212170

申請日期	81年1月17日
案號	81100323
類別	C07C 233/11, A61K 31/165

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明創作名稱	中文	醯胺衍生物及其治療用途
	英文	Amide derivatives and their therapeutic use
二、發明創作人	姓名	1.詹姆士・雷洛伊・凱利 Kelley James Leroy 2.維吉爾・里・司泰斯 Styles Virgil Lee
	籍貫（國籍）	美國
	住、居所	1.美國北卡洛萊納州27614・洛利・雷文石路10928號 10928 Raven Rock Drive, Raleigh, North Carloina 27614, U.S.A. 2.美國北卡羅萊州27713杜翰雷克艾頓路5807號 0807 Lake Elton Road, Durham, North Carolina 27713, U.S.A.
三、申請人	姓名（名稱）	威爾康基金股份有限公司 The Wellcome Foundation Limited
	籍貫（國籍）	英國
	住、居所（事務所）	英國倫敦NW1 2BP尤斯頓路160號尤尼蔻大廈 Unicorn House, 160 Euston Road, London NW1 2BP, England
	代表人姓名	邁可・彼得・傑克遜 Jackson Michael Peter

（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

五、發明說明（1）

本發明係關於３－苯基－２－烯醯胺衍生物，其生理官能基衍生物，含彼等之藥物組成物以及前述化合物在治療方面之用途及製備，尤其是充作肌肉鬆弛劑，解慮劑及抗痙攣劑。

某些３－苯基－２－烯醯胺衍生物（通常以其俗名肉桂醯胺稱之）之安眠及鎮靜作用分別已由 Iott 及 Christiansen, J. Am. Pharm. Assoc., 23 788（1934）及 Van Heyningen et al., J. Med. Chem., 9, 675（1966）揭示出。

在美國專利４１９０６７４號中揭示肉桂醯胺衍生物，其具有治療哺乳類之痙攣的作用以及它們在鬆弛肌肉方面的用途，例如，治療較高的骨骼肌緊張度。

歐洲專利案０３８１５０８號揭示某些肉桂醯胺在鬆弛肌肉緊張度方面的用途，例如，治療肌肉麻痺或痙攣性麻痺，諸如大腦傷害。

很多臨床上有效之肌肉鬆弛劑和抗痙攣劑之主要有限副作用係為引起病人之鎮靜及共濟官能喪失，其嚴重地限制這些化合物之用途。相似的副作用已由治療焦慮所用之藥物（諸如，苯並二氮雜草）發現。雖然這些作用可能是暫時的，但是在前述治療下之病人經常不能從事某些職業。

潛效肌肉鬆弛劑化合物之此一副作用可缺點可由針對肌肉鬆弛劑之效力及抑制潛效的實驗研究測定（Drug Dev. Res.,２３８３，（１９８２））。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

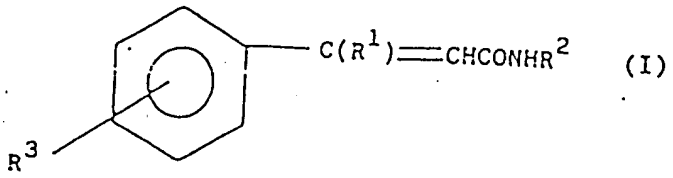
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明（2 ）

現在，我們已發現某些3－苯基－2－烯醯胺具有有效肌肉鬆弛劑活性，但其鎮靜及共濟官能喪失副作用之缺點顯著低於已知肌肉鬆弛劑。亦發現這些化合物具有解慮及抗痙攣活性。

依本發明係提供通式（Ⅰ）所示3－苯基－2－烯醯胺衍生物：



式中，R^1 示 C_{1-6} 烷基，R^2 示H或 C_{3-6} 環烷基而 R^3 示選自鹵原子和全鹵基 C_{1-4} 烷基的一或多個環取代基；

其先決條件爲：

（ｉ）當 R^1 示甲基而 R^2 示環丙基時，則 R^3 或 R^3 中之一在2－位置上；以及

（ｉｉ）前述通式（Ⅰ）化合物不爲3－（4－氯苯基）－2－丁烯醯胺；

或其鹼鹽或其他生理官能基衍生物。

如本文中所用地，〝烷基〞或一基團中之一部份中的〝烷基〞意指直鏈或支鏈烷基。前述烷基宜具有1－3個碳原子，而更宜爲甲基或乙基，尤以甲基爲宜。

理想之通式（Ⅰ）化合物包括式中，R^1 示甲基和／

（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（3）

或，R^2 示環丙基和／或 R^3 或 R^3 中之一示2－位置上之環取代基，宜為溴基，氯基或碘基或全鹵基甲基，例如，三氟甲基；或其鹼鹽或其他生理官能基衍生物。

最理想之通式（I）化合物包括式中 R^1 示甲基，和／或 R^2 示環丙基和／或 R^3 示2－位置上之單－環取代基，宜為溴基，氯基，碘基或三氟甲基；或其鹼鹽或其他生理官能基衍生物。

以通式（I）化合物或其鹼鹽或其他生理官能基衍生物的（E）異構體為較理想。

最為理想之通式（I）化合物係為：

1．（E）－3－（2－溴苯基）－N－環丙基－2－丁烯醯胺；

2．（E）－N－環丙基－3－（2－（三氟甲基）苯基））－2－丁烯醯胺；

3．（E）－N－環丙基－3－（2－碘苯基）－2－丁烯醯胺；

4．（E）－N－環丙基－3－（2，3－二氯苯基）－2－丁烯醯胺；

5．（E）－3－（2－氯苯基）－N－環丙基－2－丁烯醯胺；以及

6．（E）－3－（2－溴苯基）－2－丁烯醯胺。

以上通式（I）化合物及其鹼鹽，或其他生理官能基衍生物在下文中稱之為本發明化合物。

吾人了解通式（I）化合物可以各種幾何異構體形態

（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（4）

或其任何比例之混合物形態存在。本發明之範圍包括前述幾何異構體形態或其任何比例之混合物（包括通式（I）化合物之各別E和Z異構體以及其混合物在內）的用途。

〝其他生理官能基衍生物〞意指投服至受體時可以提供（直接或間接地）前述化合物或活性代謝物或其殘餘物的其他化合物。

依本發明鹼鹽之實例包括鹽類，例如，源自適當鹼，諸如鹼金屬（例如，鈉），鹼土金屬（例如，鎂）鹽，銨和NX_4^+（其中，X示C_{1-4}烷基）。

為供治療用途，通式（I）化合物之鹽類將為生理上可接受的，亦即，它們係為源自生理上可接受鹼。但是，亦可發現使用非生理上可接受之鹼鹽於化合物製備或純化中。所有源自生理上可接受鹼或不可接受鹼的鹽類均被認為在本發明範圍內。

依本發明之另一標的係為提供本發明化合物在藥物治療方面的用途，尤其是治療或預防——

——由肌肉緊張度不正常升高所引起之症狀，

——痙攣症狀，以及

——焦慮症。

因而，前述化合物尤有用於鬆弛痲痺，張力過高及動力過高症狀中之骨骼肌。

尤其是，前述化合物可用於治療及全身性鬆弛諸如脊髓受傷，巴金生氏徵候群，關節炎，指痙病，癲癇連續狀態及強直性痙攣而尤其是用於鬆弛在諸如肌炎，脊椎炎，

（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）

腦性麻痺，腦血管疾病及多發性硬化症之症狀中的肌肉麻痺。

前述化合物亦可用以治療運動誘發之骨骼肌麻痺，例如，下背疼痛。

可使用前述化合物之痙攣狀態包括大發作，小發作，精神運動性癲癇及局灶性發作。本發明之化合物亦可用於治療焦慮症，其包括全身化焦慮疾病，強迫觀念及強迫行為的疾病，恐慌症，恐怖症，隔離性焦慮及外傷後壓迫疾病。

前述化合物之進一步用途係用為手術前之肌肉鬆弛劑及抗焦慮劑。

本發明之進一步標的係包括：

a）治療或預防宿主（例如，包括人和鼠在內之哺乳類）由肌肉緊張度不正常升高，痙攣狀態及焦慮所伴生之症狀的方法，其包括使用無毒性數量之本發明化合物治療前述哺乳類。

b）本發明化合物在製造用以治療或預防由肌肉緊張度之不正常升高，痙攣症狀或焦慮用藥物方面的用途。

以上本發明化合物可和治療由肌肉緊張度不正常升高所伴生症狀的其他治療劑綜合使用。前述治療劑之實例包括止痛劑，諸如，可待因（codeine），乙醯胺酚（acetaminophen），吩那西汀（phenacetin）或依普普吩（ibuprofen）。

本發明復提供本發明化合物之藥學組成物，在此文中

（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（6）

亦稱之為活性成份，其可由任何適當途徑投服，其包括經口，經直腸，經鼻，局部（包括經頰和經舌下），經陰道及經非經腸（其包括經皮下，經肌肉內，經靜脈內及經真皮下）。吾人亦了解較理想之途徑將因症狀及接受者年齡，疾病性質及所選擇之活性成份而定。

治療，例如，肌肉緊張度升高，痙攣狀態及焦慮所需個別活性成份之數量當然依許多因子而定，其包括所治療症狀之嚴重程度及接受者之種類而定，且最後係由醫護人員決定。

通常，對前述症狀而言，通式（Ⅰ）化合物或其鹼鹽或其他生理官能基衍生物（以母化合物預估）的適當劑量係為每天０．０５－１００㎎／㎏體重接受者，宜在每天０．１－５０㎎／㎏體重，更宜為每天０．５－２０㎎／㎏體重，最宜為０．５－２０㎎／㎏且最適當地為每天３㎎／㎏體重。所需數量宜以２，３，４，５，６或更多分劑量，在一天內之適當間隔投服。分劑量可以單位劑型投服，例如，每單位劑型包含１－１５００㎎．宜為５－１０００㎎，尤宜為１０－７００㎎。

雖然活性成份可單獨投服，但宜以藥學組成物提供。本發明之組成物包含至少一種如上所述之活性成份以及一或多種可接受載體以及任意地其他治療劑。每一載體需可與組成物中之其他成份相容且不傷害病人。

組成物包括適供經口，直腸，鼻，局部（包括經頰及舌下），陰道或非經腸（包括皮下，肌肉內，靜脈內及皮

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明（7）

內）投服用之組成物。前述組成物利於以單位劑型存在且可由製藥技藝中任何已知方法製成。前述方法包括使活性成份及含有一或多種附帶成份之載體混合的步驟。通常，組成物係由均勻及完全地混合活性成份與液態載體或微細分離之固態載體或兩種載體，以及必要時使前述產物成形。

適供口服之本發明組成物可製為獨立單元，諸如膠囊，錠劑或片劑，其各含預定數量活性成份；粉末或顆粒；在水或非水中之溶液或懸浮液；或油在水中型液態乳液或水在油中型液態乳液。活性成份亦可以巨丸，藥漿或糊劑存在。

片劑可由壓縮或模製方式製成，任意地包含一或多種附帶成份。壓縮片劑可由在適當機器中壓縮自由流動形態（諸如粉末或顆粒）之活性成份，任意地混合結合劑（例如，povidone，明膠，羥丙基甲基纖維素），潤滑劑，惰性稀釋劑，防腐劑，崩散劑（如，澱粉葡康酸鈉，交聯povidone，交聯羧甲基纖維素鈉），界面活性劑或分散劑。模製片劑可由在適當機器中模製用惰性液態稀釋劑濕化之經粉化化合物製成。片劑可任意地加以包覆或劃記號且可經調製成可以使用，例如，不同比例之羥丙基甲基纖維素以緩慢地釋放或控制釋放活性成份以提供所要之釋放型式。片劑可任意地以腸衣包覆以供部份地釋出於腸內而非胃內。

適供如上所述口服之組成物亦可包含用以中和胃酸之

（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（8）

緩衝劑。前述緩衝劑可選自各種有機或無機試劑，諸如弱酸或鹼以及其共軛鹽類。

適供口部局部投服用之組成物包括錠劑（其包含活性成份於經調味底質中，前述底質通常為蔗糖或黃蓍膠）；口服藥（其包含活性成份於惰性底質（諸如明膠及甘油）或蔗糖及阿拉伯膠之中）；以及漱口水（其包含活性成份於適當之液態載體中）。

經直腸投服用組成物可為含有適當鹼之栓劑，其包含，例如，可可亞奶油或水楊酸酯。

適供經陰道投服之組成物可為子宮套，衛生棉條，霜劑，凝膠糊劑，泡沫劑或噴灑組成物，其除了活性成份外還包含諸如此藝中已知之適當載體。

適供非經腸投服用組成物包括水性或非水性之等張惰性注射溶液，其可包含抗氧化劑，緩衝劑，消毒劑及溶液，其使組成物與所投服接受者之血液成等張性；以及水性與非水性之惰性懸浮液，其可包含懸浮劑及稠化劑；而微脂粒或其他微顆粒系統係用以輸送化合物至血液成份或一或更多的器官上。前述組成物可存在於單位劑量或多重劑量之密封容器中，例如，安瓿及小玻瓶，且可貯於冷凍乾燥（低壓凍乾）條件下（僅需在使用前加入惰性液態載體，例如，注射用水）。臨時性注射溶液及懸浮液可由前述各種無菌粉末，顆粒及片劑製成。

適供真皮下投服用組成物可為長時間與接受者之真皮保持密切接觸之分開貼布形態。前述貼片適當地包含活性

（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（9）

成份而為濃度，例如，０．１－０．２Ｍ之任意經緩衝水溶液。至於一種特殊可能性，活性化合物可由貼布藉由離子電泳傳送，其係如 Pharmacentical Research，３／６，３１８（１９８６）中一般所述。

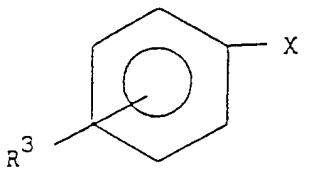
理想之單位劑量組成物係為包含每天劑量或單位，每天分劑量（如本文中述及者），或其適當分率之活性化合物的組成物。

吾人需知除了以上特別提及之成份以外，本發明之組成物還可包含所論及技藝中傳統使用之其他試劑，例如，適供口服之組成物可再包含甜味劑，稠化劑及香料。

通式（Ｉ）化合物可依任何傳統方式製成且依本發明可以，例如，由下文中述及之任何方法製成。

因此，本發明復包括通式（Ｉ）化合物及其鹼鹽，以及其他生理官能基衍生物之製法，其包括：

（Ａ）令通式（Ⅱ）化合物：



(II)

（式中，R^3 悉如通式（Ｉ）中定義而Ｘ示離去基）

與通式（Ⅲ）化合物反應：

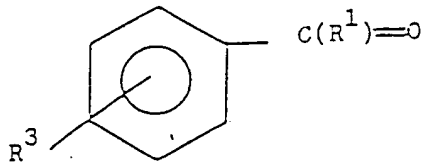
$$R^1CH=CHCOR^4 \qquad (III)$$

（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 (10)

（式中，R^4 示 $-NHR^2$ 而 R^1 及 R^2 悉如通式（I）中定義）；

（B）令通式（IV）化合物：



(IV)

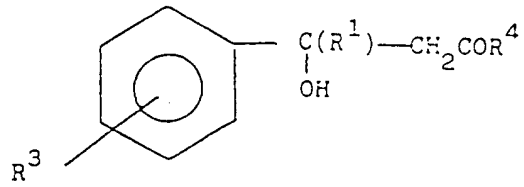
（式中，R^1 和 R^3 悉如通式（I）中定義）

與通式（V）所示 Wittig 試劑在 Wittig 條件下反應：

$$YCH_2COR^4 \qquad (V)$$

（式中，R^4 悉如前文定義而 Y 為 $-P(=O)(OR)_2$，其中，R 示 C_{1-4} 烷基，芳基或芳烷基，或者 Y 示三芳基膦）

（C）令通式（VII）化合物脫水：



(VII)

（式中，R^1，R^3 和 R^4 悉如前文定義），

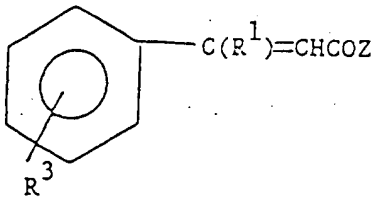
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

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 (11)

（D）令通式（Ⅷ）化合物：



(VIII)

（式中，R^1 和 R^3 悉如前文定義而Z示離去基）

與通式（Ⅸ）化合物反應：

$$H-R^4 \qquad (Ⅸ)$$

（式中，R^4 悉如前文定義），

以及其後，或者同時地，進行一或更多以下任意轉化：

（i）轉化如此形成之通式（Ⅰ）化合物成為其鹽類，或其他生理官能基衍生物；

（ii）當形成通式（Ⅰ）化合物之鹼鹽，或其他生理官能基衍生物時，轉化前述衍生物成為通式（Ⅰ）化合物，或其不同的衍生物。

在方法A）中，通式（Ⅱ）化合物與通式（Ⅲ）化合物通常在催化劑（諸如過渡金屬催化劑，例如鈀催化劑，尤其是，乙酸鈀）存在下，利於在有機鹼（諸如三乙胺）存在下以及在適當極性溶劑（例如，乙腈，二甲基甲醯胺（DMF）或甲醇）中，宜在高溫下反應。反應可在磷試劑（諸如三－O－甲苯基膦或其他三芳基膦）存在下進行

（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 (12)

。

通式（Ⅱ）化合物可由市面上買到或者，可由類似結構化合物之合成技藝中已知的方法製成，而在此方面之參考資料如以下教科書所列，但其僅供說明而已。

i) "Protective Groups in Organic Chemistry" ed. J.F.W.McOmie, Plenum Press (1973), ISBN 0-306-30717-0;

ii) "Compendium of Organic Synthetic Methods" ed. I.T.Harrison and S.Harrison, Wiley-Interscience, Vol.I (1971) ISBN 0.471-35550-X, Vol.II (1974) ISBN 0-471-35551-8 and Vol.III (ed. L.S. Hegedus and L. Wade) (1977) ISBN 0-471-36752-4; and

iii) Rodd's "Chemistry of Carbon Compounds" second edition, Elsevier Publishing Company。

通式（Ⅲ）化合物（式中，R^1 和 R^4 悉如前文定義）利於直接由通式（Ⅲ）化合物（式中，R^1 悉如前文定義而 R^4 示羥基）製成，例如，藉由使用適當胺，在諸如二環己基碳化二醯亞胺（ＤＣＣ）存在下處理，或者藉由轉化後一通式（Ⅲ）化合物成為經活化衍生物（諸如酸鹵化物，例如，酸氯化物，或酸酐）。在酸氯化物之情況下，藉由與硫醯氯反應，隨之和適當胺在有機鹼（諸如

（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 (13)

ＴＥＡ或過量胺）存在下反應。

通式（Ⅲ）化合物（式中，R^1 悉如前文定義而 R^4 示羥基）可由市面上買到或由熟悉此藝之士已知之方法製成。

在方法Ｂ）中，通式（Ⅳ）化合物係和通式（Ⅴ）所示 Wittig 試劑在強鹼（諸如氫化鈉或氫化鋰）存在下以及利於在惰性溶劑（例如，二甲氧基乙烷（ＤＭＥ）中反應。如此形成之通式（Ⅰ）化合物的Ｅ和Ｚ異構體相對比例將決定於 Wittig 試劑中之含磷基團內的烷基，芳基或芳烷基性質上。

通式（Ⅳ）化合物可由市面上買到或者由熟悉此藝之士習知的方法製成。

通式（Ⅴ）化合物（式中，Ｙ和 R^4 悉如前文定義）可由此藝中習知之方法製成，但通常係由通式（Ⅴ）化合物（式中，R^4 悉如前文定義而Ｙ示適當之離去基，例如，鹵原子，諸如氯或溴原子）經適當磷醯化試劑（諸如，三烷基亞磷酸鹽或三芳基膦）處理而得。通式（Ⅴ）化合物（式中，R^4 悉如前文定義而Ｙ示離去基）可由通式（Ⅴ）化合物（式中，Ｙ示前述離去基而 R^4 示另一適當離去基（例如，鹵原子，諸如氯或溴原子）製成。前述化合物（例如，$ClCOCH_2Cl$）可由市面買到或由熟悉此藝之士已知的方法或可由化學文獻輕易取得之方法製得。

在方法Ｃ）中，通式（Ⅶ）化合物之脫水可使用適當之脫水劑（例如，乙酸酐），通常在酸（諸如，對－甲苯

（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 (14)

磺酸）中進行。

通式（Ⅶ）化合物利於藉由如方法B）中定義之通式（Ⅳ）化合物與通式（Ⅴ）化合物（式中，R^4 悉如前文定義而Y示溴原子），在鋅之存在下反應（Reformatski反應）製成。所製得之通式（Ⅶ）化合物可經分離或當場立即脫水。

通式（Ⅴ）化合物（式中，R^4 悉如前文定義而Y示溴原子）可由類似以上所述通式（Ⅴ）化合物（式中，R^4 悉如前文定義而Y示適當離去基）之方法製成，在此一情況下，溴及通式（Ⅳ）化合物可由市面上買到或者可由熟悉此藝之士習知的方法製成。

方法D）可由通式（Ⅷ）化合物經通式（Ⅸ）化合物，通常在惰性溶劑（諸如ＴＨＦ或苯）中處理而得。

通式（Ⅸ）化合物可由市面上買到或者可由熟悉此藝之士習知之方法製成。

通式（Ⅷ）化合物（式中，R^1，R^3 和Z悉如前定義）可由通式（Ⅷ）化合物（式中，R^1 和 R^3 悉如前文定義而Z示羥基），例如，當Z將成為鹵原子時，藉由使用鹵化劑（諸如草醯氯），在惰性溶劑（諸如苯）中處理，或者，當Z將成為 ROC(O)O- 基團（其中，R悉如前文定義）時，藉由使用適當氯甲酸烷酯在有機鹼（諸如ＴＥＡ）存在下及惰性溶劑（諸如ＴＨＦ）中處理而得。所得通式（Ⅷ）化合物可經分離或當場立即胺化。

通式（Ⅰ）化合物亦可直接由通式（Ⅷ）化合物（式

（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 (15)

中，R^1 和 R^3 悉如前文定義而Z示羥基）經通式（IX）化合物（式中，R^4 悉如前文定義）在適當溶劑中處理而得。

通式（VIII）化合物（式中，R^1 和 R^3 悉如前文定義而Z示羥基）利於藉由通式（VIII）化合物（式中，R^1 和 R^3 悉如前文定義而Z示適當離去基，諸如烷氧基，例如，（E）－甲基－3－（2－溴苯基）－2－丁烯酸酯，其中，R^1 示甲基，R^3 示2－溴基而Z示甲氧基），在鹼（諸如氫氧化鈉）或酸（諸如氫氯酸）存在下與極性溶劑（例如，乙醇）中之水解而製得。通式（VIII）化合物（式中，Z示烷氧基）可由通式（VII）化合物（式中，R^1 和 R^3 悉如前文定義而 R^4 ＝Z）脫水而得。前述化合物可由以上方法C）中所述之 Reformatski反應製得。

通式（I）化合物可由傳統方式，例如，藉由使用適當之鹼處理而轉化成藥學上可接受之鹼鹽。

本發明又包括以下新穎中間體，其對製備通式（I）化合物（式中，R^1 和 R^2悉如前文定義而 R^3 示2－溴基）具特殊價值：

1．（E）－3－（2－溴苯基）－2－丁烯酸。
2．（E）－3－（2－溴苯基）－2－丁烯酸乙酯。
3．（E）－3－（2－溴苯基）－2－丁烯酸甲酯。
4．（E）－3－（2－溴苯基）－2－丁烯酸氯化物。

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (16)

以下實例說明本發明，但不以其限制本發明之範圍。

實例1：

製備（E）－3－（2－溴苯基）－N－環丙基－2－丁烯醯胺

A）製備2－氯基－N－環丙基乙醯胺

在0℃下，將100mℓ乙醚中之氯乙醯氯（33.8g，0.3moles)溶液逐滴地在30分鐘內，攪拌同時加至400mℓ乙醚中之環丙胺（34.2g，0.6 moles，Aldrich)中。在此一溫度下30分鐘之後，在蒸氣浴上加熱之同時，用氮氣流蒸去乙醚。將殘餘物溶入二氯甲烷（400mℓ）中並依序用100mℓ稀鹽酸（1N），重碳酸鈉水溶液（5%）及蒸餾水洗滌。揮發物在真空中旋式蒸發移除，而其殘餘物用二氯甲烷／己烷再結晶而得26.4g（66%）2－氯－N－環丙基乙醯胺，m.p.80－83℃。

元素分析：理論值（C_5H_8ClNO）：C，44.96；H，6.04；N，10.48；Cl，26.54

實測值：C，45.04；H，6.06；N，10.45；Cl，26.52。

B）製備（（環丙基胺甲醯）甲基）膦酸二乙酯

在110℃下，將2－氯－N－環丙基乙醯胺（20

（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 (17)

g，0．15moles）逐份加至亞磷酸三乙酯（28g，0．17moles，Aldrich)中。再加熱溶液至155℃經30分鐘，冷卻至125℃，再由蒸餾移除揮發物（在抽氣真空（15mmHg）及此一溫度下）。殘餘油狀物用戊烷（200mℓ）攪拌，同時在冰浴中冷卻以誘起結晶。過濾而得5．2g（14%）（（環丙基胺甲醯）甲基）膦酸二乙酯白色晶體；m．p．51－56℃。濃縮液體並冷卻而得25．3g（71%）第二產物；m．p．50－56℃。用二氯甲烷／己烷再結晶而得分析樣品，m．p．55－57℃。

元素分析：理論值（$C_9H_{18}NO_4P$）：C，45．96；H，7．71；N，5．95。

實測值：C，45．85；H，7．76；N，5．90。

C）製備（E）－3－（2－溴苯基）－N－環丙基－2－丁烯醯胺

於NaH（80%礦物油中之分散液），（0．67g，28mmoles，Aldrich)（在二甲氧基乙烷（25mℓ）中）中加入二甲氧基乙烷（60mℓ）中之（（環丙基胺甲醯）甲基）膦酸二乙酯（5．0g，21mmoles）溶液。在1．5小時之後，加入2'－溴基苯乙酮（4．0g，20mmoles，Aldrich)溶液（在60mℓ二甲氧基乙烷中），讓混合物溫熱至室溫過夜。將反應混合物傾至1

（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 (18)

以冰水上並用二氯甲烷萃取混合物。殘餘物在矽膠60上層析，使用二氯甲烷－乙酸乙酯（9：1）作為洗提液。綜合僅含（E）－3－（3－溴苯基）－N－氯丙基－2－丁烯醯胺之部份並於真空中旋式蒸發而得2.2g無色油狀物。用戊烷碾磨而得1.85g（33%）（E）－3－（2－溴苯基）－N－環丙基－2－丁烯醯胺，m.p. 82-84℃；NMR（DMSO－d_6）：8.04（d，1H，J=4.02Hz，NH），7.64-7.19（m，4H，Ar），5.64（d，1H，J=1.36Hz，=CH），2.68（m，1H，NCH），2.36（d，3H，J=1.17Hz，CH_3），0.68-0.35（2m's，4H，CH_2CH_2）；steady-state n0e: irradiation at 2.36，observed 4.9% n0e at 7.25 and 1.3% n0e at 5.64。

元素分析：理論值（$C_{13}H_{14}BrNO$）：C，55.73；H，5.04；N，5.00。

實測值：C，55.82；H，5.09；N，4.95。

實例2：

製備（E）－3－（2－溴苯基）－N－環丙基－2－丁烯醯胺

（A）製備（E）－N－環丙基－2－丁烯醯胺

（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 (19)

在１５分鐘內，將硫醯氯（２４mℓ，０．３３ mol）逐滴地加至苯（４００mℓ）中之巴豆酸（２５．８g，０．３０ mol，Aldrich)經攪拌溶液（藉由含有Drierite之乾燥管去除濕氣）中。所得澄清溶液在一部份溶劑（１００mℓ）經蒸餾（大氣壓力下）移除前在回流下加熱３小時。攪拌殘留溶液，冰冷（冰浴）及逐滴用環丙胺（２０．６g，０．３６ mol，Aldrich）處理，隨之用三乙胺（４１．８ mol，０．３０ mol）處理。沉澱出白色固體。加水（５０mℓ）至混合物中並分離所得各層。水層用ＮａＣｌ飽和且用二氯甲烷（５×１００mℓ）萃取。綜合有機層，於Na_2SO_4上乾燥，過濾及濃縮而得固態殘餘物，其隨後在０．１torr下，經球一對一球蒸餾（反應瓶溫度９０－１１０℃）；產量，３１．２g（８３%），m．p．６３－６５℃；ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．９１（br s，１Ｈ，ＮＨ），６．４８－６．６６（m，１Ｈ，＝ＣＨＣＨ$_3$），５．７９（dxd，J＝１．６，J＝１５．２Ｈz，１Ｈ，＝ＣＨＣＯ），２．６５（m，１Ｈ，ＮＣＨ），１．７４（dxd，J＝１．７，J＝６．８Ｈz，３Ｈ，ＣＨ$_3$），０．３９及０．６０（２m's，４Ｈ，ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）。

元素分析：理論值（$C_7H_{11}NO$．０．１H_2O）：Ｃ，６６．２２；Ｈ，８．８９；Ｎ，１１．０３。

（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 (20)

實測值：C，66.10；H，8.90；N，11.07。

（B）製備（E）－3－（2－溴苯基）－N－環丙基－2－丁烯醯胺

1.2－二溴基苯（Aldrich）（2.36g，10.0mmol），（E）－N－環丙基－2－丁烯醯胺（1.30g，10.0mmol），三乙胺（1.01g，10.0mmol），三－O－甲苯基膦（Aldrich）（0.24g，0.8mmol），乙酸鈀（Aldrich）（0.04g，0.2mmol）與乙腈（25mℓ）之經攪拌混合物在120℃，瓶口塞住之三角瓶中加熱18小時。冷卻混合物至周溫，過濾；濃縮及在矽膠60上層析，使用乙酸乙酯－己烷（1：4至1：1梯度液）作為洗提液。綜合僅含（E）－3－（2－溴苯基）－N－環丙基－2－丁烯醯胺之部份並於真空中旋式蒸發而得1.2g（42.8%）產物。由二氯甲烷／己烷再結晶而得之分析樣品和實例1中製得之化合物由m.p.（82－84℃）和NMR證明係為相同化合物。

元素分析：理論值（$C_{13}H_{14}BrNO$）：C，55.73；H，5.04；N，5.00；Br，28.52。

實測值：C，55.81；H，5.06；N，5.01；Br，28.44。

（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 (21)

實例３：

製備（Ｅ）－３－（２－溴苯基）－Ｎ－環丙基－２－丁烯醯胺

Ａ）製備（Ｅ）－３－（２－溴苯基）－２－丁烯酸乙酯

２'－溴基苯乙酮（Aldrich，１４．７ｇ，７４ mmol），鋅粉（Mallinckrodt，９．０ｇ），溴基乙酸乙酯（Aldrich，１８．５ｇ，１１１mmol），碘晶體，苯（１００mℓ）和二乙醚（１００mℓ）之經攪拌混合物在氮氣回流下加熱２小時。所得灰色懸浮液冷卻至周溫，過濾及濃縮濾液至黃色泡沫物。冷卻下，將殘餘物溶入乙酸酐（５０mℓ）中，用對－甲苯磺酸（５０mg，Aldrich）處理並於７０－８０℃下加熱０．５小時。冷卻至周溫，在真空中濃縮且於 Waters Prep ５００上層析，使用乙酸乙酯－己烷（１：１３３）作為洗提液。綜合僅含（Ｅ）－３－（２－溴苯基）－２－丁烯酸乙酯部份並於真空中旋式蒸發而得３．０ｇ（１５％）澄清油；ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．６７－７．２３（m，４Ｈ，Ａｒ），５．７２（d，１Ｈ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，＝ＣＨ），４．１３（q，２Ｈ，CH_2O），２．３７（d，３Ｈ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，CH_3），１．２１（t，３Ｈ，$\underline{H_3}CH_2O$）；steady-state n0e:irradiation at ２．３７δ，observed ２％ n0e at ７．４５δ and １％ n0e at ５．７２δ。

（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 (22)

元素分析：理論值（$C_{12}H_{13}BrO_2$）：C，53.55；H，4.87；Br，29.69。

實測值：C，53.61；H，4.83；Br，29.76。

B）製備（E）－3－（2－溴苯基）－2－丁烯酸

（E）－3－（2－溴苯基）－2－丁烯酸乙酸（2.7g，10.0mmol），乙醇（20mℓ）和1N NaOH（11.0mℓ）之混合物在周溫下攪拌過夜。在真空中濃縮溶液，用水（30mℓ）稀釋並用二乙醚萃取。水層由加入濃HCl（1.2mℓ）酸化且用二乙醚萃取。乙醚層在Na_2SO_4上乾燥，過濾，濃縮且於矽膠60上層析，使用乙酸乙酯－二氯甲烷（1：4）洗提。綜合僅含（E）－3－（2－溴苯基）－2－丁烯酸的部份而得白色晶體產物（1.0g，41.7%）。m.p.109－111℃；NMR（DMSO－d_6）：δ 12.43（br s，1H，COOH），7.67－7.22（m，4H，Ar），5.66（d，1H，J＝1.4Hz，＝CH），2.34（d，3H，J＝1.4Hz，CH_3）；steady-state n0e: irradiation at 2.34δ，observed 1% n0e at 7.29δ and 1% n0e at 5.66δ。

元素分析：理論值（$C_{10}H_9BrO_2$）：C，49.82

（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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (23)

；H，3．76；Br，33．14。

實測值：C，49．92；H，3．77；Br，33．21。

C）製備（E）－3－（2－溴苯基）－N－環丙基－2－丁烯醯胺

在苯（50mℓ）中之（E）－3－（2－溴苯基）－2－丁烯酸（1．0g，4．0mmol）及草醯氯（1．7g，13．8mmol，Aldrich）溶液經回流2小時並濃縮而得（E）－3－（2－溴苯基）－2－丁烯醯氯淡黃色油狀物；IR：1773，1611cm^{-1}。將環丙胺（0．9g，16mmol，Aldrich）加至苯中之酸氯化物（60mℓ）中，在室溫下攪拌混合物過夜。溶液依序用飽和$NaHCO_3$（50mℓ），1N HCl（50mℓ）及食鹽水（50mℓ）洗滌，於Na_2SO_4上乾燥，過濾及在真空中濃縮而得雲霧狀油狀物（0．9g）。用二氯甲烷－己烷再結晶而得白色晶體產物（0．3g，30%），其由混合之m．p．（82－84℃）及NMR證明和實例1中製得之化合物相同。

元素分析：理論值（$C_{13}H_{14}BrNO$）：C，55．73；H，5．04；N，5．00；Br，28．52。

實測值：C，55．77；H，5．02；N，5．01；Br，28．44。

（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 (24)

實例４：

製備（Ｅ）－３－（２－溴苯基）－Ｎ－環丙基－２－丁烯醯胺

將氯甲酸乙酯（Aldrich，０．１３ｇ，１．２４mmol）逐滴加至０℃下之（Ｅ）－３－（２－溴苯基）－２－丁烯酸（０．３０ｇ，１．２４mmol），三乙胺（０．１２ｇ，１．２４mmol）及四氫呋喃（５１mℓ）溶液中。在０℃下２小時後，濾除沉澱之三乙胺氫氯酸鹽並將四氫呋喃（１mℓ）中之環丙胺（７１mg，１．２４mmol）溶液逐滴加至冰冷濾液中。在周溫下攪拌過夜，濃縮及在矽膠６０上層析，使用乙酸乙酯－二氯甲烷（１：１９）作為洗提液。綜合僅含（Ｅ）－３－（２－溴苯基）－Ｎ－環丙基－２－丁烯醯胺之部份而得０．２１ｇ（６０％）產物。用二氯甲烷／己烷再結晶而得之分析樣品由混合之ｍ．ｐ．（８２－８４℃）及ＮＭＲ證明和實例１中製得之化合物相同。

元素分析：理論值（$C_{13}H_{14}BrNO$）：Ｃ，５５．７３；Ｈ，５．０４；Ｎ，５．００；Ｂｒ，２８．５２。

實測值：Ｃ，５５．７１；Ｈ，５．０４；Ｎ，５．０１；Ｂｒ，２８．６０。

實例５：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝・・・訂・・・線・・・

五、發明說明 (25)

製備（Z）－3－（2－溴苯基）－N－環丙基－2－丁烯醯胺

綜合來自實例1C之僅含（Z）－3－（2－溴苯基）－N－環丙基－2－丁烯醯胺的部份且在真空中旋式蒸發而得1.7g白色固體。用戊烷碾磨而得1.31g（23%）（Z）－3－（2－溴苯基）－N－環丙基－2－丁烯醯胺，m.p.144－146℃；NMR（DMSO－d_6）：δ 7.82（d，1H，NH），7.55－7.05（m，4H，Ar），5.90（d，1H，J＝1.47Hz，＝CH），2.48（m，1H，NCH），1.97（d，3H，J＝1.47Hz，CH_3），0.57－0.27（2m's，4H，CH_2CH_2）；steady-state n0e: irradiation at 1.97，observed 8.2% n0e at 7.1 and 17.0% n0e at 5.90。

元素分析：理論值（$C_{13}H_{14}BrNO$）：C，55.73；H，5.04；N，5.00。

實測值：C，55.73；H，4.99；N，4.99。

實例6：

製備（E）－N－環丙基－3－（2－（三氟甲基））苯基）－2－丁烯醯胺

此一化合物係依類似實例1之方法，但以2'－（三

（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 (26)

氟甲基）苯乙酮（Aldrich）取代2'－溴基苯乙酮而製得。包含（E）－N－環丙基－3－（2－（三氟甲基））－2－苯基）－2－丁烯醯胺之層析溶液在真空中旋式蒸發。收集固體且用乙醇－水再結晶而得0.74g（10%）（E）－N－環丙基－3－（2－（三氟甲基））苯基）－2－丁烯醯胺；m.p.＝114－116℃；NMR（DMSO－d_6）：δ 8.06（d，1H，J＝ 4.16Hz，NH），7.76－7.36（m，4H，Ar），5.62（d，1H，J＝ 1.31Hz，＝CH），2.70（m，1H，NCH），2.40（d，3H，J＝1.07Hz，CH_3），0.66－0.40（2m's，4H，CH_2CH_2）；steady-state n0e：irradiation at 2.40δ，observed 4.9% n0e at 7.4 and 1.4% n0e at 5.628。

元素分析：理論值（$C_{14}H_{14}F_3NO$）：C，62.45；H，5.24；N，5.20。

實測值：C，62.37；H，5.28；N，5.19。

實例7：

製備（E）－N－環丙基－3－（2，3－二氯苯基）－2－丁烯醯胺

此一化合物係依類似實例1之方法，用2'，3'－（

（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 (27)

二氯基）苯乙酮（Maybridge)取代實例１Ｃ中之２'－溴基苯乙酮而製得。含有（Ｅ）－Ｎ－環丙基－３－（２，３－二氯苯基）－２－丁烯醯胺之層析溶液經旋式蒸發。再收集固體且加以乾燥；產率：６．７３ｇ（４７％）；ｍ．ｐ．１１１－１１３℃；ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．０８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０６Ｈｚ，ＮＨ），７．６２－７．２１（ｍ，３Ｈ，Ａｒ），５．６９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．２２Ｈｚ，＝ＣＨ），２．６７（ｍ，１Ｈ，ＮＣＨ），２．６３（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝０．９７Ｈｚ，CH_3），０．６６－０．３７（２ｍ's，４Ｈ，CH_2CH_2）。

元素分析：理論值（$C_{13}H_{13}Cl_2NO$）：Ｃ，５７．８０；Ｈ，４．８５；Ｎ，５．１８；Ｃｌ，２６．２５。

實測值：Ｃ，５７．７１；Ｈ，４．８３；Ｎ，５．１３；Ｃｌ，２６．３４。

實例８：

製備（Ｅ）－３－（２－氯苯基）－Ｎ－環丙基－２－丁烯醯胺

此一化合物係依類似實例１之方法，但以２'－氯基苯乙酮（Aldrich）取代實例１Ｃ中之２'－溴基苯乙酮而製得。含有（Ｅ）－３－（２－氯苯基）－Ｎ－環丙基－２－丁烯醯胺之層析溶液在真空中旋式蒸發。收集固體

（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 (28)

並加以乾燥；產量，２８．３０ｇ（３２％），ｍ．ｐ．９２．５－９４℃；ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．０５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．８６Ｈｚ，ＮＨ），７．４８－７．２２（ｍ，４Ｈ，Ａｒ），５．６８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．２８Ｈｚ，＝ＣＨ），２．６８（ｍ，１Ｈ，ＮＣＨ），２．３８（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝１．４４Ｈｚ，CH_3），０．６８－０．３７（２ｍ'ｓ，４Ｈ，CH_2CH_2）；steady-state n0e: irradiation at ２．３８δ，observed ４％ n0e at ７．３ and １％ n0e at ５．６８δ。

元素分析：理論值（$C_{13}H_{14}ClNO$）：Ｃ，６６．２４；Ｈ，５．９９；Ｎ，５．９４；Ｃｌ，１５．０４。

實測值：Ｃ，６６．３４；Ｈ，６．０３；Ｎ，５．９０；Ｃｌ，１５．１０。

實例９：

製備（Ｚ）－３－（２－氯苯基）－Ｎ－環丙基－２－丁烯醯胺

此一化合物係依類似實例１之方法，但以２'－氯基苯乙酮（Aldrich)取代實例１Ｃ中之２'－溴基苯乙酮而製得。含（Ｚ）－３－（２－氯苯基－Ｎ－環丙基－２－丁烯醯胺之層析溶液經旋式蒸發且收集固體及加以乾燥；產量，３．５２ｇ（４％），ｍ．ｐ．１２５－１３２℃

（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 (29)

；NMR（DMSO－d_6）：δ 7.83（d，1H，NH），7.38－7.06（m，4H，Ar），5.92（d，1H，J＝1.45Hz，＝CH），2.48（m，1H，NCH），1.98（d，3H，J＝1.41Hz，CH_3），0.57－0.24（2m's，4H，CH_2CH_2）；steady-state n0e: irradiation at 1.98δ，observed 5% n0e at 7.1 and 14% n0e at 5.92δ。

元素分析：理論值（$C_{13}H_{14}ClNO$）：C，66.24；H，5.99；N，5.94；Cl，15.04。

實測值：C，66.33；H，6.04；N，5.88；Cl，15.11。

實例10：

製備（E）－N－環丙基－3－（2－氟苯基）－2－丁烯醯胺

此一化合物係依類似實例1之方法，但以2'－氟基苯乙酮（Aldrich)取代2'－溴基苯乙酮而製得。層析溶液經旋式蒸發，再收集固體且加以乾燥；產量，8.50g（55%），m.p.59－5.62℃；NMR（DMSO－d_6）：δ 8.08（d，1H，J＝3.82Hz，NH），7.37－7.15（m，4H，Ar），5.89（d，1H，J＝1.21Hz，＝

（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 (30)

CH），2.67（m，1H，NCH），2.40（s，3H，CH_3），0.66－0.37（2m's，4H，CH_2CH_2）；steady-state n0e: irradiation at 2.49δ，observed 5.3% n0e at 7.3 and 0.7% n0e at 5.89δ。

元素分析：理論值（$C_{13}H_{14}FNO$）：C，71.21；H，6.44；N，6.39。

實測值：C，71.30；H，6.46；N，6.35。

實例11：

製備（E）－3－（3－氯苯基）－N－環丙基－2－丁烯醯胺

於四氫呋喃（120mℓ）中之（E）－3－（3－氯苯基）－2－丁烯酸（E. Van Heyningen et al., J. Med. Chem., 9, 675(1966)（5.00g，254mmole）及三乙胺（2.57g，254mmole）經攪拌冰冷溶液中加入四氫呋喃（20mℓ）中之氯甲酸乙酯（2.76g，254mmole）。30分鐘後，緩緩地加入四氫呋喃（30mℓ）中之環丁胺（1.1g，254mmole, Aldrich）。反應混合物在周溫下攪拌15小時。反應混合物在真空中旋式蒸發，而殘餘物在乙酸乙酯和5%重碳酸鈉水溶液之間分配。乙酸乙酯層用1N氫氯酸及食鹽水洗滌。乙酸乙酯溶液經乾燥（硫鈉）且於真

（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 (31)

空中旋式蒸發。殘留之黃色固體在矽膠60（40－63 m，E. Merck No.9385）上閃蒸層析純化，使用乙酸乙酯－己烷（1：4）作為洗提液。綜合含有（E）－3－（3－氯苯基）－N－環丁基－2－丁烯醯胺之部份並蒸發而得3.93g（61%）產物，m.p.89－90℃；NMR（DMSO－d_6）：δ8.2（br d，1H，NH），7.54－7.35（m，4H，Ar），6.21（d，1H，J＝1.3Hz，＝CH），4.28（m，1H，NCH），2.45（d，3H，J＝1.2Hz，CH_3），2.32－1.55（m，6H，$(CH_2)_3$）；steady-state n0e: irradiation at 2.45，observed 18.1% n0e at 7.5 and －0.2% n0e at 6.21。

元素分析：理論值（$C_{14}H_{16}ClNO$）：C，67.33；H，6.46；N，5.61。

實測值：C，67.34；H，6.46；N，5.58。

實例12：

製備（E）－3－（2－溴苯基）－N－環丁基－2－丁烯醯胺

此一化合物係依類似實例3中之方法，但以環丁胺（Aldrich）取代實例3C中之環丙胺而製得。固體用二氯甲烷－己烷再結晶而得白色晶體產物（1.1g，64%

（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 (32)

），m．p．128－130℃；NMR（DMSO－d_6）：δ 8.22（d，1H，J＝7.7Hz，NH），7.66－7.20（m，4H，Ar），5.68（d，1H，J＝1.4Hz，＝CH），4.25（m，1H，NCH），2.36（d，3H，J＝1.3Hz，CH_3），2.20－1.58（3 m's，6H，$(CH_2)_3$）；steady-state n0e: irradiation at 2.36δ，observed 4% n0e at 7.24δ and 1% n0e at 5.68δ。

元素分析：理論值（$C_{14}H_{16}BrNO$）：C，57.16；H，5.48；N，4.76；Br，27.16。

實測值：C，57.08；H，5.50；N，4.72；Br，27.08。

實例13：

製備（E）－3－（2－氯苯基）－N－環丙基－2－戊烯醯胺

此一化合物係依類似實例1中之方法，但以2'－氯基苯丙酮（B. L. Jenson, S. E. Burke and S. E. Thomas, Tetrahedron, 34, 1627－1637）（1978））取代實例1C中之2'－溴基苯乙酮而製得綜合含（E）－3－（2－氯苯基）－N－環丙基－2－戊烯醯胺之層析溶液並於真空中旋式蒸發而得6.60g

（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 (33)

（３７％）（Ｅ）－３－（２－氯苯基）－Ｎ－環丙基－２－戊烯醯胺，ｍ．ｐ．＝１４８－１５０℃；ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．０６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，ＮＨ），７．５０－７．２２（３ｍ'ｓ，４Ｈ，Ａｒ），５．６４（ｓ，１Ｈ，＝ＣＨ），３．０１（ｑ，２Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，CH_2C＝），２．７０（ｍ，１Ｈ，ＮＣＨ），０．８６（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，CH_3），０．６８－０．４０（２ｍ'ｓ，４Ｈ，CH_2CH_2）；steady-state n0e: irradiation at ３．０１δ，observed １９．７％ n0e at ０．８６δ and １．１％ n0e at ５．６４δ。

元素分析：理論值（$C_{14}H_{16}Cl$，Ｎ，Ｏ）：Ｃ，６７．３３；Ｈ，６．４６；Ｎ，５．６１；Ｃｌ，１４．１９。

實測值：Ｃ，６７．３５；Ｈ，６．４８；Ｎ，５．６２；Ｃｌ，１４．１２。

實例１４：

製備（Ｅ）－Ｎ－環丙基－３－（２－碘苯基）－２－丁烯醯胺

Ａ）製備（（環丙基胺甲醯）甲基）膦酸二異丙酯

此一化合物係依類似實例１Ｂ之方法，但以亞磷酸三異丙酯及戊烷取代亞磷酸三乙酯而製得：產率，３８５ｇ（４８．７％）絨毛狀白色固體；ｍ．ｐ．５８－６０℃

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝・・・訂・・・線・・・

五、發明說明 (34)

；分析樣品係以己烷再結晶。

元素分析：

理論值：$C_{11}H_{22}NO_4P$：C，50.18；H，8.42；N，5.32。

實測值：C，50.08；H，8.44；N，5.26。

B）製備（E）－N－環丙基－3－（2－碘苯基）－2－丁烯醯胺

此一化合物係依類似實例1之方法，但以2'－碘基苯乙酮（Aldrich）取代實例1C中之2'－溴基苯乙酮以及用（（環丙基胺甲醯）甲基）膦酸二異丙酯取代。含有（E）－N－環丙基－3－（2－碘苯基）－2－丁烯醯胺之層析溶液在真空中旋式蒸發。殘餘物用二氯甲烷－己烷再結晶而得1.7g（51%）白色晶體產物，m.p.120－122℃；NMR（DMSO－d_6）：δ 8.04（d，1H，J＝4.0Hz，NH），7.88－7.00（m，4H，Ar），5.57（d，1H，J＝1.4Hz，＝CH），2.68（m，1H，CH），2.34（d，3H，J＝1.3Hz，CH_3），0.68－0.35（2m's，4H，CH_2CH_2）；steady-state n0e: irradiation at 2.34δ，observed 5% n0e at 7.04δ and 1% n0e at 5.57δ。

（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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (35)

元素分析：理論值（$C_{13}H_{14}INO$）：C，47.73；H，4.31；N，4.28；I，38.79。

實測值：C，47.63；H，4.33；N，4.26；I，38.86。

藥學組成物：

在以下調配實例中，〝活性成份〞可為任何通式（I）化合物或鹼鹽或其他生理官能基衍生物，例如，實例1－14之化合物。

實例15：

片劑組成物：

以下組成物A、B和C係藉由使用波非酮溶液濕式粒化各成份，隨之加入硬脂酸鎂及加以壓縮而製得。

組成物A

	mg／片劑	mg／片劑
（a）活性成份	250	250
（b）乳糖 B.P.	210	26
（c）波非酮 B.P.	15	9
（d）澱粉葡康酸鈉	20	12
（e）硬脂酸鎂	5	3
	500	300

（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 (36)

組成物 B

	mg／片劑	mg／片劑
(a) 活性成份	250	250
(b) 乳糖	150	-
(c) Avicel PH 101	60	26
(d) 波非酮 B.P.	15	9
(e) 澱粉葡康酸鈉	20	12
(f) 硬脂酸鎂	5	3
	500	300

組成物 C

	mg／片劑
活性成份	100
乳糖	200
澱粉	50
波非酮	5
硬脂酸鎂	4
	359

以下組成物 D 和 E 係由直接壓縮混合成份而製成。在組成物 E 中之乳糖係為直接壓縮型式 (Dairy Crest- "Zeparox")。

(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 (37)

組成物D

	mg／片劑
活性成份	250
預膠凝之澱粉	150
	400

組成物E

	mg／片劑
活性成份	250
乳糖	150
Avicel	100
	500

組成物F（控制釋出之組成物）

此組成物係由使用波非酮溶液濕式粒化各成份（以下），隨之加入硬脂酸鎂並加以壓縮而製得。

	mg／片劑
（a）活性成份	500
（b）羥丙基甲基纖維素 (Methocel K4M Premium)	112
（c）乳糖 B.P.	53
（d）波非酮 B.P.	28
（e）硬脂酸鎂	7
	700

（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 (38)

實例１６：

膠囊組成物

組成物A

膠囊組成物係由混合以上實例１５中之組成D的各成份並填入二片式硬明膠膠囊中而製得。組成物B（infra）係依類似方式製成。

組成物B

	mg／膠囊
（a）活性成份	２５０
（b）乳糖 B.P.	１４３
（c）澱粉葡康酸鈉	２５
（d）硬脂酸鎂	２
	４２０

組成物C

	mg／膠囊
（a）活性成份	２５０
（b）Macrogol 4000 B.P.	３５０
	６００

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝・・・訂・・・線・・・

五、發明說明 (39)

組成物D

	mg／膠囊
活性成份	250
卵磷脂	100
花生油	100
	450

組成物D之膠囊係由分散活性成份於卵磷脂及花生油中並將分散液填入軟式彈性明膠膠囊中。

組成物E（控制釋放膠囊）

以下控制釋放膠囊組成物係由使用擠壓器擠壓成份a，b和c，隨之使擠壓物成為橢圓形並加以乾燥。乾燥丸粒再包覆以控制釋放膜（d）並填入二片式硬殼明膠膠囊中。

	mg／膠囊
（a）活性成份	250
（b）微晶狀纖維素	125
（c）乳糖 B.P.	125
（d）乙基纖維素	13
	513

實例17：

（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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (40)

可注射組成物

活性成份	0.200g
95%乙醇和 PEG 400，1:1比值	
無菌水	q.s. to 10 mL

將各成份溶入95%乙醇及PEG 400（1：1）中。批體中加入水至所需體積並經由無菌微孔濾器過濾至無菌10mℓ琥珀玻璃瓶（第1類）中且以無菌封閉物及封蠟密封。

實例18：

糖漿

活性成份	0.25g
山梨糖醇溶液	1.50g
乙二醇	2.00g
苯酸鈉	0.005g
香料，Peach 17.42.3169	0.0125mL
純化水	q.s. to 5.00mL

將活性成份溶入乙二醇及大部份純化水之混合物中。再於溶液中加入苯酸鈉水溶液，隨之加入山梨糖醇溶液及最後加入香料。用純化水加至所需體積並均勻混合。

實例19：

（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
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

~~211170~~

五、發明說明 (41)

栓劑

mg／栓劑

活性成份	２５０
硬脂，B.P.(Witepsol H15 - Dynamit NoBel)	１７７０
	２０２０

在最高４５℃下將１／５之 Witepsol H15 熔融於蒸汽包夾之鍋中。活性成份經２００M篩子篩選並使用裝有切割頭之 Silverson在混合同時加至熔融底質中直到得到均勻分散液為止。維持混合物於４５℃下，將剩餘之 Witepsol H15加至懸浮液中並攪拌以確使其均勻混合。讓全部懸浮液通過２５０M不銹鋼篩子且於連續攪拌下使之冷卻至４０℃。在３８－４０℃下，將２．０２g混合物填入適當之２mℓ塑膠模具中。讓栓劑冷卻至室溫。

實例２０：

陰道栓劑

	mg／陰道栓劑
活性成份	２５０
無水葡萄糖	３８０
馬鈴薯澱粉	３６３
硬脂酸鎂	７
	１０００

（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 (42)

直接混合以上各成份並由直接壓縮所得混合物而製得陰道栓劑。

實例１２：

肌肉鬆弛劑活性

通式（Ｉ）化合物之肌肉鬆弛劑活性係使用根據K.O. Ellis and J.F.Carpenter Neuropharmacol, １３, ２１１（１９７４）所述之 Straub tail測試測定。Straub tail 測試結果以ＥＤ$_{50}$（mg／kg）記載。ＥＤ$_{50}$係定義為避免５０％鼷鼠之 Straub tail所投服之化合物劑量。化合物係於評分前６０分鐘由經口灌食投服。

這些化合物之副作用係使用如 G.D.Novakand J.M.-Zwolshei, J. Pharmacological Methods, １０, １７５（１９８３）所述之鼷鼠 rotorod測試法測得。Rotorod結果係以ＥＤ$_{50}$（mg／kg）記載。ＥＤ$_{50}$係為引起５０％動物不能維持在１１ｒ．ｐ．ｍ下旋轉之滾筒的位置上之劑量。

由嗎啡誘起之 Straub tail的拮抗作用代表肌肉鬆弛劑效率而在 rotorod測試中之失敗代表鎮靜及共濟不能。rotorod 失敗對嗎啡誘起之 Straub tail拮抗作用之比值的測定係為評估肌肉鬆弛劑之副作用的一種方法（G.D. Novak, Drug Dev. Res., ２, ３８３（１９８２）。

（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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (43)

下示實例之化合物	Straub 尾部 p.o.ED$_{50}$, mg/kg	Rototod p.o.ED$_{50}$, mg/kg	Rotorod/ Straub Tail tatio
1	25	45	1.8

實例22：

抗痙攣活性：

通式（I）化合物之抗痙攣活性係由使用 Mehta et al., J. Med. Chem., 24, 465（1981）之方法測定。

抗痙攣活性係以ED$_{50}$（mg／kg）記載。避免最大電擊所誘起痙攣之ED$_{50}$係為避免50%動物之後腿伸長的劑量。避免 Metrazol 誘起之痙攣的ED$_{50}$係為避免50%動物痙攣之劑量。

下示實例之化合物	i.p.ED$_{50}$, mg/kg (rat) MES	MET
1	9.6	3.6

MES－最大電擊

MET－metrazol

（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

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (44)

實例２３：

解慮活性：

本發明化合物之解慮活性係使用如 Pollard and Howard, Psychopharmacology, 62, 117 (1979) 所改良之 Geller and Seifter, J. Psychopharmacolgia, 1, 482 (1960) 之方法測定。臨床上有效之解慮劑增加懲罰反應。化合物之解慮活性係以在家鼠中提高５０％懲罰反應所需之劑量。

實例化合物	p.o.ED_{50}, mg/kg
1	16

(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：　醯胺衍生物及其治療用途　）

本發明係關於某些３－苯基－２－烯醯胺衍生物，其鹼鹽及其他生理官能基衍生物，含彼等之藥學組成物以及前述化合物在治療方面的用途（尤其是充作肌肉鬆弛劑，解慮劑及抗痙攣劑）及其製備。

亦揭示這些３－苯基－２－烯醯胺之製法。

英文發明摘要（發明之名稱：　）

ABSTRACT

Amide Derivatives and their Therapeutic Use

The present invention relates to certain 3-phenyl-2-alkenamide derivatives, base salts and other physiologically functional derivatives thereof, pharmaceutical preparations containing them and the use of such compounds and preparations thereof in therapy, particularly as muscle relaxants, anxiolytics and anti-convulsants.

Processes for the preparation of these 3-phenyl-2-alkenamides are also disclosed.

附註：本案已向　國（地區）申請專利，申請日期：　案號：

英國　1991.1.19　9101244

（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

212170

A7
B7
C7
D7

修正 82.7.21

公告本

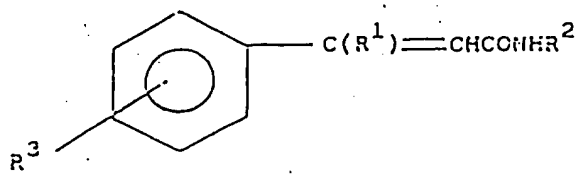
六、申請專利範圍

附件一(A):第81100323號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國82年7月修正

1．一種通式（Ⅰ）所示之化合物：



(I)

式中，R^1 示 C_{1-6} 烷基，R^2 示H或 C_{3-6} 環烷基而 R^3 示一或多個選自鹵原子和全鹵基 C_{1-4} 烷基的環取代基；

其先決條件爲：

（ｉ）當 R^1 示甲基而 R^2 示環丙基時，則 R^3 或 R^3 中之一在2－位置上；以及

（ｉｉ）前述通式（Ⅰ）化合物不爲3－（4－氯苯基）－2－丁烯醯胺；

或其鹼鹽。

2．如申請專利範圍第1項之化合物，式中，R^1 示甲基和／或，R^2 示環丙基和／或 R^3 或 R^3 中之一在2－位置上；或其鹼鹽。

3．如申請專利範圍第1或2項之化合物，式中，R^1 示甲基和／或，R^2 示環丙基和／或 R^3 或 R^3 中之

（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

六、申請專利範圍

一示溴基，氯基，碘基或三氟甲基且係在2－位置上；或其鹼鹽。

4．如申請專利範圍第1或2項之化合物，式中，R^1示甲基和／或，R^2示環丙基和／或R^3悉如申請專利範圍第1或2項所定義且位於2－位置上；或其鹼鹽。

5．如申請專利範圍第3項之化合物，式中，R^1示甲基和／或，R^2示環丙基和／或R^3悉如申請專利範圍第1或2項所定義且位於2－位置上；或其鹼鹽。

6．一種如申請專利範圍第1或2項之通式（I）化合物或其鹼鹽的（E）異構物。

7．如申請專利範圍第1項之化合物，其係爲：

（E）－N－環丙基－3－（2－（三氟甲基）苯基））－2－丁烯醯胺；

（E）－N－環丙基－3－（2－碘基苯基）－2－丁烯醯胺；

（E）－N－環丙基－3－（2，3－二氯基苯基）－2－丁烯醯胺；

（E）－3－（2－氯苯基）－N－環丙基－2－丁烯醯胺；

（E）－3－（2－溴苯基）－2－丁烯醯胺；

或其鹼鹽。

8．（E）－3－（2－溴苯基）－N－環丙基－2－丁烯醯胺。

9．如申請專利範圍第1或2項之化合物的鹼鹽。

（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

六、申請專利範圍

10. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其係供用於醫學治療中。

11. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其係用於製造治療或預防由肌肉緊張度不正常升高所併生之症狀的藥物。

12. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其係用於製造治療或預防痙攣症狀用藥物。

13. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其係用於製造治療焦慮症用藥物。

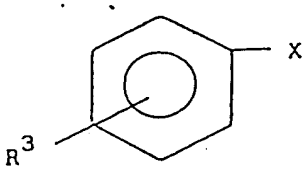
14. 一種充作肌肉鬆弛劑、抗痙攣劑或抗焦慮劑的藥學組成物，其包含如申請專利範圍第1項之化合物，以及藥學上可接受之載體。

15. 如申請專利範圍第14項之藥學組成物，其係供口服方式投藥。

16. 如申請專利範圍第15項之藥學組成物，其係爲片劑或膠囊形態。

17. 一種製造如申請專利範圍第1項之化合物的方法，其包括：

（A）令通式（II）化合物：



(II)

（式中，R^3 悉如申請專利範圍第1項之通式（I）所定

（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

六、申請專利範圍

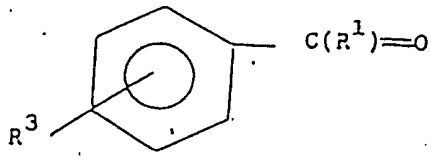
義而X示離去基）

與通式（III）化合物反應：

$$R^1CH=CHCOR^4 \qquad (III)$$

（式中，R^4 示 $-NHR^2$ 而 R^1 及 R^2 悉如申請專利範圍第1項之通式（I）所定義）；

（B）令通式（IV）化合物：



(IV)

（式中，R^1 和 R^3 悉如申請專利範圍第1項之通式（I）所定義）

與通式（V）所示 Wittig 試劑在 Wittig 條件下反應：

$$YCH_2COR^4 \qquad (V)$$

（式中，R^4 悉如前文定義而Y爲 $-P(=O)(OR)_2$，其中，R示 C_{1-4} 烷基，芳基或芳烷基，或者Y示三芳基膦）

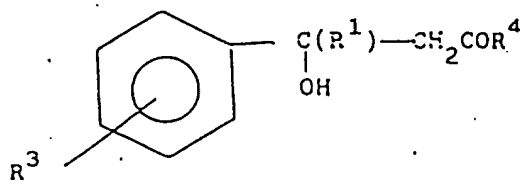
（C）令通式（VII）化合物脫水：

（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

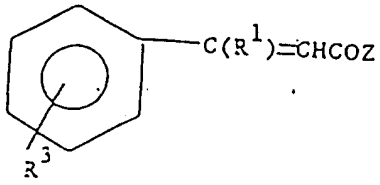
六、申請專利範圍



(VII)

（式中，R^1，R^3 和 R^4 悉如前文定義），

（D）令通式（Ⅷ）化合物：



(VIII)

（式中，R^1 和 R^3 悉如前文定義而 Z 示離去基）

與通式（IX）化合物反應：

$$H - R^4 \qquad (IX)$$

（式中，R^4 悉如前文定義），

以及其後，或者同時地，進行一或更多以下任意轉化：

（i）轉化如此形成之通式（I）化合物成爲其鹽類；

（ii）當形成通式（I）化合物之鹼鹽時，轉化前述衍生物成爲通式（I）化合物。

（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

212170

修正 82.4.2
本 年 月 日
補充

附件三(A)：第81100323號專利申請案中文補充資料

民國82年4月呈

支持數據

式(I)化合物			Straub Tail po ED50	Rotorod po ED50	Rotorod/ Straub Tail
R^1	R^2	R^3			
CH3	環丙基	2-Br	24	35	1.5
CH3	環丙基	3-Br	>180	無活性	
CH3	環丙基	2-F	69	120	1.7
CH3	環丙基	3-F	122	71	0.6
CH3	環丙基	4-F	122		
CH3	環丙基	2-Cl	33	40	1.2
CH3	環丙基	3-Cl	48	50	1.1
CH3	環丙基	2-CF3	25	33	1.3
CH3	環丙基	3-CF3	51	69	1.3

前述數據證實，與已知之３－及／或４－經取代的化合物相比較，本發明之２－經取代的化合物所獲致之結果係出乎意料。Straub Tail試驗數據證明，在所有例子中，２－經取代的化合物皆為較有效之肌肉鬆弛劑（尤可見於2-Br與3-Br之比較）。此外，由Rotorod／Straub比值（比值愈大愈好）可見及，整體而言，本發明之２－經取代的化合物具有較佳的安全性輪廓（profile）。

T4 (210×297公釐)

3－溴基衍生物在Rotorod試驗中無活性（在大於180mg／kg p.o.的劑量下未觀察到活性），因此，無法計算出其ED_{50}，而由於無法計算ED_{50}，因此無法測定安全性輪廓（profile）。