

發明專利說明書

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：91174237 ※IPC分類：A61K31/53775 C07D417/16
※申請日期：91-11-28

壹、發明名稱

(中文) 苯并噻唑衍生物(英文) BENZOTHAZOLE DERIVATIVES貳、發明人(共4人)發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)姓名：(中文) 亞歷山大 弗洛(英文) ALEXANDER FLOHR住居所地址：(中文) 瑞士貝士勞市葛樂林街142號(英文) 142 ST. GALLER-RING, CH-4054 BASLE, SWITZERLAND國籍：(中文) 德國(英文) GERMANY參、申請人(共1人)申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)姓名或名稱：(中文) 瑞士商赫孚孟拉羅股份公司(英文) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG住居所或營業所地址：(中文) 瑞士貝士勞市格蘭山查街124號(英文) 124 GRENZACHERSTRASSE, CH-4070 BASLE, SWITZERLAND國籍：(中文) 瑞士(英文) SWITZERLAND代表人：(中文) 1. 菲杜林 克勞士納2. 丹尼斯 史崔柏(英文) 1. FRIDOLIN KLAUSNER2. DENISE STREBEL

發明人 2

姓名：(中文) 羅蘭 賈卡博-羅特尼

(英文) ROLAND JAKOB-ROETNE

住居所地址：(中文) 德國伊林根市歐伯勒巴席布里克區37號

(英文) 37 OBERER BASELBLICK, D-79595 INZLINGEN,
GERMANY

國籍：(中文) 德國

(英文) GERMANY

發明人 3

姓名：(中文) 羅傑 大衛 諾克羅斯

(英文) ROGER DAVID NORCROSS

住居所地址：(中文) 瑞士瑞芬登市奧特莎林區20號

(英文) 20 ALTE SALINE, CH-4310 RHEINFELDEN,
SWITZERLAND

國籍：(中文) 英國

(英文) UNITED KINGDOM

發明人 4

姓名：(中文) 克勞斯 瑞瑪

(英文) CLAUS RIEMER

住居所地址：(中文) 德國弗萊堡市歐匹茲街5號

(英文) 5 OPITZSTRASSE, D-79110 FREIBURG, GERMANY

國籍：(中文) 德國

(英文) GERMANY

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☒ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 歐洲專利機構 2001 年 11 月 29 日 01128338.9

2. _____

3. _____

☒ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 歐洲專利機構 2001 年 11 月 29 日 01128338.9

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

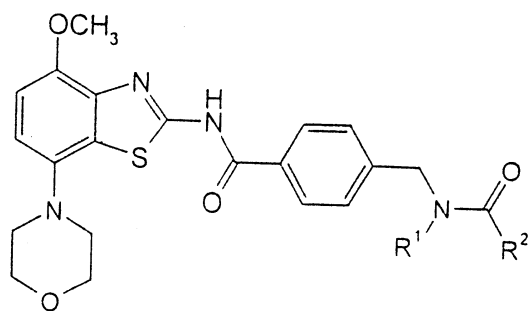
☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

(1)

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

本發明係關於通式 I 化合物



I

其中

R^1 係氫或低碳烷基；

R^2 係低碳烷基、 $-(CH_2)_n-O-$ 低碳烷基、 C_{3-6} -環烷基或
 $-(CH_2)_n-NR'_2$ ；

R^1 及 R'_2 係各自獨立是氫、低碳烷基或 $-(CH_2)_n-O-$ 低碳烷基
 ，或 R'_2 與 N 原子一起形成吡咯啉環；

n 係 1、2 或 3；

及其在醫藥上可接受之酸加成鹽類。

已驚訝地發現通式 I 化合物係腺苷受體配體。特定而言，本發明的化合物對 A_{2A} -受體具有好的親和力及對 A_1 -和 A_3 受體具有高選擇性。

腺苷藉由與特殊的細胞表面受體的交互作用調節廣泛的生理機能。首先在 1982 年評論作為藥物標的之腺苷受體的潛在性。腺苷同時在結構上及代謝上與生物活性核苷酸腺苷三磷酸 (ATP)、腺苷二磷酸 (ADP)、腺苷單磷酸 (AMP) 和環系腺苷單磷酸 (cAMP) 有關連；與生物化學甲基化試劑 S-腺苷基-L-甲硫胺酸 (SAM) 有關連，並在結構上與共酵素

NAD、FAD和共酵素A有關連及與RNA有關連。腺苷與這些有關連的化合物一起在許多細胞代謝狀況的調節作用中及在不同的中樞神經系統活性的調節作用中具有重要性。

已將腺苷的受體分類成屬於與G蛋白質耦合之受體族系的A₁、A_{2A}、A_{2B}及A₃受體。藉由腺苷的腺苷受體活化作用啟動信號傳遞機制。這些機制依賴與受體結合之G蛋白質。已將每一個腺苷受體型以利用cAMP作為第二信使之腺苷酸環化酶效應物系統為典型特徵。與G_i蛋白質耦合之A₁及A₃受體抑制腺苷酸環化酶，造成細胞cAMP值下降，而以A_{2A}及A_{2B}受體與G_s蛋白質耦合及活化腺苷酸環化酶，造成細胞cAMP值增加。已知A₁受體系統包括磷脂酶C的活化作用及鉀和鈣離子管道兩者的調節作用。除了其與腺苷酸環化酶的締結作用之外，A₃副型也會刺激磷脂酶C及又活化鈣離子管道。

自具有與在哺乳類種之間90-95%序列認同的各種物種(犬、人類、鼠、狗、雞、牛、天竺鼠)選殖A₁受體(326-328胺基酸)。自犬、鼠、人類、天竺鼠及鼯鼠選殖A_{2A}受體(409-412胺基酸)。自人類及與人類A₁及A_{2A}受體具有45%之人類A_{2B}同系性的鼯鼠選殖A_{2B}受體(332胺基酸)。自人類、鼠、狗、兔及羊選殖A₃受體(317-320胺基酸)。

已提出A₁及A_{2A}受體副型在能量補給的腺苷調節作用中扮演互補的角色。腺苷(其係ATP之代謝產物)會自細胞擴散及以局部具有活化腺苷受體的作用，以降低氧需求(A₁)或增加氧補給(A_{2A})，並又恢復在組織內需求的能量補給平

衡作用。兩種副型的作用係增加組織有效的氧量及保護細胞免於因短期的氧不平衡作用造成傷害。內源腺苷的其中一個重要的機能係避免在創傷(如缺氧、局部缺血、低血壓及痙攣發作)期間的傷害。

而且，已知以腺苷受體激動劑與表現老鼠 A_3 受體之巨型細胞的結合會引起肌醇三磷酸及細胞內鈣濃度增加，其會強化以抗原引誘發炎調節劑的分泌作用。因此， A_3 受體在氣喘病發作及其它過敏反應中扮演調解的角色。

腺苷係神經調節劑，能夠調節許多生理腦部機能狀況。內源腺苷(介於能量代謝作用與神經元活性之間的中樞連接)係根據行為狀態及(病理)生理病況而改變。在增加能量需求及降低能量利用率之病況下(如缺氧、血糖過低及/或神經元活性過度)，以腺苷提供有力的保護回饋機制。與腺苷受體的交互作用代表在多數神經及精神病中有希望以治療介入的標的，如顛癇症、嗜睡症、運動異常(巴金森氏病或亨丁頓氏病)、阿茲海默氏病、抑鬱症、精神分裂症或酒精中毒。神經遞質釋放的增加跟著創傷(如缺氧、局部缺血及痙攣)發生。這些神經遞質係最終成為神經退化及神經死亡的原因，其造成個體的腦部傷害或死亡。模擬腺苷的中樞抑制效應之腺苷 A_1 激動劑因此可以用作為神經保護劑。已提出以腺苷作為內源抗痙攣劑，以抑制自激發神經元的谷胺酸釋放及抑制神經元啟動。因此可以使用腺苷激動劑作為抗顛癇劑，以腺苷拮抗劑刺激 CNS 活性及已證明其有效作為認知加強劑。選擇性 A_{2a} 拮抗劑具

有治療各種形式的癡呆症(例如,阿茲海默氏病)及神經退化異常(例如,中風)的治療潛力。以腺苷 A_{2a} 拮抗劑調節紋狀體抑制性胺基酸能神經元活性及調節平順且完全配合的運動,因此提供有潛力的巴金森氏病徵候群治療法。腺苷也和許多涉及鎮靜、催眠治療、精神分裂症、憂慮症、疼痛、呼吸、抑鬱症及藥物中毒(安非他命、古柯鹼、類鴉片、乙醇、尼古丁、大麻鹼類)的生理過程有關連。在腺苷受體上起作用的藥物因此具有作為鎮靜劑、肌肉鬆弛劑、抗精神病劑、安眠劑、止痛劑、呼吸刺激劑、抗抑鬱劑及治療藥物成癮之治療潛力。也可以使用彼等治療 ADHD(注意力缺乏的行動過度異常)。

腺苷在心血管系統中重要的角色係作為心臟保護劑。以內源腺苷值增加對局部缺血及缺氧的反應,並保護在創傷期間及之後的心臟組織(預調理)。以在 A_1 受體上起作用可使腺苷 A_1 受體激動劑保護以心肌缺血及再灌注造成的受傷。 A_{2a} 受體對腎上腺素機能的調節作用可能具有各種異常的併發症,如心臟病及心臟衰竭。 A_{2a} 拮抗劑在其中希望加強抗腎上腺素能反應之情況中(如在急性心肌缺血)可以具有治療利益。在 A_{2a} 受體上的選擇性拮抗劑也可以加強以腺苷終止上心室心律不整的效力。

以腺苷調節許多腎臟機能的狀況,包括腎臟釋放、腎小球濾過率及腎血流量。拮抗腺苷的腎臟效應之化合物具有作為腎臟保護劑的潛力。而且,腺苷 A_3 及/或 A_{2B} 拮抗劑可以有用於治療氣喘病及其它過敏反應或治療糖尿病及肥

胖症。

許多文獻說明目前對腺苷腺苷受體的認知，例如，以下的發表文：

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 619-641,

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 707-719,

J. Med. Chem., (1998), 41, 2835-2845,

J. Med. Chem., (1998), 41, 3186-3201,

J. Med. Chem., (1998), 41, 2126-2133,

J. Med. Chem., (1999), 42, 706-721,

J. Med. Chem., (1996), 39, 1164-1171,

Arch. Pharm. Med. Chem., 332, 39-41, (1999),

Am. J. Physiol., 276, H1113-1116, (1999)或

Naunyn Schmied, Arch. Pharmacol. 362, 375-381, (2000)。

本發明的目的係式I化合物本身、以式I化合物及彼在醫藥上可接受之鹽類製造用於治療與腺苷A₂受體有關的疾病之藥劑的用途、彼之製造法、以根據本發明的化合物為主之藥劑及彼之生產法與式I化合物在控制或預防以腺苷系統之調節為主的疾病之用途，如阿茲海默氏病、巴金森氏病、亨丁頓氏病、神經保護症、精神分裂症、焦慮症、疼痛、呼吸衰竭、抑鬱症、藥物中毒(如安非他命、古柯鹼、類鴉片、乙醇、尼古丁、大麻鹼類)或氣喘病、過敏反應、缺氧、局部缺血、顛癇症及戀物症。而且，本發明的化合物可以用作鎮靜劑、肌肉鬆弛劑、抗精神病劑、抗顛癇劑、抗痙攣劑及用於如心臟病及心臟衰竭之類的異常

之心臟保護劑。根據本發明最佳的徵候係那些以 A_{2A} 受體拮抗活性為主及包括中樞神經系統異常之徵候，例如，治療或預防阿茲海默氏病、特定的抑鬱症異常、藥物中毒、神經保護症及巴金森氏病與 ADHD。

如本文使用的 "低碳烷基" 術語代表包括從 1 至 6 個碳原子之飽和直鏈或支鏈烷基，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、2-丁基、特丁基及類似物。較佳的低碳烷基係具有 1-4 個碳原子之烷基。

以 "鹵素" 術語代表氯、碘、氟及溴。

以 "低碳烷氧基" 術語代表其中烷殘基係如以上之定義及經由氧原子附著之基團。

以 "在醫藥上可接受之酸加成鹽類" 術語包含具有無機及有機酸之鹽類，如氫氯酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、富馬酸、馬來酸、醋酸、琥珀酸、酒石酸、甲烷磺酸、對-甲苯磺酸及類似物。

本發明較佳的化合物係其中 R^2 係 $-(CH_2)_n-O-$ 低碳烷基及 R^1 係氫或低碳烷基之式 I 化合物，例如，以下的化合物：
 4-[(2-甲氧基-乙醯基胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺，或
 4-[(甲氧基乙醯基-甲基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺。

以其中 R^2 係 C_{3-6} -環烷基及 R^1 係氫或低碳烷基之化合物更佳，例如，以下的化合物：

4-[(環丙烷羰基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并

噻唑-2-基)-苯醯胺，

4-[(環丁烷羰基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺，

4-[(環丙烷羰基-甲基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺，或

4-[(環丁烷羰基-甲基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺。

更佳的化合物群組係那些其中 R^2 係低碳烷基及 R^1 係氫或低碳烷基之化合物，例如，以下的化合物：

N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-[(甲基-丙醯基-胺基)-甲基]-苯醯胺，

N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-(丙醯基胺基-甲基)-苯醯胺，

4-[(乙醯基-甲基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺，

4-(乙醯基胺基-甲基)-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺，或

4-[(乙基-丙醯基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺。

更佳的化合物係那些其中 R^2 係 $-(CH_2)_n-NR'_2$ 基及 R^1 係低碳烷基之化合物，

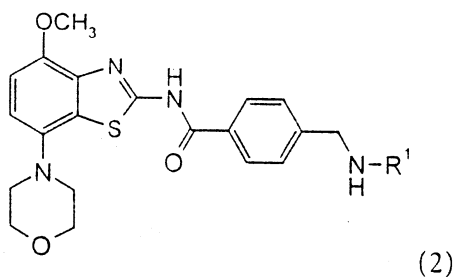
4-[(二甲基胺基乙醯基-甲基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺，

N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-{[甲基-(吡咯啶

-1-基-乙醯基)-胺基]-甲基}-苯醯胺。

可以本技藝已知的方法製備本發明的式I化合物及彼在醫藥上可接受之鹽類，例如，以以下說明的方法，該方法包含

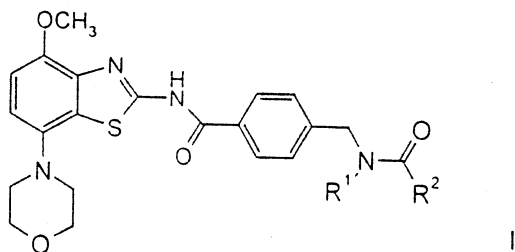
a)將式(2)化合物



與式(3)化合物



反應成式I化合物



其中 R^1 及 R^2 係如以上之定義，及

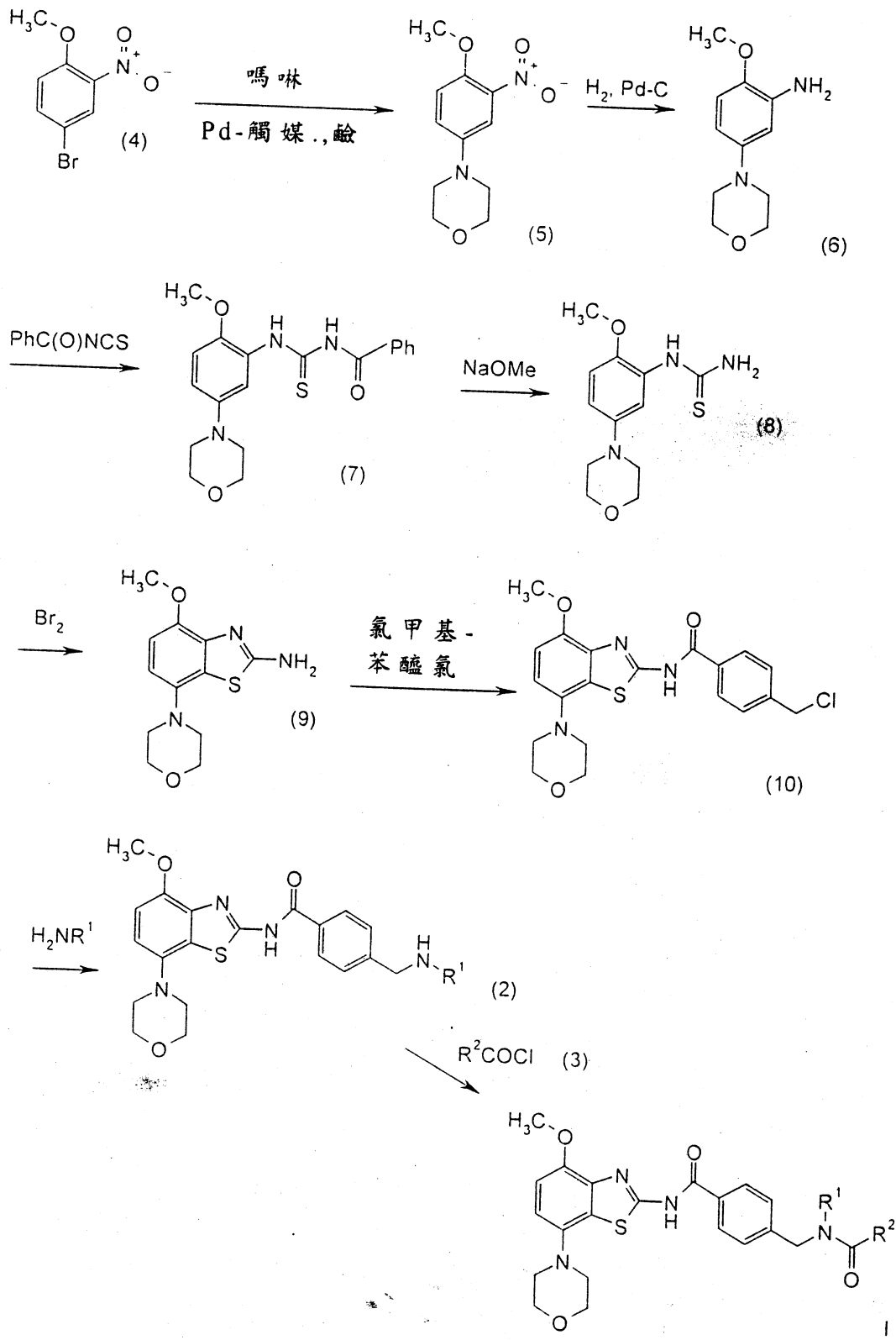
若必要，將所獲得的化合物轉化成在醫藥上可接受之酸加成鹽類。

可以根據變體法 a) 及以下的方程式 1 製備式 I 化合物：

已在 EP 00113219.0 中說明在方程式中的原料 (4) 及中間物 (5)、(6)、(7)、(8) 和 (9) 的製備作用。

(9)

流程 1



其中 R^1 及 R^2 係如以上之定義。

如以下製備式 I 化合物：

將溶解在二氯甲烷中的式 (2) 化合物 (例如，N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-胺甲基-苯醯胺) 以吡啶及以式 (3) 化合物 (例如，甲氧基乙醯氯或環丙烷羧醯氯) 處理，並在室溫下攪拌約 15 小時。加入飽和水性碳酸鈉，並將相分開及萃取水溶液。將合併的有機相乾燥，過濾及蒸發至乾燥，並獲得對應之式 I 化合物。

化合物的分離作用及純化作用

若必要，可以任何適合的分離或純化步驟完成本文說明的化合物及中間物之分離作用及純化作用，如例如以過濾、萃取、結晶、管柱色譜法、薄層色譜法、厚層色譜法、製備性低或高壓液相色譜法或這些步驟的組合。以參考本文以下說明的製備作用及實例可以得到適合於分開及分離步驟的特殊例證。但是，當然也可以使用其它同等的分開或分離步驟。

式 I 化合物的鹽類

式 I 化合物可以是鹼性，例如在殘基 R^2 包括鹼性基 (如脂肪族或芳族胺部份) 之個案。在這些個案中，可將式 I 化合物轉化成對應之酸加成鹽。

以至少化學計量之適當的酸 (如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似物) 及有機酸 (如醋酸、丙酸、甘醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷

磺酸、乙烷磺酸、對-甲苯磺酸、水楊酸及類似物)處理可以完成轉化作用。典型係將自由鹼溶解在惰性有機溶劑中，如二乙醚、醋酸乙酯、氯仿、乙醇或甲醇及類似物，並將酸加入類似的溶劑中。將溫度維持在介於0°C至50°C之間。使所得鹽自動沉澱或可以少許的極性溶劑自溶液帶出。

以至少化學計算當量之適當的鹼(如氫氧化鈉或鉀、碳酸鉀、碳酸氫鈉、氨及類似物)處理可將式I之鹼性化合物的酸加成鹽類轉化成對應之自由鹼。

式I化合物及彼在醫藥上可使用之加成鹽類擁有有價值之藥理特性。尤其已發現本發明的化合物係腺苷受體配體及擁有趨向腺苷A_{2A}受體的高親和力。

根據以下提供的試驗調查化合物類。

人類腺苷A_{2A}受體

將人類腺苷A_{2A}受體使用塞姆利基森林病毒重組表現在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中。收成細胞，以離心清洗兩次，均質化及再以離心清洗一次。將最終清洗的薄膜片懸浮在包括120毫克分子量NaCl、5毫克分子量KCl、2毫克分子量CaCl₂及10毫克分子量MgCl₂(pH 7.4)之Tris(50毫克分子量)緩衝液(緩衝液A)中。在最終體積200微升緩衝液A中的2.5微克薄膜蛋白質、0.5毫克Ysi-聚賴氨酸SPA珠及0.1 U腺苷脫氨酶存在下的96井平盤中進行[³H]-SCH-58261(迪歐尼蘇提(Dionisotti)等人之1997, Br J Pharmacol 121, 353; 1毫維克分子量)結合檢定。使用黃嘌呤胺同系體(XAC; 2微克分子量)限定非特殊結合。以從10微克分子量-0.3毫微克分子量的

10種濃度的化合物測試。將所有的檢定重複進行及重複至少兩次。將檢定平盤在室溫下培育1小時，然後離心，並接著使用 Packard Topcount閃爍計數器測定結合之配體。非線型曲線擬合程式計算 IC_{50} 值及使用 (Cheng-Prusoff) 張 - 普索夫方程式計算 K_i 值。

較佳的化合物展現 $pK_i > 8.8$ 。

實例編號	$hA_2(pK_i)$
1	9.1
2	8.9
4	9.2
5	9.1
6	9.2
7	9.0
9	9.0
10	9.0
11	9.3
12	9.1
14	8.9
15	8.9
19	8.8

可以使用式 I 化合物及式 I 化合物在醫藥上可接受之鹽類作為藥劑，例如，以醫藥製劑形式。可將醫藥製劑以口服投藥，例如，以藥片、塗佈之藥片、糖衣錠、硬及軟膠囊、溶液、乳液或懸浮液。但是，也可以經直腸（例如，

以栓劑形式)及非經腸(例如，以注射溶液形式)完成投藥。

可將式I化合物以醫藥惰性無機或有機載體加工，以生產醫藥製劑。可以使用乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其鹽類及類似物例如作為藥片、塗佈之藥片、糖衣錠及硬膠膠囊的這些載體。適合於軟膠膠囊之載體係例如植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇及類似物。但是，沒有任何載體經常係軟膠膠囊個案中必要的，其係依據活性物質的本性而定。適合於生產溶液及糖漿之載體係例如水、多元醇、甘油、植物油及類似物。適合於栓劑之載體係例如天然或硬化油、蠟、脂肪、半固體或液體多元醇及類似物。

而且，醫藥製劑可以包括保存劑、溶解劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、改變等滲壓之鹽類、緩衝液、掩飾劑或抗氧化劑。彼等也可以包括還有其它有醫療價值之物質。

包括式I化合物或其在醫藥上可接受之鹽及在治療上的惰性載體之藥劑也是本發明的目的，彼之生產方法包含將一或多種式I化合物及/或其在醫藥上可接受之酸加成鹽類及若必要之一或多種其它有治療價值之物質與一或多種在治療上的惰性載體一起成為醫生的投藥形式。

根據本發明，式I化合物與彼在醫藥上可接受之鹽類有用於控制或預防以腺苷受體拮抗劑活性為主之疾病，如阿茲海默氏病、巴金森氏病、神經保護症、精神分裂症、焦慮症、疼痛、呼吸衰竭、抑鬱症、氣喘病、過敏反應、缺

氣、局部缺血、顛癇症及戀物症。而且，本發明的化合物藥物可以用作鎮靜劑、肌肉鬆弛劑、抗精神病劑、抗顛癇劑、抗痙攣劑及心臟保護劑，並用作生產對應之藥劑。

根據本發明最佳的徵候係那些包括中樞神經系統異常之徵候，例如，用於治療或預防特定的抑鬱症異常、神經保護症及巴金森氏病。

劑量可在寬廣的限制範圍內改變，並且當然必須調整成在每一個特殊個案中的個體需要。在以口服投藥的個案中，用於成人之劑量可以每天從約0.01毫克改變至約1000毫克之通式I化合物或等量的其在醫藥上可接受之鹽。可將日劑量以單一服用或多次服用劑量投藥，此外，在發現需要更多劑量時，則也可以延伸該上限。

藥片調配物(濕粒化作用)

<u>項目</u>	<u>成份</u>	<u>毫克/藥片</u>			
		5毫克	25毫克	100毫克	500毫克
1.	式I化合物	5	25	100	500
2.	乳糖無水DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微結晶纖維素	30	30	30	150
5.	硬脂酸鎂	1	1	1	1
	總計	167	167	167	831

製造步驟

1. 將項目1、2、3及4混合及以純水粒化。
2. 將顆粒在50°C下乾燥。

3. 將顆粒通過適合的研磨設備。

4. 加入項目 5 及混合 3 分鐘；在適合的壓製機上壓縮。

膠囊調配物

<u>項目</u>	<u>成份</u>	<u>毫克/膠囊</u>			
		5 毫克	25 毫克	100 毫克	500 毫克
1.	式 I 化合物	5	25	100	500
2.	含水乳糖	159	123	148	---
3.	玉米澱粉	25	35	40	70
4.	滑石粉	10	15	10	25
5.	硬脂酸鎂	1	2	2	5
	總計	200	200	300	600

製造步驟

1. 將項目 1、2 及 3 在適合的混合機中混合 30 分鐘。

2. 加入項目 4 及 5，並混合 3 分鐘。

3. 填充在適合的膠囊內。

實例 1

4-[(2-甲氧基-乙醯基胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺

將溶解在二氯甲烷(5毫升)中的 N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-胺基甲基苯醯胺(100毫克，0.24毫莫耳)以吡啶(29微升，0.36毫莫耳)及以甲氧基乙醯氯(24微升，0.32毫莫耳)處理，並在室溫下攪拌 15 小時。加入飽和水性碳酸鈉(6毫升)，並將相分開及將水溶液各以 5 毫升二氯甲烷萃取兩次。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發

至乾燥。以閃蒸色譜法(二氧化矽，溶離劑：包括3%甲醇之二氯甲烷)供應成為白色晶體之標題化合物(71%產量)。
MS: $m/e=471$ ($M+H^+$)。

依照實例1的通用方法製備實例2至16之化合物。

實例 2

4-[(甲氧基乙醯基-甲基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺

使用 N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-甲基胺基甲基苯醯胺及甲氧基乙醯氯製備成為黃色固體之標題化合物(83%產量)。MS: $m/e=485$ ($M+H^+$)。

實例 3

N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-{[(3-甲氧基-丙醯基)-甲基-胺基]-甲基}-苯醯胺

使用 N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-甲基胺基甲基-苯醯胺及3-甲氧基-丙醯氯製備成為淺黃色晶體之標題化合物(46%產量)。MS: $m/e=499$ ($M+H^+$)。

實例 4

4-[(環丙烷羰基-甲基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺

使用 N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-甲基胺基甲基-苯醯胺及環丙烷羰氯製備成為淺黃色晶體之標題化合物(82%產量)。MS: $m/e=481$ ($M+H^+$)。

實例 5

4-[(環丁烷羰基-甲基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基

- 苯并噻唑-2-基)-苯醯胺

使用 N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-氨基胺基甲基-苯醯胺及環丁烷羰醯氯製備成為淺黃色晶體之標題化合物 (59% 產量)。MS: $m/e=495 (M+H^+)$ 。

實例 6

N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-[(甲基-丙醯基)-胺基]-甲基]-苯醯胺

使用 N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-氨基胺基甲基-苯醯胺及丙醯氯製備成為白色晶體之標題化合物 (59% 產量)。MS: $m/e=469 (M+H^+)$ 。

實例 7

N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-(丙醯基胺基-甲基)-苯醯胺

使用 N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-胺基甲基-苯醯胺及丙醯氯製備成為灰白色晶體之標題化合物 (34% 產量)。MS: $m/e=455 (M+H^+)$ 。

實例 8

N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-[(3-甲氧基-丙醯基胺基)-甲基]-苯醯胺

使用 N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-胺基甲基-苯醯胺及 3-甲氧基-丙醯氯製備成為白色晶體之標題化合物 (44% 產量)。MS: $m/e=485 (M+H^+)$ 。

實例 9

4-[(環丙烷羰基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并

噻唑-2-基)-苯醯胺

使用 N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-胺基甲基-苯醯胺及環丙烷羧醯氯製備成為淺黃色晶體之標題化合物 (64%產量)。MS: $m/e=467 (M+H^+)$ 。

實例 10

4-[(乙醯基-甲基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺

使用 N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-胺基甲基-苯醯胺及乙醯氯製備成為白色晶體之標題化合物 (77%產量)。MS: $m/e=455 (M+H^+)$ 。

實例 11

4-[(環丁烷羧基-胺基)甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺

使用 N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-胺基甲基-苯醯胺及環丁烷羧醯氯製備成為灰白色晶體之標題化合物 (52%產量)。MS: $m/e=481 (M+H^+)$ 。

實例 12

4-(乙醯基胺基-甲基)-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺

使用 N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-胺基甲基-苯醯胺及乙醯氯製備成為白色晶體之標題化合物 (17%產量)。MS: $m/e=441 (M+H^+)$ 。

實例 13

4-[(乙基-甲氧基-乙醯基胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-

基 - 苯并噻唑 -2-基) - 苯醯胺

使用 N-(4-甲氧基 -7-嗎啉 -4-基 - 苯并噻唑 -2-基) -4-乙基胺基甲基 - 苯醯胺及甲氧基 - 乙醯氯製備成為白色晶體之標題化合物 (33%產量)。MS: $m/e=499 (M+H^+)$ 。

實例 14

4-[(乙基 - 丙醯基 - 胺基) 甲基] - N-(4-甲氧基 -7-嗎啉 -4-基 - 苯并噻唑 -2-基) - 苯醯胺

使用 N-(4-甲氧基 -7-嗎啉 -4-基 - 苯并噻唑 -2-基) -4-乙基胺基甲基 - 苯醯胺及丙醯氯製備成為白色晶體之標題化合物 (47%產量)。MS: $m/e=483 (M+H^+)$ 。

實例 15

4-[(二甲基胺基乙醯基 - 甲基 - 胺基) - 甲基] - N-(4-甲氧基 -7-嗎啉 -4-基 - 苯并噻唑 -2-基) - 苯醯胺

使用 N-(4-甲氧基 -7-嗎啉 -4-基 - 苯并噻唑 -2-基) -4-甲基胺基甲基 - 苯醯胺及二甲基胺基 - 乙醯氯製備成為淺黃色晶體之標題化合物 (46%產量)。MS: $m/e=498 (M+H^+)$ 。

實例 16(中間物)

4-[(氯基乙醯基 - 甲基 - 胺基) 甲基] - N-(4-甲氧基 -7-嗎啉 -4-基 - 苯并噻唑 -2-基) - 苯醯胺

使用 N-(4-甲氧基 -7-嗎啉 -4-基 - 苯并噻唑 -2-基) -4-甲基胺基甲基 - 苯醯胺及氯基乙醯氯製備成為黃色泡沫之標題化合物 (51%產量)。MS: $m/e=489 (M+H^+)$ 。

實例 17

N-(4-甲氧基 -7-嗎啉 -4-基 - 苯并噻唑 -2-基) -4-(2-氧基 - 吡咯啉

-1-基-甲基)-苯醯胺

將氫化鈉(48毫克, 0.48毫莫耳, 在礦物油中60%)懸浮在二甲基甲醯胺(2.0毫升)中, 並在0°C下以吡咯啉-2-酮處理。在50°C下攪拌1小時之後, 加入N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-氯甲基苯醯胺(200毫克, 0.48毫莫耳), 並將溶液在80°C下攪拌5小時。以在真空下除去揮發組份及閃蒸色譜法(二氧化矽, 溶離劑: 19:1之二氯甲烷/甲醇)供應成為灰白色晶體之標題化合物(86%產量)。MS: $m/e=467$ ($M+H^+$)。

實例 18

4-[({(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基}-乙醯基)-甲基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺

將4-[(氯基乙醯基-甲基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺(100毫克, 205毫莫耳)溶解在N-(2-甲氧基乙基)-甲胺(1.8毫升, 21毫莫耳)中, 並將混合物在55°C下攪拌2小時。加入飽和水性碳酸氫鈉(50毫升)及二氯甲烷(50毫升), 將相分開及將水相以50毫升二氯甲烷萃取兩次。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥及蒸發。以閃蒸色譜法(二氧化矽, 包括5%甲醇之二氯甲烷)供應成為白色晶體之標題化合物(74%產量), 熔點171-173°C。MS: $m/e=542$ ($M+H^+$)。

依照實例18的通用方法製備實例19之化合物。

實例 19

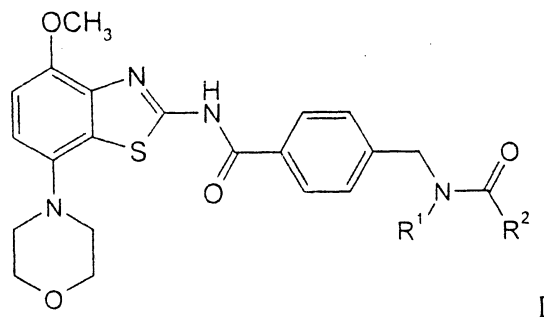
N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-{[甲基-(吡咯啉

-1-基-乙醯基)-胺基]-甲基}-苯醯胺

使用 4-[(氯基乙醯基-甲基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺及吡咯啉獲得成為白色晶體之標題化合物 (61%產量)，熔點 114-116°C。MS: $m/e=524$ ($M+H^+$)。

肆、中文發明摘要

本發明係關於通式 I 化合物



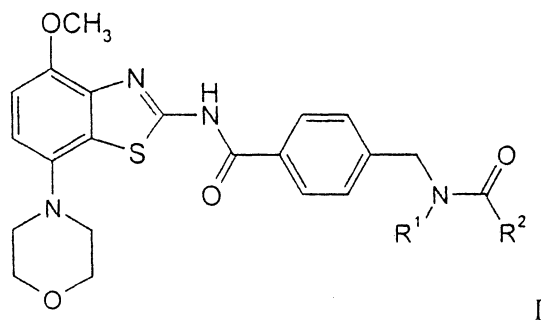
其中

R^1 係氫或低碳烷基；

R^2 係低碳烷基、 $-(CH_2)_n-O-$ 低碳烷基、 $-C_{3-6}$ -環烷基或
 $-(CH_2)_n-NR'_2$ ；

伍、英文發明摘要

The present invention relates to compounds of the general formula



wherein

R^1 is hydrogen or lower alkyl;

R^2 is lower alkyl, $-(CH_2)_n-O-$ lower alkyl, $-C_{3-6}$ -cycloalkyl or $-(CH_2)_n-NR'_2$;

R' 及 R'_2 係各自獨立是氫、低碳烷基或 $-(CH_2)_n-O$ -低碳烷基，或 R'_2 與 N 原子一起形成吡咯啉環；

n 係 1、2 或 3；

及其在醫藥上可接受之酸加成鹽類。

已驚訝地發現通式 I 化合物係腺苷受體配體。特定而言，本發明的化合物對 A_{2A} -受體具有好的親和力及因此彼等有用於治療與該受體有關連的疾病。

R' is hydrogen, lower alkyl or $-(CH_2)_n-O$ -lower alkyl, independently from each other for R'_2 , or R'_2 may form together with the N atom a pyrrolidine ring;

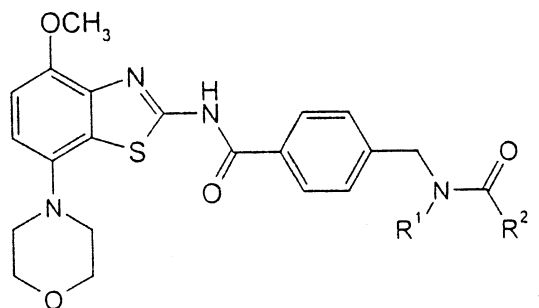
n is 1, 2 or 3;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

It has surprisingly been found that the compounds of general formula I are adenosine receptor ligands. Specifically, the compounds of the present invention have a good affinity to the A_{2A} -receptor and they are therefore useful in the treatment of diseases, related to this receptor.

拾、申請專利範圍

1. 通式 I 化合物



其中

R^1 係氫或低碳烷基；

R^2 係低碳烷基、 $-(CH_2)_n-O$ -低碳烷基、 $-C_{3-6}$ -環烷基或
 $-(CH_2)_n-NR'_2$ ；

R' 及 R'_2 係各自獨立是氫、低碳烷基或 $-(CH_2)_n-O$ -低碳烷基，或 R'_2 與 N 原子一起形成吡咯啉環；

n 係 1、2 或 3；

及其在醫藥上可接受之酸加成鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中 R^2 係
 $-(CH_2)_n-O$ -低碳烷基及 R^1 係氫或低碳烷基。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之式 I 化合物，其中化合物係
 4-[(2-甲氧基-乙醯基胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺，或
 4-[(甲氧基乙醯基-甲基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 係 C_{3-6} -環烷基及 R^1 係氫或低碳烷基。

5. 根據申請專利範圍第4項之化合物，其中化合物係
 - 4-[(環丙烷羰基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺，
 - 4-[(環丁烷羰基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺，
 - 4-[(環丙烷羰基-甲基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺，或
 - 4-[(環丁烷羰基-甲基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺。
6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 係低碳烷基及 R^1 係氫或低碳烷基。
7. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其中化合物係
 - N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-[(甲基-丙醯基-胺基)甲基]-苯醯胺，
 - N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-(丙醯基胺基-甲基)-苯醯胺，
 - 4-[(乙醯基-甲基-胺基)甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺，
 - 4-(乙醯基胺基-甲基)-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺，或
 - 4-[(乙基-丙醯基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)苯醯胺。
8. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 係 $-(CH_2)_n-NR'^2$ 基及 R^1 係低碳烷基。

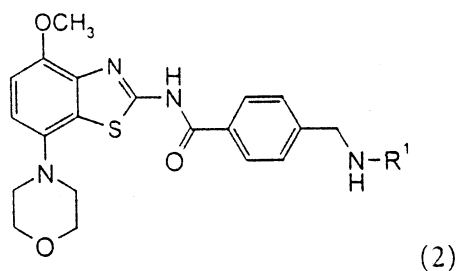
9. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其中化合物係

4-[(二甲基胺基乙醯基-甲基-胺基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯醯胺，

N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-{[甲基-(吡咯啶-1-基-乙醯基)-胺基]-甲基}-苯醯胺。

10. 一種製備如申請專利範圍第1-9項定義之式I化合物之方法，該方法包含

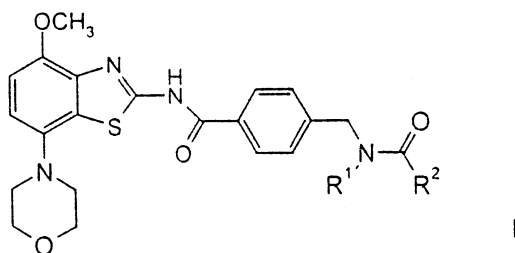
a) 將式(2)化合物



與式(3)化合物



反應式I化合物



其中 R^1 及 R^2 係如申請專利範圍第1項之定義，及，

若必要，將所獲得的化合物轉化成在醫藥上可接受之酸加成鹽類。

11. 根據申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物，其係在任何時候以如申請專利範圍第10項定義之方法或以同

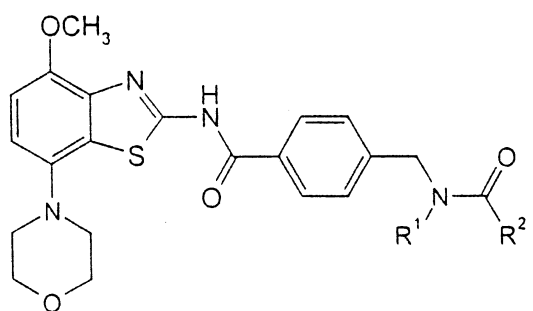
等方法而製得。

12. 一種包括一或多種如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物及在醫藥上可接受之賦形劑的藥劑。
13. 根據申請專利範圍第12項之藥劑，其係用於治療與腺苷受體有關的疾病。
14. 根據申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物的用途，其係用於治療疾病。
15. 根據申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物的用途，其係用於製造於治療與腺苷 A_{2A} 受體有關的疾病之對應藥劑。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I