

202487 告本

申請日期	80.11.22
案號	80109166
類別	C07C 255/30, 323/37, A4K 3/25

A4
C4

(以上合...面本局填註)

發明專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

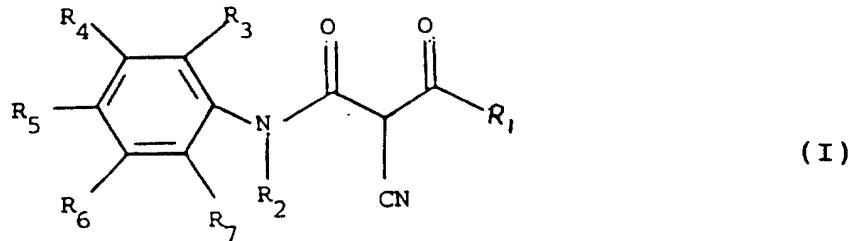
一、發明名稱	中文	3-環烷基-丙醯胺衍生物
	英文	3-cycloalkyl-propanamide derivatives
二、發明人	姓名	1. 飛利浦湯姆士哈姆伯利頓 Philip Thomas Hambleton 2. 查勒斯約翰羅伯特海基寇克 Charles John Robert Tedgecock 3. 大衛保羅凱 David Paul Kay
	籍貫 (國籍)	4. 伊莉莎白安古歐 Elizabeth Anne Kuo 5. 威爾佛萊德羅傑杜利 Wilfred Roger Tully
	住居所	1.-5. 皆屬英國 1. 英國 SN3 5HP 威爾特郡斯文頓科文漢布爾芬琪廣場 24 號 2. 英國 SN4 8AX 威爾特郡斯文頓烏登巴斯特朗格里茲 19 號 3. 英國 SN5 9DRD 威爾特郡斯文頓普登教堂小徑 4 號 4. 英國 SN3 5HP 威爾特郡斯文頓科文漢布爾芬琪廣場 8 號 5. 英國 G17 2PZ 格洛斯特滑鐵盧葛羅夫廣場 1 修道院茅舍
三、申請人	姓名 (名稱)	羅塞爾尤克拉夫 Roussel-Uclaf
	籍貫 (國籍)	法國
	住居所 (事務所)	法國巴黎 75007 茵凡里地斯路 35 號
	代表人 姓名	休伯特佛萊迪爾 Hubert Fritel

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明乃有關 3-環烷丙醯胺，其鹽，其製法，其藥劑組成物及以其做為藥物之應用。

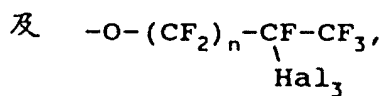
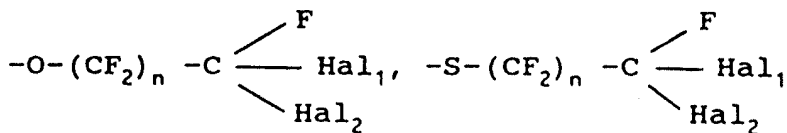
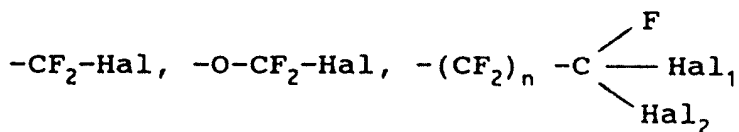
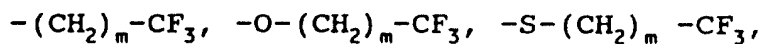
本發明乃提供化合物(I)及其加鹼鹽：



式中 R_1 係 $C_3 - 6$ 環烷基；

R_2 係氫原子或 $C_1 - 3$ 烷基；

R_3, R_4, R_5, R_6 及 R_7 可為相同或不同，係氫原子，鹵原子，腈基，疊氮基， $-NO_2$ ，直鏈或分枝 $C_1 - 6$ 烷基，直鏈或分枝 $C_1 - 6$ 烷氧基， $C_1 - 6$ 烷硫基， COR' 基（其中 R' 係經基， $C_1 - 3$ 烷基或烷氧基），或選自



五、發明說明 (>)

(其中 m 係 0, 1, 2 或 3; n 係 1, 2, 或 3; $\text{Hal}, \text{Hal}_1, \text{Hal}_2$ 及 Hal_3 可為相同或不同, 各為鹵原子); 或

R_4 及 R_5 一起係 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, 而 R_3, R_6 及 R_7 係如前述者。

須瞭解的是本發明包含化合物(I)所有的互變異構型。

本文中 $C_3 - 6$ 環烷基指環丙基, 環丁基, 環戊基或環己基。

在此所言 $C_1 - 3$ 烷基指甲基、乙基、丙基或異丙基。

$C_1 - 6$ 烷基例如是甲基、乙基、丙基或異丙基或直鏈或分枝之丁基, 戊基或己基。

$C_1 - 6$ 烷氧基例如是甲氧基、乙氧基、丙氧基、或異丙氧基, 或直鏈或分枝之丁氧基, 戊氧基或己氧基。

$C_1 - 6$ 烷硫基例如是甲硫基、乙硫基、丙硫基或異丙硫基、或直鏈或分枝丁硫基、戊硫基或己硫基。

鹵素包含氟、氯、溴或碘原子。

加鹼鹽乃衍生自添加無機或有機鹼(如礦物鹼)之鹽, 如鈉, 鉀、鋰、鈣、鎂、及銨鹽, 或和有機胺如甲胺、丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、 N, N -二甲乙醇胺、三(經甲基)胺甲烷、乙醇胺、吡啶、甲基吡啶、二環己胺、嗎啉、苄胺, 普魯卡因, 賴胺酸, 精胺酸, 組胺酸及 N -甲基葡糖胺。

本發明較佳之化合物為式中 R_3, R_4, R_5, R_6 及 R_7 可為相同或不同, 係氫, 氟, 氯, 溴或碘原子, 甲基, 乙

五、發明說明 (3)

基，第三丁基，甲氧基，甲硫基，三氟甲基，三氟甲氧基，三氟甲硫基，五氟乙基，溴二氟甲氧基，乙醛，羧基，甲氧羰基，硝基，疊氮基或腈基；或 R_4 及 R_5 一起係 $-O-CH_2-O-$ ，而 R_3, R_4 及 R_7 如前述； R_2 係氫原子或甲基，及 R_1 如前述者。

依本發明特佳之化合物乃式中

R_1 係環丙基；

R_2 係氫原子或甲基；

R_3, R_4, R_5, R_6 及 R_7 可為相同或不同，係氫，氟，氯或碘原子，甲基， $-NO_2$ 或 $-CF_3$ 者。

尤佳之化合物包含：

1-(4-硝苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氯丙腈；

1-(4-氟苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氯丙腈；

1-(4-氯-3-甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氯丙腈；

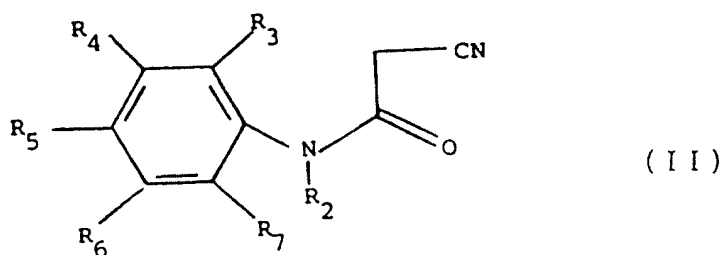
1-(3-甲基-4-三氟甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氯丙腈；

1-(4-氟-3-甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氯丙腈；

及其加鹼鹽。

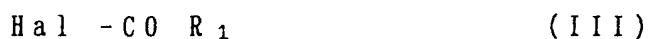
本發明化合物例如可依下列製程製得，本發明亦包含此等製程。

前述化合物 (I) 例如可由化合物 (II)



五、發明說明 (4)

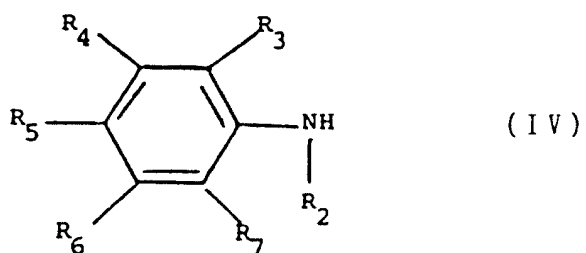
(式中 R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 及 R_7 如前述)和氫化鈉, 必要時在觸媒如咪唑之存在下反應, 接著使所得中間體和化合物(II)反應得之,



式中 Hal 係鹵原子, 而 R_1 如前述。

化合物(II)和氫化鈉之反應較佳為在無水有機溶劑如四氫呋喃中進行。

化合物(II)方便上是由化合物(IV)



(式中 R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 及 R_7 如前述)和化合物(V)或其官能衍生物反應而得,



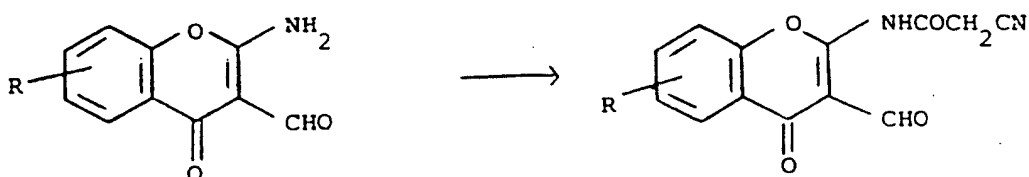
化合物(IV)和化合物(V)或其官能衍生物之反應較佳為在二異丙基碳化二亞胺或二環己基碳化二亞胺之存在下, 於無水有機溶劑如四氫呋喃或二氯甲烷中進行。

若採用化合物(V)之官能衍生物, 例如是氰乙醯氣, 則

五、發明說明 (5)

其可例如由氰乙酸和五氯化磷化磷現場反應而得。

化合物(I)之製法可參照 A. Nohara, T. Ishiguro 等氏在 "藥物化學期刊", 1985年 28(5)期, 559-566頁所述如下列之方法製得：



用於前述製程之化合物(IV)一般為已知之產物，或可依已知製法，先重氮化，然後還原對應之硝基苯胺得之。所用之硝基苯胺之製法例如可參閱 TP. Sura 等氏 "合成通訊", 1988年 18(16-17)期, 2161-5頁。

某些苯胺(IV)可依歐洲專利 206,951號所述的方法製備，或由對應的硝基苯(某些為已知)還原而得；但某些硝基苯為新穎，可依下面的實施例所述之方法製得。

化合物(I)在本質上是酸性的。化合物(I)之加鹼鹽較佳為由大約化學計量比率的無機或有機鹼和化合物(I)反應而得。此鹽可由對應之酸性化合物直接製得，不必分離出中間體。

本發明化合物具有價值之藥理性質，值得一提的是其顯著的消炎活性。其可利用特殊的抗原阻緩免疫細胞之活性而抑制因刺激物引起的發炎，及延遲之過敏反應。

在實驗部分中將進一步說明此等性質。

五、發明說明 (b)

於是化合物(I)及其加鹼鹽可用為藥物。

本發明又有關以前述化合物(I)及其藥理許可加鹼鹽做為藥物之應用。

可用為藥物之較佳化合物為式中 R_3, R_4, R_5, R_6 及 R_7 相同或不同，係氫，氟，氯，溴或碘原子，甲基，乙基，第三丁基，甲氧基，甲硫基，三氟甲基，三氟甲氧基，三氟甲硫基，五氟乙基，溴二氟甲氧基，乙醯，羧基，甲氧羰基，硝基，疊氮基或腈基；或 R_4 及 R_5 一起係 $-O-CH_2-O-$ ，而 R_3, R_6 及 R_7 如前述； R_2 係氫原子或甲基； R_1 如前述者。

依本發明可做為藥物之特佳化合物為式中

R_1 係環丙基；

R_2 係氫原子或甲基；及

R_3, R_4, R_5, R_6 及 R_7 相同或不同，係氫，氟，氯或碘原子，甲基， NO_2 ，或 $-CF_3$ 者。

做為藥物之尤佳化合物有：

1-(4-硝苯胺基甲酯)-2-環丙基-2-氯丙脞；

1-(4-氟苯胺基甲酯)-2-環丙基-2-氯丙脞；

1-(4-氯-3-甲苯胺基甲酯)-2-環丙基-2-氯丙脞；

1-(3-甲基-4-三氟甲苯胺基甲酯)-2-環丙基-2-氯丙脞；

1-(4-氟-3-甲苯胺基甲酯)-2-環丙基-2-氯丙脞；

1-(3-甲基-4-三氟甲苯胺基甲酯)-2-環丙基-2-氯丙脞；

及其加鹼鹽。

五、發明說明 (7)

此等物可例如用於治療風溼性關節炎及免疫性或非免疫性的慢性發炎(例如移植-對-受移植者疾病, 移植反應, 葡萄膜炎)。

通常之劑量端賴於所用化合物, 處理之患者及病況而定, 每日口服之新量例如為0.1毫克至200毫克。

本發明尚提供藥劑組成物, 其中包含至少一種前述化合物(I)或具藥理許可加鹼鹽, 配合一種或多種藥劑攜體及/或賦形劑。

用為藥物時, 可將化合物(I)及其加鹼鹽調製成口服劑, 直腸劑或腸外用劑。

此等藥劑可例如是固態或液態, 呈常用於人類醫藥之形式, 例如厚錠片或被覆錠片, 膠囊(包含有膠膠囊), 顆粒劑, 柱栓劑, 溶液, 例如注射溶液, 凡此種種均可依常法製備之, 亦即使活性成分混合常用於藥劑組成物之賦形劑, 如滑石, 阿拉伯樹膠, 澱粉, 乳糖, 硬脂酸椰子油, 水性或非水性攜體, 動物或植物脂, 石蠟衍生物, 二醇類各種潤溼, 分散或乳化劑及防腐劑。

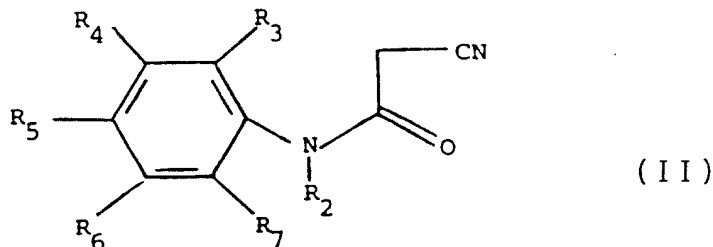
本發明尚提供治療人類或動物之風濕性關節炎及免疫性或非免疫性之慢性發炎之方法, 係服用有效量的前述化合物(I)或其藥理許可加鹼鹽。

本發更有關新穎之化合物(II):

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (8)



(式中 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 及 R_7 如前述者, 其為新穎工業產物, 特別是可做為製造化合物 I 之中間體。

較佳為化合物(II), 式中 R_3 , R_6 及 R_7 各為氫原子; R_4 係甲基; 而 R_5 如前述但不是氯原子或甲基者。

茲以非限制本發明範圍之實施例說明:

實施例

例 1 1-(4-三氟甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈;

步驟 A: 4-三氟甲基氧乙醯替苯胺

不冷卻, 在 8.6 克, 1.01 莫耳氧乙醯替苯胺及 13.5 毫升, 0.1 莫耳 4-(三氟甲基)苯胺 / 100 毫升乾燥四氫呋喃溶液中攪拌加入 16.4 毫升, 0.105 莫耳二異丙基碳化二亞胺, 壓 10 分鐘。添加時, 溶液溫度由 20° 上升至 60°C 。在室溫攪拌混合物 16 小時, 過濾, 蒸發濾液蒸乾固, 得固態殘餘物。使之懸浮在 100 毫升乙醇中, 在室溫攪拌 1 小時, 以 50 毫升乙醇, 2×100 毫升二氯甲烷及 2×100 毫升己烷洗。在 60°C 真空乾燥 3 小時, 得 18.85 克產物 (產率 83%), 熔點 $195-6^\circ\text{C}$ (無色結晶)。

五、發明說明 (9)

步驟 B: 1-(4-三氟甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

在乾燥氮氣下，以 80% 氫化鈉之油分散液 (0.88 克，0.0286 莫耳) 處理 3.0 克，0.013 莫耳 4'-三氟甲基氧乙醯替苯胺 / 100 毫升乾燥四氫呋喃懸浮液，在室溫攪拌 30 分鐘。然後以 1.30 毫升，0.0143 莫耳環丙烷羰基滴入處理此鈉鹽之濃稠懸浮液歷 10 分鐘，在室溫攪拌 16 小時。加入 1 毫升水，攪拌混合物 10 分鐘，以 2N 氫氯酸進行酸化，以醋酸乙酯萃取。以硫酸鎂乾燥有機萃取液，減壓蒸發。以 15 毫升二氯甲烷溫熱固態殘餘物，以二乙醚稀釋，得 2.72 克 (產率 70%) 標題化合物，為無色結晶，熔點 212-3°C (乙醇)。

同法可製得下列化合物：

例 2 1-(3-氟苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈；

例 3 1-(4-三氟甲苯胺基甲醯)-2-環丁基-2-氧丙腈；

例 4 1-(4-三氟甲苯胺基甲醯)-2-環戊基-2-氧丙腈；

例 5 1-(4-氟苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈；

例 6 1-(4-氯苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈；

例 7 1-(4-溴苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈；

例 8 1-(4-三氟甲氧基苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈；

例 9 1-(4-硝基苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈；

例 10 1-(3,4-二氯苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈；

例 11 1-(4-碘苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈；

例 8 1-(4-碘苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈；

步驟 A: 4'-碘氧乙醯替苯胺

五、發明說明 (10)

在室溫水浴中，於 35.25 克，0.17 莫耳五氯化磷 / 250 毫升乾燥二氯甲烷懸浮液中，攪拌加入 14.41 克，0.17 莫耳氰醋酸，歷 2 分鐘。加熱回流 0.5 小時，然後以氮氣沖洗 2 分鐘。加入 24.75 克，0.113 莫耳 4-碘苯胺，回流攪拌混合物 2 小時，冷卻，倒入 300 毫升水中。激烈攪拌混合物 1 小時，過濾，使固態殘留物和碳酸氫鈉水溶液攪拌，過濾，依序以水及乙醇洗固體，在 60°C 真空乾燥。得 29.51 克 (91% 產率) 4'-碘氰乙醯替苯胺，熔點 216-8°C。

步驟 B: 1-(4-碘苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

仿例 1 步驟 B，由前所得 4'-碘氰乙醯替苯胺可得標題化合物。

例 12 1-(4-溴-3-甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈；

步驟 A: 4-溴-3-甲基氰乙醯替苯胺

在 40°C 攪拌 0.457 克，5.37 莫耳氰醋酸 / 30 毫升乾燥二氯甲烷溶液及 1.00 克，5.37 莫耳 4-溴-3-甲苯胺，加入 1.135 克，5.5 毫莫耳二環己基碘化二亞胺 / 5 毫升二氯甲烷歷 2 分鐘。添加時，溶液溫度不超過 40°C。攪拌反應 1 小時後，終於冷卻至室溫。冷卻時，結晶析出二環己脲產物，並過濾。以二氯甲烷洗固體三次。蒸發濾液至乾固，得固體殘餘物。圓柱層析固體殘餘物，以逐漸提高醋酸乙酯百分率之二氯甲烷洗滌，產率 87%。

步驟 B: 1-(4-溴-3-甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

五、發明說明 (11)

在乾燥氮氣下，不斷攪拌，以催化量的咪唑處理 300 毫克，1.19 毫莫耳 (1 當量) 4-溴-3-甲醯胺加合物 / 12 毫升乾燥四氫呋喃溶液。加入 626 毫克，2.2 當量，2.61 毫莫耳氫化鈉之 80% 油分散液，在室溫攪拌反應 15 分鐘。在所得鈉鹽中滴入 0.0843 毫升，124 毫克，1.85 毫莫耳 (1 當量) 環丙烷羧酸歷 3 分鐘，在室溫攪拌 2 小時。將反應混合物倒入最少量的放水中，以 1M 氫氯酸酸化至 pH 2，攪拌混合物約 1 分鐘，直到所有固體沈澱析出。過濾固體，以水洗，然後以最少量乙醚洗，得標題化合物，為乳白色結晶 (產率 83%)。

例 13 1-(3,4-甲撐二氧甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

步驟 A: 3,4-甲撐二氧氟乙醯替苯胺

在室溫攪拌 685 毫克，3.29 毫莫耳，(1.5 當量) 五氯化磷 / 10 毫升乾燥二氧甲烷懸浮液，加入 279 毫克，3.29 毫莫耳 (1.5 當量) 氟醋酸，歷 1 分鐘。加熱回流混合物 30 分鐘，然後以氫氣沖洗 2 分鐘。加入 300 毫克，2.19 毫莫耳 3,4-甲撐二氧苯胺，加熱回流 10 分鐘，然後冷卻在室溫，倒入 10 毫升水中。激烈攪拌混合物 30 分鐘，過濾固態殘餘物，依序以水洗最少量的乙醚及醋酸乙酯洗，產量 330 毫克 (49%)。

步驟 B: 1-(3,4-甲撐二氧苯胺胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

五、發明說明 (17)

仿例 1 步驟 B 由前面所得 3,4,-甲撐二氧氟乙醯替苯胺，可得標題化合物。

仿例 13，可得下列化合物：

例 14： 2-氟-3-環丙基-3-氧-N-甲基-N-(4-氟苯)丙醯胺

例 15： 1-(4-氟-2-甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 16： 1-(3,4-二氟苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 17： 1-(4-甲氧苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 18： 1-(4-氟苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 19： 1-(3,5-二氟苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 20： 1-(4-氟-3-甲基苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 21： 1-(3-三氟甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 22： 1-(4-甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 23： 1-(4-氟-3-三氟甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 24： 1-(苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 25： 1-(3-甲基-4-三氟甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 26： 1-(4-碘-3-甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 27： 1-(4-氟-3-甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 28： 1-(4-氟-3-甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 29： 1-[4-(2,2,2-三氟乙氧)苯胺基甲醯]-2-環丙基-2-氧丙腈

五、發明說明 (13)

例 30: 1-(3-甲基-4-硝基苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 31: 1-(4-第三丁基苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 32: 1-(3-甲基苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 33: 1-(4-三氟甲硫苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 34: 1-(4-甲氧羰苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 35: 1-(4-乙醯苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 36: 1-(3,4-二甲氧苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 37: 1-(3-氯-4-甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 38: 1-(4-甲硫苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 39: 1-(3-乙基-4-硝基苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 40: 2-氧-3-環丙基-3-氧-N-甲基-N-(3-甲基-4-三氟甲苯)丙醯胺

例 41: 1-(4-溴二氟甲氧-3-甲苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 42: 2-氧-3-環丙基-3-氧-N-甲基-N-(4-氟苯)丙醯胺

例 43: 2-氧-3-環丙基-3-氧-N-甲基-N-(4-硝基苯)丙醯胺

例 44: 1-(3-甲基-4-三氟甲氧苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 45: 1-(3-甲基-4-五氟乙苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

(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)

例 46：2-氟-3-環丙基-3-氧-N-甲基-N-(4-溴-3-甲
基)丙醯胺

例 47：1-(4-氟-3-乙苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 48：1-(4-羧苯胺基甲醯)-2-環丙基-2-氧丙腈

例 41 所用之 1-(溴二氟甲氧)-2-甲基-4-胺苯 之製法如下：

在 30 厘米³ 乙醇中溶解 0.92 克鈉，加入 6 克 2-甲基-4-硝基酚。減壓蒸發除去溶劑，然後加入苯。將所得鈉鹽加入含 24 厘米³ 二甲基甲醯胺，30 厘米³ 二溴二氟甲烷及做為觸媒之少量乙硫醇之混合物中。在 70°C 加熱混合物 10 小時，然後倒入冰中，以醋酸乙酯萃取。依序以 0.5M 氫氧化鈉水溶液及水洗，乾燥及減壓除去溶劑。在矽膠以醋酸乙酯/己烷 4:96 洗提，將所得 3.35 克 1-(溴二氟甲氧)-2-甲基-4-胺苯在鈹/活性炭之存在下氫化，得所欲產物。

例 44 所用之 2-甲基-4-胺-1-三氟甲氧苯 開始物質製法如下：

在 175°C 密封的燒瓶中，加熱 0.3 克 1-(溴二氟甲氧)-2-甲基-4-硝基苯，0.120 克三氟化銻及 0.02 克做為觸媒之五氟化銻 4 小時。以水稀釋混合物，乾燥，減壓蒸發溶劑，使所得 0.13 克 2-甲基-4-硝基-1-三氟甲氧苯在鈹/活性炭存在下氫化，得所欲產物。

例 45 所用 2-甲基-4-胺-1-五氟乙苯 開始物質製法如下：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (15)

在氫氣下，於密封容器中之10厘米³二甲基甲醯胺中混合2.36克1-碘-2-甲基-4-硝基苯及2.2克銅粉(預先依序以水及丙酮洗，減壓乾燥過，參閱"Org. Synthesis Coll."卷II, 1948年, 445頁)。冷卻混合物至-60°C，加入11.5克五氟乙基化碘)。在160°C及3.5巴壓力攪拌16小時，接著在冰中冷卻，恢復至室溫。將混合物倒入冰中，以醋酸乙酯萃取，以水洗，乾燥，減壓蒸發溶劑。在二氧化矽層析以含2-3%二氯甲烷之戊烷洗提，使所得1.5克2-甲基-4-硝基-1-五氟乙苯在鈹存在下氫化，可得所欲產物。

光譜數據，產率，熔點及分析數據記錄於表I中。

例 49:

由下列組成物製備錠片(1粒):

20毫克 例1化合物

130毫克 賦形劑(包含乳糖，澱粉，滑石，硬脂酸鎂)。

例 50

由下列組成物製備錠片(1粒):

20毫克 例2化合物

130毫克 賦形劑(包含乳糖，澱粉，滑石，硬脂酸鎂)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

.....裝.....訂.....線.....

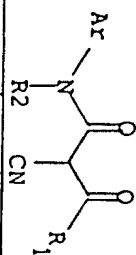


表 I

紅外線光譜(厘米⁻¹)

例	Ar	R2	R1	產率	熔點·C	紅外線光譜(厘米 ⁻¹)
1		H		70%	212-3	3280(NH), 2202(CN), 1620, 1602, 1575, 1540, 1410, 1320, 1100
2		H		44%	137-9	3280(NH), 2203(CN), 1620, 1600, 1568, 1535, 1477, 1408, 1395, 1345, 1300, 1253, 1221
3		H		66%	177-8	3260(NH), 2200(CN), 1621, 1601, 1574, 1540, 1317, 1150, 1110, 1056, 832
4		H		73%	177-80	3280(NH), 2000(CN), 1625, 1600, 1574, 1540, 1320, 1118, 1108, 1061, 832
5		H		74%	187-8	3310(NH), 2200(CN), 1610, 1580, 1540, 1526, 1502, 1403, 1200, 885, 823
6		H		89%	189-91	3280(NH), 2200(CN), 1620, 1597, 1569, 1539, 1525, 1482, 1381, 1392, 1302, 1230, 885, 820
7		H		81%	190-2	3275(NH), 2200(CN), 1620, 1590, 1565, 1540, 1520, 1479, 1388, 1343, 1302, 1229, 886
8		H		81%	182-4	3275(NH), 2204, 1615, 1595, 1575, 1540, 1478, 1404, 1387, 1348, 886, 811
9		H		83%	173-5	3285(NH), 2206(CN), 1627, 1608, 1579, 1540, 1502, 1417, 1381, 1270, 1233, 1210, 1153, 891, 842
10		H		94%	235-6	3290(NH), 2205(CN), 1612, 1555, 1496, 1418, 1338, 1310, 1270, 1242, 1190, 1180, 1114, 1084, 1062, 890, 864

五、發明說明 (16)

Λ 6
B 6

202437

.....裝.....訂.....線.....

表 I (續)

例	核磁共振譜	分子式/分子量	C% 計算值: 實測值:	H%	N%	X%
1	CDCl ₃ - 15.64(1H,s); 7.77(1H,s); 7.64(4H,s); 2.16(1H,m); 1.37(2H,m); 1.18(2H,m)	C ₁₄ H ₁₁ O ₂ N ₂ F ₃ 282.26	56.76 56.81	3.74 3.79	9.46 9.45	19.25 19.25
2	CDCl ₃ - 1570(1H,s); 7.65(1H,s); 7.63(1H,s); 7.25(3H,m); 2.16(1H,m); 1.34(2H,m); 1.18(2H,m)	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₂ Cl 262.69	59.44 59.41	4.22 4.28	10.66 10.65	13.49 13.52
3	CDCl ₃ - 15.61(1H,s); 7.76(1H,s); 7.64(4H,s); 3.66(1H,m); 2.24(6H,m)	C ₁₅ H ₁₃ N ₂ O ₂ F ₃ 310.28	58.07 58.03	4.22 4.28	9.02 9.02	18.37 18.43
4	CDCl ₃ - 15.51(1H,s); 7.72(1H,s); 7.64(4H,s); 3.22(1H,m); 1.85(8H,m)	C ₁₆ H ₁₅ N ₂ O ₃ F ₃ 324.31	59.26 59.17	4.66 4.69	8.64 8.63	17.58 17.63
5	CDCl ₃ - 15.83(1H,s); 7.61(1H,s); 7.42(2H,m); 7.06(2H,m); 2.15(1H,m); 1.32(2H,m); 1.16(2H,m)	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₂ F 246.24	63.41 _	4.50 _	11.38 _	13.00 _
6	CDCl ₃ - 15.77(1H,s); 7.63(1H,s); 7.44(2H,d); 7.33(2H,d); 2.14(1H,m); 1.31(2H,m); 1.16(2H,m)	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₂ Cl 262.69	59.44 59.35	4.22 4.30	10.66 10.67	13.49 13.51
7	CDCl ₃ - 15.76(1H,s); 7.62(1H,s); 7.48(2H,d); 7.38(2H,d); 2.14(1H,m); 1.32(2H,m); 1.25(2H,m)	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₂ Br 307.15	50.84 _	3.61 _	9.12 _	26.02 _
8	CDCl ₃ - 15.71(1H,s); 7.67(2H,m); 7.53(1H,s); 7.26(2H,m); 2.14(1H,m); 1.34(2H,m); 1.16(2H,m)	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₂ I 354.14	44.09 _	3.13 _	7.91 _	35.83 _
9	CDCl ₃ - 15.76(1H,s); 7.73(1H,s); 7.53(2H,d); 7.22(2H,d); 2.15(1H,m); 1.31(2H,m); 1.18(2H,m)	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃ F ₃ 312.26	53.85 _	3.55 _	8.97 _	18.25 _
10	DMSO - 12.27(1H,s); 8.19(2H,d); 7.79(2H,d); 2.20(1H,m); 0.89(4H,m)	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₄ 273.25	57.14 _	4.07 _	15.38 _	_

五、發明說明 (一)

A 6
B 6

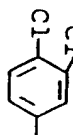

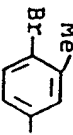

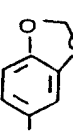

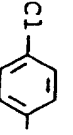

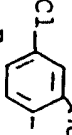

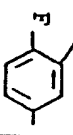

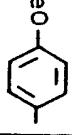

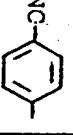

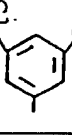

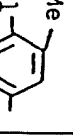

202427

.....裝.....訂.....線.....

202487

Λ 6
B 6

表 I (續)

例	Ar	R2	R1	產率	熔點·C	紅外線光譜(厘米 ⁻¹)
11		H		60%	196	3305(NH), 2205(CN), 1630, 1602, 1570, 1525, 1480, 1450, 1405, 1342, 1302, 1270, 1250, 1225
12		H		88%	158	3280(NH), 2180(CN), 1600, 1580, 1510, 1470, 1435, 1395, 1330, 1290, 1270, 1245, 1220
13		H		32%	152	3305(NH), 3075, 2885, 2195(CN), 1630, 1580, 1540, 1480, 1425, 1280, 1255, 1235, 1200
14		CH3		45%	135-7	2180(CN), 1591, 1581, 1562, 1550, 1467, 1425, 1389, 1071, 1042, 1017, 877
15		H		45%	167	3290(NH), 3020, 2205(CN), 1890, 1400, 1350, 1295, 1185, 1120, 1080, 1060, 1025, 985, 940, 885, 850, 805, 770, 750
16		H		50%	177	3301(NH), 2210(CN), 1602, 1545, 1510, 1440, 1345, 1278, 1240, 1208, 1150, 1110, 1080, 1065, 1025, 965, 890, 805, 775, 665
17		H				
18		H		53%	236.5	3350(NH), 2180(CN), 1890(CN)
19		H		72%	159.5	
20		H				

五、發明說明 (18)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

.....裝.....打.....線.....

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表 I (續)

例	核磁共振	分子式/分子量	C% 計算值: 實驗值:	H%	N%	X%
11	DMSO - 11.536(1H,s); 8.04(1H,m); 7.52(1H,m); 7.45(1H,m); 2.19(1H,m); 0.95(4H,m)	C13H10Cl2N2O2 297.14	52.55 52.37	3.39 3.45	9.43 9.37	23.86 -
12	DMSO - 10.97(1H,s); 7.54(2H,m); 7.39(1H,m); 2.34(3H,s); 2.19(1H,m); 1.03(4H,m)	C14H13N2O2Br 321.164	52.35 52.37	4.08 4.10	8.72 8.65	24.88 24.10
13	CDCl3 - 15.89(1H,s); 7.44(1H,s); 7.10(1H,m); 6.78(2H,m); 5.99(2H,s); 2.10(1H,m); 1.26(4H,m)	C14H12N2O4 272.266	61.76 61.65	4.44 4.47	10.29 10.18	- -
14	CDCl3 - 17.09(1H,s); 7.44(2H,d); 7.23(2H,d); 3.34(3H,s); 2.13(1H,m); 1.24(2H,m); 1.03(2H,m)	C14H13N2O2Cl 276.72	60.77 -	4.73 -	10.12 -	12.82 -
15	DMSO - 10.807(1H,s); 7.72(1H,m); 7.35(1H,m); 7.27(1H,m); 2.22(3H,s); 2.19(1H,m); 1.02(4H,m)	C14H13N2O2Cl 276.714	60.76 60.69	4.74 4.77	10.13 10.10	12.81 12.82
16	DMSO - 11.20(1H,s); 7.80(1H,m); 7.37(2H,m); 2.19(1H,m); 1.01(4H,m)	C13H10N2O2F2 264.23	59.09 -	3.81 -	10.60 -	14.38 -
17						
18	DMSO - 11.89(1H,s); 7.74(4H,m); 2.2(1H,m); 0.9(4H,m)	C14H11N3O2 253.932	66.21 -	4.37 -	16.55 -	- -
19	DMSO - 11.89(1H,s); 7.66(2H,s); 7.18(1H,s); 2.19(1H,m); 0.88(4H,m)	C13H10N2Cl2 297.132	52.55 -	3.39 -	9.43 -	23.86 -
20		C14H14N2O2 242.2	69.4 -	5.825 -	11.57 -	13.21 -

五、發明說明 (19)

Λ 6
B 6

202487

.....裝.....訂.....線.....

表 I (續)

例	Ar	R2	R1	熔點·C	紅外線光譜(厘米 ⁻¹)
21		H		-	3710(NH), 2035(CN), 1545, 1520, 1495, 1460, 1400, 1310, 1260, 1240, 1170, 1130, 1060, 1025
22		H		-	
23		H		207	3280(NH), 2220(CN), 1620, 1520, 1470, 1400, 1340, 1305, 1260, 1220, 1080, 1020, 975, 910, 890, 820, 755, 685, 655, 620
24		H		117	3290(NH), 2220(CN), 1600, 1450, 1415, 1350, 1320, 1265, 1245, 1195, 1180, 1090, 1065, 1030, 990, 920, 895, 805, 770, 755, 695
25		H		186-8	3395(NH), 2204(CN), 1630, 1600, 1580, 1545, 1409, 1346, 1310, 1156, 1110, 1097, 1037, 1027, 888, 877, 831
26		H		163-5	3284(NH), 2000(CN), 1623, 1599, 1565, 1525, 1469, 1400, 1371, 1338, 1301, 1250, 1238, 882
27		H		140-2	3280(NH), 2002(CN), 1620, 1573, 1560, 1540, 1491, 1341, 1204, 886
28		H		300	3280(NH), 2195s(CN), 2145w(CN), 1630, 1588, 1551, 1500, 1410, 1332, 1309, 1254, 1230, 877, 821
29		H		-	3380(NH), 2002(CN), 1621, 1602, 1578, 1551, 1540, 1502, 1477, 1350, 1280, 1220, 1150, 1071, 889
30		H		223-6	3300, 3120, 2930, 2220, 1630, 1570, 1550, 1500, 1450, 1420, 1380, 1350, 1290, 1270, 1240, 1090, 1070, 1040

五、發明說明 (續)

A 6
B 6

202487

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

.....裝.....訂.....線.....

表 I (續)

例	核磁共振	分子式/分子量	C% 計算值: 實驗值:	H%	N%	X%
21	DMSO - 11.57(1H,s); 8.12(1H,s); 7.68(1H,m); 7.36(1H,m); 2.20(1H,m); 0.91(4H,m)	C14H11N2O2F3 296.24	56.76 -	3.74 -	9.46 -	19.25 -
22		C14H14N2O2 242.26	69.4 -	5.82 -	11.86 -	- -
23	DMSO - 11.49(1H,s); 8.23(1H,m); 7.81(1H,m); 7.67(1H,m); 2.22(1H,m); 1.07(4H,m)	C14H10ClF3N2O2 330.70	50.85 50.71	3.05 3.16	8.47 8.39	10.72 10.73
24	DMSO - 10.68(1H,s); 7.53(2H,m); 7.36(2H,m); 7.17(1H,m); 2.20(1H,m); 1.09(4H,m)	C13H12N2O2 228.25	68.41 68.40	5.30 5.37	12.27 12.32	- -
25	CDCl3 - 15.63(1H,s); 7.59(2H,d); 7.43(2H,d); 2.49(3H,s); 2.15(1H,m); 1.35(2H,m); 1.19(2H,m)	C15H13F3N2O2 310.28	58.07 58.00	4.22 4.30	9.03 9.04	18.37 18.27
26	CDCl3 - 15.73(1H,s); 7.77(1H,d); 7.45(1H,s); 7.37(1H,d); 7.06(1H,dd); 2.43(3H,s); 2.14(1H,m); 1.34(2H,m); 1.17(2H,m)	C14H13IN2O2 368.18	45.67 -	3.56 -	7.61 -	34.47 -
27	CDCl3 - 15.85(1H,s); 7.49(1H,s); 7.24(2H,m); 7.00(1H,t); 2.28(3H,s); 1.33(2H,m); 1.16(2H,m)	C14H13FN2O2 260.27	64.61 -	5.03 -	10.76 -	7.30 -
28	DMSO - 12.01(1H,s); 7.63(3H,m); 2.45(3H,s); 2.21(1H,m); 0.88(4H,m)	C15H13N3O2 267.29	67.41 -	4.90 -	15.72 -	- -
29	CDCl3 - 15.87(1H,s); 7.52(2H,m); 7.42(2H,m); 7.95(2H,m); 4.34(2H,q); 2.15(1H,m); 1.33(2H,m); 1.16(2H,m)	C15H13F3N2O3 326.28	55.22 -	4.02 -	8.59 -	17.47 -
30	DMSO - 11.65(1H,s); 8.02(1H,d); 7.65(2H,m); 2.53(3H,s); 2.17(1H,m); 0.95(4H,m)	C14H13N3O4 287.28	58.53 -	4.56 -	14.63 -	- -

五、發明說明 (>1)

A 6
B 6

202487

.....裝.....訂.....線.....

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表 I (續)

例	Ar	R2	R1	熔點·C	紅外線光譜(厘米 ⁻¹)
31		H		141-3	3260, 2970, 2210, 1910, 1590, 1410, 1350, 1300, 1270, 1195, 1120, 1095, 1070, 1020, 995, 950, 905, 870, 840, 825, 805, 770, 730, 675
32		H		102-4	
33		H		175-6	3280(NH), 2212(CN), 1621, 1597, 1570, 1527, 1490, 1346, 1310, 1130(S), 1110, 1090, 892, 829
34		H		188-9	3360(m), 3322(m), 2200(m), 1710(s), 1576(s), 1524(s), 1429(m), 1409(s), 1348(m), 1318(m), 1275(s), 1241(m), 1189(m), 1107(m), 1081(m), 985(m), 894(m), 763(m)
35		H		158-60	3300, 2920, 2840, 2200, 1660, 1580, 1510, 1450, 1345, 1305, 1260, 1240, 1175, 1065, 1035, 980, 915, 890, 870, 835, 820, 805, 760
36		H		162-4	3290, 2905, 2820, 2210, 1575, 1550, 1505, 1460, 1435, 1410, 1395, 1355, 1290, 1270, 1250, 1225, 1160, 1130, 1080, 1020, 890, 840, 805, 760, 710, 690, 680
37		H		122-4	3290, 2200, 1565, 1520, 1490, 1440, 1405, 1380, 1340, 1305, 1250, 1230, 1180, 1080, 1040, 995, 885, 865, 810, 680
38		H		141-2	3280, 2205, 1570, 1525, 1485, 1395, 1360, 1305, 1280, 1235, 1080, 1060, 970, 890, 815, 760, 665
39		H		179-81	3290(s), 2210(s), 1610(m), 1570(s), 1525(s), 1410(s), 1330(s), 1240(s), 880(m)
40		CH3		108, 5-110	2220, 1560, 1460, 1380, 1320, 1170, 1130, 1050

五、發明說明 (>>)

A 6
B 6

202487

.....裝.....訂.....線.....

(請先閱讀背面之注意事項,再填寫本頁)

表 I (續)

例	核磁共振譜	分子式/分子量	C% 計算值: 實測值:	H%	N%	X%
31	DMSO - 10.65(1H,s); 7.37(2H,m); 7.26(1H,m); 6.97(1H,m); 2.32(3H,s); 2.19(1H,m); 1.08(4H,m)	C17H20N2O2 284.36	71.81 -	7.09 -	9.85 -	-
32		C14H14N2O2 242.28	69.41 -	5.82 -	11.56 -	-
33	CDCl3 - 15.62(1H,s); 7.66(2H,d); 7.58(2H,d); 2.16(1H,m); 1.35(2H,m); 1.19(2H,m); 1.92, 51; 167.94; 138.71; 137.41; 129.39(q, J=309Hz); 121.41; 120.40; 15.91; 11.19	C14H11F3N2O2S 328.32	51.22 -	3.38 -	8.53 -	17.36 -
34	CDCl3 - 1.14-1.25(2H,m); 1.31-1.41(2H,m); 2.10-2.20(1H,m); 3.92(3H,s); 7.59(2H,d, J=8, 6 Hz); 7.66(1H,s); 8.05(2H,d, J=8, 4); 15.63(1H,s)	C15H14N2O4 286.29	62.93 -	4.93 -	9.78 -	-
35	DMSO - 11.86(1H,s); 7.92(2H,m); 7.69(2H,m); 2.52(3H,m); 2.17(1H,m); 0.88(4H,m)	C15H14N2O3 270.29	66.66 -	5.22 -	10.36 -	-
36	DMSO - 10.44(1H,s); 7.22(1H,m); 7.11(1H,m); 6.95(1H,m); 3.76(6H,s); 2.19(1H,m); 1.07(4H,m)	C15H16N2O4 288.31	62.49 -	5.59 -	9.72 -	-
37	DMSO - 11.21(1H,s); 7.81(1H,s); 7.28(2H,s); 2.30(3H,s); 2.19(1H,m); 0.98(1H,m)	C14H13ClN2O2 276.72	60.77 -	4.74 -	10.12 -	12.81 -
38	DMSO - 10.66(1H,s); 7.52(2H,m); 7.27(2H,m); 2.52(3H,s); 2.20(1H,m); 1.06(4H,m)	C14H14N2O2S 274.34	61.29 -	5.14 -	10.21 -	11.69 -

五、發明說明 (23)

202427

A 6
B 6

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

.....裝.....訂.....線.....

表 I (續)

例	核磁共振譜	分子式/分子量	C% 計算值: 實測值:	H%	N%	X%
39	DMSO - 11.82(1H, s-NH); 8.00(1H, d, J=9Hz, H-5); 7.71(1H, dd, J=9Hz, J=2Hz, H-6); 7.63(1H, d, J=2Hz, H-2); 2.91(2H, q, J=7.4Hz, ethyl-CH2); 2.28-2.16(1H, m, cyclopropyl 1-H); 1.24(3H, t, J=7.4Hz, -CH3); 0.97-0.87(4H, m, cyclopropyl)	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄ 301.30	59.80 -	5.02 -	13.95 -	- -
40	CDCl ₃ - 16.99(1H, s); 7.69(1H, d); 7.23(2H, d); 3.37(3H, s); 2.53(3H, s); 2.14(1H, m); 1.15(4H, m)	C ₁₆ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₂ 324.31	59.26 -	4.66 -	8.64 -	17.57 -

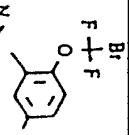

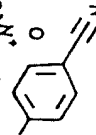

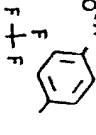

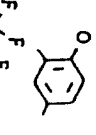

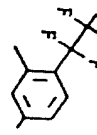

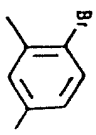

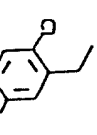

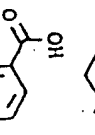

五、發明說明 (24)

202487

A 6
B 6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表 I (續)

例	Ar	R2	R1	熔點·C	紅外線光譜(厘米 ⁻¹)
41		H		165-7	3280(NH), 2198(CN), 1620, 1600, 1575, 1552, 1540, 1481, 1400, 1253, 1200, 1185, 1131, 990, 886
42		CH3		141-3	2260, 2230, 1570, 1520, 1470, 1390, 1210, 1110, 1080, 1050, 1030
43		CH3		141, 5- 142 5	2220, 1670, 1530, 1510, 1480, 1450, 1200, 1100, 1040, 1020
44		H		148-50	3285(NH), 2006(CN), 1627, 1580, 1560, 1543, 1421, 1280, 1260, 1242, 1200, 1141, 889
45		H		135-7	3275(NH), 2204(CN), 1610, 1590, 1560, 1525, 1410, 1340, 1307, 1285, 1254, 1185, 1132, 1112, 1066, 962, 881
46		CH3		138-9	2220, 1570, 1490, 1400, 1240, 1210, 1110, 1050
47		H		169-70	3340, 2240, 1635, 1540, 1495, 1320, 900
48		H			

五、發明說明 (25)

經濟部中央標準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)

表 I (續)

例	核磁共振譜	分子式/分子量	C ¹³ 計算值: 實測值:	H ¹	N ¹⁵	X ³⁵
41	CDC13 - 15.72(1H,s); 7.54(1H,s); 7.33(3H,m); 2.32(3H,s); 2.15(1H,m); 1.33(2H,m); 1.17(2H,m)	C15H13BrF2N2O3 387.19	46.53 _	3.38 _	7.24 _	20.64 _
42	CDC13 - 16.75(1H,s); 7.76(2H,d); 7.37(2H,d); 3.39(3H,s); 2.10(1H,m); 1.18(4H,m)	C15H13N3O2 267.29	67.41 _	4.90 _	15.72 _	- _
43	CDC13 - 16.69(1H,s); 8.33(2H,d); 7.45(2H,d); 3.42(3H,s); 2.10(1H,pentet); 1.18(4H,m)	C14H13N3O4 287.28	58.53 _	4.56 _	14.63 _	- _
44	CDC13 - 15.70(1H,s); 7.48(1H,s); 7.33(4H,m); 2.32(3H,s); 2.12(3H,s); 1.31(2H,m); 1.17(2H,m)	C15H13F3N2O3 326.28	55.22 _	4.02 _	8.59 _	17.47 _
45	CDC13 - 15.62(1H,s); 7.62(1H,s); 7.46(3H,m); 2.49(3H,t,J=3Hz); 2.13(1H,m); 1.34(2H,m); 1.19(2H,m)	C16H13F5N2O2 360.29	53.34 _	3.64 _	7.78 _	26.37 _
46	CDC13 - 17.16(1H,s); 7.60(1H,d); 7.13(1H,d); 6.96(1H,dd); 3.30(3H,s); 2.44(3H,s); 2.13(1H,pentet); 1.13(4H,m)	C15H15BrN2O2 335.21	53.75 _	4.51 _	8.36 _	23.84 _
47	CDC13 - 15.82(1H,s,OH); 7.57(1H,s,-NH); 7.31-7.26(3H,m,aromatic); 2.75(2H,q,J=6Hz,ethyl -CH2); 2.18-2.08(1H,m,cyclopropyl 1-H); 1.36-1.10(4H,m,cyclopropyl); 1.24(3H,t,J=7.6Hz,ethyl -CH3)	C15H15ClN2O2 290.75	61.97 _	5.20 _	9.63 _	12.19 _
48	發明說明	C14H12N2O4 272.26	61.76 _	4.44 _	10.29 _	- _

202487

6
136

五、發明說明 (27)

藥理活性：生化實驗方法試驗 1鹿角菜引起之老鼠足掌浮腫 (PO-R)

使每群 (6-12隻) 老鼠 (CFHB 雄性, 體重 160-180克) 口服試驗化合物或對照之攜體後, 自右後足底肉趾注入 1 毫克鹿角菜 / 0.2 毫升鹽水溶液。在對照的足掌注入空白的鹽水。3 小時後, 評估足掌浮腫反應。

試驗 2"延遲型過敏" 白鼠之足掌浮腫 (DTH-M)

使每群 (8至 10隻) 白鼠 (雄性 CD-1, 體重 25-30克) 由皮下注入 1 毫克 "甲基化牛血清蛋白" (MBSA) / 0.2 毫升鹽水和 "佛羅因德氏" 完全輔劑 (FCA) 之乳化液引起過敏。對照群則只注入鹽水 / FCA 乳化液。過敏化 7 天後自右後足底肉趾注入 0.1 毫克 MBSA / 0.05 毫升鹽水, 又經 1 天後, 評估 DTH 足掌浮腫反應。對照的足掌則只注入空白的鹽水。在注入 MBSA 一小時前, 6 小時後, 以及第 4, 5, 6, 天口服一次, 在第 7 天口服兩次試驗化合物或對照攜體。

試驗 3延遲型過敏老鼠之足掌浮腫 (DTH-R)

使每群 (8至 12隻) 老鼠 (CFHB 雄性, 體重 160-180克) 由尾巴基部皮下注入 0.1 毫升 FCA, 引起過敏。對照群則注入佛羅氏不完全輔劑。過敏化第 7 天自右後足底肉趾注入 0.4 毫克結核菌萃取抗原 / 0.2 毫升鹽水, 又經 24 小時

五、發明說明 (28)

後，評估 DTH 足掌浮腫反應。對照足掌則只注入空白的鹽水。

在注入抗原的前 1 小時，6 小時後，以及第 4, 5, 6 天口服一次及在第 7 天口服兩次試驗化合物。

試驗結果列於表 II。劑量單位為毫克 / 仟克口服。

.....
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

.....裝.....訂.....線.....

表 II

例	試驗 1		試驗 2		試驗 3	
	% 抑制率	劑量	% 抑制率	劑量	% 抑制率	劑量
1	17	(50)	85	(30)	53	(10)
2	63	(50)	55	(100)	25	(50)
3	43	(50)	4	(100)	-1	(50)
4	31	(50)	58	(100)	19	(50)
5	44	(50)	79	(30)	46	(10)
6	12	(50)	76	(30)	74	(3)
7	32	(50)	64	(30)	61	(3)
8	17	(50)	69	(30)	53	(3)
9	39	(50)	85	(30)	104	(3)
10	32	(50)	64	(30)	30	(10)
11	35	(50)	86	(100)	66	(50)
12	48	(50)	47	(30)	39	(10)
13	31	(50)	79	(100)	22	(10)

五、發明說明 (>9)

Λ 6
B 6

202427

..... (請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表 II (續)

例	試驗 1		試驗 2		試驗 3	
	%	劑量	%	劑量	%	劑量
14	-26	(50)	74	(100)	49	(10)
15	34	(50)	54	(30)	67	(50)
16	46	(50)	87	(30)	68	(10)
18	26	(50)	73	(30)	47	(10)
19	24	(50)	37	(30)	64	(50)
20	31	(50)	41	(30)	42	(10)
25	38	(50)	81	(30)	59	(10)
26	-4	(50)	58	(100)	30	(10)
27	32	(50)	62	(30)	41	(10)
28	2	(50)	66	(30)	50	(10)
30	8	(50)	47	(10)	23	(30)
33	7	(50)	90	(3)	39	(30)

五、發明說明 (30)

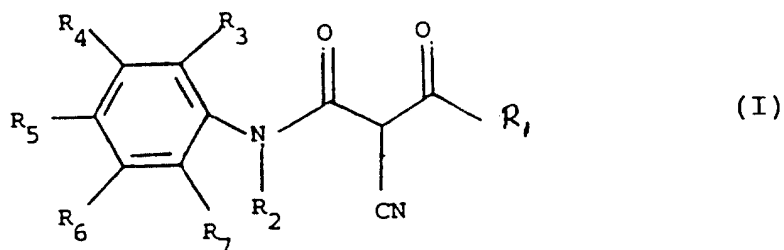
A 6
B 6

202487

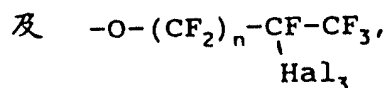
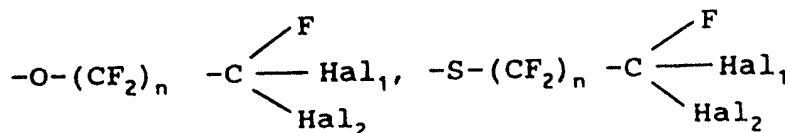
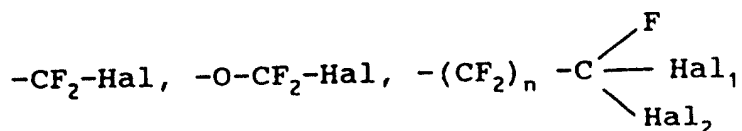
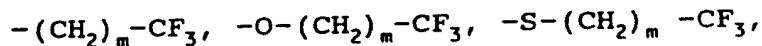
四、中文發明摘要(發明之名稱：

3-環丙烷-丙醯胺衍生物

具有消炎活性之化合物(I)及其加鹼鹽：

式中 R_1 係 $C_3 - 6$ 環烷基； R_2 係氫原子或 $C_1 - 3$ 烷基；

R_3, R_4, R_5, R_6 及 R_7 可為相同或不同，係氫原子，鹵原子，腈基，疊氮基， $-NO_2$ ，直鏈或分枝 $C_1 - 6$ 烷基，直鏈或分枝 $C_1 - 6$ 烷氧基， $C_1 - 6$ 烷硫基， COR' 基(其中 R' 係經基， $C_1 - 3$ 烷基或烷氧基)，或選自



附註：本案已向 英 國(地區) 申請專利，申請日期：1991.3.15. 案號：9105516.0
英 1990.10.30. 9023535.9

四、中文發明摘要(發明之名稱：

(其中 m 係 0, 1, 2 或 3; n 係 1, 2, 或 3; Hal, Hal_1, Hal_2 及 Hal_3 可為相同或不同, 各為鹵原子); 或

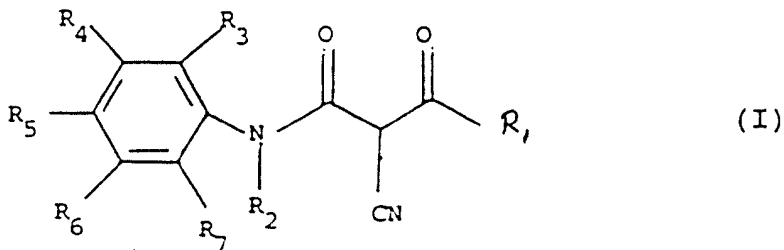
R_4 及 R_5 一起係 $-O-CH_2-O-$, 而 R_3, R_6 及 R_7 係如前述者。

本發明提供其製法, 用於製程中之中間體及其藥劑組成物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要(發明之名稱: 3-cycloalkyl-propanamide derivatives)

Compounds of formula (I)



附註: 本案已向

國(地區)申請專利, 申請日期:

案號:

202487

公告本

修正
補充
82年1月18日

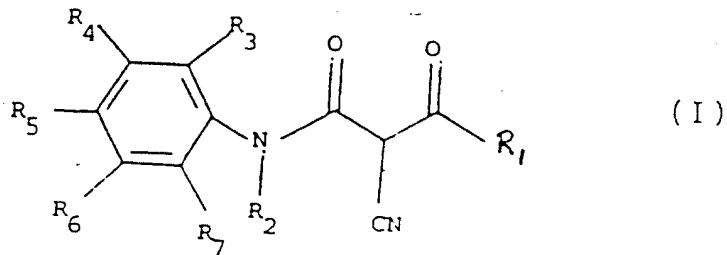
A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

第 80109166 號「3-環烷基-丙酰胺衍生物」專利案

(82年2月修正)

1. 如下列化合物 (I) 及其鹼加成鹽：

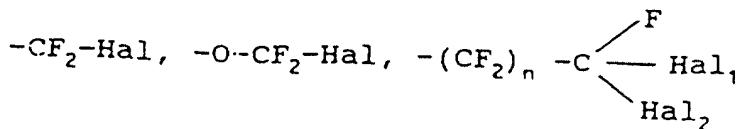
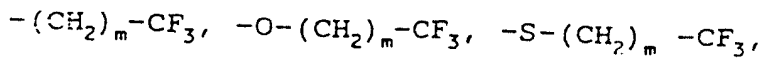


式中 R_1 係 $C_3 - 6$ 環烷基；

R_2 係氫原子或 $C_1 - 3$ 烷基；

R_3 及 R_7 之一取代基表氫原子或 $C_1 - 4$ 烷基，另一取代基表氫原子；

R_4, R_5 及 R_6 之一取代基表氫原子，其它二個可為相同或不同，各係氫原子，鹵原子，腈基， $-NO_2$ ，直鏈或分枝(原子，鹵原子，腈基， $-NO_2$ ，直鏈或分枝) $C_1 - 6$ 烷基，直鏈或分枝 $C_1 - 6$ 烷氧基， $C_1 - 6$ 烷硫基，COR'基(其中 R' 係羥基， $C_1 - 3$ 烷基或烷氧基)，或選自



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

(其中 m 係 0, 1, 2 或 3; n 係 1, 2, 或 3; Hal, Hal_1, Hal_2 及 Hal_3 可為相同或不同, 各為鹵原子); 或 R_4 及 R_5 一起係 $-O-CH_2-O-$, 而 R_3, R_6 及 R_7 係如前述者。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物, 式中 R_3, R_4, R_5, R_6 及 R_7 可為相同或不同, 係氫, 氟, 氯, 溴或碘原子, 甲基, 乙基, 第三丁基, 甲氧基, 甲硫基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 三氟甲硫基, 五氟乙基, 溴二氟甲氧基, 乙基, 羧基, 甲氧羰基, 硝基, 或膦基; 或 R_4 及 R_5 一起係 $-O-CH_2-O-$, 而 R_3, R_4 及 R_7 如前述; R_2 係氫原子或甲基, 及 R_1 如申請專利範圍第 1 項中所述者。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物, 式中

R_1 係環丙基;

R_2 係氫原子或甲基;

R_3, R_4, R_5, R_6 及 R_7 可為相同或不同, 係氫, 氟, 氯或碘原子, 甲基, $-NO_2$ 或 $-CF_3$ 者。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物, 選自:

1-(4-硝基胺基甲醛)-2-環丙基-2-氟丙腈;

1-(4-氟基胺基甲醛)-2-環丙基-2-氟丙腈;

1-(4-氯-3-甲胺基甲醛)-2-環丙基-2-氟丙腈;

1-(3-甲基-4-三氟甲胺基甲醛)-2-環丙基-2-氟丙腈;

1-(4-氟-3-甲胺基甲醛)-2-環丙基-2-氟丙腈;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

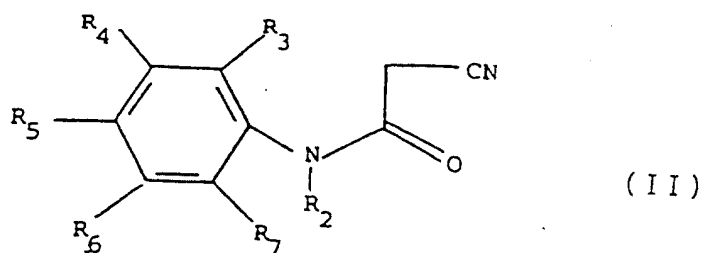
裝

訂

線

六、申請專利範圍

5. 一種製備如申請專利範圍第 1 項所述之化合物 (I) 之方法，係由化合物 (II) 中所列舉者



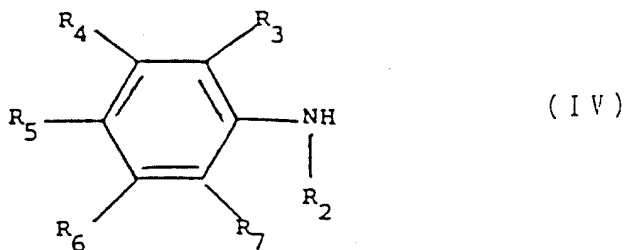
(式中 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 及 R_7 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所定義) 和氫化鈉，必要時在觸媒如咪唑之存在下反應，接著使所得中間體和化合物 (III) 反應得之，



式中 Hal 係鹵原子，而 R_1 如申請專利範圍第 1 項中所述；必要時，依常法使所得化合物 (I) 轉變成鹼加成鹽。

6. 根據申請專利範圍第 5 項之製法，其中如申請專利範圍第 5 項之化合物 (II) 和氫化鈉之反應在無水四氫呋喃中進行。
7. 根據申請專利範圍第 5 項之製法，其中如申請專利範圍第 5 項之化合物 (II) 是由下列化合物 (IV)

六、申請專利範圍



(式中 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 及 R_7 如第 1 項中所述) 和下列化合物(V)或其官能衍生物反應而得。



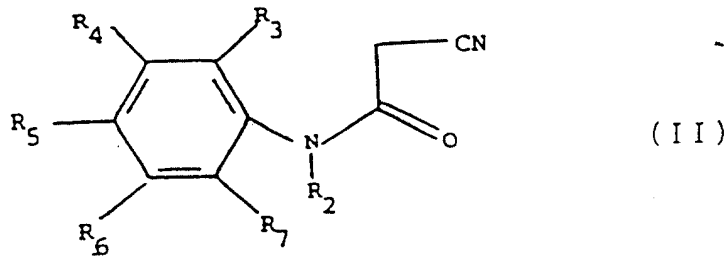
8. 根據申請專利範圍第 7 項之製法，其中如申請專利範圍第 7 項之化合物 (IV) 和化合物 (V) 或其官能衍生物之反應在二異丙基碳化二亞胺或二環己基碳化二亞胺之存在下，於無水有機溶劑如四氫呋喃或二氯甲烷中進行。
9. 根據申請專利範圍第 7 或 8 項之製法，其中如申請專利範圍第 7 項之化合物 (V) 之官能衍生物是氰乙醯氯。
10. 根據申請專利範圍第 9 項之製法，其中氰乙醯氯是由氰醋酸和五氯化磷現場製得。
11. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其藥理許可鹼加成鹽，可用為藥物者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

六、申請專利範圍

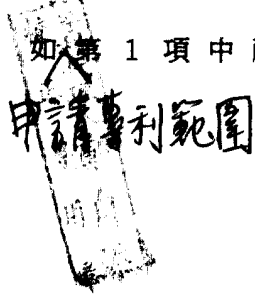
- 12. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其藥理許可鹼加成鹽，係用於製造消炎藥之用。
- 13. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其藥理許可鹼加成鹽，係用於製造藥物以治療風濕關節炎及免疫性或非免疫性之慢性發炎之用。
- 14. 一種用作治療風濕關節炎及免疫性或非免疫性之慢性發炎的藥學組成物，其係含有至少一種如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物或一種藥理可接受鹼加成鹽，一種或多種藥理可接受攜體，稀釋劑及 / 或賦形劑。

15. 如下列化合物 (II) :



式中 R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 及 R_7 如第 1 項中所述。

16. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物，式中 R_3, R_6 及 R_7 各為氫原子， R_4 係甲基； R_5 如第 1 項中所述，但不是氯原子及甲基者。



裝 訂 線