

發新

85年11月8日 修正  
補充

申請日期	83. 06. 16
案 號	83105454
類 別	C07D 21/00, A61K 31/135

A4  
C4

修正頁(85年11月)

438774

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	含苯烷胺之降膽固醇用醫藥組合物及新穎之苯烷胺
	英 文	"PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR LOWERING CHOLESTEROL CONTAINING PHENALKYLAMINES AND CERTAIN NOVEL PHENALKYLAMINES"
二、發明 創作人	姓 名	1. 強尼斯·艾比 2. 菲利普·魁瑞 3. 希尼斯·裘里登 4. 歐利維·莫瑞
	國 籍	1.-3. 瑞士 4. 法國
	住、居所	1. 瑞士巴塞市瓦爾街13號 2. 瑞士巴塞市鮑菲得街30號 3. 瑞士伯菲登市史曲勒街5號 4. 法國黑根翰市維吉尼斯路2號
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞士商赫孚孟拉羅股份公司
	國 籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士貝士勞市格蘭山查街124號
	代 表 人 姓 名	1. 菲杜林·克勞士納 2. 羅蘭·包爾

請請委員囑示，本案修正後是否變更原實質內容

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

瑞士	國(地區)	申請專利, 申請日期:	案號:	, <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權
瑞七		1993.7.14	2107/93	
		1994.4.28	1320/94	

有關微生物已寄存於：, 寄存日期：, 寄存號碼：

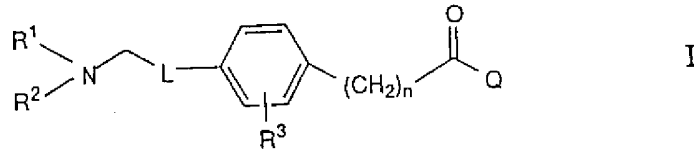
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 ( 1 )

本發明係有關下式之化合物



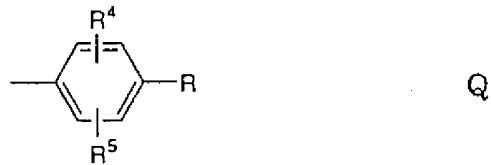
其中

R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>中之一係C<sub>1-7</sub>-烷基及另一係C<sub>1-7</sub>-烷基或C<sub>2-6</sub>-烯基甲基，

L係C<sub>1-11</sub>-伸烷基或C<sub>2-11</sub>-伸烯基，視情況經O原子與苯基鏈結，或L係1,4-伸苯基，

n=0，或當L含O原子時，n=0或1；

Q係C<sub>1-7</sub>-烷基、C<sub>2-10</sub>-烯基或下式Q'之基團：



R係H、鹵素，CF<sub>3</sub>、CN或NO<sub>2</sub>，

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>係H、C<sub>1-4</sub>-烷基或鹵素及

R<sup>5</sup>係H，或當R係H時，係H或鹵素，

及其在醫藥上可接受酸加成鹽對製造降膽固醇藥劑之用途。

再者，本發明係有關屬於式I之新穎化合物，如以下：

4-[[6-(烯丙基甲基胺基)己基]氧]-3-氯二苯基酮，

4-[[6-(烯丙基甲基胺基)己基]氧]-3,4'-二溴二苯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( 2 )

酮，

4-[[4-(烯丙基甲基胺基)-2-丁烯基]氧]-3,4'-二溴二  
苯基酮，

3-氯-4'-碘-4-[[6-(烯丙基甲基胺基)己基]氧]-二苯基  
酮，

4'-溴-3-氯-4-[[6-(烯丙基甲基胺基)己基]氧]-二苯基  
酮，

2,4-[[4-(二甲基胺基)-2-丁烯基]氧]-3,4'-二溴二苯  
基酮，

4-[[4-(二甲基胺基)-2-丁烯基]氧]-3-氯二苯基酮，

4'-溴-3-氯-4-[[6-(二甲基胺基)己基]氧]-二苯基酮，

3,4-二氯苯基4'-[(二甲基胺基)甲基]-4-聯苯基酮，

4'-[(烯丙基甲基胺基)甲基]-4-聯苯基3,4-二氯苯基酮

(RS)-4'-[(二甲基胺基)甲基]-4-聯苯基2,6-二甲基-5-庚  
烯基酮，

對溴苯基2-氯-4'-[(二甲基胺基)甲基]-4-聯苯基酮，

4'-[(二甲基胺基)甲基]-4-聯苯基丙基酮，

[4-[6-(烯丙基甲基胺基)-己氧基]苯基]-(4-溴苯基)-  
甲酮，

[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁氧基]苯基]-(4-溴苯基)-  
甲酮，

[4-[6-(烯丙基甲基胺基)-己氧基]-3-氟苯基]-(4-溴苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( 3 )

基)-甲酮，

[4-[6-(烯丙基甲基胺基)-己氧基]-2-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮，

(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-(4-三氟甲基苯基)-甲酮，

(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮，

(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-5-甲基-己-1-酮，

(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-(4-碘苯基)-甲酮，

(E)-1-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-5-甲基-己-1-酮，

(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-苯甲腈，

(E)-4-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-苯甲腈，

(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-(2,6-二氟苯基)-甲酮，

(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-5-甲基-己-4-烯-1-酮，

(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-2-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮，

(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( 4 )

(4-氟苯基)-甲酮，

(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-6-甲基-庚-5-烯-2-酮，

(E)-2-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-1-(4-溴苯基)-乙酮，

(E)-2-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-1-(4-溴苯基)乙酮，

(E)-(4-溴苯基)-[4-[4-(乙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-甲酮，

4'-[(烯丙基甲基胺基)甲基]-2-氯-4-聯苯基對-溴苯基酮，

4'-[(烯丙基甲基胺基)甲基]-4-聯苯基-4-甲基-3-戊烯基酮。

"烷基"和"伸烷基"名詞表示分別具1和2個游離價之直鏈或分支之飽和烴殘基，分別如甲基、乙基、丙基，異丁基和第三丁基及伸甲基、五伸甲基和六伸甲基。"烯基"和"伸烯基"表示分別具1和2個游離價之直鏈或分支烴，其具1個雙鍵，分別如乙烯基和丙烯基及伸丙烯基。

化合物 I 與無機和有機酸如 HCl、HBr、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、NH<sub>3</sub>、檸檬酸、醋酸，琥珀酸，延胡索酸、酒石酸、甲磺酸和對甲磺酸之鹽可考慮為在醫藥上可接受酸加成鹽。

較佳之式 I 之化合物係該等，其中 n=0 及 R<sup>5</sup> 係 H。

其他較佳之式 I 之化合物係該等，其中

a) R<sup>1</sup> 係甲基和 R<sup>2</sup> 係甲基，乙基，丙基或烯丙基和 / 或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( 5 )

- b) L係  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 基團，特別地反式， $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6\text{O}-$ 或1,4-伸苯基和 / 或
- c)  $\text{R}^3$ 係 H、Br、Cl、F或  $\text{CH}_3$ 和 / 或
- d) Q係丙基，戊基，異己基、4-甲基-3-戊烯基或2,6-二甲基-5-庚烯基或
- e) Q係 Q'基團，其中 R係 H、Br、Cl、F、I、 $\text{CF}_3$ 、CN或  $\text{NO}_2$ 和 / 或  $\text{R}^4$ 係 H、Br、Cl、F或  $\text{CH}_3$ 和 / 或  $\text{R}^5$ 係 H或 F。

特別佳者係式 I 之化合物，其中

- a) L係  $\text{C}_{5-11}$ -伸烷基或  $\text{C}_{5-11}$ -伸烷氧基，特別地  $-(\text{CH}_2)_6-$ 或  $-(\text{CH}_2)_5\text{O}-$ ； $\text{C}_{3-11}$ 伸烯氧基，特別地  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 或1,4-伸苯基和 / 或
- b)  $\text{R}^3$ 係 H或鹵素和 / 或
- c) Q係  $\text{C}_{2-10}$ -烯基，特別地4-甲基-3-戊烯基；或 Q'基團，其中 R係 CN、 $\text{NO}_2$ 或鹵素，特別地 Br、Cl或 F及  $\text{R}^4$ 係 H或 Cl，

特別地該等，其中

- a)  $\text{R}^1$ 係甲基和  $\text{R}^2$ 係甲基或烯丙基和 / 或
- b) L係  $-(\text{CH}_2)_5\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 或1,4-伸苯基和 / 或
- c)  $\text{R}^3$ 係 H或 F和 / 或
- d) Q係4-甲基-3-戊烯基或 Q'基團，其中 R係 Br、Cl、CN或  $\text{NO}_2$ ， $\text{R}^4$ 係 Cl和  $\text{R}^5$ 係 H。

較佳之化合物之實例係

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( 6 )

反-4-[[4-(烯丙基甲基胺基)-2-丁烯基]氧]-4'-溴二  
苯基酮，

反-4-[[4-(烯丙基甲基胺基)-2-丁烯基]氧]-4'-硝基  
二苯基酮，

對-[[4'-[(烯丙基甲基胺基)甲基]-4-聯苯基]羰基]-苯  
甲腈，

2-氯-4-硝基苯基4'-[(二甲基胺基)甲基]-4-聯苯基酮

反-4-[[4-(烯丙基甲基胺基)-2-丁烯基]氧]-2',4'-二  
氯二苯基酮，

[4-[6-(烯丙基甲基胺基)-己氧基]-苯基]-(4-溴苯基  
)-甲酮，

[4-[6-(烯丙基甲基胺基)-己氧基]-3-氟苯基]-(4-溴苯  
基)-甲酮，

[4-[6-(烯丙基甲基胺基)-己氧基]-2-氟苯基]-(4-溴苯  
基)-甲酮，

(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基  
]-[4-溴苯基]-甲酮，

(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基  
]-5-甲基-己-4-烯-1-酮，

(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-2-氟苯  
基]-(4-溴苯基)-甲酮。

式 I 之化合物和其鹽可如在美國專利第 5106878、  
5137920 和 5177067 號中所述地製備。該等在專利中並未特

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



五、發明說明 ( 7 )

異地命名之化合物係本發明之目的物。如此之新穎化合物之製備係在如下實施例中描述。

化合物 I 和其鹽具降膽固醇活性及於是可特別地用於造成大多數心血管疾病之膽固醇過多症和動脈硬化症之控制或預防。

M. Krieger (Anal. Biochem. 135, 1983, 383-391) 之由 D.L. Brasaemle 和 Attie A.D. (Biotechniques 6, 1988, 418-419) 修飾之實驗係進行以展現式 I 之化合物和其鹽之降膽固醇活性。膽固醇合成抑制劑以保護 CHO-K1 細胞 (自中國倉鼠之卵巢細胞) 對抗多烯抗生素兩性素 B (amphotericin B) 之細胞毒性作用之特性係在此實驗中應用。膽固醇合成之抑制以活細胞之保護表示且再者，此保護以與未治療細胞之治療下之殘存細胞數表示。在以下表中在毫微莫耳濃度 / 升單位下之  $EC_{50}$  值係在 50% 細胞殘存時之濃度。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

表 A	式 I, (R <sup>1</sup> =甲基)				EC <sub>50</sub>
化合物號	R <sup>2</sup>	L	R <sup>3</sup>	Q	nM/l
1	烯丙基	CH=CHCH <sub>2</sub> O	H	4-溴苯基	0.015
2	烯丙基	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-氟基苯基	0.015
3	烯丙基	CH=CHCH <sub>2</sub> O	H	4-硝基苯基	0.032
4	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-氯-4-硝基苯基	0.046
5	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-硝基苯基	0.049
6	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-氟基苯基	0.066
7	烯丙基	CH=CHCH <sub>2</sub> O	H	2,4-二氯苯基	0.077
8	烯丙基	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-硝基苯基	0.078
9	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-溴苯基	0.21
10	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-溴-4-氯苯基	0.26
11	CH <sub>3</sub>	CH=CHCH <sub>2</sub> O	H	2,4-二氯苯基	0.42
12	烯丙基	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-溴苯基	0.43
13	CH <sub>3</sub>	CH=CHCH <sub>2</sub> O	H	4-溴苯基	0.62
14	烯丙基	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-氯-4-硝基苯基	0.66
15	烯丙基	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	H	4-硝基苯基	0.71
16	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2,4-二溴苯基	0.71
17	烯丙基	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-碘苯基	0.72
18	烯丙基	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-溴-4-氯苯基	0.73
19	烯丙基	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-CH <sub>3</sub>	4-溴苯基	0.80

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

20	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-甲基-3-戊烯基	0.80
21	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-氟苯基	0.90
22	烯丙基	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	H	2,4-二氯苯基	0.91
23	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2,4-二氯苯基	0.93
24	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2,6-二甲基-5-戊烯基	1.09
25	CH <sub>3</sub>	CH=CHCH <sub>2</sub> O	3-Br	4-溴苯基	1.28
26	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	戊基	1.30
27	烯丙基	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2,4-二溴苯基	1.45
28	烯丙基	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	H	4-氟苯基	1.50
29	烯丙基	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	3,4-二氯苯基	1.60
30	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	3-Cl	4-溴苯基	1.70
31	烯丙基	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	H	4-氟基苯基	1.98
32	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-碘苯基	2.30
33	烯丙基	CH=CHCH <sub>2</sub> O	3-Br	4-溴苯基	2.50
34	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	3,4-二氯苯基	2.80
35	烯丙基	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	3-Cl	4-碘苯基	2.90
36	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Cl	4-溴苯基	2.90
37	烯丙基	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	3-Br	4-溴苯基	3.20
38	烯丙基	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	3-Cl	4-溴苯基	3.20
39	烯丙基	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	4-溴苯基	3.50
40	CH <sub>3</sub>	CH=CHCH <sub>2</sub> O	H	4-硝基苯基	3.50
41	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	H	4-氟苯基	3.60
42	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	苯基	4.10
43	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	H	4-硝基苯基	4.20

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( 10 )

44	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	H	4-氟基苯基	4.30
45	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	2-CH <sub>3</sub>	苯基	4.30
46	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-甲基苯基	4.30
47	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	丙基	4.40
48	烯丙基	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-氟苯基	4.86
49	烯丙基	(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> O	3-Cl	苯基	5.60
50	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-CH <sub>3</sub>	4-溴苯基	5.60
51	烯丙基	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-CH <sub>3</sub>	苯基	5.80
52	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> O	H	苯基	5.90
53	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2,4-二氟苯基	6.00
54	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	苯基	7.20
55	CH <sub>3</sub>	CH=CHCH <sub>2</sub> O	3-Cl	苯基	7.60

4.00毫微莫耳濃度 / 升之 EC<sub>50</sub>值係在以上對 2,4-二氟苯基 4'-[(烯丙基甲基胺基)甲基]-4-聯苯基酮氫氫鹽之實驗中測定。

類似於在 J. Biol. Chem. 256 (1981), 11923-11931 中所述實驗之程序係對進一步展現式 I 之化合物和其鹽之降膽固醇活性進行。因此，膽固醇合成在人肝癌細胞 (Hep G2) 中之抑制在基於平行誘導 LDL 受體之刺激下測定。該等細胞置於微滴盤中且以膽固醇合成抑制劑處理。LDL 受體之濃度由 ELISA 方法測量，且以 C7-LDL 抗體作為初級抗體。在其後表 B 中在毫微莫耳濃度 / 升單位下之 EC<sub>50</sub> 值相對應於膽固醇合成抑制劑之濃度，其與控制組 (即未處理細胞) 相較下增加受體 50% 之活性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明(11)

表 B		式 I (R <sup>1</sup> = 甲基)					EC <sub>50</sub>
化合物 號	R <sup>2</sup>	L	R <sup>3</sup>	Q	n	nM/l	
1	烯丙基	CH=CHCH <sub>2</sub> O	H	4-溴苯基	0	50	
2	烯丙基	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-氟基苯基	0	43	
3	烯丙基	CH=CHCH <sub>2</sub> O	H	4-硝基苯基	0	63	
4	CH <sub>3</sub>	1,4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-Cl-4-NO <sub>2</sub> -苯基	0	153	
7	烯丙基	CH=CHCH <sub>2</sub> O	H	2,4-(Cl)-苯基	0	82	
實例號							
9a	烯丙基	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	H	4-溴苯基	0	51	
9c	烯丙基	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	3-F	4-溴苯基	0	203	
9d	烯丙基	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O	2-F	4-溴苯基	0	57	
9f	烯丙基	CH=CHCH <sub>2</sub> O	3-F	4-溴苯基	0	10	

五、發明說明 ( 12 )

9g	烯丙基	$CH=CHCH_2O$	H	異己基	0	177
9h	烯丙基	$CH=CHCH_2O$	H	4-碘苯基	0	94
9j	烯丙基	$CH=CHCH_2O$	3-F	4,5-二氟基苯基	0	19
9l	烯丙基	$CH=CHCH_2O$	3-F	2,6-(F) <sub>2</sub> -苯基		220
9m	烯丙基	$CH=CHCH_2O$	H	4-甲基-3-戊烯基	0	34
9n	烯丙基	$CH=CHCH_2O$	2-F	4-溴苯基	0	133
9p	烯丙基	$CH=CHCH_2O$	3-F	4-甲基-3-戊烯基	1	98
9r	烯丙基	$CH=CHCH_2O$	H	4-碘苯基	1	222
9s	$C_2H_5$	$CH=CHCH_2O$	H	4-溴苯基	0	122

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 13 )

在以上表 A 和 B 中取代基  $R^3$  之 2 或 3 位置分別與在式 I 中存在之  $-(CH_2)_nC(O)Q$  基團之鄰和間位置相對應。

該等化合物之毒性係低，例如化合物第 20 號具在小鼠中 1250-2500 毫克 / 公斤每 05 之  $LD_{50}$ 。

化合物 I 和其鹽可在醫藥製備物中作為活性組成份。該等醫藥製備物係以例如錠，塗布錠，糖衣藥丸、硬和軟明膠囊、溶液，乳化液或懸浮液之形式口服施藥。活性組成份可與在醫藥上惰性之無機或有機載體混合，以製造如此之製備物。乳糖、玉米澱粉、滑石、硬脂酸或其鹽可作為例如錠、塗布錠，糖衣藥丸及硬明膠囊之載體。對軟明膠囊合適之載體係例如植物油、脂或脂；依活性組成份之本質而言，然而通常在軟明膠囊之情形下不需要載體。對製造溶液和糖漿之合適載體係例如水、蔗糖，轉化糖及葡萄糖。醫藥製備物亦可含防腐劑、溶化劑、安定劑，濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、香味劑、對改變滲透壓之鹽、緩衝劑、塗布劑或抗氧化劑。其亦可含其他在治療上有價值之物質。

如前所述地，含式 I 之化合物或其在醫藥上可接受之鹽之降膽固醇藥劑亦係本發明之目的物，正如一種對製造如此之藥劑之方法，其包括將 1 或多種該等活性組成份及，若需要時，1 或多種其他在治療上有價值之物質併入蓋倫施藥形式。如前所述地，該等活性組成份用以控制或預防如膽固醇過多症和動脈硬化症之病症。施用劑量可在廣限量內變動及當然將在各特別情形下適於個別之需求。一般

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( )

85年11月8日 修正  
補充

而言，約 2 毫克至約 2 克，較佳地約 10 至約 100 毫克之每日施用劑量將足夠於口服施藥之情形。每日施用劑量可例如與食物在 1、2 或 3 個單一劑量下服用。

先前未知之式 I 之化合物製備係在以下實施例中描述。

實施例 1

100 毫升 10% 氫氧化鈉水溶液加入 34.5 克二溴己烷、9.9 克 3-氯-4-羥基二苯基酮和 1.6 克溴化四丁基銨於 100 毫升二氯甲烷之溶液。異質液在室溫下攪拌過夜。有機層經分開、於硫酸鈉中脫水及蒸發。藉殘渣於矽膠中以己烷/乙酸乙酯 7:3 之層析法，可得 m.p. 58°C 之 4-[(6-溴己基)氧]-3-氯二苯基酮。

所得之 3.0 克二苯基酮於 30 毫升乙醇之溶液與 16 毫升 33% N-烯丙基甲基胺於乙醇之溶液在壓力管內加熱至 90°C 1.5 小時。在冷卻後，混合液倒入水中及以乙酸乙酯萃取 3 次。有機層於硫酸鈉中脫水，經蒸發及殘渣於中性氧化鋁中以己烷/乙酸乙酯 (7:3) 層析。如此可得 4-[[6-(烯丙基甲基胺基)己基]氧]-3-氯二苯基酮，其氫氯鹽之 m.p. 為 133°C。

實施例 2

類似於實施例 1，

- a) 自 3,4'-二溴-4-羥基二苯基酮，經由 m.p. 97°C 之 4-[(6-溴己基)氧]-3,4'-二溴二苯基酮可得 4-[[6-(烯丙

(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 )

甲基胺基)己基]氧]-3,4'-二溴二苯基酮，其氫氣鹽之 m.p. 為 126-127°C，

- b) 自 3,4'-二溴-4-羥基二苯基酮和反 1,4-二溴丁烯經 4-[(4-溴-2-丁烯基)氧]-3,4'-二溴二苯基酮可得 4-[[4-(烯丙基甲基胺基)-2-丁烯基]-3,4'-二溴二苯基酮，其氫氣鹽之 m.p. 為 115-116°C，
- c) 自 3-氯-4'-碘-4-羥基二苯基酮和 1,6-二溴己烷經 3-氯-4'-碘-4-[[6-(溴己基)氧]二苯基酮可得 3-氯-4'-碘-4-[[6-(烯丙基甲基胺基)己基]氧]二苯基酮，其轉化成氫氣鹽，MS: m/e 511 (M<sup>+</sup>, 2.4%)、484 (2%)、482 (4%)、231 (2.5%)、154 (3.3%)、84 (100%)，
- d) 經 4'-溴-3-氯-4-[[6-(溴己基)氧]二苯基酮 (實施例 3c) 可得 4'-溴-3-氯-4-[[6-(烯丙基甲基胺基)己基]氧]二苯基酮，其轉化成氫氣鹽，MS: m/e 465 (M<sup>+</sup>, 2%)、463 (1.5%)、436 (4%)、434 (3%)、155 (3%)、154 (4%)、84 (100%)。

實施例 3

類似於實施例 1，

- a) 經 4-[(4-溴-2-丁烯基)氧]-3,4'-二溴二苯基酮 (實施例 2b)，使用二甲基胺代替 N-烯丙基甲基胺，可得 2,4-[[4-(二甲基胺基)-2-丁烯基]氧]-3,4'-二溴二苯基酮，其轉化成氫氣鹽，m.p. 166-167°C，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( 16 )

- b) 自 3-氯-4-羥基二苯基酮和 1,4-二溴丁烯經 4-[(4-溴-2-丁烯基)氧]-3-氯二苯基酮, m.p. 96-97°C 可得 4-[[4-二甲基胺基)-2-丁烯基]氧]-3-氯二苯基酮, 其轉化成氫氣鹽, m.p. 195°C,
- c) 自 4'-溴-3-氯-4-羥基二苯基酮和 1,6-二溴己烷經 4'-溴-3-氯-4-[(6-溴己基)氧]二苯基酮可得 4'-溴-3-氯-4-[[6-(二甲基胺基)己基]氧]二苯基酮, 其轉化成氫氣鹽, MS: m/e 402 (M<sup>+</sup>-Cl, 0.2%)、185 (1.3%)、183 (1.6%)、155 (2%)、128 (4%)、58 (100%)。

實施例 4

- a) 35 毫升硝基苯在冰浴中冷卻及然後連續以 5.2 克氯化鋁和 5.0 克 4-甲基聯苯處理。混合液溫至室溫及然後以 7.7 克 3,4-二氯苯醌處理。混合液在室溫下攪拌、倒入水中及以二氯甲烷萃取。萃取液以 2 當量濃度鹽酸及水清洗、於硫酸鎂中脫水且蒸發。殘渣於矽膠中以甲苯/乙酸乙酯 9:1 層析。可得 3,4-二氯苯基 4'-甲基-4-聯苯基酮。
- b) 5.0 克 3,4-二氯苯基 4'-甲基-4-聯苯基酮、2.7 克 N-溴琥珀亞醌胺和 20 毫克氮異丁腈於 70 毫升四氯化碳之混合液在迴流下加熱至沸騰。沉澱經濾掉且濾液經蒸發。殘渣自甲苯/環己烷中再結晶。可得 3,4-二氯苯基 4'-溴甲基-4-聯苯基酮。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(17)

- c) 1.0 克 3,4-二氯苯基 4'-溴甲基-4-聯苯基酮和 20 毫升 33% 二甲基胺於乙醇之溶液加熱至沸騰 4 小時，其時混合液經蒸發。殘渣以乙醚溶取及以氯化氫醚溶液處理。沉澱之氫氣鹽經過過濾及乾燥。可得 3,4-二氯苯基 4'-[(二甲基胺基)甲基]-4-聯苯基酮氫氣鹽，m.p. 223°C。

## 實施例 5

1.0 克 3,4-二氯苯基 4'-溴甲基-4-聯苯基酮、1.5 毫升 N-烯丙基甲基胺和 0.84 克碳酸鉀於 25 毫升乙醇中在迴流下加熱至沸騰 4 小時。混合液經蒸發及殘渣以乙醚萃取。萃取液於硫酸鎂中脫水及以氯化氫醚溶液處理。沉澱之氫氣鹽經過過濾及乾燥。可得 4'-[(烯丙基甲基胺基)甲基]-4-聯苯基 3,4-二氯苯基酮氫氣鹽，m.p. 160°C。

## 實施例 6

- a) 自 344 毫克鎂和 2.27 克 1,4-二溴苯於 15 毫升 THF 中製備之格任亞試劑之溶液逐滴加入至 2 克 4-溴-N,N-二甲基苄基胺和 158 毫克四(三苯基磷)鈀於 10 毫升 THF 之懸浮液。添加在室溫及在氫氣壓下進行。在添加完成後，混合液加熱及在氫氣壓下進行。在添加完成後，混合液加熱至沸騰再 5 小時及然後在減壓下蒸發。殘渣然後以乙醚和飽和氯化銨溶液處理及水層經分開。其以乙醚萃取。有機萃取液以飽和氯化鈉清洗、於硫酸鎂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( )

85.11.8 修正  
請查

中脫水及蒸發。殘渣由層析法於矽膠中，而以二氯甲烷 / 甲醇 9:1 溶析純化。可得 4'-溴-N,N-二甲基聯苯甲胺，m.p. 60-62°C。

- b) 自 0.94 克 4'-溴-N,N-二甲基聯甲胺和 146 毫克鎂於 5 毫升 THF 備之格任亞試劑之溶液逐滴加入至 1.07 克香茅醛於 10 毫升 THF 之溶液。添加在室溫和氫氣壓下進行。混合液然後在室溫下攪拌 6 小時，及其後以 50 毫升飽和氯化銨溶液水解。混合液以乙醚萃取，萃取液於硫酸鎂中脫水及蒸發。在層析法於矽膠中以二氯甲烷 / 甲醇 9:1 作為溶析液後，可得 (RS)-4'-[(二甲基胺基甲基)-4-聯苯基]- $\alpha$ -(2,6-二甲基-5-庚烯基)-甲醇，MS m/e: M<sup>+</sup> 365 (21%)、321 (19%)、280 (36%)、58 (100%)。
- c) 406 毫克 DMSO 於 2 毫升二氯甲烷之溶液在 -70°C 下加入至 327 毫克草醯氯於 10 毫升二氯甲烷之溶液。反應液經攪拌 2 分，其後加入 810 毫克自 b) 之產物於 5 毫升二氯甲烷之溶液。反應液攪拌再 15 分及然後在 -70°C 下以 1.18 克三乙基胺處理。反應液然後任其溫至室溫及以碳酸鈉水溶液處理。水層以二氯甲烷萃取。有機層經合併，以飽和氯化鈉溶液清洗及於硫酸鎂中脫水。263 毫克延胡索酸於 5 毫升乙醇之熱溶液加入至在濃縮和蒸發後所得之物質。沉澱之延胡索酸自乙醇中再結晶。可得 (RS)-4'-[(二甲基胺基甲基)-4-聯苯基 2,6-二甲基-5-庚烯基] 延胡索酸鹽，m.p. 116-123°C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 19 )

## 實施例 7

- a) 3-氯-4'-甲基聯苯，b.p. 110-115°C / 20巴，係自4-溴甲苯和3-氯溴苯類似於實施例6a)製備。
- b) 4.76克3-氯-4'-甲基聯苯、2.94克六伸甲基四胺和30毫升三氟乙酸之混合液在迴流下加熱至沸騰5天。反應液然後濃縮及以冰水處理，其經攪拌15分，以碳酸鈉調至鹼性及以乙醚萃取。在醚萃取液之蒸發和殘渣於矽膠中以二氯甲烷 / 甲醇9:1 作為溶析液之層析法後，可得2-氯-4-(4'-甲基苯基)苯甲醛，b.p. 210-215°C / 25巴。
- c) 類似於實施例6b)和6c)，自2-氯-4-(4'-甲基苯基)苯甲醛和1,4-二溴苯可得無色油狀之對溴苯基2-氯-4'-甲基-4-聯苯酮，MS m/e: 386 (M<sup>+</sup>, 46%)、306 (9%)、229 (100%)。
- d) 類似於實施例4b)，自對溴苯基2-氯4'-甲基-4-聯苯酮，可得4'-溴甲基-2-氯對溴苯基-4-聯苯酮。
- e) 類似於實施例4c)，藉將4'-溴甲基-2-氯對溴苯基-4-聯苯酮以二甲基胺及然後以氯化氫處理可得對溴苯基-2-氯-4'-[(二甲基胺基)甲基]-4-聯苯基酮氫氣鹽，m.p. 189-191°C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( )

85年11月8日 修正  
補充

自 228 毫克鎂和 1.42 克正丙基溴於 10 毫升 THF 製備之格任亞試劑之溶液在氬氣壓下及 0°C 下逐滴加入至 1.16 克 4'-[(二甲基胺基)甲基]-N-甲氧基-N-甲基-4-聯苯羰醯胺於 10 毫升 THF 之溶液。在添加完成後，混合液在室溫下攪拌再 5 小時及然後在減壓下蒸發。殘渣以二氯甲烷和飽和氯化銨溶液處理且水層經分開。其以二氯甲烷萃取。有機萃取液以飽和氯化鈉溶液清洗、於硫酸鎂中脫水及蒸發。殘渣由層析法於矽膠中純化，而以二氯甲烷-甲醇 95:5 溶析。在與延胡索酸於乙醇中之反應後，可得 4'-[(二甲基胺基)甲基]-4-聯苯基丙基酮延胡索酸鹽，m.p. 155-156°C。

實施例 9

起始物

- A) 41 克 4-羥基苯甲酸和 400 毫升六甲基二矽烷之混合液在迴流下加熱 2 小時，然後冷卻，濃縮及溶於 400 毫升二氯甲烷中。在添加 3 滴 DMF 後，逐滴加入 28 毫升草酰氯。混合液經攪拌，然後濃縮及乾燥。酰氯化物與 31 克 N,O-二甲基羥基胺氫氣鹽於 520 毫升二氯甲烷中懸浮及混合液在 0°C 下以 73 毫升 N-甲基嗎啉處理 2 小時。混合液保溫過夜，以二氯甲烷溶取及以水、10%  $\text{KHSO}_4$  水溶液和飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液清洗。有機層經脫水、過濾及蒸發。可得 76 克 N-甲氧基-N-甲基-三甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( 21 )

矽烷氧基苄醯胺，MS:  $m/e$  238 ( $M^+ - CH_3$ )。

B) 類似於 A) 段，

Ba) 自 4-羥基苯基乙酸可得 N-甲氧基-N-甲基-2-(4-三甲基矽烷氧基苯基)-乙醯胺，MS:  $m/e$  267 ( $M^+$ )、  
252 ( $M^+ - CH_3$ )，

Bb) 自 3-氟-4-羥基苯基乙酸可得 N-甲氧基-N-甲基-2-(3-氟-4-三甲基矽烷氧基苯基)-乙醯胺，MS:  
 $m/e$  285 ( $M^+$ )。

C) 6.3克 N-甲氧基-N-甲基-三甲基矽烷氧基苄醯胺之溶液在 0°C 下逐滴加入至自 1 克鎂和 5.7 克 1-溴-4-甲基-3-戊烯製備之格任亞試劑。反應液在室溫下以攪拌過夜。其以 10%  $KHSO_4$  水溶液處理及然後以乙酸乙酯萃取。有機層以 10% NaCl 水溶液清洗水性，然後脫水及濃縮。矽烷基於 10% 水性 THF 中以 1 當量濃度鹽酸裂解。然後產物於二氯甲烷中溶取、脫水及蒸發。在層析法於矽膠中以二氯甲烷 / 5% 甲醇溶析後，可得 2.1 克 1-(4-羥基苯基)-5-甲基-己-4-烯-1-酮，MS:  $m/e$  204 ( $M^+$ )。

D) 類似於 C) 段，自 N-甲氧基-N-甲基-2-(3-氟-4-三甲基矽烷氧基苯基)-乙醯胺 (Bb 段)，可得 1-(3-氟-4-羥基苯基)-6-甲基-庚-5-烯-2-酮，MS:  $m/e$  236 ( $M^+$ )。

E) 45 毫升正丁基鋰 (1.6 莫耳濃度於己烷) 之溶液逐滴加入至冷至 -78°C 之 18.2 克 1,4-二溴苯於 140 毫升 THF 之懸浮液。然後，在 -78°C 下逐滴加入 10 克 N-甲氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 22 )

-N-甲基-2-(3-氟-4-三甲基矽烷氧基苯基)-乙醯胺 (Bb段) 於 35 毫升 THF。反應液在  $-78^{\circ}\text{C}$  下攪拌 2 小時，然後以攪拌在室溫下 1 小時。在以乙酸乙酯稀釋後，混合液以 10%  $\text{KHSO}_4$  水溶液、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液及 10%  $\text{NaCl}$  水溶液清洗。在以乙酸乙酯萃取後，有機層經脫水及濃縮。然後，矽烷基以 105 毫升 THF、11 毫升  $\text{H}_2\text{O}$  和 5 滴 1 當量濃度  $\text{HCl}$  裂解。濃縮、溶於二氯甲烷、脫水及於矽膠中以二氯甲烷 / 0.5% 甲醇作為溶析液之管柱層析法生成 9.2 克 1-(4-溴苯基)-2-(3-氟-4-羥基苯基)-乙酮。MS:  $m/e$  308 ( $\text{M}^+$ , 1 Br)。

F) 類似於 E) 段，自 N-甲氧基-N-甲基-2-(4-三甲基矽烷氧基苯基)-乙醯胺 (Ba 段) 可得 1-(4-溴苯基)-2-(4-羥基苯基)-乙酮，MS:  $m/e$  290 ( $\text{M}^+$ , 1 Br)。

G) 14 毫升硝基苯在冰浴中冷卻及然後連續與 3.8 克  $\text{AlCl}_3$  和 3.7 克 5-甲基己醯基氮於 5 毫升硝基苯混合。混合液經攪拌及然後以 2.7 毫升 2-氟甲氧醚處理。溶液攪拌過夜，然後倒入冰水中及以二氯甲烷萃取。萃取液以水和 10%  $\text{NaCl}$  水溶液清洗，然後脫水和濃縮及使用戊烷再結晶。可得 1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-甲基己-1-酮，MS:  $m/e$  238 ( $\text{M}^+$ )。

H) 類似於 G) 段：

Ha) 自 4-溴苄醯基和 2-氟甲氧苯可得 (4-溴苯基)-(3-氟-4-甲氧基苯基)-甲酮， $m.p.$   $142-143^{\circ}\text{C}$ ，

Hb) 自 4-氟苄醯基和 2-氟甲氧苯可得 4-(3-氟-4-甲氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



五、發明說明 ( 23 )

苯醯基)-苯甲腈，m.p. 132.5-133℃，

Hc) 自4-溴苯醯氯和3-氟甲氧苯可得(4-溴苯基)-(2-氟-4-甲氧基苯基)-甲酮，MS: m/e 308 (M<sup>+</sup>, 1 Br)，

Hd) 自2,6-二氟苯醯氯和2-氟甲氧苯可得(2,6-二氟苯基)-(3-氟-4-甲氧基苯基)-甲酮，m.p. 79-83℃。

I) 3.9克(2,6-二氟苯基)-(3-氟-4-甲氧基苯基)-甲酮(Hd段)於30毫升乙酸之溶液在125℃下與20毫升62% HBr水溶液攪拌，然後蒸發，以甲苯再蒸發及於乙酸乙酯中溶取。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和10% NaCl溶液清洗及然後乾燥。可得3.6克(2,6-二氟苯基)-(3-氟-4-羟基苯基)-甲酮，MS: m/e 252 (M<sup>+</sup>)。

J) 類似地，

Ja) 自(4-溴苯基)-(3-氟-4-甲氧基苯基)-甲酮(Ha段)可得(4-溴苯基)-(3-氟-4-羟基苯基)-甲酮，m.p. 183-184℃，

Jb) 自(4-溴苯基)-(2-氟-4-甲氧基苯基)-甲酮(Hc段)可得(4-溴苯基)-(2-氟-4-羟基苯基)-甲酮，MS: m/e 294 (M<sup>+</sup>, 1 Br)，

Jc) 自甲氧苯和5-甲基己醯基氯經1-(4-甲氧基苯基)-5-甲基己-1-酮可直接得1-(4-羟基苯基)-5-甲基己-1-酮，MS: m/e 206 (M<sup>+</sup>)。

K) 50克4-(3-氟-4-甲氧基苯醯基)-苯甲腈於550毫升二氯甲烷之溶液在5℃下以70毫升BBr<sub>3</sub>處理及在室溫下攪拌。當以冰冷卻時，逐滴加入11毫升1莫耳濃度

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( 24 )

NaOH。然後，混合液以飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液和二氯甲烷萃取。有機層以水清洗及脫水。在自乙醚再結晶後，可得34克4-(3-氟-4-羥基苄醯基)-苯甲腈，m.p. 168.5-169.5℃。

產物

類似於實施例1

- a) 自4'-溴-4-羥基二苯基酮和1,6-二溴己烷經4'-溴-4-[6-(6-溴己基)氧]二苯基酮及與N-烯丙基甲基胺之反應可得[4-[6-(烯丙基甲基胺基)-己氧基]-苯基]-(4-溴苯基)-甲酮氫溴鹽，m.p. 117-119℃，
- b) 自4'-溴-4-羥基二苯基酮和1,4-二溴丁烷經4'-溴-4-[6-(6-溴丁基)氧]二苯基酮及與N-烯丙基甲基胺之反應可得[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁氧基]-苯基]-(4-溴苯基)-甲酮氫溴鹽，m.p. 149-151℃，
- c) 自(4-溴苯基)-(3-氟-4-羥基苯基)-甲酮(Ja段)和1,6-二溴己烷經[4-(6-溴己基)-3-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮及與N-烯丙基甲基胺之反應可得[4-[6-(烯丙基甲基胺基)-己氧基]-3-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮其轉化成氫氣鹽，MS: m/e 447 (M<sup>+</sup>, 1 Br)，
- d) 自(4-溴苯基)-(2-氟-4-羥基苯基)-甲酮(Jb段)和1,6-二溴己烷經[4-(6-溴己基)-2-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮及與N-烯丙基甲基胺之反應可得[4-[6-(烯丙基甲基胺基)-己氧基]-2-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲

(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 )

酮，其轉化成氫氣鹽，m.p. 106-109°C，

- e) 自 4'-三氟甲基-4-羥基二苯基酮和 (E)-1,4-二溴丁烯經 (E)-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]-苯基]-(4-三氟甲基苯基)-甲酮及與 N-烯丙基甲基胺之反應可得

(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-(4-三氟甲基苯基)-甲酮，其轉化成氫氣鹽，MS: m/e M 390 (M+H<sup>+</sup>)，

- f) 自 (4-溴苯基)-(3-氟-4-羥基苯基)-甲酮 (Ja段) 和 (E)-1,4-二溴丁烯經 (E)-[4-(4-溴丁-2-烯氧基)-3-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮及與 N-烯丙基甲基胺之反應可得 (E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮，其轉化成氫氣鹽，MS: m/e 418 (M+H<sup>+</sup>, 1 Br)，

- g) 自 1-(4-羥基苯基)-5-甲基己-1-酮 (Jc段) 和 (E)1,4-二溴丁烯經 (E)-1-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]-苯基]-5-甲基-己-1-酮及與 N-烯丙基甲基胺之反應可得 (E)-1-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-5-甲基己-1-酮，其轉化成氫氣鹽，m.p. 105-106°C，

- h) 自 (4-羥基苯基)-(4-碘苯基)-甲酮和 (E)-1,4-二溴丁烯經 (E)-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]-苯基]-(4-碘苯基)-甲酮及與 N-烯丙基甲基胺之反應可得 (E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-(4-碘苯基)-甲酮，其轉化成氫氣鹽，m.p. 152-153°C，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 26 )

- i) 自 1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-甲基己-1-酮 (G段) 經 1-(3-氟-4-羥基苯基)-5-甲基己-1-酮 和 (E)-1-[4-溴丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-5-甲基己-1-酮 及與 N-烯丙基甲基胺之反應可得 (E)-1-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-5-甲基己-1-酮，其以氫溴鹽分離，m.p. 106-107°C，
- j) 自 4-(3-氟-4-羥基苄醯基)-苯甲腈 (K段) 與 (E)-1,4-二溴丁烯經 (E)-4-[4-(4-溴丁-2-烯氧基)-3-氟苄醯基]-苯甲腈 及與 N-烯丙基甲基胺之反應可得 (E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苄醯基]-苯甲腈，MS: m/e 364 (M<sup>+</sup>)，
- k) 自 4-(4-羥基苄醯基)-苯甲腈 與 (E)-1,4-二溴丁烯經 (E)-4-[4-(4-溴丁-2-烯氧基)-苄醯基]-苯甲腈 及與 N-烯丙基甲基胺之反應可得 (E)-4-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苄醯基]-苯甲腈，MS: m/e 346 (M<sup>+</sup>)，
- l) 自 (2,6-二氟苯基)-(3-氟-4-羥基苄基)-甲酮 (I段) 和 (E)-1,4-二溴丁烯經 (E)-[4-(4-溴丁-2-烯氧基)-3-氟苯基]-(2,6-二氟苯基)-甲酮 及與 N-烯丙基甲基胺之反應可得 (E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-(2,6-二氟苯基)-甲酮，其係以氫溴鹽分離，m.p. 162°C，
- m) 自 1-(4-羥基苯基)-5-甲基己-4-烯-1-酮 (C段) 和 (E)-1,4-二溴丁烯經 (E)-1-[4-(4-溴丁-2-烯氧基)-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明( )

85年11月8日 修正補充

苯基]-5-甲基-己-4-烯-1-酮及與N-烯丙基甲基胺之反應可得(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-5-甲基-己-4-烯-1-酮，其係以延胡索酸鹽分離，MS: m/e 327 (M<sup>+</sup>)，

n) 自(4-溴苯基)-(2-氟-4-羥基苯基)-甲酮(Jb段)和(E)-1,4-二溴丁烯經(E)-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]-2-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮及與N-烯丙基甲基胺之反應可得(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-2-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮，其係以氫氣鹽分離，m.p. 88-92℃，

o) 自4-氟-4'-羥基二苯基酮和(E)-1,4-二溴丁烯經(E)-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]-苯基]-(4-氟苯基)-甲酮及與N-烯丙基甲基胺之反應可得(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-(4-氟苯基)-甲酮，其係以氫氣鹽分離，MS: m/e 338 (M-H<sup>+</sup>)，

p) 自1-(3-氟-4-羥基苯基)-6-甲基庚-5-烯-2-酮(D段)和(E)-1,4-二溴丁烯經(E)-1-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-6-甲基庚-5-烯-2-酮及與N-烯丙基甲基胺之反應可得(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-6-甲基庚-5-烯-2-酮，其係以延胡索酸鹽分離，MS: m/e 359 (M<sup>+</sup>)，

q) 自1-(4-溴苯基)-2-(3-氟-4-羥基苯基)-乙酮(E段)和(E)-1,4-二溴丁烯經(E)-2-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-(4-溴苯基)-乙酮及與N-烯丙基甲基胺之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(28)

反應可得(E)-2-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-(4-溴苯基)-乙酮，其係以氫氣鹽分離，m.p. 114-116°C，

r) 自1-(4-溴苯基)-2-(4-羥基苯基)-乙酮(Fa段)和(E)-1,4-二溴丁烯經(E)-2-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]-苯基]-1-(4-溴苯基)-乙酮及與N-烯丙基甲基胺之反應可得(E)-2-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-1-(4-溴苯基)-乙酮，其係以氫氣鹽分離，m.p. 150-153°C，

s) 自4'-溴-4-羥基二苯基酮和(E)-1,4-二溴丁烯經(E)-4-(4-溴丁-2-烯氧基)-苯基]-(4-溴苯基)-甲酮及與N-乙基甲基胺可得(E)-(4-溴苯基)-[4-[4-(乙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-甲酮氫溴鹽，m.p. 171.5°C(分解)。

實施例 10

類似於實施例4c)，藉將4-溴甲基-2-氯對溴苯基-4-聯苯酮與N-烯丙基甲基胺反應可得4'-[(烯丙基甲基胺基)甲基]-2-氯-4-聯苯基對溴苯基酮，MS: m/e 453 (M<sup>+</sup>, 1 Br)。

實施例 11

類似於實施例8，自5-溴-2-甲基戊烯和4'-[(N-烯丙基甲基胺基)甲基]-N-甲基-4-聯苯羧醯胺可得4'-[(烯丙基甲基胺基)甲基]-4-聯苯-4-甲基-3-戊烯基酮，MS: m/e

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 ( 29 )

347 (M<sup>+</sup>)。

蓋倫實施例

硬明膠囊含例如 3、125、6.25、12.5、25 或 50 毫克式 I 之化合物或其鹽及細結晶乳糖，以至最後填充之 580-590 毫克重。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

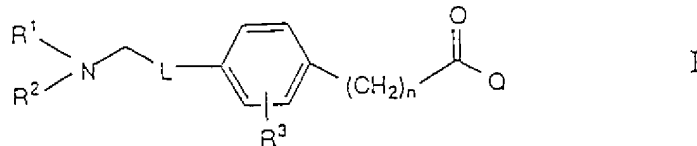
線

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

85年11月8日修正補充

含苯烷胺之降膽固醇用醫藥組合物  
及新穎之苯烷胺

下式化合物



其中

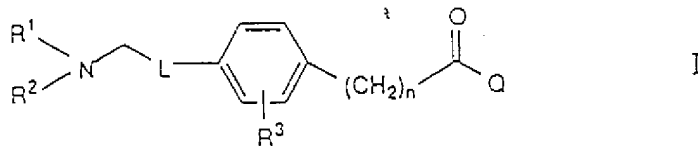
R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>中之一係C<sub>1-7</sub>-烷基及另一係C<sub>1-7</sub>-烷基或C<sub>2-6</sub>-烯基甲基

L係C<sub>1-11</sub>-伸烷基或C<sub>2-11</sub>-伸烯基，視情況經O原子與苯基鏈結，或L係1,4-伸苯基，

英文發明摘要(發明之名稱：)

"PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR LOWERING CHOLESTEROL CONTAINING PHENALKYLAMINES AND CERTAIN NOVEL PHENALKYLAMINES"

Use of compounds of the formula



wherein

one of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> is C<sub>1-7</sub>-alkyl and the other is C<sub>1-7</sub>-alkyl or C<sub>2-6</sub>-alkenyl-methyl,

L is C<sub>1-11</sub>-alkylene or C<sub>2-11</sub>-alkenylene optionally bonded to the phenyl group via an O atom or L is 1,4-phenylene,

n = 0 or, where L contains an O atom, n = 0 or 1;

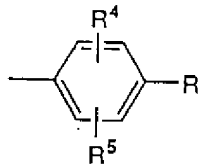
Q is C<sub>1-7</sub>-alkyl, C<sub>2-10</sub>-alkenyl or a group of formula Q':



四、中文發明摘要 (發明之名稱: )

n=0, 或當 L 含 O 原子時, n=0 或 1;

Q 係 C<sub>1-7</sub>-烷基、C<sub>2-10</sub>-烯基或下式 Q' 之基團:



Q'

R 係 H、鹵素, CF<sub>3</sub>、CN 或 NO<sub>2</sub>,

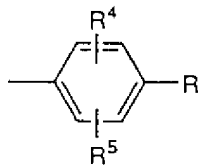
R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 係 H、C<sub>1-4</sub>-烷基或鹵素及

R<sup>5</sup> 係 H, 或當 R 係 H 時, 係 H 或鹵素,

及其在醫藥上可接受酸加成鹽對製造降膽固醇藥劑之用途

, 以及屬於式 I 之新穎化合物。

英文發明摘要 (發明之名稱: )



Q'

R is H, halogen, CF<sub>3</sub>, CN or NO<sub>2</sub>,

R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are H, C<sub>1-4</sub>-alkyl or halogen and

R<sup>5</sup> is H or, where R is H, H or halogen,

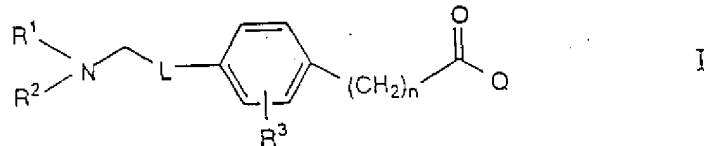
and their pharmaceutically acceptable acid addition salts for the manufacture of cholesterol-lowering medicaments, as well as novel compounds falling under formula I.



六、申請專利範圍

修正 87.12.30  
補充

1. 一種用於降低膽固醇之醫藥組合物，其含有作為活性成份之下式化合物



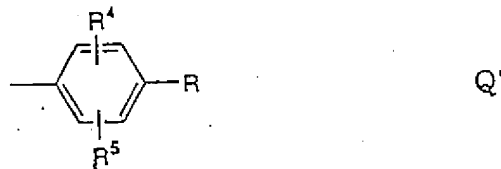
其中

$R^1$ 和 $R^2$ 中之一係 $C_{1-7}$ -烷基及另一係 $C_{1-7}$ -烷基或 $C_{2-6}$ -烯基甲基，

L係 $C_{1-11}$ -伸烷基或 $C_{2-11}$ -伸烯基，視情況經O原子與苯基鍵結，或L係1,4-伸苯基，

$n=0$ ，或當L含O原子時， $n=0$ 或1；

Q係 $C_{1-7}$ -烷基、 $C_{2-10}$ -烯基或下式Q'之基團：



R係H、鹵素、 $CF_3$ 、CN或 $NO_2$ ，

$R^3$ 和 $R^4$ 係H、 $C_{1-4}$ -烷基或鹵素及

$R^5$ 係H，或當R係H時，係H或鹵素，

及其在醫藥上可接受酸加成鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中 $n=0$ 及 $R^5$ 係H。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中
  - a)  $R^1$ 係甲基及 $R^2$ 係甲基、乙基、丙基或烯丙基和/或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 六、申請專利範圍

- b) L係  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$  基團，特別地反式， $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6\text{O}-$  或 1,4-伸苯基和 / 或
- c) R<sup>3</sup>係 H、Br、Cl、F 或 CH<sub>3</sub> 和 / 或
- d) Q係 丙基、戊基、異己基、4-甲基-3-戊烯基或 2,6-二甲基-5-庚烯基或
- e) Q係 Q'基團，其中 R係 H、Br、Cl、F、I、CF<sub>3</sub>、CN 或 NO<sub>2</sub> 和 / 或 R<sup>4</sup>係 H、Br、Cl、F 或 CH<sub>3</sub> 和 / 或 R<sup>5</sup>係 H 或 F。
4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其中
- a) L係 C<sub>5-11</sub>-伸烷基或 C<sub>5-11</sub>-伸烷氧基，特別地  $-(\text{CH}_2)_6-$  或  $-(\text{CH}_2)_5\text{O}-$ ；C<sub>3-11</sub>伸烯氧基，特別地  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$  或 1,4-伸苯基和 / 或
- b) R<sup>3</sup>係 H 或 鹵素 和 / 或
- c) Q係 C<sub>2-10</sub>-烯基，特別地 4-甲基-3-戊烯基；或 Q'基團，其中 R係 CN、NO<sub>2</sub> 或 鹵素，特別地 Br、Cl 或 F 及 R<sup>4</sup>係 H 或 Cl。
5. 根據申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其中
- a) R<sup>1</sup>係 甲基 及 R<sup>2</sup>係 甲基 或 烯丙基 和 / 或
- b) L係  $-(\text{CH}_2)_5\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$  或 1,4-伸苯基 和 / 或
- c) R<sup>3</sup>係 H 或 F 和 / 或
- d) Q係 4-甲基-3-戊烯基 或 Q'基團，其中 R係 Br、Cl、CN 或 NO<sub>2</sub>，R<sup>4</sup>係 H 或 Cl 及 R<sup>5</sup>係 H。
6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其中該式 I 化合物係選自以下之群：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

六、申請專利範圍

反-4-[[4-(烯丙基甲基胺基)-2-丁烯基]氧]-4'-溴二苯基酮，

反-4-[[4-(烯丙基甲基胺基)-2-丁烯基]氧]-4'-硝基二苯基酮，

對-[[4'-[(烯丙基甲基胺基)甲基]-4-聯苯基]胺基]-苯甲腈，

2-氯-4-硝基苯基4'-[(二甲基胺基)甲基]-4-聯苯基酮，

反-4-[[4-(烯丙基甲基胺基)-2-丁烯基]氧]-2',4'-二氯二苯基酮。

7. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中該式I化合物係選自以下之群：

[4-[6-(烯丙基甲基胺基)-己氧基]-苯基]-(4-溴苯基)-甲酮，

[4-[6-(烯丙基甲基胺基)-己氧基]-3-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮，

[4-[6-(烯丙基甲基胺基)-己氧基]-2-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮，

(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮，

(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-5-甲基-己-4-烯-1-酮，

(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-2-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮。

8. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中該式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

六、申請專利範圍

I 化合物係選自以下之群：

4-[[6-(烯丙基甲基胺基)己基]氧]-3,4'-二溴二苯基酮，

4-[[4-(烯丙基甲基胺基)-2-丁烯基]氧]-3,4'-二溴二苯基酮，

3-氯-4'-碘-4-[[6-(烯丙基甲基胺基)己基]氧]-二苯基酮，

4'-溴-3-氯-4-[[6-(烯丙基甲基胺基)己基]氧]-二苯基酮，

2,4-[[4-(二甲基胺基)-2-丁烯基]氧]-3,4'-二溴二苯基酮，

4-[[4-(二甲基胺基)-2-丁烯基]氧]-3-氯二苯基酮

4'-溴-3-氯-4-[[6-(二甲基胺基)己基]氧]-二苯基酮

3,4-二氯苯基4'-[(二甲基胺基)甲基]-4-聯苯基酮，

4'-[(烯丙基甲基胺基)甲基]-4-聯苯基3,4-二氯苯基酮，

(RS)4'-[(二甲基胺基)甲基]-4-聯苯基2,6-二甲基-5-庚烯基酮，

對溴苯基2-氯-4'-[(二甲基胺基)甲基]-4-聯苯基酮

4'-[(二甲基胺基)甲基]-4-聯苯基丙基酮。

9. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中該式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

六、申請專利範圍

I 化合物係選自以下之群：

[4-[6-(烯丙基甲基胺基)-己氧基]苯基]-(4-溴苯基)-甲酮，

[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁氧基]苯基]-(4-溴苯基)-甲酮，

[4-[6-(烯丙基甲基胺基)-己氧基]-3-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮，

[4-[6-(烯丙基甲基胺基)-己氧基]-2-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮，

(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-(4-三氟甲基苯基)-甲酮，

(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮，

(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-5-甲基-己-1-酮，

(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-(4-碘苯基)-甲酮，

(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-5-甲基-己-1-酮，

(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苄醯基]-苯甲腈，

(E)-4-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苄醯基]-苯甲腈，

(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-(2,6-二氟苯基)-甲酮，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

- (E)-1-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-5-甲基-己-4-烯-1-酮，
- (E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-2-氟苯基]- (4-溴苯基)-甲酮，
- (E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]- (4-氟苯基)-甲酮，
- (E)-1-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-6-甲基-庚-5-烯-2-酮，
- (E)-2-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-1-(4-溴苯基)-乙酮，
- (E)-2-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-1-(4-溴苯基)-乙酮，
- (E)-(4-溴苯基)-[4-[4-(乙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-甲酮，
- 4'-[(烯丙基甲基胺基)甲基]-2-氯-4-聯苯基對-溴苯基酮。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

發新

85年11月8日 修正  
補充

申請日期	83. 06. 16
案 號	83105454
類 別	C07D 21/00, A61K 31/135

A4  
C4

修正頁(85年11月)

438774

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	含苯烷胺之降膽固醇用醫藥組合物及新穎之苯烷胺
	英 文	"PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR LOWERING CHOLESTEROL CONTAINING PHENALKYLAMINES AND CERTAIN NOVEL PHENALKYLAMINES"
二、發明 創作人	姓 名	1. 強尼斯·艾比 2. 菲利普·魁瑞 3. 希尼斯·裘里登 4. 歐利維·莫瑞
	國 籍	1.-3. 瑞士 4. 法國
	住、居所	1. 瑞士巴塞市瓦爾街13號 2. 瑞士巴塞市鮑菲得街30號 3. 瑞士伯菲登市史曲勒街5號 4. 法國黑根翰市維吉尼斯路2號
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞士商赫孚孟拉羅股份公司
	國 籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士貝士勞市格蘭山查街124號
	代 表 人 姓 名	1. 菲杜林·克勞士納 2. 羅蘭·包爾

煩請委員囑示，本案修正後是否變更原實質內容

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線



五、發明說明 ( )

85年11月8日 修正  
補充

而言，約 2 毫克至約 2 克，較佳地約 10 至約 100 毫克之每日施用劑量將足夠於口服施藥之情形。每日施用劑量可例如與食物在 1、2 或 3 個單一劑量下服用。

先前未知之式 I 之化合物製備係在以下實施例中描述。

實施例 1

100 毫升 10% 氫氧化鈉水溶液加入 34.5 克二溴己烷、9.9 克 3-氯-4-羥基二苯基酮和 1.6 克溴化四丁基銨於 100 毫升二氯甲烷之溶液。異質液在室溫下攪拌過夜。有機層經分開、於硫酸鈉中脫水及蒸發。藉殘渣於矽膠中以己烷/乙酸乙酯 7:3 之層析法，可得 m.p. 58°C 之 4-[(6-溴己基)氧]-3-氯二苯基酮。

所得之 3.0 克二苯基酮於 30 毫升乙醇之溶液與 16 毫升 33% N-烯丙基甲基胺於乙醇之溶液在壓力管內加熱至 90°C 1.5 小時。在冷卻後，混合液倒入水中及以乙酸乙酯萃取 3 次。有機層於硫酸鈉中脫水，經蒸發及殘渣於中性氧化鋁中以己烷/乙酸乙酯 (7:3) 層析。如此可得 4-[[6-(烯丙基甲基胺基)己基]氧]-3-氯二苯基酮，其氫氯鹽之 m.p. 為 133°C。

實施例 2

類似於實施例 1，

- a) 自 3,4'-二溴-4-羥基二苯基酮，經由 m.p. 97°C 之 4-[(6-溴己基)氧]-3,4'-二溴二苯基酮可得 4-[[6-(烯丙

(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 ( )

85.11.8 修正  
請查

中脫水及蒸發。殘渣由層析法於矽膠中，而以二氯甲烷 / 甲醇 9:1 溶析純化。可得 4'-溴-N,N-二甲基聯苯胺，m.p. 60-62°C。

- b) 自 0.94 克 4'-溴-N,N-二甲基聯苯胺和 146 毫克鎂於 5 毫升 THF 備之格任亞試劑之溶液逐滴加入至 1.07 克香茅醛於 10 毫升 THF 之溶液。添加在室溫和氫氣壓下進行。混合液然後在室溫下攪拌 6 小時，及其後以 50 毫升飽和氯化銨溶液水解。混合液以乙醚萃取，萃取液於硫酸鎂中脫水及蒸發。在層析法於矽膠中以二氯甲烷 / 甲醇 9:1 作為溶析液後，可得 (RS)-4'-[(二甲基胺基甲基)-4-聯苯基]- $\alpha$ -(2,6-二甲基-5-庚烯基)-甲醇，MS m/e: M<sup>+</sup> 365 (21%)、321 (19%)、280 (36%)、58 (100%)。
- c) 406 毫克 DMSO 於 2 毫升二氯甲烷之溶液在 -70°C 下加入至 327 毫克草醯氯於 10 毫升二氯甲烷之溶液。反應液經攪拌 2 分，其後加入 810 毫克自 b) 之產物於 5 毫升二氯甲烷之溶液。反應液攪拌再 15 分及然後在 -70°C 下以 1.18 克三乙基胺處理。反應液然後任其溫至室溫及以碳酸鈉水溶液處理。水層以二氯甲烷萃取。有機層經合併，以飽和氯化鈉溶液清洗及於硫酸鎂中脫水。263 毫克延胡索酸於 5 毫升乙醇之熱溶液加入至在濃縮和蒸發後所得之物質。沉澱之延胡索酸自乙醇中再結晶。可得 (RS)-4'-[(二甲基胺基甲基)-4-聯苯基 2,6-二甲基-5-庚烯基] 延胡索酸鹽，m.p. 116-123°C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( )

85.11.8 修正  
補充

自 228 毫克鎂和 1.42 克正丙基溴於 10 毫升 THF 製備之格任亞試劑之溶液在氬氣壓下及 0°C 下逐滴加入至 1.16 克 4'-[(二甲基胺基)甲基]-N-甲氧基-N-甲基-4-聯苯羰醯胺於 10 毫升 THF 之溶液。在添加完成後，混合液在室溫下攪拌再 5 小時及然後在減壓下蒸發。殘渣以二氯甲烷和飽和氯化銨溶液處理且水層經分開。其以二氯甲烷萃取。有機萃取液以飽和氯化鈉溶液清洗、於硫酸鎂中脫水及蒸發。殘渣由層析法於矽膠中純化，而以二氯甲烷-甲醇 95:5 溶析。在與延胡索酸於乙醇中之反應後，可得 4'-[(二甲基胺基)甲基]-4-聯苯基丙基酮延胡索酸鹽，m.p. 155-156°C。

實施例 9

起始物

- A) 41 克 4-羥基苯甲酸和 400 毫升六甲基二矽烷之混合液在迴流下加熱 2 小時，然後冷卻，濃縮及溶於 400 毫升二氯甲烷中。在添加 3 滴 DMF 後，逐滴加入 28 毫升草酰氯。混合液經攪拌，然後濃縮及乾燥。酸氯化物與 31 克 N,O-二甲基羥基胺氫氣鹽於 520 毫升二氯甲烷中懸浮及混合液在 0°C 下以 73 毫升 N-甲基嗎啉處理 2 小時。混合液保溫過夜，以二氯甲烷溶取及以水、10%  $\text{KHSO}_4$  水溶液和飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液清洗。有機層經脫水、過濾及蒸發。可得 76 克 N-甲氧基-N-甲基-三甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明( )

85年11月8日 修正補充

苯基]-5-甲基-己-4-烯-1-酮及與N-烯丙基甲基胺之反應可得(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-5-甲基-己-4-烯-1-酮，其係以延胡索酸鹽分離，MS: m/e 327 (M<sup>+</sup>)，

n) 自(4-溴苯基)-(2-氟-4-羥基苯基)-甲酮(Jb段)和(E)-1,4-二溴丁烯經(E)-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]-2-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮及與N-烯丙基甲基胺之反應可得(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-2-氟苯基]-(4-溴苯基)-甲酮，其係以氫氣鹽分離，m.p. 88-92℃，

o) 自4-氟-4'-羥基二苯基酮和(E)-1,4-二溴丁烯經(E)-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]-苯基]-(4-氟苯基)-甲酮及與N-烯丙基甲基胺之反應可得(E)-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-苯基]-(4-氟苯基)-甲酮，其係以氫氣鹽分離，MS: m/e 338 (M-H<sup>+</sup>)，

p) 自1-(3-氟-4-羥基苯基)-6-甲基庚-5-烯-2-酮(D段)和(E)-1,4-二溴丁烯經(E)-1-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-6-甲基庚-5-烯-2-酮及與N-烯丙基甲基胺之反應可得(E)-1-[4-[4-(烯丙基甲基胺基)-丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-6-甲基庚-5-烯-2-酮，其係以延胡索酸鹽分離，MS: m/e 359 (M<sup>+</sup>)，

q) 自1-(4-溴苯基)-2-(3-氟-4-羥基苯基)-乙酮(E段)和(E)-1,4-二溴丁烯經(E)-2-[4-[4-溴丁-2-烯氧基]-3-氟苯基]-(4-溴苯基)-乙酮及與N-烯丙基甲基胺之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

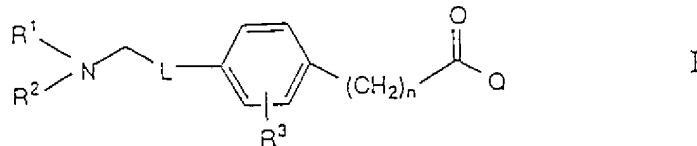
線

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

85年11月8日修正  
補充

含苯烷胺之降膽固醇用醫藥組合物  
及新穎之苯烷胺

下式化合物



其中

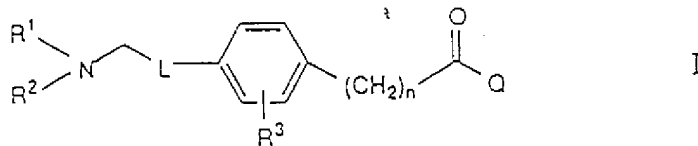
R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>中之一係C<sub>1-7</sub>-烷基及另一係C<sub>1-7</sub>-烷基或C<sub>2-6</sub>-烯基甲基

L係C<sub>1-11</sub>-伸烷基或C<sub>2-11</sub>-伸烯基，視情況經O原子與苯基鏈結，或L係1,4-伸苯基，

英文發明摘要(發明之名稱：)

"PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR LOWERING CHOLESTEROL CONTAINING PHENALKYLAMINES AND CERTAIN NOVEL PHENALKYLAMINES"

Use of compounds of the formula



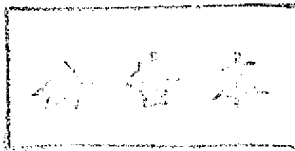
wherein

one of R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> is C<sub>1-7</sub>-alkyl and the other is C<sub>1-7</sub>-alkyl or C<sub>2-6</sub>-alkenyl-methyl,

L is C<sub>1-11</sub>-alkylene or C<sub>2-11</sub>-alkenylene optionally bonded to the phenyl group via an O atom or L is 1,4-phenylene,

n = 0 or, where L contains an O atom, n = 0 or 1;

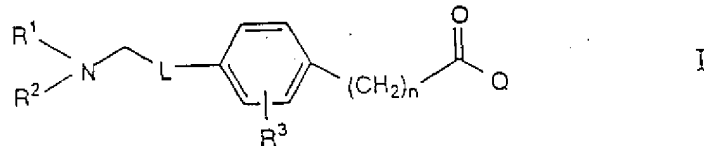
Q is C<sub>1-7</sub>-alkyl, C<sub>2-10</sub>-alkenyl or a group of formula Q':



六、申請專利範圍

修正 87.12.30  
補充

1. 一種用於降低膽固醇之醫藥組合物，其含有作為活性成份之下式化合物



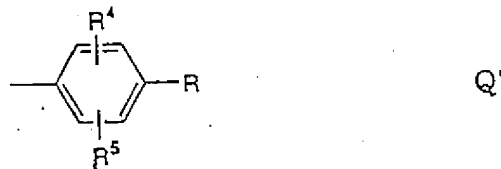
其中

$R^1$ 和 $R^2$ 中之一係 $C_{1-7}$ -烷基及另一係 $C_{1-7}$ -烷基或 $C_{2-6}$ -烯基甲基，

L係 $C_{1-11}$ -伸烷基或 $C_{2-11}$ -伸烯基，視情況經O原子與苯基鍵結，或L係1,4-伸苯基，

$n=0$ ，或當L含O原子時， $n=0$ 或1；

Q係 $C_{1-7}$ -烷基、 $C_{2-10}$ -烯基或下式Q'之基團：



R係H、鹵素、 $CF_3$ 、CN或 $NO_2$ ，

$R^3$ 和 $R^4$ 係H、 $C_{1-4}$ -烷基或鹵素及

$R^5$ 係H，或當R係H時，係H或鹵素，

及其在醫藥上可接受酸加成鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中 $n=0$ 及 $R^5$ 係H。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組合物，其中
  - a)  $R^1$ 係甲基及 $R^2$ 係甲基、乙基、丙基或烯丙基和/或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂