

05032

205033

公告本

申請日期	80.10.21
案 號	80108280
類 別	C07C 233/02, C07D 295/00, 269/00 A61K 31/16, 31/40, 31/41, 31/435

(5)	911-9902
Int. 15	6

(以上各欄由本局填註)

發明
新型 專利說明書

一、發明 名稱	中 文	三低烷氧基苯衍生物
	英 文	Tri(lower)alkoxybenzene derivatives
二、發明 人	姓 名	1. 原 弘 2. 丸 山 龍 也 3. 齊 藤 宗 敏 4. 間 瀬 年 康
	籍 貫 (國籍)	1. 日 本 2. 日 本 3. 日 本 4. 日 本
	住、居所	1. 千葉縣我孫子市天王台5丁目5番2-902號 2. 茨城縣つくば市(筑波市)二の宮2丁目5番9號 ル-ミ-筑波311號 3. 茨城縣つくば市(筑波市)二の宮2丁目5番9號 ル-ミ-筑波214號 4. 千葉縣松戸市二十世紀ヶ丘丸山町81番地
三、申請人	姓 名 (名稱)	日商・山之内製藥股份有限公司 山之内製藥株式會社
	籍 貫 (國籍)	日 本
	住、居所 (事務所)	東京都中央區日本橋本町二丁目3番11號
	代表人 姓 名	森岡茂夫

(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)

技術領域

本發明為有關可當作醫藥，尤其肺表面活性物質之分泌促進劑之三低烷氧基苯衍生物，其鹽，其光學活性體及其媒和物，以及這些之醫藥組成物及這些之製法等。

背景技術

在動物之肺有以稱肺表面活性物質之磷脂質為主成分之生理活性物質存在。肺表面活性物質乃主要由肺胞之II型上皮細胞而合成及分泌，係以不只肺胞領域，氣道全域內壁皆予以被覆之形態存在。肺表面活性物質已知有降低肺胞表面張力而呈現防止肺胞虛脫之作用。此作用為維持呼吸機能上重要之生理機能。全引起急性呼吸衰竭之新生兒呼吸窘迫症候群乃起因於肺表面活性物質之缺乏，另成人呼吸窘迫症候群也有肺表面活性物質之減少或機能下降之許多報告。另Hallman等報告在陷入呼吸衰竭狀態之慢性疾病也能發生肺表面活性物質之異常(Journal of Clinical Investigation 70:673-683, 1982)。

肺表面活性物質除抗虛脫之外，尚扮演在全氣道之生體防禦機構之重要角色。即對肺水腫之防禦，及對細菌及病毒感染，或引起氣道發炎或氣喘發作之大氣污染或抗原之防禦作用等有廣泛報告。又知肺表面活性物質對氣道壁之潤滑，粘液纖毛輸送之賦活化等，在氣道內異物之排泄也扮演重要角色。

五、發明說明 (2)

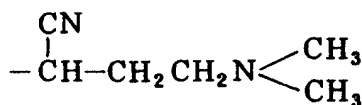
如上所述，肺表面活性物質因具有對氣道系之種種生理機能，故肺表面活性物質之質之變化及量之減少可能與多數呼吸器疾病之發症及惡化有關連。因此，促進肺表面活性物質之分泌，則可防治種種呼吸疾病，例如嬰兒或成人之呼吸窘迫症候群，即急性呼吸衰竭，急慢性枝氣管炎，感染症，氣喘及慢性呼吸衰竭。

又可投予可能早產之孕婦，以預防嬰兒呼吸窘迫症候群。

技術課題

以往，雖有將天然或依遺傳工程方法生產之肺表面活性物質本身或當作配合劑之肺表面活性物質當作肺表面活性^(參照)使用(參照日本特^(公)平 1-13690，特表昭 63-501792，特開平 2-53798號公報)，但促進生體內肺表面活性物質僅有以祛痰劑已市售之安布洛奇索 Ambroxol (Merck Index第 11版，第 62-63頁，392)發現具此活性(Post等，Lung 161:349-359, 1983)。

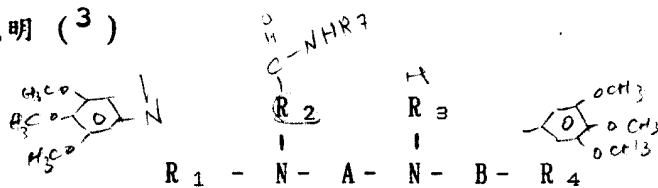
他方面，以往之低烷氧基苯衍生物乃以如下式基



→ 取代之三苯甲氧基苯具有抗組織胺作用之化合物揭示於 Journal of Medicinal Chemistry, 9; 631, 1966。

→ 又在日本特開昭 62-240653號公報揭示如下式化合物當作咽喉炎治療藥。

五、發明說明 (3)



[式中 R_1 及 R_4 各為任意被 1, 2 或 3 個鹵素，三氟甲基， $C_1 - 4$ 烷氧基， $C_1 - 4$ 烷基，氰基，羥基，硝基， NR_5 或 O_2SNR_5 (式中 R_5 及 R_6 各為氫或 $C_1 - 6$ 烷基，或共為 $C_3 - 6$ 聚亞甲基) 取代之苯基，或可被 $C_1 - 2$ 伸烷二氧基在鄰接碳原子雙取代又可任意被一個上述基取代之苯基， R_2 為由 $(CH_2)_ZCN$ (式中 Z 為 0 或 1~4 之整數)， $C_1 - 12$ 烷基， $C_3 - 7$ 環烷基， $C_3 - 7$ 環烷 $C_1 - 4$ 烷基，苯 $C_1 - 4$ 烷基，吡啶基，吡啶 $C_1 - 4$ 烷基， COR_7 ， $COCH_2COR_7$ ， SO_2R_7 ， CO_2R_7 ， $CONHR_7$ 及 $CSNHR_7$ (式中 R_7 為 $C_3 - 12$ 烷基， $C_3 - 7$ 環烷基， $C_3 - 7$ 環烷 $C_1 - 4$ 烷基，苯基及苯 $C_1 - 4$ 烷基所選出，且 R_7 之任意烷基部分可任意被羥基或 $C_1 - 4$ 烷醯氧基所取代) 選出， R_2 之任意吡啶基或苯基部分可任意如 R_1 及 R_4 之規定取代，而 R_2 之任意環烷基部分可任意以 1 或 2 個 $C_1 - 4$ 烷基所取代； R_3 為氫或 $C_1 - 4$ 烷基； A 為 $C_2 - 6$ 伸烷基， B 為 $C_1 - 4$ 伸烷基]。

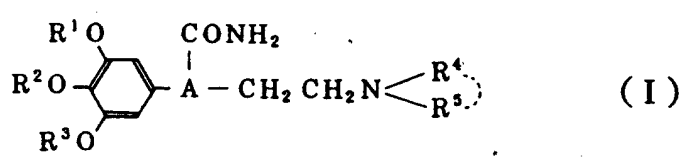
但在這些文獻中從未記載或暗示三低烷氧基苯衍生物能促進肺表面活性物質之分泌。

發明之揭示

本發明者們在如此技術水準下，為開發肺表面活性物

五、發明說明 (4)

質之分泌促進作用優異之化合物，對種種合成化合物進行篩選，結果發現如下式 (I) 新穎三低烷氧基苯衍生物，其鹽及其光學活性體等具有比安布洛奇索優異之肺表面活性物質之分泌促進作用，而終於完成本發明：

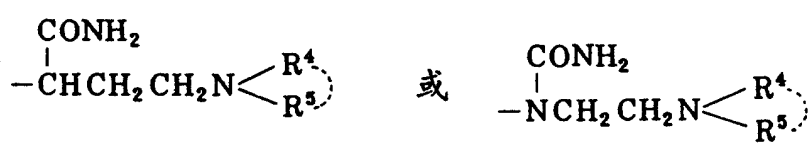


式中 R^1 ， R^2 及 R^3 可相同或相異，各為低烷基；

A 為 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ 或 $-\overset{|}{\text{N}}-$ ，

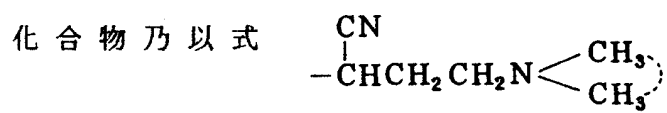
R^4 及 R^5 可相同或相異，各為低烷基，芳烷基或芳基，但 R^4 及 R^5 亦可與鄰接 N 共為吡咯啉基，哌啉基，嗎福啉基，硫嗎福啉基，或 4 位可被低烷基取代之哌啉基。

本發明化合物 (I) 其化學構造上之特徵為被如下式基：



(式中 R^4 及 R^5 同前) 取代之三低烷氧基苯。

反觀，上述 Journal of Medicinal Chemistry 記載之



取代，故與本發明化合物 (I) 構造不同。

又前述特開昭 62-240653 號公報記載之化合物，當 R_2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (5)

為 CONHR_7 時 R_7 限為 $\text{C}_3 - 12$ 烷基等，並不包括 R_7 為氫之化合物。又該公報之通式所示化合物中雖文面上包括 R_1 為三烷氧苯基之化合物。但無其具體例，在實施例只揭示 3,4-二甲氧苯基，苯基或 4-氯苯基。

故本發明化合物 (I) 為與這些化合物化學構造不同之新穎化合物。

下面詳述本發明化合物。

本文之通式之定義中，除另行規定者外，「低」乃指 C_{1-6} 之直鏈或分岐狀者。

故「低烷基」之具體例有甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，新戊基，第三戊基，1-甲基丁基，2-甲基丁基，1,2-二甲基丙基，己基，異己基，1-甲基戊基，2-甲基戊基，3-甲基戊基，1,1-二甲基丁基，1,2-二甲基丁基，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。

「芳基」宜為苯基或萘基等。

「芳烷基」宜為上述「低烷基」之任意氫被上述「芳基」取代者，至於芳基若就苯基例示，則可為苄基，苯乙基，3-苯丙基，2-苯丙基，1-苯丙基，4-苯丁基，3-苯丁基，2-甲基-3-苯丙基，5-苯戊基，6-苯戊基，二

五、發明說明 (6)

苯甲基，三苯甲基等。

本發明化合物中，宜 R^4 及 R^5 為低烷基，尤宜甲基。

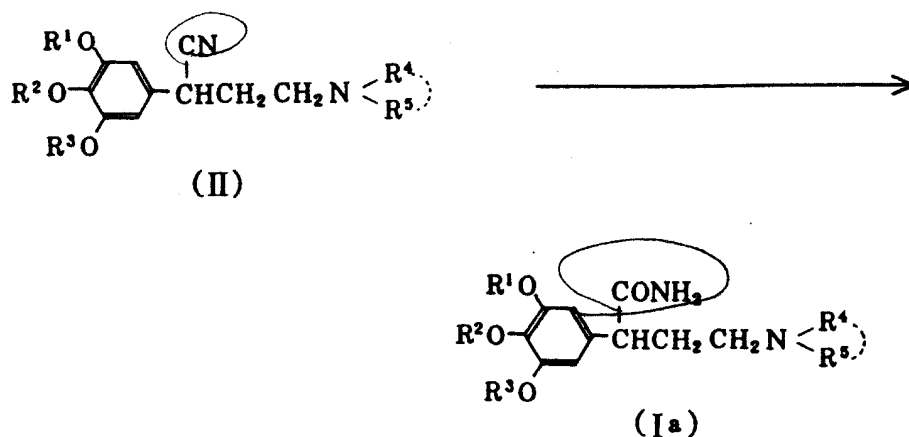
本發明化合物 (I) 可形成鹽。本發明也包括這些鹽，諸如與鹽酸，氫溴酸，氫碘酸，硫酸，硝酸，磷酸等礦酸，與甲酸，乙酸，丙酸，草酸，丙二酸，丁二酸，反丁烯二酸，順丁烯二酸，乳酸，蘋果酸，檸檬酸，酒石酸，碳酸，苦味酸，甲磺酸，乙磺酸等有機酸之酸加成鹽，與麩胺酸，天門冬酸等酸性氨基酸之鹽，及鉍鹽等。

本發明化合物 (I) 若取代基 A 為 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ 時，此碳原子成為不對稱碳，而有光學異構物存在。本發明包括這些異構物之分離者及其混合物。

本發明也包括本發明化合物 (I) 之各種媒和物及結晶分形之物質。

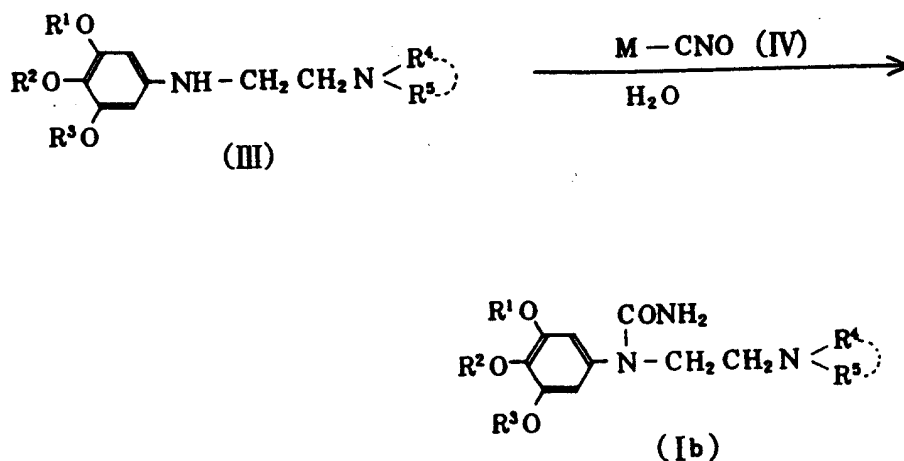
本發明化合物 (I) 可利用其基本骨架及種種取代基之特徵而應用種種合成法來製造，其代表性製法如下。

第 1 製法



五、發明說明 (7)

第 2 製法



(以上反應式中， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 及 R^5 同前， M 為氫或鹼金屬)在此所用鹼金屬可為鉀，鈉。

下面詳述各製法。

第 1 製法

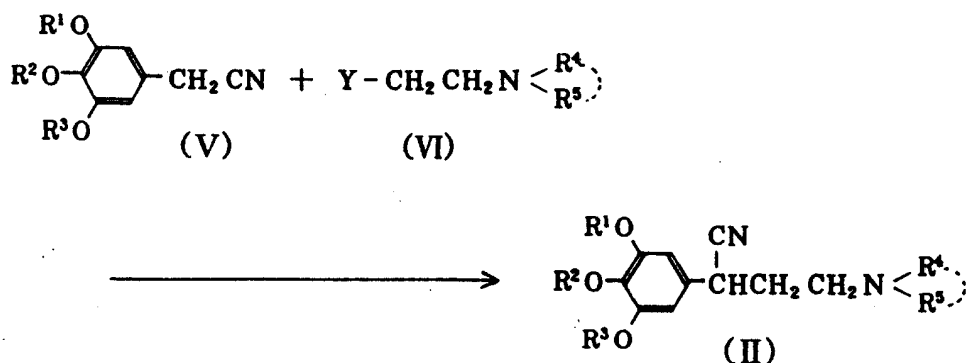
式(Ia)中A為 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ 之丁醯胺衍生物可將呈式(II)之對應丁腈衍生物水解來製造。

在此反應中，不至於水解過度，故可適用以醇苛性鹼。

反應宜例如在第三丁醇等醇中，有 NaOH 或 KOH 等苛性鹼之存在下加熱 50°C 以上。

本發明原料(II)可依上述 Journal of Medicinal Chemistry之方法或仿照其方法(參照下述反應式)而容易獲得。

五、發明說明 (8)



(上述反應式中， $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ 同前，Y 為鹵素)。

本發明原料 (II) 可令三低烷氧基乙腈 (V) 與取代胺乙基鹵 (VI) 或其鹽反應即得。

反應可在 N,N-二甲基甲醯胺，二甲亞碸等對反應惰性之有機溶劑中，用化合物 (V) 與其等莫耳 ~ 過多莫耳化合物 (VI) 或其鹽，在如 NaH, NaOH, KOH, 乙醇鈉等鹼金屬烷氧化物等鹼 [若為化合物 (VI) 之鹽時用約 2 當量，若用非鹽時用約 1 當量]，通常在室溫，必要時加溫來進行。

第 2 製法

本發明化合物中，脘化合物 (Ib) 可令乙二胺化合物 (III) 與異氰酸或其鹼金屬取代物 (IV) 反應來製造。

反應可在無溶劑或在水，乙酸，苯，甲苯，二甲苯，氯苯，氯仿，二氯甲烷，丙酮，四氫呋喃等有機溶劑或這些之混液等對反應惰性之溶劑中，令化合物 (III) 及 (IV) 大約等當量，通常在室溫，必要時加熱一短時間來施行。

五、發明說明 (9)

此製法之原料 (III) 可令 3,4,5-三低烷氧基苯胺與 N,N-二取代胺乙基鹵反應即得。

由以上各製法所得之反應生成物可以其自由化合物，其鹽或各種媒合物單離及精製。該鹽可予以通常之造鹽反應來製造。

單離及精製可適用萃取，濃縮，蒸發，結晶，過濾，再結晶，各種層析等通常之化學操作來進行。

→ 本發明之光學異構物可適用光學分割來取得。即令欲光學分割之消旋體與光學對掌化合物反應，利用所生成 2 種非對映異構物之物理常數之差來分割。因本發明之目的物為胺，故以光學活性之酸為對掌化合物來反應作成結晶性非對映異構物鹽，此鹽以分步結晶取出難溶性鹽，將此予以複分解而得所求之光學活性體。

所用之光學活性酸如下：

- (+) 或 (-) -順-2-苄醯胺環己羧酸
- (+) 或 (-) -反-2-苄醯胺環己羧酸
- (+) 或 (-) -二對甲苄醯基-L-或D-酒石酸
- (+) 或 (-) -二苄醯基-L-或D-酒石酸
- (+) 或 (-) -二乙醯基-L-或D-酒石酸
- (-) -蘋果酸
- (-) -庚烷酸
- (+) -癸-10-磺酸
- (+) -苦杏仁酸

五、發明說明 (10)

等或天門冬酸，麩胺酸等酸性胺基酸。

光學分割除上述非對映異構物鹽分離法之外，尚可適

用光學活性層析法來實施。

圖面之簡單說明

圖 1 乃示就用實施例 2 之界面活性劑洗肺後之呼吸機能恢復作用，以肺容積變化率為指標來檢討之結果。縱軸為以 Tween 20 [商品名，花王 Atlas 公司製造，聚氧乙烯花楸糖脂肪酸酯] 洗肺前之肺容積為基礎之肺容積變化%，橫軸為時間 (分)。—■— 為對照 (N = 10)，—●— 安布洛奇索 50mg / kg 口服 (N = 5)，—▲— 為實施例 19 之光學活性體 (+) 化合物 10mg / kg 口服 (N = 4)，—▼— 為實施例 14 之化合物 10mg / kg 口服 (N = 4)，N 為所用天竺鼠之隻數，* 與對照之差異顯著性 $p < 0.05$ ，** 為與對照之差異顯著性 $p < 0.01$ 。

產業上之利用可能性

本發明化合物 (I)，其鹽，其光學活性體及其媒和物等具有肺表面活性物質之分泌促進作用，可當作該物質減少、缺乏或機能下降之疾病，例如嬰兒呼吸窘迫症候群，成人呼吸窘迫症候群，肺水腫，急慢性呼吸衰竭，急慢性枝氣管炎，各種感染症，氣喘等呼吸器疾病之防治劑。

本發明化合物對肺表面活性物質之分泌促進作用可用下述方法來確認。

五、發明說明 (11)

實驗例 1 肺表面活性物質分泌促進作用

(實驗方法)

實驗用體重 300~350 克之 Hartley 系雄天竺鼠。

在腹腔內投予化合物 50mg/kg 一次，3 小時後，在戊基巴比妥鈉 100mg/kg 麻醉下從腹主動脈及主靜脈脫血致死，以冰冷生理食鹽水 10ml/kg 洗肺 2 次。合併 2 次洗肺液為一樣品，以 4℃，1000rpm 離心 10 分後，以上清供測定肺表面活性物質。

從洗肺液上清依 Folch 等之方法 (Journal of Biological Chemistry 226:497-502, 1957) 萃取脂質，至於肺表面活性物質之指標，將其主成分飽和型磷脂醯基膽鹼依 Gilfillan 等之方法 (Journal of Lipid Research 24:1651-1656, 1983) 萃取。即以氯仿：甲醇 (2:1) 萃取脂質，而以鐵酸 (100 mg/ml) 將不飽和脂質氧化後，在中性氧化鋁柱以氯仿：甲醇：7N 氨水 (70:30:2) 萃取飽和型磷脂醯基膽鹼，其量以 Nescort PL kit-K (日本商事公司) 測定，而求出相對於對照組 (投予溶劑) 之增加率。

(實驗結果)

將本發明化合物之肺表面活性物質分泌促進作用依上述方法檢討之結果，例如實施例 7 及 14 之化合物均比對照組呈示 30% 以上之肺表面活性物質分泌促進作用。

實驗例 2 Tween 20 洗肺後之呼吸機能恢復作用

五、發明說明 (12)

(實驗方法)

以界面活性劑 Tween 20洗肺，則肺表面活性物質被去除而惰性化，故呼吸機能下降。將由於藥物之呼吸機能恢復作用在 Tween 20洗肺之前，後以肺容積變化率為指標檢討。

將 Hartley系雄性天竺鼠(體重 650~750克)在胺甲酸酯麻醉(1.2 g/kg, 腹腔)下以 gallamine(1mg/kg, 腹腔)使自發呼吸停止後，予以人工呼吸 10ml/kg, 60次/分。以 3.8% Tween 20水溶液(10ml/kg)洗肺 2次。洗後 5分，經口投藥。在 15cm水之壓力下之肺內容積為肺容積變化率經時地測定。

(實驗結果)

依上述方法檢討之結果如圖 1。

由圖顯示，實施例 14及 19之化合物以安布洛奇索(對照化合物)之 1/5之用量也能顯著地恢復肺容積變化率，其作用顯然比安布洛奇索為強。

以本發明化合物之一種或二種以上為有效成分之製劑可以習知之製劑用載體或賦形劑或其他添加劑調製成錠劑，散劑，細粒，顆粒，膠囊，丸，口服液劑(包括糖漿)，注射劑，吸入劑，坐劑，經皮用液劑，軟膏，經皮貼付劑，經粘膜貼付劑(如口腔內貼付劑)，經粘膜用液劑(如經鼻用液劑)等，可經口或非經口或經由母體來投予。

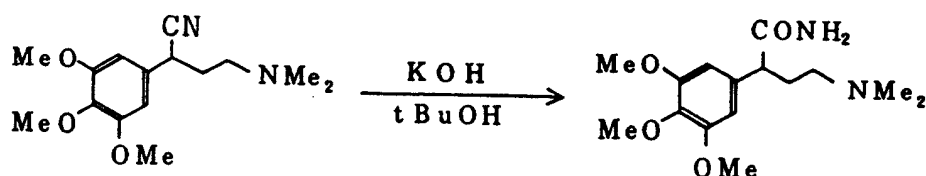
五、發明說明 (13)

本發明化合物之臨床投予量乃視該病患之疾病，症狀，體重，年齡，性別，投予途徑等來適當地設定。

例如，嬰兒呼吸窘迫症候群時，每日靜脈注射 1~500 mg，經母體 1~5000mg，宜 1~2000mg，其他疾病成人每日口服 1~2000mg，宜 1~500mg，非口服 1~2000mg，宜 1~500mg，作一次或分 2~4 次投予。

本發明最佳態樣以下列實施例詳述之。

實施例 1



於 4-二甲胺基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁腈 0.84 克之 2-甲基-2-丙醇 8ml 溶液中加研磨 KOH 1.0 克而加熱回流 1 小時。冷後，濾除不溶物，減壓濃縮。於殘渣加乙酸乙酯及 10% 鹽酸水。分取水層而以 NaOH 作成強鹼性。鹼性物質以乙酸乙酯萃取而依序以水／飽和食鹽水 (1:1) 混液及飽和食鹽水洗濯後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸乾。所得結晶 0.59 克以乙酸乙酯再結晶，得 4-二甲胺基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺 0.35 克。

理化性狀

熔點 110-112°C

元素分析值 (C₁₅ H₂₄ N₂ O₄)

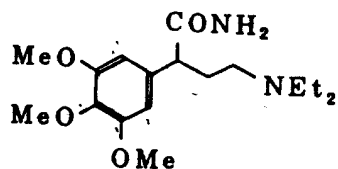
五、發明說明 (14)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論值	60.79	8.16	9.45
實驗值	60.56	8.11	9.39

實施例 2 ~ 6

仿實施例 1 製得下列化合物。

實施例 2



4-二乙胺基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺

原料：4-二乙胺基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁腈

理化性狀

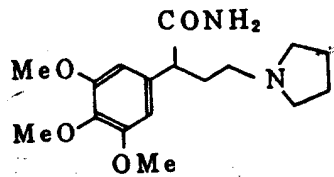
質量分析值 (m/z) : 324 (M⁺)

核磁共振 (CDCl₃, TMS 內部標準)

δ : 0.97 (6H, t, J = 7 Hz), 1.7 ~ 2.4 (4H, m),
2.50 (4H, q, J = 7 Hz), 3.48
(1H, t, J = 8 Hz), 3.81 (3H, s),
3.83 (6H, s), 5.30 (1H, br s),
5.80 (1H, br s), 6.49 (2H, s)

實施例 3

五、發明說明 (15)



4-(1-吡咯啉基)-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺

原料：4-(1-吡咯啉基)-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁腈

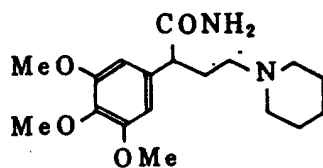
理化性狀

質量分析值 (m/z): 322 (M^+)

核磁共振 ($CDCl_3$, TMS內部標準)

δ : 1.7 ~ 2.0 (4 H, m), 1.9 ~ 2.4 (2 H, m),
2.4 ~ 2.7 (6 H, m), 3.54 (1 H, t, $J=7$ Hz),
3.83 (3 H, s), 3.86 (6 H, s), 5.40
(1 H, br s), 5.87 (1 H, br s), 6.54
(2 H, s)

實施例 4



4-哌啉基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺

原料：4-哌啉基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁腈

理化性狀

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

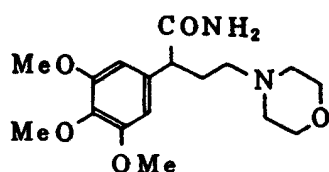
五、發明說明 (16)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論值	63.55	8.44	7.72
實驗值	63.38	8.45	7.95

質量分析值 (m/z): 336 (M^+)

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.35~1.7 (m, 6H), 1.8~2.2 (m, 2H),
2.15~2.4 (m, 6H), 3.49 (t, 1H, $J=7Hz$), 3.81 (s, 3H),
3.82 (s, 6H), 6.47 (s, 2H).

實施例 5



4-嗎福啉基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺

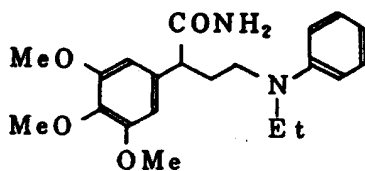
原料: 4-嗎福啉基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁腈

理化性狀

質量分析值 (m/z): 338 (M^+)核磁共振 ($CDCl_3$, TMS內部標準)

δ : 1.7~2.2 (2H, m), 2.2~2.5 (6H, m),
3.48 (1H, t, $J=7Hz$), 3.6~3.8 (4H, m),
3.80 (3H, s), 3.82 (6H, s), 5.52
(2H, br s), 6.48 (2H, s)

實施例 6



4-(N-乙基-N-苯胺基)-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺

原料: 4-(N-乙基-N-苯胺基)-2-(3,4,5-三甲氧苯基)
丁腈

五、發明說明 (17)

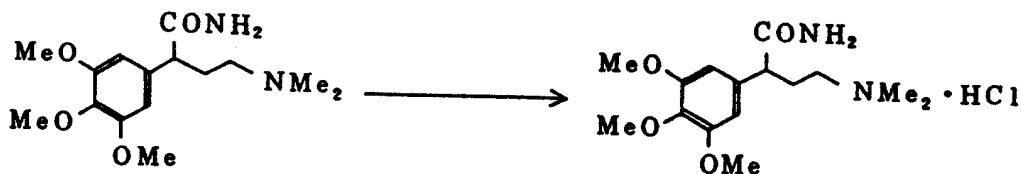
理化性狀

熔點 162-164°C

元素分析值 (C₂₁ H₂₈ N₂ O₄)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論值	67.72	7.58	7.52
實驗值	67.89	7.62	7.49

實施例 7



於 4-二甲胺基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺 10.8 克之乙醇 30ml 溶液加濃鹽酸 3ml 及乙醇 27ml 之混液，而在室溫攪拌 2 小時。濾集固體而減壓乾燥，得 4-二甲胺基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺·鹽酸鹽 12.2 克。

理化性狀

元素分析值 (C₁₅ H₂₅ N₂ O₄ Cl · 0.6 H₂ O)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論值	52.43	7.68	8.15	10.32
實驗值	52.52	7.81	8.15	10.59

將此在相對濕度 74% 蒙氣下放置 6 日，則成為安定之 2 水合物。

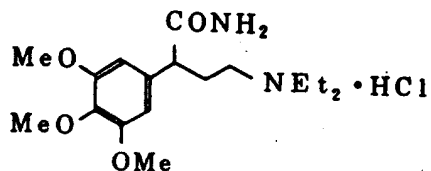
熔點 195-198°C

依 Carl Fisher 法之含水分定量 9.68 重量 % 水分
(每莫耳含水 1.98 莫耳)

五、發明說明 (18)

仿實施例 7，得下列實施例 8~12 之化合物。

實施例 8



4-二乙胺基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺·鹽酸鹽

原料：4-二乙胺基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺

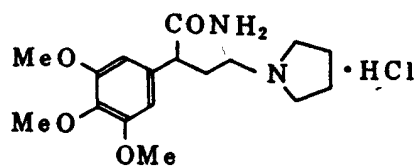
理化性狀

熔點 60-64°C

元素分析值 (C₁₇ H₂₉ N₂ O₄ Cl · 1.3H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論值	53.13	8.29	7.29	9.23
實驗值	53.29	8.42	6.83	9.17

實施例 9



4-(1-吡咯啉基)-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺·鹽

酸鹽

原料：4-(1-吡咯啉基)-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺

理化性狀

熔點 201-203°C

~~205032~~

~~205033~~

205033

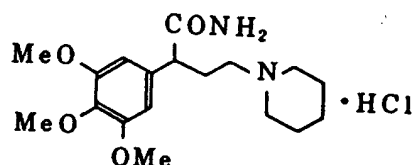
A 6
B 6

發明說明 (19)

元素分析值 (C₁₇ H₂₇ N₂ O₄ Cl)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論值	56.90	7.58	7.81	9.88
實驗值	56.66	7.62	7.67	10.09

實施例 10



4-哌啶基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺·鹽酸鹽

原料：4-哌啶基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺

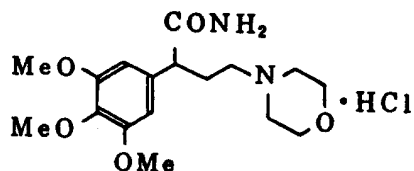
理化性狀

熔點 192-195°C

元素分析值 (C₁₈ H₂₉ N₂ O₄ Cl · 0.8H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論值	55.82	7.96	7.23	9.15
實驗值	56.02	7.86	6.93	9.28

實施例 11



4-嗎福啉基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺·鹽酸鹽

原料：4-嗎福啉基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺

五、發明說明 (20)

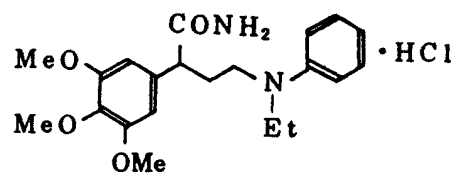
理化性狀

熔點 222-224°C

核磁共振 (DMSO-d₆, TMS內部標準)

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

實施例 12



4-(N-乙基-N-苯胺基)-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺
 ·鹽酸鹽

原料：4-(N-乙基-N-苯胺基)-2-(3,4,5-三甲氧苯基)

丁醯胺

理化性狀

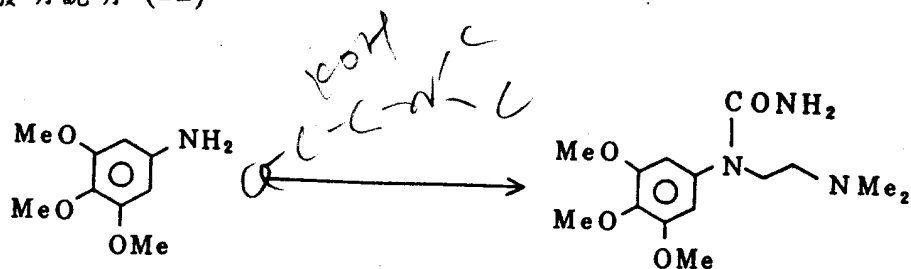
熔點 105-110°C

元素分析值 (C₂₁ H₂₉ N₂ O₄ Cl · 0.6 H₂ O)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論值	60.09	7.25	6.67	8.45
實驗值	60.04	7.41	6.57	8.72

實施例 13

五、發明說明 (21)



於 3,4,5-三甲氧苯胺 1.59 克之二氯甲烷 15ml 溶液加無水三氟乙酸 10ml，而在室溫攪拌 1 小時後，減壓蒸除溶劑。殘渣溶在丙酮 30ml，而加 2-氯乙基二甲胺鹽酸鹽 1.32 克及磨碎 KOH 7.3 克。加熱回流 2 小時後，加水 30ml 而在室溫攪拌 5 小時。減壓濃縮後，以 1N 鹽酸稀釋作成酸性。而以乙酸乙酯洗濯，以 NaOH 鹼化。生成物以乙酸乙酯萃取而以飽和食鹽水洗濯後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑。殘渣在矽膠層析（氯仿：甲醇 = 10:1），得油狀物 0.32 克。將此溶在乙酸 5ml 及水 5ml，而滴加異
氰酸鉀 0.23 克與水 3 ml 之溶液。在室溫攪拌 3.5 小時後，以水稀釋，而以 NaOH 作成鹼性。生成物以乙酸乙酯萃取而以飽和食鹽水洗濯後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，而從乙酸乙酯-己烷再結晶，得 1-(2-二甲胺乙基)-1-(3,4,5-三甲氧苯基)脲 0.24 克。

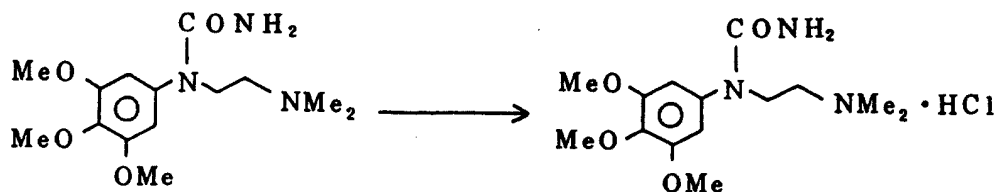
理化性狀

質量分析值 (m/z): 298 (MH^+)核磁共振 ($CDCl_3$, TMS 內部標準)

δ : 2.26 (6H, s), 2.43 (2H, t, $J=7$ Hz),
3.75 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.85 (6H, s),
3.86 (3H, s), 4.53 (2H, br s), 6.57
(2H, s)

五、發明說明 (22)

實施例 14



將 1-(2-二甲胺乙基)-1-(3,4,5-三甲氧苯基)脲 220mg 溶在乙醇 3ml 及二乙醚 15ml，而攪拌滴加 4NHCl/二噁烷。濾集結晶而減壓乾燥，得 1-(2-二甲胺乙基)-1-(3,4,5-三甲氧苯基)脲鹽酸鹽 230mg。

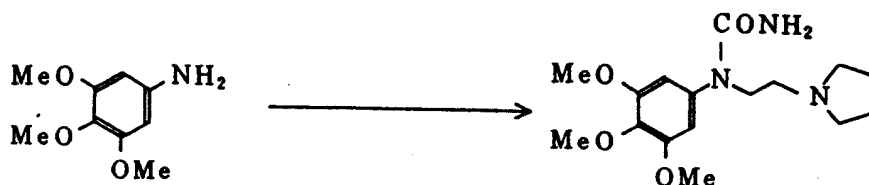
理化性狀

熔點 184-186°C

元素分析值 (C₁₄ H₂₄ N₃ O₄ Cl · H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論值	47.79	7.45	11.94	10.08
實驗值	47.54	7.24	11.91	10.26

實施例 15



仿實施例 13 製得 1-[2-(1-吡咯啉基)乙基]-1-(3,4,5-三甲氧苯基)脲

原料：3,4,5-三甲氧基苯胺及 1-(2-氯乙基)吡咯啉鹽酸鹽

五、發明說明 (23)

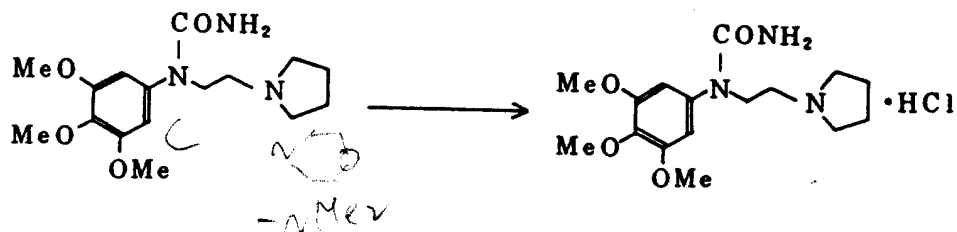
理化性狀

熔點 130-131.5°C

元素分析值 (C₁₆ H₂₅ N₃ O₄)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論值	59.43	7.79	12.99
實驗值	59.29	7.76	12.83

實施例 16



仿實施例 14 製得 1-[2-(1-吡咯啉基)乙基]-1-(3,4,5-三甲氧苯基)脲鹽酸鹽。

原料：1-[2-(1-吡咯啉基)乙基]-1-(3,4,5-三甲氧苯基)脲

理化性狀

熔點 173-175.5°C

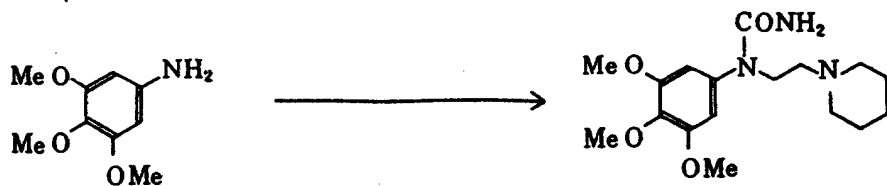
元素分析值 (C₁₆ H₂₅ N₃ O₄ · 1.3(H₃ClO))

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論值	48.75	7.39	10.66	11.69
實驗值	48.70	7.25	10.73	11.75

實施例 17

五、發明說明 (24)

(1)



仿實施例 13 製得 1-(2-哌啶乙基)-1-(3,4,5-三甲氧基)脲。

原料：3,4,5-三甲氧基苯胺及 1-(2-氨基乙基)哌啶鹽酸鹽

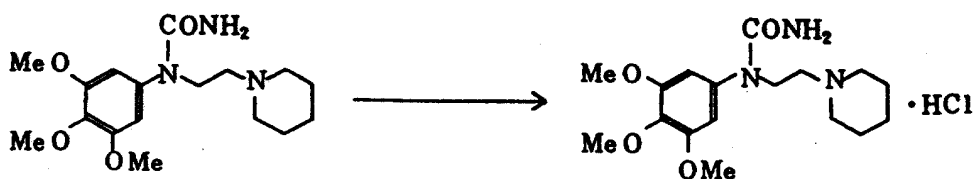
理化性狀

元素分析值 ($C_{17}H_{27}N_3O_4$)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論值	60.51	8.07	12.45
實驗值	60.27	8.10	12.35

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.3~1.7(m, 6H), 2.35~2.55(m, 4H), 2.50(t, 2H, $J=7Hz$), 3.80(t, 2H, $J=7Hz$), 3.83(s, 3H), 3.84(s, 6H), 6.58(s, 2H).

實施例 18



仿實施例 14 製得 1-(2-哌啶乙基)-1-(3,4,5-三甲氧基)脲鹽酸鹽。

原料：1-(2-哌啶乙基)-1-(3,4,5-三甲氧基)脲

理化性狀

熔點 168-172°C

元素分析值 ($C_{17}H_{27}N_3O_4 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$)

五、發明說明 (25)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論值	48.69	7.21	10.02
實驗值	49.08	7.04	10.06

實施例 19

將實施例 1 所得之 4-二甲胺基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺 11.84 克及 (-)-順-2-苄醯胺環己羧酸 9.75 克加熱溶在 140ml 乙酸乙酯，而放置 14 小時，濾集結晶，分為結晶及母液。

濾集之結晶減壓乾燥，則得 11.44 克結晶，經由丙酮 120ml 再結晶，得 7.89 克結晶，將此從丙酮 100ml 再結晶，得 6.03 克結晶 ($[\alpha]_D^{25} = -49.0, (C = 1.0, MeOH)$)。將此結晶懸浮於乙酸乙酯 150ml 中而以 10% 碳酸鈉水溶液洗 2 次，以飽和食鹽水洗 3 次，則得透明之乙酸乙酯溶液。將此以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸乾，得 2.23 克固體。將此溶在乙醇 15 ml 而加濃鹽酸 0.75ml，在 4°C 放置一夜。所析出之結晶予以吸引收集而減壓乾燥，得 1.96 克 (-)-4-二甲胺基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺鹽酸鹽。

$$[\alpha]_D^{25} = -60.7 (C = 1.0, MeOH)$$

元素分析值 ($C_{15}H_{25}N_2O_4Cl \cdot 0.6H_2O$)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論值	52.43	7.68	8.15	10.32
實驗值	52.47	7.69	8.18	10.26

五、發明說明 (26)

熔點 201~203°C

另將上述母液以 15 % 碳酸鈉水洗 2 次，以飽和食鹽水洗 3 次後，以無水硫酸鈉乾燥而蒸乾，得 3.49 克固體。將此與 (+)-順-2-苄醯胺基環己羧酸 2.33 克加熱溶在 80ml 乙酸乙酯而放置 4 小時後，吸引收集結晶。將所得 4.72 克結晶從丙酮 50ml 再結晶，得 3.33 克結晶 ($[\alpha]_D^{25} = +49.8 (C = 1.0, MeOH)$)。將此結晶懸浮於乙酸乙酯 100ml，而以 10 % 碳酸鈉水洗 2 次，以飽和食鹽水洗 3 次，得透明之乙酸乙酯溶液，將此以無水硫酸鈉乾燥而減壓蒸乾，得 1.37 克固體。將此溶在 9.5ml 乙醇而加濃鹽酸 0.46ml，在 4°C 放置一夜後，吸收收集結晶而減壓乾燥，得 1.18 克 (+)-4-二甲胺基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺鹽酸鹽。

 $[\alpha]_D^{25} = +59.9 (C = 1.0, MeOH)$ 元素分析值 ($C_{15}H_{25}N_2O_4Cl \cdot 0.5H_2O$)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論值	52.71	7.67	8.20	10.37
實驗值	52.60	7.62	8.17	10.43

熔點 201-202°C

所得之兩光學活性體以光學活性柱予以高速液體層析，則均呈 99.9 % 之光學純度。

柱： α_1 -AGP (4.0mm i.d. × 10cm)

柱溫度：25°C

五、發明說明 (27)

溶離液：0.03M 磷酸緩衝液 pH 6.5

流速：0.8ml / 分

檢出：UV 230nm

處方例 1

〔吸入製劑〕

粉末吸入劑

實施例 14 之化合物

1 mg

乳糖

39 mg

40 mg

將實施例 14 之化合物 1 克及乳糖 39 克均勻混合而予以微粉化及過篩後，以膠囊充填機裝入 3 號膠囊，作成粉末吸入劑。

處方例 2

〔吸入製劑〕

懸浮劑

實施例 14 之化合物

0.15 克

三油酸花楸醇酯

0.21 克

二氯一氟甲烷

5.16 克

二氯四氟乙烷

5.16 克

二氯二氟甲烷

10.32 克

21.0 克

五、發明說明 (28)

將實施例 14 之化合物 150 克，三油酸花楸醯酯 210 克均勻地混合。所得混液 0.36 克裝入 20 ml 鋁罐而插入閥裝置，封閉後，在加壓下用壓力氣管注入所定量之推進劑而作成氣溶膠劑。

處方例 3

〔吸入製劑〕

溶液劑

實施例 14 之化合物	0.15 克
蒸餾水	4.2 ml
苯甲烷氯化銨	0.01 克
二氯一氟甲烷	5.16 克
二氯四氟乙烷	5.16 克
二氯二氟甲烷	10.32 克

總 量 25.0 克

將實施例 14 之化合物 150 克，苯甲烷氯化銨 10 克，蒸餾水 4.2 公升均勻混合。所得混液 4.36 克裝入 20 ml 鋁罐而插入閥裝置，封閉後，在加壓下用壓力氣管注入所定量之推進劑而作成氣溶膠劑。

處方例 4 錠劑

五、發明說明 (29)

實施例 14 之 化 合 物	100 mg
乳 糖	56 mg
玉 米 澱 粉	37 mg
羥 丙 基 纖 維 素	6 mg
硬 脂 酸 鎂	1 mg

總 量 200 mg

將實施例 14 之化合物 100 克，乳糖 56 克，玉米澱粉 37 克均勻混合而加 10% 羥丙基纖維素溶液 60 克來予以濕式造粒。過篩後，乾燥而與硬脂酸鎂 1 克混合。次以 8m/m 6.4 R 之白杵打錠為錠劑。

處方例 5 膠囊

實施例 14 之 化 合 物	50 mg
結 晶 纖 維 素	40 mg
結 晶 乳 糖	109 mg
硬 脂 酸 鎂	1 mg

總 量 200 mg

將實施例 14 之化合物 50 克，結晶纖維素 40 克，結晶乳糖 109 克及硬脂酸鎂 1 克均勻地混合，而以膠囊充填機裝入 3 號膠囊作成膠囊劑。

處方例 6 凍乾劑

五、發明說明 (30)

1 小 瓶 中

實施例 14 之 化 合 物

25 mg

D-甘 露 醇

33 mg

總 量

58 mg

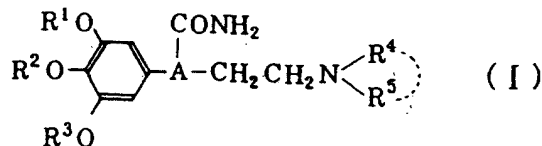
取水 800ml 依次溶解實施例 14 之化合物 25 克及 D-甘露醇 33 克而加水為 1 公升。無菌過濾後，每小瓶注入 1ml 而凍乾作成用時溶解型之注射藥。

(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：三低烷氧基苯衍生物)

本發明為有關如下式(I)三低烷氧基苯衍生物，其鹽，其光學活性體或其媒和物，含這些化合物之醫藥組成物，這些化合物之製法等，本發明化合物可當作肺表面活性物質之分泌促進劑：



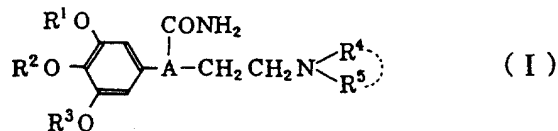
式中 R^1 , R^2 及 R^3 可相同或相異，各為低烷基，

A 為 $-\text{CH}-$ 或 $-\text{N}-$ ，

R^4 及 R^5 可相同或相異，各為低烷基，芳烷基或芳基，但 R^4 及 R^5 亦可與鄰接 N 共為吡咯啉基，哌啉基，嗎福啉基，硫嗎福啉基，或 4 位可被低烷基取代之哌啉基。

英文發明摘要(發明之名稱：Tri(lower)alkoxybenzene derivatives)

The present invention relates to tri(lower)alkoxybenzene derivatives of the formula (I):



wherein R^1 , R^2 and R^3 may be the same or different, each of which is independently selected from lower alkyl group;

A is a group of formula $-\text{CH}-$ or $-\text{N}-$;

R^4 and R^5 may be the same or different, each of which is independently selected from a lower alkyl group, aralkyl group or aryl group, or R^4 and R^5 may be together with the adjacent nitrogen atom to form pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholino or thiomorpholino group, or a piperazino group optionally substituted at 4-position with a lower alkyl group, and salts, optically active substances or solvates thereof, and the pharmaceutically acceptable composition containing the same, and the process for preparing those compounds.

The present compounds are useful as a secreting accelerator for the pulmonary surface active substance.

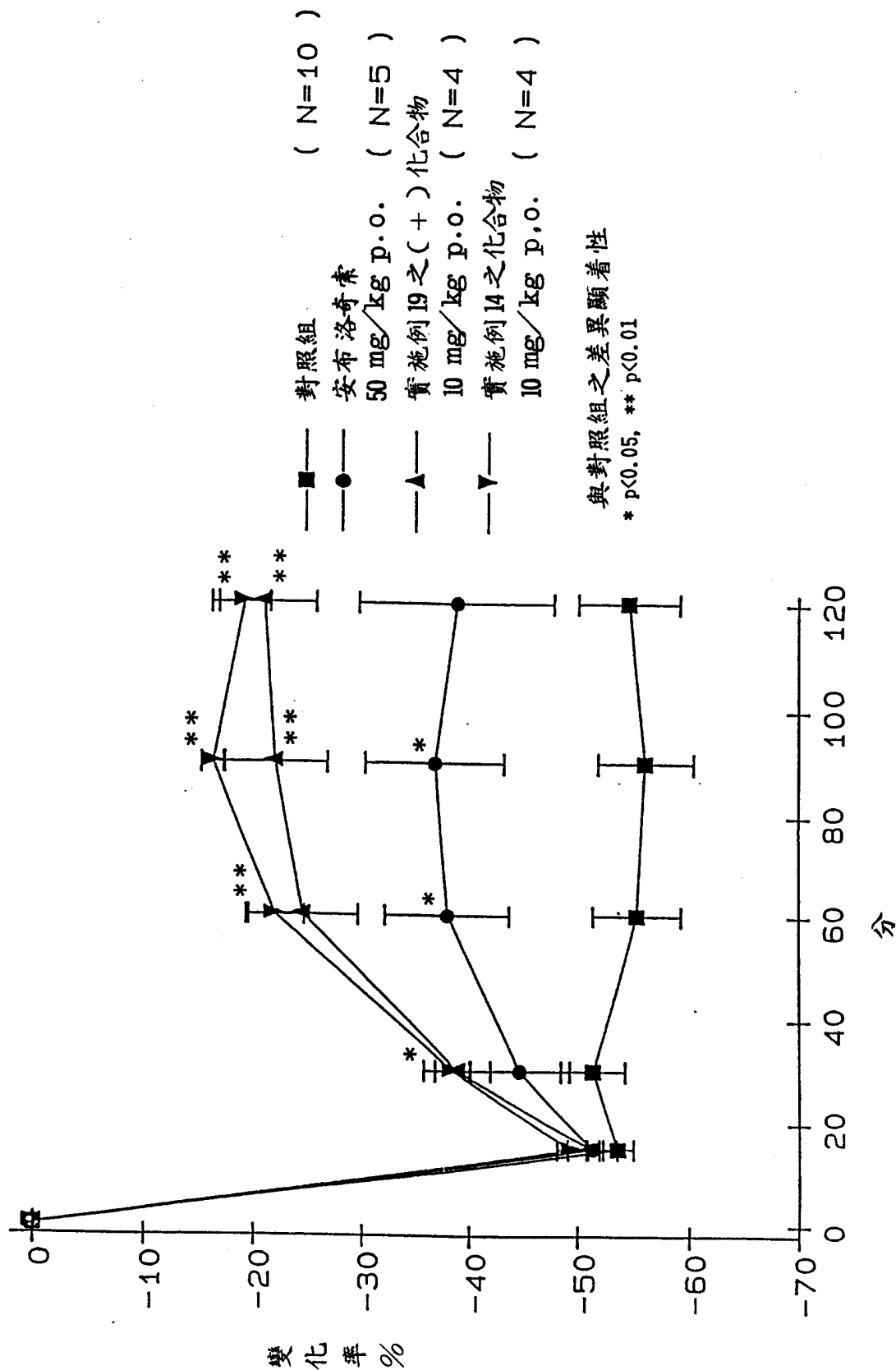
附註：本案已向 日本 國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

1990.10.25.

2-287973

圖 1 對因 Tween20-BAL 肺容積變化率下降之作用 (經口投與)



~~205053~~ 公告本

A7
B7
C7
D7

82年 2月 26日 修正 補充

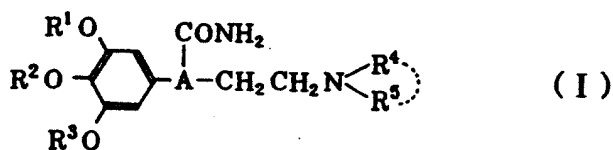
205053

六、申請專利範圍

第 80108280 號「三低烷氧基苯衍生物」專利案

(82年 2月 修正)

1. 一種如下式 (I) 所示三低烷氧基苯衍生物，其鹽，其光學活性體及其媒和物



式中 R^1 ， R^2 及 R^3 可相同或相異，各為 $\text{C}_1 - 4$ 烷基，

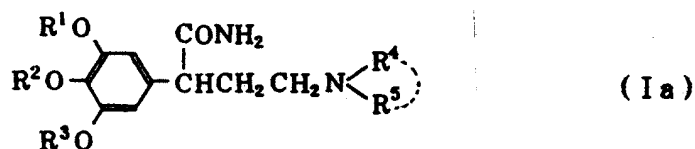
A 為 $-\text{CH}-$ 或 $-\text{N}-$ ，

R^4 及 R^5 可相同或相異，各為 $\text{C}_1 - 4$ 烷基，或苯基，但 R^4 及 R^5 亦可與鄰接 N 共為吡咯啉基，哌啉基，嗎福啉基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之三低烷氧基苯衍生物，其中 R^4 與 R^5 可相同或相異，各為 $\text{C}_1 - 4$ 烷基。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之三低烷氧基苯衍生物，其中 R^4 與 R^5 均為甲基。
4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之三低烷氧基苯衍生物，係鹽及 / 或光學活性體。
5. 如申請專利範圍第 3 項之三低烷氧基苯衍生物，係鹽及 / 或光學活性體。
6. 1-(2-二甲胺乙基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)脲或其鹽酸鹽。

六、申請專利範圍

7. 4-二甲胺基-2-(3,4,5-三甲氧苯基)丁醯胺或其鹽酸鹽，或這些之光學活性體。
8. 一種用於促進肺表面活性物質分泌之藥學組成物，內含如申請專利範圍第1項之低烷氧基苯衍生物(I)，其光學活性體或其媒和物，及製藥容許載體。
9. 一種如下式(Ia)三低烷氧基苯衍生物之製法

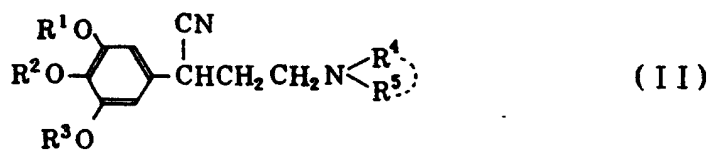


式中 R^1 、 R^2 及 R^3 可相同或相異，各為 $\text{C}_1 - 4$ 烷基，

A 為 $-\text{CH}-$ 或 $-\text{N}-$ ，

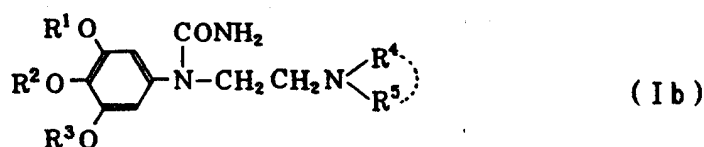
R^4 及 R^5 可相同或相異，各為 $\text{C}_1 - 4$ 烷基，或苯基，但 R^4 及 R^5 亦可與鄰接 N 共為吡咯啉基，哌啉基，嗎福啉基，

此製法乃令如下式(II)丁腈化合物水解



(式中 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ 同前)。

10. 一種如下式(Ib)三低烷氧基苯衍生物之製法



205033

205032

A7

B7

C7

D7

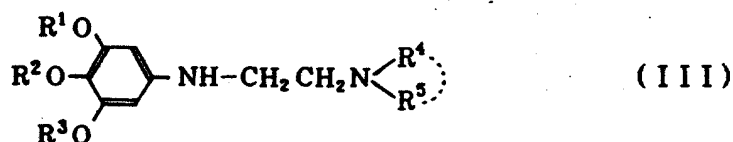
六、申請專利範圍

式中 R^1 , R^2 及 R^3 可相同或相異, 各為 C₁ - 4 烷基,

A 為 $\begin{array}{c} | \\ -CH- \\ | \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} | \\ -N- \\ | \end{array}$,

R^4 及 R^5 可相同或相異, 各為 C₁ - 4 烷基, 或
苯基, 但 R^4 及 R^5 亦可與鄰接 N 共為吡咯啉基, 哌啉
基, 嗎福啉基。

此製法乃令如下式 (III) 乙二胺化合物



(式中 $R^1 \sim R^5$ 同前) 與如下式 (IV) 異氰酸或其鹼金屬
取代物反應



(式中 M 為氫或鹼金屬)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線