



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91109520.9

[51] Int.Cl<sup>5</sup>

C07C237 / 20

[43] 公开日 1992 年 5 月 20 日

[22] 申请日 91.10.25

[30] 优先权

[32] 90.10.25 [33] JP [31] 287973 / 90

[71] 申请人 山之内制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 原 弘 丸山龙也

齐藤宗敏 间濑年康

[74] 专利代理机构 上海专利事务所

代理人 全永留

C07D295 / 145 A61K 31 / 165

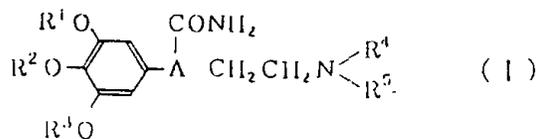
A61K 31 / 395

说明书页数: 26 附图页数: 1

[54] 发明名称 三低级烷氧基苯衍生物

[57] 摘要

本发明涉及由一般式(I)(见摘要附图)(式中: R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>可相同或不同,为低级烷基。A为由-CH-或-N-表示的基团。R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>可相同或不同,为低级烷基、芳烷基或芳基。但R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>与邻接氮原子连成一体,可形成吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代基、硫代吗啉基或者4位由低级烷基取代的哌嗪基)表示的三低级烷氧基苯衍生物、其盐、其光学活性体或其溶剂化物、含这些化合物的医药组合物、这些化合物的制备方法。本发明化合物用作肺表面活性物质分泌促进剂。

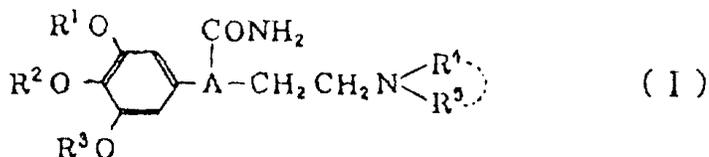


<20>

# 权 利 要 求 书

1. 一种三低级烷氧基苯衍生物，其盐、其光学活性体或其溶剂化物，其特征在于它由以下一般式(I)表示

一般式(I)



(式中：

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及  $\text{R}^3$ ：可相同或不同，为低级烷基、芳烷基或芳基。A：式  $-\text{CH}-$  或  $-\text{N}-$  表示的基因。但  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  与邻接氮原子构成一体，可形成吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代基、硫代吗啉基，或者 4 位可由低级烷基取代的哌嗪基)。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于  $\text{R}^4$  及  $\text{R}^5$  可相同或不同，为低级烷基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其特征在于  $\text{R}^4$  及  $\text{R}^5$  都为甲基。

4. 根据权利要求 1—3 之一所述的化合物，其特征在于所说的化合物为盐和 (或) 光学活性体。

5. 根据权利要求 1—3 之一所述的化合物，其特征在于所说的化合物为 1-(2-二甲基氨基乙基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基) 尿素或其盐酸盐。

6. 根据权利要求 1—3 之一所述的化合物，其特征在于所说的化合物为 4-二甲基氨基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基) 丁酰胺或其盐酸盐，或者其光学活性体。

7. 一种医药组合物，其特征在于它由权利要求 1 所述的三低级

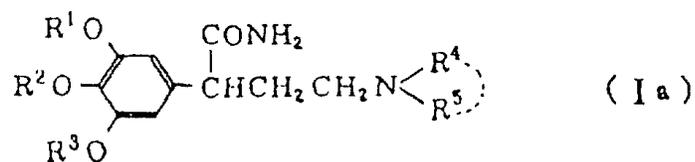
烷氧基苯衍生物(I)、其盐、其光学活性体或其溶剂化物,以及制药学上容许的载体组成。

8. 根据权利要求7所述的医药组合物,其特征在于它是肺表面活性物质分泌促进剂。

9. 一种促进病人的肺表面活性物分泌的方法,其特征在于它包括把临床上的有效量的权利要求7所述的医药组合物向病人给药。

10. 一种三低级烷氧基苯衍生物的制备方法,其特征在于由以下一般式(Ia)表示的衍生物

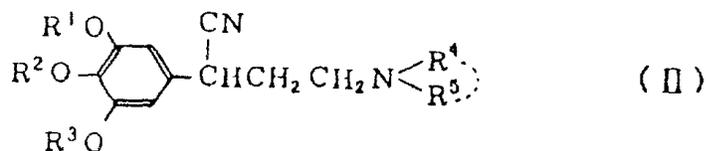
一般式(Ia)



(式中: R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>的含义同上所述。)

该衍生物由以下一般式(II)表示的丁腈化合物水解来制备,

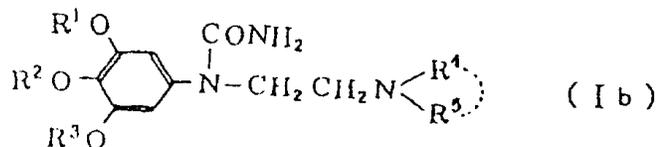
一般式(II)



(式中: R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及R<sup>3</sup>:可相同或不同,为低级烷基,

R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>:可相同或不同,为低级烷基、芳烷基或芳基。但R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>与邻接氮原子连成一体,可形成吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代基、硫代吗啉基、或者4位可由低级烷基取代的哌嗪基。)

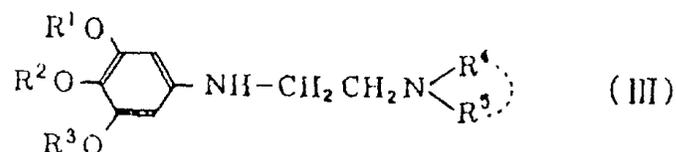
11. 一种三低级烷氧基苯衍生物的制备方法,其特征在于由以下一般式(Ib)表示的衍生物



(式中： $R^1, R^2, R^3, R^4$  及  $R^5$  的含义同上所述。)

通过由以下一般式(III)表示的乙二胺化合物

一般式(III)



(式中： $R^1, R^2$  及  $R^3$ ：可相同或不同，为低级烷基。

$R^4$  及  $R^5$ ：可相同或不同，为低级烷基、芳烷基或芳基，但是， $R^4$  和  $R^5$  与邻接氮原子连接在一起，可形成吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代基、硫代吗啉基、或者4位可由低级烷基取代的哌嗪基。)

与由一般式(IV)表示的异氰酸或者其碱金属取代物反应来制备。

一般式(IV)

$M-CNO$  (IV)

(式中： $M$  为氢原子或碱金属)

## 三低级烷氧基苯衍生物

本发明涉及特别在医药上用作肺表面活性物质的分泌促进剂的三低级烷氧基苯衍生物及其盐，其光学活性体及其溶剂化物以及其医药组合物及其制备方法。

动物肺部存在一种称之为肺表面活性物，主要成分为磷脂质的生理活性物质。肺表面活性物质主要由肺胞的Ⅱ型上皮细胞合成和分泌，它不但存在于肺胞区，而且覆盖整个呼吸道的内壁。已经知道，肺表面活性物质具有降低肺胞表面张力，防止肺胞萎缩的作用。这种作用在维持呼吸功能上起重要的生理作用。很多文献指导说，导致急性呼吸衰竭的婴儿呼吸窘迫综合征是由于缺乏肺表面活性物质引起的，在成人的呼吸窘迫综合征中，也会发生肺表面活性物质减少和功能降低。此外，Hallman 等人报告说，在伴有呼吸衰竭的慢性疾病患者中也会出现肺表面活性物质的异常(*Journal of Clinical Investigation* 70: 673—683, 1982)。

肺表面活性物质除了起抗萎缩作用之外，作为整个呼吸道的机体防御机制也起重要的作用。大量文献报道说，它不仅对肺水肿具有防御作用，而且对细菌或病毒引起的感染，诱发呼吸道炎症或哮喘的大气污染和抗原也具有防御作用。另外，肺表面活性物质在润滑呼吸管腔、激活粘液纤毛输送，排除呼吸道内异物等方面也起着重要的作用。

如上所述，因为肺表面活性物质在呼吸系统中具有各种生理功能，所以一般认为其质的变化及量的减少与很多呼吸疾病的发作和加重有关。因此，通过促进肺表面活性物质的分泌，就有可能治疗或预防各种呼吸疾病。例如，新生婴儿或成人的呼吸窘迫、困扰综合

征的急性呼吸衰竭、急性或慢性支气管炎、感染性疾病、哮喘以及慢性呼吸衰竭。

而且，有人认为，给可能早产的孕妇服药，可以预防新生儿呼吸窘迫综合征的发作。

以往，已有人尝试把肺表面活性物质用作肺表面活性剂，这种肺表面活性物质及其配合剂由天然的或遗传工程方法制得，(参见特公平 1—13690 号公报、特表昭 63—501792 号公报、特开平 2—53798 号公报)。但是，关于促进机体内肺表面活性物质分泌的物质，仅在作为祛痰剂市售的氨溴醇(Ambroxol; Merck Index 第 11 版、第 62—63 页、392Ambroxol)中发现有这种活性(Post 等人, Lung 161: 349—359, 1983)。

另外，关于三低级烷氧基苯衍生物，以往在 Journal of Medicinal

chemistry, 9 : 631, 1966 中，曾以式  $\begin{array}{c} \text{CN} \\ | \\ \text{—CH—CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$  表示的

基团取代的三甲氧基苯作为具有抗组胺作用的化合物公开过。

此外，在特开昭 62—240653 号公报中，公开了作为咽喉炎治疗药的由以下一般式表示的化合物。



[式中：

$\text{R}_1$  及  $\text{R}_4$  为单独任意地由 1、2 或 3 个卤素、三氟甲基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、氰基、羟基、硝基、 $\text{NR}_5\text{R}_6$  或  $\text{O}_2\text{SNR}_5\text{R}_6$  (式中  $\text{R}_5$  及  $\text{R}_6$  或者单独为氢或  $\text{C}_{1-6}$  烷基，或者合在一起为  $\text{C}_{3-6}$  聚亚甲基) 取代的苯基；或者为在邻接碳原子上可由  $\text{C}_{1-2}$  亚烷基二氧代二取代的且可任意地由上述的基团之一取代的苯基；

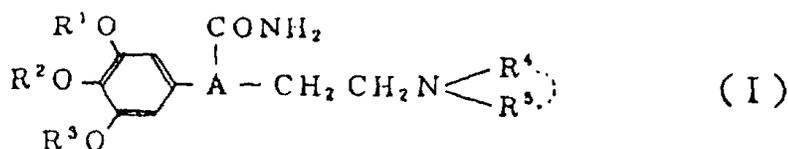
$\text{R}_2$  选自  $(\text{CH}_2)_Z\text{CN}$  (式中  $Z$  为 0 或 1—4 的整数)、 $\text{C}_{1-12}$  烷基、

C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基 C<sub>1-4</sub>烷基、苯基 C<sub>1-4</sub>烷基、吡啶基、吡啶基 C<sub>1-4</sub>烷基、COR<sub>7</sub>、COCH<sub>2</sub>COR<sub>7</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、CONHR<sub>7</sub> 及 CSNHR<sub>7</sub> (式中, R<sub>7</sub> 选自 C<sub>3-12</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基 C<sub>1-4</sub>烷基、苯基及苯基 C<sub>1-4</sub>烷基, R<sub>7</sub> 的任意的烷基部分可由羟基或 C<sub>1-4</sub>链烷酰氧基(アルカノイルオキシ)取代), R<sub>2</sub> 的任意的吡啶基或苯基部分, 如对 R<sub>1</sub> 及 R<sub>4</sub> 规定那样可任意地取代, 而且 R<sub>2</sub> 的任意的环烷基部分可由 1 个或 2 个 C<sub>1-4</sub>烷基任意取代。

R<sub>3</sub> 为氢或 C<sub>1-4</sub>烷基; A 表示 C<sub>2-6</sub>亚烷基; 而 B 表示 C<sub>1-4</sub>亚烷基。]

然而, 这些文献中既没有公开也没有暗示三低级烷氧基苯衍生物可促进肺表面活性物质分泌。

在这样的技术水平状况下, 本发明的发明者们以研制对肺表面活性物质的分泌具有良好的促进作用的化合物为目的, 对各种合成化合物进行了筛选, 发现了以以下一般式(I)所表示的新颖三低级烷氧基苯衍生物及其盐以及其光学活性体等比氨溴醇更具有良好的肺表面活性物质的分泌促进作用, 并完成了本发明。



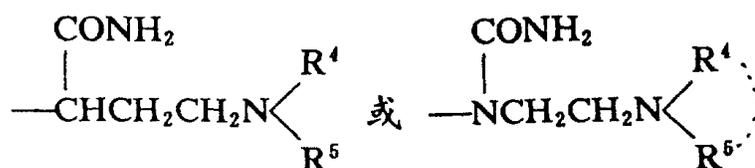
(式中的符号表示以下含义。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup>: 可相同或不同, 为低级烷基。

A: 以式  $\begin{array}{c} | \\ \text{—CH—} \end{array}$  或  $\begin{array}{c} | \\ \text{—N—} \end{array}$  表示的基团。

R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup>: 可相同或不同, 为低级烷基、芳烷基或芳基。但 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 与邻接氮原子构成一体, 可以形成吡咯烷基。哌啶子基、吗琳代基、硫代吗琳基, 或者 4 位可由低级烷基取代的哌嗪基。)

本发明化合物(I) 在化学结构上的特征在于由



所示的基团（式中 R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 的含义同上所述）取代的低级烷氧基苯方面。

上述 Journal of Medicinal Chemistry 中所述的化合物与本发明化

合物(I)，在结构上的差异表现在由  $\begin{array}{c} \text{CN} \\ | \\ -\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}^3 \\ \text{CH}^3 \end{array} \end{array}$  取代方面。

上述特开昭 62-240653 号公报所述的化合物，当 R<sub>2</sub> 是 CONHR<sub>7</sub> 时的 R<sub>7</sub> 被限定为 C<sub>3-12</sub> 烷基等，不包括 R<sub>7</sub> 为氢的化合物。而且，在该公报的以一般式所示的化合物中，虽然在文字上提到了 R<sub>1</sub> 为三烷氧基苯基的化合物，但没有其具体实施例。在实施例中，仅仅提出了 4-二甲氧基苯基、苯基和 4-氟苯基。

因此，本发明化合物(I) 是一种在化学结构上与众所周知的化合物不同的新型化合物。

以下，将详细地叙述本发明化合物。

本说明书的一般式的定义，除非另作说明，术语“低级”表示 1 至 6 个碳原子的直链或者支链。

因而，作为“低级烷基”具体可以例举甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基，1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基，2,3-二甲基丁基，3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基等。作为“芳基”，较合适的可以列举苯基和萘基等。

“芳烷基”最好为上述的“低级烷基”的任意的氢原子可由上述的“芳基”取代的基团，作为芳基，以苯基为例，可以列举苄基、苯乙基、3-苯基丙基、1-苯基丙基、4-苯基丁基、2-甲基-3-苯基丙基、5-苯基戊基、6-苯基戊基、二苯甲基、三苯甲基等。

本发明化合物，在  $R^4$  及  $R^5$  是低级烷基，尤其是甲基时最合适。

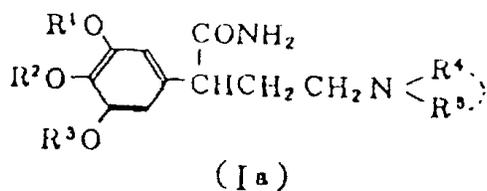
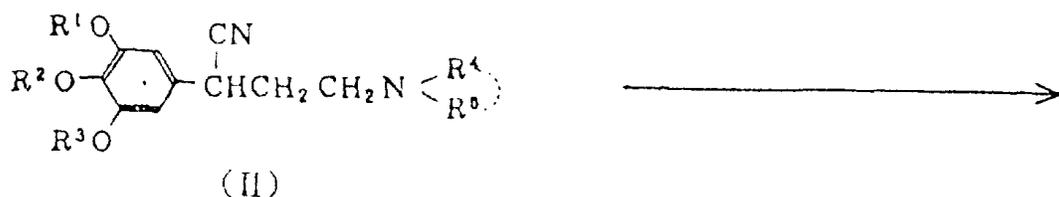
此外，本发明的化合物可形成盐。故本发明包括其盐类。作为这样的盐类，有盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等的无机酸和甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸、皮考啉酸、甲磺酸、乙磺酸等的有机酸的酸的加成盐，谷氨酸、天冬氨酸等的酸性氨基酸的盐和铵盐。

本发明化合物(I) 当取代基 A 为  $\begin{array}{c} | \\ \text{—CH—} \end{array}$  时，其碳原子成为不对称碳原子，存在光学异构体。本发明包括这些分离形式及混合物形式的异构体。

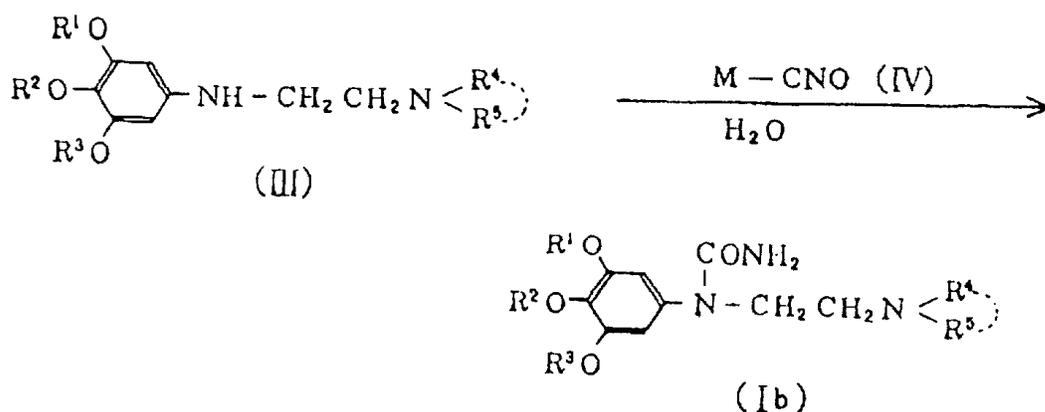
本发明还包括本发明化合物(I) 的各种溶剂化物和各种结晶物质。

本发明的化合物(I) 可以利用其基本骨架结构及各种取代基的特性，应用种种合成方法制备。以下说明其典型的制备方法。

### 第 1 制备方法



### 第 2 制备方法



(上述反应式中,  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$  以及  $\text{R}^5$  的含义如上所述,  $\text{M}$  代表氢原子或碱金属。)

这里所使用的碱金属有钾、钠。

以下, 详细叙述各种制备方法。

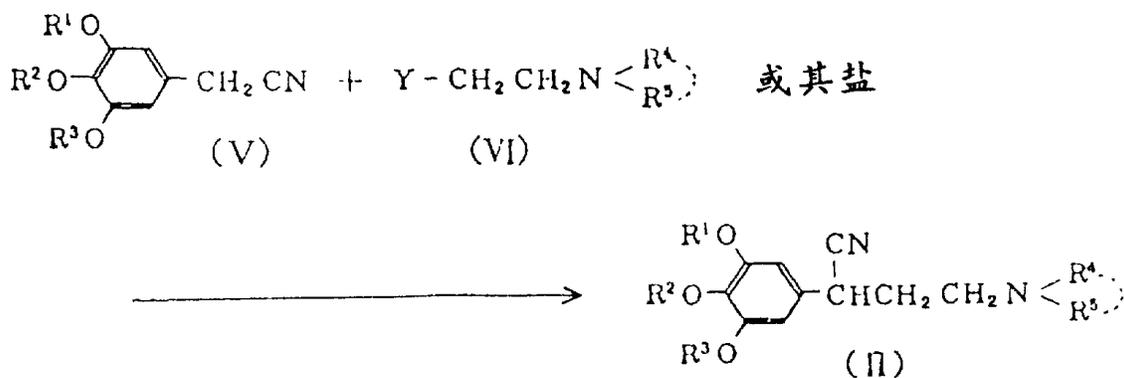
### 第 1 制备方法

一般式 (Ia) 所示的 A 为  $\text{—}\overset{|}{\text{CH}}\text{—}$  的丁酰胺衍生物, 可以通过一般式 (II) 所示的相应的丁腈衍生物水解来制备。

因为在本反应中水解并没有过度进行, 所以可以采用醇式苛性碱的碱水解。

反应在诸如叔丁醇等醇中, 在氢氧化钠或氢氧化钾等的苛性碱的存在下, 温度加热到  $50^\circ\text{C}$  以上进行比较有利。

本发明起始化合物 (II) 采用上述 Journal of Medicinal Chemistry 刊登的方法或基于它的方法 (参见下述的反应式) 可容易地制得。



(上述反应式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  的含义同上所述, Y 为卤原子。)

也就是说, 本发明起始化合物(II), 通过使一般式(V)所示的三低级烷氧基苯基乙腈与一般式(VI)所示的取代的氨基乙基卤化物或其盐反应可容易地制得。

在 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜等对反应呈惰性的有机溶剂中, 使用化合物(V) 以及与其等摩尔乃至过量摩尔的化合物(VI) 或其盐, 在有氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、乙醇钠这样的碱金属醇等的碱[使用化合物(VI) 的盐时, 约为 2 当量, 不用盐时, 约为 1 当量]存在情况下, 反应通常在常温下并按需要加温进行。

## 第 2 制造方法

在本发明化合物中, 一般式(Ib)所示的尿素化合物, 可以通过使一般式(III) 所示的乙二胺与异氰酸或其碱金属取代物反应制备。

反应最好在无溶剂下或者水中或者醋酸、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、氯仿、二氯甲烷、丙酮、四氢呋喃等有机溶剂中或者它们的混合溶剂等对反应呈惰性的溶剂中, 使用大致当量的化合物(III) 和化合物(IV), 通常在常温下, 必要时短时间地加热下进行。

本方法的起始化合物(III), 通过使 3,4,5-三低级烷氧基苯胺与 N,N-二取代氨基乙基卤化物发生作用, 便可容易地制得。

由上述方法得到的反应生成物, 可离析精制成游离化合物, 其盐或各种溶剂化物。盐可由常规的加酸反应制造。

离析、精制采用萃取、浓缩、蒸馏、结晶、过滤、重结晶、各种色谱法等常规的化学操作方法进行。

本发明的光学异构体可以采用光学离析取得。也就是说, 光学离析是利用要离析的消旋体和手征性的化合物反应所生成的二种非对映异构物的物理常数之差进行的。本发明的目的化合物是胺, 故而作为手征性的化合物, 让光学活性的酸产生作用, 制成结晶性的

非对映异构体盐，再分别使其盐结晶，取出难溶性的盐，再对其进行复分解，便可取得作为目的物的光学活性体。

这时可以使用以下酸作为光学活性酸：

- (+) 或 (-) - 顺式 - 2 - 苯酰胺基环己烷羧酸
- (+) 或 (-) 反式 - 2 - 苯酰胺基环己烷羧酸
- (+) 或 (-) - 二 - 对甲苯酰基 - L 或 D - 酒石酸
- (+) 或 (-) - 联苯酰 - L 或 D - 酒石酸
- (+) 或 (-) - 二乙酰基 - L 或 D - 酒石酸
- (-) - 苹果酸
- (-) - 樟脑酸
- (+) - 樟脑 - 10 - 磺酸
- (+) - 苦杏仁酸

等以及天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸。

光学离析不仅可采用上述的非对映异构体盐分离法，而且可用光学活性色谱法。

图 1 示出了对用实验例 2 的表面活性剂洗净肺之后的呼吸功能的恢复作用，以肺柔量作为指标进行研究的结果。纵座标是以用 Tween 20 [商品名，花王阿特拉斯 (株) 制造，聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯。以下缩略为 Tween 20。] 洗肺前的肺容积为依据的肺容积的变化百分率的值；横座标为时间 (分)。

—■— 表示对照组 (control) (N=10)，

—●— 表示氨溴醇 50mg/kg p. o (N=4)，

—▲— 表示实施例 19 的光学活性体 (+) 化合物 10mg/kg p. o (N=4)，

—▼— 表示实施例 14 的化合物 10mg/kg p. o (N=4)

的研究结果。N 表示所用的豚鼠数目，\* 表示对于对照组可靠性限界  $P < 0.05$ ，\*\* 表示对对照组可靠性限界  $P < 0.01$ 。

本发明化合物(I)、其盐、其光学活性体以及其溶剂化物等均具有促进肺表面活性物质分泌的作用，它们可以用作因该物质减少、缺乏或者功能下降而引起的疾病，例如新生婴儿呼吸困扰综合征、成人呼吸困扰综合征、肺气肿、急性或慢性呼吸疾病，急性或慢性支气管炎、种种感染症、哮喘等呼吸道疾病的治疗剂和预防剂。

本发明化合物对肺表面活性物质的分泌的促进作用用下述方法得到了确认。

### 实验例 1 肺表面活性物质分泌的促进作用

(实验方法)

在实验中，使用体重 300—350 克的哈特莱 (hartley) 类雄性豚鼠。

把 50mg/kg 的化合物一次投入豚鼠腹腔内，3 小时后，用 100mg/kg 戊巴比妥钠使鼠麻醉，并从腹部主动脉和主静脉中抽血使其致死。再用冰冷却过的生理盐水 10ml/kg 洗肺二次。将二次洗肺液合在一起作为一试样，在 4℃ 下，以 1000 转/分离心 10 分钟之后，把上层清液用于测定肺表面活性物质。

从洗肺液上层清液中，用 Folch 等人提出的方法 (Journal of Biological Chemistry 226: 497—502, 1957) 萃取脂质。然后用 Gilfillan 等人提出的方法 (Journal of Lipid Research 24: 1651—1656, 1983) 萃取其主要成分饱和型磷脂酰胆碱，作为肺表面活性物质的指标。即用氯仿：甲醇 (2:1) 的溶剂萃取脂质，用钒酸 (100mg/ml) 使不饱和型的脂质酸化之后，用中性氧化铝柱，以氯仿：甲醇：7 当量氨水 (70:30:2) 溶剂，萃取饱和型磷脂酰胆碱。用 Nescoat PL Kit—K (日本商事株式会社) 测定饱和型磷脂酰胆碱量，并求出相对于对照组 (给予溶剂) 的增率。

(实验结果)

用上述的方法研究本发明化合物的肺表面活性物质分泌促进作

用的结果表明，例如实施例 7 及 14 的化合物，与对照组相比，具有 30% 以上的肺表面活性物质分泌促进作用。

## 实验例 2 用 Tween 20 洗肺后的呼吸功能恢复作用

### (实验方法)

用表面活性剂 Tween 20 洗肺时，由于肺表面活性物质被去除导致惰性化而引起呼吸功能下降。以 Tween 20 洗肺前、后肺的柔量作指标，研究了用药物恢复呼吸功能的作用。

在尿烷(1.2g/kg i. p.)麻醉哈特莱类雄性豚鼠(体重 650—750 克)，再用加拉明(1mg/kg i. p.)使其自发停止呼吸，然后以 10ml/kg 及 60 次/分作人工呼吸。用 3.8% Tween 20 水溶液(10ml/kg)洗肺二次。药物在 Tween 20 洗肺五分钟后经口投入。把 15cm H<sub>2</sub>O 压力下的肺内。容积作为肺的柔量(complaine)定时地予以测定。

### (实验结果)

图 1 所示的是用上述方法研究的结果。如图所表明那样，实施例 14 及 19 的化合物在氨溴醇(对照化合物)的 1/5 用量时也可有效地使肺的柔性恢复，其作用也比氨溴醇明显得多。

含一种或二种以上本发明化合物作有效成分的制剂可用制药上常用的载体、赋形剂及其他添加剂调制成片剂、粉剂、细粒剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、口服液(包括糖浆)、注射剂、吸入剂、栓剂、皮下注射剂、油膏、皮肤粘帖剂、粘膜粘帖剂(例如口腔内粘帖剂)、粘膜液剂(例如鼻用液剂)等等。这些制剂可经口服或非肠道给药或经母体给药。

本发明化合物的临床用量取决于用药病人的疾病、症状、体重、年龄和性别以及给药途径等。

例如，对患新生儿呼吸困扰综合征的新生儿，以静脉注射，1 日为 1—500mg，经母体用药 1 日为 1—5000mg，最好为 1—2000mg，对于其他疾病，成人口服给药 1 日为 1—2000mg，最好为 1

—500mg,经非肠道给药为 1—2000mg,最好为 1—500mg,可分成 1 次或 2—4 次用药。

以下,列举实施例,对本发明作更详细地说明。

### 实施例 1



将 1.0g 经研磨的氢氧化钾加入到 0.84g 4—二甲基氨基—2—(3,4,5—三甲氧基苯基)丁腈的 8ml 2—甲基—2—丙醇的溶液中。反应混合物回流加热 1 小时。冷却后,滤除不溶物,滤液在减压下浓缩。在所得的残留物中加入乙酸乙酯及 10% 盐酸水溶液。用氢氧化钠使分液所得的水层呈强碱性且盐析,碱性物质用乙酸乙酯萃取。顺次用水与饱和盐水(1:1)的混合溶液、饱和盐水洗涤乙酸乙酯层,用无水硫酸钠干燥。减压下浓缩到干。用乙酸乙酯使所得的 0.59g 结晶状残留物重结晶,得到 0.35g 4—二甲基氨基—2—(3,4,5—三甲氧基苯基)丁酰胺。

理化性质

熔点 110—112℃

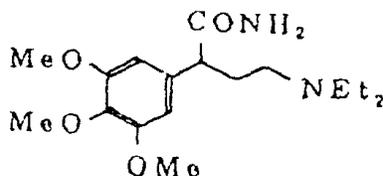
元素分析值 (C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

	C (%)	H (%)	N (%)
理论值	60.79	8.16	9.45
实验值	60.56	8.11	9.39

### 实施例 2—6

与实施例 1 相同的方法得到以下的化合物。

#### 实施例 2



4-二甲基氨基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺

起始化合物: 4-二甲基氨基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁

腈

理化性质

质量分析值(m/z): 324(M<sup>+</sup>)

核磁共振谱(CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部标准)

δ: 0.97 (6H, t, J=7Hz), 1.7~2.4 (4H, m),

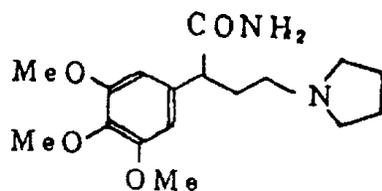
2.50 (4H, q, J=7Hz), 3.48

(1H, t, J=8Hz), 3.81 (3H, s),

3.83 (6H, s), 5.30 (1H, br s),

5.80 (1H, br s), 6.49 (2H, s)

实施例 3



4-(1-吡咯烷基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)

丁酰胺

起始化合物: 4-(1-吡咯烷基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁腈

理化性质

质量分析值(M/Z): 322(M<sup>+</sup>)

核磁共振谱(CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部标准)

δ: 1.7~2.0 (4H, m), 1.9~2.4 (2H, M),

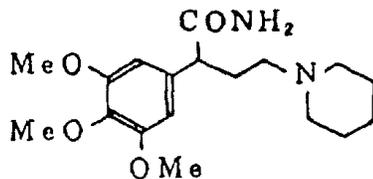
2.4~2.7 (6H, m), 3.54 (1H, t, J=7Hz),

3.83 (3H, s), 3.86 (6H, s), 5.40

(1H, br s), 5.87 (1H, br s), 6.54

(2H, s)

#### 实施例 4



4-哌啶子基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺

起始化合物: 4-哌啶子基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁腈

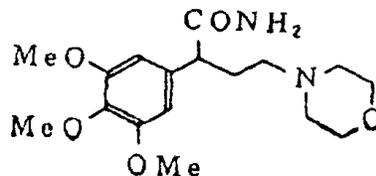
理化性质

元素分析值 ( $C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot 0.3E_1OA_c$ )

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	63.55	8.44	7.72
实验值	63.38	8.45	7.95

质量分析值(m/z): 336 ( $M^+$ )

#### 实施例 5



4-吗啉代基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺

起始化合物: 4-吗啉代基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁腈

质量分析值(M/Z): 338 ( $M^+$ )

核磁共振谱( $CDCl_3$ , TMS 内部标准)

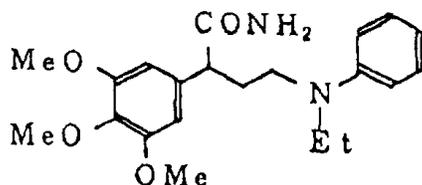
$\delta$ : 1.7 ~ 2.2 (2H, m), 2.2 ~ 2.5 (6H, m),

3.48 (1H, t,  $J=7H_z$ ), 3.6 ~ 3.8 (4H, m),

3.80 (3H, s), 3.82 (6H, s), 5.52

(2H, br s), 6.48 (2H, s)

## 实施例 6



4-(N-乙基-N-苯基氨基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺

起始化合物：4-(N-乙基-N-苯基氨基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁腈

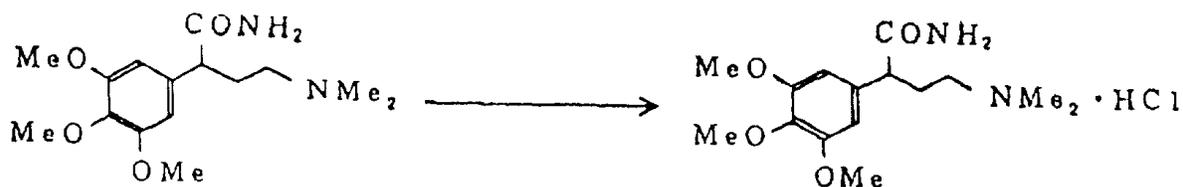
理化性质

熔点 162—164℃

元素分析值 (C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	67.72	7.58	7.52
实验值	67.89	7.62	7.49

## 实施例 7



将 3ml 浓盐酸及 27ml 乙醇的混合溶液加入到 10.8g 4-二甲基氨基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺的 30ml 乙醇的溶液中。在室温下，搅拌混合物 2 小时。滤取分离的固体，在减压下干燥，得到 12.2g 4-二甲基氨基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺·盐酸盐。

理化性质

熔点 194—197℃

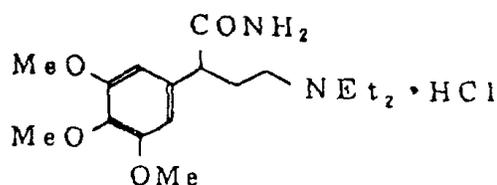
元素分析值 ( $C_{16}H_{25}N_2O_4Cl \cdot 0.6H_2O$ )

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	52.43	7.68	8.15	10.32
实验值	52.52	7.81	8.15	10.59

在相对湿度 74% 的气氛下, 使上述化合物放置 6 天, 成为稳定的 2 水合物。

以与实施例 7 相同的方法, 得到以下的实施例 8—12 的化合物。

### 实施例 8



4-二乙基氨基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺·盐酸盐  
起始化合物: 4-二乙基氨基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺

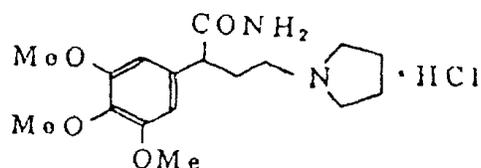
### 理化性质

熔点 60—64 °C

元素分析值 ( $C_{17}H_{29}N_2O_4Cl \cdot 1.3H_2O$ )

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	53.13	8.29	7.29	9.23
实验值	53.29	8.42	6.83	9.17

### 实施例 9



4-(1-吡咯烷基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺·盐  
酸盐

起始化合物: 4-(1-吡咯烷基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺

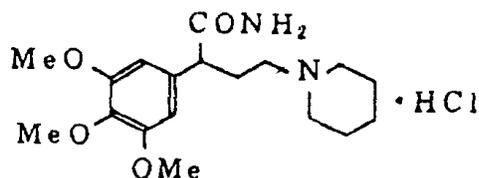
理化性质

熔点 201—203 °C

元素分析值 (C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	56.90	7.58	7.81	9.88
实验值	56.66	7.62	7.67	10.09

实施例 10



4-哌啶子基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺·盐酸盐

起始化合物: 4-哌啶子基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺

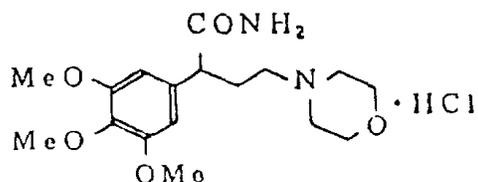
理化性质

熔点 192—195 °C

元素分析值 (C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl · 0.8H<sub>2</sub>O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	55.82	7.96	7.23	9.15
实验值	56.02	7.86	6.93	9.28

实施例 11



4-吗啉代基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺·盐酸盐  
 起始化合物: 4-吗啉代基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺

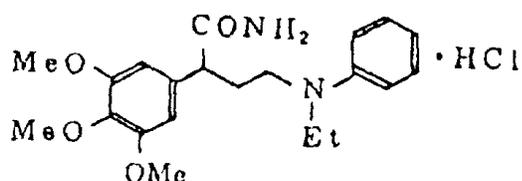
理化性质

熔点 222-224 °C

核磁共振谱 (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>, TMS 内部标准)

δ: 2.0 ~ 2.5 (2H, m), 2.7 ~ 3.3 (4H, m),  
 3.2 ~ 3.6 (3H, m), 3.61 (3H, s), 3.74  
 (6H, s), 3.6 ~ 4.0 (4H, m), 6.64  
 (2H, s), 6.92 (1H, br s), 7.54  
 (1H, br s), 11.55 (1H, br s)

实施例 12



4-(N-乙基-N-苯基氨基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)  
 丁酰胺·盐酸盐

起始化合物: 4-(N-乙基-N-苯基氨基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺

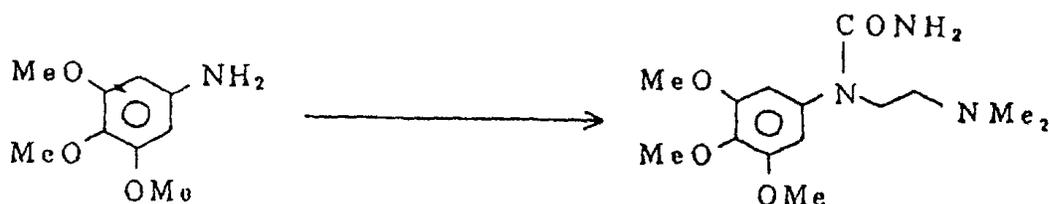
理化性质

熔点 105-110 °C

元素分析值 (C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl · 0.6H<sub>2</sub>O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	60.09	7.25	6.67	8.45
实验值	60.04	7.41	6.57	8.72

### 实施例 13



将 10ml 无水三氟乙酸加入到 1.59g 3,4,5-三甲氧基苯胺的 15ml 二氯甲烷的溶液中。反应混合物在室温下搅拌 1 小时，减压下馏去溶剂。在 30ml 所得残留物的丙酮溶液中，加入 1.32g 2-氯乙基二甲胺·盐酸盐和 7.3g 经研磨的氢氧化钾。反应混合物加热回流 2 小时后，加入 30ml 水，在室温下搅拌 5 小时。反应混合物在减压下浓缩，再用 1N 盐酸稀释，使其呈酸性。该水溶液用乙酸乙酯洗涤之后，用氢氧化钠使其呈碱性，用乙酸乙酯萃取生成物。有机层用饱和盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。减压下馏去溶剂，所得的残留物用硅胶色谱法（洗脱液：氯仿：甲醇=10:1）纯化，得到 0.32g 油状物。

在 0.32g 所得的油状物的 5ml 乙酸和 5ml 水的溶液中，滴入 0.23g 异氰酸钾的 3ml 水的溶液。反应混合物在室温下搅拌 3.5 小时后，用水稀释，再用氢氧化钠使其呈碱性，生成物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。减压下馏去溶剂，所得的残留物由乙酸乙酯-己烷重结晶，得到 0.24g 1-(2-二甲基氨基乙基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)尿素。

#### 理化性质

质量分析值 (M/Z): 298 (MH<sup>+</sup>)

核磁共振谱 (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部标准)

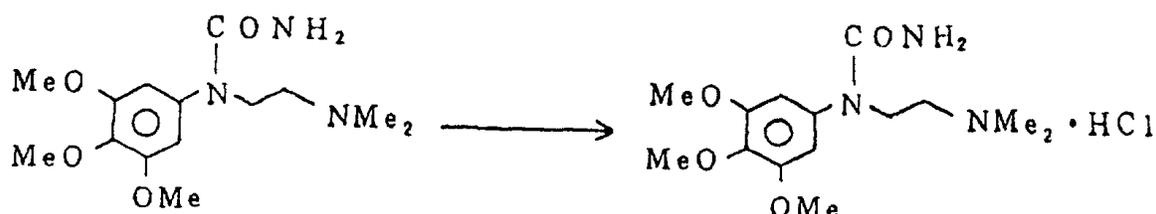
δ: 2.26 (6H, s), 2.43 (2H, t, J=7H z).

3.75 (2H, t, J=7H z), 3.85 (6H, s),

3. 86 (3H, s), 4. 53 (2H, br s), 6. 57

(2H, s)

### 实施例 14



在搅拌下，将 4N 氯化氢—二噁烷溶液滴入到 220mg 1-(2-二甲基氨基乙基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)尿素的 3ml 乙醇与 15ml 的溶液中。滤取生成的结晶，减压下干燥，得到 230mg 1-(2-二甲基氨基乙基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)尿素·盐酸盐。

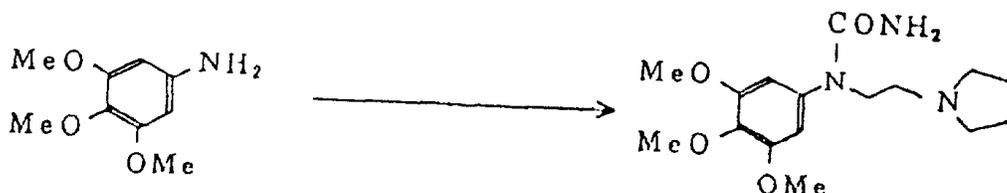
理化性质

熔点 184—186 °C

元素分析值 (C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl · H<sub>2</sub>O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	47.79	7.45	11.94	10.08
实验值	47.54	7.24	11.91	10.26

### 实施例 15



以与实施例 13 相同的方法，得到 1-[2-(1-吡咯烷基)乙基]-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)尿素。

起始化合物：3,4,5-三甲氧基苯胺及 1-(2-氯乙基)吡咯烷

·盐酸盐

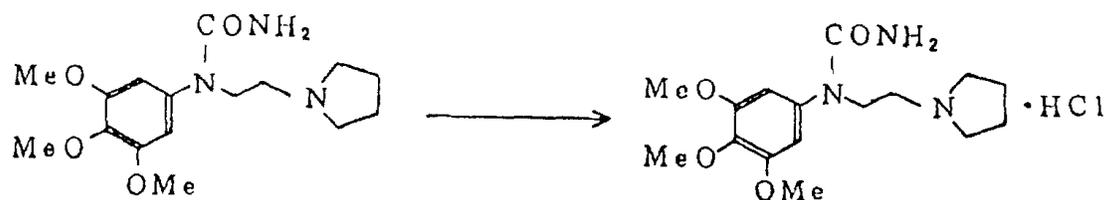
理化性质

熔点 130—131.5℃

元素分析值 (C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	59.43	7.79	12.99
实验值	59.29	7.76	12.83

实施例 16



以与实施例 14 相同的方法, 得到 1-[2-(1-吡咯烷基)乙基]-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)尿素·盐酸盐

起始化合物: 1-[2-(1-吡咯烷基)乙基]-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)尿素

理化性质

熔点 173—175.5℃

元素分析值 (C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 1.3(H<sub>3</sub>ClO))

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	48.75	7.39	10.66	11.69
实验值	48.70	7.25	10.73	11.75

实施例 17



以与实施例 13 相同的方法, 得到 1-(2-哌啶子基乙基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)尿素。

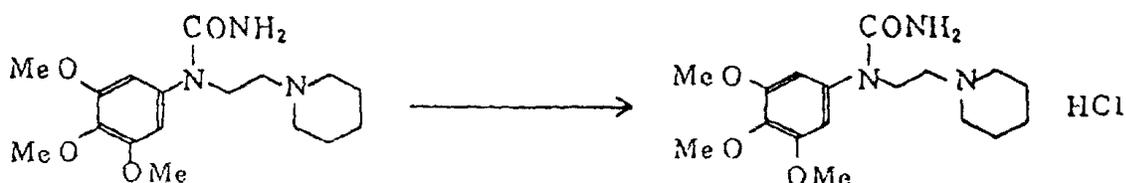
## 盐酸盐

理化性质

元素分析值 (C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	60.51	8.07	12.45
实验值	60.27	8.10	12.35

### 实施例 18



以与实施例 14 相同的方法, 得到 1-(2-吡啶子基乙基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)尿素·盐酸盐

起始化合物: 1-(2-吡啶子基乙基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)尿素

理化性质

熔点 168—172 °C

元素分析值 (C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 2HCl · 0.5H<sub>2</sub>O)

	C(%)	H(%)	N(%)
理论值	48.69	7.21	10.02
实验值	49.08	7.04	10.06

### 实施例 19

使 11.84g 由实施例 1 所得的 4-二甲基氨基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺和 9.75g (-)-顺式-2-苯酰胺基环己烷羧酸加热溶解于 140ml 乙酸乙酯。混合物放置 14 小时。过滤析出的结晶, 分成结晶部分和母液部分。

滤取的结晶在减压下干燥。使所得的 11.44g 结晶由 120ml 丙酮

中重结晶，得到 7.89g 结晶。该结晶再由 100ml 丙酮中重结晶，得到 6.03g 结晶  $[\alpha]_D^{20} = -49.0$ , (C=1.0, M.OH)。使所说的结晶悬浮于 150ml 乙酸乙酯中，用 10% 碳酸钠水溶液洗涤 2 次，用饱和盐水洗涤 3 次，得到透明的乙酸乙酯溶液。乙酸乙酯溶液用无水硫酸钠干燥，减压下浓缩到干，得到 2.23g 固体。在其 15ml 乙醇的溶液中加入 0.75ml 浓盐酸。混合物在 4 °C 下放置一夜，用吸取方式捕集析出的结晶，在减压下干燥，得到 1.96g(-)-4-二甲基氨基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺·盐酸盐。

$$[\alpha]_D^{20} = -60.7 \text{ (C=1.0, M.OH)}$$

元素分析值 (C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl · 0.6H<sub>2</sub>O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	52.43	7.68	8.15	10.32
实验值	52.47	7.69	8.18	10.26

熔点 201~203 °C

以上所得的母液部分用 15% 碳酸钠洗涤 2 次，用饱和盐水洗涤 3 次，用无水硫酸钠干燥后，浓缩到干，得到 3.49g 固体。使 2.33g 所得固体(+)-顺式-2-苯酰胺基环己烷烧羧酸加热溶解于 80ml 乙酸乙酯中。用吸取方式捕集析出的结晶并干燥。使 4.72g 所得的结晶自 50ml 丙酮中重结晶，得到 3.33g 结晶  $[\alpha]_D^{20} = +49.8$ , (C=1.0, M.OH)。使所说的结晶悬浮于 100ml 乙酸乙酯中，用 10% 碳酸钠水溶液洗涤 2 次，用饱和盐水洗涤 3 次，得到透明的乙酸乙酯溶液。乙酸乙酯溶液用无水硫酸钠干燥，减压下浓缩到干，得到 1.37g 固体。在其 9.5ml 乙醇溶液中加入 0.46ml 浓盐酸。混合物在 4 °C 下放置一夜，用吸取方式捕集析出的结晶，减压下干燥，得到 1.18g(+)-4-二甲基氨基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)丁酰胺·盐酸盐。

$$[\alpha]_D^{20} = +59.9 \text{ (C=1.0, M.OH)}$$

元素分析值 (C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl · 0.5H<sub>2</sub>O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理论值	52.71	7.67	8.20	10.37
实验值	52.60	7.62	8.17	10.43

熔点 201 ~ 202 °C

由此所得的两种光学活性体在用光学活性柱的高速液体光谱分析的同时，显示的光学纯度为 99.9%。

柱：α<sub>1</sub>-AGP (4.0mm i. d. x 10cm)

柱温：25°C

洗提液：0.03M 磷酸缓冲液 PH6.5

流速：0.8ml/分

检测：UV 230nm

处方例 1

[吸入制剂]

粉末吸入剂

实施例 14 的化合物	1mg
乳糖	39mg

---

总量 40mg

使 1g 实施例 14 的化合物和 39g 乳糖均匀混合，微粉化，过筛后，用胶囊充填机将其充填入 3 号胶囊内，即制成粉末吸入剂。

处方例 2

[吸入制剂]

悬浮剂

实施例 14 的化合物	0.15g
山梨醇甘油三油酸酯(トリオレイン酸ソルピタン)	0.21g
二氟一氟甲烷	5.16g

二氟一氟甲烷	5.16g
二氟四氟乙烷	5.16g
二氟二氟甲烷	10.32g

---

总量 21.0g

使 150g 实施例 14 的化合物和 210g 山梨醇甘油三油酸酯均匀混合。把 0.36g 所得的混合溶液充填入 20ml 铝罐中之后，插入阀门装置且卷边接缝。接着，在加压下，用压力气体量管把规定量的推进剂注入容器，制成喷雾器。

### 处方例 3

[吸入制剂]

溶液剂

实施例 14 的化合物	0.15g
蒸馏水	4.2ml
烷基二甲基苄基氯化铵	0.01g
二氟一氟甲烷	5.16g
二氟四氟乙烷	5.16g
二氟二氟甲烷	10.32g

---

总量 25.0g

使 150g 实施例 14 的化合物，10g 烷基二甲基苄基氯化铵以及 4.2l 蒸馏水均匀混合。把 4.36g 所得的混合液充填入 20ml 铝罐中之后，插入阀门装置且卷边接缝。接着，加压下，用压力气体量管把规定量的推进剂注入容器，制成喷雾器。

### 处方例 4

片剂

实施例 14 的化合物	100mg
-------------	-------

乳    糖	56mg
玉米淀粉	37mg
羟基丙基纤维素	6mg
硬脂酸镁	1mg

---

总量 200mg

使 100g 实施例 14 的化合物, 56g 乳糖及 37g 玉米淀粉均匀混合。接着, 加 60g 10% 羟基丙基纤维素, 进行湿式造粒。过筛后, 干燥。在所得的造粒物中加入 1g 硬脂酸镁且混合。

用 8m/m 6.4R 的白形杆压片, 制成药片。

处方例 5

胶囊剂

实施例 14 的化合物	50mg
结晶纤维素	40mg
结晶乳糖	109mg
硬脂酸镁	1mg

---

总量 200mg

使 50g 实施例 14 的化合物、40g 结晶纤维素、109g 结晶乳糖及 1g 硬脂酸镁均匀混合, 用胶囊充填机将其充填入 3 号胶囊中, 制成胶囊剂。

处方例 6

冻结干燥剂

1 管形瓶内

实施例 14 的化合物	25mg
D-甘露糖醇	33mg

糖醇且溶解，再加水达到1升。该溶液经灭菌过滤后，每瓶分别灌装1ml，冻结干燥，使用时成为溶解型注射药。

# 说明书附图

