

申請日期：91 12 10	IPC分類
申請案號：91135620	C07D 213/60

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書 200306306

一、發明名稱	中文	經取代之2-硫-3,5-二氰基-4-苯基-6-胺基吡啶及其用途
	英文	Substituted 2-thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridines and their use
二、發明人 (共9人)	姓名 (中文)	1. 阿爾瑞奇 2. 柯萊姆 3. 小山 佑明
	姓名 (英文)	1. Ulrich ROSENRETER 2. Thomas KRAMER 3. Mitsuyuki SHIMADA
	國籍 (中英文)	1. 2. 3.
	住居所 (中文)	1. 德國弗柏塔市奧柏魯街6號 2. 德國弗柏塔市斯尼維街37號 3. 日本奈良市吉柏塔街4-7-905號
	住居所 (英文)	1. Obere Rutenbeck 6, 42349 Wuppertal, Germany 2. Schneewittchenweg 37, 42111 Wuppertal, Germany 3. 4-7-905, Kyobate Jikata, Higashigawa-cho, Nara, 630-8323, Japan
三、申請人 (共1人)	名稱或姓名 (中文)	1. 德商拜耳廠股份有限公司
	名稱或姓名 (英文)	1. Bayer Aktiengesellschaft
	國籍 (中英文)	1. 德國 DE
	住居所 (營業所) (中文)	1. 德國利佛可生城拜耳工業區D 51368 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Federal Republic of Germany
	代表人 (中文)	1. 白羅夫 2. 羅勞斯
代表人 (英文)	1. Dr. Rolf Braun, 2. Dr. Klaus Reuter	



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共9人)	姓名 (中文)	4. 胡瓦特 5. 戴妮可 6. 柯萊恩
	姓名 (英文)	4. Walter HUBSCH 5. Nicole DIEDRICHS 6. Thomas KRAHN
	國籍 (中英文)	4. 5. 6.
	住居所 (中文)	4. 德國弗柏塔市懷得坦街22號 5. 德國弗柏塔市羅倫堤街12號 6. 德國哈根市威諾街29號
	住居所 (英文)	4. Wildsteig 22, 42113 Wuppertal, Germany 5. Laurentiusstr. 12, 42103 Wuppertal, Germany 6. Wiener Str. 29, 58135 Hagen, Germany
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
代表人 (英文)		



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共9人)	姓名 (中文)	7. 克斯汀 8. 喬翰斯 9. 拉爾夫
	姓名 (英文)	7. Kerstin HENNINGER 8. Johannes-Peter STASCH 9. Ralf WISCHNAT
	國籍 (中英文)	7. 8. 9.
	住居所 (中文)	7. 德國弗柏塔市克勞斯街7號 8. 德國索林根市阿法諾街109號 9. 德國可林城瑪根貝街14號
	住居所 (英文)	7. Claudiusweg 7, 42115 Wuppertal, Germany 8. Alfred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen, Germany 9. Morgengraben 14, 51061 Koln, Germany
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



## 一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
德國 DE	2001/12/11	10160661.3	有
德國 DE	2002/08/21	10238113.5	有

二、主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張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

日期：

四、有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

熟習該項技術者易於獲得,不須寄存。

## 五、發明說明 (1)

本發明係關於經取代之 2-硫-3,5-二氫基-4-苯基-6-胺基-吡啶，關於其製備方法及關於其作為醫藥品之用途。

腺嘌呤核苷，一種包含腺嘌呤及 D-核糖之核苷，為一種具有細胞保護活性之內生因子，特別為在氧氣及物質有限供應之細胞受損條件下，例如，於多種器官(例如，心臟及大腦)局部缺血之情況下。

腺嘌呤核苷係於腺嘌呤核苷-5'-單磷酸(AMP)及 S-腺苷高半胱胺酸之降解作用期間於細胞內以一中間體生成，但其可由細胞中釋放出來，於此情形時，其係藉由結合至特定之受體而以一似荷爾蒙物質或神經遞質動作。

於正常氧壓條件下，於細胞外區域之游離腺嘌呤核苷的濃度非常低。然而，於缺氧或低氧條件下，於受影響之器官中，腺嘌呤核苷之細胞外濃度則戲劇性的增加。因此可知，例如，腺嘌呤核苷可抑制血小板凝集並提高對於冠狀動脈之血液供應量。再者，其可作用在心跳速率，神經遞質之釋放及淋巴球之特化。

腺嘌呤核苷之這些動作的目的係為了提高被影響之器官的供氧量及/或降低這些器官之代謝以調整器官於缺氧或低氧條件下器官對於氧氣供應的代謝。

腺嘌呤核苷之動作係經由特定之受體傳介。至今，已知有 A1, A2a, A2b 及 A3 次型。這些腺嘌呤核苷受體之動作係藉由信使 cAMP 於細胞內傳介。於腺嘌呤核苷結合至 A2a 或 A2b 受體之情形時，細胞內 cAMP 係經由細胞膜-結合之腺苷酸環化酶之活化作用而提高，而當腺嘌呤

## 五、發明說明 (2)

核苷結合至 A1 或 A3 受體時則係經由腺苷酸環化酶之抑制作用而造成細胞內 cAMP 濃度之降低。

根據本發明，”腺嘌呤核苷-受體-選擇性配體”為可選擇地結合至一個或多個腺嘌呤核苷受體之次型的物質，因此可模擬腺嘌呤核苷之動作(腺嘌呤核苷激動劑)或阻斷其動作(腺嘌呤核苷拮抗劑)。

於本發明之說明書中，腺嘌呤核苷受體配體，如果，首先，清楚的於一個或多個腺嘌呤核苷受體次型上具有活性且，其次，於一個或多個其他腺嘌呤核苷受體次型之可見的活性相當低(因子 10 或更低)，係指”經選擇的”，其中，如果有出現的話，有關於動作之選擇性的測試方法，係參考於章節 AII 中說明之測試方法。

根據其受體選擇性，腺嘌呤核苷-受體-選擇性配體可分為不同的類別，例如，選擇性結合至腺嘌呤核苷之 A1 或 A2 受體之配體，且於後者之情形時亦為，例如，那些選擇性結合至腺嘌呤核苷之 A2a 或 A2b 受體者。選擇性結合至多種腺嘌呤核苷受體之次型的腺嘌呤核苷受體配體，例如，選擇性結合至腺嘌呤核苷之 A1 及 A2，但不結合至 A3 受體的配體亦可。

上述受體選擇性可藉由物質於細胞株(其於用相關之 cDNA 穩定轉染之後表現所提及之受體次型)之效應來確定(參見於生物化學期刊 267(1992)第 10764-10770 頁之公開案，M.E. 歐蘭，H. 瑞，J. 歐楚瓦斯基，K.A. 賈柯森，G.L. 斯戴之”獨特的牛 A1 腺嘌呤核苷受體之克隆，表

### 五、發明說明 (3)

現，及特徵敘述。藉由位置-引導之誘變於配體結合位置之研究”，這些內容完全合併於本文中作為參考。)

該物質於此等細胞株之效應可藉由細胞內信使 cAMP 之生物化學測量法來監控(參見 K. N. 寇茲，J. 海林，J. 5 希格，C. 歐曼，B. 庫爾，B. B. 菲厚，M. J. 羅斯，”人類腺嘌呤核苷受體次型之比較藥理學-於 CHO 細胞之穩定轉染受體的特徵”，公開案，於 Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357 (1998)第 1-9 頁，其所揭示之內容現今完全合併於此作為參考)。

10 於 A1 激動劑之情況時(宜經由 Gi 蛋白質偶合)，可觀察到細胞內 cAMP 濃度降低(宜直接於藉由福可臨(forskolin)預刺激腺苷酸環化酶之後)，於 A1 拮抗劑之情況時，可觀察到細胞內 cAMP 濃度升高(宜於用腺嘌呤核苷或似腺嘌呤核苷物質預刺激之後加上直接於藉由福可臨  
15 預刺激腺苷酸環化酶之後)。因此，A2a 及 A2b 激動劑(宜經由 Gs 蛋白質偶合)造成細胞中 cAMP 濃度升高而 A2a 及 A2b 拮抗劑則造成降低。於 A2 受體之情況時，直接藉由福可臨預刺激腺苷酸環化酶並無助益。

技藝已知之該”腺嘌呤核苷-受體-特定”配體為根據天  
20 然腺嘌呤核苷之主要衍生物(S.-A.波森及 R.J.崑恩，”腺嘌呤核苷受體：未來藥物之新契機”，於生物有機及醫藥化學 6(1998)第 619 至 641 頁)。然而，大部分技藝已知之腺嘌呤核苷配體之缺點為其作用並非全然為特定之受體，其活性較天然的腺嘌呤核苷為低或其於經口給藥之後僅具有

## 五、發明說明(4)

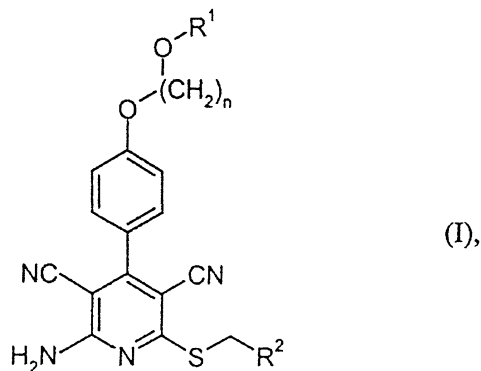
非常低的活性。因此，其主要僅限用於實驗目的。

此外，WO 00/125210 中係揭示結構式與本發明之化合物相似之 2-硫-3,5-二氰基-4-芳基-6-胺基吡啶。然而，其中所說明之化合物的藥物動力學特性較無效用；特別是，其於經口給藥之後具有很小的生物有效性。

現今本發明之目的在於發現或提供不具有已知技藝之缺點及/或具有改良之生物有效性的化合物。

因此，本發明係關於具下式(I)之化合物，及其鹽類，水合物，鹽類之水合物及溶劑合物，

10



15

其中，

n 代表數字 2, 3 或 4，

R<sup>1</sup> 代表氫或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，且

R<sup>2</sup> 代表吡啶基或噻唑基，其部分可被下列所取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，鹵素，胺基，二甲基胺基，乙醯基胺基，胍基，吡啶基胺基，噻吩基，呋喃基，咪唑基，吡啶基，嗎福啉基，硫代嗎福啉基，六氫吡啶基，六氫吡啶基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基六氫吡啶基，吡咯啶基，噁唑基，異噁唑基，噻啶基，吡啶基，任意的被(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷

20



## 五、發明說明 (5)

基取代之噻唑基或或任意的被鹵素，(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基取代至多三次之苯基。

根據取代之型式，式(I)化合物可以立體異構型式存在，其係互為像及鏡像(鏡像異構物)或不互為像及鏡像(非對映立體異構物)。本發明係關於鏡像異構物或非對映立體異構物兩者及其分別之混合物。該消旋物型式可於已知之方式中，依如同非對映立體異構物之方法，分離成立體異構之均一組成份。同樣的，本發明亦關於式(I)化合物之其他互變異構體及其鹽類。

- 10 式(I)化合物之鹽類可為根據本發明之化合物與無機酸，羧酸，或磺酸之生理上可接受的鹽類。特別佳者為與氫氯酸，氫溴酸，硫酸，磷酸，甲烷磺酸，乙烷磺酸，甲苯磺酸，苯磺酸，萘二磺酸，三氟醋酸，醋酸，丙酸，乳酸，酒石酸，檸檬酸，反式丁烯二酸，順式丁烯二酸或苯
- 15 甲酸之鹽類。

- 亦可提及之鹽類包括與習用之鹼類之鹽類，例如，鹼金屬鹽類(例如，鈉鹽或鉀鹽)，鹼土金屬鹽類(例如，鈣鹽或鎂鹽)或由氨或有機胺類，例如，二乙胺，三乙胺，乙基二異丙基胺，普魯卡因，二苄基胺，N-甲基嗎福啉，二
- 20 氫松香亭胺(dihydrobietylamine)，1-依非那明(1-phenamine)或甲基六氫吡啶，所衍生之銨鹽。

根據本發明，可藉由與水進行水合或與溶劑分子共價形成一分子化合物或絡合物之那些呈固體或液體狀態之式(I)化合物型式分別稱為水合物或溶劑合物。水合物之例為

## 五、發明說明 (6)

倍半水合物，單水合物，二水合物或三水合物。同樣的，根據本發明之化合物之鹽類的水合物或溶劑合物亦適合。

此外，本發明亦包括根據本發明之化合物的前藥。根據本發明，那些本身為生物活性或不活性但其可在生理條件下(例如代謝性的或溶劑性的)轉化為相關生物活性型式之式(I)化合物的型式稱為前藥。

除非另有說明，於本發明之說明書中，取代基具有下列定義：

鹵素通常代表氟，氯，溴或碘。以氟，氯或溴為較佳。以氟或氯為最佳。

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基通常代表一直鏈或分支具有 1 個至 4 個碳原子之烷基。可提及為例者為：甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，第二丁基，異丁基及第三丁基。

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基代表直鏈或分支具有 1 個至 4 個碳原子之烷氧基。可提及為例者為：甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，第二丁氧基，異丁氧基及第三丁氧基。

較佳之式(I)化合物，及其鹽類，水合物，鹽類之水合物及溶劑合物為

其中，

n 代表數字 2，

R<sup>1</sup> 代表氫，甲基或乙基，且

R<sup>2</sup> 代表吡啶基或噻唑基，其部分可被下列所取代：甲基，乙基，氟，氯，胺基，二甲基胺基，乙醯基胺

## 五、發明說明(7)

基，胍基，2-吡啶基胺基，4-吡啶基胺基，噻吩基，吡啶基，嗎福啉基，六氫吡啶基，任意的被甲基取代之噻唑基或任意的被氯或甲氧基取代至多三次之苯基。

5 特別佳者為式(I)之化合物，其中， $R^1$  為氫或甲基。

特別佳者亦為式(I)之化合物，及其鹽類，水合物，鹽類之水合物及溶劑合物，

其中，

n 代表數字 2，

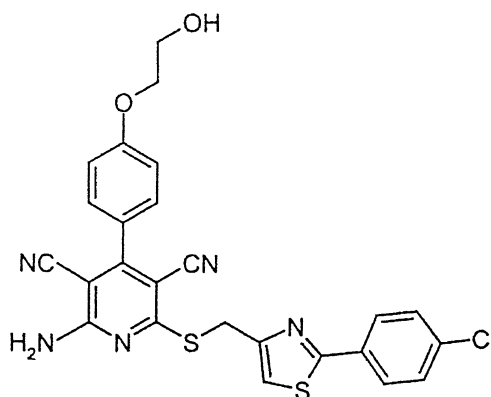
10  $R^1$  代表氫或甲基，且

$R^2$  代表吡啶基或噻唑基，其部分可被下列所取代：甲基，氯，胺基，二甲基胺基，乙醯基胺基，胍基，2-吡啶基胺基，4-吡啶基胺基，噻吩基，吡啶基，嗎福啉基，2-甲基噻唑-5-基，苯基，4-氯苯基或 3,4,5-三甲氧基苯基。

15 甲氧基苯基。

特別佳者為來自實例 6 之具有下列結構式的化合物，及其鹽類，水合物，鹽類之水合物及溶劑合物。

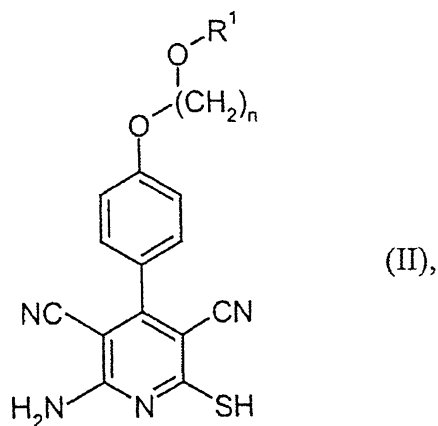
20



## 五、發明說明(8)

本發明亦提供一種製備式(I)化合物之方法，其特點在於  
將式(II)化合物

5



10

其中，  
n 及 R<sup>1</sup> 定義如前，  
與式(III)化合物進行反應

15

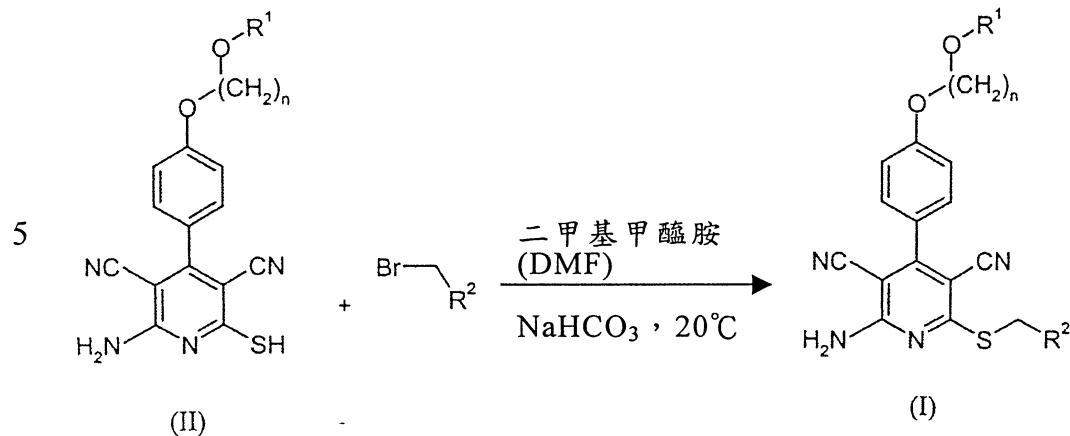


其中，  
R<sup>2</sup> 定義如前，且 X 代表一適當的釋離基例如且較佳者為  
鹵素，特別為氯，溴或碘，或代表甲烷磺酸鹽，甲苯  
磺酸鹽，三氟甲烷磺酸鹽或 1-咪唑基，  
如果適當，於一鹼存在之下進行反應。

20

上述之製法可藉由下列舉例說明之方程式流程圖來闡  
明：

## 五、發明說明(9)



根據本發明之製法中，適當的溶劑為於反應條件下為  
 惰性之所有的有機溶劑。這些包括醇類，例如，甲醇，乙  
 醇及異丙醇，酮類，例如，丙酮及甲基乙基酮，非環狀及  
 環狀醚類，例如，二乙醚及四氫呋喃，酯類，例如，醋酸  
 15 乙酯或醋酸丁酯，烴類，例如，苯，二甲苯，甲苯，己烷  
 或環己烷，氯化烴類，例如，二氯甲烷，二氯苯或二氯乙  
 烷，或其他溶劑，例如，二甲基甲醯胺，乙腈，吡啶或二  
 甲亞砜(DMSO)。水亦為一適當的溶劑。宜為二甲基甲醯  
 胺。亦可使用上述溶劑之混合物。

20 適當的鹼為習用之無機或有機鹼類。這些宜包括鹼金  
 屬氫氧化物，例如，氫氧化鈉或氫氧化鉀，或鹼金屬碳酸  
 鹽類，例如，碳酸鈉或碳酸鉀，或鹼金屬碳酸氫鹽類，例  
 如，碳酸氫鈉或碳酸氫鉀，或鹼金屬烷氧化物，例如，甲  
 醇鈉或甲醇鉀，乙醇鈉或乙醇鉀或第三丁醇鉀，或醯胺  
 25 類，例如，醯胺鈉，雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰或二異丙基  
 醯胺鋰，或有機金屬化合物，例如，丁基鋰或苯基鋰，或  
 1,8-二氮雜二環[5,4,0]十一-7-烯(DBU)或 1,5-二氮雜二環

## 五、發明說明 (10)

[4.3.0] 壬-5-烯(DBN)，或其他胺類，例如，三乙胺及吡啶。宜為鹼金屬碳酸鹽類及鹼金屬碳酸氫鹽類。

於此，以 1 莫耳之式(II)化合物計，該鹼係以由 1 至 10 莫耳之量使用，宜為由 1 至 5 莫耳，特別為由 1 至 4 莫耳。

該反應通常在由 $-78^{\circ}\text{C}$ 至 $+140^{\circ}\text{C}$ 之溫度範圍間，宜在由 $-78^{\circ}\text{C}$ 至 $+40^{\circ}\text{C}$ 之範圍間，特別為在室溫下進行。

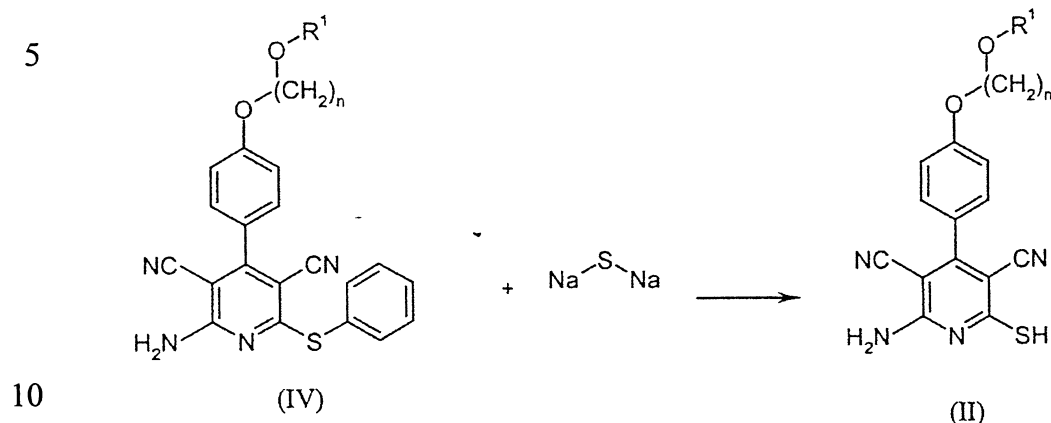
該反應可在大氣壓，上昇或減低之壓力下(例如，由 0.5 至 5 巴之範圍)進行。通常，反應係在大氣壓力下進行。

式(II)化合物本身係為精於此方面技藝之人士所已知者或可以藉由已知於文獻中之習用方法製備，例如，將相關之苯甲醛與氰基硫乙醯胺進行反應而製備。特別為以下列公開案為參考，顯然的，其各別內容係合併於本文中以供參考：

- 達奇克等，俄國化學期刊，第 33 冊，第 7 號，1997，第 1014 至 1017 頁及第 34 冊，第 4 號，1998，第 557 至 563 頁；
- 達奇克等，雜環化合物化學，第 34 冊，第 2 號，1998，第 188 至 194 頁；
- 崑帝拉等，歐洲醫藥化學期刊，第 33 冊，1998，第 887 至 897 頁；
- 坎迪爾等，Zeitschrift für Naturforschung 42b, 107 至 111(1987)。

## 五、發明說明 (11)

因此，例如，亦可藉著由式(IV)化合物與鹼金屬硫化物進行反應而製備式(II)化合物。此製備方法可藉由下列舉例用來說明之方程式流程圖來闡明：



以 1 莫耳式(IV)化合物計，該所使用之鹼金屬硫化物宜為由 1 至 10 莫耳量之硫化鈉，宜為由 1 至 5 莫耳，特別為由 1 至 4 莫耳。

15 適當的溶劑為於反應條件下為惰性之所有的有機溶劑。這些包括，例如，N,N-二甲基甲醯胺，N-甲基吡咯啉酮，吡啶及乙腈。宜為，N,N-二甲基甲醯胺。亦可使用上述溶劑之混合物。

20 該反應通常為於由+20°C至+140°C之溫度範圍間，宜在由+20°C至+120°C之範圍間，特別為在由+60°C至+100°C之間進行。

該反應可在大氣壓，上昇或減低之壓力下(例如，由 0.5 至 5 巴之範圍)進行。通常，反應係在大氣壓力下進行。

## 五、發明說明 (12)

式(III)化合物係為市售可得者或為精於此方面技藝之人士所已知者或可藉由習用方法製備。

式(IV)化合物或為市售可得者或為精於此方面技藝之人士所已知者或可藉由習用方法製備。特別以下列公開案  
5 為參考，顯然的，其各別內容係合併於本文中以供參考。

- 坎貝等，合成法，531 至 533(1981)；
- 埃納狄等，Z.Naturforsch.47b，572 至 578(1991)。

式(I)化合物之製藥活性可以由其於腺嘌呤核苷 A1 受體上作為選擇性配體之動作來說明。於此處，其係動作為  
10 A1 激動劑。

令人驚奇的，式(I)化合物具有意想不到的有用之藥理活性譜且因此特別適用於預防及/或治療疾病。

與已知技藝相較，根據本發明之式(I)化合物具有改良的藥物動力學特性，特別為口服給藥之後較佳之生物有效  
15 性。

式(I)化合物，單獨或與一個或多個其他活性化合物組合一起，可適用於預防及/或治療多種疾病，亦即，特別為，例如，心血管系統疾病(心血管疾病)。適用於組合之  
20 活性化合物特別為用來治療冠心病之活性化合物，例如，特別為硝酸鹽， $\beta$ 阻斷劑，鈣拮抗劑或利尿劑。

於本發明之內容中，應瞭解的是心血管疾病係指，特別為，例如下列疾病：冠狀動脈再阻塞，例如，周邊血管之氣球擴大後的再阻塞，心博過速，心律不整；周邊及心血管疾病，穩定及不穩定心絞痛，心房及心室纖維顫動。



## 五、發明說明 (13)

再者，式(I)化合物亦特別適於例如減少心肌被梗塞所影響之區域的大小。

再者，式(I)化合物特別適用於例如預防及/或治療血栓性栓塞疾病及局部缺血，例如，心肌梗塞，中風及一過性  
5 缺血發作。

式(I)化合物之其他特別適用的範圍為，例如，預防及/或治療泌尿生殖區之疾病，例如，激惹性膀胱，勃起功能障礙及女性之性功能障礙，以及預防及/或治療發炎性疾病，例如，氣喘及發炎性皮膚病，中樞神經系統之神經性  
10 發炎疾病，例如，大腦梗塞後之狀況，老年性癡呆徵候群，以及神經退化性疾病，例如，疼痛，及癌症。

另外特別提及之部分為，例如，預防及/或治療呼吸道疾病，例如，氣喘，慢性氣管炎，肺氣腫，支氣管擴張，囊狀纖維化(mucoviscidosis)及肺動脈高血壓。

最後，式(I)化合物特別適用於，例如，預防及/或治療  
15 多尿病，特別為糖尿病。

本發明亦關於式(I)化合物於製備用來預防及/或治療上述臨床現象之醫藥品的用途。

再者，本發明係關於用式(I)化合物來預防及/或治療上  
20 述臨床現象之方法。

再者，本發明之目的包括含有至少一種式(I)化合物之醫藥品，宜含有一個或多個藥理上可接受的輔助劑或載體，且包括其於上述目的中之用途。

為了適當的給藥，式(I)化合物可為所有的習用給藥型

## 五、發明說明 (14)

式，亦即，經口，非經腸胃，吸入，經鼻，經舌下，經直腸，局部，例如，於植入物或引流條之情形時，或外用，例如，經皮下。於非經腸胃給藥之情形時，可特別提及的為經靜脈，經肌肉及經皮下給藥給，例如，一皮下長效劑。宜為經口或非經腸胃給藥。特別為經口給藥。

於此，活性化合物可以其本身給藥或以製劑之型式給藥。適於經口給藥之製劑為，尤其是錠劑，膠囊，藥丸，糖衣錠劑，藥片，顆粒，固態及液態氣溶膠，糖漿，乳濁液，懸浮液及溶液。於此，該活性化合物必須以此等劑量呈現以得到一治療效果。通常，該活性化合物可以由 0.1 至 100 重量% 之濃度呈現，特別為由 0.5 至 90 重量% 之濃度呈現，宜為由 5 至 80 重量% 之濃度呈現。特別的，該活性化合物之濃度應為由 0.5 至 90 重量%，亦即，該活性化合物應以足夠達到所提及之劑量範圍之量呈現。

為此目的，可將活性化合物依照本身已知之方式轉化為習用製劑。此可用惰性無毒性之製藥上適當的載體，輔助劑，溶劑，載劑，乳化劑及/或分散劑來達成。

可提及之輔助劑為，例如，水，無毒性之有機溶劑，例如，石蠟，植物油(例如，芝麻油)，醇類(例如，乙醇，丙三醇)，乙二醇(例如，聚乙烯乙二醇)，固態載體，例如，天然或合成之研碎礦物(例如，滑石或矽酸鹽)，糖類(例如，乳糖)，乳化劑，分散劑(例如，聚乙烯吡咯啉酮)及促滑劑(例如，硫酸鎂)。

於經口給藥之情形時，錠劑中當然亦可含有添加劑，

## 五、發明說明 (15)

例如，檸檬酸鈉，以及輔藥，例如，澱粉，明膠等。經口給藥之水性製劑可再與香味促進劑或染劑摻合。

通常，於非經腸胃給藥之情形時，以由約 0.1 至約 10000 微克/公斤體重之劑量給藥被證明為有效，宜為由約 5 1 至約 1000 微克/公斤，特別為由約 1 微克/公斤至約 100 微克/公斤以達到有效的結果。於口服給藥之情形時，劑量為由約 0.05 至約 5 毫克/公斤，宜為由約 0.1 至約 5 毫克/公斤體重，特別為由約 0.1 至約 1 毫克/公斤體重。

除此之外，需要時可不管所提及之劑量，而根據體重，給藥途徑，對於活性化合物之個別反應，製劑之型式以及給藥發生之時間或間隔。

本發明係用下列非用來限制之較佳實例來闡明，本發明絕非限制於這些實例。

除非另有說明，下列實例中之百分比於各個情況中係以重量計；份為重量份。

### A.生理活性評估

#### I. 心血管效應之檢測

於胸部打開之後，快速的將心臟由經麻醉之老鼠體中移出並放到一習用的蘭格朵夫裝置中。將冠狀動脈以固定體積(10 毫升/分鐘)灌注，並將產生的灌注壓用一適當的壓力感應器紀錄。於此組裝中，灌注壓之降低係指相關於冠狀動脈之鬆弛。同時，於每一收縮期間由心臟所產生的壓力係藉由一置於左心室之氣球及第二個壓力感應器來測定。那個於分離狀態在搏動之心臟的頻率用每個時間單位

## 五、發明說明 (16)

收縮的數目來計算。

於此實驗組裝中，下列數值為所得之心跳速率降低量(所註明之百分比係指於所提及之濃度下的心跳速率降低百分比)：

5

實例化合物	心跳速率降低百分比	
	於 $10^{-7}$ 克/毫升	於 $10^{-6}$ 克/毫升
1	15.0%	17.5%
6	15.5%	20.0%

### II. 腺嘌呤核苷 A1, A2a, A2b 及 A3 激動性之檢測

#### a) 藉由基因表現間接檢測腺嘌呤核苷激動性

10 用編碼腺嘌呤核苷受體次型 A1, A2a 及 A2b 之 cDNA 穩定的轉染 CHO(中國田鼠卵巢)永久細胞株之細胞。該腺嘌呤核苷 A1 受體係藉由 Gi 蛋白質而偶合至腺苷酸環化酶，而腺嘌呤核苷 A2a 及 A2b 受體則係藉由 Gs 蛋白質偶合。相當於此，細胞中 cAMP 之生成則分別被抑制或刺激。之後，藉由 cAMP-依賴啟動子而調節發光酶之表現。

15 該發光酶測試，為了於植入一機械系統時達到高敏感性及再生性，低變異性及良好適應性之目的，藉由改變多個測試參數，例如，細胞密度，生長相及測試培育之期間，福可臨之濃度及介質組成物而達最優。下列測試方案係用來說明細胞藥理學方面之特性並用於機械輔助之物質測試篩選：

20 將培養基於  $37^{\circ}\text{C}$  之 5%  $\text{CO}_2$  下，於含有 10% FCS(牛胎兒血清)之 DMEM/F12 培養基中生長且在 2-3 天之後於每

## 五、發明說明 (17)

一情形中分成 1 : 10。將測試培養體以每一孔洞由 1000 至 3000 細胞之比例接種於 384-孔洞盤上並於 37°C 生長大約 48 小時。然後將介質用一生理性氯化鈉溶液(130mM 氯化鈉，5mM 氯化鉀，2mM 氯化鈣，20mM HEPES，1mM 氯化鎂 6H<sub>2</sub>O，5mM NaHCO<sub>3</sub>，pH 7.4)代替。將溶解於 DMSO 之物質用此種生理性氯化鈉溶液以 1 : 10 稀釋三次並滴定至此測試培養體中(於測試混合物中 DMSO 之最大最終濃度：0.5%)。依此方式，得到，例如，由 5μM 至 5nM 之最終物質濃度。10 分鐘後，將福可臨加到 A1 細胞中並隨即將所有的培養體於 37°C 培養 4 小時。之後，將 35μL 含有 50% 溶解試劑(30mM 磷酸氫二鈉，10% 丙三醇，3% TritonX100，25mM TrisHCl，2mM 二硫蘇醇(dithiothreitol(DTT))，pH 7.8)及 50% 發光酶基質溶液(2.5 mM ATP，0.5mM 發光素，0.1mM 輔酶 A，10mM 三辛(tricine)，1.35mM 硫酸鎂，15mM DTT，pH 7.8)之溶液加到測試培養體中，將培養盤振盪約 1 分鐘並用一相機系統測量發光酶活性。以結合至所有具有高親合性且具有一激動效果之腺嘌呤核苷受體次型用於這些實驗中作為參考化合物(寇茲，K. N.，海林，J.，希格，J.，歐曼，C.，庫爾，B.，菲厚，B.B.，羅斯，M.J.，人類腺嘌呤核苷受體次型之比較藥理學-於 CHO 細胞之穩定轉染受體的特徵”，Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357 (1998)，第 1-9 頁)。

下表 1 中所給之數值係以不同濃度之實例 1 及 6 之化

## 五、發明說明 (18)

合物刺激不同腺嘌呤核苷受體次型所得。

表 1：不同濃度之實例 1 及 6 之化合物對於腺嘌呤核苷受體次型之刺激

受體 次型	實例 1			實例 6		
	10 毫微莫耳	1 毫微莫耳	0.3 毫微莫耳	10 毫微莫耳	1 毫微莫耳	0.3 毫微莫耳
A1	4%	11%	56%	7%	25%	45%
A2a	-2%	2%	-1%	2%	4%	0%
A2b	8%	6%	2%	29%	3%	0%

5

上表係提供相關之參考刺激的% 數值。該對於 A2a 及 A2b 受體之測量值係由 NECA 所達成之最大刺激值百分比值；對於 A1 受體之測量值係根據直接用 1 微莫耳福可臨直接預刺激腺苷酸環化酶之百分比值(相關於 100% 值)。

10 因此，A1 激動劑具有降低發光酶活性之作用(測量值小於 100%)。

b) 藉由檢驗 cAMP 直接檢測腺嘌呤核苷激動性

15 用編碼腺嘌呤核苷受體次型 A1, A2a, A2b 及 A3 之 cDNA 穩定的轉染 CHO(中國田鼠卵巢)永久細胞株之細胞。物質對於 A2a 或 A2b 受體次型之結合係藉由利用一習用之放射免疫分析(cAMP RIA, IBL GmbH, 德國, 漢堡)測量這些細胞中之細胞內 cAMP 含量)。

當物質用作為激動劑時，物質之結合係以細胞內 cAMP 含量的提高來表現。該結合至所有具有高親合性但

## 五、發明說明 (19)

不具有選擇性且具有激動效果之似腺嘌呤核苷化合物 NECA(5-N-乙基羧醯胺基-腺嘌呤核苷)係於這些實驗中用作為參考化合物(寇茲, K. N., 海林, J., 希格, J., 歐曼, C., 庫爾, B., 菲厚, B.B., 羅斯, M.J., 人類腺嘌呤核苷受體次型之比較藥理學-於 CHO 細胞之穩定轉染受體的特徵”, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 357 (1998), 第 1-9 頁)。

腺嘌呤核苷受體 A1 及 A3 係偶合至 Gi 蛋白質, 亦即, 刺激這些受體導致抑制腺苷酸環化酶且隨即導致降低細胞內 cAMP 濃度。為了確認 A1/A3 受體激動劑, 將腺苷酸環化酶用福可臨刺激。然而, 額外的刺激 A1/A3 受體則抑制腺苷酸環化酶, 其意味 A1/A3 受體激動劑於細胞內可被相對較低含量之 cAMP 來檢測。

為了要檢測於腺嘌呤核苷受體之拮抗效應, 將用相關之受體轉染之重組體細胞用 NECA 預刺激並研究物質對於這種因預刺激所造成之細胞內 cAMP 含量降低的效應。該結合至所有具有高親合性及具有拮抗效應之 XAC(黃嘌呤胺相關化合物)係於這些實驗中用作為參考化合物(慕樂, C.E., 史坦, B., 腺嘌呤核苷受體拮抗劑: 結構式及可能的治療應用, 現今製藥設計, 2(1996)501-530)。

### III. 藥物動力學研究

藥物動力學數據係於將多種物質以溶液經靜脈或經口給藥至老鼠, 大老鼠及狗之後測量。為此, 於給藥之後收集血液樣品至多 24 小時。將未改變物質之濃度藉由生物

## 五、發明說明 (20)

分析方法(HPLC 或 HPLC-MS)測定。隨即由以此方法得到的血漿濃度時間過程來探究藥物動力學參數。下表 2 所給者為於不同物種之生物利用性。

表 2：經口給藥之後的生物利用性

5

	老鼠	大老鼠	狗
WO 00/125210 之實例 22	不能測定* (以 3 毫克/公斤 經口給藥)	不能測定* (以 10 毫克/公 斤經口給藥)	1.47% (以 1 毫克/公斤 經口給藥)
實例 1 之化合物	31.5% (以 1 毫克/公斤 經口給藥)	5.0% (以 3 毫克/公斤 經口給藥)	32.6% (以 3 毫克/公斤 經口給藥)
實例 6 之化合物	41.3% (以 3 毫克/公斤 經口給藥)	42.3% (以 3 毫克/公斤 經口給藥)	28.5% (以 1 毫克/公斤 經口給藥)

\*於所有測量時間點之血漿濃度低於測定界限(<1 微克/升)

## B. 實例

縮寫：

DBU	1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯
10 DMF	二甲基甲醯胺
ESI	電噴灑解離(於 MS)
HEPES	2-[4-(2-羥基乙基)六氫吡啶並]乙烷磺酸
HPLC	高壓，高成效液體色層分離法
b.p.	沸點
15 MS	質譜



## 五、發明說明 (21)

NMR	核磁共振光譜
p.a.	前分析
RT	室溫
Tris	2-胺基-2-(羥基甲基)1,3-丙二醇

## 5 製備實例

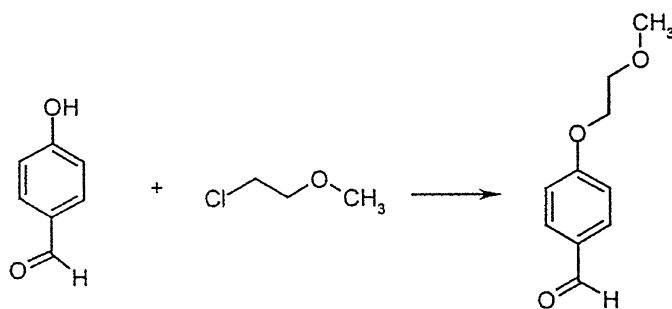
## 實例 1

2-胺基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[(3-吡啶基甲基)胺磺基]吡啶-3,5-二腈

步驟 1:

## 10 4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛

15



將 146.5 克(1.2 莫耳)4-羥基苯甲醛溶解於 DMF 中，並將 20 克(0.12 莫耳)碘化鉀，134.6 克(1.2 莫耳)第三丁醇鉀及 170.2 克(1.8 莫耳)2-氯乙基甲基醚加入。將反應混合物於 80°C 攪拌 16 小時。為了處理，將反應混合物於減壓下濃縮。將殘質於 1 升醋酸乙酯中提取並用 0.5 升之 1N 水性氫氧化鈉溶液萃取。將醋酸乙酯相用硫酸鎂乾燥並於減壓下濃縮。將濃縮後得到的殘質於高度真空中蒸餾(於

## 五、發明說明 (22)

0.45 毫巴之沸點 = 100°C)。如此得到 184.2 克(理論值之 85%)產物。

MS (ESIpos) :  $m/z = 181 (M + H)^+$ 。

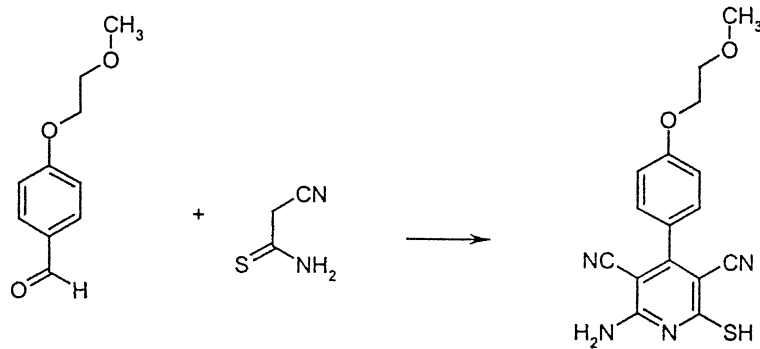
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 3.5$  (s, 3H); 3.8 (tr, 2H);

5 4.2 (tr, 2H); 7.0 (d, 2H); 7.8 (d, 1H); 9.9 (s, 1H)。

步驟 2 :

2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-胺磺基吡啶-3,5-二腈

10



15

將含於 100 毫升乙醇之 18 克(100 毫莫耳)4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛，10 克(200 毫莫耳)氰基硫代乙醯胺及 20.2 克(200 毫莫耳)N-甲基嗎福啉於回流中加熱達 3 小時。於冷卻後，將沉澱之結晶用空吸法過濾出來，用一點點乙醇

20

清洗並於減壓下乾燥。如此得到 12 克(理論值之 31%)產物，其含有 0.5 莫耳當量之 N-甲基嗎福啉。

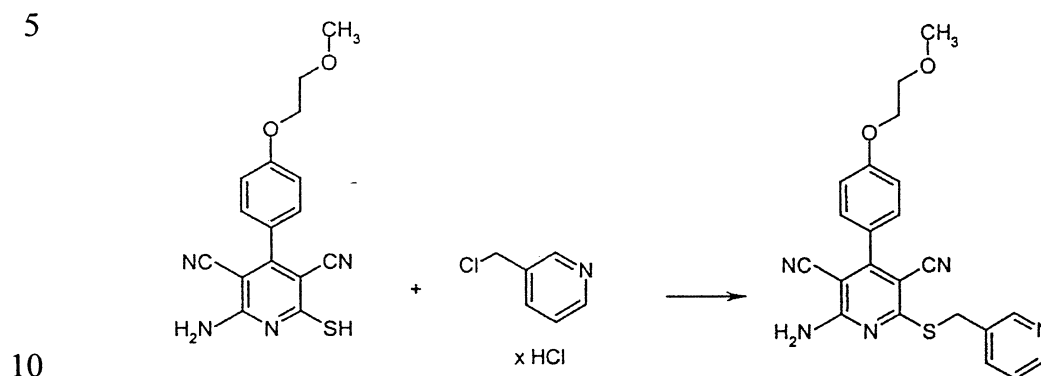
MS (ESIpos) :  $m/z = 327 (M + H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 2.8$  (tr, 4H, N-甲基嗎福啉訊號); 3.3 (s, 3H); 3.7 (m, 2H + 4H N-甲基嗎福啉訊號); 4.2 (tr, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.6 (s, 廣域, 2H)。

## 五、發明說明 (23)

步驟 3：

2-胺基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[(3-吡啶基甲基)胺磺基]吡啶-3,5-二腈



將 4.28 克(11.36 毫莫耳；含有 0.5 莫耳當量之 N-甲基嗎福啉之起始物質；因此，純度為 86.6%)2-胺基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-胺磺基吡啶-3,5-二腈溶解於 40 毫升 DMF 中然後將 p.a.3.34 克(39.75 毫莫耳)碳酸氫鈉及 2.48 克(15.1 毫莫耳)3-吡啶甲基氯氫氯化物加入。將懸浮液於室溫攪拌過夜，將 40 毫升乙醇加入且然後將混合物加熱至約 40°C。然後將 19 毫升之水逐滴加入。將沉澱藉由空吸法過濾出來並於減壓下乾燥。如此得到 3.70 克(理論值之 78%)產物。

15

20

MS (ESIpos) :  $m/z = 418 (M + H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta = 3.3$  (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.5 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.35 (dd, 1H); 7.45 (d, 2H); 7.9 (d tr, 1H); 8.1 (s, 廣域, 2H); 8.45 (dd, 1H); 8.75 (d,

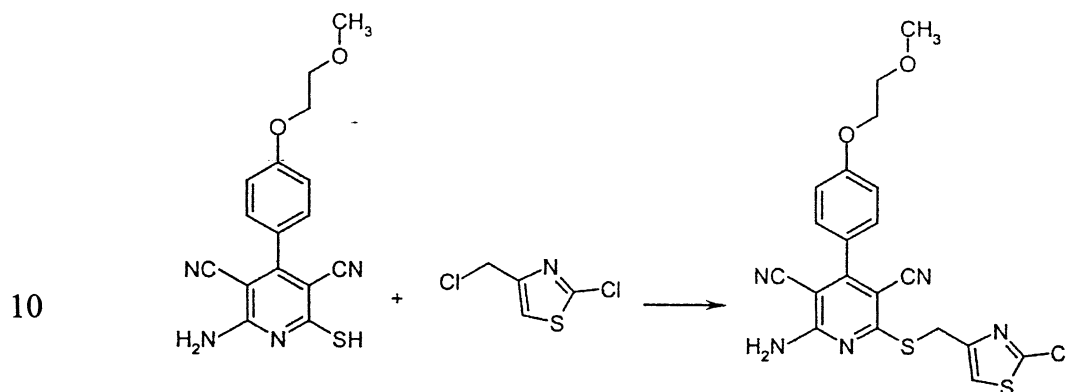
## 五、發明說明 (24)

1H)。

實例 2

2-胺基-6-[(2-氯-1,3-噻唑-4-基)甲基胺磺基]-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]吡啶-3,5-二腈

5



將 100 毫克(0.31 毫莫耳)2-胺基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-胺磺基-吡啶-3,5-二腈溶解於 1 毫升 DMF 中。然後將 103 毫克(1.23 毫莫耳)碳酸氫鈉及 77.2 毫克(0.46 毫莫耳)4-氯甲基-2-氯-1,3-噻唑加入。將懸浮液於室溫攪拌過夜，並將水加入。將沉澱藉由空吸法過濾出來，用乙醇及二乙醚清洗並於 40°C 減壓下乾燥。如此得到 123 毫克(理論值之 88%)產物。

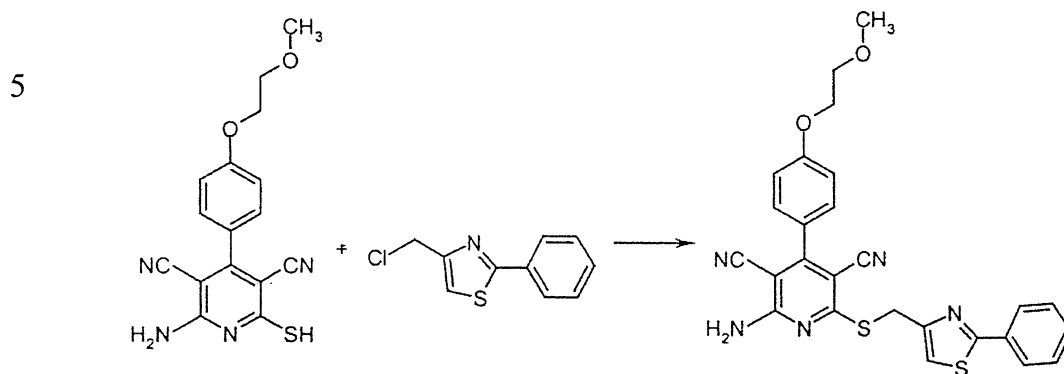
20 MS (ESIpos) :  $m/z = 458 (M + H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 3.3$  (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.5 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 7.8 (s, 1H); 8.05 (s, 廣域, 2H)。

實例 3

## 五、發明說明 (25)

2-胺基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基胺磺基]吡啶-3,5-二腈



10

將 100 毫克(0.31 毫莫耳)2-胺基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-胺磺基-吡啶-3,5-二腈溶解於 1 毫升 DMF 中。然後將 103 毫克(1.23 毫莫耳)碳酸氫鈉及 96.4 毫克(0.46 毫莫耳)4-氯甲基-2-苯基-1,3-噻唑加入。將懸浮液於室溫振盪過夜，並將水加入。將沉澱藉由空吸法過濾出來，用乙醇及二乙醚清洗並於 40°C 減壓下乾燥。如此得到 149 毫克(理論值之 97%)產物。

15

MS (ESIpos) :  $m/z = 500 (M + H)^+$ 。

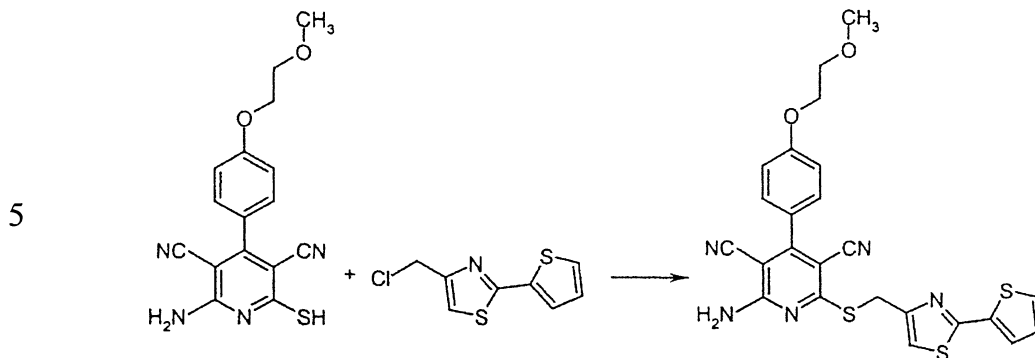
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta = 3.3$  (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.5 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.5 (m, 5H); 7.8 (s, 1H); 7.9 (m, 2H); 8.05 (s, 廣域, 2H)。

20

實例 4

2-胺基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[(2-(噻吩-2-基)-1,3-噻唑-4-基)甲基胺磺基]吡啶-3,5-二腈

## 五、發明說明 (26)



將 100 毫克(0.31 毫莫耳)2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基) 10 苯基]-6-胺磺基-吡啶-3,5-二腈溶解於 1 毫升 DMF 中。然後將 103 毫克(1.23 毫莫耳)碳酸氫鈉及 96.4 毫克(0.46 毫莫耳)4-氯甲基-2-(噻吩-2-基)-1,3-噻唑加入。將懸浮液於室溫振盪過夜，並將水加入。將沉澱藉由空吸法過濾出來，用乙醇及二乙醚清洗並於 40°C 減壓下乾燥。如此得到 146 15 毫克(理論值之 84% )產物。

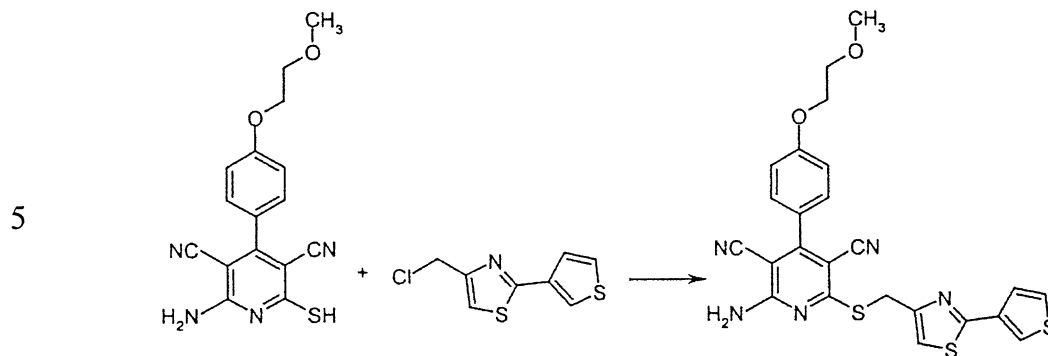
MS (ESIpos) :  $m/z = 506 (M + H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta = 3.3$  (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.6 (s, 2H); 7.15 (m, 3H); 7.5 (d, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.8 (s, 1H); 8.1 (s, 廣域, 2H)。

20 實例 5

2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[(2-噻吩-3-基)-1,3-噻唑-4-基]甲基胺磺基吡啶-3,5-二腈

## 五、發明說明 (27)



將 100 毫克(0.31 毫莫耳)2-胺基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基) 10 苯基]-6-胺磺基-吡啶-3,5-二腈溶解於 1 毫升 DMF 中。然後將 103 毫克(1.23 毫莫耳)碳酸氫鈉及 96.4 毫克(0.46 毫莫耳)4-氯甲基-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑加入。將懸浮液於室溫振盪過夜，並將水加入。將沉澱藉由空吸法過濾出來並，用乙醇及二乙醚清洗並於 40°C 減壓下乾燥。如此得到 15 141 毫克(理論值之 82% )產物。

MS (ESIpos) :  $m/z = 506 (M + H)^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta = 3.3$  (s, 3H); 3.7 (tr, 2H); 4.2 (tr, 2H); 4.6 (s, 2H); 7.15 (d, 2H); 7.5 (d, 2H); 7.55 (d, 1H); 7.7 (dd, 1H); 7.8 (s, 1H); 8.1 (s, 廣域, 2H); 8.15(d, 20 1H)。

實例 6

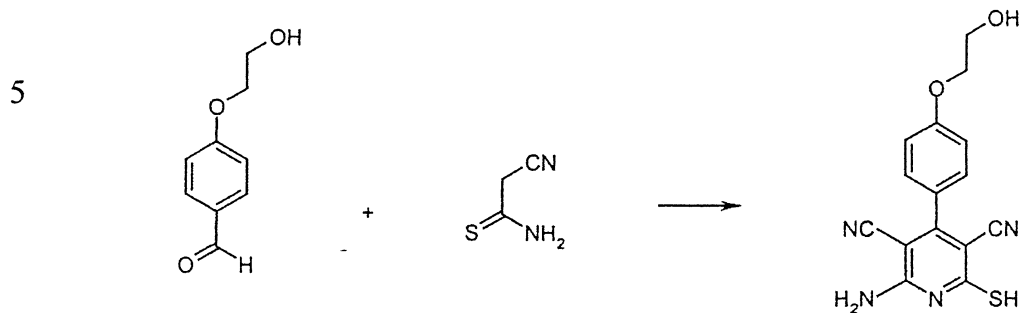
2-胺基-6-({[2-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}胺磺基)-4-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]吡啶-3,5-二腈

途徑 1

## 五、發明說明 (28)

步驟 1：

2-胺基-4-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-6-胺磺基吡啶-3,5-二腈



首先將 12.46 克(75 毫莫耳)4-(2-羥基乙氧基)苯甲醛，  
15.02 克(150 毫莫耳)氰基硫代乙醯胺及 15.15 克(150 毫莫  
耳)N-甲基嗎福啉添加到 75 毫升乙醇中並於回流中加熱達  
3 小時。於冷卻後，將反應溶液於減壓下濃縮。將殘質溶  
解於 1N 水性氫氧化鈉溶液中並用醋酸乙酯清洗兩次。將  
15 氫氧化鈉水相於 45°C 用 1N 之氫氯酸予以酸化並將沉澱之  
結晶用空吸法過濾出來並於 45°C 之減壓下乾燥。如此得到  
12.05 克(理論值之 51% )產物。

MS (ESIpos) :  $m/z = 313 (M + H)^+$  ,  $330(M + NH_4)^+$  。

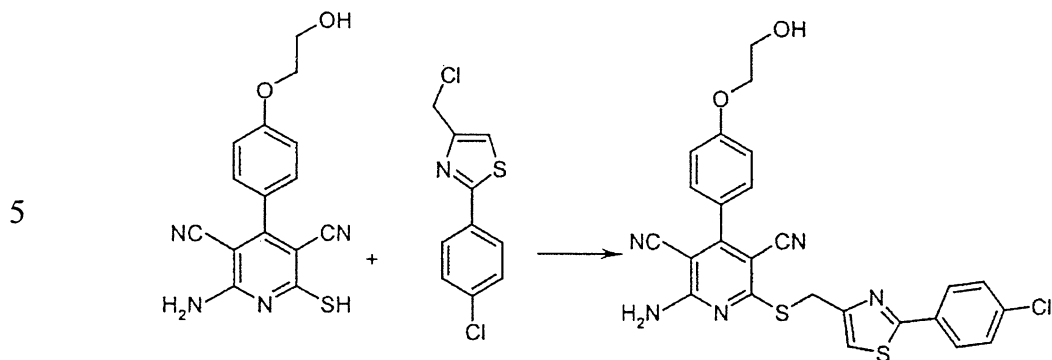
$^1H$ -NMR (300MHz , DMSO- $d_6$ ) :  $\delta = 3.7 (t, 2H)$ ;  $4.1 (t, 2H)$ ;  
20  $7.1 (d, 2H)$ ;  $7.4 (d, 2H)$ ;  $8.0 (br s, 2H)$  。

步驟 2：

2-胺基-6-([2-(4-氯苯基)-1,3-噁唑-4-基]甲基)胺磺基)-4-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]吡啶-3,5-二腈



## 五、發明說明 (29)



將 6.91 克(22.12 毫莫耳)2-胺基-4-[4-(2-羥基乙氧基)苯  
 10 基]-6-胺磺基-吡啶-3,5-二腈溶解於 150 毫升 DMF 中。然  
 後將 7.44 克(66.35 毫莫耳)1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯  
 及 10.8 克(44.24 毫莫耳)4-氯甲基-2-(4-氯苯基)-1,3-噻唑加入。  
 將懸浮液於室溫攪拌過夜，將 50 克矽膠加入並將混  
 15 合物於減壓下濃縮。將混合物質於矽膠上藉由色層分離法  
 予以純化(流動相：甲苯至甲苯/醋酸乙酯 1:1 混合物)。  
 如此得到 5.5 克(理論值之 47%)產物。

MS (ESIpos) :  $m/z = 521 (M + H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 3.7$  (dt, 2H); 4.1 (t, 2H);  
 4.6 (s, 2H); 4.9 (t, 1H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.5 (d, 2H);  
 20 7.9 (m, 3H); 8.1 (br s, 2H)。

途徑 2 :

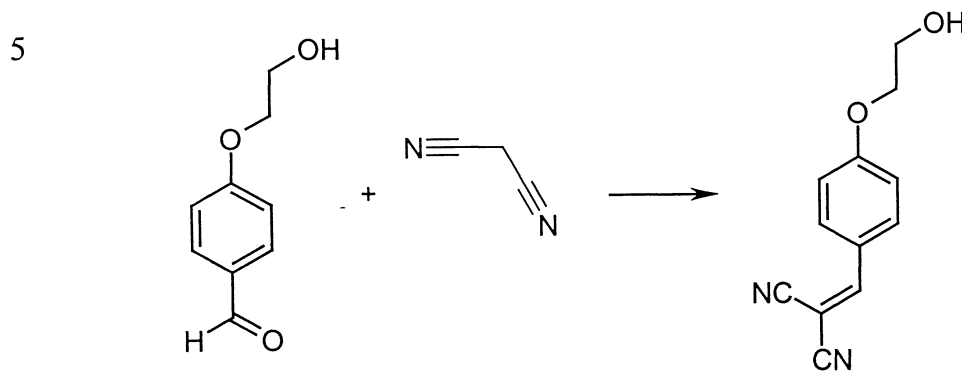
或者，亦可不分離 2-胺基-4-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-  
 6-胺磺基-3,5-吡啶二腈藉由將 2-[4-(2-羥基乙氧基)-苯亞甲  
 基]丙二腈與 2-氯基硫代乙醯胺及 4-氯甲基-2-(4-氯苯基)-

## 五、發明說明 (30)

1,3-噻唑進行反應而製備產物：

步驟 1：

2-[4-(2-羥基乙氧基)-苯亞甲基]丙二腈



將 1000 克(5.85 莫耳)4-(2-羥基乙氧基)-苯苯甲醛及  
425 克(6.43 莫耳)丙二腈溶解於 5000 毫升異丙醇中並將 5  
克(0.059 莫耳)六氫吡啶加入。將混合物加熱至 80°C 達 16  
小時且然後冷卻至 3°C 以便分離出產物。將產物過濾出來  
15 並用 400 毫升冰冷之異丙醇清洗。然後將其於 50°C 真空中  
(40 毫巴)乾燥達 45 小時。

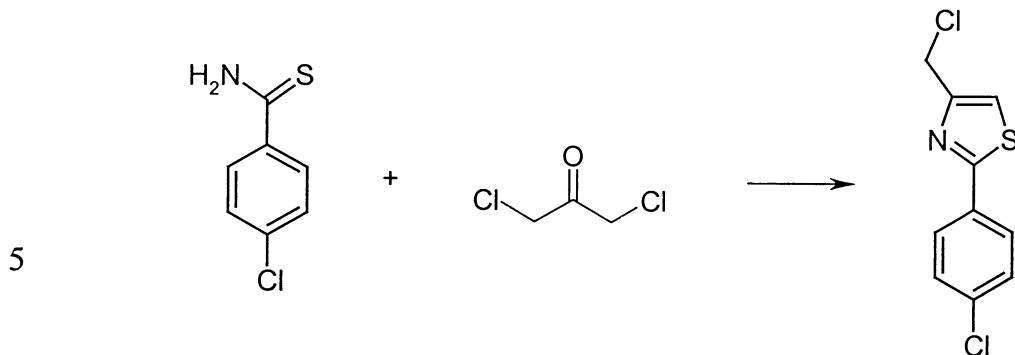
產量：1206 克(理論值之 94.6%)微黃色結晶

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3.95-4.32 m (4 H), 6.95 – 7.15.  
(m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.85 – 7.95 (m, 1H)。

20 步驟 2：

4-氯甲基-2-(4-氯苯基)-1,3-噻唑

## 五、發明說明 (31)



將 171.65 克(1.0 莫耳)4-氯硫代苯甲醯胺溶解於 550 毫升異丙醇中並於最高溫度為 30°C 之 3 小時期間將 133.3 克 (1.05 莫耳)1,3-二氯丙酮加入。隨即將混合物於 40°C 攪拌達 5.5 小時且於 20°C 攪拌達 10 小時。然後將混合物加熱至 55°C 達 7.5 小時以完成反應。將產物藉由冷卻至 10°C 而分離並加入 950 毫升水。用氫氧化鈉溶液將 pH 調整為 4 至 5 並將產物用空吸法過濾出來。

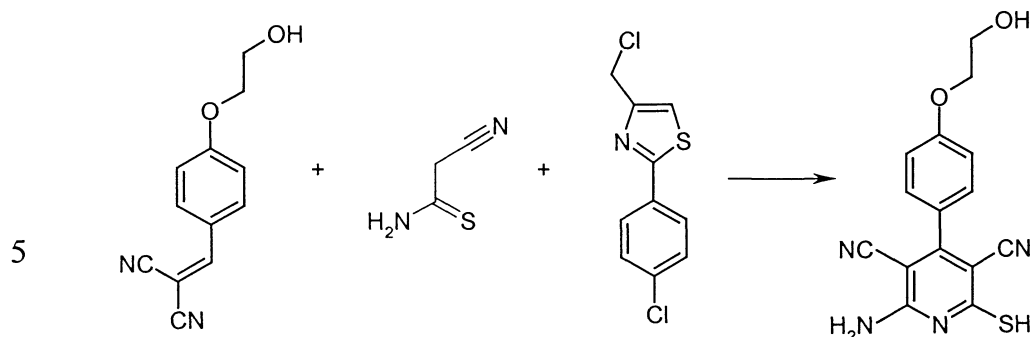
15 產量：220.9 克(理論值之 91%)白至微黃色結晶

$^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 4.90 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.5 – 7.55 (m, 2H), 7.85 (s, 1H, 噻唑), 7.9 – 7.95 (m, 2H)。

步驟 3：

20 2-胺基-6-([2-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-4-基]甲基)胺磺基)-4-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-3,5-吡啶二腈

## 五、發明說明 (32)



將 428.4 克(2.0 莫耳)2-[4-(2-羥基乙氧基)-苯亞甲基]丙二腈，108.4 克(1.05 莫耳)2-氨基硫代乙醯胺及 244.1 克  
 10 (1.0 莫耳)4-氯甲基-2-(4-氯苯基)-1,3-噻唑懸浮於 3.4 升甲醇中並將 556.1 克(3.0 莫耳)三丁胺於 60 分鐘期間加入。隨即將混合物於室溫攪拌達 20 小時並將產物過濾出來。於真空中乾燥後，將粗產物(360.8 克，粗產率：理論值之 70%)懸浮於 3 升之二氯甲烷中並於 35°C 攪拌達 2 小時。  
 15 將產物過濾出來並於真空中乾燥。將現為白色之結晶再由四氫呋喃/水(1：1)中再結晶出來而純化。

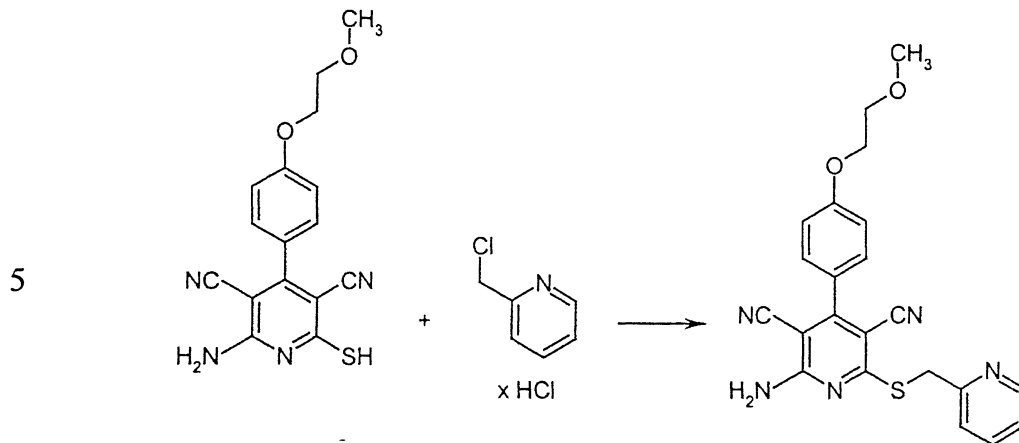
產量：353.5 克(理論值之 68%)白色結晶

MS (EI) :  $m/z = 520.00$

## 實例 7

20 2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[(2-吡啶基甲基)胺磺基]吡啶-3,5-二腈

## 五、發明說明 (33)



將 100 毫克(0.31 毫莫耳)2-胺基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)  
 10 苯基]-6-胺磺基-吡啶-3,5-二腈溶解於 1 毫升 DMF 中。然  
 後將 103 毫克(1.23 毫莫耳)碳酸氫鈉及 75.4 毫克(0.46 毫  
 莫耳)2-吡啶甲基氯氫化物加入。將懸浮液於室溫攪拌過  
 夜，並將水加入。將沉澱藉由空吸法過濾出來，用乙醇及  
 15 二乙醚清洗並於 40°C 減壓下乾燥。如此得到 104 毫克(理  
 論值之 81% )產物。

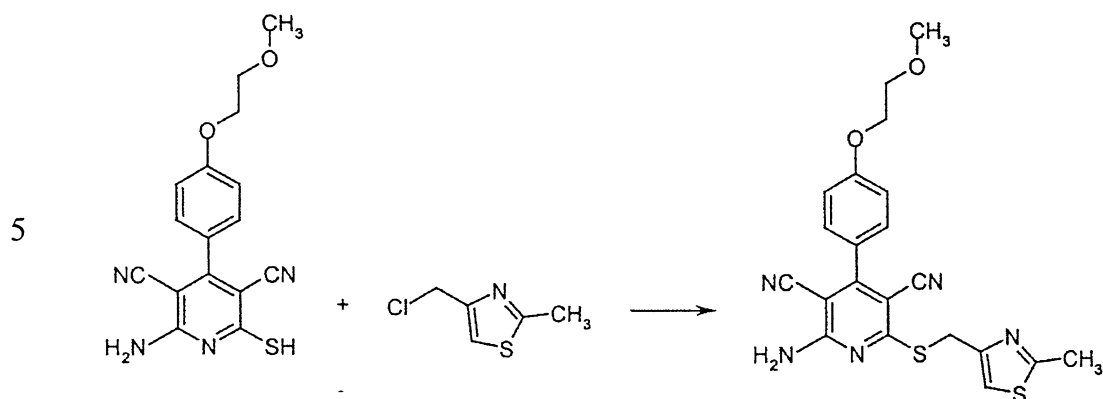
MS (ESIpos) :  $m/z = 418 (M + H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta = 3.3$  (s, 3H); 3.7 (tr, 2H);  
 4.2 (tr, 2H); 4.6 (s, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.4 (dd, 1H); 7.45 (d,  
 20 2H); 7.65 (d, 1H); 7.75 (tr, 1H); 8.0 (s, 廣域, 2H); 8.5 (d,  
 1H)。

實例 8

2-胺基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-  
 基)甲基]胺磺基]吡啶-3,5-二腈

## 五、發明說明 (34)



將 100 毫克(0.31 毫莫耳)2-胺基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基) 10 苯基]-6-胺磺基-吡啶-3,5-二腈溶解於 1 毫升 DMF 中。然後將 103 毫克(1.23 毫莫耳)碳酸氫鈉及 90.5 毫克(0.61 毫莫耳)4-氯甲基-2-甲基-1,3-噻唑加入。將懸浮液於室溫攪拌過夜，並將水加入。將沉澱藉由空吸法過濾出來並於 40 °C 減壓下乾燥。如此得到 88.8 毫克(理論值之 66.2%)產物。

15 物。

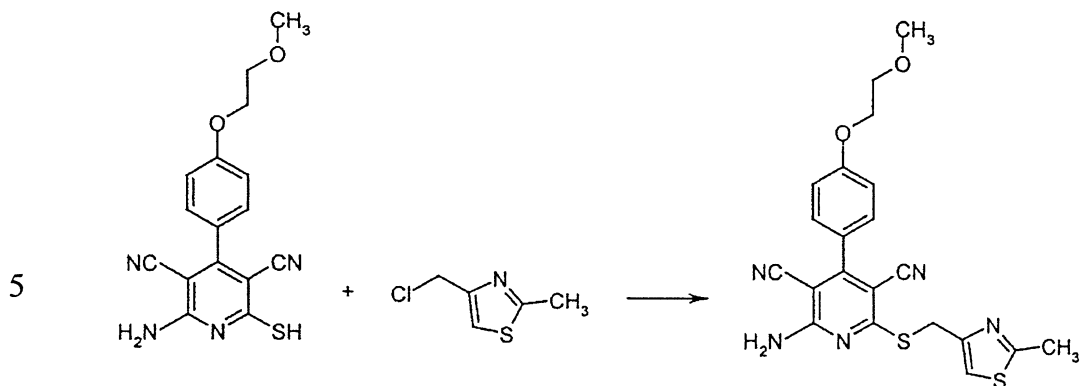
MS (ESIpos) :  $m/z = 438 (M + H)^+$

實例 9

2-胺基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[(2-胺基-1,3-噻唑-4-基)甲基胺磺基]吡啶-3,5-二腈

20

## 五、發明說明 (35)

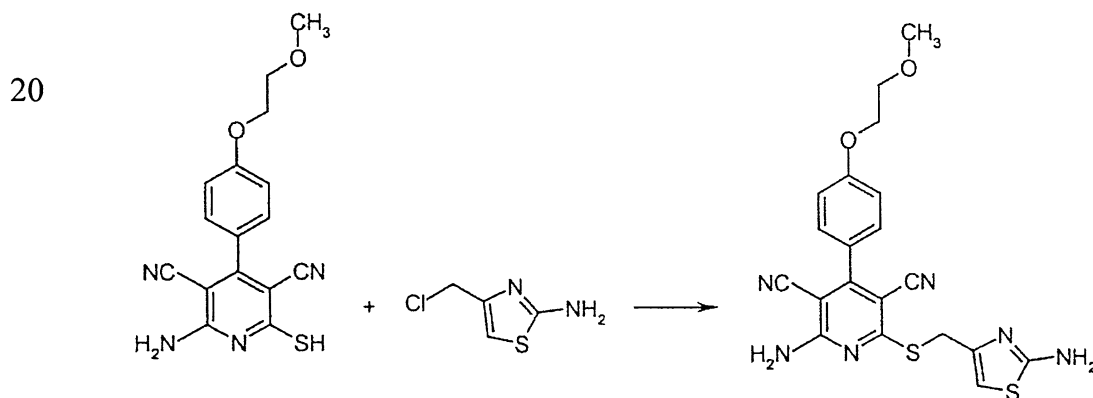


將 100 毫克(0.31 毫莫耳)2-胺基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-胺磺基-吡啶-3,5-二腈溶解於 1 毫升 DMF 中。然後將 103 毫克(1.23 毫莫耳)碳酸氫鈉及 68.3 毫克(0.46 毫莫耳)4-氯甲基-2-胺基-1,3-噻唑加入。將懸浮液於室溫攪拌過夜，並將水加入。將沉澱藉由空吸法過濾出來，用乙醇及二乙醚清洗並於 40°C 減壓下乾燥。如此得到 115.9 毫克(理論值之 86.2%)產物。

15 MS (ESIpos) :  $m/z = 439 (M + H)^+$ 。

實例 10

2-胺基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[(2-(2-吡啶基)-1,3-噻唑-4-基)甲基]胺磺基]吡啶-3,5-二腈



## 五、發明說明 (36)

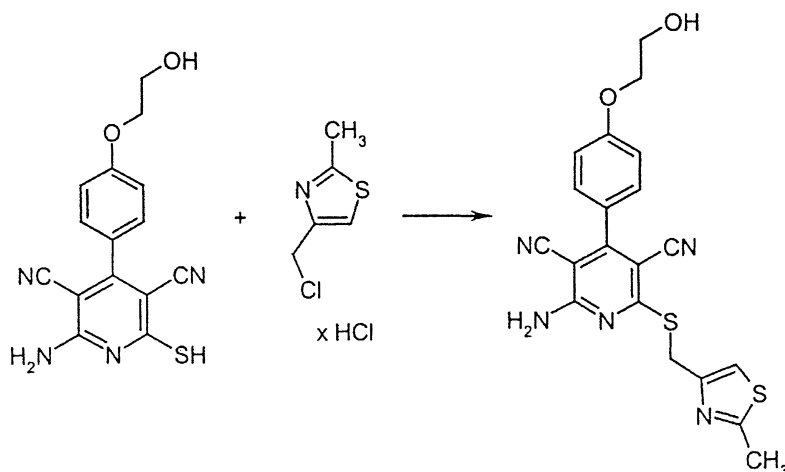
將 50 毫克(0.15 毫莫耳)2-胺基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-胺磺基-吡啶-3,5-二腈溶解於 1 毫升 DMF 中。然後將 51.5 毫克(0.61 毫莫耳)碳酸氫鈉及 58.6 毫克(0.23 毫莫耳)4-氯甲基-2-(2-吡啶基)-1,3-噻唑加入。將懸浮液於室溫攪拌過夜，並將水加入。將沉澱藉由空吸法過濾出來，用乙醇及二乙醚清洗並於 40°C 減壓下乾燥。如此得到 67.4 毫克(理論值之 87.9%)產物。

MS (ESIpos) :  $m/z = 501 (M + H)^+$ 。

## 實例 11

- 10 2-胺基-4-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-6-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-胺磺基}吡啶-3,5-二腈

15



20

將 31.2 毫克(0.1 毫莫耳)2-胺基-4-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-6-胺磺基-吡啶-3,5-二腈溶解於 0.3 毫升 DMF 中。然後將 33.6 毫克(0.4 毫莫耳)碳酸氫鈉及 26.7 毫克(0.15 毫莫耳)4-甲基-2-氯-1,3-噻唑氫氯化物加入。將懸浮液於室溫



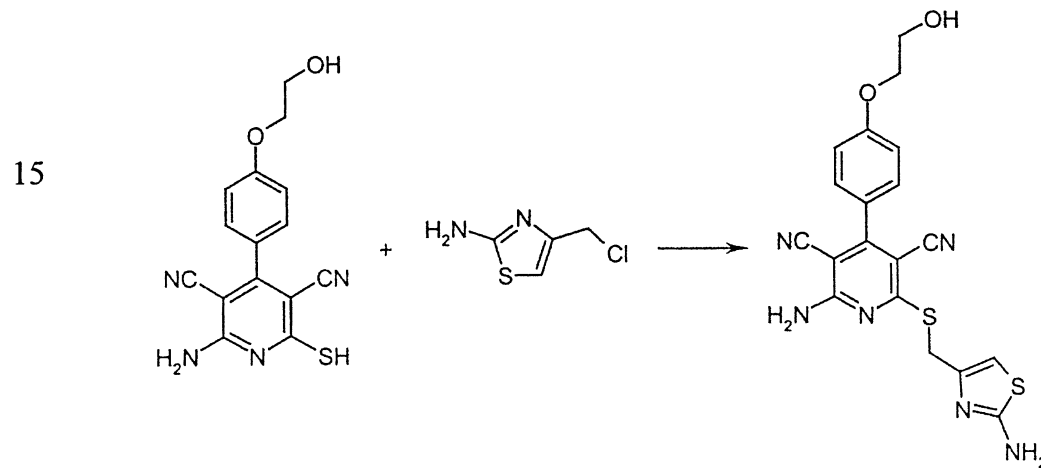
## 五、發明說明 (37)

攪拌過夜，過濾並藉由製備性 HPLC 予以純化[管柱：Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20 × 50 mm；流速：25 毫升/分鐘；梯度(A=乙腈，B=水+0.3% 三氟醋酸)：0 分鐘 10% A；2.0 分鐘 10% A；6.0 分鐘 90% A；7.0 分鐘 90% A；7.1 分鐘 10% A；8.0 分鐘 10% A；檢測：220nm]。將適當的餾份濃縮得到 20.2 毫克(理論值之 47.7%)產物。

MS (ESIpos) :  $m/z = 424 (M + H)^+$ 。

## 實例 12

- 10 2-胺基-6-[[[(2-胺基-1,3-噻唑-4-基)甲基]胺磺基]-4-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]吡啶-3,5-二腈



將 31.2 毫克(0.1 毫莫耳)2-胺基-4-[4-(2-羥基乙氧基)苯基]-6-胺磺基-吡啶-3,5-二腈溶解於 0.3 毫升 DMF 中。然後將 33.6 毫克(0.4 毫莫耳)碳酸氫鈉及 22.3 毫克(0.15 毫莫耳)4-胺基-2-氯-1,3-噻唑加入。將懸浮液於室溫攪拌過

## 五、發明說明 (38)

夜，過濾並藉由製備性 HPLC 予以純化[管柱：Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20 ×50 mm；流速：25 毫升/分鐘；梯度(A=乙腈，B=水+0.3% 三氟醋酸)：0 分鐘 10% A；2.0 分鐘 10% A；6.0 分鐘 90% A；5 7.0 分鐘 90% A；7.1 分鐘 10% A；8.0 分鐘 10% A；檢測：220nm]。將適當的餾份濃縮得到 35.7 毫克(理論值之 84.1% )產物。

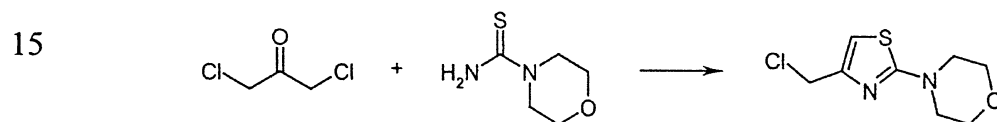
MS (ESIpos) :  $m/z = 425 (M + H)^+$

## 實例 13

10 2-胺基-4-[4-(2 甲氧基乙氧基)苯基]-6-({[2-(4-嗎福啉基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}胺磺基)吡啶-3,5-二腈

步驟 1：

4-[4-(氯甲基)-1,3-噻唑-2-基]嗎福啉



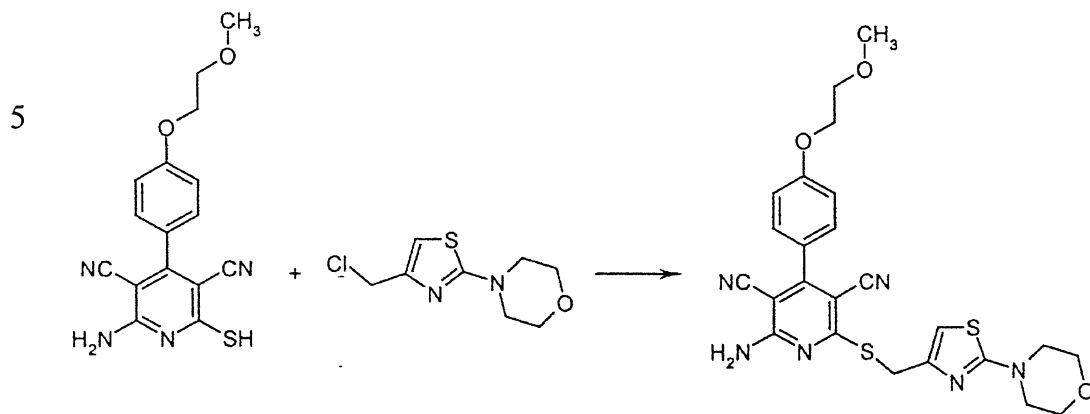
將含於 100 毫升乙醇之 11.51 克(78.76 毫莫耳)4-嗎福啉  
 15 噻唑代酰胺及 10.00 克(78.76 毫莫耳)二氯丙酮於回流  
 20 中加熱達 1 小時。於冷卻後，將由粉紅色溶液中沉澱出來  
 之無色固體用空吸法過濾出來並用乙醇清洗兩次。如此得  
 到 12.96 克(理論值之 75% )產物。

MS (ESIpos) :  $m/z = 219 (M + H)^+$

步驟 2：

## 五、發明說明 (39)

2-胺基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-({[2-(4-嗎福啉基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}胺磺基)吡啶-3,5-二腈



將 2 克(6.13 毫莫耳)2-胺基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-胺磺基吡啶-3,5-二腈及 2.68 克(12.26 毫莫耳)4-(4-氯甲基)-1,3-噻唑-2-基]-嗎福啉溶解於無水 DMF(50 毫升)中，並將 1.83 毫升(12.26 毫莫耳)DBU 加入。於室溫攪拌

15 達 3 小時後，將溶劑用一旋轉蒸發器移除並將殘質藉由製備性 HPLC 予以純化 [管柱：Kromasil 100 C18 250×20mm，10 $\mu$ m；乙腈/水梯度：3 分鐘 10% 乙腈；然後於 30 分鐘之期間提高到 80% 乙腈；流速：25 毫升/分鐘]。如此得到 1.70 克(理論值之 55%)產物。

20 MS (ESIpos)：m/z = 509 (M + H)<sup>+</sup>

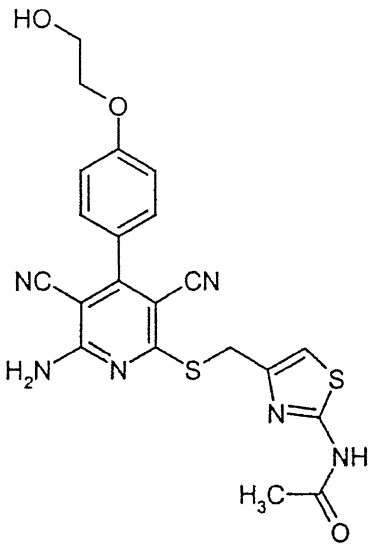
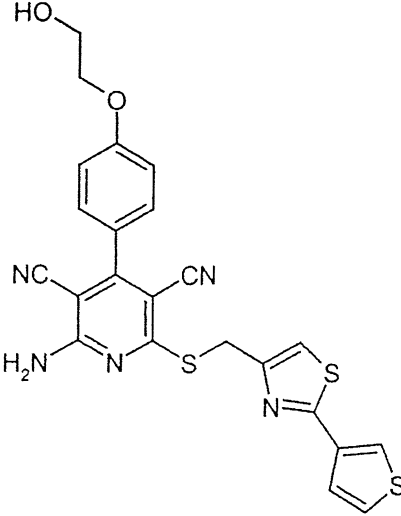
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： $\delta$  = 3.3 (m, 7H); 3.7 (m, 6H); 4.2 (tr, 2H); 4.4 (s, 2H); 6.95 (s, 1H); 7.15 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 8.0 (s, 廣域, 2H)。

列於表 3 之實例係類似於實例 13 製備。該用作為起

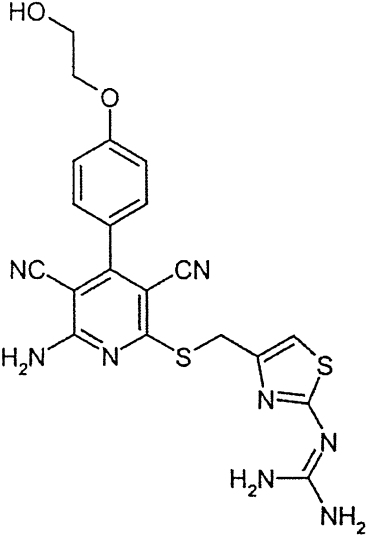
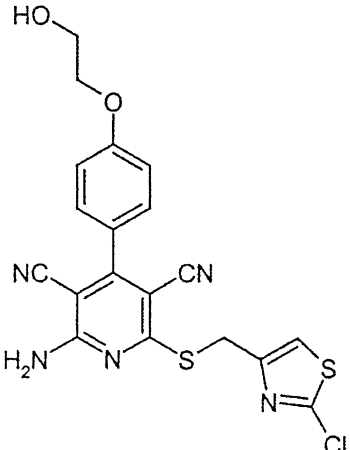
## 五、發明說明 (40)

始物質之氣甲基噻唑或為市售可得或可類似於實例 13 之  
步驟 1 製備。

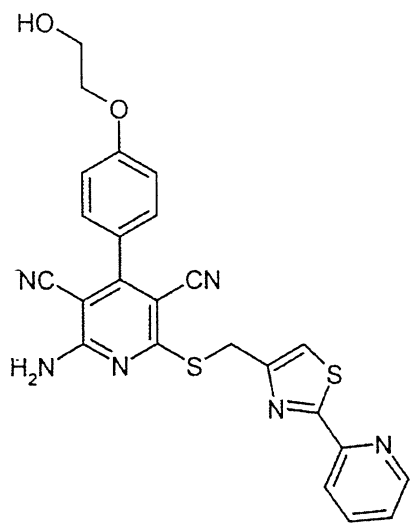
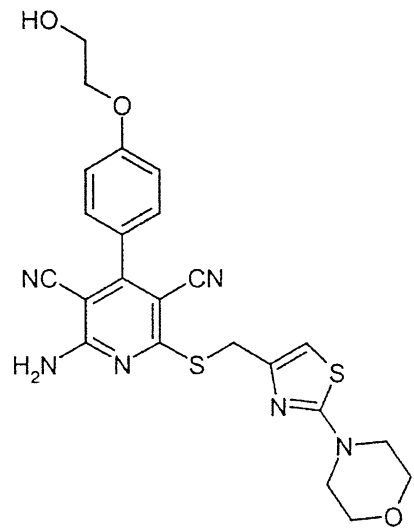
表 3：

實例 號碼	結構式	預期之 分子量	[M+H] <sup>+</sup> 實測值
14		467	468
15		492	493

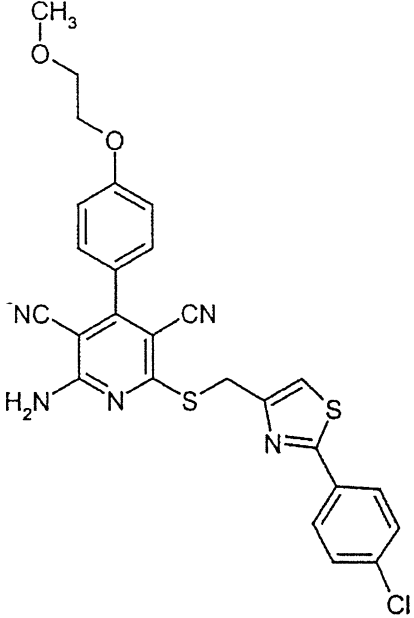
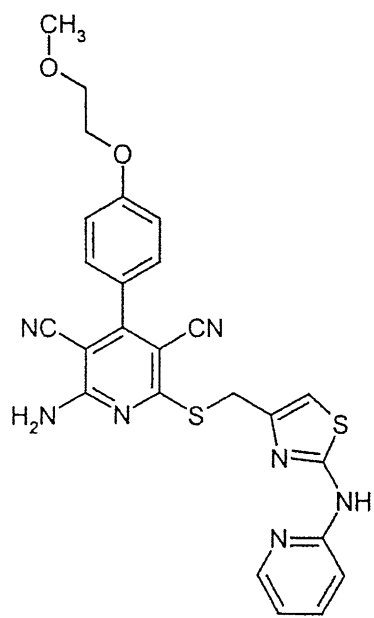
## 五、發明說明 (41)

實例 號碼	結構式	預期之 分子量	[M+H] <sup>+</sup> 實測值
16		467	468
17		444	445

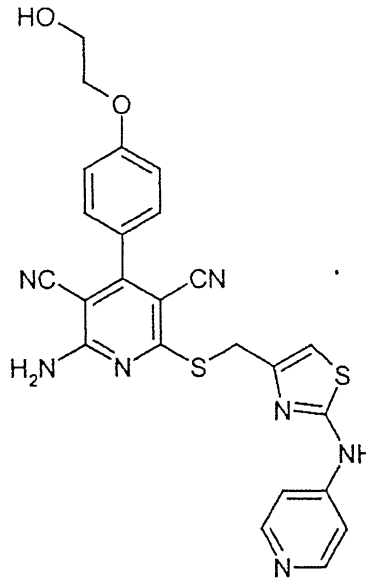
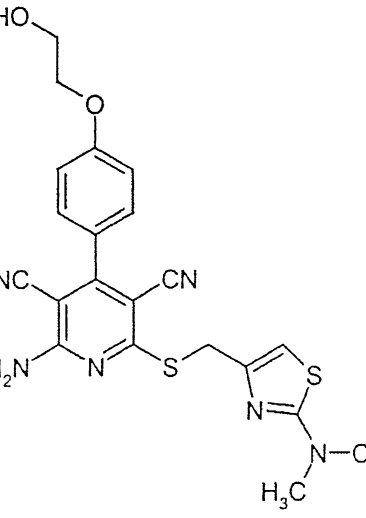
## 五、發明說明 (42)

實例號碼	結構式	預期之分子量	[M+H] <sup>+</sup> 實測值
18		487	488
19		495	496

## 五、發明說明 (43)

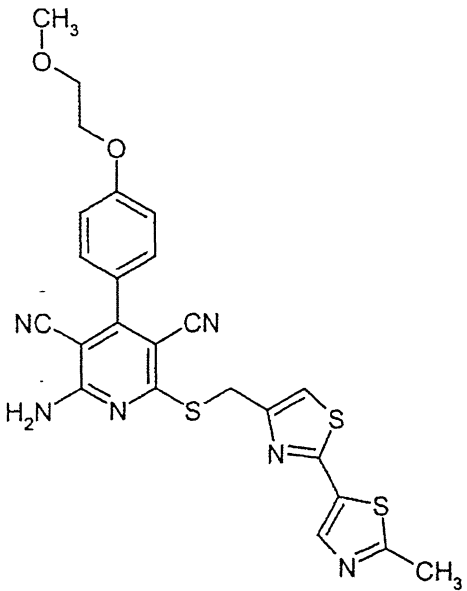
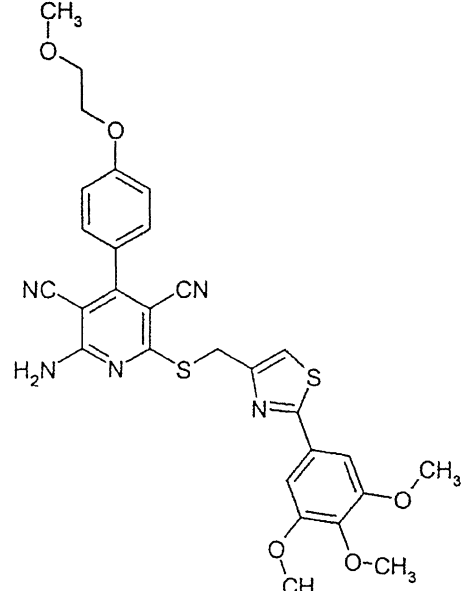
實例號碼	結構式	預期之分子量	[M+H] <sup>+</sup> 實測值
20		534	535
21		516	517

## 五、發明說明 (44)

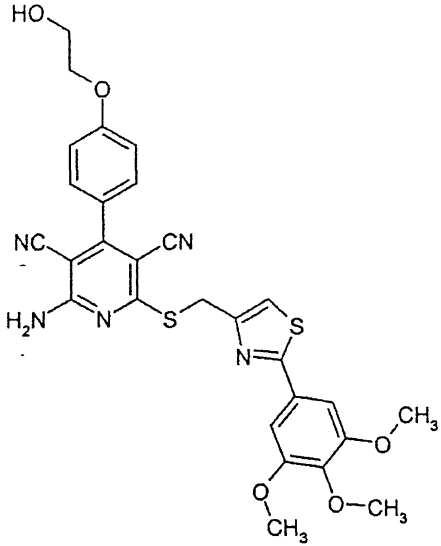
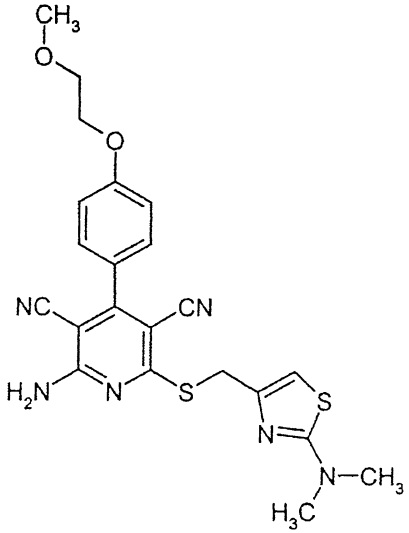
實例號碼	結構式	預期之分子量	[M+H] <sup>+</sup> 實測值
22		502	503
23		453	454



## 五、發明說明 (45)

實例號碼	結構式	預期之分子量	[M+H] <sup>+</sup> 實測值
24		521	522
25		590	591

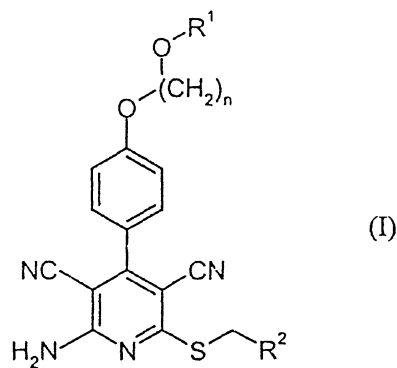
## 五、發明說明(46)

實例號碼	結構式	預期之分子量	[M+H] <sup>+</sup> 實測值
26		576	577
27		467	468

四、中文發明摘要（發明之名稱：

經取代之 2-硫-3,5-二氰基-4-苯基-6-胺基吡啶及其用途

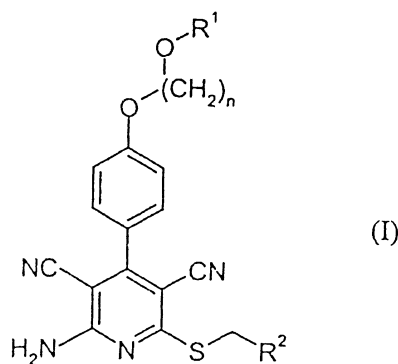
本發明係說明下式(I)之化合物



其製備方法及其作為醫藥品之用途。

英文發明摘要（發明之名稱： Substituted 2-thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridines )  
and their use

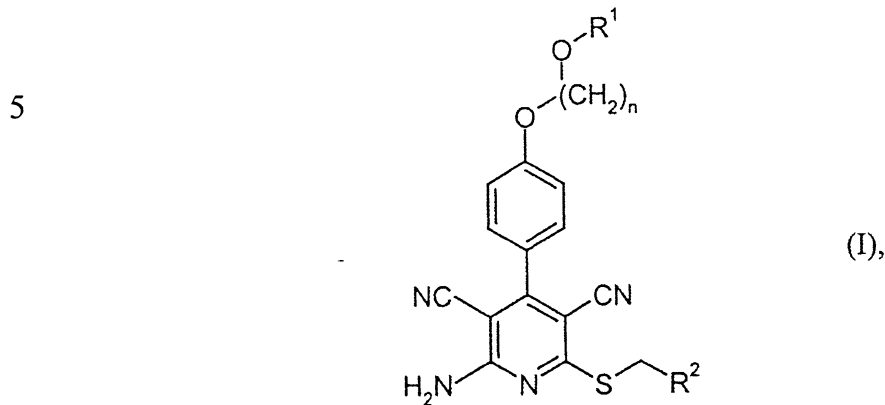
Compounds of the formula (I)



a process for their preparation and their use as medicaments are described.

## 六、申請專利範圍

1. 一種式(I)之化合物，及其鹽類，水合物，鹽類之水合物及溶劑合物，



10

其中，

n 代表數字 2, 3 或 4，

R<sup>1</sup> 代表氫或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，且

R<sup>2</sup> 代表吡啶基或噻唑基，其部分可被下列所取代：

15

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，鹵素，胺基，二甲基胺基，乙醯基  
胺基，胍基，吡啶基胺基，噻吩基，呋喃基，咪  
唑基，吡啶基，嗎福啉基，硫代嗎福啉基，六氫  
吡啶基，六氫吡啶基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基六氫吡啶  
基，吡咯啶基，噁唑基，異噁唑基，嘧啶基，吡  
啶基，任意的被(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基取代之噻唑基或或任  
意的被鹵素，(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基取代  
至多三次之苯基。

20

2. 如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，及其鹽類，水  
合物，鹽類之水合物及溶劑合物，

## 六、申請專利範圍

其中，

n 代表數字 2，

R<sup>1</sup> 代表氫，甲基或乙基，且

R<sup>2</sup> 代表吡啶基或噻唑基，其部分可被下列所取代：

- 5 甲基，乙基，氟，氯，胺基，二甲基胺基，乙醯基胺基，胍基，2-吡啶基胺基，4-吡啶基胺基，噻吩基，吡啶基，嗎福啉基，六氫吡啶基，任意的被甲基取代之噻唑基或或任意的被氯或甲氧基取代至多三次之苯基。

- 10 3. 如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，及其鹽類，水合物，鹽類之水合物及溶劑合物，

其中，

n 代表數字 2，

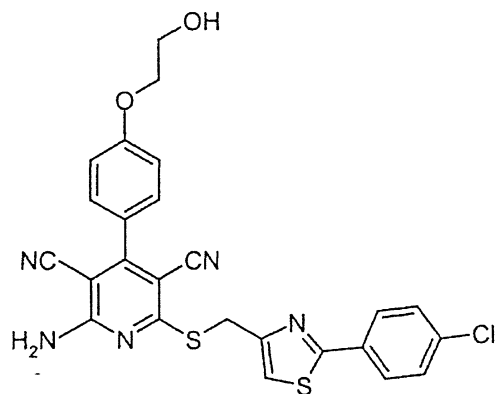
R<sup>1</sup> 代表氫或甲基，且

- 15 R<sup>2</sup> 代表吡啶基或噻唑基，其部分可被下列所取代：  
甲基，氯，胺基，二甲基胺基，乙醯基胺基，胍基，2-吡啶基胺基，4-吡啶基胺基，噻吩基，吡啶基，嗎福啉基，2-甲基噻唑-5-基，苯基，4-氯-  
苯基或 3,4,5-三甲氧基苯基。

- 20 4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中之具有下列結構式的化合物，

## 六、申請專利範圍

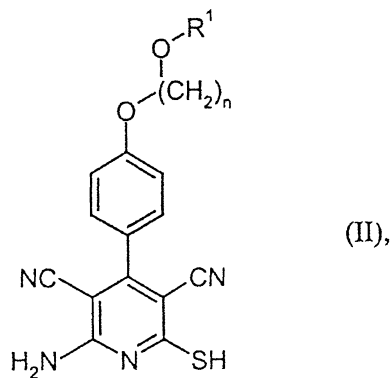
5



及其鹽類，水合物，鹽類之水合物及溶劑合物。

- 10 5. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物的方法，其特點在於將式(II)化合物

15



其中，

- 20 n 及 R<sup>1</sup> 定義如申請專利範圍第 1 項中者，  
與式(III)化合物進行反應



## 六、申請專利範圍

其中，

$R^2$  定義如申請專利範圍第 1 項中者，且 X 代表一  
釋離基。

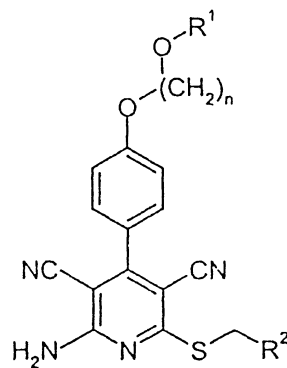
6. 如申請專利範圍第 1 項中之式(I)化合物，其係用來預防及/或治療疾病。
7. 一種醫藥品，其係包含至少一種如申請專利範圍第 1 項中之式(I)化合物及至少一種輔助劑。
8. 一種醫藥品，其係包含至少一種如申請專利範圍第 1 項中之式(I)化合物及至少一種其他活性化合物。
9. 一種如申請專利範圍第 1 項中之式(I)化合物於製備用來預防及/或治療心血管系統疾病之醫藥品的用途。
10. 一種如申請專利範圍第 1 項中之式(I)化合物於製備用來預防及/或治療泌尿生殖區及癌症之疾病之醫藥品的用途。
11. 一種如申請專利範圍第 1 項中之式(I)化合物於製備用來預防及/或治療發炎及神經性發炎疾病、神經退化性  
疾病及疼痛之醫藥品的用途。

(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：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)