

修正

補充

88年11月6日

415933

9713839

公告本

申請日期	86.6.30
案 號	86109161
類 別	C07C 233/31, C07D 207/26, 213A6, 263/2 A61K 31/16, 31/40, 31/45

A4
C4Int.-Cl⁶

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

415933

一、發明 名稱	中 文	具丙炔醯基之醯亞胺衍生物及其抑制白細胞介素-1 β 生成及腫瘤壞死因子 α 生成之醫藥組成物 (88年11月6日修正)
	英 文	IMIDE DERIVATIVES HAVING A PROPIOLOYL GROUP, AND THEIR PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INHIBITING THE PRODUCTION OF INTERLEUKIN-1 β AND THE PRODUCTION OF TUMOR NECROSIS FACTOR α
二、發明 創作人	姓 名	1. 橫山 信二 4. 小島 僚太郎 2. 末田 憲義 5. 勝山 浩一 3. 山田 博章
	國 籍	1-5 皆屬日本
三、申請人	住、居所	1. 埼玉縣入間郡大井町鶴ヶ岡五丁目3番1號 日清製粉株式會社創藥研究所內 2-4 同上所 5. 東京都中央區日本橋小網町19番12號 日清製粉株式會社內
	姓 名 (名稱)	日清製粉股份有限公司 (日清製粉株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	東京都中央區日本橋小網町19番12號
	代 表 人 姓 名	正 田 修

修正

補充

中華民國八十八年十一月六日

415933

9713839

公告本

申請日期	86.6.30
案 號	86109161
類 別	C07C 233/31, C07D 207/26, 213A6, 263/2 A61K 31/16, 31/40, 31/45

A4

C4

Int.-Cl⁶

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

415933

一、發明 名稱	中 文	具丙炔醯基之醯亞胺衍生物及其抑制白細胞介素-1 β 生成及腫瘍 壞死因子 α 生成之醫藥組成物 (88年11月6日修正)
	英 文	IMIDE DERIVATIVES HAVING A PROPIOLOYL GROUP, AND THEIR PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INHIBITING THE PRODUCTION OF INTERLEUKIN-1 β AND THE PRODUCTION OF TUMOR NECROSIS FACTOR α
二、發明 創作人	姓 名	1. 橫山 信二 4. 小島 僚太郎 2. 末田 憲義 5. 勝山 浩一 3. 山田 博章
	國 籍	1-5 皆屬日本
三、申請人	住、居所	1. 埼玉縣入間郡大井町鶴ヶ岡五丁目3番1號 日清製粉株式會社創藥研究所內 2-4 同上所 5. 東京都中央區日本橋小網町19番12號 日清製粉株式會社內
	姓 名 (名稱)	日清製粉股份有限公司 (日清製粉株式會社)
三、申請人	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	東京都中央區日本橋小網町19番12號
三、申請人	代 表 人 姓 名	正 田 修

415933

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

日 本 國 (地 區) 申 請 專 利 , 申 請 日 期 : 案 號 : , ☒ 有 ☐ 無 主 張 優 先 權
1996 年 7 月 2 日 特 願 平 8-172148 號 (主 張 優 先 權)

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

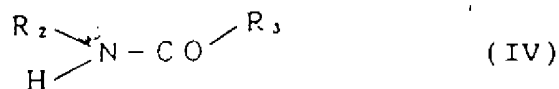
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

-2a-

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

五、發明說明(4)



(其中 R_2 及 R_3 定義同上)，在存在一鹼下形成式(I)之鹽亞胺化合物，且若有需要，可將式(I)之鹽亞胺化合物轉變成其對應之醫藥可接受鹽類。

本發明更進一步提供一醫藥組成物，其包含至少一式(I)之鹽亞胺化合物或其醫藥可接受鹽類作為活性成份，以及一醫藥可接受載劑。更詳言之，本發明係關於用以抑制 $IL-1\beta$ 及 $TNF\alpha$ 產生之醫藥組成物，其包含至少一式(I)之鹽亞胺化合物或其醫藥可接受鹽類以為活性成份，及一醫藥可接受載劑。

在此所用術語“鹵素”包括氟，氯，溴或碘。

在此所用術語“ $C_1 - 4$ 烷基”係指直鏈或分支之 $C_1 - 4$ 烷基，其包括例如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第二丁基及第三丁基。

在此所用術語“ $C_1 - 4$ 烷氧基”係指直鏈或分支之 $C_1 - 4$ 烷氧基，其包括例如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基及第三丁氧基。

在此所用術語“二($C_1 - 4$)烷胺基($C_1 - 4$)烷基”係指一種二烷胺烷基，其中各烷基部份具1-4碳原子，其包括例如，二甲胺甲基，二甲胺乙基，二甲胺正丙基，二甲胺正丁基，二乙胺甲基，二乙胺乙基，二乙胺異丙基，二乙胺第二丁基，二正丙胺甲基，二異丙胺乙基，

五、發明說明(5)

二正丙胺正丙基及二正丁胺正丁基。

在此所用術語“(C₁ - 4)烷氧(C₁ - 4)烷基”係指一種烷氧烷基，其中該烷氧基部份具1-4碳原子且該烷基部份具1-4碳原子，其包括例如，甲氧甲基，甲氧乙基，甲氧正丙基，甲氧正丁基，乙氧甲基，乙氧乙基，乙氧正丙基，乙氧正丁基，正丙氧甲基，正丙氧乙基，正丙氧異丙基，正丙氧正丁基，正丁氧甲基，正丁氧乙基，正丁氧正丙基及正丁氧正丁基。

在此所用術語“C₁ - 4 烷氧羰基”係指一種氧羰基，其中該烷氧基部份具C₁ - 4 碳原子，其包括例如：甲氧羰基，乙氧羰基，正丙氧羰基，異丙氧羰基，正丁氧羰基及第三丁氧羰基。

術語“具氮或氧為雜原子之5-或6-員雜環基”及“具氮，氧，或硫為雜原子之5-或6-員雜環基”係指此技術中所習知之任何具有至少一N，O及S之雜原子之5-或6-員雜環基，其包括例如，呋喃基，噻吩基，吡咯基，噁唑基，異噁唑基，噻唑基，異噻唑基，吡唑基，吡啶基，吡嗪基，噁嗪基，六氫吡啶基，六氫吡嗪基，哌喃基，硫哌喃基及嗎啉基。

於式(I)或(iii)中，取代基R₁或R₆可以在對於丙炔醯基部份或對於烷撐基部份為對位，鄰位及間位之任一位置依附至苯基團。

於式(i)或(ii)，-(CH)_n-基團(當n為1-3時)可為C₁ - 3直鏈或分支烷撐，如甲撐，乙撐或丙撐。

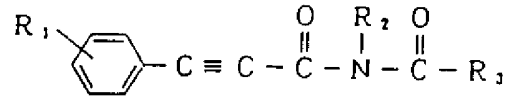
本發明之醯亞胺化合物之特殊例將以如下表1及表2所示般加以顯示，但不具任何限制作用。

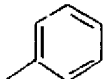
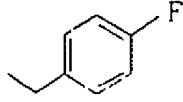
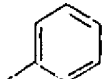
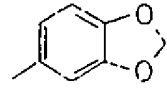
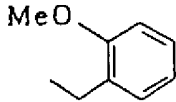
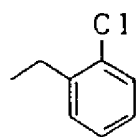
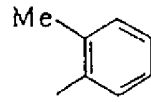
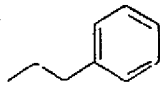
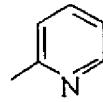
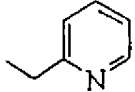
五、發明說明 (6)

表 1		
化合物編號	R ₁	
1	H	
2	p-Cl	"
3	p-F	"
4	p-CN	"
5	p-CN	
6	p-F	"
7	H	"
8	H	
9	H	
10	H	
11	H	
21	H	

五、發明說明(7)

表 2



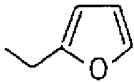
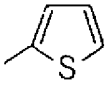
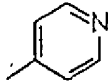
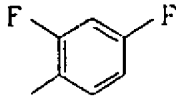
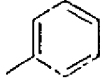
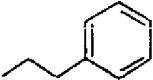
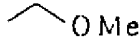
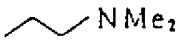
化合物編號	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
12	H	Et	
13	H		
14	H	H	Me
15	H		Me
16	H	n Bu	n Bu
17	H		Me
18	H	Et	Me
19	H	Et	
20	H		
22	H		Me
23	H		Me

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (8)

24	H		Me
25	H	Et	
26	H		Me
27	H		
28	H		Me
29	H	Et	
30	H		Me

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(10)

為鈉，鋰，鉀等，且當Y為三烷矽烷基時，其可為此等三烷矽烷基，其中該烷基部份定義同上，例如三甲基矽烷基，三乙基矽烷基或三丙基矽烷基等。當使用之式(III)醯胺衍生物中Y為三甲基矽烷基時，可以藉由例如將自由醯胺衍生物與1-10當量之六甲撐二矽氮烷於有或無一溶劑如甲苯等，較佳於回流下來反應，而輕易地進行矽烷化。羧酸氯化物與三甲基矽烷化之醯胺衍生物之反應較佳可在存在一溶劑於溫度由0℃至所用溶劑之回流溫度下來進行。

於本發明中可使用之溶劑實例包括芳族烴如苯，甲苯或二甲苯；脂族烴如正己烷或石油醚；脂環烴如環己烷；鹵化烴如四氯化碳，氯仿，二氯乙烷或三氯乙烷；環醚，如四氫呋喃或二噁烷；酯，如乙酸乙酯或乙酸丁酯；酮，如丙酮或甲基乙基酮；二甲基甲醯胺；二甲基亞碲等。於完成反應後，所欲式(I)之醯亞胺化合物。可依傳統方法被回收及純化。

本發明式(I)醯亞胺化合物若有需要可被轉變成對應之醫藥可接受酸加成鹽。且意圖將包含本發明醯亞胺化合物之酸加成鹽之醫藥組成物涵括在本發明範圍內。酸加成鹽之實例包括與無機酸者，如鹽酸，硫酸，氫溴酸或磷酸；有機磺酸如甲烷磺酸，苯磺酸或對甲苯磺酸；有機羧酸如乙酸，丙酸，草酸，琥珀酸，馬來酸，富馬酸，乳酸，酒石酸，蘋果酸或檸檬酸等等加成者。

式(I)醯亞胺化合物之醫藥可接受酸加成鹽可依形成

五、發明說明(11)

酸加成鹽之傳統方法來製得。

本發明之醯亞胺化合物或其醫藥可接受之鹽類對於 IL-1 β 之產生具有有效之抑制活性且對 TNF α 之產生亦以較低毒性產生有效抑制活性，故可用於預防或治療如下涉及 IL-1 β 及 / 或 TNF α 之疾病，例如，慢性風濕病，骨關節炎，敗血病，潰瘍性結腸炎，克羅氏症，貝金氏症 (Behcet's disease)，系統性紅斑性狼瘡，硬皮病，多重硬化症，卡氏症 (Kawasaki disease) 蓋林-巴瑞氏症候群 (Guillain-Barre syndrome) 群，器官移植排斥，腎炎，肝炎，胰臟炎，結節性動脈外層炎，腦膜炎，軟腦膜炎，齒周膜炎，燒傷，癰瘤，肥厚癰，角膜潰瘍化，乾癬，蕁麻疹，異位性皮膚炎，花粉過敏，氣喘，氣管炎，成人換氣過度，瘧疾，偏頭痛，厭食，克里弗特-周叩伯氏症 (Creutzfeldt-Jakob disease)，骨質疏鬆，第二型糖尿病 (NIDDM)，痛風，動脈粥樣硬化，滲析型高血壓，癌症或感染疾病引起之惡病質，後天免疫不全症候群 (AIDS) 等。

特別地，其對於預防及治療慢性風濕病，敗血病，潰瘍性結腸炎及克羅氏病極有效。

本發明醯亞胺化合物或其醫藥可接受鹽類用以展現其活性之有效劑量通常對一成人而言每日係在 5mg 至 6g 之範圍，較佳於 10mg 至 300mg。該有效化合物可例如經口，靜脈，皮下，肌肉，直腸或關節內投藥且較佳係經口，關節或靜脈途徑投藥。

活性化合物可藉此技術經常採用之習知方法被配方成

五、發明說明 (12)

醫藥製劑。

經口投藥的醫藥配方包括錠劑，丸劑，散劑，硬膠囊，軟膠囊，口服溶液等。

經口投藥之錠劑或膠囊可包含任何習知添加劑如黏合劑，例如結晶纖維素，甘露醇，糊精，羥丙基纖維素，羥丙基甲基纖維素，聚乙烯吡咯啉酮，巨二醇（聚乙二醇）等；賦形劑，如乳糖，玉米澱粉，磷酸鈣，偏矽酸鋁鎂等；潤滑劑，如硬脂酸鈣，滑石等；崩解劑，如羧甲基纖維素；及其他添加劑。製劑可以此技術習知之傳統被覆方法予以被覆。

經口投藥之液體製劑可為水性或油性懸浮液，乳液，溶液，糖漿劑，醃劑或其他劑型，或其可為乾燥製品於使用前再溶解於水或其他適當載劑。此等液體製劑可含任何此技術中常用之添加劑，如懸浮劑，例如，山梨糖醇漿液，羧甲基纖維素，葡萄糖／蔗糖糖漿，明膠，羥乙基纖維素，硬脂酸鋁凝膠，硬化油等；乳化劑，例如，卵磷脂，單油酸酯，去水山梨醇酯，金合歡膠等；非水性載劑，如棕櫚油，油狀酯，丙二醇，乙醇等；防腐劑，如對羥基苯甲酸酯，山梨酸等及其他。

非經腸投藥之製劑可為注射劑，栓劑及其他。注射劑可以習知方式，若有需要進一步加添 pH 調整劑，緩衝液，安定劑，防腐劑，溶解劑及其他來加以製備。

本發明可進一步以如下實例來製備。

實施例 1

五、發明說明 (13)

製備起始材料

1) 合成經取代之苯丙炔酸

i) 合成 4-鹵苯丙炔酸

將 4-氟苯甲醛 (6.21g), 二乙磷酸乙酸乙酯 (11.2g), 碳酸鉀 (3.6g) 及甲醇 (60ml) 之混合物回流 2 小時。於反應混合物中加入水, 以乙酸乙酯萃取且溶劑加以蒸除以生成 8.87g 粗製 4-氟肉桂酸酯 (甲酯及乙酯之混合物)。該粗製產被溶於 60ml 之二氯甲烷中。所生溶液冷卻至 0°C 且逐滴加入 2.7ml 溴且混合物容以反應一小時。而後, 加入 2ml 之異戊間二烯, 且將溶劑蒸除以生成 16.3g 之油狀物。該物質溶於 60ml 甲苯, 11.0g 之氫氧化鉀於回流下分數次添加, 並回流持續一小時。反應混合物容以冷卻, 加入水繼而攪拌, 將水層分離且依序地以稀釋之鹽酸予以酸化, 如此形成之結晶物質加以過濾且以氫仿而後熱水來結晶, 生成 1.7g 4-氟苯丙炔酸。

使用 4-氯苯甲醛為起始材料如上述重覆相同反應步驟可製得 4-氯苯丙炔酸。

ii) 合成 4-氟苯丙炔酸

將四溴化碳 (5.47g) 溶於 50ml 二氯甲烷, 冷卻至 0°C, 加入三苯基膦 (8.66g), 於所產生之應橘色溶液中加入 4-氟苯甲醛 (1.97g) 且混合物容以於室溫下反應一小時。將反應混合物濃縮且以矽凝膠管柱層析純化, 生成 3.82g 結晶物質。將此物質溶於 50ml 之無水 THF, 於 -78°C 下加入 2 當量正丁基鋰, 使溫度上升至室溫且令反應進行一

五、發明說明 (14)

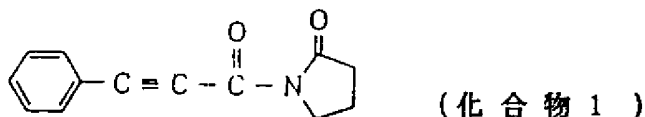
小時。再次於冷卻至 -78°C 下。反應混合物進一步容以升至室溫。將反應混合物濃縮，殘物溶於 5% 氫氧化鈉水溶液，以異丙醚萃取。分離水層，且加入濃鹽酸使成酸性，如此分離之結晶物質及油狀物質以乙酸乙酯萃取且自醚結晶生成 1.0 g 4-氰苯基丙炔酸。

iii) 合成氯化苯丙炔酸

氯化苯丙炔酸依習知方法藉回流苯丙炔酸及過量亞硫酸基氯，蒸除亞硫酸基氯及而後以蒸餾予以純化來製備。

實施例 2

1) 合成 (I)



將 2-吡咯啉酮 (2.13 g, 25 mmole) 及六甲基二矽氧烷 (12.1 g, 75 mmole) 之混合物回流 9 小時且於減壓下蒸除過量六甲基二矽氧烷，生成 N-三甲基矽烷化 2-吡咯啉酮 (此後稱為 "2-吡咯啉酮之 TMS 產物")。所生之 2-吡咯啉酮之 TMS 製品溶於 12 ml 甲苯，加入苯丙炔氯 (12.5 mmole) 且回流。將反應混合物濃縮，殘物被溶於乙酸乙酯，加入碳酸氫鈉水溶液且混合物攪拌 0.5 小時。分離乙酸乙酯層，以飽和氯化鈉水溶液清洗、乾燥且而後於減壓下蒸除溶劑。以矽凝膠管柱層析來純化且自醚結晶，生成 1.25 g 之化合物 1。

黃色結晶，m.p. 97°C

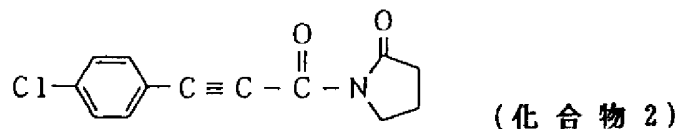
五、發明說明 (15)

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.65(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.45(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.36(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.89(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.65(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.10(2H, quintet, $J=7.8\text{Hz}$)

2) 合成 (II)

2-吡咯啉酮 (2.13g, 25mmole) 於 100ml 無水 THF 之溶液冷卻至 -78°C 之 1 當量正丁基鋰之己烷溶液被逐滴加入，混合物容以升至室溫且反應進行 1 小時。再次冷卻至 -78°C ，加入苯丙炔基氯 (25mmole) 且混合物溫度容以升至室溫，且反應進行 1 小時，加入碳酸氫鈉水溶液，所生混合物攪拌 0.5 小時，加入 100ml 乙酸乙酯，分離有機層，以飽和氯化鈉水溶液洗、乾燥而後於減壓下蒸除溶劑，以矽凝膠管柱予以純化，自醚結晶生成化合物 1。

實施例 3

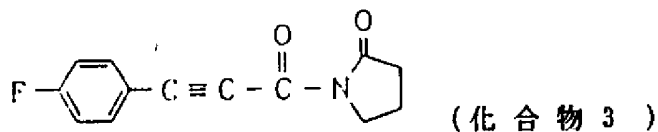


化合物 2 可藉回流 4-氯苯丙炔基氯且 2-吡咯啉酮之 TMS 產物於甲苯，且自醚結晶而製得 (產率 = 57%)。

黃色結晶，m.p. 158°C

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.60(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.36(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 3.89(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.66(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.11(2H, quintet, $J=7.3\text{Hz}$)

實施例 4



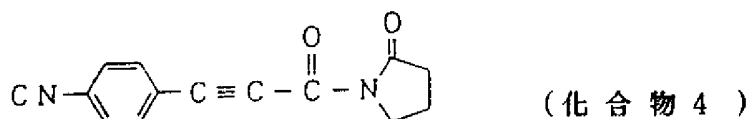
五、發明說明(16)

化合物3 藉回流4-氟苯丙炔醯基氯及2-吡咯啉酮的
TMS 產物於甲苯，藉矽凝膠管柱層析來純化且自甲醇結
晶(產率=48%)。

無色結晶，m.p. 158℃

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.67(2H, dd, $J=9.3$, 6.1Hz), 7.80(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.89(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.66(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.11(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$)

實施例5

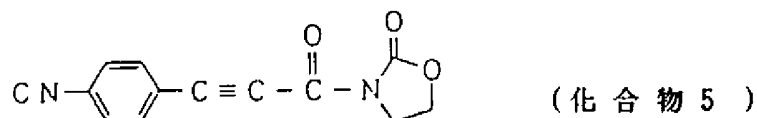


化合物4 藉回流4-氟苯丙炔醯基氯及2-吡咯啉酮的
TMS 產物於甲苯，藉矽凝膠管柱層析來純化且自甲醇結
晶(產率=14%)。

無色結晶，m.p. 103℃

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.74(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.68(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.90(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.67(2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 2.13(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$)

實施例6



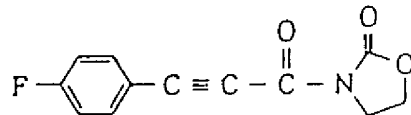
化合物5 藉回流4-氟苯丙炔醯基氯及2-嗎啉啉酮的
TMS 產物於甲苯，藉矽凝膠管柱層析來純化且自甲醇結
晶(產率=56%)。

無色結晶，m.p. 169℃

五、發明說明 (17)

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.76(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.68(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 4.49(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.11(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$)

實施例 7



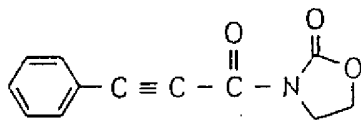
(化合物 6)

化合物 6 藉回流 4-氟苯丙炔鹽基氯及 2-噁唑啉酮的 TMS 產物於甲苯，藉矽凝膠管柱層析來純化且自甲醇結晶。

無色結晶，m.p. 149°C

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.69(2H, dd, $J=8.3, 5.3\text{Hz}$), 7.09(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 4.47(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.11(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$)

實施例 8



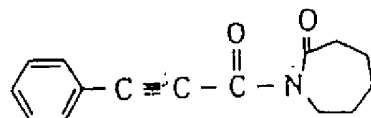
(化合物 7)

化合物 7 藉回流苯丙炔鹽基氯及 2-噁唑啉酮的 TMS 產物於甲苯，藉矽凝膠管柱層析來純化且自甲醇結晶 (產率 = 56%)。

無色結晶，m.p. 169°C

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.68(2H, td, $J=6.8, 1.5\text{Hz}$), 7.47(1H, tt, $J=6.8, 1.5\text{Hz}$), 7.39(2H, tt, $J=6.8, 1.5\text{Hz}$), 4.47(2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 4.11(2H, t, $J=8.3\text{Hz}$)

實施例 9



(化合物 8)

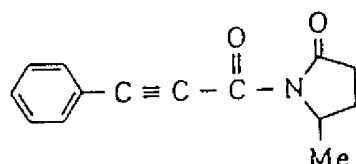
五、發明說明(18)

化合物 8 藉回流苯丙炔鹽基氮及 ϵ -己內醯胺的 TMS 產物於甲苯，藉矽凝膠管柱層析來純化且自甲醇結晶(產率=82%)。

黃色油狀物質

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.64(2H, dt, $J=8.3$, 2.0Hz), 7.43(1H, tt, $J=7.3$, 2.4Hz), 7.36(2H, tt, $J=6.8$, 1.4Hz), 3.97(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 2.77(2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 1.74-1.84(6H, m)

實施例 10



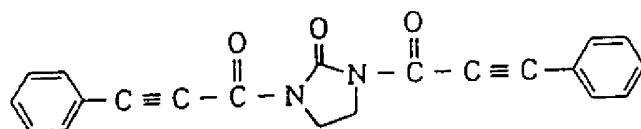
(化合物 9)

化合物 9 藉回流苯丙炔鹽基氮及 5-甲基-2-吡咯啉酮的 TMS 產物於甲苯，藉矽凝膠管柱層析來純化且由甲醇結晶(產率=45%)。

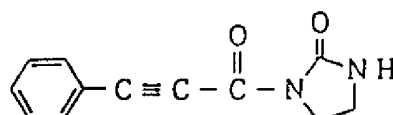
黃色結晶，m.p. 79°C

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.67(2H, dt, $J=6.8$, 1.5Hz), 7.45(1H, tt, $J=7.3$, 1.5Hz), 7.38(2H, tt, $J=7.3$, 1.5Hz), 4.54(1H, qd, $J=7.3$, 2.0Hz), 2.76(1H, quintet-d, $J=8.8$, 2.4Hz), 2.56(1H, qd, $J=8.8$, 2.4Hz), 2.24(1H, quintet-d, $J=10.7$, 3.4Hz), 1.76(1H, tt, $J=11.7$, 2.0Hz), 1.38(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$)

實施例 11



(化合物 10)



(化合物 11)

五、發明說明 (19)

具高孔隙度之化合物 10 及化合物 11 藉回流苯丙炔醯基
氯及丙烯脲之 TMS 產物於甲苯，藉矽凝膠管柱層析來純化。

化合物 10 之資料

橘色結晶，m.p. 204℃

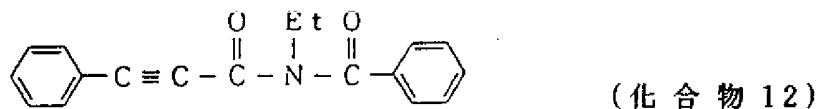
^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.72(4H, dd, $J=7.8$, 2.0Hz), 7.49(2H, tt, $J=7.3$, 2.0Hz), 7.41(4H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.99(4H, s)

化合物 11 之資料

淡黃色結晶，m.p. 164℃

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.66(2H, dd, $J=6.3$, 2.0Hz), 7.44(1H, tt, $J=7.8$, 2.0Hz), 7.37(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.02(1H, brs), 4.05(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$)

實施例 12



將 N-乙基苯甲醯胺的 TMS 產物 (1.81 克) 及苯丙炔醯基氯 (1.0 克) 於甲苯的混合物回流 3.5 小時且以傳統方法來處理，藉矽凝膠管柱層析來純化且生成 0.47 克化合物 12 呈油狀物質 (產率 = 28%)，而後將之靜置以結晶。

化合物 12 之資料

m.p. 64-69℃

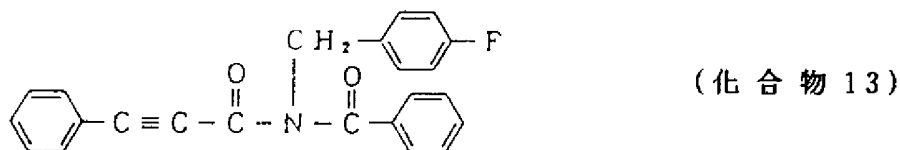
^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.72(2H, m), 7.2-7.55(6H, m), 7.10(2H, m), 4.07(2H, q), 1.35(2H, t)

IR(KBr cm^{-1}) 2212 1692 1659 1651 1351 1267 1110

MS 277(M^+)

五、發明說明 (20)

實施例 13



將 N-(4-氟苯甲基)-苯甲醯胺的 TMS 產物 (1.57 克) 及 苯丙炔醯基氯 (1.0 克) 於甲苯的混合物回流 2 小時且以傳統方法來處理，藉矽凝膠管柱層析來純化且生成 0.60 克化合物 13 呈油狀物質 (產率 = 28%)。

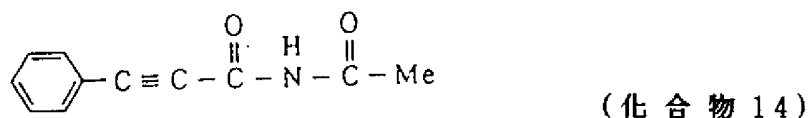
化合物 13 之資料

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.66(2H, m), 7.4-7.54(5H), 7.34(1H, m), 7.24(2H, m), 7.03(4H, m), 5.16(2H, s)

IR(neat cm^{-1}) 2210 1694 1644 1510 1339 1094 965

MS 357(M $^{+}$)

實施例 14



將 N-三甲基矽烷基乙醯胺 (1.0 克) 及 苯丙炔醯基氯 (1.0 克) 於甲苯的混合物回流 6 小時且以傳統方法來處理，以矽凝膠管柱層析純化，由氯仿-己烷中再結晶生成 0.16 克化合物 14 (產率 = 14%)。

化合物 14 之資料

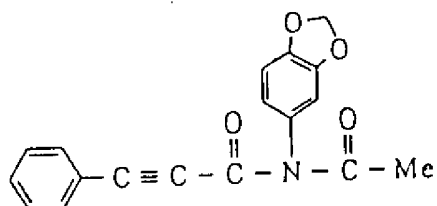
m.p. 103-107.5 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 8.36(1H, bs), 7.59(2H, m), 7.49(1H, m), 7.41(2H, m), 2.49(3H, m)

IR (KBr cm^{-1}) 2210 1715 1692 1667 1498 1376 1161 1028

五、發明說明(21)

實施例 15



(化合物 15)

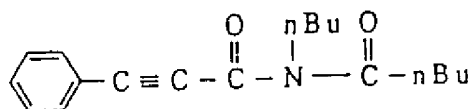
將 N-(3,4-甲撐二氧苯基)乙醯胺的 TMS 產物 (1.81 克) (其係藉由回流乙醯胺, HMDS 及微量 DMF 達 20 小時來合成) 及 苯丙炔醯基氯 (1.0 克) 於甲苯的混合物回流 3 小時且以傳統方法來處理, 藉矽凝膠管柱層析來純化且由氯仿-己烷中再結晶生成 0.89 克化合物 15 (產率 = 48%)。

化合物 15 之資料

m. p. 129-130 °C

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.2-7.43(5H), 6.90(1H, d), 6.76(2H, m), 6.05(2H, s), 2.62(3H, s)

實施例 16



(化合物 16)

將 N-(正丁基)-正戊烷醯胺的 TMS 產物 (1.5 克) 及 苯丙炔醯基氯 (0.9 克) 於甲苯的混合物回流 2 小時且以傳統方法來處理, 藉矽凝膠管柱層析來純化且生成 0.39 克化合物 16 呈油狀物質 (產率 = 25%)。

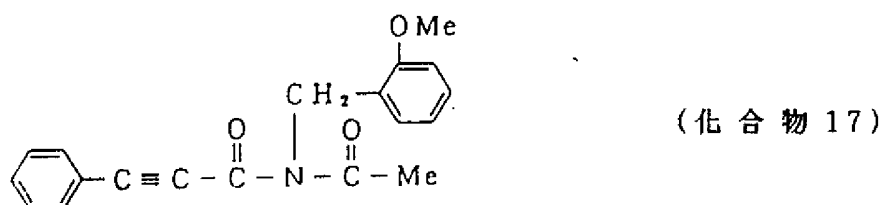
化合物 16 之資料

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.57(2H, m), 7.49(1H, m), 7.41(2H, m), 4.00(2H, t), 2.93(2H, t), 1.67(4H, m), 1.39(4H, m), 0.97(3H, t), 0.93(3H, t)

IR (neat cm^{-1}) 2210 1704 1671 1358 1186 1117

五、發明說明 (22)

實施例 17



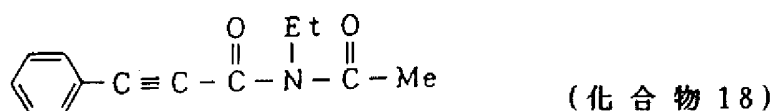
將 N-(2-甲氧苯甲基)乙醯胺的 TMS 產物 (1.4 克) (其係藉由回流乙醯胺及 HMDS 達 24 小時來合成) 及 3-苯基-2-丙炔-1-酮 (1.0 克) 於甲苯的混合物加熱 (90℃) 達 1 小時且以傳統方法來處理, 藉矽凝膠管柱層析來純化且由氯仿-己烷中再結晶生成 0.48 克化合物 17 (產率 = 26%)。

化合物 17 之資料

m.p. 126-127.5℃

¹H NMR (CDCl₃, δ) 7.2-7.45(6H), 7.08(1H, d), 6.92(1H, t), 6.86(1H, d), 5.24(2H, s), 3.82(3H, s), 2.63(3H, s)

實施例 18



將 N-乙基乙醯胺的 TMS 產物 (1.25 克) 及 3-苯基-2-丙炔-1-酮 (0.9 克) 於甲苯的混合物加熱 (80℃) 2 小時且以傳統方法來處理, 藉矽凝膠管柱層析來純化且由氯仿-己烷中再結晶生成 0.31 克化合物 18 (產率 = 26%)。

化合物 18 之資料

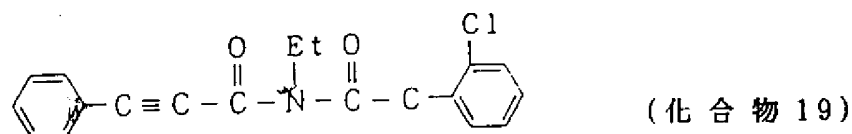
m.p. 42-43.5℃

¹H NMR (CDCl₃, δ) 7.58(2H, m), 7.4-7.5(3H), 4.08(2H, q), 2.58(3H, s), 1.31(3H, t)

IR (KBr cm⁻¹) 2204 1698 1669 1357 1241 1102 765

五、發明說明(23)

實施例 19



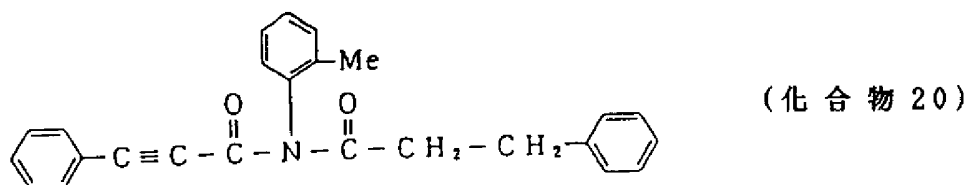
將N-乙基-2-氯苯基乙醯胺的TMS產物(0.53克)及苯丙炔醯基氯(0.4克)於甲苯的混合物回流8小時且以傳統方法來處理，藉矽凝膠管柱層析來純化且由醚-己烷中再結晶生成0.12克化合物19(產率=15%)。

化合物19之資料

m.p. 60-61.5°C

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.60(2H, m), 7.38-7.52(4H), 7.24(3H, m), 4.37(2H, s), 4.13(2H, q), 1.34(3H, t)

實施例 20



將N-(2-甲基)-3-苯丙醯胺的TMS產物(2.0克)及苯丙炔醯基氯(1.0克)於甲苯的混合物加熱(100°C)2小時且以傳統方法來處理，藉矽凝膠管柱層析來純化，生成0.85克化合物20(產率=35%)。

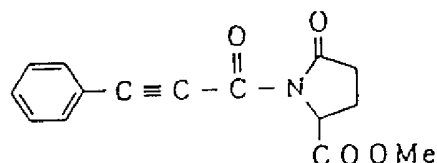
化合物20之資料

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.06-7.41(14H), 3.32(2H, t), 3.06(2H, dt), 2.13(3H, s)

IR (neat cm^{-1}) 2208 1712 1676 1491 1306 1208 1132

實施例 21

五、發明說明 (24)



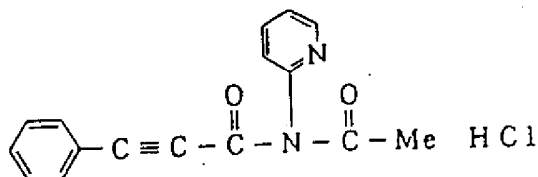
(化合物 21)

將苯丙炔醯基氯及 N-TMS-DC-焦甞胺酸甲酯於甲苯的混合物回流且以矽凝膠管柱層析來純化，生成化合物 21 呈黃色油狀物質 (產率 = 67%)。

化合物 21 之資料

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.68(2H, dd, $J=7.2, 1.4\text{Hz}$), 7.47(1H, tt, $J=7.7, 1.5\text{Hz}$), 7.39(2H, td, $J=8.3, 1.4\text{Hz}$), 4.85(1H, dd, $J=9.3, 2.6\text{Hz}$), 3.80(3H, s), 2.73-2.82(1H, m), 2.63(1H, qd, $J=9.3, 3.0\text{Hz}$), 2.35-2.45(1H, m), 2.12-2.20(1H, m)

實施例 22



(化合物 22)

於 2-乙醯胺基吡啶於無水 THF 的溶液中於 -78°C 逐滴加入一當量正丁基鋰溶液於己烷，所產生混合物容以升至室溫且反應進行 1 小時。於再次冷卻至 -78°C ，加入苯丙炔醯基氯，將混合物升溫至室溫且反應 1 小時。加入碳酸氫鈉水溶液，將混合液攪拌 0.5 小時，以乙酸乙酯萃取且溶劑於減壓下蒸除溶劑，藉矽凝膠管柱層析來純化且由乙酸乙酯-己烷中結晶。結晶物質藉 4N-氫氯酸-乙酸乙酯溶液被轉變成對應的氫氯化物且由乙醇再結晶，生成化合物 22 (產率 = 6%)。

五、發明說明 (27)

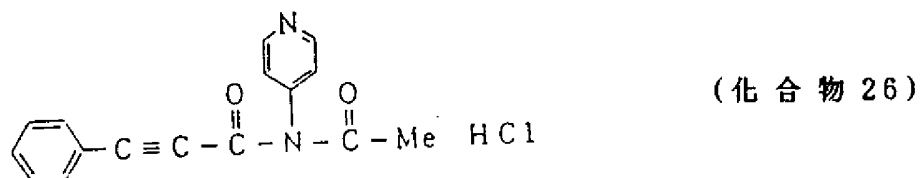
冷卻至 -78°C 後，加入苯丙炔鹽基氫，將混合物升溫至室溫且反應 1 小時。加入碳酸氫鈉水溶液，將混合液攪拌 0.5 小時，以乙酸乙酯萃取且溶劑於減壓下蒸除溶劑，藉矽凝膠管柱層析來純化且生成化合物 25 成黃褐色物質 (產率 = 78%)，其於靜置下結晶。

化合物 25 之資料

m. p. 42°C

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.80(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.38(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.28(2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.20(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.11(1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 4.01(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)

實施例 26



於 4-(乙醯胺甲基)吡啶於無水 THF 的溶液中於 -78°C 逐滴加入一當量正丁基鋰溶液於己烷，所產生混合物容以升至室溫且反應進行 1 小時。於再次冷卻至 -78°C ，加入苯丙炔鹽基氫，將混合物升溫至室溫且反應 1 小時。加入碳酸氫鈉水溶液，將混合液攪拌 0.5 小時，以乙酸乙酯萃取且溶劑於減壓下蒸除溶劑，藉矽凝膠管柱層析來純化藉一 4N-氫氯酸-乙酸乙酯溶液被轉變成對應的氫氯化物於氯仿且由異丙醇再結晶，生成化合物 26 (產率 = 18%)。

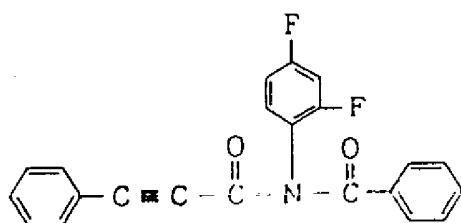
五、發明說明(28)

化合物 26 之資料

無色結晶，m.p. 130℃ (分解)

^1H NMR (DMSO) 8.96(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.93(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$),
7.53(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.42(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.22(2H, d,
 $J=7.8\text{Hz}$), 2.57(3H, s)

實施例 27



(化合物 27)

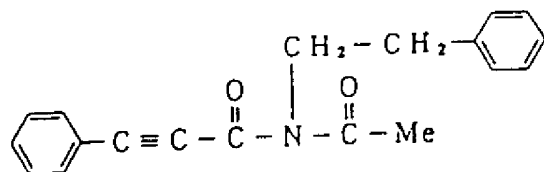
於 N-(2,4-二氟苯基)苯甲醯胺 (1.45 克) 與正丁基鋰於 THF 的溶液相反應，且逐滴加入苯丙炔醯基氯 (1.0 克) 於 THF 的溶液，反應混合物以習知方法處理且藉矽凝膠管柱層析來純化，生成 0.77 克化合物 27 呈油狀物質 (產率 = 35%)。

化合物 27 之資料

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 7.82(2H, m), 7.55(1H, m), 7.2-7.5(8H),
6.99(2H, m)

IR (neat cm^{-1}) 2208 1699 1612 1509 1268 1198 1174 1144 964
759

實施例 28



(化合物 28)

五、發明說明 (29)

將 N-苯乙基乙醯胺 (1.9 克) 的 TMS 產物於加熱 (100°C) 於甲苯內與苯丙炔醯基氯 (1.2g) 反應 2 小時。反應混合物以習知方法處理且藉矽凝膠管柱層析來純化，生成 0.60 克化合物 28 呈油狀物質 (產率 = 34%)，其於靜置下結晶。

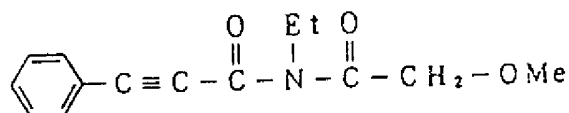
化合物 28 之資料

m.p. 58-65°C

¹H NMR (CDCl₃, δ) 7.56(2H, m), 7.50(1H, m), 7.42(2H, m), 7.25(5H), 4.23(2H, m), 2.98(2H, t), 2.59(3H, s)

IR (KBr cm⁻¹) 2205 1703 1668 1660 1354 1250 1168 1155 764

實施例 29



(化合物 29)

將 N-乙基甲氧基乙醯胺 (0.77 克) 與正丁基鋰於 THF 的溶液依習知方法來反應，且而後與苯丙炔醯基氯 (1.0 克) 來反應，反應混合物以習知方法處理且藉矽凝膠管柱層析來純化且由醚-己烷再結晶，生成 0.79 克化合物 29 (產率 = 53%)。

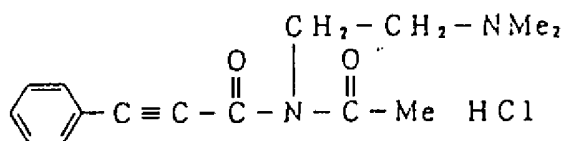
化合物 29 之資料

m.p. 87-88°C

¹H NMR (CDCl₃, δ) 7.59(2H, m), 7.49(1H, m), 7.42(2H, m), 4.57(2H, s), 3.49(3H, s), 3.13(2H, q), 1.34(3H, t)

IR (KBr cm⁻¹) 2212 1718 1663 1374 1209 1198 1107 770

實施例 30



(化合物 30)

五、發明說明 (21)

胎牛血清及麩醯胺酸，2-巰基乙醇及抗生素)中再懸浮，以提供 2×10^6 細胞 / ml 之最終 THP-1 細胞濃度。

具如上濃度之細胞再懸浮液被分散成 0.5 ml 部份，於 24 井盤中進行細胞培育。而後，溶於 DMSO 之本發明醯亞胺衍生物之溶液各 $2.5 \mu\text{l}$ 被加至各井。盤而後於 37°C 下培育於 5% CO_2 之培育器中達 1 小時。而後，將 12-對-十四烷醯基佛波醇-13-乙酸鹽 (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate) (此後，示為 PMA) 及聚肌苷酸 (polyinosic) 加至各井以提供分別 $2 \mu\text{g/ml}$ 及 $200 \mu\text{g/ml}$ 之終濃度。該盤進一步於 37°C 下於 5% CO_2 培育器中培育 22 小時，且檢定於培育肉湯中生成之 $\text{IL-1}\beta$ 及 $\text{TNF}\alpha$ 。對 $\text{IL-1}\beta$ 之檢定可藉由酶免疫檢定組套 (Cayman Chemical Co., Ltd., 提供) 來進行，而 $\text{TNF}\alpha$ 之檢定則藉由 ELISA 組套 (由 Genzyme Co., Ltd. 提供) 來進行。

抑制活性係以 IC_{50} 值來表示，其中在無醯亞胺衍生物被加入下 $\text{IL-1}\beta$ 的產生量及 $\text{TNF}\alpha$ 的產生量分別被定義為 100，且本發明各醯亞胺衍生物抑制 $\text{IL-1}\beta$ 生成及 $\text{TNF}\alpha$ 生成之濃度分別被定義成 IC_{50} 結果示於表 3。

五、發明說明(35)

表 5

測試化合物	TNF α 生成之抑制率(%)
化合物 1	32
化合物 3	37
化合物 7	22
化合物 8	31
化合物 9	29
化合物 26	37

製備例 1

錠劑

於每一錠劑中使用如下配方來製備。

錠劑配方

化合物 9	20 mg
矽酸鎂	20 mg
乳糖	98.5 mg
羥丙基纖維素	7.5 mg
硬脂酸鎂	1 mg
硬化植物油	3 mg

總計 150 mg

化合物 9，矽酸鎂及乳糖摻合及與羥丙基纖維素之醇溶液混練。所生混合物被造粒成適當粒度，乾燥且篩選大小。而後，硬脂酸鎂及硬化植物油被摻入以形成均勻顆粒且而後藉由旋轉製錠機將丸粒成形為錠劑，使各錠具 7.0mm 直徑，150mg 重量及 6kg 硬度。

五、發明說明 (26)

製備例 2

丸劑

丸劑以如下配方來製備。

丸劑配方

化合物 9	10mg
矽酸鎂	40mg
磷酸氫鈣	38mg
乳糖	18mg
羥丙基纖維素	20mg

於上配方中所列示之所有成份除羥丙基纖維加以摻合且而後以羥丙基纖維素之醇溶液予以混練。所生混合物藉擠壓造粒機來造粒且而後乾燥形成丸粒，其而後篩選大小且通過 12 篩目之篩。保留於 48 篩目之篩上的製品用來作為丸劑。

製備例 3

糖漿劑

使用如下配方製備糖漿劑：

糖漿劑配方

化合物 9	1.000g
蔗糖	30.000g
70w/v% D-山梨糖醇	25.000g
對羥基苯甲酸乙酯	0.030g
對羥基苯甲酸丙酯	0.015g
矯味劑	0.200g
甘油	0.150g
96% 乙醇	0.500g
純水	ad lib.
總計	100ml

五、發明說明(37)

將蔗糖，D-山梨糖醇，對-羥基苯甲酸乙酯，對-羥基苯甲酸丙酯，及化合物9溶於純水(溫水)。於冷卻後，加入矯味劑於乙二醇及96%乙醇之溶液。於反應混合物中加入純水以成100ml。

製備例4

注射劑

使用如下配方製備注射劑：

注射劑配方

化合物26之氫氯化物	10.0mg
氯化鈉	81.0mg
碳酸氫鈉	8.40mg
注射用蒸餾水	ad lib.

總計 10.0ml

碳酸氫鈉，氯化鈉及化合物26之氫氯化物被溶於蒸餾水，製成總體積為10.0ml以為注射劑。

製備例5

栓劑

使用如下配方製備栓劑：

栓劑配方

化合物9	2 g
E 二醇4000(聚乙二醇4000)	20 g
甘油	78 g
總計	100 g

五、發明說明 (38)

將化合物 9 溶於乙醇且而後於其中加入 巨二醇 1400
。所生混合物藉加熱熔融，傾入一栓劑模中且而後冷卻
固化以形成栓劑，各重 1.5 g。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

後

修正

88.11.16日

補充

415933

A5
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱：具丙炔醯基之醯亞胺衍生物及其抑制白細胞介素-1 β 生成及腫瘤壞死因子 α 生成之醫藥組成物)

一種具丙炔醯基之醯亞胺衍生物或其醫藥可接受鹽類，其展現抑制白細胞介素1- β 生成及腫瘤壞死因子 α 生成之有效活性。該等醯亞胺化合物可用來作為抑制白細胞介素1- β 生成及腫瘤壞死因子 α 生成之預防劑或治療劑，典型地用於疾病如慢性風濕病，敗血症及其他多種涉及白細胞介素1- β 及／或腫瘤壞死因子 α 之相關疾病。

(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：

IMIDE DERIVATIVES HAVING A PROPIOLOYL GROUP, AND THEIR PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INHIBITING THE PRODUCTION OF INTERLEUKIN-1 β AND THE PRODUCTION OF TUMOR NECROSIS FACTOR α

Imide compounds having a propioloyl group or pharmaceutically acceptable salts thereof which exhibit potent activities to inhibit the production of Interleukin 1- β and also the production of Tumor Necrosis Factor α . These imide compounds are useful as a prophylactic or therapeutic agent for inhibiting the production of Interleukin 1- β and the production of Tumor Necrosis Factor α , typically for such diseases as chronic rheumatism, sepsis and many other related diseases in which Interleukin 1- β and/or Tumor Necrosis Factor α would participate.

修正

補充

本88年11月6日

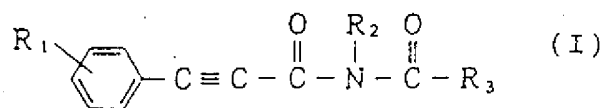
六、申請專利範圍

第 86109161 號「具丙炔醯基之醯亞胺衍生物及其抑制白細胞介素-1 β 生成及腫瘤壞死因子 α 生成之醫藥組成物」專利案

(88 年 11 月 6 日修正)

六、申請專利範圍：

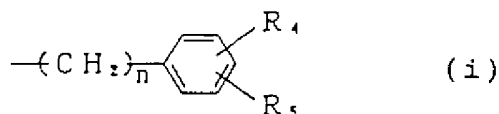
1. 一種具有式 (I) 之醯亞胺化合物：



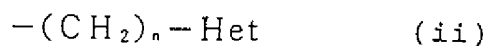
其中，

R_1 為氫，鹵素或氰基；

R_2 為氫， C_1-4 烷基，二 (C_1-4) 烷胺基 (C_1-4) 烷基，式 (i) 之基

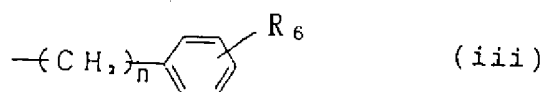


其中 n 為 0-3 整數， R_4 及 R_5 各自代表氫，鹵素， C_1-4 烷基或 C_1-4 烷氧基，或 R_4 及 R_5 結合成為甲撐二氧基或式 (ii) 之基



其中 n 為 0-3 整數且 Het 代表吡啶基或呋喃基；

R_3 為 C_1-4 烷基， C_1-4 烷氧 (C_1-4) 烷基，式 (iii) 之基



修正

補充

本88年11月6日

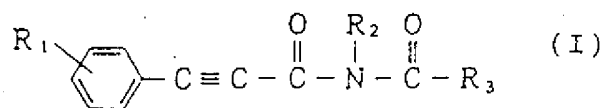
六、申請專利範圍

第 86109161 號「具丙炔醯基之醯亞胺衍生物及其抑制白細胞介素-1 β 生成及腫瘤壞死因子 α 生成之醫藥組成物」專利案

(88 年 11 月 6 日修正)

六、申請專利範圍：

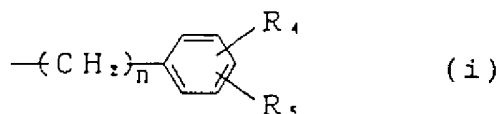
1. 一種具有式 (I) 之醯亞胺化合物：



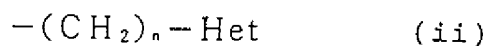
其中，

R_1 為氫，鹵素或氰基；

R_2 為氫， C_1-4 烷基，二 (C_1-4) 烷胺基 (C_1-4) 烷基，式 (i) 之基

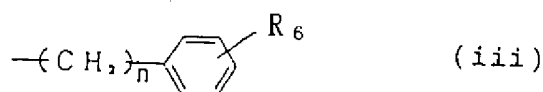


其中 n 為 0-3 整數， R_4 及 R_5 各自代表氫，鹵素， C_1-4 烷基或 C_1-4 烷氧基，或 R_4 及 R_5 結合成為甲撐二氧基或式 (ii) 之基



其中 n 為 0-3 整數且 Het 代表吡啶基或呋喃基；

R_3 為 C_1-4 烷基， C_1-4 烷氧 (C_1-4) 烷基，式 (iii) 之基



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

; 或

$$\begin{array}{c} \text{R}_7 - \text{C} - \text{Z} \\ | \quad \quad | \\ \text{N} = \text{O} \end{array} \quad (\text{iv})$$

醫藥可接受鹽類。

- 2 -

六、申請專利範圍

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 為氫， R_2 為式 (i) 之基，其中 R_4 及 R_5 共同形成甲撐二氧基，且 R_3 為 $C_1 - 4$ 烷基。
6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 為氫， R_2 為式 (ii) 之基，其中 n 為 0 或 1 且 Het 代表呋喃基或吡啶基且 R_3 為 $C_1 - 4$ 烷基。
7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 為氫， R_2 為 $C_1 - 4$ 烷基且 R_3 為噻吩基。
8. 一種抑制白細胞介素-1 β 生成及腫瘤壞死因子 α 生成之醫藥組成物，其包含一種如申請專利範圍第 1-7 項中任一項之式 (I) 噻亞胺衍生物或其醫藥可接受鹽類以爲活性成份，以及醫藥可接受載劑。
9. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥組成物，其係用來作爲慢性風濕病，敗血症，潰瘍性結腸炎或卡羅氏病 (Crohn's disease) 之治療劑。
10. 如申請專利範圍第 8 項之醫藥組成物，其係用來作爲治療骨關節炎，貝金氏症 (Behcet's disease)，系統性紅斑性狼瘡，硬皮病，多重硬化症，卡氏症 (Kawasaki disease)，蓋林-巴瑞氏症候群 (Guillain-Barre syndrome)，器官移植排斥，腎炎，肝炎，胰臟炎，結節性動脈外層炎，腦膜炎，軟腦膜炎，齒周膜炎，燒傷，癰瘤，肥厚癩，角膜潰瘍化，乾癬，蕁麻疹，異位性皮膚炎，花粉過敏，氣喘，氣管炎，成

六、申請專利範圍

人換氣過度，瘡疾，偏頭痛，厭食，克里弗特-周叩伯氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)，骨質疏鬆，第二型糖尿病(NIDDM)，痛風，動脈粥樣硬化，滲析型高血壓，癌症或感染疾病引起之惡病質，後天免疫不全症候群(AIDS)等疾病之治療劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂