙二醇溶液。

液体形式制剂也包括用于鼻内给药的溶液剂。

适合吸入的气雾剂包括溶液和粉末形式的固体,它可以与可药用的载体例如惰性压缩气体组合。

还包括准备在使用前不久转化成用于口服或胃肠外给药的液体形式制剂的固体形式制剂。所述液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。

可用于本发明方法的化合物也可以是可透皮释放的。透皮组合物可采用霜剂、洗剂、气雾剂和/或乳剂的形式,并且可以像本领域用于此目的的常规作法一样,包含在基质型或贮库型透皮贴剂中。

腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂和抗精神病药物优选口服给药。

药物制剂优选为单位剂量形式。在这种形式中,制剂被再分成含有适量(例如达到所要求目的的有效量)活性组分的单位剂量。

单位剂量制剂中腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂的量可以根据具体用途从约

0.1 至 1000mg, 更优选从约 1 至 300mg 之间变动或调节。

使用的准确剂量可根据患者的需要和所治疗的病症的严重程度而变化。各个具体情况下适当剂量的确定是在本领域的技能范围之内。一般来说, 治疗开始时先用少于该化合物最佳剂量的较小剂量。然后, 以小的增量加大剂量, 直到达到在该条件下的最佳效果。为方便起见, 总日剂量在需要时可以再分割, 一天内分几次给药。

可用于本发明方法的腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂的给药剂量和频度应根据随诊医师考虑诸如患者的年龄、状况和身材等因素以及所治疗症状的严重程度的判断进行调节。腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂的典型建议剂量疗法为约 10 mg - 2000 mg/天, 优选 10 - 1000 mg/天的口服给药, 以 2 至 4 个均分剂量, 以提供 EPS、张力失常、RLS 或 PLMS 作用的解除。化合物在此剂量范围内给药时无毒性。

与腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂联合使用其他药物, 即抗精神病药物、三环类抗抑郁剂、抗惊厥剂、多巴胺激动剂、苯并二氮杂䓬类药物、阿片类药物、锂或铁的剂量和剂量方案将由随诊医师决定, 鉴于包装内容的允许剂量和剂量方案, 考虑到患者的年龄、性别和病症以及疾病的严重性。当联合给药时, 腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂和其他药物可同时或依序给药。当组合物的成分优选在不同给药方案下给予, 例如一种成分每天施用, 另一种每 6 小时施用时, 或当优选的药物组合物是不同的, 例如一种优选为片剂, 另一种为胶囊时, 这是特别有用的。因此有利地在药盒中提供腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂和其他药物, 所述药盒在单一包装的分开容器中, 包括联合使用以治疗或预防 EPS、张力失常、RLS 或 PLMS 的药物组合物, 其中一个容器包括在可药用载体中含有有效量的腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂的药物组合物, 其中在分开的容器中包含含有适合治疗适应症的有效量的其他药剂的药物组合物。

本领域技术人员将了解, 对于组合的一个成分, 可以对剂型进行修饰以含有腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂和另一种药剂, 例如腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂和抗精神病药物或腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂和多巴胺激动剂。

以下实施例显示使用腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂以减轻卷尾猴 (*Cebus apella*) 展现的锥体外综合征 (EPS), 这些猴子用多巴胺 D2 受体拮抗剂氟哌啶醇致敏。

实施例

之前事先用氟哌啶醇的慢性作用致敏的 7 只卷尾猴,当急性施用氟哌啶醇 (0.3mg/kg, 口服) 时,表现出 EPS。化合物 A 以 0.3 - 30 mg/kg 的剂量与氟哌啶醇一起口服给药。研究使用个体内设计进行,使得交互平衡的设计中各猴子接受全部 6 种治疗(载体和 5 个剂量的化合物 A)。在全部研究中,7 只猴子在施用氟哌啶醇时表现出基准水平的 EPS。

化合物 A 产生在 EPS 最大分数上的剂量依赖性降低(图 1A),以及对 EPS 开始的剂量依赖性延迟(图 1B)。在 1 mg/kg 的剂量下,化合物 A 防止了一只猴子的 EPS 开始,并且将 EPS 开始延迟了 1 小时。化合物 A 在 3mg/kg 的剂量下,防止了两只猴子的 EPS 开始,并且将其他猴子的 EPS 开始延迟了几乎 2 小时。在 10 和 30 mg/kg 下,化合物 A 防止了三只猴子的 EPS 开始,并且将 EPS 开始延迟了平均 2.3 - 2.9 小时。

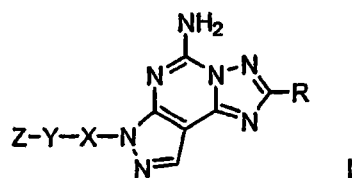
治疗 RLS 和 PLMS 的临床指导已经建立了: 见 A. L. Chesson 等人, Sleep, 22, 7 (1999), 第 961-8 页。腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂在治疗 RLS 和 PLMS 方面的效力可由类似于对普拉克索和罗匹尼罗的文献内所述的临床方法确定, Weimerskirch 等人, Annals of Pharmacotherapy, 35, 5 (2001), 第 627-30 页。

虽然已经结合上述具体实施方案描述了本发明,但是其许多替代方案、改变和变型对于本领域技术人员来说都是显而易见的。所有这样的替代方案、改变和变型都在本发明实质和范围内。

总的来说,本发明涉及如下方面:

方面 1. 一种腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂在制备用于治疗或预防锥体外综合征或张力失常的药物中的用途。

方面 2. 如方面 1 的用途,其中所述腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂是下式所示化合物



或其可药用盐,其中

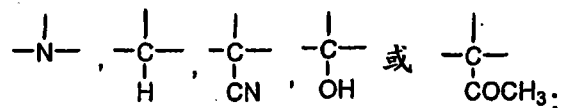
R 为 R^1 -呋喃基、 R^1 -噻吩基、 R^1 -吡啶基、 R^1 -吡啶基 N-氧化物、 R^1 -噁唑基、 R^{10} -苯基、 R^1 -吡咯基或 C_4 - C_6 环烯基;

C_1-C_6 烷基磺酰基;

R^2 和 R^3 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基;

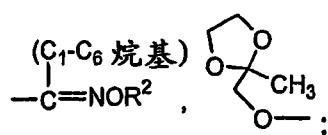
m 和 n 独立地为 2 - 3;

Q 为



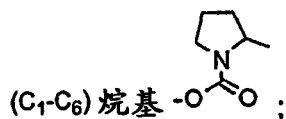
R^4 为 1 - 2 个独立地氢和 C_1-C_6 烷基的取代基, 或者在同一碳上的两个 R^4 取代基可形成=O;

R^5 为 1 至 5 个独立地选自下列的取代基: 氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、-CN、二((C_1-C_6) 烷基) 氨基、-CF₃、-OCF₃、乙酰基、-NO₂、羟基(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)-烷氧基羰基(C_1-C_6)-烷氧基、(C_3-C_6) 环烷基(C_1-C_6) 烷氧基、二-((C_1-C_6) 烷基) 氨基(C_1-C_6) 烷氧基、吗啉基、(C_1-C_6) 烷基-SO₂-、(C_1-C_6) 烷基-SO- (C_1-C_6) 烷氧基、四氢吡喃氧基、(C_1-C_6) 烷基羰基(C_1-C_6)-烷氧基、(C_1-C_6)-烷氧基羰基、(C_1-C_6) 烷基羰氧基(C_1-C_6)-烷氧基、-SO₂NH₂、苯氧基、



或者相邻的 R^5 取代基一起为 -O-CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O-、-O-CF₂-O- 或 -O-CF₂CF₂-O-，并且与其所连结的碳原子形成环;

R^6 为 (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) 环烷基、(C_1-C_6) 烷基-OC(O)-NH- (C_1-C_6) 烷基、二-((C_1-C_6) 烷基) 氨基甲基或



R⁷ 为 (C₁-C₆) 烷基、R⁵-苯基或 R⁵-苯基 (C₁-C₆) 烷基；

R⁸ 为氢或 C₁-C₆ 烷基；或者 R⁷ 和 R⁸ 一起为 -(CH₂)_p-A-(CH₂)_q，其中 p 和 q 独立地为 2 或 3，且 A 为一个键、-CH₂-、-S-或-O-，并且与其所连结的氮形成环；

R⁹ 为 1-2 个独立地选自下列的基团：氢、C₁-C₆ 烷基、羟基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、-CF₃ 和 (C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷氧基；

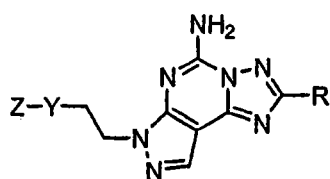
R¹⁰ 为 1 至 5 个独立地选自下列的取代基：氢、卤素、C₁-C₆ 烷基、羟基、C₁-C₆ 烷氧基、-CN、-NH₂、C₁-C₆ 烷基氨基、二-((C₁-C₆) 烷基) 氨基、-CF₃、-OCF₃ 和 -S(O)₀₋₂ (C₁-C₆) 烷基；

R¹¹ 为 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) 氨基 (C₁-C₆) 烷基、吡咯烷基 (C₁-C₆) 烷基或哌啶子基 (C₁-C₆) 烷基；

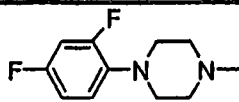
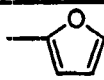
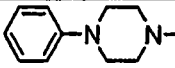
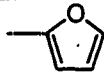
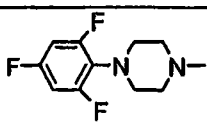
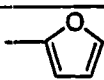
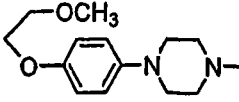
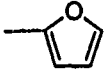
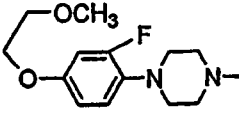
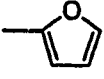
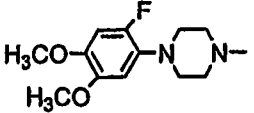
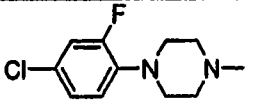
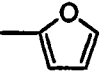
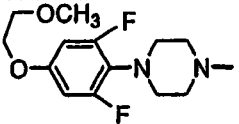
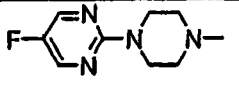
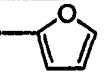
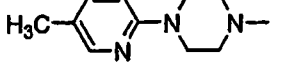
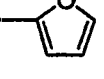
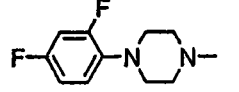
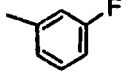
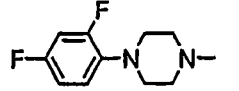
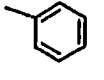
R¹² 为 H 或 C₁-C₆ 烷基；且

R¹³ 为 (C₁-C₆) 烷基-C(O)-或 (C₁-C₆) 烷基-SO₂-。

方面 3. 方面 2 的用途，其中所述腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂选自下式化合物

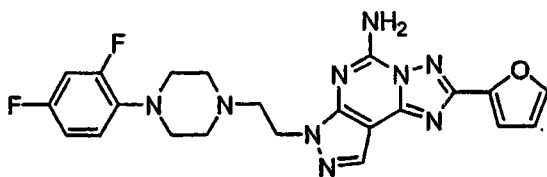


其中 R 和 Z-Y 如下表所定义：

Z-Y-	R
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

或其可药用盐或溶剂化物。

方面 4. 方面 3 的用途，其中腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂为下式所示化合物



或其可药用盐或溶剂化物。

方面 5. 方面 1 的用途, 其中所述锥体外综合征是由于用典型抗精神病药物或非典型抗精神病药物进行治疗所致。

方面 6. 方面 5 的用途, 其中所述典型抗精神病药物选自洛沙平、氟哌啶醇、氯丙嗪、丙氯拉嗪和替沃噻吨, 所述非典型抗精神病药物选自氯氮平、奥氮平、洛沙平、喹硫平、齐拉西酮和利培酮。

方面 7. 方面 5 的用途, 还包括抗精神病药物在制备用于与腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂药物联合使用的药物中的用途。

方面 8. 方面 7 的用途, 其中典型抗精神病药物选自洛沙平、氟哌啶醇、氯丙嗪、丙氯拉嗪和替沃噻吨, 非典型抗精神病药物选自氯氮平、奥氮平、洛沙平、喹硫平、齐拉西酮和利培酮。

方面 9. 一种药盒, 所述药盒在单一包装的分开容器中, 包含联合使用以治疗或预防因抗精神病药物治疗所致 EPS 的药物组合物, 其中一个容器包括在可药用载体中含有效量的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂的药物组合物, 并且其中分开的容器包括含有效量的抗精神病药物的药物组合物。

方面 10. 方面 1 的用途, 其中所述药物是用于治疗原发性张力失常或由于使用可卡因所致的张力失常。

方面 11. 方面 1 的用途, 其中所述药物是用于治疗或预防由于用三环类抗抑郁剂、锂或抗惊厥剂治疗所致的张力失常。

方面 12. 方面 11 的用途, 还包括三环类抗抑郁剂、锂或抗惊厥剂在制备用于与腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂药物联合使用的药物中的用途。

方面 13. 方面 12 的用途, 其中所述三环类抗抑郁剂选自奋乃静、阿米替林、地昔帕明、多塞平、曲米帕明和普罗替林, 并且所述抗惊厥剂选自苯英妥、卡马西平和加巴喷丁。

方面 14. 一种药盒, 所述药盒在单一包装的分开容器中, 包含联合使用以治疗或预防因三环类抗抑郁剂、锂或抗惊厥剂治疗所致张力失常的药物组合物, 其中一个容器包括在可药用载体中含有效量的

腺苷 A_{2a}受体拮抗剂的药物组合物，并且其中分开的容器包括含有效量的三环类抗抑郁剂、锂或抗惊厥剂的药物组合物。

方面 15. 腺苷 A_{2a}受体拮抗剂在制备用于治疗下肢不宁综合征或睡眠中周期性腿动的药物中的用途。

方面 16. 方面 15 的用途，其中所述腺苷 A_{2a}受体拮抗剂如方面 2 所定义。

方面 17. 方面 15 的用途，还包括左旋多巴/卡比多巴、左旋多巴/苄丝肼、多巴胺激动剂、苯并二氮杂䓬类药物、阿片类药物、抗惊厥剂或铁在制备用于与腺苷 A_{2a}受体拮抗剂药物联合使用的药物中的用途。

方面 18. 一种药盒，所述药盒在单一包装的分开容器中，包含联合使用以治疗下肢不宁综合征或睡眠中周期性腿动的药物组合物，其中一个容器包括在可药用载体中含有效量的腺苷 A_{2a}受体拮抗剂的药物组合物，并且其中分开的容器包括含有效量的多巴胺激动剂、苯并二氮杂䓬类药物、阿片类药物、抗惊厥剂或铁的药物组合物。

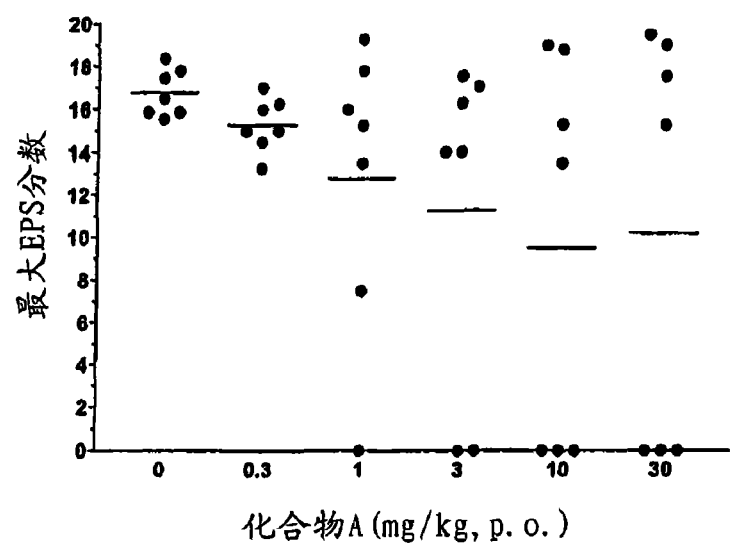


图 1A

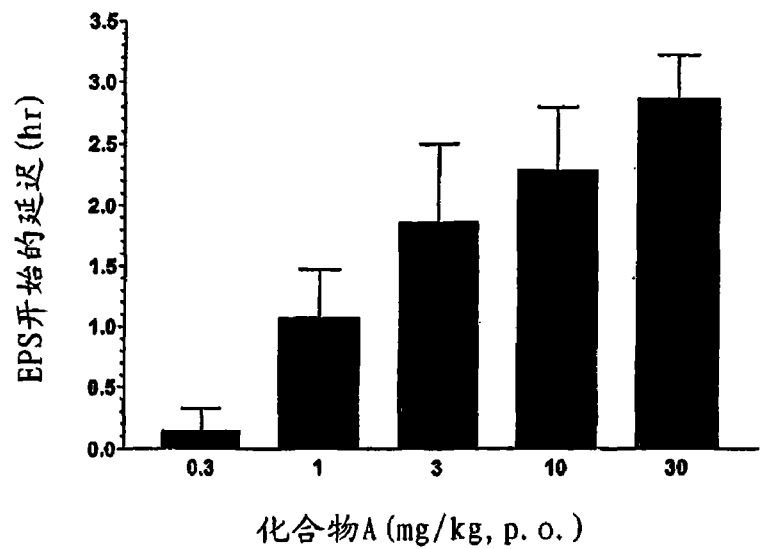


图 1B