

# 發明專利說明書 200425896

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92114270

※ 申請日期：92-05-27

※IPC 分類：A61K31/55 ; C07C235/20

## 壹、發明名稱：(中文/英文)

麻醉及鎮靜用短效型鎮靜助眠劑

SHORT-ACTING SEDATIVE HYPNOTIC AGENTS FOR  
ANESTHESIA AND SEDATION

## 貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商施萬製藥

THERAVANCE, INC.

代表人：(中文/英文)

傑佛瑞 A. 荷根漢

JEFFREY A. HAGENAH

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州南舊金山市林蔭大道 901 號

901 GATEWAY BOULEVARD, SOUTH SAN FRANCISCO, CA  
94080, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國

U.S.A.

**參、發明人：**(共 3 人)

**姓 名：**(中文/英文)

1.湯瑪斯 E. 貞金司

THOMAS E. JENKINS

2.瑟賓 艾克斯

SABINE AXT

3.珍妮佛 波頓

JENNIFER BOLTON

**住居所地址：**(中文/英文)

1.美國加州拉宏達市加拿大街景大道 190 號

190 CANADA VISTA DRIVE, LA HONDA, CALIFORNIA 94020,  
U.S.A.

2.美國加州陽光谷市海象大道 674 號 D 室

674 MORSE AVENUE #D, SUNNYVALE, CALIFORNIA 94085,  
U.S.A.

3.美國加州舊金山市瑪芮波沙街 2375 號 1 室

2375 MARIPOSA STREET #1, SAN FRANCISCO, CALIFORNIA  
94110, U.S.A.

**國 籍：**(中文/英文)

1.2.美國 U.S.A.

3.加拿大 CANADA

**肆、聲明事項：**

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

- 1.美國；2002 年 5 月 9 日；60/379,219
- 2.美國；2002 年 1 月 25 日；60/351,385
- 3.美國；2003 年 1 月 24 日；10/350,624
- 4.專利合作條約；2003 年 1 月 24 日；PCT/US03/02227
- 5.

☐ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎之經取代苯乙酸酯化合物，其適用於作為麻醉及鎮靜用之短效型鎮靜助眠劑。本發明亦關於包含此類化合物的醫藥組合物；使用此類化合物來引發或維持麻醉或鎮靜的方法；及用來製備此類化合物的中間物。

### 【先前技術】

丙泊酚(Propofol, 2,6-二異丙酚)(得普利麻<sup>®</sup>(Diprivan<sup>®</sup>)注射乳劑, AstraZeneca)是一種具有助眠特性的注射麻醉劑。其可用於引發或維持全身麻醉及鎮靜用。雖然丙泊酚是一個被廣泛使用的麻醉劑，但由於它的輸液後作用期間長且無法預測，使得其適用性受到些許限制。這個無法預測的作用期間導致病患恢復時間不規則且經常為較長，這是吾人所不希望的。

普泮尼地(Propanidid)([4-[(N,N-二乙基胺甲鹽基)甲氧]-3-甲氧苯基]乙酸丙酯)是在美國以外的幾個國家已經核准使用的另一種注射麻醉劑。雖然普泮尼地比丙泊酚提供更短且可預測的恢復時間，但它並不是一種強效的麻醉劑。此外，普爾安<sup>®</sup>(Epontol<sup>®</sup>，一種由拜爾(Bayer)提供之普泮尼地的注射乳劑調配品)由於疑慮具過度類過敏反應而於1983年在英國從市場上撤回。因此，以普泮尼地提供比丙泊酚較短且可預測之恢復時間來看，其並未被廣泛接受為一種注射麻醉劑。

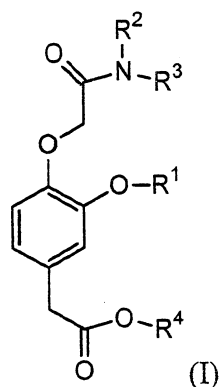
目前仍需要新的注射麻醉藥劑。最好是能具有比丙泊酚

還短且較可預測之作用期間的藥劑較佳。以亦能比普泮尼地更強效的藥劑更佳。

### 【發明內容】

申請人已發現新穎之經取代苯乙酸酯化合物，其為適用於當作短效型鎮靜助眠劑。該藥劑具有比丙泊酚還短且較可預測之作用期間且亦比普泮尼地更有效。

因此，本發明提供一種結構式(I)的化合物：



其中

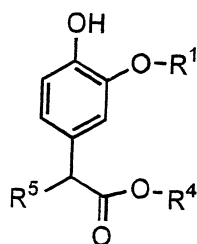
$R^1$ 是由 $(C_2-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、 $(C_2-C_6)$ 炔基、 $(C_3-C_6)$ 環烷 $(C_1-C_6)$ 烷基、苯基、及苯甲基組成之群中所選出；

$R^2$ 及 $R^3$ 是分別由 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、及 $(C_2-C_6)$ 炔基組成之群中所選出，或是 $R^2$ 及 $R^3$ 連同其所連接的氮原子形成一個具有5到7個原子之雜環；而

$R^4$ 是由 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、及 $(C_2-C_6)$ 炔基組成之群中所選出；

其限制條件為 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中碳原子數目的總和大於7。

本發明亦指可用於製備結構式(I)之化合物的中間物。因此，本發明提供一種結構式(II)之化合物：



(II)

其中  $R^1$  及  $R^4$  如在此所定義而  $R^5$  是氫或羥基。

本發明尚提供一種醫藥組合物，其包含醫藥可接受之載劑及治療上有效量之結構式(I)化合物。

本發明之化合物用於引發及維持麻醉和鎮靜上是非常有效之短效型鎮靜助眠劑。因此，本發明亦提供一種用來在哺乳類中引發或維持麻醉或鎮靜的方法，其包含對該哺乳類給以有效量之本發明的化合物。本發明亦提供一種用來在哺乳類中引發或維持麻醉或鎮靜的方法，其包含對該哺乳類給以有效量之本發明的醫藥組合物。

### 【實施方式】

當描述本發明之化合物、組合物及方法時，下列字詞具有下述意義，除非另外標示。

"(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基"一詞係指一個分支的或無分支的飽和碳氫化合物鏈單基，其具有從1到6個碳原子。此一詞以基團舉例來說，像是甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、正-己基、及其相似物。以本文所用來說，"Me"表示甲基，"Et"表示乙基，"丙基"及"Pr"表示正-丙基，而"iPr"表示異-丙基。

"(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基"一詞係指一個分支的或無分支的不飽和碳氫化合物鏈單基，其具有從2到6個碳原子及具有至少一處之乙烯基不飽和。較佳的烯基基團包括乙烯基(-CH=CH<sub>2</sub>)、正-丙烯基(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)、異-丙烯基(-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>)、及其相似物。

"(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基"一詞係指一個不飽和碳氫化合物鏈的單基，其具有從2到6個碳原子及具有至少一個三鍵。較佳的炔基基團包括乙炔基(-C≡CH)、丙炔基(-CH<sub>2</sub>C≡CH)及其相似物。

"(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基"一詞係指從3到6個碳原子具有單一一個環狀圈的環狀烷基基群。舉例來說，此類環烷基基群包括單一環狀結構，像是環丙基、環丁基、環戊基、環己基及其相似物。

"(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基"一詞係指一種結構式(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-的基群，其中(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基及(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基如上所定義。

本發明之化合物可以含有一個或更多個不對稱中心。因此，本發明意欲包括旋光混合物、非對映異構物、對掌異構物及富含一種或更多種立體異構物之混合物。本發明如上所述及聲明之範圍不但包含該化合物之旋光性型式而且包含該各別的對掌異構物及其無旋光性混合物。

"助眠劑"一詞一般係指促進睡眠的化合物。以藥理學上所用來說，該"助眠劑"一詞是指用來引發或維持麻醉、鎮靜、或睡眠的藥劑。

在此所用之"麻醉"一詞係指因藥理學上壓制神經功能而導致知覺或意識的喪失。

"鎮靜"一詞在此是定義為經由投予藥物來使心理上的激動平靜或使生理上的功能減弱。

"有效量"一詞係指當施予一個哺乳類時足夠引發或維持麻醉或鎮靜作用的份量。該有效量完全需視投藥的個體及方式而定，並且可能經由本技藝中的一種一般技術來例行測定。

"止痛劑"一詞係指一種化合物，該化合物藉由改變不適感之刺激感覺而不會產生明顯的麻醉或意識喪失來紓解疼痛。

"類鴉片"一詞係指具有像鴉片劑一樣之活性(例如痛覺喪失)，但並非來自鴉片的合成麻醉劑。

"短效型"一詞在此係指藥劑，其為藥物動力學上有反應的。當以輸液方式投以短效型藥劑時，該藥劑的效力於輸液結束後便立即停止。

雖然本說明書將本發明的廣泛定義說明於發明內容之前，然而某些藥劑或組合物有可能較佳。在此所列對於基團、取代基、及範圍之特殊及較佳價值僅用於例證；它們並不排除其他既定價值或在既定範圍內對於該基團及取代基的其他價值。

可以被併入本發明之組合物中或是可以根據本發明的方法來投藥的一個較佳藥劑是一種如上所述之結構式(I)的化合物，其中在 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中碳原子數目的總和範圍是

從 8 到 15。

更佳地，該於  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及  $R^4$  中碳原子數目的總和範圍是從 8 到 12。

較佳地， $R^1$  是由下列組成之群中所選出，其包括  $(C_2-C_6)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、及  $(C_2-C_6)$  炔基。

另一較佳具體實施例中， $R^1$  是由下列組成之群中所選出，其包括  $(C_3-C_6)$  環烷基、苯基、及苯甲基。

另一更佳具體實施例中， $R^1$  是由下列組成之群中所選出，其包括  $(C_2-C_4)$  烷基、 $(C_2-C_4)$  烯基、及  $(C_2-C_4)$  炔基。

另一又更佳具體實施例中， $R^1$  是由下列組成之群中所選出，其包括  $(C_2-C_4)$  烷基、環丙基、及環丁基。

甚至更佳地， $R^1$  是  $(C_2-C_4)$  烷基。

最佳地， $R^1$  是乙基或丙基。

較佳地， $R^2$  是由下列組成之群中所選出，其包括  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_2-C_4)$  烯基、及  $(C_2-C_4)$  炔基。

或者在另一較佳具體實施例中， $R^2$  及  $R^3$  連同其所連接的氮原子形成一個六氫吡啶基。

較佳地， $R^2$  是  $(C_1-C_4)$  烷基。

較佳地， $R^3$  是由下列組成之群中所選出，其包括  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_2-C_4)$  烯基、及  $(C_2-C_4)$  炔基。

較佳地， $R^3$  是  $(C_1-C_4)$  烷基。

較佳地， $R^4$  是由下列組成之群中所選出，其包括  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_2-C_4)$  烯基、及  $(C_2-C_4)$  炔基。

較佳地， $R^4$  是  $(C_1-C_4)$  烷基。

在一較佳具體實施例中， $R^1$ 是(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烷基； $R^2$ 及 $R^3$ 分別是(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基；而 $R^4$ 是(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基。

一個較佳的化合物亞群是其中 $R^1$ 為(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烷基； $R^2$ 及 $R^3$ 分別是(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基； $R^4$ 是(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基；而在 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中碳原子數目的總和範圍是從8到12。

在此亞群中，較佳地 $R^1$ 是乙基或丙基； $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 分別由下列組成之群中所選出，其包括甲基、乙基、及丙基；且在 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中碳原子數目的總和範圍是從8到11。對於碳原子數目之總和尤其較佳的值是9、10、及11。

本發明之較佳的化合物是結構式(I)的化合物，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 所呈現的值表示於下列表I。

表I

| 化合物       | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ |
|-----------|-------|-------|-------|-------|
| <u>1</u>  | Et    | Et    | Et    | Pr    |
| <u>2</u>  | Et    | Et    | Et    | Et    |
| <u>3</u>  | Et    | Et    | Et    | i Pr  |
| <u>4</u>  | Pr    | Et    | Et    | Pr    |
| <u>5</u>  | Et    | Pr    | Pr    | Et    |
| <u>6</u>  | Et    | Pr    | Pr    | Pr    |
| <u>7</u>  | Et    | Me    | Et    | Pr    |
| <u>8</u>  | Et    | Et    | Pr    | Et    |
| <u>9</u>  | Et    | Et    | Pr    | Pr    |
| <u>10</u> | Pr    | Me    | Me    | Pr    |

|           |    |    |    |    |
|-----------|----|----|----|----|
| <u>11</u> | Pr | Et | Pr | Pr |
| <u>12</u> | Pr | Pr | Pr | Pr |
| <u>13</u> | Pr | Me | Et | Pr |
| <u>14</u> | Pr | Et | Pr | Et |

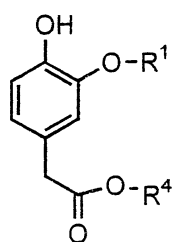
尤其較佳的是其中 $R^1$ 為乙基或丙基， $R^2$ 及 $R^3$ 各為乙基，而 $R^4$ 為丙基的化合物。化合物1尤其是最佳的。

### 一般合成方法

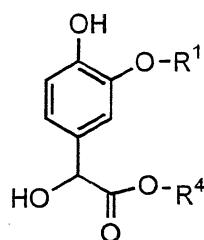
本發明之中間物及化合物可從既有之起始原料，利用已知的合成方法來製備。例如，該化合物可以依照下列之一般標示及在實例中之更詳細的敘述來製備。本說明書將重視其中所提之傳統上或較佳的處理條件(即反應溫度、時間、反應物之莫耳比例、溶劑、壓力等)，也可以使用其他的處理條件除非另外說明。最佳的反應條件可能會隨其所用之特殊反應物或溶劑而變，但此類條件可經熟習本技藝者以常規的最佳化方法加以測定。

此外，如那些熟習於本技藝者顯而易見，可能會需要慣用的保護基來防止某些官能基進行不必要的反應。針對一特定官能基之適當保護基以及針對保護作用之適當條件的選擇是在本技藝中眾所皆知的。例如，數種保護基，及其導入與移除，皆說明於T. W. Greene與G. M. Wuts所著Protecting Groups in Organic Synthesis (第3版, Wiley, New York, 1999)，並且以引用方式併入本文。

該所示之合成方法使用到結構式(II)(尤其是(IIa)或(IIb))的新中間物：



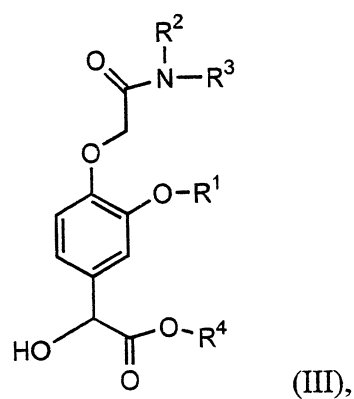
(IIa)



(IIb)

在第一種合成的方法中，結構式(I)的化合物是藉將一個結構式(IIa)化合物與必需之結構式 $X-CH_2C(=O)NR^2R^3$ 化合物烷化而製備成，其中X是一個適當的離去基(如氯、溴、甲苯磺醯基、或甲磺醯基)。

在第二種合成的方法中，是將結構式(IIb)化合物與所需之結構式 $X-CH_2C(=O)NR^2R^3$ 的乙醯胺化合物烷化而生成一個結構式(III)化合物：

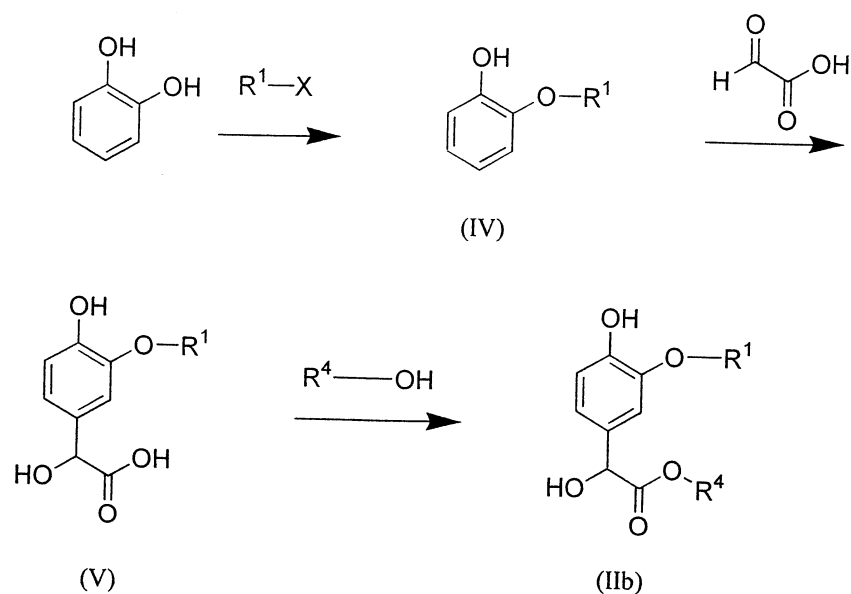


(III),

將該化合物還原以形成結構式(I)之化合物。如在實例4A、4B、及10-13中所例證的，一個好的還原作用方法是經由一個二步驟反應來進行，其中該結構式(III)的羥基是在與氫反應之前先被乙醯化。

在上述方法中所用之結構式(IIb)的中間物是從市面上可得之起始原料及試劑利用既有的方法製備而成。舉例來說，該中間物可如方程式A中所示來製備：

方程式 A



如上圖所示，鄰苯二酚是與一個結構式 $R^1X$ 化合物螯合(其中X是一個離去基)以形成酯化物(IV)，其與乙二醛酸反應而生成化合物(V)。接著(V)與過量之 $R^4OH$ 醇類的反應提供結構式(IIb)的中間物。該中間物(IIb)可以如上所述被烷化來生成結構式(III)之化合物。

該結構式(Ia)之中間物，舉例來說，可以如下列實例1次項(1)中所述，及亦如於實例1次項(2)中之方程式B所示來製備成。

#### 醫藥組合物

結構式I之化合物可以被調配成醫藥組合物並以各種適合所選用之投藥途徑(即口服或非腸道)藉由靜脈、肌肉、外

敷或皮下之途徑的型式投藥予哺乳類宿主(像是動物或人類患者)。

因此，該化合物可以與醫藥可接受之載劑像是惰性稀釋劑或可食用載劑組合來作系統性投藥，例如口服。他們可以被包覆在硬或軟殼明膠膠囊中，可以被壓製成錠劑，或是可以直接混合在病患的飲食中。以口服治療投藥來說，該活性化合物可以與一種或以上的賦形劑組合並以消化錠、頰側錠、喉錠、膠囊、香酒劑、懸浮劑、糖漿、薄片、及其類似的型式來使用。此類組合物及製備品應含有至少0.1%的活性化合物。當然該組合物及製備品的百分比會變動且可以方便地在所給單位劑型之重量約2到60%之間。在此類適合於治療上之組合物的活性化合物的量因此是所能獲得的有效劑量。

該錠劑、喉錠、藥丸、膠囊、及其類似物亦能包含下列：黏著劑例如樹膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑例如磷酸二鈣；崩解劑例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸及其類似物；潤滑劑例如硬酯酸鎂；及甜味劑例如蔗糖、果糖、乳糖或代糖或香料例如薄荷、冬青木油，或是可加入櫻桃香料。當該單位劑型為膠囊時，除了上述物質之外，其尚能包含液態載劑，像是蔬菜油或聚乙二醇。各種其他的物質可以是覆膜或不然就是來改變該固態單位劑型的物理型式。舉例來說，錠劑、藥丸、或膠囊可以用明膠、蠟、蟲膠或糖及其相似物來塗覆。糖漿或香酒劑可以包含該活性化合物，蔗糖或果糖當甜味劑，對羥基苯甲酸甲酯或丙

酯當防腐劑，染劑及香料像是櫻桃或柳橙香味。當然，任何於製備任一單位劑型所用的物質應是醫藥可接受的並且在所採用的量上是完全無毒的。此外，該活性化合物可以被併入緩釋製備品及裝置中。

在此所述之活性藥劑是一般被調配為適用於靜脈給藥的醫藥組合物。此活性藥劑相對上是不溶於水。因此，以靜脈給藥來說，該藥劑傳統上是使用一種或以上不混溶於水之溶劑及一種或以上之乳化劑來調配於水樣基質中。某些乳化劑在文獻中是不同地被稱為介面活性劑。個別的調配品可以包含一種或以上額外的成分例如穩定劑、張力改變劑、鹼或酸以調整pH值、及助溶劑。該調配品亦能視情況包含防腐劑，例如乙二胺四乙酸(EDTA)或焦亞硫酸鈉，僅略提一二。

本發明之組合物可以使用各種的不混溶於水之溶劑。該不混溶於水的溶劑可以是蔬菜油，例如黃豆、紅花子、棉花子、玉米、葵花、花生、蓖麻或橄欖油。或者，該不混溶於水的溶劑是一種中或長鏈脂肪酸的酯類，例如，單-、雙-、或三酸甘油酯；一種中或長鏈脂肪酸之組合物的酯類，或是一個經化學性修飾過或製造的物質例如油酸乙酯、肉荳蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、一個甘油酯類、聚氧化或氫化蓖麻油。該不混溶於水的溶劑亦可以是一種深海魚油，例如來自鱈魚肝或其它魚的油。適合的溶劑亦包括分餾過的油，例如，椰子分餾油或加工黃豆油。

該組合物亦可以包含乳化劑。適合的乳化劑包括合成的

無電性乳化劑，例如乙氧化醚類和酯類及聚氧丙烯-聚氧乙烯塊的共聚合物，及磷脂質。天然存在的磷脂質(像是雞蛋及黃豆的磷脂質)與經修飾過或人工改變過之磷脂質(例如經物理性分餾及/或色層分析所製備)及其混合物皆可採用。磷脂質另外又稱為磷脂。較佳的乳化劑為雞蛋的磷脂質及黃豆的磷脂質。蛋黃中主要包含的是磷脂醯膽鹼及磷脂醯乙醇胺。另一種常用的乳化劑是卵磷脂，其是屬於磷脂醯膽鹼的一種，並且可來自蛋黃或黃豆。

該醫藥調配品亦可包含穩定劑，或者可認為是共同乳化劑。陰電性穩定劑包括磷脂醯乙醇胺，其與聚乙二醇(PEG-PE)及磷脂醯甘油連結，一特別的實例為二肉苈蔻醯磷脂醯甘油(DMPG)。可用之穩定劑的額外實例包括油酸及其鈉鹽、膽酸和去氧膽酸及其相對鹽類、陽電性脂質例如硬脂胺及十八烯胺、及 $3\beta$ -[N-(N',N'-二甲基胺基乙烷)胺甲醯基]膽固醇(DC-Chol)。

可將本發明之醫藥組合物與一適合的張力改變劑合併來使其與血液等張。甘油是最常被採用的張力改變劑。其他的張力改變藥劑包括木糖醇、甘露醇、及山梨醇。該醫藥組合物傳統上是被調配在生理上中性的pH值，傳統上是在6.0-8.5的範圍內。該pH值可以藉加入鹼來加以調整，例如NaOH或NaHCO<sub>3</sub>，或在某些案例中是酸，例如HCl。

包含有蔬菜油、磷脂乳化劑(傳統上為雞蛋卵磷脂或黃豆卵磷脂)及張力改變劑之醫藥上安全的油-水乳劑可由市面上提供來當母養分，例如商品名為Liposyn<sup>®</sup> II及Liposyn<sup>®</sup>

III(abbott Laboratories, North Chicago, IL) 和 Intralipid<sup>®</sup> (Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sweden)。在此所述之該藥劑可與這些或其他相似的油-水乳劑一起調配，例如像在下列實例16的注射5到9中所示。

亦可以將本發明之化合物與一個包含至少一中鏈長度(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)脂肪酸之脂類的三酸甘油調配。較佳的三酸甘油包含一個C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>脂肪酸的酯類。適合用於調配本發明之化合物的三酸甘油是由 Condea Chemie GmbH(Witten, Germany)製造之商品名 Miglyol<sup>®</sup>來提供。舉例來說，Miglyol<sup>®</sup> 810或812(辛酸(C<sub>10</sub>)/癸酸(C<sub>8</sub>)甘油酯)即適用於本藥劑之調配品。下列實例16的注射品11中展示了一個包含蛋黃磷脂質當乳化劑、DMPG當陰電性穩定劑、及甘油當張力改變劑的調配品，其中使用 Miglyol<sup>®</sup> 810當作油相。

此外，在此所述之藥劑可同等地調配於先前技藝已知的普泮尼地之醫藥組合物中。舉例來說，可將本發明之化合物調配於包括一中鏈長度脂肪酸之酯類的混合物中，如在美国專利編號4,711,902中所述。此外，亦可將在此所述之化合物同等地調配於先前技藝已知的丙泊酚之組合物中，例如美国專利編號4,056,635；4,452,817；及4,798,846。

在另一選擇上，可利用一助溶劑，例如羥基丙基-β-環葡聚糖，將本發明之化合物調配成一個內含複合物。

仍然有其他適合用於本發明的調配品可在 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985)中找到。

依據本發明的化合物是有效的助眠劑，其在體內迅速地被代謝成一不活化且能完全忍受之碳酸代謝物(結構式I其中 $R^4$ 是氫)。該化合物與先前的藥劑比較具有一種或以上的下列優點：效力增加、較短的恢復時間、心血管影響減少、毒性較低、及治療指標較高，其中治療指標是定義為最大可忍受劑量對於有效劑量的比例。

因此，本發明之化合物可用於引發及/或維持全身麻醉、發起及/或維持意識鎮靜伴隨病患自主呼吸、及用於插管、機械換氣病患之引發及/或維持鎮靜。

用於本發明方法所需之活性藥劑的量會隨給藥途徑、病患的年紀及情況、所需麻醉或鎮靜程度而變動，且最終將由其隨侍內科醫生或臨床醫生斟酌。

一般來說，該藥劑可先以起始推注劑量來給藥以產生麻醉或鎮靜，接著再以足夠達到及維持所需麻醉或鎮靜程度的速率來持續輸液該藥劑。或者，本發明之藥劑的持續輸液可用來維持以其他鎮靜助眠劑所引起或引起及維持的麻醉或鎮靜(例如丙泊酚、巴比妥類像是nembutal<sup>®</sup>(戊巴比妥鈉)或Brevital<sup>®</sup>鈉(美索比妥鈉)、或苯並二噁嗪例如valium<sup>®</sup>)。

舉例來說，用於一人類病患知該藥劑的適當推注劑量傳統上會在從約0.1到約50毫克/公斤(mg/kg)之間的範圍內，以約0.5到約20 mg/kg較佳。該輸液速率傳統上是從約5到約5000微克/公斤/分鐘( $\mu\text{g/kg/min}$ )的範圍內，以約10到約2000  $\mu\text{g/kg/min}$ 較佳。

亦可以將本發明之化合物與其他治療劑組合來給藥，像

是，舉例來說，其他鎮靜助眠劑、止痛劑(如類鴉片類像是 $\mu$ -類鴉片拮抗劑雷米芬太尼(remifentanil)、芬坦尼(fentanyl)、蘇芬太尼(sulfentanil)、或阿芬太尼(alfentanil))、或麻藥，像是苯磺酸阿曲庫胺(atracurium besylate)或潘庫溴胺(pancuronium bromide)。因此，本發明之化合物可以視情況再包含其他治療劑，例如鎮靜助眠劑、止痛劑、或麻藥。同樣地，本發明的治療方法亦可視情況包含投予其他治療劑(如鎮靜助眠劑、止痛劑、或麻藥)給該哺乳動物。

當為麻醉劑或鎮定劑之效力可以此技藝中已知之分析法測定(例如美國專利第5,908,869號，或R. James及J. Glen之J. Med. Chem., 23, 1350 (1980))或以下述試驗A之分析法測定。

### 試驗 A

#### 方法

#### 調配品

將受試化合物(例如本發明之代表性化合物)以及該對照化合物普泮尼地調配於(1)10%聚氧乙烯化蓖麻油(cremophor EL)/90% D5W(5%配於蒸餾水之葡聚糖)；(2)10% Liposyn<sup>®</sup> III(靜脈內脂肪乳劑，(每100 mL)含有10 g黃豆油、1.2 g雞蛋磷脂質及25 g甘油)，從Abbott Laboratories, North Chicago, IL可得；及(3)注射劑(10)或(11)(如實例16中所述)及Miglyol<sup>®</sup> 810(辛/癸酸甘油酯)。傳統上，上述調配品(1)適用於推注給藥而調配品(2)或(3)是用於輸液給藥。本發明之化合物及普泮尼地是如下實例1-15中所述來合成

的。調配於黃豆油中的丙泊酚(以 Diprivan<sup>®</sup> 注射乳劑販售)是購自 AstraZeneca(Wilmington, DE)。

#### 推注給藥(大鼠)

將大鼠(成年雄性 Sprague-Dawley)置於透明塑膠籠內並經由尾靜脈注射有興趣之化合物(1或2 mL/kg約超過3秒鐘)。紀錄其麻醉開始(以翻正反射喪失來定義)的時間、麻醉的時間長短(即翻正反射喪失的時間長短)和行為恢復的時間長短(即回復翻正反射後運動失調、鎮靜及/或昏睡的時間長短)。麻醉時間長短是藉由在麻醉開始後將大鼠以背面放置來測量並且利用碼表來紀錄直到翻正反射恢復的時間。麻醉的深度是以觀察其後腳對傷害性捏夾之縮回反射的強度來間歇估計。行為恢復是以肉眼觀察來估計。

#### 推注給藥(天竺鼠)

成年雄性天竺鼠是經由耳靜脈藉推注給藥方式(0.1-0.25 mL體積)來給藥。翻正反射喪失的期間是如上針對大鼠所述的方式來測量。

#### 以輸液給藥(大鼠)

將大鼠(成年雄性 Sprague-Dawley)置於透明塑膠籠內並經由尾靜脈藉推注注射引起麻醉(以一從先前推注實驗而預估之劑量, 0.15-1 mL/kg約超過3秒鐘, 來產生大約2分鐘久的麻醉)。立即於推注給藥後, (以傳統上20、180或300分鐘的期間)經由尾靜脈開始輸液(以該推注劑量/分鐘之一半0.075-0.5 mL/kg/min)。在一些實驗中, 是全程維持該起始輸液速率, 然而在其他實驗, 該速率是依要維持麻醉之

穩定深度的需要而改變(以對於傷害性捏夾之腳掌收回緩和的反應來定義)。接著在輸液完畢後，紀錄其麻醉的時間長短(即翻正反射喪失的時間長短)和行為恢復的時間長短(即回復翻正反射後運動失調、鎮靜及/或昏睡的時間長短)。

結果

推注給藥(大鼠): 吾人測定了在大鼠中對於翻正反射喪失之時間長短的劑量對應曲線，其為由推注注射以結構式(1)製備之受試化合物所造成。為了定量麻醉的效力，已計算該受試化合物產生一平均2分鐘之翻正反射喪失的劑量。圖1比較了本發明之化合物產生平均2分鐘之翻正反射喪失作用的劑量(以mg/kg計)和對照化合物，普泮尼地，所需之劑量。

推注給藥(天竺鼠): 吾人亦在天竺鼠上以相似的方法測試化合物1的效力。化合物1要在天竺鼠上產生2分鐘之翻正反射喪失所需的劑量經計算為8 mg/kg，相較於普泮尼地之劑量為13 mg/kg。

以輸液給藥(大鼠): 吾人測定了對於化合物1及對照化合物丙泊酚和普泮尼地在大鼠中以輸液給藥終止後的恢復時間。於下列表2中其輸液終止後的翻正反射喪失的時間長短(以分鐘計)為輸液時間之作用。

表 2. 輸液終止後之翻正反射喪失的時間(以分鐘計)

|      | 20分鐘輸液   | 3小時輸液    | 5小時輸液    |
|------|----------|----------|----------|
| 丙泊酚  | 30.0±2.9 | 47.8±5.3 | 59.0±1.4 |
| 化合物1 | 1.4±0.1  | 1.7±0.1  | 2.6±1.0  |
| 普泮尼地 | 1.6±0.2  | 1.4±0.1  |          |

圖 2 顯示在大鼠中特定時間長之輸液終止後的總恢復時間(以分鐘計)，如同其翻正反射喪失之時間的總合(如表 2 所示)，及於翻正反射回復後之行為恢復的時間長短。

如上述在大鼠及天竺鼠之動物模式上的資料所證明，受試之本發明的化合物比普泮尼地為更有效的全身麻醉劑，並且比丙泊酚明顯地提供較短的總恢復率，甚至是長時間(5小時)輸液後。此外，該實驗結果之不確定性中，本發明之受試化合物的輸液終止後的翻正反射喪失時間長短是與輸液時間長短無關。

本發明之代表性化合物的體外穩定性可如試驗 B 中所述來測定。

試驗 B

全血樣本來源

將大鼠及天竺鼠的全血樣本(以心臟穿刺取得)收集在含有肝素鈉地真空採血管中。將該樣本置於冰上並於收集當天使用。將從代理商處購得之狗、猴子及人類的全血保持在乾冰上並於收集翌日使用。

代謝作用檢測

將受試化合物，普泮尼地及本發明之代表化合物，添加

於300  $\mu\text{L}$ 之全血樣本中以達到100  $\mu\text{M}$ 之最終濃度。利用加入二倍體積之冰冷的乙醇並震盪混合，立即將其蛋白質沉澱下來。這即定為零時間點。然後在完全相同的300  $\mu\text{L}$ 培養物中，將已添加之全血樣本在37°C培養30秒到60分鐘。在預先決定的時間點時，將600  $\mu\text{L}$ 之冰冷的乙醇加入該混合物中以終止該培養作用。該培養終止後，離心該樣本並且將該上清液在氮氣流下於室溫乾燥。將其殘餘物重新復原在150  $\mu\text{L}$ 的無菌水中然後離心。將一分裝(50  $\mu\text{L}$ )之上清液注入HPLC-UV來分析。

#### HPLC方法

吾人採用一個C<sub>18</sub>，5  $\mu\text{m}$ ，2 x 150 mm I.D (LUNA, Phenomenex)之逆相HPLC管柱並且在以10%乙腈等度跑5分鐘之後用從10%到68%之乙腈梯度超過15分鐘。該流動相部分含有0.1% TFA。該分析是藉在214 nm之UV偵測來監測。

#### 資料分析

在培養物中之受質的濃度是利用內標準物方法以尖峰區域比率來測量，而分解百分比是相對於其零時間的值來測量。

#### 結果

該結構式(I)之受試化合物迅速被代謝為對應之碳酸(結構式(I)其中R<sup>4</sup>=氫)。在試驗A中該酸性代謝物被發現無麻醉劑活性。該結構式(I)化合物變為其酸性代謝物之迅速轉變，及這些酸性代謝物無麻醉劑活性之事實，或許至少部分與所觀察到式(I)化合物之較短及較可預測的恢復率有

關。

現在以下列非限定實例來舉例說明本發明。

### 實例

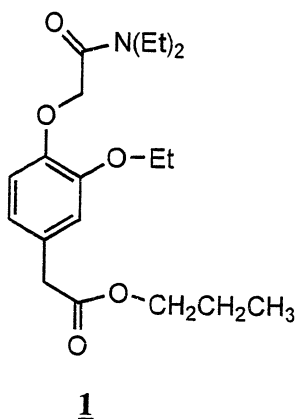
在下列實例中，下列之縮寫是其後所列之意義。任何未定義之縮寫是其一般所接受之意義。除非另外註明，所有的溫度是以攝氏表示。

|       |   |                  |
|-------|---|------------------|
| DMSO  | = | 二甲亞砜             |
| EtOAc | = | 乙酸乙酯             |
| DCM   | = | 二氯甲烷             |
| PPTS  | = | 對-甲苯sulphonate吡啶 |
| DMF   | = | 二甲基甲醯胺           |

通則：除非另外標註，所有試劑、起始原料及溶劑皆是從市面上之供應商購得，例如Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) 及Trans World Chemicals, Inc.(TCI) (Rockville, MD)，並且無進一步純化來使用；反應是在氮氣壓力下進行；反應混合物是以薄層色層分析儀(矽 TLC)、分析式高效能液相色層分析儀(anal. HPLC)、或質譜儀來監測；反應混合物普遍是以矽膠上瞬間管柱色層分析、或以真空蒸餾方式純化；NMR樣本是溶在重氫溶劑中(CD<sub>3</sub>OD、CDCl<sub>3</sub>、或DMSO-d<sub>6</sub>)，而光譜擷取是以一個Varian Gemini 2000設備(300 MHz)利用所列溶劑當作內標準物，除非有另外指示；而質譜儀鑑定是用Perkin Elmer設備(PE SCIEX API 150 EX)以電子噴霧離子化方法(ESMS)來進行。

實例 1. 化合物 1：[4-[(N,N-二乙基胺甲醯基)甲氧]-3-乙氧

## 苯基]乙酸丙酯



在一個 50 mL 配有磁性攪拌棒的圓底燒瓶中，將 3-乙氧-4-羥苯乙酸丙酯 (800 mg, 3.4 mmol, 1.0 equiv.) 溶於無水丙酮 (20 mL)。在  $K_2CO_3$  (705 mg, 5.1 mmol, 1.5 equiv.) 加入該溶液後，接著加入 2-氯-N,N-二乙基乙醯胺 (0.55 mL, 4.0 mmol, 1.2 equiv., 購自 Aldrich)。在劇烈攪拌下，將該懸浮物加熱至迴流並保持在此狀態下 15 小時。待冷卻至室溫後將該反應混合物通過摺疊的濾紙來過濾而殘餘的溶液在負壓下釋出溶劑。將該油狀產物以管柱色層分析法 ( $SiO_2$ , 50% EtOAc/己烷) 純化以生成 630 mg (理論上 53%) 的無色油狀物，其經 HPLC 達純度 99.6%。

TLC(矽, 50% EtOAc/己烷)  $R_f$  0.25;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.90 (3H, t, 丙酯  $CH_3$ ), 1.13 及 1.20 (各 3H, t, N-乙基  $CH_2$ ), 1.43 (3H, t, 乙氧  $CH_3$ ), 1.60-1.67 (2H, m, 丙酯  $CH_2$ ), 3.35-3.46 (4H, m, N-乙基  $CH_2$ ), 3.53 (2H, s,  $OCH_2CO$ ), 4.01-4.11 (4H, m,  $2 \times OCH_2$ ), 4.70 (2H, s,  $ArCH_2CO$ ), 6.75-6.91 (3H, m,  $ArH$ )。  $C_{19}H_{29}NO_5$  之  $m/z$ :  $[M + H^+]$  計算值 352.22; 實測值 352。

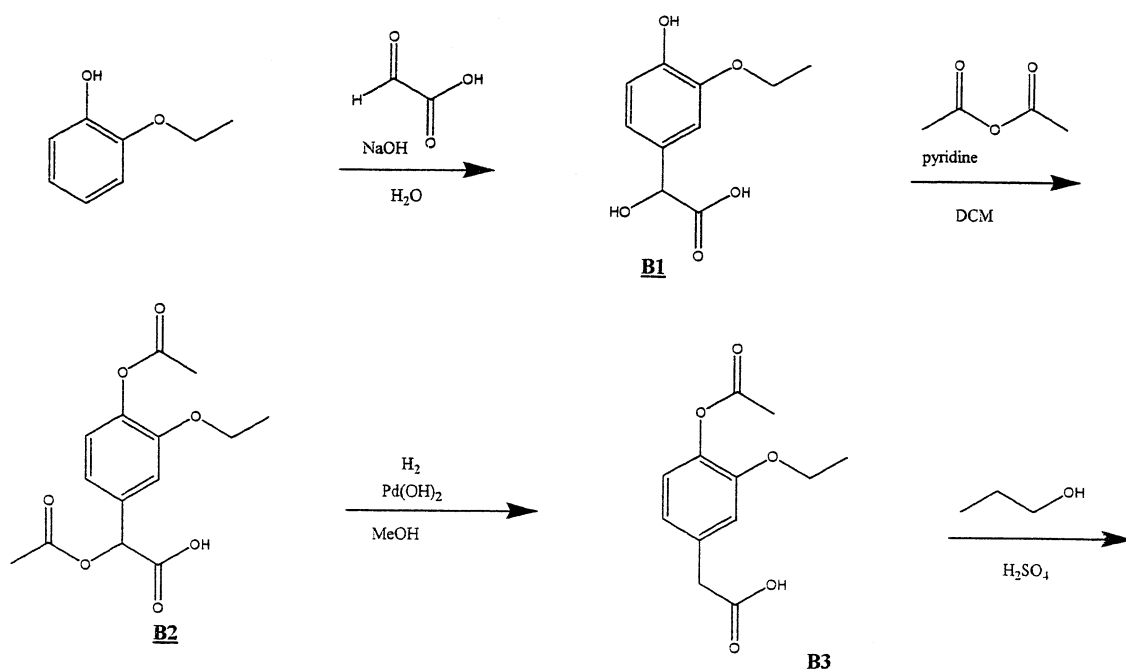
(1) 結構式(IIa)之中間物的製備， $R^1$ =乙基且 $R^4$ =丙基(3-乙氧-4-羥苯乙酸丙酯)

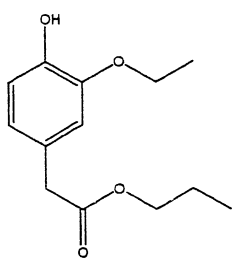
將一個有鐵氟龍旋蓋之30 mL玻璃壓力管配以磁性攪拌棒並裝入3-乙氧-4-羥苯乙酸(2.5 g, 12.7 mmol, 1.0 equiv., 來自Trans World Chemicals)。將1-丙醇(20 mL, 270 mmol, ~20 equiv.)加入並攪拌該混合物至溶解。加入濃縮之硫酸(2滴)。將該管蓋用手旋緊並將該管浸入油浴中。讓該反應以90°C攪拌15小時。之後將該管冷卻至室溫，將其內容物轉移到一個圓底燒瓶並真空蒸餾出其超出的酒精。將殘留的油在乙酸乙酯(50 mL)中去除並以飽和之碳酸氫鈉溶液沖洗。在經硫酸鎂完全脫水及過濾後，其溶劑在負壓下被蒸餾掉以剩下2.6 g (85%產率)之酯化物的淡黃色油狀物。

(2) 結構式(IIa)之中間物的製備， $R^1$ =乙基且 $R^4$ =丙基(3-乙氧-4-羥苯乙酸丙酯)

該標題中間物亦根據下列方程式B而製備成：

方程式B





#### (a) 化合物 B1 之製備

將 2-乙氧酚 (56.6, 0.401 mol, 1 eq.)、乙二醛酸 (50% 水溶液) (41.0 mL, 0.396 mol, 0.99 eq.)、及蒸餾水 (110 mL) 混合。將該混合物在冰浴中冷卻，並經由添加漏斗緩慢加入 10% 的 NaOH 溶液 (32.2 g NaOH 於 300 mL 蒸餾水中, 0.805 mol, 2 eq.)。讓該反應緩慢回溫至室溫，並在 ~18 小時後，以乙酸乙酯沖洗該溶液 (4x 250 mL)，然後用 6 N HCl 酸化直到 pH~3。加入 NaCl 且然後將其產物萃取到乙酸乙酯中 (4x 200 mL)。用鹽水沖洗該有機層，經硫酸鎂完全脫水，且在真空下將溶劑去除後，得到 51.8 g 之 B1 的淡粉紅色固體。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  1.24 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.79 (s, 1H), 5.59 (bs, 1H), 6.67 (q, 2H), 6.86 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 12.35 (bs, 1H)。

#### (b) 化合物 B2 之製備

將化合物 B1 (45.0 g, 0.212 mol, 1 eq.) 溶於 DCM (225 mL)。加入吡啶 (80 mL, 0.989 mol, 6 eq.) 並且在氮氣下將該混合物冷卻於冰浴中。經由添加漏斗緩慢加入醋酸酐 (100 mL, 1.06 mol, 4 eq.)。攪拌該混合物 (~3 小時) 直到反

應完成並接著以二乙基乙醚(500 mL)稀釋及以1 N HCl沖洗(4x 250 mL)。將該混合物萃取至8%碳酸氫鈉溶液中(4x 80 mL)，以6 N HCl酸化至~pH 4，並將該產物萃取至二乙基乙醚中，生成41.1 g之B2的白色固體結晶。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  1.12 (t, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.95 (q, 2H), 5.72 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.12 (s, 1H)。

#### (c) 化合物B3之製備

將化合物B2 (30.9 g, 0.104 mol)溶於甲醇(500 mL)，加入以蒸餾水浸濕的Pd(OH)<sub>2</sub> (5.0 g)，並將該混合物置於30 psi的氫氣下並震盪。48小時後過濾去除Pd(OH)<sub>2</sub>並且在真空下將溶劑去除而得22 g之B3的黃色油狀物。

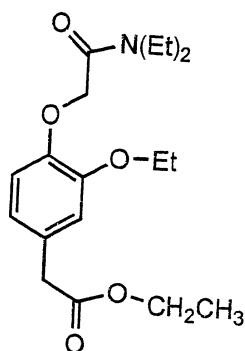
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  1.19 (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.92 (q, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.91 (m, 2H)。

#### (d) 4-羥苯乙酸丙酯之製備

將化合物B3 (1.40 g, 5.87 mmol)溶於超量的1-丙醇(50 mL)，加入濃縮的H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3滴)，並且將該混合物在90°C加熱~18小時。在真空下將1-丙醇的體積減少，然後用二乙基乙醚稀釋該混合物，用飽和的碳酸氫鈉溶液(2x)、蒸餾水(1x)、鹽水(1x)沖洗，經硫酸鎂完全脫水後且溶劑在真空下被去除後，生成4-羥苯乙酸丙酯的黃色油狀物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  0.78 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.48 (q, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.92 (m, 4H), 6.58 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)。

實例 2. 化合物 2: [4-[(N,N-二乙基胺甲醯基)甲氧]-3-乙氧  
苯基]乙酸乙酯

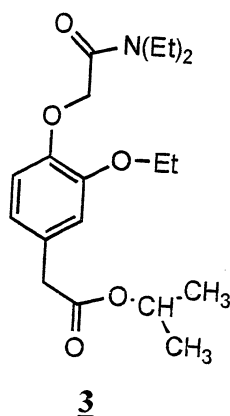


2

利用類似於在實例1中所述的方法，除了在合成中間物中以1-丙醇取代為乙醇外，來製造具 $R^1$ =乙基且 $R^4$ =丙基的結構式(IIa)中間物，可製備得81%產率之該標題化合物無色油狀物，其經HPLC達純度96%。

TLC(矽, 50% EtOAc/己烷)  $R_f$  0.25;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.13-1.22 (6H, m, N-乙基 $CH_3$ ), 1.25 (3H, t, 乙酯 $CH_3$ ), 1.43 (3H, t, 乙氧 $CH_3$ ), 3.38-3.45 (4H, m, N-乙基 $CH_2$ ), 3.52 (2H, s,  $OCH_2CO$ ), 4.05-4.17 (4H, m,  $2 \times OCH_2$ ), 4.71 (2H, s,  $ArCH_2CO$ ), 6.78-6.91 (3H, m,  $ArH$ )。  $C_{18}H_{27}NO_5$ 之 $m/z$ :  $[M + H^+]$ 計算值338.20; 實測值338。

實例 3. 化合物 3: [4-[(N,N-二乙基胺甲醯基)甲氧]-3-乙氧  
苯基]乙酸異丙酯



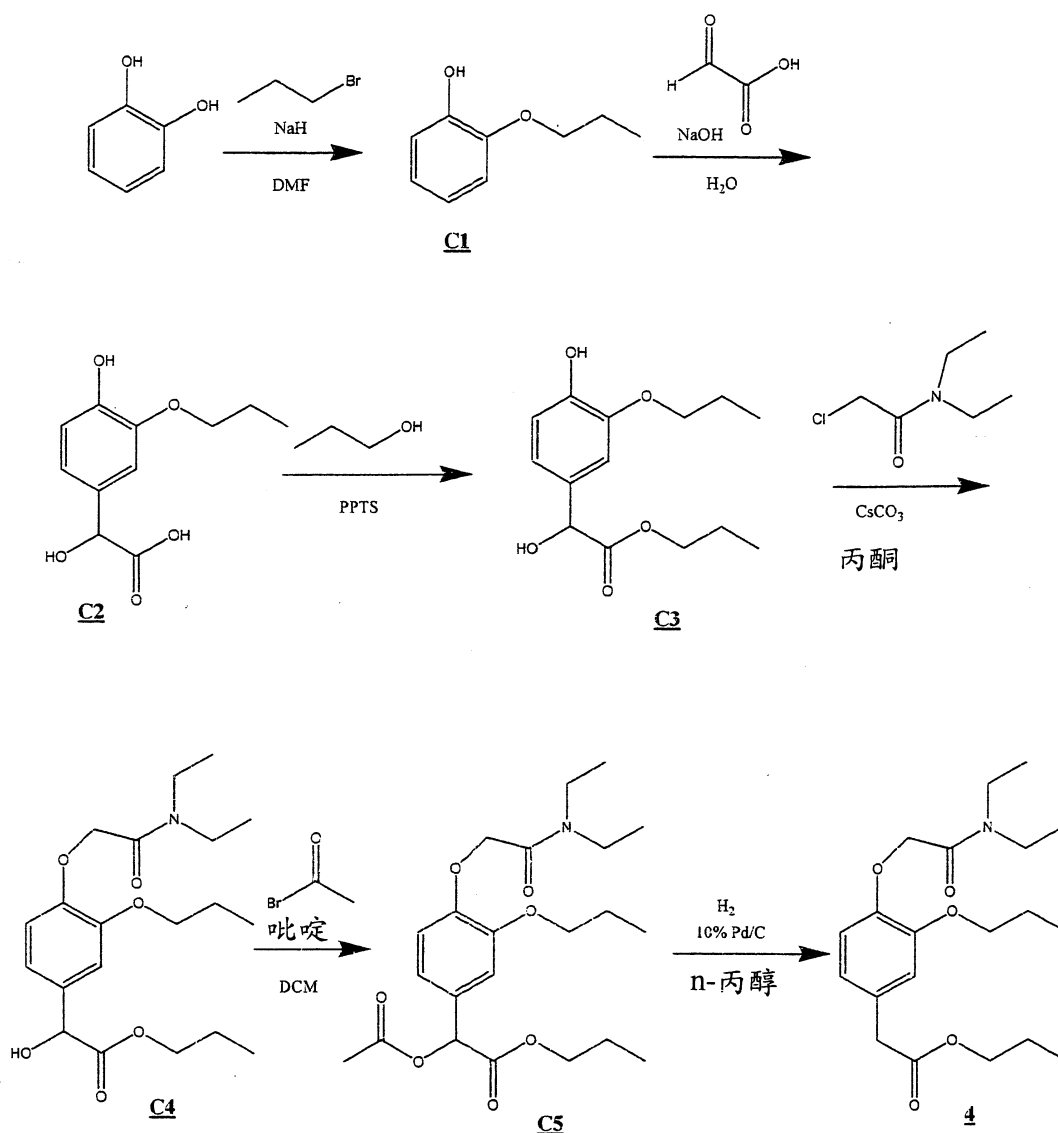
利用類似於在實例1中所述的方法，除了在合成中間物中以1-丙醇取代為異丙醇以製造具 $R^1$ =乙基且 $R^4$ =異丙基的結構式(IIa)中間物，可製備得63%產率之該標題化合物無色油狀物，其經HPLC達純度99%。

TLC(矽, 50% EtOAc/己烷)  $R_f$  0.25 ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.06-1.19 (6H, m, N-乙基 $CH_3$ ), 1.14及1.16 (2x3H, 2s, 異丙酯 $CH_3$ ), 1.36 (3H, t, 乙氧 $CH_3$ ), 3.30-3.36 (4H, m, N-乙基 $CH_2$ ), 3.42 (2H, s,  $OCH_2CO$ ), 3.98-4.03 (2H, m,  $OCH_2$ ), 4.64 (2H, s,  $ArCH_2CO$ ), 4.90-4.98 (1H, m, CH), 6.71-6.84 (3H, m, ArH)。  $C_{19}H_{29}NO_5$ 之 $m/z$ :  $[M + H^+]$ 計算值352.22 ; 實測值352。

實例4A. 化合物4: [4-[(N,N-二乙基胺甲醯基)甲氧]-3-丙氧苯基]乙酸丙酯

化合物4是根據下列方程式C來製備

## 方程式 C

(1) 化合物 C1 (結構式 (IV)  $\text{R}^1 = \text{丙基}$ ) 之製備

將鄰苯二酚 (81.0 g, 0.74 mol) 在  $\text{DMF}$  (1.5 mL) 中的溶液製備在一個配有上方攪拌的 3 L 燒瓶中並在冰浴中冷卻。將  $\text{NaH}$  (60% 在油中) (29 g, 0.73 mol) 緩慢的加入該溶液，一旦其完全反應後 (約最後添加後 1 小時) 便加入 1-溴丙烷 (72 mL, 0.74 mol)。將該反應混合物攪拌隔夜並使其緩慢回溫至室溫。

將該反應混合物倒入一個含有二乙基乙醚的分液漏斗中，以水沖洗(3x)然後萃取至1 N NaOH (3x)，將其水溶液部份以6 N HCl酸化至pH~1並且將其產物萃取至DCM(3x)。該DCM經鹽水沖洗(1x)，硫酸鎂完全脫水，及在真空下去除其溶劑後得到一紅色油狀物。將該油狀物通過一6"矽膠栓來純化，以10%乙酸乙酯/己烷沖洗，及在真空下去除其溶劑後得到26.8 g之C1的無色油狀物。

### (2) 化合物 C2(結構式(V)R<sup>1</sup>=丙基)之製備

將一10% NaOH (128 mL, 0.320 mol)溶液加入冷卻在冰浴中的C1(26.8 g, 0.176 mol)與己二醛酸(50%於水中之溶液)(17.6 mL, 0.160 mol)的混合物。將該反應混合物攪拌隔夜並使其緩慢回溫至室溫。~15小時後加入150 mL的蒸餾水以溶化該混合物並且將該反應在室溫下再度攪拌隔夜。

將該反應混合物以乙酸乙酯沖洗(4x)，將其水溶液部份以冰醋酸酸化直到pH~3並且將其產物萃取至乙酸乙酯(3x)。將該乙酸乙酯以鹽水沖洗，硫酸鎂完全脫水，及在真空下去除其溶劑後得到12 g之C2的白色固體。

### (3) 化合物 C3 (結構式(IIb)R<sup>1</sup>與R<sup>4</sup>=丙基)之製備

將PPTS (0.47 g, 1.87 mmol)加入一個C2(3.27 g, 1.44 mmol)溶在超量之1-丙醇(90 mL)的溶液中。將該溶液在50°C加熱隔夜。

在真空下將1-丙醇的體積減少，用乙酸乙酯稀釋並以1 N HCl(3x)、飽和碳酸氫鈉溶液(3x)、及鹽水(1x)沖洗，及硫酸鎂完全脫水。在真空下將該溶劑去除而該混合物以管柱色

層分析法純化後得到 1.7 g 之 C3 的無色油狀物。

(4) 化合物 C4(結構式 (III)  $R^1$  與  $R^4$ =丙基,  $R^2$  與  $R^3$ =乙基)之製備

將碳酸鉀 (10 g, 30.7 mmol) 加入一個 C3 (1.70 g, 6.36 mmol) 溶在丙酮 (100 mL) 的溶液中。攪拌 10 分鐘後, 加入 2-氯-N,N-二乙基乙醯胺 (0.95 mL, 6.91 mmol) 並且將該混合物在 60°C 加熱隔夜。

當該反應完成, 將該碳酸鉀濾掉並且在真空下去除其溶劑, 該混合物以管柱色層分析法純化後得到 0.82 g 之 C4 的無色油狀物。

(5) 化合物 C5之製備

將乙醯溴 (0.21 mL, 2.84 mmol) 加入冷卻在冰浴中之 C4 (0.512 g, 1.40 mmol) 溶在 DCM (50 mL) 及吡啶 (0.35 mL, 4.33 mmol) 的溶液中。將該反應混合物攪拌隔夜並使其緩慢回溫至室溫。

將該混合物倒入二乙基乙醚中並以 1 N HCl (3x)、飽和碳酸氫鈉溶液 (3x)、蒸餾水 (1x)、及鹽水 (1x) 沖洗, 然後以硫酸鎂完全脫水以及在真空下將該溶劑去除而得 0.517 g 之 C5 的粉紅色油狀物。

6) 化合物 4之合成

在一個 C5 (0.167 g, 0.394 mmol) 配於 1-丙醇 (25 mL) 的溶液中, 加入以 1-丙醇浸濕之 10% Pd/C (20 mg), 並且於 28 psi 氫氣下作用。1 小時後將該 Pd/C 移除並用另一份以 1-丙醇浸濕之 10% Pd/C (20 mg) 替換, 並且於 28 psi 氫氣下再度作用 3

小時。將Pd/C過濾移除及在真空下除去其溶劑，然後將該混合物以管柱色層分析法純化以得90 mg之4的無色油狀物。

或者，化合物4可以如下列實例來製備。

實例 4B. 化合物4：[4-[(N,N-二乙基胺甲鹽基)甲氧]-3-丙氧苯基]乙酸丙酯

(1) 化合物 C1(結構式(IV)R<sup>1</sup>=丙基)之製備

在一鄰苯二酚(100.1 g, 0.91 mol)溶於丙酮(1 L)的溶液中邊劇烈攪拌邊緩慢加入碳酸鉀(125.1 g, 0.91 mol)；將1-溴丙烷(90.0 mL, 0.92 mol)加入同時加熱且使該混合物迴流隔夜。

一旦該混合物冷卻至室溫且該碳酸鉀已濾除後，在真空下將其溶劑移除。其產物然後以二乙基乙醚稀釋，用蒸餾水沖洗(4x)，然後萃取至1 N NaOH。收集該水溶液並以6 N HCl酸化至pH~1且將其產物萃取至二乙基乙醚中，以硫酸鎂完全脫水及在真空下去除其溶劑。將該油狀物通過一6"矽膠栓來純化，以10%乙酸乙酯/己烷沖洗，及在真空下去除其溶劑後得到45 g (0.30 mol, 32%產率)之C1的純白色固體。

TLC(矽, 20% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.67; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 0.90 (t, 3H), 1.64 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 6.61-6.81 (m, 4H), 8.70 (s, 1H)。

(2) 化合物 C2(結構式(V) R<sup>1</sup>=丙基)之製備

在一冷卻在冰浴中配於1 L蒸餾水中之C1(100 g, 0.657

mol)與己二醛酸(50%於水中之溶液)(67 mL, 0.648 mol)的混合物中，透過加注漏斗緩慢加入10% NaOH的溶液(52 g NaOH配於500 mL去離子水中，1.30 mol)。將該反應混合物攪拌隔夜同時緩慢回溫至室溫。

將該反應混合物以乙酸乙酯沖洗(4x)，收集其水溶液部份並且以6 N HCl酸化直到pH~3，然後將其產物萃取至乙酸乙酯(3x)。將該乙酸乙酯以鹽水沖洗，硫酸鎂完全脫水，及在真空下去除其溶劑後得到70 g(0.31 mol, 47%產率)的C2淺粉紅色固體。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 300 MHz):  $\delta$  0.90 (t, 3H), 1.64 (q, 2H), 3.79 (t, 2H), 4.79 (s, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.63-6.71 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 12.3 (bs, 1H)。

### (3) 化合物C3(結構式(IIb)R<sup>1</sup>與R<sup>4</sup>=丙基)之製備

將PPTS(7.5 g, 29.8 mmol)加入一個C2(70 g, 0.289 mol)溶在超量之1-丙醇(550 mL)的溶液中並且在50°C加熱隔夜。

在真空下將1-丙醇的體積減少，然後用乙酸乙酯稀釋並以1 N HCl(3x)、飽和碳酸氫鈉溶液(3x)、及鹽水(1x)沖洗，然後以硫酸鎂完全脫水。在真空下將該溶劑去除然後將該混合物以管柱色層分析法純化以得到55 g(0.20 mol, 71%產率)的C3純白色固體。

TLC(矽, 50% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.56;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 300 MHz):  $\delta$  0.69 (t, 3H), 0.86 (t, 3H), 1.43 (q, 2H), 1.64 (q, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.89 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 6.63-6.69 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 8.80 (s, 1H)。

(4) 化合物 C4(結構式(III)R<sup>1</sup>與R<sup>4</sup>=丙基，R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>=乙基)之製備

將碳酸鉀(95 g, 0.69 mol)緩慢加入一個C3(85 g, 0.32 mol)溶在丙酮(500 mL)的溶液中。然後將該混合物加熱至60°C，攪拌1小時後加入2-氯-N,N-二乙基乙醯胺(43.5 mL, 0.32 mol)並且將該反應混合物在60°C加熱48小時。

當該反應完成後將該碳酸鉀濾掉並且在真空下去除其溶劑，將該混合物以管柱色層分析法純化以得到50 g(0.13 mol, 46%產率)之C4的無色油狀物。

TLC(矽, 50% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.18; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 0.70 (t, 3H), 0.87-0.96 (m, 6H), 1.03-1.09 (m, 3H), 1.44 (q, 2H), 1.64 (q, 2H), 3.17-3.26 (m, 4H), 3.82 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.95 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.92 (s, 1H)。

(5) 化合物 C5之製備

在冷卻在冰浴中之C4(50 g, 0.13 mol)溶於DCM(600 mL)及吡啶(30 mL, 0.37 mol)的溶液中，加入乙醯溴(20 mL, 0.27 mol)。將該反應混合物攪拌隔夜並同時緩慢回溫至室溫。

在真空下將其溶劑減少，然後以二乙基乙醚稀釋，並以1N HCl(5x)、飽和碳酸氫鈉溶液(4x)、及鹽水(1x)沖洗，然後以硫酸鎂完全脫水。將其溶劑在真空下去除以得一黃色油狀物，然後其以管柱色層分析法純化以得到50 g(0.12 mol, 91%產率)之C5的黃色油狀物。

TLC(矽, 50% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.31; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,

300 MHz):  $\delta$  0.70 (t, 3H), 0.87-0.96 (m, 6H), 1.03-1.09 (m, 3H), 1.44 (q, 2H), 1.64 (q, 2H), 2.02 (s, 3H), 3.17-3.26 (m, 4H), 3.84 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.99 (s, 1H)。

#### (6) 化合物4之合成

在一個C5(50 g, 0.12 mol)配於1-丙醇(200 mL)中的溶液中，加入以1-丙醇浸濕之10% Pd/C(5 g)，並且於32 psi氬氣下震盪作用48小時。將該Pd/C移除並用另一份以1-丙醇浸濕之10% Pd/C(2 g)替換，並且於30 psi氬氣下再度震盪作用4小時。透過一微孔濾膜將Pd/C過濾去除並且在真空下除去其溶劑，然後將其產物以管柱色層分析法純化以得38 g (0.10 mol, 87%產率)之4的無色油狀物。

TLC(矽, 50% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.41;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  0.78 (t, 3H), 0.86-0.96 (m, 6H), 1.06 (t, 3H), 1.49 (q, 2H), 1.64 (q, 2H), 3.17-3.26 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.65-6.79 (m, 2H), 6.80 (s, 1H)。HPLC (RP, 10-70% 乙腈/水, 跑6分鐘, 214 nm) 維持時間4.75分鐘, 經HPLC純度100%。

實例5. 化合物5: [4-[(N,N-二丙基胺甲醯基)甲氧]-3-乙氧苯基]乙酸乙酯

利用實例2的方法，用2-氯-N,N-二丙基乙醯胺取代2-氯-N,N-二乙基乙醯胺，來製備化合物5(54%產率)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  0.69-0.80 (m, 6H), 1.09 (t, 3H), 1.24 (t 3H), 1.37-1.47 (m, 4H), 3.09-3.17 (m, 4H), 3.46

(s, 2H), 3.90-4.02 (m, 4H), 4.66 (s, 2H), 6.65 (m, 2H), 6.78 (s, 1H)。HPLC (RP, 30-90%乙腈/水, 跑6分鐘, 214 nm)維持時間3.20分鐘, 經HPLC純度97%。

實例 6. 化合物 6: [4-[(N,N-二丙基胺甲鹽基)甲氧]-3-乙氧苯基]乙酸丙酯

利用實例1的方法, 用2-氯-N,N-二丙基乙鹽胺取代2-氯-N,N-二乙基乙鹽胺, 來製備化合物 6(51%產率)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 300 MHz): $\delta$  0.81-0.91 (m, 9H), 1.36 (t, 3H), 1.46-1.66 (m, 6H), 3.20-3.29 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.99-4.07 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 6.77 (m, 2H), 6.91 (s, 1H)。HPLC (RP, 30-90%乙腈/水, 跑6分鐘, 214 nm)維持時間3.57分鐘, 經HPLC純度100%。

實例 7. 化合物 7: [4-[(N-乙基-N-甲基胺甲鹽基)甲氧]-3-乙氧苯基]乙酸丙酯

利用實例1的方法, 用2-氯-N-乙基-N-甲基乙鹽胺取代2-氯-N,N-二乙基乙鹽胺, 來製備化合物 7(88%產率)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 300 MHz): $\delta$  0.89 (t, 3H), 1.28 (dt, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.60 (q, 2H), 2.92 (d, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.99-4.07 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 6.79 (m, 2H), 6.91 (s, 1H)。HPLC (RP, 30-90%乙腈/水, 跑6分鐘, 214 nm)維持時間2.45分鐘, 經HPLC純度99%。

實例 8. 化合物 8: [4-[(N-乙基-N-丙基胺甲鹽基)甲氧]-3-乙氧苯基]乙酸乙酯

利用實例2的方法, 用2-氯-N-乙基-N-丙基乙鹽胺取代2-

氯-N,N-二乙基乙醯胺，來製備化合物8 (64%產率)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 300 MHz):  $\delta$  0.88 (m, 3H), 1.05 (t, 15H), 1.21 (m, 4.5H), 1.36 (t, 3H), 1.47-1.65 (m, 2H), 3.21-3.41 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 4.00-4.14 (m, 4H), 4.77 (d, 2H), 6.77 (m, 2H), 6.90 (s, 1H)。HPLC (RP, 30-90%乙腈/水，跑6分鐘，214 nm)維持時間2.81分鐘，經HPLC純度95%。

實例9. 化合物9：[4-[(N-乙基-N-丙基胺甲醯基)甲氧]-3-乙氧苯基]乙酸丙酯

利用實例1的方法，用2-氯-N-乙基-N-丙基乙醯胺取代2-氯-N,N-二乙基乙醯胺，來製備化合物9 (92%產率)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 300 MHz):  $\delta$  0.89 (m, 6H), 1.12 (dt, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.47-0.167 (m, 4H), 3.21-3.39 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 4.77 (d, 2H), 6.79 (m, 2H), 6.91 (s, 1H)。HPLC (RP, 30-90%乙腈/水，跑6分鐘，214 nm)維持時間2.95分鐘，經HPLC純度100%。

實例10. 化合物10：[4-[(N,N-二甲基胺甲醯基)甲氧]-3-丙氧苯基]乙酸丙酯

(1) 2-[4-[(N,N-二甲基胺甲醯基)甲氧]-3-丙氧苯基]-2-羥基乙酸丙酯(10-D)之製備

利用實例4B次項(4)的方法，以反應物化合物C (2.49 g, 9.28 mmol)、丙酮(60 mL)、碳酸鉀(2.55 g, 18.5 mmol)、及N,N-二甲基乙醯胺(1.42 g, 11.5 mmol)，來製備化合物10-D (1.4 g)。

TLC(矽, 50% EtOAc/己烷)  $R_f$  0.11;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ ,

300 MHz): $\delta$  0.71 (t, 3H), 0.89 (t, 3H), 1.44 (q, 2H), 1.65 (q, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.80-3.91 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 4.95 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.91 (s, 1H)。

(2) 2-[4-[(N,N-二甲基胺甲鹽基)甲氧]-3-丙氧苯基]-2-乙鹽  
氧乙酸丙酯(10-E)之製備

利用實例4B次項(5)的方法，以反應物化合物 10-D(1.4 g, 3.96 mmol)、DCM(100 mL)、吡啶(1.0 mL, 12.4 mmol)、及乙鹽溴(0.55 mL, 7.44 mmol)，來製備化合物 10-E(1.4 g)。

TLC(矽, 50% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.20; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): $\delta$  0.71 (t, 3H), 0.89 (t, 3H), 1.44 (q, 2H), 1.65 (q, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.95 (d, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.95 (s, 1H)。

(3) 化合物 10 之合成

依據實例4B次項(6)的方法用氫氣處理化合物 10-E，便將化合物 10 製備為白色固體(0.80 g, 2.37 mmol)。

TLC(矽, 50% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.17; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): $\delta$  0.71 (t, 3H), 0.89 (t, 3H), 1.44 (q, 2H), 1.65 (q, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.79 (s, 1H)。  
HPLC (RP, 10-70% 乙腈/水, 跑6分鐘, 214 nm)維持時間4.23分鐘，經HPLC純度99.2%。

實例 11. 化合物 11: [4-[(N-乙基-N-丙基胺甲鹽基)甲氧]-3-

丙氧苯基]乙酸丙酯

(1) 2-[4-[(N-乙基-N-丙基胺甲鹽基)甲氧]-3-丙氧苯基]-2-羥基乙酸丙酯(11-D)之製備

利用實例4B次項(4)的方法，以反應物化合物 C(2.43 g, 9.06 mmol)、丙酮(60 mL)、碳酸鉀(2.50 g, 18.1 mmol)、及2-環-N-乙基-N-丙基乙鹽胺(1.94 g, 11.9 mmol)，來製備化合物 11-D (1.75 g)。

TLC (矽, 50% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.28; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 0.67-0.79 (m, 6H), 0.87-0.99 (m, 3H), 1.00-1.07 (m, 3H), 1.40-1.47 (m, 4H), 1.65 (q, 2H), 3.11-3.31 (m, 4H), 3.82 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.94 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.92 (s, 1H)。

(2) 2-[4-[(N-乙基-N-丙基胺甲鹽基)甲氧]-3-丙氧苯基]-2-乙鹽氧乙酸丙酯(11-E)之製備

利用實例4B次項(5)的方法，以反應物化合物 11-D(1.70 g, 4.29 mmol)、DCM(100 mL)、吡啶(1.0 mL, 12.4 mmol)、及乙鹽溴(0.60 mL, 4.77 mmol)，來製備化合物 11-E(2.0 g)。

TLC (矽, 50% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.49; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 0.67-0.79 (m, 6H), 0.87-0.92 (m, 3H), 1.00-1.07 (m, 3H), 1.43-1.46 (m, 4H), 1.65 (q, 2H), 2.03 (s, 3H), 3.11-3.31 (m, 4H), 3.83 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.72 (d, 2H), 5.72 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.92 (s, 1H)。

(3) 化合物11之合成

依據實例4B次項(6)的方法用氫氣處理化合物 11-E，便將

化合物 11 製備為無色油狀物 (0.95 g, 2.50 mmol)。

TLC (矽, 50% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.49; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 0.70-0.80 (m, 6H), 0.87-0.95 (m, 4.5H), 1.05 (t, 1.5H), 1.45-1.52 (m, 4H), 1.52-1.65 (m, 2H), 3.11-3.27 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.64 (d, 2H), 6.64-6.67 (q, 2H), 6.79 (s, 1H)。HPLC (RP, 10-70% 乙腈/水, 跑6分鐘, 214 nm) 維持時間 5.26分鐘, 經 HPLC 純度 100%。

實例 12. 化合物 12: [4-[(N,N-二丙基胺甲鹽基)甲氧]-3-丙氧苯基]乙酸丙酯

(1) 2-[4-[(N,N-二丙基胺甲鹽基)甲氧]-3-丙氧苯基]-2-羥基乙酸丙酯 (12-D) 之製備

利用實例 4B 次項 (4) 的方法, 以反應物化合物 C (2.27 g, 8.46 mmol)、丙酮 (60 mL)、碳酸鉀 (2.50 g, 18.1 mmol)、及 2-環-N,N-二丙基乙鹽胺 (1.65 g, 9.29 mmol), 來製備化合物 12-D (1.0 g)。

TLC (矽, 50% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.36; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 0.67-0.79 (m, 6H), 0.87-0.92 (m, 3H), 1.43-1.46 (m, 4H), 1.65 (q, 2H), 2.03 (s, 3H), 3.11-3.31 (m, 4H), 3.81 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.94 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.91 (s, 1H)。

(2) 2-[4-[(N,N-二丙基胺甲鹽基)甲氧]-3-丙氧苯基]-2-乙鹽氧乙酸丙酯 (12-E) 之製備

利用實例 4B 次項 (5) 的方法, 以反應物化合物 12-D (1.70 g, 4.29 mmol)、DCM (100 mL)、吡啶 (1.0 mL, 12.4 mmol)、

及乙醯溴(0.60 mL, 4.77 mmol), 來製備化合物 12-E (1.0 g)。

TLC (矽, 50% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.57; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 0.67-0.79 (m, 6H), 0.90 (t, 3H), 1.43-1.48 (m, 4H), 1.65 (q, 2H), 2.03 (s, 3H), 3.11-3.31 (m, 4H), 3.83 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.72 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.96 (s, 1H)。

### (3) 化合物 12 之合成

依據實例 4B 次項 (6) 的方法用氫氣處理化合物 12-E, 便將化合物 12 製備為無色油狀物 (0.80 g, 2.03 mmol)。

TLC (矽, 50% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.63; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 0.69-0.80 (m, 9H), 0.89 (t, 3H), 1.36-1.51 (m, 2H), 1.64 (q, 2H), 3.08-3.17 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.64-6.69 (m, 2H), 6.79 (s, 1H)。HPLC (RP, 10-70% 乙腈/水, 跑 6 分鐘, 214 nm) 維持時間 5.45 分鐘, 經 HPLC 純度 100%。

實例 13. 化合物 13: [4-[(N-乙基-N-甲基胺甲醯基)甲氧]-3-丙氧苯基]乙酸丙酯

### (1) 2-[4-[(N-乙基-N-甲基胺甲醯基)甲氧]-3-丙氧苯基]-2-羥基乙酸丙酯 (13-D) 之製備

利用實例 4B 次項 (4) 的方法, 以反應物化合物 C (2.26 g, 8.42 mmol)、丙酮 (60 mL)、碳酸鉀 (2.50 g, 18.1 mmol)、及 2-環-N-乙基-N-甲基乙醯胺 (1.26 g, 9.29 mmol), 來製備化合物 13-D (1.6 g)。

TLC (矽, 50% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.16; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,

300 MHz): $\delta$  0.71 (t, 3H), 0.91 (q, 4.5H), 1.06 (t, 1.5H), 1.45 (q, 2H), 1.65 (q, 2H), 2.80 (d, 3H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.95 (d, 1H), 5.73 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.96 (s, 1H)。

(2) 2-[4-[N-乙基-N-甲基胺甲鹽基]甲氧]-3-丙氧苯基]-2-乙鹽氧乙酸丙酯(13-E)之製備

利用實例4B次項(5)的方法，以反應物化合物 13-D(1.60 g, 4.35 mmol)、DCM(100 mL)、吡啶(1.0 mL, 12.4 mmol)、及乙鹽溴(0.60 mL, 4.77 mmol)，來製備化合物 13-E (1.9 g)。

TLC (矽, 50% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.25; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): $\delta$  0.71 (t, 3H), 0.91 (q, 4.5H), 1.06 (t, 1.5H), 1.45 (q, 2H), 1.65 (q, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.80 (d, 3H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.96 (s, 1H)。

(3) 化合物 13 之合成

依據實例4B次項(6)的方法用氫氣處理化合物 13-E，便將化合物 13 製備為無色油狀物(1.5 g, 4.27 mmol)。

TLC (矽, 50% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.28; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): $\delta$  0.78 (t, 3H), 0.90 (m, 4.5H), 1.05 (t, 1.5H), 1.48 (q, 2H), 1.64 (q, 2H), 2.80 (d, 3H), 3.20-3.28 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.65-6.69 (m, 2H), 6.79 (s, 1H)。HPLC (RP, 10-70% 乙腈/水, 跑6分鐘, 214 nm) 維持時間4.47分鐘，經HPLC純度99%。

實例 14. 化合物 14: [4-[(N-乙基-N-丙基胺甲鹽基)甲氧]-3-

### 丙氧苯基]乙酸乙酯

將化合物 11 (0.201 g, 0.510 mmol) 溶於 (1:1) 之 MeOH : 去離子水 (10 mL) 中使其鹼化。同時將該混合物浸入冰浴中，加入 0.1 N NaOH (5.1 mL, 0.51 mmol) 並隔夜攪拌該混合物，以去離子水稀釋及用 DCM 沖洗。該水溶液部分用 1 N HCl 使其酸化，並將該產物萃取至 DCM 中，及用硫酸鎂完全脫水。在真空下將溶劑去除。

將該酸性產物重新溶於乙醇 (20 mL)，加入硫酸 (2 滴) 並且將該混合物隔夜加熱至 110°C。在真空下將溶劑去除而然後將該產物以管柱色層分析法純化，以得到無色油狀之化合物 14 (170 mg, 0.465 mmol)。

TLC (矽, 50% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.59; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.82 (q, 3H), 0.94-1.20 (m, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 3.22 (d, 2H), 3.34 (q, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.07 (q, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.76 (s, 12H), 6.81 (d, 1H)。HPLC (RP, 10-70% 乙腈/水, 跑 6 分鐘, 214 nm) 維持時間 4.88 分鐘, 經 HPLC 純度 95%。

實例 15. 對照化合物普泮尼地: [4-[(N,N-二乙基胺甲鹽基) 甲氧]-3-甲氧苯基]乙酸丙酯

#### (1) 3-甲氧-4-羥基苯基乙酸丙酯 (15-A) 之製備

將 4-羥基-3-甲氧苯乙醇 (Sigma-Aldrich) 溶於無水丙醇中。在此溶液中加入 ~5 滴的濃硫酸並且將該溶液在壓力管中以 100°C 加熱 3-5 小時。當反應完全後，在負壓下除去該 1-丙醇，將所得之油狀物用乙酸乙酯稀釋並且用飽和的碳

酸氫鈉溶液、蒸餾水、然後用鹽水沖洗。將該溶液經硫酸鎂完全脫水及過濾並且在負壓下將其溶劑去除，得到幾乎定量之產率的紅色油狀 15-A。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  0.77 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 1.47 (2H, q,  $\text{CH}_2$ ), 3.44 (2H, s,  $\text{ArCH}_2\text{CO}$ ), 3.65 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (2H, t,  $\text{OCH}_2$ ), 6.60 (2H, m,  $\text{ArH}$ ), 6.73 (1H, s,  $\text{ArH}$ ), 8.79 (1H, s,  $\text{ArOH}$ )。

(2) [4-[(N,N-二乙基胺甲醯基)甲氧]-3-丙氧苯基]乙酸丙酯之製備

將3-甲氧-4-羥基苯基乙酸丙酯(15-A)溶於丙酮中。在該溶液中，加入2當量之 $\text{K}_2\text{CO}_3$ ，接著是1.2當量之2-環-N,N-二乙基乙醯胺。在劇烈攪拌下，將該懸浮物加熱至迴流( $60^\circ\text{C}$ )~15小時。待冷卻至室溫後將該反應混合物過濾並且在負壓下將殘留的溶劑去除，得到95%產率之深黃色油狀物。將該油狀產物經矽管柱色層分析以產生該標題化合物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  0.78 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 0.94 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 1.05 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 1.49 (2H, q,  $\text{CH}_2$ ), 3.20 (4H, m, N-乙基 $\text{CH}_2$ ), 3.49 (2H, s,  $\text{ArCH}_2\text{CO}$ ), 3.66 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (2H, t,  $\text{OCH}_2$ ), 4.63 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{CO}$ ), 6.72 (2H, m,  $\text{ArH}$ ), 6.80 (1H, s,  $\text{ArH}$ )。

實例 16. 下列為舉例說明代表性之醫藥劑型，其包含本發明之化合物"化合物X"

| <u>(i) 注射品 1</u> | <u>wt%</u> |
|------------------|------------|
| '化合物X'           | 2.0        |

|             |        |
|-------------|--------|
| 黃豆油         | 10.0   |
| 雞蛋磷脂質       | 1.2    |
| 甘油          | 2.25   |
| 二水合乙二胺四乙酸二鈉 | 0.0055 |
| 氫氧化鈉        | 適量     |
| 注射用水        | 到 100  |

(ii) 注射品 2wt%

|             |        |
|-------------|--------|
| '化合物 X'     | 1.0    |
| 黃豆油         | 5.0    |
| 分餾之椰子油      | 5.0    |
| 雞蛋磷脂質       | 1.2    |
| 甘油          | 2.25   |
| 二水合乙二胺四乙酸二鈉 | 0.0055 |
| 氫氧化鈉        | 適量     |
| 注射用水        | 到 100  |

(iii) 注射品 3wt%

|         |          |
|---------|----------|
| '化合物 X' | 1.0% w/v |
| N-甲基吡咯酮 | 30% w/v  |
| 丙二醇     | 40% w/v  |

注射用水

(iv) 注射品 4wt%

|         |          |
|---------|----------|
| '化合物 X' | 2.0% w/v |
| N-甲基吡咯酮 | 30% w/v  |
| 丙二醇     | 40% w/v  |

注射用水

(v) 注射品 5 wt%

'化合物 X' 1.0

黃豆油 1.0-3.0

卵磷脂 1.2

甘油 2.25

氫氧化鈉 適量

注射用水 到 100

(vi) 注射品 6 wt%

'化合物 X' 1.0% w/v

黃豆油 10.0% w/v

紅花油 10.0% w/v

雞蛋磷脂質 1.2% w/v

甘油 2.5% w/v

氫氧化鈉 適量

注射用水

(vii) 注射品 7 wt%

'化合物 X' 1.0% w/v

黃豆油 10.0% w/v

雞蛋磷脂質 1.2% w/v

甘油 2.5% w/v

氫氧化鈉 適量

注射用水

(viii) 注射品 8 wt%

|            |           |
|------------|-----------|
| '化合物 X'    | 1.0% w/v  |
| 黃豆油        | 30% w/v   |
| 來自蛋黃之磷脂醯膽鹼 | 1.2% w/v  |
| 甘油         | 1.67% w/v |
| 氫氧化鈉       | 適量        |

注射用水

(ix) 注射品 9

wt%

|           |           |
|-----------|-----------|
| '化合物 X'   | 4.0% w/v  |
| 黃豆油       | 20% w/v   |
| 卵磷脂       | 2.4% w/v  |
| 甘油        | 2.5% w/v  |
| 油酸        | 0.03% w/v |
| 0.1N 氫氧化鈉 | 適量至 pH 8  |

注射用水

(x) 注射品 10

wt%

|          |           |
|----------|-----------|
| '化合物 X'  | 10.0% w/v |
| 辛/癸三酸甘油酯 | 10.0% w/v |
| 雞蛋磷脂質    | 1.2% w/v  |
| 甘油       | 2.5% w/v  |
| 氫氧化鈉     | 適量        |

注射用水

(xi) 注射品 11

wt%

|          |           |
|----------|-----------|
| '化合物 X'  | 5.0% w/v  |
| 辛/癸三酸甘油酯 | 15.0% w/v |

|       |          |
|-------|----------|
| 雞蛋磷脂質 | 1.2% w/v |
| 甘油    | 2.5% w/v |
| 氫氧化鈉  | 適量       |
| 注射用水  |          |

|                     |               |
|---------------------|---------------|
| <u>(xii) 注射品 12</u> | <u>wt%</u>    |
| '化合物 X'             | 10% w/v       |
| Miglyol® 810        | 5.0-10.0% w/v |
| 蛋黃磷脂質               | 0.5-1.0% w/v  |
| DMPG                | 0.1% w/v      |
| 甘油                  | 2.25% w/v     |
| 氫氧化鈉                | 適量            |
| 注射用水                |               |

上述之調配品可以經在該醫藥技藝中已廣為習知的傳統方法來獲得。例如，依據注射品9之化合物1的調配品可以下述方法來製備。

將一L- $\alpha$ -磷脂醯膽鹼60% (卵磷脂) (2.40 g)、甘油(98%) (2.50 g) (二者皆來自Sigma-Aldrich)、油酸(99%) (0.03 g) (Fluka-Sigma-Aldrich, Buchs, Switzerland)與去離子水(71.1 g)的混合物以60°C加熱直到完全溶解成一不透明溶液。當該溶液仍然溫熱時藉添加0.1 N NaOH將其pH值調整至pH 8。將化合物1 (4.0 g)與黃豆油(Sigma-Aldrich) (20.0 g)之混合物加熱至60°C直到二者互溶，然後加到第一項混合物中。將該溶液在60°C短暫攪拌然後換至燒杯內並用一Polytron組織均質機以最大速度攪拌5分鐘來提供為一預混

的溶液。

將一微射流均質機(Microfluidics Corp., Newton, MA, 型號110S)先用異丙醇，然後用去離子水沖洗。用最小量的預混溶液來起動該微射流均質機。將該微射流均質機的儲藏槽注滿該預混溶液，並且該溶液以最大壓力(~12000-15000 psi)循環通過該混合槽30秒。將最初~10滴的微射流均質溶液收集並丟棄，然後將接下來所有的部分收集在一玻璃容器中。

所有的公開案、專利、及專利申請案皆以引用方式併入本文中，如同個別以引用方式併入。本發明已引用各種特定且較佳之具體實施例及技術來加以說明。然而，吾人應了解可能會有許多變異及修改然而仍然是保持在本發明的精神及範圍內。

#### 圖式簡單說明

圖1比較本發明之化合物在大鼠中產生平均2分鐘之翻正反射喪失作用的劑量(以mg/kg計)和先前技藝之化合物普泮尼地所需之劑量。

圖2比較本發明之化合物1於大鼠中在20分鐘、3小時、及5小時之輸液結束後的總恢復時間(以分鐘計)和先前技藝之化合物普泮尼地及丙泊酚之輸液結束後的總恢復時間。

**伍、中文發明摘要：**

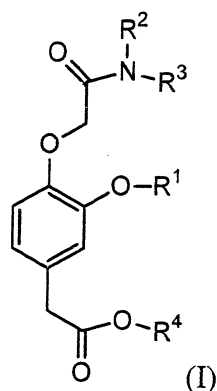
本發明係提供適用於在哺乳動物引發或維持全身麻醉或鎮靜之化合物、組合物及方法。

**陸、英文發明摘要：**

The invention provides compounds compositions and methods useful for inducing or maintaining general anesthesia or sedation in mammals.

## 拾、申請專利範圍：

1. 一種結構式(I)的化合物，



其中

$R^1$ 是由 $(C_2-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、 $(C_2-C_6)$ 炔基、 $(C_3-C_6)$ 環烷 $(C_1-C_6)$ 烷基、苯基、及苯甲基組成之群中所選出；

$R^2$ 及 $R^3$ 是分別由 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、及 $(C_2-C_6)$ 炔基組成之群中所選出，或是 $R^2$ 及 $R^3$ 連同其所連接的氮原子形成一個具有5到7個原子之雜環；而

$R^4$ 是由 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、及 $(C_2-C_6)$ 炔基組成之群中所選出；

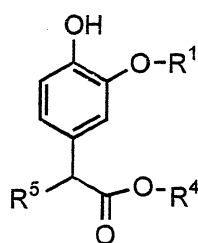
其限制條件為 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中碳原子數目的總和大於7。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^1$ 是由 $(C_2-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、及 $(C_2-C_6)$ 炔基組成之群中所選出。
3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^1$ 是由 $(C_3-C_6)$ 環烷基、苯基、及苯甲基組成之群中所選出。
4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^1$ 是 $(C_2-C_4)$ 烷基。

5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中 $R^1$ 是乙基或丙基。
6. 如申請專利範圍第1-5項中任一項之化合物，其中 $R^2$ 是由 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_2-C_4)$ 烯基、及 $(C_2-C_4)$ 炔基組成之群中所選出。
7. 如申請專利範圍第1-5項中任一項之化合物，其中 $R^2$ 是 $(C_1-C_4)$ 烷基。
8. 如申請專利範圍第1-5項中任一項之化合物，其中 $R^3$ 是由 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_2-C_4)$ 烯基、及 $(C_2-C_4)$ 炔基組成之群中所選出。
9. 如申請專利範圍第1-5項中任一項之化合物，其中 $R^3$ 是 $(C_1-C_4)$ 烷基。
10. 如申請專利範圍第1-5項中任一項之化合物，其中 $R^4$ 是由 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_2-C_4)$ 烯基、及 $(C_2-C_4)$ 炔基組成之群中所選出。
11. 如申請專利範圍第1-5項中任一項之化合物，其中 $R^4$ 是 $(C_1-C_4)$ 烷基。
12. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中在 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中碳原子數目的總和範圍是從8到15。
13. 如申請專利範圍第12項之化合物，其中 $R^1$ 是 $(C_2-C_4)$ 烷基； $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 分別為 $(C_1-C_4)$ 烷基；且在 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中碳原子數目的總和範圍是從8到12。
14. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中 $R^1$ 是乙基或丙基； $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 分別由下列組成之群中所選出，其包括甲基、乙基、及丙基；且在 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中碳原子數目的

總和範圍是從8到11。

15. 如申請專利範圍第14項之化合物，其中在 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 中碳原子數目的總和是9、10、或11。
16. 如申請專利範圍第14項之化合物，其中 $R^2$ 及 $R^3$ 各為乙基而 $R^4$ 為丙基。
17. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為[4-[(N,N-二乙基胺甲鹽基)甲氧]-3-乙氧苯基]乙酸丙酯。
18. 一種結構式(II)的化合物：



(II)

其中

$R^1$ 是由 $(C_2-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、 $(C_2-C_6)$ 炔基、 $(C_3-C_6)$ 環烷 $(C_1-C_6)$ 烷基、苯基、及苯甲基組成之群中所選出；

$R^4$ 是由 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_2-C_6)$ 烯基、及 $(C_2-C_6)$ 炔基組成之群中所選出；而

$R^5$ 是氫或羥基。

19. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第1-5項或第12-17項中之任一項之化合物及醫藥可接受之載劑。
20. 如申請專利範圍第19項之組合物，其尚包含由另一鎮靜助眠劑、止痛劑、及麻藥組成之群中所選出的治療劑。
21. 如申請專利範圍第19項之組合物，其尚包含止痛劑。

22. 如申請專利範圍第21項之組合物，其中該止痛劑為類鴉片。
23. 如申請專利範圍第1-5項或第12-17項中任一項所述之化合物，其係用於醫療上。
24. 一種如申請專利範圍第1-5項或第12-17項中任一項所述之化合物的用途，用來製備一種可用於在哺乳動物引發或維持麻醉或鎮靜的藥品。
25. 如申請專利範圍第24項之用途，其中該藥品尚包含由另一種鎮靜助眠劑、止痛劑、及麻藥組成之群中所選出之治療藥劑。
26. 如申請專利範圍第24項之用途，其中該藥品尚包含止痛劑。
27. 如申請專利範圍第26項之用途，其中該止痛劑是類鴉片。

拾壹、圖式：

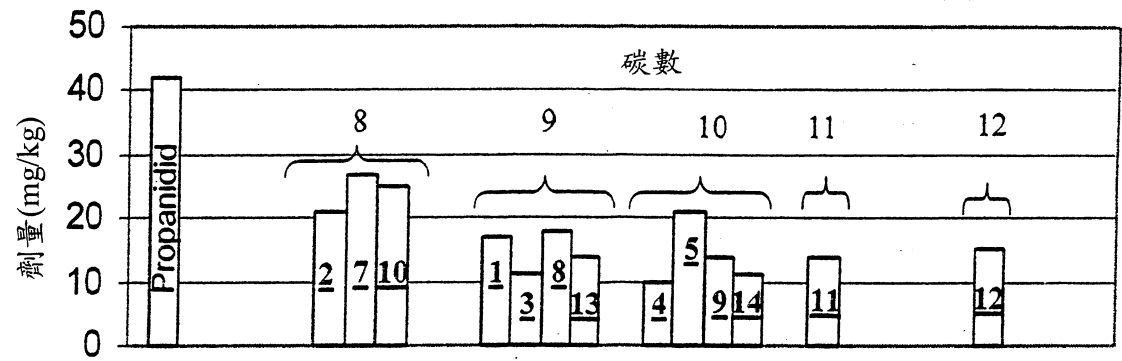


圖1

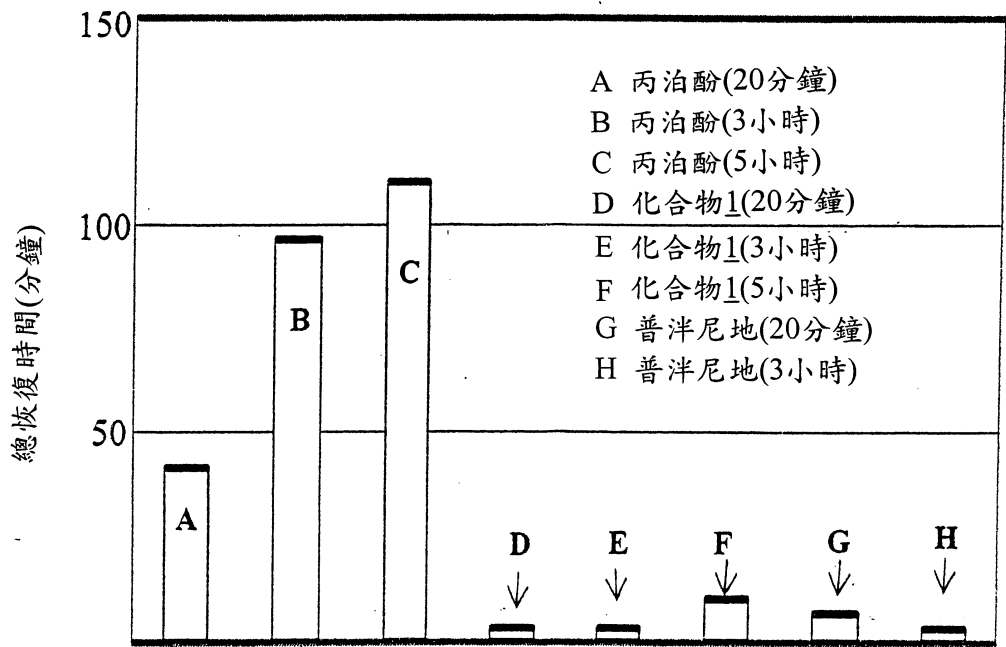


圖2

**柒、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 ( 2 ) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

