

發明專利說明書

200530180

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93140144

※申請日期：93.12.22

※IPC 分類：A61K 31/40, 31/44, 31/67, A61P 3/04, 3/10, 9/10, 13/62, 279/2, 273/04, 461/12, 266/30, 309/11, 207/06, 211/06, 107D

一、發明名稱：(中文/英文)

具有黑色素集中激素(MCH)拮抗活性之新穎醯胺化合物以及包含彼等化合物之藥物

NEW AMIDE COMPOUNDS WITH MCH ANTAGONISTIC ACTIVITY
AND MEDICAMENTS COMPRISING THESE COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

2. 漢茲-傑德 卡雷斯

KLAES, HEINZ-GERD

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街 173 號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN, GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 妥斯添 理曼-林茲
LEHMANN-LINTZ, THORSTEN
2. 勞夫 R H 拉茲
LOTS, RALF R. H.
3. 菲利浦 勞斯登柏格
LUSTENBERGER, PHILIPP
4. 史蒂芬 喬治 梅勒爾
MUELLER, STEPHAN GEORG
5. 傑拉德 猷庚 陸斯
ROTH, GERALD JUERGEN
6. 克勞斯 魯道夫
RUDOLF, KLAUS
7. 瑪庫斯 史秦德勒
SCHINDLER, MARCUS
8. 德克 史天坎普
STENKAMP, DIRK
9. 里歐 湯瑪斯
THOMAS, LEO

國 籍：(中文/英文)

- 1-2.均 德國 GERMANY
3. 瑞士 SWITZERLAND
- 4-9.均 德國 GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 德國；2003 年 12 月 23 日；10360745.5

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎醯胺化合物、其生理學上可接受之鹽，以及其作為MCH拮抗劑之用途，及其在醫藥製劑製備上之用途，該製劑係適用於預防及/或治療因MCH所造成或以某種其他方式與MCH有原因地連接之病徵及/或疾病。本發明進一步關於根據本發明化合物對於影響哺乳動物進食行為與降低體重及/或預防體重增加之用途。本發明亦關於含有根據本發明化合物之組合物與藥劑及其製法。本發明之進一步目的係關於製備根據本發明化合物之方法。

【先前技術】

食物攝取及其在身體中之轉換對所有活生物而言係為生命之必須部份。因此，於食物攝取與轉換上之偏差通常會導致問題以及病症。於最近數十年來，特別是在已工業化國家中，人類生活方式與營養上之改變已促進發病過重(亦稱為發胖或肥胖)。在患病之人們中，肥胖會直接導致受限制之移動性，及生命品質之降低。肥胖有其他因素經常會導致其他疾病，例如糖尿病、脂血症障礙、高血壓、動脈硬化及冠狀心臟疾病。再者，高體重會單獨地對支撐與移動裝置加諸增加之過勞，其可能會導致慢性疼痛與疾病，譬如關節炎或骨關節炎。因此，肥胖為社會之重大健康問題。

肥胖一詞係意謂過量脂肪組織在身體中。就此而論，肥胖基本上係被視為增加含量之油脂，其會導致健康風險。

在正常人與患有肥胖者之間沒有鮮明差異，但是隨肥胖而來之健康風險被假設會隨著油脂含量增加而連續地上升。為簡化起見，於本發明中，具有身體質量指數(BMI)(其被定義為以千克度量之體重除以高度(以米表示)平方)高於數值25，且更特別是高於30之個人，係優先被認為是患有肥胖。

除了身體活動與營養改變之外，目前沒有有效降低體重之令人信服治療選擇。但是，由於肥胖為嚴重及甚至威脅生命之疾病發展上之主要危險因素，故最重要的是獲取預防及/或治療肥胖之醫藥活性物質。一項已在極最近提出之途徑為MCH拮抗劑之治療用途(尤其是參閱WO 01/21577, WO 01/82925)。

黑色素集中激素(MCH)為包含19個胺基酸之環狀神經肽。其主要係在哺乳動物之下丘腦中合成，且藉由丘腦下部神經元之突出部份，自該處運行至腦部之其他部份。其生物學活性係在人類中經過兩種不同糖蛋白偶合受體(GPCR)所媒介，該受體係來自視紫質相關GPCR族群，意即MCH受體1與2(MCH-1R、MCH-2R)。

在動物模式中之MCH功能之探查，已提供肽在調節能量平衡意即改變代謝活性與食物攝取上之角色之良好指徵[1.2]。例如，MCH在大白鼠中之室內投藥後，與對照動物比較，食物攝取會增加。此外，產生比對照動物較多MCH之轉基因大白鼠，當給予高脂肪飲食時，會比未具有實驗上改變之MCH含量之動物，經由顯著地增加較多體重而作

出回應。亦已發現在大白鼠之下丘腦中，於增加之食物需求與 MCH mRNA 量之階段間有正相關。但是，使用 MCH 剔除老鼠之實驗在証實 MCH 功能上特別重要。神經肽之喪失會造成瘦動物具有降低之脂肪質量，其係比對照動物顯著地取用較少食物。

在齧齒動物中，MCH 之減食慾作用於推測上係經過 G-Galphi 偶合之 MCH-1R 所媒介 [3-6]，因為，與靈長類動物、白鼬及狗不同，迄今尚未在齧齒動物中發現第二種 MCH 受體亞型。在失去 MCH-1R 後，剔除老鼠具有較低脂肪質量、增加之能量轉換，且當進食高脂肪飲食時，與對照動物比較，並不會增加體重。MCH 系統在調節能量平衡上之重要性之另一項指徵，係得自使用受體拮抗劑 (SNAP-7941) 之實驗之結果 [3]。在長期試驗中，以拮抗劑治療之動物會失去顯著量之體重。

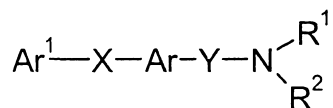
除了其減食慾作用以外，MCH-1R 拮抗劑 SNAP-7941 亦在對於大白鼠之行為實驗中達成其他解焦慮與抗抑鬱作用 [3]。因此，MCH-MCH-1R 系統有明顯指徵，其不僅涉及調節能量平衡，亦涉及情感。

文獻：

1. Qu, D. 等人, 黑色素集中激素在進食行為之中樞調節上之角色. *Nature*, 1996. **380**(6571): 第 243-7 頁。
2. Shimada, M. 等人, 缺乏黑色素集中激素之老鼠為攝食不足與瘦弱. *Nature*, 1998. **396**(6712): 第 670-4 頁。
3. Borowsky, B. 等人, 黑色素集中激素-1 受體拮抗劑之抗抑

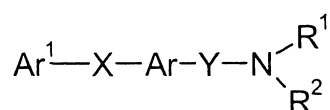
- 鬱、解焦慮及減食慾作用. *Nat Med*, 2002. **8**(8): 第 825-30 頁。
4. Chen, Y. 等人, 黑色素集中激素受體-1 作為標的之瓦解, 會造成攝食過度與對飲食引致肥胖之抵抗力. *Endocrinology*, 2002. **143**(7): 第 2469-77 頁。
 5. Marsh, D.J. 等人, 黑色素集中激素 1 受體缺乏之老鼠為瘦弱、活動過度及攝食過度, 且具有改變之新陳代謝作用. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002. **99**(5): 第 3240-5 頁。
 6. Takekawa, S. 等人, T-226296: 新穎口服活性與選擇性黑色素集中激素受體拮抗劑. *Eur J Pharmacol*, 2002. **438**(3): 第 129-35 頁。

在專利文獻中, 某些胺化合物係被提出作為 MCH 拮抗劑。因此, WO 01/21577 (Takeda) 係描述下式化合物



其中 Ar^1 表示環狀基團, X 表示間隔基, Y 表示一個鍵結或間隔基, Ar 表示芳族環, 其可與非芳族環稠合, R^1 與 R^2 互相獨立表示 H 或烴基, 同時 R^1 與 R^2 和相鄰 N 原子可一起形成含 N 雜環, 且 R^2 與 Ar 亦可形成螺環狀環, R 與相鄰 N 原子及 Y 可一起形成含 N 雜環, 作為 MCH 拮抗劑, 尤其是用於治療肥胖。

再者, WO 01/82925 (Takeda) 亦描述下式化合物



其中 Ar^1 表示環狀基團, X 與 Y 表示間隔基, Ar 表示視情況經取代之稠合多環狀芳族環, R^1 與 R^2 互相獨立表示 H 或烴

基，同時 R^1 與 R^2 和相鄰N原子可一起形成含N雜環，且 R^2 與相鄰N原子及Y可一起形成含N雜環，作為治療肥胖之MCH拮抗劑。

EP 0 237 678 A1 係描述吡啶衍生物用於治療偏頭痛。實例4提及化合物N-[4-[[[(甲胺基)磺醯基]甲基]苯基]-3-[2-(二甲胺基)-乙基]-1-H-吡啶-5-丙磺胺草酸鹽。

JP 2000086603 係描述具有2-羥基丙氧基之丙烯磺胺衍生物，作為5-HT_{1A}受體拮抗劑使用。

WO 99/29674 係描述N-咪唑基-與N-三唑基烷基-苯基-乙磺胺衍生物作為類視色素新陳代謝作用之抑制劑。物質N-[4-[1-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基丙基]苯基]-3-苯基-2-丙炔磺胺係被提及為編號198化合物。

J. Krapcho 等人在 J. Med. Chem. (1969), 12(1), 164-6，其標題為"2'-(3-二甲胺基丙基硫基)桂皮磺基苯胺(肉桂硫胺)及相關化合物之免疫抑制活性"中，特別指出化合物2'-[[3-(二甲胺基)丙基]硫基]-3-苯基-丙炔磺基苯胺。

WO 2001002344 係描述胺基苯甲酸衍生物作為VEGF受體拮抗劑，且在其中尤其指出化合物2-(甲硫基)-5-[[3-[4-(十八基胺基)苯基]-1-酮基丙基]胺基]-苯甲酸。

JP 04054118 提出4-(磺基胺基)酚作為5-脂肪氧化酶抑制劑，且在其中尤其指出化合物4-胺基-N-(4-羥基-3,5-二甲基苯基)-苯丙磺胺以及4-(二甲胺基)-N-(4-羥基-3,5-二甲基苯基)-苯丙磺胺。

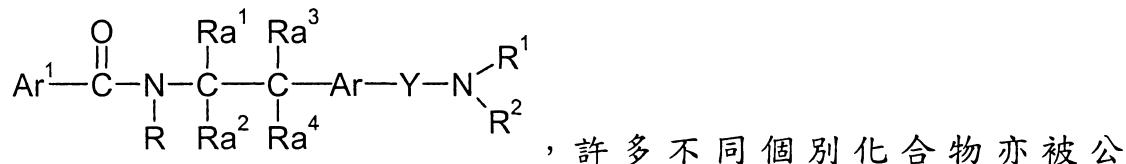
[[[苯甲磺氧基唑烷磺基)胺基]苯基]烷酸酯類之製備及其

作為整合素受體配位體之適合性，係描述於 WO 2000049005 中。尤其可指出化合物 β -甲基-4-[[3-[2-[(2-甲基苯基)胺基]-6-苯并呋唑基]-1-酮基丙基胺基]-苯丙酸。

WO 2000005223 係描述苯并呋唑衍生物作為 VCAM-1 及 / 或纖維網蛋白與整合素受體 VLA-4 間之交互作用之抑制劑。尤其可指出化合物 4-[3-[[1-酮基-3-[2-(苯基胺基)-6-苯并呋唑基]丙基]胺基]苯氧基]-丁酸。

作為 EDG-1 受體催動劑之羧酸衍生物之製備，係描述於 WO 2002092068 中。尤其可指出 2-氯基-5-[[1-酮基-3-[4-[(5-苯基戊基)胺基]苯基]丙基]胺基]-苯甲酸及其相應之甲酯。

已公告之國際申請案 WO 2004/072018 提出胺衍生物作為 MCH 受體拮抗劑。以及藉由以下通式所涵蓋之化合物



告。

【發明內容】

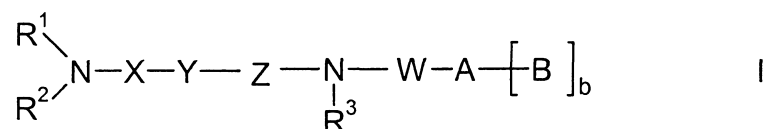
本發明之目的係為提供新穎醯胺化合物，特別是有效作為 MCH 拮抗劑者。

本發明亦陳述提供新穎醯胺化合物，其可用以影響哺乳動物之飲食習慣，並達成體重降低，特別是在哺乳動物中，及 / 或預防體重增加。

本發明係進一步陳述提供新穎醫藥組合物，其係適用於預防及 / 或治療因 MCH 所造成或以其他方式有原因地連接至 MCH 之病徵及 / 或疾病。特定言之，本發明之目的係為提

供醫藥組合物，用於治療代謝病症，譬如肥胖及/或糖尿病，以及與肥胖及糖尿病有關聯之疾病及/或病症。本發明之其他目的係關於証實根據本發明化合物之有利用途。本發明亦陳述提供一種製備根據本發明醯胺化合物之方法。本發明之其他目的將為熟練人員自前文與隨後之論述而立即可明瞭。

在第一方面中，本發明係關於通式I醯胺化合物



其中

R^1 、 R^2 互相獨立表示H、 C_{1-8} -烷基或 C_{3-7} -環烷基，視情況被基團 R^{11} 單或多取代，同時，在5-,6-或7-員環烷基位置3或4上之 $-\text{CH}_2-$ 基團，可被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{13}-$ 置換，或苯基或吡啶基，視情況被基團 R^{12} 單或多取代，及/或被硝基單取代，或 R^1 與 R^2 形成 C_{2-8} -次烷基橋基，其中

- 一或兩個 $-\text{CH}_2-$ 基團可互相獨立地被 $-\text{CH}=\text{N}-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 置換，及/或
- 一或兩個 $-\text{CH}_2-$ 基團可互相獨立地被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-(\text{SO}_2)-$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{18}$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{NR}^{13}-$ 置換，其方式係致使雜原子不會直接接合在一起，且基團 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{18}$ 或 $-\text{CO}-$ 不會直接連結至基團 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-$ ，

同時，在前文定義之次烷基橋基中，一或多個

H 原子可被 R^{14} 置換，且

前文定義之次烷基橋基可被一或兩個相同或不同碳環基或雜環基 Cy 取代，以致製成介於次烷基橋基與基團 Cy 間之鍵結，其係

- 經由單或雙鍵，
- 經由共同 C 原子，形成螺環狀環系統，
- 經由兩個共同相鄰 C 及 / 或 N 原子，形成稠合雙環狀環系統，或
- 經由三個或更多個 C 及 / 或 N 原子，形成橋接環系統，

R^3 表示 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-4} -烷基或苯基- C_{1-3} -烷基，

X 表示單鍵或 C_{1-8} -次烷基橋基，其中

- $-CH_2-$ 基團，其並未直接連結至基團 R^1R^2N- ，可被 $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$ 置換，及 / 或
- 一或兩個非相鄰 $-CH_2-$ 基團，其並未直接連結至基團 R^1R^2N- ，可互相獨立地被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-CO-$ 或 $-NR^4-$ 置換，其方式係致使於各情況中，兩個 O、S 或 N 原子或一個 O 與一個 S 原子不會直接接合在一起，

同時，橋基 X 可連接至 R^1 ，包括連結至 R^1 與 X 之 N 原子，形成雜環族基團，同時，橋基 X 亦可另外連接至 R^2 ，包括連接至 R^2 與 X 之 N 原子，形成雜環族基團，且

同時，次烷基橋基之兩個C原子或一個C與一個N原子，可藉由另一個C₁₋₄-次烷基橋基接合在一起，且

C原子可被R¹⁰取代，及/或一或兩個C原子可於各情況中被一或兩個相同或不同取代基取代，取代基選自C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₃₋₇-環烷基、C₃₋₇-環烷基-C₁₋₃-烷基、C₄₋₇-環烯基及C₄₋₇-環烯基-C₁₋₃-烷基，同時兩個烷基及/或烯基取代基可接合在一起形成碳環狀環系統，且

W 表示單鍵，同時

Z 表示 -C≡C-C(=O)-、-CR^{7a}=CR^{7c}-C(=O)- 或 -CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-C(=O)-，或

W 表示 -C(=O)-C≡C-，同時

Z 表示單鍵；且

Y 具有關於Cy所予意義之一，

同時，X可連接至Y，形成稠合至Y之碳環族或雜環族基團，及/或

R¹可視情況連接至Y，包括基團X與連接至R¹與X之N原子，形成稠合至Y之雜環族基團，且

A 具有關於Cy所予意義之一，同時，若指數b具有數值0，則基團Cy未具有胺基在對橋基W鄰位上作為取代基；

B 具有關於Cy所予意義之一，

b 表示數值 0 或 1，

Cy 表示碳環族或雜環族基團，選自下列意義之一

- 飽和 3- 至 7- 員碳環族基團，
- 不飽和 4- 至 7- 員碳環族基團，
- 苯基，
- 飽和 4- 至 7- 員或不飽和 5- 至 7- 員雜環族基團，具有 N、O 或 S 原子作為雜原子，
- 飽和或不飽和 5- 至 7- 員雜環族基團，具有兩個或多個 N 原子，或具有一或兩個 N 原子，及一個 O 或 S 原子作為雜原子，
- 芳族雜環狀 5- 或 6- 員基團，具有一或多個相同或不同雜原子，選自 N、O 及 / 或 S，

同時，上文所提及之 4-, 5-, 6- 或 7- 員基團，可經由兩個共同相鄰 C 原子稠合至苯基或吡啶環，且在上文所提及之 5-, 6- 或 7- 員基團中，一或兩個非相鄰 -CH₂- 基團可互相獨立地被 -CO-、-C(=CH₂)-、-(SO)- 或 -(SO₂)- 基團置換，且

上文所提及之飽和 6- 或 7- 員基團亦可以橋接環系統出現，具有亞胺基、N-(C₁₋₄-烷基)-亞胺基、亞甲基、C₁₋₄-烷基-亞甲基或二-(C₁₋₄-烷基)-亞甲橋基，且

上文所提及之環狀基團可在一或多個 C 原子處，被 R²⁰ 單或多取代，在苯基之情況中，亦可另外被硝基單取代，及 / 或一或多個 NH 基團可

- 被 R^{21} 取代，
- R^4 具有關於 R^{17} 所予意義之一，或表示 C_{2-6} -烯基或 C_{3-6} -炔基，
- R^{7a} 、 R^{7c} 表示 H、F、Cl、 C_{1-4} -烷基或 CF_3 ，
- R^{7b} 、 R^{7d} 表示 H、F、 C_{1-4} -烷基，同時，表示烷基之 R^{7b} 與 R^{7d} 可接合在一起以形成環丙基；
- R^{10} 表示羥基、羥基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{1-3} -烷基、羧基、 C_{1-4} -烷氧羰基、胺基、 C_{1-4} -烷基-胺基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基、胺基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷基-胺基- C_{1-3} -烷基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基- C_{1-3} -烷基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基- C_{1-3} -烷基、胺基- C_{1-3} -烷氧基、 C_{1-4} -烷基-胺基- C_{1-3} -烷氧基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基- C_{1-3} -烷氧基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基- C_{1-3} -烷氧基、胺基羰基、 C_{1-4} -烷基-胺基羰基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基羰基或環- C_{3-6} -次烷亞胺基-羰基，
- R^{11} 表示 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 R^{15} -O-、 R^{15} -O- C_{1-3} -烷基、 R^{15} -O-CO-、 R^{15} -CO-O-、 $R^{16}R^{17}N$ -、氰基、 $R^{18}R^{19}N$ -CO- 或 Cy，
- R^{12} 具有關於 R^{20} 所予意義之一，
- R^{13} 具有關於 R^{17} 所予意義之一，惟羧基除外，
- R^{14} 表示鹵素、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 R^{15} -O-、 R^{15} -O-CO-、 R^{15} -CO-、 R^{15} -CO-O-、 $R^{16}R^{17}N$ 、 $R^{18}R^{19}N$ -CO、 R^{15} -O- C_{1-3} -烷基、

R^{15} -O-CO- C_{1-3} -烷基、 R^{15} -O-CO-NH-、 R^{15} -SO₂-NH-、
 R^{15} -O-CO-NH- C_{1-3} -烷基、 R^{15} -SO₂-NH- C_{1-3} -烷基、
 R^{15} -CO- C_{1-3} -烷基、 R^{15} -CO-O- C_{1-3} -烷基、
 $R^{16}R^{17}N$ - C_{1-3} -烷基、 $R^{18}R^{19}N$ -CO- C_{1-3} -烷基或
 Cy- C_{1-3} -烷基，

R^{15} 表示 H、 C_{1-4} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基
 - C_{1-3} -烷基、苯基、苯基- C_{1-3} -烷基、吡啶基或吡
 啶基- C_{1-3} -烷基，

R^{16} 表示 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基
 - C_{1-3} -烷基、 C_{4-7} -環烯基、 C_{4-7} -環烯基- C_{1-3} -烷
 基、羥基- C_{2-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{2-3} -烷基、胺
 基- C_{2-6} -烷基、 C_{1-4} -烷基-胺基- C_{2-6} -烷基、二
 -(C_{1-4} -烷基)-胺基- C_{2-6} -烷基或環- C_{3-6} -次烷亞胺
 基- C_{2-6} -烷基，

R^{17} 具有關於 R^{16} 所予意義之一，或表示苯基、苯基
 - C_{1-3} -烷基、吡啶基、二氧伍圓-2-基、-CHO、 C_{1-4} -
 烷羰基、羧基、羥羰基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧羰
 基、 C_{1-4} -烷氧羰基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷羰基胺基
 - C_{2-3} -烷基、N-(C_{1-4} -烷羰基)-N-(C_{1-4} -烷基)-胺基
 - C_{2-3} -烷基、 C_{1-4} -烷基磺醯基、 C_{1-4} -烷基磺醯基
 胺基- C_{2-3} -烷基或 N-(C_{1-4} -烷基磺醯基)-N(C_{1-4} -烷
 基)-胺基- C_{2-3} -烷基，

R^{18} 、 R^{19} 互相獨立表示 H 或 C_{1-6} -烷基，

R^{20} 表示鹵素、羥基、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、

C₂₋₆-炔基、C₃₋₇-環烷基、C₃₋₇-環烷基-C₁₋₃-烷基、
 羥基-C₁₋₄-烷基、R²²-C₁₋₃-烷基，或具有關於R²²
 所予意義之一，

R²¹ 表示 C₁₋₄-烷基、羥基-C₂₋₃-烷基、C₁₋₄-烷氧基
 -C₂₋₆-烷基、C₁₋₄-烷基-胺基-C₂₋₆-烷基、二-(C₁₋₄-
 烷基)-胺基-C₂₋₆-烷基、環-C₃₋₆-次烷亞胺基-C₂₋₆-
 烷基、苯基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷基-羰基、C₁₋₄-
 烷氧基-羰基或 C₁₋₄-烷基磺醯基，

R²² 表示 苯基-C₁₋₃-烷氧基、環-C₃₋₆-次烷亞胺基
 -C₂₋₄-烷氧基、OHC、HO-N=HC、C₁₋₄-烷氧基
 -N=HC、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷硫基、羧基、C₁₋₄-
 烷羰基、C₁₋₄-烷氧羰基、胺基羰基、C₁₋₄-烷胺
 基-羰基、二-(C₁₋₄-烷基)-胺基羰基、環-C₃₋₆-烷基
 -胺基-羰基、環-C₃₋₆-次烷亞胺基-羰基、環-C₃₋₆-
 次烷亞胺基-C₂₋₄-烷基-胺基羰基、苯基-胺基-羰
 基、C₁₋₄-烷基-磺醯基、C₁₋₄-烷基-亞磺醯基、C₁₋₄-
 烷基-磺醯基胺基、胺基、C₁₋₄-烷胺基、二-(C₁₋₄-
 烷基)-胺基、C₁₋₄-烷基-羰基-胺基、環-C₃₋₆-次烷
 亞胺基、苯基-C₁₋₃-烷胺基、N-(C₁₋₄-烷基)-苯基
 -C₁₋₃-烷胺基、乙醯胺基、丙醯基胺基、苯基羰
 基胺基、苯基羰基甲胺基、羥烷基胺基羰基、
 (4-嗎福啉基)羰基、(1-四氫吡咯基)-羰基、(1-六氫
 吡啶基)羰基、(六氫-1-一氮七圓烯基)羰基、(4-
 甲基-1-六氫吡啶基)羰基、亞甲二氧基、胺基羰

基胺基或烷胺基羰基胺基-，

同時，在上文所提及之基團與原子團中，特別是在A, B, W, X, Y, Z, R¹至R⁴, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R¹⁰至R²²中，於各情況中，一或多個C原子可另外被F單或多取代，及/或於各情況中，一或兩個C原子可互相獨立地另外被Cl或Br單取代，及/或於各情況中，一或多個苯環可互相獨立地另外包含一、二或三個取代基，選自基團F、Cl、Br、I、C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、C₁₋₃-烷胺基、二-(C₁₋₃-烷基)-胺基、乙醯胺基、胺基羰基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷胺基-C₁₋₃-烷基及二-(C₁₋₃-烷基)-胺基-C₁₋₃-烷基，及/或可被硝基單取代，且

存在之羰基之H原子或結合至N原子之H原子，於各情況中，可被可在活體內分裂之基團置換，

其互變異構物、非對映異構物、對掌異構物、其混合物及鹽，

同時，不包括下列根據附帶條件(M1)至(M14)之化合物：

- (M1) N-[4-[[[(甲胺基)磺醯基]甲基]苯基]-3-[2-(二甲胺基)-乙基]-1-H-吡啶-5-丙醯胺草酸鹽，
- (M2) 3-[2-[3-[3,6-二氫-4-(2-萘基)-1(2H)-吡啶基]-2-羥基丙氧基]苯基]-N-甲基-N-苯基-2-丙烯醯胺，
- (M3) 3-[2-[2-羥基-3-[4-(1-萘基)-1-六氫吡啶基]丙氧基]苯基]-N-甲基-N-苯基-2-丙烯醯胺，
- (M4) 3-[2-[2-羥基-3-[4-(2-萘基)-1-六氫吡啶基]丙氧基]苯

基]-N-甲基-N-苯基-2-丙烯醯胺，

(M5) 3-[2-[2-羥基-3-[4-(2-萘縮甲醛基)-1-六氫吡啶基]丙氧基]

苯基]-N-苯基-2-丙烯醯胺，

(M6) N-[4-[1-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基丙基]苯基]-3-苯基-2-丙炔醯胺，

(M7) 2'-[[3-(二甲胺基)丙基]硫基]-3-苯基-丙炔醯基苯胺，

(M8) 2-(甲硫基)-5-[[3-[4-(十八基胺基)苯基]-1-酮基丙基]胺基]-苯甲酸，包括三氟醋酸鹽，

(M9) 4-胺基-N-(4-羥基-3,5-二甲基苯基)-苯丙醯胺，

(M10) 4-(二甲胺基)-N-(4-羥基-3,5-二甲基苯基)-苯丙醯胺，

(M11) β -甲基-4-[[3-[2-[(2-甲基苯基)胺基]-6-苯并呋唑基]-1-酮基丙基胺基]-苯丙酸，

(M12) 4-[3-[[1-酮基-3-[2-(苯基胺基)-6-苯并呋唑基]-丙基]胺基]苯氧基]-丁酸，

(M13) 2-氯基-5-[[1-酮基-3-[4-[(5-苯基戊基)胺基]苯基]丙基]胺基]-苯甲酸，

(M14) 2-氯基-5-[[1-酮基-3-[4-[(5-苯基戊基)胺基]苯基]丙基]胺基]-苯甲酸甲酯。

鑒於 WO 2004/072018 中所揭示之個別化合物，根據本發明，較佳亦不包括下列任一種化合物：

N-(4-戊基-苯基)-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙醯胺，

N-(4-溴苯基)-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙醯胺，

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙醯胺，

N-(4-溴苯基)-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙烯醯胺，

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙烯醯胺，
N-(4-溴基-2-氟苯基)-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙醯胺，
N-(4'-氯基-3-氟-聯苯-4-基)-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙醯
胺。

根據本發明之化合物，包括生理學上可接受之鹽，係特別有效作為MCH受體拮抗劑，特別是MCH-1受體，並在MCH受體結合研究中展示極良好親和力。此外，根據本發明之化合物具有關於MCH受體之高至極高選擇性。一般而言，根據本發明之化合物具有低毒性，其係藉由口腔途徑被充分吸收，並具有良好大腦內運送性，特別是腦部易進入性。

本發明亦關於呈個別光學異構物，個別非對映異構物、對掌異構物或外消旋物之混合物形式，呈互變異構物形式，及呈自由態鹼形式之化合物，或其與藥理學上安全酸之相應酸加成鹽。本發明之主題亦包括根據本發明之化合物，包括其鹽，其中一或多個氫原子係被氘置換。

本發明亦包括如上文與後文所述之根據本發明醯胺化合物之生理學上可接受鹽。

亦被本發明所涵蓋者為組合物，其含有至少一種根據本發明之醯胺化合物，及/或根據本發明之鹽，視情況伴隨著一或多種生理學上可接受之賦形劑。

亦被本發明所涵蓋者為醫藥組合物，其含有至少一種根據本發明之醯胺化合物，及/或根據本發明之鹽，視情況伴隨著一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

本發明亦關於至少一種根據本發明之醯胺化合物及/或

根據本發明之鹽，包括被附帶條件(M1)至(M14)所排除之化合物，在影響哺乳動物進食行為上之用途。

本發明亦關於至少一種根據本發明之醯胺化合物及/或根據本發明之鹽，包括被附帶條件(M1)至(M14)所排除之化合物，在降低哺乳動物體重及/或預防體重增加上之用途。

本發明亦關於至少一種根據本發明之醯胺化合物及/或根據本發明之鹽，包括被附帶條件(M1)至(M14)排除之化合物，在醫藥組合物製備上之用途，該組合物具有MCH-受體-拮抗活性，特別是具有MCH-1-受體-拮抗活性。

再者，本發明係關於至少一種根據本發明之醯胺化合物及/或根據本發明之鹽，包括被附帶條件(M1)至(M14)所排除之化合物，在醫藥組合物製備上之用途，該組合物適用於預防及/或治療因MCH所造成或以其他方式有原因地與MCH連接之病徵及/或疾病。

本發明亦關於至少一種根據本發明之醯胺化合物及/或根據本發明之鹽，包括被附帶條件(M1)至(M14)所排除之化合物，在醫藥組合物製備上之用途，其適用於預防及/或治療代謝病症及/或進食病症，特別是肥胖、貪食、貪食神經質、惡病質、食慾缺乏、食慾缺乏神經質及攝食過度。

本發明亦關於至少一種根據本發明之醯胺化合物及/或根據本發明之鹽，包括被附帶條件(M1)至(M14)所排除之化合物，在醫藥組合物製備上之用途，該組合物適用於預防及/或治療與肥胖有關聯之疾病及/或病症，特別是糖尿病，尤其是第II型糖尿病，糖尿病之併發症，包括糖尿病

患者之視網膜病、糖尿病患者之神經病、糖尿病患者之腎病，胰島素抗藥性、病理學葡萄糖容許度、腦出血、心臟機能不全、心血管疾病，特別是動脈硬化與高血壓，關節炎及膝關節炎。

再者，本發明係關於至少一種根據本發明之醯胺化合物及/或根據本發明之鹽，包括被附帶條件(M1)至(M14)所排除之化合物，在醫藥組合物製備上之用途，該組合物適用於預防及/或治療高脂血症、蜂窠纖炎、脂肪蓄積、惡性著色性蕁麻疹、系統著色性蕁麻疹、感情病症、情感病症、抑鬱、焦慮、睡眠病症、生殖病症、性病症、記憶病症、癲癇、癡呆症之形式及激素病症。

本發明之另一項具體目的為至少一種根據本發明之醯胺化合物及/或根據本發明之鹽，包括被附帶條件(M1)至(M14)所排除之化合物，在醫藥組合物製備上之用途，該組合物適用於預防及/或治療排尿病症，例如尿失禁、活動過度之膀胱、尿急、夜搜症及遺尿。

又再者，本發明係關於製備根據本發明醫藥組合物之方法，其特徵在於藉由非化學方法，將至少一種根據本發明之醯胺化合物及/或根據本發明之鹽摻入一或多種惰性載劑及/或稀釋劑中。

本發明進一步關於醫藥組合物，其含有第一種活性物質，選自根據本發明之醯胺化合物及/或其相應之鹽，包括被附帶條件(M1)至(M14)所排除之化合物，以及第二種活性物質，選自包括治療糖尿病之活性物質、治療糖尿病併發

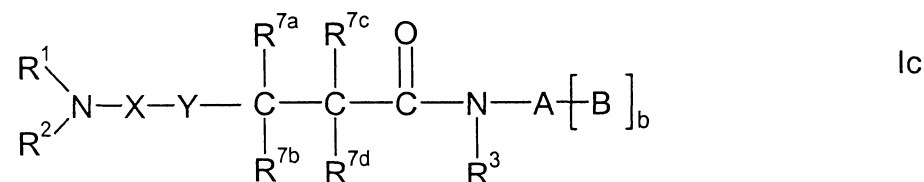
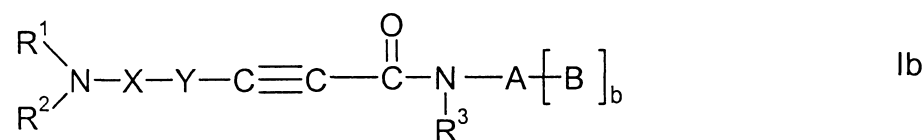
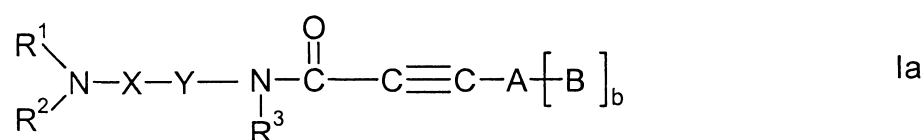
症之活性物質、治療肥胖之活性物質，較佳為MCH拮抗劑以外者，治療高血壓之活性物質、治療高脂血症(包括動脈硬化)之活性物質、治療關節炎之活性物質、治療焦慮狀態之活性物質及治療抑鬱之活性物質，視情況伴隨著一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

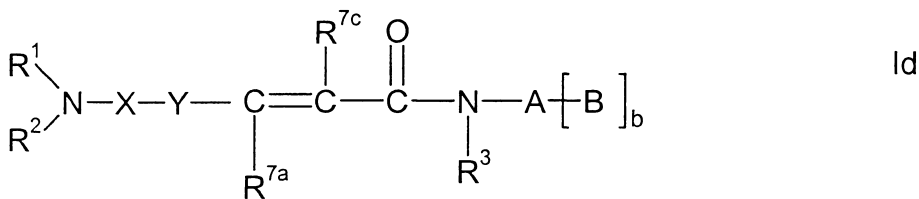
發明詳述

除非另有指明，否則基團、殘基及取代基，特別是A, B, W, X, Y, Z, R^1 至 R^4 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{10} 至 R^{22} 及指數b，均具有前文所予之意義。

若基團、殘基及/或取代基在化合物中出現超過一次，則其在各情況中可具有相同或不同意義。

本發明之較佳具體實施例包括可於各情況中藉由下式Ia、Ib、Ic及Id描述之化合物：





其中 $R^1, R^2, R^3, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, X, Y, A, B$ 及 b 均具有上文與後文所予之意義，特別是被陳述為較佳之意義。

基團 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 之特佳定義為 H 或甲基，特別是 H。

下文所予個別基團與取代基之較佳定義，係指根據本發明之式I化合物，特別是於各情況中，藉由式Ia、Ib、Ic及Id描述之四項具體實施例。

取代基R³之較佳意義為H、C₁₋₄-烷基、C₃₋₆-環烷基或C₃₋₆-環烷基-C₁₋₃-烷基；特別是H或C₁₋₃-烷基。R³特佳係表示H或甲基，特別是H。

取代基 R^1 與 R^2 可具有上文與後文所予之意義，作為個別基團，或可彼此連接，作為橋基。為簡化起見，將首先描述 R^1 與 R^2 作為個別基團之較佳意義，然後是基團 R^1 與 R^2 彼此連接以形成橋基之較佳意義。因此，根據本發明之較佳化合物係具有下文所述作為個別基團之 R^1 與 R^2 之較佳意義之一，併用後文所述作為彼此連接以形成橋基之基團之 R^1 與 R^2 較佳意義之一。

若 R^1 與 R^2 未經由次烷基橋基接合在一起，則 R^1 與 R^2 較佳係互相獨立地表示 C_{1-8} -烷基或 C_{3-7} -環烷基，視情況被基團 R^{11} 單或多取代，同時，在 5-, 6- 或 7-員環烷基位置 3 或 4 上之 $-CH_2-$ 基團，可被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{13}-$ 置換，或苯基或吡啶基，

視情況被基團 R^{12} 單或多取代，及/或被硝基單取代，同時，基團 R^1 與 R^2 之一亦可表示 H。

基團 R^1 、 R^2 較佳係互相獨立地表示 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -烷基、羥基- C_{2-4} -烷基、NC- C_{2-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{2-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基-羰基- C_{1-4} -烷基、羧基- C_{1-4} -烷基、胺基- C_{2-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-胺基- C_{2-4} -烷基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基- C_{2-4} -烷基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基- C_{2-4} -烷基，四氫吡咯-3-基，同時NH基團可被 R^{13} 取代，四氫吡咯基- C_{1-3} -烷基，同時NH基團可被 R^{13} 取代，六氫吡啶-3-基或-4-基，同時NH基團可被 R^{13} 取代，六氫吡啶基- C_{1-3} -烷基，同時NH基團可被 R^{13} 取代，四氫哌喃-3-基或-4-基、四氫哌喃基- C_{1-3} -烷基、四氫呋喃-3-基、四氫呋喃基- C_{1-3} -烷基、苯基、苯基- C_{1-3} -烷基、吡啶基或吡啶基- C_{1-3} -烷基，同時，在上文所提及之基團與原子團中，一或多個C原子可被F單或多取代，及/或一或兩個C原子，特別是一個C原子，可互相獨立地被Cl或Br單取代，且苯基或吡啶基可被前文定義之基團 R^{12} 單或多取代，及/或可被硝基單取代，且基團 R^1 、 R^2 之一亦可表示 H。上文所提及之環烷基環較佳可被取代基單或多取代，取代基選自羥基、羥基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基，特別是羥基、羥甲基、甲基及甲氧基。被包含在羥基- C_{2-4} -烷基與 C_{1-4} -烷氧基- C_{2-4} -烷基中之 C_{2-4} -烷基橋基，亦較佳可另外被羥基、羥基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基單取代，特別是羥基、羥甲基、甲基或甲氧基。上文所提及之苯基或吡啶基之較佳取代基 R^{12} ，係

選自 F、Cl、Br、I、氟基、C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、C₁₋₃-烷胺基、二-(C₁₋₃-烷基)-胺基、乙醯胺基、胺基羰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷胺基-C₁₋₃-烷基及二-(C₁₋₃-烷基)-胺基-C₁₋₃-烷基，同時苯基亦可被硝基單取代。

基團 R¹ 及 / 或 R² 之特佳定義係選自包括 C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-環烷基、C₃₋₇-環烷基-C₁₋₃-烷基、四氫呋喃-3 或 -4-基、四氫呋喃基-C₁₋₃-烷基，六氫吡啶-3 或 -4-基，同時 NH 基團可被 R¹³ 取代，六氫吡啶基-C₁₋₃-烷基，同時 NH 基團可被 R¹³ 取代，苯基、吡啶基、苯基-C₁₋₃-烷基、吡啶基-C₁₋₃-烷基、羥基-C₂₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基-C₂₋₄-烷基、胺基-C₂₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基-胺基-C₂₋₄-烷基-及二-(C₁₋₄-烷基)-胺基-C₂₋₄-烷基，同時環烷基環可被取代基單-、二-或三取代，取代基選自羥基、羥基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-烷氧基，特別是羥基、羥甲基、甲基及甲氧基，且被包含在羥基-C₂₋₄-烷基-與 C₁₋₄-烷氧基-C₂₋₄-烷基-中之 C₂₋₄-烷基橋基，可另外被羥基、羥基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-烷氧基單取代，特別是羥基、羥甲基、甲基或甲氧基，且烷基可被 F 單或多取代，及 / 或被 Cl 單取代，且基團 R¹ 與 R² 之一亦可表示 H。

R¹³ 較佳係表示 H、C₁₋₆-烷基、C₁₋₄-烷羰基或 C₁₋₄-烷氧羰基。R¹³ 特佳係表示 H 或 C₁₋₄-烷基，特別是 H、甲基、乙基或丙基。

基團 R¹ 及 / 或 R² 之最特佳定義，係選自包括甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、環丙基、環戊基、

環己基、環丙基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、苯基、吡啶基、苯基甲基、吡啶基甲基、四氫吡喃-4-基、四氫吡喃-4-基-甲基，六氫吡啶-4-基，其可在N原子處被 R^{13} 取代，或六氫吡啶-4-基-甲基，其可在N原子處被 R^{13} 取代，同時，所提及之乙基、丙基及丁基可被胺基、甲胺基或二甲胺基單取代，或被羥基、甲氧基或乙氧基單-或二-取代，且上文所提及之環烷基環可被羥基、羥甲基或甲基單-或二-取代，且甲基可被氟單或多取代，及基團 R^1 與 R^2 之一亦可表示H。

基團 R^1 及/或 R^2 之最特佳定義之實例，係為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、2-羥乙基、2-羥基-丙基、3-羥丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、2-甲氧基乙基、3-胺基-丙基、環丙基、環戊基、環己基、環丙基甲基、(1-羥基環丙基)甲基、苯基、吡啶基、苯基甲基、吡啶基甲基、四氫吡喃-4-基、N-甲基-六氫吡啶-4-基、N-(甲基羰基)-六氫吡啶-4-基及N-(第三-丁氧羰基)-六氫吡啶-4-基，同時羥烷基可另外被羥基取代，且基團 R^1 、 R^2 之一亦可表示H。

若取代基 R^1 具有上文陳述為較佳意義之一，但不為H，則取代基 R^2 最特佳係表示H、甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、2-羥乙基或2-甲氧基乙基。

根據本發明之化合物，特別是可藉由式Ic或Id所描述者，亦為較佳，其中一或兩個基團 R^1 、 R^2 表示一或多種基團，選自2-羥乙基、2-羥基-2-甲基-丙基、2-甲氧基乙基、3-胺基-丙基、環丙基、環戊基、環己基、環丙基甲基、(1-羥

基環丙基)甲基、苯基、吡啶基、苯基甲基、吡啶基甲基、四氫吡喃-4-基、N-甲基-六氫吡啶-4-基、N-(甲基羰基)-六氫吡啶-4-基及N-(第三-丁氧羰基)-六氫吡啶-4-基，特別是2-羥乙基、2-羥基-2-甲基-丙基、2-甲氧基乙基、四氫吡喃-4-基、環丙基甲基及(1-羥基環丙基)甲基，同時羥烷基可另外被羥基取代。

特佳為至少一個基團 R^1 、 R^2 ，最特佳為兩個基團，具有H以外之意義。

若 R^1 與 R^2 形成次烷基橋基，則其較佳為 C_{3-7} -次烷基橋基，其中

- 未鄰近 R^1R^2N 基團之N原子之 $-CH_2-$ 基團，可被 $-CH=CH-$ 置換，及/或
- $-CH_2-$ 基團，其較佳為未鄰近 R^1R^2N- 基團之N原子，可被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=N-O-R^{18})-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-NR^{13}-$ 置換，特佳係被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{13}-$ 置換，其方式係致使雜原子不會直接接合在一起，且基團 $-C=N-O-R^{18}$ 或 $-CO-$ 不會直接連結至基團 R^1R^2N- ，

同時，在前文定義之次烷基橋基中，一或多個H原子可被 R^{14} 置換，且

前文定義之次烷基橋基可被碳環族或雜環族基團 Cy 取代，其方式係致使製成介於次烷基橋基與基團 Cy 間之鍵結，其係

- 經由單或雙鍵，
- 經由共同C原子，形成螺環狀環系統，

- 經由兩個共同相鄰C及/或N原子，形成稠合雙環狀環系統，或
- 經由三個或更多個C及/或N原子，形成橋接環系統。

R^{13} 較佳係表示H、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-4} -烷羰基或 C_{1-4} -烷氧羰基。 R^{13} 特佳係表示H或 C_{1-6} -烷基，特別是H、甲基、乙基或丙基。

R^1 與 R^2 亦較佳係形成次烷基橋基，其方式係致使 R^1R^2N -表示基團，選自一氮四圓、四氫吡咯、六氫吡啶、一氮七圓烷、2,5-二氫-1H-吡咯、1,2,3,6-四氫-吡啶、2,3,4,7-四氫-1H-一氮七圓烯、2,3,6,7-四氫-1H-一氮七圓烯，六氫吡啶，其中自由態亞胺官能基係被 R^{13} 取代，六氫吡啶-4-酮、六氫吡啶-4-酮-肟、六氫吡啶-4-酮-O- C_{1-4} -烷基-肟、嗎福啉及硫代嗎福啉，

特別是選自四氫吡咯、六氫吡啶、2,5-二氫-1H-吡咯、嗎福啉、硫代嗎福啉及六氫吡啶之基團，其中自由態亞胺官能基係被 R^{13} 取代，

同時，根據 R^1 與 R^2 之一般定義，一或多個H原子可被 R^{14} 置換，及/或上文所提及之基團可被一或兩個相同或不同碳環基或雜環基Cy取代，以根據 R^1 與 R^2 一般定義所指定之方式。對於此之特佳基團Cy，係為苯基、 C_{3-7} -環烷基、氮- C_{4-7} -環烷基，特別是苯基、 C_{3-6} -環烷基、環- C_{3-5} -次烷亞胺基以及N- C_{1-4} -烷基-(氮- C_{4-6} -環烷基)，同時環狀基團Cy可如所指定經取代。

藉由 R^1 與 R^2 所形成之次烷基橋基，其中-CH₂-基團可被一

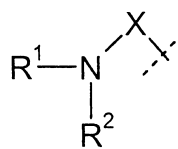
或兩個相同或不同碳環基或雜環基 Cy，如所指定經置換，如所述經取代。

在次烷基橋基係經由單鍵連結至基團 Cy 之情況中，Cy 較佳係選自包括 C₃₋₇-環烷基、環 -C₃₋₆-次烷亞胺基、六氫吡咩基、1H-咪唑、噻吩基及苯基，特別是 C₃₋₆-環烷基、四氫吡咯基、六氫吡啶基及六氫吡咩基，其可如所指定經取代，且特別是，於各情況中，N 原子可被 C₁₋₄-烷基取代。

在次烷基橋基係經由共同 C 原子連結至基團 Cy，形成螺環狀環系統之情況中，Cy 較佳係選自包括 C₃₋₇-環烷基、氮 -C₄₋₈-環烷基、氧 -C₄₋₈-環烷基、2,3-二氫-1H-喹啉-4-酮，特別是環戊基與環己基，其可如所指定經取代，且特別是，於各情況中，N 原子可被 C₁₋₄-烷基取代。

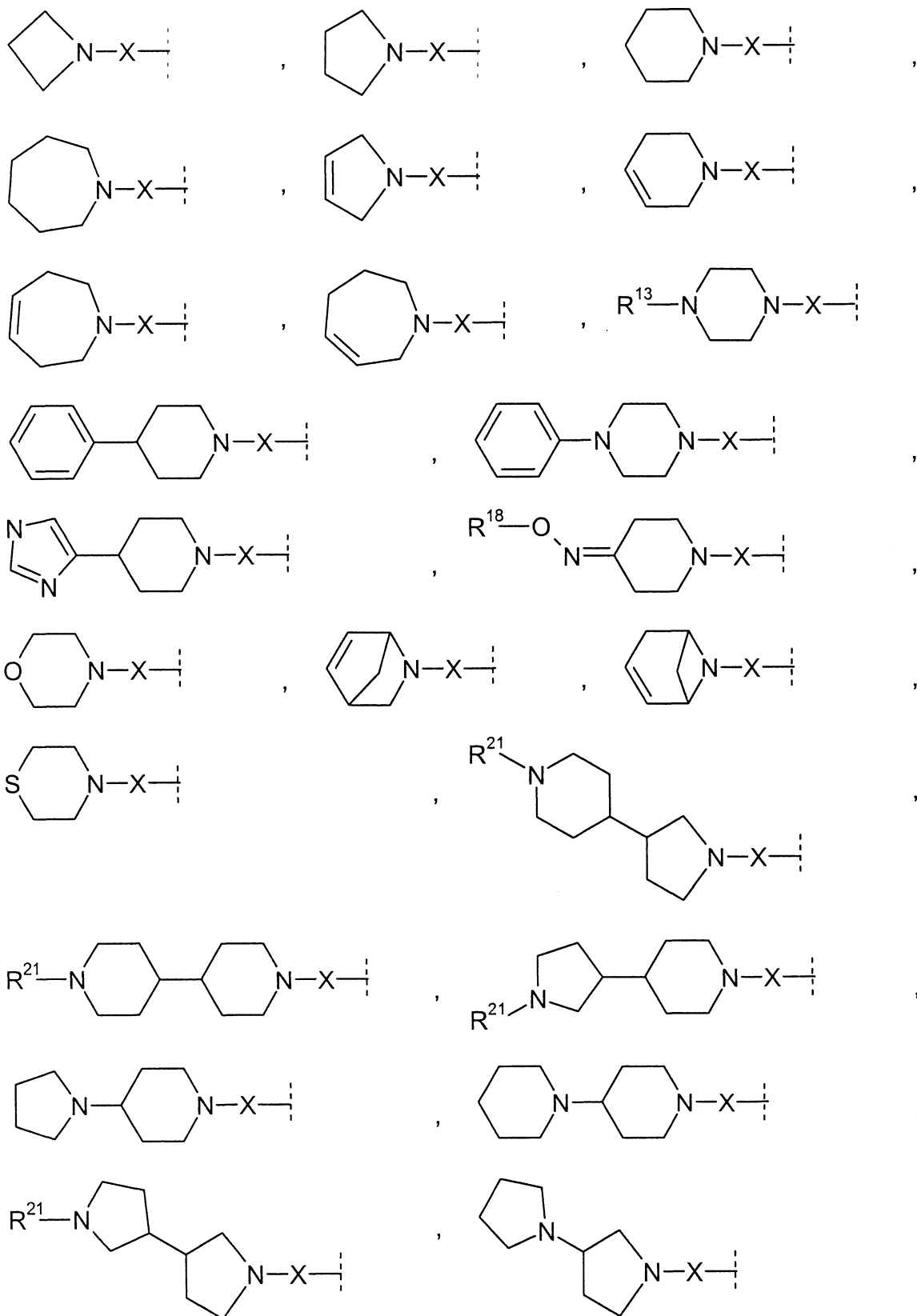
在次烷基橋基係經由兩個共同相鄰 C 及 / 或 N 原子連結至基團 Cy，形成稠合雙環狀環系統之情況中，Cy 較佳係選自包括 C₄₋₇-環烷基、氮 -C₄₋₇-環烷基、苯基、噻吩基，特別是苯基與四氫吡咯基，其可如所指定經取代，且特別是，於各情況中，N 原子可被 C₁₋₄-烷基取代。

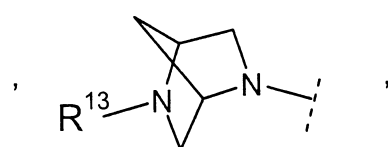
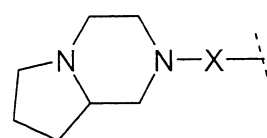
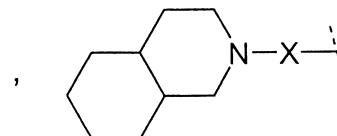
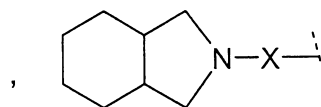
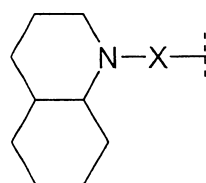
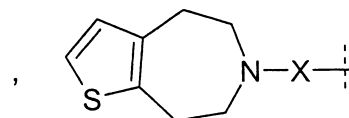
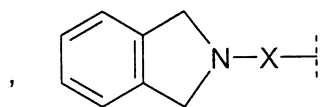
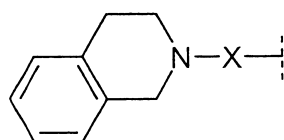
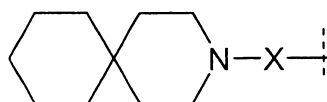
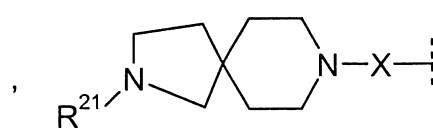
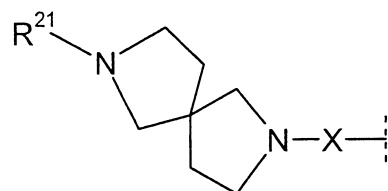
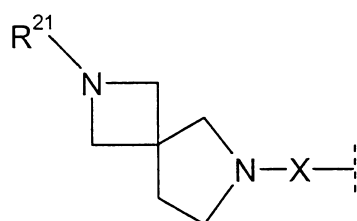
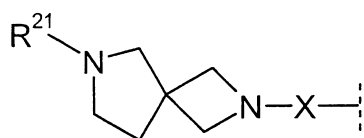
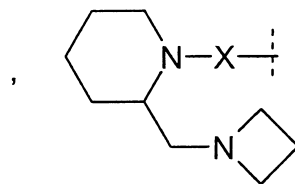
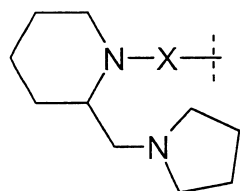
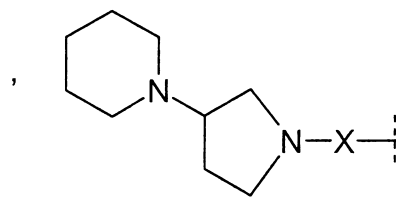
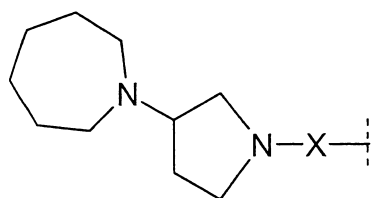
在次烷基橋基係經由三個或更多個 C 及 / 或 N 原子連結至基團 Cy，形成橋接環系統之情況中，Cy 較佳係表示 C₄₋₈-環烷或氮 -C₄₋₈-環烷，特別是環戊烷、環己烷、四氫吡咯或六氫吡啶，同時，於各情況中，N 原子可被 C₁₋₄-烷基取代。

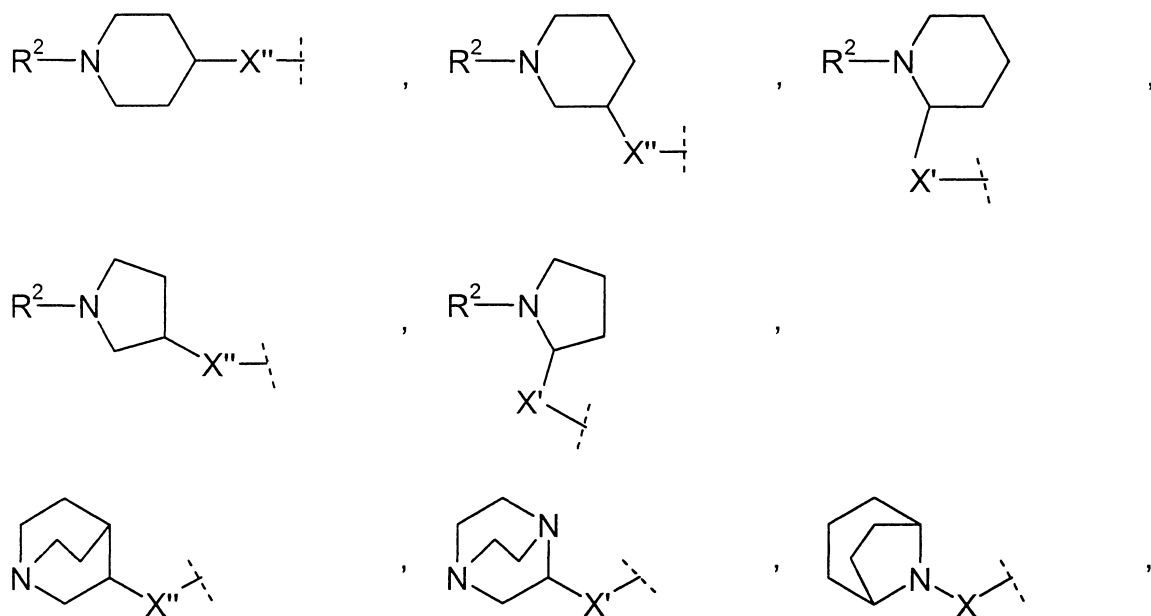


特佳情況是，基團

係根據下列部份式之一定義







同時，在藉由基團 R^1R^2N - 形成之雜環中，一或多個 H 原子可被 R^{14} 置換，及 / 或 H 原子可被定義為 C_{3-7} -環烷基之 Cy 取代，其可被 R^{20} 單或多取代，特別是被 F、羥基、 C_{1-3} -烷基、 CF_3 、 C_{1-3} -烷氧基、 OCF_3 或羥基- C_{1-3} -烷基取代，且連接至藉由基團 R^1R^2N - 所形成之雜環之環，可在一或多個 C 原子處，被 R^{20} 單-或多取代，且在苯環之情況中，亦可另外被硝基單取代，且

X' 、 X'' 互相獨立表示單鍵或 C_{1-3} -次烷基，且

在基團 Y 係經由 C 原子連結至 X' 或 X'' 之情況中，亦可表示 $-C_{1-3}$ -次烷基-O-、 $-C_{1-3}$ -次烷基-NH- 或 $-C_{1-3}$ -次烷基-N(C_{1-3} -烷基)-，且

X'' 另外亦表示 $-O-C_{1-3}$ -次烷基、 $-NH-C_{1-3}$ -次烷基或 $-N(C_{1-3}$ -烷基)- C_{1-3} -次烷基，且

在基團 Y 係經由 C 原子連結至 X'' 之情況中，亦表示 $-NH$ -、 $-N(C_{1-3}$ -烷基)- 或 $-O$ -，

同時在前文關於 X' 、 X'' 所予之意義中，於各情況中，

C 原子可被 R^{10} 取代，較佳係被羥基、 ω -羥基- C_{1-3} -烷基、 ω -(C_{1-4} -烷氧基)- C_{1-3} -烷基及/或 C_{1-4} -烷氧基取代，及/或於各情況中，一或兩個 C 原子可被一或兩個相同或不同取代基取代，取代基選自 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{4-7} -環烯基及 C_{4-7} -環烯基- C_{1-3} -烷基，同時，兩個烷基及/或烯基取代基可接合在一起形成碳環狀環系統，且

在互相獨立之 X' 、 X'' 中，於各情況中，一或多個 C 原子可被 F 單或多取代，及/或於各情況中，一或兩個 C 原子可互相獨立地被 Cl 或 Br 單取代，且

其中 $R^2, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{18}, R^{20}, R^{21}$ 及 X 均具有上文與後文所予之意義。

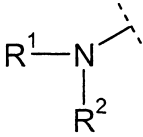
X' 、 X'' 較佳係互相獨立表示單鍵或 C_{1-3} -次烷基，且在基團 Y 係經由 C 原子連結至 X' 或 X'' 之情況中，亦可表示 $-C_{1-3}$ -次烷基-O、 $-C_{1-3}$ -次烷基-NH 或 $-C_{1-3}$ -次烷基- $N(C_{1-3}$ -烷基)，且 X'' 另外亦表示 $-O-C_{1-3}$ -次烷基、 $-NH-C_{1-3}$ -次烷基或 $-N(C_{1-3}$ -烷基)- C_{1-3} -次烷基，且在基團 Y 係經由 C 原子連結至 X'' 之情況中， X'' 亦表示 $-NH$ 、 $-N(C_{1-3}$ -烷基)- 或 $-O-$ 。 X' 、 X'' 特佳係互相獨立表示單鍵或亞甲基，且在基團 Y 係經由 C 原子連結至 X' 或 X'' 之情況中，亦表示 $-CH_2-O$ 、 $-CH_2-NH$ 或 $-CH_2-N(C_{1-3}$ -烷基)-，且在基團 Y 係經由 C 原子連結至 X'' 之情況中， X'' 亦表示 $-NH$ 、 $-N(C_{1-3}$ -烷基) 或 $-O-$ 。

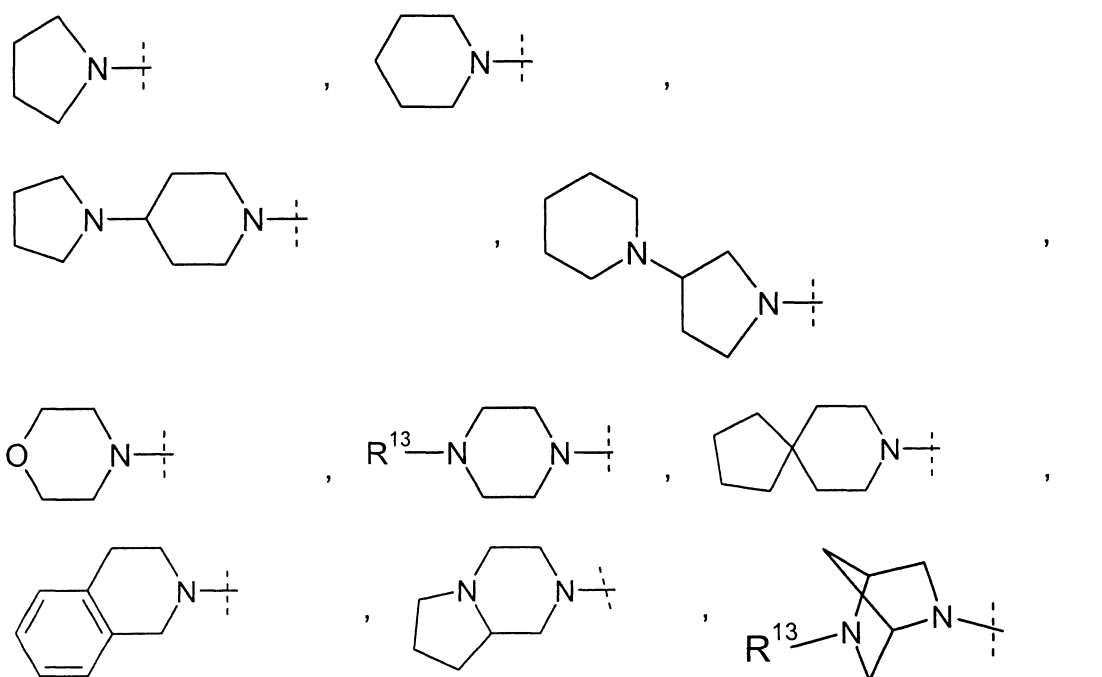
在上文列示之 R^1R^2N - 之較佳與特佳意義中，取代基 R^{14}

之下述定義為較佳：F、Cl、Br、C₁₋₄-烷基、C₂₋₄-烯基、C₂₋₄-炔基、C₃₋₇-環烷基-C₁₋₃-烷基、羥基、羥基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷氧基、 ω -(C₁₋₄-烷氧基)-C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷基-羰基、羧基、C₁₋₄-烷氧基-羰基、羥基-羰基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷氧基-羰基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷氧基-羰基胺基、C₁₋₄-烷氧基-羰基胺基-C₁₋₃-烷基、胺基、C₁₋₄-烷基-胺基、C₃₋₇-環烷基-胺基、N-(C₃₋₇-環烷基)-N-(C₁₋₄-烷基)-胺基、二-(C₁₋₄-烷基)-胺基、胺基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷基-胺基-C₁₋₃-烷基、C₃₋₇-環烷基-胺基-C₁₋₃-烷基、N-(C₃₋₇-環烷基)-N-(C₁₋₄-烷基)-胺基-C₁₋₃-烷基、二-(C₁₋₄-烷基)-胺基-C₁₋₃-烷基、環-C₃₋₆-次烷亞胺基-C₁₋₃-烷基、胺基羰基、C₁₋₄-烷基-胺基-羰基、C₃₋₇-環烷基-胺基-羰基、N-(C₃₋₇-環烷基)-N-(C₁₋₄-烷基)-胺基-羰基、二-(C₁₋₄-烷基)-胺基-羰基、吡啶基-氧基、吡啶基-胺基、吡啶基-C₁₋₃-烷基-胺基。在基團R¹⁴之上述意義中，一或多個C原子可被F單或多取代，及/或一或兩個C原子可互相獨立地被Cl或Br單取代，且特定言之，烷基可被氟單或多取代。

取代基R¹⁴之最特佳意義為F、Cl、C₁₋₄-烷基、C₃₋₆-環烷基-C₁₋₃-烷基、羥基、羥基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷氧基-C₁₋₃-烷基、胺基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷基-胺基-C₁₋₃-烷基、C₃₋₇-環烷基-胺基-C₁₋₃-烷基、N-(C₃₋₇-環烷基)-N-(C₁₋₄-烷基)-胺基-C₁₋₃-烷基、二-(C₁₋₄-烷基)-胺基-C₁₋₃-烷基、環-C₃₋₆-次烷亞胺基-C₁₋₃-烷基、胺基羰基及吡啶基胺基。在基團R¹⁴之上述意義中，一或多個C原子，且特別是烷基，可被氟單或多取代。

若在藉由基團 R^1R^2N - 所形成之雜環中，H 原子係被表示 C_{3-7} -環烷基之 Cy 置換，該環烷基可被 R^{20} 單或多取代，Cy 較佳係表示 C_{3-6} -環烷基，且 R^{20} 較佳係表示 F、羥基、 C_{1-3} -烷基、 CF_3 、 C_{1-3} -烷氧基、 OCF_3 或羥基- C_{1-3} -烷基，特別是 F、羥基、甲基、甲氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羥甲基。Cy 之特佳意義為 C_{3-6} -環烷基與 1-羥基- C_{3-5} -環烷基。

最特佳情況是，基團  係根據下列部份式之一定義



同時，在藉由基團 R^1R^2N - 形成之雜環中，一或多個 H 原子可被 R^{14} 置換，及/或一個 H 原子可被表示 C_{3-6} -環烷基之 Cy 置換，其可被 R^{20} 單或多取代，特別是被 F、羥基、 C_{1-3} -烷基、 CF_3 、 C_{1-3} -烷氧基、 OCF_3 或羥基- C_{1-3} -烷基取代，特佳係被 F、羥基、甲基、甲氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羥甲基取代，且

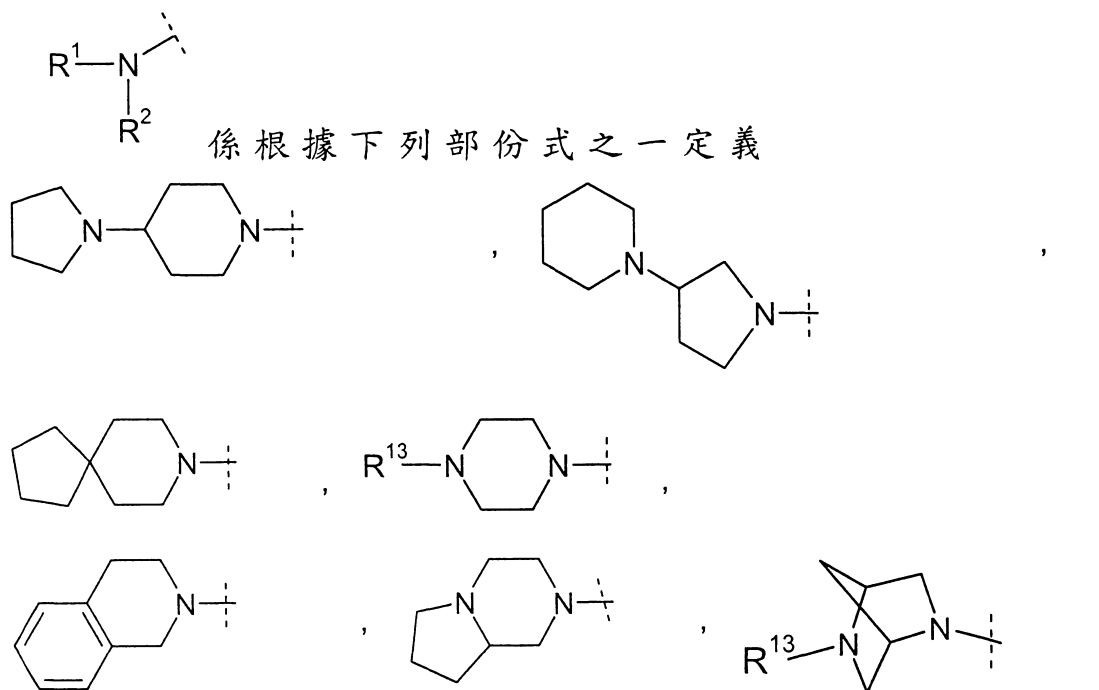
連接至藉由基團 R^1R^2N - 所形成之雜環之環，可在一或多個

C原子處，被 R^{20} 單-或多取代，較佳為單取代，或在苯環之情況中，亦可另外被硝基單取代，且

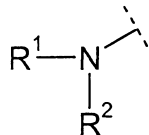
R^{14} 於各情況中，互相獨立表示F、Cl、 C_{1-4} -烷基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基、羥基、羥基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{1-3} -烷基、吡啶基胺基或胺基羰基，同時，於各情況中，一或多個C原子，特別是烷基，可另外被F單或多取代；最特佳係表示甲基、乙基、丙基、三氟甲基、羥基、羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、1-羥基-1-甲基-乙基、1-羥基環丙基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、吡啶基胺基或胺基羰基；且

R^{13} 係如前文定義，特別是表示H或 C_{1-3} -烷基。

根據本發明之化合物，特別是可藉由式Ic或Id描述者，亦為較佳，其中基團

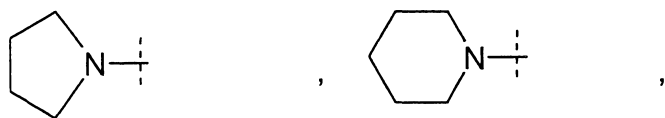


其中H原子可如前文所指定經置換，且連接至藉由基團 R^1R^2N - 所形成之雜環之環，可在一或多個C原子處，被 R^{20} 單-或多取代，較佳為單取代，在苯環之情況中亦可另外被硝基單取代，或



其中基團

係根據下列部份式之一定義



其中藉由基團 R^1R^2N - 所形成之雜環之至少一個H原子，係被取代基取代，取代基選自羥基、羥基- C_{1-3} -烷基、1-羥基- C_{3-5} -環烷基、 C_{1-4} -烷氧基及 C_{1-4} -烷氧基- C_{1-3} -烷基，且其中，藉由基團 R^1R^2N - 所形成之雜環之另外一或多個，較佳為一或兩個H原子，可被前文定義之取代基 R^{14} 置換，及/或藉由基團 R^1R^2N - 所形成之雜環之H原子，可被表示 C_{3-6} -環烷基之 Cy 置換，其可被 R^{20} 單或多取代，特別是被F、羥基、 C_{1-3} -烷基、 CF_3 、 C_{1-3} -烷氧基、 OCF_3 或羥基- C_{1-3} -烷基取代，特佳係被F、羥基、甲基、甲氧基、 CF_3 、 OCF_3 或羥甲基取代。

X較佳係表示 C_{1-6} -次烷基橋基，其中

- 未鄰近 R^1R^2N - 基團之N原子之 $-CH_2$ 基團，可被 $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$ 置換，及/或
- 未鄰近 R^1R^2N 基團之N原子之 $-CH_2-$ 基團，可被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 或 $-NR^4-$ 置換，特佳係被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^4-$ 置換，其方

式係致使於各情況中，兩個 O、S 或 N 原子或一個 O 與一個 S 原子不會直接接合在一起，

同時， R^4 可連接至 Y，與彼此形成雜環系統，

同時，橋基 X 可連接至 R^1 ，包括連結至 R^1 與 X 之 N 原子，形成雜環族基團，且

次烷基橋基之兩個 C 原子或一個 C 與一個 N 原子，可藉由另一個 C_{1-4} -次烷基橋基接合在一起，且

C 原子可被 R^{10} 取代，及 / 或一或兩個 C 原子可各被一或兩個相同或不同取代基取代，取代基選自 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{4-7} -環烯基及 C_{4-7} -環烯基- C_{1-3} -烷基，同時，兩個烷基及 / 或烯基取代基可接合在一起，形成碳環狀環系統，特別是環丙基、環丁基或環戊基。

在此基團 X 中，直接鄰近基團 R^1R^2N - 之 $-CH_2-$ 基團，較佳係不被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-CO-$ 或 $-NR^4-$ 置換。

若在此基團 X 中，一或兩個 $-CH_2-$ 基團係互相獨立被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-CO-$ 或 $-NR^4-$ 置換，則此等基團較佳係藉由具有至少 2 個 C 原子之次烷基橋基，與 R^1R^2N - 基團間隔。

若在此基團 X 中，兩個 $-CH_2-$ 基團係互相獨立被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-CO-$ 或 $-NR^4-$ 置換，則此等基團較佳係藉由具有至少 2 個 C 原子之次烷基橋基互相分離。

若在此基團 X 中，次烷基橋基之 $-CH_2-$ 基團係根據本發明被置換，則此 $-CH_2-$ 基團較佳係不直接連接至雜原子、雙或

參鍵。

次烷基橋基 X、X' 或 X'' 較佳為未具有亞胺基，或至多只有一個亞胺基。在次烷基橋基 X、X' 或 X'' 內之亞胺基位置較佳係經選擇，以致不會與胺基 NR^1R^2 或另一個相鄰胺基一起形成胺醛官能基，或兩個 N 原子彼此不相鄰。

若在 X、X' 或 X'' 中，C 原子係經取代，則較佳取代基係選自 C_{1-4} -烷基、 C_{2-4} -烯基、 C_{2-4} -炔基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -烷基、羥基、 ω -羥基- C_{1-3} -烷基、 ω -(C_{1-4} -烷氧基)- C_{1-3} -烷基及 C_{1-4} -烷氧基。再者，於 X、X' 或 X'' 中，C 原子可經二取代及/或一或兩個 C 原子可經單-或二-取代，同時，較佳取代基係選自 C_{1-4} -烷基、 C_{2-4} -烯基、 C_{2-4} -炔基、 C_{3-7} -環烷基及 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -烷基，且兩個 C_{1-4} -烷基-及/或 C_{2-4} -烯基取代基亦可接合在一起，以形成飽和或單不飽和碳環。

有利情況是，表示 C_{2-4} -次烷氧基特別是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 之基團 X，未具有羥基取代基。

在 X、X' 或 X'' 中之一或兩個 C 原子之最特佳取代基係選自甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、環丙基、環丙基甲基，同時，一個 C 原子上之兩個烷基取代基亦可接合在一起，以形成碳環。

在上文與後文所提及橋基 X、X' 及/或 X'' 取代基之定義與橋基 X、X' 及/或 X'' 本身之定義中，於各情況中，一或多個 C 原子可另外被 F 單或多取代，及/或於各情況中，一或兩個 C 原子可互相獨立地另外被 Cl 或 Br 單取代。

若在此基團 X、X' 或 X'' 中，一或多個 C 原子係被羥基及 / 或 C₁₋₄-烷氧基取代，則經取代之 C 原子較佳係不緊鄰另一個雜原子。

X 較佳係表示未分枝 C₁₋₄-次烷基橋基，且在基團 Y 係經由 C 原子連結至 X 之情況中，亦表示 -CH₂-CH=CH-、-CH₂-C≡C-、C₂₋₄-次烷氧基或 C₂₋₄-次烷基 -NR⁴，特別是 C₂₋₄-次烷氧基或 C₂₋₄-次烷基 -NR⁴-，同時，R⁴ 可連接至 Y，形成雜環系統，同時，橋基 X 可連接至 R¹，包括連接至 R¹ 與 X 之 N 原子，形成雜環族基團，且

在 X 中，C 原子可被 R¹⁰ 取代，及 / 或一或兩個 C 原子可於各情況中被一或兩個相同或不同取代基取代，取代基選自 C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₃₋₇-環烷基、C₃₋₇-環烷基 -C₁₋₃-烷基、C₄₋₇-環烯基及 C₄₋₇-環烯基 -C₁₋₃-烷基，特別是選自 C₁₋₃-烷基，同時，兩個烷基及 / 或烯基取代基可接合在一起形成碳環狀環系統，且

在上文所提及之基團與原子團中，一或多個 C 原子可被 F 單或多取代，及 / 或一或兩個 C 原子可互相獨立地被 Cl 或 Br 單取代，且

R¹、R⁴ 及 R¹⁰ 均如前文定義。

取代基 R¹⁰ 較佳係表示羥基、羥基 -C₁₋₃-烷基、C₁₋₄-烷氧基 -C₁₋₃-烷基及 / 或 C₁₋₄-烷氧基，特別是羥基、羥甲基或甲氧基。

取代基 R⁴ 之較佳意義為 H、C₁₋₆-烷基及 C₃₋₆-烯基。R⁴ 特

佳係表示 H 或 C_{1-3} -烷基。若 R^4 係連接至 Y，形成雜環系統，則 R^4 之特佳意義為 C_{2-6} -烷基與 C_{2-6} -烯基。

在 R^4 係連結至 Y，形成雜環系統之情況中，Y 較佳係表示苯基，而 R^4 較佳係表示 C_{2-6} -烷基或 C_{2-6} -烯基。較佳雜環系統為吡啶、二氫吡啶、喹啉、二氫喹啉、四氫喹啉及苯并呋喃。

X 特佳係表示 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ，且在基團 Y 係經由 (基團 Y 之) C 原子連結至 X 之情況中，亦可表示 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ 或 $-CH_2-CH_2-NR^4-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^4-$ ，特別是 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-NR^4-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^4-$ ，同時， R^4 可連接至 Y，形成雜環系統，同時，橋基 X 可連接至 R^1 ，包括連結至 R^1 與 X 之 N 原子，形成雜環族基團，且

在 X 中，C 原子可被 R^{10} 取代，及 / 或一或兩個 C 原子可互相獨立各被一或兩個相同或不同 C_{1-4} -烷基取代，同時，兩個烷基可接合在一起，形成碳環狀環系統；在 X 中，一或兩個 C 原子較佳可各互相獨立被一或兩個相同或不同 C_{1-3} -烷基取代，同時兩個烷基可接合在一起，以形成碳環狀環系統，特別是環丙基，且

於各情況中，一或多個 C 原子可被 F 單或多取代，及 / 或於各情況中，一或兩個 C 原子可互相獨立地被 Cl 或 Br 單取代，於各情況中，一或多個 C 原子較佳可被 F 單或多取代。

若基團 Y 係經由 (基團 Y 之) C 原子連結至 X，則 X 最特佳

係表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、1,1-次環丙基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ ，同時此等基團為未經取代，或次烷基橋基係如所指定經取代，較佳為被甲基及/或氟單-或二-取代。

若 R^4 係連結至 Y，形成雜環系統，則基團 R^4 較佳僅表示乙烯基。

基團 X 較佳係不包括羰基。

若 Y 表示稠合雙環狀環系統，則基團 X 之較佳定義為單鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，特別是單鍵、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，最特佳為 $-\text{CH}_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ，其可如所指定經取代。

在指數 b 具有數值 1 之情況中，X 特佳係表示 $-\text{CH}_2-$ 或 1,1-次環丙基。表示 $-\text{CH}_2-$ 之 X 可被連結至 Y，形成如所指定之雙環狀環系統，同時，對此項目的而言， $-\text{CH}_2$ 橋基係被 C_{2-3} -烷基取代。 $-\text{CH}_2-$ 橋基可包含一或兩個取代基，互相獨立選自包括 C_{1-3} -烷基之基團，同時，兩個烷基可接合在一起，形成碳環狀環系統。

在指數 b 具有數值 0 之情況中，X 特佳係表示 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ ，同時上文所提及之基團可包含一或兩個取代基，互相獨立選自包括 C_{1-3} -烷基之基團，同時兩個烷基可接合在一起，形成環系統。

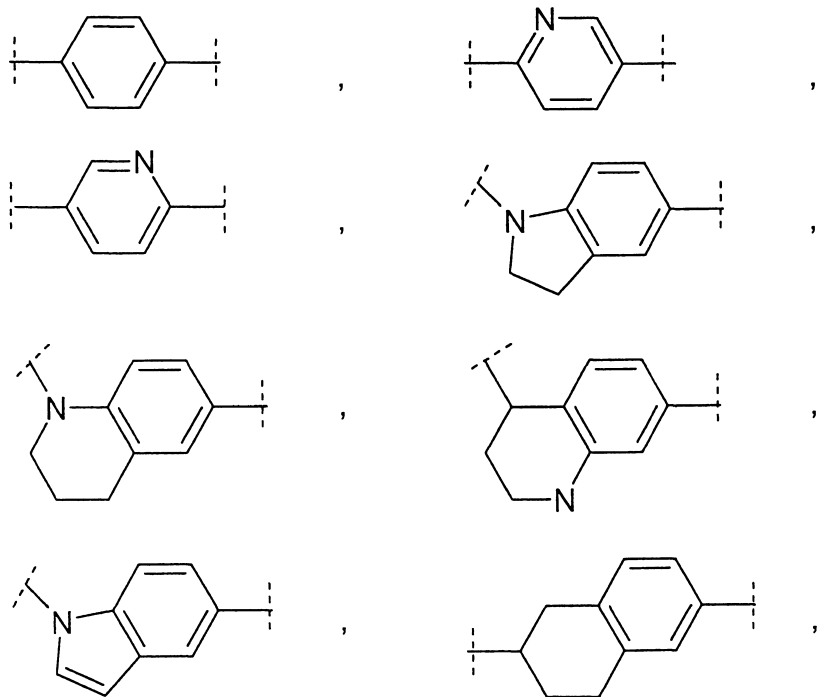
橋基 X 亦可表示單鍵。若 Y 表示雙環狀環系統，則橋基 X

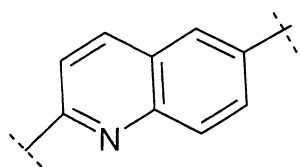
較佳僅形成單鍵。若根據本發明之化合物可根據部份式 Ia、Ib 或 Id 之一描述，特別是根據部份式 Ia 或 Ib 之一，最特佳為部份式 Ib，則橋基 X 亦較佳可僅表示單鍵。

基團 Y 較佳係具有選自二價環狀基團苯基、吡啶基、萘基、四氫萘基、吲哚基、二氫吲哚基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、二氫異喹啉基、四氫-異喹啉基或苯并呋唑基中之意義，同時，上文所提及之環狀基團可在一或多個 C 原子處，被 R^{20} 單-或多取代，在苯基之情況中，亦可另外被硝基單取代，及/或在一或多個 N 原子處，可被 R^{21} 取代。 R^1 可連接至 Y，及/或 X 可連接至 Y，如前文所指定。

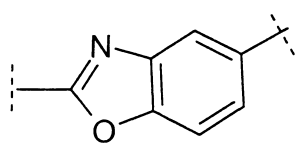
若基團 Y 表示苯基或吡啶基，則橋基 X 與 Z 較佳係在對位連接至基團 Y。

基團 Y 特佳係具有選自二價環狀基團之意義



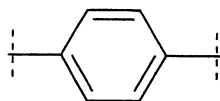


,

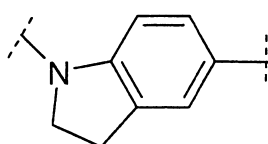


,

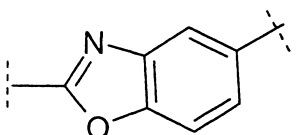
且特定言之，Y係具有下述意義之一



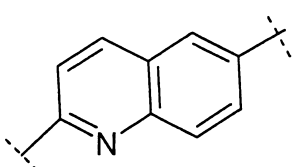
,



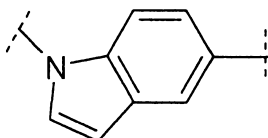
,



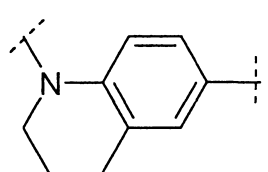
,



,



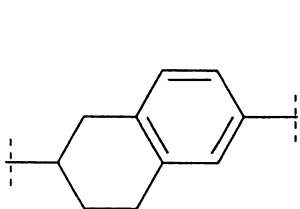
及



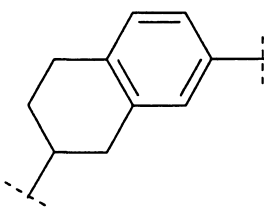
,

同時，上文所提及之環狀基團可在一或多個C原子處，被 R^{20} 單或多取代，在苯基之情況中，亦可另外被硝基單取代，及/或一或多個NH基團可被 R^{21} 取代。

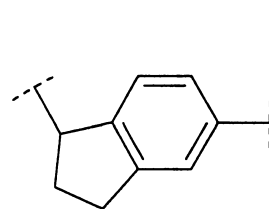
基團Y可被連結至基團X，形成稠合至Y之碳環族或雜環族基團。連結至另一個之基團-X-Y-之較佳定義，係選自以下清單，包括



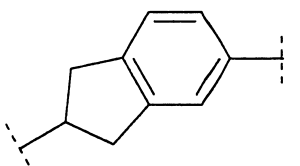
,



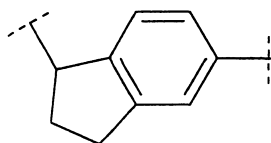
,



,



,



特別是

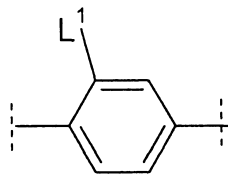
同時，在上文所提及之雙環狀基團中，苯環可被 R^{20} 單或多取代，或亦可另外被硝基單取代，且飽和碳環可被 C_{1-3} -烷基單-或二-取代。

基團Y較佳為未經取代或單-或二-取代。

基團Y之特佳取代基 R^{20} 係選自包括氟、氯、溴、氰基、硝基、 C_{1-4} -烷基、 C_{2-6} -烯基、羥基、羥基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{2-4} -炔基、 C_{1-4} -烷氧羰基、 C_{1-4} -烷氧基- $1-3$ -烷基、 C_{1-4} -烷氧基-羰基胺基、胺基、 C_{1-4} -烷基-胺基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基、胺基羰基、 C_{1-4} -烷基-胺基-羰基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基-羰基、 $-CH=N-OH$ 及 $-CH=N-O-C_{1-4}$ -烷基。

基團Y之最特佳取代基 R^{20} 係選自包括氟、氯、溴、碘、氰基、 C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷氧基、 C_{1-4} -烷氧羰基、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基，或在苯環之情況中，另外為硝基。

基團Y最特佳係表示以下部份式之經取代次苯基



其中 L^1 具有前文關於 R^{20} 所予意義之一，較佳為F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、甲氧羰基、乙氧羰基、CN、胺基或 NO_2 ，或表示H。

基團A之較佳意義為芳基或雜芳基。

基團 A 較佳係選自環狀基團苯基、吡啶基或萘基，其可在一或多個 C 原子處，被 R^{20} 單-或多取代，而在苯環之情況中，亦可另外被硝基單取代，同時基團 A 未含有胺基在對橋基 W 之鄰位上作為取代基。

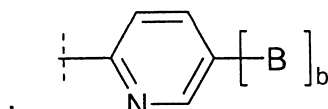
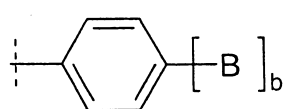
基團 A 較佳係未具有選自包括 C_{1-4} -烷基-磺醯基胺基、 C_{1-4} -烷基-羰基-胺基、 C_{1-4} -烷基-磺醯基胺基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷基-羰基-胺基- C_{1-3} -烷基及苯基羰基胺基之取代基。其他非較佳取代基為胺基羰基、 C_{1-4} -烷胺基羰基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基羰基、環- C_{3-6} -烷基-胺基-羰基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基-羰基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基- C_{2-4} -烷基-胺基羰基、苯基-胺基-羰基、胺基羰基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷胺基羰基- C_{1-3} -烷基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基羰基- C_{1-3} -烷基、環- C_{3-6} -烷基-胺基-羰基- C_{1-3} -烷基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基-羰基- C_{1-3} -烷基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基- C_{2-4} -烷基-胺基羰基- C_{1-3} -烷基及苯基-胺基-羰基- C_{1-3} -烷基。

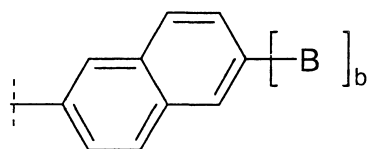
再者，基團 A 較佳係於各情況中，未具有選自包括硝基與第三-丁氧羰基胺基之取代基在對橋基 W 之鄰位上。

若 b 具有數值 0，則基團 A 較佳為單-、二-或三取代。

若 b 具有數值 1，則基團 A 較佳為未經取代或單-或二-取代。若 b 具有數值 1，且基團 A 為單取代，則取代基較佳係在相對於基團 W 之鄰位上。

A 最特佳為下列基團之一



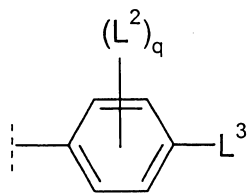


同時，所列示之基團可如所指定被 R^{20} 單或多取代，同時，若指數 b 具有數值 0 ，則基團 A 未具有胺基在對橋基 W 之鄰位上作為取代基。當 b 具有數值 1 時，關於基團 A 所予之定義苯基與吡啶基為較佳。

基團 A 之特佳取代基 R^{20} 係選自氟、氯、溴、氰基、 C_{1-4} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 $-CHO$ 、羥基、羥基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{2-4} -炔基、羧基、 C_{1-4} -烷氧羰基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基-羰基胺基、胺基、 C_{1-4} -烷基-胺基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基、胺基羰基、 C_{1-4} -烷基-胺基-羰基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基-羰基、 $-CH=N-OH$ 及 $-CH=N-O-C_{1-4}$ -烷基。

基團 A 之最特佳取代基 R^{20} 係選自氟、氯、溴、氰基、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、 C_{1-4} -烷氧羰基、 C_{1-4} -烷基-胺基-及二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基。

若 b 具有數值 0 ，則基團 A 之特佳意義為以下部份式之經取代苯基



其中

L^2 具有關於 R^{20} 所予意義之一，或表示 H ，較佳為 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 CN 或 NO_2 ；

特佳為 F、Cl 或 Br；

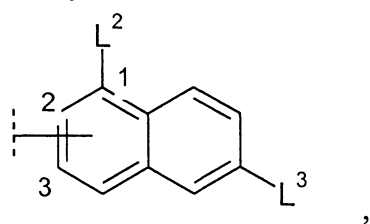
L^3 具有關於 R^{20} 所予意義之一，或表示 H，較佳為 F、Cl、Br、I、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 C_{1-4} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{3-7} -環烷基-O、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -烷氧基、-COO- C_{1-4} -烷基或 -COOH；特佳為 F、Cl、Br、 C_{1-4} -烷基、 CF_3 、甲氧基、 OCF_3 、CN 或 NO_2 ；最特佳為 Cl、Br、 CF_3 或 NO_2 ；

q 具有數值 0、1 或 2。

其附帶條件是，苯基可僅最多被硝基單取代。

A 特佳為根據上文部份式之經取代苯基，其中 q 表示 1 或 2，及 / 或至少一個取代基 L^2 係在對取代基 L^3 之間位上。

對於 A 之另一種較佳部份式，特別是其中 b 具有數值 0，係為



其中對基團 W 之鍵結係經由位置編號 2 或 3 上之 C 原子達成，且 L^2 與 L^3 均如前文定義。

在 b 具有數值 1 之情況中，基團 B 之較佳意義為芳基或雜芳基，其可如所指定經取代。

基團 B 之較佳定義係選自包括苯基、吡啶基、噻吩基及呋喃基。基團 B 特佳係表示苯基。如所指定經定義之基團 B 可被 R^{20} 單或多取代，苯基亦可另外被硝基單取代。基團 B

較佳為單-、二-或三取代，特別是單-或二-取代。在單取代之情況中，取代基較佳係被排列在對基團A之鄰位或對位，特別是在對位。

基團B之特佳取代基 R^{20} 係選自包括氟、氯、溴、氰基、硝基、 C_{1-4} -烷基、羥基、羥基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{2-4} -炔基、羧基、 C_{1-4} -烷氧羰基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基-羰基胺基、胺基、 C_{1-4} -烷基-胺基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基、胺基羰基、 C_{1-4} -烷基-胺基-羰基及二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基-羰基。

基團B之最特佳取代基 R^{20} 係選自包括氟、氯、溴、氰基、 CF_3 、 C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基及三氟甲氧基或硝基；特別是氟、氯、溴、甲氧基、 CF_3 及三氟甲氧基。

一般而言， R^4 具有關於 R^{17} 所予意義之一，較佳為關於 R^{16} 所予意義之一。

取代基 R^4 之特佳意義為H、 C_{1-6} -烷基及 C_{3-6} -烯基。若 R^4 係連結至Y，形成雜環系統，則 R^4 之特佳意義為 C_{2-6} -烷基與 C_{2-6} -烯基。

若 R^{11} 為 C_{2-6} -烯基或 C_{2-6} -炔基，則定義 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH(CH_3)$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、 $C\equiv CH$ 及 $-C\equiv C-CH_3$ 為較佳。

取代基 R^{20} 較佳係未具有下列結構元素：

- a) $-CO$ -芳基或 $-CO$ -雜芳基，特別是 $-CO$ -苯基，同時雜芳基、芳基及苯基可經取代，
- b) $-C(=NH)-NH$ ，其中H原子可經取代，及/或
- c) $-NH-CO-NH$ ，其中H原子可經取代。

一般而言，基團 R^{20} 之較佳定義為鹵素、羥基、氰基、 C_{1-4} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷氧羰基或胺基，同時，如前文定義，於各情況中，一或多個C原子可另外被F單或多取代，及/或於各情況中，一或兩個C原子可互相獨立地另外被Cl或Br單取代。 R^{20} 特佳係表示F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、正-丙基、異丙基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、甲氧羰基、乙氧羰基或胺基。

基團 R^{21} 之較佳定義為 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷羰基、 C_{1-4} -烷氧羰基、 C_{1-4} -烷基磺醯基、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-3}$ -烷基、 $-SO_2-N(C_{1-3}-烷基)_2$ 及環- C_{3-6} -次烷亞胺基-磺醯基，同時，如前文定義，於各情況中，一或多個C原子可另外被F單或多取代，及/或於各情況中，一或兩個C原子可互相獨立地另外被Cl或Br單取代。

R^{21} 之最特佳意義為H、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷羰基、 C_{1-4} -烷氧羰基，特別是H與 C_{1-3} -烷基。

Cy 較佳係表示 C_{3-7} -環烷基，特別是 C_{5-7} -環烷基、 C_{5-7} -環烯基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、芳基或雜芳基，同時芳基或雜芳基較佳係表示單環狀或稠合雙環狀環系統，且上文所提及之環狀基團可在一或多個C原子處，被 R^{20} 單或多取代，而在苯基之情況中，亦可另外被硝基單取代，及/或一或多個NH基團可被 R^{21} 取代。

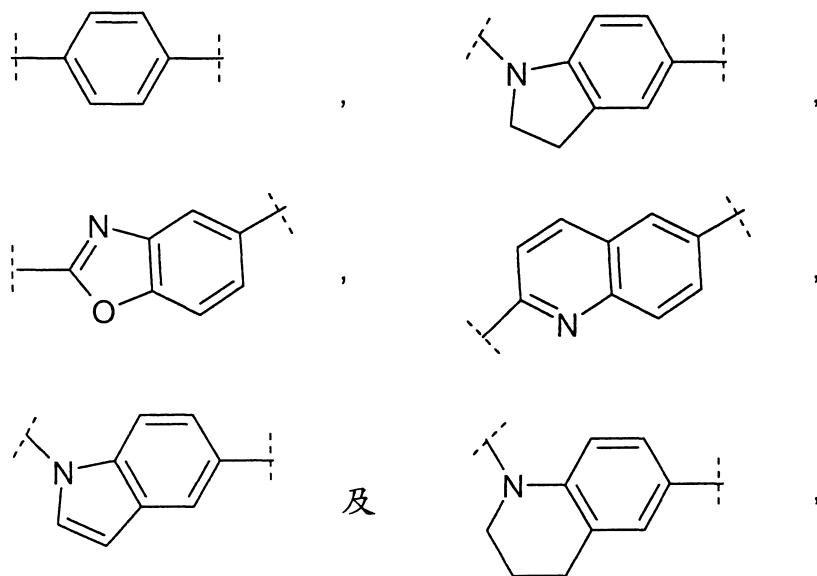
根據本發明之較佳化合物為其中一或多個基團、原子

團、取代基及/或指數具有上文所指定為較佳意義之一之化合物。

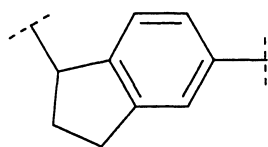
根據本發明之特佳化合物為以下化合物，其中橋基X表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 1,1-次環丙基，且若基團Y係經由(基團Y之)C原子連結至X，則亦可表示 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ ，

同時，對於X所提及之基團為未經取代，或其中如所指定之次烷基橋基較佳係被甲基及/或氟單-或二-取代，同時，兩個甲基可接合在一起，以形成環丙基環；且

基團Y具有下述意義之一



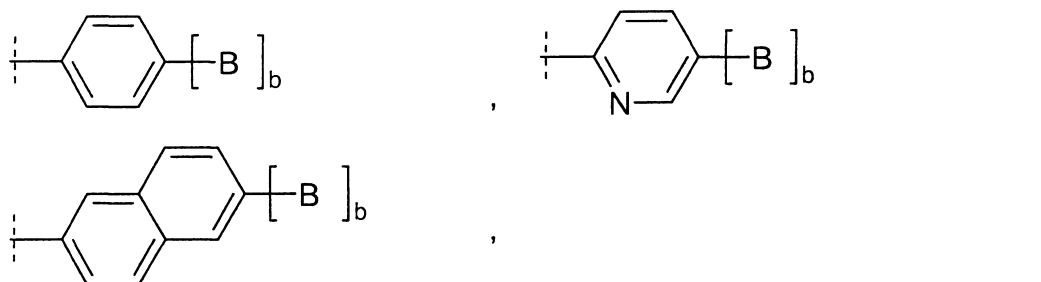
或基團Y係連結至基團X，形成稠合至Y之碳環族或雜環族基團，同時基團-X-Y-表示



同時，上文所提及含有雜原子之苯環或雙環狀基團，可被

R^{20} 單或多取代，且苯環亦可另外被硝基單取代，且氫茛骨架中之飽和碳環可被 C_{1-3} -烷基單-或二-取代，且

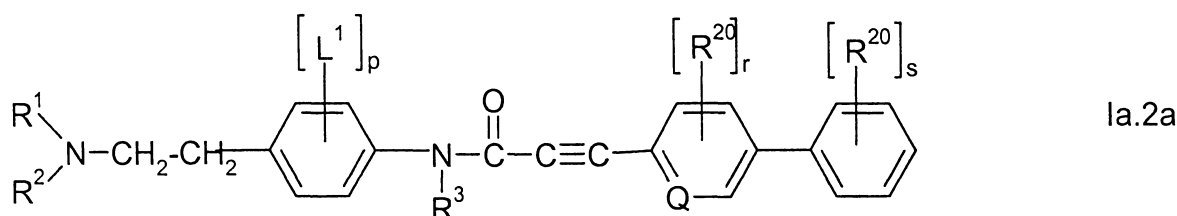
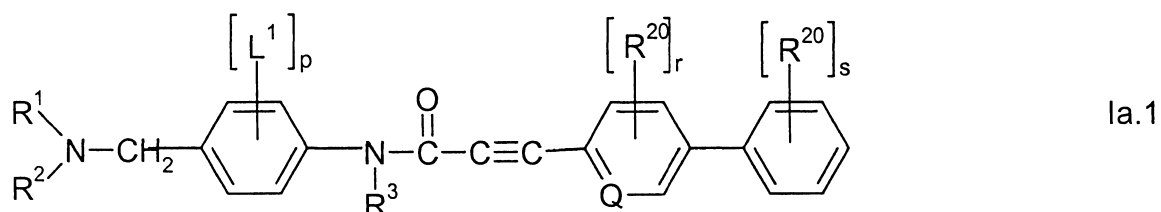
基團 A 表示下列部份式之一

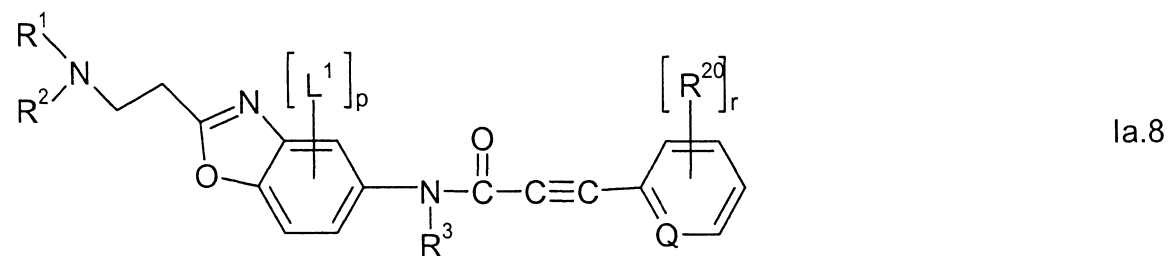
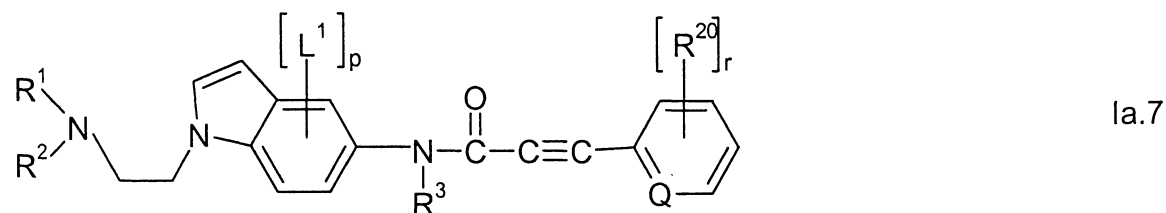
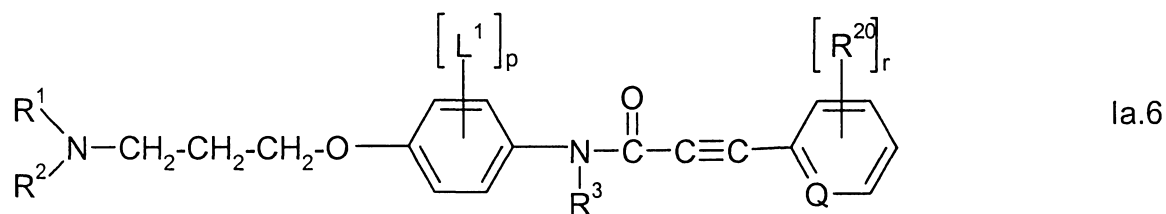
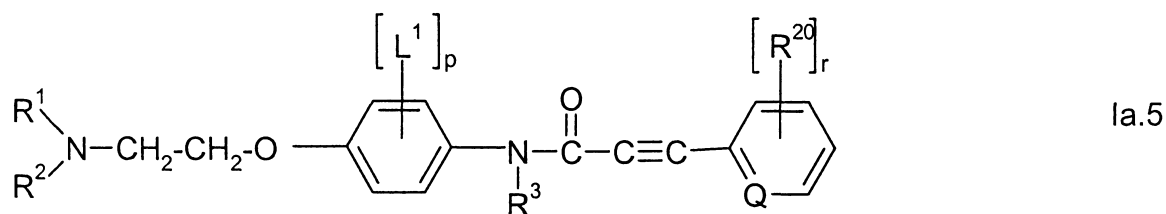
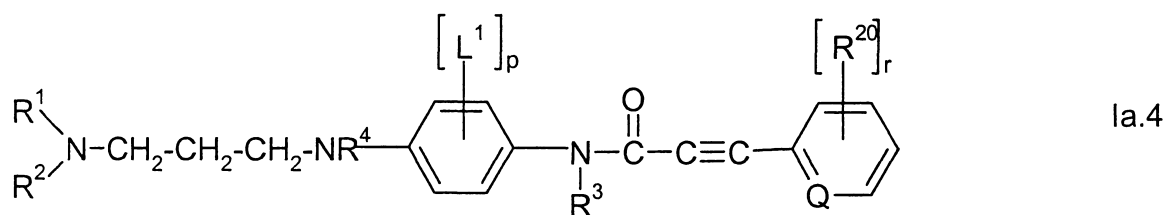
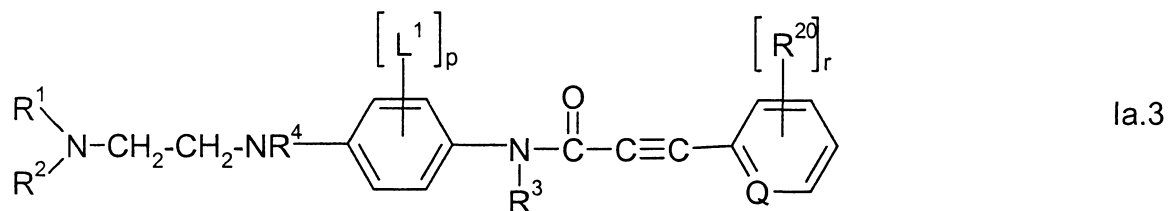
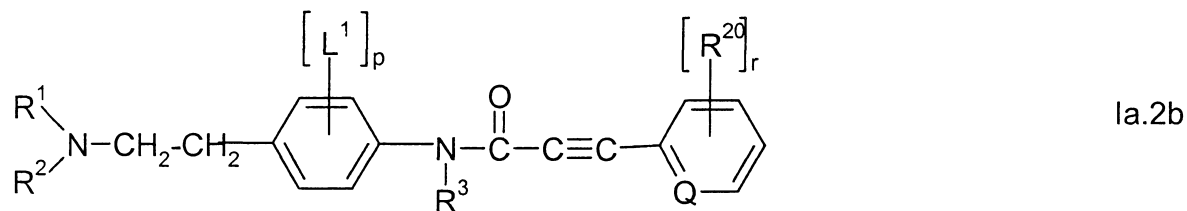


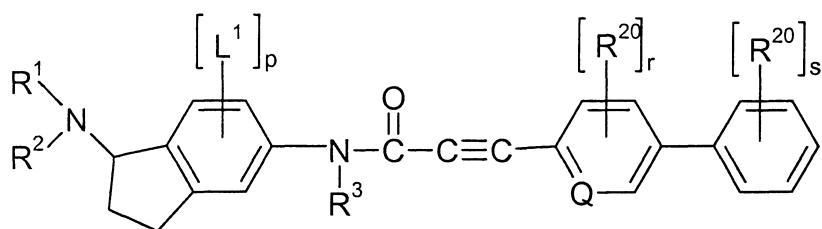
其可被 R^{20} 單或多取代，同時，若指數 b 具有數值 0，則基團 A 未具有胺基在對橋基 W 之鄰位上作為取代基，且基團 B 表示苯基，其係被 R^{20} 單或多取代，且 b 表示數值 0 或 1。

根據本發明之最特佳者為其中 A, B, b , X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 及 W 互相獨立地具有一或多個上文所提及較佳意義之化合物。

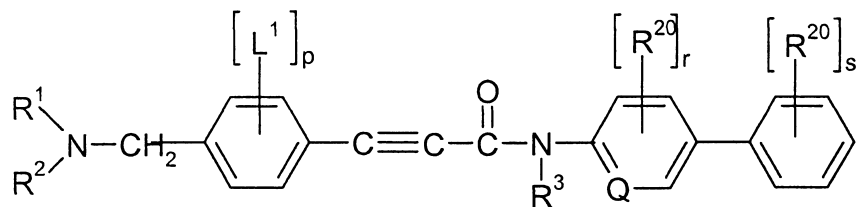
根據本發明化合物之較佳組群可藉由下列化學式描述，特佳係藉由式 Ia.1, Ia.2a, Ia.2b, Ia.3, Ia.5, Ia.6, Ia.7, Ia.8, Ib.1, Ib.2, Ic.1 及 Id.1 描述。



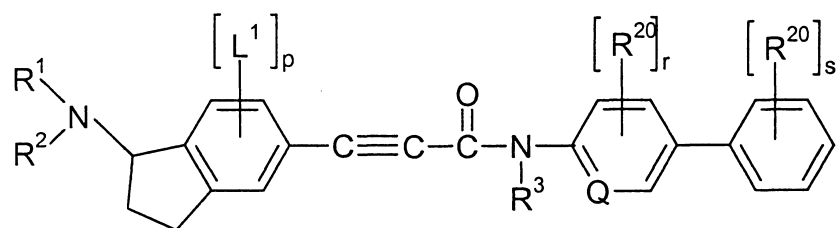




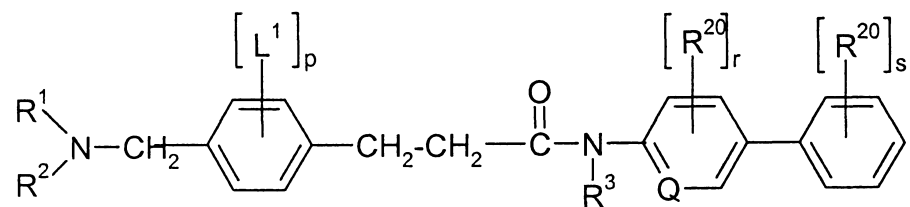
Ia.9



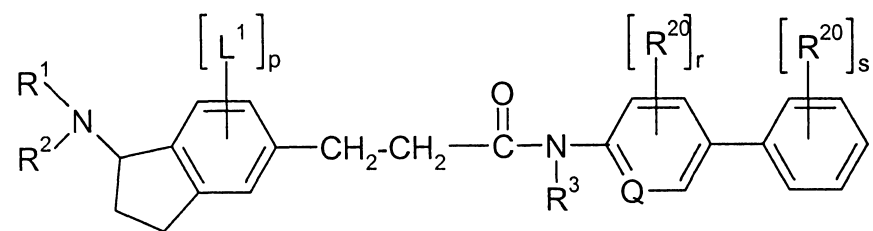
Ib.1



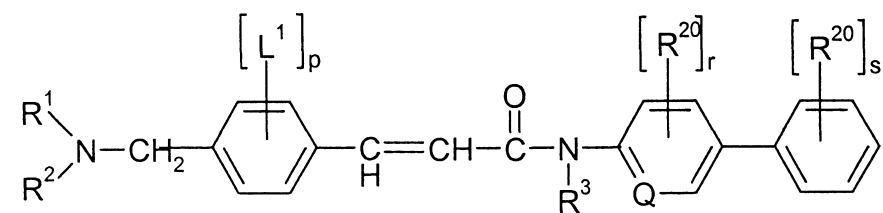
Ib.2



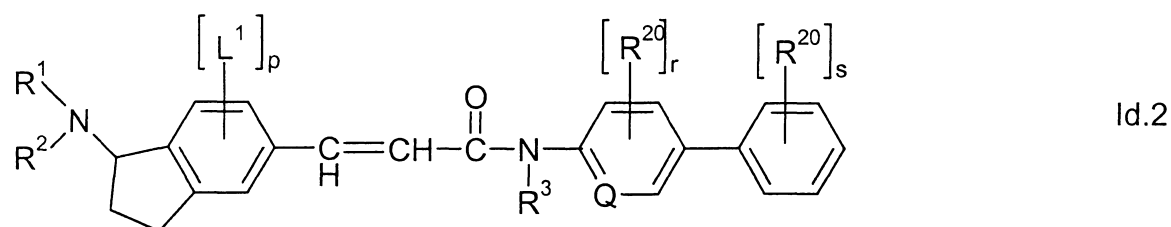
Ic.1



Ic.2



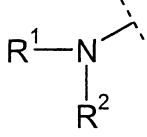
Id.1

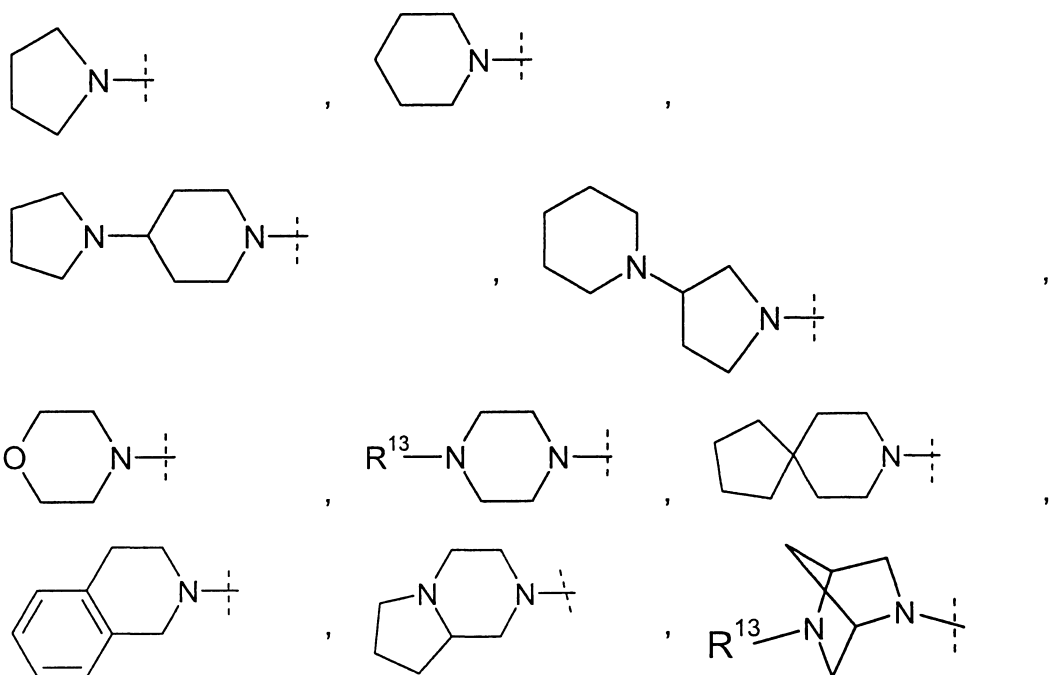


同時，被包含在式 Ia.1 至 Ia.8, Ib.1, Ic.1 及 Id.1 中，表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 之橋基 X，可具有一或兩個取代基，互相獨立選自包括 C_{1-3} -烷基與 C_{3-5} -環烷基，同時，兩個烷基取代基可接合在一起，以形成 C_{3-6} -環烷基；此等橋基 X，特別是表示 $-\text{CH}_2-$ 者，特佳可具有一或兩個甲基取代基，同時兩個甲基取代基可接合在一起，以形成環丙基；且 $\text{L}^1, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ 及 R^{20} 均具有上文所予之意義，且出現超過一次之取代基可具有相同或不同意義；且特定言之

R^1, R^2 互相獨立選自 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -烷基、四氫吡喃-3 或 -4-基、四氫吡喃基- C_{1-3} -烷基、六氫吡啶-3 或 -4-基，其中 NH 基團可被 R^{13} 取代，六氫吡啶基- C_{1-3} -烷基，其中 NH 基團可被 R^{13} 取代，苯基、吡啶基、苯基- C_{1-3} -烷基、吡啶基- C_{1-3} -烷基、羥基- C_{2-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{2-4} -烷基、胺基- C_{2-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-胺基- C_{2-4} -烷基及二- $(\text{C}_{1-4}$ -烷基)-胺基- C_{2-4} -烷基，同時環烷基環可被取代基單-、二-或三取代，取代基選自羥基、羥基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基，特別是羥基、羥甲基、甲基及甲氧基，且被包含在羥基- C_{2-4} -烷基-與 C_{1-4} -烷

氧基-C₂₋₄-烷基中之C₂₋₄-烷基橋基，可另外被羥基、羥基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基或C₁₋₃-烷氧基單取代，特別是羥基、羥甲基、甲基或甲氧基，且烷基可被F單或多取代，及/或被Cl單取代，且基團R¹與R²之一亦可表示H；或

R¹、R²係互相連接，其方式係致使基團  係根據下列部份式之一作定義



同時，在藉由基團R¹R²N-形成之雜環中，一或多個H原子可被R¹⁴置換，及/或H原子可被表示C₃₋₆-環烷基之Cy置換，其係被R²⁰單或多取代，特別是被F、羥基、C₁₋₃-烷基、CF₃、C₁₋₃-烷氧基、OCF₃或羥基-C₁₋₃-烷基，特佳係被F、羥基、甲基、甲氧基、CF₃、OCF₃或羥甲基單或多取代，且

連接至藉由基團 R^1R^2N - 所形成之雜環之環，可在一或多個 C 原子處，被 R^{20} 單-或多取代，較佳為單取代，而在苯環之情況中，亦可另外被硝基單取代，且

R^3 較佳係表示 H 或甲基，

R^{14} 於各情況中，互相獨立表示 F、Cl、 C_{1-4} -烷基、 C_{3-6} -環烷基- C_{1-3} -烷基、羥基、羥基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{1-3} -烷基、吡啶基胺基或胺基羰基，同時，於各情況中，一或多個 C 原子可另外被單或多取代，於各情況中，C 原子可被 Cl 單取代；最特佳係表示甲基、乙基、丙基、三氟甲基、羥基、羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、1-羥基-1-甲基-乙基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、吡啶基胺基或胺基羰基；且

R^{13} 表示 H、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷羰基或 C_{1-4} -烷氧羰基；特佳係表示 H 或 C_{1-3} -烷基；且

Q 表示 CH 或 N，同時 CH 可被 R^{20} 取代，

L^1 較佳係表示氟、氯、溴、氰基、 C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} -烷氧羰基、胺基或硝基；特佳係表示氟、氯、溴、甲基、甲氧基、三氟甲基、甲氧羰基、乙氧羰基、氰基、胺基或硝基；

p 具有數值 0 或 1，

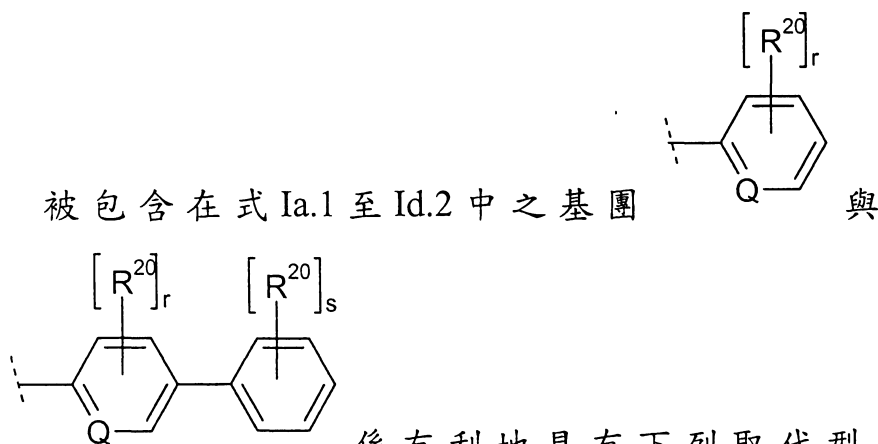
R^{20} 於各情況中，較佳係互相獨立表示氟、氯、溴、氰

基、硝基、 C_{1-4} -烷基、 C_{2-6} -烯基、羥基、羥基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{2-4} -炔基、羧基、 C_{1-4} -烷氧羰基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基-羰基胺基、胺基、 C_{1-4} -烷基-胺基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基、胺基羰基、 C_{1-4} -烷基-胺基-羰基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基-羰基，同時，若指數b具有數值0，則基團Cy未具有胺基在對橋基W之鄰位上作為取代基；

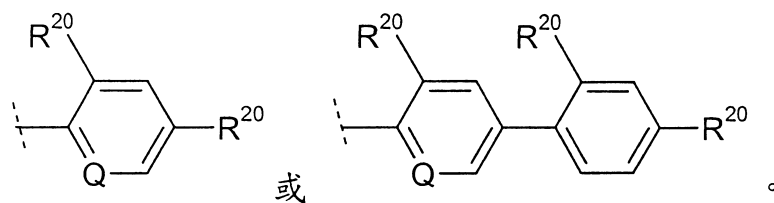
R^{20} 特佳係選自氟、氯、溴、氰基、硝基、 C_{1-4} -烷基、羥基、羥基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{2-4} -炔基、羧基、 C_{1-4} -烷氧羰基-及 C_{1-4} -烷氧基- C_{1-3} -烷基；

最特佳係表示氟、氯、溴、氰基、 CF_3 、 C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基及三氟甲氧基或硝基；

r, s 於各情況中，互相獨立具有數值0、1、2或3，較佳為指數r或s中至少一個不表示數值0，且根據附帶條件(M1)至(M14)之化合物不被包括在內。



係有利地具有下列取代型式：



其中 R^{20} 具有前文所予意義之一，包括 H，且出現超過一次之取代基 R^{20} 可具有相同或不同意義，且較佳為至少一個取代基 R^{20} 具有 H 以外之意義。

實例與表中所列示之化合物，包括其互變異構物、非對映異構物、對掌異構物、其混合物及鹽，根據本發明係為較佳。特佳化合物係列示於下文，同時有關聯之實例編號係示於方括弧中：

3-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-甲氧基-聯苯-4-基)-醯胺 [1-8]；

3-{4-[4-(吡啶-2-基胺基)-六氫吡啶-1-基甲基]-苯基}-丙炔酸-(4'-甲氧基-聯苯-4-基)-醯胺 [1-11]；

3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-氯基-3-氟-聯苯-4-基)-醯胺 [1.17]；

3-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯基-2'-氟-聯苯-4-基)-醯胺 [1-18]；

3-[4-((R)-2-羥甲基-四氫吡咯-1-基甲基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯基-3-氟-聯苯-4-基)-醯胺 [1-20]；

3-[4-(4-羥基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯基-3-氟-聯苯-4-基)-醯胺 [1-21]；

3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-甲基-醯胺 [1-23]；

3-(4-四氫吡咯-1-基-甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺 [1-33] ;

3-{4-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-六氫吡啶-1-基-甲基]-苯基}-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺 [1-34] ;

3-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基-甲基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺 [1-35] ;

3-[4-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基-甲基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺 [1-36] ;

3-[4-(4-羥基-4-甲基-六氫吡啶-1-基-甲基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺 [1-37] ;

3-(4-六氫吡啶-1-基-甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺 [1-38] ;

3-{4-[(環己基-乙基-胺基)-甲基]-苯基}-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺 [1-52] ;

3-{4-[環戊基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺 [1-425] ;

3-(1-四氫吡咯-1-基-氫茛-5-基)-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺 [2-3] ;

3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-(4-六氫吡啶-1-基-甲基-苯基)-醯胺 [3-6] ;

3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-[4-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基-甲基)-苯基]-醯胺 [3-13] ;

3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基-甲基)-苯基]-醯胺 [3-14] ;

3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-{4-[(環丙基甲基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-醯胺 [3-15];

3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-[4-(4-羥基-4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-醯胺 [3-17];

3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-[4-(4-羥基-1-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-醯胺 [3-18];

3-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丙炔酸-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-醯胺 [3-25];

3-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丙炔酸-[4-(3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-醯胺 [3-29];

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺 [3-38];

3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺 [4-1];

3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[3-甲氧基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺-鹽酸鹽 [4-7];

3-(4-氯苯基)-丙炔酸-[1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-醯胺 [4-10];

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-醯胺 [4-11];

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-溴基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺 [4-15];

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-硝基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺 [4-17];

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-甲氧基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺-鹽酸鹽 [4-20]；

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-甲基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺 [4-21]；

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[4-(3-二乙胺基-乙氧基)-3-氟苯基]-醯胺 [4-25]；

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{3-氯基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙胺基]-苯基}-醯胺 [4-27]；

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙基)-苯基]-醯胺 [4-31]；

3-(4-溴基-2-氯苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺 [4-35]；

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{3-甲氧基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-醯胺 [4-270]；

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{4-[2-(3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-醯胺 [4-271]；

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{4-[2-(2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-醯胺 [4-277]；

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{4-[2-(環丙基甲基-甲基-胺基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-醯胺-鹽酸鹽 [4-278]；

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{4-[2-(環丙基甲基-丙基-胺基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-醯胺-鹽酸鹽 [4-279]；

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙烯醯胺 [5-2]；

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙烯醯胺 [5-4] ;

1-{4-[(E)-2-(4'-氯-聯苯-4-基)胺甲醯基]-乙烯基}-苄基}-六氫吡啶-4-羧酸醯胺 [5-6] ;

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-{[甲基-(四氫-哌喃-4-基)-胺基]-甲基}-苄基)-丙烯醯胺 [5-7] ;

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(4-羥甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙烯醯胺 [5-8] ;

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-((S)-3-羥基-四氫吡咯-1-基甲基)-苯基]-丙烯醯胺 [5-9] ;

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙烯醯胺 [5-13] ;

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-環丙胺基甲基-苯基)-丙烯醯胺 [5-14] ;

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-{4-[(環丙基甲基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-丙烯醯胺 [5-17] ;

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-{4-[(環己基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-丙烯醯胺 [5-19] ;

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-{4-[(環己基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-丙烯醯胺 [5-21] ;

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(2,6-二甲基-嗎福啉-4-基甲基)-苯基]-丙烯醯胺 [5-23] ;

(E)-3-[4-(8-氯-螺[4,5]癸-8-基甲基)-苯基]-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙烯醯胺 [5-25] ;

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-{[(2-羥基-2-甲基-丙基)-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-甲基}-苯基)-丙烯醯胺 [5-27]；

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(3-六氫吡啶-1-基-四氫吡咯-1-基甲基)-苯基]-丙烯醯胺 [5-28]；

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙醯胺 [6-2]；

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙醯胺 [6-3]；

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丙醯胺 [6-4]；

1-{4-[2-(4'-氯-聯苯-4-基胺甲醯基)-乙基]-苄基}-六氫吡啶-4-羧酸醯胺 [6-5]；

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(4-羥甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙醯胺 [6-6]；

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-((S)-3-羥基-四氫吡咯-1-基甲基)-苯基]-丙醯胺 [6-7]；

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-((R)-2-羥甲基-四氫吡咯-1-基甲基)-苯基]-丙醯胺 [6-8]；

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(4-羥基-4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙醯胺 [6-9]；

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙醯胺 [6-11]；

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-{[甲基-(四氫-哌喃-4-基)-胺基]-甲基}-苯基)-丙醯胺 [6-12]；

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-{4-[(環丙基甲基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-丙醯胺 [6-13] ;

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-{[(2-羥基-2-甲基-丙基)-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-甲基}-苯基)-丙醯胺 [6-14] ;

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-{4-[(環丙基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-丙醯胺 [6-15] ;

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(六氫-吡咯并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-苯基]-丙醯胺 [6-16] ;

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-{[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-甲基}-苯基)-丙醯胺 [6-17] ;

3-{4-[(苄基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙醯胺 [6-18] ;

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-{[甲基-(四氫-哌喃-4-基甲基)-胺基]-甲基}-苯基)-丙醯胺 [6-19] ;

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-{[甲基-(2-苯氧基-乙基)-胺基]-甲基}-苯基)-丙醯胺 [6-20] ;

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(2,6-二甲基-嗎福啉-4-基甲基)-苯基]-丙醯胺 [6-21] ;

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-{4-[(環己基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-丙醯胺 [6-22] ;

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(5-甲基-2,5-二氮-雙環并[2.2.1]庚-2-基甲基)-苯基]-丙醯胺 [6-23] ;

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(3-六氫吡啶-1-基-四氫吡咯-1-基甲基)-苯基]-丙醯胺 [6-25] ;

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-((3S,5R)-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙醯胺 [6-26]；

3-(4-[(3-胺基-丙基)-甲基-胺基]-甲基)-苯基)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙醯胺 [6-27]；

3-[4-(8-氮-螺[4.5]癸-8-基甲基)-苯基]-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙醯胺 [6-28]；

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-((R)-3-羥基-四氫吡咯-1-基甲基)-苯基]-丙醯胺 [6-29]；

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-{4-[(甲基-吡啶-3-基甲基-胺基)-甲基]-苯基}-丙醯胺 [6-33]；

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-{4-[(環己基-乙基-胺基)-甲基]-苯基}-丙醯胺 [6-35]；

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-環己胺基甲基-苯基)-丙醯胺 [6-39]；

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-{4-[(環己基-異丙基-1-胺基)-甲基]-苯基}-丙醯胺 [6-40]；

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-環戊基胺基甲基-苯基)-丙醯胺 [6-41]；

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-{[乙基-(2-羥基-2-甲基-丙基)-胺基]-甲基}-苯基)-丙醯胺 [6-42]；

包括其互變異構物、非對映異構物、對掌異構物、其混合物及鹽。

一些前文與下文用以描述根據本發明化合物之措辭，現在將更完整地定義。

鹵素一詞，表示選自 F、Cl、Br 及 I 之原子，特別是 F、

Cl 及 Br。

C_{1-n} -烷基一詞，其中 n 具有數值 3 至 8，表示飽和、分枝或未分枝之烴基，具有 1 至 n 個 C 原子。此種基團之實例包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、正-戊基、異戊基、新-戊基、第三-戊基、正-己基、異己基等。經取代之烷基，例如羥基- C_{2-4} -烷基或 C_{1-4} -烷氧基- C_{2-4} -烷基中之 C_{2-4} -烷基，亦可為分枝或未分枝。

C_{1-n} -次烷基一詞，其中 n 可具有數值 1 至 8，表示飽和、分枝或未分枝之烴橋基，具有 1 至 n 個 C 原子。此種基團之實例，包括亞甲基 ($-CH_2-$)、次乙基 ($-CH_2-CH_2-$)、1-甲基-次乙基 ($-CH(CH_3)-CH_2-$)、1,1-二甲基-次乙基 ($-C(CH_3)_2-CH_2-$)、正-次丙-1,3-基 ($-CH_2-CH_2-CH_2-$)、1-甲基次丙-1,3-基 ($-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$)、2-甲基次丙-1,3-基 ($-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$) 等，以及其相應之鏡像對稱形式。

C_{2-n} -烯基一詞，其中 n 具有數值 3 至 6，表示分枝或未分枝之烴基，具有 2 至 n 個 C 原子，與至少一個 $C=C$ -雙鍵。此種基團之實例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、1,3-丁二烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基等。

C_{2-n} -炔基一詞，其中 n 具有數值 3 至 6，表示分枝或未分枝之烴基，具有 2 至 n 個 C 原子與 $C\equiv C$ 參鍵。此種基團之實

例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、異丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-甲基-1-丙炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、3-甲基-2-丁炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基等。

C_{1-n} -烷氧基一詞，表示 C_{1-n} -烷基-O-基團，其中 C_{1-n} -烷基係如上文定義。此種基團之實例包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、異丁氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基、正-戊氧基、異戊氧基、新-戊氧基、第三-戊氧基、正-己氧基、異己氧基等。

C_{1-n} -烷硫基一詞，表示 C_{1-n} -烷基-S-基團，其中 C_{1-n} -烷基係如上文定義。此種基團之實例包括甲硫基、乙硫基、正-丙基硫基、異丙基硫基、正-丁基硫基、異丁基硫基、第二-丁基硫基、第三-丁基硫基、正-戊基硫基、異戊基硫基、新-戊基硫基、第三-戊基硫基、正-己基硫基、異己基硫基等。

C_{1-n} -烷羰基一詞，表示 C_{1-n} -烷基-C(=O)-基團，其中 C_{1-n} -烷基係如上文定義。此種基團之實例包括甲基羰基、乙基羰基、正-丙基羰基、異丙基羰基、正-丁基羰基、異丁基羰基、第二-丁基羰基、第三-丁基羰基、正-戊基羰基、異戊基羰基、新-戊基羰基、第三-戊基羰基、正-己基羰基、異己基羰基等。

C_{3-n} -環烷基一詞，表示飽和單-、雙、三-或螺碳環族，較佳為單碳環族基團，具有3至n個C原子。此種基團之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛

基、環壬基、環十二基、雙環并[3,2,1]辛基、螺[4,5]癸基、正苾基、正萆基、正蒯基、金鋼烷基等。

C_{5-n} -環烯基一詞，表示單不飽和、單-、雙、三-或螺碳環族，具有5至n個C原子。此種基團之實例包括環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基、環壬烯基等。

C_{3-n} -環烷基羰基一詞，表示 C_{3-n} -環烷基-C(=O)基團，其中 C_{3-n} -環烷基係如前文定義。

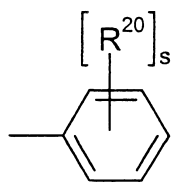
芳基一詞，表示碳環狀、芳族環系統，例如苯基、聯苯基、萘基、蒽基、菲基、芴基、茚基、雙伍園基、萘基、次聯苯基等。"芳基"之特佳意義為苯基。

環- C_{3-7} -次烷亞胺基一詞，表示4-至7-員環，其包含3至7個亞甲基單位，以及亞胺基，同時對分子殘基之鍵結，係經由亞胺基構成。

環- C_{3-7} -次烷亞胺基-羰基一詞，表示如前文定義之環- C_{3-7} -次烷亞胺基環，其係經由亞胺基連結至羰基。

於本申請案中使用之雜芳基一詞，表示雜環族、芳族環系統，其除了至少一個C原子以外，包含一或多個選自N、O及/或S之雜原子。此種基團之實例為呋喃基、硫苯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,5-三唑基、哌喃基、吡啶基、嗒吡基、噻啶基、吡吡基、1,2,3-三吡基、1,2,4-三吡基、1,3,5-三吡基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、四唑基、噻二吡基、吡啶基、異吡啶基、苯并呋喃基、

任何自由位置。



因此，在實例中，取代基 R^{20} ，其中 $s=1$ ，可結合至苯環之任何自由位置；其中 $s=2$ ，經選擇之取代基 R^{20} 可彼此不同地結合至苯環之不同自由位置。

存在之任何羧基之H原子或結合至N原子之H原子(亞胺基或胺基)，可於各情況中，被可在活體內分裂之基團置換。所謂可於活體內自N原子分裂之基團，係意謂例如羧基，鹽基，譬如苯甲鹽基或吡啶鹽基，或 C_{1-16} -烷鹽基，譬如甲鹽基、乙鹽基、丙鹽基、丁鹽基、戊鹽基或己鹽基，烯丙氧基羧基， C_{1-16} -烷氧羧基，譬如甲氧羧基、乙氧羧基、丙氧羧基、異丙氧羧基、丁氧羧基、第三.丁氧羧基、戊氧羧基、己氧羧基、辛氧羧基、壬氧羧基、癸氧羧基、十一基氧羧基、十二基氧羧基或十六基氧羧基，苯基- C_{1-6} -烷氧羧基，譬如苄氧羧基、苯基乙氧羧基或苯基丙氧羧基， C_{1-3} -烷基磺鹽基- C_{2-4} -烷氧羧基、 C_{1-3} -烷氧基- C_{2-4} -烷氧基- C_{2-4} -烷氧羧基或 R_e CO-O-(R_f CR_g)-O-CO-基團，其中

R_e 表示 C_{1-8} -烷基、 C_{5-7} -環烷基、苯基或苯基- C_{1-3} -烷基，

R_f 表示氫原子、 C_{1-3} -烷基、 C_{5-7} -環烷基或苯基，且

R_g 表示氫原子、 C_{1-3} -烷基或 R_e CO-O-(R_f CR_g)-O 基團，其中

R_e 至 R_g 均如前文定義，

同時，鄰苯二甲鹽亞胺基為胺基之另一種可能性，且上文所提及之酯基亦可作為可於活體內被轉化成羧基之基團使

用。

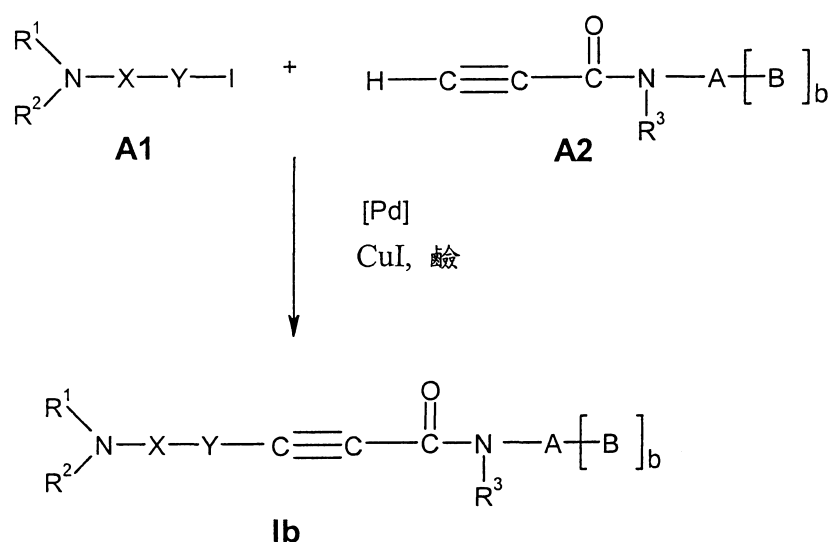
上述殘基與取代基可如上述被氟單或多取代。較佳氟化烷基為氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。較佳氟化烷氧基為氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基。較佳氟化烷基亞磺基與烷基磺基為三氟甲基亞磺基與三氟甲基磺基。

根據本發明之通式I化合物可具有酸基團，主要為羧基及/或鹼性基團，譬如胺官能基。因此，通式I化合物可以內鹽存在，譬如與藥學上可使用之無機酸(譬如鹽酸、硫酸、磷酸、磺酸)或有機酸(例如順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸、酒石酸或醋酸)之鹽，或譬如與藥學上可使用之鹼(譬如鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或碳酸鹽、鋅或銨氫氧化物)或有機胺類(尤其是譬如二乙胺、三乙胺、三乙醇胺)之鹽。

根據本發明之化合物可使用原則上已知之合成方法獲得。此等化合物較佳係類似後文已更完整闡釋之製備方法獲得，該方法亦為本發明之一項目的。後文所使用之縮寫係定義於實驗段落之序文中，或已經為熟諳此藝者所熟悉。

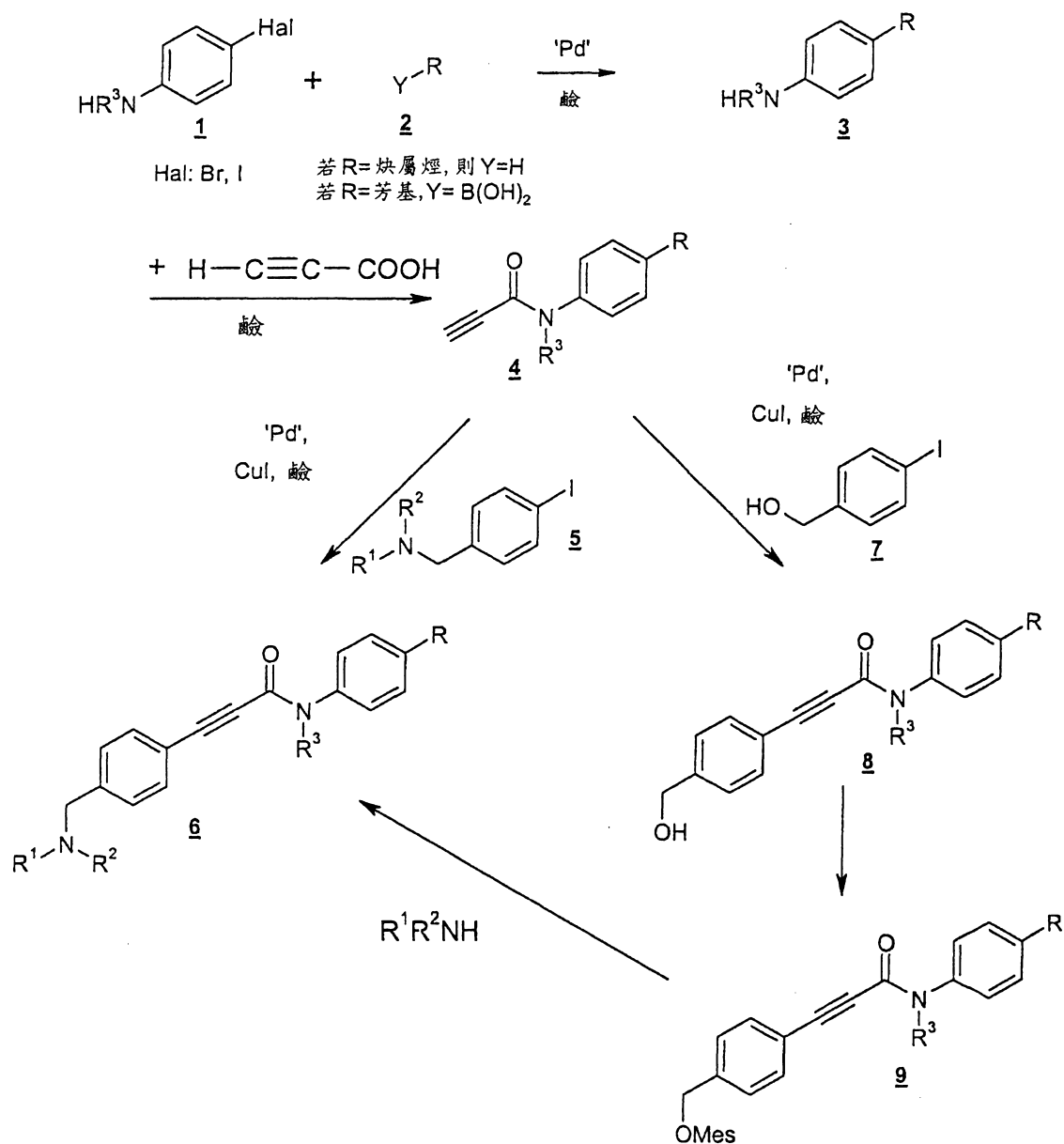
若下文列示之起始物質或中間產物含有具有胺官能基之基團 R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z, 或 B，則此等較佳係以經保護形式使用，例如以 Boc、Fmoc 或 Cbz 保護基保護，並在反應完成時，使用標準方法脫離。

圖表 1：



為獲得通式 Ib 化合物，係使通式 A1 化合物與通式 A2 化合物，在 Sonogashira 偶合中，於觸媒存在下，例如具有或未具有配位體之鈀，與銅碘化物，在溶劑中，譬如二氧陸園、DMF、甲苯、乙腈或 THF 或溶劑混合物，使用胺鹼，例如三乙胺，或無機鹼，譬如碳酸鈉，於 -20°C 與 200°C 間之溫度下反應。

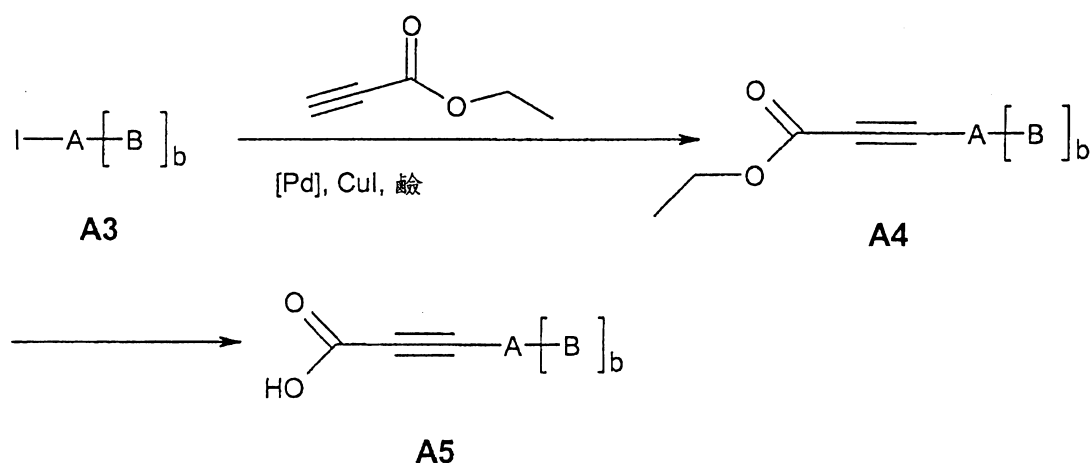
圖表 2:



為獲得式 6 化合物，係使式 1 苯胺衍生物與式 2 化合物反應。若化合物 2 為芳基硼酸衍生物，則成為化合物 3 之反應，係於觸媒存在下，例如具有或未具有配位體之鈀，在溶劑或溶劑混合物中，包括例如二氧陸園、DMF、甲苯、THF 或水，使用鹼，例如三乙胺或碳酸鉀，於環境溫度與 200°C 間之溫度下進行。代替芳基硼酸衍生物，亦可使用有機金屬芳基化合物，例如錫或鋅化合物。若化合物 2 為炔類

衍生物，則獲得化合物3之反應，係如 Sonogashira 偶合，於觸媒存在下，例如具有或未具有配位體之鈀與銅碘化物，在溶劑或溶劑混合物中，包括例如二氧陸園、DMF、甲苯、乙腈或 THF，使用鹼，例如三乙胺，於 -20°C 與 200°C 間之溫度下進行。式4化合物係經由使式3化合物與丙炔羧酸，於鹼與活化試劑例如 CDI、TBTU 或 DCC 存在下反應而獲得。代替丙炔羧酸，亦可使用氯化丙炔鹽。式4化合物可如前述，藉由 Sonogashira 偶合，反應成式6化合物。或者，可使式4化合物與化合物7，在 Sonogashira 偶合中，如上述反應。使所形成之式8化合物，經由與氯化甲烷磺鹽，於鹼存在下，譬如三乙胺，在惰性溶劑中，例如二氯甲烷，於 0°C 與 50°C 間之溫度下反應，轉化成磺酸衍生物9。對於成為式6化合物之反應，可使用類似甲苯磺酸酯或相應之鹵素化合物，代替甲烷磺酸酯9。使式9化合物與其相應之胺，在溶劑中，例如 THF，於 0°C 與 150°C 間之溫度下反應，產生式6化合物。

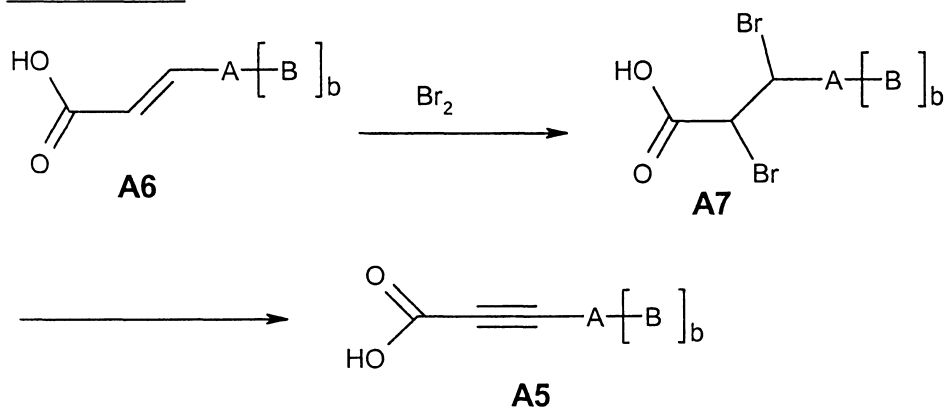
圖表 3a：



為獲得通式 A4 化合物，係使通式 A3 化合物與丙炔酸之

酯，較佳係與丙炔酸乙酯，在 Sonogashira 偶合中，於觸媒存在下，例如具有或未具有配位體之鈀與銅碘化物，在溶劑中，譬如二氧陸園、DMF、甲苯、乙腈或 THF 或溶劑混合物，使用胺鹼，例如三乙胺，或無機鹼，譬如碳酸鈉，於 -20°C 與 200°C 間之溫度下反應。通式 A4 化合物係在酯分離過程中，轉化成通式 A5 化合物。酯分離可在溶劑中，譬如乙醇、二氧陸園或 THF，添加或未添加水，於無機鹼存在下，譬如氫氧化鈉、氫氧化鋰、氫氧化鉀或碳酸鉀，在 0°C 至 150°C 之溫度下進行。酯分離亦可在有機溶劑中，譬如 THF 或二氧陸園，於酸存在下，例如鹽酸水溶液或硫酸。

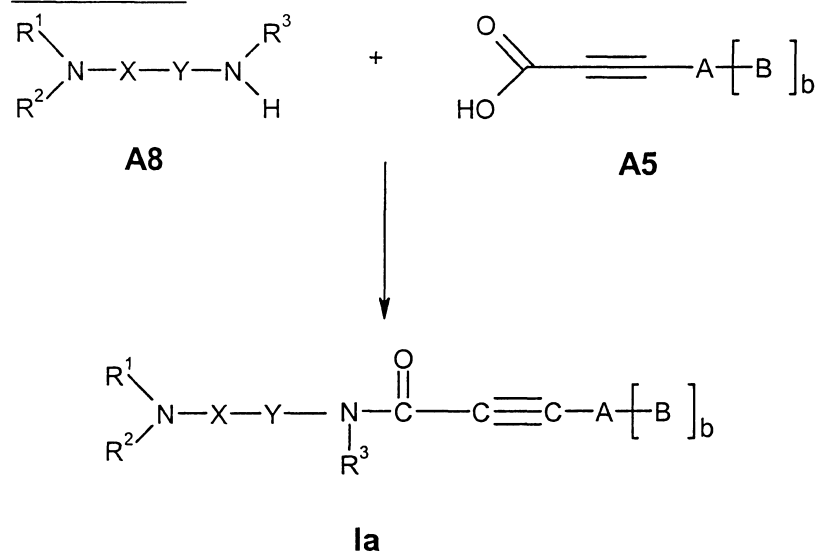
圖表 3b：



通式 A5 化合物亦可經由使通式 A7 化合物，在有機溶劑中，例如二氧陸園、乙醇或 THF，添加或未添加水，與鹼，譬如第三-丁醇鉀、氫氧化鈉或乙醇鈉，於 0°C 至 150°C 之溫度下反應而製成。但是，在此反應中，亦可使通式 A7 化合物與吡啶或喹啉，於 0°C 至 150°C 之溫度下反應。通式 A7 化合物係經由使通式 A6 化合物，在溶劑中，例如四氯化碳，於 -20°C 至 100°C 間之溫度下，較佳係在 0°C 與環境溫度間之

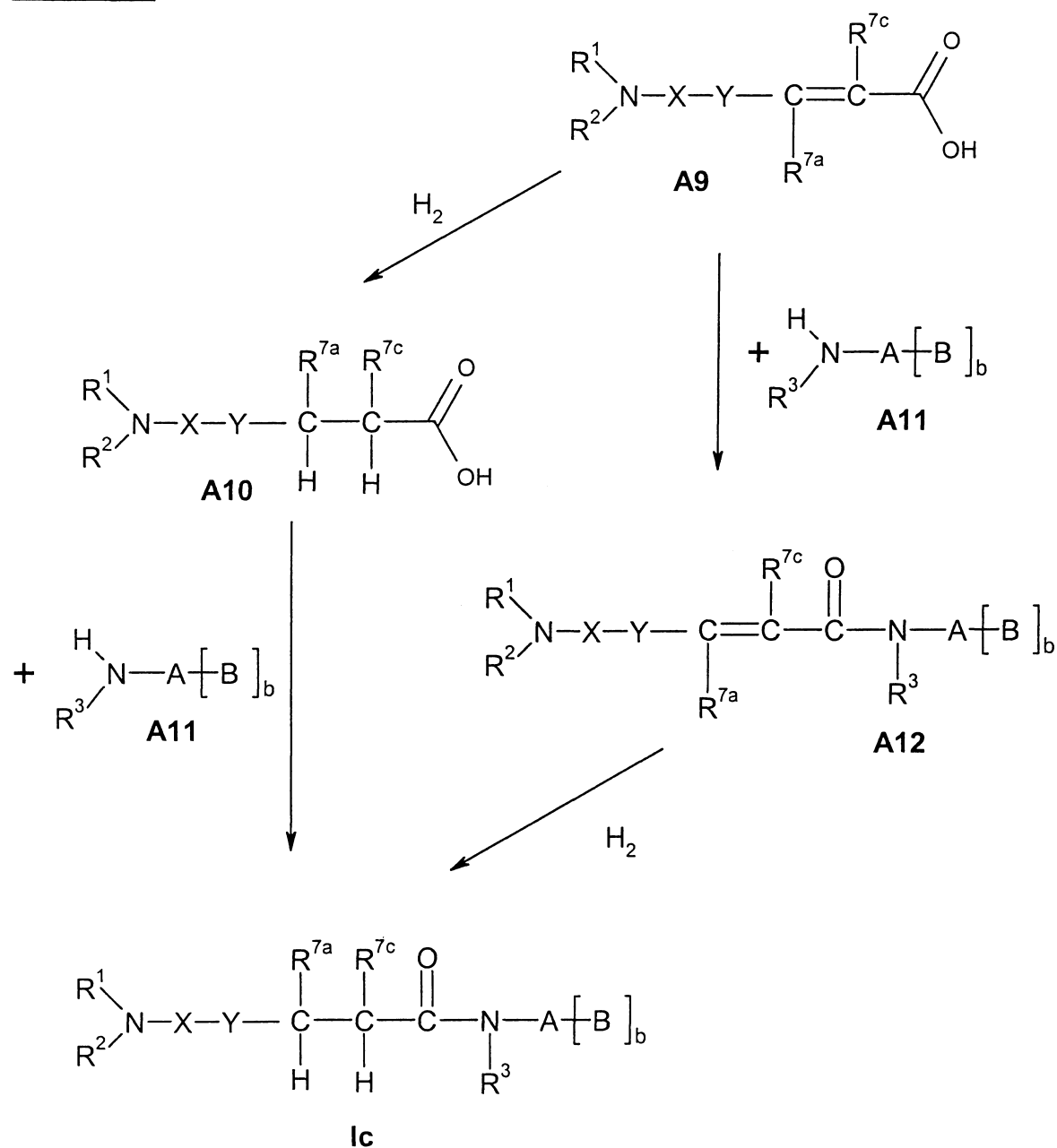
溫度下溴化而獲得。

圖表 3c：



通式 Ia 化合物係經由使通式 A8 化合物與通式 A5 化合物，在有機溶劑中，例如 DMF、THF、二氧陸園、乙腈或甲苯，於鹼例如三乙胺與活化試劑例如 CDI、TBTU 或 DCC 存在下反應而獲得。代替化合物 A5，亦可使用羧酸氯化物或化合物 A5 之混合酐。

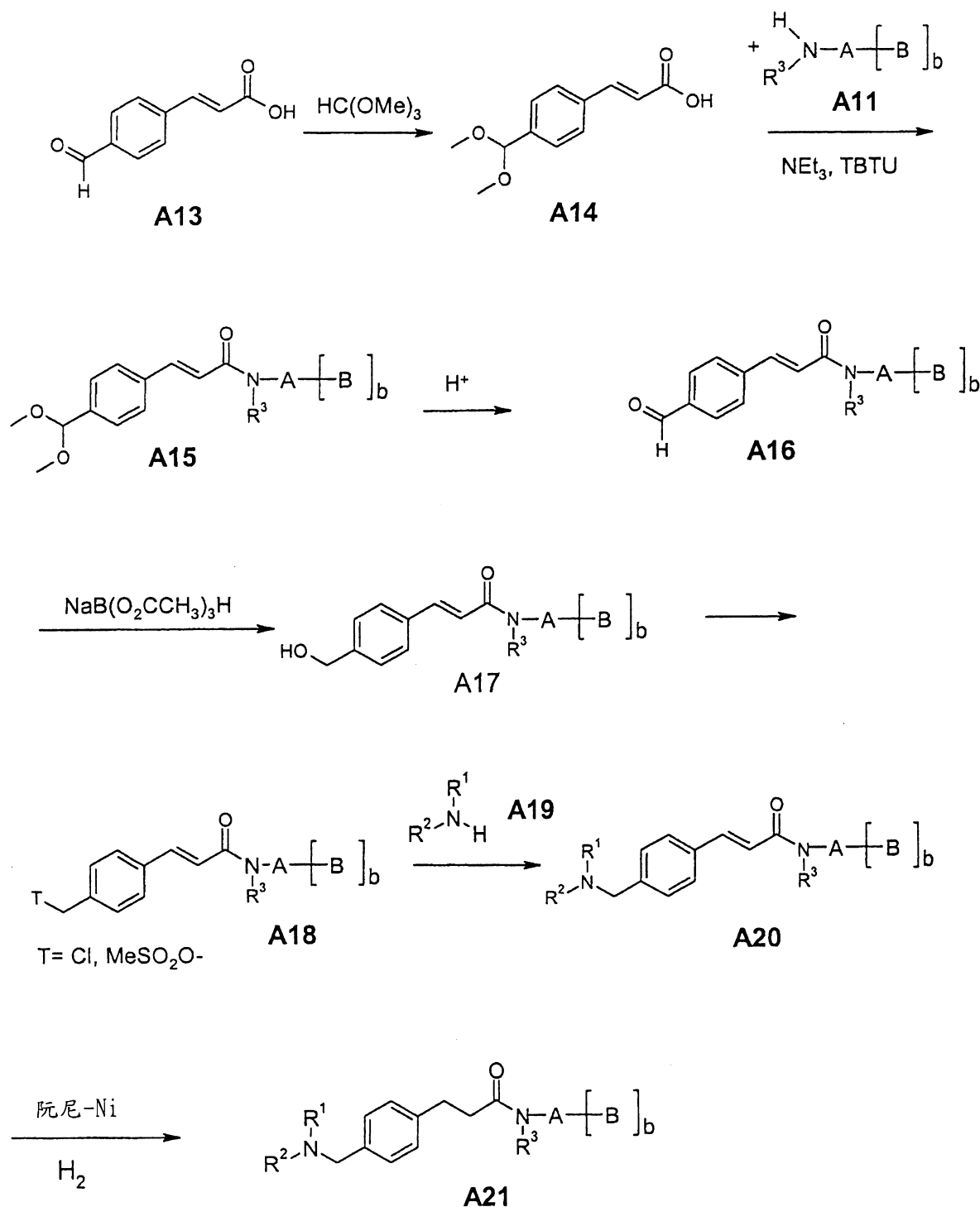
圖表 4：



通式 Ic 化合物係有利地藉由通式 A12 化合物，在有機溶劑中，例如甲醇、乙醇、THF 或二氧陸園，於觸媒存在下，譬如阮尼鎳、鈹或鉑，在 0°C 與 150°C 間之溫度下之氫化作用獲得。但是，化合物 A12 之反應成化合物 Ic，亦可於其他氫轉移試劑存在下進行。通式 A12 化合物係經由使通式 A9 化合物與通式 A11 化合物，在有機溶劑中，例如 DMF、THF、

二氧陸園、乙腈或甲苯，於例如三乙胺與活化試劑例如 CDI、TBTU 或 DCC 鹼存在下反應而獲得。代替化合物 A9 亦可使用化合物 A9 之羧酸氯化物。化合物 Ic 亦可經由使通式 A10 化合物與通式 A11 化合物，在如上文關於 A9 與 A11 之反應成 A12 所述條件下反應而獲得。通式 A10 化合物可類似 A12 之反應成 Ic，藉由通式 A9 化合物之還原作用而獲得。

圖表 5：



通式 A21 化合物可按下述獲得。桂皮酸衍生物 A13 係藉由與原甲酸甲酯之反應，使用或未使用有機溶劑，例如甲醇、THF 或二氧陸園，於環境溫度與 200°C 間之溫度下，轉化成經保護之桂皮酸衍生物 A14。其係在醯胺與通式 A11 胺，於

TBTU 與三乙胺存在下，在有機溶劑中，例如 DMF 或 THF，於 0°C 與環境溫度間之溫度下連結之過程中反應，而獲得通式 A15 化合物。通式 A16 化合物係藉由酸，例如三氟醋酸，在溶劑中，譬如二氯甲烷、氯仿或水或其組合，於 0°C 與 100°C 間之溫度下，對化合物 A15 之作用而獲得。藉由氫化物轉移劑，譬如三乙醯氧基硼氫化鈉或硼氫化鈉，在有機溶劑中，例如 THF，於酸存在下，譬如醋酸，在 0°C 與 100°C 間之溫度下之作用，化合物 A16 之還原，係產生通式 A17 化合物。A17 與氯化甲烷磺醯，在有機溶劑中，譬如二氯甲烷，於鹼存在下，譬如三乙胺，在 0°C 與 100°C 間之溫度下之反應，係產生通式 A18 化合物。為使 A17 轉化成 A18，亦可使 A17 與二氯化亞硫醯反應。化合物 A20 係經由使 A18 與通式 A19 化合物，在有機溶劑中，譬如 DMF、乙腈或 THF，於 0°C 與 100°C 之溫度下反應而獲得。通式 A21 化合物係藉由通式 A20 化合物，在有機溶劑中，例如甲醇、乙醇、THF 或二氧陸園，於觸媒存在下，譬如阮尼鎳、鈹或鉑，在 0°C 與 150°C 間之溫度下之氫化作用而獲得。但是，化合物 A20 之反應成化合物 A21，亦可於其他氫轉移試劑存在下進行。

根據本發明之化合物亦可有利地藉由下文實例中所述之方法獲得，且其亦可與熟練人員從文獻中得知之方法併用，例如 WO 04/024702, WO 04/039780 及 WO 04/039764。

式 (I) 之立體異構化合物可主要藉習用方法分離。非對映異構物係以其不同物理-化學性質為基礎，例如藉由自適當溶劑之分級結晶，藉由高壓液體或管柱層析，使用對掌性

或較佳為非對掌固定相分離。

被通式(I)所涵蓋之外消旋物可例如藉 HPLC，於適當對掌固定相上分離(例如對掌性 AGP, Chiralpak AD)。含有鹼性或酸性官能基之外消旋物亦可經由非對映異構光學活性鹽分離，該鹽係在與光學活性酸，例如(+)或(-)-酒石酸、(+)或(-)-二乙醯基酒石酸、(+)或(-)-酒石酸單甲酯或(+)-樟腦磺酸，或光學活性鹼，例如與(R)-(+)-1-苯基乙胺、(S)-(-)-1-苯基乙胺或(S)-番木鱉鹼反應時產生。

根據分離異構物之習用方法，通式(I)化合物之外消旋物係與等莫耳量上文所提及之光學活性酸或鹼之一，在溶劑中反應，而其所形成之結晶性非對映異構光學活性鹽係利用其不同溶解度分離。此反應可在任何類型之溶劑中進行，其條件是，以鹽溶解度觀之，其係充分不同。較佳係使用甲醇、乙醇，或其例如以比例為體積比 50：50 之混合物。然後，使各光學活性鹽溶於水中，以鹼，譬如碳酸鈉或碳酸鉀，或以適當酸，例如以稀鹽酸或甲烷磺酸水溶液，小心地中和，且依此方式，係以(+)或(-)形式獲得其相應之自由態化合物。

被通式 I 所涵蓋之單獨(R)或(S)對掌異構物，或兩種光學活性非對映異構化合物之混合物，亦可經由以呈(R)或(S)組態之適當反應成份，進行上述合成而獲得。

正如已述及者，式(I)化合物可被轉化成其鹽，特別是對於醫藥用途，成為其生理學上與藥理學上可接受之鹽。於一方面，此等鹽可以式(I)化合物與無機或有機酸類之生理

學上與藥理學上可接受之酸加成鹽存在。另一方面，在以酸性方式結合氫之情況中，式(I)化合物亦可藉由與無機鹼之反應，轉化成與鹼金屬或鹼土金屬陽離子譬如抗衡離子之生理學上與藥理學上可接受之鹽。酸加成鹽可例如使用鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、醋酸、反丁烯二酸、琥珀酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸或順丁烯二酸而製成。再者，可使用上文所提及酸之混合物。為製備具有以酸性方式結合氫之式(I)化合物之鹼金屬與鹼土金屬鹽，較佳係使用鹼金屬與鹼土金屬氫氧化物與氫化物，而鹼金屬特別是鈉與鉀之氫氧化物與氫化物為較佳，且氫氧化鈉與鉀為最佳。

根據本發明之化合物，包括生理學上可接受之鹽，係有效作為MCH受體之拮抗劑，特別是MCH-1受體，並在MCH受體結合研究中展示良好親和力。關於MCH-拮抗性質之藥理學試驗系統係描述於下文實驗段落中。

作為MCH受體之拮抗劑，根據本發明之化合物係有利地適合作為醫藥活性物質，以預防及/或治療因MCH所造成或以某種其他方式與MCH有原因地連接之病徵及/或疾病。一般而言，根據本發明之化合物具有低毒性，其係藉由口腔途徑充分吸收，且具有良好大腦內運送性，特別是腦部易進入性。

因此，含有至少一種根據本發明化合物之MCH拮抗劑特別適合在哺乳動物中，例如大白鼠、老鼠、天竺鼠、野兔、狗、貓、綿羊、馬、豬、牛、猴子，且特別是人類，用於

治療及/或預防因 MCH 所造成或以其他方式有原因地與 MCH 連接之病徵及/或疾病。

因 MCH 所造成或以其他方式有原因地與 MCH 連接之疾病，特別是代謝病症，例如肥胖，與進食病症，例如貪食，包括貪食神經質。肥胖適應徵特別是包括外因肥胖、胰島素過多肥胖、血漿過多肥胖、血氣過多肥胖、血漿不足肥胖、甲狀腺機能不足肥胖、丘腦下部肥胖、徵候肥胖、幼兒肥胖、上身肥胖、營養肥胖、性腺功能不足肥胖、中樞肥胖。此範圍之適應徵亦包括惡病質、食慾缺乏及攝食過度。

根據本發明之化合物可特別適合降低飢餓、抑制食慾、控制進食行為及/或引致饜足感。

此外，因 MCH 所造成或以其他方式有原因地與 MCH 連接之疾病，亦包括高脂血症、蜂窠纖炎、脂肪蓄積、惡性著色性蕁麻疹、系統著色性蕁麻疹、感情病症、情感病症、抑鬱、焦慮狀態、生殖病症、性病症、記憶病症、癲癇、癱瘓症之形式及激素病症。

根據本發明之化合物亦適合作為活性物質，以預防及/或治療其他疾病及/或病症，特別是伴隨肥胖者，例如多尿症，糖尿病，特別是第 II 型糖尿病，高血糖，特別是慢性高血糖，糖尿病併發症，包括糖尿病患者之視網膜病、糖尿病患者之神經病、糖尿病患者之腎病等，胰島素抗藥性、病理學葡萄糖容許度、腦出血、心臟機能不全，心血管疾病，特別是動脈硬化與高血壓，關節炎及膝關節炎。

根據本發明之MCH拮抗劑與配方可有利地併用飲食療法，例如飲食糖尿病治療與運動。

根據本發明化合物有利地適合之另一範圍適應徵，係為預防及/或治療排尿病症，例如尿失禁、膀胱活動過度、夜搜症、遺尿，同時膀胱活動過度與尿失禁可以或可以不與良性前列腺增生連接。

達成此種作用所需要之劑量，藉由靜脈內或皮下途徑，可合宜地為0.001至30毫克/公斤體重，較佳為0.01至5毫克/公斤體重，而藉由口服或鼻途徑或藉吸入，為0.01至50毫克/公斤體重，較佳為0.1至30毫克/公斤體重，於各情況中每日1至3次。

對此項目的而言，根據本發明製成之式I化合物可視情況與如後文所述之其他活性物質，伴隨著一或多種生理學上可接受之賦形劑、惰性習用載劑及/或稀釋劑一起調配，例如與玉米澱粉、乳糖、葡萄糖、微晶性纖維素、硬脂酸鎂、聚乙烷基四氫吡咯酮、檸檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/花楸醇、水/聚乙二醇、丙二醇、鯨蠟基硬脂基醇、羧甲基纖維素或脂肪物質，譬如硬質脂肪或其適當混合物，以製造習用蓋倫製劑，譬如平素或經塗層之片劑、膠囊、粉末、顆粒、溶液、乳化液、糖漿、吸入用氣溶膠、軟膏或栓劑。

除了醫藥組合物以外，本發明亦包括組合物，其含有至少一種根據本發明之醯胺化合物及/或根據本發明之鹽，視情況伴隨著一或多種生理學上可接受之賦形劑。此種組合

物亦可為例如食品，其可為固體或液體，根據本發明之化合物係被摻入其中。

關於上文所提及之組合，其可與其他活性物質一起使用，特別是例如會強化根據本發明 MCH 拮抗劑之療效者，以上述適應徵之一為觀點，及/或使其能夠降低根據本發明 MCH 拮抗劑之劑量者。一或多種其他活性物質較佳係選自

- 治療糖尿病之活性物質，
- 治療糖尿病併發症之活性物質，
- 治療肥胖之活性物質，較佳為 MCH 拮抗劑以外者，
- 治療高血壓之活性物質，
- 治療高脂血症(包括動脈硬化)之活性物質，
- 治療關節炎之活性物質，
- 治療焦慮狀態之活性物質，
- 治療抑鬱之活性物質。

上文所提及之活性物質種類，現在將更詳細地利用實例作解釋。

治療糖尿病之活性物質之實例為胰島素敏化劑、胰島素分泌加速劑、雙縮胍、胰島素、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、 β 腎上腺受體催動劑。

胰島素敏化劑包括皮歐葛塔宗 (pioglitazone) 及其鹽類(較佳為鹽酸鹽)、卓葛塔宗 (troglitazone)、若西葛塔宗 (rosiglitazone) 及其鹽類(較佳為順丁烯二酸鹽)、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702 及 GW-1929。

胰島素分泌加速劑包括磺醯基脲類，例如甲苯磺丁脲、氯丙醯胺(chloropropamide)、甲磺氮草脲、醋磺環己脲、羥乙吡醯胺(glyclopamide)及其銨鹽、優降糖(glibenclamide)、葛利可拉再(gliclazide)、葛利美皮利得(glimepiride)。胰島素分泌加速劑之其他實例為瑞巴葛奈(repaglinide)、拿貼葛奈(nateglinide)、米提葛奈(mitiglinide)(KAD-1229)及 JTT-608。

雙縮脲包括二甲雙脲(metformin)、丁二脲(buformin)及苯乙雙脲(phenformin)。

胰島素包括得自動物者，特別是得自牛或豬，半合成人類胰島素，其係以酵素方式，從得自動物之胰島素合成，藉由基因工程學得自例如大腸桿菌或酵母之人類胰島素。再者，胰島素一詞亦包括胰島素-鋅(含有0.45至0.9重量%鋅)，與魚精蛋白-胰島素-鋅，可得自氯化鋅、魚精蛋白硫酸鹽及胰島素。胰島素亦可得自胰島素片段或衍生物(例如INS-1等)。

胰島素亦可包括不同種類，例如關於作用之展開時間與延續時間("超立即作用型"、"立即作用型"、"兩階段型"、"中間型"、"長期作用型"等)，其係依病患之病理學症狀作選擇。

α -葡萄糖苷酶抑制劑包括阿卡糖(acarbose)、沃葛利糖(voglibose)、米葛利妥(miglitol)、約米葛利特(emiglitate)。

β_3 腎上腺素受體催動劑包括AJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140。

用於治療糖尿病而上文所提及者除外之活性物質，係包括炯果謝特(ergoset)、普拉林太(pramlintide)、勒帕茄鹼、BAY-27-9955，以及肝糖磷酸化酶抑制劑、花楸醇脫氫酶抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制劑、二肽基蛋白酶抑制劑、葛來疊氮(glipazide)、葛來布賴得(glyburide)。

治療糖尿病併發症之活性物質，包括例如醛糖還原酶抑制劑、糖化作用抑制劑與蛋白質激酶C抑制劑、DPPIV阻斷劑、GLP-1或GLP-2類似物及SGLT-2抑制劑。

醛糖還原酶抑制劑為例如妥列史塔(tolrestat)、約巴瑞史塔(epalrestat)、衣米瑞史塔(imirestat)、拮那瑞史塔(zenarestat)、SNK-860、左波瑞史塔(zopolrestat)、ARI-50i、AS-3201。

糖化作用抑制劑之實例為皮馬加定(pimagedine)。

蛋白質激酶C抑制劑為例如NGF、LY-333531。

DPPIV阻斷劑為例如LAF237(Novartis)、MK431(Merck)以及815541、823093及825964(均為GlaxoSmithkline)。

GLP-1類似物為例如利拉葡肽(liraglutide)(NN2211)(Novordisk)、CJC1131(Conjuchem)、約辛那太得(exenatide)(Amylin)。

SGLT-2抑制劑為例如AVE-2268(Aventis)與T-1095(Tanabe, Johnson & Johnson)。

用於治療糖尿病併發症而上文所提及者除外之活性物質，係包括阿普史達迪(alprostadiol)、噻普來得(thiapride)鹽酸鹽、西洛史塔唑(cilostazol)、慢心利(mexiletine)鹽酸鹽、

廿五碳酸乙酯、美漫汀(memantine)、皮馬加定(pimagedine)(ALT-711)。

治療肥胖之活性物質，較佳為MCH拮抗劑除外，包括脂肪酶抑制劑與減食慾藥。

脂肪酶抑制劑之較佳實例為奧麗斯特(orlistat)。

較佳減食慾藥之實例為吩特明(phentermine)、氯苯咪唑啉(mazindol)、氟西汀(fluxetine)、希布拉胺(sibutramine)、巴依胺(baiamine)、(S)-希布拉胺(sibutramine)、SR-141716、NGD-95-1。

用於治療肥胖而上文所提及者除外之活性物質，係包括制脂菌素。

再者，對本申請案之目的而言，抗肥胖活性物質之活性物質組群亦包括減食慾藥，其中 β_3 催動劑、擬甲狀腺活性物質及NPY拮抗劑應被強調。可被認為是較佳抗肥胖或減食慾活性物質之物質，其範圍係藉由下列附加清單指示作為實例：苯丙醇胺、麻黃鹼、假麻黃鹼、吩特明(phentermine)、縮膽囊肽-A(於後文稱為CCK-A)催動劑、單胺再攝取抑制劑(例如希布拉胺(sibutramine))、擬交感活性物質、5-羥色胺能活性物質(例如迪芬弗拉胺(dexfenfluramine)、芬弗拉胺(fenfluramine)或5-HT_{2C}催動劑，譬如BVT.933或APD356)、多巴胺拮抗劑(例如溴麥角環肽或普拉米佩索(pramipexol))、促黑細胞激素受體催動劑或擬似物、促黑細胞激素類似物、類大麻苷受體拮抗劑(利夢那班(rimonabant), ACOMPLIA™)、MCH拮抗

劑、OB 蛋白質(於後文稱為勒帕茄鹼)、勒帕茄鹼類似物、勒帕茄鹼受體催動劑、高良薑黃素拮抗劑、GI 脂肪酶抑制劑或減少劑(例如奧麗斯特(orlistat))。其他減食慾藥，包括朋貝辛(bombesin)催動劑、脫氫表雄甾酮或其類似物、類皮質糖受體催動劑與拮抗劑、奧瑞辛(orexin)受體拮抗劑、尿可體素結合蛋白質拮抗劑，似胰高血糖素肽-1 受體催動劑，例如乙先素(exendin)，及睫狀神經營養因子，例如約克索活素(axokine)。關於此點，亦應提及經由在末梢組織中增加脂肪酸氧化作用而產生體重減輕之治療形式，例如乙醯基-CoA 羧化酶抑制劑。

治療高血壓之活性物質，包括血管收縮素轉化酶抑制劑、鈣拮抗劑、鉀通道開啟劑及血管收縮素II拮抗劑。

血管收縮素轉化酶抑制劑，包括卡普脫普利(captopril)、安那拉普利(enalapril)、阿拉謝普利(alacepril)、迪拉普利(delapril)(鹽酸鹽)、利辛諾普利(lisinopril)、衣米達普利(imidapril)、貝那皆普利(benazepril)、席拉札普利(cilazapril)、天莫卡普利(temocapril)、特蘭多普利(trandolapril)、曼尼地平(manidipine)(鹽酸鹽)。

鈣拮抗劑之實例為硝苯吡啶(nifedipine)、胺若地平(amlodipine)、約逢尼地平(efonidipine)、尼卡地平(nicardipine)。鉀通道開啟劑，包括列可馬卡林(levcromakalim)、L-27152、AL0671、NIP-121。

血管收縮素II拮抗劑，包括貼米沙坦(telmisartan)、若沙

坦(losartan)、坎地沙坦-西列西提(candesartan cilexetil)、法沙坦(valsartan)、愛貝沙坦(irbesartan)、CS-866、E4177。

治療高脂血症(包括動脈硬化)之活性物質，包括HMG-CoA還原酶抑制劑、纖維酸酯化合物。

HMG-CoA還原酶抑制劑，包括普拉伐制菌素(pravastatin)、辛伐制菌素(simvastatin)、洛伐制菌素(lovastatin)、阿托瓦制菌素(atorvastatin)、弗伐制菌素(fluvastatin)、利潘提爾(lipantil)、些利伐制菌素(cerivastatin)、愛他伐制菌素(itavastatin)、ZD-4522及其鹽。

纖維酸酯化合物，包括苯雜纖維酸酯(bezafibrate)、可利諾纖維酸酯(clinofibrate)、氯苯丁酯(clofibrate)及降酯丙二醇酯。

治療關節炎之活性物質，包括NSAID(非類固醇消炎藥物)，特別是COX2抑制劑，例如美氧胺(meloxicam)或異丁苯丙酸(ibuprofen)。

治療焦慮狀態之活性物質，包括甲胺二氮革、苯甲二氮革、噁唑蘭(oxazolam)、去氧安定、可若薩卓蘭(cloxazolam)、溴吡二氮革、羅拉吉片(lorazepam)、阿普拉唑蘭(alprazolam)、弗代吉片(fludiazepam)。

治療抑鬱之活性物質，包括氟西汀(fluxetine)、氟伯斯胺(fluvoxamine)、丙咪吡、帕西汀(paroxetine)、色他林(sertraline)。

此等活性物質之劑量可合宜地為1/5最低正常建議劑量，至高達1/1正常建議劑量。

於另一項具體實施例中，本發明亦關於至少一種根據本發明之烴類化合物及/或根據本發明之鹽影響哺乳動物進

食行為之用途。此項用途特別係以下列事實為基礎，根據本發明之化合物可適用於降低飢餓、限制食慾、控制進食行為及/或引致饜足感。進食行為係有利地受影響，以致能夠減少食物攝取。因此，根據本發明之化合物係有利地用於降低體重。根據本發明之另一項用途為預防體重增加，例如在先前已採取減失體重之步驟且對於保持其較低體重感興趣之人們中。根據此項具體實施例，其較佳為非治療用途。此種非治療用途可為美觀用途，例如改變外觀，或改善一般健康狀態之應用。根據本發明之化合物對未患有任何經診斷進食病症、無診斷肥胖、貪食、糖尿病及/或無診斷排尿病症(特別是尿失禁)之哺乳動物，特別是人類，較佳係以非治療方式使用。根據本發明之化合物在其BMI(身體質量指數)(被定義為以千克度量之體重除以其高度(以米表示)平方)低於30程度，特別是低於25之人們中，較佳係適用於非治療用途。

【實施方式】

下文實例係意欲說明本發明：

先行備註：

通常，已經獲得關於所製成化合物之IR、¹H-NMR及/或質譜。除非另有述及，否則R_f值係使用現成矽膠60 TLC板F₂₅₄(E. Merck, Darmstadt, 項目編號1.05714)測定，未使用展開槽飽和。於導向Alox下獲得之R_f值係使用現成氧化鋁60 TLC板F₂₅₄(E. Merck, Darmstadt, 項目編號1.05713)測定，未使用展開槽飽和。對於溶離劑所指定之比例係以討論中之溶劑單位體

積比為基準。在 NH_3 之情況中，所指定之單位體積比係關於 NH_3 在水中之濃溶液。關於層析純化，係使用由 Messrs Millipore 製造之矽膠 (MATREXTM, 35-70 微米)。關於層析純化，係使用 Alox (E. Merck, Darmstadt, 標準化氧化鋁 90, 63-200 微米, 項目編號：1.01097.9050)。所指定之 HPLC 數據係於下文所指示之參數下度量：分析管柱：Zorbax 管柱 (Agilent 技術), SB (Stable Bond)-C18；3.5 微米；4.6 x 75 毫米；柱溫：30°C；流量：0.8 毫升/分鐘；注射體積：5 微升；於 254 毫微米下偵測 (方法 A 與 B)。

對稱性 300 (Waters), 3.5 微米；4.6 x 75 毫米；柱溫：30°C；流量：0.8 毫升/分鐘；注射體積：5 微升；於 254 毫微米下偵測 (方法 C)。

方法 A：水：乙腈：甲酸 9：1：0.01 朝向 1：9：0.01，歷經 9 分鐘

方法 B：水：乙腈：甲酸 9：1：0.01 朝向 1：9：0.01，歷經 4 分鐘，然後 6 分鐘 1：9：0.01

方法 C：水：乙腈：甲酸 1：9：0.01 之後 9：1：0.01，歷經 4 分鐘，然後 6 分鐘 1：9：0.01

預備管柱：Zorbax 管柱 (Agilent 技術), SB (Stable Bond)-C18；3.5 微米；30 x 100 毫米；柱溫：環境溫度；流量：30 毫升/分鐘；於 254 毫微米下偵測。

在預備 HPLC 純化上，通常係使用當獲得分析 HPLC 數據時所使用之相同梯度液。

產物係在質量控制下收集，合併含有產物之溶離份並凍

乾。

若關於組態沒有特定資訊，則不清楚是否有純對掌異構物，或是否已發生部份或甚至全部外消旋作用。

下列縮寫係使用於上文與後文：

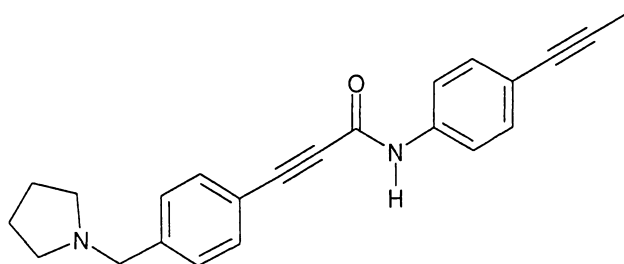
| | |
|-----------|--------------------|
| abs. | 無水 |
| Boc | 第三-丁氧羰基 |
| Cbz | 苄氧羰基 |
| CDI | N,N'-羰基二咪唑 |
| CDT | 1,1'-羰基二(1,2,4-三唑) |
| DMF | N,N-二甲基甲醯胺 |
| Et | 乙基 |
| 醚 | 乙醚 |
| EtOAc | 醋酸乙酯 |
| EtOH | 乙醇 |
| Fmoc | 9-芴基甲氧羰基 |
| sat. | 飽和 |
| semiconc. | 半濃縮 |
| HCl | 鹽酸 |
| HOAc | 醋酸 |
| HOBt | 1-羥基苯并三唑-水合物 |
| Hunig 氏鹼 | N-乙基二異丙基胺 |
| HV | 高真空 |
| i.vac. | 在真空中(於真空下) |
| KOH | 氫氧化鉀 |

| | |
|-------|-----------------------------------|
| conc. | 濃 |
| Me | 甲基 |
| MeOH | 甲醇 |
| MTBE | 甲基-第三-丁基醚 |
| NaCl | 氯化鈉 |
| NaOH | 氫氧化鈉 |
| org. | 有機 |
| Ph | 苯基 |
| RT | 環境溫度 (約 20°C) |
| TBTU | 四氫硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄 |
| TEBAC | 三乙基苄基氯化銨 |
| TFA | 三氟醋酸 |
| THF | 四氫呋喃 |
| → * | 表示基團之結合位置 |

在前文與後文所示之結構式中，以及C原子處之H原子、O與N原子處之H原子，例如在羥基或胺基中，為清楚起見，一般不會明確顯示。

實例 1.1：

3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙炔酸-(4-丙-1-炔基-苯基)-醯胺



1.1.a. 4-丙-1-炔基-苯胺

將 5.47 克 (25 毫莫耳) 4-碘基苯胺、0.878 克 (1.25 毫莫耳) 二氯化雙三苯基磷鉍、0.47 克 (2.5 毫莫耳) 碘化銅 (I) 及 20 毫升六氫吡啶，放置在壓力裝置中。然後，使 6.1 巴氣態丙炔以管件進入壓力裝置中，同時溫度上升至 39°C。因此，以水使其冷卻。將混合物於環境溫度下攪拌兩小時，接著，以醋酸乙酯與水萃取反應混合物。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，蒸乾，並使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化 (溶離劑：環己烷 / 醋酸乙酯 = 4 : 1)。

產量：2.1 克 (理論值之 64%)

C_9H_9N ($M = 131.17$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：132

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：132

1.1.b. 丙炔酸-(4-丙-1-炔基-苯基)-醯胺

於 0°C 下，將 1.2 克 (5.86 毫莫耳) DCC 添加至 375 毫克 (5.35 毫莫耳) 丙炔酸在 10 毫升二氯甲烷中之溶液內，並將混合物攪拌 30 分鐘。然後，逐滴慢慢添加已溶於二氯甲烷中之 0.7 克 (5.35 毫莫耳) 4-丙-1-炔基-苯胺，並將混合物再一次於 0°C 下攪拌兩小時。接著，經過矽藻土過濾反應混合物，並蒸乾濾液。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：二氯甲烷 / 乙醇 = 40 : 1)。

產量：0.7 克 (理論值之 71.4%)

$C_{12}H_9NO$ ($M = 183.21$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：184

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：184

R_f 值：0.65 (矽膠，二氯甲烷/乙醇/醋酸 20：1)

1.1.c. 1-(4-碘基苄基)-四氫吡咯

將 5 克 (16.83 毫莫耳) 4-碘苄基溴、1.41 毫升 (17 毫莫耳) 四氫吡咯及 4.8 毫升 (34.43 毫莫耳) 三乙胺在 50 毫升二氯甲烷中之溶液，於環境溫度下攪拌 14 小時。將反應混合物與水合併，分離出有機相，並以硫酸鈉脫水乾燥。

產量：4 克 (理論值之 82.7%)

$C_{11}H_{14}IN$ ($M = 287.14$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：288

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：288

1.1.d. 3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙炔酸-(4-丙-1-炔基-苯基)-醯胺

使 10 毫升乙腈脫氣，並與 0.35 毫升 (2 毫莫耳) 乙基二異丙基胺及 0.2 克 (0.69 毫莫耳) 1-(4-碘基苄基)-四氫吡咯合併。然後，使混合物再一次脫氣，接著連續添加 13 毫克碘化銅(I)、34 毫克肆三苯膦鉍及 137 毫克 (0.75 毫莫耳) 丙炔酸-(4-丙-1-炔基-苯基)-醯胺。將反應混合物於環境溫度下攪拌 24 小時，然後與 60 毫克丙炔酸-(4-丙-1-炔基-苯基)-醯胺合併。24 小時後，蒸乾混合物。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (二氯甲烷/甲醇/氬 = 30：1：0.1 至 20：1：0.1)

產量：24 毫克 (理論值之 10%)

$C_{23}H_{22}N_2O$ ($M = 342.44$)

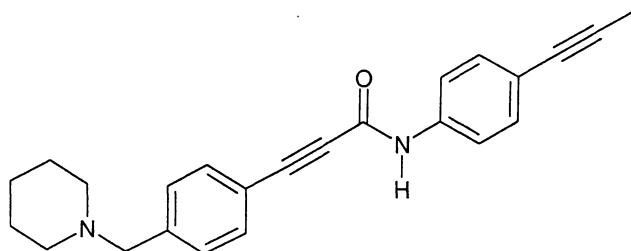
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：343

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：343

R_f 值：0.2 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨=10：1：0.1)

實例 1.2：

3-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-丙炔酸-(4-丙-1-炔基-苯基)-醯胺



1.2.a. 3-(4-羥甲基-苯基)-丙炔酸-(4-丙-1-炔基-苯基)-醯胺

使 40 毫升 THF 脫氣，與 2.62 克 (8.03 毫莫耳) 碳酸鉍及 4-碘基苄醇合併，並再一次脫氣。於此反應混合物中，連續添加 138 毫克 (0.12 毫莫耳) 肆三苯膦鉀、53 毫克 (0.28 毫莫耳) 碘化銅 (I) 及 0.7 克 (3.2 毫莫耳) 丙炔酸-(4-丙-1-炔基-苯基)-醯胺。將混合物於環境溫度下攪拌 24 小時，然後蒸乾反應混合物。使殘留物於矽膠上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：二氯甲烷/乙醇=60：1)。

產量：0.5 克 (理論值之 57.8%)

$C_{19}H_{15}NO_2$ ($M = 289.33$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：290

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：290

R_f 值：0.21 (矽膠，二氯甲烷/乙醇=50：1)

1.2.b. 甲烷磺酸 4-[(4-丙-1-炔基-苯胺甲醯基)-乙炔基]-苄酯

於環境溫度下，將 0.14 毫升 (1.8 毫莫耳) 氯化甲烷磺醯慢慢逐滴添加至 0.5 克 (1.72 毫莫耳) 3-(4-羥甲基-苯基)-丙炔酸-(4-丙-1-炔基-苯基)-醯胺與 0.49 毫升 (3.6 毫莫耳) 三乙胺在 20 毫升

二氯甲烷中之溶液內，並將反應混合物於環境溫度下攪拌兩小時。將其以水萃取三次，並使有機相以硫酸鈉脫水乾燥。蒸餾出溶劑，並將殘留物與二異丙基醚一起攪拌。

產量：0.48 克 (理論值之 75.6%)

$C_{20}H_{17}NO_4S$ ($M = 367.42$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：368

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：368

R_f 值：0.48 (矽膠，二氯甲烷 / 乙醇 = 20 : 1)

1.2.c. 3-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-丙炔酸-(4-丙-1-炔基-苯基)-醯胺

將 0.5 毫克 (0.13 毫莫耳) 甲烷磺酸 4-[(4-丙-1-炔基-苯胺甲醯基)-乙炔基]-苄酯、0.028 毫升 (0.28 毫莫耳) 六氫吡啶在 5 毫升 THF 中之反應混合物，於環境溫度下攪拌 14 小時。蒸乾反應混合物。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：二氯甲烷 / 乙醇 = 25 : 1 至 15 : 1)。

產量：13 毫克 (理論值之 26.8%)

熔點：180-181°C

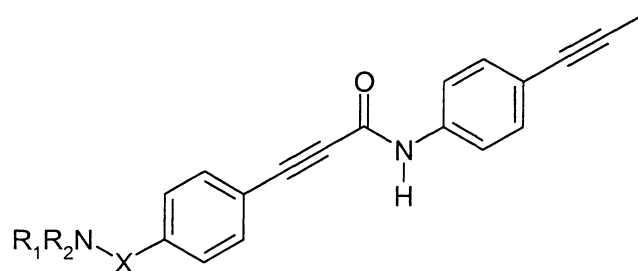
$C_{24}H_{24}N_2O$ ($M = 356.47$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：357

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：357

R_f 值：0.21 (矽膠，二氯甲烷 / 乙醇 = 20 : 1)

下列化合物係類似實例 1.2.c 製成：

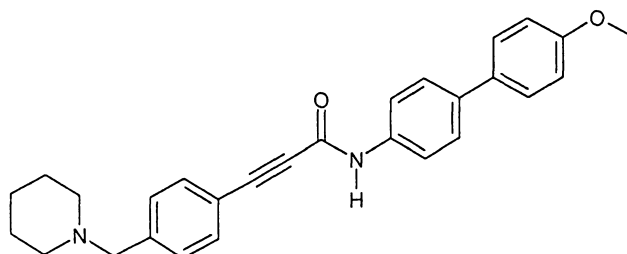


| 實例 | R ₁ R ₂ N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] | R _f 值 |
|-----|-----------------------------------|-------|---|------------------------|------------|------------------|
| 1.3 | | 1.2.b | C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O | 371 [M+H] ⁺ | 158-159 | 0.21 (A) |
| 1.4 | | 1.2.b | C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₂ | 387 [M+H] ⁺ | 176-177 | 0.3 (A) |
| 1.5 | | 1.2.b | C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O | 449 [M+H] ⁺ | 141 | 0.18 (A) |
| 1.6 | | 1.2.b | C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₂ | 449 [M+H] ⁺ | 161.5 | 0.3 (A) |
| 1.7 | | 1.2.b | C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₂ | 415 [M+H] ⁺ | 120 | 0.1 (A) |

R_f 值： A = (矽膠，二氯甲烷 / 乙醇 / 20 : 1)

實例 1.8：

3-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-甲氧基-聯苯-4-基)-
醯胺



1.8.a. 丙炔酸-(4'-甲氧基-聯苯-4-基)-醯胺

類似實例 1.1.b，製自丙炔酸與 4'-甲氧基-聯苯-4-基胺。

產量：1.3 克 (理論值之 17.2%)

$C_{16}H_{13}NO_2$ (M = 251.28)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：252

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：252

R_f值：0.6 (矽膠，二氯甲烷/乙醇 = 20：1)

1.8.b. 3-(4-羥甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-甲氧基-聯苯-4-基)-醯胺

類似實例 1.2.a，製自碘基苄醇與丙炔酸-(4'-甲氧基-聯苯-4-基)-醯胺。

產量：0.21 克 (理論值之 22.9%)

$C_{23}H_{19}NO_3$ (M = 357.41)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：358

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：358

R_f值：0.35 (矽膠，二氯甲烷/乙醇 = 20：1)

1.8.c. 甲烷磺酸 4-[(4'-甲氧基-聯苯-4-基胺甲醯基)-乙炔基]-苄酯

類似實例 1.2.b，製自 3-(4-羥甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-甲氧基-聯苯-4-基)-醯胺與氯化甲烷磺醯。

產量：0.18 克 (理論值之 70.3%)

$C_{24}H_{21}NO_5S$ (M = 435.50)

R_f值：0.58 (矽膠，二氯甲烷/乙醇 = 20：1)

1.8.d. 3-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-甲氧基-苯基)-醯胺

類似實例 1.2.c，製自甲烷磺酸 4-[(4'-甲氧基-聯苯-4-基胺甲醯基)-乙炔基]-苄酯與六氫吡啶。

產量：5 毫克 (理論值之 18.8%)

熔點：170°C

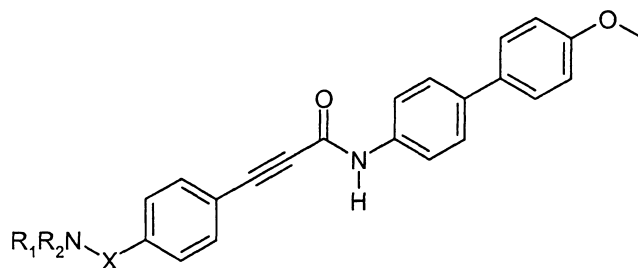
$C_{28}H_{28}N_2O_2$ ($M = 424.54$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：425

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：425

R_f 值：0.28 (矽膠，二氯甲烷 / 乙醇 = 20 : 1)

下列化合物係類似實例 1.8.d 製成：



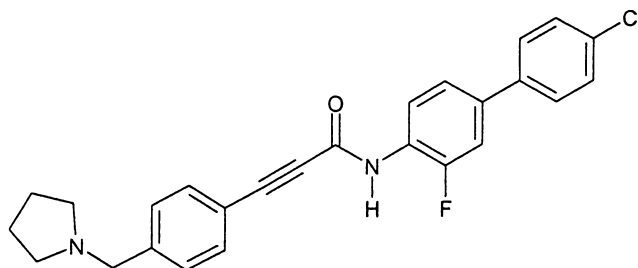
| 實例 | R_1R_2N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] | R_f 值 |
|------|-------------|-------|----------------------|---------------|------------|-------------|
| 1.9 | | 1.8.c | $C_{29}H_{30}N_2O_2$ | $439 [M+H]^+$ | 168-169 | 0.2 (A) |
| 1.10 | | 1.8.c | $C_{29}H_{30}N_2O_3$ | $455 [M+H]^+$ | 190.5 | 0.22 (A) |
| 1.11 | | 1.8.c | $C_{33}H_{32}N_4O_2$ | $517 [M+H]^+$ | 196-197 | 0.15 (A) |
| 1.12 | | 1.8.c | $C_{34}H_{32}N_2O_3$ | $517 [M+H]^+$ | 167.5 | 0.2 (A) |
| 1.13 | | 1.8.c | $C_{29}H_{30}N_2O_3$ | $455 [M+H]^+$ | 156 | 0.35 (B) |
| 1.14 | | 1.8.c | $C_{31}H_{34}N_2O_3$ | $483 [M+H]^+$ | 192-193 | 0.45 (B) |
| 1.15 | | 1.8.c | $C_{32}H_{35}N_3O_2$ | $494 [M+H]^+$ | 181-182 | 0.05 (B) |
| 1.16 | | 1.8.c | $C_{33}H_{31}N_3O_3$ | $518 [M+H]^+$ | 196-197 | |

R_f 值：A = (矽膠，二氯甲烷 / 乙醇 / 氨 20 : 1)

B = (矽膠，二氯甲烷/乙醇/氨 5 : 1)

實例 1.17 :

3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-氯基-3-氟-聯苯-4-基)-醯胺



1.17.a. 4'-氯基-3-氟-聯苯-4-基胺

將已溶於 10 毫升甲醇中之 1.95 克 (12.47 毫莫耳) 4-氯苯基硼酸，與已溶於 10 毫升水中之 3.9 克 (36.79 毫莫耳) 碳酸鈉，連續添加至 2.28 克 (12 毫莫耳) 4-溴基-2-氟苯胺與 0.6 克 (0.51 毫莫耳) 肆三苯磷鉀在 90 毫升二氧陸圓中之反應混合物內，並於 80°C 下攪拌 14 小時。然後，添加醋酸乙酯，並過濾反應混合物。蒸乾濾液，並以醋酸乙酯與水萃取。以硫酸鈉使有機相脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：環己烷/醋酸乙酯 = 3 : 1)。

產量：2 克 (理論值之 75.2%)

$C_{12}H_9FN$ ($M = 221.66$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：222

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：222

R_f 值：0.41 (矽膠，環己烷/醋酸乙酯 3 : 1)

1.17.b. 丙炔酸-(4'-氯基-3-氟-聯苯-4-基)-醯胺

類似實例 1.1.b，製自 4'-氯基-3-氟-聯苯-4-基胺與丙炔酸。

產量：0.16 克 (理論值之 43.7%)

$C_{15}H_9ClFNO$ ($M = 273.69$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：274/276

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：274/276

R_f 值：0.3 (矽膠，環己烷/醋酸乙酯 3：1)

1.17.c. 3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-氯基-3-氟-聯苯-4-基)-醯胺

類似實例 1.1.d，製自 1-(4-碘基苄基)-四氫吡咯與丙炔酸-(4'-氯基-3-氟-聯苯-4-基)-醯胺。

產量：20 毫克 (理論值之 13%)

熔點：136°C

$C_{26}H_{22}ClFN_2O$ ($M = 432.92$)

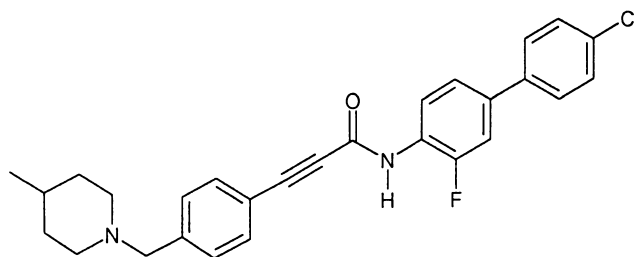
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：433/435/437

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：433/435/437

R_f 值：0.3 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 10：1：0.1)

實例 1.18：

3-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯基-2'-氟-聯苯-4-基)-醯胺



1.18.a. 3-(4-羥甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-氯基-2'-氟-聯苯-4-基)-醯胺

類似實例 1.2，製自丙炔酸-(4'-氯基-3-氟-聯苯-4-基)-醯胺與

4-碘基苄醇。

產量：0.4 克 (理論值之 41%)

$C_{22}H_{15}ClFNO_2$ ($M = 379.82$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：380/382

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：380/382

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 20：1：0.1)

1.18.b. 4-[(4'-氯基-2'-氟-聯苯-4-基胺甲鹽基)-乙炔基]-苄甲烷磺酸酯

類似實例 1.2.b，製自 3-(4-羥甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-氯基-2'-氟-聯苯-4-基)-鹽胺與氯化甲烷磺鹽。

產量：0.23 克 (理論值之 50%)

$C_{23}H_{17}ClFN_2O_2S$ ($M = 457.91$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：456/458

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：456/458

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 20：1：0.1)

1.18.c. 3-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯基-2'-氟-聯苯-4-基)-鹽胺

類似實例 1.2.c，製自甲烷磺酸 4-[(4'-氯基-2'-氟-聯苯-4-基胺甲鹽基)-乙炔基]-苄酯與 4-甲基六氫吡啶。

產量：13 毫克 (理論值之 21%)

熔點：149-150°C

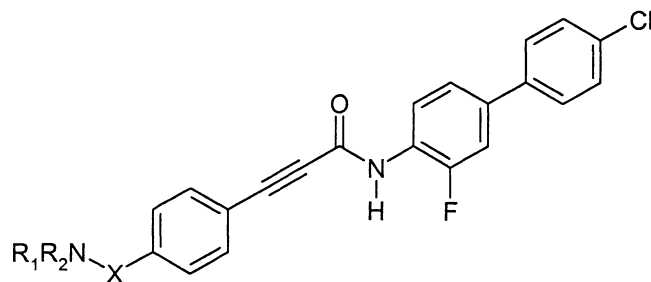
$C_{28}H_{26}ClFN_2O$ ($M = 460.98$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：461/463

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：461/463

R_f 值：0.3 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨=20：1：0.1)

下列化合物係類似實例 1.2.c 製成：



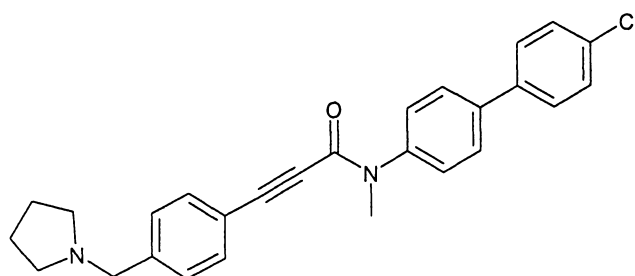
| 實例 | R_1R_2N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] | R_f 值 |
|------|-------------|--------|-------------------------|-------------------------------|-------------|-------------|
| 1.19 | | 1.18.b | $C_{28}H_{25}ClFN_3O_2$ | 488/490 [M+H] ⁺ | 222- 223 | 0.1 (A) |
| 1.20 | | 1.18.b | $C_{27}H_{24}ClFN_2O_2$ | 463/465 [M+H] ⁺ | 146- 148 | 0.25 (A) |
| 1.21 | | 1.18.b | $C_{27}H_{24}ClFN_2O_2$ | 463/465 [M+H] ⁺ | 164- 165 | 0.3 (B) |
| 1.22 | | 1.18.b | $C_{26}H_{22}ClFN_2O_2$ | 449/451 [M+H] ⁺ | | 0.3 (A) |

R_f 值：A=(矽膠，二氯甲烷/乙醇/氨 20：1：0.1)

B=(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 10：1：0.1)

實例 1.23：

3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-甲基-醯胺



1.23.a. 丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺

類似實例 1.1.b，製自 4'-氯-聯苯-4-基胺與丙炔酸。

產量：0.4 克 (理論值之 29.2%)

$C_{15}H_{10}ClNO$ ($M = 255.70$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：256/258

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：256/258

R_f 值：0.35 (矽膠，二氯甲烷/乙醇 20：1)

1.23.b. 丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-甲基-醯胺

於 0°C 下，將 75 毫克 (1.72 毫莫耳) 氫化鈉 (55%) 添加至 0.4 克 (1.56 毫莫耳) 丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺在 10 毫升 THF 中之溶液內，並在此溫度下攪拌一小時。然後，逐滴添加 0.098 毫升 (1.56 毫莫耳) 碘化甲烷，並將混合物攪拌 14 小時，同時使反應混合物升溫至環境溫度。接著，以水與醋酸乙酯萃取反應混合物，並以硫酸鈉使有機相脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：環己烷/醋酸乙酯 = 3：1)。

產量：0.15 克 (理論值之 35.6%)

$C_{16}H_{12}ClNO$ ($M = 269.73$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：270/272

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：270/272

R_f 值：0.61 (矽膠，環己烷/醋酸乙酯 1：1)

1.23.c. 3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-甲基-醯胺

類似實例 1.1.d，製自 1-(4-碘基苄基)-四氫吡咯與丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-甲基-醯胺。

產量：38 毫克 (理論值之 25.4%)

熔點：161-164°C

$C_{27}H_{25}ClN_2O$ ($M = 428.96$)

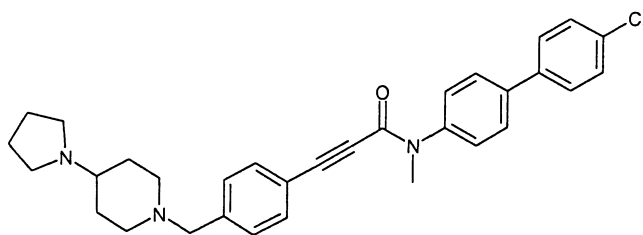
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：429/431

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：429/431

R_f 值：0.41 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 10 : 1 : 0.1)

實例 1.24：

3-[4-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基甲基)-苄基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-甲基-醯胺-二(三氟醋酸鹽)



1.24.a. 1-(4-碘基苄基)-4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶

類似實例 1.1.c，製自 4-碘苄基溴與 4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶。

產量：0.57 克 (理論值之 51%)

$C_{16}H_{23}IN_2$ ($M = 370.28$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：371

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：371

R_f 值：0.3 (矽膠，二氯甲烷/乙醇 20 : 1)

1.24.b. 3-[4-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基甲基)-苄基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-甲基-醯胺-二(三氟醋酸鹽)

類似實例 1.1.d，製自 1-(4-碘基苄基)-4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶與丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-甲基-醯胺。

產量：5 毫克 (理論值之 4%)

熔點：161-164°C

$C_{32}H_{34}ClN_3O \times 2CF_3CO_2H$ ($M = 740.14$)

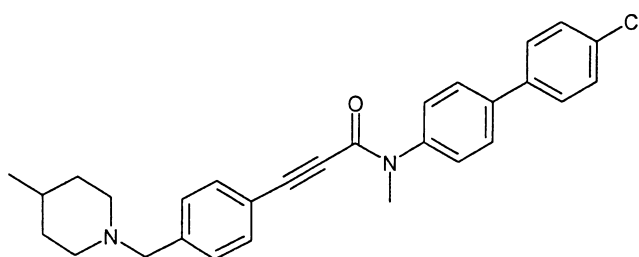
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：512/514

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：512/514

R_f 值：0.41 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 10：1：0.1)

實例 1.25：

3-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-甲基-醯胺



1.25.a. 3-(4-羥甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-甲基-醯胺

類似實例 1.2.a，製自 4-碘基苄醇與丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-甲基-醯胺。

產量：0.52 克 (理論值之 90%)

$C_{23}H_{18}ClNO_2$ ($M = 375.85$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：376/378

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：376/378

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 10：1：0.1)

1.25.b. 甲烴磺酸 4-{[(4'-氯-聯苯-4-基)-甲基-胺甲醯基]-乙炔基}-苄酯

類似實例 1.2.b，製自 3-(4-羥甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-甲基-醯胺。

產量：0.54 克 (理論值之 100%)

$C_{24}H_{20}ClNO_4S$ ($M = 453.94$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：454/456

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：454/456

1.25.c. 3-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-甲基-醯胺

類似實例 1.2.c，製自甲烷磺酸 4-{[(4'-氯-聯苯-4-基)-甲基-胺甲醯基]-乙炔基}-苄酯與 4-甲基六氫吡啶。

產量：8 毫克 (理論值之 16%)

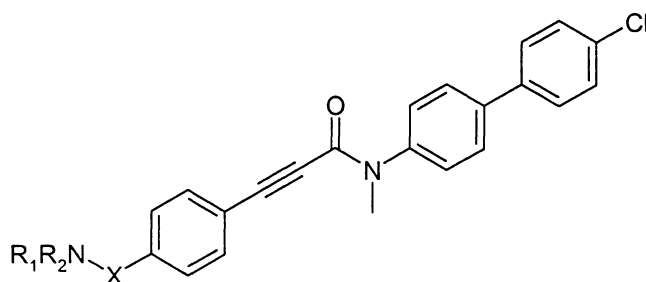
$C_{29}H_{29}ClN_2O$ ($M = 457.02$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：457/459

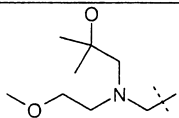
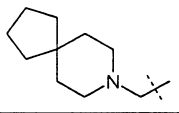
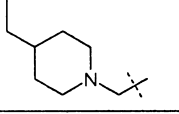
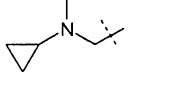
實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：457/459

R_f 值：0.41 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 10 : 1 : 0.1)

下列化合物係類似實例 1.2.c 製成：



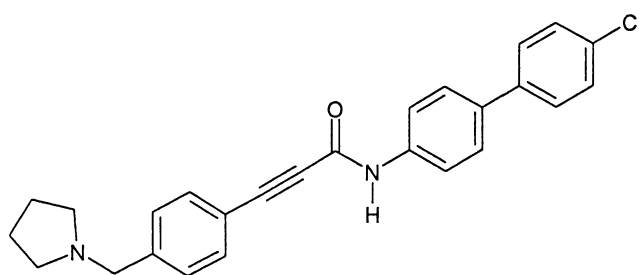
| 實例 | R_1R_2N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] | R_f 值 |
|------|-------------|--------|------------------------|-----------------------------------|-------------|---------|
| 1.26 | | 1.25.c | $C_{29}H_{29}ClN_2O_2$ | 473/475 [$M+H$] ⁺ | 163.5 | |
| 1.27 | | 1.25.c | $C_{28}H_{27}ClN_2O$ | 443/445 [$M+H$] ⁺ | 131.5 | |
| 1.28 | | 1.25.c | $C_{29}H_{29}ClN_2O_2$ | 473/475 [$M+H$] ⁺ | 147- 148 | |

| | | | | | | |
|------|---|--------|------------------------|-------------------------------|-------------|--|
| 1.29 |  | 1.25.c | $C_{30}H_{33}ClN_2O_3$ | 505/507 [M+H] ⁺ | 134 | |
| 1.30 |  | 1.25.c | $C_{32}H_{33}ClN_2O$ | 497/499 [M+H] ⁺ | 190 | |
| 1.31 |  | 1.25.c | $C_{30}H_{31}ClN_2O$ | 471/473 [M+H] ⁺ | 166 | |
| 1.32 |  | 1.25.c | $C_{27}H_{25}ClN_2O$ | 429/431 [M+H] ⁺ | 148- 149 | |

R_f 值：A = (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 10 : 1 : 0.1)

實例 1.33：

3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苄基)-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺



1.33.a. 1-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苄基)-四氫吡咯

使 1 克 (3.48 毫莫耳) 1-(4-碘基苄基)-四氫吡咯、5 毫升六氫吡啶、105 毫克 (0.091 毫莫耳) 肆三苯膦鉀及 10 毫克 (0.053 毫莫耳) 碘化銅 (I) 之反應混合物冷卻至 0°C。於此溫度下，逐滴添加 0.59 毫升 (4.18 毫莫耳) 三甲基矽烷基乙炔，然後移除冷卻浴。將其在環境溫度下攪拌三小時，接著與飽和氯化銨水溶液合併，並以二氯甲烷萃取。以硫酸鈉使有機相脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：環己烷/醋酸乙酯 = 1 : 1)。

產量：0.75 克 (理論值之 83.6%)

$C_{16}H_{23}NSi$ (M = 257.45)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：258

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：258

1.33.b. 1-(4-乙炔基-苄基)-四氫吡咯

將 0.75 克 (2.91 毫莫耳) 1-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苄基)-四氫吡咯在 10 毫升二氯甲烷與 10 毫升甲醇中之溶液，與 2.4 毫升 1M 氫氧化鈉溶液合併，並於環境溫度下攪拌三小時。蒸乾反應混合物，並以水與醋酸乙酯萃取殘留物。將有機相與活性炭一起攪拌，過濾，然後以硫酸鈉脫水乾燥。

產量：0.4 克 (理論值之 74.1%)

$C_{13}H_{15}N$ ($M = 185.27$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：186

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：186

1.33.c. (4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙炔酸

於 -78°C 下，將正-己烷中之 5.98 毫升 (14.85 毫莫耳) 1.6M 丁基鋰溶液，逐滴添加至 2.3 克 (12.41 毫莫耳) 1-(4-乙炔基-苄基)-四氫吡咯在 50 毫升 THF 中之溶液內，並在此溫度下攪拌一小時。然後，將乾冰添加至反應混合物中。接著使反應混合物升溫至環境溫度，並攪拌 14 小時。將反應混合物與稀鹽酸合併，並以二氯甲烷萃取。分離出有機相，並以硫酸鈉脫水乾燥。分離出硫酸鈉，並移除溶劑。

產量：0.3 克 (理論值之 10.5%)

$C_{14}H_{15}NO_2$ ($M = 229.28$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：230

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：230

R_f 值：0.15 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氯=9：1：0.1)

1.33.d. 3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺

將 0.3 克 (1.30 毫莫耳) (4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙炔酸、0.27 克 (1.32 毫莫耳) 4'-氯-聯苯-4-基胺、0.42 克 (1.32 毫莫耳) TBTU 及 0.18 毫升 (1.32 毫莫耳) 三乙胺在 30 毫升 DMF 中之溶液，於環境溫度下攪拌 14 小時。蒸乾反應混合物，並以水與二氯甲烷萃取殘留物。以硫酸鈉使有機相脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：二氯甲烷/乙醇 = 10：1)。

產量：0.095 克 (理論值之 17.5%)

熔點：180°C

$C_{26}H_{23}ClN_2O$ ($M = 414.93$)

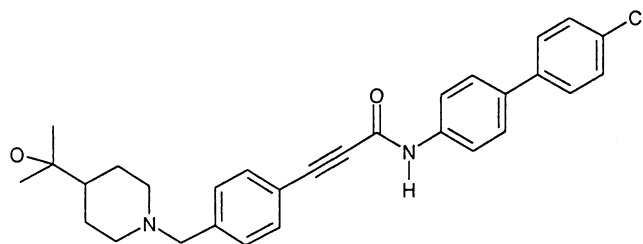
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：415/417

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：415/417

R_f 值：0.3 (矽膠，二氯甲烷/乙醇=5：1)

實例 1.34：

3-{4-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-六氫吡啶-1-基甲基]-苯基}-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺



1.34.a. 2-[1-(4-碘基苄基)-六氫吡啶-4-基]-丙-2-醇

類似實例 1.1.c，製自 4-碘苄基溴與 2-六氫吡啶-4-基-丙-2-醇。

產量：1.01 克 (理論值之 67%)

$C_{15}H_{22}INO$ ($M = 359.25$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：360

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：360

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/乙醇 20：1)

1.34.b. 3-{4-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-六氫吡啶-1-基甲基]-苯基}-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺

類似實例 1.1.d，製自 2-[1-(4-碘基苄基)-六氫吡啶-4-基]-丙-2-醇與丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺。

產量：45 毫克 (理論值之 30%)

熔點：194-195°C

$C_{30}H_{31}ClN_2O_2$ ($M = 487.04$)

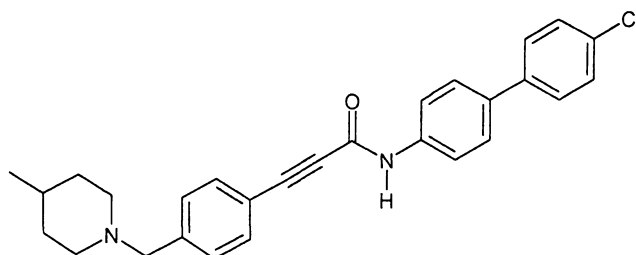
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：487/489

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：487/489

R_f 值：0.3 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 10：1：0.1)

實例 1.35：

3-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺



1.35.a. 1-(4-碘基苄基)-4-甲基-六氫吡啶

類似實例 1.1.c，製自 4-碘苄基溴與 4-甲基-六氫吡啶。

產量：0.95 克 (理論值之 71.6%)

$C_{13}H_{18}IN$ ($M = 315.20$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：316

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：316

R_f 值：0.6 (矽膠，二氯甲烷/乙醇 20：1)

1.35.b. 3-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺

類似實例 1.1.d，製自 1-(4-碘基苄基)-4-甲基-六氫吡啶與丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺。

產量：50 毫克 (理論值之 27%)

$C_{28}H_{27}ClN_2O$ ($M = 442.99$)

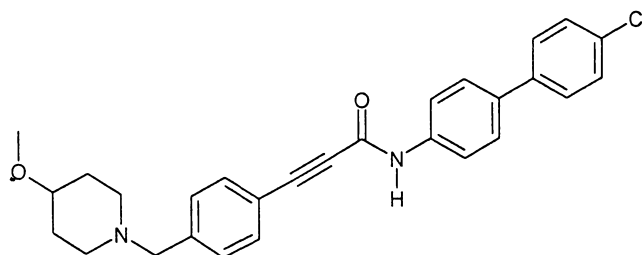
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：443/445

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：443/445

R_f 值：0.45 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 10：1)

實例 1.36：

3-[4-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺



1.36.a. 1-(4-碘基苄基)-4-甲氧基-六氫吡啶

類似實例 1.1.c，製自 4-碘苄基溴與 4-甲氧基-六氫吡啶。

產量：0.93 克 (理論值之 66.7%)

$C_{13}H_{18}INO$ ($M = 331.19$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：332

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：332

R_f 值：0.55 (矽膠，二氯甲烷/乙醇 20：1)

1.36.b. 3-[4-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺

類似實例 1.1.d，製自 1-(4-碘基苄基)-4-甲氧基-六氫吡啶與丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺。

產量：25 毫克 (理論值之 13%)

熔點：145-146°C

$C_{28}H_{27}ClN_2O_2$ ($M = 458.99$)

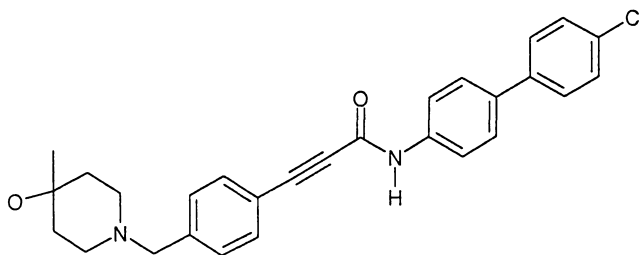
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：459/461

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：459/461

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 10：1)

實例 1.37：

3-[4-(4-羥基-4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺



1.37.a. 1-(4-碘基苄基)-4-甲基-六氫吡啶-4-醇

類似實例 1.1.c，製自 4-碘苄基溴與 4-甲基-六氫吡啶-4-醇。

產量：0.22 克 (理論值之 30%)

$C_{13}H_{18}INO$ ($M = 331.19$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：332

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：332

R_f 值：0.45 (矽膠，二氯甲烷/乙醇 20：1)

1.37.b. 3-[4-(4-羥基-4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙炔酸
-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺

類似實例 1.1.d，製自 1-(4-碘基苄基)-4-甲基-六氫吡啶-4-醇
與丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺。

產量：25 毫克 (理論值之 13%)

熔點：192-193°C

$C_{28}H_{27}ClN_2O_2$ ($M = 458.99$)

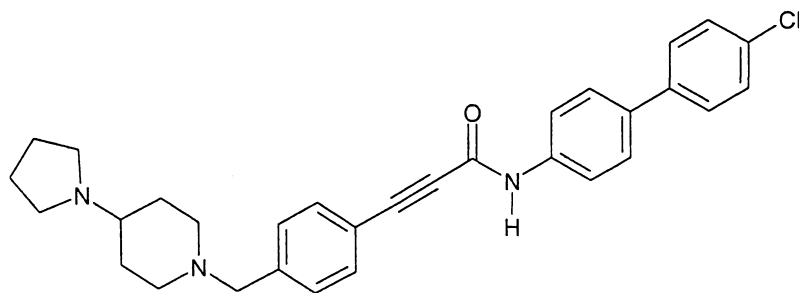
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：459/461

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：459/461

R_f 值：0.2 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 10：1)

實例 1.38：

3-[4-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺



1.38.a. 3-[4-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙炔酸

-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺

類似實例 1.1.d，製自 1-(4-碘基苄基)-4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶與丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺。

產量：15 毫克 (理論值之 7%)

熔點：191-192°C

$C_{31}H_{32}ClN_3O$ ($M = 498.07$)

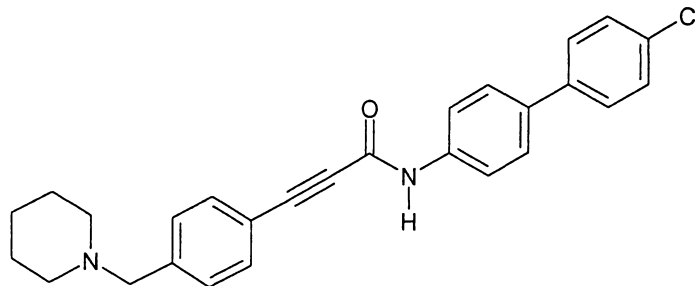
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：498/500

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：498/500

R_f 值：0.45 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 10 : 1 : 0.1)

實例 1.39：

3-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苄基)-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺



1.39.a. 1-(4-碘基苄基)-六氫吡啶

類似實例 1.1.c，製自 4-碘苄基溴與六氫吡啶。

產量：0.85 克 (理論值之 67%)

$C_{12}H_{16}IN$ ($M = 301.17$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：322

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：302

R_f 值：0.55 (矽膠，二氯甲烷/乙醇 20 : 1)

1.39.b. 3-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苄基)-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺

類似實例 1.1.d，製自 1-(4-碘基苄基)-六氫吡啶與丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺。

產量：6 毫克(理論值之 4%)

熔點：179.5°C

$C_{27}H_{25}ClN_2O$ (M = 428.96)

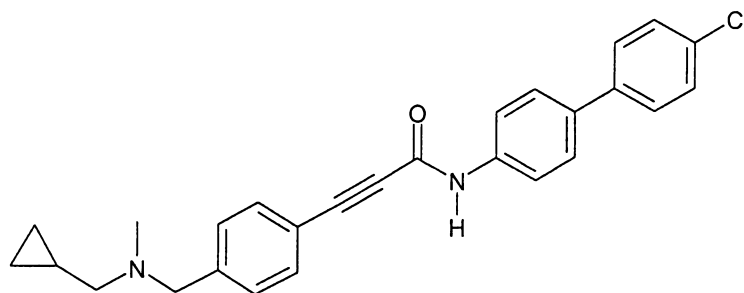
計算值：分子離子峰(M+H)⁺：429/431

實測值：分子離子峰(M+H)⁺：429/431

R_f值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 10：1：0.1)

實例 1.40：

3-{4-[環丙基甲基-甲基-胺基]-甲基}-苄基}-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺



1.40.a. 丙炔酸-(4'氯-聯苯-4-基)-醯胺

於 -10°C 下，將二氯甲烷中之 36 毫升 1 莫耳 DCC 溶液，逐滴添加至 4.9 克 (70 毫莫耳) 丙炔酸在 120 毫升二氯甲烷中之溶液內，並將混合物攪拌 30 分鐘。然後，慢慢逐滴添加已溶於二氯甲烷中之 7 克 (34.37 毫莫耳) 4'-氯-聯苯-4-基胺，並在 -8°C 下，將混合物攪拌 2 小時。接著，經過矽藻土過濾反應混合物，再一次以甲醇洗滌，及蒸乾濾液。於矽膠上藉管柱層析進行純化(溶離劑：環己烷/醋酸乙酯 = 6：1 至 2：1)。

產量：7.6 克(理論值之 95%)

$C_{15}H_{10}ClNO$ ($M = 255.70$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：256/8 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：256/8 (Cl)

R_f 值：0.2 (矽膠，環己烷/醋酸乙酯 1：1)

1.40.b 3-(4-羥甲基-苯基)-丙炔酸-4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺

將 10 克 (30.69 毫莫耳) 碳酸鉍與 2.4 克 (10.26 毫莫耳) 4-碘基苄醇放置在 120 毫升 THF 中，並在冰/甲醇浴中冷卻至 $-15^{\circ}C$ ，以氬沖洗，及脫氣。於此反應混合物中，連續添加 660 毫克 (0.57 毫莫耳) 肆三苯磷鉍與 240 毫克 (1.26 毫莫耳) 碘化銅(I)，並使混合物再一次脫氣。最後，添加 3.2 克 (12.52 毫莫耳) 丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)醯胺。將混合物於環境溫度下攪拌 24 小時，然後蒸乾反應混合物。以水與醋酸乙酯萃取殘留物。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，蒸乾，並使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(溶離劑：二氯甲烷/甲醇=30：1)。

產量：2 克(理論值之 54%)

$C_{22}H_{16}ClNO_2$ ($M = 361.82$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：362/4 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：362/4 (Cl)

R_f 值：0.35 (矽膠，二氯甲烷/乙醇/氨 20：1：0.1)

1.40.c. 3-(4-氯基甲基-苯基)-丙炔酸-(4'氯-聯苯-4-基)-醯胺

於環境溫度下，將 0.45 毫升 (5.81 毫莫耳) 氯化甲烷磺醯慢慢逐滴添加至 2 克 (3.87 毫莫耳) 3-(4-羥甲基-苯基)-丙炔酸-4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺與 1.56 毫升 (11.2 毫莫耳) 三乙胺在 100 毫升二氯甲烷中之溶液內，並將反應混合物於環境溫度下攪拌

24 小時。將其以水萃取三次，並以硫酸鈉使有機相脫水乾燥。蒸餾出溶劑，並將殘留物與二異丙基醚一起攪拌，及抽氣過濾。

產量：0.8 克 (理論值之 54%)

$C_{22}H_{15}Cl_2NO$ ($M = 380.27$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：380/2/4 (Cl₂)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：380/2/4 (Cl₂)

R_f 值：0.7 (矽膠，二氯甲烷/乙醇 = 50：1)

1.40.d. 3-{4-[環丙基甲基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺

將 70 毫克 (0.18 毫莫耳) 3-(4-氯基甲基-苯基)-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺、19 毫克 (0.19 毫莫耳) 環丙基甲基-甲基胺及 51 毫克 (0.37 毫莫耳) 碳酸鉀在 5 毫升丙酮中之反應混合物，於回流溫度下攪拌 24 小時。蒸乾反應混合物。於水與醋酸乙酯之間萃取殘留物。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，蒸乾，並使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化 (溶離劑：二氯甲烷/甲醇 = 100：0 至 50：50)。

產量：30 毫克 (理論值之 38%)

熔點：181°C

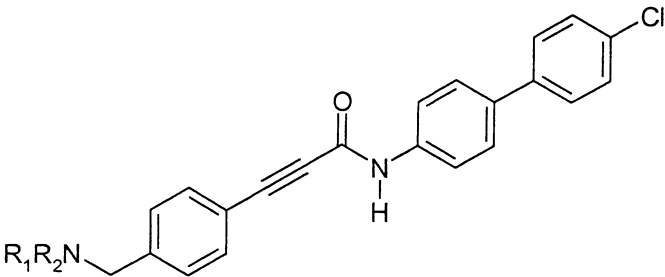
$C_{27}H_{25}ClN_2O$ ($M = 428.95$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：429/31 (Cl)

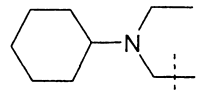
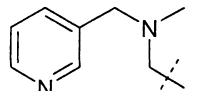
實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：429/31 (Cl)

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/乙醇/氨 = 20：1：0.1)

下列化合物係類似實例 1.40.d 製成：



| 實例 | R ₁ R ₂ N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] | R _f 值 |
|------|-----------------------------------|--------|---|-----------------------------------|---------------|------------------|
| 1.41 | | 1.40.c | C ₂₈ H ₂₇ ClN ₂ O ₂ | 459/61 (Cl) [M+H] ⁺ | 196 | 0.35 (A) |
| 1.42 | | 1.40.c | C ₂₉ H ₂₉ ClN ₂ O | 457/9 (Cl) [M+H] ⁺ | 215 | 0.4 (A) |
| 1.43 | | 1.40.c | C ₂₉ H ₂₉ ClN ₂ O ₂ | 473/5 (Cl) [M+H] ⁺ | 181- 182 | 0.5 (A) |
| 1.44 | | 1.40.c | C ₂₆ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ | 431/3 (Cl) [M+H] ⁺ | 175 | 0.15 (A) |
| 1.45 | | 1.40.c | C ₂₆ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ | 431/3 (Cl) [M+H] ⁺ | 135- 136 | 0.15 (A) |
| 1.46 | | 1.40.c | C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ | 433/5 (Cl) [M+H] ⁺ | 149 | 0.3 (A) |
| 1.47 | | 1.40.c | C ₃₁ H ₂₇ ClN ₂ O | 479/81 (Cl) [M+H] ⁺ | 162- 164 | 0.3 (B) |
| 1.48 | | 1.40.c | C ₃₁ H ₂₇ ClN ₂ O | 479/81 (Cl) [M+H] ⁺ | 165- 166 | 0.3 (B) |
| 1.49 | | 1.40.c | C ₂₉ H ₂₃ ClN ₂ O | 451/3 (Cl) [M+H] ⁺ | 150- 154 | 0.2 (B) |
| 1.50 | | 1.40.c | C ₂₉ H ₂₄ ClN ₃ O | 466/68 (Cl) | 186 | 0.1 (B) |
| 1.51 | | 1.40.c | C ₂₈ H ₂₇ ClN ₂ O | 443/5 (Cl) | 223.5- 224 | 0.2 (B) |

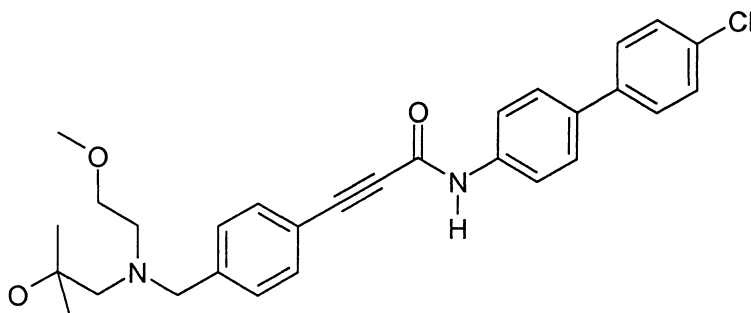
| | | | | | | |
|------|---|--------|----------------------|-------------|---------|---------|
| 1.52 |  | 1.40.c | $C_{30}H_{31}ClN_2O$ | 471/3 (Cl) | 156-157 | 0.2 (B) |
| 1.53 |  | 1.40.c | $C_{29}H_{24}ClN_3O$ | 466/68 (Cl) | 175-176 | |

R_f 值：A = (矽膠，二氯甲烷/乙醇/氨 20：1：0.1)

B = (矽膠，二氯甲烷/乙醇/氨 50：1：0.1)

實例 1.54：

3-(4-{[(2-羥基-2-甲基-丙基)-(2-甲氧基-乙基)胺基]-甲基}-苯基)-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)醯胺三氟醋酸鹽



將 70 毫克 (0.18 毫莫耳) 3-(4-氯基甲基-苯基)-丙炔酸-(4'氯-聯苯-4-基)-醯胺、19 毫克 (0.19 毫莫耳) 1-(2-甲氧基-乙胺基)-2-甲基-丙-2-醇及 51 毫克 (0.37 毫莫耳) 碳酸鉀在 5 毫升丙酮中之反應混合物，於回流溫度下攪拌 24 小時。蒸乾反應混合物。於水與醋酸乙酯之間萃取殘留物。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，蒸乾，並使殘留物藉管柱層析純化，首先於矽膠上 (分離劑：二氯甲烷/甲醇 = 100：0 至 50：50)，然後於 RP-18 上 (分離劑：水 + 0.1% 三氟醋酸/乙腈 + 0.1% 三氟醋酸 = 100：0 至 50：50)。

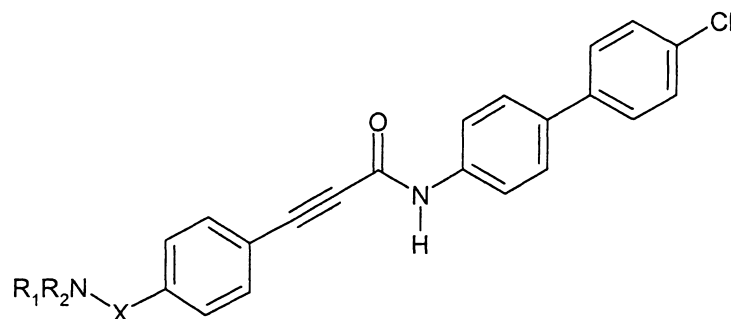
產量：11 毫克 (理論值之 11%)

$C_{29}H_{31}ClN_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$ (M = 605.04)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：491/93 (Cl)

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：491/93 (Cl)

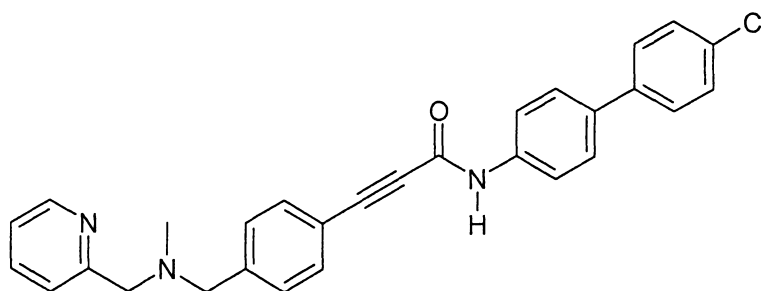
下列化合物係類似實例 1.54 製成：



| 實例 | R ₁ R ₂ N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] |
|------|-----------------------------------|--------|--|-------------|-------------|
| 1.55 | | 1.40.c | C ₂₈ H ₂₄ ClF ₃ N ₂ O ₂ | 513/15 (Cl) | 70-78 |
| 1.56 | | 1.40.c | C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₂ | 461/63 (Cl) | |
| 1.57 | | 1.40.c | C ₂₅ H ₂₁ ClN ₂ O | 401/3 (Cl) | 224- 225 |

實例 1.58：

3-{4-[(甲基-吡啶-2-基甲基-胺基)-甲基-苯基]-丙炔酸-(4'氯-聯
苯-4-基)醯胺



將 55 毫克 (0.15 毫莫耳) 3-(4-氯基甲基-苯基)-丙炔酸-(4'氯-聯
苯-4-基)-醯胺、18.3 毫克 (0.159 毫莫耳) 甲基-吡啶-2-基甲基-
胺及 51 毫克 (0.37 毫莫耳) 碳酸鉀在 5 毫升丙酮中之反應混合

物，於回流溫度下攪拌 24 小時。蒸乾反應混合物。以水與二異丙基醚研製殘留物，並將產物抽氣過濾，及在空氣中乾燥。

產量：20 毫克 (理論值之 30%)

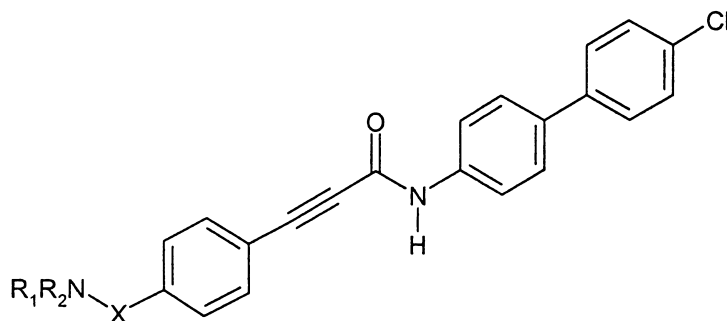
熔點：217-218°C

$C_{29}H_{24}ClN_3O$ ($M = 465.97$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：466/468 (Cl)

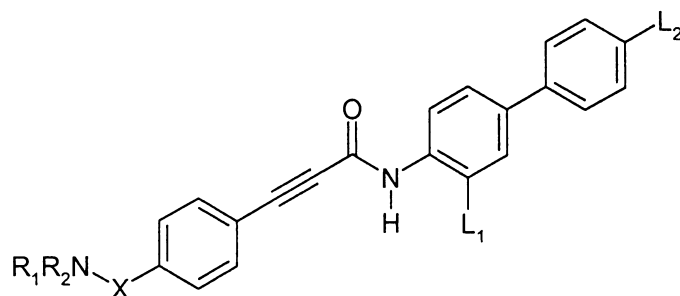
實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：466/468 (Cl)

下列化合物係類似實例 1.58 製成：

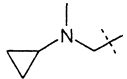
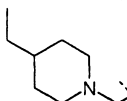
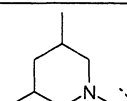
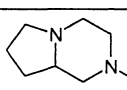
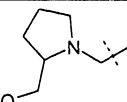
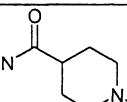
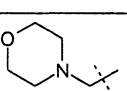
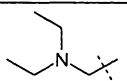
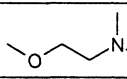
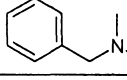
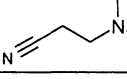
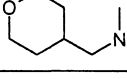
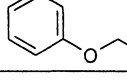
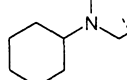
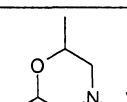


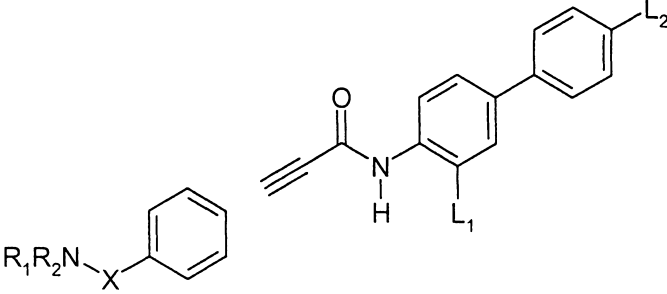
| 實例 | R_1R_2N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] |
|------|-------------|--------|----------------------|-------------------|-------------|
| 1.59 | | 1.40.c | $C_{27}H_{25}ClN_2O$ | 429/31/33 (Cl) | 195- 196 |

下列化合物係類似實例 1.2.c 製成：

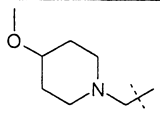
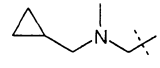
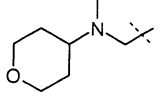
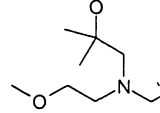
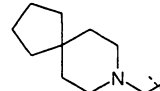
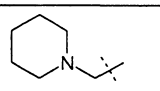
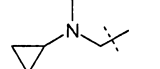
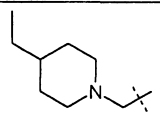
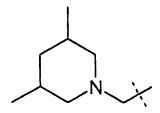
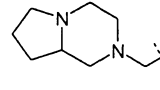
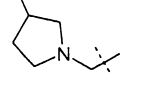
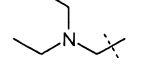
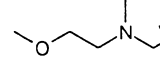
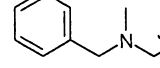
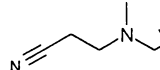
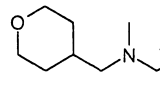


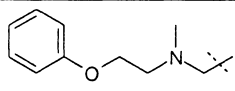
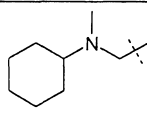
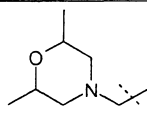
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|------|-------------|-------|-------|
| 1.60 | | H | Cl |

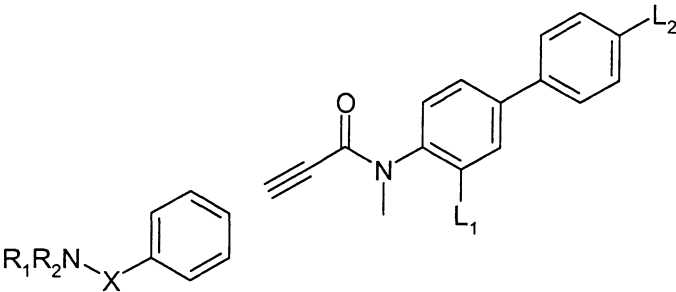
| | | | |
|------|---|---|----|
| 1.61 |  | H | Cl |
| 1.62 |  | H | Cl |
| 1.63 |  | H | Cl |
| 1.64 |  | H | Cl |
| 1.65 |  | H | Cl |
| 1.66 |  | H | Cl |
| 1.67 |  | H | Cl |
| 1.68 |  | H | Cl |
| 1.69 |  | H | Cl |
| 1.70 |  | H | Cl |
| 1.71 |  | H | Cl |
| 1.72 |  | H | Cl |
| 1.73 |  | H | Cl |
| 1.74 |  | H | Cl |
| 1.75 |  | H | Cl |

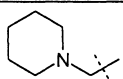
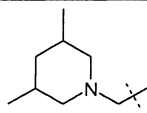
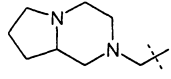
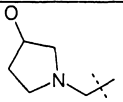
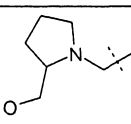
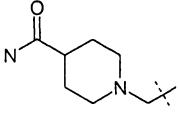
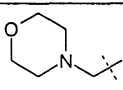
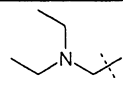
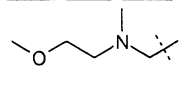


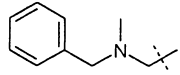
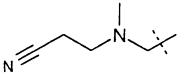
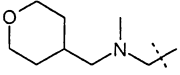
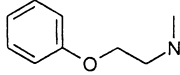
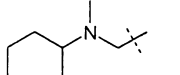
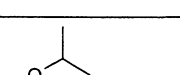
| | | | |
|----|-------------|-------|-------|
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|----|-------------|-------|-------|

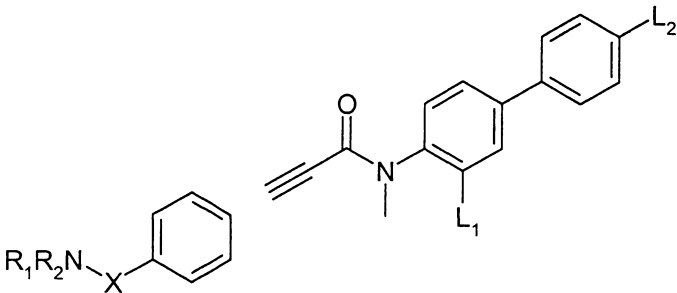
| | | | |
|------|---|---|----|
| 1.76 |  | F | Cl |
| 1.77 |  | F | Cl |
| 1.78 |  | F | Cl |
| 1.79 |  | F | Cl |
| 1.80 |  | F | Cl |
| 1.81 |  | F | Cl |
| 1.82 |  | F | Cl |
| 1.83 |  | F | Cl |
| 1.84 |  | F | Cl |
| 1.85 |  | F | Cl |
| 1.86 |  | F | Cl |
| 1.87 |  | F | Cl |
| 1.88 |  | F | Cl |
| 1.89 |  | F | Cl |
| 1.90 |  | F | Cl |
| 1.91 |  | F | Cl |

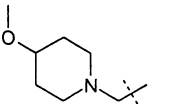
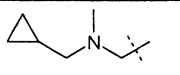
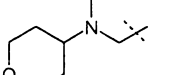
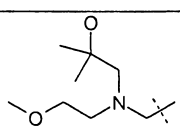
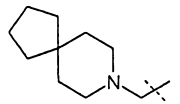
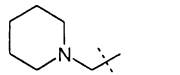
| | | | |
|------|---|---|----|
| 1.92 |  | F | Cl |
| 1.93 |  | F | Cl |
| 1.94 |  | F | Cl |

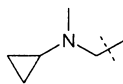
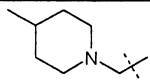
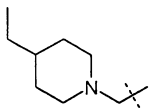
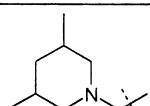
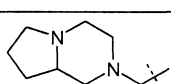
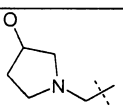
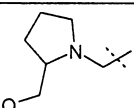
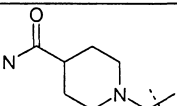
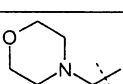
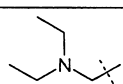
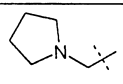
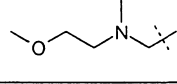
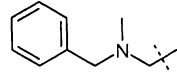
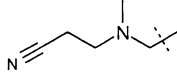
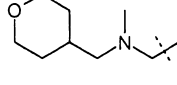
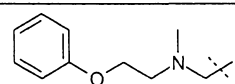


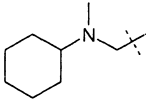
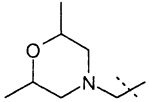
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|---|-------|-------|
| 1.95 |  | H | Cl |
| 1.96 |  | H | Cl |
| 1.97 |  | H | Cl |
| 1.98 |  | H | Cl |
| 1.99 |  | H | Cl |
| 1.100 |  | H | Cl |
| 1.101 |  | H | Cl |
| 1.102 |  | H | Cl |
| 1.103 |  | H | Cl |

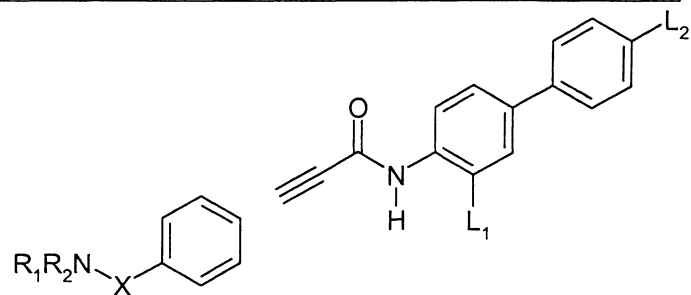
| | | | |
|-------|---|---|----|
| 1.104 |  | H | Cl |
| 1.105 |  | H | Cl |
| 1.106 |  | H | Cl |
| 1.107 |  | H | Cl |
| 1.108 |  | H | Cl |
| 1.109 |  | H | Cl |

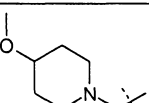
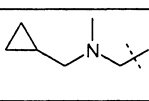
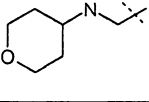
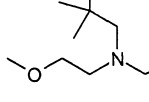
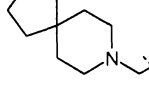
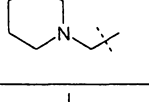
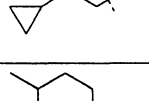
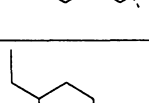
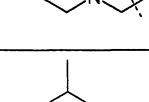
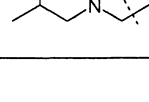


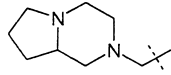
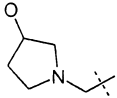
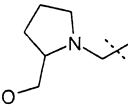
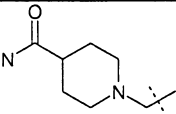
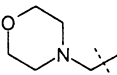
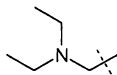
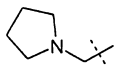
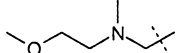
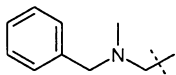
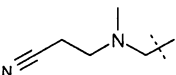
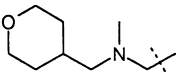
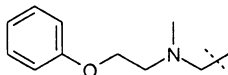
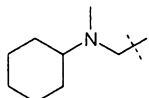
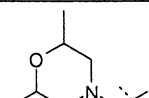
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|---|-------|-------|
| 1.110 |  | F | Cl |
| 1.111 |  | F | Cl |
| 1.112 |  | F | Cl |
| 1.113 |  | F | Cl |
| 1.114 |  | F | Cl |
| 1.115 |  | F | Cl |

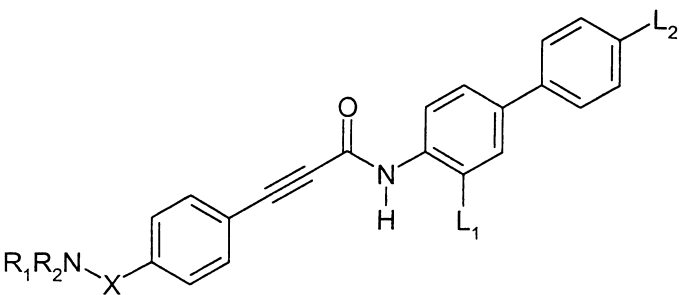
| | | | |
|-------|---|---|----|
| 1.116 |  | F | Cl |
| 1.117 |  | F | Cl |
| 1.118 |  | F | Cl |
| 1.119 |  | F | Cl |
| 1.120 |  | F | Cl |
| 1.121 |  | F | Cl |
| 1.122 |  | F | Cl |
| 1.123 |  | F | Cl |
| 1.124 |  | F | Cl |
| 1.125 |  | F | Cl |
| 1.126 |  | F | Cl |
| 1.127 |  | F | Cl |
| 1.128 |  | F | Cl |
| 1.129 |  | F | Cl |
| 1.130 |  | F | Cl |
| 1.131 |  | F | Cl |

| | | | |
|-------|---|---|----|
| 1.132 |  | F | Cl |
| 1.133 |  | F | Cl |

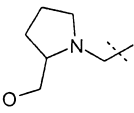
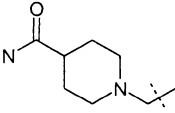
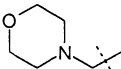
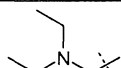
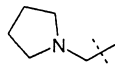
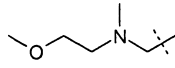
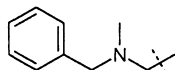
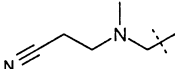
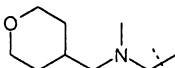
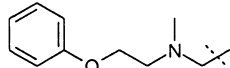
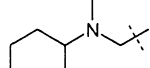
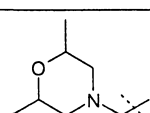


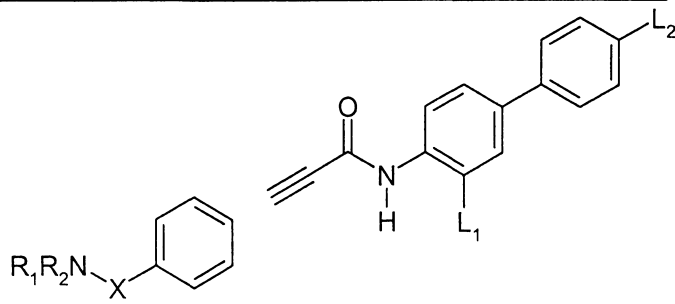
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|---|-------|-----------------|
| 1.134 |  | H | CF ₃ |
| 1.135 |  | H | CF ₃ |
| 1.136 |  | H | CF ₃ |
| 1.137 |  | H | CF ₃ |
| 1.138 |  | H | CF ₃ |
| 1.139 |  | H | CF ₃ |
| 1.140 |  | H | CF ₃ |
| 1.141 |  | H | CF ₃ |
| 1.142 |  | H | CF ₃ |
| 1.143 |  | H | CF ₃ |

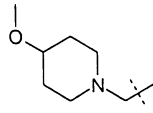
| | | | |
|-------|---|---|-----------------|
| 1.144 |  | H | CF ₃ |
| 1.145 |  | H | CF ₃ |
| 1.146 |  | H | CF ₃ |
| 1.147 |  | H | CF ₃ |
| 1.148 |  | H | CF ₃ |
| 1.149 |  | H | CF ₃ |
| 1.150 |  | H | CF ₃ |
| 1.151 |  | H | CF ₃ |
| 1.152 |  | H | CF ₃ |
| 1.153 |  | H | CF ₃ |
| 1.154 |  | H | CF ₃ |
| 1.155 |  | H | CF ₃ |
| 1.156 |  | H | CF ₃ |
| 1.157 |  | H | CF ₃ |

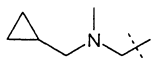
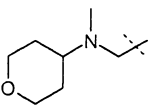
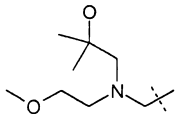
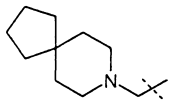
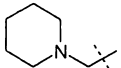
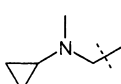
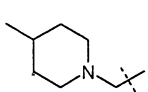
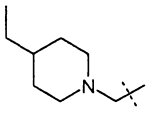
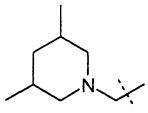
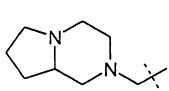
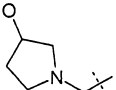
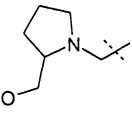
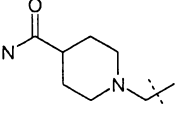
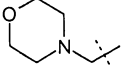
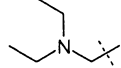


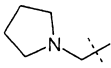
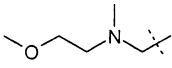
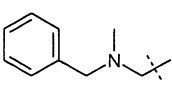
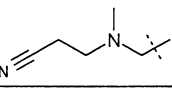
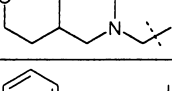
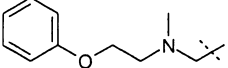
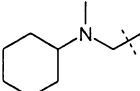
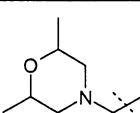
| 實例 | R ₁ R ₂ N-X | L ₁ | L ₂ |
|-------|-----------------------------------|----------------|----------------|
| 1.158 | | H | Me |
| 1.159 | | H | Me |
| 1.160 | | H | Me |
| 1.161 | | H | Me |
| 1.162 | | H | Me |
| 1.163 | | H | Me |
| 1.164 | | H | Me |
| 1.165 | | H | Me |
| 1.166 | | H | Me |
| 1.167 | | H | Me |
| 1.168 | | H | Me |
| 1.169 | | H | Me |

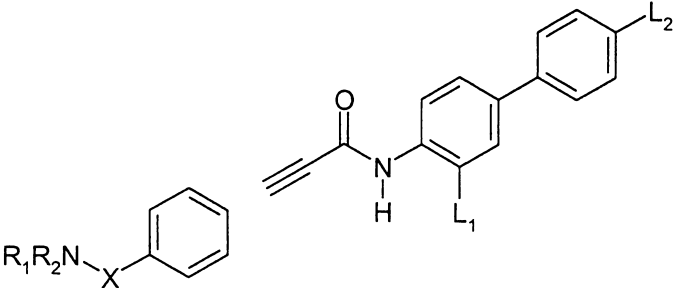
| | | | |
|-------|---|---|----|
| 1.170 |  | H | Me |
| 1.171 |  | H | Me |
| 1.172 |  | H | Me |
| 1.173 |  | H | Me |
| 1.174 |  | H | Me |
| 1.175 |  | H | Me |
| 1.176 |  | H | Me |
| 1.177 |  | H | Me |
| 1.178 |  | H | Me |
| 1.179 |  | H | Me |
| 1.180 |  | H | Me |
| 1.181 |  | H | Me |

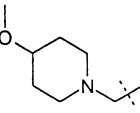
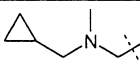
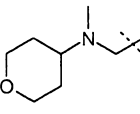
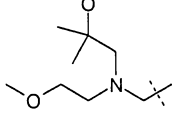
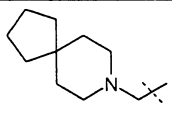


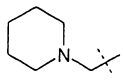
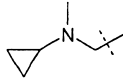
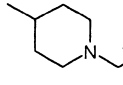
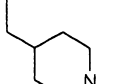
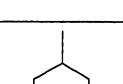
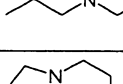
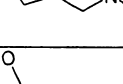
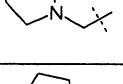
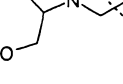
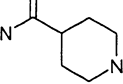
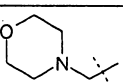
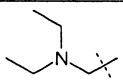
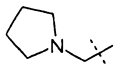
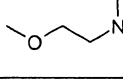
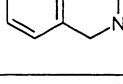
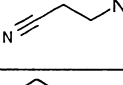
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|---|-------|-------|
| 1.182 |  | H | F |

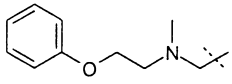
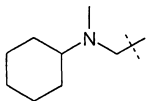
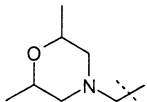
| | | | |
|-------|---|---|---|
| 1.183 |  | H | F |
| 1.184 |  | H | F |
| 1.185 |  | H | F |
| 1.186 |  | H | F |
| 1.187 |  | H | F |
| 1.188 |  | H | F |
| 1.189 |  | H | F |
| 1.190 |  | H | F |
| 1.191 |  | H | F |
| 1.192 |  | H | F |
| 1.193 |  | H | F |
| 1.194 |  | H | F |
| 1.195 |  | H | F |
| 1.196 |  | H | F |
| 1.197 |  | H | F |

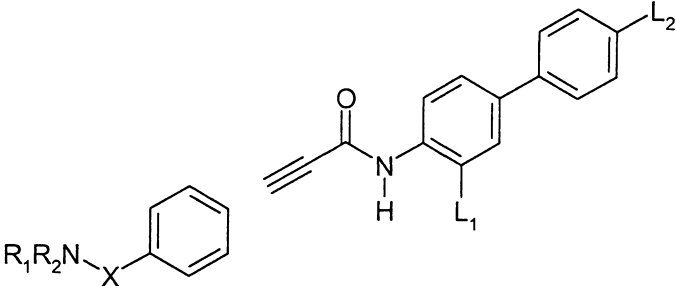
| | | | |
|-------|---|---|---|
| 1.198 |  | H | F |
| 1.199 |  | H | F |
| 1.200 |  | H | F |
| 1.201 |  | H | F |
| 1.202 |  | H | F |
| 1.203 |  | H | F |
| 1.204 |  | H | F |
| 1.205 |  | H | F |

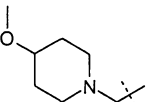
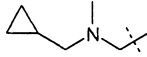
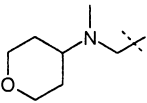
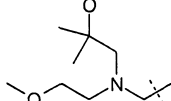
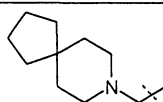
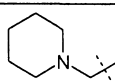
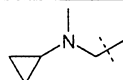
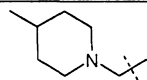
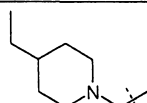


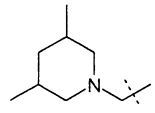
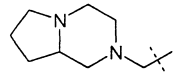
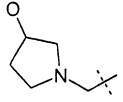
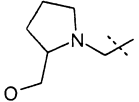
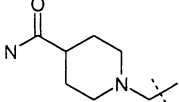
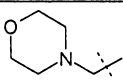
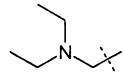
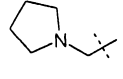
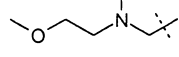
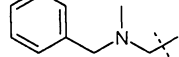
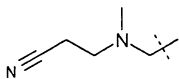
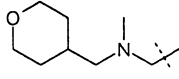
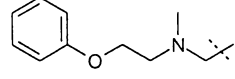
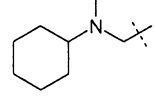
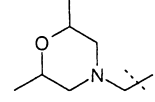
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|---|-------|--------|
| 1.206 |  | F | CF_3 |
| 1.207 |  | F | CF_3 |
| 1.208 |  | F | CF_3 |
| 1.209 |  | F | CF_3 |
| 1.210 |  | F | CF_3 |

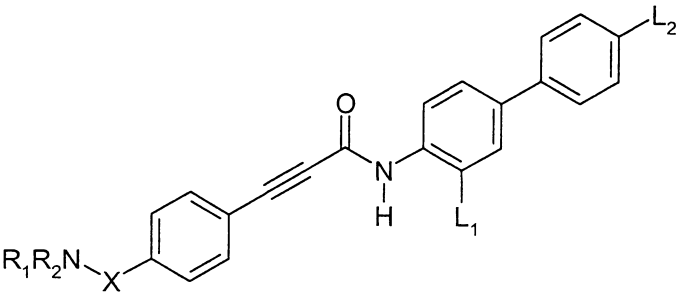
| | | | |
|-------|---|---|-----------------|
| 1.211 |  | F | CF ₃ |
| 1.212 |  | F | CF ₃ |
| 1.213 |  | F | CF ₃ |
| 1.214 |  | F | CF ₃ |
| 1.215 |  | F | CF ₃ |
| 1.216 |  | F | CF ₃ |
| 1.217 |  | F | CF ₃ |
| 1.218 |  | F | CF ₃ |
| 1.219 |  | F | CF ₃ |
| 1.220 |  | F | CF ₃ |
| 1.221 |  | F | CF ₃ |
| 1.222 |  | F | CF ₃ |
| 1.223 |  | F | CF ₃ |
| 1.224 |  | F | CF ₃ |
| 1.225 |  | F | CF ₃ |
| 1.226 |  | F | CF ₃ |

| | | | |
|-------|---|---|-----------------|
| 1.227 |  | F | CF ₃ |
| 1.228 |  | F | CF ₃ |
| 1.229 |  | F | CF ₃ |

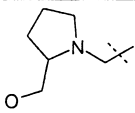
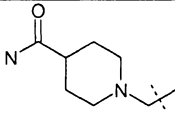
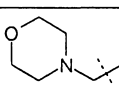
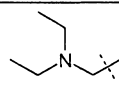
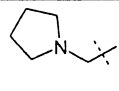
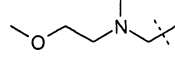
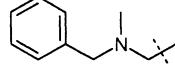
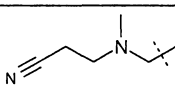
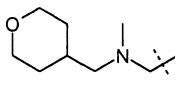
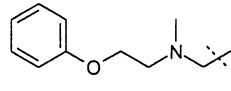
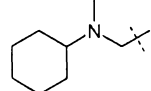
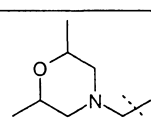


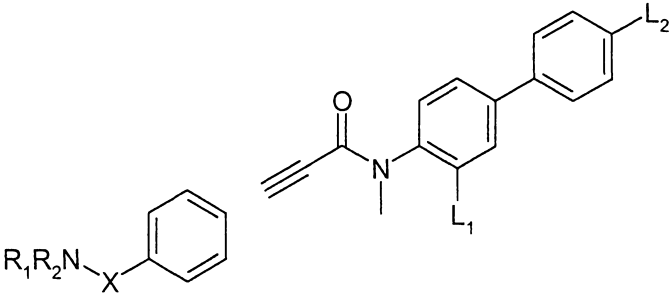
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|---|-------|-------|
| 1.230 |  | F | Me |
| 1.231 |  | F | Me |
| 1.232 |  | F | Me |
| 1.233 |  | F | Me |
| 1.234 |  | F | Me |
| 1.235 |  | F | Me |
| 1.236 |  | F | Me |
| 1.237 |  | F | Me |
| 1.238 |  | F | Me |

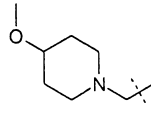
| | | | |
|-------|---|---|----|
| 1.239 |  | F | Me |
| 1.240 |  | F | Me |
| 1.241 |  | F | Me |
| 1.242 |  | F | Me |
| 1.243 |  | F | Me |
| 1.244 |  | F | Me |
| 1.245 |  | F | Me |
| 1.246 |  | F | Me |
| 1.247 |  | F | Me |
| 1.248 |  | F | Me |
| 1.249 |  | F | Me |
| 1.250 |  | F | Me |
| 1.251 |  | F | Me |
| 1.252 |  | F | Me |
| 1.253 |  | F | Me |

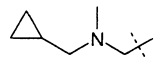
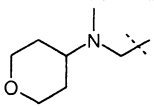
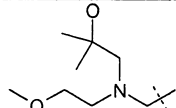
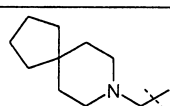
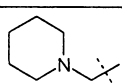
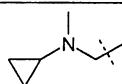
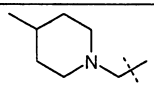
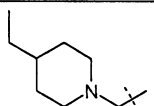
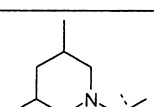
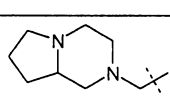
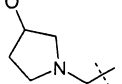
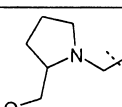
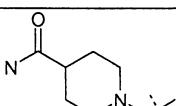
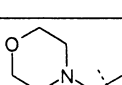
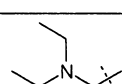


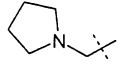
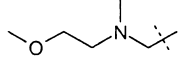
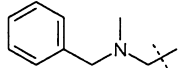
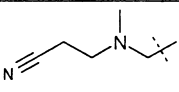
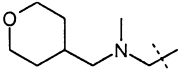
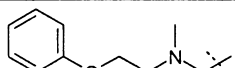
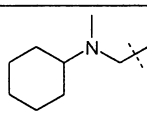
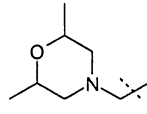
| 實例 | $\text{R}_1\text{R}_2\text{N-X}$ | L_1 | L_2 |
|-------|----------------------------------|--------------|--------------|
| 1.254 | | F | F |
| 1.255 | | F | F |
| 1.256 | | F | F |
| 1.257 | | F | F |
| 1.258 | | F | F |
| 1.259 | | F | F |
| 1.260 | | F | F |
| 1.261 | | F | F |
| 1.262 | | F | F |
| 1.263 | | F | F |
| 1.264 | | F | F |
| 1.265 | | F | F |

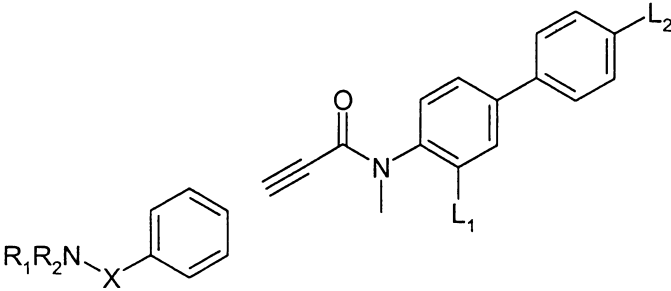
| | | | |
|-------|---|---|---|
| 1.266 |  | F | F |
| 1.267 |  | F | F |
| 1.268 |  | F | F |
| 1.269 |  | F | F |
| 1.270 |  | F | F |
| 1.271 |  | F | F |
| 1.272 |  | F | F |
| 1.273 |  | F | F |
| 1.274 |  | F | F |
| 1.275 |  | F | F |
| 1.276 |  | F | F |
| 1.277 |  | F | F |

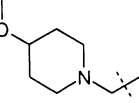
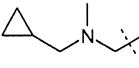
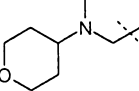
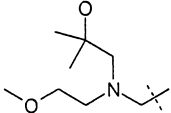
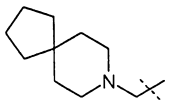


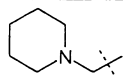
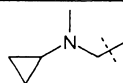
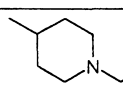
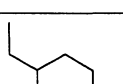
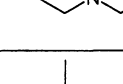
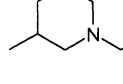
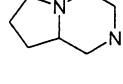
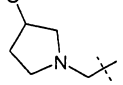
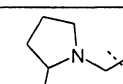
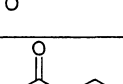
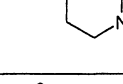
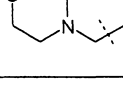
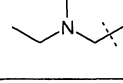
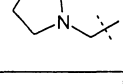
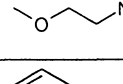
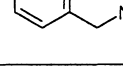
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|---|-------|--------|
| 1.278 |  | H | CF_3 |

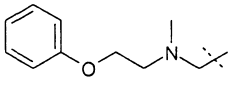
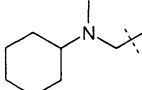
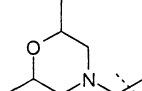
| | | | |
|-------|---|---|-----------------|
| 1.279 |  | H | CF ₃ |
| 1.280 |  | H | CF ₃ |
| 1.281 |  | H | CF ₃ |
| 1.282 |  | H | CF ₃ |
| 1.283 |  | H | CF ₃ |
| 1.284 |  | H | CF ₃ |
| 1.285 |  | H | CF ₃ |
| 1.286 |  | H | CF ₃ |
| 1.287 |  | H | CF ₃ |
| 1.288 |  | H | CF ₃ |
| 1.289 |  | H | CF ₃ |
| 1.290 |  | H | CF ₃ |
| 1.291 |  | H | CF ₃ |
| 1.292 |  | H | CF ₃ |
| 1.293 |  | H | CF ₃ |

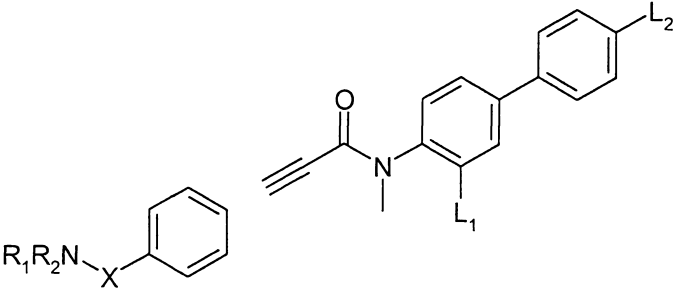
| | | | |
|-------|--|---|-----------------|
| 1.294 |  | H | CF ₃ |
| 1.295 |  | H | CF ₃ |
| 1.296 |  | H | CF ₃ |
| 1.297 |  | H | CF ₃ |
| 1.298 |  | H | CF ₃ |
| 1.299 |  | H | CF ₃ |
| 1.300 |  | H | CF ₃ |
| 1.301 |  | H | CF ₃ |

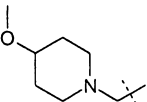
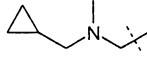
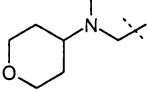
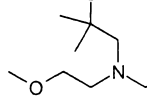
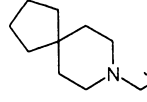
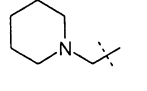
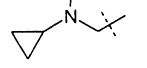
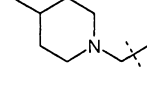
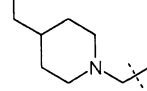


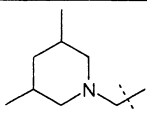
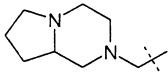
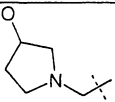
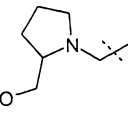
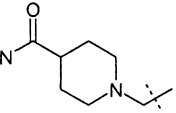
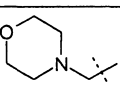
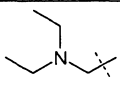
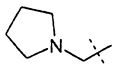
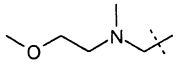
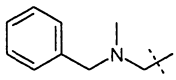
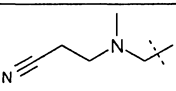
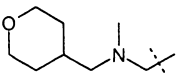
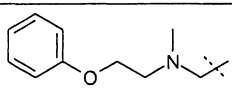
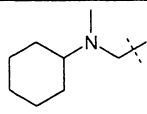
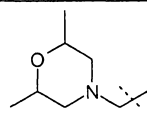
| 實例 | R ₁ R ₂ N-X | L ₁ | L ₂ |
|-------|---|----------------|----------------|
| 1.302 |  | H | Me |
| 1.303 |  | H | Me |
| 1.304 |  | H | Me |
| 1.305 |  | H | Me |
| 1.306 |  | H | Me |

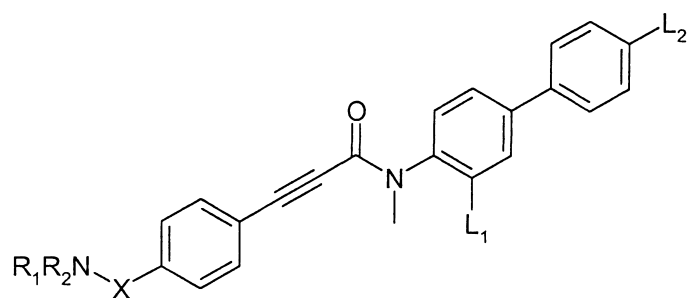
| | | | |
|-------|---|---|----|
| 1.307 |  | H | Me |
| 1.308 |  | H | Me |
| 1.309 |  | H | Me |
| 1.310 |  | H | Me |
| 1.311 |  | H | Me |
| 1.312 |  | H | Me |
| 1.313 |  | H | Me |
| 1.314 |  | H | Me |
| 1.315 |  | H | Me |
| 1.316 |  | H | Me |
| 1.317 |  | H | Me |
| 1.318 |  | H | Me |
| 1.319 |  | H | Me |
| 1.320 |  | H | Me |
| 1.321 |  | H | Me |
| 1.322 |  | H | Me |

| | | | |
|-------|---|---|----|
| 1.323 |  | H | Me |
| 1.324 |  | H | Me |
| 1.325 |  | H | Me |

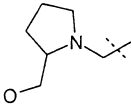
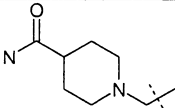
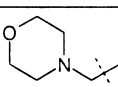
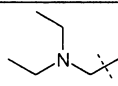
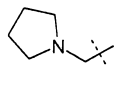
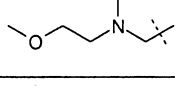
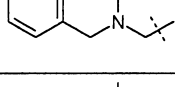
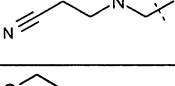
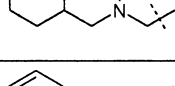
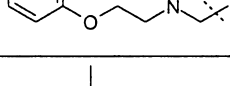
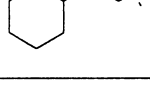
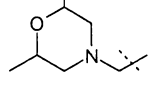


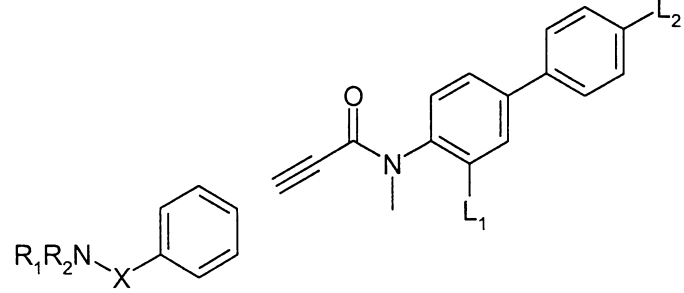
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|---|-------|-------|
| 1.326 |  | H | F |
| 1.327 |  | H | F |
| 1.328 |  | H | F |
| 1.329 |  | H | F |
| 1.330 |  | H | F |
| 1.331 |  | H | F |
| 1.332 |  | H | F |
| 1.333 |  | H | F |
| 1.334 |  | H | F |

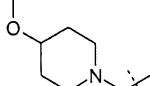
| | | | |
|-------|---|---|---|
| 1.335 |  | H | F |
| 1.336 |  | H | F |
| 1.337 |  | H | F |
| 1.338 |  | H | F |
| 1.339 |  | H | F |
| 1.340 |  | H | F |
| 1.341 |  | H | F |
| 1.342 |  | H | F |
| 1.343 |  | H | F |
| 1.344 |  | H | F |
| 1.345 |  | H | F |
| 1.346 |  | H | F |
| 1.347 |  | H | F |
| 1.348 |  | H | F |
| 1.349 |  | H | F |

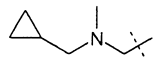
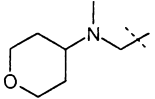
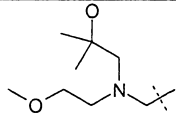
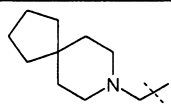
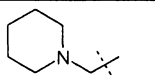
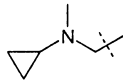
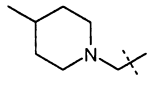
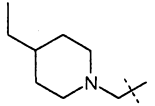
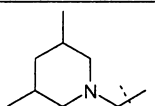
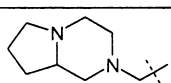
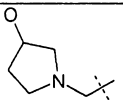
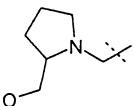
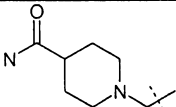
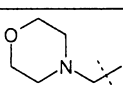
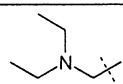


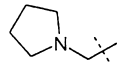
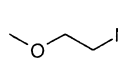
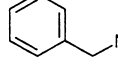
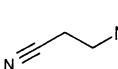
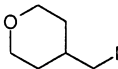
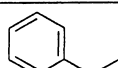
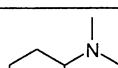
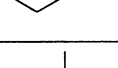
| 實例 | R ₁ R ₂ N-X | L ₁ | L ₂ |
|-------|-----------------------------------|----------------|-----------------|
| 1.350 | | F | CF ₃ |
| 1.351 | | F | CF ₃ |
| 1.352 | | F | CF ₃ |
| 1.353 | | F | CF ₃ |
| 1.354 | | F | CF ₃ |
| 1.355 | | F | CF ₃ |
| 1.356 | | F | CF ₃ |
| 1.357 | | F | CF ₃ |
| 1.358 | | F | CF ₃ |
| 1.359 | | F | CF ₃ |
| 1.360 | | F | CF ₃ |
| 1.361 | | F | CF ₃ |

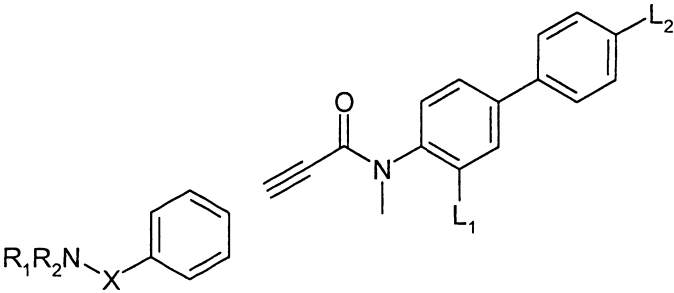
| | | | |
|-------|---|---|-----------------|
| 1.362 |  | F | CF ₃ |
| 1.363 |  | F | CF ₃ |
| 1.364 |  | F | CF ₃ |
| 1.365 |  | F | CF ₃ |
| 1.366 |  | F | CF ₃ |
| 1.367 |  | F | CF ₃ |
| 1.368 |  | F | CF ₃ |
| 1.369 |  | F | CF ₃ |
| 1.370 |  | F | CF ₃ |
| 1.371 |  | F | CF ₃ |
| 1.372 |  | F | CF ₃ |
| 1.373 |  | F | CF ₃ |

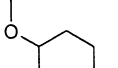
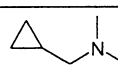
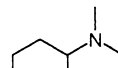

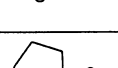


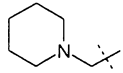
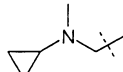
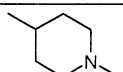
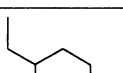
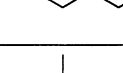
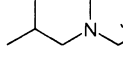
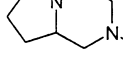
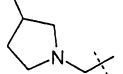
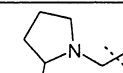
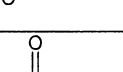
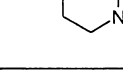
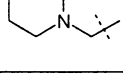
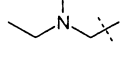
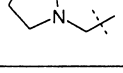
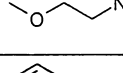
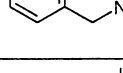
| 實例 | R ₁ R ₂ N-X | L ₁ | L ₂ |
|-------|---|----------------|----------------|
| 1.374 |  | F | Me |

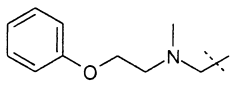
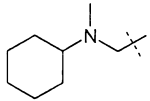
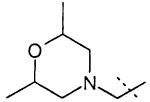
| | | | |
|-------|---|---|----|
| 1.375 |  | F | Me |
| 1.376 |  | F | Me |
| 1.377 |  | F | Me |
| 1.378 |  | F | Me |
| 1.379 |  | F | Me |
| 1.380 |  | F | Me |
| 1.381 |  | F | Me |
| 1.382 |  | F | Me |
| 1.383 |  | F | Me |
| 1.384 |  | F | Me |
| 1.385 |  | F | Me |
| 1.386 |  | F | Me |
| 1.387 |  | F | Me |
| 1.388 |  | F | Me |
| 1.389 |  | F | Me |

| | | | |
|-------|---|---|----|
| 1.390 |  | F | Me |
| 1.391 |  | F | Me |
| 1.392 |  | F | Me |
| 1.393 |  | F | Me |
| 1.394 |  | F | Me |
| 1.395 |  | F | Me |
| 1.396 |  | F | Me |
| 1.397 |  | F | Me |



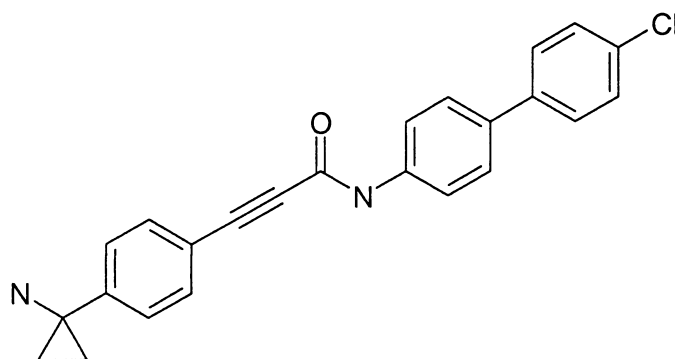
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|---|-------|-------|
| 1.398 |  | F | F |
| 1.399 |  | F | F |
| 1.400 |  | F | F |
| 1.401 |  | F | F |
| 1.402 |  | F | F |

| | | | |
|-------|---|---|---|
| 1.403 |  | F | F |
| 1.404 |  | F | F |
| 1.405 |  | F | F |
| 1.406 |  | F | F |
| 1.407 |  | F | F |
| 1.408 |  | F | F |
| 1.409 |  | F | F |
| 1.410 |  | F | F |
| 1.411 |  | F | F |
| 1.412 |  | F | F |
| 1.413 |  | F | F |
| 1.414 |  | F | F |
| 1.415 |  | F | F |
| 1.416 |  | F | F |
| 1.417 |  | F | F |
| 1.418 |  | F | F |

| | | | |
|-------|---|---|---|
| 1.419 |  | F | F |
| 1.420 |  | F | F |
| 1.421 |  | F | F |

實例 1.422：

3-[4-(1-胺基-環丙基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺三氟醋酸鹽



1.422.a：1-(4-溴苯基)-環丙基]胺基甲酸第三-丁酯

使 10 克 (29.04 毫莫耳) 1-(4-溴苯基)-環丙基胺與 6.07 毫升 (43.55 毫莫耳) 三乙胺溶於 63 毫升第三-丁醇中。於室溫下，逐滴添加 9.68 毫升 (43.55 毫莫耳) 疊氮化二苯基磷醯 (DPPA)，並回流 15 小時。然後，添加 14.69 克 (65.27 毫莫耳) 焦碳酸二-第三-丁酯，並使混合物再回流 15 小時。蒸餾出溶劑，並使殘留物溶於醋酸乙酯中，以 5% 檸檬酸、飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化鈉溶液連續洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，並蒸餾出溶劑。

產量：6.00 克 (理論值之 66%)

$C_{14}H_{18}BrNO_2$ ($M = 312.20$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：312/14 (Br)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：312/14 (Br)

R_f 值：0.8 (矽膠，二氯甲烷/乙醇 = 20 : 1)

1.422.b. [1-(4-碘苯基)-環丙基]胺基甲酸第三-丁酯

將 0.43 毫升 (4 毫莫耳) N,N' -二甲基乙二胺添加至 0.4 克 (2 毫莫耳) 碘化銅(I)、6.2 克 (19.86 毫莫耳) [1-(4-溴苯基)-環丙基]胺基甲酸第三-丁酯及 6 克 (40 毫莫耳) 碘化鈉在 15 毫升 1,4-二氧陸園中之反應混合物內，並於氮氣下回流 24 小時。然後，將已冷卻之懸浮液與 30% 氮溶液合併，傾倒在蒸餾水上，並以二氯甲烷萃取。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並蒸餾出溶劑。

產量：6.60 克 (理論值之 93%)

$C_{14}H_{18}INO_2$ ($M = 359.20$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：360

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：360

R_f 值：0.8 (矽膠，二氯甲烷/乙醇 = 50 : 1)

1.422.c. 3-[4-(1-第三-丁氧羰基-胺基-環丙基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)醯胺

將 1.4 克 (4.2 毫莫耳) 碳酸鉍與 0.5 克 (1.4 毫莫耳) [1-(4-碘苯基)-環丙基]胺基甲酸第三-丁酯放置在 20 毫升 THF 中，並在冰/甲醇浴中冷卻至 $-15^{\circ}C$ ，以氫沖洗，及脫氣。於此反應混合物中，連續添加 160 毫克 (0.14 毫莫耳) 肆三苯膦鉀與 30 毫克 (0.158 毫莫耳) 碘化銅(I)，並使混合物再一次脫氣。最後，

添加 0.5 克 (1.4 毫莫耳) 丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基) 醯胺。將混合物於環境溫度下攪拌 24 小時，然後蒸乾反應混合物。將殘留物以水與醋酸乙酯研製，抽氣過濾，以醋酸乙酯洗滌，並在空氣中乾燥。

產量：0.4 克 (理論值之 59%)

$C_{29}H_{27}ClN_2O_3$ ($M = 486.99$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：487/89 (Cl)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：487/89 (Cl)

R_f 值：0.62 (矽膠，環己烷/醋酸乙酯 1：1)

1.422.d. 3-[4-(1-胺基-環丙基)苯基]丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺三氟醋酸鹽

將 1 毫升 (12.92 毫莫耳) 三氟醋酸添加至 0.24 克 (0.49 毫莫耳) 3-[4-(1-第三-丁氧羰基-胺基-環丙基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基) 醯胺在 20 毫升二氯甲烷中之溶液內，並攪拌 24 小時。然後，藉迴轉式蒸發排除溶劑，並將殘留物與甲苯合併，且使其再一次接受迴轉式蒸發。接著，將此殘留物以二氯甲烷研製，抽氣過濾，並在空氣中乾燥。

產量：0.22 克 (理論值之 89%)

$C_{24}H_{19}ClN_2O \cdot C_2HF_3O_2$ ($M = 500.90$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：387 (Cl)

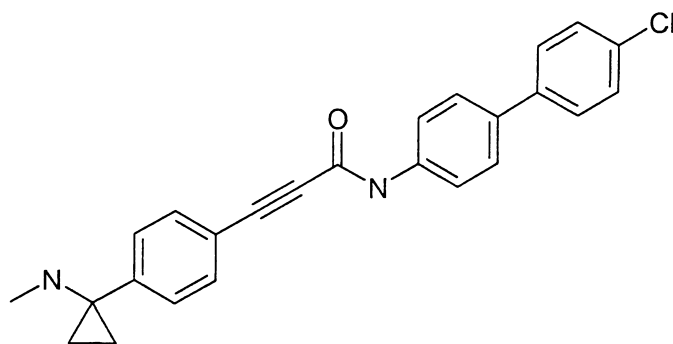
實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：387 (Cl)

熔點 = 160-164°C

實例 1.423：

3-[4-(1-甲胺基-環丙基)苯基]丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺三

鹽 酸 醋 氣



1.423.a: [1-(4-碘苯基)-環丙基]甲基-胺基甲酸第三-丁酯

於室溫下，將 131 毫克 (3 毫莫耳) 氫化鈉 (55%) 添加至 1 克 (2.78 毫莫耳) [1-(4-碘苯基)-環丙基]胺基甲酸第三-丁酯在 20 毫升 DMF 中之溶液內，並在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘。然後，逐滴添加 0.287 毫升 (4.4 毫莫耳) 碘化甲烷，並將混合物攪拌 24 小時。藉迴轉式蒸發排除溶劑。將殘留物於水與醋酸乙酯之間萃取，並以硫酸鈉使有機相脫水乾燥。藉迴轉式蒸發再一次排除溶劑。

產量：1克(理論值之96%)

$$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{INO}_2 \text{ (M} = 373.23\text{)}$$

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：374

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：374

R_f 值：0.68 (矽膠，環己烷/醋酸乙酯 3：1)

1.423.b: 3-[4-(1-第三-丁氧羰基-甲基-胺基-環丙基)-苯基]-丙炔
酸-(4'-氯-聯苯-4-基)醯胺

將 2.28 克 (7 毫莫耳) 碳酸銫與 1 克 (2.68 毫莫耳) [1-(4-碘苯基)-環丙基]-甲基胺基甲酸第三-丁酯放置在 20 毫升 THF 中，並在冰/甲醇浴中冷卻至 -15°C ，以氫沖洗，及脫氣。於此反

應混合物中，連續添加 180 毫克 (0.16 毫莫耳) 肆三苯磷鉍與 50 毫克 (0.263 毫莫耳) 碘化銅 (I)，並使混合物再一次脫氣。最後，添加 0.75 克 (2.9 毫莫耳) 丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基) 醯胺。將混合物於環境溫度下攪拌 24 小時，然後蒸乾反應混合物。將殘留物於水與醋酸乙酯之間萃取，使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，並藉迴轉式蒸發排除溶劑。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：環己烷/醋酸乙酯 2：1)。

產量：0.75 克 (理論值之 56%)

$C_{30}H_{29}ClN_2O_3$ ($M = 501.02$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：501/3 (Cl)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：501/3 (Cl)

R_f 值：0.75 (矽膠，環己烷/醋酸乙酯 1：1)

1.423.c：3-[4-(1-甲胺基-環丙基)苯基]丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺

類似實例 1.422.d，製自 3-[4-(1-第三-丁氧羰基-甲基-胺基-環丙基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)醯胺。

產量：0.43 克 (理論值之 56%)

$C_{25}H_{21}ClN_2O \cdot C_2HF_3O_2$ ($M = 514.92$)

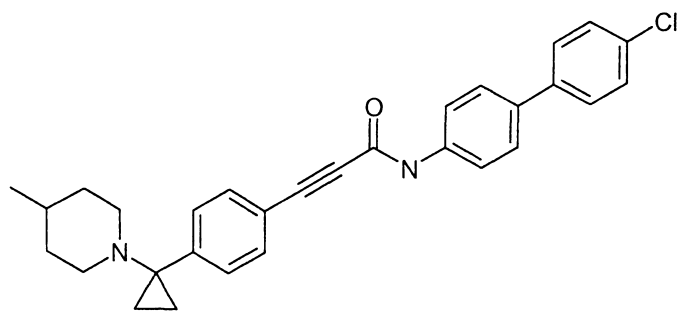
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：401/3 (Cl)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：401/3 (Cl)

熔點 = 217.3°C

實例 1.424：

3-{4-[1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-環丙基]-苯基}-丙炔酸(4'-氯-聯苯-4-基)醯胺



1.424.a: 1-(4-碘苯基)-環丙基胺

將 3 毫升 (38.76 毫莫耳) 三氟醋酸添加至 1 克 (2.78 毫莫耳) [1-(4-碘苯基)-環丙基]胺基甲酸第三-丁酯在 40 毫升二氯甲烷中之溶液內，並攪拌 24 小時。然後，藉迴轉式蒸發排除溶劑，並將殘留物與甲苯合併，接著藉迴轉式蒸發再一次排除。然後，將此殘留物添加至 0.39 克 (2.8 毫莫耳) 碳酸鉀在 20 毫升水中之溶液內，並於室溫下攪拌 30 分鐘。以二氯甲烷萃取水相，使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，並藉迴轉式蒸發排除溶劑。

產量：0.7 克 (理論值之 97%)

$C_9H_{10}IN$ ($M = 259.09$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：260

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：260

1.424.b: 1[1-1-(4-碘苯基)環丙基]-4-甲基六氫吡啶

將 0.55 克 (4 毫莫耳) 碳酸鉀添加至 0.5 克 (1.93 毫莫耳) 1-(4-碘苯基)-環丙基胺與 0.89 克 (2 毫莫耳) 1,5-二溴基-3-甲基戊烷在 20 毫升 N,N-二甲基甲醯胺中之反應混合物內，並於 80°C 下攪拌 24 小時。然後，蒸乾溶劑，並將殘留物萃取於醋酸乙酯與水之間。以硫酸鈉使有機相脫水乾燥。藉由管柱層析進

行純化(溶離劑：環己烷/醋酸乙酯 3：1)。

產量：0.065 克(理論值之 10%)

$C_{15}H_{20}IN$ ($M = 341.23$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：342

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：342

R_f 值：0.65 (矽膠，環己烷/醋酸乙酯 3：1)

1.424.c：3-{4-[1-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-環丙基]-苯基}-丙炔酸
(4'-氯-聯苯-4-基)醯胺

類似實例 1.424.b，製自 1[1-1-(4-碘苯基)環丙基]-4-甲基六氫
吡啶與丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)醯胺。

產量：20 毫克(理論值之 24%)

$C_{30}H_{29}ClN_2O$ ($M = 469.02$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：469/71 (Cl)

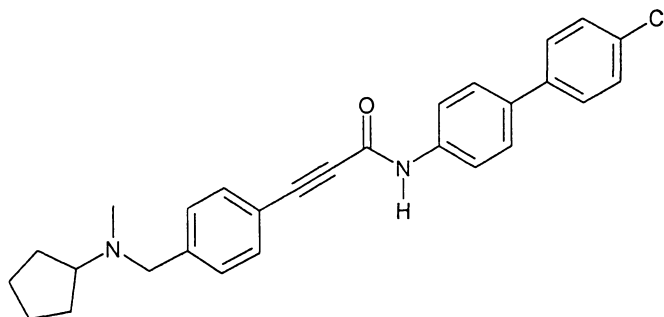
實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：469/71 (Cl)

R_f 值：0.3 (矽膠，環己烷/醋酸乙酯 3：1)

熔點 = 128-129°C

實例 1.425：

3-{4-[環戊基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-
基)-醯胺



類似實例 1.40 d，製自 3-(4-氯基甲基-苯基)-丙炔酸-(4'氯-聯苯-4-基)-醯胺與甲基-環戊胺。

產量：10 毫克(理論值之 316%)

熔點：217-219°C

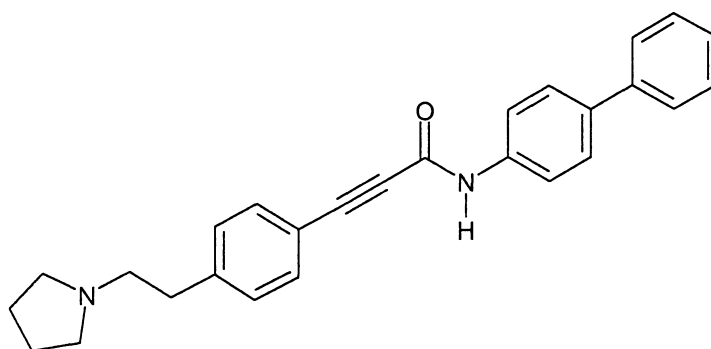
$C_{28}H_{27}ClN_2O$ ($M = 442.98$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：443/45 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：443/45 (Cl)

實例 2.1.：

3-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯基]-丙炔酸-聯苯-4-基醯胺



2.1.a. 2-(4-碘苯基)-乙醇

於氬大氣下，將 0.474 克 (2.48 毫莫耳) 碘化銅(I)、5 克 (24.86 毫莫耳) 2-(4-溴苯基)-乙醇及 7.45 克 (49.73 毫莫耳) 碘化鈉連續添加至燒瓶中。然後，添加 0.438 克 (4.97 毫莫耳) 二亞甲基二胺與 25 毫升二氧陸圓，並使反應混合物回流 14 小時。接著，於環境溫度下，將反應混合物與 20 毫升濃氨溶液合併，以 100 毫升水稀釋，及以二氯甲烷萃取。將有機相以水萃取三次，並以硫酸鈉脫水乾燥。

產量：5.4 克(理論值之 87.5%)

C_8H_9IO ($M = 248.06$)

計算值：分子離子峰(M)⁺：248

實測值：分子離子峰(M)⁺：248

R_f值：0.6 (矽膠，二氯甲烷/乙醇=10：1)

2.1.b. 甲烷磺酸 2-(4-碘苯基)-乙酯

類似實例 1.2.b，製自 2-(4-碘苯基)-乙醇與氯化甲烷磺醯。

產量：5.7 克 (理論值之 77.4%)

C₉H₁₁IO₃S (M = 326.15)

計算值：分子離子峰(M)⁺：326

實測值：分子離子峰(M)⁺：326

2.1.c. 1-[2-(4-碘苯基)-乙基]-四氫吡咯

將 1 毫升 (12.26 毫莫耳) 四氫吡咯添加至 2 克 (6.13 毫莫耳) 甲烷磺酸 2-(4-碘苯基)-乙酯在 30 毫升 DMF 中之溶液內，並將反應溶液於 70°C 下攪拌六小時。將反應混合物傾倒在水上，並以醋酸乙酯萃取。將有機相以水萃取三次，並以硫酸鈉脫水乾燥。分離出硫酸鈉，並移除溶劑。

產量：1.28 克 (理論值之 69.3%)

C₁₂H₁₆IN (M = 301.17)

計算值：分子離子峰(M+H)⁺：302

實測值：分子離子峰(M+H)⁺：302

R_f值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=10：1)

2.1.d. 丙炔酸-聯苯-4-基醯胺

於 -15°C 下，將 9.38 克 (45.5 毫莫耳) DCC 以分批方式，添加至 2.89 克 (41.36 毫莫耳) 丙炔酸在 100 毫升二氯甲烷中之溶液內，並攪拌一小時。然後，於 -15°C 下，將 7 克 (41.36 毫莫耳)

聯苯-4-基胺溶液，逐滴添加至30毫升二氯甲烷中，並攪拌兩小時。於此段時間後，移除冷卻浴，並使反應混合物升溫至環境溫度。將20克矽藻土添加至反應混合物中，接著將其過濾。在真空中蒸乾濾液。將殘留物與乙腈合併，並攪拌。將此懸浮液過濾，蒸乾濾液，並將殘留物與石油醚及戊烷一起攪拌。藉過濾分離固體。

產量：5.5克(理論值之60.1%)

$C_{15}H_{11}NO$ ($M = 221.26$)

計算值：分子離子峰($M+H$)⁺：222

實測值：分子離子峰($M+H$)⁺：222

R_f 值：0.7(矽膠，二氯甲烷/甲醇=10：1)

2.1.e. 3-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯基]-丙炔酸-聯苯-4-基醯胺

使25毫升THF脫氣，並與0.25克(0.83毫莫耳)1-[2-(4-碘苯基)-乙基]-四氫吡咯、0.81克(2.49毫莫耳)碳酸鉍、16毫克(0.083毫莫耳)碘化銅(I)及38毫克(0.033毫莫耳)肆三苯膦鉍合併。然後，使混合物再一次脫氣，並添加184毫克(0.83毫莫耳)丙炔酸-聯苯-4-基醯胺。將反應混合物於環境溫度下攪拌3小時，傾倒在水上，並以醋酸乙酯萃取。將有機相以水萃取三次，並以硫酸鈉脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析進行純化(二氯甲烷/甲醇/氬=10：1：0.1)。

產量：90毫克(理論值之27.5%)

熔點：180-189°C

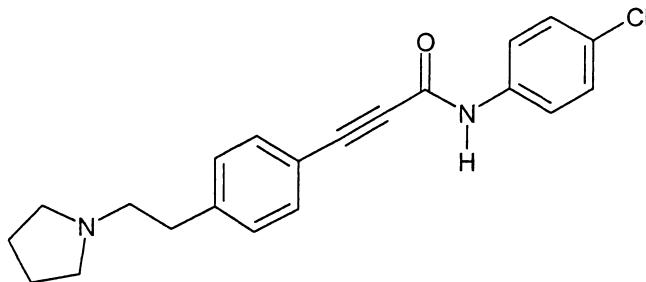
$C_{27}H_{26}N_2O$ ($M = 394.52$)

計算值：分子離子峰($M+H$)⁺：395

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：395

實例 2.2.：

3-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯基]-丙炔酸-4-氯苯基醯胺



2.2.a. 丙炔酸-(4-氯苯基)-醯胺

類似實例 1.1.b，製自丙炔酸與 4-氯-苯胺。

產量：0.56 克 (理論值之 31.2%)

C₉H₆ClNO (M = 179.60)

計算值：分子離子峰 (M-H)⁻：178/180

實測值：分子離子峰 (M-H)⁻：178/180

R_f值：0.53 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 90：10：1)

2.2.b. 3-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯基]-丙炔酸-4-氯苯基醯胺

類似實例 2.1.e，製自丙炔酸-(4-氯苯基)-醯胺與 1-[2-(4-碘苯基)-乙基]-四氫吡咯。

產量：80 毫克 (理論值之 34.1%)

熔點：153-154°C

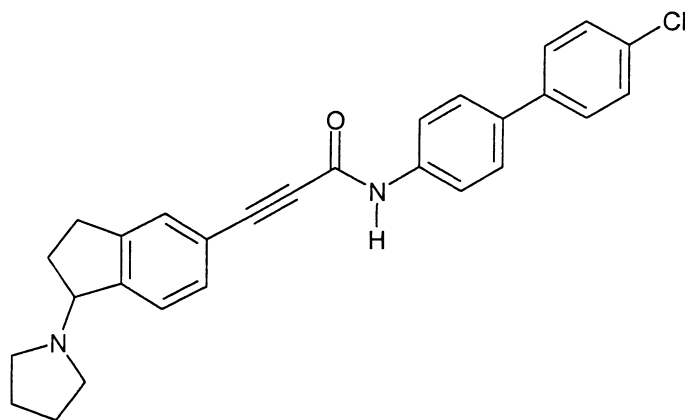
C₂₁H₂₁ClN₂O (M = 352.86)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：353/355

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：353/355

實例 2.3.：

3-(1-四氫吡咯-1-基-氫茛-5-基)-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺



2.3.a. 5-溴 - 氫 茛 - 1-醇

於環境溫度下，將 0.987 克 (23 毫莫耳) 硼氫化鈉添加至 5 克 (22.98 毫莫耳) 5-溴基 -1-氫茛酮在 100 毫升異丙醇中之溶液內，並將反應混合物攪拌五小時。然後，藉由小心添加硫酸氫鉀溶液獲得酸性 pH 值，並以第三-丁基甲基醚萃取反應混合物。將有機相以飽和氯化鈉溶液萃取，接著以硫酸鎂脫水乾燥。移除硫酸鎂後，在真空中蒸乾濾液。使殘留物溶於第三-丁基甲基醚中，並連續以稀碳酸氫鈉溶液及水萃取。然後，使其以硫酸鎂脫水乾燥，並經過活性炭過濾。於真空中蒸乾濾液。

產量：3.6 克 (理論值之 73.5%)

C_9H_9BrO ($M = 213.07$)

R_f 值：0.6 (矽膠，石油醚/醋酸乙酯 = 6：4)

2.3.b. 5-溴基 -1-氯 - 氫 茛

於 -10°C 下，將已溶於經冷卻二氯甲烷中之 3.09 毫升 (37.45 毫莫耳) 二氯化亞硫醯，逐滴添加至 3.8 克 (17.83 毫莫耳) 5-溴 - 氫茛 -1-醇在 200 毫升二氯甲烷中之溶液內。使反應混合物慢慢上升至環境溫度，並於環境溫度下攪拌 14 小時。然後，

連續添加冰與 100 毫升稀碳酸氫鈉溶液。以 50 毫升水將有機相萃取兩次。使合併之有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，並蒸餾出溶劑。

產量：3.7 克 (理論值之 90%)

C_9H_8BrCl ($M = 231.52$)

R_f 值：0.91 (矽膠，石油醚/醋酸乙酯 = 6 : 4)

2.3.c. 1-(5-溴-氫茛-1-基)-四氫吡咯

於 0°C 下，將 7 毫升 (85.23 毫莫耳) 四氫吡咯添加至 3.71 克 (16.92 毫莫耳) 5-溴基-1-氯-氫茛在 250 毫升二氯甲烷中之溶液內。使反應混合物升溫至環境溫度，並攪拌 24 小時。然後，將其以水萃取一次，並以硫酸氫鉀溶液萃取有機相。以二氯甲烷將水相萃取一次。接著，以碳酸鈉溶液使水相呈鹼性，以釋出產物。以二氯甲烷萃取此溶液，將有機相以水萃取，並以硫酸鎂脫水乾燥。

產量：1.81 克 (理論值之 42.4%)

$C_{13}H_{16}BrN$ ($M = 266.18$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：266/268

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：266/268

2.3.d. 1-(5-碘-氫茛-1-基)-四氫吡咯

類似實例 2.1.a，製自 1-(5-溴-氫茛-1-基)-四氫吡咯。

產量：1.42 克 (理論值之 83.5%)

$C_{13}H_{16}IN$ ($M = 313.18$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：314

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：314

2.3.e.(1-四氫吡咯-1-基-氫茛-5-基)-丙炔酸

於氫大氣及 0°C 下，使 0.5 克 (1.59 毫莫耳) 1-(5-碘-氫茛-1-基)-四氫吡咯與 123 微升 (2 毫莫耳) 丙炔酸溶於 25 毫升乙腈中。將 0.66 毫升 (4.79 毫莫耳) 三乙胺、30 毫克 (0.16 毫莫耳) 碘化銅 (I) 及 80 毫克 (0.11 毫莫耳) 二氯化雙三苯基膦鉀添加至此溶液中，並將混合物攪拌兩小時，同時使此溶液升溫至環境溫度。藉由預備之 HPLC 進行純化 (溶離劑：二氯甲烷/甲醇/氬 = 8 : 2 : 0.2)。

產量：0.1 克 (理論值之 24.5%)

$C_{16}H_{17}NO_2$ (M = 255.31)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：256

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：256

2.3.f. 3-(1-四氫吡咯-1-基-氫茛-5-基)-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺

於 -15°C 下，將 0.1 克 (0.39 毫莫耳) (1-四氫吡咯-1-基-氫茛-5-基)-丙炔酸與 47 微升 (0.43 毫莫耳) N-甲基嗎福啉在 5 毫升無水 THF 中之溶液，和 56 微升 (0.43 毫莫耳) 氯甲酸異丁酯合併，並攪拌十分鐘。然後，於環境溫度下，添加 87 毫克 (0.43 毫莫耳) 4'-氯-聯苯-4-基胺，並將反應混合物攪拌 14 小時。接著，將 3 毫升二氯甲烷添加至反應混合物中，並將其攪拌 48 小時。然後，過濾反應混合物，蒸乾濾液，與水合併，及以二氯甲烷萃取。蒸乾有機相。藉由預備之 HPLC 進行純化 (溶離劑：二氯甲烷/甲醇/氬 = 8 : 2 : 0.2)。

產量：9 毫克 (理論值之 5.7%)

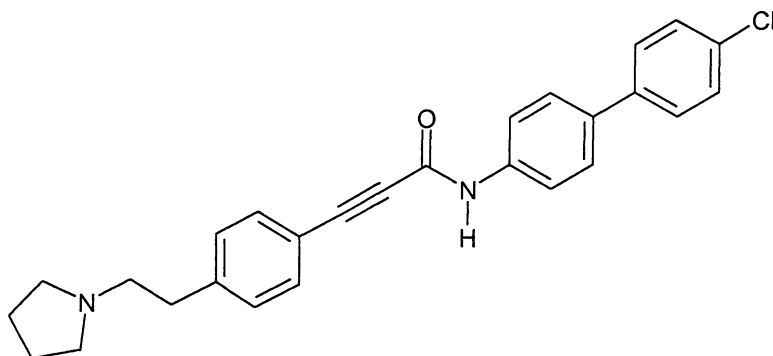
$C_{28}H_{25}ClN_2O$ ($M = 440.97$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：441/443

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：441/443

實例 2.4.：

3-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺



2.3.a. 3-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯基]-丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺

類似實例 2.1.e，製自丙炔酸-(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺與 1-[2-(4-碘苯基)-乙基]-四氫吡咯。

產量：70 毫克 (理論值之 32.8%)

熔點：217-218°C

$C_{27}H_{25}ClN_2O$ ($M = 428.96$)

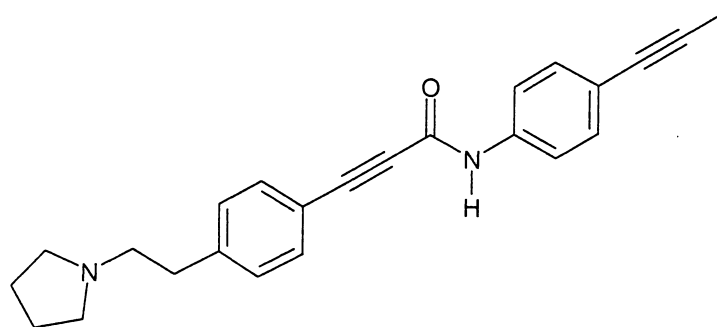
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：429/431

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：429/431

R_f 值：0.3 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 10：1)

實例 2.5.：

3-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯基]-丙炔酸-(4-丙-1-炔基-苯基)-醯胺



2.4.a. 3-[4-(2-(四氫吡咯-1-基-乙基)-苯基]-丙炔酸-(4-丙-1-炔基-苯基)-醯胺

類似實例 2.1.e，製自丙炔酸-(4-丙-1-炔基-苯基)-醯胺與 1-[2-(4-碘苯基)-乙基]-四氫吡咯。

產量：20 毫克(理論值之 11%)

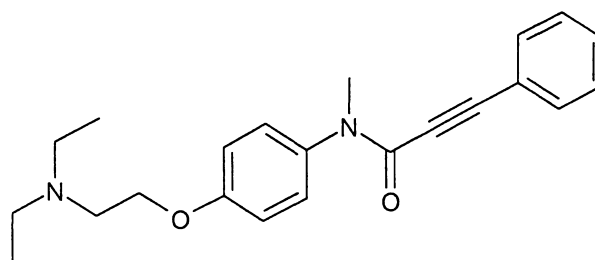
熔點：198-199°C

$C_{24}H_{24}N_2O$ (M = 356.47)

R_f 值：0.1 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 10：1)

實例 3.1.：

3-苯基-丙炔酸-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-甲基-醯胺



3.1.a. 二乙基-[2-(4-硝基-苯氧基)-乙基]-胺

於環境溫度下，將 88.7 克 (515.41 毫莫耳) (2-氯-乙基)-二乙基-胺-鹽酸鹽添加至 71.7 克 (515.41 毫莫耳) 對-硝基酚與 284.94 克 (2.061 莫耳) 碳酸鉀在 600 毫升 DMF 中之懸浮液內，並將反應混合物加熱至 80°C，歷經八小時。蒸乾反應混合物，並將

殘留物傾倒在水上，及以醋酸乙酯萃取。將有機相以水萃取三次，並以硫酸鈉脫水乾燥。濾出乾燥劑，並蒸乾濾液。

產量：110.52 克 (理論值之 90%)

$C_{12}H_{18}N_2O_3$ ($M = 238.28$)

R_f 值：0.52 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 10 : 1)

3.1.b. 4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺

使 110.52 克 (0.464 莫耳) 二乙基-[2-(4-硝基-苯氧基)-乙基]-胺與 17 克阮尼鎳在 700 毫升甲醇中之反應混合物，於 20°C 及 3 巴氫下氫化 30 小時。濾出觸媒，並蒸乾濾液。

產量：93 克 (理論值之 96.2%)

$C_{12}H_{20}N_2O$ ($M = 208.30$)

計算值：分子離子峰 (M)⁺：209

實測值：分子離子峰 (M)⁺：209

3.1.c. [4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-胺基甲酸甲酯

使 76.38 克 (366.66 毫莫耳) 4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺與 101.65 毫升 (733.33 毫莫耳) 三乙胺溶於 400 毫升 THF 中。於 25 °C 下，在 45 分鐘內，將 49.16 克 (366.66 毫莫耳) 焦碳酸二甲酯在 200 毫升 THF 中之溶液，逐滴添加至此溶液中，並將混合物於環境溫度下攪拌兩小時。蒸乾反應混合物，將殘留物添加至水中，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機相以水萃取兩次。蒸乾有機相，於此段時間內，有沉澱物形成，將其濾出。再蒸乾濾液。於氧化鋁上藉管柱層析進行純化 (分離劑：醋酸乙酯/石油醚 = 3 : 1)。

產量：63.3 克 (理論值之 64.8%)

$C_{14}H_{22}N_2O_3$ ($M = 266.34$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：267

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：267

R_f 值：0.62 (氧化鋁，醋酸乙酯 / 石油醚 = 3 : 1)

3.1.d. [4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-甲基-胺

將已溶於 300 毫升無水 THF 中之 30 克 (112.63 毫莫耳) [4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-胺基甲酸甲酯，慢慢逐滴添加至 10.68 克 (281.59 毫莫耳) 氫化鋰鋁在 600 毫升無水 THF 中之懸浮液內，同時，於氮大氣下以冰冷卻。然後，將混合物攪拌 14 小時，同時使反應混合物升溫至環境溫度。接著，在已監測反應後，添加 7 克氫化鋰鋁，並將混合物攪拌 14 小時。藉由添加 60 毫升 20% 氫氧化鈉溶液使反應停止。濾出沉澱物，並以二異丙基醚沖洗。使濾液以硫酸鈉脫水乾燥，並蒸餾出溶劑。

產量：24.7 克 (理論值之 98.6%)

$C_{13}H_{22}N_2O$ ($M = 222.33$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：223

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：223

R_f 值：0.44 (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 / 氨 = 10 : 1)

3.1.e. 3-苯基-丙炔酸-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-甲基-醯胺

將 0.29 克 (2 毫莫耳) 苯基-丙炔酸、0.44 克 (2 毫莫耳) [4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-甲基-胺、0.7 克 (2.2 毫莫耳) TBTU、0.29 克 (2.2 毫莫耳) HOBt 及 0.51 毫升 (3 毫莫耳) Hunig 氏鹼在 30 毫升 THF 與 2 毫升 DMF 中之溶液，於環境溫度下攪拌 14 小時。

蒸乾反應混合物。於矽膠上藉管柱層析進行純化(二氯甲烷 / 甲醇 = 80 : 20)。

產量：130 毫克(理論值之 18.5%)

$C_{22}H_{26}N_2O_2$ ($M = 350.46$)

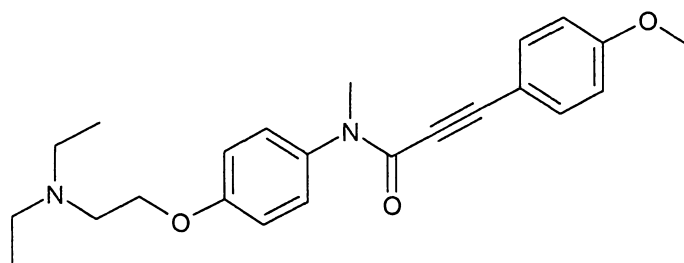
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：351

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：351

R_f 值：0.39 (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 = 80 : 20)

實例 3.2.：

3-(4-甲氧基-苯基)-丙炔酸-[4-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯基]-甲基-醯胺



3.2.a. 3-(4-甲氧基-苯基)-丙炔酸-[4-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯基]-甲基-醯胺

類似實例 3.1.e，在作為溶劑之二氯甲烷中，製自 [4-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯基]-甲基-胺與(4-甲氧基-苯基)-丙炔酸。

產量：300 毫克(理論值之 46.3%)

$C_{23}H_{28}N_2O_3$ ($M = 380.49$)

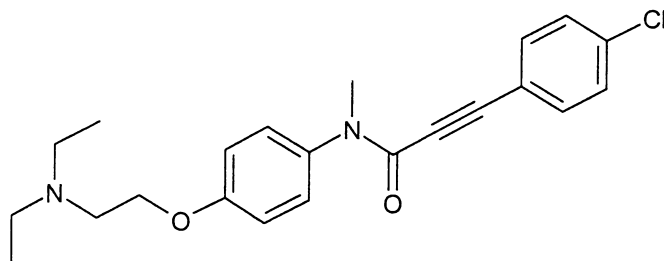
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：381

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：381

R_f 值：0.42 (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 = 80 : 20)

實例 3.3：

3-(4-氯苯基)-丙炔酸-[4-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯基]-甲基-醯胺



3.3.a. 3-(4-氯苯基)-丙炔酸-[4-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯基]-甲基-醯胺

類似實例 3.1.e，在作為溶劑之二氯甲烷中，製自 [4-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯基]-甲基-胺與 (4-氯苯基)-丙炔酸。

產量：36 毫克 (理論值之 5%)

$C_{22}H_{25}ClN_2O_2$ ($M = 384.91$)

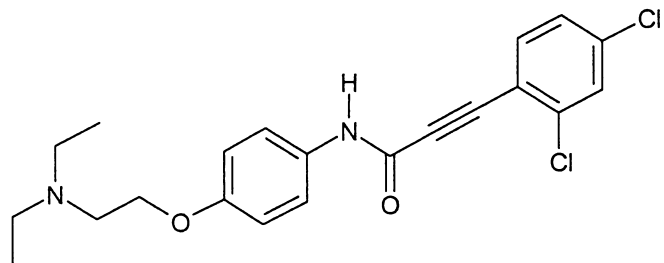
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：385/387

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：385/387

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 90：10：1)

實例 3.4：

3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[4-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯基]-醯胺



3.4.a. 2,3-二溴基-3-(2,4-二氯-苯基)-丙烷羧酸

於 0°C 下，將已溶於 20 毫升四氯化碳中之 9.45 克 (59.14 毫莫耳) 溴，逐滴添加至 11.67 克 (53.76 毫莫耳) 2,6-二氯桂皮酸在 500 毫升四氯化碳中之懸浮液內，並將混合物於環境溫度下

攪拌三小時。然後，蒸餾出溶劑，並將殘留物與石油醚合併。濾出固體，並於 50°C 下，在循環空氣乾燥器中乾燥。

產量：19.22 克 (理論值之 94.9%)

熔點：184-185°C

$C_9H_6Br_2Cl_2O_2$ (M = 376.86)

3.4.b. (2,4-二氯-苯基)-丙炔酸

將 19.2 克 (50.94 毫莫耳) 2,3-二溴基-3-(2,4-二氯-苯基)-丙烷羧酸在 130 毫升第三-丁醇中之溶液，以分批方式，與總計 22.86 (203.78 毫莫耳) 第三-丁醇鉀合併，以致使溫度不超過 40°C。然後，將混合物於此溫度下再攪拌 90 分鐘。將反應混合物倒入 2N 鹽酸中，並使沉澱物溶於醋酸乙酯中。將有機相以水萃取三次，並以硫酸鈉脫水乾燥。濾出乾燥劑，並蒸餾出溶劑。使殘留物於 80°C 下，在循環空氣乾燥器中乾燥。

產量：9.73 克 (理論值之 88.8%)

熔點：168-171°C

$C_9H_4Cl_2O_2$ (M = 215.03)

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/乙醇/冰醋酸 = 10 : 1 : 0.1)

3.4.c. 3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺與 (2,4-二氯-苯基)-丙炔酸。

產量：0.62 克 (理論值之 85%)

熔點：107-109°C

$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_2$ ($M = 405.32$)

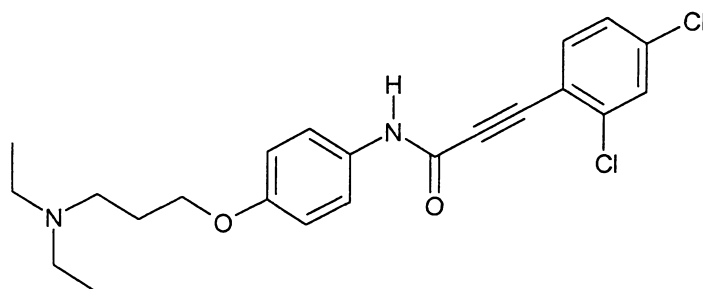
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：405/407/409

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：405/407/409

R_f 值：0.6 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 5：1：0.1)

實例 3.5：

3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[4-(2-二乙胺基-丙氧基)-苯基]-醯胺



3.5.a. 3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[4-(2-二乙胺基-丙氧基)-苯基]-醯胺

類似實例 3.4.c，製自 4-(2-二乙胺基-丙氧基)-苯胺與 (2,4-二氯-苯基)-丙炔酸。

產量：0.41 克 (理論值之 65.2%)

熔點：70-72°C

$C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_2$ ($M = 419.35$)

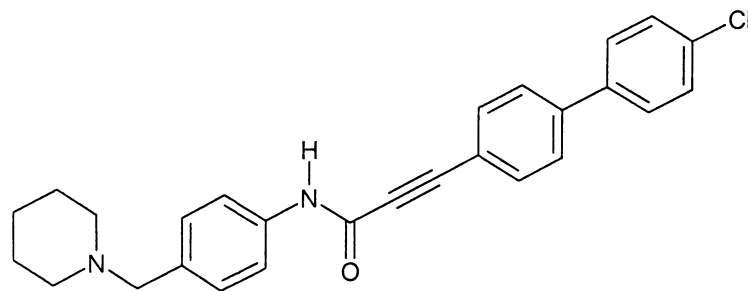
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：419/421/423

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：419/421/423

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/乙醇/氨 = 5：1：0.01)

實例 3.6：

3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-醯胺



3.6.a. (E)-3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙烯酸乙酯

於環境溫度下，將 173 毫克 (0.15 毫莫耳) 肆三苯磷鉀與 4.4 毫升 (8.8 毫莫耳) 2M 碳酸鈉溶液，添加至 1.124 克 (4.04 毫莫耳) (E)-3-(4-溴苯基)-丙烯酸乙酯在 50 毫升二氧陸圀中之溶液內。將已溶於 10 毫升甲醇中之 0.689 克 (4.404 毫莫耳) 4-氯苯基硼酸添加至此反應混合物中，並回流五小時。蒸乾反應混合物，使殘留物溶於二氯甲烷中，並以水萃取。以硫酸鈉使有機相脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：石油醚/醋酸乙酯 = 9 : 1)。

產量：0.94 克 (理論值之 74.4%)

$C_{17}H_{15}ClO_2$ ($M = 286.76$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：287/289

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：287/289

R_f 值：0.44 (矽膠，石油醚/醋酸乙酯 = 40 : 10)

3.6.b. [(E)-3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙烯酸

將 6.27 毫升 1M 氫氧化鈉溶液添加至 0.9 克 (3.13 毫莫耳) (E)-3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙烯酸乙酯在 30 毫升乙醇中之溶液內，並於環境溫度下攪拌三小時。藉由添加 6.27 毫升 1N 鹽酸使反應停止，並將反應混合物攪拌兩小時。然後，蒸乾混合物，將殘留物與水合併，並濾出沉澱物。將沉澱物

重複以水沖洗，並於80°C下，在真空乾燥室中乾燥。

產量：0.68克(理論值之67%)

$C_{15}H_{11}ClO_2$ ($M = 258.70$)

計算值：分子離子峰 $(M-H)^-$ ：257/259

實測值：分子離子峰 $(M-H)^-$ ：257/259

R_f 值：0.5(矽膠，二氯甲烷/甲醇=90：10)

3.6.c. (E)-3-(4'-氯-聯苯-4-基)-N-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-丙烯醯胺

類似實例3.1.e，製自[(E)-3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙烯酸與4-六氫吡啶-1-基甲基-苯胺。

產量：0.57克(理論值之62.9%)

熔點：265-270°C

$C_{27}H_{27}ClN_2O$ ($M = 430.98$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：431/433

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：431/433

R_f 值：0.31(矽膠，二氯甲烷/甲醇=90：10)

3.6.d. 2,3-二溴基-3-(4'-氯-聯苯-4-基)-N-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-丙烯醯胺

將150毫克(0.348毫莫耳)(E)-3-(4'-氯-聯苯-4-基)-N-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-丙烯醯胺在15毫升二氯甲烷中之懸浮液，與0.02毫升(0.383毫莫耳)溴合併，並於環境溫度下攪拌三小時。然後，蒸乾反應混合物，使殘留物自石油醚再結晶，並於70°C下，在真空乾燥室中乾燥。

產量：0.19克(理論值之92.4%)

熔點：145-150°C

$C_{27}H_{27}Br_2ClN_2O$ ($M = 590.79$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：589/591/593/595

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：589/591/593/595

R_f 值：0.47 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 90：10：1)

3.6.e. 3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-
醯胺

類似實例 3.4.b，製自 2,3-二溴基-3-(4'-氯-聯苯-4-基)-N-(4-六
氫吡啶-1-基甲基-苯基)-丙醯胺。

產量：26 毫克 (理論值之 23.9%)

$C_{27}H_{25}ClN_2O$ ($M = 428.96$)

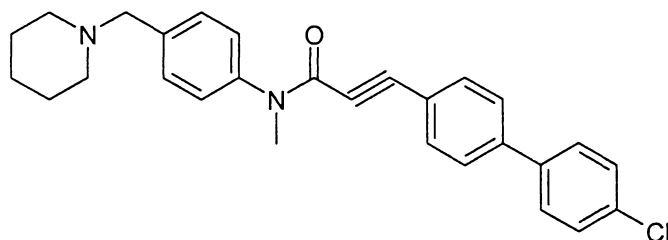
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：429/431

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：429/431

R_f 值：0.42 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 90：10：1)

實例 3.7：

3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-
醯胺



3.7.a. 2,3-二溴基-3-(4'-氯-聯苯-4-基)丙炔酸

於環境溫度下，將 3.3 毫升 (64.22 毫莫耳) 溴逐滴添加至 15
克 (58 毫莫耳) 3-(4'-氯-聯苯-4-基)丙烯酸在 370 毫升四氯化碳

中之懸浮液內，並於環境溫度下攪拌三小時。抽氣過濾所獲得之沉澱物，以石油醚洗滌，並於70°C下，在循環空氣乾燥器中乾燥。

產量：24克(理論值之99%)

熔點：230-234°C

$C_{15}H_{11}Br_2ClO_2$ (M = 418.51)

R_f 值：0.2(矽膠，二氯甲烷/甲醇=90：10)

3.7.b. (4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸

將24克(57.35毫莫耳)2,3-二溴基-3-(4'-氯-聯苯-4-基)丙炔酸在270毫升THF中之溶液，以分批方式，與25.74克(229.39毫莫耳)第三-丁醇鉀合併，以致使溫度不超過40°C。然後，將混合物於此溫度下再攪拌3.5小時。將反應混合物傾倒在冰水/濃鹽酸上，並使沉澱物溶於醋酸乙酯中。將有機相以水洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥。濾出乾燥劑，並蒸餾出溶劑。將殘留物與石油醚一起攪拌，並抽氣過濾。

產量：14.2克(理論值之97%)

$C_{15}H_9ClO_2$ (M = 256.68)

R_f 值：0.45(矽膠，二氯甲烷/甲醇/冰醋酸=90：10：0.1)

3.7.c. 3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-甲基-醯胺

將0.26克(1毫莫耳)(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸與0.12毫升(1.1毫莫耳)N-甲基嗎福啉在20毫升無水THF中之溶液，於-15°C下，與0.14毫升(1.1毫莫耳)氯甲酸異丁酯合併，並攪拌十分鐘。然後，添加已溶於10毫升THF中之0.225克(1.1毫莫耳)

甲基-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-胺，並將反應混合物攪拌兩小時，直到抵達環境溫度為止。蒸乾反應混合物，並使殘留物溶於二氯甲烷中。將有機相以水洗滌兩次，接著以硫酸鈉脫水乾燥。濾出乾燥劑，並蒸餾出溶劑。將殘留物以醚研製，抽氣過濾，並於80°C下，在真空乾燥室中乾燥。產量：220毫克(理論值之50%)

熔點：237-239°C

$C_{28}H_{27}ClN_2O$ ($M = 442.98$)

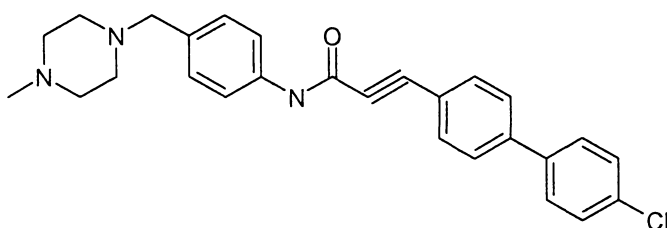
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：443/445 (Cl)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：443/445 (Cl)

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=90：10)

實例 3.8：

3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-醯胺



將0.26克(1毫莫耳)(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸與0.12毫升(1.1毫莫耳)N-甲基嗎福啉在20毫升無水THF中之溶液，於-15°C下，與0.14毫升(1.1毫莫耳)氯甲酸異丁酯合併，並攪拌十分鐘。然後，添加已溶於7毫升THF中之0.226克(1.1毫莫耳)4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺，並將反應混合物攪拌兩小時，直到抵達環境溫度為止。蒸乾反應混合物，並使殘留

物溶於二氯甲烷中。將有機相以水洗滌兩次，接著以硫酸鈉脫水乾燥。濾出乾燥劑，並蒸餾出溶劑。將殘留物以醚研製，並抽氣過濾。於矽膠上藉管柱層析進行純化(二氯甲烷/甲醇/氨=90/10/0.1)

產量：60 毫克(理論值之 14%)

熔點：182-185°C

$C_{27}H_{26}ClN_3O$ (M = 443.97)

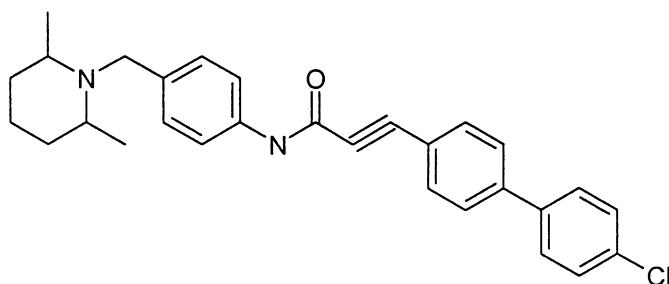
計算值：分子離子峰(M+H)⁺：444/446 (Cl)

實測值：分子離子峰(M+H)⁺：444/446 (Cl)

R_f值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇性氨=90：10：0.1)

實例 3.9：

3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-[4-(2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-醯胺



類似實例 3.8.，製自 (4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸與 4-(2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺。

產量：100 毫克(理論值之 22%)

熔點：158-163°C

$C_{29}H_{29}ClN_2O$ (M = 457.01)

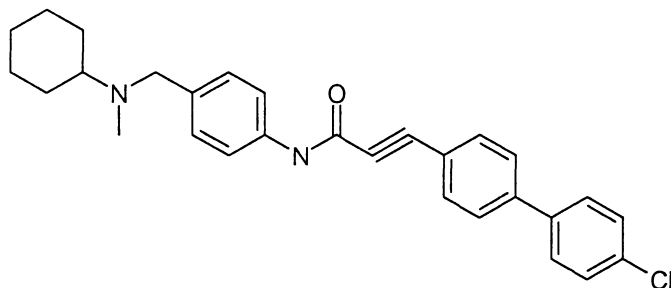
計算值：分子離子峰(M+H)⁺：458/460 (Cl)

實測值：分子離子峰(M+H)⁺：458/460 (Cl)

R_f 值：0.50 (矽膠，二氯甲烷/甲醇性氮=90：10：0.1)

實例 3.10：

3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-{4-[(環己基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-醯胺



類似實例 3.8.，製自 (4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸與 4-[(環己基-甲基-胺基)-甲基]-苯胺鹽酸鹽。

產量：60 毫克 (理論值之 13%)

熔點：205-210°C

$C_{29}H_{29}ClN_2O$ ($M = 457.01$)

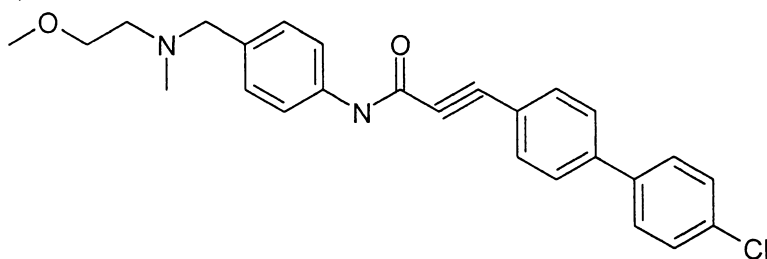
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：457/459 (Cl)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：457/459 (Cl)

R_f 值：0.60 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=90：10)

實例 3.11：BI00017862

3-(4'-氯-聯苯-4-基)丙炔酸-(4-{[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-甲基}-苯基)-醯胺



類似實例 3.8.，製自 (4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸與 4-{[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-甲基}-苯胺。

產量：150 毫克 (理論值之 35%)

熔點：130-133°C

$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$ ($M = 432.94$)

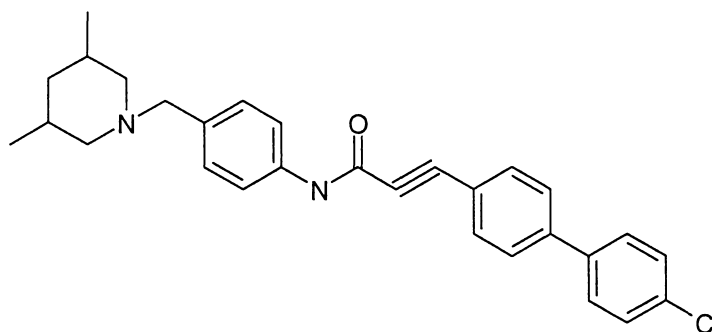
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：433/435 (Cl)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：433/435 (Cl)

R_f 值：0.50 (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 / 氬 = 90 : 10 : 1)

實例 3.12：

3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-[4-(3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-
苯基]-醯胺



於 -15°C 下，將 0.26 克 (1 毫莫耳) (4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸與 0.12 毫升 (1.1 毫莫耳) N-甲基嗎福啉在 20 毫升無水 THF 中之溶液，與 0.14 毫升 (1.1 毫莫耳) 氯甲酸異丁酯合併，並攪拌十分鐘。然後，添加已溶於 7 毫升 THF 中之 0.240 毫克 (1.1 毫莫耳) 4-[(3,5-二甲基-環己胺基)-甲基]-苯胺，並將反應混合物攪拌 16 小時。蒸乾反應混合物。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (二氯甲烷 / 甲醇 = 90/10)。

產量：300 毫克 (理論值之 66%)

熔點：209-214°C

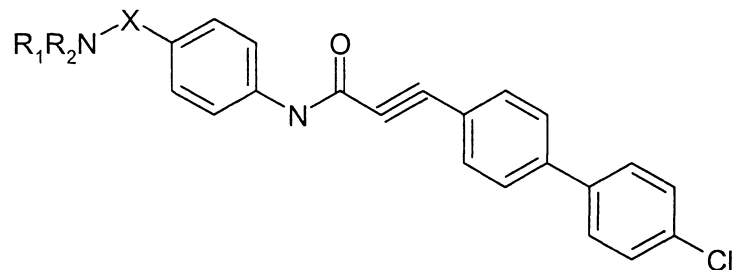
$C_{29}H_{29}ClN_2O$ ($M = 457.01$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：457/459 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：457/459 (Cl)

R_f 值：0.60 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=90：10)

下列化合物係類似實例 3.12. 製成：



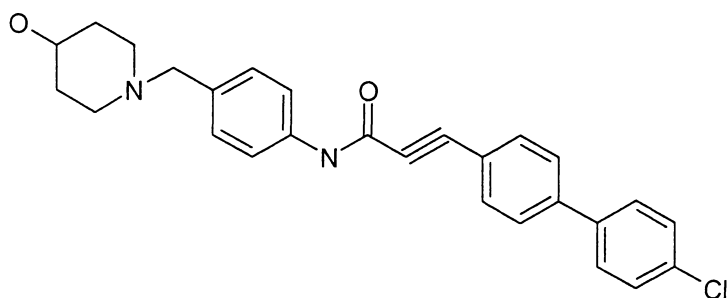
| 實例 | R_1R_2N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] | R_f 值 |
|------|-------------|-------|---------------------------|------------------------------------|-------------|------------|
| 3.13 | | 3.7.b | $C_{28}H_{27}ClN_2O_2$ | 459/461 (Cl) [M+H] ⁺ | 227- 234 | 0.6 (B) |
| 3.14 | | 3.7.b | $C_{28}H_{27}ClN_2O$ | 443/445 (Cl) [M+H] ⁺ | 263- 268 | 0.5 (B) |
| 3.15 | | 3.7.b | $C_{27}H_{25}ClN_2O$ | 429/431(Cl) [M+H] ⁺ | 164- 167 | 0.5 (A) |
| 3.16 | | 3.7.b | $C_{26}H_{23}ClN_2O_2$ | 431/433 (Cl) [M+H] ⁺ | 180- 184 | 0.4 (B) |
| 3.17 | | 3.7.b | $C_{28}H_{24}ClF_3N_2O_2$ | 513/515 (Cl) [M+H] ⁺ | 194- 200 | 0.5 (B) |

R_f 值：A=(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 90：10：0.1)

B=(矽膠，二氯甲烷/甲醇 90：10)

實例 3.18：

3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-[4-(4-羥基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-醯胺



3.18.a. 4-(4-硝基-苄基)-六氫吡啶-4-醇

將 137 毫升 (0.983 莫耳) 三乙胺添加至 41.5 克 (0.410 莫耳) 4-羥基六氫吡啶在 500 毫升二氯甲烷中之溶液內。然後，慢慢添加 56.28 克 (0.328 莫耳) 氯化 4-硝基苄。使反應混合物沸騰 12 小時。抽氣過濾所形成之固體，將濾液以水洗滌兩次，並以硫酸鎂脫水乾燥。蒸乾溶劑。

產量：66.45 克 (理論值之 86%)

$C_{12}H_{16}N_2O_3$ ($M = 236.27$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：237

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：237

3.18.b. 4-(4-胺基-苄基)-六氫吡啶-4-醇

將 6.6 克阮尼鎳添加至 66.45 克 (0.281 莫耳) 4-(4-硝基-苄基)-六氫吡啶-4-醇在 660 毫升甲醇中之溶液內。使反應混合物於環境溫度及 3 巴氫下氫化 13 小時。濾出觸媒，並蒸乾濾液。

產量：64.5 克 (理論值之 111%)

$C_{12}H_{18}N_2O$ ($M = 206.28$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：207

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：207

3.18.c. 4-[4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-六氫吡啶-1-基甲基]-苯胺

將 3.3 克 (22 毫莫耳) 第三-丁基二甲基氯基矽烷添加至 4.13 克 (20 毫莫耳) 4-(4-胺基-苄基)-六氫吡啶-4-醇與 3.4 克 (50 毫莫耳) 咪唑在 30 毫升二甲基甲醯胺中之溶液內。將反應混合物於環境溫度下攪拌 16 小時。然後，蒸乾溶劑，並於醚與水之間萃取。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，並蒸乾。於氧化鋁上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：石油醚/醋酸乙酯 90:10)。

產量：1.65 克 (理論值之 26%)

$C_{18}H_{32}N_2OSi$ ($M = 320.55$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：321

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：321

R_f 值：0.80 (氧化鋁，石油醚/醋酸乙酯 = 1:1)

3.18.d. 3-(4'-氯-聯苯-4-基)丙炔酸-{4-[(4-羥基-環己胺)-甲基]-苯基}-醯胺

於 -15°C 下，將 0.26 克 (1 毫莫耳) (4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸與 0.12 毫升 (1.1 毫莫耳) N-甲基嗎福啉在 20 毫升無水 THF 中之溶液，與 0.14 毫升 (1.1 毫莫耳) 氯甲酸異丁酯合併，並攪拌十分鐘。然後，添加已溶於 7 毫升 THF 中之 0.350 克 (1.1 毫莫耳) 4-[4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-六氫吡啶-1-基甲基]-苯胺，並將反應混合物攪拌四小時。蒸乾反應混合物。使殘留物溶於 30 毫升四氫呋喃中，並與 0.95 克 (3 毫莫耳) 氟化四丁基銨水合物合併。將反應混合物於環境溫度下攪拌 16 小時。接著，添加另外 0.5 克 (1.5 毫莫耳) 氟化四丁基銨水合物，並將混合物於環境溫度下再攪拌 16 小時。將最後步

驟再重複兩次。然後，蒸乾溶劑，並將殘留物萃取於二氯甲烷與水之間。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，濾出乾燥劑，並蒸乾濾液。於矽膠上藉管柱層析進行純化(二氯甲烷/甲醇 = 90/10)。

產量：100 毫克(理論值之 23%)

熔點：243-247°C

$C_{27}H_{25}ClN_2O_2$ (M = 444.95)

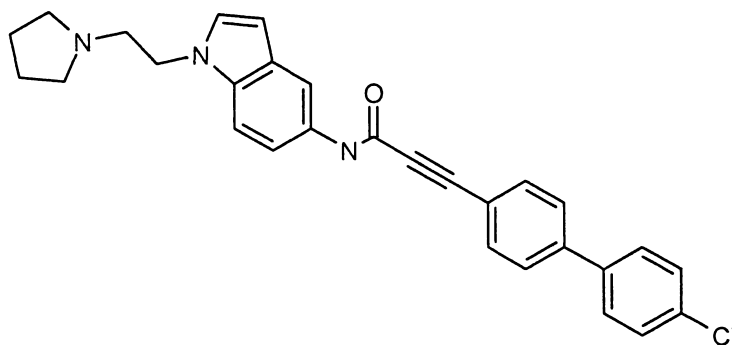
計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：445/447 (Cl)

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：445/447 (Cl)

R_f 值：0.40 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 90：10：1)

實例 3.19：

3-(4'-氯-聯苯-4-基)丙炔酸-[1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-鹽胺



3.19.a. 5-硝基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吡啶

將 16.22 克 (0.1 莫耳) 5-硝基吡啶、35 克 (0.205 莫耳) 1-(2-氯-乙基)-四氫吡咯-鹽酸鹽及 51 克 (0.369 莫耳) 碳酸鉀在 500 毫升 DMF 中之反應混合物，於環境溫度下攪拌 48 小時，然後過濾。蒸乾濾液，使殘留物溶於二氯甲烷中，並以硫酸鈉脫水乾燥。濾出乾燥劑，並蒸乾濾液。

產量：25 克 (理論值之 96.3%)

$C_{14}H_{17}N_3O_2$ ($M = 259.31$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：260

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：260

R_f 值：0.65 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 90：10：1)

3.19.b. 5-胺基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲哚

類似實例 3.1.b，在作為溶劑之 THF 中，製自 5-硝基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲哚。

產量：0.83 克 (理論值之 93.9%)

$C_{14}H_{19}N_3$ ($M = 229.32$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：230

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：230

R_f 值：0.37 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 90：10：1)

3.19.c. 3-(4'-氯-聯苯-4-基)丙炔酸-[1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲哚-5-基]-醯胺

類似實例 3.7.c，在作為溶劑之 THF 中，製自 5-胺基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲哚與 (4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸。

產量：230 毫克 (理論值之 49%)

$C_{29}H_{26}ClN_3O$ ($M = 467.99$)

熔點：224-227°C

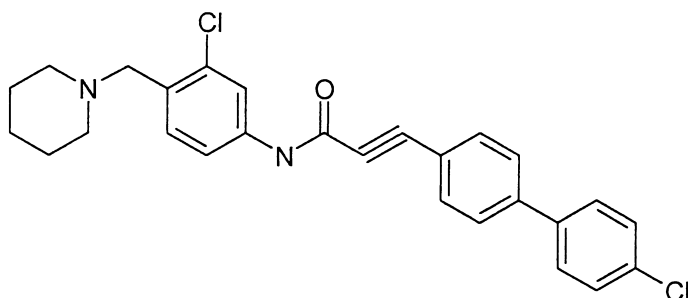
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：468/470 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：468/470 (Cl)

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 90：10)

實例 3.20：

3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-(3-氯基-4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-醯胺



3.20.a. : (2-氯基-4-硝基-苯基)-甲醇

將 35.9 克 (0.22 莫耳) 1,1'-羰基二咪唑慢慢添加至 41.1 克 (0.2 莫耳) 2-氯基-4-硝基苯甲酸在 400 毫升四氫呋喃中之溶液內。將反應混合物於 35°C 下攪拌 1.5 小時。然後，使用冰使綠色反應混合物冷卻下來，並於最高 20°C 下，逐滴與 26.5 克 (0.7 莫耳) 硼氫化鈉在 400 毫升水中之溶液合併。攪拌 1.5 小時後，將反應混合物以 200 毫升水稀釋，接著以 250 毫升半濃鹽酸中和。將其攪拌一小時，然後以醋酸乙酯萃取兩次，並以硫酸鈉使有機相脫水乾燥。濾出乾燥劑，並蒸乾溶劑。使用石油醚使殘留物結晶，抽氣過濾，並於 50°C 下，在乾燥室中乾燥。

產量：37.66 克 (理論值之 100%)

熔點：62-64°C

$C_7H_6ClNO_3$ (M = 187.58)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：187/189 (Cl)

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：187/189 (Cl)

R_f 值：0.70 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 90：10)

3.20.b. 2-氯基-1-氯基甲基-4-硝基-苯

將 11.6 毫升 (160 毫莫耳) 二氯化亞硫醯與 1 毫升二甲基甲醯胺添加至 15 克 (80 毫莫耳) 2-氯基-4-硝基-苄基)-甲醇在 300 毫升二氯甲烷中之溶液內，並使整批回流 2 小時。然後，蒸乾溶劑，並使殘留物溶於醋酸乙酯中，及以水洗滌。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，濾出乾燥劑，並蒸乾濾液。油性產物。

產量：16.8 克 (理論值之 102%)

$C_7H_5Cl_2NO_2$ ($M = 206.03$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：205/7/9 (Cl_2)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：205/7/9 (Cl_2)

R_f 值：0.90 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 90：10)

3.20.c. 1-(2-氯基-4-硝基-苄基)-六氫吡啶

於環境溫度下，將 2 克 (9.71 毫莫耳) 2-氯基-1-氯基甲基-4-硝基-苄慢慢添加至 4 毫升 (40.04 毫莫耳) 六氫吡啶中。15 分鐘後，將反應混合物與醋酸乙酯合併，並以水洗滌兩次。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，濾出乾燥劑，並蒸乾濾液。油性產物。

產量：2.39 克 (理論值之 97%)

$C_{12}H_{15}ClN_2O_2$ ($M = 254.71$)

R_f 值：0.30 (矽膠，石油醚/醋酸乙酯 = 6：1)

3.20.d 3-氯基-4-六氫吡啶-1-基甲基-苯胺

將 0.4 克阮尼鎳添加至 2.37 克 (9.31 毫莫耳) 1-(2-氯基-4-硝基-苄基)-六氫吡啶在 100 毫升四氫呋喃中之溶液內，並於環境溫度及 3 巴氫下氫化。於氫吸收已停止之後，濾出觸媒，並

蒸乾濾液。

產量：1.88 克 (理論值之 90%)

$C_{12}H_{17}ClN_2$ ($M = 224.73$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：255/7 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：255/7 (Cl)

R_f 值：0.20 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 90：10)

3.20.e 3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸(3-氯基-4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-醯胺

類似實例 3.7.c，製自 (4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸與 3-氯基-4-六氫吡啶-1-基甲基-苯胺。

產量：0.1 克 (理論值之 22%)

熔點：277-281°C

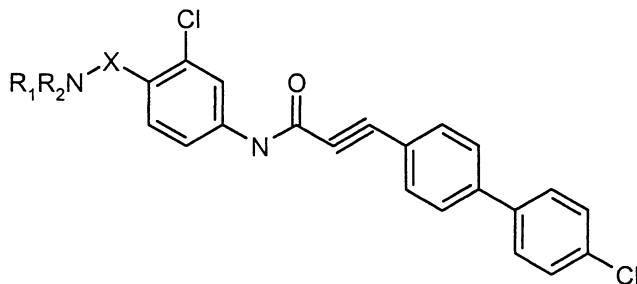
$C_{27}H_{24}Cl_2N_2O$ ($M = 463.4$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：463/5/7 (Cl₂)

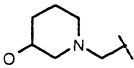
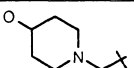
實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：463/5/7 (Cl₂)

R_f 值：0.50 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 90：10)

下列化合物係類似實例 3.20 製成：



| 實例 | R_1R_2N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] | R_f 值 |
|------|-------------|-------|------------------------|--|-------------|------------|
| 3.21 | | 3.7.b | $C_{29}H_{28}Cl_2N_2O$ | 491/3/5 (Cl ₂) [$M+H$] ⁺ | 282- 286 | 0.5 (A) |

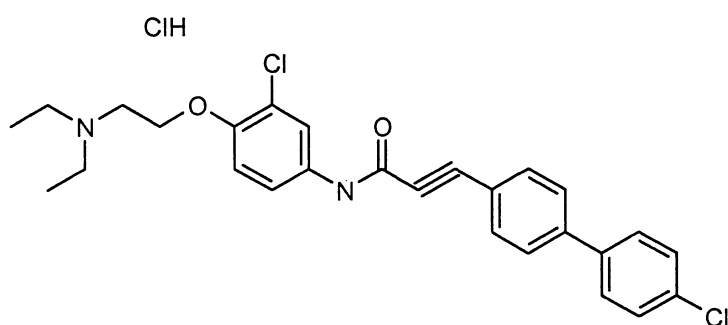
| | | | | | | |
|------|---|-------|--------------------------|---------------------------------------|-------------|-------------|
| 3.22 |  | 3.7.b | $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_2$ | 479/81/83 (Cl2) [M+H] ⁺ | 197- 203 | 0.5 (B) |
| 3.23 |  | 3.7.b | $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_2$ | 479/81/83 (Cl2) [M+H] ⁺ | 204- 209 | 0.45 (B) |

R_f 值：A = (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 90 : 10)

B = (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 / 氬 90 : 10 : 0.1)

實例 3.24：

3-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二甲胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺鹽酸鹽



類似實例 3.7.c，製自 (4'-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸與 3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺。

產量：0.28 克 (理論值之 58%)

熔點：226-233°C

$C_{27}H_{26}Cl_2N_2O_2$ (M = 481.41) * HCl

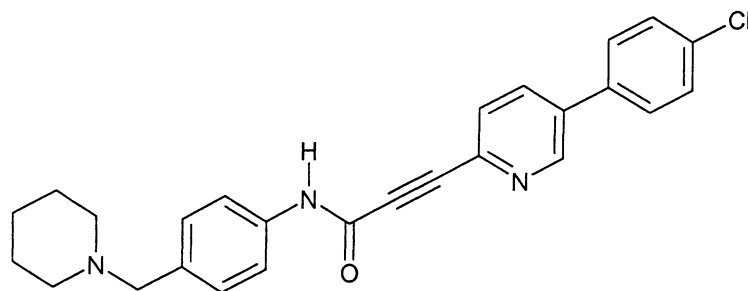
計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：481/3/5 (Cl2)

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：481/3/5 (Cl2)

R_f 值：0.45 (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 = 90 : 10)

實例 3.25：

3-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丙炔酸-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-醯胺



3.25.a. 5-溴基-2-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶

於氬大氣下，將 1.15 克 (1.63 毫莫耳) 肆三苯膦鉀、0.311 克 (1.63 毫莫耳) 碘化銅(I) 及 50 毫升三乙胺添加至 20 克 (81.89 毫莫耳) 2,5-二溴基吡啶在 250 毫升無水 THF 中之溶液內。於 17 °C 下，將 13 毫升 (90.14 毫莫耳) 三甲基矽烷基乙炔在 20 毫升 THF 中之溶液，立即逐滴添加至此反應混合物中。十分鐘後，移除冷卻。20 分鐘後，溫度為 30°C。然後，使混合物冷卻至 20°C，並短暫地攪拌。蒸乾反應混合物，使殘留物溶於醋酸乙酯中，並以碳酸氫鈉溶液萃取兩次。使合併之有機相以硫酸鎂脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：石油醚)。

產量：20.4 克 (理論值之 98%)

$C_{10}H_{12}BrNSi$ ($M = 254.20$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：254/256

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：254/256

R_f 值：0.72 (矽膠，石油醚)

3.25.b. 5-(4-氯苯基)-2-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶

在氬大氣中，將 6.93 克 (6 毫莫耳) 肆三苯膦鉀與 17 毫升 2M 碳酸鈉溶液，添加至 20.4 克 (80.25 毫莫耳) 5-溴基-2-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶與 26.33 克 (160 毫莫耳) 4-氯苯基硼酸在 350

毫升二氧陸園中之溶液內，並將反應混合物於90°C下攪拌五小時，同時，每30分鐘添加7毫升2M碳酸鈉溶液。然後，於環境溫度下，添加1000毫升醋酸乙酯，並將混合物以400毫升碳酸氫鈉溶液萃取兩次。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析進行純化(溶離劑：石油醚至石油醚/醋酸乙酯=9：1)。

產量：7.9克(理論值之34.4%)

$C_{16}H_{16}ClNSi$ ($M = 285.85$)

計算值：分子離子峰(M-H)⁻：286/288

實測值：分子離子峰(M-H)⁻：286/288

R_f值：0.6(矽膠，石油醚/醋酸乙酯=8：2)

3.25.c. 5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶

將7.4克(25.88毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶與7.18克(52毫莫耳)碳酸鉀在80毫升甲醇中之反應混合物，於環境溫度下攪拌30分鐘。添加500毫升二氯甲烷，並以水及碳酸氫鈉溶液萃取反應混合物。使合併之有機相以硫酸鎂脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析進行純化(溶離劑：石油醚至石油醚/醋酸乙酯=8：2)。

產量：2克(理論值之36.2%)

$C_{13}H_8ClN$ ($M = 213.66$)

計算值：分子離子峰(M+H)⁺：214/216

實測值：分子離子峰(M+H)⁺：214/216

3.25.d. [5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丙炔酸

於-10°C下，將1.6毫升(2.46毫莫耳)丁基鋰溶液(1.6M，在

己烷中)，逐滴添加至 0.5 克 (2.34 毫莫耳) 5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶在 30 毫升無水 THF 中之溶液內，並將混合物於 -8°C 下攪拌五分鐘。將反應混合物於 -70°C 下與乾冰以分批方式合併，在環境溫度下攪拌一小時，及蒸乾。使殘留物懸浮於 5 毫升水中，並與 1.6 毫升 1N 鹽酸合併，此時形成沉澱物。然後添加醋酸乙酯，並過濾此懸浮液。使固體於 70°C 下，在真空乾燥室中乾燥。

產量：0.25 克 (理論值之 41.5%)

熔點：210°C

$C_{14}H_8ClNO_2$ (M = 257.67)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：258/260

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：258/260

3.25.e. 3-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丙炔酸-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 [5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丙炔酸與 4-六氫吡啶-1-基甲基-苯胺。

產量：0.2 克 (理論值之 48%)

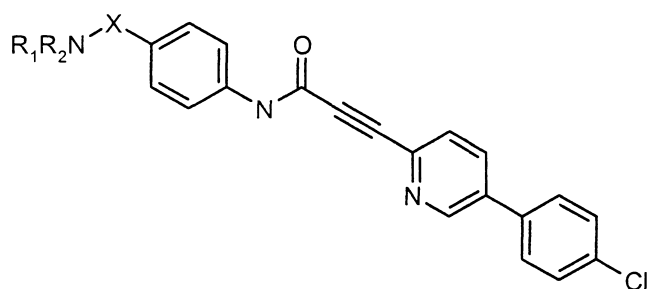
$C_{26}H_{24}ClN_3O$ (M = 429.95)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：430/432

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：430/432

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氯 = 90：10：0.1)

下列化合物係類似實例 3.25 製成：

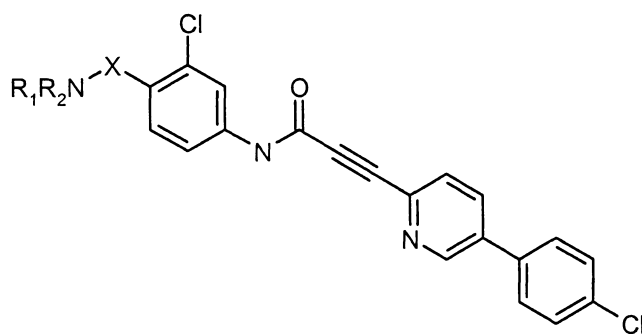


| 實例 | R ₁ R ₂ N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] | R _f 值 |
|------|-----------------------------------|--------|---|------------------------------------|-------------|------------------|
| 3.26 | | 3.24.d | C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 460/462 (Cl) [M+H] ⁺ | 155- 159 | 0.6 (A) |
| 3.27 | | 3.24.d | C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O | 444/446 (Cl) [M+H] ⁺ | 183- 185 | 0.7 (B) |
| 3.28 | | 3.24.d | C ₂₆ H ₂₄ ClN ₃ O | 430/432 (Cl) [M+H] ⁺ | 158- 161 | 0.6 (B) |
| 3.29 | | 3.24.d | C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O | 458/460 (Cl) [M+H] ⁺ | 195- 197 | 0.7 (B) |

R_f 值： A=(矽膠，二氯甲烷/甲醇 90：10)

B=(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 90：10：0.1)

下列化合物係類似實例 3.25 製成：

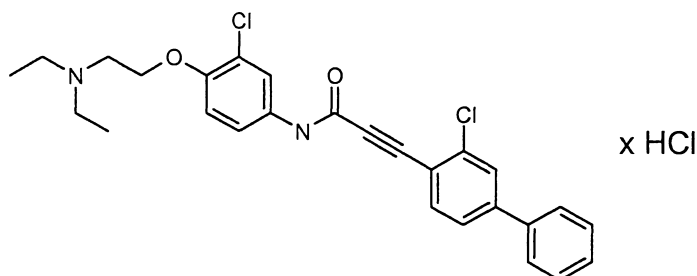


| 實例 | R ₁ R ₂ N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] | R _f 值 |
|------|-----------------------------------|--------|--|--|-------------|------------------|
| 3.30 | | 3.24.d | C ₂₆ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O | 464/66/68 (Cl ₂) [M+H] ⁺ | 150- 153 | 0.6 (A) |
| 3.31 | | 3.24.d | C ₂₈ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O | 492/94/96 (Cl ₂) [M+H] ⁺ | 180- 185 | 0.8 (A) |

R_f 值：A = (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 90：10：0.1)

實例 3.32：

3-(3-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)苯基]-醯胺鹽酸鹽



3.32.a. 三氯-甲烷磺酸 3-氯-聯苯-4-基酯

將已溶於 5 毫升二氯甲烷中之 6.7 毫升 (40.32 毫莫耳) 三氯甲烷磺酸酐，於 -10 至 -5°C 之間，逐滴添加至 7.5 克 (36.65 毫莫耳) 3-氯-聯苯基-4-醇與 6.1 毫升 (44 毫莫耳) 三乙胺在 100 毫升二氯甲烷中之溶液內。然後，將混合物攪拌 30 分鐘。接著，將反應溶液以水萃取，分離出有機相，並經過 alox 玻料過濾。藉蒸發濃縮濾液。

產量：12 克 (理論值之 97%)

$C_{13}H_8ClF_3O_3S$ ($M = 336.72$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：336/338 (Cl)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：336/338 (Cl)

R_f 值：0.7 (矽膠，石油醚/醋酸乙酯 = 5：1)

3.32.b. 第三-丁基-(3-氯-聯苯-4-基乙炔基)-二甲基-矽烷

於氬大氣下，將 0.84 克 (1.2 毫莫耳) 氯化雙-(三苯膦)-鈹 (II)、0.23 克 (1.2 毫莫耳) 碘化銅 (I) 及 6.28 毫升 (33.6 毫莫耳) (第三-丁基二甲基矽烷基)乙炔，添加至 8.1 克 (24 毫莫耳) 三氯-

甲烷磺酸 3-氯-聯苯-4-基酯在 50 毫升無水二甲基甲醯胺與 13.31 毫升 (96 毫莫耳) 三乙胺中之溶液內。將反應混合物於環境溫度下攪拌 24 小時。然後蒸乾反應混合物，使殘留物溶於醋酸乙酯中，並以水萃取。使有機相脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：石油醚/醋酸乙酯 4: 1)。
產量：8.4 克 (理論值之 107%)

$C_{20}H_{23}ClSi$ ($M = 326.94$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：327/329 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：327/329 (Cl)

R_f 值：0.7 (矽膠，石油醚/甲苯 9: 1)

3.32.c. 3-氯基-4-乙炔基-聯苯基

使 7.85 克 (24 毫莫耳) 第三-丁基-(3-氯-聯苯-4-基乙炔基)-二甲基-矽烷溶於 150 毫升無水四氫呋喃中，並在 5°C 下，以分批方式，與 11.4 克 (36 毫莫耳) 氟化四丁基銨 $\cdot 3H_2O$ 合併。於 30 分鐘後，反應混合物抵達環境溫度。然後，蒸乾溶劑，並將殘留物於醚與水之間萃取。使有機相脫水乾燥，與活性炭合併，並經過矽藻土過濾。蒸乾濾液。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：石油醚/醋酸乙酯 20: 1)

產量：4.7 克 (理論值之 92%)

$C_{14}H_9Cl$ ($M = 212.67$)

R_f 值：0.6 (矽膠，石油醚/甲苯 5: 1)

3.32.d. (3-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸

於 -10 至 -20°C 下，將 13.8 毫升 (22.1 毫莫耳) 丁基鋰溶液 (1.6M，在己烷中) 逐滴添加至 4.7 克 (22.1 毫莫耳) 3-氯基-4-乙

炔基-聯苯基在100毫升無水四氫呋喃中之溶液內，並於五分鐘後冷卻至 -60°C 。於此溫度下，將乾冰以分批方式添加至反應混合物中，並使其慢慢升溫至環境溫度。然後，蒸乾溶劑，並將殘留物於醋酸乙酯與1M鹽酸之間萃取。使有機相脫水乾燥，濾出乾燥劑，並藉蒸發使溶劑濃縮。將殘留物與石油醚一起攪拌，抽氣過濾，並於 80°C 下，在循環空氣乾燥器中乾燥。

產量：4.8克(理論值之85%)

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClO}_2$ ($M = 256.68$)

計算值：分子離子峰($M+H$)⁺：257/259 (Cl)

實測值：分子離子峰($M+H$)⁺：257/259 (Cl)

R_f 值：0.2(矽膠，二氯甲烷/甲醇/冰醋酸90：10：0.1)

3.32.e. 3-(3-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙氨基-乙氧基)苯基]-醯胺鹽酸鹽

類似實例3.8.a，製自(3-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸與3-氯基-4-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯胺。

產量：0.35克(理論值之68%)

熔點： $195-200^{\circ}\text{C}$

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ ($M = 517.87$)

計算值：分子離子峰($M+H$)⁺：481/3/5 (Cl₂)

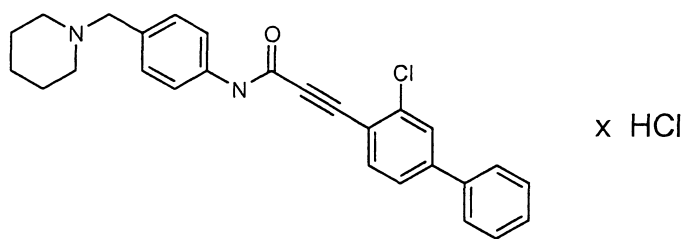
實測值：分子離子峰($M+H$)⁺：481/3/5 (Cl₂)

R_f 值：0.6(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨=90：10：0.1)

實例3.33：

3-(3-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-醯胺

鹽酸鹽



類似實例 3.8.，製自 (3-氯-聯苯-4-基)-丙炔酸與 4-六氫吡啶-1-基甲基-苯胺。

產量：0.35 克 (理論值之 75%)

熔點：260-265°C

$C_{27}H_{25}ClN_2O \cdot HCl$ ($M=465.41$)

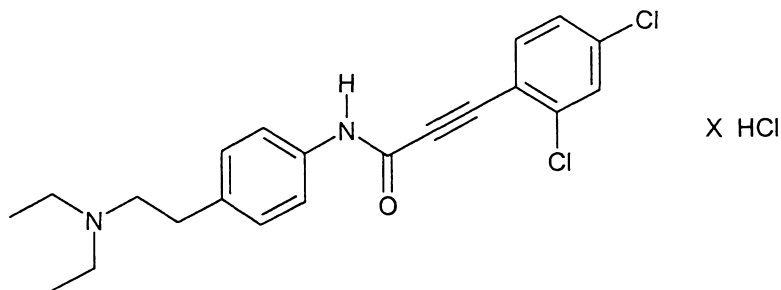
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：429/31 (Cl)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：429/31 (Cl)

R_f 值：0.6 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 90：10：0.1)

實例 3.34：

3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[4-(2-二乙胺基-乙基)-苯基]-醯胺-鹽酸鹽



3.34.a. 3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[4-(2-二乙胺基-乙基)-苯基]-醯胺-鹽酸鹽

類似實例 2.3.f，製自 4-(2-二乙胺基-乙基)-苯胺與 (2,4-二氯-苯基)-丙炔酸。

產量：0.3 克 (理論值之 47%)

熔點：204-208°C

$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O$ ($M = 425.78$)

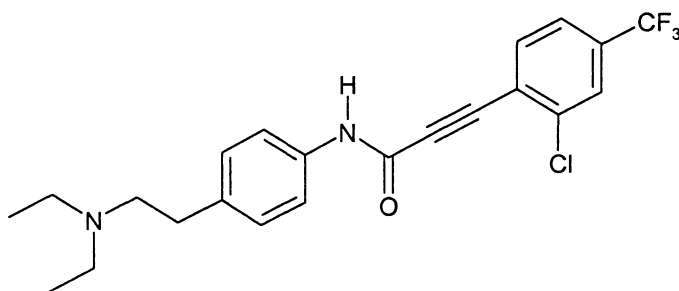
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：389/391/393

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：389/391/393

R_f 值：0.6 (矽膠，二氯甲烷/乙醇/氨 = 5 : 1 : 0.01)

實例 3.35：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[4-(2-二乙胺基-乙基)-苯基]-醯胺



類似實例 2.3.f，製自 90 毫克 (0.44 毫莫耳) 4-(2-二乙胺基-乙基)-苯胺與 99 毫克 (0.40 毫莫耳) 2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸。

產量：71 毫克 (理論值之 42%)

熔點：145-150°C

$C_{22}H_{22}ClF_3N_2O$ ($M = 422.88$)

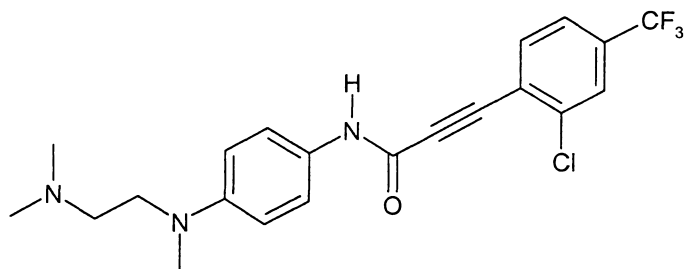
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：423/425

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：423/425

R_f 值：0.30 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 9 : 1)

實例 3.36：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{4-[N-(2-二甲胺基-乙基)-甲胺基]-苯基}-醯胺-甲酸鹽



類似實例 2.3.f，製自 .90 毫克 (0.44 毫莫耳) 4-[N-(2-二甲胺基-乙基)-甲胺基]-苯胺 (關於製備，參閱國際專利申請案 WO 01/27081) 與 99 毫克 (0.40 毫莫耳) 2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸。

產量：64 毫克 (理論值之 38%)

$C_{21}H_{21}ClF_3N_3O \times CH_2O_2$ ($M = 469.89$)

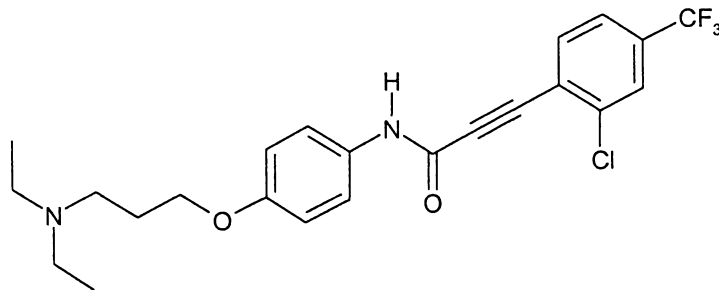
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：424/426

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：424/426

R_f 值：0.35 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=9：1)

實例 3.37：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[4-(2-二乙胺基-丙氧基)-苯基]-醯胺



類似實例 2.3.f，製自 .67 毫克 (0.3 毫莫耳) 4-(2-二乙胺基-丙氧基)-苯胺與 75 毫克 (0.3 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸。

產量：71 毫克 (理論值之 52%)

熔點：172-176°C

$C_{23}H_{24}ClF_3N_2O_2$ ($M = 452.90$)

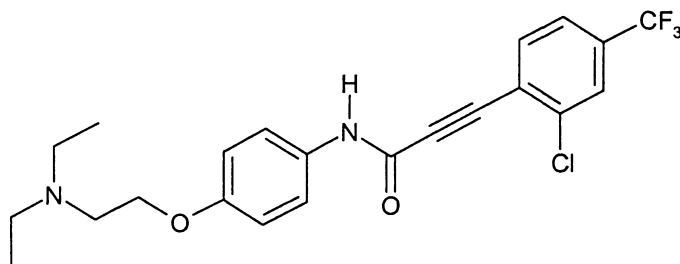
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：453/455

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：453/455

R_f 值：0.30 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=9：1)

實例 3.38：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-
苯基]-醯胺



類似實例 2.3.f，製自 69 毫克 (0.33 毫莫耳) 4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺與 75 毫克 (0.30 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸。

產量：70 毫克 (理論值之 53%)

熔點：194-197°C

$C_{22}H_{22}ClF_3N_2O_2$ ($M = 438.88$)

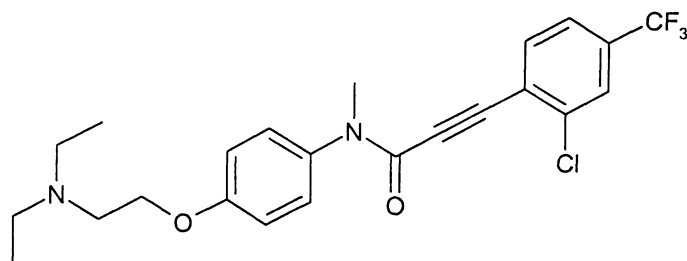
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：439/441

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：439/441

R_f 值：0.35 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=9：1)

實例 3.39：

3-(2-氯基-4-甲基-苯基)-丙炔酸-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-
甲基-醯胺



類似實例 2.3.f，製自 [4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-甲基-胺
與 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸。

產量：60 毫克 (理論值之 22%)

熔點：135-138°C

$C_{23}H_{24}ClF_3N_2O_2$ ($M = 452.90$)

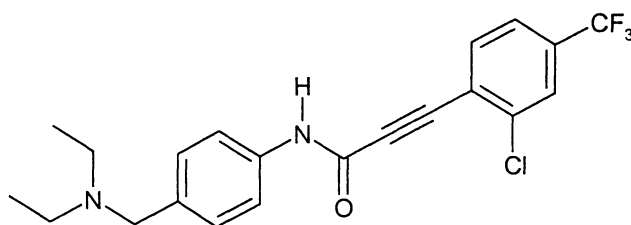
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：453/455

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：453/455

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=9：1)

實例 3.40：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-(4-二乙胺基甲基-苯基)-
醯胺



類似實例 2.3.f，製自 4-二乙胺基甲基-苯胺與 (2-氯基-4-三氟
甲基-苯基)-丙炔酸。

產量：72 毫克 (理論值之 59%)

$C_{21}H_{20}ClF_3N_2O$ ($M = 408.85$)

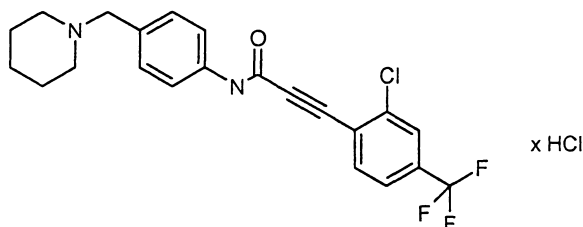
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：409/411

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：409/411

R_f 值：0.35 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=9:1)

實例 3.41：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)丙炔酸(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-醯胺鹽酸鹽



類似實例 2.3.f，製自 4-六氫吡啶-1-基甲基-苯胺與(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸。

產量：170 毫克(理論值之 40%)

$C_{22}H_{20}ClF_3N_2O$ ($M = 420.86$)

熔點：193-195°C

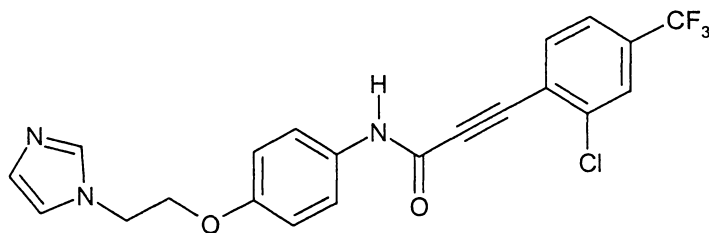
計算值：分子離子峰 $(M-H)^+$ ：419/421 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M-H)^+$ ：419/421 (Cl)

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=9:1)

實例 3.42：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-苯基]-醯胺



類似實例 2.3.f，製自 4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-苯胺與(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸。

產量：78 毫克 (理論值之 60%)

熔點：182-186°C

$C_{21}H_{15}ClF_3N_3O_2$ ($M = 433.82$)

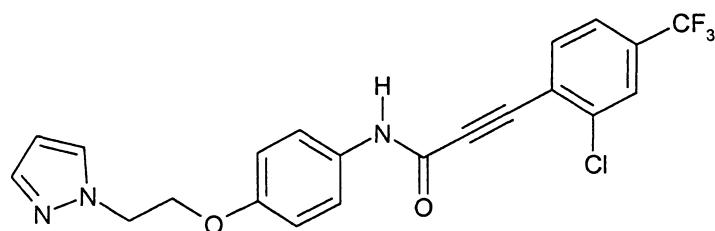
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：434/436

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：434/436

R_f 值：0.33 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 9:1)

實例 3.43：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[4-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-
苯基]-醯胺



類似實例 2.3.f，製自 4-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-苯胺與 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸。

產量：56 毫克 (理論值之 43%)

熔點：120-125°C

$C_{21}H_{15}ClF_3N_3O_2$ ($M = 433.82$)

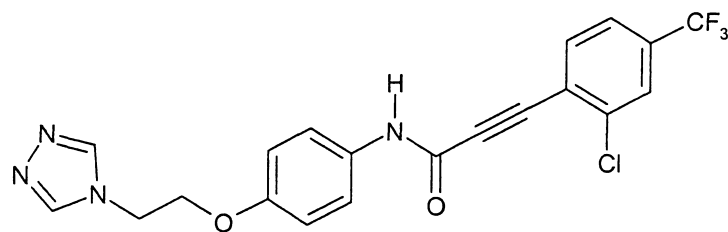
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：434/436

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：434/436

R_f 值：0.6 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 9:1)

實例 3.44：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[4-(2-[1,2,4]三唑-4-基-乙氧基)-
苯基]-醯胺



類似實例 2.3.f，製自 4-(2-[1,2,4]三唑-4-基-乙氧基)-苯胺與 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸。

產量：51 毫克 (理論值之 39.4%)

熔點：223-227°C

$C_{20}H_{14}ClF_3N_4O_2$ ($M = 434.80$)

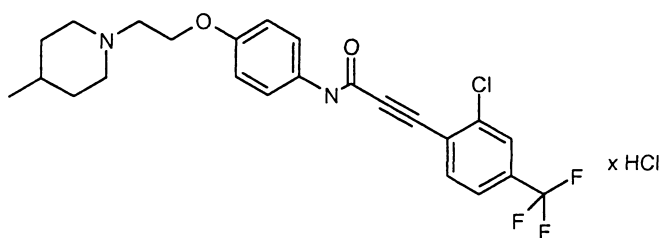
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：435/437

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：435/437

R_f 值：0.31 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=9：1)

實例 3.45：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸 {4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-醯胺鹽酸鹽



3.45.a. 4-甲基-1-[2-(4-硝基-苯氧基)-乙基]-六氫吡啶

於 0°C 及氬大氣下，將 200 毫克 (4.2 毫莫耳) 氫化鈉 (55%) 添加至 0.54 克 (3.83 毫莫耳) 1-氯基-4-硝基苯與 0.6 克 (4.2 毫莫耳) 2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙醇在 10 毫升二甲基甲醯胺中之溶液內。將反應混合物於 0°C 下攪拌兩小時，然後於環境溫度下再攪拌 1.5 小時。蒸乾反應混合物，並於水與醋酸乙

酯之間萃取殘留物。使有機相脫水乾燥，濾出乾燥劑，並蒸乾濾液。於矽膠上藉管柱層析進行純化(溶離劑：二氯甲烷/甲醇9：1)。

產量：700毫克(理論值之69%)

$C_{14}H_{20}N_2O_3$ (M = 264.32)

計算值：分子離子峰(M+H)⁺：265

實測值：分子離子峰(M+H)⁺：265

R_f值：0.7(矽膠，二氯甲烷/甲醇=9：1)

3.45.b. 4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯胺

於環境溫度及3巴氬下，使680毫克(2.57毫莫耳)4-甲基-1-[2-(4-硝基-苯氧基)-乙基]-六氫吡啶與80毫克鈹(10%/炭)在10毫升甲醇中之反應混合物，氬化4.5小時。抽氣過濾觸媒，並蒸乾濾液。

產量：540毫克(理論值之90%)

$C_{14}H_{22}N_2O$ (M = 234.34)

計算值：分子離子峰(M+H)⁺：235

實測值：分子離子峰(M+H)⁺：235

R_f值：0.33(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬=90：10：0.1)

3.45.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-醯胺鹽酸鹽

類似實例3.7.c.，製自4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯胺與(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸。

產量：230毫克(理論值之49%)

$C_{24}H_{24}ClF_3N_2O_2$ (M = 464.91)*HCl

熔點：240-245°C

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：465/467 (Cl)

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：465/467 (Cl)

R_f值：0.6 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=9：1)

下列化合物係類似上文所提及之實例製成：

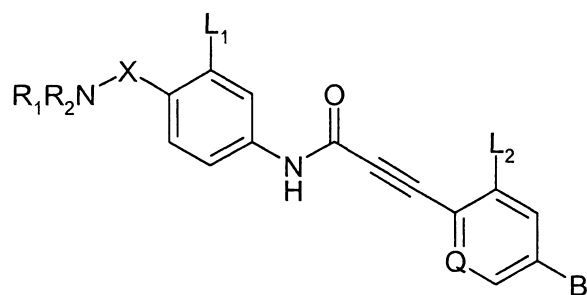
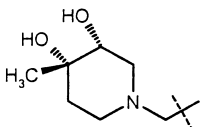
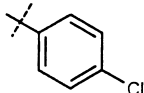
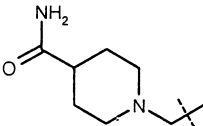
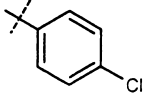
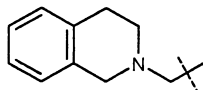
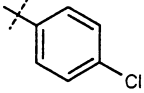
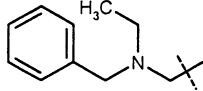
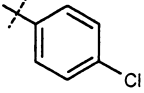
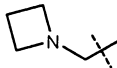
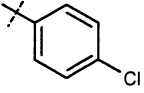
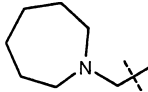
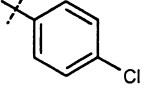
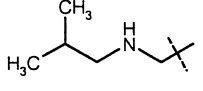
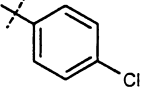
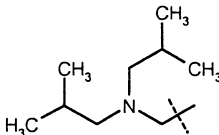
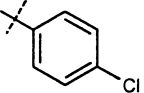
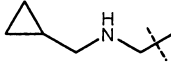
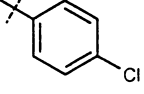
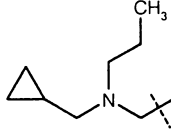
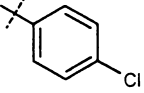
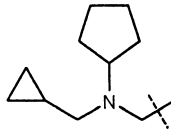
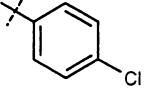
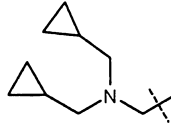
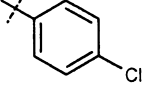
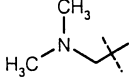
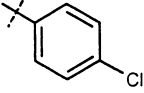
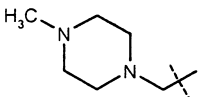
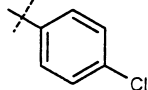
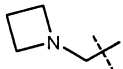
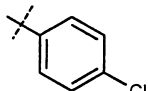
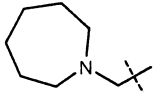
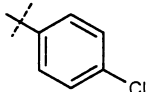
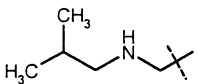
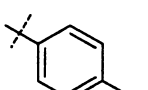
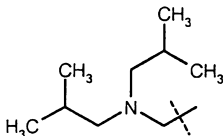
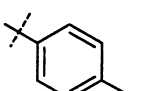
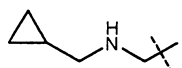
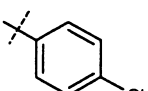
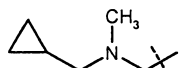
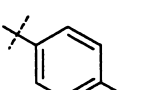
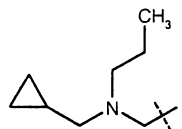
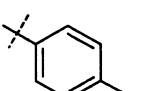
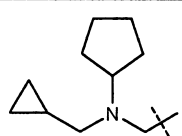
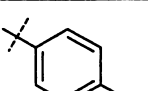
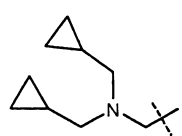
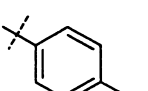
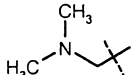
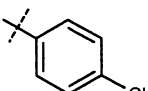
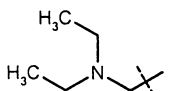
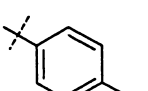
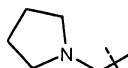
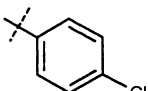
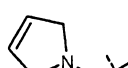
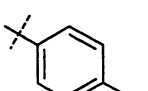


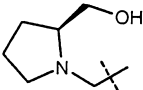
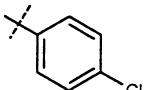
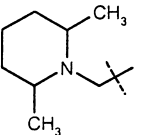
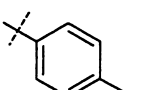
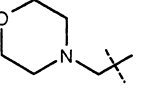
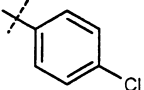
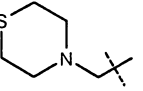
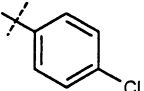
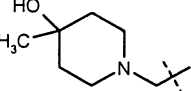
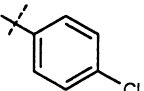
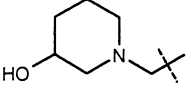
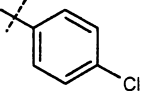
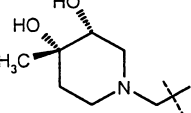
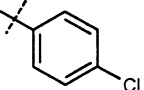
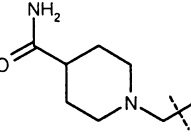
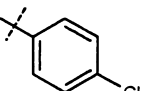
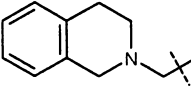
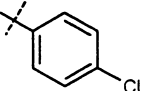
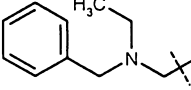
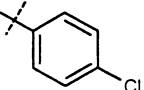
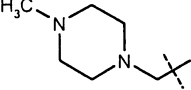
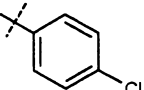
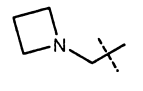
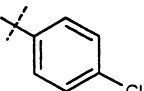
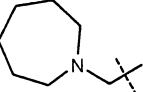
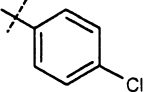
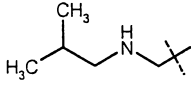
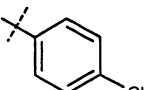
表 1

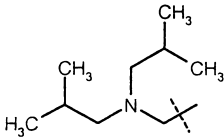
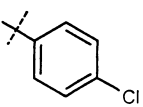
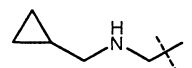
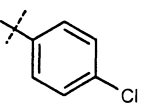
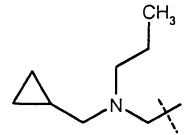
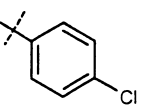
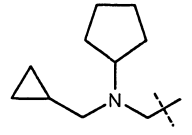
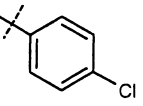
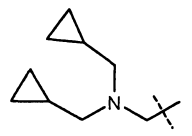
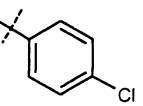
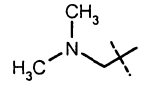
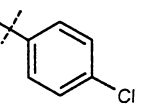
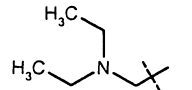
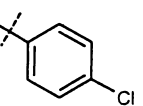
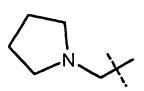
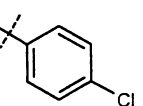
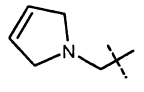
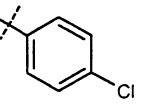
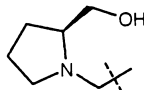
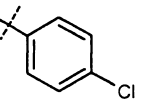
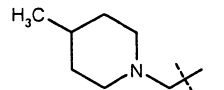
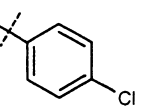
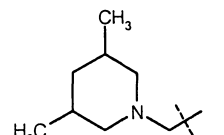
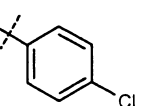
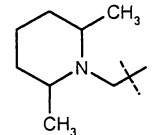
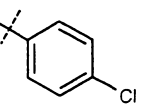
| 實例 | R ₁ R ₂ N-X | L1 | L2 | B | Q |
|------|-----------------------------------|----|----|---|----|
| 3.52 | | -H | -H | | CH |
| 3.53 | | -H | -H | | CH |
| 3.54 | | -H | -H | | CH |
| 3.55 | | -H | -H | | CH |
| 3.56 | | -H | -H | | CH |
| 3.57 | | -H | -H | | CH |
| 3.58 | | -H | -H | | CH |
| 3.59 | | -H | -H | | CH |

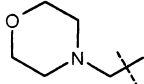
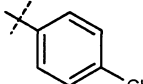
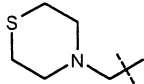
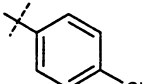
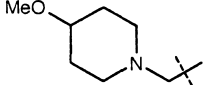
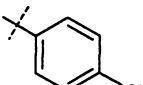
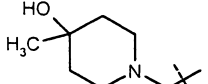
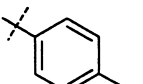
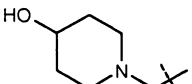
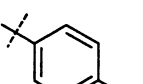
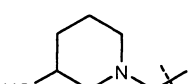
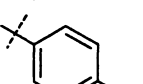
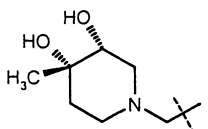
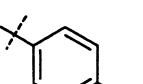
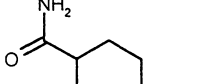
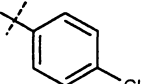
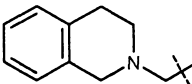
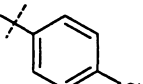
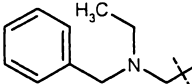
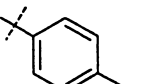
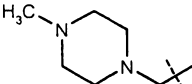
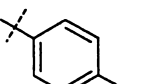
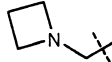
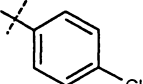
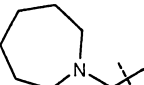
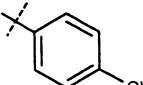
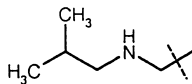
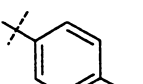
| | | | | | |
|------|---|-----|----|---|----|
| 3.60 |  | -H | -H |  | CH |
| 3.61 |  | -H | -H |  | CH |
| 3.62 |  | -H | -H |  | CH |
| 3.63 |  | -H | -H |  | CH |
| 3.64 |  | -H | -H |  | CH |
| 3.65 |  | -H | -H |  | CH |
| 3.66 |  | -H | -H |  | CH |
| 3.67 |  | -H | -H |  | CH |
| 3.68 |  | -H | -H |  | CH |
| 3.69 |  | -H | -H |  | CH |
| 3.70 |  | -H | -H |  | CH |
| 3.71 |  | -H | -H |  | CH |
| 3.72 |  | -Cl | -H |  | CH |

| | | | | | |
|------|--|-----|----|--|----|
| 3.73 | | -Cl | -H | | CH |
| 3.74 | | -Cl | -H | | CH |
| 3.75 | | -Cl | -H | | CH |
| 3.76 | | -Cl | -H | | CH |
| 3.78 | | -Cl | -H | | CH |
| 3.79 | | -Cl | -H | | CH |
| 3.80 | | -Cl | -H | | CH |
| 3.81 | | -Cl | -H | | CH |
| 3.82 | | -Cl | -H | | CH |
| 3.83 | | -Cl | -H | | CH |
| 3.84 | | -Cl | -H | | CH |
| 3.85 | | -Cl | -H | | CH |
| 3.86 | | -Cl | -H | | CH |
| 3.87 | | -Cl | -H | | CH |

| | | | | | |
|-------|---|-----|----|---|----|
| 3.88 |  | -Cl | -H |  | CH |
| 3.89 |  | -Cl | -H |  | CH |
| 3.90 |  | -Cl | -H |  | CH |
| 3.91 |  | -Cl | -H |  | CH |
| 3.92 |  | -Cl | -H |  | CH |
| 3.93 |  | -Cl | -H |  | CH |
| 3.94 |  | -Cl | -H |  | CH |
| 3.95 |  | -Cl | -H |  | CH |
| 3.96 |  | -Cl | -H |  | CH |
| 3.97 |  | -Cl | -H |  | CH |
| 3.98 |  | -H | -H |  | N |
| 3.99 |  | -H | -H |  | N |
| 3.100 |  | -H | -H |  | N |
| 3.101 |  | -H | -H |  | N |

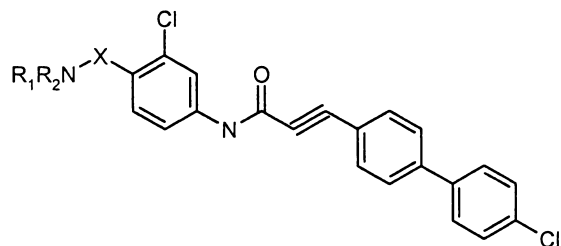
| | | | | | |
|-------|---|----|----|---|---|
| 3.102 |  | -H | -H |  | N |
| 3.103 |  | -H | -H |  | N |
| 3.104 |  | -H | -H |  | N |
| 3.105 |  | -H | -H |  | N |
| 3.106 |  | -H | -H |  | N |
| 3.108 |  | -H | -H |  | N |
| 3.109 |  | -H | -H |  | N |
| 3.110 |  | -H | -H |  | N |
| 3.111 |  | -H | -H |  | N |
| 3.112 |  | -H | -H |  | N |
| 3.113 |  | -H | -H |  | N |
| 3.114 |  | -H | -H |  | N |
| 3.115 |  | -H | -H |  | N |
| 3.116 |  | -H | -H |  | N |

| | | | | | |
|-------|---|-----|----|---|---|
| 3.117 |  | -H | -H |  | N |
| 3.118 |  | -H | -H |  | N |
| 3.119 |  | -H | -H |  | N |
| 3.120 |  | -H | -H |  | N |
| 3.121 |  | -H | -H |  | N |
| 3.122 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.123 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.124 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.125 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.126 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.127 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.128 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.129 |  | -Cl | -H |  | N |

| | | | | | |
|-------|---|-----|----|---|---|
| 3.130 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.131 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.132 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.133 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.134 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.135 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.136 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.137 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.138 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.139 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.140 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.141 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.142 |  | -Cl | -H |  | N |
| 3.143 |  | -Cl | -H |  | N |

| | | | | | |
|-------|--|-----|----|--|---|
| 3.144 | | -Cl | -H | | N |
| 3.145 | | -Cl | -H | | N |
| 3.146 | | -Cl | -H | | N |
| 3.147 | | -Cl | -H | | N |
| 3.148 | | -Cl | -H | | N |
| 3.149 | | -Cl | -H | | N |

下列化合物係類似實例 3.20 製成：



| 實例 | R_1R_2N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] | R_f 值 |
|-------|-------------|-------|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------|------------|
| 3.166 | | 3.7.b | $C_{28}H_{26}Cl_2N_2O$ | 477/79/81 (Cl2) [M+H] ⁺ | 160- 164 | 0.8 (B) |
| 3.167 | | 3.7.b | $C_{28}H_{23}Cl_2F_3N_2$ O_2 | 547/49/51 (Cl2) [M+H] ⁺ | 128- 132 | 0.5 (A) |

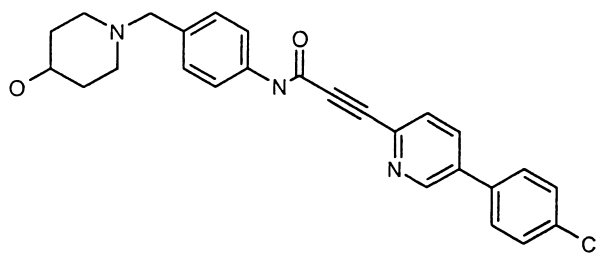
R_f 值：A = (矽膠，二氯甲烷/甲醇 90：10)

B = (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 90：10：0.1)

實例 3.168：

3-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丙炔酸-[4-(4-羥基-六氫吡啶-1-基甲

基)-苯基]-醯胺



類似實例 2.3.f，製自 [5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丙炔酸與 4-[4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-六氫吡啶-1-基甲基]-苯胺。矽烷基之分裂係經由將氟化四丁基銨添加至矽烷基醚在 THF 中之溶液內進行。

產量：0.25 克 (理論值之 43%)

熔點：186-190°C

$C_{26}H_{24}ClN_3O_2$ ($M = 445.94$)

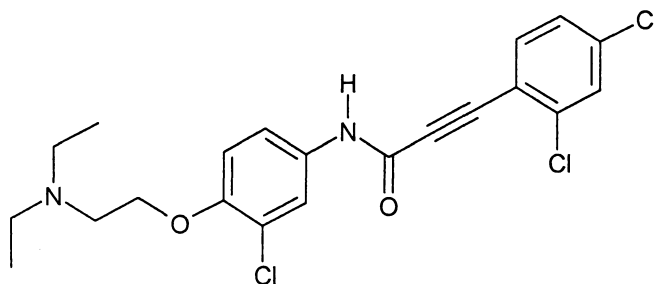
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：446/448

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：446/448

R_f 值：0.6 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 90：10：0.1)

實例 4.1：

3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺



4.1.a. [2-(2-氯基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺

將 112 克 (0.81 莫耳) 碳酸鉀添加至 35 克 (0.202 莫耳) 2-氯基-4-硝基-酚在 350 毫升 DMF 中之溶液內。然後，將反應混合物與

35 克 (0.203 莫耳) (2-氯-乙基)-二乙基-胺鹽酸鹽合併，並於 80 °C 下攪拌三小時，及在環境溫度下 14 小時。蒸乾反應混合物，並將殘留物傾倒在 1000 毫升水上，且以醋酸乙酯將此混合物萃取三次。使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，濾出乾燥劑，並蒸乾濾液。

產量：49.6 克 (理論值之 90%)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_3$ ($M = 272.73$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：273

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：273

R_f 值：0.36 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 90：10)

4.1.b. [2-(2-氯基-4-胺基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺

類似實例 3.1.b，在 4.5 小時反應時間內，製自甲醇中之 [2-(2-氯基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺。

產量：36.12 克 (理論值之 81.8%)

$C_{12}H_{19}ClN_2O$ ($M = 242.75$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：243/245

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：243/245

R_f 值：0.36 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 90：10)

4.1.c. (2,4-二氯-苯基)-丙炔酸氯化物

將 0.34 克 (1.58 毫莫耳) (2,4-二氯-苯基)-丙炔酸與 0.14 毫升 (1.9 毫莫耳) 二氯化亞硫醴在 15 毫升無水甲苯中之反應混合物，於 70°C 下攪拌三小時，然後蒸乾。使殘留物溶於無水甲苯中，並使溶液蒸發至乾涸。接著，再一次重複此程序，並使殘留物以其粗製狀態進一步反應。

4.1.d. 3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺

使 0.37 克 (1.58 毫莫耳) 氯化 (2,4-二氯-苯基)-丙炔醯溶於 15 毫升無水甲苯中，並與已溶於 10 毫升無水甲苯中之 0.77 克 (3.16 毫莫耳) [2-(2-氯基-4-胺基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺合併，同時以冰冷卻，及在環境溫度下攪拌四小時。然後，以醋酸乙酯與稀氨水溶液萃取反應混合物。將有機相以水萃取，並以硫酸鈉脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：二氯甲烷/甲醇=9:1)。使所得之產物自石油醚再結晶，並於 50°C 下，在真空乾燥室中乾燥。

產量：0.21 克 (理論值之 30.2%)

熔點：98-100°C

$C_{21}H_{21}Cl_3N_2O_2$ (M = 439.77)

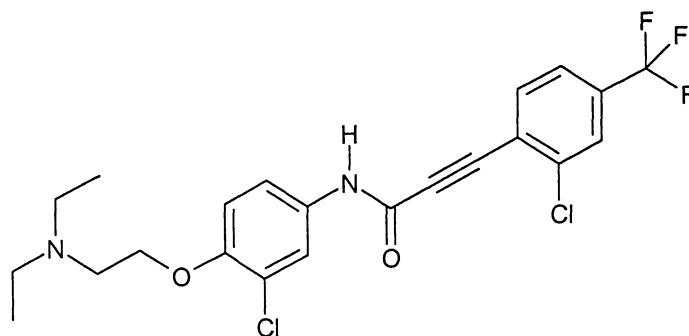
計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：439/441/443

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：439/441/443

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨=9:1:0.1)

實例 4.2：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺



4.2.a. (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸氯化物

類似實例 4.1.c，製自 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸。化合物係以其粗製狀態進一步反應。

4.2.b. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺

類似實例 4.1.d，製自氯化 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔醯與 [2-(2-氯基-4-胺基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺。

產量：0.26 克 (理論值之 27.5%)

$C_{22}H_{21}Cl_2F_3N_2O_2$ ($M = 473.32$)

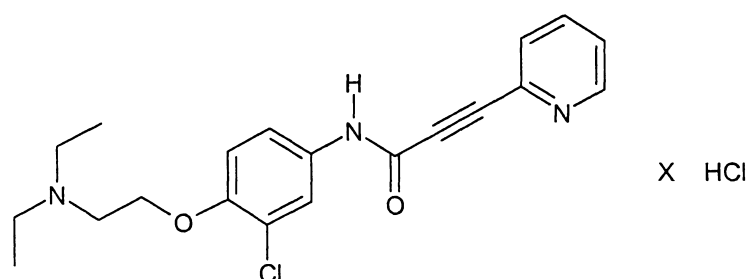
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：473/475

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：473/475

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 9：1：0.1)

實例 4.3：

3-吡啶-2-基-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺-鹽酸鹽



4.3.a. 吡啶-2-基-丙炔酸

於 -10°C 下，將 6.3 毫升正-丁基鋰溶液 (1.6M，在己烷中) 逐滴添加至 1 克 (9.7 毫莫耳) 2-乙炔基吡啶在 30 毫升無水 THF 中之溶液內，並攪拌 30 分鐘。於 -78°C 下，以分批方式添加乾冰，並使反應混合物加熱至環境溫度。約一小時後，蒸乾

反應混合物，並使殘留物溶於10毫升1N鹽酸中，同時以冰冷卻。濾出沉澱物，以異丙醇及乙醚沖洗，並於70℃下，在真空乾燥室中乾燥。

產量：0.6克(理論值之42%)

熔點：130℃

$C_8H_5NO_2$ (M = 147.13)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：148

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：148

4.3.b. 3-吡啶-2-基-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯基]-醯胺-鹽酸鹽

類似實例 2.3.f，製自吡啶-2-基-丙炔酸與[2-(2-氯基-4-胺基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺。

產量：0.37克(理論值之53.3%)

$C_{20}H_{22}ClN_3O_2 \cdot XHCl$ (M = 408.33)

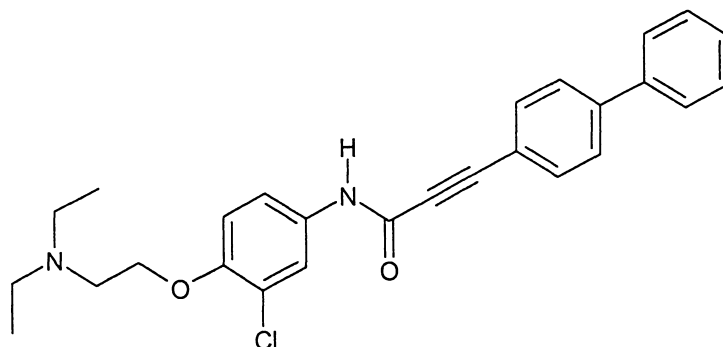
計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：372/374

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：372/374

R_f值：0.5(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬=9：1：0.1)

實例 4.4：

3-聯苯-4-基-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯基]-醯胺



4.4.a. 3-聯苯-4-基-2,3-二溴-丙烷羧酸

類似實例 3.4.a，製自 3-聯苯-4-基-丙烯酸。

產量：5 克 (理論值之 91.2%)

熔點：200-203°C

$C_{15}H_{12}Br_2O_2$ ($M = 384.07$)

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/醋酸 = 90 : 10 : 1)

4.4.b. 聯苯-4-基-丙炔酸

類似實例 3.4.b，製自 3-聯苯-4-基-2,3-二溴-丙烷羧酸。

產量：2.8 克 (理論值之 96.8%)

$C_{15}H_{10}O_2$ ($M = 222.24$)

熔點：170°C

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：223

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：223

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/醋酸 = 90 : 10 : 1)

4.4.c. 氯化聯苯-4-基-丙炔醯

類似實例 4.1.c，製自聯苯-4-基-丙炔酸。化合物係以其粗製狀態進一步反應。

4.4.d. 3-聯苯-4-基-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺

類似實例 4.1.d，製自氯化聯苯-4-基-丙炔醯與 [2-(2-氯基-4-胺基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺。

產量：0.28 克 (理論值之 31.3%)

熔點：105-108°C

$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$ ($M = 446.98$)

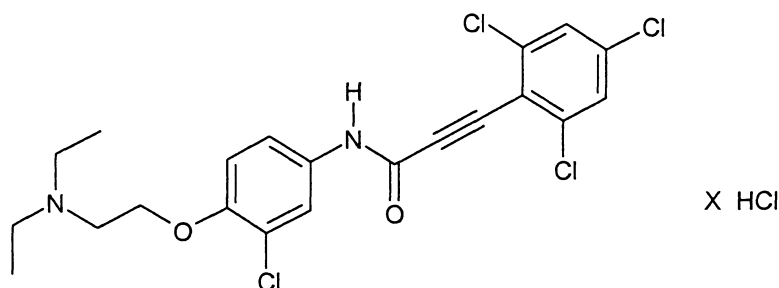
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：447/449

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：447/449

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨=9：1：0.1)

實例 4.5：

3-(2,4,6-三氯苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺-鹽酸鹽



4.5.a. 三苯基-(2,4,6-三氯苯基乙炔基)-矽烷

在氬大氣中，使9克(34.6毫莫耳)1-溴基-2,4,6-三氯苯、9.8克(34.45毫莫耳)三苯基矽烷基乙炔及15毫升三乙胺溶於100毫升無水二氧陸園中，並於90°C下，與0.2克(1.04毫莫耳)碘化銅(I)及1.2克(1.04毫莫耳)肆三苯磷鉍合併，及攪拌20小時。經過矽藻土過濾反應混合物，並蒸乾濾液。使殘留物溶於醋酸乙酯中，並以水萃取。以硫酸鈉使有機相脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析進行純化(溶離劑：石油醚/甲苯=5：1)。產物自石油醚再結晶，並於70°C下，在真空乾燥室中乾燥。

產量：6.9克(理論值之43%)

熔點：115-120°C

$C_{26}H_{17}Cl_3Si$ ($M=463.87$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：463/465/467/469

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：463/465/467/469

R_f值：0.6 (矽膠，石油醚/甲苯=4：1)

4.5.b. 1,3,5-三氯基-2-乙炔基-苯

將5克(10.8毫莫耳)三苯基-(2,4,6-三氯苯基乙炔基)-矽烷與4.2克(16.2毫莫耳)氟化四丁基銨在50毫升無水THF中之反應混合物，於環境溫度下攪拌半小時，然後蒸乾。使殘留物溶於乙醚與水中，並萃取。以硫酸鈉使有機相脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析進行純化(溶離劑：石油醚/甲苯=9：1)。

產量：0.46克(理論值之20.7%)

R_f值：0.6 (矽膠，石油醚/甲苯=9：1)

4.5.c. (2,4,6-三氯苯基)-丙炔酸

類似實例4.3.a，製自三苯基-(2,4,6-三氯苯基乙炔基)-矽烷與乾冰。

產量：3.3克(理論值之77.7%)

熔點：170-175°C

C₉H₃Cl₃O₂ (M=249.48)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：249/251/253

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：249/251/253

R_f值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/醋酸=50：10：1)

4.5.d. 3-(2,4,6-三氯苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺-鹽酸鹽

類似實例2.3.f，製自(2,4,6-三氯苯基)-丙炔酸與[2-(2-氯基-4-胺基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺。

產量：0.72 克 (理論值之 82.9%)

熔點：188-191°C

$C_{21}H_{20}Cl_4N_2O_2 \cdot X HCl$ ($M = 510.67$)

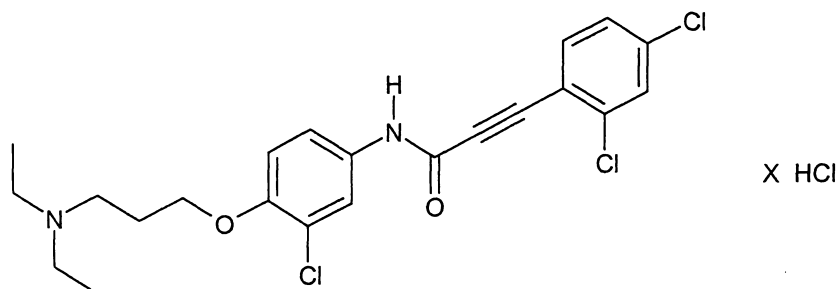
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：473/475/477/479/481

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：473/475/477/479/481

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 90：10：0.1)

實例 4.6：

3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-丙氧基)-苯基]-醯胺-鹽酸鹽



4.6.a. [2-(2-氯基-4-硝基-苯氧基)-丙基]-二乙基-胺

於 0°C 下，將 1.6 克 (33 毫莫耳) 氫化鈉 (於油中之 50%) 添加至 5.3 克 (30 毫莫耳) 3-氯基-4-氯-硝基苯與 4.3 克 (33 毫莫耳) 3-二乙胺基丙-1-醇在 50 毫升 DMF 中之溶液內，並攪拌兩小時。然後，將混合物加熱至環境溫度，並攪拌一小時。蒸乾反應混合物，與水合併，並以醋酸乙酯萃取。以硫酸鈉使有機相脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：二氯甲烷/甲醇/氬 = 9：1：0.1)。

產量：8 克 (理論值之 93%)

$C_{13}H_{19}ClN_2O_3$ ($M = 286.76$)

R_f 值：0.3 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 90：10：0.1)

4.6.b. [2-(2-氯基-4-胺基-苯氧基)-丙基]-二乙基-胺

類似實例 3.1.b，在 8 小時反應時間內，製自甲醇中之 [2-(2-氯基-4-硝基-苯氧基)-丙基]-二乙基-胺。

產量：6.7 克 (理論值之 93.5%)

$C_{13}H_{21}ClN_2O$ ($M = 256.77$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：257/259

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：257/259

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 50：10：0.1)

4.6.c. 3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-丙氧基)-苯基]-醯胺-鹽酸鹽

類似實例 3.4.c，製自 [2-(2-氯基-4-胺基-苯氧基)-丙基]-二乙基-胺與 (2,4-二氯-苯基)-丙炔酸。

產量：0.62 克 (理論值之 84.3%)

熔點：180-185°C

$C_{22}H_{23}Cl_3N_2O_2 \cdot HCl$ ($M = 490.26$)

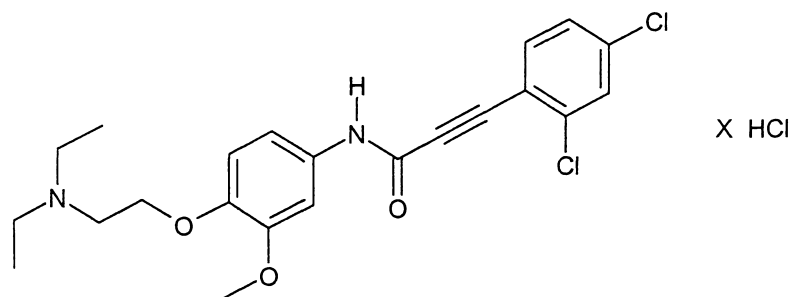
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：453/455/457/459

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：453/455/457/459

R_f 值：0.7 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 50：10：0.1)

實例 4.7：

3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[3-甲氧基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺-鹽酸鹽



4.7.a. 3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[3-甲氧基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺-鹽酸鹽

類似實例 2.3.f，製自氯化(2,4-二氯-苯基)-丙炔醯與[2-(2-甲氧基-4-胺基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺。

產量：0.25 克(理論值之 31.2%)

熔點：205-207°C

$C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_3 \cdot X HCl$ (M=471.81)

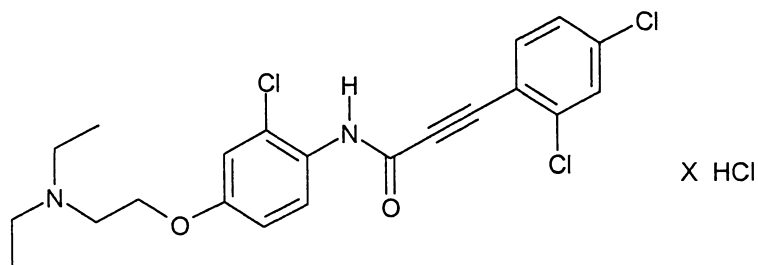
計算值：分子離子峰(M+H)⁺：435/437/439

實測值：分子離子峰(M+H)⁺：435/437/439

R_f值：0.6(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬=50：10：0.1)

實例 4.8：

3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[2-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺



4.8.a. [2-(3-氯基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺

類似實例 4.1.a，製自 3-氯基-4-硝基-酚與(2-氯-乙基)-二乙基-胺鹽酸鹽。

產量：1.25 克 (理論值之 79.5%)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_3$ ($M = 272.73$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：273/275

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：273/275

R_f 值：0.44 (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 = 90 : 10)

4.8.b. [2-(3-氯基-4-胺基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺

類似實例 3.1.b，製自醋酸乙酯中之 [2-(3-氯基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺。

產量：1.05 克 (理論值之 95.4%)

$C_{12}H_{19}ClN_2O$ ($M = 242.75$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：243/245

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：243/245

R_f 值：0.41 (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 = 90 : 10)

4.8.c. 3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[2-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺-鹽酸鹽

類似實例 2.3.f，製自氯化 (2,4-二氯-苯基)-丙炔醯與 [2-(3-氯基-4-胺基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺。

產量：0.53 克 (理論值之 65.5%)

熔點：128-130°C

$C_{21}H_{21}Cl_3N_2O_2 \cdot HCl$ ($M = 476.23$)

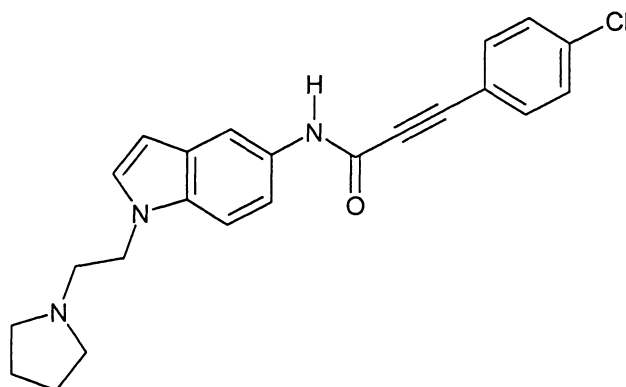
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：439/441/443

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：439/441/443

R_f 值：0.7 (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 / 氨 = 50 : 10 : 0.1)

實例 4.9：

3-(4-氯苯基)-丙炔酸-[1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-
醯胺



4.9.a. 5-硝基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吡啶

將 16.22 克 (0.1 莫耳) 5-硝基吡啶、35 克 (0.205 莫耳) 1-(2-氯-乙基)-四氫吡咯-鹽酸鹽及 51 克 (0.369 莫耳) 碳酸鉀在 500 毫升 DMF 中之反應混合物，於環境溫度下攪拌 48 小時，然後過濾。蒸乾濾液，使殘留物溶於二氯甲烷中，並以硫酸鈉脫水乾燥。濾出乾燥劑，並蒸乾濾液。

產量：25 克 (理論值之 96.3%)

$C_{14}H_{17}N_3O_2$ ($M = 259.31$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：260

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：260

R_f 值：0.65 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 90：10：1)

4.9.b. 5-胺基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吡啶

類似實例 3.1.b，在作為溶劑之 THF 中，製自 5-硝基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吡啶。

產量：0.83 克 (理論值之 93.9%)

$C_{14}H_{19}N_3$ ($M = 229.32$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：230

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：230

R_f 值：0.37 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 90：10：1)

4.9.c. 3-(4-氯苯基)-丙炔酸-[1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-醯胺

類似實例 3.1.e，在作為溶劑之 THF 中，製自 5-胺基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吡啶與 (4-氯苯基)-丙炔酸。

產量：186 毫克 (理論值之 47.5%)

$C_{23}H_{22}ClN_3O$ ($M = 391.90$)

熔點：135-144°C

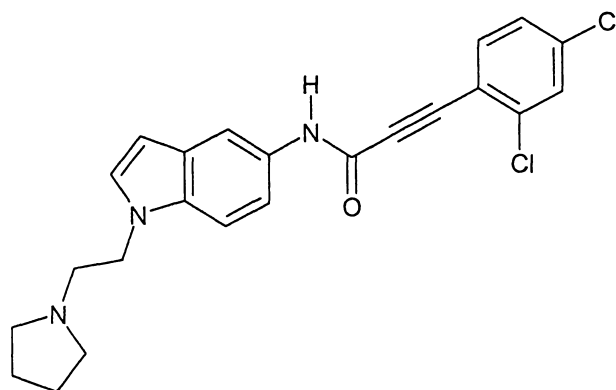
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：393/394

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：393/394

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 90：10：1)

實例 4.10：

3-(4-氯苯基)-丙炔酸-[1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-醯胺



類似實例 3.1.e，在作為溶劑之 THF 中，製自 5-胺基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吡啶與 (2,4-二氯-苯基)-丙炔酸。

產量：133 毫克 (理論值之 31.2%)

$C_{23}H_{21}Cl_2N_3O$ ($M = 426.34$)

熔點：127-129°C

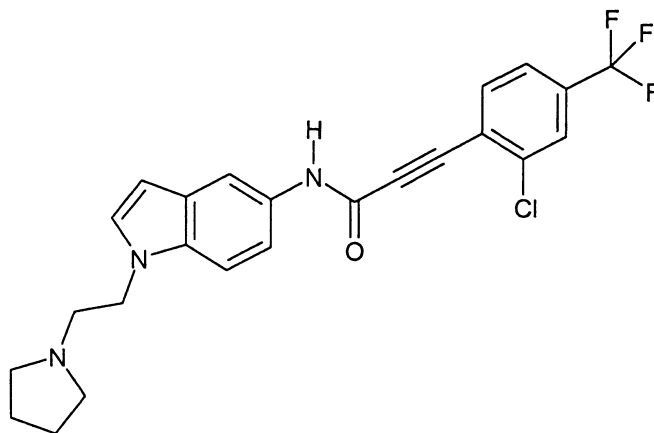
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：426/428/430

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：426/428/430

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 90：10：1)

實例 4.11：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-醯胺



4.11.a. (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸乙酯

使 0.556 毫升 (5.42 毫莫耳) 丙炔酸乙酯、875 毫克 (2.8 毫莫耳) 3-氯基-4-碘-三氟化苯、214 毫克 (0.3 毫莫耳) 二氯化雙三苯基磷鉍、57.1 毫克 (0.3 毫莫耳) 碘化銅(I) 及 1.17 克 (3.6 毫莫耳) 碳酸鉍在 50 毫升 THF 中之反應混合物脫氣，並於環境溫度及氬大氣下攪拌 24 小時。將反應混合物與飽和碳酸氫鈉溶液合併，並以醋酸乙酯萃取兩次。將合併之有機相以飽和氯化鈉溶液萃取，並以硫酸鈉脫水乾燥。

產量：0.65 克 (理論值之 43.3%)

$C_{12}H_8ClF_3O_2$ ($M = 276.64$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：277/279

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：277/279

4.11.b. (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸

使 0.65 克 (1.175 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸乙酯溶於 20 毫升乙醇中，與 2 毫升 2M 氫氧化鈉溶液合併，並於環境溫度下攪拌三小時。蒸乾反應混合物，使殘留物溶於水中，並以醋酸乙酯萃取。將水相與 2 毫升 1M 鹽酸合併，並於環境溫度下攪拌一小時。然後，將其以醋酸乙酯萃取三次。以硫酸鈉使合併之有機相脫水乾燥。

產量：0.14 克 (理論值之 48%)

$C_{10}H_4ClF_3O_2$ ($M = 248.59$)

計算值：分子離子峰 $(M-H)^-$ ：247/249

實測值：分子離子峰 $(M-H)^-$ ：247/249

R_f 值：0.09 (矽膠，石油醚/醋酸乙酯 = 4：1)

4.11.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 5-胺基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吡啶與 (2-氯基-4-三氟苯基)-丙炔酸。

產量：160 毫克 (理論值之 66.5%)

$C_{24}H_{21}ClF_3N_3O$ ($M = 459.90$)

熔點：200-205°C

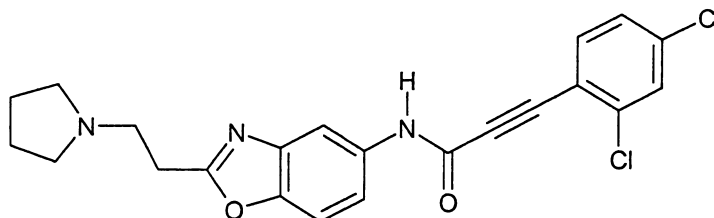
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：460/462

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：460/462

R_f 值：0.45 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=90：10：)

實例 4.12：

3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯并呔唑-5-基]-醯胺



4.12.a. 5-硝基-2-乙烯基-苯并呔唑

將 1.54 克 (10 毫莫耳) 2-胺基-4-硝基酚、1.36 克 (10 毫莫耳) 3-氯基丙酸乙酯及 20 克多磷酸之反應混合物於 170°C 下攪拌兩小時。然後，於環境溫度下，藉由添加飽和碳酸氫鈉溶液使混合物中和。以二氯甲烷萃取水相。以硫酸鈉使有機相脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：二氯甲烷/乙醇=20：1)。

產量：0.3 克 (理論值之 15.8%)

$C_9H_6N_2O_3$ ($M = 190.16$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：191

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：191

R_f 值：0.8 (矽膠，二氯甲烷/乙醇=20：1)

4.12.b. 5-硝基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯并呔唑

將 1 克 (5.25 毫莫耳) 5-硝基-2-乙烯基-苯并呔唑與 0.66 毫升 (8 毫莫耳) 四氫吡咯在 8 毫升乙醇中之溶液，於環境溫度下攪拌兩小時。然後蒸乾反應溶液。於矽膠上藉管柱層析進

行純化(溶離劑：二氯甲烷/乙醇/氨=20：1：0.1)。

產量：0.74 克(理論值之 53.9%)

$C_{13}H_{15}N_3O_3$ ($M=261.28$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：262

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：262

R_f 值：0.2(矽膠，二氯甲烷/乙醇/氨=20：1：0.1)

4.12.c. 5-胺基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯并呋唑

使 0.74 克(2.83 毫莫耳)5-硝基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯并呋唑與 0.1 克鈹(10%/活性炭)在 20 毫升乙醇中之反應混合物於 3 巴及 20°C 下氫化三小時。濾出觸媒，並蒸乾濾液。

產量：0.6 克(理論值之 91.6%)

$C_{13}H_{17}N_3O$ ($M=231.30$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：232

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：232

R_f 值：0.3(矽膠，二氯甲烷/乙醇/氨=20：1：0.1)

4.12.d. 3-(2,4-二氯-苯基)-丙炔酸-[2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯并呋唑-5-基]-醯胺

類似實例 3.1.e，製自 5-胺基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯并呋唑與(2,4-二氯苯基)-丙炔酸。

產量：43 毫克(理論值之 33.1%)

$C_{22}H_{19}Cl_2N_3O_2$ ($M=428.32$)

熔點：130°C

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：428/430/432

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：428/430/432

$C_{13}H_{17}N_3O$ ($M = 231.30$)

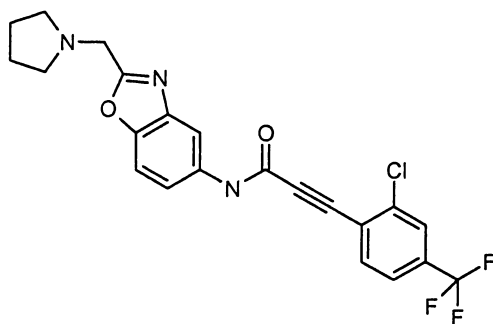
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：232

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：232

R_f 值：0.21 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 10：1：0.1)

實例 4.13：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-(2-四氫吡咯-1-基甲基-苯并呋唑-5-基)-醯胺



4.13.a. 2-氯基甲基-5-硝基-苯并呋唑

將 10.5 毫升 (77.87 毫莫耳) 2-氯-原醋酸添加至 12 克 (77.86 毫莫耳) 2-胺基-4-硝基酚在 110 毫升乙醇中之溶液內，並將整批於 80°C 下加熱 3 小時。然後，將反應混合物傾倒在水上，抽氣過濾所形成之沉澱物，並以水洗滌數次。使產物於 80°C 下，在循環空氣乾燥器中乾燥。

產量：14.2 克 (理論值之 86%)

$C_8H_5ClN_2O_3$ ($M = 212.59$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：213/215 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：213/215 (Cl)

4.13.b. 5-硝基-2-四氫吡咯-1-基甲基-苯并呋唑

將 3 克 (14.11 毫莫耳) 2-氯基甲基-5-硝基-苯并呋唑、1.5 毫升

(17.97 毫莫耳) 四氫吡咯及 3.9 克 (28.22 毫莫耳) 碳酸鉀在 30 毫升二甲基甲醯胺中之反應混合物，於 50°C 下攪拌 4 小時。然後，將反應混合物以水稀釋，並以二異丙基醚覆蓋。抽氣過濾已沉澱之黃色固體，再洗滌一次，並於 60°C 下，在循環空氣乾燥器中乾燥。

產量：1.8 克 (理論值之 52%)

$C_{12}H_{13}N_3O_3$ ($M = 247.25$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：248

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：248

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷 / 乙醇 = 20 : 1)

4.13.c. 2-四氫吡咯-1-基甲基-苯并呋唑-5-基胺

類似實例 4.12.c，製自 5-硝基-2-四氫吡咯-1-基甲基-苯并呋唑。

產量：1.1 克 (理論值之 70%)

$C_{12}H_{15}N_3O$ ($M = 217.27$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：218

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：218

R_f 值：0.6 (氧化鋁，二氯甲烷 / 乙醇 = 20 : 1)

4.13.d. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸(2-四氫吡咯-1-基甲基-苯并呋唑-5-基)-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 0.2 克 (0.92 毫莫耳) 2-四氫吡咯-1-基甲基-苯并呋唑-5-基胺與 0.2 克 (0.8 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸。

產量：290 毫克 (理論值之 81%)

$C_{22}H_{17}ClF_3N_3O_2$ ($M = 447.84$)

熔點：218-223°C

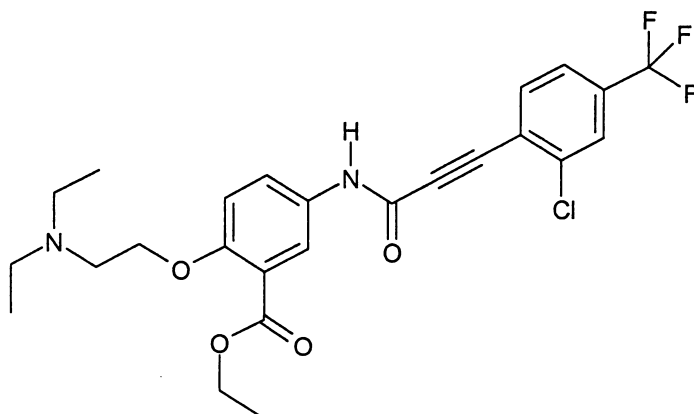
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：448/450 (Cl)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：448/450 (Cl)

R_f 值：0.33 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 19:1)

實例 4.14：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-乙氧羰基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺



4.14.a. 2-(2-二乙胺基-乙氧基)-5-硝基-苯甲酸乙酯

使 1.06 克 (5.00 毫莫耳) 2-氯基-5-硝基-苯甲酸乙酯與 0.58 毫升 (5.00 毫莫耳) 2-二乙胺基乙醇溶於 20 毫升二甲基甲醯胺中，並在 0°C 下，添加 0.36 克 (7.45 毫莫耳) 氫化鈉 (50%)。將混合物於 0°C 下攪拌 45 分鐘，傾倒在冰水上，及最後以醋酸乙酯萃取三次。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，排除溶劑，並使殘留物經過矽膠管柱純化，使用石油醚/醋酸乙酯 4:1 作為溶離劑。

產量：0.30 克 (理論值之 19%)

$C_{15}H_{22}N_2O_5$ ($M = 310.35$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：311

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：311

R_f 值：0.1 (矽膠，石油醚/醋酸乙酯 4：1)

4.14.b. 5-胺基-2-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯甲酸乙酯

類似實例 3.1.b，製自醋酸乙酯中之 0.30 克 2-(2-二乙胺基-乙氧基)-5-硝基-苯甲酸乙酯。

產量：0.27 克 (理論值之 100%)

$C_{15}H_{24}N_2O_3$ ($M = 280.37$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：281

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：281

R_f 值：0.40 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 39：1：0.1)

4.14.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-乙氧羰基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 99 毫克 (0.40 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 120 毫克 (0.44 毫莫耳) 5-胺基-2-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯甲酸乙酯。

產量：44 毫克 (理論值之 22%)

$C_{25}H_{26}ClF_3N_2O_4$ ($M = 510.94$)

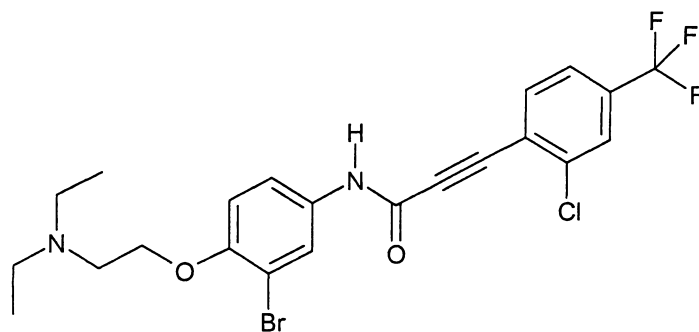
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：511/513

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：511/513

R_f 值：0.35 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 9：1)

實例 4.15：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-溴基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺



4.15.a. [2-(2-溴基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺

類似方法 4.13.a.，自 0.66 克 (2.00 毫莫耳) 2-溴基-1-氟基-4-硝基-苯與 0.40 毫升 (3.00 毫莫耳) 2-二乙胺基-乙醇開始而製成。

產量：0.95 克 (理論值之 100%)

$C_{12}H_{17}BrN_2O_3$ ($M = 317.185$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：317/319

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：317/319

R_f 值：0.50 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1)。

4.15.b. 3-溴基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺

類似實例 3.1.b.，製自醋酸乙酯中之 1.10 克 (3.47 毫莫耳)[2-(2-溴基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺。

產量：0.58 克 (理論值之 58%)

$C_{12}H_{19}BrN_2O$ ($M = 287.202$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：287/289

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：287/289

R_f 值：0.30 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1)。

4.15.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-溴基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺

類似實例 2.3.f.，製自 450 毫克 (1.80 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲

基-苯基)-丙炔酸與550毫克(1.92毫莫耳)3-溴基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺。

產量：370毫克(理論值之40%)

$C_{22}H_{21}BrClF_3N_2O_2$ ($M = 517.77$)

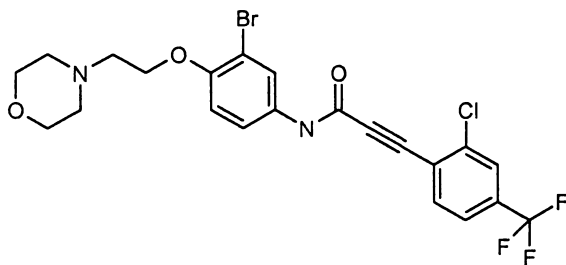
計算值：分子離子峰($M+H$)⁺：517/519/521

實測值：分子離子峰($M+H$)⁺：517/519/521

R_f 值：0.45(矽膠，二氯甲烷/甲醇=19：1)

實例4.16：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-溴基-4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基]-醯胺



4.16.a. 4-[2-(2-溴基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-嗎福啉

於0℃及氬大氣下，將92毫克(1.9毫莫耳)氫化鈉(55%)添加至0.3克(1.27毫莫耳)3-溴基-4-氯-硝基苯與0.15毫升(1.27毫莫耳)在20毫升二甲基甲醯胺中之溶液內。將反應混合物於0℃下攪拌兩小時，然後傾倒在冰水上。以醋酸乙酯將水相萃取三次。使有機相脫水乾燥，濾出乾燥劑，並蒸乾濾液。於矽膠上藉管柱層析進行純化(溶離劑：二氯甲烷/甲醇19：1)。

產量：230毫克(理論值之55%)

$C_{12}H_{15}BrN_2O_4$ ($M = 331.16$)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：331/333 (Br)

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：331/333 (Br)

4.16.b. 3-溴基-4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯胺

使 220 毫克 (0.66 毫莫耳) 4-[2-(2-溴基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-嗎福啉與 100 毫克阮尼鎳在 50 毫升醋酸乙酯中之反應混合物，於環境溫度及 3 巴氫下氫化。抽氣過濾觸媒，並蒸乾濾液。於氧化鋁上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：石油醚/醋酸乙酯 1：1)。

產量：100 毫克 (理論值之 50%)

$C_{12}H_{17}BrN_2O_2$ (M = 301.18)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：301/303 (Br)

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：301/303 (Br)

4.16.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-溴基-4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基]-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 100 毫克 (0.33 毫莫耳) 3-溴基-4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯胺與 75 毫克 (0.3 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸。

產量：130 毫克 (理論值之 82%)

$C_{22}H_{19}BrClF_3N_2O_3$ (M = 531.75)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：529/531/533 (Br, Cl)

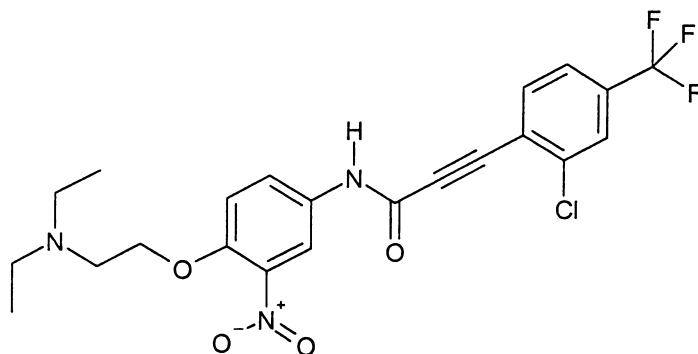
實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：529/531/533 (Br, Cl)

R_f 值：0.33 (氧化鋁，石油醚/醋酸乙酯 = 1：1)

實例 4.17：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-硝基-4-(2-二乙胺基-乙

氧基)-苯基]-醯胺



4.17.a. N-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-3-硝基-苯基]-乙醯胺

於 -10°C 下，將 0.74 克 (7.29 毫莫耳) 硝酸鉀以分批方式，添加至 1.52 克 (6.07 毫莫耳) N-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-乙醯胺在 25 毫升濃硫酸中之溶液內，並將混合物在 -10°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物傾倒在冰及濃氨水混合物上，並以醋酸乙酯徹底地萃取水相。使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，並蒸乾。

產量：1.8 克 (理論值之 100%)

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ ($M = 295.34$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$) $^{+}$ ：296

實測值：分子離子峰 ($M+H$) $^{+}$ ：296

R_f 值：0.50 (Alox，二氯甲烷/甲醇 39：1)。

4.17.b. 4-(2-二乙胺基-乙氧基)-3-硝基-苯胺

將 1.85 克 (6.26 毫莫耳) N-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-3-硝基-苯基]-乙醯胺在半濃鹽酸水溶液中之溶液，於 100°C 下攪拌 2 小時，冷卻至環境溫度，以冰及濃氨水呈鹼性，並以醋酸乙酯徹底地萃取水相。將合併之有機相以水洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥。

產量：1.38 克 (理論值之 87%)

$C_{12}H_{19}N_3O_3$ ($M = 253.30$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：254

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：254

R_f 值：0.68 (Alox，二氯甲烷/甲醇 39：1).

4.17.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-硝基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺

類似實例 2.3.f.，製自 450 毫克 (1.80 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 500 毫克 (1.98 毫莫耳) 4-(2-二乙胺基-乙氧基)-3-硝基-苯胺。

產量：590 毫克 (理論值之 68%)

$C_{22}H_{21}ClF_3N_3O_4$ ($M = 483.87$)

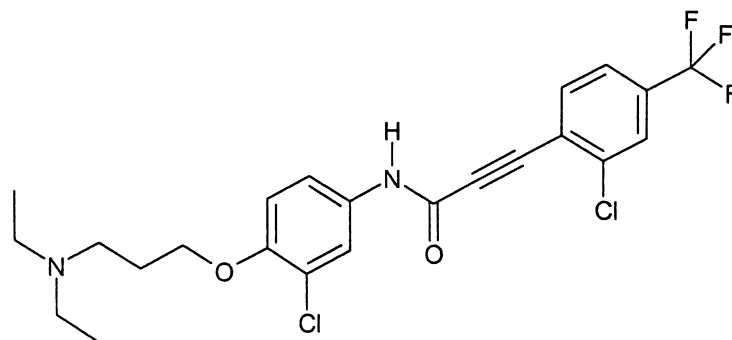
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：484/486

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：484/486

R_f 值：0.40 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 9：1)

實例 4.18：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(3-二乙胺基-丙氧基)-苯基]-醯胺-甲酸鹽



類似實例 2.3.f.，製自 99 毫克 (0.40 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲

基-苯基)-丙炔酸與 110 毫克 (0.44 毫莫耳) [2-(2-氯基-4-胺基-苯氧基)-丙基]-二乙基-胺。

產量：49 毫克 (理論值之 25%)

熔點：112-116°C

$C_{23}H_{22}Cl_2F_3N_2O_2 \times CH_2O_2$ ($M = 533.37$)

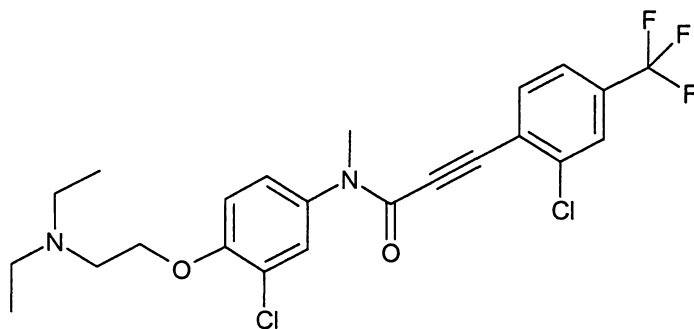
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：487/489/491

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：487/489/491

R_f 值：0.35 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 9:1)

實例 4.19：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-甲基-鹽胺



4.19.a. [3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-胺基甲酸第三-丁酯

類似方法 3.1.c，自二氯甲烷中之 3.00 克 (12.4 毫莫耳) 3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺與 2.97 克 (13.6 毫莫耳) 焦碳酸二-第三-丁酯開始製成。

產量：2.85 克 (理論值之 67%)

$C_{17}H_{27}ClN_2O_3$ ($M = 342.86$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：343/345

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：343/345

4.19.b. [3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-甲胺

類似實例 3.1.d.，製自 2.85 克 (8.31 毫莫耳) [3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-胺基甲酸第三-丁酯與 10.63 毫升 (24.9 毫莫耳) 10% 氫化鋰鋁在四氫呋喃中之溶液。

產量：0.72 克 (理論值之 34%)

$C_{13}H_{21}ClN_2O$ ($M = 256.77$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：257/259

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：257/259

R_f 值：0.80 (矽膠，醋酸乙酯 / 甲醇 / 氬 9 : 1 : 0.1).

4.19.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-甲基鹽胺

類似實例 2.3.f.，製自 99 毫克 (0.40 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 110 毫克 (0.44 毫莫耳) [3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-甲胺。

產量：54 毫克 (理論值之 28%)

熔點：97-100°C

$C_{23}H_{23}Cl_2F_3N_2O_2$ ($M = 487.35$)

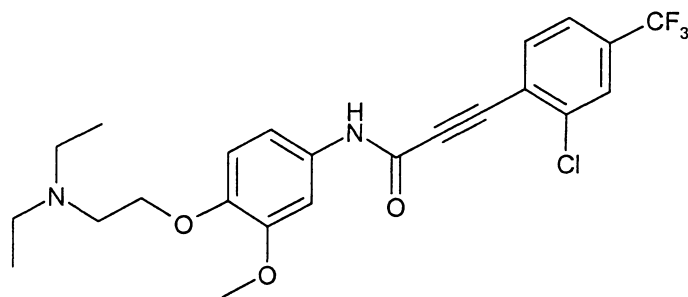
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：487/489/491

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：487/489/491

R_f 值：0.35 (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 = 9 : 1)

實例 4.20：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-甲氧基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-鹽胺-鹽酸鹽



類似實例 2.3.f，製自 75 毫克 (0.30 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 79 毫克 (0.33 毫莫耳) [2-(2-甲氧基-4-胺基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺。

產量：14 毫克 (理論值之 10%)

$C_{23}H_{24}ClF_3N_2O_3$ ($M = 468.90$)

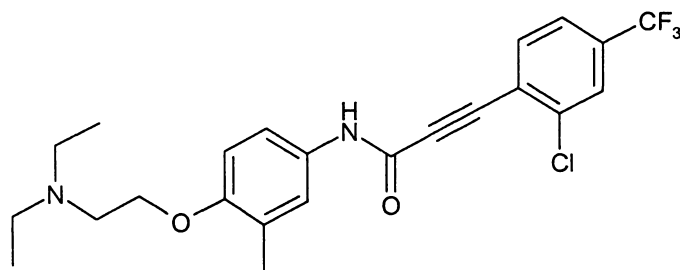
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：469/471

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：469/471

R_f 值：0.35 (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 = 9 : 1)

實例 4.21：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-甲基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺



4.21.a. 二乙基-[2-(2-甲基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-胺

於 0°C 及氬大氣下，將 0.92 克 (19.2 毫莫耳) 氫化鈉 (於油中之 50%) 添加至 2.70 克 (17.4 毫莫耳) 2-氯基-5-硝基-甲苯與 2.54 毫升 (19.2 毫莫耳) 2-二乙胺基乙醇在 50 毫升 DMF 中之溶液內，並於 0°C 下將混合物攪拌 2 小時，及在環境溫度下 1 小

時。移除溶劑，使殘留物溶於醋酸乙酯中，並以水萃取。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，並在真空中蒸乾。然後，藉矽膠管柱層析純化，以二氯甲烷/甲醇9：1作為溶離劑。

產量：3.1 克 (理論值之 71%)

$C_{13}H_{20}N_2O_3$ ($M = 252.31$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：253

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：253

R_f 值：0.60 (矽膠，二氯甲烷/甲醇9：1)

4.21.b. 4-(2-二乙胺基-乙氧基)-3-甲基-苯胺

使 3.10 克 (12.3 毫莫耳) 二乙基-[2-(2-甲基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-胺溶於 250 毫升醋酸乙酯中，添加 0.55 克阮尼鎳，並使混合物在 50 psi 及環境溫度下氫化 36 小時。濾出觸媒，並於真空中蒸乾濾液。

產量：2.70 克 (理論值之 99%)

$C_{13}H_{22}N_2O$ ($M = 222.33$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：223

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：223

R_f 值：0.35 (矽膠，二氯甲烷/甲醇9：1)

4.21.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-甲基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 75 毫克 (0.30 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 73 毫克 (0.33 毫莫耳) 4-(2-二乙胺基-乙氧基)-3-甲基-苯胺。

產量：134 毫克 (理論值之 99%)

$C_{23}H_{24}ClF_3N_2O_2$ ($M = 452.90$)

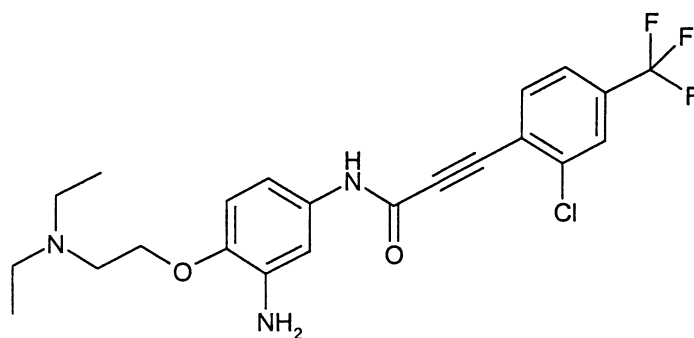
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：453/455

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：453/455

R_f 值：0.40 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=9：1)

實例 4.22：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-胺基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺



於環境溫度下，將 870 毫克 (10.3 毫莫耳) 碳酸氫鈉與 1.17 克 (5.17 毫莫耳) 氯化錫 -(II)-二水合物，添加至 250 毫克 (0.52 毫莫耳) 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-硝基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺在 50 毫升醋酸乙酯中之溶液內。使混合物回流十二小時。於冷卻後，添加水，並分離出有機相。將水相以醋酸乙酯再萃取兩次。使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，並排除溶劑。使殘留物於 Alox 上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：二氯甲烷/甲醇=39：1)。

產量：100 毫克 (理論值之 43%)

熔點：127-130°C

$C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_2$ ($M = 453.89$)

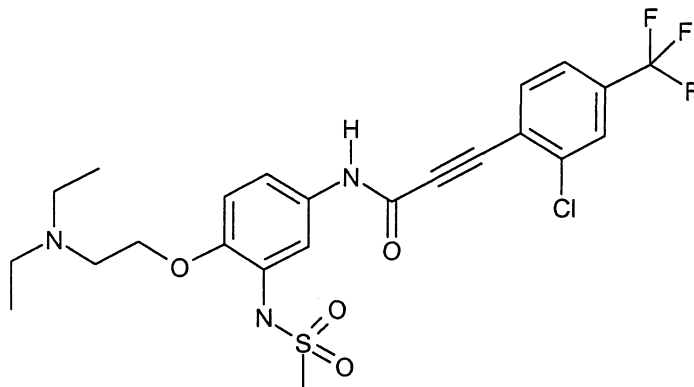
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：454/456

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：454/456

R_f值：0.60 (Alox，二氯甲烷/甲醇=39：1)

實例 4.23：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[4-(3-二乙胺基-乙氧基)-3-甲磺基胺基-苯基]-醯胺



於 0°C 下，將 0.019 毫升 (0.242 毫莫耳) 氯化甲磺醯逐滴添加至 0.1 克 (0.22 毫莫耳) 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-胺基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺在 5 毫升吡啶中之溶液內。將反應混合物慢慢地加熱至環境溫度，並攪拌三小時。然後，將反應混合物倒入冰水中，並以醋酸乙酯萃取三次。使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，並蒸餾出溶劑。使殘留物凍乾。

產量：101 毫克 (理論值之 86.3%)

熔點：57-60°C

C₂₃H₂₅ClF₃N₃O₄S (M = 531.98)

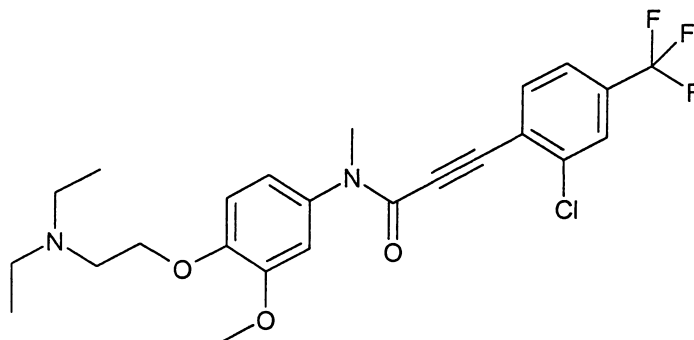
計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：532/534

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：532/534

R_f值：0.32 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=9：1)

實例 4.24：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[4-(3-二乙胺基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-甲基-醯胺



4.24.a. [4-(3-二乙胺基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-胺基甲酸第三-丁酯

類似 3.1.c，製自 4-(3-二乙胺基-乙氧基)-3-甲氧基-苯胺。

產量：0.26 克 (理論值之 91.6%)

$C_{18}H_{30}N_2O_4$ ($M = 338.45$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：339

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：339

R_f 值：0.45 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 9：1：0.1)

4.24.b. [4-(3-二乙胺基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-甲基-胺

類似 3.1.d，製自 [4-(3-二乙胺基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-胺基甲酸第三-丁酯。

產量：0.08 克 (理論值之 44.7%)

$C_{14}H_{24}N_2O_2$ ($M = 252.36$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：253

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：253

4.24.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[4-(3-二乙胺基-乙氧基

基)-3-甲氧基-苯基]-甲基-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與
[4-(3-二乙胺基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-甲基-胺。

產量：33 毫克 (理論值之 30%)

$C_{24}H_{26}ClF_3N_2O_3$ ($M = 482.93$)

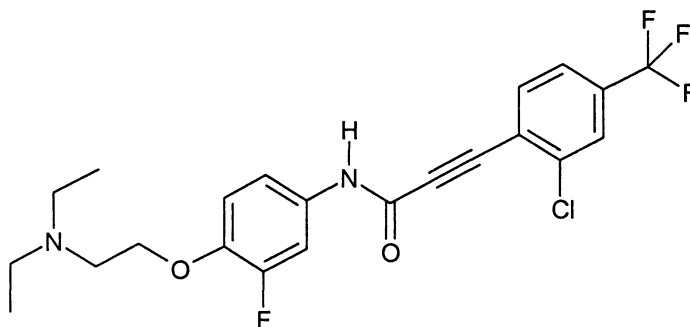
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：483/485

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：483/485

R_f 值：0.43 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 9 : 1)

實例 4.25：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[4-(3-二乙胺基-乙氧基)-3-
氯苯基]-醯胺



4.25.a. [二乙基-[3-(2-氯基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-胺

類似 4.6.a，製自 3,4-二氯-硝基苯與 2-二乙胺基乙醇。

產量：6.94 克 (理論值之 87.4%)

$C_{12}H_{17}FN_2O_3$ ($M = 256.27$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：257

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：257

R_f 值：0.46 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 9 : 1 : 0.1)

4.25.b. 4-(3-二乙胺基-乙氧基)-3-氯苯基胺

類似 3.1.b，製自 [二乙基-[3-(2-氟基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-胺。

產量：5.93 克 (理論值之 97.1%)

$C_{12}H_{19}FN_2O$ ($M = 226.29$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：229

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：227

R_f 值：0.33 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 9 : 1 : 0.1)

4.25.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[4-(3-二乙胺基-乙氧基)-3-氟苯基]-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 4-(3-二乙胺基-乙氧基)-3-氟苯基胺。

產量：0.14 克 (理論值之 33.5%)

熔點：85-88°C

$C_{22}H_{21}ClF_4N_2O_2$ ($M = 456.87$)

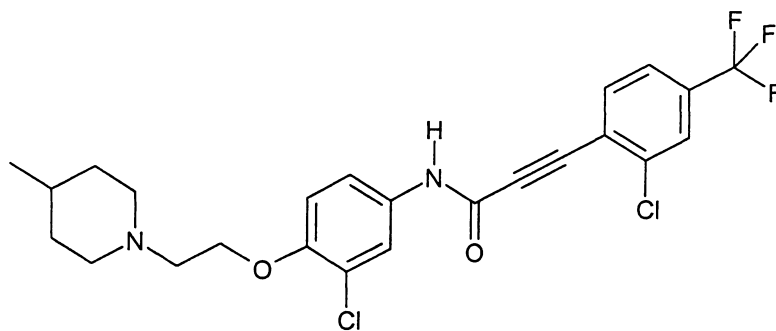
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：455/457

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：455/457

R_f 值：0.35 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 9 : 1)

實例 4.26：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{3-氯基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-醯胺



4.26.a. 1-[2-(2-氯基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-4-甲基-六氫吡啶

將 7.8 克 (27.81 毫莫耳) 1-(2-溴-乙氧基)-2-氯基-4-硝基-苯與 10.14 毫升 (84 毫莫耳) 4-甲基六氫吡啶在 100 毫升二氯甲烷中之反應混合物，於環境溫度下攪拌 18 小時。然後，使溶液於 400 克 Alox 活性 II-III 上藉管柱層析純化 (溶離劑：二氯甲烷 / 甲醇 = 49 : 1)。

產量：6.9 克 (理論值之 83%)

$C_{14}H_{19}ClN_2O_3$ ($M = 298.77$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：209/301

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：209/301

R_f 值：0.48 (Alox，石油醚 / 醋酸乙酯 = 3 : 1)

4.26.b. 3-氯基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯胺

類似 3.1.b，製自 1-[2-(2-氯基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-4-甲基-六氫吡啶。

產量：3.66 克 (理論值之 59%)

$C_{14}H_{21}ClN_2O$ ($M = 268.78$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：269/271

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：269/271

R_f 值：0.52 (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 = 9 : 1)

4.26.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{3-氯基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 3-氯基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯胺。

產量：0.33 克 (理論值之 66%)

$C_{24}H_{23}Cl_2F_3N_2O_2$ ($M = 499.36$)

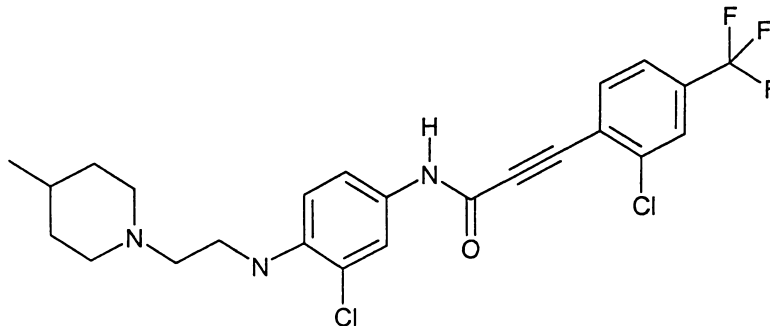
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：499/501/503

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：499/501/503

R_f 值：0.68 (Alox，二氯甲烷/甲醇 = 49：1)

實例 4.27：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{3-氯基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙胺基]-苯基}-醯胺



4.27.a. (2-氯基-4-硝基-苯基)-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-胺

將 12.02 克 (32.45 毫莫耳) 2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙胺在 100 毫升 DMF 中之溶液，與 17.94 克 (64.82 毫莫耳) 碳酸鉀合併，並於環境溫度下攪拌 15 分鐘。然後，添加 5.81 克 (32.45 毫莫耳) 3-氯基-4-氯-硝基苯，並將反應混合物攪拌 18 小時。接著，將反應混合物倒入冰水中，並濾出結晶性殘留物。

產量：8.85 克 (理論值之 91.6%)

$C_{14}H_{20}ClN_3O_2$ ($M = 297.78$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：298/300

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：298/300

4.27.b. 2-氯-N¹-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯-1,4-二胺

類似 3.1.b，製自 (2-氯基-4-硝基-苯基)-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-胺。

產量：7 克 (理論值之 89.3%)

$C_{14}H_{22}ClN_3$ ($M = 267.80$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：268/270

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：268/270

R_f 值：0.6 (Alox，二氯甲烷/甲醇 = 49：1)

4.27.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{3-氯基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙胺基]-苯基}-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 2-氯-N¹-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯-1,4-二胺。

產量：0.35 克 (理論值之 70.2%)

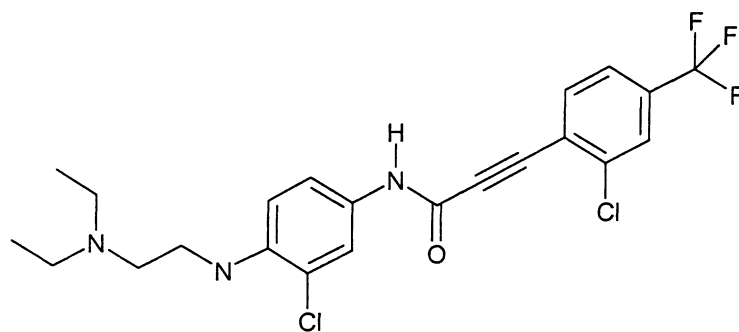
$C_{24}H_{24}Cl_2F_3N_3O$ ($M = 498.38$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：455/457

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：455/457

實例 4.28：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙胺基)-苯基]-醯胺-甲酸鹽



4.28.a. N'-(2-氯基-4-硝基-苯基)-N,N-二乙基-乙烷-1,2-二胺

類似 4.25.a，製自 N¹,N¹-二乙基-乙烷-1,2-二胺與 3-氯基-4-硝基苯。

產量：9.2 克 (理論值之 99.1%)

C₁₂H₁₈ClN₃O₂ (M = 271.74)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：272/274

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：272/274

R_f 值：0.72 (Alox，二氯甲烷 / 甲醇 = 49 : 1)

4.28.b. 2-氯-N'-(2-二乙胺基-乙基)-苯-1,4-二胺

類似 3.1.b，製自 N'-(2-氯基-4-硝基-苯基)-N,N-二乙基-乙烷-1,2-二胺。

產量：6.15 克 (理論值之 78%)

C₁₂H₂₀ClN₃ (M = 241.76)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：242/244

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：242/244

R_f 值：0.62 (Alox，二氯甲烷 / 甲醇 = 49 : 1)

4.28.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙胺基)-苯基]-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 2-

氯-N¹-(2-二乙胺基-乙基)-苯-1,4-二胺。

產量：0.17 克 (理論值之 32.8%)

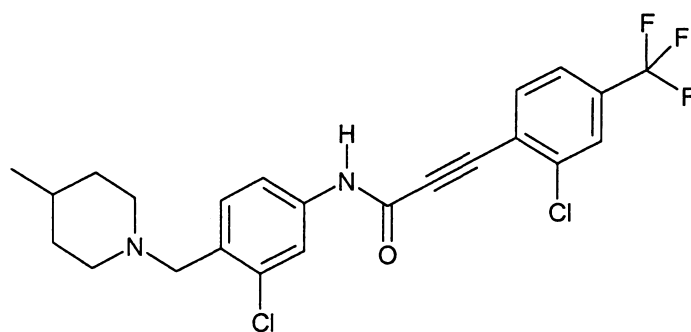
C₂₂H₂₂Cl₂F₃N₃O₂ (M = 518.36)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：472/474/476

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：472/474/476

實例 4.29：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-醯胺



4.29.a. 1-(2-氯基-4-硝基-苄基)-4-甲基-六氫吡啶

於環境溫度下，將 1 克 (4.85 毫莫耳) 氯化 2-氯基-4-硝基苄慢慢逐滴添加至 2 毫升 (16.22 毫莫耳) 4-甲基六氫吡啶中，並將混合物攪拌 15 分鐘。將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，並以水萃取兩次。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，並蒸乾。

產量：1.3 克 (理論值之 99.7%)

C₁₃H₁₇ClN₂O₂ (M = 268.74)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：269/271

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：269/271

R_f 值：0.4 (Alox，石油醚)

4.29.b. 3-氯基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺

類似 3.1.b，製自 1-(2-氯基-4-硝基-苄基)-4-甲基-六氫吡啶。

產量：0.93 克 (理論值之 80%)

$C_{12}H_{20}ClN_3$ ($M = 241.76$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：242/244

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：242/244

R_f 值：0.59 (Alox，石油醚/醋酸乙酯 = 3：1)

4.29.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 3-氯基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺。

產量：25 毫克 (理論值之 5.3%)

$C_{23}H_{21}Cl_2F_3N_2O$ ($M = 469.33$)

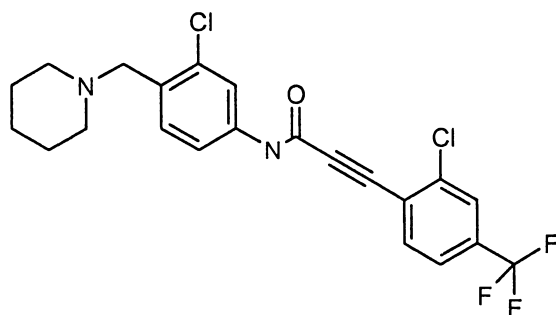
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：469/471/473

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：469/471/473

R_f 值：0.59 (Alox，石油醚/醋酸乙酯 = 3：1)

實例 4.30：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-(3-氯基-4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)醯胺



4.30.a. 1-(2-氯基-4-硝基-苄基)-六氫吡啶

類似實例 4.29.a.，製自 4 毫升 (40 毫莫耳) 六氫吡啶與 2 克 (9.71 毫莫耳) 氯化 2-氯基-4-硝基苄。

產量：2.39 克 (理論值之 97%)

$C_{12}H_{15}ClN_2O_2$ ($M = 254.71$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：255/257 (Cl)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：255/257 (Cl)

R_f 值：0.32 (矽膠，石油醚/醋酸乙酯 = 6：1)

4.30.b. 3-氯基-4-六氫吡啶-1-基甲基-苯胺

類似實例 3.1.b，製自 1-(2-氯基-4-硝基-苄基)-六氫吡啶。

產量：1.88 克 (理論值之 90%)

$C_{12}H_{17}ClN_2$ ($M = 224.73$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：225/227 (Cl)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：225/227 (Cl)

R_f 值：0.2 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 9：1)

4.30.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-(3-氯基-4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)鹽胺

類似實例 2.3.f，製自 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 3-氯基-4-六氫吡啶-1-基甲基-苯胺。

產量：200 毫克 (理論值之 44%)

$C_{22}H_{19}Cl_2F_3N_2O$ ($M = 455.3$) x HCl

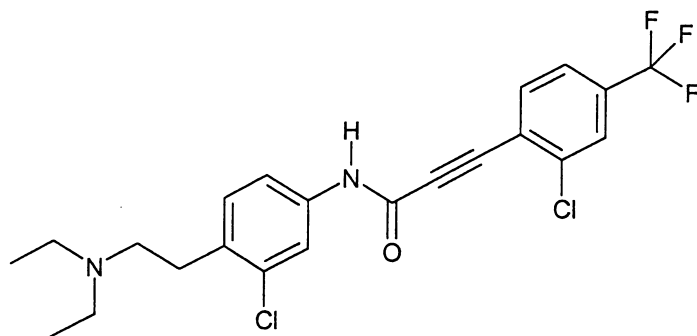
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：455/457/459 (Cl)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：455/457/459 (Cl)

R_f 值：0.49 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 9：1)

實例 4.31：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙氨基-乙基)-苯基]-醯胺



4.31.a. (2-氯基-4-硝基-苯基)-醋酸氯化物

類似 4.1.c，製自 (2-氯基-4-硝基-苯基)-醋酸。產物係使用於其他反應，無需進一步純化。

產量：8.8 克 (理論值之 100%)

$C_8H_5Cl_2NO_3$ ($M = 234.04$)

4.31.b. 2-(2-氯基-4-硝基-苯基)-N,N-二乙基-乙醯胺

類似 4.1.d，製自醋酸乙酯中之 (2-氯基-4-硝基-苯基)-醋酸氯化物與二乙胺。

產量：3.7 克 (理論值之 100%)

$C_{12}H_{15}ClN_2O_3$ ($M = 270.71$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：271/273

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：271/273

R_f 值：0.45 (矽膠，石油醚/醋酸乙酯 = 1：1)

4.31.c. [2-(2-氯基-4-硝基-苯基)-乙基]-二乙基-胺

於環境溫度下，將 65 毫升 (65 毫莫耳) 1M 硼烷-THF 溶液逐滴添加至 3.7 克 (13.67 毫莫耳) 2-(2-氯基-4-硝基-苯基)-N,N-二乙基-乙醯胺在 130 毫升 THF 中之溶液內，並攪拌四小時。然

後，蒸乾反應混合物，並將殘留物與15毫升甲醇及15毫升稀鹽酸合併。接著，將混合物於100°C下攪拌15分鐘，冷卻，並以水稀釋。然後，以碳酸鈉溶液使混合物呈鹼性，並以醋酸乙酯萃取兩次。將合併之有機相以水萃取兩次，並以飽和鹽水溶液一次，及以硫酸鈉脫水乾燥。於Alox中性act.II-III藉由管柱層析進行純化(溶離劑：石油醚/醋酸乙酯=4:1)。

產量：2.1克(理論值之59.8%)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_2$ (M = 256.73)

R_f 值：0.63 (Alox，石油醚/醋酸乙酯=3:1)

4.31.d. 3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙基)-苯胺

類似 3.1.b，製自 [2-(2-氯基-4-硝基-苯基)-乙基]-二乙基-胺。

產量：1.8克(理論值之100%)

$C_{12}H_{19}ClN_2$ (M = 226.75)

計算值：分子離子峰(M+H)⁺：227/229

實測值：分子離子峰(M+H)⁺：227/229

R_f 值：0.63 (Alox，石油醚/醋酸乙酯=1:1)

4.31.e. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙基)-苯基]-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與氯基-4-(2-二乙胺基-乙基)-苯胺。

產量：0.21克(理論值之46.8%)

$C_{22}H_{21}Cl_2F_3N_2O$ (M = 457.32)

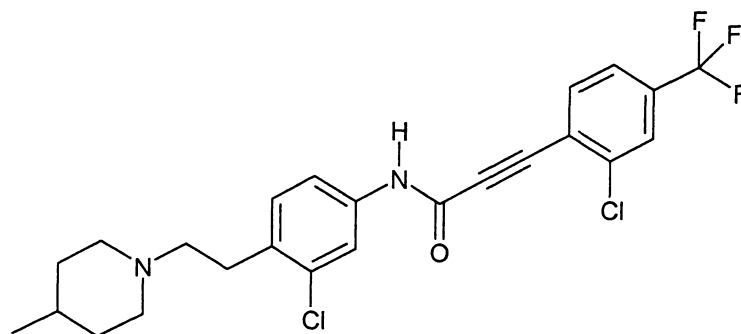
計算值：分子離子峰(M+H)⁺：457/459/461

實測值：分子離子峰(M+H)⁺：457/459/461

R_f值：0.63 (Alox，石油醚/醋酸乙酯=1：1)

實例 4.32：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{3-氯基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯基}-醯胺



4.32.a. 3-氯基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯胺

類似 4.28.a 至 c，製自 (2-氯基-4-硝基-苯基)-醋酸氯化物。

產量：0.71 克 (理論值之 99.3%)

C₁₄H₂₁ClN₂ (M = 252.79)

計算值：分子離子峰(M+H)⁺：253/255

實測值：分子離子峰(M+H)⁺：253/255

4.32.b. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{3-氯基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯基}-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 3-氯基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯胺。

產量：0.21 克 (理論值之 45.3%)

C₂₄H₂₃Cl₂F₃N₂O (M = 483.36)

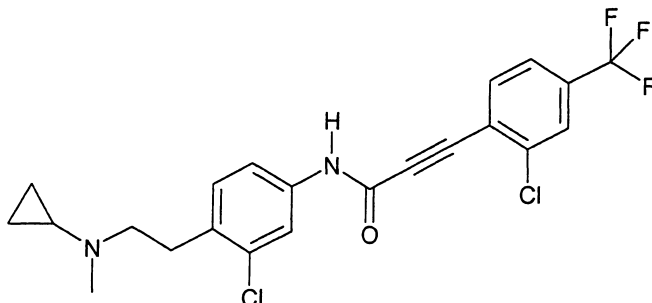
計算值：分子離子峰(M+H)⁺：483/485/487

實測值：分子離子峰(M+H)⁺：483/485/487

R_f 值：0.65 (Alox, 石油醚/醋酸乙酯 = 1 : 1)

實例 4.33：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{3-氯基-4-[2-(環丙基-甲基-胺基)-乙基]-苯基}-醯胺



4.33.a. [(E)-2-(2-氯基-4-硝基-苯基)-乙烯基]-二甲基-胺

使 8.49 克 (48 毫莫耳) 2-氯基-4-硝基甲苯與 15.03 毫升 (72.8 毫莫耳) 第三-丁氧基雙(二甲胺基)甲烷在 200 毫升 THF 中之反應混合物回流八小時。蒸乾反應溶液，並將殘留物與石油醚合併。濾出沉澱物，以石油醚沖洗，並於環境溫度及高真空下乾燥。將產物使用於其他反應，無需進一步純化。

產量：11 克

$C_{10}H_{11}ClN_2O_2$ ($M = 226.66$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：227/229

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：227/229

R_f 值：0.55 (矽膠, 石油醚/醋酸乙酯 = 3 : 1)

4.33.b. (2-氯基-4-硝基-苯基)-乙醛

將 50 毫升 1N 鹽酸逐滴添加至 10 克 (30.88 毫莫耳) [(E)-2-(2-氯基-4-硝基-苯基)-乙烯基]-二甲基-胺在 200 毫升乙醇中之溶液內，然後使反應混合物回流一小時。接著，蒸乾反應混合

物，以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取兩次。以硫酸鈉使合併之有機相脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析進行純化(溶離劑：石油醚/醋酸乙酯=3：1)。

產量：4.5 克(理論值之 73%)

$C_8H_6ClNO_3$ (M = 199.59)

R_f 值：0.62 (矽膠，石油醚/醋酸乙酯=1：1)

4.33.c. [2-(2-氯基-4-硝基-苯基)-乙基]-環丙基-甲基-胺

將 1.07 克(10 毫莫耳) N-甲基-環丙基胺添加至 1 克(5.01 毫莫耳)(2-氯基-4-硝基-苯基)-乙醛在 50 毫升 THF 中之溶液內，然後，添加 4.46 克(20 毫莫耳)三乙醯氧基硼氫化鈉(95%)。將反應混合物於環境溫度下攪拌 120 小時，接著倒入飽和碳酸氫鈉溶液中，並以醋酸乙酯萃取兩次。以硫酸鈉使合併之有機相脫水乾燥。於 Alox 中性 act.II-III 上藉管柱層析進行純化(溶離劑：石油醚/醋酸乙酯=5：1)。

產量：0.75 克(理論值之 58.8%)

$C_{12}H_{15}ClN_2O_2$ (M = 254.71)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：255/257

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：255/257

R_f 值：0.61 (Alox，石油醚/醋酸乙酯=5：1)

4.33.d. 3-氯基-4-[2-(環丙基-甲基-胺基)-乙基]-苯胺

類似 3.1.b，製自 [2-(2-氯基-4-硝基-苯基)-乙基]-環丙基-甲基-胺。

產量：0.6 克(理論值之 100%)

$C_{12}H_{17}ClN_2$ (M = 224.73)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：225/227

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：225/227

R_f 值：0.57 (Alox，石油醚/醋酸乙酯 = 1：1)

4.33.e. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-[2-(環丙基-甲基-胺基)-乙基]-苯基]-鹽胺

類似實例 2.3.f，製自 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 3-氯基-4-[2-(環丙基-甲基-胺基)-乙基]-苯胺。

產量：15 毫克 (理論值之 3.4%)

$C_{22}H_{19}Cl_2F_3N_2O$ ($M = 455.31$)

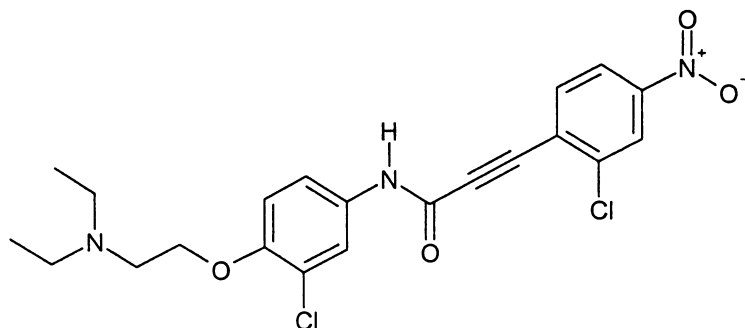
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：455/457/459

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：455/457/459

R_f 值：0.3 (Alox，石油醚/醋酸乙酯 = 3：1)

實例 4.34：

3-(2-氯基-4-硝基-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-鹽胺



4.34.a. (2-氯基-4-硝基-苯基)-丙炔酸乙酯

類似 4.11.a，製自 3-氯基-4-碘-硝基苯與丙炔酸乙酯。

產量：1.6 克 (理論值之 46.5%)

$C_{11}H_8ClNO_4$ ($M = 253.64$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：254/256

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：254/256

R_f 值：0.6 (矽膠，石油醚/醋酸乙酯 = 6：1)

4.34.b. (2-氯基-4-硝基-苯基)-丙炔酸

類似 4.11.b，製自 (2-氯基-4-硝基-苯基)-丙炔酸乙酯。

產量：0.76 克 (理論值之 66.8%)

$C_9H_4ClNO_4$ ($M = 225.59$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：225/227

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：225/227

4.34.c. 3-(2-氯基-4-硝基-苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 (2-氯基-4-硝基-苯基)-丙炔酸與 3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺。

產量：0.49 克 (理論值之 54.4%)

$C_{21}H_{21}Cl_2N_3O_4$ ($M = 450.32$)

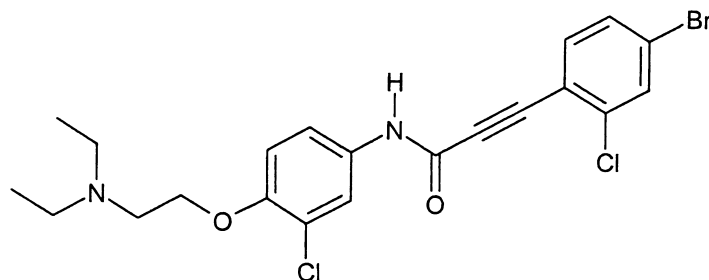
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：448/450/452

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：448/450/452

R_f 值：0.36 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 9：1)

實例 4.35：

3-(4-溴基-2-氯苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺



4.35.a. 乙基(4-溴基-2-氯苯基)-丙炔酸酯

類似 4.11.a，製自 3-氯基-4-溴苯與丙炔酸乙酯。

產量：0.97 克(理論值之 48.2%)

$C_{11}H_8BrClO_2$ ($M = 287.54$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：287/289/291

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：287/289/291

R_f 值：0.62 (矽膠，石油醚/醋酸乙酯 = 6：1)

4.35.b. (4-溴基-2-氯苯基)-丙炔酸

類似 4.11.b，製自 (4-溴基-2-氯苯基)-丙炔酸乙酯。

產量：0.8 克(理論值之 93.4%)

$C_9H_4BrClO_2$ ($M = 259.48$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：258/260/262

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：258/260/262

4.35.c. 3-(4-溴基-2-氯苯基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 (4-溴基-2-氯苯基)-丙炔酸與 3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯胺。

產量：0.25 克(理論值之 64.5%)

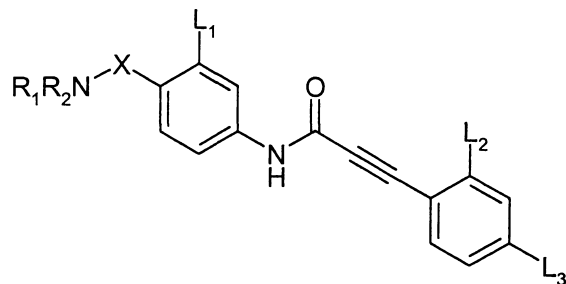
$C_{21}H_{21}BrCl_2N_2O_2$ ($M = 484.22$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：483/485/487/489

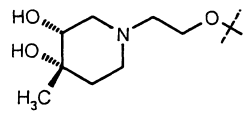
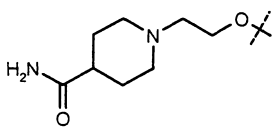
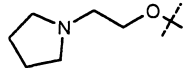
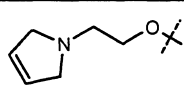
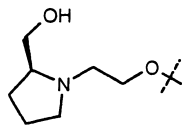
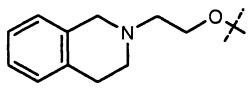
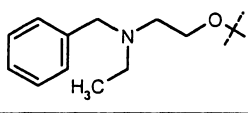
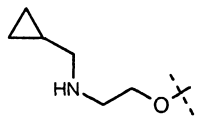
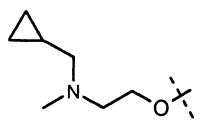
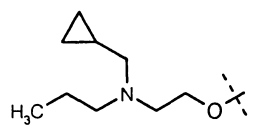
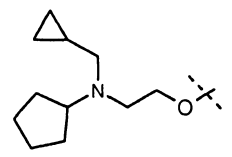
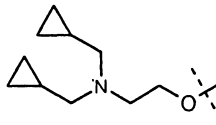
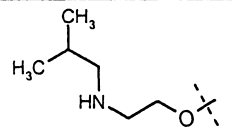
實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：483/485/487/489

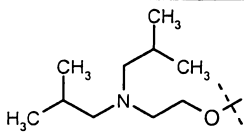
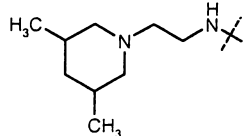
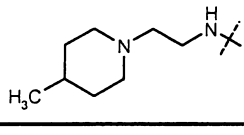
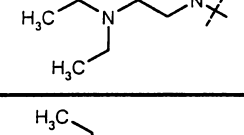
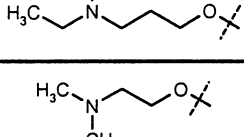
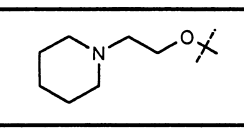
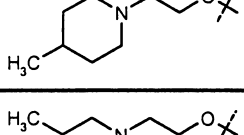
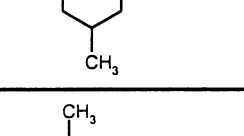
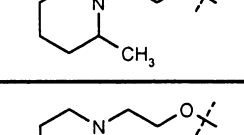
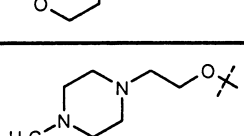
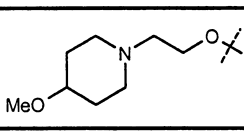
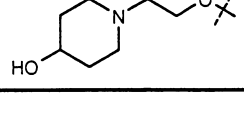


R_f值：0.86 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=49：1)

下列化合物係類似上文所提及之實例製成：

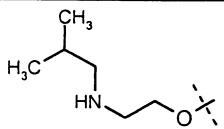
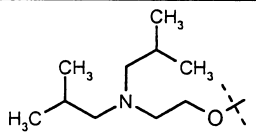
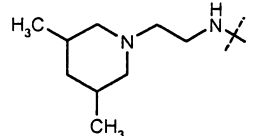
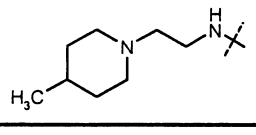
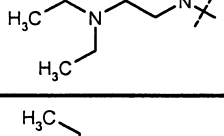
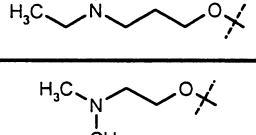
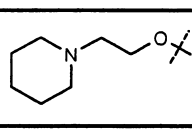
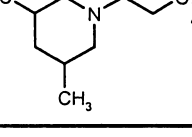
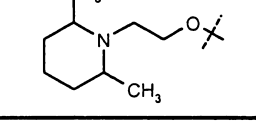
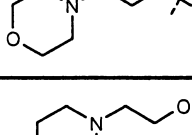
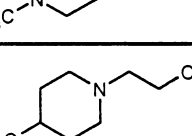
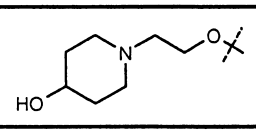




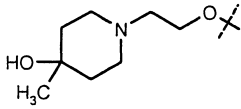
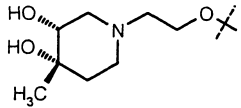
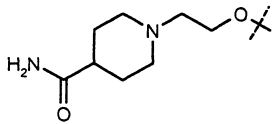
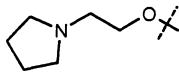
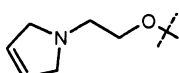
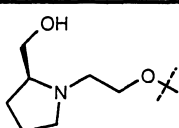
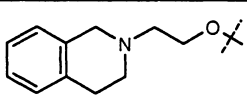
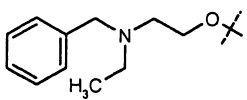
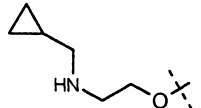
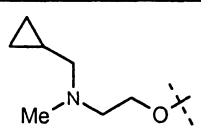
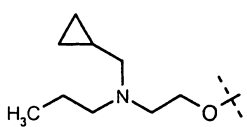
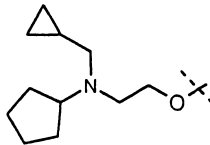
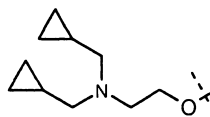
| | R ₁ R ₂ N-X | L ₁ | L ₂ | L ₃ |
|------|-----------------------------------|----------------|----------------|------------------|
| 4.36 | | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.37 | | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.38 | | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.39 | | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.40 | | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.41 | | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.43 | | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.44 | | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.45 | | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.46 | | -Br | -Cl | -CF ₃ |

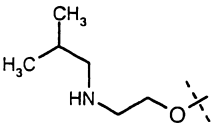
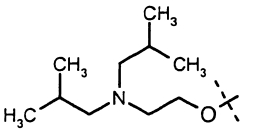
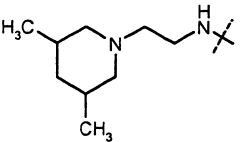
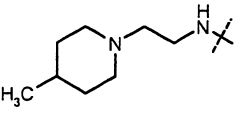
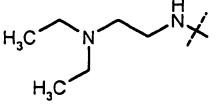
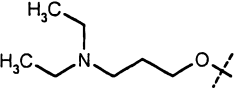
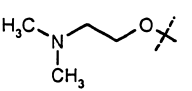
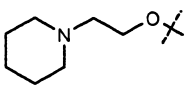
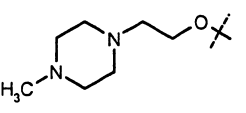
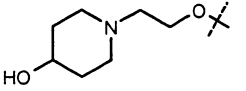
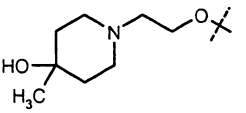
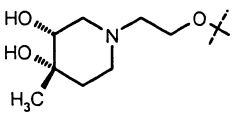
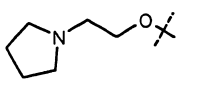
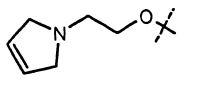
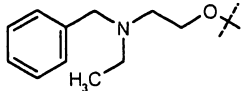
| | | | | |
|------|---|-----|-----|------------------|
| 4.47 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.48 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.49 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.50 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.51 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.52 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.53 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.54 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.55 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.56 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.57 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.58 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.59 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |

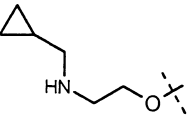
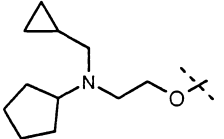
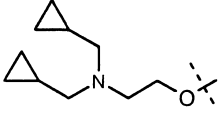
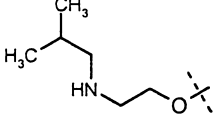
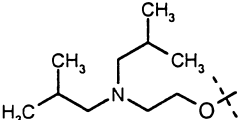
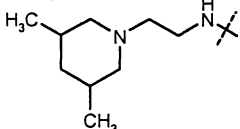
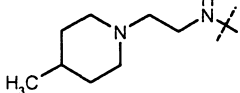
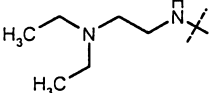
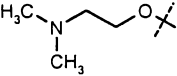
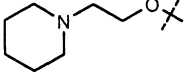
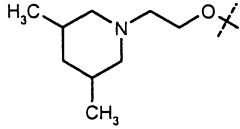
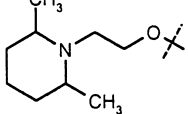
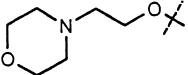
| | | | | |
|------|---|------------------|-----|------------------|
| 4.60 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.61 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.62 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.63 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.64 |  | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.65 |  | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.66 |  | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.67 |  | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.68 |  | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.69 |  | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.70 |  | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.71 |  | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.72 |  | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.73 |  | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |

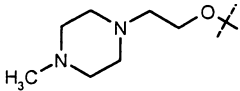
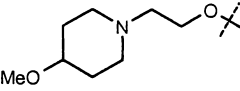
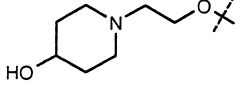
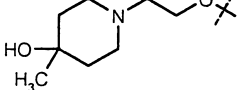
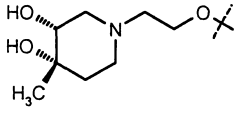
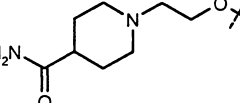
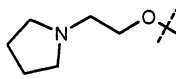
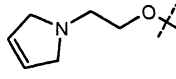
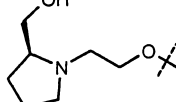
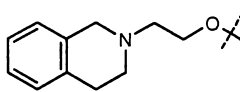
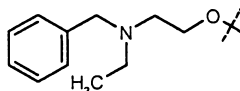
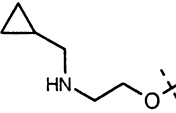
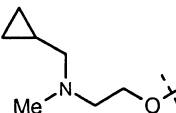
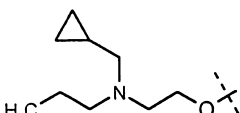
| | | | | |
|------|--|------------------|-----|------------------|
| 4.74 | | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.75 | | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.76 | | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.77 | | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.78 | | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.79 | | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.80 | | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.81 | | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.82 | | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.83 | | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.84 | | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.85 | | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.86 | | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |

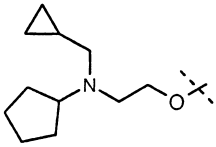
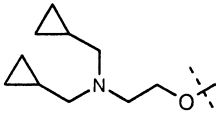
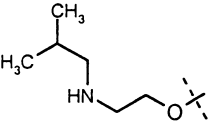
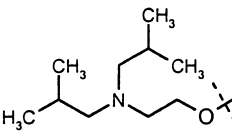
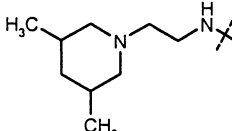
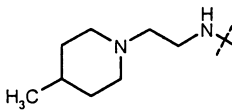
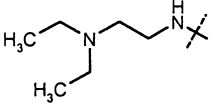
| | | | | |
|-------|---|------------------|-----|------------------|
| 4.87 |  | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.88 |  | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.89 |  | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.90 |  | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.91 |  | -CH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.92 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.93 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.94 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.96 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.97 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.98 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.99 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.100 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.101 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |

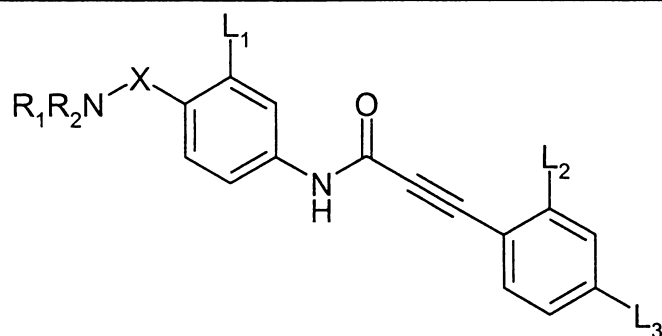
| | | | | |
|-------|---|----|-----|------------------|
| 4.102 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.103 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.104 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.105 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.106 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.107 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.108 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.109 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.110 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.111 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.112 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.113 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.114 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |

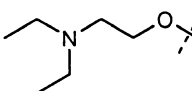
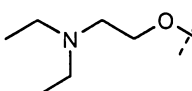
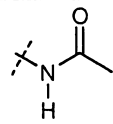
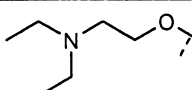

| | | | | |
|-------|---|-------------------|-----|------------------|
| 4.115 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.116 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.117 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.118 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.119 |  | -H | -Cl | -CF ₃ |
| 4.120 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.121 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.122 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.123 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.124 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.125 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.126 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.127 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.128 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.129 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |

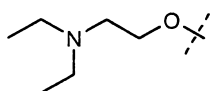
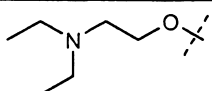
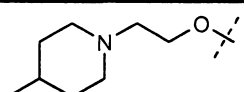
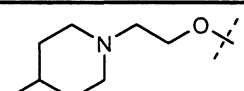
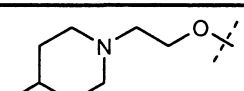
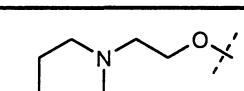
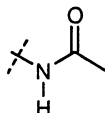
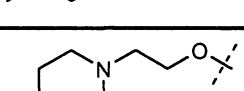

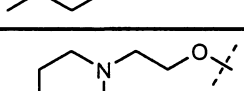
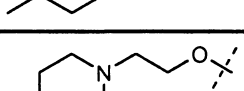
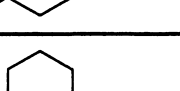
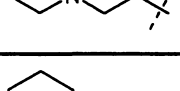
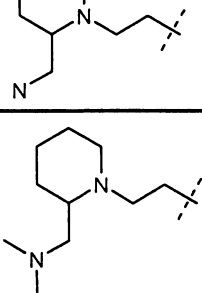
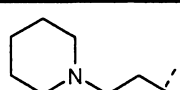
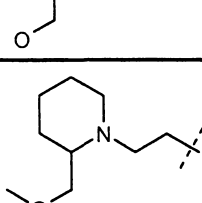
| | | | | |
|-------|---|-------------------|-----|------------------|
| 4.130 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.131 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.132 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.133 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.134 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.135 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.136 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.137 |  | -OCH ₃ | -Cl | -CF ₃ |
| 4.138 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.139 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.140 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.141 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.142 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |

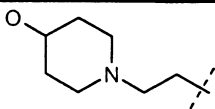
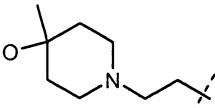
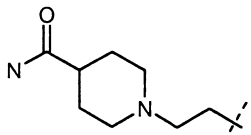
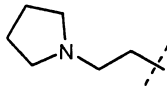
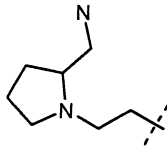
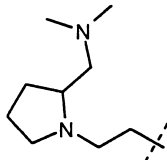
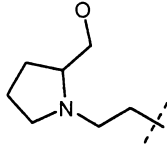
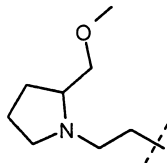
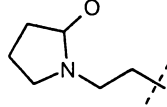
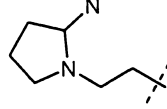
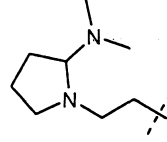
| | | | | |
|-------|---|-----|-----|------------------|
| 4.143 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.144 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.145 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.146 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.147 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.148 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.149 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.150 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.151 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.152 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.153 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.154 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.155 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.156 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |

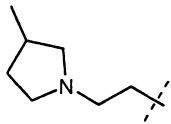
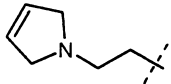
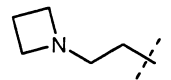
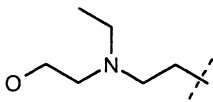
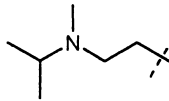
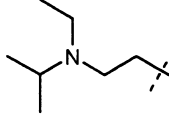
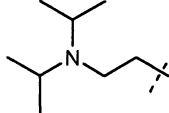
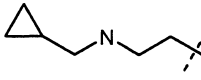
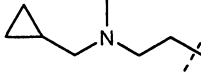
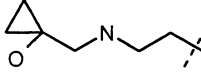
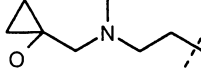
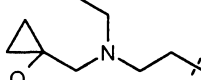
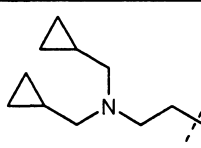
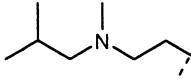
| | | | | |
|-------|---|-----|-----|------------------|
| 4.157 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.158 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.159 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.160 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.161 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.162 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.163 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |

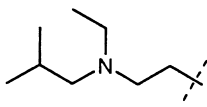
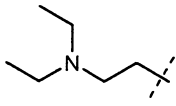
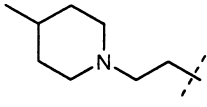
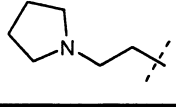
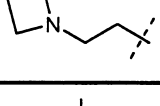
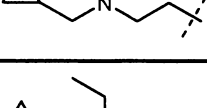
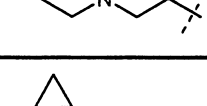
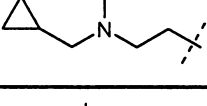
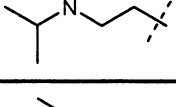
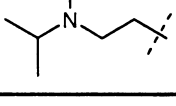
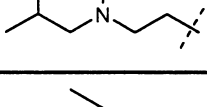
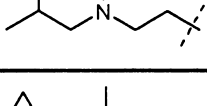
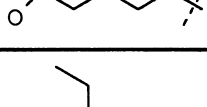
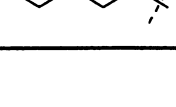


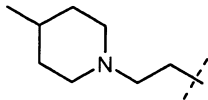
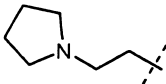
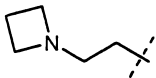
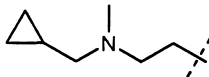
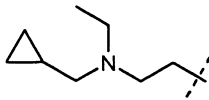
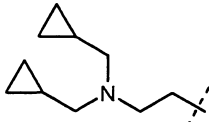
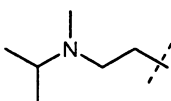
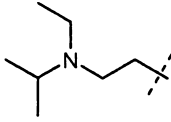
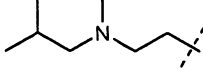
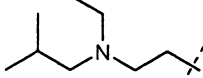
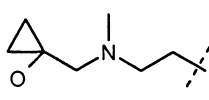
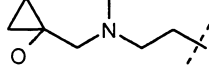
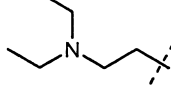
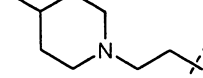
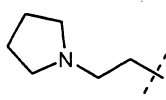
| | R ₁ R ₂ N-X | L ₁ | L ₂ | L ₃ |
|-------|---|----------------|----------------|---|
| 4.164 |  | -Cl | -Cl | -NH ₂ |
| 4.165 |  | -Cl | -Cl |  |
| 4.166 |  | -Cl | -Cl |  |

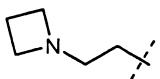
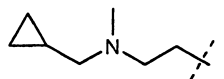
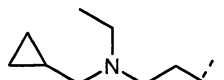
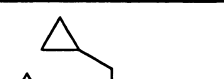
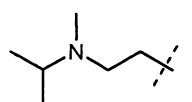
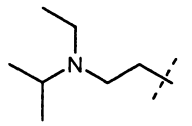
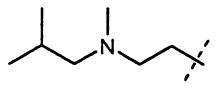
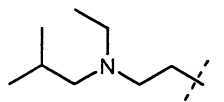
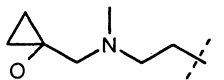
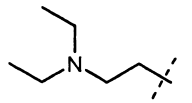
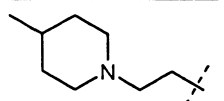
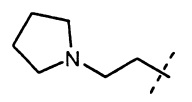
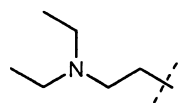
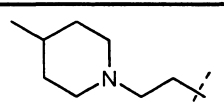
| | | | | |
|-------|---|-----|-----|---|
| 4.167 |  | -Cl | -Cl | -OMe |
| 4.168 |  | -Cl | -Cl | -Me |
| 4.169 |  | -Cl | -Cl | -Br |
| 4.170 |  | -Cl | -Cl | -NO ₂ |
| 4.171 |  | -Cl | -Cl | -NH ₂ |
| 4.172 |  | -Cl | -Cl |  |
| 4.173 |  | -Cl | -Cl |  |
| 4.174 |  | -Cl | -Cl | -OMe |
| 4.175 |  | -Cl | -Cl | -Me |
| 4.176 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.177 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.178 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.179 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.180 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |

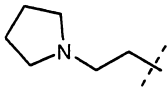
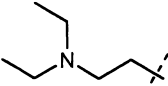
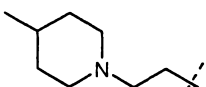
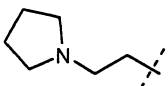
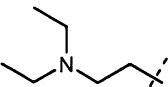

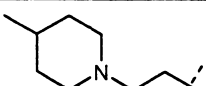

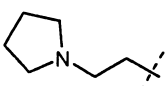

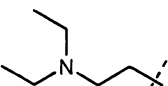
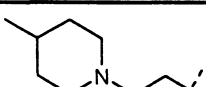
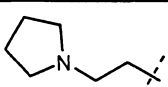
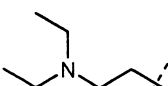
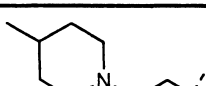
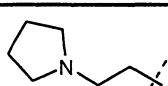
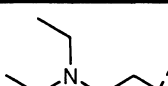
| | | | | |
|-------|---|-----|-----|------------------|
| 4.181 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.182 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.183 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.184 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.185 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.186 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.187 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.188 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.189 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.190 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.191 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |

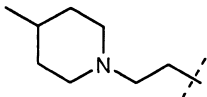
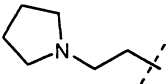
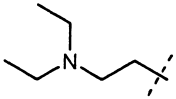
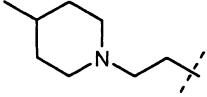
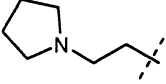
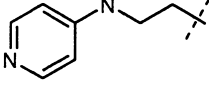
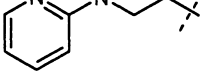
| | | | | |
|-------|---|-----|-----|------------------|
| 4.192 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.193 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.194 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.195 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.196 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.197 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.198 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.199 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.200 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.201 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.202 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.203 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.204 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.205 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |

| | | | | |
|-------|---|-----|-----|------------------|
| 4.206 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.207 |  | -Me | -Cl | -CF ₃ |
| 4.208 |  | -Me | -Cl | -CF ₃ |
| 4.209 |  | -Me | -Cl | -CF ₃ |
| 4.210 |  | -Me | -Cl | -CF ₃ |
| 4.211 |  | -Me | -Cl | -CF ₃ |
| 4.212 |  | -Me | -Cl | -CF ₃ |
| 4.213 |  | -Me | -Cl | -CF ₃ |
| 4.214 |  | -Me | -Cl | -CF ₃ |
| 4.215 |  | -Me | -Cl | -CF ₃ |
| 4.216 |  | -Me | -Cl | -CF ₃ |
| 4.217 |  | -Me | -Cl | -CF ₃ |
| 4.218 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.219 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |

| | | | | |
|-------|---|------|-----|------------------|
| 4.220 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.221 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.222 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.223 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.224 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.225 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.226 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.227 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.228 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.229 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.230 |  | -Br | -Cl | -CF ₃ |
| 4.231 |  | -OMe | -Cl | -CF ₃ |
| 4.232 |  | -OMe | -Cl | -CF ₃ |
| 4.233 |  | -OMe | -Cl | -CF ₃ |
| 4.234 |  | -OMe | -Cl | -CF ₃ |

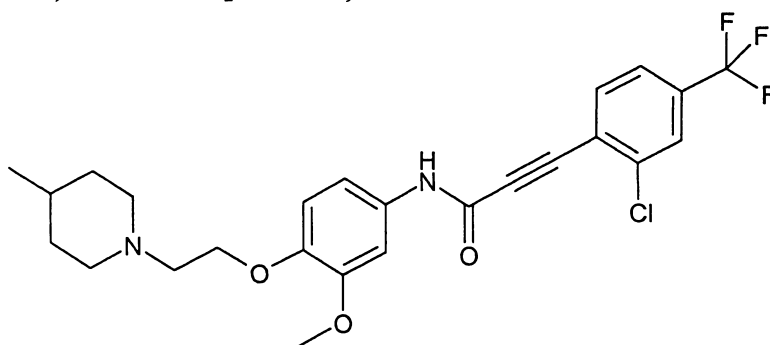
| | | | | |
|-------|---|------|-----|------------------|
| 4.235 |  | -OMe | -Cl | -CF ₃ |
| 4.236 |  | -OMe | -Cl | -CF ₃ |
| 4.237 |  | -OMe | -Cl | -CF ₃ |
| 4.238 |  | -OMe | -Cl | -CF ₃ |
| 4.239 |  | -OMe | -Cl | -CF ₃ |
| 4.240 |  | -OMe | -Cl | -CF ₃ |
| 4.241 |  | -OMe | -Cl | -CF ₃ |
| 4.242 |  | -OMe | -Cl | -CF ₃ |
| 4.243 |  | -OMe | -Cl | -CF ₃ |
| 4.244 |  | -Cl | -Cl | -Cl |
| 4.245 |  | -Cl | -Cl | -Cl |
| 4.246 |  | -Cl | -Cl | -Cl |
| 4.247 |  | -Cl | -Cl | -Me |
| 4.248 |  | -Cl | -Cl | -Me |

| | | | | |
|-------|---|-----|------|--|
| 4.249 |  | -Cl | -Cl | -Me |
| 4.250 |  | -Cl | -Cl | -OMe |
| 4.251 |  | -Cl | -Cl | -OMe |
| 4.252 |  | -Cl | -Cl | -OMe |
| 4.253 |  | -Cl | -Cl |  |
| 4.254 |  | -Cl | -Cl |  |
| 4.255 |  | -Cl | -Cl |  |
| 4.256 |  | -Cl | -Br | -CF ₃ |
| 4.257 |  | -Cl | -Br | -CF ₃ |
| 4.258 |  | -Cl | -Br | -CF ₃ |
| 4.259 |  | -Cl | -Me | -CF ₃ |
| 4.260 |  | -Cl | -Me | -CF ₃ |
| 4.261 |  | -Cl | -Me | -CF ₃ |
| 4.262 |  | -Cl | -OMe | -CF ₃ |

| | | | | |
|-------|--|-----|------|------------------|
| 4.263 |  | -Cl | -OMe | -CF ₃ |
| 4.264 |  | -Cl | -OMe | -CF ₃ |
| 4.265 |  | -Cl | -F | -CF ₃ |
| 4.266 |  | -Cl | -F | -CF ₃ |
| 4.267 |  | -Cl | -F | -CF ₃ |
| 4.268 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |
| 4.269 |  | -Cl | -Cl | -CF ₃ |

實例 4.270：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{3-甲氧基-4-[2-(4-甲基-六
 氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-醯胺



4.270.a. 1-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-4-甲基-六氫吡啶

類似方法 1.1.c，製自 1-(2-溴-乙氧基)-2-甲氧基-4-硝基-苯與
 4-甲基六氫吡啶。

產量：0.7 克 (理論值之 88.2%)

C₁₅H₂₂N₂O₄ (M = 294.35)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：295

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：295

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1).

4.270.b. 3-甲氧基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯胺

類似實例 3.1.b.，製自 1-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-4-甲基-六氫吡啶。

產量：0.51 克 (理論值之 81.1%)

$C_{15}H_{24}N_2O_2$ ($M = 264.37$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：265

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：265

R_f 值：0.3 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1).

4.270.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{3-甲氧基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}-醯胺

類似實例 2.3.f.，製自 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 3-甲氧基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯胺。

產量：70 毫克 (理論值之 23.5%)

熔點：207-209°C

$C_{25}H_{26}ClF_3N_2O_3$ ($M = 494.94$)

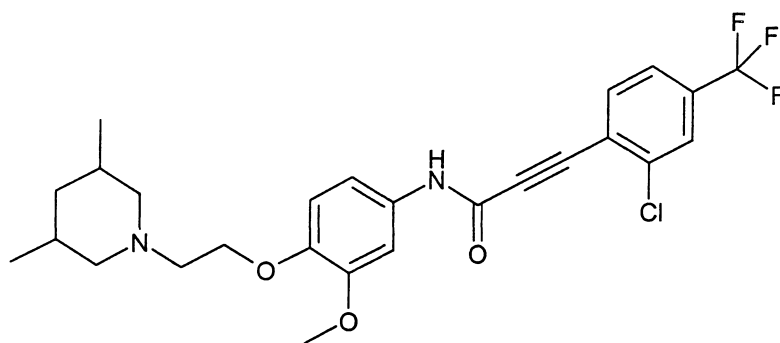
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：495/497

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：495/497

R_f 值：0.45 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 9：1)

實例 4.271：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{4-[2-(3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-醯胺



4.271.a. 1-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-3,5-二甲基-六氫吡啶

類似方法 1.1.c，製自 1-(2-溴-乙氧基)-2-甲氧基-4-硝基-苯與 3,5-二甲基六氫吡啶。

產量：0.4 克 (理論值之 48.1%)

$C_{16}H_{24}N_2O_4$ ($M = 308.38$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：309

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：309

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1)。

4.271.b. 4-[2-(3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯胺

類似實例 3.1.b.，製自 1-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-3,5-二甲基-六氫吡啶。

產量：0.35 克 (理論值之 96.9%)

$C_{15}H_{24}N_2O_2$ ($M = 264.37$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：279

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：279

R_f 值：0.3 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1)。

4.271.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{4-[2-(3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-醯胺

類似實例 2.3.f.，製自 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與

4-[2-(3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯胺。

產量：160 毫克 (理論值之 52.1%)

熔點：196-201°C

$C_{26}H_{28}ClF_3N_2O_3$ ($M = 508.97$)

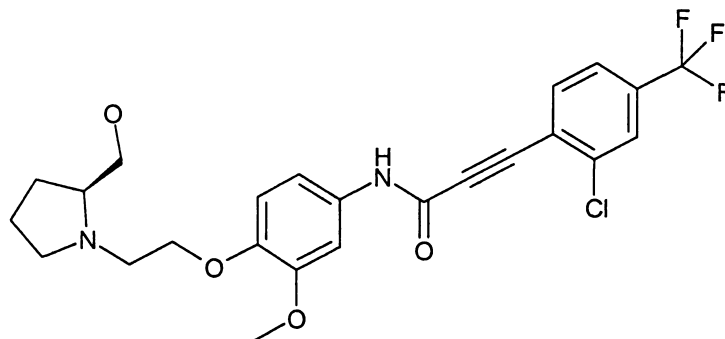
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：509/511

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：509/511

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=9：1)

實例 4.272：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{4-[2-((S)-2-羥甲基-四氫吡咯-1-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-醯胺



4.272.a. {(S)-1-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯-2-基}-甲醇

類似方法 1.1.c，製自 1-(2-溴-乙氧基)-2-甲氧基-4-硝基-苯與 (S)-1-四氫吡咯-2-基-甲醇。

產量：0.2 克 (理論值之 25%)

$C_{14}H_{20}N_2O_5$ ($M = 296.32$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：297

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：297

R_f 值：0.55 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1).

4.272.b. {(S)-1-[2-(4-胺基-2-甲氧基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯-2-基}-甲醇

類似實例 3.1.b.，製自 {(S)-1-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯-2-基}-甲醇。

產量：0.15 克 (理論值之 83.4%)

$C_{14}H_{22}N_2O_3$ ($M = 266.34$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：267

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：267

R_f 值：0.15 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1)。

4.272.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{4-[2-((S)-2-羥甲基-四氫吡咯-1-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-醯胺

類似實例 2.3.f.，製自 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 {(S)-1-[2-(4-胺基-2-甲氧基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯-2-基}-甲醇。

產量：140 毫克 (理論值之 58.9%)

熔點：於 300°C 下分解

$C_{24}H_{24}ClF_3N_2O_4$ ($M = 496.91$)

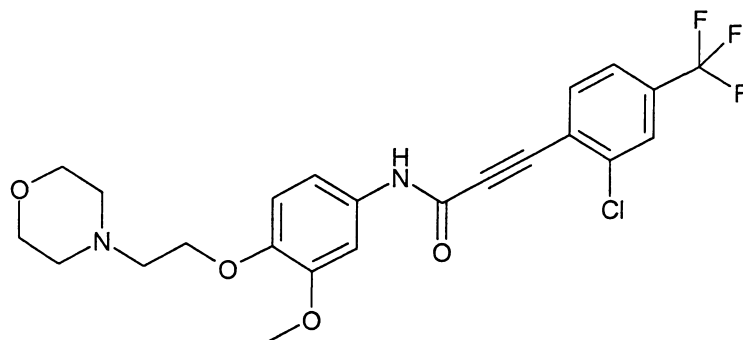
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：497/499

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：497/499

R_f 值：0.2 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 9：1)

實例 4.273：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-甲氧基-4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基]-醯胺



4.273.a. 4-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-嗎福啉

類似方法 1.1.c，製自 1-(2-溴-乙氧基)-2-甲氧基-4-硝基-苯與嗎福啉。

產量：0.3 克 (理論值之 39.4%)

$C_{13}H_{18}N_2O_5$ ($M = 282.29$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：283

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：283

R_f 值：0.6 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1)。

4.273.b. 3-甲氧基-4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯胺

類似實例 3.1.b，製自 4-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-嗎福啉。

產量：0.23 克 (理論值之 85.8%)

$C_{13}H_{20}N_2O_3$ ($M = 252.31$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：253

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：253

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1)。

4.273.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-[3-甲氧基-4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基]-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 3-

甲氧基-4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯胺。

產量：20 毫克 (理論值之 6.9%)

熔點：209-211°C

$C_{23}H_{22}ClF_3N_2O_4$ ($M = 482.89$)

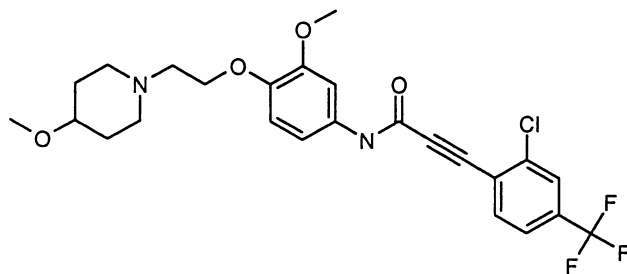
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：483/485

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：483/485

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 9：1)

實例 4.274：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)丙炔酸-{3-甲氧基-4-[2-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}醯胺



4.274.a. 4-甲氧基-1-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-六氫吡啶

類似實例 1.1.c，製自 1 克 (3.62 毫莫耳) 1-(2-溴-乙氧基)-2-甲氧基-4-硝基-苯與 1.25 克 (10.87 毫莫耳) 4-甲氧基六氫吡啶。

產量：1 克 (理論值之 89%)

$C_{15}H_{22}N_2O_5$ ($M = 310.35$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：311

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：311

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1).

4.274.b. 3-甲氧基-4-[2-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯胺

類似實例 3.1.b.，製自 1 克 (3.22 毫莫耳) 4-甲氧基-1-[2-(2-甲氧基

基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-六氫吡啶。

產量：0.85 克 (理論值之 94%)

$C_{15}H_{24}N_2O_3$ ($M = 280.36$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：281

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：281

R_f 值：0.6 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1)

4.274.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)丙炔酸-{3-甲氧基-4-[2-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基}醯胺

類似實例 2.3.f，製自 150 毫克 (0.6 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 186 毫克 (0.66 毫莫耳) 3-甲氧基-4-[2-(4-甲氧基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯胺。

產量：20 毫克 (理論值之 7%)

熔點：195-197°C

$C_{25}H_{26}ClF_3N_2O_4$ ($M = 510.93$)

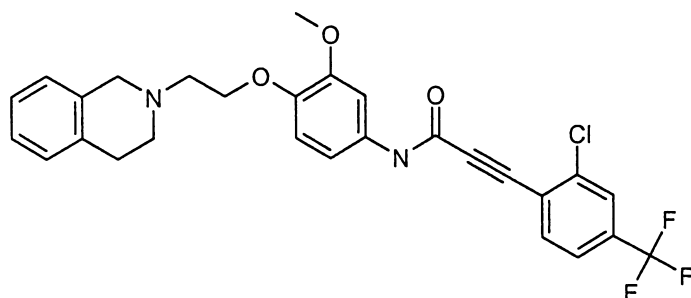
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：511/513 (Cl)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：511/513 (Cl)

R_f 值：0.3 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=9：1)

實例 4.275：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{4-[2-(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-醯胺-甲酸鹽



4.275.a. 2-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉

類似實例 1.1.c，製自 1 克 (3.622 毫莫耳) 1-(2-溴-乙氧基)-2-甲氧基-4-硝基-苯與 1.36 毫升 (10.87 毫莫耳) 1,2,3,4-四氫-異喹啉。
產量：1.4 克 (理論值之 77%)

$C_{18}H_{20}N_2O_4$ (M = 328.36)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：329

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：329

R_f 值：0.7 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1)。

4.275.b. 4-[2-(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯胺

類似實例 3.1.b.，製自 1.4 克 (2.77 毫莫耳) 2-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉 (65%)。

產量：1.2 克 (理論值之 94%)

$C_{18}H_{22}N_2O_2$ (M = 298.38)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：299

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：299

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1)

4.275.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{4-[2-(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-醯胺-甲酸鹽

類似實例 2.3.f.，製自 150 毫克 (0.6 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 304 毫克 (0.66 毫莫耳) 4-[2-(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯胺 (65%)。

產量：17 毫克 (理論值之 5%)

熔點：92-95°C

$C_{28}H_{24}ClF_3N_2O_3$ (M = 528.96)*CH₂O₂

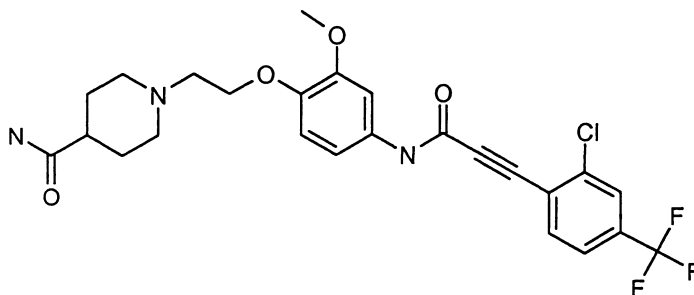
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：529/531 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：529/531 (Cl)

R_f 值：0.55 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 9：1)

實例 4.276：

1-(2-{4-[3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔醯基胺基]-2-甲氧基-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-羧酸醯胺



4.276.a. 1-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-六氫吡啶-4-羧酸醯胺

類似實例 1.1.c，製自 1 克 (3.622 毫莫耳) 1-(2-溴-乙氧基)-2-甲氧基-4-硝基-苯與 1.4 克 (10.87 毫莫耳) 六氫吡啶-4-羧酸醯胺。

產量：1.05 克 (理論值之 90%)

$C_{15}H_{21}N_3O_5$ ($M = 323.34$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：324

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：324

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 9：1：0.1).

4.276.b. 1-[2-(4-胺基-2-甲氧基-苯氧基)-乙基]-六氫吡啶-4-羧酸醯胺

類似實例 3.1.b，製自 1 克 (3.1 毫莫耳) 1-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-六氫吡啶-4-羧酸醯胺。

產量：0.8 克 (理論值之 88%)

$C_{15}H_{23}N_3O_3$ ($M = 298.38$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：294

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：294

R_f 值：0.3 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 9：1：0.1)

4.276.c. 3-(1-(2-{4-[3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔醯基胺基]-2-甲氧基-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-羧酸醯胺

類似實例 2.3.f.，製自 150 毫克 (0.6 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 194 毫克 (0.66 毫莫耳) 1-[2-(4-胺基-2-甲氧基-苯氧基)-乙基]-六氫吡啶-4-羧酸醯胺。

產量：310 毫克 (理論值之 98%)

熔點：150°C

$C_{25}H_{25}ClF_3N_3O_4$ ($M = 523.93$)

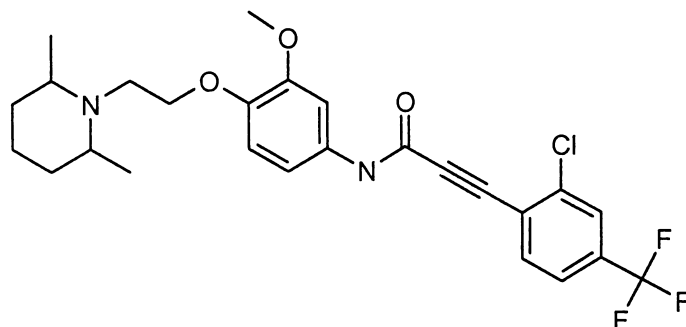
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：524/526 (Cl)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：524/526 (Cl)

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 9：1：0.1)

實例 4.277：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{4-[2-(2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-醯胺



4.277.a. 1-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-2,6-二甲基-六氫吡啶

類似實例 1.1.c，製自 1 克 (3.622 毫莫耳) 1-(2-溴-乙氧基)-2-甲氧基-4-硝基-苯與 1.5 毫升 (10.87 毫莫耳) 2,6-二甲基-六氫吡啶。

產量：0.85 克 (理論值之 76%)

$C_{16}H_{24}N_2O_4$ ($M = 308.37$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：309

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：309

R_f 值：0.55 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1)。

4.277.b. 4-[2-(2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯胺

類似實例 3.1.b.，製自 0.84 克 (2.72 毫莫耳) 1-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-2,6-二甲基-六氫吡啶。

產量：0.65 克 (理論值之 86%)

$C_{16}H_{26}N_2O_2$ ($M = 278.39$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：279

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：279

R_f 值：0.1 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1)

4.277.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{4-[2-(2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-醯胺

類似實例 2.3.f.，製自 150 毫克 (0.6 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 185 毫克 (0.663 毫莫耳) 4-[2-(2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯胺。

產量：150 毫克 (理論值之 49%)

熔點：225-227°C

$C_{26}H_{28}ClF_3N_2O_3$ ($M = 508.96$)

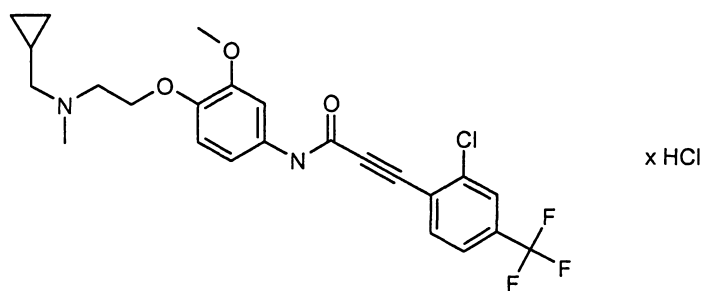
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：509/511 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：509/511 (Cl)

R_f 值：0.2 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1)

實例 4.278：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{4-[2-(環丙基甲基-甲基-胺基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-醯胺-鹽酸鹽



4.278.a. 環丙基

甲基-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-甲基-胺

類似實例 1.1.c，製自 1 克 (3.62 毫莫耳) 1-(2-溴-乙氧基)-2-甲氧基-4-硝基-苯與 900 毫克 (10.57 毫莫耳) 環丙基-甲基-胺。

產量：0.95 克 (理論值之 94%)

$C_{14}H_{20}N_2O_4$ ($M = 280.32$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：281

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：281

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1)。

4.278.b. 4-[2-(環丙基甲基-甲基-胺)-乙氧基]-3-甲氧基-苯胺

類似實例 3.1.b，製自 950 毫克 (3.4 毫莫耳) 環丙基甲基-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-甲基-胺。

產量：0.68 克 (理論值之 80%)

$C_{14}H_{22}N_2O_2$ ($M = 250.34$)

計算値：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：251

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：251

R_f 值：0.35 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 9：1：0.1)

4.278.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{4-[2-(环丙基甲基-甲基-胺基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-醯胺-鹽酸鹽

類似實例 2.3.f，製自 150 毫克 (0.6 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 166 毫克 (0.66 毫莫耳) 4-[2-(環丙基甲基-甲基-胺)-乙氧基]-3-甲氧基-苯胺。

產量：130 毫克(理論值之 45%)

熔點：173-176°C

$$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3 (\text{M} = 480.91) \cdot \text{HCl}$$

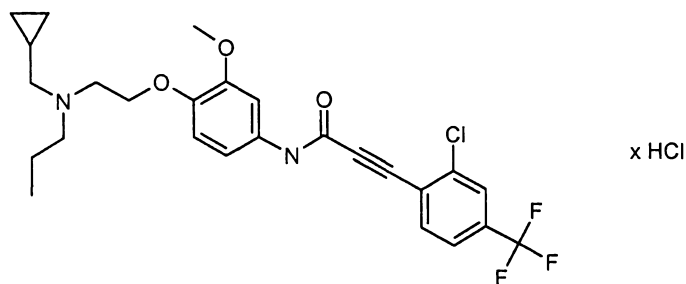
計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：481/483 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：481/483 (Cl)

R_f 值：0.2 (矽膠，二氯甲烷/甲醇9：1)

實例 4.279：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{4-[2-(环丙基甲基-丙基-胺基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-醯胺-鹽酸鹽



4.279.a. 環丙基甲

基-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-丙基-胺

類似實例 1.1.c，製自 1 克 (3.62 毫莫耳) 1-(2-溴-乙氧基)-2-甲
氧基-4-硝基-苯與 1.51 毫升 (10.57 毫莫耳) 環丙基-甲基-丙基-

胺。

產量：0.95 克 (理論值之 85%)

$C_{16}H_{24}N_2O_4$ ($M = 308.37$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：309

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：309

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9：1)。

4.279.b. 4-[2-(環丙基甲基-丙基-胺基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯胺

類似實例 3.1.b.，製自 950 毫克 (3.1 毫莫耳) 環丙基甲基-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-丙基-胺。

產量：0.74 克 (理論值之 86%)

$C_{16}H_{26}N_2O_2$ ($M = 278.39$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：279

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：279

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氯 9：1：0.1)

4.279.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-{4-[2-(環丙基甲基-丙基-胺基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-醯胺-鹽酸鹽

類似實例 2.3.f.，製自 150 毫克 (0.6 毫莫耳) (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 185 毫克 (0.66 毫莫耳) 4-[2-(環丙基甲基-丙基-胺基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯胺。

產量：180 毫克 (理論值之 59%)

熔點：185-188°C

$C_{26}H_{28}ClF_3N_2O_3$ ($M = 508.96$)*HCl

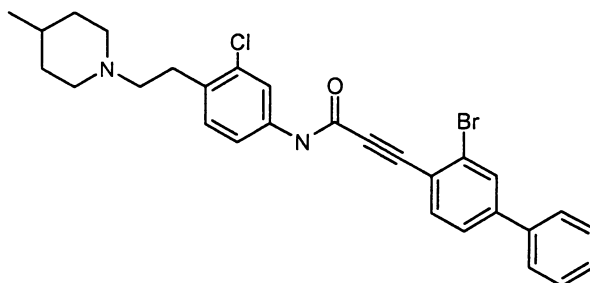
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：509/511 (Cl)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：509/511 (Cl)

R_f 值：0.35 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 9:1)

實例 4.281：

3-(3-溴-聯苯-4-基)-丙炔酸-{3-氯基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯基}-醯胺



4.281a. 3-溴-聯苯-4-基胺

於環境溫度下，將 8.7 毫升 (76.8 毫莫耳) 48% 溴化氫溶液逐滴添加至 13.008 克 (76.8 毫莫耳) 聯苯-4-基胺在 60 毫升 DMSO 中之溶液內，並將混合物攪拌 14 小時。然後，將其加熱至 100°C，歷經一小時，接著使混合物冷卻，並傾倒在水上。藉由添加氫溶液使反應混合物呈鹼性，並濾出所形成之沉澱物，及以水洗滌。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：二氯甲烷)。

產量：11.3 克 (理論值之 60%)

$C_{12}H_{10}BrNO$ ($M = 248.19$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：248/250 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：248/250 (Cl)

4.281b. 3-碘-聯苯-4-基胺

將 7.3 克 (29.4 毫莫耳) 3-溴-聯苯-4-基胺在 120 毫升醋酸中之溶液，於環境溫度下與 6 毫升濃鹽酸混合，冷卻至 15°C，並攪拌 30 分鐘。將 2 克 (28.9 毫莫耳) 亞硝酸鈉在 7 毫升水中之溶

液，於 15°C 下，慢慢逐滴添加至此反應混合物中，並攪拌 30 分鐘。然後，於 5°C 下，慢慢逐滴添加 5.4 克 (32.5 毫莫耳) 碘化鉀在 28 毫升水中之溶液，並攪拌混合物。30 分鐘後，添加 2.95 克硫代硫酸鈉，並將混合物再攪拌 30 分鐘。接著蒸乾反應混合物，並與水/醋酸乙酯合併。以醋酸乙酯再一次萃取水相，將合併之水相以水萃取一次，並以硫酸鈉脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析進行純化(溶離劑：石油醚)。

產量：6.6 克(理論值之 85%)

$C_{12}H_8BrI$ ($M = 359.00$)

計算值：分子離子峰 (M)⁺：358/360 (Br)

實測值：分子離子峰 (M)⁺：358/360 (Br)

4.281c. (3-溴-聯苯-4-基乙炔基)-第三-丁基-二甲基-矽烷

類似 1.1.d，製自 3-碘-聯苯-4-基胺與第三-丁基-乙炔基-二甲基-矽烷。

產量：0.52 克(理論值之 72%)

$C_{20}H_{23}BrSi$ ($M = 371.38$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：371/373 (Br)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：371/373 (Br)

4.281.d. 3-溴基-4-乙炔基-聯苯

於 5°C 下，將 1.99 毫升 (1.99 毫莫耳) 1M 氟化四丁基銨在 THF 中之溶液，以分批方式，添加至 495 毫克 (1.33 毫莫耳) (3-溴-聯苯-4-基乙炔基)-第三-丁基-二甲基-矽烷在 8 毫升無水 THF 中之溶液內。將反應混合物於環境溫度下再攪拌 30 分鐘，並蒸乾。將殘留物與乙醚及水合併，並以硫酸鈉使有機相

脫水乾燥。

產量：0.34 克 (理論值之 99%)

$C_{14}H_9Br$ ($M = 257.12$)

計算值：分子離子峰 $(M-H)^-$ ：255/257 (Br)

實測值：分子離子峰 $(M-H)^-$ ：255/257 (Br)

4.281e. (3-溴-聯苯-4-基)-丙炔酸

類似 4.3.a，製自 3-溴基-4-乙炔基-聯苯與二氧化碳。

產量：2.5 克 (理論值之 89%)

$C_{15}H_9BrO_2$ ($M = 301.13$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：301/303 (Br)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：301/303 (Br)

R_f 值：0.3 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 90：10)

4.281.f. 3-(3-溴-聯苯-4-基)-丙炔酸-{3-氯基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯基}-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 (3-溴-聯苯-4-基)-丙炔酸與 3-氯基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯胺。

產量：0.24 克 (理論值之 50%)

$C_{29}H_{28}BrClN_2O$ ($M = 535.90$)

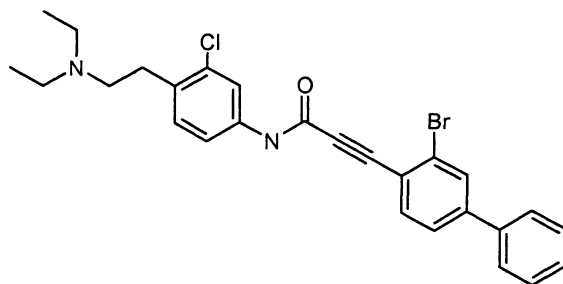
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：535/37/39

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：535/37/39

R_f 值：0.48 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 90：10)

實例 4.282：

3-(3-溴-聯苯-4-基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙基)-苯基]-醯胺-鹽酸鹽



類似實例 2.3.f.，製自 (3-溴-聯苯-4-基)-丙炔酸與 3-氯基-4-(2-二乙氨基-乙基)-苯胺。

產量：95 毫克 (理論值之 23.8%)

$C_{27}H_{26}BrClN_2O \cdot HCl$ ($M = 546.32$)

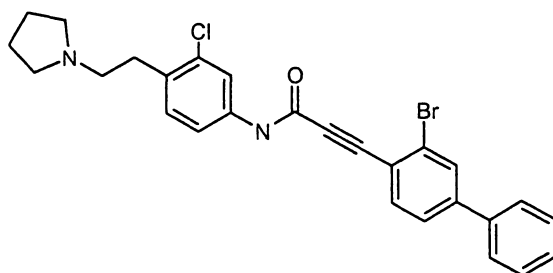
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：509/11/13

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：509/11/13

R_f 值：0.3 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 90：10)

實例 4.283：

3-(3-溴-聯苯-4-基)-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯基]-醯胺



類似實例 2.3.f.，製自 (3-溴-聯苯-4-基)-丙炔酸與 3-氯基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯胺。

產量：140 毫克 (理論值之 27.2%)

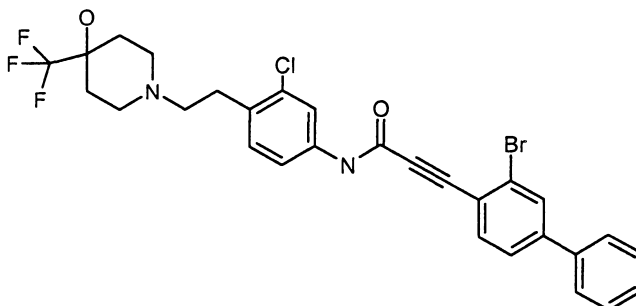
$C_{27}H_{24}BrClN_2O$ ($M = 507.84$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：507/09/11

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：507/09/11

實例 4.284：

3-(3-溴-聯苯-4-基)-丙炔酸-{3-氯基-4-[2-(4-羥基-4-三氟甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯基}-醯胺



類似實例 2.3.f，製自 (3-溴-聯苯-4-基)-丙炔酸與 1-[2-(4-胺基-2-氯苯基)-乙基]-4-三氟甲基-六氫吡啶-4-醇。

產量：36 毫克 (理論值之 10.5%)

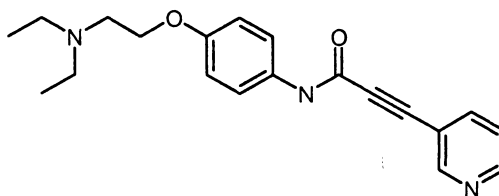
$C_{29}H_{25}BrClF_3N_2O_2$ ($M = 605.87$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：605/07/09

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：605/07/09

實例 4.285：

3-吡啶-3-基-丙炔酸-[3-氯基-4-(2-二乙胺基-乙氧基)-苯基]-醯胺



類似實例 2.3.f，製自吡啶-3-基-丙炔酸與 [2-(2-氯基-4-胺基-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺。

產量：0.42 克 (理論值之 66.4%)

熔點：118-120°C

$C_{20}H_{22}ClN_3O_2$ ($M = 371.86$)

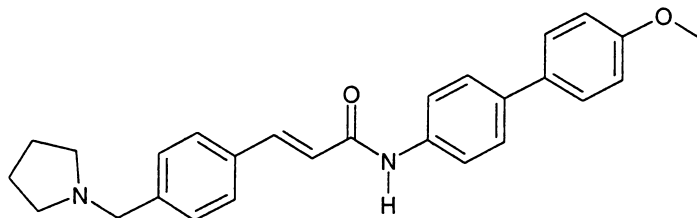
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：372/374

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：372/374

R_f 值：0.4 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨=9：1：0.1)

實例 5.1：

(E)-N-(4'-甲氧基-聯苯-4-基)-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙烯酸
烯醯胺



5.1.a. (E)-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙烯酸乙酯

將 2 克 (7.43 毫莫耳) (E)-3-(4-溴基甲基-苯基)-丙烯酸乙酯添加至 0.69 毫升 (8.2 毫莫耳) 四氫吡咯與 2.05 克 (14.86 毫莫耳) 碳酸鉀在 40 毫升 DMF 中之懸浮液內，並於環境溫度下攪拌 18 小時。蒸乾反應混合物，並以水與醋酸乙酯萃取殘留物。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，蒸乾，並使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化 (溶離劑：二氯甲烷/甲醇/氨=90：10：1)。產量：0.3 克 (理論值之 15.6%)

$C_{16}H_{21}NO_2$ ($M = 259.35$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：260

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：260

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 90：10：1)

5.1.b. (E)-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙烯酸

將 0.3 克 (1.15 毫莫耳) (E)-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙烯酸乙酯與 0.4 克 (9.53 毫莫耳) 氫氧化鋰-單水合物在甲醇、

THF 及水之 20 毫升 1 : 1 混合物中之反應混合物，於環境溫度下攪拌 48 小時。然後，蒸乾反應混合物，將殘留物以水稀釋，並以鹽酸酸化。使混合物蒸乾，與甲醇及二氯甲烷合併，過濾，並使濾液蒸發至乾涸。

產量：0.27 克

$C_{14}H_{17}NO_2$ ($M = 231.29$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：232

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：232

R_f 值：起始光點 (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 / 氬 90 : 10 : 1)

5.1.c. (E)-N-(4'-甲氧基-聯苯-4-基)-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙烯醯胺

類似 3.1.e，製自 (E)-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙烯酸與 4'-甲氧基-聯苯-4-基-胺。

產量：74 毫克 (理論值之 15.4%)

熔點：199-200°C

$C_{27}H_{28}N_2O_2$ ($M = 412.53$)

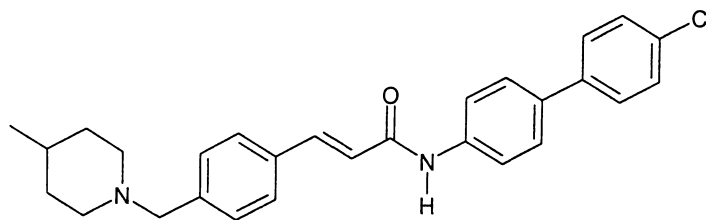
計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：413

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：413

R_f 值：0.77 (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 / 氬 = 80 : 20 : 1)

實例 5.2：

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙烯醯胺



5.2.a. (E)-3-(4-二甲氧基甲基-苯基)-丙烯酸

將 38.81 毫升 (0.354 毫莫耳) 原甲酸三甲酯添加至 25 克 (0.141 毫耳) (E)-3-(4-甲醯基苯基)-丙烯酸在 350 毫升甲醇中之懸浮液內，並使混合物回流 48 小時。於冷卻後，過濾反應混合物，並蒸乾濾液。使殘留物溶於 500 毫升二氯甲烷中，並經過矽藻土過濾。使濾液蒸乾至 150 毫升，並冷卻至 0°C。濾出所形成之沉澱物，以二氯甲烷/石油醚 (1:1) 洗滌，並於 60°C 下，在循環空氣乾燥器中乾燥。

產量：12.05 克 (理論值之 31.5%)

$C_{12}H_{14}O_4$ ($M = 222.24$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：245

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：245

R_f 值：0.6 (矽膠，石油醚/醋酸乙酯 = 1:1)

5.2.b. (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-二甲氧基甲基-苯基)-丙烯醯胺

類似 3.1.e，製自 (E)-3-(4-二甲氧基甲基-苯基)-丙烯酸與 4'-氯-聯苯-4-基-胺。

產量：9.8 克

$C_{24}H_{22}ClNO_3$ ($M = 407.90$)

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：408/410

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：408/410

R_f 值：0.3 (矽膠，二氯甲烷/乙醇 20：1)

5.2.c. (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-甲醯基苯基)-丙烯醯胺

將 70 毫升水與 21 毫升三氯醋酸添加至 9.8 克 (24.02 毫莫耳) (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-二甲氧基甲基-苯基)-丙烯醯胺在 280 毫升氯仿中之懸浮液內，並將反應混合物於環境溫度下攪拌八小時。將其以氯仿與水稀釋，分離出有機相，並以水萃取。使有機相脫水乾燥，過濾經過矽膠，並蒸餾出溶劑。

產量：5.5 克

$C_{22}H_{16}ClNO_2$ ($M = 361.83$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：362/364

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：362/364

R_f 值：0.6 (矽膠，環己烷/醋酸乙酯 1：1)

5.2.d. (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙烯醯胺

類似 4.30.c，製自 (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-甲醯基苯基)-丙烯醯胺與 4-甲基-六氫吡啶。

產量：80 毫克 (理論值之 21.7%)

熔點：207-208°C

$C_{28}H_{29}ClN_2O$ ($M = 445.00$)

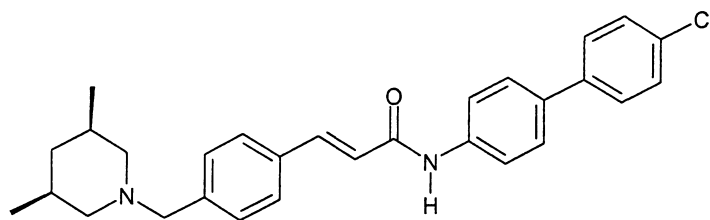
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：445/447

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：445/447

R_f 值：0.76 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 10：1)

實例 5.3：

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙烯醯胺



5.3.a. (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-羥甲基-苯基)-丙烯醯胺

將 4.4 克 (12.16 毫莫耳) (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-甲醯基苯基)-丙烯醯胺在 200 毫升 THF 中之溶液，以冰醋酸調整至 pH 值三，與 8.14 克 (36.48 毫莫耳) 三乙醯氧基硼氫化鈉合併，並於環境溫度下攪拌 18 小時。然後，將反應混合物倒入水中，並濾出沉澱物。將濾液以醋酸乙酯萃取，以水洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥。移除溶劑，並將殘留物與已被濾出之固體合併。於矽膠上藉管柱層析進行純化 (溶離劑：二氯甲烷 / 乙醇 / 氨 = 30 : 1 : 0.1)。

產量：3.2 克 (理論值之 72.4%)

$C_{22}H_{18}ClNO_2$ (M = 363.84)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：364/366

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：364/366

R_f 值：0.2 (矽膠，二氯甲烷 / 乙醇 = 20 : 1)

5.3.b. (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-氯基甲基-苯基)-丙烯醯胺

將 2.1 克 (5.77 毫莫耳) (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-羥甲基-苯基)-丙烯醯胺在 100 毫升二氯甲烷中之懸浮液，與 1.7 毫升 (12.19 毫莫耳) 三乙胺合併，然後與 0.46 毫升 (5.88 毫莫耳) 氯

化甲烷磺醯合併。將反應混合物於環境溫度下攪拌三小時，以水稀釋，並以二氯甲烷萃取數次。使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，經過矽膠過濾，並蒸乾濾液。

產量：0.4 克 (理論值之 18.1%)

$C_{22}H_{17}Cl_2NO$ ($M = 382.29$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：381/383/385

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：381/383/385

5.3.c. (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(順式-3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙烯醯胺

類似 1.2.c，製自 (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-氯基甲基-苯基)-丙烯醯胺與順式-3,5-二甲基六氫吡啶。

產量：30 毫克 (理論值之 30%)

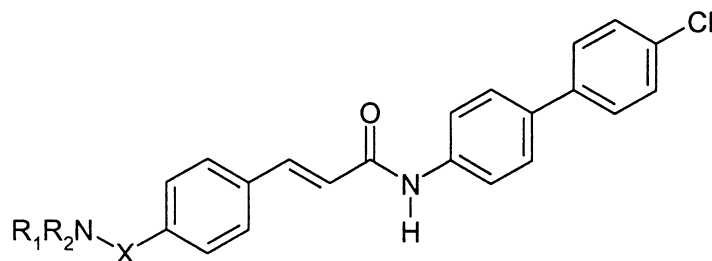
熔點：217-218°C

$C_{29}H_{31}ClN_2O$ ($M = 459.03$)

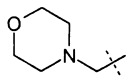
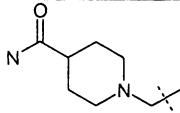
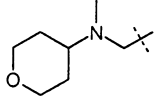
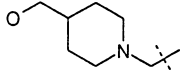
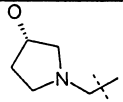
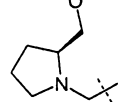
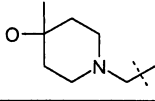
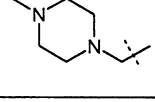
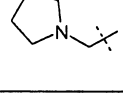
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：459/461

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：459/461

下列化合物係類似實例 5.3.c 製成：



| 實例 | R_1R_2N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] | R_f 值 |
|-----|-------------|-------|------------------------|-----------------------------------|-------------|------------|
| 5.4 | | 5.3.b | $C_{28}H_{29}ClN_2O_2$ | 461/463 [$M+H$] ⁺ | 205- 206 | 0.4 (A) |

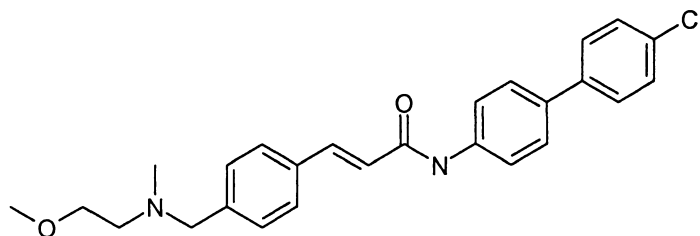
| | | | | | | |
|------|---|-------|------------------------|-------------------------------|-------------|-------------|
| 5.5 |  | 5.3.b | $C_{26}H_{25}ClN_2O_2$ | 432/435 [M+H] ⁺ | 184- 185 | 0.6 (A) |
| 5.6 |  | 5.3.b | $C_{28}H_{28}ClN_3O_2$ | 474/476 [M+H] ⁺ | 254- 255 | 0.05 (A) |
| 5.7 |  | 5.3.b | $C_{28}H_{29}ClN_2O_2$ | 461/463 [M+H] ⁺ | 196- 197 | 0.2 (A) |
| 5.8 |  | 5.3.b | $C_{28}H_{29}ClN_2O_2$ | 461/463 [M+H] ⁺ | 190- 191 | 0.1 (A) |
| 5.9 |  | 5.3.b | $C_{26}H_{25}ClN_2O_2$ | 433/435 [M+H] ⁺ | 178- 179 | 0.14 (A) |
| 5.10 |  | 5.3.b | $C_{27}H_{27}ClN_2O_2$ | 447/449 [M+H] ⁺ | 192- 193 | 0.2 (A) |
| 5.11 |  | 5.3.b | $C_{28}H_{29}ClN_2O_2$ | 461/463 [M+H] ⁺ | 212 | 0.25 (B) |
| 5.12 |  | 5.3.b | $C_{27}H_{28}ClN_3O$ | 446/448 [M+H] ⁺ | 216 | 0.2 (B) |
| 5.13 |  | 5.3.b | $C_{26}H_{25}ClN_2O$ | 417/419 [M+H] ⁺ | 219 | 0.25 (B) |

R_f 值： A = (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 (10 : 1))

B = (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 / 氨 (10 : 1 : 0.1))

實例 5.14：

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-環丙胺基甲基-苯基)-丙烯醯胺



將 100 毫克 (0.26 毫莫耳) (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-氯基甲基-苯基)-丙烯醯胺、70 毫克 (0.77 毫莫耳) 2-甲氧基-乙基甲胺及 140 毫克 (1 毫莫耳) 碳酸鉀在 10 毫升丙酮中之反應混合物，

於回流溫度下攪拌24小時。蒸乾反應混合物。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(溶離劑：二氯甲烷/乙醇/氨20/1/0.1)。

產量：92毫克(理論值之81%)

熔點：222-223°C

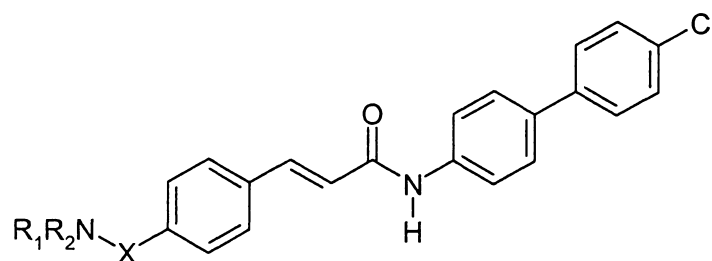
$C_{26}H_{27}ClN_2O_2$ ($M = 434.96$)

計算值：分子離子峰($M+H$)⁺：435/37 (Cl)

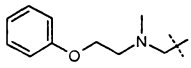
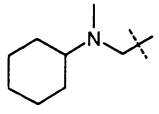
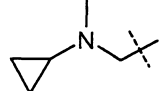
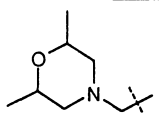
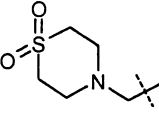
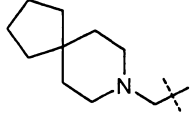
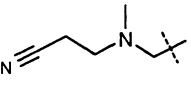
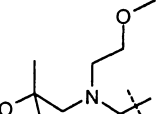
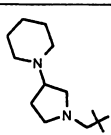
實測值：分子離子峰($M+H$)⁺：435/37 (Cl)

R_f 值：0.4(矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨=20：1：0.1)

下列化合物係類似實例5.14製成：



| 實例 | R_1R_2N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] | R_f 值 |
|------|-------------|-------|------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------|
| 5.15 | | 5.3.b | $C_{28}H_{28}ClN_3O$ | 458/460 [$M+H$] ⁺ | 206- 207 | 0.1 (B) |
| 5.16 | | 5.3.b | $C_{29}H_{30}ClN_3O$ | 472/474 [$M+H$] ⁺ | 223- 224 | 0.2 (A) |
| 5.17 | | 5.3.b | $C_{27}H_{27}ClN_2O$ | 431/433 [$M+H$] ⁺ | 246- 247 | 0.4 (B) |
| 5.18 | | 5.3.b | $C_{30}H_{27}ClN_2O$ | 467/469 [$M+H$] ⁺ | 210- 212 | 0.6 (A) |
| 5.19 | | 5.3.b | $C_{29}H_{31}ClN_2O_2$ | 475/477 [$M+H$] ⁺ | 181 | 0.35 (A) |

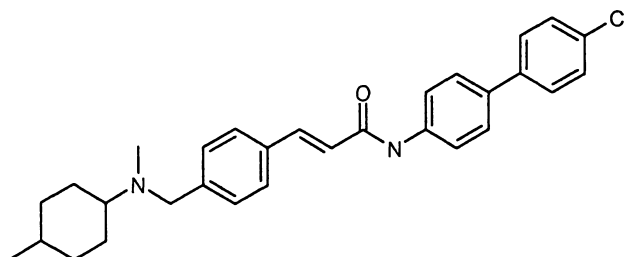
| | | | | | | |
|------|---|-------|-------------------------|-------------------------------|-------------|-------------|
| 5.20 |  | 5.3.b | $C_{31}H_{29}ClN_2O_2$ | 497 [M+H] ⁺ | 188- 189 | 0.35 (A) |
| 5.21 |  | 5.3.b | $C_{29}H_{31}ClN_2O$ | 459/461 [M+H] ⁺ | 262- 263 | 0.4 (A) |
| 5.22 |  | 5.3.b | $C_{26}H_{25}ClN_2O$ | 417/419 [M+H] ⁺ | 238- 239 | 0.5 (B) |
| 5.23 |  | 5.3.b | $C_{28}H_{29}ClN_2O_2$ | 461/463 [M+H] ⁺ | 212- 213 | 0.45 (A) |
| 5.24 |  | 5.3.b | $C_{26}H_{25}ClN_2O_3S$ | 481/83 [M+H] ⁺ | 264- 266 | 0.45 (B) |
| 5.25 |  | 5.3.b | $C_{31}H_{33}ClN_2O$ | 485/87 [M+H] ⁺ | 250 | 0.35 (B) |
| 5.26 |  | 5.3.b | $C_{26}H_{24}ClN_3O$ | 430/32 [M+H] ⁺ | 160- 161 | 0.45 (B) |
| 5.27 |  | 5.3.b | $C_{29}H_{33}ClN_2O_3$ | 493/95 [M+H] ⁺ | 125- 126 | 0.4 (A) |
| 5.28 |  | 5.3.b | $C_{31}H_{34}ClN_3O$ | 500/02 [M+H] ⁺ | 209- 210 | 0.15 (A) |

R_f 值： A = (矽膠，二氯甲烷/乙醇/氨 (20 : 1 : 0.1))

B = (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 (10 : 1 : 0.1))

實例 5.29：

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-{[甲基-(4-甲基-環己基)胺基]-甲基}-苯基)-丙烯醯胺



5.29.a. 甲烷磺酸 4-[(E)-2-(4'-氯-聯苯-4-基)胺甲鹽基]-乙烯基]-苄酯

將 2.3 克 (6.3 毫莫耳) (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-羥甲基-苯基)-丙烯鹽胺在 200 毫升二氯甲烷中之懸浮液，與 1.94 毫升 (13.9 毫莫耳) 三乙胺合併，然後與 0.54 毫升 (6.92 毫莫耳) 氯化甲烷磺鹽合併。將反應混合物於環境溫度下攪拌 18 小時，以水稀釋，並以二氯甲烷萃取數次。使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，經過矽膠過濾，並蒸乾濾液。

產量：1.85 克 (理論值之 67%)

$C_{23}H_{20}ClNO_4S$ ($M = 441.93$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：442/444 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：442/444 (Cl)

R_f 值：0.73 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 90：10：1)

5.29.b. (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-[[甲基-(4-甲基-環己基)胺基]-甲基]-苯基)-丙烯鹽胺

將 100 毫克 (0.226 毫莫耳) 甲烷磺酸 4-[(E)-2-(4'-氯-聯苯-4-基)胺甲鹽基]-乙烯基]-苄酯、37.34 毫克 (0.29 毫莫耳) 甲基-(4-甲基-環己基)-胺及 0.1 毫升三乙胺在 10 毫升二氯甲烷中之反應混合物，於環境溫度下攪拌 18 小時。然後，於水與二氯甲烷之間萃取反應混合物，分離出有機相，脫水乾燥，及蒸乾。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化 (溶離劑：二氯甲烷/甲醇/氬 90：10：1)。

產量：52 毫克 (理論值之 49%)

$C_{30}H_{33}ClN_2O$ ($M = 473.05$)

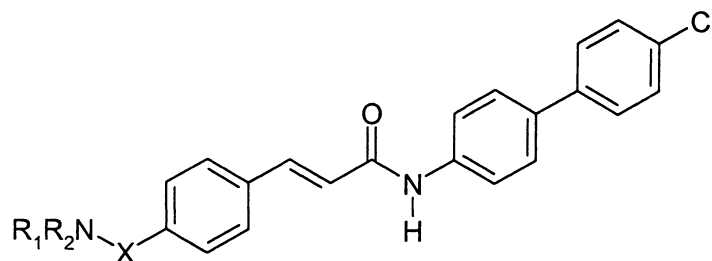
熔點：227-258°C

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：473/475 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：473/475 (Cl)

R_f 值：0.48 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 = 90：10：1)

下列化合物係類似實例 5.29.b 製成：

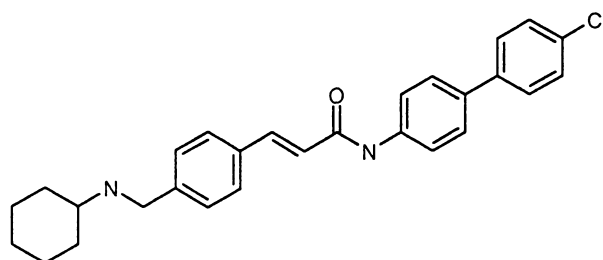


| 實例 | R_1R_2N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] | R_f 值 |
|------|-------------|--------|------------------------|--|-------------|-------------|
| 5.30 | | 5.29.a | $C_{29}H_{31}ClN_2O_2$ | 475/477 (Cl) [$M+H$] ⁺ | 225- 265 | 0.37 (A) |
| 5.31 | | 5.29.a | $C_{29}H_{32}ClN_3O$ | 474/476 (Cl) [$M+H$] ⁺ | 226- 254 | 0.6 (A) |
| 5.32 | | 5.29.a | $C_{30}H_{33}ClN_2O$ | 473/475 (Cl) [$M+H$] ⁺ | 205- 210 | 0.42 (A) |

R_f 值：A = (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氨 (90：10：1))

實例 5.33：

(E)-N-(4'氯-聯苯-4-基)-3-(4-環己胺基甲基-苯基)-丙烯醯胺



將 0.082 毫升 (0.72 毫莫耳) 環己胺添加至 150 毫克 (0.39 毫莫

耳)(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-氯基甲基-苯基)-丙烯醯胺在5毫升四氫呋喃中之懸浮液內，並使混合物回流18小時。然後，將反應混合物傾倒在水上，並抽氣過濾所形成之沉澱物。於矽膠上藉管柱層析進行進一步純化(溶離劑：二氯甲烷/甲醇95：5-50：50)。

產量：70毫克(理論值之40%)

$C_{28}H_{29}ClN_2O$ ($M = 444.99$)

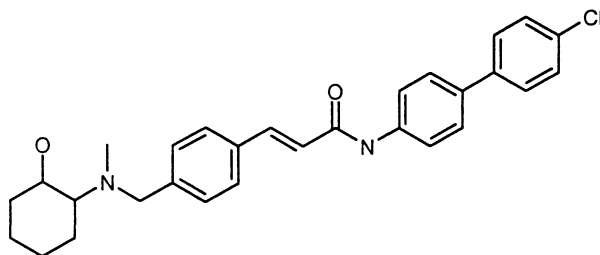
熔點：247-248°C

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：445/447 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：445/447 (Cl)

實例 5.34：

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-{[(2-羥基-環己基)-甲基-胺基]-甲基}-苯基)-丙烯醯胺



類似實例 5.33.，製自 (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-氯基甲基-苯基)-丙烯醯胺與 2-甲胺基-環己醇。

產量：90毫克(理論值之48%)

$C_{29}H_{31}ClN_2O_2$ ($M = 475.02$)

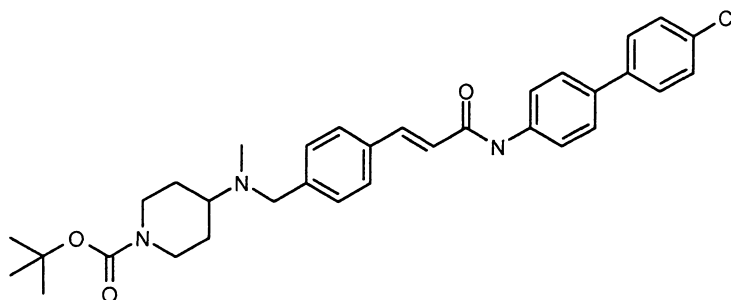
熔點：210-211°C

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：475/477 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：475/477 (Cl)

實例 5.35：

4-({-[*(E)*-2-(4'-氯-聯苯-4-基胺甲醯基)-乙烯基]-苄基}-甲基-胺基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯



將 0.5 克 (2.34 毫莫耳) 4-甲胺基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯添加至 300 毫克 (0.79 毫莫耳) (*(E)*-*N*-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-氯基甲基-苄基)-丙烯醯胺在 5 毫升二甲基甲醯胺中之懸浮液內，並將混合物於 80°C 下攪拌 18 小時。然後，將反應混合物傾倒在水上，並抽氣過濾所形成之沉澱物。進一步純化係經由自少量甲醇攪拌析出而進行。

產量：200 毫克 (理論值之 45%)

$C_{33}H_{38}ClN_3O_3$ ($M = 560.13$)

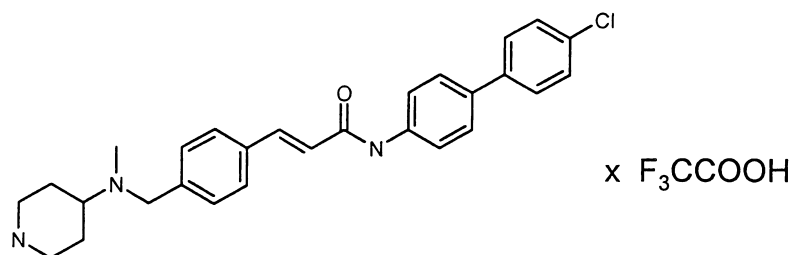
熔點：168-169°C

計算值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：560/562 (Cl)

實測值：分子離子峰 ($M+H$)⁺：560/562 (Cl)

實例 5.36：

(*(E)*-*N*-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-{4-[(甲基-六氫吡啶-4-基-胺基)-甲基]-苄基}-丙烯醯胺 x 三氟醋酸鹽



將 1 毫升三氟醋酸添加至 170 毫克 (0.3 毫莫耳) 4-({-[(E)-2-(4'-氯-聯苯-4-基胺甲醯基)-乙烯基]-苄基}-甲基-胺基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (實例 5.35) 在 25 毫升二氯甲烷中之懸浮液內，並將混合物於環境溫度下攪拌 18 小時。然後蒸乾溶劑，並使殘留物自醋酸乙酯/二異丙基醚 1:1 結晶。抽氣過濾已沉澱之固體，並於 60°C 下，在循環空氣乾燥器中乾燥。

產量：70 毫克 (理論值之 40%)

C₂₈H₃₀ClN₃O (M = 460.02) * 三氟醋酸醋酸鹽

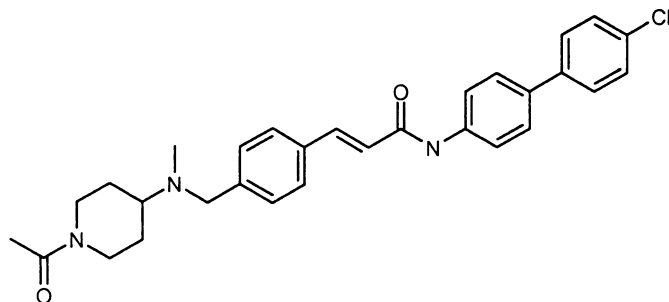
熔點：207-208°C

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：460/462 (Cl)

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：460/462 (Cl)

實例 5.37：

(E)-3-(4-{{(1-乙醯基-六氫吡啶-4-基)-甲基-胺基}-甲基}-苄基)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙烯醯胺



將 0.017 毫升 (0.18 毫莫耳) 醋酸酐添加至 50 毫克 (0.087 毫莫

耳)(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-{4-[(甲基-六氫吡啶-4-基-胺基)-甲基]-苯基}-丙烯醯胺 x 三氟醋酸鹽在4毫升醋酸中之溶液內，並將混合物於環境溫度下攪拌18小時。然後，將反應混合物傾倒在水上，並以氨使其呈鹼性。抽氣過濾所形成之沉澱物，並以水洗滌。使產物於60°C下，在循環空氣乾燥器中乾燥。

產量：20毫克(理論值之46%)

$C_{30}H_{32}ClN_3O_2$ (M = 502.05)

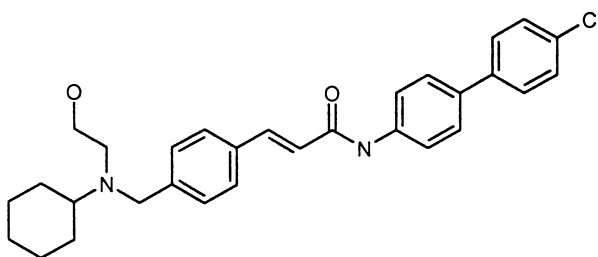
熔點：225-226°C

計算值：分子離子峰(M+H)⁺：502/504 (Cl)

實測值：分子離子峰(M+H)⁺：502/504 (Cl)

實例 5.38：

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-{[環己基-(2-羥基-乙基)-胺基]-甲基}-苯基)-丙烯醯胺



將0.24克(1.7毫莫耳)2-環己胺基-乙醇添加至130毫克(0.34毫莫耳)(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-氯基甲基-苯基)-丙烯醯胺在10毫升二甲基甲醯胺中之懸浮液內，並將混合物於80°C下攪拌48小時。然後，將反應混合物傾倒在水上，並抽氣過濾所形成之沉澱物，及以水洗滌。使固體於50°C下，在循環空氣乾燥器中乾燥。

產量：20 毫克 (理論值之 10%)

$C_{30}H_{33}ClN_2O_2$ ($M = 489.05$)

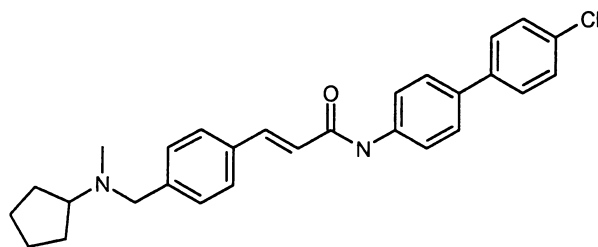
熔點：178-179°C

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：489/491 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：489/491 (Cl)

實例 5.39：

(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-{4-[(環戊基-甲基-胺基)-甲基]-苯基}-
丙烯醯胺



使 200 毫克 (0.523 毫莫耳) (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-氯基甲基-苯基)-丙烯醯胺、295 毫克 (1.56 毫莫耳) 環戊基-甲基-胺草酸醋酸鹽及 0.44 毫升 (3.12 毫莫耳) 三乙胺在 5 毫升四氫呋喃中之反應混合物，回流 18 小時。然後，將反應混合物傾倒在水上，並抽氣過濾所形成之沉澱物。於矽膠上藉管柱層析進行進一步純化 (溶離劑：二氯甲烷/甲醇 10：1)。

產量：10 毫克 (理論值之 4%)

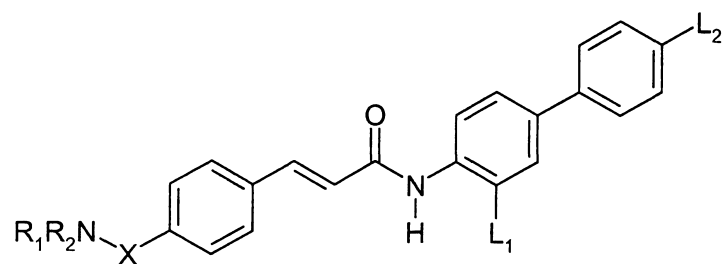
$C_{28}H_{29}ClN_2O$ ($M = 445.0$)

熔點：209-210°C

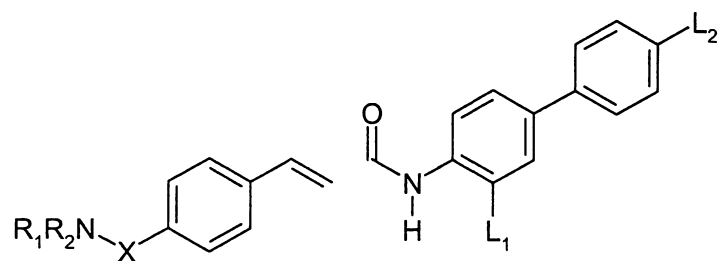
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：445/447 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：445/447 (Cl)

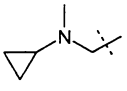
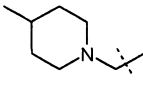
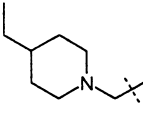
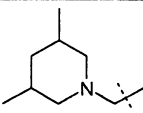
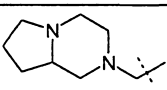
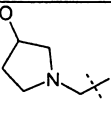
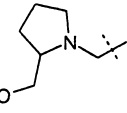
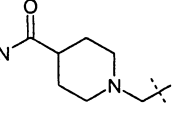
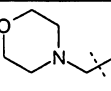
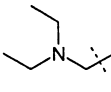
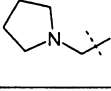
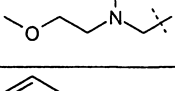
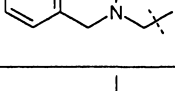
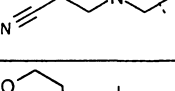
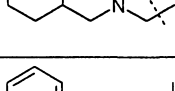
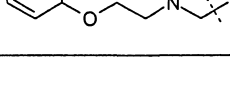
下列化合物係類似實例 5.3.c 製成：

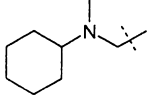
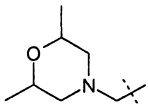


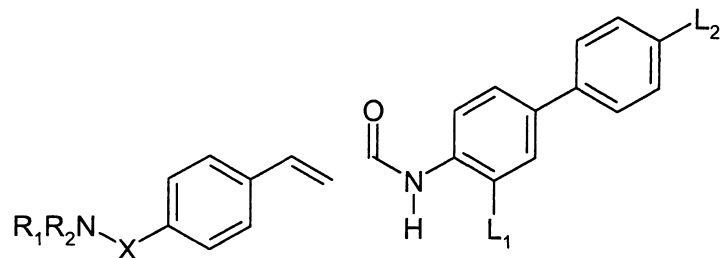
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|------|-------------|-------|-------|
| 5.40 | | H | Cl |
| 5.41 | | H | Cl |
| 5.42 | | H | Cl |

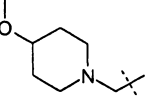
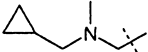
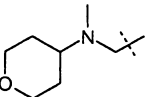
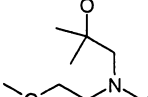
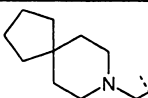
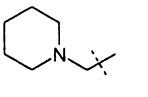
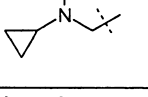
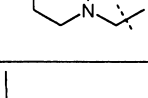
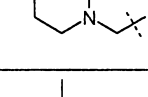
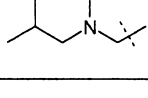


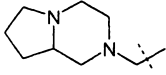
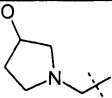
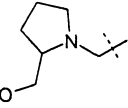
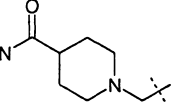
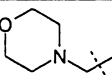
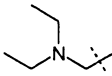
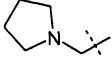
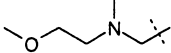
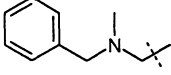
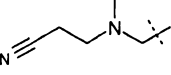
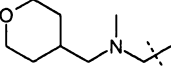
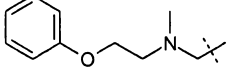
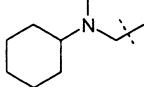
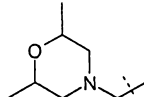
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|------|-------------|-------|-------|
| 5.43 | | F | Cl |
| 5.44 | | F | Cl |
| 5.45 | | F | Cl |
| 5.46 | | F | Cl |
| 5.47 | | F | Cl |
| 5.48 | | F | Cl |

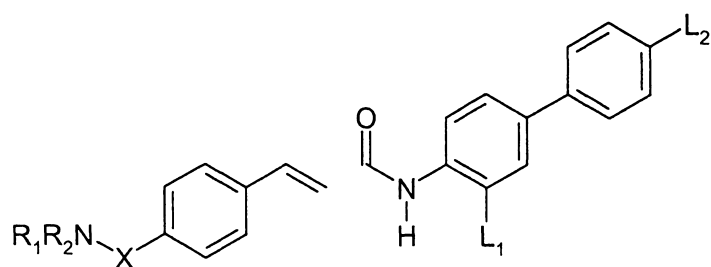
| | | | |
|------|---|---|----|
| 5.49 |  | F | Cl |
| 5.50 |  | F | Cl |
| 5.51 |  | F | Cl |
| 5.52 |  | F | Cl |
| 5.53 |  | F | Cl |
| 5.54 |  | F | Cl |
| 5.55 |  | F | Cl |
| 5.56 |  | F | Cl |
| 5.57 |  | F | Cl |
| 5.58 |  | F | Cl |
| 5.59 |  | F | Cl |
| 5.60 |  | F | Cl |
| 5.61 |  | F | Cl |
| 5.62 |  | F | Cl |
| 5.63 |  | F | Cl |
| 5.64 |  | F | Cl |

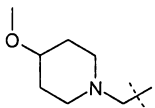
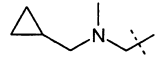
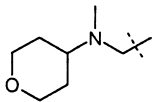
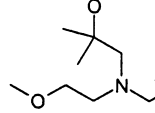
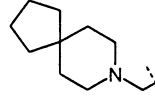
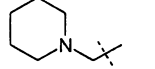
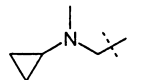
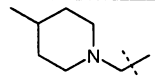
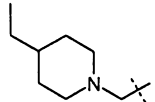
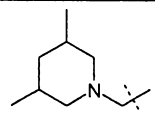
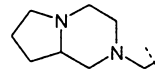
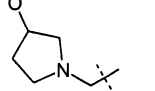
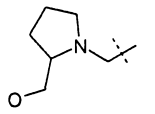
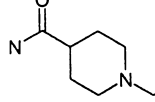
| | | | |
|------|---|---|----|
| 5.65 |  | F | Cl |
| 5.66 |  | F | Cl |

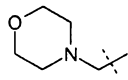
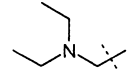
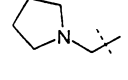
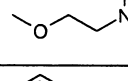
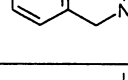
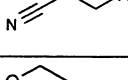
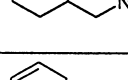
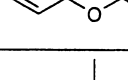
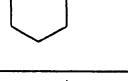
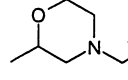


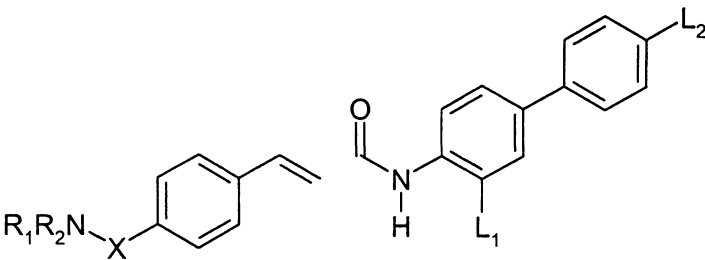
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|------|---|-------|--------|
| 5.67 |  | H | CF_3 |
| 5.68 |  | H | CF_3 |
| 5.69 |  | H | CF_3 |
| 5.70 |  | H | CF_3 |
| 5.71 |  | H | CF_3 |
| 5.72 |  | H | CF_3 |
| 5.73 |  | H | CF_3 |
| 5.74 |  | H | CF_3 |
| 5.75 |  | H | CF_3 |
| 5.76 |  | H | CF_3 |

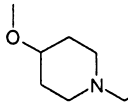
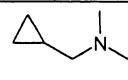
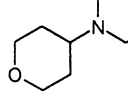
| | | | |
|------|---|---|-----------------|
| 5.77 |  | H | CF ₃ |
| 5.78 |  | H | CF ₃ |
| 5.79 |  | H | CF ₃ |
| 5.80 |  | H | CF ₃ |
| 5.81 |  | H | CF ₃ |
| 5.82 |  | H | CF ₃ |
| 5.83 |  | H | CF ₃ |
| 5.84 |  | H | CF ₃ |
| 5.85 |  | H | CF ₃ |
| 5.86 |  | H | CF ₃ |
| 5.87 |  | H | CF ₃ |
| 5.88 |  | H | CF ₃ |
| 5.89 |  | H | CF ₃ |
| 5.90 |  | H | CF ₃ |

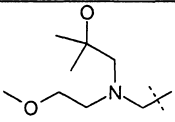
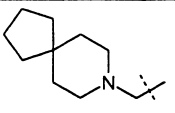
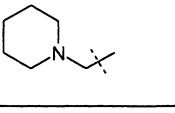
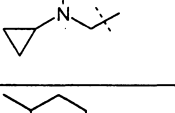
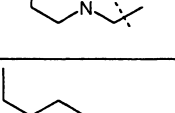
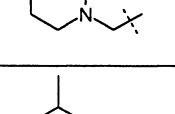
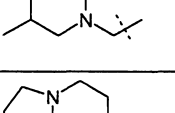
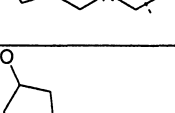
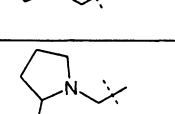
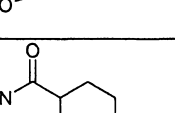
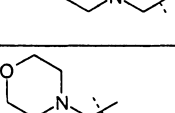
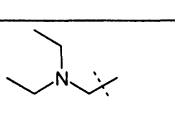
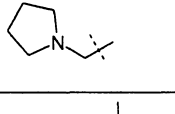
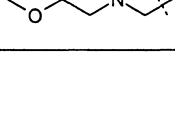



| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|---|-------|-------|
| 5.91 |  | H | Me |
| 5.92 |  | H | Me |
| 5.93 |  | H | Me |
| 5.94 |  | H | Me |
| 5.95 |  | H | Me |
| 5.96 |  | H | Me |
| 5.97 |  | H | Me |
| 5.98 |  | H | Me |
| 5.99 |  | H | Me |
| 5.100 |  | H | Me |
| 5.101 |  | H | Me |
| 5.102 |  | H | Me |
| 5.103 |  | H | Me |
| 5.104 |  | H | Me |

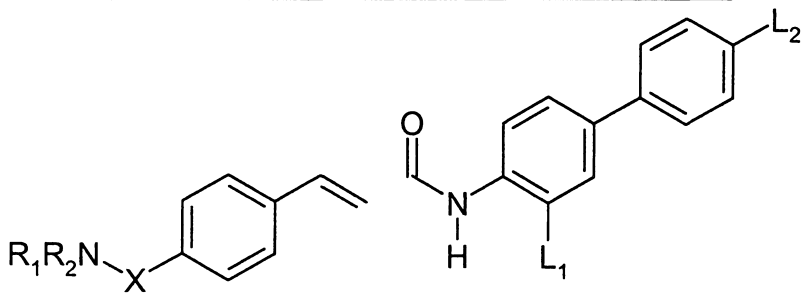
| | | | |
|-------|---|---|----|
| 5.105 |  | H | Me |
| 5.106 |  | H | Me |
| 5.107 |  | H | Me |
| 5.108 |  | H | Me |
| 5.109 |  | H | Me |
| 5.110 |  | H | Me |
| 5.111 |  | H | Me |
| 5.112 |  | H | Me |
| 5.113 |  | H | Me |
| 5.114 |  | H | Me |



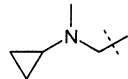
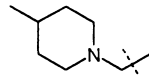
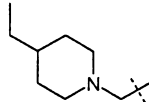
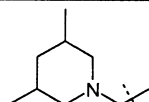
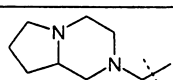
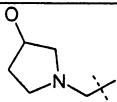
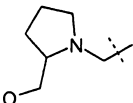
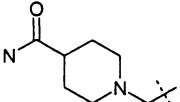
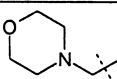
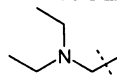
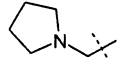
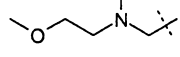
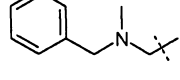
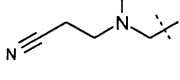
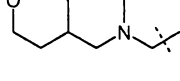
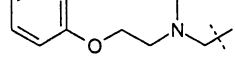
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|---|-------|-------|
| 5.115 |  | H | F |
| 5.116 |  | H | F |
| 5.117 |  | H | F |

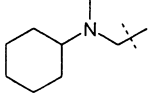
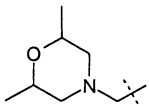
| | | | |
|-------|---|---|---|
| 5.118 |  | H | F |
| 5.119 |  | H | F |
| 5.120 |  | H | F |
| 5.121 |  | H | F |
| 5.122 |  | H | F |
| 5.123 |  | H | F |
| 5.124 |  | H | F |
| 5.125 |  | H | F |
| 5.126 |  | H | F |
| 5.127 |  | H | F |
| 5.128 |  | H | F |
| 5.129 |  | H | F |
| 5.130 |  | H | F |
| 5.131 |  | H | F |
| 5.132 |  | H | F |

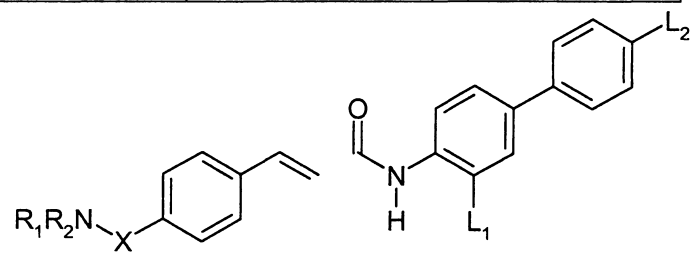
| | | | |
|-------|--|---|---|
| 5.133 | | H | F |
| 5.134 | | H | F |
| 5.135 | | H | F |
| 5.136 | | H | F |
| 5.137 | | H | F |
| 5.138 | | H | F |

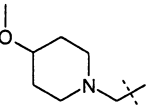
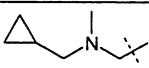
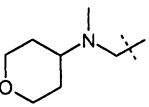
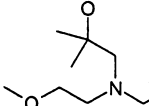
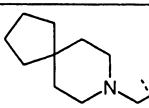
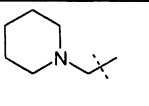
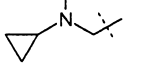
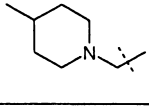
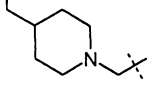
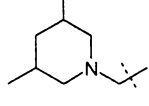


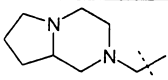
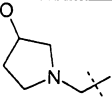
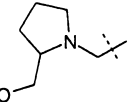
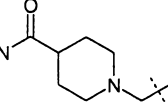
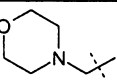
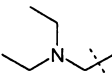
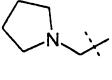
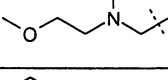
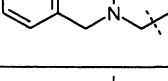
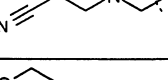
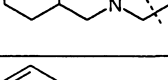
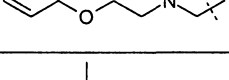
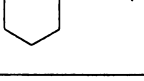
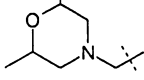
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|-------------|-------|--------|
| 5.139 | | F | CF_3 |
| 5.140 | | F | CF_3 |
| 5.141 | | F | CF_3 |
| 5.142 | | F | CF_3 |
| 5.143 | | F | CF_3 |
| 5.144 | | F | CF_3 |

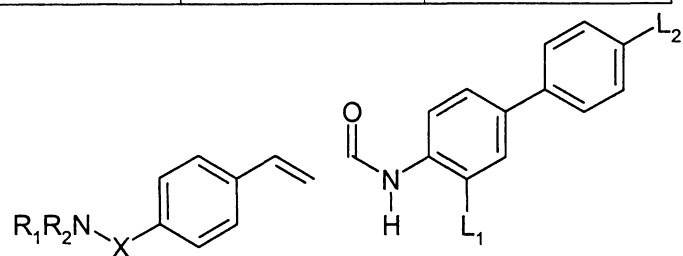
| | | | |
|-------|---|---|-----------------|
| 5.145 |  | F | CF ₃ |
| 5.146 |  | F | CF ₃ |
| 5.147 |  | F | CF ₃ |
| 5.148 |  | F | CF ₃ |
| 5.149 |  | F | CF ₃ |
| 5.150 |  | F | CF ₃ |
| 5.151 |  | F | CF ₃ |
| 5.152 |  | F | CF ₃ |
| 5.153 |  | F | CF ₃ |
| 5.154 |  | F | CF ₃ |
| 5.155 |  | F | CF ₃ |
| 5.156 |  | F | CF ₃ |
| 5.157 |  | F | CF ₃ |
| 5.158 |  | F | CF ₃ |
| 5.159 |  | F | CF ₃ |
| 5.160 |  | F | CF ₃ |

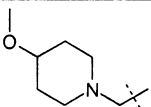
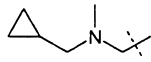
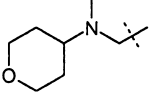
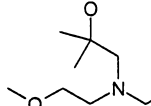
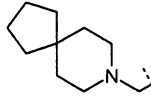
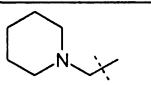
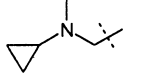
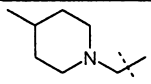
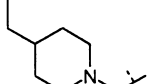
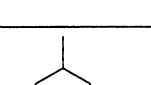
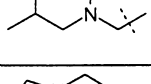
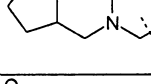
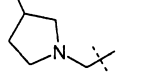
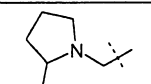
| | | | |
|-------|---|---|-----------------|
| 5.161 |  | F | CF ₃ |
| 5.162 |  | F | CF ₃ |

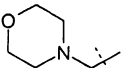
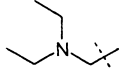
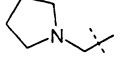
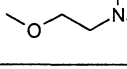
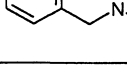
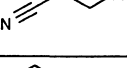
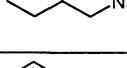
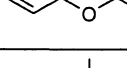
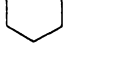
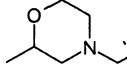


| 實例 | R ₁ R ₂ N-X | L ₁ | L ₂ |
|-------|---|----------------|----------------|
| 5.163 |  | F | Me |
| 5.164 |  | F | Me |
| 5.165 |  | F | Me |
| 5.166 |  | F | Me |
| 5.167 |  | F | Me |
| 5.168 |  | F | Me |
| 5.169 |  | F | Me |
| 5.170 |  | F | Me |
| 5.171 |  | F | Me |
| 5.172 |  | F | Me |

| | | | |
|-------|---|---|----|
| 5.173 |  | F | Me |
| 5.174 |  | F | Me |
| 5.175 |  | F | Me |
| 5.176 |  | F | Me |
| 5.177 |  | F | Me |
| 5.178 |  | F | Me |
| 5.179 |  | F | Me |
| 5.180 |  | F | Me |
| 5.181 |  | F | Me |
| 5.182 |  | F | Me |
| 5.183 |  | F | Me |
| 5.184 |  | F | Me |
| 5.185 |  | F | Me |
| 5.186 |  | F | Me |

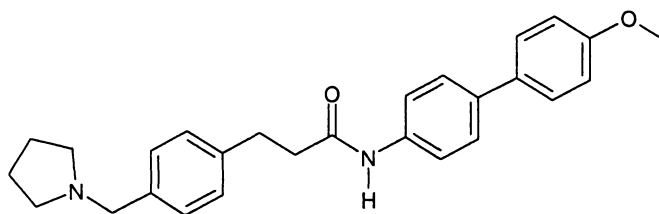


| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|---|-------|-------|
| 5.187 |  | F | F |
| 5.188 |  | F | F |
| 5.189 |  | F | F |
| 5.190 |  | F | F |
| 5.191 |  | F | F |
| 5.192 |  | F | F |
| 5.193 |  | F | F |
| 5.194 |  | F | F |
| 5.195 |  | F | F |
| 5.196 |  | F | F |
| 5.197 |  | F | F |
| 5.198 |  | F | F |
| 5.199 |  | F | F |
| 5.200 |  | F | F |

| | | | |
|-------|---|---|---|
| 5.201 |  | F | F |
| 5.202 |  | F | F |
| 5.203 |  | F | F |
| 5.204 |  | F | F |
| 5.205 |  | F | F |
| 5.206 |  | F | F |
| 5.207 |  | F | F |
| 5.208 |  | F | F |
| 5.209 |  | F | F |
| 5.210 |  | F | F |

實例 6.1：

N-(4'-甲氧基-聯苯-4-基)-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙醯胺



使 60 毫克 (0.14 毫莫耳)(E)-N-(4'-甲氧基-聯苯-4-基)-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙醯胺與 10 毫克阮尼鎳在 30 毫升甲醇中之反應混合物氫化四小時。濾出觸媒，並使濾液蒸發至乾涸。

產量：56 毫克 (理論值之 93.2%)

熔點：185-188°C

$C_{27}H_{30}N_2O_2$ ($M = 414.55$)

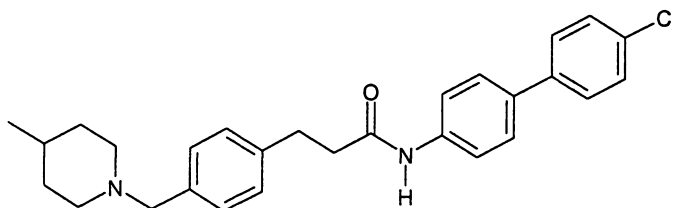
計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：415

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：415

R_f 值：0.29 (矽膠，二氯甲烷/甲醇/氬 = 90：10：1)

實例 6.2：

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙
 醯胺



使 80 毫克 (0.18 毫莫耳) (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(4-甲基-六
 氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丙醯胺與 20 毫克阮尼鎳在 15 毫升
 醋酸乙酯與 15 毫升甲醇中之反應混合物，於 50 psi 及環境溫
 度下氫化一小時。濾出觸媒，使濾液蒸發至乾涸，並與二
 異丙基醚一起攪拌。

產量：40 毫克 (理論值之 49.7%)

熔點：150-151°C

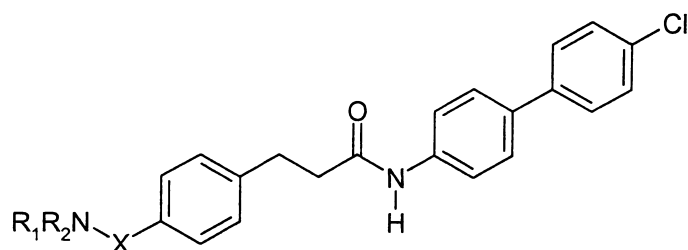
$C_{28}H_{31}ClN_2O$ ($M = 447.02$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：447/449

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：447/449

R_f 值：0.5 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 = 10：1)

下列化合物係類似實例 6.2. 製成：



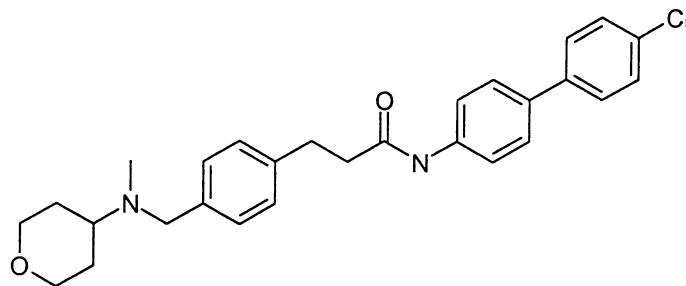
| 實例 | R ₁ R ₂ N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] | R _f 值 |
|------|-----------------------------------|------|---|-------------------------------|-------------|------------------|
| 6.3 | | 5.4 | C ₂₈ H ₃₁ ClN ₂ O ₂ | 463/465 [M+H] ⁺ | 143- 144 | 0.4 (A) |
| 6.4 | | 5.5 | C ₂₆ H ₂₇ ClN ₂ O ₂ | 435/437 [M+H] ⁺ | 193- 194 | |
| 6.5 | | 5.6 | C ₂₈ H ₃₀ ClN ₃ O ₂ | 476/478 [M+H] ⁺ | 240- 241 | |
| 6.6 | | 5.8 | C ₂₈ H ₃₁ ClN ₂ O ₂ | 463/465 [M+H] ⁺ | 185- 186 | 0.1 (A) |
| 6.7 | | 5.9 | C ₂₆ H ₂₇ ClN ₂ O ₂ | 435/437 [M+H] ⁺ | 171- 172 | 0.14 (A) |
| 6.8 | | 5.10 | C ₂₇ H ₂₉ ClN ₂ O ₂ | 449/451 [M+H] ⁺ | 156- 157 | 0.2 (A) |
| 6.9 | | 5.11 | C ₂₈ H ₃₁ ClN ₂ O ₂ | 463/465 [M+H] ⁺ | 192 | 0.25 (B) |
| 6.10 | | 5.12 | C ₂₇ H ₃₀ ClN ₃ O | 448/450 [M+H] ⁺ | 172 | 0.2 (B) |
| 6.11 | | 5.13 | C ₂₆ H ₂₇ ClN ₂ O | 419 [M+H] ⁺ | 183- 184 | 0.25 (B) |

R_f 值： A、B 如前文所指定

C = (矽膠，二氯甲烷 / 乙醇 / 氨 20/1/0.1)

實例 6.12：

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-{[甲基-(四氫-呋喃-4-基)-胺基]-甲基}-
苯基)-丙醯胺



使 60 毫克 (0.13 毫莫耳) (E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-{[甲基-(四氫-呋喃-4-基)-胺基]-甲基}-苯基)-丙烯醯胺與 20 毫克阮尼鎳在 10 毫升 N,N-二甲基甲醯胺中之反應混合物，於 50 psi 及環境溫度下氫化三小時。濾出觸媒，並使濾液蒸發至乾涸。於矽膠上藉管柱層析進行純化(溶離劑：二氯甲烷/甲醇/氨 20/1/0.1)。

產量：22 毫克(理論值之 29%)

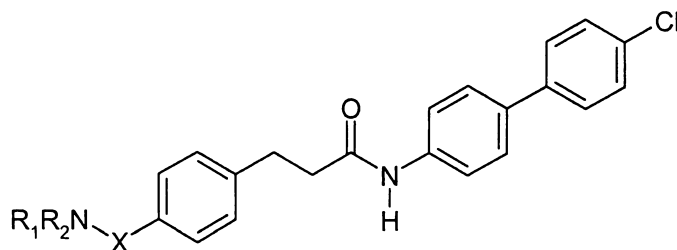
熔點：167-173°C

$C_{28}H_{31}ClN_2O_2$ (M = 463.01)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：463/65 (Cl)

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：463/65 (Cl)

下列化合物係類似實例 6.12. 製成：

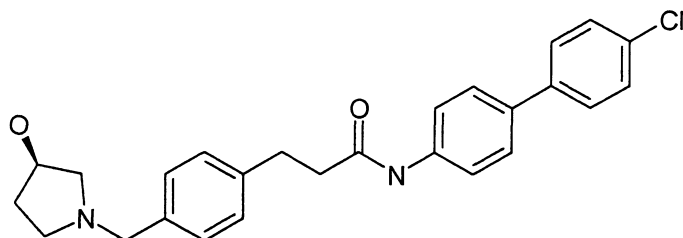


| 實例 | R_1R_2N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] |
|------|-------------|------|------------------------|-----------------------------------|-------------|
| 6.13 | | 5.17 | $C_{27}H_{29}ClN_2O$ | 433/35 (Cl) [M+H] ⁺ | 156 |
| 6.14 | | 5.27 | $C_{29}H_{35}ClN_2O_3$ | 495/97 (Cl) [M+H] ⁺ | 108- 109 |

| | | | | | |
|------|--|-------|---|------------------------------------|-----------------|
| 6.15 | | 5.22 | C ₂₆ H ₂₇ ClN ₂ O | 418/20 (Cl) [M+H] ⁺ | 191- 192 |
| 6.16 | | 5.16 | C ₂₉ H ₃₂ ClN ₃ O | 474/76 (Cl) [M+H] ⁺ | 177 |
| 6.17 | | 5.14 | C ₂₆ H ₂₉ ClN ₂ O ₂ | 437/39 (Cl) [M+H] ⁺ | 138 |
| 6.18 | | 5.18 | C ₃₀ H ₂₉ ClN ₂ O | 469/71 (Cl) [M+H] ⁺ | 174- 175 |
| 6.19 | | 5.19 | C ₂₉ H ₃₃ ClN ₂ O ₂ | 477/79 (Cl) [M+H] ⁺ | 162- 163 |
| 6.20 | | 5.20 | C ₃₁ H ₃₁ ClN ₂ O ₂ | 499/501 (Cl) [M+H] ⁺ | 122- 124 |
| 6.21 | | 5.23 | C ₂₈ H ₃₁ ClN ₂ O ₂ | 463/65 (Cl) [M+H] ⁺ | 158.5- 160.5 |
| 6.22 | | 5.21 | C ₂₉ H ₃₃ ClN ₂ O | 461/63 (Cl) [M+H] ⁺ | 201- 204 |
| 6.23 | | 5.15 | C ₂₈ H ₃₀ ClN ₃ O | 460/62 (Cl) [M+H] ⁺ | 143- 144 |
| 6.24 | | 5.24 | C ₂₆ H ₂₇ ClN ₂ O ₃ S | 483/85 (Cl) [M+H] ⁺ | 198- 201 |
| 6.25 | | 5.28 | C ₃₁ H ₃₆ ClN ₃ O | 502/04 (Cl) [M+H] ⁺ | 168.8 |
| 6.26 | | 5.3.c | C ₂₉ H ₃₃ ClN ₂ O | 461/63 (Cl) [M+H] ⁺ | 164- 169 |
| 6.27 | | 5.26 | C ₂₆ H ₃₀ ClN ₃ O | 436/38 (Cl) [M+H] ⁺ | 165 |
| 6.28 | | 5.25 | C ₃₁ H ₃₅ ClN ₂ O | 487/89 (Cl) [M+H] ⁺ | 201.5 |

實例 6.29：

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-[4-(R)-3-羥基-四氫吡咯-1-基甲基]-苯基]-
丙醯胺



將 40 毫克 (0.09 毫莫耳) 3-[4-((R)-3-羥基-四氫吡咯-1-基甲基)-
苯基]-丙炔酸 (4'-氯-聯苯-4-基) 醯胺與 10 毫克阮尼鎳在 10 毫升
N,N-二甲基甲醯胺中之反應混合物，於 50 psi 及環境溫度下
氫化三小時。濾出觸媒，並使濾液蒸發至乾涸。於矽膠上
藉管柱層析進行純化 (溶離劑：二氯甲烷/甲醇/氨 15/1/0.1)。
產量：20 毫克 (理論值之 50%)

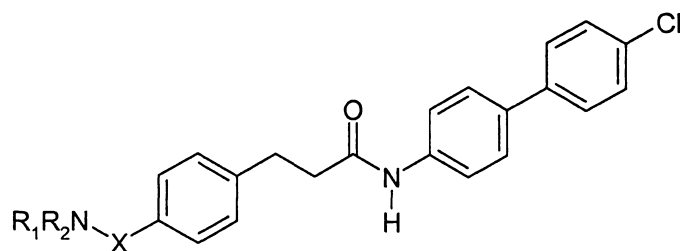
熔點：169-170°C

$C_{26}H_{27}ClN_2O_2$ (M = 434.96)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：435/37 (Cl)

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：435/37 (Cl)

下列化合物係類似實例 6.29. 製成：

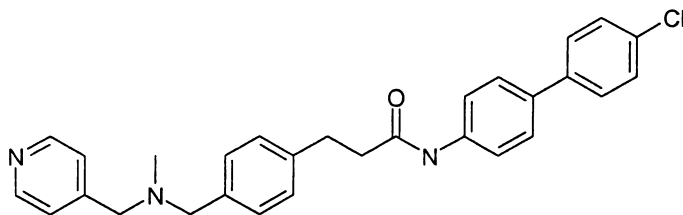


| 實例 | R_1R_2N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] |
|------|-------------|------|----------------------|-----------------------------------|-------------|
| 6.30 | | 1.47 | $C_{31}H_{31}ClN_2O$ | 483/85 (Cl) [M+H] ⁺ | 137- 138 |
| 6.31 | | 1.48 | $C_{31}H_{31}ClN_2O$ | 483/85 (Cl) [M+H] ⁺ | 133- 136 |

實例 6.32：

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-{4-[(甲基-吡啶-4-基甲基)-胺基]-甲基}-苯

基}-丙 醯 胺



6.32.a N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-氯基-苯基)-丙 醯 胺

將 6 毫 升 (43.04 毫 莫 耳) 三 乙 胺 與 13.73 克 (42.75 毫 莫 耳) TBTU 添 加 至 7.5 克 (42.81 毫 莫 耳) 4-氯 基 - 苯 基 丙 酸 在 150 毫 升 N,N-二 甲 基 甲 醯 胺 中 之 反 應 混 合 物 內，並 將 混 合 物 於 室 溫 下 攪 拌 30 分 鐘。然 後，添 加 另 外 6 毫 升 (43.04 毫 莫 耳) 三 乙 胺 與 8.72 克 (42.83 毫 莫 耳) 4'-氯-聯 苯-4-基 胺，並 將 混 合 物 於 室 溫 下 攪 拌 24 小 時。將 溶 液 與 大 量 水 混 合，並 抽 氣 過 濾 已 沉 澱 之 N-(4'-氯-聯 苯-4-基)-3-(4-氯 基-苯 基)-丙 醯 胺，以 水 洗 滌，及 最 後 以 二 異 丙 基 醚 洗 滌。使 黃 色 固 體 於 50°C 及 20 毫 巴 下，在 真 空 乾 燥 室 中 乾 燥 6 小 時。

產 量：14.22 克 (理 論 值 之 92%)

$C_{22}H_{17}ClN_2O$ ($M = 360.84$)

計 算 值：分 子 離 子 峰 ($M+H$)⁺：361/63 (Cl)

實 測 值：分 子 離 子 峰 ($M+H$)⁺：361/63 (Cl)

R_f 值：0.5 (矽 膠，二 氯 甲 烷 / 乙 醇 = 20 : 1)

6.32.b N-(4'-氯-聯 苯-4-基)-3-(4-甲 醯 基 苯 基)-丙 醯 胺

將 100 毫 升 甲 酸 添 加 至 3 克 以 水 濕 潤 之 阮 尼 鎳 與 14.22 克 (39.41 毫 莫 耳) N-(4'-氯-聯 苯-4-基)-3-(4-氯 基-苯 基)-丙 醯 胺 之 反 應 混 合 物 中，並 回 流 20 小 時。然 後，抽 氣 過 濾 觸 媒，並 以

大量水稀釋濾液。抽氣過濾已沉澱之N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-甲醯基苯基)-丙醯胺，並溶於醋酸乙酯中。將有機相首先以2莫耳氫氧化鈉溶液，然後以水，及最後以飽和氯化鈉溶液洗滌，以硫酸鈉與活性炭脫水乾燥，並藉迴轉式蒸發除去溶劑。

產量：11.7克(理論值之57%)

$C_{22}H_{18}ClNO_2$ (M = 363.84)

計算值：分子離子峰(M+H)⁺：364/66 (Cl)

實測值：分子離子峰(M+H)⁺：364/66 (Cl)

R_f值：0.5 (矽膠，環己烷/醋酸乙酯 = 1 : 1)

6.32.c N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-羥甲基-苯基)-丙醯胺

首先，將8毫升冰醋酸添加至11.7克(22.51毫莫耳)N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-甲醯基苯基)-丙醯胺在200毫升四氫呋喃中之反應溶液內，然後添加15.1克(67.53毫莫耳)三乙醯氧基硼氫化鈉，並將混合物於室溫下攪拌20小時。將反應混合物傾倒在大量水上，並抽氣過濾所形成之沉澱物。使其在矽膠上藉管柱層析純化(溶離劑：二氯甲烷/丙酮15/1至10/1)。

產量：5.46克(理論值之66%)

$C_{22}H_{20}ClNO_2$ (M = 365.85)

計算值：分子離子峰(M+H)⁺：366/68 (Cl)

實測值：分子離子峰(M+H)⁺：366/68 (Cl)

R_f值：0.35 (矽膠，二氯甲烷/丙酮 = 10 : 1)

6.32.d N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-氯基甲基-苯基)-丙醯胺

於環境溫度下，將0.43毫升(5.6毫莫耳)氯化甲烷磺醯慢慢

逐滴添加至 2 克 (5.47 毫莫耳) N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-羥甲基-苯基)-丙醯胺與 1.56 毫升 (11.2 毫莫耳) 三乙胺在 50 毫升二氯甲烷中之溶液內，並將反應混合物於環境溫度下攪拌 24 小時。將其以水萃取，並以硫酸鈉使有機相脫水乾燥。蒸餾出溶劑，並將殘留物與二異丙基醚一起攪拌，及抽氣過濾。產量：1.45 克 (理論值之 69%)

$C_{22}H_{19}Cl_2NO$ ($M = 384.3$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：384/86/88 (Cl₂)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：384/86/88 (Cl₂)

R_f 值：0.45 (矽膠，二氯甲烷/乙醇 = 50：1)

6.32.e N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-{4-[(甲基-吡啶-4-基甲基-胺基)-甲基]-苯基}-丙醯胺

將 70 毫克 (0.18 毫莫耳) N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-氯基甲基-苯基)-丙醯胺、18 毫克 (0.15 毫莫耳) 甲基吡啶-4-基甲胺及 41 毫克 (0.3 毫莫耳) 碳酸鉀在 5 毫升丙酮中之反應混合物，於回流溫度下攪拌 24 小時。蒸乾反應混合物。將殘留物以水與二異丙基醚研製，抽氣過濾，並在空氣中乾燥。

產量：52 毫克 (理論值之 87%)

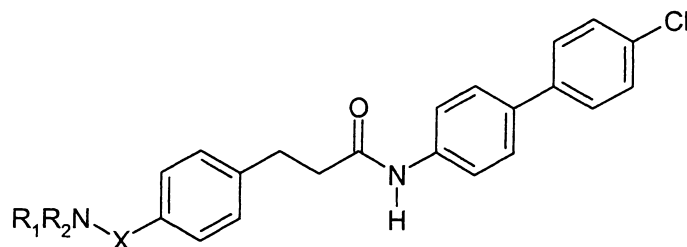
熔點：102°C

$C_{29}H_{28}ClN_3O$ ($M = 470.01$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：470/72 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：470/72 (Cl)

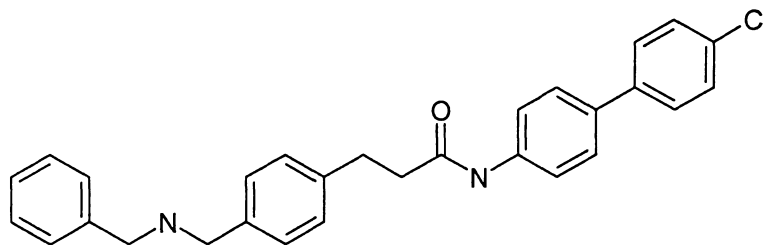
下列化合物係類似實例 6.32.e 製成：



| 實例 | R ₁ R ₂ N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] |
|------|-----------------------------------|--------|--|-----------------------------------|---------------|
| 6.33 | | 6.32.d | C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃ O | 470/72 (Cl) [M+H] ⁺ | 168- 169 |
| 6.34 | | 6.32.d | C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃ O | 470/72 (Cl) [M+H] ⁺ | 144- 145 |
| 6.35 | | 6.32.d | C ₃₀ H ₃₅ ClN ₂ O | 475/77 (Cl) [M+H] ⁺ | 149- 150.5 |
| 6.36 | | 6.32.d | C ₂₈ H ₂₈ ClF ₃ N ₂ O ₂ | 517/19 (Cl) [M+H] ⁺ | 193 |
| 6.37 | | 6.32.d | C ₂₈ H ₃₁ ClN ₂ O | 447/49 (Cl) [M+H] ⁺ | 182.5- 184 |

實例 6.38：

3-[4-(苄胺基-甲基)-苯基]-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-丙醯胺



將 70 毫克 (0.18 毫莫耳) N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-氯基甲基-苯基)-丙醯胺、16 毫克 (0.15 毫莫耳) 苄胺及 41 毫克 (0.3 毫莫耳) 碳酸鉀在 5 毫升丙酮中之反應混合物，於回流溫度下攪拌 24 小時。蒸乾反應混合物。將殘留物以水與二異丙基醚研製，抽氣過濾，並在空氣中乾燥。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(溶離劑：二氯甲烷/乙醇/氨 30/1/0.1)

產量：23 毫克 (理論值之 40%)

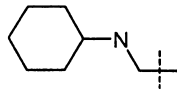
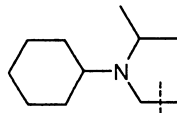
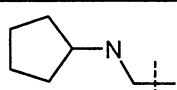
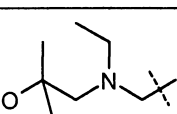
熔點：176°C

$C_{29}H_{27}ClN_2O$ ($M = 454.99$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：455/57 (Cl)

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：455/57 (Cl)

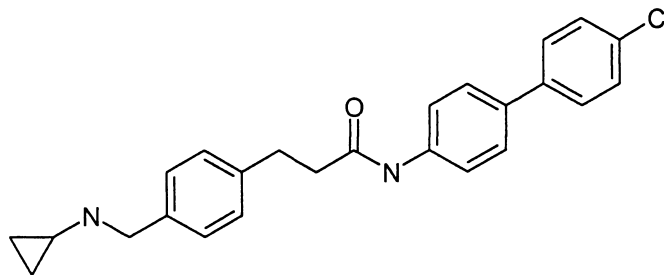
下列化合物係類似實例 6.38 製成：

| 實例 | R_1R_2N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] | R_f 值 |
|------|---|--------|------------------------|--------------------------|-------------|------------|
| 6.39 |  | 6.32.d | $C_{28}H_{31}ClN_2O$ | 447/49 (Cl) $[M+H]^+$ | 208 | |
| 6.40 |  | 6.32.d | $C_{31}H_{37}ClN_2O$ | 489/91 (Cl) $[M+H]^+$ | 165 | |
| 6.41 |  | 6.32.d | $C_{27}H_{29}ClN_2O$ | 432/34 (Cl) $[M+H]^+$ | 196- 197 | |
| 6.42 |  | 6.32.d | $C_{28}H_{33}ClN_2O_2$ | 465/67 (Cl) $[M+H]^+$ | 135 | 0.3 (A) |

R_f 值：A = (矽膠，二氯甲烷 / 乙醇 / 氨 20 : 1 : 0.1)

實例 6.43：

N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-環丙胺基甲基-苯基)-丙醯胺三氟醋酸鹽



使 70 毫克 (0.18 毫莫耳) N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-氯基甲基-苯基)-丙醯胺、16 毫克 (0.15 毫莫耳) 環丙基胺及 41 毫克 (0.3 毫莫耳) 碳酸鉀在 5 毫升丙酮中之反應混合物，於回流溫度下振

盪 24 小時。蒸乾反應混合物。將殘留物以水與二異丙基醚研製，抽氣過濾，並在空氣中乾燥。使殘留物於矽膠上藉管柱層析(溶離劑：二氯甲烷/乙醇/氨 30/1/0.1)，然後於 RP-18 上藉管柱層析(溶離劑：水+0.1% 三氟醋酸/乙腈+0.1% 三氟醋酸 100/0 至 50/50)純化。

產量：24 毫克(理論值之 36%)

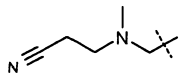
熔點：208°C

$C_{25}H_{25}ClN_2O \cdot C_2HF_3O_2$ (M = 518.96)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：405/07 (Cl)

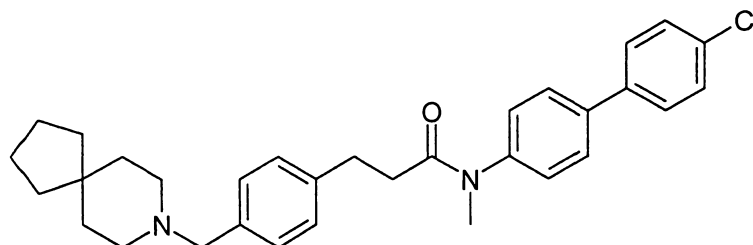
實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：405/07 (Cl)

下列化合物係類似實例 6.43 製成：

| 實例 | R ₁ R ₂ N-X | 離析物 | 實驗式 | 質譜 | 熔點 [°C] |
|------|---|--------|--|-----------------------------------|-------------|
| 6.44 |  | 6.32.d | C ₂₆ H ₂₆ ClN ₃ O | 432/34 (Cl) [M+H] ⁺ | 148- 149 |

實例 6.45：

3-[4-(8-氯-螺[4.5]癸-8-基甲基)-苯基]-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-N-甲基-丙醯胺



類似實例 6.29，製自 3-[4-(8-氯-螺[4.5]癸-8-基甲基)-苯基]-丙炔酸(4'-氯-聯苯-4-基)甲基-醯胺。

產量：43 毫克(理論值之 86%)

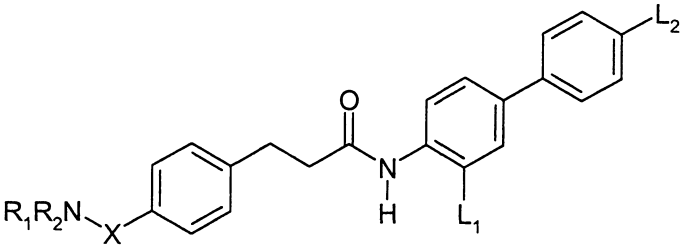
熔點：119°C

C₃₂H₃₇ClN₂O (M = 501.10)

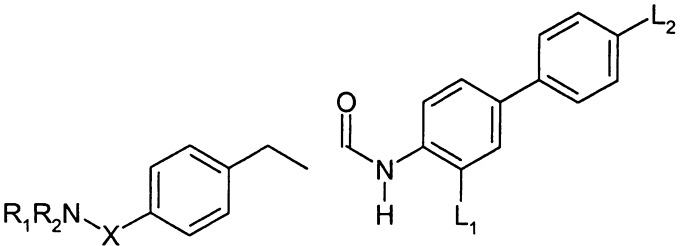
計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：501/07 (Cl)

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：501/03 (Cl)

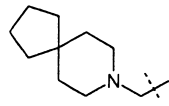
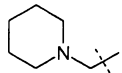
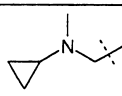
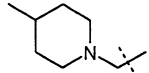
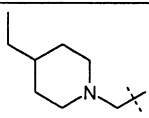
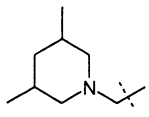
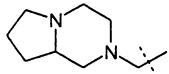
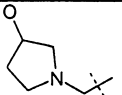
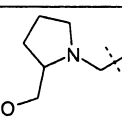
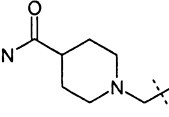
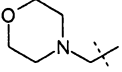
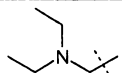
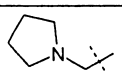
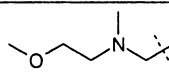
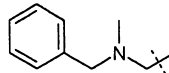
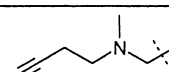
下列化合物係類似實例 6.2 製成：

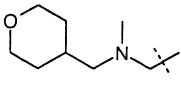
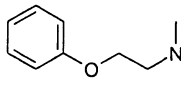
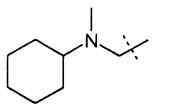
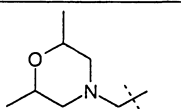


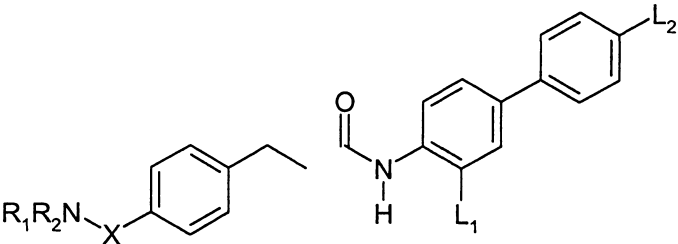
| 實例 | R ₁ R ₂ N-X | L ₁ | L ₂ |
|------|-----------------------------------|----------------|----------------|
| 6.46 | | H | Cl |
| 6.47 | | H | Cl |
| 6.48 | | H | Cl |

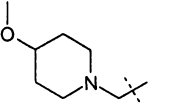
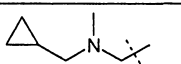
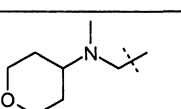
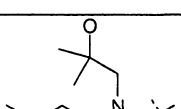
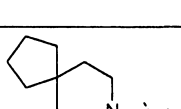
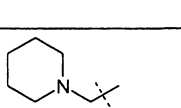
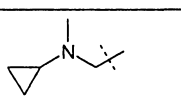
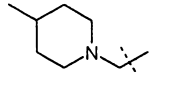


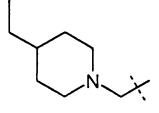
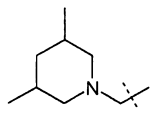
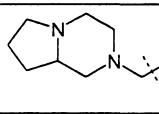
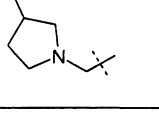
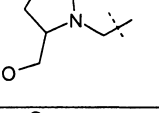
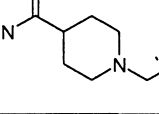
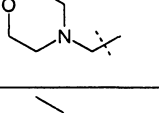
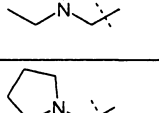
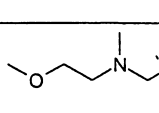
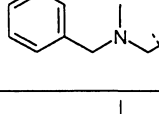
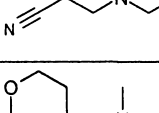
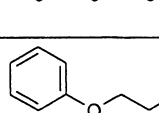
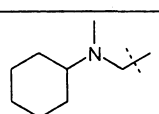
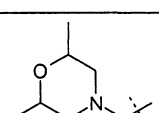
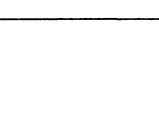

| 實例 | R ₁ R ₂ N-X | L ₁ | L ₂ |
|------|-----------------------------------|----------------|----------------|
| 6.49 | | F | Cl |
| 6.50 | | F | Cl |
| 6.51 | | F | Cl |
| 6.52 | | F | Cl |

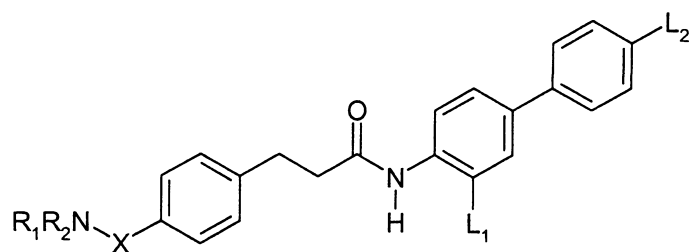
| | | | |
|------|---|---|----|
| 6.53 |  | F | Cl |
| 6.54 |  | F | Cl |
| 6.55 |  | F | Cl |
| 6.56 |  | F | Cl |
| 6.57 |  | F | Cl |
| 6.58 |  | F | Cl |
| 6.59 |  | F | Cl |
| 6.60 |  | F | Cl |
| 6.61 |  | F | Cl |
| 6.62 |  | F | Cl |
| 6.63 |  | F | Cl |
| 6.64 |  | F | Cl |
| 6.65 |  | F | Cl |
| 6.66 |  | F | Cl |
| 6.67 |  | F | Cl |
| 6.68 |  | F | Cl |

| | | | |
|------|---|---|----|
| 6.69 |  | F | Cl |
| 6.70 |  | F | Cl |
| 6.71 |  | F | Cl |
| 6.72 |  | F | Cl |

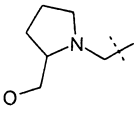
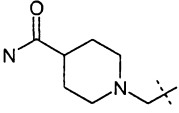
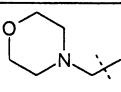
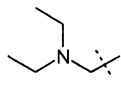
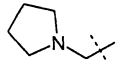
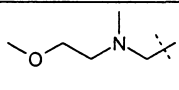
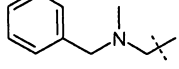
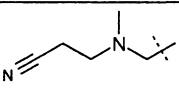
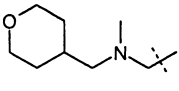
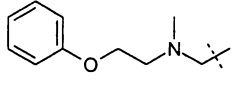
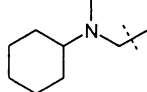
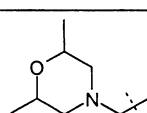


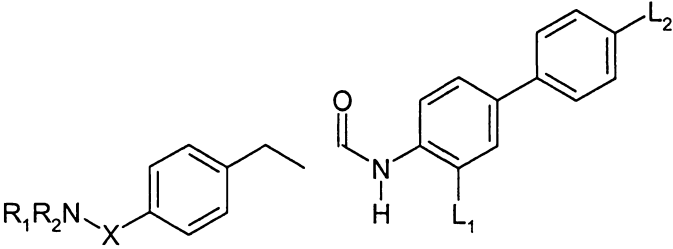
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|------|---|-------|--------|
| 6.73 |  | H | CF_3 |
| 6.74 |  | H | CF_3 |
| 6.75 |  | H | CF_3 |
| 6.76 |  | H | CF_3 |
| 6.77 |  | H | CF_3 |
| 6.78 |  | H | CF_3 |
| 6.79 |  | H | CF_3 |
| 6.80 |  | H | CF_3 |

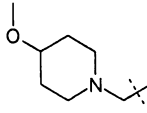
| | | | |
|------|---|---|-----------------|
| 6.81 |  | H | CF ₃ |
| 6.82 |  | H | CF ₃ |
| 6.83 |  | H | CF ₃ |
| 6.84 |  | H | CF ₃ |
| 6.85 |  | H | CF ₃ |
| 6.86 |  | H | CF ₃ |
| 6.87 |  | H | CF ₃ |
| 6.88 |  | H | CF ₃ |
| 6.89 |  | H | CF ₃ |
| 6.90 |  | H | CF ₃ |
| 6.91 |  | H | CF ₃ |
| 6.92 |  | H | CF ₃ |
| 6.93 |  | H | CF ₃ |
| 6.94 |  | H | CF ₃ |
| 6.95 |  | H | CF ₃ |
| 6.96 |  | H | CF ₃ |

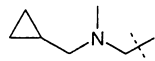
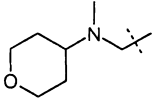
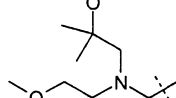
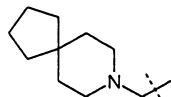
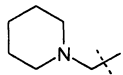
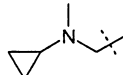
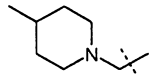
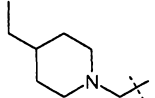
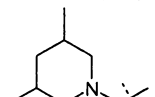
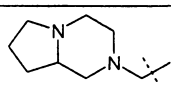
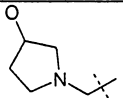
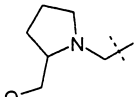
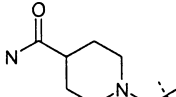
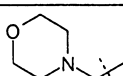
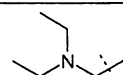


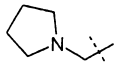
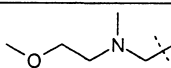
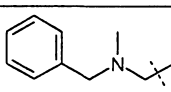
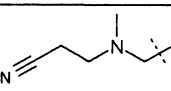
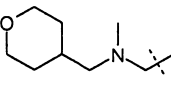
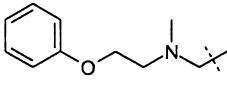
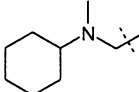
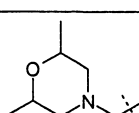
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|-------------|-------|-------|
| 6.97 | | H | Me |
| 6.98 | | H | Me |
| 6.99 | | H | Me |
| 6.100 | | H | Me |
| 6.101 | | H | Me |
| 6.102 | | H | Me |
| 6.103 | | H | Me |
| 6.104 | | H | Me |
| 6.105 | | H | Me |
| 6.106 | | H | Me |
| 6.107 | | H | Me |
| 6.108 | | H | Me |

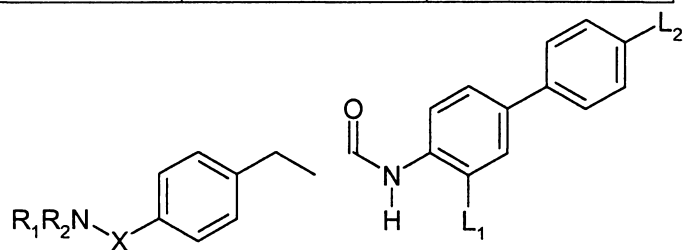
| | | | |
|-------|---|---|----|
| 6.109 |  | H | Me |
| 6.110 |  | H | Me |
| 6.111 |  | H | Me |
| 6.112 |  | H | Me |
| 6.113 |  | H | Me |
| 6.114 |  | H | Me |
| 6.115 |  | H | Me |
| 6.116 |  | H | Me |
| 6.117 |  | H | Me |
| 6.118 |  | H | Me |
| 6.119 |  | H | Me |
| 6.120 |  | H | Me |

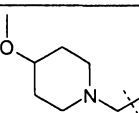
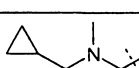
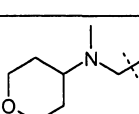
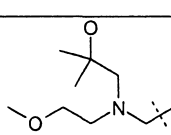
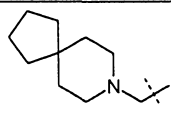


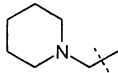
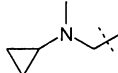
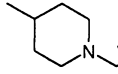
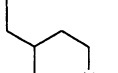
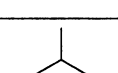
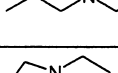
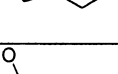
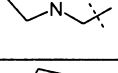
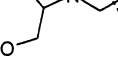
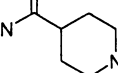
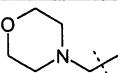
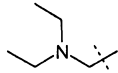
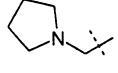
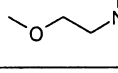
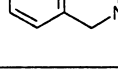
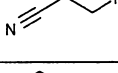
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|---|-------|-------|
| 6.121 |  | H | F |

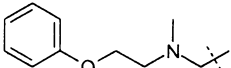
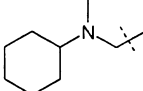
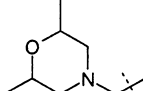
| | | | |
|-------|---|---|---|
| 6.122 |  | H | F |
| 6.123 |  | H | F |
| 6.124 |  | H | F |
| 6.125 |  | H | F |
| 6.126 |  | H | F |
| 6.127 |  | H | F |
| 6.128 |  | H | F |
| 6.129 |  | H | F |
| 6.130 |  | H | F |
| 6.131 |  | H | F |
| 6.132 |  | H | F |
| 6.133 |  | H | F |
| 6.134 |  | H | F |
| 6.135 |  | H | F |
| 6.136 |  | H | F |

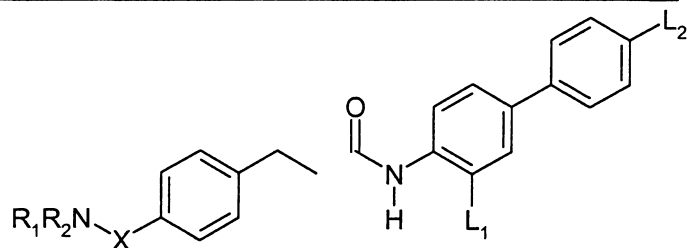
| | | | |
|-------|--|---|---|
| 6.137 |  | H | F |
| 6.138 |  | H | F |
| 6.139 |  | H | F |
| 6.140 |  | H | F |
| 6.141 |  | H | F |
| 6.142 |  | H | F |
| 6.143 |  | H | F |
| 6.144 |  | H | F |

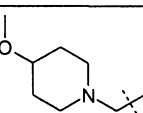
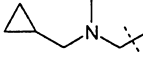
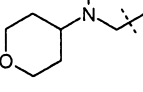
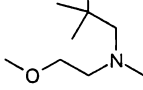
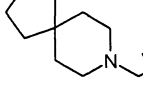
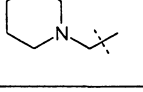
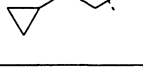
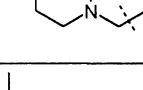
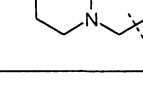


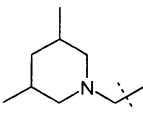
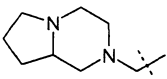
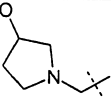
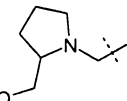
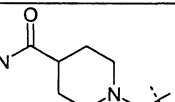
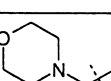
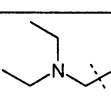
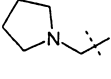
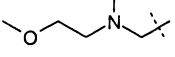
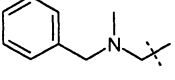
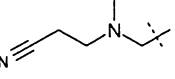
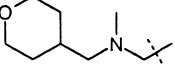
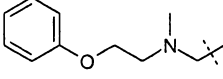
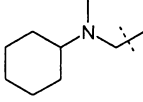
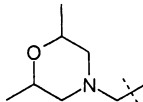
| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|---|-------|--------|
| 6.145 |  | F | CF_3 |
| 6.146 |  | F | CF_3 |
| 6.147 |  | F | CF_3 |
| 6.148 |  | F | CF_3 |
| 6.149 |  | F | CF_3 |

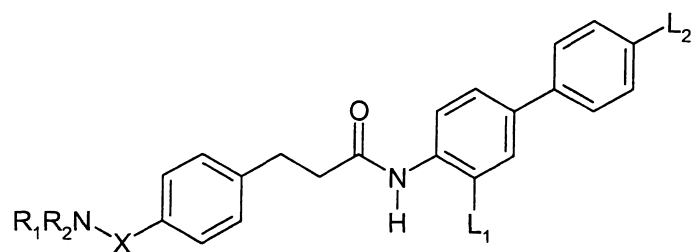
| | | | |
|-------|---|---|-----------------|
| 6.150 |  | F | CF ₃ |
| 6.151 |  | F | CF ₃ |
| 6.152 |  | F | CF ₃ |
| 6.153 |  | F | CF ₃ |
| 6.154 |  | F | CF ₃ |
| 6.155 |  | F | CF ₃ |
| 6.156 |  | F | CF ₃ |
| 6.157 |  | F | CF ₃ |
| 6.158 |  | F | CF ₃ |
| 6.159 |  | F | CF ₃ |
| 6.160 |  | F | CF ₃ |
| 6.161 |  | F | CF ₃ |
| 6.162 |  | F | CF ₃ |
| 6.163 |  | F | CF ₃ |
| 6.164 |  | F | CF ₃ |
| 6.165 |  | F | CF ₃ |

| | | | |
|-------|---|---|-----------------|
| 6.166 |  | F | CF ₃ |
| 6.167 |  | F | CF ₃ |
| 6.168 |  | F | CF ₃ |

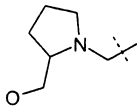
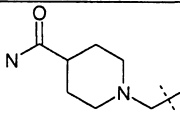
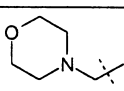
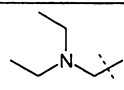
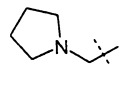
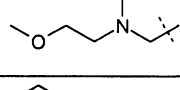
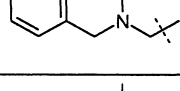
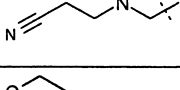
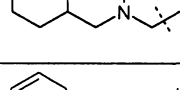
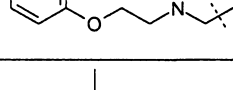
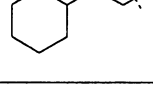
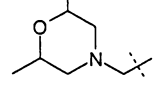


| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|---|-------|-------|
| 6.169 |  | F | Me |
| 6.170 |  | F | Me |
| 6.171 |  | F | Me |
| 6.172 |  | F | Me |
| 6.173 |  | F | Me |
| 6.174 |  | F | Me |
| 6.175 |  | F | Me |
| 6.176 |  | F | Me |
| 6.177 |  | F | Me |

| | | | |
|-------|---|---|----|
| 6.178 |  | F | Me |
| 6.179 |  | F | Me |
| 6.180 |  | F | Me |
| 6.181 |  | F | Me |
| 6.182 |  | F | Me |
| 6.183 |  | F | Me |
| 6.184 |  | F | Me |
| 6.185 |  | F | Me |
| 6.186 |  | F | Me |
| 6.187 |  | F | Me |
| 6.188 |  | F | Me |
| 6.189 |  | F | Me |
| 6.190 |  | F | Me |
| 6.191 |  | F | Me |
| 6.192 |  | F | Me |

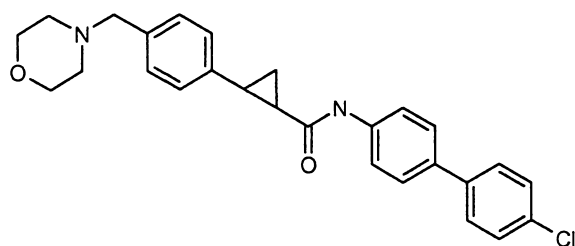


| 實例 | R_1R_2N-X | L_1 | L_2 |
|-------|-------------|-------|-------|
| 6.193 | | F | F |
| 6.194 | | F | F |
| 6.195 | | F | F |
| 6.196 | | F | F |
| 6.197 | | F | F |
| 6.198 | | F | F |
| 6.199 | | F | F |
| 6.200 | | F | F |
| 6.201 | | F | F |
| 6.202 | | F | F |
| 6.203 | | F | F |
| 6.204 | | F | F |

| | | | |
|-------|---|---|---|
| 6.205 |  | F | F |
| 6.206 |  | F | F |
| 6.207 |  | F | F |
| 6.208 |  | F | F |
| 6.209 |  | F | F |
| 6.210 |  | F | F |
| 6.211 |  | F | F |
| 6.212 |  | F | F |
| 6.213 |  | F | F |
| 6.214 |  | F | F |
| 6.215 |  | F | F |
| 6.216 |  | F | F |

實例 6.217：

2-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-環丙烷羧酸(4'-氯-聯苯-4-基)-醯胺



重氮甲烷之製備：於 5 至 0°C 下，將 0.15 克 (1.48 毫莫耳) N-

亞硝基-N-甲脲添加至10毫升乙醚中，在下層3毫升40%氫氧化鉀溶液之上，以手動振盪。將反應混合物留置十分鐘，然後傾析黃色醚溶液，並以氫氧化鉀脫水乾燥。

於0°C下，將製成之黃色重氮甲烷溶液慢慢逐滴添加至80毫克(0.19毫莫耳)(E)-N-(4'-氯-聯苯-4-基)-3-(4-嗎福啉-4-基甲基-苯基)-丙烯醯胺(關於製備，參閱6.4)與202毫克(0.001毫莫耳)醋酸鈹(II)在20毫升乙醚中之懸浮液內。將暗反應混合物攪拌30分鐘。然後，將反應混合物以兩倍量之重氮甲烷溶液混合兩次。在反應已結束後，將10毫升冰醋酸逐滴添加至此懸浮液中，並以碳酸氫鈉溶液萃取數次。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，濾出乾燥劑，並蒸乾濾液。於矽膠上藉管柱層析進行進一步純化(溶離劑：二氯甲烷/乙醇/氨30:1:0.1)。

產量：32毫克(理論值之82.6%)

$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$ (M = 446.97)

熔點：187-188°C

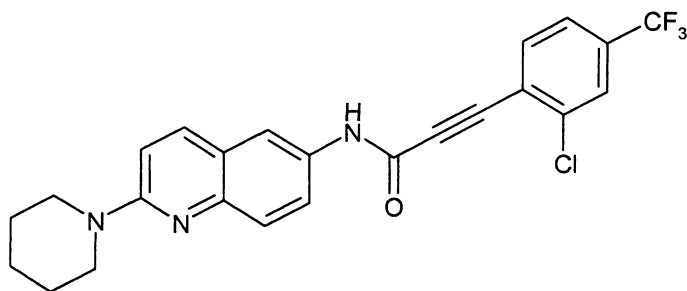
計算值：分子離子峰(M+H)⁺：447/449 (Cl)

實測值：分子離子峰(M+H)⁺：447/449 (Cl)

R_f值：0.3(矽膠，二氯甲烷/乙醇/氨=20:1:0.1)

實例 7.1：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-(2-六氫吡啶-1-基-喹啉-6-基)-醯胺



7.1.a. 6-氨基-2-六氫吡啶-2-基-喹啉

類似 3.1.b，製自 6-硝基-2-六氫吡啶-2-基-喹啉。

產量：0.79 克 (理論值之 59.6%)

$$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3 \text{ (M} = 227.31\text{)}$$

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：228

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：228

R_f 值：0.37 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 19：1)

7.1.b. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-(2-六氢吡啶-1-基-喹啉-6-基)-醯胺

類似實例 2.3.f，製自 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 6-氨基-2-六氫吡啶-2-基-噻啉。

產量：170 毫克 (理論值之 37.1%)

熔點：176-179°C

$$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O} \text{ (M} = 457.88\text{)}$$

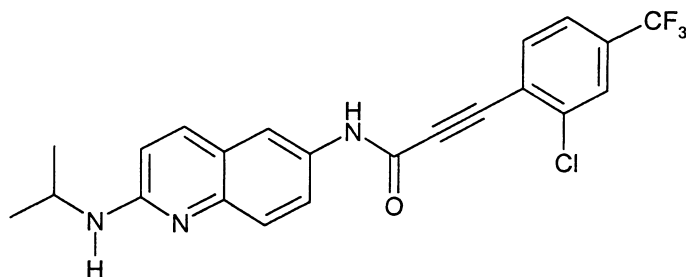
計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：456/458

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：456/458

R_f 值：0.62 (矽膠，二氯甲烷/甲醇=19：1)

實例 7.2：

3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-(2-异丙基胺基-喹啉-6-基)-醯胺



7.2.a. 異丙基-(6-硝基-喹啉-2-基)-胺

將 2.55 毫升 (29.96 毫莫耳) 異丙胺添加至 1.25 克 (5.99 毫莫耳) 2-氯基-6-硝基-喹啉在 50 毫升乙醇中之溶液內，並將混合物於環境溫度下攪拌 18 小時。然後，將反應混合物在微波中加熱至 65°C，歷經兩小時。接著，蒸乾反應混合物，使殘留物溶於 20 毫升 DMF 中，與 2.55 毫升 (29.96 毫莫耳) 異丙胺合併，及在環境溫度下攪拌 18 小時。蒸乾反應混合物，並將殘留物與醋酸乙酯及水合併。將有機相以水萃取兩次。以醋酸乙酯將水相萃取兩次。使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，然後移除溶劑。

產量：0.75 克 (理論值之 54.1%)

$C_{12}H_{13}N_3O_2$ (M = 221.25)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：232

實測值：分子離子峰 (M+H)⁺：232

R_f 值：0.48 (矽膠，石油醚/醋酸乙酯 2：1)

7.2.b. N²-異丙基-喹啉-2,6-二胺

類似 3.1.b，製自異丙基-(6-硝基-喹啉-2-基)-胺。

產量：0.51 克 (理論值之 78.1%)

$C_{12}H_{15}N_3$ (M = 201.27)

計算值：分子離子峰 (M+H)⁺：202

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：202

R_f 值：0.25 (矽膠，二氯甲烷/甲醇 19：1)

7.2.c. 3-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸-(2-異丙基氨基-喹啉-6-基)-醯胺

類似實例 2.3.f.，製自 (2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-丙炔酸與 N^2 -異丙基-喹啉-2,6-二胺。

產量：140 毫克 (理論值之 46.3%)

熔點：57-60°C

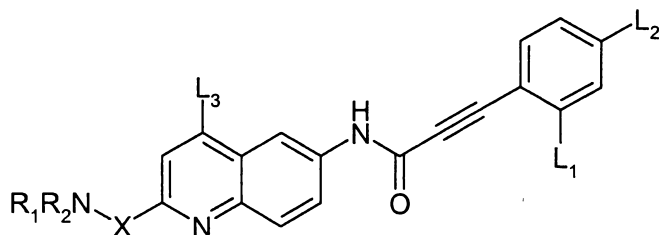
$C_{22}H_{17}ClF_3N_3O$ ($M = 431.84$)

計算值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：432/434

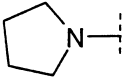

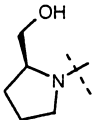
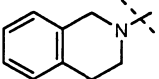
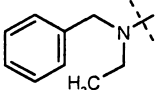
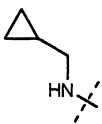
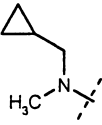
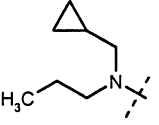
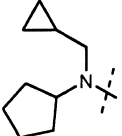
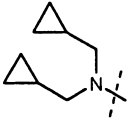
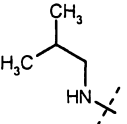
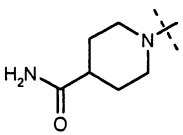
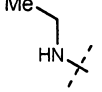

實測值：分子離子峰 $(M+H)^+$ ：432/434

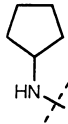
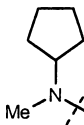
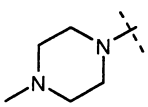

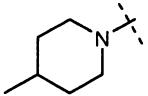
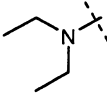
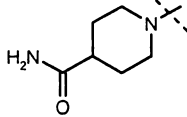


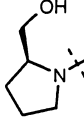
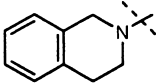
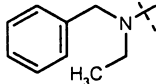
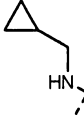
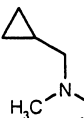
R_f 值：0.49 (矽膠，石油醚/醋酸乙酯 2：1)

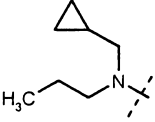
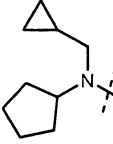
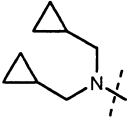
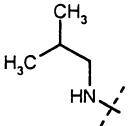
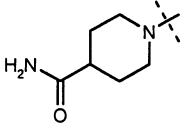


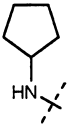
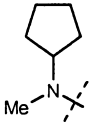
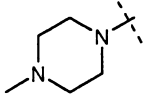
下列化合物係類似實例 7.1 製成：



| 實例 | R_1R_2N-X- | L_1 | L_2 | L_3 |
|-----|--------------|-------|------------------|-------|
| 7.3 | | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.4 | | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.5 | | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.6 | | -Cl | -CF ₃ | -H |

| | | | | |
|------|---|-----|------------------|----|
| 7.7 |  | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.8 |  | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.9 |  | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.10 |  | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.11 |  | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.12 |  | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.13 |  | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.14 |  | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.15 |  | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.16 |  | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.17 |  | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.18 |  | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.19 |  | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.20 |  | -Cl | -CF ₃ | -H |

| | | | | |
|------|---|-----|------------------|-----|
| 7.21 |  | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.22 |  | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.23 |  | -Cl | -CF ₃ | -H |
| 7.24 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.25 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.26 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.27 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.28 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.29 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.30 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.31 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.32 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.33 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.34 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |

| | | | | |
|------|---|-----|------------------|-----|
| 7.35 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.36 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.37 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.38 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.39 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.19 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.20 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.21 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.21 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |
| 7.22 |  | -Cl | -CF ₃ | -Me |

現在描述用於測定 MCH-受體拮抗活性之一些試驗方法。此外，可使用熟練人員所已知之其他試驗方法，例如藉由抑制 MCH-受體所媒介之 cAMP 生產抑制，譬如由 Hoogduijn M 等人在 "黑色素集中激素及其受體係在人類皮膚中表現與發揮功能", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002)

698-701 中所述，及於拮抗物質存在下，藉由電漿激元共振之生物感測度量 MCH 結合至 MCH 受體，譬如由 Karlsson OP 與 Lofas S. 在 "G- 蛋白質偶合受體之流量所媒介表面上重建對於表面電漿激元共振生物感測器之應用", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138 所述。測試對 MCH 受體之拮抗活性之其他方法，係被包含在前文所提及之參考資料與專利文件中，且所使用試驗方法之描述係據此併於本申請案中。

MCH-1 受體結合試驗

方法： MCH 結合至 hMCH-1R 轉染細胞

物種： 人類

待測細胞： 安定轉染至 CHO/Galpha16 細胞中之 hMCH-1R

結果： IC₅₀ 值

使用注射器(針頭 0.6 x 25 毫米)，使得自以人類 hMCH-1R 安定轉染之 CHO/Galpha16 細胞之細胞膜再懸浮，並在試驗緩衝劑 (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, pH 7.00； 0.1% 牛血清白蛋白(不含蛋白酶)、0.021% 桿菌肽、1 微克/毫升抑肽酶、1 微克/毫升亮肽素及 1 μ M 磷鹽胺酮) 中稀釋成濃度 5 至 15 微克/毫升。使 200 微升此細胞膜離份(含有 1 至 3 微克蛋白質)，於環境溫度下，與 100 pM¹²⁵I-酪胺鹽基黑色素集中激素(¹²⁵I-MCH，可市購得自 NEN) 培養 60 分鐘，並漸增待測化合物在最後體積 250 微升中之濃度。於培養後，使用細胞採集器，經過 0.5% PEI 處理過之玻璃纖維濾器 (GF/B, Unifilter Packard) 過濾反應物。然後，於添加閃爍物質 (Packard Microscint 20) 後，在度量裝置 (TopCount, Packard) 中，測定被保留在濾器

上之細胞膜結合之放射活性。

非專一性結合係被定義為培養期間，於1微莫耳濃度MCH存在下之結合放射活性。

濃度結合曲線之分析係於一個受體結合位置之假設下進行。

標準物：

未經標識之MCH係與經標識之 ^{125}I -MCH競爭受體結合，具有0.06與0.15 nM間之 IC_{50} 值。

放射配位體之KD值為0.156 nM。

MCH-1 受體偶合之 Ca^{2+} 移動試驗

方法：使用人類MCH (FLIPR³⁸⁴) 之鈣移動試驗

物種：人類

待測細胞：以hMCH-R1安定轉染之CHO/Galpha 16細胞

結果：第1項度量：參考物(MCH 10^{-6}M)之%刺激

第2項度量：pKB值

| | | |
|-----|-------------------|--------------------|
| 試劑： | HBSS (10x) | (GIBCO) |
| | HEPES 緩衝劑 (1M) | (GIBCO) |
| | Pluronic F-127 | (Molecular Probes) |
| | Fluo-4 | (Molecular Probes) |
| | 羧苯磺胺 (probenecid) | (Sigma) |
| | MCH | (Bachem) |
| | 牛血清白蛋白 | (Serva) |
| | (不含蛋白酶) | |

| | |
|---------------|----------------|
| DMSO | (Serva) |
| Ham 氏 F12 | (BioWhittaker) |
| FCS | (BioWhittaker) |
| L-麩醯胺 | (GIBCO) |
| 潮霉素 B | (GIBCO) |
| PENStrep | (BioWhittaker) |
| 吉歐霉素 (Zeocin) | (Invitrogen) |

使無性繁殖系 CHO/Galpha 16 hMCH-R1 細胞在 Ham 氏 F12 細胞培養基 (具有 L-麩醯胺 ; BioWhittaker ; 目錄編號 : BE12-615F) 中培養。其每 500 毫升含有 10% FCS 、 1% PENStrep 、 5 毫升 L-麩醯胺 (200 mM 儲備溶液) 、 3 毫升潮霉素 B (在 PBS 中之 50 毫克 / 毫升) 及 1.25 毫升吉歐霉素 (Zeocin) (100 微克 / 毫升儲備溶液)。於實驗前一天，將細胞以每個模穴 2500 個細胞之密度，覆蓋在 384-井微滴定板 (黑色壁，具有透明基底，由 Costar 製造) 上，並於 37°C 、 5% CO₂ 及 95% 相對濕度下，在上述培養基中培養過夜。於實驗當天，使細胞與其中已添加 2 mM Fluo-4 與 4.6 mM 羧苯磺胺 (probenicid) 之細胞培養基，在 37 °C 下培養 45 分鐘。於添加螢光染料後，將細胞使用已經與 0.07% 羧苯磺胺 (probenicid) 合併之 Hanks 緩衝溶液 (1 x HBSS, 20 mM HEPES) 洗滌四次。將待測物質稀釋在已與 2.5% DMSO 合併之 Hanks 緩衝溶液中。未經刺激之細胞之背景螢光係於最後一個洗滌步驟之後，在 FLIPR³⁸⁴ 裝置 (Molecular Devices ; 激發波長 : 488 毫微米 ; 發射波長 : 光譜通帶 510 至 570 毫微米) 中，於物質存在下，在 384-井微滴定板中度量五分鐘。

為刺激細胞，係將MCH於最後一個洗滌步驟之後35分鐘，稀釋在具有0.1% BSA之Hanks緩衝劑中，以吸量管吸取至384-井細胞培養板中，然後，在FLIPR³⁸⁴裝置中度量MCH-刺激之螢光。

數據分析：

第1項度量：細胞Ca²⁺移動係以相對螢光減去背景之吸收峰進行度量，並以參考物(MCH10⁻⁶M)之最大訊息百分比表示。此度量係用以確認待測物質之任何可能催動作用。

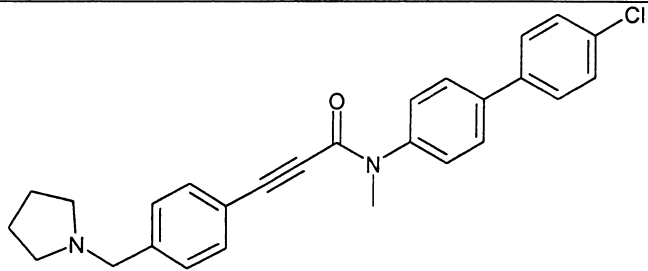
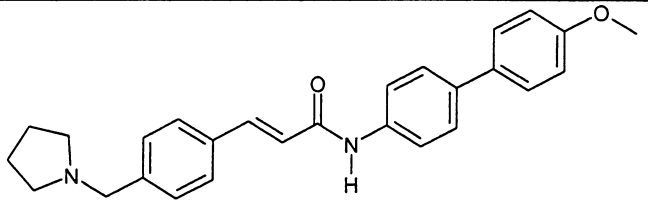
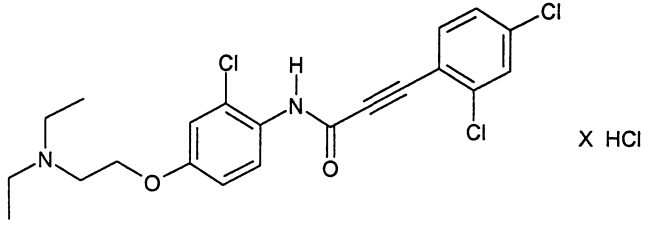
第2項度量：細胞Ca²⁺移動係以相對螢光減去背景之吸收峰進行度量，並以參考物之最大訊息百分比(MCH10⁻⁶M，訊息係被標準化至100%)表示。具有與未具有待測物質(限定濃度)之MCH劑量活性曲線之EC50值，係藉由GraphPad Prism 2.01曲線程式，以圖形方式測得。MCH拮抗劑會造成MCH刺激之曲線位移至所繪圖表之右邊。

抑制係以pKB值表示：

$$pKB = \log(EC_{50}(\text{待測物質} + \text{MCH}) / EC_{50}(\text{MCH}) - 1) - \log c_{(\text{待測物質})}$$

根據本發明之化合物，包括其鹽，係在上文所提及之試驗中，展示MCH-受體拮抗活性。使用上述MCH-1受體結合試驗，拮抗活性係在約10⁻¹⁰至10⁻⁵M之劑量範圍內獲得，特別是10⁻⁹至10⁻⁶M。

下列IC₅₀值係使用上述MCH-1受體結合試驗測定：

| 根據以下 實例編號之 化合物 | 結構 | IC ₅₀ 值 |
|----------------------|---|--------------------|
| 1.23 |  | 7.5 nM |
| 5.1 |  | 20 nM |
| 4.8 |  | 50 nM |

配方之一些實例將於後文描述，其中"活性物質"一詞表示一或多種根據本發明之化合物，包括其鹽。在與上述一或多種活性物質組合之一之情況中，"活性物質"一詞亦包括另外之活性物質。

實例 A

含有 1 毫克活性物質之粉末吸入用膠囊

組合物：

1 個供粉末吸入用之膠囊含有：

| | |
|-------|----------------|
| 活性物質 | 1.0 毫克 |
| 乳糖 | 20.0 毫克 |
| 硬明膠膠囊 | <u>50.0 毫克</u> |
| | 71.0 毫克 |

製備方法：

將活性物質研磨成吸入用所需要之粒子大小。將經研磨之活性物質均勻地與乳糖混合。將混合物填充至硬明膠膠囊中。

實例 B

含有 1 毫克活性物質之 Respimat® 用可吸入溶液

組合物：

1 個噴霧劑含有：

| | |
|--------|-----------|
| 活性物質 | 1.0 毫克 |
| 氯化苄烷氧銨 | 0.002 毫克 |
| 乙底酸二鈉 | 0.0075 毫克 |
| 純水至 | 15.0 微升 |

製備方法：

使活性物質與氯化苄烷氧銨溶於水中，並將組合填充至 Respimat® 藥筒中。

實例 C

含有 1 毫克活性物質之霧化罐用可吸入溶液

組合物：

1 小玻璃瓶含有：

| | |
|--------|---------|
| 活性物質 | 0.1 克 |
| 氯化鈉 | 0.18 克 |
| 氯化苄烷氧銨 | 0.002 克 |
| 純水至 | 20.0 毫升 |

製備方法：

使活性物質、氯化鈉及氯化苄烷氧銨溶於水中。

實例 D含有 1 毫克活性物質之推進劑類型經計量之劑量氣溶膠

組合物：

1 個噴霧劑含有：

| | |
|--------|---------|
| 活性物質 | 1.0 毫克 |
| 卵磷脂 | 0.1% |
| 推進劑氣體至 | 50.0 微升 |

製備方法：

使微粉化活性物質均勻地懸浮於卵磷脂與推進劑氣體之混合物中。將此懸浮液轉移至具有計量閥之加壓容器中。

實例 E含有 1 毫克活性物質之鼻噴霧劑

組合物：

| | |
|--------|----------|
| 活性物質 | 1.0 毫克 |
| 氯化鈉 | 0.9 毫克 |
| 氯化苄烷氧銨 | 0.025 毫克 |
| 乙底酸二鈉 | 0.05 毫克 |
| 純水至 | 0.1 毫升 |

製備方法：

使活性物質與賦形劑溶於水中，並轉移至相應容器中。

實例 F每 5 毫升含有 5 毫克活性物質之可注射溶液

組合物：

| | |
|------|------|
| 活性物質 | 5 毫克 |
|------|------|

| | |
|---------|--------|
| 葡萄糖 | 250 毫克 |
| 人類血清白蛋白 | 10 毫克 |
| 糖呔喃醛 | 250 毫克 |
| 注射用水至 | 5 毫升 |

製備：

使糖呔喃醛與葡萄糖溶於注射用水(WfI)中；添加人類血清白蛋白；以熱使活性成份溶解；以 WfI 補足至所指定之體積；於氮氣體下轉移至安瓿瓶。

實例 G每 20 毫升含有 100 毫克活性物質之可注射溶液

組合物：

| | |
|--|--------|
| 活性物質 | 100 毫克 |
| 磷酸二氫單鉀 $= \text{KH}_2\text{PO}_4$ | 12 毫克 |
| 磷酸氫二鈉 $= \text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 2 毫克 |
| 氯化鈉 | 180 毫克 |
| 人類血清白蛋白 | 50 毫克 |
| 聚花楸酸酯 80 | 20 毫克 |
| 注射用水至 | 20 毫升 |

製備：

使聚花楸酸酯 80、氯化鈉、磷酸二氫單鉀及磷酸氫二鈉溶於注射用水(WfI)中；添加人類血清白蛋白；以加熱使活性成份溶解；以 WfI 補足至所指定之體積；轉移至安瓿瓶中。

實例 H含有 10 毫克活性物質之凍乾物

組合物：

| | |
|---------|--------|
| 活性物質 | 10 毫克 |
| 甘露醇 | 300 毫克 |
| 人類血清白蛋白 | 20 毫克 |

製備：

使甘露醇溶於注射用水(WfI)中；添加人類血清白蛋白；以加熱使活性成份溶解；以 WfI 補足至所指定之體積；轉移至小玻瓶中；凍乾。

凍乾物之溶劑：

| | |
|---------------------|--------|
| 聚花楸酸酯 80 = Tween 80 | 20 毫克 |
| 甘露醇 | 200 毫克 |
| 注射用水至 | 10 毫升 |

製備：

使聚花楸酸酯 80 與甘露醇溶於注射用水(WfI)中；轉移至安瓿瓶。

實例 I含有 20 毫克活性物質之片劑

組合物：

| | |
|------|--------|
| 活性物質 | 20 毫克 |
| 乳糖 | 120 毫克 |
| 玉米澱粉 | 40 毫克 |
| 硬脂酸鎂 | 2 毫克 |

波威酮 (povidone) K 25 18 毫克

製備：

將活性物質、乳糖及玉米澱粉均勻地混合；以波威酮水溶液粒化；與硬脂酸鎂混合；在壓片機中壓縮；片劑重量為 200 毫克。

實例 J

含有 20 毫克活性物質之膠囊

組合物：

活性物質 20 毫克

玉米澱粉 80 毫克

高度分散之矽膠 5 毫克

硬脂酸鎂 2.5 毫克

製備：

將活性物質、玉米澱粉及矽膠均勻地混合；與硬脂酸鎂混合；將混合物在膠囊裝填機中填充至 3 號硬明膠膠囊內。

實例 K

含有 50 毫克活性物質之栓劑

組合物：

活性物質 50 毫克

硬質脂肪(動物脂固體)足量至 1700 毫克

製備：

使硬質脂肪於約 38°C 下熔解；使經研磨之活性物質均勻地分散於熔融態硬質脂肪中；於冷卻至約 35°C 後，將其倒入急冷之模具中。

實例 I每 1 毫升含有 10 毫克活性物質之可注射溶液

組合物：

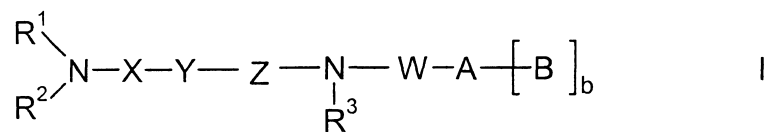
| | |
|---------|-------|
| 活性物質 | 10 毫克 |
| 甘露醇 | 50 毫克 |
| 人類血清白蛋白 | 10 毫克 |
| 注射用水至 | 1 毫升 |

製備：

使甘露醇溶於注射用水(WfI)中；添加人類血清白蛋白；以加熱使活性成份溶解；以 WfI 補足至所指定之體積；於氮氣體下轉移至安瓿瓶。

五、中文發明摘要：

本發明係關於通式I醯胺化合物

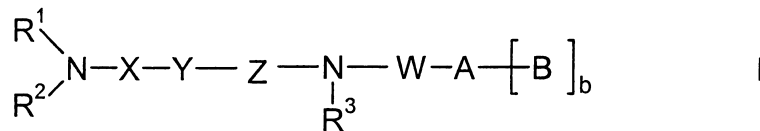


其中基團與殘基 A, B, b, W, X, Y, Z, R¹, R² 及 R³ 均具有請求項 1 中所予之意義。本發明進一步關於含有至少一種根據本發明醯胺之醫藥組合物。由於其 MCH-受體拮抗活性之結果，故根據本發明之醫藥組合物係適用於治療代謝病症及/或進食病症，特別是肥胖、貪食、食慾缺乏、攝食過度及糖尿病。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種通式I鹽胺化合物



其中

R^1 、 R^2 互相獨立表示H， C_{1-8} -烷基或 C_{3-7} -環烷基，視情況被基團 R^{11} 單或多取代，同時，在5-,6-或7-員環烷基之位置3或4上之 $-CH_2-$ 基團，可被 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR^{13}$ -置換，或苯基或吡啶基，視情況被基團 R^{12} 單或多取代，及/或被硝基單取代，或

R^1 與 R^2 形成 C_{2-8} -次烷基橋基，其中

- 一或兩個 $-CH_2-$ 基團可互相獨立地被 $-CH=N-$ 或 $-CH=CH-$ 置換，及/或
- 一或兩個 $-CH_2$ 基團可互相獨立地被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-C=N-O-R^{18}-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-NR^{13}$ -置換，其方式係致使雜原子不會直接接合在一起，且基團 $-C=N-O-R^{18}$ 或 $-CO-$ 不會直接連結至基團 R^1R^2N- ，

同時，在前文定義之次烷基橋基中，一或多個H原子可被 R^{14} 置換，且

前文定義之次烷基橋基可被一或兩個相同或不同碳環基或雜環基Cy取代，以致製成介於次烷基橋基與基團Cy間之鍵結，其係

- 經由單或雙鍵，
- 經由共同C原子，形成螺環狀環系統，
- 經由兩個共同相鄰C及/或N原子，形成稠合雙環狀環系統，或
- 經由三個或更多個C及/或N原子，形成橋接環系統，

R^3 表示H、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-4} -烷基或苯基- C_{1-3} -烷基，

X 表示單鍵或 C_{1-8} -次烷基橋基，其中

- 並未直接連結至基團 R^1R^2N -之 $-CH_2$ -基團，可被 $-CH=CH-$ 或 $-C\equiv C-$ 置換，及/或
- 一或兩個非相鄰 $-CH_2$ -基團，其並未直接連結至基團 R^1R^2N -，可互相獨立地被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-CO-$ 或 $-NR^4-$ 置換，其方式係致使於各情況中，兩個O、S或N原子或一個O與一個S原子不會直接接合在一起，

同時，橋基X可連接至 R^1 ，包括連結至 R^1 與X之N原子，形成雜環族基團，同時，橋基X亦可另外連接至 R^2 ，包括連接至 R^2 與X之N原子，形成雜環族基團，且

同時，次烷基橋基之兩個C原子或一個C與一個N原子，可藉由另一個 C_{1-4} -次烷基橋基接合在一起，且

C原子可被 R^{10} 取代，及/或一或兩個C原子可於

各情況中被一或兩個相同或不同取代基取代，取代基選自 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{4-7} -環烯基及 C_{4-7} -環烯基- C_{1-3} -烷基，同時，兩個烷基及/或烯基取代基可接合在一起形成碳環狀環系統，且

W 表示單鍵，同時

Z 表示 $-C \equiv C-C(=O)-$ 、 $-CR^{7a}=CR^{7c}-C(=O)-$ 或 $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-C(=O)-$ ，或

W 表示 $-C(=O)-C \equiv C-$ ，同時

Z 表示單鍵；且

Y 具有關於 Cy 所予意義之一，

同時，X 可連接至 Y，形成稠合至 Y 之碳環族或雜環族基團，及/或

R^1 可視情況連接至 Y，包括基團 X 與連接至 R^1 與 X 之 N 原子，形成稠合至 Y 之雜環族基團，且

A 具有關於 Cy 所予意義之一，同時，若指數 b 具有數值 0，則基團 Cy 未具有胺基在對橋基 W 之鄰位上作為取代基；

B 具有關於 Cy 所予意義之一，

b 表示數值 0 或 1，

Cy 表示碳環族或雜環族基團，選自下列意義之一

- 飽和 3-至 7-員碳環族基團，
- 不飽和 4-至 7-員碳環族基團，

- 苯基，
- 飽和 4- 至 7- 員或不飽和 5- 至 7- 員雜環族基團，具有 N、O 或 S 原子作為雜原子，
- 飽和或不飽和 5- 至 7- 員雜環族基團，具有兩個或多個 N 原子，或具有一或兩個 N 原子及一個 O 或 S 原子作為雜原子，
- 芳族雜環狀 5- 或 6- 員基團，具有一或多個選自 N、O 及 / 或 S 之相同或不同雜原子，

同時，上文所提及之 4-, 5-, 6- 或 7- 員基團，可經由兩個共同相鄰 C 原子稠合至苯基或吡啶環，且

在上文所提及之 5-, 6- 或 7- 員基團中，一或兩個非相鄰 $-\text{CH}_2-$ 基團可互相獨立地被 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{SO})-$ 或 $-(\text{SO}_2)-$ 置換，且

上文所提及之飽和 6- 或 7- 員基團亦可以橋接環系統出現，具有亞胺基、 $\text{N}-(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})$ -亞胺基、亞甲基、 $\text{C}_{1-4}\text{-烷基}$ -亞甲基或二 $-(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})$ -亞甲基，且

上文所提及之環狀基團可在一或多個 C 原子處，被 R^{20} 單或多取代，在苯基之情況中，亦可另外被硝基單取代，及 / 或一或多個 NH 基團可被 R^{21} 取代，

R^4 具有關於 R^{17} 所予意義之一，或表示 C_{2-6} -烯基或 C_{3-6} -炔基，

- R^{7a} 、 R^{7c} 表示 H、F、Cl、 C_{1-4} -烷基或 CF_3 ，
- R^{7b} 、 R^{7d} 表示 H、F、 C_{1-4} -烷基，同時，表示烷基之 R^{7b} 與 R^{7d} 可接合在一起以形成環丙基；
- R^{10} 表示羥基、羥基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{1-3} -烷基、羧基、 C_{1-4} -烷氧羰基、胺基、 C_{1-4} -烷基-胺基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基、胺基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷基-胺基- C_{1-3} -烷基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基- C_{1-3} -烷基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基- C_{1-3} -烷基、胺基- C_{1-3} -烷氧基、 C_{1-4} -烷基-胺基- C_{1-3} -烷氧基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基- C_{1-3} -烷氧基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基- C_{1-3} -烷氧基、胺基羰基、 C_{1-4} -烷基-胺基羰基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基羰基或環- C_{3-6} -次烷亞胺基-羰基，
- R^{11} 表示 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 R^{15} -O-、 R^{15} -O- C_{1-3} -烷基、 R^{15} -O-CO-、 R^{15} -CO-O-、 $R^{16}R^{17}N$ 、氰基、 $R^{18}R^{19}N$ -CO- 或 Cy，
- R^{12} 具有關於 R^{20} 所予意義之一，
- R^{13} 具有關於 R^{17} 所予意義之一，惟羧基除外，
- R^{14} 表示鹵素、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 R^{15} -O、 R^{15} -O-CO、 R^{15} -CO、 R^{15} -CO-O、 $R^{16}R^{17}N$ 、 $R^{18}R^{19}N$ -CO-、 R^{15} -O- C_{1-3} -烷基、 R^{15} -O-CO- C_{1-3} -烷基、 R^{15} -O-CO-NH、 R^{15} -SO₂-NH、 R^{15} -O-CO-NH- C_{1-3} -烷基、 R^{15} -SO₂-NH- C_{1-3} -烷基、 R^{15} -CO- C_{1-3} -烷基、 R^{15} -CO-O- C_{1-3} -烷基、

- $R^{16}R^{17}N-C_{1-3}$ -烷基、 $R^{18}R^{19}N-CO-C_{1-3}$ -烷基或
 $Cy-C_{1-3}$ -烷基，
- R^{15} 表示 H、 C_{1-4} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基
 $-C_{1-3}$ -烷基、苯基、苯基- C_{1-3} -烷基、吡啶基或
 吡啶基- C_{1-3} -烷基，
- R^{16} 表示 H、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基
 $-C_{1-3}$ -烷基、 C_{4-7} -環烯基、 C_{4-7} -環烯基- C_{1-3} -烷
 基、羥基- C_{2-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{2-3} -烷基、
 胺基- C_{2-6} -烷基、 C_{1-4} -烷基-胺基- C_{2-6} -烷基、二
 $-(C_{1-4}$ -烷基)-胺基- C_{2-6} -烷基或環- C_{3-6} -次烷亞胺
 基- C_{2-6} -烷基，
- R^{17} 具有關於 R^{16} 所予意義之一，或表示苯基、苯
 基- C_{1-3} -烷基、吡啶基、二氧伍園-2-基、-CHO、
 C_{1-4} -烷羰基、羧基、羥羰基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -
 烷氧羰基、 C_{1-4} -烷氧羰基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷羰
 基胺基- C_{2-3} -烷基、N-(C_{1-4} -烷羰基)-N-(C_{1-4} -烷
 基)-胺基- C_{2-3} -烷基、 C_{1-4} -烷基磺醯基、 C_{1-4} -烷
 基磺醯基胺基- C_{2-3} -烷基或 N-(C_{1-4} -烷基磺醯
 基)-N(C_{1-4} -烷基)-胺基- C_{2-3} -烷基，
- R^{18} 、 R^{19} 互相獨立表示 H 或 C_{1-6} -烷基，
- R^{20} 表示鹵素、羥基、氰基、 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、
 C_{2-6} -炔基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -烷
 基、羥基- C_{1-4} -烷基、 $R^{22}-C_{1-3}$ -烷基，或具有關
 於 R^{22} 所予意義之一，

R^{21} 表示 C_{1-4} -烷基、羥基- C_{2-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{2-6} -烷基、 C_{1-4} -烷基-胺基- C_{2-6} -烷基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基- C_{2-6} -烷基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基- C_{2-6} -烷基、苯基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷基-羰基、 C_{1-4} -烷氧基-羰基或 C_{1-4} -烷基磺醯基，

R^{22} 表示 苯基- C_{1-3} -烷氧基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基- C_{2-4} -烷氧基、OHC-、HO-N=HC-、 C_{1-4} -烷氧基-N=HC-、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷硫基、羧基、 C_{1-4} -烷羰基、 C_{1-4} -烷氧羰基、胺基羰基、 C_{1-4} -烷胺基羰基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基羰基、環- C_{3-6} -烷基-胺基-羰基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基-羰基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基- C_{2-4} -烷基-胺基羰基、苯基-胺基-羰基、 C_{1-4} -烷基-磺醯基、 C_{1-4} -烷基-亞磺醯基、 C_{1-4} -烷基-磺醯基胺基、胺基、 C_{1-4} -烷胺基、二- $(C_{1-4}$ -烷基)-胺基、 C_{1-4} -烷基-羰基-胺基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基、苯基- C_{1-3} -烷胺基、N- $(C_{1-4}$ -烷基)-苯基- C_{1-3} -烷胺基、乙醯胺基、丙醯基胺基、苯基羰基胺基、苯基羰基甲胺基、羥烷基胺基羰基、(4-嗎福啉基)羰基、(1-四氫吡咯基)羰基、(1-六氫吡啶基)羰基、(六氫-1-一氮七元烯基)羰基、(4-甲基-1-六氫吡啶基)羰基、亞甲二氧基、胺基羰基胺基或烷胺基羰基胺基-，

同時，在上文所提及之基團與原子團中，特別是在 A, B, W, X, Y, Z, R^1 至 R^4 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{10} 至 R^{22} 中，於各情況中，

一或多個C原子可另外被F單或多取代，及/或於各情況中，一或兩個C原子可互相獨立地另外被Cl或Br單取代，及/或於各情況中，一或多個苯環可互相獨立地另外包含一、二或三個取代基，選自基團F、Cl、Br、I、C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、C₁₋₃-烷胺基、二-(C₁₋₃-烷基)-胺基、乙醯胺基、胺基羰基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷胺基-C₁₋₃-烷基及二-(C₁₋₃-烷基)-胺基-C₁₋₃-烷基，及/或可被硝基單取代，且

存在之羧基之H原子或結合至N原子之H原子，於各情況中，可被可在活體內分裂之基團置換，

其互變異構物、非對映異構物、對掌異構物、其混合物及鹽，

同時，不包括下列根據附帶條件(M1)至(M14)之化合物：

- (M1) N-[4-[(甲胺基)磺醯基]甲基]苯基]-3-[2-(二甲胺基)-乙基]-1-H-吡啶-5-丙醯胺草酸鹽，
- (M2) 3-[2-[3-[3,6-二氫-4-(2-萘基)-1(2H)-吡啶基]-2-羥基丙氧基]苯基]-N-甲基-N-苯基-2-丙烯醯胺，
- (M3) 3-[2-[2-羥基-3-[4-(1-萘基)-1-六氫吡啶基]丙氧基]苯基]-N-甲基-N-苯基-2-丙烯醯胺，
- (M4) 3-[2-[2-羥基-3-[4-(2-萘基)-1-六氫吡啶基]丙氧基]苯基]-N-甲基-N-苯基-2-丙烯醯胺，
- (M5) 3-[2-[2-羥基-3-[4-(2-萘縮甲醛基)-1-六氫吡啶基]丙氧基]苯基]-N-苯基-2-丙烯醯胺，

(M6) N-[4-[1-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基丙基]苯基]-3-苯基-2-丙炔醯胺，

(M7) 2'-[[3-(二甲胺基)丙基]硫基]-3-苯基-丙炔醯基苯胺，

(M8) 2-(甲硫基)-5-[[3-[4-(十八基胺基)苯基]-1-酮基丙基]胺基]-苯甲酸，包括三氟醋酸鹽，

(M9) 4-胺基-N-(4-羥基-3,5-二甲基苯基)-苯丙醯胺，

(M10) 4-(二甲胺基)-N-(4-羥基-3,5-二甲基苯基)-苯丙醯胺，

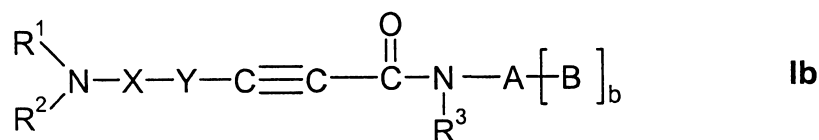
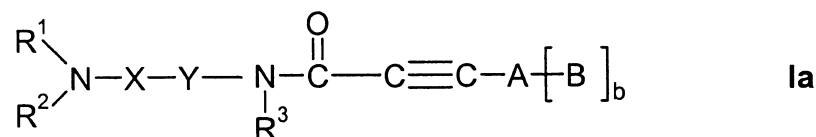
(M11) β -甲基-4-[[3-[2-[(2-甲基苯基)胺基]-6-苯并呋唑基]-1-酮基丙基胺基]-苯丙酸，

(M12) 4-[3-[[1-酮基-3-[2-(苯基胺基)-6-苯并呋唑基]-丙基]胺基]苯氧基]-丁酸，

(M13) 2-氯基-5-[[1-酮基-3-[4-[(5-苯基戊基)胺基]苯基]丙基]胺基]-苯甲酸，

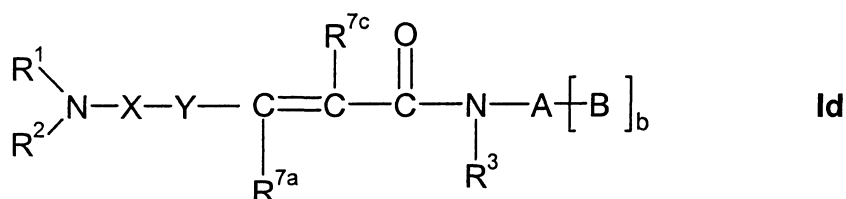
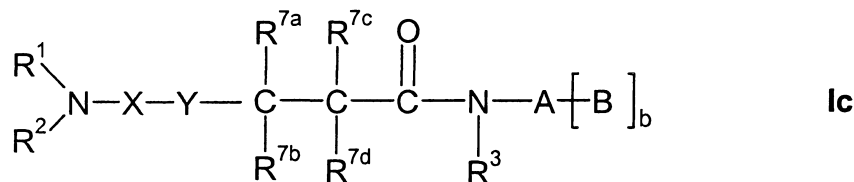
(M14) 2-氯基-5-[[1-酮基-3-[4-[(5-苯基戊基)胺基]苯基]丙基]胺基]-苯甲酸甲酯。

2. 如請求項1之醯胺化合物，其特徵為式Ia或Ib



其中 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{X}, \text{Y}, \text{A}, \text{B}$ 及 b 均具有請求項1中所予之意義。

3. 如請求項1之醯胺化合物，其特徵為式Ic或Id



其中 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^{7a}, \text{R}^{7b}, \text{R}^{7c}, \text{R}^{7d}, \text{X}, \text{Y}, \text{A}, \text{B}$ 及 b 均具有請求項 1 中所予之意義。

4. 如請求項 1 至 3 中任一項之鹽胺化合物，其特徵在於 R^1, R^2 互相獨立表示 C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -烷基、羥基- C_{2-4} -烷基、 NC-C_{2-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{2-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基-羰基- C_{1-4} -烷基、羧基- C_{1-4} -烷基、胺基- C_{2-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-胺基- C_{2-4} -烷基、二- $(\text{C}_{1-4}$ -烷基)-胺基- C_{2-4} -烷基、環- C_{3-6} -次烷亞胺基- C_{2-4} -烷基，四氫吡咯-3-基，同時NH基團可被 R^{13} 取代，四氫吡咯基- C_{1-3} -烷基，同時NH基團可被 R^{13} 取代，六氫吡啶-3-基或-4-基，同時NH基團可被 R^{13} 取代，六氫吡啶基- C_{1-3} -烷基，同時NH基團可被 R^{13} 取代，四氫哌喃-3-基或-4-基、四氫哌喃基- C_{1-3} -烷基、四氫呋喃-3-基、四氫呋喃基- C_{1-3} -烷基、苯基、苯基- C_{1-3} -烷基、吡啶基或吡啶基- C_{1-3} -烷基，

同時，在上文所提及之基團與原子團中，一或多個C原子可被F單或多取代，及/或一或兩個C原子，特別是一個C原子，可互相獨立地被Cl或Br單取代，且

苯基或吡啶基可被前文定義之基團 R^{12} 單或多取代，及/或可被硝基單取代，且

環烷基環可被取代基單或多取代，取代基選自羥基、羥基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基，且

被包含在羥基- C_{2-4} -烷基-與 C_{1-4} -烷氧基- C_{2-4} -烷基-中之 C_{2-4} -烷基橋基，可另外被羥基、羥基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基單取代，且

基團 R^1 、 R^2 之一亦可表示 H，且

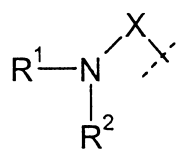
R^{13} 係如請求項 1 中之定義。

5. 如請求項 1 至 3 中任一項之醯胺化合物，其特徵在於 R^1 與 R^2 係形成如請求項 1 之次烷基橋基，以致 R^1R^2N - 係表示以下基團，選自一氮四園、四氫吡咯、六氫吡啶、一氮七園烷、2,5-二氫-1H-吡咯、1,2,3,6-四氫-吡啶、2,3,4,7-四氫-1H-一氮七園烯、2,3,6,7-四氫-1H-一氮七園烯，六氫吡啶，其中自由態亞胺官能基係被 R^{13} 取代，六氫吡啶-4-酮-肟、六氫吡啶-4-酮-O- C_{1-4} -烷基-肟、嗎福啉及硫代嗎福啉，

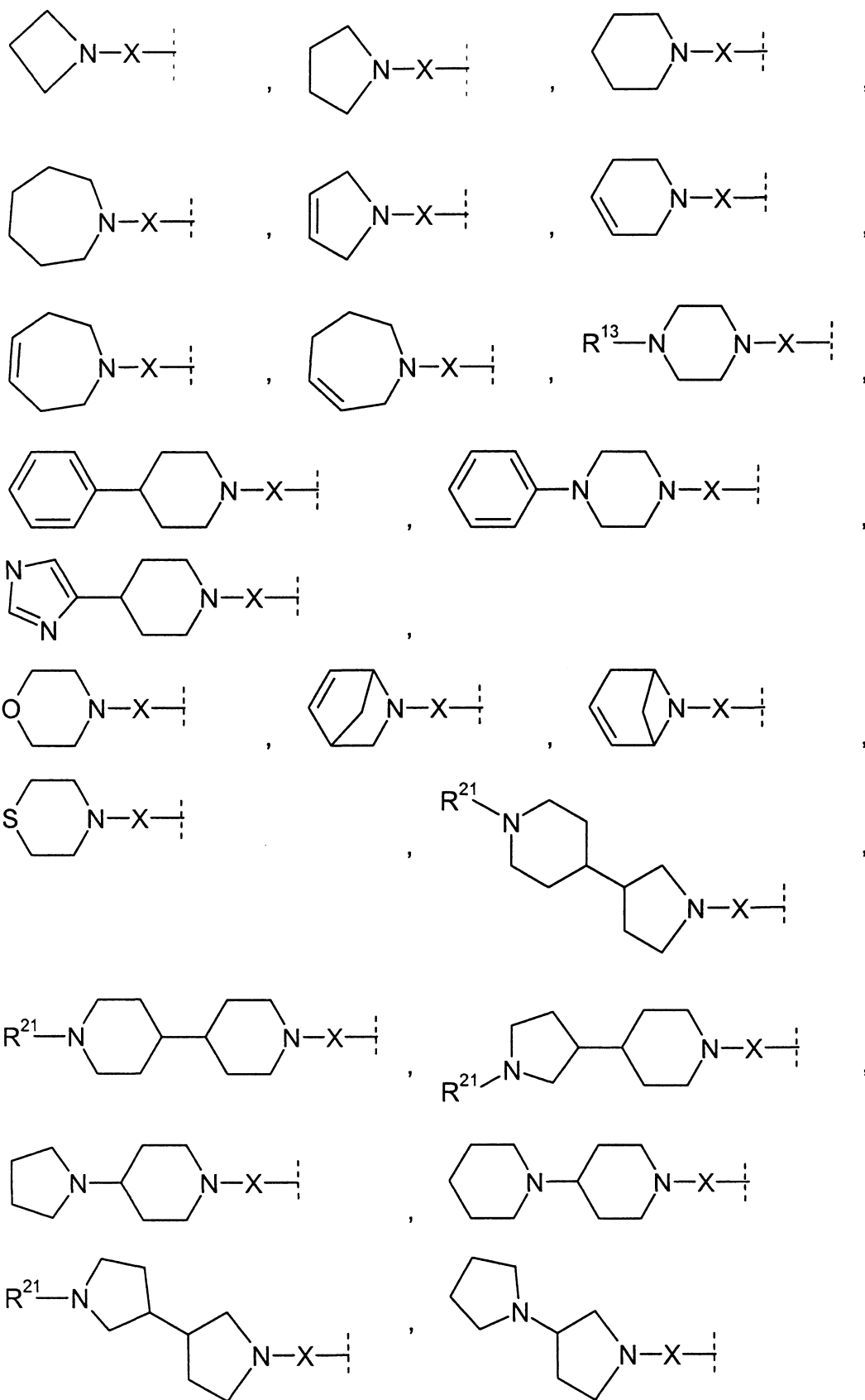
同時，如請求項 1，一或多個 H 原子可被 R^{14} 置換，及/或可被一或兩個相同或不同碳環基或雜環基 Cy 取代，以請求項 1 中所指定之方式，

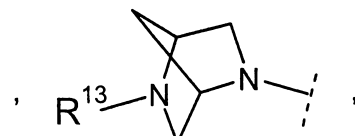
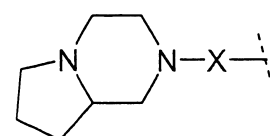
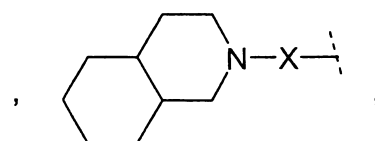
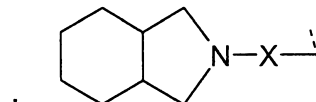
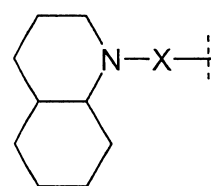
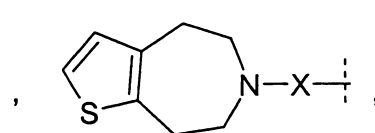
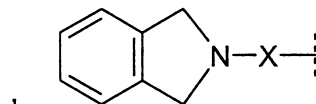
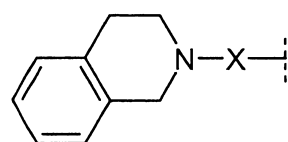
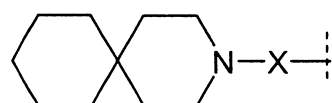
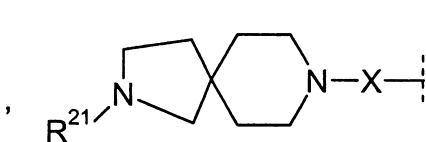
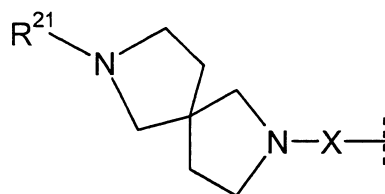
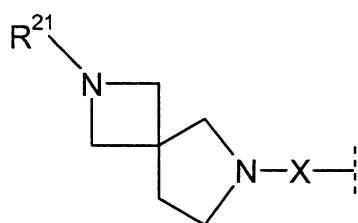
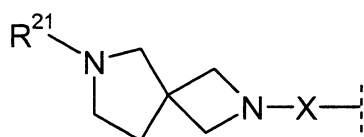
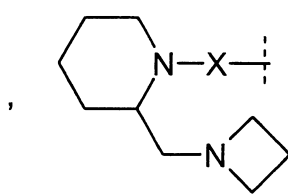
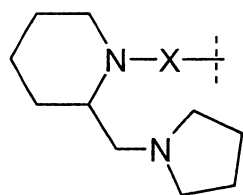
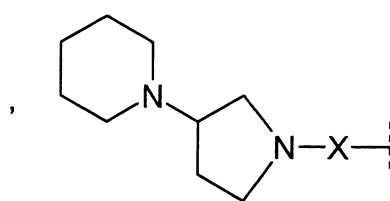
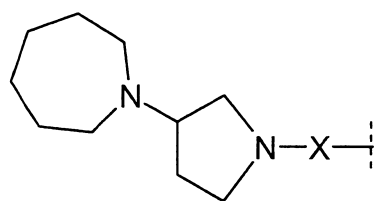
同時， R^{13} 、 R^{14} 及 Cy 均具有請求項 1 中所予之意義。

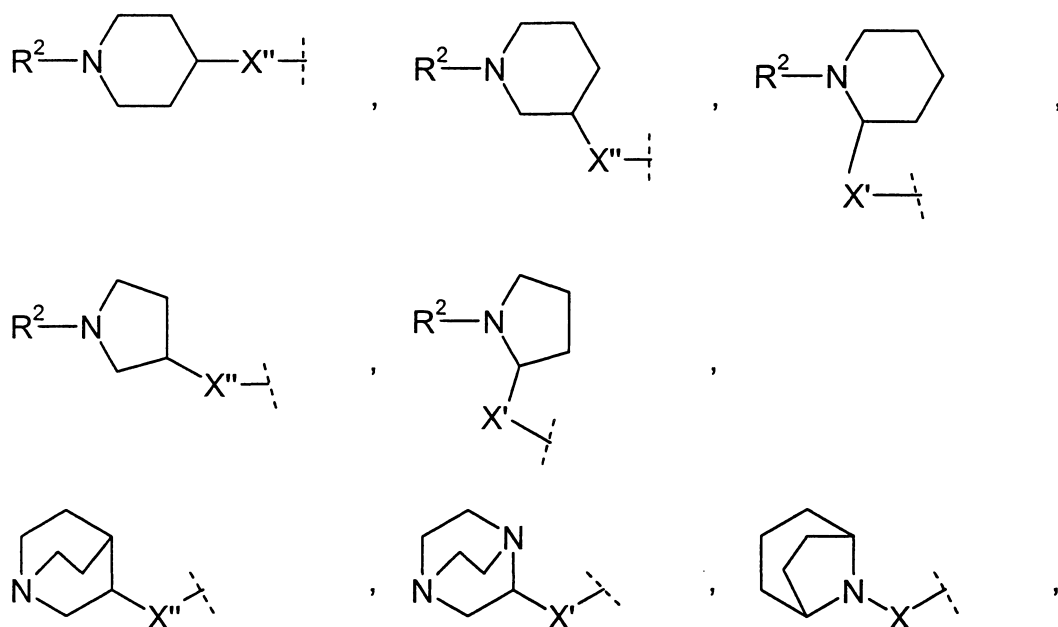
6. 如請求項 1 至 3 中任一項之醯胺化合物，其特徵在於基團



係根據下列部份式之一定義







同時，在藉由基團 R^1R^2N - 形成之雜環中，一或多個 H 原子可被 R^{14} 置換，及 / 或一個 H 原子可被經定義為 C_{3-7} -環烷基之 Cy 取代，其可被 R^{20} 單或多取代，且連接至藉由基團 R^1R^2N - 所形成之雜環之環，可在一或多個 C 原子處，被 R^{20} 單-或多取代，且在苯環之情況中，亦可另外被硝基單取代，且

X' 、 X'' 互相獨立表示單鍵或 C_{1-3} -次烷基，且

在基團 Y 係經由 C 原子連結至 X' 或 X'' 之情況中，亦可表示 $-C_{1-3}$ -次烷基-O-、 $-C_{1-3}$ -次烷基-NH- 或 $-C_{1-3}$ -次烷基- $N(C_{1-3}$ -烷基)-，且

X'' 另外亦表示 $-O-C_{1-3}$ -次烷基-、 $-NH-C_{1-3}$ -次烷基- 或 $-N(C_{1-3}$ -烷基)- C_{1-3} -次烷基-，且

在基團 Y 係經由 C 原子連結至 X'' 之情況中，亦表示 $-NH$ -、 $-N(C_{1-3}$ -烷基)- 或 $-O$ -，

同時在前文關於 X' 、 X'' 所予之意義中，於各情況

中，C原子可被 R^{10} 取代，較佳係被羥基、 ω -羥基、 C_{1-3} -烷基、 ω -(C_{1-4} -烷氧基)- C_{1-3} -烷基及/或 C_{1-4} -烷氧基取代，及/或於各情況中，一或兩個C原子可被一或兩個相同或不同取代基取代，取代基選自 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{4-7} -環烯基及 C_{4-7} -環烯基- C_{1-3} -烷基，同時，兩個烷基及/或烯基取代基可接合在一起，形成碳環狀環系統，且

在互相獨立之 X' 、 X'' 中，於各情況中，一或多個C原子可被F單或多取代，及/或於各情況中，一或兩個C原子可互相獨立地被Cl或Br單取代，且

其中 $R^2, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{20}, R^{21}$ 及X均具有請求項1中所予之意義。

7. 如請求項1至3中任一項之醯胺化合物，其特徵在於X表示未分枝 C_{1-4} -次烷基橋基，且

在基團Y係經由C原子連結至X之情況中，其亦表示單鍵、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 C_{2-4} -次烷氧基或 C_{2-4} -次烷基- NR^4 ，

同時，橋基X可連接至 R^1 ，包括連接至 R^1 與X之N原子，形成雜環族基團，且

在X中，C原子可被 R^{10} 取代，及/或一或兩個C原子可各被一或兩個相同或不同取代基取代，取代基選自 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{4-7} -環烯基及 C_{4-7} -環烯基- C_{1-3} -烷基，同時，兩個烷

基及/或烯基取代基可接合在一起，形成碳環狀環系統，且

在上文所提及之基團與原子團中，一或多個C原子可被F單或多取代，及/或一或兩個C原子可互相獨立地被Cl或Br單取代，且

R^1 、 R^4 及 R^{10} 均如請求項1中之定義。

8. 如請求項7之醯胺化合物，其特徵在於X表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，且

在基團Y係經由C原子連結至X之情況中，亦表示單鍵、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ ，

同時，橋基X可連接至 R^1 ，包括連結至 R^1 與X之N原子，形成雜環族基團，且

在X中，C原子可被 R^{10} 取代，較佳為羥基、羥基- C_{1-3} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基- C_{1-3} -烷基及/或 C_{1-4} -烷氧基，及/或於各情況中，一或兩個C原子可被一或兩個相同或不同取代基取代，取代基選自 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、 C_{3-7} -環烷基、 C_{3-7} -環烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{4-7} -環烯基及 C_{4-7} -環烯基- C_{1-3} -烷基，同時，兩個烷基及/或烯基取代基可接合在一起，形成碳環狀環系統，且

於各情況中，一或多個C原子可被F單或多取代，及/或於各情況中，一或兩個C原子可互相獨立地被Cl或Br單取代，且

其中 R^1 、 R^4 及 R^{10} 均具有請求項1中所予意義之一。

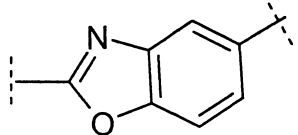
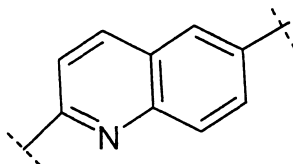
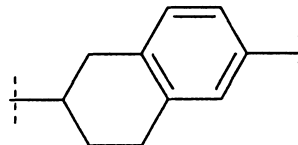
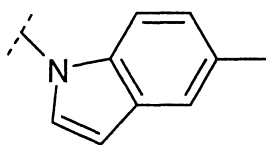
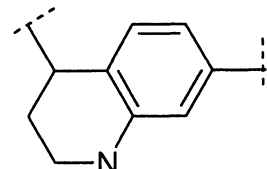
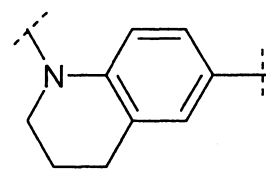
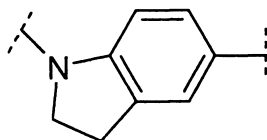
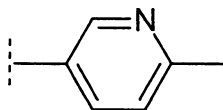
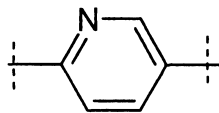
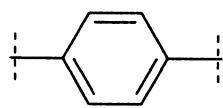
9. 如請求項1至3中任一項之醯胺化合物，其特徵在於基團Y係選自二價環狀基團苯基、吡啶基、萘基、四氫萘基、吡啶基、二氫吡啶基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、二氫異喹啉基、四氫-異喹啉基及苯并呋喃基，

同時，上文所提及之環狀基團可在一或多個C原子處，被 R^{20} 單或多取代，在苯基之情況中，亦可另外被硝基單取代，及/或可在一或多個N原子處，被 R^{21} 取代，

同時X可如請求項1中連接至Y，且

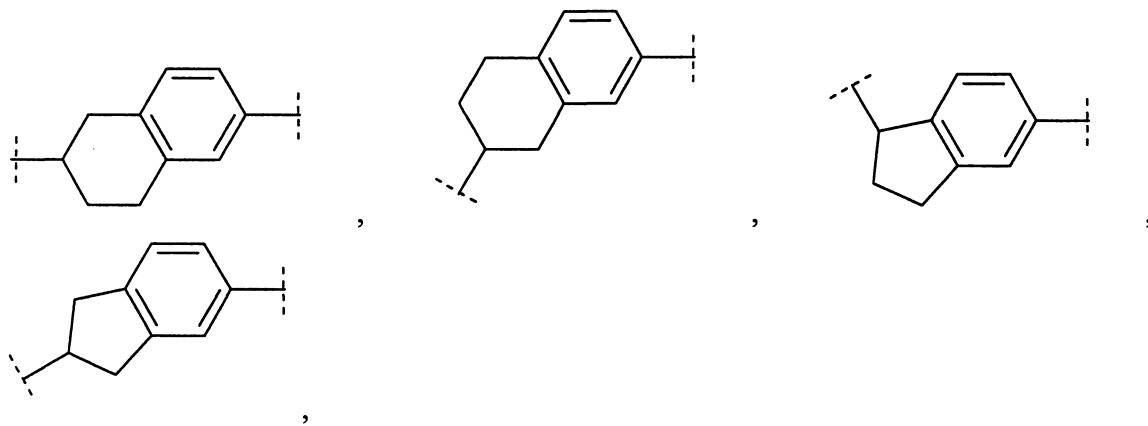
X、 R^{20} 及 R^{21} 均具有請求項1中所予之意義。

10. 如請求項1至3中任一項之醯胺化合物，其特徵在於基團Y係選自二價環狀基團



同時，上文所提及之環狀基團可在一或多個C原子處，被 R^{20} 單或多取代，在苯基之情況中，亦可另外被硝基單取代，及/或一或多個NH基團可被 R^{21} 取代，其中 R^{20} 與 R^{21} 均如請求項1中之定義。

11. 如請求項1至3中任一項之醯胺化合物，其特徵在於基團Y係連結至基團X，形成稠合至Y之碳環族基團，同時所形成之碳環族基團-X-Y-係選自



同時，在上文所提及之雙環狀基團中，苯環可被 R^{20} 單或多取代，或亦可另外被硝基單取代，且飽和碳環可被 C_{1-3} -烷基單-或二-取代。

12. 如請求項1至3中任一項之醯胺化合物，其特徵在於基團A表示苯基、吡啶基或萘基，

同時，上文所提及之環狀基團可在一或多個C原子處，被 R^{20} 單或多取代，且在苯環之情況中，亦可另外被硝基單取代，及/或一或多個NH基團可被 R^{21} 取代，同時，若指數b具有數值0，則基團A未具有胺基在對橋基W之鄰位上作為取代基，且

R^{20} 與 R^{21} 均具有請求項1中所予之意義。

13. 如請求項 1 至 3 中任一項之醯胺化合物，其特徵在於 b 具有數值 0。
14. 如請求項 1 至 3 中任一項之醯胺化合物，其特徵在於 b 具有數值 1，而 B 具有選自包括苯基、呋喃基、噻吩基及吡啶基之意義，
同時，上文所提及之環狀基團可在一或多個 C 原子處，被 R^{20} 單或多取代，而在苯環之情況中，亦可另外被硝基單取代，且
 R^{20} 具有請求項 1 中所予之意義。
15. 如請求項 1 至 3 中任一項之醯胺化合物，其特徵在於
Y 係如請求項 9 或 10 及 11 之定義，
A 係如請求項 12 之定義，
B 係如請求項 14 之定義，且
b 表示數值 0 或 1。
16. 如請求項 15 之醯胺化合物，其特徵在於
 R^1 、 R^2 係如請求項 4 與 5 或 4 與 6 中之定義，
X 係如請求項 7 或 8 中之定義，
W 與 Z 係如請求項 2 或 3 中之定義。
17. 如請求項 1 至 3 中任一項之醯胺化合物，其特徵在於
 R^{20} 表示 F、Cl、Br、I、OH、氟基、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基、 C_{1-3} -烷基-胺基、二- C_{1-3} -烷基-胺基、羧基或 C_{1-4} -烷氧基-羧基，同時，出現超過一次之取代基 R^{20} 可具有相同或不同意義，而在苯

環之情況中，其亦可另外被硝基單取代。

18. 一種如請求項 1 至 3 中任一項之醯胺化合物之生理學上可接受鹽。
19. 一種組合物，其含有至少一種如請求項 1 至 3 中任一項之醯胺化合物，及/或如請求項 18 之鹽，視情況伴隨著一或多種生理學上可接受之賦形劑。
20. 一種醫藥組合物，其含有至少一種如請求項 1 至 3 中任一項之醯胺化合物，及/或如請求項 18 之鹽，視情況伴隨著一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。
21. 一種影響哺乳動物進食行為之醫藥組合物，其含有至少一種如請求項 1 至 3 中任一項之醯胺化合物，及/或如請求項 18 之鹽，包括如請求項 1 被附帶條件 (M1) 至 (M14) 所排除之化合物，視情況伴隨著一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。
22. 一種降低哺乳動物體重及/或預防體重增加之醫藥組合物，其含有至少一種如請求項 1 至 3 中任一項之醯胺化合物，及/或如請求項 18 之鹽，包括如請求項 1 被附帶條件 (M1) 至 (M14) 所排除之化合物，視情況伴隨著一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。
23. 一種如請求項 1 至 3 中任一項之至少一種醯胺化合物及/或如請求項 18 之鹽包括如請求項 1 被附帶條件 (M1) 至 (M14) 所排除之化合物於醫藥組合物製備上之用途，該組合物具有 MCH 受體拮抗活性。
24. 一種如請求項 1 至 3 中任一項之至少一種醯胺化合物及/或如請求項 18 之鹽包括如請求項 1 被附帶條件 (M1) 至 (M14) 所

排除之化合物於醫藥組合物製備上之用途，該組合物適合預防及/或治療因MCH所造成或以其他方式有原因地與MCH連接之病徵及/或疾病。

25. 一種如請求項1至3中任一項之至少一種鹼胺化合物及/或如請求項18之鹽包括如請求項1被附帶條件(M1)至(M14)所排除之化合物於醫藥組合物製備上之用途，該組合物適合預防及/或治療代謝病症及/或進食病症，特別是肥胖、貪食、貪食神經質、惡病質、食慾缺乏、食慾缺乏神經質及攝食過度。

26. 一種如請求項1至3中任一項之至少一種鹼胺化合物及/或如請求項18之鹽包括如請求項1被附帶條件(M1)至(M14)所排除之化合物於醫藥組合物製備上之用途，該組合物適合預防及/或治療與肥胖有關聯之疾病及/或病症，特別是糖尿病，尤其是第II型糖尿病，糖尿病併發症，包括糖尿病患者之視網膜病、糖尿病患者之神經病、糖尿病患者之腎病，胰島素抗藥性、病理學葡萄糖容許度、腦出血、心臟機能不全，心血管疾病，特別是動脈硬化與高血壓，關節炎及膝關節炎。

27. 一種如請求項1至3中任一項之至少一種鹼胺化合物及/或如請求項18之鹽包括如請求項1被附帶條件(M1)至(M14)所排除之化合物於醫藥組合物製備上之用途，該組合物適合預防及/或治療高脂血症、蜂窠織炎、脂肪蓄積、惡性著色性蕁麻疹、系統著色性蕁麻疹、感情病症、情感病症、抑鬱、焦慮、睡眠病症、生殖病症、性病症、記憶病症、

癲癇、癡呆症之形式及激素病症。

28. 一種如請求項1至3中任一項之至少一種醯胺化合物及/或如請求項18之鹽包括如請求項1被附帶條件(M1)至(M14)所排除之化合物於醫藥組合物製備上之用途，該組合物適合預防及/或治療排尿病症，例如尿失禁、活動過度之膀胱、尿急、夜搜症及遺尿。

29. 一種製備如請求項19至28中一或多項之組合物或醫藥組合物之方法，其特徵在於藉由非化學方法，將至少一種如請求項1至3中任一項之醯胺化合物及/或如請求項18之鹽，摻入一或多種惰性載劑及/或稀釋劑中。

30. 一種醫藥組合物，其含有

第一種活性物質，選自如請求項1至3中任一項之醯胺化合物及/或如請求項18之鹽，包括如請求項1被附帶條件(M1)至(M14)所排除之化合物，與

第二種活性物質，選自包括治療糖尿病之活性物質、治療糖尿病併發症之活性物質，治療肥胖之活性物質，較佳為MCH拮抗劑以外者，治療高血壓之活性物質、治療高脂血症(包括動脈硬化)之活性物質、治療關節炎之活性物質、治療焦慮狀態之活性物質及治療抑鬱之活性物質，視情況伴隨著一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

