

申請日期	88-3-31
案 號	88105086
類 別	C07D 487/14, C07F 9/6561, A61K 31/505

公 告 本

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

553945

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	三唑並嘌呤衍生物，含有該衍生物之醫藥組成物，腺苷A3受體之親和劑及氣喘治療劑
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(1)岡 村 隆 志 (2)黑 木 保 久 (3)西 川 比 呂 志
	國 籍	日 本
	住、居所	(1)日本國德島縣鳴門市撫養町立岩字五枚 188 エディタウン五枚浜D-10 (2)日本國德島縣鳴門市撫養町立岩字五枚 189-5 ヴィラセゾン205 (3)日本國德島縣鳴門市撫養町立岩字七枚 65 パークアベニュー-B-203
三、申請人	姓 名 (名稱)	大塚製藥工場股份有限公司 大塚製藥工場株式會社
	國 籍	日 本
	住、居所 (事務所)	日本國德島縣鳴門市撫養町立岩字芥原115
	代 表 人 姓 名	小 松 喬 一

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

89
7.
20
#702

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

日本 國 (地區)	申請專利，申請日期：	案號：	， ☒ 有 ☐ 無主張優先權
	1998-4-3	10-091367	
	1998-10-12	10-289194	

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 (11)

[技術領域]

本發明為關於顯示出腺苷 A3 受體親和性之新穎的三唑並嘌呤衍生物，含有該衍生物之醫藥組成物，腺苷 A3 受體之親和劑及氣喘治療劑。

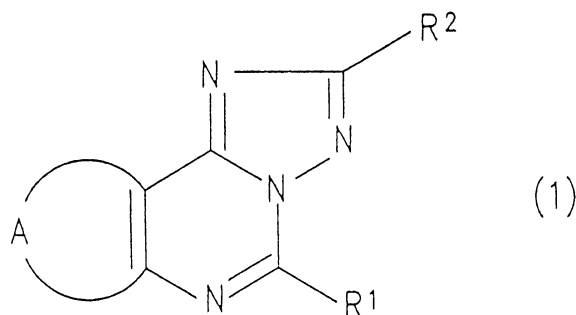
[背景技術]

於 J. Heterocyclic Chem., 31, 1711 (1994) 中，揭示 2-芳基-8-氟苄基-1,2,4-三唑並 [5,1-i] 嘌呤為可用於作為腺苷 A2 受體之拮抗劑之要旨。

本發明為以提供對於腺苷 A3 受體具有親和性之新穎化合物為其目的。

[發明之揭示]

本發明之三唑並嘌呤衍生物為以一般式 (1) 表示：



(式中， R^1 為表示烷基或經低烷基所取代之苯基， R^2 為表示吡啶基、呋喃基、噻吩基，低烷基、具有 1~3 個低烷氧基作為取代基之苯基低烷基，具有 1~3 個低烷氧基作為取代基之苯乙烯基、具有羥基作為取代基之羧基或具有 1~3 個由低烷基、低烷氧基、硝基、羥基、胺基、N-低烷胺基、N,N-二低烷胺基、N-苯基低烷胺基、N,N-雙苯基低烷胺基、苯基、苯氧基、苯基低烷氧基、經鹵素取代之低

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

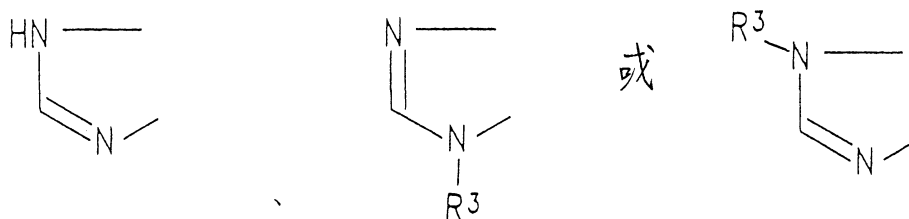
裝

訂

線

五、發明說明 (12)

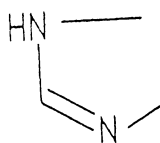
烷基、經鹵素取代之低烷氧基、二低烷磷鹽甲基、低烷硫基、低烷氧基低烷基、苯基低烷氧基低烷基及鹵原子所選出之基作為取代基之苯基，且A為表示基：



(式中， R^3 為表示低烷基或苯基低烷基)。

本發明之三唑並嘌呤衍生物為文獻未記載之新穎化合物。

本發明中，特別以前述A為基：



之三唑並嘌呤衍生物為佳。此時，前述 R^2 為吡啶基、咪喃基、苯乙烯基、具有羥基作為取代基之萘基、具有1個由低烷基、N-低烷胺基、N,N-二低烷胺基、N-苯基低烷胺基、N,N-雙苯基低烷胺基、苯基、苯氧基、苯基低烷氧基、經鹵素取代之低烷基、經鹵素取代之低烷氧基、二低烷磷鹽甲基、低烷硫基、羥基及鹵原子所選出之基作為取代基之苯基、經羥基及鹵原子所取代之苯基或具有1~3個低烷氧基作為取代基之苯基為佳。

尤其是，由下述(a)、(b)及(c)所組成之化合物群中選

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (2A)

出之化合物為較佳。

(a) R^1 為烷基或經低烷基所取代之苯基， R^2 為苯基之化合物。

(b) R^1 為正丁基， R^2 為吡啶基、呋喃基、苯乙烯基、具有羥基作為取代基之萘基、具有1個由低烷基、N-低烷胺基、N,N-二低烷胺基、N-苯基低烷胺基、N,N-雙苯基低烷胺基、苯基、苯氧基、苯基低烷氧基、經鹵素取代之低烷基、經鹵素取代之低烷氧基、二低烷磷醯甲基、低烷硫基、羥基及鹵原子所選出之基作為取代基之苯基、經羥基及鹵原子所取代之苯基或具有1~3個低烷氧基作為取代基之苯基之化合物。

(c) R^1 為苯基， R^2 為具有3個低烷氧基之苯基之化合物更佳為下述所示之(i)或(ii)之化合物。

(i) R^1 為低烷基， R^2 為苯基之化合物。

(ii) R^1 為正丁基， R^2 為具有羥基作為取代基之萘基、具有1個由低烷基、N,N-二低烷胺基、N-苯基低烷胺基、苯基、苯氧基、苯基低烷氧基、經鹵素取代之低烷基、經鹵素取代之低烷氧基、二低烷磷醯甲基、低烷硫基及鹵素所選出之基作為取代基之苯基、經羥基及鹵原子所取代之苯基或具有1~3個低烷氧基作為取代基之苯基之化合物。

本發明化合物之適當例為選自5-正丁基-8-(3,4,5-三甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑並[5,1-i]嘌呤、5-正丁基-8-(4-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑並[5-1-i]嘌呤、5-正丁基-8-(4

五、發明說明 (2B)

- 甲氧苯基) - 1H - 1, 2, 4 - 三唑並 [5, 1 - i] 嘌呤、 5 - 正丁基 - 8 - [4 - (N, N - 二甲胺基) 苯基] - 1H - 1, 2, 4 - 三唑並 [5, 1 - i] 嘌呤、 5 - 正丁基 - 8 - (4 - 丙氧苯基) - 1H - 1, 2, 4 - 三唑並 [5, 1 - i] 嘌呤、 5 - 正丁基 - 8 - (4 - 乙氧苯基) - 1H - 1, 2, 4 - 三唑並 [5, 1 - i] 嘌呤、 8 - (4 - 聯苯基) - 5 - 正丁基 - 1H - 1, 2, 4 - 三唑並 [5, 1 - i] 嘌呤、 5 - 正丁基 - 8 - (4 - 三氟甲苯基) - 1H, 1, 2, 4 - 三唑並 [5, 1 - i] 嘌呤及 5 - 正戊基 - 8 - 苯基 - 1H - 1, 2, 4 - 三唑並 [5, 1 - i] 嘌呤之化合物，特別為 5 - 正丁基 - 8 - (4 - 甲氧苯基) - 1H - 1, 2, 4 - 三唑並 [5, 1 - i] 嘌呤、 5 - 正丁基 - 8 - (3, 4, 5 - 三甲氧苯基) - 1H - 1, 2, 4 - 三唑並 [5, 1 - i] 嘌呤及 8 - (4 - 聯苯基) - 5 - 正丁基 - 1H - 1, 2, 4 - 三唑並 [5, 1 - i] 嘌呤。

本發明之三唑並嘌呤衍生物因為具有優異的腺苷 A3 受體親和性，故可作為與腺苷 A3 接受體結合之化合物，並且可被期待應用於降血壓劑、抗過敏劑、消炎劑、缺血性疾病治療劑、白血病治療劑、止癢劑、祛痰劑、鎮咳劑、氣喘治療劑、鎮痛劑等。

因此，本發明亦提供含有前述三唑並嘌呤衍生物及製劑系上所容許載體之醫藥組成物。

具體例為本發明為提供含有前述三唑並嘌呤衍生物作為有效成分之腺苷 A3 受體親和劑，及含有前述三唑並嘌呤衍生物作為有效成分之氣喘治療劑。

[用以實施發明之最佳形態]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

於本發明中，前述低烷基可列舉例如甲基、乙基、丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、乙基等之碳數為1~6個之直鏈或分支鏈狀之低烷基。

又，烷基加上前述之低烷基，可例如庚基、辛基等之碳數為7~8個之烷基。

低烷氧基可列舉例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、乙氧基等之碳數為1~6個之直鏈或分支鏈狀之低烷氧基。

鹵原子可列舉氟、氯、溴或碘。

吡啶基可列舉2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基。

呋喃基可列舉2-呋喃基或3-呋喃基等。

噻吩基可列舉2-噻吩基或3-噻吩基。

具有羥基作為取代基之萘基可列舉例如1-萘基、2-萘基、1-羥基-2-萘基、3-羥基-2-萘基、4-羥基-2-萘基、5-羥基-2-萘基、6-羥基-2-萘基、7-羥基-2-萘基、8-羥基-2-萘基、2-羥基-1-萘基、3-羥基-1-萘基、4-羥基-1-萘基、5-羥基-1-萘基、6-羥基-1-萘基、7-羥基-1-萘基、8-羥基-1-萘基等。

具有由低烷基、低烷氧基、硝基、羥基、胺基、N-低烷胺基、N,N-二低烷胺基、N-苯基低烷胺基、N,N-雙苯基低烷胺基、苯基、苯氧基、苯基低烷氧基、經鹵素取代之低烷基、經鹵素取代之低烷氧基、二低烷磷鹽甲基、低烷硫基、低烷氧基低烷基、苯基低烷氧基低烷基及鹵原子所選出之基作為取代基之苯基，除了苯基，加上可列舉例如2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (114)

甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-丙基苯基、4-異丙基苯基、4-丁基苯基、4-第三丁基苯基、4-戊基苯基、4-己基苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、3,4-二乙基苯基、3,4-二丙基苯基、3,4-二丁基苯基、3,4-二戊基苯基、3,4-二己基苯基、3,4,5-三甲基苯基、2,3,4-三甲基苯基、2,3,5-三甲基苯基、2,3,6-三甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2,4,5-三甲基苯基、3,4,5-三乙基苯基、3,4,5-三丙基苯基、3,4,5-三丁基苯基、3,4,5-三戊基苯基、3,4,5-三己基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、4-丙氧基苯基、4-丁氧基苯基、4-戊氧基苯基、4-己氧基苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、3,4-二乙氧基苯基、3,4-二丙氧基苯基、3,4-二丁氧基苯基、3,4-二戊氧基苯基、3,4-二己氧基苯基、3,4,5-三甲氧基苯基、2,3,4-三甲氧基苯基、2,3,5-三甲氧基苯基、2,3,6-三甲氧基苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、2,4,5-三甲氧基苯基、3,4,5-三乙氧基苯基、3,4,5-三丙氧基苯基、3,4,5-三丁氧基苯基、3,4,5-三戊氧基苯基、3,4,5-三己氧基苯基、2-羥苯基、3-羥苯基、4-羥苯基、2,3-二羥苯基、2,4-二羥苯基、2,5-二羥苯基、2,6-二羥苯基、3,4-二羥苯基、3,5-二羥苯基、3,4,5-三羥苯基、2,3,4-三羥苯基、2,3,5-三羥苯基、2,3,6-三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (05)

羥苯基、2,4,6-三羥苯基、2,4,5-三羥苯基、2-硝苯基、
 3-硝苯基、4-硝苯基、2,3-二硝苯基、2,4-二硝苯基、
 2,5-二硝苯基、2,6-二硝苯基、3,4-二硝苯基、3,5-二硝
 苯基、3,4,5-三硝苯基、2,3,4-三硝苯基、2,3,5-三硝苯
 基、2,3,6-三硝苯基、2,4,6-三硝苯基、2,4,5-三硝苯基
 、2-胺苯基、3-胺苯基、4-胺苯基、3,4-二胺苯基、2-氯
 苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴
 苯基、2-碘苯基、3-碘苯基、4-碘苯基、2-氟苯基、3-氟
 苯基、4-氟苯基、2,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、3,5-二
 氯苯基、3,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、
 2,4-二氟苯基、2,4-二溴苯基、2,4-二碘苯基、3,4,5-三
 氯苯基、2,4,6-三氯苯基、4-甲氧基-3-甲基苯基、4-甲
 氧基-2-甲基苯基、3-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基-3,5
 -二甲基苯基、4-羥基-3-甲基苯基、4-羥基-2-甲基苯基
 、3-羥基-2-甲基苯基、2-羥基-4-甲基苯基、2-羥基-4-
 甲苯基、4-羥基-3,5-二甲基苯基、3,5-二-第三丁基-4-
 羥苯基、4-羥基-3,5-二甲氧苯基、3,5-二羥基-4-甲氧苯
 基、4-氯-3-甲氧苯基、3-氯-4-甲氧苯基、4-氯-2-羥苯
 基、4-氯-3-羥苯基、4-氯-3-甲氧苯基、3-氯-4-甲基苯
 基、4-氯-3,5-二甲氧苯基、4-氯-3,5-二甲基苯基，
 4-(N-甲胺基)苯基、4-(N-乙胺基)苯基、4-(N-丙胺基)苯
 基、4-(N-丁胺基)苯基、4-(N-戊胺基)苯基、4-(N-丁胺
 基)苯基、3-(N-甲胺基)苯基、2-(N-甲胺基)苯基、4-(N,
 N-二甲胺基)苯基、4-(N,N-二乙胺基)苯基、4-(N,N-二丙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(06)

胺基)苯基、4-(N,N-二丁胺基)苯基、4-(N,N-二戊胺基)苯基、4-(N,N-二己胺基)苯基、3-(N,N-二甲胺基)苯基、2-(N,N-二甲胺基)苯基、4-(N-苄胺基)苯基、4-[N-(2-苯乙基)胺基]苯基、4-[N-(3-苯丙基)胺基]苯基、4-[N-(4-苯丁基)胺基]苯基、4-[N-(5-苯戊基)胺基]苯基、4-[N-(6-苯己基)胺基]苯基、3-(N-苄胺基)苯基、2-(N-苄胺基)苯基、4-(N,N-二苄胺基)苯基、4-[N,N-雙(2-苯乙基)胺基]苯基、4-[N,N-雙(3-苯丙基)胺基]苯基、4-[N,N-雙(4-苯丁基)胺基]苯基、4-[N,N-雙(5-苯戊基)胺基]苯基、4-[N,N-雙(6-苯己基)胺基]苯基、3-(N,N-二苄胺基)苯基、2-(N,N-二苄胺基)苯基、4-聯苯基、3-聯苯基、2-聯苯基、4-苯氧苯基、3-苯氧苯基、2-苯氧苯基、4-苄氧苯基、4-(2-苯乙氧基)苯基、4-(3-苯丙氧基)苯基、4-(4-苯丁氧基)苯基、4-(5-苯戊氧基)苯基、4-(6-苯乙氧基)苯基、3-苄氧苯基、2-苄氧苯基、4-三氟甲苯基、4-五氟乙苯基、4-七氟丙苯基、4-九氟丁苯基、4-十一氟戊苯基、4-十三氟乙苯基、3-三氟甲苯基、2-三氟甲苯基、4-三氟甲氧苯基、4-五氟乙氧苯基、4-七氟丙氧苯基、4-九氟丁氧苯基、4-十一氟戊氧苯基、4-十三氟己氧苯基、3-三氟甲氧苯基、2-三氟甲氧苯基、4-二甲氧磷鹽甲苯基、4-二乙氧磷鹽甲苯基、4-二丙氧磷鹽甲苯基、4-二丙氧磷鹽甲苯基、4-二戊氧磷鹽甲苯基、4-二己氧磷鹽甲苯基、3-二乙氧磷鹽甲苯基、2-二乙氧磷鹽甲苯基、4-甲硫苯基、4-乙硫苯基、4-丙硫苯基、4-丁硫苯基、4-戊硫苯基、4-己硫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(117)

苯基、3-甲硫苯基、2-甲硫苯基、4-甲氧甲苯基、3-甲氧甲苯基、2-甲氧甲苯基、4-乙氧甲苯基、4-丙氧甲苯基、4-丁氧甲苯基、4-戊氧甲苯基、4-己氧甲苯基、4-(2-甲氧乙基)苯基、4-(3-甲氧丙基)苯基、4-(4-甲氧丁基)苯基、4-(5-甲氧戊基)苯基、4-(6-甲氧己基)苯基、4-苄氧甲苯基、3-苄氧甲苯基、2-苄氧甲苯基、4-(2-苄氧乙基)苯基、4-(3-苄氧丙基)苯基、4-(4-苄氧丁基)苯基、4-(5-苄氧戊基)苯基、4-(6-苄氧己基)苯基、4-(2-苯乙氧甲基)苯基、4-(3-苯丙氧甲基)苯基、4-(4-苯丁氧甲基)苯基、4-(5-苯戊氧甲基)苯基、4-(6-苯己氧甲基)苯基等之具有1~3個取代基之苯基等。

經低烷基所取代之苯基除了苯基，並且可加上列舉例如2-甲苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、2,4-二甲苯基、3,4-二甲苯基、3,5-二甲苯基、3,4,5-三甲苯基、4-乙苯基、4-丙苯基、4-丁苯基、4-戊苯基、4-己苯基等。

苯基低烷基可列舉例如苄基、2-苯乙基、1-苯乙基、3-苯丙基、4-苯丁基、5-苯戊基、6-苯己基等。

具有1~3個低烷氧基作為取代基之苯基低烷基除了上述之苯基低烷基，並且可加上列舉例如2-甲氧苄基、3-甲氧苄基、4-甲氧苄基、2,4-二甲氧苄基、3,4-二甲氧苄基、3,5-二甲氧苄基、3,4,5-三甲氧苄基、4-乙氧苄基、4-丙氧苄基、4-丁氧苄基、4-戊氧苄基、4-己氧苄基、2-(4-甲氧苯基)乙基、3-(4-甲氧苯基)丙基、4-(4-甲氧苯基)丁基、5-(4-甲氧苯基)戊基、6-(4-甲氧苯基)乙基、2-(3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (08)

, 4, 5-三甲氧苯基)乙基、3-(3, 4, 5-三甲氧苯基)丙基、4-(3, 4, 5-三甲氧苯基)丁基、5-(3, 4, 5-三甲氧苯基)戊基、6-(3, 4, 5-三甲氧苯基)己基等。

具有1~3個低烷基作為取代基之苯乙烯基除了苯乙烯基，並且加上可列舉例如2-甲氧苯乙基、3-甲氧苯乙基、4-甲氧苯乙基、2, 4-二甲氧苯乙基、3, 4-二甲氧苯乙基、3, 5-二甲氧苯乙基、3, 4, 5-三甲氧苯乙基、4-乙氧苯乙基、4-丙氧苯乙基、4-丁氧苯乙基、4-戊氧苯乙基、4-己氧苯乙基等。

本發明化合物(1)之具體例示於表1~8。於各表中，Me為表示甲基，Et為表示乙基，n-Pr為表示正丙基，n-Bu為表示正丁基，n-Pe為表示正戊基，n-Hx為表示正己基、n-Hp為表示正庚基，n-Oct為表示正辛基，Ph為表示苯基，Bn為表示苄基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

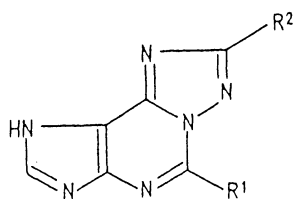
裝

訂

線

五、發明說明 (19)

表 1



R ¹	R ²	R ¹	R ²	R ¹	R ²	R ¹	R ²
Me		Me		Me		Me	
Me		Me		Me		Me	
Me		Me		Me		Et	Ph
Et		Et		Et		Et	
Et		Et		Et		Et	
Et		Et		Et		Et	
Et		n-Pr		n-Pr	Ph	n-Pr	
n-Pr		n-Pr		n-Pr		n-Pr	
n-Pr		n-Pr		n-Pr		n-Pr	
n-Pr		n-Pr		n-Pr		n-Pe	Ph
n-Pe		n-Pe		n-Pe		n-Pe	

(於表 2 中繼續)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (I)

表 2

R ¹	R ²	R ¹	R ²	R ¹	R ²	R ¹	R ²
n-Pe		n-Pe		n-Pe		n-Pe	
n-Pe		n-Pe		n-Pe		n-Pe	
n-Pe		n-Hx		n-Hx	Ph	n-Hx	
n-Hx		n-Hx		n-Hx		n-Hx	
n-Hx		n-Hx		n-Hx		n-Hx	
n-Hx		n-Hx		n-Hx		Ph	
Ph		Ph		Ph		Ph	
Ph		Ph		Ph		Ph	
Ph		Ph		Me		Et	
n-Pr		n-Bu		n-Pe		n-Hx	
Ph		Me		Et		n-Pr	
n-Bu		n-Pe		n-Hx		Ph	
Me		Et		n-Pr		n-Bu	

(於表 3 中繼續)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

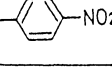
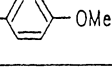
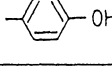
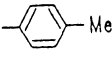
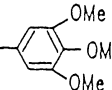
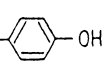
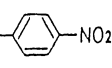
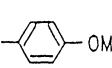
裝

訂

線

五、發明說明(II)

表 3

R ¹	R ²	R ¹	R ²	R ¹	R ²	R ¹	R ²
n-Pe		n-Hx		Ph		Me	
Et		n-Pr		n-Bu		n-Pe	
n-Hx		Ph		Me		Et	
n-Pr		n-Bu		n-Pe		n-Hx	
Ph		Me		Et		n-Pr	
n-Bu		n-Pe		n-Hx		Ph	
Me	Me	Me	Bn	Et	Me	Et	Bn
n-Pr	Me	n-Pr	Bn	n-Pe	Me	n-Pe	Bn
n-Hx	Me	n-Hx	Bn	n-Hp	Me	n-Hp	Bn
n-Oc	Me	n-Oc	Bn	Ph	Me	Ph	Bn
n-Hp		n-Hp		n-Hp		n-Hp	
n-Hp		n-Hp		n-Hp		n-Hp	
n-Hp		n-Oc		n-Oc		n-Oc	

(於表 4 中繼續)

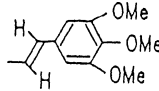
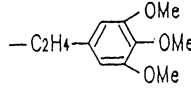
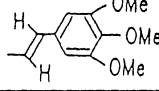
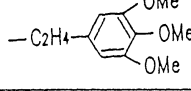
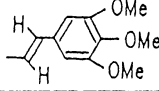
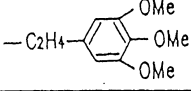
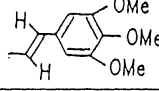
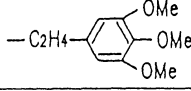
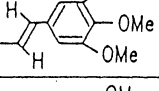
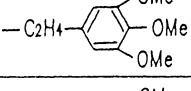
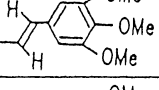
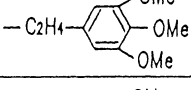
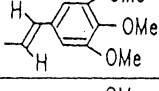
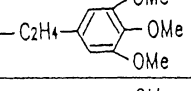
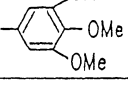
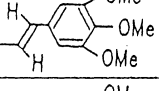
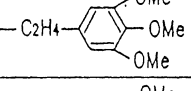
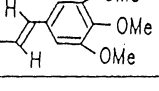
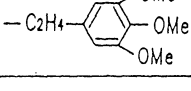
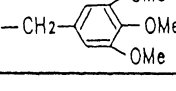
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12)

R ¹	R ²	R ¹	R ²	R ¹	R ²
	Me	Me		Me	
	Bn	Et		Et	
n-Oc		n-Pr		n-Pr	
n-Oc	Ph	n-Pe		n-Pe	
n-Oc		n-Hx		n-Hx	
n-Oc		n-Hp		n-Hp	
n-Oc		n-Oc		n-Oc	
n-Oc		Ph		Ph	
n-Oc					
					
			Ph		
					
		n-Bu	Et	n-Bu	
n-Bu		n-Oc		n-Oc	

(於表 5 中繼續)

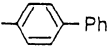
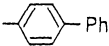
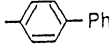
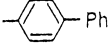
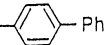
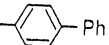
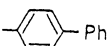
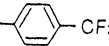
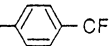
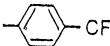
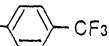
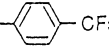
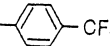
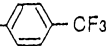
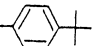
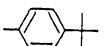
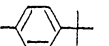
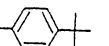
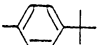
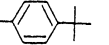
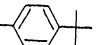
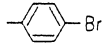
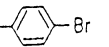
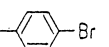
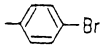
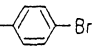
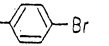
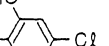
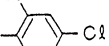
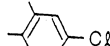
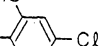
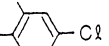
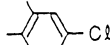
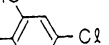
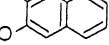
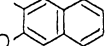
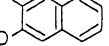
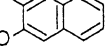
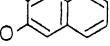
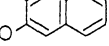
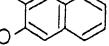
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(13) 表 5

R ¹	R ²	R ¹	R ²	R ¹	R ²
Me		Et		n-Pr	
n-Pe		n-Hx		n-Hp	
n-Oc		Me		Et	
n-Pr		n-Pe		n-Hx	
n-Hp		n-Oc		Me	
Et		n-Pr		n-Pe	
n-Hx		n-Hp		n-Oc	
Me		Et		n-Pr	
n-Pe		n-Hx		n-Hp	
n-Oc		Me		Et	
n-Pr		n-Pe		n-Hx	
n-Hp		n-Oc		Me	
Et		n-Pr		n-Pe	
n-Hx		n-Hp		n-Oc	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

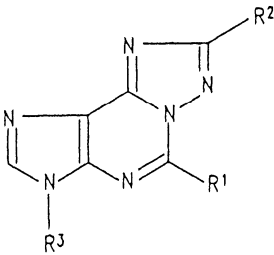
裝

訂

線

A7
B7
表 6

五、發明說明 (11)



R ¹	R ²	R ³	R ¹	R ²	R ³
Me	Ph	Bn	Me		Bn
Me		Bn	Me		Bn
Me		Bn	Me		Bn
Me		Bn	Me		Bn
Me		Bn	Me		Bn
Me	Me	Bn	Me	Bn	Bn
Me		Bn	Me		Bn
n-Bu	Ph		n-Bu		Bn
n-Bu		Bn	n-Bu		Bn
n-Bu		Bn	n-Bu		Bn
n-Bu		Bn	n-Bu		Bn

(於表 7 中繼續)

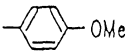
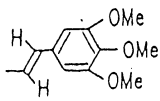
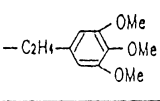
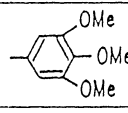
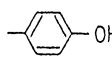
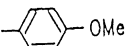
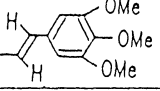
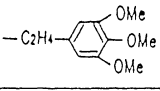
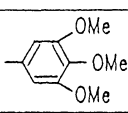
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

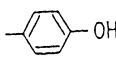
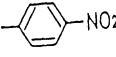
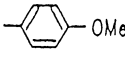
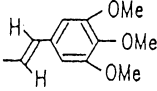
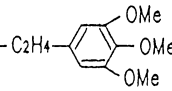
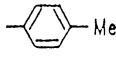
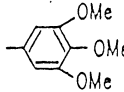
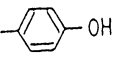
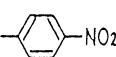
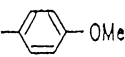
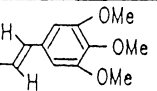
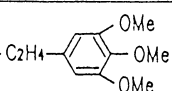
線

五、發明說明 (15)

R ¹	R ²	R ³	R ¹	R ²	R ³
n-Bu		Bn	n-Bu		Bn
n-Bu	Me	Bn	n-Bu	Bn	Bn
n-Bu		Bn	n-Bu		Bn
n-Oc	Ph	Bn	n-Oc		Bn
n-Oc		Bn	n-Oc		Bn
n-Oc		Bn	n-Oc		Bn
n-Oc		Bn	n-Oc		Bn
n-Oc		Bn	n-Oc		Bn
n-Oc	Me	Bn	n-Oc	Bn	Bn
n-Oc		Bn	n-Oc		Bn
Ph	Ph	Bn	Ph		Bn
Ph		Bn	Ph		Bn

(於表 8 中繼續)

五、發明說明 (16)

R ¹	R ²	R ³	R ¹	R ²	R ³
Ph		Bn	Ph		Bn
Ph		Bn	Ph		Bn
Ph		Bn	Ph		Bn
Ph	Me	Bn	Ph	Bn	Bn
Ph		Bn	Ph		Bn
	Ph	Bn			Bn
		Bn			Bn
		Bn			Bn
		Bn			Bn
		Bn			Bn
	Me	Bn		Bn	Bn
		Bn			Bn

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

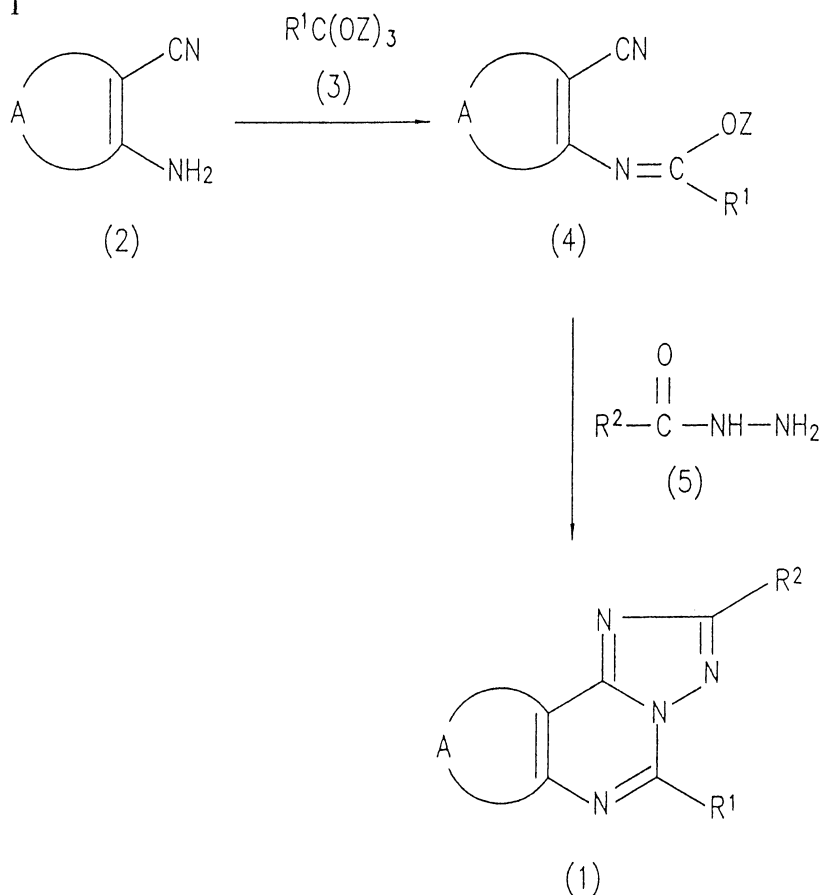
訂

線

五、發明說明 (17)

本發明化合物(1)可經由如下述之反應工程式-1進行製造。

反應工程式 1



(式中，R¹、R²及A為同前述，Z為表示低烷基。)

即，首先令式(2)所示之化合物，與式(3)所示之原酸酯衍生物反應，取得式(4)所示之亞胺基酯衍生物。

此反應為在無溶劑或惰性溶劑中，將原酸酯衍生物(3)相對於化合物(2)加入等莫耳量或者過量添加，並於50℃～迴流溫度下加熱約10分鐘～5小時而進行。上述之惰性溶劑可使用例如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、二甲基亞砜(DMSO)、甲醇、二苯醚、二甲苯、二甘醇二甲醚等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

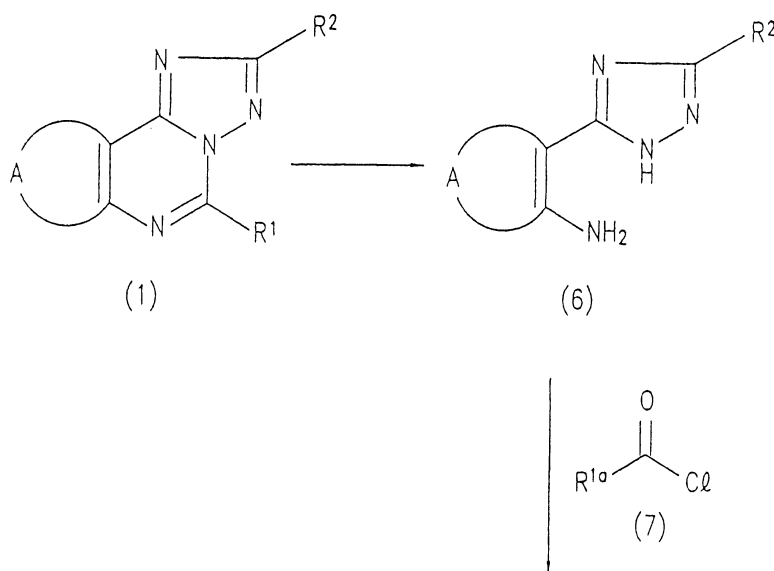
五、發明說明(18)

所生成之亞胺基酯衍生物(4)可未精製地就其原樣、或依常法精製後，與式(5)所示之醯肼衍生物反應，取得本發明化合物(1)。

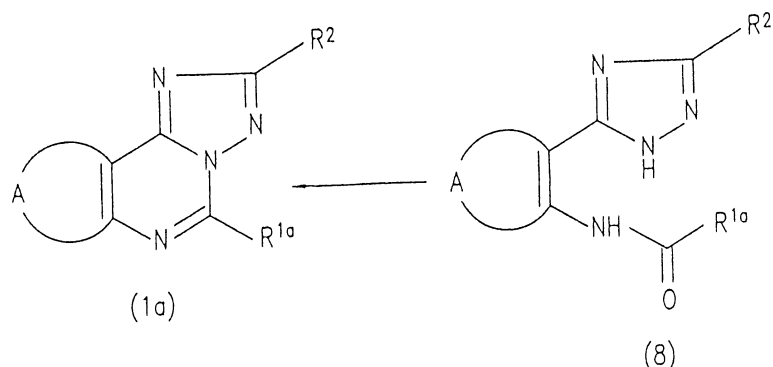
此反應為在惰性溶劑中，將醯肼衍生物(5)相對於亞胺基酯衍生物(4)加入等莫耳量或者過量添加，且視需要添加觸媒量之1,8-二吡雙環[5,4,0]-7-十一碳烯，於50℃～迴流溫度下加熱約1～50小時而進行。惰性溶劑可列舉與上述同樣之溶劑。再者，視需要，於上述加熱反應之後，添加氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液等，作成鹼性，並於0℃～室溫下追加約10分鐘～5小時之處理反應。

本發明化合物(1)為依據下述之反應工程式-2所示之反應，可將R¹所示之取代基變換成其他種類。

反應工程式-2



五、發明說明(19)



(式中， R^1 、 R^2 及A為同前述， R^{1a} 為在與 R^1 同一定義之範圍下，表示與 R^1 不同之取代基。)

即，首先令化合物(1)於鹽酸、硫酸等無機酸水溶液中，迴流5分鐘～1小時，變換成胺化合物(6)。

其次，將胺化合物(6)鹵基化。此鹵基化為例如於吡啶、甲基吡啶、三乙胺、4-(N,N-二甲胺基)吡啶等之胺系惰性溶劑中，令胺化合物(6)與羧酸氯化物(7)反應而進行。於此反應中，羧酸氯化物(7)為使用1～過剩當量，且反應為於 0°C ～室溫中10分鐘～3小時左右完成。尚，於此鹵基化反應中，因為亦有鹵基為被複數取代之化合物混合存在之情況，故將產物視需要，於甲醇和乙醇等之惰性溶劑中，與觸媒量之無水碳酸鉀和無水碳酸鈉等鹼共同迴流10分鐘～2小時左右，則可令混合物變換成目的之單鹵基化合物(8)。

接著，將上述所得之單鹵基化合物(8)經由環化反應，變換成化合物(1a)。該環化反應為令單鹵基化合物(8)，於惰性溶劑中，鹼存在下，以鹵化三烷基矽烷作用而進行。

此處，惰性溶劑可使用例如苯、甲苯、二甲苯、石油醚等之芳香族或脂族烴類、二甲醚、四氫呋喃等之醚類、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等之鹵化烴類等。鹼可適當使用例如三乙胺、N,N-二乙基苯胺、N-甲基嗎

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

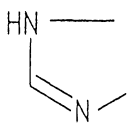
五、發明說明(20)

啉、吡啶、4-(N,N-二甲胺基)吡啶等之三級胺。又，鹵化三烷基矽烷可適當使用例如氯三甲基矽烷、氯三乙基矽烷、氯乙基二甲基矽烷、氯二甲基丙基矽烷、氯丁基二甲基矽烷、氯三丙基矽烷、三丁基氯基矽烷、氯乙基甲基丙基矽烷等之氯三烷基矽烷。

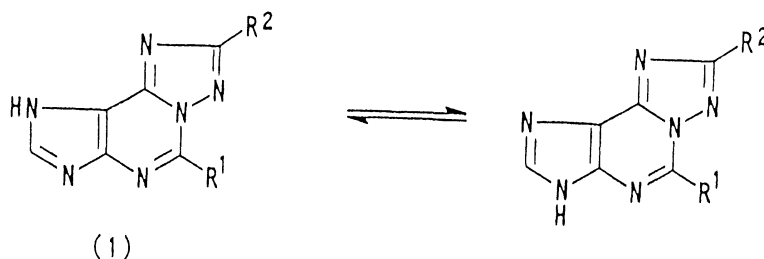
上述鹵化三烷基矽烷及鹼之使用量雖無特別限制，但一般相對於單鹼基化合物(8)為以1~過剩當量，較佳為3~20當量。環化反應通常為以0~100℃，0.5~30小時左右完成。

上述反應工程式所示各工程中之目的化合物，可經由通常之分離手段而輕易地單離精製。此類分離手段可列舉例如吸附層析、製備性薄層層析、再結晶、溶劑萃取等。

上述所得之本發明化合物(1)中，A為基：



時，該化合物被認為存在下述所示之四種構造式之互變異構物，且其可以任一構造式表示。



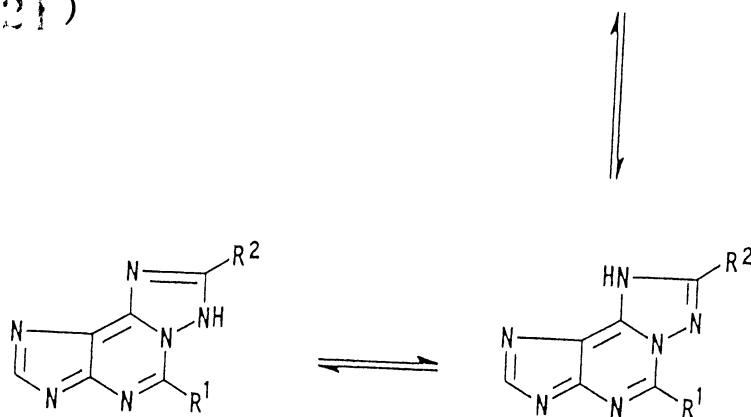
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)



(式中， R^1 及 R^2 為同前述)

又，於本發明化合物(1)之中， R^2 為具有1~3個低烷氧基作為取代基之苯乙烯基之化合物乃存在E體及Z體之幾何異構物。本發明亦包含兩異構物及其混合物。尚，兩異構物可採用上述之分離手段進行分離。

本發明化合物(1)可作成醫藥所容許之酸加成鹽，且此些鹽亦被包含於本發明。可形成此類酸加成鹽之酸可列舉例如鹽酸、氫溴酸、硫酸等之無機酸、草酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、對-甲苯磺酸等之有機酸。酸加成鹽之形成可依據常法進行。

又，本發明化合物可依據常法，作成例如鈉鹽、鉀鹽等之鹼金屬鹽、鈣鹽、鎂鹽等鹼土類金屬鹽、及銅鹽等，且此些鹽亦被包含於本發明。

本發明化合物(1)可使用適當的無毒性製劑載體，作成一般的醫藥製劑形態供使用。上述之製劑載體可列舉對應於製劑之使用形態所通常使用之充填劑、增量劑、黏合劑、賦濕劑、崩散劑、界面活性劑、潤滑劑等之稀釋劑或賦形劑等，且其可對應於所得之製劑的投予單位形態而適當選擇使用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

使用本發明化合物(1)之醫藥製劑的投予單位形態為對應於治療目的而選擇各種形態，其代表性形態可列舉錠劑、丸劑、散劑、液劑、懸浮劑、乳劑、顆粒劑、膠囊劑、栓劑、注射劑(液劑、懸浮劑)、軟膏劑等。

於成形為錠劑形態時，上述之製劑載體可列舉例如乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素、矽酸、磷酸鉀等之賦形劑；水、乙醇、丙醇、單糖漿、葡萄糖液、澱粉液、明膠溶液、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯基吡咯烷酮等之黏合劑；羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、低取代度羥丙基纖維素、乾燥澱粉、藻酸鈉、洋菜粉末、昆布多糖粉末、碳酸氫鈉、碳酸鈣等之崩散劑；聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯類、月桂基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯等之界面活性劑；白糖、硬脂精、可可脂、氫化油等之崩散抑制劑；四級銨鹼、月桂基硫酸鈉等之吸收促進劑；甘油、澱粉等之保濕劑；澱粉、乳糖、高嶺土、膨潤土、膠體狀矽酸等之吸附劑；精製滑石、硬脂酸鹽、硼酸粉末、聚乙二醇等之潤滑劑等。

再者，錠劑可視需要作成施以通常之劑皮之錠劑，例如可作成糖衣錠、明膠包被劑、腸溶被錠、薄膜覆被錠劑或雙層錠、多層錠。

於成形為丸劑形態時，製劑載體可使用例如葡萄糖、乳糖、澱粉、可可脂、硬化植物油、高嶺土、滑石等之賦形劑；阿拉伯膠粉末、黃蓍樹膠粉末、明膠、乙醇等之黏合

五、發明說明(23)

劑；昆布多糖、洋菜等之崩散劑等。

於成形為栓劑形態時，製劑載體可使用例如聚乙二醇、可可脂、高級醇、高級醇之酯類、明膠、半合成甘油酯等。

膠囊劑為依常法，通常將本發明化合物(1)與上述例示之各種製劑載體混合，並且充填至硬質明膠膠囊，軟質膠囊等中，予以調製而成。

於調製成液劑、乳劑、懸浮劑等注射劑時，較佳將其殺菌並且與血液等張。於注射劑之調整時，稀釋劑可使用例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、乙氧基化異硬脂醇、多氧化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯等。尚，此時，亦可含有調製等張性溶液之充分量的食鹽、葡萄糖、甘油等，且亦可添加通常之溶解輔助劑、緩衝劑、無痛化劑等。

再者，於上述醫藥製劑中，視需要可含有著色劑、保存劑、香料、風味劑、甘味劑等及其他之醫藥品。

於調製糊劑、乳霜、凝膠等軟膏劑形態時，可使用例如白色凡士林、石蠟、甘油、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽、膨潤土等作為稀釋劑。

上述醫藥製劑中所含有之本發明化合物(1)之份量並無特別限制，可由廣泛範圍中適當選擇，但通常於醫藥製劑中含有約1~85重量%左右即可。

上述醫藥製劑之投予方法並無特別限制，可依據製劑形態、患者年齡、性別之其他條件、疾病之程度等而適當決定。例如錠劑、丸劑、液劑、懸浮劑、乳劑、顆粒劑、膠

(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)

囊劑為以經口投予，注射劑為單獨或與葡萄糖、胺基酸等通常之輔助液混合並且以靜脈投予，且再視需要單獨予以肌肉內、皮內、皮下或腹腔內投予，而栓劑為以直腸內投予。

上述醫藥製劑之投予量可依據其用法，患者年齡、性別之其他條件、疾病程度等而適當決定，但通常本發明化合物(1)之每1日投予量為體重每1公斤，以約0.5~20毫克，較佳為1~10毫克左右。又，上述醫藥製劑可1日分成1~4回進行投予。

[產業上之可利用性]

本發明之三唑並嘌呤衍生物，因為對於腺苷A3受體具有親和性，故可被期待應用於降血壓劑、抗過敏劑、消炎劑、缺血性疾病治療劑、白血病治療劑、止癢劑、祛痰劑、鎮咳劑、氣喘治療劑、鎮痛劑等。

[實施例]

以下列舉參考例、實施例、試驗例及製劑例，詳細說明本發明。

參考例 1

[N-(5-氟基咪唑-4-基)乙醯亞胺酸甲酯之製造]

令4-胺基-5-氟基咪唑5克懸浮於DMF10毫升中，加入原醋酸甲酯10毫升，並於90℃下攪拌30分鐘。將反應液於減壓下濃縮，並以醋酸乙酯稀釋殘渣，濾取析出之目的化合物之結晶4.2克。又，將母液濃縮，令殘渣以矽膠柱層析(溶出液：醋酸乙酯)予以精製，並再由醋酸乙酯-正己烷中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(25)

再結晶，取得目的化合物之結晶2.9克。

熔點：147～149℃

參考例2

同參考例1處理，製造N-(5-氟基咪唑-4-基)戊烷亞胺酸甲酯。

熔點：114～116℃

參考例3

同參考例1處理，製造N-(5-氟基咪唑-4-基)苯並亞胺酸甲酯。

熔點：157～159℃

再者，同參考例1處理，則可製造下述之化合物。

- N-(5-氟基咪唑-4-基)丙醯亞胺酸甲酯
- N-(5-氟基咪唑-4-基)丁醯亞胺酸甲酯
- N-(5-氟基咪唑-4-基)己炔亞胺酸甲酯
- N-(5-氟基咪唑-4-基)庚炔亞胺酸甲酯
- N-(5-氟基咪唑-4-基)辛炔亞胺酸甲酯
- N-(5-氟基咪唑-4-基)壬炔亞胺酸甲酯
- N-(5-氟基咪唑-4-基)-3-甲基苯並亞胺酸甲酯

參考例4

使用5-胺基-1-苄基-4-氟基咪唑作為原料，並且同參考例1處理，製造下述之各化合物

- N-(1-苄基-4-氟基咪唑-5-基)乙醯亞胺酸甲酯
- N-(1-苄基-4-氟基咪唑-5-基)丙醯亞胺酸甲酯
- N-(1-苄基-4-氟基咪唑-5-基)丁醯亞胺酸甲酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(26)

- N-(1-苄基-4-氟基咪唑-5-基)戊烷亞胺酸甲酯
- N-(1-苄基-4-氟基咪唑-5-基)己烷亞胺酸甲酯
- N-(1-苄基-4-氟基咪唑-5-基)庚烷亞胺酸甲酯
- N-(1-苄基-4-氟基咪唑-5-基)辛烷亞胺酸甲酯
- N-(1-苄基-4-氟基咪唑-5-基)壬烷亞胺酸甲酯
- N-(1-苄基-4-氟基咪唑-5-基)苯並亞胺酸甲酯
- N-(1-苄基-4-氟基咪唑-5-基)-3-甲基苯並亞胺酸甲酯

參考例 5

分別使用 4-胺基-1-苄基-5-氟基咪唑、5-胺基-4-氟基-1-甲基咪唑、4-胺基-5-氟基-1-甲基咪唑、5-胺基-4-氟基-1-乙基咪唑及 4-胺基-5-氟基-1-乙基咪唑作為原料，並且同參考例 1 處理，製造下述之各化合物。

- N-(1-苄基-5-氟基咪唑-4-基)庚烷亞胺酸甲酯
- N-(5-氟基-1-甲基咪唑-4-基)庚烷亞胺酸甲酯
- N-(4-氟基-1-甲基咪唑-5-基)庚烷亞胺酸甲酯
- N-(5-氟基-1-乙基咪唑-4-基)庚烷亞胺酸甲酯
- N-(4-氟基-1-乙基咪唑-5-基)庚烷亞胺酸甲酯

實施例 1

[5-甲基-8-苄基-1H-1,2,4-三唑並[5,1-i]嘌呤之製造]

令上述參考例 1 所得之 N-(5-氟基咪唑-4-基)乙醯亞胺酸甲酯 4.0 克及 N-苄醯肼 3.65 克溶解於 DMF 40 毫升，並於 80℃ 攪拌 1 小時，且其次於 150℃ 攪拌 15 小時。其次，令反應液放冷至室溫為止，且滴入 10% 氫氧化鈉水溶液 13 毫升將 pH

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(27)

調整至 9~10，並於室溫下攪拌 1 小時。反應終了後，依序加入 10% 鹽酸及水令 pH 為 3，且濾取析出之結晶，並以熱酒精洗淨，取得目的化合物之結晶 5.5 克。所得目的化合物之構造及熔點示於表 8。

實施例 2~20

使用上述參考例 1~3 所得之各化合物的任何一種、及指定的醯肼衍生物，同實施例 1 處理，製造具有表 9 及表 10 所示構造及熔點之各化合物。於表 9、10 中，Me 為表示甲基，n-Bu 為表示正丁基，Ph 為表示苯基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

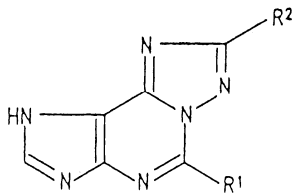
裝

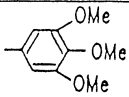
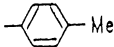
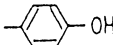
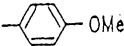
訂

線

五、發明說明(28)

表 9



實施例 No.	R ¹	R ²	熔點 (°C)
1	Me	Ph	> 285
2	Me		248 ~251
3	Me		> 285
4	n-Bu	Ph	238 ~240
5	n-Bu		254 ~255
6	n-Bu		217 ~219
7	n-Bu		> 285
8	n-Bu		195 ~200 (Na鹽)
9	n-Bu		177 ~179
10	n-Bu		155 ~157

(於表 10 中繼續)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

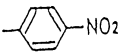
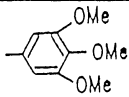
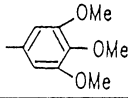
裝

訂

線

五、發明說明(29)

表 10

實施例 No.	R ¹	R ²	熔點 (°C)
1 1	n-Bu		269 ~270
1 2	n-Bu		191 ~193
1 3	n-Bu		> 220 (分解)
1 4	n-Bu		287 ~288
1 5	n-Bu		255 ~256
1 6	n-Bu		243 ~244
1 7	n-Bu		209 ~ 211
1 8	Ph	Ph	268 ~269
1 9	Ph		251 ~252
2 0	Ph		279 ~281

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(30)

又，所得各化合物之 NMR 測定結果示於下。

・實施例 1 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.03 (3H, s), 7.5-7.7 (3H, m), 8.3-8.4 (2H, m), 8.48 (1H, s), 13.6-14.1 (1H, brs)

・實施例 2 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.98 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.92 (6H, s), 7.56 (2H, s), 8.42 (1H, s), 13.6-14.1 (1H, brs)

・實施例 3 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.05 (3H, s), 7.69 (1H, dd, $J=4.9$, 7.9), 8.50 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=7.9$), 8.81 (1H, d, $J=4.9$), 9.49 (1H, s), 13.5-14.1 (1H, brs)

・實施例 4 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.05 (3H, t, $J=7.4$), 1.5-1.6 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 3.43 (2H, t, $J=7.4$), 7.6-7.7 (3H, m), 8.3-8.4 (2H, m), 8.50 (1H, s), 13.6-14.2 (1H, brs)

・實施例 5 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, $J=7.4$), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.35 (2H, t, $J=7.4$), 7.38 (2H, d, $J=7.9$), 8.16 (2H, d, $J=7.9$), 8.42 (1H, s), 13.5-14.0 (1H, brs)

・實施例 6 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, $J=7.2$), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.36 (2H, t, $J=7.7$), 7.0-7.1 (2H, m), 7.42 (1H,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (31)

t, J=8.2), 8.17 (1H, d, J=7.9), 8.48 (1H, s), 11.21 (1H, s), 13.7-14.1 (1H, brs)

· 實施例 7 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.98 (3H, t, J=7.4), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.34 (2H, t, J=6.9), 6.94 (2H, d, J=8.9), 8.11 (2H, d, J=8.9), 8.40 (1H, s), 9.7-10.2 (1H, brs), 13.3-14.2 (1H, brs)

· 實施例 8 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (3H, t, J=7.4), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 3.37 (2H, t, J=7.4), 3.92 (3H, s), 7.17 (2H, d, J=7.9), 8.17 (1H, s), 8.27 (2H, d, J=7.9)

· 實施例 9 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.96 (3H, t, J=7.4), 1.4-1.5 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.36 (2H, t, J=7.5), 7.5-7.7 (3H, m), 8.0-8.2 (1H, m), 8.47 (1H, s)

· 實施例 10 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.96 (3H, t, J=6.9), 1.4-1.5 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.30 (2H, t, J=7.4), 7.81 (1H, t, J=7.9), 7.89 (1H, t, J=7.9), 8.03 (1H, d, J=7.9), 8.21 (1H, d, J=7.9), 8.46 (1H, s), 13.7-14.1 (1H, brs)

· 實施例 11 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.99 (3H, t, J=6.9), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.33 (2H, t, J=7.9), 8.37 (2H, d, J=8.9), 8.43 (1H, s), 8.45 (2H, d, J=8.9)

· 實施例 12 之化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(32)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.04 (3H, t, $J=7.4$), 1.5-1.6 (2H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 3.48 (2H, t, $J=7.4$), 3.95 (3H, s), 4.00 (6H, s), 7.65 (2H, s), 8.19 (1H, s)

· 實施例 13 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, $J=7.4$), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.38 (2H, t, $J=7.4$), 7.62 (1H, dd, $J=5.0, 7.9$), 8.44 (1H, s), 8.59 (1H, d, $J=7.9$), 8.75 (1H, d, $J=5.0$), 9.42 (1H, s)

· 實施例 14 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.99 (3H, t, $J=6.9$), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.38 (2H, t, $J=7.4$), 8.18 (2H, d, $J=5.9$), 8.46 (1H, s), 8.81 (2H, d, $J=5.9$)

· 實施例 15 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.97 (3H, t, $J=7.4$), 1.4-1.5 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.33 (2H, t, $J=7.4$), 6.75 (1H, dd, $J=2.0, 3.5$), 7.29 (1H, brd, $J=3.5$), 7.97 (1H, brs), 8.43 (1H, s), 13.6-14.0 (1H, brs)

· 實施例 16 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, $J=6.9$), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.32 (2H, t, $J=7.4$), 7.27 (1H, dd, $J=3.5, 4.9$), 7.80 (1H, dd, $J=1.0, 4.9$), 7.92 (1H, dd, $J=1.0, 3.5$), 8.43 (1H, s), 13.5-14.1 (1H, brs)

· 實施例 17 之化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.96 (3H, t, $J=7.4$), 1.4-1.5 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.30 (2H, t, $J=7.8$), 7.3-7.5 (4H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J=16.3$), 8.41 (1H, s), 13.5-14.0 (1H, brs)

· 實施例 18 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.5-7.6 (3H, m), 7.6-7.7 (3H, m), 8.2-8.3 (2H, m), 8.4-8.5 (2H, m), 8.54 (1H, s), 13.7-14.2 (1H, brs)

· 實施例 19 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.84 (3H, s), 3.97 (6H, s), 7.59 (2H, s), 7.7-7.8 (3H, m), 8.5-8.6 (2H, m), 8.58 (1H, s)

· 實施例 20 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.6-7.7 (4H, m), 8.5-8.6 (4H, m), 8.7-8.8 (1H, m), 9.43 (1H, s)

實施例 21~33 及 38~40

使用上述參考例 1~4 所得之各化合物，及指定之鹽基衍生物，同實施例 1 處理，製造具有表 11 及表 12 所示構造及熔點之各化合物。

實施例 34

[5-戊基-8-苯基-1H-1,2,4-三唑並[5,1-i]嘌呤之製造]

將實施例 1 所得之化合物 4.4 克，加至濃鹽酸 20 毫升之水 50 毫升溶液中並且加熱迴流 30 分鐘。將反應液冷卻至室溫為止，加入 25% 氨水令 pH 為 8，並且濾取析出之結晶，將其由 75% 乙醇中再結晶，取得 3-(4-胺基吡唑-5-基)-5-苯基-1,2,4-三唑之結晶 2.58 克。

其次，將上述所得之結晶 2 克溶解於吡啶 20 毫升中，於 0℃ 下滴入己醯氯 4.16 克，並於 0℃ 下攪拌 30 分鐘，且續於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

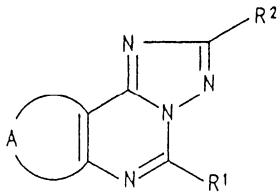
裝

訂

線

五、發明說明 (35)

表 11



實施例 No.	A	R ¹	R ²	熔 點 (°C)
2 1		n-Bu		273 - 275
2 2	//	Et	Ph	253 - 255
2 3	//	n-Pr	Ph	230 - 233
2 4	//	Et		258 - 260
2 5	//	n-Bu		218 - 221
2 6	//	n-Bu		183 - 185
2 7	//	n-Bu		237 - 240
2 8	//	n-Bu		201 - 204
2 9	//	n-Bu	Me	252 - 254
3 0	//	n-Bu	Bn	197 - 200

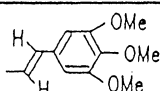
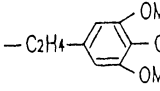
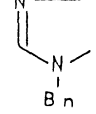
(於表 1 2 中繼續)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

表 1 2

五、發明說明 (36)

實施例 No.	A	R ¹	R ²	熔 點 (°C)
3 1		n-Bu		238 - 240
3 2	//	n-Bu		179 - 180
3 3		n-Bu	Ph	197 - 199
3 4		n-Pe	Ph	219 - 220
3 5	//		Ph	239 - 241
3 6	//	n-Hx	Ph	205 - 209
3 7	//	n-Hp	Ph	200 - 203
3 8	//	n-Bu		259 - 260
3 9	//	n-Bu		280 - 282
4 0	//	n-Bu		245 - 248

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(37)

又，所得各化合物之NMR測定結果示於下。

· 實施例 21 之 化 合 物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, $J=6.9$), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.35 (2H, t, $J=7.4$), 7.64 (2H, d, $J=8.4$), 8.27 (2H, d, $J=8.4$), 8.43 (1H, s), 13.6-14.0 (1H, s, brs)

· 實施例 22 之 化 合 物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.46 (3H, t, $J=7.4$), 3.39 (2H, q, $J=7.4$), 7.5-7.7 (3H, m), 8.2-8.3 (2H, m), 8.43 (1H, s), 13.6-14.0 (1H, brs)

· 實施例 23 之 化 合 物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.07 (3H, t, $J=7.4$), 1.9-2.1 (2H, m), 3.33 (2H, t, $J=7.7$), 7.5-7.7 (3H, m), 8.2-8.3 (2H, m), 8.43 (1H, s)

· 實施例 24 之 化 合 物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.46 (3H, t, $J=7.4$), 3.40 (2H, q, $J=7.4$), 3.76 (3H, s), 3.92 (6H, s), 7.56 (2H, s), 8.43 (1H, s), 13.6-14.0 (1H, brs)

· 實施例 25 之 化 合 物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, $J=7.2$), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.34 (2H, t, $J=7.7$), 7.6-7.7 (2H, m), 8.2-8.3 (2H, m), 8.43 (1H, s)

· 實施例 26 之 化 合 物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, $J=7.2$), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.36 (2H, t, $J=7.9$), 3.88 (3H, s), 7.12 (1H, d,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(38)

J=8.4), 7.49 (1H, dd, J=7.7, 8.4), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, d, J=7.7), 8.43 (1H, s), 13.6-14.0 (1H, brs)

· 實施例 27 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.98 (3H, t, J=7.4), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.34 (2H, t, J=7.4), 3.86 (3H, s), 7.11 (2H, d, J=8.9), 8.20 (2H, d, J=8.9), 8.41 (1H, s)

· 實施例 28 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.98 (3H, t, J=7.2), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.34 (2H, t, J=7.7), 7.35 (1H, d, J=7.7), 7.45 (1H, t, J=7.7), 8.07 (1H, d, J=7.7), 8.08 (1H, s), 8.42 (1H, s), 13.5-14.0 (1H, brs)

· 實施例 29 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.95 (3H, t, J=7.2), 1.3-1.5 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.25 (2H, t, J=7.9), 8.38 (1H, s)

· 實施例 30 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.95 (3H, t, J=7.2), 1.3-1.5 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.28 (2H, t, J=7.9), 4.25 (2H, s), 7.2-7.5 (5H, m), 8.38 (1H, s)

· 實施例 31 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.96 (3H, t, J=7.4), 1.3-1.6 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.29 (3H, t, J=7.4), 3.71 (3H, s), 3.87 (6H, s), 7.13 (2H, s), 7.46 (1H, d, J=16.3), 7.81 (1H, d, J=16.3), 8.41 (1H, s), 13.5-14.0 (1H, brs)

· 實施例 32 之化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.94 (3H, t, $J=7.2$), 1.4-1.5 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.0-3.4 (6H, m), 3.61 (3H, s), 3.73 (6H, s), 6.61 (2H, s), 8.39 (1H, s)

· 實施例 33 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, t, $J=7.2$), 1.5-1.6 (2H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 3.44 (2H, t, $J=7.4$), 5.78 (2H, s), 7.3-7.4 (3H, m), 7.5-7.6 (5H, m), 8.04 (1H, s), 8.3-8.4 (2H, m)

· 實施例 34 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.91 (3H, t, $J=6.9$), 1.3-1.5 (4H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.36 (2H, t, $J=7.4$), 7.5-7.6 (3H, m), 8.2-8.3 (2H, m), 8.43 (1H, s)

· 實施例 35 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.49 (3H, s), 7.4-7.6 (5H, m), 8.2-8.4 (4H, m), 8.54 (1H, s)

· 實施例 36 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.88 (3H, t, $J=7.2$), 1.2-1.6 (6H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.36 (2H, t, $J=7.7$), 7.4-7.7 (3H, m), 8.2-8.3 (2H, m), 8.43 (1H, s), 13.6-14.1 (1H, brs)

· 實施例 37 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.86 (3H, t, $J=6.9$), 1.2-1.5 (8H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.34 (2H, t, $J=7.9$), 7.5-7.6 (3H, m), 8.2-8.3 (2H, m), 8.43 (1H, s)

· 實施例 38 之化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, $J=7.4$), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.36 (2H, t, $J=7.7$), 7.41 (2H, t, $J=8.9$), 8.31 (2H, dd, $J=6.4, 8.9$), 8.43 (1H, s)

· 實施例 39 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, $J=7.4$), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.35 (2H, t, $J=7.4$), 7.78 (2H, d, $J=8.4$), 8.21 (2H, d, $J=8.4$), 8.43 (1H, s)

· 實施例 40 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.04 (3H, t, $J=7.2$), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 3.39 (2H, t, $J=7.2$), 5.70 (2H, s), 6.76 (2H, d, $J=8.7$), 8.02 (2H, d, $J=8.7$), 8.44 (1H, s)

實施例 41 ~ 73

使用上述參考例 1 ~ 5 所得之各化合物的任何一種，及指定之醯基化腈衍生物，並且同實施例 1 處理，製造具有表 13 ~ 表 15 所示構造及熔點之各化合物。

於表 13 ~ 表 15 中，Me 為表示甲基，Et 為表示乙基，n-Pr 為表示正丙基，i-Pr 為異丙基，n-Bu 為正丁基，t-Bu 為第三丁基，n-Pe 為正戊基，Ph 為苯基，Bn 為苄基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

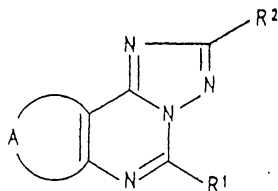
裝

訂

線

五、發明說明(11)

表 13



實施 例No.	A	R ¹	R ²	熔 點 (°C)
41		n-Bu	Ph	157 - 160
42		n-Bu		236 - 240
43		n-Bu	Ph	193 - 195
44		n-Bu	Ph	213 - 215
45		n-Bu		233 - 235
46		n-Bu	Ph	187 - 190
47		n-BU	Ph	144 - 146
48		n-Bu		241 - 243
49	//	n-Bu		230 - 233
50	//	n-Bu		244 - 246
51	//	n-Bu		180 - 182

(於表 14 中繼續)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12)

表 14

實施 例No.	A	R ¹	R ²	熔 點 (°C)
52		n-Bu		208 - 211
53	//	n-Bu		165 - 168
54	//	n-Bu		215 - 217
55	//	n-Bu		247 - 249
56	//	n-Bu		230 - 232
57	//	n-Bu		225 - 228
58	//	n-Bu		273 - 275
59	//	n-Bu		278 - 280
60	//	n-BU		134 - 138
61	//	n-Bu		226 - 229
62	//	n-Bu		222 - 225

(於表 1 5 中繼續)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

表 15

實施 例No.	A	R ¹	R ²	熔點 (°C)
63		n-Bu		237 - 239
64	//	n-Bu		219 - 222
65	//	n-Bu		169 - 171
66	//	n-Bu		264 - 265
67	//	n-Bu		248 - 250
68	//	n-Bu		228 - 230
69	//	n-Bu		242 - 244
70	//	n-Bu		237 - 239
71	//	n-Bu		200 - 203
72	//	n-Bu		251 - 254
73	//	n-Bu		266 - 269

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明(14)

又，所得各化合物之 NMR 測定結果示於下。

· 實施例 41 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t, $J=7.2$), 1.5-1.6 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 3.45 (2H, t, $J=7.4$), 5.49 (2H, s), 7.3-7.4 (5H, m), 7.5-7.6 (3H, m), 7.97 (1H, s), 8.4-8.5 (2H, m).

· 實施例 42 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.04 (3H, t, $J=7.2$), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 3.07 (6H, s), 3.40 (2H, t, $J=7.4$), 6.91 (2H, d, $J=8.7$), 8.15 (2H, d, $J=8.7$), 8.45 (1H, s).

· 實施例 43 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, t, $J=7.2$), 1.5-1.6 (2H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 3.44 (2H, t, $J=7.4$), 4.30 (3H, s), 7.5-7.6 (3H, m), 7.99 (1H, s), 8.3-8.4 (2H, m).

· 實施例 44 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 (3H, t, $J=7.4$), 1.5-1.6 (2H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 3.45 (2H, t, $J=7.4$), 3.97 (3H, s), 7.5-7.6 (3H, m), 7.97 (1H, s), 8.4-8.5 (2H, m).

· 實施例 45 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.9-1.1 (6H, m), 1.4-1.6 (2H, m), 1.7-1.8 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.34 (2H, t, $J=7.7$), 4.02 (2H, t, $J=6.4$), 7.11 (2H, d, $J=8.4$), 8.19 (2H, d, $J=8.4$), 8.41 (1H, s).

· 實施例 46 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, t, $J=7.4$), 1.5-1.6 (2H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

1.74 (3H, t, J=7.4), 2.0-2.1 (2H, m), 3.44 (2H, t, J=7.7), 4.63 (2H, q, J=7.4), 7.5-7.6 (3H, m), 8.04 (1H, s), 8.3-8.4 (2H, m).

· 實施例 47 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 (3H, t, J=7.4), 1.5-1.6 (2H, m), 1.61 (3H, t, J=7.4), 1.9-2.1 (2H, m), 3.44 (2H, t, J=7.4), 4.39 (2H, q, J=7.4), 7.4-7.6 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.4-8.5 (2H, m).

· 實施例 48 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, J=7.2), 1.38 (3H, t, J=6.9), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.34 (2H, t, J=7.4), 4.12 (2H, q, J=6.9), 7.09 (2H, d, J=8.7), 8.19 (2H, d, J=8.7), 8.41 (1H, s).

· 實施例 49 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, J=6.9), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.34 (2H, t, J=7.4), 5.20 (2H, s), 7.20 (2H, d, J=8.9), 7.3-7.5 (5H, m), 8.21 (2H, d, J=8.9), 8.41 (1H, s).

· 實施例 50 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.99 (3H, t, J=7.2), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.38 (2H, t, J=7.7), 7.3-7.6 (3H, m), 7.78 (2H, d, J=8.2), 7.89 (2H, d, J=7.7), 8.36 (2H, d, J=7.7), 8.43 (1H, s).

· 實施例 51 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, J=7.2), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.36 (2H, t, J=6.9), 3.86 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.15 (1H, d, J=8.2), 7.78 (1H, s), 7.86 (1H, d, J=8.2), 8.41 (1H, s).

· 實施例 52 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.96 (3H, t, J=7.2), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 3.35 (2H, t, J=7.4), 7.65 (1H, dd, J=2.0, 8.4),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(16)

7.86 (1H, d, J=2.0), 8.15 (1H, d, J=8.4), 8.45 (1H, s).

• 實施例 53 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.95 (3H, t, J=7.4), 1.5-1.6 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.28 (2H, t, J=7.4), 3.72 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.89 (2H, s), 7.01 (1H, s), 8.37 (1H, s).

• 實施例 54 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.98 (3H, t, J=7.2), 1.15 (6H, t, J=6.9), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.33 (2H, t, J=7.4), 3.42 (4H, q, J=6.9), 6.80 (2H, d, J=8.9), 8.06 (2H, d, J=8.9), 8.38 (1H, s).

• 實施例 55 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.97 (3H, t, J=6.9), 1.20 (3H, t, J=6.9), 1.4-1.5 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.32 (2H, t, J=7.9), 6.13 (1H, brs), 6.69 (2H, d, J=7.4), 8.00 (2H, d, J=7.4), 8.38 (1H, s), 13.5-13.9 (1H, brs).

• 實施例 56 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.9-1.0 (6H, m), 1.4-1.6 (4H, m), 1.7-1.8 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.35 (2H, t, J=7.4), 4.07 (2H, t, J=6.4), 7.11 (2H, d, J=8.9), 8.20 (2H, d, J=8.9), 8.40 (1H, s), 13.5-14.0 (1H, brs).

• 實施例 57 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.91 (3H, t, J=6.9), 0.98 (3H, t, J=7.4), 1.3-1.6 (6H, m), 1.7-1.8 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.34 (2H, t, J=7.4), 4.05 (2H, t, J=6.4), 7.10 (2H, d, J=8.9), 8.19 (2H, d, J=8.9), 8.41 (1H, s), 13.5-14.0 (1H, brs).

(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)

· 實施例 58 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, $J=7.4$), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.36 (2H, t, $J=7.4$), 7.58 (2H, d, $J=8.6$), 8.39 (2H, d, $J=8.6$), 8.44 (1H, s), 13.6-14.0 (1H, brs).

· 實施例 59 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, $J=7.2$), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.33 (2H, t, $J=7.7$), 7.92 (2H, d, $J=7.9$), 8.43 (1H, s), 8.44 (2H, d, $J=7.9$).

· 實施例 60 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.95 (3H, t, $J=7.2$), 1.3-1.5 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.30 (2H, t, $J=7.7$), 4.80 (4H, s), 6.85 (2H, d, $J=8.4$), 7.2-7.4 (10H, m), 8.00 (2H, d, $J=8.4$), 8.37 (1H, s).

· 實施例 61 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.97 (3H, t, $J=7.2$), 1.3-1.5 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.31 (2H, t, $J=7.4$), 4.37 (2H, d, $J=5.9$), 6.74 (2H, d, $J=8.7$), 6.82 (1H, t, $J=5.9$), 7.2-7.4 (5H, m), 7.98 (2H, d, $J=8.7$), 8.38 (1H, s), 13.5-14.0 (1H, brs).

· 實施例 62 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.97 (3H, t, $J=7.2$), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 3.35 (2H, t, $J=7.4$), 7.0-7.3 (5H, m), 7.46 (2H, t, $J=7.4$), 8.27 (2H, d, $J=7.7$), 8.42 (1H, s).

· 實施例 63 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.97 (3H, t, $J=7.4$), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.76 (3H, d, $J=5.0$), 3.32 (2H, t, $J=7.4$), 6.22

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(48)

(1H, d, J=5.0), 6.68 (2H, d, J=8.4), 8.02 (2H, d, J=8.4), 8.38 (1H, s), 13.5-14.0 (1H, brs).

· 實施例 64 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.00 (3H, t, J=7.2), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.40 (2H, t, J=7.7), 7.5-7.7 (2H, m), 8.0-8.1 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=8.4), 8.1-8.2 (1H, m), 8.37 (1H, d, J=8.4), 8.44 (1H, s), 8.88 (1H, s).

· 實施例 65 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.98 (3H, t, J=7.2), 1.1-1.2 (6H, m), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.9-4.1 (4H, m), 7.48 (2H, d, J=7.9), 8.22 (2H, d, J=7.9), 8.43 (1H, s), 13.6-14.0 (1H, brs).

· 實施例 66 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.98 (3H, t, J=7.2), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.35 (2H, t, J=7.4), 7.44 (2H, d, J=8.7), 8.19 (2H, d, J=8.7), 8.41 (1H, s).

· 實施例 67 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.98 (3H, t, J=7.2), 1.24 (3H, t, J=7.4), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.70 (2H, q, J=7.4), 3.35 (2H, t, J=7.9), 7.41 (2H, d, J=7.9), 8.19 (2H, d, J=7.9), 8.42 (1H, s).

· 實施例 68 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.98 (3H, t, J=7.4), 1.26 (6H, d, J=6.9), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.99 (1H, quint., J=6.9),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

3.36 (2H, t, J=7.4), 7.44 (2H, d, J=7.9), 8.20 (2H, d, J=7.9), 8.42 (1H, s).

· 實施例 69 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, J=7.2), 1.35 (9H, s), 1.4-1.5 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.36 (2H, t, J=7.7), 7.60 (2H, d, J=8.2), 8.21 (2H, d, J=8.2), 8.42 (1H, s).

· 實施例 70 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, J=6.9), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.35 (2H, t, J=6.9), 3.36 (3H, s), 4.51 (2H, s), 7.50 (2H, d, J=8.4), 8.25 (2H, d, J=8.4), 8.42 (1H, s).

· 實施例 71 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, J=7.2), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.38 (2H, t, J=7.7), 4.60 (2H, s), 4.64 (2H, s), 7.2-7.4 (5H, m), 7.56 (2H, d, J=8.2), 8.28 (2H, d, J=8.2), 8.42 (1H, s), 13.6-14.0 (1H, brs).

· 實施例 72 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.98 (3H, t, J=7.2), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.36 (2H, t, J=8.2), 7.11 (1H, dd, J=2.0, 8.4), 7.16 (1H, d, J=2.0), 8.16 (1H, d, J=8.4), 8.49 (1H, s), 11.49 (1H, brs).

· 實施例 73 之化合物

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.00 (3H, t, J=7.2), 1.4-1.6 (2H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 3.42 (2H, t, J=7.7), 7.3-7.6 (3H, m), 7.79 (1H, d, J=7.9), 8.03 (1H, d, J=8.7), 8.50 (1H, s), 8.83 (1H, s), 11.14 (1H, brs), 13.7-14.1 (1H, brs).

試驗例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(50)

[三唑並嘌呤衍生物(1)之腺苷A3受體結合能力試驗]

依據 Molecular Pharmacology, 45, 978(1994)中記載之方法，進行腺苷A3受體結合能力試驗。

即，將編碼腺苷A3受體之質體所轉形之人類腎臟內皮細胞HEK-293之細胞膜，於pH7.7之Tris-HCL緩衝液中，依常法將其單離，並以經¹²⁵I標幟之N⁶-(4-胺苄基)-9-[5-(甲基羰基)-β-D-呋喃核糖基]腺嘌呤(AB-MECA)予以處理，調製出結合該化合物的細胞膜。

其次，將此細胞膜與供試化合物培養，並且測定可游離之[¹²⁵I]AB-MECA之量。由供試化合物各濃度中之測定值，算出50% [¹²⁵I]AB-MECA游離時之供試化合物濃度，視為IC₅₀。

又，供試化合物之腺苷A1受體結合能力及腺苷A2受體結合能力，依據 Archives of Pharmacology, 336, 204(1987)及 The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 251(3), 888(1989)記載之方法進行測定，並且以IC₅₀型式供評價。

測定結果示於下表。

表 16

實施例 No.	受體結合能力(IC ₅₀)(nM)		
	腺苷A1	腺苷A2	腺苷A3
1	101	551	2.1
2	N.D.	N.D.	96
3	2.6 × 10 ³	3 × 10 ³	95

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(51)

4	22	71	1以下
5	—	184	1以下
6	178	247	1以下
7	—	58	1.8
9	—	18	1以下
12	1×10^3	2.5×10^3	1以下
13	228	899	1.2
15	42	208	1以下
17	1.3×10^3	723	1.1
18	6.4	23	1以下
19	93	546	1.5
20	21	31	7.4
21	—	2.6×10^3	1以下
22	—	361	1以下
23	—	115	1以下
25	—	56	1.1
26	—	67	1以下
27	—	1.6×10^3	1以下
28	—	188	1以下
34	—	205	1以下
35	—	111	1以下

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

表 17

實施例 No.	受體結合能力 (IC ₅₀) (nM)		
	腺苷 A1	腺苷 A2	腺苷 A3
36	—	7.8×10^3	2.2
37	—	3.7×10^3	9.0
42	—	1×10^4 以上	1 以下
45	—	1×10^4 以上	1 以下
48	—	3.8×10^3	1 以下
49	—	1×10^4 以上	1.7
50	—	1×10^4 以上	5.0
51	—	1×10^4 以上	1.6
54	—	1×10^4 以上	7.8
58	—	1×10^4 以上	5.8
59	—	1×10^4 以上	1 以下
60	—	1×10^4 以上	15
61	—	1.8×10^3	1 以下
62	—	1×10^4 以上	6.6
63	—	2.4×10^3	1.0
64	—	716	1 以下
65	—	1×10^4 以上	3.7
66	—	1×10^4 以上	3.3
67	—	1.8×10^3	5.4
68	—	1×10^4 以上	5.1
69	—	1×10^4 以上	1.2

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明(53)

由表中可知，本發明化合物為具有對於腺苷A3受體之親和性，且其選擇性亦高。

製劑例1

(錠劑之調整)

每1錠含有300毫克之實施例1所得化合物(5-甲基-8-苯基-1H-1,2,4-三唑並[5,1-i]噻吩)作為有效成分之錠劑(2000錠)，為依據下列配方予以調整。

實施例1所得之化合物	600克
乳糖(日本藥典物品)	67克
玉米澱粉(日本藥典物品)	33克
羧甲基纖維素鈣(日本藥典物品)	25克
甲基纖維素(日本藥典物品)	12克
硬脂酸鎂(日本藥典物品)	3克

即，依據上述處方，將實施例1所得之化合物、乳糖、玉米澱粉及羧甲基纖維素鈣充分混合，並且使用甲基纖維素水溶液將混合物顆粒化，通過24網孔之篩，並將其與硬脂酸鎂混合，壓成錠劑，則可取得目的錠劑。

製劑例2

(膠囊劑之調製)

每一膠囊含有200毫克之實施例12所得化合物(5-正丁基-8-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑並[5,1-i]噻吩)之硬質明膠膠囊(2000個膠囊)，為依據下述配方予以調製。

實施例12所得之化合物	400克
-------------	------

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(5.4)

結晶纖維素(日本藥典物品)	60克
玉米澱粉(日本藥典物品)	34克
滑石(日本藥典物品)	4克
硬脂酸鎂(日本藥典物品)	2克

即，依據上述處方，將各成分作成細粉末，並且以均勻混合物予以混合後，充填至具有所欲標度之經口投予用之明膠膠囊中，取得目的之膠囊劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

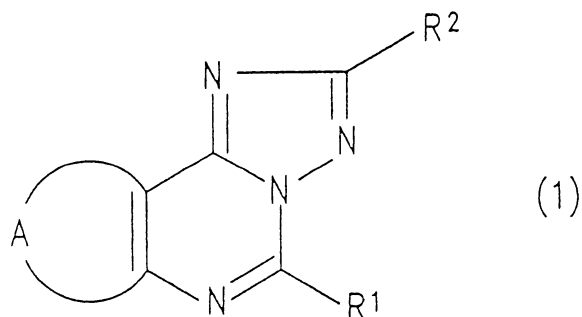
裝

訂

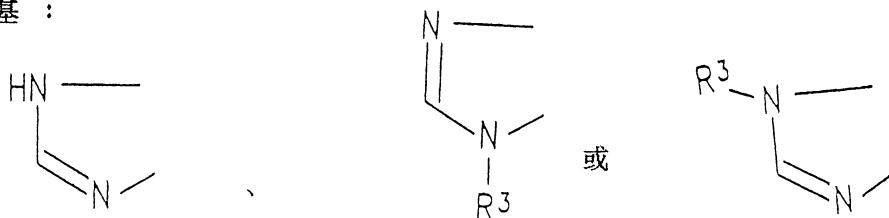
線

四、中文發明摘要（發明之名稱： 三唑並嘌呤衍生物，含有該衍生物）
之醫藥組成物，腺苷 A3 受體之親和劑及氣喘治療劑

一般式 (1)：



（式中， R^1 及 R^2 分別表示如說明書中記載之基，且 A 為表示基：

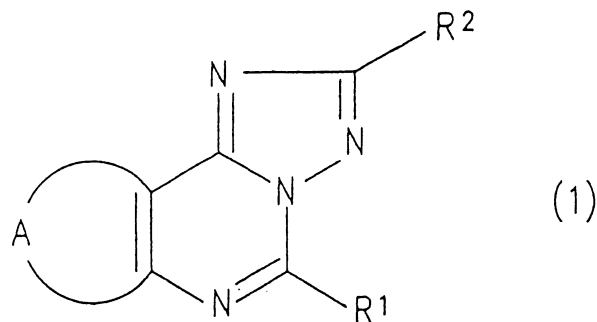


（式中， R^3 為表示如說明書記載之基））

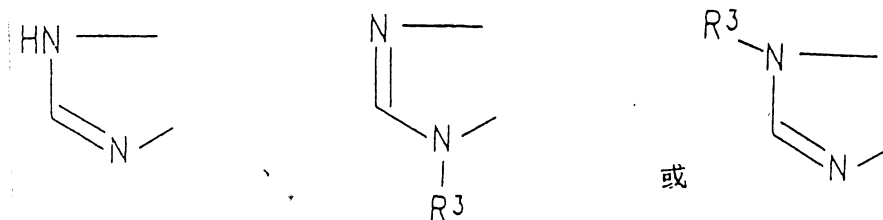
所示之三唑並嘌呤衍生物。此化合物因為對於腺苷 A3 接受體具有親和性，故被使用作為於醫藥組成物中所含有之腺苷 A3 受體之親和劑或氣喘治療劑。

拾、申請專利範圍

1. 一種以一般式(1)所示之三唑並嘌呤衍生物：

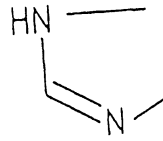


(式中， R^1 為表示 C1~C7 烷基或經甲基所取代之苯基， R^2 為表示吡啶基、呋喃基、噻吩基，C1~C4 烷基、具有 2 或 3 個甲氧基作為取代基之苯基 C1~C2 烷基，具有 3 個甲氧基作為取代基之苯乙烯基、具有羥基作為取代基之萘基或具有 1~3 個由 C1~C4 烷基、C1~C5 烷氧基、硝基、羥基、胺基、N-C1~C2 烷胺基、N,N-二 C1~C2 烷胺基、N-苄基胺基、N,N-雙苄基胺基、苯基、苯氧基、苄基氧基、經氟取代之甲基、經氟取代之甲氧基、二甲烷磷醯甲基、甲硫基、甲氧基甲基、苄基氧基甲基及鹵原子所選出之基作為取代基之苯基，且 A 為表示基：



(式中， R^3 為表示 C1~C2 烷基或苄基))。

2. 如申請專利範圍第 1 項記載之三唑並嘌呤衍生物，其中該 A 為基：



3.如申請專利範圍第2項記載之三唑並噁唑衍生物，其中該 R^2 為吡啶基、呋喃基、苯乙烯基、具有羥基作為取代基之萘基、具有1個由C1~C4烷基、N-C1~C2烷胺基、N,N-二C1~C2烷胺基、N-苄基胺基、N,N-雙苄基胺基、苯基、苯氧基、苄基氧基、經氟取代之甲基、經氟取代之甲氧基、二甲烷磷醯甲基、甲硫基、羥基及鹵原子所選出之基作為取代基之苯基、經羥基及鹵原子所取代之苯基或具有1~3個C1~C5烷氧基作為取代基之苯基。

4.如申請專利範圍第3項記載之三唑並噁啉衍生物，其為由下述(a)、(b)及(c)所組成之化合物群中選出：

(a) R^1 為C1~C7烷基或經甲基所取代之苯基， R^2 為苯基之化合物

(b) R^1 為正丁基， R^2 為吡啶基、呋喃基、苯乙烯基、具有羥基作為取代基之萘基、具有1個由C1~C4烷基、N-C1~C2烷胺基、N,N-二C1~C2烷胺基、N-苄基胺基、N,N-雙苄基胺基、苯基、苯氧基、苄基氧基、經氟取代之甲基、經氟取代之甲氧基、二甲烷磷醯甲基、甲硫基、羥基及鹵原子所選出之基作為取代基之苯基、經羥基及鹵原子所取代之苯基或具有1~3個C1~C5烷氧基作為取代基之苯基之化合物

(c) R^1 為苯基， R^2 為具有 3 個 C1～C5 烷氧基之苯基之化合物。

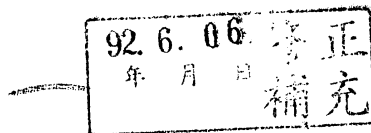
5.如申請專利範圍第 4 項記載之三唑並嘌呤衍生物，其為由下述 (i) 及 (ii) 所組成之化合物群中選出：

(i) R^1 為 C1～C7 烷基， R^2 為苯基之化合物

(ii) R^1 為正丁基， R^2 為具有羥基作為取代基之萘基、具有 1 個由 C1～C4 烷基、N,N-二 C1～C2 烷基、N-苄基胺基、苯基、苯氧基、苄基氧基、經氟取代之甲基、經氟取代之甲氧基、二甲烷磷醯甲基、甲硫基及鹵素所選出之基作為取代基之苯基、經羥基及鹵原子所取代之苯基或具有 1～3 個 C1～C5 烷氧基作為取代基之苯基之化合物。

6.如申請專利範圍第 5 項記載之三唑並嘌呤衍生物，其為選自 5-正丁基-8-(3,4,5-三甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑並 [5,1-i] 嘌呤、5-正丁基-8-(4-氯苯基)-1H-1,2,4-三唑並 [5,1-i] 嘌呤、5-正丁基-8-(4-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑並 [5,1-i] 嘌呤、5-正丁基-8-[4-(N,N-二甲胺基)苯基]-1H-1,2,4-三唑並 [5,1-i] 嘌呤、5-正丁基-8-(4-丙氧苯基)-1H-1,2,4-三唑並 [5,1-i] 嘌呤、5-正丁基-8-(4-乙氧苯基)-1H-1,2,4-三唑並 [5,1-i] 嘌呤、8-(4-聯苯基)-5-正丁基-1H-1,2,4-三唑並 [5,1-i] 嘌呤、5-正丁基-8-(4-三氟甲苯基)-1H-1,2,4-三唑並 [5,1-i] 嘌呤及 5-正戊基-8-苯基-1H-1,2,4-三唑並 [5,1-i] 嘌呤。

7.如申請專利範圍第 6 項記載之三唑並嘌呤衍生物，其為選自 5-正丁基-8-(4-甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑並 [5,1-i] 嘌呤



呤、5-正丁基-8-(3,4,5-三甲氧苯基)-1H-1,2,4-三唑並[5,1-i]
嘌呤及8-(4-聯苯基)-5-正丁基-1H-1,2,4-三唑並[5,1-i]嘌
呤。

8.一種用於腺苷 A3 受體親和劑之醫藥組成物，其為含有
申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項記載之三唑並嘌呤衍生
物作為有效成分及製劑學上所容許之載體。