



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I426900 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：100109720

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 22 日

(51)Int. Cl. : A61K31/295 (2006.01)

A61P7/06 (2006.01)

(30)優先權：2010/03/23 歐洲專利局

10157387.1

(71)申請人：威佛（國際）股份有限公司(瑞士) VIFOR (INTERNATIONAL) AG (CH)
瑞士

(72)發明人：巴克 湯瑪士 BARK, THOMAS (CH)；包爾 沃姆 BUHR, WILM (DE)；巴克哈特 蘇珊那 BURCKHARDT, SUSANNA (AT)；包格特 麥可 BURGERT, MICHAEL (DE)；凱瑟琳尼 卡米洛 CANCLINI, CAMILLO (CH)；杜倫伯格 法蘭茲 DURRENBERGER, FRANZ (CH)；仿克 菲力克斯 FUNK, FELIX (CH)；吉瑟 彼得 O GEISSER, PETER OTTO (CH)；卡樓格阿奇斯 阿瑞斯 KALOGERAKIS, ARIS (CH)；馬以爾 席夢娜 MAYER, SIMONA (CH)；菲利浦 艾力克 PHILIPP, ERIK (CH)；瑞米 史蒂芬 REIM, STEFAN (CH)；席比爾 黛安娜 SIEBER, DIANA (CH)；史密特 喬格 SCHMITT, JORG (CH)；史瓦茲 凱特琳 SCHWARZ, KATRIN (CH)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

US 2005/0192315A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

用於治療及預防鐵缺乏症狀及缺鐵性貧血之 Fe (III) 複合化合物

FE(III) COMPLEX COMPOUNDS FOR THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF IRON DEFICIENCY SYMPTOMS AND IRON DEFICIENCY ANEMIAS

(57)摘要

本發明係有關於作為藥劑，特別是用於治療及/或預防鐵缺乏症狀及缺鐵性貧血，之鐵(III)複合化合物及含有此等之藥學組成物。

The invention relates to iron(III) complex compounds and pharmaceutical compositions comprising them for the use as medicaments, in particular for the treatment and/or prophylaxis of iron deficiency symptoms and iron deficiency anemias.

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100109720

※申請日：100-03-22

※IPC 分類：A61K³¹/295 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P⁷/06 (2006.01)

用於治療及預防鐵缺乏症狀及缺鐵性貧血之Fe(III)複合化合物
Fe(III) COMPLEX COMPOUNDS FOR THE TREATMENT AND
PROPHYLAXIS OF IRON DEFICIENCY SYMPTOMS AND IRON
DEFICIENCY ANEMIAS

二、中文發明摘要：

本發明係有關於作為藥劑，特別是用於治療及/或預防鐵缺乏症狀及缺鐵性貧血，之鐵(III)複合化合物及含有此等之藥學組成物。

三、英文發明摘要：

The invention relates to iron(III) complex compounds and pharmaceutical compositions comprising them for the use as medicaments, in particular for the treatment and/or prophylaxis of iron deficiency symptoms and iron deficiency anemias.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ ）圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

說明

序論

本發明係有關於鐵(III)- β -酮醯胺複合化合物及包含此等之藥學組成物，其係用於作為藥劑，特別係用於治療及/或預防鐵缺乏症狀及缺鐵性貧血。

【先前技術】

背景

鐵係幾乎所有生物之一必要微量元素，且係特別與血液之生長及形成有關。鐵代謝作用之平衡於此情況主要係於自老化紅血球之血紅素回收鐵及十二指腸吸收飲食中之鐵之量調節。釋放之鐵係經由腸吸收，特別是經由特殊運送系統(DMT-1、運鐵素、運鐵蛋白、運鐵蛋白受體)，轉移至循環內，且藉此運送至適當之組織及器官。

於人體中，元素鐵對於氧之運送、氧之吸收、諸如粒線體電子運送之細胞功能，及最終對於整個能量代謝作用係極重要。

平均而言，人體含有4至5克之鐵，且係存在於酶、於血紅素及肌紅蛋白，且以貯鐵蛋白及血鐵質型式庫藏或貯存鐵。

約一半之鐵，約2克，係以血鐵紅素存在，結合於紅血球之血紅素。因為此等紅血球僅具有一有限壽命(75-150天)，新的紅血球需持續形成，且老的紅血球消除(每秒形成

超過2百萬個紅血球)。此高的再生能力係藉由巨噬細胞吞噬老化紅血球，將其等裂解及因而回收獲得之鐵以供鐵之代謝作用而達成。每天用於紅血球生成所需之約25毫克之鐵量係因而被用於主要部份。

成人每天之鐵需求係每天0.5至1.5毫克之間，嬰兒及懷孕期間之女性每天需2至5毫克。例如藉由皮膚及上皮細胞脫皮之每天的鐵損失係低的，增加之鐵損失發生於，例如，女性月經出血期間。一般，血液損失會顯著降低鐵含量，因為每2毫升之血液損失約1毫克之鐵。於健康之成人，約1毫克之正常每天鐵損失通常係經由每天之食物攝取替換。鐵含量係藉由吸收而調節，且存在於食物之鐵的吸收率係6與12%之間；於鐵缺乏症情況，此吸收率係最高達25%。吸收率係由生物體依鐵需求及含鐵量大小而調節。於此過程，人體組織利用二價與三價之鐵離子。通常，鐵(III)化合物係溶解於足夠酸性pH值之胃內，且而可供吸收。鐵之吸收係於上小腸藉由黏膜細胞進行。於此過程，三價之非血紅素鐵先於腸細胞膜內，例如，藉由鐵還原酶(與膜結合之十二指腸細胞色素b)還原成Fe(II)以供吸收，使得其可藉由運送蛋白DMT1(二價金屬運輸體1)運送至腸細胞內。相反地，血紅素鐵無任意改變地經由細胞膜進入腸細胞。於腸細胞內，鐵係以庫藏鐵貯存於貯鐵蛋白內，或藉由運輸蛋白運鐵素釋放至血液內。海帕西啉(Hepcidin)於此過程扮演主要角色，因為其係鐵攝取之最重要調節因子。藉由運鐵素運送至血液內之二價鐵係藉由氧化酶(藍胞漿素、肝血蛋

白)轉化成三價鐵，然後，三價鐵藉由運鐵蛋白運送至生物體內之相關位置(見，例如，”平衡作用：哺乳動物鐵代謝作用之分子控制”(“Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism”)，M.W. Hentze, Cell 117,2004,285-297)。

哺乳動物組織無法主動釋放鐵。鐵之代謝作用實質上係藉由海帕西啶經由細胞釋放來自巨噬細胞、肝細胞及腸細胞之鐵而控制。

於病理情況，降低之血清鐵含量導致降低之血紅素量，降低之紅血球產生，及因而導致貧血。

貧血之外部症狀包含疲勞、蒼白，與降低之專注能力。貧血之臨床症狀包含低血清鐵含量(低血鐵)、低血紅素量、低血球容積比，與降低之紅血球數量、降低之網狀紅血球，及升高之可溶性運鐵蛋白受體量。

鐵缺乏症狀或鐵貧血係藉由供應鐵而治療。於此情況，鐵取代係經口或藉由靜脈鐵投藥而發生。再者，為促進紅血球形成，紅血球生成素或其它刺激紅血球生成之物質亦可用於治療貧血。

貧血通常源自於營養不良或低鐵飲食或不平衡之低鐵營養習慣。再者，貧血係由於降低或差的鐵吸收而發生，例如，因為胃切除或諸如克隆氏症之疾病。再者，鐵缺乏症會因為增加之血液損失而發生，諸如，因為受傷、強烈之月經出血或捐血。再者，青少年及兒童成長階段及於懷孕女性之增加鐵需求係已知。因為鐵缺乏症不僅導致降低

之紅血球形成，而且亦因此導致組織之差的氧供應，此會導致上述症狀，諸如，疲勞、蒼白、降低之專注力，及特別係於青少年，對於認知發展之長期負作用，高度有效且良好耐受性之治療係特別感興趣。

經由使用依據本發明之Fe(III)複合化合物，可藉由經口施加而有效地治療鐵缺乏症狀及鐵缺乏症貧血，而無需接受傳統製備物，Fe(II)鐵鹽，諸如，FeSO₄，之極大可能之副作用，其係藉由氧化應激而造成。差的遵從性，此通常係鐵缺乏症狀不能充分消除之原因，可因而被避免。

習知技藝：

眾多用於治療鐵缺乏症狀之鐵複合物係自習知技藝得知。

極大比例之此等複合化合物係由聚合物結構所構成。大部份之此等複合化合物係鐵-多醣複合化合物(WO20081455586、WO2007062546、WO20040437865、US2003236224、EP150085)。由此領域明確地於市場上具有可獲得之藥物(諸如，美多弗(Maltofer)、韋諾弗(Venofer)、福因杰(Ferinject)、載福林(Dexferrum)、弗路莫斯托(Ferumoxytol))。

此類聚合物複合化合物之另一大部份係包含鐵-肽複合化合物(CN101481404、EP939083、JP02083400)。

於文獻上亦描述結構上係衍生自諸如血紅素、葉綠素、薑黃素及肝素之巨分子之Fe複合化合物(US474670、CN1687089、Biometals, 2009,22,701-710)。

再者，低分子量之Fe複合化合物亦描述於文獻。大量之此等Fe複合化合物包含羧酸及胺基酸作為配位體。於此情況，焦點係在於天冬胺酸鹽(US2009035385)及檸檬酸鹽(EP308362)作為配位體。含有衍生苯基苯胺基團作為配位體之Fe複合化合物亦描述於此方面(ES2044777)。

再者，由單體糖單元或單體及聚合物單元之組成物所組成之Fe複合化合物亦描述於文獻(FR19671016)。

羥基吡喃酮及羥基吡啶酮Fe複合化合物亦描述於文獻(EP159194、EP138420、EP107458)。相對應之5環系統，羥基呋喃酮Fe複合化合物，亦類似地描述(WO2006037449)。

再者，鐵-環戊二烯基複合化合物亦描述於文獻(GB842637)。

再者，作為Fe配位體之 β -酮醯胺亦描述於文獻。但是，此等化合物未被提議或作為藥劑，特別是用於治療鐵缺乏症狀。此等係酮醯胺結構單元，其係螯鐵蛋白之一成份(JACS, 2008, 130, 2124-2125)。再者，六牙團鐵氣桿菌素複合化合物(Inorg.chem. 2006, 45, 6028-6033)被描述。再者，具有 β -酮醯胺結構單元之三腳Fe配位體係揭示於文獻(Inorg. chem. 1990, 29, 4096-9)。

再者，於醯胺或酮上載負芳香族基團且係以Fe(III)複合物存在之作為Fe配位體之 β -酮醯胺係描述於文獻(Journal of the Chemical Society of Pakistan, 1991,13,79-83；Indian Journal of Chemistry, 1981,20A,372-4；Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry, 1973, 35, 1397-400；Can

J Chem, 1969, 47, 1693-6 ; Indian Journal of Chemistry, 1968, 6, 516-20)。

再者，含有吡啶基團之作為Fe(II)配位體之 β -酮醯胺 (Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry, 1967, 29, 2484-6.)、苯甲基噁唑烷酮或經取代之磺內醯胺基團 (Polyhedron, 1995, 14, 1397-9)係描述於文獻。

US2005/0192315描述喹啉化合物之鹽類，其係經安定化以抵抗中性型式之喹啉化合物(見段落2及3)。於此等鹽類，亦具有N-乙基-N-苯基-5-氯-1,2-二氫-4-羥基-1-甲基-2-氧基-3-喹啉羧醯胺鐵(III)鹽。此文獻亦述及藥學組成物。但是，於整份文件未述及特定醫學指示，更不用說由任何數據所支持。鐵(III)- β -酮醯胺複合化合物之醫學用途因而未於此文獻中教示。至於N-乙基-N-苯基-5-氯-1,2-二氫-4-羥基-1-甲基-2-氧基-3-喹啉羧醯胺鐵(III)鹽之醫學用途需由此文件教示，其係自本發明排除。於Syamal, A.："苯甲醯乙醯苯胺鐵" ("Ferric benzoylacetanilides")(Canadian Journal of Chemistry, 47 (10), 1969, 1693-6，僅描述個別苯甲醯基乙醯苯胺-鐵複合化合物之合成及光譜性質。

此等複合物之用於治療及預防鐵缺乏症狀及缺鐵性貧血之使用係未描述於上文中引述之段落。

鐵鹽(例如，硫酸鐵(II)、福馬酸鐵(II)、氯化鐵(III)、天冬胺酸鐵(II)、琥珀酸鐵(II))係用於治療鐵缺乏症狀及缺鐵性貧血之另一重要成份。

此等鐵鹽係極具問題，因為部份地，其等於嘔心、嘔

吐、腹瀉及便秘與抽筋之型式而呈高度不相容(最高達50%)。再者，催化反應性氧物種(ROS)形成(尤其是Fenton反應)之游離鐵(II)離子於使用此等鐵(II)鹽期間發生。此等ROS造成對DNA、脂質、蛋白質及碳水化合物之損害，其於細胞、組織及器官具有深遠作用。此具問題之複合物係已知，且於文獻中，被主要地認為係高度不相容性且被稱為氧化應激之原因。

【發明內容】

目的：

本發明之目的在於發展可用於有效治療之新穎的治療有效的化合物，較佳係經口治療鐵缺乏症狀及缺鐵性貧血。於此情況，此等鐵複合物應比傳統使用之Fe(II)鹽展現顯著較少之副作用。再者，與已知之聚合物鐵複合化合物相反，若可能的話，此等鐵複合物應具有一明確結構(化學計量)且可藉由簡單合成方法製備。此目標係藉由發展新穎之Fe(III)複合化合物而達成。

再者，新穎之鐵複合物應被設計成使得其係直接經由細胞膜吸收至腸細胞內，以便因而將其複合物結合之鐵直接釋放至貯鐵蛋白或運鐵蛋白或以一完整複合物直接到達血液。因為其性質，此等新穎複合物應實質上不會導致高濃度游離鐵離子發生。因為明確地游離鐵離子導致ROS發生，其最終係負責發生之副作用。

為能符合此等要求，發明人發展出具有不太大的分子量、中度之親脂性及最佳複合物穩定性之新穎Fe(III)複合化

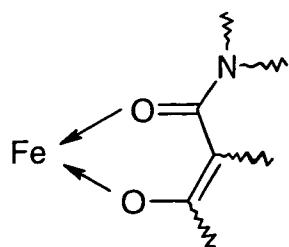
合物。

發明之說明

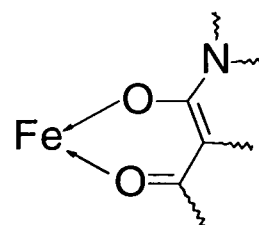
發明人發現具有 β -酮醯胺配位體之Fe(III)複合化合物係特別適合上述要求。可證明此等Fe複合化合物展現高的鐵吸收，藉此可於缺鐵性貧血之治療達成快速治療成功。特別是與鐵鹽相比，依據本發明之複合化合物展現更快速且更高之利用。再者，此等新系統具有比傳統使用之鐵鹽顯著降低之副作用，因為於此情況無顯著之游離鐵離子發生。依據本發明之複合化合物幾乎未展現氧化應激，因為未形成游離基。因此，比習知技藝已知之Fe鹽之情況顯著較少之副作用發生於此等複合化合物之情況。此等複合化合物於各種pH值範圍展現良好穩定性。此等複合化合物可被良好地製備，且最適於藥劑之配製，特別是用於經口投藥。

因此，本發明之標的係作為藥劑之鐵(III)- β -酮醯胺複合化合物或其等之藥學上可接受之鹽類。本發明之標的因此亦係用於治療人體或動物體之方法的鐵(III)- β -酮醯胺複合化合物或其藥學上可接受之鹽類。

此鐵(III)- β -酮醯胺複合化合物係特別包含包含下列結構元素之化合物：

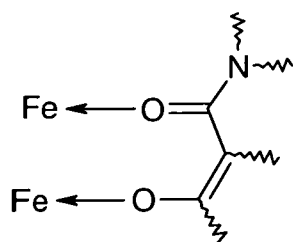


或其內消旋共振化學式：



其中， $\sim$ 個別係一將游離價飽和之取代基，且箭號個別代表配位鍵。形式上，一 β -酮醯胺配位體載負一負電荷及鐵正電荷(即，於三個 β -酮醯胺配位體之情況，鐵形式上具有+3氧化數)。再者，熟習此項技藝者清楚地係電子之非定域作用發生於此 β -酮醯胺配位體。

依據本發明，亦包含其中 β -酮醯胺配位體形成一於不同鐵原子間之橋的鐵(III)- β -酮醯胺複合化合物：



依據本發明，特別地，其中與鐵原子之鍵結係經由 β -酮結構單元之二原子發生之雙牙團 β -酮醯胺配位體係較佳。雖然較高牙團之 β -酮醯胺配位體，諸如，三牙團、四牙團、五牙團，或甚至六牙團之 β -酮醯胺配位體係包含於本發明，由於其高複合物穩定性(螯合物作用)而係次佳，因為可能是由於複合物穩定性太高而使鐵未以足夠程度釋放至體內。較高牙團之 β -酮醯胺配位體特別係除 β -酮醯胺結構之二氧原子外包含存在於，例如，如下解釋之取代基基團 R^1 至 R^4 內之另外的官能性或配位性基團者。此等可為，例如，含有氧或氮之官能性基團，諸如，羥基、胺基等。

依據本發明之鐵(III)- β -酮醯胺複合化合物特別地係包含具有如上所示之與一或二個不同鐵原子鍵結之至少一，較佳係二牙團之 β -酮醯胺配位體之複合化合物。

排它地包含較佳之可為相同或相異之二牙團 β -酮醯胺配位體之鐵(III)- β -酮醯胺複合化合物係較佳。

再者，排它地包含相同之較佳之二牙團 β -酮醯胺配位體之鐵(III)- β -酮醯胺複合化合物係特別佳。

但是，依據本發明，亦包含除 β -酮醯胺配位體外另較佳地具有一或多個(諸如，二或三個)相同或相異之單或多牙團配位體，諸如，羧酸或羧酸酯配位體(個別係 $R-COOH$ ， $RCOO^-$)、醇配位體($R-OH$)，諸如，碳水化物配位體、一級或二級胺基配位體($R-NH_2$ ， $R-NHR$)、亞胺基配位體($R=NH$)、肟基配位體($R=N-OH$)、羥基配位體(OH 或 H_2O)、醚配位體，或鹵素配位體，之複合化合物。此等複合化合物亦可於體內分解期間中等地發生，即，特別係於水溶液，且如果適用，於此情況亦係中等地配位不飽和。

於依據本發明之鐵(III)- β -酮醯胺複合化合物，鐵原子之配位數一般係六(6)，且配位原子一般係以八面體配置。

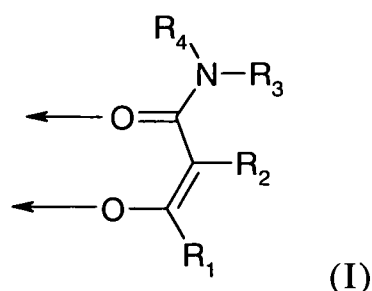
再者，其中存在一或多個(諸如，2、3或4個)鐵原子之單或多核之鐵(III)- β -酮醯胺複合化合物亦依據本發明被包含。但是，其中存在一中央鐵原子之單核鐵(III)- β -酮醯胺複合化合物係較佳。

一般，1-4個鐵原子及2-10個配位體可存在於鐵(III)- β -酮醯胺複合化合物。具有至少一個，較佳係三個，較佳係二牙團 β -酮醯胺配位體之單核鐵(III)- β -酮醯胺複合化合物係較佳。

鐵(III)- β -酮醯胺複合化合物一般係以中性型式存在。

但是，鹽狀之鐵(III)-β-酮醯胺複合化合物亦可被包含，其中，此複合物具有正或負電荷，其係特別地藉由藥理上相容之實質上非配位性陰離子(諸如，特別係鹵化物，諸如，氯化物)或陽離子(諸如，特別係鹼金屬或鹼土金屬離子)補償。

依據本發明，鐵(III)複合化合物係特別指含有至少一化學式(I)之配位體者：



其中，

箭號個別代表一與一或不同鐵原子之配位鍵，

R_1 係選自由選擇性經取代之烷基，及選擇性經取代之烷氧基羰基所構成之族群，

R_2 係選自由氫、選擇性經取代之烷基、鹵素，及氰基所構成之族群，或

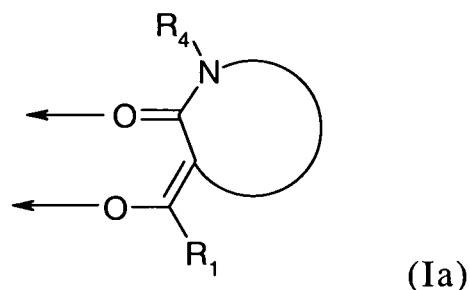
R_1 及 R_2 與和其等鍵結之碳原子一起形成一選擇性經取代之5或6個成員之環，其可選擇性地含有一或多個雜原子，

R_3 及 R_4 係相同或相異，且係個別選自由氫、選擇性經取代之胺基，及選擇性經取代之烷基所構成之族群，或

R_3 及 R_4 與和其等鍵結之氮原子一起形成一選擇性經取代之3至6個成員之環，其可選擇性地含有一或多個另外之雜原子，

或

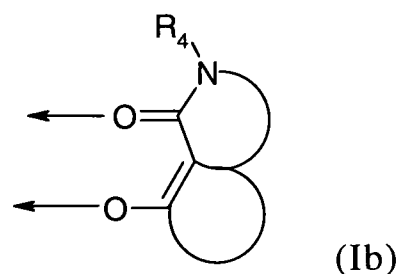
R_2 及 R_3 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，同時形成一化學式(Ia)之配位體：



其中， R_1 及 R_4 係如上所定義，

或

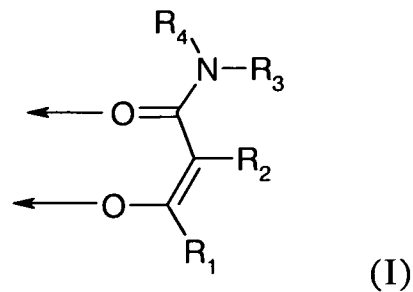
R_2 及 R_3 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，且 R_1 及 R_2 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，同時形成一化學式(Ib)之配位體：



其中， R_4 係如上所定義，

或其藥學上可接受之鹽類。

依據本發明係特別指包含至少一化學式(I)之配位體之鐵(III)-複合化合物：



其中，

箭號係個別代表與一或不同鐵原子之配位鍵，

R_1 係選擇性經取代之烷基，

R_2 係選自由氫、選擇性經取代之烷基、鹵素，及氰基所構成之族群，或

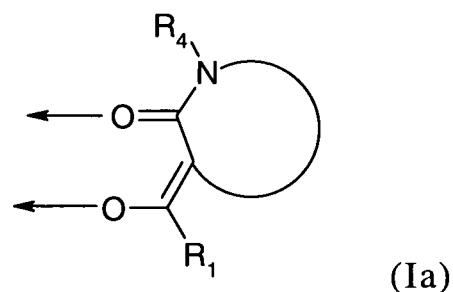
R_1 及 R_2 與和其等鍵結之碳原子一起形成一選擇性經取代之5或6個成員之環，其可選擇性地含有一或多個雜原子，

R_3 及 R_4 係相同或相異，且係個別選自由氫及選擇性經取代之烷基所構成之族群，或

R_3 及 R_4 與和其等鍵結之氮原子一起形成一選擇性經取代之3至6個成員之環，其可選擇性地含有一或多個另外之雜原子，

或，於另一實施例：

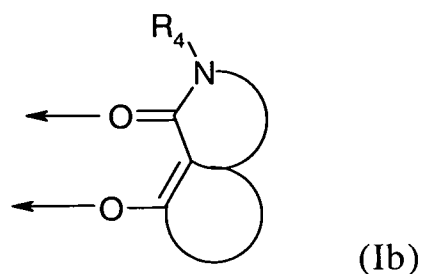
R_2 及 R_3 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，同時形成一化學式(Ia)之配位體：



其中， R_1 及 R_4 係如上所定義，

或，於另一實施例：

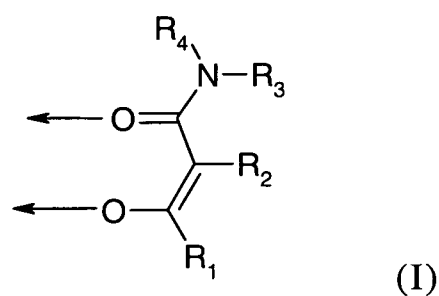
R_2 及 R_3 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，且 R_1 及 R_2 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，同時形成一化學式(Ib)之配位體：



其中， R_4 係如上所定義，

或其等之藥學上可接受之鹽類。

本發明之一較佳實施例係有關於含有至少一化學式(I)之配位體之此鐵(III)複合化合物：



其中，

箭號係個別代表一與一或不同鐵原子之配位鍵，

R_1 係選自由選擇性經取代之烷基，及選擇性經取代之烷氧基羰基所構成之族群，較佳係選擇性經取代之烷基，

R_2 係選自由氫、選擇性經取代之烷基、鹵素及氰基所構成之族群，或

R_1 及 R_2 與和其等鍵結之碳原子一起形成一選擇性經取代之5或6個成員之環，其可選擇性地含有一或多個雜原子，

R_3 及 R_4 係相同或相異，且係個別選自由氫、選擇性經取代之胺基，及選擇性經取代之烷基所構成之族群，較佳係氫及選擇性經取代之烷基，或

R_3 及 R_4 與和其等鍵結之氮原子一起形成選擇性經取代之3至6個成員之環，其可選擇性地含有一或多個另外之雜原子。

於本發明之全部內容內，選擇性經取代之烷基，特別是對於取代基 R_1 至 R_4 ，較佳係包含：

具有1至8，較佳係1至6個碳原子之直鏈或分支之烷基，具有3至8，較佳係5或6個碳原子之環烷基，或以環烷基取代之1至4個碳原子之烷基，其中，此等烷基基團可選擇性經取代。

上述烷基基團可選擇性地個別載負較佳係1至3個取代基。

此等取代基較佳係選自由下列所構成之族群：羥基、選擇性經取代之芳基，特別是如下所定義，選擇性經取代之雜芳基，特別是如下所定義，選擇性經取代之烷氧基，特別是如下所定義，選擇性經取代之烷氧基羰基，特別是如下所定義，選擇性經取代之醯基，特別是如下所定義，鹵素，特別是如下所定義，選擇性經取代之胺基，特別是如下所定義，選擇性經取代之胺基羰基，特別是如下所定義，及氰基。

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 及/或 R_4 代表經芳基或雜芳基取代之烷基基團之鐵(III)複合化合物位據本發明係次佳。

鹵素於此及本發明之內容中係包含氟、氯、溴，及碘，較佳係氟或氯。

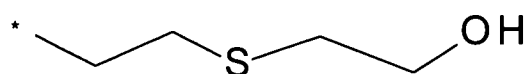
於如上定義之烷基基團，選擇性地，一或多個，更佳係1至3個碳原子可進一步以含有氮、氧或硫之雜類似基團替代。此特別係意指，例如，於烷基基團中之一或多個，較佳係1至3，更佳係一(1)個亞甲基基團-CH₂-)可以-NH-、-NR₅-、-O-或-S-替代，其中，R₅係如上定義之選擇性經取代之烷基，較佳係選擇性以1至3個取代基，諸如，氟、氯、羥基、烷氧基，取代之C1-C6烷基，諸如，甲基或乙基。

具有1至8個碳原子之烷基殘基之例子包含：一甲基基團、一乙基基團、一正丙基基團、一異丙基基團、一正丁基基團、一異丁基基團、一第二丁基基團、一第三丁基基團、一正戊基基團、一異戊基基團、一第二戊基基團、一第三戊基基團、一2-甲基丁基基團、一正己基基團、一1-甲基戊基基團、一2-甲基戊基基團、一3-甲基戊基基團、一4-甲基戊基基團、一1-乙基丁基基團、一2-乙基丁基基團、一3-乙基丁基基團、一1,1-二甲基丁基基團、一2,2-二甲基丁基基團、一3,3-二甲基丁基基團、一1-乙基-1-甲基丙基基團、一正庚基基團、一1-甲基己基基團、一2-甲基己基基團、一3-甲基己基基團、一4-甲基己基基團、5-甲基己基基團、一1-乙基戊基基團、一2-乙基戊基基團、一3-乙基戊基基團、一4-乙基戊基基團、一1,1-二甲基戊基基團、一2,2-二甲基戊基基團、一3,3-二甲基戊基基團、一4,4-二甲基戊基基團、一1-丙基丁基基團、一正辛基基團、一1-甲基庚基基

團、一2-甲基庚基基團、一3-甲基庚基基團、一4-甲基庚基基團、一5-甲基庚基基團、一6-甲基庚基基團、一1-乙基己基基團、一2-乙基己基基團、一3-乙基己基基團、一4-乙基己基基團、一5-乙基己基基團、一1,1-二甲基己基基團、一2,2-二甲基己基基團、一3,3-二甲基己基基團、一4,4-二甲基己基基團、一5,5-二甲基己基基團、一1-丙基戊基基團、一2-丙基戊基基團等。具有1至6個碳原子者係較佳。甲基、乙基、正丙基，及正丁基係最佳。

藉由以一或多個雜類似基團，諸如， $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 或 $-N(R_5)-$ 替代而產生之烷基基團之例子較佳係其中一或多個亞甲基基團($-CH_2-$)係以 $-O-$ 替代同時形成一醚基團之基團，諸如，甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基等。因此，烷基之定義亦包含，例如，自上述烷基基團藉由以 $-O-$ 替代一亞甲基基團而產生之如下定義之烷氧基烷基基團。依據本發明，若烷氧基基團另外被允許作為烷基之取代基，數個醚基團亦可以此方式形成(諸如， $-CH_2-O-CH_2-OCH_3$ -基團)。因此，依據本發明，聚醚基團亦係由烷基之定義所包含。

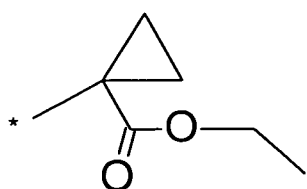
含硫之烷基基團，特別是 R_4 ，之例子係：



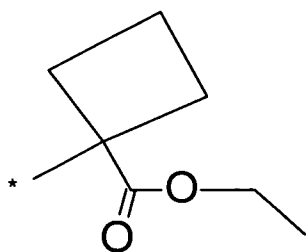
(* = 結合位置)。

具有3至8個碳原子之環烷基基團較佳係包含：一環丙基基團、一環丁基基團、一環戊基基團、一環己基基團、一環庚基基團、一環辛基基團等。一環丙基基團、一環丁

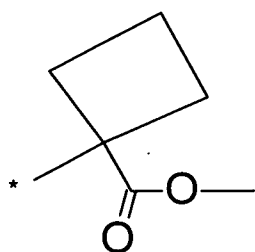
基基團、一環戊基基團，及一環己基基團係較佳。環烷基基團可選擇性地經取代，較佳係以1至2個取代基，諸如，羥基，諸如，於4-羥基環己基之情況，或C1-C6-烷氧基羰基，諸如，於下列基團：



(* = 結合位置)，



(* = 結合位置)，或



(* = 結合位置)，

選擇性經取代之烷基之定義亦包含以上述環烷基基團取代之烷基基團，諸如，環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基，或環己基甲基。

依據本發明之雜環狀烷基基團較佳係自環烷基藉由以雜類似基團替代亞甲基而形成者，且包含，例如，可經由一碳原子或一氮原子附接且較佳可具有1至3，較佳係2個雜

原子，特別是O、N，之飽和的5或6個成員之雜環殘基，諸如，四氫呋喃基、四氫吡啶-1-基、經取代之四氫吡啶基，諸如，3-羥基四氫吡啶-1-基，吡咯烷基，諸如，吡咯烷-1-基，經取代之吡咯烷基，諸如，3-羥基吡咯烷-1-基、2-羥基吡咯烷-1-基、2-甲氧基羰基吡咯烷-1-基、2-乙氧基羰基吡咯烷-1-基、2-甲氧基吡咯烷-1-基、2-乙氧基吡咯烷-1-基、3-甲氧基羰基吡咯烷-1-基、3-乙氧基羰基吡咯烷-1-基、3-甲氧基吡咯烷-1-基、3-乙氧基吡咯烷-1-基，哌啶基，諸如，哌啶-1-基、哌啶-4-基，經取代之哌啶基，諸如，4-甲基-1-哌啶基、4-羥基-1-哌啶基、4-甲氧基-1-哌啶基、4-乙氧基-1-哌啶基、4-甲氧基羰基-1-哌啶基、4-乙氧基羰基-1-哌啶基、4-羧基-1-哌啶基、4-乙醯基-1-哌啶基、4-甲醯基-1-哌啶基、1-甲基-4-哌啶基、4-羥基-2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基、4-(二甲基胺基)-1-哌啶基、4-(二乙基胺基)-1-哌啶基、4-胺基-1-哌啶基、2-(羥基甲基)-1-哌啶基、3-(羥基甲基)-1-哌啶基、4-(羥基甲基)-1-哌啶基、2-羥基-1-哌啶基、3-羥基-1-哌啶基、4-羥基-1-哌啶基、嗎啉-4-基、經取代之嗎啉基，諸如，2,6-二甲基嗎啉-4-基，哌嗪基，諸如，哌嗪基-1-基，經取代之哌嗪基，諸如，4-甲基哌嗪基-1-基、4-乙基哌嗪基-1-基、4-乙氧基羰基哌嗪基-1-基、4-甲氧基羰基哌嗪基-1-基，或四氫吡喃基，諸如，四氫吡喃-4-基，且其可選擇性地與芳香族環縮合，且其可選擇性地取代，諸如，以1至2個取代基，諸如，羥基、鹵素、C1-C6-烷基等。選擇性經取代之烷基基團之定義因此亦包含以如上所

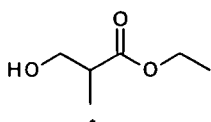
定義之雜環基團取代之烷基基團，諸如，3-(1-哌啶基)丙基、3-吡咯烷-1-基丙基、3-嗎啉基丙基、2-嗎啉基乙基、2-四氫吡喃-4-基乙基、3-四氫吡喃-4-基丙基、3-(四氫吡喃-1-基)丙基等。

一以鹵素取代且具有1至8個碳原子之線性或分支之烷基基團之例子係特別包含：

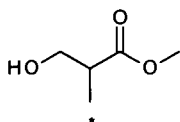
一氟甲基基團、一二氟甲基基團、一三氟甲基基團、一氯甲基基團、一二氯甲基基團、一三氯甲基基團、一溴甲基基團、一二溴甲基基團、一三溴甲基基團、一1-氟乙基基團、一1-氯乙基基團、一1-溴乙基基團、一2-氟乙基基團、一2-氯乙基基團、一2-溴乙基基團、一1,2-二氟乙基基團、一1,2-二氯乙基基團、一1,2-二溴乙基基團、一2,2,2-三氟乙基基團、一三氟乙基基團、一1-氟丙基基團、一1-氯丙基基團、一1-溴丙基基團、一2-氟丙基基團、一2-氯丙基基團、一2-溴丙基基團、一3-氟丙基基團、一3-氯丙基基團、一3-溴丙基基團、一1,2-二氟丙基基團、一1,2-二氯丙基基團、一1,2-二溴丙基基團、一2,3-二氟丙基基團、一2,3-二氯丙基基團、一2,3-二溴丙基基團、一3,3,3-三氟丙基基團、一2,2,3,3,3-五氟丙基基團、一2-氟丁基基團、一2-氯丁基基團、一2-溴丁基基團、一4-氟丁基基團、一4-氯丁基基團、一4-溴丁基基團、一4,4,4-三氟丁基基團、一2,2,3,3,4,4,4-七氟丁基基團、一全氟丁基基團、一2-氟戊基基團、一2-氯戊基基團、一2-溴戊基基團、一5-氟戊基基團、一5-氯戊基基團、一5-溴戊基基團、一全氟戊基基團、一2-氟己基基

團、一2-氯己基基團、一2-溴己基基團、一6-氯己基基團、一6-溴己基基團、一全氯己基基團、一2-氯庚基基團、一2-溴庚基基團、一7-氯庚基基團、一7-溴庚基基團、一全氯庚基基團等。

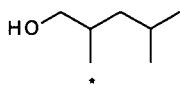
一以羥基取代之烷基基團之例子包含具有1至3個羥基殘基之上述烷基殘基，諸如，羥基甲基、2-羥基乙基、3-羥基丙基、4-羥基丁基、5-羥基戊基、6-羥基己基等，且其亦可具有其它取代基，諸如，烷氧基羰基，或可具有雜原子，諸如，硫，例如：



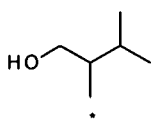
(* = 結合位置),



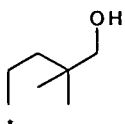
(* = 結合位置),



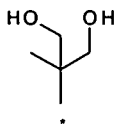
(* = 結合位置),



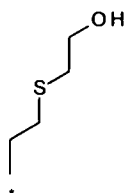
(* = 結合位置),



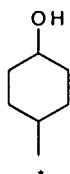
(* = 結合位置),



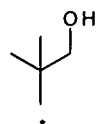
(* = 結合位置),



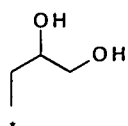
(* = 結合位置),



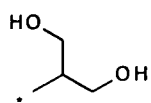
(* = 結合位置),



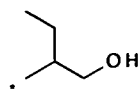
(* = 結合位置),



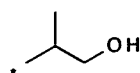
(* = 結合位置),



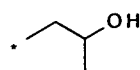
(* = 結合位置),



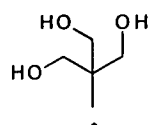
(* = 結合位置),



(* = 結合位置),



(* = 結合位置),



(* = 結合位置),

其等亦係R₃及/或R₄之所有例子。

選擇性經取代之芳基依據本發明較佳係包含具有6至14個碳原子之芳香族烴殘基(且於環芳香族環系統無雜原子)，例如：苯基、萘基、菲基，及蒽基。於如上或如下解釋之每一情況，前述芳香族基團選擇性地可較佳具有一或多個，較佳係一個，取代基，特別是鹵素、羥基、烷基、烷氧基。較佳之芳香族基團係苯基。較佳之以一芳香族基團取代之烷基(芳基烷基)係苯甲基。

依據本發明之選擇性經取代之芳基進一步包含選擇性經取代之雜芳基，即，雜芳香族基團，諸如：吡啶基、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、噻吩基、吡嗪基、咪唑基、噻唑基、噁唑基或異噁唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基或異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、苯并[b]咪唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基、喹啉基。較佳係5

或6個成員之芳香族雜環，諸如，吡啶基、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、噻吩基、呋喃基，及噻吩基。於如上或如下解釋之每一情況，前述雜芳香族基團較佳可具有一或多個，較佳係一個，取代基，特別是鹵素、羥基、烷基、烷氧基。以一雜芳香族基團取代之烷基（雜芳基烷基）之較佳例子係於每一情況係以一雜芳香族基團取代之甲基、乙基，或丙基，諸如，噻吩基甲基、吡啶基甲基等。

依據本發明，選擇性經取代之烷氧基(RO-)包含，例如，具有最高達6個碳原子之線性或分支之烷氧基基團，諸如，一甲氧基基團、一乙氧基基團、一正丙氧基基團、一異丙氧基基團、一正丁氧基基團、一異丁氧基基團、一第二丁氧基基團、一第三丁氧基基團、一正戊氧基基團、一異戊氧基基團、一第二戊氧基基團、一第三戊氧基基團、一2-甲基丁氧基基團、一正己氧基基團、一異己氧基基團、一第三己氧基基團、一第二己氧基基團、一2-甲基戊氧基基團、一3-甲基戊氧基基團、一1-乙基丁氧基基團、一2-乙基丁氧基基團、一1,1-二甲基丁氧基基團、一2,2-二甲基丁氧基基團、一3,3-二甲基丁氧基基團、一1-乙基-1-甲基丙氧基基團等。一甲氧基基團、一乙氧基基團、一正丙氧基基團、一異丙氧基基團、一正丁氧基基團、一異丁氧基基團、一第二丁氧基基團、一第三丁氧基基團等係較佳。烷氧基基團可選擇性地以，諸如，如上之對於烷基之可取代基取代。

甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基等係較佳烷氧

基。

因此，選擇性經取代之烷氧基羰基(RO-CO-)基團係自如上之烷基基團藉由於形成一選擇性經取代之烷氧基羰基殘基下添加一-OC(O)-殘基而正式地衍生。有關於此，可參考上述烷基基團之定義。另外，選擇性經取代之烷氧基羰基(RO-CO-)基團係自上述烷氧基基團藉由添加一羰基基團而衍生。甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、正丁氧基羰基、第三丁氧基羰基等係較佳之烷氧基羰基，其等皆可如上定義之烷基基團般取代。

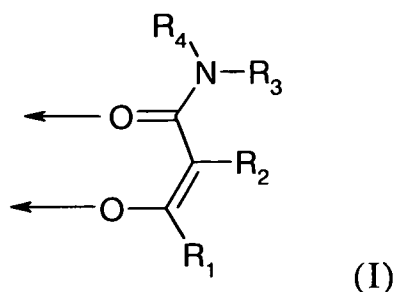
依據本發明之選擇性經取代之胺基較佳地係包含：胺基(-NH₂)、選擇性經取代之單或二烷基胺基(RHN-、(R)₂N-)，有關於選擇性經取代之烷基之定義，可參考如上之定義。進一步包含係選擇性經取代之單或二芳基胺基基團或混合之選擇性經取代之烷基芳基胺基基團，有關於選擇性經取代之烷基或芳基之定義，可參考如上定義。此等基團包含，例如，甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、羥基乙基胺基，諸如，2-羥基乙基胺基、二乙基胺基、苯基胺基、甲基苯基胺基等。選擇性經取代之胺基進一步包含一選擇性經取代之環狀胺基，諸如，選擇性經取代之5或6個成員之環狀胺基，其可含有另外之雜原子，諸如，N、O、S，較佳係O。此等環狀胺基基團之例子包含經由一氮原子鍵結之上述含氮之雜環狀基團，諸如，哌啶-1-基、4-羥基-哌啶-1-基、2-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基、嗎啉-4-基等。

於本發明範圍內，選擇性經取代之醯基包含脂族及芳香族之醯基，其中，脂族醯基特別係甲醯基及選擇性經取代之烷基羰基，有關於選擇性經取代之烷基之定義，可參考如上之選擇性經取代之烷基之定義。芳香族醯基因而包含一選擇性經取代之芳基羰基，有關於選擇性經取代之芳基之定義，可參考前述之選擇性經取代之芳基之定義。依據本發明之較佳醯基基團包含，例如：甲醯基($-\text{C}(=\text{O})\text{H}$)、乙醯基、丙醯基、丁醯基、戊醯基、己醯基，及於每一情況，其等之異構物，與苯甲醯基。醯基基團之取代基包含上述之對於烷基及芳基之取代基，因此，其可參考如上之定義。

依據本發明之選擇性經取代之胺基羰基可自如上定義之選擇性經取代之胺基藉由添加一來自 $((\text{R})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-)$ 之羰基而正式衍生，因此，可參考如上之選擇性經取代之胺基之定義。因此，例子包含胺甲醯基($\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})-$)、選擇性經取代之單或二烷基胺基羰基($\text{RHNC}(=\text{O})-$ ， $(\text{R})_2\text{NC}(=\text{O})-$)，其中，可參考如上之選擇性經取代之烷基之定義。進一步包含係選擇性經取代之單或二芳基胺基羰基殘基或混合之選擇性經取代之烷基芳基胺基羰基基團，可參考如上之選擇性經取代之烷基及芳基之定義。此等基團包含，例如，甲基胺基羰基、二甲基胺基羰基、乙基胺基羰基、二乙基胺基羰基、苯基胺基羰基、甲基苯基胺基羰基等。

依據本發明，含有至少一化學式(I)之配位體之鐵(III)

複合化合物係較佳：



其中，

箭號個別代表一與一或不同鐵原子之配位鍵，

R_1 係烷基，其可選擇性地以1至3個選自羥基、烷氧基(如上所定義般，特別是甲氧基、乙氧基)、鹵素、氰基、烷氧基羰基(如上所定義般，特別是諸如甲氧基羰基、乙氧基羰基)，及胺基羰基(如上所定義般，特別係胺甲醯基、二甲基胺基羰基)所構成族群之取代基取代，或

R_1 係烷氧基羰基，其可以1至3個選自羥基、C1-C6-烷氧基及鹵素所構成族群之取代基取代，特別是甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基等，

R_2 係選自由下列所構成之族群：

-氫，

-烷基，其可選擇性地以1至3個選自羥基、烷氧基、鹵素、氰基，及烷氧基羰基所構成族群之取代基取代，

-鹵素，諸如，氯、氟，較佳係氟，及

-氰基，或

R_1 及 R_2 與和其等鍵結之碳原子一起形成一選擇性經取代之5或6個成員之環，諸如，一環戊烷或一環己烷，其可選擇性地亦含有一或多個雜原子，且可具有另外之取代基，諸

如，對於烷基所述者，

R_3 及 R_4 係相同或相異，且個別係選自氫及烷基所構成之族群，其可選擇性地以1至3個選自羥基、烷氧基、鹵素、氰基、選擇性經取代之胺基，及烷氧基羰基所構成族群之取代基取代，且其中，烷基可具有一或多個選自-O-或-S之雜原子以替代-CH₂-，及/或

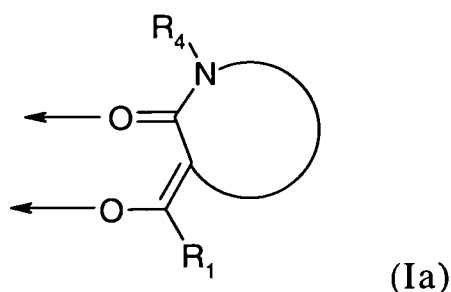
R_3 及 R_4 係選自如上所述之選擇性經取代之胺基，特別是羥基乙基胺基、4-嗎啉基、1-哌啶基、4-羥基-1-哌啶基、哌咭基-1-基、4-甲基-1-基。

於一較佳實施例， R_3 或 R_4 之僅一者係氫。

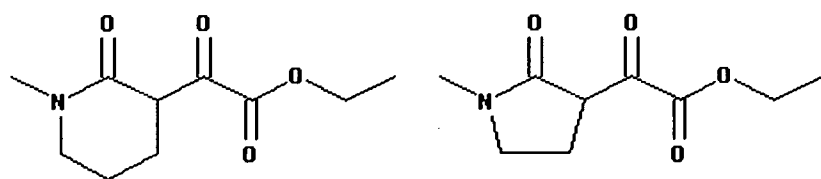
或， R_3 及 R_4 與和其等鍵結之氮原子一起形成一選擇性經取代之3至6個成員之環，其可選擇性地含有一或多個另外之雜原子，諸如，上述之選擇性經取代之經由氮鍵結之雜環。

或，於另一實施例

R_2 及 R_3 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，同時形成一化學式(Ia)之配位體：

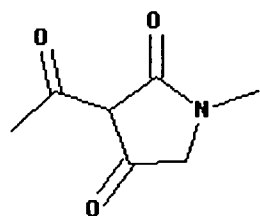


其中， R_1 及 R_4 係如上所定義，例如，於下列化合物中所瞭解：



，其中，5

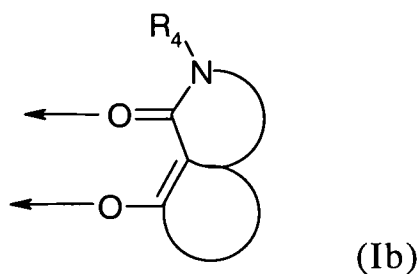
或6個成員之環系統可選擇性地被取代，例如，以一至三個取代基，諸如，氧基、鹵素，諸如，於下列範例：



，其載負氧基作為一取代基，

或，於另一實施例

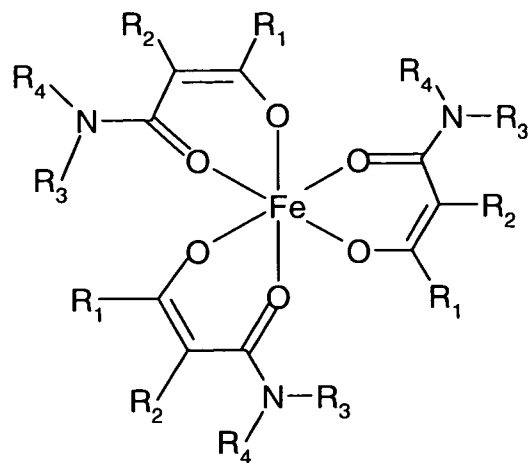
R_2 及 R_3 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，且 R_1 及 R_2 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，同時形成一化學式(Ib)之配位體：



其中， R_4 係如上所定義，

或其等之藥學上可接受之鹽類。

化學式(II)之鐵(III)複合化合物係特別佳：



(II)

其中， R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 個別係如上所定義，或較佳係如下般。

於本發明之一較佳實施例， R_1 係選自由下列所構成之族群：

- C_{1-6} -烷基，較佳係如上所呈現，選擇性地以如上所解釋之 C_{1-4} 烷氧基，或以亦如上所解釋之二烷基胺基羰基取代，
- C_{3-6} -環烷基，較佳係如上所呈現，
- C_{3-6} -環烷基- C_{1-4} -烷基，較佳係如上所呈現，
- C_{1-4} -烷氧基- C_{1-4} -烷基，較佳係如上所呈現，
- 羥基- C_{1-4} -烷基，較佳係如上所呈現，及
- 鹵素- C_{1-4} -烷基，較佳係如上所呈現，或
- C_{1-4} -烷氧基羰基，較佳係如上所述。

特別較佳地， R_1 係 C_{1-6} -烷基，較佳係如上呈現，特別是甲基、乙基、丙基，特別是正丙基及丁基，特別是正丁基。最佳地， R_1 係甲基、乙基，及正丁基，其可選擇性地以 C_{1-6} -烷氧基(諸如，甲氧基)或以二 C_{1-6} -烷基胺基羰基(諸

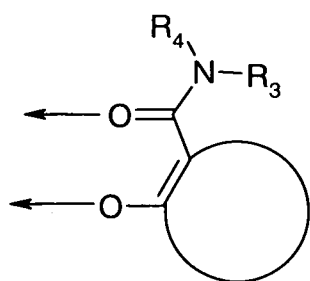
如，二甲基胺基羰基)取代，或 R_1 係C1-4烷氧基羰基，特別是甲氧基羰基或乙氧基羰基。

於本發明之一較佳實施例， R_2 係選自由下列所構成之族群：

- 氫，
- 鹵素，較佳係如上所呈現，
- C_{1-6} -烷基，較佳係如上所呈現，
- C_{3-6} -環烷基，較佳係如上所呈現，
- 鹵素- C_{1-4} -烷基，較佳係如上所呈現，及
- 氰基。

特別較佳地， R_2 係氫、鹵素、 C_{1-6} -烷基，或氰基，個別較佳係如上所呈現，更佳係氫、甲基，及鹵素，特別係氯或氟，最佳係氫或氟。

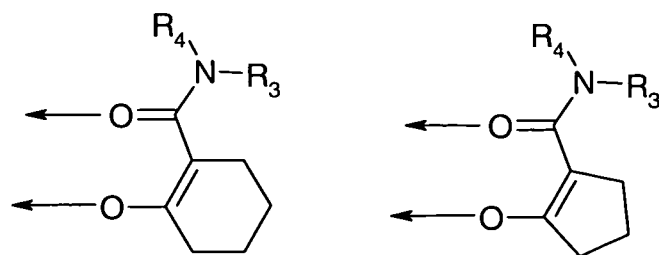
於本發明之一實施例， R_1 及 R_2 與和其等鍵結之碳原子一起可形成一選擇性經取代之5或6個成員之環，其可選擇性地含有一或多個(諸如，特別是2個)雜原子。於此情況，下列化學式之 β -酮醯胺配位體存在：



其中， R_3 及 R_4 係如上或如下所述。但是，此實施例係次佳。

於此實施例， R_1 及 R_2 一起較佳地係代表一丙撐基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)-或一丁撐基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)-基團，

其中，一亞甲基基團(-CH₂-)個別地可以-O-、-NH-，或-NR₅-替代，其中，R₅係選擇性經取代之烷基，且其中，藉由R₁及R₂形成之基團可進一步個別以一至三個選自羥基、C₁₋₄-烷氧基、胺基及單-或二-(C₁₋₄-烷基)胺基所構成族群之取代基取代。例示之配位體係如下：



其中，R₃及R₄個別係如上所定義，且其中，此等環可選擇性地載負1或2個取代基，諸如，氧基、烷基，或鹵素。

於本發明，R₃及R₄係相同或相異，且係個別選自氫、選擇性經取代之胺基，及選擇性經取代之烷基所構成之族群，較佳係選自氫及選擇性經取代之烷基，每一者係如上所定義。

或，R₃及R₄與和其等鍵結之氮原子一起形成一選擇性經取代之3至6個成員之環，其可選擇性地含有一或多個另外之雜原子，每一者係如上所定義。

較佳地，R₃及R₄係相同或相異，且係個別選自如下所構成之族群：

-氫，及

經取代或未經取代之烷基基團，諸如，選自：

- C₁₋₆-烷基，較佳係如上所呈現，

-二(C₁₋₆-烷基)胺基-C₁₋₆-烷基，諸如，二甲基-或二乙基

胺基-C₁₋₆-烷基，較佳係如上所述，

-二(C₁₋₆-烷基)胺基羰基-C₁₋₆-烷基，諸如，胺基羰基-C₁₋₆-烷基，或二甲基-或二乙基胺基羰基-C₁₋₆-烷基，較佳係如上所述，

-C₃₋₆-環烷基，較佳係如上所呈現，

-C₃₋₆-環烷基-C₁₋₄-烷基，較佳係如上所呈現，

-C₁₋₄-烷氧基-C₁₋₄-烷基，較佳係如上所呈現，

-C₁₋₃-烷氧基羰基-C₃₋₆-環烷基，較佳係如上所述，

-C₁₋₃-烷氧基羰基-C₁₋₆-烷基，較佳係如上所呈現，

-羥基-C₁₋₄-烷基，較佳係如上所呈現，及

-鹵素-C₁₋₄-烷基，較佳係如上所呈現，

其中，可能地亦係多於一取代基可同時存在於烷基，諸如，羥基及C₁₋₃-烷氧基羰基，或多個羥基基團，諸如，2至3個羥基基團，

C₃₋₆-環烷基亦包含C₃₋₆-雜環基，且

其中，適當-CH₂-可以-S-替換，

於每一情況係如上所述，或

R₃及R₄一起形成一乙撐基(-CH₂-CH₂-)-、丙撐基(-CH₂-CH₂-CH₂-)-、異丙撐基(-CH₂-CH(CH₃)-)-、丁撐基(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)-、異丁撐基、戊撐基(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)-，或異戊撐基基團，其中，於每一情況，一亞甲基基團(-CH₂-)個別地可以-O-、-NH-，或-NR₅-替代，其中，R₅係選擇性經取代之烷基，且其中，藉由R₃及R₄形成之基團可進一步個別地以一至三個選自羥

基、 C_{1-4} -烷氧基、胺基($-NH_2$)，及單-或二(C_{1-4} -烷基)胺基所構成族群之取代基取代。此意指於此情況之 R_3 及 R_4 形成一選擇性經取代之含氮之5至6個成員之雜環，諸如，如上者或如下所指示者。

特別較佳地， R_3 及 R_4 係相同或相異，且係選自

-氮，

- C_{1-6} -烷基，較佳係如上所呈現，特別係甲基、乙基、丙基，特別係正丙基、丁基，特別係正丁基、戊基，特別係正戊基及己基，特別係正己基，及

-羥基- C_{1-4} -烷基，較佳係如上所呈現，且較佳係羥基甲基、羥基乙基，

- C_{1-3} -烷氧基羰基- C_{1-6} -烷基，較佳係如上所呈現，且較佳係甲氧基羰基、乙氧基羰基，

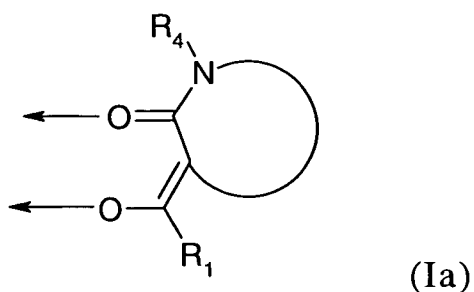
- C_{1-4} -烷氧基- C_{1-4} -烷基，如上所呈現。

再者，於一較佳實施例， R_3 及 R_4 一起形成一戊撐基($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$)-基團，其中，一亞甲基基團($-CH_2-$)個別地可以 $-O-$ 、 $-NH-$ ，或 $-NR_5-$ （如上所定義）替代，且其可個別地以一選自羥基、 C_{1-4} -烷氧基、胺基($-NH_2$)及單或二(C_{1-4} -烷基)胺基之取代基取代。自 R_3 及 R_4 與和其等鍵結之氮原子一起產生之基團之例子係，例如，上述經由氮鍵結之雜環，其可選擇性地具有1至3個，如1或2個雜原子，特別是諸如O、N，諸如，氮雜環丁-1-基、經取代之氮雜環丁基，諸如，3-羥基氮雜環丁-1-基，吡咯烷基，諸如，吡咯烷-1-基，經取代之吡咯烷基，諸如，3-羥基吡咯烷-1-

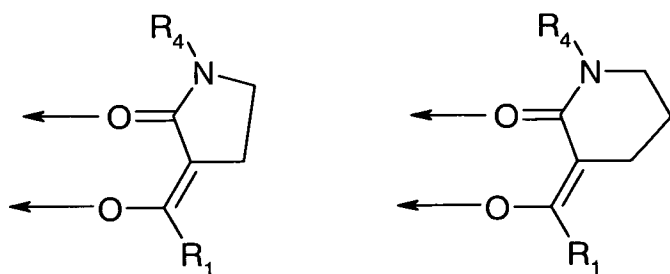
基、2-羥基吡咯烷-1-基、2-甲氧基羰基吡咯烷-1-基、2-乙氧基羰基吡咯烷-1-基、2-甲氧基吡咯烷-1-基、2-乙氧基吡咯烷-1-基、3-甲氧基羰基吡咯烷-1-基、3-乙氧基羰基吡咯烷-1-基、3-甲氧基吡咯烷-1-基、3-乙氧基吡咯烷-1-基，哌啶基，諸如，哌啶-1-基，經取代之哌啶基，諸如，4-甲基-1-哌啶基、4-羥基-1-哌啶基、4-甲氧基-1-哌啶基、4-乙氧基-1-哌啶基、4-甲氧基羰基-1-哌啶基、4-乙氧基羰基-1-哌啶基、4-羰基-1-哌啶基、4-乙醯基-1-哌啶基、4-甲醯基-1-哌啶基、4-羥基-2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基、4-(二甲基胺基)-1-哌啶基、4-(二乙基胺基)-1-哌啶基、4-胺基-1-哌啶基、2-(羥基甲基)-1-哌啶基、3-(羥基甲基)-1-哌啶基、4-(羥基甲基)-1-哌啶基、2-羥基-1-哌啶基、3-羥基-1-哌啶基，嗎啉-4-基，經取代之嗎啉基，諸如，2,6-二甲基嗎啉-4-基，哌嗪基，諸如，哌嗪基-1-基，經取代之哌嗪基，諸如，4-甲基-哌嗪基-1-基、4-乙基哌嗪基-1-基、4-乙氧基羰基哌嗪基-1-基、4-甲氧基羰基哌嗪基-1-基。

特別佳係哌啶-1-基、哌嗪基-1-基、嗎啉-4-基，其可選擇性地，諸如，以羥基取代，諸如，4-羥基-哌啶-1-基。更佳係4-羥基-哌啶-1-基及哌啶-1-基。

於本發明之另一次佳實施例， R_2 及 R_3 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，同時形成一化學式(Ia)之 β -酮醯胺：

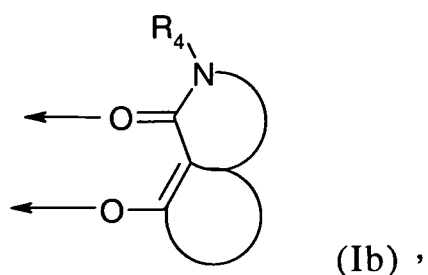


其中， R_1 及 R_4 係如上所定義。此等配位體之例子係其中 R_2 及 R_3 一起形成一乙撐基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ 或丙撐基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ 基團之化合物：



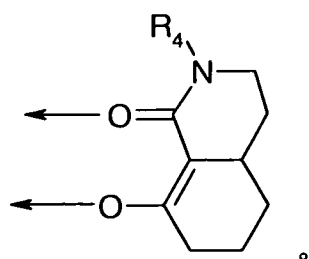
此型式之配位體係描述於，例如，Korte等人，*Chemische Berichte*, 95, 2424及Wamhoff等人，*Liebigs Ann. Chem.* 715, 23-34 (1968)。

於本發明之另一亦係次佳之實施例， R_2 及 R_3 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，且 R_1 及 R_2 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，同時形成一化學式(Ib)之 β -酮醯胺：

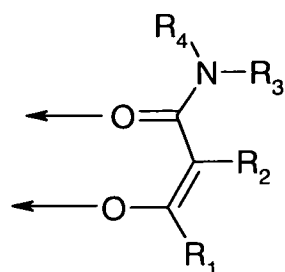


其中， R_4 係如上所定義。

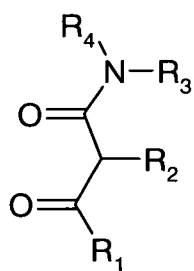
此等配位體之例子包含：



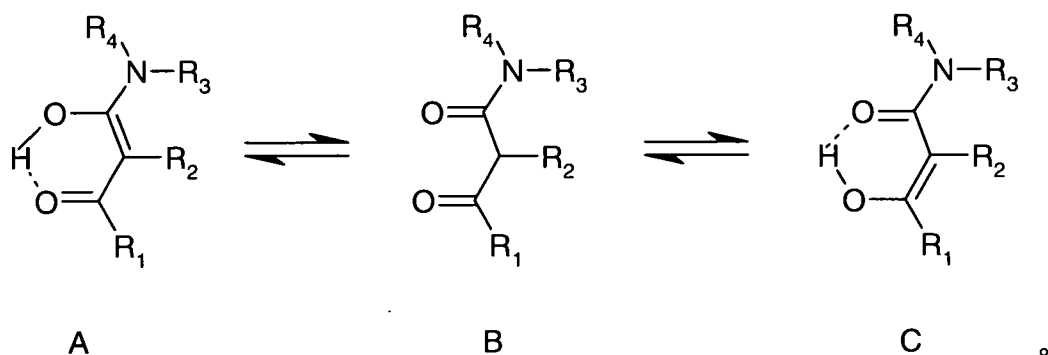
對熟習此項技藝者明顯地係依據本發明之配位體



係自相對應之 β -酮醯胺化合物產生：

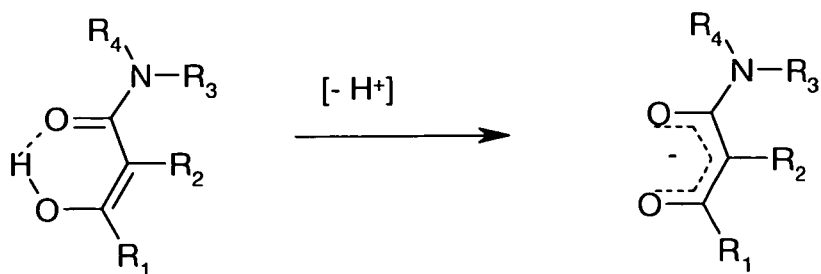


，其中，如所知般係具有一酮-烯醇互變異構性：

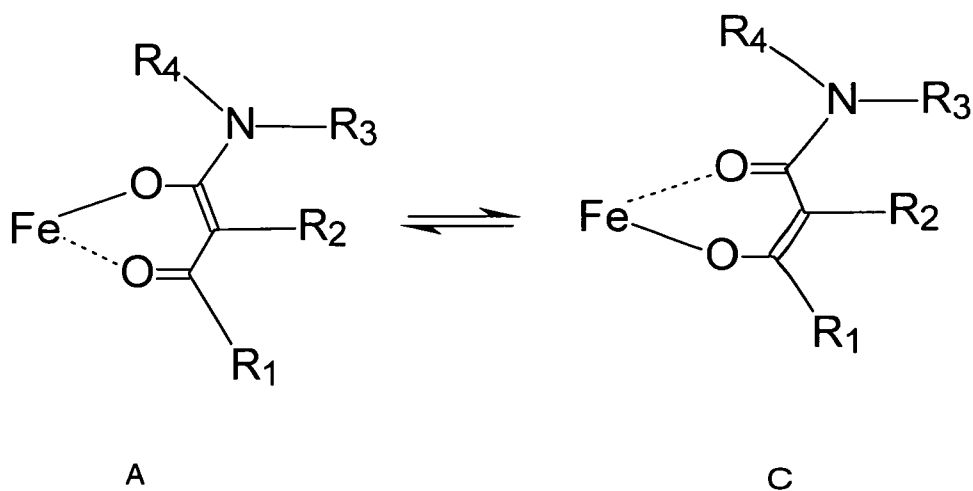


共振形式A及C係分析上不可區別。於本發明之內容，於每一情況，所有型式被包含，但於本發明之內容，配位體一般係僅以酮型式繪製。

形式上，配位體形式上係自相對應之 β -酮醯胺化合物藉由抽除一質子而產生。

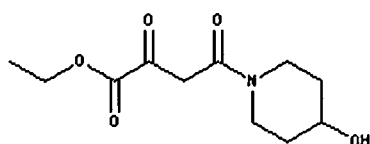
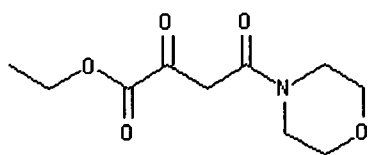


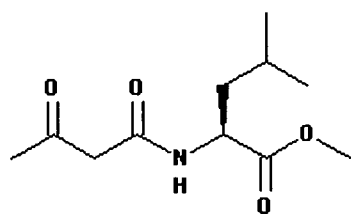
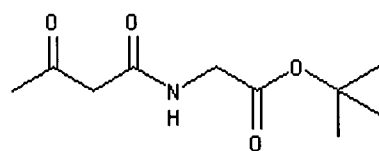
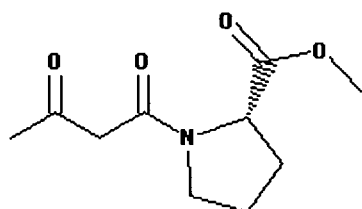
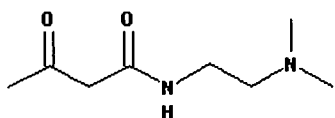
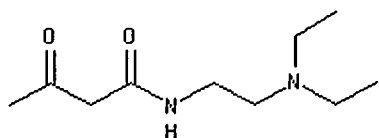
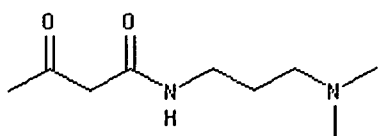
因此，形式上載負一負電荷。再者，對於本發明內容中之鐵複合化合物，皆僅描述一局部化之共振化學式：

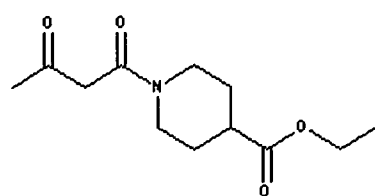
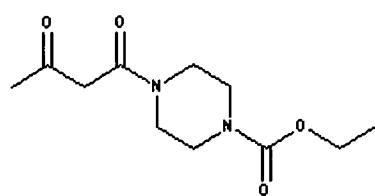
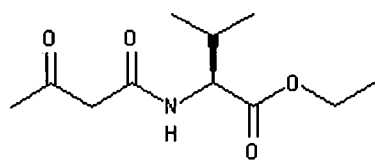
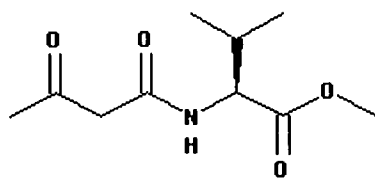
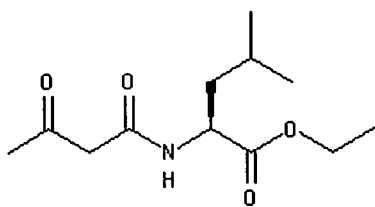


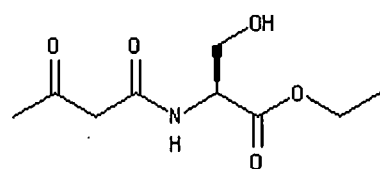
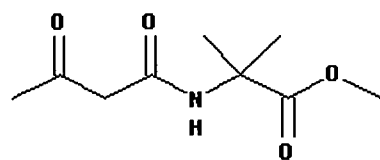
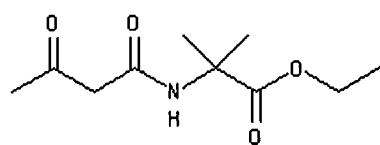
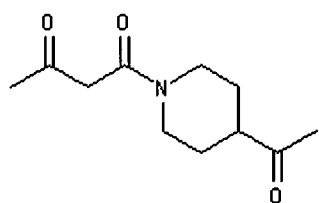
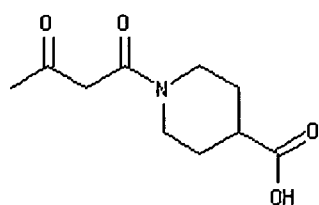
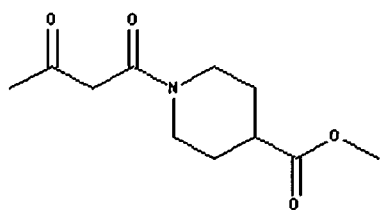
即使由於醯胺之氧原子處之較低電子密度，而預期共振化學式C係佔優勢。如上所解釋，共振化學式A及C之分析區別係不可能。

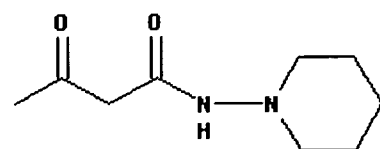
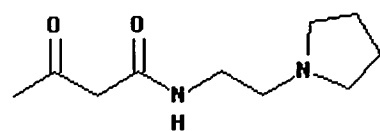
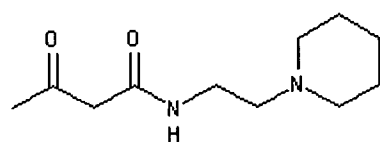
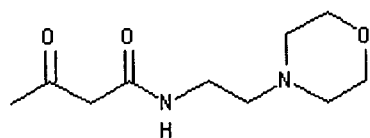
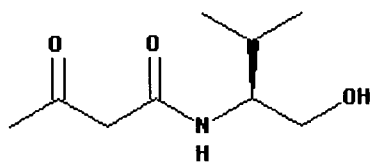
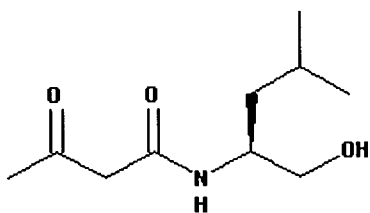
用於本發明之β-酮醯胺配位體之例子係如下所示：

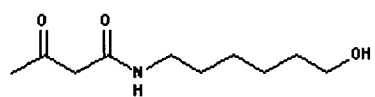
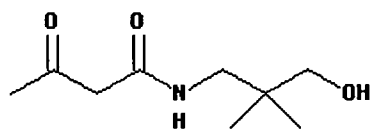
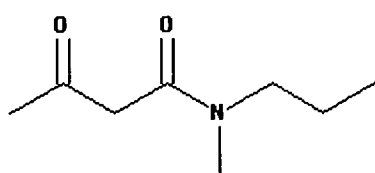
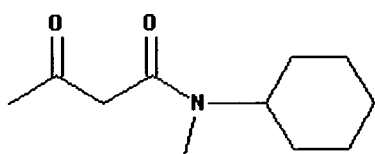
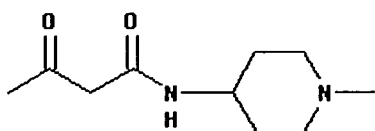


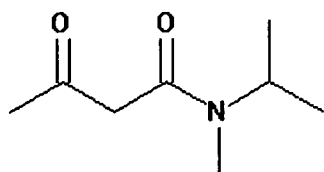
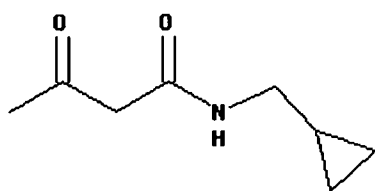
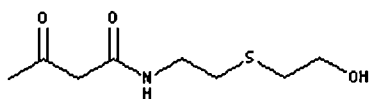
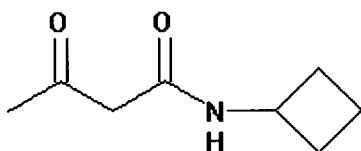
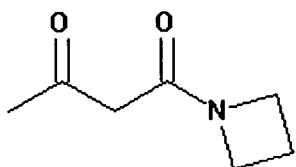
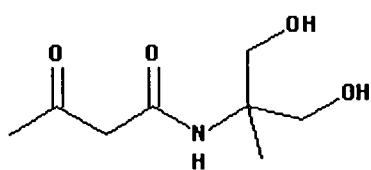


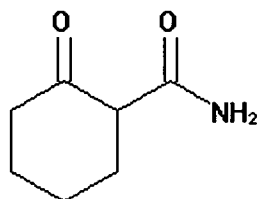
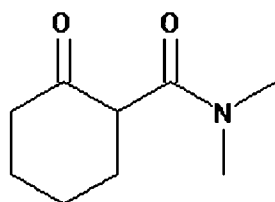
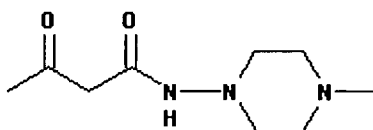
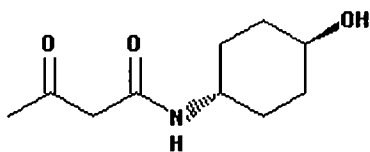
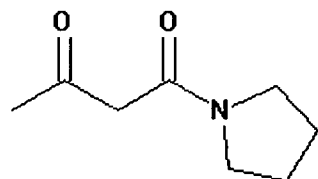
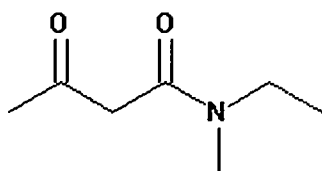


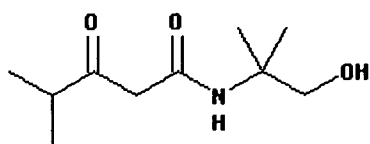
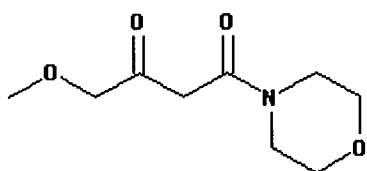
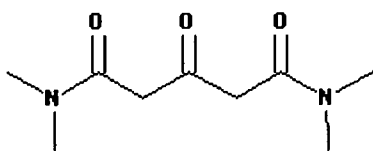
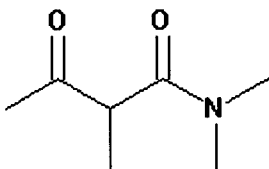
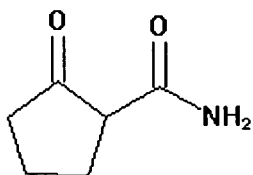
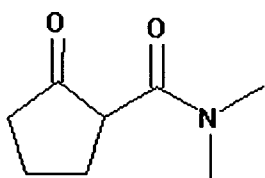


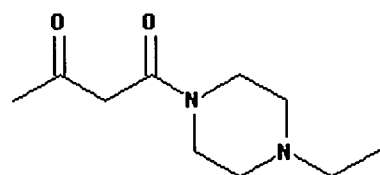
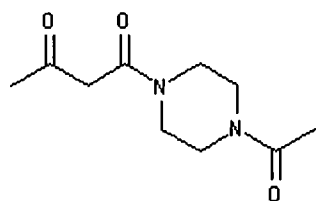
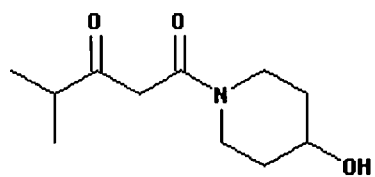
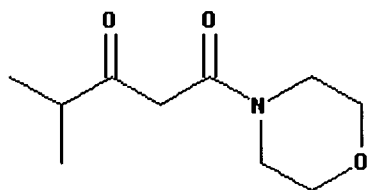
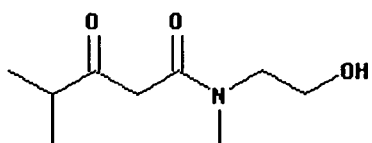


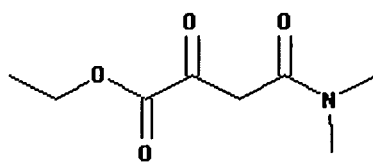
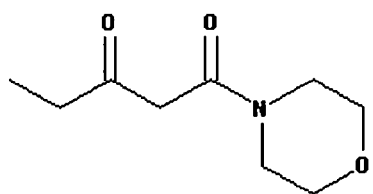
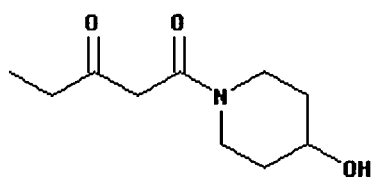
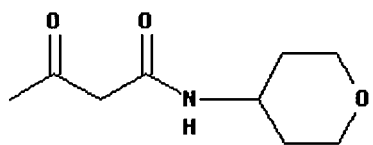
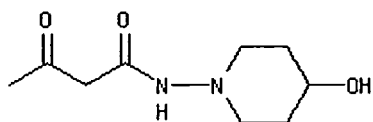
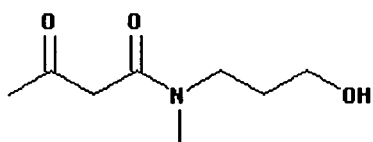


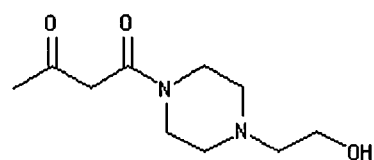
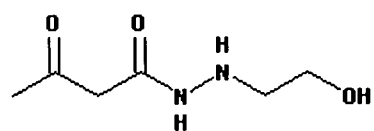
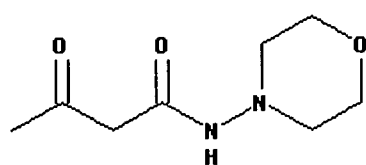
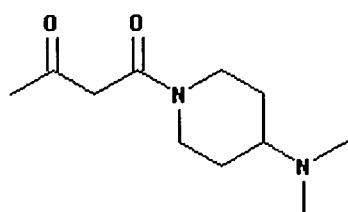
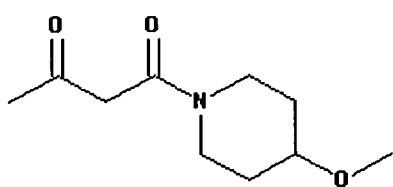


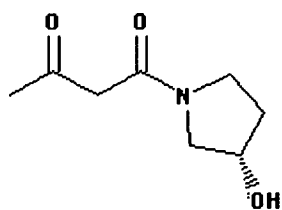
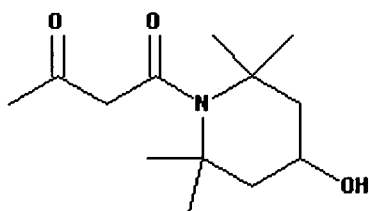
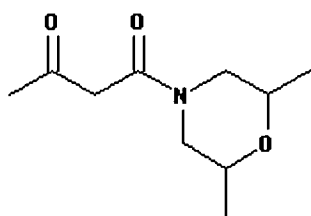
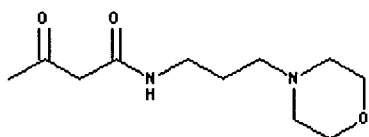
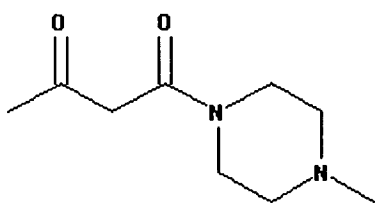


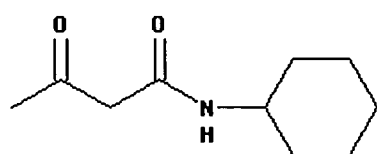
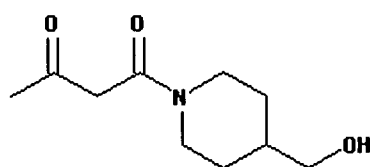
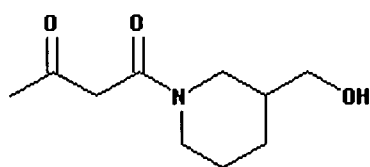
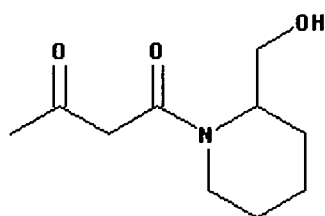
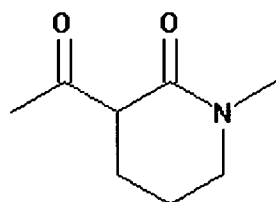
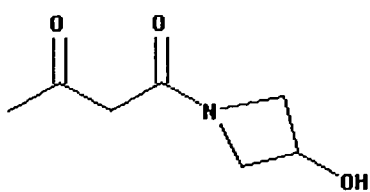


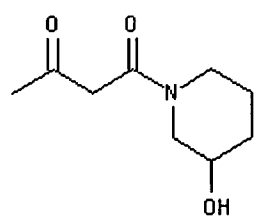
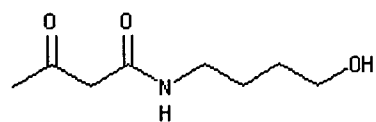
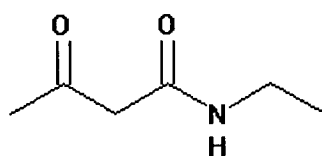
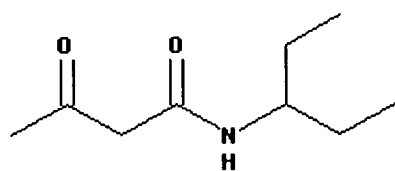
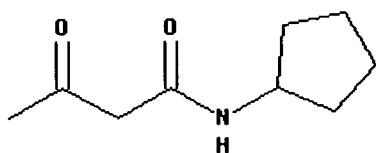


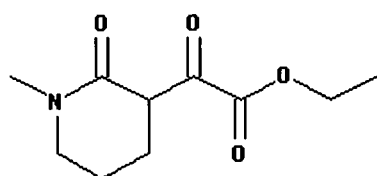
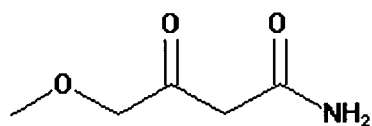
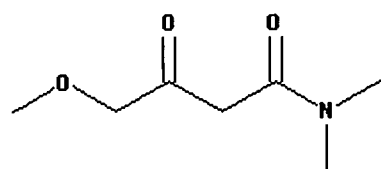
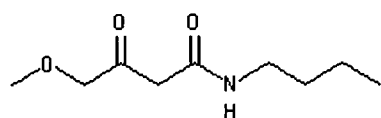
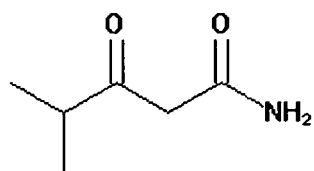
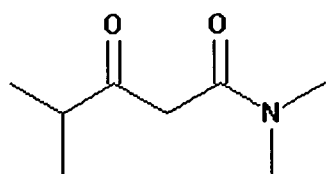


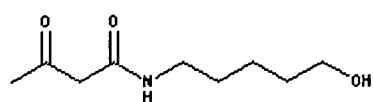
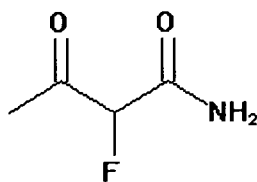
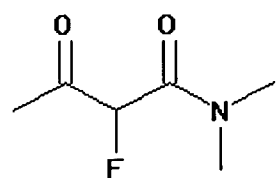
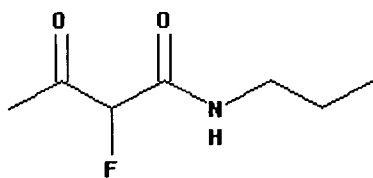
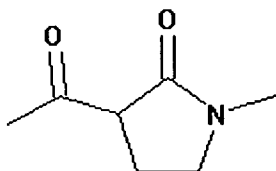
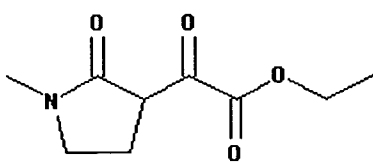


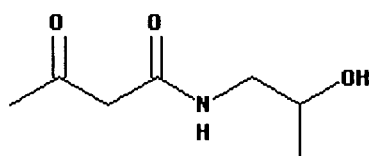
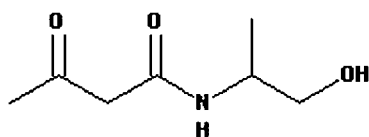
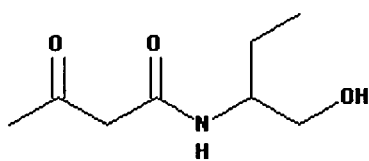
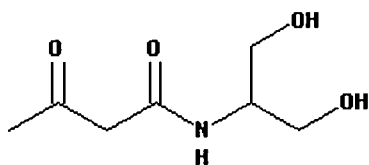
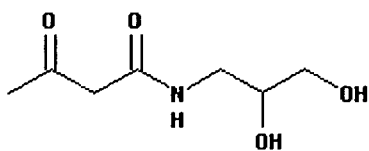
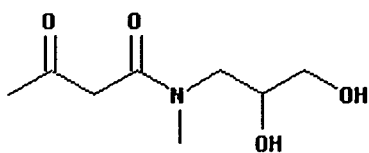


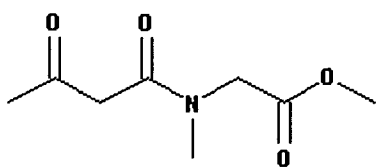
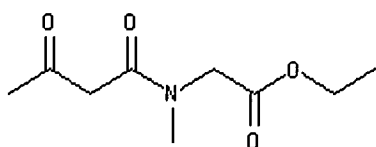
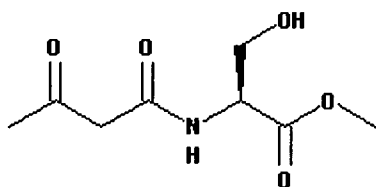
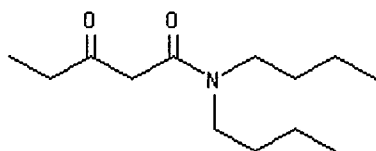
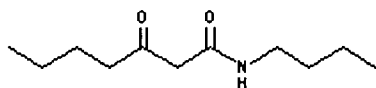
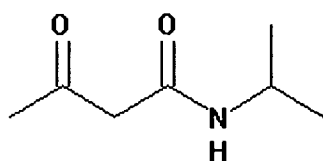


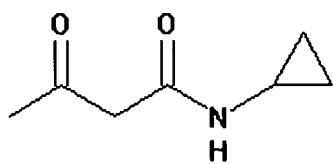
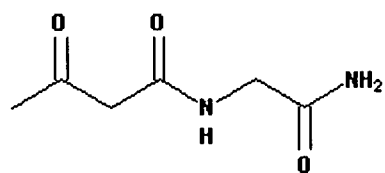
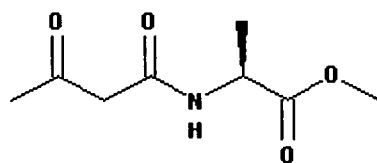
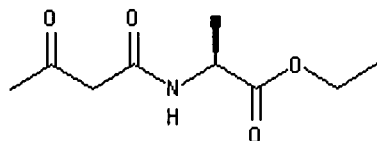
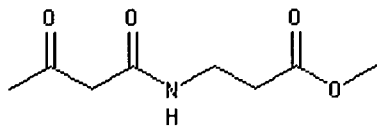
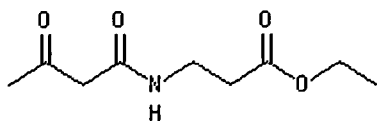


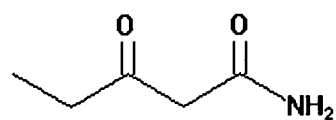
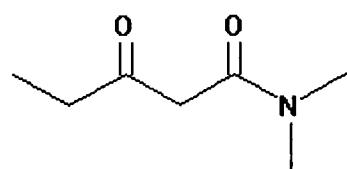
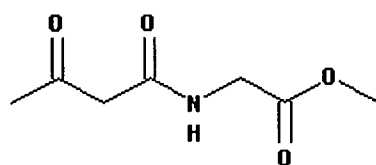
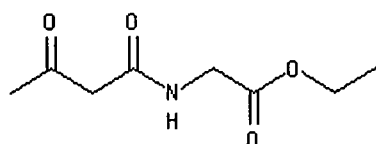
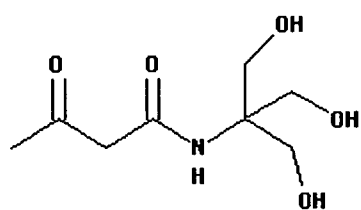


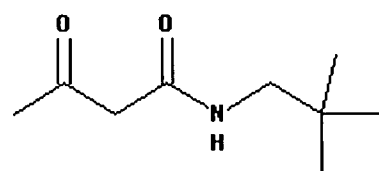
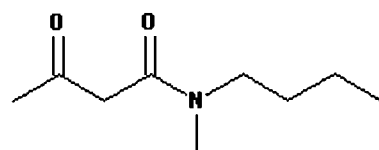
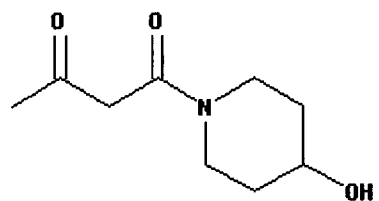
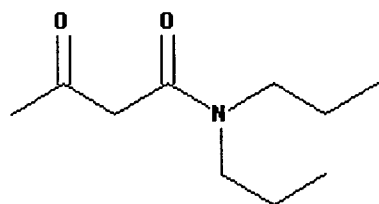
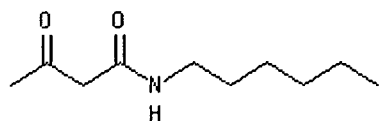
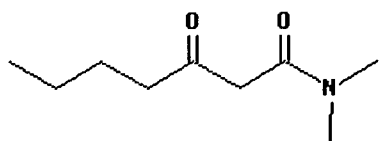


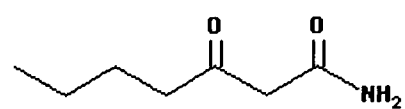
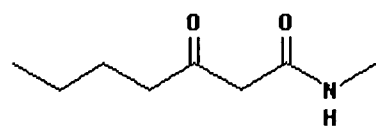
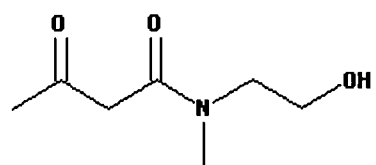
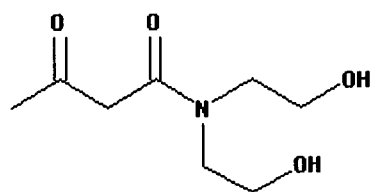
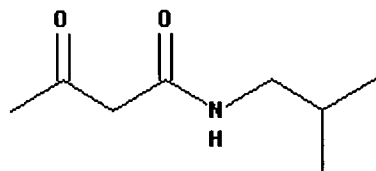
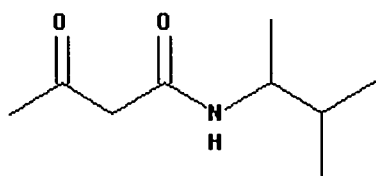


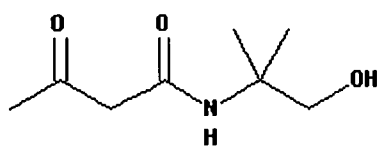
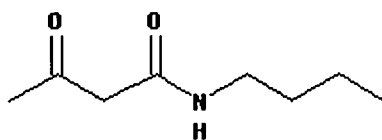
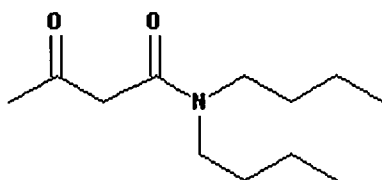
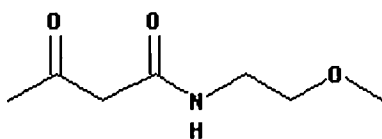
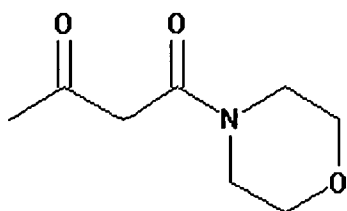
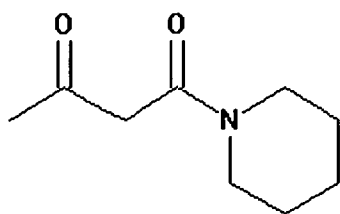


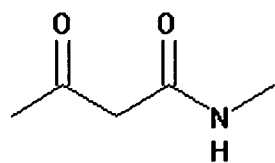
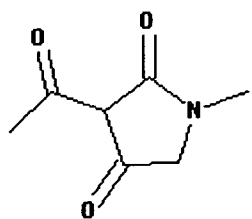
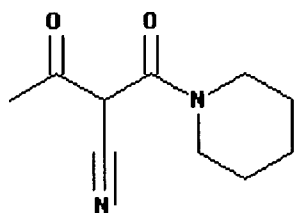
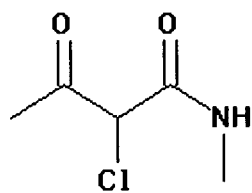
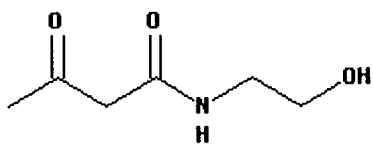
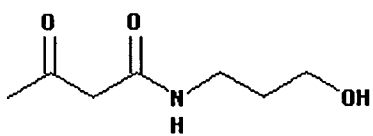


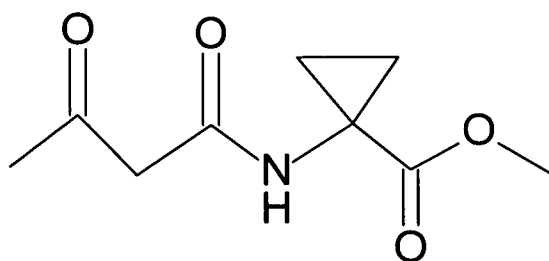
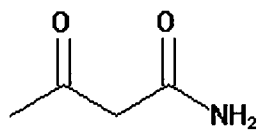
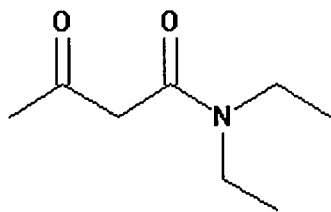
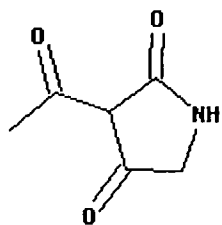
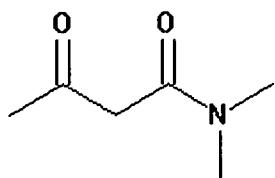


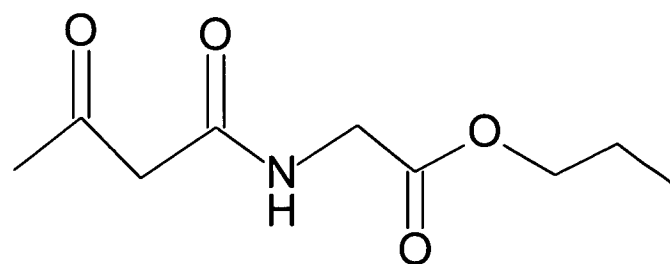
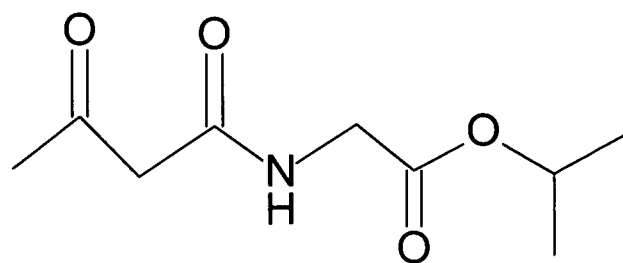
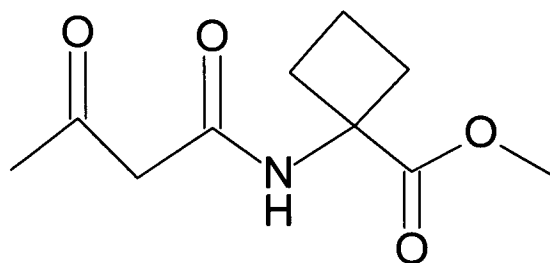
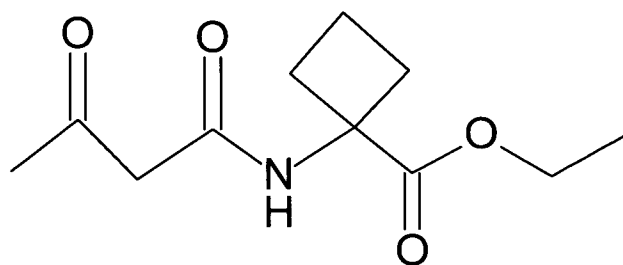
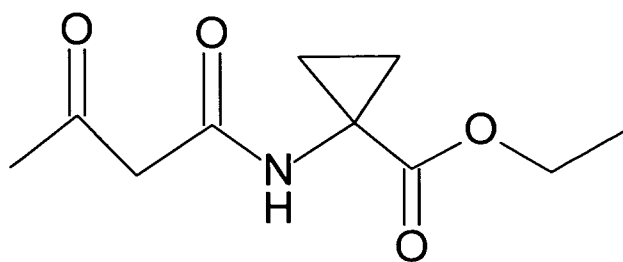


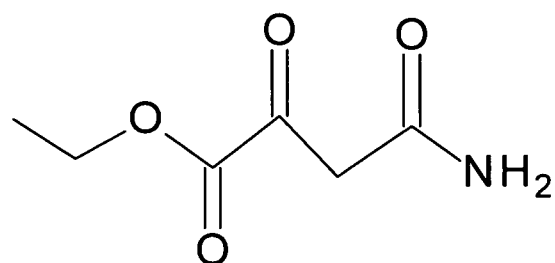
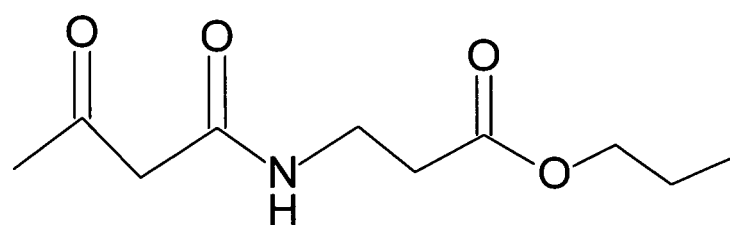
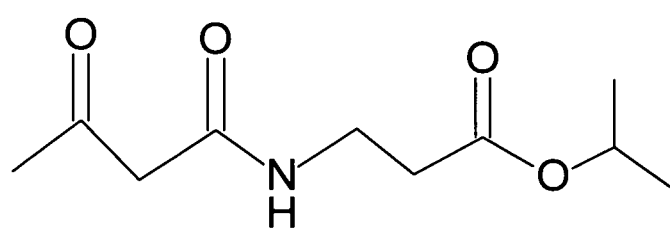
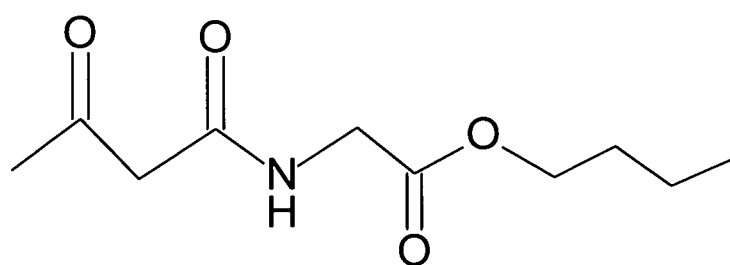
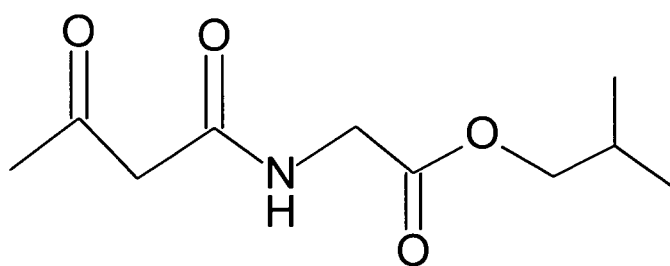


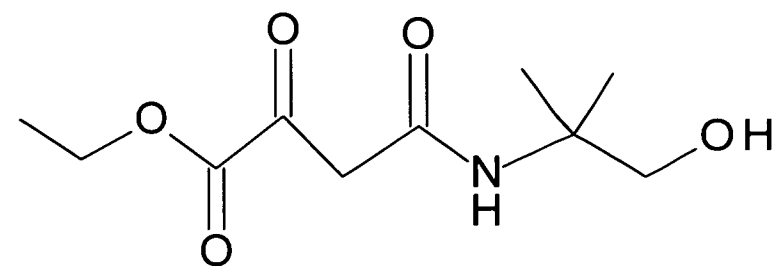
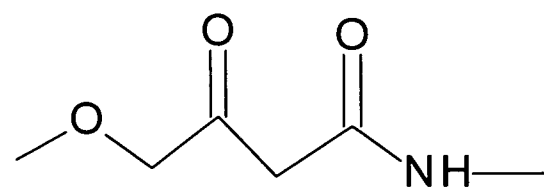
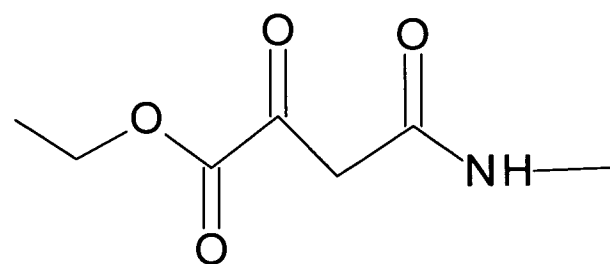
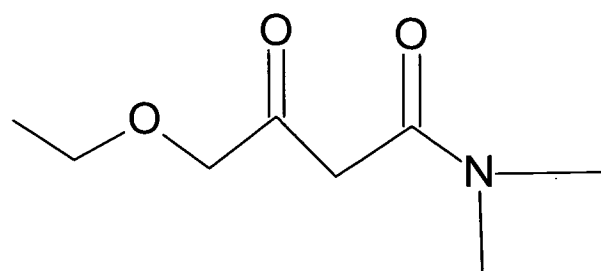
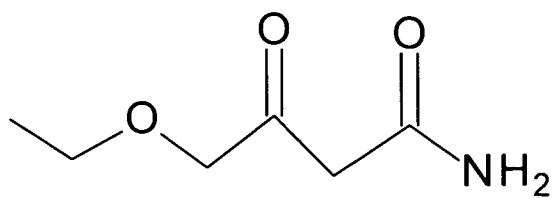


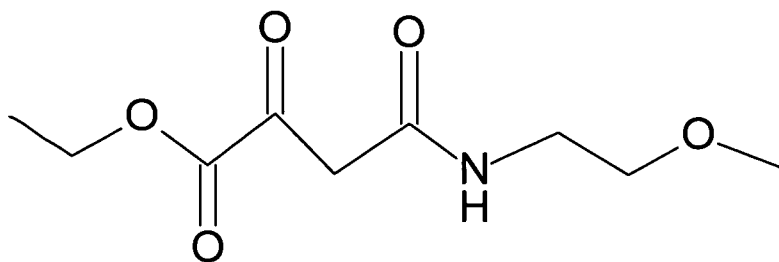
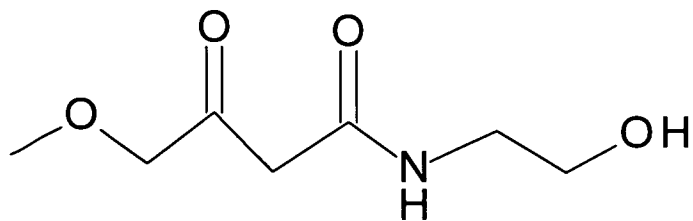
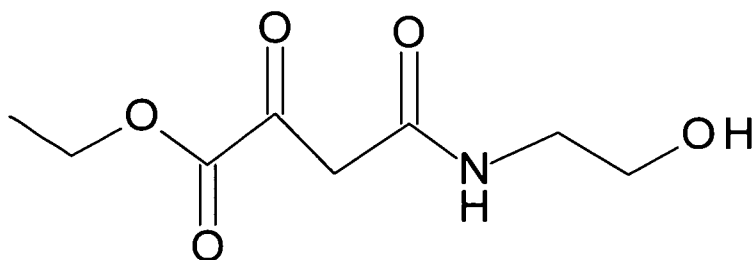
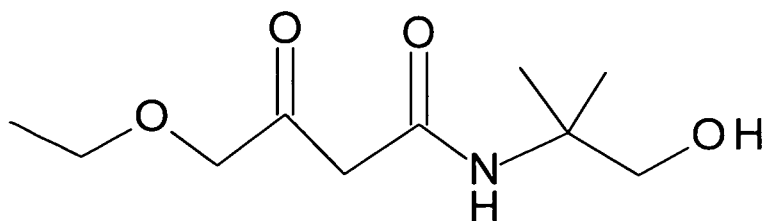
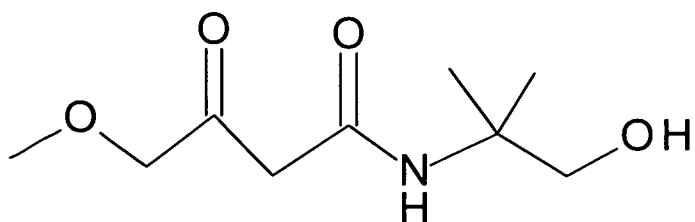


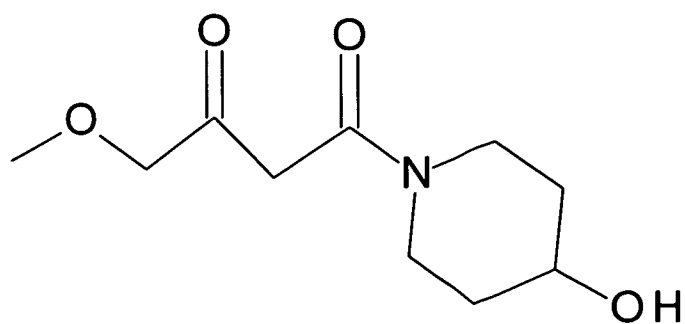
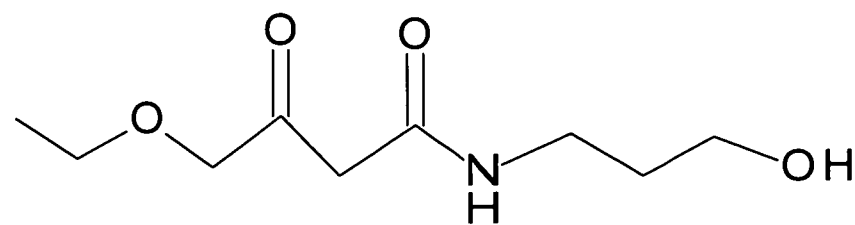
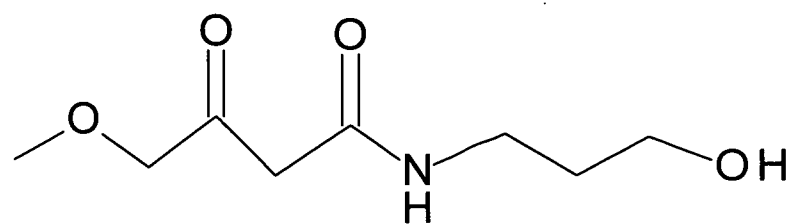
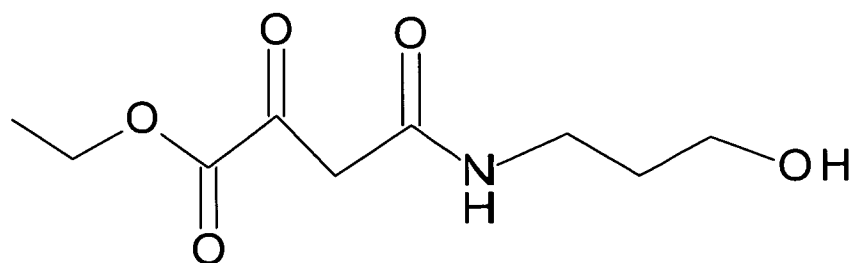
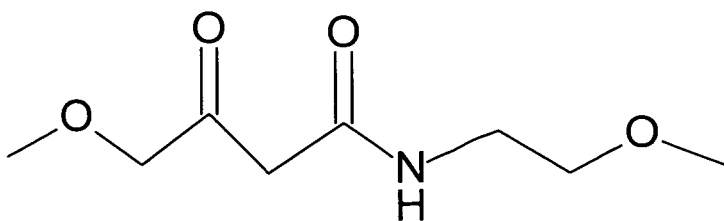


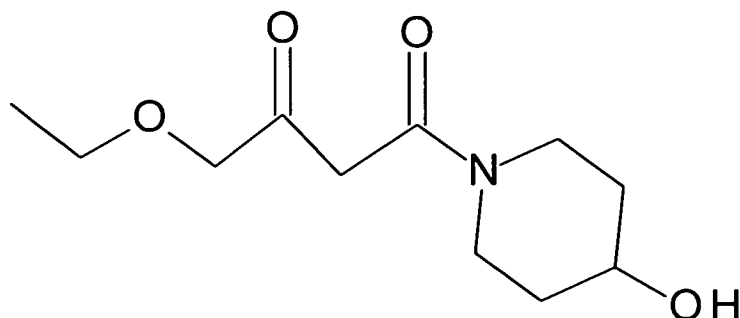












鐵(III)- β -酮醯胺複合化合物，特別係具有通式(II)，可以各種異構物型式存在。異構物型式包含，例如，於配位體彼此相對位置不同之位置異構物，包含彼此具有一影像/鏡像關係之所謂的光學異構物。若非對稱性之碳原子存在，配位體可以彼此具有一影像/鏡像關係之光學異構物型式存在，且包含純的鏡像異構物、鏡像異構物混合物，特別是外消旋物。如熟習此項技藝者所知，鏡像異構純配位體可藉由光學解析方法獲得，諸如，與手性試劑反應形成非鏡像異構物，分離非鏡像異構物及釋放鏡像異構物。

再者，特別地，下列係本發明之較佳實施例：

(於本發明中，於„1-6C“或„C1-6“中之數字1-6，或於„1-4C“或„C1-4“中之數字„1-4“等於每一情況係指其後烴基團名稱之碳原子數)

R_1 係選自由下列所構成之族群：

- 1-6C-烷基，(即，具有1至6個碳原子之烷基)，
- 3-6C-環烷基，
- 3-6C-環烷基-1-4C-烷基，
- 1-4C-烷氧基-1-4C-烷基，
- 羥基-1-4C-烷基，

- 氟-1-4C-烷基；

R₂係選自由下列所構成之族群：

- H，

-1-6C-烷基，

-3-6C-環烷基，

- 氟-1-4C-烷基，

- 鹵素，

- 氰基；

或，R₁及R₂一起形成一丙撐基(-CH₂-CH₂-CH₂)、丁撐基(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)、氮雜丁撐基，或氧雜丁撐基基團；

R₃及R₄係相同或相異，且個別係選自由下列所構成之族群：

- H，

-1-6C-烷基，

-3-6C-環烷基，

-3-6C-環烷基-1-4C-烷基，

-1-4C-烷氧基-1-4C-烷基，

-1-3C-烷氧基-羰基-1-6C-烷基，

- 羥基-1-4C-烷基，

- 氟-1-4C-烷基；

或，R₃及R₄一起形成一乙撐基(-CH₂-CH₂-)-、丙撐基(-CH₂-CH₂-CH₂-)-、羥基丙撐基，較佳係2-羥基丙撐基，3-甲基丙撐基、丁撐基(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)、2-羥基丁撐基、2-甲氧基丁撐基、異丁撐基、戊撐基(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)、羥基戊撐基，較佳係3-羥基戊

撐基，甲氧基戊撐基，較佳係3-甲氧基戊撐基，乙氧基戊撐基，較佳係3-乙氧基戊撐基，丙氧基戊撐基，較佳係3-丙氧基戊撐基，異丙氧基戊撐基，較佳係3-異丙氧基戊撐基，環丙氧基戊撐基，較佳係3-環丙氧基戊撐基，氮雜戊撐基，特別係 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，或氧雜戊撐基基團，特別是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或一其等之藥學上可接受之鹽類。

較佳地，前述取代基基團係如下般定義：

1-6C-烷基較佳地包含具有1至6個碳原子之直鏈或分支之烷基基團。其例子可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、新己基、異己基，及新己基。

3-6C-環烷基較佳係包含具有1至6個碳原子之環烷基，諸如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基。

3-6C-環烷基-1-4C-烷基較佳係包含一以如上所述之3-6C-環烷基基團取代之如上所述之1-6C-烷基基團。其例子可為一環丙基甲基、環戊基甲基，及環己基甲基基團。

1-3C-烷氧基-羰基-1-6C-烷基，較佳係包含一如上所述之1-6C-烷基基團，其係與一與一1-3C烷氧基基團基存在而為羧酸酯之羰基基團連接。其例子可為甲氧基羰基甲基、乙氧基羰基甲基、甲氧基羰基乙基、乙氧基羰基乙基，及異丙氧基羰基甲基。

1-4C-烷氧基較佳係包含一其中一氧原子係與一具有1-4個碳原子之直鏈或分支之烷基鏈連接之1-4C-烷氧基基

團。此基團之例子可為甲氧基、乙氧基、丙氧基，及異丁氧基。

1-4C-烷氧基-1-4C-烷基較佳係包含一以一如上所述之1-4C-烷基基團取代之如上所述之1-4C-烷氧基基團。此基團之例子可為甲氧基乙基、乙氧基丙基、甲氧基丙基、異丁氧基甲基。

羥基-1-4C-烷基包含一以一羥基基團取代之如上所述之1-4C-烷基基團。其例子可為羥基乙基、羥基丁基，及羥基異丙基。

氟-1-4C-烷基包含一以一至三個氟原子取代之如上所述之1-4C-烷基基團。其例子可為三氟甲基及三氟乙基。

鹵素表示F、Cl、Br、I。

此等基團及殘基亦可含有手性中心。於此情況，則所有可能之鏡像異構物混合物及純鏡像異構物被包含。

特別較佳地：

R_1 係選自由下列所構成之族群：

-1-6C-烷基，

-1-4C-烷氧基-1-4C-烷基，

-羥基-1-4C-烷基；

R_2 係選自由下列所構成之族群：

- H，

-1-6C-烷基；

且

R_3 及 R_4 係相同或相異，且個別係選自由下列所構成之

族群：

- H，
- 1-6C-烷基，
- 1-4C-烷氧基-1-4C-烷基，
- 1-3C-烷氧基-羰基-1-6C-烷基，
- 羥基-1-4C-烷基；

或 R_3 及 R_4 一起形成一丁撐基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、戊撐基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、羥基戊撐基、氮雜戊撐基或氧雜戊撐基基團。

特別較佳地：

R_1 係選自由下列所構成之族群：

- 1-6C-烷基；

R_2 係選自由下列所構成之族群：

- H，
- 1-6C-烷基；

且

R_3 及 R_4 係相同或相異，且個別係選自由下列所構成之族群：

- H，
- 1-6C-烷基，
- 1-4C-烷氧基-1-4C-烷基，
- 1-3C-烷氧基-羰基-1-6C-烷基，
- 羥基-1-4C-烷基；

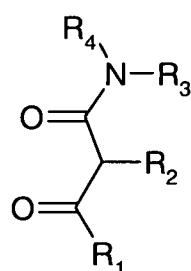
或如上所述， R_3 及 R_4 一起形成一戊撐基

(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)、羥基戊撐基，較佳係3-羥基戊撐基或氧雜戊撐基基團。

特別較佳之通式(I)之複合化合物係描述於實施例。

本發明進一步係有關於一種製備依據本發明之鐵(III)複合化合物之方法，其包含一β-酮醯胺與一鐵(III)鹽反應。

β-酮醯胺特別係包含具有化學式(III)者：

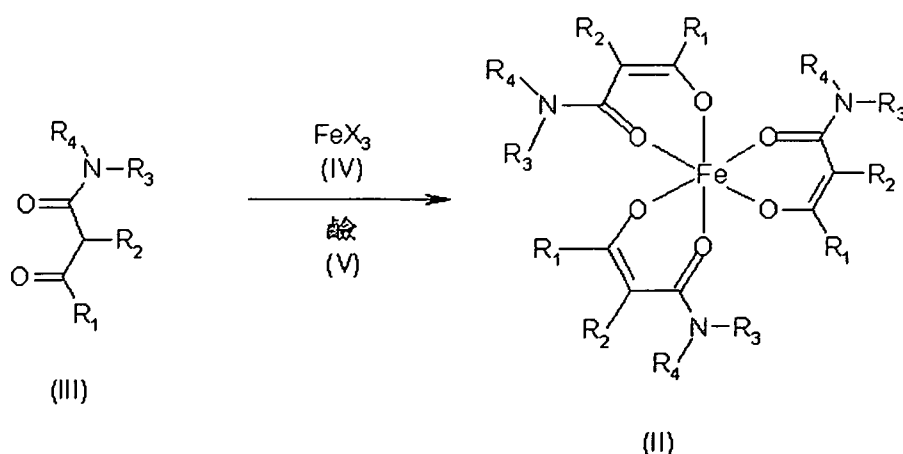


(III)

其中，R₁至R₄係如上所定義。

適合鐵(III)鹽之例子包含：氯化鐵(III)、乙酸鐵(III)、硫酸鐵(III)、硝酸鐵(III)，及乙醯基丙酮酸鐵(III)，其中，氯化鐵(III)係較佳。

另一較佳方法係顯示於下之圖解：

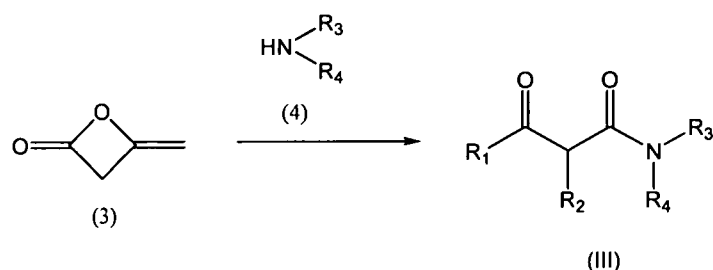


其中，R₁至R₄係如上定義，X係一陰離子，諸如，鹵化物，諸如，氯化物，一羧酸鹽，諸如，乙酸鹽，硫酸鹽、硝酸

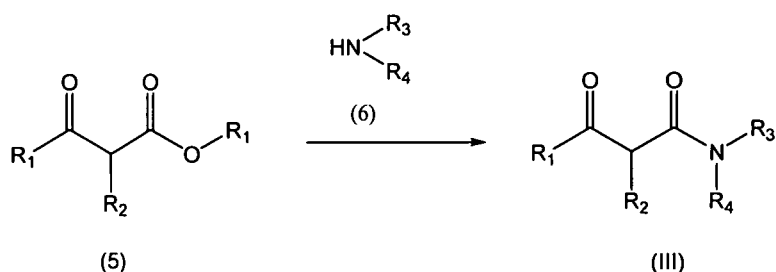
鹽，及乙醯基丙酮酸鹽，且鹼係一普遍之有機或無機鹼。

於依據本發明之方法，較佳係3-5當量之配位體(III)，使用適合之鐵(III)鹽(IV)(於此情況，Fe(III)氯化物、Fe(III)乙酸鹽、Fe(III)硫酸鹽，及Fe(III)乙醯基丙酮酸鹽係特別適合)，係於標準條件下反應形成相對應之通式II)之複合物。於此情況，合成係於對於複合物形成最佳之pH條件下進行。最佳pH值係藉由添加鹼(V)而定；於此情況，使用碳酸鈉、碳酸氫鈉、甲醇鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀，或甲醇鉀係特別適合。

用於製備此等複合物所需之配位體(III)係可購得或係依據下列合成方法製備。為了此目的，係使用二種不同合成方法。對於通式 $R_1 = \text{甲基}$ ， $R_2 = \text{H}$ 之配位體，可購得之二酮(3)於標準條件下與相對應之胺(4)反應形成通式(III)之配位體。



對於通式(III)之其它配位體，適當之酮酯(5)於標準條件下與相對應之胺(6)反應。



其中， R_1 至 R_4 個別係如上所定義。

其中鐵(III)複合物形式上載負一正電荷之依據本發明之化合物之藥學上可接受之鹽類包含，例如，具有適合陰離子之鹽類，諸如，羧酸鹽、磺酸鹽、硫酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、磷酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽、氫甲烷磺酸鹽、甘胺酸鹽、馬來酸鹽、丙酸鹽、福馬酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽、萘二磺酸鹽-1,5、水楊酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、3-羥基-2-萘酸-2之鹽類、檸檬酸鹽，及乙酸鹽。

其中鐵(III)複合物形式上載負一負電荷之依據本發明之化合物之藥學上可接受之鹽類包含，例如，具有適合之藥學上可接受之鹼之鹽類，諸如，具有鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，諸如， NaOH 、 KOH 、 Ca(OH)_2 、 Mg(OH)_2 等，胺化合物，諸如，乙基胺、二乙基胺、三乙基胺、乙基二異丙基胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、甲基葡萄糖胺、二環己基胺、二甲基胺基乙醇、普魯卡因、二苯甲基胺、 N -甲基嗎啉、精胺酸、賴胺酸、乙二胺、 N -甲基哌啶、2-胺基-2-甲基-丙醇-(1)、2-胺基-2-甲基-丙二醇-(1,3)、2-胺基-2-羥基-1-甲基-丙二醇-(1,3) (TRIS)等之鹽類。

依據本發明之化合物之水溶性或於生理食鹽水溶液內之溶解性及因而之選擇性之功效一般可藉由鹽之形成而顯著影響，特別是藉由對氫離子之選擇。

較佳地，依據本發明之化合物構成中性複合化合物。
有利之藥理功效：

驚人地，發明人發現為本發明標的且特別係以一般結構化學式(II)表示之鐵(III) β -酮醯胺複合化合物係穩定之生物可利用之鐵複合物且係適於作為用以治療及預防鐵缺乏症狀及伴隨此等症狀之缺鐵性貧血之藥劑。

含有依據本發明之化合物之藥劑係適用於人類及動物之藥物。

依據本發明之化合物因此亦適於製備一種治療罹患缺鐵性貧血症狀之患者的藥劑，此症狀係諸如：疲勞、倦怠、缺乏集中力、低認知效率、難以發現正確用字、健忘、不自然蒼白、易怒、心率加速(心動過速)、舌痛或舌頭腫脹、脾腫大、對奇怪食物之慾望(異食癖)、頭痛、沒食慾、增加之易感染性或憂鬱心情。

再者，依據本發明之鐵(III)複合化合物係適於治療懷孕女性之缺鐵性貧血、兒童及青少年之潛在性缺鐵性貧血、胃腸道異常造成之缺鐵性貧血、由於失血造成之缺鐵性貧血，諸如，胃腸道出血(例如，由於潰瘍、癌症、痔瘡、發炎性疾病、服用乙醯基水楊酸)，經期造成之缺鐵性貧血、受傷造成之缺鐵性貧血、由於口炎性腹瀉之缺鐵性貧血、由於降低飲食鐵吸收之缺鐵性貧血，特別是選擇性飲食之兒童及青少年，缺鐵性貧血造成之免疫缺陷、缺鐵性貧血造成之腦部功能受損、缺鐵性貧血造成之腿不寧症狀、癌症時之缺鐵性貧血、化療造成之缺鐵性貧血、發炎觸發之缺鐵性貧血(AI)、充血性心功能不全(CHF；充血性心臟衰竭)時之缺鐵性貧血、慢性腎功能不全第3-5期(CDK 3-5；慢

性腎疾病第3-5期)時之缺鐵性貧血、慢性發炎觸發之缺鐵性貧血(ACD)、類風濕性關節炎(RA)時之缺鐵性貧血、全身性紅斑狼瘡(SLE)時之缺鐵性貧血，及發炎性腸炎(IBD)時之缺鐵性貧血。

投藥可於數個月期間發生至鐵狀態改善為止，其係藉由，例如，患者之血紅素量、鐵蛋白飽和度，及血清貯鐵蛋白量反應，或至缺鐵性貧血所影響之健康狀態合意地改善為止。

依據本發明之製備物可由兒童、青少年，及成人服用。

依據本發明之施用化合物於此情況可經口與經靜脈投藥。經口投藥係較佳。

依據本發明之化合物及依據本發明之化合物與其它活性物質或藥物之前述組成物可因而被使用，特別是用於製備用於治療缺鐵性貧血之藥劑，諸如，懷孕女性之缺鐵性貧血、兒童及青少年之潛在性缺鐵性貧血、胃腸道異常造成之缺鐵性貧血、由於失血造成之缺鐵性貧血，諸如，胃腸道出血(例如，由於潰瘍、癌症、痔瘡、發炎性疾病、服用乙醯基水楊酸)，經期、受傷、由於口炎性腹瀉之缺鐵性貧血、由於降低飲食鐵吸收之缺鐵性貧血，特別選擇性飲食之兒童及青少年，缺鐵性貧血造成之免疫缺陷、缺鐵性貧血造成之腦部功能受損、腿不寧症狀。

依據本發明之施用導致鐵、血紅素、貯鐵蛋白及輸鐵蛋白含量之改善，特別係於兒童及青少年，但亦於成人，係伴隨短期記憶力測試(STM)、長期記憶力測試(LTM)、瑞

經口投藥之持續釋放的配製物、貯庫式配製物、糖衣丸、顆粒、乳化液、分散液、微膠囊、微配製物、奈米配製物、微脂粒配製物、膠囊、以腸溶衣包覆之膠囊、粉末、微結晶配製物、撒布粉、滴劑、安瓿、溶液、懸浮液、輸注液，或注射液之型式的藥學組成物提供。

依據本發明之化合物可以含有各種慣用於藥學目的，特別是用於藥劑配製物，之有機或無機載劑及/或輔助材料之藥學組成物投藥，諸如，賦形劑(諸如，蔗糖、澱粉、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、葡萄糖、纖維素、滑石粉、磷酸鈣、碳酸鈣)、結合劑(諸如，纖維素、甲基纖維素、羥基丙基纖維素、聚丙基吡咯烷酮、明膠、阿拉伯膠、聚乙二醇、蔗糖、澱粉)、崩解劑(諸如，澱粉、水解澱粉、羧基甲基纖維素、羧基甲基纖維素之鈣鹽、羥基丙基澱粉、二醇澱粉鈉、碳酸氫鈉、磷酸鈣、檸檬酸鈣)、潤滑劑(諸如，硬脂酸鎂、滑石粉、月桂基硫酸鈉)、調味劑(諸如，檸檬酸、薄荷醇、甘氨酸、橙粉)、聚腐劑(諸如，苯甲酸鈉、亞硫酸氫鈉、甲基羥基苯甲酸酯、丙基羥基苯甲酸酯)、安定劑(諸如，檸檬酸、檸檬酸鈉、乙酸，及提特利普勒斯(titriplex)系列之多羧酸，諸如，二乙烯三胺戊酸(DTPA)，懸浮劑(諸如，甲基纖維素、聚乙基吡咯烷酮、硬脂酸鋁)、分散劑、稀釋劑(諸如，水、有機溶劑)、蜂蠟、可可脂、聚乙二醇、白色凡士林等。

諸如溶劑、懸浮液及凝膠之液體藥劑配製物通常含有液體載劑，諸如，水及/或藥學上可接受之有機溶劑。再，

此等液體配製物亦可含有pH調整劑、乳化劑或分散劑、緩衝劑、防腐劑、濕潤劑、膠凝劑(例如，甲基纖維素)、染料及/或調味劑。此等組成物可為等張性，即，其等具有與血液相同之滲透壓。組成物之等張性可藉由使用氯化鈉及其它藥學上可接受之試劑(諸如，氯化鈉)及其它藥學上可接受之試劑(諸如，右旋糖、麥芽糖、硼酸、酒石酸鈉、丙二醇，及其它無機或有機適合物質)調整。液體組成物之黏度可藉由藥學上可接受之稠化劑調整，諸如，甲基纖維素。其它適合之稠化劑包含，例如，三仙膠、羧基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、卡波姆等。增稠劑之較佳濃度會依選擇之試劑而定。藥學上可接受之防腐劑可被使用以便增加液體組成物之貯存壽命。苯甲基醇可為適合，即使數種防腐劑可被使用，包含，例如，羥基苯甲酸酯、硫柳汞、氯丁醇及苯扎氯銨。

活性物質可以，例如，0.001毫克/公斤至500毫克/公斤體重之單位劑量投藥，例如，每天1至4次。但是，此劑量可依患者之年齡、重量、狀況、疾病嚴重性或投藥型式而增加或減少。

【實施方式】

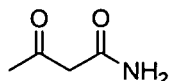
實施例

本發明係藉由下列實施例更詳細地例示。此等實施例僅構成例示，且熟習此項技藝者能將此等特別實施例擴展至請求之其它化合物。實施例之名稱的命名係使用電腦程式ACD/Name第12版定義及決定。

起始化合物：

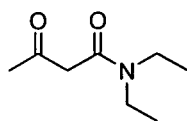
實施例中使用之起始化合物係如下般獲得。

A. N,N-二乙基-3-氧基丁烷醯胺



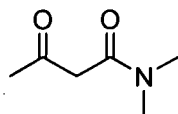
可購得：Fluka 00405

B. N,N-二乙基-3-氧基丁烷醯胺



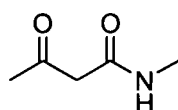
可購得：Aldrich 165093

C. N,N-二甲基-3-氧基丁烷醯胺



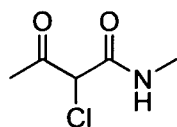
可購得：Aldrich 407054

D. N-甲基-3-氧基丁烷醯胺



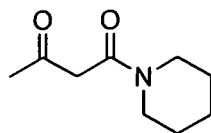
可購得：Acros 25544

E. 2-氯-N-甲基-3-氧基丁烷醯胺



可購得：Aurora Fine Chemicals Ltd. Kafd-00164

F. 1-(哌啶-1-基)-丁烷-1,3-二酮



於100毫升之第三丁基-甲基醚內之25克(0.294莫耳)哌啶之溶液以滴液方式添加至在-5至0°C之於200毫升之第三丁基-甲基醚內之26.25克(0.310莫耳)二酮烯之溶液。於-1°C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物經離心作用分離(spun off)，且殘質於真空下蒸餾。49.55克之產物係以微黃色液體獲得。

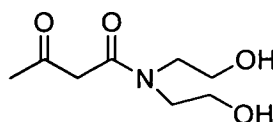
IR(實質上， cm^{-1}): 3001, 2936, 2856, 1719, 1631, 1584, 1486, 1441, 1389, 1355, 1302, 1255, 1219, 1159, 1137。

元素分析：C 63.51; H 8.94; N 8.36。

LC-MS：170 (M+H), 192 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3.5 (4H), 3.3 (2H), 2.2 (3H), 1.6 (2H), 1.5 (4H)。

G. N,N-雙-(2-羥基乙基)-3-氧基丁烷醯胺



於100毫升MeOH內之52.53克(0.50莫耳)二乙醇胺之溶液以滴液方式添加至在0°C之於100毫升MeOH內之40.00克(0.48)二酮烯之溶液。於0°C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物經離心作用分離，且殘質藉由管柱層析法純化。81.32克之產物係以微黃色油獲得。

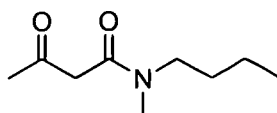
IR(實質上， cm^{-1}): 3381, 2941, 2885, 1718, 1626, 1481,

1432, 1361, 1312, 1212, 1053。

元素分析：C 50.62; H 8.05; N 7.28。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 2.2 (3H), 3.5 (4H), 3.7 (6H), 4.15 (1H), 4.35 (1H)。

H. N-丁基-N-甲基-3-氧基丁烷醯胺



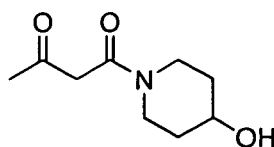
14.1 毫升(0.12 莫耳)之 N-正丁基甲基胺以滴液方式添加至在 0°C 之於 500 毫升 MeOH 內之 10.00 克(0.12 莫耳)二酮烯之溶液。於 0°C 攪拌 6 小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物經離心作用分離，且殘質係藉由管柱層析法純化。11.61 克之產物係以微黃色油獲得。

IR(實質上， cm^{-1}): 2958, 2932, 2873, 1721, 1635, 1593, 1493, 1381, 1358, 1307, 1228, 1209, 1144。

LC-MS: 172(M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 0.9 (3H), 1.3 (2H), 1.5 (2H), 1.9 (1H), 2.2 (2H), 2.9 (3H), 3.2 (1H), 3.3 (1H), 3.5 (1H)。

I. 1-(4-羥基哌啶-1-基)-丁烷-1,3-二酮



於 50 毫升 MeOH 內之 25.30 克(0.25 莫耳)4-羥基-哌啶之溶液以滴液方式添加至在 0°C 之於 50 毫升 MeOH 內之 20.00 克(0.24)二酮烯之溶液。於 0°C 攪拌 1 小時後，不再有起始材

料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物經離心作用分離，且殘質係藉由管柱層析法純化。獲得42.54克(96%產率)之微黃色油。

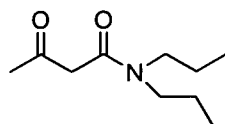
IR(實質上， cm^{-1})：3401, 2928, 2869, 1717, 1617, 1448, 1360, 1307, 1268, 1206, 1158, 1074, 1026。

CHN元素分析：C 57.98; H 8.69; N 7.32。

LC-MS: 186(M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)： δ [ppm] = 1.5 (2H), 1.8 (2H), 2.2 (3H), 3.2 (2H), 3.6 (3H), 3.9 (2H)。

J. 3-氧基-N,N-二丙基丁烷醯胺



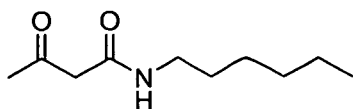
27.80克(0.28莫耳)N,N-二正丙基胺之溶液以滴液方式添加至在 0°C 之於100毫升MeOH內之20.00克(0.24)二酮烯之溶液。於 0°C 攪拌3小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物經離心作用分離，且殘質係藉由管柱層析法純化。38.05克之產物係以微黃色油獲得。

IR(實質上， cm^{-1})：2964, 2934, 2876, 1721, 1634, 1589, 1490, 1456, 1430, 1392, 1381, 1359, 1301, 12444, 1101。

元素分析：C 64.28; H 10.17; N 7.36。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)： δ [ppm] = 0.9 (6H), 1.6 (4H), 1.9 (1H), 2.3 (2H), 3.1 (2H), 3.3 (2H), 3.5 (2H)。

K. N-己基-3-氧基丁烷醯胺



27.83克(0.28莫耳)N-正己基胺之溶液係以滴液方式添加至在0°C之100毫升MeOH內之20.00克(0.24)二酮烯之溶液。於0°C攪拌4小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物經離心作用分離，且獲得之固體被取至200毫升之正己烷內，過濾，且於真空下乾燥隔夜。22.53克之產物係以白色固體獲得。

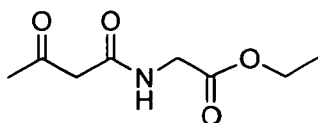
IR(實質上， cm^{-1})：3272, 3098, 2956, 2921, 2872, 2853, 1728, 1709, 1644, 1563, 1467, 1419, 1363, 1347, 1336, 1190, 1167。

元素分析：C 64.85; H 10.28; N 7.62。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)： δ [ppm] = 0.9 (3H), 1.3 (6H), 1.5 (2H), 2.2 (3H), 3.2 (2H), 3.4 (2H), 6.9 (1H)。

L. 乙基-N-(3-氧基丁醯基)甘胺酸鹽

(3-氧基-丁醯基胺基)乙基乙酸酯)



於250毫升甲苯內之20.00克(0.24莫耳)二酮烯之溶液於0°C以滴液方式添加至33.21克(0.24莫耳)甘胺酸乙基酯氫氯化物(胺基乙酸酯氫氯化物)之溶液。然後，添加40.00克(0.48莫耳) NaHCO_3 ，且反應混合物於室溫進一步攪拌隔夜。因為不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出，反應混合物經離心作用分離，且獲得之固體被取至100毫升之二乙

基醚內，攪拌一小段時間，過濾，且於真空下乾燥隔夜。

40.00克之產物以白色固體獲得。

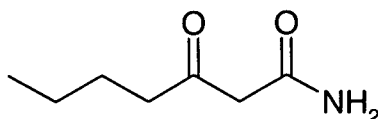
IR(實質上, cm^{-1}): 3346, 1750, 1708, 1669, 1538, 1399, 1360, 1320, 1278, 1198, 1165, 1024。

元素分析: C 51.57; H 7.05; N 7.55。

LC-MS: 210 (M+Na), 188 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 1.2 (3H), 2.2 (3H), 3.4 (2H), 4.0 (2H), 4.2 (2H), 7.4 (1H)。

M. 3-氧基庚烷醯胺



0.4莫耳(63.7毫升)3-氧基-庚酸甲基酯及400毫升之7 N 氨溶液於100°C於一壓力反應器內攪拌3小時。冷卻後，溶劑於一迴轉蒸發器上蒸餾，未處理之產物被取至200毫升之水及40 毫升之乙醇內，且以40毫升之32% HCl調整至約pH 3。反應混合物加熱至90°C持續4小時，然後，再次於迴轉蒸發器濃縮至乾燥，取至600毫升二氯甲烷內，且以100毫升之水清洗3次。有機相被蒸餾，且未處理之產物自100毫升甲苯再結晶。產物被過濾，且於50°C之真空乾燥櫥內乾燥。獲得3.5克之標題化合物。

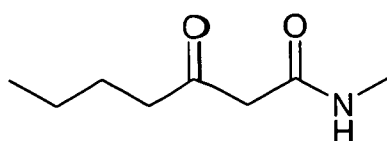
IR(實質上, cm^{-1}): 3368, 3178, 2956, 2932, 2872, 1703, 1651, 1619, 1466, 1439, 1408, 1376, 1345, 1306, 1221, 1183, 1125, 1058, 716, 663。

元素分析: C 58.38; H 9.12; N 9.90。

LC-MS : 144 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ [ppm] = 14.5 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 2.06 (t, 2H), 1.47-1.38 (m, 3H), 1.31-1.18 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 3H) ; 酮互變異構物(86%), δ = 7.45 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.49 (t, 2H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 3H)。

N, N-甲基-3-氧基庚烷醯胺



0.378莫耳(60.2毫升)3-氧基-庚酸甲基酯、400毫升於乙醇內之33%甲基胺溶液，及40毫升之水於一具有一迴流冷凝器之圓底燒瓶內於80°C攪拌48小時。冷卻後，溶劑於一迴轉蒸發器蒸餾，未處理之產物被取至200毫升之水及40毫升之乙醇內，且以40毫升32% HCl調整至約pH 3。反應混合物加熱至90°C持續24小時，然後，再次於迴轉蒸發器濃縮至乾燥。未處理之產物以150毫升加熱迴流，熱過濾，且將濾液冷卻。產物被過濾，且於50°C之真空乾燥櫥內乾燥。獲得5.9克之標題化合物。

IR(實質上， cm^{-1}) : 3368, 3178, 2956, 2932, 2872, 1703, 1651, 1619, 1466, 1439, 1408, 1376, 1345, 1306, 1221, 1183, 1125, 1058, 716, 663。

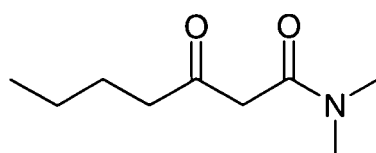
元素分析 : C 60.22; H 9.69; N 8.75。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ [ppm] = 酮互變異構

物(約90%)，烯醇互變異構物*(約10%)， δ = 8.21*/7.81* (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.12*/4.91* (s, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.69*/2.61* (d, 3H), 2.57 (d, 3H), 2.50-2.46 (m, 2 H), 2.06* (t, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 3H)

(*烯醇互變異構物可能以醯胺鍵之E-Z異構物存在)

O, N,N-二甲基-3-氧基庚烷醯胺



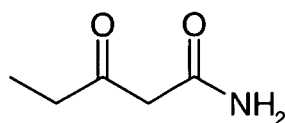
0.632莫耳(100毫升)甲基-3-氧基庚酸酯(3-氧基-庚酸甲基酯)及227毫升之於乙醇內之33%二甲基胺溶液(約1.26莫耳之二甲基胺)於一壓力反應器內於110°C攪拌4小時。冷卻後，溶劑於一迴轉蒸發器蒸餾，未處理之產物被取至40毫升之水，30毫升之32% HCl及40毫升之乙醇內，且於100°C攪拌24小時。混合物再次藉由蒸發濃縮至乾燥，再次取至300毫升之乙酸酯內，並且過濾，然後，溶劑於迴轉蒸發器蒸餾。26克之未處理之產於500克矽石凝膠60純化(移動溶劑：乙酸酯：己烷1:1，流動50毫升/分鐘，分級物尺寸：100毫升，產物：分級物20-35)，產物係以一移動油獲得。獲得17.8克之標題化合物。

IR(實質上， cm^{-1})：2957, 2932, 2873, 1717, 1639, 1597, 1501, 1465, 1396, 1366, 1302, 1262, 1197, 1142, 1058, 933, 776, 726, 692, 645, 612。

元素分析：C 62.12; H 9.965; N 8.17。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ [ppm] = 烯醇互變異構物(28%), δ = 15.1 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.3-2.4 (m, 6H), 2.13 (t, 2H), 1.51-1.39 (m, 2H), 1.34-1.18 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 3H); 酮互變異構物(72%), δ = 3.57 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.50-2.48 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 2H), 1.34-1.18 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 3H)。

P. 3-氧基戊烷醯胺



0.8莫耳(100毫升)甲基-3-氧基戊酸酯(3-氧基-戊酸甲基酯)及220毫升之於甲醇內之7 N氨溶液於一壓力反應器內於110°C攪拌4小時。冷卻後，溶劑於一迴轉蒸發器蒸餾，未處理之產物被取至100毫升乙醇內，並且過濾。濾液被濃縮，殘質溶於40毫升之二甲基醚，且於+5°C靜置2天。以細微針狀物結晶之產物被過濾，且於50°C之真空乾燥櫥內乾燥。獲得7.10克之標題化合物。

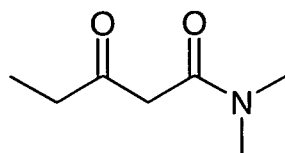
IR(實質上, cm^{-1}) : 3370, 3177, 2974, 2937, 2878, 1705, 1651, 1620, 1440, 1384, 1355, 1301, 1268, 1189, 1109, 1043, 999, 911, 863, 804, 740, 659。

元素分析：C 51.48; H 7.924; N 12.28。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ [ppm] = 烯醇互變異構物(12%), δ = 14.5 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 2.09 (q, 2H), 1.00 (t, 3H); 酮互變異構物(88%), δ =

7.45 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.5 (q 重疊, 2H), 0.90 (t, 3H)。

Q. N,N-二甲基-3-氧基戊烷鹽胺



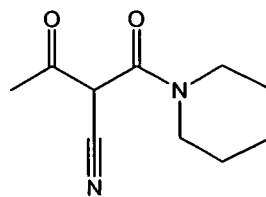
0.8莫耳(100毫升)甲基-3-氧基戊酸酯(3-氧基-戊酸甲基酯)及250毫升之於乙醇內之33%二甲基胺溶液(約1.4莫耳之二甲基胺)於一壓力反應器內於110°C攪拌4小時。冷卻後，溶劑於一迴轉蒸發器蒸餾，未處理之產物被取至40毫升之水30毫升之32% HCl及40毫升之乙醇內，且於100°C攪拌24小時。混合物再次藉由蒸發濃縮至乾燥，再次取至300毫升乙酸酯內，並且過濾。濾液藉由蒸發濃縮至乾燥，且產物於一油泵真空下完全乾燥，獲得25.8克之標題化合物。

IR(實質上, cm^{-1}): 2976, 2939, 1717, 1637, 1500, 1459, 1396, 1376, 1357, 1298, 1262, 1198, 1142, 1107, 1055, 967, 912, 775, 647, 611。

元素分析: C 54.78; H 8.724; N 9.20。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 烯醇互變異構物(12%), δ = 15.1 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.15 (q, 2H), 1.04 (t, 3H); 酮互變異構物(87%), δ = 3.57 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.49 (q, 2H), 0.91 (t, 3H)。

R. 3-氧基-2-(哌啶-1-基羰基)丁烷腈



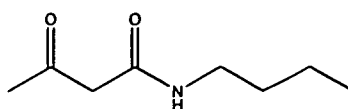
於一氮氛圍內，45.6(0.30莫耳)之1-氰基乙醯基哌啶提供於800毫升之THF(乾燥)內。添加18.7克(0.47莫耳)之NaH(60%礦物油懸浮液)，使得內部溫度不超過10°C(以冰/NaCl浴冷卻)。其後於0 - 10°C攪拌30分鐘。20毫升(0.28莫耳)乙醯氯係以使得內部溫度不超過10°C之方式投入。反應混合物其後於45°C攪拌1小時。然後，緩慢添加40毫升之乙酸，反應混合物置於2.0公升之冰水，且投入50毫升之HCl(20% m/m)。混合物與500毫升甲苯搖動，有機相被分離，於120克之Na₂SO₄乾燥，並且過濾。溶液於迴轉蒸發器於40°C/80毫巴濃縮形成油，且以冰及普通鹽之混合物冷卻。沈澱固體被過濾，以50毫升之冷甲苯清洗，且於50°C/<100毫巴乾燥至少15小時。35.1克之產物以固體獲得。

IR(實質上，cm⁻¹)：3009, 2943, 2863, 2206, 2147, 1763, 1659, 1573, 1483, 1455, 1275, 1229, 1131, 1022, 969。

元素分析：C 60.22; H 9.69; N 8.75。

¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz)：δ [ppm] = 1.56 – 1.67 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.66 (t, 4H), 17.17 (br. s, 1H)。

S. N-丁基-3-氧基丁烷醯胺



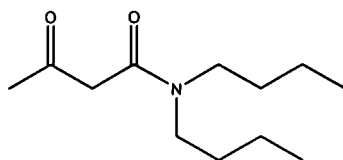
14.64克(0.2莫耳)之正丁基胺及200毫克之DMAP係提

供於60毫升THP(乾燥)內，且16.8克(0.2莫耳)之二酮烯係於-5至5°C投入。然後，反應混合物於20 - 25°C攪拌2小時，然後，於迴轉蒸發器濃縮。殘質於50°C/<100毫巴乾燥至少15小時。獲得16.0克之產物。

IR(實質上, cm^{-1}): 3271, 3097, 2959, 2928, 2867, 1714, 1644, 1561, 1459, 1421, 1357, 1227, 1163, 1000, 968, 759, 724, 656, 619。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 0.86 – 0.94 (m, 3H), 1.26 – 1.71 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 3.23 (q, 2H), 3.36 (s, 2H), 7.00 (br. s, 1H)。

T. N,N-二丁基-3-氧基丁烷醯胺



16.8克(0.20莫耳)之二酮烯係於氮氣下提供於60毫升之THF，且溶液藉由冰/ NaCl 混合物冷卻至約- 10°C。然後，25.6克(0.20莫耳)之二正丁基胺係以使得內部溫度不超過0°C之方法投入。反應混合物其後於- 10至0°C攪拌1小時，然後，於20 - 25 °C攪拌2小時。反應混合物之溶劑於迴轉蒸發器於50°C/< 100毫巴蒸餾。45.9克之產物係以油獲得。

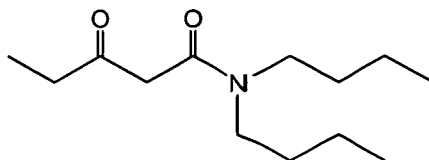
10克之每一此未處理之產物置於200克之矽石凝膠，且以2公升之乙酸酯/正己烷(2 : 1 v/v)洗提。洗提液於迴轉蒸發器於50°C 7 < 100毫巴濃縮形成油，且於高真空下於20 - 25 °C進一步乾燥至少15小時。31.5克之產物係以油獲得。

IR(實質上, cm^{-1}): 2958, 2932, 2873, 1722, 1635, 1590, 1490, 1458, 1431, 1392, 1372, 1292, 1226, 1144, 1113, 1037, 1007, 931, 774, 732, 683。

^1H -NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] / 酮互變異構物 δ = 0.87 – 0.92 (m, 3H), 1.25 – 1.31 (m, 2H), 1.47 – 1.50 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.26 – 3.30 (m, 2H), 3.45 (s, 2H); 烯醇互變異構物 δ = 0.87 – 0.92 (m, 3H), 1.25 – 1.31 (m, 2H), 1.47 – 1.50 (m, 2H), 1.91 (m, 3H), 3.13 – 3.17 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 14.95 (br. s, 1H)。

U. 未授予

V. N,N-二丁基-3-氧基戊醯胺



0.16 莫耳(20 毫升)之 3-氧基戊酸甲酯(3-氧基-戊酸甲基酯)及 0.415 莫耳(70 毫升)之二丁基胺於 $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ 攪拌 3 小時，其中，形成之甲醇係經由一蒸餾橋移除。其後，過量之二丁基胺於一迴旋蒸發器濃縮，粗製產物取至 40 毫升之水及 90 毫升之乙醇，且以 3 毫升之 20% HCl 調整至 pH 3，且於 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 攪拌 1 小時。混合物再次蒸發至乾燥，再次溶於 200 毫升之乙酸乙酯，且以 100 毫升之水清洗 3 次。有機相於 Na_2SO_4 乾燥，且於過濾後，於一迴旋式蒸發器內蒸發至乾燥。乾燥後，獲得 31.8 克之標題化合物。

IR (純, cm^{-1}): 2959, 2933, 2874, 1721, 1631, 1589, 1490,

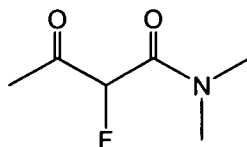
1458, 1429, 1393, 1374, 1320, 1292, 1250, 1223, 1188, 1144, 1111, 1061, 940, 914, 800, 775, 732, 689, 635。

CHN-元素分析：C, 68.22; H, 11.336; N, 6.51。

LC-MS：M+H⁺ 228.5; M+Na⁺ 250.5。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 烯醇-互變異構物(40%), δ = 15.1 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.15 (q, 2H), 1.04 (t, 3H); 酮-互變異構物(60%), δ = 3.57 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.49 (q, 2H), 0.91 (t, 3H)。

W. 2-氟-N,N-二甲基-3-氧基丁醯胺



0.2莫耳(25毫升)之2-氟乙醯乙酸乙酯及107毫升之於乙醇內之33%二甲基胺(0.6莫耳之二甲基胺)於70 °C攪拌3小時。反應混合物蒸發至乾燥，且27克之粗製產物於350克之矽石以乙酸乙酯/甲醇 9/1進行層析術。獲得13.4克之標題化合物。

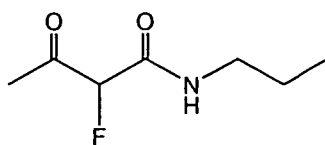
IR(純, cm⁻¹): 2942, 1729, 1650, 1501, 1403, 1358, 1260, 1217, 1176, 1151, 1072, 962, 829, 705, 681, 632, 611。

CHN-元素分析：C, 47.99; H, 6.70; N, 9.05。

LC-MS: M+H⁺ 148.2; M+Na⁺ 170.2。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 5.96 (d (J = 48 Hz), 1H), 3.03 (d (J = 1.4 Hz), 3H), 2.86 (d (J = 1.3 Hz), 3H), 2.18 (d (J = 4.0 Hz), 3H)。

X. 2-氟-3-氧基-N-丙基丁醯胺



0.8莫耳(65.8毫升)之正丙基胺於0.5小時內以滴液方式添加至0.2莫耳(25毫升)之2-氟乙醯乙酸乙酯。反應混合物加熱，然後，於60 °C維持2小時。然後，蒸發至乾燥，溶於50毫升之水及60毫升之乙醇，且以32% HCl調整至pH 3。再次蒸發，溶於300毫升之乙酸乙酯，過濾，及再次蒸發至乾燥。17克之粗製產物於800克之矽石凝膠以乙酸乙酯/己烷1/1進行層析術。乾燥後，獲得14克之標題化合物。

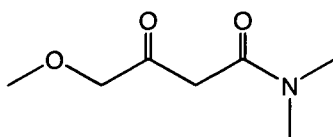
IR(純, cm^{-1}): 3325, 2967, 2938, 2878, 1736, 1665, 1535, 1460, 1441, 1421, 1359, 1277, 1235, 1210, 1179, 1150, 1089, 963, 892, 818, 617。

CHN-元素分析：C, 50.61; H, 7.19; N, 8.58。

LC-MS：M+H⁺, 162.7; M+Na⁺ 184.6。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz)： δ = 8.47 (s (寬), 1H), 5.49 (d (J = 49 Hz), 1H), 3.05 (m, 2H), 2.22 (d (J = 3.1 Hz), 3H), 2.18 (d (J = 4.0 Hz), 3H); 1.42 (六重態, 2H); 0.81 (t, 3H)。

Y 4-甲氧基-N,N-二甲基-3-氧基丁烷醯胺



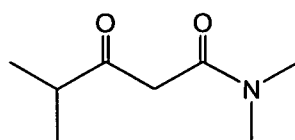
0.17莫耳(25克)之4-甲氧基-乙醯乙酸甲酯及91毫升之於乙醇內之33%二甲基胺(約0.51莫耳之二甲基胺)於一壓力反應器內於110 °C攪拌4小時。然後，反應混合物蒸發至

乾燥，且27克之粗製產物於350克之矽石凝膠以乙酸乙酯/甲醇9/1進行層析術。乾燥後，獲得12.4克之標題化合物。

LC-MS: $M+H^+$, 160.7; $M+Na^+$, 182.6。

1H -NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): 烯醇-互變異構物(21%), δ = 15.1 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.0-2.8 (m, 6H)。酮-互變異構物(79%), δ = 4.10 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.81 (s, 3H)。

Z. N,N,4-三甲基-3-氧基戊醯胺



0.69莫耳(100克)之4-甲基-3-氧基戊酸甲基酯及309毫升之於乙醇內之33%二甲基胺(約1.73莫耳之二甲基胺)於一壓力反應器內於110 °C攪拌2小時。冷卻後，溶劑於一迴轉蒸發器蒸餾。乾燥後，獲得93克之標題化合物。

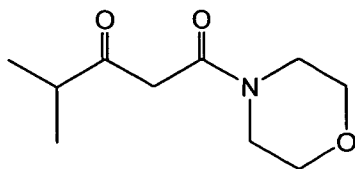
IR(純, cm^{-1}): 2969, 2934, 2875, 1714, 1630, 1597, 1502, 1467, 1396, 1384, 1359, 1322, 1263, 1207, 1162, 1142, 1073, 1047, 972, 927, 892, 782, 725, 701, 650, 614。

CHN-元素分析: C, 59.51; H, 9.60; N, 8.47。

LC-MS: $M+H^+$, 158.5; $M+Na^+$, 180.2。

1H -NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): 烯醇-互變異構物(19%), δ = 15.18 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.35 (七重態, 1H), 1.05 (d, 6H); 酮-互變異構物(81%), δ = 3.62 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.68 (七重態, 1H), 1.00 (d, 6H)。

AA. 4-甲基-1-(嗎啉-4-基)-戊烷-1,3-二酮



0.351 莫耳(49.6 毫升)之 4-甲基-3-氧基戊酸甲基酯及 0.369 莫耳(32.3 毫升)之嗎啉於一迪恩史塔克裝置內於 110 °C 攪拌 14 小時。收集 8 毫升之甲醇。其後，過量之起始材料於一迴轉蒸發器(80 °C 水浴，2 毫巴)蒸餾 3 小時。粗製產物溶於 500 毫升甲苯內，且以 50 毫升之 1 M NaOH 萃取，且以 50 毫升之水萃取 3 次，且有機相於一迴轉蒸發器濃縮至乾燥。乾燥後，獲得 62.2 克之標題化合物。

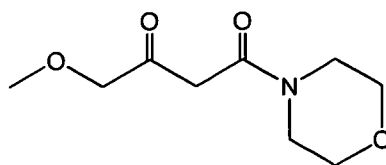
IR(純, cm^{-1}): 2969, 2929, 2858, 1713, 1636, 1587, 1460, 1436, 1385, 1361, 1301, 1272, 1243, 1190, 1166, 1113, 1069, 1050, 1036, 984, 964, 929, 886, 850, 779, 733, 700, 660, 619。

CHN-元素分析：C, 58.04; H, 8.24; N, 6.95。

LC-MS：M+H⁺, 200.9; M+Na⁺, 222.8。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 烯醇-互變異構物(16%), δ = 14.7 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.57-3.28 (m, 8H), 2.36 (七重態, 1H), 1.06 (d, 6H); 酮-互變異構物(84%), δ = 3.70 (s, 2H), 3.57-3.28 (m, 8H), 2.67 (七重態, 1H), 1.00 (d, 6H)。

AB. 4-甲氧基-1-(嗎啉-4-基)丁烷-1,3-二酮



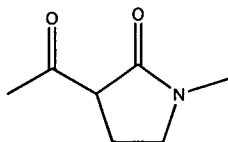
0.346莫耳(50.5克)之4-甲氧基-乙醯乙酸甲酯及0.363莫耳(31.6克)之嗎啉於一迪恩史塔克裝置內於110 °C攪拌20小時。進一步添加0.069莫耳(6.02克)之嗎啉，且進一步攪拌3小時。其後，過量之起始材料於一迴轉蒸發器蒸餾。67.3克之粗製產物於600克之矽石凝膠以乙酸乙酯/乙醇 9/1進行層析術。具有36.9克之標題化合物。

IR(純, cm^{-1}): 2921, 2857, 2361, 1729, 1633, 1590, 1438, 1362, 1303, 1272, 1244, 1199, 1111, 1069, 1038, 1019, 984, 965, 939, 920, 849, 778, 718, 681, 631。

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 202.7; $\text{M}+\text{Na}^+$, 224.6。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 烯醇-互變異構物 (14%), δ = 14.8 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.60-3.32 (m, 8H), 3.30 (s, 3H); 酮-互變異構物 (86%), δ = 4.11 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.60-3.32 (m, 8H), 3.28 (s, 3H)。

AC. 3-乙醯基-1-甲基吡咯烷-2-酮



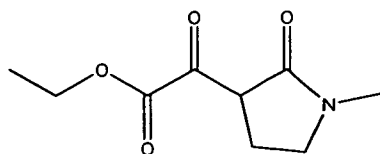
20.40克(0.20莫耳)之二異丙基胺於氮氣下置於200毫升之乾燥THF內，且80毫升之於己烷內之正丁基鋰(2.5 M)以滴液方式添加。攪拌20分鐘，然後，20.00克(0.20莫耳)之1-甲基-2-吡咯烷酮於-78 °C以滴液方式添加。將反應混合物攪拌1小時後，17.64克(0.20莫耳)之乾燥乙酸乙酯於-78 °C添加。反應混合物加溫至室溫且攪拌14小時。THF於一迴轉蒸發器於減壓下移除，且殘質被取至80毫升之6 N HCl

內。酸性水相以NaCl飽和，且以300毫升之乙酸乙酯萃取5次。混合之有機層於Na₂SO₄乾燥，且溶劑於一迴轉蒸發器移除。留下之黃色油藉由管柱層析法純化。此產生5.10克之呈淡黃色油之產物。

IR(純, cm⁻¹): 3495, 2929, 2885, 1714, 1674, 1500, 1433, 1403, 1358, 1297, 1262, 1166, 1107, 989, 763, 712。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 1.95 (1H), 2.30 (3H), 2.45 (1H), 2.75 (3H), 3.25 (1H), 3.35 (1H), 3.5 (1H)。

AD. (1-甲基-2-氧基吡咯烷-3-基)(氧基)乙酸乙酯



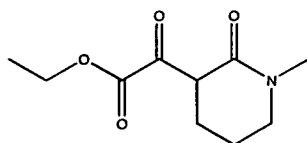
13.20克之60% NaH(於石蠟油內)(0.33莫耳)添加至100毫升之乾燥二乙基醚。劇烈攪拌，添加19.83克(0.20莫耳)之N-甲基吡咯烷酮。然後，於一小時內，121.30克(0.83莫耳)之草酸二乙酯以滴液方式添加。添加後，懸浮液加熱至40 °C，並且攪拌21小時。然後，反應混合物於冰浴冷卻，與66毫升之5M HCl混合，且形成之2-相混合物過濾一次。然後，此二相被分離，且水性相以100毫升之二乙基醚萃取兩次。混合之輕相於Na₂SO₄乾燥，且於一迴轉蒸發器濃縮至乾燥。油性殘質冷卻至-80 °C，且與200毫升之二乙基醚混合。形成之棕色固體被過濾，且自庚烷再結晶。此產生5.2克之呈白色針狀物之產物。

IR(純, cm⁻¹): 3342, 2977, 2939, 1723, 1658, 1581, 1498, 1469, 1448, 1373, 1344, 1307, 1269, 1196, 1160, 1117, 1094,

1024, 977, 903, 876, 819, 783, 737, 701, 675。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$: δ [ppm] = 1.26 (3H), 2.83 (3H), 2.94 (2H), 3.37 (2H), 4.21 (2H), 11.80 (1H)。

AE. (1-甲基-2-氧基哌啶-3-基)(氧基)乙酸乙酯

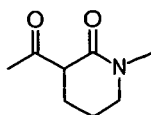


20.4克之二異丙基胺(0.1莫耳)於氮氣下溶於200毫升之乾燥THF內，且於一冷凍混合物冷卻。80毫升之於己烷內之正丁基鋰(2.5 M, 0.2莫耳)緩慢以滴液方式添加。添加後，攪拌60分鐘，然後，22.6克之N-甲基-2-哌啶酮(0.2莫耳)以滴液方式添加。反應混合物於冷凍混合物另外攪拌20分鐘。於一第二燒瓶，於100毫升之乾燥THF內之87.7克之草酸二乙酯(0.6莫耳)於一冷凍混合物冷卻，且經冷卻之反應混合物以套管小部份加入並攪拌。於攪拌下留置隔夜加溫至室溫。THF於一迴轉蒸發器移除，且殘質被取至80毫升之半濃縮氫氯酸。水性相以300毫升之乙酸乙酯萃取五次，混合之有機相於硫酸鈉乾燥，且於一迴轉蒸發器濃縮至乾燥。過量之草酸二乙酯藉由蒸餾(2-3毫巴，80 °C)移除，且獲得45克之粗製產物。自二乙基醚/正己烷結晶化後，10.4克之產物以具有23 °C之熔點的白色結晶獲得。

IR(純, cm^{-1}): 2981, 2935, 1721, 1610, 1503, 1449, 1393, 1371, 1331, 1304, 1247, 1223, 1193, 1095, 1081, 1028, 995, 944, 895, 860, 794, 758, 722, 671, 628。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 14.00 (1H), 4.20 (2H), 3.25 (2H), 2.90 (3H), 2.65 (2H), 1.73 (2H), 1.23 (3H)。

AF.3-乙醯基-1-甲基-哌啶-2-酮



20.6克之二異丙基胺(0.2莫耳)於氮氣下置於200毫升之乾燥THF，且冷卻至 -80°C 。80毫升之於己烷內之正丁基鋰(2.5M，0.2莫耳)以滴液方式緩慢添加。添加後，攪拌15分鐘，然後，22.6克之N-甲基-2-哌啶酮(0.2莫耳)以滴液方式添加。反應混合物攪拌30分鐘，然後，添加17.6克之乾燥乙酸乙酯(0.2莫耳)。攪拌隔夜之反應混合物加溫至室溫。THF於一迴轉蒸發器移除，且殘質被取至80毫升之6M HCl。水性相以100毫升之乙酸乙酯萃取五次。混合之有機層於硫酸鈉乾燥，且溶劑於一迴轉蒸發器移除。產物(酮型式：烯醇型式= 1:1)藉由於0.6毫巴時之蒸餾分級，且以微黃色液體獲得(bp 70°C .)。

IR(純, cm^{-1}): 3506, 2940, 2865, 1715, 1632, 1597, 1498, 1463, 1443, 1401, 1386, 1354, 1330, 1310, 1252, 1203, 1160, 1118, 1081, 983, 952, 887, 762, 686, 651, 606。

烯醇型式：

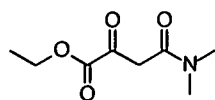
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 1.81 (2H), 1.92 (3H), 2.38 (2H), 2.96 (3H), 3.30 (2H), 14.8 (1H)。

酮型式：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ [ppm] = 1.81 (3H), 2.14

(1H), 2.34 (3H), 2.99 (3H), 3.30 (2H), 3.48 (1H)。

AG. 4-(二甲基胺基)-2,4-二氧基丁酸乙酯

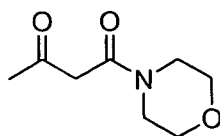


10.2克之二異丙基胺(0.1莫耳)於氮氣下溶於100毫升之乾燥THF，且於一冷凍混合物冷卻。40毫升之於己烷內之正丁基鋰(2.5 M, 0.1莫耳)以滴液方式緩慢添加。當添加完成時，攪拌60分鐘，然後，8.7克之N,N-二甲基乙醯胺(0.1莫耳)以滴液方式添加。反應混合物於冷凍混合物另外攪拌20分鐘。於一第二燒瓶，於50毫升之乾燥THF內之43.7克之草酸二乙酯(0.3莫耳)於一冷凍混合物冷卻，且經冷卻之反應混合物以套管小部分加入並攪拌。於攪拌下留置隔夜加溫至室溫。THF於一迴轉蒸發器移除，且殘質取至80毫升之半濃縮氫氯酸。水性相以150毫升之乙酸乙酯萃取五次，混合之有機相於硫酸鈉乾燥，且於一迴轉蒸發器濃縮至乾燥。過量之草酸二乙酯藉由蒸餾(2-3毫巴，80 °C)移除，且獲得17克之粗製產物。於自正己烷結晶化後，5.5克之產物係以具有28 °C熔點的白色結晶獲得。

IR(純, cm^{-1}): 2984, 2941, 1738, 1620, 1507, 1467, 1393, 1370, 1355, 1313, 1260, 1170, 1126, 1016, 927, 860, 823, 772, 723, 628。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 1.38 (3H), 3.06 (6H), 4.33 (2H), 6.25 (1H)

AH. 1-(嗎啉-4-基)丁烷-1,3-二酮



33毫升(0.38莫耳)之嗎啉於-5至0 °C以滴液方式添加至於300毫升四氫呋喃內之30克二酮烯(0.36莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生49.48克(0.29莫耳，81%產率)之白色固體。

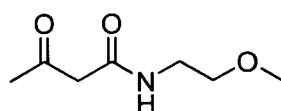
IR(純, cm^{-1}): 2965, 2918, 2858, 1718, 1633, 1587, 1488, 1436, 1359, 1303, 1273, 1245, 1220, 1112。

CHN-元素分析: C 56.03, H 7.62, N 8.12。

LC-MS: 172 (M+H), 194 (M+Na)。

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3.6 bis 3.3 (10H), 2.2 (3H)。

AI. N-(2-甲氧基乙基)-3-氧基丁醯胺

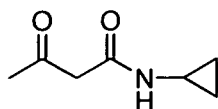


33毫升(0.38莫耳)之甲氧基乙基胺以滴液方式添加至在-5至0 °C之於300毫升四氫呋喃內之30克二酮烯(0.36莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生47.15克(0.30莫耳，83%產率)之白色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3291, 3095, 2978, 2922, 2887, 2851, 1709, 1643, 1560, 1417, 1356, 1344, 1297, 1195, 1166, 1122, 1092。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}): \delta [\text{ppm}] = 7.1 (1\text{H}), 3.4 \text{ bis } 3.3 (9\text{H}), 2.2 (3\text{H})$ 。

AJ. N-環丙基-3-氧基丁醯胺



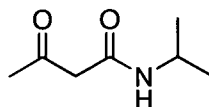
26毫升(0.38毫莫耳)之環丙基胺以滴液方式添加至在-5至0 °C之於300毫升四氫呋喃內之30克二酮烯(0.36莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生43.83克(0.31莫耳，87%產率)之白色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3266, 3082, 3017, 2953, 2922, 1724, 1666, 1636, 1450, 1421, 1358, 1338, 1221, 1193, 1161, 1014。

LC-MS: 140 (M-H)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}): \delta [\text{ppm}] = 7.2 (1\text{H}), 3.4 (2\text{H}), 2.7 (1\text{H}), 2.2 (3\text{H}), 0.7 (2\text{H}), 0.5 (2\text{H})$ 。

AK. 3-氧基-N-(丙-2-基)丁醯胺



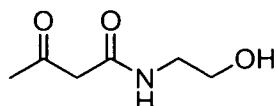
32毫升(0.38毫莫耳)之異丙基胺以滴液方式添加至在-5至0 °C之於300毫升四氫呋喃內之30克二酮烯(0.36莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生40.36克(0.28莫耳，79%產率)之白色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3254, 3088, 2975, 2925, 1725, 1633, 1561,

1459, 1422, 1350, 1334, 1314, 1289, 1190, 1160, 1133。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}): \delta [\text{ppm}] = 6.9 (1\text{H}), 4.0 (1\text{H}), 3.3 (2\text{H}), 2.2 (3\text{H}), 1.1 (6\text{H})$ 。

AL. N-(2-羥基乙基)-3-氧基丁醯胺



23毫升(0.38毫莫耳)之乙醇胺以滴液方式添加至在-5至0 °C之於300毫升四氫呋喃內之30克二酮烯(0.36莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生41.44克(0.29莫耳，80%產率)，呈白色固體。

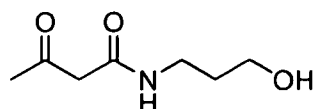
IR(純, cm^{-1}): 3273, 3097, 2973, 2938, 2880, 1710, 1646, 1558, 1494, 1465, 1420, 1362, 1347, 1312, 1297, 1215, 1190, 1166, 1052, 1038。

CHN-元素分析: C 49.13, H 7.76, N 9.71。

LC-MS: 145 (M), 127 (M-H₂O)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}): \delta [\text{ppm}] = 7.5 (1\text{H}), 3.7 (2\text{H}), 3.4 (4\text{H}), 2.2 (3\text{H})$ 。

AM. N-(3-羥基丙基)-3-氧基丁醯胺



28毫升(0.38毫莫耳)之3-胺基-1-丙醇以滴液方式添加至在-5至0 °C之於300毫升四氫呋喃內之30克二酮烯(0.36莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄

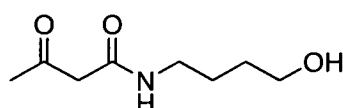
層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由層析法純化。此產生47.15克(0.30莫耳，83%產率)之白色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3295, 3090, 2940, 2877, 1715, 1643, 1545, 1470, 1416, 1358, 1324, 1213, 1160, 1056, 963。

LC-MS: 182 (M+Na), 160 (M+H), 142 (M-OH)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.4 (1H), 3.6 (3H), 3.3 (4H), 2.2 (3H), 1.6 (2H)。

AN. N-(4-羥基丁基)-3-氧基丁醯胺

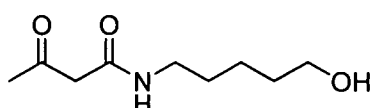


於50毫升四氫呋喃內之22毫升(0.24莫耳)4-胺基-1-丁醇之溶液以滴液方式添加至在-5至0 ° C之於200毫升四氫呋喃內之20克二酮烯(0.24莫耳)之溶液。於0 ° C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生35.43克(0.21莫耳，86%產率)之白色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3273, 3098, 2933, 2866, 1712, 1644, 1555, 1418, 1361, 1344, 1322, 1188, 1167, 1060。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.4 (1H), 3.6 (2H), 3.3 (2H), 3.2 (2H), 3.1 (1H), 2.22 (3H), 1.5 (4H)。

AO-1. N-(5-羥基戊基)-3-氧基丁醯胺



於300毫升四氫呋喃內之39克(0.38莫耳)5-胺基-1-戊醇

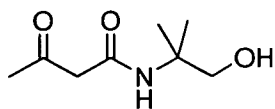
之溶液以滴液方式添加至在-5至0 °C之於300毫升四氫呋喃內之30克二酮烯(0.36莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生52.70克(0.28莫耳，79%產率)，呈白色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3269, 3096, 2928, 2855, 1725, 1711, 1643, 1418, 1361, 1340, 1190, 1166, 1060. 1007。

LCMS: 188 (M+H)。

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.2 (1H), 3.6 (2H), 3.4 (2H), 3.2 (2H), 2.8 (1H), 2.2 (3H), 1.5 (4H), 1.3 (2H)。

AO-2. N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-氧基丁醯胺



於300毫升四氫呋喃內之33.40克(0.38莫耳)2-胺基-2-甲基-1-丙醇之溶液以滴液方式添加至在-5至0 °C之於300毫升四氫呋喃內之30克二酮烯(0.36莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生50.00克(0.29莫耳，81%產率)之白色固體。

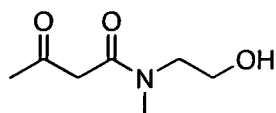
IR(純, cm^{-1}): 3308, 2973, 2932, 1714, 1646, 1545, 1456, 1412, 1359, 1331, 1267, 1160, 1057。

CHN-元素分析: C 54.99, H 8.67, N 8.42。

LCMS: 172 (M-H)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.1 (1H), 4.6 (1H), 3.5 (2H), 3.3 (2H), 2.2 (3H), 1.3 (3H)。

AP. N-(2-羥基乙基)-N-甲基-3-氧基丁醯胺



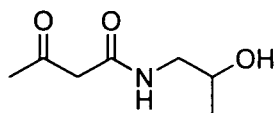
於300毫升四氫呋喃內之30毫升(0.38莫耳)2-(甲基胺基)乙醇之溶液以滴液方式添加至在-5至0 °C之於300毫升四氫呋喃內之30克二酮烯(0.36莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生41.46克(0.26莫耳，73%產率)之白色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3407, 2934, 1717, 1620, 1491, 1401, 1357, 1308, 1161, 1121, 1050, 928, 861, 778。

LCMS: 159 (M), 141 (M-H₂O)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3.7 (3H), 3.5 (2H), 3.3 (1H), 3.0 (2H), 2.9 (1H), 2.2 (3H)。

AQ. N-(2-羥基丙基)-3-氧基丁醯胺

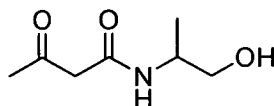


19毫升(0.24莫耳)之1-胺基-2-丙醇以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之20克二酮烯(0.24莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生29.50克(0.19莫耳，78%產率)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 3307, 3088, 2972, 2930, 1714, 1643, 1545, 1415, 1359, 1326, 1161, 1134, 1090。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.4 (1H), 3.9 (1H), 3.8 (1H), 3.3 (2H), 3.1 (2H), 2.2 (3H), 1.1 (3H)。

AR. N-(1-羥基丙-2-基)-3-氧基丁醯胺

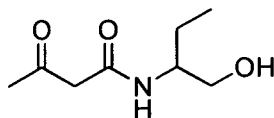


19毫升(0.24莫耳)之2-胺基-1-丙醇以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之20克二酮烯(0.24莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生27.12克(0.17莫耳，71%產率)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 3295, 3083, 2974, 2935, 2877, 1714, 1640, 1544, 1454, 1413, 1358, 1324, 1220, 1160, 1095, 1050, 992。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.2 (1H), 4.0 (1H), 3.9 (1H), 3.6 (1H), 3.4 (2H), 2.2 (3H), 1.1 (3H)。

AS. N-(1-羥基丁-2-基)-3-氧基丁醯胺

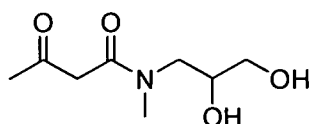


34毫升(0.36莫耳)之2-胺基-1-丁醇以滴液方式添加至在-5至0 °C之於300毫升四氫呋喃內之30克二酮烯(0.36莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生46.97克(0.27莫耳，76%產率)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 3294, 3085, 2986, 2936, 2878, 1714, 1640, 1544, 1461, 1414, 1358, 1218, 1160, 1089, 1052。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.2 (1H), 3.8 (1H), 3.6 (1H), 3.5 (1H), 3.4 (1H), 3.3 (1H), 2.2 (3H), 1.5 (1H), 1.4 (1H), 0.8 (3H)。

AT.N-(2,3-二羥基丙基)-3-氧基丁醯胺



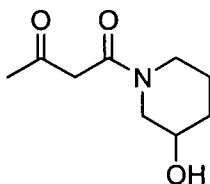
於200毫升四氫呋喃內之22.5克(0.21莫耳)3-甲基胺基-1,2-丙二醇之溶液以滴液方式添加至在 -5 至 0°C 之於200毫升四氫呋喃內之18克二酮烯(0.21莫耳)之溶液。於 0°C 攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生32.00克(0.17莫耳，79%產率)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 3385, 2931, 1716, 1616, 1492, 1403, 1358, 1310, 1162, 1103, 1040, 925。

LC-MS: 212 ($\text{M}+\text{Na}$), 190 ($\text{M}+\text{H}$), 172 ($\text{M}-\text{OH}$)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3.9 (1H), 4.8 bis 3.3 (8H), 3.1 (3H), 2.3 (3H)。

AU. 1-(3-羥基哌啶-1-基)丁烷-1,3-二酮

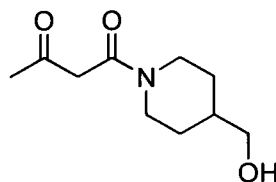


300毫升四氫呋喃內之36.10克(0.36莫耳)之3-羥基哌啶之溶液以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之30克二酮烯(0.36莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生53.53克(0.29莫耳，81%產率)之白色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3340, 1716, 1618, 1596, 1485, 1462, 1437, 1410, 1360, 1343, 1319, 1279, 1263, 1185, 1159, 1138, 1001, 921, 858。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3.8 (2H), 3.6 bis 3.2 (5H), 2.9 (1H), 2.2 (3H), 1.8 (2H), 1.6 (1H), 1.4 (1H)。

AV. 1-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丁烷-1,3-二酮

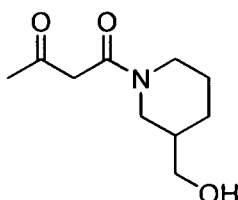


於200毫升四氫呋喃內之25克(0.22莫耳)之4-哌啶甲醇之溶液以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之18克二酮烯(0.2莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生35.40克(0.18莫耳，83%產率)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 3401, 3003, 2918, 2860, 1718, 1618, 1447, 1358, 1313, 1270, 1200, 1158, 1089, 1036, 987, 956。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4.5 (1H), 3.7 (1H), 3.4 (2H), 3.3 (2H), 2.9 (1H), 2.6 (1H), 2.5 (1H), 2.2 (3H), 1.7 (3H), 1.1 (2H)。

AW. 1-[3-(羥基甲基)哌啶-1-基]丁烷-1,3-二酮

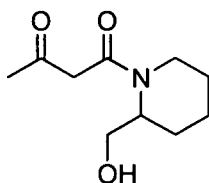


於200毫升四氫呋喃內之25克(0.22莫耳)之3-哌啶甲醇之溶液以滴液方式添加至在 -5 至 0°C 之於200毫升四氫呋喃內之18克二酮烯(0.2莫耳)之溶液。於 0°C 攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生31.50克(0.16莫耳，74%產率)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 3411, 2926, 2859, 1717, 1618, 1442, 1358, 1308, 1262, 1222, 1183, 1160, 1036, 855。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4.1 (1H), 3.6 bis 3.2 (7H), 2.9 (1H), 2.2 (3H), 1.7 (3H), 1.3 (2H)。

AX. 1-[2-(羥基甲基)哌啶-1-基]丁烷-1,3-二酮



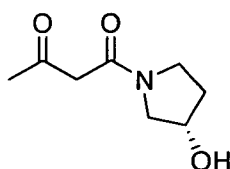
於200毫升四氫呋喃內之25克(0.22莫耳)2-哌啶甲醇之

溶液以滴液方式添加至在 -5 至 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之於200毫升四氫呋喃內之18克二酮烯(0.2莫耳)之溶液。於 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生32.40克(0.17莫耳，76%產率)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 3403, 2936, 1717, 1612, 1442, 1357, 1309, 1267, 1226, 1158, 1139, 1049。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4.7 (1H), 4.4 (1H), 3.9 bis 3.7 (2H), 3.6 bis 3.3 (3H), 2.2 (3H), 1.7 bis 1.3 (6H)。

AY. 1-[(3S)-3-羥基吡咯烷-1-基]丁烷-1,3-二酮



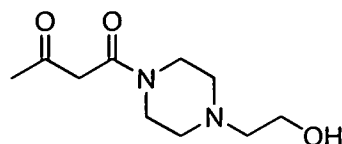
於200毫升四氫呋喃內之21.8克(0.25莫耳)之(S)-3-吡咯烷醇之溶液以滴液方式添加至在 -5 至 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之於200毫升四氫呋喃內之20克二酮烯(0.24莫耳)之溶液。於 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生31.35克(0.18莫耳，77%產率)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 3390, 2948, 1717, 1616, 1438, 1383, 1357, 1224, 1188, 1160, 1102, 988, 871。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4.4 (1H), 4.1

(1H), 3.6 bis 3.3 (5H), 2.2 (3H), 2.0 bis 1.8 (3H)。

AZ. 1-[4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-基]丁烷-1,3-二酮



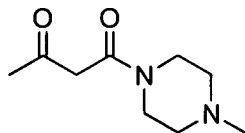
於100毫升四氫呋喃內之 32.5克(0.25莫耳)的1-(2-羥基乙基)哌啶之溶液以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之20克二酮烯(0.24莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生36.10克(0.17莫耳，71%產率)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 3412, 2922, 2812, 1717, 1628, 1441, 1357, 1305, 1156, 1051, 1001, 875。

LC-MS: 237 (M+Na), 215 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3.6 (4H), 3.5 (2H), 3.4 (2H), 2.7 (1H), 2.6 (2H), 2.5 (4H), 2.2 (3H)。

AAA. 1-(4-甲基哌啶基-1-基)丁烷-1,3-二酮



28毫升(0.25莫耳)之1-(2-羥基乙基)哌啶以滴液方式添加至在-5至0 °C之於300毫升四氫呋喃內之20克二酮烯(0.24莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由

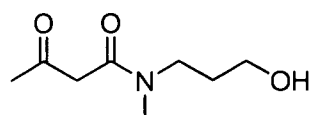
管柱層析法純化。此產生33.70克(0.18莫耳，77%產率)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 2938, 2847, 2792, 1719, 1633, 1586, 1488, 1440, 1338, 1358, 1291, 1257, 1141, 1050, 1001, 778。

LC-MS: 207 (M+Na), 185 (M+H)。

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3.6 (2H), 3.5 (2H), 3.4 (2H), 2.4 (4H), 2.3 (3H), 2.2 (3H)。

AAB. N-(3-羥基丙基)-N-甲基-3-氧基丁醯胺



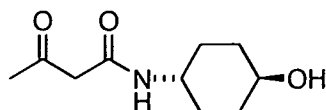
於50毫升四氫呋喃內之20克(0.23莫耳)的3-甲基胺基-1-丙醇之溶液以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之18克二酮烯(0.21莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質係藉由管柱層析法純化。此產生29.2克(0.17莫耳，79%產率)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 3407, 2936, 1718, 1622, 1493, 1402, 1358, 1310, 1161, 1128, 1058, 945。

LC-MS: 156 (M-OH), 174 (M+H), 196 (M+Na)。

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3.8 bis 3.4 (7H), 2.9 (3H), 2.2 (3H), 1.7 (2H)。

AAC. N-(反-4-羥基環己基)-3-氧基丁醯胺



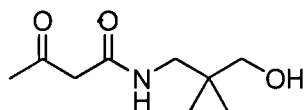
於200毫升四氫呋喃內之28.8克(0.25莫耳)之反-4-胺基環己醇之溶液以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之20克二酮烯(0.24莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質係自200毫升乙酸乙酯再結晶。此產生33.6克(0.17莫耳，71%產率)之無色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3274, 2940, 2859, 1716, 1639, 1543, 1450, 1423, 1338, 1221, 1136, 1098, 1058, 1009, 963, 948, 900。

LC-MS: 200 (M+H), 222 (M+Na)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 6.9 (1H), 3.7 (1H), 3.6 (1H), 3.3 (2H), 2.5 (1H), 2.2 (3H), 1.9 (4H), 1.4 bis 1.1 (4H)。

AAD. N-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-3-氧基丁醯胺



於60毫升四氫呋喃內之32.2克(0.31莫耳)的3-胺基-2,2-二甲基-丙-1-醇之溶液以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之25克二酮烯(0.30莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質自150毫升乙酸乙酯再結晶。此

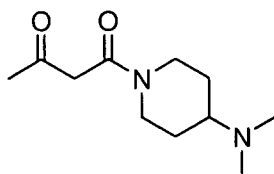
產生40.6克(0.21莫耳，73%產率)之無色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3253, 3099, 2957, 2873, 1724, 1637, 1581, 1476, 1453, 1428, 1358, 1325, 1162, 1035, 995, 785。

LC-MS: (M+H), (M+Na)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.5 (1H), 3.8 (1H), 3.4 (2H), 3.1 (4H), 2.3 (3H), 0.8 (6H)。

AAE. 1-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]丁烷-1,3-二酮



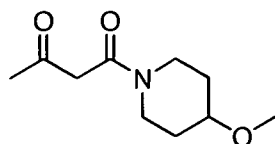
20克(0.16莫耳)之4-哌啶-二甲基胺以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之12.5克二酮烯(0.15莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生23.9克(0.11莫耳，76%產率)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 3270, 2930, 2863, 2721, 1719, 1633, 1585, 1492, 1448, 1389, 1360, 1270, 1238, 1198, 1154, 1060, 1040, 958, 873, 775。

LC-MS: 213 (M+H), 235 (M+Na)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4.5 (1H), 3.7 (1H), 3.5 (2H), 3.0 (1H), 2.6 (1H), 2.3 (1H), 2.2 (9H), 1.8 (2H), 1.3 (2H)。

AAF. 1-(4-甲氧基哌啶-1-基)丁烷-1,3-二酮



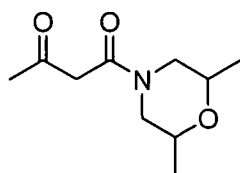
15克(0.13莫耳)之4-甲氧基-哌啶以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之10.4克二酮烯(0.12莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生17.0克(0.085莫耳，71%產率)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 2930, 2863, 1720, 1635, 1586, 1488, 1445, 1390, 1359, 1270, 1188, 1097, 1077, 1067, 1024, 939, 904。

LC-MS: 200 (M+H), 223 (M+Na)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3.8 bis 3.2 (8H), 2.2 (3H), 1.8 (4H), 1.5 (2H)。

AAG. 1-(2,6-二甲基嗎啉-4-基)丁烷-1,3-二酮



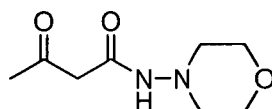
23毫升(0.19莫耳)之2,6-二甲基嗎啉以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之15克二酮烯(0.18莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生26.5克(0.13莫耳，74%產)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 3683, 2974, 2863, 1720, 1635, 1440, 1377, 1359, 1322, 1246, 1223, 1171, 1139, 1083, 1035, 966, 839。

LC-MS: 200 (M+H), 223 (M+Na)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4.4 (1H), 4.0 (1H), 3.6 bis 3.3 (3H), 2.8 (1H), 2.4 (1H), 2.3 (1H), 2.2 (3H), 1.1 (6H)。

AAH. N-(嗎啉-4-基)-3-氧基丁鹽胺



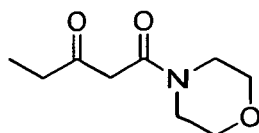
18毫升(0.19莫耳)之4-胺基嗎啉以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之15克二酮烯(0.18莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質係藉由管柱層析法純化。此產生26.1克(0.14莫耳，78%產率)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 3095, 2940, 2841, 1711, 1677, 1625, 1591, 1504, 1448, 1380, 1358, 1302, 1263, 1193, 1163, 1109, 1073, 1038, 912, 869。

LC-MS: 187 (M+H), 210 (M+Na)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO , 400 MHz): δ [ppm] = 3.8 bis 3.3 (6H), 2.8 bis 2.5 (4H), 2.2 (3H), 2.1 (1H)。

AAI. 1-(嗎啉-4-基)戊烷-1,3-二酮



50.0克(384毫莫耳)之3-氧基戊酸甲基酯及35.1克(403毫莫耳)之嗎啉於110 °C加熱9小時，藉此，形成之甲醇經

由一蒸餾橋移除。然後，反應混合物於一迴轉蒸發器除去揮發性組份，且藉由管柱層析法(矽石凝膠，洗提液：乙酸乙酯至乙醇之梯度)純化。純產物分級物於一迴轉蒸發器除去溶劑，且產生39.7克(60%)之黏稠性無色澄清油。

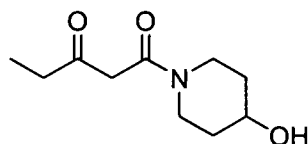
IR(純, cm^{-1}): 2973, 2858, 1716, 1633, 1437, 1359, 1301, 1272, 1247, 1171, 1111, 1068, 1032, 961, 850, 584。

元素分析: C, 57.26; H, 8.00; N, 7.96。

LC-MS: 186.7 ($\text{M}+\text{H}^+$), 208.7 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 3.59-3.46 (8H), 3.33 (2H), 2.48 (2H), 0.98 (3H)。

AAJ. 1-(4-羥基哌啶-1-基)戊烷-1,3-二酮



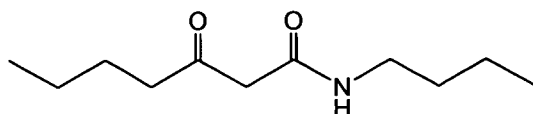
59.0克(583毫莫耳)之4-羥基哌啶及79.7克(612毫莫耳)之3-氧基戊酸甲基酯於110 °C加熱9小時，且形成之甲醇經由一蒸發橋移除。反應殘質於一迴轉蒸發器去除揮發性物，取至乙醇內，且經由600毫升之強酸性離子交換器(Dowex® HCR-W2)過濾，再次濃縮，且藉由管柱層析法(矽石凝膠，洗提液梯度從乙酸乙酯至乙醇)純化。純產物分級物於一迴轉蒸發器除去溶劑，且產生63.6克(55%)之黏稠性澄清無色油。

IR(純, cm^{-1}): 2940, 2877, 1715, 1616, 1449, 1369, 1299, 1171, 1108, 1077, 1059, 1018, 978, 930, 583。

LC-MS: 186.8 ($\text{M}+\text{H}^+$); 208.7 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 3.85 (2H), 3.60-3.51 (1H), 3.47 (2H), 3.23 (1H), 3.18-3.07 (2H), 2.47 (2H), 1.75 (2H), 1.42 (2H), 0.96 (3H)。

AAK. N-丁基-3-氧基庚醯胺



0.9 莫耳(150 毫升)之 3-氧基庚酸甲酯及 2.7 莫耳(270 毫升)丁基胺於 100 °C 之壓力容器內攪拌 5 小時。其後，過量之丁基胺於一迴轉蒸發器蒸餾，粗製產物被取至水/乙醇內，且以濃 HCl 調整至 pH 3。混合物再次蒸發至乾燥，再次取至乙酸乙酯內，並且過濾。濾液以 1 M HCl 及水清洗。有機相於 Na_2SO_4 乾燥，且於過濾後，於一迴轉蒸發器蒸發至乾燥。粗製產物溶於 100 毫升二乙基醚，且於 5 °C 結晶化。產物被過濾及乾燥。獲得 36.0 克之標題化合物。

IR(純, cm^{-1}): 3268, 3098, 2958, 2931, 2873, 1723, 1707, 1641, 1563, 1466, 1455, 1434, 1416, 1377, 1350, 1337, 1255, 1227, 1176, 1159, 1125, 1098, 1065, 1013, 969, 904, 881, 774, 734, 716, 650。

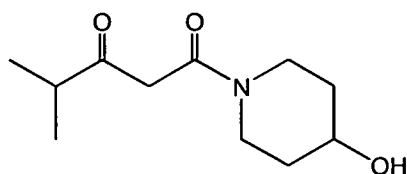
CHN-元素分析: C, 66.77; H, 10.62; N, 6.93。

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 200.6; $\text{M}+\text{Na}^+$, 222.7。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): 烯醇-互變異構物(12%), δ [ppm] = 14.16 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.1-3.0 (m, 2H), 2.06 (t, 2H), 1.5-1.3 (m, 4H), 1.3-1.2 (m, 4H), 0.88-0.82 (m, 6H); 酮-互變異構物 (88%), δ = 7.97 (m, 1H),

3.24 (s, 2H), 3.02 (q, 2H), 2.47 (t, 2H), 1.5-1.3 (m, 4H), 1.3-1.2 (m, 4H), 0.88-0.81 (m, 6H)。

AAL. 1-(4-羥基哌啶-1-基)-4-甲基戊烷-1,3-二酮



0.351 莫耳(49.6 毫升)之 4-甲基-3-氧基戊酸甲基酯及 0.369 莫耳(37.3 克)之 4-羥基哌啶於一迪恩史塔克裝置內於 120 °C 攪拌 6 小時。收集 12 毫升之甲醇。其後，過量之起始材料於一迴轉蒸發器(80 °C 水浴，2 毫巴)蒸餾 3 小時。獲得 71 克之標題化合物。

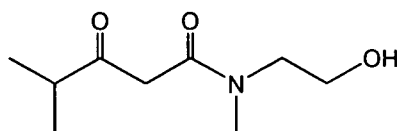
IR(純, cm^{-1}): 2934, 2873, 1712, 1619, 1449, 1384, 1364, 1330, 1300, 1267, 1225, 1187, 1166, 1117, 1071, 1025, 979, 955, 930, 846, 808, 777, 733, 693。

CHN-元素分析: C, 50.13; H, 7.514; N, 5.89。

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 214.9; $\text{M}+\text{Na}^+$, 239.9。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 烯醇-互變異構物(15%), δ [ppm] = 5.39 (s, 1H), 4.49 (s (broad), 1H), 3.9-2.9 (m, 5H), 2.6-2.5 (m, 1H), 1.75-1.11 (m, 4H), 1.06 (d, 6H); 酮-互變異構物(85%), δ = 4.73 (s (寬), 1H), 3.67 (s, 2H), 3.9-2.9 (m, 5H), 2.68 (七重態, 1H), 1.75-1.11 (m, 4H), 1.00 (d, 6H)。

AAM. N-(2-羥基乙基)-N,4-二甲基-3-氧基戊醯胺



0.351 莫耳 (50 毫升) 之 4- 甲基 -3- 氧基 戊酸 甲基酯 及 0.369 莫耳 (29.5 毫升) 之 2-(甲基 胺基) 乙醇 於 一 迪恩 史塔克 裝置 內 於 120 ° C 攪拌 15 小時。收集 12 毫升 之 甲醇。其後，過量 之 起始 材料 於 一 迴轉 蒸發器 (80 ° C 水浴，1 毫巴) 蒸餾 2 小時。獲得 64 克 之 標題 化合物。

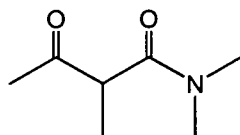
IR(純, cm^{-1}): 2969, 2934, 2875, 1713, 1621, 1491, 1466, 1401, 1384, 1358, 1303, 1265, 1211, 1120, 1072, 1048, 996, 926, 892, 862, 784, 726, 692, 615。

CHN-元素分析: C, 52.00; H, 6.84; N, 6.01。

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 188.7; $\text{M}+\text{Na}^+$, 210.6。

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): E/Z-異構物 比例 約 45/55; 烯醇-互變異構物 (20%), δ [ppm] = 5.31, 5.28 (s, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.42-3.25 (m, 2H), 3.0-2.8 (m, 3H), 2.4-2.3 (m, 1H), 1.07 (d, 6H); 酮-互變異構物 (80%), δ = 3.70, 3.66 (s, 2H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.42-3.25 (m, 2H), 2.94, 2.83 (s, 3H), 2.71, 2.70 (七重態, 1H), 1.02, 1.01 (d, 6H)。

AAN. N,N,2-三甲基-3-氧基丁醯胺



0.318 莫耳 (50 毫升) 之 2- 甲基 乙醯 乙酸 乙酯 (2- 甲基 -3- 氧基 - 丁酸 乙酯) (工業級 90%) 及 143 毫升 之 於 乙醇 內 之 33% 二 甲基 胺 (約 0.795 莫耳 之 二 甲基 胺) 於 一 壓力 反應器 內 於 130 ° C 攪拌 8 小時。冷卻 後，反應 混合物 於 一 迴轉 蒸發器 濃縮，殘質 溶於 400 毫升 乙酸 乙酯，且 以 150 毫升 水 萃取 5 次。混合

之水相於一迴轉蒸發器蒸發至乾燥。獲得18.8克之標題化合物。

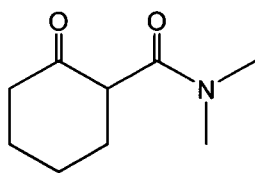
IR(純, cm^{-1}): 2984, 2938, 1721, 1632, 1497, 1451, 1396, 1355, 1312, 1265, 1214, 1180, 1145, 1078, 1041, 952, 795, 770, 734, 689, 635, 623。

CHN-元素分析: C, 71.21; H, 7.81; N, 6.39; O, 14.59。

LC-MS: $M+H^+$, 144.6; $M+Na^+$, 166.6。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 3.92 (q, 1H); 3.03 (s, 3H); 2.84 (s, 3H); 2.06 (s, 3H); 1.12 (d, 3H)。

AAO. N,N-二甲基-2-氧基環己羧醯胺



0.313莫耳(50毫升)之環己酮-2-羧酸乙酯及140毫升之於乙醇內之33%二甲基胺(約0.78莫耳之二甲基胺)於一壓力反應器內於110 °C攪拌12小時。冷卻後，反應混合物於一迴轉蒸發器濃縮，殘質溶於500毫升乙酸乙酯，且有機相以200毫升之1 M NaOH及3 × 50毫升之水清洗。然後，有機相於一迴轉蒸發器蒸發至乾燥。46克之粗製產物溶於100毫升之第三丁基甲基醚，且冷卻至0 °C。沈澱之產物被過濾並且乾燥。獲得3.6克之標題化合物。

IR(純, cm^{-1}): 2939, 2867, 1691, 1639, 1496, 1454, 1442, 1429, 1409, 1396, 1342, 1316, 1287, 1261, 1208, 1155, 1130, 1096, 1067, 1038, 1012, 959, 923, 897, 870, 853, 808, 769,

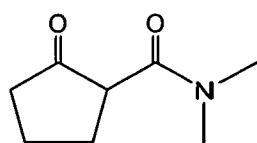
696, 659, 623。

CHN-元素分析: C, 71.21; H, 7.81; N, 6.39; O, 14.59。

LC-MS: $M+H^+$, 170.6; $M+Na^+$, 192.8。

1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 3.86 (dd, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.54-2.22 (m, 2H), 2.0-1.5 (m, 6H)。

AAP. N,N-二甲基-2-氧基環戊羧醯胺



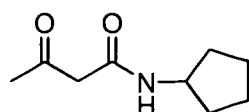
0.337莫耳(50毫升)之2-氧基環戊烷羧酸乙酯及152毫升之於乙醇內之33%二甲基胺溶液於一壓力反應器內於110 °C攪拌4小時。然後，反應混合物蒸發至乾燥，且粗製產物於400克矽石凝膠以乙酸乙酯/己烷1/1純化。獲得17.7克之標題化合物。

IR(純, cm^{-1}): 2955, 2884, 1735, 1634, 1494, 1455, 1396, 1320, 1260, 1198, 1167, 1140, 1101, 1059, 1025, 1004, 983, 946, 915, 904, 833, 752, 689, 623。

LC-MS: $M+H^+$, 156.7; $M+Na^+$, 178.6。

1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 3.72 (t, 1H); 3.03 (s, 3H); 2.83 (s, 3H); 2.3-1.4 (m, 6H)。

AAQ. N-環戊基-3-氧基丁醯胺



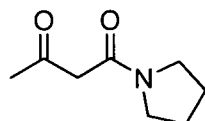
於50毫升四氫呋喃內之21.3克(0.25莫耳)環戊基胺之溶液於-5至0 °C以滴液方式添加至於200毫升四氫呋喃內之20克二酮烯(0.24莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質自100毫升乙酸乙酯再結晶。此產生31.4克(0.19莫耳，78%產率)，呈白色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3256, 3083, 2947, 2919, 2868, 1719, 1647, 1626, 1556, 1422, 1357, 1197, 1161, 999。

LC-MS: 170 (M+H)。

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 6.9 (1H), 4.2 (1H), 3.3 (2H), 2.2 (3H), 1.9 (2H), 1.6 (4H), 1.4 (2H)。

AAR. 1-(吡咯烷-1-基)丁烷-1,3-二酮



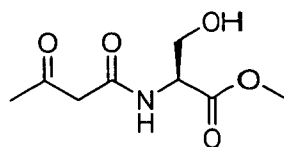
於50毫升四氫呋喃內之21毫升(0.25莫耳)吡咯烷之溶液以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之20克二酮烯(0.24莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生29.9克(0.19莫耳，81%產率)之油。

IR(純, cm^{-1}): 2972, 2875, 1719, 1633, 1589, 1481, 1433, 1381, 1356, 1226, 1193, 1159, 934, 776。

LC-MS: 156 (M+H), 178 (M+Na)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3.2 (5H), 2.1 (3H), 1.7 (5H)。

AAS. N-(3-氧基丁酰基)-L-絲胺酸甲酯



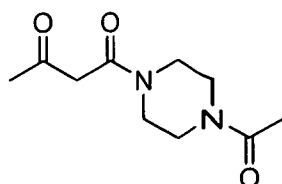
10.8克(0.13莫耳)之二酮烯、20克L-絲胺酸甲基酯氫氯化物(0.13莫耳)，及21.6克(0.26莫耳，2當量)之 NaHCO_3 於 0°C 之1000毫升HHF內混合。然後，冰浴被移除，且於室溫進一步攪拌。於室溫攪拌24小時後，反應混合物被過濾，且殘質自100毫升乙酸乙酯再結晶。此產生21.14克(0.10莫耳，81%產率)，呈白色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3499, 3297, 2962, 1734, 1712, 1642, 1556, 1430, 1416, 1351, 1316, 1246, 1209, 1190, 1170, 1137, 1081, 1040, 978, 704。

LC-MS: 226 ($\text{M}+\text{Na}$), 187 ($\text{M}-\text{CH}_3-\text{H}$),

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.4 (1H), 5.1 (1H), 4.4 (1H), 3.7 雙3.4 (7H), 2.1 (3H)。

AAT. 1-(4-乙醯基哌啶基-1-基)丁烷-1,3-二酮



於0毫升四氫呋喃內之20.8克(0.17莫耳)的1-乙醯基哌

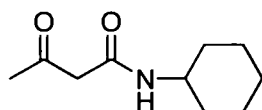
吡之溶液以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之13克二酮烯(0.16莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生27.2克(0.13莫耳，83%產率)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 2919, 2864, 1718, 1631, 1422, 1358, 1307, 1284, 1248, 1159, 1063, 993。

LC-MS: 213 (M+H), 235 (M+Na)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3.6 (6H), 3.4 (3H), 3.3 (1H), 2.2 (3H), 2.1 (3H)。

AAU. N-環己基-3-氧基丁醯胺



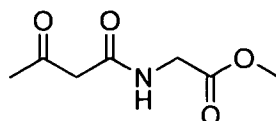
於 50毫升四氫呋喃內之23.6克(0.24莫耳)環己基胺之溶液以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之20 克二酮烯(0.24莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質自100毫升乙酸乙酯再結晶。此產生30.0克(0.16莫耳，69%產率)之白色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3259, 3088, 2929, 2852, 1716, 1648, 1627, 1560, 1449, 1427, 1359, 1346, 1193, 1162, 1105, 1001, 892, 751, 718。

LC-MS: 184 (M+H), 206 (M+Na)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 6.9 (1H), 3.7 (1H), 3.3 (2H), 2.2 (3H), 1.9 (2H), 1.7 (2H), 1.6 (1H), 1.2 (2H), 1.1 (3H)。

AAV. N-(3-氧基丁酰基)甘氨酸甲酯



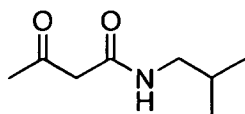
29.87克(0.24莫耳)之甘氨酸甲酯氫氯化物添加至在0 °C之於250毫升甲苯內之20.00克(0.24莫耳)的二酮烯之溶液。然後，添加40.00克(0.48莫耳)之 NaHCO_3 ，且反應混合物於室溫攪拌隔夜。因為薄層層析法不再檢測出起始材料，反應混合物被過濾，蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生33.4克(0.19莫耳，81%產率)之油。

IR(純, cm^{-1}): 3346, 1750, 1708, 1669, 1538, 1399, 1360, 1320, 1278, 1198, 1165, 1024。

LC-MS: 174 (M+H), 196 (M+Na)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.5 (1H), 4.0 (2H), 3.7 (3H), 3.4 (2H), 2.2 (3H)。

AAW. N-(2-甲基丙基)-3-氧基丁酰胺



於50毫升四氫呋喃內之18.20克(0.25莫耳)異丁基胺之溶液以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之20克二酮烯(0.24莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不

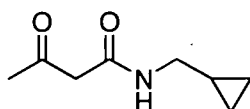
再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質自100毫升乙酸乙酯再結晶。此產生26.93克(0.17莫耳，72%產率)之白色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3269, 3098, 2964, 2875, 1711, 1640, 1574, 1473, 1414, 1355, 1328, 1271, 1190, 1160, 976, 823, 764, 727。

LC-MS: 158 (M+H), 180 (M+Na)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.1 (1H), 4.3 (2H), 3.1 (2H), 2.2 (3H), 1.7 (1H), 0.9 (6H)。

AAX. N-(環丙基甲基)-3-氧基丁醯胺



於50毫升四氫呋喃內之15.1克(0.22莫耳)環丙基甲基胺之溶液以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之17克二酮烯(0.20莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質自100毫升乙酸乙酯再結晶。此產生19.7克(0.13莫耳，63%產率)之白色固體。

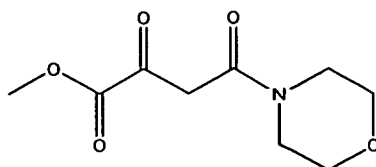
IR(純, cm^{-1}): 3255, 3083, 3008, 2932, 1712, 1640, 1415, 1356, 1326, 1276, 1191, 1160, 1079, 1017, 830, 800, 775, 729。

LC-MS: 156 (M+H), 178 (M+Na)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.0 (1H), 3.4

(2H), 3.1 (2H), 2.3 (3H), 0.9 (1H), 0.5 (2H), 0.1 (2H)。

AAV. 4-(嗎啉-4-基)-2,4-二氧基丁酸乙酯

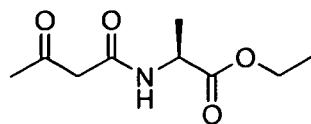


10.2克之二異丙基胺(0.1莫耳)於氮氣下置於100毫升乾燥THF內，且於冷凍混合物冷卻。40毫升之於己烷內之正丁基鋰(2.5 M, 0.1莫耳)以滴液方式緩慢添加。當添加完完時，混合物攪拌60分鐘，然後，乙醯基嗎啉12.9克(0.1莫耳)以滴液方式添加。反應混合物於冷凍混合物攪拌20分鐘。於一第二燒瓶，於50毫升乾燥THF內之43.7克之草酸二乙酯(0.3莫耳)於冷凍混合物冷卻，且經冷卻之反應混合物以套管小量加入並攪拌。於攪拌下留置隔夜以加溫至室溫。THF於一迴轉蒸發器移除，且殘質取至80毫升之半濃縮氫氯酸內。水性相以150毫升乙酸乙酯萃取五次，且混合有機相於硫酸鈉乾燥，且於一迴轉蒸發器濃縮至乾燥。過量之草酸二乙酯藉由蒸餾(2-3毫巴，80 °C)移除。於自PE(石油醚)結晶化後，5.0克之產物係以具有60 °C熔點之白色結晶獲得。

IR(純, cm^{-1}): 2998, 2980, 2915, 2873, 1722, 1632, 1585, 1489, 1446, 1396, 1375, 1271, 1236, 1136, 1113, 1072, 1054, 1019, 981, 917, 874, 858, 837, 825, 766, 723, 639。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 1.35 (3H), 3.50-3.73 (8H), 4.33 (2H), 6.20 (1H), 14.32 (1H)。

AAZ. N-(3-氧基丁醯基)-L-丙胺酸乙酯

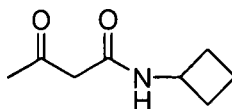


20.00克(0.13莫耳)之(2S)-2-氨基丙酸乙酯氫化物添加至在0 °C之500毫升甲苯內之10.95克(0.13莫耳)二酮烯之溶液。然後，添加21.90克(0.26莫耳)之 NaHCO_3 ，且反應混合物於室溫攪拌隔夜。因為不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出，反應混合物被過濾，蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生19.36克(0.096莫耳，74%產率)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 3308, 2985, 1720, 1647, 1537, 1453, 1360, 1205, 1155, 1056, 1021。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.4 (1H), 4.5 (1H), 4.1 (2H), 3.4 (2H), 2.2 (3H), 1.3 (3H), 1.2 (3H)。

ABA. N-環丁基-3-氧基丁醯胺



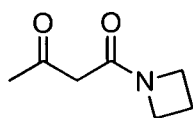
於50毫升四氫呋喃內之20.00克(0.28莫耳)環丁基胺之溶液以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之22.00克二酮烯(0.26莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質自100毫升乙酸乙酯再結晶。此產生24.60克(0.16莫耳，61%產率)之白色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3251, 3080, 2974, 2949, 1721, 1649, 1626, 1554, 1423, 1356, 1341, 1243, 1216, 1162, 994, 748, 717。

LC-MS: 156 (M+H), 178 (M+Na)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.2 (1H), 4.3 (1H), 3.3 (2H), 2.3 (5H), 2.8 (2H), 2.6 (2H)。

ABB. 1-(氮雜環丁-1-基)-丁烷-1,3-二酮



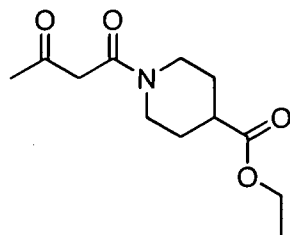
於50毫升四氫呋喃內之18.00克(0.31莫耳)四氫吡啶之溶液以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之25.00克二酮烯(0.30莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質自100毫升乙酸乙酯再結晶。此產生26.45克(0.19莫耳，63%產率)之白色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3107, 2983, 2958, 2885, 1718, 1631, 1462, 1443, 1410, 1367, 1306, 1298, 1237, 1188, 1168, 1154, 1112, 1014, 851, 736。

LC-MS: 142 (M+H), 164 (M+Na)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4.1 (2H), 3.9 (2H), 3.1 (2H), 2.1 (5H)。

ABC. 1-(3-氧基丁醯基)-哌啶-4-羧酸乙酯

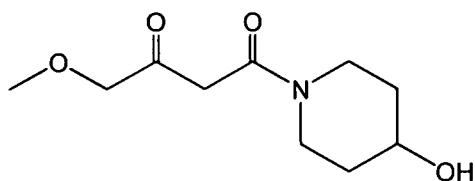


於50毫升四氫呋喃內之18.70克(0.12莫耳)的4-哌啶羧酸乙酯之溶液以滴液方式添加至在-5至0 °C之於200毫升四氫呋喃內之10.00克二酮烯(0.12莫耳)之溶液。於0 °C攪拌1小時後，不再有起始材料藉由薄層層析法檢測出。反應混合物被蒸發，且殘質藉由管柱層析法純化。此產生19.52克(0.081莫耳，68%產率)之無色油。

IR(純, cm^{-1}): 2957, 2932, 2863, 1721, 1634, 1446, 1314, 1272, 1250, 1173, 1158, 1110, 1097, 1039, 939。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4.3 (1H), 4.1 (2H), 3.7 (1H), 3.5 (2H), 3.1 (1H), 2.9 (1H), 2.5 (1H), 2.2 (3H), 1.9 (2H), 1.6 (2H), 1.2 (3H)。

ABD. 1-(4-羥基哌啶-1-基)-4-甲氧基丁烷-1,3-二酮



0.34莫耳(48.7克)之4-甲氧基-乙醯乙酸甲酯及0.36莫耳(36.0克)之4-羥基哌啶於一迪恩史塔克裝置內於120 °C攪拌5小時。45克之粗製產物於1公斤矽石凝膠以乙酸乙酯/乙醇9/1純化。獲得23.7克之標題化合物。

IR(純, cm^{-1}): 2931, 1729, 1618, 1448, 1365, 1310, 1266, 1201, 1132, 1101, 1072, 1025, 977, 935, 809, 776, 716, 681。

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 216.8; $\text{M}+\text{Na}^+$, 238.7。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): 烯醇-互變異構物(14%), δ [ppm] = 15.10 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.76 (d (J = 4

Hz), 1H), 3.90 (s, 2H), 3.9-2.9 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 1.8-1.1 (m, 4H); 酮-互變異構物 (86%), δ [ppm] = 4.73 (d (J = 4 Hz), 1H), 4.10 (s, 2H), 3.9-2.9 (m, 5H), 3.57 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.8-1.1 (m, 4H)。

測試方法

可經由依據本發明之Fe複合物完成之優異Fe利用係藉由下列小鼠模式測量。

公的NMRI(SPF)小鼠(約3週大)以低鐵飲食(約5 ppm鐵)餵食約3週。然後，鐵複合物係藉由一胃管投藥(2毫克鐵/公斤體重/天)2 x 5天，且中斷2天(第1-5天及第8-12天)。第15天之利用率係依據下列方程式自血紅素增加及體重增加計算

$$\text{利用率(\%)} = \frac{\Delta \text{鐵利用率} * 100}{\text{Fe Dos.}} = \frac{(\text{Fe ut.} - \text{Fe ut. 對照組}) * 100}{\text{Fe Dos.}}$$

$$= \frac{[(\text{Hb}_{2(3)} * \text{BW}_{9(14)} - \text{Hb}_1 * \text{BW}_4) * 0.07 * 0.0034 - (\text{Hb}_{2(3)} \text{對照組} * \text{BW}_{9(14)} \text{對照組} - \text{Hb}_1 \text{對照組} * \text{BW}_4 \text{對照組}) * 0.07 * 0.0034]}{100 / \text{Fe Dos.}}$$

$$= \frac{[(\text{Hb}_{2(3)} * \text{BW}_{9(14)} - \text{Hb}_1 * \text{BW}_4) * 0.000238 - (\text{Hb}_{2(3)} \text{對照組} * \text{BW}_{9(14)} \text{對照組} - \text{Hb}_1 \text{對照組} * \text{BW}_4 \text{對照組}) * 0.000238]}{100 / \text{Fe Dos.}}$$

$$= \frac{(\text{Hb}_{2(3)} * \text{BW}_{9(14)} - \text{Hb}_1 * \text{BW}_4 - \text{Hb}_{2(3)} \text{對照組} * \text{BW}_{9(14)} \text{對照組} + \text{Hb}_1 \text{對照組} * \text{BW}_4 \text{對照組}) * 0.0238}{\text{Fe Dos.}}$$

0.07= 70毫升血液/公斤體重(BW)之因數

0.0034=0.0034克Fe/克Hb之因數

Hb₁=第1天之血紅素量(克/公升)

$Hb_{2(3)}$ =第8(或15)天之血紅素量(克/公升)

BW_4 =第1天之體重(克)

$BW_{9(14)}$ =第8(15)天之體重(克)

Hb_1 對照組=對照組第1天之平均血紅素量(克/公升)

$Hb_{2(3)}$ 對照組=對照組第8(15)天之平均血紅素量(克/公升)

BW_4 對照組=對照組第1天之平均體重(克)

$BW_{9(14)}$ 對照組=對照組第8(15)天之平均體重(克)

Fe Dos.=於5或10天期間全部投用之鐵(毫克Fe)

$Fe\ ut. = (Hb_{2(3)} * BW_{9(14)} - Hb_1 * BW_4) * 0.07 * 0.0034$ (毫克Fe)

Δ 利用率=利用之Fe tot.(檢測組) - 自食物利用之Fe ut. 對照組, (毫克Fe)

表：

實施例編號	第15天之利用率 (絕對%)
1	61
2	41
3	95
4	90
5	61
6	57
7	41
8	69
9	54
10	45
11	75

12	35
13	71
14	68
15	68
16	60
17	48
18	81
19	73
20	77
21	-
22	78
23	88
24	70
25	60
26	64
27	88
28	73
29	79
30	-
31	71
32	81
33	69
34	32
35	44
36	79
37	34
38	77
39	66

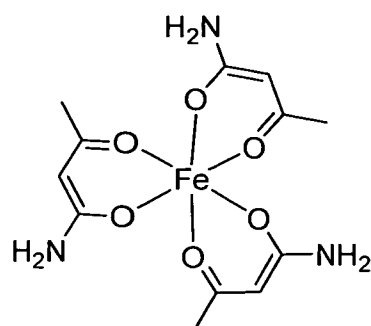
40	87
41	68
42	30
43	75
44	73
45	-
46	78
47	61
48	53
49	-
50	-
51	78
52	84
53	-
54	76
55	84
56	-
57	-
58	-
59	80
60	80
61	73
62	68
63	71
64	79
65	73
66	-

“-“意指未檢測出

製備例

實施例1

三-(3-氧基丁烷醯胺)-鐵(III)複合物:



於400毫升乙醇內之24.00克(0.15莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液以滴液方式添加至於400毫升乙醇內之45.00克(0.45莫耳)3-氧基丁烷醯胺之溶液。然後，37.46克(0.45莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌4小時後，反應混合物被過濾，濾液經離心作用分離且殘質於50°C之乾燥櫥內乾燥隔夜。51.63克之產物以黑紅色固體獲得。

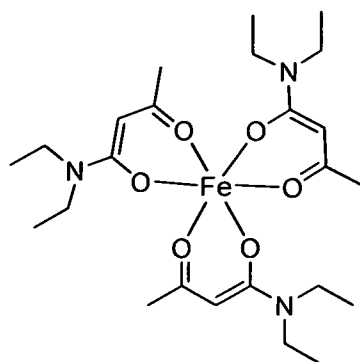
IR(實質上, cm^{-1}): 3317, 3187, 1618, 1569, 1507, 1415, 1328, 1194, 1092, 1034, 978, 935, 780。

元素分析: C 37.41; H 5.78; N 8.80。

Fe含量15.80 % [m/m]。

實施例2

三-(N,N-二乙基-3-氧基丁烷醯胺)-鐵(III)複合物



於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液以滴液方式添加至於30毫升乙醇內之2.90克(18.50毫莫耳)N,N-二乙基-3-氧基丁烷醯胺之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)碳酸氫鈉一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，濾液經離心作用分離且殘質於50°C之乾燥櫥內乾燥隔夜。3.50克之產物係以黑紅色油獲得。

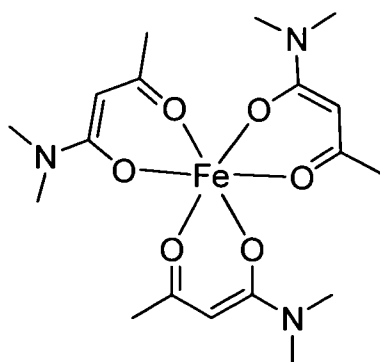
IR(實質上, cm^{-1}): 2973, 2932, 1597, 1557, 1511, 1492, 1454, 1434, 1374, 1356, 1309, 1274, 1204, 1163, 1082, 1004, 962。

元素分析: C 53.54; H 8.00; N 7.88。

Fe含量9.63 % [m/m]。

實施例3：

三-(N,N-二甲基-3-氧基丁烷醯胺)-鐵(III)複合物



於50毫升乙醇內之3.00克(18.50毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液以滴液方式添加至於50毫升乙醇內之8.96克(55.50毫莫耳，80%，於水中)N,N-二甲基-3-氧基丁烷醯胺之溶液。然後，4.66克(55.50毫莫耳)碳酸氫鈉一部份一部份地添加。於室溫攪拌4小時後，反應混合物被過濾，以10毫升EtOH清洗，濾液經離心作用分離，且殘質於50°C之乾燥櫥內乾燥隔夜。8.37克之產物以黑紅色油獲得。

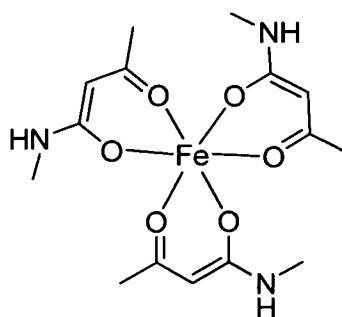
IR(實質上, cm^{-1}): 2918, 1720, 1643, 1557, 1523, 1490, 1433, 1401, 1347, 1260, 1211, 1177, 1061, 1032, 989, 955。

元素分析: C 47.39; H 6.70; N 9.22。

Fe含量11.13 % [m/m]。

實施例4：

三-(N-甲基-3-氧基丁烷醯胺)-鐵(III)複合物



於50毫升乙醇內之3.00克(18.50毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液以滴液方式添加至於50毫升乙醇內之9.13克(55.50毫莫耳，80%，於水中)N-甲基-3-氧基丁烷醯胺之之溶液。然後，4.66克(55.50毫莫耳)碳酸氫鈉一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升EtOH清洗，濾液經離心作用分離，且殘質於50°C之乾燥櫥

內乾燥隔夜。7.98克之產物以黑紅色固體獲得。

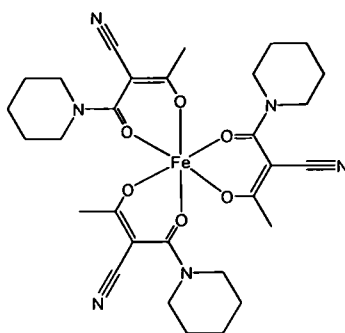
IR(實質上, cm^{-1}): 3336, 3119, 2913, 1558, 1500, 1448, 1411, 1275, 1191, 1157, 1104, 1010, 959, 935, 779。

元素分析: C 42.23; H 5.78; N 9.70。

Fe含量12.46 % [m/m]。

實施例5

三(3-氧基-2-(哌啶-1-基羰基)丁炔腈)-鐵(III)複合物



溶於20毫升乙醇99%內之1.4克(8.5毫莫耳) FeCl_3 (無水)添加至於40毫升EtOH 99%內之5.0克(25.7毫莫耳)的2,4-二氧基-3-氰基丁基哌啶之溶液。然後，添加2.2克(25.6毫莫耳) NaHCO_3 ，其後於20 – 25 °C攪拌1小時。反應混合物被過濾，濾液於50°C / < 100毫巴之迴轉蒸發器濃縮至乾燥，且殘質於真空乾燥櫥內於50°C / < 100毫巴乾燥至少15小時。獲得之固體以Ultraturax懸浮於200毫升之水約30分鐘，過濾，且再次於真空乾燥櫥內於50°C / < 100毫巴乾燥至少15小時。5.3克之產物係以橙色固體獲得。

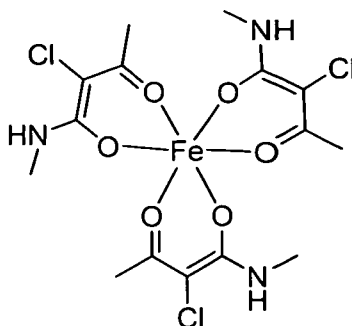
IR(實質上, cm^{-1}): 2936, 2858, 2197, 1594, 1532, 1506, 1439, 1387, 1270, 1217, 1169, 1145, 1072, 1020, 973, 905, 854, 755, 700, 653。

元素分析: C 57.0; H 6.40; N 12.60。

Fe含量8.30 % [m/m]。

實施例6

三-(2-氯-N-甲基-3-氧基丁烷醯胺)-鐵(III)複合物



於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)無水之溶液以滴液方式添加至於30毫升乙醇內之2.77克(18.50毫莫耳)的2-氯-N-甲基-3-氧基丁烷醯胺之溶液。然後，1.55克(18.50毫莫耳)碳酸氫鈉一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升EtOH清洗，濾液經離心作用分離，且殘質於50°C之乾燥櫥內乾燥隔夜。3.19克之產物係以紫色固體獲得。

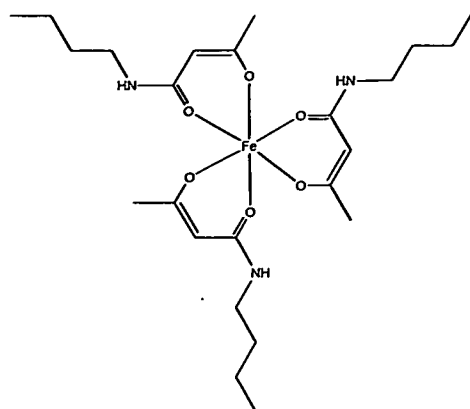
IR(實質上, cm^{-1}): 3359, 2942, 1545, 1468, 1406, 1375, 1260, 1155, 1118, 1028, 935, 796, 748。

元素分析: C 33.42; H 4.23; N 7.74。

Fe含量10.72 % [m/m]。

實施例7

三(N-丁基-3-氧基丁烷醯胺)-鐵(III)複合物



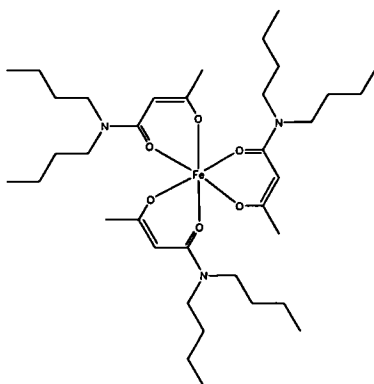
溶於10毫升甲醇內之1.4克(8.6毫莫耳)的 FeCl_3 (無水)添加至於40毫升甲苯內之5克(31.8毫莫耳)的N-正丁基-3-氧基-丁烷醯胺之溶液。然後，添加4.4克(52.4毫莫耳)之 NaHCO_3 及2.2克(15.5毫莫耳)之 Na_2SO_4 (無水)，且其後於20 – 25 °C攪拌1小時。反應混合物被過濾，濾液於50°C / < 100毫巴之迴轉蒸發器濃縮至乾燥，且殘質於真空乾燥櫥內於50°C / < 100毫巴乾燥至少15小時，5.0克之產物係以紅色固體獲得。

IR(實質上, cm^{-1}): 2935, 1645, 1592, 1533, 1508, 1439, 1387, 1270, 1219, 1143, 1073, 1020, 973, 909, 855, 822, 699, 652。

Fe含量9.0 % [m/m]。

實施例8

三(N,N-二丁基-3-氧基丁烷醯胺)-鐵(III)複合物



48.5 克 (0.23 莫耳) 之 N,N-二丁基-3-氧基-丁烷醯胺及 20.6 克 (0.08 莫耳) 之 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 提供於 245 毫升乙醇 96% 內。14.1 克 (0.13 莫耳) 之 Na_2CO_3 (無水) 於約 5 分鐘內以數部份添加。反應容器於此程序係以約 20°C 之水浴冷卻。反應混合物於 $20 - 25^\circ\text{C}$ 攪拌 6 小時，其後，以玻璃料過濾，且於 50°C / < 100 毫巴之迴轉蒸發器濃縮至乾燥。油狀產物於 $20 - 25^\circ\text{C}$ 於高度真空下乾燥至少 15 小時。50 克產物係以紅棕色油獲得。

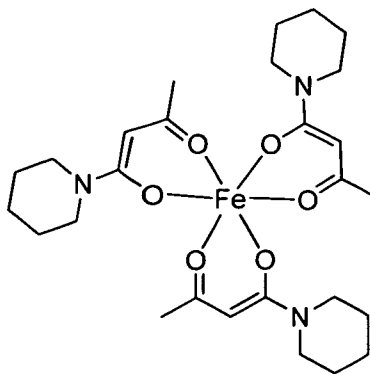
IR (實質上, cm^{-1}): 2957, 2931, 2872, 1596, 1558, 1513, 1492, 1461, 1431, 1366, 1292, 1257, 1229, 1199, 1155, 1112, 1007, 956, 764。

CHN 元素分析: C 61.10; H 9.60; N 6.00。

Fe 含量 8.00 % [m/m]。

實施例 9

三-(1-(哌啶-1-基)-丁烷-1,3-二酮)-鐵(III)複合物



於 10 毫升乙醇內之 1.00 克 (6.17 莫耳) 氯化鐵(III)(無水)之溶液以滴液方式添加至於 40 毫升乙醇內之 3.13 克 (18.50 毫莫耳) 的 1-(哌啶-1-基)-丁烷-1,3-二酮之溶液。然後，6.26 克 (74.00 毫莫耳) 之碳酸氫鈉一部份一部份地添加。於室溫

攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升EtOH清洗，濾液經離心作用分離，且殘質於50°C之乾燥櫥內乾燥隔夜。3.72克之產物係以黑色油獲得。

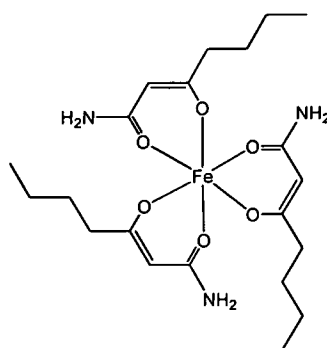
IR(實質上, cm^{-1}): 2930, 2852, 1594, 1556, 1509, 1483, 1461, 1442, 1374, 1347, 1256, 1231, 1205, 1022, 958。

元素分析：C 55.33; H 7.49; N 7.01。

Fe 含量 9.30 % [m/m]。

實施例10

三(3-氧基庚烷醯胺)-鐵(III)複合物



15毫莫耳(2.147克)之3-氧基庚烷醯胺溶於在一具有乾燥管之100毫升Erlenmeyer燒瓶內之50毫升乙醇(無水)，且添加5毫莫耳(0.811克)之 FeCl_3 (無水)。20毫莫耳(1.68克)之 NaHCO_3 於5分鐘後添加，且持續攪拌另外2小時。pH監測於2小時後顯示pH 3.78(樣品被過濾，且以水稀釋；0.5小時後pH 2.78；1小時後係3.19；1.5小時後係3.56)。反應混合物被過濾，且濾液於迴轉蒸發器濃縮，且產物於一油泵真空下乾燥。獲得2.25克之產物。

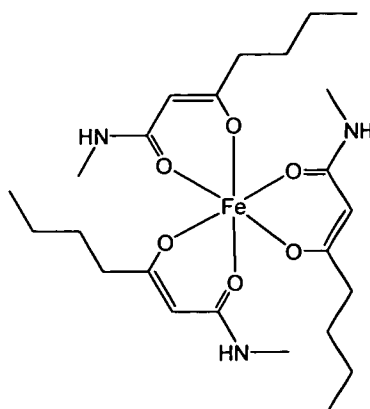
IR(實質上, cm^{-1}): 3318, 3195, 2956, 2930, 2870, 1715, 1617, 1564, 1507, 1458, 1355, 1192, 1093, 946, 780, 663。

元素分析: C 49.06; H 7.45; N 8.28。

Fe含量 10.91 % [m/m]。

實施例11

三(N-甲基-3-氧基庚烷醯胺)-鐵(III)複合物



8.3毫莫耳(1.37克)之3-氧基庚酸甲基醯胺溶於在一具有乾燥管之100毫升Erlenmeyer燒瓶內之40毫升乙醇(無水)，且添加2.8毫莫耳(0.447克)之 FeCl_3 (無水)。添加11毫莫耳(0.927克)之 NaHCO_3 ，其後攪拌2.5小時。Ph監測於2.5小時後顯示pH(樣品被過濾，且以水稀釋)。反應混合物被過濾，且濾液於迴轉蒸發器濃縮，且產物於真空乾燥櫥內於 50°C 乾燥。獲得1.20克之產物。

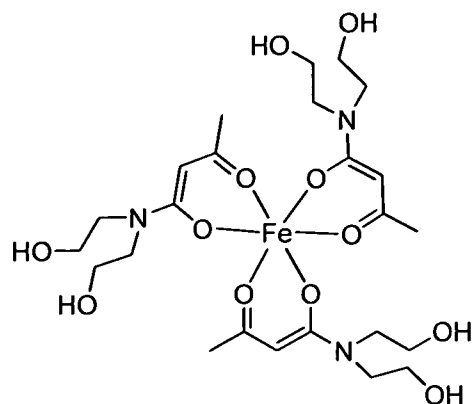
IR(實質上, cm^{-1}): 3283, 3117, 2956, 2932, 2871, 1718, 1561, 1502, 1420, 1377, 1271, 1157, 1108, 1082, 967, 937, 886, 779, 649。

元素分析: C 52.2; H 7.65; N 7.61。

Fe含量 9.14 % [m/m]。

實施例12

三-(N,N-雙-(2-羥基乙基)-3-氧基丁烷醯胺)-鐵(III)複合物



於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液以滴液方式添加至於30毫升乙醇內之3.50克(18.50毫莫耳)的N,N-雙-(2-羥基乙基)-3-氧基丁烷醯胺之溶液。然後，1.56克(18.50毫莫耳)之碳酸氫鈉一部份一部份地添加。於室溫攪拌4小時後，反應混合物被過濾，以10毫升EtOH清洗，濾液經離心作用分離，且殘質於50°C之乾燥櫥內乾燥隔夜。4.19克之產物係以黑色油獲得。

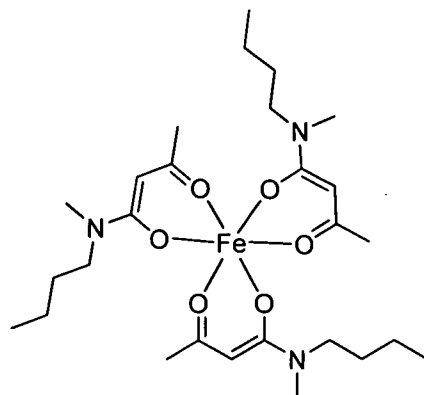
IR(實質上, cm^{-1}): 3327, 2974, 2934, 2880, 1632, 1567, 1516, 1494, 1438, 1361, 1301, 1228, 1206, 1170, 1052。

元素分析: C 43.61; H 7.46; N 5.34。

Fe含量8.14 % [m/m]。

實施例13

三-(N-丁基-N-甲基-3-氧基丁烷醯胺)-鐵(III)複合物



於5毫升乙醇內之0.50克(3.08毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液以滴液方式添加至於15毫升乙醇內之1.58克(9.25毫莫耳)的N-正丁基-N-甲基-3-氧基丁醯胺之溶液。然後，0.78克(9.25毫莫耳)碳酸氫鈉一部份一部份地添加。於室溫攪拌4小時後，反應混合物被過濾，以10毫升EtOH清洗，濾液經離心作用分離，且殘質於50°C之乾燥櫥內乾燥隔夜。1.80克之產物係以黑色油獲得。

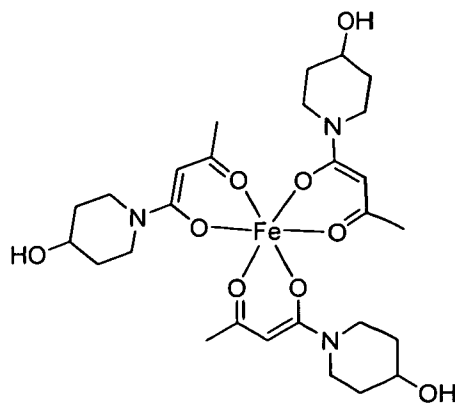
IR(實質上, cm^{-1}): 2956, 2930, 2871, 1598, 1557, 1515, 1492, 1464, 1353, 1308, 1230, 1211, 1088, 957。

元素分析: C 55.26; H 8.25; N 7.21。

Fe含量9.36 % [m/m]。

實施例14

三-(1-(4-羥基哌啶-1-基)-丁烷-1,3-二酮)-鐵(III)複合物



於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液以滴液方式添加至於30毫升乙醇內之3.43克(18.51毫莫耳)的1-(4-羥基哌啶-1-基)-丁烷-1,3-二酮之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)碳酸氫鈉一部份一部份地添加。於室溫攪拌4小時後，反應混合物被過濾，以10毫升EtOH清

洗，濾液經離心作用分離，且殘質於50°C之乾燥櫥內乾燥隔夜。3.98克之產物係以棕色固體獲得。

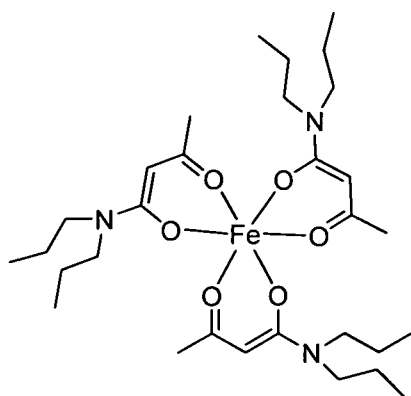
IR(實質上, cm^{-1}): 3334, 2923, 2859, 1589, 1554, 1509, 1485, 1443, 1362, 1265, 1227, 1205, 1054, 1023, 954。

元素分析: C 51.47; H 7.26; N 6.37。

Fe含量8.28 % [m/m]。

實施例15

三-(3-氧基-N,N-二丙基丁烷醯胺)-鐵(III)複合物



於5毫升乙醇內之0.50克(3.08毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液係以滴液方式添加至於20毫升乙醇內之1.71克(9.25毫莫耳)的3-氧基-N,N-二正丙基丁烷醯胺之溶液。然後，1.56克(18.50毫莫耳)碳酸氫鈉一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升EtOH清洗，濾液經離心作用分離，且殘質於50°C之乾燥櫥內乾燥隔夜。1.94克之產物係以棕色油獲得。

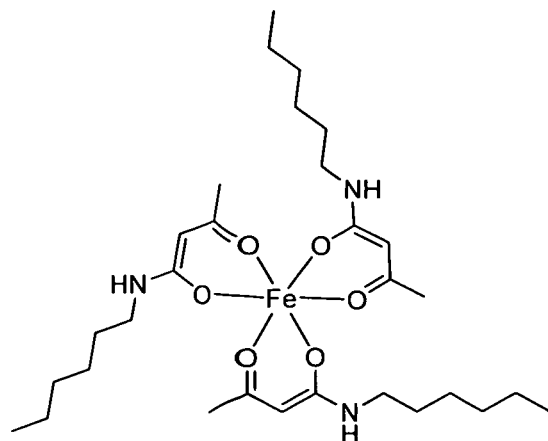
IR(實質上, cm^{-1}): 2962, 2931, 2874, 1597, 1557, 1510, 1491, 1468, 1456, 1431, 1367, 1299, 1246, 1202, 1164, 1102, 1058, 996, 958。

元素分析: C 56.93; H 8.73; N 6.50。

Fe含量 8.15 % [m/m]。

實施例16

三-(N-己基-3-氧基丁烷醯胺)-鐵(III)複合物



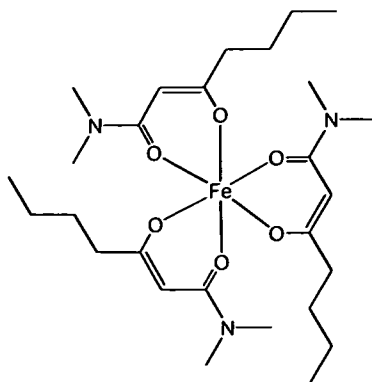
於5毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液以滴液方式添加至於25毫升乙醇內之3.43克(18.50毫莫耳)的N-正己基-3-氧基丁烷醯胺之溶液。然後，3.12克(37.00毫莫耳)碳酸氫鈉一部份一部份地添加。於室溫攪拌4小時後，反應混合物被過濾，以10毫升EtOH清洗，濾液經離心作用分離，且殘質於50°C之乾燥櫥內乾燥隔夜。3.86克之產物係以棕色油獲得。

IR(實質上, cm^{-1}): 3289, 2956, 2926, 2857, 1719, 1656, 1589, 1556, 1503, 1453, 1434, 1410, 1274, 1188, 1037, 1017, 960, 946。

Fe含量 8.34 % [m/m]。

實施例17

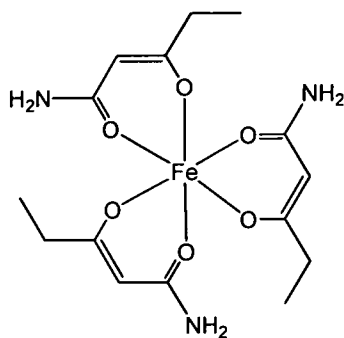
三(N,N-二甲基-3-氧基庚烷醯胺)-鐵(III)複合物



類似於先前之實施例，三(N,N-二甲基-3-氧基庚烷鹽胺)-鐵(III)複合物係以氯化鐵(III)及3-氧基-庚酸二甲基鹽胺起始而製備。

實施例18

三(3-氧基戊烷鹽胺)-鐵(III)複合物



15.0毫莫耳(1.73克)之3-氧基戊烷鹽胺溶於在一具有乾燥管之250毫升圓底燒瓶內之100毫升乙醇(無水)，且添加5.0毫莫耳(0.811克)之 FeCl_3 (無水)。添加20毫莫耳(1.68克)之 NaHCO_3 ，其後攪拌3小時。pH監測顯示pH 5.2(樣品被過濾，且以水稀釋)。反應混合物被過濾，且濾液於迴轉蒸發器濃縮，且產物於真空乾燥櫥內於 50°C 乾燥。獲得2.1克之產物。

IR(實質上, cm^{-1}): 3318, 3189, 2974, 2938, 2361, 1715, 1625, 1567, 1509, 1458, 1341, 1299, 1242, 1184, 1107, 1077,

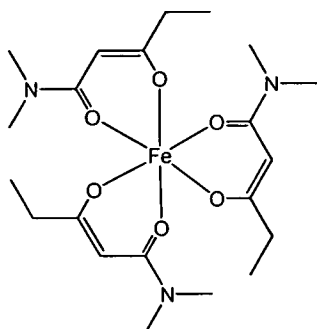
1020, 952, 917, 804, 785。

元素分析: C 39.86; H 5.821; N 9.28。

Fe含量 11.85 % [m/m]。

實施例19

三(N,N-二甲基-3-氧基戊烷醯胺)-鐵(III)複合物



15.0毫莫耳(2.15克)之N,N-二甲基-3-氧基戊烷醯胺溶於在一具有乾燥管之 100毫升圓底燒瓶內之75毫升乙醇(無水)，且添加5.0毫莫耳(0.811克)之FeCl₃(無水)。添加20毫莫耳(1.68克)之NaHCO₃，其後攪拌1.5小時。pH監測顯示pH 4.2(樣品被過濾，且以水稀釋)。反應混合物被過濾，濾液於迴轉蒸發器濃縮，且產物於真空乾燥櫥內於50°C乾燥。獲得2.4克之產物。

IR(實質上, cm⁻¹): 2965, 2933, 2871, 2362, 1720, 1596, 1553, 1526, 1492, 1428, 1402, 1371, 1352, 1311, 1259, 1197, 1175, 1061, 1020, 983, 932, 835, 798, 766, 718, 688。

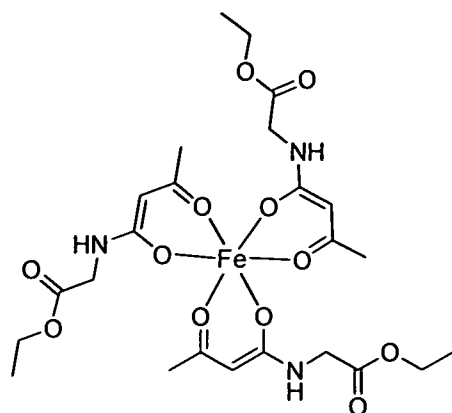
元素分析: C 50.35; H 7.307; N 8.31。

Fe含量 10.50 % [m/m]。

實施例20

三-(N-(3-氧基丁醯基)甘胺酸乙酯)-鐵(III)複合物

(三((3-氧基-丁醯基胺基)乙基乙酸酯)鐵)



於5毫升乙醇內之0.50克(3.08毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液以滴液方式添加至於20毫升乙醇內之1.73克(9.25毫莫耳)的N-(3-氧基丁醯基)甘胺酸乙酯(或(3-氧基-丁醯基胺基)乙基乙酸酯)之溶液。然後，1.56克(18.50毫莫耳)碳酸氫鈉一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升EtOH清洗，濾液經離心作用分離，且殘質於50°C之乾燥櫥內乾燥隔夜。2.11克之產物係以棕色油獲得。

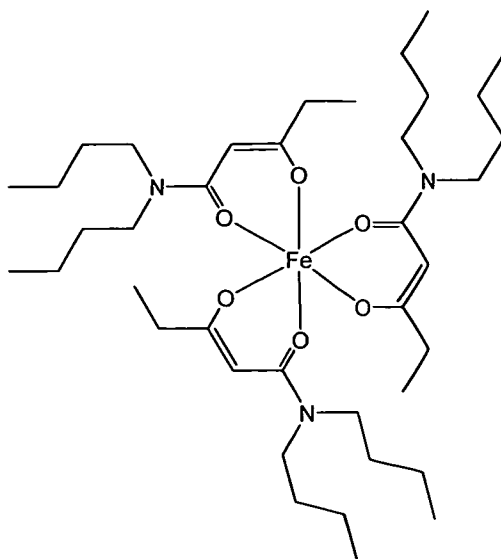
IR(實質上, cm^{-1}): 3304, 2982, 2936, 1736, 1661, 1586, 1543, 1497, 1453, 1411, 1374, 1284, 1184, 1134, 1051, 1026。

元素分析: C 44.14; H 6.11; N 6.18。

Fe含量8.47 % [m/m]。

實施例21

三-(N,N-二丁基-3-氧基戊醯胺)-鐵(III)-複合物



18毫莫耳(4.09克)之N, N-二丁基-3-氧基戊醯胺溶於90毫升乙醇(無水)，且添加6毫莫耳(0.811克)之FeCl₃(無水)。然後，添加5.93毫升之乙酸鈉溶液(21% m/m，約18毫莫耳之乙酸鈉)，且攪拌1小時。反應混合物被過濾，且濾液於一迴轉蒸發器濃縮。殘質溶於120毫升之二氯甲烷內，再次過濾，濾液被蒸發，且產物於50 °C之真空爐內乾燥。此產生4.0克之標題化合物。

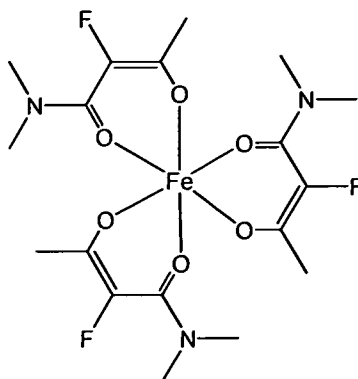
IR(純, cm⁻¹): 2957, 2931, 2872, 2359, 1721, 1634, 1596, 1556, 1513, 1491, 1461, 1429, 1393, 1366, 1316, 1291, 1254, 1225, 1190, 1155, 1112, 1079, 1062, 990, 926, 799, 767, 733, 711, 657。

CHN-元素分析: C, 62.57; H, 9.64; N, 5.66。

Fe-含量: 7.3% [m/m]

實施例 22

三-(2-氟-N,N-二甲基-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



15毫莫耳(2.32克)之2-氟-N,N-二甲基-3-氧基丁醯胺溶於125毫升乙醇(無水),且添加4.86毫升乙酸鈉溶液(21% m / m, 約15毫莫耳之乙氧化鈉)。然後,添加5毫莫耳(0.811克)之 FeCl_3 (無水),且於50 °C攪拌2小時。反應混合物於冷卻後過濾,且濾液於一迴轉蒸發器濃縮,且產物於50 °C之真空爐內乾燥。此產生2.5克之標題化合物。

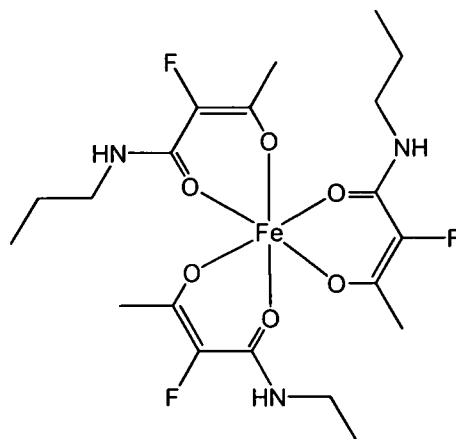
IR(純, cm^{-1}): 2937, 2361, 2341, 1737, 1656, 1573, 1477, 1419, 1402, 1361, 1332, 1259, 1209, 1145, 1051, 1020, 977, 894, 870, 736。

CHN-元素分析: C, 38.59; H, 5.23; N, 7.15。

Fe-含量: 9.96% [m/m]

實施例23

三-(2-氟-3-氧基-N-丙基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



18毫莫耳(2.9克)之2-氟-3-氧基-N-丙基丁醯胺及6毫莫耳(0.972克)之 FeCl_3 (無水)溶於90毫升乙醇(無水)，且添加2.78毫升之甲酸鈉溶液(30% m/m，約15毫莫耳之甲氧化鈉)。另外攪拌1小時，且反應溶液被過濾。濾液於迴轉蒸發器濃縮，且產物於50 °C之真空爐乾燥。此產生3.14克之標題化合物。

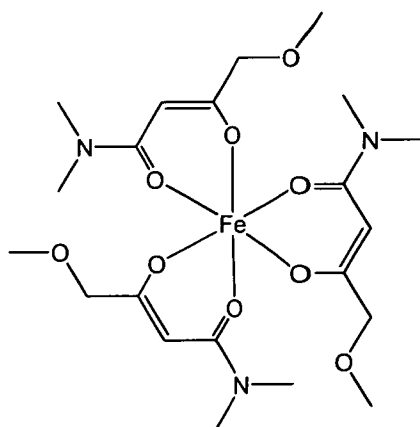
IR(純, cm^{-1}): 3306, 3090, 2966, 2936, 2876, 1736, 1674, 1602, 1549, 1522, 1459, 1438, 1382, 1275, 1246, 1160, 1114, 1088, 1050, 992, 958, 899, 821, 774, 744, 645。

CHN-元素分析: C, 44.36; H, 6.08; N, 7.22。

Fe-含量: 9.34% [m/m]

實施例24

三-(4-甲氧基-N,N-二甲基-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



57毫莫耳(9.1克)之4-甲氧基-N,N-二甲基-3-氧基丁醯胺及19毫莫耳(3.08克)之 FeCl_3 (無水)溶於260毫升乙醇(無水)，且添加9.84毫升之甲氧化鈉溶液(30% m / m，約53毫莫耳之甲氧化鈉)。另外攪拌1小時，且反應溶液被過濾。濾液於迴轉蒸發器濃縮，且產物於50 °C之真空爐乾燥。此

產生10.5克之標題化合物。

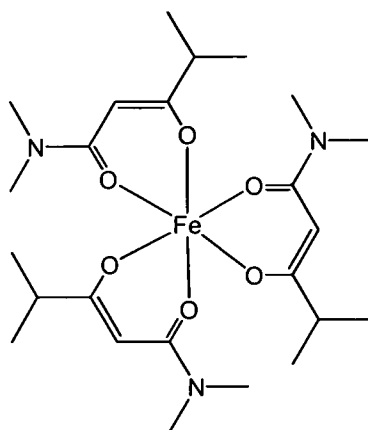
IR(純, cm^{-1}): 2930, 2822, 1730, 1603, 1568, 1497, 1424, 1402, 1368, 1331, 1260, 1200, 1174, 1109, 1059, 1023, 992, 959, 924, 862, 769, 736, 681。

CHN-元素分析: C, 44.94; H, 6.66; N, 7.06。

Fe-含量: 9.49% [m/m]

實施例25

三-(N,N,4-三甲基-3-氧基戊醯胺)-鐵(III)-複合物



16毫莫耳(2.36克)之N,N,4-三甲基-3-氧基戊醯胺及5毫莫耳(0.811克)之 FeCl_3 (無水)溶於100毫升之乙醇(無水)，且添加2.78毫升之甲氧化鈉溶液(30% m / m，約15毫莫耳之甲氧化鈉)。另外攪拌1小時，且反應混合物被過濾。濾液於迴轉蒸發器濃縮，且產物於 50°C 之真空爐乾燥。此產生2.6克之標題化合物。

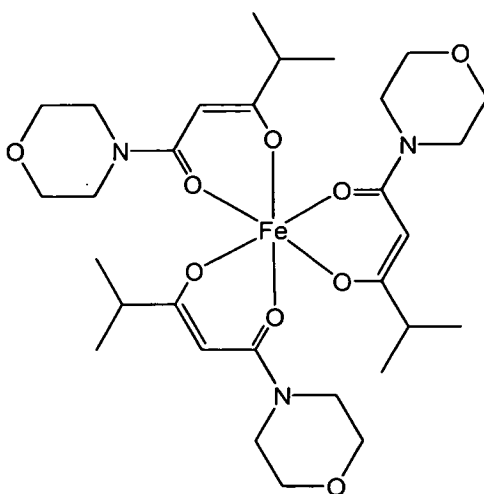
IR(純, cm^{-1}): 2958, 2927, 2868, 1720, 1593, 1556, 1526, 1502, 1487, 1402, 1378, 1359, 1311, 1260, 1198, 1176, 1157, 1083, 1006, 946, 891, 801, 773, 722, 678, 655。

CHN-元素分析: C, 52.88; H, 7.91; N, 7.50。

Fe-含量: 10.40% [m/m]

實施例26

三-(4-甲基-1-(嗎啉-4-基)-戊烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



18毫莫耳(3.59克)之4-甲基-1-(嗎啉-4-基)戊烷-1,3-二酮及6毫莫耳(0.973克)之 FeCl_3 (無水)溶於50毫升乙醇(無水)，且添加3.00毫升甲酸鈉溶液(30% m / m，約16毫莫耳之甲酸鈉)。另外攪拌1小時，且反應溶液被過濾。濾液於迴轉蒸發器濃縮，且產物於50 °C之真空爐乾燥。此產生4.0克之標題化合物。

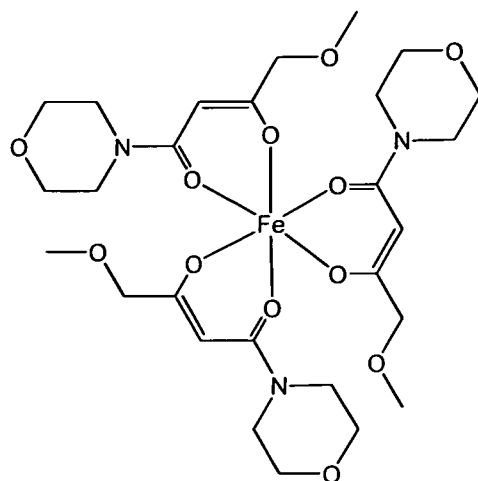
IR(純, cm^{-1}): 2964, 2924, 2857, 1714, 1678, 1640, 1549, 1516, 1478, 1459, 1439, 1384, 1371, 1357, 1313, 1300, 1273, 1244, 1189, 1159, 1114, 1087, 1065, 1018, 990, 947, 885, 851, 773, 717, 680。

CHN-元素分析: C, 48.70; H, 6.84; N, 6.01。

Fe-含量: 7.89% [m/m]

實施例27

三-(4-甲氧基-1-(嗎啉-4-基)丁烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



15毫莫耳(3.02克)之4-甲氧基-1-(嗎啉-4-基)丁烷-1,3-二酮及5毫莫耳(0.811克)之 FeCl_3 (無水)溶於65毫升乙醇(無水)，且添加2,59毫升之甲酸鈉溶液(30% m / m，約14毫莫耳之甲酸鈉)。另外攪拌1小時，且反應溶液被過濾。濾液於迴轉蒸發器濃縮，且產物於50 °C之真空爐乾燥。此產生3.66克之標題化合物。

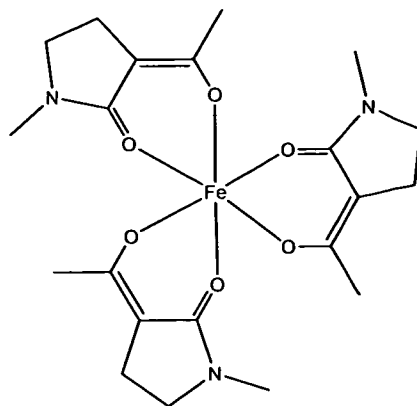
IR(純, cm^{-1}): 2969, 2897, 2856, 1732, 1640, 1597, 1563, 1514, 1441, 1383, 1301, 1273, 1246, 1197, 1110, 1065, 1017, 992, 961, 922, 863, 765, 730, 676。

CHN-元素分析: C, 47.62; H, 6.90; N, 5.44。

Fe-含量: 7.13% [m/m]

實施例28

三-(3-乙醯基-1-甲基吡咯烷-2-酮)-鐵(III)-複合物



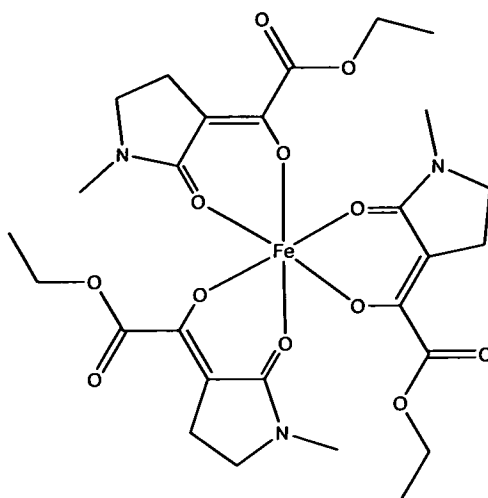
2.48克(15,30毫莫耳)之氯化鐵(III)溶於700毫升乙醇，且添加6.91克(49.00毫莫耳)之3-乙酯基-1-甲基吡咯烷-2-酮。9.76克之25%甲乙醇鈉溶液(45.17毫莫耳)以80毫升乙醇稀釋，且以滴液方式添加至氯化鐵(III)溶液。反應溶液攪拌30分鐘，然後過濾。濾液於迴轉蒸發器濃縮至乾燥，且殘質於50 ° C之真空下乾燥隔夜。此產生7.4克之呈紫色粉末之產物。

IR(純, cm^{-1}): 2915, 2866, 1677, 1601, 1553, 1497, 1476, 1443, 1401, 1365, 1344, 1267, 1182, 996, 964, 908, 746, 612。

Fe-含量: 11.74 % [m/m]。

實施例29

三-((1-甲基-2-氧基吡咯烷-3-基)(氧基)乙酸乙酯)-鐵(III)-複合物



於乙醇內之9.72克之乙氧化鐵溶液(2.22% Fe [m/m]，3.86毫莫耳)於氮氛圍內以40毫升乾燥乙醇稀釋。2.30克(11.55毫莫耳)之(1-甲基-2-氧基吡咯烷-3-基)(氧基)乙酸乙酯添加至此溶液，且於室溫攪拌隔夜。然後，溶液於迴轉蒸發器蒸發至乾燥，且殘質於50 °C之真空下乾燥隔夜。此產生2.6克之呈紅色固體之產物。

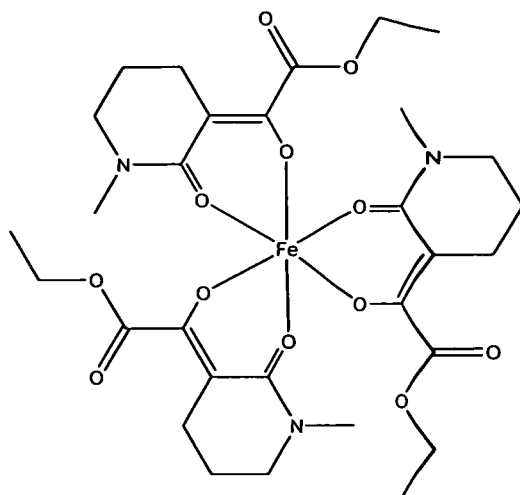
IR(純, cm^{-1}): 2933, 2896, 1719, 1704, 1607, 1500, 1477, 1455, 1407, 1395, 1367, 1350, 1303, 1270, 1207, 1170, 1107, 1031, 1008, 914, 869, 780, 743, 718, 633。

元素分析: C 47.90% H 5.43% N 6.11%

Fe-含量: 8.48 % [m/m]。

實施例30

三-((1-甲基-2-氧基哌啶-3-基)(氧基)乙酸乙酯)-鐵(III)-複合物



0.65克(4.00毫莫耳)之氯化鐵(III)溶於25毫升THF，且添加2.56克(12.00毫莫耳)之(1-甲基-2-氧基哌啶-3-基)(氧基)乙酸乙酯。於40分鐘攪拌時間後，添加1.21克(12.00毫莫耳)之三乙基胺，且於室溫另外攪拌60分鐘。然後，2.59克之25%甲氧化鈉溶液(12.00毫莫耳)以滴液方式添加，且溶液另外攪拌2小時。沈澱之鹽類被過濾，且濾液於迴轉蒸發器濃縮至乾燥。殘質於50 °C之高度真空中乾燥1天。此產生2.6克之呈紅色固體之產物。

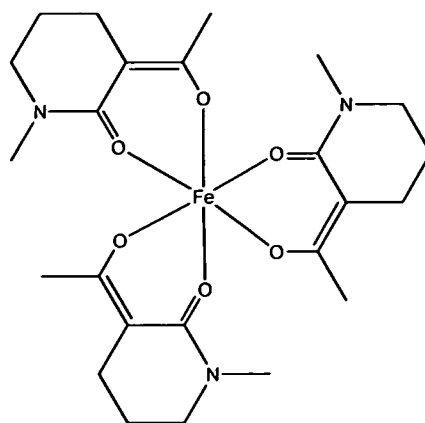
IR(純, cm^{-1}): 2939, 2863, 1724, 1610, 1573, 1538, 1480, 1402, 1364, 1308, 1256, 1219, 1195, 1101, 1079, 1060, 1016, 959, 920, 892, 858, 811, 764, 724, 692。

元素分析: C 51.62%, H 6.23%, N 5.90%

Fe-含量: 8.2% [m/m]。

實施例31

三-(3-乙醯基-1-甲基哌啶-2-酮)-鐵(III)-複合物



0.34克(2.10毫莫耳)之氯化鐵(III)溶於100毫升乙醇，且添加1.34克(6.30毫莫耳)之3-乙醯基-1-甲基哌啶-2-酮。1.33克之25%甲氧化鈉溶液(6.13毫莫耳)以10毫升乙醇稀釋，且以滴液方式添加至反應溶液。反應溶液攪拌30分鐘，然後過濾。濾液於迴轉蒸發器濃縮至乾燥，且殘質取至50毫升二氯甲烷。溶液再次過濾，且二氯甲烷於迴轉蒸發器移除，且50 °C之高度真空下乾燥2天。此產生1.2克之呈暗紅色固體之產物。

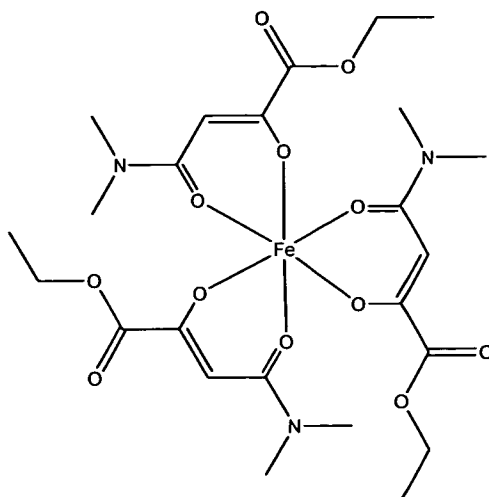
IR(純, cm^{-1}): 2927, 2855, 1559, 1462, 1399, 1303, 1254, 1202, 1181, 1082, 992, 921, 887, 856, 757, 707, 626。

元素分析: C 49.63%, H 6.43%, N 7.23%

Fe-含量: 9.80% [m/m]。

實施例32

三-(4-(二甲基胺基)-2,4-二氧基丁酸乙酯)-鐵(III)-複合物



0.58克(3.56毫莫耳)之氯化鐵(III)溶於80毫升THF，且添加2.00克(10.69毫莫耳)之4-(二甲基胺基)-2,4-二氧基丁酸乙酯。40分鐘攪拌時間後，添加1.07克(10.69毫莫耳)之三乙基胺，且混合物於室溫另外攪拌60分鐘。然後，2.31克之25%甲氧化鈉溶液(10.69毫莫耳)以滴液方式添加，且溶液另外攪拌2小時。沈澱之鹽類被過濾，且濾液於迴轉蒸發器濃縮至乾燥。殘質於50 °C之高度真空乾燥1天。此產生2.0克之呈紅色固體之產物。

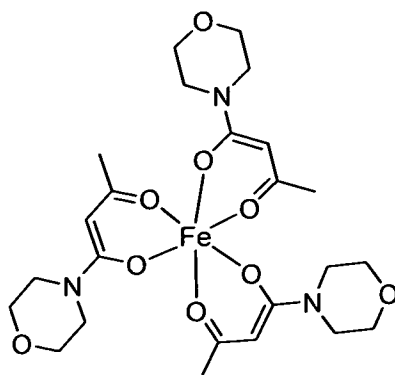
IR(純, cm^{-1}): 2927, 1719, 1616, 1575, 1501, 1433, 1404, 1362, 1235, 1174, 1136, 1019, 944, 924, 767, 742, 652。

元素分析: C 45.83%, H 5.82%, N 6.83%

Fe-含量: 8.54% [m/m]。

實施例33

三-(1-(嗎啉-4-基)丁烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



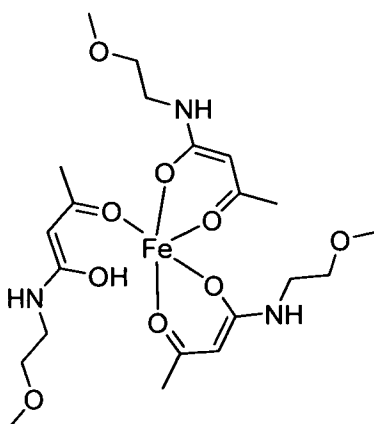
對於40毫升乙醇內之3.17克(18.50毫莫耳)的1-(嗎啉-4-基)丁烷-1,3-二酮之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，6.22克(74.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌1.5小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液於迴轉蒸發器蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生3.50克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 2961, 2896, 2854, 1595, 1553, 1509, 1476, 1443, 1362, 1299, 1273, 1244, 1193, 1110。

Fe-含量: 9.62 % [m/m]。

實施例34

三-(N-(2-甲氧基乙基)-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



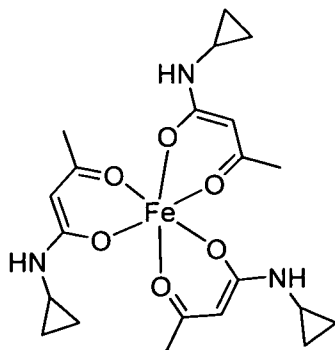
對於15毫升乙醇內之1.47克(9.25毫莫耳)的N-(2-甲氧基乙基)-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於5毫升乙醇內之0.5克(3.08毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，1.56克(18.50毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌1小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液於迴轉蒸發器蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生1.51克之棕色油。

IR(純, cm^{-1}): 3269, 2980, 2928, 2882, 2830, 1650, 1550, 1499, 1451, 1410, 1275, 1192, 1117, 1092, 1017, 958。

Fe-含量: 9.68 % [m/m]。

實施例35

三-(N-環丙基-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



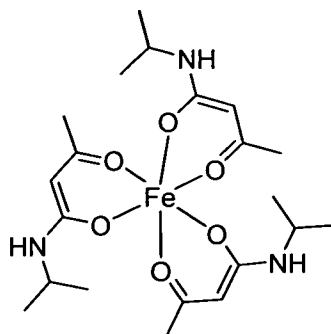
對於30毫升乙醇內之2.61克(18.50毫莫耳)的N-環丙基-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌1小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生2.57克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3245, 3088, 3008, 1549, 1493, 1453, 1405, 1334, 1275, 1219, 1189, 1060, 1023, 981, 937。

Fe-含量: 11.00 % [m/m]。

實施例36

三-(3-氧基-N-(丙烷-2-基)丁醯胺)-鐵(III)-複合物



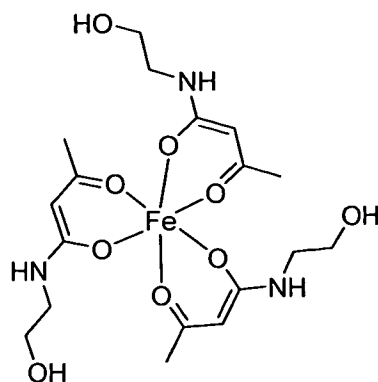
對於15毫升乙醇內之1.32克(9.25毫莫耳)之3-氧基-N-(丙烷-2-基)丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於5毫升乙醇內之0.5克(3.08毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，1.56克(18.50毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，且以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生1.30克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3248, 3101, 2972, 2936, 2873, 1544, 1492, 1468, 1447, 1365, 1321, 1265, 1187, 1171, 1129, 998, 968。

Fe-含量: 11.22 % [m/m]。

實施例37

三-(N-(2-羥基乙基)-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



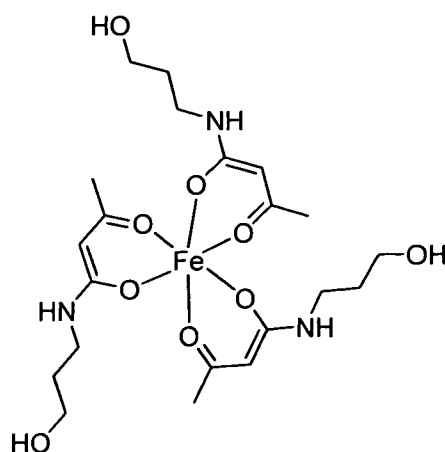
對於40毫升乙醇內之2.69克(18.50毫莫耳)之N-(2-羥基乙基)-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，6.22克(74.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生2.72克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3259, 3110, 2946, 2875, 1552, 1498, 1451, 1405, 1360, 1273, 1188, 1059, 1018. 955, 778。

Fe-含量: 11.30 % [m/m]。

實施例38

三-(N-(3-羥基丙基)-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



對於20毫升乙醇內之1.47克(9.25毫莫耳)的N-(3-羥基

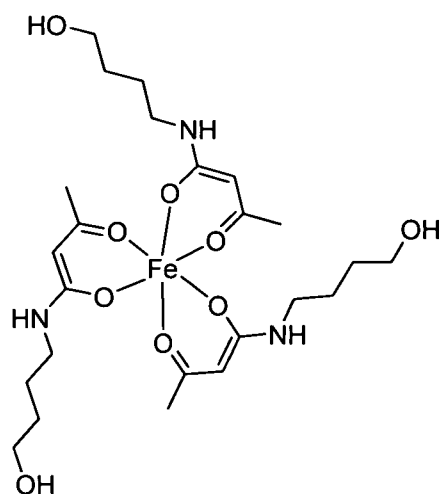
丙基)-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於5毫升乙醇內之0.5克(3.08 毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之滴液。然後，1.56克(18.50毫莫耳)碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生1.80克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3270, 2939, 1551, 1500, 1407, 1270, 1188, 1008, 973, 947, 777。

Fe-含量: 10.05 % [m/m]。

實施例39

三-(N-(4-羥基丁基)-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



對於40毫升乙醇內之2.94克(18.50毫莫耳)的N-(4-羥基丁基)-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，且以10毫升乙醇清

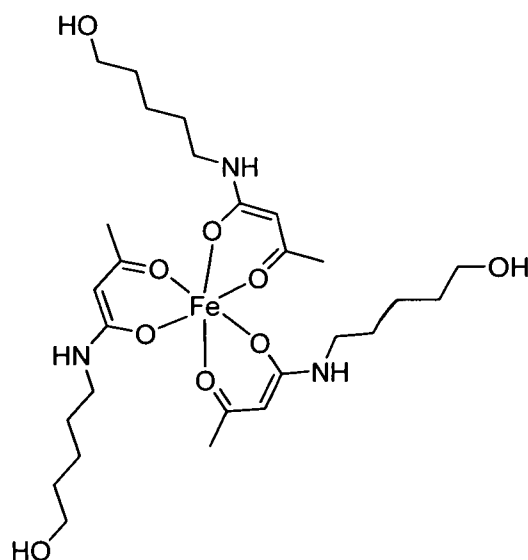
洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生2.72克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3273, 2934, 2867, 1649, 1555, 1502, 1436, 1409, 1272, 1188, 1053, 1027, 946, 778。

Fe-含量: 9.36 % [m/m]。

實施例40

三-(N-(5-羥基戊基)-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



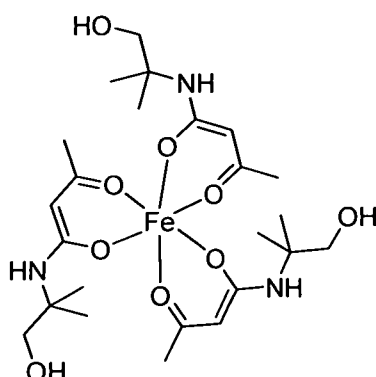
對於40毫升乙醇內之3.46克(18.50毫莫耳)之N-(5-羥基戊基)-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00 毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌1小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生3.51克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3255, 3109, 2932, 2862, 1558, 1500, 1433, 1407, 1274, 1187, 1021, 949, 779。

Fe-含量: 8.85 % [m/m]。

實施例41

三-(N-(1-羥基-2-甲基丙烷-2-基)-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



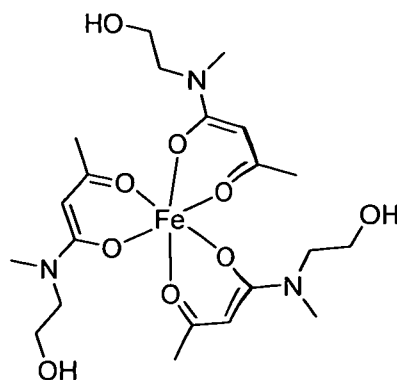
對於40毫升乙醇內之3.20克(18.50 毫莫耳)之N-(1-羥基-2-甲基丙烷-2-基)-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)無水之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌1小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生3.42克之棕色油。

IR(純, cm^{-1}): 3286, 2972, 2927, 1593, 1550, 1498, 1446, 1411, 1363, 1287, 1225, 1189, 1050, 962。

Fe-含量: 9.17 % [m/m]。

實施例42

三-(N-(2-羥基乙基)-N-甲基-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



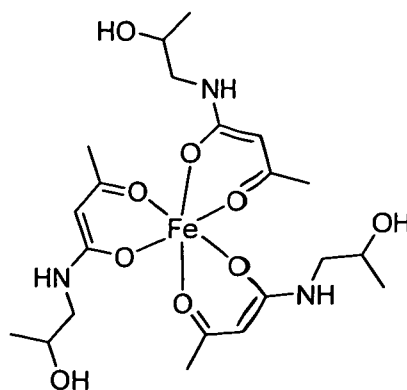
對於30毫升乙醇內之2.94克(18.50 毫莫耳)之N-(2-羥基乙基)-N-甲基-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌1小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生3.11克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3371, 2975, 2930, 2884, 1638, 1561, 1517, 1494, 1436, 1351, 1301, 1205, 1170, 1051, 958。

Fe-含量: 9.61 % [m/m]。

實施例43

三-(N-(2-羥基丙基)-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



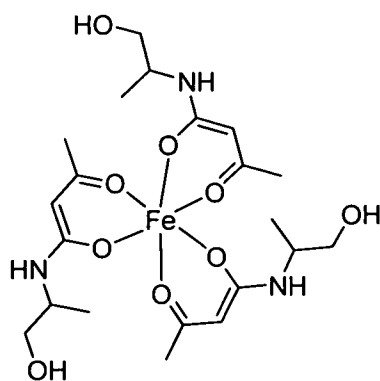
對於30毫升乙醇內之2.94克(18.50毫莫耳)之 N-(2-羥基丙基)-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，6.22克(74.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生3.11克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3281, 2973, 2925, 1552, 1501, 1454, 1409, 1377, 1272, 1190, 1079, 1053, 951, 777。

Fe-含量: 9.84 % [m/m]。

實施例44

三-(N-(1-羥基丙烷-2-基)-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



對於30毫升乙醇內之2.94克(18.50毫莫耳)之 N-(2-羥基丙基)-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，6.22克(74.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生

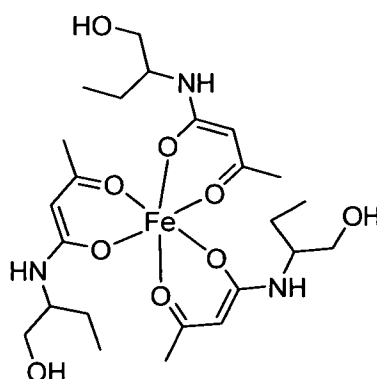
3.22克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3259, 2973, 1551, 1494, 1451, 1409, 1270, 1189, 1158, 1091, 1041, 962。

Fe-含量: 9.57 % [m/m]。

實施例45

三-(N-(1-羥基丁烷-2-基)-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



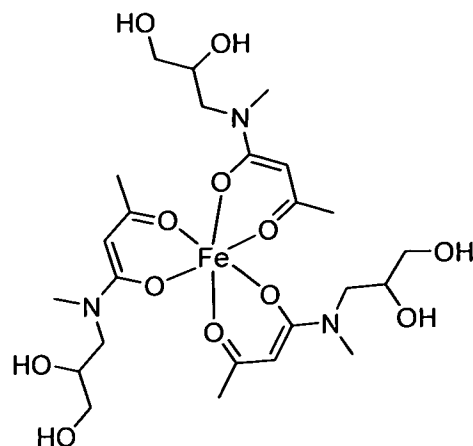
對於30毫升乙醇內之3.21克(18.50毫莫耳)之N-(1-羥基丁烷-2-基)-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，6.22克(74.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生3.22克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3268, 2965, 2933, 2875, 1546, 1493, 1457, 1410, 1285, 1188, 1049, 1000, 959, 775。

Fe-含量: 9.39 % [m/m]。

實施例46

三-(N-(2,3-二羥基丙基)-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



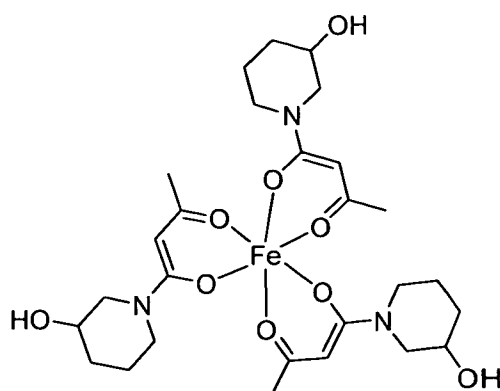
對於20毫升乙醇內之1.75克(9.25毫莫耳)之N-(2,3-二羥基丙基)-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於5毫升乙醇內之0.5克(3.08毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，1.56克(18.50毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌1小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生1.80克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3349, 2929, 1635, 1555, 1519, 1493, 1353, 1210, 1157, 1099, 1044, 996, 956, 765。

Fe-含量: 8.81 % [m/m]。

實施例47

三-(1-(3-羥基吡啶-1-基)丁烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



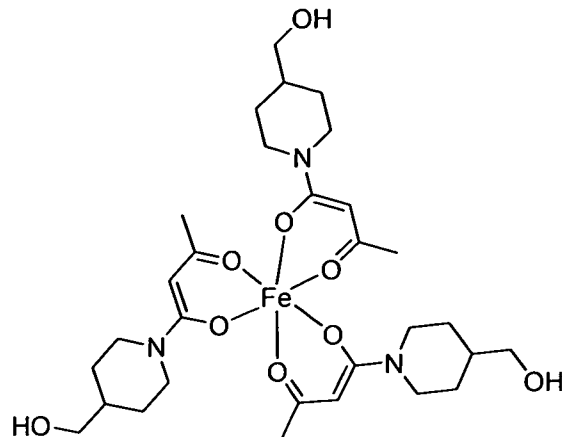
對於50毫升乙醇內之3.43克(18.50毫莫耳)之1-(3-羥基哌啶-1-基)丁烷-1,3-二酮之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，1.56克(18.50毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌4小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生3.51克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3290, 2929, 2859, 1554, 1509, 1483, 1441, 1363, 1254, 1228, 1206, 1143, 1072, 997, 953, 858, 760。

Fe-含量: 8.73 % [m/m]。

實施例48

三-(1-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]硼烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



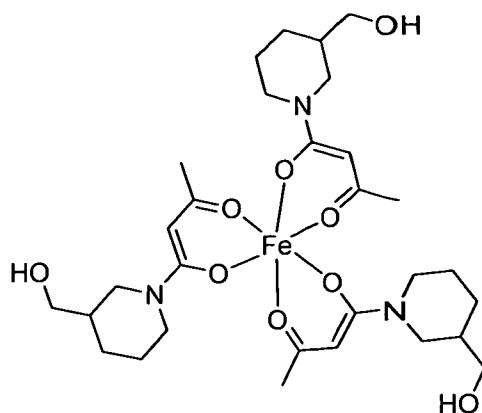
對於50毫升乙醇內之3.68克(18.50毫莫耳)之1-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丁烷-1,3-二酮之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生3.81克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3334, 2916, 2858, 1555, 1511, 1485, 1445, 1366, 1268, 1247, 1217, 1088, 1033, 979, 953, 760。

Fe-含量: 8.39 % [m/m]。

實施例49

三-(1-[3-(羥基甲基)哌啶-1-基]丁烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



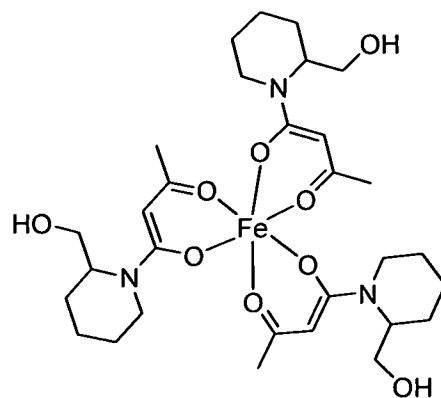
對於50毫升乙醇內之3.68克(18.50毫莫耳)之1-[3-(羥基甲基)哌啶-1-基]丁烷-1,3-二酮之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌1小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生3.92克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3350, 2922, 2858, 1555, 1510, 1485, 1440, 1366, 1259, 1088, 1039, 995, 953, 760。

Fe-含量: 8.27 % [m/m]。

實施例50

三-(1-[2-(羥基甲基)哌啶-1-基]丁烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



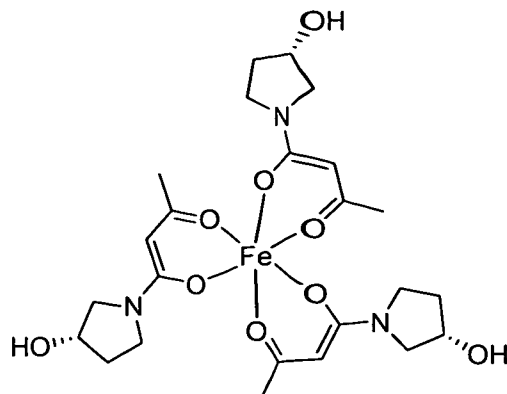
對於50毫升乙醇內之3.68克(18.50毫莫耳)之1-[2-(羥基甲基)哌啶-1-基]丁烷-1,3-二酮之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生3.88克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3358, 2914, 2854, 1554, 1509, 1484, 1445, 1370, 1311, 1269, 1245, 1217, 1088, 1035, 978, 953, 759。

Fe-含量: 8.37 % [m/m]。

實施例51

三-(1-[(3S)-3-羥基吡咯烷-1-基]丁烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



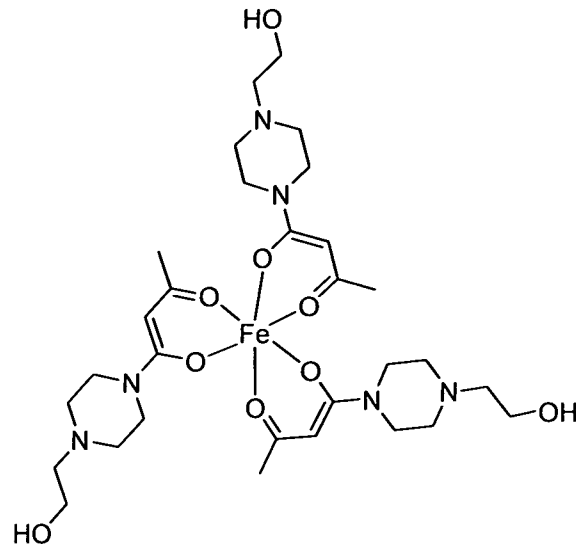
對於50毫升乙醇內之3.17克(18.50毫莫耳)之1- [(3S)-3-羥基吡咯烷-1-基]丁烷-1,3-二酮之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生3.23克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3315, 2946, 1558, 1514, 1472, 1350, 1206, 1103, 1054, 951, 875, 763。

Fe-含量: 8.61 % [m/m]。

實施例52

三-(1-[4-(2-羥基乙基)吡咯基-1-基]丁烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



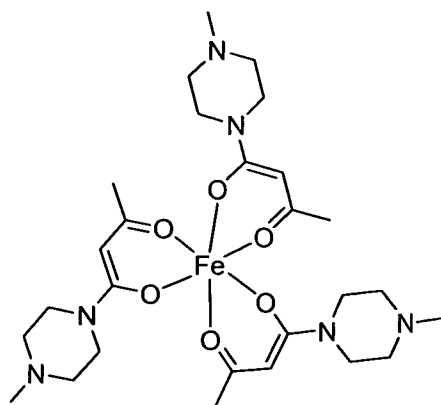
對於80毫升MeOH內之3.96克(18.50毫莫耳)之1-[4-(2-羥基乙基)哌啶基-1-基]丁烷-1,3-二酮之溶液，以滴液方式添加20毫升MeOH內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被蒸發，殘質取至100毫升二氯甲烷內，攪拌15分鐘。過濾，且濾液被蒸發。殘質被取至50毫升EtOH內，再次蒸發，且形成之殘質於乾燥爐內乾燥隔夜。此產生4.10克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3365, 2914, 2809, 1591, 1554, 1509, 1480, 1443, 1369, 1290, 1249, 1138, 1050, 983, 960, 876, 759, 673。

Fe-含量: 7.89 % [m/m]。

實施例53

三-(1-(4-甲基哌啶基-1-基)丁烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



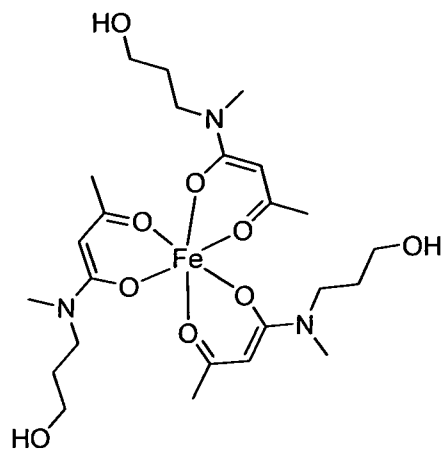
對於80毫升MeOH內之3.41克(18.50毫莫耳)之1-(4-甲基-1-基)丁烷-1,3-二酮之溶液，以滴液方式添加於20毫升MeOH內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被蒸發，殘質取至100毫升二氯甲烷內，攪拌15分鐘，過濾，且濾液被蒸發。殘質取至50毫升EtOH內，再次蒸發，且形成之殘質於乾燥爐內乾燥隔夜。此產生3.52克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 2934, 2845, 2789, 1554, 1507, 1478, 1445, 1370, 1291, 1257, 1235, 1142, 1092, 1072, 1000, 981, 959, 757。

Fe-含量: 8.77 % [m/m]。

實施例54

三-(N-(3-羥基丙基)-N-甲基-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



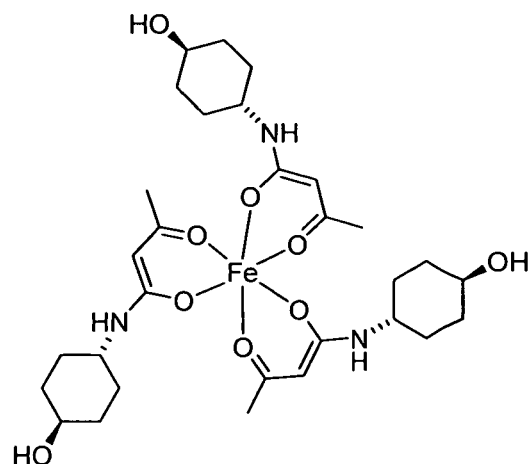
對於40毫升乙醇內之3.20克(18.50毫莫耳)之N-(3-羥基丙基)-N-甲基-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌1小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之乾燥爐內乾燥隔夜。此產生3.31克之棕色油。

IR(純, cm^{-1}): 3376, 2919, 1557, 1492, 1348, 1296, 1263, 1212, 1190, 1051, 989, 955, 763。

Fe-含量: 9.08 % [m/m]。

實施例55

三-(N-(反-4-羥基環己基)-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



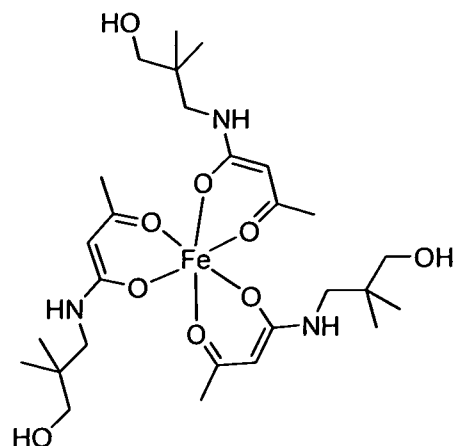
對於80毫升乙醇內之3.68克(18.50毫莫耳)之N-(反-4-羥基環己基)-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於20毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，6.22克(74.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生3.81克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3280, 2932, 2859, 1549, 1494, 1453, 1409, 1371, 1309, 1265, 1187, 1055, 1014, 961, 941, 776。

Fe-含量: 7.84 % [m/m]。

實施例56

三-(N-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



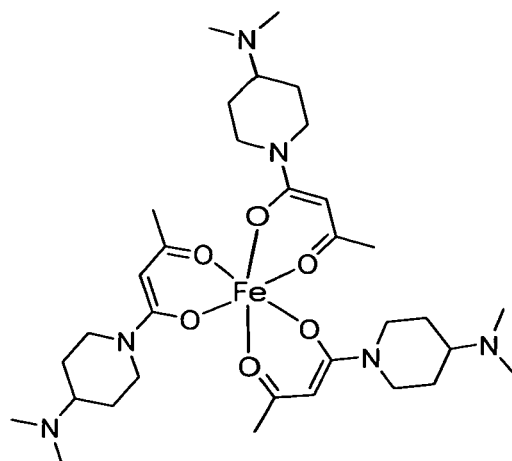
對於50毫升乙醇內之3.46克(18.50毫莫耳)之N-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於15毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，6.22克(74.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌4小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生4.40克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3289, 2963, 2872, 1554, 1502, 1450, 1410, 1265, 1190, 1050, 1014, 948, 777。

Fe-含量: 8.3 % [m/m]。

實施例57

三-(1-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]丁烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



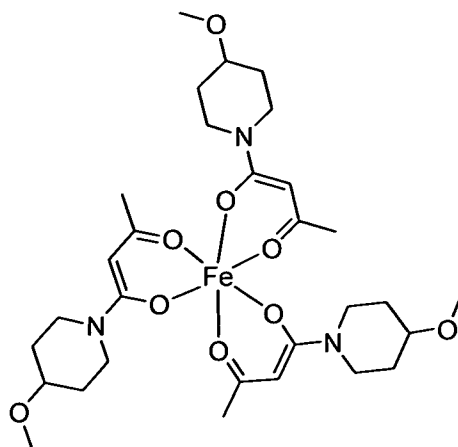
對於80毫升MeOH內之3.93克(18.50毫莫耳)之1-[4-(二甲基胺基)吡啶-1-基]丁烷-1,3-二酮之溶液，以滴液方式添加於10毫升MeOH內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被蒸發，殘質取至100毫升二氯甲烷內。攪拌15分鐘，過濾，且濾液被蒸發。殘質取至50毫升EtOH內，再次蒸發，且形成之殘質於爐內乾燥隔夜。此產生4.23克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 2940, 2858, 2769, 1593, 1553, 1509, 1482, 1448, 1372, 1328, 1271, 1236, 1205, 1040, 957, 874, 758。

Fe-含量: 7.97 % [m/m]。

實施例58

三-(1-(4-甲氧基吡啶-1-基)丁烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



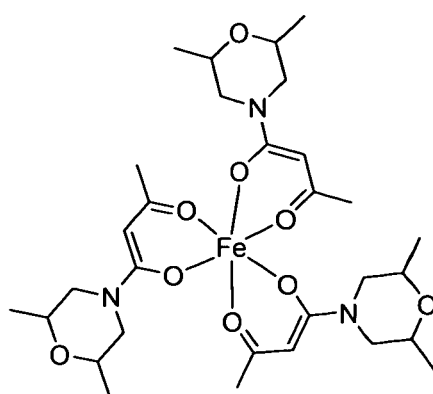
對於80毫升MeOH內之3.69克(18.50毫莫耳)之1-(4-甲氧基哌啶-1-基]丁烷-1,3-二酮之溶液，以滴液方式添加於10毫升MeOH內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌1小時後，反應混合物被蒸發，殘質取至100毫升二氯甲烷內，攪拌15分鐘，過濾，且濾液被蒸發。殘質取至50毫升EtOH內，再次蒸發，且形成之殘質於乾燥爐內乾燥隔夜。此產生4.01克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 2944, 2825, 1634, 1557, 1511, 1452, 1376, 1317, 1271, 1235, 1184, 1096, 1047, 1023, 959, 939, 759。

Fe-含量: 8.42 % [m/m]。

實施例59

三-(1-(2,6-二甲基嗎啉-4-基]丁烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



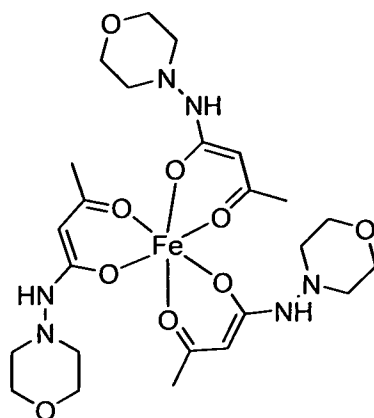
對於40毫升乙醇內之3.69克(18.50毫莫耳)之1-(2,6-二甲基嗎啉-4-基]丁烷-1,3-二酮之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生3.92克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 2974, 2872, 1556, 1510, 1477, 1373, 1258, 1244, 1172, 1138, 1116, 1082, 1050, 1002, 958, 759。

Fe-含量: 8.10 % [m/m]。

實施例60

三-(N-(嗎啉-4-基)-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



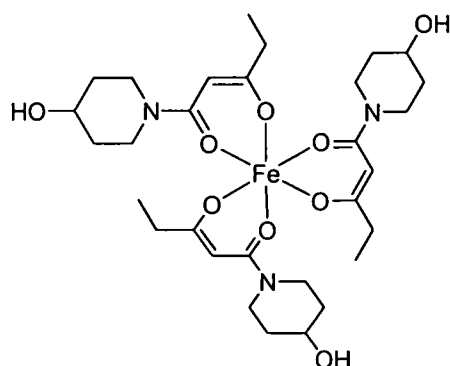
對於50毫升乙醇內之3.44克(18.50 毫莫耳)之N-(嗎啉-4-基)-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於20毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生3.63克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3209, 2854, 1569, 1518, 1430, 1366, 1335, 1265, 1204, 1108, 1072, 1044, 975, 952, 869, 778, 703。

Fe-含量: 8.34 % [m/m]。

實施例61

三-(1-(4-羥基哌啶-1-基)戊烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



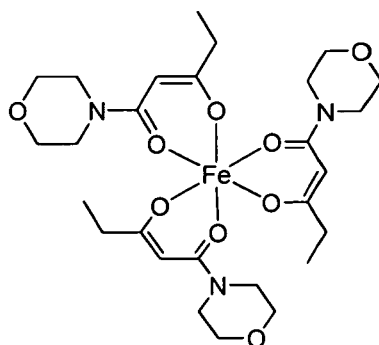
對於在45毫升無水乙醇內之5.54克(27.8毫莫耳)之1-(4-羥基哌啶-1-基)戊烷-1,3-二酮之溶液，添加於10毫升無水乙醇內之1.51克(9.31毫莫耳)無水氯化鐵(III)之溶液，其後添加4.67克(55.6毫莫耳)之碳酸氫鈉。6.5小時後，反應混合物被過濾，且固體被棄置。濾液於迴轉蒸發器除去溶劑，且殘質於真空爐內乾燥16小時。此產生5.56克之棕紅色固體。

IR(純, cm^{-1}): 2932, 2870, 1588, 1551, 1509, 1444, 1382, 1366, 1314, 1265, 1224, 1119, 1074, 978, 924, 832, 801, 764, 705, 661。

Fe-含量: 8.26 %

實施例62

三-(1-(嗎啉-4-基)戊烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



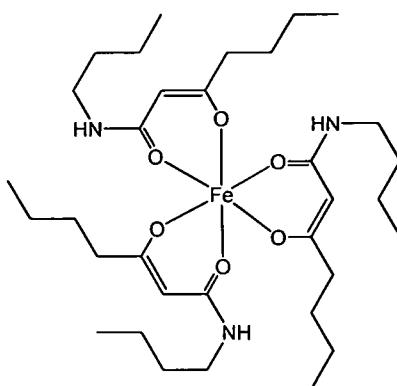
對於無水乙醇內之3.18克(17.2毫莫耳)之1-(嗎啉-4-基)戊烷-1,3-二酮之溶液，添加於11毫升無水乙醇內之0.997克(6.15毫莫耳)無水氯化鐵(III)之溶液。然後，添加3.11克(37.0毫莫耳)碳酸氫鈉，且反應混合物攪拌4小時。固體被過濾且棄置。濾液於迴轉蒸發器蒸發至乾燥，且殘質於真空爐內乾燥16小時。此產生3.33克之紅棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 2964, 2851, 1591, 1551, 1510, 1473, 1439, 1380, 1315, 1300, 1274, 1241, 1189, 1112, 1063, 1003, 929, 857, 801, 763, 706, 664, 593。

Fe-含量: 9.13 % [m/m/]。

實施例63

三-(N-丁基-3-氧基庚醯胺)-鐵(III)-複合物



60毫莫耳(11.96克)之N-丁基-3-氧基庚醯胺及20毫莫耳(3.24克)之 FeCl_3 (無水)添加至110毫升乙醇(無水)，且添加10.4毫升之甲酸鈉溶液(30% m/m)。攪拌0.5小時，且反應溶液被過濾。濾液於迴轉蒸發器濃縮，且產物被乾燥。此產生13.7克之標題化合物。

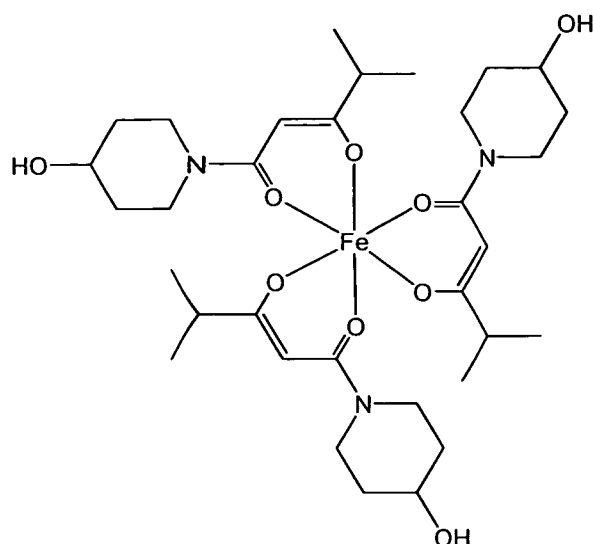
IR(純, cm^{-1}): 2956, 2930, 2871, 1717, 1656, 1558, 1500, 1435, 1376, 1325, 1299, 1271, 1177, 1103, 1085, 1050, 994, 948, 894, 778, 682。

CHN-元素分析: C, 59.26; H, 9.21; N, 6.12。

Fe-含量: 7.39% [m/m]

實施例64

三-(1-(4-羥基哌啶-1-基)-4-甲基戊烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



90毫莫耳(19.2克)之1-(4-羥基哌啶-1-基)-4-甲基戊烷-1,3-二酮及30毫莫耳(4.87克)之 FeCl_3 (無水)溶於150毫升乙醇(無水)，且添加30毫升乙酸鈉溶液(21% m/m)。攪拌0.5小時，且反應溶液被過濾。濾液於迴轉蒸發器濃縮，且產物於50 °C之真空爐內乾燥。此產生19.8克之標題化合物。

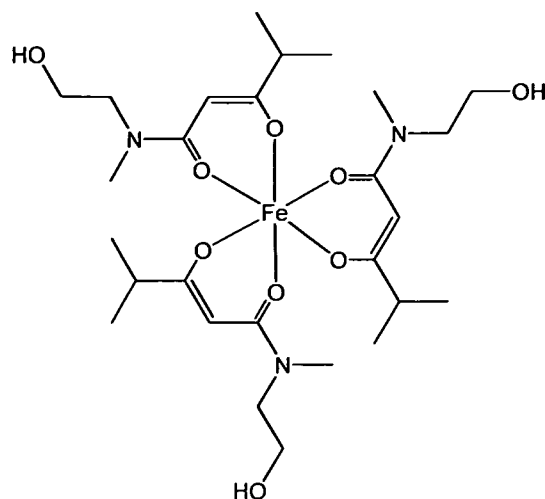
IR(純, cm^{-1}): 2927, 2866, 1550, 1513, 1443, 1372, 1312, 1265, 1225, 1190, 1157, 1119, 1072, 1022, 980, 945, 882, 823, 808, 771, 714, 660, 646。

CHN-元素分析: C, 52.00; H, 7.79; N, 5.99。

Fe-含量: 7.21% [m/m]

實施例65

三-(N-(2-羥基乙基)-N,4-二甲基-3-氧基戊醯胺)-鐵(III)-複合物



90毫莫耳(17.93克)之N-(2-羥基乙基)-N,4-二甲基-3-氧基戊醯胺及30毫莫耳(4.87克)之 FeCl_3 (無水)溶於150毫升乙醇(無水)，且添加15毫升甲酸鈉溶液(30% m/m)。另外攪拌0.5小時，且反應溶液被過濾。濾液於迴轉蒸發器濃縮，且產物於 50°C 之真空爐內乾燥。此產生20.7克之標題化合物。

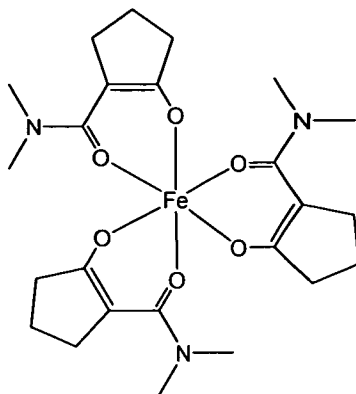
IR(純, cm^{-1}): 2966, 2926, 2859, 1714, 1627, 1550, 1517, 1479, 1460, 1439, 1384, 1371, 1358, 1301, 1273, 1246, 1190, 1159, 1114, 1087, 1065, 1051, 1019, 991, 947, 927, 884, 850, 774, 717, 682。

CHN-元素分析: C, 44.04; H, 6.97; N, 6.33。

Fe-含量: 7.79% [m/m]

實施例66

三-(N,N-二甲基-2-氧基環戊烷羧醯胺)-鐵(III)-複合物



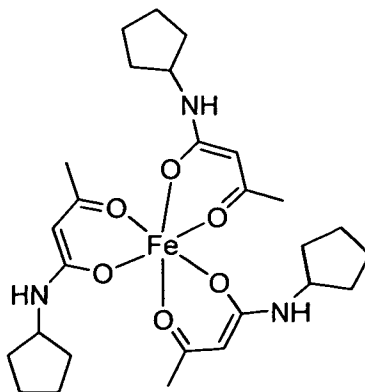
18毫莫耳(3.29克)之N, N-二甲基-2-氧基環戊烷羧醯胺(純度>85%)及6毫莫耳(0.925克)之FeCl₃(無水)溶於50毫升乙醇(無水), 且添加3毫升甲酸鈉溶液(30% m/m)。攪拌1小時, 且反應溶液被過濾。濾液於迴轉蒸發器濃縮, 且產物於50 °C之真空爐內乾燥。此產生3.9克之標題化合物。

IR(純, cm⁻¹): 2945, 2882, 1735, 1635, 1555, 1491, 1466, 1451, 1411, 1395, 1362, 1347, 1303, 1262, 1215, 1186, 1169, 1141, 1099, 1050, 1020, 983, 946, 915, 903, 885, 834, 770, 754, 733, 694, 638。

Fe-含量: 8.03% [m/m]

實施例67

三-(N-環戊基-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



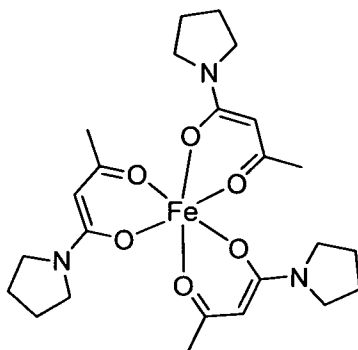
對於40毫升乙醇內之31.3克(18.50毫莫耳)之N-環戊基-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，6.22克(74.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生3.74克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3256, 2956, 2869, 1550, 1491, 1450, 1409, 1357, 1265, 1185, 1042, 1015, 951, 780。

Fe-含量: 9.17 % [m/m]。

實施例68

三-(1-(吡咯烷-1-基)丁烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



對於40毫升乙醇內之2.87克(18.50毫莫耳)之1-(吡咯烷-1-基)丁烷-1,3-二酮之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，6.22克(74.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生

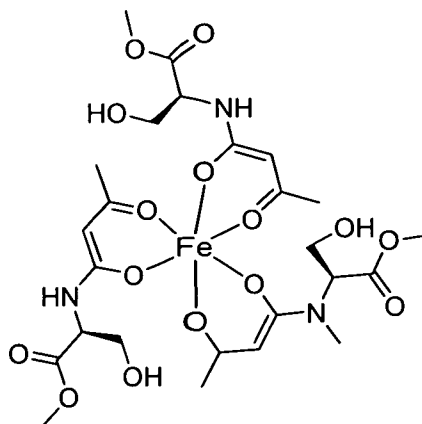
3.41克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 2966, 2869, 1556, 1511, 1473, 1457, 1351, 1328, 1224, 1206, 1117, 1080, 996, 971, 953, 761。

Fe-含量: 10.16 % [m/m]。

實施例69

三-(N-(3-氧基丁醯基)-L-絲胺酸甲酯)-鐵(III)-複合物



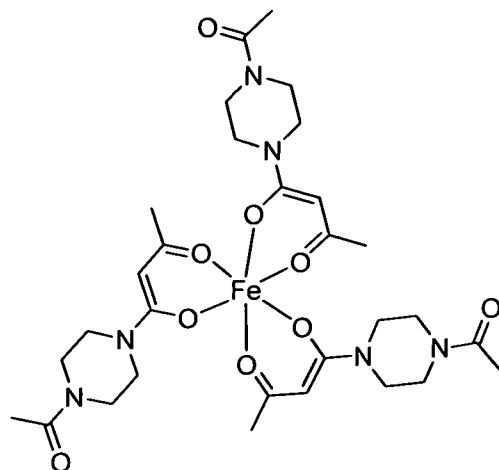
對於50毫升乙醇內之3.75克(18.50毫莫耳)之N-(3-氧基丁醯基)-L-絲胺酸甲酯之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生4.45克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3285, 2955, 1733, 1543, 1491, 1408, 1343, 1274, 1209, 1186, 1146, 1077, 1054, 1029, 958, 779。

Fe-含量: 8.02 % [m/m]。

實施例70

三-(1-(4-乙醯基哌啶基-1-基)丁烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



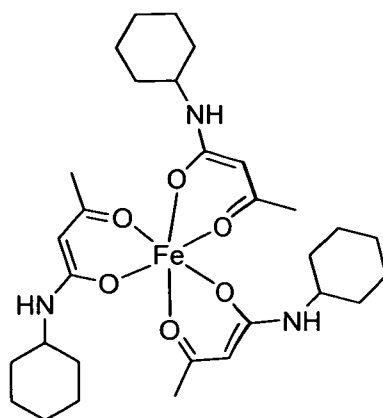
對於80毫升MeOH內之3.92克(18.50毫莫耳)之1-(4-乙醯基哌啶基-1-基)丁烷-1,3-二酮之溶液，以滴液方式添加於20毫升MeOH內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌1小時後，反應混合物被蒸發，且殘質取至200毫升二氯甲烷內，攪拌15分鐘，過濾，且濾液被蒸發。殘質取至50毫升EtOH內，再次蒸發，且形成之殘質於乾燥爐內乾燥隔夜。此產生4.1克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 2914, 1637, 1555, 1511, 1468, 1421, 1367, 1284, 1239, 1172, 1046, 981, 958, 760。

Fe-含量: 7.74 % [m/m]。

實施例71

三-(N-環己基-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



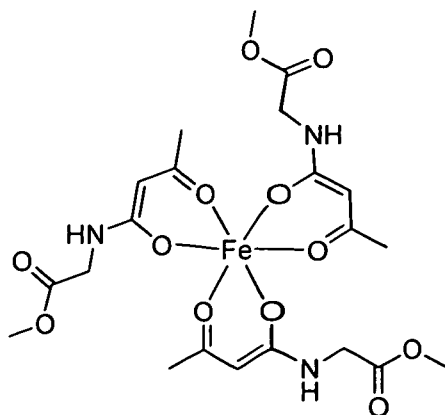
對於40毫升乙醇內之3.39克(18.50毫莫耳)之N-環己基-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生3.8克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3282, 2928, 2854, 1552, 1488, 1448, 1408, 1315, 1278, 1256, 1187, 1150, 1109, 1041, 975, 942, 781。

Fe-含量: 8.81 % [m/m]。

實施例72

三-(N-(3-氧基丁醯基)甘胺酸甲酯)-鐵(III)-複合物



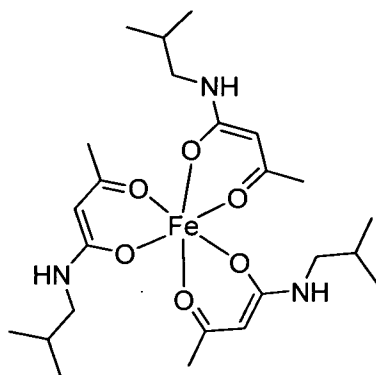
對於40毫升乙醇內之3.21克(18.50毫莫耳)之N-(3-氧基丁醯基)甘胺酸甲酯之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌1小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生3.95克之棕色油。

IR(純, cm^{-1}):3343, 2955, 1739, 1543, 1495, 1409, 1365, 1284, 1179, 1051, 1011, 988, 779。

Fe-含量: 8.95 % [m/m]。

實施例73

三-(N-(2-甲基丙基)-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



對於40毫升乙醇內之2.90克(18.50毫莫耳)之N-(2-甲基丙基)-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌4小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生

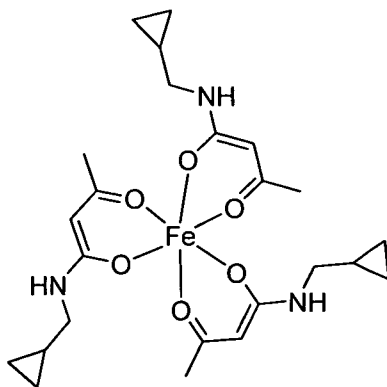
3.49克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3284, 3110, 2959, 2927, 2871, 1551, 1499, 1433, 1408, 1271, 1188, 1156, 1102, 1018, 954, 940, 777。

Fe-含量: 9.70 % [m/m]。

實施例74

三-(N-(環丙基甲基)-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



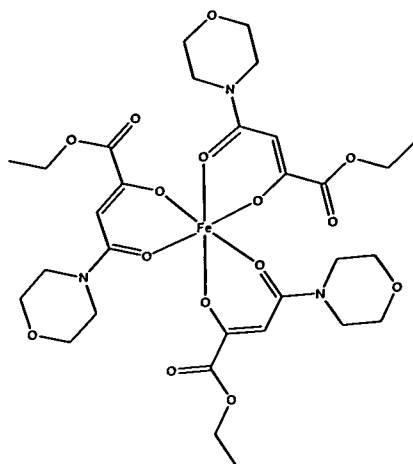
對於20毫升乙醇內之1.44克(9.25毫莫耳)之N-(環丙基甲基)-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之0.5克(3.08毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，1.56克(18.50毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌4小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生1.75克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3270, 1549, 1498, 1431, 1407, 1265, 1187, 1165, 1096, 1023, 951, 830, 778。

Fe-含量: 9.89 % [m/m]。

實施例75

三-(4-(嗎啉-4-基)-2,4-二氧基丁酸乙酯)-鐵(III)-複合物



0.24克(1.45毫莫耳)氯化鐵(III)溶於20毫升THF，且添加1.00克(4.36毫莫耳)之4-(嗎啉-4-基)-2,4-二氧基丁酸乙酯。攪拌40分鐘後，添加0.44克(4.36毫莫耳)之三乙基胺，且於室溫另外攪拌60分鐘。然後，以滴液方式添加4.6克之6%乙氧化鈉溶液(4.4毫莫耳)，且溶液另外攪拌2小時。沈澱之鹽類被過濾，且濾液於迴轉蒸發器濃縮至乾燥。殘質於50 °C之高度真空乾燥1天。此產生0.8克之呈橙色固體之產物。

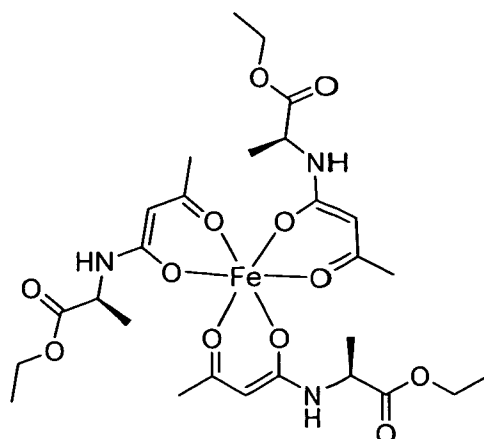
IR(純, cm^{-1}): 2978, 2923, 2863, 1704, 1610, 1568, 1511, 1442, 1375, 1300, 1275, 1246, 1138, 1111, 1062, 1018, 946, 860, 759, 722, 651。

元素分析: C 48.54%, H 5.8%, N 5.48%

Fe-含量: 6.9% [m/m]。

實施例76

三-(N-(3-氧基丁醯基)-L-丙胺酸乙酯)-鐵(III)-複合物



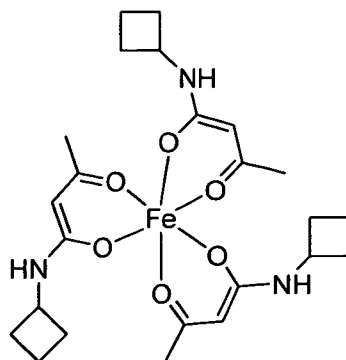
對於40毫升乙醇內之3.72克(18.50毫莫耳)之N-(3-氧基丁醯基)-L-丙胺酸乙酯之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之1.00克(6.17毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生4.00克之棕色油。

IR(純, cm^{-1}): 3348, 2981, 1733, 1658, 1589, 1539, 1490, 1448, 1411, 1300, 1206, 1186, 1155, 1051, 965, 777。

Fe-含量: 7.80 % [m/m]。

實施例77

三-(N-環丁基-3-氧基丁醯胺)-鐵(III)-複合物



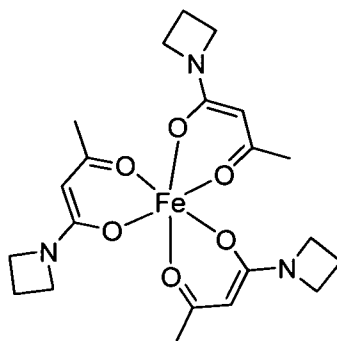
對於20毫升乙醇內之1.43克(9.25毫莫耳)之N-環丁基-3-氧基丁醯胺之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之0.5克(3.08毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，1.56克(18.50毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生1.71克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 3280, 2978, 2943, 1546, 1488, 1408, 1274, 1187, 1156, 1031, 970, 946, 779, 757。

Fe-含量: 9.98 % [m/m]。

實施例78

三-(1-(四氫吡啶-1-基)丁烷-1,3-二酮)-鐵(III)-複合物



對於20毫升乙醇內之1.30克(9.25毫莫耳)之1-(四氫吡啶-1-基)丁烷-1,3-二酮之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之0.5克(3.08毫莫耳)之氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此

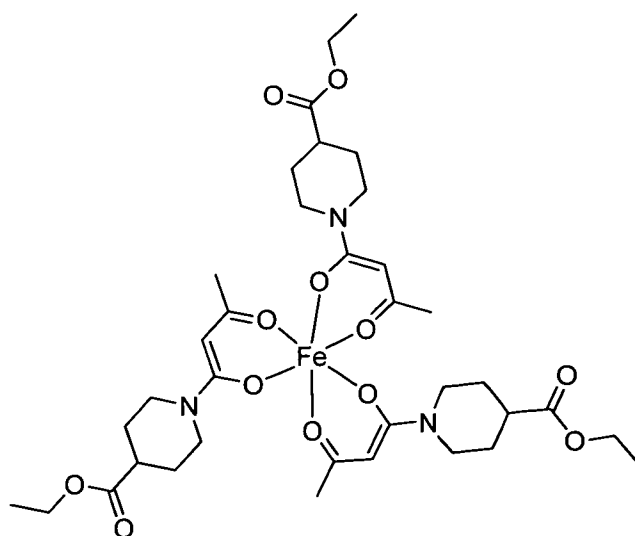
產生1.58克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 2945, 2878, 1558, 1510, 1473, 1344, 1297, 1201, 1003, 948, 753。

Fe-含量: 11.13 % [m/m]。

實施例79

三s-(1-(3-氧基丁醯基)-哌啶-4-羧酸乙酯)-鐵(III)-複合物



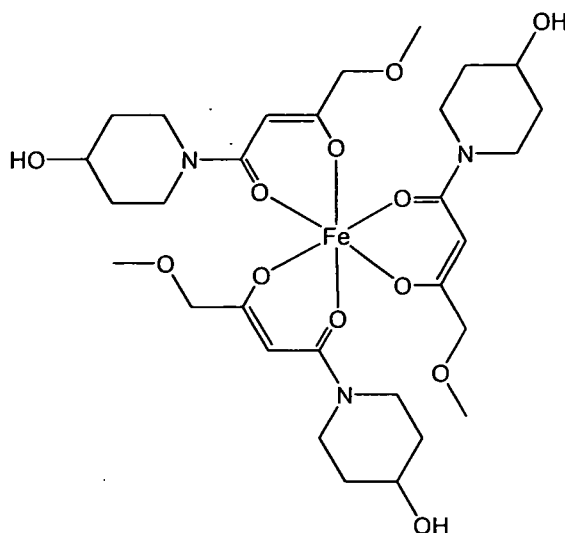
對於30毫升乙醇內之2.23克(9.25毫莫耳)之1-(3-氧基丁醯基)-哌啶-4-羧酸乙酯之溶液，以滴液方式添加於10毫升乙醇內之0.5克(3.08毫莫耳)氯化鐵(III)(無水)之溶液。然後，3.11克(37.00毫莫耳)之碳酸氫鈉以一部份一部份地添加。於室溫攪拌2小時後，反應混合物被過濾，以10毫升乙醇清洗，濾液被蒸發，且殘質於50 °C之爐內乾燥隔夜。此產生2.43克之棕色固體。

IR(純, cm^{-1}): 2957, 2931, 2862, 1724, 1639, 1555, 1511, 1485, 1446, 1372, 1312, 1271, 1236, 1174, 1038, 973, 958, 760。

Fe-含量: 6.67 % [m/m]。

實施例80

三-(1-(4-羥基哌啶-1-基)-4-甲氧基丁烷-1,3-二酮)-鐵(III)-
複合物



18毫莫耳(3.91克)之1-(4-羥基哌啶-1-基)-4-甲氧基丁烷-1,3-二酮及6毫莫耳(0.96克)之 FeCl_3 (無水)溶於80毫升乙醇(無水)，且添加4毫升之甲氧化鈉溶液(30% m/m)。攪拌1小時，且反應溶液被過濾。濾液於迴轉蒸發器濃縮，且產物被乾燥。此產生4.36克之標題化合物。

IR(純, cm^{-1}): 2928, 2824, 1727, 1597, 1564, 1513, 1491, 1445, 1385, 1331, 1265, 1227, 1197, 1109, 1074, 1051, 1025, 990, 957, 845, 807, 765, 723, 653。

Fe-含量: 7.11% [m/m]。

【圖式簡單說明】

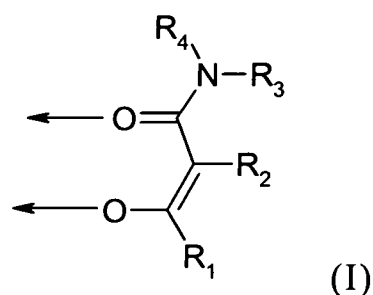
(無)

【主要元件符號說明】

(無)

七、申請專利範圍：

1. 一種鐵(III)複合化合物，其含有至少一化學式(I)之配位體：



其中，

箭號個別代表與一或不同鐵原子之一配位鍵，

R₁係選自由選擇性經取代之烷基，及選擇性經取代之烷氧基羰基所構成之族群，

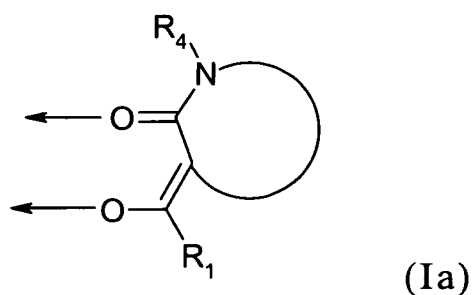
R₂係選自由氫、選擇性經取代之烷基、鹵素，及氰基所構成之族群，或

R₁及R₂與和其等鍵結之碳原子一起形成一選擇性經取代之5或6個成員之環，其可選擇性地含有一或多個雜原子，

R₃及R₄係相同或相異，且係個別選自由氫、選擇性經取代之胺基，及選擇性經取代之烷基所構成之族群，或
R₃及R₄與和其等鍵結之氮原子一起形成一選擇性經取代之3至6個成員之環，其可選擇性地含有一或多個另外之雜原子，

或

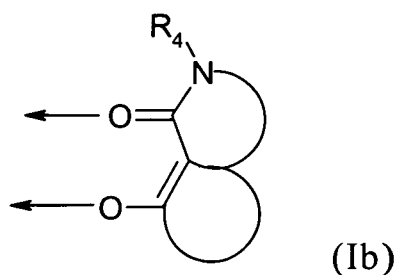
R₂及R₃一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，同時形成一化學式(Ia)之配位體：



其中， R_1 及 R_4 係如上所定義，

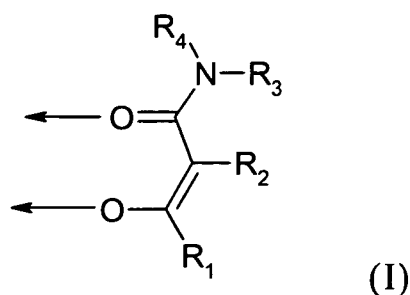
或

R_2 及 R_3 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，且 R_1 及 R_2 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，同時形成一化學式(Ib)之配位體：



其中， R_4 係如上所定義，或其藥學上可接受之鹽類。

2. 如申請專利範圍第1項之鐵(III)複合化合物，含有至少一化學式(I)之配位體：



其中，

箭號係個別代表與一或不同鐵原子之一配位鍵，

R_1 係選擇性經取代之烷基，

R_2 係選自由氫、選擇性經取代之烷基、鹵素，及氰基所構成之族群，或

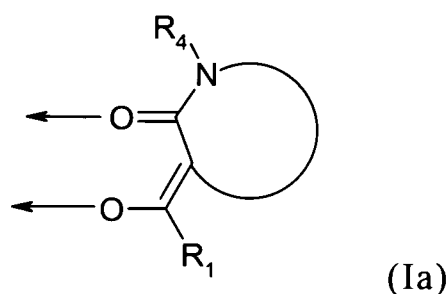
R_1 及 R_2 與和其等鍵結之碳原子一起形成一選擇性經取代之5或6個成員之環，其可選擇性地含有一或多個雜原子，

R_3 及 R_4 係相同或相異，且係個別選自由氫及選擇性經取代之烷基所構成之族群，或

R_3 及 R_4 與和其等鍵結之氮原子一起形成一選擇性經取代之3至6個成員之環，其可選擇性地含有一或多個另外之雜原子，

或

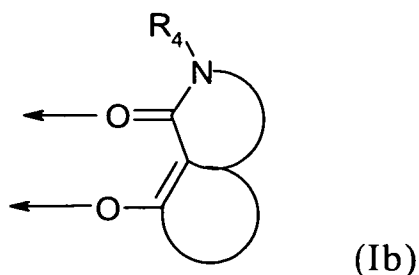
R_2 及 R_3 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，同時形成一化學式(Ia)之配位體：



其中， R_1 及 R_4 係如上所定義，

或

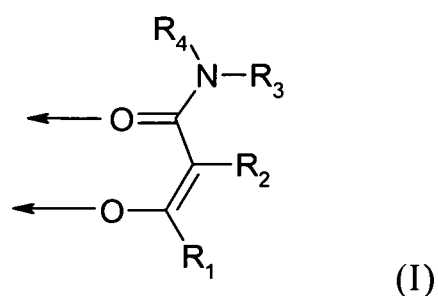
R_2 及 R_3 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，且 R_1 及 R_2 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，同時形成一化學式(Ib)之配位體：



其中， R_4 係如上所定義，

或其等之藥學上可接受之鹽類。

3. 如申請專利範圍第1項之鐵(III)複合化合物，含有至少一化學式(I)之配位體：



其中，

箭號係個別代表與一或不同鐵原子之一配位鍵，

R_1 係烷基，其可選擇性地以1至3個選自由羥基、烷氧基、鹵素、氰基，及烷氧基羰基所構成族群之取代基取代，

R_2 係選自由下列所構成之族群

氫，

烷基，其可選擇性地以1至3個選自由羥基、烷氧基、鹵素、氰基，及烷氧基羰基所構成族群之取代基取代，

鹵素，以及

氰基，或

R_1 及 R_2 與和其等鍵結之碳原子一起形成一選擇性經取

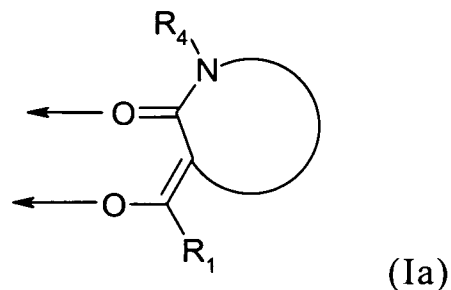
代之5或6個成員之環，其可選擇性地含有一或多個雜原子，

R_3 及 R_4 係相同或相異，且係個別選自由氫及烷基所構成之族群，該烷基可選擇性地以1至3個選自由羥基、烷氧基、鹵素、氰基，及烷氧基羰基所構成族群之取代基取代，或

R_3 及 R_4 與和其等鍵結之氮原子一起形成一選擇性經取代之3至6個成員之環，其可選擇性地含有一或多個另外之雜原子，

或

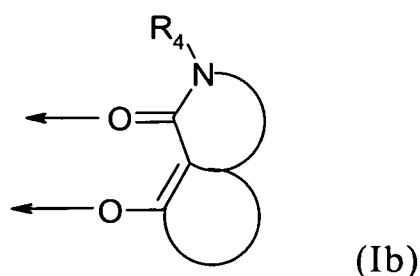
R_2 及 R_3 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，同時形成一化學式(Ia)之配位體：



其中， R_1 及 R_4 係如上所定義，

或

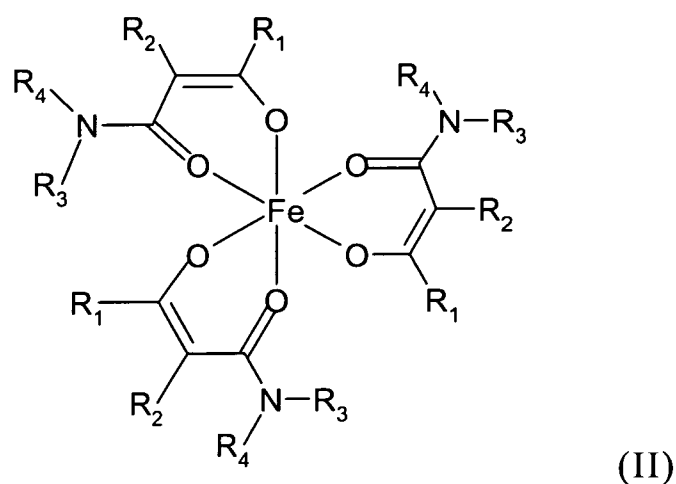
R_2 及 R_3 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，且 R_1 及 R_2 一起形成一飽和或不飽和之選擇性經取代之5或6個成員之環，同時形成一化學式(Ib)之配位體：



其中， R_4 係如上所定義，

或其等之藥學上可接受之鹽類。

4. 如申請專利範圍第1項之鐵(III)複合化合物，其具有化學式(II)：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係如上所定義。

5. 如申請專利範圍第1項之鐵(III)複合化合物，其中， R_1 係選自由下列所構成之族群：

- C_{1-6} -烷基，
- C_{3-6} -環烷基，
- C_{3-6} -環烷基- C_{1-4} -烷基，
- C_{1-4} -烷氧基- C_{1-4} -烷基，
- 羥基- C_{1-4} -烷基，以及
- 鹵素- C_{1-4} -烷基。

6. 如申請專利範圍第1項之鐵(III)複合化合物，其中， R_2 係選自由下列所構成之族群：

- 氫，
- 鹵素，
- C_{1-6} -烷基，
- C_{3-6} -環烷基，
- 鹵素- C_{1-4} -烷基，以及
- 氰基。

7. 如申請專利範圍第1項之鐵(III)複合化合物，其中， R_1 及 R_2 一起形成一丙撐基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)-或一丁撐基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)-基團，其中，一亞甲基基團($-\text{CH}_2-$)個別地可以 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ ，或 $-\text{NR}_5-$ 替代，其中， R_5 係選擇性經取代之烷基，且其中，藉由 R_1 及 R_2 形成之基團可進一步個別以一至三個選自由羥基、 C_{1-4} -烷氧基、胺基及單-或二-(C_{1-4} -烷基)胺基所構成族群之取代基取代。

8. 如申請專利範圍第1項之鐵(III)複合化合物，其中， R_3 及 R_4 係相同或相異，且係個別選自由如下所構成之族群：

- 氫，
- C_{1-6} -烷基，
- C_{3-6} -環烷基，
- C_{3-6} -環烷基- C_{1-4} -烷基，
- C_{1-4} -烷氧基- C_{1-4} -烷基，
- C_{1-3} -烷氧基羰基- C_{1-6} -烷基，

-羥基-C₁₋₄-烷基，以及

-鹵素-C₁₋₄-烷基，或

R₃ 及 R₄ 一起形成一乙撐基 (-CH₂-CH₂-)-、丙撐基 (-CH₂-CH₂-CH₂-)-、異丙撐基 (-CH₂-CH(CH₃)-)-、丁撐基 (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)-、異丁撐基、戊撐基 (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)-，或異戊撐基基團，其中，一亞甲基基團 (-CH₂-) 個別地可以 -O-、-NH-，或 -NR₅- 替代，其中，R₅ 係選擇性經取代之烷基，且其中，藉由 R₃ 及 R₄ 形成之基團可進一步個別地以一至三個選自由羥基、C₁₋₄-烷氧基、胺基，及單-或二(C₁₋₄-烷基)胺基所構成族群之取代基取代。

9. 一種用於製備如申請專利範圍第1項之鐵(III)複合化合物之方法，其包含一鐵(III)鹽類與相對應之β-酮醯胺反應。
10. 一種如申請專利範圍第1至8項中任一項所定義之鐵(III)複合化合物用於製備一藥物之用途。
11. 如申請專利範圍第10項之鐵(III)複合化合物之用途，其用於製備一藥物於治療或預防鐵缺乏症狀及缺鐵性貧血與其相關之症狀。
12. 如申請專利範圍第11項之鐵(III)複合化合物之用途，該等症狀包含：疲勞、倦怠、缺乏集中力、低認知效率、難以發現正確用字、健忘、不自然蒼白、易怒、心率加速(心動過速)、舌痛或舌頭腫脹、脾腫大、對奇怪食物之慾望(異食癖)、頭痛、沒食慾、增加之易感染性、憂

鬱心情。

13. 如申請專利範圍第10項之鐵(III)複合化合物之用途，其用於治療懷孕女性之缺鐵性貧血、兒童及青少年之潛在性缺鐵性貧血、胃腸道異常造成之缺鐵性貧血、由於失血造成之缺鐵性貧血、經期造成之缺鐵性貧血、受傷造成之缺鐵性貧血、由於口炎性腹瀉之缺鐵性貧血、由於降低飲食鐵吸收之缺鐵性貧血、缺鐵性貧血造成之免疫缺陷、缺鐵性貧血造成之腦部功能受損、缺鐵性貧血造成之腿不寧症狀(restless leg syndrome)、癌症時之缺鐵性貧血、化療造成之缺鐵性貧血、發炎觸發之缺鐵性貧血(AI)、充血性心功能不全(CHF；充血性心臟衰竭)時之缺鐵性貧血、慢性腎功能不全第3-5期(CDK 3-5；慢性腎疾病第3-5期)時之缺鐵性貧血、慢性發炎觸發之缺鐵性貧血(ACD)、類風濕性關節炎(RA)時之缺鐵性貧血、全身性紅斑狼瘡(SLE)時之缺鐵性貧血，以及發炎性腸炎(IBD)時之缺鐵性貧血。
14. 如請求項13之鐵(III)複合化合物，其中該由於失血造成之缺鐵性貧血為胃腸道出血，且該由於降低飲食鐵吸收之缺鐵性貧血係發生於選擇性飲食之兒童及青少年。
15. 如請求項13之鐵(III)複合化合物，其中該胃腸道出血係由於潰瘍、癌症、痔瘡、發炎性疾病或服用乙醯基水楊酸所致。
16. 如申請專利範圍第10項之鐵(III)複合化合物，係用於經口投藥。

第 100109720 號專利申請案申請專利範圍替換本 102.11.19

17. 如申請專利範圍第10項之鐵(III)複合化合物，係用於以一液體配製物投藥，該液體配製物包括一可飲用之配製物。
18. 申請專利範圍第17項之鐵(III)複合化合物，其中該可飲用之配製物係一糖漿、酏劑、溶液、懸浮液或汁液。
19. 一種藥劑，包含如申請專利範圍第1項界定之鐵(III)複合化合物，以及至少一生理上可相容之載劑或賦形劑，用以治療及預防鐵缺乏症狀及缺鐵性貧血與其相關之症狀。
20. 一種組成物，包含與至少一另外之對鐵代謝作用之藥劑組合之如申請專利範圍第1項界定之鐵(III)複合化合物，該組成物係用以治療及預防鐵缺乏症狀及缺鐵性貧血與其相關之症狀。