發明專利說明書

200413346

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：92130308

※ 申請日期：92.10.30　　※IPC 分類：C07D 401/02
A61K 31/435

壹、發明名稱：（中文/英文）

具有 MCH 拮抗活性之新穎炔化合物及包括彼等化合物之藥物

NEW ALKYNE COMPOUNDS HAVING MCH-ANTAGONISTIC ACTIVITY AND MEDICAMENTS COMPRISING THESE COMPOUNDS

貳、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

德商百靈佳殷格翰製藥公司

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

代表人：（中文/英文）

1. 漢茲 哈蒙

   DR. HEINZ HAMMANN

2. 狄特 勞汀

   DR. DIETER LAUDIEN

住居所或營業所地址：（中文/英文）

德國殷格翰市 D-55216 賓格街 173 號

BINGER STRASSE 173 55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國　籍：（中文/英文）

德國　GERMANY

參、發明人：（共 9 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 德克 史丹甘普
   DIRK STENKAMP
2. 史蒂芬 喬治 慕勒
   STEPHAN GEORG MUELLER
3. 爵拉德 喬俊 羅斯
   GERALD JUERGEN ROTH
4. 托斯頓 理曼-林茲
   THORSTEN LEHMANN-LINTZ
5. 克勞斯 路道夫
   KLAUS RUDOLF
6. 菲利普 路斯頓伯格
   PHILIPP LUSTENBERGER
7. 克斯頓 艾恩德特
   KIRSTEN ARNDT
8. 萊爾夫 R. H. 羅茲
   RALF R. H. LOTZ
9. 馬汀 蘭登
   MARTIN LENTER

住居所地址：（中文/英文）

1. 德國比伯瑞區市泰爾佛德街 42 號
   TALFELDSTR. 42, 88400 BIBERACH, GERMANY
2. 德國華爾豪生市梅爾瑟街 13 號
   MAELZERSTRASSE 13, 88447 WARTHAUSEN, GERMANY
3. 德國比伯瑞區市阿卡吉恩威格街 47 號
   AKAZIENWEG 47, 88400 BIBERACH, GERMANY
4. 德國歐區森豪生市艾梅森伯格街 1 號
   AMEISENBERG 1, 88416 OCHSENHAUSEN, GERMANY
5. 德國華爾豪生市歐斯區威格街 11 號
   OESCHWEG 11, 88447 WARTHAUSEN, GERMANY
6. 德國華爾豪生市梅爾瑟街 8 號
   MAELZERSTRASSE 8, 88447 WARTHAUSEN, GERMANY

7. 德國比伯瑞區市洛帕區威格街 22 號
   ROPACHWEG 22, 88400 BIBERACH, GERMANY
8. 德國席摩赫芬市席洛斯勒街 28 號
   SCHLUESSLERSTR. 28, 88433 SCHEMMERHOFEN, GERMANY
9. 德國奧爾姆市普羅米耐德街 23 號
   PROMENADE 23, 89073 ULM, GERMANY

國　籍：（中文/英文）

1. 德國　GERMANY
2. 德國　GERMANY
3. 德國　GERMANY
4. 德國　GERMANY
5. 德國　GERMANY
6. 瑞士 SWITZERLAND
7. 德國　GERMANY
8. 德國　GERMANY
9. 德國　GERMANY

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☑ **本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：**

1. 德國 2002/10/31 10250708.2
2.
3.
4.
5.

☑ **主張國際優先權(專利法第二十四條)：**

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 德國 2002/10/31 10250708.2
2.
3.
4.
5.

☐ **主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：**

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.
2.

☐ **主張專利法第二十六條微生物：**

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎炔類化合物，其生理學上可接受之鹽，以及其作為MCH拮抗劑之用途，及其在製備醫藥製劑上之用途，該藥劑係適用於預防及／或治療因MCH所造成或以某種其他方式與MCH有原因地連接之病徵及／或疾病。本發明亦關於根據本發明之化合物在哺乳動物中影響進食行為與降低體重及／或預防任何體重增加之用途。其進一步關於含有根據本發明化合物之組合物與藥劑，及其製法。

【先前技術】

食物之攝取及其在身體中之轉化，對所有有生命之生物而言，是生命之一個必要部份。因此，食物攝取與轉化上之偏差，一般會導致問題以及病症。人類生活方式與營養之改變，特別是在已工業化國家中，於最近數十年來已促進肥胖。在受影響之人們中，肥胖係直接導致受限之移動性與生命品質之降低。其他因素是肥胖經常會導致其他疾病，例如糖尿病、脂血症障礙、高血壓、動脈硬化及冠狀心臟疾病。再者，單獨之高體重即會施加增加之勞傷於支撐與移動裝置上，其可能會導致慢性疼痛與疾病，譬如關節炎或骨關節炎。因此，肥胖對社會而言是一個很嚴重之健康問題。

肥胖一詞係意謂脂肪組織過量。就此而論，肥胖基本上被視為增加油脂含量，其會導致健康風險。在過去之分析中，並不能夠精確地描繪出正常人與患有肥胖者間之差異，

但當油脂含量增加時，伴隨著肥胖之健康風險被假設會連續地上升。為簡化起見，在本發明中，個人具有身體質量指數(BMI)，其係被定義為以千克度量之體重除以高度(以米表示)平方，高於數值25，且更特定言之係高於30，係優先地被認為是患有肥胖。

除了身體活動與營養上之改變以外，目前對有效降低體重仍無令人信服之治療選擇。但是，由於肥胖在嚴重且甚至威脅生命之疾病發展上為主要風險因素，故最重要的是獲取預防及／或治療肥胖之醫藥活性物質。一項已在極最近被提出之途徑是MCH拮抗劑之治療用途(參閱，尤其是WO 01/21577、WO 01/82925)。

黑色素聚集激素(MCH)為環狀神經肽，其包含19個胺基酸。其主要係在哺乳動物之下丘腦中合成，並藉由丘腦下部神經元之凸出部份，從該處運行至腦之其他部份。其生物學活性係在人類中經過兩種不同G-蛋白質偶合受體(GPCR)媒介，該受體係來自視紫質相關之GPCR族群，意即MCH受體1與2 (MCH-1R、MCH-2R)。

在動物模式中，於MCH功能上之探查，已提供關於肽在調節能量平衡，意即改變代謝活性與食物攝取角色上之良好指標[1,2]。例如，在大白鼠中，於MCH之室內投藥後，與對照動物比較，食物攝取係被增加。此外，比起對照動物產生更多MCH之轉基因大白鼠，當給予高脂肪飲食時，係藉由比未經實驗上改變MCH含量之動物，顯著地增進更多體重作回應。亦已發現在大白鼠下丘腦中，對食物之增加需

求階段與MCH mRNA量之間有正相關。但是，使用MCH剔除老鼠之實驗，在說明MCH之功能上，是特別重要的。神經肽之損失會造成瘦動物具有降低之脂肪質量，其會比對照動物顯著地食用較少食物。

在齧齒動物中，MCH之減食慾作用係經過G_{AS}-偶合之MCH-1R所媒介[3-6]。與靈長類動物、雪貂及狗不同，迄今在齧齒動物中未發現第二種受體。在失去MCH-1R後，與對照動物比較，剔除老鼠具有較低脂肪質量，增加之能量轉換，且當餵食高脂肪飲食時不會增加體重。MCH-MCH-1R系統在調節能量平衡上之重要性之另一個指標，係得自使用受體拮抗劑(SNAP-7941)之實驗之結果[3]。在長期試驗中，以拮抗劑處理之動物會損失顯著量之體重。

除了其減食慾作用以外，MCH-1R拮抗劑SANP-7941亦在施行於大白鼠之行為實驗中，達成附加之解焦慮與抗抑鬱作用[3]。因此，明顯地顯示出MCH-MCH-1R系統不僅涉及調節能量平衡，亦涉及易感性。

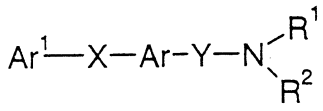
文獻：

1. Qu, D., 等人, *黑色素聚集激素在進食行之中樞調節上之角色*. Nature, 1996. **380**(6571)： 第243-7頁 。
2. Shimada, M., 等人, *缺乏黑色素聚集激素之老鼠為攝食不足且瘦弱*. Nature, 1998. **396**(6712)： 第670-4頁 。
3. Borowsky, B., 等人, *黑色素聚集激素-1受體拮抗劑之抗抑鬱、解焦慮及減食慾作用*. Nat Med, 2002. **8**(8)： 第825-30頁 。
4. Chen, Y., 等人, *黑色素聚集激素受體-1之標的分裂會造成攝*

食過度及對飲食引致之肥胖之抵抗性. Endocrinology, 2002. **143**(7)：第 2469-77 頁。

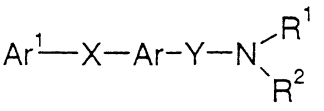
5. Marsh, D.J., 等人, *黑色素聚集激素 1 受體缺乏老鼠為瘦弱、活動過度及攝食過度，且具有改變之新陳代謝作用*. Proc Natl Acad Sci USA, 2002. **99**(5)：第 3240-5 頁。
6. Takekawa, S., 等人, T-226296：*新穎口服活性及選擇性黑色素聚集激素受體拮抗劑*. Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3)：第 129-35 頁。

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



其中 Ar^1 表示環狀基團，X 表示間隔基，Y 表示一個鍵結或間隔基，Ar 表示芳族環，其可與非芳族環稠合，R^1 與 R^2 互相獨立表示 H 或烴基，同時 R^1 與 R^2 和相鄰之 N 原子一起，可形成含 N 雜環，且 R^2 與 Ar 亦可形成螺環狀環，R 與相鄰之 N 原子及 Y 一起，可形成含 N 雜環，其係作為治療肥胖之 MCH 拮抗劑。

再者，WO 01/82925 (Takeda) 亦描述下式化合物



其中 Ar^1 表示環狀基團，X 與 Y 表示間隔基，Ar 表示視情況經取代之稠合多環狀芳族環，R^1 與 R^2 互相獨立表示 H 或烴基，同時 R^1 與 R^2 和相鄰之 N 原子一起，可形成含 N 雜環，且 R^2 與相鄰之 N 原子及 Y 一起，可形成含 N 雜環，其係作為尤其是

治療肥胖之MCH拮抗劑。

【發明內容】

本發明之目的

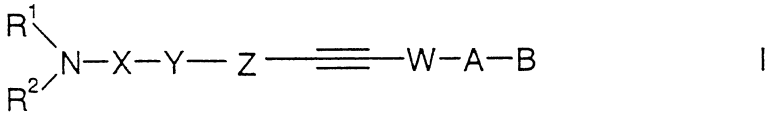
本發明之目的係為發現新穎炔類化合物，特別是具有作為MCH拮抗劑之活性者。

本發明之進一步目的係為提供新穎炔類化合物，其使得能夠影響哺乳動物之進食行為，且特別是在哺乳動物中達成體重降低，及／或預防體重增加。

本發明進一步係陳述提供新穎醫藥組合物，其適用於預防及／或治療因MCH所造成或以其他方式有原因地連接至MCH之病徵及／或疾病。特定言之，本發明之目的係為提供治療代謝病症之醫藥組合物，譬如肥胖及／或糖尿病，以及和肥胖與糖尿病有關聯之疾病及／或病症。本發明之其他目的係關於証實根據本發明化合物之有利用途。本發明亦陳述提供一種製備根據本發明炔類化合物之方法。本發明之其他目的將為熟諳人員自前文及後文陳述而立即明瞭。

本發明之主題事項

本發明之第一個目的係包含通式I炔類化合物



其中

R^1, R^2 互相獨立表示H、C_{1-8}-烷基或C_{3-7}-環烷基，視情況被基團R^{11}取代，同時在5-, 6-或7-員環烷基之位置3或4上之-CH_2-基團可被-O-、-S-或-NR^{13}-置換，或苯

基或吡啶基，視情況被基團R^{12}單或多取代，及／或被硝基單取代，或

R^1與R^2形成C_{2-8}-次烷基橋基，其中

- 一或兩個$-CH_2-$基團可互相獨立被-O-、-S-、-SO-、$-(SO_2)-$、-C=N-R^{18}-、-C=N-O-R^{18}-、-CO-、$-C(=CH_2)-$或$-NR^{13}-$置換，其方式係致使雜原子不會直接連接至彼此，

同時在上文定義之次烷基橋基中，一或多個H原子可被R^{14}置換，且

同時上文定義之次烷基橋基可被一或兩個相同或不同碳環基或雜環基Cy取代，其方式係致使次烷基橋基與基團Cy間之鍵結以下述方式形成

- 經由單或雙鍵，
- 經由一個共用C原子，形成螺環狀環系統，
- 經由兩個共用、相鄰C及／或N原子，形成稠合之雙環狀環系統，或
- 經由三個或更多個C及／或N原子，形成橋接環系統，

X 表示單鍵或C_{1-6}-次烷基橋基，其中

- $-CH_2-$基團可被-CH=CH-或-C≡C-置換，及／或
- 一或兩個$-CH_2-$基團可互相獨立被-O-、-S-、-(SO)-、$-(SO_2)-$、-CO-或$-NR^4-$置換，其方式係致使於各情況中，兩個O、S或N原子或一個O與一個S原子不會直接連接至彼此，

同時橋基X可連接至R^1，包括連接至R^1與X之N原子，形成雜環族基團，同時橋基X亦可另外連接至R^2，包括連接至R^2與X之N原子，形成雜環族基團，而次烷基橋基之兩個C原子或一個C與一個N原子，可藉由另一個C_{1-4}-次烷基橋基接合在一起，且

一個C原子可被R^{10}取代，及／或一或兩個C原子於各情況中可被一或兩個相同或不同取代基取代，取代基選自C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-環烯基及C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基，同時兩個烷基及／或烯基取代基可接合在一起，形成碳環狀環系統，

且

W, Z　互相獨立表示單鍵或C_{1-4}-次烷基橋基，

同時在基團W及／或Z中，未與-C≡C-基團相鄰之-CH_2-基團可被-O-或-NR^5-置換，且

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

在此次烷基橋基中及／或在另外之次烷基橋基中，C原子可被R^{10}取代，及／或一或兩個C原子可互相獨立被一或兩個相同或不同C_{1-6}-烷基取代，同時兩個烷基可接合在一起形成碳環，且

Y　表示關於Cy所予意義之一，

同時R^1可連接至Y，包括基團X及連接至R^1與X之N原子，形成稠合至Y之雜環族基團，及／或

X可連接至Y，形成稠合至Y之碳環基或雜環基，且

A　表示關於Cy所予意義之一，且

B　表示關於Cy所予意義之一，或

C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烯基、C_{1-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{3-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烯基或C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-炔基，其中一或多個C原子可被鹵素單或多取代，及／或可被羥基或氰基單取代，及／或環狀基團可被R^{20}單或多取代，

Cy　表示碳環基或雜環基，選自下列意義之一

- 飽和3-至7-員碳環族基團，
- 不飽和4-至7-員碳環族基團，
- 苯基，
- 飽和4-至7-員或不飽和5-至7-員雜環族基團，具有N、O或S原子作為雜原子，
- 飽和或不飽和5-至7-員雜環族基團，具有兩個或多個N原子，或具有一或兩個N原子與一個O或S原子作為雜原子，
- 芳族雜環族5-或6-員基團，具有一或多個相同或不同雜原子，選自N、O及／或S，

同時上文所提及之4-, 5-, 6-或7-員基團，可經由兩個稠合至苯基或吡啶環之共用、相鄰C原子連接，且

在上文所提及之5-, 6-或7-員基團中，一或兩個非相鄰$-CH_2-$基團可互相獨立被-CO-、$-C(=CH_2)-$、-(SO)-或

-(SO_2)-置換，且

上文所提及之飽和6-或7-員基團亦可以橋接環系統存在，具有亞胺基、(C_{1-4}-烷基)-亞胺基、亞甲基、(C_{1-4}-烷基)-亞甲基或二-(C_{1-4}-烷基)-亞甲橋，且

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

R^4, R^5 互相獨立具有關於R^{17}所予意義之一，

R^{10} 表示羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基、羧基、C_{1-4}-烷氧羰基、胺基、C_{1-4}-烷基-胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基、胺基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{1-3}-烷基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基-C_{1-3}-烷基、胺基-C_{2-3}-烷氧基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{2-3}-烷氧基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-3}-烷氧基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基-C_{2-3}-烷氧基、胺基羰基、C_{1-4}-烷基-胺基羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基羰基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基-羰基，

R^{11} 表示C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、R^{15}-O、R^{15}-O-CO、R^{15}-CO-O、$R^{16}R^{17}N$、$R^{18}R^{19}N$-CO或Cy，

R^{12} 具有關於R^{20}所予意義之一，

R^{13} 具有關於R^{17}所予意義之一，惟羧基除外，

R^{14} 表示鹵素、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、R^{15}-O、R^{15}-O-CO、R^{15}-CO、R^{15}-CO-O、$R^{16}R^{17}N$、

$R^{18}R^{19}N$-CO、R^{15}-O-C_{1-3}-烷基、R^{15}-O-CO-C_{1-3}-烷基、R^{15}-O-CO-NH、R^{15}-SO_2-NH、R^{15}-O-CO-NH-C_{1-3}-烷基、R^{15}-SO_2-NH-C_{1-3}-烷基、R^{15}-CO-C_{1-3}-烷基、R^{15}-CO-O-C_{1-3}-烷基、$R^{16}R^{17}N$-C_{1-3}-烷基、$R^{18}R^{19}N$-CO-C_{1-3}-烷基或Cy-C_{1-3}-烷基，

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

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

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

R^{18}, R^{19} 互相獨立表示H或C_{1-6}-烷基，

R^{20} 表示鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、羥基-C_{1-3}-烷基、R^{22}-C_{1-3}-烷基或具有關於R^{22}所予意義之一，

R^{21} 表示C_{1-4}-烷基、ω-羥基-C_{2-6}-烷基、ω-C_{1-4}-烷氧基-C_{2-6}-烷基、ω-C_{1-4}-烷基-胺基-C_{2-6}-烷基、ω-二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-6}-烷基、ω-環-C_{3-6}-次烷亞胺基-C_{2-6}-烷基、苯基、苯基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷基-羰基、C_{1-4}-烷氧基-羰基、C_{1-4}-烷基磺醯基、苯基羰基或苯基-C_{1-3}-烷基-羰基，

R^{22} 表示吡啶基、苯基、苯基-C_{1-3}-烷氧基、OHC、HO-N=HC、C_{1-4}-烷氧基-N=HC、C_{1-4}-烷氧基、C_{1-4}-烷硫基、羧基、C_{1-4}-烷羰基、C_{1-4}-烷氧羰基、胺基羰基、C_{1-4}-烷胺基羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基羰基、環-C_{3-6}-烷基-胺基-羰基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基-羰基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基-C_{2-4}-烷基-胺基羰基、C_{1-4}-烷基-磺醯基、C_{1-4}-烷基-亞磺醯基、C_{1-4}-烷基-磺醯基胺基、胺基、C_{1-4}-烷胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、C_{1-4}-烷基-羰基-胺基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基、苯基-C_{1-3}-烷胺基、N-(C_{1-4}-烷基)-苯基-C_{1-3}-烷胺基、乙醯胺基、丙醯基胺基、苯基羰基、苯基羰基胺基、苯基羰基甲基-胺基、羥基-C_{2-3}-烷胺基羰基、(4-嗎福啉基)羰基、(1-四氫吡咯基)羰基、(1-六氫吡啶基)羰基、(六氫-1-一氮七圜烯基)羰基、(4-甲基-1-六氫吡哄基)羰基、亞甲二氧基、胺基羰基胺基或烷胺基羰基胺基，

同時在上文所提及之基團與殘基中，特別是在A, B, W, X, Y, Z, R^1至R^5及R^{10}至R^{22}中，於各情況中，一或多個C原子可另外被F單或多取代，及／或於各情況中，一或兩個C原子可互

相獨立另外被Cl或Br單取代，及／或於各情況中，一或多個苯環互相獨立另外具有一、二或三個取代基，選自F、Cl、Br、I、氰基、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、C_{1-3}-烷胺基、二-(C_{1-3}-烷基)-胺基、乙醯胺基、胺基羰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷基-及二-(C_{1-3}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基-之中，及／或可被硝基單取代，且

任何存在羧基之H原子或結合至N原子之H原子可各被一種可在活體內分裂之基團置換，

其互變異構物、非對映異構物、對掌異構物、混合物及其鹽。

本發明亦關於一些化合物，其係呈個別光學異構物，個別對掌異構物或外消旋物之混合物形式，呈互變異構物形式，及呈自由態鹼或與藥理學上安全酸之相應酸加成鹽形式。本發明之主題亦包括根據本發明之化合物，包括其鹽，其中一或多個氫原子係被氘置換。

本發明亦包括如前文與後文所述之根據本發明炔類化合物之生理學上可接受鹽。

本發明亦關於組合物，其含有至少一種根據本發明之炔類化合物及／或根據本發明之鹽，視情況伴隨著一或多種生理學上可接受之賦形劑。

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

本發明亦關於至少一種根據本發明之炔類化合物及／或根據本發明之鹽在影響哺乳動物進食行為上之用途。

本發明進一步關於至少一種根據本發明之炔類化合物及／或根據本發明之鹽在降低哺乳動物體重及／或預防增加體重上之用途。

本發明亦關於至少一種根據本發明之炔類化合物及／或根據本發明之鹽在製備醫藥組合物上之用途，該組合物具有MCH受體拮抗活性，特別是具有MCH-1受體拮抗活性。

本發明亦關於至少一種根據本發明之炔類化合物及／或根據本發明之鹽在製備醫藥組合物上之用途，該組合物適用於預防及／或治療因MCH所造成或以其他方式有原因地與MCH連接之病徵及／或疾病。

本發明之進一步目的為至少一種根據本發明之炔類化合物及／或根據本發明之鹽在製備醫藥組合物上之用途，該組合物適用於預防及／或治療代謝病症及／或進食病症，特別是肥胖、善飢、貪食神經質、惡病質、食慾缺乏、食慾缺乏神經質及攝食過度。

本發明亦關於至少一種根據本發明之炔類化合物及／或根據本發明之鹽在製備醫藥組合物上之用途，該組合物適用於預防及／或治療與肥胖有關聯之疾病及／或病症，特別是糖尿病，尤其是第II型糖尿病、糖尿病併發症，包括糖尿病患者之視網膜病、糖尿病患者之神經病、糖尿病患者之腎病、胰島素抗藥性、病理學葡萄糖容許度、腦出血、心臟機能不全、心與血管疾病，特別是動脈硬化與高血壓，關

節炎與膝關節炎。

此外，本發明係關於至少一種根據本發明之炔類化合物及／或根據本發明之鹽在製備醫藥組合物上之用途，該組合物適用於預防及／或治療高脂血症、蜂窠織炎、脂肪蓄積、惡性著色性蕁麻疹、系統著色性蕁麻疹、感情病症、情感病症、抑鬱、焦慮、睡眠病症、生殖病症、性病症、記憶病症、癲癇、癡呆症形式及激素病症。

本發明亦關於至少一種根據本發明之炔類化合物及／或根據本發明之鹽在製備醫藥組合物上之用途，其係適用於預防及／或治療泌尿問題，例如尿失禁、膀胱活動過度、尿急、夜搜症及遺尿。

本發明進一步關於製備根據本發明醫藥組合物之方法，其特徵在於藉由非化學方法，將至少一種根據本發明之炔類化合物及／或根據本發明之鹽摻入一或多種惰性載劑及／或稀釋劑中。

本發明亦關於一種醫藥組合物，其含有第一種活性物質，其係選自根據本發明之炔類化合物及／或其相應之鹽，以及第二種活性物質，其係選自包括治療糖尿病之活性物質、治療糖尿病併發症之活性物質，治療肥胖之活性物質，較佳係不為MCH拮抗劑，治療高血壓之活性物質、治療高脂血症包括動脈硬化之活性物質、治療關節炎之活性物質、治療焦慮狀態之活性物質及治療抑鬱之活性物質，視情況伴隨著一或多種惰性載劑及／或稀釋劑。

本發明進一步關於製備式A.5炔類化合物之方法

R^1R^2N-X-Y-C≡C-W-A-B (A.5)

同時在式A.1, A.2, A.3, A.4及A.5中，R1, R2, X, Y, W, A及B均具有前文與後文所予意義之一，且Y表示芳基或雜芳基，

其中係使式A.1鹵素化合物

HO-X-Y-Hal (A.1)

其中Hal表示氯、溴或碘，較佳為溴或碘，與式A.2炔類化合物

H-C≡C-W-A-B (A.2)

於適當鈀觸媒、適當鹼及碘化銅(I)存在下，在適當溶劑中反應，並

使所形成之式A.3化合物

HO-X-Y-C≡C-W-A-B (A.3)

與氯化甲烷磺醯(MsCl)反應，以形成甲烷磺酸酯衍生物A.4，

MsO-X-Y-C≡C-W-A-B (A.4)

使其進一步與式$H-NR^1R^2$胺反應，以獲得最終產物A.5。

本發明進一步關於製備式B.5炔類化合物之方法

R^1R^2N-X-Y-Z-C≡C-A-B (B.5)

同時在式B.1, B.2, B.3, B.4及B.5中，R^1, R^2, X, Y, Z, A及B均具有前文與後文所予意義之一，且A特別表示芳基或雜芳基，

其中係使式B.1鹵素化合物

Hal-A-B (B.1)

其中Hal表示氯、溴或碘，較佳為溴或碘，

與式B.2炔類化合物

HO-X-Y-Z-C≡C-H (B.2)

於適當鈀觸媒、適當鹼及碘化銅(I)存在下，在適當溶劑中

反應，並

使所形成之式B.3化合物

HO-X-Y-Z-C≡C-A-B (B.3)

與氯化甲烷磺醯(MsCl)反應，以形成甲烷磺酸酯衍生物B.4，

MsO-X-Y-Z-C≡C-A-B (B.4)

使其進一步與式$H-NR^1R^2$胺反應，以獲得最終產物B.5。

再者，本發明係關於製備式C.3炔類化合物之方法

R^1R^2N-X-Y-C≡C-W-A-B (C.3)

同時在式C.1, C.2及C.3中，R^1, R^2, X, Y, W, A及B均具有前文與後文所予意義之一，且Y表示芳基或雜芳基，

其中係使式C.1鹵素化合物

R^1R^2N-X-Y-Hal (C.1)

其中Hal表示氯、溴或碘，較佳為溴或碘，

進一步與式C.2炔類化合物

H-C≡C-W-A-B (C.2)

於適當鈀觸媒、適當鹼及碘化銅(I)存在下，在適當溶劑中反應，以獲得最終產物C.3。

本發明進一步關於製備式D.3炔類化合物之方法

R^1R^2N-X-Y-Z-C≡C-A-B (D.3)

同時在式D.1, D.2及D.3中，R^1, R^2, X, Y, Z, A及B均具有前文與後文所予意義之一，且A特別表示芳基或雜芳基，

其中係使式D.2鹵素化合物

Hal-A-B (D.2)

其中Hal表示氯、溴或碘，較佳為溴或碘，

與式D.1炔類化合物

$R^1R^2N\text{-}X\text{-}Y\text{-}Z\text{-}C\equiv C\text{-}H$ (D.1)

於適當鈀觸媒、適當鹼及碘化銅(I)存在下，在適當溶劑中反應，以獲得最終產物D.3。

本發明之更詳細說明

除非另有指明，否則基團、殘基及取代基，特別是A, B, W, X, Y, Z, R^1至R^5及R^{10}至R^{22}，均具有前文與後文所予之意義。

根據本發明之一項具體實施例，基團R^1, R^2, X, W, Z, B, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{17}, R^{20}, R^{22}具有下述意義：

R^1, R^2 互相獨立表示H、C_{1-8}-烷基或C_{3-7}-環烷基，視情況被基團R^{11}取代，或苯基，視情況被基團R^{12}單或多取代，及／或被硝基單取代，或

R^1與R^2形成C_{2-8}-次烷基橋基，其中

- 一或兩個$-CH_2-$基團可互相獨立被-CH=N-或-CH=CH-置換，及／或
- 一或兩個$-CH_2-$基團可互相獨立被-O-、-S-、-CO-、$-C(=CH_2)-$或$-NR^{13}-$置換，其方式係致使雜原子不會直接接合在一起，

同時在前文定義之次烷基橋基中，一或多個H原子可被R^{14}置換，且

前文定義之次烷基橋基可被一或兩個相同或不同碳環基或雜環基Cy取代，其方式係致使次烷基橋基與基團Cy間之鍵結以下述方式製成

- 經由單或雙鍵，

- 經由一個共用C原子，形成螺環狀環系統，
- 經由兩個共用相鄰C-及／或N原子，形成稠合之雙環狀環系統，或
- 經由三個或更多個C-及／或N原子，形成橋接環系統，

X　表示單鍵或C_{1-6}-次烷基橋基，其中

- $-CH_2-$基團可被-CH=CH-或-C≡C-置換，及／或
- 一或兩個$-CH_2-$基團可互相獨立被-O-、-S-、-(SO)-、$-(SO_2)-$、-CO-或$-NR^4-$置換，其方式係致使於各情況中，兩個O、S或N原子或一個O與一個S原子不會直接接合在一起，

同時橋基X可連接至R^1，包括連接至R^1與X之N原子，形成雜環族基團，且

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

且

C原子可被R^{10}取代，及／或一或兩個C原子於各情況中可被一或兩個相同或不同C_{1-6}-烷基取代，且

W, Z　互相獨立表示單鍵或C_{1-4}-次烷基橋基，

同時在基團W及／或Z中，未與-C≡C-相鄰之$-CH_2-$基團可被-O-或$-NR^5-$置換，且

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

在該次烷基橋基中及／或在另外之次烷基橋基中，

C原子可被R^{10}取代，及／或一或兩個C原子可互相獨立被一或兩個相同或不同C_{1-6}-烷基取代，且

B　具有關於Cy所予意義之一，或

表示C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烯基、C_{1-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{3-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烯基或C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-炔基，其中一或多個C原子可被氟單或多取代，且環狀基團可被R^{20}單或多取代，

R^{10}　表示羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基、胺基、C_{1-4}-烷基-胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基、胺基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{1-3}-烷基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基-C_{1-3}-烷基、胺基-C_{2-3}-烷氧基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{2-3}-烷氧基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-3}-烷氧基或環-C_{3-6}-次烷亞胺基-C_{2-3}-烷氧基，

R^{13}　具有關於R^{17}所予意義之一，

R^{14}　表示鹵素、C_{1-6}-烷基、R^{15}-O、R^{15}-O-CO、R^{15}-CO、R^{15}-CO-O、$R^{16}R^{17}N$、$R^{18}R^{19}N$-CO、R^{15}-O-C_{1-3}-烷基、R^{15}-O-CO-C_{1-3}-烷基、R^{15}-CO-C_{1-3}-烷基、R^{15}-CO-O-C_{1-3}-烷基、$R^{16}R^{17}N$-C_{1-3}-烷基、$R^{18}R^{19}N$-CO-C_{1-3}-烷基或Cy-C_{1-3}-烷基，

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

R^{17}　具有關於R^{16}所予意義之一，或表示苯基、苯基-C_{1-}

$_{3}$-烷基、C_{1-4}-烷羰基、羥羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷羰基胺基-C_{2-3}-烷基、N-(C_{1-4}-烷羰基)-N-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-3}-烷基、C_{1-4}-烷基磺醯基、C_{1-4}-烷基磺醯基胺基-C_{2-3}-烷基或N-(C_{1-4}-烷基磺醯基)-N(-C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-3}-烷基，

R^{20} 表示鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、羥基-C_{1-3}-烷基、R^{22}-C_{1-3}-烷基或具有關於R^{22}所予意義之一，

R^{22} 表示苯基、苯基-C_{1-3}-烷氧基、C_{1-4}-烷氧基、C_{1-4}-烷硫基、羧基、C_{1-4}-烷羰基、C_{1-4}-烷氧羰基、胺基羰基、C_{1-4}-烷胺基羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基羰基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基-羰基、C_{1-4}-烷基-磺醯基、C_{1-4}-烷基-亞磺醯基、C_{1-4}-烷基-磺醯基胺基、胺基、C_{1-4}-烷胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基、苯基-C_{1-3}-烷胺基、N-(C_{1-4}-烷基)-苯基-C_{1-3}-烷胺基、乙醯胺基、丙醯基胺基、苯基羰基、苯基羰基胺基、苯基羰基甲胺基、羥基-烷胺基羰基、(4-嗎福啉基)羰基、(1-四氫吡咯基)-羰基、(1-六氫吡啶基)羰基、(六氫-1-一氮七圜烯基)羰基、(4-甲基-1-六氫吡哄基)羰基、亞甲二氧基、胺基羰基胺基或烷胺基羰基胺基，

同時R^4, R^{11}, R^{12}, R^{16}, R^{18}, R^{19}及Cy均如前文定義。

若R^1與R^2並未經由次烷基橋基接合在一起，則R^1與R^2較佳係互相獨立表示C_{1-8}-烷基或C_{3-7}-環烷基，視情況被基團R^{11}

取代，同時在5-,6-或7-員環烷基之位置3或4上之-CH_2-基團可被-O-、-S-或-NH-、-N(C_{1-4}-烷基)-或-N(CO-O-C_{1-4}-烷基)-置換，或苯基或吡啶基，視情況被基團R^{12}單或多取代，及/或被硝基單取代，且基團R^1與R^2之一亦可表示H。

基團R^1、R^2較佳係互相獨立表示H、C_{1-6}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、ω-羥基-C_{2-3}-烷基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{2-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-羰基-C_{1-4}-烷基、羧基-C_{1-4}-烷基、胺基-C_{2-4}-烷基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{2-4}-烷基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-4}-烷基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基-C_{2-4}-烷基、四氫吡咯-3-基、N-(C_{1-4}-烷基)-四氫吡咯基、四氫吡咯基-C_{1-3}-烷基、N-(C_{1-4}-烷基)-四氫吡咯基-C_{1-3}-烷基、六氫吡啶基、N-(C_{1-4}-烷基)-六氫吡啶基、六氫吡啶基-C_{1-3}-烷基、N-(C_{1-4}-烷基)-六氫吡啶基-C_{1-3}-烷基、苯基、苯基-C_{1-3}-烷基、吡啶基或吡啶基-C_{1-3}-烷基，同時在上文所提及之基團與殘基中，一或多個C原子可被F單或多取代，及/或一或兩個C原子可互相獨立被Cl或Br單取代，且苯基或吡啶基可被上文定義之基團R^{12}單或多取代，及/或可被硝基單取代。上文所提及之苯基或吡啶基之較佳取代基係選自F、Cl、Br、I、氰基、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、C_{1-3}-烷胺基、二-(C_{1-3}-烷基)-胺基、乙醯胺基、胺基羰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷基-及二-(C_{1-3}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基之中，同時苯基亦可被硝基單取代。

特佳為至少一個基團R^1、R^2，且最特佳為兩個基團具有H

以外之意義。

若R^1與R^2形成次烷基橋基，則其較佳為C_{3-7}-次烷基橋基，其中

- 未與R^1R^2N基團之N原子相鄰之$-CH_2-$基團可被-CH=N-或-CH=CH-置換，及／或
- 較佳未與R^1R^2N基團之N原子相鄰之$-CH_2-$基團，可被-O-、-S-、$-C(=N-R^{18})-$、-C-O、$-C(=CH_2)-$或$-NR^{13}-$置換，其方式係致使雜原子不會直接接合在一起，

同時在前文定義之次烷基橋基中，一或多個H原子可被R^{14}置換，且

前文定義之次烷基橋基可被碳環基或雜環基Cy取代，其方式係致使次烷基橋基與基團Cy間之鍵結以下述方式製成

- 經由單鍵，
- 經由一個共用C原子，形成螺環狀環系統，
- 經由兩個共用、相鄰C及／或N原子，形成稠合之雙環狀環系統，或
- 經由三個或更多個C及／或N原子，形成橋接環系統。

R^1與R^2亦較佳係形成次烷基橋基，其方式係致使R^1R^2N-表示以下基團，選自一氮四圜、四氫吡咯、六氫吡啶、一氮七圜烷、2,5-二氫-1H-吡咯、1,2,3,6-四氫-吡啶、2,3,4,7-四氫-1H-一氮七圜烯、2,3,6,7-四氫-1H-一氮七圜烯、六氫吡咔，其中自由態亞胺官能基係被R^{13}取代，六氫吡啶-4-酮、六氫吡啶-4-酮-肟、六氫吡啶-4-酮-O-C_{1-4}-烷基-肟、嗎福啉及硫代嗎福啉，同時根據R^1與R^2之一般定義，一或多個H原子可被R^{14}

置換，及／或上文所提及之基團可被一或兩個相同或不同碳環基或雜環基Cy取代，以一種根據R^1與R^2之一般定義所指定之方式。特佳基團Cy為C_{3-7}-環烷基、氮-C_{4-7}-環烷基，特別是環-C_{3-6}-次烷亞胺基以及1-C_{1-4}-烷基-氮-C_{4-7}-環烷基。

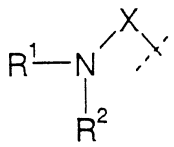
藉由R^1與R^2形成之C_{2-8}-次烷基橋基，其中-CH_2-基團可按指定置換，可被一或兩個相同或不同碳環基或雜環基Cy按所述取代。

在次烷基橋基係經由單鍵連接至基團Cy之情況中，Cy較佳係選自C_{3-7}-環烷基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基、1H-咪唑、噻吩基及苯基之中。

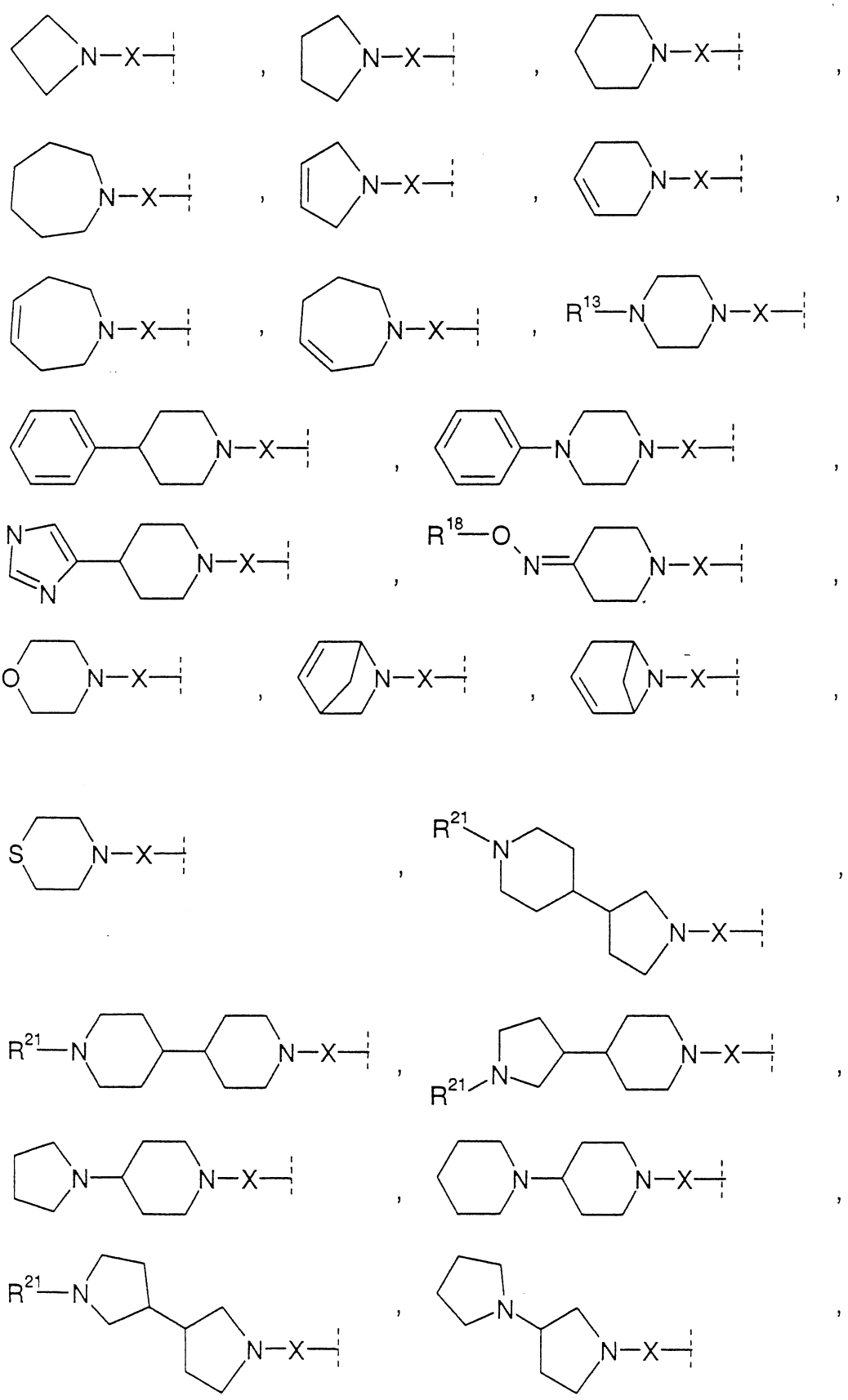
在次烷基橋基係經由一個共用C原子連接至基團Cy形成螺環狀環系統之情況中，Cy較佳係選自C_{3-7}-環烷基、氮-C_{4-8}-環烷基、氧-C_{4-8}-環烷基、2,3-二氫-1H-喹唑啉-4-酮之中。

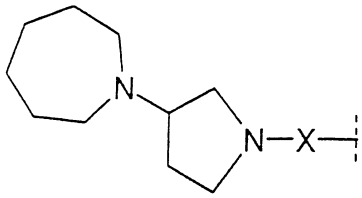
在次烷基橋基係經由兩個共用、相鄰C及／或N原子連接至基團Cy形成稠合之雙環狀環系統之情況中，Cy較佳係選自C_{4-7}-環烷基、苯基、噻吩基之中。

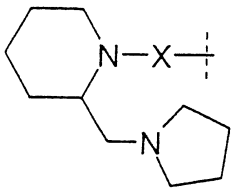
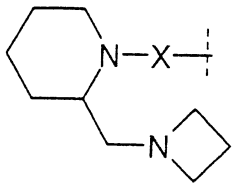
在次烷基橋基係經由三個或更多個C及／或N原子連接至基團Cy形成橋接環系統之情況中，Cy較佳係表示C_{4-8}-環烷基或氮-C_{4-8}-環烷基。

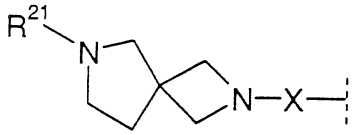
特佳為基團 

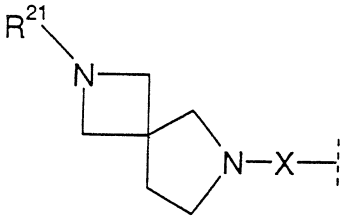
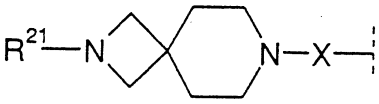
係根據下列部份化學式之一定義

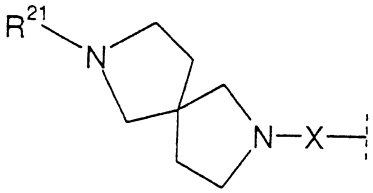
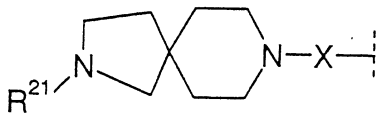


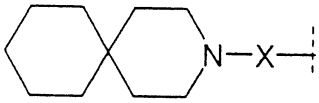
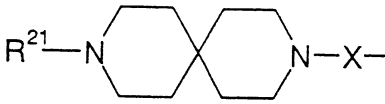

,

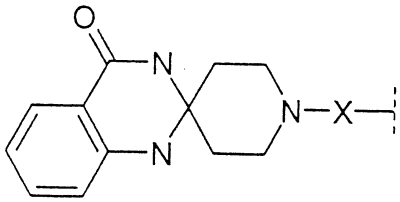

,

,

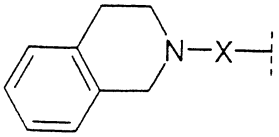
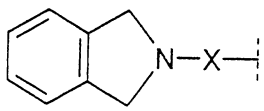
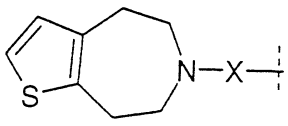

,
,

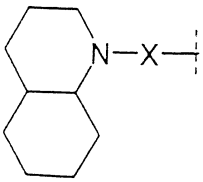
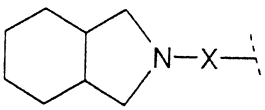
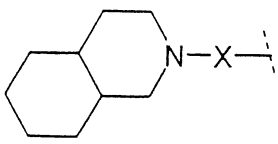

,

,,

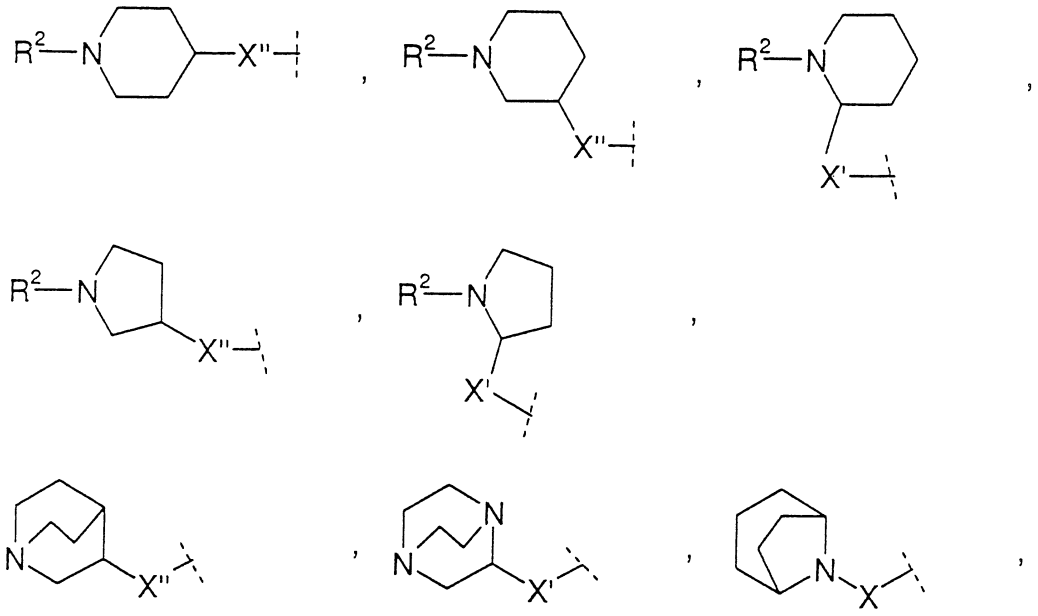

,

,


,

,


,


,

,

,


,

,




其中由基團R^1R^2N-形成之雜環之一或多個H原子可被R^{14}置換，且連接至由基團R^1R^2N-形成之雜環之環，可在一或多個C原子處被R^{20}單或多取代，在苯環之情況中，亦可另外被硝基單取代，且

X', X" 互相獨立表示單鍵或C_{1-3}-次烷基，且

在基團Y係經由C原子連接至X'或X"之情況中，亦表示-C_{1-3}-次烷基-O-、-C_{1-3}-次烷基-NH-或-C_{1-3}-次烷基-N(C_{1-3}-烷基)-，且

X" 亦另外表示-O-C_{1-3}-次烷基-、-NH-C_{1-3}-次烷基-或-N(C_{1-3}-烷基)-C_{1-3}-次烷基-，且

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

同時在前文關於X', X"所予之意義中，於各情況中C原子可被R^{10}取代，較佳係被羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基及／或C_{1-4}-烷氧基取代，及／或一或兩個C原子於各情況中可被一或兩個相同或不同取代基取代，取代基選自C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-環烯基及C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基，同時兩個烷基及／或烯基取代基可接合在一起，形成碳環狀環系統，且

在X', X"中，於各情況中，一或多個C原子可互相獨立被F單或多取代，及／或於各情況中，一或兩個C原子可互相獨立被Cl或Br單取代，且

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

在上文列示之R^1R^2N之較佳與特佳意義中，取代基R^{14}之下述定義係為較佳：C_{1-4}-烷基、C_{2-4}-烯基、C_{2-4}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基、-C_{1-4}-烷基-羰基、羧基、C_{1-4}-烷氧羰基、羥基-羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-羰基胺基、C_{1-4}-烷氧基-羰基胺基-C_{1-3}-烷基、胺基、C_{1-4}-烷基-胺基、C_{3-7}-環烷基-胺基、N-(C_{3-7}-環烷基)-N-(C_{1-4}-烷基)-胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、胺基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{1-3}-烷基、C_{3-7}-環烷基-胺基-C_{1-3}-烷基、N-(C_{3-7}-環烷基)-N-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基、二-(C_{1-4}-烷

基)-胺基-C_{1-3}-烷基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基-C_{1-3}-烷基、胺基羰基、C_{1-4}-烷基-胺基-羰基、C_{3-7}-環烷基-胺基-羰基、N-(C_{3-7}-環烷基)-N-(C_{1-4}-烷基)-胺基-羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-羰基、吡啶基-氧基、吡啶基-胺基、吡啶基-C_{1-3}-烷基-胺基。

取代基R^{14}之最特佳意義為C_{1-4}-烷基、羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基及ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基。

X較佳係表示單鍵或C_{1-4}-次烷基橋基，其中

- $-CH_2-$基團可被-CH=CH-或-C≡C-置換，及/或
- $-CH_2-$基團可被-O-、-S-、-CO-或$-NR^4-$置換，其方式係致使於各情況中，兩個O、S或N原子或一個O與一個S原子不會直接接合在一起，

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

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

C原子可被R^{10}取代，及/或一或兩個C原子於各情況中可被一或兩個相同或不同取代基取代，取代基選自C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-環烯基及C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基，同時兩個烷基及/或烯基取代基可接合在一起，形成碳環狀環系統，特別是環丙基、環丁基或環戊基。

若在基團X中，次烷基橋基之$-CH_2-$基團係根據本發明被置換，則此$-CH_2-$基團較佳係未直接連接至雜原子、雙或參鍵。

次烷基橋基X、X'或X"較佳係未具有或具有至多一個亞胺基。亞胺基在次烷基橋基X、X'或X"內之位置較佳係經選擇，以致使沒有任何胺醛官能基與胺基NR^1R^2或另一個相鄰胺基一起形成，或兩個N原子不會彼此相鄰。

X較佳係表示單鍵或C_{1-4}-次烷基，且

在基團Y係經由C原子連接至X之情況中，其亦表示$-CH_2-CH=CH-$、$-CH_2-C\equiv C-$、C_{2-4}-次烷氧基、C_{2-4}-次烷基$-NR^4$、C_{2-4}-次烷基$-NR^4-C_{2-4}$-次烷基-O、1,2-或1,3-次四氫吡咯基或1,2-, 1,3-或1,4-次六氫吡啶基，同時次四氫吡咯基與次六氫吡啶基係經由亞胺基結合至Y，

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

在X中，C原子可被R^{10}取代，較佳為羥基、ω-羥基$-C_{1-3}$-烷基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)$-C_{1-3}$-烷基-及／或C_{1-4}-烷氧基，及／或一或兩個C原子於各情況中可被一或兩個相同或不同取代基取代，取代基選自C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基$-C_{1-3}$-烷基、C_{4-7}-環烯基及C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基，同時兩個烷基及／或烯基取代基可接合在一起，形成碳環狀環系統，且

在上文所提及之基團與殘基中，一或多個C原子可被F單或多取代，及／或一或兩個C原子可互相獨立被Cl或Br單取代，且

R^1、R^4及R^{10}均如前文定義。

X特佳係表示$-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$或$-CH_2-CH_2-CH_2-$，且在基團Y係經由C原子結合至X之情況中，其亦表示$-CH_2-C\equiv C-$、$-CH_2-CH_2-O-$、$-CH_2-CH_2-NR^4-$或1,3-次四氫吡咯基，同時次四氫吡咯基係經由亞胺基連接至Y，且

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

在X中，C原子可被R^{10}取代，較佳為羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基及／或C_{1-4}-烷氧基，及／或一或兩個C原子於各情況中可被一或兩個相同或不同取代基取代，取代基選自C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-環烯基及C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基，同時兩個烷基及／或烯基取代基可接合在一起，形成碳環狀環系統，且

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

若在基團X、X'或X"中，一或多個C原子係被羥基及／或C_{1-4}-烷氧基取代，則經取代之C原子較佳係未直接鄰近另一個雜原子。

若在X、X'或X"中，C原子係經取代，則較佳取代基係選自C_{1-4}-烷基、C_{2-4}-烯基、C_{2-4}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基-及C_{1-4}-烷氧基之中。再者，於X、X'或X"中，C原子可經二取代，及／或一或兩個C原子可經單-或二-取代，同

時較佳取代基係選自C_{1-4}-烷基、C_{2-4}-烯基、C_{2-4}-炔基、C_{3-7}-環烷基及C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基之中，且兩個C_{1-4}-烷基及/或C_{2-4}-烯基取代基亦可接合在一起，形成飽和或單不飽和碳環。

在X、X'或X"中，一或兩個C原子之最特佳取代基係選自甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、環丙基、環丙基甲基，同時兩個烷基取代基亦可在C原子處接合在一起，形成碳環。

若X表示次烷基橋基，則與R^1R^2N-基團相鄰之-CH_2-基團較佳係未被-O-、-S-、-(SO)-、-(SO_2)-、-CO-或-NR^4-置換。

X最特佳係表示-CH_2-、-CH_2-CH_2-或-CH_2-CH_2-CH_2-，且在基團Y係經由C原子連接至X之情況中，其亦表示-CH_2-CH_2-O-、-$CH(CH_3)$-CH_2-O-、-CH_2-$CH(CH_3)$-O-、-CH_2-CH_2-NH-、-$CH(CH_3)$-CH_2-NH-或-CH_2-CH_2-$N(CH_3)$-。在R^1及/或R^2具有胺官能基之情況中，該官能基亦可經取代，X之另一種特佳意義為單鍵。

根據本發明之第一項較佳具體實施例，Z表示單鍵。

在根據本發明之第二項較佳具體實施例中，Z為C_{1-4}-次烷基橋基，其可經取代，及/或其中-CH_2-基團可按指定被置換。

基團W及/或Z之較佳定義，特別是基團Z，係互相獨立為單鍵或橋基，選自-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-$CH(CH_3)$-、-CH_2-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-CH_2-、-$C(CH_3)_2$-CH_2-、次環丙基、-CH_2-$CH(R^{10})$-及-$CH(R^{10})$-CH_2-之中。基團W之其他特佳定義亦為-CH_2-O-或-CH_2-NR^4-。Z之其他特佳定義亦為-O-CH_2-或-

NR^4-CH_2-。

根據本發明之一項較佳具體實施例，W表示單鍵。

W及／或Z較佳係互相獨立表示單鍵、-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-CH_2-、1,1-次環丙基或1,2-次環丙基。

W較佳亦可另外表示-CH_2-O-、-CH_2-CH_2-O-、-CH_2-NR^4-或-CH_2-CH_2-NR^4-。

除了上文所予之定義以外，Z較佳亦可表示-O-CH_2-、-O-CH_2-CH_2-、-NR^4-CH_2-或-NR^4-CH_2-CH_2-。

在基團W與Z之上文所提及之定義中，C原子可被R^{10}取代，較佳係被羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基及／或C_{1-4}-烷氧基取代，及／或一或兩個C原子可各互相獨立地被一或兩個相同或不同C_{1-4}-烷基取代，同時兩個烷基可接合在一起形成碳環族基團，特別是環丙基、環丁基或環戊基。再者，於各情況中，在基團W與Z中之一或多個C原子可被F單或多取代，及／或於各情況中，一或兩個C原子可各互相獨立地被Cl或Br單取代。

在橋基X包含羰基之情況中，W與Z較佳係未含有-O-橋基。

在基團W及／或Z之定義中，R^4具有上文所予之意義，較佳為-H、甲基、乙基、丙基或異丙基。

在基團W及／或Z之定義中，R^{10}具有上文所予之意義，較佳為-OH、N-四氫吡咯基、胺基-乙氧基、C_{1-4}-烷基-胺基-乙氧基或二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-乙氧基。

在基團W及／或Z之上文所提及之定義中，於各情況中，一或多個C原子可被F單或多取代，及／或於各情況中，一

或兩個C原子可互相獨立被Cl或Br單取代。

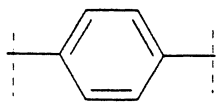
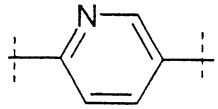
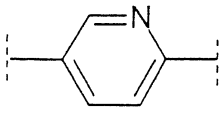
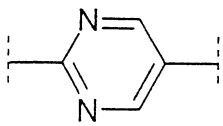
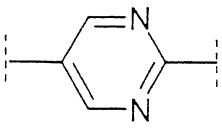
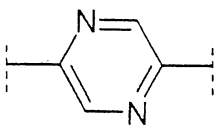
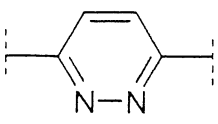
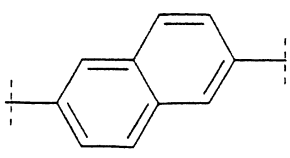
若在基團W及／或Z中，一或兩個C原子係被羥基及／或C_{1-3}-烷氧基取代，則經取代之C原子較佳係不緊鄰另一個雜原子。

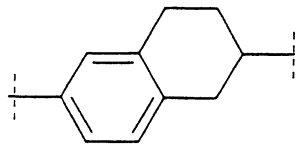
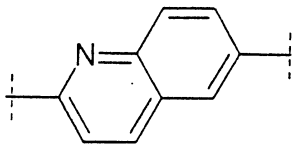
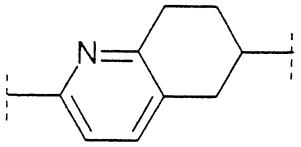
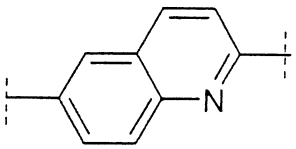
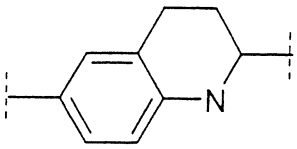
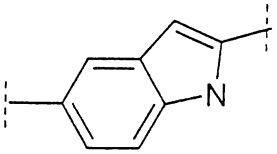
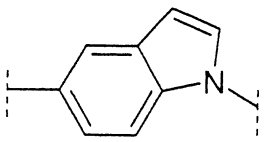
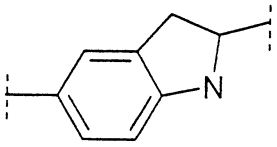
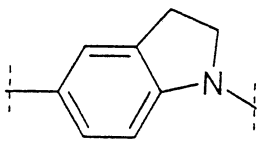
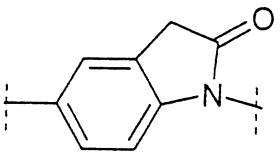
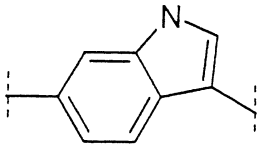
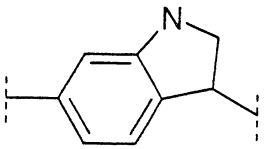
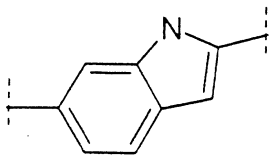
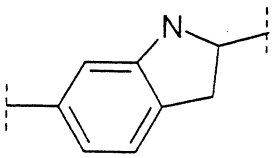
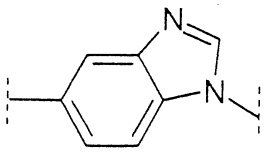
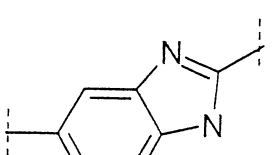
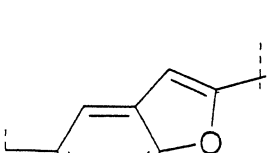
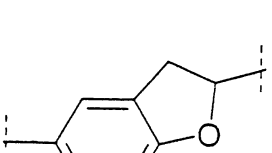
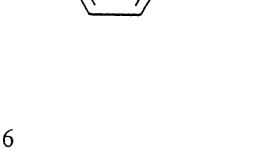
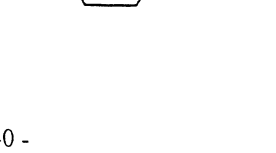
根據一項具體實施例，根據本發明之式I化合物具有W與Z橋基，同時恰好橋基W與Z之一或兩者表示單鍵。

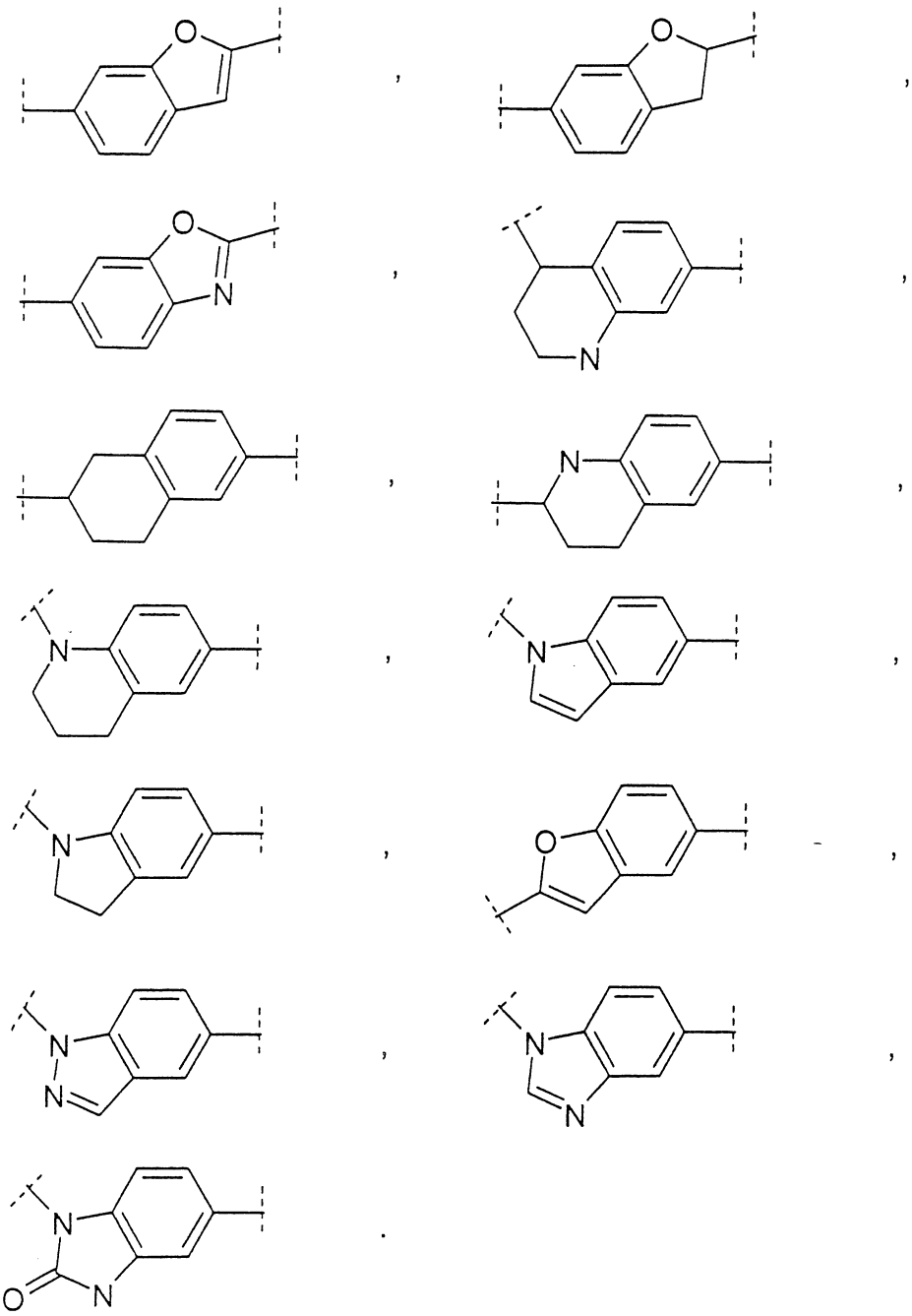
基團Y之較佳定義為芳基或雜芳基。

基團Y較佳係具有選自以下二價環狀基團之意義，苯基、萘基、噻吩基、苯并噻吩基、四氫萘基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、吲哚基、二氫吲哚基、二氫吲哚酮基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基或苯并噁唑基，同時上文所提及之環狀基團可在一或多個C原子處被R^{20}單-或多取代，或在苯基之情況中，亦可另外被硝基單取代，及／或在一或多個N原子處被R^{21}取代。R^1可連接至Y，及／或X可連接至如前文定義之Y。

基團Y之定義特佳係選自二價環狀基團之中

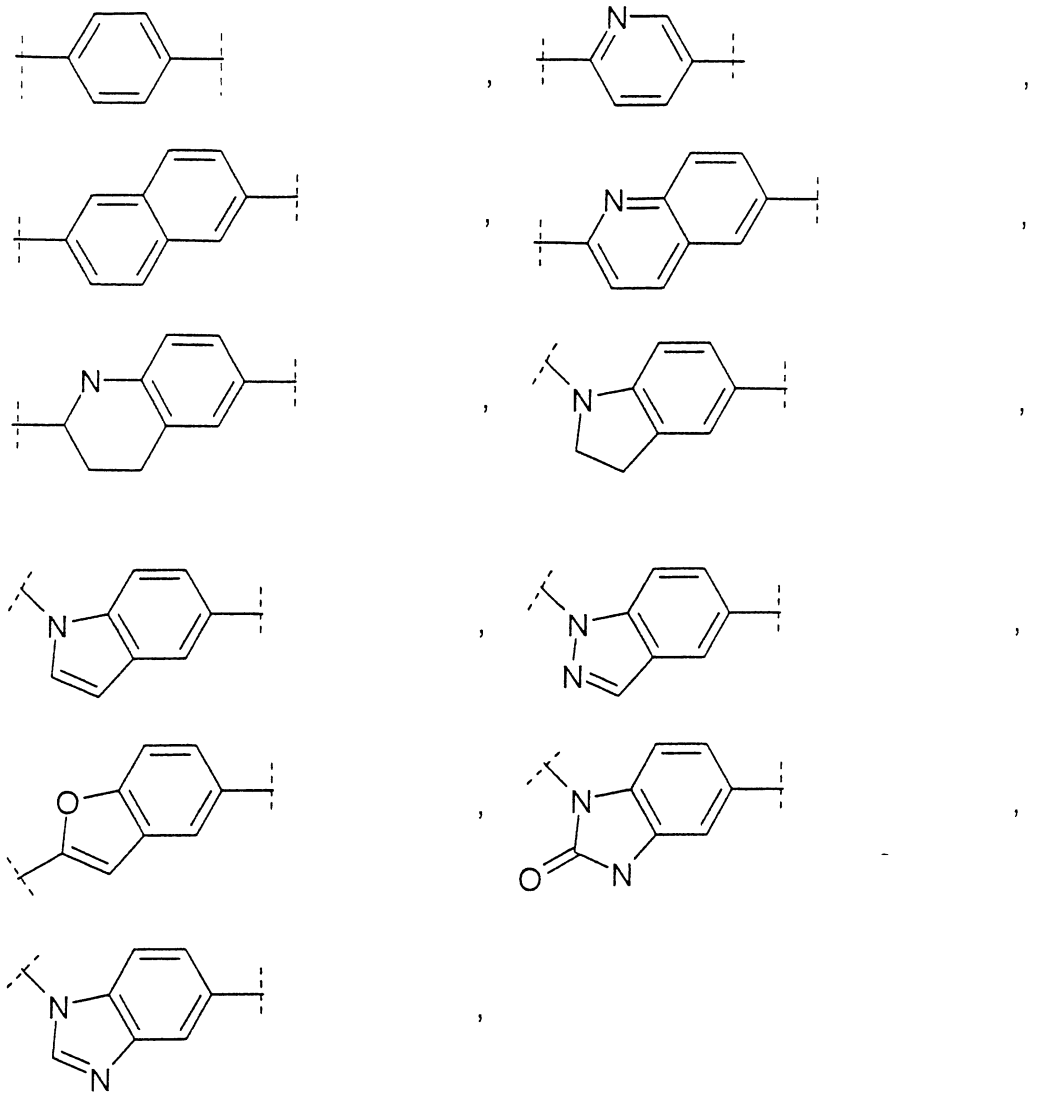

，

，

，

，

，

，

，

，


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



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

Y最特佳為下文列示基團之一



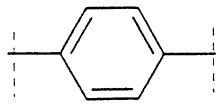
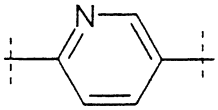
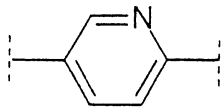
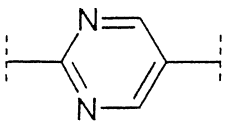
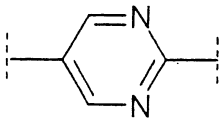
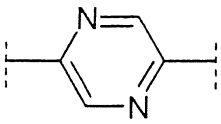
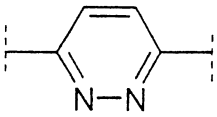
特別是1,4-次苯基，同時所列示之基團可按指定被取代。

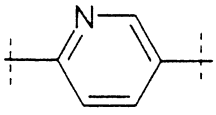
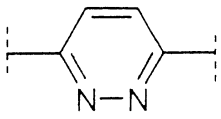
基團Y之特佳取代基R^{20}係選自氟、氯、溴、C_{1-4}-烷基、C_{2-6}-烯基、-CHO、羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、C_{2-4}-炔基、羧基、C_{1-4}-烷氧羰基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-羰基胺基、胺基、C_{1-4}-烷基-胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、胺基羰基、C_{1-4}-烷基-胺基-羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-羰基、-CH=N-OH及-CH=N-O-C_{1-4}-烷基之中。

基團A之較佳定義為芳基或雜芳基。

基團A較佳係選自以下二價環狀基團之中，苯基、吡啶基、嘧啶基、吡哄基或嗒哄基，其可在一或多個C原子處被R^{20}單-或多取代，且在苯環之情況中，亦可另外被硝基單取代。

A最特佳為下文列示基團之一


，

，

，

，

，

，

，

特別是

或


同時所列示之基團可按前文指定被取代。

基團A之特佳取代基R^{20}為氟、氯、溴、甲氧基及C_{1-3}-烷基。

基團A及／或Y較佳為未經取代，或按指定被R^{20}單取代。基團A較佳為未經取代或單氟化。

根據第一項具體實施例，基團B之定義較佳係選自不飽和碳環與雜環苯基、噻吩基及呋喃基之中。基團B特佳係表示苯基。在所提供之定義中，基團B可被R^{20}單或多取代，苯基亦可另外被硝基單取代。基團B較佳為單-、二-或三取代

，特別是單-或二-取代。在單取代之情況中，取代基較佳係在基團A之對位。

基團B之特佳取代基R^{20}係選自氟、氯、溴、氰基、硝基、C_{1-4}-烷基、羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C_{2-4}-炔基、羧基、C_{1-4}-烷氧羰基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-羰基胺基、胺基、C_{1-4}-烷基-胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、胺基羰基、C_{1-4}-烷基-胺基-羰基及二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-羰基之中。

基團B之最特佳取代基R^{20}係選自氟、氯、溴、CF_3、C_{1-3}-烷基及C_{1-4}-烷氧基之中。

根據第二項具體實施例，基團B之定義較佳係選自C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{3-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烯基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-炔基，同時在前文提及關於B之基團中，一或多個C原子可被氟單或多取代。

在根據前文所提及之具體實施例之環狀基團中，一或多個C原子可被R^{20}取代。

根據此項具體實施例，特佳者為基團C_{3-6}-烷基、C_{3-6}-烯基、C_{3-6}-炔基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、環戊基-C_{1-3}-烷基、環戊烯基-C_{1-3}-烷基、環己基-C_{1-3}-烷基、環己烯基-C_{1-3}-烷基、環庚基-C_{1-3}-烷基、環庚烯基-C_{1-3}-烷基，同時在前文提及關於B之基團中，一或多個C原子可被氟單或多取代。

R^4及／或R^5具有關於R^{17}，較佳為關於R^{16}所予意義之一。R^4及／或R^5之特佳意義為H、C_{1-4}-烷基、C_{3-7}-環烷基及C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基。

若R^{11}為C_{2-6}-烯基或C_{2-6}-炔基，則意義-CH=CH_2、-CH=CH(CH_3)、-CH=C(CH_3)$_2$與-C≡CH、-C≡C-CH_3為較佳。

基團R^{20}之較佳定義為鹵素、羥基、氰基、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、C_{3-7}-環烷基及C_{1-4}-烷氧基-C_{1-3}-烷基，同時C原子可被氟單或多取代，且被Cl或Br單取代。R^{20}特佳係表示F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、正-丙基、異丙基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、正-丙氧基或異丙氧基。

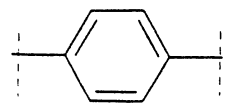
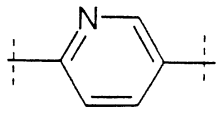
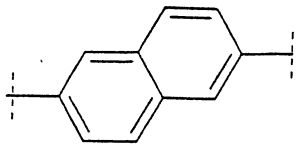
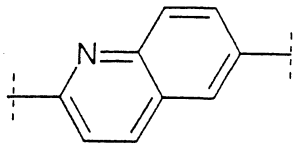
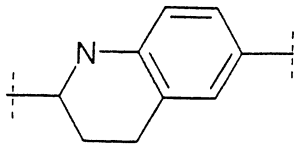
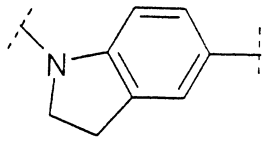
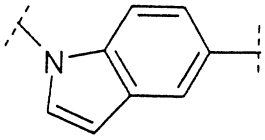
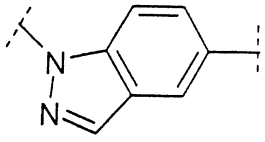
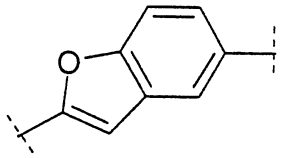
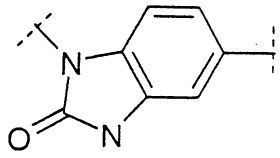
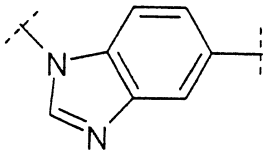
基團R^{21}之較佳定義為C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷羰基、C_{1-4}-烷基磺醯基、-SO_2-NH_2、-SO_2-NH-C_{1-3}-烷基、-SO_2-N(C_{1-3}-烷基)$_2$及環-C_{3-6}-次烷亞胺基-磺醯基。

Cy較佳係表示C_{3-7}-環烷基，特別是C_{5-7}-環烷基、C_{5-7}-環烯基、芳基或雜芳基，同時芳基或雜芳基較佳係表示單環狀或稠合之雙環狀環系統，且上文所提及之環狀基團可在一或多個C原子處被R^{20}單或多取代，且在苯基之情況中，亦可另外被硝基單取代，及／或一或多個NH基團可被R^{21}取代。

根據本發明之較佳化合物為其中一或多個基團、殘基、取代基及／或指標具有上文所提及為較佳之意義之一。

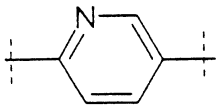
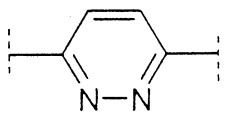
根據本發明之特佳化合物為其中

Y　　具有上文所提及為較佳之意義之一，最佳為選自以下之基團


，

，

，

，

，

，

，

，

，

，

，

及／或

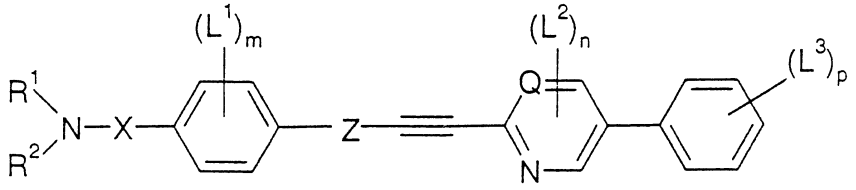
A　　具有上文所提及為較佳之意義之一，且最佳係表示


或

及／或

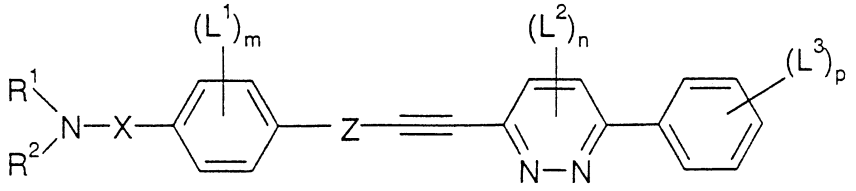
B　　具有上文所提及為較佳之意義之一，最佳為苯基，然而A、B及／或Y可經單-或二-取代，B亦可在一或多個C原子處被R^{20}三取代或取代，且在苯環之情況中，亦可另外被硝基單取代。

根據本發明之最特佳化合物為其中A, B, X, Y, Z, R^1, R^2及W均互相獨立地具有上文所予之較佳意義。

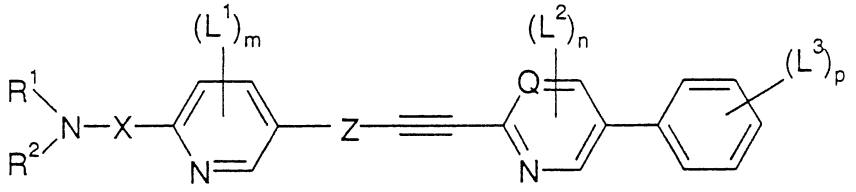
因此，根據本發明之特佳化合物係由通式IIa至IIL之一所描述



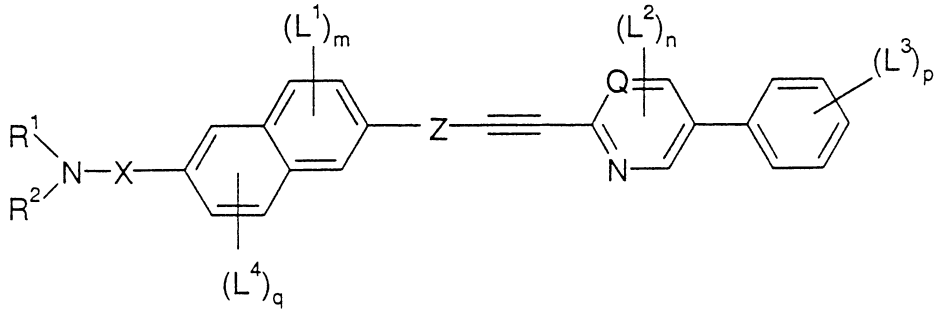
IIa



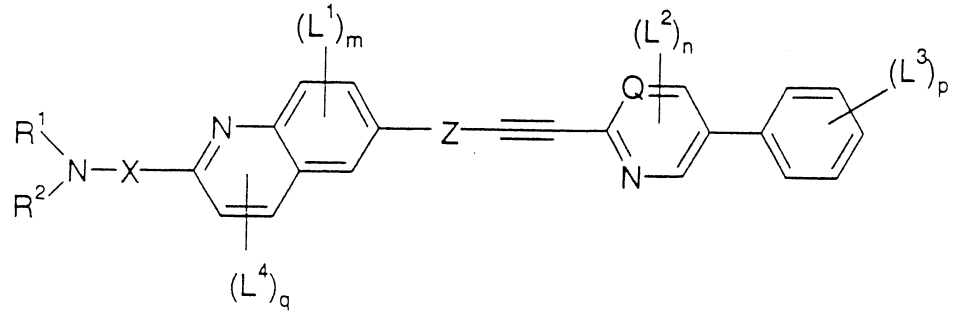
IIb



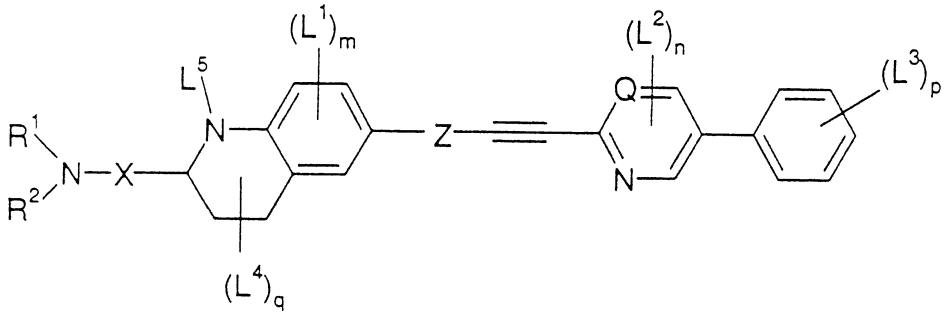
IIc



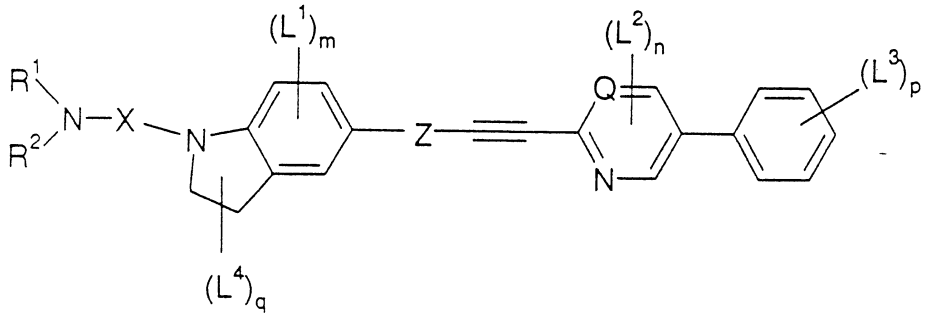
IId



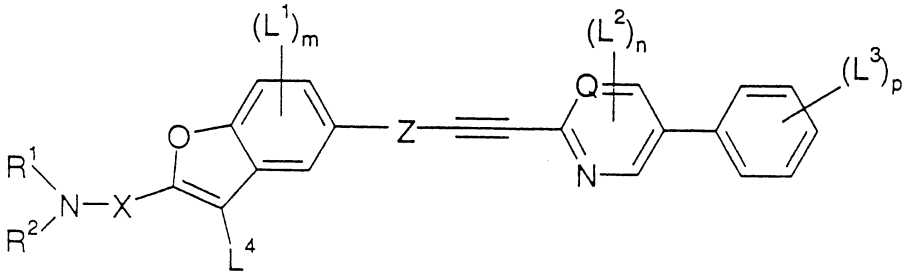
IIe



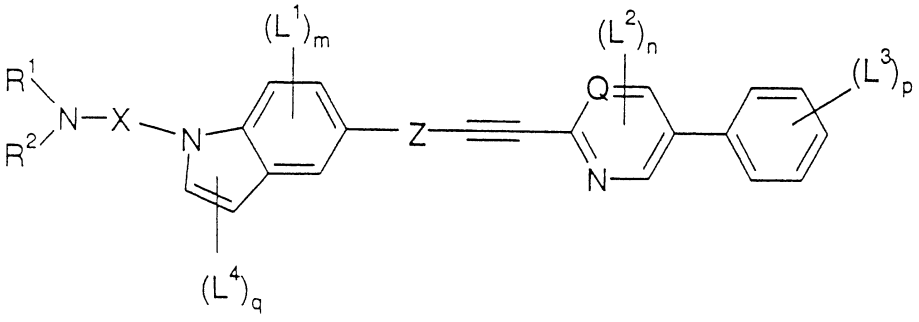
IIf



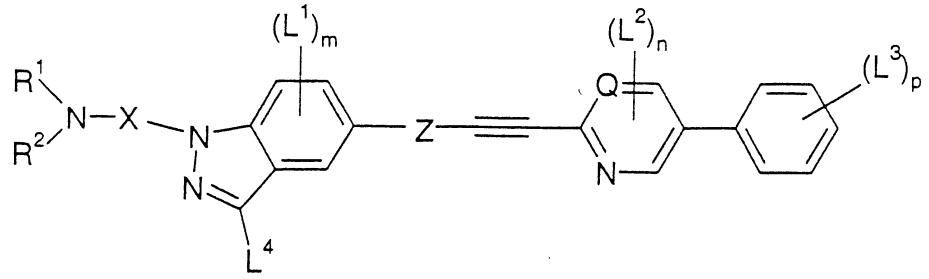
IIg



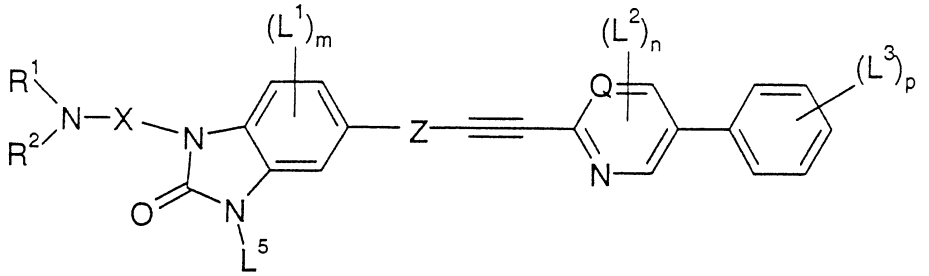
IIh



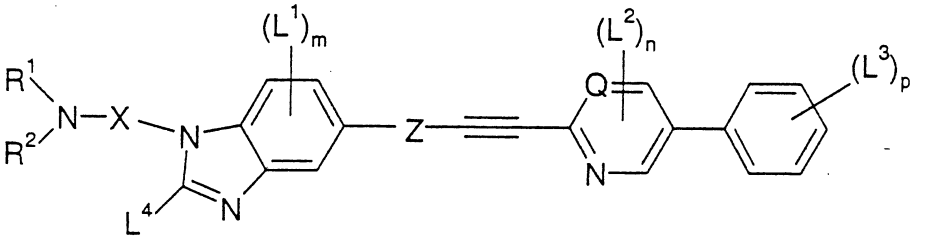
IIi



IIj



IIk



IIL

其中

R^1, R^2, X及Z均具有上文所提及之意義，且

Q　　表示-CH-或N，較佳為-CH-，且

$L^1, L^2,$

L^3, L^4　　表示H或具有關於R^{20}所予意義之一，且

L^5　　表示H或具有關於R^{21}所予意義之一，且

m, n,

p, q　　互相獨立表示數值0、1或2，且p亦可具有數值3。

一組最特佳化合物可由式IIa描述，其中基團Q表示-CH-。

較佳情況是，特別是在式IIa至IIL中，上文所提及之基團具有下述意義：

X　　表示 $-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-$，

在式 IIa 至 IIe 中，其亦表示 $-CH_2-C\equiv C-$、$-CH_2-CH_2-O-$、$-CH_2-CH_2-NR^4-$ 或 1,3-次四氫吡咯基，同時次四氫吡咯基係經由亞胺基連接至 Y，

同時在前文所予之定義中，一或兩個 $-CH_2-$ 基團可被一或兩個甲基取代，

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

Z　　表示單鍵或橋基，選自 $-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-CH(CH_3)-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-CH_2-$、次環丙基、$-CH_2-CH(R^{10})-$ 與 $-CH(R^{10})-CH_2-$、$-O-CH_2-$ 或 $-NR^4-CH_2-$ 之中。

在前文所提供之 X 與 Z 定義中，於各情況中，C 原子可被羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基及／或 C_{1-4}-烷氧基取代，及／或一或兩個 C 原子可互相獨立各被一或兩個相同或不同 C_{1-4}-烷基取代，同時烷基可接合在一起，形成碳環。此外，在基團 X 與 Z 中，於各情況中，一或多個 C 原子可被 F 單或多取代，及／或於各情況中，一或兩個 C 原子可互相獨立被 Cl 或 Br 單取代。

在 X 與 Z 之定義中，R^4 具有前文所予之意義，較佳為 -H、甲基、乙基、丙基或異丙基。

在 X 與 Z 之定義中，R^{10} 具有前文所予之意義，較佳為 -OH、N-四氫吡咯基、胺基-乙氧基、C_{1-4}-烷基-胺基-乙氧基或二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-乙氧基。

最特佳情況是，

X　表示 $-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-$，且在式 IIa 至 IIe 中，其亦表示 $-CH_2-CH=CH-$、$-CH_2-C\equiv C-$、$-CH_2-CH_2-O-$、$-CH(CH_3)-CH_2-O-$ 或 $-CH_2-CH(CH_3)-O-$，及／或

Z　表示單鍵、$-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$ 或 $-O-CH_2-$，特別是單鍵或 $-CH_2-CH_2-$，及／或

L^1, L^2, L^3, L^4,　互相獨立表示 F、Cl、Br、I、OH、氰基、C_{1-4}-烷基、C_{2-4}-炔基、C_{1-4}-烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、胺基、C_{1-4}-烷胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、乙醯胺基、胺基羰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷胺基-C_{1-3}-烷基或二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基或硝基，其附帶條件是，苯基僅可被硝基單取代，及／或

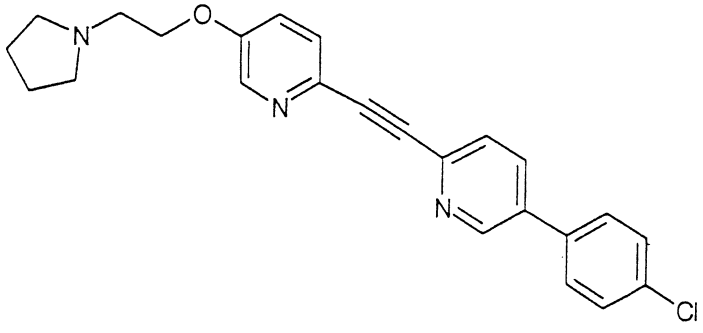
L^1　亦另外表示 -CH=N-OH 或 $-CH=N-O-C_{1-4}$-烷基，

m, n, q　表示 0 或 1，及／或

p　表示 1、2 或 3，特別是 1 或 2。

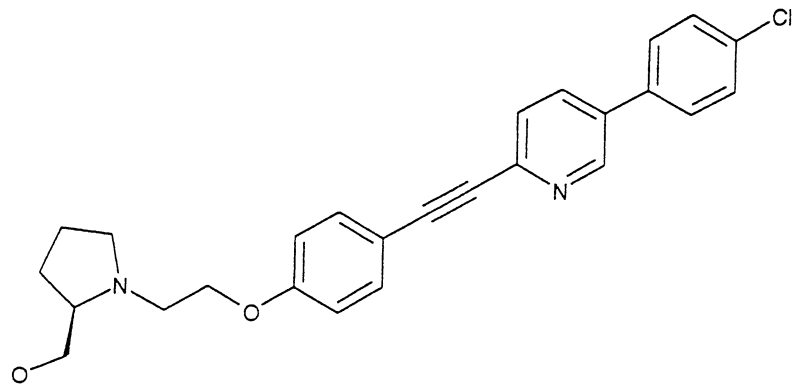
下列個別化合物係為特佳：

(1)



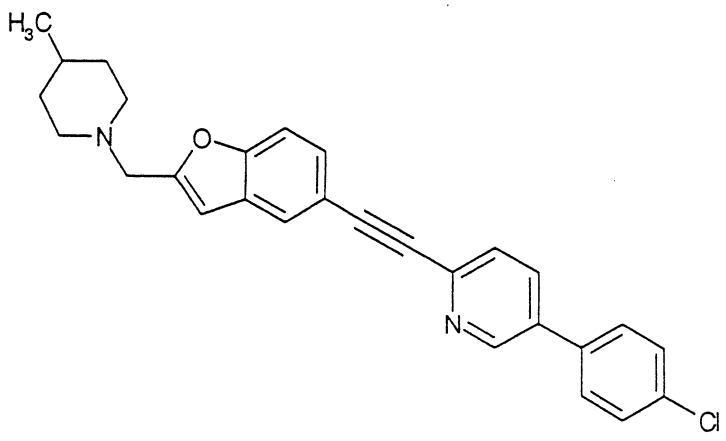
5-(4-氯苯基)-2-[5-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-吡啶-2-基-乙炔基]-吡啶

(2)



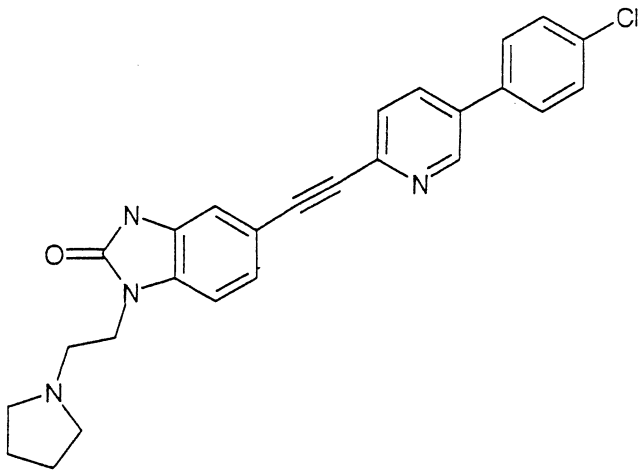
[(R)-1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-四氫吡咯-2-基]-甲醇

(3)



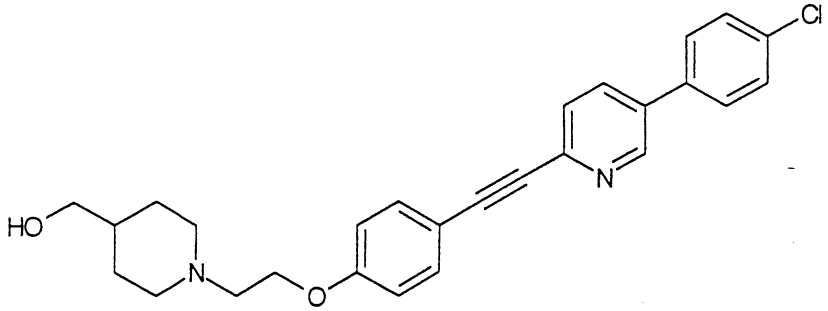
5-(4-氯苯基)-2-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯并呋喃-5-基乙炔基]-吡啶

(4)



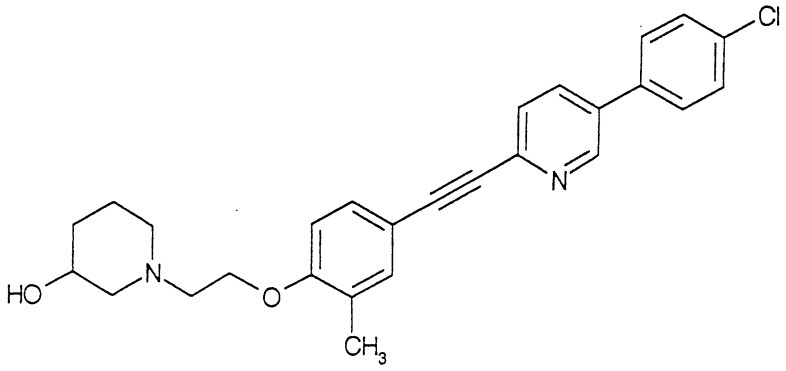
5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮

(5)



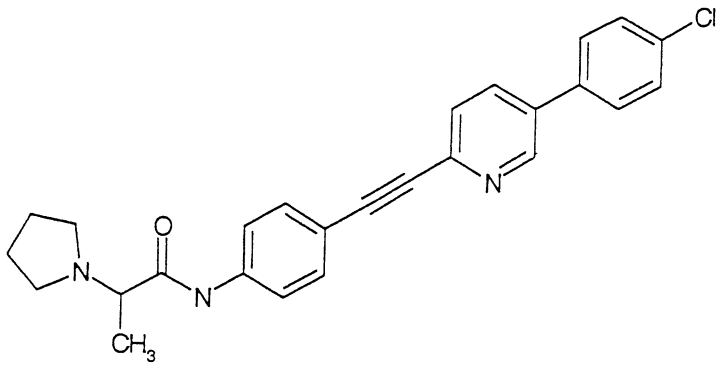
[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基]-甲醇

(6)



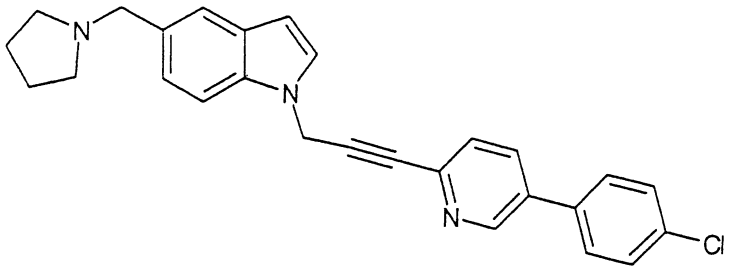
1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-3-醇

(7)



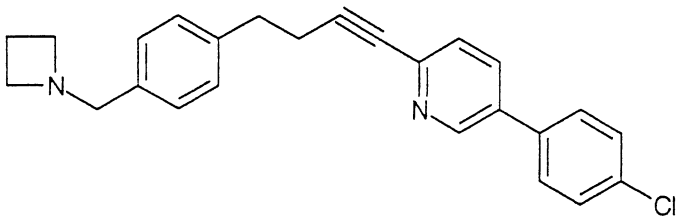
N-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯基}-2-四氫吡咯-1-基-丙醯胺

(8)



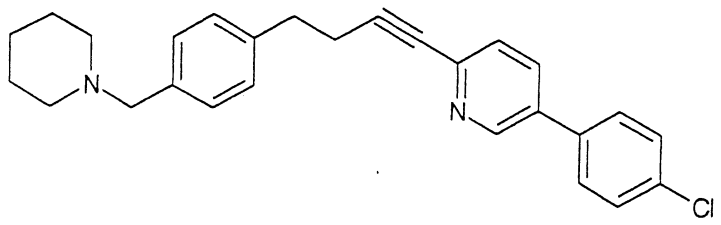
1-{3-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丙-2-炔基}-5-四氫吡咯-1-基甲基-1H-吲哚

(9)



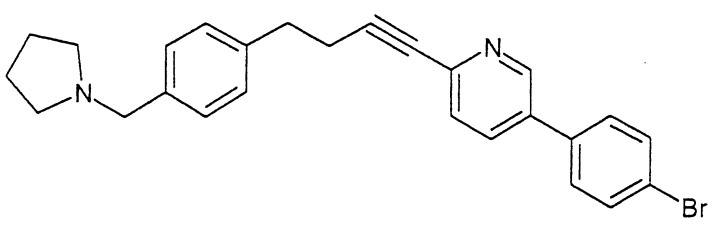
2-[4-(4-一氮四圜-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-5-(4-氯苯基)-吡啶

(10)



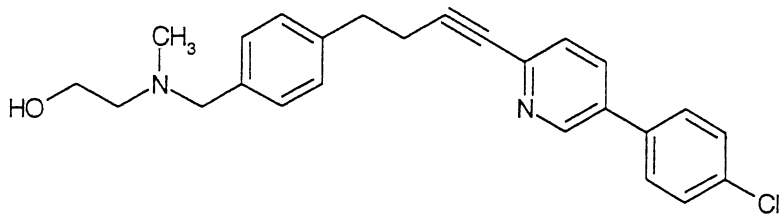
5-(4-氯苯基)-2-[4-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

(11)



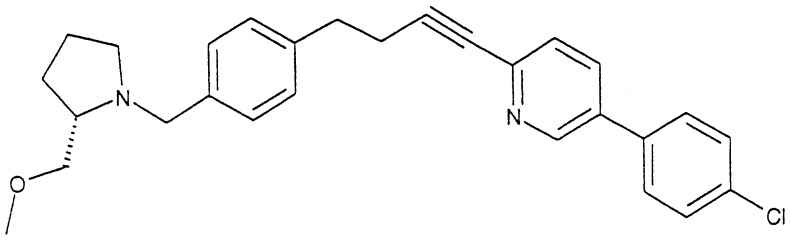
5-(4-溴苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

(12)



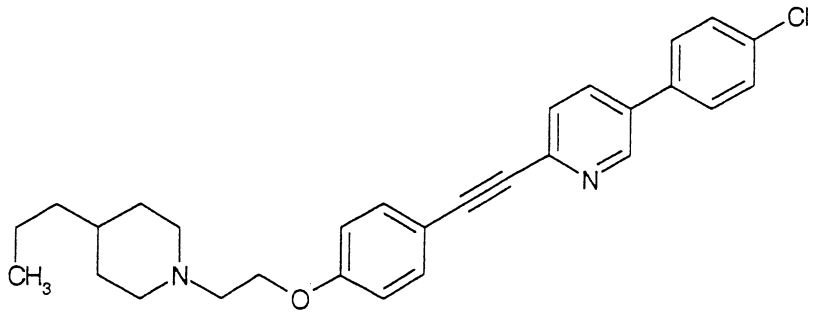
2-[(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-胺基]-乙醇

(13)



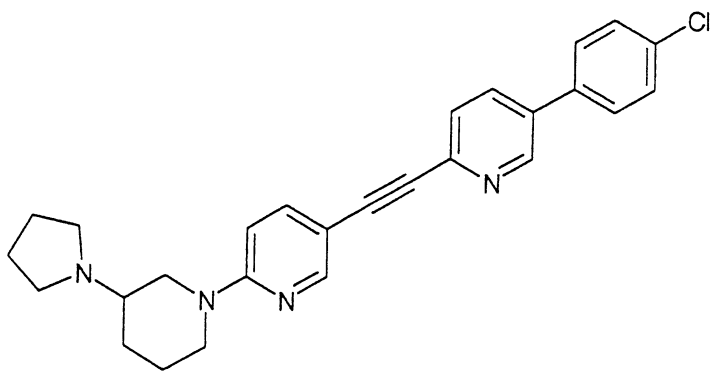
5-(4-氯苯基)-2-{4-[4-((S)-2-甲氧基甲基-四氫吡咯-1-基甲基)-苯基]-丁-1-炔基}-吡啶

(14)



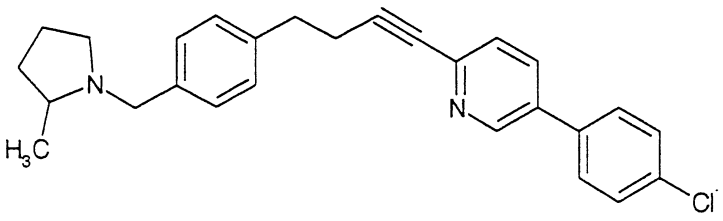
5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(4-丙基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(15)



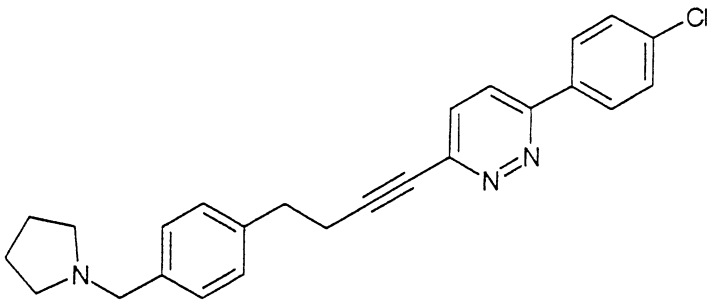
5'-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-四氫吡咯-1-基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶

(16)



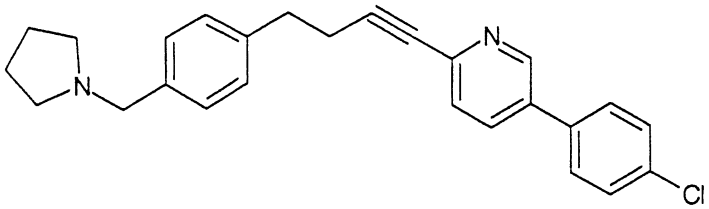
5-(4-氯苯基)-2-{4-[4-(2-甲基-四氫吡咯-1-基甲基)-苯基]-丁-1-炔基}-吡啶

(17)



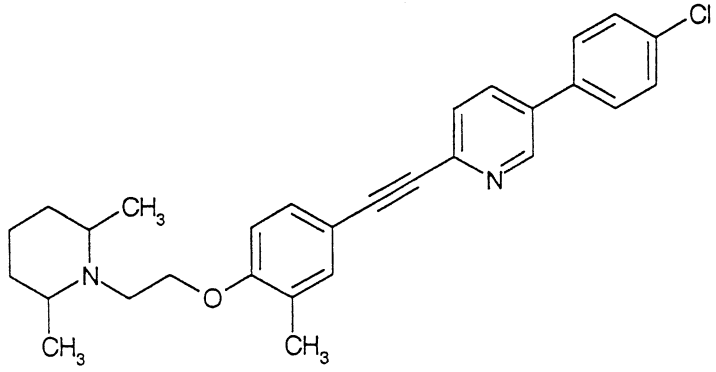
3-(4-氯苯基)-6-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-嗒吡

(18)



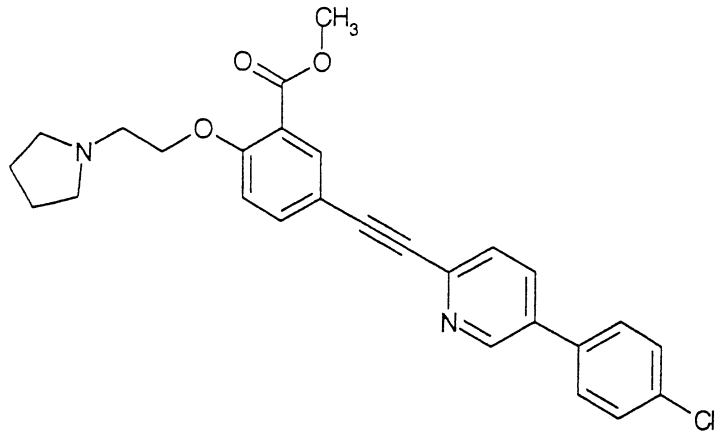
5-(4-氯苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

(19)



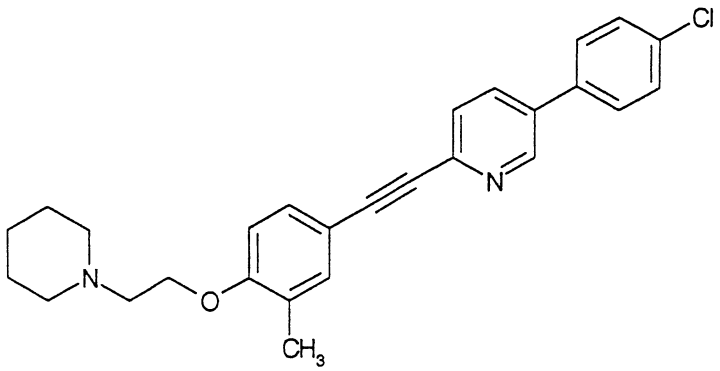
5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-3-甲基-苯基乙炔基}-吡啶

(20)



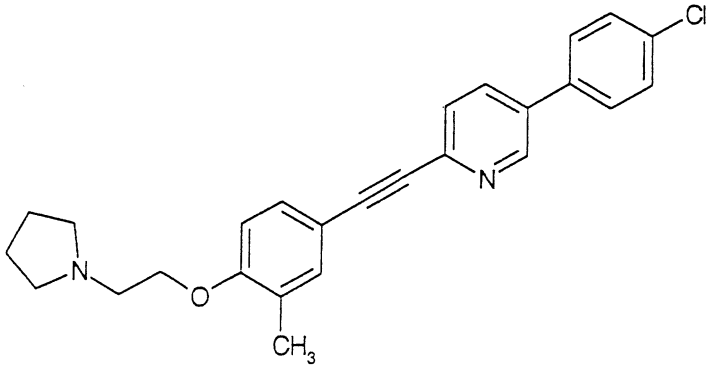
5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯

(21)



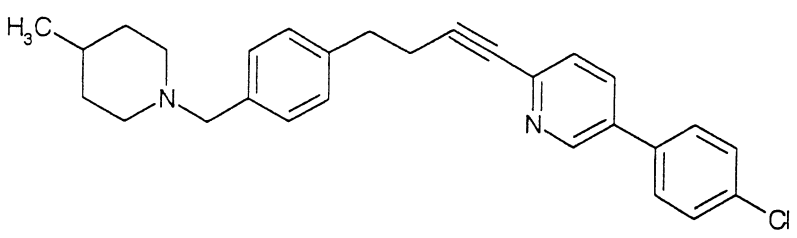
5-(4-氯苯基)-2-[3-甲基-4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

(22)



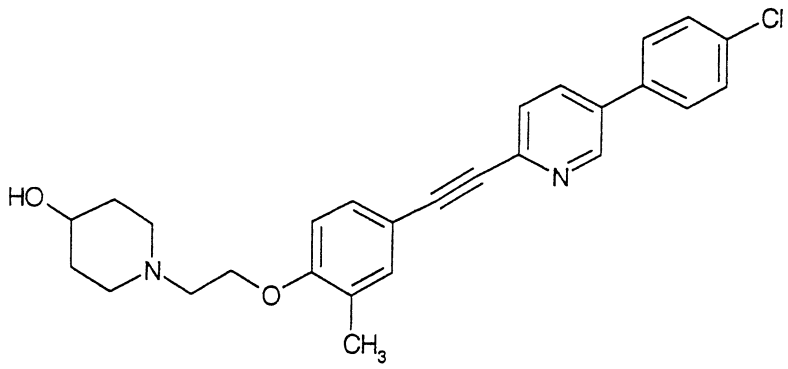
5-(4-氯苯基)-2-[3-甲基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

(23)



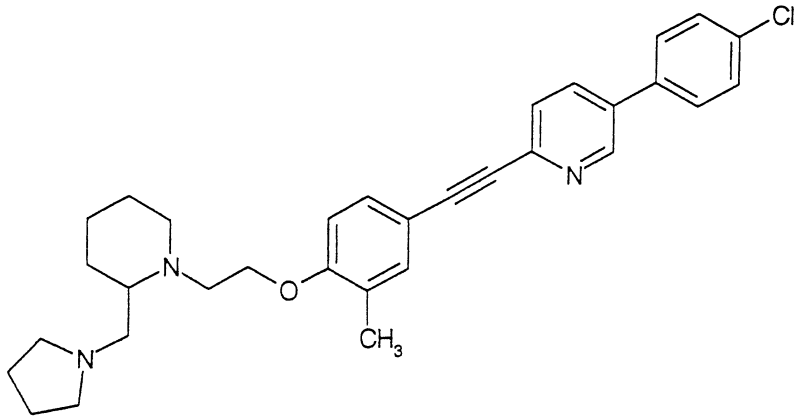
5-(4-氯苯基)-2-{4-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丁-1-炔基}-吡啶

(24)



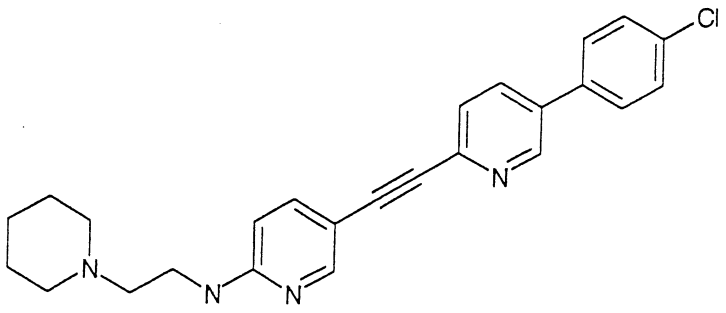
1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-醇

(25)



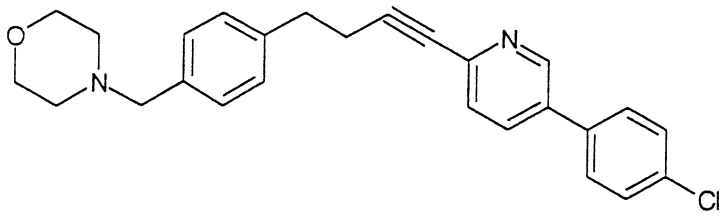
5-(4-氯苯基)-2-{3-甲基-4-[2-(2-四氫吡咯-1-基甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(26)



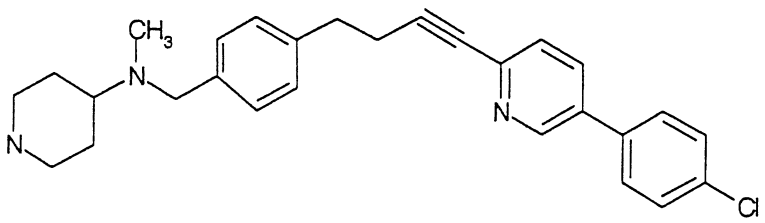
{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-胺

(27)



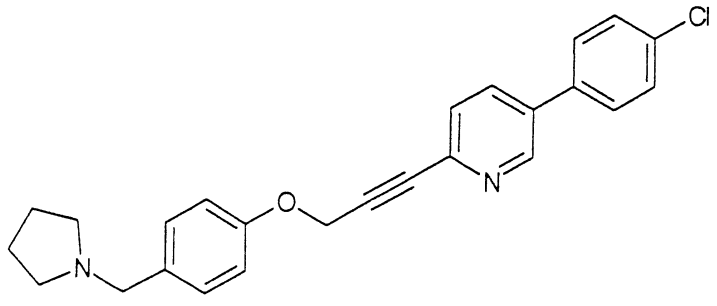
4-(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-嗎福啉

(28)



(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-六氫吡啶-4-基-胺

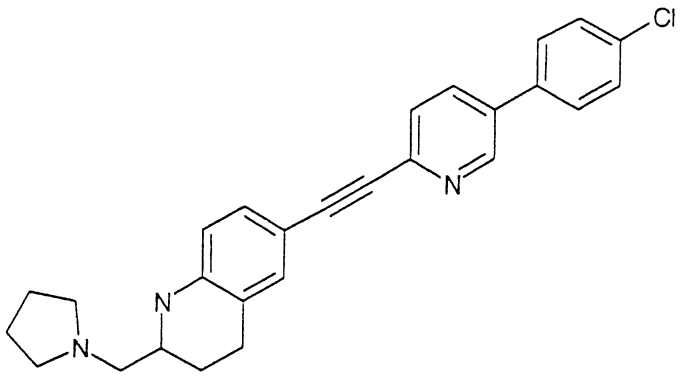
(29)



5-(4-氯苯基)-2-[3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯氧基)-丙-1-炔基

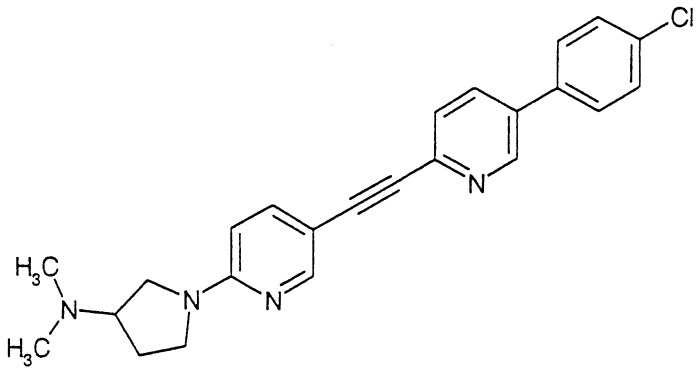
]-吡啶

(30)



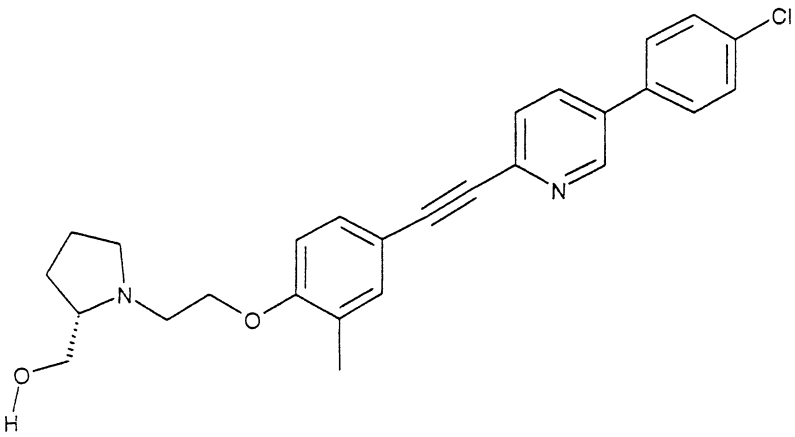
6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-四氫吡咯-1-基甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉

(31)



(1-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-四氫吡咯-3-基)-二甲基-胺

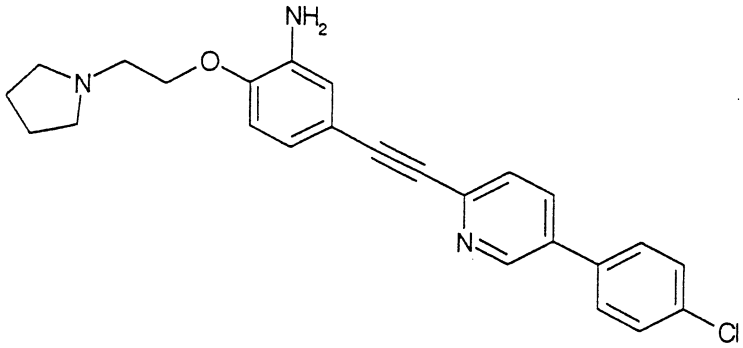
(32)



[(S)-1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基

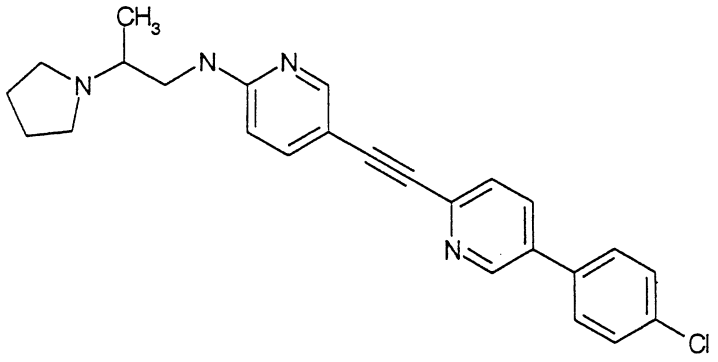
}-乙基)-四氫吡咯-2-基]-甲醇

(33)



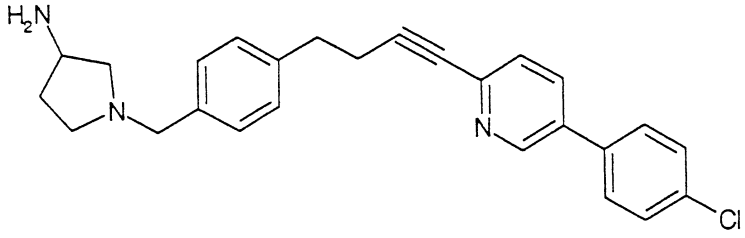
5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯胺

(34)



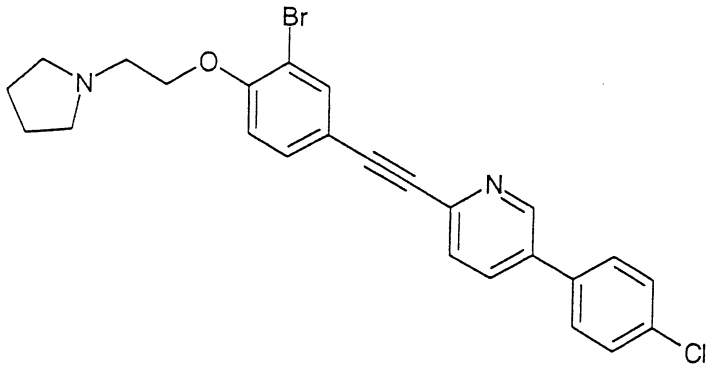
{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-四氫吡咯-1-基-丙基)-胺

(35)



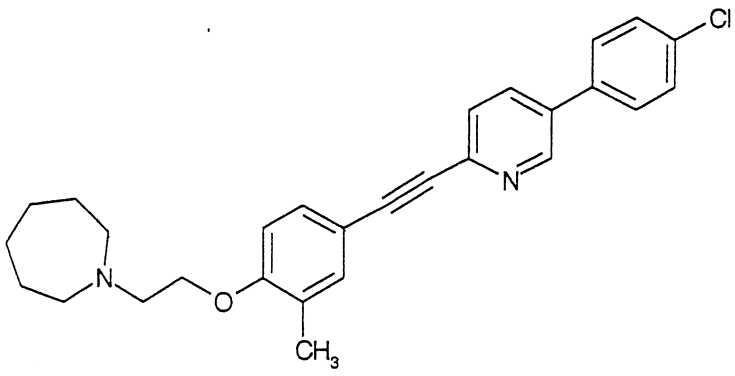
1-(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-四氫吡咯-3-基胺

(36)



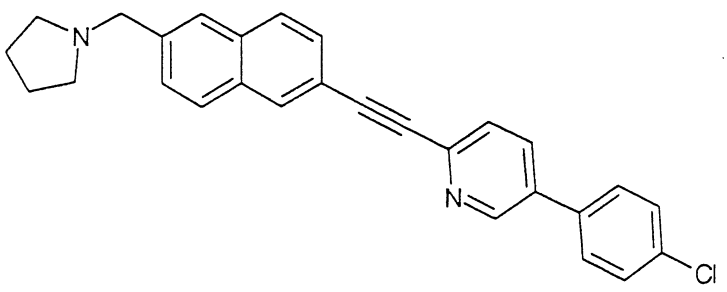
2-[3-溴基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-氯苯基)-吡啶

(37)



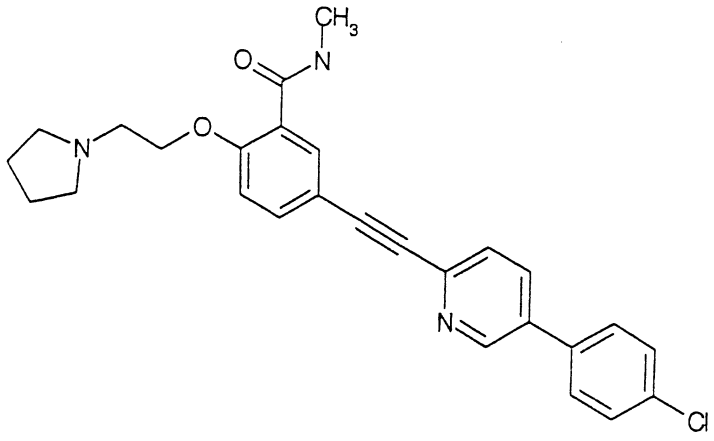
1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-一氮七圜烷

(38)



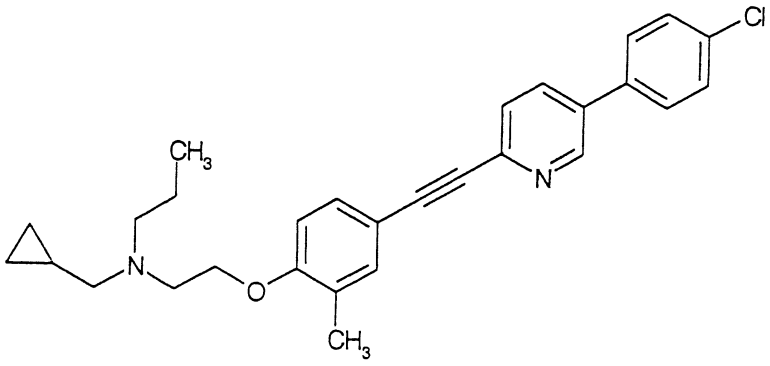
5-(4-氯苯基)-2-(6-四氫吡咯-1-基甲基-萘-2-基乙炔基)-吡啶

(39)



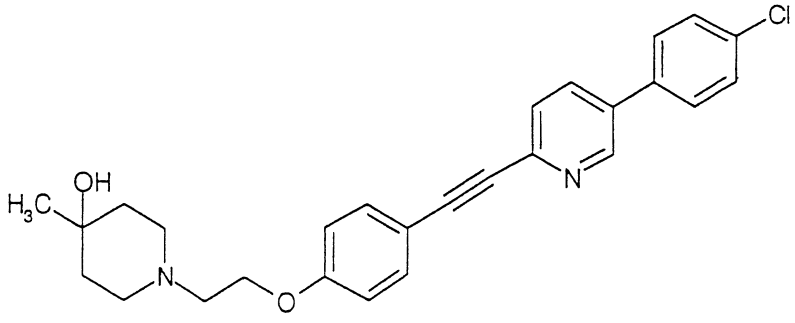
5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-N-甲基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲醯胺

(40)



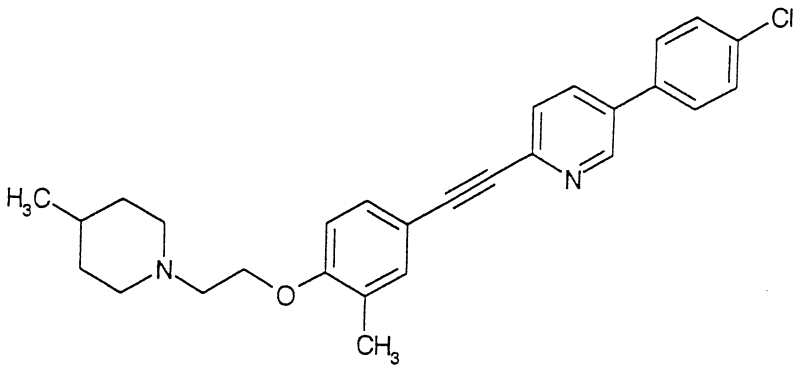
(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-環丙基甲基-丙基-胺

(41)



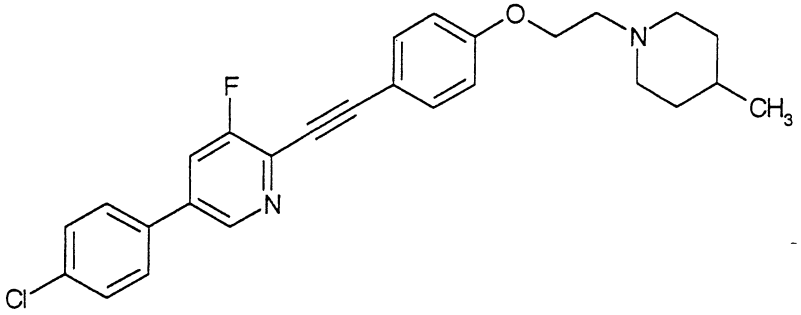
1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-4-甲基-六氫吡啶-4-醇

(42)



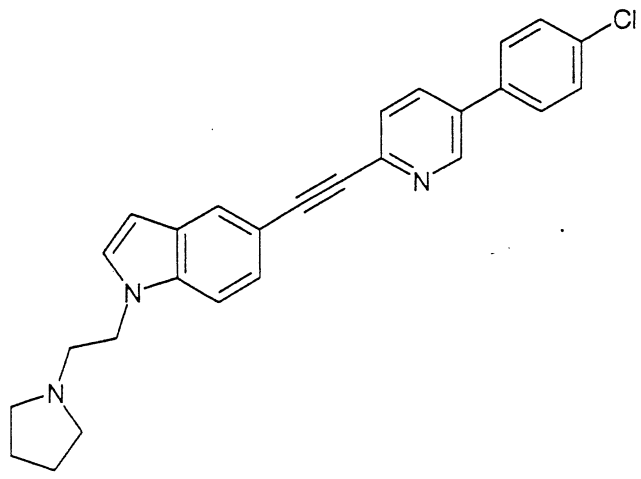
5-(4-氯苯基)-2-{3-甲基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(43)



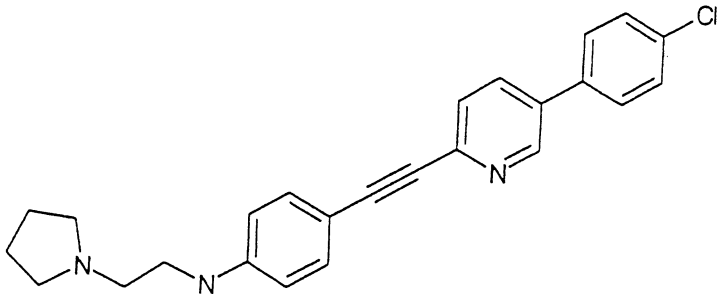
5-(4-氯苯基)-3-氟基-2-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(44)



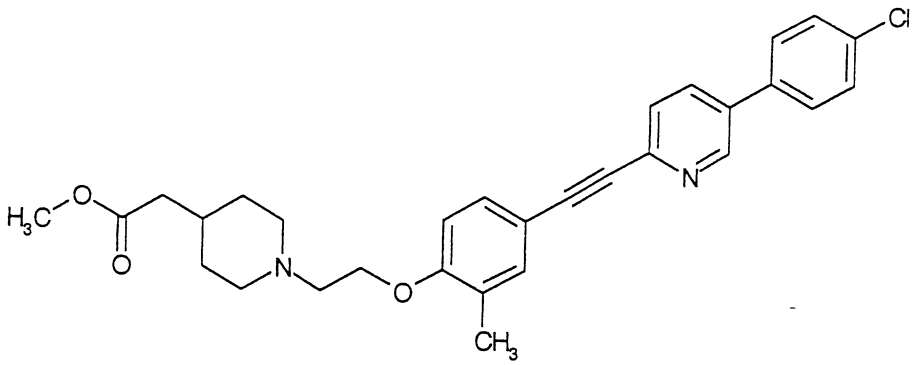
5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲哚

(45)



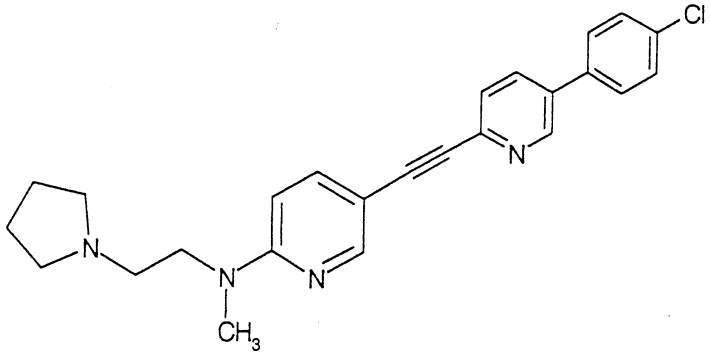
{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯基}-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

(46)



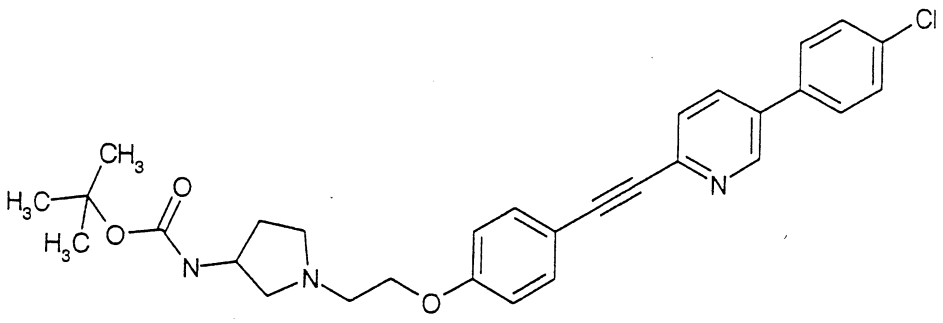
[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基]-醋酸甲酯

(47)



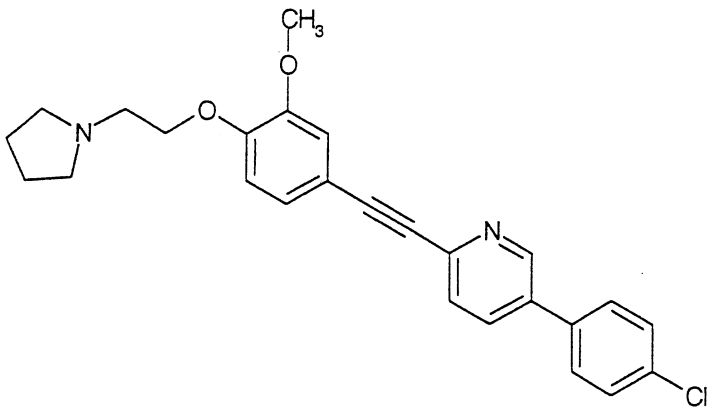
{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-甲基-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

(48)



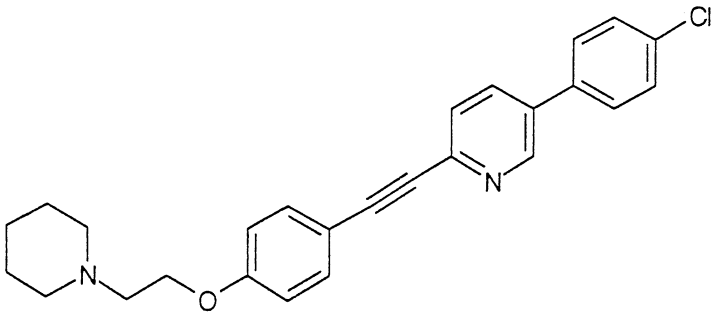
[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-四氫吡咯-3-基]-胺基甲酸第三-丁酯

(49)



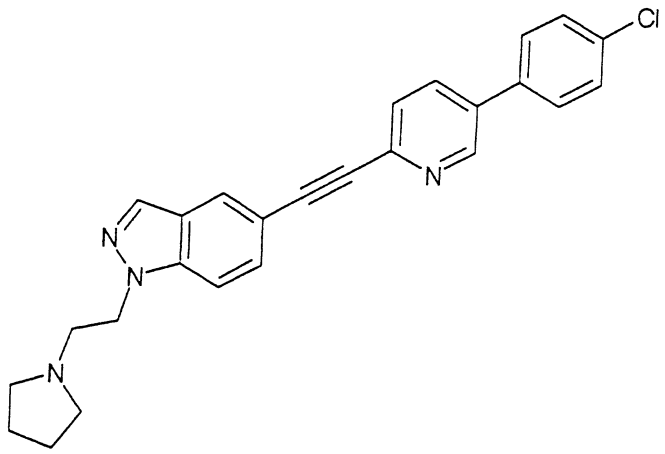
5-(4-氯苯基)-2-[3-甲氧基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

(50)



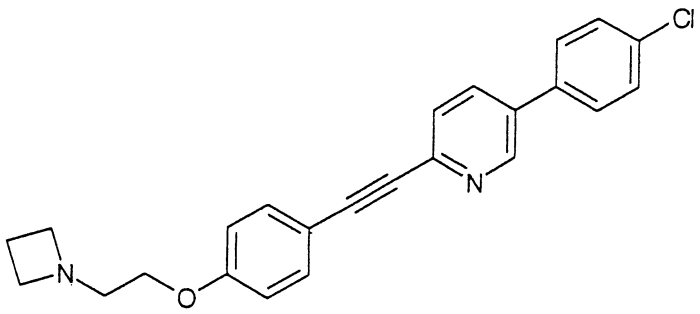
5-(4-氯苯基)-2-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

(51)



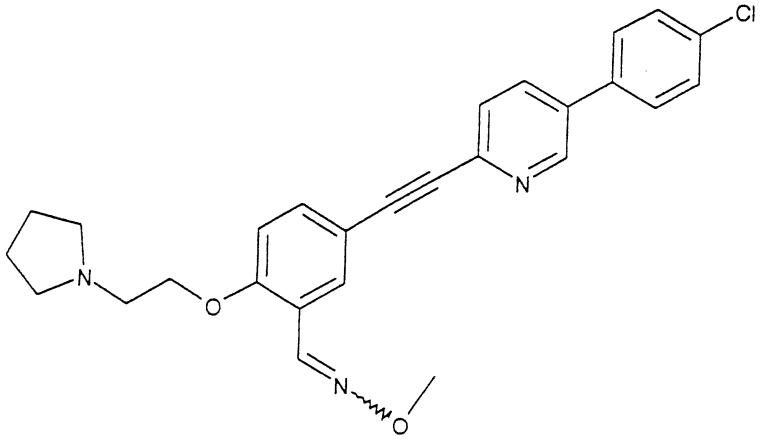
5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲唑

(52)



2-[4-(2-一氮四圜-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-氯苯基)-吡啶

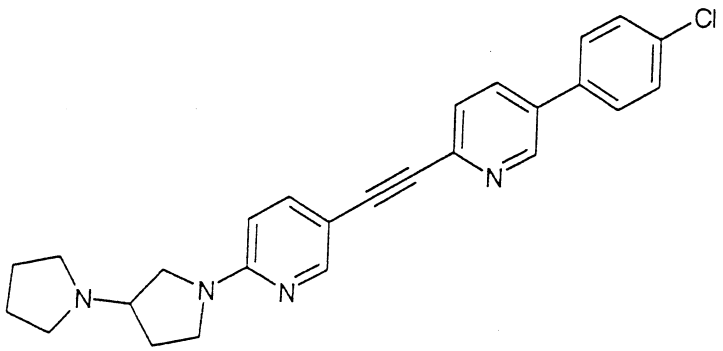
(53)



5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧

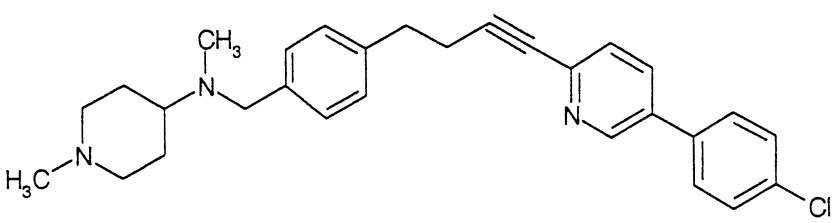
基)-苯甲醛O-甲基-肟

(54)



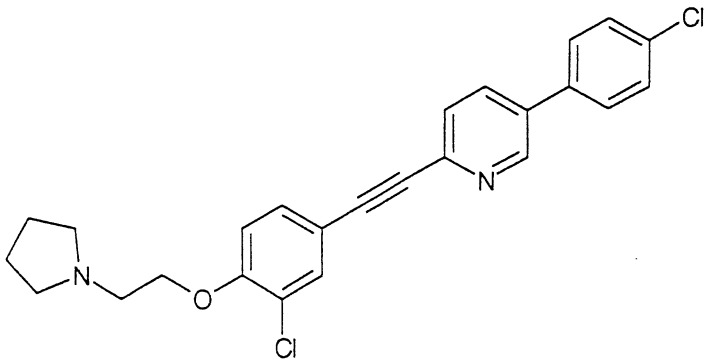
1'-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-[1,3']雙四氫吡咯

(55)



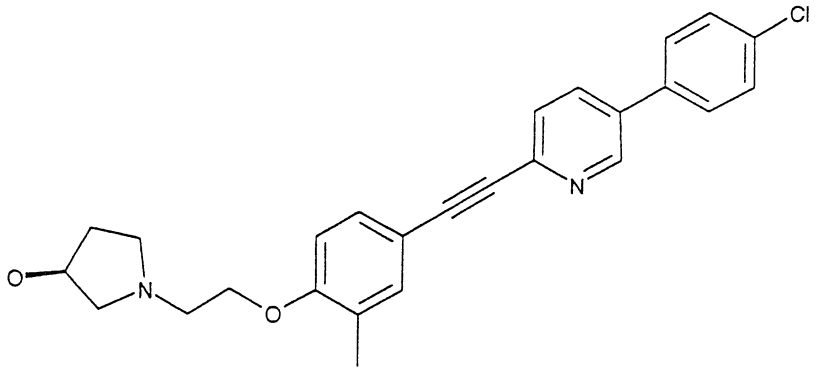
(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-胺

(56)



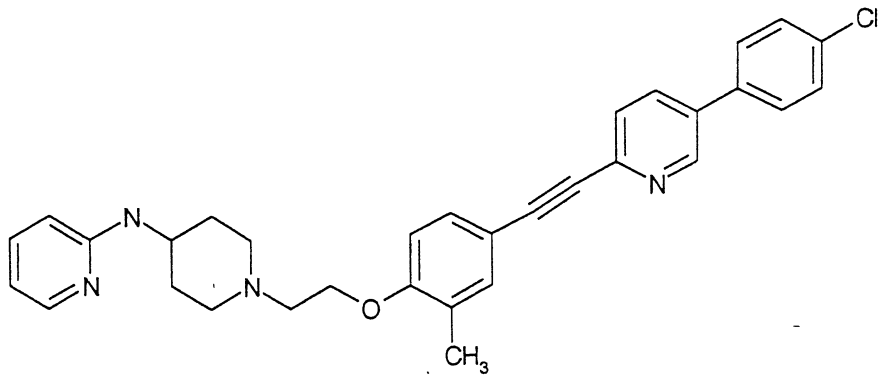
5-(4-氯苯基)-2-[3-氯基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

(57)



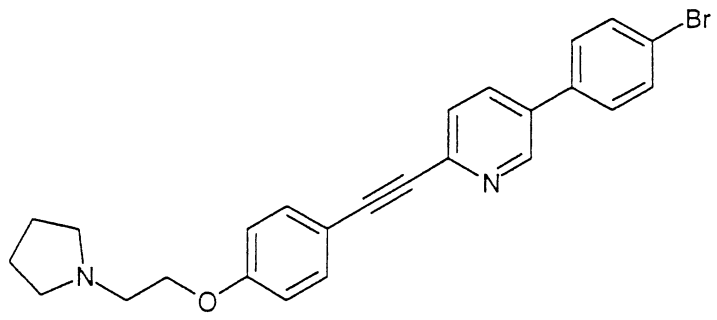
(S)-1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-四氫吡咯-3-醇

(58)



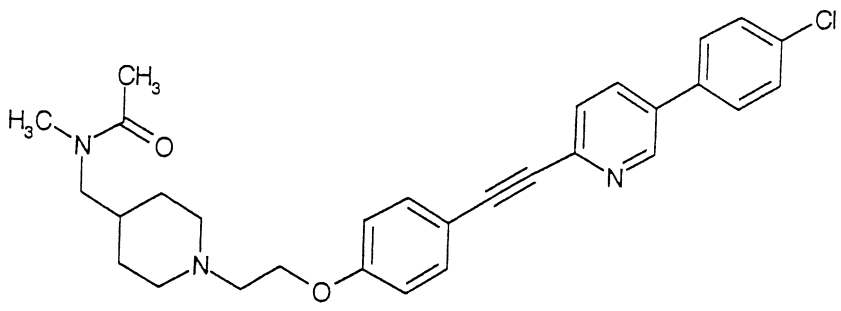
[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基]-吡啶-2-基-胺

(59)



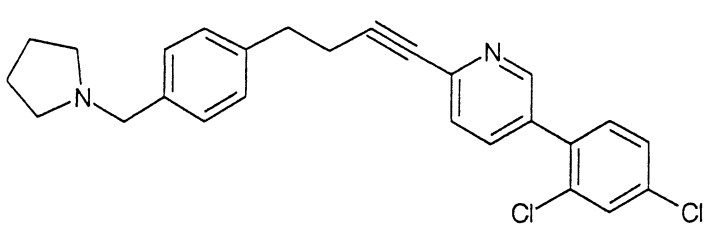
5-(4-溴苯基)-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

(60)



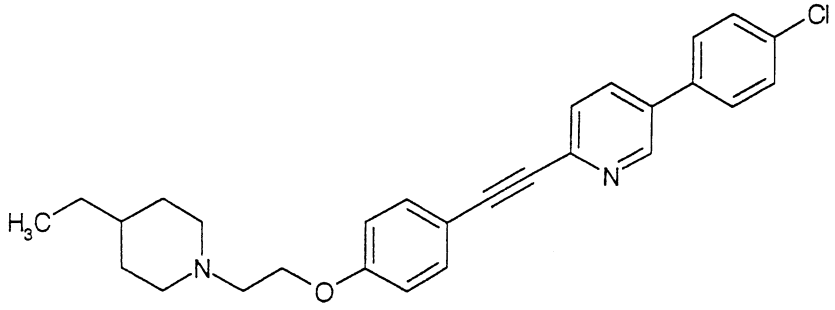
N-[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基甲基]-N-甲基-乙醯胺

(61)



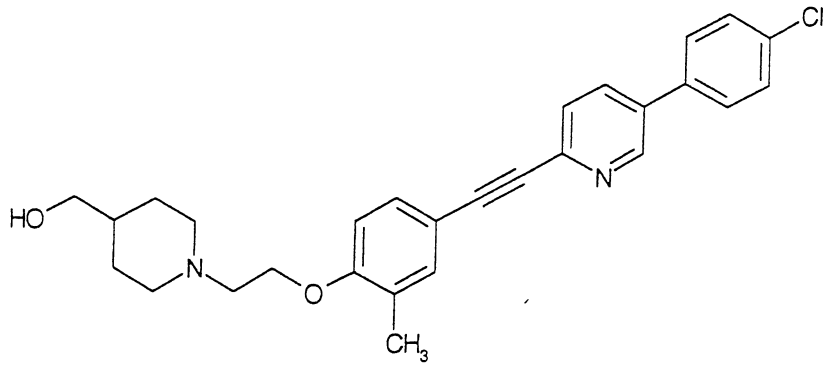
5-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

(62)



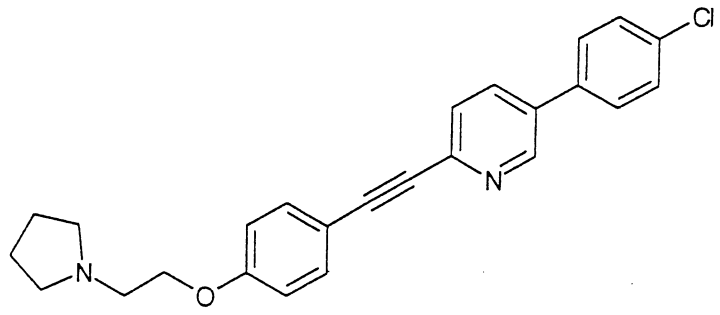
5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(63)



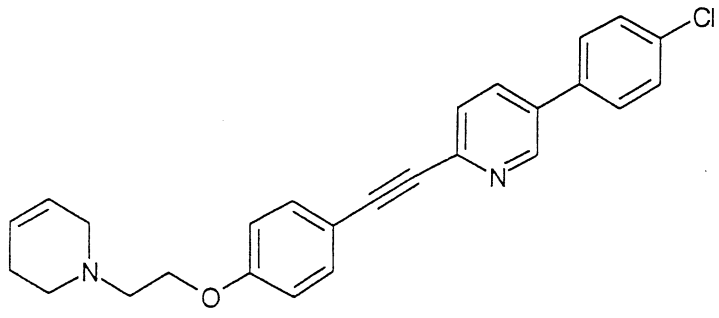
[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基]-甲醇

(64)



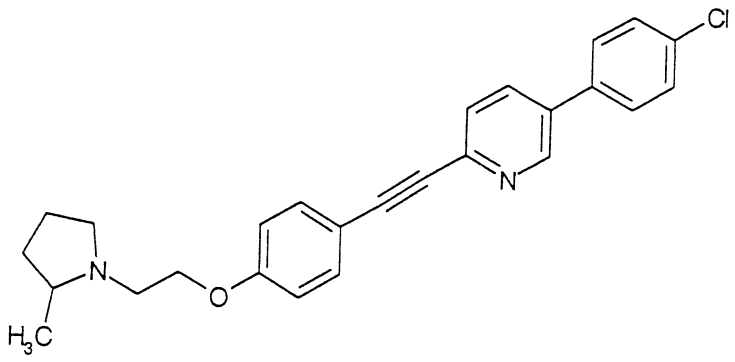
5-(4-氯苯基)-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

(65)



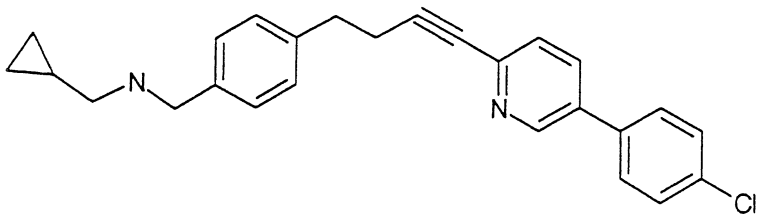
5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(3,6-二氫-2H-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(66)



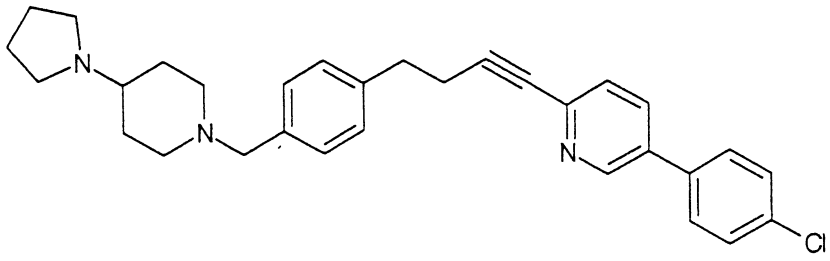
5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(67)



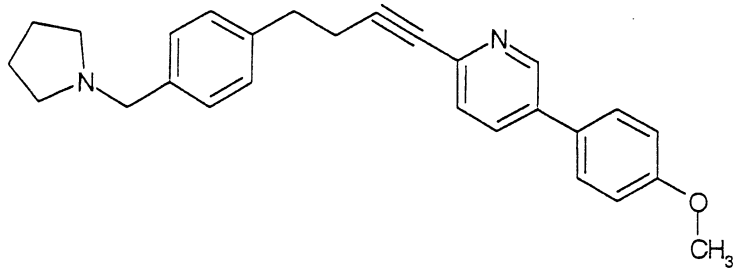
(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-環丙基甲基-胺

(68)



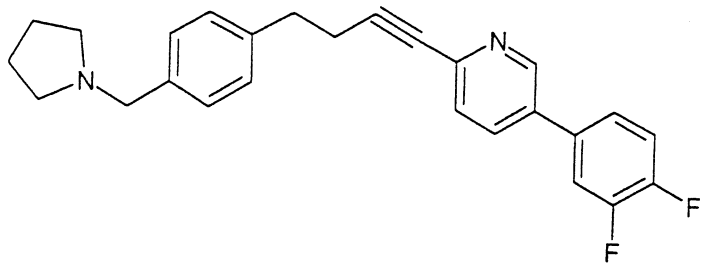
5-(4-氯苯基)-2-{4-[4-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丁-1-炔基}-吡啶

(69)



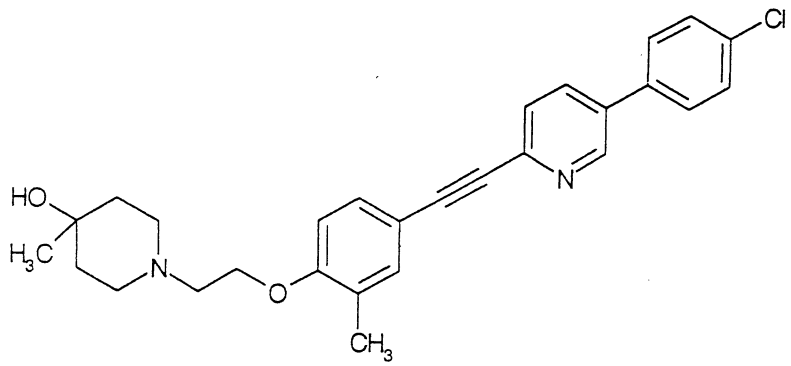
5-(4-甲氧基-苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

(70)



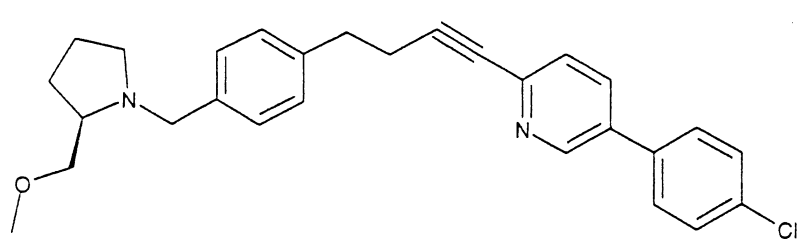
5-(3,4-二氟-苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

(71)



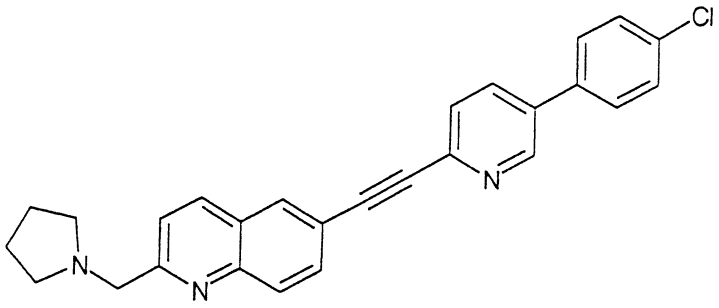
1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-4-甲基-六氫吡啶-4-醇

(72)



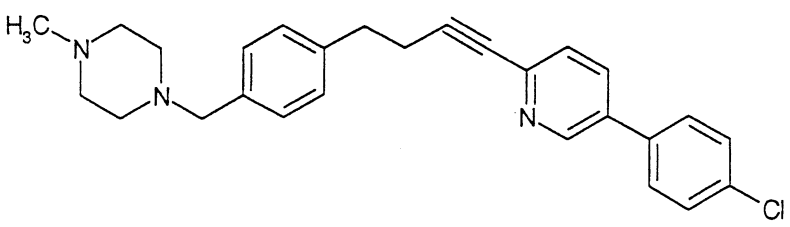
5-(4-氯苯基)-2-{4-[4-((R)-2-甲氧基甲基-四氫吡咯-1-基甲基)-苯基]-丁-1-炔基}-吡啶

(73)



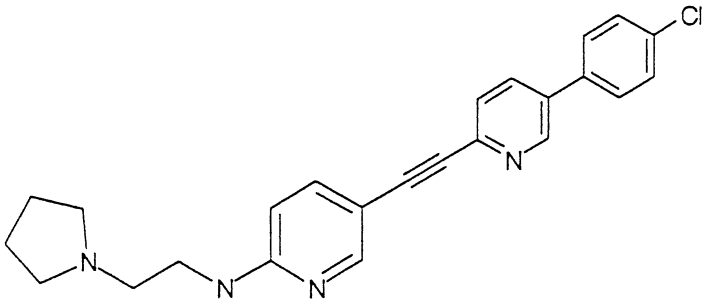
6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-四氫吡咯-1-基甲基-喹啉

(74)



1-(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-4-甲基-六氫吡啡

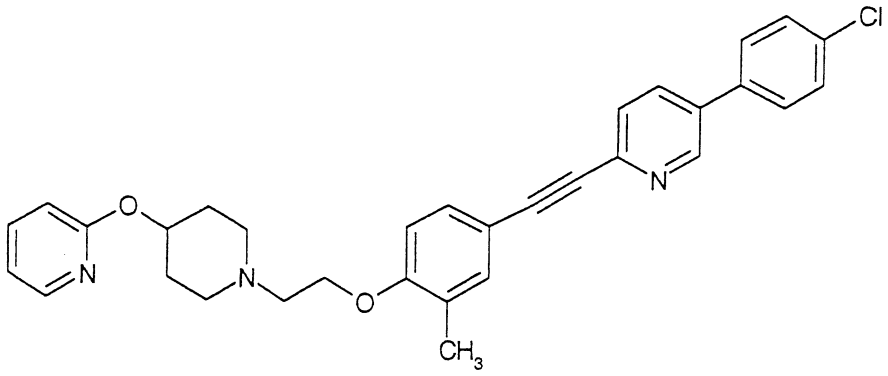
(75)



{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-四氫吡咯

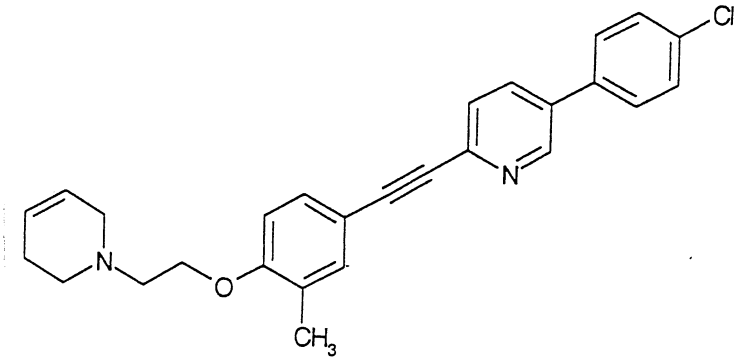
-1-基-乙基)-胺

(76)



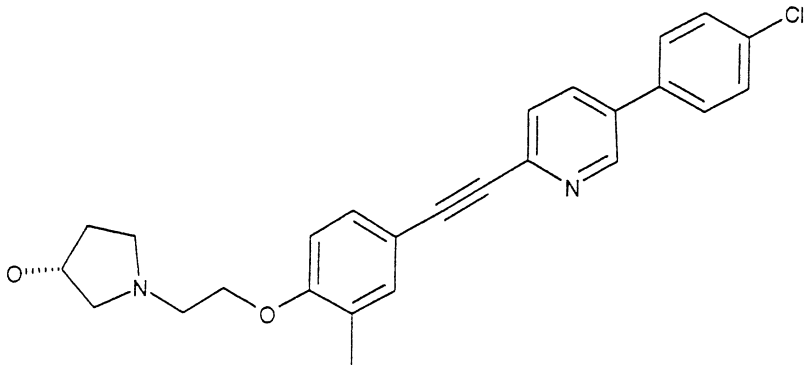
5-(4-氯苯基)-2-(3-甲基-4-{2-[4-(吡啶-2-基氧基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯基乙炔基)-吡啶

(77)



5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(3,6-二氫-2H-吡啶-1-基)-乙氧基]-3-甲基-苯基乙炔基}-吡啶

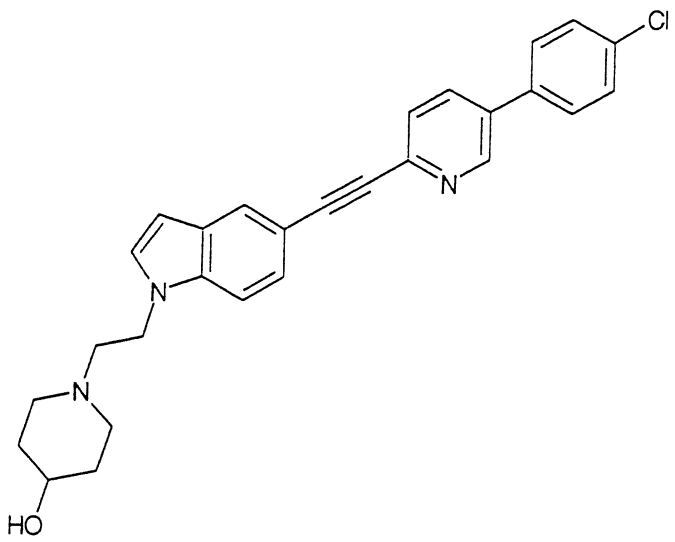
(78)



(R)-1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-

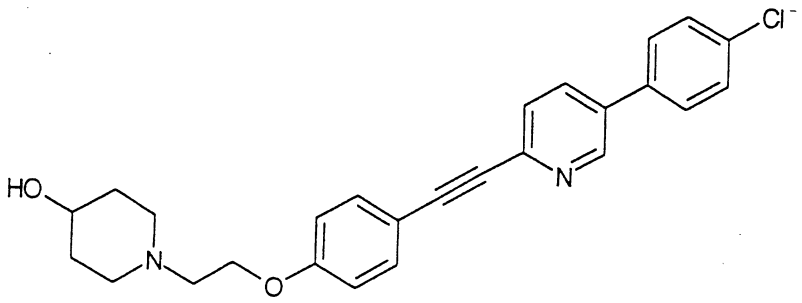
乙基)-四氫吡咯-3-醇

(79)



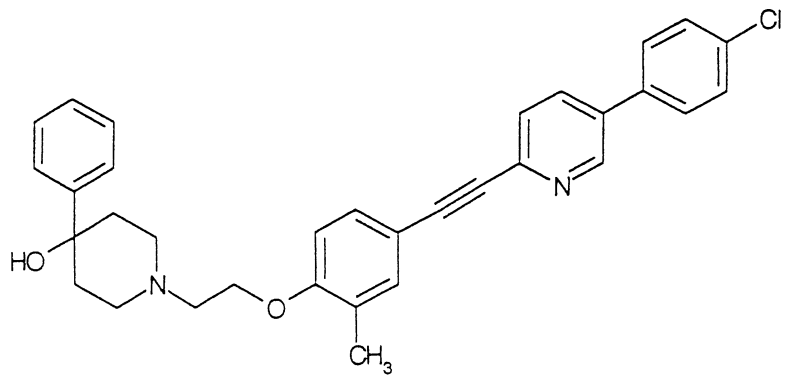
1-(2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙基)-六氫吡啶-4-醇

(80)



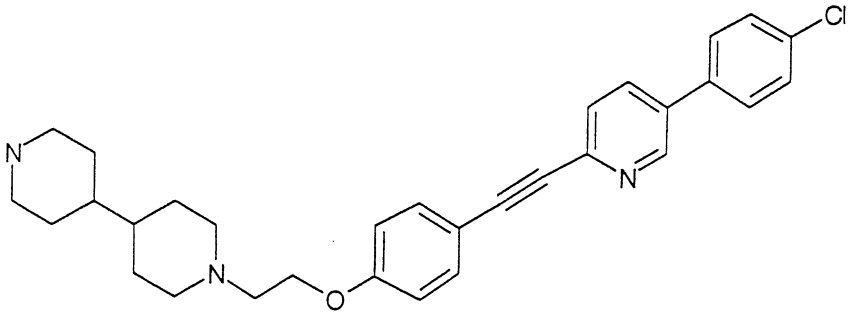
1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-醇

(81)



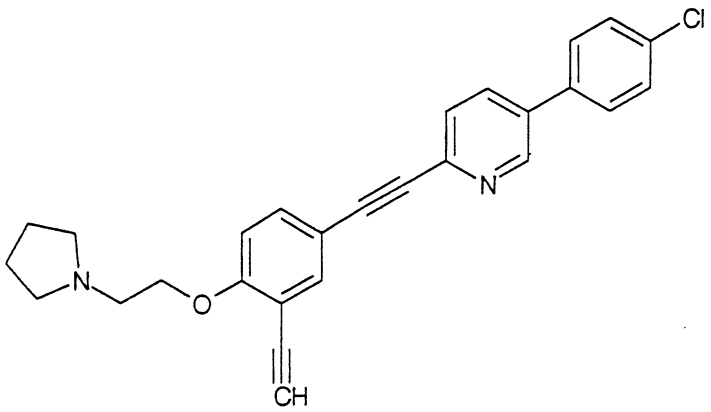
1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-4-苯基-六氫吡啶-4-醇

(82)



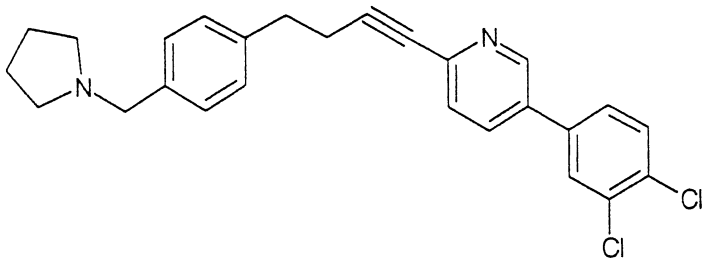
1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-[4,4']雙六氫吡啶

(83)



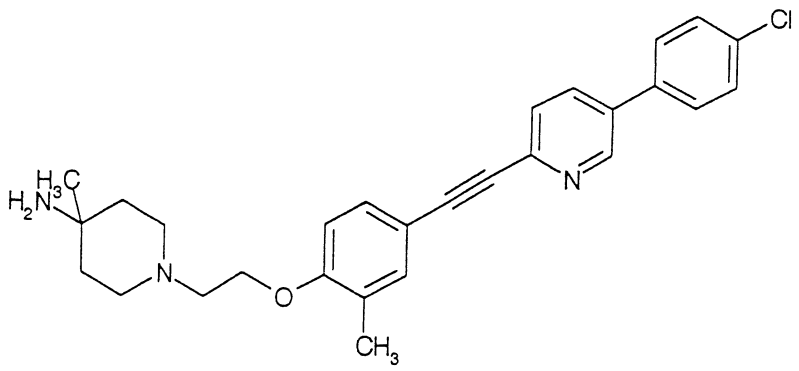
5-(4-氯苯基)-2-[3-乙炔基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

(84)



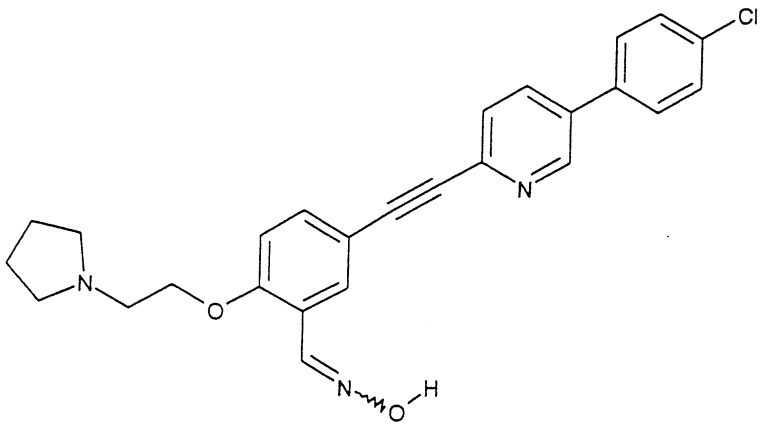
5-(3,4-二氯-苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

(85)



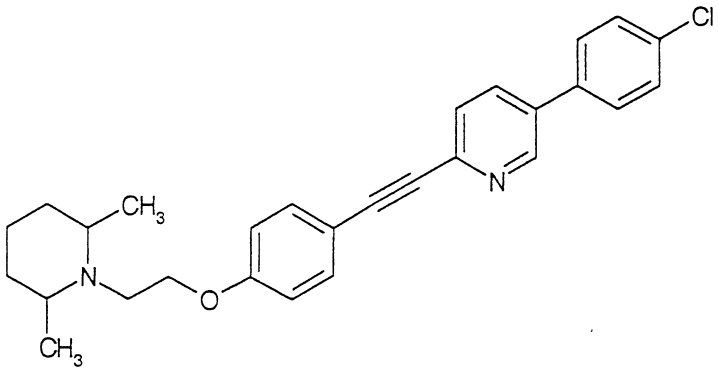
1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-4-甲基-六氫吡啶-4-基胺

(86)



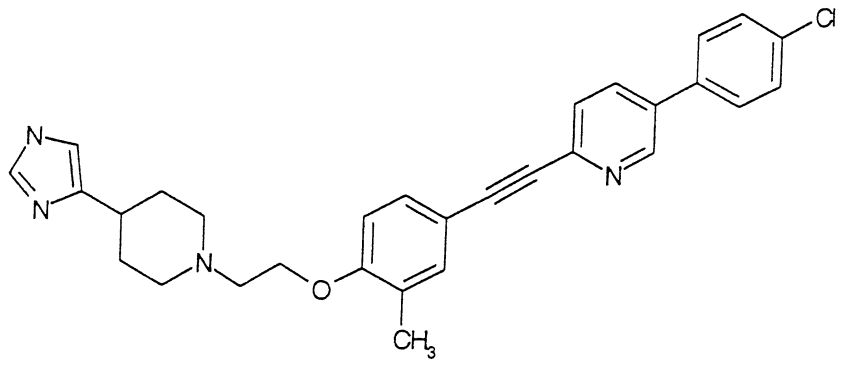
5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲醛-肟

(87)



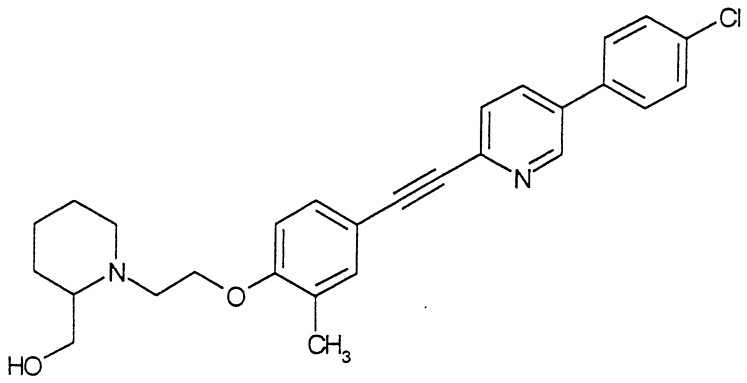
5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(88)



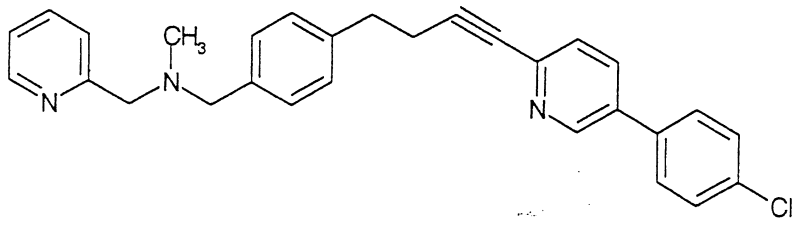
5-(4-氯苯基)-2-(4-{2-[4-(1H-咪唑-4-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-3-甲基-苯基乙炔基)-吡啶

(89)



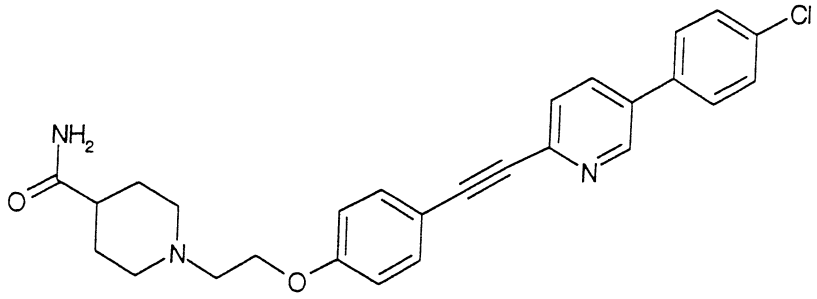
[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-2-基]-甲醇

(90)



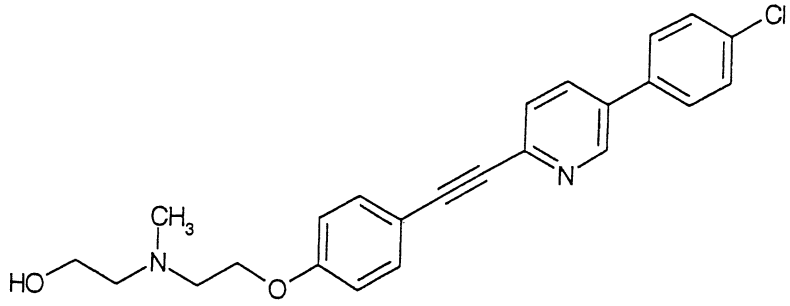
(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-吡啶-2-基甲基-胺

(91)



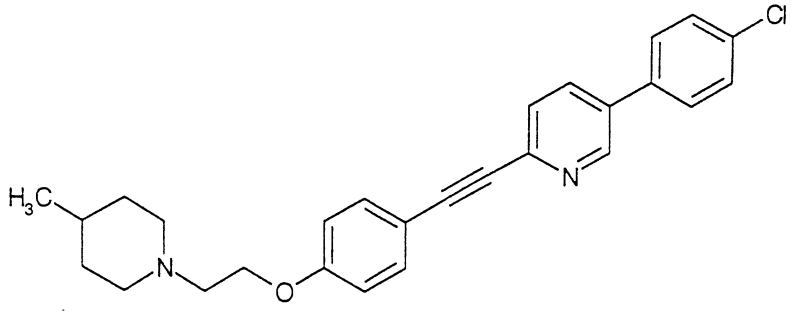
1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-羧酸醯胺

(92)



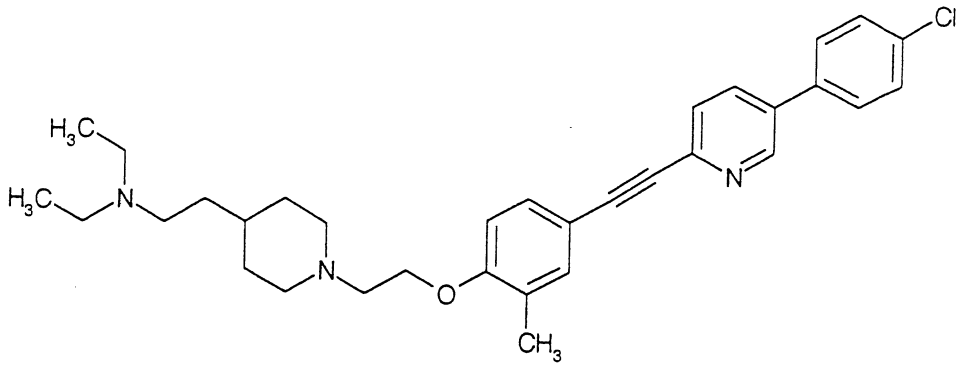
2-[(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-甲基-胺基]-乙醇

(93)



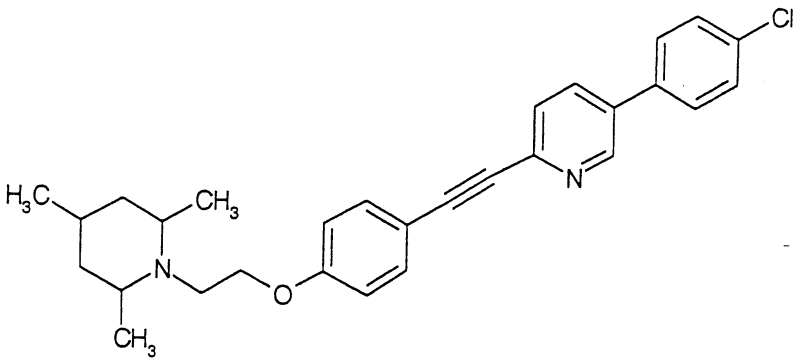
5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(94)



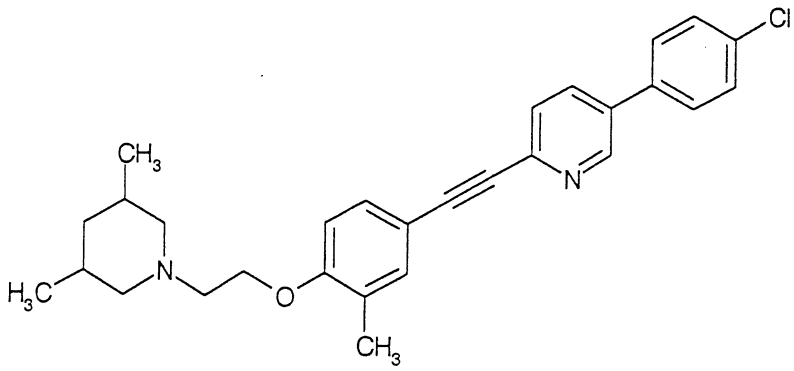
{2-[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基]-乙基}-二乙基-胺

(95)



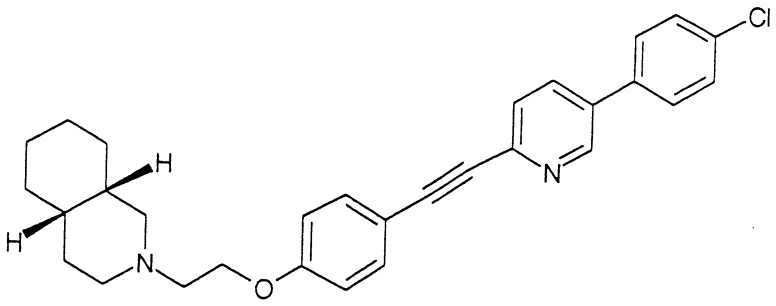
5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(2,4,6-三甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(96)



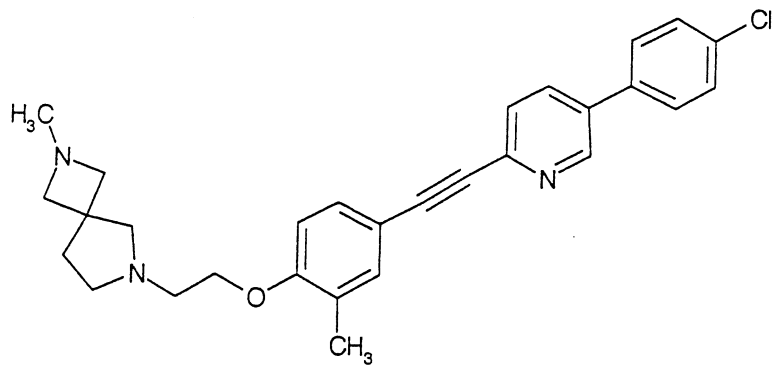
5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-3-甲基-苯基乙炔基}-吡啶

(97)



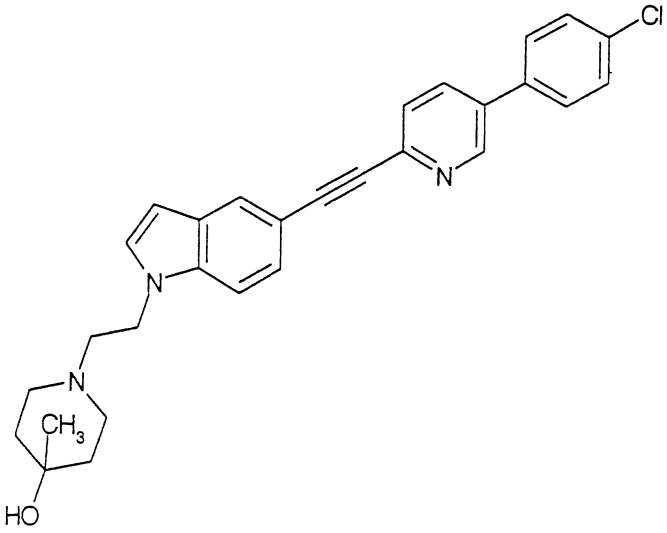
順式-2-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-十氫-異喹啉

(98)



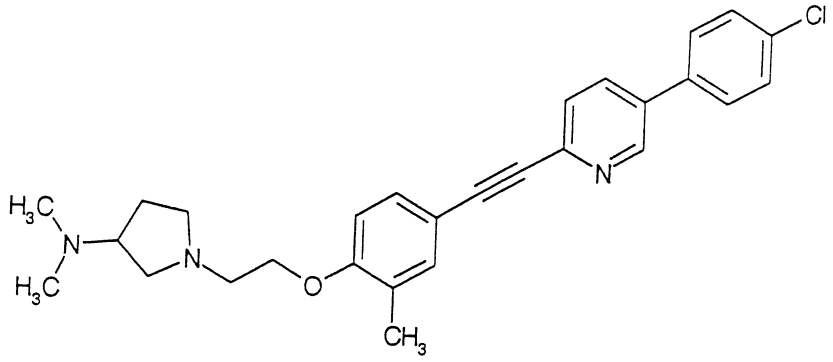
6-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-2-甲基-2,6-二氮-螺[3.4]辛烷

(99)



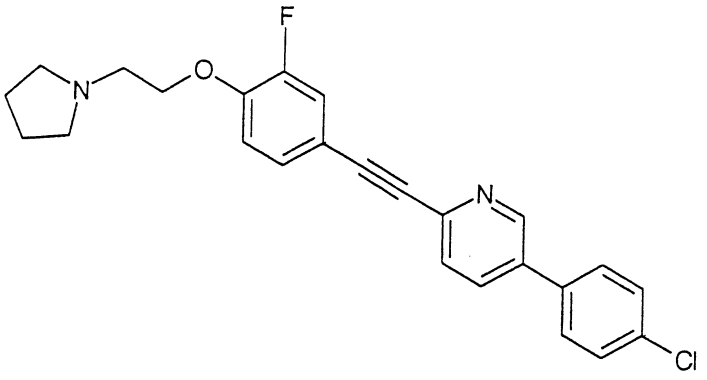
1-(2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙基)-4-甲基-六氫吡啶-4-醇

(100)



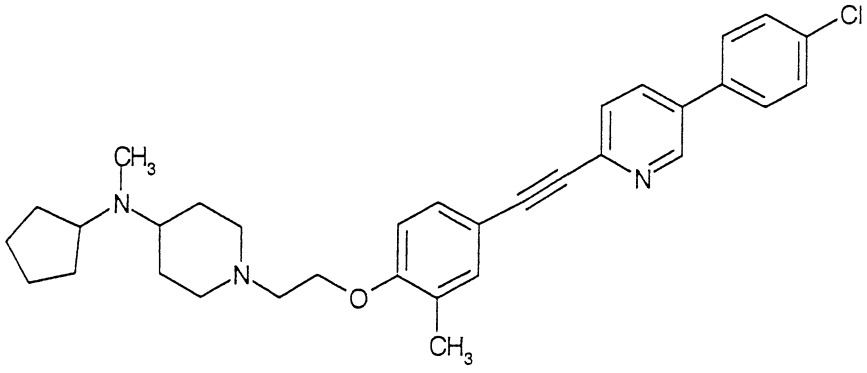
[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-四氫吡咯-3-基]-二甲基-胺

(101)



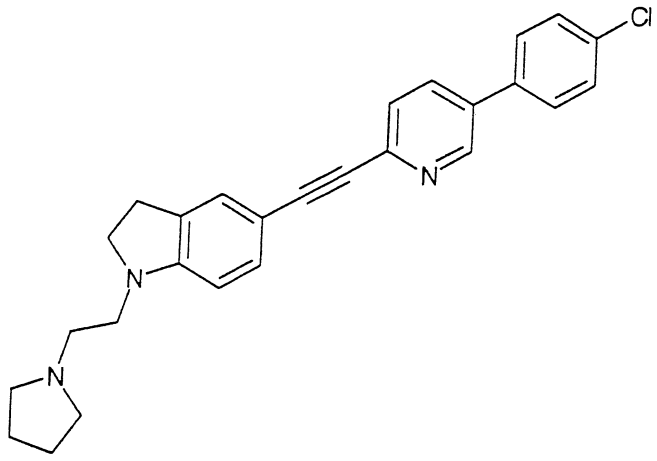
5-(4-氯苯基)-2-[3-氟基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

(102)



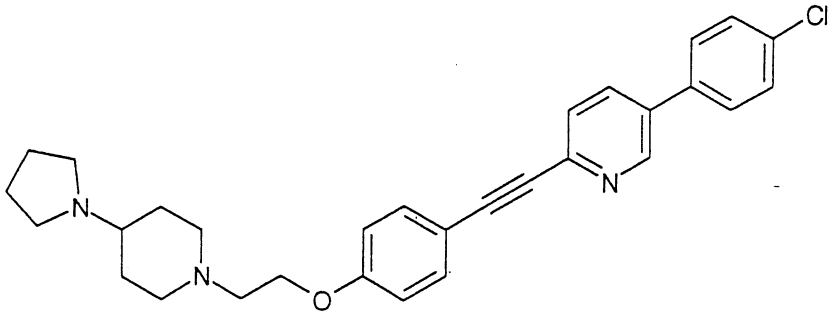
[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基]-環戊基-甲基-胺

(103)



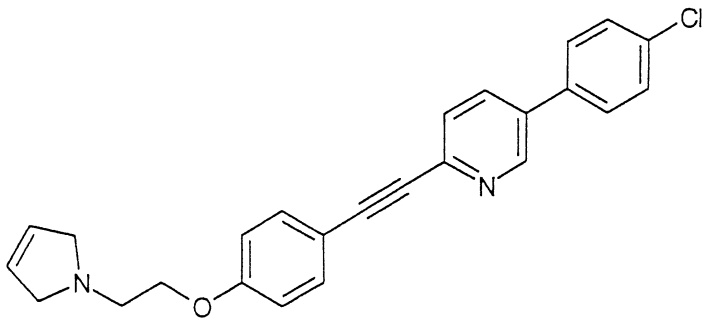
5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2,3-二氫-1H-吲哚

(104)



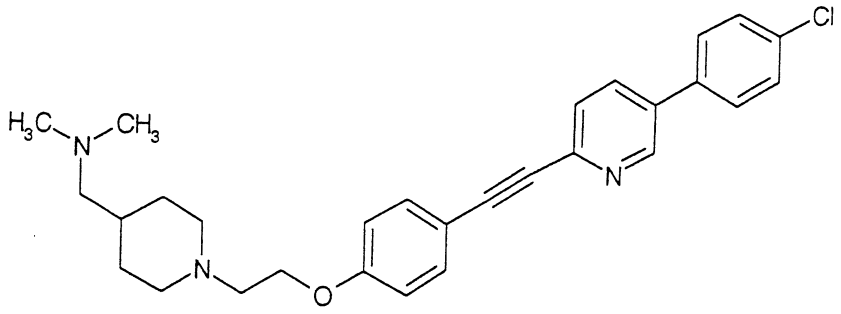
5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(105)



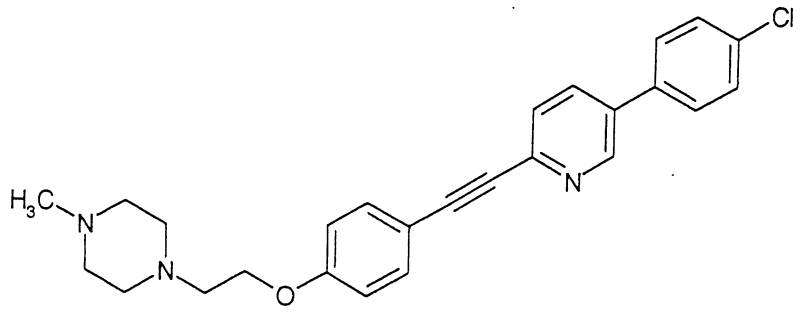
5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(2,5-二氫-吡咯-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(106)



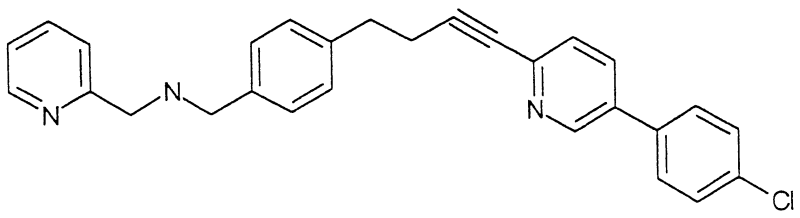
[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基甲基]-二甲基-胺

(107)



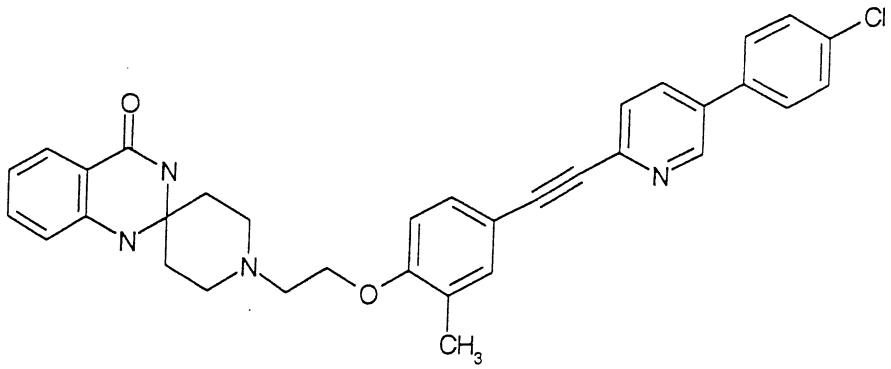
1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-4-甲基-六氫吡哄

(108)



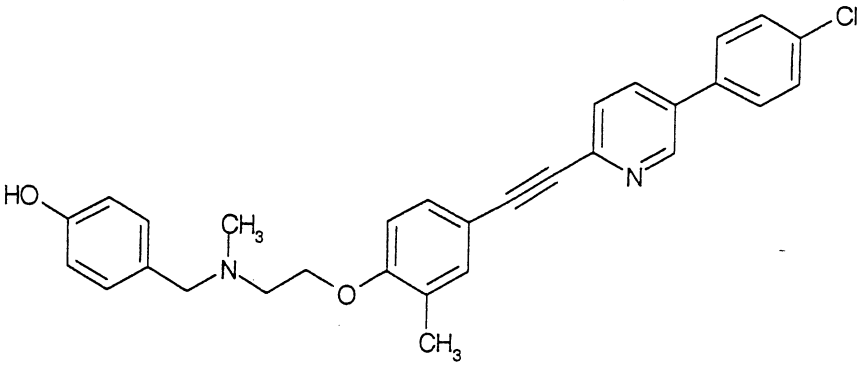
(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-吡啶-2-基甲基-胺

(109)



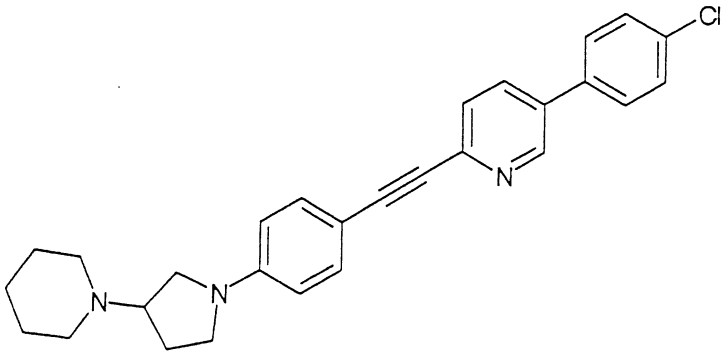
1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-螺[六氫吡啶-4,2'(1H')-喹唑啉]-4'(3'H)酮

(110)



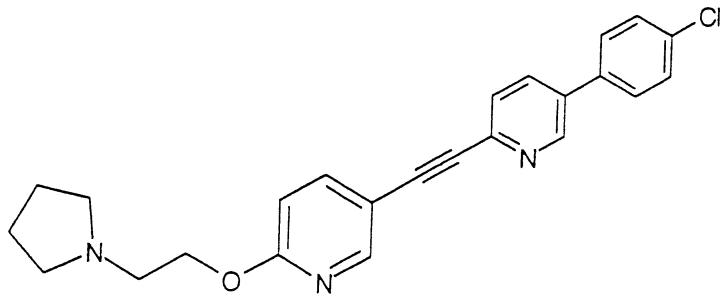
4-{[(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-甲基-胺基]-甲基}-酚

(111)



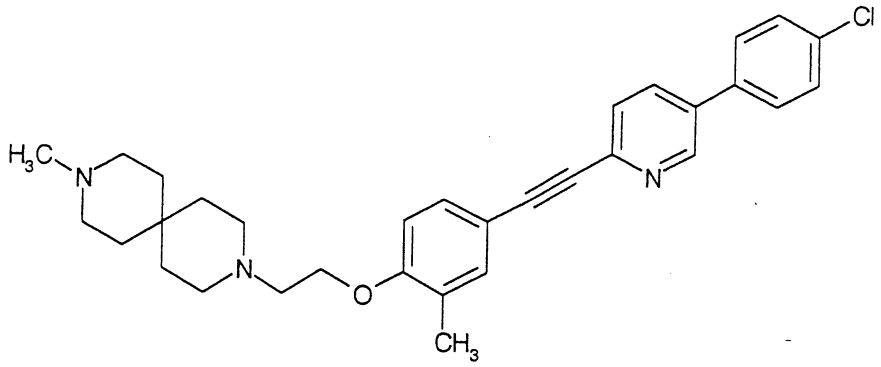
5-(4-氯苯基)-2-[4-(3-六氫吡啶-1-基-四氫吡咯-1-基)-苯基乙炔基]-吡啶

(112)



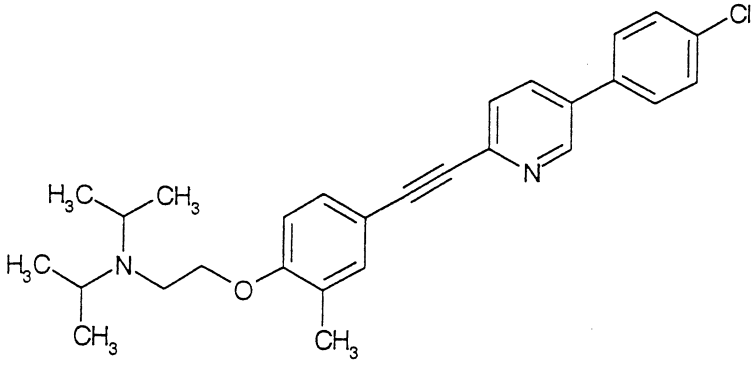
5-(4-氯苯基)-2-[2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-吡啶-5-基-乙炔基]-吡啶

(113)



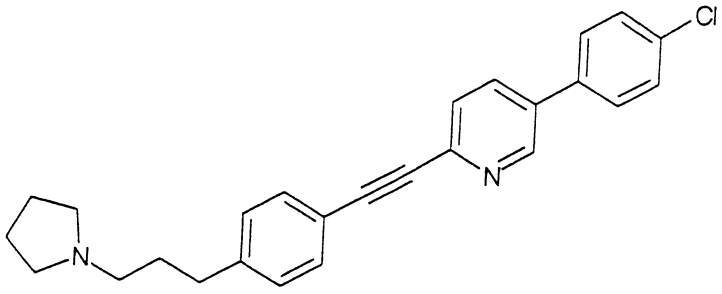
3-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-9-甲基-3,9-二氮-螺[5.5]十一烷

(114)



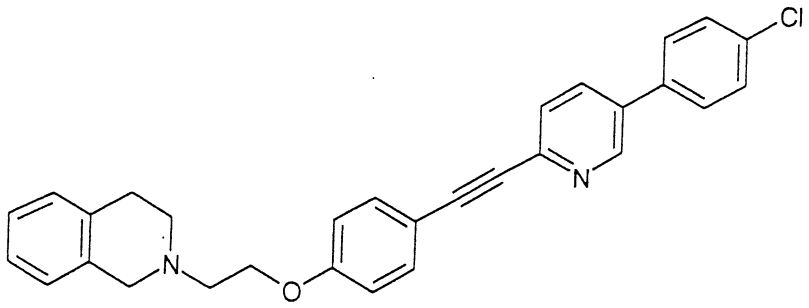
(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-二異丙基-胺

(115)



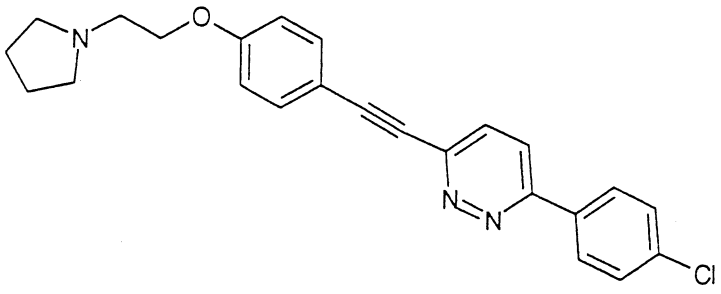
5-(4-氯苯基)-2-[4-(3-四氫吡咯-1-基-丙基)-苯基乙炔基]-吡啶

(116)



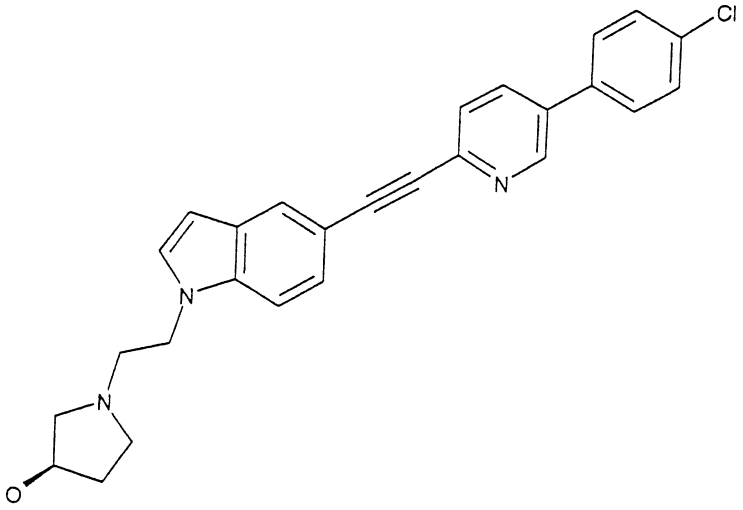
2-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉

(117)



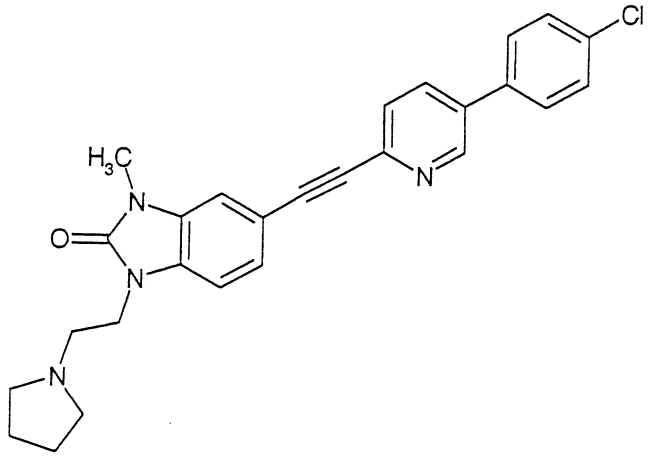
3-(4-氯苯基)-6-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-嗒哄

(118)



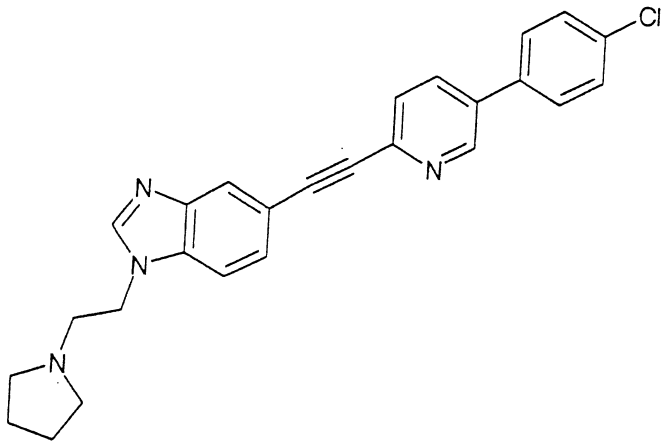
(R)-1-(2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙基)-四氫吡咯-3-醇

(119)



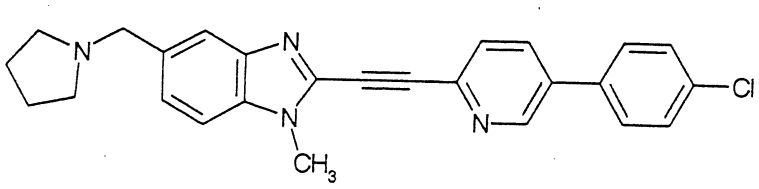
5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮

(120)



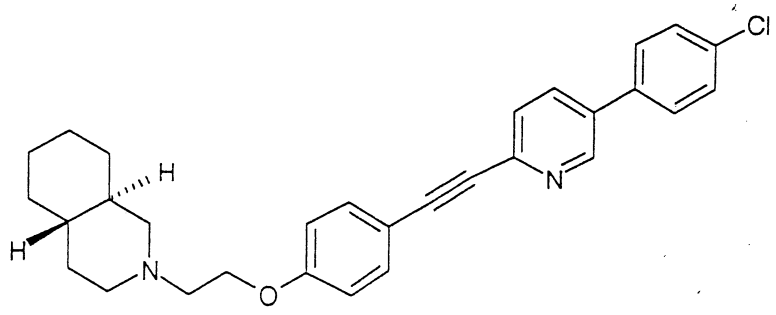
5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑

(121)



2-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-甲基-5-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑

(122)



反式-2-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-十氫-異喹啉

包括其互變異構物、非對映異構物、對掌異構物、混合物及其鹽。

一些於前文與下文用以說明根據本發明化合物之措辭，現

在將更完整地定義。

鹵素一詞表示選自F、Cl、Br及I中之原子，特別是F、Cl及Br。

C_{1-n}-烷基一詞，其中n具有3至8之數值，表示飽和、分枝或未分枝之烴橋基，具有1至n個C原子。此種基團之實例包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、正-戊基、異戊基、新-戊基、第三-戊基、正-己基、異己基等。

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

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

C_{2-n}-炔基一詞，其中n具有3至6之數值，表示分枝或未分枝之烴基，具有2至n個C原子與一個C≡C參鍵。此種基團之實例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、異丙炔基、1-丁炔

基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-甲基-1-丙炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、3-甲基-2-丁炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基等。

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

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

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

C_{3-n}-環烷基一詞表示飽和單-、雙-、三-或螺碳環族，具有3至n個C原子。此種基團之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環十二基、雙環并[3.2.1.]辛基、螺[4.5]癸基、正苧基、正蒈基、正羌基、

金鋼烷基等。C_{3-7}-環烷基一詞較佳係包括飽和單環狀基團。

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

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

芳基一詞表示碳環狀芳族環系統，例如苯基、聯苯基、萘基、蒽基、菲基、茀基、茚基、雙伍圜基、奠基、次聯苯基等。"芳基"之特佳意義為苯基。

環-C_{3-7}-次烷亞胺基一詞表示4-至7-員環，其具有3至7個亞甲基單位，以及亞胺基，對分子其餘部份之鍵結係經由亞胺基製成。

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

於本申請案中使用之雜芳基一詞，表示雜環芳族環系統，其除了至少一個C原子以外，包含一或多個選自N、O及/或S之雜原子。此種基團之實例為呋喃基、硫苯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,5-三唑基、哌喃基、吡啶基、嗒吩基、嘧啶基、吡吩基、1,2,3-三吩基、1,2,4-三吩基、1,3,5-三吩基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、四唑基、噻二吩基、吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、苯并硫苯基(硫萘基)、吲唑基、苯并咪唑基、苯并

噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、嘌呤基、喹唑啉基、喹喏啉基、喹啉基、異喹啉基、喹喏啉基、嗪啶基、喋啶基、吖唑基、一氮七圜烯基、二氮七圜烯基、吖啶基等。雜芳基一詞亦包含部份氫化之雜環芳族環系統，特別是上文所列示者。此種部份氫化環系統之實例為2,3-二氫苯并呋喃基、二氫吡咯基、二氫吡唑基、二氫吲哚基、四氫噁唑基、二氫噁唑基、氧氮七圜烯基等。雜芳基特佳係表示雜芳族單-或雙環狀環系統。

一些術語，譬如芳基-C_{1-n}-烷基、雜芳基-C_{1-n}-烷基等，係指如上文定義之C_{1-n}-烷基，其係被芳基或雜芳基取代。

許多上文所予之術語可在化學式或基團之定義中重複使用，且在各情況中，互相獨立地具有上文所予意義之一。

"不飽和碳環族基團"或"不飽和雜環族基團"術語，當特別使用於基團Cy之定義中時，除了完全不飽和基團以外，係包括其相應僅部份不飽和基團，特別是單-與二不飽和基團。

於本申請案中使用之"視情況經取代"一詞，係表示如此指稱之基團無論是未經取代，或被特定取代基單或多取代。若於討論中之基團係經多取代，則取代基可為相同或不同。

任何存在羧基之H原子或結合至N原子之H原子(亞胺基或胺基)，可於各情況中被可在活體內分裂之基團置換。所謂可在活體內自N原子分裂之基團，係意指例如羥基，醯基，譬如苯甲醯基或吡啶醯基，或C_{1-16}-烷醯基，譬如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、戊醯基或己醯基，烯丙氧基羰

基，C_{1-16}-烷氧羰基，譬如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、丁氧羰基、第三丁氧羰基、戊氧羰基、己氧羰基、辛氧羰基、壬氧羰基、癸氧羰基、十一基氧羰基、十二基氧羰基或十六基氧羰基，苯基-C_{1-6}-烷氧羰基，譬如苄氧羰基、苯基乙氧羰基或苯基丙氧羰基，C_{1-3}-烷基磺醯基-C_{2-4}-烷氧羰基、C_{1-3}-烷氧基-C_{2-4}-烷氧基-C_{2-4}-烷氧羰基或R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO基團，其中

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

R_f表示氫原子、C_{1-3}-烷基、C_{5-7}-環烷基或苯基，且

R_g表示氫原子、C_{1-3}-烷基或R_eCO-O-(R_fCR_g)-O基團，其中R_e至R_g均如前文定義，

同時，另外，鄰苯二甲醯亞胺基係為胺基之可能性，且上文所提及之酯基亦可作為可在活體內被轉化成羧基之基團使用。

上述殘基與取代基可按所述被氟單或多取代。較佳氟化烷基為氟基甲基、二氟甲基及三氟甲基。較佳氟化烷氧基為氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基。較佳氟化烷基亞磺醯基與烷基磺醯基為三氟甲基亞磺醯基與三氟甲基磺醯基。

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

類尤其是譬如二乙胺、三乙胺、三乙醇胺之鹽存在。

根據本發明之化合物可使用原則上已知之合成方法獲得。此等化合物較佳係藉由根據本發明之製備方法獲得，其係更完整地描述於後文。

後文之兩種反應計劃A與B係說明根據本發明A.5與B.5化合物之合成，其中R^1, R^2, X, Y, Z, W, A及B均具有前文所述意義之一。在反應計劃A中，基團Y表示芳基或雜芳基，而在反應計劃B中，基團A表示芳基或雜芳基。Hal表示氯、溴或碘，特別是溴或碘，特佳為碘。

根據反應計劃A，係使鹵素化合物A.1與炔類化合物A.2，以約1.5：1至1：1.5之莫耳比，在保護氣體大氣下，於適當鈀觸媒、適當鹼及碘化銅(I)存在下，在適當溶劑中反應。碘化銅(I)之較佳量係在1至15莫耳%之範圍內，特別是5至10莫耳%，以離析物A.1為基準。適當鈀觸媒為例如$Pd(PPh_3)_4$、$Pd_2(dba)_3$、$Pd(OAc)_2$、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$、$Pd(CH_3CN)_2Cl_2$、$Pd(dppf)Cl_2$。鈀觸媒較佳係以1至15莫耳%之量使用，特別是5至10莫耳%，以離析物A.1為基準。

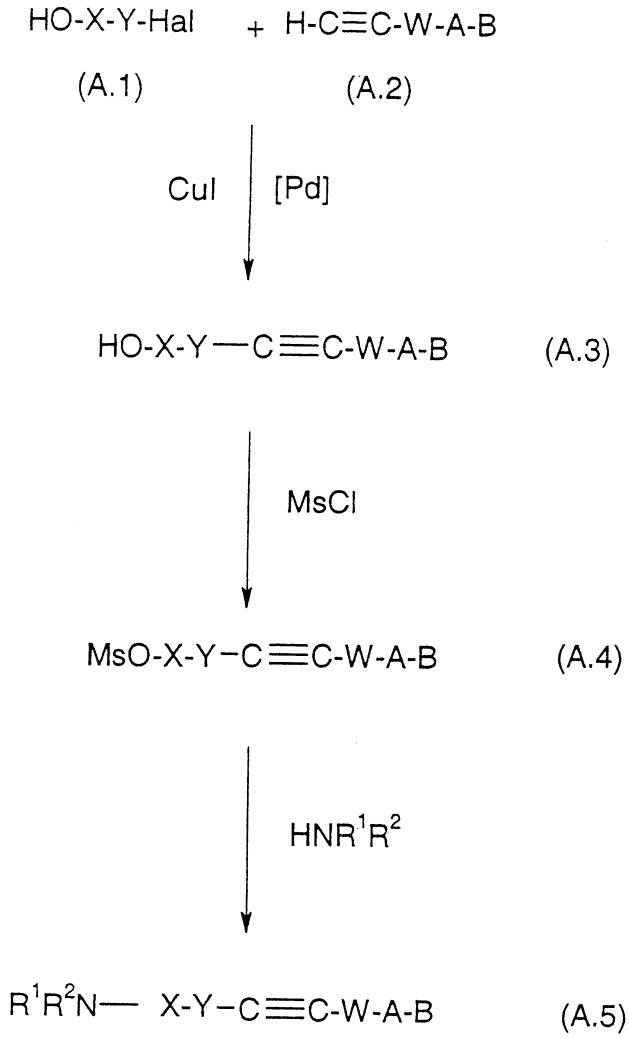
適當鹼係為特別是胺類，例如三乙胺或乙基二異丙基胺，以及Cs_2CO_3。以離析物A.1為基準，鹼較佳係以至少等莫耳量，以過量使用或亦作為溶劑。其他適當溶劑為二甲基甲醯胺，或醚類，例如四氫呋喃，包括其混合物。反應係歷經約2至24小時期間，在約20至90℃之溫度範圍中進行。

使所獲得之炔類化合物A.3直接或在預先純化後與氯化甲烷磺醯反應，以形成甲烷磺酸酯衍生物A.4。所需要之反應

條件係本身為熟練人員所已知。有利溶劑為鹵化烴類，例如二氯甲烷。適當反應溫度通常係在0至30℃之範圍內。

使含有已溶於適當溶劑中之甲烷磺酸酯衍生物A.4或經純化之甲烷磺酸酯衍生物A.4之反應溶液，與胺$H\text{-}NR^1R^2$反應，以獲得最終產物A.5，然後視情況純化。若胺$H\text{-}NR^1R^2$具有另一個一級或二級胺官能基，則其係有利地預先被保護基保護，該保護基可在反應已結束後，使用文獻上已知之方法再一次分裂。可使如此獲得之產物藉由例如與相應酸之反應，轉化成鹽形式。衍生物A.4對胺化合物之較佳莫耳比係在1.5：1至1：1.5之範圍內。適當溶劑為二甲基甲醯胺，或醚，例如四氫呋喃，包括其混合物。獲得產物A.5之反應，可有利地在約20至90℃之溫度範圍中進行。

反應計劃A：



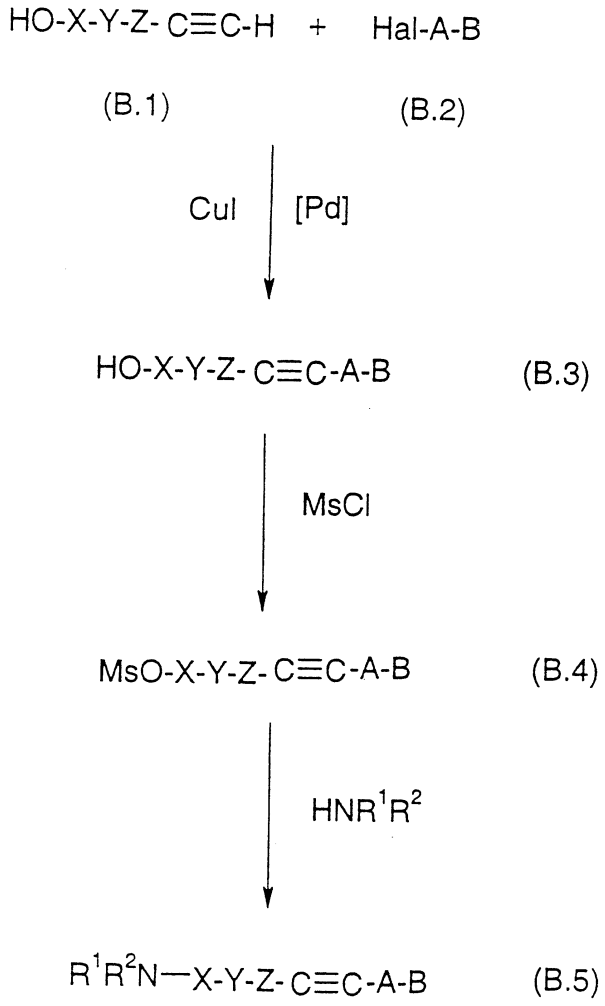
根據反應計劃B，係使鹵素化合物B.2與炔類化合物B.1，以約1.5：1至1：1.5之莫耳比，在保護氣體大氣下，於適當鈀觸媒、適當鹼及碘化銅(I)存在下，在適當溶劑中反應。適當反應條件之細節，包括觸媒、鹼及溶劑，可參閱反應計劃A之說明。

使所獲得之炔類化合物B.3與氯化甲烷磺醯，直接或在預先純化後反應，以形成甲烷磺酸酯衍生物B.4。所需要之反應條件可再一次參閱關於反應計劃A之說明。

使含有已溶於適當溶劑中之甲烷磺酸酯衍生物B.4或經純

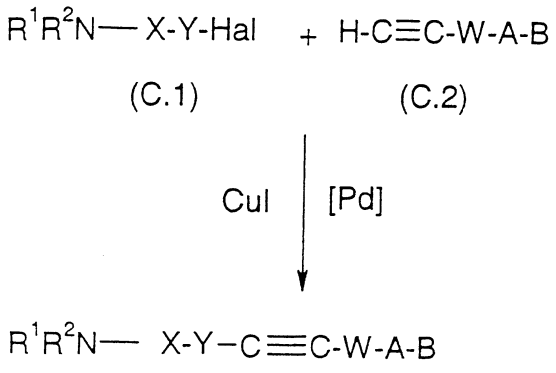
化之甲烷磺酸酯衍生物B.4之反應溶液，與胺$H\text{-}NR^1R^2$反應，以獲得最終產物B.5，然後視情況純化。再一次應用關於反應計劃A之陳述。

反應計劃B：



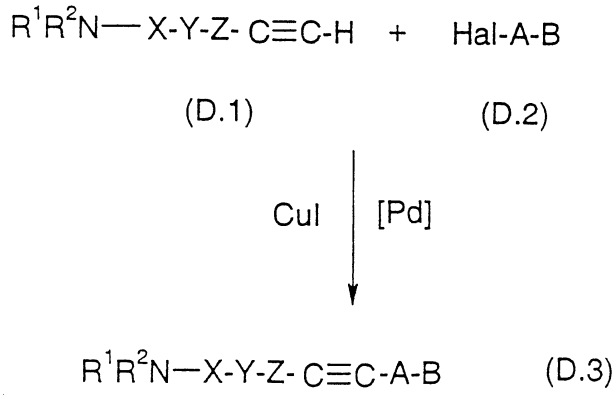
根據另外之反應計劃C，係使鹵素化合物C.1與炔類化合物C.2，以約1.5：1至1：1.5之莫耳比，在保護氣體大氣下，於適當鈀觸媒、適當鹼及碘化銅(I)存在下，在適當溶劑中直接反應，以獲得產物C.3。適當反應條件之細節，包括觸媒、鹼及溶劑，可參閱反應計劃A之說明。

反應計劃C：



一種替代之合成方法係示於反應計劃D中。根據該計劃，係使鹵素化合物D.2與炔類化合物D.1，以約1.5：1至1：1.5之莫耳比，在保護氣體大氣下，於適當鈀觸媒、適當鹼及碘化銅(I)存在下，在適當溶劑中直接反應，以形成產物D.3。適當反應條件之細節，包括觸媒、鹼及溶劑，可再一次參閱反應計劃A之說明。

反應計劃D：



根據計劃A、B、C及D之反應，可與其相應之碘化合物A.1、B.2、C.1及D.2進行，以達特定利益。於Hal在化合物A.1、B.2、C.1及D.2中表示溴之情況中，預先使其轉化成其相應之碘化合物是有利的。一種特別有利之方法為芳基-Finkelstein反應(Klapars, Artis； Buchwald, Stephen L., 於芳基鹵化物中之銅催

化鹵素交換：芳族Finkelstein反應，美國化學學會期刊(2002), 124 (50), 14844-14845)。因此，例如可使鹵素化合物A.1, B.2, C.1 bzw. D.2與碘化鈉，於N,N'-二甲基-乙二胺與碘化銅(I)存在下，在適當溶劑中反應，以獲得其相應之碘化合物。鹵素化合物對碘化鈉之有利莫耳比為1：1.8至1：2.3。N,N'-二甲基-乙二胺係有利地以10至30莫耳%之莫耳比使用，以鹵素化合物A.1、B.2、C.1或D.2為基準。碘化銅(I)之較佳量係在5至20莫耳%之範圍內，以鹵素化合物A.1、B.2、C.1或D.2為基準。適當溶劑為例如1,4-二氧陸圜。適當反應溫度係在約20至110℃之範圍內。反應係實質上在2至72小時後完成。

根據本發明之化合物亦可有利地使用下文實例中所述之方法獲得，該方法亦可與例如熟練人員由文獻得知之方法併用。

式(I)之立體異構化合物原則上可藉習用方法分離。非對映異構物可根據其不同物理-化學性質分離，例如自適當溶劑藉分級結晶，藉高壓液體或管柱層析，使用對掌性或較佳為非對掌固定相。

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

根據分離異構物之習用方法，係使通式(I)化合物之外消旋物與上文所提及光學活性酸或鹼之一，以等莫耳量，在溶劑中反應，並將其所形成之結晶性、非對映異構、光學活性鹽，利用其不同溶解度分離。此反應可在任何類型之溶劑中進行，其條件是以鹽之溶解度為觀點，其係顯示足夠差異性。較佳係使用甲醇、乙醇或其混合物，例如體積比為50：50。然後，使各光學活性鹽溶於水中，以鹼譬如碳酸鈉或碳酸鉀，或以適當酸，例如以稀鹽酸或甲烷磺酸水溶液，小心地中和，且依此方式，其相應之自由態化合物係以(+)或(-)形式獲得。

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

正如已述及者，可使式(I)化合物轉化成其鹽，特別是關於醫藥用途，成為其生理學上與藥理學上可接受之鹽。此等鹽一方面可以式(I)化合物與無機或有機酸類之生理學上與藥理學上可接受之酸加成鹽存在。另一方面，在以酸性方式結合氫之情況中，亦可經由與無機鹼反應，使式(I)化合物轉化成與作為抗衡離子之鹼金屬或鹼土金屬陽離子之生理學上與藥理學上可接受之鹽。酸加成鹽可例如使用鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、醋酸、反丁烯二酸、琥珀酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸或順丁烯二酸製備。再者，可使用上文所提及酸之混合物。為製備具有以酸性方式結合氫之式(I)化合物之鹼

金屬與鹼土金屬鹽，較佳係使用鹼金屬與鹼土金屬氫氧化物與氫化物，而鹼金屬之氫氧化物與氫化物，特別是鈉與鉀為較佳，且氫氧化鈉與鉀為最佳。

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

作為MCH受體之拮抗劑，根據本發明之化合物可有利地適合作為醫藥活性物質，以預防及／或治療因MCH所造成或以某種其他方式與MCH有原因地連接之病徵及／或疾病。一般而言，根據本發明之化合物具有低毒性，其係良好地藉口腔途徑吸收，並具有大腦內變遷，特別是腦部易接受性。

因此，含有至少一種根據本發明化合物之MCH拮抗劑，係特別適用於哺乳動物，例如大白鼠、老鼠、天竺鼠、野兔、狗、貓、綿羊、馬、豬、牛、猴子以及人類，治療及／或預防因MCH所造成或以其他方式有原因地與MCH連接之病徵及／或疾病。

因MCH所造成或以其他方式有原因地與MCH連接之疾病，特別是代謝病症，例如肥胖，與進食病症，例如善飢，包括貪食神經質。肥胖之適應徵特別包括外因肥胖、胰島素過多肥胖、血漿過多肥胖、血氣過多肥胖、血漿不足肥胖、甲狀腺機能不足肥胖、丘腦下部肥胖、徵候肥胖、幼兒肥胖、上身肥胖、營養肥胖、性腺功能不足肥胖及中樞肥

胖。此範圍之適應徵亦包括惡病質、食慾缺乏及攝食過度。

根據本發明之化合物可特別適用於降低飢餓、遏制食慾、控制進食行為及／或促進飽足感。

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

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

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

根據本發明化合物可有利適合之另一範圍適應徵，為預防及／或治療泌尿病症，例如尿失禁、膀胱活動過度、尿急、夜搜症及遺尿，而膀胱活動過度與尿急可以或可以不與良性前列腺增生連接。

達成此種作用所需要之劑量，藉由靜脈內或皮下途徑，係合宜地為0.001至30毫克／公斤體重，較佳為0.01至5毫克／公斤體重，而藉由口服或鼻途徑或藉吸入，為0.01至50毫克

／公斤體重，較佳為0.1至30毫克／公斤體重，於各情況中，一天一至三次。

對此項目的而言，根據本發明製成之式I化合物可經調配，視情況伴隨著如後文所述之其他活性物質，伴隨一或多種惰性習用載劑及／或稀釋劑，例如伴隨玉米澱粉、乳糖、葡萄糖、微晶性纖維素、硬脂酸鎂、聚乙烯基四氫吡咯酮、檸檬酸、酒石酸、水、水／乙醇、水／甘油、水／花楸醇、水／聚乙二醇、丙二醇、鯨蠟基硬脂基醇、羧甲基纖維素，或脂肪物質，譬如硬質脂肪，或其適當混合物，以製造習用蓋倫製劑，譬如平素或經塗層之片劑、膠囊、粉末、顆粒、溶液、乳化液、糖漿、吸入用氣溶膠、軟膏或栓劑。

除了醫藥組合物以外，本發明亦涵蓋一些組合物，其含有至少一種根據本發明之炔類化合物及／或根據本發明之鹽，視情況伴隨著一或多種生理學上可接受之賦形劑。此種組合物亦可為食品，例如其可為固體或液體，其中係摻入根據本發明之化合物。

對上文所提及之組合而言，其可使用一些物質作為其他活性物質，特別是例如會加強根據本發明MCH拮抗劑之治療作用者，以上文所提及適應徵之一為觀點，及／或使得能夠降低根據本發明MCH拮抗劑之劑量者。一或多種其他活性物質較佳係選自以下之中

- 治療糖尿病之活性物質，
- 治療糖尿病併發症之活性物質，
- 治療肥胖之活性物質，較佳係不為MCH拮抗劑，

- 治療高血壓之活性物質，
- 治療高脂血症包括動脈硬化之活性物質，
- 治療關節炎之活性物質，
- 治療焦慮狀態之活性物質，
- 治療抑鬱之活性物質。

現在，上文所提及之活性物質種類將利用實例更詳細地解釋。

治療糖尿病之活性物質實例為胰島素敏化劑、胰島素分泌加速劑、雙縮脲、胰島素、α-葡萄糖苷酶抑制劑、β3腎上腺素-受體催動劑。

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

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

雙縮脲包括二甲雙胍(metformin)、丁二胍及苯乙雙胍。

胰島素包括得自動物者，特別是牛或豬，半合成人類胰島素，其以酵素方式由得自動物之胰島素合成，藉由基

因工程學所獲得之人類胰島素，例如得自大腸桿菌或酵母。再者，胰島素一詞亦包括胰島素-鋅(含有0.45至0.9重量%鋅)與魚精蛋白-胰島素-鋅，其可得自氯化鋅、魚精蛋白硫酸鹽及胰島素。絕緣體亦可得自胰島素片段或衍生物(例如INS-1等)。

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

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

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

用於治療糖尿病而不為上文所提及者之活性物質，包括婀果謝特(ergoset)、普拉林太(pramlintide)、勒帕茄鹼、BAY-27-9955，以及肝糖磷酸化酶抑制劑、花楸醇脫氫酶抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制劑、二肽基蛋白酶抑制劑、葛利巴吉(glipazid)、葛來布賴得(glyburide)。

用於治療糖尿病併發症之活性物質，包括例如醛糖還原酶抑制劑、糖化作用抑制劑及蛋白質激酶C抑制劑。

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

糖化作用抑制劑之實例為皮馬加定(pimagedine)。

蛋白質激酶C抑制劑為例如NGF、LY-333531。

上文所提及者以外，用於治療糖尿病併發症之活性物質，包括阿普史達迪(alprostadil)、噻普來得(thiapride)鹽酸鹽、西洛史塔唑(cilostazol)、慢心利(mexiletine)鹽酸鹽、廿五碳酸乙酯、美漫汀(memantine)、皮馬加定(pimagedine)(ALT-711)。

治療肥胖之活性物質，較佳係不為MCH拮抗劑，係包括脂肪酶抑制劑與減食慾藥。

脂肪酶抑制劑之較佳實例為奧麗斯特(Orlistat)。

較佳減食慾藥之實例為吩特明(phentermine)、氯苯咪吲哚、迪芬弗拉胺(dexfenfluramine)、氟西汀(fluoxetine)、希布拉胺(sibutramine)、巴依胺(baiamine)、(S)-希布拉胺(sibutramine)、SR-141716、NGD-95-1。

上文所提及者以外，用於治療肥胖之活性物質，包括制脂菌素。

再者，對本申請案之目的而言，抗肥胖活性物質之活性物質組群亦包括減食慾藥，其中應強調β_3催動劑、擬甲狀腺活性物質及NPY拮抗劑。此處較佳之抗肥胖或減食慾活性物質之範圍，係藉由下列附加清單顯示作為實例：苯丙醇胺、麻黃鹼、假麻黃鹼、吩特明(phentermine)、縮膽囊肽-A(於後文稱為CCK-A)催動劑、單胺再攝取抑制劑(例如希布拉胺(sibutramine))、擬交感活性物質、5-羥色胺能活性物質(例如迪芬弗拉胺(dexfenfluramine)或芬弗拉胺(fenfluramine))、多巴胺拮抗劑(例如溴麥角環肽)、促黑細胞激素受體催動劑或擬似物、促黑細胞激素之類似物、

類大麻苷受體拮抗劑、MCH拮抗劑、OB蛋白質(於後文稱為勒帕茄鹼)、勒帕茄鹼類似物、勒帕茄鹼受體催動劑、高良薑黃素拮抗劑、GI脂肪酶抑制劑或減少劑(例如奧麗斯特(Orlistat))。其他減食慾藥包括朋貝辛(bombesin)催動劑、脫氫表雄甾酮或其類似物、類皮質糖受體催動劑與拮抗劑、奧瑞辛(orexin)受體拮抗劑、尿可體素結合蛋白質拮抗劑、似胰高血糖激素肽-1受體之催動劑，例如乙先素(exendin)，及睫狀神經營養因子，例如約克索活素(Axokine)。

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

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

鈣拮抗劑之實例為硝苯吡啶(nifedipine)、胺若地平(amlodipine)、約逢尼地平(efonidipine)、尼卡地平(nicardipine)。

鉀通道開啟劑包括列可馬卡林(levcromakalim)、L-27152、AL0671、NIP-121。

血管收縮素II拮抗劑包括貼米沙坦(telmisartan)、若沙坦(losartan)、坎地沙坦-西列西提(candesartan cilexetil)、法沙坦(valsartan)、愛貝沙坦(irbesartan)、CS-866、E4177。

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

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

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

治療關節炎之活性物質，包括異丁苯丙酸(ibuprofen)。

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

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

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

於另一項具體實施例中，本發明亦關於至少一種根據本發明之炔類化合物及/或根據本發明之鹽在影響哺乳動物進食行為上之用途。此項用途係特別以下列事實為基礎，根據本發明之化合物可適用於降低飢餓、遏制食慾、控制進食行為及/或促進飽足感。進食行為係有利地以一種減少食物攝取之方式被影響。因此，根據本發明之化合物係有利地

用於降低體重。根據本發明之進一步用途為預防體重增加，例如在先前已採取步驟以降低其體重，然後對保持其已降低之體重感興趣之人們中。根據此項具體實施例，其較佳為非治療用途。此種非治療用途可為美容用途，例如改變外觀，或改善一般福利感覺之應用。根據本發明之化合物較佳係以非治療能力用於哺乳動物，特別是人類，其未被診斷出進食行為病症，未診斷出肥胖、善飢、糖尿病，及／或未診斷出泌尿問題，特別是尿失禁。根據本發明之化合物較佳係適合非治療使用於人類中，其身體質量指數(BMI＝身體質量指數)係低於30，特別是低於25，該指數係被定義為將以千克度量之體重除以高度(以米表示)平方。

下文實例係意欲說明本發明：

先行備註：

通常，已獲得對所製成化合物之IR、^{1}H-NMR及／或質譜。除非另有述及，否則R_f值係使用現成之矽膠60 TLC板F_{254}(E. Merck, Darmstadt, 項目編號1.05714)測得，無需展開槽飽和。以Alox為名所獲得之R_f值，係使用現成之氧化鋁60 F_{254} TLC板(E. Merck, Darmstadt, 項目編號1.05713)測得，無需展開槽飽和。關於溶離劑所予之比例係關於討論中之溶劑體積比單位。NH_3之體積比單位係關於NH_3在水中之濃溶液。由Millipore製造之矽膠(MATREX™, 35-70 my)係用於層析純化。Alox (E. Merck, Darmstadt, 經標準化氧化鋁90, 63-200微米, 項目編號1.01097.9050)係用於層析純化。所予之HPLC數據係在下列參數下度量：

分析管柱：Zorbax 管柱 (Agilent 技術), SB (Stable Bond) - C18；3.5 微米；4.6 x 75 毫米；柱溫：30℃；流量：0.8 毫升／分鐘；注射體積：5 微升；在 254 毫微米下偵測 (方法 A 與 B)

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

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

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

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

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

於預備 HPLC 純化中，通常係使用與用來獲取分析 HPLC 數據相同之梯度液。

產物係在質量控制下收集，將含有產物之溶離份合併，並凍乾。

若沒有關於組態之特定資訊，則不清楚是否有純對掌異構物，或是否部份或甚至全部外消旋作用已發生。

下列縮寫係使用於上文與後文：

CDI	羰基二咪唑
cyc	環己烷
DCM	二氯甲烷

DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵
EtOAc	醋酸乙酯
EtOH	乙醇
Fp	熔點
i.vac.	在真空中
MeOH	甲醇
PE	石油醚
PPh_3	三苯基磷烷
RT	環境溫度
TBAF	氟化四丁基銨三水合物
THF	四氫呋喃

一般實驗方法I (Sonogashira偶合)

於氬大氣下，將適當鈀觸媒(例如$Pd(PPh_3)_4$(5莫耳%)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(5莫耳%)、$Pd(CH_3CN)Cl_2$(5莫耳%)或$Pd(dppf)Cl_2$(5或10莫耳%))、適當鹼(例如碳酸銫(1.5當量)或三乙胺(1.5當量))及CuI(5或10莫耳%)，連續添加至芳基或雜芳基碘化物或溴化物(1.0當量)與炔類(1.05當量)在THF或DMF中之溶液內。將反應溶液於室溫至90℃下，攪拌2-24小時之間，過濾，並在真空中脫除溶劑。進一步純化係藉由管柱層析或藉由使用HPLC-MS之純化進行。

一般實驗方法II (溴-碘交換)

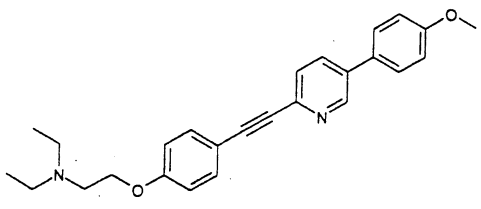
於氬氣下，將NaI(2.0當量)、N,N'-二甲基-乙二胺(0.2當量)

及CuI (0.1當量)連續添加至芳基或雜芳基溴化物(1.0當量)在1,4-二氧陸圜中之溶液內。將反應物於室溫至110℃下攪拌2-72小時，然後以NH_3稀釋。以DCM萃取水相，以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並在真空中脫除溶劑。若必要，則藉由管柱層析進行進一步純化。

【實施方式】

實例1

二乙基-(2-{4-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-胺



1a　[2-(4-溴-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺

將31.4克(178毫莫耳)4-溴酚、30.6克(178毫莫耳)(2-氯-乙基)-二乙基-胺(以其鹽酸鹽使用)及61.5克(445毫莫耳)K_2CO_3在300毫升DMF中之懸浮液，加熱至80℃，歷經8小時。於真空中蒸乾溶劑，將殘留物與水合併，以EtOAc徹底萃取水相，將合併之有機相再一次以水洗滌，並以$MgSO_4$脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)純化。

產量：28.0克(理論值之58%)

$C_{12}H_{18}BrNO$ (M=272.187)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：272/274　實測值：分子峰$(M+H)^+$：

272/274

R_f值：0.25（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1）

1b　二乙基-[2-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯氧基)-乙基]-胺

於氮大氣下，將5.44克(20毫莫耳)[2-(4-溴-苯氧基)-乙基]-二乙基-胺、3.11毫升(22毫莫耳)乙炔基-三甲基-矽烷、462毫克(0.4毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀、76毫克(0.4毫莫耳)CuI在50毫升六氫吡啶中之混合物，加熱至70℃，歷經21小時。在真空中蒸餾出溶劑，使殘留物溶於水中，以EtOAc徹底萃取，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於矽膠(EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)上純化。

產量：1.4克（理論值之24%）

$C_{17}H_{27}NOSi$ (M=289.497)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：290　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：290

R_f值：0.67（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5）

1c　二乙基-[2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙基]-胺

於氮大氣下，將1.4克(4.8毫莫耳)二乙基-[2-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯氧基)-乙基]-胺在50毫升THF中之溶液與1.68克(5.3毫莫耳)TBAF合併，並在室溫下攪拌過夜。在真空中蒸餾出溶劑，使殘留物溶於水中，以EtOAc徹底萃取，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於矽膠(EtOAc/MeOH 95：5)上純化。

產量：0.5克（理論值之47%）

$C_{14}H_{19}NO$ (M=217.314)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：218　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：218

R_f值：0.46（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5）

1d　{2-[4-(5-溴-吡啶-2-基乙炔基)-苯氧基]-乙基}-二乙基-胺

將500毫克(2.30毫莫耳)二乙基-[2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙基]-胺、545毫克(2.30毫莫耳)2,5-二溴基吡啶、161毫克(0.23毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀、13毫克(0.07毫莫耳)CuI、2毫升乙基二異丙基胺及2毫升二異丙基胺在50毫升DMF中之混合物，於100℃及氮大氣下加熱20小時。在真空中蒸餾出溶劑，使殘留物溶於水中，以EtOAc徹底萃取，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於矽膠(EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)上純化。

產量：200毫克(理論值之23%)

$C_{19}H_{21}BrN_2O$ (M=373.296)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：373/375　實測值：分子峰$(M+H)^+$：373/375

R_f值：0.50（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1）

1e　二乙基-(2-{4-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-胺

將200毫克(0.54毫莫耳){2-[4-(5-溴-吡啶-2-基乙炔基)-苯氧基]-乙基}-二乙基-胺、163毫克(1.07毫莫耳)4-甲氧基-苯基硼酸、31毫克(0.03毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀及0.27毫升2 M Na_2CO_3溶液在5毫升1,4-二氧陸圜中之混合物，於110℃及氮大氣下加熱20小時。在真空中蒸餾出溶劑，使殘留物溶於水中，以EtOAc徹底萃取，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於矽膠(EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)上純化

。蒸乾產物溶離份，將殘留物以乙醚研製，抽氣過濾，並以二異丙基醚洗滌。

產量：30毫克(理論值之14%)

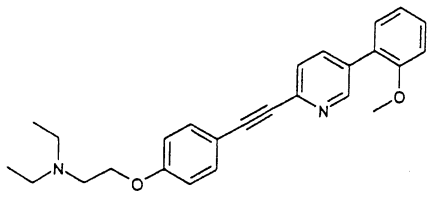
$C_{26}H_{28}N_2O_2$ (M=400.525)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：401　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：401

R_f值：0.46(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)

實例1.1

二乙基-(2-{4-[5-(2-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-胺



產物係以類似實例1e之方式，得自200毫克(0.54毫莫耳){2-[4-(5-溴-吡啶-2-基乙炔基)-苯氧基]-乙基}-二乙基-胺與163毫克(1.07毫莫耳)2-甲氧基-苯基硼酸。

產量：40毫克(理論值之14%)

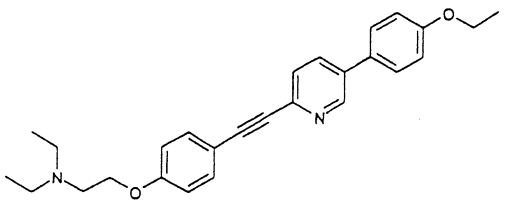
$C_{26}H_{28}N_2O_2$ (M=400.525)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：401　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：401

R_f值：0.23(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)

實例1.2

(2-{4-[5-(4-乙氧基苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-二乙基-胺



產物係以類似實例1e之方式，得自200毫克(0.54毫莫耳){2-[4-(5-溴-吡啶-2-基乙炔基)-苯氧基]-乙基}-二乙基-胺與178毫克(1.07毫莫耳)4-乙氧基苯基硼酸。

產量：83毫克(理論值之37%)

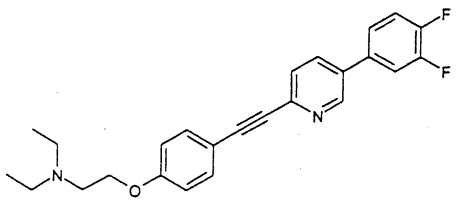
$C_{27}H_{30}N_2O_2$ (M=414.552)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：414　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：414

R_f值：0.26(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)

實例1.3

(2-{4-[5-(3,4-二氟-苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-二乙基-胺



產物係以類似實例1e之方式，得自200毫克(0.54毫莫耳){2-[4-(5-溴-吡啶-2-基乙炔基)-苯氧基]-乙基}-二乙基-胺與169毫克(1.07毫莫耳)3,4-二氟-苯基硼酸。

產量：35毫克(理論值之16%)

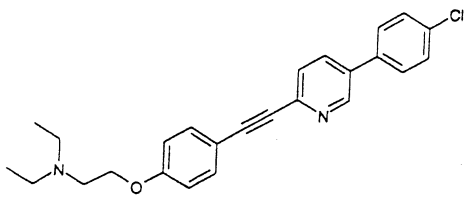
$C_{25}H_{24}F_2N_2O$ (M=406.480)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：407　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：407

R_f值：0.34(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)

實例1.4

(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-二乙基-胺



產物係以類似實例1e之方式，得自200毫克(0.54毫莫耳){2-[4-(5-溴-吡啶-2-基乙炔基)-苯氧基]-乙基}-二乙基-胺與167毫克(1.07毫莫耳)4-氯苯基硼酸。

產量：51毫克(理論值之24%)

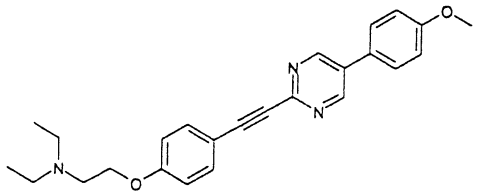
$C_{25}H_{25}ClN_2O$ (M=404.944)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：405/407　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：405/407

R_f值：0.26(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)

實例1.5

二乙基-(2-{4-[5-(4-甲氧基-苯基)-嘧啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-胺



產物係以類似實例1d之方式，得自434毫克(2.0毫莫耳)二乙基-[2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙基]-胺與441毫克(2.0毫莫耳)2-氯基-5-(4-甲氧基-苯基)-嘧啶。

產量：100毫克(理論值之13%)

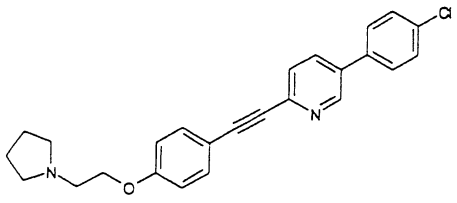
$C_{25}H_{27}N_3O_2$ (M=401.513)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：402　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：402

R_f值：0.65（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1）

實例 1.6

5-(4-氯苯基)-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



1.6a　1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

將22克(100毫莫耳)4-碘酚、17克(100毫莫耳)1-(2-氯-乙基)-四氫吡咯(以其鹽酸鹽使用)及55.3克(400毫莫耳)K_2CO_3在400毫升DMF中之懸浮液，於室溫下攪拌48小時。於真空中蒸乾溶劑，將殘留物與水合併，以EtOAc徹底萃取水相，將合併之有機相以飽和NaCl水溶液洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於矽膠(EtOAc/MeOH/NH_3 85：15：1.5)上純化。

產量：18.0克(理論值之57%)

$C_{12}H_{16}INO$ (M=317.172)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：318　實測值：分子峰$(M+H)^+$：318

R_f值：0.59(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 80：20：2)

1.6b　1-[2-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

於氮大氣下，將7.0毫升(49.5毫莫耳)乙炔基-三甲基-矽烷慢慢添加至14.3克(45毫莫耳)1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯、1.04克(0.9毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀及171毫克(0.4毫莫耳)CuI在140毫升六氫吡啶中之混合物內(放熱反應)，並攪拌30

分鐘。在真空中蒸餾出溶劑，使殘留物溶於水中，以EtOAc徹底萃取，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於矽膠(EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)上純化。

產量：12.8克(理論值之99%)

$C_{17}H_{25}NOSi$ (M=287.481)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：288　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：288

R_f值：0.42(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)

1.6c　1-[2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

於氮大氣下，將12.8克(44.5毫莫耳)1-[2-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯在200毫升THF中之溶液，與15.5克(49.0毫莫耳)TBAF合併，並在室溫下攪拌3小時。於真空中蒸餾出溶劑，使殘留物溶於EtOAc中，將有機相以飽和NaCl溶液洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使產物進一步反應，無需任何純化。

產量：9.6克(理論值之100%)

$C_{14}H_{17}NO$ (M=215.298)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：216　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：216

R_f值：0.76(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 80：20：2)

1.6d　5-溴基-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

將9.6克(44.6毫莫耳)1-[2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯、10.6克(44.6毫莫耳)2,5-二溴基吡啶、626毫克(0.9毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀、170毫克(0.9毫莫耳)CuCl及12.6毫升二異丙基胺在500毫升THF中之混合物，於40℃及氬大氣下加熱3小時。於真空中蒸餾出溶劑，使殘留物溶於EtOAc中，將有機

相以水與飽和NaCl溶液洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於矽膠(EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)上純化。

產量：8.9克(理論值之54%)

$C_{19}H_{19}BrN_2O$ (M=371.280)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：371/373　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：371/373

R_f值：0.47(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)

1.6e　5-(4-氯苯基)-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

將2.97克(8.0毫莫耳)5-溴基-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶、2.50克(16.0毫莫耳)4-氯苯基硼酸、462毫克(0.4毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀及8.0毫升2M Na_2CO_3溶液在100毫升1,4-二氧陸圜中之混合物，於100℃及氬大氣下加熱4小時。於真空中蒸餾出溶劑，將殘留物與水／EtOAc (1/1，v/v)一起攪拌，經過玻璃纖維濾器抽氣過濾，將有機相以飽和NaCl溶液洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(Alox，cyc/EtOAc 2：1)純化。蒸乾產物溶離份，將殘留物以乙醚研製，抽氣過濾，並以乙醚洗滌。

產量：1.95克(理論值之60%)

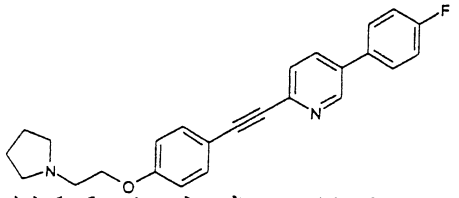
$C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M=402.928)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：403/405　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：403/405

R_f值：0.47 (Alox，cyc/EtOAc 2：1)

實例 1.7

5-(4-氟苯基)-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



產物係以類似實例 1.6e 之方式，得自 297 毫克 (0.8 毫莫耳) 5-溴基-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶與 224 毫克 (1.6 毫莫耳) 4-氟苯基硼酸。

產量：37 毫克 (理論值之 12%)

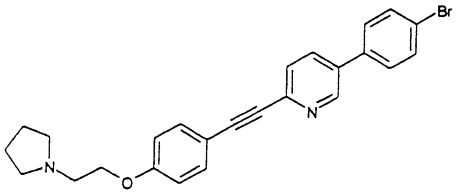
$C_{25}H_{23}FN_2O$ (M=386.473)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：387　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：387

R_f 值：0.41 (Alox，cyc/EtOAc 2：1)

實例 1.8

5-(4-溴苯基)-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



產物係以類似實例 1.6e 之方式，得自 297 毫克 (0.8 毫莫耳) 5-溴基-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶與 321 毫克 (1.6 毫莫耳) 4-溴苯基硼酸。使用中性 Alox (經標準化之 Merck 氧化鋁 90，63-200my；cyc/EtOAc 4：1) 進行純化。使如此獲得之產物自 EtOH 再結晶。

產量：40 毫克 (理論值之 11%)

$C_{25}H_{23}BrN_2O$ (M=447.379)

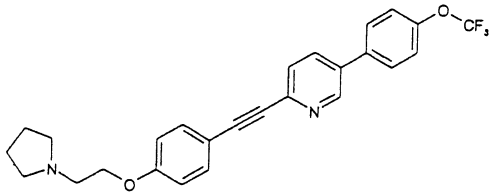
計算值：分子峰 $(M+H)^+$：447/449　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：

447/449

R_f值：0.45 (Alox，cyc/EtOAc 2：1)

實例 1.9

2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶



產物係以類似實例1.6e之方式，得自297毫克(0.8毫莫耳)5-溴基-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶與329毫克(1.6毫莫耳)4-三氟甲氧基-苯基硼酸。使用中性Alox(經標準化之Merck氧化鋁90，63-200my；cyc/EtOAc 4：1)進行純化。將如此獲得之產物與正-己烷一起攪拌，並抽氣過濾。

產量：190毫克(理論值之53%)

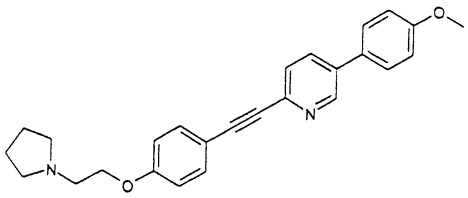
$C_{26}H_{23}F_3N_2O_2$ (M=452.481)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：453　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：453

R_f值：0.46 (Alox，cyc/EtOAc 2：1)

實例 1.10

2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶



產物係以類似實例1.9之方式，得自297毫克(0.8毫莫耳)5-

溴基-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶與243毫克(1.6毫莫耳)4-甲氧基-苯基硼酸。

產量：115毫克(理論值之53%)

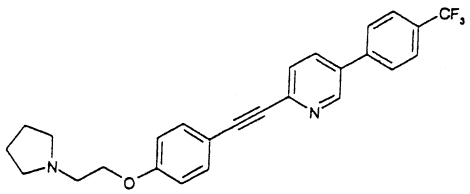
$C_{26}H_{26}N_2O_2$ (M=398.509)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：399　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：399

R_f值：0.30 (Alox，cyc/EtOAc 2：1)

實例1.11

2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶



產物係以類似實例1.9之方式，得自297毫克(0.8毫莫耳)5-溴基-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶與304毫克(1.6毫莫耳)4-三氟甲基-苯基硼酸。

產量：150毫克(理論值之43%)

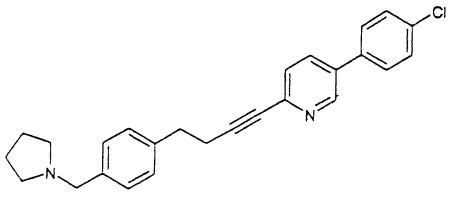
$C_{26}H_{23}F_3N_2O$ (M=436.481)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：437　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：437

R_f值：0.45 (Alox，cyc/EtOAc 2：1)

實例2

5-(4-氯苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶



2a　　1-(4-溴-苄基)-四氫吡咯

將12.5克(50毫莫耳)4-溴基溴化苄之溶液慢慢逐滴添加至4.52毫升(55毫莫耳)四氫吡咯與10.3毫升(60毫莫耳)乙基二異丙基胺在100毫升THF中之溶液內，並於室溫下攪拌過夜。濾出沉澱物，並於真空中脫除溶劑。產物係以淡褐色液體獲得，使其進一步反應，無需純化。

產量：9.0克(理論值之75%)

$C_{11}H_{14}BrN$ (M=240.145)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：241/243　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：241/243

R_f值：0.74(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)

2b　　3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙-2-炔-1-醇

將4.8克(20.0毫莫耳)1-(4-溴-苄基)-四氫吡咯、1.75毫升(30.0毫莫耳)炔丙醇、2.31克(2.0毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀、381毫克(2.0毫莫耳)CuI及7.07毫升二異丙基胺在100毫升乙腈中之混合物，於60℃及氬大氣下加熱14小時。在真空中蒸餾出溶劑，使殘留物溶於水中，以EtOAc徹底萃取，並使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於矽膠(EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)上純化。

產量：1.55克(理論值之36%)

$C_{14}H_{17}NO$ (M=215.298)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：216　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：216

R_f值：0.48(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)

2c　　3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙-1-醇

將 1.65 克 (7.66 毫莫耳) 3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙-2-炔-1-醇在 20 毫升 EtOH 中之溶液與 200 毫克 10% Pd/C 合併，並在熱壓鍋中，於室溫及 30 psi H_2 下氫化，直到達成氫之理論吸收為止。抽氣過濾觸媒，藉蒸發濃縮濾液，並使殘留物於矽膠 (EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1) 上純化。

產量：0.81 克 (理論值之 48%)

$C_{14}H_{21}NO$ (M=219.330)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：220　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：220

R_f 值：0.2 (矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)

2d　　3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙醛

將 2.87 毫升 (35.56 毫莫耳) 吡啶與 2.11 克 (4.98 毫莫耳) Dess-Martin 過碘烷添加至 780 毫克 (3.56 毫莫耳) 3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙-1-醇在 30 毫升 DCM 中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 4 小時，然後添加至 100 毫升飽和 $NaHCO_3$ 水溶液中，以第三-丁基甲基醚徹底萃取，將有機相以飽和 NaCl 溶液洗滌，並以 Na_2SO_4 脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使粗產物進一步反應，無需純化。

產量：750 毫克 (理論值之 97%)

2e　　1-(4-丁-3-炔基-苄基)-四氫吡咯

於氬大氣下，將 815 毫克 (4.2 毫莫耳) (1-重氮基-2-氧基,酮基-丙基)-膦酸二甲酯添加至 760 毫克 (3.5 毫莫耳) 3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙醛與 970 毫克 (7.0 毫莫耳) K_2CO_3 在 100 毫升無水 MeOH 中之混合物內，並在室溫下攪拌過夜。以乙醚稀釋反應混合物，將有機相以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌，並以 Na_2SO_4

脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於矽膠 (EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5) 上純化。

產量：200 毫克 (理論值之 27%)

$C_{15}H_{19}N$ (M=213.325)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：214　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：214

R_f 值：0.74 (矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)

2f　　5-溴基-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

將 200 毫克 (0.94 毫莫耳) 1-(4-丁-3-炔基-苄基)-四氫吡咯、222 毫克 (0.94 毫莫耳) 2,5-二溴基吡啶、13.2 毫克 (0.02 毫莫耳) 肆-三苯基磷烷-鈀、3.6 毫克 (0.02 毫莫耳) CuI 及 0.27 毫升二異丙基胺在 10 毫升 THF 中之混合物，於 40℃ 及氬大氣下加熱 4 小時。將反應混合物以水稀釋，以 EtOAc 徹底萃取，將有機相以飽和 NaCl 溶液洗滌，並以 Na_2SO_4 脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於矽膠 (EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5) 上純化。

產量：110 毫克 (理論值之 32%)

$C_{20}H_{21}BrN_2$ (M=369.308)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：369/371　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：369/371

R_f 值：0.44 (矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)

2g　　5-(4-氯苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

將 100 毫克 (0.27 毫莫耳) 5-溴基-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶、85 毫克 (0.54 毫莫耳) 4-氯苯基硼酸、15.7

毫克(0.014毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀、0.28毫升2 M Na_2CO_3溶液在10毫升1,4-二氧陸圜中之混合物，於100℃及氬大氣下加熱8小時。在真空中蒸餾出溶劑，使殘留物溶於水中，以EtOAc徹底萃取，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於中性Alox (ICN氧化鋁N + 5% H_2O；cyc/EtOAc 7：3)上純化。蒸乾產物溶離份，將殘留物以PE研製，並抽氣過濾。

產量：12毫克(理論值之11%)

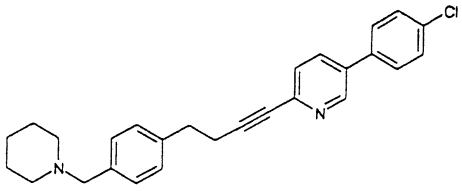
$C_{26}H_{25}ClN_2$ (M=400.956)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：401/403　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：401/403

R_f值：0.41 (Alox，cyc/EtOAc 7：3)

實例2.1

5-(4-氯苯基)-2-[4-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶



2.1a　3-(4-羥甲基-苯基)-丙醛

於室溫及N_2大氣下，將10.5毫升(152.8毫莫耳)烯丙醇、18.8克(62.2毫莫耳)氯化四丁基銨單水合物、12.8克(152.8毫莫耳)$NaHCO_3$及0.75克(3.1毫莫耳)$Pd(OAc)_2$添加至15.0克(62.2毫莫耳)4-碘基苄醇在100毫升DMF中之溶液內，並將反應溶液加熱至60℃，歷經3小時。於真空中脫除溶劑，將殘留物與250毫

升EtOAc及80毫升水合併，並經過玻璃纖維濾器抽氣過濾。將80毫升NaCl溶液添加至濾液中，分離液相，並以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於矽膠上藉管柱層析(梯度液：於cyc/EtOAc 1：1後，cyc/EtOAc 3：1)純化。

產量：7.43克(理論值之72.7%)

$C_{10}H_{12}O_2$ (M=164.206)

計算值：分子峰$(M+H-H_2O)^+$：147　　實測值：分子峰$(M+H-H_2O)^+$：147

HPLC滯留時間：5.26分鐘(方法A)

2.1b　(4-丁-3-炔基-苯基)-甲醇

將8.5克(61.5毫莫耳)K_2CO_3添加至5.0克(30.4毫莫耳)3-(4-羥甲基-苯基)-丙醛在100毫升MeOH中之溶液內，然後逐滴添加7.0克(36.4毫莫耳)(1-重氮基-2-酮基-丙基)-膦酸二甲酯在50毫升MeOH中之溶液，並於室溫下攪拌3小時。將反應混合物以200毫升EtOAc稀釋，以80毫升飽和$NaHCO_3$溶液洗滌，以100毫升EtOAc萃取水相，並使合併之有機相以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，殘留物於矽膠上藉層析(cyc/EtOAc 3：1)純化。

產量：3.42克(理論值之70.1%)

$C_{11}H_{12}O$ (M=160.218)

計算值：分子峰$(M+H-H_2O)^+$：143　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：$(M+H-H_2O)^+$：143

R_f值：0.36(矽膠，cyc/EtOAc 2：1)

2.1c (4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苯基)-甲醇

於氮大氣下，將76毫克(0.4毫莫耳)CuI與281毫克(0.4毫莫耳)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$添加至1.27克(7.92毫莫耳)(4-丁-3-炔基-苯基)-甲醇與2.5克(7.92毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-碘-吡啶在40毫升三乙胺與20毫升DMF中之溶液內，並將反應混合物在65℃下攪拌2小時。在真空中脫除溶劑，使殘留物溶於少量EtOAc與MeOH中，並在矽膠上藉層析(梯度液：cyc/EtOAc 3：1至cyc/EtOAc 1：1)純化。

產量：1.48克(理論值之53.6%)

$C_{22}H_{18}ClNO$ (M=347.848)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：348/350 實測值：分子峰$(M+H)^+$：348/350

R_f值：0.23(矽膠，cyc/EtOAc 2：1)

2.1d 5-(4-氯苯基)-2-[4-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

將20微升(0.26毫莫耳)氯化甲烷磺醯與45微升(0.26毫莫耳)乙基二異丙基胺添加至75毫克(0.22毫莫耳)4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苯基)-甲醇在5毫升DCM中經冷卻至0℃之溶液內，並於此溫度下攪拌30分鐘。然後添加108微升(1.09毫莫耳)六氫吡啶，並將反應混合物於室溫下攪拌72小時。於真空中蒸乾反應溶液，並使殘留物藉HPLC純化。

產量：9.3毫克(理論值之53.6%)

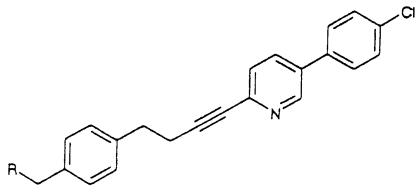
$C_{27}H_{27}ClN_2$ (M=414.983)

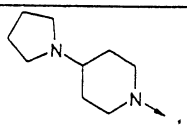
計算值：分子峰$(M+H)^+$：415/417 實測值：分子峰$(M+H)^+$：

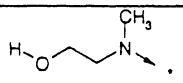
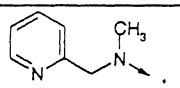
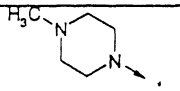
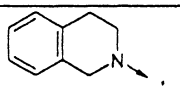
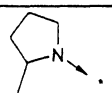
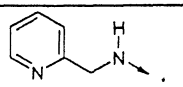
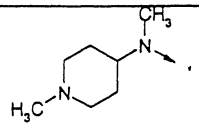
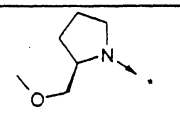
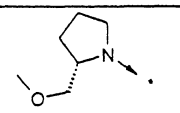
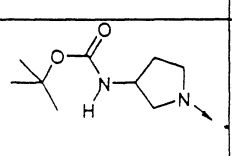
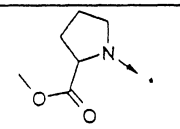
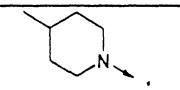
415/417

HPLC 滯留時間：7.62 分鐘(方法 A)

下列化合物係按實例 2.1d 中所述製成：

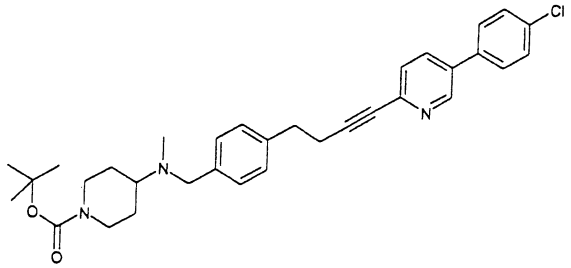


實例	R	產率(%)	實驗式	質譜	HPLC 滯留時間(以分鐘表示)(方法)
2.2		19.3	$C_{25}H_{23}ClN_2$	387/389 $[M+H]^+$	7.04 (A)
2.3		24.4	$C_{31}H_{34}ClN_3$	484/486 $[M+H]^+$	5.96 (A)

2.4		13.1	$C_{25}H_{25}ClN_2O$	405/407 $[M+H]^+$	6.95 (A)
2.5		22.4	$C_{29}H_{26}ClN_3$	452/454 $[M+H]^+$	7.71 (A)
2.6		11.4	$C_{27}H_{28}ClN_3$	430/432 $[M+H]^+$	6.87 (A)
2.7		25.9	$C_{31}H_{27}ClN_2$	463/465 $[M+H]^+$	8.26 (A)
2.8		24.7	$C_{27}H_{27}ClN_2$	415/417 $[M+H]^+$	7.53 (A)
2.9		28.1	$C_{28}H_{24}ClN_3$	438/440 $[M+H]^+$	7.47 (A)
2.10		15.7	$C_{29}H_{32}ClN_3$	458/460 $[M+H]^+$	5.82 (A)
2.11		19.7	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	7.81 (A)
2.12		10.1	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	7.83 (A)
2.13		21.4	$C_{31}H_{34}ClN_3O_2$	516/518 $[M+H]^+$	8.18 (A)
2.14		25.1	$C_{28}H_{27}ClN_2O_2$	459/461 $[M+H]^+$	7.56 (A)
2.15		23.8	$C_{28}H_{29}ClN_2$	429/431 $[M+H]^+$	8.18 (A)

實例 2.16

4-[(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-胺基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯



類似實例 2.1d，製自 75 毫克 (0.22 毫莫耳) 4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苯基)-甲醇與 20 微升 (1.09 毫莫耳) 4-甲基胺基-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，於室溫下攪拌 7 天。為完成反應，使用相同量試劑再一次重複所述之反應順序，並於 24 小時後，處理反應混合物。

產量：8.5 毫克 (理論值之 7.2%)

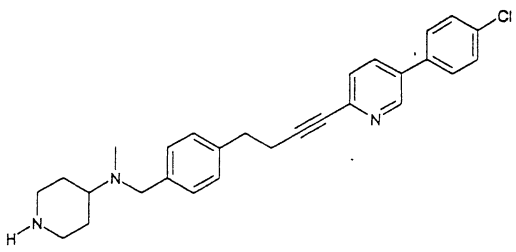
$C_{33}H_{38}ClN_3O_2$ (M=544.143)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：544/546　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：544/546

HPLC 滯留時間：8.46 分鐘 (方法 A)

實例 2.17

(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-六氫吡啶-4-基-胺



將0.5毫升三氟醋酸添加至35毫克(0.06毫莫耳)4-[(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-胺基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯在3毫升DCM中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌3小時。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與10毫升$NaHCO_3$溶液合併，以20毫升DCM萃取，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，獲得所要之產物。

產量：8.0毫克(理論值之28.2%)

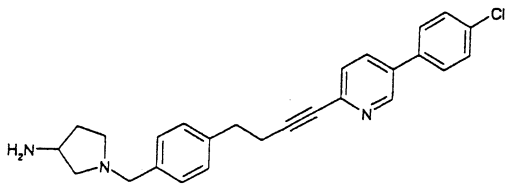
$C_{28}H_{30}ClN_3$ (M=444.024)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：444/446　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：444/446

HPLC滯留時間：5.83分鐘(方法A)

實例2.18

1-(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-四氫吡咯-3-基胺



類似實例2.17，製自17毫克(0.03毫莫耳)[1-(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-四氫吡咯-3-基]-胺基甲酸第三-丁酯(實例2.13)。

產量：12.0毫克(理論值之87.4%)

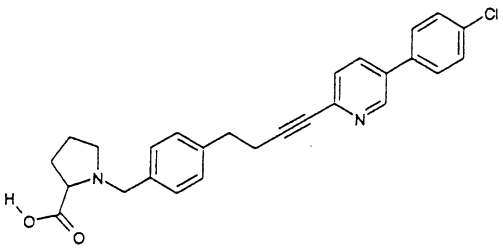
$C_{26}H_{26}ClN_3$ (M=415.970)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：416/418　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：416/418

HPLC滯留時間：5.83分鐘(方法A)

實例 2.19

1-(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-四氫吡咯-2-羧酸



將 0.5 毫升 1 M NaOH 溶液添加至 33 毫克 (0.07 毫莫耳) 1-(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-四氫吡咯-2-羧酸甲酯 (實例 2.14) 在 5 毫升 MeOH 中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌 4 小時。於真空中蒸乾混合物，與 5 毫升水合併，以 10 毫升 EtOAc 萃取，並以 NaCl 使水相飽和，於此段時間內產物沉澱。使其在真空中再一次蒸乾，將殘留物與 EtOH 合併，過濾，並脫除溶劑。

產量：30.0 毫克 (理論值之 93.6%)

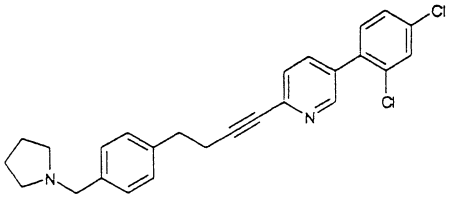
$C_{27}H_{25}ClN_2O_2$ (M=444.966)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：445/447　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：445/447

HPLC 滯留時間：7.28 分鐘 (方法 A)

實例 2.20

5-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶



2.20a {4-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-丁-3-炔基]-苯基}-甲醇

於N_2大氣下，將130毫克(0.67毫莫耳)CuI與300毫克(0.42毫莫耳)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$添加至2.0克(12.48毫莫耳)(4-丁-3-炔基-苯基)-甲醇與3.2克(13.1毫莫耳)2,5-二溴基吡啶在80毫升三乙胺中之溶液內，並將反應混合物在50℃下攪拌1.5小時。在真空中脫除溶劑，使殘留物溶於少量DCM中，並在矽膠上藉層析(梯度液：cyc/EtOAc 4：1至cyc/EtOAc 3：1)純化。

產量：2.76克(理論值之66.6%)

$C_{16}H_{14}BrNO$ (M=316.20)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：316/318　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：316/318

R_f值：0.28(矽膠，cyc/EtOAc 2：1)

2.20b 5-溴基-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

將0.24毫升(3.04毫莫耳)氯化甲烷磺醯添加至800毫克(2.53毫莫耳){4-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-丁-3-炔基]-苯基}-甲醇在17毫升DCM中經冷卻至0℃之溶液內，然後逐滴添加0.52毫升乙基二異丙基胺在3毫升DCM中之溶液。將混合物於0℃下再攪拌30分鐘，添加0.51毫升(6.08毫莫耳)四氫吡咯，將反應混合物加熱至室溫，並在此溫度下保持5小時。為完成反應，故添加另外0.26毫升(3毫莫耳)四氫吡咯，並於室溫下攪拌1小時。於真空中蒸乾混合物，與10毫升水及20毫升EtOAc合併，以1 M HCl酸化，及分離有機相。以2 M Na_2CO_3溶液使水相呈鹼性，以20毫升EtOAc萃取，分離有機相，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，獲得所要之產物。

產量：630.0毫克(理論值之67.4%)

$C_{20}H_{21}BrN_2$ (M=369.308)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：369/371　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：369/371

HPLC滯留時間：6.08分鐘(方法A)

2.20c　5-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

將10毫克(0.01毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀添加至60毫克(0.16毫莫耳)5-溴基-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶與63毫克(0.32毫莫耳)2,4-二氯苯基硼酸在4毫升1,4-二氧陸圜與1毫升2 M Na_2CO_3溶液中之懸浮液內，並將反應混合物於110℃下攪拌1小時。於真空中蒸乾混合物，並將殘留物在各情況中以15毫升EtOH萃取兩次。移除溶劑，並藉HPLC純化殘留物。

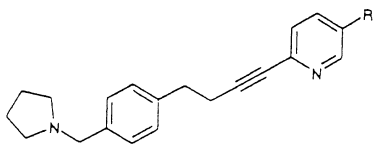
產量：22.7毫克(理論值之32.2%)

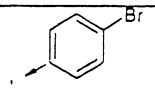
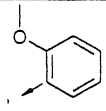
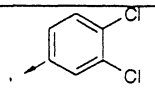
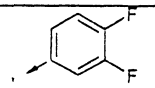
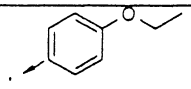
$C_{26}H_{24}Cl_2N_2$ (M=435.401)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：435/437/439　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：435/437/439

HPLC滯留時間：5.53分鐘(方法C)

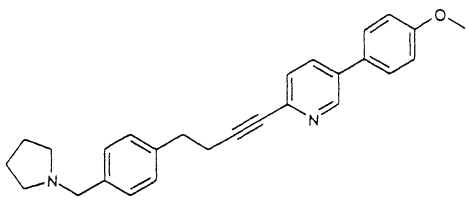
下列化合物係按實例2.20c中所述製成：



實例	R	產率(%)	實驗式	質譜	HPLC滯留時間(以分鐘表示)(方法)
2.21		13.0	$C_{26}H_{25}BrN_2$	445/447 $[M+H]^+$	5.53 (C)
2.22		41.4	$C_{27}H_{28}N_2O$	397 $[M+H]^+$	3.39 (C)
2.23		30.8	$C_{26}H_{24}Cl_2N_2$	435/437/439 $[M+H]^+$	3.70 (A)
2.24		21.8	$C_{26}H_{24}F_2N_2$	403 $[M+H]^+$	7.21 (A)
2.25		7.5	$C_{28}H_{30}N_2O$	411 $[M+H]^+$	7.30 (A)

實例 2.26

5-(4-甲氧基-苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶



類似實例2.20c製備，在反應已結束後，將反應混合物與10毫升水與20毫升EtOAc合併，經過玻璃纖維濾器過濾，分離有機相，並以Na_2SO_4脫水乾燥。移除溶劑，並藉HPLC純化殘留物。

產量：17.4毫克(理論值之23.1%)

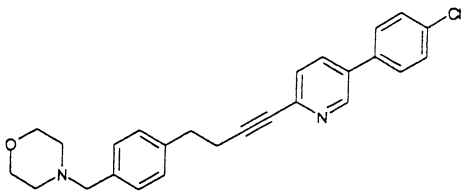
$C_{27}H_{28}N_2O_2$ (M=396.537)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：397　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：397

HPLC滯留時間：8.15分鐘(方法A)

實例2.27

4-(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-嗎福啉



2.27a　4-{4-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-丁-3-炔基]-苄基}-嗎福啉

將36微升(0.46毫莫耳)氯化甲烷磺醯添加至120毫克(0.38毫莫耳){4-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-丁-3-炔基]-苯基}-甲醇(實例2.20a)在5毫升DCM中經冷卻至0℃之溶液內。慢慢逐滴添加78微升(0.46毫莫耳)乙基二異丙基胺在1毫升DCM中之溶液，將混合物於0℃下再攪拌30分鐘，然後添加80微升(0.92毫莫耳)嗎福啉，使混合物升溫至室溫，及在室溫下保持2小時。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與20毫升EtOAc與10毫升水合併，以1 M HCl酸化，及分離液相。將水相與2 M Na_2CO_3溶液合併，以20毫升EtOAc萃取，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，獲得產物。

產量：146毫克(理論值之100%)

$C_{20}H_{21}BrN_2O$ (M=385.307)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：385/387　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：385/387

HPLC滯留時間：5.92分鐘(方法A)

2.27b 4-(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-嗎福啉

類似實例2.20c，製自90毫克(0.23毫莫耳)4-{4-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-丁-3-炔基]-苄基}-嗎福啉與73毫克(0.47毫莫耳)4-氯苯基硼酸。

產量：17.5毫克(理論值之17.9%)

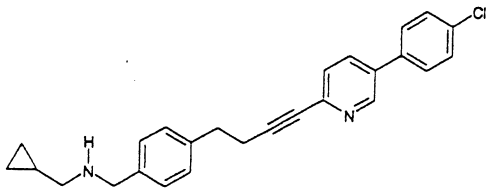
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M=416.955)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：417/419　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：417/419

HPLC滯留時間：7.51分鐘(方法A)

實例2.28

(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-環丙基甲基-胺



2.28a (4-{4-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-丁-3-炔基]-苄基)-環丙基甲基-胺

將36微升(0.46毫莫耳)氯化甲烷磺醯添加至120毫克(0.38毫莫耳){4-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-丁-3-炔基]-苯基}-甲醇(實例2.20a)在5毫升DCM中經冷卻至0℃之溶液內。慢慢逐滴添加78微升(0.46毫莫耳)乙基二異丙基胺在1毫升DCM中之溶液，於0℃下再攪拌30分鐘，然後添加70微升(0.92毫莫耳)C-環丙基-甲基胺，使反應混合物升溫至室溫，並在室溫下保持21小時。為完成反應，添加另外78微升C-環丙基-甲基胺，並於室溫下再攪拌5.5小時。於真空中蒸乾反應混合物，並使殘留物在矽膠上藉層析(梯度液：cyc/EtOAc 2：1至cyc/EtOAc 1：1)

純化。

產量：70.0 毫克（理論值之 49.9%）

$C_{20}H_{21}BrN_2$ (M=369.308)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：369/371　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：369/371

HPLC 滯留時間：6.55 分鐘（方法 A）

2.28b　(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-環丙基甲基-胺

類似實例 2.20c，製自 65 毫克 (0.18 毫莫耳) (4-{4-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-丁-3-炔基]-苄基)-環丙基甲基-胺與 55 毫克 (0.35 毫莫耳) 4-氯苯基硼酸。

產量：15.4 毫克（理論值之 21.8%）

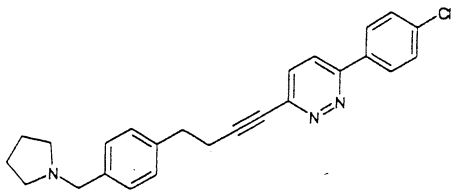
$C_{26}H_{25}ClN_2$ (M=400.956)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：401/403　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：401/403

HPLC 滯留時間：7.63 分鐘（方法 A）

實例 2.29

3-(4-氯苯基)-6-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-嗒吡



2.29a　3-氯基-6-(4-氯苯基)-嗒吡

於氬大氣下，將 1.08 克 (7.05 毫莫耳) 3,6-二氯-嗒吡、10 毫升 2 M Na_2CO_3 溶液及 80 毫克 (0.14 毫莫耳) 氯(二-2-正葙基膦基)(2'-

二甲胺基-1-1'-聯苯-2-基)鈀(II)在150毫升1,4-二氧陸圜中之溶液，加熱至110℃。於此溫度下，在2小時內，逐滴添加1.13克(7.05毫莫耳)4-氯苯基-硼酸在50毫升1,4-二氧陸圜中之溶液，並將反應混合物再加熱一小時。於冷卻後，將其與100毫升水合併，以100毫升EtOAc萃取，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，cyc/EtOAc 8：2)純化。

產量：567毫克(理論值之35.7%)

$C_{10}H_6Cl_2N_2$ (M=225.079)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：225/227　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：225/227

R_f值：0.29(矽膠，cyc/EtOAc 8：2)

2.29b　3-(4-氯苯基)-6-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-嗒哄

於氬大氣下，將0.1毫升(0.72毫莫耳)三乙胺、3毫克(0.02毫莫耳)CuI及8毫克(0.01毫莫耳)氯化雙-三苯基磷烷-鈀(II)，添加至77毫克(0.34毫莫耳)3-氯基-6-(4-氯苯基)-嗒哄與73毫克(0.34毫莫耳)1-(4-丁-3-炔基-苄基)-四氫吡咯(實例2e)在4毫升DMF中之溶液內，並將反應混合物於100℃下，及在300 W之微波中攪拌20分鐘。將反應混合物與10毫升水合併，以10毫升EtOAc萃取，並將有機相以水洗滌，及以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)純化。

產量：6毫克(理論值之4.4%)

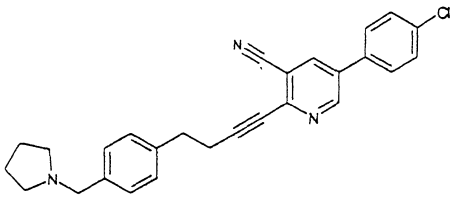
$C_{25}H_{24}BrN_3$ (M=401.943)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：402/404　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：402/404

R_f 值：0.66（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1）

實例 2.30

5-(4-氯苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-菸鹼腈



於氬大氣下，將1.9毫克(0.1毫莫耳)CuI與7毫克(0.1毫莫耳)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$添加至50毫克(0.2毫莫耳)2-氯基-5-(4-氯苯基)-菸鹼腈與43毫克(0.2毫莫耳)1-(4-丁-3-炔基-苄基)-四氫吡咯在2毫升DMF與5毫升(20毫莫耳)三乙胺中之溶液內，並將反應混合物於50℃下攪拌18小時。在真空中蒸乾混合物，使殘留物溶於水中，以EtOAc徹底萃取，並以 Na_2SO_4 使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，藉HPLC純化殘留物。

產量：6.5毫克（理論值之7.6%）

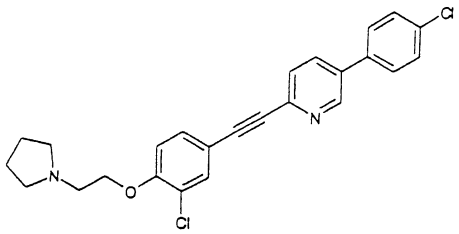
$C_{27}H_{24}BrN_3$ (M=425.965)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：425　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：425

HPLC滯留時間：6.80分鐘（方法A）

實例 3.1：

5-(4-氯苯基)-2-[3-氯基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



3.1a　5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基胺

將300毫升(600毫莫耳)2 M Na_2CO_3溶液與3.45克(3.0毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀，於氬氣下，連續添加至53.5克(300毫莫耳)2-胺基-5-溴基吡啶與50.0克(313毫莫耳)4-氯苯基硼酸在1.0升1,4-二氧陸圜與250毫升甲醇中之溶液內。將反應混合物於110℃下攪拌2.5小時。在真空中脫除溶劑，使殘留物溶於EtOAc與水中。使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(梯度液：DCM至DCM/MeOH 20：1)進行進一步純化。

產量：47克(理論值之76.5%)

$C_{11}H_9ClN_2$ (M=204.661)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：205/207　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：205/207

HPLC滯留時間：5.15分鐘(方法A)

3.1b　5-(4-氯苯基)-2-碘-吡啶

將40.5毫升(33毫莫耳)亞硝酸第三-丁酯與54克(210毫莫耳)碘添加至經保護隔離光線之燒瓶中之38克(190毫莫耳)5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基胺在400毫升四氯化碳中之溶液內，並將混合物於室溫下攪拌72小時。添加另外40.5毫升(33毫莫耳)亞硝酸第三丁酯、54克(210毫莫耳)碘及100毫升DCM。將反應溶

液於室溫下再攪拌24小時。在真空中脫除溶劑，並使殘留物溶於125毫升EtOAc與50毫升水中。將水相以EtOAc萃取一次。使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥，並於活性炭上攪拌一夜。過濾後，於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(PE/EtOAc 9：1)進行進一步純化。

產量：35克(理論值之58.4%)

$C_{11}H_7ClIN$ (M=315.543)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：316/318　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：316/318

R_f值：0.87(矽膠，PE/EtOAc 6：4)

3.1c　5-(4-氯苯基)-2-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶

於氬大氣下，將34.9毫升(250毫莫耳)三乙胺與20.8毫升(150.0毫莫耳)乙炔基-三甲基-矽烷，連續添加至34克(110毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-碘-吡啶在300毫升乙腈與150毫升THF中之溶液內。然後，添加803毫克(1.10毫莫耳)$Pd(dppf)Cl_2$與209毫克(1.10毫莫耳)CuI。將反應溶液於室溫下攪拌過夜。於真空中脫除溶劑，並在矽膠上藉管柱層析(PE/EtOAc 8：2)進行進一步純化。

產量：15.3克(理論值之48.7%)

$C_{16}H_{16}ClNSi$ (M=285.852)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：286/288　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：286/288

HPLC滯留時間：7.10分鐘(方法A)

3.1d　5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶

於氬大氣及0℃下，將6.6克(21.0毫莫耳)TBAF添加至5.8克(20.3毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶在200毫升DCM中之溶液內。將反應溶液攪拌3小時，同時使反應溫度慢慢地上升至室溫。將其添加至50毫升水中，並將有機相以50毫升水萃取四次，以$MgSO_4$脫水乾燥，及在活性炭上過濾。於真空中脫除溶劑，並在矽膠上藉管柱層析(PE/EtOAc 1：1)進行進一步純化。

產量：3.9克(理論值之90.0%)

$C_{13}H_8ClN$ (M=213.668)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：214/216　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：214/216

R_f值：0.87(矽膠，cyc/EtOAc 8：2)

3.1e　1-[2-(4-溴基-2-氯-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

將415毫克(3.00毫莫耳)K_2CO_3與170毫克(1.00毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯-鹽酸鹽添加至207毫克(1.00毫莫耳)4-溴基-2-氯-酚在5毫升DMF中之溶液內，並將混合物於室溫下攪拌24小時。將反應混合物以50毫升EtOAc稀釋，以30毫升水萃取一次，並以30毫升半飽和$NaHCO_3$溶液萃取兩次。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(梯度液：DCM至DCM/MeOH 9：1)進行進一步純化。

產量：100毫克(理論值之32.8%)

$C_{12}H_{15}BrClNO$ (M=304.616)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：304/306/308　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：304/306/308

HPLC滯留時間：5.59分鐘(方法A)

3.1f　5-(4-氯苯基)-2-[3-氯基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

於氬大氣下，將0.14毫升(1.00毫莫耳)三乙胺、11毫克(0.02毫莫耳)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$及2.9毫克(0.015毫莫耳)CuI，連續添加至71毫克(0.33毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶與100毫克(0.33毫莫耳)1-[2-(4-溴基-2-氯-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯在3.0毫升DMF中之溶液內。將混合物於100℃下，及在200瓦特之微波中攪拌10分鐘。將反應溶液以30毫升EtOAc稀釋，以半飽和NaCl溶液洗滌兩次，並以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥。於真空中脫除溶劑，並藉管柱層析，以HPLC-MS進行進一步純化。

產量：12毫克(理論值之8.3%)

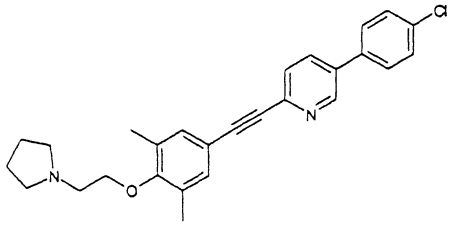
$C_{25}H_{22}Cl_2N_2O$ (M=437.373)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：437/439/441　實測值：分子峰$(M+H)^+$：437/439/441

R_f值：0.28(矽膠，DCM/MeOH 9：1)

實例3.2

5-(4-氯苯基)-2-[3,5-二甲基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



3.2a　1-[2-(4-溴基-2,6-二甲基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

產物係以類似實例3.1e之方式，得自201毫克(1.00毫莫耳)4-溴基-2,6-二甲基-酚與170毫克(1.00毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯-鹽酸鹽。

產量：200毫克(理論值之67.1%)

$C_{14}H_{20}BrNO$ (M=298.226)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：298/300　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：298/300

HPLC滯留時間：5.76分鐘(方法A)

3.2b　5-(4-氯苯基)-2-[3,5-二甲基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

產物係以類似實例3.1f之方式，得自200毫克(0.67毫莫耳)1-[2-(4-溴基-2,6-二甲基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯與143毫克(0.67毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶。

產量：5毫克(理論值之1.7%)

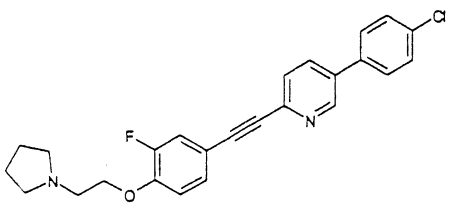
$C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M=430.982)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：431/433　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：431/433

R_f值：0.29(矽膠，DCM/MeOH 9：1)

實例3.3

5-(4-氯苯基)-2-[3-氟基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



3.3a 1-[2-(4-溴基-2-氟-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

產物係以類似實例3.1e之方式(乙腈代替DMF)，得自0.57毫升(5.24毫莫耳)4-溴基-2-氟-酚與1.02克(6.00毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯-鹽酸鹽。

產量：1.16克(理論值之76.6%)

$C_{12}H_{15}BrFNO$ (M=288.162)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：288/290 實測值：分子峰$(M+H)^+$：288/290

R_f值：0.21(矽膠，EtOAc/MeOH 9：1)

3.3b 1-[2-(2-氟基-4-碘-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

根據一般處理方法II，製自1-[2-(4-溴基-2-氟-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯(1.10克，3.82毫莫耳)。

產量：1.13克(理論值之88.3%)

$C_{12}H_{15}FINO$ (M=335.162)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：336 實測值：分子峰$(M+H)^+$：336

HPLC滯留時間：4.79分鐘(方法A)

3.3c 5-(4-氯苯基)-2-[3-氟基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

根據一般處理方法I，製自1-[2-(2-氟基-4-碘-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯(300毫克，0.90毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(201毫克，0.94毫莫耳)。

產量：150毫克(理論值之39.8%)

$C_{25}H_{22}ClFN_2O$ (M=420.918)

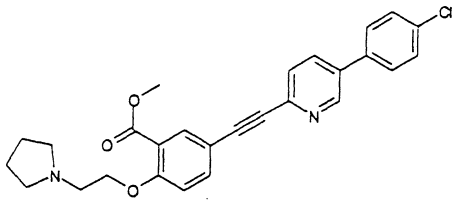
計算值：分子峰$(M+H)^+$：421/423 實測值：分子峰$(M+H)^+$：

421/423

HPLC滯留時間：7.18分鐘(方法A)

實例3.4

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯



3.4a　5-碘基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯

產物係以類似實例3.1.e之方式(乙腈代替DMF)，得自10.0克(36.0毫莫耳)5-碘-柳酸甲酯與6.12克(36.0毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯-鹽酸鹽。

產量：12.0克(理論值之88.8%)

$C_{14}H_{18}INO_3$ (M=375.209)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：376　實測值：分子峰$(M+H)^+$：376

R_f值：0.40(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.4b　5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯

根據一般處理方法I，製自5-碘基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯(3.0克，8.0毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(1.76克，8.24毫莫耳)。

產量：1.02克(理論值之26.9%)

$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (M=460.965)

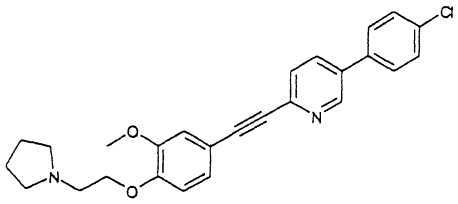
計算值：分子峰$(M+H)^+$：461/463　實測值：分子峰$(M+H)^+$：

461/463

HPLC 滯留時間：7.49 分鐘(方法 A)

實例 3.5

5-(4-氯苯基)-2-[3-甲氧基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



3.5a　1-[2-(4-溴基-2-甲氧基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

產物係以類似實例 3.1e 之方式(乙腈代替 DMF)，得自 6.0 克(29.6 毫莫耳)4-溴基-2-甲氧基-酚與 5.63 克(33.1 毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯-鹽酸鹽。

產量：3.96 克(理論值之 44.6%)

$C_{13}H_{18}BrNO_2$ (M=300.198)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：300/302　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：300/302

HPLC 滯留時間：4.67 分鐘(方法 A)

3.5b　1-[2-(4-碘基-2-甲氧基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

根據一般處理方法 II，製自 1-[2-(4-溴基-2-甲氧基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯(3.90 克，13.0 毫莫耳)。

產量：4.19 克(理論值之 92.9%)

$C_{13}H_{18}INO_2$ (M=347.198)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：348　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：348

HPLC 滯留時間：4.65 分鐘(方法 A)

3.5c　5-(4-氯苯基)-2-[3-甲氧基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

根據一般處理方法I，製自1-[2-(4-碘基-2-甲氧基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯(300毫克，0.86毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(194毫克，0.91毫莫耳)。

產量：106毫克(理論值之28.3%)

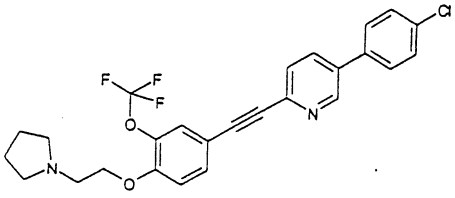
$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$ (M=432.954)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：433/435　實測值：分子峰$(M+H)^+$：433/435

HPLC滯留時間：7.44分鐘(方法A)

實例3.6

5-(4-氯苯基)-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-3-三氟甲氧基-苯基乙炔基]-吡啶



3.6a　4-溴基-2-三氟甲氧基-酚

於-78℃下，將50毫升DCM中之1.55毫升(30.3毫莫耳)溴逐滴添加至5.0克(28.1毫莫耳)2-三氟甲氧基-酚在70毫升DCM中之溶液內。將反應溶液加熱至室溫，並再攪拌48小時。然後添加70毫升Na_2SO_3溶液，並攪拌混合物，直到橘色消失為止。以DCM稀釋溶液，將有機相以NaCl溶液洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，及在真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(梯度液：PE至PE：EtOAc 4：1)進行純化。

產量：5.36克(理論值之74.3%)

$C_7H_4BrF_3O_2$ (M=257.008)

計算值：分子峰$(M-H)^-$：255/257　實測值：分子峰$(M-H)^-$：255/257

HPLC滯留時間：8.18分鐘(方法A)

3.6b　1-[2-(4-溴基-2-三氟甲氧基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

產物係以類似實例3.1e之方式(乙腈代替DMF)，得自2.0克(7.78毫莫耳)4-溴基-2-三氟甲氧基-酚與1.53克(33.1毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯-鹽酸鹽。

產量：0.49克(理論值之17.8%)

$C_{13}H_{15}BrF_3NO_2$ (M=354.169)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：354/356　實測值：分子峰$(M+H)^+$：354/356

HPLC滯留時間：5.82分鐘(方法A)

3.6c　1-[2-(4-碘基-2-三氟甲氧基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

根據一般處理方法II，製自1-[2-(4-溴基-2-三氟甲氧基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯(476毫克，1.34毫莫耳)。

產量：540毫克(理論值之100.0%)

$C_{13}H_{15}F_3INO_2$ (M=401.170)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：402　實測值：分子峰$(M+H)^+$：402

HPLC滯留時間：6.07分鐘(方法A)

3.6d　5-(4-氯苯基)-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-3-三氟甲氧基-苯基乙炔基]-吡啶

根據一般處理方法I，製自1-[2-(4-碘基-2-三氟甲氧基-苯氧

基)-乙基]-四氫吡咯(250毫克，0.62毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(140毫克，0.65毫莫耳)。

產量：116毫克(理論值之38.5%)

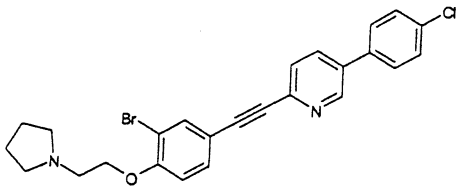
$C_{26}H_{22}ClF_3N_2O_2$ (M=486.926)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：487/489　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：487/489

HPLC滯留時間：8.09分鐘(方法A)

實例3.7

2-[3-溴基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-氯苯基)-吡啶



3.7a　2-溴基-4-碘-酚

於室溫下，將15毫升EtOAc中之1.55毫升(30.3毫莫耳)溴逐滴添加至4.0克(18.2毫莫耳)4-碘-酚在35毫升EtOAc中之溶液內。將反應溶液於室溫下攪拌2小時。然後添加75毫升Na_2SO_3溶液，並攪拌，直到橘色消失為止。以DCM稀釋溶液，將有機相以NaCl溶液洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥，及在真空中脫除溶劑。獲得2-溴基-4-碘-酚：2,4-二溴-酚：4-溴-酚之3.4：1.4：1.0混合物，使其進一步反應，無需任何再純化。

2-溴基-4-碘-酚之產量：2.60克(理論值之47.9%)

C_6H_4BrIO (M=298.907)

計算值：分子峰$(M-H)^-$：297/299　　實測值：分子峰$(M-H)^-$：

297/299

R_f值：0.40（矽膠，EtOAc/MeOH 9：1）

3.7b　1-[2-(2-溴基-4-碘-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

產物係以類似實例3.1e之方式，得自1.0克(1.15毫莫耳，59%)2-溴基-4-碘-酚與626毫克(3.68毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯-鹽酸鹽。獲得1-[2-(2-溴基-4-碘-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯：1-[2-(2,4-二溴-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯：1-[2-(2-溴-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯之4.7：1.0：1.0混合物，使其進一步反應，無需任何再純化。

1-[2-(2-溴基-4-碘-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯之產量：0.37克(理論值之47.7%)

$C_{12}H_{15}BrINO$ (M=396.068)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：397/399　實測值：分子峰$(M+H)^+$：397/399

R_f值：0.25（矽膠，EtOAc/MeOH 9：1）

3.7c　2-[3-溴基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-氯苯基)-吡啶

根據一般處理方法I，製自1-[2-(2-溴基-4-碘-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯(278毫克，0.34毫莫耳，70%)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(110毫克，0.52毫莫耳)。

產量：152毫克(理論值之64.3%)

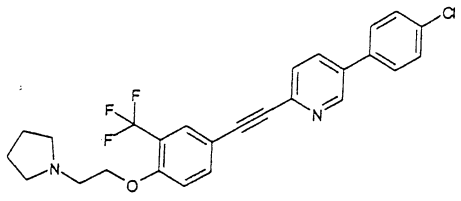
$C_{25}H_{22}BrClN_2O$ (M=481.824)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：481/483/485　實測值：分子峰$(M+H)^+$：481/483/485

R_f值：0.25（矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

實例 3.8

5-(4-氯苯基)-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-3-三氟甲基-苯基乙炔基]-吡啶



3.8a　4-溴基-2-三氟甲基-酚

將3.0克(11.8毫莫耳)4-溴基-1-甲氧基-2-三氟甲基-苯在20毫升1 M HBr中之溶液，在冰醋酸中，於90℃下攪拌60小時。將反應溶液以300毫升水稀釋，以K_2CO_3調整至pH值7。以EtOAc萃取水相，將合併之有機萃液以40毫升四分之一飽和$NaHCO_3$溶液洗滌，並以$MgSO_4$脫水乾燥。於真空中脫除溶劑，並使產物進一步反應，無需任何再純化。

產量：1.20克(理論值之42.3%)

$C_7H_4BrF_3O$ (M=241.009)

計算值：分子峰$(M-H)^-$：239/241　實測值：分子峰$(M-H)^-$：239/241

HPLC滯留時間：8.37分鐘(方法A)

3.8b　1-[2-(4-溴基-2-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

產物係以類似實例3.1e之方式，得自1.20克(4.98毫莫耳)4-溴基-2-三氟甲基-酚與850毫克(5.00毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯-鹽酸鹽。

產量：400毫克(理論值之23.8%)

$C_{13}H_{15}BrF_3NO$ (M=338.170)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：338/340　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：338/340

HPLC滯留時間：5.91分鐘(方法A)

3.8c　1-[2-(4-碘基-2-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

根據一般處理方法II，製自1-[2-(4-溴基-2-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯(400毫克，1.18毫莫耳)。

產量：350毫克(理論值之76.8%)

$C_{13}H_{15}F_3INO$ (M=385.170)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：386　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：386

HPLC滯留時間：6.01分鐘(方法A)

3.8d　5-(4-氯苯基)-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-3-三氟甲基-苯基乙炔基]-吡啶

根據一般處理方法I，製自1-[2-(4-碘基-2-三氟甲基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯(180毫克，0.47毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(83毫克，0.39毫莫耳)。

產量：35毫克(理論值之19.1%)

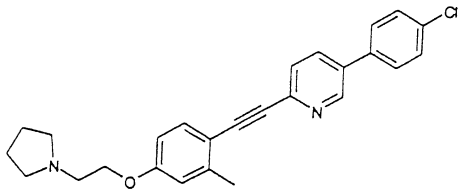
$C_{26}H_{22}ClF_3N_2O$ (M=470.926)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：471/473　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：471/473

HPLC滯留時間：8.23分鐘(方法A)

實例3.9

5-(4-氯苯基)-2-[2-甲基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



3.9a　1-[2-(4-溴基-3-甲基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

產物係以類似實例3.1e之方式(乙腈代替DMF)，得自1.0克(5.35毫莫耳)4-溴基-3-甲基-酚與909毫克(5.35毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯-鹽酸鹽。

產量：1.20克(理論值之79.0%)

$C_{13}H_{18}BrNO$ (M=284.199)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：284/286　實測值：分子峰$(M+H)^+$：284/286

HPLC滯留時間：3.64分鐘(方法B)

3.9b　5-(4-氯苯基)-2-[2-甲基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

於氬大氣下，將0.13毫升(1.00毫莫耳)三乙胺、22毫克(0.02毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀及3.7毫克(0.02毫莫耳)CuI，連續添加至80毫克(0.37毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶與106毫克(0.37毫莫耳)1-[2-(4-溴基-3-甲基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯在3.0毫升DMF中之溶液內。將混合物於100℃下，及在200瓦特之微波中攪拌15分鐘。將反應溶液以30毫升EtOAc稀釋，以半飽和$NaHCO_3$溶液洗滌，並以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥。於真空中脫除溶劑，並以第三-丁基甲基醚研製殘留物。於真空中脫除溶劑，並藉HPLC-MS進一步純化。

產量：5.0毫克(理論值之3.2%)

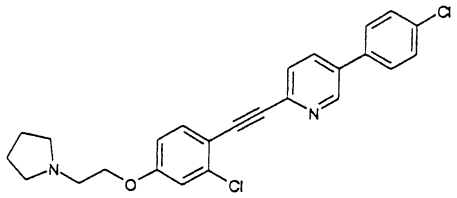
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M=416.955)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：417/419　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：417/419

R_f值：0.38（矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

實例 3.10

5-(4-氯苯基)-2-[2-氯基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



3.10a　1-[2-(4-溴基-3-氯-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

產物係以類似實例3.1e之方式（乙腈代替DMF），得自820毫克(4.82毫莫耳)4-溴基-3-氯-酚與1.0克(4.82毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯-鹽酸鹽。

產量：1.20克（理論值之81.7%）

$C_{12}H_{15}BrClNO$ (M=304.616)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：304/306/308　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：304/306/308

HPLC滯留時間：3.69分鐘（方法B）

3.10b　5-(4-氯苯基)-2-[2-氯基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

於氬大氣下，將0.13毫升(1.00毫莫耳)三乙胺、22毫克(0.02毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀及3.7毫克(0.02毫莫耳)CuI，連續添加至80毫克(0.37毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶與114毫

克(0.37毫莫耳)1-[2-(4-溴基-3-氯-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯在3.0毫升DMF中之溶液內。將混合物於100℃下，及在200 W之微波中攪拌15分鐘。將反應溶液以40毫升EtOAc稀釋，以半飽和$NaHCO_3$溶液洗滌兩次，並以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥。於真空中脫除溶劑，並以第三-丁基甲基醚研製殘留物。於真空中脫除溶劑，並藉管柱層析，以HPLC-MS進行進一步純化。

產量：12.0毫克(理論值之7.3%)

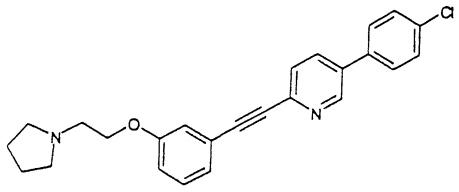
$C_{25}H_{22}Cl_2N_2O$ (M=437.373)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：437/439/441　實測值：分子峰$(M+H)^+$：437/439/441

HPLC滯留時間：4.91分鐘(方法B)

實例3.11

5-(4-氯苯基)-2-[3-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



3.11a　1-[2-(3-碘-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

產物係以類似實例3.1e之方式(乙腈代替DMF)，得自1.06克(4.82毫莫耳)3-碘-酚與820毫克(4.82毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯-鹽酸鹽。

產量：1.20克(理論值之78.5%)

$C_{12}H_{16}INO$ (M=317.172)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：318　實測值：分子峰$(M+H)^+$：318

HPLC滯留時間：5.01分鐘(方法A)

3.11b 5-(4-氯苯基)-2-[3-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

根據一般處理方法I，製自1-[2-(3-碘-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯(119毫克，0.37毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(80毫克，0.37毫莫耳)。

產量：14毫克(理論值之9.3%)

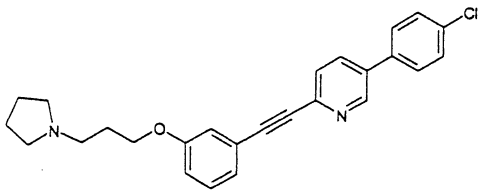
$C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M=402.928)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：403/405 實測值：分子峰$(M+H)^+$：403/405

HPLC滯留時間：4.07分鐘(方法A)

實例3.12

5-(4-氯苯基)-2-[3-(3-四氫吡咯-1-基-丙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



3.12a 1-[3-(3-碘-苯氧基)-丙基]-四氫吡咯

產物係以類似實例3.1e之方式(乙腈代替DMF)，得自2.7克(12.2毫莫耳)3-碘-酚與1.80毫克(12.2毫莫耳)N-(3-氯基丙基)-四氫吡咯。

產量：3.60克(理論值之89.2%)

$C_{13}H_{18}INO$ (M=331.199)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：332 實測值：分子峰$(M+H)^+$：332

HPLC滯留時間：5.42分鐘(方法A)

3.12b 5-(4-氯苯基)-2-[3-(3-四氫吡咯-1-基-丙氧基)-苯基乙炔基]-

吡啶

根據一般處理方法I，製自1-[3-(3-碘-苯氧基)-丙基]-四氫吡咯(124毫克，0.37毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(80毫克，0.37毫莫耳)。

產量：54毫克(理論值之34.6%)

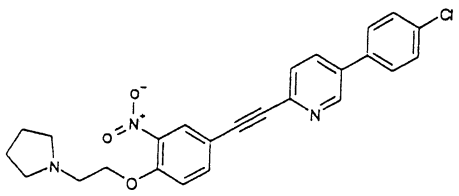
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M=416.955)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：416/418　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：416/418

HPLC滯留時間：4.99分鐘(方法B)

實例3.13

5-(4-氯苯基)-2-[3-硝基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



3.13a　1-[2-(4-溴基-2-硝基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

產物係以類似實例3.1e之方式(乙腈代替DMF)，得自10.5克(48.2毫莫耳)4-溴基-3-硝基-酚與8.2毫克(48.2毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯-鹽酸鹽。

產量：1.0克(理論值之6.6%)

$C_{12}H_{15}BrN_2O_3$ (M=315.17)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：315/317　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：315/317

R_f值：0.30(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.13b 1-[2-(4-碘基-2-硝基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

根據一般處理方法II，製自1-[2-(4-溴基-2-硝基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯(1.0克，2.22毫莫耳)。

產量：600毫克(理論值之74.6%)

$C_{12}H_{15}IN_2O_3$ (M=362.17)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：363　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：363

R_f值：0.35(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.13c 5-(4-氯苯基)-2-[3-硝基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

根據一般處理方法I，製自1-[2-(4-碘基-2-硝基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯(600毫克，1.66毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(363毫克，1.70毫莫耳)。

產量：100毫克(理論值之13.1%)

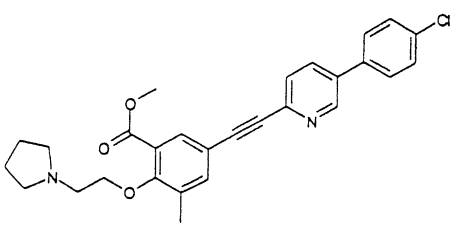
$C_{25}H_{22}ClN_3O_3$ (M=447.93)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：448/450　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：448/450

R_f值：0.35(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

實例3.14

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯



3.14a 2-羥基-5-碘基-3-甲基-苯甲酸

於-5℃下，將14.9毫升(24.1毫莫耳)次氯酸鈉溶液(在水中之10重量%)在40分鐘內，逐滴添加至4.0克(24.1毫莫耳)2-羥基-3-甲基-苯甲酸甲酯、3.6克(24.1毫莫耳)NaI、0.96克(24.1毫莫耳)NaOH在100毫升MeOH中之溶液內。將反應物於-5℃下攪拌30分鐘，及在室溫下5天。在真空中脫除溶劑，並使殘留物溶於80毫升水與50毫升DCM中。在已使有機相以NaCl飽和後，將其以DCM萃取兩次。過濾合併之有機萃液，並於真空中脫除溶劑。使產物進一步反應，無需任何再純化。

產量：7.25克(理論值之108%)

$C_8H_7IO_3$ (M=278.048)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：279　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：279

HPLC滯留時間：8.41分鐘(方法A)

3.14b 2-羥基-5-碘基-3-甲基-苯甲酸甲酯

將2.0克(7.19毫莫耳)2-羥基-5-碘基-3-甲基-苯甲酸在5.0毫升二氯化亞硫醯(69.0毫莫耳)中之溶液，於80℃下攪拌20分鐘。於真空中脫除二氯化亞硫醯，並將殘留物與20毫升MeOH合併，及在室溫下攪拌20分鐘。自反應物沉澱析出產物。使MeOH於真空中脫除降至5毫升，並抽氣過濾殘留物。使產物進一步反應，無需任何再純化。

產量：1.14克(理論值之54.3%)

$C_9H_9IO_3$ (M=292.075)

計算值：分子峰$(M-H)^-$：291　　實測值：分子峰$(M-H)^-$：291

R_f值：0.96(矽膠，EtOAc)

3.14c 5-碘基-3-甲基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯

產物係以類似實例3.1e之方式，得自1.1克(3.77毫莫耳)2-羥基-5-碘基-3-甲基-苯甲酸甲酯與641毫克(3.77毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯-鹽酸鹽。

產量：347毫克(理論值之23.7%)

$C_{15}H_{20}INO_3$ (M=389.236)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：390 實測值：分子峰$(M+H)^+$：390

HPLC滯留時間：6.20分鐘(方法A)

3.14d 甲基5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲酸酯

根據一般處理方法I，製自5-碘基-3-甲基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯(150毫克，0.39毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(112毫克，0.53毫莫耳)。

產量：31毫克(理論值之17.1%)

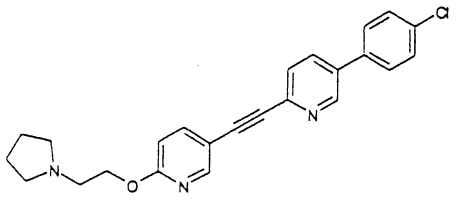
$C_{28}H_{27}ClN_2O_3$ (M=474.992)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：475/477 實測值：分子峰$(M+H)^+$：475/477

HPLC滯留時間：8.11分鐘(方法A)

實例3.15

5-(4-氯苯基)-2-[2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-吡啶-5-基-乙炔基]-吡啶



3.15a 5-溴基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-吡啶

於室溫下，將280毫克(7.00毫莫耳，60%)NaH添加至0.76毫升(6.14毫莫耳)N-(2-羥乙基)四氫吡咯在20毫升DMF中之溶液內。將反應溶液於室溫下攪拌45分鐘，然後添加1.35克(5,53毫莫耳)2,5-二溴基吡啶。將溶液於70℃下攪拌16小時，並在真空中脫除溶劑。使殘留物溶於100毫升EtOAc與50毫升水中，並以40毫升飽和NaCl溶液萃取有機相。使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(梯度液：cyc/EtOAc 1：1至EtOAc)進行進一步純化。

產量：926毫克(理論值之61.8%)

$C_{11}H_{15}BrN_2O$ (M=271.159)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：271/273　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：271/273

R_f值：0.05(矽膠，cyc/EtOAc 2：1)

3.15b 5-(4-氯苯基)-2-[2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-吡啶-5-基-乙炔基]-吡啶

根據一般處理方法I，製自5-溴基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-吡啶(90毫克，0.33毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(80毫克，0.37毫莫耳)。

產量：19毫克(理論值之13.8%)

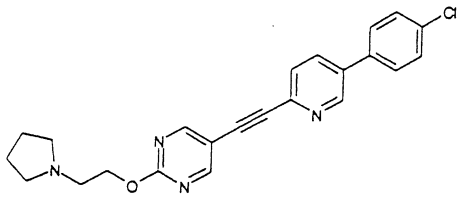
$C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M=403.915)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：404/406　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：404/406

R_f值：0.38(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

實例 3.16

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-嘧啶



3.16a 5-溴基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-嘧啶

於室溫下，將50毫克(1.15毫莫耳，60%)NaH添加至0.17毫升(1.38毫莫耳)N-(2-羥乙基)四氫吡咯在10毫升THF中之溶液內。將反應溶液於室溫下攪拌15分鐘，然後添加200毫克(1.03毫莫耳)5-溴基-2-氯基嘧啶。將溶液於室溫下攪拌16小時。添加10毫升水，並以20毫升EtOAc萃取水相。使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)進行進一步純化。

產量：200毫克(理論值之71.1%)

$C_{10}H_{14}BrN_3O$ (M=272.147)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：272/274　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：272/274

R_f值：0.47(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.16b 5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-嘧啶

於氬大氣下，將0.11毫升(0.79毫莫耳)三乙胺、7毫克(0.01毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀及1.3毫克(0.01毫莫耳)CuI，連續添加至56毫克(0.26毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶與71毫克(0.26毫莫耳)5-溴基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-嘧啶在3.0毫

升DMF中之溶液內。將混合物於100℃下，及在300瓦特之微波中攪拌20分鐘。以10毫升水稀釋反應溶液，並以20毫升EtOAc萃取水相。將有機相以飽和NaCl溶液萃取，並以Na_2SO_4脫水乾燥。於真空中脫除溶劑，並藉管柱層析，以HPLC-MS進行進一步純化。

產量：7毫克(理論值之6.6%)

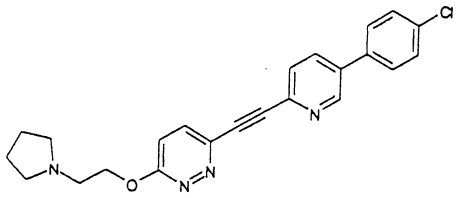
$C_{23}H_{21}ClN_4O$ (M=404.903)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：405/407　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：405/407

R_f值：0.39(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

實例3.17

3-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-6-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-嗒吩



3.17a　3-氯基-6-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-嗒吩

於0℃下，將175毫克(4.01毫莫耳，55%)NaH添加至0.50毫升(4.04毫莫耳)N-(2-羥乙基)四氫吡咯在50毫升THF中之溶液內。將反應溶液攪拌60分鐘，並加熱至室溫。添加500毫克(3.26毫莫耳)3,6-二氯-嗒吩。將溶液於室溫下攪拌5小時。添加50毫升水，並以100毫升EtOAc萃取水相。將有機相以飽和NaCl溶液萃取一次，並以Na_2SO_4脫水乾燥。於真空中脫除溶劑，並在矽膠上藉管柱層析(梯度液：EtOAc至EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)進行進一步純化。

產量：652毫克(理論值之87.9%)

$C_{10}H_{14}ClN_3O$ (M=227.696)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：228/230　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：228/230

R_f值：0.45(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.17b　3-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-6-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-嗒吩

於氬大氣下，將0.11毫升(0.79毫莫耳)三乙胺、4毫克(0.01毫莫耳)氯(二-2-正葙基膦基)(2'-二甲胺基-1-1'-聯苯-2-基)鈀(II)及1.2毫克(0.01毫莫耳)CuI，連續添加至57毫克(0.27毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶與61毫克(0.26毫莫耳)3-氯基-6-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-嗒吩在3.0毫升DMF中之溶液內。將混合物於100℃下，及300瓦特之微波中攪拌20分鐘。以10毫升水稀釋反應溶液，並以20毫升EtOAc萃取水相。將有機相以飽和NaCl溶液萃取，並以Na_2SO_4脫水乾燥。於真空中脫除溶劑，並藉管柱層析，以HPLC-MS進行進一步純化。

產量：3毫克(理論值之2.9%)

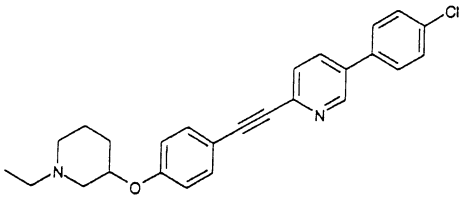
$C_{23}H_{21}ClN_4O$ (M=404.903)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：405/407　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：405/407

HPLC滯留時間：6.39分鐘(方法A)

實例3.18

5-(4-氯苯基)-2-[4-(1-乙基-六氫吡啶-3-基氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



3.18a 3-(4-溴-苯氧基)-1-乙基-六氫吡啶

將652毫克(2.00毫莫耳)碳酸銫、36毫克(0.20毫莫耳)1,10-啡啉及19毫克(0.10毫莫耳)CuI，添加至289毫克(1.00毫莫耳)1-溴基-4-碘苯與0.27毫升(2.00毫莫耳)N-乙基-3-羥基六氫吡啶在1.0毫升甲苯中之溶液內。將反應混合物於110℃下攪拌36小時，然後與10毫升水及10毫升EtOAc合併。於過濾後，以10毫升EtOAc萃取水相，並將合併之有機萃液以飽和NaCl溶液洗滌，及以Na_2SO_4脫水乾燥。於真空中脫除溶劑，並在矽膠上藉管柱層析(EtOAc)進行進一步純化。

產量：100毫克(理論值之35.2%)

$C_{13}H_{18}BrNO$ (M=284.199)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：284/286　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：284/286

R_f值：0.50(矽膠，EtOAc)

3.18b 5-(4-氯苯基)-2-[4-(1-乙基-六氫吡啶-3-基氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

根據一般處理方法I，製自3-(4-溴-苯氧基)-1-乙基-六氫吡啶(90毫克，0.32毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(68毫克，0.32毫莫耳)。

產量：24毫克(理論值之18.1%)

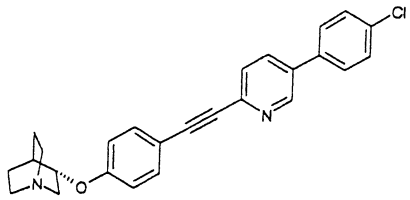
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M=416.955)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：417/419　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：417/419

R_f 值：0.69（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

實例 3.19

(S)-3-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-1-氮-雙環并[2.2.2]辛烷



3.19a　(S)-3-(4-溴-苯氧基)-1-氮-雙環并[2.2.2]辛烷

產物係以類似實例 3.18a 之方式，得自 577 毫克 (2.00 毫莫耳) 1-溴基-4-碘苯與 254 毫克 (2.00 毫莫耳) (S)-(+)-3-羥基奎寧環。

產量：170 毫克（理論值之 30.1%）

$C_{13}H_{16}BrNO$ (M=282.183)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：282/284　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：282/284

R_f 值：0.28（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

3.19b　(S)-3-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-1-氮-雙環并[2.2.2]辛烷

根據一般處理方法 I，製自 (S)-3-(4-溴-苯氧基)-1-氮-雙環并[2.2.2]辛烷 (170 毫克，0.62 毫莫耳) 與 5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶 (100 毫克，0.47 毫莫耳)。

產量：3.4 毫克（理論值之 1.8%）

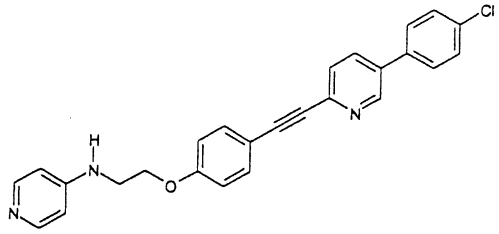
$C_{26}H_{23}ClN_2O$ (M=414.939)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：415/417　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：415/417

R_f值：0.11（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

實例 3.20

(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-吡啶-4-基-胺



3.20a　吡啶-4-基-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙基]-胺基甲酸第三-丁酯

於0℃下，將309毫克(7.72毫莫耳，60%) NaH添加至1.50克(7.72毫莫耳)吡啶-4-基-胺基甲酸第三-丁酯在80毫升DMF中之溶液內。將反應物攪拌1小時，同時加熱至室溫。於10分鐘內，添加20毫升DMF中之2.09克(10.00毫莫耳)2-(2-溴基乙氧基)四氫-2H-哌喃。將反應混合物於室溫下攪拌16小時，並與50毫升水及100毫升EtOAc合併。使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(cyc/EtOAc 7：3)進行進一步純化。

產量：1.08克（理論值之43.4%）

$C_{17}H_{26}BrN_2O_4$ (M=322.408)

R_f值：0.5（矽膠，EtOAc/cyc 8：2）

3.20b　2-(吡啶-4-基胺基)-乙醇

於0℃下，將三氟醋酸添加至1.08克(3.35毫莫耳)吡啶-4-基-[2-(四氫-哌喃-2-基氧基)-乙基]-胺基甲酸第三-丁酯在DCM中之溶液內，加熱至室溫，並攪拌16小時。使反應混合物冷卻至0℃，並以飽和K_2CO_3溶液使其呈鹼性。以50毫升EtOAc萃取水相，使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)進行進一步純化。

產量：120毫克(理論值之25.9%)

$C_7H_{10}N_2O$ (M=138.171)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：139　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：139

R_f值：0.18(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.20c　[2-(4-溴-苯氧基)-乙基]-吡啶-4-基-胺

產物係以類似實例3.18a之方式，得自251毫克(0.87毫莫耳)1-溴基-4-碘苯與120毫克(0.86毫莫耳)2-(吡啶-4-基胺基)-乙醇。

產量：90毫克(理論值之35.4%)

$C_{13}H_{13}BrN_2O$ (M=293.165)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：293/295　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：293/295

R_f值：0.50(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.20d　[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-吡啶-4-基-胺

根據一般處理方法II，製自[2-(4-溴-苯氧基)-乙基]-吡啶-4-基-胺(90毫克，0.31毫莫耳)。

產量：95毫克(理論值之91.0%)

$C_{13}H_{13}IN_2O$ (M=340.166)

HPLC滯留時間：5.86分鐘(方法A)

3.20e (2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-吡啶-4-基-胺

根據一般處理方法I，製自[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-吡啶-4-基-胺(95毫克，0.28毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(70毫克，0.33毫莫耳)。

產量：30毫克(理論值之25.2%)

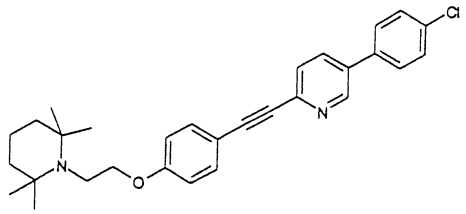
$C_{26}H_{20}ClN_3O$ (M=425.922)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：426/428　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：426/428

R_f值：0.38(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

實例3.21

5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(2,2,6,6-四甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶



3.21a 1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-2,2,6,6-四甲基-六氫吡啶

產物係以類似實例3.1e之方式，得自500毫克(2.27毫莫耳)4-碘-酚與500毫克(2.08毫莫耳)1-(2-氯-乙基)-2,2,6,6-四甲基-六氫吡啶。

產量：673毫克(理論值之83.5%)

$C_{17}H_{26}INO$ (M=387.307)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：388　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：388

R_f值：0.79（矽膠，cyc/EtOAc 4：1）

3.21b　5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(2,2,6,6-四甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

根據一般處理方法I，製自1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-2,2,6,6-四甲基-六氫吡啶(260毫克，0.67毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(155毫克，0.73毫莫耳)。

產量：31毫克(理論值之9.8%)

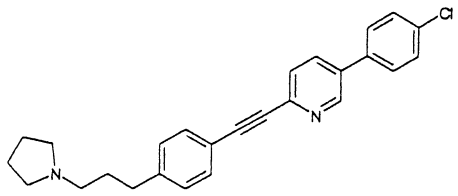
$C_{30}H_{33}ClN_2O$ (M=473.063)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：473/475　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：473/475

R_f值：0.21（矽膠，cyc/EtOAc 3：1）

實例3.22

5-(4-氯苯基)-2-[4-(3-四氫吡咯-1-基-丙基)-苯基乙炔基]-吡啶



3.22a　3-(4-溴苯基)-丙醛

將210毫克(0.86毫莫耳)$Pd(OAc)_2$、5.23克(17.32毫莫耳)氯化四-正-丁基銨及3.6克$NaHCO_3$，添加至5.0克(17.32毫莫耳)4-溴-碘-苯與3.0毫升(43.67毫莫耳)烯丙醇在30毫升DMF中之溶液內。將反應溶液於60℃下攪拌2小時，並以50毫升水稀釋。以50毫升EtOAc萃取水相，並將合併之有機萃液以50毫升飽和NaCl溶液洗滌。使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥，並於真空中

脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(cyc/EtOAc 3：1)進行進一步純化。

產量：2.48克(理論值之67.2%)

C_9H_9BrO (M=213.075)

計算值：分子峰$(M-H)^-$：211/213　實測值：分子峰$(M-H)^-$：211/213

R_f值：0.43(矽膠，cyc/EtOAc 4：1)

3.22b　1-[3-(4-溴苯基)-丙基]-四氫吡咯

將1.03克(4.82毫莫耳)3-(4-溴苯基)-丙醛與0.41毫升(4.82毫莫耳)四氫吡咯在50毫升MeOH中之溶液，以冰醋酸調整至pH值4-5。然後，分批添加400毫克(6.05毫莫耳)$NaBH_3CN$，並將反應物於室溫下攪拌3天。以30毫升水稀釋反應溶液，並以50毫升EtOAc萃取水相。以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)進行進一步純化。

產量：1.06克(理論值之82.1%)

$C_{13}H_{18}BrN$ (M=268.199)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：268/270　實測值：分子峰$(M+H)^+$：268/270

R_f值：0.50(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.22c　5-(4-氯苯基)-2-[4-(3-四氫吡咯-1-基-丙基)-苯基乙炔基]-吡啶

產物係以類似實例3.16b之方式，以$(Pd(PPh_3)_2Cl_2$代替肆-三苯基磷烷-鈀)，得自72毫克(0.27毫莫耳)1-[3-(4-溴苯基)-丙基]-四氫吡咯與57毫克(0.27毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶。

產量：10毫克(理論值之9.6%)

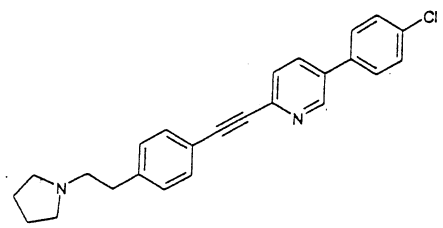
$C_{26}H_{25}ClN_2$ (M=400.956)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：401/403　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：401/403

HPLC滯留時間：6.94分鐘(方法A)

實例3.23

5-(4-氯苯基)-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯基乙炔基]-吡啶



3.23a　1-[2-(4-溴苯基)-乙基]-四氫吡咯

於75℃下，將20毫升乙腈中之0.51毫升(4.23毫莫耳)1,4-二溴基丁烷慢慢添加至1.0克(4.23毫莫耳)4-溴-苯乙胺鹽酸鹽、1.8克(13.0毫莫耳)K_2CO_3及200毫克(1.20毫莫耳)KI在100毫升乙腈中之溶液內，並將反應混合物於75℃下再攪拌4小時。以100毫升水稀釋反應溶液，並以100毫升EtOAc萃取水相。將合併之有機萃液以飽和NaCl溶液洗滌，以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥，及在真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)進行進一步純化。

產量：540毫克(理論值之50.2%)

$C_{12}H_{16}BrN$ (M=254.172)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：254/256　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：254/256

R_f值：0.54（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

3.23b 5-(4-氯苯基)-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯基乙炔基]-吡啶

產物係以類似實例3.16b之方式，得自60毫克(0.23毫莫耳)1-[2-(4-溴苯基)-乙基]-四氫吡咯與50毫克(0.23毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶。

產量：8毫克（理論值之8.7%）

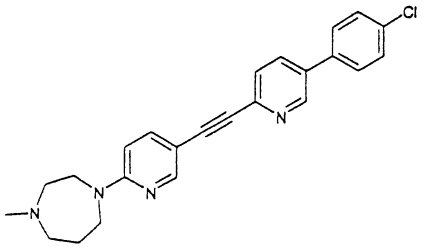
$C_{25}H_{23}ClN_2$ (M=386.928)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：387/389　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：387/389

HPLC滯留時間：6.45分鐘（方法A）

實例3.24

1-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-4-甲基-[1,4]二氮七圜烷



3.24a 1-(5-溴-吡啶-2-基)-4-甲基-[1,4]二氮七圜烷

將1.5克(5.29毫莫耳)5-溴基-2-碘苯與1.5毫升(11.7毫莫耳)1-甲基高六氫吡啡加熱至170℃，歷經1.5小時。於反應混合物已冷卻後，添加40毫升半飽和$NaHCO_3$溶液與100毫升EtOAc。以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(EtOAc/MeOH/NH_3 85：15：1)進行進一步純化。

產量：1.10克（理論值之77.1%）

$C_{11}H_{16}BrN_3$ (M=270.174)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：270/272　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：270/272

R_f 值：0.57（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 8：2：0.2）

3.24b　1-(5-碘-吡啶-2-基)-4-甲基-[1,4]二氮七圜烷

根據一般處理方法II，製自1-(5-溴-吡啶-2-基)-4-甲基-[1,4]二氮七圜烷(472毫克，1.75毫莫耳)。

產量：546毫克(理論值之98.5%)

$C_{11}H_{16}IN_3$ (M=317.175)

HPLC滯留時間：4.56分鐘(方法A)

3.24c　1-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-4-甲基-[1,4]二氮七圜烷

根據一般處理方法I，製自1-(5-碘-吡啶-2-基)-4-甲基-[1,4]二氮七圜烷(237毫克，0.75毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(161毫克，0.75毫莫耳)。

產量：54毫克(理論值之17.9%)

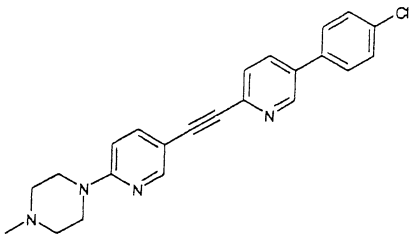
$C_{242}H_{23}ClN_4$ (M=402.931)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：403/405　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：403/405

HPLC滯留時間：6.79分鐘(方法A)

實例3.25

1-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-4-甲基-六氫吡咔



3.25a 1-(5-溴-吡啶-2-基)-4-甲基-六氫吡哄

產物係以類似實例3.24a之方式，得自1.5克(5.28毫莫耳)5-溴基-2-碘基吡啶與1.3毫升(11.7毫莫耳)N-甲基六氫吡哄。

產量：1.15克(理論值之85.1%)

$C_{10}H_{14}BrN_3$ (M=256.147)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：256/258　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：256/258

R_f值：0.50(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.25b 1-(5-碘-吡啶-2-基)-4-甲基-六氫吡哄

根據一般處理方法II，製自1-(5-溴-吡啶-2-基)-4-甲基-六氫吡哄(500毫克，1.95毫莫耳)。

產量：532毫克(理論值之89.9%)

$C_{10}H_{14}IN_3$ (M=303.148)

HPLC滯留時間：4.59分鐘(方法A)

3.25c 1-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-4-甲基-六氫吡哄

根據一般處理方法I，製自1-(5-碘-吡啶-2-基)-4-甲基-六氫吡哄(235毫克，0.78毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(167毫克，0.78毫莫耳)。

產量：15毫克(理論值之5.0%)

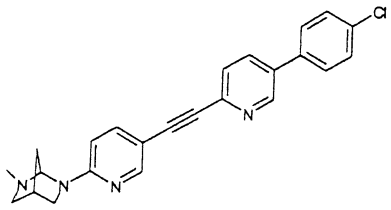
$C_{23}H_{21}ClN_4$ (M=388.904)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：389/391　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：389/391

HPLC 滯留時間：6.79 分鐘（方法 A）

實例 3.26

(1S,4S)-2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-6-甲基-2,6-二氮-雙環并[2.2.1]庚烷



3.26a　(1S,4S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-6-甲基-2,6-二氮-雙環并[2.2.1]庚烷

將 300 毫克 (1.10 毫莫耳) (1S,4S)-2-甲基-2,5-二氮雙環并[2.2.1]庚烷二氫溴酸鹽、0.75 毫升 (4.40 毫莫耳) 乙基二異丙基胺及 270 毫克 (1.11 毫莫耳) 2,5-二溴基吡啶在 1.5 毫升正-丁醇中之溶液，於 115℃ 下攪拌 18 小時。於真空中脫除溶劑，將殘留物與 10 毫升 EtOAc 合併，並以 1 M HCl 酸化。以 2 M K_2CO_3 溶液使水相呈鹼性兩次，並以 30 毫升 EtOAc 萃取。使合併之有機萃液以 Na_2SO_4 脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。

產量：70 毫克（理論值之 23.8%）

$C_{11}H_{14}BrN_3$ (M=268.158)

HPLC 滯留時間：4.07 分鐘（方法 A）

R_f 值：0.05（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

3.26b　(1S,4S)-2-(5-碘-吡啶-2-基)-6-甲基-2,6-二氮-雙環并[2.2.1]庚烷

根據一般處理方法 II，製自 (1S,4S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-6-甲基-

2,6-二氮-雙環并[2.2.1]庚烷(70毫克，0.26毫莫耳)。

產量：45毫克(理論值之54.7%)

$C_{11}H_{14}IN_3$ (M=315.159)

HPLC滯留時間：4.18分鐘(方法A)

R_f值：0.06(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.26c (1S,4S)-2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-6-甲基-2,6-二氮-雙環并[2.2.1]庚烷

根據一般處理方法I，製自(1S,4S)-2-(5-碘-吡啶-2-基)-6-甲基-2,6-二氮-雙環并[2.2.1]庚烷(45毫克，0.14毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(51毫克，0.24毫莫耳)。

產量：6毫克(理論值之10.3%)

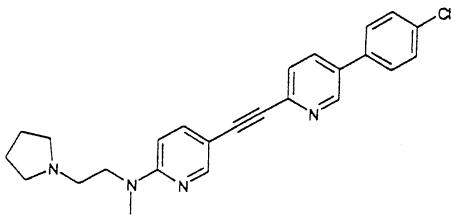
$C_{24}H_{21}ClN_4$ (M=400.915)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：401/403　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：401/403

HPLC滯留時間：6.44分鐘(方法A)

實例3.27

{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-甲基-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺



3.27a (5-溴-吡啶-2-基)-甲基-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

產物係以類似實例3.24a之方式(反應時間2.5小時)，得自

11.5 克 (40.5 毫莫耳) 5-溴基-2-碘基吡啶與 6.3 毫升 (11.7 毫莫耳) 甲基-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺。

產量：4.0 克 (理論值之 34.8%)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M=284.201)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：284/286　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：284/286

R_f 值：0.37 (矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

HPLC 滯留時間：5.09 分鐘 (方法 A)

3.27b (5-碘-吡啶-2-基)-甲基-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

根據一般處理方法 II，製自 (5-溴-吡啶-2-基)-甲基-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺 (1.1 克，3.87 毫莫耳)。

產量：1.0 克 (理論值之 81.1%)

$C_{12}H_{18}IN_3$ (M=331.202)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：332　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：332

HPLC 滯留時間：5.19 分鐘 (方法 A)

3.27c {5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-甲基-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

根據一般處理方法 I，製自 (5-碘-吡啶-2-基)-甲基-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺 (100 毫克，0.30 毫莫耳) 與 5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶 (65 毫克，0.30 毫莫耳)。

產量：43 毫克 (理論值之 34.2%)

$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M=416.958)

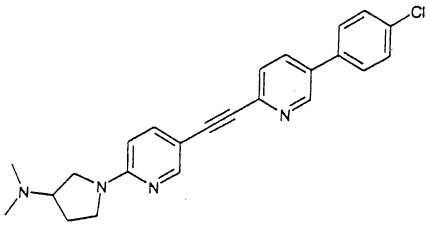
計算值：分子峰 $(M+H)^+$：417/419　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：417/419

R_f值：0.25 (Alox，cyc/EtOAc 2：1)

HPLC滯留時間：7.57分鐘(方法A)

實例3.28

(1-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-四氫吡咯-3-基)-二甲基-胺



3.28a [1-(5-溴-吡啶-2-基)-四氫吡咯-3-基]-二甲基-胺

將215毫克(0.88毫莫耳)2,5-二溴苯、100毫克(0.88毫莫耳)3-(二甲胺基)-四氫吡咯及0.60毫升(3.51毫莫耳)乙基二異丙基胺在0.5毫升正-丁醇中之溶液，在微波中，於150℃下攪拌30分鐘。在真空中脫除溶劑，並使殘留物溶於20毫升EtOAc與10毫升水中。以1 M HCl使水相酸化。分離液相，然後以2 M Na_2CO_3溶液使水相呈鹼性，並以40毫升EtOAc萃取。以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。

產量：179毫克(理論值之75.6%)

$C_{11}H_{16}BrN_3$ (M=270.174)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：270/272　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：270/272

R_f值：0.30(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.28b [1-(5-碘-吡啶-2-基)-四氫吡咯-3-基]-二甲基-胺

根據一般處理方法II，製自[1-(5-溴-吡啶-2-基)-四氫吡咯-3-

基]-二甲基-胺(160毫克，0.59毫莫耳)。

產量：168毫克(理論值之89.5%)

$C_{11}H_{16}IN_3$ (M=317.175)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：318　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：318

HPLC滯留時間：3.56分鐘(方法A)

3.28c　(1-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-四氫吡咯-3-基)-二甲基-胺

根據一般處理方法I，製自[1-(5-碘-吡啶-2-基)-四氫吡咯-3-基]-二甲基-胺(160毫克，0.50毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(108毫克，0.50毫莫耳)。

產量：8毫克(理論值之3.9%)

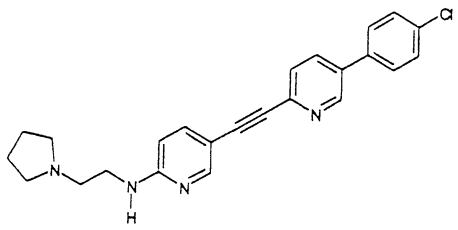
$C_{24}H_{23}ClN_4$ (M=402.931)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：403/405　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：403/405

HPLC滯留時間：6.37分鐘(方法A)

實例3.29

{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺



3.29a　(5-溴-吡啶-2-基)-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

將13.8克(100.0毫莫耳)K_2CO_3、79毫克(0.12毫莫耳)2,2'-雙(二

苯基膦基)-1,1'-聯萘及28毫克(0.12毫莫耳)$Pd(OAc)_2$，連續添加至1.5克(6.33毫莫耳)2,5-二溴基吡啶與0.98毫升(7.60毫莫耳)1-(2-胺基乙基)-四氫吡咯在60毫升甲苯中之溶液內。使反應物回流40小時。在真空中脫除溶劑，並使殘留物溶於150毫升EtOAc與100毫升水中。以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(梯度液：EtOAc/MeOH/NH_3 19：1：0.1至EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)進行純化。

產量：145毫克(理論值之8.5%)

$C_{11}H_{16}BrN_3$ (M=270.174)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：270/272　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：270/272

R_f值：0.05(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.29b　{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

產物係以類似實例3.16b之方式，得自90毫克(0.33毫莫耳)(5-溴-吡啶-2-基)-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺與88毫克(0.41毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶。

產量：4毫克(理論值之5.8%)

$C_{24}H_{23}ClN_4$ (M=402.931)

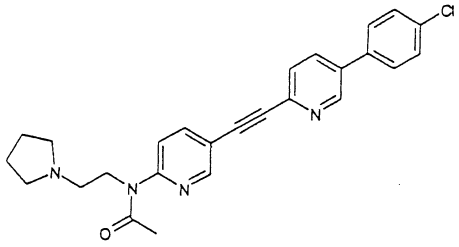
計算值：分子峰$(M+H)^+$：403/405　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：403/405

HPLC滯留時間：6.71分鐘(方法A)

實例3.30

N-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-N-(2-四氫吡咯-

1-基-乙基)-乙醯胺



將45微升(0.48毫莫耳)醋酸酐添加至89毫克(0.22毫莫耳){5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺在2毫升DCM中之溶液內。將反應溶液於室溫下攪拌16小時。於真空中脫除溶劑，並藉HPLC-MS進行進一步純化。

產量：62毫克(理論值之63.0%)

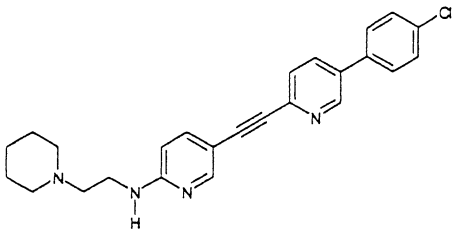
$C_{26}H_{25}ClN_4O$ (M=444.968)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：445/447　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：445/447

R_f值：0.38 (Alox，cyc/EtOAc 1：1)

實例3.31

{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-胺



3.31a　(5-溴-吡啶-2-基)-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-胺

將800毫克(3.38毫莫耳)2,5-二溴苯與1.0克(7.80毫莫耳)N-(2-胺基乙基)六氫吡啶加熱至170℃，歷經45分鐘。在反應混合

物已冷卻後，添加80毫升EtOAc，並過濾。將濾液以40毫升飽和$NaHCO_3$溶液洗滌兩次，並以$MgSO_4$脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 85：15：2)純化。

產量：720毫克(理論值之75.0%)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M=284.201)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：284/286　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：284/286

R_f值：0.30(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.31b　(5-碘-吡啶-2-基)-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-胺

根據一般處理方法II，製自(5-溴-吡啶-2-基)-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-胺(720毫克，2.53毫莫耳)。

產量：750毫克(理論值之89.4%)

$C_{12}H_{18}IN_3$ (M=331.202)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：332　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：332

HPLC滯留時間：4.32分鐘(方法A)

3.31c　{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-胺

根據一般處理方法I，製自(5-碘-吡啶-2-基)-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-胺(397毫克，1.20毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(256毫克，1.20毫莫耳)。

產量：230毫克(理論值之46.0%)

$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M=416.958)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：417/419　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：

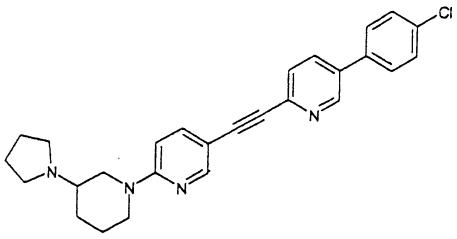
417/419

R_f值：0.55（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

HPLC滯留時間：7.26分鐘（方法A）

實例3.32

5'-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-四氫吡咯-1-基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶



3.32a 5'-溴基-3-四氫吡咯-1-基-3,4,5,6-四氫-2H[1,2']聯吡啶

產物係以類似實例3.31a之方式（反應時間：在160℃下35分鐘），得自2.37克(10.0毫莫耳)2,5-二溴基吡啶與1.6克(10.4毫莫耳)3-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶。

產量：700毫克（理論值之21.8%）

$C_{14}H_{20}BrN_3$ (M=310.240)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：310/312　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：310/312

HPLC滯留時間：5.06分鐘（方法B）

3.32b 5'-碘基-3-四氫吡咯-1-基-3,4,5,6-四氫-2H[1,2']聯吡啶

根據一般處理方法II，製自5'-溴基-3-四氫吡咯-1-基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基(700毫克，2.26毫莫耳)。

產量：700毫克（理論值之86.9%）

$C_{14}H_{20}IN_3$ (M=357.240)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：358　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：358

HPLC 滯留時間：5.20 分鐘（方法 A）

3.32c　5'-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-四氫吡咯-1-基-3,4,5,6-四氫-2H[1,2']聯吡啶

根據一般處理方法 I，製自 5'-碘基-3-四氫吡咯-1-基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶基（179 毫克，0.50 毫莫耳）與 5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶（107 毫克，0.50 毫莫耳）。

產量：120 毫克（理論值之 54.2%）

$C_{27}H_{27}ClN_4$ (M=442.996)

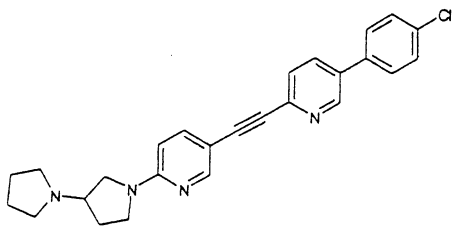
計算值：分子峰 $(M+H)^+$：443/445　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：443/445

R_f 值：0.38（矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

HPLC 滯留時間：7.40 分鐘（方法 A）

實例 3.33

1'-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-[1,3']聯四氫吡咯



3.33a　1'-苄基-[1,3']聯四氫吡咯

將 3.82 克（18.0 毫莫耳）$NaBH(OAc)_3$ 添加至 1.23 毫升（15.0 毫莫耳）四氫吡咯與 2.41 毫升（15.0 毫莫耳）N-苄基四氫吡咯酮在 100 毫升 THF 中之溶液內，並以 2 毫升醋酸酸化。將反應物於室溫下攪拌過夜。將反應溶液與 200 毫升飽和 $NaHCO_3$ 溶液合併，

並以200毫升EtOAc萃取兩次。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(EtOAc/MeOH/NH_3 8：2：0.2)進行純化。

產量：1.80克(理論值之52.1%)

$C_{15}H_{22}N_2$ (M=230.356)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：231　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：231

R_f值：0.05(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.33b　[1,3']聯四氫吡咯

將180毫克10% Pd/C添加至1.80克(7.42毫莫耳)1'-苄基-[1,3']聯四氫吡咯在80毫升MeOH中之溶液內。將反應溶液於室溫及3巴H_2下攪拌5小時。添加另外180毫克10% Pd/C，並於4小時後，添加100毫克氫氧化鈀。將反應物於室溫及3巴H_2下再攪拌6小時。抽氣過濾觸媒，並於真空中脫除溶劑。

產量：900毫克(理論值之86.5%)

$C_8H_{16}N_2$ (M=140.230)

R_f值：0.05(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 8：2：0.2)

3.33c　1'-(5-溴-吡啶-2-基)-[1,3']聯四氫吡咯

產物係以類似實例3.31a之方式(反應時間：在170℃下60分鐘)，得自1.52克(6.40毫莫耳)2,5-二溴基吡啶與0.90克(6.42毫莫耳)[1,3']聯四氫吡咯。

產量：700毫克(理論值之36.8%)

$C_{13}H_{18}BrN_3$ (M=296.213)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：296/298　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：296/298

R_f值：0.42（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

3.33d 1'-(5-碘-吡啶-2-基)-[1,3']聯四氫吡咯

根據一般處理方法II，製自1'-(5-溴-吡啶-2-基)-[1,3']聯四氫吡咯(700毫克，2.36毫莫耳)。

產量：650毫克(理論值之80.1%)

$C_{13}H_{18}IN_3$ (M=343.213)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：344　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：344

HPLC滯留時間：3.95分鐘(方法A)

3.33e 1'-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-[1,3']聯四氫吡咯

根據一般處理方法I，製自1'-(5-碘-吡啶-2-基)-[1,3']聯四氫吡咯(172毫克，0.50毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(107毫克，0.50毫莫耳)。

產量：65毫克(理論值之30.3%)

$C_{26}H_{25}ClN_4$ (M=428.969)

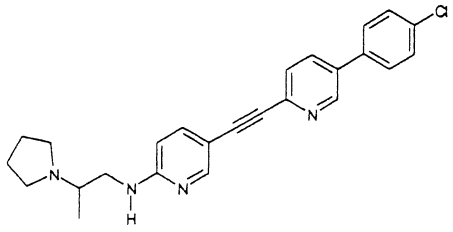
計算值：分子峰$(M+H)^+$：429/431　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：429/431

R_f值：0.50（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

HPLC滯留時間：6.71分鐘(方法A)

實例3.34

{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-四氫吡咯-1-基-丙基)-胺



3.34a N-(5-溴-吡啶-2-基)-2-氯-丙醯胺

於0℃下，將5毫升DCM中之2.14毫升(22.0毫莫耳)氯化2-氯丙醯，逐滴添加至3.46克(20.0毫莫耳)2-胺基-5-溴基吡啶與6.12毫升(44.0毫莫耳)三乙胺在80毫升DCM中之溶液內。移除冰浴，並將反應溶液於室溫下再攪拌1.5小時。添加另外0.40毫升(4.12毫莫耳)氯化2-氯丙醯，並將溶液於室溫下再攪拌一小時。將反應混合物與80毫升水合併，以80毫升飽和NaCl溶液洗滌一次，並以$MgSO_4$脫水乾燥。於真空中脫除溶劑，並將殘留物以少量EtOAc研製，抽氣過濾，及乾燥。

產量：3.50克(理論值之66.4%)

$C_8H_8BrClN_2O$ (M=263.523)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：263/265/267　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：263/265/267

R_f值：0.85(矽膠，PE/EtOAc 6：4)

3.34b N-(5-溴-吡啶-2-基)-2-四氫吡咯-1-基-丙醯胺

將4.01克(29.0毫莫耳)K_2CO_3與1.19毫升(14.5毫莫耳)四氫吡咯連續添加至3.5克(13.3毫莫耳)N-(5-溴-吡啶-2-基)-2-氯-丙醯胺在50毫升DMF中之溶液內。將反應物於室溫下攪拌3天，並與150毫升水合併。以EtOAc將水相萃取兩次，並以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，梯度液：EtOAc後PE/EtOAc 4：6)純化。

產量：1.80克(理論值之45.4%)

$C_{12}H_{16}BrN_3O_3$ (M=298.185)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：298/300　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：

298/300

HPLC滯留時間：4.21分鐘(方法A)

3.34c (5-溴-吡啶-2-基)-(2-四氫吡咯-1-基-丙基)-胺

於氮大氣下，將6.00毫升(6.00毫莫耳)1M氫化鋰鋁在THF中之溶液，添加至1.8克(6.04毫莫耳)N-(5-溴-吡啶-2-基)-2-四氫吡咯-1-基-丙醯胺在30毫升THF中經冷卻至0℃之溶液內，其方式係致使內部溫度不超過4℃。將反應溶液於0℃下再攪拌20分鐘。小心添加EtOAc，使鋁錯合物以0.2毫升水，然後以0.2毫升15%氫氧化鈉溶液，及最後以0.6毫升水分解。抽氣過濾所形成之沉澱物，並以50毫升EtOAc稀釋濾液。將有機相以30毫升飽和$NaHCO_3$溶液洗滌，並以$MgSO_4$脫水乾燥。於真空中脫除溶劑，並在矽膠上藉管柱層析(EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)進行進一步純化。

產量：700毫克(理論值之40.8%)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M=284.201)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：284/286　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：284/286

R_f值：0.32(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

HPLC滯留時間：4.63分鐘(方法A)

3.34d (5-碘-吡啶-2-基)-(2-四氫吡咯-1-基-丙基)-胺

根據一般處理方法II，製自(5-溴-吡啶-2-基)-(2-四氫吡咯-1-基-丙基)-胺(600毫克，2.11毫莫耳)。

產量：560毫克(理論值之80.1%)

3.34e {5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基)-吡啶-2-基}-(2-四氫吡

咯-1-基-丙基)-胺

根據一般處理方法I，製自(5-碘-吡啶-2-基)-(2-四氫吡咯-1-基-丙基)-胺(250毫克，0.76毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(165毫克，0.77毫莫耳)。

產量：95毫克(理論值之29.5%)

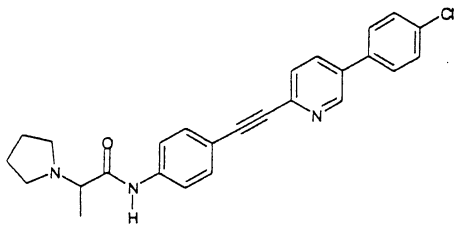
$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M=416.958)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：417/419　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：417/419

HPLC滯留時間：7.19分鐘(方法A)

實例3.35

N-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯基}-2-四氫吡咯-1-基-丙醯胺



3.35a　4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯胺

根據一般處理方法I，製自4-碘基苯胺(732毫克，3.28毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(700毫克，3.28毫莫耳)。

產量：440毫克(理論值之44.1%)

$C_{19}H_{13}ClN_2$ (M=304.782)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：305/307　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：305/307

HPLC滯留時間：5.70分鐘(方法A)

3.35b N-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯基}-2-四氫吡咯-1-基-丙醯胺

將0.18毫升(1.31毫莫耳)三乙胺與269毫克(0.84毫莫耳)TBTU連續添加至100毫克(0.70毫莫耳)2-四氫吡咯-1-基-丙酸在10毫升THF中之溶液內。將溶液於室溫下攪拌1小時，然後添加200毫克(0.66毫莫耳)4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯胺。將反應溶液於室溫下攪拌過夜。反應不完全。因此，將10毫升THF中之100毫克(0.70毫莫耳)2-四氫吡咯-1-基-丙酸添加至反應混合物(經由與0.18毫升(1.31毫莫耳)三乙胺及269毫克(0.84毫莫耳)TBTU一起攪拌而活化1小時)中。將反應溶液再攪拌16小時，並以$NaHCO_3$溶液稀釋。以EtOAc萃取水相，並以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥。於真空中脫除溶劑，並在矽膠上藉管柱層析(EtOAc/MeOH/NH_3 8：2：0.2)進行進一步純化。

產量：40毫克(理論值之14.2%)

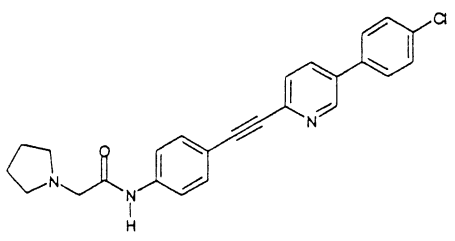
$C_{26}H_{24}ClN_3O$ (M=429.954)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：430/432　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：430/432

HPLC滯留時間：7.29分鐘(方法A)

實例3.36

N-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯基}-2-四氫吡咯-1-基-乙醯胺



產物係以類似實例3.35b之方式，得自200毫克(0.66毫莫耳)4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯胺與100毫克(0.77毫莫耳)四氫吡咯-1-基-醋酸。

產量：5毫克(理論值之1.8%)

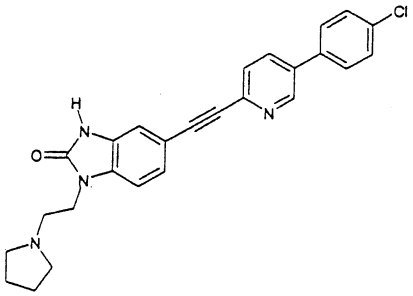
$C_{25}H_{22}ClN_3O$ (M=415.927)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：416/418　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：416/418

HPLC滯留時間：6.75分鐘(方法B)

實例3.37

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮



3.37a　(4-溴基-2-硝基-苯基)-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

將4.42克(32.0毫莫耳)K_2CO_3添加至5.00克(22.7毫莫耳)2-溴基-5-氟硝基苯與2.59克(22.7毫莫耳)1-(2-胺基)-四氫吡咯在20毫升乙腈中之溶液內。將反應溶液於室溫下攪拌過夜。過濾溶液，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(梯度液：DCM至DCM/MeOH 9：1)進行純化。

產量：5.90克(理論值之82.6%)

$C_{12}H_{16}BrN_3O_2$ (M=314.184)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：314/316　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：314/316

R_f 值：0.40（矽膠，DCM/MeOH 9：1）

3.37b　4-溴-N^1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯-1,2-二胺

將100毫克阮尼鎳添加至1.00克(3.18毫莫耳)(4-溴基-2-硝基-苯基)-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺在100毫升MeOH中之溶液內。將反應溶液於3巴 H_2 及室溫下攪拌15分鐘。於過濾後，在真空中脫除溶劑，並使產物進一步反應，無需純化。

產量：850毫克（理論值之94.0%）

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M=284.201)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：284/286　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：284/286

HPLC滯留時間：4.56分鐘（方法A）

3.37c　5-溴基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮

於室溫下，將600毫克(3.70毫莫耳)CDI添加至853毫克(3.00毫莫耳)4-溴-N^1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯-1,2-二胺在20毫升THF中之溶液內。將反應溶液加熱至40℃，並於此溫度下攪拌30分鐘。添加另外600毫克(3.70毫莫耳)CDI，並將反應物於40℃下再攪拌30分鐘。以半飽和 $NaHCO_3$ 溶液稀釋溶液，並將水相以EtOAc萃取兩次。以 $MgSO_4$ 使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。以乙腈研製殘留物，過濾沉澱物，並在空氣中乾燥。

產量：500毫克（理論值之53.7%）

$C_{13}H_{16}BrN_3O$ (M=310.196)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：310/312　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：310/312

HPLC 滯留時間：4.30 分鐘(方法 A)

3.37d　5-碘基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮

根據一般處理方法 II，製自 5-溴基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮(150 毫克，0.48 毫莫耳)。

產量：140 毫克(理論值之 81.0%)

$C_{13}H_{16}IN_3O$ (M=357.196)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：358　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：358

HPLC 滯留時間：4.53 分鐘(方法 A)

3.37e　5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮

根據一般處理方法 I，製自 5-碘基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮(140 毫克，0.39 毫莫耳)與 5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(83 毫克，0.39 毫莫耳)。

產量：　7 毫克(理論值之 3.7%)

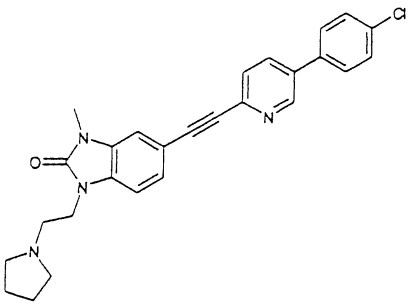
$C_{26}H_{23}ClN_4O$ (M=442.952)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：443/445　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：443/445

HPLC 滯留時間：6.78 分鐘(方法 A)

實例 3.38

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮



3.38a 5-溴基-3-甲基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮

於室溫下，將73毫克(0.65毫莫耳)第三-丁醇鉀添加至200毫克(0.65毫莫耳)5-溴基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮在4毫升DMSO中之溶液內。將反應溶液攪拌30分鐘，然後添加40微升(0.65毫莫耳)碘甲烷，並再攪拌30分鐘。將混合物與半飽和$NaHCO_3$溶液合併，並以30毫升EtOAc將水相萃取兩次。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。

產量：180毫克(理論值之86.1%)

$C_{14}H_{18}BrN_3O$ (M=324.223)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：324/326　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：324/326

HPLC滯留時間：4.69分鐘(方法B)

3.38b 5-碘基-3-甲基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮

根據一般處理方法II，製自5-溴基-3-甲基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮(160毫克，0.49毫莫耳)。

產量：120毫克(理論值之65.6%)

$C_{14}H_{18}IN_3O$ (M=371.223)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：372　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：372

HPLC滯留時間：5.02分鐘(方法A)

3.38c　5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮

根據一般處理方法I，製自5-碘基-3-甲基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮(120毫克，0.32毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(68毫克，0.32毫莫耳)。

產量：15毫克(理論值之9.8%)

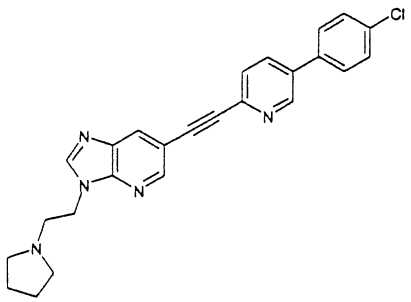
$C_{27}H_{25}ClN_4O$ (M=456.980)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：457/459　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：457/459

HPLC滯留時間：7.11分鐘(方法A)

實例3.39

6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶



3.39a　(5-溴基-3-硝基-吡啶-2-基)-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

將0.86毫升(5.05毫莫耳)乙基二異丙胺添加至600毫克(2.53毫莫耳)5-溴基-2-氯基-3-硝基吡啶與0.32毫升(2.53毫莫耳)1-(2-

胺基乙基)-四氫吡咯在3毫升正-丁醇中之溶液內。將反應物加熱至50℃，並於此溫度下攪拌一小時。於真空中脫除溶劑，並將殘留物與40毫升水合併，及以1 M HCl酸化。以20毫升EtOAc萃取水相，然後以飽和K_2CO_3溶液使水相呈鹼性。將水相以40毫升EtOAc萃取。以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。

產量：692毫克(理論值之86.9%)

$C_{11}H_{15}BrN_4O_2$ (M=315.172)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：315/317　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：315/317

HPLC滯留時間：5.00分鐘(方法A)

R_f值：0.08(矽膠，cyc/EtOAc 2：1)

3.39b　5-溴-N^2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-吡啶-2,3-二胺

於室溫下，將2.44克(10.8毫莫耳)氯化鋅(II)二水合物與2.20克(26.2毫莫耳)$NaHCO_3$添加至680毫克(2.16毫莫耳)(5-溴基-3-硝基-吡啶-2-基)-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺在40毫升EtOAc中之溶液內。使反應物回流1.5小時，然後以20毫升水稀釋。以1 M HCl使水相酸化，並分離出有機相。以飽和K_2CO_3溶液使水相呈鹼性，並以40毫升EtOAc萃取兩次。以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。

產量：479毫克(理論值之77.8%)

$C_{11}H_{17}BrN_4$ (M=285.189)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：285/287　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：285/287

HPLC 滯留時間：3.9 分鐘(方法 A)

3.39c 6-溴基-3-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

使 470 毫克(1.65 毫莫耳)5-溴-N^2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-吡啶-2,3-二胺在 10 毫升甲酸中之溶液回流 1.5 小時。以飽和 K_2CO_3 溶液使混合物呈鹼性，並以 40 毫升 EtOAc 萃取。以 Na_2SO_4 使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。

產量：466 毫克(理論值之 95.8%)

$C_{12}H_{15}BrN_4$ (M=295.184)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：295/297　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：295/297

HPLC 滯留時間：4.0 分鐘(方法 A)

3.39d 6-碘基-3-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

根據一般處理方法 II，製自 6-溴基-3-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(450 毫克，1.52 毫莫耳)。

產量：510 毫克(理論值之 97.8%)

$C_{12}H_{15}IN_4$ (M=342.185)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：343　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：343

HPLC 滯留時間：4.08 分鐘(方法 A)

R_f 值：0.09(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.39e 6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

根據一般處理方法 I，製自 6-碘基-3-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(300 毫克，0.88 毫莫耳)與 5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(187 毫克，0.88 毫莫耳)。

產量：67毫克(理論值之17.9%)

$C_{25}H_{22}ClN_5$ (M=427.941)

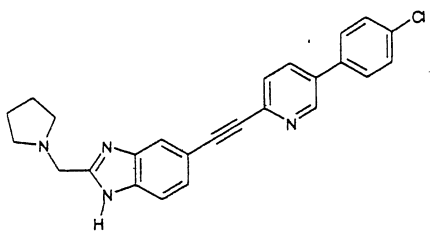
計算值：分子峰$(M+H)^+$：428/430　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：428/430

R_f值：0.41(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

HPLC滯留時間：6.52分鐘(方法A)

實例3.40

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑



3.40a　(5-硝基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲醇

將6.2克(81.5毫莫耳)乙醇酸添加至6.24克(40.8毫莫耳)4-硝基-鄰-苯二胺在80毫升半濃HCl中之溶液內。使反應溶液回流4小時，並於真空中脫除溶劑。使殘留物溶於水中，並以2 N NaOH呈鹼性。沉澱析出產物，並於冰浴中再攪拌1小時。抽氣過濾沉澱物，並以水與PE連續洗滌。使產物於40℃下乾燥。其仍然含有40%4-硝基-鄰-苯二胺。使其再一次溶於半濃HCl中，並於添加6.5毫升乙醇酸(在水中之57%)後，使其回流3小時，並於80℃下再加熱12小時。在真空中脫除溶劑，並使殘留物溶於水中，並以6 N NaOH使其呈鹼性，於此段時間內，產物沉澱。抽氣過濾沉澱物，並以水與PE連續

洗滌。使產物在循環空氣乾燥器中，於50℃下乾燥。

產量：6.40克(理論值之81.3%)

$C_8H_7N_3O_3$ (M=193.163)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：194　實測值：分子峰$(M+H)^+$：194

R_f值：0.13(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.40b　2-氯基甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑

於10℃下，將20毫升(275毫莫耳)二氯化亞硫醯慢慢添加至6.4克(33.1毫莫耳)(5-硝基-1H-苯并咪唑-2-基)-甲醇在100毫升DCM中之溶液內。將反應物於室溫下攪拌1小時，並在真空中脫除溶劑。將殘留物以DCM研製，抽氣過濾，以DCM與醚洗滌，及在循環空氣乾燥器中，於35℃下乾燥。

產量：7.01克(理論值之100%)

$C_8H_6ClN_3O_3$ (M=211.609)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：212/214　實測值：分子峰$(M+H)^+$：212/214

HPLC滯留時間：4.1分鐘(方法B)

3.40c　5-硝基-2-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑

將9.47毫升(113毫莫耳)四氫吡咯添加至6.00克(28.4毫莫耳)2-氯基甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑在100毫升DCM中之溶液內。將反應物於室溫下攪拌過夜。以水將反應溶液洗滌四次。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。

產量：5.50克(理論值之78.8%)

$C_{12}H_{14}N_4O_2$ (M=246.271)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：247　實測值：分子峰$(M+H)^+$：247

R_f值：0.22（矽膠，EtOAc/MeOH 9：1）

3.40d 2-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑-5-基胺

將1.00克阮尼鎳添加至5.50克(22.3毫莫耳)5-硝基-2-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑在50毫升MeOH中之溶液內。將反應溶液於3巴H_2及室溫下攪拌30小時。在過濾後，於真空中脫除溶劑，並在矽膠上藉管柱層析(EtOAc/MeOH/NH_3 8：2：0.2)進行進一步純化。

產量：3.10克（理論值之64.2%）

$C_{12}H_{16}N_4$ (M=216.288)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：217　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：217

3.40e 5-溴基-2-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑

使3.10克(14.3毫莫耳)2-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑-5-基胺懸浮於32.2毫升48%氫溴酸與32.2毫升水中，並使溶液冷卻至0℃。慢慢逐滴添加2.5 M亞硝酸鈉溶液(1.68克，在9.7毫升水)，以致使內部溫度不超過5℃。將反應物於0℃下攪拌10分鐘，然後逐滴添加11.3毫升48%氫溴酸中之3.50克(24.37毫莫耳)CuBr。將反應物加熱至60℃，並於此溫度下攪拌一小時。於真空中脫除溶劑，並以異丙醇研製殘留物。抽氣過濾沉澱物，並以異丙醇洗滌。於矽膠上藉管柱層析(MeOH/NH_3 9：1)進行純化。

產量：2.20克（理論值之54.8%）

$C_{12}H_{14}BrN_3$ (M=280.169)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：280/282　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：280/282

HPLC滯留時間：4.47分鐘(方法A)

3.40f 5-碘基-2-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑

根據一般處理方法II，製自5-溴基-2-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑(700毫克，2.50毫莫耳)。

產量：200毫克(理論值之24.5%)

$C_{12}H_{14}IN_3$ (M=327.170)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：328　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：328

HPLC滯留時間：4.55分鐘(方法A)

3.40g 5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑

根據一般處理方法I，製自5-碘基-2-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑(200毫克，0.61毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(131毫克，0.61毫莫耳)。

產量：5毫克(理論值之2.0%)

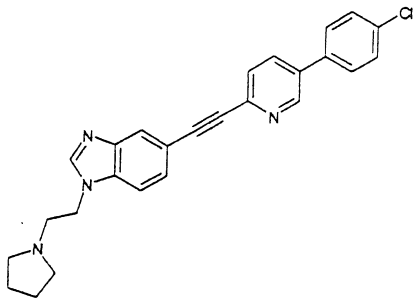
$C_{25}H_{21}ClN_4$ (M=412.926)

計算值：分子峰$(M-H)^-$：411/413　　實測值：分子峰$(M-H)^-$：411/413

HPLC滯留時間：3.94分鐘(方法A)

實例3.41

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑



3.41a 5-溴基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑

使904毫克(3.18毫莫耳)4-溴-N^1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-苯-1,2-二胺在5毫升甲酸中之溶液回流1.5小時。以半飽和$NaHCO_3$溶液使其呈鹼性，並以70毫升EtOAc萃取兩次。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。

產量：750毫克(理論值之80.2%)

$C_{13}H_{16}BrN_3$ (M=294.197)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：294/296　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：294/296

HPLC滯留時間：3.78分鐘(方法A)

3.41b 5-碘基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑

根據一般處理方法II，製自5-溴基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑(750毫克，2.55毫莫耳)。

產量：680毫克(理論值之78.2%)

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M=341.197)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：342　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：342

HPLC滯留時間：4.04分鐘(方法A)

3.41c 5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑

根據一般處理方法I，製自5-碘基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑(150毫克，0.44毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(94毫克，0.44毫莫耳)。

產量：26毫克(理論值之13.7%)

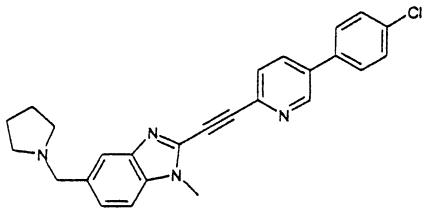
$C_{26}H_{23}ClN_4$ (M=426.953)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：427/429　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：427/429

HPLC滯留時間：6.51分鐘(方法A)

實例3.42

2-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-甲基-5-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑



3.42a　甲基-(2-硝基-4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-胺

將5.55克(78.0毫莫耳)四氫吡咯添加至4.70克(26.1毫莫耳)4-甲胺基-3-硝基-苯甲醛在100毫升THF中之溶液內，並以冰醋酸使反應混合物酸化。添加6.36克(30.0毫莫耳)$NaBH(OAc)_3$，並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。將混合物與飽和$NaHCO_3$溶液合併，並以EtOAc將水相萃取兩次。將合併之有機萃液以200毫升半飽和$NaHCO_3$溶液洗滌，並以$MgSO_4$脫水乾燥。於真空中脫除溶劑，並在矽膠上藉管柱層析(梯度液：DCM至DCM/MeOH 9：1)進行進一步純化。

產量：2.00克(理論值之32.6%)

$C_{12}H_{17}N_3O_2$ (M=235.288)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：236　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：236

R_f 值：0.15（矽膠，DCM/MeOH 9：1）

3.42b　N^1-甲基-4-四氫吡咯-1-基甲基-苯-1,2-二胺

於室溫下，將4.85克（21.5毫莫耳）氯化錫(II)二水合物與4.45克（53.0毫莫耳）$NaHCO_3$ 添加至1.00克（4.25毫莫耳）甲基-(2-硝基-4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-胺在60毫升EtOAc中之溶液內。使反應物回流2小時，然後以100毫升1 M $KHSO_4$ 溶液與一些水稀釋。過濾此混合物。將水相與 K_2CO_3 合併，並以80毫升EtOAc萃取兩次。以 $MgSO_4$ 使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。

產量：850毫克（理論值之97.4%）

$C_{12}H_{19}N_3$ (M=205.305)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：206　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：206

R_f 值：0.15（矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

3.42c　1-甲基-5-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑

使850毫克（4.14毫莫耳）N^1-甲基-4-四氫吡咯-1-基甲基-苯-1,2-二胺在4毫升甲酸中之溶液回流1.5小時。以250毫升半飽和 $NaHCO_3$ 溶液使其呈鹼性，並以70毫升EtOAc萃取兩次。以 $MgSO_4$ 使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。

產量：650毫克（理論值之72.9%）

$C_{13}H_{17}N_3$ (M=215.301)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：216　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：216

R_f 值：0.25（矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

3.42d 2-碘基-1-甲基-5-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑

將0.80毫升(1.28毫莫耳)1.6 M正-丁基鋰在己烷中之溶液，添加至250毫克(1.16毫莫耳)1-甲基-5-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑在8毫升THF中經冷卻至-75℃之溶液內。將反應混合物於此溫度下攪拌10分鐘，然後添加5毫升THF中之288毫克(1.28毫莫耳)N-碘基琥珀醯亞胺。移除冷卻浴，並將反應物在室溫下攪拌1小時。添加12毫升0.1 M HCl，並以EtOAc萃取水相。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(梯度液：DCM至DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)進行純化。

產量：140毫克(理論值之22.2%)

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M=341.197)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：342　實測值：分子峰$(M+H)^+$：342

R_f值：0.20(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

HPLC滯留時間：3.89分鐘(方法A)

3.42e 2-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-甲基-5-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑

根據一般處理方法I，製自2-碘基-1-甲基-5-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑(100毫克，0.29毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(68毫克，0.32毫莫耳)。

產量：9毫克(理論值之7.2%)

$C_{26}H_{23}ClN_4$ (M=426.953)

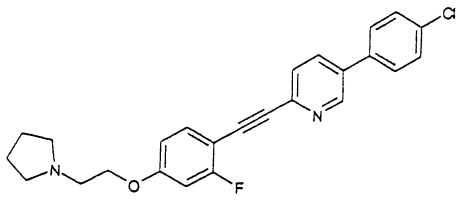
計算值：分子峰$(M+H)^+$：427/429　實測值：分子峰$(M+H)^+$：427/429

R_f值：0.20（矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

HPLC滯留時間：6.69分鐘（方法A）

實例3.43

5-(4-氯苯基)-2-[2-氟基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



3.43a 1-[2-(3-氟基-4-碘-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

產物係以類似實例3.1e之方式，得自13.6克(57.0毫莫耳)3-氟基-4-碘-酚與9.69克(57.0毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯鹽酸鹽。

產量：17.1克（理論值之89.6%）

$C_{12}H_{15}FINO$ (M=335.162)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：336　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：336

R_f值：0.57（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5).

3.43b 5-(4-氯苯基)-2-[2-氟基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

根據一般處理方法I，製自1-[2-(3-氟基-4-碘-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯(500毫克，0.75毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(159毫克，0.75毫莫耳)。

產量：48毫克（理論值之15.4%）

$C_{25}H_{22}ClFN_2O$ (M=420.918)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：421/423　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：

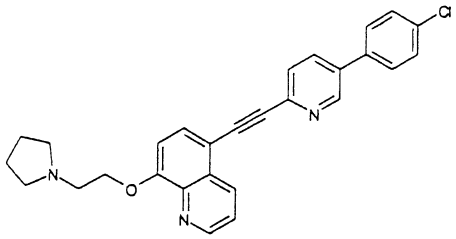
421/423

R_f值：0.65（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

HPLC滯留時間：7.74分鐘（方法A）

實例3.44

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-8-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-喹啉



3.44a 5-碘基-8-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-喹啉

產物係以類似實例3.1e之方式，得自700毫克(2.58毫莫耳)5-碘-喹啉-8-醇與450毫克(2.59毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯鹽酸鹽。

產量：829毫克（理論值之87.2%）

$C_{15}H_{17}IN_2O$ (M=368.220)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：369　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：369

HPLC滯留時間：5.56分鐘（方法B）

3.44b 5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-8-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-喹啉

根據一般處理方法I，製自5-碘基-8-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-喹啉(200毫克，0.54毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(116毫克，0.54毫莫耳)。

產量：23毫克（理論值之9.4%）

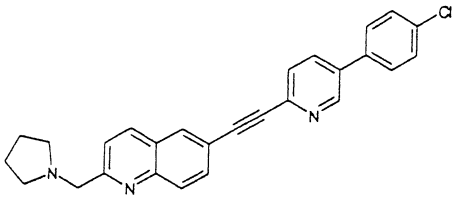
$C_{28}H_{24}ClN_3O$ (M=453.976)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：454/456　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：454/456

HPLC 滯留時間：7.40 分鐘（方法 A）

實例 3.45

6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-四氫吡咯-1-基甲基-喹啉



3.45a　6-溴基-2-溴基甲基-喹啉

將 148 毫克 (1.00 毫莫耳) α,α-偶氮異丁腈與 8.01 克 (45.0 毫莫耳) N-溴基琥珀醯亞胺連續添加至 10.0 克 (45.0 毫莫耳) 6-溴基-2-甲基-喹啉在 60 毫升四氯化碳中之溶液內。使反應混合物回流 8 小時。將其過濾，並以水將濾液洗滌兩次。以 $MgSO_4$ 使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析 (PE/EtOAc 4：1) 進行純化。

產量：5.10 克（理論值之 37.7%）

$C_{10}H_7Br_2N$ (M=300.982)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：300/302/304　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：300/302/304

HPLC 滯留時間：5.75 分鐘（方法 B）

3.45b　6-溴基-2-四氫吡咯-1-基甲基-喹啉

將 4.60 克 (15.28 毫莫耳) 6-溴基-2-溴基甲基-喹啉添加至 1.40 毫升 (16.8 毫莫耳) 四氫吡咯與 6.34 克 (45.9 毫莫耳) K_2CO_3 在 50 毫升乙腈中之溶液內。將反應物於室溫下攪拌過夜，然後濾出

無機鹽。將有機相以水洗滌，並以EtOAc萃取水相。以$MgSO_4$使合併之有機萃液脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。

產量：4.45克(理論值之100%)

$C_{14}H_{15}BrN_2$ (M=291.193)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：291/293　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：291/293

R_f值：0.27(矽膠，DCM/MeOH 9：1)

3.45c　6-碘基-2-四氫吡咯-1-基甲基-喹啉

根據一般處理方法II，製自6-溴基-2-四氫吡咯-1-基甲基-喹啉(500毫克，1.72毫莫耳)。

產量：400毫克(理論值之59.9%)

$C_{14}H_{15}IN_2$ (M=338.193)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：339　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：339

HPLC滯留時間：5.16分鐘(方法A)

3.45d　6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-四氫吡咯-1-基甲基-喹啉

根據一般處理方法I，製自6-碘基-2-四氫吡咯-1-基甲基-喹啉(151毫克，0.45毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(80毫克，0.37毫莫耳)。

產量：18毫克(理論值之11.4%)

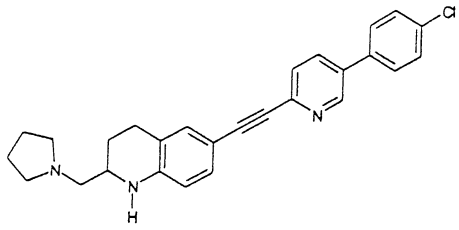
$C_{27}H_{22}ClN_3$ (M=423.949)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：424/426　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：424/426

HPLC滯留時間：4.78分鐘(方法B)

實例 3.46

6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-四氫吡咯-1-基甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉



3.46a 6-溴基-2-四氫吡咯-1-基甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉

於氬大氣及室溫下，將0.69毫升(6.87毫莫耳)硼烷-吡啶複合物添加至500毫克(1.72毫莫耳)6-溴基-2-四氫吡咯-1-基甲基-喹啉(參閱3.45b)在10毫升醋酸中之溶液內。將混合物在室溫下攪拌7小時，與0.35毫升(3.46毫莫耳)硼烷-吡啶複合物再一次合併，並於室溫下再攪拌一小時。使其冷卻至0℃，並以8% NaOH溶液使此溶液呈鹼性。以EtOAc萃取水相，並於真空中脫除溶劑。使殘留物溶於水中，並以12% HCl酸化。將水相以EtOAc萃取，然後以20% NaOH溶液使呈鹼性，同時以冰冷卻。以EtOAc萃取水相。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。

產量：420毫克(理論值之82.9%)

$C_{14}H_{19}BrN_2$ (M=295.25)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：295/297　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：295/297

HPLC滯留時間：5.01分鐘(方法B)

3.46b 6-碘基-2-四氫吡咯-1-基甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉

根據一般處理方法II，製自6-溴基-2-四氫吡咯-1-基甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉(280毫克，0.95毫莫耳)。

產量：260毫克(理論值之80.1%)

$C_{14}H_{19}IN_2$ (M=342.225)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：343　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：343

HPLC滯留時間：5.34分鐘(方法A)

3.46c　6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-四氫吡咯-1-基甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉

根據一般處理方法I，製自6-碘基-2-四氫吡咯-1-基甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉(260毫克，0.76毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(162毫克，0.76毫莫耳)。

產量：72毫克(理論值之22.1%)

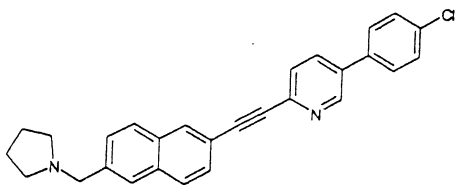
$C_{27}H_{26}ClN_3$ (M=427.981)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：428　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：428

HPLC滯留時間：4.66分鐘(方法B)

實例3.47

5-(4-氯苯基)-2-(6-四氫吡咯-1-基甲基-萘-2-基乙炔基)-吡啶



3.47a　(6-碘-萘-2-基)-甲醇

根據一般處理方法II，製自(6-溴-萘-2-基)-甲醇(500毫克，2.11毫莫耳)。

產量：450毫克(理論值之75.1%)

$C_{11}H_9IO$ (M=284.10)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：284　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：284

HPLC滯留時間：8.30分鐘(方法A)

3.47b　{6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-萘-2-基}-甲醇

根據一般處理方法I，製自(6-碘-萘-2-基)-甲醇(450毫克，1.58毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(342毫克，1.60毫莫耳)。

產量：250毫克(理論值之42.8%)

$C_{24}H_{16}ClNO$ (M=369.85)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：370/372　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：370/372

R_f值：0.25(矽膠，DCM/MeOH 19：1)

3.47c　5-(4-氯苯基)-2-(6-四氫吡咯-1-基甲基-萘-2-基乙炔基)-吡啶

於0℃下，將58微升(0.80毫莫耳)二氯化亞硫醯添加至148毫克(0.40毫莫耳){6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-萘-2-基}-甲醇在5毫升DCM中之溶液內。將溶液加熱至室溫，並於此溫度下攪拌1小時。將反應混合物以30毫升DCM稀釋，與冰水合併，以飽和$NaHCO_3$溶液使其呈鹼性，及以水洗滌有機相。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，並過濾。將0.10毫升(1.20毫莫耳)四氫吡咯添加至濾液中，將其在室溫下攪拌2小時，並於40℃下1小時。於真空中脫除溶劑，並在矽膠上藉管柱層析(梯度液：DCM至DCM/MeOH/NH_3 5：1：0.1)進行純化。

產量：40毫克(理論值之23.6%)

$C_{28}H_{23}ClN_2$ (M=422.96)

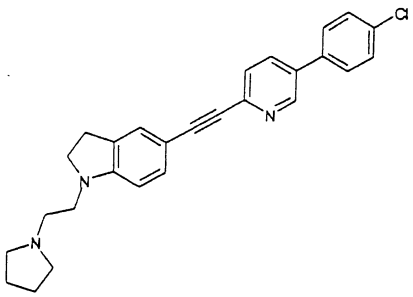
計算值：分子峰 $(M+H)^+$：423/425　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：

423/425

R_f值：0.10（矽膠，DCM/MeOH/NH_3 19：1：0.1）

實例 3.48

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2,3-二氫-1H-吲哚



3.48a 5-溴基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2,3-二氫-1H-吲哚

於氮大氣下，將700毫克(3.46毫莫耳)5-溴基吲哚啉添加至722毫克(4.16毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯鹽酸鹽與1.19毫升(6.93毫莫耳)乙基二異丙基胺在10毫升DMF中之溶液內。將反應溶液於室溫下攪拌21小時，並與N-(2-氯乙基)-四氫吡咯鹽酸鹽再一次合併。將反應溶液加熱至70℃，並於此溫度下攪拌4小時。在真空中脫除溶劑，並使殘留物溶於50毫升半飽和NaCl溶液與50毫升EtOAc中。以50毫升DCM將水相萃取兩次，以Na_2SO_4使合併之有機萃液脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。

產量：226毫克(理論值之22.1%)

$C_{14}H_{19}BrN_2$ (M=295.225)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：295/297　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：295/297

HPLC 滯留時間：5.93 分鐘(方法 A)

3.48b 5-碘基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2,3-二氫-1H-吲哚

根據一般處理方法 II，製自 5-溴基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2,3-二氫-1H-吲哚(226 毫克，0.77 毫莫耳)。

產量：142 毫克(理論值之 54.2%)

$C_{14}H_{19}IN_2$ (M=342.225)

HPLC 滯留時間：6.10 分鐘(方法 A)

3.48c 5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2,3-二氫-1H-吲哚

根據一般處理方法 I，製自 5-碘基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2,3-二氫-1H-吲哚(142 毫克，0.42 毫莫耳)與 5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(89 毫克，0.42 毫莫耳)。

產量：39 毫克(理論值之 22.1%)

$C_{27}H_{26}ClN_3$ (M=427.981)

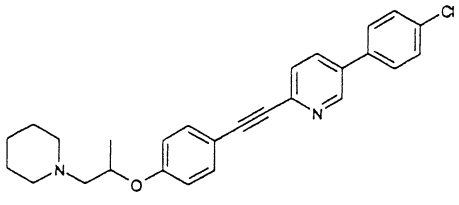
計算值：分子峰 $(M+H)^+$：428/430　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：428/430

R_f 值：0.55 (Alox，cyc/EtOAc 2：1)

HPLC 滯留時間：7.98 分鐘(方法 A)

實例 3.49

5-(4-氯苯基)-2-[4-(1-甲基-2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



3.49a 1-[2-(4-碘-苯氧基)-丙基]-六氫吡啶

將1.54克(7.00毫莫耳)碘苯與2.75克(10.5毫莫耳)三苯基磷烷連續添加至1.00克(6.98毫莫耳)1-六氫吡啶-1-基-丙-2-醇在20毫升DCM中之溶液內。於室溫下，逐滴添加2.19毫升(10.5毫莫耳，95%)偶氮二羧酸二異丙酯，並將反應物在室溫下攪拌2小時。將其以水稀釋，將有機相以水洗滌，並以$MgSO_4$脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，DCM/MeOH 9：1)純化。將油狀殘留物以二異丙基醚研製，自不溶殘渣濾出，並使濾液在真空中蒸發至乾涸。

產量：500毫克(理論值之20.7%)

$C_{14}H_{20}INO$ (M=345.226)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：346　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：346

R_f值：0.32(矽膠，DCM/MeOH 9：1)

3.49b 5-(4-氯苯基)-2-[4-(1-甲基-2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

根據一般處理方法I，製自1-[2-(4-碘-苯氧基)-丙基]-六氫吡啶(173毫克，0.50毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(107毫克，0.50毫莫耳)。

產量：80毫克(理論值之37.1%)

$C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M=430.982)

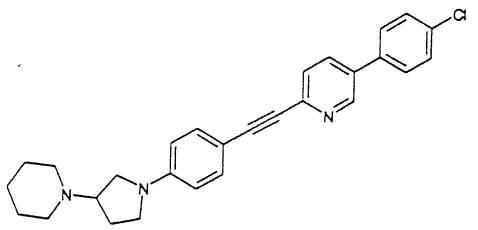
計算值：分子峰$(M+H)^+$：431/433　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：431/433

R_f值：0.25(矽膠，EtOAc/MeOH 9：1)

HPLC滯留時間：5.03分鐘(方法A)

實例 3.50

5-(4-氯苯基)-2-[4-(3-六氫吡啶-1-基-四氫吡咯-1-基)-苯基乙炔基]-吡啶



3.50a 1-(1-苄基-四氫吡咯-3-基)-六氫吡啶

將 12.7 克 (60.0 毫莫耳) $NaBH(OAc)_3$ 與 2.3 毫升醋酸添加至 4.94 毫升 (50.0 毫莫耳) 六氫吡啶與 8.03 毫升 (50.0 毫莫耳) N-苄基四氫吡咯酮在 200 毫升 THF 中之溶液內。將反應物於室溫下攪拌過夜。將反應溶液與 200 毫升飽和 $NaHCO_3$ 溶液合併，並以 200 毫升 EtOAc 萃取兩次。以 $MgSO_4$ 使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析 (EtOAc/MeOH/NH_3 8：2：0.2) 進行純化。

產量：5.50 克 (理論值之 45.0%)

$C_{16}H_{24}N_2$ (M=244.383)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：245　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：245

R_f 值：0.25 (矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.50b 1-四氫吡咯-3-基-六氫吡啶

將 550 毫克 10% Pd/C 添加至 5.50 克 (22.5 毫莫耳) 1-(1-苄基-四氫吡咯-3-基)-六氫吡啶在 200 毫升 MeOH 中之溶液內。將反應溶液於室溫及 3 巴 H_2 下攪拌 5 小時。添加 550 毫克氫氧化鈀，並將反應物於室溫及 3 巴 H_2 下再攪拌 6 小時。抽氣過濾觸媒，

並於真空中脫除溶劑。

產量：900毫克(理論值之86.5%)

$C_9H_{18}N_2$ (M=154.257)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：155　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：155

R_f值：0.05(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 8：2：0.2)

3.50c　1-[1-(4-溴苯基)-四氫吡咯-3-基]-六氫吡啶

將283毫克(1.00毫莫耳)4-溴-碘苯、10毫克(0.05毫莫耳)CuI、124毫克(2.00毫莫耳)乙二醇及424毫克(2.00毫莫耳)磷酸鉀，添加至經抽氣並以氬沖洗數次之反應容器中。然後添加1毫升異丙醇中之154毫克(1.00毫莫耳)1-四氫吡咯-3-基-六氫吡啶，並使反應物於80℃下振盪15小時。將反應溶液以EtOAc稀釋，並以5%氨溶液萃取兩次。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。

產量：230毫克(理論值之74.4%)

$C_{15}H_{21}BrN_2$ (M=309.252)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：309/311　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：309/311

R_f值：0.73(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.50d　1-[1-(4-碘苯基)-四氫吡咯-3-基]-六氫吡啶

根據一般處理方法II，製自1-[1-(4-溴苯基)-四氫吡咯-3-基]-六氫吡啶(200毫克，0.65毫莫耳)。

產量：120毫克(理論值之52.1%)

$C_{15}H_{21}IN_2$ (M=356.252)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：357　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：357

HPLC 滯留時間：6.13 分鐘(方法 A)

3.50e 5-(4-氯苯基)-2-[4-(3-六氫吡啶-1-基-四氫吡咯-1-基)-苯基乙炔基]-吡啶

根據一般處理方法 I，製自 1-[1-(4-碘苯基)-四氫吡咯-3-基]-六氫吡啶(120 毫克，0.34 毫莫耳)與 5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(73 毫克，0.34 毫莫耳)。

產量：75 毫克(理論值之 50.4%)

$C_{28}H_{28}ClN_3$ (M=442.008)

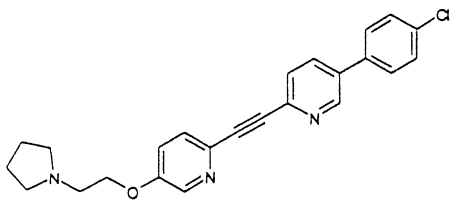
計算值：分子峰 $(M+H)^+$：442/444　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：442/444

R_f 值：0.30(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

HPLC 滯留時間：4.94 分鐘(方法 B)

實例 3.51

5-(4-氯苯基)-2-[5-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-吡啶-2-基-乙炔基]-吡啶



3.51a 2-溴基-5-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-吡啶

產物係以類似實例 3.1e 之方式(丙酮：乙腈之 1：1 混合物代替 DMF)，得自 3.90 克(22.4 毫莫耳)6-溴-吡啶-3-醇與 4.25 克(25.0 毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯鹽酸鹽。

產量：4.70 克(理論值之 69.3%)

$C_{11}H_{15}BrN_2O$ (M=271.159)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：271/273　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：271/273

R_f值：0.27（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

3.51b　5-(4-氯苯基)-2-[5-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-吡啶-2-基-乙炔基]-吡啶

根據一般處理方法I，製自2-溴基-5-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-吡啶(271毫克，0.50毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(106毫克，0.50毫莫耳)。

產量：22毫克(理論值之10.9%)

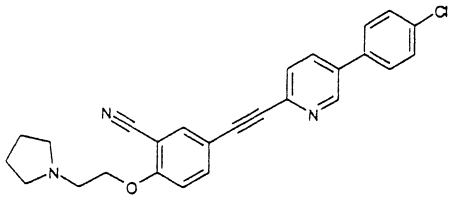
$C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M=403.915)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：404/406　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：404/406

R_f值：0.20（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

實例3.52

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲腈



3.52a　5-溴基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲腈

產物係以類似實例3.1e之方式(乙腈代替DMF)，得自2.00克(10.1毫莫耳)5-溴基-2-羥基-苯甲腈與2.00克(11.8毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯鹽酸鹽。

產量：1.32克(理論值之44.3%)

$C_{13}H_{15}BrN_2O$ (M=295.181)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：295/297　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：295/297

HPLC滯留時間：4.91分鐘(方法A)

3.52b　5-碘基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲腈

根據一般處理方法II，製自5-溴基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲腈(350毫克，1.19毫莫耳)。

產量：324毫克(理論值之79.8%)

$C_{13}H_{15}IN_2O$ (M=342.182)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：343　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：343

HPLC滯留時間：5.14分鐘(方法A)

3.52c　5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲腈

根據一般處理方法I，製自5-碘基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲腈(300毫克，0.88毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(206毫克，0.97毫莫耳)。

產量：76毫克(理論值之20.3%)

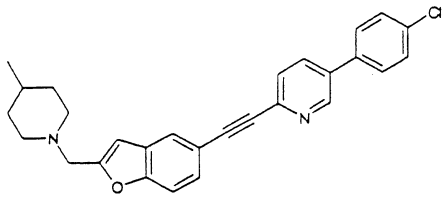
$C_{26}H_{22}ClN_3O$ (M=427.938)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：428/430　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：428/430

HPLC滯留時間：7.31分鐘(方法A)

實例3.53

5-(4-氯苯基)-2-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯并呋喃-5-基乙炔基]-吡啶



3.53a 5-溴-苯并呋喃-2-羧酸乙酯

將13.8克(100毫莫耳)Na_2CO_3添加至4.02克(20.0毫莫耳)5-溴-柳醛與2.26毫升(20.0毫莫耳，98%)溴醋酸乙酯在50毫升DMF中之溶液內。將反應混合物加熱至80℃，並於此溫度下攪拌2小時。將其以200毫升水稀釋，將水相以100毫升第三-丁基甲基醚萃取三次，並以50毫升水將合併之有機萃液洗滌兩次。使有機相以$MgSO_4$脫水乾燥，經過活性炭過濾，及在真空中脫除溶劑。

產量：3.80克(理論值之70.6%)

$C_{11}H_9BrO_3$ (M=269.097)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：269/271　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：269/271

R_f值：0.75(矽膠，PE/EtOAc 8：2)

3.53b (5-溴-苯并呋喃-2-基)-甲醇

於-5℃下，將7.0毫升(7.00毫莫耳)1 M氫化鋰鋁在THF中之溶液慢慢逐滴添加至3.70克(13.8毫莫耳)5-溴-苯并呋喃-2-羧酸乙酯在50毫升THF中之溶液內。將反應溶液加熱至室溫，然後再一次冷卻至10℃。逐滴添加另外0.7毫升(0.70毫莫耳)1 M氫化鋰鋁在THF中之溶液，並將反應物於室溫下攪拌1小時。將1.0毫升水、1.0毫升15% NaOH及最後是3.0毫升水，連續添加至反應混合物中，並濾出不溶性沉澱物。以$MgSO_4$使有

機相脫水乾燥，經過活性炭過濾，及在真空中脫除溶劑。

產量：2.10克(理論值之67.3%)

$C_9H_7BrO_2$ (M=227.059)

計算值：分子峰$(M)^+$：226/228　　實測值：分子峰$(M)^+$：226/228

R_f值：0.15(矽膠，PE/EtOAc 8：2)

3.53c (5-碘-苯并呋喃-2-基)-甲醇

根據一般處理方法II，製自(5-溴-苯并呋喃-2-基)-甲醇(2.10克，9.25毫莫耳)。

產量：2.53克(理論值之100%)

$C_9H_7IO_2$ (M=274.059)

計算值：分子峰$(M)^+$：274　　實測值：分子峰$(M)^+$：274

R_f值：0.26(矽膠，PE/EtOAc 8：2)

3.53d {5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯并呋喃-2-基}-甲醇

根據一般處理方法I，製自(5-碘-苯并呋喃-2-基)-甲醇(685毫克，2.50毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(534毫克，2.50毫莫耳)。

產量：400毫克(理論值之44.5%)

$C_{22}H_{14}ClNO_2$ (M=359.815)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：360/362　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：360/362

R_f值：0.58(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.53e 5-(4-氯苯基)-2-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯并呋喃-5-基乙炔基]-吡啶

於0℃下，將32微升(0.40毫莫耳)氯化甲烷磺醯添加至100毫

克(0.28毫莫耳){5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯并呋喃-2-基}-甲醇與69微升(0.50毫莫耳)三乙胺在5毫升DCM中之溶液內，並將反應物在此溫度下攪拌1小時。添加另外70微升(0.89毫莫耳)氯化甲烷磺醯，並將反應物於室溫下攪拌過夜。然後添加0.24毫升(2.00毫莫耳)4-甲基六氫吡啶，並將反應物於室溫下攪拌2小時。以水稀釋反應溶液，並以DCM將水相萃取兩次。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(DCM／甲醇9：1)進行純化。

產量：10毫克(理論值之8.1%)

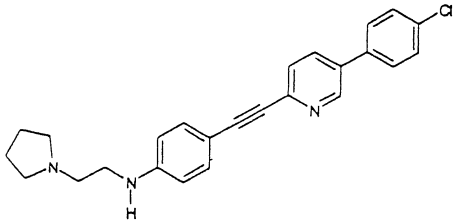
$C_{28}H_{25}ClN_2O$ (M=440.977)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：441/443　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：441/443

R_f值：0.27(矽膠，DCM/MeOH 9：1)

實例3.54

{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯基}-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺



3.54a　2-氯-N-(4-碘苯基)-乙醯胺

於0℃下，將5毫升DCM中之2.0毫升(25.1毫莫耳)氯化氯乙醯添加至5.00克(22.83毫莫耳)4-碘苯基胺與7.0毫升(50.2毫莫耳)三乙胺在100毫升DCM中之溶液內。移除冰浴，並將反應

物於室溫下再攪拌1.5小時。將反應溶液以80毫升水稀釋，並以飽和NaCl溶液洗滌有機相。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。將殘留物以EtOAc研製，抽氣過濾，並在空氣中乾燥。

產量：2.25克(理論值之33.4%)

C_8H_7ClINO (M=295.508)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：296/298　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：296/298

HPLC滯留時間：7.91分鐘(方法A)

3.54b　N-(4-碘苯基)-2-四氫吡咯-1-基-乙醯胺

將1.53毫升(18.6毫莫耳)四氫吡咯添加至2.20克(7.45毫莫耳)2-氯-N-(4-碘苯基)-乙醯胺在50毫升DCM中之溶液內。將反應溶液於室溫下攪拌過夜。過濾此混合物，使濾液以$MgSO_4$脫水乾燥，及在真空中脫除溶劑。

產量：1.65克(理論值之67.1%)

$C_{12}H_{15}IN_2O$ (M=330.171)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：331　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：331

HPLC滯留時間：5.10分鐘(方法A)

3.54c　(4-碘苯基)-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

於0℃下，將2.25毫升(2.25毫莫耳)1M氫化鋰鋁溶液添加至500毫克(1.51毫莫耳)N-(4-碘苯基)-2-四氫吡咯-1-基-乙醯胺在10毫升THF中之溶液內，並將反應物在此溫度下攪拌20分鐘。添加EtOAc，然後添加85微升水、85微升15% NaOH溶液及最後是256微升水。藉抽氣過濾移除沉澱物，並以50毫升EtOAc

稀釋濾液。將有機相以30毫升飽和$NaHCO_3$溶液洗滌。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。

產量：450毫克(理論值之94.0%)

$C_{12}H_{17}IN_2$ (M=316.187)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：317　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：317

R_f值：0.17(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.54d {4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯基}-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

根據一般處理方法I，製自(4-碘苯基)-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺(450毫克，1.42毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(450毫克，2.11毫莫耳)。

產量：98毫克(理論值之17.1%)

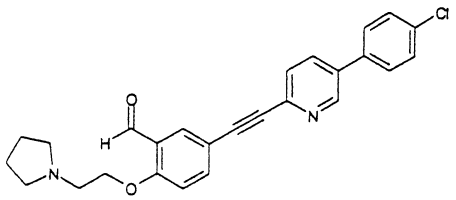
$C_{25}H_{24}ClN_3$ (M=401.943)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：402/404　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：402/404

HPLC滯留時間：7.08分鐘(方法A)

實例3.55

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲醛



3.55a 5-碘基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲醛

產物係以類似實例3.1e之方式(乙腈代替DMF)，得自8.93克

(36.0 毫莫耳) 2-羥基-5-碘-苯甲醛與 7.14 克 (42.0 毫莫耳) N-(2-氯乙基)-四氫吡咯鹽酸鹽。

產量：4.80 克 (理論值之 38.6%)

$C_{13}H_{16}INO_2$ (M=345.182)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：346　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：346

HPLC 滯留時間：5.27 分鐘 (方法 A)

3.55b 5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲醛

根據一般處理方法 I，製自 5-碘基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲醛 (1.50 克，4.35 毫莫耳) 與 5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶 (214 毫克，5.00 毫莫耳)。

產量：320 毫克 (理論值之 17.1%)

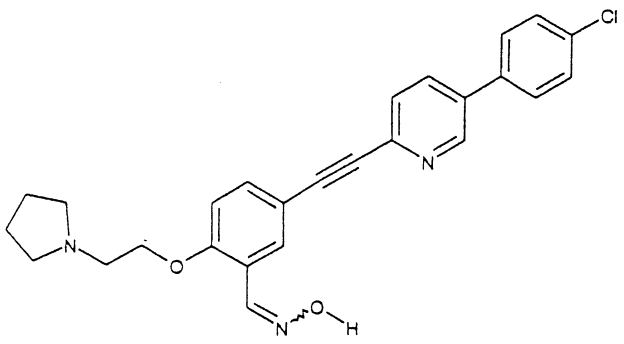
$C_{26}H_{23}ClN_2O_2$ (M=430.938)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：431/433　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：431/433

HPLC 滯留時間：7.31 分鐘 (方法 A)

實例 3.56

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲醛-肟



將27毫克(0.38毫莫耳)羥胺與53微升(0.38毫莫耳)三乙胺添加至200毫克(0.35毫莫耳)5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲醛(實例3.55b)在2毫升乙腈與MeOH 1：1混合物中之溶液內。將反應溶液加熱至85℃。在反應完成後，以水與飽和$NaHCO_3$溶液稀釋混合物，並以DCM萃取有機相。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。使用HPLC-MS，藉管柱層析進行純化。

產量：5毫克(理論值之3.2%)

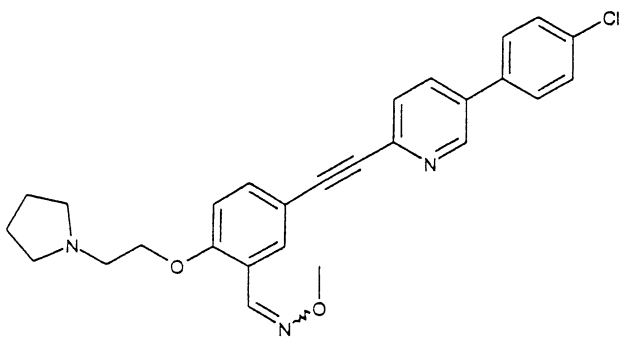
$C_{26}H_{24}ClN_3O_2$ (M=445.953)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：446/448　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：446/448

HPLC滯留時間：5.25分鐘(方法A)

實例3.57

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲醛O-甲基-肟



產物係以類似實例3.56a之方式，得自250毫克(0.44毫莫耳)5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲醛(實例3.55b)與50毫克(0.60毫莫耳)O-甲基-羥胺。

產量：40毫克(理論值之20.1%)

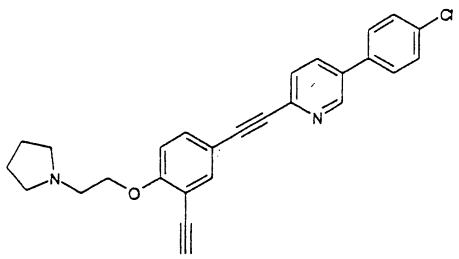
$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M=459.980)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：460/462　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：460/462

HPLC滯留時間：8.11分鐘(方法A)

實例3.58

5-(4-氯苯基)-2-[3-乙炔基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



將2毫升MeOH中之152毫克(0.79毫莫耳)(1-重氮基-2-酮基-丙基)-磷酸二甲酯，添加至300毫克(0.66毫莫耳)5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲醛(實例3.55b)與183毫克(1.32毫莫耳)K_2CO_3在9毫升MeOH中之溶液內。將反應溶液於室溫下攪拌3小時，並以20毫升DCM稀釋。將有機相以飽和$NaHCO_3$溶液萃取兩次。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。藉HPLC-MS進行純化。

產量：104毫克(理論值之37.0%)

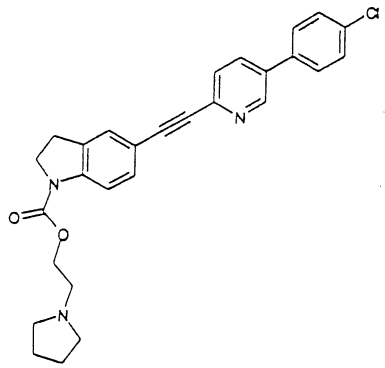
$C_{27}H_{23}ClN_2O$ (M=426.950)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：427/429　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：427/429

HPLC滯留時間：7.69分鐘(方法A)

實例3.59

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸2-四氫吡咯-1-基-乙酯



3.59a 5-溴基-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸2-四氫吡咯-1-基-乙酯

將1.00克(4.95毫莫耳)5-溴基吲哚啉添加至868毫克(5.00毫莫耳)N-(2-氯乙基)-四氫吡咯鹽酸鹽與1.70克(12.2毫莫耳)K_2CO_3在15毫升DMF中之溶液內。將反應溶液於70℃下攪拌4小時，並添加更多N-(2-氯乙基)-四氫吡咯鹽酸鹽。將反應溶液於70℃下再攪拌3小時，然後以25毫升水稀釋。以30毫升EtOAc將水相萃取兩次。將有機相以飽和NaCl溶液洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(梯度液：EtOAc/MeOH 9：1至EtOAc/MeOH 4：1)進行純化。

產量：687毫克(理論值之47.0%)

$C_{15}H_{19}BrN_2O_2$ (M=339.235)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：339/341　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：339/341

R_f值：0.62(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.59b 5-碘基-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸2-四氫吡咯-1-基-乙酯

根據一般處理方法II，製自2-四氫吡咯-1-基-乙基5-溴基-2,3-

二氫-吲哚-1-羧酸酯(700毫克，2.37毫莫耳)。

產量：590毫克(理論值之64.4%)

$C_{15}H_{19}IN_2O_2$ (M=386.235)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：387　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：387

R_f值：0.37(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

3.59c　2-四氫吡咯-1-基-乙基5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸酯

根據一般處理方法I，製自5-碘基-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸2-四氫吡咯-1-基-乙酯(120毫克，0.31毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(80毫克，0.37毫莫耳)。

產量：48毫克(理論值之32.8%)

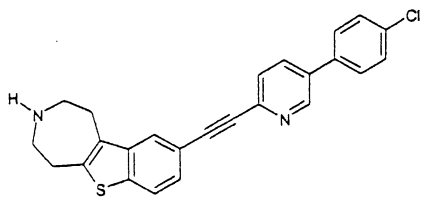
$C_{28}H_{26}ClN_3O_2$ (M=471.991)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：472/474　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：472/474

HPLC滯留時間：7.66分鐘(方法A)

實例3.60

3-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-6,7,8,9-四氫-5H-10-硫-7-氮-苯并[a]薁



3.60a　4-溴基-5-酮基-一氮七圜烷-1-羧酸乙酯

將79.9克(500毫莫耳)溴添加至92.7克(500毫莫耳)4-酮基-一氮七圜烷-1-羧酸乙酯在350毫升氯仿中之溶液內，並將反應

物攪拌過夜。將反應溶液以飽和$NaHCO_3$溶液洗滌三次，以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥，及在真空中脫除溶劑。使產物進一步反應，無需純化。

產量：118克(理論值之89.3%)

$C_9H_{14}BrNO_3$ (M=264.135)

3.60b 4-(4-溴-苯硫基)-5-酮基-一氮七圜烷-1-羧酸乙酯

於45分鐘內，將300毫升氯仿中之60.5克(320毫莫耳)4-溴基硫酚添加至84.5克(320毫莫耳)4-溴基-5-酮基-一氮七圜烷-1-羧酸乙酯與32.4克(320毫莫耳)三乙胺在80毫升氯仿中之溶液內，以致使內部溫度不超過40℃。將反應溶液於室溫下攪拌1.5小時。將反應混合物以稀氨溶液洗滌兩次，並以水洗滌兩次。使有機相以Na_2SO_4與K_2CO_3脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉重複之管柱層析進行純化。

產量：44.4克(理論值之37.2%)

$C_{15}H_{18}BrNO_3S$ (M=372.30)

R_f值：0.33(矽膠，氯仿/丙酮19：1)

3.60c 3-溴基-5,6,8,9-四氫-10-硫-7-氮-苯并[a]蒽-7-羧酸乙酯

將44.3克(119毫莫耳)4-(4-溴苯基硫基)-5-酮基-一氮七圜烷-1-羧酸乙酯在443克多磷酸中之溶液加熱至80℃，歷經45分鐘，然後以1000毫升水稀釋。以氯仿將水相萃取三次。將有機相以水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中脫除溶劑。於矽膠上藉重複之管柱層析(氯仿/EtOAc 19：1)，並藉由自MeOH/丙酮之再結晶作用，進行純化。

產量：22.4克(理論值之52.8%)

$C_{15}H_{16}BrNO_2S$ (M=354.28)

熔點：109℃

3.60d 3-溴基-6,7,8,9-四氫-5H-10-硫-7-氮-苯并[a]奠

將700毫升EtOH中之30.0克(53.5毫莫耳)KOH添加至19.0克(53.5毫莫耳)3-溴基-5,6,8,9-四氫-10-硫-7-氮-苯并[a]奠-7-羧酸乙酯之溶液中。於常壓下蒸餾出EtOH，並使殘留物溶於水中。以HCl使溶液酸化。然後，以NaOH使其呈鹼性，並將水相以氯仿萃取四次。使有機相以Na_2SO_4與K_2CO_3脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉重複之管柱層析進行純化。

產量：12.6克(理論值之83.0%)

$C_{12}H_{12}BrNS$ (M=282.22)

熔點：89℃

3.60e 3-碘基-6,7,8,9-四氫-5H-10-硫-7-氮-苯并[a]奠

根據一般處理方法II，製自3-溴基-6,7,8,9-四氫-5H-10-硫-7-氮-苯并[a]奠(1.80克，6.38毫莫耳)。

產量：1.80克(理論值之85.7%)

$C_{12}H_{12}INS$ (M=329.205)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：330　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：330

HPLC滯留時間：5.45分鐘(方法A)

3.60f 3-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-6,7,8,9-四氫-5H-10-硫-7-氮-苯并[a]奠

根據一般處理方法I，製自3-碘基-6,7,8,9-四氫-5H-10-硫-7-氮-苯并[a]奠(770毫克，2.34毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(500毫克，2.34毫莫耳)。

產量：350毫克(理論值之36.0%)

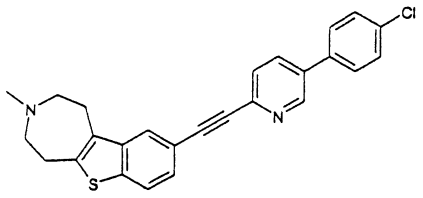
$C_{25}H_{19}ClN_2S$ (M=414.961)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：415/417　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：415/417

HPLC滯留時間：7.41分鐘(方法A)

實例3.61

3-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-7-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-10-硫-7-氮-苯并[a]薁



將0.18毫升(2.41毫莫耳)37%福馬林在水中之溶液添加至100毫克(0.24毫莫耳)3-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-6,7,8,9-四氫-5H-10-硫-7-氮-苯并[a]薁(參閱3.60f)在5毫升乙腈中之溶液內。然後，添加60毫克(0.96毫莫耳)$NaBH_3CN$與56微升(0.96毫莫耳)醋酸，並將反應混合物攪拌過夜。將溶液與2 M NaOH合併，並以EtOAc萃取。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。經由管柱層析，藉HPLC-MS進行純化。

產量：3毫克(理論值之2.9%)

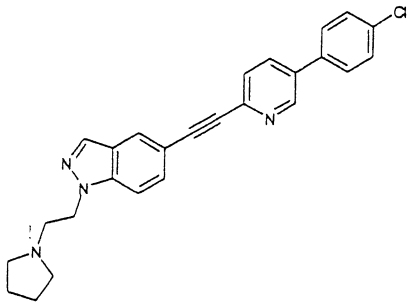
$C_{26}H_{21}ClN_2S$ (M=428.988)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：429/431　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：429/431

HPLC滯留時間：4.97分鐘(方法B)

實例3.62

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲唑



3.62a 5-硝基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲唑與5-硝基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2H-吲唑

將10.5克(62.0毫莫耳)1-(2-氯乙基)-四氫吡咯鹽酸鹽與12.9克(93.0毫莫耳)K_2CO_3連續添加至5.00克(31.0毫莫耳)5-硝基吲唑在100毫升乙腈中之溶液內。將反應溶液於室溫下攪拌2小時，並再回流5小時。在溶液已冷卻後，濾出不溶性鹽，並於真空中脫除溶劑。使殘留物溶於EtOAc與水中。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。獲得5-硝基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲唑與5-硝基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2H-吲唑之4：1混合物。於Alox上藉管柱層析(PE/EtOAc 3：2)進行純化。

5-硝基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲唑

產量：4.00克(理論值之49.6%)

$C_{13}H_{16}N_4O_2$ (M=260.298)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：261　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：261

R_f值：0.78 (Alox，PE/EtOAc 1：1)

5-硝基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2H-吲唑

產量：1.00克(理論值之12.4%)

$C_{13}H_{16}N_4O_2$ (M=260.298)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：261　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：261

R_f值：0.61 (Alox，PE/EtOAc 1：1)

3.62b　1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲唑-5-基胺

將0.50克阮尼鎳添加至3.50克(13.4毫莫耳)5-硝基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲唑在50毫升EtOAc中之溶液內，並將反應混合物於室溫及1.4巴H_2下攪拌20小時。在過濾後，於真空中脫除溶劑。使產物進一步反應，無需任何再純化。

產量：2.90克(理論值之93.6%)

$C_{13}H_{18}N_4$ (M=230.315)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：231　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：231

3.62c　5-溴基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲唑

使1.00克(4.34毫莫耳)1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲唑-5-基胺溶於9.76毫升48%氫溴酸與9.76毫升水中，並使溶液冷卻至0℃。慢慢逐滴添加2.5 M亞硝酸鈉溶液(300毫克，在1.74毫升水中)。將反應物於0℃下攪拌10分鐘，然後逐滴添加935毫克(6.51毫莫耳)CuBr在3.42毫升48%氫溴酸中之溶液。將反應物加熱至60℃，並於此溫度下攪拌一小時。以水稀釋混合物，並以EtOAc萃取水相。拋棄有機相，並以飽和$NaHCO_3$溶液使水相呈鹼性。以EtOAc萃取水相，並以水洗滌有機相。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。

產量：500毫克(理論值之39.1%)

$C_{13}H_{16}BrN_3$ (M=294.197)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：294/296　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：294/296

R_f值：0.59（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1）

3.62d　5-碘基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲唑

根據一般處理方法II，製自5-溴基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲唑(500毫克，1.70毫莫耳)。

產量：230毫克（理論值之39.7%）

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M=341.197)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：342　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：342

R_f值：0.55（矽膠，DCM/MeOH 4：1）

3.62e　5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲唑氫碘酸鹽

根據一般處理方法I，製自5-碘基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲唑(230毫克，0.67毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(144毫克，0.67毫莫耳)。

產量：90毫克（理論值之24.1%）

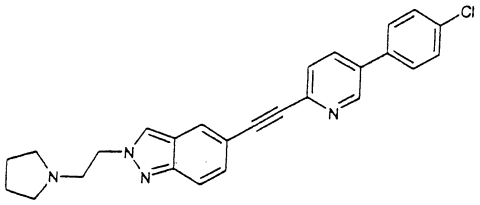
$C_{26}H_{23}ClN_4$*HI (M=554.865)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：427/429　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：427/429

HPLC滯留時間：4.59分鐘（方法B）

實例3.63

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2H-吲唑



3.63a 2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2H-吲唑-5-基胺

產物係以類似實例3.62b之方式，得自1.0克(3.84毫莫耳)5-硝基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2H-吲唑(參閱3.62a)。

產量：840毫克(理論值之94.9%)

$C_{13}H_{18}N_4$ (M=230.315)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：231　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：231

3.63b 5-溴基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2H-吲唑

產物係以類似實例3.62c之方式，得自840毫克(3.65毫莫耳)2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2H-吲唑-5-基胺。

產量：440毫克(理論值之41.0%)

$C_{13}H_{16}BrN_3$ (M=294.197)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：294/296　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：294/296

HPLC滯留時間：5.04分鐘(方法A)

3.63c 5-碘基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2H-吲唑

根據一般處理方法II，製自5-溴基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2H-吲唑(440毫克，1.50毫莫耳)。

產量：170毫克(理論值之33.3%)

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M=341.197)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：342　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：342

R_f值：0.40(矽膠，DCM/MeOH 4：1)

3.63d 5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2H-吲唑

根據一般處理方法I，製自5-碘基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-2H-吲唑(170毫克，0.50毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(106毫克，0.50毫莫耳)。

產量：100毫克(理論值之42.3%)

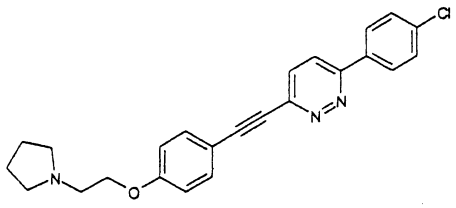
$C_{26}H_{23}ClN_4$ (M=426.953)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：427/429　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：427/429

HPLC滯留時間：4.61分鐘(方法B)

實例3.64

3-(4-氯苯基)-6-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-嗒吡



3.64a 3-氯基-6-(4-氯苯基)-嗒吡

於氬大氣及110℃下，在2小時內，將11.3克(70.5毫莫耳)4-氯苯基硼酸在50毫升1,4-二氧陸圜中之溶液，添加至10.8克(70.5毫莫耳)3,6-二氯嗒吡、10毫升(20毫莫耳)2 M Na_2CO_3溶液及600毫克(0.73毫莫耳)$Pd(dppf)Cl_2$在150毫升1,4-二氧陸圜中之溶液內。將反應混合物於110℃下攪拌1小時。添加100毫升水，並以100毫升EtOAc萃取水相。以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(cyc/EtOAc 4：1)進行純化。

產量：8.00克(理論值之50.4%)

$C_{10}H_6Cl_2N_2$ (M=225.079)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：225/227/229　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：225/227/229

HPLC滯留時間：5.20分鐘(方法A)

3.64b　3-(4-氯苯基)-6-三甲基矽烷基乙炔基-嗒吡

於氬大氣下，將3.48毫升(25.0毫莫耳)三乙胺與2.08毫升(15.0毫莫耳)乙炔基-三甲基-矽烷連續添加至2.25克(10.0毫莫耳)3-氯基-6-(4-氯苯基)-嗒吡在50毫升乙腈與20毫升THF中之溶液內。然後，添加292毫克(0.40毫莫耳)$Pd(dppf)Cl_2$與76毫克(0.40毫莫耳)CuI。將反應溶液於室溫下攪拌過夜。於真空中脫除溶劑，並在矽膠上藉管柱層析(PE/EtOAc 1：1)進行進一步純化。

產量：1.00克(理論值之34.9%)

$C_{15}H_{15}ClN_2Si$ (M=286.839)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：287/289　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：287/289

R_f值：0.45(矽膠，DCM)

3.64c　3-(4-氯苯基)-6-乙炔基-嗒吡

於0℃下，將1.10克(3.49毫莫耳)TBAF添加至1.00克(3.49毫莫耳)3-(4-氯苯基)-6-三甲基矽烷基乙炔基-嗒吡在10毫升DCM中之溶液內。移除冰浴，並將反應溶液攪拌30分鐘。添加水，並以EtOAc萃取水相。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。使產物反應，未進行任何進一步純化。

產量：700毫克(理論值之93.5%)

$C_{12}H_7ClN_2$ (M=214.656)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：215/217　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：215/217

HPLC滯留時間：5.16分鐘(方法B)

3.64d　3-(4-氯苯基)-6-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-嗒吩

根據一般處理方法I，製自1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯(200毫克，0.63毫莫耳)與3-(4-氯苯基)-6-乙炔基-嗒吩(135毫克，0.63毫莫耳)。

產量：15毫克(理論值之5.9%)

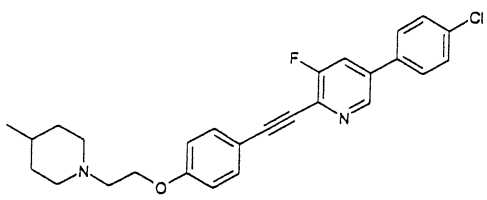
$C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M=403.915)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：404/406　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：404/406

HPLC滯留時間：5.01分鐘(方法A)

實例3.65

5-(4-氯苯基)-3-氟基-2-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶



3.65a　1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-4-甲基-六氫吡啶

產物係以類似實例3.1e之方式，得自5.72克(26.0毫莫耳)4-碘-酚與4.20克(26.0毫莫耳)1-(2-氯-乙基)-4-甲基-六氫吡啶。

產量：2.60克(理論值之29.0%)

$C_{14}H_{20}INO$ (M=345.226)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：346　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：346

HPLC滯留時間：5.70分鐘(方法A)

3.65b　5-(4-氯苯基)-3-硝基-吡啶-2-醇

於氬氣下，將23.5克(150毫莫耳)4-氯苯基-硼酸添加至22.1克(101毫莫耳)5-溴基-3-硝基-吡啶-2-醇、200毫升(400毫莫耳)2 M Na_2CO_3溶液及731毫克(1.00毫莫耳)$Pd(dppf)Cl_2$在400毫升丙酮與80毫升水中之溶液內。將反應混合物於60℃下攪拌18小時。於真空中脫除丙酮，並以160毫升1 M檸檬酸將殘留物調整至pH值7。將水相以EtOAc萃取三次，並以MeOH萃取一次。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。將殘留物以EtOAc研製。

產量：9.70克(理論值之22.0%)

$C_{11}H_7ClN_2O_3$ (M=250.643)

計算值：分子峰$(M-H)^-$：249/251　　實測值：分子峰$(M-H)^-$：249/251

HPLC滯留時間：6.83分鐘(方法A)

3.65c　2-溴基-5-(4-氯苯基)-3-硝基-吡啶

將13.2克(93.0毫莫耳)五氧化二磷添加至9.70克(38.7毫莫耳)5-(4-氯苯基)-3-硝基-吡啶-2-醇與14.5毫莫耳(45.0毫莫耳)溴化四丁基銨在100毫升甲苯中之溶液內。將反應混合物於95℃下攪拌1.5小時。於冷卻後，傾倒甲苯相，並將殘留物與甲苯合併兩次，及傾倒。將合併之有機相以飽和$NaHCO_3$溶液

洗滌。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。使產物進一步反應，無需任何再純化。

產量：4.90克(理論值之40.4%)

$C_{11}H_6BrClN_2O_2$ (M=313.540)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：313/315/317　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：313/315/317

HPLC滯留時間：6.01分鐘(方法B)

3.65d　2-溴基-5-(4-氯苯基)-吡啶-3-基胺

使5.60克(17.9毫莫耳)2-溴基-5-(4-氯苯基)-3-硝基-吡啶、20.3克(90.0毫莫耳)氯化錫(II)及18.9克(225毫莫耳)$NaHCO_3$在300毫升EtOAc中之溶液回流30小時。在過濾後，於真空中脫除溶劑。將殘留物以DCM研製，並於過濾後，使濾渣在空氣中乾燥。

產量：3.50克(理論值之69.1%)

$C_{11}H_8BrClN_2$ (M=283.557)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：283/285/287　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：283/285/287

HPLC滯留時間：5.45分鐘(方法B)

3.65e　2-溴基-5-(4-氯苯基)-3-氟-吡啶

於-5℃下，將0.5毫升水中之243毫克(3.53毫莫耳)亞硝酸鈉逐滴添加至1.00克(3.53毫莫耳)2-溴基-5-(4-氯苯基)-吡啶-3-基胺在2毫升水與2.04毫升濃HCl中之溶液內。然後，在0℃下添加1.56毫升(10.6毫莫耳)水中之60%六氟磷酸，並將反應物於0℃下再攪拌一小時。抽氣過濾重氮鹽，以冷水、異丙醇

及醚洗滌，並在乾燥器中，於室溫及7毫巴下乾燥過夜。接著，於90℃下，將其分批添加至50毫升PE(沸點100-140℃)中。於反應溶液已冷卻後，以飽和Na_2CO_3溶液使混合物呈鹼性。以EtOAc萃取水相，並將有機相以飽和Na_2CO_3溶液與水連續洗滌。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(PE)進行純化。

產量：460毫克(理論值之45.5%)

$C_{11}H_6BrClFN$ (M=286.533)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：286/288/290　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：286/288/290

HPLC滯留時間：6.24分鐘(方法B)

3.65f　5-(4-氯苯基)-3-氟基-2-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶

產物係以類似實例3.64b之方式，得自460毫克(1.61毫莫耳)2-溴基-5-(4-氯苯基)-3-氟-吡啶與0.33毫升(2.41毫莫耳)乙炔基-三甲基-矽烷。

產量：490毫克(理論值之100%)

$C_{16}H_{15}ClFNSi$ (M=303.842)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：304/306　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：304/306

3.65g　5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-3-氟-吡啶

產物係以類似實例3.64c之方式，得自490毫克(1.61毫莫耳)5-(4-氯苯基)-3-氟基-2-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶。

產量：300毫克(理論值之57.4%)

$C_{13}H_7ClFN$ (M=231.659)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：232/234　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：232/234

3.65h　5-(4-氯苯基)-3-氟基-2-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

根據一般處理方法I，製自1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-4-甲基-六氫吡啶(164毫克，0.48毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-3-氟-吡啶(110毫克，0.48毫莫耳)。

產量：14毫克(理論值之6.6%)

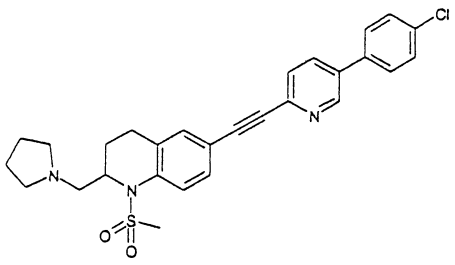
$C_{27}H_{26}ClFN_2O$ (M=448.972)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：449/451　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：449/451

HPLC滯留時間：5.16分鐘(方法B)

實例3.66

6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-甲烷磺醯基-2-四氫吡咯-1-基甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉



將0.13毫升(0.93毫莫耳)三乙胺與36微升(0.47毫莫耳)氯化甲烷磺醯於0℃下，連續添加至200毫克(0.47毫莫耳)6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-四氫吡咯-1-基甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉(參閱實例3.46)在5毫升DCM中之溶液內。將反應混合物加熱至室溫，並於此溫度下再攪拌一小時。添加另外36微升(0.47

毫莫耳)氯化甲烷磺醯，並將混合物於室溫下再攪拌一小時。將反應混合物傾倒在水上，並以DCM徹底萃取。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。使用HPLC-MS，藉管柱層析進行純化。

產量：9毫克(理論值之3.8%)

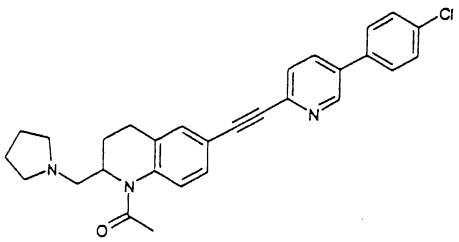
$C_{28}H_{28}ClN_3O_2S$ (M=506.071)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：506/508　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：506/508

HPLC滯留時間：5.26分鐘(得自方法A之管柱；恒定組成：30%乙腈)

實例3.67

1-{6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-四氫吡咯-1-基甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基}-乙酮



將74微升(0.77毫莫耳)醋酸酐添加至220毫克(0.51毫莫耳)6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-四氫吡咯-1-基甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉(參閱實例3.46)在5毫升DCM中之溶液內，並將混合物於室溫下攪拌2小時。添加另外0.37毫升(3.85毫莫耳)醋酸酐，並將反應物於室溫下再攪拌4天。於真空中脫除溶劑。使用HPLC-MS，藉管柱層析進行純化。

產量：105毫克(理論值之43.5%)

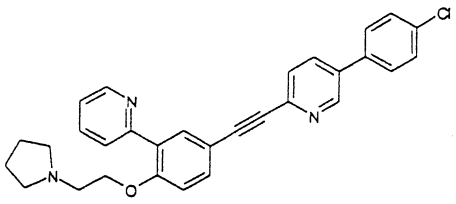
$C_{29}H_{28}ClN_3O$ (M=470.019)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：470/472　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：470/472

HPLC 滯留時間：7.08 分鐘(方法 A)

實例 3.68

5-(4-氯苯基)-2-[3-吡啶-2-基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



將 30 毫克 (0.24 毫莫耳) 吡啶-3-硼酸添加至 115 毫克 (0.24 毫莫耳) 2-[3-溴基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-氯苯基)-吡啶(參閱實例 3.7)、0.5 毫升 (1.00 毫莫耳) 2 M Na_2CO_3 溶液及 15 毫克 (0.24 毫莫耳) 肆-三苯基磷烷-鈀在 1 毫升 1,4-二氧陸圜與 0.3 毫升甲醇中之溶液內。使反應混合物回流 6 小時。在過濾後，於真空中脫除溶劑。於矽膠上藉管柱層析(梯度液：DCM 至 DCM/MeOH/NH_3 1：1：0.1)進行純化。

產量：1.8 毫克(理論值之 1.6%)

$C_{30}H_{26}ClN_3O$ (M=480.01)

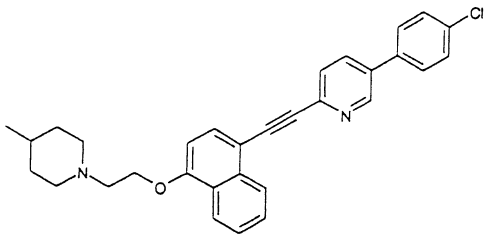
計算值：分子峰 $(M-H)^-$：480/482　　實測值：分子峰 $(M-H)^-$：480/482

HPLC 滯留時間：6.50 分鐘(方法 A)

實例 3.69

5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-萘基-1-基乙

炔基}-吡啶



3.69a 1-[2-(4-溴-萘基-1-基氧基)-乙基]-4-甲基-六氫吡啶

產物係以類似實例3.1e之方式，得自1.0克(5.35毫莫耳)4-溴-萘基-1-醇與323毫克(2.00毫莫耳)1-(2-氯-乙基)-4-甲基-六氫吡啶。

產量：530毫克(理論值之97.0%)

$C_{18}H_{22}BrNO$ (M=348.286)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：348/350　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：348/350

HPLC滯留時間：7.10分鐘(方法A)

3.69b 1-[2-(4-碘-萘基-1-基氧基)-乙基]-4-甲基-六氫吡啶

根據一般處理方法II，製自1-[2-(4-溴-萘基-1-基氧基)-乙基]-4-甲基-六氫吡啶(530毫克，1.52毫莫耳)。

產量：500毫克(理論值之83.1%)

$C_{18}H_{22}INO$ (M=395.287)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：396　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：396

HPLC滯留時間：6.74分鐘(方法A)

3.69c 5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-萘基-1-基乙炔基}-吡啶

根據一般處理方法I，製自1-[2-(4-碘-萘基-1-基氧基)-乙基]-4-

甲基-六氫吡啶(277毫克，0.70毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(150毫克，0.70毫莫耳)。

產量：66毫克(理論值之19.6%)

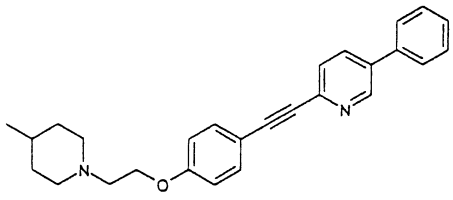
$C_{31}H_{29}ClN_2O$ (M=481.043)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：481/483　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：481/483

R_f值：0.60(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)

實例3.70

2-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-5-苯基-吡啶



3.70a　5-溴基-2-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

根據一般處理方法I，製自1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-4-甲基-六氫吡啶(345毫克，1.00毫莫耳)與5-溴基-2-乙炔基-吡啶(83毫克，0.39毫莫耳)。

產量：100毫克(理論值之25.0%)

$C_{21}H_{23}BrN_2O$ (M=399.334)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：399/401　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：399/401

R_f值：0.83(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 95：5：0.5)

3.70.b　2-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-5-苯基-吡啶

於氬大氣下，將30毫克(0.25毫莫耳)苯基硼酸添加至100毫克(0.25毫莫耳)5-溴基-2-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶、0.25毫升(0.50毫莫耳)2 M Na_2CO_3溶液及4毫克(0.01毫莫耳)Pd(dppf)Cl_2在5毫升1,4-二氧陸圜與2毫升MeOH中之溶液內。將反應混合物於90℃下攪拌3天。以EtOAc稀釋反應混合物，並將有機相以40毫升水，且最後以飽和NaCl溶液洗滌。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。使用HPLC-MS，並於矽膠上藉管柱層析(梯度液：DCM/MeOH/NH_3 95：5：0.5至DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)進行純化。

產量：27毫克(理論值之27.2%)

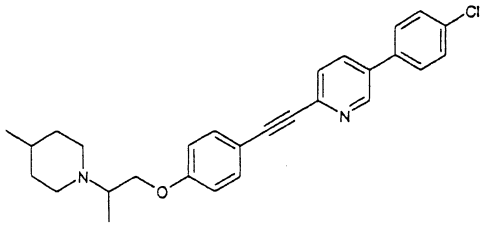
$C_{27}H_{28}N_2O$ (M=396.537)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：397　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：397

HPLC滯留時間：7.61分鐘(方法A)

實例3.71

5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶



3.71a　1-(4-碘-苯氧基)-丙-2-醇

產物係以類似實例3.1e之方式，得自1.39克(10.0毫莫耳)1-溴基-2-丙醇與2.20克(10.0毫莫耳)4-碘酚。

產量：2.00克(理論值之71.9%)

$C_9H_{11}IO_2$ (M=278.091)

計算值：分子峰 $(M+Na)^+$：301　　實測值：分子峰 $(M+Na)^+$：301

R_f值：0.20（矽膠，PE/EtOAc 4：1）

3.71b　1-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-丙-2-醇

根據一般處理方法I，製自1-(4-碘-苯氧基)-丙-2-醇(2.00克，7.19毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(1.54克，7.20毫莫耳)。

產量：1.50克（理論值之57.3%）

$C_{22}H_{18}ClNO_2$ (M=363.847)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：364/366　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：364/366

R_f值：0.25（矽膠，PE/EtOAc/DCM 1：1：8）

3.71c　甲烷磺酸2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-1-甲基-乙酯

於室溫下，將0.35毫升(4.50毫莫耳)氯化甲烷磺醯添加至1.50克(4.12毫莫耳)1-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-丙-2-醇與1.14毫升(8.20毫莫耳)三乙胺在80毫升THF中之溶液內，並將反應物在此溫度下攪拌3小時。於真空中脫除溶劑，並將殘留物與40毫升第三-丁基甲基醚及60毫升水合併。抽氣過濾沉澱物，並於矽膠上藉管柱層析(EtOAc)進行進一步純化。

產量：1.00克（理論值之54.9%）

$C_{23}H_{20}ClNO_4S$ (M=441.937)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：442/444　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：442/444

R_f值：0.78（矽膠，PE/EtOAc/DCM 1：1：8）

3.71d 5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

將0.21毫升(1.80毫莫耳)4-甲基六氫吡啶添加至133毫克(0.30毫莫耳)甲烷磺酸2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-1-甲基-乙酯在2毫升DMF中之溶液內，並將混合物於60℃下攪拌16小時，及在80℃下6小時。於真空中脫除溶劑，將殘留物以異丙醇研製，抽氣過濾，及在30℃下，於循環空氣乾燥器中乾燥。

產量：65毫克（理論值之48.7%）

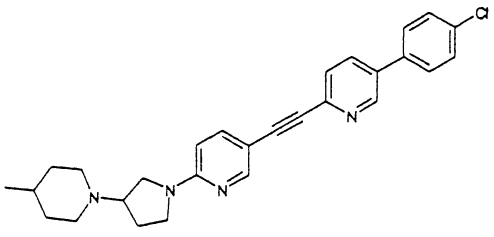
$C_{28}H_{29}ClN_2O$ (M=445.009)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：445/447　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：445/447

HPLC滯留時間：5.37分鐘（方法B）

實例3.72

(1-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-四氫吡咯-3-基)-4-甲基六氫吡啶



3.72a (R)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-四氫吡咯-3-醇

產物係以類似實例3.31a之方式（反應時間：在140℃下60分鐘），得自2.72克(11.5毫莫耳)2,5-二溴基吡啶與1.00克(11.5毫

莫耳)(R)-3-四氫吡咯醇。

產量：1.20克(理論值之43.0%)

$C_9H_{11}BrN_2O$ (M=243.105)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：242/244　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：242/244

HPLC滯留時間：3.43分鐘(方法A)

3.72b　(R)-1-(5-碘-吡啶-2-基)-四氫吡咯-3-醇

根據一般處理方法II，製自(R)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-四氫吡咯-3-醇(1.20克，4.94毫莫耳)。

產量：1.30克(理論值之90.8%)

$C_9H_{11}IN_2O$ (M=290.105)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：291　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：291

HPLC滯留時間：3.48分鐘(方法A)

3.72c　(R)-1-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-四氫吡咯-3-醇

根據一般處理方法I，製自(R)-1-(5-碘-吡啶-2-基)-四氫吡咯-3-醇(1.30克，4.48毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(957毫克，4.48毫莫耳)。

產量：1.36克(理論值之80.7%)

$C_{22}H_{18}ClN_3O$ (M=375.861)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：376/378　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：376/378

HPLC滯留時間：6.76分鐘(方法A)

3.72d　1-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-四氫吡咯

-3-酮

將0.43毫升(5.32毫莫耳)吡啶與2.26克(0.80毫莫耳，15重量%)DCM中之Dess-Martin-過碘烷，添加至200毫克(0.53毫莫耳)(R)-1-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-四氫吡咯-3-醇在10毫升DCM中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌3小時，並添加至半飽和$NaHCO_3$溶液與第三-丁基甲基醚之溶液中。將水相以EtOAc萃取兩次。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。使產物進一步反應，無需純化。

產量：100毫克(理論值之35.2%)

$C_{22}H_{16}ClN_3O$ (M=373.845)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：374/376　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：374/376

3.72e　(1-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-四氫吡咯-3-基)-4-甲基六氫吡啶

將48毫克(0.22毫莫耳)$NaBH(OAc)_3$與27微升(0.47毫莫耳)醋酸添加至100毫克(0.19毫莫耳，70%純度)1-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-四氫吡咯-3-酮與22微升4-甲基六氫吡啶(0.19毫莫耳)在5毫升THF中之溶液內。將反應混合物攪拌過夜，並與飽和$NaHCO_3$溶液合併。將有機相以EtOAc萃取兩次。以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥，並於真空中脫除溶劑。進一步使用HPLC-MS，藉管柱層析進行純化。

產量：11毫克(理論值之12.9%)

$C_{28}H_{29}ClN_4$ (M=457.023)

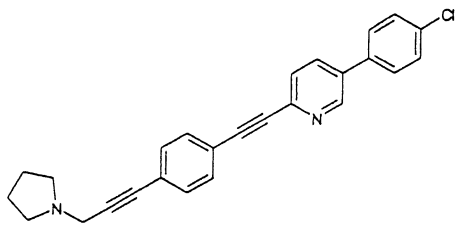
計算值：分子峰$(M+H)^+$：457/459　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：

457/459

HPLC 滯留時間：5.19 分鐘(方法 A)

實例 3.73

5-(4-氯苯基)-2-[4-(3-四氫吡咯-1-基-丙-1-炔基)-苯基乙炔基]-吡啶



3.73a 1-[3-(4-溴苯基)-丙-2-炔基]-四氫吡咯

根據一般處理方法 I，製自 4-溴-碘苯(10.9 克，38.5 毫莫耳)與 1-丙-2-炔基-四氫吡咯(4.20 克，71% 純度，27.3 毫莫耳)。

產量：6.40 克(理論值之 88.7%)

$C_{13}H_{14}BrN$ (M=264.167)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：264/266　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：264/266

3.73b 1-[3-(4-碘苯基)-丙-2-炔基]-四氫吡咯

根據一般處理方法 II，製自 1-[3-(4-溴苯基)-丙-2-炔基]-四氫吡咯(3.2 克，12.1 毫莫耳)。

產量：230 毫克(理論值之 4.6%)

$C_{13}H_{14}IN$ (M=311.168)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：312　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：312

3.73c 5-(4-氯苯基)-2-[4-(3-四氫吡咯-1-基-丙-1-炔基)-苯基乙炔基]-吡啶

根據一般處理方法 I，製自 1-[3-(4-碘苯基)-丙-2-炔基]-四氫吡

咯(230毫克，75%，0.55毫莫耳)與5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶(118毫克，0.55毫莫耳)。

產量：96毫克(理論值之43.7%)

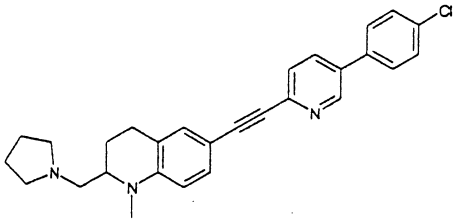
$C_{26}H_{21}ClN_2$ (M=396.924)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：397/399　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：397/399

HPLC滯留時間：5.03分鐘(方法B)

實例3.74

6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-甲基-2-四氫吡咯-1-基甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉



將1.8毫升THF中之37毫克(1.23毫莫耳)聚甲醛添加至350毫克(0.82毫莫耳)6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-四氫吡咯-1-基甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉(參閱實例3.46)在1.6毫升THF中之溶液內。將0.24毫升醋酸與1.2毫升THF添加至此混合物中。最後，添加1.00克(2.05毫莫耳)氰基硼氫化樹脂(巨多孔聚苯乙烯，裝填量：2.04毫莫耳/克)，並將混合物於室溫下攪拌16小時。於過濾後，將濾液與1.50克(2.15毫莫耳)甲苯磺酸樹脂(巨多孔聚苯乙烯，裝填量：1.43毫莫耳/克)合併，振盪30分鐘，及抽氣過濾。於真空中脫除溶劑，並使用HPLC-MS，藉管柱層析進行純化。

產量：33毫克(理論值之9.1%)

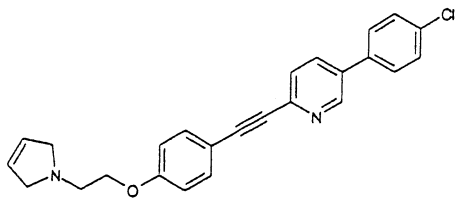
$C_{28}H_{28}ClN_3$ (M=442.008)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：442/444　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：442/444

HPLC滯留時間：5.22分鐘(方法B)

實例4

5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(2,5-二氫-吡咯-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶



4a　　2-(4-碘-苯氧基)-乙醇

使11克(50毫莫耳)4-碘酚、3.88毫升(55毫莫耳)2-溴基乙醇及8.3克(60毫莫耳)K_2CO_3在60毫升丙酮中之懸浮液回流24小時。於真空中脫除溶劑，將殘留物與水合併，以EtOAc徹底萃取，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於矽膠上藉層析(cyc/EtOAc 7：3)純化。

產量：2.9克(理論值之22.0%)

$C_8H_9IO_2$ (M=264.064)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：264　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：264

R_f值：0.24(矽膠，cyc/EtOAc 2：1)

4b　　2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙醇

於氬大氣下，將253毫克(0.22毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀與42毫克(0.22毫莫耳)CuI添加至2.9克(11毫莫耳)2-(4-碘-苯氧基)-乙醇與2.35克(11毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶在50毫升

六氫吡啶中之溶液內，並將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。於真空中脫除溶劑，將殘留物與水合併，並與EtOAc一起攪拌。抽氣過濾已沉澱之產物，並乾燥。

產量：2.1克(理論值之54.7%)

$C_{21}H_{16}ClNO_2$ (M=349.820)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：350　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：350

R_f值：0.42(矽膠，cyc/EtOAc 1：1)

4c　　5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(2,5-二氫-吡咯-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

將23微升(0.29毫莫耳)氯化甲烷磺醯逐滴添加至85毫克(0.24毫莫耳)2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙醇與41微升(0.29毫莫耳)三乙胺在10毫升DCM中且冷卻至0℃之溶液內，並將反應混合物於此溫度下攪拌1小時。逐滴添加46微升(0.58毫莫耳)2,5-二氫-1H-吡咯，將混合物加熱至室溫，並攪拌過夜。添加1毫升DMF，並將混合物加熱8小時至70℃。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與水合併，以EtOAc徹底萃取，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於矽膠上藉層析(EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)純化。

產量：16毫克(理論值之16.4%)

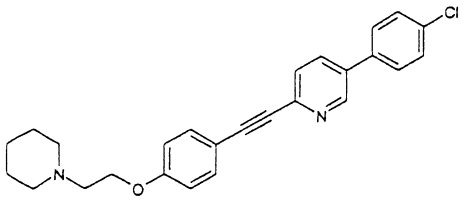
$C_{25}H_{21}ClN_2O$ (M=400.912)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：401/403　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：401/403

R_f值：0.16(矽膠，DCM/MeOH 95：5)

實例 4.1

5-(4-氯苯基)-2-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



4.1a 甲烷磺酸 2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙酯

將 0.59 毫升 (7.55 毫莫耳) 氯化甲烷磺醯逐滴添加至 2.2 克 (6.29 毫莫耳) 2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙醇與 1.74 毫升 (12.58 毫莫耳) 三乙胺在 25 毫升 THF 中冷卻至 0℃ 之溶液內。將反應混合物加熱至室溫，並攪拌 2 小時。為完成反應，添加 5 毫升吡啶，並於室溫下再保持 18 小時。於真空中脫除溶劑，將殘留物與水合併，並以乙醚研製。抽氣過濾已沉澱之產物，並乾燥。

產量：2.4 克 (理論值之 89.2%)

$C_{22}H_{18}ClNO_4S$ (M=427.910)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：428/430　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：428/430

R_f 值：0.42 (矽膠，cyc/EtOAc 1：1)

4.1b 5-(4-氯苯基)-2-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

將 99 微升 (1.0 毫莫耳) 六氫吡啶添加至 85.6 毫克 (0.2 毫莫耳) 甲烷磺酸 2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙酯在 2 毫升 DMF 中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時。於真空中蒸餾出溶劑，將殘留物與 5 毫升水及 40 毫升 DCM

一起攪拌，分離有機相，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，將殘留物以20毫升乙醚研製，並抽氣過濾。

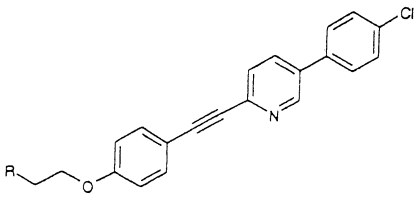
產量：62毫克(理論值之74.3%)

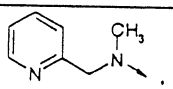
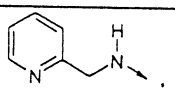
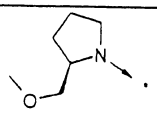
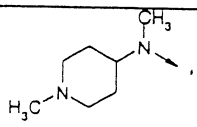
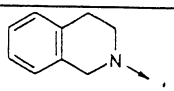
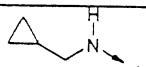
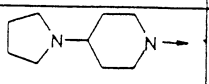
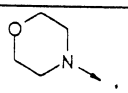
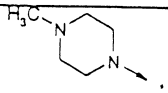
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M=416.955)

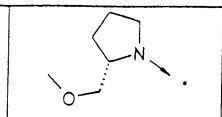
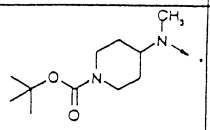
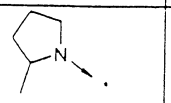
計算值：分子峰$(M+H)^+$：417/419　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：417/419

HPLC滯留時間：6.51分鐘(方法A)

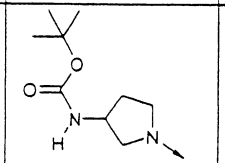
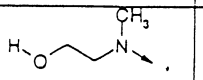
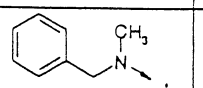
下列化合物係按實例4.1b中所述製成：



實例	R	產率(%)	實驗式	質譜	HPLC滯留時間（以分鐘表示）（方法）
4.2		48.9	$C_{24}H_{21}ClN_2O$	389/391 $[M+H]^+$	6.15 (A)
4.3		27.5	$C_{28}H_{24}ClN_3O$	454/456 $[M+H]^+$	7.25 (A)
4.4		28.4	$C_{27}H_{22}ClN_3O$	440/442 $[M+H]^+$	7.46 (A)
4.5		50.3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	7.46 (A)
4.6		27.2	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 $[M+H]^+$	5.86 (A)
4.7		69.9	$C_{30}H_{25}ClN_2O$	465/467 $[M+H]^+$	7.98 (A)
4.8		55.8	$C_{25}H_{23}ClN_2O$	403/405 $[M+H]^+$	6.24 (A)
4.9		72.0	$C_{30}H_{32}ClN_3O$	486/488 $[M+H]^+$	5.54 (A)
4.10		65.6	$C_{25}H_{23}ClN_2O_2$	418/420 $[M+H]^+$	6.38 (A)
4.11		48.6	$C_{26}H_{26}ClN_3O$	432/434 $[M+H]^+$	5.78 (A)

4.12		50.3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	0.80 (EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)
4.13		33.0	$C_{32}H_{36}ClN_3O_3$	546/548 $[M+H]^+$	0.75 (EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)
4.14		54.0	$C_{26}H_{25}ClN_2O$	417/419 $[M+H]^+$	0.78 (EtOAc/MeOH/NH_3 90:10:1)

下列化合物係按實例4.1b中所述製成，同時在脫除溶劑後，將反應混合物與5毫升飽和$NaHCO_3$溶液合併，以40毫升DCM萃取，並於移除有機相後，以Na_2SO_4使其脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於矽膠上藉層析純化。

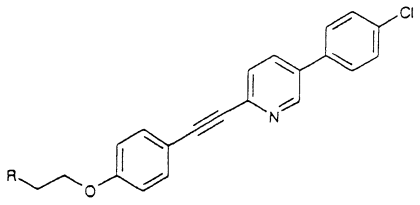
實例	R	產率(%)	實驗式	質譜	HPLC滯留時間（以分鐘表示）（方法）
4.15		57.9	$C_{30}H_{32}ClN_3O_3$	518/520 $[M+H]^+$	7.94 (A)
4.16		73.7	$C_{24}H_{23}ClN_2O_2$	407/409 $[M+H]^+$	6.29 (A)
4.17		61.8	$C_{29}H_{25}ClN_2O$	453/455 $[M+H]^+$	7.81 (A)

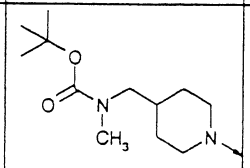
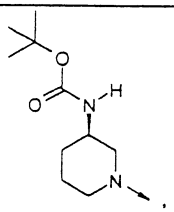
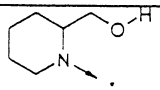
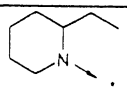
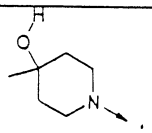
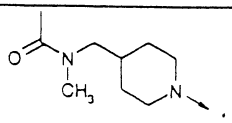
將3當量之相應胺添加至1當量之甲烷磺酸2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙酯在DMF中之溶液(2毫升/0.25毫莫耳)內，並將反應混合物於60-70℃下攪拌16-72小時。處理係藉由2種替代方法完成：

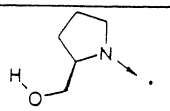
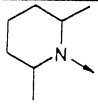
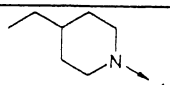
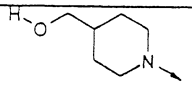
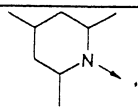
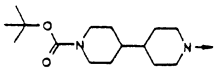
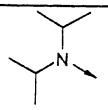
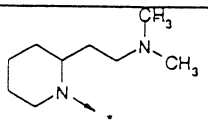
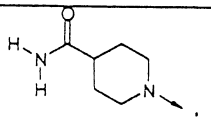
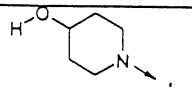
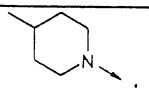
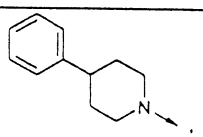
替代方式A：使反應混合物藉HPLC直接純化。

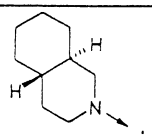
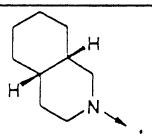
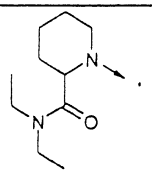
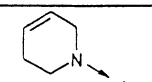
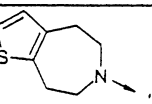
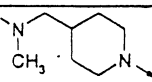
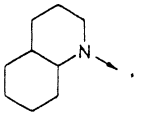
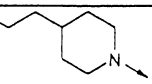
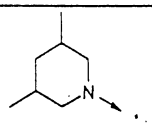
替代方式B：在反應混合物已冷卻後，將所形成之沉澱物與1.5毫升異丙醇合併，抽氣過濾，以少量異丙醇洗滌，並於30℃下，在循環空氣乾燥器中乾燥過夜。

下列化合物係藉此方法獲得：



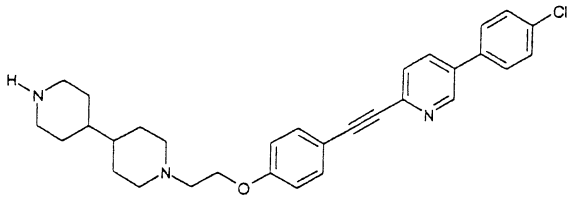
實例	R	產率(%) (變異方法)	實驗式	質譜	HPLC滯留時間 (以分鐘表示) (方法)
4.18		53.6 (A)	$C_{33}H_{38}ClN_3O_3$	560/562 $[M+H]^+$	5.44 (B)
4.19		37.6 (A)	$C_{31}H_{34}ClN_3O_3$	532/534 $[M+H]^+$	5.24 (B)
4.20		42.1 (A)	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	7.19 (A)
4.21		41.3 (A)	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	7.95 (A)
4.22		40.3 (A)	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	4.68 (B)
4.23		69.3 (A)	$C_{30}H_{32}ClN_3O_2$	502/504 $[M+H]^+$	6.86 (A)

4.24		70.2 (A)	$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 $[M+H]^+$	4.68 (A)
4.25		27.0 (A)	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	5.30 (B)
4.26		23.4 (A)	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	8.09 (A)
4.27		70.7 (A)	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	6.79 (A)
4.28		20.0 (B)	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5.49 (B)
4.29		66.6 (B)	$C_{36}H_{42}ClN_3O_3$	600/602 $[M+H]^+$	5.70 (B)
4.30		9.2 (A)	$C_{27}H_{29}ClN_2O$	433/435 $[M+H]^+$	5.20 (B)
4.31		22.9 (A)	$C_{30}H_{34}ClN_3O$	488/490 $[M+H]^+$	5.60 (A)
4.32		87.0 (B)	$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$	460/462 $[M+H]^+$	0.12 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.33		48.0 (B)	$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 $[M+H]^+$	0.13 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.34		39.0 (B)	$C_{27}H_{27}ClN_2O$	431/433 $[M+H]^+$	0.28 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.35		61.7 (B)	$C_{31}H_{29}ClN_2O$	493/495 $[M+H]^+$	0.35 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)

4.36		20.4 (B)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 $[M+H]^+$	0.25 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.37		75.6 (B)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 $[M+H]^+$	0.23 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.38		69.0 (B)	$C_{31}H_{34}ClN_3O_2$	516/518 $[M+H]^+$	0.20 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.39		40.5 (B)	$C_{26}H_{23}ClN_2O$	415/417 $[M+H]^+$	0.22 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.40		63.5 (B)	$C_{29}H_{25}ClN_2OS$	485/487 $[M+H]^+$	0.18 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
4.41		38.8 (B)	$C_{29}H_{32}ClN_3O$	474/476 $[M+H]^+$	0.09 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.42		41.7 (B)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 $[M+H]^+$	0.30 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.43		55.8 (B)	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	0.23 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)
4.44		29.7 (B)	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	0.32 (DCM/MeOH/NH_3 95:5:0.5)

實例 4.45

1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-[4,4']雙六氫吡啶



將3毫升異丙醇中之5 N HCl溶液添加至200毫克(0.33毫莫耳)1'-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-[4,4']雙六氫吡啶基-1-羧酸第三-丁酯(實例4.29)在5毫升DCM中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌4小時。將其以30毫升DCM稀釋，以飽和$NaHCO_3$溶液中和，與30毫升水合併，將水相以DCM徹底萃取，並使合併之有機相以$MgSO_4$脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，獲得所要之產物。

產量：127毫克(理論值之76.3%)

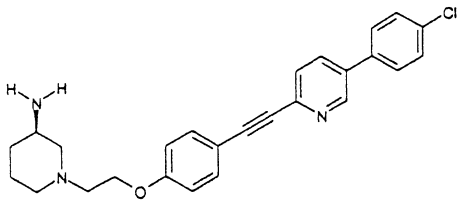
$C_{31}H_{84}ClN_3O$ (M=500.089)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：500/502　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：500/502

R_f值：0.10(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

實例4.46

(R)-1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-3-基胺



將1.5毫升異丙醇中之5 N HCl溶液添加至110毫克(0.21毫莫耳)[(R)-1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-3-基]-胺基甲酸第三-丁酯(實例4.19)在5毫升DCM中之

溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌4小時。將所形成之沉澱物與少量第三-丁基甲基醚合併，過濾，以第三-丁基甲基醚洗滌，及在30℃下乾燥。

產量：104毫克(理論值之99.5%)

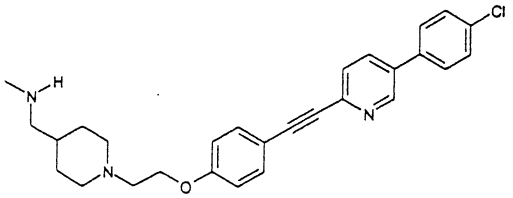
$C_{26}H_{26}ClN_3O*2HCl$ (M=504.892)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：432/434　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：432/434

R_f值：0.27(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

實例4.47

[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基甲基]-甲基-胺



類似實例4.46，製自160毫克(0.29毫莫耳)[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基甲基]-甲基-胺基甲酸第三-丁酯(實例4.18)。

產量：156毫克(理論值之100%)

$C_{28}H_{30}ClN_3O*2HCl$ (M=532.946)

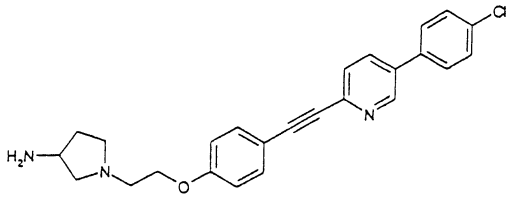
計算值：分子峰$(M+H)^+$：460/462　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：460/462

R_f值：0.13(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

實例4.48

1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-四氫吡咯

-3-基胺



將1毫升三氟醋酸添加至45毫克(0.09毫莫耳)[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-四氫吡咯-3-基]-胺基甲酸第三-丁酯(實例4.15)在5毫升DCM中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌24小時。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與20毫升DCM合併，將有機相以飽和$NaHCO_3$溶液洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，獲得所要之產物。

產量：15毫克(理論值之41.3%)

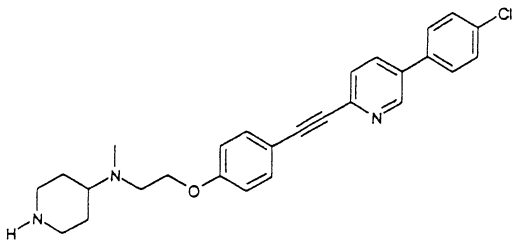
$C_{25}H_{24}ClN_3O$ (M=417.943)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：418/420　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：418/420

HPLC滯留時間：5.86分鐘(方法A)

實例4.49

(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-甲基-六氫吡啶-4-基-胺



將60微升(0.8毫莫耳)三氟醋酸添加至22毫克(0.04毫莫耳)4-

[(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-甲基-胺基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯在5毫升DCM中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌24小時。於真空中蒸乾混合物，並將殘留物與乙醚一起攪拌。抽氣過濾沉澱物，以乙醚洗滌，並乾燥。

產量：12毫克(理論值之67.3%)

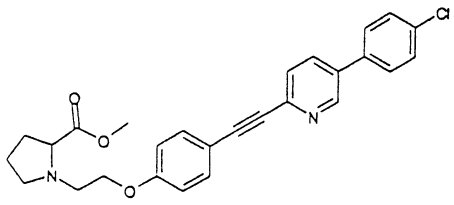
$C_{27}H_{28}ClN_3O*CF_3COOH$ (M=560.017)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：445/447　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：445/447

R_f值：0.07(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 80：20：2)

實例4.50

1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-四氫吡咯-2-羧酸甲酯



將0.15毫升乙基二異丙基胺與73毫克(0.44毫莫耳)脯胺酸-甲酯(以其鹽酸鹽使用)添加至171毫克(0.4毫莫耳)甲烷磺酸2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙酯在2毫升DMF中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌18小時。於真空中蒸乾混合物，並藉HPLC使殘留物純化。

產量：10毫克(理論值之5.4%)

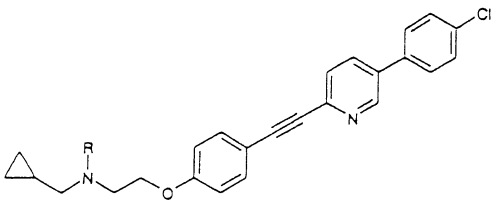
$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (M=460.965)

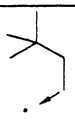
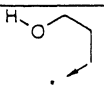
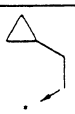
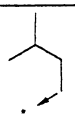
計算值：分子峰$(M+H)^+$：461/463　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：

461/463

R_f值：0.79（矽膠，cyc/EtOAc 1：1）

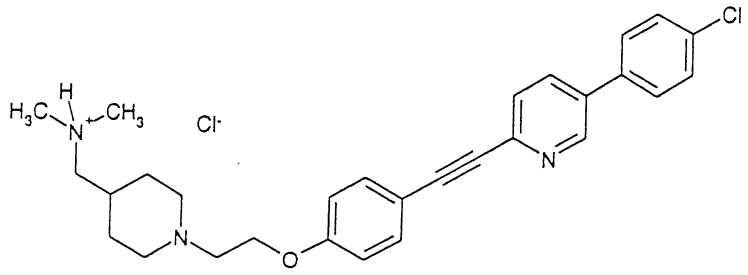
下列化合物可藉由上述方法製成：



實例	R
4.51	
4.52	
4.53	
4.54	
4.55	
4.56	
4.57	

實例 4.58

[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基甲基]-二甲基-胺鹽酸鹽



將飽和含醚HCl溶液添加至15毫克(0.03毫莫耳)[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基甲基]-二甲基-胺(實例4.41)在6毫升DCM與4毫升丙酮中之溶液內，直到在添加期間不再形成沉澱物為止。於氮氣流下抽氣過濾所形成之鹽，並乾燥。

產量：10毫克.(理論值之61.2%)

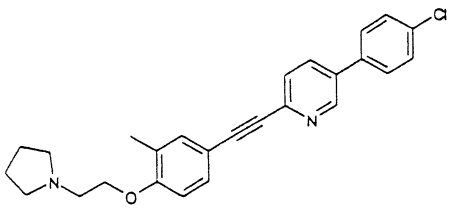
$C_{29}H_{32}ClN_3O*HCl$ (M=510.512)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：474/476　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：474/476

熔點：>250℃

實例5

5-(4-氯苯基)-2-[3-甲基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶



5a　　2-(4-碘基-2-甲基-苯氧基)-乙醇

於N_2大氣下，將2.34克(10毫莫耳)4-碘基-2-甲基-酚分批添加至0.48克(11毫莫耳)NaH在50毫升THF中經冷卻至0℃之懸浮液內，並於此溫度下再攪拌30分鐘。然後，逐滴添加已溶於5毫升THF中之0.85毫升(12毫莫耳)2-溴基乙醇，並將混合物在室溫下攪拌18小時。添加5毫升DMF，並將反應混合物加熱至70℃，歷經8小時。在真空中蒸乾混合物，使殘留物溶於水中，以EtOAc徹底萃取，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於矽膠上藉層析(cyc/EtOAc 7：3)純化。

產量：0.39克(理論值之14.0%)

$C_9H_{11}IO_2$ (M=278.091)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：279　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：279

R_f值：0.28(矽膠，cyc/EtOAc 2：1)

5b　　2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙醇

類似實例4b，製自38毫升六氫吡啶中之380毫克(1.37毫莫耳)2-(4-碘基-2-甲基-苯氧基)-乙醇與292毫克(1.37毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶。

產量：340毫克(理論值之68.4%)

$C_{22}H_{18}ClNO_2$ (M=363.847)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：364　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：364

R_f值：0.26(矽膠，cyc/EtOAc 1：1)

5c　　甲烷磺酸2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙酯

類似實例4.1a，製自310毫克(0.93毫莫耳)2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙醇與88微升(1.12毫莫耳)氯化甲烷磺醯。

產量：300毫克(理論值之72.7%)

$C_{23}H_{20}ClNO_4S$ (M=441.937)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：442/444　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：442/444

R_f值：0.35(矽膠，cyc/EtOAc 1：1)

5d　　5-(4-氯苯基)-2-[3-甲基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

將110毫克(0.25毫莫耳)甲烷磺酸2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙酯在2.11毫升(25毫莫耳)四氫吡咯中之溶液加熱至70℃，歷經3小時。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與水合併，以DCM徹底萃取，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，並自EtOH再結晶後，獲得所要之產物。

產量：55毫克(理論值之52.8%)

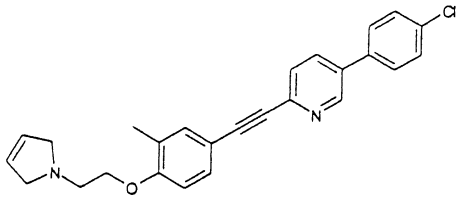
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M=416.955)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：417/419　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：417/419

HPLC滯留時間：7.19分鐘(方法A)

實例5.1

5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(2,5-二氫-吡咯-1-基)-乙氧基]-3-甲基-苯基乙炔基}-吡啶



類似實例5d，製自110毫克(0.25毫莫耳)甲烷磺酸2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙酯與1.92毫升(25毫莫耳)2,5-二氫-1H-吡咯。

產量：10毫克(理論值之9.6%)

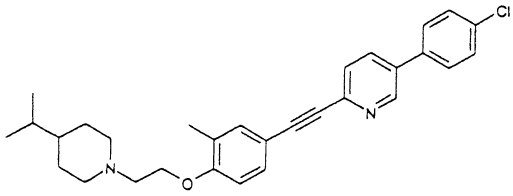
$C_{26}H_{23}ClN_2O$ (M=414.939)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：415/417　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：415/417

R_f值：0.50(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)

實例5.2

5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(4-異丙基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-3-甲基-苯基乙炔基}-吡啶



將164毫克(1.0毫莫耳)4-異丙基-六氫吡啶(以其鹽酸鹽使用)添加至88毫克(0.2毫莫耳)甲烷磺酸2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙酯與0.34毫升(2毫莫耳)乙基二異丙基胺在1.8毫升DMF中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌24小時。將其使用注射濾器過濾，並藉HPLC純化反應混合物。

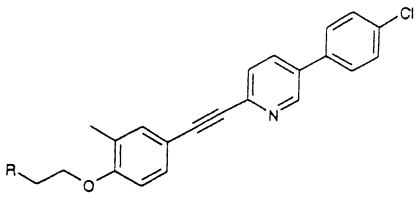
產量：18毫克(理論值之19.4%)

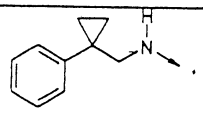
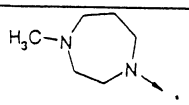
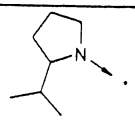
$C_{30}H_{33}ClN_2O$ (M=473.063)

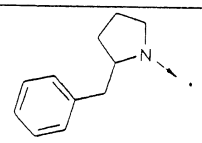
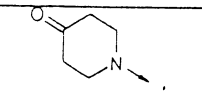
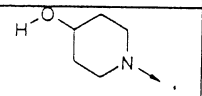
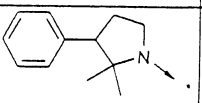
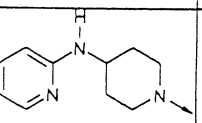
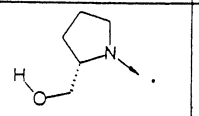
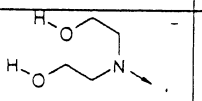
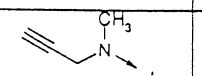
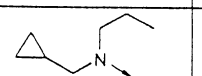
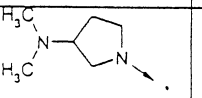
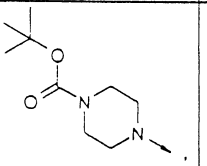
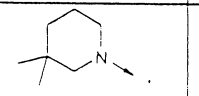
計算值：分子峰 $(M+H)^+$：473/475　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：473/475

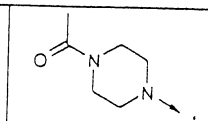
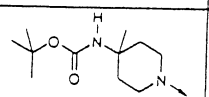
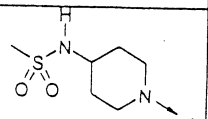
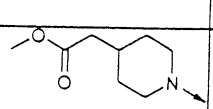
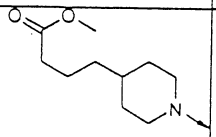
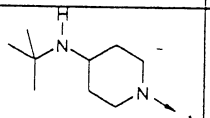
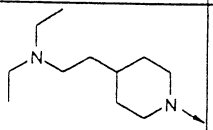
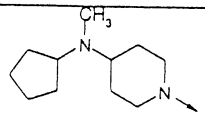
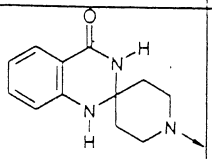
HPLC滯留時間：5.70分鐘(方法B)

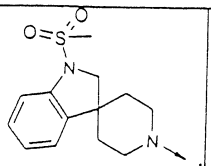
下列化合物係按實例5.2中所述製成：



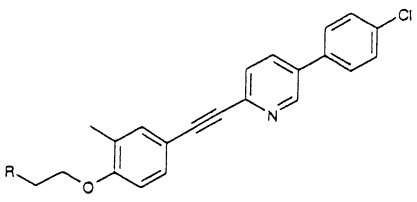
實例	R	產率(%)	實驗式	質譜	HPLC滯留時間(以分鐘表示)(方法)
5.3		18.3	$C_{32}H_{29}ClN_2O$	493/495 $[M+H]^+$	5.70 (B)
5.4		48.9	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 $[M+H]^+$	4.22 (B)
5.5		10.9	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5.49 (B)

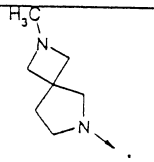
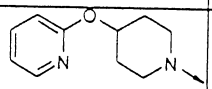
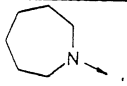
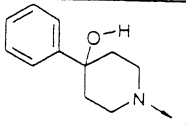
5.6		25.6	$C_{33}H_{31}ClN_2O$	507/509 $[M+H]^+$	5.73 (B)
5.7		20.2	$C_{27}H_{25}ClN_2O_2$	445/447 $[M+H]^+$	4.82 (B)
5.8		24.6	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	4.69 (B)
5.9		17.3	$C_{34}H_{33}ClN_2O$	521/523 $[M+H]^+$	5.83 (B)
5.10		40.1	$C_{32}H_{31}ClN_4O$	523/525 $[M+H]^+$	4.25 (B)
5.11		12.3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 $[M+H]^+$	4.89 (B)
5.12		31.0	$C_{26}H_{27}ClN_2O_3$	451/453 $[M+H]^+$	4.62 (B)
5.13		17.7	$C_{26}H_{23}ClN_2O$	415/417 $[M+H]^+$	5.03 (B)
5.14		29.8	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5.46 (B)
5.15		52.9	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 $[M+H]^+$	4.15 (B)
5.16		21.4	$C_{31}H_{34}ClN_3O_3$	532/534 $[M+H]^+$	5.43 (B)
5.17		19.8	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5.43 (B)

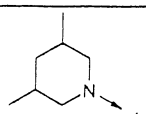
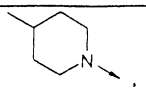
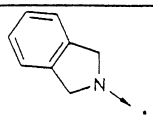
5.18		28.1	$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$	474/476 $[M+H]^+$	4.66 (B)
5.19		11.4	$C_{33}H_{38}ClN_3O_3$	560/562 $[M+H]^+$	5.60 (B)
5.20		7.4	$C_{28}H_{30}ClN_3O_3S$	524/526 $[M+H]^+$	4.79 (B)
5.21		13.5	$C_{30}H_{31}ClN_2O_3$	503/505 $[M+H]^+$	5.16 (B)
5.22		14.0	$C_{32}H_{35}ClN_2O_3$	531/533 $[M+H]^+$	5.39 (B)
5.23		16.6	$C_{31}H_{36}ClN_3O$	502/504 $[M+H]^+$	4.15 (B)
5.24		24.5	$C_{33}H_{40}ClN_3O$	530/532 $[M+H]^+$	4.19 (B)
5.25		4.8	$C_{33}H_{38}ClN_3O$	528/530 $[M+H]^+$	4.22 (B)
5.26		24.0	$C_{34}H_{31}ClN_4O_2$	563/565 $[M+H]^+$	4.92 (B)

5.27		36.8	$C_{35}H_{34}ClN_3O_3S$	612/614 $[M+H]^+$	5.43 (B)

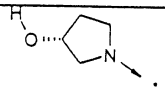
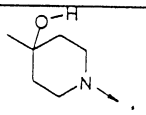
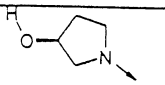
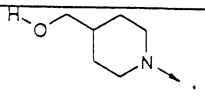
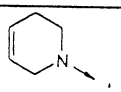
下列化合物係按實例5.2中所述製成，同時在反應已結束後，於真空中蒸乾反應混合物，將殘留物與水合併，將水相以DCM徹底萃取，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於矽膠上藉層析(DCM/MeOH 95：5或8：2)純化。

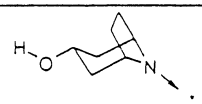
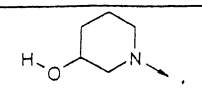
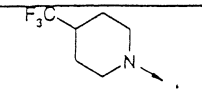
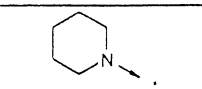
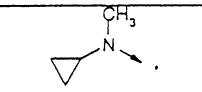
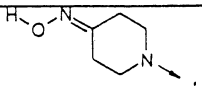
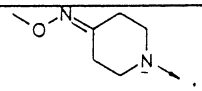


實例	R	產率(%)	實驗式	質譜	HPLC滯留時間(以分鐘表示)(方法)
5.28		37.6	$C_{29}H_{30}ClN_3O$	472/474 $[M+H]^+$	4.05 (B)
5.29		35.8	$C_{32}H_{30}ClN_3O_2$	524/526 $[M+H]^+$	5.43 (B)
5.30		60.7	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	446/448 $[M+H]^+$	5.26 (B)
5.31		37.1	$C_{33}H_{31}ClN_2O_2$	523/525 $[M+H]^+$	5.33 (B)

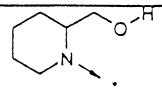
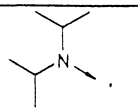
5.32		53.2	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5.53 (B)
5.33		48.8	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 $[M+H]^+$	5.26 (B)
5.34		46.1	$C_{30}H_{25}ClN_2O$	465/467 $[M+H]^+$	5.33 (B)

下列化合物係按實例5.2中所述製成，同時將反應混合物加熱至60℃，按需要歷經4與18小時之間。在反應已結束後，於真空中蒸乾反應混合物，將殘留物與水合併，以DCM徹底萃取水相，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於Alox上藉層析純化。

實例	R	產率(%)	實驗式	質譜	於Alox上之R_f值(溶離劑)
5.35		64.7	$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 $[M+H]^+$	0.52 (EtOAc)
5.36		74.8	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 $[M+H]^+$	0.31 (cyc/EtOAc 1:1)
5.37		48.5	$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 $[M+H]^+$	0.52 (cyc/EtOAc 1:2)
5.38		78.1	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 [M+H]+	0.38 (cyc/EtOAc 1:3)
5.39		65.3	$C_{27}H_{25}ClN_2O$	429/431 [M+H]+	0.70 (cyc/EtOAc 2:1)

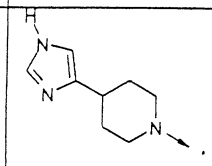
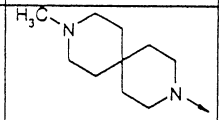
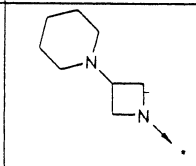
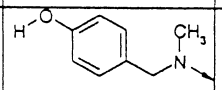
5.40		49.7	$C_{29}H_{29}ClN_2O_2$	473/475 [M+H]+	0.34 (cyc/EtOAc 1:1)
5.41		52.6	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H]+	0.21 (cyc/EtOAc 1:1)
5.42		81.8	$C_{28}H_{26}ClF_3N_2O_2$	499/501 [M+H]+	0.57 (cyc/EtOAc 3:1)
5.43		47.0	$C_{27}H_{27}ClN_2O$	431/433 [M+H]+	0.72 (cyc/EtOAc 2:1)
5.44		12.0	$C_{26}H_{25}ClN_2O$	417/419 [M+H]+	0.52 (cyc/EtOAc 4:1)
5.45		32.6	$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$	461/463 [M+H]+	0.27 (cyc/EtOAc 1:1)
5.46		44.3	$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$	474/476 [M+H]+	0.25 (cyc/EtOAc 4:1)

下列化合物係按實例5.2中所述製成，同時將反應混合物加熱至60℃，歷經18小時。

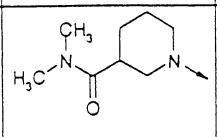
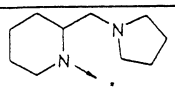
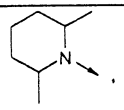
實例	R	產率(%)	實驗式	質譜	於Alox上之R_f值(溶離劑)
5.47		28.2	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 $[M+H]^+$	0.40 (cyc/EtOAc 1:1)
5.48		6.7	$C_{28}H_{31}ClN_2O$	447/449 [M+H]+	0.63 (cyc/EtOAc 4:1)

下列化合物係按實例5.2中所述製成，將反應混合物加熱至60℃，按需要歷經6與14小時之間。在反應已結束後，於真空中蒸乾反應混合物，將殘留物與飽和K_2CO_3溶液合併，

以DCM徹底萃取水相，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於Alox上藉層析純化。

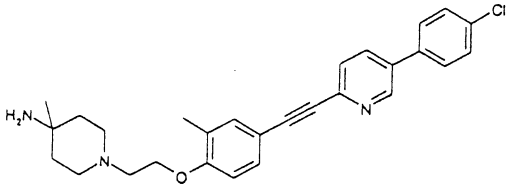
實例	R	產率(%)	實驗式	質譜	於Alox上之R_f值(溶離劑)，或HPLC滯留時間(以分鐘表示)(方法)
5.49		5.5	$C_{30}H_{29}ClN_4O$	497/499 $[M+H]^+$	0.36 (cyc/EtOAc 1:1)
5.50		8.3	$C_{32}H_{36}ClN_3O$	514/516 $[M+H]^+$	4.12 (B)
5.51		3.9	$C_{30}H_{32}ClN_3O$	486/488 $[M+H]^+$	4.46 (B)
5.52		36.2	$C_{30}H_{27}ClN_2O_2$	483/485 $[M+H]^+$	0.54 (cyc/EtOAc 1:1)

下列化合物係按實例5.2中所述製成，將反應混合物加熱至100℃，按需要3與18小時之間。在反應已結束後，於真空中蒸乾反應混合物，將殘留物與飽和K_2CO_3溶液合併，以DCM徹底萃取水相，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於Alox上藉層析純化。

實例	R	產率(%)	實驗式	質譜	於Alox上之R_f值(溶離劑)，或HPLC滯留時間(以分鐘表示)(方法)
5.53		75.7	$C_{30}H_{32}ClN_3O_2$	502/504 $[M+H]^+$	0.31 (cyc/EtOAc 1:1)
5.54		23.3	$C_{32}H_{36}ClN_3O$	514/516 $[M+H]^+$	4.22 (B)
5.55		15.2	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 $[M+H]^+$	5.39 (B)

實例 5.56

1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-4-甲基-六氫吡啶-4-基胺



將1毫升三氟醋酸添加至130毫克(0.23毫莫耳)[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-4-甲基-六氫吡啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯(實例5.19)在10毫升DCM中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌14小時。於真空中蒸乾混合物(水浴溫度最高30℃)，將殘留物與稀K_2CO_3溶液合併，以DCM徹底萃取，並使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，以二異丙基醚研製殘留物，抽氣過濾沉澱物，及在空氣中乾燥。

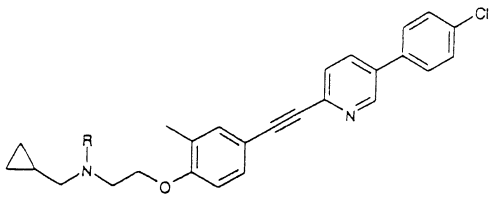
產量：65毫克(理論值之60.9%)

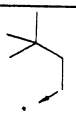
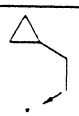
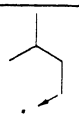
$C_{28}H_{30}ClN_3O$ (M=460.024)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：460/462　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：460/462

HPLC滯留時間：4.09分鐘(方法B)

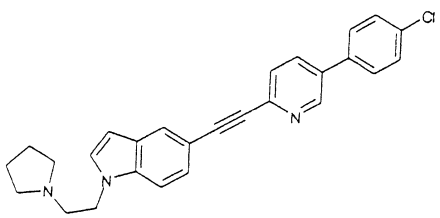
下列化合物可藉由上述方法製成：



實例	R
5.57	
5.58	
5.59	
5.60	
5.61	
5.62	
5.63	

實例6

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲哚



6a　　2-(5-碘-吲哚-1-基)-乙醇

於N_2大氣下，將30克(121毫莫耳)5-碘基吲哚添加至27.1克(484毫莫耳)KOH在150毫升DMSO中之懸浮液內。將反應混合物於室溫下保持1小時，以冰水冷卻至0℃，慢慢逐滴添加30毫升DMSO中之9.7毫升(145毫莫耳)2-氯乙醇，並在室溫下攪拌4.5小時。將反應混合物與1升EtOAc合併，於各情況中，以800毫升水洗滌四次，並以400毫升飽和NaCl溶液洗滌一次，且以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，cyc/EtOAc 3：1)純化。

產量：20.5克(理論值之59.1%)

$C_{10}H_{10}INO$ (M=287.102)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：288　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：288

HPLC滯留時間：7.98分鐘(方法A)

6b　　2-(5-三甲基矽烷基乙炔基-吲哚-1-基)-乙醇

將398毫克(2.1毫莫耳)CuI與1.47克(2.1毫莫耳)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$添加至30克(104毫莫耳)2-(5-碘-吲哚-1-基)-乙醇與18毫升(125毫莫耳)乙炔基-三甲基-矽烷在480毫升三乙胺與120毫升THF中

經冷卻至0℃之溶液內，並於0℃下攪拌30分鐘，及在室溫下2小時。在真空中蒸乾混合物，使殘留物溶於300毫升EtOAc中，將有機相以150毫升水洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，梯度液：cyc/EtOAc 4：1至2：1)純化。

產量：26.85克(理論值之100%)

$C_{15}H_{19}NOSi$ (M=257.411)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：258　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：258

R_f值：0.25(矽膠，cyc/EtOAc 2：1)

6c　　2-(5-乙炔基-吲哚-1-基)-乙醇

於N_2大氣下，將29克(91.8毫莫耳)TBAF添加至21.5克(83.5毫莫耳)2-(5-三甲基矽烷基乙炔基-吲哚-1-基)-乙醇在500毫升THF中之溶液內，並將反應混合物在室溫下攪拌1.5小時。在真空中蒸乾混合物，使殘留物溶於300毫升EtOAc中，在各情況中，將有機相以200毫升水洗滌兩次，並以200毫升飽和NaCl溶液洗滌一次，且以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，獲得所要之產物，呈褐色油形式。

產量：15.46克(理論值之100%)

$C_{12}H_{11}NO$ (M=185.228)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：186　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：186

HPLC滯留時間：7.04分鐘(方法A)

6d　　2-[5-(5-溴-吡啶-2-基乙炔基)-吲哚-1-基]-乙醇

於N_2大氣下，將29.4克(124毫莫耳)2,5-二溴-吡啶、241毫克(1.3毫莫耳)CuI及888毫克(1.3毫莫耳)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$，添加至23.0

克(124毫莫耳)2-(5-乙炔基-吲哚-1-基)-乙醇與35毫升(248毫莫耳)二異丙基胺在1150毫升THF中之溶液內，並將反應混合物加熱至50℃，歷經3.5小時。添加另外241毫克CuI與888毫克$Pd(PPh_3)_2Cl_2$及9克(38毫莫耳)2,5-二溴-吡啶，將混合物於50℃下再攪拌2.5小時，在室溫下64小時，並於60℃下再8小時。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與500毫升3% NH_3溶液及800毫升EtOAc合併。濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及在50℃下乾燥。分離濾液之兩相，並於真空中蒸乾有機相。將殘留物與500毫升PE/二異丙基醚(1：1)一起激烈攪拌，並抽氣過濾。然後，將兩種產物溶離份合併。

產量：24.96克(理論值之58.9%)

$C_{17}H_{13}BrN_2O$ (M=341.210)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：340/342　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：340/342

R_f值：0.39(矽膠，cyc/EtOAc 1：1)

6e　　2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙醇

於N_2大氣下，將56毫升2 M Na_2CO_3溶液與1.29克(1.1毫莫耳)肆-三苯磷烷-鈀，添加至19.0克(55.7毫莫耳)2-[5-(5-溴-吡啶-2-基乙炔基)-吲哚-1-基]-乙醇與11.55克(72.4毫莫耳)4-氯苯基-硼酸在320毫升1,4-二氧陸圜與80毫升MeOH中之溶液內，並將反應混合物加熱至110℃，歷經16小時。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與300毫升水合併，並激烈攪拌此懸浮液。濾出沉澱物，並以200毫升水洗滌。使沉澱物懸浮三次，每次使用600毫升PE/DCM(5：1)，抽氣過濾，及最後在空氣中乾

燥，直到獲得恒重為止。

產量：17.11克(理論值之82.4%)

$C_{23}H_{17}ClN_2O$ (M=372.858)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：373/375　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：373/375

R_f值：0.42(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 19：1：0.1)

6f　　甲烷磺酸2-5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙酯

於氬大氣下，將7.1毫升(51.5毫莫耳)三乙胺添加至16.0克(42.9毫莫耳)2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙醇在480毫升THF與30毫升吡啶中之溶液內，並使其冷卻至0℃。然後，慢慢逐滴添加4毫升(51.5毫莫耳)氯化甲烷磺醯在20毫升THF中之溶液，使混合物溫熱至室溫，並於室溫下再攪拌2小時。將反應溶液過濾，並於真空中蒸乾。將殘留物與1升DCM合併，以400毫升水洗滌，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，以600毫升PE/DCM(5：1)使殘留物懸浮，抽氣過濾，及最後在空氣中乾燥，直到獲得恒重為止。

產量：17.10克(理論值之88.4%)

$C_{24}H_{19}ClN_2O_3S$ (M=450.948)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：451/453　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：451/453

R_f值：0.9(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 19：1：0.1)

6g　　5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基

)-1H-吲哚

將1.1毫升(13.3毫莫耳)四氫吡咯添加至600毫克(1.33毫莫耳)甲烷磺酸2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙酯在12毫升DMF中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌24小時。在真空中蒸乾混合物，使殘留物溶於少量DCM中，並使產物藉層析(矽膠，cyc/EtOAc 2：1)純化。

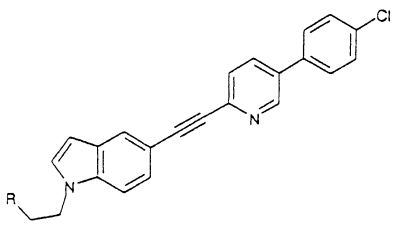
產量：301毫克(理論值之53.1%)

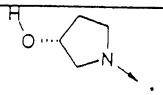
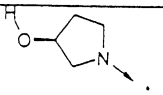
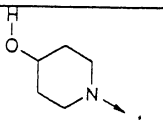
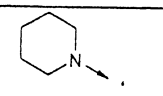
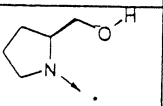
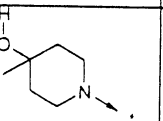
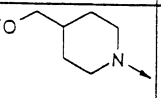
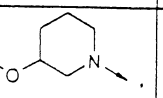
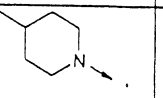
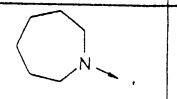
$C_{27}H_{24}ClN_3$ (M=425.965)

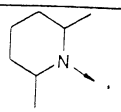
計算值：分子峰$(M+H)^+$：426/428　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：426/428

R_f值：0.44(矽膠，cyc/EtOAc 2：1)

下列化合物係按實例6g中所述製成，於各情況中，使用5-20當量之胺，並將反應混合物於室溫下攪拌24小時(方法A)，或在室溫下24小時及在60℃下24小時(方法B)，或於80℃下7.5小時(方法C)，或在80℃下48小時(方法D)。添加DCM與水，分離液相，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物於Alox上藉層析純化。

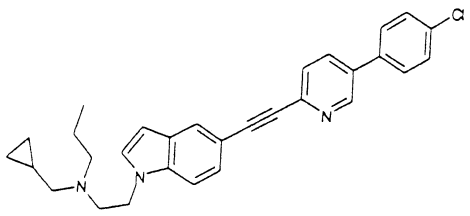


實例（方法）	R	產率(%)	實驗式	質譜	於Alox上之 R_f 值（溶離劑），或HPLC滯留時間（以分鐘表示）（方法）
6.1 (A)		33.1	$C_{27}H_{24}ClN_3O$	442/444 $[M+H]^+$	0.24 (DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)
6.2 (B)		35.2	$C_{27}H_{24}ClN_3O$	442/444 $[M+H]^+$	0.46 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
6.3 (B)		34.7	$C_{28}H_{26}ClN_3O$	456/458 $[M+H]^+$	0.32 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
6.4 (B)		22.1	$C_{28}H_{26}ClN_3$	440/442 $[M+H]^+$	0.85 (DCM/MeOH/NH_3 9:1:0.1)
6.5 (B)		26.3	$C_{28}H_{26}ClN_3O$	456/458 $[M+H]^+$	0.42 (DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)
6.6 (B)		21.9	$C_{29}H_{28}ClN_3O$	470/472 $[M+H]^+$	0.21 (DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)
6.7 (B)		27.0	$C_{29}H_{28}ClN_3O$	470/472 $[M+H]^+$	0.07 (DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)
6.8 (B)		21.1	$C_{28}H_{26}ClN_3O$	456/458 $[M+H]^+$	0.28 (DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)
6.9 (B)		17.2	$C_{29}H_{28}ClN_3$	454/456 $[M+H]^+$	0.33 (DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)
6.10 (C)		55.7	$C_{29}H_{28}ClN_3$	454/456 $[M+H]^+$	0.16 (DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)

6.11 (D)		11.6	$C_{30}H_{30}ClN_3$	468/470 $[M+H]^+$	0.18 (DCM/MeOH/NH_3 19:1:0.1)

實例 6.12

(2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙基)-環丙基甲基-丙基-胺



將 63 微升 (0.44 毫莫耳) 環丙基甲基-丙基-胺添加至 100 毫克 (0.22 毫莫耳) 甲烷磺酸 2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙酯在 2 毫升 DMF 中之溶液內，並將反應混合物於 60℃ 下攪拌 16 小時。在真空中蒸乾混合物，使殘留物溶於 DCM 中，將有機相以水與稀 K_2CO_3 溶液洗滌，並以 Na_2SO_4 脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析 (Alox，cyc/EtOAc 8：2 與 cyc/DCM 1：1) 純化兩次。

產量：21 毫克 (理論值之 20.2%)

$C_{30}H_{30}ClN_3$ (M=468.047)

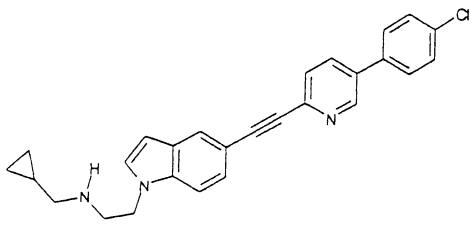
計算值：分子峰 $(M+H)^+$：468/470　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：468/470

R_f 值 0.37 (Alox，cyc/EtOAc 8：2)

實例 6.13

(2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙基)-環丙基

甲基-胺



將0.46毫升(5.4毫莫耳)C-環丙基-甲基胺添加至2.03克(4.5毫莫耳)甲烷磺酸2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙酯在20毫升DMF中之溶液內，並將反應混合物於60℃下攪拌4小時。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與DCM一起攪拌，抽氣過濾沉澱物，並在空氣乾燥中。產物係以甲烷磺酸鹽沉澱。

產量：600毫克(理論值之25.5%)

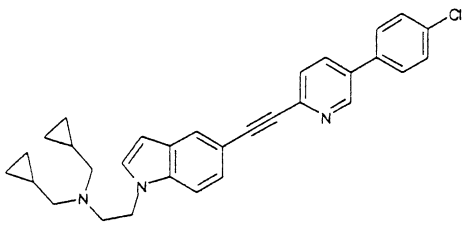
$C_{27}H_{24}ClN_3 * CH_4O_3S$ (M=522.07)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：426/428　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：426/428

HPLC滯留時間：5.23分鐘(方法B)

實例6.14

(2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙基)-雙-環丙基甲基-胺



於室溫下，將36微升(0.47毫莫耳)環丙烷羧甲醛添加至100毫克(0.24毫莫耳)(2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-

基}-乙基)-環丙基甲基-胺在20毫升MeOH中之溶液內，並在15分鐘後，添加59毫克(0.94毫莫耳)$NaBH_4$與一滴冰醋酸。將混合物於室溫下攪拌1小時，在真空中蒸乾，使殘留物溶於稀K_2CO_3溶液中，以EtOAc徹底萃取，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，將殘留物以PE研製，抽氣過濾，及乾燥。

產量：105毫克(理論值之93.1%)

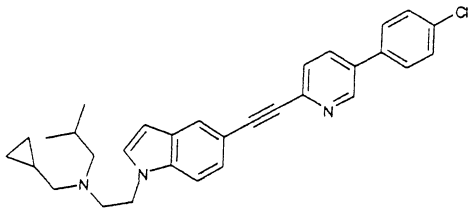
$C_{31}H_{30}ClN_3$ (M=480.058)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：480/482　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：480/482

HPLC滯留時間：5.53分鐘(方法B)

實例6.15

(2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙基)-環丙基甲基-異丁基-胺



類似實例6.14製成；在所述之處理後，使粗產物藉層析(Alox，cyc/EtOAc 4：1)純化。

產量：35毫克(理論值之41.5%)

$C_{31}H_{32}ClN_3$ (M=482.074)

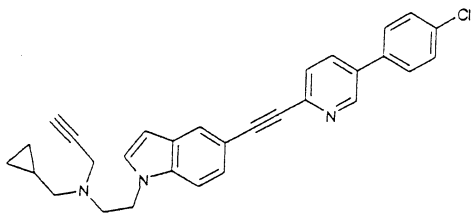
計算值：分子峰$(M+H)^+$：482/484　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：482/484

R_f值：0.83 (Alox，cyc/EtOAc 4：1)

HPLC滯留時間：5.7分鐘(方法B)

實例6.16

(2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙基)-環丙基甲基-丙-2-炔基-胺



於室溫下，將45毫克(0.33毫莫耳)K_2CO_3與13微升(0.18毫莫耳)3-溴-丙炔添加至70毫克(0.16毫莫耳)(2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙基)-環丙基甲基-胺在2毫升DMF中之溶液內，並將反應混合物在室溫下攪拌4小時。在真空中蒸乾混合物，使殘留物溶於水中，以DCM徹底萃取，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(Alox，cyc/EtOAc 4：1)純化。

產量：32毫克(理論值之42.1%)

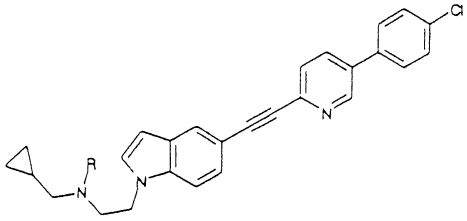
$C_{30}H_{26}ClN_3$ (M=464.015)

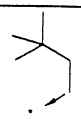
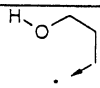
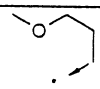
計算值：分子峰$(M+H)^+$：464/466　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：464/466

R_f值：0.35 (Alox，cyc/EtOAc 4：1)

HPLC滯留時間：5.86分鐘(方法B)

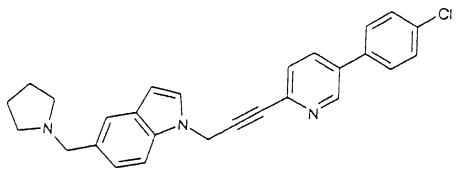
下列化合物可藉實例6.14與6.16中所述之方法製成：



實例	R	產率(%)	實驗式	質譜	HPLC滯留時間(以分鐘表示)(方法)
6.17					
6.18					
6.19		30.1	$C_{30}H_{28}ClN_3$	466/468 $[M+H]^+$	5.5 (B)
6.20					
6.21					

實例7

1-{3-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丙-2-炔基}-5-四氫吡咯-1-基甲基-1H-吲哚



7a　　1-丙-2-炔基-1H-吲哚-5-羧甲醛

將0.65克(在礦油中之50%，13.5毫莫耳)NaH分批添加至2.0克(13.5毫莫耳)1H-吲哚-5-羧甲醛在80毫升THF中經冷卻至0℃之溶液內，並加熱至室溫後，攪拌15分鐘。然後，慢慢逐滴添加1.6毫升(在甲苯中之80%，15毫莫耳)炔丙基溴化物在20毫升THF中之溶液，並將反應混合物於室溫下攪拌過夜

。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與水合併，以EtOAc徹底萃取水相，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，梯度液：cyc/EtOAc 4：1至2：1)純化。

產量：0.65克(理論值之26.4%)

$C_{12}H_9NO$ (M=183.212)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：184　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：184

R_f值：0.34(矽膠，cyc/EtOAc 3：1)

7b　　1-丙-2-炔基-5-四氫吡咯-1-基甲基-1H-吲哚

將250毫克(1.37毫莫耳)1-丙-2-炔基-1H-吲哚-5-羧甲醛與200微升(2.37毫莫耳)四氫吡咯在50毫升THF中之溶液，以冰醋酸調整至pH值5，與550毫克(2.47毫莫耳)$NaBH(OAc)_3$合併，並於室溫下攪拌24小時。添加20毫升飽和K_2CO_3溶液，將混合物以50毫升EtOAc萃取，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)純化。

產量：325毫克(理論值之100%)

$C_{16}H_{18}N_2$ (M=238.335)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：239　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：239

R_f值：0.38(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)

7c　　1-[3-(5-溴-吡啶-2-基)-丙-2-炔基]-5-四氫吡咯-1-基甲基-1H-吲哚

於氬大氣下，將5毫克(0.03毫莫耳)CuI與18毫克(0.03毫莫耳)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$添加至337毫克(1.41毫莫耳)1-丙-2-炔基-5-四氫

吡咯-1-基甲基-1H-吲哚與345毫克(1.41毫莫耳)2,5-二溴-吡啶在50毫升THF與0.4毫升二異丙基胺中之溶液內，並將反應混合物在室溫下攪拌17小時。在真空中蒸乾混合物，使殘留物溶於30毫升EtOAc中，將有機相以30毫升水與30毫升飽和NaCl溶液洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)純化。

產量：145毫克(理論值之26.0%)

$C_{21}H_{20}BrN_3$ (M=394.318)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：394/396　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：394/396

R_f值：0.62(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)

7d　　1-{3-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丙-2-炔基}-5-四氫吡咯-1-基甲基-1H-吲哚

於氬大氣下，將0.5毫升2 M Na_2CO_3溶液與10毫克(0.01毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀添加至59毫克(0.15毫莫耳)1-[3-(5-溴-吡啶-2-基)-丙-2-炔基]-5-四氫吡咯-1-基甲基-1H-吲哚與50毫克(0.32毫莫耳)4-氯苯基-硼酸在5毫升1,4-二氧陸圜中之溶液內，並將反應混合物在110℃下攪拌2.5小時。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與3毫升水合併，以5毫升EtOAc萃取，將有機相以飽和NaCl溶液洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，藉HPLC純化殘留物。

產量：21.8毫克(理論值之34.1%)

$C_{27}H_{24}ClN_3$ (M=425.965)

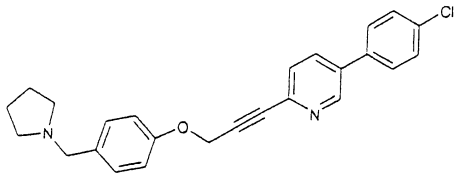
計算值：分子峰$(M+H)^+$：426/428　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：

426/428

HPLC滯留時間：6.75分鐘(方法A)

實例8

5-(4-氯苯基)-2-[3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯氧基)-丙-1-炔基]-吡啶



8a　　3-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丙-2-炔-1-醇

於N_2大氣下，將1毫升(7.22毫莫耳)三乙胺、23毫克(0.1毫莫耳)$Pd(OAc)_2$及57.5毫克(0.19毫莫耳)聯苯-2-基-二-第三-丁基-磷烷，添加至500毫克(2.36毫莫耳)3-(5-溴-吡啶-2-基)-丙-2-炔-1-醇與600毫克(3.72毫莫耳)4-氯苯基-硼酸在10毫升DMF與2.5毫升水中之溶液內，並將反應混合物在60℃下攪拌8小時。然後添加400毫克(2.48毫莫耳)4-氯苯基-硼酸，並將混合物於60℃下再攪拌19小時。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與10毫升水與10毫升EtOAc合併，以NaCl使水相飽和，分離有機相，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，cyc/$EtOAc_3$ 2：1)純化。

產量：228毫克(理論值之39.6%)

$C_{14}H_{10}ClNO$ (M=243.695)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：244/246　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：244/246

R_f值：0.23(矽膠，cyc/EtOAc 1：1)

8b　　5-(4-氯苯基)-2-[3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯氧基)-丙-1-炔基

]-吡啶

將131毫克(0.5毫莫耳)三苯基磷烷添加至100毫克(0.41毫莫耳)3-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丙-2-炔-1-醇與88毫克(0.5毫莫耳)4-四氫吡咯-1-基甲基-酚在4毫升THF中之溶液內。然後，慢慢逐滴添加0.1毫升(0.5毫莫耳)偶氮基-二羧酸二異丙酯，並將反應混合物於室溫下攪拌3小時。在真空中蒸乾混合物，使殘留物溶於1毫升DMF中，並藉HPLC純化。使仍然含有三苯基磷烷氧化物之所得產物，藉層析(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1後EtOAc)再一次純化。

產量：6.5毫克(理論值之3.9%)

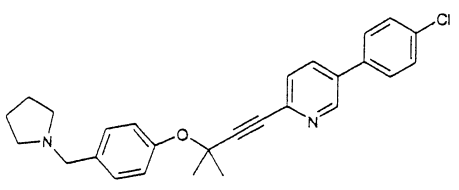
$C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M=402.928)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：403/405　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：403/405

R_f值：0.72(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

實例9

5-(4-氯苯基)-2-[3-甲基-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯氧基)-丁-1-炔基]-吡啶



9a　　4-(5-溴-吡啶-2-基)-2-甲基-丁-3-炔-2-醇

於氬大氣下，將38毫克(0.2毫莫耳)CuI與143毫克(0.2毫莫耳)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$添加至0.99毫升(10.0毫莫耳)2-甲基-丁-3-炔-2-醇與2.44克(10.0毫莫耳)2,5-二溴-吡啶在50毫升THF與2.8毫升(20

毫莫耳)二異丙基胺中之溶液內，並將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。將反應混合物與水合併，以EtOAc徹底萃取，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，cyc/EtOAc 2：1)純化。

產量：2.0克(理論值之83.3%)

$C_{10}H_{10}BrNO$ (M=240.101)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：240/242　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：240/242

R_f值：0.29(矽膠，cyc/EtOAc 2：1)

9b　　4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇

於氬大氣下，將3毫升2 M Na_2CO_3溶液與173毫克(0.15毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀添加至720毫克(3.0毫莫耳)4-(5-溴-吡啶-2-基)-2-甲基-丁-3-炔-2-醇與593毫克(3.6毫莫耳)4-氯苯基-硼酸在60毫升1,4-二氧陸圜中之溶液內，並在85℃下將反應混合物攪拌18小時。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與水合併，以EtOAc徹底萃取，將有機相以水洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，PE/EtOAc 1：1)純化。

產量：420毫克(理論值之51.5%)

$C_{16}H_{14}ClNO$ (M=271.749)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：272/274　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：272/274

R_f值：0.42(矽膠，PE/EtOAc 1：1)

9c　　5-(4-氯苯基)-2-[3-甲基-3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯氧基)-丁

-1-炔基]-吡啶

將131毫克(0.5毫莫耳)三苯基磷烷添加至136毫克(0.5毫莫耳)4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-2-甲基-丁-3-炔-2-醇與88毫克(0.5毫莫耳)4-四氫吡咯-1-基甲基-酚在20毫升THF中之溶液內。然後，慢慢逐滴添加0.1毫升(0.5毫莫耳)偶氮基-二羧酸二異丙酯，並將反應混合物於室溫下攪拌24小時。在真空中蒸乾混合物，使殘留物溶於水中，以EtOAc徹底萃取，將有機相以飽和NaCl溶液洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，藉HPLC純化殘留物。

產量：3毫克(理論值之1.4%)

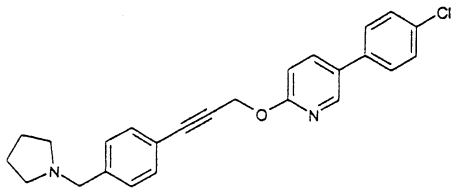
$C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M=430.982)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：431/433　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：431/433

HPLC滯留時間：7.78分鐘(方法A)

實例10

5-(4-氯苯基)-2-[3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙-2-炔基氧基]-吡啶



10a　5-(4-氯苯基)-吡啶-2-醇

於N_2大氣下，將21.7毫升2 M Na_2CO_3溶液與250毫克(0.22毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀添加至8.0克(21.7毫莫耳)5-碘-吡啶-2-醇與3.81克(23.9毫莫耳)4-氯苯基-硼酸在120毫升1,4-二氧陸圜與30毫升無水MeOH中之溶液內，並將反應混合物在110℃下

攪拌19小時。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與水合併，濾出沉澱物，以水洗滌，及在循環空氣乾燥器中，於40℃下乾燥，直到獲得恒重為止。

產量：3.8克(理論值之85.1%)

$C_{11}H_8ClNO$ (M=205.646)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：206/208　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：206/208

R_f值：0.56(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

10b　5-(4-氯苯基)-2-丙-2-炔基氧基-吡啶

將2毫升(在甲苯中之80%，18.5毫莫耳)3-溴-丙炔添加至3.8克(18.5毫莫耳)5-(4-氯苯基)-吡啶-2-醇與5.1克(37毫莫耳)K_2CO_3在50毫升DMF中之懸浮液內，並將反應混合物於室溫下攪拌64小時。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與80毫升水合併，以150毫升EtOAc萃取，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，cyc/EtOAc 2：1)純化。

產量：216毫克(理論值之4.8%)

$C_{14}H_{10}ClNO$ (M=243.695)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：244/246　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：244/246

R_f值：0.16(矽膠，cyc/EtOAc 2：1)

10c　5-(4-氯苯基)-2-[3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丙-2-炔基氧基]-吡啶

於N_2大氣下，將221毫克(0.68毫莫耳)Cs_2CO_3、4毫克(0.02毫

莫耳)CuI及23毫克(0.02毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀，添加至110毫克(0.45毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-丙-2-炔基氧基-吡啶與129毫克(0.45毫莫耳)1-(4-碘-苄基)-四氫吡咯在9毫升THF中之溶液內，並在室溫下將反應混合物攪拌4.5小時。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與20毫升3% NH_3溶液與40毫升EtOAc合併，分離有機相，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物首先藉HPLC，然後藉層析(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 19：1：0.1)純化。

產量：28毫克(理論值之15.5%)

$C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M=402.928)

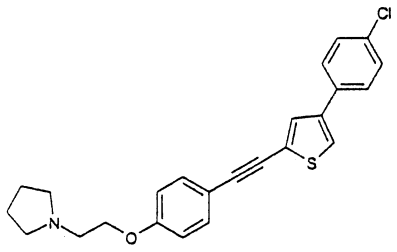
計算值：分子峰$(M+H)^+$：403/405　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：403/405

R_f值：0.33(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 19：1：0.1)

HPLC滯留時間：6.43分鐘(方法A)

實例11

1-(2-{4-[4-(4-氯苯基)-噻吩-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-四氫吡咯



11a　(4-溴-噻吩-2-基乙炔基)-三甲基-矽烷

於氬大氣下，將0.37克(1.94毫莫耳)CuI、2.24克(1.94毫莫耳)肆-三苯磷烷-鈀及16.2毫升三乙胺，添加至10.0克(38.85毫莫耳)2,4-二溴基噻吩在300毫升THF中之溶液內，使反應混合

物冷卻至-78℃，然後在此溫度下，慢慢逐滴添加5.6毫升(38.85毫莫耳)乙炔基-三甲基-矽烷在250毫升THF中之溶液。在已結束添加後，將混合物慢慢加熱至室溫，並攪拌過夜。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與水合併，以DCM徹底萃取，且使合併之有機相以$MgSO_4$脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，將殘留物以PE研製，過濾以移除不溶性成份，及蒸乾溶劑。使殘留物藉層析(矽膠，PE)純化。

產量：9.5克(理論值之56.6%)

$C_9H_{11}BrSSi$ (M=259.242)

R_f值：0.77(矽膠，PE)

11b　4-溴基-2-乙炔基-噻吩

將4.6克(14.58毫莫耳)TBAF添加至6.3克(14.58毫莫耳)(4-溴-噻吩-2-基乙炔基)-三甲基-矽烷在60毫升THF中經冷卻至0℃之溶液內。移除冷卻浴，並將混合物再攪拌30分鐘。將反應混合物與EtOAc合併，以水洗滌，並以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，PE)純化。

產量：1.9克(理論值之69.7%)

C_6H_3BrS (M=187.059)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：186/188　實測值：分子峰$(M+H)^+$：186/188

11c　1-{2-[4-(4-溴-噻吩-2-基乙炔基)-苯氧基]-乙基}-四氫吡咯

於氬大氣下，將0.3毫升(3.13毫莫耳)六氫吡啶、14.9毫克(0.08毫莫耳)CuI及90.3毫克(0.08毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀，添加

至293毫克(1.56毫莫耳)4-溴基-2-乙炔基-噻吩與620毫克(1.56毫莫耳)1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯在10毫升THF中之溶液內，並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。為完成反應，添加另外150毫克(0.8毫莫耳)4-溴基-2-乙炔基-噻吩，並將混合物於室溫下再攪拌24小時。於真空中蒸乾混合物，以EtOAc研製殘留物，並濾出不溶性成份。在已脫除溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 8：2：0.2)純化。

產量：300毫克(理論值之51.0%)

$C_{18}H_{18}BrNOS$ (M=376.318)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：376/378　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：376/378

R_f值：0.52(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

11d　1-(2-{4-[4-(4-氯苯基)-噻吩-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-四氫吡咯

於N_2大氣下，將5毫升2 M Na_2CO_3溶液與47毫克(0.41毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀添加至310毫克(0.82毫莫耳)1-{2-[4-(4-溴-噻吩-2-基乙炔基)-苯氧基]-乙基}-四氫吡咯與129毫克(0.82毫莫耳)4-氯苯基-硼酸在10毫升1,4-二氧陸圜中之溶液內，並使反應混合物回流1小時。經過玻璃纖維濾器過濾熱溶液，將濾液以EtOAc萃取，將有機相以水洗滌，並以$MgSO_4$脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 8：2：0.2)純化。

產量：23毫克(理論值之6.8%)

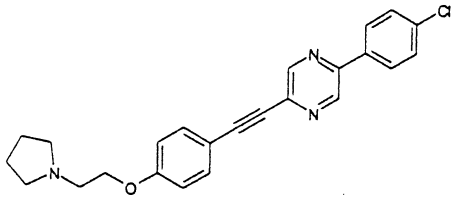
$C_{24}H_{22}ClNOS$ (M=407.966)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：408/410　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：408/410

HPLC 滯留時間：5.35 分鐘（方法 B）

實例 12

2-(4-氯苯基)-5-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啡



12a　　5-(4-氯苯基)-吡啡-2-基胺

於氬大氣下，將 50 毫升 2 M Na_2CO_3 溶液與 1.2 克 (1.0 毫莫耳) 肆-三苯基磷烷-鈀添加至 8.7 克 (50.0 毫莫耳) 5-溴-吡啡-2-基胺與 8.0 克 (50.0 毫莫耳) 4-氯苯基-硼酸在 150 毫升 1,4-二氧陸圜與 50 毫升 MeOH 中之溶液內，並將反應混合物加熱至 110℃，歷經 2.5 小時。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與水合併，以 EtOAc 徹底萃取，並以 Na_2SO_4 使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析（矽膠，梯度液：DCM 至 DCM/MeOH 20：1）純化。

產量：8.3 克（理論值之 80.7%）

$C_{10}H_{18}ClN_3$ (M=205.648)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：206/208　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：206/208

HPLC 滯留時間：7.15 分鐘（方法 A）

12b　　2-(4-氯苯基)-5-碘-吡啡

在排除光線下，將 4.9 毫升 (40.0 毫莫耳) 亞硝酸第三-丁酯與

7.6 克 (30 毫莫耳) 碘添加至 4.8 克 (23.3 毫莫耳) 5-(4-氯苯基)-吡咔-2-基胺在 100 毫升 CCl_4 與 50 毫升 DCM 中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。將其與 100 毫升水及 50 毫升 10% $Na_2S_2O_3$ 溶液合併，分離有機相，以 50 毫升 10% $Na_2S_2O_3$ 溶液再一次洗滌，並以 50 毫升水洗滌兩次，且以 $MgSO_4$ 脫水乾燥。使其經過活性炭過濾，於真空中蒸乾，並使殘留物藉層析 (矽膠，梯度液：PE 至 PE/EtOAc 8：2) 純化。

產量：3.4 克 (理論值之 46.0%)

$C_{10}H_6ClIN_2$ (M=316.530)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：317/319　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：317/319

R_f 值：0.55 (矽膠，PE/EtOAc 9：1)

12c　2-(4-氯苯基)-5-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡咔

於 N_2 大氣下，將 19 毫克 (0.1 毫莫耳) CuI、82 毫克 (0.1 毫莫耳) 氯化 [1,1'-雙-(二苯膦)-二環戊二烯鐵]-鈀 (II) 添加至 316 毫克 (1.0 毫莫耳) 2-(4-氯苯基)-5-碘-吡咔與 215 毫克 (1.0 毫莫耳) 1-[2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯在 50 毫升 THF 與 0.4 毫升 (3 毫莫耳) 三乙胺中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。為完成反應，添加另外 100 毫克 (0.32 毫莫耳) 2-(4-氯苯基)-5-碘-吡咔，並將混合物再一次攪拌過夜。使其在真空中蒸乾，將殘留物與 10% Na_2CO_3 溶液合併，以 DCM 徹底萃取，將合併之有機相以水洗滌三次，並以 $MgSO_4$ 脫水乾燥。使其經過活性炭過濾，於真空中蒸乾，並使殘留物藉層析 (矽膠，梯

度液：EtOAc至EtOAc/MeOH/NH_3 9：9：1)純化。

產量：170毫克(理論值之42.1%)

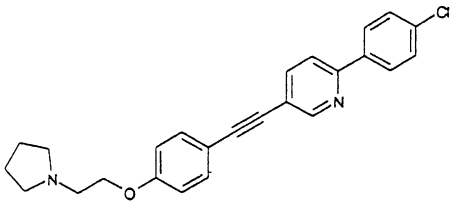
$C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M=403.915)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：404/406　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：404/406

R_f值：0.58(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 9：1：0.1)

實例13

2-(4-氯苯基)-5-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基)-吡啶



13a　5-溴基-2-(4-氯苯基)-吡啶

於N_2大氣下，將11毫升2 M Na_2CO_3溶液與240毫克(0.21毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀添加至3.00克(10.6毫莫耳)5-溴基-2-碘-吡啶與3.37克(21.1毫莫耳)4-氯苯基-硼酸在60毫升1,4-二氧陸圜與15毫升MeOH中之溶液內，並將反應混合物加熱至110℃，歷經3小時。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與50毫升水、10毫升3% NH_3溶液及150毫升EtOAc合併，分離有機相，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，cyc)純化。

產量：1.52克(理論值之53.6%)

$C_{11}H_7BrClN$ (M=268.542)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：268/270/272　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：268/270/272

R_f值：0.1（矽膠，cyc）

13b　2-(4-氯苯基)-5-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

於N_2大氣下，將773毫克(2.25毫莫耳)Cs_2CO_3、14毫克(0.08毫莫耳)CuI及87毫克(0.08毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀，添加至403毫克(1.5毫莫耳)5-溴基-2-(4-氯苯基)-吡啶與322毫克(1.5毫莫耳)1-[2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯在10毫升THF中之溶液內，並將反應混合物在室溫下攪拌4小時。然後將其加熱至60℃，歷經16小時。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與30毫升水、5毫升3% NH_3溶液及60毫升EtOAc合併，分離有機相，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物首先藉層析(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 19：1：0.1)，然後藉HPLC純化。

產量：9毫克(理論值之2.2%)

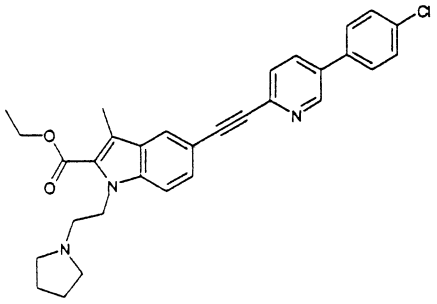
$C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M=402.928)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：403/405　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：403/405

HPLC滯留時間：8.11分鐘(方法A)

實例14

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯



14a　3-甲基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-5-三甲基矽烷基乙炔基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

於氬大氣下，將577毫克(0.5毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀與95毫克(0.5毫莫耳)CuI添加至2.82克(10毫莫耳)5-溴基-3-甲基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯與1.52毫升(11毫莫耳)乙炔基-三甲基-矽烷在3毫升(30毫莫耳)六氫吡啶與30毫升THF中之溶液內，並將反應混合物在60℃下攪拌14小時。將其以水稀釋，以EtOAc徹底萃取，將合併之有機相以飽和NaCl溶液洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，cyc/EtOAc 9：1)純化。

產量：1.3克(理論值之43.4%)

$C_{17}H_{21}NO_2Si$ (M=299.448)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：300　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：300

R_f值：0.61(矽膠，cyc/EtOAc 7：3)

14b　5-乙炔基-3-甲基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

於氬大氣下，將562毫克(3.3毫莫耳)1-(2-氯-乙基)-四氫吡咯(以其鹽酸鹽使用)添加至900毫克(3.0毫莫耳)3-甲基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-5-三甲基矽烷基乙炔基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯與457毫克(3.3毫莫耳)K_2CO_3在10毫升DMF中之懸浮液內，並將反應混合物在60℃下攪拌42小時。將其以水稀釋，以EtOAc徹底萃取，將合併之有機相以水洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)純化。

產量：250毫克(理論值之25.6%)

$C_{20}H_{24}N_2O_2$ (M=324.426)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：325　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：325

HPLC滯留時間：4.59分鐘(方法B)

14c　5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

於氬大氣下，將11毫克(0.02毫莫耳)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$與3毫克(0.02毫莫耳)CuI添加至250毫克(0.77毫莫耳)5-乙炔基-3-甲基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯與243毫克(0.77毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-碘-吡啶在1.52毫升(15.4毫莫耳)六氫吡啶與25毫升THF中之溶液內，並將反應混合物在室溫下攪拌4小時。將其以水稀釋，以EtOAc徹底萃取，將合併之有機相以水與飽和NaCl溶液洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物首先藉層析(矽膠，cyc/EtOAc 2：1)，然後藉HPLC純化。

產量：7毫克(理論值之1.8%)

$C_{31}H_{30}ClN_3O_2$ (M=512.057)

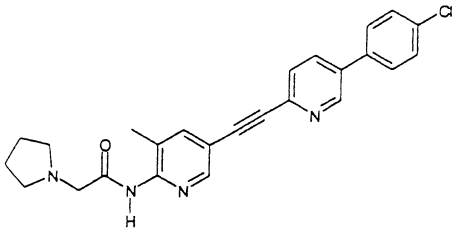
計算值：分子峰$(M+H)^+$：512/514　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：512/514

R_f值：0.67 (Alox，cyc/EtOAc 2：1)

HPLC滯留時間：5.96分鐘(方法B)

實例15

N-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-吡啶-2-基}-2-四氫吡咯-1-基-乙醯胺



15a　N-(5-溴基-3-甲基-吡啶-2-基)-2-氯-乙醯胺

將1.75毫升(22毫莫耳)氯化氯乙醯添加至3.74克(20毫莫耳)2-胺基-5-溴基-3-甲基吡啶在50毫升DCM中經冷卻至0℃之溶液內，然後慢慢逐滴添加6.1毫升(44毫莫耳)三乙胺。在已結束添加後，移除冰浴，並將反應混合物於室溫下攪拌4小時。將其傾倒在水上，以DCM徹底萃取，將合併之有機相以水與飽和NaCl溶液洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，cyc/EtOAc 2：1)純化。

產量：2.7克(理論值之51.2%)

$C_8H_8BrClN_2O$ (M=263.523)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：263/265/267　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：263/265/267

R_f值：0.48(矽膠，cyc/EtOAc 1：1)

15b　N-(5-溴基-3-甲基-吡啶-2-基)-2-四氫吡咯-1-基-乙醯胺

將0.81毫升(9.9毫莫耳)四氫吡咯添加至2.37克(9.0毫莫耳)N-(5-溴基-3-甲基-吡啶-2-基)-2-氯-乙醯胺與2.49克(18毫莫耳)K_2CO_3在22.5毫升DMF中之懸浮液內，並將反應混合物於室溫下攪拌20小時。將其以水稀釋，以EtOAc徹底萃取，將合併之有機相以水洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物溶於少量二異丙基醚中，冷卻至0℃

，抽氣過濾已沉澱之結晶，並在空氣中乾燥。

產量：1.4克(理論值之52.2%)

$C_{12}H_{16}BrN_3O$ (M=298.185)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：298/300　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：298/300

R_f值：0.48(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)

15c　N-(3-甲基-5-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2-基)-2-四氫吡咯-1-基-乙醯胺

於氬大氣下，將35毫克(0.03毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀與5.7毫克(0.03毫莫耳)CuI添加至447毫克(1.5毫莫耳)N-(5-溴基-3-甲基-吡啶-2-基)-2-四氫吡咯-1-基-乙醯胺與0.23毫升(1.65毫莫耳)乙炔基-三甲基-矽烷在0.45毫升(4.5毫莫耳)六氫吡啶與10毫升THF中之溶液內，並在室溫下將反應混合物攪拌14小時。為完成反應，添加另外35毫克肆-三苯基磷烷-鈀，並將反應混合物加熱至50℃，歷經4小時。將其以水稀釋，以EtOAc徹底萃取，將合併之有機相以飽和NaCl溶液洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)純化。

產量：210毫克(理論值之44.4%)

$C_{17}H_{25}N_3OSi$ (M=315.494)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：316　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：316

R_f值：0.65(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)

15d　N-(5-乙炔基-3-甲基-吡啶-2-基)-2-四氫吡咯-1-基-乙醯胺

於氬大氣下，將132毫克(0.48毫莫耳)TBAF添加至150毫克

(0.48 毫莫耳) N-(3-甲基-5-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2-基)-2-四氫吡咯-1-基-乙醯胺在10毫升THF中之溶液內，並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在真空中蒸乾混合物，使殘留物溶於EtOAc中，將有機相以水與飽和NaCl溶液洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，獲得所要之產物。

產量：110毫克(理論值之95.2%)

$C_{14}H_{17}N_3O$ (M=243.311)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：244　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：244

R_f值：0.48(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)

15e　N-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-吡啶-2-基}-2-四氫吡咯-1-基-乙醯胺

於氬大氣下，將4毫克(0.01毫莫耳)$Pd(PPh_3)_2Cl_2$與1毫克(0.01毫莫耳)CuI添加至73毫克(0.3毫莫耳)N-(5-乙炔基-3-甲基-吡啶-2-基)-2-四氫吡咯-1-基-乙醯胺與95毫克(0.3毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-碘-吡啶在59微升(0.6毫莫耳)六氫吡啶與10毫升THF中之溶液內，並將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。使其在真空中蒸乾，使殘留物溶於EtOAc中，將有機相以水與飽和NaCl溶液洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物首先藉層析(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)，然後藉HPLC純化。

產量：22毫克(理論值之17.0%)

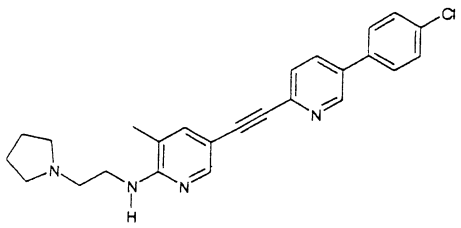
$C_{25}H_{23}ClN_4O$ (M=430.941)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：431/433　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：431/433

R_f值：0.39（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1）

實例16

{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-吡啶-2-基}-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺



16a　(5-溴基-3-甲基-吡啶-2-基)-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

於氫大氣下，將2毫升$LiAlH_4$在THF中之1M溶液慢慢逐滴添加至800毫克(2.68毫莫耳)N-(5-溴基-3-甲基-吡啶-2-基)-2-四氫吡咯-1-基-乙醯胺(實例15b)在10毫升THF中經冷卻至0℃之溶液內，並將反應混合物在此溫度下攪拌3小時。慢慢逐滴添加20% NaOH，將固體K_2CO_3添加至此懸浮液中，並將其激烈攪拌。濾出沉澱物，蒸乾濾液，並使殘留物藉層析(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 80：20：2)純化。

產量：500毫克(理論值之65.6%)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M=284.201)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：284/286　實測值：分子峰$(M+H)^+$：284/286

R_f值：0.25（矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 80：20：2）

16b　(3-甲基-5-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶-2-基)-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

類似實例15c，製自500毫克(1.76毫莫耳)(5-溴基-3-甲基-吡

啶-2-基)-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺與0.29毫升(2.11毫莫耳)乙炔基-三甲基-矽烷，同時將反應混合物加熱至50℃，歷經12小時。

產量：400毫克(理論值之75.4%)

$C_{17}H_{27}N_3Si$ (M=301.511)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：302　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：302

R_f值：0.27(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)

16c　(5-乙炔基-3-甲基-吡啶-2-基)-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

類似實例15d，製自400毫克(1.33毫莫耳)(3-甲基-5-三甲基矽烷基-乙炔基-吡啶-2-基)-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺。

產量：250毫克(理論值之82.2%)

$C_{14}H_{19}N_3$ (M=229.328)

R_f值：0.51(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 80：20：2)

16d　{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-吡啶-2-基}-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

類似實例15e，製自69毫克(0.3毫莫耳)(5-乙炔基-3-甲基-吡啶-2-基)-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺與95毫克(0.3毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-碘-吡啶，而在處理後，使粗產物於Alox上藉層析(cyc/EtOAc 6：4)純化。

產量：12毫克(理論值之9.6%)

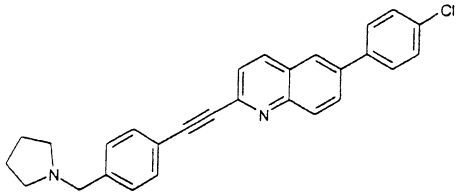
$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M=416.958)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：417/419　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：417/419

R_f值：0.42(Alox，cyc/EtOAc 1：1)

實例17：

6-(4-氯苯基)-2-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基乙炔基)-喹啉



17a　氯化(E)-3-乙氧基丙烯醯

於室溫下，將20克(0.172莫耳)(E)-3-乙氧基丙烯酸分批添加至14.99毫升(0.206莫耳)二氯化亞硫醯在300毫升甲苯中之溶液內，並加熱至90℃，歷經2小時。使反應混合物蒸發至乾涸，並殘留之黃色油進一步反應，無需任何再純化。

17b　(E)-N-(4-溴苯基)-3-乙氧基丙烯醯胺

使26.63克(0.155莫耳)4-溴基苯胺溶於120毫升吡啶中，並在溫度0℃與5℃之間，逐滴添加23.14克(0.172莫耳)氯化(E)-3-乙氧基丙烯醯，且將混合物於0℃下攪拌一小時。然後使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌14小時。將反應混合物與水合併，濾出所形成之沉澱物，並以水洗滌。使固體於65℃下，在乾燥櫥中乾燥。

產量：37.84克(理論值之90.4%)

$C_{11}H_{12}BrNO_2$ (M=270.12)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：270/272　實測值：分子峰$(M+H)^+$：270/272

R_f值：0.7(矽膠，cyc/EtOAc 1：1)

17c　6-溴基-1H-喹啉-2-酮

將37.8克(0.14莫耳)(E)-N-(4-溴苯基)-3-乙氧基丙烯醯胺分批

添加至200毫升濃硫酸中，並於室溫下攪拌2小時。然後，將反應混合物倒入冰水中，濾出沉澱物，並以水洗滌。使固體於70℃下，在乾燥櫥中乾燥。

產量：28.6克(理論值之91.2%)

C_9H_6BrNO (M=224.05)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：224/226　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：224/226

R_f值：0.6(矽膠，EtOAc)

17d　6-(4-氯苯基)-1H-喹啉-2-酮

將22.7克(0.101莫耳)6-溴基-1H-喹啉-2-酮在380毫升1,4-二氧陸圜與380毫升MeOH中之溶液，與141.5毫升(0.283毫升)2M Na_2CO_3溶液合併，並以氬飽和。然後連續添加3.735克(3.23毫莫耳)肆-三苯基-磷烷-鈀與4-氯苯基硼酸。將反應混合物加熱至110℃，歷經四小時，接著蒸乾至體積300毫升。添加1.2升水，並濾出沉澱物。使固體於55℃下，在乾燥櫥中乾燥，以二異丙基醚洗滌，並再一次乾燥。

產量：25.4(理論值之89.5%)

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

計算值：分子峰$(M+H)^+$：256/258　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：256/258

R_f值：0.6(矽膠，EtOAc/PE3：1)

17e 2-溴基-6-(4-氯苯基)-喹啉

將50克(0.174莫耳)溴化磷醯加熱至65℃，與10克(0.039莫耳)6-(4-氯苯基)-1H-喹啉-2-酮合併，並加熱至110℃，歷經3小時

。然後，將反應混合物傾倒在冰水上，並以氨溶液使其呈鹼性。濾出沉澱物，並在乾燥櫥中，於60℃下乾燥。

產量：12.28克(理論值之98.8%)

$C_{15}H_9BrClN$ (M=318.60)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：318/320/322　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：318/320/322

R_f值：0.8(矽膠，cyc/EtOAc 3：1)

17f　4-[6-(4-氯苯基)-喹啉-2-基乙炔基]-苯甲醛

於氮大氣下，將0.6毫克CuI、9.3毫克$Pd(PPh_3)_2Cl_2$及318毫克(1毫莫耳)2-溴基-6-(4-氯苯基)-喹啉連續添加至85毫克(0.66毫莫耳)4-乙炔基-苯甲醛與2.6毫升(18.67毫莫耳)三乙胺在5毫升無水DMF與10毫升乙腈中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌14小時，並蒸乾。於矽膠上藉管柱層析(PE/EtOAc 1：1)進行純化。

產量：290毫克(理論值之78.8%)

$C_{24}H_{14}ClNO$ (M=367.83)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：368/370　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：368/370

R_f值：0.84(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 90：10：1)

17g　6-(4-氯苯基)-2-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基乙炔基)-喹啉

將3毫克對-甲苯磺酸與100微升冰醋酸於室溫下添加至290毫克(0.78毫莫耳)4-[6-(4-氯苯基)-喹啉-2-基乙炔基]-苯甲醛與56毫克(0.78毫莫耳)四氫吡咯在10毫升THF中之溶液內，並攪拌30分鐘。然後分批添加334毫克(1.57毫莫耳)$NaBH(OAc)_3$，並

將反應混合物攪拌14小時。將數滴水逐滴添加至反應混合物中，並將其攪拌15分鐘。接著，將反應混合物與K_2CO_3合併，並過濾。蒸乾濾液。於矽膠上藉管柱層析(DCM/MeOH/NH_3 90：10：1)進行純化。

產量：150毫克(理論值之45%)

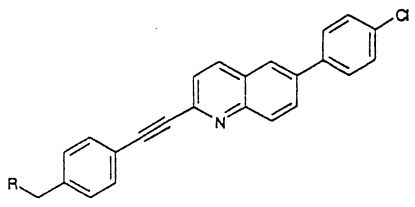
熔點：170-193℃

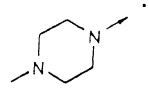
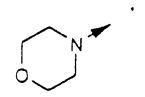
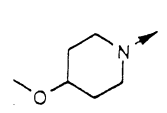
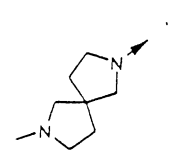
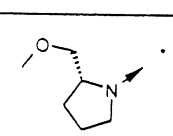
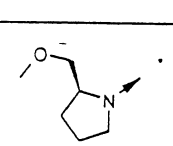
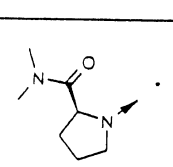
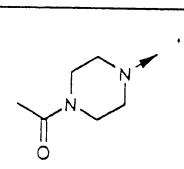
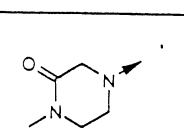
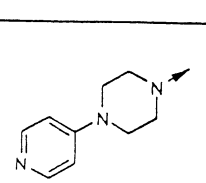
$C_{28}H_{23}ClN_2$ (M=422.96)

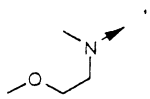
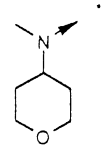
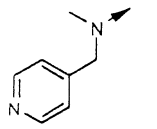
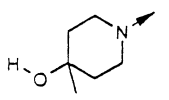
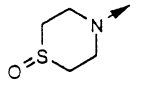
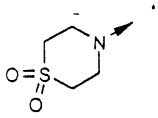
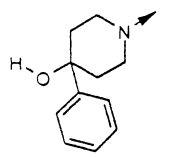
計算值：分子峰$(M+H)^+$：423/425　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：423/425

R_f值：0.49(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 90：10：1)

下列化合物係類似實例17g，以17f作為離析物而製成：



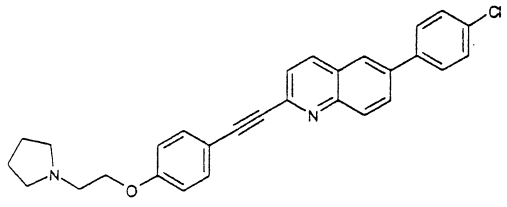
實例	R	實驗式	質譜	mp [°C]	R_f 值
17.1		$C_{29}H_{26}ClN_3$	452/54 $[M+H]^+$	176-182	0.33
17.2		$C_{28}H_{23}ClN_2O$	439/41 $[M+H]^+$	170-174	0.45
17.3		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	159-165	0.52
17.4		$C_{32}H_{30}ClN_3$	492/94 $[M+H]^+$	140-148	0.21
17.5		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	139-147	0.61
17.6		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	143-173	0.61
17.7		$C_{31}H_{28}ClN_3O$	494/96 $[M+H]^+$	142-145	0.31
17.8		$C_{30}H_{26}ClN_3O$	480/82 $[M+H]^+$	165-170	0.30
17.9		$C_{29}H_{24}ClN_3O$	466/68 $[M+H]^+$	152-157	0.45
17.10		$C_{33}H_{27}ClN_4$	515/17 $[M+H]^+$	214-219	0.47

17.11		$C_{28}H_{25}ClN_2O$	441/43 $[M+H]^+$	153	0.38
17.12		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	130-136	0.32
17.13		$C_{31}H_{24}ClN_3$	474/476 $[M+H]^+$	140-149	0.43
17.14		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	190-192	0.30
17.15		$C_{28}H_{23}ClN_2OS$	471/73 $[M+H]^+$	170-174	0.38
17.16		$C_{28}H_{23}ClN_2O_2S$	487/89 $[M+H]^+$	216-220	0.61
17.17		$C_{35}H_{29}ClN_2O$	529/31 $[M+H]^+$	208-219	0.34

所指定之R_f值係於矽膠上，以DCM/MeOH/NH_3 90：10：1作為流動相而獲得。

實例18：

6-(4-氯苯基)-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-喹啉



18a　1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

將44克(0.2莫耳)4-碘酚、34克(0.2莫耳)1-(2-氯-乙基)-四氫吡咯-鹽酸鹽、110.56克(0.8莫耳)K_2CO_3及800毫升DMF之反應混合物於室溫下攪拌48小時。過濾反應混合物，並使濾液蒸乾。使殘留物溶於水中，並以EtOAc萃取。將有機相以飽和NaCl溶液萃取，並以Na_2SO_4脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析(EtOAc/MeOH/NH_3 85：15：1.5)進行純化。

產量：34.8克(理論值之54.9%)

$C_{12}H_{16}INO$ (M=317.17)

R_f值：0.49(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)

18b　1-[2-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

於氮大氣下，同時以冰冷卻，將1.5克(4.72毫莫耳)1-[2-(4-碘-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯、0.735毫升(5.2毫莫耳)乙炔基-三甲基-矽烷、15毫升六氫吡啶、115.5毫克(0.1毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀及19毫克(0.1毫莫耳)CuI之反應混合物，攪拌1小時。然後蒸乾反應混合物，使殘留物溶於20毫升水中，並以EtOAc萃取。使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析(EtOAc/MeOH/NH_3 95：5：0.5)進行純化。

產量：1.244克(理論值之91.5%)

$C_{17}H_{25}NOSi$ (M=287.48)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：288　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：288

R_f值：0.45(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)

18c　1-[2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

將1.22克(4.24毫莫耳)1-[2-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯氧基)-

乙基]-四氫吡咯、1.47克(4.67毫莫耳)TBAF及25毫升THF之反應混合物於室溫下攪拌3小時。然後蒸乾反應混合物，並將殘留物與20毫升飽和NaCl溶液及50毫升EtOAc合併。使有機相以Na_2SO_4脫水乾燥。於矽膠上藉管柱層析(EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)進行純化。

產量：0.91克(理論值之100%)

$C_{14}H_{17}NO$ (M=215.29)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：216　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：216

R_f值：0.33(矽膠，EtOAc/MeOH/NH_3 90：10：1)

18d　6-(4-氯苯基)-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-喹啉

於氮大氣中，將0.6毫克CuI、9.3毫克$Pd(PPh_3)_2Cl_2$及318毫克(1毫莫耳)2-溴基-6-(4-氯苯基)-喹啉連續添加至142毫克(0.66毫莫耳)1-[2-(4-乙炔基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯與2.6毫升(18.67毫莫耳)三乙胺在5毫升無水DMF與10毫升乙腈中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌14小時，並蒸乾。於矽膠上藉管柱層析(DCM/MeOH/NH_3 90：10：1)進行純化。

產量：148毫克(理論值之32.7%)

熔點：176-185℃

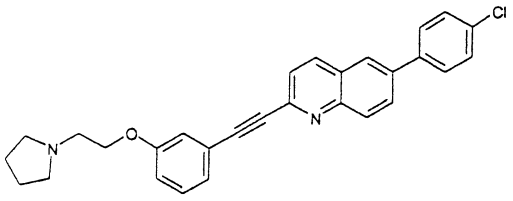
$C_{29}H_{25}ClN_2O$ (M=452.98)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：453/455　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：453/455

R_f值：0.71(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 80：20：1)

實例19：

6-(4-氯苯基)-2-[3-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-喹啉



19a　1-[2-(3-乙炔基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯

類似實例18a，製自1-(2-氯-乙基)-四氫吡咯-鹽酸鹽與3-乙炔基-酚。

產量：1.44克(理論值之79%)

$C_{14}H_{17}NO$ (M=215.29)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：216　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：216

R_f值：0.37(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 90：10：1)

19b　6-(4-氯苯基)-2-[3-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-喹啉

類似實例18d，製自1-[2-(3-乙炔基-苯氧基)-乙基]-四氫吡咯與2-溴基-6-(4-氯苯基)-喹啉。

產量：135毫克(理論值之29.8%)

熔點：114-117℃

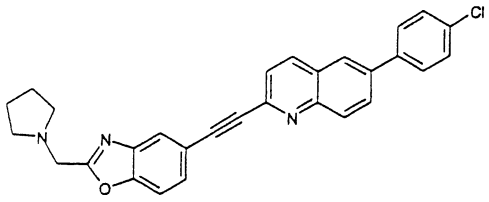
$C_{29}H_{25}ClN_2O$ (M=452.98)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：453/455　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：453/455

R_f值：0.61(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 80：20：1)

實例20：

6-(4-氯苯基)-2-(2-四氫吡咯-1-基甲基-苯并噁唑-5-基乙炔基)-喹啉



20a　5-溴基-2-氯基甲基-苯并㗁唑

將1.79毫升(13.3毫莫耳)2-氯基-1,1,1-三甲氧基-乙烷於室溫下，逐滴添加至2.5克(13.29毫莫耳)2-胺基-4-溴酚在20毫升乙醇中之溶液內，並攪拌48小時。然後，添加0.4毫升2-氯基-1,1,1-三甲氧基-乙烷，並攪拌20小時。蒸乾反應混合物。於矽膠上藉管柱層析(DCM／乙醇80：1)進行純化。

產量：2克(理論值之60.9%)

$C_8H_5BrClNO$ (M=246.49)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：246/248/250　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：246/248/250

R_f值：0.95(矽膠，DCM／乙醇20：1)

20b　5-溴基-2-四氫吡咯-1-基甲基-苯并㗁唑

將2克(8.11毫莫耳)5-溴基-2-氯基甲基-苯并㗁唑在30毫升DMF中之溶液與2.24克(16.22毫莫耳)K_2CO_3及0.9毫升(10.78毫莫耳)四氫吡咯合併，並於室溫下攪拌24小時。將反應混合物以水稀釋，並以EtOAc萃取。使有機相以Na_2SO_4乾燥脫水，濾出乾燥劑，並蒸乾濾液。

產量：2.2克(理論值之96.4%)

$C_{12}H_{13}BrN_2O$ (M=281.15)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：281/283　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：281/283

R_f值：0.15（矽膠，DCM／乙醇50：1）

20c　5-碘基-2-四氫吡咯-1-基甲基-苯并㗁唑

於氬大氣下，將71毫克(0.36毫莫耳)CuI、1克(3.55毫莫耳)5-溴基-2-四氫吡咯-1-基甲基-苯并㗁唑及1.07克(7.15毫莫耳)NaI連續放置在燒瓶中。然後，添加0.08毫升(0.73毫莫耳)N,N'-二甲基乙二胺與3.5毫升1,4-二氧陸圜，並使反應混合物回流14小時。接著，於室溫下將反應混合物與20毫升濃氨溶液合併，以100毫升水稀釋，並以DCM萃取。將有機相以水萃取三次，並以Na_2SO_4脫水乾燥。

產量：1克（理論值之72.8%）

$C_{12}H_{13}IN_2O$ (M=328.15)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：329　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：329

R_f值：0.35（矽膠，cyc/EtOAc 1：1）

20d　2-四氫吡咯-1-基甲基-5-三甲基矽烷基乙炔基-苯并㗁唑

類似實例18b，製自5-碘基-2-四氫吡咯-1-基甲基-苯并㗁唑與乙炔基-三甲基-矽烷。

產量：0.5克（理論值之91.6%）

$C_{17}H_{22}N_2OSi$ (M=298.46)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：299　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：299

R_f值：0.5（矽膠，DCM/MeOH/NH_3 90：10：1）

20e　5-乙炔基-2-四氫吡咯-1-基甲基-苯并㗁唑

類似實例18c，製自2-四氫吡咯-1-基甲基-5-三甲基矽烷基乙炔基-苯并㗁唑。

產量：0.265克（理論值之69.9%）

$C_{14}H_{14}N_2O$ (M=226.28)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：227　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：227

R_f值：0.79（矽膠，DCM/MeOH/NH_3 80：20：1）

20f　6-(4-氯苯基)-2-(2-四氫吡咯-1-基甲基-苯并噁唑-5-基乙炔基)-喹啉

類似實例18d，製自5-乙炔基-2-四氫吡咯-1-基甲基-苯并噁唑與2-溴基-6-(4-氯苯基)-喹啉。

產量：90毫克（理論值之13.9%）

熔點：151-153℃

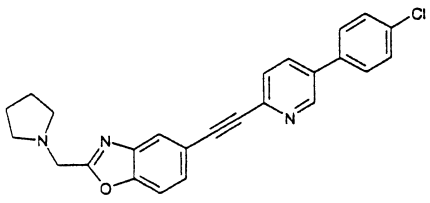
$C_{29}H_{22}ClN_3O$ (M=463.97)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：464/466　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：464/466

R_f值：0.53（矽膠，DCM/MeOH/NH_3 90：10：1）

實例21：

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-四氫吡咯-1-基甲基-苯并噁唑



將260毫克(0.792毫莫耳)5-碘基-2-四氫吡咯-1-基甲基-苯并噁唑、171毫克(0.8毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-乙炔基-吡啶、23毫克(0.02毫莫耳)肆-三苯基磷烷-鈀、3.8毫克(0,02毫莫耳)CuI及350毫克(1.075毫莫耳)Cs_2CO_3在10毫升THF中之反應混合物，在氬大氣中，於室溫下攪拌14小時。然後蒸乾反應混合物，並使殘留物於矽膠上藉管柱層析(DCM/MeOH 80：1)純化。

產量：140毫克(理論值之42.7%)

熔點：145℃

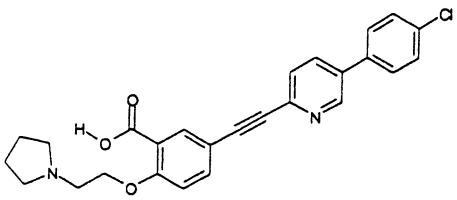
$C_{25}H_{20}ClN_3O$ (M=413.91)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：414/416　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：414/416

R_f值：0.1(矽膠，DCM/MeOH 50：1)

實例22

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲酸



將1.6毫升1 M NaOH水溶液添加至369毫克(0.8毫莫耳)5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯(實例3.4)在20毫升MeOH中之溶液內，並將反應混合物加熱至70℃，歷經3小時。將其與1.6毫升1 M HCl合併，在真空中蒸乾，並使殘留物於各情況中以20毫升MeOH共蒸發兩次。將殘留物以EtOH研製，並加熱，及抽氣過濾。

產量：340毫克(理論值之95.1%)

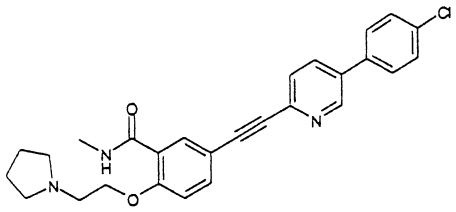
$C_{26}H_{23}ClN_2O_3$ (M=446.938)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：447/449　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：447/449

HPLC滯留時間：7.0分鐘(方法A)

實例22.1

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-N-甲基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲醯胺



將80毫克(0.25毫莫耳)TBTU與69微升三乙胺添加至112毫克(0.25毫莫耳)5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲酸(實例22)在5毫升DMF中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌2小時。然後添加31毫克(1.0毫莫耳)甲胺，並於室溫下再持續攪拌2小時。於真空中蒸乾混合物，將殘留物與稀Na_2CO_3溶液合併，以DCM徹底萃取，並以Na_2SO_4使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，使殘留物藉層析(矽膠，DCM至DCM/MeOH/NH_3 7：3：0.3)純化。

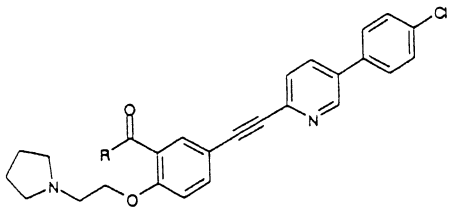
產量：45毫克(理論值之39.1%)

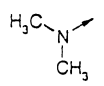
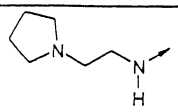
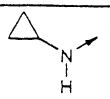
$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M=459.980)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：460/462　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：460/462

HPLC滯留時間：6.8分鐘(方法A)

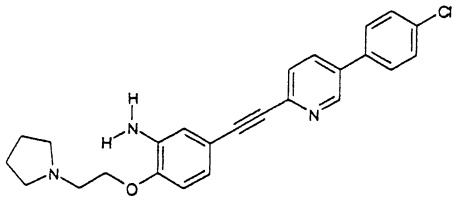
下列化合物係按實例22.1中所述製成，而在實例22.5中，係使用碳酸銨作為氨來源：



實例	R	產率(%)	實驗式	質譜	HPLC滯留時間（以分鐘表示）（方法）
22.2		42.2	$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$	474/476 $[M+H]^+$	6.95 (A)
22.3		9.3	$C_{32}H_{35}ClN_4O_2$	543/545 $[M+H]^+$	5.30 (A)
22.4		6.9	$C_{29}H_{28}ClN_3O_2$	486/488 $[M+H]^+$	7.07 (A)
22.5		4.0	$C_{26}H_{24}ClN_3O_2$	446/448 $[M+H]^+$	6.10 (A)

實例23

5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯胺



將200毫克(2.5毫莫耳)$NaHCO_3$與300毫克(1.1毫莫耳)氯化錫(II)二水合物添加至100毫克(0.22毫莫耳)5-(4-氯苯基)-2-[3-硝基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶(實例3.13)在10毫升EtOAc中之溶液內，並使反應混合物回流2小時。為完成反應，添加另外200毫克(2.5毫莫耳)$NaHCO_3$、300毫克(1.1毫莫耳)氯化錫(II)二水合物及1毫升MeOH，並使混合物再回流2小時。於冷卻後，添加4克矽膠，在真空中脫除溶劑，並使殘留物藉層析(矽膠，DCM/MeOH/NH_3 8：2：0.2)純化。

產量：85毫克(理論值之39.1%)

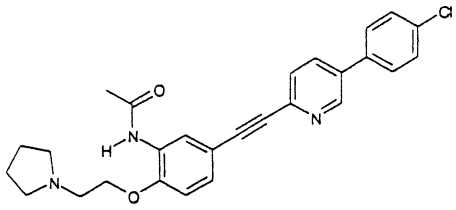
$C_{25}H_{24}ClN_3O$ (M=417.943)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：418/420　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：418/420

HPLC 滯留時間：7.1 分鐘 (方法 A)

實例 23.1

N-[5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基]-乙醯胺



將 16 微升 (170 微莫耳) 醋酸酐添加至 35 毫克 (84 微莫耳) 5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯胺在 2 毫升 DCM 中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌過夜，然後在矽膠上藉層析 (梯度液：EtOAc 至 EtOAc/MeOH/NH_3 7：3：0.3) 純化，無需任何進一步處理。

產量：10 毫克 (理論值之 26.0%)

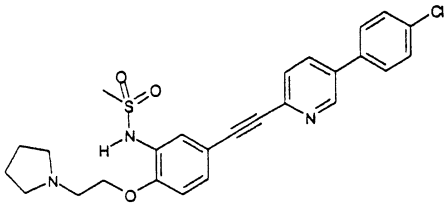
$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M=459.980)

計算值：分子峰 $(M+H)^+$：460/462　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：460/462

R_f 值：0.55 (矽膠，DCM/MeOH/NH_3 90：10：1)

實例 23.2

N-[5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基]-甲烷磺醯胺



於N_2大氣下，將39微升(0.5毫莫耳)氯化甲烷磺醯添加至100毫克(0.24毫莫耳)5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯胺與161微升(2毫莫耳)吡啶在10毫升DCM中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌2小時。為完成反應，添加另外160微升吡啶與39微升氯化甲烷磺醯，並將混合物攪拌過夜。將其與10% Na_2CO_3溶液合併，分離有機相，並於真空中脫除溶劑。藉HPLC純化殘留物。

產量：15毫克(理論值之13.0%)

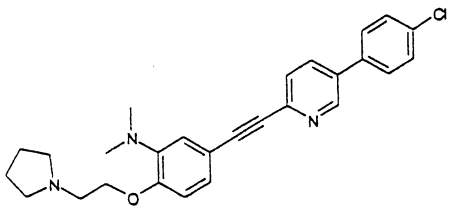
$C_{26}H_{26}ClN_3O_3S$ (M=496.032)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：496/498　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：496/498

HPLC滯留時間：6.8分鐘(方法A)

實例23.3

[5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基]-二甲基-胺



將180微升(2.4毫莫耳)福馬林溶液(在水中之37%)、63毫克(1.0毫莫耳)$NaBH_3CN$及57微升(1.0毫莫耳)醋酸，添加至100毫克(0.24毫莫耳)5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯胺在5毫升乙腈中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。以12% HCl使其酸化，激烈攪拌一小時，與飽和Na_2CO_3溶液合併，直到獲得鹼性反應物為止，

並以DCM徹底萃取。脫除溶劑後，使殘留物藉HPLC純化。

產量：9毫克(理論值之8.4%)

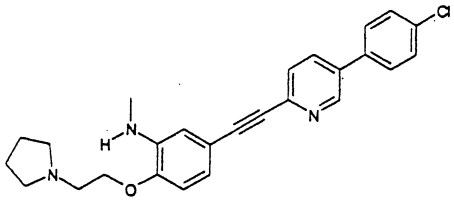
$C_{27}H_{28}ClN_3O$ (M=445.997)

計算值：分子峰$(M+H)^+$：446/448　　實測值：分子峰$(M+H)^+$：446/448

HPLC滯留時間：6.7分鐘(方法A)

實例23.4

[5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基]-甲基-胺



於氮大氣下，將178微升(1.35毫莫耳)N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛添加至100毫克(0.24毫莫耳)5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯胺在2毫升DMF中之溶液內，將反應混合物在60℃下攪拌5小時，並冷卻至室溫過夜。然後添加32毫克(0.85毫莫耳)$NaBH_4$，並將混合物再一次加熱至60℃，歷經1小時。為完成反應，添加另外32毫克$NaBH_4$，並將混合物再加熱至60℃，歷經4小時。於冷卻後，將其與飽和$NaHCO_3$溶液合併，以EtOAc徹底萃取，並以$MgSO_4$使有機相脫水乾燥。在已脫除乾燥劑與溶劑後，藉HPLC純化殘留物。

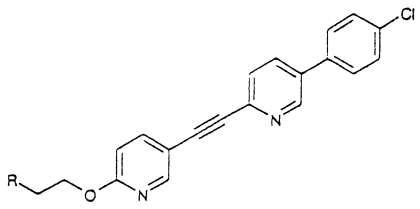
產量：0.5毫克(理論值之0.5%)

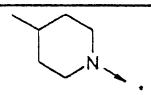
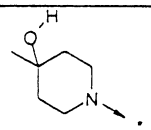
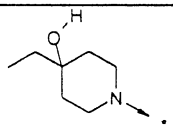
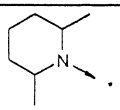
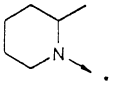
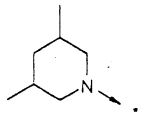
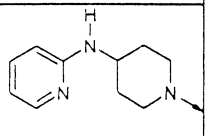
$C_{26}H_{26}ClN_3O$ (M=431.970)

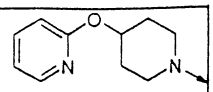
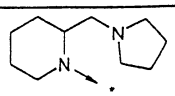
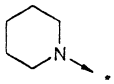
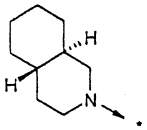
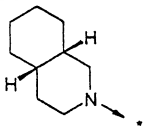
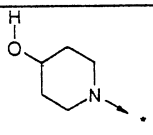
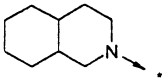
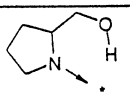
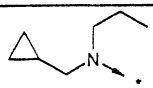
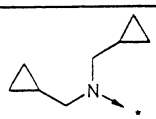
計算值：分子峰 $(M+H)^+$：432/434　　實測值：分子峰 $(M+H)^+$：432/434

HPLC滯留時間：7.5分鐘(方法A)

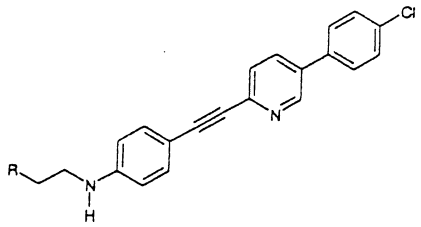
下列化合物亦可藉由前文實驗段落中所述之方法獲得：

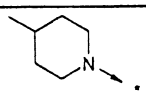
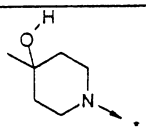
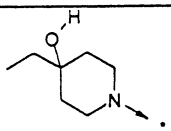
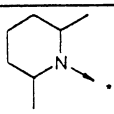
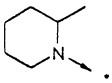
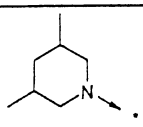
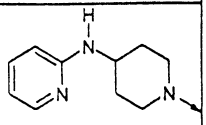
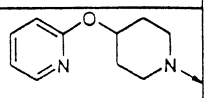


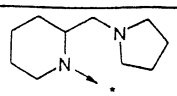
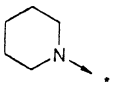
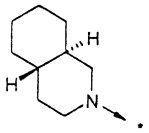
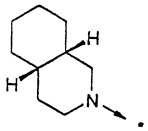
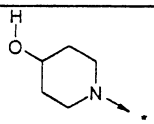
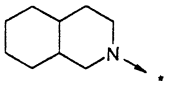
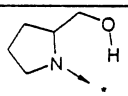
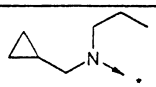
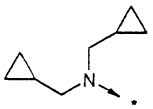
實例	R
24.1	
24.2	
24.3	
24.4	
24.5	
24.6	
24.7	

24.8	
24.9	
24.10	
24.11	
24.12	
24.13	
24.14	
24.15	
24.16	
24.17	

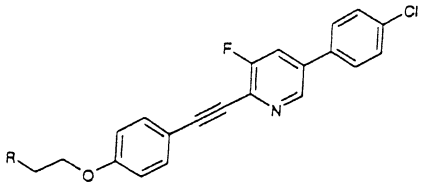
下列化合物亦可藉由前文實驗段落中所述之方法獲得：

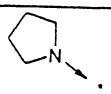
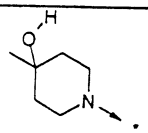
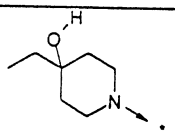
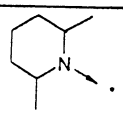
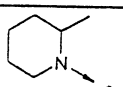
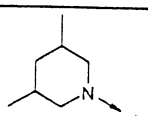
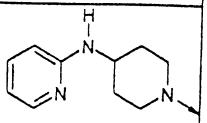
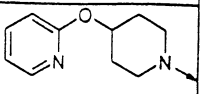


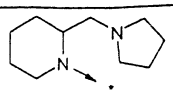
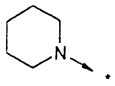
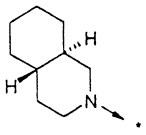
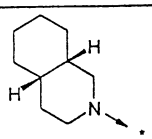
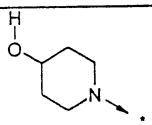
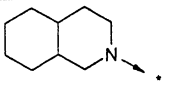
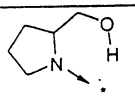
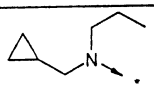
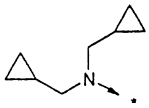
實例	R
25.1	
25.2	
25.3	
25.4	
25.5	
25.6	
25.7	
25.8	

25.9	
25.10	
25.11	
25.12	
25.13	
25.14	
25.15	
25.16	
25.17	

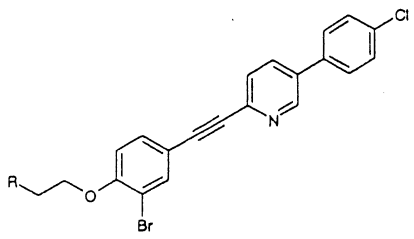
下列化合物亦可藉由前文實驗段落中所述之方法獲得：

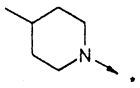
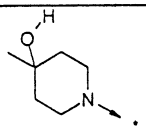
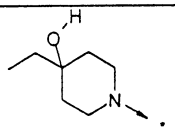
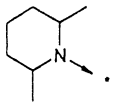
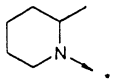
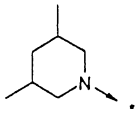
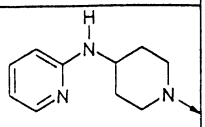
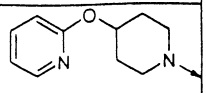


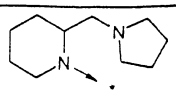
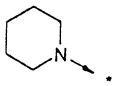
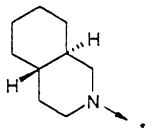
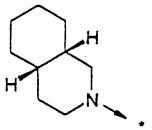
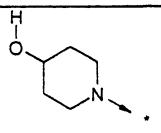
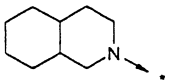
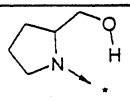
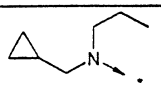
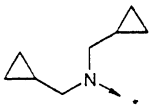
實例	R
26.1	
26.2	
26.3	
26.4	
26.5	
26.6	
26.7	
26.8	

26.9	
26.10	
26.11	
26.12	
26.13	
26.14	
26.15	
26.16	
26.17	

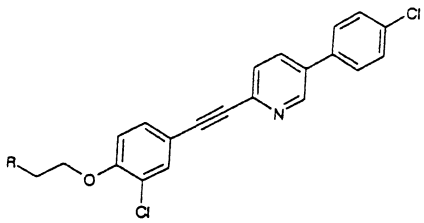
下列化合物亦可藉由前文實驗段落中所述之方法獲得：

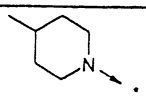
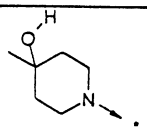
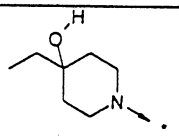
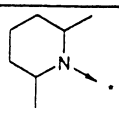
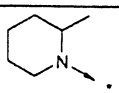
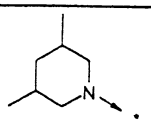
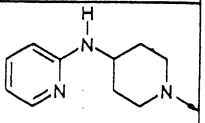
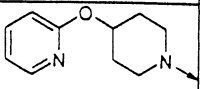


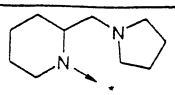
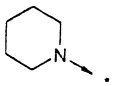
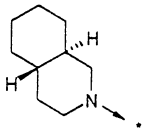
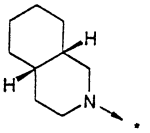
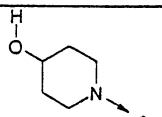
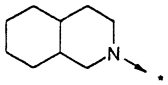
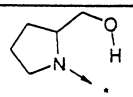
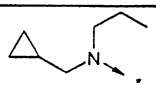
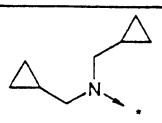
實例	R
27.1	
27.2	
27.3	
27.4	
27.5	
27.6	
27.7	
27.8	

27.9	
27.10	
27.11	
27.12	
27.13	
27.14	
27.15	
27.16	
27.17	

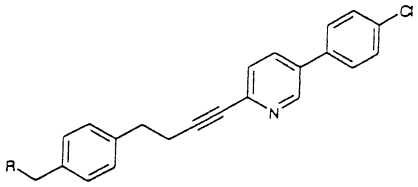
下列化合物亦可藉由前文實驗段落中所述之方法獲得：

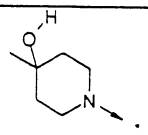
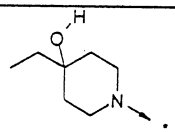
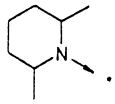
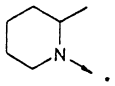
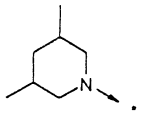
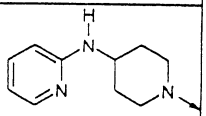
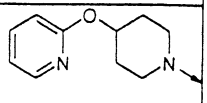
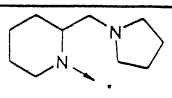


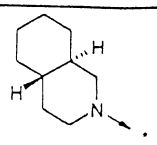
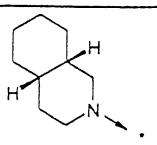
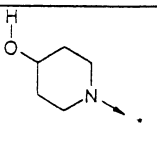
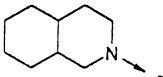
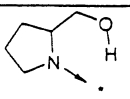
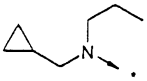
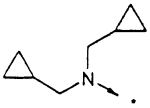
實例	R
28.1	
28.2	
28.3	
28.4	
28.5	
28.6	
28.7	
28.8	

28.9	
28.10	
28.11	
28.12	
28.13	
28.14	
28.15	
28.16	
28.17	

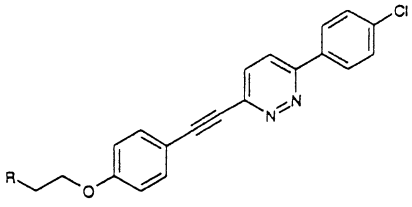
下列化合物亦可藉由前文實驗段落中所述之方法獲得：

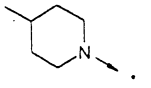


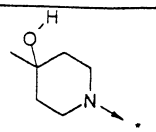
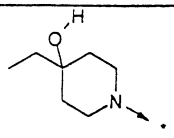
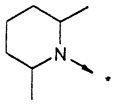
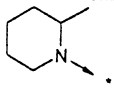
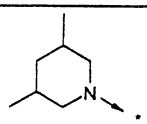
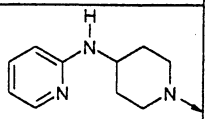
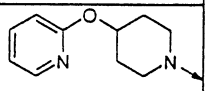
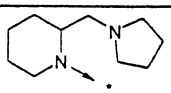
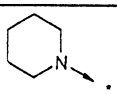
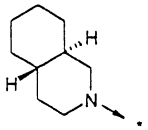
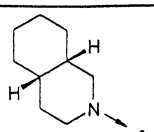
實例	R
29.1	
29.2	
29.3	
29.4	
29.5	
29.6	
29.7	
29.8	

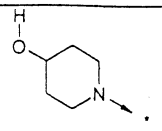
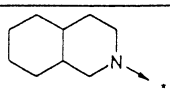
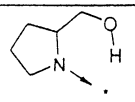
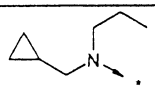
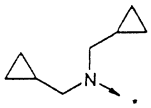
29.9	
29.10	
29.11	
28.12	
29.13	
29.14	
29.15	

下列化合物亦可藉由前文實驗段落中所述之方法獲得：

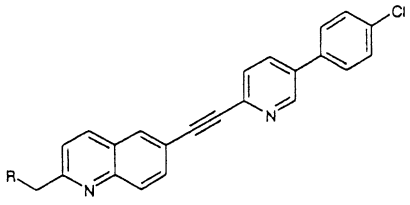


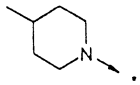
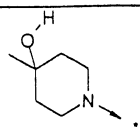
實例	R
30.1	

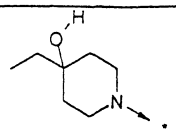
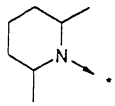
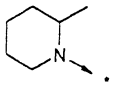
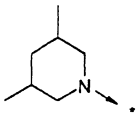
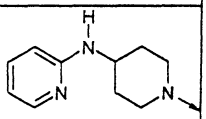
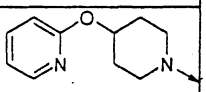
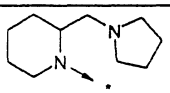
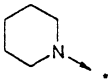
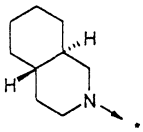
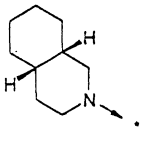
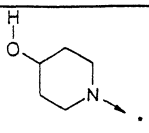
30.2	
30.3	
30.4	
30.5	
30.6	
30.7	
30.8	
30.9	
30.10	
30.11	
30.12	

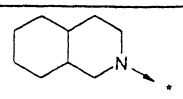
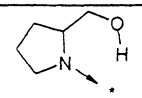
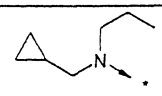
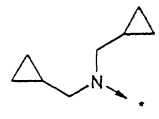
30.13	
30.14	
30.15	
30.16	
30.17	

下列化合物亦可藉由前文實驗段落中所述之方法獲得：



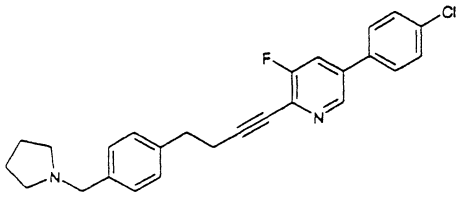
實例	R
31.1	
31.2	

31.3	
31.4	
31.5	
31.6	
31.7	
31.8	
31.9	
31.10	
31.11	
31.12	
31.13	

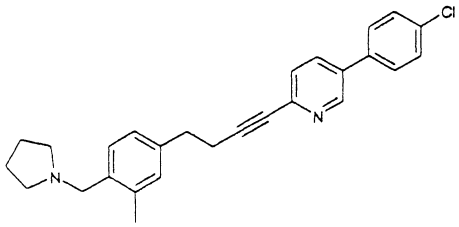
31.14	
31.15	
31.16	
31.17	

實例32至32.12之化合物亦可藉由前文實驗段落中所述之方法獲得：

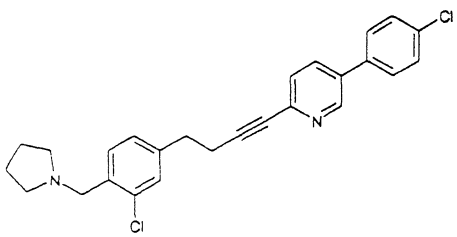
實例 32



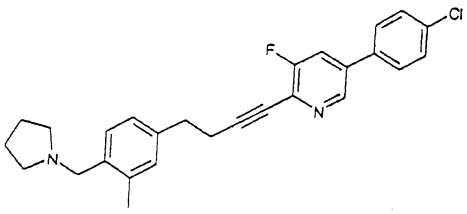
實例 32.1



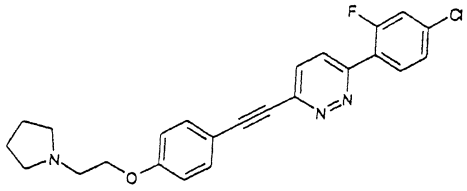
實例 32.2



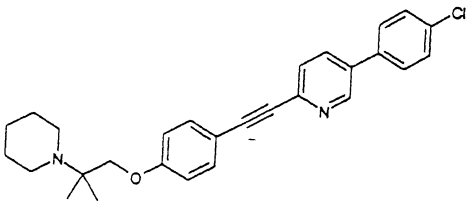
實例 32.3



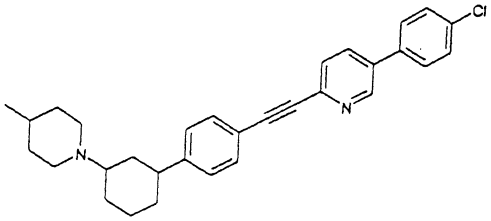
實例 32.4



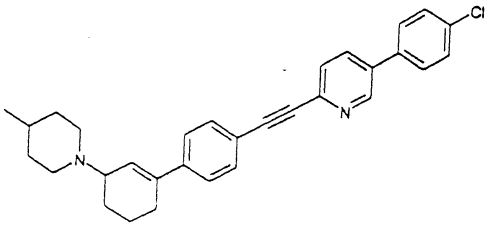
實例 32.5



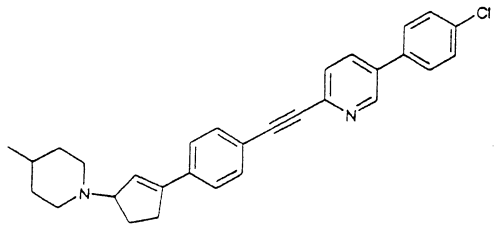
實例 32.6



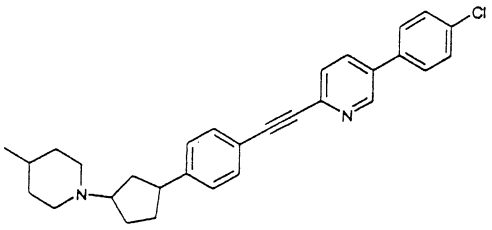
實例 32.7



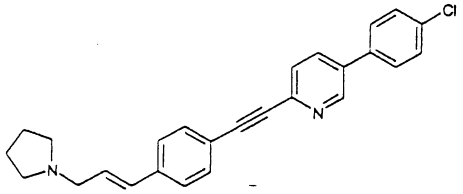
實例 32.8



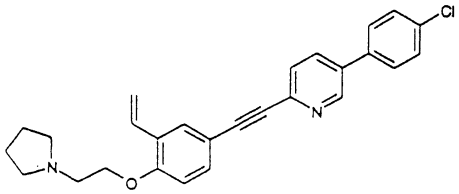
實例 32.9



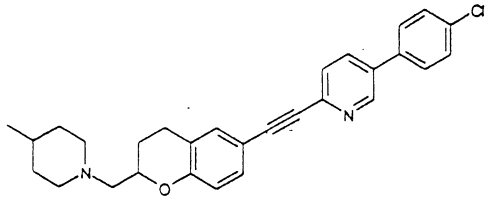
實例 32.10



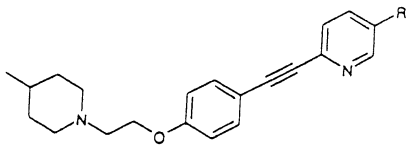
實例 32.11

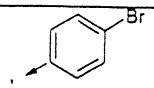
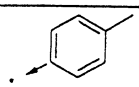
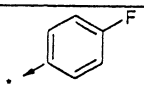
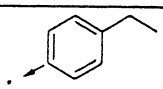
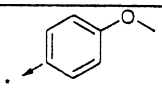
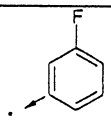
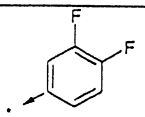
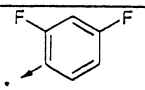
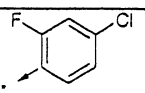
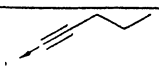


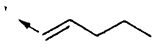
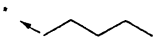
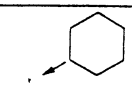
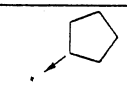
實例 32.12



下列化合物亦可藉由前文實驗段落中所述之方法獲得：



實例	R
33.1	
33.2	
33.3	
33.4	
33.5	
33.6	
33.7	
33.8	
33.9	
33.10	

33.11	
33.12	
33.13	
33.14	

現在將描述一些用於測定MCH-受體拮抗活性之試驗方法。此外，使用熟練人員已知之其他試驗方法，例如經由抑制MCH-受體所媒介之cAMP生產抑制，如由Hoogduijn M等人在"黑色素聚集激素及其受體在人類皮膚中表現及功能", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701中所述，及藉由MCH結合至MCH受體之生物感測度量法，於拮抗物質存在下，藉由電漿激元共振，如由Karisson OP與Lofas S.在"G-蛋白質偶合受體之流動所媒介之表面上重組，應用於表面電漿激元共振生物感測器", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138中所述。測試對MCH受體之拮抗活性之其他方法，係包含在前文所提及之參考資料與專利文件中，且所使用試驗方法之描述係據此併於在本申請案中。

MCH-1受體結合試驗

方法：　　MCH結合至hMCH-1R轉染細胞

物種：　　人類

待測細胞：　安定轉染至CHO/Galpha16細胞中之hMCH-1R

結果：　　IC50值

使用注射器(針頭0.6 x 25毫米)，使得自以人類hMCH-1R安

定轉染之CHO/Galpha16細胞之細胞膜再懸浮，並在試驗緩衝劑 (50 mM HEPES, 10 mM $MgCl_2$, 2 mM EGTA, pH 7.00；0.1％牛血清白蛋白(不含蛋白酶), 0.021％桿菌肽, 1微克／毫升抑肽酶, 1微克／毫升亮肽素及1 μM磷醯胺酮)中，稀釋至濃度為5到15微克／毫升。使200微升此細胞膜部份(含有1至3微克蛋白質)於環境溫度下，以100 pM ^{125}I-酪胺醯基黑色素聚集激素(^{125}I-MCH，市購可得自NEN)培養60分鐘，並漸增待測化合物在最後體積250微升中之濃度。於培養後，使用細胞採集器，經過0.5％ PEI處理之玻璃纖維濾器(GF/B，Unifilter Packard)過濾反應物。然後，在度量裝置(TopCount，Packard)中添加閃爍物質(Packard Microscint 20)後，測定被保留在濾器上之細胞膜結合之放射活性。

非專一性結合係被定義為1微莫耳濃度MCH存在下，在培養期間之結合放射活性。

濃度結合曲線之分析，係在一種受體結合位置之假設下進行。

標準物：

未經標識之MCH會與經標識之^{125}I-MCH競爭受體結合，具有IC_{50}值在0.06與0.15 nM之間。

放射配位體之KD值為0.156 nM。

MCH-1受體偶合之Ca^{2+}移動試驗

方法：　　鈣移動試驗，使用人類MCH (FLIPR^{384})

物種：　　人類

待測細胞：　以hMCH-R1安定轉染之CHO/Galpha 16細胞

結果： 第1種度量法：參考物(MCH 10^{-6}M)之%刺激

第2種度量法：pKB值

試劑：

HBSS (10x)	(GIBCO)
HEPES緩衝劑(1M)	(GIBCO)
Pluronic F-127	(Molecular Probes)
Fluo-4	(Molecular Probes)
羧苯磺胺	(Sigma)
MCH	(Bachem)
牛血清白蛋白(不含蛋白酶)	(Serva)
DMSO	(Serva)
Ham氏F12	(BioWhittaker)
FCS	(BioWhittaker)
L-麩醯胺	(GIBCO)
潮霉素B	(GIBCO)
PENStrep	(BioWhittaker)
吉歐霉素(Zeocin)	(Invitrogen)

使無性繁殖之CHO/Galpha 16 hMCH-R1細胞在Ham氏F12細胞培養基(具有L-麩醯胺；BioWhittaker；目錄編號：BE12-615F)中培養。其每500毫升含有10% FCS, 1% PENStrep, 5毫升L-麩醯胺(200 mM儲備溶液), 3毫升潮霉素B(50毫克/毫升，在PBS中)及1.25毫升吉歐霉素(Zeocin)(100微克/毫升儲備溶液)。於實驗前一天，將細胞以每個孔穴2500個細胞之密度，覆蓋在384-井微滴定板(具有透明底部之黑色壁，由Costar製造)中，並在上述培養基中，於37℃、5% CO_2及95%相對濕度下培養過夜。於實驗當天，以其中已添加2 mM Fluo-4與4.6 mM羧苯磺胺(probenicid)之細胞培養基，使細胞在37℃下培養45分鐘。

在以螢光染料裝填後，將細胞以Hanks緩衝溶液(1 x HBSS, 20 mM HEPES)洗滌四次，其係與0.07%羧苯磺胺(probenicid)合併。將待測物質在Hanks緩衝溶液中稀釋，與2.5% DMSO合併。未經刺激細胞之背景螢光係於最後洗滌步驟後，在FLIPR^{384}裝置(Molecular Devices；激發波長：488毫微米；發射波長：通帶510至570毫微米)中，於384-井滴定板中之物質存在下度量五分鐘。於最後洗滌步驟後35分鐘，為刺激細胞，將MCH稀釋在具有0.1% BSA之Hanks緩衝劑中，以吸量管吸取至384-井細胞培養板中，然後在FLIPR^{384}裝置中度量MCH-刺激之螢光。

數據分析：

第1種度量法：細胞Ca^{2+}移動係以相對螢光之峰值減去此背景度量而得，並以參考物(MCH 10^{-6}M)最大訊息之百分比表示。此度量法係用以確認待測物質之任何可能催動作用。

第2種度量法：細胞Ca^{2+}移動係以相對螢光之峰值減去此背景度量而得，並以參考物(MCH 10^{-6}M，訊息經標準化至100%)最大訊息之百分比表示。具有與未具有待測物質(限定濃度)之MCH劑量活性曲線之EC50值，係以圖解方式藉由GraphPad Prism 2.01曲線程式測得。MCH拮抗劑會造成MCH刺激曲線在所繪之圖中位移至右邊。

抑制係以pKB值表示：

$$pKB=\log(EC_{50(\text{待測物質}+MCH)}/EC_{50(MCH)}-1)-\log c_{(\text{待測物質})}$$

根據本發明之化合物，包括其鹽，在上文所提及之試驗中，係顯示MCH-受體拮抗活性。使用上述MCH-1受體結合試驗

，拮抗活性係以約10^{-10}至10^{-5}M之劑量範圍獲得，特別是10^{-9}至10^{-6}M。

下列IC50值係使用上述MCH-1受體結合試驗測得：

根據實例編號之化合物	物質之名稱	IC50值
1.8	5-(4-溴苯基)-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶	8 nM
1.3	(2-{4-[5-(3,4-二氟苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-二乙基-胺	74 nM

一些配方實例將描述於後文，其中"活性物質"一詞係表示一或多種根據本發明之化合物，包括其鹽。在具有一或多種所述活性物質之其中一種組合之情況中，"活性物質"一詞亦包括其他活性物質。

實例A

供粉末吸入用之膠囊，含有1毫克活性物質

組合物：

1個供粉末吸入用之膠囊含有：

活性物質	1.0毫克
乳糖	20.0毫克
硬明膠膠囊	50.0毫克
	71.0毫克

製備方法：

將活性物質研磨成吸入所需要之粒子大小。將磨碎之活性物質與乳糖均勻地混合。將混合物裝填至硬明膠膠囊中。

實例B

供Respimat®用之可吸入溶液，含有1毫克活性物質

組合物：

1個噴霧劑含有：

活性物質	1.0毫克
氯化苄烷氧銨	0.002毫克
乙底酸二鈉	0.0075毫克
純水至	15.0微升

製備方法：

使活性物質與氯化苄烷氧銨溶於水中，並裝填至Respimat®藥筒中。

實例C

供霧化罐用之可吸入溶液，含有1毫克活性物質

組合物：

1個小玻瓶含有：

活性物質	0.1克
氯化鈉	0.18克
氯化苄烷氧銨	0.002克
純水至	20.0毫升

製備方法：

使活性物質、氯化鈉及氯化苄烷氧銨溶於水中。

實例D

推進劑型經計量之劑量氣溶膠，含有1毫克活性物質

組合物：

1個噴霧劑含有：

活性物質	1.0毫克
卵磷脂	0.1
推進劑氣體至	50.0微升

製備方法：

使微粉化活性物質均勻地懸浮於卵磷脂與推進劑氣體之混合物中。將此懸浮液轉移至具有計量閥之加壓容器中。

實例E

鼻噴霧劑，含有1毫克活性物質

組合物：

活性物質	1.0毫克
氯化鈉	0.9毫克
氯化苄烷氧銨	0.025毫克
乙底酸二鈉	0.05毫克
純水至	0.1毫升

製備方法：

使活性物質與賦形劑溶於水中，並轉移至相應容器內。

實例F

可注射溶液，每5毫升含有5毫克活性物質

組合物：

活性物質	5毫克
葡萄糖	250毫克
人類血清白蛋白	10毫克

糖呋喃醛	250 毫克
注射用水至	5 毫升

製備：

使糖呋喃醛與葡萄糖溶於注射用水(Wfl)中；添加人類血清白蛋白；以加熱使活性成份溶解；以Wfl構成所指定之體積；於氮氣體下轉移至安瓿瓶中。

實例G

可注射溶液，每20毫升含有100毫克活性物質

組合物：

活性物質	100 毫克
磷酸二氫單鉀 = KH_2PO_4	12 毫克
磷酸氫二鈉 = $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	2 毫克
氯化鈉	180 毫克
人類血清白蛋白	50 毫克
聚花楸酸酯80	20 毫克
注射用水至	20 毫升

製備：

使聚花楸酸酯80、氯化鈉、磷酸二氫單鉀及磷酸氫二鈉溶於注射用水(Wfl)中；添加人類血清白蛋白；以加熱使活性成份溶解；以Wfl構成所指定之體積；轉移至安瓿瓶中。

實例H

凍乾物，含有10毫克活性物質

組合物：

活性物質	10 毫克
甘露醇	300 毫克
人類血清白蛋白	20 毫克

製備：

使甘露醇溶於注射用水(Wfl)中；添加人類血清白蛋白；以加熱使活性成份溶解；以Wfl構成所指定之體積；轉移至小玻瓶中；凍乾。

供凍乾物用之溶劑：

聚花楸酸酯80＝Tween 80	20 毫克
甘露醇	200 毫克
注射用水至	10 毫升

製備：

使聚花楸酸酯80與甘露醇溶於注射用水(Wfl)中；轉移至安瓿瓶中。

實例I

片劑，含有20毫克活性物質

組合物：

活性物質	20 毫克
乳糖	120 毫克
玉米澱粉	40 毫克
硬脂酸鎂	2 毫克
Povidone K 25	18 毫克

製備：

將活性物質、乳糖及玉米澱粉均勻地混合；以Povidone水溶液粒化；與硬脂酸鎂混合；在壓片機中壓縮；片劑重量為200毫克。

實例J

膠囊，含有20毫克活性物質

組合物：

活性物質	20毫克
玉米澱粉	80毫克
高度分散之矽石	5毫克
硬脂酸鎂	2.5毫克

製備：

將活性物質、玉米澱粉及矽石均勻地混合；與硬脂酸鎂混合；將混合物在膠囊裝填機中，裝填至3號硬明膠膠囊中。

實例K

栓劑，含有50毫克活性物質

組合物：

活性物質	50毫克
硬質脂肪(動物脂固體)足量至	1700毫克

製備：

使硬質脂肪於約38℃下熔解；使磨碎之活性物質均勻地分散於熔融態硬質脂肪中；於冷卻至約35℃後，將其倒入已急冷之模具中。

實例L

可注射溶液，每1毫升含有10毫克活性物質

組合物：

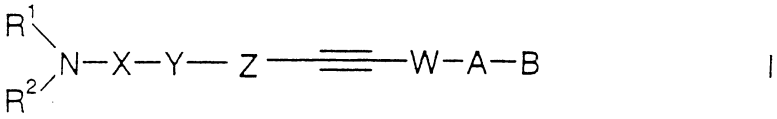
活性物質	10毫克
甘露醇	50毫克
人類血清白蛋白	10毫克
注射用水至	1毫升

製備：

使甘露醇溶於注射用水(Wfl)中；添加人類血清白蛋白；以加熱使活性成份溶解；以Wfl構成所指定之體積；於氮氣體下轉移至安瓿瓶中。

伍、中文發明摘要：

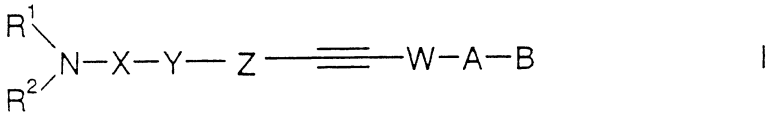
本發明係關於通式I炔類化合物



其中基團與殘基A, B, W, X, Y, Z, R^1及R^2均具有在申請專利範圍第1項中所予之意義。本發明進一步關於含有至少一種根據本發明炔類之醫藥組合物。鑒於其MCH-受體拮抗活性，故根據本發明之醫藥組合物適用於治療代謝病症及／或進食病症，特別是肥胖、善飢、食慾缺乏、攝食過度及糖尿病。

陸、英文發明摘要：

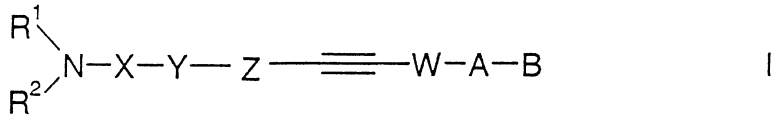
The present invention relates to alkyne compounds of general formula I



wherein the groups and residues A, B, W, X, Y, Z, R^1 and R^2 have the meanings given in claim 1. The invention further relates to pharmaceutical compositions containing at least one alkyne according to the invention. In view of their MCH-receptor antagonistic activity the pharmaceutical compositions according to the invention are suitable for the treatment of metabolic disorders and/or eating disorders, particularly obesity, bulimia, anorexia, hyperphagia and diabetes.

拾、申請專利範圍：

1. 一種通式I炔類化合物



I

其中

R^1, R^2 互相獨立表示H、C_{1-8}-烷基或C_{3-7}-環烷基，視情況被基團R^{11}取代，同時在5-, 6-或7-員環烷基之位置3或4上之$-CH_2-$基團可被-O-、-S-或$-NR^{13}-$置換，或苯基或吡啶基，視情況被基團R^{12}單或多取代，及/或被硝基單取代，或

R^1與R^2形成C_{2-8}-次烷基橋基，其中

- 一或兩個$-CH_2-$基團可互相獨立被-CH=N-或-CH=CH-置換，及/或
- 一或兩個$-CH_2-$基團可互相獨立被-O-、-S-、-SO-、$-(SO_2)-$、$-C=N-R^{18}-$、$-C=N-O-R^{18}-$、-CO-、$-C(=CH_2)-$或$-NR^{13}-$置換，其方式係致使雜原子不會直接連接至彼此，

同時在上文定義之次烷基橋基中，一或多個H原子可被R^{14}置換，且

同時上文定義之次烷基橋基可被一或兩個相同或不同碳環或雜環基團Cy取代，其方式係致使次烷基橋基與基團Cy間之鍵結以下述方式形成

- 經由單或雙鍵，
- 經由一個共用C原子，形成螺環狀環系統，

- 經由兩個共用、相鄰C及／或N原子，形成稠合之雙環狀環系統，或
- 經由三個或更多個C及／或N原子，形成橋接環系統，

X　表示單鍵或C_{1-6}-次烷基橋基，其中

- $-CH_2-$基團可被-CH=CH-或-C≡C-置換，及／或
- 一或兩個$-CH_2-$基團可互相獨立被-O-、-S-、-(SO)-、$-(SO_2)-$、-CO-或$-NR^4-$置換，其方式係致使於各情況中，兩個O、S或N原子或一個O與一個S原子不會直接連接至彼此，

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

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

C原子可被R^{10}取代，及／或一或兩個C原子於各情況中可被一或兩個相同或不同取代基取代，取代基選自C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-環烯基及C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基，同時兩個烷基及／或烯基取代基可接合在一起，形成碳環狀環系統，且

W, Z　互相獨立表示單鍵或C_{1-4}-次烷基橋基，

同時在基團W及／或Z中，未與-C≡C基團相鄰之-CH_2-基團可被-O或-NR^5-置換，且

兩個相鄰C原子或一個C原子與一個相鄰N原子，可藉由另一個C_{1-4}-次烷基橋基接合在一起，且在此次烷基橋基中及／或在另外之次烷基橋基中，C原子可被R^{10}取代，及／或一或兩個C原子可互相獨立被一或兩個相同或不同C_{1-6}-烷基取代，同時兩個烷基可接合在一起，形成碳環，且

Y　表示關於Cy所予意義之一，

同時R^1可連接至Y，包括基團X及連接至R^1與X之N原子，形成稠合至Y之雜環族基團，及／或X可連接至Y，形成稠合至Y之碳環或雜環基團，且

A　表示關於Cy所予意義之一，且

B　表示關於Cy所予意義之一，或

C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烯基、C_{1-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{3-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烯基或C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-炔基，其中一或多個C原子可被鹵素單或多取代，及／或可被羥基或氰基單取代，及／或環狀基團可被R^{20}單或多取代，

Cy　表示碳環或雜環基團，選自下列意義之一

- 飽和3-至7-員碳環族基團，
- 不飽和4-至7-員碳環族基團，
- 苯基，

- 飽和4-至7-員或不飽和5-至7-員雜環族基團，具有N、O或S原子作為雜原子，
- 飽和或不飽和5-至7-員雜環族基團，具有兩個或多個N原子，或具有一或兩個N原子與一個O或S原子作為雜原子，
- 芳族雜環狀5-或6-員基團，具有一或多個相同或不同雜原子，選自N、O及／或S，

同時上文所提及之4-, 5-, 6-或7-員基團可經由兩個稠合至苯基或吡啶環之共用、相鄰C原子連接，且

在上文所提及之5-, 6-或7-員基團中，一或兩個非相鄰$-CH_2-$基團可互相獨立被-CO-、$-C(=CH_2)-$、$-(SO)-$或$-(SO_2)-$基團置換，且

上文所提及之飽和6-或7-員基團亦可以橋接環系統存在，具有亞胺基、(C_{1-4}-烷基)-亞胺基、亞甲基、(C_{1-4}-烷基)-亞甲基或二-(C_{1-4}-烷基)-亞甲基橋基，且

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

R^4, R^5 互相獨立具有關於R^{17}所予意義之一，

R^{10} 表示羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基、羧基、C_{1-4}-烷氧羰基、胺基

、C_{1-4}-烷基-胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基、胺基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{1-3}-烷基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基-C_{1-3}-烷基、胺基-C_{2-3}-烷氧基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{2-3}-烷氧基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-3}-烷氧基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基-C_{2-3}-烷氧基、胺基羰基、C_{1-4}-烷基-胺基羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基羰基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基-羰基，

R^{11} 表示C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、R^{15}-O、R^{15}-O-CO、R^{15}-CO-O、$R^{16}R^{17}N$、$R^{18}R^{19}N$-CO或Cy，

R^{12} 具有關於R^{20}所予意義之一，

R^{13} 具有關於R^{17}所予意義之一，惟羧基除外，

R^{14} 表示鹵素、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、R^{15}-O、R^{15}-O-CO、R^{15}-CO、R^{15}-CO-O、$R^{16}R^{17}N$、$R^{18}R^{19}N$-CO、R^{15}-O-C_{1-3}-烷基、R^{15}-O-CO-C_{1-3}-烷基、R^{15}-O-CO-NH、R^{15}-SO_2-NH、R^{15}-O-CO-NH-C_{1-3}-烷基、R^{15}-SO_2-NH-C_{1-3}-烷基、R^{15}-CO-C_{1-3}-烷基、R^{15}-CO-O-C_{1-3}-烷基、$R^{16}R^{17}N$-C_{1-3}-烷基、$R^{18}R^{19}N$-CO-C_{1-3}-烷基或Cy-C_{1-3}-烷基，

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

R^{16} 表示H、C_{1-6}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-環烯基、C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基、ω-

羥基-C_{2-3}-烷基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{2-3}-烷基、胺基-C_{2-6}-烷基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{2-6}-烷基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-6}-烷基或環-C_{3-6}-次烷亞胺基-C_{2-6}-烷基，

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

R^{18}, R^{19} 互相獨立表示H或C_{1-6}-烷基，

R^{20} 表示鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、羥基-C_{1-3}-烷基、R^{22}-C_{1-3}-烷基或具有關於R^{22}所予意義之一，

R^{21} 表示C_{1-4}-烷基、ω-羥基-C_{2-6}-烷基、ω-C_{1-4}-烷氧基-C_{2-6}-烷基、ω-C_{1-4}-烷基-胺基-C_{2-6}-烷基、ω-二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-6}-烷基、ω-環-C_{3-6}-次烷亞胺基-C_{2-6}-烷基、苯基、苯基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷基-羰基、C_{1-4}-烷氧基-羰基C_{1-4}-烷基磺醯基苯基羰基或苯基-C_{1-3}-烷基-羰基，

R^{22} 表示吡啶基、苯基、苯基-C_{1-3}-烷氧基、OHC、

HO-N=HC、C_{1-4}-烷氧基-N=HC、C_{1-4}-烷氧基、C_{1-4}-烷硫基、羧基、C_{1-4}-烷羰基、C_{1-4}-烷氧羰基、胺基羰基、C_{1-4}-烷胺基羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基羰基、環-C_{3-6}-烷基-胺基-羰基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基-羰基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基-C_{2-4}-烷基-胺基羰基、C_{1-4}-烷基-磺醯基、C_{1-4}-烷基-亞磺醯基、C_{1-4}-烷基-磺醯基胺基、胺基、C_{1-4}-烷胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、C_{1-4}-烷基-羰基-胺基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基、苯基-C_{1-3}-烷胺基、N-(C_{1-4}-烷基)-苯基-C_{1-3}-烷胺基、乙醯胺基、丙醯基胺基、苯基羰基、苯基羰基胺基、苯基羰基甲基-胺基、羥基-C_{2-3}-烷胺基羰基、(4-嗎福啉基)羰基、(1-四氫吡咯基)羰基、(1-六氫吡啶基)羰基、(六氫-1-一氮七圜烯基)羰基、(4-甲基-1-六氫吡哄基)羰基、亞甲二氧基、胺基羰基胺基或烷胺基羰基胺基，

同時在上文所提及之基團與殘基中，特別是在A, B, W, X, Y, Z, R^1至R^5及R^{10}至R^{22}中，於各情況中，一或多個C原子可另外被F單或多取代，及/或於各情況中，一或兩個C原子可互相獨立另外被Cl或Br單取代，及/或於各情況中，一或多個苯環互相獨立另外具有一、二或三個取代基，選自F、Cl、Br、I、氰基、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、二氟甲基、三氟甲基、羥基、胺基、C_{1-3}-烷胺基、二-(C_{1-3}-烷基)-胺基、乙醯胺基、胺基羰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷胺基-C_{1-3}-烷基-及二-(C_{1-3}-

烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基-之中，及／或可被硝基單取代，且任何存在羧基之H原子或結合至N原子之H原子可各被一種可在活體內分裂之基團置換，

其互變異構物、非對映異構物、對掌異構物、混合物及其鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之炔類化合物，其特徵在於

R^1, R^2 互相獨立表示H、C_{1-8}-烷基或C_{3-7}-環烷基，視情況被基團R^{11}取代，或苯基，視情況被基團R^{12}單或多取代，及／或被硝基單取代，或

R^1與R^2形成C_{2-8}-次烷基橋基，其中

- 一或兩個$-CH_2-$基團可互相獨立被-CH=N-或-CH=CH-置換，及／或
- 一或兩個$-CH_2-$基團可互相獨立被-O-、-S-、-CO-、$-C(=CH_2)-$或$-NR^{13}-$置換，其方式係致使雜原子不會直接接合在一起，

同時在前文定義之次烷基橋基中，一或多個H原子可被R^{14}置換，且

前文定義之次烷基橋基可被一或兩個相同或不同碳環或雜環基團Cy取代，其方式係致使次烷基橋基與基團Cy間之鍵結以下述方式製成

- 經由單或雙鍵，
- 經由一個共用C原子，形成螺環狀環系統，
- 經由兩個共用相鄰C-及／或N原子，形成稠合之雙環狀環系統，或

- 經由三個或更多個C-及／或N原子，形成橋接環系統，

X　表示單鍵或C_{1-6}-次烷基橋基，其中

- $-CH_2-$基團可被-CH=CH-或-C≡C-置換，及／或
- 一或兩個$-CH_2-$基團可互相獨立被-O-、-S-、-(SO)-、$-(SO_2)-$、-CO-或$-NR^4-$置換，其方式係致使於各情況中，兩個O、S或N原子或一個O與一個S原子不會直接接合在一起，

同時橋基X可連接至R^1，包括連接至R^1與X之N原子，形成雜環族基團，且

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

C原子可被R^{10}取代，及／或一或兩個C原子於各情況中可被一或兩個相同或不同C_{1-6}-烷基取代，且

W, Z　互相獨立表示單鍵或C_{1-4}-次烷基橋基，

同時在基團W及／或Z中，未與-C≡C-基團相鄰之$-CH_2-$基團可被-O-或$-NR^5-$置換，且

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

在此次烷基橋基中及／或在另外之次烷基橋基中，C原子可被R^{10}取代，及／或一或兩個C原子可互相獨立被一或兩個相同或不同C_{1-6}-烷基取代，

且

B　具有關於Cy所予意義之一，或

表示C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烯基、C_{1-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{3-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烯基或C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-炔基，其中一或多個C原子可被氟單或多取代，且環狀基團可被R^{20}單或多取代，

R^{10}　表示羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基、胺基、C_{1-4}-烷基-胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基、胺基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{1-3}-烷基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{1-3}-烷基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基-C_{1-3}-烷基、胺基-C_{2-3}-烷氧基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{2-3}-烷氧基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-3}-烷氧基或環-C_{3-6}-次烷亞胺基-C_{2-3}-烷氧基，

R^{13}　具有關於R^{17}所予意義之一，

R^{14}　表示鹵素、C_{1-6}-烷基、R^{15}-O、R^{15}-O-CO、R^{15}-CO、R^{15}-CO-O、$R^{16}R^{17}N$、$R^{18}R^{19}N$-CO、R^{15}-O-C_{1-3}-烷基、R^{15}-O-CO-C_{1-3}-烷基、R^{15}-CO-C_{1-3}-烷基、R^{15}-CO-O-C_{1-3}-烷基、$R^{16}R^{17}N$-C_{1-3}-烷基、$R^{18}R^{19}N$-CO-C_{1-3}-烷基或Cy-C_{1-3}-烷基，

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

R^{17}　具有關於R^{16}所予意義之一，或表示苯基、苯基-

C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷羰基、羥羰基-C_{1-3}-烷基、C_{1-4}-烷羰基胺基-C_{2-3}-烷基、N-(C_{1-4}-烷羰基)-N-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-3}-烷基、C_{1-4}-烷基磺醯基、C_{1-4}-烷基磺醯基胺基-C_{2-3}-烷基或N-(C_{1-4}-烷基磺醯基)-N(-C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-3}-烷基，

R^{20} 表示鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、羥基-C_{1-3}-烷基、R^{22}-C_{1-3}-烷基或具有關於R^{22}所予意義之一，

R^{22} 表示苯基、苯基-C_{1-3}-烷氧基、C_{1-4}-烷氧基、C_{1-4}-烷硫基、羧基、C_{1-4}-烷羰基、C_{1-4}-烷氧羰基、胺基羰基、C_{1-4}-烷胺基羰基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基羰基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基-羰基、C_{1-4}-烷基-磺醯基、C_{1-4}-烷基-亞磺醯基、C_{1-4}-烷基-磺醯基胺基、胺基、C_{1-4}-烷胺基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基、苯基-C_{1-3}-烷胺基、N-(C_{1-4}-烷基)-苯基-C_{1-3}-烷胺基、乙醯胺基、丙醯基胺基、苯基羰基、苯基羰基胺基、苯基羰基甲胺基、羥基-烷胺基羰基、(4-嗎福啉基)羰基、(1-四氫吡咯基)-羰基、(1-六氫吡啶基)羰基、(六氫-1-一氮七圜烯基)羰基、(4-甲基-1-六氫吡哄基)羰基、亞甲二氧基、胺基羰基胺基或烷胺基羰基胺基，

同時R^4, R^{11}, R^{12}, R^{16}, R^{18}, R^{19}及Cy均如申請專利範圍第1項中之定義。

3. 根據申請專利範圍第1或2項之炔類化合物，其特徵在於

R^1,R^2互相獨立表示H、C_{1-6}-烷基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、ω-羥基-C_{2-3}-烷基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{2-3}-烷基、C_{1-4}-烷氧基-羰基-C_{1-4}-烷基、羧基-C_{1-4}-烷基、胺基-C_{2-4}-烷基、C_{1-4}-烷基-胺基-C_{2-4}-烷基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-C_{2-4}-烷基、環-C_{3-6}-次烷亞胺基-C_{2-4}-烷基、四氫吡咯-3-基、N-(C_{1-4}-烷基)-四氫吡咯基、四氫吡咯基-C_{1-3}-烷基、N-(C_{1-4}-烷基)-四氫吡咯基-C_{1-3}-烷基、六氫吡啶基、N-(C_{1-4}-烷基)-六氫吡啶基、六氫吡啶基-C_{1-3}-烷基、N-(C_{1-4}-烷基)-六氫吡啶基-C_{1-3}-烷基、苯基、苯基-C_{1-3}-烷基、吡啶基或吡啶基-C_{1-3}-烷基，

同時在上文所提及之基團與殘基中，一或多個C原子可被F單或多取代，及／或一或兩個C原子可互相獨立被Cl或Br單取代，且

苯基或吡啶基可被申請專利範圍第1項中定義之基團R^{12}單或多取代，及／或可被硝基單取代。

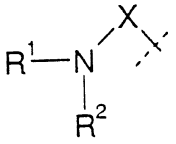
4. 根據申請專利範圍第1或2項之炔類化合物，其特徵在於R^1與R^2形成根據申請專利範圍第1項之次烷基橋基，其方式係致使R^1R^2N-表示一種基團，選自一氮四圜、四氫吡咯、六氫吡啶、一氮七圜烷、2,5-二氫-1H-吡咯、1,2,3,6-四氫-吡啶、2,3,4,7-四氫-1H-一氮七圜烯、2,3,6,7-四氫-1H-一氮七圜烯、六氫吡咔，其中自由態亞胺官能基可被R^{13}取代，六氫吡啶-4-酮-肟、六氫吡啶-4-酮-O-C_{1-4}-烷基-肟、嗎福啉及硫代嗎福啉，

同時根據申請專利範圍第1項，一或多個H原子可被R^{14}

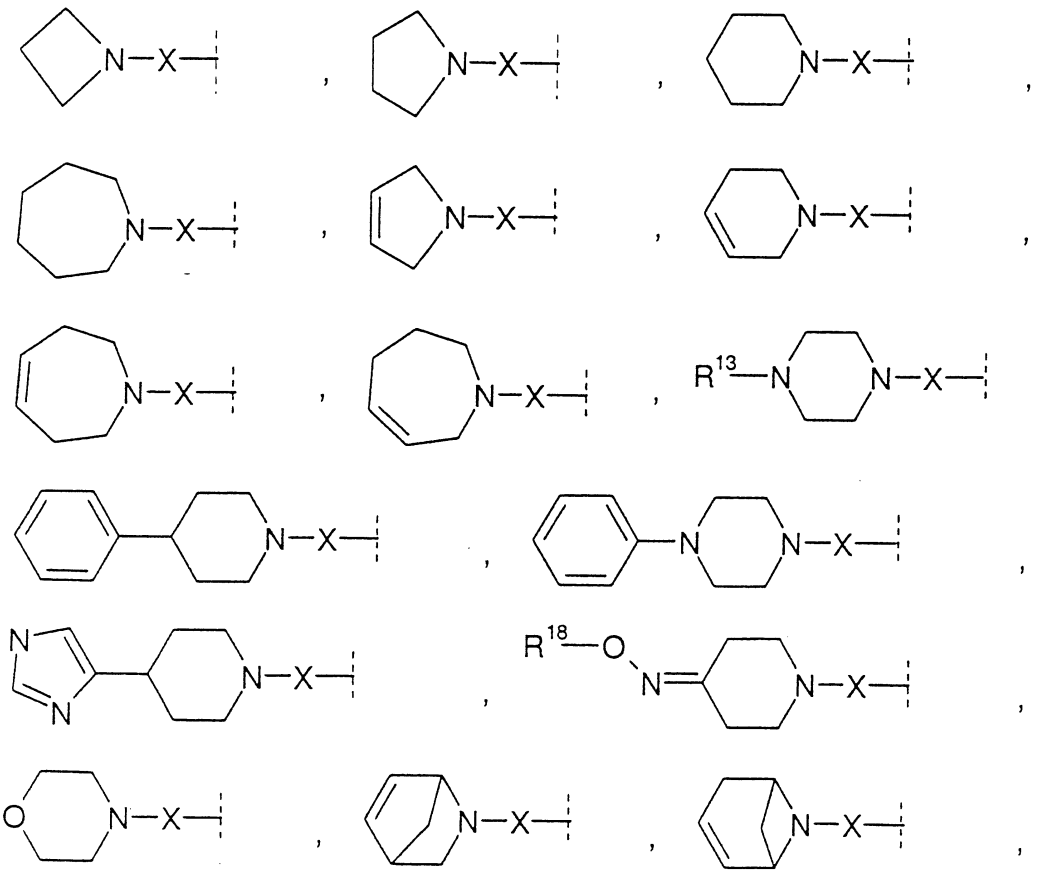
置換，及／或次烷基橋基可被一或兩個相同或不同碳環或雜環基團Cy取代，以申請專利範圍第1項中所指定之方式，

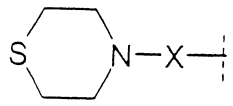
同時R^{13}、R^{14}及Cy均如申請專利範圍第1或2項中之定義。

5. 根據申請專利範圍第1或2項之炔類化合物，其特徵在於基團

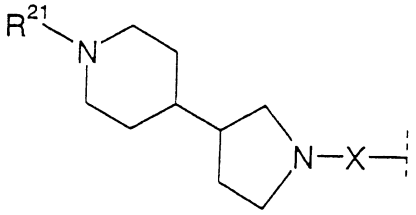


係根據下列部份化學式之一定義

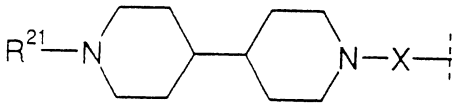



S
N
X

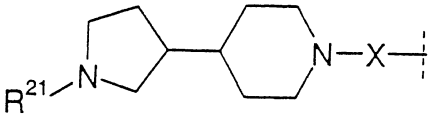
,


R21
N
N
X

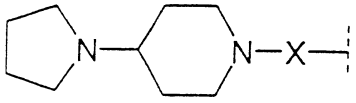
,


R21
N
N
X

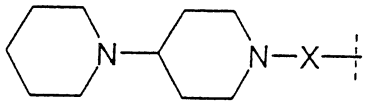
,


R21
N
N
X

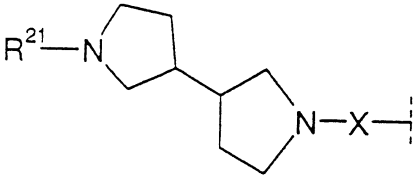
,


N
N
X

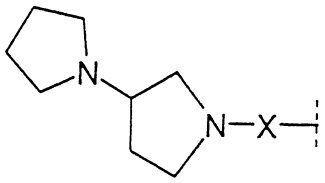
,


N
N
X

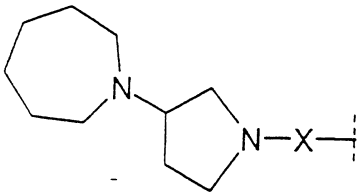
,


R21
N
N
X

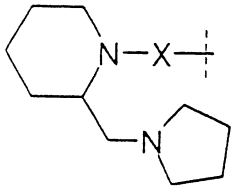
,


N
N
X

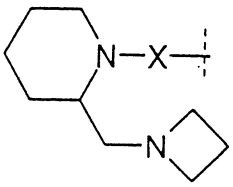
,


N
N
X

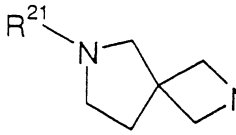
,


N
X
N

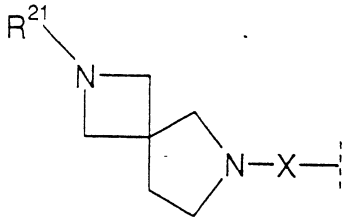
,


N
X
N

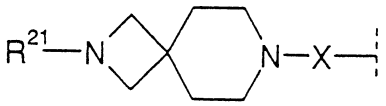
,


R21
N
N
X

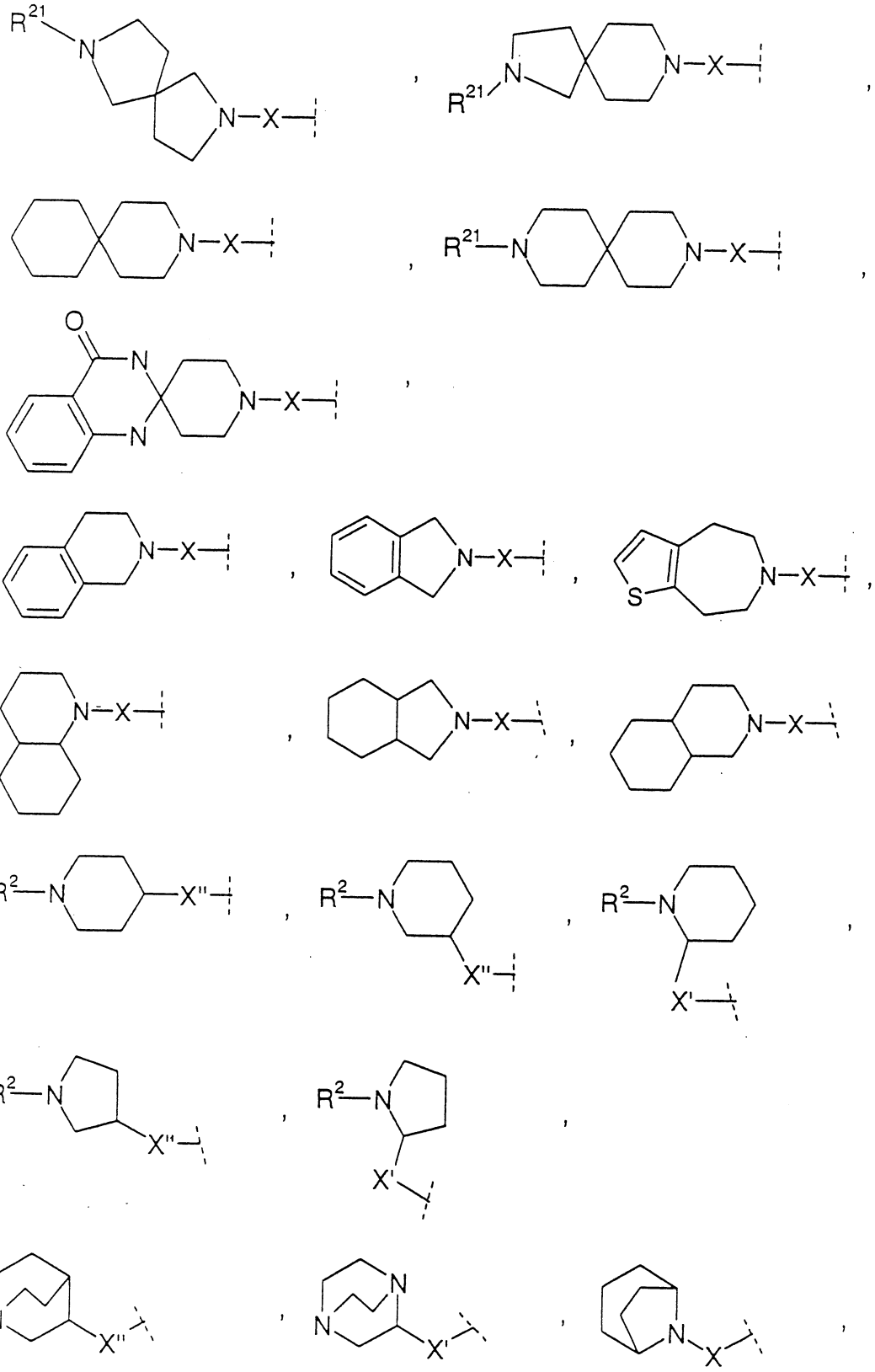
,


R21
N
N
X

,


R21
N
N
X

,,



其中藉由基團R^1R^2N-形成之雜環之一或多個H原子可被R^{14}置換，且連接至藉由基團R^1R^2N-形成之雜環之環，可在一或多個C原子處被R^{20}單或多取代，在苯環之情況中，亦可另外被硝基單取代，且

X', X" 互相獨立表示單鍵或C_{1-3}-次烷基，且

在基團Y係經由C原子連接至X'或X"之情況中，亦表示-C_{1-3}-次烷基-O-、-C_{1-3}-次烷基-NH-或-C_{1-3}-次烷基-N(C_{1-3}-烷基)-，且

X" 亦另外表示-O-C_{1-3}-次烷基-、-NH-C_{1-3}-次烷基-或-N(C_{1-3}-烷基)-C_{1-3}-次烷基-，且

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

同時在前文關於X',X"所予之意義中，於各情況中，C原子可被R^{10}取代，較佳係被羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基及／或C_{1-4}-烷氧基取代，及／或一或兩個C原子於各情況中可被一或兩個相同或不同取代基取代，取代基選自C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-環烯基及C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基，同時兩個烷基及／或烯基取代基可接合在一起，形成碳環狀環系統，且

在X', X"中，於各情況中，一或多個C原子可互相獨立被F單或多取代，及／或於各情況中，一或兩個C原子可互相獨立被Cl或Br單取代，且

其中R^2,R^{10},R^{18},R^{14},R^{20},R^{21}及X均具有申請專利範圍第1或2項中所予之意義。

6. 根據申請專利範圍第1或2項之炔類化合物，其特徵在於X表示單鍵或C_{1-4}-次烷基，且

在基團Y係經由C原子連接至X之情況中，其亦表示-CH_2-CH=CH-、-CH_2-C≡C-、C_{2-4}-次烷氧基、C_{2-4}-次烷基-NR^4、C_{2-4}-次烷基-NR^4-C_{2-4}-次烷基-O、1,2-或1,3-次四氫吡咯基或1,2-, 1,3-或1,4-次六氫吡啶基，同時次四氫吡咯基與次六氫吡啶基係經由亞胺基結合至Y，

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

在X中，C原子可被R^{10}取代，及／或一或兩個C原子於各情況中可被一或兩個相同或不同取代基取代，取代基選自C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-環烯基及C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基，同時兩個烷基及／或烯基取代基可接合在一起，形成碳環狀環系統，且

在上文所提及之基團與殘基中，一或多個C原子可被F單或多取代，及／或一或兩個C原子可互相獨立被Cl或Br單取代，且

R^1、R^4及R^{10}均如申請專利範圍第1或2項中之定義。

7. 根據申請專利範圍第6項之炔類化合物，其特徵在於X表示-CH_2-、-CH_2-CH_2-或-CH_2-CH_2-CH_2-，且

在基團Y係經由C原子結合至X之情況中，其亦表示-CH_2-C≡C-、-CH_2-CH_2-O-、-CH_2-CH_2-NR^4-或1,3-次四氫吡咯基，同時次四氫吡咯基係經由亞胺基連接至Y，且

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

在X中，C原子可被R^{10}取代，較佳為羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基及／或C_{1-4}-烷氧基，及／或一或兩個C原子於各情況中可被一或兩個相同或不同取代基取代，取代基選自C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{4-7}-環烯基及C_{4-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基，同時兩個烷基及／或烯基取代基可接合在一起，形成碳環狀環系統，且

於各情況中，一或多個C原子可被F單或多取代，及／或於各情況中，一或兩個C原子可互相獨立被Cl或Br單取代，且

其中R^1、R^4及R^{10}具有申請專利範圍第1或2項中所予意義之一。

8. 根據申請專利範圍第1或2項之炔類化合物，其特徵在於

W及／或Z可互相獨立表示單鍵、-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-CH_2-或次環丙基，且

W亦可另外表示-CH_2-O-、-CH_2-CH_2-O-、-CH_2-NR^4-或-CH_2-CH_2-NR^4-，且

Z亦可另外表示-O-CH_2-、-O-CH_2-CH_2-、-NR^4-CH_2-或-NR4-

CH_2-CH_2-，

其中C原子可被R10取代，較佳係被羥基、ω-羥基-C_{1-3}-烷基、ω-(C_{1-4}-烷氧基)-C_{1-3}-烷基-及／或C_{1-4}-烷氧基取代，及／或一或兩個C原子可互相獨立各被一或兩個相同或不同C_{1-4}-烷基取代，且

於各情況中，一或多個C原子可被F單或多取代，及／或於各情況中一或兩個C原子可互相獨立被Cl或Br單取代，且

其中R^4與R^{10}具有申請專利範圍第1項中所予意義之一。

9. 根據申請專利範圍第8項之炔類化合物，其特徵在於W及／或Z互相獨立表示單鍵，或選自橋基-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-$CH(CH_3)$-、-CH_2-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-CH_2-、-$C(CH_3)_2$-CH_2-、次環丙基、-CH_2-$CH(R^{10})$-、-$CH(R^{10})$-CH_2-之中，且

W亦可另外表示-CH_2-O-或-CH_2-NR^4-，且

Z亦可另外表示-O-CH_2-或-NR^4-CH_2-，

其中R^4具有申請專利範圍第1項中所予之意義，較佳為-H、甲基、乙基或丙基，且

其中R^{10}具有申請專利範圍第1項中所予之意義，較佳為-OH、N-四氫吡咯基、胺基-乙氧基、C_{1-4}-烷基-胺基-乙氧基、二-(C_{1-4}-烷基)-胺基-乙氧基，且

於各情況中，一或多個C原子可被F單或多取代，及／或於各情況中一或兩個C原子可互相獨立被Cl或Br單取代。

10. 根據申請專利範圍第1或2項之炔類化合物，其特徵在於基團Y係選自以下二價環狀基團之中，苯基、萘基、噻

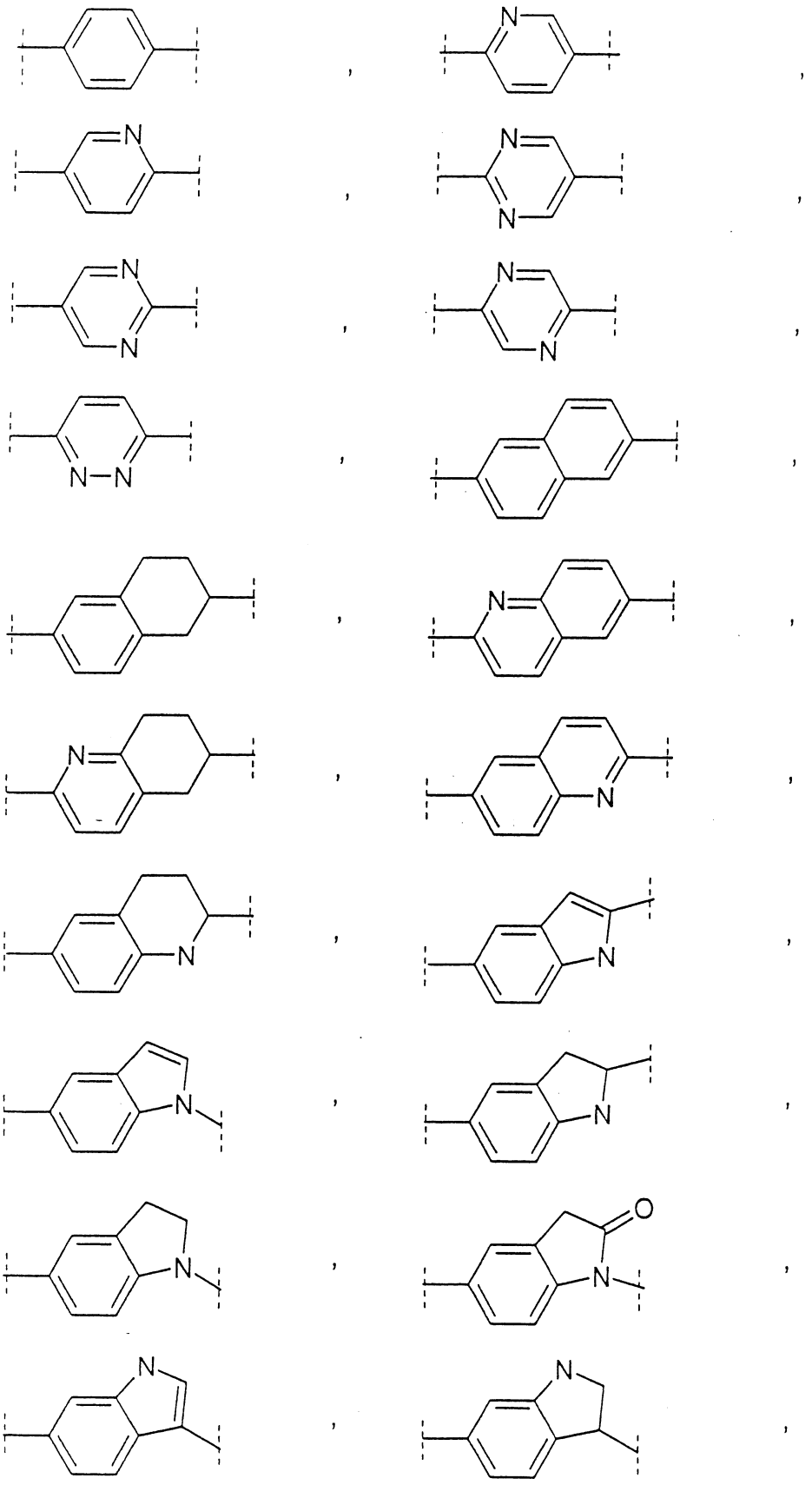
吩基、苯并噻吩基、四氫萘基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、嗒咔基、吲哚基、二氫吲哚基、二氫吲哚酮基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫-異喹啉基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基或苯并噁唑基，

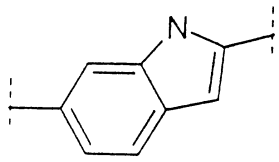
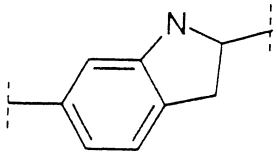
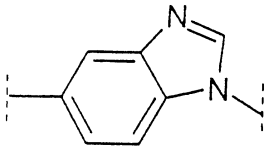
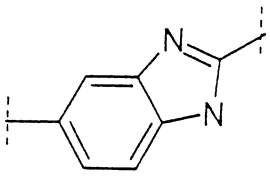
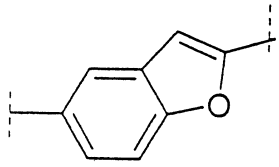
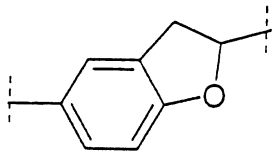
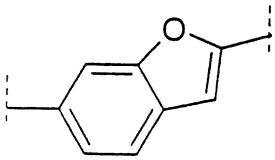
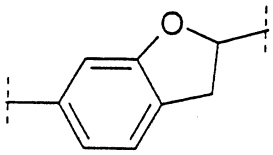
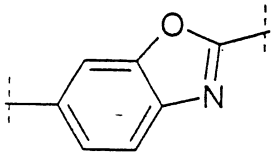
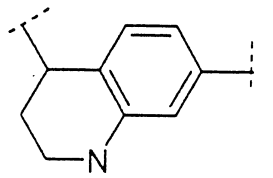
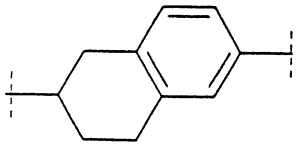
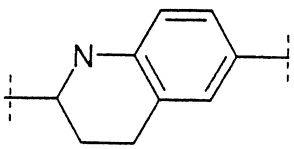
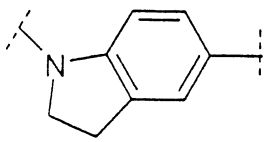
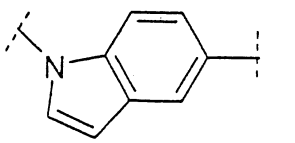
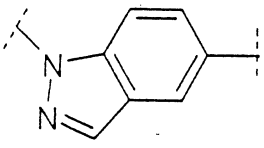
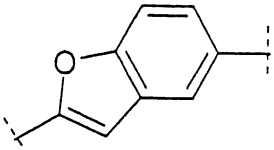
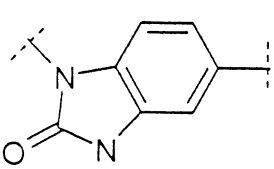
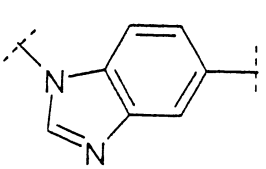
同時上文所提及之環狀基團可在一或多個C原子處被R^{20}單-或多取代，且在苯基之情況中，亦可另外被硝基單取代，及／或可在一或多個N原子處被R^{21}取代，

同時R^1可連接至Y，及／或X可連接至Y，如申請專利範圍第1項中所指定者，且

X、R^1、R^{20}及R^{21}具有申請專利範圍第1或2項中所指定之意義。

11. 根據申請專利範圍第1或2項之炔類化合物，其特徵在於基團Y係選自以下二價環狀基團之中




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

同時上文所提及之環狀基團可在一或多個C原子處被R^{20}單或多取代，且在苯基之情況中，亦可另外被硝基單取代，及／或一或多個NH基團可被R^{21}取代，其中R^{20}與R^{21}均如申請專利範圍第1或2項中之定義。

12. 根據申請專利範圍第1或2項之炔類化合物，其特徵在於基團A係選自以下二價環狀基團之中，苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基或嗒咔基，

同時上文所提及之環狀基團可在一或多個C原子處被R^{20}單-或多取代，且在苯環之情況中，亦可另外被硝基單取代，及／或一或多個NH基團可被R^{21}取代，且

R^{20}與R^{21}均如申請專利範圍第1或2項中之定義。

13. 根據申請專利範圍第1或2項之炔類化合物，其特徵在於基團B係選自第一種基團，包括苯基、噻吩基及呋喃基，或

第二種基團，包括C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烯基、C_{1-6}-炔基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烷基、C_{3-7}-環烯基-C_{1-3}-烷基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-烯基、C_{3-7}-環烷基-C_{1-3}-炔基，其中一或多個C原子可被氟單或多取代，且

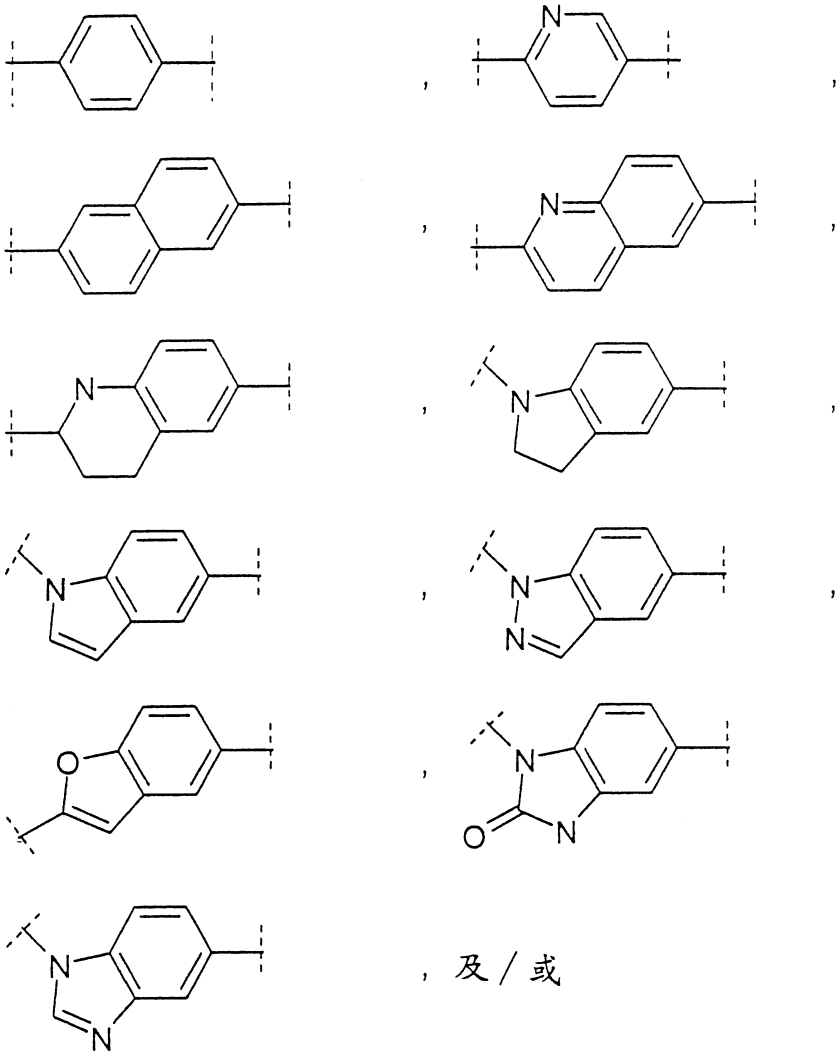
上文所提及之環狀基團可在一或多個C原子處被R^{20}單或多取代，且在苯基之情況中，亦可另外被硝基單取代，且

R^{20}係如申請專利範圍第1或2項中之定義。

14. 根據申請專利範圍第1或2項之炔類化合物，其特徵在於

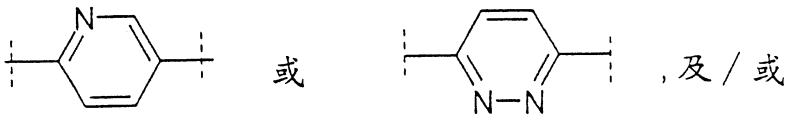
Y 具有根據申請專利範圍第11項之意義，且較佳係表示

選自以下之基團



，及／或

A　　具有根據申請專利範圍第12項之意義，且較佳係表示



，及／或

B　　具有根據申請專利範圍第13項之意義，且較佳係表示苯基，

同時A、B及／或Y可被R^{20}單-或二-取代，B亦可被R^{20}三取代，在一或多個C原子處，且在苯環之情況中，亦可另外被硝基單取代，且-NH基團可被R^{21}取代，而R^{20}與R^{21}

均如申請專利範圍第1或2項中之定義。

15. 根據申請專利範圍第1或2項之炔類化合物，其特徵在於

A、B及Y　互相獨立地如申請專利範圍第14項中之定義，且

R^1、R^2及X　係如申請專利範圍第3、4及／或6項中之定義，特別是如申請專利範圍第3、5及7項中之定義，且

W與Z　係互相獨立地根據申請專利範圍第8項之定義，特別是申請專利範圍第9項。

16. 根據申請專利範圍第1或2項之炔類化合物，其特徵在於

R^{20}　表示F、Cl、Br、I、OH、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、正-丙基、異丙基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、正-丙氧基或異丙氧基，而重複出現之任何取代基R^{20}可具有相同或不同意義。

17. 根據申請專利範圍第1項之炔類化合物，其係選自下式

(1)　5-(4-氯苯基)-2-[5-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-吡啶-2-基-乙炔基]-吡啶

(2)　[(R)-1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-四氫吡咯-2-基]-甲醇

(3)　5-(4-氯苯基)-2-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯并呋喃-5-基乙炔基]-吡啶

(4)　5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮

(5) [1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基]-甲醇

(6) 1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-3-醇

(7) N-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯基}-2-四氫吡咯-1-基-丙醯胺

(8) 1-{3-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丙-2-炔基}-5-四氫吡咯-1-基甲基-1H-吲哚

(9) 2-[4-(4-一氮四圜-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-5-(4-氯苯基)-吡啶

(10) 5-(4-氯苯基)-2-[4-(4-六氫吡啶-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

(11) 5-(4-溴苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

(12) 2-[(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-胺基]-乙醇

(13) 5-(4-氯苯基)-2-{4-[4-((S)-2-甲氧基甲基-四氫吡咯-1-基甲基)-苯基]-丁-1-炔基}-吡啶

(14) 5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(4-丙基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(15) 5'-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-四氫吡咯-1-基-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶

(16) 5-(4-氯苯基)-2-{4-[4-(2-甲基-四氫吡咯-1-基甲基)-苯基]-丁-1-炔基}-吡啶

(17) 3-(4-氯苯基)-6-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-嗒吩

(18) 5-(4-氯苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

(19) 5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-3-甲基-苯基乙炔基}-吡啶

(20) 5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯

(21) 5-(4-氯苯基)-2-[3-甲基-4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

(22) 5-(4-氯苯基)-2-[3-甲基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

(23) 5-(4-氯苯基)-2-{4-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丁-1-炔基}-吡啶

(24) 1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-醇

(25) 5-(4-氯苯基)-2-{3-甲基-4-[2-(2-四氫吡咯-1-基甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(26) {5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-胺

(27) 4-(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-嗎福啉

(28) (4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-六氫吡啶-4-基-胺

(29) 5-(4-氯苯基)-2-[3-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯氧基)-丙-1-

炔基]-吡啶

(30) 6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-四氫吡咯-1-基甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉

(31) (1-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-四氫吡咯-3-基)-二甲基-胺

(32) [(S)-1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-四氫吡咯-2-基]-甲醇

(33) 5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯胺

(34) {5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-四氫吡咯-1-基-丙基)-胺

(35) 1-(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-四氫吡咯-3-基胺

(36) 2-[3-溴基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-氯苯基)-吡啶

(37) 1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-一氮七圜烷

(38) 5-(4-氯苯基)-2-(6-四氫吡咯-1-基甲基-萘-2-基乙炔基)-吡啶

(39) 5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-N-甲基-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲醯胺

(40) (2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-環丙基甲基-丙基-胺

(41) 1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-

4-甲基-六氫吡啶-4-醇

(42) 5-(4-氯苯基)-2-{3-甲基-4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(43) 5-(4-氯苯基)-3-氟基-2-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(44) 5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲哚

(45) {4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯基}-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

(46) [1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基]-醋酸甲酯

(47) {5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-甲基-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

(48) [1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-四氫吡咯-3-基]-胺基甲酸第三-丁酯

(49) 5-(4-氯苯基)-2-[3-甲氧基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

(50) 5-(4-氯苯基)-2-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

(51) 5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吲唑

(52) 2-[4-(2-一氮四圜-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-(4-氯苯基)-吡啶

(53) 5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-

乙氧基)-苯甲醛O-甲基-肟

(54) 1'-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-[1,3']雙四氫吡咯

(55) (4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-胺

(56) 5-(4-氯苯基)-2-[3-氯基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

(57) (S)-1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-四氫吡咯-3-醇

(58) [1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基]-吡啶-2-基-胺

(59) 5-(4-溴苯基)-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

(60) N-[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基甲基]-N-甲基-乙醯胺

(61) 5-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

(62) 5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(63) [1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基]-甲醇

(64) 5-(4-氯苯基)-2-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

(65) 5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(3,6-二氫-2H-吡啶-1-基)-乙氧基]-苯

基乙炔基}-吡啶

(66) 5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(2-甲基-四氫吡咯-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(67) (4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-環丙基甲基-胺

(68) 5-(4-氯苯基)-2-{4-[4-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基甲基)-苯基]-丁-1-炔基}-吡啶

(69) 5-(4-甲氧基-苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

(70) 5-(3,4-二氟-苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

(71) 1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-4-甲基-六氫吡啶-4-醇

(72) 5-(4-氯苯基)-2-{4-[4-((R)-2-甲氧基甲基-四氫吡咯-1-基甲基)-苯基]-丁-1-炔基}-吡啶

(73) 6-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-四氫吡咯-1-基甲基-喹啉

(74) 1-(4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-4-甲基-六氫吡啡

(75) {5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吡啶-2-基}-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-胺

(76) 5-(4-氯苯基)-2-(3-甲基-4-{2-[4-(吡啶-2-基氧基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯基乙炔基)-吡啶

(77) 5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(3,6-二氫-2H-吡啶-1-基)-乙氧基]-3-

甲基-苯基乙炔基}-吡啶

(78) (R)-1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-四氫吡咯-3-醇

(79) 1-(2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙基)-六氫吡啶-4-醇

(80) 1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-醇

(81) 1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-4-苯基-六氫吡啶-4-醇

(82) 1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-[4,4']雙六氫吡啶

(83) 5-(4-氯苯基)-2-[3-乙炔基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-吡啶

(84) 5-(3,4-二氯-苯基)-2-[4-(4-四氫吡咯-1-基甲基-苯基)-丁-1-炔基]-吡啶

(85) 1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-4-甲基-六氫吡啶-4-基胺

(86) 5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯甲醛-肟

(87) 5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(88) 5-(4-氯苯基)-2-(4-{2-[4-(1H-咪唑-4-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-3-甲基-苯基乙炔基)-吡啶

(89) [1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基

}-乙基)-六氫吡啶-2-基]-甲醇

(90) (4-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-炔基}-苄基)-甲基-吡啶-2-基甲基-胺

(91) 1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-羧酸醯胺

(92) 2-[(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-甲基-胺基]-乙醇

(93) 5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(94) {2-[1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-六氫吡啶-4-基]-乙基}-二乙基-胺

(95) 5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(2,4,6-三甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基乙炔基}-吡啶

(96) 5-(4-氯苯基)-2-{4-[2-(3,5-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-3-甲基-苯基乙炔基}-吡啶

(97) 順式-2-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-十氫-異喹啉

(98) 6-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-2-甲基-2,6-二氮-螺[3.4]辛烷

(99) 1-(2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙基)-4-甲基-六氫吡啶-4-醇

(100) [1-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-四氫吡咯-3-基]-二甲基-胺

(101) 5-(4-氯苯基)-2-[3-氟基-4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯

乙基)-9-甲基-3,9-二氮-螺[5.5]十一烷

(114) (2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-2-甲基-苯氧基}-乙基)-二異丙基-胺

(115) 5-(4-氯苯基)-2-[4-(3-四氫吡咯-1-基-丙基)-苯基乙炔基]-吡啶

(116) 2-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉

(117) 3-(4-氯苯基)-6-[4-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基)-苯基乙炔基]-嗒吡

(118) (R)-1-(2-{5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-吲哚-1-基}-乙基)-四氫吡咯-3-醇

(119) 5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-3-甲基-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1,3-二氫-苯并咪唑-2-酮

(120) 5-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑

(121) 2-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-1-甲基-5-四氫吡咯-1-基甲基-1H-苯并咪唑

(122) 反式-2-(2-{4-[5-(4-氯苯基)-吡啶-2-基乙炔基]-苯氧基}-乙基)-十氫-異喹啉

包括其互變異構物、非對映異構物、對掌異構物、混合物及其鹽。

18. 一種根據申請專利範圍第1或2項之炔類化合物之生理學上可接受之鹽。

19. 一種組合物，其含有至少一種根據申請專利範圍第1或2

項之炔類化合物，及／或其生理學上可接受之鹽，視情況伴隨著一或多種惰性載劑及／或稀釋劑。

20. 一種醫藥組合物，其含有至少一種根據申請專利範圍第1或2項之炔類化合物，及／或其生理學上可接受之鹽，視情況伴隨著一或多種惰性載劑及／或稀釋劑。

21. 一種根據申請專利範圍第1或2項之至少一種炔類化合物及／或其生理學上可接受之鹽在影響哺乳動物進食行為上之用途。

22. 一種根據申請專利範圍第1或2項之至少一種炔類化合物及／或其生理學上可接受之鹽在降低哺乳動物體重及／或預防體重增加上之用途。

23. 一種根據申請專利範圍第1或2項之至少一種炔類化合物及／或其生理學上可接受之鹽在製備醫藥組合物上之用途，該組合物具有MCH受體拮抗活性。

24. 一種根據申請專利範圍第1或2項之至少一種炔類化合物及／或其生理學上可接受之鹽在製備醫藥組合物上之用途，該組合物適合用於預防及／或治療因MCH所造成或以某種其他方式與MCH有原因地連接之病徵及／或疾病。

25. 一種根據申請專利範圍第1或2項之至少一種炔類化合物及／或其生理學上可接受之鹽在製備醫藥組合物上之用途，該祖合物適合用於預防及／或治療代謝病症及／或進食病症，特別是肥胖、善飢、貪食神經質、惡病質、食慾缺乏、食慾缺乏神經質及攝食過度。

26. 一種根據申請專利範圍第1或2項之至少一種炔類化合物

及／或其生理學上可接受之鹽在製備醫藥組合物上之用途，該組合物適合用於預防及／或治療伴隨肥胖之疾病及／或病症，特別是糖尿病，尤其是第II型糖尿病，糖尿病併發症，包括糖尿病患者之視網膜病、糖尿病神經病、糖尿病患者之腎病、胰島素抗藥性、病理學葡萄糖容許度、腦出血、心臟機能不全、心與血管疾病，特別是動脈硬化與高血壓，關節炎及膝關節炎。

27. 一種根據申請專利範圍第1或2項之至少一種炔類化合物及／或其生理學上可接受之鹽在製備醫藥組合物上之用途，該祖合物適合用於預防及／或治療高脂血症、蜂窠纖炎、脂肪蓄積、惡性著色性蕈麻疹、系統著色性蕈麻疹、感情病症、情感病症、抑鬱、焦慮、睡眠病症、生殖病症、性病症、記憶病症、癲癇、癡呆症形式及激素病症。

28. 一種根據申請專利範圍第1或2項之至少一種炔類化合物及／或其生理學上可接受之鹽在製備醫藥組合物上之用途，該祖合物適合用於預防及／或治療泌尿問題，例如尿失禁、膀胱活動過度、尿急、夜搜症及遺尿。

29. 一種製備根據申請專利範圍第19項之組合物或醫藥組合物之方法，其特徵在於將至少一種根據申請專利範圍第1或2項之炔類化合物及／或其生理學上可接受之鹽，藉由非化學方法，摻入一或多種惰性載劑及／或稀釋劑中。

30. 一種醫藥組合物，其含有

第一種活性物質，選自根據申請專利範圍第1或2項之炔

類化合物，及／或生理學上可接受之鹽，與

第二種活性物質，選自包括治療糖尿病之活性物質、治療糖尿病併發症之活性物質、治療肥胖之活性物質，較佳係不為MCH拮抗劑，治療高血壓之活性物質、治療高脂血症包括動脈硬化之活性物質、治療關節炎之活性物質、治療焦慮狀態之活性物質及治療抑鬱之活性物質，

視情況伴隨著一或多種惰性載劑及／或稀釋劑。

31. 一種製備式A.5炔類化合物之方法

R^1R^2N-X-Y-C≡C-W-A-B (A.5)

其中在式A.1, A.2, A.3, A.4及A.5中，R^1, R^2, X, Y, W, A及B均具有申請專利範圍第1至17項中所予意義之一，且Y表示根據申請專利範圍第1或2項之芳基或雜芳基，

其中係使式A.1鹵素化合物

HO-X-Y-Hal (A.1)

其中Hal表示氯、溴或碘，較佳為溴或碘，

與式A.2炔類化合物

H-C≡C-W-A-B (A.2)

於適當鈀觸媒、適當鹼及碘化銅(I)存在下，在適當溶劑中反應，且

使所形成之式A.3化合物

HO-X-Y-C≡C-W-A-B (A.3)

與氯化甲烷磺醯(MsCl)反應，以形成甲烷磺酸酯衍生物A.4，

MsO-X-Y-C≡C-W-A-B (A.4)

使其進一步與式H-NR^1R^2胺反應，以獲得最終產物A.5。

32. 一種製備式B.5炔類化合物之方法

R^1R^2N-X-Y-Z-C≡C-A-B (B.5)

其中在式B.1, B.2, B.3, B.4及B.5中，R^1, R^2, X, Y, Z, A及B具有申請專利範圍第1至17項中所予意義之一，且A表示根據申請專利範圍第1或2項之芳基或雜芳基，

其中係使式B.1鹵素化合物

Hal-A-B (B.1)

其中Hal表示氯、溴或碘，較佳為溴或碘，

與式A.2炔類化合物

HO-X-Y-Z-C≡C-H (B.2)

於適當鈀觸媒、適當鹼及碘化銅(I)存在下，在適當溶劑中反應，且

使所形成之式B.3化合物

HO-X-Y-Z-C≡C-A-B (B.3)

與氯化甲烷磺醯(MsCl)反應，以形成甲烷磺酸酯衍生物B.4，

MsO-X-Y-Z-C≡C-A-B (B.4)

使其進一步與式H-NR^1R^2胺反應，以獲得最終產物B.5。

33. 一種製備式C.3炔類化合物之方法

R^1R^2N-X-Y-C≡C-W-A-B (C.3)

其中在式C.1, C.2及C.3中，R^1, R^2, X, Y, W, A及B均具有申請專利範圍第1至17項中所予意義之一，且Y係視情況表示根據申請專利範圍第1或2項之經取代芳基或雜芳基，

其中係使式C.1鹵素化合物

R^1R^2N-X-Y-Hal (C.1)

其中Hal表示氯、溴或碘，較佳為溴或碘，

進一步與式C.2炔類化合物

H-C≡C-W-A-B　　(C.2)

於適當鈀觸媒、適當鹼及碘化銅(I)存在下，在適當溶劑中反應，以獲得最終產物C.3。

34. 一種製備式D.3炔類化合物之方法

R^1R^2N-X-Y-Z-C≡C-A-B　　(D.3)

其中在式D.1, D.2及D.3中，R^1, R^2, X, Y, Z, A及B均具有申請專利範圍第1至17項中所予意義之一，且A表示根據申請專利範圍第1或2項之視情況經取代芳基或雜芳基，

其中係使式D.2鹵素化合物

Hal-A-B　　(D.2)

其中Hal表示氯、溴或碘，較佳為溴或碘，

與式D.1炔類化合物

R^1R^2N-X-Y-Z-C≡C-H　　(D.1)

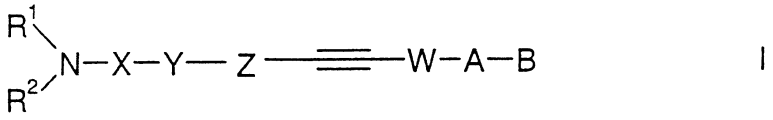
於適當鈀觸媒、適當鹼及碘化銅(I)存在下，在適當溶劑中反應，以獲得最終產物D.3。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I