

公告本

I225856

0015744N

申請日期	89/2/14
案 號	89102410
類 別	C07C 27/30, C07D 21/18, 217/06, C07C 27/30

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

A61K 31/44

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	醯胺化合物
	英 文	AMIDE COMPOUNDS
二、發明 創作人	姓 名	1. 山田 明 2. 青木 敏
	國 籍	1. 日 本 2. 日 本
	住、居所	1. 大阪府藤井寺市澤田4-8-30 2. 神奈川縣橫須賀市馬堀海岸2-38-3
三、申請人	姓 名 (名稱)	藤澤藥品工業股份有限公司 (藤澤藥品工業株式會社)
	國 籍	日 本
	住、居所 (事務所)	大阪府中央區道修町三丁目4番7號
	代 表 人 姓 名	青木 初夫

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☒有 ☐無主張優先權
澳洲

1999年2月26日 PP8912

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)

發明領域

本發明係關於一種醯胺化合物及其鹽，其可作為醫藥。

背景技藝

已知若干胺基六氫吡咩為有用抗健忘或抗痴呆劑，如述於PCT國際公報第W0 91/01979及W0 98/35951號。

發明揭示

本發明係關於醯胺化合物及其鹽。

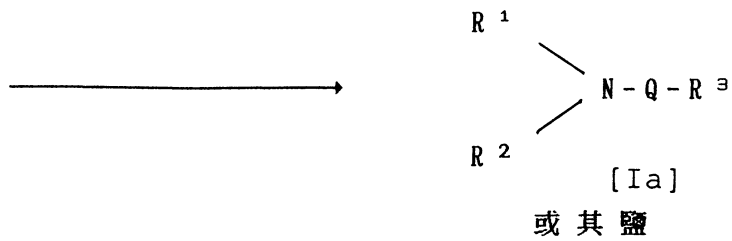
特言之，本發明係關於具有激活膽鹼活性之醯胺化合物及其鹽，其製法，含其之製藥組成物，及治療及/或預防哺乳類中樞神經系異常之方法，特為治療及/或預防健忘，痴呆（如老年痴呆，阿滋海默氏症，與各種疾病相關之痴呆、如腦血管性痴呆，腦創傷後痴呆，腦腫瘤引起之痴呆，慢性硬膜下血腫引起之痴呆，正常壓水腦引起之痴呆，腦膜炎後痴呆，巴金森氏症型痴呆等）等。此外，預期目的化合物可用作精神分裂症，憂鬱，中風，腦部外傷，戒煙，脊索外傷，焦慮，頻尿，尿失禁，肌肉強直性失養症，注意力缺乏性過動症，白晝過度嗜睡（發作性睡病），巴金森氏症或弧癱症之治療及/或預防劑。

本發明目的之一係提供新穎且有用具有激活膽鹼活性之醯胺化合物及其鹽。

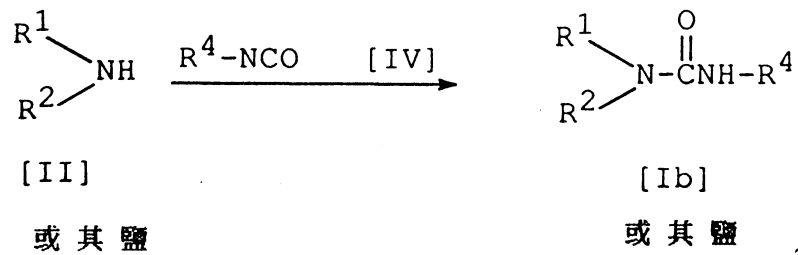
本發明另一個目的係提供製備此醯胺化合物及其鹽之方法。

本發明再另一個目的係提供含該醯胺化合物及其鹽為

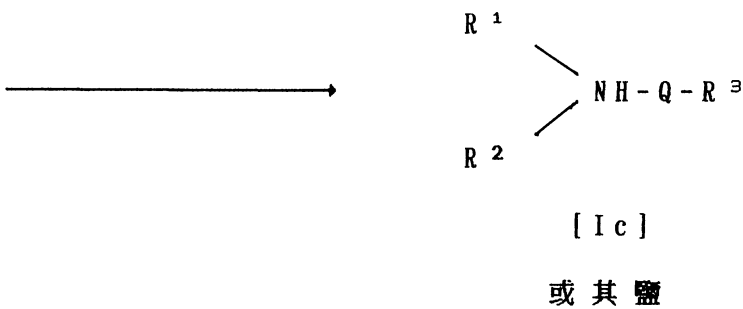
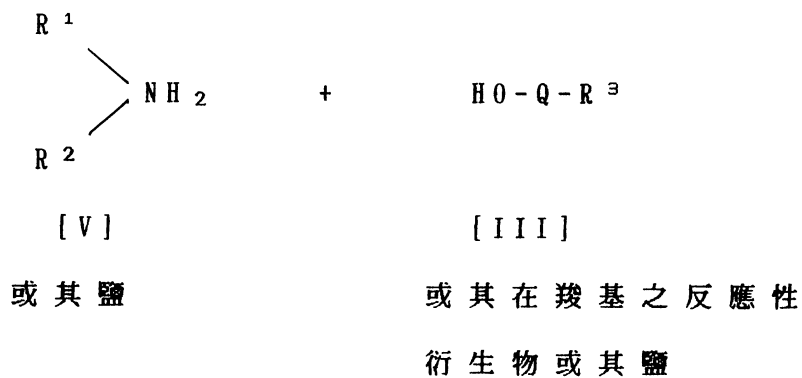
五、發明說明 (3)



製法 2



製法 3



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

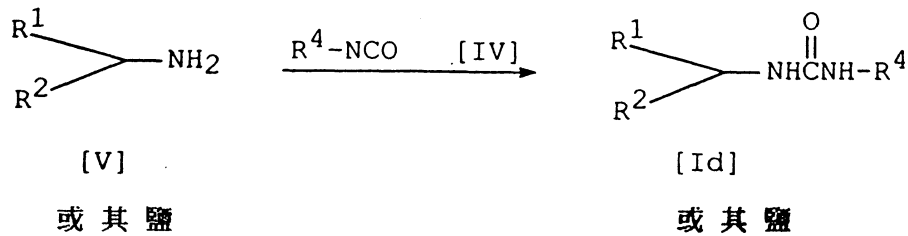
裝

訂

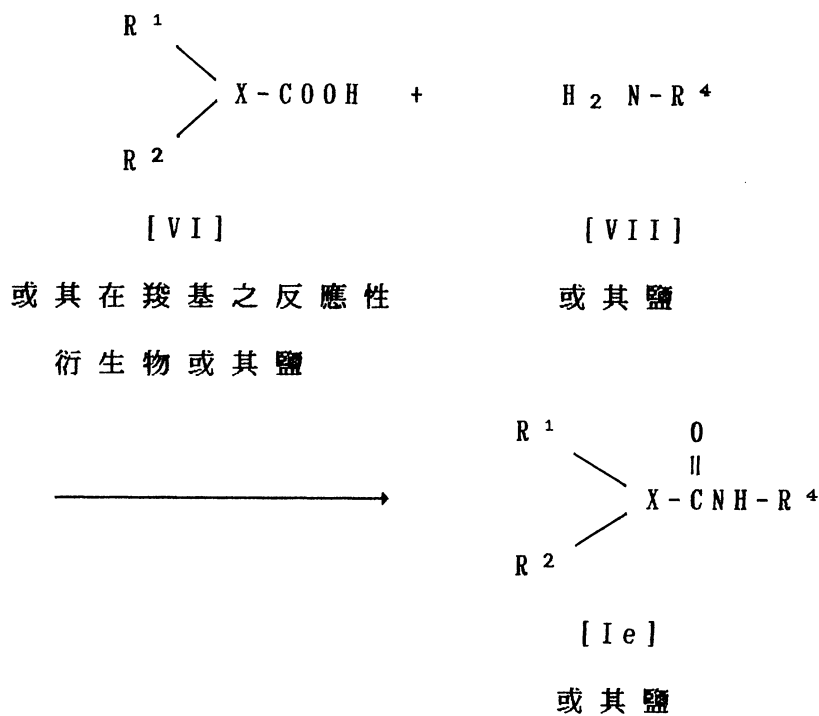
備

五、發明說明 (4)

製法 4



製法 5



式中 R^1 , R^2 , R^3 , X 及 Q 各同前 ,

R^4 為可有低烷基或鹵素取代之芳基 , 或吡啶基。

在本文中 , 包括在本發明範圍內之種種定義之適例詳述如下。

"低"一詞若無特別說明係指 C_{1-6} 。

適當 "低烷基" 及於 "芳低烷基" 中適當 "低烷基部份" 為直鏈或分枝 C_{1-6} 烷基 , 如甲基 , 乙基 , 丙基 . 異丙基 ,

五、發明說明 (5)

丁基，異丁基，第三丁基，戊基，乙基丙基，己基等，宜為甲基。

適當"芳基"及於"芳低烷基"，"芳氧基"及"芳胺基"中適當"芳基部份"可為苯基，萘基，戊基取代低烷基(如甲基苯基，二甲苯基，三甲苯基，茴香基，二(第三丁基)苯基等)等，宜為苯基。

適當"鹵素"可含氟，氯，溴及碘，宜為氟。

適當"芳低烷基"為苄基，苯乙基，苯丙基，二苯甲基，三苯甲基等，宜為苄基。

適當"低伸烷基"為直鏈或分枝 C_{1-6} 伸烷基，如亞甲基，伸乙基，三亞甲基，伸丙基，四亞甲基，五亞甲基，六亞甲基，甲基五亞甲基等。宜為四亞甲基或五亞甲基。

適當"低伸烯基"為直鏈或分枝 C_{2-6} 伸烯基，如伸乙烯基，伸丙烯基，伸丁烯基，伸戊烯基，甲基伸戊烯基，伸己烯基，伸戊二烯基等，宜為伸丁烯基伸戊烯基或甲基伸戊烯基。

適當"低烷氧基"可為直鏈或分枝 C_{1-6} 烷氧基，含甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，甲基丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第三丁氧基，戊氧基，己氧基等，宜為甲氧基。

適當"環烴"為飽和或未飽和環烴，如環戊烷，環己烷，苯，萘，氫茚，茚等，宜為苯。

較佳化合物[I]為 R^1 為芳基或芳低烷基， R^2 為芳基

五、發明說明 (6)

或芳低烷基， R^3 為芳基或芳胺基，各可取代以鹵素， X

為 CH 或 N，Y 為單鍵或 -NH-，且 Q 為 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$ ；或有低伸烯基其可取代以芳基或可稠合以苯而任意取代以低烷基氧基於 R^1 及 R^2 ， R^3 為芳基或芳胺基，各可取代以鹵素，吡啶基

或吡啶胺基， X 為 CH 或 N，Y 為單鍵或 -NH-，且 Q 為 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$ 。

目的化合物 [I] 適鹽為習用無毒製藥容許鹽且含酸加成鹽，如無機酸加成鹽 [如氫氯酸，氫溴酸，硫酸，磷酸等]，有機酸加成鹽 [如甲酸鹽，乙酸鹽，三氟乙酸鹽，順丁烯二酸鹽，酒石酸鹽，甲磺酸鹽，苯磺酸鹽，甲苯磺酸鹽等]，與胺基酸鹽 [如天冬胺酸鹽，麩胺酸鹽等]，金屬鹽如鹼金屬鹽 [如鈉鹽，鉀鹽等]，及鹼土金屬鹽 [如鈣鹽，鎂鹽等] 等。

目的化合物 [I] 製法詳述如下。

製法 1

化合物 [Ia] 或其鹽可令化合物 [II] 或其鹽與化合物 [III] 或其在羧基反應衍生物或其鹽反應而製得。

化合物 [Ia] 及 [II] 適鹽可如化合物 [I] 例示者。

化合物 [III] 適鹽及其在羧基反應衍生物可如化合物 [I] 例示之金屬鹽或鹼土金屬鹽。

化合物 [III] 在羧基適當反應衍生物可含酯，醯鹵，酸酐等。反應衍生物適例可為醯鹵 [如醯氯，醯溴等]；對稱酐；與脂族羧酸 [如乙酸，特戊酸等]，已取代磷酸

五、發明說明 (7)

(如二烷磷酸，二苯磷酸等)之混合酐；酯如已取代或未取代低烷酯〔如甲酯，乙酯，丙酯，己酯，三氯甲酯等〕，已取代或未取代芳低烷酯〔如苄酯，二苯甲酯，對氯苄酯等〕，已取代或未取代芳酯〔如苯酯，甲苯酯，4-硝苯酯，2,4-二硝苯酯，五氯苯酯，萘酯等〕，或與N,N-二甲胺，N-羥丁二醯亞胺，N-羥酞醯亞胺或1-羥基-1H-苯駢三唑，1-羥基-6-氯-1H-苯駢三唑等之酯。此反應衍生物可視所用化合物[III]之種類而選用。

反應於習用溶劑如水，丙酮，二噁烷，氯仿，二氯甲烷，二氯乙烷，四氫呋喃，乙酸乙酯，N,N-二甲基甲醯胺，吡啶或任何對反應無不良影響之有機溶劑下進行。溶劑中，親水性溶劑可與水混用。

反應宜於存在習用鹼如三乙胺，二異丙基乙胺，吡啶，N,N-二甲胺吡啶等或其混液下進行。

當反應中化合物[III]為自由酸形式或其鹽，反應宜於存在習用縮合劑下進行如N,N'-二環己基碳化二亞醯胺，N-環己基-N'-嗎啉乙基碳化二亞醯胺，N-乙基-N'-(3-二甲胺丙基)碳化二亞醯胺，磺醯氯，草醯氯，低烷氧羰鹵〔如氯甲酸乙酯，氯甲酸異丁酯等〕，1-(對-氯苯磺醯氧基)-6-氯-1H-苯駢三唑等。

反應溫度無嚴定且一般於冷卻至加熱了進行。

製法 2

化合物[Ib]或其鹽可令化合物[II]或其鹽與化合物[IV]反應而製得。

五、發明說明(8)

化合物 [Ib] 及 [III] 適鹽可如化合物 [I] 例示者。

反應宜於溶劑如二噁烷，四氫呋喃，苯，甲苯，氯仿，二氯甲烷，或任何對反應無不良影響之有機溶劑下進行。

反應溫度無嚴定且一般於冷卻至微溫下進行。

製法 3

化合物 [Ic] 或其鹽可今化合物 [V] 或其鹽與化合物 [III] 或其在羧基反應衍生物或其鹽反應而製得。

化合物 [Ic] 及 [V] 適鹽可如化合物 [I] 例示者。

化合物 [III] 及其在羧基反應衍生物可為如化合物 [I] 例示之金屬鹽或鹼土金屬鹽。

反應可依製法 1 之方法進行，因此，反應形式及反應條件 [如溶劑，反應溫度等] 可參見製法 1。

製法 4

化合物 [Id] 或其鹽可今化合物 [V] 或其鹽與化合物 [IV] 反應而製得。

化合物 [Id] 及 [V] 適鹽可如化合物 [I] 例示者。

反應可依製法 2 之方法進行，因此，反應形式及反應條件 [如溶劑，反應溫度等] 可參見製法 2。

製法 5

化合物 [Ie] 或其鹽可今化合物 [VI] 或其在羧基反應衍生物或其鹽與化合物 [VII] 或其鹽反應而製得。

化合物 [Ie]，[VI] 及其在羧基反應衍生物可如化合物 [I] 例示者。

五、發明說明(9)

化合物[VII]適鹽可為如化合物[I]例示之酸加成鹽。

反應可依製法1之方法進行，因此，反應形式及反應條件[如溶劑，反應溫度等]可參見製法1。

上述製法所得化合物可依如粉化，再結晶，柱層析，沈澱等習用方法純化。

需知化合物[I]及其它化合物可因對掌中心及雙擊而含一以上立體異構物，如光學異構物或幾何異構物，所有異構物及其混物皆於本發明範圍內。

此外，需知化合物[I]或其鹽任何媒合物[如包接化合物(如水合物，乙醇鹽等)]亦於本發明範圍內。

目的化合物[I]及其鹽具有激活膽鹼活性之能力且可用以治療及/或預防/哺乳類中樞神經系異常，尤為健忘，痴呆(如老年痴呆，阿滋海默氏症，與各種疾病相關之痴呆，如腦血管性痴呆，腦創傷後痴呆，腦腫瘤引起之痴呆，慢性硬膜下血腫引起之痴呆，正常壓水腦引起之痴呆，腦膜炎後痴呆，巴金森氏症型痴呆等)等。此外，預期目的化合物可用作精神分裂症，憂鬱，中風，腦部外傷，戒煙，脊索外傷，焦慮、頻尿，尿失禁，肌肉強直性失養症，注意力缺乏性過動症，白晝過度嗜睡(發作性睡病)，巴金森氏症或孤癱症之治療及/或預防劑。

為闡明目的化合物[I]之有用性，化合物[I]之藥理數據如下所示。

試驗

五、發明說明 (¹⁰)

大鼠之陰莖勃起

(本試驗係根據日本藥理學期刊第64期, 147-153頁
(1994年)所述類似方式進行)

(i) 方法

使用8周齡之344頭雄費雪大鼠($n=7$)。全部大鼠於試驗前連續3日每日接受處理3分鐘。大鼠分成7組且以半隨機順序給予不等劑量之試驗化合物。試驗化合物恰於使用前懸浮於0.5%甲基纖維素, 且於試驗開始前以1毫升/千克容積於腹內投藥。恰於注射後, 各大鼠置於perspex箱(25×25×35厘米)觀察其表現60分鐘, 其間記錄陰莖勃起次數。各箱後方放置一面鏡子輔助大鼠。資料以平均次數表示。

(ii) 試驗結果

試驗化合物 實例編號)	劑量(毫克/千克)	陰莖勃起 (次數/小時)
2	0.32	0.57
6	0.32	0.60
8	0.1	0.60
7	0.1	0.71

五、發明說明(¹¹)

顯然具有前述活性之化合物可改善記憶缺失(健忘, 癡呆等), 如藥理及實驗治療學期刊第279卷, 第3期, 1157-1173頁(1996年)之說明。進一步, 由若干專利申請案(例如FCT國際公告案第W0 98/27930號等)可預期具有前述活性之化合物可用做前述病症之治療及/或預防劑。

用於治療目的, 本發明之化合物[I]及其醫藥可接受性鹽可呈醫藥製劑形式使用, 含有一種前述化合物做為活性成份混合適合經口或腸外投藥之醫藥可接受性載劑例如有機或無機固體、半固體或液體賦形劑。醫藥助劑可為膠囊劑, 錠劑, 頰用錠, 粒劑, 栓劑, 溶液劑, 懸浮液劑, 乳液劑等, 若有所需, 可於製劑內涵括輔助性物質、安定劑、濕潤或乳化劑、緩衝劑及其它常用添加劑。

雖然化合物[I]之劑量可隨病人年齡及情況而異。但不均單一劑量約0.1, 1, 10, 50, 100, 250, 500及1000毫克化合物[I]可有效用於治療前述疾病。通常, 每日投藥劑量為每人0.1毫克至約1000毫克。

下列製備例及實施例可用以闡明本發明。

製備例 1

於含4-甲環己-3-烯羧酸(2毫升)之甲醇(20毫升)及四氫呋喃(20毫升)中加入NaOH(4N, 20毫升)。於室溫下攪拌1小時後蒸除。溶於水及乙酸乙酯, 調至約pH1。分離有機層, 清洗以食鹽水, 於硫酸鎂下乾燥並減壓蒸除可

五、發明說明 (12)

得 4-甲環己-3-烯羧酸，其可不經純化使用。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.60 (3H, s), 1.35-1.65 (1H, m),
1.75-2.2 (5H, m), 2.25-2.45 (1H, m), 5.25-5.4 (1H,
m), 12.09 (1H, br s)

MASS (LD) (m/z) : 139.2

製備例 2

於含 4-甲環己-3-烯羧酸 (1.7克) 及三乙胺 (1.8毫升) 之第三丁醇 (35毫升) 中加入二苯磷醯疊氮 (2.6毫升)，回流 8 小時。冷卻至室溫，稀釋以乙酸乙酯，依次清洗以 HCl (1N)，飽和碳酸氫鈉溶液及食鹽水，於硫酸鎂下乾燥。減壓蒸除，由矽膠柱層析純化 (150毫升；1-3% 乙酸乙酯在正己烷) 可得 1-第三丁氧羰胺基-4-甲環己-3-烯 (0.82克)。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.37 (9H, s), 1.60 (3H, s), 1.65-2.2 (6H, m), 3.2-3.4 (1H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.68 (1H, br s)

MASS (LD) (m/z) : 234.3

製備例 3

於含 1-第三丁氧羰胺基-4-甲環己-3-烯 (0.4克) 之茴香醚 (0.4毫升) 及二氯甲烷 (0.8毫升)，於 0°C 下加入三氟乙酸 (1.2毫升)，於 0°C 下攪拌 1 小時。蒸除，將殘渣溶於氯化氫之二噁烷 (4N, 2毫升)。減壓蒸除，碾製以二異丙醚可得 1-胺基-4-甲環己-3-烯鹽酸鹽，其可不經純化使用。

例 1

將含 1,2,3,6-四氫吡啶 (0.25克) 及 4-苯氧羰胺吡啶

五、發明說明 (¹³)

(0.64g)之1,2-二氯乙烷(5毫升)加熱至75°C 6小時。蒸除溶劑，由矽膠柱層析純化(50毫升；0-5%甲醇之二氯甲烷)，溶於含氯化氫之乙酸乙酯(4N, 2毫升)。減壓蒸除，碾製以二異丙醚可得1-(吡啶-4-基胺甲醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽(0.43克)。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.05-2.35 (2H, m), 3.64 (2H, t, J=6Hz), 4.05 (2H, t, J=2.5Hz), 5.6-5.8 (1H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 8.06 (2H, d, J=7Hz), 8.55 (2H, d, J=7Hz), 10.58 (1H, s), 14.72 (1H, br s)

MASS (LD) (m/z) : 204.2

例 2

於1,2,3,6-四氫吡啶(82毫克)之四氫呋喃(2毫升)攪拌溶液中，於室溫下加入異氰酸4-氟苯酯(0.112毫升)。於室溫下攪拌10小時，減壓蒸除，碾製以二異丙醚可得1-(4-氟苯胺甲醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶(117毫克)。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.0-2.2 (2H, m), 3.51 (2H, t, J=5.7Hz), 3.85-3.95 (2H, m), 5.65-5.95 (2H, m), 6.95-7.15 (2H, m), 7.35-7.55 (2H, m), 8.47 (1H, s)

MASS (LD) (m/z) : 243.1

例 3

下列化合物可仿例2之方法製得。

2-(4-氟苯胺甲醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.85 (2H, t, J=6Hz), 3.69 (2H, t, J=6Hz), 4.63 (2H, s), 7.07 (2H, t, J=9Hz), 7.18 (4H, s), 7.48 (2H, dd, J=5, 9Hz), 8.60 (1H, s)

MASS (LD) (m/z) : 293.2

五、發明說明 (14)

例 4

於含 1-第三丁氧羰胺基-4-甲環己-3-烯 (0.18 克) 之茴香醚 (0.18 毫升) 及二氯甲烷 (0.36 毫升)，於 0℃ 下加入三氟乙酸 (0.54 毫升)，於 0℃ 下攪拌 1 小時。蒸除，溶於 1,2-二氯乙烷 (5 毫升)。加入三乙胺 (0.6 毫升) 及 4-苯氧羰胺吡啶 (0.183 克)，加熱至 75℃ 6 小時。蒸除並由矽膠柱層析純化 (50 毫升；7% 甲醇之二氯甲烷)，溶於含氯化氫之乙酸乙酯 (4N, 2 毫升)。減壓蒸除，碾製以二異丙醚可得 N-(4-甲環己-3-烯-1-基)-N'-(吡啶-4-基)脲鹽酸鹽 (0.144 克)。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.64 (3H, s), 1.4-2.4 (6H, m), 3.6-3.9 (1H, m), 5.2-5.35 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=8Hz), 7.82 (2H, d, J=7Hz), 8.51 (2H, d, J=7Hz), 10.91 (1H, s), 14.50 (1H, br s)

MASS (LD) (m/z) : 232.2

例 5

於含 1-胺基-4-甲環己-3-烯鹽酸鹽 (0.103 克) 之二氯甲烷 (5 毫升)，於 0℃ 下依次加入吡啶 (0.14 毫升) 及 4-氟苄醯氯 (83 微升)。回溫至室溫並攪拌 1 小時，溶於水及乙酸乙時。將分離有機層依次清洗以 HCl (1N)，碳酸氫鈉溶液及食鹽水，於硫酸鎂下乾燥。減壓蒸除，由矽膠柱層析純化 (50 毫升；0-20% 乙酸乙酯於正己烷) 可得 1-(4-氟苄醯胺基)-4-甲環己-3-烯 (98 毫克)。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.59 (3H, s), 1.4-2.3 (6H, m), 3.8-4.1 (1H, m), 5.35-5.5 (1H, m), 7.27 (2H, t, J=9Hz), 7.89 (2H, dd, J=5, 9Hz), 8.25 (1H, d, J=7Hz)

MASS (APCI) (m/z) : 234

五、發明說明 (15)

例 6

下列化合物可仿例 5 之方法製得。

2-(4-氟苄醯胺基)-1,2,3,4-四氫萘

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.65-1.9 (1H, m), 1.95-2.25 (1H, m),
2.7-3.1 (4H, m), 4.05-4.3 (1H, m), 7.08 (4H, s),
7.2-7.4 (2H, m), 7.85-8.05 (2H, m), 8.45 (1H, d,
J=7.5Hz)

MASS (APCI) (m/z) : 270

例 7

於含 1-胺基-4-甲環己-3-烯鹽酸鹽 (103 毫克) 之二氯
甲烷 (5 毫升)，於 0℃ 下依次加入吡啶 (0.14 毫升)、4-
吡啶羧酸鹽 (0.124 克) 及 N,N-二甲胺吡啶 (0.11 克)。
回溫至室溫並攪拌 1 小時。溶於水及乙酸乙酯，調至
pH 4.6。將分離有機層依次清洗以水及食鹽水，於硫酸
鎂下乾燥。減壓蒸除，碾製以二異丙醚可得 1-(吡啶-4-
基羧胺基)-4-甲環己-3-烯 (46 毫克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.64 (3H, s), 1.45-3.35 (6H, m),
3.8-4.1 (1H, m), 5.25-5.45 (1H, m), 7.74 (2H, dd,
J=1.6, 4.5Hz), 8.53 (1H, d, J=7.5Hz), 8.70 (2H, dd,
J=1.6, 4.5Hz)

MASS (APCI) (m/z) : 217

例 8

下列化合物可仿例 7 之方法製得。

2-(吡啶-4-基羧胺基)-1,2,3,4-四氫萘

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.65-1.9 (1H, m), 1.95-2.15 (1H, m),
2.7-3.15 (4H, m), 4.05-4.3 (1H, m), 7.10 (4H, s),
7.78 (2H, dd, J=1.6, 4.5Hz), 8.65-8.8 (3H, m)

MASS (APCI) (m/z) : 253

五、發明說明 (¹⁶)

例 9

1) 於含 1-第三丁氧羰胺基-4-甲環己-3-烯 (0.18 克) 之茴香醚 (0.18 毫升) 及二氯甲烷 (0.36 毫升), 於 0°C 下加入三氟乙酸 (0.54 毫升), 於 0°C 下攪拌 1 小時。蒸除可得含 1-胺基-4-甲環己-3-烯之物。

2) 將 1-胺基-4-甲環己-3-烯之物溶於二氯甲烷 (5 毫升)。於 0°C 下加入三乙胺 (0.6 毫升) 及異氰酸 4-氟苯酯 (97 微升)、於 0°C 下攪拌 0.5 小時。減壓蒸除, 溶於水及乙酸乙酯。將分離有機層清洗以食鹽水。減壓蒸除, 碾製以正己烷可得 N-(4-甲環己-3-烯-1-基)-N'-(4-氟苯基)脲 0.206 克)。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.63 (3H, s), 1.3-1.9 (3H, m),
1.9-2.1 (2H, m), 2.1-2.4 (1H, m), 3.6-3.85 (1H, m),
5.25-5.35 (1H, m), 6.07 (1H, d, J=8Hz), 7.04 (2H,
t, J=9Hz), 7.36 (2H, dd, J=5, 9Hz), 8.38 (1H, s)

MASS (LD) (m/z) : 271.2

例 10

下列化合物可仿例 2 之方法, 使用 2-胺基-1,2,3,4-四氫茶為起始化合物而製得。

N-(4-氟苯基)-N'-(1,2,3,4-四氫茶-2-基)脲

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.6-1.8 (1H, m), 1.8-2.05 (1H, m),
2.63 (1H, dd, J=8, 16Hz), 2.83 (2H, t, J=7Hz), 3.02
(1H, dd, J=5, 16Hz), 3.8-4.1 (1H, m), 6.22 (1H, d,
J=7.5Hz), 6.95-7.2 (2H, m), 7.12 (4H, s), 7.3-7.45
(2H, m), 8.40 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z) : 285

五、發明說明(¹⁷)

例 11

於含胺二苯甲烷(0.4克)之二氯甲烷(5毫升),於0℃下依次加入吡啶(0.21毫升)及4-氟苄醯氯(0.23毫升)。回溫至室溫並攪拌1小時,溶於水及乙酸乙酯。將分離有機層依次清洗以HCl(1N),碳酸氫鈉溶液及食鹽水,於硫酸鎂下乾燥。減壓蒸除,碾製以二異丙醚可得(4-氟苄醯胺基)-二苯甲烷(0.49克)。

NMR (DMSO-d₆, δ): 6.40 (1H, d, J=9Hz), 7.2-7.45 (12H, m), 8.01 (2H, dd, J=5, 9Hz), 9.30 (1H, d, J=9Hz)
MASS (APCI) (m/z): 306

例 12

於含4-氟苯胺(0.2克)之二氯甲烷(10毫升),於0℃下依次加入吡啶(0.19毫升)及二苯胺甲醯氯(0.417克)。回溫至室溫並攪拌10小時,N,N-二甲胺吡啶(0.22克),再攪拌1小時。溶於水及乙酸乙酯。將分離有機層依次清洗以HCl(1N),碳酸氫鈉溶液及食鹽水,於硫酸鎂下乾燥。減壓蒸除,碾製以二異丙醚可得N,N-二苯基-N'-4-氟苯脲(0.384克)。

NMR (DMSO-d₆, δ): 7.07 (2H, t, J=9Hz), 7.15-7.3 (6H, m), 7.3-7.5 (6H, m), 8.45 (1H, s)
MASS (APCI) (m/z): 307

例 13

於含(R)-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺鹽酸鹽(0.9克)之二氯甲烷(15毫升),於0℃下依次加入三乙胺(1.71毫升)

五、發明說明 (18)

及 4-氟苄醯氯 (0.58 毫升)。回溫至室溫並攪拌 1 小時，溶於水及乙酸乙酯。將分離有機層依次清洗以 HCl(1N)，碳酸氫鈉溶液及食鹽水，於硫酸鎂下乾燥。減壓蒸除，碾製以二異丙醚可得 (R)-4-氟-N-(1,2,3,4-四氫萘-2-基)苄醯胺 (1.26 克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.60-1.89 (1H, m), 1.95-2.16 (1H, m), 2.70-3.14 (4H, m), 4.05-4.30 (1H, m), 7.09 (4H, s), 7.30 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.86-8.04 (2H, m), 8.45 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

MASS (APCI) (m/z): 270.3

例 14

於含 (S)-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺鹽酸鹽 (0.9 克) 之二氯甲烷 (15 毫升)，於 0°C 下依次加入三乙胺 (1.71 毫升) 及 4-氟苄醯氯 (0.58 毫升)。回溫至室溫並攪拌 1 小時，溶於水及乙酸乙酯。將分離有機層依次清洗以 HCl(1N)，碳酸氫鈉溶液及食鹽水，於硫酸鎂下乾燥。減壓蒸除，碾製以二異丙醚可得 (S)-4-氟-N-(1,2,3,4-四氫萘-2-基)苄醯胺 (1.26 克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.60-1.89 (1H, m), 1.95-2.16 (1H, m), 2.70-3.14 (4H, m), 4.05-4.30 (1H, m), 7.09 (4H, s), 7.30 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.86-8.04 (2H, m), 8.45 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

MASS (APCI) (m/z): 270.3

例 15

於含 7-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺 (0.49 克) 之二氯甲烷 (5 毫升)，於 0°C 下依次加入吡啶 (0.29 毫升) 及 4-

五、發明說明 (19)

氟苄醯氯 (0.33 毫升)。回溫至室溫並攪拌 1 小時，溶於水及乙酸乙酯。將分離有機層依次清洗以 HCl (1N)，碳酸氫鈉溶液及食鹽水，於硫酸鎂下乾燥。減壓蒸除，碾製以二異丙醚可得 4-氟-N-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-苄醯胺 (497 毫克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.60-1.85 (1H, m), 1.92-2.13 (1H, m), 2.63-3.10 (4H, m), 3.70 (3H, s), 4.00-4.25 (1H, m), 6.60-6.79 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.30 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.89-8.04 (2H, m), 8.44 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

MASS (APCI) (m/z): 300

例 16

於含 6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺 (0.57 克) 之二氯甲烷 (5 毫升)，於 0℃ 下依次加入三乙胺 (0.46 毫升) 及 4-氟苄醯氯 (0.30 毫升)。回溫至室溫並攪拌 1 小時，溶於水及乙酸乙酯。將分離有機層依次清洗以 HCl (1N)，碳酸氫鈉溶液及食鹽水，於硫酸鎂下乾燥。減壓蒸除，碾製以二異丙醚可得 4-氟-N-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)苄醯胺 (0.59 克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.60-1.85 (1H, m), 1.92-2.10 (1H, m), 2.60-3.07 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.00-4.30 (1H, m), 6.60-6.75 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.30 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.80-8.04 (2H, m), 8.42 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

MASS (APCI) (m/z): 300

例 17

五、發明說明 (20)

於含氫節-2-基胺(0.297克)之二氯甲烷(5毫升)，於0℃下依次加入吡啶(0.23毫升)及4-氟苄醯氯(0.26毫升)。回溫至室溫並攪拌1小時，溶於水及乙酸乙酯。將分離有機層依次清洗以HCl(1N)，碳酸氫鈉溶液及食鹽水，於硫酸鎂下乾燥。減壓蒸除，礮製以二異丙醚可得4-氟-N-(氫節-2-基)-苄醯胺(0.325克)。

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.94 (2H, dd, J=6.7, 16.0Hz), 3.24 (2H, dd, J=6.7, 16.0Hz), 4.55-4.80 (1H, m), 7.06-7.40 (6H, m), 7.83-8.04 (2H, m), 8.67 (1H, d, J=6.7Hz)

MASS (APCI) (m/z): 256

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

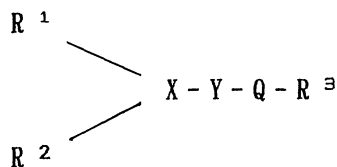
訂 線

醯胺化合物

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

)

本發明係關於如下式醯胺化合物及其鹽，其可作為醫藥。

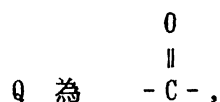


式中 R^1 及 R^2 其形成低伸烯基等，

R^3 為芳基等，

X 為 N 等，

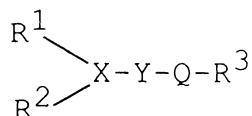
Y 為單鍵等，且



英文發明摘要 (發明之名稱： AMIDE COMPOUNDS)

)

Amide compounds of the formula:

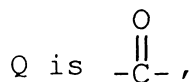


wherein R^1 and R^2 are taken together to form lower alkenylene, etc.,

R^3 is aryl, etc.,

X is N, etc.,

Y is a single bond, etc., and



and salt thereof, which are useful as medicament.

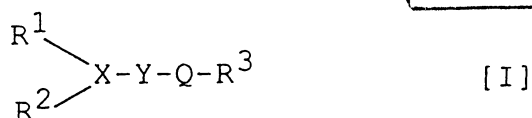
六、申請專利範圍

第 89102410 號「醯胺化合物」專利案

(93 年 4 月 20 日修正)

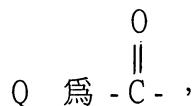
六申請專利範圍：

1. 一種如下式之化合物，

修正
本 93 年 4 月 20 日
補充式中 R^1 及 R^2 共形成伸丁烯基或伸戊烯基，各可稠合以一可取代以 C_{1-6} 烷氧基之苯環， R^3 為苯基取代以鹵素，

X 為 CH，

Y 為 -NH-，且

但當 R^1 及 R^2 共形成伸丁烯基稠合以一苯環時，

則共形成氫茛環，

 R^1 ， R^2 及 X 於第 2 位取代以 -Y-Q- R^3 ；

或其鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

 R^1 及 R^2 共形成伸戊烯基稠合以一苯環。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其為 (R)-4-氟-

N-(1,2,3,4-四氫萘-2-基)-苄醯胺。

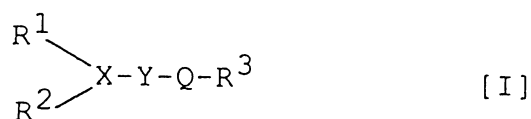
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

六、申請專利範圍

R^1 及 R^2 共形成伸丁烯基稠合以一苯環。

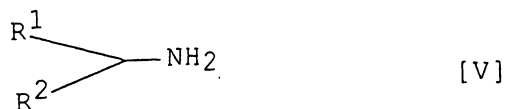
5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其為 4-氟-N-(氫茛-2-基)苯醯胺。

6. 一種製備如下式化合物或其鹽之方法，



式中 R^1 , R^2 , R^3 , X , Y 及 Q 各如申請專利範圍第 1 項定義；

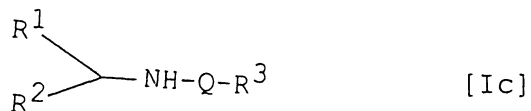
其包括將下式化合物或其鹽：



與下式化合物或其在羧基反應衍生物或其鹽：



反應可得下式化合物或其鹽：



上式中 R^1 , R^2 , R^3 及 Q 之定義如申請專利範圍第 1 項。

六、申請專利範圍

7. 一種治療及／或預防健忘、精神分裂症或痴呆之醫藥組成物，其含如申請專利範圍第 1 項之化合物為活性成份摻合以製藥容許無毒載體或賦形劑。