申請日期	87.3.26
案號	87104586
類別	C07D213/82 C07D213/81 A61K31/44

公告本 A4 C4

519539

（以上各欄由本局填註）

發明 ~~新型~~ 專利說明書

一、發明 ~~新型~~ 名稱	中文	尼克醯胺(NICOTINAMIDE)衍生物
	英文	"NICOTINAMIDE DERIVATIVES"
二、發明 ~~創作~~ 人	姓名	1.安曲爾尼 馬菲特　2.羅伯特 瓊斯 巧柏斯 3.約翰 衛斯理 瓦特森　4.約翰 賓 陳 5.艾倫 賈克伯 都藍替兒　6.艾瓦德 法克斯 克里曼
	國籍	1-6.均美國
	住、居所	1.美國康乃迪克州密斯迪克市藍頓伊爾路333號 2.美國康乃迪克州密斯迪克市區博路25號 3.美國康乃迪克州雷耶市克林霧得路13號 4美國康乃迪克州瓦特福市方斯第路5號 5.美國康乃迪克州雷耶市旁金路431號 6.美國康乃迪克州派克查克市玫瑰脊街16號
三、申請人	姓名（名稱）	美商輝瑞產品公司
	國籍	美國
	住、居所（事務所）	美國康乃狄克州葛羅頓市東點路
	代表人姓名	艾倫 傑 史匹格

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

裝 訂 線

（由本局填寫）

承辦人代碼：	A6 B6
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

本案已向：

國（地區）	申請專利，申請日期：	案號：	，□有　□無主張優先權
美國	1997年4月4日	60/043,403	☑有□無主張優先權

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

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（1）

發明背景

本發明係關於尼克醯胺衍生物，其爲磷酸二酯酶第4型(PDE4)的選擇性抑制劑，並製造腫瘤壞死因子(TNF)，而因此可用來治療呼吸道、過敏性、類風濕性、體重調節、炎症性和中樞神經系統疾病，像是氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病、成人呼吸道疾病徵候群、休克、纖維變性、肺過敏性、過敏性鼻炎、異位性皮炎、牛皮癬、體重控制、風濕性關節炎、惡病質、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、關節炎的狀況及其他炎症性疾病、抑鬱、多重-梗塞性痴呆和AIDS。

本發明亦關於使用這類化合物來治療哺乳動物，尤其是人類之前述疾病的方法，以及含有這類化合物之醫藥組合物。

自從承認環狀的腺苷三-磷酸(cAMP)是細胞內的二級信使，磷酸二酯酶的抑制已經是調節的標靶，並因此介入一系列疾病過程的治療。最近，已經認出不同種類的PDE，且其選擇性的抑制作用已經導致經過改良的藥物治療。更特別的是已經確認PDE4的抑制作用可導致炎症介體釋放和氣道平滑肌鬆弛的抑制。因此抑制PDE4但對其他類型之PDE具有較差活性的化合物，將可抑制炎症介體的釋放，並鬆弛氣道平滑肌，不引起心臟血管的效應或抗血小板的效應。

目前的分子選殖已經顯示出PDE4酵素的複雜性和多樣性。現在已知有四種不同的PDE4同功酶(A、B、C和D)，分別由不同的基因編碼。人類重組資料的動力研究，暗示

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

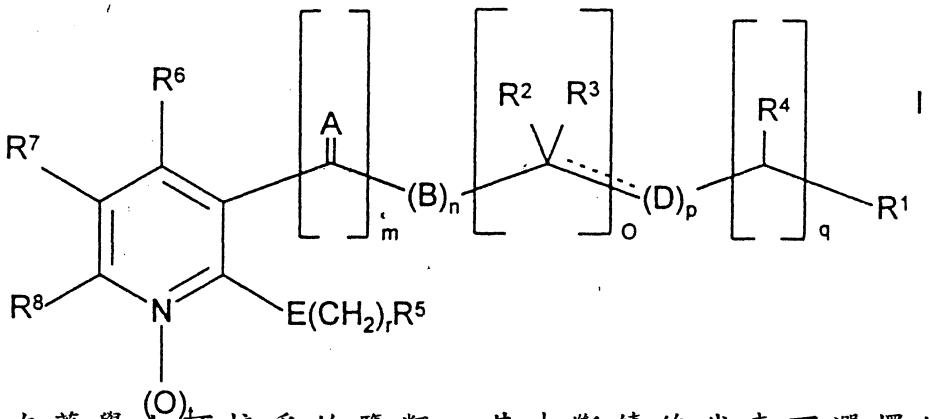
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（2 ）

這四個同功酶的差異可能在於cAMP之水解作用Km's和Vmax's。PDE4 mRNAs之組織分布的分析，暗示各個同功酶可能以細胞-特細性之型式來配置。例如，與人類骨骼肌不同，人類周圍血液白血球不表現PDE4C的信息，而天竺鼠嗜伊紅細胞到主要表現PDE4D的信息。PDE4同功酶之結構和分布的多樣性，提供發現僅阻斷炎症細胞之功能的同功酶選擇性抑制劑的機會。使用PDE4D同功酶選擇性抑制劑，我們已經證實PDE4D同功酶在調節人類嗜伊紅細胞的激活和去顆粒化作用中，扮演著關鍵性的角色。在氣喘的靈長類模式中，PDE4D同功酶選擇性化合物抑制了抗原-誘發之肺臟的嗜伊紅細胞增多症。因此，藉著選擇性阻斷D同功酶，PDE4D抑制劑表現出減少的副作用並保留抗-氣喘(抗-炎症)的效力。

發明概述

本發明係關於下式之化合物



I

或其在藥學上可接受的鹽類，其中斷續線代表可選擇的雙鍵；

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明（3）

m爲0或1；

n爲0或1；

o爲0、1、2、3或4；

p爲0或1；

q爲0、1、2或3；

r爲0、1、2、3或4；

t爲0或1；

A爲氧、>NH或硫；

B爲氧或NH；

D爲氧或NR^9，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基；

E爲CH_2、O、NH或$S(O)_a$，其中a爲0、1或2；

R^1爲氫、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)環烷基、(C_3-C_7)環烯基、(C_6-C_{10})芳基、橋聯的(C_7-C_9)二環烷基或飽和或不飽和的環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團；

其中該飽和或不飽和的環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團含有從一到四個雜原子，分別選自包括氧、硫、氮和NR^9，其中R^9如同上文之定義；

其中該R^1環烷基、環烯基、環烷基酮、芳基、二環烷基和雜環基團，可視需要被一到三個取代基所取代，其分別選自包括鹵素、氰基、羧基、胺基、硝基、羥基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_7)環烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷胺基、(C_1-C_6)烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C_1-C_6)醯基、(C_1-C_6)醯胺基、(C_1-C_6)醯氧基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（4 ）

(C_1-C_6)烷基-NH-(C=O)-、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$-N-(C=O)-、胺磺醯基、(C_1-C_6)烷胺基磺醯基或飽和或不飽和的環狀或二環的(C_3-C_7)雜環之取代基；

其中在該R^1環烷基、環烯基、芳基、二環烷基和雜環基團上的該飽和或不飽和的環狀或二環的(C_3-C_7)雜環取代基，含有從一到四個雜原子，分別選自包括氧、硫、氮和NR^9，其中R^9如同上文之定義，且其中該雜環基團，可視需要被一到三個取代基所取代，其分別選自包括鹵素、氰基、羧基、胺基、硝基、羥基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C_1-C_6)醯基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)醯胺基、(C_1-C_6)醯氧基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、胺基磺醯基、(C_1-C_6)烷胺基磺醯基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺磺醯基或(C_2-C_9)雜芳基；

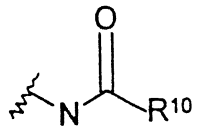
其中在該R^1環烷基、環烯基、芳基、二環烷基和雜環基團上的該烷基、烷氧基或環烷基取代基，可視需要進一步分別被一到三個亞-取代基所取代，該亞-取代基分別選自鹵素、氰基、羧基、胺基、硝基、羥基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C_1-C_6)醯基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)醯胺基、(C_1-C_6)醯氧基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、胺基磺醯基、(C_1-C_6)烷胺基磺醯基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺磺醯基或(C_2-C_9)雜芳基；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（5　）

或該R^1環烷基、環烯基、芳基、二環烷基和雜環基團可額外地視需要以從一到三個下式之取代基



；

分別來取代之；

其中R^{10}爲氫、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_7)$環烷基、$(C_3\text{-}C_7)$環烯基、$(C_6\text{-}C_{10})$芳胺基、$(C_6\text{-}C_{10})$芳基、橋聯的$(C_7\text{-}C_9)$二環烷基或飽和或不飽和的環狀或二環的$(C_3\text{-}C_7)$雜環；

其中該R^{10}飽和或不飽和的環狀或二環的$(C_3\text{-}C_7)$雜環，含有從一到四個雜原子，分別選自包括氧、硫、氮和NR^9，其中R^9如同上文之定義；

其中該R^{10}烷基、烷氧基、環烷基、環烯基、芳基、二環烷基和雜環基團可視需要被一到三個取代基所取代，其分別選自鹵素、氰基、羧基、胺基、硝基、羥基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_7)$環烷基、羥基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、羥基$(C_1\text{-}C_6)$烷胺基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、$(C_1\text{-}C_6)$醯基、$(C_1\text{-}C_6)$醯胺基、$(C_1\text{-}C_6)$醯氧基、$(C_1\text{-}C_6)$烷胺基、$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$胺基、胺基磺醯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷胺基磺醯基或飽和或不飽和的環狀或二環的$(C_3\text{-}C_7)$雜環；

其中該飽和或不飽和的環狀或二環的$(C_3\text{-}C_7)$雜環，含有從一到四個雜原子，分別選自包括氧、硫、氮和NR^9，其

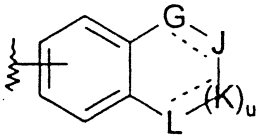
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明(6　)

中R^9如同上文之定義；其中該雜環可視需要被一到三個取代基所取代，其分別選自鹵素、氰基、羧基、胺基、硝基、羥基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C_1-C_6)醯基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)醯胺基、(C_1-C_6)醯氧基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、胺基磺醯基、(C_1-C_6)烷胺基磺醯基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺磺醯基或(C_2-C_9)雜芳基；

其中在該R^{10}烷基、烷氧基、環烷基、環烯基、芳基、二環烷基和雜環基團上的該烷基、烷氧基或環烷基取代基，可視需要被一到三個取代基所取代，其分別選自鹵素、氰基、羧基、胺基、硝基、羥基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C_1-C_6)醯基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)醯胺基、(C_1-C_6)醯氧基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、胺基磺醯基、(C_1-C_6)烷胺基磺醯基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺磺醯基或(C_2-C_9)雜芳基；

或R^1爲下式之基團



其中u爲0或1；且

G、J、K和L分別爲氧、硫、氮、NR^9，其中R^9如同上文

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明(7　)

之定義、羰基或CHR^{16}，其中破折線代表可選擇的雙鍵，且瞭解當在G和J、J和K，或K和L之間出現雙鍵時缺少R^9，>CHR^{16}爲>CR^{16}，且G、J、K或L不可能是羰基；其中R^{16}爲氫、鹵素、氰基、羧基、胺基、硝基、羥基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_7)環烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷胺基、(C_1-C_6)烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C_1-C_6)醯基、(C_1-C_6)醯胺基、(C_1-C_6)醯氧基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基、胺基磺醯基、(C_1-C_6)烷胺基磺醯基或飽和或不飽和的環狀或二環的(C_3-C_7)雜環，其含有一到四個雜原子，分別選自包括氧、硫、氮和NR^9，其中R^9如同上文之定義；其中該雜環可視需要被一到三個取代基所取代，其分別選自鹵素、氰基、羧基、胺基、硝基、羥基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C_1-C_6)醯基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)醯胺基、(C_1-C_6)醯氧基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、胺基磺醯基、(C_1-C_6)烷胺基磺醯基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺磺醯基或(C_2-C_9)雜芳基；

其中該R^{16}烷基、烷氧基或環烷基取代基可視需要被一到三個取代基所取代，其分別選自鹵素、氰基、羧基、胺基、硝基、羥基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C_1-C_6)醯基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)醯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂

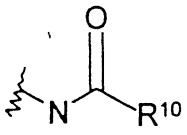
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (8)

胺基、$(C_1\text{-}C_6)$醯氧基、$(C_1\text{-}C_6)$烷胺基、$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$胺基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基磺醯基、胺基磺醯基、$(C_1\text{-}C_6)$烷胺基磺醯基、$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$胺磺醯基或$(C_2\text{-}C_9)$雜芳基；

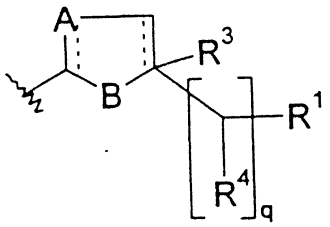
其中每個R^2、R^3和R^4分別爲氫、羥基、鹵素、氰基、羧基、硝基、胺基，$(C_1\text{-}C_6)$烷胺基、$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$胺基、羥胺基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、羥基$(C_1\text{-}C_6)$烷基或下式之基團



其中R^{10}如同上文之定義；

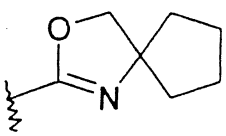
或R^2和R^3與附接於其上的碳原子一起形成羰基，或是R^2和R^3與附接於其上的碳原子一起形成$(C_3\text{-}C_7)$環烷基環；

或是當m爲1、n爲1、o爲1且p爲0時，A與R^2一起形成下式之基團



其中斷續線代表可選擇的雙鍵，且q、A、B、R^1、R^3和R^4如同上文之定義，並當雙鍵包含附接R^3的碳原子時，R^3爲缺少的；

或當m爲1、n爲1、o爲1且p爲0時，A與R^2在一起，而R^3與$-[R^4]_q-R^1$一起形成下式之基團



；

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（9　）

R^5爲飽和或不飽和的環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，含有一到四個雜原子，分別選自氧、硫、氮和NR^9，其中R^9如同上文之定義；其中該雜環可視需要被一到三個取代基所取代，其分別選自鹵素、氰基、羧基、胺基、硝基、羥基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_7)環烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C_1-C_6)醯基、(C_1-C_6)醯胺基、(C_1-C_6)醯氧基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基、(C_1-C_6)烷基-NH-(C=O)-、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$-N-(C=O)-、胺基磺醯基、(C_1-C_6)烷胺基磺醯基，或含有一到四個雜原子，分別選自氧、硫、氮和NR^9，其中R^9如同上文之定義的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環之取代基；

其中在R^5飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團上的雜環取代基，可視需要被一到三個取代基所取代，其分別選自鹵素、氰基、羧基、胺基、硝基、羥基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C_1-C_6)醯基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)醯胺基、(C_1-C_6)醯氧基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、胺基磺醯基、(C_1-C_6)烷胺基磺醯基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺磺醯基或(C_2-C_9)雜芳基；

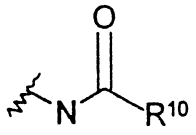
其中在R^5飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團上的烷基、烷氧基或環烷基取代基，可視需要被一到三個亞-取代基所取代，其分別選自鹵素、氰基、羧基、胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（10 ）

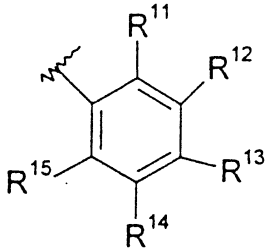
基、硝基、羥基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C_1-C_6)醯基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)醯胺基、(C_1-C_6)醯氧基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、胺基磺醯基、(C_1-C_6)烷胺基磺醯基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺磺醯基或(C_2-C_9)雜芳基；

或是該R^5飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團可額外地視需要被下式之基團所取代



其中R^{10}如同上文之定義：

或R^5爲下式之基團



其中R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}分別爲取代基，選自包括氫、鹵素、氰基、羧基、胺基、硝基、羥基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_7)環烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C_1-C_6)醯基、(C_1-C_6)醯胺基、(C_6-C_{10})烷基-(C=O)-NH-(C=O)-、(C_6-C_{10})芳基-(C=O)-NH-(C=O)-、(C_1-C_6)醯氧基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基、(C_1-C_6)烷基

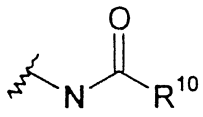
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (11)

-NH-(C=O)-、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$-N-(C=O)-、胺基磺醯基、(C_1-C_6)烷胺基磺醯基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基磺醯基，或含有一到四個雜原子，分別選自氧、硫、氮和NR^9，其中R^9如同上文之定義的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環之取代基，且其中該雜環可視需要被一到三個取代基所取代，分別選自包括鹵素、氰基、羧基、胺基、硝基、羥基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C_1-C_6)醯基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)醯胺基、(C_1-C_6)醯氧基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、胺基磺醯基、(C_1-C_6)烷胺基磺醯基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺磺醯基或(C_2-C_9)雜芳基；

或是R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}可視需要分別爲下式之基團



其中R^{10}如同上文之定義；

其中該R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}之烷基、烷氧基或環烷基，可視需要被一到三個取代基所取代，其分別選自鹵素、氰基、羧基、胺基、硝基、羥基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C_1-C_6)醯基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)醯胺基、(C_1-C_6)醯氧基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、胺基磺醯

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

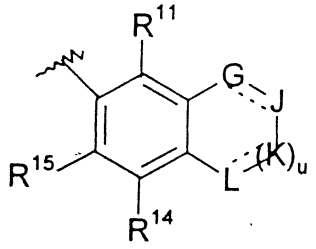
訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（12 ）

基、(C_1-C_6)烷胺基磺醯基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺磺醯基或(C_2-C_9)雜芳基；

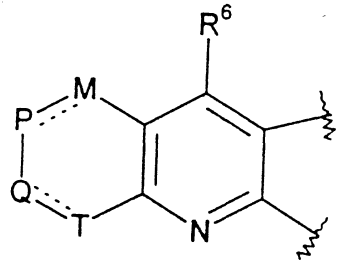
或R^{12}和R^{13}與附接於其上之碳原子一起形成下式之基團



其中u、G、J、K和L如同上文之定義；

R^6、R^7和R^8分別爲氫、鹵素、氰基、羧基、胺基、硝基、羥基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C_1-C_6)醯基、(C_6-C_{10})芳基、(C_1-C_6)醯胺基、(C_1-C_6)醯氧基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基、(C_1-C_6)烷基磺醯基、胺基磺醯基、(C_1-C_6)烷胺基磺醯基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺磺醯基或(C_2-C_9)雜芳基；

或R^7和R^8與附接於其上之碳原子一起形成下式之融合二環



II

其中破折線代表可選擇的雙鍵；且M、P、Q和T分別爲氧、氮或CR^{17}，其中R^{17}爲氫或(C_1-C_6)烷基；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (13)

其限制條件爲當m爲1；n爲1；o爲1；p爲0；q爲0；r爲0；A爲氧，B爲NH；R^2和R^3爲氫；R^1爲被甲基、甲氧基、氯或氟取代之苯基；E爲氧且R^5爲視需要被一或兩個氟或氯取代之苯基時；R^1必須是至少被甲基、甲氧基或鹵素以外之取代二-取代的；

其限制條件爲當t爲1時，式I化合物爲兩性離子的N-氧化物，

其限制條件爲由G、J、K和L定義之相鄰位置不能被定義爲氧；且

其限制條件爲當式I之斷續線代表雙鍵時，p爲0且R^3缺少。

當在本文中使用"烷基"一詞時，除非另行指定，包括具有直線、分支或環狀部份或其混合物的飽和單價之碳氫化合物基團。

當在本文中使用"烷氧基"一詞時，包括O-烷基基團，其中"烷基"如同上文之定義。

當在本文中使用"芳基"一詞時，除非另行指定，包括藉著移除一個氫衍生自芳香族碳氫化合物的有機基團，像是苯基或萘基，可視需要被一到三個取代基所取代，該取代基選自包括氟、氯、三氟甲基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_6-C_{10})芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基和(C_1-C_6)烷基。

當在本文中使用"含有一到四個雜原子，分別選自氧、硫、氮和NR^9，其中R^9如同上文之定義的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團"一詞時，除非另行指定，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (14)

包括但不限於吡咯啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫哌喃基、哌喃基、硫代哌喃基、氮丙啶基、環氧乙烷基、亞甲二氧基、吭烯基、異噁唑啶基、1,3-噁唑啶-3-基、1,3-噁唑啶-3-基、1,2-吡唑啶-2-基、1,3-吡唑啶-1-基、六氫吡啶基、硫代碼啉基、1,2-四氫噻吩-2-基、1,3-四氫噻吩-3-基、四氫噻二吩基、嗎啉基、1,2-四氫二吩-2-基、1,3-四氫二吩-1-基、四氫吖庚因基、六氫吡吩基、吭基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、咪唑基、1,3,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡吩基、嗒吩基、1,2,4-三吩基、1,2,3-三吩基、1,3,5-三吩基、吡唑幷[3,4-b]吡啶基、啐啉基、蝶啶基、嘌呤基、6,7-二氫-5H-[1]4-氮茚基、苯幷[b]硫代苯基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、苯幷噁唑基、苯幷噻唑基、苯幷噻二唑基、苯幷異噻唑基、苯幷異噁唑基、苯幷咪唑基、硫茚基、異硫茚基、苯幷呋喃基、異苯幷呋喃基、異吲哚基、吲哚基、吲吩基、吲唑基、異喹啉基、喹啉基、呔吩基、喹喏啉基、喹唑啉基和苯幷噁吩基。較佳的是代表呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,3-噻二唑基、吡啶基、苯幷噁唑基或吲哚基的雜環。

當在本文中使用"醯基"一詞時，除非另行指定，包括通式RCO之基團，其中R爲烷基、烷氧基、芳基、芳烷基或芳基烷氧基，而"烷基"或"芳基"一詞如同上文之定義。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

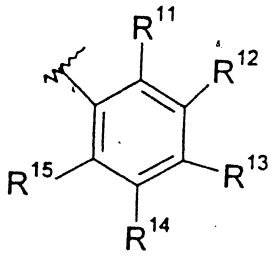
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (15)

當在本文中使用"醯氧基"一詞時，包括O-醯基基團，其中"醯基"如同上文之定義。

式I化合物可能具有手性中心，並因此以不同的對映體形式存在。本發明係關於式I化合物所有的旋光異構體和立體異構體，及其混合物。

較佳的式I化合物包括那些其中m爲1；n爲1；o爲1；p爲0；q爲0；r爲0；A爲氧或氮；B爲NH；R^2爲氫或(C_1-C_6)烷基；R^3爲氫；R^1爲(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_7)環烷基，或是飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9的雜原子，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基，其中芳基、環烷基和雜環基團，可視需要被鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、胺基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基或羥基(C_1-C_6)烷胺基取代；E爲氧且R^5爲下式之基團



或R^5爲含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9之雜原子的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基。

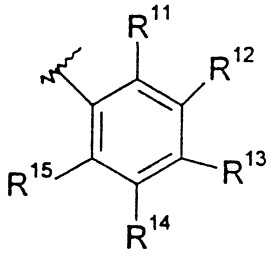
更佳的式I化合物爲那些其中R^1爲可視需要被取代的(C_6-C_{10})芳基，其中該取代基爲羥基(C_1-C_6)烷基，或是在R^{11}、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（16 ）

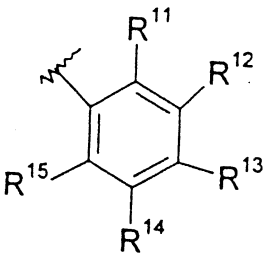
R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}中至少有一個是鹵素，或其中R^{12}和R^{13}一起形成其中u爲0，G和L爲氧且J爲CH_2的融合雙環。

其他較佳的式I化合物包括那些其中m爲0；n爲0；o爲3；p爲0；q爲0；r爲0；R^2和R^3爲氫；R^1爲$(C_6\text{-}C_{10})$芳基，可視需要被鹵素、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、羥基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、胺基、$(C_1\text{-}C_6)$烷胺基、$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$胺基或羥基$(C_1\text{-}C_6)$烷胺基取代；E爲氧且R^5爲下式之基團



或R^5爲含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9之雜原子的飽和或不飽和之環狀或二環的$(C_3\text{-}C_7)$雜環基團，其中R^9爲氫或$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

其他較佳的式I化合物包括那些其中m爲1；n爲0；o爲2；p爲0；q爲0；r爲0；A爲氧；R^2和R^3爲氫；R^1爲$(C_6\text{-}C_{10})$芳基，可視需要被鹵素、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、羥基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、胺基、$(C_1\text{-}C_6)$烷胺基、$((C_1\text{-}C_6)$烷基$)_2$胺基或羥基$(C_1\text{-}C_6)$烷胺基取代；E爲氧且R^5爲下式之基團

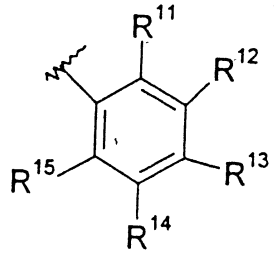


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（17 ）

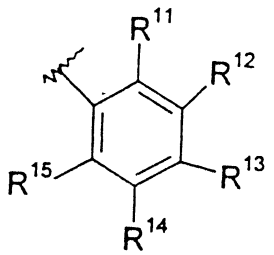
或R^5爲含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9之雜原子的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基。

其他較佳的式I化合物包括那些其中m爲0；n爲0；o爲1；p爲1；q爲1；r爲0；R^2和R^3爲氫；D爲氧；R^4爲氫；R^1爲(C_6-C_{10})芳基，可視需要被鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、胺基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基或羥基(C_1-C_6)烷胺基取代；E爲氧且R^5爲下式之基團



或R^5爲含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9之雜原子的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基。

其他較佳的式I化合物包括那些其中m爲0；n爲0；o爲3；p爲0；q爲0；r爲0；R^2爲氫或羥基；R^3爲氫；R^1爲(C_6-C_{10})芳基，可視需要被鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、胺基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基或羥基(C_1-C_6)烷胺基取代；E爲氧且R^5爲下式之基團

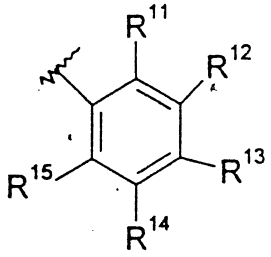


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（18）

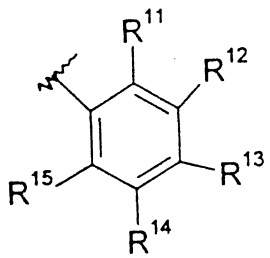
或R^5爲含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9之雜原子的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基。

其他較佳的式I化合物包括那些其中m爲1；n爲0；o爲1；p爲1；q爲0；r爲0；A爲氧；R^2和R^3爲氫；D爲氧；R^1爲(C_6-C_{10})芳基，可視需要被鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、胺基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基或羥基(C_1-C_6)烷胺基取代；E爲氧且R^5爲下式之基團



或R^5爲含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9之雜原子的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基。

其他較佳的式I化合物包括那些其中m爲1；n爲1；o爲1；p爲0；q爲0；r爲0；A爲氧；B爲氧；R^2和R^3爲氫；R^1爲(C_6-C_{10})芳基，可視需要被鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、胺基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基或羥基(C_1-C_6)烷胺基取代；E爲氧且R^5爲下式之基團

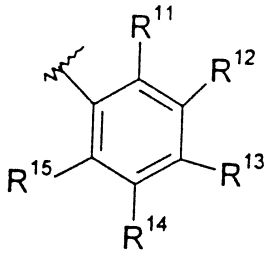


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（19 ）

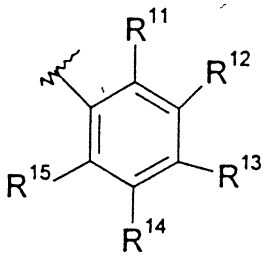
或R^5爲含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9之雜原子的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基。

其他較佳的式I化合物包括那些其中m爲1；n爲1；o爲0；p爲1；q爲0；r爲0；A爲氧；B爲NH；D爲NR^8，其中R^8爲氫或(C_1-C_6)烷基；R^1爲(C_6-C_{10})芳基，可視需要被鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、胺基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基或羥基(C_1-C_6)烷胺基取代；E爲氧且R^5爲下式之基團



或R^5爲含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9之雜原子的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基。

其他較佳的式I化合物包括那些其中m爲0；n爲1；o爲1；p爲0；q爲1；r爲0；B爲NH；R^2和R^3一起形成羰基；R^4爲氫；R^1爲(C_6-C_{10})芳基，可視需要被鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、胺基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基或羥基(C_1-C_6)烷胺基取代；E爲氧且R^5爲下式之基團

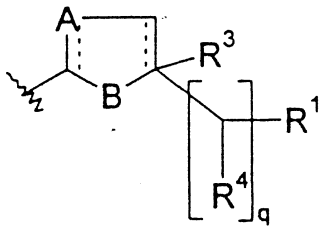


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

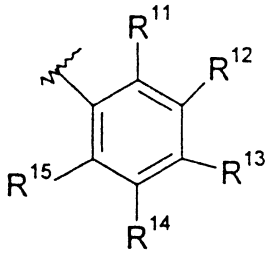
五、發明說明 (20)

或R^5爲含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9之雜原子的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基。

其他較佳的式I化合物包括那些其中m爲1；n爲1；o爲1；p爲0；q爲0；r爲0；A和R^2一起形成下式之基團



其中A爲氮；B爲NH；R^1爲(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_{10})芳基，其中該芳基基團可視需要被鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、胺基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基或羥基(C_1-C_6)烷胺基取代；E爲氧且R^5爲下式之基團



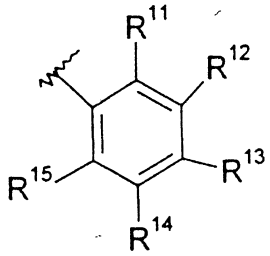
或R^5爲含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9之雜原子的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基。

其他較佳的式I化合物包括那些其中m爲0；n爲0；o爲1；p爲0；q爲2；r爲0；R^2爲氫或羥基；R^3爲氫；R^4分別爲氫或羥基；R^1爲(C_6-C_{10})芳基，可視需要被鹵素、(C_1-C_6)烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

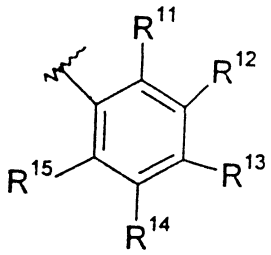
五、發明說明 (21)

基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、胺基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基或羥基(C_1-C_6)烷胺基取代；E爲氧且R^5爲下式之基團



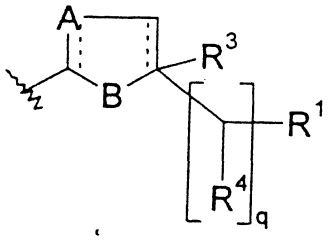
或R^5爲含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9之雜原子的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基。

其他較佳的式I化合物包括那些其中m爲1；n爲1；o爲1，2，3或4；p爲0；q爲1、2或3；r爲0；A爲氧；B爲氧R^2、R^3、R^4和R^1爲氫；E爲氧且R^5爲下式之基團



或R^5爲含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9之雜原子的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基。

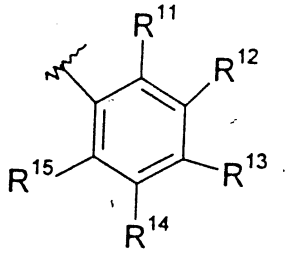
其他較佳的式I化合物包括那些其中m爲1；n爲1；o爲1；p爲0；q爲0；r爲0；A和R^2一起形成下式之基團



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

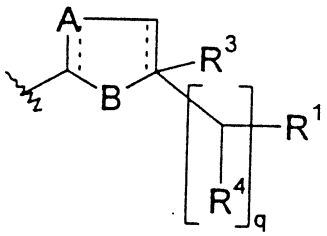
五、發明說明 (22)

其中A爲氮；B爲氧；R^1爲(C_1-C_6)烷基或(C_6-C_{10})芳基，其中該芳基可視需要被鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、胺基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基或羥基(C_1-C_6)烷胺基取代；E爲氧且R^5爲下式之基團

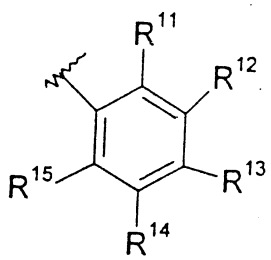


或R^5爲含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9之雜原子的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基。

其他較佳的式I化合物包括那些其中m爲1；n爲1；o爲1；p爲0；q爲0；r爲0；A和R^2一起形成下式之基團



其中A爲氮；B爲氧；R^1爲(C_1-C_6)烷基或(C_6-C_{10})芳基，其中該芳基可視需要被鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、胺基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基或羥基(C_1-C_6)烷胺基取代；E爲氧且R^5爲下式之基團

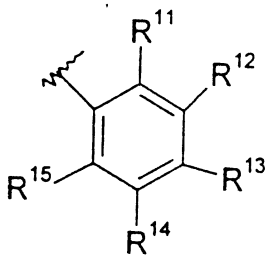


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (23)

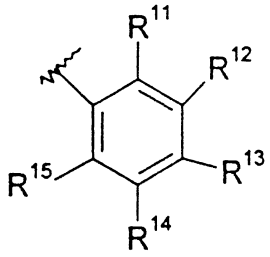
或R^5爲含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9之雜原子的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基。

其他較佳的式I化合物包括那些其中m爲1；n爲0；o爲0；p爲0；q爲0；r爲0；A爲氧；R^1爲(C_6-C_{10})芳基，或含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9之雜原子的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基，其中該芳基或雜環基團可視需要被鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、胺基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基或羥基(C_1-C_6)烷胺基取代；E爲氧且R^5爲下式之基團



或R^5爲含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9之雜原子的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基。

其他較佳的式I化合物包括那些其中m爲1；n爲1；o爲0；p爲0；q爲1；r爲0；A爲氧；B爲NH；R^4爲羥基(C_1-C_6)烷基；R^1爲(C_1-C_6)烷基；E爲氧且R^5爲下式之基團



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (24)

或R^5爲含有一到四個選自氧、硫、氮和NR^9之雜原子的飽和或不飽和之環狀或二環的(C_3-C_7)雜環基團，其中R^9爲氫或(C_1-C_6)烷基。

特佳的式I化合物包括下列的：

N-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基)-2-(3-甲基-苯幷[d]異噁唑-7-基氧基)-尼克醯胺；

N-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基)-2-(3-氧代-氫茚-5-基氧基)-尼克醯胺；

2-(3-(1-羥亞胺基-乙基)-苯氧基)-N-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基)-尼克醯胺；

N-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基)-2-(4-氧代-吃-6-基氧基)-尼克醯胺；

(±)2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-(1-羥基-氫茚-5-基甲基)-尼克醯胺；

2-(2,3-二氫-苯幷(1,4)二氧茚(dioxin)-6-基氧基)-N-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基)-尼克醯胺；

N-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基)-2-(3-(1-甲氧亞胺基-乙基)-苯氧基)-尼克醯胺；

N-(2-氯-苄基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺；

N-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺；

2-(4-氟-苯氧基)-N-[4-(3-羥基-氮雜環丁烷-1-基)-苄基]-尼克醯胺；

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3-硝基-苯氧基)-尼克醯胺；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（25）

2-(4-氟-苯氧基)-N-(2-氧代-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基甲基)-尼克醯胺；

N-[2-(3-乙醯基-苯氧基)-吡啶-3-基]-2-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯基]-乙醯胺；

3-{3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄胺甲醯基]-吡啶-2-基氧基}-苯甲酸甲酯；

2-(4-氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺；

2-(4-氟-苯氧基)-N-(1-噻吩-2-基-乙基)-尼克醯胺；

N-[2-氯-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3-氰基-苯氧基)-尼克醯胺；

2-(3-氰基-4-氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺；

N-[2-氯-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3,4-二氟-苯氧基)-尼克醯胺；

(+)-2-(苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基氧基)-N-[4-(1-羥基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺；

(-)-2-(3-氰基-4-氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺；

(+)-2-(3-氰基-4-氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺；

(+)-2-(2,3-二氫-苯幷[1,4]二氧茚-6-基氧基)-N-[4-(1-羥基-1-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺；

(-)-2-(2,3-二氫-苯幷[1,4]二氧茚-6-基氧基)-N-[4-(1-羥基-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（26）

1-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺；

2-(苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺；

2-(苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺；

2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺；以及

2-(3-氰基-4-氟-苯氧基)-N-[2-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺；

N-[2-氯-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3-氰基-4-氟-苯氧基)-尼克醯胺；

2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-[2-氯-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺；

2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺；

2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺；

2-(3,4-二氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺；

2-(4-氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺；

2-(3-氰基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺；

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-3-(3-甲氧-苯氧基)-尼

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (27)

克醯胺；

2-(3-氰基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺；

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺；以及

2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺。

本發明亦關於治療包括人類之哺乳動物之呼吸道、過敏性、類風濕性、體重調節、炎症性和中樞神經系統疾病，像是氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病、成人呼吸道疾病徵候群、休克、纖維變性、肺過敏性、過敏性鼻炎、異位性皮炎、牛皮癬、體重控制、風濕性關節炎、惡病質、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、關節炎的狀況及其他炎症性疾病、抑鬱、多重-梗塞性痴呆和AIDS的醫藥組合物，包括對這類預防或治療有效之含量的根據申請專利範圍第1項之化合物或其在藥學上可接受的鹽類，以及在藥學上可接受的載劑。

本發明亦關於治療包括人類之哺乳動物之呼吸道、過敏性、類風濕性、體重調節、炎症性和中樞神經系統疾病，像是氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病、成人呼吸道疾病徵候群、休克、纖維變性、肺過敏性、過敏性鼻炎、異位性皮炎、牛皮癬、體重控制、風濕性關節炎、惡病質、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、關節炎的狀況及其他炎症性疾病、抑鬱、多重-梗塞性痴呆和AIDS的方法，包括對該哺乳動物投予對這類治療有效含量的根據申請專利範圍第1項之化

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (28)

合物或其在藥學上可接受的鹽類。

本發明亦關於選擇性抑制PDE4 D同功酶的醫藥組合物，其調節人類嗜伊紅細胞的激活作用和去顆粒作用，可用來治療包括人類之哺乳動物之呼吸道、過敏性、類風濕性、體重調節、炎症性和中樞神經系統疾病，像是氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病、成人呼吸道疾病徵候群、休克、纖維變性、肺過敏性、過敏性鼻炎、異位性皮炎、牛皮癬、體重控制、風濕性關節炎、惡病質、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、關節炎的狀況及其他炎症性疾病、抑鬱、多重-梗塞性痴呆和AIDS，包括對該PDE4 D同功酶受到抑制之哺乳動物，投予對這類治療有效之含量的PDE4 D同功酶抑制化合物或其在藥學上可接受的鹽類，以及在藥學上可接受的載劑。

本發明亦關於選擇性抑制PDE4 D同功酶的方法，該PDE4 D同功酶調節人類嗜伊紅細胞的激活作用和去顆粒作用，可用來治療包括人類之哺乳動物之呼吸道、過敏性、類風濕性、體重調節、炎症性和中樞神經系統疾病，像是氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病、成人呼吸道疾病徵候群、休克、纖維變性、肺過敏性、過敏性鼻炎、異位性皮炎、牛皮癬、體重控制、風濕性關節炎、惡病質、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、關節炎的狀況及其他炎症性疾病、抑鬱、多重-梗塞性痴呆和AIDS，包括對該PDE4 D同功酶受到抑制之哺乳動物，投予對這類治療有效之含量的PDE4 D同功酶抑制化合物或其在藥學上可接受的鹽類。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

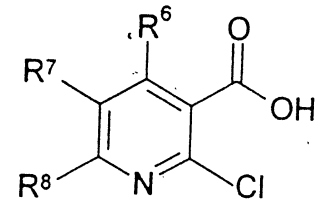
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (29)

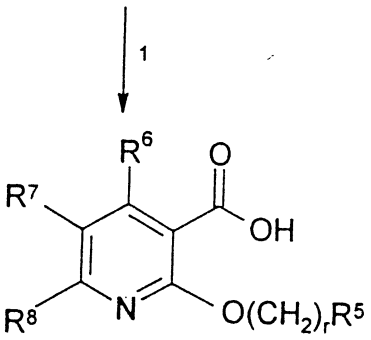
發明詳述

下列的反應計劃係解釋本發明之化合物的製備。

計畫1



IV



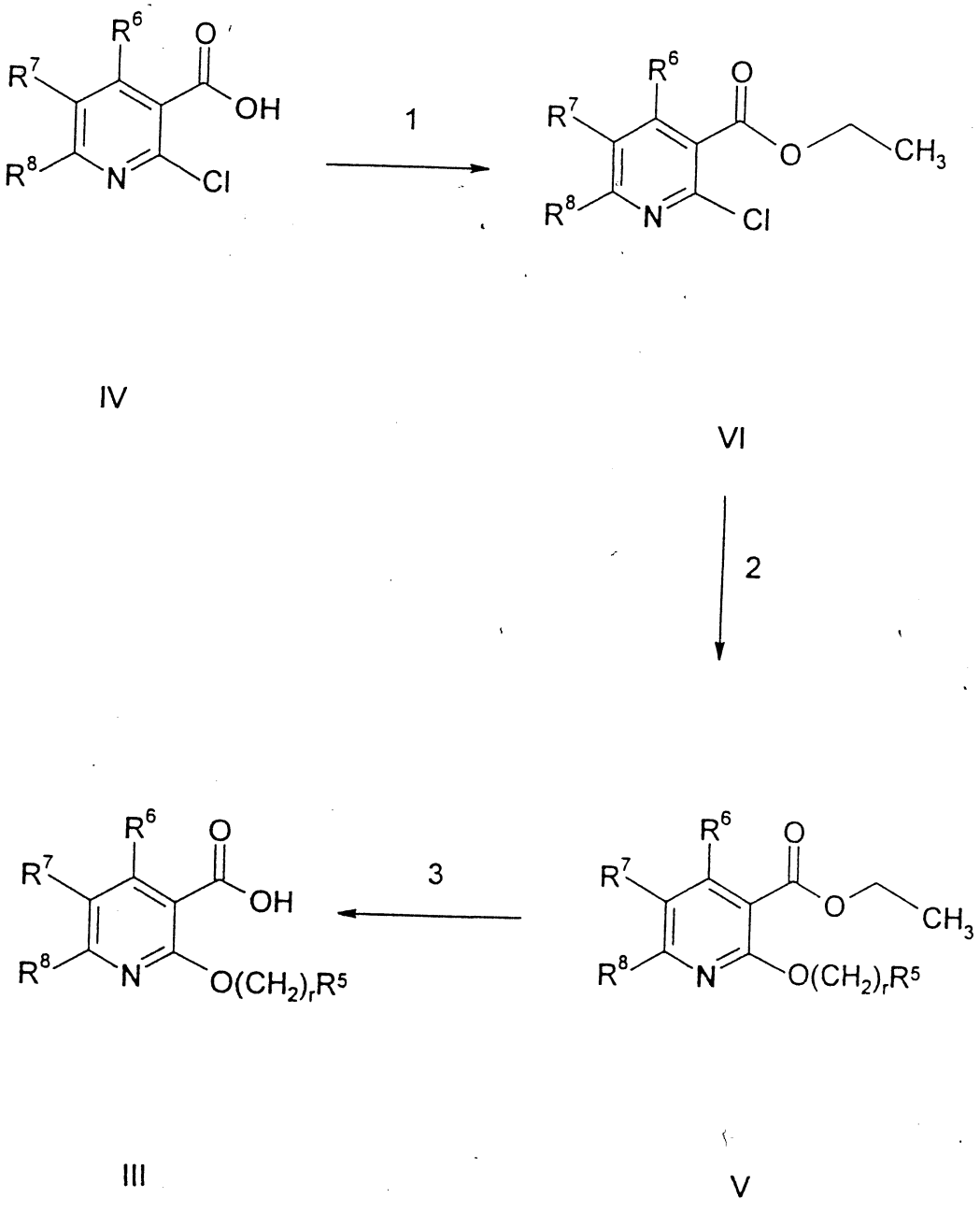
III

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（30 ）

計畫2

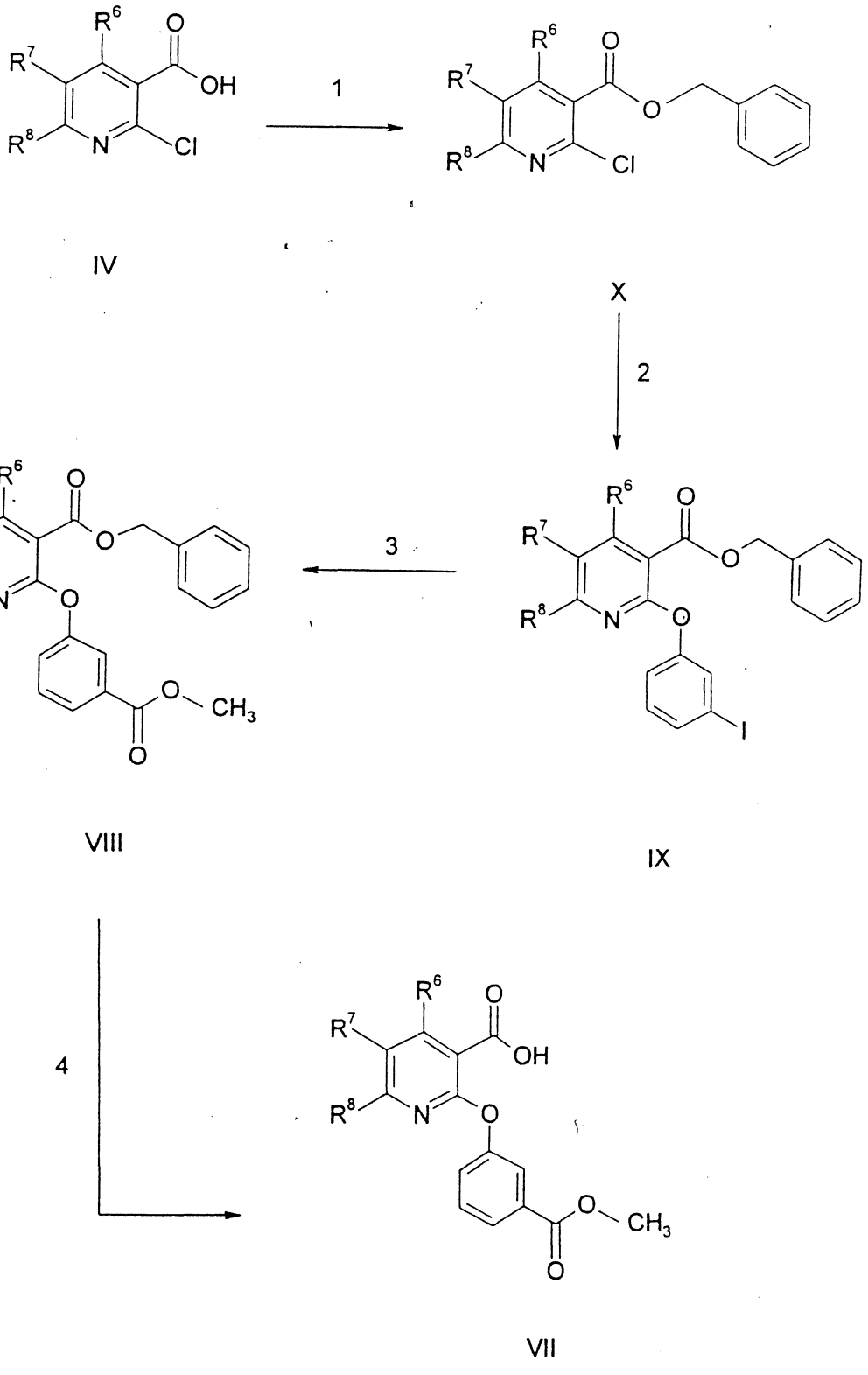


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (31)

計畫3

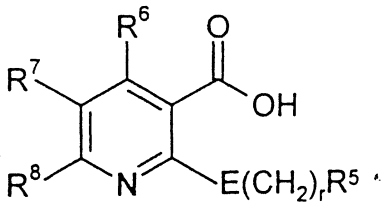


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

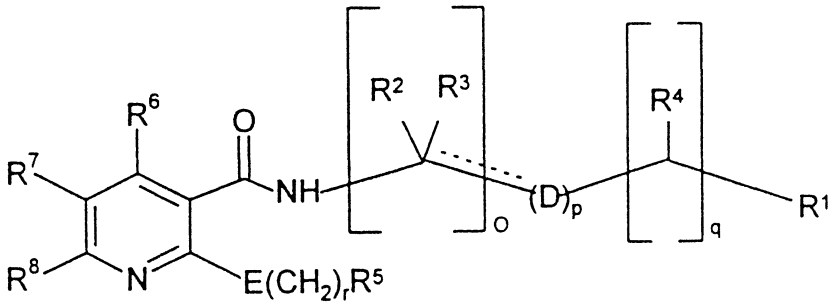
五、發明說明 (32)

計畫 4



III

1



XI

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

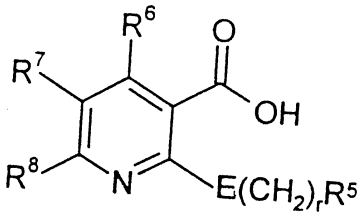
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

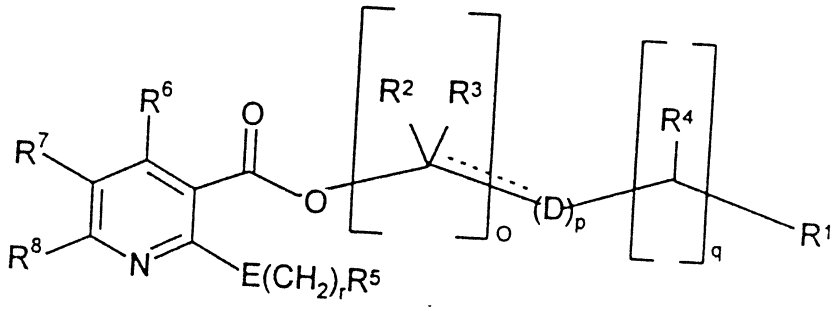
五、發明說明 (33)

計畫 5



III

1



XIII

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

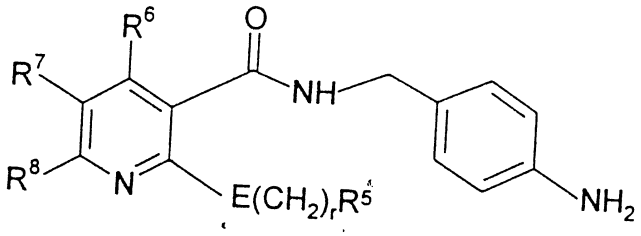
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

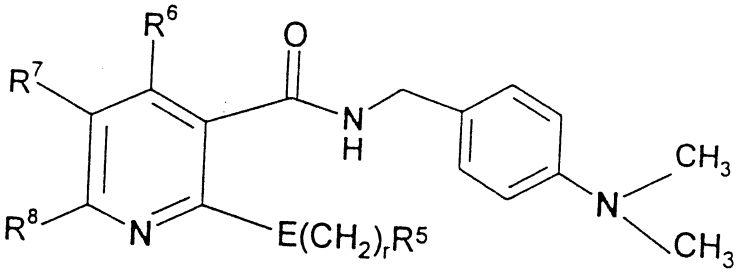
五、發明說明（34）

計畫6



XVI

1



XV

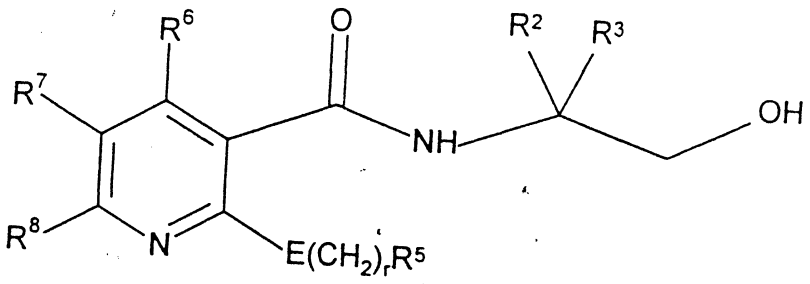
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A7
B7

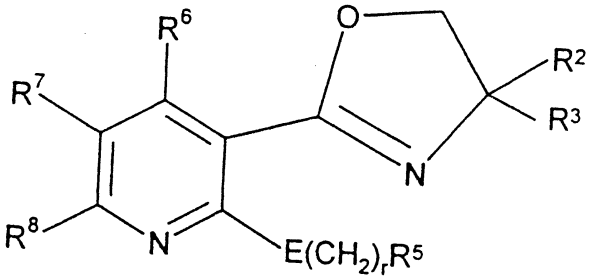
五、發明說明（35）

計畫7



XVII

1



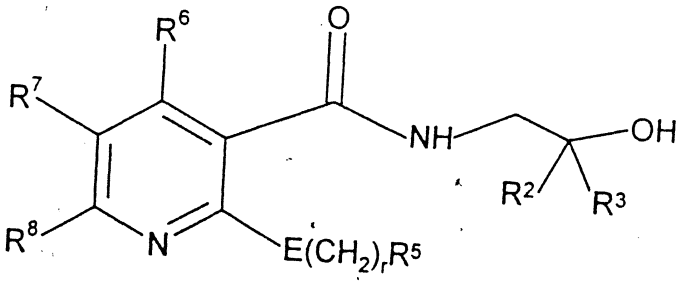
XVI

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

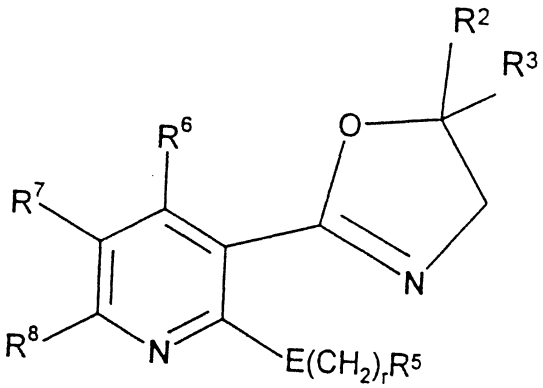
五、發明說明（36）

計畫8



XIX

1



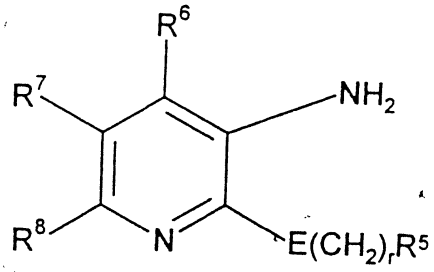
XVIII

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

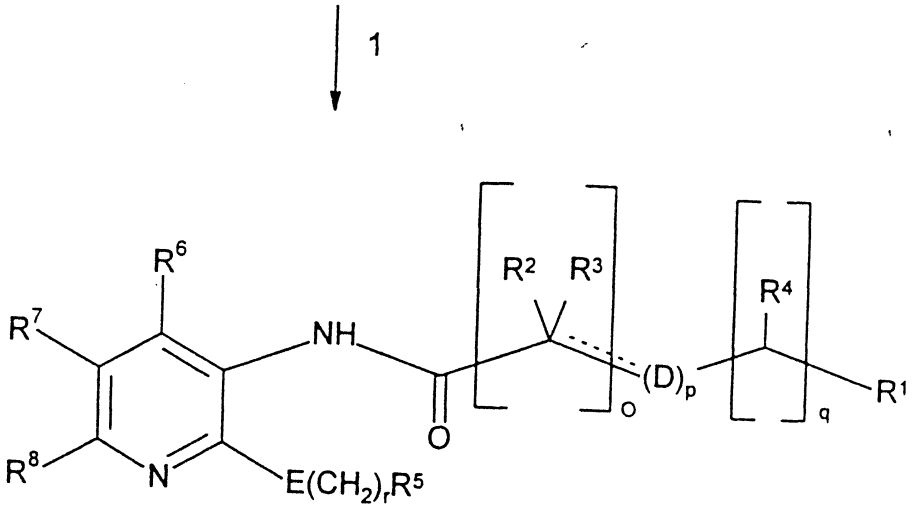
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（37）

計畫9



XXI



XX

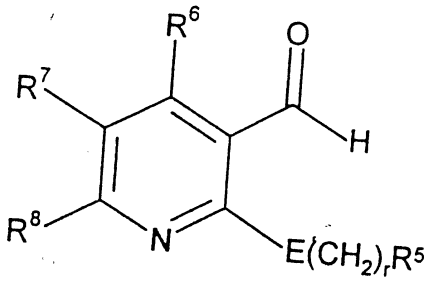
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

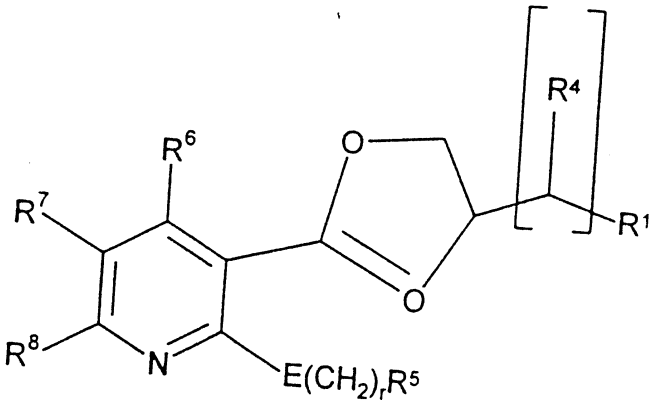
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（38）

計畫10



XXIII



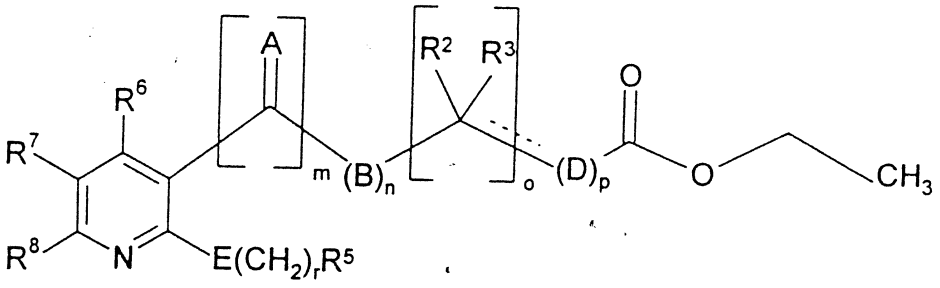
XXII

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

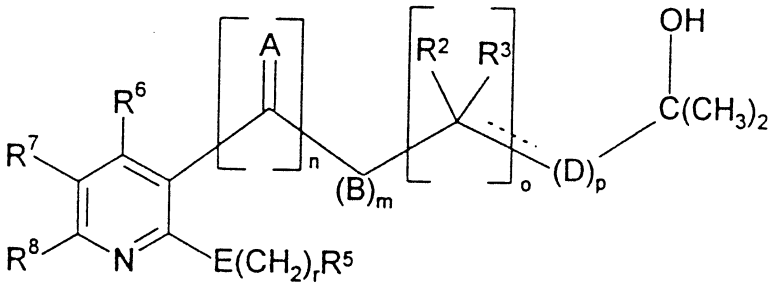
五、發明說明（ 39 ）

計畫11



XXVI

1



XXV

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

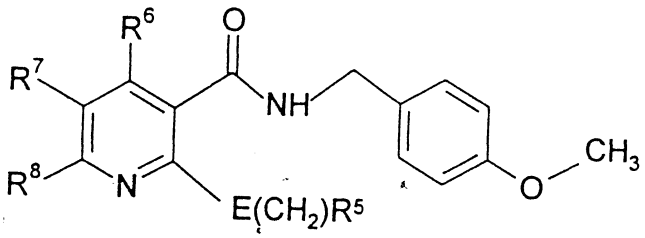
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

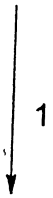
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

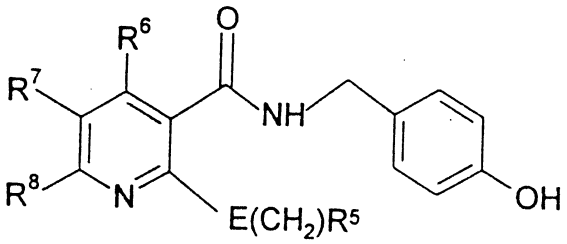
五、發明說明（40）

計畫12



XXVIII





XXVII

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

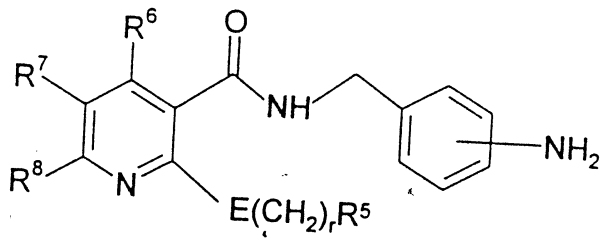
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

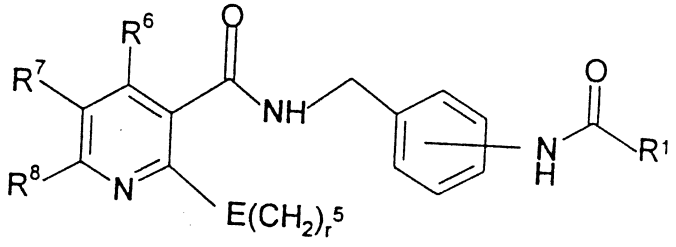
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（41）

計畫13



XXX



XXIX

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

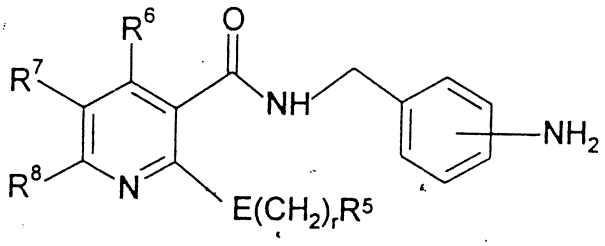
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

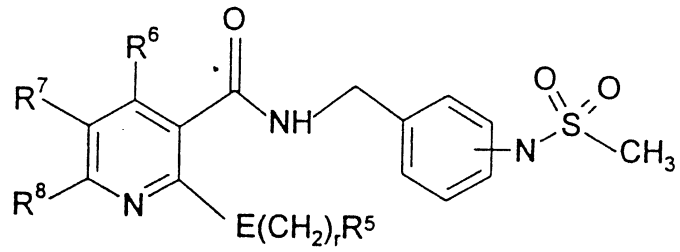
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 42 ）

計畫14



XXX



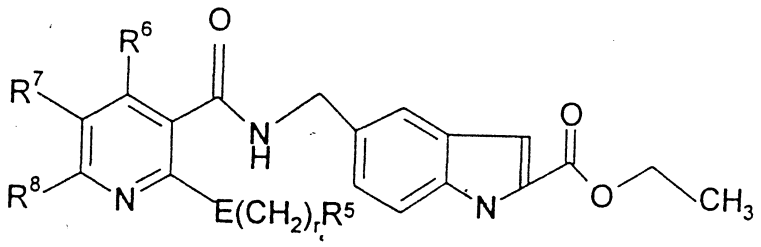
XXXII

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

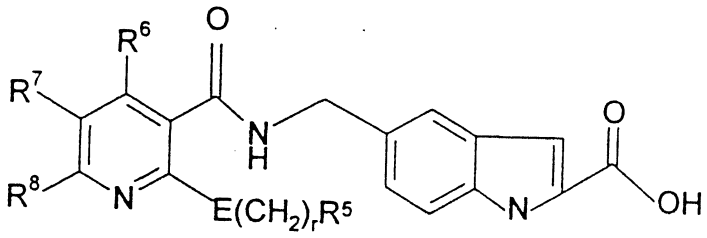
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（43）

計畫15



XXXV



XXXIV

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

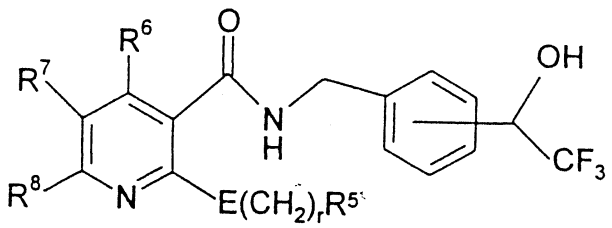
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

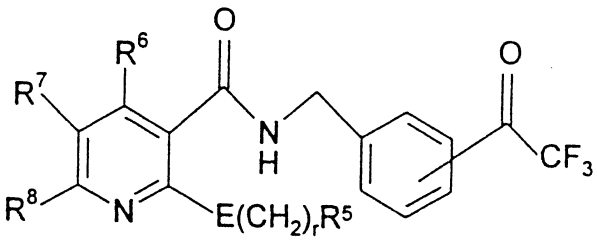
A7
B7

五、發明說明（ 44 ）

計畫16



XXXVII



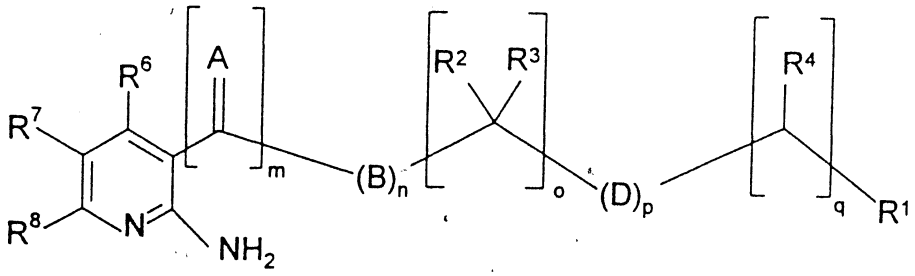
XXXVI

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

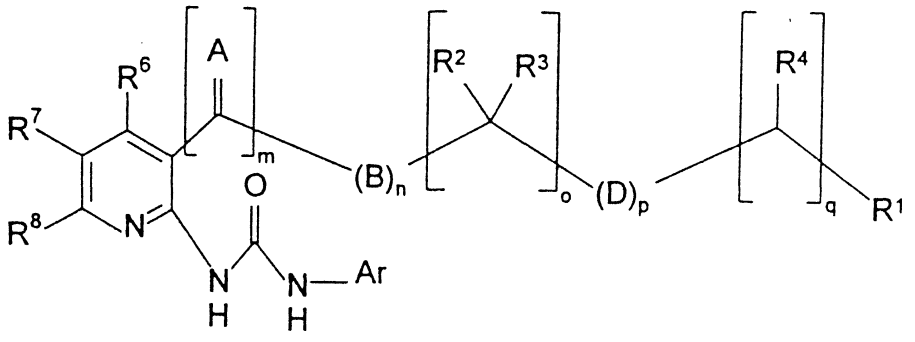
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（45）

計畫17



XXXIX



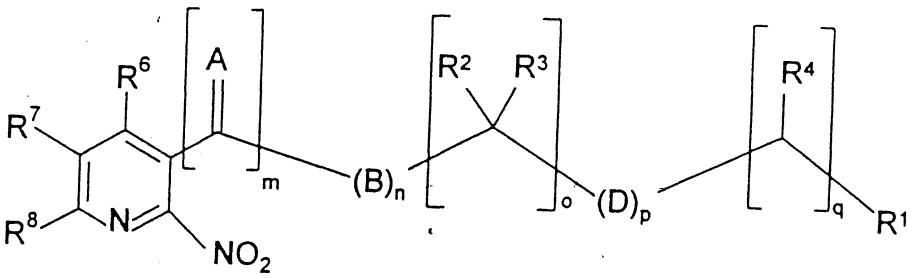
XXXVIII

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

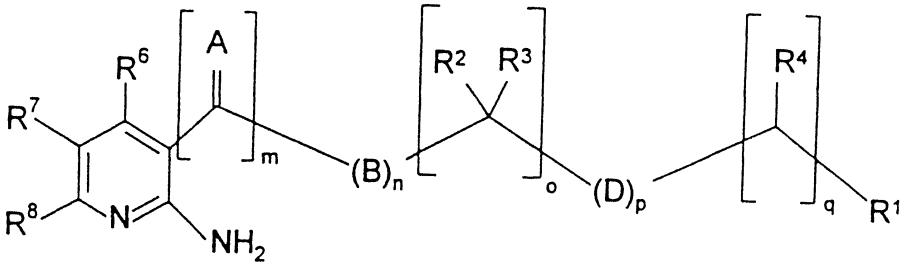
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 46 ）

計畫18



XLI



XL

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

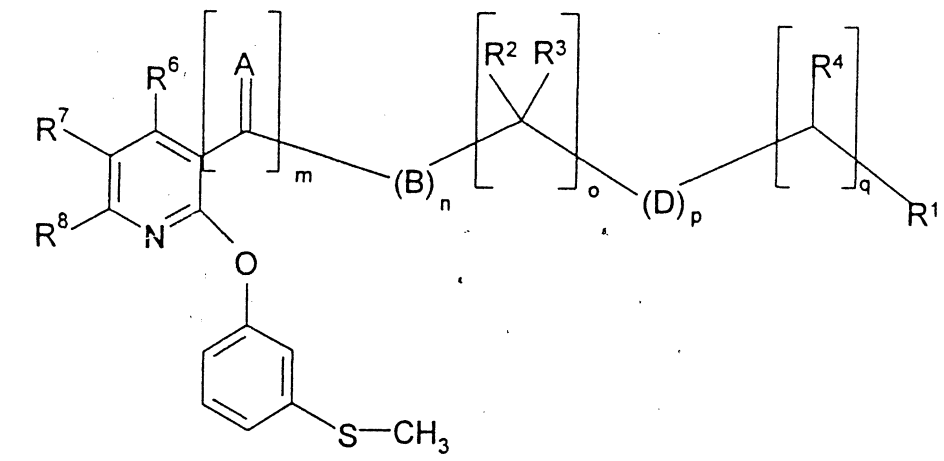
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

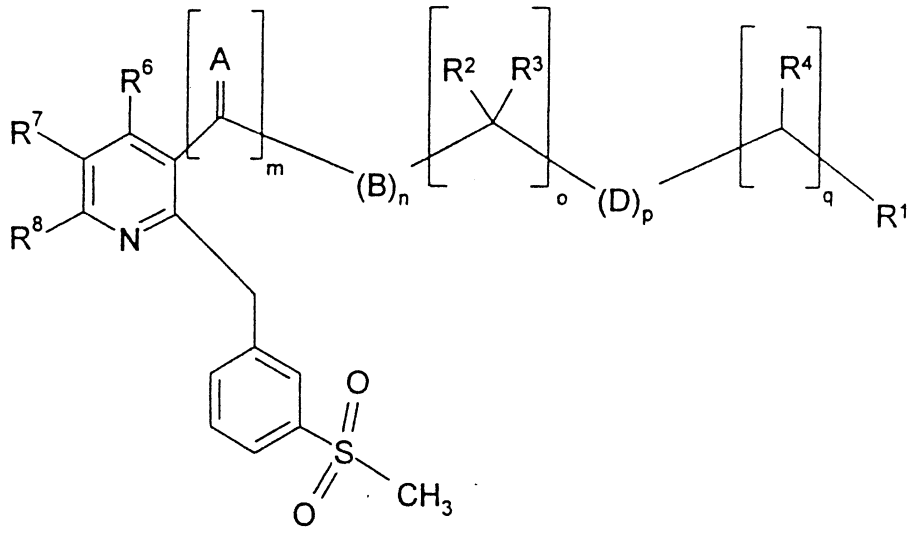
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（47）

計畫19



XLIII



XLII

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

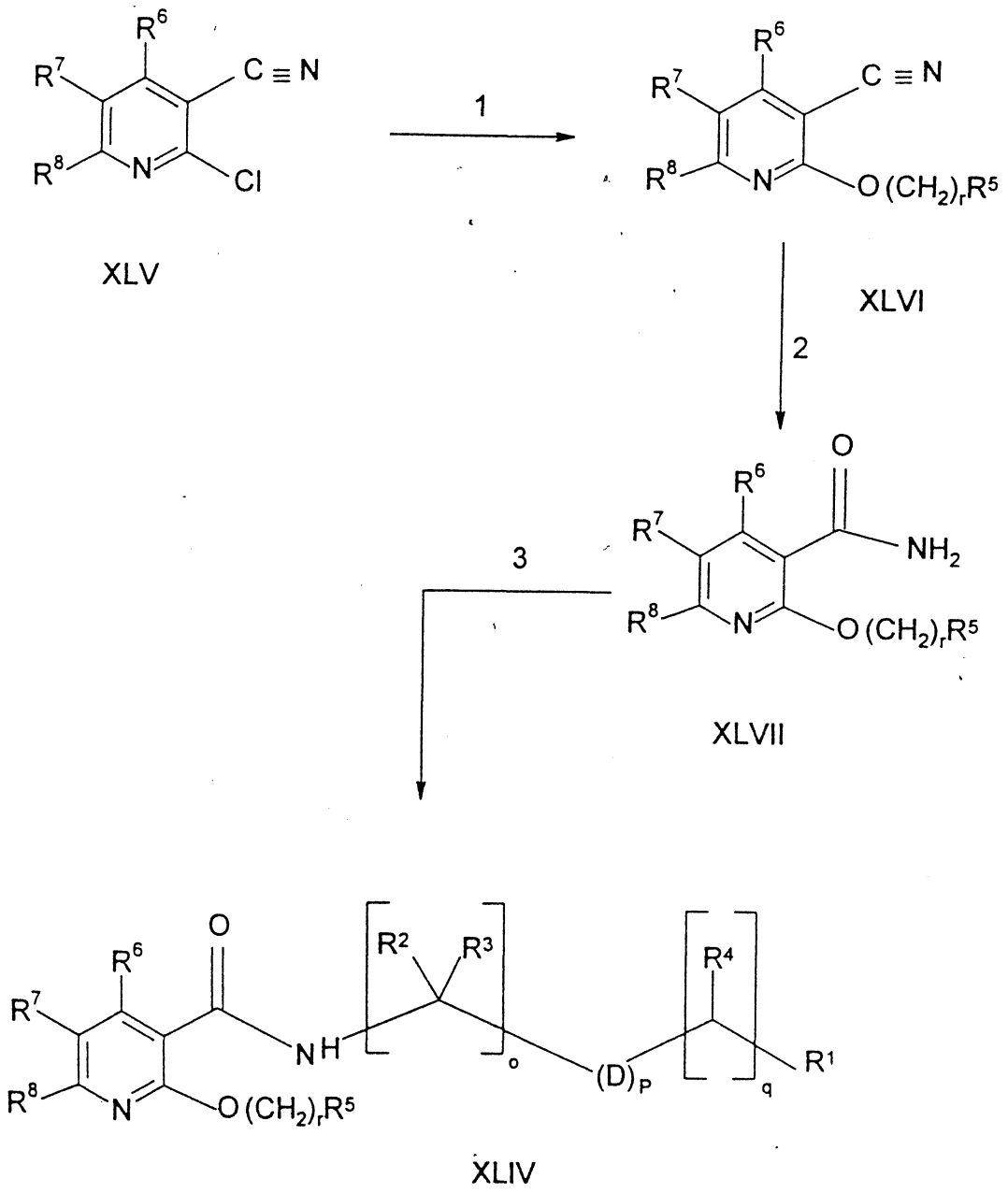
裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 48 ）

計畫20



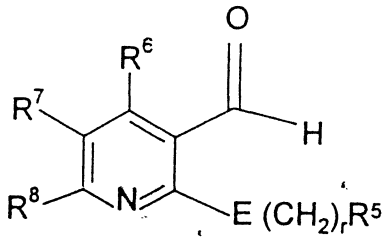
XLIV

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

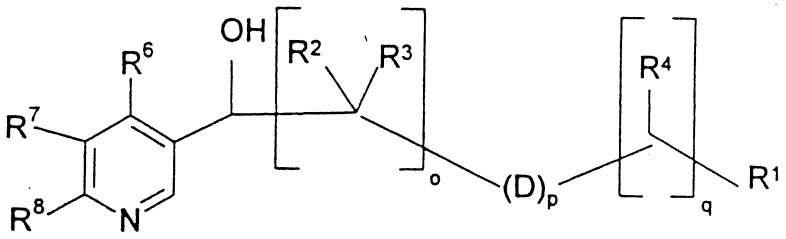
五、發明說明（ 49 ）

計畫21



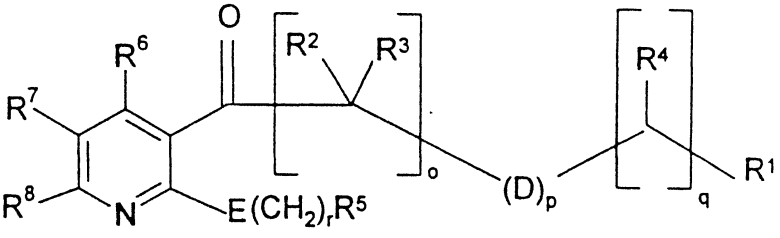
XLIX

1



L

2



XLVIII

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

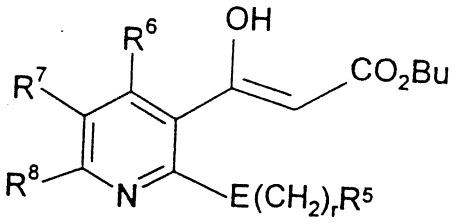
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

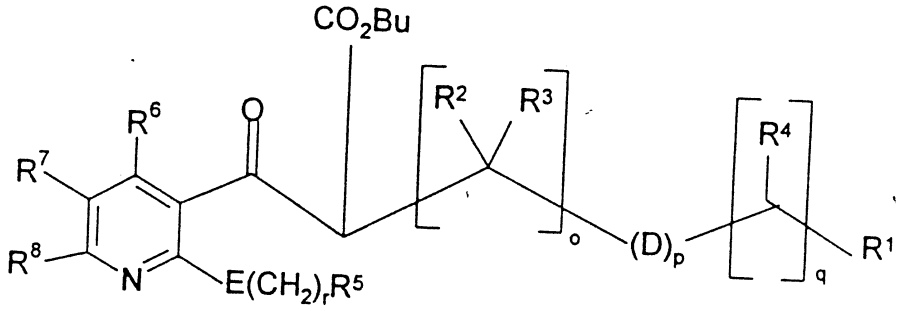
五、發明說明（ 50 ）

計畫22



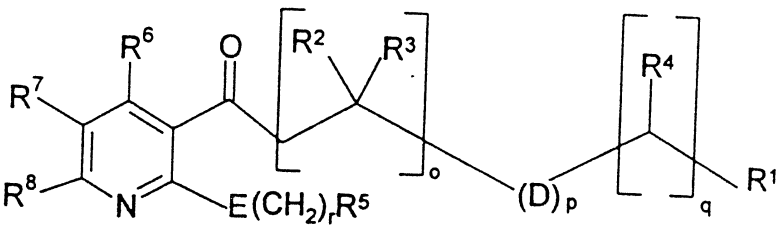
LIII

1



LIV

2



LII

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

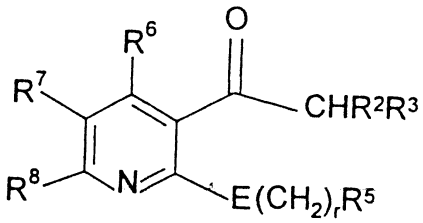
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

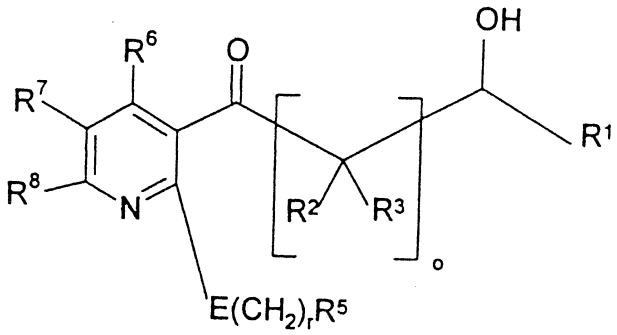
訂

五、發明說明（51）

計畫23



LVI



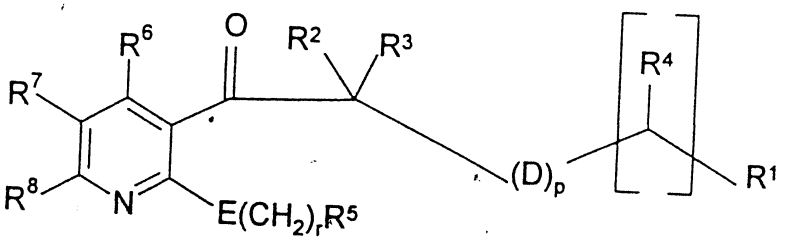
LV

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

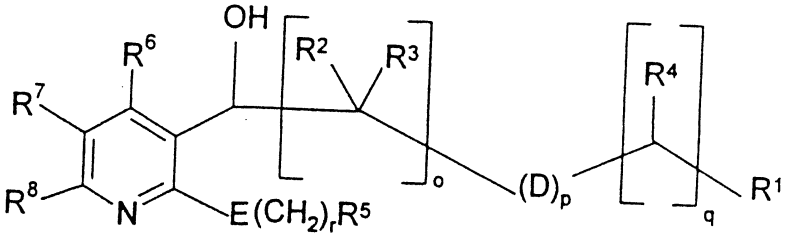
五、發明說明（ 52 ）

計畫24



LVIII

1



LVII

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

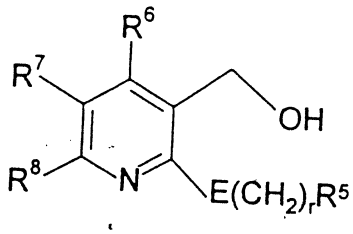
裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

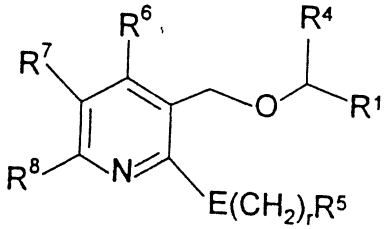
五、發明說明（53）

計畫25



LX

1



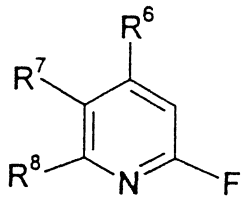
LIX

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

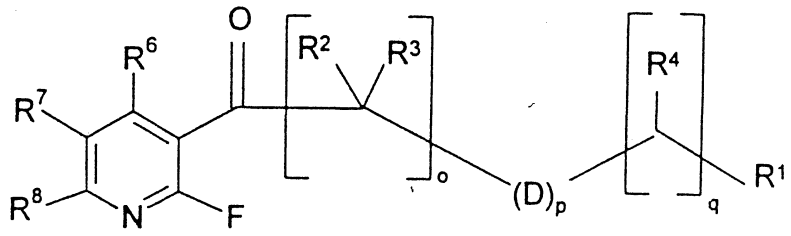
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 54 ）

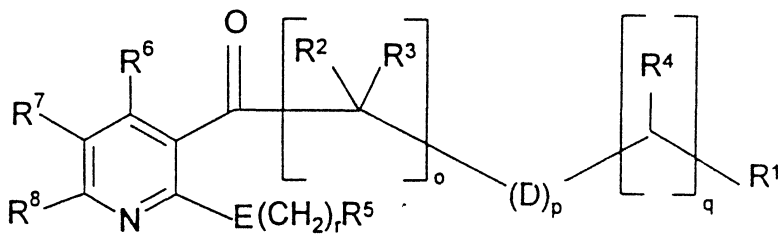
計畫26



LXII



LXIII



XLVIII

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

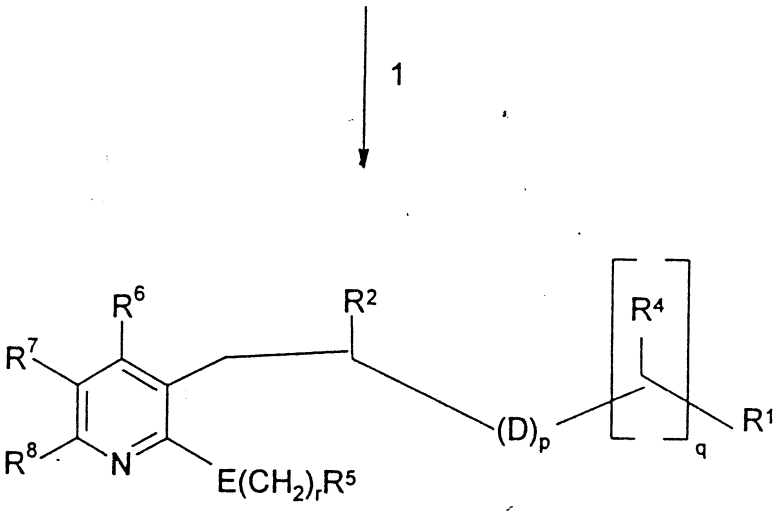
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（55）

計畫27

LXVI



LXVII

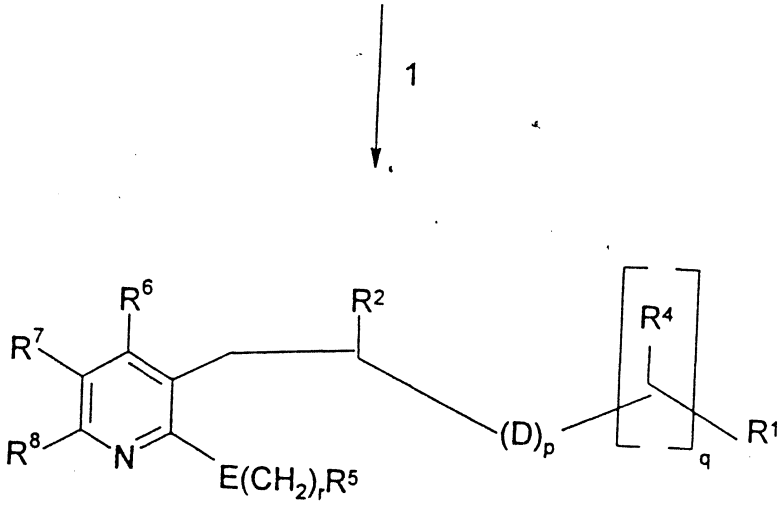
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 56 ）

計畫28

LXVI



LXVII

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（57）

在計劃1的反應1中，藉著使式IV與式$R^5(CH_2)_r$-OH化合物，在氫化鈉和極性無質子溶劑，如二甲基甲醯胺的存在下反應，將式IV之2-氯吡啶轉變爲相對應的式III化合物。該反應在室溫下進行在大約3小時到大約20小時之間的時間，較佳的是大約4小時。

在計劃2的反應1中，藉著使式IV與乙醇在噻吩氯的存在下反應，將式IV之3-羥酸化合物轉變爲相對應的式VI之乙基酯吡啶化合物。將該反應混合物加熱至迴流，大約1小時到大約3小時之間的時間，較佳的是大約1.5小時。

在計劃2的反應2中，藉著使式VI與式$R^5(CH_2)_r$-OH化合物，在碳酸銫和極性無質子溶劑，如二甲基甲醯胺的存在下反應，將式VI之2-氯吡啶化合物轉變爲相對應的式V化合物。該反應在大約65℃到大約90℃的溫度下進行，較佳的是大約65℃，大約10小時到大約18小時之間的時間，較佳的是10小時。

在計劃2的反應3中，藉著使式V與乙醇在氫氧化鈉的存在下反應，將式V之乙基酯吡啶化合物轉變爲相對應的式III之3-羧酸化合物。將該反應混合物加熱至迴流，大約3小時到大約5小時之間的時間，較佳的是大約4小時。

在計劃3的反應1中，藉著使式IV與苄基溴在碳酸鉀和極性無質子溶劑，如二甲基甲醯胺的存在下反應，將式IV之3-羧酸化合物轉變爲相對應的式X之苄基酯吡啶化合物。該反應在室溫下進行，大約1小時到大約24小時之間的時間，較佳的是大約10小時。

在計劃3的反應2中，藉著使式X與3-碘酚在碳酸銫和極

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

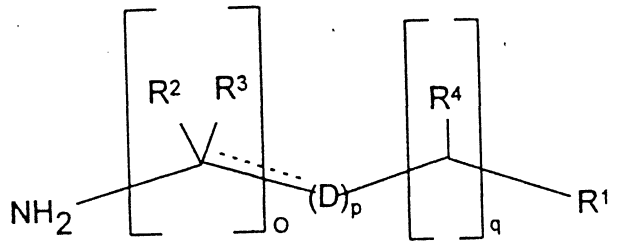
五、發明說明（58）

性無質子溶劑，如二甲基甲醯胺的存在下反應，將式X之2-氯吡啶化合物轉變爲相對應的式IX化合物。該反應在大約70℃到大約80℃的溫度下進行，較佳的是大約75℃，大約1小時到大約6小時之間的時間，較佳的是大約2小時。

在計劃3的反應3中，藉著使式IX與一氧化碳和甲醇，在乙醯鈀、1,1-雙(二苯基膦)-二茂鐵和極性無質子溶劑，如二甲基甲醯胺的存在下反應，將式IX之(3-碘-苯氧基)吡啶化合物轉變爲相對應的式VIII化合物。將該反應混合物加熱至大約50℃到大約70℃之間的溫度，較佳的是大約60℃，大約2小時到大約4小時之間的時間，較佳的是大約4小時。

在計劃3的反應4中，藉著在鈀碳、甲醇和醋酸乙酯的存在下，將式VIII氫化，將式VIII之苄酯吡啶化合物轉變爲相對應的式VIII化合物。該反應在室溫下進行，大約1小時到大約2小時之間，較佳的是大約2小時。

在計劃4的反應1中，藉著使式III與下式化合物反應，



XII

經由四個不同合成方法其中一種，將式III之羧酸吡啶化合物轉變爲相對應的式XI化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

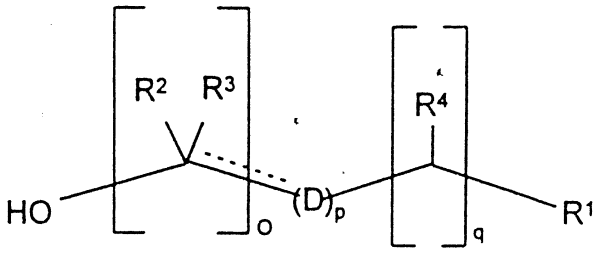
五、發明說明（59）

在第一個方法中，使式III化合物與式XII在1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺、1-羥基苯幷三唑水合物和極性無質子溶劑，如二甲基甲醯胺反應。該反應在室溫下進行大約1小時到大約24小時，較佳的是大約10小時。在第二個方法中，使式III與氯甲酸酯，如氯甲酸異丁酯，在N-甲基嗎啉和極性無質子溶劑，如二氯甲烷的存在下，在大約0℃到大約-20℃的溫度之間，較佳的是大約-10℃，反應大約15分鐘到大約1小時之間的時間，較佳的是大約30分鐘。將該反應混合物加溫至室溫，並加入式XII化合物。攪拌所得反應混合物大約1小時到大約24小時之間的時間，較佳的是大約10小時。

在第三個方法中，在亞硫醯氯的存在下將式III化合物加熱至迴流大約1小時到大約24小時，較佳的是大約1小時。然後使所得的醯基氯與式XII化合物在吡啶和極性無質子溶劑，如四氫呋喃的存在下反應。該反應在大約0℃到大約室溫之間的溫度下進行，較佳的是大約0℃。

在第四個方法中，使式II化合物與式XII在BOP、二異丙基乙胺和極性無質子溶劑，如二甲基甲醯胺的存在下反應。該反應在室溫下進行，大約3小時到大約4小時之間，較佳的是大約4小時。

在計劃5的反應1中，藉著使式III化合物與下式化合物



XIV

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（60）

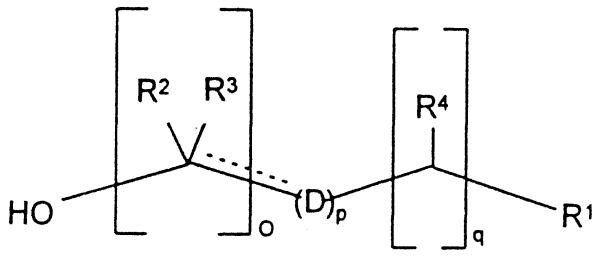
在4-二甲胺基吡啶、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物、吡啶和二乙醚的存在下反應，將式III之3-羧酸吡啶化合物轉變爲相對應的式XIII化合物。該反應在室溫下進行大約1小時到大約3小時，較佳的是大約1小時。

在計劃6的反應1中，藉著使式XVI與乙腈在甲醛和氰基硼氫化鈉的存在下反應，將式XVI化合物轉變爲相對應的式XV化合物。該反應在室溫下進行大約14小時到大約16小時，較佳的是大約16小時。

在計劃7的反應1中，藉著先使式XVII與磷醯氯在無質子溶劑，如甲苯的存在下反應，然後在極性無質子溶劑，如甲醇的存在下，利用氫氧化鈉處理如此而形成的化合物，將式XVII化合物轉變爲相對應的式XVI化合物。該反應在大約0℃到室溫之間的溫度下，較佳的是大約22℃，進行大約1小時到大約24小時，較佳的是大約12小時。

在計劃8的反應1中，藉著在計劃7之反應1中描述的方法，將式XIX之化合物轉變爲相對應的式XVIII之化合物。

在計劃9的反應1中，藉著使式XXI與下式化合物



XIV

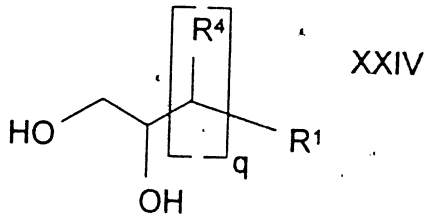
在1-羥基苯幷三唑水合物和極性無質子溶劑，如二甲基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（61）

甲醯胺的存在下反應，將式XXI之3-胺基吡啶化合物轉變爲相對應的式XX化合物。該反應在室溫下進行，大約1小時到大約24小時之間的時間，較佳的是大約16小時。

在計劃10的反應1中，藉著使式XXIII與下式化合物



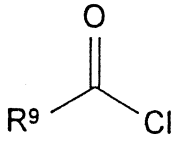
XXIV

在對-甲苯磺醯和無質子溶劑，如甲苯的存在下反應，將式XXIII化合物轉變爲相對應的式XXII化合物。將該反應混合物加熱至迴流大約1小時到大約48小時之間的時間，較佳的是大約24小時。

在計劃11的反應1中，藉著使XXVI與甲基鋰在無質子溶劑，如四氫呋喃中反應，將式XXVI化合物轉變爲相對應的式XXV化合物。該反應在大約-75℃到大約-85℃之間的溫度下，較佳的是大約-78℃下，進行大約1小時到大約6小時，較佳的是大約2小時。

在計劃12的反應1中，藉著使式XXVIII與三溴化硼在極性無質子溶劑，如二氯甲烷中反應，將其轉變爲相對應的式XXVII化合物。該反應在大約-78℃到室溫之間的溫度，較佳的是大約0℃下，進行大約1小時到大約24小時，較佳的是大約16小時。

在計劃13的反應1中，藉著使XXX與下式化合物



XXXI

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（62）

在三乙胺和極性無質子溶劑，如二氯甲烷的存在下反應，將式XXX轉變爲相對應的式XXIX化合物。該反應在大約0℃到室溫之間的溫度，較佳的是大約0℃下，進行大約30分鐘到大約2小時，較佳的是大約1小時。

在計劃14的反應1中，藉著使式XXX與甲烷磺醯酸酐在三乙胺的存在下反應，將式XXX化合物轉變爲相對應的式XXXII化合物。該反應在室溫下進行大約30分鐘到大約24小時，較佳的是大約12小時。

在計劃15的反應1中，藉著使式XXXV與氫氧化鈉和極性無質子溶劑，如乙醇反應，將式XXXV化合物轉變爲相對應的式XXXIV化合物。將該反應加熱至迴流大約1小時到大約24小時，較佳的是大約9小時。

在計劃16的反應1中，藉著在極性無質子溶劑，如二氯甲烷中，利用過釕酸鹽四丙胺和4-甲基嗎啉N-氧化物將式XXXVII氧化，將式XXXVII化合物轉變爲相對應的式XXXVI化合物。該反應在室溫下進行大約2小時到大約6小時，較佳的是大約4小時。

在計劃17的反應1中，藉著使式XXXIX與式R^5-N=C=O之化合物反應，將式XXXIX之2-胺基吡啶化合物轉變爲相對應的式XXXVIII化合物。將該反應加熱至迴流，大約1小時到大約24小時，較佳的是大約16小時。

在計劃18的反應1中，藉著使式XLI與10%披氧化鉑碳(platinum oxide on carbon)、甲醇和四氫呋喃反應，將式XLI之2-硝基吡啶化合物轉變爲相對應的式XL和2-胺基吡

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（63）

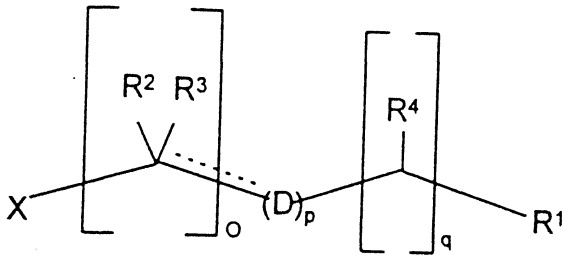
啶化合物。該反應在室溫下進行大約1小時到大約3小時，較佳的是大約2小時。

在計劃19的反應1中，藉著使式XLIII與MCPBA在極性無質子溶劑，如二氯甲烷中反應，將式XLIII之化合物轉變爲相對應的式XLII化合物。該反應在室溫下進行大約1小時到大約4小時，較佳的是大約1小時。

在計劃20的反應1中，藉著使式XLV與式$R^5(CH_2)_rOH$之化合物，在碳酸銫和極性無質子溶劑，如二甲基甲醯胺中反應，將式XLV之2-氯吡啶化合物轉變爲相對應的式XLVI化合物。該反應在大約65℃到大約90℃之間的溫度，較佳的是大約80℃下，進行大約10小時到大約18小時，較佳的是大約16小時。

在計劃20的反應2中，藉著使式XLVI與過氧化氫在氫氧化鉀和極性的質子溶劑，如乙醇的存在下反應，將式XLVI之3-氰基吡啶化合物轉變爲相對應的式XLVII之化合物。該反應在室溫下進行大約1小時到大約24小時，較佳的是大約12小時。

在計劃20的反應3中，藉著使式XLVII與下式化合物



XLVIII

其中X爲氯、溴或碘，在氫氧化鉀和極性無質子溶劑，

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

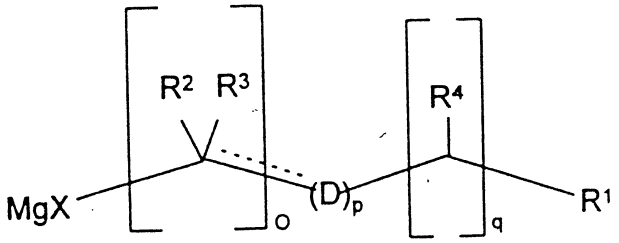
訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（64）

如二甲亞碸的存在下反應，將式XLVII之化合物轉變爲相對應的式XLIV化合物。該反應在室溫下進行大約1小時到大約24小時，較佳的是大約1小時。

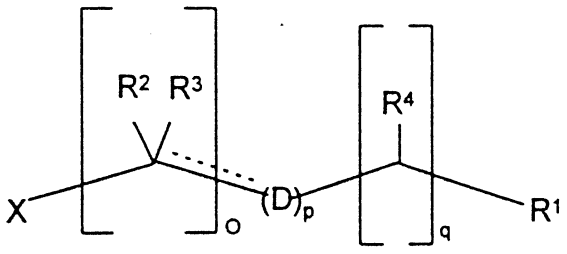
在計劃21的反應1中，藉著使式XLIX與下式化合物



在極性無質子溶劑，如四氫呋喃中反應，將式XLIX之化合物轉變爲相對應的式L化合物。該反應在大約-85℃到大約-75℃之間的溫度，較佳的是大約-78℃，進行大約0.5小時到大約16小時，較佳的是大約2小時。

在計劃21的反應2中，藉著使式L與鉻酸、硫酸和水，在極性無質子溶劑，如丙酮中反應，將式L之化合物轉變爲相對應的式XLVIII化合物。該反應在大約0℃到大約25℃之間的溫度，較佳的是大約0℃下，進行大約0.5小時到大約16小時，較佳的是大約2小時。

在計劃22的反應1中，藉著使式LIII與下式化合物



XLVIII

在氫化鈉和極性無質子溶劑，如四氫呋喃的存在下反

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（65）

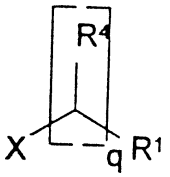
應，將式LIII之化合物轉變爲相對應的式LIV化合物。該反應在約0℃到大約60℃之間的溫度，較佳的是大約0℃下，進行大約1小時到大約16小時，較佳的是大約4小時。

在計劃22的反應2中，藉著使式LIV與純的三氟乙酸反應大約1小時到大約16小時，較佳的是大約4小時，將式LIV化合物轉變爲相對應的式LII化合物。

在計劃23的反應1中，藉著使式LVI與式R^1CHO之化合物，在二異丙基胺化鋰和極性無質子溶劑，如四氫呋喃的存在下反應，將式LVI之化合物轉變爲相對應的式LV化合物。該反應在大約-75℃到大約-85℃之間的溫度，較佳的是大約-78℃，進行大約1小時到大約6小時，較佳的是大約1小時。

在計劃24的反應1中，藉著使式LVIII與硼氫化鈉，在極性的質子溶劑，如甲醇的存在下反應，將式LVIII之化合物轉變爲相對應的式LVII化合物。該反應在大約-10℃到大約10℃之間的溫度，較佳的是大約0℃下，進行大約0.5小時到大約16小時，較佳的是大約1小時。

在計劃25的反應1中，藉著使式LX與下式化合物

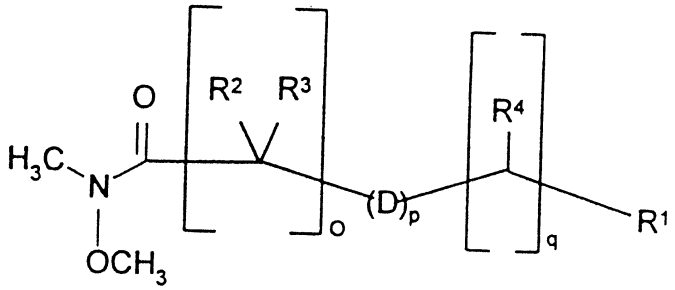


其中X爲氯、溴或碘，在氫化鈉和極性無質子溶劑，如二甲基甲醯胺的存在下反應，將式LX之化合物轉變爲相對應的式LIX化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（66）

在計劃26的反應1中，藉著使式LXII與下式化合物



在二異丙基胺化鋰和極性無質子溶劑，如四氫呋喃的存在下反應，將式LXII之化合物轉變爲相對應的式LXIII化合物。

在計劃26的反應2中，藉著使式LXIII與式$HE-(CH_2)_r-R^5$之化合物，在氫化鈉和極性無質子溶劑，如二甲基甲醯胺的存在下反應，將式LXIII之化合物轉變爲相對應的式XLVIII化合物。

在計劃27的反應1中，藉著使式LXV與伯格斯(Burgess)試劑，$CH_3OOCNSO_2NCH_2CH_3$，在苯的存在下反應，將式LXV之化合物轉變爲相對應的式LXVI化合物。

在計劃27的反應2中，藉著使式LXVI與四氧化鋨，在第三-丁醇、NMO和丙酮的存在下反應，將式LXVI之化合物轉變爲相對應的式LXIV化合物。

在計劃28的反應1中，藉著在鈀碳和乙醇的存在下，將式LXVI氫化，將式LXVI之化合物轉變爲相對應的式LXVII化合物。

在自然界中爲鹼性之式I化合物，能夠與各種無機和有機酸形成各式各樣的不同鹽類。雖然這些鹽類在投予人類

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（67）

或動物時，必須是在藥學上可接受的，但是實際上通常想要一開始以在藥學上不可接受之鹽類形式，從反應混合物中分離式I化合物，然後藉著以鹼性試劑處理，將後者簡單地轉變回自由鹼的化合物，接著將後者自由鹼轉變爲在藥學上可接受的酸加成鹽。可藉著以在含水溶劑介質或在適當的有機溶劑中，如甲醇或乙醇，大體上等量的已選定之無機或有機酸，處理該鹼性化合物，輕易地製備本發明之鹼性化合物的酸加成鹽。在蒸發溶劑時，輕易地獲得想要的固體鹽類。亦可藉著在該自由鹼在有機溶劑中的溶液內，加入適當的無機或有機酸，使想要的酸加成鹽從該溶液中沉澱出來。胺基基團之在藥學上可接受的鹽類包括氫氯酸鹽(較佳的)、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、二氫磷酸鹽、乙酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、乳酸鹽、杏仁酸鹽、甲烷磺酸鹽(甲磺酸鹽)和對-甲苯磺酸鹽(甲苯磺酸鹽)。以同樣方式製備式I化合物的陽離子鹽類，除了像是在R_6爲羧基之處，利用諸如鈉、鉀、鈣、鎂、銨、N,N'-二苄基乙二胺、N-甲基葡糖胺(麥格魯明(meglumine))、乙醇胺、三羥甲基胺基甲烷(tromethamine)或二乙醇胺之類的適當陽離子鹽試劑，經過羧基基團的反應之外。

爲了在炎症疾病之治療或預防處理中投藥給人類，式I化合物或其在藥學上可接受的鹽類(活性化合物)的口服劑量，對於平均的成年人(70公斤)而言，以單一或分開之劑量，通常是在每天0.1到1000毫克的範圍內。可以單一

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（68）

或分開之劑量來投予活性化合物。個別的錠劑或膠囊通常應含有在適當藥學上可接受之媒劑或載劑中，從0.1到100毫克的活性化合物。靜脈內投藥的劑量通常是按照需要，每次單一劑量係在0.1到10毫克的範圍內。關於鼻內或吸入器投藥，通常將劑量調配成0.1到1%(重量/體積)之溶液。實際上臨床醫師將決定最適合個別患者的確實劑量，且該劑量將依據特定患者的年齡、體重和反應而有所變化。上文的劑量是平均案例的例證，但是當然也有需要較高或較低之劑量範圍的個別例子，全部這樣的劑量都將是在本發明的範圍內。

爲了供人類使用，可單獨投予本發明之活性化合物，但是通常將會與就想要之投藥途徑和標準藥學習慣所選擇的醫藥稀釋劑或載劑混合來投予。例如，可以含有諸如澱粉或乳糖之類賦形劑的錠劑形式，或是單獨或與賦形劑混合的膠囊形式，或是含有調味劑或著色劑之酊劑或懸浮液之形式口服投予它們。它們也可以非經腸之方式注射；例如靜脈內、肌肉內或皮下。關於非經腸投藥，最好是使用無菌的水溶液之形式，其可含有其他物質；例如足以使該溶液成爲等張的鹽類或葡萄糖。

此外，在治療皮膚的炎症疾病時，亦可局部投予活性化合物，並可根據標準醫藥慣例，經由乳霜、膠凍、凝膠、乾膏和油膏來進行。

可將治療用化合物投予人類以外的哺乳動物。投予哺乳動物的劑量將依據動物的種類和待治療的疾病或失調而

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（69）

定。可利用膠囊、藥丸、錠劑或液體浸浴之形式，將治療用化合物投予動物。亦可藉著注射或作成植入器，將治療用化合物投予動物。以傳統的方法，根據標準獸醫慣例來製備這類調配物。另外，亦可將治療用化合物與動物飼料一起投予，爲了此一目的，可製備濃縮的飼料添加物或預混物，以便與正常的動物飼料混合。

可藉著下列試驗，決定式I化合物或其在藥學上可接受之鹽類抑制PED_4的能力。

在人類白血球中，嗜伊紅細胞之去顆粒作用和激活作用的抑制

人類血液嗜伊紅細胞之去顆粒作用和激活作用的測量

血液收集和化合物培養

在Vacutainer試管#6480(14.3 USP單位肝素鈉/毫升血液)中有從正常志願者中獲得的100毫升血液。在22℃下將肝素化的血液收集到50毫升圓錐型的離心管中。將1毫升血液放置在含有1微升DMSO或1微升受試化合物的12×75毫米之矽化玻璃管中，並做成一式三份。在混合之後，將試管置於37℃下的振盪水浴中15分鐘。將1微升在DMSO中之PGE1加至所有的試管中，得到1 uM之終濃度。在混合之後，將100微升PBS(陰性對照組)或在PBS中之交聯葡聚糖G-15小株(8.25-16.5毫克/毫升終濃度)加至試管中。在混合之後，將所有的試管培養在37℃的振盪的水浴中1-2小時。

血漿試樣的製備

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（70）

在培養結束時，將20微升15% PBS中之EDTA加至每個試驗管中。在混合之後，在22℃下以2,000 rpm(Sorvall 6000B離心機)離心該試樣5分鐘。

EDN(或EPX)和LTE4測定和化合物的作用

測試所有血漿試樣的EDN(嗜伊紅細胞衍生的神經毒素)和LTE4(白三烯素E4)之含量。廣泛的研究暗示交聯葡聚糖小珠在人類白血球中，引起嗜伊紅細胞調節之EDN和LTE4的釋放。分別藉著RIA(Kabi Pharmacia Diagnostics)和EIA(Gayman Chemiacl)定出EDN和LTE4的含量。使用Microsoft Excel或其他適當的軟體，藉著與標準曲線比較，計算出EDN出和LTE4的含量。藉著下式計算對照組EDN或LTE4釋放的百分比：

%對照組EDN=[END(化合物)-EDN(空白)]/[EDN(總和)-EDN(空白)]

%對照組LTE4=[LET4(化合物)-LET4(空白)]/[LET4(總和)-LET4(空白)]

空白爲在缺少交聯葡聚糖小珠時的EDN或LTE4之含量，且總和爲交聯葡聚糖小珠存在時的EDN或LTE4之含量。IC_{30}或IC_{50}值之定義分別爲抑制30或50%之專一性EDN或LTE4釋放的化合物濃度。

藉著(+)和(-)對映體抑制PDE4同功酶和嗜伊紅細胞激活作用

卻就藥學上來評估對嗜伊紅細胞之激活作用應負責任的PDE4同功酶(群)，我們製備PDE4抑制劑之對映體，並比

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（71）

較這些對映體對PDE活性和嗜伊紅細胞激活作用的抑制效果。藉著測定1 uM cAMP被個別人類重組PDE4同功酶(PDE4A、4B、4C或4D)水解，來評估PDE4活性。藉著測定交聯葡聚糖小珠在人類白血球中誘發之嗜伊紅細胞衍生的神經毒素(EDN)和白三烯素E4的釋放，來建立嗜伊紅細胞之激活作用。表1解釋了比較(-)和(+)對映體對個別PDE4同功酶之活性和對EDN和LTE4釋放的一個實例。在抑制PDE4D方面，(+)對映體((S)-(-)2(4-氟-苯基)-N-[1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-尼克醯胺)比(-)對映體((R)2(4-氟-苯基)-N-[1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-尼克醯胺)有效22倍；然而，在抑制其他3種同功酶上，也就是PDE4A、4B和4C，它們約略是相等的。重要的是，(+)對映體對EDN和LTE4的反應，是20-37倍有效的。這些結果顯示(+)和(-)對映體對PDE4D同功酶抑制作用的不同影響，相當於它們對於嗜伊紅細胞EDN/LTE4釋放的影響，證實PDE4D在調節嗜伊紅細胞上扮演著關鍵性的角色。

表1

(+)對(-)對映體對PDE4同功酶和嗜伊紅細胞的反應

	同功酶-IC_{50}，uM				HWB嗜伊紅細胞 IC_{30}或IC_{50}，uM	
	A	B	C	4 D	E DN	LT E4
(+) 對映體	.6(3)	.6(3)	.8(1)	0 .009(3)	0. 05(2)	0.0 08(2)
(-) 對映體	.6(3)	.3(3)	.4(4)	0 .2(3)	1. 0(1)	0.3(2)
(+)對 (-)	.s.	.5X	0.5X	2 2X	2 OX	37 X

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明（73）

力，以及後續證實其治療涉及NFT之產生的疾病的效力，藉著下列在活體外的試驗顯示之：

在乙二胺四乙酸(EDTA)中收集得自人類志願者的周圍血液(100毫升)。藉著FICOLL/3,5-二乙醯胺基-2,4,6-三碘苯甲酸鈉(Hypaque)分離單核球細胞，並以不完全的HBSS沖洗三次。將細胞以每毫升1×10^6個細胞的終濃度再懸浮於預先-加溫的RPMI(含有5% FCS、穀胺醯胺、青黴素/鏈黴素和制黴菌素)中。以在1.0毫升中有1×10^6個細胞，將單核球置於24-孔的培養盤中。在37℃下培養細胞(5%二氧化碳)，並容許其黏附於該培養盤上2小時，在這段期間之後，藉著溫和的沖洗移除未黏附的細胞。然後將受試化合物(10毫升)分別以3-4個濃度加至該細胞中，並培養1小時。將LPS(10毫升)加至適當的孔中。在37℃下培養該培養盤過夜(18小時)。在培養期間結束時，藉著三明治ELISA(R&D Quantikine Kit)分析TNF。對每種化合物，以線性迴歸分析爲基礎，定出其IC_{50}。

藉著GC-MS、AMPI、APCI或熱噴霧法決定質譜。

所有的^1H NMR均在400兆赫茲的設備上取得。

製品1

2-(4-氟-苯氧基)-尼克酸

在室溫下將60%氫化鈉(3.6克，89.0毫莫耳)分批加至已經攪拌過在二甲基甲醯胺(40毫升)中之4-氟苯酚(5.0克，44.6毫莫耳)的溶液中，並攪拌30分鐘。分批加入2-氯尼克酸(7.1克，45.0毫莫耳)，並將該混合物迴流3小時。將

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（72）

包括前述的對映體，已經製備了總共8對(+)和(-)對映體。如同在表2中的解釋，這些化合物對PDE4D同功酶之抑制作用的對映選擇作用，與對END和LTE4反應的那些，顯然有相互關係。

表2.由8種分別具有(+)和(-)對映體之化合物的對映選擇效應對PDE活性和EDN/LTE4反應的相互關係

(+)和(-)對映體對下列物質之不同影響的相互關係：		
	對EDN之反應	對LTE4之反應
PDE4A	無相關	無相關
PDE4B	無相關	無相關
PDE4C	無相關	無相關
PDE4D	正相關性 ($p<0.02$)	正相關性 ($p<0.005$)

肺臟嗜伊紅細胞之抑制作用

欲評估這些化合物的肺臟效力，我們使用完全-定出特徵之猴子的氣喘模式(Turner等人, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 149, 1153-1159, 1994)。在以抗原挑戰後的4-24小時，暴露在抗原下的異位束帶獼猴(Macaca fascicularis)，在這些猴子的支氣管肺泡(BAL)中觀察到引起明顯的炎症細胞流入。在該模式中，在抗原挑戰後的24小時，皮下給予PDE4D同功酶選擇性化合物，明顯地抑制了59-76%肺臟嗜伊紅細胞的浸潤。然而，這些化合物不能影響嗜中性白血球和淋巴球的浸潤，證實了這些化合物選擇性地抑制嗜伊紅細胞的反應。

在已分離之人類-單核球中抑制TNF的產生

化合物I或其在藥學上可接受之鹽類抑制產生TNF的能

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（75）

216.21；MS (m/e) 217 (M^++1)。

根據製品6之程序來製備製品7-22的化合物，以相對應的酯來取代2-(吡啶-3-基氧基)-尼克酸乙酯。反應的期間在1到24小時之間。

製品7

2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-尼克酸

分子量250.65；MS (m/e) 251 (M^++1)。

製品8

2-(3-硝基-苯氧基)-尼克酸

熔點172-174℃；分子量260；MS (m/e) 261 (M^++1)。關於$C_{12}H_8N_2O_5$之分析計算值：C,55.39；H,3.10；N,10.77。實驗值：C,54.71; H,3.15；N,10.65。

製品9

2-(3-氰基-苯氧基)-尼克酸

熔點220-222℃；分子量240.22；MS (m/e) 240 (M^+)。

製品10

2-(3-二甲胺基-苯氧基)-尼克酸

分子量258.27；MS (m/e) 259 (M^++1)。

製品11

2-(3-乙醯胺基-苯氧基)-尼克酸

熔點273-275℃；分子量272.26；MS (m/e) 273 (M^++1)。

製品12

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-尼克酸

分子量254；MS (m/e) 255 (M^++1)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（76）

製品13

2-(3-三氟甲基-苯氧基)-尼克酸

熔點148-150℃；分子量283.05。關於$C_{13}H_8NO_3F_3$之分析計算值：C,55.10；H,2.85；N,4.95。實驗值：C,54.71; H,2.51；N,4.83。

製品14

2-(3-四唑-1-基-苯氧基)-尼克酸

熔點185-188℃；分子量283.2；MS (m/e) 282 (M^+-1)。

製品15

2-(3-甲基胺磺醯基-苯氧基)-尼克酸

分子量261.302；MS (m/e) 262 (M^++1)。

製品16

2-(3-乙醯基-苯氧基)-尼克酸

分子量257.248；MS (m/e) 256 (M^+-1)。

製品17

2-(3-三氟甲氧基-苯氧基)-尼克酸

分子量299.208；MS (m/e) 300 (M^++1)。

製品18

2-(3,4-二氟-苯氧基)-尼克酸

分子量251.20；MS (m/e) 251 (M^+)。

製品19

2-(3,5-二氟-苯氧基)-尼克酸

分子量251.20；MS (m/e) 252 (M^++1)。

製品20

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（77）

2-(3-氟-苯氧基)-尼克酸

熔點135-137℃；關於$C_{12}H_8NO_3F_3$之分析計算值：C,61.79；H,3.46；N,6.01。實驗值：C,61.51; H,3.69；N,5.78。

製品21

2-(苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基氧基)-尼克酸

熔點162-164℃；^{1}H NMR (DMSO-d^6) d 6.0(2H, s), 6.5-8.3 (6H, m)。

製品22

2-(3-二甲基胺甲醯基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克酸

^{1}H NMR (DMSO-d^6) d 2.88(3H, s), 2.93(3H, s), 7.08(4H, m), 7.42(1H, m), 8.22(2H, m)。

製品23

2-(吡啶-3-基氧基)-尼克酸乙酯

將在二甲基甲醯胺(20毫升)中之2-氯-尼克酸乙酯(0.53克，2.85毫莫耳)、碳酸銫(2.326克，6.73毫莫耳)和吡啶-3-醇(0.271克，2.85毫莫耳)的溶液加熱至65℃ 10小時。以300毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合物的萃取物，覆以Na_2SO_4脫水、過濾，並濃縮成油(0.55克)。分子量244.25；MS (m/e) 244 (M^+)。

根據製品23之程序來製備製品24-43的化合物，以相對應的醇來取代吡啶-3-醇。反應的期間在1到24小時之間。

製品24

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（78）

2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-尼克酸乙酯

在90℃下攪拌在無水二甲基甲醯胺(40毫升)中之2-氯-尼克酸乙酯(2.07克，11.2毫莫耳)、碳酸銫(7.27克，22.3毫莫耳)和5-氯-3-吡啶醇(1.45克，11.2毫莫耳)的溶液過夜。將該懸浮液冷卻至室溫，倒入水中並以二乙醚萃取之。以水和鹽水沖洗混合的有機層，覆以$MgSO_4$脫水，並濃縮成黃褐色的固體。從己烷中再結晶，得到黃色的固體(1.0克)。熔點65-69℃；關於$C_{13}H_{11}ClN_2O_3$之分析計算值；C,56.03; H,3.98; N,10.05。實驗值：C,56.14；H,4.04；N,10.16。

分子量278.72；MS (m/e) 279 (M^++1)。

製品25

2-(3-硝基-苯氧基)-尼克酸乙酯

熔點70-72℃；分子量288.26；MS (m/e) 289 (M^++1)。

製品26

2-(3-氰基-苯氧基)-尼克酸乙酯

分子量268；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.4(3H, t), 4.39(2H, q), 7.12-8.4(7H, m)。

製品27

2-(3-二甲胺基-苯氧基)-尼克酸乙酯

分子量286.33；MS (m/e) 287 (M^++1)。

製品28

2-(4-氰基-苯氧基)-尼克酸乙酯

分子量268；MS (m/e) 268 (M^+)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（79）

製品29

2-(3-乙醯胺基-苯氧基)-尼克酸乙酯

分子量300.32；MS (m/e) 301 (M^++1)。

製品30

2-(3-氯-苯氧基)-尼克酸乙酯

分子量277.71；MS (m/e) 278 (M^++1)。

製品31

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-尼克酸乙酯

分子量282；^{1}H NMR (DMSO-d^6) d 5.9(1H, s), 6.4-8.4(7H, m), 11.20(1H, bs)。

製品32

2-(3-三氟甲基-苯氧基)-尼克酸乙酯

熔點46-48℃；分子量311；MS (m/e) 312 (M^++1)。

製品33

2-(3-四唑-1-基-苯氧基)-尼克酸乙酯

熔點100-102℃；分子量311.27；MS (m/e) 312 (M^++1)。

製品34

2-(3-甲基胺磺醯基-苯氧基)-尼克酸乙酯

分子量289.356；MS (m/e) 290 (M^++1)。

製品35

2-(3-乙醯基-苯氧基)-尼克酸乙酯

分子量285.302；MS (m/e) 286 (M^++1)。

製品36

2-(3-三氟甲氧基-苯氧基)-尼克酸乙酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（81）

分子量271.29；MS (m/e) 271 (M^+)。

製品44

2-氯-尼克酸乙酯

將亞硫醯氯(5.77毫升)逐滴加至在乙醇(250毫升)中之2-氯-尼克酸(12.5克)的溶液，並迴流1.5小時。濃縮該混合物，以移除乙醇，並以300毫升的水稀釋之。加入固態的碳酸氫鈉，以便將該溶液調整成pH 8.0。以醋酸乙酯萃取，以水、飽和的碳酸氫鹽溶液、水和鹽水沖洗，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮成黃色的液體(10.0克)。分子量185.61；MS (m/e) 185 (M^+)。

製品45

2-(4-氰基-苯氧基)-尼克酸

攪拌在四氫呋喃(3毫升)和1 M LiOH • H_2O(1.97毫升)中之2-(4-氰基-苯氧基)-尼克酸甲酯(0.200克，0.787毫莫耳)的溶液過夜。以25毫升的水稀釋該混合物，利用2 N氫氯酸酸化至pH 1，並過濾得到白色的固體(0.144克)。分子量240；^{1}H NMR (DMSO-d^6) d 7.2(3H, m), 7.90(2H, m), 8.35(2H, m), 13.5(1H, bs)。

根據製品45之程序來製備製品46的化合物，以相對應的酯來取代2-(4-氰基-苯氧基)-尼克酸甲酯。反應的期間爲1到24小時之間。

製品46

2-(3-氰基-4-氟-苯氧基)-尼克酸

分子量258.22，MS (m/e) 258.257 (M^+)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（82）

製品47

2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇

在0℃下，將1.0M在四氫呋喃中之氫化鋁鋰(388毫升，0.39毫莫耳)慢慢地逐滴加至已經攪拌過，在無水四氫呋喃(300毫升)中之4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄腈(20.9克，0.13莫耳)的溶液中。將該混合物迴流30分鐘，然後冷卻至0℃，並利用慢慢逐滴加入甲醇(50毫升)使其中止。在眞空中濃縮該混合物至一半的體積，並以氯仿(1200毫升)稀釋，然後以水(300毫升)沖洗。將所得的懸浮液通過矽藻土過濾，並分離濾液層。將有機萃取物脫水($MgSO_4$)並濃縮，得到16.2克淡黃色的固體。熔點64-6℃。NMR ($CDCl_3$)：7.45(d, 2H), 7.26(d, 2H), 3.83(s, 2H), 1.57(s, 6H), GC-MS (m/e %)：164(M^+, 15), 150(80), 132(75), 106(100)。

製品48

2-(4-氰基-苯氧基)-尼克酸甲酯

將在甲醇(10毫升)中之2-(4-氰基-苯氧基)-尼克酸乙酯(0.90克，2.44毫莫耳)的溶液與碳酸鉀(1.01克，7.33毫莫耳)迴流20分鐘。以100毫升的水稀釋該混合物，酸化至pH 1，並過濾後得到固體(0.200克)。分子量254；MS (m/e) 254 (M^+)。

製品49

2-(3-氯-苯氧基)-尼克醯胺

在70℃下攪拌在乙醇(100毫升)中之2-(3-氯-苯氧基)-尼克腈(7.81克，33.9毫莫耳)、3%過氧化氫(190毫升，169毫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（83）

莫耳)和50%氫氧化鉀(380毫升，3.39毫莫耳)的溶液過夜。將該混合物濃縮至250毫升，並冷卻至0℃。藉著過濾分離固體，溶解於醋酸乙酯中，覆以硫酸鎂脫水，並濃縮成白色的固體(6.51克)。熔點225-228℃；分子量248.67；MS (m/e) 250 (M^++1)。

製品50

2-(3-氯-苯氧基)-尼克腈

將在二甲基甲醯胺(100毫升)中之2-氯-尼克腈(5.0克，36.1毫莫耳)、碳酸銫(23.5克，72.2毫莫耳)和3-氯苯酚(4.65克，36.1毫莫耳)的溶液加熱至80℃過夜。將該混合物冷卻，並倒入500毫升水中，並以二乙醚萃取之。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾，並濃縮成白色固體(8.21克)。熔點88-90℃；關於$C_{12}H_7N_2OCl$之分析計算值：C,62.49；H,3.06；N,12.15。實驗值：C,62.43；H,3.00；N,12.13。

製品51

2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基胺

將10%鈀碳(0.600克)加至在醋酸乙酯(100毫升)中之2-(4-氟-苯氧基)-3-硝基-吡啶(3.00克，12.81毫莫耳)的溶液中。在50磅/平方英吋的氫氣下振盪1小時。藉著過濾移除催化劑，並將該溶液濃縮，得到白色的固體(2.49克)。熔點92-94℃；分子量204.20；MS (m/e) 204 (M^+)。

根據製品10之程序來製備製品10a之化合物，以相對應的硝基來取代2-(4-氟-苯氧基)-3-硝基-吡啶。反應的期間

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（84）

爲1到24小時之間。

製品52

2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-基胺

分子量187；MS (m/e) 188 (M^++1)。

製品53

2-(4-氟-苯氧基)-3-硝基-吡啶

在室溫下攪拌在二甲基甲醯胺(85毫升)中之2-氯-3-硝基吡啶(5.0克，31.54毫莫耳)、碳酸銫(25.7克，78.85毫莫耳)和4-氟苯酚(3.6克，34.69毫莫耳)的溶液2小時。以250毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以1 N NaOH、水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮成黃色的固體(7.16克)。熔點87-89℃；分子量234.1；MS (m/e) 234 (M^+)。

根據製品53之程序來製備製品54的化合物，以相對應的醇來取代4-氟苯酚。反應的期間爲1到24小時之間。

製品54

2-(吡啶-3-基氧基)-3-硝基-吡啶

分子量217.186；MS (m/e) 218 (M^++1)。

製品55

2-(3-氯-苯氧基)-吡啶-3-醛

在-70℃下，在5分鐘內將草醯氯(0.20毫升，2.3毫莫耳)逐滴加至二氯甲烷(10毫升)和二甲亞碸(0.23毫升，3.3毫莫耳)的溶液中，並攪拌1小時。將在二氯甲烷(10毫升)中之[2-(3-氯-苯氧基)-吡啶-3-基]-甲醇(0.39克，1.7毫莫耳)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（85）

的溶液逐滴加入正在攪拌的混合物中，並在-70℃下攪拌1小時。將其加溫至-35℃ 15分鐘，再冷卻至-70℃，此時加入三乙胺(1.15毫升，8.3毫莫耳)，並將該混合物加溫至0℃。以20毫升二氯甲烷稀釋該混合物，並以飽和的碳酸氫鈉和鹽水沖洗，覆以Na_2SO_4脫水，過濾，並濃縮成橘色的油，在矽膠上藉著層析法將其純化，以1/3醋酸乙酯/己烷洗脫，得到黃色的油(0.180克)。分子量233.65；MS (m/e) 234 (M^++1)。

根據製品55之程序來製備製品56的化合物，以相對應的醇來取代[2-(3-氯-苯氧基)-吡啶-3-基]-甲醇。反應期間爲1到24小時之間。

製品56

2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-醛

分子量200.20；MS (m/e) 201 (M^++1)。

製品57

[2-(3-氯-苯氧基)-吡啶-3-基]-甲醇

在0℃下將氫化鋁鋰(0.4克)分成兩部份加至2-(3-氯-苯氧基)-尼克酸乙酯(0.5克)和四氫呋喃(10毫升)的溶液中，並攪拌30分鐘。容許將該溶液加溫至室溫，並攪拌過夜。利用1 N氫氧化鈉(0.5毫升)使該混合物中止，並以水稀釋。通過矽藻土過濾該混合物，並以醋酸乙酯沖洗，萃取該產物。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成油(0.39克)。分子量235.67；MS (m/e) 236 (M^++1)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（86）

根據製品57之程序來製備製品58的化合物，以相對應的酯來取代2-(3-氯-苯氧基)-尼克酸乙酯。反應期間爲1到24小時之間。

製品58

[2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-甲醇

分子量202.21；MS (m/e) 203 (M^++1)。

製品59

3-四唑-1-基-酚

將10%鈀碳（約0.100克）加至在乙醇（15毫升）中之1-(3-苄氧基-苯基)-1H-四唑（0.640克，2.54毫莫耳）的溶液中。在氫氣球下攪拌過夜。藉著過濾移除催化劑，並將該溶液濃縮成白色的固體（0.364克）。熔點171-172℃；分子量162.12；MS (m/e) 163 (M^++1)。

製品60

1-(3-苄氧基-苯基)-1H-四唑

在70℃下將在醋酸（4毫升）中之原甲酸乙酯（1.116克，7.53毫莫耳）的溶液加至在醋酸（15毫升）中之3-苄氧基-苯胺（1.50克，7.53毫莫耳）的溶液中，並攪拌4小時。將疊氮化鈉（1.468克，22.6毫莫耳）分成兩部份加至該溶液中，並在70℃下攪拌20小時。以醋酸乙酯萃取該混合物。利用飽和的碳酸氫鈉和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮之。經由閃爍層析法在矽膠上純化該產物，使用3/1己烷/醋酸乙酯作爲洗脫液，得到白色的結晶（0.650克）。熔點85-86℃；分子量252.25；MS (m/e) 252.8

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（87）

(M^+)。

製品61

3-甲基次磺醯基-酚

將間-甲氧苯基二甲硫(20克，130毫莫耳)和48%含水的HBr(10毫升)加至冷卻至-50℃、以HBr氣體(20克)使其起泡的醋酸(200毫升)溶液中，然後將該混合物迴流3小時。移除醋酸，並將該油倒入150毫升的冰水中，以二乙醚萃取之。以15% KOH沖洗混合的萃取物，並利用濃氫氯酸將液層酸化，再以二乙醚萃取。將混合的萃取物覆以Na_2SO_4脫水，過濾，並濃縮成油(11.5克)。分子量140.205；MS (m/e) 141 (M^++1)

製品62

1-甲氧基-3-甲基次磺醯基-苯

將間-溴苯甲醚(47.0克，250毫莫耳)慢慢地加至在二乙醚(250毫升)中之鎂(7.2克，296毫莫耳)和碘(100毫升)的懸浮液中，同時使其迴流。加入二甲硫(16.0克，160毫莫耳)，並攪拌1小時。加入水(100毫升)和濃氫氯酸(30毫升)的溶液，將該混合物冷卻。分離出層次，並以二乙醚萃取液層。將混合的萃取物覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成油，藉在著130-135℃下蒸餾(20毫米汞柱)將其純化(23.5克)。

製品63

2-(吡啶-3-基甲氧基)-尼克酸乙酯

將氫化鈉(0.259克，6.5毫莫耳)加至在二甲基甲醯胺(20

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（88）

毫升)中之吡啶-3-基-甲醇(0.59克，5.4毫莫耳)的溶液中，並攪拌30分鐘。經由注射筒加入2-氯-尼克酸乙酯(1.0克，5.4毫莫耳)，並在室溫下攪拌過夜。以水(150毫升)稀釋該混合物，並藉著二乙醚和醋酸乙酯萃取。以1 N NaOH、水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾，並濃縮成油(1.3克)。分子量258.28；MS (m/e) 259 (M^++1)。

製品64

2-(3-甲氧羰基-苯氧基)-尼克酸

將10%鈀碳(0.2克)加至在甲醇(15毫升)和醋酸乙酯(15毫升)中之2-(3-甲氧羰基-苯氧基)-尼克酸苄酯(1.1克)的溶液中。在30磅/平方英吋的氫氣下振盪2小時。藉著過濾移除催化劑，並將該溶液濃縮，得到固體，將其在二氯甲烷/己烷中研製，得到白色的固體(0.630克)。分子量273.26；MS (m/e) 274 (M^++1)。

製品65

2-(3-甲氧羰基-苯氧基)-尼克酸苄酯

在2-(3-碘-苯氧基)-尼克酸苄酯(1.7克，3.94毫莫耳)、dppf(0.131克，0.24毫莫耳)、$Pd(OAc)_2$(0.027克，0.12毫莫耳)和三乙胺(0.797克，7.9毫莫耳)在甲醇(10毫升)中的溶液內，使一氧化碳起泡5分鐘。將該混合物加熱至60℃ 4小時，倒入200毫升的水中，並以二乙醚萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾，並濃縮成油，經由閃爍層析法，在矽膠上將其純化，使用25%醋酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（89）

乙酯/己烷作爲洗脫液(1.2克)。分子量363.39；MS (m/e) 364 (M^++1)。

製品66

2-(3-碘-苯氧基)-尼克酸苄酯

在70-80℃下攪拌在二甲基甲醯胺(20毫升)中之2-氯-尼克酸苄酯(1.7克，6.86毫莫耳)、碳酸銫(4.5克，13.7毫莫耳)和3-碘苯酚(1.7克，7.54毫莫耳)的溶液2小時。將該混合物倒入150毫升的水中，並以二乙醚萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成油，經由閃爍層析法，在矽膠上將其純化，使用30%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液(2.32克)。分子量431.24；MS (m/e) 432 (M^++1)。

製品67

2-氯-尼克酸苄酯

在室溫下攪拌在二甲基甲醯胺(20毫升)中之2-氯-尼克酸(3.0克，19.0毫莫耳)、碳酸鉀(6.5克，48.0毫莫耳)和苄基溴(2.8毫升，24.0毫莫耳)的溶液過夜。將該混合物倒入200毫升的水中，並以二乙醚萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成油，經由閃爍層析法，在矽膠上將其純代，使用10%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液(2.8克)。分子量247.69；MS (m/e) 247 (M^+)。

製品68

C-(5-氯-呋喃-2-基)-甲基胺

將1.0 M氫化鋁鋰(21毫升，21毫莫耳)逐滴加至在四氫呋

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（90）

喃(30毫升)中之5-氯-呋喃-2-醛肟(1.38克，9.5毫莫耳)的溶液中，並迴流30分鐘。將該混合物冷卻至0℃，並以5毫升甲醇和5毫升飽和的NH_4Cl使其中止。將該混合物倒入150毫升的水中，並以二乙醚萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成油(0.403克)。分子量131.57；MS (m/e) 130/131 (M^+)。

製品69-71之化合物係根據製品68之步驟製備，唯以對應之5-氯-呋喃-2-醛肟取代。反應持續時間係介於30分鐘至24小時。

製品69

C-(5-甲基-呋喃-2-基)-甲基胺

分子量111.16；MS (m/e) 111 (M^+)。

製品70

C-(4-氯-噻吩-2-基)-甲基胺

分子量147.64。

製品71

C-噻唑-2-基-甲基胺

分子量114.19。

製品72

5-氯-呋喃-2-醛-肟

將$NH_2OH \cdot HCl$(0.761克，10.96毫莫耳)加至在二氯甲烷(30毫升)和水(30毫升)中之5-氯-呋喃-2-醛(1.3克，9.96毫莫耳)和NaOAc(1.8克，21.9毫莫耳)的溶液中，並在室溫下攪拌過夜。將該混合物倒入150毫升的水中，並以二乙醚

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明（91）

萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成固體(1.38克)。分子量145.55；MS (m/e) 145/147 (M^+)。

根據製品72之程序來製備製品73-75的化合物，並以相對應的醛來取代5-氯-呋喃-2-醛。反應的期間爲1到24小時之間。

製品73

5-甲基-呋喃-2-醛-肟

E/Z異構體的混合物；分子量125.11；^1H NMR ($CDCl_3$) d 2.32(3H, s), 6.03(1H, d), 6.12(1H, d), 6.0(2H, s), 6.48(1H, d), 7.22(1H, d), 7.42(1H, s), 7.91(1H, s)。

製品74

4-氯-噻吩-2-醛-肟

分子量161.62。

製品75

噻唑-2-醛-肟

分子量128.17。

製品76

5-氯-呋喃-2-醛

將在濃氫氯酸(60毫升)中之5-硝基-呋喃-2-醛(14.1克)的溶液蒸氣蒸餾，直到收集到大約150毫升的液體爲止。將該混合物倒入150毫升的水中，並以二乙醚萃取。以飽和的$NaHCO_3$、水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成油，經由閃爍層析法，在矽膠上將其純

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（92）

化，使用20%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液，得到白色的固體(1.3克)。分子量130.53；MS (m/e) 129/131 (M^++1)。

製品77

2,4,6-三氟-苯甲胺

將在氯仿(35毫升)中之2-溴甲基-1,3,5-三氟-苯(2.0克，8.9毫莫耳)和HMTA(3.1克，22.2毫莫耳)的溶液迴流18小時。藉著過濾分離所得的沉澱物，並溶解於甲醇(10毫升)、水(5毫升)和濃氫氯酸(5毫升)中，再迴流4小時。將該混合物倒入200毫升的水中，並以二乙醚沖洗。以5 N氫氧化鈉將液層鹼化，並以二乙醚萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成油，其在靜置時會固化(1.32克)。分子量161.14；MS (m/e) 145 (M^+-NH_2)。

根據製品77之程序來製備製品78-79的化合物，以相對應的鹵化物取代2-溴甲基-1,3,5-三氟-苯。反應的期間爲1到24小時之間。

製品78

C-(5-氯-噻吩-2-基)-甲基胺

分子量147.64；MS (m/e) 147 (M^+)。

製品79

C-(3,5-二氯-噻吩-2-基)-甲基胺

分子量182.08；MS (m/e) 181-186 (M^+)。

製品80

C-(3,4-二氯-噻吩-2-基)-甲基胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（93）

將1.0 M氫化鋁鋰(7毫升，7毫莫耳)逐滴加至在四氫呋喃(20毫升)中之3,4-二氯-噻吩-2-羧酸醯胺(0.640克，3.3毫莫耳)的溶液中，並在室溫下攪拌30分鐘。將該混合物冷卻至0℃，並以3毫升甲醇使其中止，再逐滴加入5毫升飽和的NH_4Cl。將該混合物倒入100毫升的水中，並以二乙醚萃取。然後通過矽藻土過濾之。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成油，經由閃爍層析法，在矽膠上將其純化，使用5%甲醇/二氯甲烷作爲洗脫液，得到油(0.335克)。分子量182.08；^1H NMR ($CDCl_3$) d 4.01(2H, s), 7.09(1H, s)。

根據製品80之程序來製備製品81-88的化合物，以相對應的醯胺來取代3,4-二氯-噻吩-2-羧酸醯胺。反應的期間爲30分鐘到24小時之間。

製品81

C-(3-氯-噻吩-2-基)-甲基胺

分子量147.64；^1H NMR ($CDCl_3$) d 3.99(2H, s), 6.86(1H, d), 7.16(1H, d)。

製品82

C-苯并[b]噻吩-2-基-甲基胺

分子量163.26；MS (m/e) 163 (M^+)。

製品83

C-(5-三氟甲基-噻吩-2-基)-甲基胺

分子量181.20；MS (m/e) 181 (M^+)。

製品84

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（94）

2-(5-胺甲基-噻吩-2-基)-丙-2-醇

分子量171.29。

製品85

2-(5-胺甲基-3-氯-噻吩-2-基)-丙-2-醇

分子量205.73；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.69(6H, s), 3.92(2H, s), 6.69(1H, s)。

製品86

2-(5-胺甲基-呋喃-2-基)-丙-2-醇

分子量155.22；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.56(6H, s), 3.77(2H, s), 6.02(1H, d), 6.06(1H, d)。

製品87

2-(5-胺甲基-噻吩-2-基)-丙-2-醇

分子量199.35；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 0.85(6H, t), 1.82(4H, q), 3.97(2H, s), 6.67(1H, d), 6.73(1H, d)。

製品88

2-(5-胺甲基-4-氯-噻吩-2-基)-丙-2-醇

分子量205.73；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.60(6H, s), 3.92(2H, s), 6.71(1H, s)。

製品89

3,4-二氯-噻吩-2-羧醯醯胺

將亞硫醯氯(1.9毫升，25.3毫莫耳)加至在二氯甲烷(20毫升)和二甲基甲醯胺(0.2毫升)中之3,4-二氯-噻吩-3-羧酸(1.0克，5.08毫莫耳)已經攪拌過的懸浮液中，並迴流3小時。濃縮該混合物，得到油。將該油溶解於二氯甲烷(15

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（95）

毫升)中，冷卻至0℃，並使NH_3氣體起泡5分鐘，再攪拌20分鐘。以二氯甲烷(150毫升)稀釋該混合物，以水鹽水沖洗，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成固體，經由閃爍層析法，在矽膠上將其純化，使用2.5%甲醇/二氯甲烷作爲洗脫液，得到固體，在二氯甲烷中研製，得到白色的固體(0.475克)。分子量196.06；MS (m/e) 195/197 (M^+)。

根據製品89之程序來製備製品90-92的化合物，以相對應的酸來取代3,4-二氯-噻吩-2-羧酸。反應的期間爲1到24小時之間

製品90

3-氯-噻吩-2-羧醯醯胺

分子量161；MS (m/e) 161/163 (M^+)。

製品91

5-三氟甲基-噻吩-2-羧醯醯胺

分子量195.18；MS (m/e) 196 (M^++1)。

製品92

5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-呋喃-2-羧醯醯胺

分子量169.18；^{1}H NMR (DMSO-d^6) d 1.40(6H, s), 5.20(1H, d), 6.26(1H, d), 6.93(1H, d), 7.24(1H, bs), 7.58(1H, bs)。

製品93

4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苄胺

將1.0 M氫化鋁鋰(6.2毫升，6.2毫莫耳)加至在四氫呋喃(10毫升)中之4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯甲腈(0.5克，2.48毫莫耳)的溶液中，並迴流40分鐘。將該混合物冷卻至0

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明（96）

℃，並逐滴加入5毫升甲醇使其中止，再以飽和的NH_4Cl(50毫升)稀釋之。以二乙醚萃取該混合物。以鹽水沖洗混合的萃取物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮成油，經由閃爍層析法在矽膠上純化，使用5%甲醇/二氯甲烷作爲洗脫液，得到油(0.230克)。分子量205.18；MS (m/e) 206 (M^++1)。

根據製品93之程序來製備製品94-106的化合物，以相對應的腈來取代4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯甲腈。反應的期間爲30分鐘到24小時之間。

製品94

4-二氟甲氧基-苄胺

分子量173.18；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.85(2H, s), 6.48(1H, t), 7.09(2H, m), 7.30(2H, m)。

製品95

C-(1H-吲哚-5-基)-甲胺

分子量146.21；MS (m/e) 146 (M^+)。

製品96

5-氟-噻吩-2-(2-甲胺)

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 6.47(m, 1H), 6.26(m, 1H), 3.91(m, 2H), GC-MS(m/e, %) 131 (M^+, 100)。

製品97

4-胺甲基-2,6-二-第三-丁基-苯酚

分子量235；MS (m/e) 235 (M^+)

製備98

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（97）

2,3-二氟-苄胺

分子量143.14。

製品99

2-(4-胺甲基-2-氯-苯基)-丙-2-醇

分子量199.70；MS (m/e) 199/201 (M^+)。

製品100

2-(4-胺甲基-3-氯-苯基)-丙-2-醇

分子量199.70；MS (m/e) 198/200 (M^++1)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.54(6H, s), 3.89(2H, s), 7.31(2H, m), 7.48(1H, d)。

製品101

1-(4-胺甲基-苯基)-環丁醇

分子量177.27；MS (m/e, %) 177 (M^+, 3), 160(45), 148 (100)。

製品102

1-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-炔-1-醇

分子量161.22；MS (m/e, %) 160 (M^+, 15), 115(20), 106 (100)。

製品103

4-(2-甲基-1[1,3]二氧戊環-2-基)-苄基

分子量193.248；MS (m/e) 178 (M^+-NH_3)。

製品104

C-(1,4-二噁-螺[4,5]癸-8-基)-甲基胺

分子量171.241；MS (m/e) 172 (M^++1)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（98）

製品105

1-(4-胺甲基-苯基)-乙醇

分子量151.21；MS (m/e) 152 (M^++1)。

製品106

2-(4-胺甲基-3-氟-苯基)-丙-2-醇

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.54(6H, s), 3.89(2H, s), 7.30(2H, m), 7.48(1H, s)。

製品107

4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯甲腈

在-78℃下，將3.0M的氯化甲基鎂(150毫升，0.45毫莫耳)逐滴加至在無水四氫呋喃(400毫升)中之4-氰基乙醯苯(49.5克，0.34莫耳)經過攪拌的溶液中。容許在3.5小時內慢慢地將該混合物加溫至0℃，然後逐滴加入甲醇(80毫升)使其中止。將該混合物倒入水(1000毫升)中，並以草酸酸化至大約pH 3，然後以醋酸乙酯(2×500毫升)萃取。混合有機萃取物，並以水(2×100毫升)、鹽水(100毫升)沖洗，脫水($MgSO_4$)，然後濃縮後得到白色的殘餘物。在矽膠上進行閃爍層析法。以20%醋酸乙酯/己烷洗脫，得到13.5克澄清的油，其在靜置時固化，熔點45-7℃。

製品108

4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯甲腈

將氫化鈉(1.68克，42.0毫莫耳)加至在HMPT(40毫升)中之4-氰基苯酚(5.0克，42.0毫莫耳)的溶液中，並在室溫下攪拌15分鐘。經由注射筒加入甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（99）

(8.98克，50.4毫莫耳)，並在140℃下攪拌該混合物過夜。將該混合物冷卻至室溫，以300毫升冰水和50毫升2 N氫氯酸稀釋，並以二乙醚萃取。以水、1N氫氧化鈉和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成油，經由閃爍層析法在矽膠上純化，使用25%二乙醚/己烷作爲洗脫液，得到油(2.68克)。合成727(1980)。

製品109

1-(5-氯-噻吩-2-基)-乙基胺

在160℃下攪拌在甲醯胺(6毫升，150.0毫莫耳)中之1-(5-氯-噻吩-2-基)-乙酮(5.0克，31.0毫莫耳)的溶液18小時。將該混合物倒入200毫升的水中，並以二乙醚萃取之。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成油，經由閃爍層析法，在矽膠上將其純化，使用20%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液，得到油。將該油溶解於26毫升6 N NaOH、20毫升甲醇和5毫升四氫呋喃中，並迴流3小時。將該混合物倒入200毫升的水中，並以二乙醚萃取之。濃縮混合的萃取物，得到暗色的油(2.3克)。分子量161.67；MS (m/e) 161 (M^+)。

根據製品109之程序來製備製品110-111的化合物，以相對應的醛或酮來取代1-(5-氯-噻吩-2-基)-乙酮。反應的期間爲30分鐘到24小時之間。

製品110

C-(5-甲基-噻吩-2-基)-甲基胺

分子量127.23；MS (m/e) 127 (M^+)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（100）

製品111

C-(3-甲基-噻吩-2-基)-甲基胺

分子量127.23；MS (m/e) 127 (M^+)。

製品112

5-胺甲基-1,3-二氫-吲哚-2-酮

將10% PtO_2 (0.200克)加至在甲醇(30毫升)中之2-氧代-2,3-二氫-1H-吲哚-5-腈(1.3克)的溶液中。在44磅/平方英吋的氫氣下振盪過夜。藉著過濾移除催化劑，並將該混合物覆以Na_2SO_4脫水。將該溶液濃縮，得到黃色的固體(1.1克)。分子量162；MS (m/e) 162 (M^+)。

製品113

2-氧代-2,3-二氫-1H-吲哚-5-腈

在室溫下攪拌在醋酸(250毫升)中之3,3-二溴-2-氧代-2,3-二氫-1H-吲哚-5-腈(10.5克，33.3毫莫耳)和Zn粉末(22.0克，338.5毫莫耳)的溶液45分鐘。通過矽藻土過濾該混合物，並濃縮至無水。以300毫升的水稀釋所得的油，並以醋酸乙酯萃取。以1 N氫氧化鈉和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮，得到白色的固體(1.9克)。分子量158。

製品114

3,3-二溴-2-氧代-2,3-二氫-1H-吲哚-5-腈

在10分鐘內，將過溴化溴化吡錠(37.5克，105.6毫莫耳)加至在第三丁-丁醇(300毫升)中之1H-吲哚-5-腈(5.0克，35.2毫莫耳)的溶液中，並在室溫下攪拌2小時。濃縮該混

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（101）

合物成橘色的油。以500毫升的水稀釋所得的油，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮，得到黃色的固體(10.37克)。分子量315.95；MS (m/e) 316 (M^++1)。

製品115

6-胺基-3H-苯幷噁唑-2-酮

在60℃下攪拌在濃氫氯酸(100毫升)中之6-硝基-3H-苯幷噁唑-2-酮(8.4克，46.0毫莫耳)和錫(16.0克)的溶液2小時。以水稀釋該混合物，鹼化至pH 12，並以醋酸乙酯萃取。將混合的萃取物覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮，得到橘色的固體(2.45克)。分子量150；MS (m/e) 151 (M^++1)。

製品116

6-硝基-3H-苯幷噁唑-2-酮

在40℃下攪拌在HNO_3 (100毫升)中之3H-苯幷噁唑-2-酮(10.0克)的溶液。形成沉澱物且反應溫度昇高。在冰浴中將其冷卻至50℃。以冰水稀釋該混合物，並藉著過濾分離沉澱物。以水沖洗產物，得到白色的固體(8.4克)。熔點239-241℃。

製品117

5-胺甲基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

將在二氯甲烷(80毫升)中之5-氰基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(1.8克，8.4毫莫耳)和$Bu_4N^+BH_3^-$迴流4小時。將該混合物濃縮成棕色的油，並以10%氫氯酸(50毫升)稀釋，再迴流1小時。以醋酸乙酯萃取該混合物(拋棄)，並將pH值中

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（102）

和。以醋酸乙酯萃取液層。將混合的萃取物覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮，得到固體(0.920克)。分子量218.258；MS (m/e) 218 (M^+)。

製品118

3,5-二-第三-丁基-4-羥基-苯甲腈

使在醋酸酐(6毫升)中之3,5-二-第三-丁基-4-羥基-苯甲醛肟(3.0克，8.4毫莫耳)的溶液迴流2小時。將該混合物冷卻至0℃，並加入飽和的碳酸氫鈉。以二氯甲烷萃取該混合物。以飽和的$NaHCO_3$沖洗混合的萃取物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮得到固體。將其溶解於二乙醚中，並以1 N氫氧化鈉萃取，然後酸化至pH 1，再以醋酸乙酯萃取。將該萃取物脫水並濃縮，得到黃色的固體，使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的結晶(1.05克)。分子量231；MS (m/e) 249 (M^++$NH4^+$)，

製品119

3,5-二-第三-丁基-4-羥基-苯甲醛肟

在室溫下攪拌在甲醇(100毫升)中之3,5-二-第三-丁基-4-羥基-苯甲醛(10.0克，42.67毫莫耳)、$NH_2OH \cdot HCl$(14.83克，213.3毫莫耳)和40% KOH(80毫升)的溶液經過整個周末。濃縮該混合物以移除甲醇。將液相酸化並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮後，得到黃色的固體(8.9克)。熔點122-124℃；分子量249；MS (m/e) 249 (M^+)。

根據製品119之程序來製備製品120的化合物，以相對應

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（103）

的醛來取代3,5-二-第三-丁基-4-羥基-苯甲醛。反應的期間在1到48小時之間。

製品120

4-羥基-3,5-二甲基-苯甲醛肟

分子量165；MS (m/e) 166 (M^++1)。

製品121

4-胺甲基-2,6-二甲基-酚

在大約60℃下攪拌在醋酸(30毫升)中之4-羥基-3,5-二甲基-苯甲醛(1.0克，6.06毫莫耳)的溶液和Zn粉末(4.0克，61.2毫莫耳)2小時。通過矽藻土過濾該混合物，藉著含水的氫氧化銨將其鹼化，並以氯仿萃取。將混合的萃取物覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到泡沫(0.90克)。分子量151；MS (m/e) 151 (M^+)。

製品122

1-(2-氯-苯基)-乙烷-1,2-二醇

將1-氯-2-乙烯基-苯(0.140克，1.0毫莫耳)加至在0℃下、在水(5毫升)和第三-丁醇(5毫升)中激烈攪拌的AD-mix(1.4克)混合物中，並在0℃下攪拌2小時。在該混合物中加入亞硫酸鈉(1.5克)，並容許加溫至室溫1小時。以二氯甲烷萃取該混合物。以鹽水沖洗混合的萃取物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮後得到無色的油(0.190克)。分子量172.61；MS (m/e) 190 (M^++18)。

製品123

4-氯-5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-噻吩-2-羧酸醯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（104）

在室溫下在密封的試管中，攪拌在冷凝的NH_3（20毫升）和甲醇（10毫升）中之4-氯-5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-噻吩-2-羧酸甲酯(2.4克)的溶液3天。蒸發溶劑得到固體，經由閃爍層析法在矽膠上純化，使用5%甲醇/二氯甲烷作爲洗脫液，得到黃褐色的固體。在二乙醚中研製，得到白色的固體(1.6克)。分子量219.71；MS (m/e) 237 (M^++18) 220 (M^++1)。

根據製品123之程序來製備製品124-125的化合物，以相對應的酯來取代4-氯-5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-噻吩-2-羧酸甲酯。反應的期間在1到72小時之間。

製品124

5-(1-乙基-1-羥基-丙基)-噻吩-2-羧酸醯胺

分子量213.33；MS (m/e) 213 (M^+)。

製品125

3-氯-5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-噻吩-2-羧酸醯胺

分子量186.63；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.63(6H, s), 6.85(1H, s)。

製品126

4-氯-5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-噻吩-2-羧酸甲酯

在0℃下，將2.5 M nBuLi（16毫升）逐滴加至四氫呋喃（15毫升）中之二異丙胺(6毫升，38.9毫莫耳)的溶液中，並在0℃下攪拌10分鐘。將該混合物冷卻至-78℃，並逐滴加入在四氫呋喃(15毫升)中之4-氯-噻吩-2-羧酸(3.0克，18.5毫莫耳)，並攪拌20分鐘，然後加入丙酮(1.6毫升，22.2毫莫耳)，並容許在1小時之內將該混合物加溫至室

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（105）

溫。將該混合物倒入200毫升的水中，並以二乙醚萃取之。利用草酸將液層酸化至pH 4，並以二氯甲烷萃取。以水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成固體。將其溶解於二乙醚(100毫升)中，並在0℃下以CH_2N_2處理。利用醋酸使該反應中止，以二乙醚(300毫升)稀釋，並以飽和的$NaHCO_3$、水和鹽水沖洗，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，經由閃爍層析法在矽膠上純化，使用20%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液，得到固體(2.42克)。分子量234.72；MS (m/e) 234/236 (M^++1)。

根據製品126之程序來製備製品127-129的化合物，以相對應的酸來取代4-氯-噻吩-2-羧酸。反應的期間在1到24小時之間。

製品127

5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-呋喃-2-羧酸醯胺

分子量184.21；MS (m/e) 184 (M^+)。

製品128

5-(1-乙基-1-羥基-丙基)-噻吩-2-羧酸甲酯

分子量228.34；MS (m/e) 228 (M^+)

製品129

3-氯-5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-噻吩-2-羧酸甲酯

分子量234.70；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.62(6H, s), 3.85(3H, s), 6.84(1H, s)。

製品130

5-胺基-戊酸乙酯

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明（106）

在室溫下攪拌5-胺基-戊酸(1.06克，9.0毫莫耳)和亞硫醯氯(20.0毫升)的溶液2小時。蒸發溶劑並加入乙醇(26.5毫升)，再溫和地加溫。在2小時之後，濃縮該溶液，得到黃色的固體(0.580克)。分子量145.22；MS (m/e) 146 (M^++1)。

根據製品130之程序來製備製品131的化合物，以相對應的酸來取代5-胺基-戊酸。反應的期間爲1到24小時之間。

製品131

反-4-胺甲基-環己烷羧酸乙酯

分子量185.28；MS (m/e) 186 (M^++1)。

製品132

5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-呋喃-2-羧酸甲酯

在0℃下，將2.5 M正丁基鋰(22毫升，54.0毫莫耳)加至在四氫呋喃(20毫升)中之二異丙胺(7.6毫升，54.0毫莫耳)的溶液中。將該混合物冷卻至-78℃，並逐滴加入在四氫呋喃(20毫升)中之呋喃-2-羧酸(3.0克，27.0毫莫耳)的溶液，並攪拌20分鐘，再加入丙酮(2.4毫升，32.0毫莫耳)。在-78℃下攪拌該混合物10分鐘，並容許在1小時內加溫至室溫。將該混合物倒入200毫升的水中，以草酸酸化至pH 2，並以二乙醚萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到固體(0.580克)。分子量145.22；MS (m/e) 146 (M^++1)。

製品133

3-氯-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯甲腈

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（107）

在-40℃下將3.0 M的CH_3MgCl (8毫升，22.0毫莫耳)逐滴加至在四氫呋喃(30毫升)中之3-氯-4-氰基-苯甲酸甲酯(2.0克,10.0毫莫耳)的溶液中。容許該混合物在一小時內加溫至室溫。利用逐滴加入10毫升甲醇使該反應中止，倒入200毫升的水中，以草酸將其酸化，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油(2.1克)。分子量195.60；MS (m/e) 195/197 (M^+)。

根據製品133之程序來製備製品134的化合物，以相對應的酯來取代3-氯-4-氰基-苯甲酸甲酯。反應的期間爲1到24小時之間。

製品134

2-氯-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯甲腈

分子量195.60；MS (m/e) 195/197 (M^+)。

製品135

2-氯-4-氰基-苯甲酸甲酯

將在二甲基甲醯胺(30毫升)中之4-溴-2-氯-苯甲酸甲酯(3.1克，12.0毫莫耳)、$Zn(CN)_2$ (0.875克，7.0毫莫耳)和$Pd(PPh_3)_4$ (0.555克，48.0毫莫耳)的溶液加熱至90℃過夜。將該反應倒入200毫升的飽和碳酸氫鈉中，並以二乙醚萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，經由閃爍層析法在矽膠上純化，利用20%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液，得到白色的固體(2.1克)。分子量195.61；MS (m/e) 195/197 (M^+)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（108）

根據製品135之程序來製備製品136的化合物，以3-氯-4-三氟甲烷磺醯氧基-苯甲酸甲酯來取代4-溴-2-氯-苯甲酸甲酯。反應的期間爲1到24小時之間。

製品136

4-三氟乙醯基-苯甲腈

分子量199.13；MS (m/e) 199 (M^+)。。

製品137

(S)-(+)-反-1-(4-胺甲基-環己基)-乙醇

以類似製品253之方式，從(S)-(+)-(反-4-(1-羥基-乙基)-環己甲基)胺基甲酸苄酯來製備，其係使用(R)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶(oxazaborolidine)單水合物，以類似製品254之模式，獲自(反-4-乙醯基-環己甲基)-胺基甲酸苄酯。

製品138

1-(4-胺甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙醇

將1.0 M氫化鋁鋰(15毫升，14.8毫莫耳)逐滴加至在四氫呋喃(20毫升)中之4-三氟乙醯基-苯甲腈(0.840克，4.49毫莫耳)的溶液中，在0℃下攪拌10分鐘，再迴流30分鐘。將該混合物冷卻至0℃，利用逐滴加入10毫升甲醇使其中止，並以氯仿(300毫升)稀釋。以水沖洗該混合物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，經由閃爍層析法在矽膠上純化，利用5%甲醇/二氯甲烷作爲洗脫液，得到固體(0.350克)。分子量205.20；MS (m/e) 205 (M^+)。

根據製品138之程序來製備製品139的化合物，以相對應的腈來取代4-三氟乙醯基-苯甲腈。反應的期間爲30分鐘

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（109）

到24小時之間。

製品139

7-胺甲基-吭-4-醇

分子量179.24；MS (m/e) 179 (M^+)。

製品140

4-氧代-吭-7-腈

將在二甲基甲醯胺(20毫升)中之三氟-甲烷磺酸4-氧代-吭-7-基酯(2.0克，6.80毫莫耳)、$Zn(CN)_2$ (0.476克，4.1毫莫耳)和$Pd(PPh_3)_4$ (0.314克，0.27毫莫耳)的溶液加熱至80℃過夜。將該反應倒入200毫升1/1之飽和的$NaHCO_3$/水中，並以二乙醚萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，經由閃爍層析法在矽膠上純化，利用30%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液，得到固體(1.02克)。分子量173.20；MS (m/e) 173 (M^+)。

根據製品140之程序來製備製品141的化合物，以相對應的三氟磺酸酯來取代三氟-甲烷磺酸4-氧代-吭-7-基酯。反應的期間爲30分鐘到24小時之間。

製品141

3-氯-4-氰基-苯甲酸甲酯

分子量195.61；MS (m/e, %) 195 (M^+, 25), 164 (100)。

製品142

4-(1-羥基-環丁基)-苯甲腈

在-100℃下將2.5 M的nBuLi (4.8毫升)逐滴加至在四氫呋喃(30毫升)中之4-溴-苯甲腈(2.0克，10.99毫莫耳)的溶液

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（110）

中，並在-100℃下攪拌15分鐘。逐滴加入環丁酮(0.965克，13.19毫莫耳)，並攪拌10分鐘，然後容許在1小時內加溫至室溫。將該混合物倒入200毫升的水中，並以二乙醚萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，經由閃爍層析法在矽膠上純化，利用40%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液，得到澄清的油(1.5克)。分子量173.23；MS (m/e) 173 (M^+)。

製品143

4-(1-羥基-丙-2-炔基)-苯甲腈

在-78℃下，將0.5 M溴化乙炔鎂(26毫升，13.0毫莫耳)逐滴加至在四氫呋喃(20毫升)中之4-甲醯基-苯甲腈(1.5克，10.0毫莫耳)的溶液中。在-78℃下攪拌該混合物30分鐘，然後容許在1小時內加溫至室溫。將該反應冷卻至0℃，以10毫升甲醇使其中止，倒入200毫升的水中，以草酸將其酸化，並以二乙醚萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，經由閃爍層析法在矽膠上純化，利用30%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液，得到固體(1.6克)。分子量157.18；MS (m/e) 157 (M^+)。

製品144

3-氯-4-三氟甲烷磺醯氧基-苯甲酸甲酯

在0℃下將三氟乙酸酐(17毫升，100.0毫莫耳)逐滴加至在二氯甲烷(200毫升)中之3-氯-4-羥基-苯甲酸甲酯(15.0克，80.0毫莫耳)、三乙胺(20.2克，200毫莫耳)和DMAP(1.0克，8.0毫莫耳)的溶液中。容許該混合物加溫至室

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（111）

溫，並攪拌4小時。以二氯甲烷(600毫升)將其稀釋，以水沖洗，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，經由閃爍層析法在矽膠上純化，利用20%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液，得到油(20.9克)。分子量322.05；MS (m/e) 322 (M^+)。

製品145

4-(1-氮雜環丁烷基)-苯甲腈

將6.34克(52.5毫莫耳)4-氟苯甲腈、3.00克(52.5毫莫耳)氮雜環丁烷、7.26克(52.5毫莫耳)K_2CO_3和50毫升二甲亞碸的混合物加熱至60℃ 16小時。以200毫升的水稀釋已冷卻的混合物，並以EtOAc(2×150毫升)萃取。以水(1×150毫升)、鹽水(1×150毫升)沖洗混合的有機萃取物，脫水(Na_2SO_4)，並蒸發成5.65克的白色固體。在己烷中研製，得到3.85克(產量56%)白色固體狀的標題化合物，熔點98-99℃。^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 2.39-2.45(2H, m), 3.96(4H, t, J=7 Hz), 6.32(2H, d, J=9 Hz), 7.41(2H, d, J=9 Hz); AMPI MS (m/e) 159 (M^++1)。

根據製品145之程序來製備製品146-151的化合物，以相對應的胺來取代氮雜環丁烷。溫度範圍在90-115℃之間。胺之製備係使用在製品54a和54f中的，分別參見：Rosenberg, S.H.等人 J. Med. Chem., 1993, 36, 460和Goldberg, S.D; J. Am. Chem. Soc., 1939, 61, 3526。溫度範圍在90-115℃之間。藉著AMPI法定出質譜。

製品146

4-(3-羥基-氮雜環丁烷-1-基)-苯甲腈

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（112）

熔點 75-78℃ ；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 2.37(1H, d, J=7 Hz), 4.04(4H, ABX 圖型, J_{AB}=8 Hz, J_{AX}=7 Hz, J_{BX}=4 Hz), 4.77-4.88(1H, m), 6.36(2H, d, J=8 Hz), 7.41(2H, d, J=8 Hz); MS (m/e) 175 (M^++1)。

製品147

4-吡咯啶-1-基-苯甲腈

熔點 75-76℃ ；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 2.01-2.04(4H, m), 3.29-3.33(4H, m), 6.49(2H, d, J=8 Hz), 7.43(2H, d, J=8 Hz); MS (m/e) 173 (M^++1)。

製品148

4-六氫吡啶-1-基-苯甲腈

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.63-1.69(6H, m), 3.29-3.33(4H, m), 6.83(2H, d, J=9 Hz), 7.44(2H, d, J=9 Hz)。

製品149

4-吡咯啶-1-基-苯甲腈

熔點 81-82℃ ；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.25-3.27(4H, m), 3.82-3.85(4H, m), 6.85(2H, d, J=9 Hz), 7.49(2H, d, J=9 Hz); MS (m/e) 189 (M^++1)。

製品150

4-(1,4-二噁-8-氮雜-螺[4,5]癸-8-基)-苯甲腈

熔點 133-134℃ ；關於$C_{14}H_{16}N_2O_2$之分析計算值：C,68.83; H,6.60; N,11.47。實驗值：C,69.21; H, 6.64; N,11.61。

製品151

4-[(2-羥基-2-甲基-丙基)-甲基-胺基]-苯甲腈

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（113）

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.27(6H, s), 1.56(1H, s), 3.09(3H, s), 3.39(2H, s), 6.79(2H, d, J=9 Hz), 7.44(2H, d, J=9 Hz); MS (m/e) 205 (M^++1)。

製品152

1-[4-(胺甲基)苯基]-氮雜環丁烷

將479毫克(12.6毫莫耳)的氫化鋁鋰分批加至在50毫升四氫呋喃中的2.00克(12.6毫莫耳)製品145之化合物的溶液中。當加成作用完成時，在室溫下攪拌該混合物4小時。藉著連續加入2毫升水、2毫升含水的15%氫氧化鈉溶液和6毫升水使該混合物中止。藉著過濾移除沉澱物，以THF徹底沖洗。將濾液脫水(Na_2SO_4)，並蒸發成黃色的固體，藉著閃爍層析法純化，使用EtOAc，接著是以76：20：4的$CHCl_3$：MeOH：濃NH_3(水溶液)作爲洗脫液，得到1.22克的半固體。在己烷中研製，得到815毫克(40%產量)黃色固體狀之標題化合物，熔點58-60℃。^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.60 (2H, s), 2.29-2.37(1H, m), 3.73(2H, s), 3.83(4H, t, J=7 Hz), 6.42(2H, d, J=8 Hz), 7.13(2H, d, J=8 Hz)。

根據製品55之程序製備製品153-158的化合物，以適當的受質來取代製品145之化合物。藉著AMPI法定出質譜。

製品153

1-(4-胺甲基-苯基)-氮雜環丁烷-3-醇

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 2.65(3H, br s), 3.54-3.61(2H, m), 3.70 (2H, s), 4.08-4.12(2H, m), 4.68-4.79(1H, m), 6.40(2H, d, J=8 Hz), 7.09(2H, d, J=8 Hz); MS (m/e) 162 (M^++2-18(H_2O))。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（114）

製品154

1-(4-胺甲基-苯基)-氮雜環丁烷-3-醇

熔點108-110℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.87(2H, s), 1.96-1.99 (4H, m), 3.25(4H, t, J=7 Hz), 3.73(2H, s), 6.52(2H, d, J=8 Hz), 7.15(2H, d, J=8 Hz); MS (m/e) 160 (M^++2-18)。

製品155

4-六氫吡啶-1-基-苄胺

熔點108-110℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.52-1.58(2H, m), 1.68-1.72(4H, m), 1.80(2H, s), 3.08-3.12(4H, m), 3.76(2H, s), 6.89(2H, d, J=9 Hz), 7.17(2H, d, J=9 Hz)。

製品156

4-嗎啉-4-基-苄胺

熔點53-54℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.51(2H, s), 3.11-3.14 (4H, m), 3.78(2H, s), 3.83-3.86(4H, m), 6.88(2H, d, J=8 Hz), 7.22(2H, d, J=8 Hz)。

製品157

4-(1,4-二噁-8-氮雜-螺[4,5]癸-8-基)-苄胺

熔點107-110℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.81(4H, t, J=6 Hz), 3.07(2H, br s), 3.29(4H, t, J=6 Hz), 3.80(2H, s), 3.98(4H, s), 6.89(2H, d, J=8 Hz), 7.22(2H, d, J=8 Hz)。

製品158

1-[(4-胺甲基-苯基)-甲基-胺基]-2-甲基-丙-2-醇

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.26(6H, s), 1.97(3H, br s), 2.97(3H, s), 3.25(2H, s), 3.78(2H, s), 6.80(2H, d, J=9 Hz), 7.20(2H, d, J=9

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（115）

Hz)。

製品159

2-(4-氟苯氧基)-1-吡啶羧酸甲酯

將20.0克(89.6毫莫耳)2-(4-氟苯氧基)-3-吡啶羧酸(關於製備參見：Villani, F.J.等人 J. Med. Chem., 1976, 18, 3)、300毫升甲醇和5.5毫升濃硫酸的混合物加熱至迴流2小時。將已經冷卻的混合物倒入500毫升的冰冷飽和碳酸氫鈉水溶液中，並過濾所得的沉澱物，以水沖洗，並在真空下脫水，得到12.9克(64%產量)白色固體狀之標題化合物，熔點97-99℃。關於$C_{13}H_{10}NO_3F$之分析計算值：C,63.16; H,4.08; N,5.67。實驗值：C,62,80; H,4.08; N,5.50。

製品160

2-(4-氟苯氧基)-3-吡啶甲醇

將在200毫升無水甲苯中之10.00克(40.45毫莫耳)的製品56之化合物的溶液冷卻至-78℃，並以84.95毫升(84.95毫莫耳)在CH_2Cl_2中之1 M氫化二異丁基鋁的溶液逐滴處理。當加成作用完成時，加入200毫升的水，接著加入200毫升EtOAc，容許將該混合物加溫至室溫。接著利用1N氫氯酸水溶液將液層調整到pH 4，分離有機層，並與200毫升液層的反沖洗物混合。以飽和的碳酸氫鈉水溶液、鹽水沖洗有機萃取物，脫水(Na_2SO_4)，並蒸發後得到9.00克(90%產量)灰白色固體狀之標題化合物，熔點70-72℃。^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.59(1H, s), 4.84(2H, d, J=6 Hz), 6.99-7.13(5H, m), 7.76-7.80(1H, m), 8.07(1H, dd, J=2, 5 Hz)。

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明（116）

製品161

2-(4-氟苯氧基)-3-吡啶羧醛

將932毫克(4.25毫莫耳)製品57之化合物、2.00克(23.0毫莫耳)二氧化錳和30毫升苯的混合物加熱至迴流3小時，並分離水份。過濾已經冷卻的混合物，蒸發成白色固體，並藉著閃爍層析法純化，使用15% EtOAc-己烷作爲洗脫液，得到735毫克(80%產量)白色固體狀之標題化合物，熔點61-62℃。^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 7.08-7.21(5H, m), 8.19-8.32(2H, m), 10.55(1H, s)。

製品162

3-[2-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基]-3-羥基丙烯酸第三-丁酯

在-78℃下，以15.43毫升(13.39克，115.3毫莫耳)的乙酸第三-丁酯逐滴處理115.3毫升(115.3毫莫耳)在四氫呋喃中之1 M雙(三甲矽烷基)胺化鋰的溶液。在加成作用完成時，攪拌該混合物15分鐘，然後以在50毫升THF中之9.500克(38.43毫莫耳)製品56之化合物的溶液處理。在加成作用完成時，攪拌該混合物15分鐘，然後藉著加入230毫升1N氫氯酸水溶液使其中止。在加溫至室溫之後，以乙醚(2×500毫升)萃取有機層，並以飽和的碳酸氫鈉水溶液(1×100毫升)、鹽水(1×200毫升)沖洗混合的有機層，脫水(Na_2SO_4)並蒸發成13.8克淡黃色的油。藉著閃爍層析法純化，使用15到85%乙醚-己烷作爲洗脫液，得到11.7克的半固體，將其與己烷一起研製，得到6.124克(48%產量)白色固體狀的標題化合物，熔點87-89℃。^{1}H NMR ($CDCl_3$)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（117）

d 1.54(9H, s), 6.12(1H, s), 7.01-7.16(5H, m), 8.14(1H, dd, J=2 ,5 Hz), 8.30(1H, dd, J=2, 8 Hz), 12.99(1H, s)。NMR亦顯示百分比<10%的酮互變異構物。在靜置12天之後，濃縮的母液形成結晶，並與已烷研製，得到額外2.21克(17%產量)的標題化合物。

製品163

a-[(2-氯苯基)甲基]-2-(4-氟苯氧基)-β-氧代-3-吡啶丙酸第三丁酯

在以懸浮於5毫升THF中之戊烷(3×5毫升)沖洗28.9毫克(0.604毫莫耳)分散在礦物油中之50%氫化鈉之後，獲得氫化鈉，將其冷卻至0℃，並以在5毫升THF中之200毫克(0.604毫莫耳)製品59之化合物的溶液逐滴處理。在攪拌15分鐘之後，加入0.078毫升(124毫克，0.604毫莫耳)2-氯苄基溴，並容許該混合物加溫至室溫，攪拌4小時，然後加熱至迴流16小時。使已冷卻之混合物分布在100毫升飽和的NH_4Cl水溶液和200毫升EtOAc之間。以飽和的碳酸氫鈉水溶液(100毫升)、鹽水(100毫升)沖洗已分離之有機層，脫水(Na_2SO_4)並蒸發成油。藉著閃爍層析法純化，使用60% CH_2Cl_2-己烷作爲洗脫液，得到226毫克(82%產量)油狀之標題化合物。^1H NMR ($CDCl_3$) d 1.54(9H, s), 3.32-3.52(2H, m), 5.09(1H, dd, J=7, 8 Hz), 7.02-7.30(9H, m), 8.05(1H, dd, J=2, 8 Hz), 8.22(1H, dd, J=2, 5 Hz)。NMR亦顯示百分比<10%的烯醇互變異構物。

根據製品163之程序來製備製品164-168的化合物，以指

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（118）

示之苄鹵化物來取2-氯苄基溴。在製品165-168的案例中，在苄鹵化物的加入之後立刻加入一當量的KI。所有的化合物都是油。藉著熱噴霧法定出質譜。

製品164

2-(4-氯-苄基)-3-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-3-氧代-丙酸第三-丁酯

MS (m/e) 440 (M^++1)；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.27(9H, s), 3.17-3.44(2H, m), 4.80(1H, dd, J=7, 8 Hz), 6.85-7.30(9H, m), 8.08(1H, dd, J=2, 8 Hz), 8.23-8.25(1H, m)。

製品165

3-[2-(4-氯-苯氧基)-吡啶-3-基]-3-氧代-2-(4-三氟甲基-苄基)-丙酸第三-丁酯

MS (m/e) 490 (M^++1)；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.24(9H, s), 3.36(2H, ABX 圖型, J_{AB}=14 Hz, J_{AX}=7 Hz, J_{BX}=8 Hz), 4.83(1H, dd, J=7, 8 Hz), 6.99-7.50(9H, m), 8.02-8.22(2H, m)。

製品166

3-[2-(4-氯-苯氧基)-吡啶-3-基]-3-氧代-2-(4-三氟甲氧基-苄基)-丙酸第三-丁酯

MS (m/e) 506 (M^++1)；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.25(9H, s), 3.32-3.46(2H, m), 4.82(1H, t, J=7), 7.03-7.28(9H, m), 8.09 (1H, dd, J=2, 8 Hz), 8.24(1H, dd, J=2, 5 Hz)。

製品167

2-(3,5-二氟-苄基)-3-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-3-氧代-丙酸第三-丁酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（119）

MS (m/e) 458 (M^++1) ; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.25(9H, s), 3.28(2H, ABX圖型, J_{AB}=14 Hz, J_{AX}=7 Hz, J_{BX}=8 Hz), 4.79(1H, dd, J=7, 8 Hz), 6.55-7.18(8H, m), 8.09(1H, dd, J=2, 8 Hz), 8.23(1H, dd, J=2, 4 Hz)。

製品168

3-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-3-氧代-2-(2,4,6-三氟-苄基)-丙酸第三-丁酯

MS (m/e) 476 (M^++1) ; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.22(9H, s), 3.22-3.35(2H, m), 4.82(1H, J=8 Hz), 6.56(2H, t, J=8 Hz), 7.02-7.12(5H, m), 8.11(1H, dd, J=2, 8 Hz), 8.22(1H, dd, J=2, 5 Hz)。

製品169

4-(1-羥基-1-甲基乙基)-苯丙酸

將12.61克(224.7毫莫耳)KOH、73毫升水和425毫升乙醇的混合物與15.00克(68.10毫莫耳)3-[4-(1-氧代乙基)苯基]丙酸乙酯(關於製備參見：Marechal, E.; Quere, J.-P. Bull. Chem. Soc. Fr., 1971, 2227)混合，並在室溫下攪拌所得的混合物2小時。將該混合物濃縮，並將殘餘物溶解於100毫升的水中，冷卻至0℃，以濃氫氯酸水溶液酸化。過濾沉澱物，並從甲醇-水中再結晶，得到10.11克(77%產量)白色固體狀之3-[4-(1-氧代乙基)苯基]丙酸，熔點118-119℃，關於$C_{11}H_{12}O_3$之分析計算值：C,68.52; H,6.06。實驗值：C,68.74; H,6.29。

將在500毫升四氫呋喃中之5.000克(26.01毫莫耳)上文之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（120）

酸的溶液冷卻至-17℃，並以21.67毫升(65.03毫莫耳)在乙醚中之碘化甲基鎂的3 M溶液逐滴處理。在數小時內將額外的格利雅(Griganrd)試劑溶液分成三部份加入，分別爲5、5和10毫升，藉著NMR監視該反應之過程。將該混合物冷卻至-30℃，藉著加入200毫升飽和的NH_4Cl水溶液使其中止，並容許加溫至室溫。利用1 N的氫氯酸水溶液將液層調整到pH 1，並以EtOAc(2×200毫升)萃取有機層。以鹽水(3×500毫升)沖洗混合的有機層，脫水(Na_2SO_4)，並蒸發成5.62克的黃色固體。從己烷-EtOAc中再結晶，得到2.20克(40%產量)淡黃色固體狀之標題化合物，熔點92-94℃。^1H NMR (DMSO-d^6) d 1.36(6H, s), 2.47(2H, t, J=7 Hz), 2.74(2H, t, J=7 Hz), 4.90(1H, s), 7.21(4H, AB四個一組, J=7 Hz), 12.09(1H, s)。

製品170

N-甲氧基-N-甲基-4-氟-苯丙醯胺

將在300毫升CH_2Cl_2中之10.00克(59.46毫莫耳)3-(4-氟苯基)丙酸、12.54克(65.41毫莫耳)1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺氫氯化物、6.381克(65.41毫莫耳)N,O-二甲基羥胺氫氯化物的懸浮液冷卻至0℃，並以18.23毫升(13.23克，130.8毫莫耳)的三乙胺處理。攪拌該混合物16小時，並慢慢地加溫至室溫。濃縮該混合物，並使殘餘物分布在300毫升EtOAc和200毫升1 N的氫氯酸水溶液之間。以1 N氫氯酸水溶液(1×100毫升)、飽和的碳酸氫鈉水溶液(2×200毫升)、鹽水(1×100毫升)沖洗已經分離的有機層，脫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（121）

水(Na_2SO_4)並蒸發，得到9.56克(76%產量)油狀的標題化合物。^1H NMR ($CDCl_3$) d 2.70(2H, t, J=8 Hz), 2.91(2H, t, J=8 Hz), 3.15(3H, s), 3.59(3H, s), 6.92-6.97(2H, m), 7.15-7.19(2H, m)。APCI MS (m/e) 212 (M^++1)。

根據製品170之程序來製備製品171-180的化合物，以相對應的羧酸來取代3-(4-氟苯基)丙酸。在製品174中使用的羧酸是製品163之化合物，而其他的羧酸都是可購得的。藉著APCI法來定出質譜。

製品171

N-甲氧基-N-甲基-3-苯基-丙醯胺

關於$C_{11}H_{15}NO_2$之分析計算值：C,68.37; H,7.82; N,7.25。實驗值：C,68.65; H,8.11; N,7.18。

製品172

N-甲氧基-2,N-二甲基-3-苯基-丙醯胺

^1H NMR ($CDCl_3$) d 1.16(3H, d, J=7 Hz), 2.83-3.28(2H, ABX圖型, J_{AB}= 13 Hz, J_{AX}=7 Hz, J_{BX}=8 Hz), 3.08-3.18(1H, m), 3.14(3H, s), 3.48(3H, s), 7.15-7.32(5H, m); MS (m/e) 208 (M^++1)。

製品173

N-甲氧基-N-甲基-3-苯基-丁醯胺

^1H NMR ($CDCl_3$) d 1.31(3H, d, J=7 Hz), 2.59-2.78(2H, m), 3.14(3H, s), 3.32-3.44(1H, m), 3.58(3H, s), 7.14-7.32(5H, m); MS (m/e) 208 (M^++1)。

製品174

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明（122）

3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯基]-N-甲氧基-N-甲基-丙醯胺

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.56(6H, s), 1.71(1H, s), 2.72(2H, t, J=8 Hz), 2.93(2H, t, J=8 Hz), 3.17(3H, s), 3.60(3H, s), 7.30(4H, AB四個一組, J=8Hz); MS (m/e) 234 (M^++1-18(H_2O))。

製品175

N-甲氧基-N-甲基-2-苯基-乙醯胺

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.18(3H, s), 3.54(3H, s), 3.78(2H, s), 7.20-7.34(5H, m); MS (m/e) 180 (M^++1)，

製品176

N-甲氧基-N-二甲基-2-苯氧基-乙醯胺

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.22(3H, s), 3.74(3H, s), 4.79(2H, s), 6.92-6.97(3H, m), 7.24-7.29(2H, m); MS (m/e) 196 (M^++1)。

製品177

N-甲氧基-N-二甲基-3-苯基-丙烯醯胺

熔點40-42℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.30(3H, s), 3.76(3H, s), 7.02(1H, d, J=16 Hz), 7.34-7.39(3H, m), 7.55-7.57(2H, m), 7.72(1H, d, J=16 Hz); MS (m/e) 192 (M^++1)。

製品178

苯幷呋喃-3-羧酸 甲氧基-甲基-醯胺

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.41(3H, s), 3.82(3H, s), 7.24-7.43(2H, m), 7.50(1H, s), 7.59(1H, dd, J=1, 8 Hz), 7.66(1H, dd, J=1, 8 Hz); MS (m/e) 206 (M^++1)。

製品179

1H-吲哚-3-羧酸 甲氧基-甲基-醯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（123）

熔點136-137℃；關於$C_{11}H_{12}N_2O_2$之分別計算值：C,64.69; H,5.94; N,13.72；實驗值：C,64.97; H,5.81; N,13.65。

製品180

2-(2-氯-苯氧基)-N-甲氧基-N-甲基-乙醯胺

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.21(3H, s), 3.74(3H, s), 4.88(2H, s), 6.89-6.93(2H, m), 7.15-7.19(1H, m), 7.34-7.36(1H, m)。

製品181

1-[2-氟-3-吡啶基]-3-(4-氟苯基)-1-丙酮

將在20毫升四氫呋喃中之5.90毫升(4.56克，45.0毫莫耳)二異丙胺的溶液冷卻至-78℃，並以18.0毫升(45.0毫莫耳)2.5 M在己烷中之正-丁基鋰的溶液逐滴處理。在加成作用完成時，在-78℃下攪拌該混合物0.5小時，並以3.88毫升(4.37克，45.0毫莫耳)新近蒸餾的2-氟吡啶逐滴處理。在加成作用完成之後，在-78℃下攪拌所得的黃色懸浮液0.5小時。在該懸浮液中逐滴加入在200毫升四氫呋喃中之9.51克(45.0毫莫耳)製品62之化合物的溶液。攪拌該混合物16小時，隨著乾冰/丙酮浴的融化，慢慢地加溫至室溫。藉著加入50毫升1 N氫氯酸水溶液使該混合物中止，並藉著部份蒸發移除THF。使殘餘物分布在EtOAc (300毫升)和1 N氫氯酸水溶液(100毫升)之間。以1 N氫氯酸水溶液(100毫升)、飽和的碳酸氫鈉水溶液(100毫升)、鹽水(100毫升)沖洗已分離的有機層，脫水(Na_2SO_4)，並蒸發成12.6克黃色的油。藉著閃爍層析法純化，使用25% EtOAc-己烷作爲洗脫液，得到7.11克黃色的物質，其在靜置時會

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（124）

固化。在己烷中研製得到6.87克(62%產量)淡黃色固體狀之標題化合物，熔點73-74℃。^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.02 (2H, t, J=7 Hz), 3.29-3.36(2H, m), 6.91-6.99(2H, m), 7.17-7.33(3H, m), 8.29-8.38(2H, m); APCI MS (m/e) 248 (M^++1)。

根據製品191之程序來製備製品182-190的化合物，以相對應的N-甲氧基-N-甲基醯胺，或製品170之化合物的酯受質來取代，在製品185和191的案例中，使用額外當量之就地-製備的2-氟-3-鋰吡啶。藉著直接研製及/或閃爍層析法來純化產物。藉著APCI法來定出質譜。

製品182

1-(2-氟-吡啶-3-基)-3-苯基-丙-1-酮

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.05(2H, t, J=7 Hz), 3.32-3.64(2H, m), 7.17-7.33(6H, m), 8.29-8.38(2H, m)。

製品183

1-(2-氟-吡啶-3-基)-2-甲基-3-苯基-丙-1-酮

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.18(3H, d, J=7 Hz), 2.88(2H, ABX圖型, J_{AB}=14 Hz, J_{AX}=6 Hz, J_{BX}=8 Hz), 3.63-3.72(1H, m), 7.14-7.29 (6H, m), 8.14-8.19(1H, m), 8.33-8.35(1H, m); MS (m/e) 244 (M^++1)。

製品184

1-(2-氟-吡啶-3-基)-3-苯基-丁-1-酮

熔點51-53℃；關於$C_{15}H_{14}FNO$之分析計算值：C,74.06; H,6.00; N,5.76。實驗值：C,73.82; H,5.83; N,5.90。

製品185

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（125）

1-(2-氟-吡啶-3-基)-3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯基]-丙-1-酮

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.56(6H, s), 3.03(2H, t, J=7 Hz), 3.31-3.36(2H, m), 7.20-7.25(2H, m), 7.30-7.34(1H, m), 7.40-7.42(2H, m), 8.30-8.38(2H, m); MS (m/e) 270 (M^++1-18(H_2O))。

製品186

1-(2-氟-吡啶-3-基)-2-苯基-乙酮

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 4.31(2H, s), 7.19-7.34(6H, m), 8.27-8.37(2H, m); MS (m/e) 216 (M^++1)。

製品187

1-(2-氟-吡啶-3-基)-2-苯氧基-乙酮

熔點 82-83℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 5.21(2H, d, J=3 Hz), 6.91-7.01(3H, m), 7.27-7.31(2H, m), 7.37-7.40(1H, m), 8.41-8.45(2H, m); MS (m/e) 232 (M^++1)。

製品188

2-(2-氟-苯氧基)-1-(2-氟-吡啶-3-基)-乙酮

熔點 84-86℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 5.34(2H, d, J=3 Hz), 6.85-7.45(5H, m), 8.42-8.50(2H, m); MS (m/e) 266, 268 (M^++1)。

製品189

1-(2-氟-吡啶-3-基)-3-苯基-丙烯酮

熔點 83-84℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 7.34-7.37(1H, m), 7.41-7.47(4H, m), 7.62-7.65(2H, m), 7.90(1H, d, J=15 Hz), 8.29-8.31(1H, m), 8.38-8.41(1H, m)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（126）

製品190

苯幷呋喃-3-基-(2-氟-吡啶-3-基)-甲酮

熔點110-111℃；關於$C_{14}H_8FNO_2$之分析計算值：C,69.71; H,3.34; N,5.81。實驗值：C,69.64; H,3.36; N,6.12。

製品191

(2-氟-吡啶-3-基)-(1H-吲哚-3-基)-甲酮

熔點195-198℃；關於$C_{14}H_9FN_2O_2$之分析計算值：C,70.00; H,3.78; N,11.66。實驗值：C,69.69; H,3.60; N,11.59。

製品192

1-(2-氟-吡啶-3-基)-乙酮

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 2.67(2H, d, J=0.5 Hz, 7.30-7.33(1H, m), 8.30-8.38(2H, m)。

製品193

1-(2-氟-吡啶-3-基)-2-(甲基-苯基-胺基)-乙酮

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.10(3H, s), 4.72(2H, d, J=3 Hz), 6.63-6.74(3H, m), 7.18-7.24(2H, m), 7.32-7.36(1H, m), 8.30-8.42 (2H, m); MS (m/e) 245 (M^++1)。

製品194

1-[2-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基]-乙酮

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 2.75(3H, s), 7.07-7.12(5H, m), 8.20(1H, dd, J=2, 7 Hz), 8.24(1H, dd, J=2, 5 Hz)。

製品195

1-[2-(3-吡啶氧基)-3-吡啶基]-乙酮

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 2.76(3H, s), 7.13-7.15(1H, m), 7.39(1H,

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明（127）

dd, J=5, 9 Hz), 7.53-7.56(1H, m), 8.22-8.24(2H, m), 8.50-8.53 (2H, m)。

製品196

2-氟-a-苯基-3-吡啶甲醇

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 2.61(1H, br s), 6.03(1H, s), 7.14-7.38 (6H, m), 7.97-8.08(2H, m)。

製品197

(2-氟-3-吡啶基)苯基-甲酮

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 7.32-7.38(1H, m), 7.47-7.50(2H, m), 7.61-7.67(1H, m), 7.78-7.82(2H, m), 7.98-8.07(1H, m), 8.38-8.42(1H, m)。

製品198

4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯甲腈

在0℃下，將在四氫呋喃(10毫升，31毫莫耳)中之3.0M氯化甲基鎂的溶液，慢慢地逐滴加至在無水四氫呋喃(20毫升)中之無水氯化鈰(III)(3.8克，16毫莫耳)之經過攪拌的懸浮液中。在0℃下攪拌該混合物30分鐘，然後慢慢地逐滴加入在20毫升無水四氫呋喃中之4-氰基苯甲酸甲酯(2.0克，12.4毫莫耳)的溶液。在0℃下再攪拌該混合物額外的30分鐘，然後利用慢慢地逐滴加入2.0 M醋酸(大約10毫升)使其中止。將該混合物倒入200毫升的水中，並以醋酸乙酯(2×200毫升)萃取。混合有機萃取物，以碳酸氫鈉溶液(1×40毫升)、水(2×40毫升)、鹽水(1×40毫升)沖洗，脫水(Na_2SO_4)並在真空中濃縮，得到油。使該油吸附到矽膠

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（128）

(10克)上，並以醋酸乙酯/己烷(1：2，1500毫升)沖洗。在真空中濃縮沖洗液，得到1.75克(88%)澄清油狀之4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯甲腈。^{1}H NMR ($CDCl_3$)：δ 7.60(m, 4H), 1.58(m, 6H)。GC-MS (m/e, %)：161 (M^+, 2), 146 (100)。

製品199

2-氟-5-羥基-苯甲腈

在0℃下將1.0 M BBr_3 (29毫升，29毫莫耳)逐滴加至在CH_2Cl_2 (100毫升)中之2-氟-5-甲氧基-苯甲腈(4.0克，26.5毫莫耳)的溶液中，加溫至室溫並攪拌過夜。將該混合物倒入300毫升的冰水中，並攪拌10分鐘。將其倒入100毫升的二氯甲烷中，並分離出層次。以水沖洗該混合物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成固體(2.8克)。分子量137.12；MS (m/e) 137 (M^+)。

根據製品199之程序來製備製品200的化合物，以相對應的醚來取代2-氟-5-甲氧基-苯甲腈。反應的期間爲1到24小時之間。

製品200

3-羥基-N,N-二甲基-苯甲醯胺

分子量165.21；MS (m/e, %) 165 (M^+, 30), 121 (100)。

製品201

2-氟-5-甲氧基-苯甲腈

將2-氯-1-氟-4-甲氧基-苯(10.4克，65.0毫莫耳)、CuCN (6.4克，71.0毫莫耳)和N-甲基吡咯烷酮(100毫升)的溶液迴流18小時。加入額外的2.3克CuCN，並將該混合物迴流40

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（129）

小時。將該混合物倒入300毫升的冰水中，並攪拌10分鐘。將其倒入100毫升二氯甲烷中，並分離出層次。以水沖洗該混合物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成固體(2.8克)。分子量137.12；MS (m/e) 137 (M^+)。

製品202

1,4-二噁-螺[4,5]癸烷-8-腈

在0℃下將在第三丁醇中之1.0 M tBuOK (25.6毫升)加至在二甲基甲醯胺(25毫升)中之1,4-二噁-螺[4,5]癸-8-酮(2.0克，12.8毫莫耳)和甲苯磺醯基-異氰酸甲酯(5.0克，25.6毫莫耳)的溶液中，並在0℃下攪拌1小時，在室溫下過夜。以水稀釋該混合物，並以二乙醚萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成固體，經由閃爍層析法在矽膠上純化，使用30%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液，得到固體(1.45克)。分子量167.209；MS (m/e)168 (M^++1)。

製品203

C-(4,5-二氯-噻吩-2-基)-甲胺基

在室溫下將水合肼(0.395克，12.3毫莫耳)加至在甲醇(30毫升)和四氫呋喃(10毫升)中之2-(4,5-二氯-噻吩-2-基甲基)-異吲哚-1,3-二酮(0.770克，2.47毫莫耳)已經攪拌過的懸浮液中，並在室溫下攪拌過夜。形成沉澱物，並將該混合物濃縮成大約15毫升並過濾之。將濾液倒入100毫升的水中，並以二乙醚萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成油，經由閃爍層析法在矽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（130）

膠上純化，使用5%甲醇/二氯甲烷作爲洗脫液，得到油(0.341克)。分子量182.08；MS (m/e) 183 (M^++1)。

製品204

2-(4,5-二氯-噻吩-2-基甲基)-異吲哚-1,3-二酮

在室溫下將偶氮二羧酸二乙酯(0.395克，12.3毫莫耳)加至在四氫呋喃(20毫升)中之(4,5-二氯-噻吩-2-基)-甲醇(0.660克，3.60毫莫耳)、苯鄰二甲醯亞胺(0.636克，4.32毫莫耳)和三苯膦(1.1克，4.32毫莫耳)已經攪拌過的溶液中，並在室溫下攪拌過夜。將該混合物倒入100毫升的水中，並以二乙醚萃取。以1N NaOH、水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成油，利用二乙醚/己烷使三苯膦從其中形成結晶。濃縮母液得到固體，經由閃爍層析法在矽膠上純化，使用30%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液，得到黃色固體。在己烷中研製得到白色的固體(0.772克)。分子量312.18；MS (m/e) 313 (M^++1)。

製品205

(4,5-二氯-噻吩-2-基)-甲醇

將在二氯甲烷(10毫升)中之4,5-二氯-噻吩-2-羧酸(0.500克，2.53毫莫耳)和亞硫醯氯(1.0毫升)的溶液迴流3小時。濃縮該混合物以移除溶劑，並以15毫升二氧六環和硼氫化鈉(0.143克，3.8毫莫耳)稀釋，再迴流3小時。將該混合物冷卻至0℃，並逐滴加入3毫升的水。將該混合物倒入100毫升的水中，以二乙醚萃取。以1N NaOH、水和鹽水沖洗，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成油，經由閃爍層析法

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（131）

在矽膠上純化，使用30%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液，得到油(0.671克)。分子量183.06；MS (m/e) 184 (M^++1)。

製品206

4,5-二氯-噻吩-2-羧酸

在-10℃下，使Cl_2氣在水(30毫升)和冰(120克)中之氫氧化鈉(19.2克，48.0毫莫耳)的溶液內起泡，直到獲得14.4克爲止。加溫該溶液至50℃，並逐滴加入在二氧六環(40毫升)中之1-(4,5-二氯-噻吩-2-基)-乙酮(8.50克，40.0毫莫耳)，使溫度昇高到80-90℃。維持該溫度30分鐘。將該混合物倒入500毫升的水中。以二乙醚萃取，並以$NaHSO_3$處理液層，然後以濃HCl酸化至pH 1。過濾所得的沉澱物，並脫水後得到白色的固體(5.7克)。分子量197.04；^1H NMR (DMSO-d^6) d 7.731(1H, s)。

製品207

1-(4,5-二氯-噻吩-2-基)-乙酮

在20℃下將氯化鋁(15.9克，119.0毫莫耳)分批加至在氯仿(50毫升)中之1-噻吩-2-基-乙酮(5.0克，40.0毫莫耳)的溶液中。在20℃下攪拌該混合物10分鐘，並逐滴加入在四氯化碳(120毫升)中的1 M Cl_2。在室溫下攪拌該混合物30分鐘，並以二氯甲烷(300毫升)稀釋，並以1 N氫氧化鈉和水沖洗，覆以硫酸鎂脫水並濃縮之，得到固體(8.5克)。分子量195.07；MS (m/e) 196 (M^++1)。

製品208

2-溴甲基-3,5-二氯-噻吩

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（132）

將在四氯化碳(40毫升)中之3,5-二氯-2-甲基-噻吩(1.3克，7.8毫莫耳)、NBS(1.4克，7.8毫莫耳)和過氧苯甲醯(0.065克)的溶液迴流18小時。將該混合物冷卻至0℃，以40毫升己烷稀釋並過濾之。將濾液濃縮成油，經由閃爍層析法在矽膠上純化，使用己烷作爲洗脫液，得到油(1.06克)。分子量245.95；MS (m/e) 246 (M^++1)。

製品209

3,5-二氯-2-甲基-噻吩

在室溫下將SO_2Cl_2逐滴加至在二氯甲烷(50毫升)中之2-甲基噻吩(7.0克，70.0毫莫耳)的溶液中。在室溫下攪拌該混合物過夜，以己烷(300毫升)稀釋，以1N NaOH、水和鹽水沖洗，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成油，經由眞空蒸餾純化，得到油。進一步經由層析法在矽膠上純化，使用己烷作爲洗脫液，得到油(1.32克)。分子量167.06；MS (m/e) 166 (M^+-1)。

製品210

2-(3-胺甲醯基-苯氧基)-N-(2-氯-苄基)-尼克酸

將在乙醇(100毫升)和1 N氫氧化鈉(40.21毫升)中之2-(3-胺甲醯基-苯氧基)-N-(2-氯-苄基)-尼克酸乙酯(4.31克，16.08毫莫耳)的溶液迴流4小時。將該混合物濃縮至1/3的體積，以300毫升的水稀釋，以1 N氫氯酸酸化至pH 3，並過濾分離白色的固體，使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶(3.8克)。熔點220-224℃；關於$C_{13}H_{10}N_2O_4$之分析計算值：C,60.45; H,3.91; N,10.85。實驗值：C,61.70; H,3.61; N,10.69。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（133）

製品211

3-甲氧基-N,N-二甲基-苯甲醯胺

在0℃下，使二甲胺氣體存在二氯甲烷(50毫升)中之3-甲氧基-苯甲醯氯(5.0克)的溶液內起泡5分鐘。在0℃下攪拌該混合物30分鐘，以300毫升的二氯甲烷稀釋，以水沖洗，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮，得到油(4.8克)。分子量179.24；MS (m/e) 179 (M^+)。

製品212

2-[3-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-苯氧基]-尼克酸乙酯

在0℃下將氟化四丁銨(0.050克)加至在四氫呋喃(20毫升)中之0.5 M三甲基(三氟甲基)矽烷(18毫升)中之2-(3-甲醯基-苯氧基)-尼克酸乙酯(2.0克，7.4毫莫耳)的溶液中。在0℃下攪拌該混合物1小時。在該混合物中加入1.0 N氫氯酸(10毫升)，並在室溫下攪拌30分鐘。將該混合物倒入200毫升的水中，並以二乙醚萃取。以飽和的$NaHCO_3$和水沖洗混合的萃取物，覆以硫酸鎂脫水並濃縮之，得到油，經由閃爍層析法在矽膠上純化，使用60%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液，得到油(1.97克)。分子量341.31；MS (m/e) 341 (M^+)。

製品213

2-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯甲腈

在0℃下將3.0 M氯化甲基鎂(6.0毫升，19.0毫莫耳)逐滴加至在四氫呋喃(30毫升)中之$CeCl_3$ (4.7克，19.0毫莫耳)經過攪拌的懸浮液中。在0℃下攪拌該混合物45分鐘，並

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（134）

逐滴加入在四氫呋喃(20毫升)中之4-乙醯基-2-氟-苯甲腈(2.5克，15.0毫莫耳)。在0℃下攪拌該混合物1小時，並逐滴加入5毫升2 N醋酸使其中止，將該混合物倒入200毫升的水中，以2 N醋酸酸化至pH 2，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以硫酸鎂脫水並濃縮之，得到油，經由閃爍層析法在矽膠上純化，使用50%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液，得到油(1.95克)。分子量179.21；MS (m/e) 179 (M^+)。

製品214

4-乙醯基-2-氟-苯甲腈

在N_2下將在二甲基甲醯胺(50毫升)中之4-溴-2-氟-苯甲腈(5.0克，20.0毫莫耳)丁基乙烯基醚(12.5克，124.0毫莫耳)、三乙胺(4.0克，40.0毫莫耳)、dppp (0.453克，1.1毫莫耳)、乙酸亞鈀(5.8克，22.0毫莫耳)和$Pd(OAc)_2$ (0.224克，1.0毫莫耳)的混合物加熱至90℃ 3小時。加入額外的0.453克dpp和0.244克$Pd(OAc)_2$，並將該混合物加熱至90℃ 4小時。將該混合物冷卻至室溫，加入25毫升2 N氫氯酸，並在室溫下攪拌該混合物30小時。將該混合物倒入300毫升的水中，並以二乙醚萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以硫酸鎂脫水並濃縮之，得到油，經由閃爍層析法在矽膠上純化，使用30%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液，得到油(2.5克)。^{1}H NMR ($CDCl_3$)：δ 2.63(s, 3H), 7.73(m, 2H), 7.81(m, 1H)。

製品215

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（135）

4-氧代-環己烷腈

在室溫下攪拌在四氫呋喃(30毫升)中之1,4-二噁-螺[4,5]癸-8-腈(2.0克，12.8毫莫耳)和2 N氫氯酸(21.0克，42.0毫莫耳)的溶液過夜，以醋酸乙酯稀釋該混合物，以水和鹽水沖洗，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成油，經由閃爍層析法在矽膠上純化，使用10%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液，得到油(0.800克)。分子量123.15。

製品216

2-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己-1-烯基甲基]-異吲哚-1,3-二酮

在室溫下將DIAD (9.010克，44.552毫莫耳)逐滴加至在四氫呋喃(200毫升)中之2-(4-羥甲基-環己-3-烯基)-丙-2-醇(5.765克，34.270毫莫耳)、苯鄰二甲醯亞胺(6.50克，44.208毫莫耳)和三苯膦(11.60克，44.208毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並在室溫下攪拌該桃紅色的混合物過夜。以150毫升的水使該混合物中止，並以2×100毫升的醋酸乙酯萃取。然後濃縮成黃色的殘餘物。將其溶解於二乙醚中，以己烷稀釋，冷卻並過濾。經由閃爍層析法在矽膠上純化粗產物，使用50%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液，得到黃色的膠(5.73克)。分子量299.373；MS (m/e) 279 (M^+-18)。

製品217

2-(苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基氧基)尼克酸乙酯

將在二甲基甲醯胺(80毫升)中之2-氯-尼克酸乙酯(5.0

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明（136）

克，27.0毫莫耳）、碳酸銫（2.96克，67.5毫莫耳）和苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-醇（4.19克，29.7毫莫耳）的溶液加熱至65℃ 10小時。以水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成固體（7.0克）。分子量287.275。

製品218

2-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己-1-烯基甲基]-異吲哚-1,3-二酮

在室溫下將DIAD（9.010克，44.552毫莫耳）逐滴加至在四氫呋喃（200毫升）中之2-(4-羥甲基-環己-3-烯基)-丙-2-醇（5.765克，34.270毫莫耳）、苯鄰二甲醯亞胺（6.50克，44.208毫莫耳）和三苯膦（11.60克，44.208毫莫耳）經過攪拌的溶液中，並在室溫下攪拌該桃紅色的混合物過夜。以150毫升的水使該混合物中止，並以2×100毫升的醋酸乙酯萃取。然後濃縮成黃色的殘餘物。將其溶解於二乙醚中，以己烷稀釋，冷卻並過濾。經由閃爍層析法在矽膠上純化粗產物，使用50%醋酸乙酯/己烷作爲洗脫液，得到黃色的膠（5.73克）。分子量299.373；MS (m/e) 279 (M^+-18)。

製品219

2-(4-胺甲基-環己-3-烯基)-丙-2-醇

藉著將水合肼（1.96克）加至204毫升的甲醇中來製備0.3M的甲醇水合肼。將其加至2-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己-1-烯基甲基]-異吲哚-1,3-二酮（5.73克，19.140毫莫耳）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（137）

中，並在室溫下攪拌過夜，加入5%氫氯酸，並在兩小時內形成沉澱物，經由矽藻土過濾，並以水沖洗。將濾液倒入水中，並以二乙醚萃取。以氫氧化鈉將液層鹼化至pH=9，並以二乙醚萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成油，其在靜置時會固化(0.188克)。熔點95-97℃；分子量169.269。

以類似製品23的方式來合成製品220-228的化合物，以指定之酚來取代。

製品220

2-(3-氧代-氫茚-5-基氧基)-尼克酸乙酯

使用6-羥基-氫茚-1-酮來製備(Phialas等人 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 4, 1984, 687-695)。MS (m/e): 297 (M^+)。

製品221

2-(2-甲基-苯幷噻唑-5-基氧基)-尼克酸乙酯

使用2-甲基-5-苯幷噻唑醇來製備。MS (m/e): 314 (M^+)。

製品222

2-(2-甲基-苯幷噻唑-6-基氧基)-尼克酸乙酯

使用2-甲基-6-苯幷噻唑醇來製備(Tardieu等人 Helv. Chim. Acta, 75, 4, 1992, 1185-1197)。MS (m/e): 314 (M^+)。

製品223

2-(苯幷噻唑-6-基氧基)-尼克酸乙酯

使用-苯幷噻唑-6-醇來製備。(El'tsov等人 J. Gen. Chem. USSR 51, 1981, 1822-1831)。MS (m/e): 301 (M^++1, 100)。

製品224

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明（138）

2-(苯幷噁唑-6-基氧基)-尼克酸乙酯

使用苯幷噁唑-6-醇來製備(Cole等人Aust. J. Chem. 39, 2, 1986, 295-301)。MS (m/e): 284 (M^+)。

製品225

2-(3-乙醯基-4-氯-苯氧基)-尼克酸乙酯

使用3-乙醯基-4-氯苯酚來製備。MS (m/e): 319 (M^+)。

製品226

2-(3-乙醯基-5-氯-苯氧基)-尼克酸乙酯

使用1-(3-氯-5-羥基-苯基)-乙酮來製備。MS (m/e): 319 (M^+)。

製品227

2-(3-甲基-苯幷-(d)異噁唑-5-基氧基)-尼克酸乙酯

由5-羥基-3-甲基-苯幷(d)異噁唑來製備。MS (m/e): 299 (M^++1, 100)。

製品228

2-(3-甲基-苯幷-(d)異噁唑-7-基氧基)-尼克酸乙酯

由7-羥基-3-甲基-苯幷(d)異噁唑來製備。MS (m/e): 298 (M^++)。

製品229

2-(2,3-二氫-苯幷-[1,4]二氧茚-6-基氧基)-尼克酸乙酯

由2,3-二氫-苯幷[1,4]二氧茚-6-醇來製備(Biosci. Biotech. Biochem., 56(4), 1992, 630-635)。MS (m/e): 302 (M^++1)。

製品230

3-乙醯基-4-氯苯酚

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（139）

將3-乙醯基-4-氯苯甲醚(6.3克，0.03莫耳)(Atkinson等人, J. Med. Chem. 26, 10, 1983, 1353-1360)和吡啶氫氯化物(19.4克，0.17莫耳)的混合物加熱至220℃ 2小時。將該混合物倒入水(200毫升)中，並以醋酸乙酯(2×200毫升)萃取。混合有機的萃取物，以水(40毫升)、鹽水(40毫升)沖洗，脫水($MgSO_4$)並濃縮，得到油，在矽膠上進行層析，以醋酸乙酯/己烷(1：1)洗脫，得到5.1克的油。MS (m/e) 172/170 (M^+, 100)。

製品231

7-羥基-3-甲基-苯幷(d)異噁唑

將在冰醋酸(15毫升)和48%氫溴酸(15毫升)中之7-甲氧基-3-甲基-苯幷(d)異噁唑(2.9克，0.017毫莫耳)(Borsche等人, Justus Liebigs Ann. Chem. 570, 1950, 155, 163)的混合物迴流6小時。濃縮該混合物得到4.0克的固體。MS (m/e): 227/229 (M^++HBr), 149 (M^+)。

製品232

1-(3-氯-5-羥基-苯基)-乙酮

將1-(3-氯-5-甲氧基-苯基)-乙酮(14.3克，0.08莫耳)和吡啶氫氯化物(44.8克，0.39莫耳)的混合物加熱至220℃ 2小時。將該混合物倒入水(200毫升)中，並以醋酸乙酯(2×200毫升)萃取。混合有機萃取物，以水(40毫升)、鹽水(40毫升)沖洗，並濃縮得到油。在矽膠上進行閃爍層析，以醋酸乙酯/己烷(1：1)洗脫，得到6.6克的固體。MS (m/e): 170/172 (M^+)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（140）

製品233

1-(3-氯-5-甲氧基-苯基)-乙酮

將在二甲基甲醯胺(90毫升)中之三氟甲烷磺酸3-氯-5-甲氧基-苯酯(26.5克，0.091莫耳)、丁基乙烯基醚(59毫升，0.46莫耳)、1,3-雙(二苯基-膦丙烷)(1.1克，0.003莫耳)、醋酸鈀(0.51克，0.002莫耳)和三乙胺(28毫升，0.20莫耳)的混合物加熱至80℃ 4小時。將該混合物倒入水(400毫升)中，並以二乙醚(2×400毫升)萃取。混合有機萃取物，以1N氫氯酸(80毫升)、1N氫氧化鈉(80毫升)、水(80毫升)、鹽水(80毫升)沖洗，脫水($MgSO_4$)，並濃縮得到油。在矽膠上進行閃爍層析，以醋酸乙酯/己烷(1：9)洗脫，得到14.3克的固體。MS (m/e): 184/186 (M^+)。

製品234

三氟甲烷磺酸3-氯-5-甲氧基-苯酯

在-78℃下將三氟甲烷磺酸酐(20毫升，0.118莫耳)逐滴加至在二氯甲烷(200毫升)中之3-氯-5-甲氧苯酚(15克，0.09莫耳)、三乙胺(31毫升，0.23莫耳)和4-二甲胺基吡啶(1.1克，0.009莫耳)經過攪拌的溶液中。容許在2小時內將該混合物慢慢地加溫至室溫，然後以二氯甲烷(400毫升)稀釋，以水(100毫升)沖洗，脫水($MgSO_4$)，並濃縮得到油。在矽膠上進行閃爍層析，以醋酸乙酯/己烷(1：9)洗脫，得到26.6克的油。MS (m/e): 290 (M^+)。

製品235

5-羥基-3-甲基-苯幷(d)異噁唑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（141）

將在48%氫溴酸(20毫升)和醋酸(20毫升)中之5-羥基-3-甲基-苯幷(d)異噁唑(4.9克，0.03莫耳)的混合物迴流4小時。濃縮該混合物，得到6.2克的固體。MS (m/e): 149 (M^+)。

製品236

5-甲氧基-3-甲基-苯幷(d)異噁唑

將在吡啶(50毫升)中之1-(2-羥基-5-甲氧基-苯基)-乙酮-O-乙醯基肟(15.3克，0.069莫耳)的混合物迴流4小時。將該混合物倒入水(800毫升)中，並以濃氫氯酸酸化至pH 1，然後以醋酸乙酯(2×800毫升)萃取。混合有機萃取物，以1N氫氯酸(100毫升)、1N氫氧化鈉(100毫升)、水(100毫升)、鹽水(100毫升)沖洗，脫水($MgSO_4$)，並濃縮後得到油。在矽膠上進行閃爍層析，以醋酸乙酯/己烷(1：2)洗脫，得到5.9克的固體。MS (m/e): 163 (M^+)。

製品237

1-(2-羥基-5-甲氧基-苯基)-乙酮-O-乙醯基肟

將1-(2-羥基-5-甲氧基-苯基)-乙酮-肟(13.7克，0.076莫耳)和醋酸酐(50毫升)的混合物加熱至50℃ 10分鐘。將該混合物冷卻至0℃，過濾並以水(50毫升)沖洗濾液，並將其脫水，得到15.5克的固體。MS (m/e): 224 (M^++1), 164 (100)。

製品238

1-(2-羥基-5-甲氧基-苯基)-乙酮肟

將在水(300毫升)中之2-羥基-5-甲氧基乙醯苯(15.0克，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（142）

0.09莫耳）、氫氧化鉀（23.6克，0.36莫耳）和羥胺氫氯化物（9.4克，0.14莫耳）迴流2小時。將該混合物倒入冰中，並以1N氫氧酸酸化至pH 1。過濾所得的沉澱物，並將其脫水，得到13.7克的固體。MS (m/e): 182 (M^+, 100)。

以類似製備45之方式來合成製品238-247的化合物。

製品239

2-(3-氧代-氫茚-5-基氧基)-尼克酸

MS (m/e): 269 (M^+)。

製品240

2-(2-甲基-苯幷噻唑-5-基氧基)-尼克酸

MS (m/e): 287 (M^++1, 100)。

製品241

2-(2-甲基-苯幷噻唑-6-基氧基)-尼克酸

MS (m/e): 287 (M^++1, 100)。

製品242

2-(苯幷噻唑-6-基氧基)-尼克酸

MS (m/e): 273 (M^++1)。

製品243

2-(苯幷噁唑-6-基氧基)-尼克酸

MS (m/e): 256 (M^+), 211(100)。

製品244

2-(3-乙醯基-4-氯-苯氧基)-尼克酸

MS (m/e): 292/290 (M^+, 100)。

製品245

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（143）

2-(3-乙醯基-5-氯-苯氧基)-尼克酸

MS (m/e): 292/290 (M^+, 100)。

製品246

2-(3-甲基-苯幷-(d)異噁唑-5-基氧基)-尼克酸

MS (m/e): 270 (M^++1, 100)。

製品247

2-(3-甲基-苯幷-(d)異噁唑-7-基氧基)-尼克酸

MS (m/e): 270 (M^++1, 100)。

製品248

2-(2,3-二氫-苯幷[1,4]二氧茚-6-基氧基)-尼克酸

MS (m/e): 274 (M^++1)。

製品249

(S)-(-)-1-(4-胺甲基-苯基)-乙醇

將在四氫呋喃中之1.0M氫化鋁鋰的溶液(45毫升，0.045莫耳)逐滴加至在四氫呋喃(20毫升)中之(S)-(-)-4-(1-羥基-乙基)-苯甲腈(2.2克，0.015莫耳)經過攪拌的溶液中。迴流該混合物30分鐘，然後冷卻至0℃，並逐滴加入甲醇(5毫升)使其中止。以氯仿(300毫升)稀釋該混合物，以水(40毫升)沖洗。使所得的懸浮液通過矽藻土過濾，並分離濾液的有機萃取物，脫水($MgSO_4$)並濃縮之，得到2.0克的固體。α_D ($CHCl_3$) -40.3°。

製品250

(S)-(-)-4-(1-羥基-乙基)-苯甲腈

在室溫下，在30分鐘內，將在四氫呋喃中之2.0M的硼

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（144）

烷-二甲硫複合物的溶液(9.0毫升，0.017莫耳)，逐滴加至在四氫呋喃(50毫升)中之4-乙醯基苯甲腈(3.0克，0.021莫耳)和在甲苯中1.0M的(R)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶溶液(1.0毫升，0.001莫耳)經過攪拌的溶液中。在室溫下攪拌該混合物1小時，冷卻至0℃，然後逐滴加入甲醇(10毫升)使其中止。將體積減少一半，以二乙醚(300毫升)稀釋，並以pH 4之緩衝溶液(40毫升)、水(40毫升)、鹽水(40毫升)沖洗，脫水($MgSO_4$)，然後濃縮得到油。在矽膠上進行閃爍層析，以醋酸乙酯/己烷(2：3)洗脫，得到2.2克的澄清的油。α_D ($CHCl_3$) -40.0°。

製品251

(R)-(+)-1-(4-胺甲基-苯基)-乙醇

以類似製品247之方式來製備，從(R)-(+)-4-(1-羥基-乙基)-苯甲腈開始，其係使用在甲苯中之1.0M (S)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶，以類似製品248之模式從4-乙醯基苯甲腈獲得。

製品252

反-2-(胺甲基-環己基)-丙-2-醇

在帕爾(Parr)裝置中，在40磅/平方英吋的室溫下，振盪在醋酸乙酯(100毫升)和甲醇(25毫升)中之反-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基)-胺基甲酸苄酯(8.3克，0.027莫耳)和皮爾曼氏(Pearlman's)催化劑(400毫克)的混合物1小時。通過矽藻土過濾該混合物，並濃縮濾液，得到5.1克的白色固體。MS (m/e): 171 (M^+, 100)。

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明（145）

製品253

反-(4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基)-胺基甲酸苄酯

將以機械方式攪拌之在四氫呋喃中的無水氯化鈰(III)(29.8克，0.12莫耳)之懸浮液迴流10分鐘，冷卻至0℃，並逐滴加入在四氫呋喃(200毫升)中之反-4-(苄氧羰基胺基-甲基)-環己烷羧酸乙酯(35.8克，0.11莫耳)，接著逐滴加入3.0M在四氫呋喃中之氯化甲基鎂的溶液(121毫升，0.363莫耳)。在0℃下攪拌該混合物1小時，然後逐滴加入2N的醋酸使其中止，將該混合物的體積減少一半，倒入水(800毫升)中，並以2N醋酸將其酸化至pH 3，然後以醋酸乙酯(2×800毫升)萃取。混合有機萃取物，以碳酸氫鈉(100毫升)、水(100毫升)、鹽水(100毫升)沖洗，脫水($MgSO_4$)並濃縮後得到油。在矽膠上進行閃爍層析，以醋酸乙酯/己烷(2：3)洗脫，得到8.34克的固體。MS (m/e): 323 (M^++NH_3, 100)。

製品254

反-4-(苄氧羰基胺基-甲基)-環己基羧酸乙酯

在室溫下將N-(苄氧羰基氧基)琥珀醯亞胺(26.7克，0.11莫耳)加至在二氧六環(100毫升)中之反-4-胺甲基-環己烷羧酸乙酯(23.8克，0.11莫耳)和三乙胺(34毫升，0.24莫耳)經過攪拌的溶液中。在室溫下攪拌該混合物18小時，倒入水(800毫升)中，並以醋酸乙酯(2×800毫升)萃取。混合有機萃取物，以0.5 N氫氧化鈉(100毫升)、0.5 N氫氯酸(100毫升)、水(100毫升)、鹽水(100毫升)沖洗，脫水

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（146）

($MgSO_4$)並濃縮後，得到36.0克的固體。MS (m/e): 337 ($M^+ + NH_3$, 100)。

製品255

(R)-(-)-反-1-(4-胺甲基-環己基)-乙醇

在帕爾(Parr)裝置中，在40磅/平方英吋的室溫下，振盪在醋酸乙酯(100毫升)和甲醇(25毫升)中之(R)-(-)-(反-4-(1-羥基-1-乙基)-環己基甲基)胺基甲酸苄酯(870毫克，2.98毫莫耳)和皮爾曼氏催化劑(100毫克)的混合物1小時。通過矽藻土過濾該混合物，並濃縮濾液，得到484毫克的油。α_D ($CHCl_3$) -1.6°。

製品256

(R)-(-)-(反-4-(1-羥基-乙基)-環己基甲基)胺基甲酸苄酯

在0℃下，在20分鐘內，將2.0M在四氫呋喃中之硼烷-二甲硫複合物的溶液(1.4毫升，2.77毫莫耳)逐滴加至在四氫呋喃(15毫升)中之(反-4-乙醯基-環己基甲基)-胺基甲酸苄酯(1.0克，3.46毫莫耳)和(S)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶單水合物(102毫克，0.34毫莫耳)經過攪拌的溶液中，在0℃下攪拌該混合物30分鐘，然後以甲醇(10毫升)使其中止。使該混合物的體積減少一半，倒入水(200毫升)中，並以醋酸乙酯(2×200毫升)萃取。混合有機萃取物，以pH 4之緩衝溶液(40毫升)、水(40毫升)、鹽水(40毫升)沖洗，脫水($MgSO_4$)並濃縮後得到油。在矽膠上進行閃爍層析，以醋酸乙酯/己烷(1：1)洗脫，得到870毫克的固體。α_D ($CHCl_3$) -0.8°。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（147）

製品257

(反-4-乙醯基-環己基甲基)-胺基甲酸苄酯

在0℃下，將3.0M在四氫呋喃中之氯化甲基鎂的溶液(13毫升，0.038莫耳)逐滴加至在四氫呋喃(100毫升)中之(反-4-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-環己基甲基)-胺基甲酸苄酯(5.8克，0.017莫耳)經過攪拌的溶液中。在0℃下攪拌該混合物1小時，然後逐滴加入2N醋酸使其中止。將該混合物倒入水(300毫升)中，並以醋酸乙酯(2×300毫升)萃取。混合有機萃取物，以0.5 N氫氯酸(80毫升)、水(80毫升)、鹽水(80毫升)沖洗，脫水($MgSO_4$)並濃縮後得到油。在矽膠上進行閃爍層析，以醋酸乙酯/己烷(2：3)洗脫，得到2.0克的固體。MS (m/e): 307 (M^++NH_3, 100)。。

製品258

(反-4-(甲氧基-甲基-胺甲醯基)-環己基甲基)-胺基甲酸苄酯

在室溫下將1-(3-(二甲胺基)-丙基)-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(13.1克，0.068莫耳)加至在二甲基甲醯胺(200毫升)中之反-4-(苄氧羰基胺基-甲基)-環己烷羧酸(16.7克，0.057莫耳)、N,O-二甲基羥胺氫氯化物(6.2克，0.063莫耳)、三乙胺(9毫升，0.063莫耳)和1-羥基-苯幷三唑水合物(8.5克，0.063莫耳)經過攪拌的溶液中。在室溫下攪拌該混合物72小時，倒入水(800毫升)中，並以醋酸乙酯(2×800毫升)萃取。混合有機萃取物，以1N氫氧化鈉(80毫升)、1N氫氯酸(80毫升)、水(80毫升)、鹽水(80毫升)沖

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（148）

洗，脫水($MgSO_4$)並濃縮後得到油。在矽膠上進行閃爍層析，以醋酸乙酯/己烷(3：2)洗脫，得到5.8克的油。MS (m/e): 352 (M^++NH_3, 100)。

製品259

反-4-(苄氧羰基胺基-甲基)-環己基羧酸

在室溫下將氯甲酸苄酯(11毫升，0.08莫耳)加至在二氧六環(200毫升)和水(200毫升)中之反-4-(胺甲基)-環己烷羧酸(10.0克，0.063莫耳)和碳酸鉀(30.5克，0.22莫耳)經過攪拌的溶液中。在室溫下攪拌該混合物18小時，倒入水(800毫升)中，並以二乙醚(800毫升)沖洗。將含水的萃取物酸化，並過濾所得的沉澱物，並將其脫水，得到16.7克的白色固體。MS (m/e): 309 (M^++NH_3, 100)。

藉著GC-MS、AMPI、APCI或熱噴霧法定出質譜。

所有的^{1}H NHR均在400兆赫茲的設備上取得。

實例1

2-(4-氟-苯氧基)-N-噻吩-2-基甲基-尼克醯胺

在-10℃下，將氯甲酸異丁酯(0.164克，1.35毫莫耳)加制在無水二氯甲烷(15毫升)中之2-(4-氟-苯氧基)-尼克酸(0.300克，1.29毫莫耳)和NMM(0.137克，1.35毫莫耳)經過攪拌的溶液中。在-10℃下30分鐘之後，加入2-胺甲基噻吩(0.152克，1.35毫莫耳)，並容許該混合物加溫至室溫過夜。將該混合物倒入水中，並以醋酸乙酯萃取。以1N氫氧化鈉和水沖洗混合的有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到澄清的油，在矽膠上藉著層析法純化，以30%

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（149）

醋酸乙酯/己烷洗脫，得到固體。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的晶體(0.326克)。熔點89-91℃；MS (m/e) 329 (M^++1)。

根據實例1之程序來製備實例2-9的化合物，以相對應的胺來取代2-胺甲基噻吩。反應的期間爲1到24小時之間。

實例2

2-(4-氟-苯氧基)-N-呋喃-2-基甲基-尼克醯胺

熔點71-73℃；關於$C_{17}H_{13}N_2O_3F$之分析計算值：C,65.38; H,4.20; N,6.97。實驗值：C,65.53; H,4.34; N,9.31。

實例3

(R)(-)2-(4-氟-苯氧基)-N-[1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-尼克醯胺

熔點101-103℃；關於$C_{12}H_{19}N_2O_3F$之分析計算值：C,68.84; H,5.23; N,7.65。實驗值：C,68.46; H,5.20; N,7.62。

實例4

(S)-(+)2-(4-氟-苯氧基)-N-[1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-尼克醯胺

熔點97-99℃；關於$C_{21}H_{19}N_2O_3F$之分析計算值：C,68.84; H,5.23; N,7.65。實驗值：C,68.84; H,5.17; N,7.71。α_D= +54.2° (C=0.2，氯仿)。

實例5

N-(2-氯-6-氟-苄基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點115-118℃；關於$C_{19}H_{13}N_2O_2F_2Cl$之分析計算值：C,60.89; H,3.50; N,7.47。實驗值：C,60.63; H,3.45; N,7.38。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（150）

實例6

(S)(-)2-(4-氟-苯氧基)-N-(1-噻吩-2-基-乙基)-尼克醯胺

熔點59-61℃；關於$C_{18}H_{15}N_2SO_2F$之分析計算值：C,63.14; H,4.42; N,8.18。實驗值：C,63.21; H,4.34; N,8.16。α_D=-26.5°(C=0.3，氯仿)。

實例7

(R)(+)2-(4-氟-苯氧基)-N-(1-噻吩-2-基-乙基)-尼克醯胺

熔點60-62℃；關於$C_{18}H_{15}N_2SO_2F$之分析計算值：C,63.14; H,4.42; N,8.18。實驗值：C,62.75; H,4.27; N,8.06。α_D=+26.2°(C=0.4，氯仿)。

實例8

N-[1-(5-氯-噻吩-2-基)-乙基]-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點87-89℃；關於$C_{18}H_{14}N_2SO_2ClF$之分析計算值：C,57.37; H,3.74; N,7.43。實驗值：C,57.51; H,3.68; N,7.48。

實例9

N-(2-氯-苄基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點118-120℃；關於$C_{19}H_{14}N_2O_2ClF$之分析計算值：C,63.96; H,3.95; N,7.85。實驗值：C,63.54; H,3.96; N,7.72。

實例10

N-(2-氯-苄基)-2-(2,4-二氟-苯氧基)-尼克醯胺

在-10℃下將氯甲酸異丁酯(0.202克，1.31毫莫耳)加至在無水二氯甲烷(15毫升)中之2-(2,4-二氟-苯氧基)-尼克醯胺(0.300克，1.19毫莫耳)和NMM(0.133克，1.31毫莫耳)經過攪拌的溶液中。在-10℃下20分鐘之後，加入2-氯苄胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（151）

(0.202克，1.43毫莫耳)，並容許該混合物加溫至室溫過夜。將該混合物倒入水中，並以醋酸乙酯萃取。以1N NaOH、水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到澄清的油，在矽膠上藉著層析法純化，以30%醋酸乙酯/己烷洗脫，得到固體。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到固體(0.295克)。熔點122-124℃；關於$C_{19}H_{13}N_2O_2F_2Cl$之分析計算值：C,60.89; H,3.50; N,7.47。實驗值：C,60.77; H,3.44; N,7.38。

實例11

N-(2-氯-苄基)-2-(3-氟-苯氧基)-尼克醯胺

在-10℃下將氯甲酸異丁酯(0.193克，1.41毫莫耳)加至在無水二氯甲烷(15毫升)中之2-(3-氟-苯氧基)-尼克醯胺(0.300克，1.29毫莫耳)和NMM(0.144克，1.41毫莫耳)經過攪拌的溶液中。在-10℃下20分鐘之後，加入2-氯苄胺(0.219克，1.55毫莫耳)，並容許該混合物加溫至室溫過夜。將該混合物倒入水中，並以醋酸乙酯萃取。以1 N NaOH、水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到固體，在矽膠上藉著層析法純化，以30%醋酸乙酯/己烷洗脫，得到白色的固體。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到固體(0.328克)。熔點115-117℃；關於$C_{19}H_{14}N_2O_2ClF$之分析計算值：C,63.96; H,3.95; N,7.85。實驗值：C,64.04; H,3.92; N,7.85。

實例12

N-(2-氯-苄基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（152）

將(3-(二甲胺基)-丙基)-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.319克，1.67毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(15毫升)中之2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺(0.300克，1.39毫莫耳)、鄰-氯苄胺(0.216克，1.53毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.207克，1.53毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。以200毫升醋酸乙酯稀釋該混合物，以1 N NaOH、水和鹽水沖洗，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析純化，以5%甲醇/二氯甲烷洗脫。從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.275克)。熔點123-125℃；關於$C_{18}H_{14}N_3O_2Cl$之分析計算值：C,63.63; H,4.15; N,12.37。實驗值：C,63.19; H,3.85; N,11.67。

根據實例12之程序來製備實例13-44的化合物，以相對應的胺來取代鄰-氯苄胺。反應的期間爲1到24小時之間。

實例13

N-(4-甲基-苄基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點91-93℃；關於$C_{19}H_{17}N_3O_2$之分析計算值：C,71.46; H,5.37; N,13.16。實驗值：C,71.51; H,5.40; N,13.26。

實例14

N-[1-(5-氯-噻吩-2-基)-乙基]-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點74-76℃；關於$C_{17}H_{14}N_3SO_2Cl$之分析計算值：C,56.75; H, 3.92; N,11.68。實驗值：C,56.54; H,4.06; N,11.80。

實例15

N-呋喃-2-基甲基-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點84-86℃；關於$C_{16}H_{13}N_3O_3$之分析計算值：C,65.08;

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（153）

H,4.44; N,14.23。實驗值：C,65.04; H,4.50; N,14.55。

實例16

N-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點110-112℃；關於$C_{16}H_{12}N_3SO_2Cl$之分析計算值：C,55.57; H,3.50; H,12.15。實驗值：C,55.23; H,3.57; N,12.45。

實例17

N-[1-(5-甲基-噻吩-2-基)-乙基]-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點162-164℃；MS (m/e) 340 (M^++1)。

實例18

N-(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點111-113℃；關於$C_{17}H_{15}N_3SO_2$之分析計算值：C,62.75; H,4.65; N,12.91。實驗值：C,62.77; H,4.67; N,12.50。

實例19

N-(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點65-67℃；關於$C_{17}H_{15}N_3O_3$之分析計算值：C,66.01; H,4.89; N,13.58。實驗值：C,65.77; H,4.90; N,13.28。

實例20

N-(3-甲基-噻吩-2-基甲基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點89-91℃；關於$C_{17}H_{15}N_3SO_2$之分析計算值：C,62.75; H,4.65; N,12.91。實驗值：C,62.71; H,4.64; N,12.80。

實例21

N-(4-氯-噻吩-2-基甲基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點118-120℃；關於$C_{16}H_{12}N_3SO_2Cl$之分析計算值：C,55.57;

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（154）

H,3.50; N,12.15。實驗值：C,55.50; H,3.89; N,11.37。

實例22

N-苯幷[b]噻吩-2-基甲基-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點93-95℃；關於$C_{20}H_{15}N_3SO_2$之分析計算值：C,66.47; H,4.18; N,11.63。實驗值：C,66.00; H,4.19; N,11.66。

實例23

N-(5-氯-呋喃-2-基甲基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點80-82℃；關於$C_{16}H_{12}N_3O_3Cl$之分析計算值：C,58.28; H,3.67; N,12.74。實驗值：C,58.52; H,3.73; N,12.80。

實例24

2-(吡啶-3-基氧基)-N-噻唑-2-基甲基-尼克醯胺

熔點94-96℃；MS (m/e) 313 (M^++1)。

實例25

2-(吡啶-3-基氧基)-N-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苄基]-尼克醯胺

熔點98-100℃；關於$C_{20}H_{16}N_3O_3F_3$之分析計算值：C,59.55; H,4.00; N,10.42。實驗值：C,59.74; H,3.92; N,10.53。

實例26

N-(2-氟-苄基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點90-92℃；關於$C_{18}H_{14}N_3O_2F$之分析計算值：C,66.87; H,4.36; N,13.00。實驗值：C,67.08; H,4.23; N,13.07。

實例27

N-(4-二氟甲氧基-苄基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點91-93℃；關於$C_{19}H_{15}N_3O_3F_2$之分析計算值：C,61.46; H,4.07; N,11.32。實驗值：C,61.47; H,3.84; N,11.24。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（155）

實例28

N-(4-氟-苄基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點129-131℃；關於$C_{18}H_{14}N_3O_2F$之分析計算值：C,66.87; H,4.36; N,13.00。實驗值：C,66.63; H,4.42; N,13.04。

實例29

N-(4-甲氧基-苄基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點62-64℃；關於$C_{19}H_{17}N_3O_3$之分析計算值：C,68.05; H,5.11; N,12.53。實驗值：C,68.20; H,4.96; N,12.58。

實例30

2-(吡啶-3-基氧基)-N-(5-三氟甲基-噻吩-2-基甲基)-尼克醯胺

熔點122-124℃；關於$C_{17}H_{12}N_3O_2SF_3$之分析計算值：C,53.82; H,3.19; N,11.08。實驗值：C,54.44; H,3.22; N,11.10。

實例31

N-(2-氯-苄基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點174-176℃；關於$C_{18}H_{14}N_3O_2Cl \cdot HCl$之分析計算值：C,57.46; H,4.02; H,11.17。實驗值：C,57.16; H,4.11; N,11.09。

實例32

N-(5-氟-噻吩-2-基甲基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點99-101℃；關於$C_{16}H_{12}N_3O_2SF$之分析計算值：C,58.35; H,3.67; N,12.76。實驗值：C,58.35; H,3.55; N,12.71。

實例33

N-(2-氧代-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基甲基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點109-111℃；關於$C_{20}H_{16}N_4O_3$之分析計算值：C,66.66;

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（156）

H,4.47; N,15.55。實驗值：C,65.92; H,4.56; N,14.84。

實例34

N-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基-苄基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點42-44℃；關於$C_{26}H_{31}N_3O_3$之分析計算值：C,72.03; H,7.21; N,9.69。實驗值：C,71.19; H,7.22; N,9.79。

實例35

N-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-噻吩-2-基甲基]-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點110-112℃；關於$C_{19}H_{19}N_3SO_3$之分析計算值：C,61.77; H,5.18; N,11.37。實驗值：C,61.63; H,5.40; N,10.60。

實例36

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點79-81℃；關於$C_{21}H_{21}N_3O_3$之分析計算值：C,69.41; H,5.82; N,11.56。實驗值：C,69.19; H,5.85; N,11.58。

實例37

4-({[2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-羰基]-胺基}-甲基)-苯甲酸甲酯

熔點125-127℃；關於$C_{20}H_{17}N_3O_4$之分析計算值：C,66.11; H,4.72; N,11.56。實驗值：C,65.83; H,4.52; N,11.39。

實例38

N-[3-氯-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點139-141℃；關於$C_{21}H_{20}N_3O_3Cl$之分析計算值：C,63.40;

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（157）

H, 5.07; N,10.56。實驗值：C,63.24; H,4.85; N,10.21。

實例39

N-[2-氯-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

MS (m/e) 400/398 (M^++1); ^{1}H NMR (400 mhz, $CDCl_3$) d, 1.54(s, 6H), 4.73(d, 2H), 7.16-7.56(m, 6H), 8.16(d, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.49(dd, 2H), 8.61(d, 1H)。

實例40

2-(吡啶-3-基氧基)-N-[4-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

MS (m/e) 404 (M^++1); ^{1}H NMR (400 mhz, $CDCl_3$) d, 4.70 (dd, 2H), 4.98(dd, 1H), 7.16-7.56(m, 7H), 8.00(m, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.28(d, 1H), 8.43(m, 1H), 8.60(dd, 1H)。

實例41

N-(4-羥基-吭-7-基甲基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點134-136℃；關於$C_{21}H_{19}N_3O_4$之分析計算值：C,66.83; H,5.07; N,11.13。實驗值：C,66.50; H,4.90; N,11.60。

實例42

N-[4-(1-羥基-環丁基)-苄基]-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點116-118℃；關於$C_{22}H_{21}N_3O_3$之分析計算值：C,70.83; H, 5.64; N,11.19。實驗值：C,70.41; H,5.67; N,10.97。

實例43

N-[4-(1-羥基-丙-2-炔基)-苄基]-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

MS (m/e) 360/344 (M^++1); ^{1}H NMR (400 mhz, $CDCl_3$) d

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明（158）

4.69(d, 2H), 5.19(m, 1H), 7.15-7.53(m, 8H), 7.99(m, 1H), 8.18(dd, 1H), 8.35(dd, 1H), 8.49(d, 1H), 8.63(dd, 1H)。

實例44

N-[3-氯-5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-噻吩-2-基甲基]-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點74-76℃；關於$C_{19}H_{18}N_3O_3SCl$之分析計算值：C,56.50; H, 4.49; N,10.40。實驗值：C,56.79; H,4.68; N,9.64。

實例45

2-(吡啶-3-基氧基)-N-(1-噻吩-2-基-乙基)-尼克醯胺

在-10℃下將氯甲酸異丁酯(0.208克，1.53毫莫耳)加至在無水二氯甲烷(15毫升)中之2-(吡啶-3-基氧基)-尼克酸(0.300克，1.39毫莫耳)和NMM(0.155克，1.53毫莫耳)經過攪拌的懸浮液中。在-10℃下20分鐘之後，加入1-噻吩-2-基-乙胺(0.195克，1.53毫莫耳)，並容許該混合物加溫至室溫過夜。以200毫升醋酸乙酯稀釋該混合物，以1N氫氧化鈉和水沖洗，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以5%甲醇/二氯甲烷洗脫，得到固體。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.191克)。熔點90-92℃；關於$C_{17}H_{15}N_3O_2S$之分析計算值：C,62.75; H,4.65; N,12.91。實驗值：C,62.51; H,4.69; N13.10。

根據實例45之程序來製備實例46-47的化合物，以相對應的胺來取代1-噻吩-2-基-乙胺。反應的期間爲1到24小時之間。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（159）

實例46

(S)(+)-2-(吡啶-3-基氧基)-N-(1-噻吩-2-基-乙基)-尼克醯胺

熔點196-198℃；關於$C_{17}H_{15}N_3O_2S \cdot HCl$之分析計算值：C,56.43; H,4.46; N,11.61。實驗值：C,59.48; H,5.49; N,10.04。α_D=+28.3°（C=0.2，甲醇）。

實例47

(R)(-)-2-(吡啶-3-基氧基)-N-(1-噻吩-2-基-乙基)-尼克醯胺

熔點197-199℃；關於$C_{17}H_{15}N_3O_2S \cdot HCl$之分析計算值：C,56.43; H,4.46; N,11.61。實驗值：C,57.55; H,5.12; N,10.62。α_D=+17.9°（C=0.1，甲醇）。

實例48

2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-N-(4-甲基-苄基)-尼克醯胺

將氯化1-(3-(二甲胺基)-丙基)-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.165克，0.86毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(5毫升)中之2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-尼克酸(0.180克，0.78毫莫耳)、4-甲基苄胺(0.104克，0.86毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.116克，0.86毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌18小時。將該混合物倒入100毫升的水中，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以5%甲醇/二氯甲烷洗脫。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到淡粉紅色的晶體(0.211克)。熔點119-121℃；關於$C_{19}H_{16}N_3O_2Cl$之分析計算值：C,64.50; H,4.56; N,11.88。實驗值：C,64.44; H,4.47; N,11.94。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（160）

根據實例48之程序來製備實例49-60的化合物，以相對應的胺來取代4-甲基苄胺。反應的期間爲1到24小時之間。

實例49

2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-N-[1-(5-氯-噻吩-2-基)-乙基]-尼克醯胺

熔點110-112℃；關於$C_{17}H_{14}N_3O_2SCl_2$之分析計算值：C,51.66; H,3.57; N,10.63。實驗值：C,51.49; H,3.51; N,10.41。

實例50

2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-N-[1-(5-甲基-噻吩-2-基)-乙基]-尼克醯胺

熔點75-77℃；關於$C_{18}H_{16}N_3O_2SCl$之分析計算值：C,57.83; H,4.31; N,11.24。實驗值：C,57.88; H,4.42; N,11.42。

實例51

2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-N-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-尼克醯胺

熔點125-127℃；關於$C_{16}H_{11}N_3O_2SCl_2$之分析計算值：C,50.54; H,2.92; N,11.05。實驗值：C50.42; H,2.99; N,11.07。

實例52

2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-N-(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-尼克醯胺

熔點81-83℃；關於$C_{17}H_{14}N_3O_2SCl$之分析計算值：C,56.75; H,3.92; N,11.68。實驗值：C,56.94; H,4.07; N,11.19。

實例53

2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-N-(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-尼克醯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（161）

熔點103-105℃；關於$C_{17}H_{14}N_3O_3Cl$之分析計算值：C,59.40; H,4.10; N,12.22。實驗值：C,59.50; H,4.15; N,12.08。

實例54

2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-N-(3-甲基-噻吩-2-基甲基)-尼克醯胺

熔點115-117℃；關於$C_{17}H_{14}N_3SO_2Cl$之分析計算值：C,56.75; H,3.92; N,11.68。實驗值：C,56.75; H,4.02; N,11.37。

實例55

2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-N-(4-氯-噻吩-2-基甲基)-尼克醯胺

熔點94-96℃；MS (m/e) 380/382 (M^++1)。

實例56

N-苯幷[b]噻吩-2-基甲基-2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點160-162℃；關於$C_{20}H_{14}N_3SO_2Cl$之分析計算值：C,60.68; H,3.56; N,10.61。實驗值：C,60.90; H,3.67; N,10.49。

實例57

N-(5-氯-呋喃-2-基甲基)-2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點111-113℃；關於$C_{16}H_{11}N_3O_3Cl_2$之分析計算值：C,52.77; H,3.04; N,11.54。實驗值：C,53.04; H,3.16; N,11.21。

實例58

2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-N-環己基甲基-尼克醯胺

熔點95-97℃；關於$C_{18}H_{20}N_3O_2Cl$之分析計算值：C,62.52; H,5.83; N,12.15。實驗值：C,62.51; H,5.80; N,12.10。

實例59

2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（162）

-尼克醯胺

熔點78-80℃；關於$C_{21}H_{20}N_3O_3Cl$之分析計算值：C,63.40; H,5.07; N,10.56。實驗值：C,63.24; H,5.00; N,10.33。

實例60

N-[3-氯-5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-噻吩-2-基甲基]-2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點72-74℃；關於$C_{19}H_{17}N_3O_3SCl_2$之分析計算值：C,52.66; H,3.91; N,9.59。實驗值：C,50.27; H,4.10; N,9.01。

實例61

N-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

將1-(3-(二甲胺基)-丙基)-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.212克，1.11毫莫耳)加至無水二甲基甲醯胺(3毫升)中之2-(4-氟-苯氧基)-尼克酸(0.200克，1.02毫莫耳)、C-(5-氯-噻吩-2-基)-甲胺(0.151克，1.02毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.138克，1.02毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。將該混合物倒入100毫升的水中，並以醋酸乙酯萃取。以1N NaOH、水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以30%醋酸乙酯/己烷洗脫。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.216克)。熔點91-93℃；關於$C_{17}H_{12}N_2O_2SFCl$之分析計算值：C,56.28; H,3.33; N,7.72。實驗值：C,56.34; H,3.36; N,7.41。

根據實例61之程序來製備實例62-91的化合物，以相對應的胺來取代C-(5-氯-噻吩-2-基)-甲胺。反應的期間爲1

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（163）

到24小時之間。

實例62

N-(4-氯-噻吩-2-基甲基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點99-101℃；關於$C_{17}H_{12}N_2SO_2FCl$之分析計算值：C,56.28; H,3.33; N,7.72。實驗值：C,56.40; H,3.38; N,7.60。

實例63

N-(5-氯-呋喃-2-基甲基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點116-118℃；關於$C_{17}H_{12}N_2O_3FCl$之分析計算值：C,58.89; H,3.49; N,8.08。實驗值：C,59.07; H,3.53; N,7.97。

實例64

N-(2,3-二氟-苄基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點71-73℃；關於$C_{15}H_{13}N_2O_2F_3$之分析計算值：C,63.69; H,3.66; N,7.82。實驗值：C,63.60; H,3.64; N,7.70。

實例65

N-苯幷[b]噻吩-2-基甲基-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點109-111℃；關於$C_{21}H_{15}N_2O_2SF$之分析計算值：C,66.65; H,4.00; N,7.40。實驗值：C,66.52; N,4.02; N,7.24。

實例66

N-(3,5-二氟-苄基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點116-118℃；關於$C_{15}H_{13}N_2O_2F_3$之分析計算值：C,63.69; H,3.66; N,7.82。實驗值：C,65.57; H,4.24; N,7.73。

實例67

2-(4-氟-苯氧基)-N-(2,4,6-三氟-苄基)-尼克醯胺

熔點128-130℃；關於$C_{19}H_{12}N_2O_2F_4$之分析計算值：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（164）

C,60.64; H,3.21; N,7.44。實驗值：C,60.83; H,3.15; N,7.25。

實例68

N-(3,4-二氯-噻吩-2-基甲基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點132-134℃；關於$C_{17}H_{11}N_2SO_2Cl_2F$之分析計算值：C,51.40; H,2.79; N,7.05。實驗值：C,51.36; H,2.86; N,7.05。

實例69

N-(3-氯-噻吩-2-基甲基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點134-136℃；關於$C_{17}H_{12}N_2SO_2ClF$之分析計算值：C,56.28; H,3.33; N,7.72。實驗值：C,56.17; H,3.30; N,7.70。

實例70

N-(2-氯-苄基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點64-66℃；關於$C_{20}H_{16}N_2O_2ClF$之分析計算值：C,64.78; H,4.35; H,7.55。實驗值：C,64.88; H,4.36; N,7.48。

實例71

N-(4-氟-苯氧基)-N-(1H-吲哚-5-基甲基)-尼克醯胺

熔點128-130℃；關於$C_{21}H_{16}N_3O_2F$之分析計算值：C,69.80; H,4.46; N,11.63。實驗值：C,69.46; H,4.29; N,11.55。

實例72

2-(4-氟-苯氧基)-N-(4-硝基-苄基)-尼克醯胺

熔點155-157℃；關於$C_{19}H_{14}N_3O_4F$之分析計算值；^1H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 4.80(d, J=6.02 Hz, 2H), 7.21(m, 5H), 7.51(m, 2H), 8.20(m, 3H), 8.35(s, 廣泛的, 1H), 8.65(m, 1H)。

實例73

2-(4-氟-苯氧基)-N-(2-氧代-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（165）

基)-尼克醯胺

熔點180-182℃；關於$C_{21}H_{16}N_3O_3F$之分析計算值：C,66.84; H,4.27; N,11.13。實驗值：C,66.31; H,4.31; N,10.76。

實例74

2-(4-氟-苯氧基)-N-(2-氧代-2,3-二氫-苯幷噁唑-6-基)-尼克醯胺

熔點289-291℃；關於$C_{19}H_{12}N_3O_4F$之分析計算值：C,62.47; H,3.31; N,11.50。實驗值：C,61.83; H,3.08; N,11.56。

實例75

5-({[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-羰基]-胺基}-甲基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

熔點185-187℃；關於$C_{24}H_{20}N_3O_4F$之分析計算值：C,66.51; H,4.65; N,9.98。實驗值：C,66.61; H,4.66; N,9.55。

實例76

N-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基-苄基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點45-47℃；關於$C_{27}H_{31}N_2O_3F$之分析計算值：C,71.98; H,6.93; N,6.22。實驗值：C,72.05; H,7.08; N,6.28。

實例77

2-(4-氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

熔點106-108℃；關於$C_{22}H_{21}N_2O_3F$之分析計算值：C,69.46; H,5.56; N,7.36。實驗值：C,69.39; H,5.48; N,7.16。

實例78

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（166）

2-(4-氟-苯氧基)-N-(4-羥基-3,5-二甲基-苄基)-尼克醯胺

熔點142-144℃；關於$C_{21}H_{19}N_2O_3F$之分析計算值：C,68.84; H,5.23; N,7.65。實驗值：C,68.42; H,5.23; N,7.61。

實例79

2-(4-氟-苯氧基)-N-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-呋喃-2-基甲基]-尼克醯胺

熔點88-90℃；關於$C_{20}H_{19}N_2O_4F$之分析計算值：C,64.86; H,5.17; N,7.56。實驗值：C,64.50; H,4.99; N,7.69。

實例80

N-[5-(1-乙基-1-羥基-丙基)-噻吩-2-基甲基]-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點95-97℃；關於$C_{22}H_{23}N_2O_3SF$之分析計算值：C,63.75; H,.5.59; N,6.76。實驗值：C,63.42; H,5.27; N,7.07。

實例81

N-[4-氯-5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-噻吩-2-基甲基]-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點115-117℃；關於$C_{20}H_{18}N_2O_3SClF$之分析計算值：C,57.08; H,4.31; N,6.66。實驗值：C,57.03; H,4.10; N,6.75。

實例82

N-[1-(4-溴-苯基)-乙基]-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點120-122℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.60(3H, d, J=6.85 Hz), 5.25(1H, m), 7.1-7.5(9H, m), 8.10(1H, bs), 8.20(1H, m), 8.60 (1H, m)。

實例83

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（167）

2-(4-氟-苯氧基)-N-[4-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

關於$C_{23}H_{23}N_2O_3F$之分析計算值：MS (m/e) 395 (M^++1)；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.50(6H, s), 3.05(3H, s), 4.72(2H, d, J=5.81 Hz), 7.1-7.4(9H, m), 8.2(9H, m), 8.65(1H, m)。

實例84

N-[3-氯-5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-噻吩-2-基甲基]-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點85-87℃；關於$C_{20}H_{18}N_2O_3SClF$之分析計算值：C,57.08; H,4.31; N,6.66。實驗值：C,57.30; H,4.36; N,6.46。

實例85

2-(4-氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-環丁基)-苄基]-尼克醯胺

熔點95-97℃；關於$C_{23}H_{21}N_2O_3F$之分析計算值：C,70.40; H,5.39; N,7.14。實驗值：C,70.28; H,5.45; N,7.03。

實例86

N-[2-氯-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點102-104℃；關於$C_{22}H_{20}N_3O_2FCl$之分析計算值：C,63.69; H,4.86; N,6.75。實驗值：C,63.69; H,4.99; N,6.72。

實例87

N-(4-氮雜環戊烷-1-基-苄基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點128-129℃；關於$C_{22}H_{20}N_3O_2F$之分析計算值：C,70.01; H,5.34; N,11.13。實驗值：C,69.64; H,5.27; N,11.13。

實例88

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（168）

2-(4-氟-苯氧基)-N-[4-(3-羥基-氮雜環戊烷-1-基)-苄基]-尼克醯胺

熔點157-159℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 2.08(1H, d, J=7 Hz), 3.62-3.65(2H, m), 4.09-4.16(2H, m), 4.59(2H, d, J=5 Hz), 4.70-4.75(1H, m), 6.42(2H, d, J=8 Hz), 7.07-7.24(7H, m), 8.03(1H, br s), 8.16-8.18(1H, m), 8.61-8.64(1H, m); MS (m/e) 394 (M^++1)。

實例89

2-(4-氟-苯氧基)-N-(4-吡咯啶-1-基-苄基)-尼克醯胺

熔點127-128℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.93-2.03(4H, m), 3.21-3.30(4H, m), 4.59(2H, d, J=5 Hz), 6.43-6.60(2H, m), 7.06-7.24(7H, m), 8.00(1H, br s), 8.16-8.18(1H, m), 8.62-8.64(1H, m), MS (m/e) 392 (M^++1)。

實例90

2-(4-氟-苯氧基)-N-(4-六氫吡啶-1-基-苄基)-尼克醯胺

熔點118-119℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.51-1.74(6H ,m), 3.09-3.15(4H, m), 4.61(2H, d, J=5 Hz), 6.82-6.90(2H, m), 7.05-7.24(7H, m), 8.04(1H, br s), 8.17-8.18(1H, m), 8.62-8.64(1H, m); MS (m/e) 406 (M^++1)。

實例91

2-(4-氟-苯氧基)-N-(4-嗎啉-4-基-苄基)-尼克醯胺

熔點163-165℃；關於$C_{23}H_{22}N_3O_3F$之分析計值：C,67.80; H,5.44; N,10.31。實驗值：C,67.42; H,5.38; N,10.37。

實例92

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（169）

2-(4-氟-苯氧基)-N-[4-(4-氧代-六氫吡啶-1-基)-苄基]-尼克醯胺

在2：5之含水1N氫氯酸溶液：四氫呋喃的迴流混合物中，進一步處理粗產物2天，以便影響縮酮的水解；藉著使該混合物分布在EtOAc和飽和的碳酸氫鈉水溶液之間完成處理，將有機層脫水($MgSO_4$)並蒸發。熔點138-139℃；關於$C_{24}H_{22}N_3O_3F$之分析計算值：C,68.72; H,5.29; N,10.02。實驗值：C,68.60; H,5.22; N,10.01。

實例93

2-(4-氟-苯氧基)-N-{4-[(2-羥基-2-甲基-丙基)-甲基-胺基]-苄基}-尼克醯胺

^{1}H NMR (DMSO-d^6) d 1.04(6H, s), 2.98(3H, s), 3.32(2H, s), 4.01(2H, d, J=6 Hz), 7.01-7.11(2H, m), 7.06-7.25(7H, m), 8.07-8.16(2H, m), 8.85(1H, t, J=6 Hz); MS (m/e) 424 (M^++1)。

實例94

2-(4-氟-苯氧基)-N-[4-(2-甲基-[1,3]二氧戊環-2-基)-苄基]-尼克醯胺

熔點78-80℃；MS (m/e) 408 (M^+)。

實例95

N-(1,4-二噁-螺[4,5]癸-8-基甲基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點88-90℃；MS (m/e) 487 (M^++1)。

實例96

N-(4,5-二氯-噻吩-2-基甲基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（170）

熔點127-129℃；關於$C_{17}H_{11}N_2O_2FSCl_2$之分析計算值：C,51.40; H,2.79; N,7.05。實驗值：C,51.65; H,3.01; N,6.93。

實例97

N-(3,5-二氯-噻吩-2-基甲基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點132-134℃；MS (m/e) 397 (M^+)。

實例98

2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-N-環丙甲基-尼克醯胺

將(1-(3-二甲胺基)-丙基)-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.164克，0.96毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(3毫升)中之2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-尼克酸(0.200克，0.88毫莫耳)、胺甲基環丙烷氫氯化物(0.094克，0.88毫莫耳)、三乙胺(0.089克，0.88毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.119克，0.88毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。將該混合物倒入100毫升的水中，並以醋酸乙酯萃取。以1 N NaOH、水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以2.5%甲醇/二氯甲烷洗脫。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.163克)。熔點105-107℃；關於$C_{15}H_{14}N_3O_2Cl$之分析計算值：C,59.31; H,4.65; N,13.83。實驗值：C,59.41; H,4.68; N,13.44。

實例99

2-(3-氰基-4-氟-苯氧基)-N-[2-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

根據類似在實例318中所使用的那些方法，從2-(3-氰基-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（171）

4-氟-苯氧基)-尼克酸和2-(4-胺甲基-3-氟-苯基)-丙-2-醇來製備之。

熔點157-159℃；MS (m/e) 422 (M^++1)。

實例100

2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-尼克酸苄酯

在15毫升的燒瓶中，裝入2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺(0.056克，0.22毫莫耳)、苯甲醇(0.052克，0.44毫莫耳)、4-DMAP(約3毫升)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.048克，0.25毫莫耳)、二乙醚(4毫升)和吡啶(1毫升)，並在室溫下攪拌。在1小時之後，在減低的壓力下濃縮該混合物，並在矽膠上藉著管柱層析法純化，以9/1醋酸乙酯/己烷洗脫，得到0.060克無色油狀的標題化合物。關於$C_{18}H_{13}ClN_2O_3$之分析計算值：MS m/z [M^+] 341; ^{1}H NMR (CD_3OD) d 4.58(s, 2H), 7.45(m, 7H), 7.71(s, 1H), 8.28(m, 2H), 8.38(m, 2H)。

根據實例100之程序來製備實例101-102的化合物，以相對應的醇來取代苯甲醇。反應的期間爲1到6小時之間。

實例101

2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-尼克酸4-氟-苄基酯

關於$C_{18}H_{12}N_2O_3ClF$之分析計算值：MS m/z [M+] 359; ^{1}H NMR (CD_3OD) d 4.56(s, 2H), 7.88(m, 2H), 7.29(m, 2H), 7.47(m, 2H), 7.72(s, 1H), 8.37(m, 3H)。

實例102

2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-尼克酸3,5-二氟-苄基酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（172）

關於$C_{18}H_{11}N_2O_3ClF_2$之分析計算值：MS m/z [M+] 377; ^1H NMR (CD_3OD) d 4.59(s, 2H), 6.77(m, 2H), 6.85(m, 3H), 7.07 (m, 1H), 7.30(m, 1H), 8.35(m, 2H)。

實例103

2-(4-氟-苯氧基)-N-(4-羥基-苄基)-尼克醯胺

在2分鐘內，將在二氯甲烷中之1M三溴化硼(1.7毫升，1.7毫莫耳)加至在-78℃下，在無水二氯甲烷中之2-(4-氟-苯氧基)-N-(4-甲氧基-苄基)-尼克醯胺(0.200克，0.568毫莫耳)的溶液中。容許將所得的淤漿加溫至室溫過夜。以水(5毫升)使該反應中止，並以醋酸乙酯稀釋。過濾有機物，以水和鹽水沖洗，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮成油，在矽膠上藉著層析法純化，以60%醋酸乙酯/己烷洗脫。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的晶體(0.058克)熔點185-187℃；關於$C_{19}H_{15}N_2O_3F$之分析計算值：C,67.54; H,4.47; N,8.28。實驗值：C,67.24; H,4.45; N,8.28。

根據實例103之程序來製備實例104的化合物，以相對應的醚來取代2-(4-氟-苯氧基)-N-(4-甲氧基-苄基)-尼克醯胺。反應的期間爲1到24小時之間。

實例104

N-(4-羥基-苄基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點156-158℃；關於$C_{18}H_{15}N_3O_3$之分析計算值：C,67.28; H,4.70; H,13.08。實驗值：C,66.86; H,4.57; N,12.89。

實例105

2-(3-硝基-苯氧基)-N-[4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苄基]-尼

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（173）

克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基)-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.192克，1.00毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(4毫升)中之2-(3-硝基-苯氧基)-尼克酸(0.200克，0.77毫莫耳)、4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苄胺(0.173克，0.85毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.125克，0.92毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。以50毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以1 N NaOH、水和鹽水沖洗混合的有機物，並濃縮得到黃色的固體，在矽膠上藉著層析法純化，以35%甲醇/二氯甲烷洗脫。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.340克)。熔點90-92℃；關於$C_{21}H_{16}N_3O_5F_3$之分析計算值：C,56.38; H,3.60; N,9.39。實驗值：C,56.35; H,3.60; N,9.47。

根據實例105之程序來製備實例106-109的化合物，以相對應的胺來取代4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苄胺。反應的期間爲1到24小時之間。

實例106

2-(3-硝基-苯氧基)-N-(2-氧代-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基甲基)-尼克醯胺

熔點190-192℃；關於$C_{21}H_{16}N_4O_5$之分析計算值：C,62.17; H,3.99; N,13.85。實驗值：C,62.24; H,4.12; N,13.73。

實例107

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3-硝基-苯氧基)-尼克醯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（174）

熔點43-45℃；關於$C_{22}H_{21}N_2O_5$之分析計算值：C,64.86; H,5.20; N,10.31。實驗值：C,64.14; H,5.19; N,10.23。

實例108

N-(4-羥基-3,5-二甲基-苄基)-2-(3-硝基-苯氧基)-尼克醯胺

熔點128-130℃；關於$C_{21}H_{19}N_3O_5$之分析計算值：C,64.12; H,4.87; N,10.68。實驗值：C,63.86; H,4.71; N,10.90。

實例109

N-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-2-(3-硝基-苯氧基)-尼克醯胺

熔點115-117℃；關於$C_{17}H_{12}N_3O_4SCl$之分析計算值：C,52.44; H,3.11; N,10.80。實驗值：C,52.35; H,3.06; N,10.78。

實例110

N-(2-氯-苄基)-2-(3-氰基-苯氧基)-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.046克，0.87毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(5毫升)中之2-(3-氰基-苯氧基)-尼克酸(0.085克，0.35毫莫耳)、2-氯-苄胺(0.055克，0.38毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.057克，0.42毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。以50毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以1 N NaOH、水和鹽水沖洗混合的有機物，過濾並濃縮得到白色的固體，在矽膠上藉著層析法純化。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.067克)。熔點135-137℃；關於$C_{20}H_{14}N_3O_2Cl$之分析計算值：C,66.03; H,3.88; N,11.55。實驗值：C,65.40; H,3.89; N,11.50。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（175）

根據實例110之程序來製備實例111-117的化合物，以相對應的胺來取代2-氯-苄胺。反應的期間爲1到24小時之間。

實例111

N-(5-氯-嘧吩-2-基甲基)-2-(3-氰基-苯氧基)-尼克醯胺

熔點145-147℃；關於$C_{18}H_{12}N_3O_2ClS$之分析計算值：C,58.46; H,3.27; H,11.36。實驗值：C,58.43; H,3.06; N,11.30。

實例112

2-(3-氰基-苯氧基)-N-(2-氧代-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基甲基)-尼克醯胺

熔點197-199℃；關於$C_{22}H_{16}N_4O_3$之分析計算值：C,68.74; H,4.20; N,14.58。實驗值：C,67.71; H,4.09; N,14.50。

實例113

2-(3-氰基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

熔點97-99℃；關於$C_{23}H_{21}N_3O_3$之分析計算值：C,70.30; H,5.46; N,10.85。實驗值：C,70.43; H,5.39; N,10.75。

實例114

N-[3-氯-5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-嘧吩-2-基甲基]-2-(3-氰基-苯氧基)-尼克醯胺

熔點71-73℃；關於$C_{21}H_{18}N_3O_3SCl$之分析計算值：C,58.95; H,4.24; N,9.82。實驗值：C,58.97; H,4.19; N,9.67。

實例115

2-(3-氰基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-環丁基)-苄基]-尼

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（176）

克醯胺

熔點161-163℃；關於$C_{26}H_{21}N_3O_3$之分析計算值：C,72.17; H,5.03; N,10.52。實驗值：C,72.23; H,5.13; N,10.46。

實例116

N-[2-氯-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3-氰基-苯氧基)-尼克醯胺

熔點121-123℃；關於$C_{23}H_{20}N_3O_3Cl$之分析計算值：C,65.48; H,4.78; N,9.96。實驗值：C,65.35; H,4.89; N,9.83。

實例117

2-(3-氰基-苯氧基)-N-(1-環己基-3-乙基-1H-吲哚-5-基甲基)-尼克醯胺

熔點56-58℃；^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 1.20-2.10(m, 13H), 2.95(q, J=7.68 Hz, 2H), 4.30(m, 1H), 4.80(d, J=5.81 Hz, 2H), 6.05(m, 1H), 7.10-7.70(m, 8H), 8.0(bs, 1H), 8.20(m, 1H), 8.70(m, 1H)。

實例118

N-(2-氯-苄基)-2-(3-二甲胺基-苯氧基)-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.193克，1.00毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(4毫升)中之2-(3-二甲胺基-苯氧基)-尼克酸(0.200克，0.775毫莫耳)、2-氯-苄胺(0.120克，0.85毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.126克，0.93毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。以50毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以1N NaOH、水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（177）

水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化。使該產物溶解於二乙醚中，並利用氫氯酸(氣體)將鹽類沉澱下來，將其過濾並溶解於二氯甲烷中，再濃縮成固體(0.075克)。熔點85-87℃；關於$C_{21}H_{20}N_3O_2Cl \cdot HCl$之分析計算值：C,60.30; H,5.06; N,10.04。實驗值：C,60.58; H,5.60; N,9.28。

實例119

N-(2-氯-苄基)-2-(4-氰基-苯氧基)-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.134克，0.70毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(4毫升)中之2-(4-氰基-苯氧基)-尼克酸(0.130克，0.54毫莫耳)、2-氯-苄胺(0.083克，0.59毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.088克，0.65毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。以50毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以1N NaOH、水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以50/50醋酸乙酯/己烷洗脫。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.139克)。熔點112-114℃；關於$C_{20}H_{14}N_3O_2Cl$之分析計算值：C,66.03; H,3.88; N,11.55。實驗值：C,65.90; H,3.92; N,11.67。

根據實例119之程序來製備實例120的化合物，以相對應的胺來取代2-氯-苄胺。反應的期間爲1到24小時之間。

實例120

2-(4-氰基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（178）

基]-尼克醯胺

熔點137-139℃；關於$C_{23}H_{21}N_3O_3$之分析計算值：C,71.30; H,5.46; N,10.85。實驗值：C,70.95; H,5.69; N,10.96。

實例121

N-(4-胺基-苄基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

將10%鈀碳(0.160克)加至在醋酸乙酯中2-(4-氟-苯氧基)-N-(4-硝基-苄基)-尼克醯胺(0.800克，2.17毫莫耳)的脫氣溶液中。在40磅/平方英吋的氫氣下振盪30分鐘。藉著過濾移除催化劑，並濃縮該溶液，得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以4%甲醇/二氯甲烷洗脫。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到固體(0.562克)。^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 3.64(s, 2H), 4.58(d, J=5.60 Hz, 2H), 6.64(d, J=8.30 Hz, 2H), 7.05(m, 7H), 8.02(s, 廣泛的, 1H), 8.20(m, 1H), 8.62(d, 1H)。

實例123

N-烯丙基-2-(3-氟-苯氧基)-尼克醯胺

將氫氧化鉀粉末(0.074克，1.32毫莫耳)加至在二甲亞碸(2毫升)中之2-(3-氟-苯氧基)-尼克醯胺(0.084克，0.34毫莫耳)經過攪拌的溶液中，接著加入烯丙基溴(0.082克，0.68毫莫耳)。在1小時之後，將該混合物倒入水中，並以二氯甲烷萃取。以鹽水沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮後得到澄清的泡沫(0.011克)。^{1}H NMR (400mhz, CD_3OD) d 4.37(q, J=7.26 Hz, 1H), 4.82(d, J=5.60 Hz, 1H), 5.26(d, J=10.58 Hz, 1H), 5.40(d, J=17.0 Hz, 1H),

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（179）

6.05(m, 1H), 7.03(m, 1H), 7.13(m, 1H), 7.21(m, 2H), 7.38(t, J=8.1 Hz, 1H), 8.30(m, 2H)。

實例124

N-(4-乙醯胺基-苄基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

將在二氯甲烷中之N-(4-胺基-苄基)-2-(4-氟-苯氧基)尼克醯胺(0.105克，0.31毫莫耳)和三乙胺(0.047克，0.46毫莫耳)的溶液冷卻至0℃，並加入乙醯氯(0.029克，0.37毫莫耳)。攪拌該混合物10分鐘，然後容許加溫至室溫30分鐘。以水稀釋該混合物，並以二氯甲烷萃取。以鹽水沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮後得到固體。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.082克)。熔點128-130℃；關於$C_{21}H_{18}N_3O_3F$之分析計算值：C,66.48; H,4.78; N,11.08。實驗值：C,66.14; H,4.47; N,11.08。

實例125

2-(3-乙醯胺基-苯氧基)-N-(2-氯-苄基)-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.367克，1.91毫莫耳)加至在無二甲基甲醯胺(10毫升)中之2-(3-乙醯胺基-苯氧基)-尼克酸(0.400克，1.47毫莫耳)、2-氯-苄胺(0.228克，1.62毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.238克，1.76毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。以水稀釋該混合物，以醋酸乙酯萃取，並濃縮後得到產物，在矽膠上藉著層析法純化，以3%甲醇/二氯甲烷洗脫。使其再結晶，得到固體(0.351克)。熔點177-179℃；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（180）

關於$C_{21}H_{18}N_3O_3Cl$之分析計算值：C,63.72; H,4.58; N,10.62。實驗值：C,63.47; H,4.55; N,10.56。

根據實例125之程序來製備實例126的化合物，以相對應的胺來取代2-氯-苄胺。反應的期間爲1到24小時之間。

實例126

2-(3-乙醯胺基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

熔點155-157℃；關於$C_{24}H_{25}N_3O_4$之分析計算值：C,68.72; H,6.01; N,10.02。實驗值：C,67.98; H,6.04; N,9.92。

實例127

(R)-2-(3-氯-苯氧基)-N-(2-羥基-1-苯基-乙基)-尼克醯胺

將在亞硫醯氯(10毫升)中之2-(3-氯-苯氧基)-尼克酸(0.25克，1.0毫莫耳)的溶液加熱至迴流。在1小時之後將該混合物冷卻至室溫，並在減低的壓力下濃縮。將所得的殘餘物溶解於四氫呋喃(5毫升)中，並在0℃下逐滴加至在吡啶(5毫升)中之(S)-2-羥基-1-苯基乙胺(0.14克，1.0毫莫耳)的溶液中。在30分鐘之後，將該混合物加溫至室溫。在1小時之後將該混合物倒入1N氫氯酸中，並以醋酸乙酯萃取。以1N氫氯酸沖洗，接著以鹽水沖洗，並覆以Na_2SO_4脫水。在減低的壓力下濃縮，得到黃色的油。在矽膠上藉著層析法純化，並以1：1醋酸乙酯/己烷洗脫，得到無色的油。關於$C_{20}H_{17}N_2O_3Cl$之分析計算值：C,65.13; H,4.65; N,7.60。實驗值：C,65.20; H,4.78; N,7.38; MS m/z [M+] 369; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 2.54(s, 廣泛的, 1H),

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（181）

3.95(m, 2H), 5.32(m, 1H), 7.23(m, 10H), 8.22(m, 1H), 8.58(m, 2H)。

實例128

(R)-2-(3-氯-苯氧基)-3-(4-苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基)-吡啶

攪拌在甲苯(10毫升)中之(R)-2-(3-氯-苯氧基)-N-(2-羥基-1-苯基-乙基)-尼克醯胺(0.30克，0.813毫莫耳)和磷醯氯(10毫升)的溶液10小時。將該混合物濃縮至無水，並溶解於甲醇(15毫升)和1N氫氧化鈉(5毫升)中迴流2小時。蒸發甲醇，並將該殘餘物溶解於水中，以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫水，濃縮後得到產物，在矽膠上藉著層析法純化，以1：3醋酸乙酯/己烷洗脫，得到無色的油。關於$C_{20}H_{17}N_2O_2Cl$之分析計算值：C,68.48; H,4.31; N,7.99。實驗值：C,68.58; H4.50; N,7.63; MS m/z [M+] 351；α=+24.1° c=5.6毫克/毫升在二氯甲烷中；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 4.29(dd, J=8.4, 9.5 Hz, 1H), 5.43(dd, J=8.1, 10.1 Hz, 1H), 7.22(m, 10H), 8.30(m, 2H)。

根據實例128之程序來製備實例129的化合物，以相對應的羥基尼克醯胺來取代(R)-2-(3-氯-苯氧基)-N-(2-羥基-1-苯基-乙基)-尼克醯胺。反應的期間爲1到24小時之間。

實例129

(S)-2-苯氧基-3-(4-苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基)-吡啶

關於$C_{20}H_{16}N_2O_2$之分析計算值：C,75.93; H,4.10; N,8.85。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（182）

實驗值：C,76.12; H,5.44; N,8.17; 。MS m/z [M+] 317；α =+21.3° c=8.3毫克/毫升在二氯甲烷中；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 4.30(t, J=8.3 Hz, 1H), 4.82(dd, J=8.5, 10.2 Hz, 1H), 5.43(dd, J=8.2, 10.3 Hz, 1H), 7.06(m, 1H), 7.29(m, 10H), 8.28(m, 2H)。

實例130

2,2-二甲基-丙酸4-({[2-(4-氯-苯氧基)-吡啶-3-羰基]-胺基}-甲基)-苯酯

攪拌在二氯甲烷(5毫升)中之2-(4-氟-苯氧基)-N-(4-羥基-苄基)-尼克醯胺(0.050克，0.148毫莫耳)、三甲基乙醯氯(0.019克，0.163毫莫耳)和三乙胺(0.022克，0.222毫莫耳)的溶液30分鐘。以50毫升1N的氫氧化鈉稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析純化，以40%醋酸乙酯/己烷洗脫。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到固體(0.043克)。熔點91-93℃；關於$C_{24}H_{23}N_2O_4F$之分析計算值：C,68.24; H,5.49; N,6.63。實驗值：C,66.07; H,5.24; N,6.42。

實例131

2-(4-氯-苯氧基)-N-(4-甲烷磺醯胺基-苄基)-尼克醯胺

將甲烷磺酸酐(0.100克，0.578毫莫耳)加至在二氯甲烷(5毫升)中之N-(4-胺基-苄基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺(0.150克，0.445毫莫耳)和三乙胺(0.089克，0.89毫莫耳)的溶液中，並攪拌過夜。將該混合物濃縮至無水，溶解於甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（183）

醇(10毫升)和1N氫氧化鈉(15毫升)中，並以醋酸乙酯萃取。在矽膠上藉著層析法純化產物，利用5%甲醇/二氯甲烷洗脫。再結晶後得到白色的晶體(0.043克)。熔點107-109℃；關於$C_{20}H_{18}N_3O_4SF$之分析計算值：C,57.82; H,4.37; N,10.11。實驗值：C,57.88; H,4.39; N,9.78。

實例132

(S)-2-(3-氯-苯氧基)-N-(2-羥基-1-苯基-乙基)-尼克醯胺

使在亞硫醯氯(10毫升)中之2-(3-氯-苯氧基)-尼克酸(0.500克)的溶液迴流1小時。將該混合物濃縮至無水，溶解於10毫升四氫呋喃中，並立即使用之。在0℃下，將在四氫呋喃(5毫升)中之2-(3-氯-苯氧基)-尼克醯氯(0.270克，1.0毫莫耳)的溶液，逐滴加至在無水吡啶(5毫升)中之(S)-2-苯基甘胺酸醇(glycinol)(0.140克，1.0毫莫耳)的溶液中，在0℃下攪拌30分鐘，並容許加溫至室溫過夜。在減低的壓力下濃縮該混合物。將所得的殘餘物溶解於醋酸乙酯中；以1N HCl、水和鹽水沖洗；覆以Na_2SO_4脫水；並濃縮成油，在矽膠上藉著層析純化，以1/3醋酸乙酯/己烷洗脫，得到無色的油。關於$C_{20}H_{17}N_2O_3Cl$之分析計算值：C,65.13; H,4.65; N,7.60。實驗值：C,65.16; H,4.63; N,6.95; α=-63.2° c=11.0毫克/毫升在二氯甲烷中；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 2.47(t, J=5.9 Hz, 1H), 3.96(m, 2H), 5.33 (m, 1H), 7.23(m, 9H), 8.23(m, 1H), 8.58(m, 2H)。

根據實例132之程序來製備實例133的化合物，以相對應的胺來取代(S)-2-苯基甘胺酸醇。反應的期間爲1到24小

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（184）

時之間。

實例133

2-(3-氯-苯氧基)-N-(2-羥基-2-苯基-乙基)-尼克醯胺

熔點118-119℃；關於$C_{20}H_{17}N_2O_3Cl$之分析計算值：C,65.13; H,4.65; N,7.59。實驗值：C,65.37; H,4.46; N,7.35。

實例134

(S)-2-(3-氯-苯氧基)-3-(4-苯基-4,5-二氫-㗁唑-2-基)-吡啶

攪拌在甲苯(10毫升)中之(S)-2-(3-氯-苯氧基)-N-(2-羥基-1-苯基-乙基)-尼克醯胺(0.340克，0.922毫莫耳)和磷醯氯(0.7毫升)的溶液過夜。濃縮該混合物至無水，並溶解於甲醇(10毫升)中，並加入碳酸鉀。在室溫下攪拌該混合物2小時，並迴流30分鐘。蒸發甲醇，並將殘餘物溶解於醋酸乙酯中。以水和鹽水沖洗，覆以Na_2SO_4脫水，並濃縮而得到產物，在矽膠上藉著層析法純化，以1/3醋酸乙酯/己烷洗脫，得到淡黃色的油(0.013克)；HRMS 351.0917；熔點78-80℃；關於$C_{20}H_{15}N_2O_2Cl$之分析計算值：C,57.37; H,3.74; N,7.42。實驗值：C,57.31; H,3.80; N,7.39。

實例135

2-(3-氯-苯氧基)-3-(5-苯基-4,5-二氫-㗁唑-2-基)-吡啶

攪拌在甲苯(10毫升)中之2-(3-氯-苯氧基)-N-(2-羥基-2-苯基-乙基)-尼克醯胺(0.320克，0.868毫莫耳)和磷醯氯(0.7毫升)的溶液過夜。濃縮該混合物至無水，並溶解於甲醇(10毫升)中，並加入碳酸鉀。在室溫下攪拌該混合物2小

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（185）

時，並迴流30分鐘。蒸發甲醇，並將殘餘物溶解於醋酸乙酯中。以水和鹽水沖洗，覆以Na_2SO_4脫水，並濃縮而得到產物，在矽膠上藉著層析純化，以1/3醋酸乙酯/己烷洗脫，得到淡黃色的油(0.102克)；HRMS 351.0897；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 4.06(dd, J=8.1, 15.0 Hz, 1H), 4.56(dd, J=10.3, 15.0 Hz, 1H), 5.66(dd, J=8.0, 10.3 Hz, 1H), 7.24(m, 10H), 8.8.27(m, 2H)。

實例136

2-(2-氯-苯基)-N-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-乙醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.335克，1.74毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(10毫升)中之2-氯-苯甲酸(0.228克，1.34毫莫耳)、2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基胺(0.300克，1.47毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.217克，1.61毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。以50毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以1N NaOH、水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到固體(0.230克)。熔點73-75℃；關於$C_{19}H_{14}N_2O_2ClF$之分析計算值：C,63.96; H,3.95; N,7.85。實驗值：C,63.64; H,3.85; N,8.41。

根據實例136之程序來製備實例137的化合物，以相對應的羧酸來取代2-氯苯甲酸。反應的期間爲1到24小時之間。

實例137

2-(4-乙醯基-苯基)-N-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-乙

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（187）

在Chiral Cel AS管柱上分離N-[1-(5-氯-噻吩-2-基)-乙基]-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺(0.750克)，以95%己烷/異丙醇洗脫。

熔點78-80℃；關於$C_{18}H_{14}N_2O_2ClSF$之分析計算值：C,57.37; H,3.74; N,7.42。實驗值：C,57.32; H,3.68; N,7.42。α_D=-53.9°(C=0.2，氯仿)。

根據實例140之程序來製備實例141的化合物。

實例141

(+)-N-[1-(5-氯-噻吩-2-基)-乙基]-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點78-80℃；關於$C_{18}H_{14}N_2O_2ClSF$之分析計算值：C,57.35; H,3.74; N,7.42。實驗值：C,57.31; H,3.80; N,7.39。α=+52.8°(C=0.3，氯仿)。

實例142

順-2-(3-氯-苯氧基)-3-(4-苯基-[1,3]二氧戊環-2-基)-吡啶

使在甲苯(10毫升)中之2-(3-氯-苯氧基)-吡啶-3-醛(0.182克，0.8毫莫耳)、(S)-1-苯基-乙烷-1,2-二醇(0.110克，0.8毫莫耳)和pTSA(0.005克)的溶液迴流48小時。濃縮該混合物，並在矽膠上藉著層析法純化，以4/1之己烷/二乙醚洗脫，得到無色的油。關於$C_{20}H_{16}NO_3Cl$之分析計算值：C,67.90; H,4.56; N,3.96。實驗值：C,68.57; H,5.16; N,3.52；α=+49.5°；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 3.97(dd, J=7.0, 7.8 Hz, 1H), 4.41(dd, J=7.1, 7.7 Hz, 1H), 5.24(t, J=7.0 Hz, 1H),

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（188）

6.36(s, 1H), 7.25(m, 10H), 8.09(m, 1H), 8.19(m, 1H)。

根據實例142之程序來製備實例143的化合物，以相對應的二元醇來取代(S)-1-苯基-乙烷-1,2-二醇。反應的期間爲1到48小時之間。

實例143

反-2-(3-氯-苯氧基)-3-(4-苯基-[1,3]二氧戊環-2-基)-吡啶

關於$C_{20}H_{16}NO_3Cl$之分析計算值：HRMS 354.0894；α=+40.5°；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 3.91(t, J=8.1 Hz, 1H), 4.57(dd, J=6.2, 8.3 Hz, 1H), 5.27(t, J=7.0 Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 7.25(m, 10H), 8.05(m, 1H), 8.17(m, 1H)。

實例144

2-(3-胺基-苯氧基)-N-(2-氯-苄基)-尼克醯胺

將10% PtO_2 (0.050克)加至在甲醇(15毫升)和四氫呋喃(20毫升)中之2-(3-硝基-苯氧基)-N-(2-氯-苄基)-尼克醯胺(0.530克，1.38毫莫耳)的溶液中。在35磅/平方英吋的氫氣下攪拌1小時40分鐘。藉著過濾移除催化劑，並濃縮該溶液而得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以2.5%甲醇/二氯甲烷洗脫。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到晶體(0.327克)。熔點101-103℃；關於$C_{19}H_{16}N_3O_2Cl$之分析計算值：C,64.5; H,4.56; N,11.88。實驗值：C,64.15; H, 4.07; N, 11.80。

實例145

(-)-N-[1-(5-氯-噻吩-2-基)-乙基]-2-(吡啶-3-基氧基)-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（189）

尼克醯胺

在Chiral Cel AS管柱上分離N-[1-(5-氯-噻吩-2-基)-乙基]-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺(0.776克)，以9/1庚烷/異丙醇洗脫，得到油狀的產物。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.217克)。熔點82-84℃；α=-51.5°(c=0.2，$CHCl_3$)。

根據實例145之程序來製備實例146的化合物。

實例146

(+)-N-[1-(5-氯-噻吩-2-基)-乙基]-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點83-85℃；α=+49.8°(c=0.3，$CHCl_3$)。

實例147

(-)-2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-N-[1-(5-氯-噻吩-2-基)-乙基]-尼克醯胺

在Chiral Cel AS管柱上分離2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-N-[1-(5-氯-噻吩-2-基)-乙基]-尼克醯胺(0.800克)，以90/9.9/0.1的庚烷/異丙醇/二乙醚洗脫，得到固體。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到固體(0.393克)。熔點133-135℃；α=-48.8°(c=0.2)。

根據實例147之程序來製備實例148的化合物。

實例148

(+)-2-(5-氯-吡啶-3-基氧基)-N-[1-(5-氯-噻吩-2-基)-乙基]-尼克醯胺

熔點133-135℃；α=+40.6°(c=0.2)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（190）

實例149

(R)-N-(2-羥基-1-苯基-乙基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

將在亞硫醯氯(10毫升)中之2-(吡啶-3-基氧基)-尼克酸(0.250克，1.2毫莫耳)的溶液加熱至迴流。在1小時之後，將該反應混合物冷卻至室溫，並在減低的壓力下濃縮。將所得的殘餘物懸浮於四氫呋喃(10毫升)中，並在0℃下逐滴加至在吡啶(5毫升)中之(R)-2-羥基-1-苯基乙胺(0.160克，1.2毫莫耳)的溶液中。在30分鐘之後，將該混合物加溫至室溫，在室溫下攪拌1小時，並濃縮以移除吡啶。在矽膠上藉著層析法純化粗產物，以醋酸乙酯洗脫，得到黃色的油。HRMS 336.1324；α=+63.9° 12.3毫克/毫升在二氯甲烷中。^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 2.76(bs, 1H), 3.95-4.02 (m, 2H), 5.31-5.36(m, 1H), 7.16-7.40(m, 1H), 8.19(dd, J=2.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.48-8.61(m, 4H)。

實例150

(R)-3-(4-苯基-4,5-二氫-㗁唑-2-基)-2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶

攪拌在甲苯(10毫升)中之(R)-N-(2-羥基-2-苯基-乙基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺(0.050克，0.16毫莫耳)和磷醯氯(150微升，1.6毫莫耳)的溶液過夜。將該混合物濃縮至無水，並溶解於甲醇(10毫升)中，再加入碳酸鉀(250毫升)。在室溫下攪拌該混合物24小時。蒸發甲醇，並將殘餘物溶解於醋酸乙酯中。以水和鹽水沖洗，覆以Na_2SO_4脫水，並濃縮後得到產物，在矽膠上藉著層析法純化，以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（191）

1/1醋酸乙酯/己烷洗脫，得到無色的油(0.020克)。HRMS 318.1227；α=+21.2°，9.5毫克/毫升在二氯甲烷中。^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 4.31(t, J=8.3 Hz, 1H), 4.83(dd, J=8.3 Hz, 10.2 Hz, 1H), 5.46(dd, J=8.1 Hz, 10.2 Hz, 1H), 7.07-7.20(m, 1H), 7.27-7.43(m, 6H), 7.53-7.57(m, 1H), 8.22-8.53(m, 4H)。

根據實例150之程序來製備實例151的化合物，以相對應的羥基尼克醯胺來取代(R)-N-(2-羥基-2-苯基-乙基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺。反應的期間爲1到24小時之間。

實例151

(S)-3-(4-苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基)-2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶

HRMS 318.1267；α=-19.2°，11.2毫克/毫升在二氯甲烷中；^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 4.31(t, J=8.3 Hz, 1H), 4.83(dd, J=10.2 Hz, 8.3, 1H), 5.46(dd, J=10.2 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.09-7.57(m, 7H), 7.54-7.57(m, 1H), 8.23(dd, J=4.8 Hz, 1.9 Hz, 1H), 8.32-8.53(m, 3H)。

實例152

(S)-N-(2-羥基-1-苯基-乙基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

使在亞硫醯氯(10毫升)中之2-(吡啶-3-基氧基)-尼克酸(0.500克)的溶液迴流1小時。將該混合物濃縮至無水，溶解於10毫升四氫呋喃中，並立即使用。在0℃下，將在四氫呋喃(5毫升)和吡啶(5毫升)中之2-(3-吡啶-3-基氧基)-尼克醯氯(0.325克，1.4毫莫耳)的溶液，加至在無水吡啶(5毫升)中之(S)-2-苯基甘胺酸醇(0.190克，1.4毫莫耳)的

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明（192）

溶液中，在0℃下攪拌30分鐘，並容許加溫至室溫過夜。在減低的壓力下濃縮該混合物，並濃縮成粗產物，在矽膠上藉著層析法純化，以1：1之醋酸乙酯/己烷洗脫，得到無色的油。HRMS 336.1358；α=-69.2° c=6.2毫克/毫升在二氯甲烷中；^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 2.77(bs, 1H), 3.98-4.08(m, 2H), 5.31-5.36(m, 1H), 7.14-7.40(m, 7H), 7.57-7.60 (m, 1H), 8.19(dd, J=1.9 Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.44-8.61(m, 4H)。

根據實例152之程序來製備實例153-156的化合物，以相對應的胺來取代(S)-2-苯基甘胺酸醇。反應的期間爲1到24小時之間。

實例153

(R)-N-(1-羥甲基-2-甲基-丙基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

HRMS 302.15050；α=+6.1°，8.7毫克/毫升在二氯甲烷中。^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 1.00(dd, J=14.9 Hz, 6.8 Hz, 6H), 1.98-2.07(m, 1H), 2.99(bs, 1H), 3.73-3.83(m, 2H), 4.01-4.11(m, 1H), 7.18-7.24(m, 1H), 7.38-7.42(m, 1H), 7.55-7.68 (m, 1H), 7.98(d, J=6.6 Hz, 1H), 8.18(dd, J=4.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 8.52-8.62(m, 3H)。

實例154

(S)-N-(1-羥甲基-2-甲基-丙基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

HRMS 302.1475；α=-6.3°，10.4毫克/毫升在二氯甲烷中。^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 1.00(dd, J=14.9 Hz, 6.8 Hz, 6H), 2.00-2.07(m, 1H), 3.09(bs, 1H), 3.75-3.78(m, 2H), 4.01-4.07(m, 1H), 7.18-7.25(m, 1H), 7.38-7.41(m, 1H), 7.54-7.57

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（193）

(m, 1H), 7.98(d, J=6.8 Hz, 1H), 8.17-8.19(m, 1H), 8.48-8.53 (m, 2H), 8.59-8.61(m, 1H)。

實例155

(S)-N-(1-羥甲基-2-甲基-丁基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

HRMS 316.1661；α=-10.8°，10.0毫克/毫升在二氯甲烷中。^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 0.91(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.99 (d, J=8.8 Hz, 3H), 1.15-1.27(m, 1H), 1.53-1.60(m, 1H), 1.74-1.84 (m, 1H), 2.78(bs, 1H), 3.74-3.87(m, 2H), 4.08-4.14(m, 1H), 7.19-7.24(m, 2H), 7.41(dd, J=8.1 Hz, 4.57 Hz, 1H), 7.55-7.58(m, 1H), 8.00(d, J=7.3 Hz, 1H), 8.19(dd, J=4.8 Hz, 1.9 Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.60-8.63(m, 1H)。

實例156

N-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

HRMS 288.1376; ^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 1.41(s, 6H), 3.70(d, J=5.6 Hz, 2H), 4.54(bs, 1H), 7.19(dd, J=6.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.39-7.42(m, 1H), 7.55-7.58(m, 1H), 7.94(bs, 1H), 8.18(dd, J=4.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 8.53-8.59(m, 3H)。

實例157

N-(2-氯-苄基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.054克，0.281毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(5毫升)中之2-(1H-吲哚-4-基氧基)-尼克醯胺(0.055克，0.216毫莫耳)、2-氯苄胺(0.034克，0.238毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.035克，0.259毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明（194）

拌過夜。以100毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以1N NaOH、水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮而得到油，在矽膠上藉著層析法純化。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到粉紅色/白色的固體(0.053克)。熔點185-187℃；關於$C_{21}H_{16}N_3O_2Cl$之分析計算值：C,66.76; H,4.27; N,11.12。實驗值：C,66.42; H,4.14; N,10.95。

根據實例157之程序來製備實例158的化合物，以相對應的胺來取代2-氯苄胺。反應的期間爲1到24小時之間。

實例158

N-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-尼克醯胺

熔點157-159℃；關於$C_{19}H_{14}N_3O_2ClS$之分析計算值：C,59.45; H,3.68; N,10.9。實驗值：C,59.38; H,3.94; N,10.95。

實例159

N-(5-乙醯基-噻吩-2-基甲基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

在室溫下攪拌在2N氫氯酸(20毫升)和二氯甲烷(20毫升)中之N-5-(2-甲基-[1,3]二氧戊環-2-基)-噻吩-2-基甲基]-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺(0.680克)的溶液過夜。以氯仿萃取該混合物，以水沖洗，覆以MgSO4脫水，過濾並濃縮後得到固體，將其與二乙醚一起研製，得到白色的固體(0.480克)。熔點201-203℃；關於$C_{18}H_{15}N_3O_3S$之分析計算值：C,61.18; H,4.28; N,11.89。實驗值：C,60.09; H,4.25; N,11.61。

實例160

N-[5-(1-羥基-乙基)-噻吩-2-基甲基]-2-(吡啶-3-基氧基)-

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明（195）

尼克醯胺

在室溫下將硼氫化鈉(0.035克，0.93毫莫耳)加至在二氯甲烷(25毫升)和四氫呋喃(25毫升)中之N-(5-乙醯基-噻吩-2-基甲基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺(0.300克，0.85毫莫耳)經過攪拌的懸浮液中，並攪拌2小時。以飽和的NH_4Cl(約1毫升)使該混合物中止，該在減低的壓力下濃縮成大約15毫升。將該混合物倒入水中，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以5%甲醇/二氯甲烷洗脫。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.207克)。熔點92-94℃；關於$C_{18}H_{17}N_3O_3S$之分析計算值：C,60.83; H,4.82; N,11.82。實驗值：C,60.68; H,4.77; N,11.89。

實例161

3-(5-苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基)-2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶

攪拌在甲苯(5毫升)中之N-(2-羥基-2-苯基-乙基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺(0.450克，1.3毫莫耳)和磷醯氯(1.25毫升，13毫莫耳)的溶液過夜。濃縮該混合物至無水，並溶解於甲醇(5毫升)中，加入碳酸鉀(0.500克)，在室溫下攪拌該混合物過夜。將該混合物倒入水中，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫水，並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以醋酸乙酯洗脫，得到無色的油(0.042克)。HRMS 318.1269；^1H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 4.09(dd, J=15.1 Hz, 8.1 Hz, 6H),

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（196）

4.57(dd, J=15.1 Hz, 10.3 Hz, 1H), 5.67(dd, J=10.2 Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.09-7.13(m, 1H), 7.32-7.39(m, 6H), 7.54-7.57(m, 1H), 8.20-8.22(m, 1H), 8.29-8.31(m, 1H), 8.46 (dd, J=4.6 Hz, 1.0 Hz, 1H), 8.61-8.64(m, 1H)。

實例162

(S)3-(4-異丙基-4,5-二氫-㗁唑-2-基)-2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶

攪拌在甲苯(5毫升)中之N-(1-羥基-2-甲基-丙基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺(0.090克，0.299毫莫耳)和磷醯氯(1.0毫升)的溶液過夜。濃縮該混合物至無水，並溶解於甲醇(5毫升)中，加入碳酸鉀(0.250克)。在室溫下攪拌該混合物過夜。將該混合物倒入水中，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機物，並將其濃縮後得到產物，在矽膠上藉著層析法純化，以醋酸乙酯洗脫，得到無色的油(0.053克)。MS m/e [M+] 284; α=+47.1°，5.5毫克/毫升在二氯甲烷中 ^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 0.98(dd, J=32.8 Hz, 6.6 Hz, 6H), 1.78-1.89(m, 1H), 4.12-4.19(m, 2H), 4.39-4.46(m, 1H), 7.07-7.10(m, 1H), 7.31-7.34(m, 1H), 7.51-7.54(m, 1H), 8.18-8.22(m, 2H), 8.44-8.50(m, 2H)。

根據實例162之程序來製備實例163的化合物，以相對應的羥基尼克醯胺來取代N-(1-羥基-2-甲基-丙基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺。反應的期間爲1到24小時之間。

實例163

(R)-3-(4-異丙基-4,5-二氫-㗁唑-2-基)-2-(吡啶-3-基氧基)-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（197）

吡啶

HRMS 284.13915；α=-52.7°，10.0毫克/毫升在二氯甲烷中。^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 0.98(dd, J=32.8 Hz, 6.6 Hz, 6H), 1.86-1.92(m, 1H), 4.12-4.19(m, 2H), 4.39-4.45(m, 1H), 7.08(dd, J=7.5 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.31-7.34(m, 1H), 7.51-7.5(m, 1H), 8.18-8.22(m, 2H), 8.44(dd, J=4.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.50(d, J=2.7 Hz, 1H)。

實例164

(R)-3-(4-第二-丁基-4,5-二氫-噁唑-2-基)-2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶

攪拌在甲苯(5毫升)中之N-(1-羥甲基-2-甲基-丁基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺(0.120克，0.400毫莫耳)和磷醯氯(400微升，4.0毫莫耳)的溶液過夜。濃縮該混合物至無水，並溶解於甲醇(5毫升)中，加入碳酸鉀(0.250克)。濃縮該混合物，得到粗產物，在矽膠上藉著層析法純化，以醋酸乙酯洗脫，得到無色的油(0.060克)。關於$C_{17}H_{19}N_3O_2$之分析計算值：C,68.67; H,6.44; N,14.13。實驗值：C,68.28; H,6.82; N,13.33。HRMS 298.1530；α=-42.9°，11.2毫克/毫升在二氯甲烷中^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 0.95(t, J=7.3 Hz, 3H), 1.19-1.30(m, 1H), 1.54-1.62(m, 1H), 1.71-1.77(m, 1H), 4.14-4.18(m, 1H), 4.25-4.31(m, 1H), 4.40(dd, J=9.8 Hz, 7.1 Hz, 1H), 7.08(dd, J=7.5 Hz, 5.0 Hz, 1H), 7.31-7.35(m, 1H), 7.51-7.54(m, 1H), 8.18-8.22(m, 2H), 8.44-8.50(m, 2H)。

實例165

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（200）

順式和反式異構物的混合物；關於$C_{19}H_{15}N_2O_2Cl$之分析計算值：C,64.32; H,4.26; N,7.90。實驗值：C,64.31; H,4.42; N,7.72。α=-61.1° 10.2毫克/毫升在二氯甲烷中；^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 3.82(dd, J=8.2 Hz, 7.3 Hz, 1/2 H), 3.95(dd, J=7.2 Hz, 6.2 Hz, 1/2 H), 4.58(dd, J=8.0 Hz, 7.3 Hz, 1/2 H), 4.80(dd, J=8.5 Hz, 6.4 Hz, 1/2 H), 5.58-5.62(m, 1H), 6.39(s, 1/2 H), 6.53(s, 1/2 H), 7.10-7.15(m, 1H), 7.24-7.38(m, 4H), 7.55-7.68(m, 2H), 8.06-8.18(m, 2H), 8.45-8.55(m, 2H)。

實例170

2-[2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-3-喔-1-氮雜-螺[4,4]壬-1-烯

攪拌在甲苯(5毫升)中之N-(1-羥甲基-環戊基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺(0.045克，0.144毫莫耳)和磷醯氯的溶液過夜。濃縮該混合物至無水，並溶解於甲醇(5毫升)中，加入碳酸鉀。濃縮該混合物，得到粗產物，在矽膠上藉著層析法純化，以醋酸乙酯洗脫，得到黃色的油(0.021克)。HRMS 296.1417；^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 1.65-1.74(m, 4H), 1.86-1.91(m, 2H), 1.96-2.03(m, 2H), 4.25(s, 2H), 7.08(dd, J=7.5 Hz, 5.0 Hz, 1H), 7.32(dd, J=8.3 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.51-7.54(m, 1H), 8.15-8.22(m, 2H), 8.43-8.50(m, 2H)。

實例171

N-丙基-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

將正-丙胺(40微升，0.486毫莫耳)加至在二甲基甲醯胺(5毫升)中之2-(吡啶-3-基氧基)-尼克酸(0.100克，0.462毫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（201）

莫耳）、BOP(0.205克，0.463毫莫耳)和DIEA(0.242微升)的溶液中，並在室溫下攪拌4小時。以10微升的水使該反應中止，並以醋酸乙酯萃取。以另一部份的5%檸檬酸和飽和的碳酸氫鹽沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮成產物，在矽膠上藉著層析純化，以二乙醚洗脫，得到白色的結晶狀固體(0.068克)。熔點55-56℃。^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 0.98(t, J=7.3 Hz, 3H), 1.61-1.70(m, 2H), 3.45-3.50(m, 2H), 7.19(dd, J=7.5 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.52-7.55(m, 1), 7.72(bs, 1H), 8.16(dd, J=4.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 8.52-8.63(m, 3H)。

根據實例171之程序來製備實例172-182的化合物，以相對應的胺來取代正-丙胺。反應的期間爲1到24小時之間。

實例172

N-異丙基-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 1.27(d, J=6.4 Hz, 6H), 4.29-4.34(m, 1H), 7.18(dd, J=7.7 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.39-7.42(m, 1H), 7.51(bs, 1H), 7.53-7.57(m, 1H), 8.16(dd, J=4.8 Hz, 2.1 Hz, 1H), 8.53-8.62(m, 3H)。

實例173

N-異丁基-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

關於$C_{15}H_{17}N_3O_2$之分析計算值；^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 0.97(d, J=6.6 Hz, 6H), 1.71-1.95(m, 1H), 3.35(dd, J=6.6 Hz, 5.8 Hz, 2H), 7.19(dd, J=7.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.39-7.42(m, 1H), 7.53-7.56(m, 1H), 7.76(bs, 1H), 8.16(dd, J=4.8 Hz, 1.9

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（202）

Hz, 1H), 8.52-8.63(m, 3H)。

實例174

N-丁基-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點55-56℃；關於$C_{15}H_{17}N_3O_2$之分析計算值；^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 0.93(t, J=7.5 Hz, 3H), 1.37-1.44(m, 2H), 1.57-1.65(m, 2H), 3.48-3.53(m, 2H), 7.16-7.19(m, 1H), 7.38-7.42(m, 1H), 7.52-7.55(m, 1H), 7.70(bs, 1H), 8.15(dd, J=4.8 Hz, 1.9 Hz, 1H), 8.51-8.63(m, 3H)。

實例175

N-戊基-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點61-62℃；關於$C_{16}H_{19}N_3O_2$之分析計算值：C,67.32; H,6.71; N,14.72。實驗值：C,67.52; H, 6.88; N,14.23。

實例176

(S)-N-第二-丁基-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點64-65℃；關於$C_{15}H_{17}N_3O_2$之分析計算值：C,66.40; H,6.32; N,15.49。實驗值：C,。66.66; H,6.48; H,14.89

實例177

(R)-N-第二-丁基-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點55-56℃；關於$C_{15}H_{17}N_3O_2$之分析計算值：C,66.40; H,6.32; N,15.49。實驗值：C,67.14; H,6.37; N,14.70。

實例178

2-(吡啶-3-基氧基)-N-(4-胺磺醯基-苄基)-尼克醯胺

熔點196-197℃；關於$C_{18}H_{16}N_4O_4S$之分析計算值：C,56.24; H,4.20; N,14.75。實驗值：C,54.95; H,4.30; N,14.11。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（203）

實例179

2-(吡啶-3-基氧基)-N-(1-胺磺醯基-六氫吡啶-4-基甲基)-尼克醯胺

熔點165-166℃；HRMS 392.1382。

實例180

N-(1H-吲哚-4-基甲基)-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點134-135℃；關於$C_{20}H_{16}N_4O_2$之分析計算值：C,69.76; H,4.68; N,16.27。實驗值：C,69.45; H,4.63; N,16.15。

實例181

N-吡啶-2-基甲基-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點118-119℃；關於$C_{17}H_{14}N_4O_2$之分析計算值：C,66.66; H,4.61; N,18.29。實驗值：C,66.24; H,4.58; N,18.21。

實例182

N-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-2-基甲基-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點130-131℃；關於$C_{19}H_{15}N_3O_4$之分析計算值：C,65.32; H,4.33; N,13.02。實驗值：C,64.62; H,4.14; N,11.87。

實例183

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3-三氟甲基-苯氧基)-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.275克，1.43毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(15毫升)中之2-(3-三氟甲基-苯基)-尼克酸(0.311克，1.1毫莫耳)、2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇(0.200克，1.21毫莫耳)和1-羥

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（204）

基苯幷三唑水合物(0.178克，1.32毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。以250毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以4%甲醇/二氯甲烷洗脫，得到泡沫(0.350克)。熔點37-39℃；^1H NMR ($CDCl_3$) d 1.56(6H, s), 4.69(2H, d, J=5.81 Hz), 7.2-7.6(9H, m), 8.02(1H, s), 8.20(1H, m), 8.64(1H, m)。

根據實例183之程序來製備實例182的化合物，以相對應的醇來取代2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇。反應的期間爲1到24小時之間。

實例184

N-(2-氯-苄基)-2-(3-三氟甲基-苯氧基)-尼克醯胺

熔點88-90℃；關於$C_{20}H_{14}N_2O_2F_3Cl$之分析計算值：C,59.05; H,3.47; N,6.89。實驗值：C,58.89; H,3.39; N,6.94。

實例185

N-(2-氯-苯基)-N-[2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-乙醯胺

將2-二乙胺基乙基氯氫氯化物(0.292克，1.52毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(15毫升)中之2-氯-苯甲酸(0.200克，1.17毫莫耳)、2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-基胺(0.239克，1.28毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.190克，1.40毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌整個週末。以200毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以1N NaOH、水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化。使其從醋酸乙酯/

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明（205）

己烷中再結晶，得到固體(0.093克)。熔點137-139℃；關於$C_{18}H_{14}N_3O_2Cl$之分析計算值：C,63.63; H,4.15; N,12.37。實驗值：C,63.30; H,4.30; N,12.34。

根據實例185之程序來製備實例186的化合物，以相對應的羧酸來取代2-氯-苯甲酸。反應的期間爲1到24小時之間。

實例186

2-(4-乙醯基-苯基)-N-[2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-乙醯胺

熔點110-112℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 2.6(3H, s), 3.90(2H, s), 7.0-8.7(12H, m)。

實例187

2-(3-氯-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.275克，1.43毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(15毫升)中之2-(3-氯-苯氧基)-尼克酸(0.301克，1.21毫莫耳)、2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇(0.200克，1.21毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.178克，1.32毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。以200毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以水、1N氫氧化鈉和鹽水沖洗混合的有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以6%甲醇/二氯甲烷洗脫，得到固體(0.258克)。熔點57-59℃；關於$C_{22}H_{21}N_2O_3$之分析計算值：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（206）

C,66.50; H,5.33; N,7.06。實驗值：C,67.15; H,5.95; N,6.68。

根據實例187之程序來製備實例189的化合物，以相對應的胺來取代2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇。反應的期間爲1到3小時之間。

實例189

N-(2-氯-苄基)-2-(3-氯-苯氧基)-尼克醯胺

熔點126-128℃；關於$C_{19}H_{14}N_2O_2Cl_2$之分析計算值：C,61.14; H,3.78; N,7.51。實驗值：C,61.07; H,3.73; N,7.51。

實例190

(S)-2-(4-{2-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-[1,3]二氧戊環-4-基}-苯基)-丙-2-醇

將在二乙醇中之1.4 M的甲基鋰(0.45毫升，0.6毫莫耳)，保持在低於-60℃的溫度下，逐滴加至在-78℃下、在四氫呋喃(5毫升)中之(S)-(4-{2-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-[1,3]二氧戊環-4-基}-苯甲酸乙酯(0.085克，0.2毫莫耳)的溶液中，並在-78℃下攪拌90分鐘。將該混合物加溫至0℃，以飽和的NH_4Cl使其中止，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以$MgSO_4$脫水。過濾並濃縮成油，在在矽膠上藉著層析法純化，以1/4之醋酸乙酯/己烷洗脫，得到無色的油(0.45克)；關於$C_{23}H_{22}NO_4F$之分析計算值：C,69.86; H,5.61; N,3.54。實驗值：C,70.85; H,6.22; N,3.15；^1H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 1.58(s, 6H), 3.90-4.00(m, 1H), 4.38-4.42(m, 1/2 H), 4.54-4.58(m, 1/2 H), 5.21-5.28(m, 1H), 6.37(s, 1/2 H), 6.55(s, 1/2 H), 6.98-7.15(m,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（207）

5H), 7.34-7.38(m, 2H), 7.44-7.52(m, 2H), 7.99-8.16(m, 2H)。

根據實例190之程序來製備實例191-192的化合物，以相對應的酯來取代(S)-(4-{2-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-[1,3]二氧戊環-4-基}-苯甲酸乙酯。反應的期間爲1到3小時之間。

實例191

順-(R)-2-(4-{2-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-[1,3]二氧戊環-4-基}-苯基)-丙-2-醇

關於$C_{23}H_{22}NO_4F$之分析計算值：α=-45.3° 15.2毫克/毫升在二氯甲烷中；^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 1.58(s, 6H), 3.96-4.00(m, 1H), 4.39-4.42(m, 1H), 5.21-5.24(m, 1H), 6.38(s, 1H), 7.04-7.14(m, 5H), 7.40(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.50(d, J=8.5 Hz, 2H), 8.05-8.16(m, 2H)。

實例192

反-(R)-2-(4-{2-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-[1,3]二氧戊環-4-基}-苯基)-丙-2-醇

關於$C_{23}H_{22}NO_4F$之分析計算值：^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 1.58(s, 6H), 3.92(t, J=7.9 Hz, 1H), 4.55-4.58(m, 1H), 5.23-5.28(m, 1H), 6.54(s, 1H), 7.03-7.19(m, 5H), 7.40(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.51(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.99-8.15(m, 2H)。

實例193

2-(4-氟-苯氧基)-N-(4-胺磺醯基-苄基)-尼克醯胺

將4-胺甲基-苯磺醯胺(0.105克，0.470毫莫耳)加至在二甲基甲醯胺(5毫升)中之2-(4-氟-苯氧基)-尼克酸(0.110

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明（208）

克，0.470毫莫耳）、BOP(0.205克，0.470毫莫耳)和DIEA(0.242微升，1.42毫莫耳)的溶液中，並在室溫下攪拌過夜。以水使該反應中止，並以醋酸乙酯萃取。以另一部份的5%檸檬酸和飽和的碳酸氫鹽沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮成產物，使其從醋酸乙酯中再結晶，得到白色的晶體(0.100克)。熔點222-223℃；關於$C_{19}H_{16}N_3O_4SF$之分析計算值：C,56.85; H,4.02; N,10.47。實驗值：C,55.52; H,4.14; N,10.16。

根據實例193之程序來製備實例194-195的化合物，以相對應的胺來取代4-胺甲基-苯磺醯胺。反應的期間爲1到3小時之間。

實例194

2-(4-氟-苯氧基)-N-(1-胺磺醯基-六氫吡啶-4-基甲基)-尼克醯胺

熔點225-226℃；關於$C_{18}H_{21}N_4O_4SF$之分析計算值：C,52.93; H,5.18; N,13.72。實驗值：C,52.73; H,5.16; N,13.72。

實例195

N-(3,4-二氫-2H-哌喃-2-基甲基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點55-57℃；HRMS 329.1324。

實例196

2-(3-氰基-苯氧基)-N-(4-胺磺醯基-苄基)-尼克醯胺

將4-胺甲基-苯磺醯胺(0.135克，0.600毫莫耳)加至在二甲基甲醯胺(5毫升)中之2-(3-氰基-苯氧基)-尼克酸(0.140克，0.600毫莫耳)、BOP(0.260克，0.600毫莫耳)和DIEA

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（209）

(0.310微升，1.8毫莫耳)的溶液中，並在室溫下攪拌過夜。以水使該反應中止，並以醋酸乙酯萃取。以另一部份的5%檸檬酸和飽和的碳酸氫鹽沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮成產物，使其從醋酸乙酯中再結晶，得到白色的固體(0.100克)。熔點179-180℃；關於$C_{20}H_{16}N_4O_4S$之分析計算值：C,58.81; H,3.95; N,13.72。實驗值：C,57.47; H,4.15; N,13.45。

實例197

N-(4-胺磺醯基-苄基)-2-(3-四唑-1-基-苯氧基)-尼克醯胺

將2-二甲胺基乙基氯氫氯化物(0.044克，0.23毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(2毫升)中之2-(3-四唑-1-基-苯氧基)-尼克酸(0.050克，0.180毫莫耳)、4-胺甲基-苯磺醯胺(0.060克，0.26毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.031克，0.23毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。以200毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以水、1N氫氧化鈉和鹽水沖洗混合的有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到產物，在矽膠上藉著層析法純化，以5%甲醇/二氯甲烷洗脫，得到白色的固體(0.013克)。熔點72-74℃；^1H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 4.55(d, J=6.0 Hz, 2H), 6.74-6.84(m, 2H), 7.21-7.37(m, 4H), 7.49(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.72(d, J=8.3 Hz, 2H), 8.10-8.21(m, 2H), 9.05(t, J=6.0 Hz, 1H)。

實例198

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-2-(3-甲氧基-苯氧基)-尼克醯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（210）

將在二乙醚中之1.4 M的甲基鋰(1.4毫升，1.89毫莫耳)，保持在低於-60℃的溫度下，逐滴加至在-78℃下、在四氫呋喃(5毫升)中之4-({[2-(3-甲氧基-苯氧基)-吡啶-3-羰基]-胺基}-甲基)-環己烷羧酸乙酯(0.260克，0.63毫莫耳)的溶液中，並在-78℃下攪拌2小時，並容許加溫至室溫經過整個週末。以飽和的NH_4Cl使該混合物中止，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫水。過濾並濃縮成產物，在矽膠上藉著層析純化，以1/1之醋酸乙酯/己烷洗脫，得到淡黃色的油(0.077克)；^1H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 1.02-1.22(m, 10H), 1.52-1.56(m, 2H), 1.82-1.88(m, 4H), 3.32-3.36(m, 2H), 3.80(s, 3H), 6.70-6.74(m, 2H), 6.80-6.83(m, 1H), 7.12-7.16(m, 1H), 7.33(t, J=8.1 Hz, 1H), 7.93(bs, 1H), 8.20-8.22(m, 1H), 8.60-8.61(m, 1H)。

實例199

2-(3-氯-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺

將在二乙醚中之1.4 M的甲基鋰(1.13毫升，1.58毫莫耳)，保持在低於-60℃的溫度下，逐滴加至在-78℃下、在四氫呋喃(5毫升)中之4-({[2-(3-氯-苯氧基)-吡啶-3-羰基]-胺基}-甲基)-環己烷羧酸乙酯(0.220克，0.53毫莫耳)的溶液中，並在-78℃下攪拌2小時，並容許加溫至室溫。以飽和的NH_4Cl使該混合物中止，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫水。過濾並濃縮成產物，在矽膠上藉著層析法純化，以2/3之醋酸乙酯/己

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（211）

烷洗脫，得到灰色的油(0.040克)；^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 0.84-1.70(m, 12H), 1.83-1.87(m, 4H), 3.30-3.37(m, 2H), 7.04-7.07(m, 1H), 7.11-7.19(m, 2H), 7.24-7.27(m, 1H), 7.35-7.39(m, 1H), 7.79(bs, 1H), 8.19-8.21(m, 1H), 8.60-8.62 (m, 1H)。

實例200

2-(3-甲氧基-苯氧基)-N-(4-胺磺醯基-苄基)-尼克醯胺

將4-胺甲基-苯磺醯胺(0.182克，0.820毫莫耳)加至在二甲基甲醯胺(5毫升)中之2-(3-甲氧基-苯氧基)-尼克酸(0.200克，0.820毫莫耳)、BOP(0.360克，0.820毫莫耳)和DIEA(425微升，2.45毫莫耳)的溶液中，並在室溫下攪拌過夜。以水使該反應中止，並以醋酸乙酯萃取。以另一部份的5%檸檬酸和飽和的碳酸氫鹽沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮成產物，使其從醋酸乙酯中再結晶，得到白色的固體(0.260克)。熔點142-143℃；關於$C_{20}H_{19}N_3O_5S$之分析計算值：C,58.10; H,4.63; N,10.16。實驗值：C,58.11; H,4.91; N,9.83。

根據實例200之程序來製備實例201的化合物，以相對應的胺來取代4-胺甲基-苯磺醯胺。反應的期間爲1到3小時之間。

實例201

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3-甲氧基-苯氧基)-尼克醯胺

熔點69-71℃；關於$C_{23}H_{24}N_2O_4F$之分析計算值：C,72.39;

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（212）

H,6.16; N,7.14。實驗值：C,69.42; H,6.34; N,7.17。

實例202

2-(3-氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.173克，1.28毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(15毫升)中之2-(3-氟-苯氧基)-尼克酸(0.250克，1.07毫莫耳)、2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇(0.195克，1.18毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.173克，1.28毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。以300毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到固體(0.400克)。熔點106-108℃；關於$C_{22}H_{21}N_2O_3F$之分析計算值：C,69.46; H,5.56; N,7.36。實驗值：C,69.05; H,5.68; N,7.25。

實例203

N-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-2-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯基]-乙醯胺

在-78℃下，經由注射器將在四氫呋喃中之1.0 M甲基鋰(1.63克，1.63毫莫耳)加至在四氫呋喃(15毫升)中之2-(4-乙醯基-苯基)-N-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-乙醯胺(0.270克，0.741毫莫耳)中，並在-78℃下攪拌75分鐘。加入另外0.8毫升的甲基鋰，並將該混合物加溫至0℃ 10分鐘，再冷卻至-78℃。以水使該混合物中止，容許將其加溫至室

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（213）

溫，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成白色的固體，在矽膠上藉著層析法純化，以2%甲醇/二氯甲烷洗脫，得到白色的固體。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到固體(0.032克)。熔點135-137℃；關於$C_{22}H_{21}N_2O_3F$之分析計算值：C,69.46; H,5.56; N,7.36。實驗值：C,69.46; H,5.92; N,7.73。

實例204

(-)-N-[5-(1-羥基-乙基)-噻吩-2-基甲基]-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

在Chiral Cel OJ管柱上分離N-[5-(1-羥基-乙基)-噻吩-2-基甲基]-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺(0.287克)，以70/30之庚烷/異丙醇洗脫，得到產物。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到固體(0.070克)。熔點85-87℃；關於$C_{18}H_{17}N_3O_3S$之分析計算值：C,60.83; H,8.82; N,11.82。實驗值：C,55.38; H,4.68; N,10.82。α=-7.02°。

根據實例204之程序來製備實例205的化合物。

實例205

(+)-N-[5-(1-羥基-乙基)-噻吩-2-基甲基]-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

熔點88-90℃；關於$C_{18}H_{17}N_3O_3S$之分析計算值：C,60.83; H,8.82; N,11.82。實驗值：C,57.80; H,5.06; N,11.21。α=+7.73°。

實例206

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3-甲基次磺醯基-苯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（214）

氧基)-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(2.39克，12.45毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(60毫升)中之2-(3-甲基次磺醯基-苯氧基)-尼克酸(2.5克，9.58毫莫耳)、2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇(1.896克，11.50毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(1.55克，11.50毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。以300毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到黃色的油，在矽膠上藉著層析法純化，以3.5%甲醇/二氯甲烷洗脫，得到白色的固體。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到固體(0.550克)。熔點107-109℃；關於$C_{23}H_{24}N_2O_3S$之分析計算值：C,67.62; H,5.92; N,6.86。實驗值：C,67.53; H,5.76; N,6.91。

實例207

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3-甲基磺醯基-苯氧基)-尼克醯胺

在室溫下攪拌在二氯甲烷(40毫升)中之N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3-甲基次磺醯基-苯氧基)-尼克醯胺(3.5克，8.5毫莫耳)和MCPBA(3.945克，18.8毫莫耳)的溶液1小時。以醋酸乙酯稀釋該混合物，並以水、1N氫氧化鈉和鹽水沖洗，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮而得到白色的固體，在矽膠上藉著層析純化，以2%甲醇/二氯甲烷洗脫，得到白色的固體(1.64克)。熔點51-53℃；關於$C_{23}H_{24}N_2O_5S$之分析計算值：C,62.71; H,5.49; N,6.38。實驗

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（215）

值：C,61.87; H,5.48; N,6.29。

實例208

N-吡啶-4-基甲基-2-(吡啶-3-基氧基)-尼克醯胺

將在亞硫醯氯(1.12毫升，15.4毫莫耳)中之2-(吡啶-3-基氧基)-尼克酸(0.0664克，0.31毫莫耳)的溶液加熱至50℃。在1.5小時之後，將反應混合物冷卻至室溫，並在減低的壓力下濃縮。在室溫下加入吡啶(2.5毫升)，接著加入C-吡啶-4-基-甲胺(47微升，0.47毫莫耳)。在2小時之後，濃縮該混合物以便移除吡啶。在矽膠上藉著層析法純化粗產物，以9/1之醋酸乙酯/甲醇洗脫，得到固體(0.0331克)。熔點142-144℃；關於$C_{17}H_{14}N_4O_2$之分析計算值：C,66.66; H,4.61; H,18.29。實驗值：C,66.40; H,4.56; N,17.94。

實例209

2-(4-氟-苯氧基)-N-(5-甲基-吡咔-2-基甲基)-尼克醯胺

將在亞硫醯氯(2毫升)中之2-(4-氟-苯氧基)-尼克酸(0.0766克，0.33毫莫耳)的溶液加熱至50℃。在1.5小時之後，將反應混合物冷卻至室溫，並在減低的壓力下濃縮。將殘餘物溶解於吡啶(2毫升)中，並加入C-(5-甲基-吡啶-2-基)-甲胺(0.14克，1.0毫莫耳)。在1.5小時之後，在減低的壓力下濃縮該混合物，並在矽膠上藉著層析法純化，以1：1之醋酸乙酯/己烷洗脫，得到白色的固體。熔點159℃；關於$C_{18}H_{15}N_4O_2F$之分析計算值：C,63.90; H,4.47; N,16.56。實驗值：C,63.78; H,4.39; N,16.26。

實例210

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（216）

5-{[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-羰基]-胺基}-戊酸乙酯

關於$C_{19}H_{21}N_2O_4F$之分析計算值：C,63.32; H,5.87; N,7.77。實驗值：C,62.42; H,5.62; N,7.52；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.21(3H, t, J=7.1 Hz), 1.69(4H, m), 2.33(2H, t, J=6.2 Hz), 3.49(2H, m), 4.08(2H, q, J=7.06, 14.11), 7.13(4H, m), 7.86 (1H, s), 8.17(1H, dd, J=2.08, 4.77), 8.59(1H, dd, J=2.07, 7.67)。

實例211

2-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯基]-N-[2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-乙醯胺

在-78℃下，將在四氫呋喃中之1.0 M甲基鋰(1.123克，1.123毫莫耳)加至在四氫呋喃(10毫升)中之2-(4-乙醯基-苯基)-N-[2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-乙醯胺(0.130克，0.374毫莫耳)的溶液中，並在-78℃下攪拌30分鐘，容許其加溫至室溫30分鐘，再冷卻至-78℃。以水使該混合物中止，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成產物，在矽膠上藉著層析法純化，以3%甲醇/二氯甲烷洗脫。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到固體(0.045克)。熔點122-124℃；關於$C_{21}H_{21}N_3O_3$之分析計算值：C,69.41; H,5.82; N,11.50。實驗值：C,69.02; H,6.12; N,11.30。

實例212

2-(4-氟-苯氧基)-N-(5-羥基-5-甲基-己基)-尼克醯胺

在-78℃下，經由注射器將在二乙醚中之1.4 M甲基鋰(186微升，0.26毫莫耳)加至在四氫呋喃(1毫升)中之5-{[2-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（217）

(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-羰基]-胺基}-戊酸乙酯(0.0231克，0.06毫莫耳)的溶液中，並在-78℃下攪拌2小時。加入200微升的甲基鋰，並將該混合物加溫至室溫。以醋酸乙酯稀釋該反應，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到澄清的油。關於$C_{19}H_{23}N_2O_3F$之分析計算值：C,65.88; H,6.69; N,8.09。實驗值：C,63.17; H,5.73; N,7.46；^1H NMR ($CDCl_3$) d 1.21(6H, m), 1.51(3H, m), 1.67(2H, m), 3.52(2H, m), 4.10 (1H, q, J=7.17, 14.30), 7.17(4H, m), 7.86(1H, s), 8.20(1, dd, J=2.11, 4.89), 8.58(1H, dd, J=2.16, 7.67)。

實例213

N-[2-(3-乙醯基-苯氧基)-吡啶-3-基]-2-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯基]-乙醯胺

在-78℃下，將在四氫呋喃中之1.0 M甲基鋰(5.2毫升，5.2毫莫耳)加至在四氫呋喃(15毫升)中之2-(4-乙醯基-苯基)-N-[2-(3-氰基-苯氧基)-吡啶-3-基]-乙醯胺(0.250克，1.484毫莫耳)的溶液中，並在-78℃下攪拌1小時。加入另外2.0毫升的甲基鋰，並攪拌5分鐘，容許將其加溫至室溫。以水使該反應中止，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以30%醋酸乙酯/己烷洗脫。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的晶體(0.082克)。熔點85-87℃；關於$C_{24}H_{24}N_2O_4$之分析計算值：C,71.27; H,5.98; N,6.93。實驗值：C,68.61; H,6.30; N,6.19。

實例214

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明（218）

2-(3-氰基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺

在-78℃下，經由注射器將在二乙醚中之1.4 M甲基鋰(980微升，1.37毫莫耳)加至在四氫呋喃(6毫升)中之4-{[2-(3-氰基-苯氧基)-吡啶-3-基胺甲醯基]-甲基}-環己烷羧酸乙酯(0.180克，0.46毫莫耳)的溶液中，並在-78℃下攪拌2小時。以200微升的苯和NH_4Cl使該反應中止，並加溫至室溫。以醋酸乙酯稀釋該反應，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到淡黃色的油，其在靜置時形成結晶。熔點129-130℃；關於$C_{23}H_{27}N_3O_3$之分析計算值：C,70.21; H,6.92; N,10.68。實驗值：C,69.23; H,6.88; N,10.37。

實例215

3-{3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基胺甲醯基]-吡啶-2-基氧基}-苯甲酸甲酯

將2-二乙胺基乙基氯氫氯化物(0.365克，1.90毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(20毫升)中之2-(3-甲氧羰基-苯氧基)-尼克酸(0.400克，1.463毫莫耳)、2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇(0.266克，1.61毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.237克，1.755毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。以水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到白色的泡沫(0.360克)；MS (m/e) 420 (M^++1)；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.50(6H, s), 3.90(3H, s), 4.70(2H, d, J=5.60 Hz), 7.20-8.65(12H, m)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（219）

實例216

2-(4-氟-苯氧基)-N-(5-氧代-嗎啉-2-基甲基)-尼克醯胺

在室溫下攪拌在二甲基甲醯胺中之6-胺甲基-嗎啉-3-酮氫氧化物(0.200克，1.2毫莫耳)和三乙胺(0.150克，1.5毫莫耳)的溶液30分鐘。在經過攪拌的溶液中，加入2-(4-氟-苯氧基)-尼克酸(0.280克，1.2毫莫耳)、1-羥基苯幷三唑水合物(0.237克，1.755毫莫耳)和2-二乙胺基乙基氯氫氯化物(0.30克，1.56毫莫耳)，並攪拌過夜。以水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以1 N NaOH、水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到白色的固體，在矽膠上藉著層析純化，以5%甲醇/二氯甲烷洗脫。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的晶體(0.175克)；熔點157-159℃；關於$C_{17}H_{16}N_3O_4F$之分析計算值：C,59.14; H,4.67; N,12.17。實驗值：C,59.00; H,4.69; H,12.19。

實例217

2-(3-氰基-苯氧基)-N-(5-甲基-吡咯-2-基甲基)-尼克醯胺

在室溫下攪拌在亞硫醯氯(500微升，6.9毫莫耳)中之2-(3-氰基-苯氧基)-尼克酸(0.0067克，0.03毫莫耳)的溶液3小時，並在減低的壓力下濃縮，得到白色的固體。在殘餘物中加入吡啶(300微升)和C-(5-甲基-吡咯-2-基)-甲胺(0.0038克，0.03毫莫耳)。將該混合物置於室溫下3小時，然後在減低的壓力下濃縮成白色的固體(0.0093克)；關於$C_{19}H_{15}N_5O_2$之分析計算值：C,66.08; H;4.38; N,20.26。實驗值：C,56.89; H,5.02; N,18.31。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（220）

實例218

N-[2-(3-氰基-苯氧基)-吡啶-3-基]-2-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-乙醯胺

在-78℃下，將在四氫呋喃中之1.0 M甲基鋰(2.03毫升，2.03毫莫耳)加至在四氫呋喃(15毫升)中之2-(4-乙醯基-苯基)-N-[2-(3-氰基-苯氧基)-吡啶-3-基]-乙醯胺(0.360克，0.96毫莫耳)的溶液中，並在-78℃下攪拌1小時。以水使該反應中止，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到白色的固體，在矽膠上藉著層析法純化，以40%醋酸乙酯/己烷洗脫。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的晶體(0.115克)。熔點97-99℃；關於$C_{23}H_{21}N_3O_3$之分析計算值：C,71.30; H,5.46; N,10.85。實驗值：C,70.96; H,5.30; N,10.96。

實例219

2-(吡啶-3-基氧基)-N-(4-三氟乙醯基-苄基)-尼克醯胺

將TPAP(0.015克，0.04毫莫耳)加至在二氯甲烷中之2-(吡啶-3-基氧基)-N-[4-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-苄基]-尼克醯胺(0.350克，0.87毫莫耳)、NMO(0.153克，1.3毫莫耳)和4埃分子篩(0.5克)經過攪拌的溶液中，並在室溫下攪拌4小時通過矽藻土過濾該混合物，以水沖洗，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並減低的壓力下濃縮，得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以5%甲醇/二氯甲烷洗脫，得到固體(0.151克)。熔點134-136℃；關於$C_{20}H_{14}N_3O_3F_3$之分析計算值：C,59.85; H,3.52; N,10.47。實驗值：C,59.56; H,3.63; N,10.20。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（221）

實例220

2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-吡啶-4-基甲基-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫化物(0.319克，1.66毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺中之2-(3-乙醯基-苯氧基)-尼克酸(0.356克，1.39毫莫耳)、C-吡啶-4-基-甲胺(0.150克，1.39毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.224克，1.66毫莫耳)的溶液中，並攪拌過夜。以100毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到白色的固體，在矽膠上藉著層析法純化，以醋酸乙酯洗脫，得到白色的固體。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.220克)。熔點148-150℃；關於$C_{20}H_{17}N_3O_3$之分析計算值：C,67.15; H,4.93; N,12.10。實驗值：C,66.57; H,4.55; N,11.43。

根據實例220之程序來製備實例221-224的化合物，以相對應的胺來取代C-吡啶-4-基-甲胺。反應的期間爲1到24小時之間。

實例221

2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

熔點52-54℃；關於$C_{24}H_{24}N_2O_4$之分析計算值：C,71.27; H,5.98; N,6.93。實驗值：C,69.78; H,5.54; N,6.83。

實例222

2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-(2-氯-苄基)-尼克醯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（222）

熔點140-142℃；關於$C_{21}H_{17}N_2O_3Cl$之分析計算值：C,66.23; H,4.50; N,7.36。實驗值：C,65.84; H,4.22; N,6.88。

實例223

2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-乙基)-苄基]-尼克醯胺

熔點105-107℃；MS (m/e) 391 (M^++1)。

實例224

2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-(4-胺磺醯基-苄基)-尼克醯胺

熔點162-164℃；MS (m/e) 425 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d^6) d 2.55(3H, s), 4.56(2H, d, J=6.0 Hz), 7.2-9.2(12H, m)。

實例225

2-[3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯氧基]-N-吡啶-4-基甲基-尼克醯胺

在-78℃下，將在THF/枯烯中之1.0 M甲基鋰(1.14毫升，1.14毫莫耳)加至在四氫呋喃(20毫升)中之2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-吡啶-4-基甲基-尼克醯胺(0.180克，0.51毫莫耳)的溶液中，並在-78℃下攪拌1小時。以水使該反應中止，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到產物，在矽膠上藉著層析法純化，以醋酸乙酯洗脫，得到白色的泡沫。MS (m/e) 364 (M^++1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.58(6H, s), 4.70(2H, d, J=5.81 Hz), 7.0-8.7(12H, m)。

實例226

N-(2-氯-苄基)-2-[3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯氧基]-尼克

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（223）

醯胺

在-78℃下，將1.0 M甲基鋰(2.7毫升，2.697毫莫耳)加至在四氫呋喃(20毫升)中之2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-(2-氯-苄基)-尼克醯胺(0.410克，1.307毫莫耳)的溶液中，在-78℃下攪拌1小時，並容許加溫至室溫1小時。以水使該反應中止，並以醋酸乙酯稀釋。以水和鹽水沖洗有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以2%甲醇/二氯甲烷洗脫，得到油。MS (m/e) 397 (M^++1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.60(6H, s), 4.78(2H, d, J=6.01 Hz), 7.0-7.5(9H, m), 8.20(1H, m), 8.55(1H, bs), 8.62(1H, m)。

根據實例226之程序來製備實例227的化合物，以相對應的酮來取代2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基)-尼克醯胺。反應的期間爲1到24小時之間。

實例227

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-[3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯氧基]-尼克醯胺

MS (m/e) 421 (M^++1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.54(6H, s), 1.57 (6H, s), 4.67(2H, d), 7.0-7.5(9H, m), 8.10-8.70(3H, m)。

實例228

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3-三氟甲氧基-苯氧基)-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫化物(0.286克，1.50毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺中之2-(3-三氟甲氧基-苯氧基)-尼克酸(0.409克，1.366毫莫耳)、2-(4-胺甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（224）

基-苯基)-丙-2-醇(0.200克，1.24毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.185克，1.366毫莫耳)的溶液中，並攪拌過夜。以醋酸乙酯稀釋該混合物，以水和鹽水沖洗，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以3.5%甲醇/二氯甲烷洗脫，得到油(0.430克)。MS (m/e) 447 (M^++1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.50(6H, s), 4.70(2H, d, J=5.81 Hz), 7.0-7.5(9H, m), 8.00(1H, bs), 8.20(1H, m), 8.65 (1H, m)。

實例229

N-(4-乙醯基-環己基甲基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

在-78℃下，將在二乙醚中之1.4 M甲基鋰(16.1毫升，22.5毫莫耳)慢慢地加至四氫呋喃(40毫升)中之4-{[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基胺甲醯基]-甲基}-環己烷羧酸乙酯(3.01克，7.5毫莫耳)中，在-78℃下攪拌1小時，並容許加溫至-30℃。以600微升飽和的NH_4Cl使該反應中止，並加溫至室溫。以醋酸乙酯稀釋該反應，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到淡黃色的油，在矽膠上藉著層析法純化，以3/2己烷/醋酸乙酯到1/3己烷/醋酸乙酯洗脫，得到澄清的油，其在靜置時固化(0.3500克)。熔點110-111℃；關於$C_{21}H_{23}N_2O_3F$之分析計算值：C,68.09; H,6.26; H,7.56。實驗值：C,67.32; H,6.26; N,7.40。

實例230

2-(2,4-二氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（225）

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫化物(0.273克，1.43毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺中之2-(2,4-二氟-苯氧基)-尼克酸(0.300克，1.19毫莫耳)、2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇(0.217克，1.31毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.177克，1.31毫莫耳)的溶液中，並攪拌過夜。將該混合物倒入100毫升的水中，並以醋酸乙酯萃取。以1N NaOH、水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以40%醋酸乙酯/己烷洗脫，得到白色的固體。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.336克)。熔點92-94℃；關於$C_{22}H_{20}N_2O_3F_2$之分析計算值：C,66.32; H,5.06; N,7.03。實驗值：C,66.28; H,4.92; N,6.89。

實例231

2-(3,4-二氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫化物(0.273克，1.43毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺中之2-(2,3-二氟-苯氧基)-尼克酸(0.300克，1.19毫莫耳)、2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇(0.217克，1.31毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.177克，1.31毫莫耳)的溶液中，並攪拌過夜。將該混合物倒入100毫升的水中，並以醋酸乙酯萃取。以1N NaOH、水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以40%醋酸乙酯/己烷洗脫，得到油。使其從醋酸乙酯/己烷中再

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（226）

結晶，得到白色的固體(0.337克)。熔點98-100℃；關於$C_{22}H_{20}N_2O_3F_2$之分析計算值：C,66.32; H,5.06; N,7.03。實驗值：C,66.40; H,4.94; N,6.89。

根據實例231之程序來製備實例232-233的化合物，以相對應的胺來取代2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇。反應的期間爲1到24小時之間。

實例232

2-(3,4-二氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-環丁基)-苄基]-尼克醯胺

熔點74-76℃；關於$C_{23}H_{20}N_2O_3F_2$之分析計算值：C,67.31; H,4.91; H,6.83。實驗值：C,67.14; H,4.93; N,6.67。

實例233

N-[2-氯-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3,4-二氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點119-211℃；關於$C_{22}H_{19}N_2O_3F_2Cl$之分析計算值：C,61.65; H,4.42; N,6.47。實驗值：C,61.31; H,4.56; N,6.65。

實例234

4-({[2-(3-乙醯基-苯氧基)-吡啶-3-羰基]-胺基}-甲基)-環己烷羧酸乙酯

攪拌在二甲基甲醯胺(30毫升)中之4-胺甲基-環己烷羧酸乙酯氫氯化物(0.410克，1.853毫莫耳)、2-(3-乙醯基-苯氧基)-尼克酸(0.500克，1.946毫莫耳)、1-羥基苯幷三唑水合物(0.275克，2.04毫莫耳)和1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫化物(0.330克，2.22毫莫耳)的溶液10分鐘。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（227）

在經過攪拌的溶液中加入三乙胺(0.280克，2.78毫莫耳)，並在室溫下攪拌過夜。以水(200毫升)稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到黃色的固體，在矽膠上藉著層析法純化，以40%醋酸乙酯/己烷洗脫。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的晶體(0.680克)。熔點118-120℃；^1H NMR ($CDCl_3$) d 1.02(2H, q, J=12.866 Hz), 1.2(3H, t), 1.4(2H, q), 1.6(1H, m), 1.85(2H, d, J=12.5 Hz), 2.0(2H, d, J=12.5 Hz), 2.2(1H, m), 2.6(3H, s), 3.4(2H, m), 4.10(2H, t), 7.2-8.7(7H, m)。

根據實例234之程序來製備實例235-237的化合物，以相對應的胺來取代4-胺甲基-環己烷羧酸乙酯氫氯化物。反應的期間爲1到24小時之間。

實例235

2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-[2-氯-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

熔點102-104℃；關於$C_{24}H_{23}N_2O_4Cl$之分析計算值：C,65.68; H,5.28; N,6.38。實驗值：C,65.39; H,5.08; N,6.15。

實例236

2-(4-乙醯基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

熔點95=97℃；關於$C_{24}H_{24}N_2O_4$之分析計算值：C,71.27; H,5.98; N,6.93。實驗值：C,70.19; H,5.93; N,7.02。

實例237

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（228）

2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-[2-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

熔點68-70℃；MS (m/e) 423 (M^++1)。

實例238

2-(3,5-二氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫化物(0.273克，1.43毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺中之2-(3,5-二氟-苯氧基)-尼克酸(0.300克，1.19毫莫耳)、2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇(0.197克，1.19毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.177克，1.31毫莫耳)的溶液中，並攪拌過夜。將該混合物倒入100毫升的水中，並以醋酸乙酯萃取。以1N NaOH、水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以40%醋酸乙酯/己烷洗脫，得到油。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.328克)。熔點68-70℃；關於$C_{22}H_{20}N_2O_3F_2$之分析計算值：C,66.32; H,5.06; N,7.03。實驗值：C,67.30; H,5.39; N,6.56。

實例239

反-2-(2,4-二氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺

在0℃下將3.0 M氯化甲基鎂(1.2毫升，3.7毫莫耳)逐滴加至在四氫呋喃(20毫升)中之反-4-({[2-(2,4-二氟-苯氧基)-吡啶-3-羰基]-胺基}-甲基)-環己烷羧酸乙酯(0.516克，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（229）

1.23毫莫耳)中，並攪拌1小時。將該反應倒入150毫升的水中，以草酸酸化至pH=3，並以醋酸乙酯萃取。以1 N HCl、1 N NaOH、水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以50%己烷/醋酸乙酯洗脫，得到油。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.207克)。熔點92-94℃；關於$C_{22}H_{26}N_2O_3F_2$之分析計算值：C,65.33; H,6.48; N,6.93。實驗值：C,65.27; H,6.26; N,6.73。

根據實例239之程序來製備實例240的化合物，以相對應的酯來取代反-4-({[2-(2,4-二氟-苯氧基)-吡啶-3-羰基]-胺基}-甲基)-環己烷羧酸乙酯。反應的期間爲1到24小時之間。

實例240

反-2-(3,4-二氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺

熔點80-82℃；MS (m/e) 405 (M^++1)。

實例241

4-({[2-(3-硝基-苯氧基)-吡啶基-3-羰基]-胺基}-甲基)-環己烷羧酸乙酯

在室溫下將三乙胺(0.456克，4.52毫莫耳)加至在二甲基甲醯胺(50毫升)中之4-胺甲基-環己烷羧酸乙酯氫氯化物(0.500克，2.26毫莫耳)、2-(3-硝基-苯氧基)-尼克酸(0.588克，2.26毫莫耳)、1-羥基苯幷三唑水合物(0.366克，2.71毫莫耳)和1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.564克，2.93毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌整個週

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（230）

末。以水(150毫升)稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以40%醋酸乙酯/己烷洗脫，得到油(1.05克)。MS (m/e) 428 (M^++1)；^1H NMR ($CDCl_3$) d 1.01(2H, m), 1.2(3H, t), 1.4(2H, q), 1.6(1H, m), 1.90(2H, d, J=12.5 Hz), 2.0(1H, d, J=12.5 Hz), 2.2(1H, m), 3.4(2H, m), 4.10(2H, q), 7.20-8.7(7H, m)。

實例242

2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺

在室溫下攪拌在醋酸(10毫升)中之N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-2-[3-(2-甲基-[1,3]二氧戊環-2-基)-苯氧基]-尼克醯胺(0.400克，0.88毫莫耳)的溶液3小時。以250毫升醋酸乙酯稀釋該混合物，以1N NaOH、水和鹽水沖洗，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮成油，在矽膠上藉著層析法純化，以40%醋酸乙酯/己烷洗脫。使其再結晶而得到固體(0.055克)。熔點105-107℃；關於$C_{24}H_{30}N_2O_4$之分析計算值：C,70.22; H,7.37; N,6.82。實驗值：C,68.43; H,7.32; N,6.71。

實例243

2-(3-氰基-4-氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.267克，1.39毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺中之2-(3-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（231）

氰基-4-氟-苯氧基)-尼克酸(0.300克，1.16毫莫耳)、2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇(0.192克，1.16毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.172克，1.28毫莫耳)的溶液中，並攪拌過夜。將該混合物倒入100毫升的水中，並以醋酸乙酯萃取。以1N NaOH、水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以50%醋酸乙酯/己烷洗脫，得到油。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.276克)。熔點147-149℃；關於$C_{23}H_{20}N_3O_3F$之分析計算值：C,68.14; H,4.97; N,10.36。實驗值：C,67.77; H,5.00; N,10.15。

根據實例243之程序來製備實例244的化合物，以相對應的胺來取代2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇。反應的期間爲1到24小時之間。

實例244

N-[2-氯-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3-氰基-4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

熔點151-153℃；關於$C_{23}H_{19}N_3O_3FCl$之分析計算值：C,62.80; H,4.35; N,9.55。實驗值：C,63.16; H,4.44; N,9.49。

實例245

2-(4-氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺

在-78℃下，將1.4 M在二乙醚中之甲基鋰(171微升，0.24毫莫耳)加至在四氫呋喃(1毫升)中之4-({[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-羰基]-胺基}-甲基)-環己烷羧酸甲酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（232）

(0.0221克，0.06毫莫耳)中，並在-78℃下攪拌2小時。以200微升飽和的NH_4Cl使該反應中止，並加溫至室溫。通過硫酸鎂的墊子過濾該反應，並濃縮之，得到淡棕色的泡沫，在矽膠上藉著層析法純化，以1/1的己烷/醋酸乙酯到95/5的二氯甲烷/甲醇洗脫，得到清澈的薄膜(0.0111克)。熔點78-80℃；關於$C_{22}H_{27}N_2O_3F$之分析計算值：C,68.37; H,7.04; N,7.25。實驗值：C,68.32; H,7.04; N,7.27。

實例246

N-(2-氯-苄基)-2-(吡啶-3-基甲氧基)-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.324克，1.69毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(10毫升)中之2-(吡啶-3-基甲基)-尼克酸(0.300克，1.3毫莫耳)、2-氯-苄胺(0.202克，1.43毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.210克，1.56毫莫耳)的溶液中，並攪拌過夜。以50毫升的水和50毫升的1N氫氧化鈉稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以1N NaOH、水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以5%甲醇/二氯甲烷洗脫。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的晶體(0.116克)。熔點91-93℃；關於$C_{19}H_{16}N_3O_2Cl$之分析計算值：C,64.50; H,4.56; N,11.88。實驗值：C,64.38; H,4.58; N,11.97。

實例247

N-[[4-(二甲胺基)苯基]甲基]-2-(4-氟苯氧基)-3-吡啶羧基醯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（233）

將1.44毫升(17.8毫莫耳)的含水37%甲醛溶液，加至在20毫升乙腈中之1.00克(2.96毫莫耳)N-(4-胺基-苄基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺的溶液中，接著加入0.558克(4.45毫莫耳)的$NaCNBH_3$。在室溫下攪拌16小時之後，將該混合物酸化，以便破壞過量的$NaCNBH_3$，並進行部份蒸發，移除乙腈。將殘餘物調整到pH 6-7，然後以EtOAc(2×200毫升)萃取。以飽和的碳酸氫鈉水溶液(1×100毫升)、鹽水(1×100毫升)沖洗混合的萃取物，脫水(Na_2SO_4)並蒸發成1.55克的油。藉著閃爍層析法純化，利用40% EtOAc-己烷洗脫，得到992毫克的油，它會慢慢地固化。在己烷中研製，得到872毫克(81%產量)白色固體狀的標題化合物，熔點99.5-101.5℃；關於$C_{21}H_{20}N_3O_2F$之分析計算值：C,69.03; H,5.51; N,11.50。實驗值：C,69.32; H,5.52; N,11.58。

實例248

2-(4-氟苯氧基)-a-[2-(4-甲氧苯基)乙基]-3-吡啶甲醇

將在5毫升四氫呋喃中之0.250克(1.15毫莫耳)2-(4-氟苯氧基)-3-吡啶醛的溶液冷卻至-78℃，並以1.0毫升格利雅試劑的溶液逐滴處理，該格利雅試劑之溶液係由在13毫升THF中之2.62克(15.3毫莫耳)1-(2-氯乙基)-4-甲氧基苯和0.559克(23.0毫莫耳)杜林尼(turining)鎂來製備。在攪拌2小時之後，加入額外的0.5毫升格利雅試劑，並藉著加入2毫升飽和的NH_4Cl水溶液使該混合物中止。在加溫至室溫後，使該混合物分布在50毫升水和200毫升EtOAc之間，並以飽和的碳酸氫鈉水溶液、鹽水沖洗已經分離的有機

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（234）

層，脫水(Na_2SO_4)並蒸發之，得到0.53克無色的油。藉著閃爍層析法純化兩次，分別使用25% EtOAc-己烷和25%乙醚-甲苯作爲洗脫液，得到339毫克(64%產量)油狀的標題化合物。熱噴霧MS：m/e 354 (M^++1)。

實例249

1-[2-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基]-3-(4-甲氧苯基)-1-丙酮

將在5毫升丙酮中之353毫克(1.00毫莫耳)2-(4-氟苯氧基)-a-[2-(4-甲氧苯基)乙基]-3-吡啶甲醇的溶液冷卻至0℃，並以1.6毫升(2.00毫莫耳)之1.25 M瓊斯(Jones)試劑溶液處理。容許將該混合物加溫至室溫，然後藉著加入5毫升異丙醇使其中止。藉著過濾移除沉澱物，並蒸發濾液，再使其分布到50毫升飽和的碳酸氫鈉水溶液和100毫升EtOAc之間。將已經分離的有機層與100毫升EtOAc混合，回洗水層，以鹽水(50毫升)沖洗，脫水(Na_2SO_4)並蒸發之。在己烷中研製殘餘物，得到271毫克(77%產量)的標題化合物，熔點73-74℃。^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.03(2H, t, J=7 Hz), 3.43(2H, t, J=7 Hz), 3.78(3H, s), 6.75-7.18(9H, m), 8.17 (1H, dd, J=2, 8 Hz), 8.25(1H, dd, J=2, 4 Hz)；關於$C_{21}H_{18}NO_3F \cdot 0.25 H_2O$之分析計算值：C,70.87; H,5.10; N,3.94。實驗值：C,70.88; H,4.79; N,3.79。

實例250

3-(2-氯苯基)-1-[2-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基]-1-丙酮

在室溫下攪拌在5毫升三氟乙酸中之226毫克(0.496毫莫耳) a-[(2-氯苯基)甲基]-2-(4-氟苯氧基)-β-氧代-3-吡啶丙

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（235）

酸第三-丁酯的溶液4小時。蒸發該混合物，並以5毫升甲苯稀釋該殘餘物，加熱至迴流2小時，並蒸發之。將殘餘物溶解於100毫升EtOAc中，連續以飽和的碳酸氫鈉水溶液(1×50毫升)和鹽水(1×50毫升)沖洗，脫水(Na_2SO_4)並蒸發成125毫克的油。藉著閃爍層析法純化，使用40%乙醚-己烷作爲洗脫液，產生120毫克(68%產量)無色油狀的標題化合物。^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.20(2H, t, J=8 Hz), 3.49(2H, t, J=8 Hz), 7.06-7.32(9H, m), 8.19(1H, dd, J=2, 7 Hz), 8.25(1H, dd, J=2, 5 Hz)；熱噴霧MS (m/e) 356, 358 (M^++1)。

根據實例250之程序來製備實例251-255的化合物，以指定之受酶質來取代製品60的化合物。藉著熱噴霧法來決定質譜。

實例251

1-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-3-(4-氟-苯基)-丙-1-酮

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.07(2H, t, J=7 Hz), 3.45(2H, t, J=7 Hz), 6.92-7.20(9H, m), 8.18(1H, dd, J=2, 8 Hz), 8.25(1H, dd, J=2, 5 Hz); MS (m/e) 340 (M^++1)。

實例252

1-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙-1-酮

熔點94-95℃；關於$C_{21}H_{15}F_4NO_2$之分析計算值：C,64.78; H,3.88; N,3.60。實驗值：C,64.44; H,3.93; N,3.45。

實例253

1-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（236）

丙-1-酮

熔點79-81℃；關於$C_{21}H_{15}F_4NO_3$之分析計算值：C,62.23; H,3.73; N,3.46。實驗值：C,62.11; H,3.77; N,3.57。

實例254

3-(3,5-二氟-苯基)-1-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-丙-1-酮

熔點69-70℃；關於$C_{20}H_{14}F_3NO_2$之分析計算值：C,67.22; H,3.95; N,3.92。實驗值：C,67.19; H,3.74; N,3.92。

實例255

1-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-3-(2,4,6-三氟-苯基)-丙-1-酮

熔點84-85℃；關於$C_{20}H_{13}F_4NO_2$之分析計算值：C,64.00; H,3.49; N,3.73。實驗值：C,64.07; H,3.31; N,3.66。

實例256

1-[2-(4-氟-苯氧基)-3-吡啶基]-3-苯基-1-酮

將10毫升二甲基甲醯胺加至藉著以戊烷沖洗351毫克(7.73毫莫耳)分散在礦物油中之50%氫化鈉，而獲得的氫化鈉中，接著加入867毫克(7.73毫莫耳)對-氟苯酚。在氫氣放出停止之後，加入溶解於少量DMF中之886毫克(3.87毫莫耳)1-(2-氟-吡啶-3-基)-3-苯基-丙-1-酮。將該混合物加熱至80℃ 3小時，並在高眞空下蒸發溶劑。使殘餘物分布在200毫升乙醚和50毫升1 N氫氧化鈉水溶液之間，並以1 N氫氧化鈉水溶液(1×50毫升)、鹽水(1×100毫升)沖洗已經分離的有機層，脫水(Na_2SO_4)蒸發成1.16克的白色固體。使其從己烷中再結晶，得當1.06克(85%當量)白色固

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（237）

體狀之標題化合物，熔點82-83℃；關於$C_{20}H_{16}FNO_2F$之分析計算值：C,74.75; H,5.02; N,4.36。實驗值：C,74.63; H,4.97; N,4.31。

根據實例256之程序來製備實例257-270的化合物，以指定之受酶質來取代製品63a的化合物，並在指定時以3-羥基吡啶來取代對-氟苯酚。藉著直接研製及/或閃爍層析法來純化產物。藉著APCI法來決定質譜。

實例257

3-苯基-1-[2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-丙-1-酮

熔點45-46℃；關於$C_{19}H_{16}N_2O_2$之分析計算值：C,74.98; H,5.36; N,9.20。實驗值：C,74.80; H,5.35; N,9.11。

實例258

3-(4-氟-苯基)-1-[2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-丙-1-酮

熔點62-64℃；關於$C_{19}H_{15}FN_2O_2$之分析計算值：C,70.80; H,4.69; N,8.69。實驗值：C,70.55; H,4.80; N,8.69。

實例259

1-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-2-甲基-3-苯基-丙-1-酮

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.19(3H, d, J=7 Hz), 2.92(2H, ABX圖型, J_{AB}=13 Hz, J_{AX}=6 Hz, J_{BX}=8 Hz), 3.87-3.94(1H, m), 7.02-7.24 (10H, m), 7.95(1H, dd, J=2, 7 Hz), 8.19(1H, dd, J=2, 5 Hz); MS (m/e) 336 (M^++1)。

實例260

2-甲基-3-苯基-1-[2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-基-丙-1-酮

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.20(3H, d, J=7 Hz), 2.93(2H, ABX圖型,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（238）

J_{AB}=14 Hz, J_{AX}=7 Hz, J_{BX}=8 Hz), 3.86-3.95(1H, m), 7.06-7.49 (8H, m), 7.94-7.97(1H, m), 8.16-8.18(1H, m), 8.47-8.50(2H, m); MS (m/e) 319 (M^++1)。

實例261

1-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-3-苯基-丁-1-酮

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.31(3H, d, J=7 Hz), 3.30-3.52(3H, m), 7.02-7.27(10H, m), 8.01(1H, dd, J=2, 8 Hz), 8.20(1H, dd, J=2, 5 Hz); MS (m/e) 336 (M^++1)。

實例262

3-苯基-1-[2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-丁-1-酮

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.31(3H, d, J=7 Hz), 3.32-3.52(3H, m), 7.06-7.53(8H, m), 8.05(1H, dd, J=2, 8 Hz), 8.19(1H, dd, J=2, 5 Hz), 8.49-8.51(2H, m); MS (m/e) 319 (M^++1)。

實例263

3-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯基]-1-[2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-丙-1-酮

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.54(6H, s), 1.88(1H, br s), 3.07(2H, t, J=8 Hz), 3.44(2H, t, J=8 Hz), 7.11-7.55(7H, m), 8.17-8.21(2H, m), 8.21-8.49(2H, m); MS (m/e) 345 (M^++1-18(H_2O))。

實例264

1-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-2-苯基-乙酮

熔點81-82℃；關於$C_{19}H_{14}FNO_2$之分析計算值：C,74.26; H,4.59; N,4.56。實驗值：C,74.13; H,4.61; N,4.56。

實例265

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（239）

1-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-2-苯氧基-乙酮

熔點105.5-106.5℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 5.34(2H, s), 6.73-7.28(10H, m), 8.28-8.33(2H, m); MS (m/e) 324 (M^++1)。

實例266

2-(2-氯-苯氧基)-1-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-乙酮

熔點92-93℃；關於$C_{19}H_{13}NO_3ClF$之分析計算值：C,63.79; H,3.66; N,3.91。實驗值：C,63.43; H,3.52; N,3.94。

實例267

1-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-3-苯基-丙烯酮

熔點110-111℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 7.07-7.58(11H, m), 7.75(1H, d, J=16 Hz), 8.13(1H, dd, J=2, 7 Hz), 8.27(1H, dd, J=2, 5 Hz); MS (m/e) 320 (M^++1)。

實例268

苯幷呋喃-2-基-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-甲酮

熔點102-103℃；關於$C_{20}H_{12}NO_3F$之分析計算值：C,72.07; H,3.63; N,4.20。實驗值：C,71.84; H,3.43; N,4.15。

實例269

[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-(1H-吲哚-2-基)-甲酮

熔點169-170℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 7.04-7.17(7H, m), 7.36(1H, dd, J=1, 8 Hz), 7.46(1H, d, J=8 Hz), 7.67(1H, d, J=8 Hz), 7.95(1H, dd, J=2, 8 Hz), 8.28(1H, dd, J=2, 5 Hz), 9.20 (1H, s); MS (m/e) 333 (M^++1)。

實例270

1-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-2-(甲基-苯基-胺基)-乙酮

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（240）

熔點126-128℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.10(3H, s), 4.85(2H, s), 6.61-6.73(3H, m), 7.09-7.21(7H, m), 8.22(1H, dd, J=2, 8 Hz), 8.27(1H, dd, J=2, 5 Hz); MS (m/e) 337 (M^++1)。

實例271

1-[2-(4-氟苯氧基)-吡啶-3-基]-3-羥基-3-苯基-1-丙酮

將在8毫升四氫呋喃中之0.114毫升(111毫克，1.10毫莫耳)二異丙胺的溶液冷卻至-78℃，並以在已烷中之0.440毫升(1.10毫莫耳)的2.5 M正-丁基鋰逐滴處理之。在攪拌30分鐘之後，逐滴加入在2毫升四氫呋喃中之231毫克(1.00毫莫耳)1-[2-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基]-乙酮的溶液。在攪拌30分鐘之後，逐滴加入0.112毫升(1.07毫莫耳)的苯甲醛，並持續攪拌1小時。藉著加入2毫升飽和的NH_4Cl水溶液使該混合物中止，並容許加溫至室溫。使該殘餘物分布在50毫升飽和的NH_4Cl水溶液和300毫升EtOAc之間。以50毫升飽和的碳酸氫鈉水溶液、50毫升鹽水沖洗已經分離的有機層，脫水(Na_2SO_4)並蒸發成259毫克的油。藉著閃爍層析法純化，使用40% EtOAc-己烷作爲洗脫液，得到211毫克(63%產量)油狀的標題化合物；^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.23 (1H, br s), 3.54-3.56(2H, m), 5.34-5.37(1H, m), 7.07-7.41(10H, m), 8.21-8.26(2H, m); APCI MS (m/e) 338 (M^++1)。

實例272

1-[2-(3-吡啶氧基)-3-吡啶基]-3-羥基-3-苯基-1-丙酮

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.29(1H, br s), 3.52-3.57(2H, m), 5.35-5.38(1H, m), 7.13-7.51(8H, m), 8.23-8.26(2H, m), 8.46-8.49(2H,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（241）

m); APCI MS (m/e) 321 (M^++1)。

實例273

a-[2-(2-氟苯基)乙基]-2-(4-氟苯氧基)-3-吡啶甲醇

將在5毫升甲醇中之76.0毫克(0.214毫莫耳)3-(2-氟苯基)-1-[2-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基]-1-丙酮的溶液冷卻至0℃，並以8.0毫克(0.21毫莫耳)的$NaBH_4$處理。在0℃下攪拌該混合物30分鐘，並藉著加入1毫升的1N氫氯酸水溶液使其中止。蒸發該混合物，並使殘餘物分布在100毫升EtOAc和50毫升飽和的碳酸氫鈉水溶液之間。以鹽水沖洗有機層，脫水(Na_2SO_4)，並蒸發後得到79毫克(100%)油狀的標題化合物。^1H NMR ($CDCl_3$) d 2.10-2.32(2H, m), 2.35(1H, d, J=6 Hz), 2.83-3.08(2H, m), 5.06-5.15(1H, m), 7.01-7.33(9H, m), 7.85(1H, dd, J=2, 7 Hz), 8.05(1H, dd, J=2, 5H); 熱噴霧MS (m/e) 358和360 (M^++1)。

根據實例273之程序來製備實例274-276的化合物，以指定之受酶質來取代3-(2-氟苯基)-1-[2-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基]-1-丙酮。

實例274

1-[2-(4-氟苯氧基)-吡啶-3-基]-3-(2,4,6-三氟-苯基)-丙-1-醇

熔點90-91℃；^1H NMR ($CDCl_3$) d 2.00-2.20(2H, m), 2.31 (1H, d, J=5 Hz), 2.71-2.90(2H, m), 4.98-5.08(1H, m), 6.56-6.61(2H, m), 6.99-7.10(5H, m), 7.81(1H, dd, J=1, 8 Hz), 8.02 (1H, dd, J=2, 5 Hz); 熱噴霧MS (m/e) 378 (M^++1)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（242）

實例275

1-[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基]-3-苯基丙-1-醇

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 2.10-2.25(2H, m), 2.20(1H, br s), 2.72-2.92(2H, m), 5.01-5.09(1H, m), 6.99-7.30(10H, m), 7.79(1H, dd, J=1, 7 Hz), 8.03(1H, dd, J=2, 5 Hz); AMPI MS (m/e) 324 (M^++1)。

實例276

3-苯基-1-[2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-基]-丙-1-醇

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 2.08-2.23(2H, m), 2.60(1H, br s), 2.73-2.89(2H, m), 5.07-5.12(1H, m), 7.04-7.48(8H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.01(1H, dd, J=2, 5 Hz), 8.40-8.43(2H, m); AMPI MS (m/e) 307 (M^++1)。

實例277

(E)-2-(4-氟苯氧基)-3-[3-(4-甲氧苯基)-1-丙烯基]-吡啶

將0.97克(2.7毫莫耳)2-(4-氟苯氧基)-a-[2-(4-甲氧苯基)乙基]-3-吡啶甲醇、0.93克(3.9毫莫耳)伯格斯(Burgess)試劑和20毫升苯的混合物加熱至迴流4小時。使已冷卻的混合物分布在300毫升EtOAc和100毫升飽和的碳酸氫鈉水溶液之間，並以100毫升的鹽水沖洗已經分離的有機層，脫水(Na_2SO_4)並蒸發成1.10克的油。藉著閃爍層析法純化，使用15% EtAOc-己烷作爲洗脫液，得到0.39克(42%產量)油狀的標題化合物。^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.60(2H, d, J=7 Hz), 3.82(3H, s), 6.48(1H, dt, J=7, 16 Hz), 6.78(1H, d, J=16 Hz), 6.86-7.18(9H, m), 7.79(1H, dd, J=2, 8 Hz), 7.99(1H, d, J=2, 5

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（243）

Hz)。

根據實例277之程序來製備實例278的化合物，以相對應的醇來取代2-(4-氟苯氧基)-a-[2-(4-甲氧苯基)乙基]-3-吡啶甲醇。

實例278

(E)-2-(4-氟苯氧基)-3-[3-苯基-1-丙烯基]-吡啶

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 3.62(2H, d, J=7 Hz), 6.51(1H, dt, J=7, 16 Hz), 6.81(1H, d, J=16 Hz), 6.83-7.35(10H, m), 7.78(1H, dd, J=2, 8 Hz), 8.00(1H, dd, J=2, 5 Hz); AMPI MS (m/e) 306 (M^++1)。

實例279

同側-3-[1,2-二羥基-3-(4-甲氧苯基)丙基]-2-(4-氟苯氧基)-吡啶

在161毫克(1.19毫莫耳)N-甲基嗎啉-N-氧化物水合物、0.175克(0.0175毫莫耳)之在第三-丁醇中的2.5% OsO_4溶液、0.6毫升丙酮和0.4毫升水的混合物中，加入溶解於2毫升丙酮和0.5毫升水中之200毫克(0.596毫克)(E)-2-(4-氟苯氧基)-3-[3-苯基-1-丙烯基]-吡啶。在室溫下攪拌該混合物16小時，並在此時加入5克的固態亞硫酸鈉。攪拌該懸浮液5分鐘，並藉著過濾移除固體，以100毫升丙酮沖洗。濃縮濾液，並使殘餘物分布在100毫升EtOAc和50毫升鹽水之間。分離有機層，與100毫升EtOAc混合物反沖洗液層，脫水(Na_2SO_4)並蒸發成195毫克的固體。使其從甲苯中再結晶，得到140毫克(64%產量)白色固體狀之標題化合物，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（244）

熔點 125-126℃ ^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 2.13(1H, d, J=4 Hz), 2.87(2H, d, J=6 Hz), 2.94(1H, d, J=6 Hz), 3.78(3H, s), 4.05-4.14(1H, m), 5.02(1H, t, J=5 Hz), 6.80-7.16(9H, m), 7.89(1H, dd, J=2, 7 Hz), 8.08(1H, dd, J=2, 4 Hz)。

根據實例279之程序來製備實例280的化合物，以相對應的起始物質來取代之。

實例280

同側-3-(1,2-二羥基-3-苯丙基)-2-(4-氟苯氧基)-吡啶

熔點125-126℃；關於$C_{20}H_{18}NO_3F$之分析計算值：C,70.78; H,5.35; N,4.13。實驗值：C,70.68; H,5.19; N,4.24。

實例281

3-[(苄氧基)甲基]-2-(4-氟苯氧基)-吡啶

將500毫克(2.30毫莫耳)2-(4-氟苯氧基)-3-吡啶甲醇加至在10毫升二甲基甲醯胺中之122毫克(2.53毫莫耳)50%分散在礦物油中之氫化鈉的懸浮液中，接著加入0.343毫升(396毫克，2.53毫莫耳)4-甲氧苄基氯和420毫克(2.53毫莫耳)KI。在室溫下攪拌1小時之後，使該混合物分布在100毫升水和100毫升EtOAc之間。以鹽水沖洗已經分離的有機層，脫水(Na_2SO_4)並蒸發成949毫克黃色的油。藉著閃爍層析法純化，使用20% EtOAc-己烷作爲洗脫液，得到552毫克無色的油，其在靜置時固化。在己烷中研製，得到464毫克(59%產量)白色固體狀之標題化合物，熔點49-50℃。關於$C_{20}H_{18}NO_3F$之分析計算值：C,70.78; H,5.35; N,4.13。實驗值：C,70.79; H,5.09; N,4.03。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（245）

實例282

1-[2-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基]-3-(4-甲氧苯基)丙烷

將50毫克10%的Pd/C加至在50毫升乙醇中之60毫克(0.18毫莫耳)(E)-2-(4-氟苯氧基)-3-[3-(4-甲氧苯基)-1-丙烯基]-吡啶的溶液中，並在帕爾振盪裝置上，在45磅/平方英吋下氫化該混合物2小時。藉著過濾移除催化劑，並濃縮濾液，得到50毫克(83%產量)無色油狀的標題化合物。^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.92-2.06(2H, m), 2.67(2H, t, J=8 Hz), 2.75(2H, t, J=8 Hz), 3.80(3H, s), 6.82-7.14(9H, m), 7.52(1H, dd, J=2, 7 Hz), 7.99(1H, dd, J=2, 5 Hz); 熱噴霧法MS: (m/e) 338 (M^++1)。

實例283

N-(2-氯-苄基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.269克，1.399毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(30毫升)中之2-(3-甲氧基-苯氧基)-尼克酸(0.300克，1.224毫莫耳)、2-氯-苄胺(0.166克，1.160毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.173克，1.283毫莫耳)的溶液中，並攪拌過夜。以200毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以30%醋酸乙酯/己烷洗脫，得到油，其在靜置時固化。(0.300克)。熔點71-74℃；關於$C_{20}H_{17}N_2O_3Cl$之分析計算值：C,65.13; H,4.65; N,7.60。實驗值：C,64.94; H,4.69; N,7.63。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（246）

實例284

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(1-氧代-氫茚-4-基氧基)-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.1795克，0.935毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(30毫升)中之2-(1-氧代-氫茚-4-基甲氧基)-尼克酸(0.220克，0.818毫莫耳)、2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇(0.128克，0.779毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.116克，0.857毫莫耳)的溶液中，並攪拌過夜。以水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以60%醋酸乙酯/己烷洗脫，得到黃色的固體(0.078克)。熔點145-147℃；關於$C_{25}H_{24}N_2O_4$之分析計算值：C,72.10; H,5.81; N,6.73。實驗值：C,71.79; H,5.67; N,6.61。

實例285

N-(4-乙醯基-苄基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

在室溫下攪拌在2N氫氯酸(3.7毫升，7.35毫莫耳)和四氫呋喃(30毫升)中之2-(4-氟-苯氧基)-N-[4-(2-甲基-[1,3]二氧戊環-2-基)-苄基]-尼克醯胺(1.2克，2.9毫莫耳)的溶液3小時。以100毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以1N NaOH水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到固體，使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.780克)。熔點106-108℃；關於$C_{21}H_{17}N_2O_3F$之分析計算值：C,69.22; H,4.70; N,7.69。實驗

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（247）

值：C,68.87; H,4.70; N,7.55。

根據實例285之程序來製備實例286的化合物，以相對應的縮酮來取代2-(4-氟-苯氧基)-N-[4-(2-甲基-[1,3]二氧戊環-2-基)-苄基]-尼克醯胺。反應的期間爲1到24小時之間。

實例286

2-(4-氟-苯氧基)-N-(4-氧代-環己基甲基)-尼克醯胺

熔點157-159℃；MS m/e 343 (M^++1)。

實例287

2-(4-氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

在室溫下將硼氫化鈉(0.121克，3.993毫莫耳)加至在甲醇(10毫升)和四氫呋喃(10毫升)中之N-(4-乙醯基-苄基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺(0.300克，0.823毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌1小時。將該混合物倒入冰水中，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到固體。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到固體(0.180克)。熔點112-114℃；關於$C_{21}H_{17}N_2O_3F$之分析計算值：C,68.84; H,5.23; N,7.65。實驗值：C,68.58; H,5.15; N,7.44。

根據實例287之程序來製備實例288的化合物，以相對應的酮來取代N-(4-乙醯基-苄基)-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺。反應的期間爲1到24小時之間。

實例288

2-(4-氟-苯氧基)-N-(4-羥基-環己基甲基)-尼克醯胺

熔點110-112℃；MS m/e 345 (M^++1)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（248）

實例289

2-(3-胺甲醯基-苯氧基)-N-(2-氯-苄基)-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.311克，1.63毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(3毫升)中之2-(3-胺甲醯基-苯氧基)-N-(2-氯-苄基)-尼克酸(0.300克，1.25毫莫耳)、鄰-氯苄胺(0.195克，1.375毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.203克，1.50毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。將該混合物倒入100毫升的水中，並以醋酸乙酯萃取。以1N NaOH、水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮後得到白色的固體，在矽膠上藉著層析法純化，以7%甲醇/二氯甲烷洗脫。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.329克)。熔點153-155℃；關於$C_{20}H_{16}N_3O_3Cl$之分析計算值：C,62.91; H,4.22; N,11.01。實驗值：C,62.92; H,4.30; N,11.09。

實例290

2-(3-二甲基胺甲醯基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.242克，1.26毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(5毫升)中之2-(3-二甲基胺甲醯基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克酸(0.300克，1.05毫莫耳)、2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇(0.190克，1.15毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.155克，1.15毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。將該混合物倒入100毫升的水中，並以醋酸乙酯萃

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（249）

取。以1N NaOH、水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以2.5%甲醇/二氯甲烷洗脫(0.360克)。^1H NMR ($CDCl_3$) d 1.54(6H, s), 3.00(3H, s), 3.08(3H, s), 4.66(2H, d), 7.20(3H, m), 7.29(4H, m), 7.43(2H, m), 8.08(1H, m), 8.18(1H, dd), 8.63(1H, dd); MS: m/e 433 (M^+)。

實例291

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3-三氟乙醯基-苯氧基)-尼克醯胺

將TPAP(0.020克，0.06毫莫耳)加至在二氯甲烷(15毫升)中之N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-[3-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-苯氧基]-尼克醯胺(0.520克1.13毫莫耳)、NMO(0.192克，1.7毫莫耳)和4埃分子篩(0.5克)經過攪拌的溶液中，並在室溫下攪拌1小時。通過矽藻土過濾該混合物，以二氯甲烷沖洗。以150毫升二氯甲烷烯釋濾液，以水沖洗，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並在減低的壓力下濃縮，得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以2.5%甲醇/二氯甲烷洗脫，得到泡沫(0.506克)。^1H NMR ($CDCl_3$) d 1.54(6H, s), 4.69(2H, d), 7.50-7.15(9H, m), 8.16(1H, m), 8.64(1H, m); MS: m/e 458 (M^+)。

實例292

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-[3-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-苯氧基]-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（250）

(0.294克，1.54毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(5毫升)中之N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-[3-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)-苯氧基]-尼克酸(0.400克，1.28毫莫耳)、2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇(0.232克，1.40毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.189克，1.40毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。將該混合物倒入100毫升的水中，並以醋酸乙酯萃取。以水和鹽水沖洗混合的萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以2.5%甲醇/二氯甲烷洗脫(0.550克)。^1H NMR ($CDCl_3$) d 1.54(6H, s), 3.53(1H, d), 4.66(2H, d), 4.92(1H, m), 7.46-7.15(9H, m), 8.12(1H, m), 8.16(1H, dd), 8.62(1H, dd)。分子量313.25 MS (m/e) 313(M^+)。

實例293

2-(苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.254克，1.32毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(15毫升)中之2-(苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基氧基)-尼克酸(0.300克，1.158毫莫耳)、2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇(0.182克，1.103毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.163克，1.20毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。以200毫升的水稀釋該混合物，並以醋酸乙酯萃取。以水、1N氫氧化鈉和鹽水沖洗混合的有機物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以30%醋酸乙酯/己烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（251）

洗脫，得到油。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到白色的固體(0.323克)。熔點118-120℃；MS 407 (M^++1)。

實例294

2-(3-胺甲醯基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

將1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.3401克，1.77毫莫耳)加至在無水二甲基甲醯胺(15毫升)中之2-(3-胺甲醯基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克酸(0.400克，1.549毫莫耳)、2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇(0.243克，1.475毫莫耳)和1-羥基苯幷三唑水合物(0.219克，1.623毫莫耳)經過攪拌的溶液中，並攪拌過夜。將該混合物倒入水中，並以醋酸乙酯萃取。以1N NaOH；水和鹽水沖洗混合的有機物，覆以Na_2SO_4脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以7%甲醇/二氯甲烷洗脫(0.250克)。熔點145-147℃；MS (m/e) 387 (M^+-18)。

根據實例294程序來製備實例295的化合物，以相對應的胺來取代2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇。反應的期間爲1到24小時之間。

實例295

4-({[2-(3-胺甲醯基-苯氧基)-吡啶-3-羰基]-胺基}-甲基-環己烷羧酸乙酯

熔點160-162℃；MS (m/e) 426 (M^++1)。

實例296

2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-(4-胺磺醯基-苄基)-尼克醯胺

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（252）

攪拌在二甲基甲醯胺(15毫升)中之4-胺甲基-苯磺醯胺(0.248克，1.11毫莫耳)、2-(3-乙醯基-苯氧基)-尼克酸(0.300克，1.167毫莫耳)、1-羥基苯幷三唑水合物(0.165克，1.22毫莫耳)和1-(3-二甲胺基)-丙基-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(0.256克，1.33毫莫耳)的溶液10分鐘。在該混合物中加入三乙胺(0.280克，2.78毫莫耳)，並在室溫下攪拌過夜。以醋酸乙酯稀釋該混合物，並以水和鹽水沖洗，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到固體。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到固體(0.280克)；熔點162-164℃；MS (m/e) 425 (M^+)。

實例297

2-(4-氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己-1-烯基甲基]-尼克醯胺

加入在二氯甲烷(40毫升)中之2-(4-胺甲基-環己-3-烯基)-丙-2-醇(0.360克，2.127毫莫耳)、2-二乙胺基乙基氯氫氯化物(0.530克，2.765毫莫耳)、2-(4-氟-苯氧基)-尼克酸(0.645克，2.765毫莫耳)和三乙胺(0.430克，4.254毫莫耳)的溶液，並攪拌過夜。濃縮該混合物，並使其分布在醋酸乙酯和1 N HCl之間。以飽和的碳酸氫鈉和鹽水沖洗有機萃取物，覆以$MgSO_4$脫水，過濾並濃縮後得到油，在矽膠上藉著層析法純化，以50%醋酸乙酯/己烷到100%醋酸乙酯洗脫，得到黃色的油(0.080克)；分子量384.455；MS 385 (M^++1)。

以類似在實例183中的方式，使用指定的羧酸和胺，來

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（253）

合成實例298-317中的化合物。

實例298

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3-氧代-氫茚-5-基氧基)-尼克醯胺

由2-(3-氧代-氫茚-5-基氧基)-尼克酸和2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇來製備。MS (m/e): 435(M^++NH_3), 417 (M^++1), 400 (100)。NMR ($CDCl_3$): 8.62(dd, J=2, 8 Hz, 1H), 8.15(dd, J=2, 5 Hz, 1H), 8.07(m, 1H), 7.32(m, 8H), 4.67(d, J=6 Hz, 2H), 3.13(t, J=6 Hz, 2H), 2.72(dt, J=2, 4 Hz, 2H), 1.53(s, 6H)。

實例299

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(2-甲基-苯幷噻唑-5-基氧基)-尼克醯胺

由2-(2-甲基-苯幷噻唑-5-基氧基)-尼克酸和2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇來製備。熔點124-6℃。

關於$C_{24}H_{23}N_3SO_3$之分析計算值：C,66.49; H, 5.35; N,9.69。實驗值：C,66.34; H,5.38; N,9.57。

實例300

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(2-甲基-苯幷噻唑-6-基氧基)-尼克醯胺

由2-(2-甲基-苯幷噻唑-6-基氧基)-尼克酸和2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇來製備。熔點131-3℃。

關於$C_{24}H_{23}N_3SO_3$之分析計算值：C,66.49; H,5.35; N,9.69。實驗值：C,66.43; H,5.42; N,9.72。

實例301

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（254）

2-(苯幷噻唑-6-基氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

由2-(苯幷噻唑-6-基氧基)-尼克酸和2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇來製備。熔點195-7℃。

關於$C_{23}H_{21}N_3SO_3$之分析計算值：C,65.85; H,5.05; N,10.02。實驗值：C,68.74; H,5.49; N,9.96。

實例302

2-(苯幷噁唑-6-基氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

由2-(苯幷噻唑-6-基氧基)-尼克酸和2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇來製備。熔點92-4℃。

關於$C_{23}H_{21}N_3O_4$之分析計算值：C,68.47; H,5.25; N,10.42。實驗值：C,68.47; H,5.32; N,10.42。

實例303

2-(3-乙醯基-4-氯-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

由2-(3-乙醯基-4-氯-苯氧基)-尼克酸和2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇來製備。MS (m/e): 456/458 (M^++NM_3, 100)。NMR ($CDCl_3$): 8.64(dd, J=2, 8 Hz, 1H), 8.18(dd, J=2, 5 Hz, 1H), 7.95(m, 1H), 7.46(m, 3H), 7.31(m, 3H), 7.19(m, 2H), 4.68(d, J=6 Hz, 2H), 2.66(s, 3H), 1.56(s, 6H)。

實例304

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3-甲基-苯幷(d)異噁唑-7-基氧基)-尼克醯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（255）

由2-(3-甲基-苯幷(d)異噁唑-7-基氧基)-尼克酸和2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇來製備。熔點194-6℃。

關於$C_{24}H_{23}N_3O_4$之分析計算值：C,69.05; H,5.55, N,10.07。實驗值：C,68.70; H,5.64; N,9.81。

實例305

2-(3-乙醯基-5-氯-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

由2-(3-乙醯基-5-氯-苯氧基)-尼克酸和2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇來製備。熔點110-2℃。

關於$C_{24}H_{23}N_2O_4Cl$之分析計算值：C,65.68; H, 5.28; N,6.38。實驗值：C,65.69; H,5.35; N,6.35。

實例306

(S)-(-)-2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

由2-(3-乙醯基-5-苯氧基)-尼克酸和(S)-(-)-1-(4-胺甲基-環己基)-乙醇來製備。熔點102-4℃。$\alpha_D(CHCl_3)$ -13.8°。

關於$C_{23}H_{22}N_2O_4$之分析計算值：C,70.75; H,5.68; N,7.17。實驗值：C,70.48; H,5.70; N,7.12。

實例307

(R)-(+)-2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

由2-(3-乙醯基-苯氧基)-尼克酸和(R)-(+)-1-(4-胺甲基-環己基)-乙醇來製備。熔點104-6℃。$\alpha_D(CHCl_3)$ +14.0°。

關於$C_{23}H_{22}N_2O_4$之分析計算值：C,70.75; H,5.68; N,7.17。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（256）

實驗值：C,70.30; H,5.71; N,7.10。

實例308

2-(3-乙醯基-5-氯-苯氧基)-N-[反-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺

由2-(3-乙醯基-5-氯-苯氧基)-尼克酸和反-2-(胺甲基-環己基)-2-醇來製備。熔點133-5℃。

關於$C_{24}H_{29}N_2O_4Cl$之分析計算值：C,64.78; H,6.57; N,6.30。實驗值：C,64.75; H,6.57; N,6.17。

實例309

2-(3-乙醯基-4-氯-苯氧基)-N-[反-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺

由2-(3-乙醯基-4-氯-苯氧基)-尼克酸和反-2-(胺甲基-環己基)-2-醇來製備。熔點106-8℃。

關於$C_{24}H_{29}N_2O_4Cl$之分析計算值：C,64.78; H,6.57; N,6.30。實驗值：C,64.66; H,6.58; N,6.11。

實例310

(R)-(-)-2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-[反-4-(1-羥基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺

由2-(3-乙醯基-5-苯氧基)-尼克酸和(R)-(-)-反-1-(4-胺甲基-環己基)-乙醇來製備。熔點101-3℃。α_D ($CHCl_3$) -1.5°。

實例311

(S)-(+)-2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-[反-4-(1-羥基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺

由2-(3-乙醯基-苯氧基)-尼克酸和(S)-(+)-反-1-(4-胺甲基-

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明（257）

環己基)-乙醇來製備。熔點103-5℃。α_D ($CHCl_3$) +1.5°。

實例312

2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-[2-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

由2-(3-乙醯基-苯氧基)-尼克酸和2-(4-胺甲基-3-氟-苯基)-丙-2-醇來製備。熔點68-70℃。

關於$C_{24}H_{23}N_2O_4F$之分析計算值：C,68.24; H,5.49; N,6.63。實驗值：C,67.17; H,5.93; N,5.97。

實例313

2-(3-乙醯基-5-氯-苯氧基)-N-[2-氯-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

由2-(3-乙醯基-5-氯-苯氧基)-尼克酸和2-(4-胺甲基-3-氯-苯基)-丙-2-醇來製備。熔點58-60℃。

關於$C_{24}H_{22}N_2O_4Cl_2$之分析計算值：C,60.90; H,4.68; N,5.92。實驗值：C,60.73; H,4.79; N,4.79。

實例314

2-(3-乙醯基-4-氯-苯氧基)-N-[2-氯-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

由2-(3-乙醯基-4-氯-苯氧基)-尼克酸和2-(4-胺甲基-3-氯-苯基)-丙-2-醇來製備。MS (m/e): 490/492 (M^++NH_3, 100)。NMR ($CDCl_3$): 8.60(dd, J=2, 8 Hz, 1H), 8.31(m, 1H), 8/17(dd, J=2, 5 Hz, 1H), 7.46(m, 3H), 7.33(m, 2H), 7.20(m, 2H), 4.73 (d, J=6 Hz, 2H), 2.67(s, 3H), 1.54(s, 6H)。

實例315

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（258）

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-2-(3-甲基-苯幷(d)異噁唑-5-基氧基)-尼克醯胺

由2-(3-甲基-苯幷(d)異噁唑-5-基氧基)-尼克酸和反-2-(4-胺甲基-環己基)-丙-2-醇來製備。熔點135-7℃。

關於$C_{24}H_{29}N_3O_4$之分析計算值：C,68.07; H,6.90; N,9.92。實驗值：C,68.07; H,7.04; N,9.64。

實例316

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(3-甲基-苯幷(d)異噁唑-5-基氧基)-尼克醯胺

由2-(3-甲基-苯幷(d)異噁唑-5-基氧基)-尼克酸和2-(4-胺甲基-環苯基)-丙-2-醇來製備。熔點128-30℃。MS (m/e): 418 (M^++1)。

實例317

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-2-(3-甲基-苯幷(d)異噁唑-7-基氧基)-尼克醯胺

由2-(3-甲基-苯幷(d)異噁唑-5-基氧基)-尼克酸和反-2-(4-胺甲基-環己基甲基)-丙-2-醇來製備。熔點170-2℃。

關於$C_{24}H_{29}N_3O_4$之分析計算值：C,68.07; H,6.90; N,9.92。實驗值：C,68.04; H,6.89; N,9.80。

實例318

N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-2-(3-硝基-苯氧基)-尼克醯胺

攪拌在10毫升無水DMF中之2-(3-硝基-苯氧基)-尼克酸(86.9毫克，0.33毫莫耳)、反-2-(4-胺甲基-環己基)-丙-2-醇

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（259）

(57.2毫克，0.33毫莫耳)、苯幷三唑-1-基氧基-三(二甲胺基)膦六氟磷酸鹽(148毫克，0.33毫莫耳)和二異丙基乙基胺(0.29毫升，1.67毫莫耳)的溶液過夜。然後以醋酸乙酯稀釋該溶液，並以水、5%檸檬酸、飽和的碳酸氫鈉溶液和鹽水沖洗，覆以硫酸鎂脫水並濃縮成油。通過矽膠墊純化，以醋酸乙酯洗脫，得到澄清的油(120毫克)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.04(4H, dd), 1.14(6H, s), 1.55(2 s), 1.88(4, m), 3.37(2H, t), 7.23(1H, m), 7.51(1H, d), 7.64(1H, t), 8.07(1H, t), 8.16(2H, m), 8.63(1H, dd); MS: m/e 414 (M^++1)。

以類似在實例318中的方法來合成實例319-328的化合物，使用指定的羧酸和胺。

實例319

(+)-2-(苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基氧基)-N-[4-(1-羥基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺

從2-(苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基氧基)-尼克酸和(+)-反-1-(4-胺甲基-環己基)-乙醇來製備。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.97(1, m), 1.10(3, m), 1.17(4, m), 1.19(4, m), 3.23(1, t), 3.44(2, q), 6.00(2, s), 6.58(1, dd), 6.64(1, s), 6.8(1, d), 7.10(1, m), 7.9(1, m), 8.18(1, m), 8.53(1, d); MS: m/e 399 (M^++1)。

實例320

(-)-2-(3-氰基-4-氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺

從2-(3-氰基-4-氟-苯氧基)-尼克酸和(-)-反-1-(4-胺甲基-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（261）

-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺

從2-(2,3-二氫-苯幷[1,4]二氧茚-6-基氧基)-尼克酸和(+)-反-1-(4-胺甲基-環己基)-乙醇來製備。

MS: m/e 413 (M^++1), ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.98(4H, m), 1.11 (3H, m), 1.22(2H, m), 1.70(2H, m), 1.84(2H, m), 3.33(2H, m), 3.51(1H, m), 4.25(4H, s), 6.65(1H, m), 6.87(1H, d), 7.11(1H, m), 7.90(1H, m), 8.20(1H, m), 8.60(1H, d)。

實例325

2-(2,3-二氫-苯幷[1,4]二氧茚-6-基氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺

從2-(2,3-二氫-苯幷[1,4]二氧茚-6-基氧基)-尼克酸和2-反-(4-胺甲基-環己基)-丙-2-醇來製備。

MS: m/e 427 (M^++1), ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.03(4H, m), 1.13 (6H, s), 1.85(4H, m), 3.33(2H, t), 4.26(4H, s), 6.61(1H, d), 6.70(1H, s), 6.88(1H, d), 7.11(1H, dd), 7.90(1H, m), 8.20(1H, dd), 8.58(1H, dd)。

實例326

(-)-2-(2,3-二氫-苯幷[1,4]二氧茚-6-基氧基)-N-[4-(1-羥基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺

從2-(2,3-二氫-苯幷[1,4]二氧茚-6-基氧基)-尼克酸和(-)-反-1-(4-胺甲基-環己基)-乙醇來製備。

熔點57-59℃；MS: m/e 422(M^++1)。

實例327

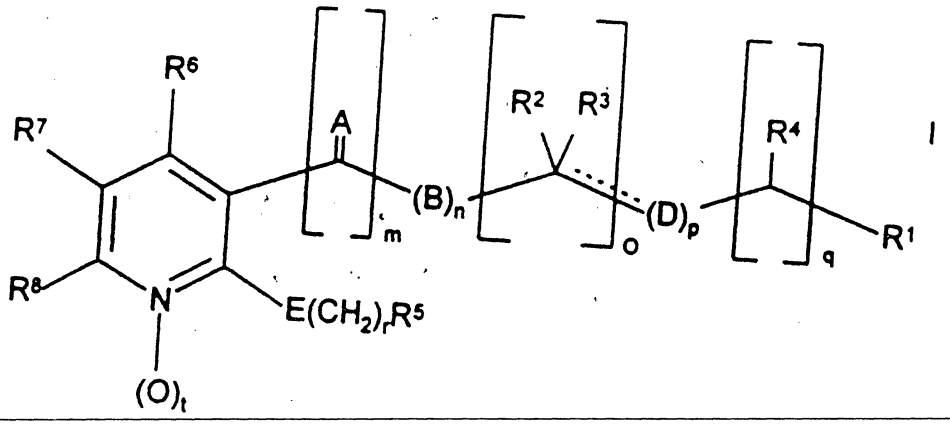
2-(苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基氧基)-N-[2-氟-4-(1-羥

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A5
B5

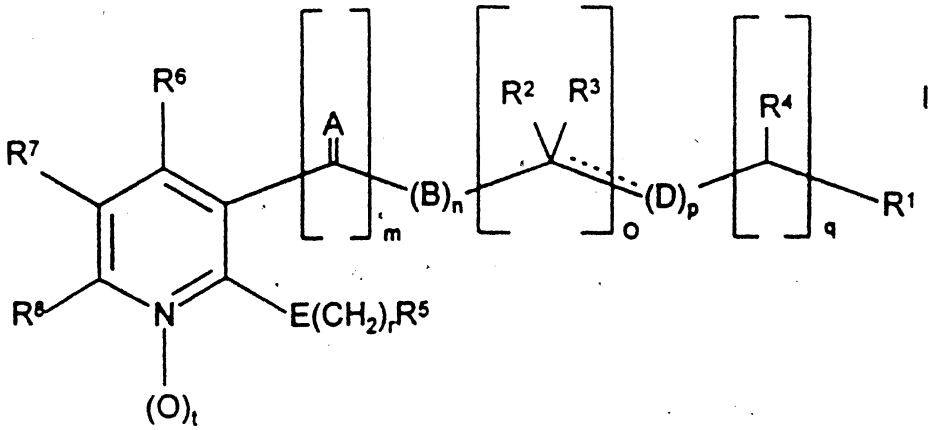
四、中文發明摘要（發明之名稱：　尼克醯胺(NICOTINAMIDE)衍生物　）

本發明係關於用來治療呼吸道、過敏性、類風濕性、體重調節、炎症性和中樞神經系統疾病，像是氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病、成人呼吸道疾病徵候群、休克、纖維變性、肺過敏性、過敏性鼻炎、異位性皮炎、牛皮癬、體重控制、風濕性關節炎、惡病質、克隆氏症(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、關節炎的狀況及其他炎症性疾病、抑鬱、多重-梗塞性痴呆和AIDS的下式化合物



英文發明摘要（發明之名稱：　"NICOTINAMIDE DERIVATIVES"　）

A compound of the formula



wherein m, n, o, p, q, r, A, B, D, E, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 and R^8 are as defined above, useful in the treatment of respiratory, allergic, rheumatoid, body weight regulation, inflammatory and central nervous system disorders such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease, adult respiratory diseases syndrome, shock, fibrosis, pulmonary hypersensitivity, allergic rhinitis, atopic dermatitis, psoriasis, weight control, rheumatoid arthritis, cachexia, crohn's disease, ulcerative colitis, arthritic conditions and other inflammatory diseases, depression, multi-infarct dementia and AIDS.

（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

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

其中m、n、o、p、q、r、A、B、D、E、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7和R^8如同在下文中之定義。

英文發明摘要（發明之名稱：　　）

（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

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 74 ）

修正補充 本91年5月6日

該溶液倒入300毫升的水中，並以二乙醚沖洗。將液層倒入400毫升冰/水中。並以醋酸酸化至pH 3。藉著過濾分離所得的沉澱物，得到灰白色的固體(5.2克)。熔點180-182℃；分子量233.21；MS (m/e) 234 (M^++1)。

根據製品1之程序來製備製品2-5的化合物，以相對應的醇來取代4-氟苯酚。反應的期間在1到24小時之間。

製品2

2-(3-氟-苯氧基)-尼克酸

分子量233.21；MS (m/e) 233 (M^+)。

製品3

2-(2,4-二氟-苯氧基)-尼克酸

分子量251.19；MS (m/e) 252 (M^++1)。

製品4

2-(3-氯-苯氧基)-尼克酸

分子量249.65；MS (m/e) 250 (M^++1)。

製品5

2-(3-甲氧基-苯氧基)-尼克酸

分子量245.23；MS (m/e) 261 (M^++18)。

製品6

2-(吡啶-3-基氧基)-尼克酸

將在乙醇(10毫升)和1N氫氧化鈉(4毫升)中之2-(吡啶-3-基氧基)-尼克酸乙酯(0.419克，1.71毫莫耳)的溶液迴流4小時。將該混合物倒入100毫升的水中，以1N氫氯酸將其酸化至pH 4，並濃縮至無水，得到固體(0.643克)。分子量

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 80 ）

修正補充 本88年2月26日

分子量327.262；MS (m/e) 328 (M^++1)。

製品37

2-(3,4-二氟-苯氧基)-尼克酸乙酯

分子量279.26；MS (m/e) 279 (M^+)。

製品38

2-(3,5-二氟-苯氧基)-尼克酸乙酯

分子量279.26；MS (m/e) 279 (M^++1)。

製品39

2-(3-氟-苯氧基)-尼克酸乙酯

分子量261.26；MS (m/e) 262 (M^+)。

製品40

2-(3-氰基-4-氟-苯氧基)-尼克酸乙酯

分子量286.28；MS (m/e) 286 (M^+)。

製品41

2-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基氧基)-尼克酸乙酯

分子量287；^{1}H NMR (DMSO-d^6) d 1.2(3H, t), 4.30(2H, q), 6.0(2H, s), 6.5-8.4(6H, m)。

製品42

2-(3-二甲基胺甲醯基-苯氧基)-尼克酸乙酯

^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.36(3H, t), 3.00(3H, s), 3.07(3H, s), 4.38(2H, q), 7.06(1H, m), 7.19(1H, m), 7.24(2H, m), 7.42(1H, m), 8.24(2H, dd)。

製品43

2-(3-甲醯基-苯氧基)-尼克酸乙酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（186）

修正補充 本88年2月14日

醯胺

熔點118-120℃；關於$C_{21}H_{17}N_2O_3F$之分析計算值：C,69.22; H,4.70; N,7.69。實驗值：C,68.90; H,5.75; N,8.54。

實例138

N-(2-氯-苄基)-2-{3-[3-(2-(2-甲氧基-苯基)-脲基]-苯氧基}-尼克醯胺

使在二氧六環(10毫升)中之2-(3-胺基-苯氧基)-N-(2-氯-苄基)-尼克醯胺(0.100克，0.28毫莫耳)和1-異氰酸基-2-甲氧基-苯(0.063克，0.42毫莫耳)的溶液迴流過夜。將該混合物冷卻至室溫，並濃縮成油，在矽膠上藉著層析法純化，以2%甲醇/二氯甲烷洗脫，得到固體。使其從醋酸乙酯/己烷中再結晶，得到固體(0.083克)。熔點180-182℃；關於$C_{27}H_{23}N_4O_4Cl$之分析計算值：C,64.48; H,4.61; N,11.14。實驗值：C,64.55; H,4.60; N,10.74。

根據實例138之程序來製備實例139的化合物，以相對應的異氰酸鹽來取代1-異氰酸基-2-甲氧基-苯。反應的期間為1到24小時之間。

實例139

N-(2-氯-苄基)-2-[3-(3-萘-1-基-脲基)-苯氧基]-尼克醯胺

熔點121-123℃；關於$C_{30}H_{23}N_4O_3Cl$之分析計算值：C,68.90; H,4.43; N,10.71。實驗值：C,69.24; H,4.52; N,10.28。

實例140

(-)-N-[1-(5-氯-噻吩-2-基)-乙基]-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（198）

修正補充 本88年2月26日

5-({[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-羰基]-胺基}-甲基)-1H-吲哚-2-羧酸

使在1N氫氧化鈉(0.25毫升，0.25毫莫耳)和乙醇(5毫升)中之5-({[2-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-羰基]-胺基}-甲基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(0.043克，0.099毫莫耳)的溶液迴流9小時。在減低的壓力下濃縮該混合物至無水，並溶解於水(2毫升)中，以2N氫氯酸將該混合物酸化，得到白色的固體，藉著過濾分離之(0.032克)。熔點236-238℃；關於$C_{22}H_{16}N_3O_4F$之分析計算值：C,65.18; H,3.98; N,10.37。實驗值：C,65.12; H,408; N,10.20。

實例166

(R)-3-(4-苯基-[1,3]二氧戊環-2-基)-2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶

使在甲苯(10毫升)中之2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶-3-醛(0.150克，0.75毫莫耳)、(R)-1-苯基-乙烷-1,2-二醇(0.105克，0.75毫莫耳)和pTSA(0.005克)的溶液迴流過夜。在減低的壓力下濃縮該混合物，並溶解於醋酸乙酯中。以飽和的碳酸氫鹽和鹽水沖洗有機物，覆以Na_2SO_4脫水，並在矽膠上藉著層析法純化，以二乙醚洗脫，得到黃色的油(順式和反式的混合物)。HRMS 321.1260；α=-46.3° 9.2毫克/毫升在二氯甲烷；^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 3.93-4.00(m, 1H), 4.42(dd, J=7.9 Hz, 7.0 Hz, 1/2 H), 4.56-4.60(m, 1/2 H), 5.25-5.30(m, 1H), 6.39(s, 1/2 H), 6.56(s, 1/2 H), 7.10-7.12(m, 1H), 7.30-7.40(m, 6H), 7.49-7.55(m, 1H), 8.02-8.16(m, 2H), 8.43-8.52(m, 2H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（199）

修正補充 本88年2月26日

根據實例166之程序來製備實例167-169的化合物，以相對應的二元醇來取代(R)-1-苯基-乙烷-1,2-二醇。反應的期間為1到24小時之間。

實例167

(S)-3-(4-苯基-[1,3]二氧戊環-2-基)-2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶

關於$C_{19}H_{16}N_2O_3$之分析計算值：C,71.24; H,50.3; N,8.74。實驗值：C,71.02; H,5.32; N,8.03。α=-48.8° 12.8毫克/毫升在二氯甲烷中；^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 3.90-4.00(m, 1H), 4.42(dd, J=7.9 Hz, 7.1 Hz, 1/2H), 4.56-4.58(m, 1/2 H), 5.20-5.28(m, 1H), 6.40(s, 1/2 H), 6.57(s, 1/2 H), 7.08-7.12(m, 1H), 7.32-7.41(m, 6H), 7.53-7.55(m, 1H), 8.10-8.15(m, 2H), 8.44-8.54(m, 2H)。

實例168

(S)-3-[4-(2-氯-苯基)-[1,3]二氧戊環-2-基)-2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶

關於$C_{19}H_{15}N_2O_3Cl$之分析計算值：HRMS 355.0864；α=+55.5° 12.1毫克/毫升在二氯甲烷中；^{1}H NMR (400mhz, $CDCl_3$) d 3.80-3.96(m, 1H), 4.56-4.60(m, 1/2 H), 4.78-4.82(m, 1/2 H), 5.58-5.62(m, 1H), 6.39(s, 1/2 H), 6.53(s, 1/2 H), 7.11-7.15(m, 1H), 7.20-7.38(m, 5H), 7.53-7.60(m, 1H), 8.06-8.81(m, 2H), 8.44-8.54(m, 2H)。

實例169

(R)-3-[4-(2-氯-苯基)-[1,3]二氧戊環-2-基)-2-(吡啶-3-基氧基)-吡啶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（260）

修正補充 本88年2月26日

環己基)-乙醇來製備。

熔點 134-135℃ ；MS: m/e 398 (M^++1)。

實例321

(+)-2-(3-氰基-4-氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺

從2-(3-氰基-4-氟-苯氧基)-尼克酸和(+)-反-1-(4-胺甲基-環己基)-乙醇來製備。

熔點 134-135℃ ；MS: m/e 398 (M^++1)。

實例322

2-(3-氰基-4-氟-苯氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-環己基甲基]-尼克醯胺

從2-(3-氰基-4-氟-苯氧基)-尼克酸和2-反-(4-胺甲基-環己基)-丙-2-醇來製備。

熔點 85-88℃ ；MS: m/e 410 (M^++1)。

實例323

2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧茚-6-基氧基)-N-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

從2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧茚-6-基氧基)-尼克酸和2-(4-胺甲基-苯基)-丙-2-醇來製備。

MS: m/e 421 (M^++1), ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.51(6H, s), 4.24 (4H, s), 4.66(2H, d), 6.57(1H, dd), 6.85(1H, d), 7.11(1H, dd), 7.28(2H, d), 7.41(2H, d), 8.19(2H, m), 8.61(1H, d)。

實例324

(+)-2-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧茚-6-基氧基)-N-[4-(1-羥基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

修正 本88年2月16日 補充

五、發明說明（262）

基-1-甲基-乙基)-苄基]-尼克醯胺

從2-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基氧基)-尼克酸和2-(4-胺甲基-3-氟-苯基)-丙-2-醇來製備。

熔點94-95℃；MS: m/e 425 (M^++1)。

實例328

N-[2-氟-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苄基]-2-(4-氟-苯氧基)-尼克醯胺

從2-(4-氟-苯氧基)-尼克酸和2-(4-胺甲基-3-氟-苯基)-丙-2-醇來製備。

熔點93-94℃；MS: m/e 399 (M^++1)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

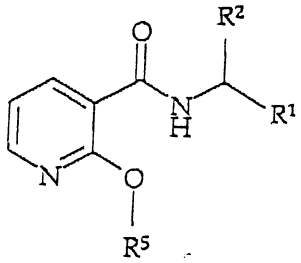
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

修正補充 本91年5月6日

公告本

1. 一種式(I)之化合物



(I)

或其在藥學上可接受的鹽，其中：

R^1為(C_3-C_7)環烷基、苯基或飽和或不飽和的雜環基團，該雜環基團含有一或二個獨立選自氧、硫及氮之雜原子；

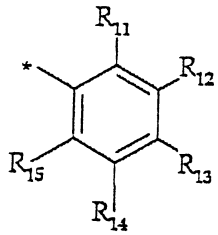
其中該雜環基團係5-或6-員環，及

其中各該環烷基、苯基和雜環基團，可視需要被一到三個取代基所取代，該取代基為鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、胺基、(C_1-C_6)烷胺基、((C_1-C_6)烷基)$_2$胺基、或羥基(C_1-C_6)烷胺基；

R^2為氫或(C_1-C_6)烷基；

R^3為氫；及

R^5為下式基團；



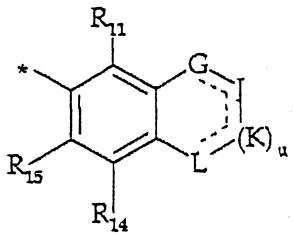
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

六、申請專利範圍

其中R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、及R^{15}係分別選自由以下所構成群組之取代基：氫、鹵素、氰基、羧基、胺基、硝基、羥基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基、$(C_3\text{-}C_7)$環烷基、羥基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、$(C_1\text{-}C_6)$烷胺基、及$((C_1\text{-}C_6)\text{烷基})_2$胺基；

其中各該定義R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、及R^{15}之烷基、烷氧基、或環烷基視需要係經一至三個取代基所取代，該取代基係各別選自由鹵素、氰基、硝基、三氟甲基、及三氟甲氧基所構成群組；

或R^{12}及R^{13}可與其所連接之碳原子共同形成下式基團：



其中u為0或1；及G、J、K、及L係分別為氧、硫、NR^9（其中R^9係氫或(C1-C6)烷基）、羰基、或CHR^{16}(其中R^{16}係氫或(C1-C6)烷基)；其中該斷續線代表雙鍵，且應瞭解，當G與J、J與K、或K與L之間存在雙鍵時，則R^9不存在，CHR^{16}為CR^{16}，且G、J、K、或L不可為羰基；

但R^2為氫；R^1為經甲基、甲氧基、氯、或氟取代之苯基；及R^5為視需要經一或兩個氟或氯取代之苯基時，

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

六、申請專利範圍

則R^1必須進一步經至少一個如上所述但非為甲基、甲氧基、或鹵素之額外取代基所取代；且

由G、J、K、及L所定義之兩相鄰位置不可同時為氧。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R^2為氫；及R^1為視需要被鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、羥基(C_1-C_6)烷基、胺基、(C_1-C_6)烷胺基、$((C_1-C_6)$烷基$)_2$胺基或羥基(C_1-C_6)烷胺基取代之苯基。

3. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中R^1為經羥基(C_1-C_6)烷基所取代之苯基。

4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R^2為氫；及R^1為視需要經羥基(C_1-C_6)烷基所取代之苯基。

5. 一種選擇性抑制PDE4D同功酶的醫藥組合物，其含有效量之根據申請專利範圍第1項之化合物或其在藥學上可接受的鹽類，以及在藥學上可接受的載劑。

6. 根據申請專利範圍第5項之醫藥組合物，其係用於預防或治療包括人類之哺乳動物的呼吸道、過敏性、類風濕性、體重調節、炎症性和中樞神經系統疾病，像是氣喘、慢性阻塞性肺臟疾病、成人呼吸道疾病徵候群、休克、纖維變性、肺過敏、過敏性鼻炎、異位性皮炎、牛皮癬、體重控制、風濕性關節炎、惡病質、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、關節炎的狀況及其他炎症性疾病、抑鬱、多重-梗塞性痴呆和AIDS。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線