

公 告 本

申請日期	85. 10. 15.
案 號	85112594
類 別	C07C 217/44, A61K 31/135

A4
C4

448142

Int. Cl 6 (以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	新穎[(3-烷氧基-苯氧基)-乙基]-二烷胺衍生物及其作為局部麻醉劑
	英 文	"NEW [(3-ALKOXY-PHENOXY)-ETHYL]-DIALKYLAMINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS LOCAL ANAESTHETICS"
二、發明 人	姓 名	魯尼 桑伯特
	國 籍	瑞典
	住、居所	瑞典加那市伯斯丁格路10號
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞典商亞斯托股份有限公司
	國 籍	瑞典
	住、居所 (事務所)	瑞典賽得特來S-15185克瓦伯蓋格街16號
	代 表 人 姓 名	克萊斯 威赫姆森

448142

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

瑞典	國(地區)	申請專利, 申請日期:	1995.10.27	案號:	9503798-2	, <input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無主張優先權
瑞典			1996.01.30		9600329-8		

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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明範圍

本發明係關於醫藥上有用化合物，尤其是[(3-烷氧基-苯氧基)-乙基]-二烷胺衍生物，其作為藥物，尤其麻醉劑(例如局部麻醉劑)，含有這些化合物的醫藥組合物，及其製造的合成方法。

先前技藝

某些[(4-甲氧基-苯氧基)-烷基]-二乙胺衍生物在歐洲專利申請書0 103 252中被稱為除草劑。並未提議其作為藥劑。

從美國專利N° 3,221,054得知某些[3-與[(4-烷氧基-苯氧基)-烷基]-烷基]-丙炔基與-環丙胺衍生物可用以治療精神異常；且[(2,6-二甲氧基-苯氧基)-乙基]-二甲胺在美國專利N° 3,205,136中被稱為抗劑。並為提議該化合物作為麻醉劑。

在法國專利N° 1 173 136號中[(4-烷氧基-苯氧基)-乙基]-嗎啉與-呱啶衍生物被稱為局部麻醉劑。而且，在美專利N° 3,105,854及法國特殊藥物專利(French Special Medicament Patent) N° 302 M中苯氧基乙胺衍生物包含(3-烷氧基-苯氧基)-乙基]-二乙胺衍生物，被稱為局部麻醉劑。

然而，仍有需要更有效的麻醉劑化合物。而且特別有需要可以局部投予至例如皮膚的有效局部麻醉劑。

我們頃發現在美國專利N° 3,105,854說明書中並未明確揭示，但是卻包括在說明書的範圍內之某些化合物，具

(請先閱讀背面之注意事項)
(寫本頁)

裝

訂

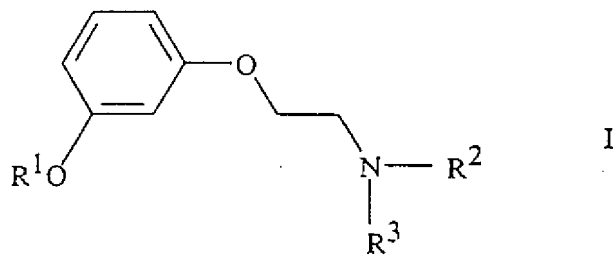
線

五、發明說明(2)

有令人訝異的良好麻醉性質，且尤其可作為局部麻醉劑。

發明揭示

根據本發明係提供一種式I化合物，



其中

R^1 表示 C_{3-5} 烷基；且

R^2 與 R^3 獨立表示 C_{1-3} 烷基；

其限制條件為當 R^2 與 R^3 皆表示乙基時， R^1 並不表示正-丁基，異-丁基或正-戊基；

或其醫藥上可接受之鹽(下文中被稱為"本發明之化合物")

醫藥上可接受之鹽類包括非毒性有機或無機酸加成鹽類，例如，鹽酸鹽，溴化氫，硫酸鹽，硫酸氫鹽，硝酸鹽，乳酸鹽，檸檬酸鹽，苯甲酸鹽，琥珀酸鹽，酒石酸鹽，三氯醋酸鹽類，及諸如此類。較佳之酸加成鹽類包含鹽酸鹽類。

本發明之化合物亦可含有一個或多個不對稱碳原子，且因此可以顯示光學及/或非對映異構現象。可以使用習知技術(例如，色層分析法或分步結晶)分離全部非對映

五、發明說明(3)

異構物。可以使用習知技術(例如，分步結晶或HPLC)經由該化合物之外消旋物或其它混合物之分離作用，離析各種光學異構物。另外，該所需光學異物可以於不會引起外消旋作用之條件下，由適當之光學活性起始物質之反應、或由例如同對掌性酸之衍生作用，繼而由習知方法(例如，HPLC，在矽石上之色層分析法)使非對映異構衍生物分離而製成。所有立體異構物被包括在本發明之範圍內。

R^1 ， R^2 與 R^3 烷基可以是直鏈或支鏈。可能提及的一般烷基包含甲基，乙基，正-丙基，異-丙基，正-丁基，異-丁基，正-戊基，及異-戊基，且較佳烷基為那些其中 R^2 與 R^3 皆未表示乙基者。

本發明之較佳化合物為那些其中 R^1 表示正-丙基，正-丁基或正-戊基， R^2 表示甲基，乙基或異-丙基，且 R^3 表示異-丙基者。本發明之更佳化合物為那些其中 R^1 表示正-丙基或正-丁基， R^2 表示甲基，乙基或異-丙基，且 R^3 表示異-丙基者。本發明之還更佳化合物為那些其中 R^1 表示正-丙基或正-丁基， R^2 表示甲基或乙基，且 R^3 表示異-丙基者。本發明尤佳化合物為那些其中 R^1 表示正-丙基， R^2 表示甲基或乙基，且 R^3 表示異-丙基者。本發明之最佳化合物為那些其中 R^1 表示正-丙基， R^2 表示甲基，且 R^3 表示異-丙基者。

製法

根據本發明亦係提供一種製造式I化合物之方法，此方

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

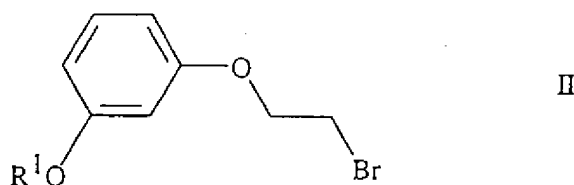
訂

線

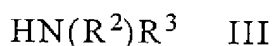
五、發明說明(4)

法包含：

(a)例如於高溫(例如回流溫度)下，在適合之有機溶劑(例如甲苯)存在下，使式II化合物，

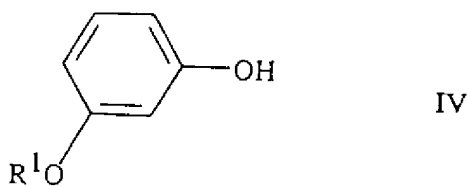


其中R¹係如上定義，與式III化合物，

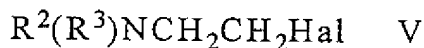


其中R²與R³係如上定義反應；或

(b)例如於高溫(例如回流溫度)下，在適合之鹼(例如乙醇鈉)與適合之有機溶劑(例如乙醇)存在下，使式IV化合物，



其中R¹係如上定義，與式V化合物，



其中Hal表示Cl, Br或I, 而R²及R³係如上定義，或其酸加成鹽反應。

式II化合物可以使用類似在美國專利N° 3,105,854中所

(請先閱讀背面之注意事項)

(寫本頁)

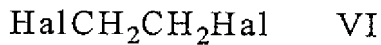
裝

訂

線

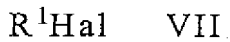
五、發明說明(5)

說明之方法，例如經由式IV化合物(係如上文定義)與式VI，



其中Hal係如上文所定義進行反應而製成。式II化合物可以用這種方式，例如於或約在室溫下，在雙相溶劑系統與適當離子對萃取劑存在下製成。該雙相系統所適合之有機溶劑包含式VI過量烷基二鹵化物，且適合之離子對萃取劑包含氫氧化四丁基銨。

式IV化合物係商業上可得，或可以便利地使用已知技術製成。例如式IV化合物可以例如於高溫(例如回流溫度)下，在適合之鹼(例如乙醇鈉)與適當之有機溶劑(例如乙醇)存在下，經由間苯二酚與式VII化合物，



其中Hal與R¹係如上定義進行反應而製成。

式III，V，VI及VII化合物係商業上可得，或使用已知技術得到。

本發明之化合物可以使用習知技術，從其反應混合物離析出來。

醫學及醫藥用途

本發明化合物之所以有用，係因為它們具有藥理活性。因此被稱為藥劑。

根據本發明之另一方面係提供一種如上定義之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，作為藥劑。

尤其，本發明之化合物具有例如在下述試驗中所說明

五、發明說明(6)

的麻醉劑性質。因此，它們可作為麻醉劑，尤其是局部麻醉劑，及特別是局部性應用之局部麻醉劑，

因此，本發明之化合物可用以治療疼痛(包含局部性的疼痛)。

醫藥調配物

本發明之化合物通常可以被非經腸的投予，尤其以含有呈醫藥上可接受之劑量型式之有效成份之醫藥調配物型式局部性的投予。

我們較喜歡局部性地投予至皮膚之用藥法。

可能提及的本發明化合物局部投予至皮膚的用藥方式，包含乳液，乳劑，外用藥水，軟膏，及皮膚貼藥。含有可局部用藥之本發明化合物之組合物可以包含其它一般在醫藥活性化合物之胃腸外給藥中所使用之成份。

根據本發明之另一方面，因此係提供一種醫藥調配物，其包含與醫藥上可接之佐劑，稀釋劑或載劑混合之式I化合物(係如上文定義)或其醫藥上可接受之鹽。

包含本發明化合物之調配物可以經由本質上已知之技術製成。通常該製劑含有0.5與15重量%之間的有效物質，更準確地說介於5與10重量%之間。

根據本發明之另一方面，係提供一種治療疼痛之方法，此方法包括將治療上有效量之式I化合物(係如上定義)或其醫藥上可接受之鹽投予患有或易感染疼痛之人。

本發明之化合物具有可以局部性敷用至無傷的皮膚上之優點，且亦具有比在先前技藝中已知的化合物還快之

(請先閱讀背面之注意事項)(寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

作用開始及較長的持續期。

生物學試驗

試驗A

在天竺鼠中之局部麻醉法

根據類似從藥理學與實驗治療雜誌(J. Pharmacol. Exp. Ther.) 85, 78(1945)中得知之方法，應用局部麻醉劑之脂類調配物來研究在天竺鼠之無傷皮膚的咬合時之局部麻醉法與止痛法，且詳細於下。

使用除髮藥 (Opilca®; Hans Schwarzkopf GmbH, Hamburg, Germany)除去雄性天竺鼠(Dunkin-Hartley種; 重量範圍300至400克)背部之毛髮。以肥皂水沖洗無毛光滑的皮膚，且在進一步實驗前，在柶燈下，將該動物放在籠裡約2小時。

使用套管(22G; Kifa, 無尖端)或凡弗瑞絲纖維(von Frey filament)(4.74; Semmes-Weinstein壓力觸覺測量計刺該動物背部之皮膚以引出顫搐反應。在薄塑膠杯(4.5厘米²)中，以試驗調配物浸透一張圓形網(1至8層)，且敷用至該動物背部中間。然後以自動性繃帶(Fixomull®; BDF Beirsdorf AG, Hamburg', Germany)蓋住該杯，接著該咬合處最後經彈性繃帶保護。2組，各試驗調配物使用3或6隻動物。

在除去裝配前，該區域經處理至高15分鐘。接著該已處理區經薄紙擦拭，然後檢查局部刺激之徵象。於恆壓下，以套管或 von Frey 絲，在不同的位置刺已經與該調配

(請先閱讀背面之注意事項五) (寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

物接觸之皮膚6次，且記下有無顫搐反應。於5分鐘的規則間隔重覆此種程序。

不會引起反應的扎刺次類係表示感覺麻醉法或無痛法之程序。在實際接觸時間後之麻醉法/無痛法百分比係以扎刺總數百分比之不致引起反應的扎刺總數表示。

實例

起始物質

實例A

3-(正-丙氧基)-酚

添加鈉(11.5克，0.5莫耳)至乙醇(500毫升)中，而製成乙醇鈉溶液。添加間苯二酚(55克；0.5莫耳)至該已攪拌形成之溶液中，半小時後，接著添加正-丙基溴(67.5克；0.55莫耳)。然後使反應混合物加熱至回流3小時。當冷卻時，經由過濾除去所形成之鹽，且使溶劑蒸發。在稀氫氧化鈉水溶液與醚之間搖動殘留物。該醚相經稀氫氧化鈉水溶液萃取，且使用稀鹽酸水溶液中和已化合之水相。已沉澱之產物經醚萃取，經水洗滌，且在硫酸鎂上乾燥。蒸發後，使用甲苯:二異丙醚(2:1)作為溶離劑，在矽膠上使殘留物經色層分析，以產生如油(93%純度)之標題化合物27.4克(36%)。該標題化合物進一步經由蒸餾純化。

沸點 118-120°C (6毫米Hg)

MW=152 (GC-MS)

(請先閱讀背面之注意事項)(寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

實例B3-(正-丁氧基)酚

根據以上實例A所述及之方法，從間苯二酚(55克；0.5莫耳)與正-丁基苯製成(75.4克；0.55莫耳)，以產生如油(92%純度)之標題化合物32.4克(39%)。

沸點 148°C (12毫米Hg)

MW=166 (GC-MS)

實例C3-(正-戊氧基)酚

根據以上實例A所述及之方法，從間苯二酚(55克；0.5莫耳)與正-戊基溴製成(83.1克；0.55莫耳)，以產生如油(92%純度)之標題化合物36.0克(40%)。

沸點 128-131°C (5毫米Hg)

MW=180 (GC-MS)

實例D1-(2-溴乙氧基)-3-正-丙氧基苯

添加3-(正-丙氧基)酚(15.2克；0.1莫耳；從上述實例A製得)之1,2-二溴乙烷(100毫升；1.16莫耳)溶液至硫酸氫四丁基銨(34克；0.1莫耳)與氫氧化鈉(8.0克；0.2莫耳)之水溶液(100毫升)中。激烈攪拌該混合物，同時以半小時一滴滴添加50%氫氧化鈉水溶液(33毫升)。然後持續攪拌一小時。分離有機相，經水洗滌，且在硫酸鎂上乾燥。該溶劑被蒸發，且殘留物經二乙醚(150毫升)處理。經由過濾除去已沉澱之鹽，且該二乙醚蒸發使殘留物蒸餾，

(請先閱讀背面之注意事項)

(寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

以產生如油(97%純度)之標題化合物 14.0克(54%)。

沸點 112-115°C (0.05毫米Hg)

MW=259 (GC-MS)

實例 E1-(2-溴乙氧基)-3-正-丁氧基苯

以類似以上實例D所述及之方法，從3-(正-丁氧基)醇(16.6克；0.1莫耳；得自上述實例B)與1,2-二溴乙烷(100毫升；1.16莫耳)製成。加工整理後，使用二異丙醚作為溶離劑，在矽膠上使殘留物經色層分析。使所形成的油蒸餾，以產生如油之標題化合物 23.1克(85%)、接著使該化合物晶化(98%純度)。

沸點 105-108°C (0.01毫米Hg)

熔點 32-34°C

MW=273 (GC-MS)

實例 F1-(2-溴乙氧基)-3-正-戊氧基苯

根據以上實例E所述及之方法，從3-(正-戊氧基)酚(18.0克；0.1莫耳；得自上述實例C)與1,2-二溴乙烷(100毫升；1.16莫耳)製成。加工整理後，使用二異丙醚作為溶離劑，在矽膠上使殘留物經色層分析，以產生如油之標題化合物 26.1克(91%)，接著使該化合物晶化(96%純度)。

MW=287 (GC-MS)

(請先閱讀背面之注意事項)
(發寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(11)

製備式I化合物之一般方法方法A3-烷氧基酚類之胺基乙烷基化作用

經由添加鈉(2.3克；0.1莫耳)至乙醇中(100毫升；1.63莫耳)製成乙醇鈉溶液。添加適合之3-烷氧基酚(0.05莫耳；得自上述實例A至C)至所形成之溶液中，半小時攪拌後，接著添加適當之2-二烷基胺乙基氣鹽酸鹽(0.05毫莫耳)，在那裡使該反應混合物於回流下加熱1與10小時之間。一旦冷卻時，經由過濾除去所形成之鹽，且使溶劑蒸發。使殘留物溶解在過量稀鹽酸中，且使該酸溶液經二乙醚萃取。然後該溶液經稀氫氧化鈉鹼化，該產物經二乙醇萃取，且使萃取物在碳酸鉀上乾燥。該產物在真空中經蒸餾純化。

方法B1-(2-溴乙氧基)-烷氧基苯之胺化

於回流下，使1-(2-溴乙氧基)-烷氧基苯(0.04莫耳；得自上述實例D至F)與適當胺(0.12莫耳)在甲苯(80毫升)中之混合物加熱50與1000小時之間，或在壓熱器中加熱至110°C 7小時。冷卻後，經由過濾除去所形成之鹽，且蒸發該溶劑。使殘留物溶解在過量稀鹽酸中，且該酸溶液經二乙醚萃取。然後該溶液經稀氫氧化鈉鹼化，產物經二乙醚萃取，且使萃取物在碳酸鉀上乾燥。該產物在真空中經蒸餾純化。

(請先閱讀背面之注意事項)
(空寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

實例 1 至 9式 I 化合物

以下式 I 化合物係根據上述一般方法所製成：

異丙基-甲基-[2-(3-正-丙氧基-苯氧基)-乙基]-胺(實例 1)；

乙基-異丙基-[2-(3-正-丙氧基-苯氧基)-乙基]-胺(實例 2)；

二乙基-[2-(3-正-丙氧基-苯氧基)-乙基]-胺(實例 3)；

二乙基-[2-(3-正-丙氧基-苯氧基)-乙基]-胺(實例 4)；

異丙基-甲基-[2-(3-正-丁氧基-苯氧基)-乙基]-胺(實例 5)；

乙基-異丙基-[2-(3-正-丁氧基-苯氧基)-乙基]-胺(實例 6)；

二異丙基-[2-(3-正-丁氧基-苯氧基)-乙基]-胺(實例 7)；

乙基-異丙基-[2-(3-正-戊氧基-苯氧基)-乙基]-胺(實例 8)；

及

二異丙基-[2-(3-正-戊氧基-苯氧基)-乙基]-胺(實例 9)。

所使用之方法，反應時間，產率及特性資料之詳述提供在下表 I 中。

實例 10

實例 1 至 9 之化合物全部皆在上述試驗 A 中試驗，且使用 15 分鐘接觸時間，發現具有 100% 麻醉性/無痛性。

五、發明說明 (13)

表 I

實例	R ¹	R ²	R ³	方法	反應時間 (小時)	產率 (%)	沸點(°C) (毫米Hg)
1	C ₃ H ₇	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	B	7 ¹	73	106-109 (0.02)
2	C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	B	120	66	119-120 (0.05)
3	C ₃ H ₇	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	A	5	62	132-136 (0.08)
4	C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	A	3	35	104-107 (0.02)
5	C ₄ H ₉	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	B	7 ¹	78	114-117 (0.01)
6	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	B	138	72	131-134 (0.05)
7	C ₄ H ₉	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	A	2.5	67	134-138 (0.04)
8	C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	B	3.5	77	137-140 (0.06)
9	C ₅ H ₁₁	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	B	476	58	135-138 (0.02)

¹在壓氣器中(請先閱讀背面之注意事項再
寫本頁)

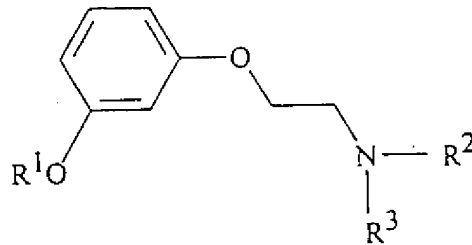
裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 新穎[(3-烷氧基-苯氧基)-乙基]-二烷胺衍生物及)
其作為局部麻醉劑

本發明係提供式 I 化合物，



其中

R¹表示 C₃₋₅ 烷基；且

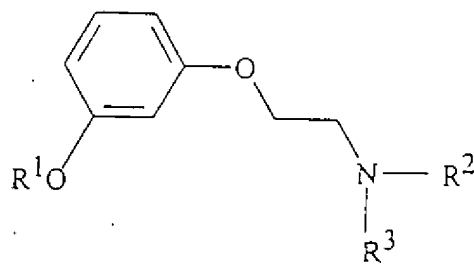
R²與 R³獨立表示 C₁₋₃ 烷基；

其限制條件為當 R²與 R³皆表示乙基時，R¹並不表示正-丁基，異-丁基或正-戊基；

或其醫藥上可接受之鹽，

英文發明摘要 (發明之名稱： "NEW [(3-ALKOXY-PHENOXY)-ETHYL]-
DIALKYLAMINE DERIVATIVES AND THEIR
USE AS LOCAL ANAESTHETICS"

There is provided compounds of formula I,



wherein

R¹ represents C₃₋₅ alkyl; and

R² and R³ independently represent C₁₋₃ alkyl;

provided that when R² and R³ both represent ethyl, then R¹ does not represent n-butyl, i-butyl or n-pentyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

which are useful as anaesthetics, in particular local anaesthetics and especially topically applied local anaesthetics.

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

其可作為麻醉劑，特定言之局部麻醉劑，且特別是局部性應用之局部麻醉劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

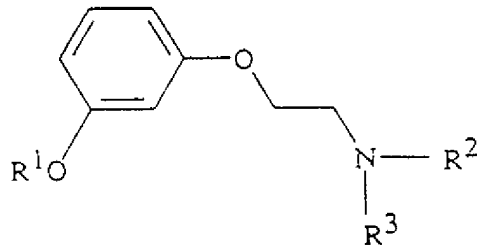
訂

線

英文發明摘要(發明之名稱:)

六、申請專利範圍
公告本修正
補充 90年5月3日

1. 一種於完整皮膚用作為局部麻醉劑之式I化合物，



其中

R¹表示丙基；且

R²代表甲基，乙基或異丙基；

及R³代表異丙基；

或其醫藥上可接受之鹽。

2. 一種於完整皮膚作為局部麻醉劑之醫藥組合物，其包括根據申請專利範圍第1項化合物，其係選自由異丙基-甲基-[2-(3-正-丙氧基-苯氧基)-乙基]-胺，乙基-異丙基-[2-(3-正-丙氧基-苯氧基)-乙基]-胺，二異丙基-[2-(3-正-丙氧基-苯氧基)-乙基]-胺所組成之群。
3. 根據申請專利範圍第1項所定義之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其係用為藥劑。
4. 根據申請專利範圍第1項所定義之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽，係用於治療疼痛。
5. 根據申請專利範圍第2項所定義之醫藥組合物，其係用於治療疼痛。

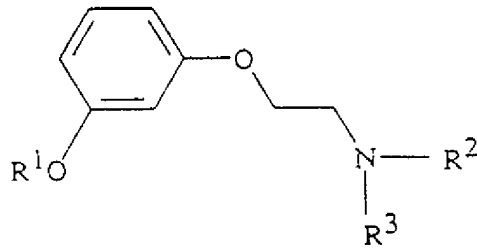
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍
公告本修正
補充 90年5月3日

1. 一種於完整皮膚用作為局部麻醉劑之式I化合物，



其中

R^1 表示丙基；且

R^2 代表甲基，乙基或異丙基；

及 R^3 代表異丙基；

或其醫藥上可接受之鹽。

2. 一種於完整皮膚作為局部麻醉劑之醫藥組合物，其包括根據申請專利範圍第1項化合物，其係選自由異丙基-甲基-[2-(3-正-丙氧基-苯氧基)-乙基]-胺，乙基-異丙基-[2-(3-正-丙氧基-苯氧基)-乙基]-胺，二異丙基-[2-(3-正-丙氧基-苯氧基)-乙基]-胺所組成之群。
3. 根據申請專利範圍第1項所定義之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其係用為藥劑。
4. 根據申請專利範圍第1項所定義之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽，係用於治療疼痛。
5. 根據申請專利範圍第2項所定義之醫藥組合物，其係用於治療疼痛。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂