

申請日期	89.3.23
案 號	89102769
類 別	C07D 207/32, 401/06, A61K 31/40, 31/4164, A61P 25/00, C07D 521/00

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 562797

一、發明 名稱	中 文	用於治療神經病疼痛之芳醯基胺醯基吡咯類
	英 文	Aroyl aminoacyl pyrroles for use in the treatment of neuropathic pain
二、發明 創作人	姓 名	1. 卡爾遜 (John R. Carson) 2. 皮提斯 (Philip M. Pitis) 3. 羅吉斯 (Kathryn E. Rogers)
	國 籍	1.-3. 皆美國籍
	住、居所	1. 美國賓州諾利斯市瑞頓大道 551 號 551 Rittenhouse Blvd., Norristown, PA 19403, USA 2. 美國賓州北威爾斯市日出大道 108 號 108 Sunrise Drive, North Wales, PA 19454, USA 3. 美國賓州奧杜邦市雷德街 4036 號 4036 Redwing Lane, Audubon, PA 19403, USA
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商奧素—麥尼爾醫藥公司 Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州瑞坦公路二〇二號 Rt. 202, P.O. Box 300, Raritan, NJ U.S.A.
	代 表 人 姓 名	哈強生 (John W. Harbour)

裝

訂

線

A6
B6

美 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☒有 ☐無主張優先權
西元 1999 年 2 月 18 日 60/120,477

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

五、發明說明（ 1 ）

本發明之範圍

本發明係關於用來治療神經病疼痛之化合物。再特別的，本發明係關於用來治療神經病疼痛之芳醯基胺醯基吡咯類。

本發明之背景

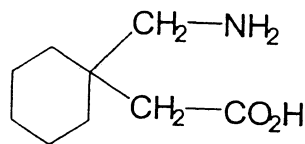
神經病疼痛一詞所涵蓋之狀態形成一持續需要藥物之範圍。

神經病疼痛係定義為在周邊或中樞神經系統因異常軀體感覺的進行所造成的疼痛。慢性或虛弱狀態，例如帶狀疱疹後神經痛及幻肢徵候群，係歸屬為神經病疼痛。此等狀態係廣泛的且造成不必要的疼痛與苦難。再者，現行治療神經病疼痛之方法經常不適當且造成龐大的醫藥費用。

抗驚厥劑曾廣泛的被建議來治療神經病疼痛，那定阿托，等，家巴潘汀（Gabapentin）對於周邊及中樞神經病疼痛徵候群之不同組成的效用：研究導引，Fr. Eur. Neurol. 1998, 40(4), 191-200。此等化合物被認為對於撕裂性，槍傷疼痛具有功效。家巴潘汀對於進行之自發性疼痛可誘發溫和且統計上具顯著意義之緩解，其對於降低陣發性疼痛特別有效且對於拂拭所誘發及冷所導致的異常性疼痛（對於一般無害刺激的疼痛反應）具顯著的效果。相對的，並未觀察到有對於檢測及對靜態機械性及熱刺激之痛苦之境的效應。該研究建議家巴潘丁會優先的抵抗高度疼痛（對於一般疼痛刺激促成較大的回應）及／或對抗異常性疼痛

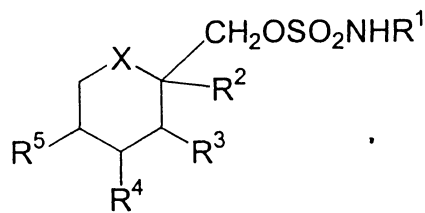
五、發明說明 (2)

且對於因周邊神經傷害或中樞神經損傷所造成的疼痛同樣的有效。



家巴潘汀

其他抗驚厥劑可用於治療神經病疼痛，理查 P.閃克等，用於治療神經病疼痛之抗驚厥劑，美國專利號碼 5,760,007。如同此參考文獻中所揭示者，由用來評估抗驚厥劑托品瑞美 (topiramate) 於動物模式之神經病疼痛之效用所進行之研究可得到於治療神經病疼痛之藥理活性的證明。



托品瑞美

再者，具抗驚厥療效之組成物及無毒性 NMDA(N-甲基-D-門冬胺酸鹽)拮抗劑於減輕神經病疼痛之量時顯示出可阻斷 NMDA 受體活化作用之主要細胞內的結果，法蘭克 S.卡索等，用來治療神經病疼痛之含有抗驚厥劑及

五、發明說明 (3)

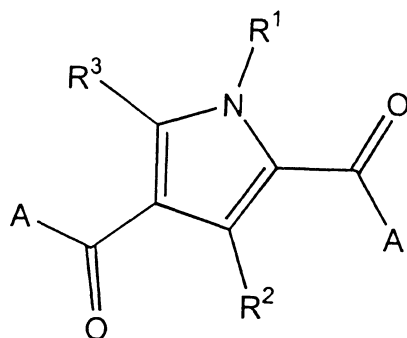
NMDA 受體拮抗劑之醫藥組成物，WIPO 專利號碼 98/07447。此參考文獻教示這些抗驚厥劑之用途如同適用於此組合之用途：拉莫川吉 (lamotrigine)，家巴潘汀，丙戊酸，托品瑞美，法莫替丁，苯巴比妥，二苯內醯脲，雙苯內醯脲，甲基苯乙妥因，乙基苯妥因，甲基苯巴比妥，去氧苯巴比妥，胺甲醯苯草，乙琥胺，甲琥胺，苯琥胺，三甲唑啉烷二酮，苯並二氮草類，芬那西胺 (phenacemide)，乙醯醋胺，普佳拜 (progabide)，氯硝安定，二丙戊酸鈉，硫酸鎂注射液，甲阿比妥 (metharbitd)，對甲雙酮，雙苯內醯脲鈉，丙戊酸鈉，可魯巴薩 (clobazam)，硫嚙嗪，苯妥因，二苯安 (diphenylan) 及 L-5-羥基色胺酸。

本發明之芳醯基胺醯基吡咯化合物先前已被揭示並經教示為有用的抗驚厥劑，理查 J.卡莫辛，約翰 R.卡森，菲立浦 M.皮提斯，抗驚厥之芳醯基胺醯基吡咯類，美國專利號碼 5,332,736。然而，本發明之化合物於先前並未顯示出可有效的治療神經病疼痛。本發明之一目的係在教導一種利用根據本發明化合物來治療神經病疼痛的方法。

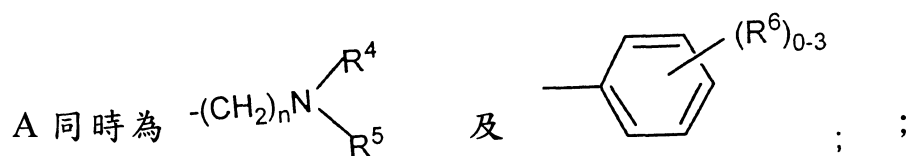
本發明之摘要說明

簡言之，本發明係在提供一種治療神經病疼痛的方法，其包括將含於製藥上可接受之載體之有效量的下式活性化合物給藥至罹患此等狀況之哺乳類之步驟：

五、發明說明 (4)



其中，



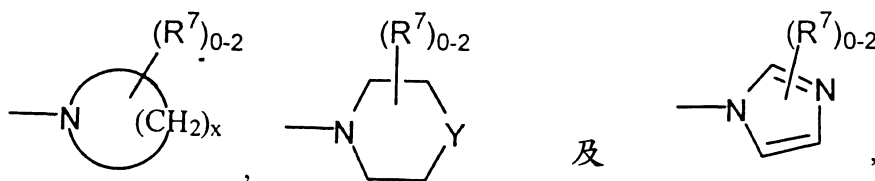
n 為由 1 至 5 之整數；

R¹ 為選自包含 H 及 C₁₋₄ 烷基之基團；

R² 及 R³ 為選自包含 H 及 C₁₋₄ 烷基之基團；

R⁴ 及 R⁵ 各自獨立選自包含 H, C₁₋₄ 烷基, 苯基 C₁₋₄ 烷基及經取代之苯基 C₁₋₄ 烷基, 其中取代基係位於苯基上且係選自包含甲基及甲氧基之基團, 或替代的,

與該氮一起稠合形成一選自包含下列基團之雜環基：



其中, Y 為 S 或 O, x 為 3 至 7 且 R⁷ 為選自包含甲基及羥基甲基之基團；且

五、發明說明 (5)

R^6 為選自包含鹵素， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，羥基，硝基，胺基， C_{1-4} 醯基胺基，氰基，三鹵素 C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷基磺醯基， C_{1-4} 烷基亞磺醯基，及 C_{1-4} 醯基之基團，包括其製藥上可接受的酸加成鹽類。

本發明之詳細說明

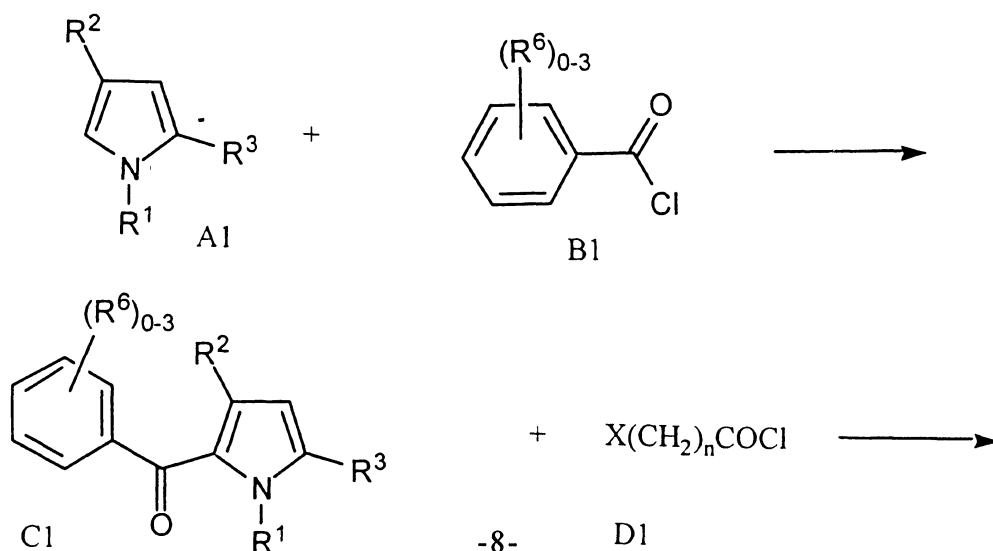
本發明用於治療神經病疼痛之化合物可分為兩大類，苯甲醯基位於 2-位置者及苯甲醯基位於 4-位置者。兩大類化合物可藉基本上相同的反應略圖之變化來製備。

略圖 1 係舉例說明具苯甲醯基於 2-位置之化合物的製法。參閱略圖 1，於第 1 個步驟中，一簡單的吡咯 A1 係用適當的經取代之苯甲醯氯 B1 予以醯化而生成苯甲醯基吡咯 C1。此醯化反應之進行係簡單的藉著將苯甲醯氯及吡咯於一非質子的溶劑中加熱，接著藉由與一二元胺進行反應及用 HCl 進行萃取而移除過量的苯甲醯氯。典型可使用之非質子的溶劑為芳族烴類，例如，苯，甲苯，二甲苯，氯苯，硝基苯等；鏈烷烴類，例如，甲基環己烷，辛烷等；鹵化碳類，例如，甲基氯，氯仿，四氯乙烷等；醚類，例如，二乙醚，二甘醚 (diglyme) 等；酮類，例如，甲基乙基酮，環己酮等；酯類，例如，丁酸乙酯等；硝基烷類，例如，硝基丙烷等；或二硫化碳。醯化反應之溫度會根據所要的反應速率及吡咯 A1 之取代基而變化。該醯化反應較好在由 50 至 250°C 之溫度間進行反應。適當的二元胺為二甲基-3-氨基丙基胺。於其中 R^1 為氫之情形時，該醯化反應，如同所述，不會產生所要的產量。於此情形時，可便利的使用丁懷特及 G.麥吉瑞，有機化學期刊，

五、發明說明(6)

Vol.42 第 42-48 頁，1977 中採用的醯化作用。接著，苯甲醯基吡咯 C1 之 4-位置係於一弗瑞迪-克來福特反應中用醯基氯 D1 予以醯化而生成 2-苯甲醯基-4-烷醯基吡咯 E1。該弗瑞迪-克來福特反應之進行係藉著將羧酸氯 D1，其中 X 為 Cl，Br 或 I，與產物 C1 於一溶劑中用一弗瑞迪-克來福特試劑予以回流，接著用 HCl 處理並將溶劑蒸發。適當的弗瑞迪-克來福特試劑包括氯化鋁，氯化鋅，BF₃ 或 TiCl₄。適當的溶劑包括二氯甲烷，1,2-二氯乙烷，四氯化碳或氯仿。回流之溫度可在 30 及 150°C 之間變化。當其中 R⁶ 為胺基時，進行弗瑞迪-克來福特反應之結果並不佳。因此，其應用熟知之保護基予以保護或以一適當的先質取代基存在，例如，硝基，其可於之後轉化為胺基。於第 3 個反應中，2-苯甲醯基-4-烷醯基吡咯 E1 係用胺 F1 予以胺化而生成所要的 2-苯甲醯基-4-胺基烷醯基吡咯 G1。該胺化反應係藉著將反應物 E1 及 F1 單純的或於一溶劑中在由 40 至 120°C 溫度間且宜在由 50 至 90°C 溫度間加熱而進行。所使用的適當溶劑包括乙醇，異丙醇或甲苯。

略圖 1



-8-

D1

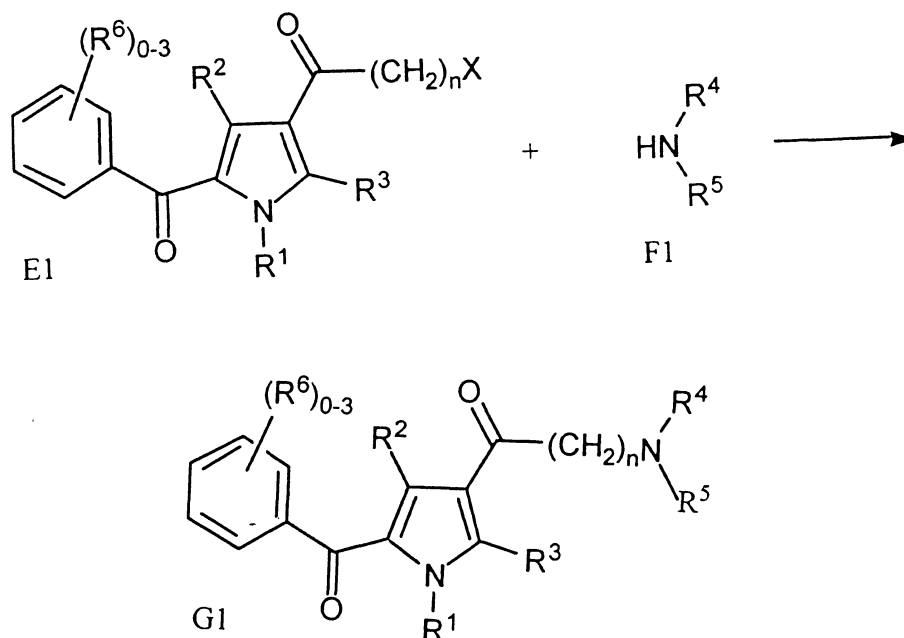
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

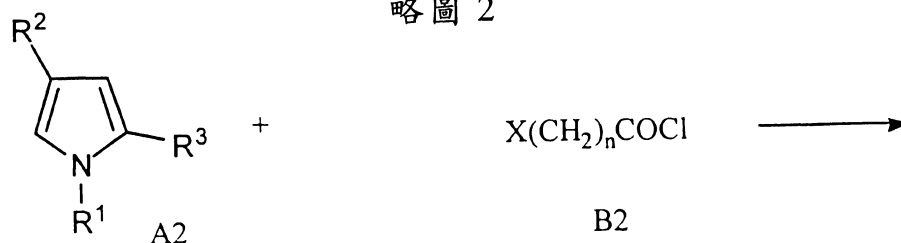
線

五、發明說明 (7)

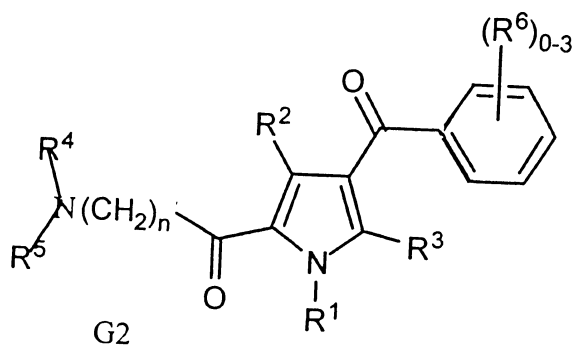
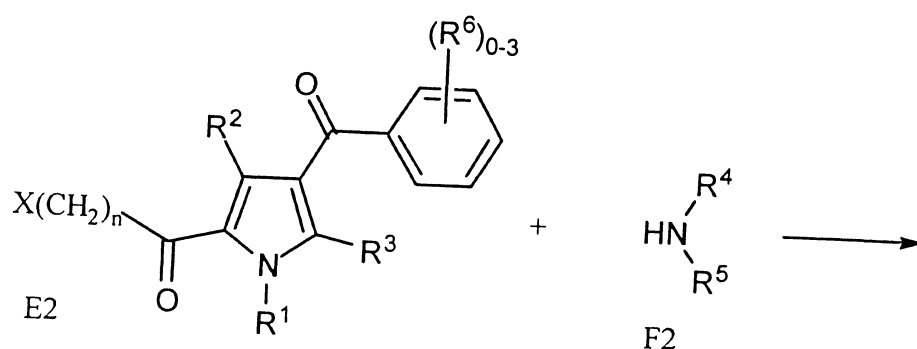
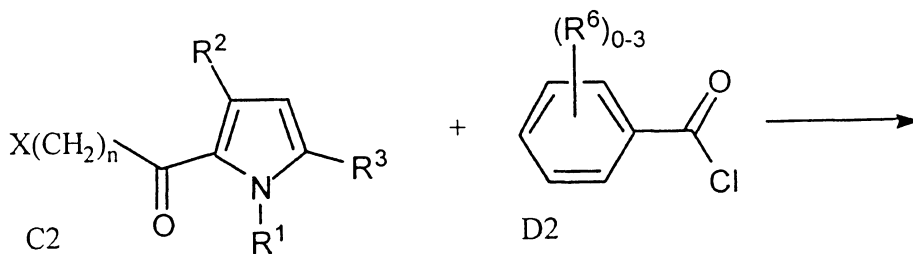


略圖 2 係舉例說明具苯甲醯基於 4-位置之化合物的製法。除了特定的反應物外，略圖 2 之每個步驟與略圖 1 之相關步驟於其反應及說明上完全相類同。參閱略圖 2，於第 1 個步驟中，一簡單的吡咯 A2 係用適當的經取代之烷醯基氯 B2 予以醯化而生成烷醯基吡咯 C2。接著，烷醯基吡咯 C2 之 4-位置係於一弗瑞迪-克來福特反應中用苯甲酸氯 D2 予以醯化而生成 2-烷醯基-4-苯甲醯基吡咯 E2。於第 3 個反應中，2-烷醯基-4-苯甲醯基吡咯 E2 係用胺 F2 予以胺化而生成所要的 2-胺基烷醯基-4-苯甲醯基吡咯 G2。

略圖 2



五、發明說明 (8)



R^1 較宜包括氫，甲基，乙基，正丙基及異丙基。於最佳之化合物中， R^1 為甲基。

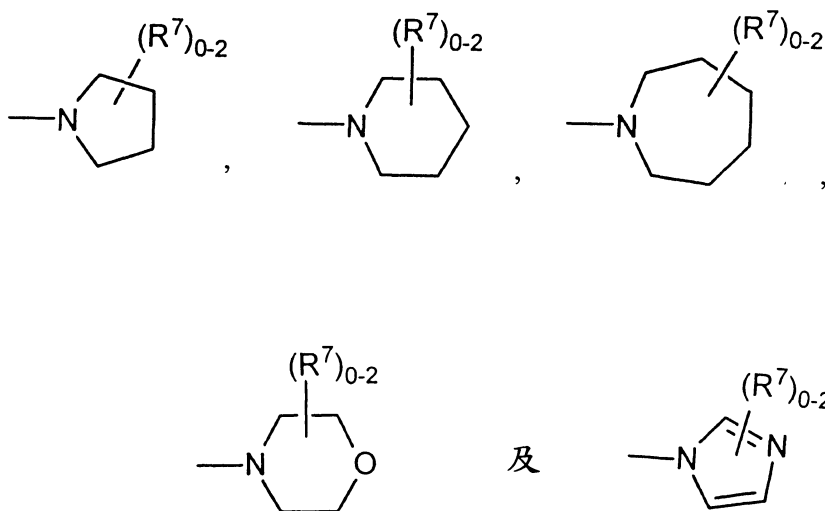
R^2 及 R^3 較宜包括氫，甲基，乙基，正丙基及異丙基。於最佳之化合物中， R^2 及 R^3 為氫及甲基。

R^4 及 R^5 較宜，各自獨立選自，包括氫，甲基，乙

五、發明說明(9)

基，正丙基，異丙基，苄基及 2-苄基乙-1-基，其中苄基環可經選自甲基及甲氧基之取代基單-或二取代。於最佳之化合物中， R^4 及 R^5 ，各自獨立選自，氫，甲基及於一極端例中為苄基。

R^4 及 R^5 當與氮一起稠合並說明時較宜包括：



於最佳之化合物中，與氮一起稠合並說明之 R^4 及 R^5 為六氫吡啶-1-基，吡咯啉-1-基，嗎福啉-1-基及咪唑-1-基。

R^6 較宜包括溴，氯，甲基，乙基，甲氧基，乙氧基，羥基，硝基，胺基，甲醯基胺基，乙醯基胺基，氰基，全氟甲基，3,3,3-三氟丙基，甲基磺醯基，甲基亞磺醯基，甲醯基，及乙醯基。於最佳之化合物中， R^6 不存在，或為甲基或氯。

化合物於此可容易的形成製藥上可接受的酸加成鹽

五、發明說明 (10)

類。此等鹽類包括氫氯酸鹽，硫酸鹽，磷酸鹽，甲烷磺酸鹽，反式丁烯二酸鹽，順式丁烯二酸鹽，檸檬酸鹽，乳酸鹽等。那些精於此方面技藝之人士可容易的知道該酸加成鹽類的適當製備方法及用途。

本發明化合物可用於治療神經病疼痛。化合物於治療神經病疼痛之用途係用動物模式來測定。此模式係由 S.H. 張及 J.M. 張研發並首先敘述，於大鼠內藉節段脊髓神經結紮產生周邊神經痛的實驗模式，疼痛，1992, 50, 355-363 (下文中稱為“張氏模式”)。

將每隻重約 200 克之斯帕克-道利大鼠用異氟烷麻醉。經由背側中線稍左側之切割口露出脊髓神經 L5 節並用 6-0 絲線紮緊。於手術後各個不同時間時，動物用凡菲瑞 (von Frey) 毛髮 (單縷絲，其係校準至於一相當量壓力下呈彎曲，由 0.41 至 15.1 克範圍) 測試機械性異常性疼痛。為了計算腳掌縮回閾值 (PWT)，藉著根據 S.R. 查普蘭，J.W. 波格，T.L. 約克西，於實驗性觸覺異常性疼痛之強度-依賴鈣途徑次型之規則，J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994, 269, 1117-1123 之過程記錄於其時受影響腳掌由分級刺激縮回之壓力而測量觸覺異常性疼痛。正常大鼠可維持至少 15 克之壓力而沒有反應。然而，經過手術之大鼠可回應小至 0.25 克之壓力。如果動物對於施加於受影響腳掌少於 4 克壓力回應以 PWT，該手術被認為成功。

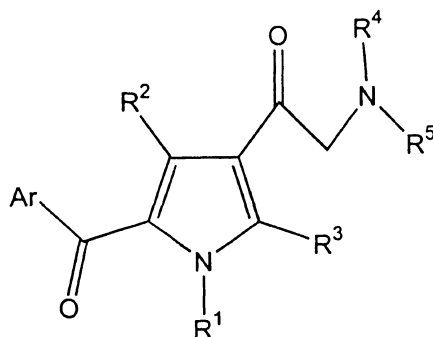
假想手術係包含相似之手術；脊髓神經以目視並未被結紮。這些動物亦測試機械性異常性疼痛且對於大於 15

五、發明說明 (11)

克之施加於同側腳掌之力沒有反應。評估之結果以最大可能功效之百分比 (%MPE) 表示，其計算為於測試時間之 PWT 減去基準值 PWT 除以最大 PWT (15 克) 減去基準值 PWT 乘以 100。

表 1 中所列出之本發明化合物係分別溶解或懸浮於水或羥基丙基甲基纖維素而測試對抗神經病疼痛之活性。將術後 14 至 42 天之間的動物於給藥前禁食過夜。將動物口服給藥並於 4 毫升/公斤之基礎計算給藥體積。所用之篩選劑量為 30 毫克/公斤。

表 1



化合物 #	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁴ , R ⁵	%MPE
9-3	4-ClPh	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -	58
9-4	4-ClPh	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅ , C ₂ H ₅	61
9-32	4-ClPh	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅ , C ₂ H ₅	20
9-39	2,4-Cl ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	19
9-40	4-ClPh	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H, C ₂ H ₅	30 *

於 300 毫克/公斤之劑量給藥

五、發明說明 (12)

“張氏模式”研究之結果於統計上意義重大且可推知本發明化合物於減低神經病疼痛上有效。於治療神經病疼痛時，本發明化合物對-平均成年人係以約 30 至 2000 毫克範圍之每日劑使用，通常為 2 至 4 次分開劑量。一單位劑量中含有約 10 至 500 毫克之活性成份。更通常的，對哺乳類言，治療中含有由約 0.5 毫克/公斤至約 50 毫克/公斤之每日給藥量。

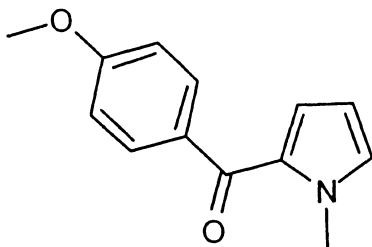
於製備本發明之醫藥組成物時，本發明之一或多種化合物係根據習知製藥上製備化合物技藝與一製藥載體緊密摻和，該載體可根據所要給藥之製劑型式而為多種型式，例如，口服，藉塞藥，或非經腸胃給藥。於製備口服劑量型式之組成物時，可使用任何一般的製藥介質。因此，於口服液態製劑，例如，懸浮液，酏劑及溶液時，適當的載體及添加劑包括水，乙二醇，油類，醇類，香味劑，防腐劑，染劑等；於口服固態製劑，例如，粉末，膠囊及錠劑時，適當的載體及添加劑包括澱粉，糖類，稀釋劑，粒化劑，潤滑劑，黏合劑，崩散劑等。由於其易於給藥，錠劑及膠囊代表最有利的口服劑量單位型式，於此情形時，顯然係使用固態製藥載體。如果想要，錠劑可藉標準技術加上糖衣或腸衣。可製備栓劑，於此情形時椰子油可用作為載體。於非經腸胃給藥時，載體通常包括無菌水，雖然亦可含有其他成份以例如幫助溶解或防腐。亦可製備注射用懸浮液，於此情形時，可使用適當的液態載體，懸浮劑等。

五、發明說明 (13)

本文中之醫藥組成物中，每劑量單位，例如，錠劑，膠囊，粉末，注射液，茶匙劑，栓劑等，含有由約 10 至約 500 毫克之活性成份。

下列實例係提供來說明且非用來限制本發明之範圍。

實例 1



(4-甲氧基苯基)(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-甲酮

將一含有 5 克(0.06 莫耳)N-甲基吡咯及 13.3 克(0.078 莫耳)4-甲氧基苯甲醯氯於 50 毫升無水甲苯之溶液於回流中加熱並用一氫氣流成泡吹過反應混合物過夜。冷卻後，將 40 毫升 20% 3-二甲基胺基丙基胺於 H₂O 加入並將混合物攪拌 45 分鐘。加入二乙醚並將有機溶液用 1N 之 HCl，NaHCO₃，水，食鹽水清洗並乾燥 (MgSO₄)。將溶劑於真空中蒸發並將殘質由乙醇中再結晶出來，得到 3.68 克產物：熔點為 66-68°C；

質譜(CH₄-Cl)m/z=216(M+1)；

NMR(CDCl₃)δ 7.85(d, 2H)；6.9-7.1(d, s, 3H)；6.7(d, 1H)；6.15(d, 1H)；4.1(s, 3H)；3.9(s, 3H)。

五、發明說明 (14)

	C	H	N
$C_{13}H_{13}NO_2$ 之計算值：	72.54	6.09	6.51
實測值：	72.59	6.06	6.43

實例 2

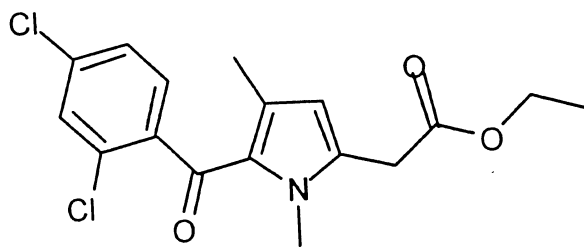
藉著實例 1 之過程，使用適當的芳醯氯代替 4-甲氧基苯甲醯氯，可生成下列產物：

(2-氯苯基)(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-甲酮：熔點為 55-57°C

(1-甲基-1H-吡咯-2-基)(4-硝基苯基)-甲酮：熔點為 148-150°C

(3-氯苯基)(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-甲酮：沸點為 115-116°C

(0.04 Torr)

實例 35-(2,4-二氯苯甲醯基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-2-醋酸乙酯

將一含有 50 克(0.276 莫耳)1,4-二甲基-1H-吡咯-2-醋酸乙酯及 64 克(0.303 莫耳)2,4-二氯苯甲醯氯於 310 毫升二甲苯之溶液於氫氣中回流加熱 4 小時。冷卻後，將一含有 3-二甲基胺基丙基胺於 H_2O 之 20% 溶液加入並攪拌 1 小時。將有機層用 1N 之 HCl 水，食鹽水清洗兩次，並乾燥 ($MgSO_4$)。於真空中將溶劑蒸發，得到一固體，將之由甲

五、發明說明 (15)

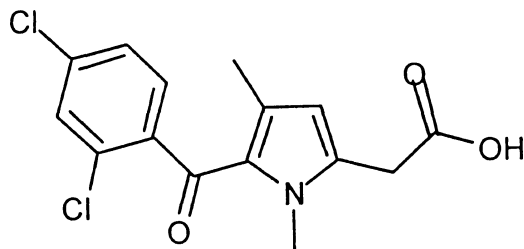
醇中再結晶出來，得到 79.39 克產物：熔點為 90-92℃；

質譜(CI-CH₄)m/z=354(M+1)；

NMR 300MHz(CDCl₃)d 7.5(s, 1H)；7.3(dd, 2H)；6.0(s, 1H)；4.2(q, 2H)；3.9(s, 3H)；3.65(s, 2H)；1.6(s, 3H)；1.25(t, 3H)。

	C	H	N
C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ NO ₃ 之計算值：	57.64	4.84	3.95
實測值：	57.52	4.60	3.80

實例 4



5-(2,4-二氯苯甲醯基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-2-醋酸

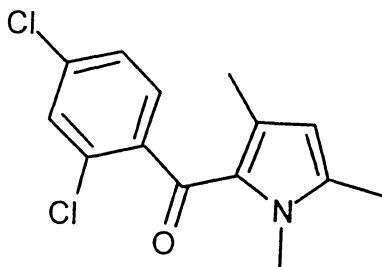
將一含有 2.38 毫升(1.1eq)之 1N NaOH 逐滴加到一含有 76.89 克(0.217 莫耳)5-(2,4-二氯苯甲醯基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-2-醋酸乙酯(3)於 750 毫升無水乙醇之回流溶液中。將混合物於回流中加熱 20 分鐘。將反應倒至 3N 之 HCl/冰中並用二乙醚萃取三次。將有機物用水(兩次)，食鹽水清洗，並乾燥(MgSO₄)。於真空中將溶劑蒸發，得到一褐色油，將之由乙腈中結晶出來，得到 63.05 克產物：熔點為 140-143℃；

質譜(CI-CH₄)m/z=326(M+1)；

五、發明說明 (16)

NMR 300MHz(Me₂SO-d₆)d 7.8(s, 1H) ; 7.6(m, 1H) ; 7.4(m, 1H) ; 6.0(s, 1H) ; 3.8(s, 3H) ; 3.75(s, 2H) ; 1.45(s, 3H)。

	C	H	N
C ₁₅ H ₁₃ Cl ₂ NO ₃ 之計算值：	55.24	4.02	4.29
實測值：	55.47	3.84	4.29

實例 5(2,4-二氯苯基)(1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-基)-甲酮

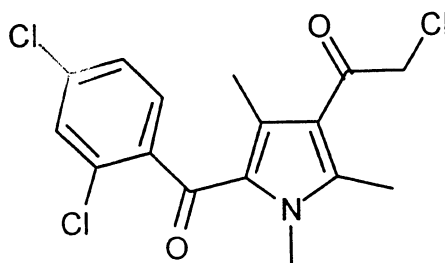
將一含有 62.69 克(0.18 莫耳)5-(2,4-二氯苯甲醯基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-2-醋酸(4)於 550 毫升丙酸之溶液於回流中加熱過夜，然後倒至水中。將溶液用二乙醚萃取三次。將醚溶液連續用 NaHCO₃，水及食鹽水清洗，並乾燥(MgSO₄)。於真空中將溶劑蒸發，得到一褐色固體，將之由甲基環己烷中再結晶出來：熔點為 96-98℃；

質譜(Cl-CH₄)m/z=282(M+1)；

NMR 300MHz(CDCl₃)d 7.5(s, 1H) ; 7.35-7.2(m, 2H) ; 5.8(s, 1H) ; 3.9(s, 3H) ; 2.25(s, 3H) ; 1.6(s, 3H)。

	C	H	N
C ₁₄ H ₁₃ Cl ₂ NO 之計算值：	59.59	4.64	4.96
實測值：	59.79	4.39	4.92

五、發明說明 (17)

實例 6

2-氯-1-[5-(2,4-二氯苯甲醯基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基]-
乙酮

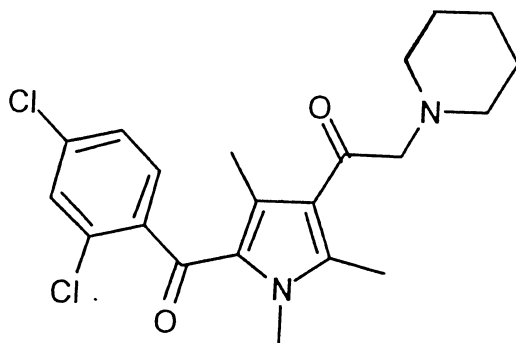
將一含有 48.65 克(0.17 莫耳)(2,4-二氯苯基)(1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-基)-甲酮(5)於 480 毫升 1,2-二氯乙烷之溶液於冰浴中冷卻並將 53.5 克(0.425 莫耳)之 AlCl_3 分四次加入。將一份 33.5 毫升(0.425 莫耳)氯乙醯氯逐滴加入。移除冰浴並將反應於氫氣中攪拌 3 小時。加入 10 克 AlCl_3 之樣品並將反應攪拌過夜。將混合物倒至 1N 之 HCl /冰中並將有機層分離。將含水層用二氯甲烷萃取兩次。將有機物合併並用水， NaHCO_3 ，水，食鹽水清洗，並乾燥(MgSO_4)。於真空中將溶劑蒸發並將殘質由甲基環己烷中再結晶出來，得到 53.50 克產物：熔點為 100-102°C；

質譜($\text{Cl}-\text{CH}_4$) $m/z=358(\text{M}+1)$ ；

NMR 300MHz(CDCl_3)d 7.55(s, 1H)；7.4(s, 2H)；4.4(s, 2H)；3.7(s, 3H)；2.5(s, 3H)；1.9(s, 3H)。

	C	H	N
$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 之計算值：	53.58	3.93	3.91
實測值：	53.48	3.81	3.93

五、發明說明 (18)

實例 7

1-[5-(2,4-二氯苯甲醯基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基]-2-(1-六氫吡啶基)-乙酮

將一含有 8.0 克(0.022 莫耳)2-氯-1-[5-(2,4-二氯苯甲醯基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基]-乙酮(6)及 4.64 毫升(0.066 莫耳)六氫吡啶於 130 毫升 2-丙醇之溶液於回流中加熱 1.5 小時。將反應冷卻並於真空中將溶劑蒸發。將殘質於二乙醚及水之間分佈並將有機溶液用 1N 之 HCl 萃取兩次。藉過濾法移除固體並將濾液用碳酸氫鈉予以鹼化。將混合物用二乙醚萃取並將醚溶液用水，食鹽水清洗並乾燥(MgSO₄)。於真空中將溶劑蒸發。將產物轉化為氫氯酸鹽並由 2-丙醇中再結晶出來，得到 5.97 克產物：熔點為 177-179°C；

質譜(Cl-CH₄)m/z=393(m+1)；

NMR 300MHz(Me₂SO-d₆)δ 7.85(s, 1H)；7.6-7.5(m, 2H)；4.7(s, 2H)；3.8(s, 3H)；3.6-3.4(m, 2H)；3.2-3.0(m, 2H)；2.6(s, 3H)；2.0(br s, 4H)；1.8(s, 3H)。

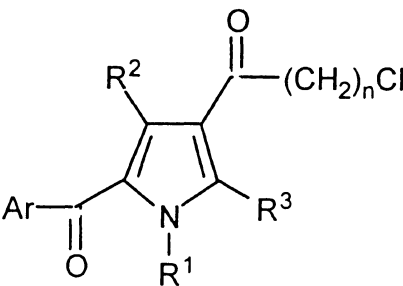
C H N

五、發明說明 (19)

$C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_2$ 之計算值：	55.22	5.87	6.05
實測值：	55.06	5.89	6.05

實例 8

使用實例 1 之過程並採用適當的芳基吡咯基甲酮代替 (2,4-二氯苯基)(1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-基)-甲酮及適當的 y-氯醯基氯代替氯乙醯基氯可得下列產物(8-1 至 8-9)：



號碼	Ar	R1	R2	R3	n
8-1	p-ClPh	CH3	H	H	1
8-2	p-ClPh	CH3	CH3	CH3	1
8-3	o-ClPh	CH3	H	H	1
8-4	p-CH3OPh	CH3	H	H	1
8-5	p-NO2Ph	CH3	H	H	1
8-6	m-ClPh	CH3	H	H	1
8-7	p-ClPh	H	H	H	1
8-8	p-ClPh	CH3	H	H	3
8-9	p-Cl	CH3	CH3	CH3	4

其說明如下：

五、發明說明 (20)

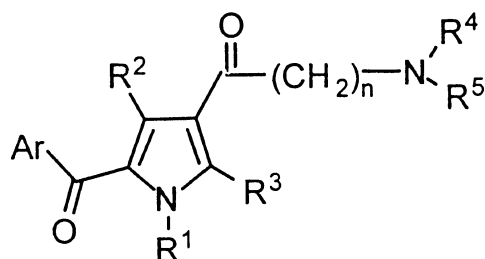
號碼	熔點 °C	產率 %	化學式	計算值/ 實測值
8-1	163	68.1	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂	C,56.78; H,3.74; N,4.73 C,56.63; N,8.82; N,4.63
8-2	141-143	31	C ₁₆ H ₁₅ Cl ₂ NO ₂	C,59.28; H,4.66; N,4.32 C,59.32; H,4.73; N,4.33
8-3	121-124	91	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂	C,56.78; H,3.74; N,4.73 C,56.72; H,3.66; N,4.70
8-4	157-159	90	C ₁₅ H ₁₄ ClNO ₂	C,61.76 H,4.84;N,4.80 C,61.51; H,4.70; N,4.69
8-5	173-176	60	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O ₄	C, 54.83; H,3.61; N,9.1 C,55.11; H,3.70; N,9.10
8-6	116-119	67	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂	C,56.78; H,3.74; N,4.73 C,56.87; H,3.83; N, 4.77
8-7	196-197	91	C ₁₃ H ₉ Cl ₂ NO ₂	C, 55.35; H,3.22; N,4.96 C,55.76; H,2.84; N,4.86
8-8	95-97	39	C ₁₆ H ₁₅ Cl ₂ NO ₂	C,59.28; H,4.66; N,4.32 C,59.44; H,4.24; N4.24
8-9	60-65	79	C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂	C,62.30; H,5.78; N,3.82 C,62.35; H,5.74; N,3.75

實例 9

使用實例 7 之過程且採用適當 1-(5-芳醯基吡咯-3-基)-y-氯烷酮代替 2-氯-1-[5-(2,4-二氯苯甲醯基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基]-乙酮且用適當的胺代替六氫吡啶，可得到下列產物(9-1 至 9-38)：

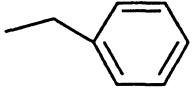
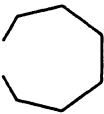
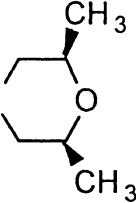
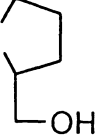
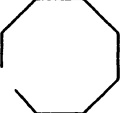
其說明如下：

五、發明說明 (21)



號碼	n	R ¹	R ² /R ³	R ⁴ /R ⁵	Ar
9-1	1	CH ₃	H/H		p-ClPh
9-2	1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃		p-ClPh
9-3	1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃		p-ClPh
9-4	1	CH ₃	H/H	CH ₂ CH ₃ / CH ₂ CH ₃	p-ClPh
9-5	1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃		p-ClPh
9-6	1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃		p-ClPh
9-7	1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	H/ 	p-ClPh
9-8	1	CH ₃	H/H		p-ClPh

五、發明說明 (22)

9-9	1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	CH ₃ /		p-ClPh
9-10	1	CH ₃	H/H			o-ClPh
9-11	1	CH ₃	H/H			p-ClPh
9-12	1	CH ₃	H/H			o-ClPh
9-13	1	CH ₃	H/H			p-ClPh
9-14	1	CH ₃	H/H	1-金剛烷基		o-ClPh
9-15	1	CH ₃	H/H			p-ClPh
9-16	1	CH ₃	H/H			p-ClPh
9-17	1	CH ₃	H/H			p-OCH ₃ Ph
9-18	1	CH ₃	H/H			p-OCH ₃ Ph

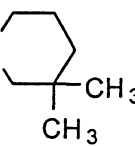
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

9-19	1	CH ₃	H/H		o-ClPh
9-20	1	CH ₃	H/H		p-NO ₂ Ph
9-21	1	CH ₃	H/H		p-NO ₂ Ph
9-22	1	CH ₃	H/H		p-ClPh
9-23	1	CH ₃	H/H		m-ClPh
9-24	1	CH ₃	H/H		m-ClPh
9-25	1	CH ₃	H/H		m-ClPh
9-26	1	H	H/H		p-ClPh
9-27	1	H	H/H		p-ClPh
9-28	1	CH ₃	H/H	H / CH ₂ CH ₃	p-ClPh
9-29	1	CH ₃	H/H	CH ₂ CH ₃ / CH ₂ CH ₃	p-OCH ₃ Ph
9-30	1	CH ₃	H/H		p-ClPh

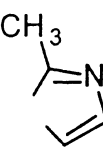
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

9-31	1	CH ₃	H/H		p-ClPh
9-32	1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	CH ₂ CH ₃ / CH ₂ CH ₃	p-ClPh
9-33	1	CH ₃	H/H		p-OCH ₃
9-34	1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	CH ₂ CH ₃ / CH ₂ CH ₃	2,4-diClPh
9-35	1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	CH ₃ / CH ₃	2,4-diClPh
9-36	1	CH ₃	H/H		p-ClPh
9-37	4	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	CH ₂ CH ₃ / CH ₂ CH ₃	p-ClPh
9-38	4	CH ₃	CH ₃ /CH ₃		p-ClPh
9-39	1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃		2,4-diClPh
9-40	1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	H / CH ₂ CH ₃	p-ClPh

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (25)

其說明如下：

號碼	熔點 °C	化學式	計算值 / 實測值	Rxn 溶劑
9-1	114-116	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂	66.18, 6.14, 8.12 66.45, 6.12, 7.9	單純
9-2	96-98	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₃	64.08, 6.18, 7.47 64.14, 6.16, 7.38	i-PrOH
9-3	102-104	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₂	61.62, 6.40, 6.84 61.58, 6.67, 6.64.	EtOH
9-4	182-185	C ₁₈ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ - HCl	58.54, 6.01, 7.51 58.57, 6.00, 7.66.	EtOH
9-5	115-117	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	66.94, 6.46, 7.81. 67.10, 6.40, 7.76.	i-PrOH
9-6	195-197	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₂	64.14, 5.10, 11.81 64.02, 4.99, 11.75.	i-PrOH
9-7	210-213	C ₂₆ H ₂₉ ClN ₂ O ₄ - HCl	61.78, 5.98, 5.54 61.70, 5.92, 5.48	i-PrOH
9-8	131-135	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	62.41, 5.53, 8.09 62.44, 5.91, 8.05.	i-PrOH
9-9	155-156	C ₂₄ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ - C ₂ H ₂ O ₂ **	62.59, 5.45, 5.54 62.56, 5.62, 5.61	i-PrOH
9-10	169-171	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ - C ₄ H ₄ O ₄ *	59.94, 5.47, 6.08 59.68, 5.40, 5.98	i-PrOH

五、發明說明 (26)

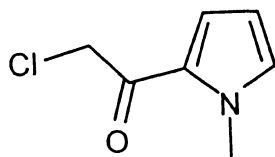
9-11	195-198	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ - HCl-0.25 H ₂ O	60.08, 6.18, 7.01, H ₂ O 1.13 60.02, 6.16, 7.01, H ₂ O 1.29	i-PrOH
9-12	113-116	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ - HCl	58.87, 5.49, 7.63 59.02, 5.53, 7.58	i-PrOH
9-13	258-260	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₃ - HCl	58.40, 5.88, 6.81 58.17, 5.85, 6.76	i-PrOH
9-14	248(d)	C ₂₄ H ₂₇ N ₂ O ₂ - HCl-0.25H ₂ O	63.79, 6.36, 6.20 63.79, 6.31, 6.10, H ₂ O 0.25	i-PrOH
9-15	87-88	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₃ - 0.8C ₄ H ₄ O ₄ -2/3 H ₂ O*	57.93, 5.28, 5.87 57.46, 5.54, 5.83, KF 4.43	i-PrOH
9-16	211-213	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ - HCl-0.25H ₂ O	60.95, 6.45, 6.77 61.13, 6.51, 6.90	i-PrOH
9-17	136-138	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃	66.86, 5.30, 13.00 66.90, 5.31, 12.87	i-PrOH
9-18	190-192	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ - HCl	63.74, 6.69, 7.43 63.55, 6.66, 7.34	i-PrOH
9-19	125-127	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	62.34, 5.52, 8.08 62.57, 5.49, 8.04	i-PrOH
9-20	141-143	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₅	60.50; 5.36; 11.76 60.59; 5.24; 11.67	i-PrOH
9-21	225-227	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ HCl	58.24, 5.66, 10.72 58.20, 5.79, 10.52	i-PrOH

五、發明說明 (27)

9-22	105-107	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₂	67.64, 6.76, 7.51 67.67, 6.74, 7.58	i-PrOH
9-23	190-193	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ - HCl	59.85, 5.82, 7.35 59.92, 5.85, 7.41	i-PrOH
9-24	243-245	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ - HClO ₄	50.13, 4.67, 6.50 50.21, 4.65, 6.50	單純
9-25	198-200	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ - HCl	56.41, 5.26, 7.31 56.49, 5.24, 7.30	i-PrOH
9-26	242-245	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ - HClO ₄	48.94, 4.35, 6.71 49.01, 4.38, 6.72	i-PrOH
9-27	173-176	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	61.35, 5.10, 8.42 61.21, 5.13, 8.59	i-PrOH
9-28	259-262	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ - HCl-0.25H ₂ O	55.58, 5.39, 8.10 55.93, 5.56, 8.07	i-PrOH
9-29	165-168	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃ - HCl	62.55, 6.91, 7.68 62.25, 6.93, 7.60	i-PrOH
9-30	118-122	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂ O ₂	65.35, 5.79, 8.47 65.29, 5.85	單純
9-31	173-175	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ - C ₂ H ₂ O ₄	56.10, 4.71, 6.89 55.71, 4.68, 6.82	i-PrOH
9-32	176-178	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ 1.5C ₄ H ₄ O ₄ 0.1EtOH*	58.31, 5.91, 5.18 57.96, 5.85, 5.18	i-PrOH
9-33	114-115	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ - HCl-0.6H ₂ O-	61.07, 6.53, 7.50 60.74, 6.83, 7.29	i-PrOH

五、發明說明 (28)

9-34	165-168	$C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_2-$ $C_4H_4O_4^*$	56.37, 5.52, 5.48 56.34, 5.70, 5.43	i-PrOH
9-35	119	$C_{18}H_{20}Cl_2N_2O$ $HCl-0.75H_2O$	51.75, 5.48, 6.55, H_2O 3.71 51.77, 5.44, 6.71, H_2O 3.31	甲苯
9-36	218-219	$C_{18}H_{16}ClN_3O_2$	63.25, 4.72, 12.29 63.20, 4.82, 12.27	i-PrOH
9-37	71-73	$C_{23}H_{31}ClN_2O_2$	68.56, 7.75, 6.95 68.52, 7.86, 6.90	單純
9-38	177-178	$C_{24}H_{31}ClN_2O_2-$ $C_4H_4O_4^*$	63.33, 6.64, 5.28 63.25, 6.67, 5.23	i-PrOH
9-39	177-179	$C_{20}H_{22}Cl_2N_2O-$ $HCl-0.4H_2O$	55.22, 5.87, 6.05, H_2O 1.55 55.06, 5.39, 6.05, 1.56 H_2O 1.56	i-PrOH
9-40	259-262	$C_{16}H_{17}ClN_2O_2-$ $HCl-0.25H_2O$	55.58, 5.39, 8.10, H_2O 1.30 55.93, 5.56, 8.07, H_2O 1.39	MeOH/ EtOH

實例 10

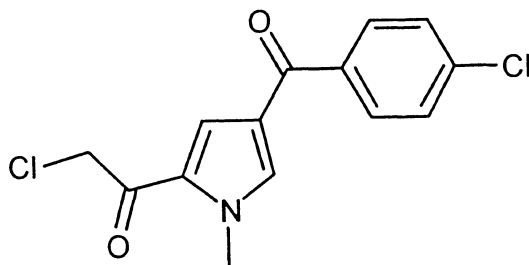
五、發明說明 (29)

2-氯-1-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-乙酮

將一含有 15 克(0.186 莫耳)N-甲基吡咯及 19.2 毫升(0.186 莫耳)氯乙醯氯於 600 毫升無水 THF 之溶液於回流中加熱並用一氮氣流成泡吹過反應混合物過夜。冷卻後，將有機物用水，1N 之 NaOH，水，食鹽水清洗並乾燥(MgSO₄)。將溶劑蒸發，得到 31.2 克之綠色固體：熔點(分解)為 280°C；

NMR 300MHz(CDCl₃)d 7.05(d, 1H)；6.95(s, 1H)；6.2(m, 1H)；4.5(s, 2H)；3.9(s, 3H)。

實例 11



2-氯-1-[4-(4-氯苯甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基]-乙酮

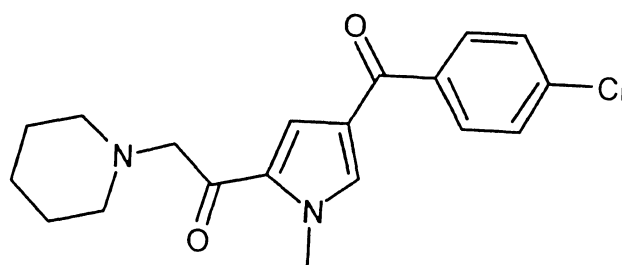
將一含有 30 克(0.19 莫耳)2-氯-1-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-乙酮(10)於 180 毫升 1,2-二氯乙烷(DCE)之溶液於氮氣氛圍中於一冰浴中冷卻並逐份將 60 克 AlCl₃(0.45 莫耳)加入。攪拌 10 分鐘後，將一含有 24 毫升(0.19 莫耳)4-氯苯甲醯氯於 110 毫升 DCE 之溶液逐滴加入。將冰浴移除並將反應於室溫攪拌過夜。將反應倒入 1N 之 HCl/冰中並將

五、發明說明 (30)

含水層用二氯甲烷萃取三次。將有機溶液合併，用水，1N 之 NaOH，水，食鹽水清洗，並乾燥(MgSO₄)。於真空中將溶劑蒸發，得到一固體，將之由醋酸乙酯／甲基環己烷中再結晶出來，得到 27.67 克之固體：熔點為 130-132℃；NMR 300MHz(CDCl₃)d 7.8(m, 2H)；7.6-7.4(m, 4H)；4.5(s, 2H)；4.0(s, 3H)。

	C	H	N
C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂ 之計算值：	56.78	3.74	4.73
實測值：	56.72	3.76	4.73

實例 12



1-[4-(4-氯苯甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基]-2-(1-六氫吡啶基)-乙酮

將一含有 4 克(0.013 莫耳)2-氯-1-[4-(4-氯苯甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基]-乙酮(11)及 4.08 毫升(0.039 莫耳)六氫吡啶於 60 毫升 2-丙醇之溶液於回流中加熱 1 小時。於真空中將溶劑蒸發並將殘質於二乙醚/THF 中提取，用水，食鹽水清洗，並乾燥(MgSO₄)。將溶劑蒸發，得到一褐色

五、發明說明 (31)

固體，將之由 2-丙醇中再結晶出來，得到 3.65 克之產物：熔點為 129-130°C；

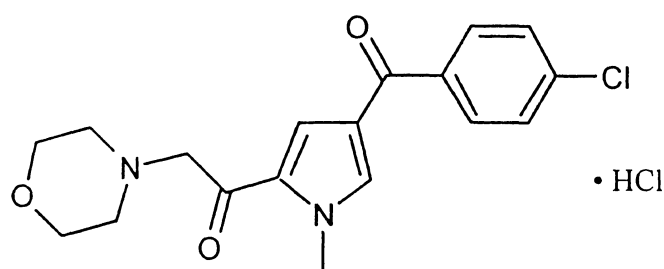
質譜(CI-CH₄)m/z=345(M+1)；

NMR 300MHz(CDCl₃)δ 7.8(m, 2H)；7.6(s, 1H)；7.45(d, 2H)；7.35(s, 1H)；4.0(s, 3H)；3.6(s, 2H)；2.5(br s, 4H)；1.6(m, 4H)；1.4(m, 2H)。

	C	H	N
C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ N ₂ O ₂ 之計算值：	66.18	6.14	8.12
實測值：	66.25	6.16	8.08

實例 13

藉著實例 12 之過程並使用適當胺代替六氫吡啶，可製得下列產物：

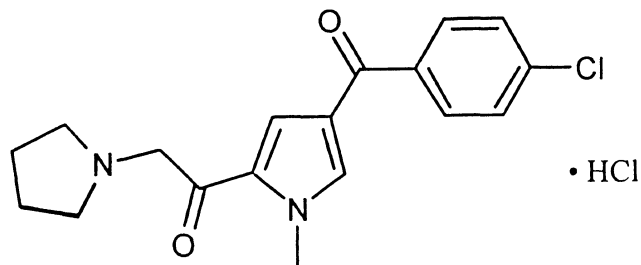


1-[4-(4-氯苯甲酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基]-2-(1-嗎福啉基)-
乙酮氫氯酸鹽(13-1)

熔點為 264-267°C。

	C	H	N
C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ N ₂ O ₃ 之計算值：	56.41	5.26	7.31
實測值：	56.14	5.50	7.17

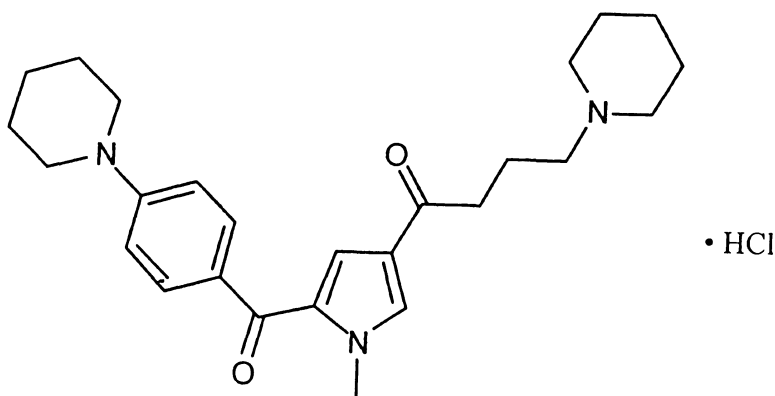
五、發明說明 (32)



1-[4-(4-氯苯甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基]-2-(1-六氫吡啶基)-乙酮氫氯酸鹽(13-2)

熔點為 265-267°C。

	C	H	N
$C_{18}H_{19}ClN_2O_2 \cdot HCl$ 之計算值：	58.87	5.49	7.63
實測值：	58.83	5.66	7.54

實例 14

4-(吡咯啉-1-基)-1-[5-(4-吡咯啉-1-基苯甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基]-丁酮氫氯酸鹽

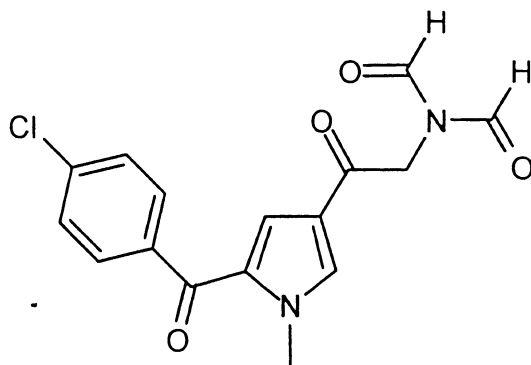
將 10 克(0.03 莫耳)4-氯-1-[5-(4-氯苯甲醯基)-1-甲基-

五、發明說明 (33)

1H-吡咯-3-基]-丁酮之樣品加到 18 毫升(0.216 莫耳)吡咯啉中並將混合物於回流中加熱 4 小時。於真空中將溶劑蒸發並將殘質用 Et₂O 碾製。將混合物過濾出來並將濾液用醚的 HCl 處理得到一鹽。由 CH₃CN 中再結晶出來，得到 1.18 克(9%產率)黃色固體：熔點為 203-206°C。

¹HNMR(Me₂SO-d₆)δ 1.85-2.05(m, 10H)；2.87-3.05(m, 4H)；3.1-3.15(m, 2H)；3.3-3.4(m, 4H)；3.45-3.55(廣 s, 2H)；3.9(s, 3H)；6.62(d, 2H)；6.96(s, 1H)；7.72(d, 2H)；7.92(s, 1H)。

	C	H	N
C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₂ · HCl 0.4CH ₃ CN 之計算值：	66.73	7.50	10.67
實測值：	66.34	7.43	10.33

實例 15

2-[(雙-甲醯基)胺基]-1-[5-(4-氯苯甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基]-乙酮

將一含有 10 克(0.034 莫耳)2-氯-1-[5-(4-氯苯甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基]-乙酮及 3.8 克(0.041 莫耳)二甲醯基

五、發明說明 (34)

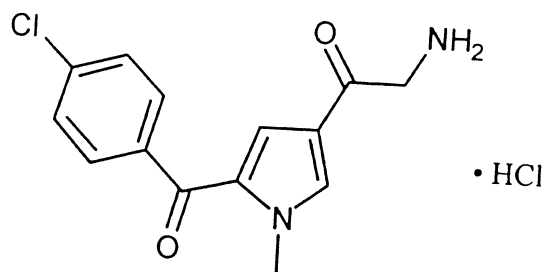
醯胺鈉於 80 毫升乙腈之溶液於氫氣中回流加熱過夜。加入另外的 2.0 克部份之二甲醯基醯胺鈉並繼續回流 1.5 小時。於真空中將溶劑蒸發後，將殘質通過一閃蒸塔(矽膠，3：1 己烷：丙酮至 2：1 己烷：丙酮)，得到 6.18 克之固體。熔點為 279-282°C。

260°C 分解。

質譜(CI-CH₄)m/z=333(M+1)；

NMR 300MHz(CDCl₃)δ 9.0(s, 2H)；7.8(d, 2H)；7.55(s, 1H)；7.45(d, 2H)；7.1(s, 1H)；4.85(s, 2H)；4.1(s, 3H)。

實例 16



2-胺基-1-[5-(4-氯苯甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基]-乙酮氫氯酸鹽

將 6.18 克(0.0186 莫耳)2-[(雙甲醯基)胺基]-1-[5-(4-氯苯甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基]-乙酮於 5%HCl/EtOH 中攪拌 3 天。將 0.5 毫升部份之濃 HCl 加入且將反應再攪拌 2 天。藉過濾法收集濾液。將固體於回流之甲醇中攪拌且藉過濾法收集不溶的固體並丟棄之。將濾液冷卻至室溫並加入二乙醚。收集固體。用沸騰的甲醇處理兩次，得到純

五、發明說明 (35)

產物：熔點為 290°C (分解)；

質譜(CH₄-Cl)m/z=277(M+1)；

NMR(Me₂SO-d₆)δ 8.2(br s, 4H)；7.85(d, 2H)；7.6(d, 2H)；

7.2(s, 1H)；4.3(s, 2H)；4.0(s, 3H)。

	C	H	N
C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ · HCl 之計算值：	53.69	4.51	8.94
實測值：	53.91	4.41	8.76

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：用於治療神經病疼痛之芳醯基胺醯基吡咯類)

本發明係關於製藥上有用於治療神經病疼痛之芳醯基胺醯基吡咯類，其包括於治療神經病疼痛之用途。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱：Aroyl aminoacyl pyrroles for use in the treatment of neuropathic pain)

ABSTRACT OF THE INVENTION

Aroyl aminoacyl pyrroles are pharmaceutically useful in treating neuropathic pain, which includes utility for the treatment of neuropathic pain.

專利代理人
曾建輝

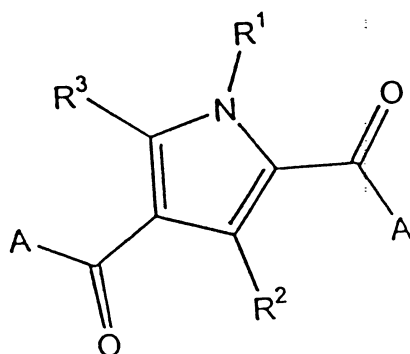
訂

線

六、申請專利範圍

專利申請案第89102769號
ROC Patent Appln. No. 89102769
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)
Amended Claims in Chinese - Encl. (I)
(91年 9 月 4 日送呈)
(Submitted on September 4, 2002)

1. 一種用於治療神經病疼痛之醫藥組合物，其包括製藥上可接受之載體與有效量之下式化合物做為活性成份：



其中，

As 彼此不同，其中一為 $-(CH_2)_nN(R^4)(R^5)$ ，而另一為 $-(C_6H_4)(R^6)_{0-3}$ ；

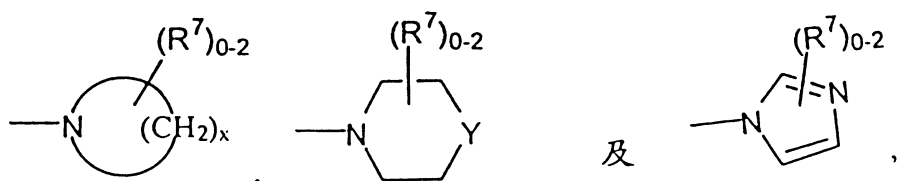
n 為由 1 至 5 之整數；

R^1 為選自包含 H 及 C_{1-4} 烷基之基團；

R^2 及 R^3 為選自包含 H 及 C_{1-4} 烷基之基團；

R^4 及 R^5 各自獨立選自包含 H， C_{1-4} 烷基，苯基 C_{1-4} 烷基及經取代之苯基 C_{1-4} 烷基，其中取代基係位於苯基上且係選自包含甲基及甲氧基之基團，或替代的，
與該氮一起稠合形成一選自包含下列基團之雜環基：

六、申請專利範圍



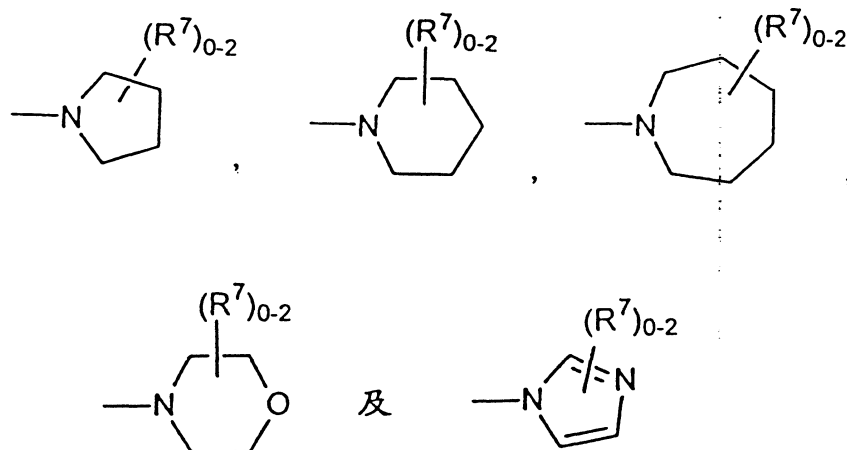
其中，Y 為 S 或 O，x 為 3 至 7 且 R^7 為選自包含甲基及羥基甲基之基團；且

R^6 為選自包含鹵素， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，羥基，硝基，胺基， C_{1-4} 醯基胺基，氰基，三鹵素 C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷基磺醯基， C_{1-4} 烷基亞磺醯基，及 C_{1-4} 醯基之基團，

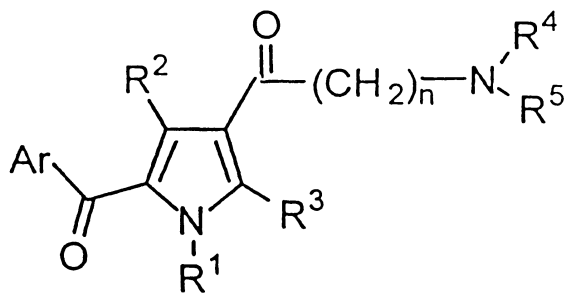
包括其製藥上可接受的酸加成鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該活性化合物之該化學式中之 R^1 係選自包含氫，甲基，乙基，正丙基及異丙基之基團。
3. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該活性化合物之該化學式中之 R^2 及 R^3 各自獨立選自包含氫，甲基，乙基，正丙基及異丙基之基團。
4. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該活性化合物之該化學式中之 R^4 及 R^5 各自獨立選自包含氫，甲基，乙基，正丙基，異丙基，苄基及 2-苯基乙-1-基之基團，其中苯基環可被選自甲基及甲氧基之取代基所單-或二-取代。
5. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該活性化合物之該化學式中之與氮一起稠合並說明之 R^4 及 R^5 係選自包含下列之基團：

六、申請專利範圍

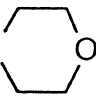
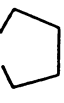
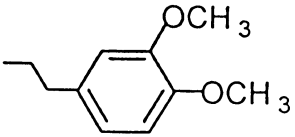
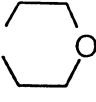
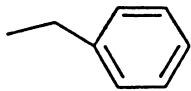


6. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該活性化合物之該化學式中之 R^6 係選自包含溴、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羥基、硝基、胺基、甲醯基胺基、乙醯基胺基、全氟甲基、3,3,3-三氟丙基、甲基磺醯基、甲基亞磺醯基、甲醯基及乙醯基。
7. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該活性化合物之該化學式之該製藥上可接受的鹽係選自包含氫氯酸鹽，硫酸鹽、磷酸鹽、甲磺酸鹽、反式丁烯二酸鹽、順式丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽及乳酸鹽者。
8. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該活性化合物之該化學式係具下式者：

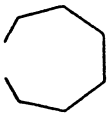
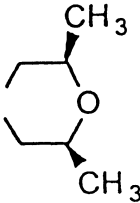
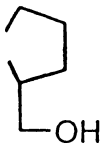
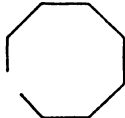


其中， Ar 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 n 係選自包含下列者：

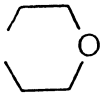
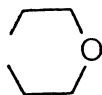
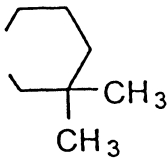
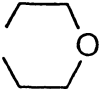
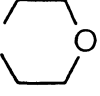
六、申請專利範圍

n	R ¹	R ² /R ³	R ⁴ /R ⁵	Ar
1	CH ₃	H/H		p-ClPh
1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃		p-ClPh
1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃		p-ClPh
1	CH ₃	H/H	CH ₂ CH ₃ / CH ₂ CH ₃	p-ClPh
1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃		p-ClPh
1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃		p-ClPh
1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	H/ 	p-ClPh
1	CH ₃	H/H		p-ClPh
1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	CH ₃ / 	p-ClPh

六、申請專利範圍

1	CH ₃	H/H		o-ClPh
1	CH ₃	H/H		p-ClPh
1	CH ₃	H/H		o-ClPh
1	CH ₃	H/H		p-ClPh
1	CH ₃	H/H	1-金剛烷基	o-ClPh
1	CH ₃	H/H		p-ClPh
1	CH ₃	H/H		p-ClPh
1	CH ₃	H/H		p-OCH ₃ Ph
1	CH ₃	H/H		p-OCH ₃ Ph

六、申請專利範圍

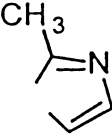
1	CH ₃	H/H		o-ClPh
1	CH ₃	H/H		p-NO ₂ Ph
1	CH ₃	H/H		p-NO ₂ Ph
1	CH ₃	H/H		p-ClPh
1	CH ₃	H/H		m-ClPh
1	CH ₃	H/H		m-ClPh
1	CH ₃	H/H		m-ClPh
1	H	H/H		p-ClPh
1	H	H/H		p-ClPh

裝

訂

線

六、申請專利範圍

1	CH ₃	H/H	H / CH ₂ CH ₃	p-ClPh
1	CH ₃	H/H	CH ₂ CH ₃ / CH ₂ CH ₃	p-OCH ₃ Ph
1	CH ₃	H/H		p-ClPh
1	CH ₃	H/H		p-ClPh
1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	CH ₂ CH ₃ / CH ₂ CH ₃	p-ClPh
1	CH ₃	H/H		p-OCH ₃
1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	CH ₂ CH ₃ / CH ₂ CH ₃	2,4-diClPh
1	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	CH ₃ / CH ₃	2,4-diClPh
1	CH ₃	H/H		p-ClPh
4	CH ₃	CH ₃ /CH ₃	CH ₂ CH ₃ / CH ₂ CH ₃	p-ClPh
4	CH ₃	CH ₃ /CH ₃		p-ClPh

六、申請專利範圍

1 CH₃ CH₃/CH₃  o,p-diClPh

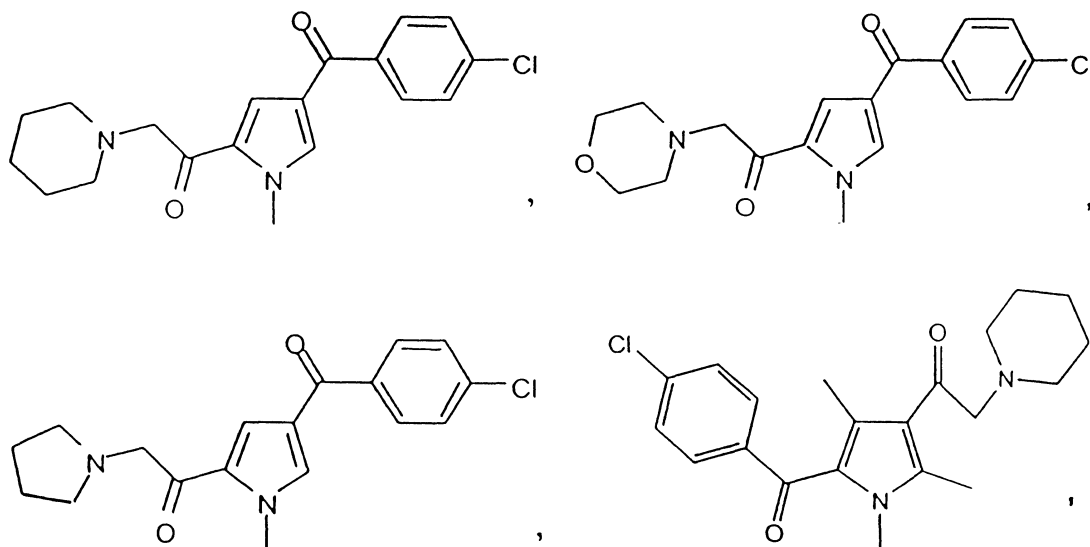
1 CH₃ CH₃/CH₃  2,4-diClPh

1 CH₃ CH₃/CH₃ H / CH₂CH₃ p-ClPh

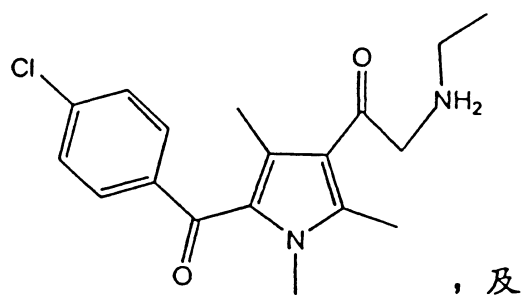
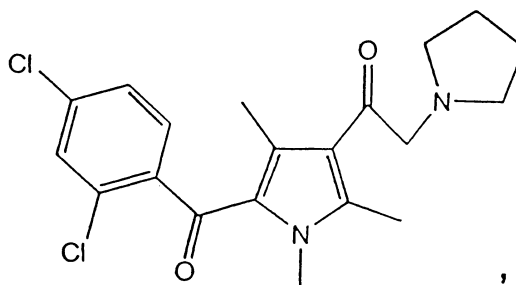
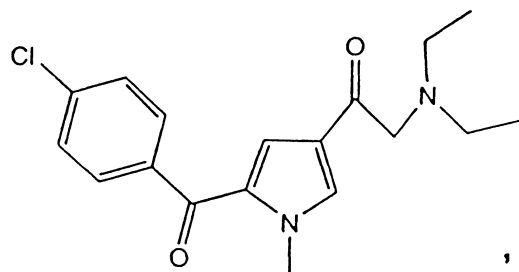
及

1 CH₃ H/H H/H p-ClPh.

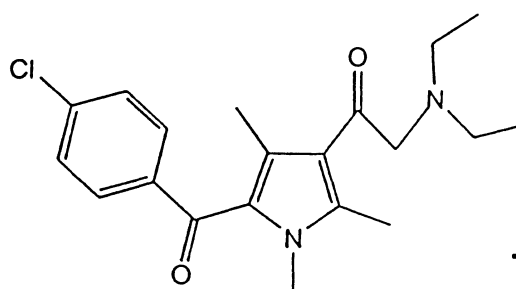
9. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該活性化合物係選自包含下列者：



六、申請專利範圍



, 及



裝

計

線