200920351

交時鈾貼條碼

771580

發明專利說明書

（本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：97130990

※申請日期：97年08月14日　　※IPC分類：

A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
C07D 333/40 (2006.01)
C07D 215/81 (2006.01)
C07D 215/82 (2006.01)
C07C 233/64 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 三環系醯胺化合物

(英)

二、申請人：(共 1 人)

1.姓　名：(中) 財團法人乙卯研究所
(英) RESEARCH FOUNDATION ITSUU LABORATORY
代表人：(中) 1.首藤紘一
(英) 1.SHUDO, KOICHI
地　址：(中) 日本國東京都世田谷區玉川二丁目二八番地一〇號
(英) 28-10, Tamagawa 2-chome, Setagaya-ku, Tokyo 158-0094 Japan
國籍：(中英) 日本　　JAPAN

三、發明人：(共 3 人)

1.姓　名：(中) 天野陽平
(英) AMANO, YOHEI
國　籍：(中) 日本
(英) JAPAN

2.姓　名：(中) 野口真行
(英) NOGUCHI, MASAYUKI
國　籍：(中) 日本
(英) JAPAN

3.姓　名：(中) 首藤紘一
(英) SHUDO, KOICHI
國　籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：

200920351

交時鈾貼條碼

771580

發明專利說明書

（本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：97130990

※申請日期：97年08月14日　　※IPC分類：

A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
C07D 333/40 (2006.01)
C07D 215/81 (2006.01)
C07D 215/82 (2006.01)
C07C 233/64 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 三環系醯胺化合物

(英)

二、申請人：(共 1 人)

1.姓　名：(中) 財團法人乙卯研究所
(英) RESEARCH FOUNDATION ITSUU LABORATORY
代表人：(中) 1.首藤紘一
(英) 1.SHUDO, KOICHI
地　址：(中) 日本國東京都世田谷區玉川二丁目二八番地一〇號
(英) 28-10, Tamagawa 2-chome, Setagaya-ku, Tokyo 158-0094 Japan
國籍：(中英) 日本　　JAPAN

三、發明人：(共 3 人)

1.姓　名：(中) 天野陽平
(英) AMANO, YOHEI
國　籍：(中) 日本
(英) JAPAN

2.姓　名：(中) 野口真行
(英) NOGUCHI, MASAYUKI
國　籍：(中) 日本
(英) JAPAN

3.姓　名：(中) 首藤紘一
(英) SHUDO, KOICHI
國　籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】

1.日本　　；2007/08/15；2007-211650 ☑有主張優先權

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關具有類視色素作用之三環系醯胺化合物。

【先前技術】

視黃酸（維生素A酸）爲維生素A之活性代謝產物，其具有使發生途中未成熟細胞分化爲具有特有機能之成熟細胞之作用，與細胞增殖促進作用、生命維持作用等極重要之生理作用。又將視黃酸及視黃酸般具有生物活性的化合物總稱爲「類視色素」。

已知生體內類視色素之全反式（all-trans）視黃酸可控制動物細胞增殖、分化或細胞死亡等。目前爲止已知各種合成之維生素A衍生物，例如特開昭61-22047號公報與特開昭61-76440號公報記載之苯甲酸衍生物，及Journal of Medicinal Chemistry, 31 (11), 2182, 1988記載之化合物等具有同樣生理作用。另外如Adv. Drug Res., 24, 81, 1993與J. Med. Chem., 48, 5875, 2005記載之各種合成類視色素。例如曾暗示4-[（5,6,7,8-四氫-5,5,8,8-四甲基-2-萘基）胺基甲醯]苯甲酸（Am80）可發揮類似視黃酸（但不同）之生理活性（Cell Structure Funct., 16, 113, 1991; Biochem. Biophys. Res. Com., 166, 1300, 1990）。其他曾揭示有雜環之羧酸衍生物（特開平9-71566號公報）等各種化合物持有視黃酸般之活性。

有關類視色素曾多方面從事治療及預防皮膚病、自體免疫疾病、脂質與糖質之代謝性疾病、腦神經疾病、惡性腫瘤用醫藥之前臨床及臨床研究。例如曾發現對治療及預防上皮組織之角化症、風濕關節、遲延性過敏、多發性硬化症、自體免疫疾病、骨疾、白血病、各種癌、腦神經疾病、脊髓損傷、動脈硬化、血管狹窄與再狹窄、控制血管新生等循環器疾病、糖尿病及脂質代謝異常有效。該類視色素之特徵爲，具有多樣生物活性、藥理活性與可治療對象疾病。但就其多樣性而言，尚無法成爲符合作用、作用部位之選擇性、吸收排泄等體內動態、副作用觀點之醫藥，而無法實用化。

因此需求具有局部性作用之類視色素與具有適用於治療對象之代謝、吸收、排泄及分布之類視色素。例如相對於內臟疾病較佳爲對皮膚作用較少之類視色素，相對於皮膚需求具有適用爲外用劑之性質的類視色素。又，相對於慢性疾病較佳爲具有作用持續性之類視色素化合物，相對於各種癌症較佳爲可以不同於非分裂細胞之適當濃度作用於癌細胞等分裂細胞之類視色素，相對於腦神經疾病需求可提高腦血管通過性、對腦神經具有優良分布性之類視色素。又寄望於副作用較少之類視色素。

【發明內容】

發明所欲解決之課題

本發明之課題爲，提供具有類視色素作用，適用爲醫

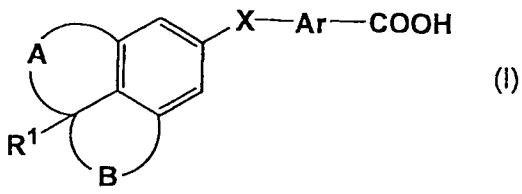
藥有效成份之新的化合物。

解決課題之手段

本發明者爲了解決上述課題經專心研究後發現，下述一般式所表示之化合物具有所希望的類視色素作用，本發明係基於上述見解而完成之發明。

即，本發明係提供，下述一般式（I）：

[化1]



(I)

[式中，R^1爲氫原子或C_{1-6}烷基，A及B各自獨立爲$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$或$-(CH_2)_4-$，X爲$-N(R^2)-CO-$（R^2爲氫原子或C_{1-6}烷基）、$-CO-N(R^3)-$（R^3爲氫原子或C_{1-6}烷基）、$-C(R^4)=C(R^5)-$（R^4及R^5各自獨立爲氫原子或C_{1-6}烷基）或$-N(R^6)-SO_2-$（R^6爲氫原子或C_{1-6}烷基），Ar爲芳二基或雜芳基]所表示之化合物、其鹽或其酯。

上述發明之較佳態樣係提供，R^1爲氫原子或甲基，A及B同爲$-(CH_2)_3-$或同爲$-(CH_2)_4-$，X爲$-NH-CO-$或$-CO-NH-$，Ar爲伸苯基、吡啶二基或噻吩二基之上述一般式（I）所表示之化合物、或鹽或其酯。

又係提供製造上述一般式（I）所表示之化合物用的中間物，上述一般式（I）中X-Ar-COOH爲X'（X'爲

-COOH或-NH_2）之化合物或其鹽。

就另一觀點，本發明係提供含有上述一般式（I）所表示之化合物、生理學上容許之其鹽或其酯的醫藥。該醫藥可作爲類視色素作用劑用。

另外本發明係提供，製造上述醫藥而使用上述一般式（I）所表示之化合物、生理學上容許之其鹽或其酯，及投予類視色素可預防及／或治療疾病之預防及／或治療方法中，包含將有效量之上述一般式（I）所表示之化合物、生理學上容許之其鹽或其酯投予包括人類之哺乳類動物的步驟之方法。

實施發明之最佳形態

本說明書中烷基可爲，直鏈狀、支鏈狀、環狀或此等組合形成之烷基。具有烷基部分之其他取代基（烷氧基等）的烷基部分也相同。

R^1所表示之C_{1-6}烷基較佳爲直鏈狀或支鏈狀烷基，更佳爲直鏈狀或支鏈狀C_{1-4}烷基，特佳爲甲基。R^1特佳爲氫原子或甲基，R^1最佳爲氫原子。R^1所表示之C_{1-6}烷基可具有取代基。取代基之種類、取代位置及取代基個數並無特別限定。取代基可如，鹵素原子（氟原子、氯原子、溴原子或碘原子）、羥基、烷氧基、胺基、羰基等，但非限定於此等。

A及B各自獨立-(CH_2)-、-$(CH_2)_3$-或-$(CH_2)_4$-，A及B較佳爲，同爲-$(CH_2)_3$-，或同爲-$(CH_2)_4$-。A及B同爲-$(CH_2)_3$-

時R^1較佳爲氫原子或甲基。A及B同爲$-(CH_2)_4-$時R^1較佳爲氫原子。A及B所表示之三伸甲基或四伸甲基可具有取代基。取代基之種類、取代位置及取代基個數並無特別限定。取代基可如，C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵素原子（氟原子、氯原子、溴原子或碘原子）、羥基、烷氧基、胺基、羰基等，但非限定於此等。

X所表示之$-N(R^2)-CO-$、$-CO-N(R^3)-$、$-C(R^4)=C(R^5)-$或$-N(R^6)-SO_2-$中，R^2、R^3、R^4、R^5及R^6較佳爲氫原子或C_{1-4}烷基，R^2、R^3、R^4、R^5及R^6更佳爲氫原子。X較佳爲$-NH-CO-$或$-CO-NH-$。

構成Ar所表示之芳二基的芳基環可爲單環性芳基環或縮合芳基環，又可使用6至14員之芳基環。更具體如苯環或萘環等，但芳基環以苯環爲佳。芳二基之鍵結位置並無特別限定，可鍵結於可能性之任意位置。例如其爲伸苯基時，可爲1,2-伸苯基、1,3-伸苯基或1,4-伸苯基。

構成Ar所表示之雜芳二基的雜芳基環所含之雜原子種類及個數並無特別限定，但較佳爲含有氮原子、氧原子及硫原子所成群中所選出之1個或2個以上雜原子之環構成用原子的雜芳基環爲佳。含有2個以上雜原子時其可相同或相異。雜芳基環可爲單環性雜芳基環或縮合雜芳基環。更具體如，吡啶環、嘧啶環、吡嗪環、噠嗪環、三嗪環、喹啉環、異喹啉環、喹唑啉環、酞嗪環、喹喔啉環、萘啶環、噌啉環、噻吩環、呋喃環、吡咯環、咪唑環、吡唑環、三唑環、四唑環、噁唑環、噻唑環、苯并噻唑環、苯并呋

喃環、吲哚環、吲唑環、苯并咪唑環、苯并三唑環、苯并噁唑環、嘌呤環等，但非限定於此等。其中較佳爲吡啶環。雜芳二基之鍵結位置並無特別限定，可鍵結於任意位置。例如其爲吡唑二基時可爲2,3-吡啶二基、2,4-吡啶二基、2,5-吡啶二基、2,6-吡啶二基中任何一種。又爲噻吩二基時可爲2,3-噻吩二基、2,4-噻吩二基、2,5-噻吩二基、3,4-噻吩二基中任何一種。

Ar可爲芳二基或雜芳二基之環上存在取代基。取代基之種類、取代位置及取代基個數並無特別限定。取代基如，C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵素原子（氟原子、氯原子、溴原子或碘原子）、羥基、烷氧基、胺基、羰基等，但非限定於此等。例如伸苯基可存在鹵素原子（氟原子或氯原子等）、羥基、烷氧基（甲氧基）等，此時更佳爲一氟伸苯基、二氟伸苯基、一氯伸苯基、二氯伸苯基、一羥基伸苯基或一烷氧基伸苯基等。

一般式（I）所表示之本發明化合物可以酸附加鹽或鹼附加鹽等鹽之形態存在，本發明之範圍可包含任何一種鹽。酸附加鹽如，鹽酸鹽或溴化氫酸鹽等無機酸鹽，或p-甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、草酸鹽或酒石酸鹽等有機酸鹽。鹼附加鹽如，鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽或鈣鹽等金屬鹽、銨鹽、三乙基胺鹽或乙醇胺鹽等有機胺鹽等。又可存在甘胺酸鹽等胺基酸鹽。

一般式（I）所表示之本發明化合物之酯較佳爲，生理學上容許之酯。較佳之酯殘基具體例如，甲基、乙基、

丙基、異丙基、丁基、異丁基、t-丁基、苄基、乙醯氧基甲基、1-（乙醯氧基）乙基、丙醯氧基甲基、1-（丙醯氧基）乙基、丁醯氧基甲基、1-（丁醯氧基）乙基、異丁醯氧基甲基、1-（異丁醯氧基）乙基、戊醯氧基甲基、1-（戊醯氧基乙基、異戊醯氧基甲基、1-（異戊醯氧基）乙基、三甲基乙醯氧基甲基、1-（三甲基乙醯氧基）乙基、甲氧基碳醯氧基甲基、1-（甲氧基碳醯氧基）乙基、乙氧基碳醯氧基甲基、1-（乙氧基碳醯氧基）乙基、丙氧基碳醯氧基甲基、1-（丙氧基碳醯氧基）乙基、異丙氧基碳醯氧基甲基、1-（異丙氧基碳醯氧基）乙基、丁氧基碳醯氧基甲基、1-（丁氧基碳醯氧基）乙基、異丁氧基碳醯氧基甲基、1-（異丁氧基碳醯氧基）乙基、t-丁氧基碳醯氧基甲基、1-（t-丁氧基碳醯氧基）乙基、環戊烷碳醯氧基甲基、1-（環戊烷碳醯氧基）乙基、環己烷碳醯氧基甲基、1-（環己烷碳醯氧基）乙基、環戊氧基碳醯氧基甲基、1-（環戊氧基碳醯氧基）乙基、環己氧基碳醯氧基甲基、1-（環己氧基碳醯氧基）乙基、苯醯氧基甲基、1-（苯醯氧基）乙基、苯氧基碳醯氧基甲基、1-（苯氧基碳醯氧基）乙基、（5-甲基-2-羰基-1,3-二噁茂烷-4-基）甲基、或2-三甲基矽烷基乙基等，但非限定於此等。

本發明之化合物可因應取代基種類而具有1個或2個以上不對稱碳，因此本發明之範圍可包含基於此等不對稱碳之任意光學異構體、光學異構體之混合物、消旋體，基於2個以上不對稱碳之立體（非對映）異構體、立體異構體

之任意混合物等。另外本發明之範圍也包含游離化合物或鹽形態之化合物的任意水合物或溶劑合物。

本說明書之實施例將具體說明上述一般式（I）所包含之上述較佳化合物之製造方法。因此使用此等製造方法下適當選擇開始原料、反應試劑及反應條件等，與必要時適當修飾乃至改變此等製造方法，可製造本發明之範圍所包含的化合物中任何一種。但本發明之化合物的製造方法非限定於實施例中具體說明之方法。

一般式（I）所表示之化合物或其鹽具有類視色素般之生理活性（代表例如細胞分化作用、細胞增殖促進作用及生命維持作用等）。雖不拘泥於任何特定理論，但本發明之化合物或其鹽之特徵爲，相對於視黃酸受體（RAR）具有極強之活性化作用。因此以一般式（I）所表示之化合物或生理學上容許之其鹽爲有效成份的醫藥，適用爲類視色素作用劑。含有上述有效成份之本發明醫藥具有例如細胞分化作用、細胞增殖促進作用及生命維持作用等，因此可預防及／或治療維生素A缺乏症、上皮組織之角化症、乾癬、過敏疾病、風濕關節等免疫性疾病、骨疾、糖尿病、白血病或癌症。又，一般式（I）所表示之化合物之酯可作爲一般式（I）所表示之化合物之前劑（prodrug）使用，同樣適用爲醫藥之有效成份。

本發明之醫藥含有上述一般式（I）所表示之化合物、生理學上容許之其鹽或其酯之1種或2種以上的有效成份。因此可投予上述物質本身作爲本發明之醫藥用，較佳爲

使用業者周知之方法製造爲口服或非口服投予用醫藥組成物再投予。適用口服之醫藥組成物如，錠劑、膠囊、散劑、細粒劑、顆粒劑、液劑及糖漿等，適用非口服投予之醫藥組成物如，注射劑、點滴劑、座劑、吸入劑、點眼劑、點鼻劑、軟膏劑、乳劑、貼劑、經皮吸收劑或經黏膜吸收劑等。

製造上述醫藥組成物用之製劑用添加劑如，賦形劑、崩解劑乃至崩解補助劑、結合劑、潤滑劑、塗覆劑、色素、稀釋劑、基劑、溶解劑乃至溶解補助劑、等張化劑、pH調節劑、安定化劑、噴射劑及黏著劑等，業者可因應醫藥組成物形態適當選擇，又可2種以上組合使用。上述醫藥組成物可另含有其他類視色素等有效成份之1種或2種以上。

本發明之醫藥的投予量並無特別限定，一般可因應患者年齡與體量、疾病種類與症狀、投予通路等各種要因而適當增減。例如口服時成人一日使用量爲0.01至1,000mg。

【實施方式】

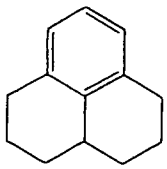
實施例

下面將以實施例更具體說明本發明，但本發明之範圍非限定於下述實施例之範圍。下述實施例中，Me爲甲基、Et爲乙基。

例 1

（ 1 ） 2,3,3a,4,5,6-六 氫 -1H-茚

[化2]

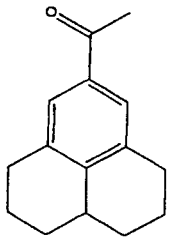


將 2,3,3a,4,5,6-六 氫 -茚 -1-酮 （ 2.00g ） 之 四 氫 呋 喃 酐 （ 70ml ） 溶 液 冷 卻 至 0℃ 後 ， 緩 緩 加 入 氫 化 硼 鈉 （ 1.62g ） 及 氯 化 鋁 （ 2.85g ） 。 加 熱 回 流 反 應 混 合 物 3小 時 後 冷 卻 至 0℃ ， 再 以 乙 酸 乙 酯 稀 釋 。 不 發 泡 情 形 下 緩 緩 加 入 冰 水 後 ， 室 溫 下 攪 拌 一 晚 ， 再 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 。 依 序 以 水 、 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 有 機 層 後 ， 以 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 。 減 壓 濃 縮 後 所 得 殘 渣 以 矽 膠 柱 色 譜 法 （ 展 開 溶 劑 ； n-己 烷 ） 精 製 ， 得 標 記 化 合 物 （ 1.47g ， 產 率 80% ） 。

^{1}H-NMR （ 400MHz ， $CDCl_3$ ） ： δ 1.26-1.40 （ 2H ， m ） ， 1.70-1.84 （ 2H ， m ） ， 1.85-2.00 （ 4H ， m ） ， 2.52-2.63 （ 1H ， m ） ， 2.78-2.82 （ 4H ， m ） ， 6.89 （ 1H ， d ， J=7.5Hz ） ， 7.02 （ 1H ， t ， J=7.5Hz ）

（ 2 ） 1-（ 5,6,6a,7,8,9-六 氫 -4H-2-茚 基 ） 乙 酮

[化3]

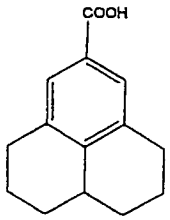


將乙醯氯化物（0.16ml）加入氯化鋁（0.250g）之二硫化碳（3ml）懸浮液中，室溫下攪拌5分鐘後，0℃下緩緩加入溶解於二硫化碳2ml之2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-茚（0.250g）。0℃下攪拌1小時後，室溫下再攪拌1小時，將反應混合物注入冰水中以乙酸乙酯萃取後，依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層，再以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：500）精製，得（±）-1-（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-1-茚基）乙酮（0.139g，產率45%）及標記化合物（0.135g，產率43%）

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.26-1.40（2H，m），1.77-2.02（6H，m），2.55（3H，s），2.56-2.60（1H，m），2.82-2.87（4H，m），7.50（2H，s）

（3）5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚羧酸

[化4]

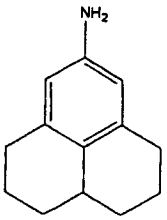


將2.5N氫氧化鈉水溶液（9.2ml）冷卻至0℃後，緩緩加入溴（0.30ml），再以1,4-二噁烷（1.5ml）稀釋得黃色溶液。將1-（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）乙酮（0.380g）之水（5ml）及1,4-二噁烷（10ml）溶液冷卻至0℃後，緩緩加入先前調製之黃色溶液，0℃下攪拌10分鐘後，室溫下再攪拌1小時。將反應混合物冷卻至0℃後，加入10%亞硫酸鈉水溶液，再以2N鹽酸水溶液使其成爲酸性後以氯仿萃取。依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點208-209℃）之標記化合物（0.338g，產率88%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.26-1.41（2H，m），1.73-1.8（2H，m），1.88-2.05（4H，m），2.54-2.65（1H，m），2.82-2.88（4H，m），7.64（2H，s）

（4）5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基胺

[化5]



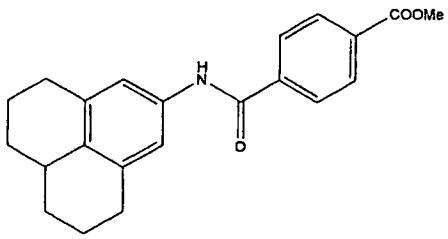
將亞硫醯氯化物（3ml）加入5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-萘羧酸（0.320g）之苯酐（2ml）溶液中，加熱回流2小時後減壓濃縮，再將所得殘渣之四氫呋喃酐（10ml）溶液冷卻至0℃，加入疊氮化鈉（0.290g）之水（1ml）溶液後，0℃下攪拌30分鐘，再將飽和碳酸氫鈉加入反應混合物，以二乙醚萃取後，依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層，再以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後將所得殘渣溶解於乙酸（7ml）及水（3ml）中，加熱回流一晚後放冷，再將飽和碳酸氫鈉水溶液加入反應混合物中，使其成爲鹼性後以乙酸乙酯萃取。依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。將所得殘渣溶解於甲醇（10ml）中，加入濃鹽酸（5ml）後加熱回流3小時。放冷後以二乙醚稀釋，再以2N鹽酸水溶液萃取。以2N氫氧化鈉水溶液使水層成爲鹼性後以二乙醚萃取，再依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：50）精製，得標記化合物（0.260g，產率94%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.22-1.34（2H，m），1.66-1.80（2H，m），1.81-1.93（4H，m），2.40-

2.54（1H，m），2.69-2.74（4H，m），3.43（2H，br-s），6.29（2H，s）

（5）4-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）胺基甲醯]苯甲酸甲酯

[化6]

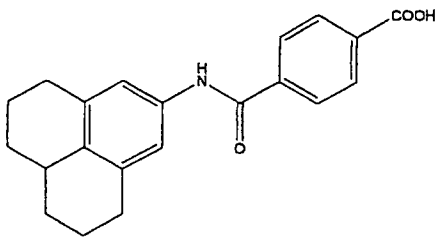


將對苯二甲酸-甲基氯化物（0.304g）加入5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基胺（0.260g）之苯酐（10ml）及吡啶（3ml）溶液中，室溫下攪拌3小時後，將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性，再以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以氯仿-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點217-218℃）之標記化合物（0.460g，產率95%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.24-1.38（2H，m），1.70-1.84（2H，m），1.86-1.99（4H，m），2.49-2.59（1H，m），2.80-2.83（4H，m），3.96（3H，s），7.19（2H，s），7.77（1H，br-s），7.90（2H，d，J=8.7Hz），8.12（2H，d，J=8.7Hz）

（6）4-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）胺基甲醯]苯甲酸

[化7]



將2N氫氧化鈉水溶液（3ml）加入4-（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）胺基甲醯]苯甲酸甲酯（0.093g）之乙醇（10ml）懸浮液中，室溫下攪拌3小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色稜晶（熔點283-284℃）之標記化合物（0.080g，產率90%）。

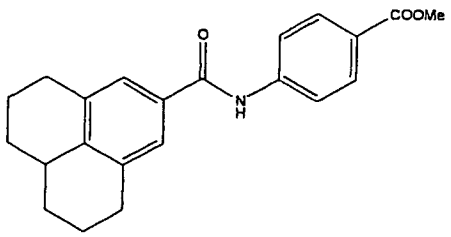
^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.24-1.37（2H，m），1.73-1.87（2H，m），1.88-2.02（4H，m），2.50-2.60（1H，m），2.78-2.83（4H，m），7.20（2H，s），7.98（2H，d，J=8.7Hz），8.14（2H，d，J=8.7Hz）

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.21-1.30（2H，m），1.25-1.78（2H，m），1.81-1.94（4H，m），2.43-2.47（1H，m），2.73-2.76（4H，m），7.30（2H，s），8.01（2H，d，J=8.6Hz），8.05（2H，d，J=8.6Hz），10.15（1H，s）

例 2

（ 1 ） 4-[（ 5,6,6a,7,8,9-六 氫 -4H-2-葸 基 ） 羰 醯 胺]苯 甲 酸 甲 酯

[化8]



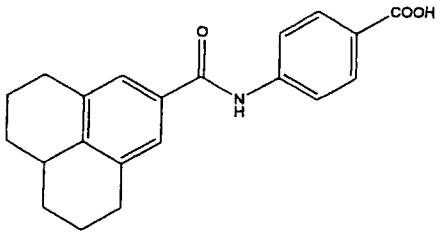
將 亞 硫 醯 氯 化 物 （ 2.5ml） 加 入 5,6,6a,7,8,9-六 氫 -4H-2-葸 羧 酸 （ 0.338g） 之 苯 酐 （ 7.5ml） 懸 浮 液 中 ， 加 熱 回 流 4小 時 後 減 壓 濃 縮 。 將 所 得 殘 渣 溶 解 於 苯 酐 （ 3ml） 及 吡 啶 （ 10ml） 中 ， 加 入 4-胺 基 -苯 甲 酸 甲 酯 （ 0.259g） 及 4-二 甲 基 胺 基 吡 啶 （ 0.020g） 後 攪 拌 15小 時 。 將 2N鹽 酸 水 溶 液 加 入 反 應 混 合 物 中 使 其 成 爲 酸 性 後 ， 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 ， 再 依 序 以 水 、 10% 碳 酸 鈉 水 溶 液 、 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 有 機 層 ， 以 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 後 減 壓 濃 縮 。 所 得 殘 渣 以 矽 膠 柱 色 譜 法 （ 展 開 溶 劑 ； 乙 酸 乙 酯 ： n-己 烷 =1 ： 10） 精 製 ， 得 標 記 化 合 物 （ 0.478g， 產 率 88% ） 後 ， 再 以 氯 仿 -n-己 烷 再 結 晶 ， 得 無 色 針 狀 晶 （ 熔 點 187-189℃ ） 。

^{1}H-NMR （ 400MHz， $CDCl_3$ ） ： δ 1.26-1.41 （ 2H， m ） ， 1.74-1.87 （ 2H， m ） ， 1.89-2.61 （ 4H， m ） ， 2.54-2.64 （ 1H， m ） ， 2.83-2.88 （ 4H， m ） ， 3.91 （ 3H， s ） ， 7.39 （ 2H， s ） ， 7.74 （ 2H， d， J=8.7Hz ） ， 7.95 （ 1H，

br-s），8.04（2H，d，J=8.7Hz）

（2）4-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葸基）羰醯胺]苯甲酸

[化9]



將2N氫氧化鈉水溶液（7.5ml）加入4[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葸基）羰醯胺]苯甲酸甲酯（0.385g）之乙醇（25ml）懸浮液中，60℃下攪拌1小時後放冷，再以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性後，以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點＞300℃）之標記化合物（0.348g，產率94%）。

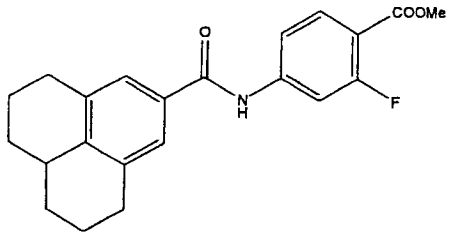
^{1}H-NMR（400MHz，CD_3OD）：δ 1.28-1.41（2H，m），1.76-1.90（2H，m），1.91-2.07（4H，m），2.56-2.67（1H，m），2.88-2.90（4H，m），7.47（2H，s），7.83（2H，d，J=8.7Hz），8.01（2H，d，J=8.7Hz）

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.21-1.34（2H，m），1.73-1.99（6H，m），2.55-2.66（1H，m），2.80-2.85（4H，m），7.49（2H，s），7.90（4H，s），10.33（1H，s）

例 3

（ 1 ） 2-氟 -4-[（ 5,6,6a,7,8,9-六 氫 -4H-2-茚 基 ） 羰 醯 胺]苯甲酸甲酯

[化10]



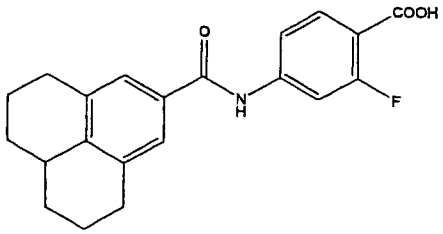
將亞硫醯氯化物（ 1ml）加入5,6,6a,7,8,9-六氫 -4H-2-茚羰酸（ 0.150g）之苯酐（ 3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（ 3ml）及吡啶（ 5ml）中。加入2-氟 -4-胺基 -苯甲酸甲酯（ 0.129g）及4-二甲基胺基吡啶（ 1片）後，室溫下攪拌一晚後，將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；氯仿）精製，再以氯仿 -n-己烷再結晶氯仿溶出部，得無色針狀晶（熔點191-193℃）之標記化合物（ 0.227g，產率89%）。

^{1}H-NMR（ 400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.25-1.40（ 2H，m），1.73-1.87（ 2H，m），1.89-2.04（ 4H，m），2.53-2.62（ 1H，m），2.82-2.87（ 4H，m），3.92（ 3H，s），7.31（ 1H，dd，J=12.9，1.8Hz），7.37（ 2H，s），7.77（ 1H，dd，J=12.9，1.8Hz），7.94（ 1H，t，J=8.9Hz）

，7.99（1H，br-s）

（2）2-氟-4-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]苯甲酸

[化11]



將2N氫氧化鈉水溶液（2ml）加入2-氟-4-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]苯甲酸甲酯（0.221g）之乙醇（10ml）懸浮液中，室溫下攪拌2小時後，60℃下再攪拌1小時。放冷後以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點＞300℃）之標記化合物（0.190g，產率90%）。

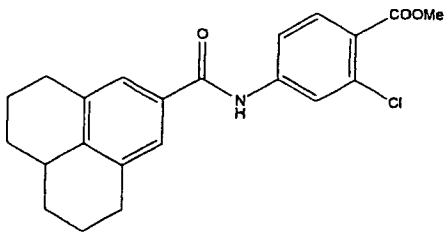
^{1}H-NMR（400MHz，CD_3OD）：δ 1.27-1.40（2H，m），1.76-1.88（2H，m），1.89-1.95（2H，m），1.96-2.06（2H，m），2.55-2.65（1H，m），2.84-2.89（4H，m），7.46（2H，s），7.53（1H，dd，J=8.4，2.1Hz），7.80（1H，dd，J=13.5，2.1Hz），7.91（1H，t，J=8.4Hz）

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.21-1.34（2H，m），1.74-1.80（2H，m），1.83-1.89（2H，m），1.92-1.99（2H，m），2.53-2.62（1H，m），2.80-2.85（4H，m），7.49（2H，s），7.65（1H，dd，J=8.7，2.1Hz），7.81-7.91（2H，m），10.51（1H，s）

例4

（1）2-氯-4-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茀基）羰醯胺]苯甲酸甲酯

[化12]

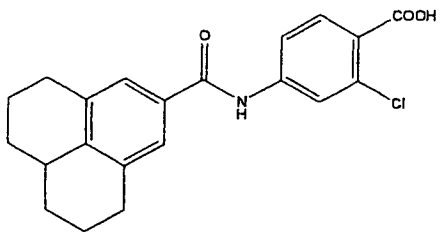


將亞硫醯氯化物（1ml）加入5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茀羰酸（0.150g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加入回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（3ml）及吡啶（5ml）中。加入2-氯-4-胺基-苯甲酸甲酯（0.142g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後，室溫下攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。以水、10%碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以氯仿-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點163.5-165℃）之標記化合物（0.236g，產率89%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.27-1.41（2H，m），1.73-1.87（2H，m），1.89-2.04（4H，m），2.54-2.63（1H，m），2.83-2.88（4H，m），3.92（3H，s），7.38（2H，m），7.64（1H，dd，J=8.4，2.1Hz），7.84（1H，d，J=2.1Hz），7.91（1H，d，J=8.4Hz），7.91（1H，br-s）

（2）2-氯-4-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葸基）羰醯胺]苯甲酸

[化13]



將2N氫氧化鈉水溶液（2ml）加入2-氯-4-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葸基）羰醯胺]苯甲酸甲酯（0.210g）之乙醇（10ml）懸浮液中，室溫下攪拌3小時後，60℃下再攪拌30分鐘。放冷後以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性後，以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點281-282℃）之標記化合物（0.163g，產率81%）。

^{1}H-NMR（400MHz，CD_3OD）：δ 1.27-1.41（2H，m），1.76-1.88（2H，m），1.89-1.96（2H，m），1.97-

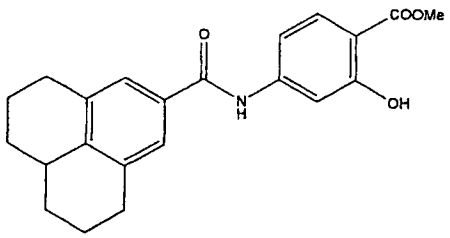
2.06（2H，m），2.56-2.67（1H，m），2.85-2.90（4H，m），7.46（2H，s），7.71（1H，dd，J=8.4，2.1Hz），7.90（1H，d，J=8.4Hz），8.02（1H，d，J=2.1Hz）

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.21-1.34（2H，m），1.73-1.80（2H，m），1.82-1.89（2H，m），1.92-1.99（2H，m），2.56-2.62（1H，m），2.80-2.85（4H，m），7.49（2H，s），7.80-7.87（2H，m），8.05（1H，d，J=2.1Hz），10.43（1H，s）

例5

（1）2-羥基-4-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]苯甲酸甲酯

[化14]



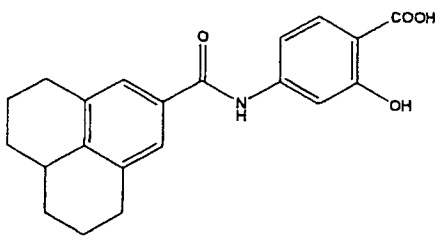
將亞硫醯氯化物（1ml）加入5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚羧酸（0.150g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（3ml）及吡啶（5ml）中。加入2-羥基-4-胺基-苯甲酸甲酯（0.128g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後，室溫下攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨

有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以氯仿-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點198-199℃）之標記化合物（0.223g，產率88%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.27-1.41（2H，m），1.73-1.87（2H，m），1.89-2.04（4H，m），2.53-2.63（1H，m），2.83-2.88（4H，m），3.94（3H，s），7.24（1H，dd，J=8.7，2.1Hz），7.30（1H，d，J=2.1Hz），7.37（2H，s），7.81（1H，d，J=8.7Hz），7.85（1H，br-s），10.87（1H，s）

（2）2-羥基-4-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-苊基）羰醯胺]苯甲酸

[化15]



將2N氫氧化鈉水溶液（3ml）加入2-羥基-4-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-苊基）羰醯基]苯甲酸甲酯（0.208g）之乙醇（10ml）懸浮液中，室溫下攪拌一晚後，60℃下再攪拌2小時。放冷後以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色稜晶（熔點267-267.5℃）之標記化

合物（0.179g，產率90%）。

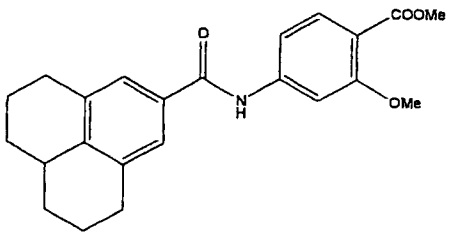
^{1}H-NMR（400MHz，CD_3OD）：δ 1.27-1.40（2H，m），1.76-1.89（2H，m），1.90-1.96（2H，m），1.97-2.06（2H，m），2.55-2.66（1H，m），2.84-2.89（4H，m），7.22（1H，dd，J=8.7，2.1Hz），7.44（2H，s），7.47（1H，d，J=2.1Hz），7.81（1H，d，J=8.7Hz）

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.15-1.33（2H，m），1.68-1.80（2H，m），1.82-1.89（2H，m），1.91-1.99（2H，m），2.53-2.61（1H，m），2.79-2.85（4H，m），7.32（1H，dd，J=8.7，2.1Hz），7.47（2H，s），7.53（1H，d，J=2.1Hz），7.74（1H，d，J=8.7Hz），10.29（1H，s）

例6

（1）2-甲氧基-4-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]苯甲酸甲酯

[化16]



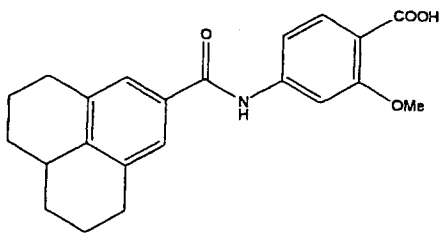
將亞硫醯氯化物（1ml）加入5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚羧酸（0.100g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（2ml）及吡啶

（5ml）中。加入2-甲氧基-4-胺基-苯甲酸甲酯（0.092g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後，室溫下攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：5）精製，得標記化合物（0.153g，產率87%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.26-1.41（2H，m），1.73-1.87（2H，m），1.89-2.05（4H，m），2.54-2.63（1H，m），2.83-2.88（4H，m），3.88（3H，s），3.95（3H，s），6.96（1H，dd，J=8.7，2.1Hz），7.39（2H，s），7.83（1H，d，J=2.1Hz），7.85（1H，d，J=8.7Hz），7.99（1H，br-s）

（2）2-甲氧基-4-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]苯甲酸

[化17]



將2N氫氧化鈉水溶液（2ml）加入2-羥基-4-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]苯甲酸甲酯（0.150g）之乙醇（10ml）懸浮液中，室溫下攪拌2小時後

，60℃下再攪拌2小時。放冷後以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點206-208℃）之標記化合物（0.106g，產率74%）。

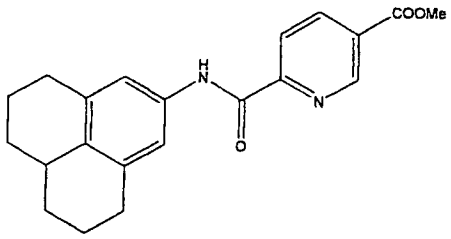
^{1}H-NMR（400MHz，CD_3OD）：δ 1.26-1.41（2H，m），1.78-1.87（2H，m），1.88-1.96（2H，m），1.97-2.07（2H，m），2.55-2.67（1H，m），2.85-2.90（4H，m），3.94（3H，s），7.34（1H，dd，J=8.4，2.1Hz），7.47（2H，s），7.73（1H，d，J=2.1Hz），7.84（1H，d，J=8.4Hz）

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.21-1.34（2H，m），1.74-1.80（2H，m），1.84-1.89（2H，m），1.92-1.99（2H，m），2.52-2.56（1H，m），2.80-2.85（4H，m），3.78（3H，s），7.35（1H，d，J=8.1Hz），7.50（2H，s），7.56-7.62（2H，m），10.22（1H，s）

例7

（1）6-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩基）胺基甲醯]煙鹼酸甲酯

[化18]

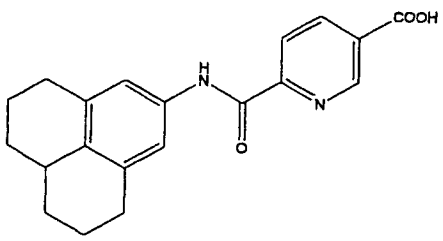


將亞硫醯氯化物（1ml）加入吡啶-2,5-二羧酸-5-甲基酯（0.120g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（3ml）及吡啶（1ml）中。加入5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩基胺（0.118g）之苯酐（2ml）溶液後，室溫下攪拌2小時，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：15）精製，得標記化合物（0.209g，產率95%）後，以氯仿-n-己烷再結晶，得淡黃色針狀晶（熔點150-151℃）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.26-1.39（2H，m），1.72-1.85（2H，m），1.88-1.99（4H，m），2.52-2.59（1H，m），2.81-2.86（4H，m），4.00（3H，s），7.35（2H，s），8.36（1H，d，J=8.4Hz），8.49（1H，dd，J=8.4，2.1Hz），9.18（1H，d，J=2.1Hz），9.85（1H，br-s）

（2）6-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩基）胺基甲醯]煙鹼酸

[化19]



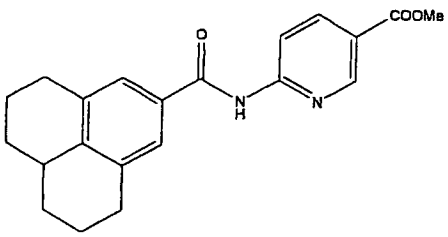
將2N氫氧化鈉水溶液（2ml）加入6-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）胺基甲醯]煙鹼酸甲酯（0.194g）之乙酯（10ml）懸浮液中，室溫下攪拌2小時後，再以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性後，以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮，所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得淡黃色針狀晶（熔點252-253℃）之標記化合物（0.161g，產率87%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.26-1.40（2H，m），1.72-1.86（2H，m），1.88-2.00（4H，m），2.51-2.61（1H，m），2.82-2.87（4H，m），7.36（2H，s），8.42（1H，d，J=8.1Hz），8.58（1H，dd，J=8.1，2.1Hz），9.26（1H，d，J=2.1Hz），9.88（1H，s）

例8

（1）6-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]煙鹼酸甲酯

[化20]

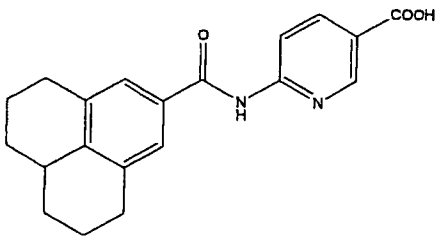


將亞硫醯氯化物（1ml）加入5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚羧酸（0.150g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（3ml）及吡啶（5ml）中。加入6-胺基-煙鹼酸甲酯（0.116g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：15）精製，得標記化合物（0.196g，產率81%）後，以氯仿-n-己烷再結晶得無色針狀晶（熔點148-150℃）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.28-1.42（2H，m），1.74-1.88（2H，m），1.90-2.05（4H，m），2.55-2.64（1H，m），2.84-2.89（4H，m），3.94（3H，s），7.46（2H，s），8.35（1H，dd，J=8.7，2.2Hz），8.48（1H，d，J=8.7H），8.76（1H，br-s），8.93（1H，d，J=2.2Hz）

（2）6-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]煙鹼酸

[化21]



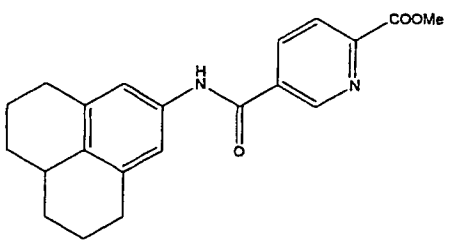
將2N氫氧化鈉水溶液（2ml）加入6-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]煙鹼酸甲酯（0.195g）之乙醇（8ml）懸浮液中，室溫下攪拌4小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙醇-氯仿再結晶，得無色粉狀結晶（熔點＞300℃）之標記化合物（0.141g，產率75%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.20-1.34（2H，m），1.68-1.80（2H，m），1.82-1.99（4H，m），2.55-2.62（1H，m），2.78-2.83（4H，m），7.58（2H，s），8.30（1H，s），8.31（1H，s），8.88（1H，d，J=1.8Hz），10.93（1H，s）

例9

（1）5-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）胺基甲醯]吡啶-2-羧酸甲酯

[化22]



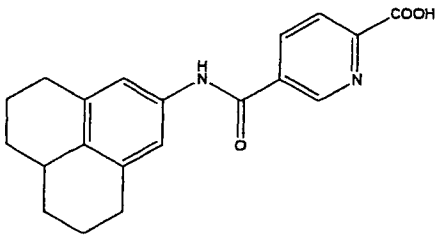
將亞硫醯氯化物（1ml）加入吡啶-2,5-二羧酸-2-甲基酯（0.132g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後，再減壓濃縮。將所得殘渣溶解於苯酐（2ml）及吡啶（2ml）中，加入5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩基胺（0.130g）之苯酐（2ml）溶液後攪拌2小時，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：2）精製，得標記化合物（0.224g，產率92%）後，以氯仿-n-己烷再結晶得淡黃色針狀晶（178-180℃）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.24-1.38（2H，m），1.70-1.84（2H，m），1.86-1.99（4H，m），2.50-2.57（1H，m），2.79-2.82（4H，m），4.04（3H，s），7.17（2H，s），7.86（1H，br-s），8.22（1H，d，J=8.0Hz），8.32（1H，dd，J=8.0Hz，2.3Hz），9.15（1H，d，J=1.5Hz）

（2）5-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩基）胺基甲醯]吡啶-

2-羧酸

[化23]



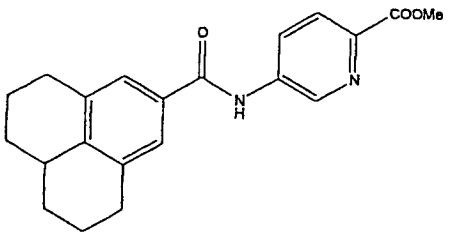
將2N氫氧化鈉水溶液（2ml）加入5-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）胺基甲醯]吡啶-2-羧酸甲酯（0.222g）之乙醇（10ml）懸浮液中，室溫下攪拌3小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得淡黃色針狀晶（熔點239-240℃）之標記化合物（0.206g，產率97%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.14-1.28（2H，m），1.63-1.76（2H，m），1.78-1.83（2H，m），1.84-1.92（2H，m），2.40-2.42（1H，m），2.71-2.74（4H，m），7.27（2H，s），8.13（1H，d，J=8.1Hz），8.40（1H，dd，J=8.1，1.2Hz）9.13（1H，d，J=2.1Hz），10.32（1H，s）

例10

（1）5-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]吡啶-2-羧酸甲酯

[化24]



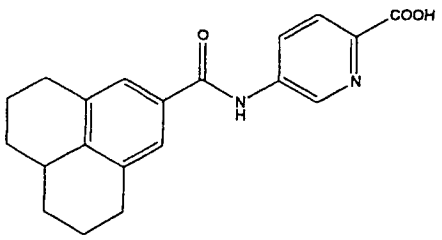
將亞硫醯氯化物（1ml）加入5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩羧酸（0.120g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（3ml）及吡啶（5ml）中。加入5-胺基-吡啶-2-羧酸甲酯（0.093g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：2）精製，得標記化合物（0.162g，產率84%）後，以氯仿-n-己烷再結晶得無色針狀晶（熔點208-209℃）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.23-1.41（2H，m），1.74-1.88（2H，m），1.89-2.04（4H，m），2.56-2.64（1H，m），2.81-2.91（4H，m），4.00（3H，s），7.42（2H，s），8.09（1H，br-s），8.17（1H，d，J=8.7Hz），8.57（1H，dd，J=8.7，2.7Hz），8.73（1H，d，J=2.7Hz）

（2）5-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩基）羰醯胺]吡啶-2-

羧酸

[化25]



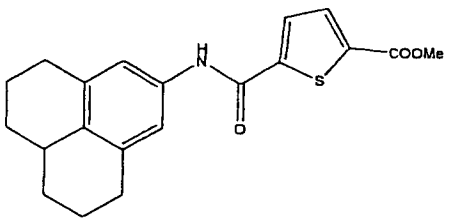
將2N氫氧化鈉水溶液（2ml）加入5-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]吡啶-2-羧酸甲酯（0.158g）之乙醇（10ml）懸浮液中，室溫下攪拌3小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙醇再結晶，得淡黃色粉狀結晶（熔點219-220℃）之標記化合物（0.125g，產率82%）。

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.19-1.32（2H，m），1.71-1.78（2H，m），1.82-1.87（2H，m），1.88-1.97（2H，m），2.53-2.60（1H，m），2.78-2.83（4H，m），7.50（2H，s），8.04（1H，d，J=8.4Hz），8.37（1H，dd，J=8.4，2.7Hz），9.01（1H，d，J=2.7Hz），10.55（1H，s）

例11

（1）5-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）胺基甲醯]噻吩-2-羧酸甲酯

[化26]

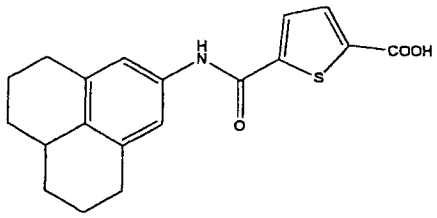


將亞硫醯氯化物（1ml）加入噻吩-2,5-二羧酸-2-甲基酯（0.083g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（2ml）及吡啶（2ml）中。加入5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基胺（0.080g）之苯酐（2ml）後攪拌3小時，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以氯仿-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點221-222℃）之標記化合物（0.111g，產率73%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.24-1.38（2H，m），1.70-1.86（2H，m），1.88-1.99（4H，m），2.48-2.59（1H，m），2.78-2.83（4H，m），3.92（3H，s），7.14（2H，s），7.53（1H，d，J=3.9Hz），7.58（1H，br-s），7.76（1H，d，J=3.9Hz）

（2）5-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）胺基甲醯]噻吩-2-羧酸

[化27]



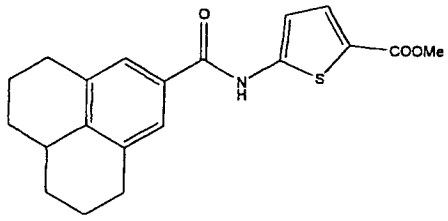
將2N氫氧化鈉水溶液（1ml）加入5-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）胺基甲醯]噻吩-2-羧酸甲酯（0.110g）之乙醇（10ml）懸浮液中，室溫下攪拌4小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得淡黃色粉狀結晶（熔點281-283℃）之標記化合物（0.093g，產率89%）。

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.18-1.27（2H，m），1.66-1.76（2H，m），1.77-1.92（4H，m），2.44-2.45（1H，m），2.71-2.73（4H，m），7.22（2H，s），7.26（1H，d，J=4.2Hz），7.95（1H，d，J=4.2Hz），10.17（1H，s）

例12

（1）5-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]噻吩-2-羧酸甲酯

[化28]



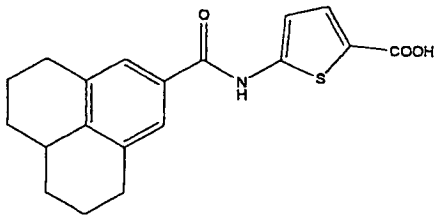
將亞硫醯氯化物（1ml）加入5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葸羧酸（0.100g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（2ml）及吡啶（2ml）中，加入5-胺基-噻吩-2-羧酸甲酯（0.076g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。以水、10%碳酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：15）精製，得標記化合物（0.094g，產率57%）後，以氯仿-n-己烷再結晶得無色針狀晶（熔點188-189℃）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.34（2H，td，J=12.0，3.9Hz），1.72-1.85（2H，m），1.87-2.04（4H，m），2.52-2.63（1H，m），2.80-2.85（4H，m），3.87（3H，s），6.75（1H，d，J=4.2Hz），7.41（2H，s），7.64（1H，d，J=4.2Hz），8.94（1H，br-s）

（2）5-[（5,6,6a,7,8,9-六氫4H-2-葸基）羰醯胺]噻吩-2-

羧酸

[化29]



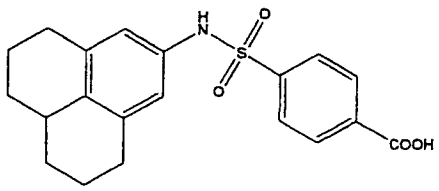
將2N氫氧化鈉水溶液（1ml）加入5-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]噻吩-2-羧酸甲酯（0.071g）之乙醇（5ml）懸浮液中，60℃下攪拌2小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色粉狀結晶（熔點259-261℃）之標記化合物（0.043g，產率63%）。

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.20-1.32（2H，m），1.71-1.78（2H，m），1.79-1.87（2H，m），1.89-1.98（2H，m），2.53-2.61（1H，m），2.78-2.83（4H，m），6.90（1H，d，J=4.2Hz），7.52（2H，s），7.54（1H，d，J=4.2Hz），11.74（1H，s）

例13

4-[（5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）胺磺醯]苯甲酸

[化30]



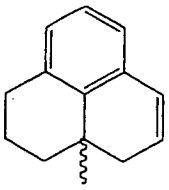
將5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基胺（0.130g）溶解於吡啶（5ml）及苯酐（2ml）中，加入4-氯磺醯苯甲酸（0.161g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後，室溫下攪拌一晚，60℃下再攪拌3小時。放冷後將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得茶色針狀晶（熔點266-268℃）之標記化合物（0.194g，產率75%）。

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.06-1.18（2H，m），1.54-1.66（2H，m），1.70-1.74（2H，m），1.78-1.83（2H，m），2.32-2.43（1H，m），2.55-2.59（4H，m），6.58（2H，s），7.84（2H，d，J=8.1Hz），8.05（2H，d，J=8.1Hz），10.14（1H，s）

例14

（1）（±）-3a-甲基-2,3,3a,4-四氫-1H-茚

[化31]

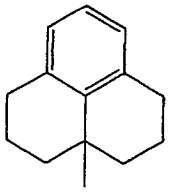


將（±）-3a-甲基－2,3,3a,4,5,6-六氫-1-葩酮（2.14g）之四氫呋喃酐（70ml）溶液冷卻至0℃後，緩緩加入氫化硼鈉（1.62g）及氯化鋁（2.85g），再加熱回流反應混合物3小時。冷卻至0℃後以乙酸乙酯稀釋，於不發泡之情形下再緩緩加入冰水。室溫下攪拌一晚後以乙酸乙酯萃取，再依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層。以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮，所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；n-己烷）精製，得標記化合物（1.83g，產率97%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.16（3H，s），1.64（1H，td，J=13.1，3.4Hz），1.74（1H，dt，J=12.8，3.4Hz），1.79-1.89（1H，m），1.92-2.04（1H，m），2.10（1H，dd，J=17.1，6.3Hz），2.27（1H，dt，J=17.1，2.7Hz），2.77-2.83（2H，m），5.89-5.95（1H，m），6.45（1H，dd，J=9.6，3.0Hz），6.85（1H，d，J=7.5Hz），6.92（1H，d，J=7.5Hz），7.03（1H，t，J=7.5Hz）

（2）3a-甲基-2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-葩

[化32]

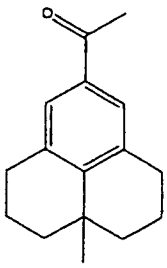


將3a-甲基-2,3,3a,4-四氫-1H-茚（1.83g）溶解於乙醇（12ml）中，加入10%鈀碳（0.183g）後氫氣流下攪拌6小時，再以矽藻土過濾反應混合物。減壓濃縮濾液的溶劑後，所得殘渣以使用少量矽膠之矽膠柱色譜法（展開溶劑；n-己烷）精製，得標記化合物（1.74g，產率94%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.17（3H，s），1.51（2H，td，J=13.1，5.1Hz），1.66（2H，dt，J=13.1，4.1Hz），1.74-1.86（2H，m），1.98-2.14（2H，m），2.79（2H，dt，J=17.1，8.6Hz），2.91（2H，ddd，J=17.1，8.1，3.5Hz），6.88（2H，dd，J=7.5，0.8Hz），7.00（1H，dd，J=8.1，6.6Hz）

（3）1-（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）乙酮

[化33]

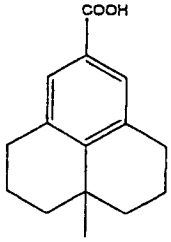


-10℃下將乙醯氯化物（1.00ml）加入氯化鋁（1.62g）之二硫化碳（25ml）懸浮液中，-10℃下攪拌20分鐘後，緩緩加入溶解於二硫化碳15ml之3a-甲基-2,3,3a,4,5,6-六氫-1H-茚（1.74g），再緩緩升溫至室溫。室溫下攪拌30分鐘後，將反應混合物注入冰水中再以乙酸乙酯萃取。依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：500）精製，得（±）-1-（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-1-茚基）乙酮（1.63g，產率77%）及標記化合物（0.465g，產率22%）後，以n-己烷再結晶得無色稜晶（熔點100-101.5℃）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.17（3H，s），1.51（2H，td，J=13.0，4.8Hz），1.70（2H，dt，J=13.0，4.1Hz），1.78-1.89（2H，m），1.99-2.15（2H，m），2.55（3H，s），2.82（2H，dt，J=17.1，8.6Hz），2.97（2H，ddd，J=17.3，7.9，3.3Hz），7.48（2H，s）

（4）6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚羧酸

[化34]

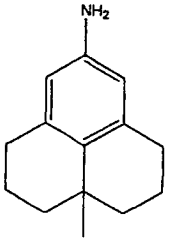


將2.5N氫氧化鈉水溶液（9.3ml）冷卻至0℃後，緩緩加入溴（0.30ml），再以1,4-二噁烷（10ml）稀釋得黃色溶液。將1-（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）乙酮（0.409g）之水（5ml）及1,4-二噁烷（10ml）溶液冷卻至0℃後，緩緩加入先前調製之黃色溶液，0℃下攪拌30分鐘後，室溫下再攪拌1小時。將反應混合物冷卻至0℃後，加入10%亞硫酸鈉水溶液，再以2N鹽酸水溶液使其成爲酸性後以氯仿萃取。依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點213-215℃）之標記化合物（0.333g，產率81%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.17（3H，s），1.52（2H，td，J=13.1，5.1Hz），1.70（2H，dt，J=13.1，4.1Hz），1.78-1.89（2H，m），1.99-2.15（2H，m），2.84（2H，dt，J=17.3，8.6Hz），2.97（2H，ddd，J=17.3，8.1，3.6Hz），7.62（2H，s）

（5）6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基胺

[化35]

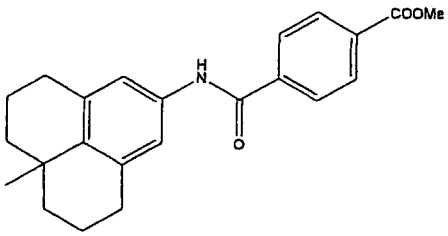


將亞硫醯氯化物（1ml）加入6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩羧酸（0.165g）之苯酐（3ml）溶液中，加熱回流2小時後減壓濃縮，再將所得殘渣之四氫呋喃酐（5ml）溶液冷卻至0℃。加入疊氮化鈉（0.140g）之水（0.5ml）溶液後0℃下攪拌30分鐘，再將飽和碳酸氫鈉水溶液加入反應混合物中，以二乙醚萃取。依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。將所得殘渣溶解於乙酸（5ml）及水（2ml）中，加熱回流一晚後放冷，再將飽和碳酸氫鈉水溶液加入反應混合物使其成爲鹼性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。將所得殘渣溶解於甲醇（5ml）中，加入濃鹽酸（3ml）後加熱回流3小時，再放冷。以10%碳酸鈉水溶液使其成爲鹼性後以二乙醚萃取，再依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層。以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮，所得殘渣再以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：50）精製，得標記化合物（0.138g，產率96%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.13（3H，s）1.46（2H，td，J=12.9，5.1Hz），1.62（2H，dt，J=12.9，4.1Hz），1.71-1.82（2H，m），1.94-2.10（2H，m），2.69（2H，dt，J=17.1，8.6Hz），2.81（2H，ddd，J=17.4，8.0，3.5Hz），3.40（2H，br-s），6.27（2H，s）

（6）4-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-菲基）胺基甲醯]苯甲酸甲酯

[化36]

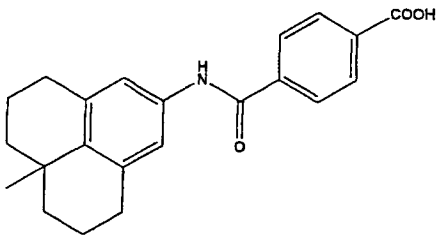


將對苯二甲酸一甲基氯化物（0.177g）加入6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-菲基胺（0.138g）之苯酐（5ml）及吡啶（2ml）溶液中，室溫下攪拌2小時後，將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性，再以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以氯仿-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點217-218℃）之標記化合物（0.205g，產率82%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：1.16（3H，s），1.50（2H，td，J=12.9，5.1Hz），1.68（2H，dt，J=12.9，4.1Hz），1.76-1.87（2H，m），1.98-2.15（2H，m），2.79（2H，dt，J=17.4，8.7Hz），2.92（2H，ddd，J=17.3，7.9，3.4Hz），3.96（3H，s），7.18（2H，s），7.69（1H，br-s），7.89（2H，d，J=8.4Hz），8.13（2H，d，J=8.4Hz）

（7）4-[（6a-甲基）-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-菲基）胺基甲醯]苯甲酸

[化37]



將2N氫氧化鈉水溶液（3ml）加入4-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-菲基）胺基甲醯]苯甲酸甲酯（0.200g）之乙醇（10ml）懸浮液中，室溫下攪拌3小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙醇-水再結晶，得無色針狀晶（熔點282-283℃）之標記化合物（0.167g，產率87%）。

1H-NMR（400MHz，CD_3OD）：δ 1.17（3H，s），1.49（2H，td，J=12.9，4.1Hz），1.70（2H，dt，J=12.9，4.1Hz），1.76-1.87（2H，m），2.02-2.18（2H，m），2.78（2H，dt，J=17.3，8.6Hz），2.88（2H，ddd，J=17.1，7.8，3.3Hz），7.18（2H，s），7.97（2H，d，J=8.4Hz），8.12（2H，d，J=8.4Hz）

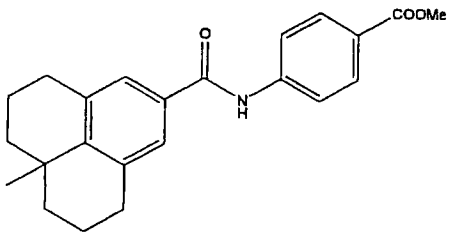
^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.11（3H，s），1.42（2H，td，J=12.8，4.9Hz），1.64（2H，dt，J=12.8，4.0Hz），1.71-1.80（2H，m），1.93-2.09（2H，m），2.72（2H，dt，J=17.4，8.7Hz），2.85（2H，ddd，

J=17.1，7.8，3.0Hz），7.28（2H，s），8.01（2H，d，J=8.4Hz），8.05（2H，d，J=8.4Hz），10.13（1H，s）

例15

（1）4-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]苯甲酸甲酯

[化38]



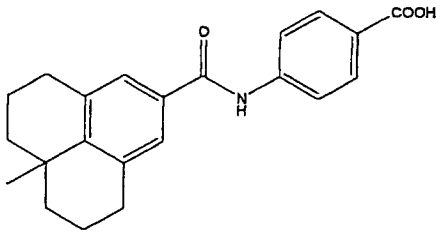
將亞硫醯氯化物（2ml）加入6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚羧酸（0.160g）之苯酐（5ml）懸浮液中，加熱回流4小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（4ml）及吡啶（2ml）中。加入4-胺基-苯甲酸甲酯（0.126g）及4-二甲基胺基吡啶（0.010g）後攪拌16小時後，將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性，再以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：15）精製，得標記化合物（0.160g，產率63%）後，以氯仿-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點176-178℃）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.17（3H，s），1.52（2H，td，J=12.9，4.8Hz），1.71（2H，dt，J=12.9

，4.2Hz），1.78-1.90（2H，m），1.99-2.16（2H，m），2.87（2H，dt，J=17.4，8.7Hz），2.98（2H，ddd，J=17.4，7.8，3.3Hz），3.91（3H，s），7.38（2H，s），7.73（2H，d，J=8.9Hz），7.94（1H，br-s），8.04（2H，d，J=8.9Hz）

（2）4-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]苯甲酸

[化39]



將2N氫氧化鈉水溶液（3ml）加入4-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]苯甲酸甲酯（0.158g）之乙醇（10ml）懸浮液中，室溫下攪拌4小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色稜晶（熔點283.5-285℃）之標記化合物（0.134g，產率88%）。

^{1}H-NMR（400MHz，CD_3OD）：δ 1.20（3H，s），1.53（2H，td，J=13.0，5.0Hz），1.74（2H，dt，J=13.0，4.1Hz），1.80-1.91（2H，m），2.04-2.21（2H，m）

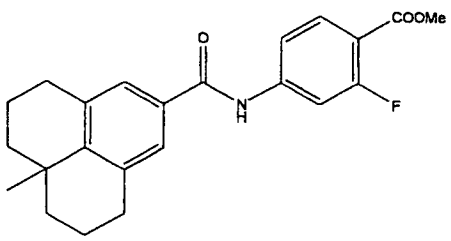
，2.86（2H，dt，J=17.3，8.6Hz），3.00（2H，ddd，J=17.4，7.8，3.3Hz），7.45（2H，s），7.82（2H，d，J=9.0Hz），8.00（2H，d，J=9.0Hz）

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_3）：δ 1.14（3H，s），1.45（2H，td，J=12.8，4.8Hz），1.69（2H，dt，J=12.8，3.8Hz），1.74-1.83（2H，m），1.95-2.11（2H，m），2.81（2H，dt，J=17.4，8.7Hz），2.96（2H，ddd，J=17.0，7.8，2.9Hz），7.45（2H，s），7.87（2H，d，J=8.9Hz），7.92（2H，d，J=8.9Hz），10.34（1H，s）

例16

（1）2-氟-4-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-蒽基）羰醯胺]苯甲酸甲酯

[化40]



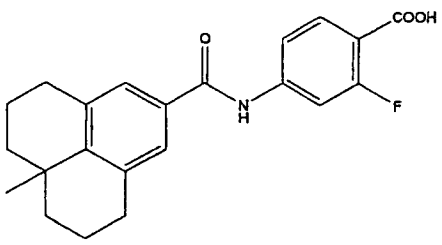
將亞硫醯氯化物（1ml）加入6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-蒽羧酸（0.150g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（2ml）及吡啶（5ml）中。加入2-氟-4-胺基-苯甲酸甲酯（0.121g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後，室溫下攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性

後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：15）精製，得標記化合物（0.226g，產率91%）後，以氯仿-n-己烷再結晶得無色針狀晶（熔點178-180℃）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.17（3H，s），1.51（2H，td，J=12.9，5.1Hz），1.72（2H，dt，J=12.9，4.1Hz），1.80-1.91（2H，m），2.01-2.17（2H，m），2.85（2H，dt，J=17.3，8.6Hz），2.99（2H，ddd，J=17.6，7.8，3.5Hz），3.92（3H，s），7.30（1H，dd，J=8.4，2.1Hz），7.36（2H，s），7.77（1H，dd，J=13.1，2.1Hz），7.91（1H，br-s），7.95（1H，t，J=8.4Hz）

（2）2-氟-4-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]苯甲酸

[化41]



將2N氫氧化鈉水溶液（2ml）加入2-氟-4-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]苯甲酸甲酯（0.222g）之乙醇（10ml）懸浮液中，室溫下攪拌2小時後

，60℃下再攪拌30分鐘。放冷後以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色稜晶（熔點276-278℃）之標記化合物（0.173g，產率81%）。

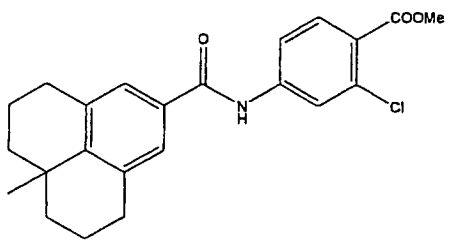
^{1}H-NMR（400MHz，CD_3OD）：δ 1.19（3H，s），1.52（2H，td，J=12.9，5.1Hz），1.73（2H，dt，J=12.9，4.1Hz），1.79-1.91（2H，m），2.01-2.20（2H，m），2.86（2H，dt，J=17.3，8.7Hz），3.00（2H，ddd，J=17.4，8.0，3.5Hz），7.45（2H，s），7.53（1H，dd，J=8.7，2.1Hz），7.80（1H，dd，J=13.7，2.1Hz），7.91（1H，t，J=8.7Hz）

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.14（3H，s），1.45（2H，td，J=12.9，5.1Hz），1.67（2H，dt，J=12.9，3.9Hz），1.74-1.85（2H，m），1.95-2.11（2H，m），2.82（2H，dt，J=17.3，8.7Hz），2.96（2H，ddd，J=17.3，7.8，3.3Hz），7.45（2H，s），7.63（1H，d，J=8.7Hz），7.79-7.91（2H，m），10.50（1H，s）

例17

（1）2-氯-4[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩基）羰醯胺]苯甲酸甲酯

[化42]

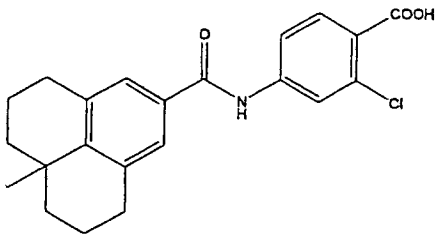


將亞硫醯氯化物（1ml）加入6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚羧酸（0.150g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（2ml）及吡啶（5ml）中。加入2-氯-4-胺基-苯甲酸甲酯（0.133g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後，室溫下攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：15）精製，得標記化合物（0.249g，產率96%）後，以氯仿-n-己烷再結晶得無色針狀晶（熔點157-158℃）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.16（3H，s），1.51（2H，dt，J=12.9，4.8Hz），1.71（2H，dt，J=12.9，4.1Hz），1.78-1.89（2H，m），1.99-2.15（2H，m），2.82（2H，td，J=17.1，8.6Hz），2.96（2H，ddd，J=17.3，7.8，3.2Hz），3.91（3H，s），7.36（2H，s），7.64（1H，dd，J=8.7，2.1Hz），7.84（1H，d，J=2.1Hz），7.89（1H，d，J=8.7Hz），7.98（1H，br-s）

（2）2-氯-4-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]苯甲酸

[化43]



將2N氫氧化鈉水溶液（2ml）加入2-氯-4-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]苯甲酸甲酯（0.244g）之乙醇（10ml）懸浮液中，室溫下攪拌2小時後，60℃下再攪拌1小時。放冷後以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色稜晶（熔點244-246℃）之標記化合物（0.192g，產率82%）。

^{1}H-NMR（400MHz，CD_3OD）：δ 1.19（3H，s），1.52（2H，td，J=12.9，5.1Hz），1.73（2H，dt，J=12.9，4.1Hz），1.79-1.90（2H，m），2.03-2.20（2H，m），2.85（2H，dt，J=17.1，8.6Hz），3.00（2H，ddd，J=17.3，7.7，3.3Hz），7.44（2H，s），7.71（1H，dd，J=8.7，1.8Hz），7.90（1H，d，J=8.7Hz），8.02（1H，d，J=1.8Hz）

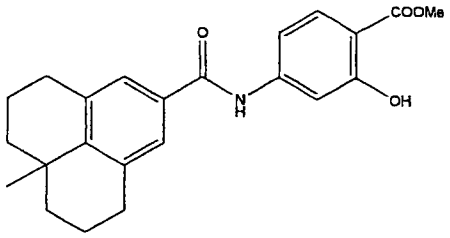
^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.13（3H，s），

1.45（2H，td，J=12.9，5.1Hz），1.68（2H，dt，J=12.9，3.9Hz），1.75-1.83（2H，m），1.95-2.10（2H，m），2.81（2H，dt，J=17.3，8.7Hz），2.96（2H，ddd，J=17.1，7.6，3.0Hz），7.46（2H，s），7.81（1H，dd，J=8.7，1.8Hz），7.87（1H，d，J=8.7Hz），8.04（1H，d，J=1.8Hz），10.43（1H，s）

例18

（1）2-羥基-4-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-菲基）羰醯胺]苯甲酸甲酯

[化44]



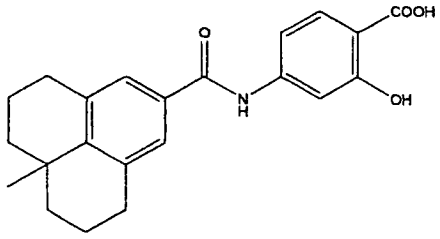
將亞硫醯氯化物（1ml）加入6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-菲羧酸（0.150g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（2ml）及吡啶（5ml）中。加入2-羥基-4-胺基-苯甲酸甲酯（0.120g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後，室溫下攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己

烷=1：15）精製，得標記化合物（0.240g，產率97%）後，以氯仿-n-己烷再結晶得無色針狀晶（熔點179-181℃）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.16（3H，s），1.51（2H，td，J=12.9，4.8Hz），1.71（2H，dt，J=12.9，3.9Hz），1.78-1.89（2H，m），1.99-2.15（2H，m），2.83（2H，dt，J=17.1，8.6Hz），2.97（2H，ddd，J=17.7，7.8，3.3Hz），3.94（3H，s），7.24（1H，dd，J=8.7，2.1Hz），7.32（1H，d，J=2.1Hz），7.35（2H，s），7.81（1H，d，J=8.7Hz），7.88（1H，br-s），10.87（1H，s）

（2）2-羥基-4-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-苊基）羰醯胺]苯甲酸

[化45]



將2N氫氧化鈉水溶液（2ml）加入2-羥基-4-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-苊基）羰醯胺]苯甲酸甲酯（0.234g）之乙醇（10ml）懸浮液中，室溫下攪拌2小時後，60℃下再攪拌一晚。放冷後以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後

，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色稜晶（熔點244-245℃）之標記化合物（0.203g，產率90%）。

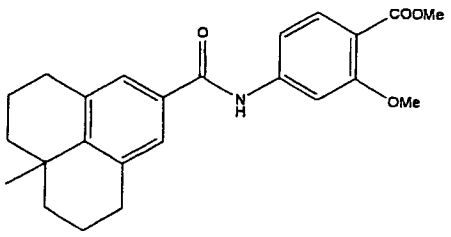
^{1}H-NMR（400MHz，CD_3OD）：δ 1.19（3H，s），1.52（2H，td，J=12.9，5.1Hz），1.73（2H，dt，J=12.9，4.1Hz），1.79-1.90（2H，m），2.04-2.20（2H，m），2.86（2H，dt，J=17.1，8.6Hz），3.00（2H，ddd，J=17.4，7.9，2.9Hz），7.21（1H，dd，J=8.7，1.8Hz），7.43（2H，s），7.46（1H，d，J=1.8Hz），7.81（1H，d，J=8.7Hz）

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.13（3H，s），1.45（2H，td，J=12.9，5.1Hz），1.68（2H，dt，J=12.9，3.9Hz），1.74-1.84（2H，m），1.95-2.11（2H，m），2.81（2H，dt，J=17.3，8.4Hz），2.96（2H，ddd，J=17.4，7.8，3.0Hz），7.31（1H，dd，J=8.7，1.8Hz），7.43（2H，s），7.51（1H，d，J=1.8Hz），7.74（1H，d，J=8.7Hz），10.29（1H，s）

例19

（1）2-甲氧基-4-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]苯甲酸甲酯

[化46]

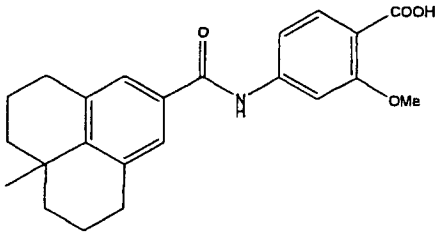


將亞硫醯氯化物（1ml）加入6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩羧酸（0.100g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（2ml）及吡啶（5ml）中。加入2-甲氧基-4-胺基-苯甲酸甲酯（0.087g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後，室溫下攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：5）精製，得標記化合物（0.145g，產率85%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.17（3H，s），1.51（2H，td，J=12.9，5.1Hz），1.71（2H，dt，J=12.9，3.9Hz），1.78-1.89（2H，m），1.99-2.15（2H，m），2.82（2H，dt，J=17.1，8.6Hz），2.96（2H，ddd，J=17.1，7.8，3.0Hz），3.87（3H，s），3.93（3H，s），6.97（1H，dd，J=8.4，1.8Hz），7.38（2H，s），7.82（1H，d，J=1.8Hz），7.85（1H，d，J=8.4Hz），8.05（1H，br-s）

（2）2-甲氧基-4-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]苯甲酸

[化47]



將2N氫氧化鈉水溶液（2ml）加入2-甲氧基-4-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]苯甲酸甲酯（0.143g）之乙醇（10ml）懸浮液中，室溫下攪拌2小時後，60℃下再攪拌2小時。放冷後以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點184-186℃）之標記化合物（0.110g，產率80%）。

^{1}H-NMR（400MHz，CD_3OD）：δ 1.23（3H，s），1.53（2H，td，J=12.9，4.9Hz），1.74（2H，dt，J=13.1，4.0Hz），1.80-1.91（2H，m），2.05-2.21（2H，m），2.87（2H，dt，J=17.1，8.6Hz），30.1（2H，ddd，J=17.4，7.9，3.5Hz），3.94（3H，s），7.34（1H，dd，J=8.7，2.1Hz），7.46（2H，s），7.73（1H，d，J=2.1Hz），7.84（1H，d，J=8.7Hz）

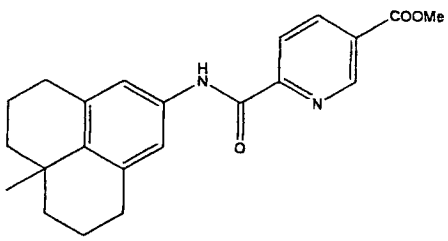
^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.14（3H，s），1.46（2H，td，J=12.9，5.4Hz），1.69（2H，dt，J=12.5

，3.8Hz），1.75-1.85（2H，m），1.95-2.01（2H，m），2.82（2H，dt，J=17.4，8.7Hz），2.96（2H，ddd，J=17.3，7.7，3.3Hz），3.77（3H，s），7.41（1H，dd，J=8.6，2.1Hz），7.46（2H，s），7.55-7.57（2H，m），10.19（1H，s）

例20

（1）6-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩基）胺基甲醯]煙鹼酸甲酯

[化48]



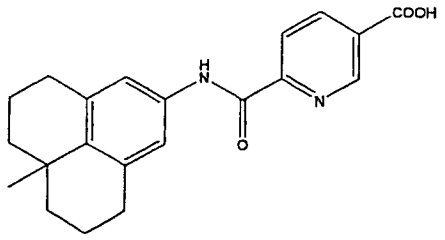
將亞硫醯氯化物（1ml）加入吡啶-2,5-二羧酸-5-甲基酯（0.118g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（2ml）及吡啶（2ml）中。加入6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩基胺（0.125g）之苯酐（2ml）溶液後，室溫下攪拌2小時後，將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：20）精製，得標記化合物（0.180g，產率80%）後，以

氯仿-n-己烷再結晶得淡黃色針狀晶（熔點141.5-142.5℃）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.17（3H，s），1.51（2H，td，J=12.9，4.8Hz），1.68（2H，dt，J=12.9，4.1Hz），1.76-1.88（2H，m），1.99-2.15（2H，m），2.82（2H，dt，J=17.3，8.7Hz），2.95（2H，ddd，J=17.4，8.1，3.3Hz），4.00（3H，s），7.33（2H，s），8.35（1H，d，J=8.1Hz），8.49（1H，dd，J=8.1，2.1Hz），9.18（1H，d，J=2.1H），9.83（1H，br-s）

（2）6-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葸基）胺基甲醯]煙鹼酸

[化49]



將2N氫氧化鈉水溶液（2ml）加入6-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葸基）胺基甲醯]煙鹼酸甲酯（0.176g）之乙醇（10ml）懸浮液中，室溫下攪拌3小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得淡黃色針狀晶（熔融212-213℃）之標記化合物（0.153g，產率

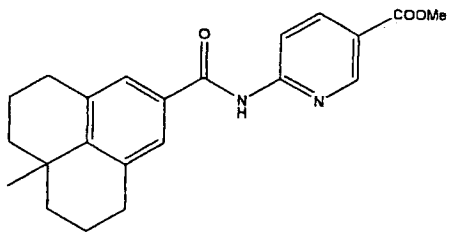
91%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.17（3H，s），1.51（2H，td，J=12.9，5.1Hz），1.69（2H，dt，J=12.9，3.9Hz），1.77-1.88（2H，m），2.00-2.16（2H，m），2.83（2H，dt，J=17.4，8.7Hz），2.96（2H，ddd，J=17.3，8.1，3.2Hz），7.31（2H，s），8.42（1H，d，J=8.1Hz），8.57（1H，dd，J=8.1，1.8Hz），9.26（1H，d，J=1.8Hz），9.87（1H，s）

例21

（1）6-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-菲基）羰醯胺]煙鹼酸甲酯

[化50]



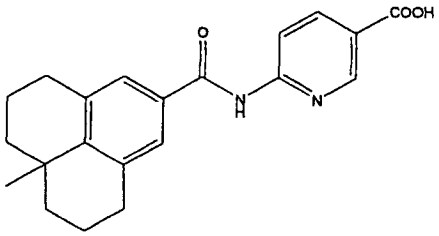
將亞硫醯氯化物（1ml）加入6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-菲羧酸（0.150g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（2ml）及吡啶（5ml）中。加入6-胺基-煙鹼酸甲酯（0.109g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨有

機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：15）精製，得標記化合物（0.194g，產率82%）後，以氯仿-n-己烷再結晶得無色針狀晶（熔點140-141℃）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.18（3H，s），1.52（2H，td，J=13.1，5.1Hz），1.71（2H，dt，J=12.9，4.1Hz），1.79-1.90（2H，m），2.00-2.17（2H，m），2.84（2H，dt，J=17.1，8.6Hz），2.98（2H，ddd，J=17.4，7.8，3.3Hz），3.94（3H，s），7.44（2H，s），8.34（1H，dd，J=8.7，2.1Hz），8.47（1H，d，J=8.7Hz），8.73（1H，br-s），8.92（1H，d，J=2.1Hz）

（2）6-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葸基）羰醯胺]煙鹼酸

[化51]



將2N氫氧化鈉水溶液（2ml）加入6-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葸基）羰醯胺]煙鹼酸甲酯（0.190g）之乙醇（10ml）懸浮液中，室溫下攪拌3小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減

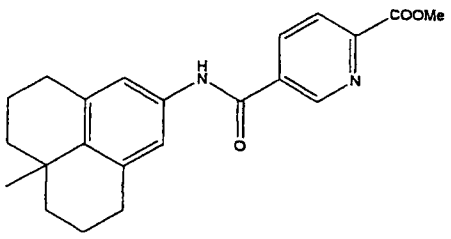
壓濃縮。所得殘渣以乙醇-n-氯仿再結晶，得無色粉狀結晶（熔點＞300℃）之標記化合物（0.183g，產率84%）。

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.14（3H，s），1.48（2H，td，J=12.9，5.1Hz），1.68（2H，dt，J=12.9，4.4Hz），1.75-1.84（2H，m），1.94-2.11（2H，m），2.80（2H，dt，J=17.3，8.6Hz），2.95（2H，ddd，J=17.4，7.7，3.2Hz），7.57（2H，s），8.29-8.32（2H，m），8.87（1H，s），10.88（1H，s）

例22

（1）5-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩基）胺基甲醯]吡啶-2-羧酸甲酯

[化52]



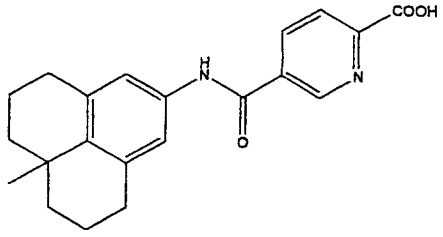
將亞硫醯氯化物（1ml）加入吡啶-2,5-二羧酸-2-甲基酯（0.095g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（2ml）及吡啶（2ml）中。加入6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩基胺（0.100g）之苯酐（2ml）溶液後，室溫下攪拌3小時，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙

酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：2）精製，得標記化合物（0.162g，產率90%）後，以氯仿-n-己烷再結晶得淡黃色針狀晶（熔點173-175℃）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.14（3H，s），1.47（2H，td，J=12.9，5.1Hz），1.66（2H，dt，J=12.9，4.2Hz），1.73-1.84（2H，m），1.96-2.12（2H，m），2.73（2H，dt，J=17.1，8.4Hz），2.86（2H，ddd，J=17.1，7.8，3.3Hz），4.02（3H，s），7.14（2H，s），8.16（1H，d，J=7.8Hz），8.25（1H，br-s），8.30（1H，dd，J=7.8，2.1Hz），9.13（1H，d，J=2.1Hz）

（2）5-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-茚基）胺基甲醯]吡啶-2-羧酸

[化53]



將2N氫氧化鈉水溶液（1ml）加入5-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-茚基）胺基甲醯]吡啶-2-羧酸甲酯（0.161g）之乙醇（10ml）溶液中，室溫下攪拌3小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。

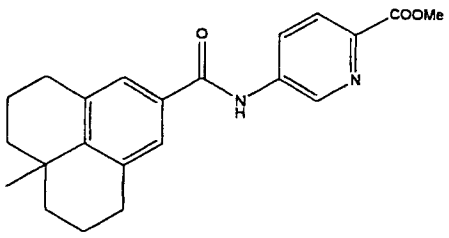
以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙醇-氯仿再結晶，得淡黃色粉狀結晶（熔點199-200℃）之標記化合物（0.149g，產率96%）。

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.09（3H，s），1.39（2H，td，J=12.9，5.1Hz），1.62（2H，dt，J=12.6，3.6Hz），1.68-1.78（2H，m），1.91-2.06（2H，m），2.70（2H，dt，J=17.1，8.7Hz），2.79-2.88（2H，m），7.25（2H，s），8.13（1H，d，J=8.1Hz），8.40（1H，dd，J=8.1，2.1Hz），9.12（1H，d，J=2.1Hz），10.30（1H，s）

例23

（1）5-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩基）羰醯胺]吡啶-2-羧酸甲酯

[化54]



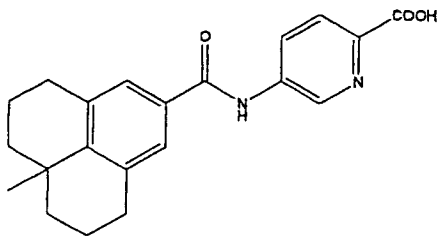
將亞硫醯氯化物（1ml）加入6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩羧酸（0.100g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（3ml

）及吡啶（5ml）中。加入5-胺基-吡啶-2-羧酸甲酯（0.065g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：2）精製，得標記化合物（0.090g，產率57%）後，以氯仿-n-己烷再結晶得無色針狀晶（熔點221-222℃）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.17（3H，s），1.51（2H，td，J=12.9，5.1Hz），1.68-1.75（2H，m），1.79-1.90（2H，m），2.00-2.14（2H，m），2.84（2H，dt，J=17.4，8.4Hz），2.97（2H，ddd，J=17.4，7.8，3.3Hz），4.00（3H，s），7.40（2H，s），8.14（1H，br-s），8.16（1H，d，J=8.7Hz），8.56（1H，dd，J=8.7，2.4Hz），8.72（1H，d，J=2.4Hz）

（2）5-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）羰醯胺]吡啶-2-羧酸

[化55]



將2N氫氧化鈉水溶液（1ml）加入5-[（6a-甲基-

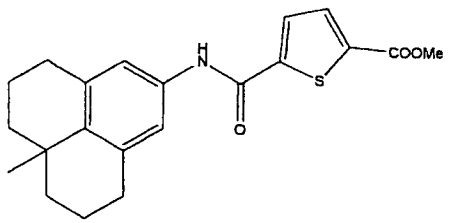
5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩基）羰醯胺]吡啶-2-羧酸甲酯（0.090g）之乙醇（10ml）溶液中，室溫下攪拌3小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙醇再結晶，得無色針狀晶（熔點222-223℃）之標記化合物（0.082g，產率94%）。

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.11（3H，s），1.43（2H，td，J=12.9，4.8Hz），1.66（2H，dt，J=12.9，3.6Hz），1.71-1.81（2H，m），1.93-2.09（2H，m），2.80（2H，dt，J=17.4，8.7Hz），2.94（2H，ddd，J=17.4，8.1，3.3Hz），7.47（2H，s），8.04（1H，d，J=8.7Hz），8.36（1H，dd，J=8.7，2.4Hz），9.00（1H，d，J=2.4Hz），10.54（1H，s）

例24

（1）5-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葩基）胺基甲醯]噻吩-2-羧酸甲酯

[化56]



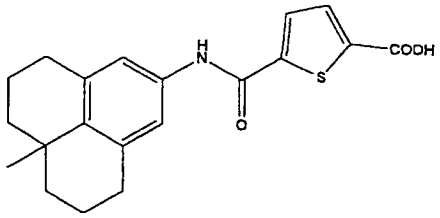
將亞硫醯氯化物（1ml）加入噻吩-2,5-二羧酸-2-甲基酯（0.087g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後

減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（2ml）及吡啶（2ml）中。加入5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基胺（0.090g）之苯酐（2ml）後攪拌3小時，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以氯仿-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點211.5-212.5℃）之標記化合物（0.125g，產率76%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.15（3H，s），1.49（2H，td，J=12.9，5.4Hz），1.67（2H，dt，J=12.9，3.9Hz），1.75-1.86（2H，m），1.98-2.14（2H，m），2.78（2H，dt，J=17.3，8.7Hz），2.91（2H，ddd，J=17.3，7.8，3.3Hz），3.92（3H，s），7.13（2H，s），7.52（1H，d，J=3.9Hz），7.56（1H，br-s），7.76（1H，d，J=3.9Hz）

（2）5-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）胺基甲醯]噻吩-2-羧酸

[化57]



將2N氫氧化鈉水溶液（1ml）加入5-[（6a-甲基-

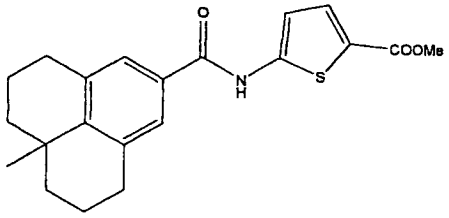
5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葸基）胺基甲醯]噻吩-2-羧酸甲酯（0.123g）之乙醇（10ml）溶液中，室溫下攪拌3小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙醇再結晶，得淡黃色粉狀結晶（熔點271-272℃）之標記化合物（0.107g，產率91%）。

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.08（3H，s），1.38（2H，td，J=12.9，5.1Hz），1.61（2H，dt，J=12.6，3.9Hz），1.68-1.79（2H，m），1.88-2.04（2H，m），2.68（2H，dt，J=17.4，8.7Hz），2.82（2H，ddd，J=17.7，8.1，3.3Hz），7.20（2H，s），7.72（1H，d，J=3.9Hz），7.94（1H，d，J=3.9Hz），10.16（1H，s）

例25

（1）5-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葸基）羰醯胺]噻吩-2-羧酸甲酯

[化58]



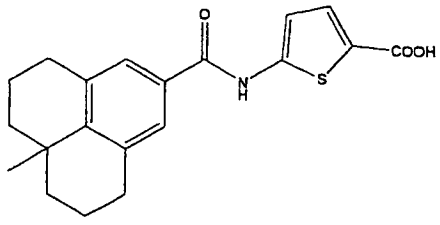
將亞硫醯氯化物（1ml）加入6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葸羧酸（0.110g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（2ml

）及吡啶（2ml）中。加入5-胺基-噻吩-2-羧酸甲酯（0.079g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：15）精製，得標記化合物（0.109g，產率62%）後，以氯仿-n-己烷再結晶得無色針狀晶（熔點179-180℃）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.15（3H，s），1.49（2H，td，J=12.9，5.1Hz），1.69（2H，dt，J=12.9，3.9Hz），1.76-1.87（2H，m），1.97-2.12（2H，m），2.73-2.84（2H，m），2.88-2.96（2H，m），3.86（3H，s），6.76（1H，d，J=4.2Hz），7.39（2H，s），7.63（1H，d，J=4.2Hz），9.09（1H，br-s）

（2）5-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葸基）羰醯胺]噻吩-2-羧酸

[化59]



將2N氫氧化鈉水溶液（1ml）加入5-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-葸基）羰醯胺]噻吩-2-羧酸甲酯（

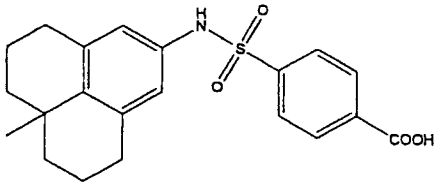
0.075g）之乙醇（5ml）懸浮液中，60℃下攪拌2小時後放冷，再以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性後，以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色粉狀結晶（熔點259-260℃）之標記化合物（0.051g，產率71%）。

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.11（3H，s），1.42（2H，td，J=12.9，4.5Hz），1.62-1.69（2H，m），1.72-1.80（2H，m），1.92-2.08（2H，m），2.79（2H，dt，J=17.3，8.7Hz），2.94（2H，ddd，J=17.7，8.1，3.3Hz），6.91（1H，d，J=4.2Hz），7.48（2H，s），7.61（1H，d，J=4.2Hz），11.80（1H，s）

例26

4-[（6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基）胺磺醯]苯甲酸

[化60]



將6a-甲基-5,6,6a,7,8,9-六氫-4H-2-茚基胺（0.100g）溶解於吡啶（5ml）及苯酐（2ml）中，加入4-氯磺醯苯甲酸（0.115g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後，室溫下攪拌一晚。將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸

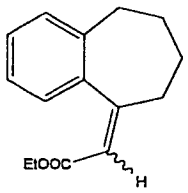
性後，以氯仿萃取，再以飽和食鹽水洗淨有機層。以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮，所得殘渣再以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點215-217℃）之標記化合物（0.110g，產率57%）。

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 0.99（3H，s），1.29（2H，td，J=12.9，4.5Hz），1.50-1.57（2H，m），1.61-1.69（2H，m），1.81-1.95（2H，m），2.50-2.61（1H，m），2.64-2.74（4H，m），6.56（2H，s），7.85（2H，d，J=8.1Hz），8.05（2H，d，J=8.1Hz），10.14（1H，s）

例27

（1）（6,7,8,9-四氫-5-苯并環亞庚烯基）乙酸乙酯

[化61]

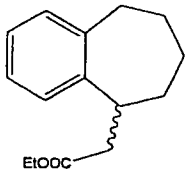


0℃下將二乙基膦基乙酸酯（14.0g）之苯酐（20ml）溶液緩緩加入氫氧化鈉（60%，2.25g）之苯酐（100ml）懸浮液中，0℃下攪拌15分鐘後，加入1-苯并環庚酮（5.00g）之苯酐（30ml）溶液，0℃下再攪拌15分鐘。加熱回流一晚後放冷，再將飽和氯化銨水溶液加入反應混合物中，以乙酸乙酯萃取後，依序以水、飽和食鹽水洗淨有機

層，再以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：200）精製，定量得標記化合物。

（2）（6,7,8,9-四氫-5H-5-苯并環庚烯基）乙酸乙酯

[化62]

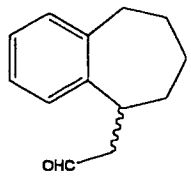


將10%鈀碳（0.055g）加入（6,7,8,9-四氫-5-苯并環亞庚烯基）乙酸乙酯（0.550g）之乙酸乙酯（10ml）溶液中，氮氣流下攪拌3小時後，以矽藻土過濾反應混合物，再減壓濃縮濾液之溶劑，得標記化合物（0.551g，產率99%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.22（3H，t，J=7.2Hz），1.47-1.64（2H，m），1.72-1.95（4H，m），2.65-2.79（2H，m），2.82-2.95（2H，m），3.43-3.52（1H，m），4.12（2H，q，J=7.2Hz），7.07-7.15（4H，m）

（3）（6,7,8,9-四氫-5H-5-苯并環庚烯基）乙醛

[化63]

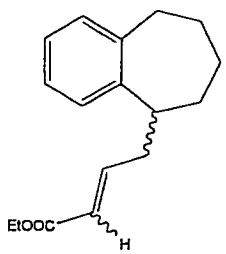


將（6,7,8,9-四氫-5H-5-苯并環庚烯基）乙酸乙酯（0.550g）加入甲苯酐（10ml）中，氬氣流、-78℃下緩緩加入氫化二異丁基鋁（0.93Mn-己烷溶液，2.8ml）後，-78℃下攪拌反應混合物1小時，再緩緩加入甲醇（3ml）及2N鹽酸水溶液。以乙酸乙酯萃取後，依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層，再以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：300）精製，得標記化合物（0.432g，產率97%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.48-1.65（2H，m），1.73-1.90（4H，m），2.75-2.98（4H，m），3.53-3.61（1H，m），7.05-7.16（4H，m），9.80（1H，t，J=2.1Hz）

（4）4-（6,7,8,9-四氫-5H-5-苯并環庚烯基）-2-丁酸乙酯

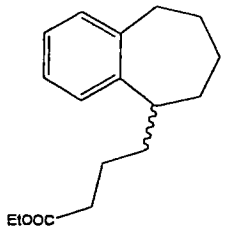
[化64]



0℃下將二乙基膦基乙酸酯（0.750g）緩緩加入氫化鈉（60%，0.130g）之苯酐（5ml）懸浮液中，0℃下攪拌10分鐘後，加入（6,7,8,9-四氫-5H-5-苯并環庚烯基）乙醛（0.419g）之苯酐（5ml），0℃下再攪拌5分鐘。加熱回流一晚後放冷，再將飽和氯化銨水溶液加入反應混合物中。以乙酸乙酯萃取後，依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層，再以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：300）精製，得標記化合物（0.544g，產率94%）。

（5）4-（6,7,8,9-四氫-5H-5-苯并環庚烯基）-2-丁酸乙酯

[化65]



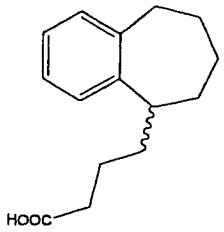
將10%鈀碳（0.054g）加入4-（6,7,8,9-四氫-5H-5-苯并環庚烯基）-2-丁酸乙酯（0.544g）之乙酸乙酯（10ml）溶液中，氫氣流下攪拌3小時後，以矽藻土過濾反應混合物，再減壓濃縮濾液之溶劑，得標記化合物（0.534g，產率97%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.25（3H，t，J=7.2Hz），1.58-1.89（10H，m），2.32（2H，t，

J=7.2Hz），2.83（3H，dd，J=11.4，4.8Hz），4.12（2H，q，J=7.2Hz），7.06-7.09（2H，m），7.10-7.12（2H，m）

（6）4-（6,7,8,9-四氫-5H-5-苯并環庚烯基）丁酸

[化66]

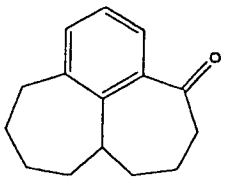


將2N氫氧化鈉水溶液（2ml）加入4-（6,7,8,9-四氫-5H-5-苯并環庚烯基）丁酸乙酯（0.534g）之甲醇（10ml）溶液中，室溫下攪拌3小時後，將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性，再以氯仿萃取。依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮，定量得標記化合物。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.51-1.92（10H，m），2.38（2H，t，J=7.2Hz），2.80-2.85（3H，m），7.07-7.12（4H，m）

（7）5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4-苯并[ef]薰（heptalene）

[化67]

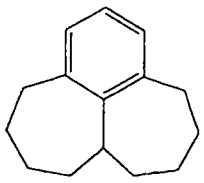


將聚磷酸（4.80g）加入4-（6,7,8,9-四氫-5H-5-苯并環庚烯基）丁酸（0.478g）中，於110℃下攪拌4小時。將反應混合物注入冰水中，以乙酸乙酯萃取。有機層依序以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮所得之殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：100）精製，得標記化合物（0.326g，產率74%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.45-1.54（1H，m），1.61-1.75（2H，m），1.92-1.99（7H，m），2.56-2.62（1H，m），2.81-2.97（3H，m），3.40-3.48（1H，m），7.13（1H，t，J=7.5Hz），7.20（1H，dd，J=7.5，1.5Hz），7.37（1H，dd，J=7.5，1.5Hz）

（8）5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4-苯并[ef]薰

[化68]



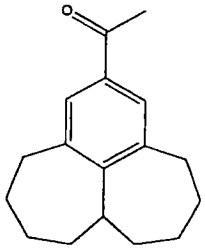
將三乙基矽烷（0.42ml）加入5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4-苯并[ef]薰（0.280g）之三氟乙酸（2ml）溶液中，

60℃下攪拌一晚後，減壓濃縮反應混合物，再將所得殘渣注入冰水中。以乙酸乙酯萃取後，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨有機層，再以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；n-己烷）精製，得標記化合物（0.195g，產率74%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.47-1.66（6H，m），1.78-1.96（6H，m），2.81-2.86（4H，m），3.20-3.29（1H，m），6.90-6.99（3H，m）

（9）1-（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）乙酮

[化69]



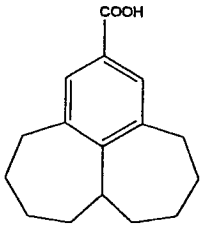
將乙醯氯化物（0.090ml）加入氯化鋁（0.155g）之二硫化碳（3ml）懸浮液中，室溫下攪拌15分鐘後，將反應混合物冷卻至0℃，再緩緩加入溶解於二硫化碳2ml之5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-苯并[ef]薰（0.194g），0℃下攪拌30分鐘後，室溫下再攪拌一晚。將反應混合物注入冰水中，以乙酸乙酯萃取，依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層，用無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮，所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷：1：300）精製，得

1-（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-1-苯并[ef]薰基）乙酮（0.042g，產率18%）及標記化合物（0.180g，產率77%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.47-1.70（6H，m），1.78-1.98（6H，m），2.56（3H，s），2.90（4H，t，J=5.4Hz），3.24-3.31（1H，m），7.52（2H，s）

（10）5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰羧酸

[化70]

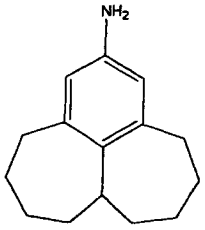


將2.5N氫氧化鈉水溶液（4ml）冷卻至0℃後緩緩加入溴（0.13ml），再以1,4-二噁烷（3ml）稀釋得黃色溶液。將1-（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）乙酮（0.180g）之水（2ml）及1,4-二噁烷（5ml）溶液冷卻至0℃後緩緩加入先前調製之黃色溶液，0℃下攪拌30分鐘後，室溫下再攪拌3小時。將反應混合物冷卻至0℃後，加入10%亞硫酸鈉水溶液，再以2N鹽酸水溶液使其成爲酸性後，以氯仿萃取。依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮，所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點178.5-179.5℃）之標記化合物（0.161g，產率88%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.48-1.71（6H，m），1.78-1.96（6H，m），2.91（4H，t，J=5.4Hz），3.26-3.33（1H，m），7.67（2H，s）

（11）5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基胺

[化71]



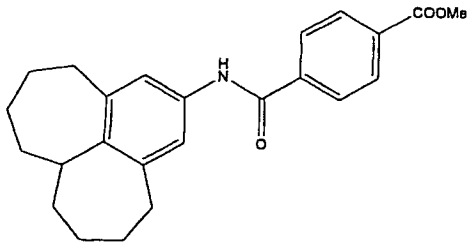
將亞硫醯氯化物（1ml）加入5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰羧酸（0.250g）之苯酐（2ml）溶液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣之四氫呋喃酐（10ml）溶液冷卻至0℃。加入疊氮化鈉（0.199g）之水（1ml）溶液後，0℃下攪拌10分鐘，室溫下攪拌1小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液加入反應混合物中，以二乙基醚萃取後，依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層，再以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後將所得殘渣溶解於乙酸（5ml）及水（2ml）中，加熱回流1小時後放冷，再將飽和碳酸氫鈉水溶液加入反應混合物中使其成爲鹼性。以乙酸乙酯萃取後，依序以水、飽和食鹽水洗淨有機層，再以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後將所得殘渣溶解於甲醇（5ml）中，加入濃鹽酸（5ml）後加熱回流3小時。放冷後以2N氫氧化鈉水溶液使其成爲鹼性，再以二乙醚萃取。依序以水、飽和

食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：50）精製，得標記化合物（0.134g，產率61%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.44-1.64（6H，m），1.76-1.92（6H，m），2.70-2.76（4H，m），3.09-3.16（1H，m），3.43（2H，br-s），6.31（2H，s）

（12）4-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）胺基甲醯]苯甲酸甲酯

[化72]



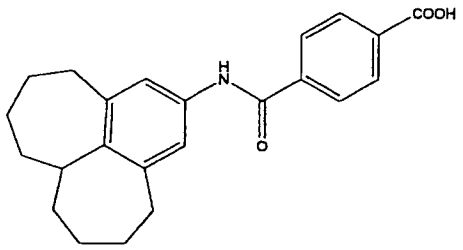
將對苯二甲酸一甲基氯化物（0.064g）加入5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基胺（0.053g）之苯酐（3ml）及吡啶（1ml）溶液中，室溫下攪拌4小時後，將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性，再以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以氯仿-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點199-200℃）之標記化合物（0.068g，產率73%）

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.51-1.69（6H，m），1.79-1.95（6H，m），2.84（4H，t，J=5.4Hz），

3.81-3.25（1H，m），3.96（3H，s），7.23（2H，s），7.69（1H，br-s），7.90（2H，d，J=8.7Hz），8.14（2H，d，J=8.7Hz）

（13）4-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）胺基甲醯]苯甲酸

[化73]



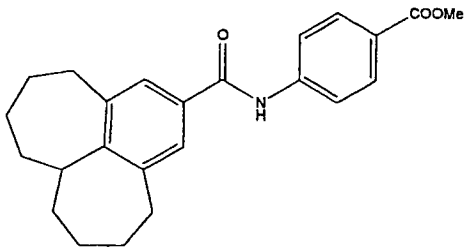
將2N氫氧化鈉水溶液（1ml）加入4-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）胺基甲醯]苯甲酸甲酯（0.066g）之乙醇（5ml）懸浮液中，室溫下攪拌3小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點280-281℃）之標記化合物（0.059g，產率92%）。

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.34-1.59（6H，m），1.69-1.88（6H，m），2.71-2.80（4H，m），3.10-3.21（1H，m），7.27（2H，s），7.95（2H，d，J=8.1Hz），8.05（2H，d，J=8.1Hz），10.17（1H，s）

例28

（1）4-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）羰醯胺]苯甲酸甲酯

[化74]



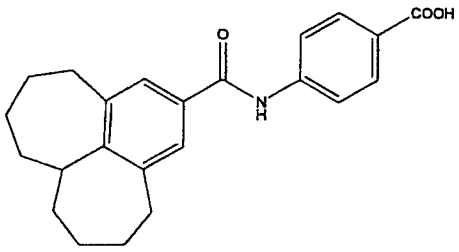
將亞硫醯氯化物（2ml）加入5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰羧酸（0.062g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（3ml）及吡啶（2ml）中。加入4-胺基-苯甲酸甲酯（0.046g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：20）精製，得標記化合物（0.064g，產率67%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.51-1.71（6H，m），1.79-1.97（6H，m），2.92（4H，t，J=5.4Hz），3.26-3.33（1H，m），3.91（3H，s），7.42（2H，s），7.74（2H，d，J=8.7Hz），7.94（1H，br-s），8.05（2H

，d，J=8.7Hz）

（2）4-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）羰醯胺]苯甲酸

[化75]



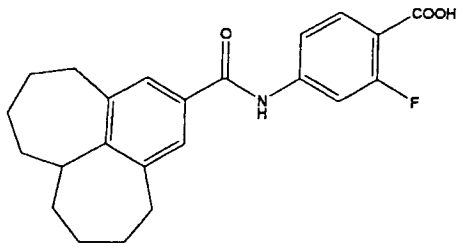
將2N氫氧化鈉水溶液（1ml）加入4-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）羰醯胺]苯甲酸甲酯（0.064g）之乙醇（5ml）懸浮液中，室溫下攪拌3小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點275-276℃）之標記化合物（0.054g，產率87%）。

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.37-1.60（6H，s），1.70-1.90（6H，m），2.84-2.87（4H，m），3.20-3.31（1H，m），7.48（2H，s），7.83（2H，d，J=8.7Hz），7.89（2H，d，J=8.7Hz），10.32（1H，s）

例29

2-氟-4-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-苯并[ef]薰基）羰醯胺]苯甲酸

[化76]



將亞硫醯氯化物（1ml）加入5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰羧酸（0.090g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（2ml）及吡啶（5ml）中。加入2-氟-4-胺基-苯甲酸甲酯（0.075g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：10）精製，得2-氟-4-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）羰醯胺]苯甲酸甲酯（0.052g，產率36%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.51-1.71（6H，m），1.79-1.95（6H，m），2.91（4H，t，J=5.7Hz），3.26-3.32（1H，m），3.92（3H，s），7.31（1H，dd，J=8.4，2.1Hz），7.41（2H，s），7.77（1H，dd，J=12.9，2.1Hz），7.94（1H，br-s），7.95（1H，t，J=8.4Hz）

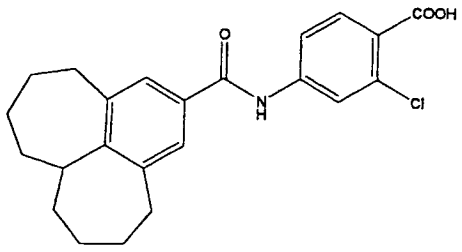
將2N氫氧化鈉水溶液（1ml）加入上述酯（0.050g）之乙醇（5ml）懸浮液中，60℃下攪拌3小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點266-267℃）之標記化合物（0.031g，產率65%）。

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.43-1.56（6H，m），1.74-1.91（6H，m），2.88（2H，t，J=5.7Hz），3.11-3.19（1H，m），7.50（2H，s），7.62（1H，dd，J=8.7，2.1Hz），7.78-7.89（2H，m），10.47（1H，s）

例30

2-氯-4-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）羰醯胺]苯甲酸

[化77]



將亞硫醯氯化物（1ml）加入5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰羧酸（0.090g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐

（2ml）及吡啶（5ml）中。加入2-氯-4-胺基-苯甲酸甲酯（0.082g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：10）精製，得2-氯-4-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）羰醯胺]苯甲酸甲酯（0.080g，產率53%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.51-1.71（6H，m），1.79-1.98（6H，m），2.91（4H，t，J=5.7Hz），3.25-3.32（1H，m），3.92（3H，s），7.41（2H，s），7.65（1H，dd，J=8.7，2.1Hz），7.84（1H，d，J=2.1Hz），7.91（1H，d，J=8.7Hz），7.93（1H，br-s）

將2N氫氧鈉水溶液（1ml）加入上述酯（0.075g）之乙醇（5ml）懸浮液中，60℃下攪拌3小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點243-244℃）之標記化合物（0.058g，產率81%）。

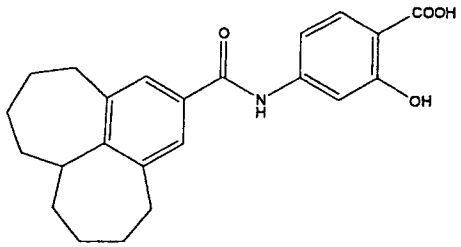
^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.43-1.59（6H，m），1.72-1.90（6H，m），2.87（4H，t，J=5.4Hz），3.12-3.18（1H，m），7.50（2H，s），7.79（1H，dd，J=8.4，1.8Hz），7.84（1H，d，J=8.4Hz），8.02（1H，d

，J=1.8Hz），10.38（1H，s）

例31

2-羥基-4-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）羰醯胺]苯甲酸

[化78]



將亞硫醯氯化物（1ml）加入5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-2-苯并[ef]薰羧酸（0.090g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（2ml）及吡啶（5ml）中。加入2-羥基-4-胺基-苯甲酸甲酯（0.074g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：10）精製，得2-羥基-4-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）羰醯胺]苯甲酸甲酯（0.041g，產率28%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.48-1.70（6H，m），1.78-1.96（6H，m），2.90（4H，t，J=5.7Hz），

3.24-3.31（1H，m），3.94（3H，s），7.24（1H，dd，J=8.7，2.1Hz），7.30（1H，d，J=2.1Hz），7.40（2H，s），7.81（1H，d，J=8.7Hz），7.89（1H，br-s），10.86（1H，s）

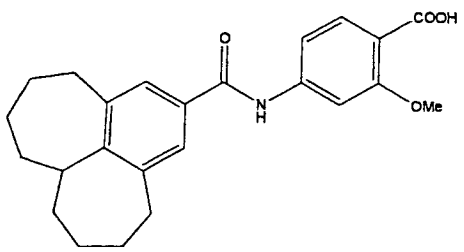
將2N氫氧化鈉水溶液（1ml）加入上述酯（0.040g）之乙醇（5ml）懸浮液中，60℃下攪拌3小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點242-243℃）之標記化合物（0.024g，產率62%）。

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.43-1.59（6H，m），1.71-1.19（6H，m），2.87（4H，t，J=5.4Hz），3.06-3.13（1H，m），7.29（1H，dd，J=8.7，1.8Hz），7.48（2H，s），7.49（1H，d，J=1.8Hz），7.72（1H，d，J=8.7Hz），10.25（1H，s）

例32

2-甲氧基-4-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）羰醯胺]苯甲酸

[化79]



將亞硫醯氯化物（1ml）加入5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰羧酸（0.090g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（2ml）及吡啶（5ml）中。加入2-甲氧基-4-胺基-苯甲酸甲酯（0.080g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：5）精製，得2-甲氧基-4-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）羰醯胺]苯甲酸甲酯（0.072g，產率48%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.51-1.70（6H，m），1.79-1.97（6H，m），2.94（4H，t，J=5.7Hz），3.25-3.32（1H，m），3.88（3H，s），3.95（3H，s），6.96（1H，dd，J=8.7，2.1Hz），7.42（2H，s），7.82（1H，d，J=2.1Hz），7.85（1H，d，J=8.7Hz），7.96（1H，br-s）

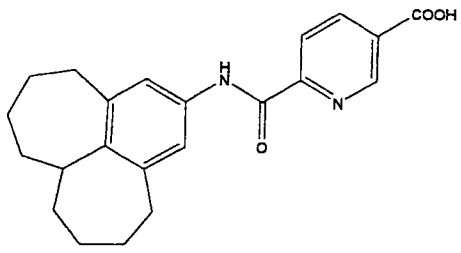
將2N氫氧化鈉水溶液（1ml）加入上述酯之乙醇（5ml）懸浮液中，室溫下攪拌3小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點233-234℃）之標記化合物（0.054g，產率86%）。

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.43-1.56（6H，m），1.72-1.91（6H，m），2.88（4H，t，J=5.4Hz），3.06-3.15（1H，m），3.78（3H，s），7.43（1H，d，J=8.7Hz），7.50（2H，s），7.56-7.63（2H，m），10.21（1H，s）

例33

6-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）胺基甲醯]煙鹼酸

[化80]



將亞硫醯氯化物（1ml）加入吡啶-2,5-二羧酸-5-甲基酯（0.062g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後

減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（2ml）及吡啶（1ml）中。加入5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基胺（0.070g）之苯酐（1ml）後，室溫下攪拌4小時，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：20）精製後，以氯仿-n-己烷再結晶得淡黃色針狀晶（熔點139-140℃）之6-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）胺基甲醯]煙鹼酸甲酯（0.094g，產率87%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.51-1.69（6H，m），1.79-1.94（6H，m），2.87（4H，t，J=5.4Hz），3.19-3.26（1H，m），4.00（3H，s），7.38（2H，s），8.36（1H，d，J=8.1Hz），8.49（1H，dd，J=8.1，1.8Hz），9.18（1H，d，J=1.8Hz），9.86（1H，br-s）

將2N氫氧化鈉水溶液（1ml）加入上述酯（0.090g）之乙醇（5ml）懸浮液中，室溫下攪拌6小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得淡黃色針狀晶（熔點239-240℃）之標記化合物（0.081g，產率93%）。

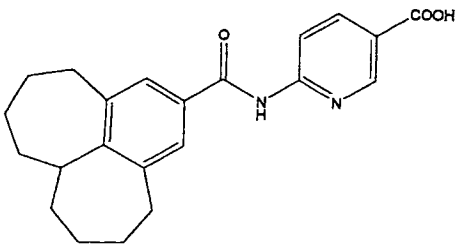
^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.53-1.66（6H，m），1.79-1.91（6H，m），2.84-2.88（4H，m），3.19-

3.26（1H，m），7.38（2H，s），8.39（1H，d，J=8.1Hz），8.54（1H，d，J=8.1Hz），9.24（1H，s），9.86（1H，s）

例34

6-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）羰醯胺]煙鹼酸

[化81]



將亞硫醯氯化物（2ml）加入5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰酸（0.072g）之苯酐（3ml）懸浮液中，加熱回流3小時後減壓濃縮，再將所得殘渣溶解於苯酐（2ml）及吡啶（2ml）中。加入6-胺基-煙鹼酸甲酯（0.050g）及4-二甲基胺基吡啶（1片）後攪拌一晚，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：20）精製，得6-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）羰醯胺]煙鹼酸甲酯（0.009g，產率8%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.50-1.71（6H，m

），1.79-1.99（6H，m），2.92（4H，t，J=5.4Hz），3.26-3.33（1H，m），3.94（3H，s），7.49（2H，s），8.34（1H，dd，J=9.0，2.1Hz），8.47（1H，d，J=9.0Hz），8.74（1H，br-s），8.93（1H，d，J=2.1Hz）

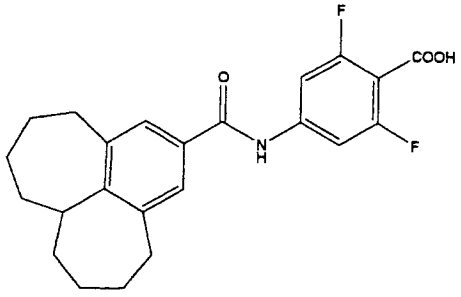
將2N氫氧化鈉水溶液（1ml）加入上述酯（0.016g）之乙醇（3ml）懸浮液中，室溫下攪拌3小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙醇-氯仿再結晶，得無色針狀晶（熔點＞300℃）之標記化合物（0.012g，產率80%）。

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.44-1.62（6H，m），1.73-1.93（6H，m），2.87-2.91（4H，m），3.25-3.68（1H，m），7.63（2H，s），8.28-8.91（2H，m），8.86（1H，s），10.87（2H，s）

例35

2,6-二氟-4-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）羰醯胺]苯甲酸

[化82]



將5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰羰酸（0.053g）及氰尿醯氯（0.060g）懸浮於丙酮（3ml）中，加入三乙基胺（0.091ml）後室溫下攪拌3小時。加入2,6-二氟-4-胺基-苯甲酸乙酯（0.079g）後攪拌3小時，再餾去溶劑。將吡啶（5ml）及4-二甲基胺基吡啶（1片）加入殘渣中，60℃下攪拌一晚後放冷，再將2N鹽酸水溶液加入反應混合物中使其成爲酸性後，以乙酸乙酯萃取。依序以水、10%碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以矽膠柱色譜法（展開溶劑；乙酸乙酯：n-己烷=1：20）精製，得2,6-二氟-4-[（5,6,7,7a,8,9,10,11-八氫-4H-2-苯并[ef]薰基）羰醯胺]苯甲酸乙酯（0.042g，產率45%）。

^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.39（3H，t，J=7.2Hz），1.50-1.70（6H，m），1.79-1.97（6H，m），2.90（4H，t，J=5.7Hz），3.22-3.32（1H，m），4.40（2H，q，J=7.2Hz），7.36（2H，d，J=9.9Hz），7.39（2H，s），7.98（1H，br-s）

將2N氫氧化鈉水溶液（1ml）加入上述酯（0.042g）之乙醇（5ml）懸浮液中，60℃下攪拌2小時後，以2N鹽酸水溶液使反應混合物爲酸性，再以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥，再減壓濃縮。所得殘渣以乙酸乙酯-n-己烷再結晶，得無色針狀晶（熔點

263-264℃）之標記化合物（0.030g，產率77%）。

^{1}H-NMR（400MHz，DMSO-d_6）：δ 1.45-1.62（6H，m），1.73-1.94（6H，m），2.90（4H，t，J=6.0Hz），3.26-3.34（1H，m），7.51（2H，s），7.61（2H，d，J=10.8Hz），10.56（1H，s）

試驗例1

使用含有5% FBS之RPMI培養基CO_2於保溫箱內（5% CO_2，37℃）培養人類急性前骨髓球性白血病細胞株HL-60，再以前骨髓球至顆粒球之分化度爲指標的硝基藍-四唑鎓（NBT）還原能評估上述實施例所製造之本發明化合物（均爲羧酸化合物）對HL-60細胞之分化衍生作用。以1000rpm離心分離5分鐘後，進入對數增殖期達到成熟程度之細胞去除培養上清部。以新的含有5% FBS之RPMI培養基將細胞粒調製爲8.0×10^4cells/ml後，以達目的濃度條件添加以DMSO溶解之被驗化合物，培養4天後供給實驗。又將各樣品調製爲相同DMSO濃度。

以使用血球計算板之細胞計數法計測一定培養時間之細胞數後，以下述方法求取NBT還原能。以磷酸緩衝生理食鹽水（PBS（-））溶解NBT使其成爲0.2%後，加入等量含有5% FBS之RPMI培養基，再以達0.2μM（約200ng）條件加入phorbol 12-myristate 13 acetate（TPA）調製試劑溶液。以1000rpm離心分離回收細胞5分鐘後，去除上清部，再將試劑溶液加入殘留之細胞粒中，水浴上以37℃保

溫20分鐘後，使用血球計算板計測著色之NBT還原陽性細胞，再求取分化衍生率，結果如表1所表示。本發明之化合物HL-60細胞均具有較強分化衍生作用。

[表1]

化合物	[分化衍生率(%)]			
	1×10^{-9}M	1×10^{-8}M	1×10^{-7}M	1×10^{-6}M
例1	5.0	6.6	18.3	-
例2	9.5	26.7	37.5	-
例3	-	48.5	60.1	65.6
例4	-	16.3	36.7	47.8
例5	-	23.6	41.8	50.4
例7	-	2.1	4.5	40.2
例8	-	53.5	59.2	68.9
例15	14.9	30.9	-	-
例16	-	18.4	29.2	33.8
例17	-	19	21.4	24.4
例18	-	16.6	32.1	30.6
例20	-	5.3	15.9	26.4
例21	-	41.4	60.5	62.1
例27	4.6	12.8	52.8	-
例28	22.7	55.5	52.7	-

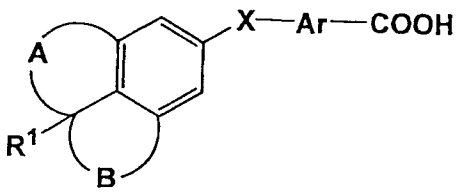
產業上利用可能性

本發明之化合物、其鹽或其酯具有類視色素作用，因此對可以視黃酸等類視色素預防及／或治療之各種疾病，可作爲預防及／或治療用醫藥。

五、中文發明摘要

發明名稱：三環系醯胺化合物

本發明係揭示具有類視色素作用，適用爲醫藥有效成份之一般式（I）：



(I)

[R^1爲氫原子或C_{1-6}烷基，A及B爲$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$或$-(CH_2)_4-$，X爲$-N(R^2)-CO-$（R^2爲氫原子或C_{1-6}烷基）、$-CO-N(R^3)-$（R^3爲氫原子或C_{1-6}烷基）、$-C(R^4)=C(R^5)-$（R^4及R^5爲氫原子或C_{1-6}烷基）或$-N(R^6)-SO_2-$（R^6爲氫原子或C_{1-6}烷基），Ar爲芳二基或雜芳二基]所表示化合物。

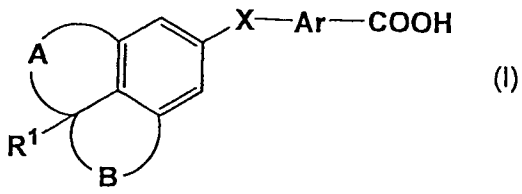
六、英文發明摘要

發明名稱：

十、申請專利範圍

1. 一種化合物、其鹽或其酯，其爲，如下述一般式（I）：

[化1]



(I)

[式中，R^1爲氫原子或C_{1-6}烷基，A及B各自獨立爲$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$或$-(CH_2)_4-$，X爲$-N(R^2)-CO-$（R^2爲氫原子或C_{1-6}烷基）、$-CO-N(R^3)-$（R^3爲氫原子或C_{1-6}烷基）、$-C(R^4)=C(R^5)-$（R^4及R^5各自獨立爲氫原子或C_{1-6}烷基）或$-N(R^6)-SO_2-$（R^6爲氫原子或C_{1-6}烷基），Ar爲芳二基或雜芳二基（該芳二基或雜芳二基可具有取代基）]所表示。

2. 一種上述一般式（I）所表示之化合物、其鹽或其酯，特徵其爲，R^1爲氫原子或甲基，A及B同爲$-(CH_2)_3-$或同爲$-(CH_2)_4-$，X爲$-NH-CO-$或$-CO-NH-$，Ar爲伸苯基、一氟伸苯基、一氯伸苯基、一羥基伸苯基、一烷氧基伸苯基、吡啶二基或噻吩二基。

3. 一種類視色素作用劑，其特徵爲，含有如申請專利範圍第1或2項之化合物或生理學上容許之其鹽之有效成份。

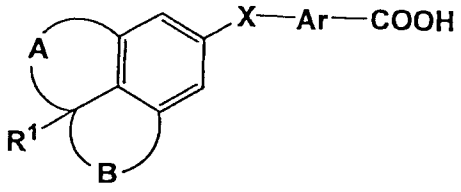
4. 一種化合物或其鹽，其特徵爲，上述一般式（I）中X-Ar-COOH爲X'（X'爲$-COOH$或$-NH_2$）。

七、指定代表圖：

（一）、本案指定代表圖為：無

（二）、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式(I)



(I)