發明專利說明書 200407137

(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：P113338 2 ※IPC分類：A61K 31/428, C07D 277/64
A61P 25/18

※ 申請日期：P1.11.14

壹、發明名稱

(中文) 苯并噻唑衍生物之吡啶酮

(英文) PYRIDONE OF BENZOTHIAZOLE 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 KLAUSNER 2.DENISE STREBEL

說明書發明人續頁

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 19 日　01127313.3
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 19 日　01127313.3
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.

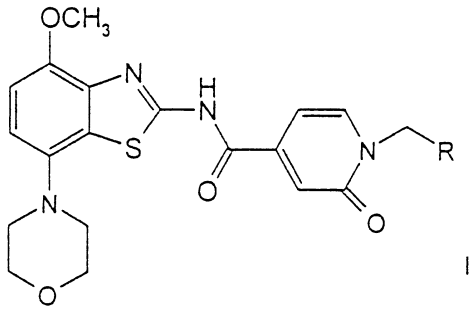
☐熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

(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)

本發明係有關具有如下通式之化合物



I

其中

R為苯基、吡啶-2-基、-C(O)-O-低碳烷基、C(O)-低碳烷基、-C(O)-嗎啉基、$-C(O)-NR'_2$、$-(CH_2)_n-NR'_2$或$-(CH_2)_n-O-$低碳烷基以及R'為氫或低碳烷基；

及其醫藥可接受性酸加成鹽。

出乎意外地發現通式I化合物為腺苷受體配位子。特別，本發明化合物對A_{2A}-受體有良好親和力，對A_1及A_3受體有高度選擇性，此外有優異水中溶解度。

腺苷經由與特定細胞表面受體交互作用而調控寬廣多種生理功能。腺苷受體作為藥劑作用目標之可能首次於1982年檢討。腺苷之結構上及代謝上係有關生物活性核苷酸腺苷三磷酸(ATP)、腺苷二磷酸(ADP)、腺苷一磷酸(AMP)及環狀腺苷一磷酸(cAMP)；有關生物活性甲基化劑S-腺苷-L-蛋胺酸(SAM)；以及結構上係有關輔酶NAD、FAD及輔酶A；以及有關RNA。腺苷及此等相關化合物共同對於細胞代謝之多方面的調節以及不同中樞神經系統活性之調控上相當重要。

腺苷受體被歸類為A_1、A_{2A}、A_{2B}及A_3受體，屬於G蛋白-偶合受體家族。腺苷受體由腺苷引發信號轉導機轉活化。此等機轉係與G蛋白質相關受體有關。各個腺苷受體亞型係以腺苷酸環化酶效應物系統(其利用cAMP作為第二信使)作為分類特徵。A_1及A_3受體偶合G_i蛋白質，抑制腺苷酸環化酶，結果導致細胞cAMP濃度降低；而A_{2A}及A_{2B}受體偶合至G_s蛋白質且活化腺苷酸環化酶，結果導致細胞cAMP濃度的升高。已知A_1受體系統包括磷脂酶C的活化，以及鉀及鈣離子通道的調控二者。A_3亞型除了關聯腺苷環化酶之外，也刺激磷脂酶C，因而活化鈣離子通道。

A_1受體(326-328胺基酸)係由各種動物(貓、人、大鼠、犬、雞、牛、天竺鼠)轉殖，於各種哺乳動物間有90-95%序列相同性。A_{2A}受體(409-412胺基酸)係由貓、鼠、人、天竺鼠及小鼠轉殖。A_{2B}受體(332胺基酸)係由人及鼠轉殖，人A_{2B}與人A_1及A_{2A}受體間有45%同源性。A_3受體(317-320胺基酸)係由人、大鼠、犬、兔及羊轉殖。

A_1及A_{2A}受體亞型提示於腺苷調節能量供應上扮演互補角色。腺苷為ATP之代謝產物，腺苷由細胞擴散，局部作用於活化腺苷受體，而降低氧缺求(A_1)、或提高氧供給量(A_{2A})，因而回復組織內部能量供應：需求間之平衡。兩種亞型之作用增加組織可利用之氧量，以及保護細胞不因短時間氧不平衡造成的傷害。內生性腺苷之主要功能之一係於外傷期間防止損傷，例如缺氧、缺血、血壓過低及發作活性。

此外，已知腺苷受體促效劑結合至可表現大鼠A_3受體之肥大細胞，結果導致肌糖醇三磷酸濃度及胞內鈣濃度的增高，如此增強抗原誘生發炎媒介物質之釋放。因此，A_3受體於氣喘發作以及其它過敏反應之媒介上扮演某種角色。

腺苷為神經調控劑，腺苷可調控腦生理功能之各方面。內生性腺苷為能量代謝與神經元活性間的關鍵連鎖，內生性腺苷根據行為狀態及(病理)生理條件改變。於能量需求增加而能量的利用性降低之情況下(例如缺氧、血糖過低及/或神經元活性過高)，腺苷提供強而有力之保護性回饋機轉。與腺苷受體交互作用代表多種神經與精神病之治療性介入上有展望的作用目標，該等神經精神疾病例如癲癇、睡眠障礙、運動障礙(帕金森氏病或亨丁頓氏病)、阿茲海默氏病、憂鬱症、精神分裂或成癮。於外傷如缺氧、缺血及癲癇發作後神經傳遞物質之釋放增加。神經傳遞物質最終造成神經的退化與神經死亡，造成腦損傷或個體死亡。腺苷A_1拮抗劑之功能模擬腺苷之中樞抑制作用，因此可作為神經保護劑。曾經提議腺苷作為內生性抗驚厥劑，抑制由興奮之神經元釋放出麩胺酸，且抑制神經元的觸發。因此腺苷促效劑可用作為抗癲癇劑。腺苷拮抗劑刺激中樞神經系統活性，證實可用作為認知提升劑。選擇性A_{2A}拮抗劑用於治療各型痴呆例如阿茲海默氏病或用於神經退化病症如中風有治療潛力。腺苷A_{2A}受體拮抗劑調控紋狀體GABA激性神經元活性，且調節運動的順利以及協

調，如此提供帕金森氏症之潛在治療。腺苷也涉及多項下列作用之相關生理過程：鎮定、催眠、精神分裂、焦慮、疼痛、呼吸、憂鬱症及藥癮(安非他命、古柯鹼、鴉片劑、乙醇、尼古丁、大麻類)。因此作用於腺苷受體之藥劑具有作為鎮定劑、肌肉鬆弛劑、抗精神病劑、解焦慮劑、止痛劑、呼吸刺激劑、抗鬱劑、以及治療藥劑濫用之潛力。此等藥劑也可用於治療ADHD(注意力缺乏過動症)。

腺苷用於心血管系統之重要角色係作為心臟保護劑。內生性腺苷濃度回應於缺血及缺氧提升，於外生期間及外生後保護心臟組織(前期調理)。經由作用於A_1受體，腺苷A_1促效劑可保護心臟不受心肌缺血以及再灌流造成的傷害。A_{2A}受體對腎上腺激性功能調控的影響也影響多種病症如冠心病及心臟衰竭。A_{2A}拮抗劑用於需要提高抗腎上腺激性反應之情況例如於急性心肌缺血期間有治療效果。A_{2A}受體之選擇性拮抗劑也可提升腺苷結束心室上心律不整的效果。

腺苷調控腎功能之各方面，包括腎素的釋放、腎絲球體過濾率及腎血流。可拮抗腺苷之腎臟影響之化合物有可能作為腎臟保護劑。此外，腺苷A_3及/或A_{2B}拮抗劑可用於治療氣喘及其它過敏反應或/及用於治療糖尿病及肥胖。

無數文件說明目前有關腺苷受體之知識，例如下列公開文獻：

生物有機及醫藥化學，6，(1998)，619-641，

生物有機及醫藥化學，6，(1998)，707-719，

醫藥化學期刊，(1998)，41，2835-2845，

醫藥化學期刊，(1998)，41，3186-3201，

醫藥化學期刊，(1998)，41，2126-2133，

醫藥化學期刊，(1999)，42，706-721，

醫藥化學期刊，(1996)，39，1164-1171，

藥劑醫藥化學檔案，332，39-41，(1999)，

美國生理期刊，276，H1113-1116，(1999)或

Naunyn Schmied，藥理檔案362，375-381，(2000)。

本發明之目的為式I化合物本身、式I化合物及其一可接受性鹽用於製造腺苷A_2受體相關疾病之治療用藥之用途、其製造、基於根據本發明之化合物之藥劑及其生產，以及式I化合物用於控制或預防基於調控腺苷系統之疾病，例如阿茲海默氏病、帕金森氏病、亨丁頓氏病、神經保護、精神分裂、焦慮、疼痛、呼吸缺陷、憂鬱症、藥劑成癮(例如安非他命、古柯鹼、鴉片劑、乙醇、尼古丁、大麻類)，或對抗氣喘、過敏反應、缺氧、缺血、癲癇發作及物質濫用。此外，本發明化合物可用作為鎮定劑、肌肉鬆弛劑、抗精神病劑、抗癲癇劑、抗驚厥劑及心臟保護劑用於冠狀動脈病及心臟衰竭等病症。根據本發明之最佳適應症為基於A_{2A}受體拮抗活性之適應症，以及包括中樞神經系統病症之適應症，例如用於治療或預防阿茲海默氏病、某些憂鬱病症、藥劑成癮、神經保護及帕金森氏病以及ADHD。

用於此處，"低碳烷基"一詞表示含1至6個碳原子之直鏈

或分支鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、2-丁基、第三丁基等。較佳低碳烷基為含1-4個碳原子之基團。

"醫藥可接受性酸加成鹽"一詞涵蓋於無機及有機酸生成之鹽，該等酸例如鹽酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乙酸、丁二酸、酒石酸、甲烷磺酸、對-甲苯磺酸等。

較佳本案化合物為其中R為苯基、吡啶-2-基、$-C(O)-O-CH_2CH_3$、$-C(O)-CH_2CH_3$、-C(O)-嗎啉基或$-C(O)-N(CH_3)_2$之該等化合物如後：

1-苄基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺，

[4-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺基甲醯基)-2-酮基-2H-吡啶-1-基]-乙酸乙酯，

2-酮基-1-(2-酮基-丁基)-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺，

2-酮基-1-吡啶-2-基-甲基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺，

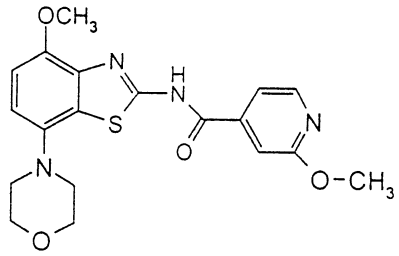
1-(2-嗎啉-4-基-2-酮基-乙基)-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺，或

1-二甲基胺基甲醯基甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺。

本式I化合物及其醫藥可接受性鹽可經由業界已知方法製備，例如經由下述方法製備，該方法包含

(7)

a) 一種下式化合物



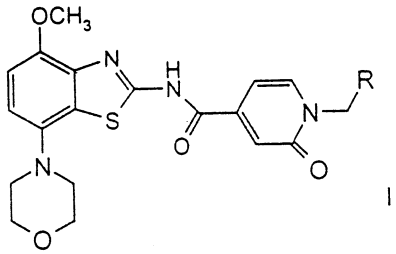
(6)

與一種下式化合物



(7)

反應成一種下式化合物

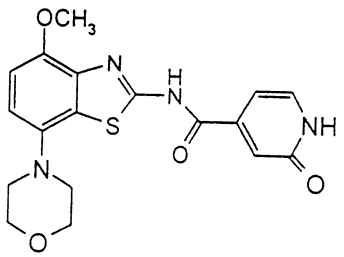


I

其中R為苯基、吡啶基、-C(O)O-低碳烷基或-C(O)-低碳烷基，

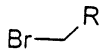
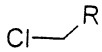
或

b)一種下式化合物

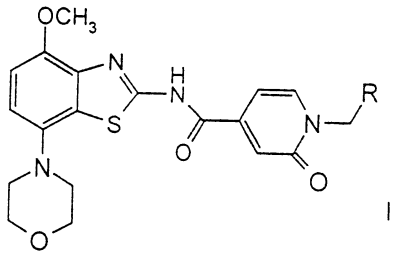


(8)

與一種下式化合物


(7) 或

(9)

反應成一種下式化合物


I

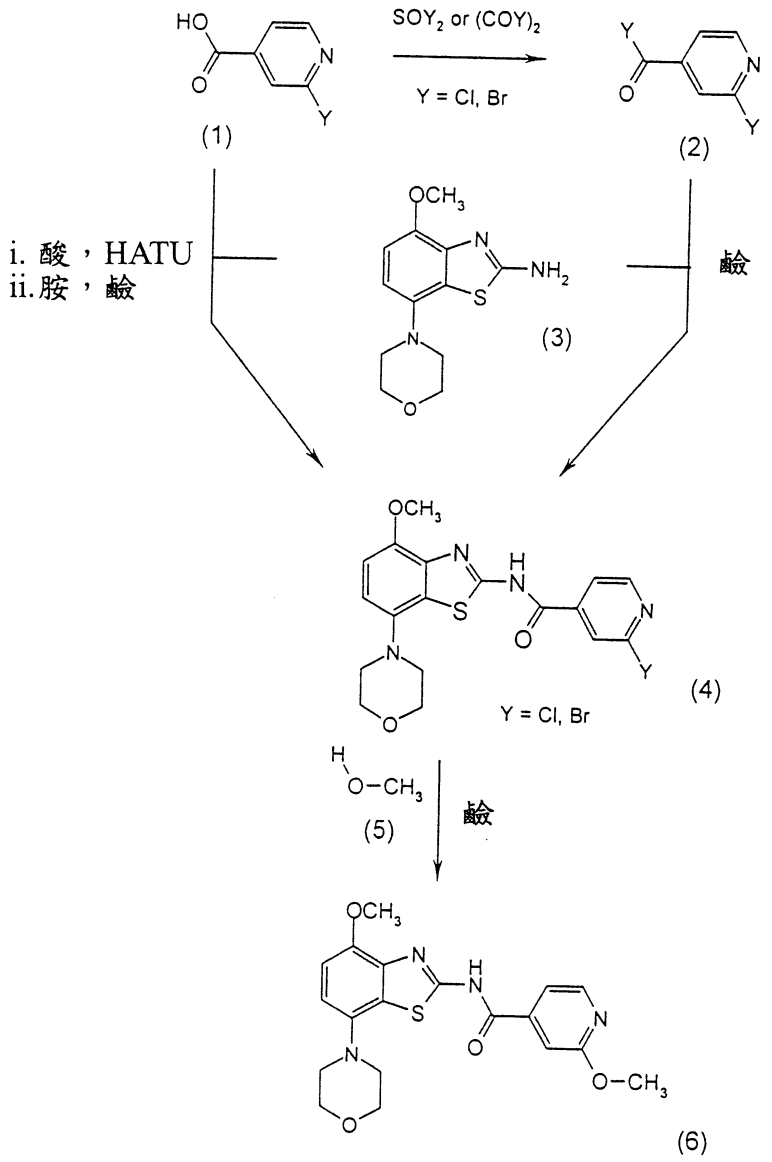
其中R為-C(O)-嗎啉基、$-(CH_2)_n$-O-低碳烷基、$-(CH_2)_nNR'_2$或$-(CO)NR'_2$，及

若有所需，將所得化合物轉成醫藥可接受性酸加成鹽。

式I化合物之製備其中R為苯基、吡啶基、-C(O)O-低碳烷基或C(O)-低碳烷基

一種製備式I化合物(其中R為苯基、吡啶基、-C(O)O-低碳烷基或C(O)-低碳烷基)之方法係始於式(6) 2-甲氧基-異菸鹼醯胺中間物，如下反應圖1及2所示。

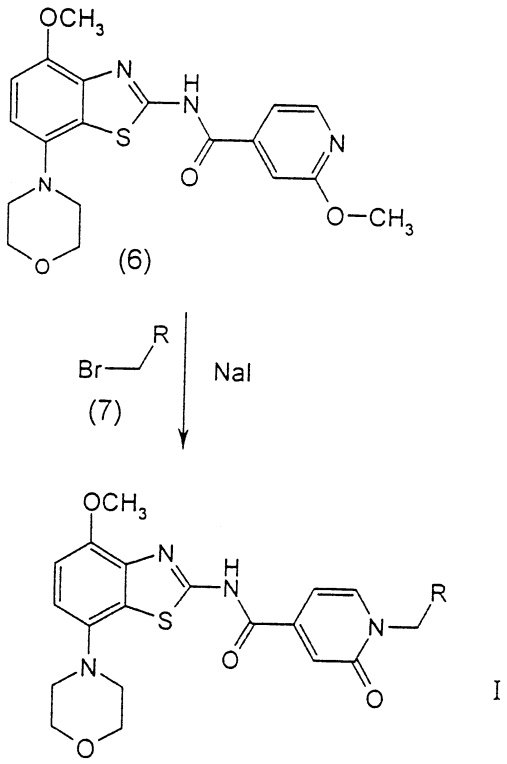
反 應 圖 1



本 反 應 圖 中 使 用 下 列 縮 寫 ：

HATU O-(7-氮 雜 苯 并 三 唑 -1-基)-N,N,N',N'-四 甲 基 六 氟 磷 酸 尿 鎓

反應圖2



其中R為苯基、吡啶基、-C(O)O-低碳烷基或C(O)-低碳烷基。

式(2)化合物之製備

起始式(1) 2-氯異菸鹼酸或2-溴異菸鹼酸可由市面上獲得，例如得自梅布利吉(Maybridge)化學公司，或根據業界眾所周知之方法製備。

式(1) 2-鹵異菸鹼酸可轉成對應式(2)醯基鹵衍生物，轉化方式係經由式(1)化合物與過量鹵化劑(如草醯氯或草醯溴、或亞磺醯氯或亞磺醯溴)，使用催化劑如N,N-二甲基甲醯胺或吡啶，於有機溶劑(較佳為二氯甲烷或二氯乙烷)於室溫反應約2-16小時，較佳16小時。式(2)產物係藉習知

手段分離，較佳未經進一步純化即用於次一反應。

式(4)化合物之製備

起始式(3) 2-胺基-苯并噻唑化合物可根據EP 00113219.0揭示之方法製備。

式(4)化合物之製法，係經由使用微過量式(2)醯基鹵化合物，於質子惰性有機溶劑(較佳為二氯甲烷與四氫呋喃混合物)，含有鹼(較佳為N-乙基二異丙基胺或三乙基胺)於室溫，處理式(3) 2-胺基-苯并噻唑化合物2-24小時，較佳24小時製備。式(4)化合物可藉習知手段分離，較佳利用層析術或再結晶純化。

式(4)化合物之另一種製法

式(4)化合物也可由式(1)化合物直接製備。此種方法中，式(1)化合物使用化學計算當量之肽-偶合劑，且較佳為O-(7-氧雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸尿鎓(HATU)，於醚系溶劑較佳為四氫呋喃含有鹼，較佳為N-乙基二異丙基胺，於室溫處理30-90分鐘。然後混合物使用式(3) 2-胺基-苯并噻唑化合物於溶劑混合物(較佳為四氫呋喃、二噁烷與N,N-二甲基甲醯胺混合物)，於室溫處理16-24小時，較佳24小時。式(4)產物係藉習知手段分離，且較佳利用層析術或再結晶純化。

式(6)化合物之製備

式(6)化合物之一種製備方法係經由使用過量甲醇連同金屬-氫化物鹼，較佳為氫化鈉或氫化鉀處理式(4)化合物而製備。反應係於醚系溶劑(如二噁烷、四氫呋喃或1,2-

二甲氧基乙烷，較佳為二噁烷)，視需要地含有助溶劑如N,N-二甲基甲醯胺，於室溫至溶劑回流溫度之溫度，較佳約100℃進行2-72小時，較佳16小時。式(6)產物係藉習知手段分離，且較佳利用層析術或再結晶純化。

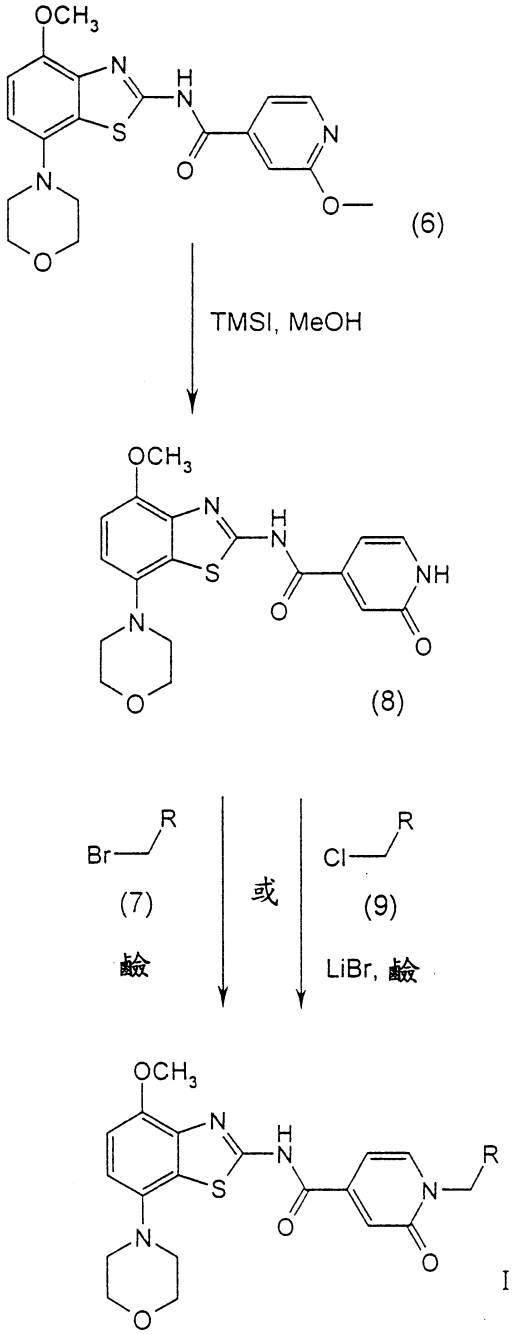
式(6)化合物使用過量式(7)烷基溴處理，式(7)烷基溴為市售，或可藉業界眾所周知之方法根據合成通訊，1999，29，4051-4059所述程序製備。反應可於極性有機溶劑如乙腈或N,N-二甲基甲醯胺，較佳為N,N-二甲基甲醯胺於升高溫度，較佳為使用溶劑之回流溫度進行2-18小時，較佳為16小時。式I產物，此處R為苯基、吡啶基、-C(O)O-低碳烷基或C(O)-低碳烷基係藉習知手段分離，且較佳利用層析術或再結晶純化。

式I化合物之製備，其中R為-C(O)-嗎啉基、$-(CH_2)_n-NR'_2$、$-(CH_2)_n-O-$低碳烷基或$C(O)NR'_2$

一種製備式I化合物之方法，其中R為-C(O)-嗎啉基、$-(CH_2)_n-NR'_2$、$-(CH_2)_n-O-$低碳烷基或$C(O)NR'_2$係始於式(8)2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸醯胺中間物，其製法示於如下反應圖3。

(13)

反 應 圖 3



其 中 R 為 -C(O)- 嗎 啉 基 、 $-(CH_2)_n-NR'_2$ 、 $-(CH_2)_n-O-$ 低 碳 烷 基 或 $-C(O)NR'_2$ 以 及 TMSI 為 碘 三 甲 基 矽 烷 。

式 (8) 化 合 物 之 製 備

式(6)化合物使用過量碘三甲基矽烷於鹵化有機溶劑，較佳為氯仿，於室溫或室溫以上之溫度，較佳於溶劑回流溫度處理2-16小時，較佳約8小時。然後反應混合物使用醇，較佳為甲醇，於室溫或室溫以上之溫度，較佳於溶劑混合物回流溫度處理2-18小時，較佳為16小時。式(8)產物係藉習知手段分離，且較佳利用層析術或再結晶純化。

式I化合物之製備，其中R為-C(O)-嗎啉基、$-(CH_2)_n-NR'_2$、$-(CH_2)_n-O-$低碳烷基或$C(O)NR'_2$

式(8)化合物使用過量式(7)烷基溴或式(9)烷基氯處理，式(7)烷基溴或式(9)烷基氯可為市售或藉業界眾所周知之方法製備。當使用式(9)烷基氯時，反應係於化學計算當量之溴化鋰存在下進行。反應係於極性有機溶劑(如二噁烷或N,N-二甲基甲醯胺，較佳為N,N-二甲基甲醯胺與二噁烷之混合物)，於室溫至使用之溶劑混合物之回流溫度之溫度進行2-18小時，較佳16小時。式I產物係藉習知手段分離，且較佳利用層析術或再結晶純化。

化合物之分離與純化

此處所述化合物及中間物之分離與純化若有所需可藉任一種分離或純化程序進行，例如過濾、萃取、結晶、管柱層析術、薄層層析術、厚層層析術、製備性低壓或高壓液相層析術或此等程序的組合。適當分離與單離程序之特定範例可參照後文製備例及實施例。但當然也可使用其它相當之分離或單離程序。

式I化合物鹽類

式I化合物可為鹼性，例如當殘餘R含有鹼性基如脂肪族或芳香族胺部分時為鹼性。此種情況下，式I化合物可轉成對應酸加成鹽。

轉化係使用至少化學計算量之適當酸達成，酸例如為氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；以及有機酸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對-甲苯磺酸、水楊酸等。典型地，自由態鹼溶解於惰性有機溶劑(例如乙醚、乙酸乙酯、氯仿、乙醇或甲醇等)，而酸添加至類似溶劑。溫度維持於0℃至50℃。所得鹽自動沉澱，或可使用極性較低之溶劑由溶液中沉澱出。

式I鹼性化合物之酸加成鹽可經由使用至少化學計算當量之適當鹼處理而轉成對應之自由態鹼，該等鹼例如為氫氧化鈉或氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸氫鈉、氨等。

式I化合物及其醫藥有用之加成鹽具有各種藥理性質。特別證實本發明化合物為腺苷受體配位子，對腺苷A_{2A}受體有高度親和力，且對A_1受體有良好選擇性。

化合物係根據後述試驗研究。

人類腺苷A_1受體

人類腺苷A_1受體係使用山利奇森林病毒(semliki forest virus)表現系統於中國倉鼠卵巢(CHO)細胞重組表現。細胞經收穫，藉離心洗兩次，均化，然後藉離心洗滌。最終洗滌後之膜丸粒懸浮於Tris (50 mM)緩衝液，其中含有120

mM氯化鈉，5 mM氯化鉀，2 mM氯化鈣及10 mM氯化鎂(pH 7.4)(緩衝液A)。[^{3}H]-DPCPX(([丙基-^{3}H]8-環戊基-1,3-二丙基黃原素)；0.6 nM)結合檢定分析係於96孔板，於2.5微克膜蛋白，0.5毫克Ysi-聚-l-離胺酸SPA珠粒及0.1 U腺苷去胺酶，於終容積200微升緩衝液A進行。使用黃原素胺congener (XAC；2 μM)定義非特異性結合。化合物係以10 μM-0.3 nM之10種濃度試驗。全部檢定分析皆係重複進行且至少重複兩次。檢定分析孔板於室溫培養1小時，隨後離心，然後使用佩克頂計數(Packard Topcount)閃爍計數器測定結合之配位子。使用非線性曲線匹配程式計算IC_{50}值，使用潛普路索方程式(Cheng-Prussoff equation)計算Ki值。

人類腺苷A_{2A}受體

人類腺苷A_{2A}受體係使用山利奇森林病毒表現系統於中國倉鼠卵巢(CHO)細胞重組表現。細胞經收穫，藉離心洗兩次，均化，然後藉離心洗滌。最終洗滌後之膜丸粒懸浮於Tris (50 mM)緩衝液，其中含有120 mM氯化鈉，5 mM氯化鉀，2 mM氯化鈣及10 mM氯化鎂(pH 7.4)(緩衝液A)。[^{3}H]-SCH-58261 (Dionisotti等人，1997，英國藥理期刊121，353；1 nM))結合檢定分析係於96孔板，於2.5微克膜蛋白，0.5毫克Ysi-聚-l-離胺酸SPA珠粒及0.1 U腺苷去胺酶，於終容積200微升緩衝液A進行。使用黃原素胺congener (XAC；2 μM)定義非特異性結合。化合物係以10 μM-0.3 nM之10種濃度試驗。全部檢定分析皆係重複進行

且至少重複兩次。檢定分析孔板於室溫培養1小時，隨後離心，然後使用佩克頂計數(Packard Topcount)閃爍計數器測定結合之配位子。使用非線性曲線匹配程式計算IC_{50}值，使用潛普路索方程式(Cheng-Prussoff equation)計算Ki值。

顯然式I化合物對A_{2A}受體有良好親和力，以及對A_1受體有高度選擇性。較佳化合物顯示pKi>7.2，如下表所示：

實施例編號	hA_1 (pKi)	hA_2 (pKi)
1	5.90	8.67
2	5.18	8.19
3	5.18	8.24
4	5.18	8.10
5	5.18	7.23
6	5.18	7.30

式I化合物及式I化合物之醫藥可接受性鹽例如可呈醫藥製劑形成用作藥劑。醫藥製劑可經口投予，例如呈錠劑、包衣錠、糖衣錠、硬及軟明膠膠囊劑、溶液劑、乳液劑或懸浮液劑。但投藥也可經直腸例如呈栓劑劑型進行、經腸道外例如呈注射溶液劑型實施。

式I化合物可使用醫藥惰性無機或有機載劑加工用於製造醫藥製劑。乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等例如可用作為錠劑、包衣錠、糖衣錠及硬明膠膠

囊劑之載劑。適當軟明膠膠囊之載劑例如為植物油類、蠟類、脂肪類、半固體及液體多元醇類等。依據活性物質性質而定，通常於軟明膠膠囊無需載劑。製造溶液劑及糖漿劑之適當載劑有例如水、多元醇、甘油、植物油等。適當栓劑載劑有例如天然或硬化油類、蠟類、脂肪類、半液體或液體多元醇類等。

此外醫藥製劑可含有保藏劑、增溶劑、安定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、矯味劑、變更滲透壓之鹽類、緩衝劑、遮蓋劑或抗氧化劑。也含有其它治療有效物質。

含有式I化合物或其醫藥可接受性鹽及治療惰性載劑之藥劑也構成本發明之目的，如同其製法亦屬本發明之目的，其製法包含將一或多種式I化合物及/或其醫藥可接受性酸加成鹽，以及若有所需之一或多種其它治療有效物質連同一或多種治療惰性載劑結合成藥劑投藥劑型。

根據本發明，式I化合物及其醫藥可接受性鹽可用於控制或預防基於腺苷受體拮抗活性之疾病例如阿茲海默氏病、帕金森氏病、神經保護、精神分裂、焦慮、疼痛、呼吸缺陷、憂鬱症、氣喘、過敏反應、缺氧、缺血、癲癇發作及物質濫用。此外，本發明化合物可用作為鎮定劑、肌肉鬆弛劑、抗精神病劑、抗癲癇劑、抗驚厥劑及心臟保護劑，以及用以製造對應藥劑。

根據本發明之最佳適應症為包括中樞神經系統障礙之病症，例如治療或預防某些憂鬱症、神經保護及帕金森氏病。

劑量可於寬廣極限範圍內改變，當然須於個別病理依據個別需求調整。以口服投藥為例，成人劑量為每日約0.01毫克至約1000毫克通式I化合物或對應量之其醫藥可接受性鹽。每日劑量可呈單劑或平分多劑投藥，此外若發現適用時劑量也可超過上限。

錠劑調配物（濕造粒）

項目	成分	毫克/錠			
		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.	微晶纖維素	30	30	30	150
5.	硬脂酸鎂	1	1	1	1
	總量	167	167	167	831

製造程序

1. 混合1、2、3及4項且使用純水造粒。
2. 於50℃乾燥顆粒。
3. 顆粒通過適當研磨設備。
4. 添加第5項及混合3分鐘；於適當壓機打錠。

膠囊調配物

項目	成分	毫克/膠囊			
		5 毫克	25 毫克	100 毫克	500 毫克
1.	式I化合物	5	25	100	500
2.	水合乳糖	159	123	148	---

3.	玉米澱粉	25	35	40	70
4.	滑石	10	15	10	25
5.	硬脂酸鎂	1	2	2	5
	總量	200	200	300	600

製造程序

1. 於適當混合器內混合1、2及3項30分鐘。

2. 添加4及5項及混合3分鐘。

3. 填裝入適當膠囊。

下列製備例及實施例舉例說明本發明但絕非意圖囿限其範圍。

實施例1

1-苄基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺

於85毫克(0.21毫莫耳)2-甲氧基-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-異菸鹼醯胺於2毫升乙腈之經攪拌溶液內加入73毫克(0.43毫莫耳)碘化鈉及0.05毫升(0.43毫莫耳)苄基溴。混合物回流加熱16小時。然後反應混合物冷卻至室溫，以乙酸乙酯稀釋，循序以水及飽和鹽水洗滌，然後有機相以硫酸鈉脫水及真空濃縮。急速層析術(2/1乙酸乙酯/甲苯)獲得32毫克(32%)1-苄基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺呈黃色結晶固體。ES-MS m/e (%)：499 ($M+Na^+$, 14), 477 ($M+H^+$, 100)。

以類似方式獲得：

實施例2

[4-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基胺基甲醯基)-2-酮基-2H-吡啶-1-基]-乙酸乙酯

始於2-甲氧基-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-異菸鹼醯胺與碘化鈉及溴乙酸乙酯於DMF。ES-MS m/e (%): 495 ($M+Na^+$, 25), 473 ($M+H^+$, 100)。

實施例3

2-酮基-1-(2-酮基-丁基)-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺

始於2-甲氧基-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-異菸鹼醯胺與碘化鈉及1-溴-2-丁酮DMF。ES-MS m/e (%): 479 ($M+Na^+$, 32), 457 ($M+H^+$, 100)。

實施例4

2-酮基-1-吡啶-2-基甲基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺

始於2-甲氧基-N-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-異菸鹼醯胺與碘化鈉及2-(溴乙基)吡啶氫溴酸鹽於DMF。ES-MS m/e (%): 500 ($M+Na^+$, 30), 478 ($M+H^+$, 100)。

實施例5

1-(2-嗎啉-4-基-2-酮基-乙基)-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺

於200毫克(0.52毫莫耳)2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺於1毫升DMF及4毫升1,2-二甲氧基乙烷之經攪拌溶液內加入44毫克(1.04

毫莫耳)氫化鈉(60%於礦油分散液)。於室溫攪拌15分鐘後，加入90毫克(1.04毫莫耳)溴化鋰及又持續攪拌15分鐘。然後加入95毫克(0.58毫莫耳)4-(2-氯乙醯基)嗎啉，混合物於室溫攪拌16小時。然後反應混合物以乙酸乙酯稀釋，循序以0.5M鹽酸、飽和碳酸氫鈉溶液及飽和鹽水洗滌。合併有機相經過濾，濾餅以醚洗滌，然後再懸浮於甲苯及真空濃縮。急速層析術(甲醇/二氯甲烷)接著以乙酸乙酯濕磨獲得83毫克(31%)1-(2-嗎啉-4-基-2-酮基-乙基)-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺呈黃色結晶固體。ES-MS m/e (%): 536 ($M+Na^+$, 25), 514 ($M+H^+$, 100)。

以類似方式獲得：

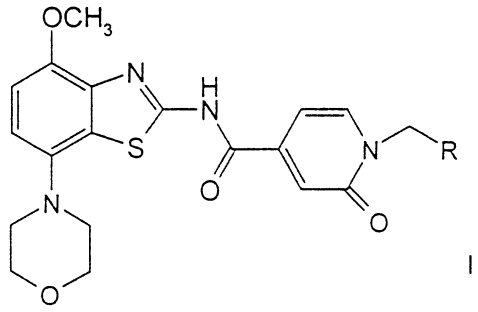
實施例6

1-二甲基胺基甲醯基甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺

始於2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺與氫化鈉、溴化鋰及2-氯-N,N-二甲基乙醯胺於1,2-二甲氧乙烷及DMF。ES-MS m/e (%): 494 ($M+Na^+$, 22), 472 ($M+H^+$, 100)。

肆、中文發明摘要

本發明係有關具有如下通式之化合物



I

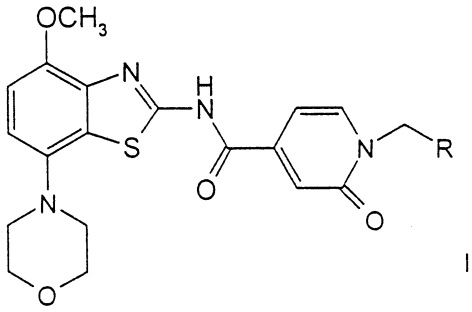
其中

R 為苯基、吡啶-2-基、-C(O)-O-低碳烷基、C(O)-低碳烷基、-C(O)-嗎啉基、-C(O)-NR'$_2$、-$(CH_2)_n$-NR'$_2$或-$(CH_2)_n$-O-低碳烷基以及R'為氫或低碳烷基；

及其醫藥可接受性酸加成鹽。

伍、英文發明摘要

The present invention relates to compounds of the general formula



I

肆、中文發明摘要

本案揭示之化合物對A_{2A}受體有高度親和力，故可用於控制或預防基於腺苷系統調控之疾病，例如阿茲海默氏病、帕金森氏病、亨丁頓氏病、神經保護、精神分裂、焦慮、疼痛、呼吸缺陷、憂鬱症、藥劑成癮(例如安非他命、古柯鹼、鴉片劑、乙醇、尼古丁、大麻類)，或對抗氣喘、過敏反應、缺氧、缺血、癲癇發作及物質濫用。此外，本發明化合物可用作為鎮定劑、肌肉鬆弛劑、抗精神病劑、抗癲癇劑、抗驚厥劑及心臟保護劑，用於冠狀動脈病及心臟衰竭等病症。

伍、英文發明摘要

wherein

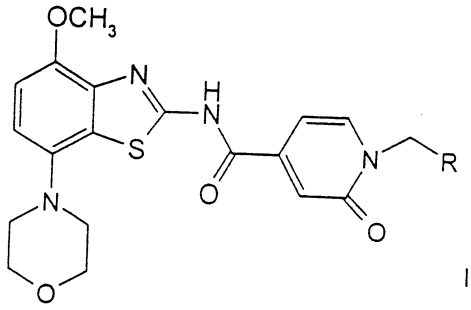
R is phenyl, pyridin-2-yl, -C(O)-O-lower alkyl, C(O)-lower alkyl, -C(O)-morpholinyl, -C(O)-NR'$_2$, -$(CH_2)_n$-NR'$_2$ or -$(CH_2)_n$-O-lower alkyl and R' may be hydrogen or lower alkyl;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

The compounds disclosed in this application have a good affinity to the A_{2A} receptor and therefore they may be used in the control or prevention of illnesses based on the modulation of the adenosine system, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, neuroprotection, schizophrenia, anxiety, pain, respiration deficits, depression, drug addiction, such as amphetamine, cocaine, opioids, ethanol, nicotine, cannabinoids, or against asthma, allergic responses, hypoxia, ischaemia, seizure and substance abuse. Furthermore, compounds of the present invention may be useful as sedatives, muscle relaxants, antipsychotics, antiepileptics, anticonvulsants and cardiaprotective agents for disorders such as coronary artery disease and heart failure.

拾、申請專利範圍

1. 一種具有如下通式之化合物



I

其中

R為苯基、吡啶-2-基、-C(O)-O-低碳烷基、C(O)-低碳烷基、-C(O)-嗎啉基、$-C(O)-NR'_2$、$-(CH_2)_n-NR'_2$或$-(CH_2)_n-O-$低碳烷基以及R'為氫或低碳烷基；

及其醫藥可接受性酸加成鹽。

2. 如申請專利範圍第1項之式I化合物，其中R為苯基。

3. 如申請專利範圍第2項之式I化合物，其中該化合物為1-苄基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R為-C(O)O-低碳烷基。

5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中該化合物為[4-(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基胺基甲醯基)-2-酮基-2H-吡啶-1-基]-乙酸乙酯。

6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R為-C(O)-低碳烷基。

7. 如申請專利範圍第6項之化合物，其中該化合物為2-酮基-1-(2-酮基-丁基)-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺。

8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R為吡啶基。

9. 如申請專利範圍第8項之化合物，其中該化合物為2-酮基-1-吡啶-2-基-甲基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺。

10. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R為-C(O)-嗎啉基。

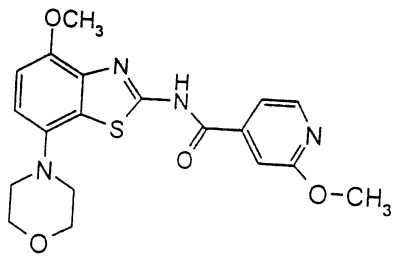
11. 如申請專利範圍第10項之化合物，其中該化合物為1-(2-嗎啉-4-基-2-酮基-乙基)-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺。

12. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R為-C(O)-NR'$_2$。

13. 如申請專利範圍第12項之化合物，其中該化合物為1-二甲基胺基甲醯基甲基-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-4-羧酸(4-甲氧基-7-嗎啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-醯胺。

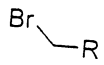
14. 一種製備如申請專利範圍第1-13項中任一項定義之式I化合物之方法，該方法包含

a)將一種下式化合物



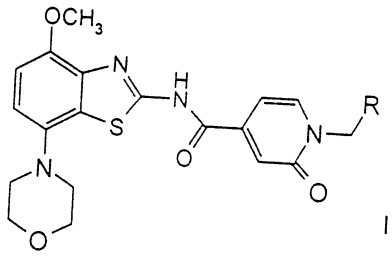
(6)

與一種下式化合物



(7)

反應成一種下式化合物

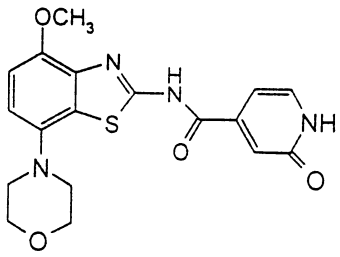


I

其中R為苯基、吡啶基、-C(O)O-低碳烷基或-C(O)-低碳烷基，

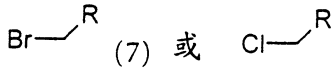
或

b)將一種下式化合物



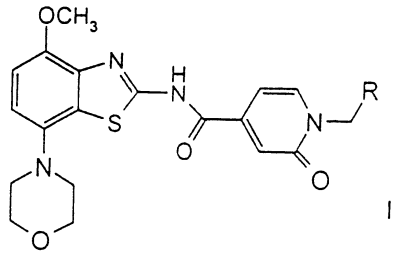
(8)

與一種下式化合物



(7) 或 (9)

反應成一種下式化合物



I

其中R為-C(O)-嗎啉基、$-(CH_2)_n$-O-低碳烷基、$-(CH_2)_nNR'_2$或$-(CO)NR'_2$，及

若有所需，將所得化合物轉化成醫藥可接受性酸加成鹽。

15. 如申請專利範圍第1至13項中任一項之化合物，其係經由如申請專利範圍第14項之方法或其相當之方法製備。

16. 一種藥劑，含有一或多種如申請專利範圍第1至13項中任一項之化合物及醫藥可接受性賦形劑。

17. 如申請專利範圍第16項之藥劑，其係用於治療腺苷受體相關疾病。

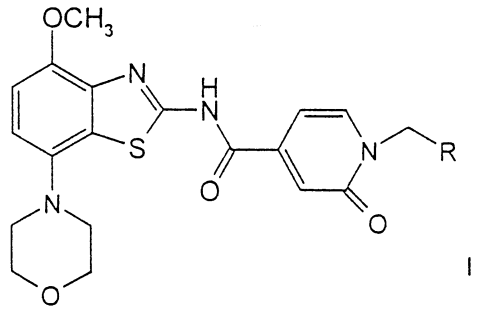
18. 一種如申請專利範圍第1至13項中任一項之應用，其係用於治療疾病。

19. 一種如申請專利範圍第1至13項中任一項之應用，其係用於製造對應腺苷A_{2A}受體相關疾病治療用藥。

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