

(1)

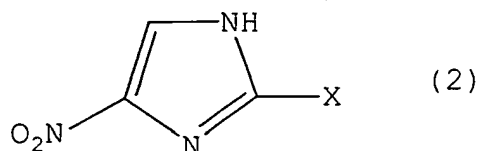
玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於 1-經取代-4-硝基咪唑化合物及其製備方法。

【先前技術】

以通式 (2) 代表的 4-硝基咪唑化合物及其鹽

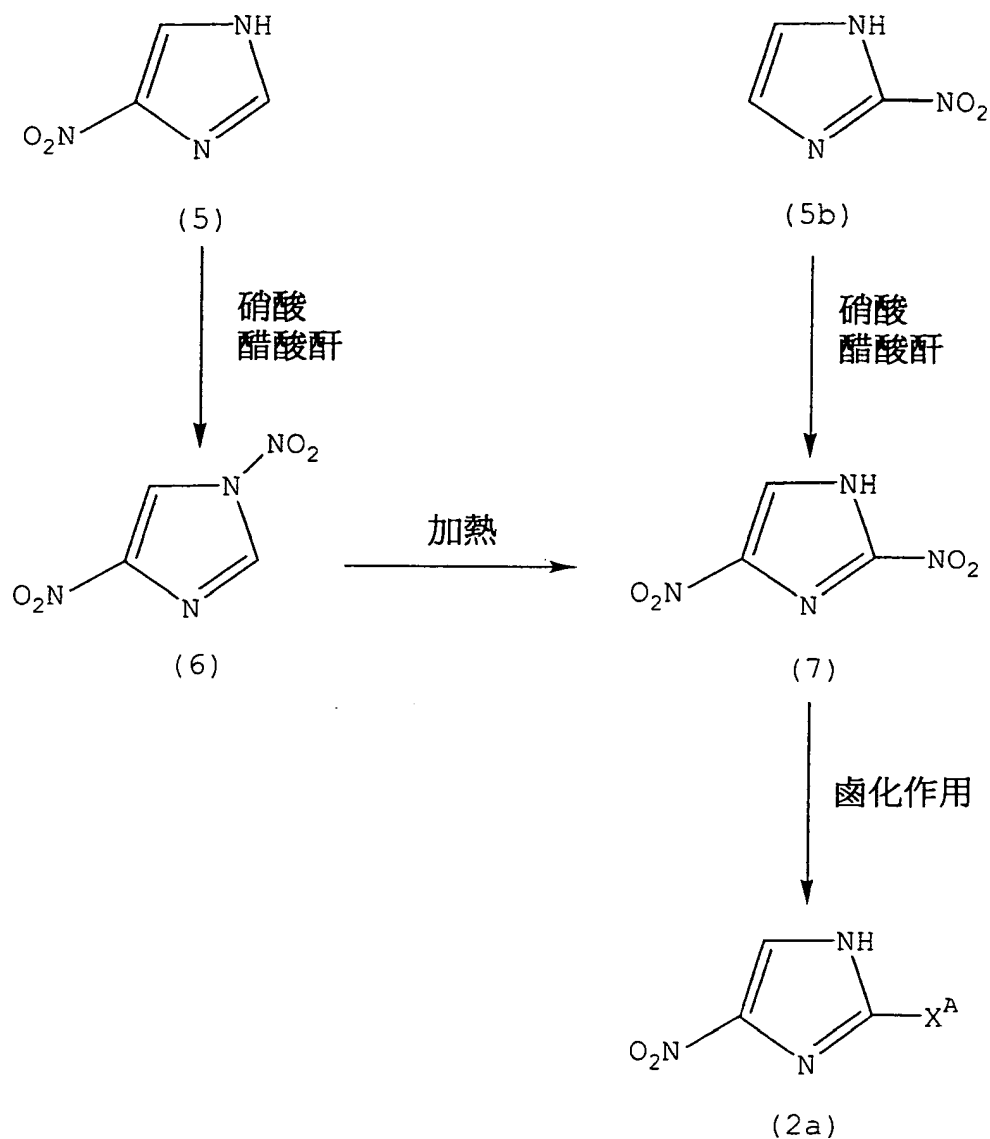


[其中 X 係鹵素原子或式 $-S(O)_n-R^1$ 之基；n 係 0 或 1 或 2 之整數；及 R^1 係苯基（可在苯基環中具有 1 至 3 個選自硝基、鹵素原子及低碳烷基之取代基）]係作為合成各種醫藥品及農業化學品之中間物有用的化合物，特別係作為製備抗結核劑之中間物。

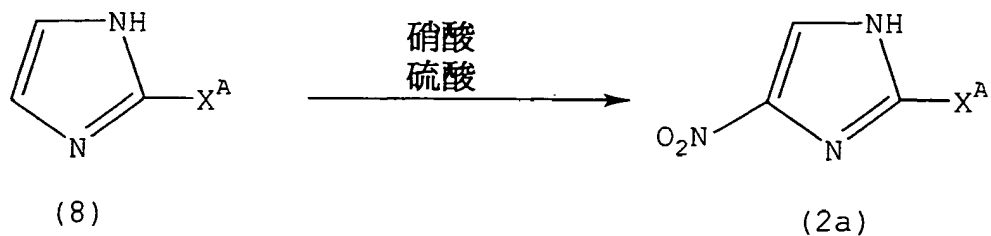
至今已知用於製備通式 (2) 之 4-硝基咪唑化合物之方法，例如，以下的反應流程 - 1 及反應流程 - 2 所示之方法 [參考 Jerzy SUWINSKI, Ewa SALWINSKA, Jan WATRAS and Maria WIDEL, Polish Journal of Chemistry, 56, 1261-1272, (1982)]。

(2)

反應流程 - 1



反應流程 - 2



在反應流程 - 1 及 - 2 中， X^A 係鹵素原子。

但是，這些方法包含許多缺點，因此，其不適合於工

(3)

業上的製備應用法。例如，在以反應流程－1所示之方法中，作為反應中間物之化合物（6）及化合物（7）係化學上不安定的化合物，因此這些化合物具有以滴落衝擊、磨擦及其它引起的爆炸危險。進一步在以加熱（在約 130℃）化合物（6）引入化合物（7）的反應中，該溫度超過 TNR 溫度（不折返溫度：約 60 至 70℃ 之最大容許溫度，在該溫度下，可在化學處理設備中安全地處理該化合物（6）），就該理由而言，以該方法進行大規模的這些目標化合物的工業生產會伴隨非常危險的結果。

同時在以反應流程－2所示之方法中，反應係化合物（8）之硝化作用。但是，以該硝化作用只可以獲得低產量的目標化合物（2a），因此該方法不具有工業上的優勢。

【發明內容】

本發明係關於提供 1-經取代-4-硝基咪唑化合物或其鹽，及其製備方法。

本發明的一個目標係提供以更安全的方法製備高純度及高產量之以通式（2a）代表的 4-硝基咪唑化合物之方法，其引起較低的危險性（如爆炸及其它危險）。本發明的另一個目標係提供以通式（10）代表的新穎 1-經取代-4-硝基咪唑化合物及以通式（2b）或（2c）代表的 4-硝基咪唑化合物，可以那些化合物用作製備抗結核劑之中間物。

(4)

本發明者已密集進行發展以達到上述目標為目的的研究工作，提供製備以通式（2a）代表的 4-硝基咪唑化合物及新穎 1-經取代-4-硝基咪唑化合物之方法，可以使用這些化合物作為製備製備抗結核劑之中間物。因此，本發明者發現以使用以通式（3）代表的 4-硝基咪唑化合物、以通式（4）代表的 4-硝基咪唑化合物、以通式（25）代表的 4-硝基咪唑化合物、以通式（26）代表的 1-硝基咪唑化合物、以通式（10）代表的 1-經取代-4-硝基咪唑化合物或以通式（2b）或（2c）代表的 4-硝基咪唑化合物作為中間物及以通式（15）代表的咪唑化合物之硝化作用的新穎方法可以達到上述的目標。

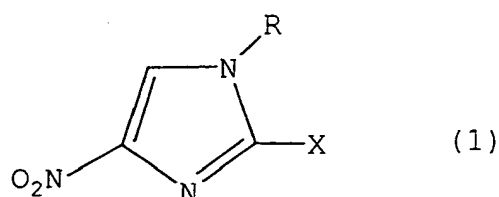
因此，根據本發明者進行的研究工作，吾等發現以下的事實：1）移除以還原以通式（3）代表的 4-硝基咪唑化合物所獲得的以通式（1a）代表的 1-經取代-4-硝基咪唑化合物之 R^A -基；2）還原以通式（4）代表的 4-硝基咪唑化合物；或 3）以新穎方法硝化以通式（15）代表的咪唑化合物；以引起的危險性較低的更安全的方法可以製備高產量及高純度之以通式（2a）代表的 4-硝基咪唑化合物。

本發明者進一步發現以該方法的方式所形成的以通式（1）代表的 1-經取代-4-硝基咪唑化合物係未曾以在此之前的任何文獻已知的新穎化合物之事實。

以上述的發現及知識為基準已成功地完成本發明。因此，將本發明解釋如下：

(5)

1) 本發明係關於以通式 (1) 代表的 1-經取代-4-硝基咪唑化合物



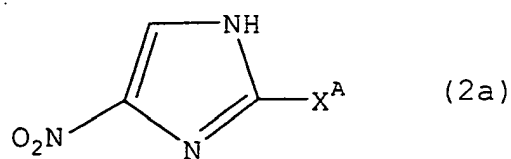
[其中 R 係氫原子、以低碳烷氧基取代之低碳烷基、以苯基-低碳烷氧基取代之低碳烷基、以氰基取代之低碳烷基、苯基-低碳烷基 (可在苯基環中具有作為取代基之低碳烷氧基) 或式 $-\text{CH}_2\text{R}^A$ 之基; R^A 係下式之基



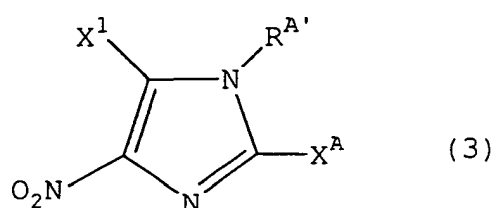
其中 R^B 係氫原子或低碳烷基; X 展示鹵素原子或式 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^1$ 之基; n 係 0 或 1 或 2 之整數; 及 R^1 係苯基 (可在苯基環中具有 1 至 3 個選自硝基、鹵素原子及低碳烷基之取代基); 其先決條件係當 X 係鹵素原子時, 則 R 不應該係氫原子], 或其鹽。

2) 本發明係關於製備以通式 (2a) 代表的 4-硝基咪唑化合物之方法

(6)

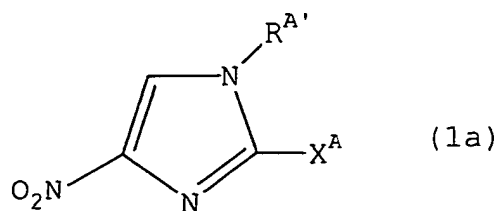


[其中 X^A 係鹵素原子]，其係以還原以通式 (3) 代表的 4-硝基咪唑化合物



[其中 $R^{A'}$ 係以低碳烷氧基取代之低碳烷基、以苯基-低碳烷氧基取代之低碳烷基、以氰基取代之低碳烷基、苯基-低碳烷基 (可在苯基環中具有作為取代基之低碳烷氧基)； X^A 及 X^1 係各自為鹵素原子]，

及移除所獲得之以通式 (1a) 代表的 1-經取代-4-硝基咪唑化合物之 $R^{A'}$ 基為特徵

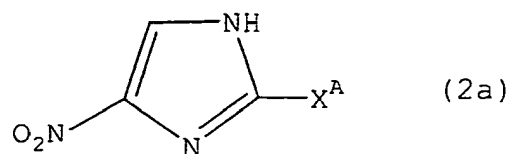


[其中 $R^{A'}$ 及 X^A 係如以上之定義]。

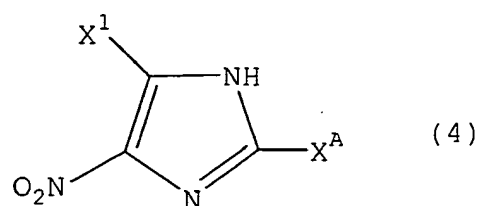
3) 本發明係關於製備以通式 (2a) 代表的 4-硝基

(7)

咪唑化合物之方法

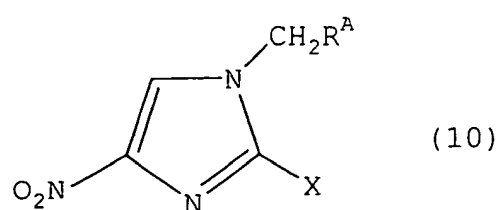


[其中 X^A 係如先前之定義]，其係以還原以通式 (4) 代表的 4-硝基咪唑化合物為特徵



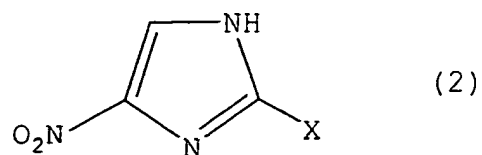
[其中 X^A 及 X^1 係如先前之定義]。

4) 本發明係關於製備以通式 (10) 代表的 1-經取代-4-硝基咪唑化合物之方法

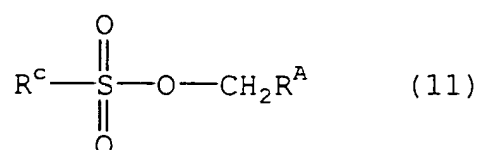


[其中 R^A 及 X 係如先前之定義]，其係以通式 (2) 代表的 4-硝基咪唑化合物

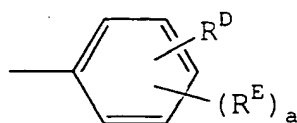
(8)



[其中 X 係如先前之定義]與以通式 (11) 代表的苯磺酸縮水甘油酯反應為特徵

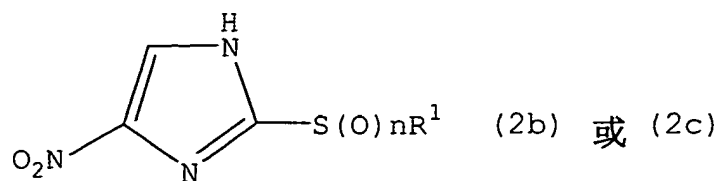


[其中 R^{A} 係如先前之定義；及 R^{C} 係下式之基



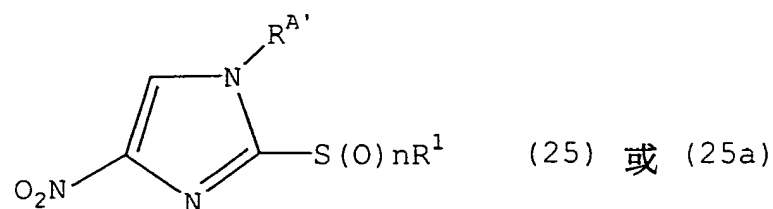
其中 R^{D} 係硝基； R^{E} 係鹵素原子或低碳烷基；a 係 0 或 1 或 2 之整數；其先決條件係當 a 係 2 時，則兩個 R^{E} 可以相同或不相同]。

5) 本發明係關於製備以通式 (2b) 或 (2c) 代表的 4-硝基咪唑化合物之方法



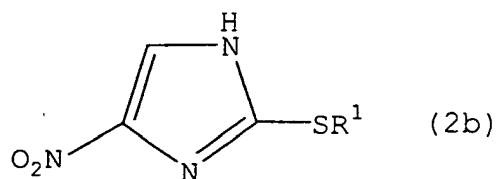
(9)

[其中 R^1 及 n 係如先前之定義]，其係以移除以通式 (25) 或 (25a) 代表的 1-經取代-4-硝基咪唑化合物之 $R^{A'}$ 基為特徵

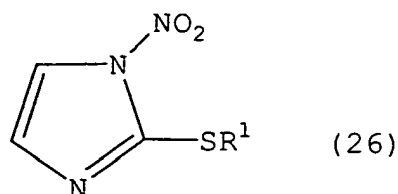


[其中 $R^{A'}$ 、 n 及 R^1 係如先前之定義]。

6) 本發明係關於製備以通式 (2b) 代表的 4-硝基咪唑化合物之方法



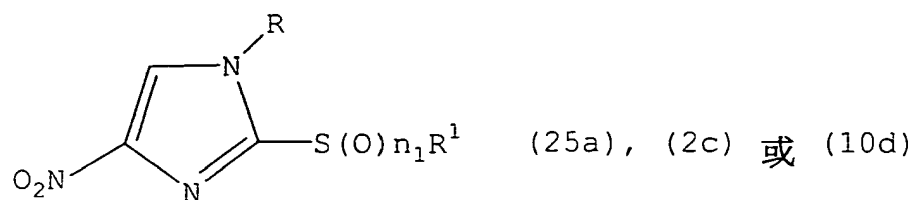
[其中 R^1 係如先前之定義]，其係以重組以通式 (26) 代表的 1-硝基咪唑化合物為特徵



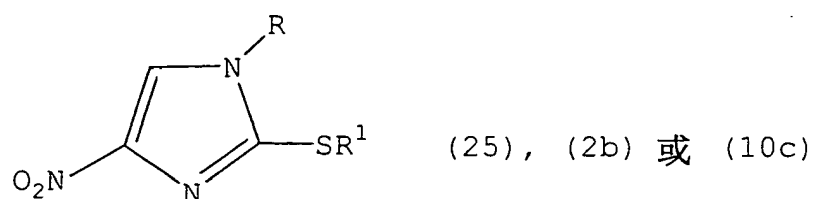
[其中 R^1 係如先前之定義]。

7) 本發明係關於製備以通式 (25a)、(2c) 或 (10d) 代表的 4-硝基咪唑化合物之方法

(10)

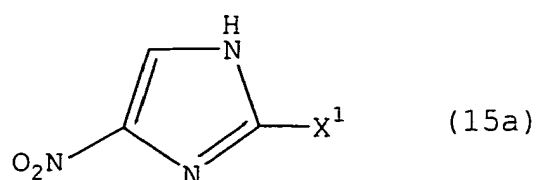


[其中 R^1 及 R 係如先前之定義； n_1 係 1 或 2 之整數]，其係以氧化以通式 (25)、(2b) 或 (10c) 代表的 4-硝基咪唑化合物為特徵



[其中 R^1 及 R 係如先前之定義]。

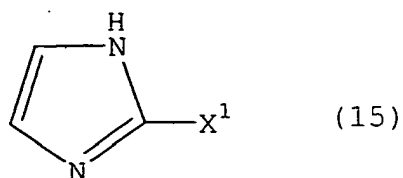
8) 本發明係關於製備以通式 (15a) 代表的 4-硝基咪唑化合物之方法



[其中 X 係如先前之定義]，其係以在鹵化之硼酸硝鎂

(11)

離子的存在下硝化以通式 (15) 代表的咪唑化合物為特徵

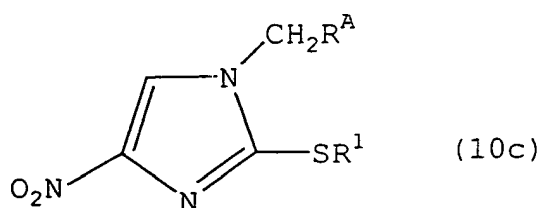


[其中 X^1 係如先前之定義]。

9) 本發明係關於製備如以上項目 8) 所述之 4-硝基咪唑化合物之方法，其中鹵化之硼酸硝鎗離子係四氟硼酸硝鎗離子。

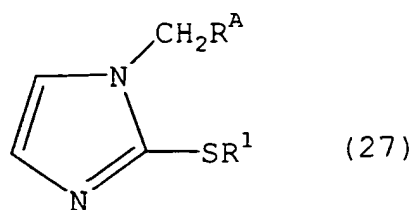
10) 本發明係關於製備如以上項目 9) 所述之 4-硝基咪唑化合物之方法，其中在硝基甲烷中進行硝化作用。

11) 本發明係關於製備以通式 (10c) 代表的 1-經取代-4-硝基咪唑化合物之方法



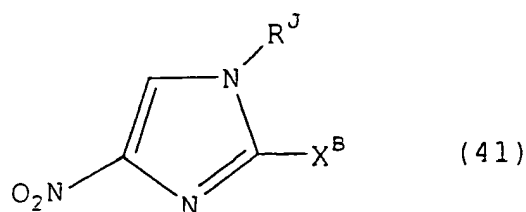
[其中 R^1 及 R^A 係如先前之定義]，其係以硝化以通式 (27) 代表的 1-經取代之咪唑化合物為特徵

(12)

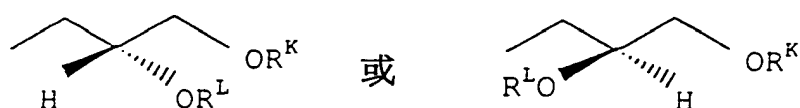


[其中 R^1 及 R^A 係如先前之定義]。

12) 本發明係關於以通式 (41) 代表的 4-硝基咪唑衍生物



[其中 X^B 係溴原子或 $-S(O)_nR^1$ 之基 (其中及 R^1 及 n 係如先前之定義) ; R^J 係下式之基



(R^K 及 R^L 係各自為四氫吡喃基、三(低碳烷基)甲矽烷基、低碳烷醯基、苯基-低碳烷基 (可在苯基環中具有作為取代基的低碳烷氧基) 或氫原子)]，或其鹽。

13) 本發明係關於 (S)-2-溴基-1-(2-甲基-2-環氧乙烷基甲基)-4-硝基咪唑或其鹽。

14) 本發明係關於 (R)-2-溴基-1-(2-甲基-2-環氧乙烷基甲基)-4-硝基咪唑或其鹽。

(13)

15) 本發明係關於 (S) - 2 - 氨基 - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基咪唑或其鹽。

16) 本發明係關於 (R) - 2 - 氨基 - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基咪唑或其鹽。

進行本發明的模式

在本發明中，通式 (1) 之 1 - 經取代 - 4 - 硝基咪唑化合物及通式 (10) 之 1 - 經取代 - 4 - 硝基咪唑化合物係未曾以任何文獻已知的新穎化合物。

以通式 (1) 之 1 - 經取代 - 4 - 硝基咪唑化合物用作合成各種醫藥品及農業化學品之中間物，特別係作為合成通式 (2) 之 4 - 硝基咪唑化合物（其係用作製備抗結核劑之中間物）之中間物。以通式 (10) 之 1 - 經取代 - 4 - 硝基咪唑化合物進一步用作製備抗結核劑之中間物。

將上述的通式 (1) 所示的每一種基特別解釋如下。

可以氟原子、氯原子、溴原子及碘原子為實例說明鹵素原子。

可以例如甲氧基甲基、3 - 甲氧基丙基、乙氧基甲基、二乙氧基甲基、二甲氧基甲基、1 - 乙氧基乙基、3 - 乙氧基丙基、4 - 乙氧基丁基、5 - 異丙氧基戊基、6 - (正丙氧基) 己基、1, 1 - 二甲基 - 2 - 丁氧基乙基、2 - 甲基 - 3 - 特丁氧基丙基、2 - (正戊氧基) 乙基、正己氧基甲基及類似物為實例說明以低碳烷氧基取代之低碳烷基，具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基，其中將 1 或 2 個具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基取代。

(14)

可以例如苄氧基甲基、(2-苯基乙氧基)甲基、(1-苯基乙氧基)甲基、3-(3-苯基丙氧基)丙基、4-(4-苯基丁氧基)丁基、5-(5-苯基戊氧基)戊基、6-(6-苯基己氧基)己基、1, 1-二甲基-2-(2-苯基乙氧基)乙基、2-甲基-3-(3-苯基丙氧基)丙基、2-苄氧基乙基、1-苄氧基乙基、3-苄氧基丙基、4-苄氧基丁基、5-苄氧基戊基、6-苄氧基己基及類似物爲實例說明以苯基-低碳烷氧基取代之低碳烷基，具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基，其中將苯基烷氧基取代，其中烷氧基部份係具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基。

可以例如苄基、2-苯基乙基、1-苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基、6-苯基己基、1, 1-二甲基-2-苯基乙基、2-甲基-3-苯基丙基、4-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、2-甲氧基苄基、3, 4-二甲氧基苄基、3, 4, 5-三甲氧基苄基、2-(4-乙氧基苯基)乙基、1-(3-丙氧基苯基)乙基、3-(2-丁氧基苯基)丙基、4-(4-戊氧基苯基)丁基、5-(4-己氧基苯基)戊基、6-(2, 4-二乙氧基苯基)己基、1, 1-二甲基-2-(3-甲氧基-4-乙氧基苯基)乙基、2-甲基-3-(2-甲氧基-6-丙氧基苯基)丙基及類似物爲實例說明可在苯基環中具有作爲取代基之直鏈或支鏈烷氧基的苯基-低碳烷基，其中苯基部份係具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基及苯基環可以具有 1 至 3 個具有

(15)

1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基之苯基烷基。

可以例如氰甲基、2-氰乙基、1-氰乙基、3-氰丙基、4-氰丁基、5-氰戊基、6-氰己基、1, 1-二甲基-2-氰乙基、2-甲基-3-氰丙基及類似物為實例說明以氰基取代之低碳烷基，其中烷基部份係具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基之氰烷基。

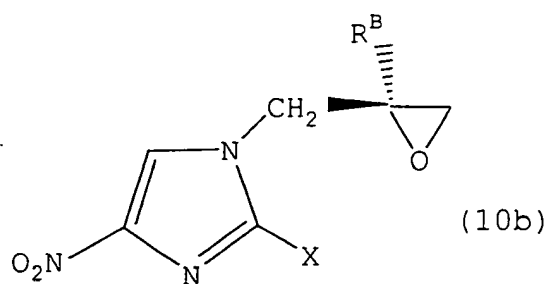
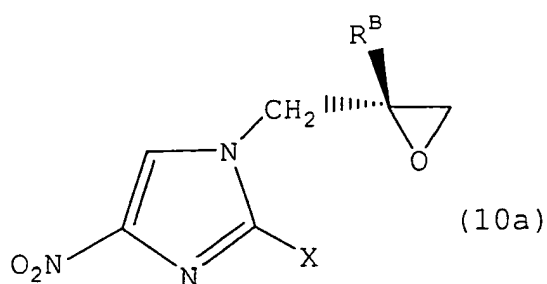
可以例如苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-乙基苯基、3-乙基苯基、4-乙基苯基、4-異丙基苯基、3-丁基苯基、4-戊基苯基、4-己基苯基、3, 4-二甲基苯基、3, 4-二乙基苯基、2, 4-二甲基苯基、2, 5-二甲基苯基、2, 6-二甲基苯基、3, 4, 5-三甲基苯基、2-硝苯基、3-硝苯基、4-硝苯基、3, 4-二硝苯基、2, 4-二硝苯基、2, 5-二硝苯基、2, 6-二硝苯基、3, 4, 5-三硝苯基、4-氟苯基、2, 5-二氟苯基、2, 4-二氟苯基、3, 4-二氟苯基、3, 5-二氟苯基、2, 6-二氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2, 3-二氯苯基、2, 4-二氯苯基、2, 5-二氯苯基、3, 4-二氯苯基、2, 6-二氯苯基、3-氟苯基、2-氟苯基、4-碘苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3, 5-二氯苯基、2, 4, 6-三氟苯基、2-碘苯基、3-碘苯基、2, 3-二溴苯基、2, 4-二碘苯基、2, 4, 6-三氯苯基、2-氯基-4-硝苯基、3-硝基-4-甲基苯基、3-乙基-2-硝苯基、2-氟基-4-硝基-6-甲基苯基及類似物為實例說明可在苯基環中具有 1 至

(16)

3 個選自硝基、鹵素原子及低碳烷基之取代基的苯基，可在苯基環中具有 1 至 3 個選自硝基、鹵素原子及具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基之取代基的苯基。

可以例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、特丁基、正戊基、正己基為實例說明低碳烷基，具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基。

在以本發明的通式 (10) 代表的 1-經取代-4-硝基咪唑化合物包含以通式 (10a) 及 (10b) 代表的化合物

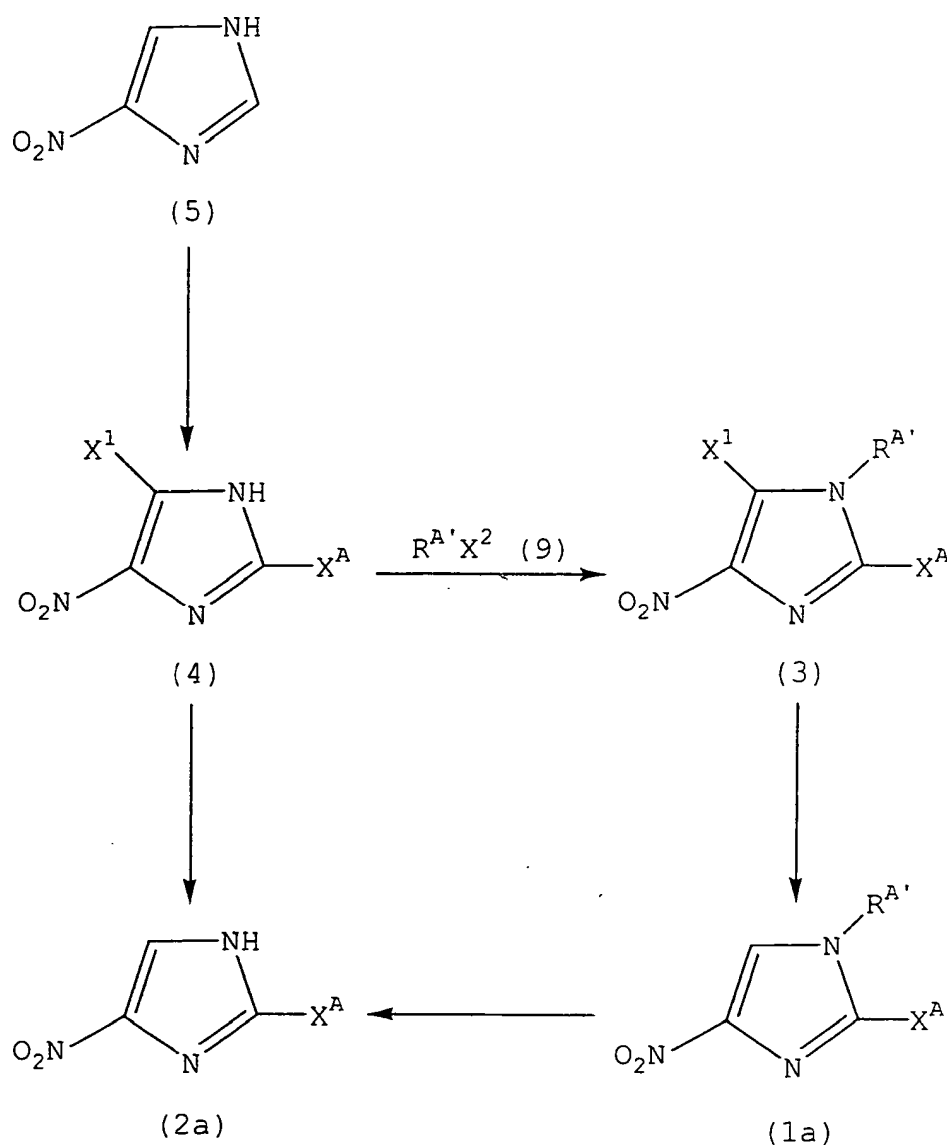


將製備本發明的通式 (2) 之 4-硝基咪唑化合物之方法解釋如下。

以下示反應流程 - 3 製備通式 (2) 之 4-硝基咪唑化合物。

流程 - 3

(17)



[其中 $R^{A'}$ 、 X^A 及 X^1 係如以上之定義； X^2 係鹵素原子或低碳烷氧基]。

可以例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、特丁氧基、正戊氧基、正己氧基及類似物為實例說明低碳烷氧基，具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基，並特別以甲氧基及乙氧基較佳。

在以上的流程 - 3 中，可在適合的溶劑中及鹵化劑的存在下進行自化合物 (5) 獲得化合物 (4) 的反應。

可以例如鹵素分子（如溴、氯、碘及類似物）、碘、

(18)

氯化物、硫醯氯、銅化合物（如溴化銅（II））、N-鹵化琥珀醯亞胺（如N-溴基琥珀醯亞胺、N-氯基琥珀醯亞胺及類似物）、鹵化鏈烷（如六氯乙烷及類似物）為實例說明在反應中使用的鹵化劑。通常可以使用以每1莫耳的化合物（5）量計等莫耳至10倍莫耳量的鹵化劑，以等莫耳至5倍莫耳量較佳。

可以例如水、鹵化烴（如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳及類似物）、醚（如四氫呋喃、二乙醚、二噁烷、二（乙二醇）、二甲醚、二甲氧基乙烷及類似物）、脂肪族烴（如正己烷、環己烷及類似物）、脂肪酸（如醋酸、丙酸及類似物）、二硫化碳和類似物、這些溶劑的混合物及類似物為實例說明溶劑。

在進行反應時，可將無機鹼（如氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸氫鉀或類似物）及烷基鋰（如正丁基鋰）加入反應系統中。

通常在-50至150℃下進行約5分鐘至10小時的反應，以-50至100℃較佳。

在化合物（4）與化合物（9）的反應中，當 X^2 係鹵素原子時，則在適合的溶劑中及在有或沒有鹼性化合物的存在下進行反應。

可以芳族烴（如苯、甲苯、二甲苯及類似物）、醚（如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二（乙二醇）、二甲醚、二甲氧基乙烷及類似物）、鹵化烴（如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳）、低碳醇（如甲醇、乙醇、異

(19)

丙醇、丁醇、特丁醇及類似物)、醋酸、酯(如醋酸乙酯、醋酸甲酯、醋酸正丁酯及類似物)、酮(如丙酮、甲乙酮及類似物)、乙腈、吡啶、2, 4, 6-可力定、二甲基亞砷、N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、六甲基磷三醯胺、這些溶劑的混合物及類似物為實例說明在反應中使用的溶劑。

可以無機鹼(例如, 金屬碳酸鹽(如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀及類似物)、金屬氫氧化物(氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣及類似物)、氯化鈉、鉀、鈉、醯胺鈉、金屬醇酸鹽(如甲醇酸鈉、乙醇酸鈉及類似物))及有機鹼(例如, 吡啶、2, 4, 6-可力定、N-乙基二異丙胺、二甲基胺基吡啶、三乙胺、1, 5-二氮雜雙環[4.3.0]壬烯-5(DBN)、1, 8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳烯-7(DBU)、1, 4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)及類似物)為實例說明鹼性化合物。

鹼性化合物量通常係以每 1 莫耳的化合物(4)計可以具有 1 至 5 莫耳的量。

化合物(9)量通常係以每 1 莫耳的化合物(4)計可以具有至少等莫耳的量, 以 1 至 5 莫耳的量較佳。

通常在約 -50 至 200℃ 及通常以約 1 至 30 小時進行反應, 以約 -50 至 150℃ 較佳。可將鹼金屬鹵化物(如碘化鈉或類似物)加入反應系統中。

在化合物(4)與化合物(9)的反應中, 當 X^2 係低碳烷氧基時, 則可在上述的反應條件下使用酸(例如, 磺

(20)

酸，如樟腦磺酸或對－甲苯磺酸）代替鹼性化合物。

酸量通常可以係催化量，以每 1 莫耳的化合物（4）計 0.01 至 0.2 莫耳的量較佳。

可在適合的溶劑中及在還原劑的存在下進行自化合物（3）獲得化合物（1a）的反應及自化合物（4）獲得化合物（2a）的反應。

可以例如金屬亞硫酸鹽（如亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉及類似物）、四低碳烷基硼氫化鉍（如四甲基硼氫化鉍、四乙基硼氫化鉍、四正丁基硼氫化鉍、四正丁基氰基硼氫化鉍及類似物）、氫化物還原劑（如氰基硼氫化鈉、氰基硼氫化鋰、硼氫化鈉）、乙硼烷及類似物為實例說明在反應中使用的還原劑。

可以例如水、低碳醇（如甲醇、乙醇、異丙醇及類似物）、酮（如丙酮、甲乙酮及類似物）、醚（如二乙醚、四氫呋喃、二異丙醚、二甘醇二甲醚、1, 4－二噁烷、二甲氧基乙烷及類似物）、芳族烴（苯、甲苯、二甲苯及類似物）、二甲基亞砜、N, N－二甲基甲醯胺、N, N－二甲基乙醯胺、1－甲基－2－吡咯烷酮（NMP）、這些溶劑的混合物及類似物為實例說明在反應中使用的溶劑。

在使用乙硼烷作為還原劑的情況中，較佳係可以使用無水溶劑。

還原劑量通常係以每 1 莫耳的化合物（3）或化合物（4）計具有至少等莫耳的量，以約 1 至 10 莫耳的量較佳。

(21)

通常在約 0 至 150°C 下進行反應，以約 0 至 120°C 較佳，並以約 1 至 30 小時完成。

可在適合的溶劑中的反應獲得化合物 (1a) 或 (2a)，該反應係使用還原劑（例如，催化氫化還原劑（如鈀、鈀－黑、鈀－碳、氫氧化鈀－碳、銻－氧化鋁、鉑、氧化鉑、銅鉻鐵礦、雷氏鎳、醋酸鈀及類似物）及脂肪酸、脂肪酸之銨鹽或脂肪酸之鹼金屬鹽（如甲酸、甲酸钠、甲酸銨、醋酸鈉及類似物）在通常以室溫至 200°C 之反應溫度下進行約 1 至 30 小時，以室溫至 150°C 較佳。

在該反應中使用的溶劑係任何能夠在使用上述的催化氫化還原劑之還原作用中所使用的溶劑。可在該反應中使用胺（如三乙胺及類似物）及磷化合物（如三－鄰－甲苯膦及類似物）。

催化氫化還原劑量通常係以每 1 莫耳的化合物 (3) 或化合物 (4) 計可以具有約 0.1 至 40 重量%，以 0.1 至 20 重量%較佳。脂肪酸、脂肪酸之銨鹽或脂肪酸之鹼金屬鹽量通常係以每 1 莫耳的化合物 (3) 或化合物 (4) 計可以具有至少等莫耳的量，以約 1 至 20 莫耳的量較佳。

可在適合的溶劑中及在催化氫化還原劑的存在下以還原化合物 (3) 或化合物 (4) 進行反應。可以例如水、脂肪酸（如醋酸及類似物）、醇（如甲醇、乙醇、異丙醇及類似物）、脂肪族烴（如正己烷、環己烷及類似物）、醚（如 1, 4－二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、單甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、二甲氧基乙烷及類似物）、酯（如醋

(22)

酸乙酯、醋酸甲酯、醋酸正丁酯及類似物)、質子惰性溶劑(如N,N-二甲基甲醯基、N,N-二甲基乙醯基、1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)及類似物)及這些溶劑的混合物為實例說明在反應中使用的溶劑。可以例如鈀、醋酸鈀、鈀-黑、鈀-碳、氫氧化鈀-碳、銻-氧化鋁、鉑、氧化鉑、銅鉻鐵礦、雷氏鎳及類似物為實例說明催化氫化還原劑。反應溫度通常可在約-20至100℃,以約0至80℃較佳,以及氫壓力通常可以係約1至10大氣壓。通常以約0.5至20小時完成反應。最好以胺(如三乙胺)加入反應系統中進行反應。

在適合的溶劑中、在催化劑的存在下及通常在室溫至200℃下反應約1至10小時可以獲得化合物(1a)或化合物(2a)。也可以使用任何在上述以氫化還原劑的還原作用中所使用的溶劑作為在反應中使用的溶劑。可以鈀化合物(如醋酸鈀-三苯膦、四個(三苯膦)鈀及類似物)為實例說明催化劑。催化劑量係以每1莫耳的化合物(3)或化合物(4)計可以具有約0.01至5莫耳的量,以約0.01至等莫耳的量較佳。最好以烷基矽烷化合物(如三乙基矽烷)加入反應系統中進行反應。

可以根據該還原反應獲得預期的通式(1a)或(2a)之化合物,其中將咪唑環之5-位置以選擇性脫鹵化,本發明者最先發現該事實。

可在適合的溶劑中或在沒有溶劑下及在鹼性化合物或酸性化合物的存在下進行獲得化合物(1a)至化合物

(23)

(2a) 的反應。

可以例如水、低碳醇（如甲醇、乙醇、異丙醇及類似物）、酮（如丙酮、甲乙酮及類似物）、醚（如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲醚、二甲氧基乙烷及類似物）、酯（如醋酸乙酯、醋酸甲酯、醋酸正丁酯及類似物）、脂肪酸（如醋酸、甲酸及類似物）、N, N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯烷酮（NMP）、這些溶劑的混合物及類似物為實例說明在該反應中使用的溶劑。

可以廣泛地使用那些熟知的化合物作為鹼性化合物。可以使用在化合物（4）與化合物（9）的反應中（當 X^2 係鹵素原子時）所使用的任何其中一種鹼性化合物。

可以廣泛地使用那些熟知的酸作為酸，可以例如無機酸（如氫氯酸、硫酸、氫溴酸及類似物）、甲酸、醋酸、三氟醋酸、芳族磺酸（如對-甲苯磺酸）為實例說明。

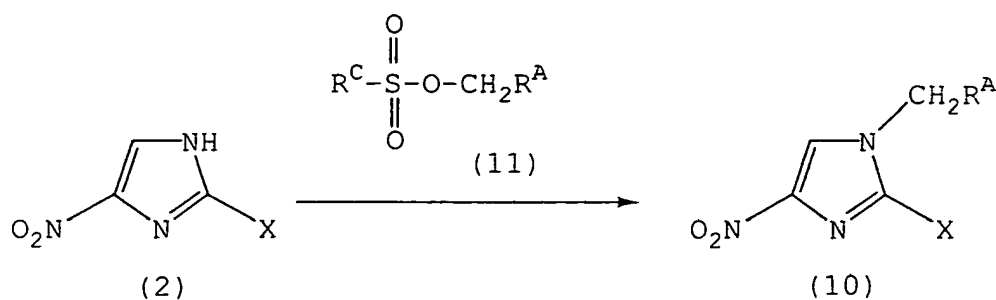
通常在約 0 至 150°C 下進行反應，以約 0 至 100°C 較佳，並通常以約 5 分鐘至 30 小時完成。

在該反應中使用酸的情況中，可將茴香醚及類似物加入反應系統中。

以例如以下的反應流程-4 製備以通式（10）代表的 1-經取代-4-硝基咪唑化合物。

(24)

反應流程 - 4



[其中 R^A 、 R^C 及 X 係如以上之定義]。

在適合的溶劑中及在鹼性化合物的存在下進行以通式 (2) 代表的 4-硝基咪唑化合物與化合物 (11) 的反應。

可以例如芳族烴（如苯、甲苯、二甲苯、鄰-氯基苯、間-氯基苯、2,3-二氯基苯及類似物）、醚（如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃、二（乙二醇）、二甲醚、二甲氧基乙烷及類似物）、鹵化烴（如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳及類似物）、低碳醇（如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、特丁醇及類似物）、醋酸、酯（如醋酸乙酯、醋酸甲酯、醋酸正丁酯及類似物）、酮（如丙酮、甲乙酮及類似物）、乙腈、吡啶、1-甲基-2-吡咯烷酮（NMP）、2,4,6-可力定、二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯基、N,N-二甲基乙醯基、六甲基磷三醯胺、這些溶劑的混合物及類似物為實例說明在反應中使用的溶劑。

可以廣泛地使用熟知的無機鹼及有機鹼作為鹼性化合物。

(25)

物。

可以例如鹼金屬碳酸鹽（如碳酸鈉、碳酸鉀及類似物）、鹼金屬碳酸氫鹽（如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀及類似物）、鹼金屬氫氧化物（氫氧化鈉、氫氧化鉀及類似物）、鹼金屬磷酸鹽（如磷酸鈉、磷酸鉀及類似物）、鹼金屬氯化物（如氯化鈉、氯化鉀及類似物）、鹼金屬（如鉀、鈉及類似物）、鹼金屬醯胺（如醯胺鈉及類似物）、鹼金屬醇酸鹽（如甲醇酸鈉、乙醇酸鈉及類似物）為實例說明無機鹼。

可以例如吡啶、三甲胺、三乙胺、N-乙基二異丙胺、2, 4, 5-可力定、二甲基苯胺、二甲基胺基吡啶、N-甲基嗎啉、N, N-二甲基-4-胺基吡啶、1, 5-二氮雜雙環[4.3.0]壬烯-5 (DBN)、1, 8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳烯-7 (DBU)、1, 4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷 (DABCO) 及類似物為實例說明有機鹼。

可以單獨使用或混合二或多種這些鹼性化合物。

化合物 (2) 量通常係以每 1 莫耳的化合物 (11) 計具有約 0.1 至 5 莫耳的量，以約 0.5 至 3 莫耳的量較佳。鹼性化合物量通常係以每 1 莫耳的化合物 (11) 計具有 1 至 10 莫耳的量，以 1 至 5 莫耳的量較佳。

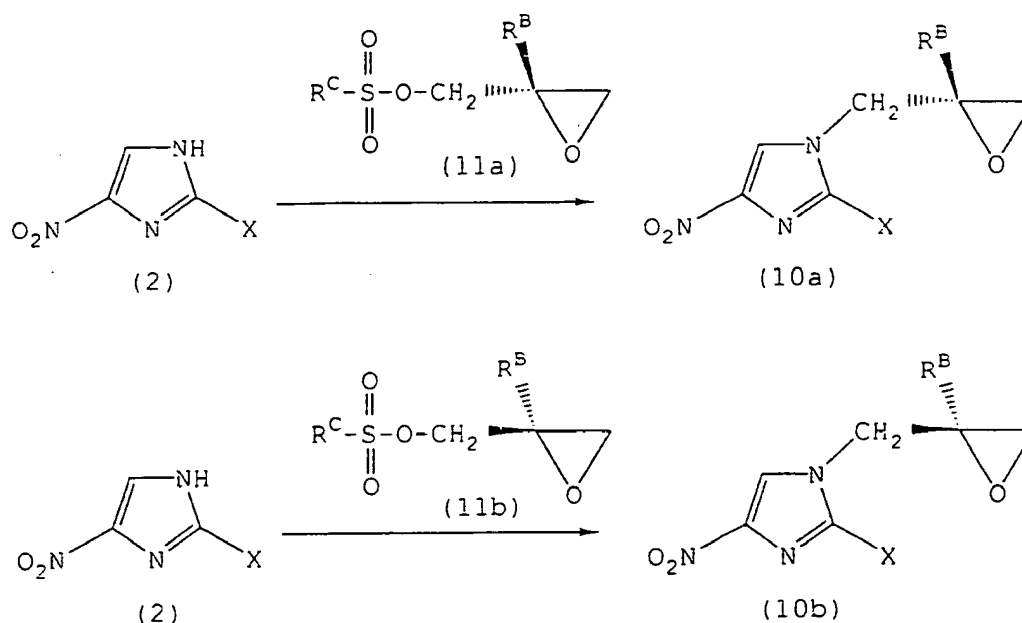
通常在約 0 至 150℃ 下進行化合物 (2) 與化合物 (11) 的反應，以約 0 至 100℃ 較佳，並通常以約 1 至 100 小時完成。

在上述的反應中，可將鹵化物化合物（如氟化鈹）加

(26)

入反應系統中。

更特定言之，以化合物 (2) 與化合物 (11a) 的反應製備以通式 (10a) 代表的 1-經取代-4-硝基咪唑化合物，如以下的反應流程所示，並以化合物 (2) 與化合物 (11b) 的反應製備以通式 (10b) 代表的 1-經取代-4-硝基咪唑化合物，如以下的反應流程所示。

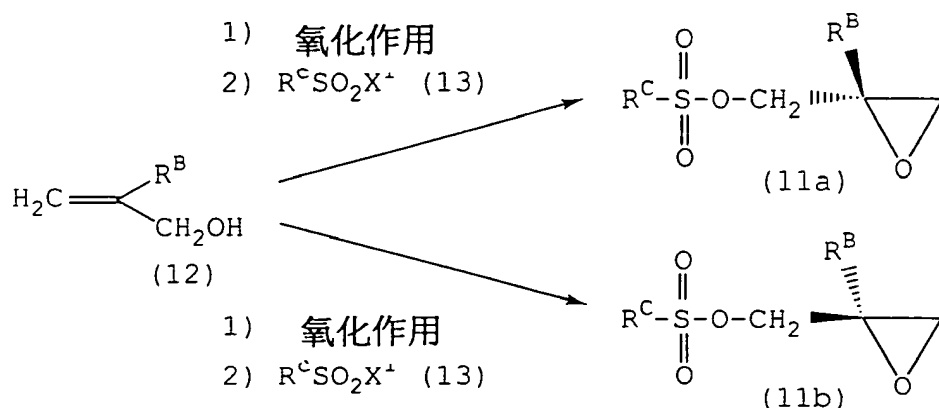


在上述的反應中，以例如上述的反應流程 - 2、反應流程 - 3 或以下的反應流程 - 8 製備作為原料使用的化合物 (2)。

另一方面，以下示反應流程 - 5 自熟知的化合物 (12) 製備作為另一種原料使用的化合物 (11) [化合物 (11a) 或化合物 (11b)]。

(27)

反應流程 - 5



[其中 R^{B} 、 R^{C} 及 X^{I} 係如先前之定義]。

以氧化化合物 (12) 製備化合物 (11a)，並將因此獲得的氧化之化合物與化合物 (13) 反應。

在適合的溶劑中及在作為氧化劑使用的右旋光活性化合物的存在下進行化合物 (12) 的氧化作用。

可以廣泛地使用熟知的過氧化物作為在反應中使用的氧化劑，可以例如枯烯氫過氧化物、特丁基過氧化物及類似物為實例說明。

可以例如醇（如甲醇、乙醇、異丙醇及類似物）、芳族烴（如苯、甲苯、二甲苯及類似物）、鹵化烴（如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳及類似物）、醚（如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃、二甘醇二甲醚、二甲氧基乙烷及類似物）、飽和烴（如正己烷、正丁烷、環己烷及類似物）、酮（如丙酮、甲乙酮及類似物）、極性溶劑（如 N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯烷酮（NMP）、二甲基亞砷、六甲基磷三醯胺、

(28)

乙腈及類似物)及這些溶劑的混合物為實例說明溶劑。

可以例如右旋光活性酸或其烷基酯為實例說明右旋光活性化合物，如 (D) - (-) - 酒石酸二異丙酯、(D) - (-) - 酒石酸、(D) - (-) - 二 - 對 - 甲苯醯基酒石酸、(D) - (-) 蘋果酸、(D) - (-) - 扁桃酸、(D) - (-) - 樟腦 - 10 - 磺酸及類似物。

氧化劑量通常係以每 1 莫耳的化合物 (12) 計具有至少等莫耳的量，以約 1 至 3 莫耳的量較佳。

右旋光活性化合物量通常係以每 1 莫耳的化合物 (12) 計具有約 0.01 至 1 莫耳的量，以約 0.01 至 0.5 莫耳的量較佳。

通常在約 - 50℃ 至室溫下進行化合物 (2) 的氧化作用，以約 - 30℃ 至室溫較佳，並以約 1 至 30 小時完成。

在進行化合物 (2) 的氧化作用時，較佳的是可將加速反應的試劑加入反應系統中。可以例如烷醇鈦 (如四異丙醇鈦及類似物)、分子篩 (如分子篩 5 Å、分子篩 4 Å、分子篩 3 Å 及類似物) 為實例說明用於加速反應之試劑。通常單獨使用這些試劑或混合二或多種這些試劑。烷醇鈦量通常係以每 1 莫耳的化合物 (12) 計具有約 0.01 至 1 莫耳的量，以 0.01 至 0.5 莫耳的量較佳。分子篩量通常係以每 1 重量份的化合物 (12) 計具有約 0.1 至 1 重量份。

在適合的溶劑中及在鹼性化合物的存在下進行以上述的氧化作用所獲得的化合物 [化合物 (14a)] 與化合物

(29)

(13) 的反應。

可以使用在化合物 (12) 的氧化作用中所使用的任何其中一種溶劑作為在該氧化作用中使用的溶劑。

可以使用熟知的無機鹼及有機鹼作為鹼性化合物。

可以例如鹼金屬碳酸鹽 (如碳酸鈉、碳酸鉀及類似物)、鹼金屬碳酸氫鹽 (如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀及類似物)、鹼金屬氫氧化物 (氫氧化鈉、氫氧化鉀及類似物)、鹼金屬磷酸鹽 (如磷酸鈉、磷酸鉀及類似物)、鹼金屬氯化物 (如氯化鈉、氯化鉀及類似物)、鹼金屬 (如鉀、鈉及類似物)、鹼金屬醯胺 (如醯胺鈉及類似物)、鹼金屬醇酸鹽 (如甲醇酸鈉、乙醇酸鈉及類似物) 為實例說明無機鹼。

可以例如吡啶、三甲胺、三乙胺、N-乙基二異丙胺、2, 4, 6-可力定、二甲基苯胺、二甲基胺基吡啶、N-甲基嗎啉、N, N-二甲基-4-胺基吡啶、1, 5-二氮雜雙環[4.3.0]壬烯-5 (DBN)、1, 8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳烯-7 (DBU)、1, 4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷 (DABCO) 及類似物為實例說明有機鹼。

可以單獨使用或混合二或多種這些鹼性化合物。

化合物 (13) 量通常係以每 1 莫耳的化合物 (4) 計具有至少約 1 莫耳, 以約 1 至 2 莫耳較佳。

鹼性化合物量通常係以每 1 莫耳的化合物 (12) 計具有至少約 1 莫耳, 以 1 至 2 莫耳較佳。

通常在 -50℃ 至約室溫下進行化合物 (14a) 與化合

(30)

物 (13) 的反應，以 -30°C 至約室溫較佳，並通常以 1 至 20 小時完成。

可在本發明製備預期的化合物 (11a)，其中在化合物 (12) 的氧化作用之後，將反應混合物與未以反應系統所獲得的化合物 (14a) 分離的化合物 (13) 反應。以反應的運作能力及效率的觀點而言，最好以化合物 (13) 與在化合物 (12) 的氧化作用之後的反應混合物反應，因為在這些反應系統中所使用的溶劑相同。

以先氧化化合物 (12) 及接著以氧化作用所獲得的化合物與化合物 (13) 反應，以製備化合物 (11b)。

在類似於上述使化合物 (12) 氧化的反應條件下進行化合物 (12) 的氧化作用，除了使用左旋光活性化合物代替使用右旋光活性化合物之外。

可以例如左旋光活性酸或其烷基酯為實例說明左旋光活性化合物，如 (L) - (+) - 酒石酸二異丙酯、(L) - (+) - 酒石酸、(L) - (+) - 二 - 對 - 甲苯醯基酒石酸、(L) - (+) 蘋果酸、(L) - (+) - 扁桃酸、(L) - (+) - 樟腦 - 10 - 磺酸及類似物。

在適合的溶劑中及在鹼性化合物的存在下進行以上述氧化作用獲得的化合物 (14a) 與化合物 (13) 的反應。

在類似於在化合物 (14a) 與化合物 (13) 的反應中所使用的反應條件下進行化合物 (14b) 與化合物 (13) 的反應。

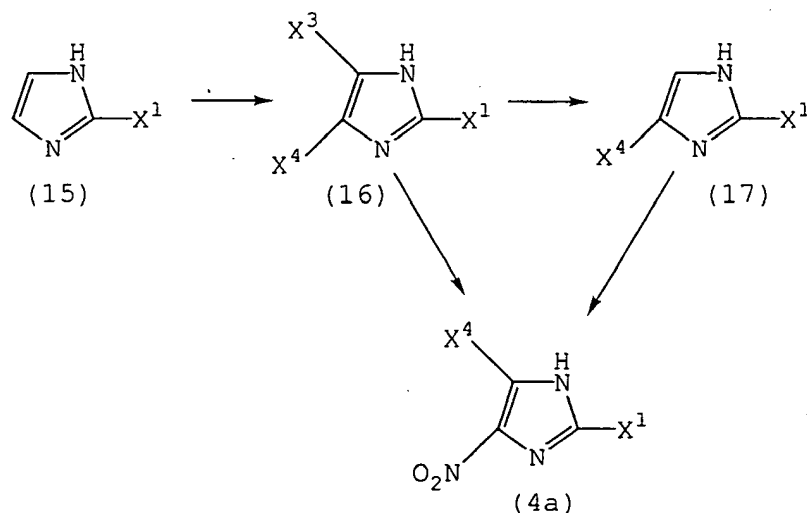
可在本發明製備預期的化合物 (11b)，其中在化合

(31)

物 (12) 的氧化作用之後，將反應混合物與未以反應系統所獲得的化合物 (14b) 分離的化合物 (13) 反應。以反應的運作能力及效率的觀點而言，最好以化合物 (13) 與在化合物 (12) 的氧化作用之後的反應混合物反應，因為在這些反應系統中所使用的溶劑相同。

也可以下示反應流程製備在上述之反應流程 - 3 中的化合物 (4)。

反應流程 - 6



[其中 X¹ 係如以上之定義；X³ 及 X⁴ 係各自為鹵素原子]。

可在類似於在先前所述之反應流程 - 3 中自化合物 (5) 獲得化合物 (4) 的反應中所使用的條件下進行以化合物 (15) 引入化合物 (16) 的反應。

可在類似於在先前所述之反應流程 - 3 中獲得化合物 (1a) 至化合物 (3) 的反應及獲得化合物 (2a) 至化合

(32)

物 (4) 的反應中所使用的條件下進行自化合物 (16) 獲得化合物 (17) 的反應。

可在類似於一般芳族化合物之硝化作用中所使用的條件下進行自化合物 (16) 或化合物 (17) 獲得化合物 (14a) 的反應。例如，在溶劑中或在沒有溶劑下及在硝化劑的存在下進行反應。可以脂肪酸或其酐（如醋酸、醋酸酐及類似物）、無機酸（如濃縮硫酸及類似物）、鹵化烴（如氯仿、二氯甲烷、四氯化碳及類似物）、硝基甲烷及類似物為實例說明在該硝化作用中使用的溶劑。可以例如發烟硝酸、濃縮硝酸、混合酸（硫酸、發烟硫酸、磷酸或醋酸酐與硝酸之混合物）、鹼金屬硝酸鹽（如硝酸鉀、硝酸鈉及類似物）與硫酸之混合物、烷基硝酸銨（如四正丁基硝酸銨及類似物）、鹵基硼酸硝鎘離子（如四氟硼酸硝鎘離子及類似物）為實例說明硝化劑。

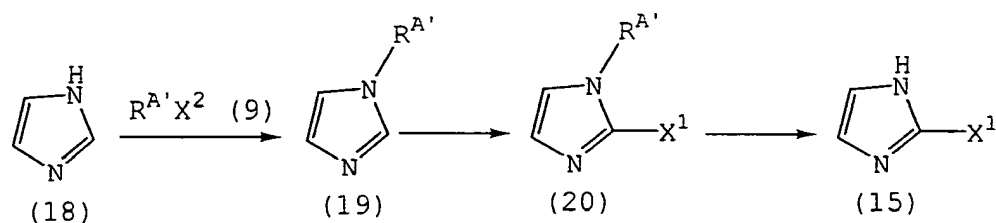
硝化劑量係以每 1 莫耳的化合物 (16) 或 (17) 計可以具有至少等莫耳的量，通常係使用過量的試劑。在使用烷基硝酸銨或鹵基硼酸硝鎘離子之情況中，可以使用以每 1 莫耳的化合物 (16) 或 (17) 計至少等莫耳的量，以等莫耳的量至約 5 莫耳的量較佳。通常在 -30°C 至約室溫下以約 10 分鐘至 20 小時完成該反應。在使用烷基硝酸銨作為硝化劑之情況中，則使用以反應系統中的每 1 莫耳的化合物 (16) 或 (17) 計具有至少等莫耳的脂肪酸酐量（如三氟醋酸酐），以等莫耳至 3 莫耳的量較佳。

化合物 (15) 的原料係熟知的化合物，並也可以下示

(33)

反應流程之方法製備。

反應流程 - 7



[其中 X^1 、 X^2 及 $\text{R}^{\text{A}'}$ 係如先前之定義]。

可在類似於在上述之反應流程 - 3 中的化合物 (4) 與化合物 (9) 的反應中所使用的條件下進行化合物 (18) 與化合物 (9) 的反應。

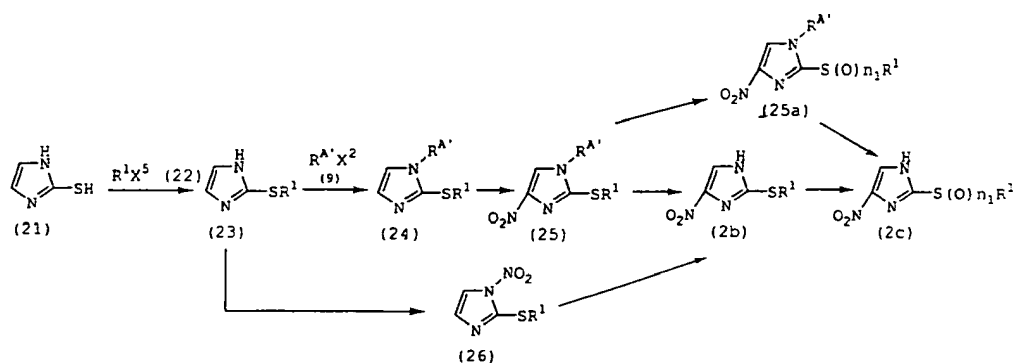
可在類似於在上述之反應流程 - 3 中自化合物 (5) 獲得化合物 (4) 的反應中所使用的條件下進行自化合物 (19) 獲得化合物 (20) 的反應。

可在類似於在上述之反應流程 - 3 中自化合物 (1a) 獲得化合物 (2a) 的反應中所使用的條件下進行自化合物 (20) 獲得化合物 (15) 的反應。

也可以下示反應流程 - 8 製備通式 (2) 之 4-硝基咪唑化合物。

反應流程 - 8

(34)



[其中 $R^{A'}$ 、 R^1 及 X^2 係如以上之定義； n_1 係 1 或 2； X^5 係鹵素原子]。

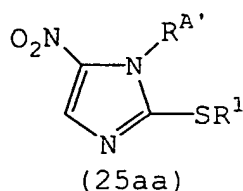
可在類似於在上述之反應流程 - 3 中以化合物 (4) 與化合物 (9) 的反應中所使用的條件下進行化合物 (21) 與化合物 (22) 的反應及化合物 (23) 與化合物 (9) 的反應。進一步以化合物 (23) 與丙烯腈的反應可以製備化合物 (24)。在適合的溶劑中或在沒有溶劑下及在鹼性化合物的存在下進行該反應。在該反應中所使用的溶劑及鹼性化合物係那些在上述之反應流程 - 3 中以化合物 (4) 與化合物 (9) 的反應中所使用的任何其中一種溶劑及鹼性化合物。丙烯腈量係以每 1 莫耳的化合物 (23) 計可以具有至少等莫耳的量，以等莫耳至約 15 莫耳的量較佳。通常在 0 至 150℃ 下進行反應，以約 0 至 100℃ 較佳，並通常以約 10 分鐘至 5 小時完成。

可在類似於在上述之反應流程 - 6 中自化合物 (16) 或 (17) 獲得化合物 (4a) 的反應中所使用的條件下進行自化合物 (24) 獲得化合物 (25) 的反應及獲得化合物 (26) 至化合物 (23) 的反應。

在進行自化合物 (24) 獲得化合物 (25) 的反應時，

(35)

同時獲得化合物 (25aa)，其中將在咪唑骨架的 5-位置中的硝基取代。可在類似於獲得化合物 (2b) 至化合物 (25) 的反應中所使用的條件下自化合物 (25aa) 獲得化合物 (2b)。



可在類似於在上述之反應流程 - 3 中自化合物 (1a) 獲得化合物 (2a) 的反應中所使用的條件下進行自化合物 (25) 獲得化合物 (2b) 的反應及自化合物 (25aa) 獲得化合物 (2c) 的反應。

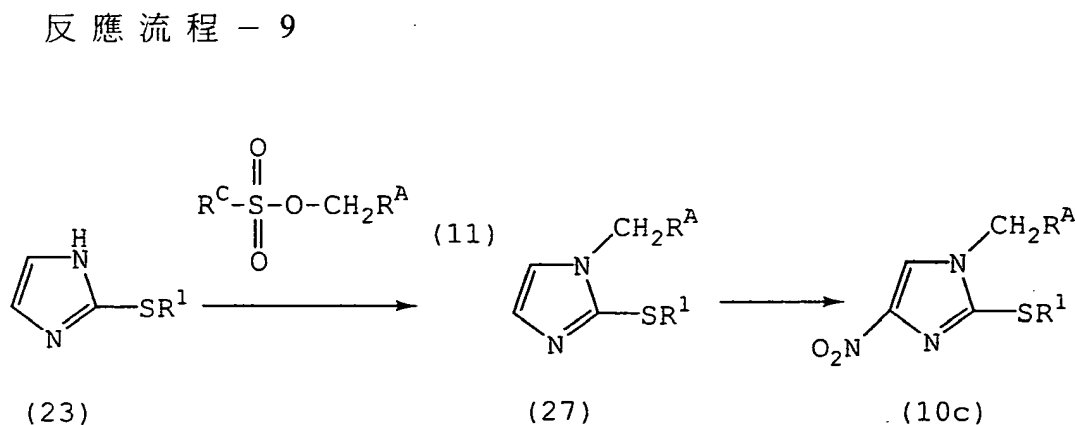
可在適合的溶劑中以加熱進行自化合物 (26) 獲得化合物 (2b) 的反應。可以芳族烴 (如甲苯、二甲苯、氯基苯及類似物) 為實例說明在該反應中使用的溶劑。通常在室溫至 200°C 下進行該反應，以約室溫至 150°C 較佳，並通常以約 10 分鐘至 5 小時完成反應時間。

在適合的溶劑中及在氧化劑的存在下進行自化合物 (2b) 獲得化合物 (2c) 的反應及自化合物 (25) 獲得化合物 (25a) 的反應。可以例如水、脂肪酸 (如甲酸、醋酸、三氟醋酸及類似物)、低碳醇 (如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、特丁醇及類似物)、鹵化烴 (如氯仿、二氯甲烷、四氯化碳及類似物) 及這些溶劑的混合物為實例說明

(36)

在該反應中使用的溶劑。可以例如過酸（過甲酸、過醋酸、過三氟醋酸、過苯甲酸、間-氯基過苯甲酸、鄰-羧基過苯甲酸及類似物）、過氧化氫、偏高碘酸鈉、重鉻酸、重鉻酸鹽（如重鉻酸鈉、重鉻酸鉀及類似物）、高錳酸、高錳酸鹽（如高錳酸鉀、高錳酸鈉及類似物）、鉛鹽（如四醋酸鉛及類似物）為實例說明所使用的氧化劑。通常可以使用以每 1 莫耳的化合物（2b）或化合物（25）計具有至少等莫耳的氧化劑量，以等莫耳至 2 莫耳的量較佳。進一步在獲得具有磺醯基（n 係 2）之情況中，氧化劑量係以每 1 莫耳的化合物（2b）或化合物（25）計可以具有至少 2 莫耳的量，以 2 莫耳至 4 莫耳的量較佳。通常在約 -10 至 40℃ 下進行該反應，以 -10℃ 至約室溫較佳，並以約 1 至 30 小時完成。

可以下示反應流程 - 9 所示之方法製備以本發明的通式（10）代表的 1-經取代-4-硝基咪唑衍生物。



(37)

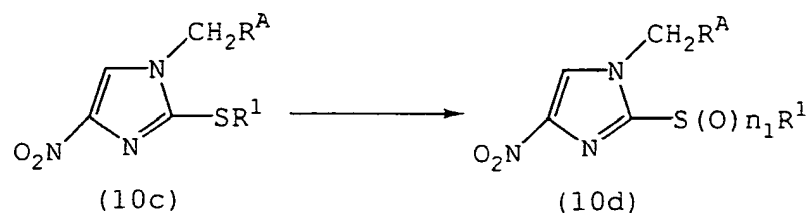
[其中 R^1 、 R^A 及 R^C 係如以上之定義]。

可在類似於在上述之反應流程 - 4 中以化合物 (2) 與化合物 (11) 的反應中所使用的條件下進行化合物 (23) 與化合物 (11) 的反應。

可在類似於在上述之反應流程 - 6 中自化合物 (16) 或 (17) 獲得化合物 (4a) 的反應中所使用的條件下進行自化合物 (27) 獲得化合物 (10c) 的反應。

(38)

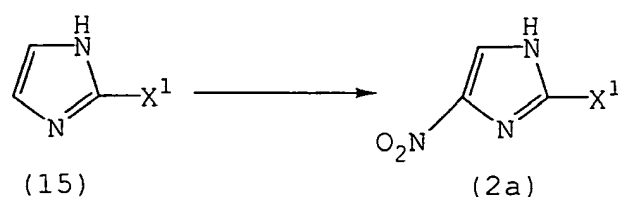
反應流程 - 10



[其中 R^{A} 、 R^1 及 n^1 係如以上之定義]。

可在類似於在上述之反應流程 - 8 中自化合物 (2b) 獲得化合物 (2c) 的反應中所使用的條件下進行自化合物 (10c) 獲得化合物 (10d) 的反應。

反應流程 - 11



[其中 X^1 係如以上之定義]。

可在適合的溶劑中或在沒有溶劑下及在作為硝化劑的鹵基硼酸硝鎢離子 (如四氟硼酸硝鎢離子) 的存在下進行自化合物 (15) 獲得化合物 (2a) 的反應。

可以例如脂肪酸或其酐 (如醋酸、醋酸酐及類似物)、無機酸 (如濃縮硫酸)、鹵化烴 (如氯仿、二氯甲烷、四氯化碳及類似物)、硝基甲烷及類似物為實例說明溶劑。在這些溶劑之中, 以使用硝基甲烷較佳。硝化劑量係以每 1 莫耳的化合物 (15) 計可以具有至少等莫耳的

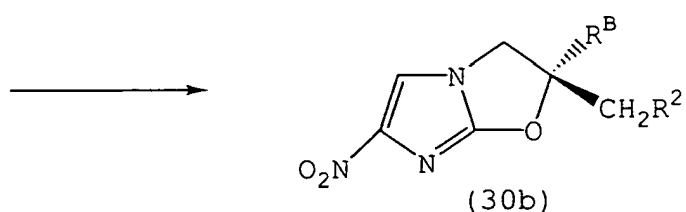
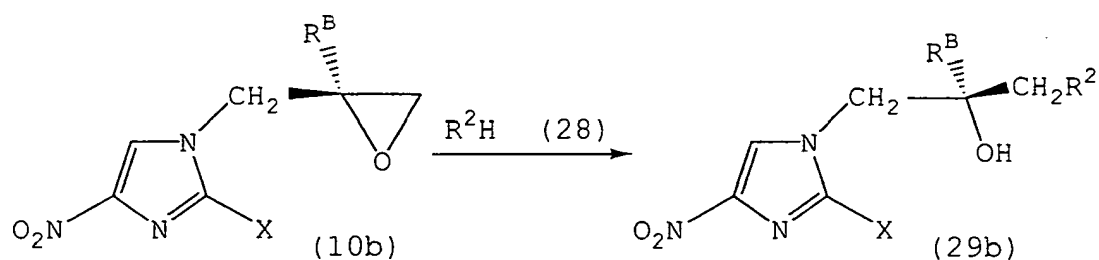
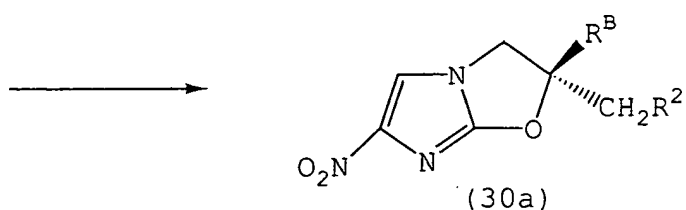
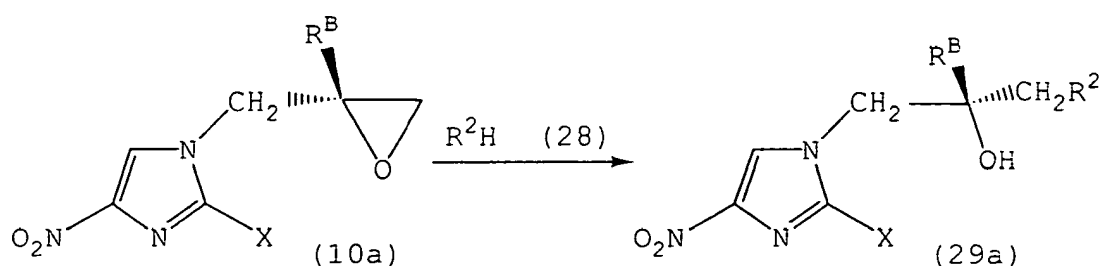
(39)

量，以等莫耳至 5 莫耳的量較佳。通常在約 -30°C 至約室溫下進行該反應，並以約 10 分鐘至 20 小時完成。該反應係已知使用上述之硝酸－硫酸之混合物的硝化法。在該已知的硝化條件下，只可以獲得低產量的化合物（2a），並不具工業上的優勢。根據本發明，使用鹵基硼酸硝鎘離子（如四氟硼酸硝鎘離子）作為硝化劑可以獲得高產量及高純度之目標化合物（2a）。

以下示反應流程－12 可將以本發明的通式（10）代表的 1－經取代－4－硝基咪唑化合物（10a）及（10b）引入化合物（30a）及（30b）中，其係作為抗結核劑有用的化合物。

(40)

反應流程 - 12



[其中 R^B 及 X 係如以上之定義，R² 代表以下所示之以下的 (A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F) 或 (G) 基；進一步可將 R^B 與 -(CH₂)₂R² 經由氮原子和與彼等鄰接的碳原子彼此結合在一起，所以形成以下所式以通式 (H) 代表的螺旋環]。

將通式 (A) 至 (H) 解釋如下：

(41)

以下示通式 (A) 代表的基：



其中 R^3 代表：

A1) 氫原子；

A2) C1-6 烷基；

A3) C1-6 烷氧基 - C1-6 烷基；

A4) 苯基 C1-6 烷基 (可在苯基環上以至少一個選自苯基 C1-6 烷氧基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基及苯氧基及苯氧基 (可在苯基環上具有至少一個作為取代基之以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基) 之基取代)；

A5) 聯苯基 C1-6 烷基；

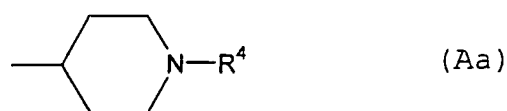
A6) 苯基 C2-6 烯基；

A7) C1-6 烷基磺醯基；

A8) 可以 C1-6 烷基取代之苯磺醯基；

A9) C1-6 烷醯基；

A10) 以下示通式 (Aa) 代表的基；



其中 R^4 代表 C1-6 烷氧基羰基、苯基 C1-6 烷氧基

(42)

羰基（可在苯基環上以至少一個選自苯基 C1-6 烷氧基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）或苯基 C1-6 烷基（可在苯基環上以至少一個選自苯基 C1-6 烷氧基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）；

A11) 聯苯基 C1-6 烷氧基羰基；

A12) 苯並噁唑基 C1-6 烷基（可在苯並噁唑環上以至少一個作為取代基之酮基取代）；

A13) 苯並噁唑基；或

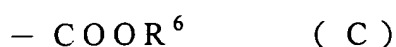
A14) 噁唑基 C1-6 烷基（可在噁唑環上以至少一個作為取代基之選自苯基及 C1-6 烷基之基取代），

以下示通式（B）代表的基：



其中 R^5 代表四唑基（可在四噁環上以 C1-6 烷基或苯基（可以具有作為取代基之鹵素原子）取代）或苯並噁唑基，

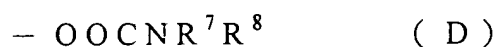
以下示通式（C）代表的基：



其中 R^6 代表 C1-6 烷基，

(43)

以下示通式 (D) 代表的胺甲醯氧基：



其中 R^7 及 R^8 係分別以下示任何之一代表的相同或不同的基：

D1) 氫原子；

D2) C1-8 烷基；

D3) 以鹵素取代之 C1-6 烷基；

D4) C1-6 烷氧基羰基 - C1-6 烷基；

D5) C3-8 環烷基；

D6) 苯基 C1-6 烷基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)；

D7) 苯基 (可在苯基環上以 1 至 3 個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基、C1-6 烷醯基、羧基、C1-6 烷氧基羰基、苯基 C1-6 烷氧基羰基、胺甲醯基、C1-6 烷基胺甲醯基、胺基磺醯基及嗎啉代之基取代)；

D8) 萘基；

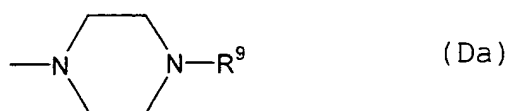
D9) 吡啶基；及

D10) 可將 R^7 及 R^8 直接或經由其它的雜原子或碳原子和與彼等鄰接的氮原子彼此結合在一起，所以形成在以下所式之 (D10-1) 至 (D10-3) 的任何之一所示之

(44)

飽和雜環系基或在以下所式之 (D10-4) 至 (D10-7) 的任何之一所示之苯濃縮型雜環系基：

(D10-1) 以下示通式 (Da) 代表的六氫吡啶基：



其中 R^9 代表：

(Da1) 氫原子；

(Da2) C1-6 烷基；

(Da3) 苯基 C1-6 烷基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)；

(Da4) 苯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)；

(Da5) C1-6 烷氧基羰基；

(Da6) 苯基 C1-6 烷氧基羰基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)；

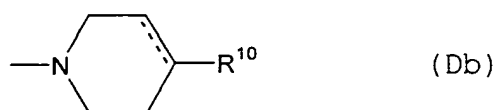
(Da7) 苯基 C3-6 烯氧基羰基 (可在苯基環上具有至少一個以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基)；

(Da8) 以苯基 C1-6 烷叉取代之胺基 (可在苯基

(45)

環上以至少一個作為取代基之以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基取代)；

(D10-2) 以下示通式 (Db) 代表的基：



其中以虛線代表的鍵可以係雙鍵，及 R^{10} 代表：

(Db1) 氫原子；

(Db2) 苯基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）；

(Db3) 苯氧基（可在苯基環上以至少一個以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基取代）；

(Db4) 苯基胺基（可在苯基環上以至少一個以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基副取代）；

(D10-3) 嗎啉代基；

(D10-4) 吡啶滿基（可在吡啶滿環上以至少一個作為取代基之鹵素原子取代）；

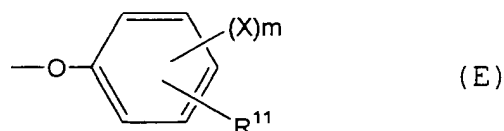
(D10-5) 異吡啶滿基（可在異吡啶滿環上以至少一個作為取代基之鹵素原子取代）；

(D10-6) 1, 2, 3, 4-四氫喹啉基（可在 1, 2, 3, 4-四氫喹啉環上以至少一個作為取代基之鹵素原子取代）；

(46)

(D10 - 7) 1, 2, 3, 4 - 四氫異喹啉基 (可在 1, 2, 3, 4 - 四氫異喹啉環上以至少一個作為取代基之鹵素原子取代) ,

以下示通式 (E) 代表的苯氧基 :



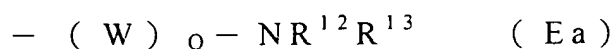
其中 X 代表鹵素原子或以胺基取代之 C1 - 6 烷基 (可以具有作為取代之基 C1 - 6 烷基) , m 代表 0 至 3 之整數 , 及 R¹¹ 代表 :

E1) 氫原子 ;

E2) 以鹵素取代或未經取代之 C1 - 6 烷基 ;

E2) 以鹵素取代或未經取代之 C1 - 6 烷氧基 ;

E4) 以下示通式 (Ea) 代表的基 :



其中 W 代表 - CO - 基或 C1 - 6 伸烷基 , o 代表 0 或 1 之整數 , 相同或不相同的 R¹² 及 R¹³ 分別代表以下的任何之一 :

(Ea1) 氫原子 ;

(Ea2) C1 - 6 烷基 ;

(Ea3) C1 - 6 烷醯基 ;

(47)

(Ea4) C1-6 烷氧基羰基 ;

(Ea5) 苯基 C1-6 烷基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基及苯氧基 (可在苯基環上以至少一個作為取代基之選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代, 並可將 C1-6 烷氧基亞胺基以烷基部份取代) 之基取代) ;

(Ea6) 苯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ;

(Ea7) 苯醯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ;

(Ea8) 吡啶基 (可在吡啶環上以至少一個作為取代基之鹵素原子取代) ;

(Ea9) 苯基 C1-6 烷基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ;

(Ea10) 苯氧基 C1-6 烷基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ; 及

(Ea11) 苯醯基 C1-6 烷基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基

(48)

及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)；

E5) 咪唑基；

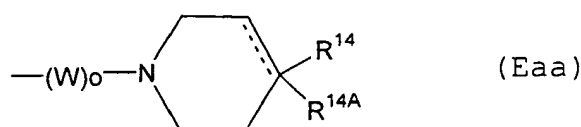
E6) 三唑基；

E7) 嗎啉代基；

E8) 硫代嗎啉代基；

E9) s-氧化物硫代嗎啉代基；

E9) 以以下通式 (Eaa) 代表的六氫吡啶基：



其中 W 及 o 係如以上之定義， R^{14A} 代表氫原子、羥基、C1-6 烷氧基或苯基（可在苯基環上以鹵素取代），以虛線代表的鍵可以係雙鍵，並在虛鍵代表雙鍵時，則其意味只將 R^{14A} 取代，可將 R^{14} 及 R^{14A} 和與彼等鄰接之碳原子彼此結合在一起，形成 C1-4 伸烷二氧基，及 R^{14} 代表：

(Eaa1) 氫原子；

(Eaa2) C1-6 烷氧基羰基；

(Eaa3) 苯氧基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基、C1-4 伸烷二氧基、C1-6 烷氧基羰基、氰基、C2-6 烯基、硝基、苯基、胺基（可以具有作為取代基之選自苯基、C1-6 烷基、胺甲醯

(49)

基及 C1-6 烷醯基之基)、以 C1-6 烷醯基取代之 C1-6 烷基、羥基、以 C1-6 烷氧基羰基取代之 C1-6 烷基、苯基 C1-6 烷基、C1-6 烷醯基、C1-6 烷硫基、1, 2, 4-三唑基、異噁唑基、咪唑基、苯並噻唑基、2H-苯並三唑基、吡咯烷基、苯並噁唑基、六氫吡咩基((可在六氫吡咩環上以至少一個作為取代基之選自 C1-6 烷氧基羰基及苯基 C1-6 烷基(可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)之基取代)、六氫吡啶基(可在六氫吡啶環上以至少一個選自胺基(可在胺基上以至少一個作為取代基之選自 C1-6 烷基及苯基(可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)之基取代)及胺甲醯基之基取代)之基取代)；

(Eaa4) 羥基；

(Eaa5) 羰基；

(Eaa6) 苯基(可在苯基環上以至少一個作為取代基之選自苯氧基(可在苯基環上以至少一個作為取代基之選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)、鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)；

(Eaa7) C1-6 烷氧基；

(50)

(Eaa8) C3-8 環烷基 - C1-6 烷氧基；

(Eaa9) 苯基胺甲醯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)；

(Eaa10) 四氫吡喃氧基；

(Eaa11) 1, 3-二氧戊環基；

(Eaa12) 酮基；

(Eaa13) 萘氧基 (可在萘環上以至少一個作為取代基之 C1-6 烷基取代)；

(Eaa14) 2, 3-二氫苯並呋喃氧基 (可在 2, 3-二氫苯並呋喃環上以至少一個選自 C1-6 烷基及酮基之基取代)；

(Eaa15) 苯並噻唑氧基 (可在苯並噻唑環上以至少一個 C1-6 烷基取代)；

(Eaa16) 1, 2, 3, 4-四氫萘氧基 (可在 1, 2, 3, 4-四氫萘環上以至少一個作為取代基之酮基取代)；

(Eaa17) 1, 3-苯並硫東氧基 (可在 1, 3-苯並硫東環上以至少一個作為取代基之酮基取代)；

(Eaa18) 異喹啉氧基；

(Eaa19) 吡啶氧基；

(Eaa20) 喹啉氧基 (可在喹啉環上以至少一個作為取代基之 C1-6 烷基取代)；

(Eaa21) 二苯並呋喃氧基；

(Eaa22) 2H-色烯氧基 (可在 2H-色烯環上以至

(51)

少一個作為取代基之酮基取代)；

(Eaa23) 苯並異噁唑氧基；

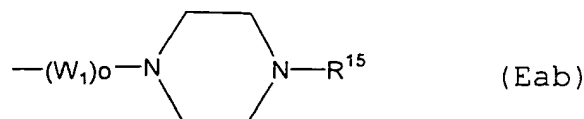
(Eaa24) 喹噁啉氧基；

(Eaa25) 2, 3-二氫-1H-茛氧基(可在2, 3-二氫-1H-茛環上以至少一個作為取代基之酮基取代)；

(Eaa26) 苯並呋喃氧基；或

(Eaa27) 苯基 C2-6 烯基(可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)，

E11) 以下示通式 (Eab) 代表的基



其中 o 係如以上之定義，W₁ 代表 C1-6 伸烷基，及 R¹⁵ 代表：

(Eab1) 氫原子；

(Eab2) C1-6 烷基(其中可將烷基以嗎代啉基、苯醯基、胺甲醯基(可以具有作為取代基之 C1-6 烷基)或氰基取代)；

(Eab3) C3-8 環烷基；

(Eab4) 苯基 C1-6 烷基(可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、氰基、硝基、C1-6 烷硫基、C1-6 烷

(52)

基磺醯基、苯基 C1-6 烷氧基、C2-6 烷醯氧基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基及 1, 2, 3-噻二唑基之基取代)；

(Eab5) C2-6 烯基；

(Eab6) 苯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、氰基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)；

(Eab7) C1-6 烷醯基；

(Eab8) 苯基 C2-6 烷醯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)；

(Eab9) 苯醯基 (可在苯環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)；

(Eab10) C1-20 烷氧基羰基 (可在烷氧基上以至少一個選自鹵素原子、胺基 (可以具有作為取代基之 C1-6 烷基) 及以 C1-6 烷氧基取代之 C1-6 烷氧基之基取代)；

(Eab11) 苯基 C1-6 烷氧基羰基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基、硝基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷硫基、胺基 (其可以具有 C1-6 烷醯基、苯基 C1-6 烷氧基、C1-6 烷氧基羰基及 1, 2, 3-噻二唑) 之基取代)；

(53)

(Eab12) 苯基 C3-6 烯氧基羰基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ；

(Eab13) 苯氧基羰基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ；

(Eab14) 苯基 C1-6 烷基胺基醯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ；

(Eab15) 苯基胺甲醯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ；

(Eab16) 以苯並呋喃基取代之 C1-6 烷氧基羰基，可在苯並呋喃環上以至少一個鹵素原子取代；

(Eab17) 苯並噻吩基 C1-6 烷氧基羰基 (可在苯並噻吩環上以至少一個作為取代基之選自鹵素原子及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ；

(Eab18) 以萘基取代之 C1-6 烷氧基羰基；

(Eab19) 以吡啶基取代之 C1-6 烷氧基羰基 (可在吡啶環上以至少一個作為取代基之鹵素原子取代) ；

(Eab20) 以呋喃基取代之 C1-6 烷氧基羰基 (可在呋喃環上以至少一個作為取代基之硝基取代) ；

(54)

(Eab21) 以噻噁基取代之 C1-6 烷氧基羰基 (可在噻吩環上具有至少一個作為取代基之鹵素原子) ；

(Eab22) 以噻唑基取代之 C1-6 烷氧基羰基 (可在噻唑環上以至少一個選自 C1-6 烷基及苯基 (可在苯基環上以至少一個選自以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基之基取代) 之基取代) ；

(Eab23) 以四唑基取代之 C1-6 烷氧基羰基 (可在四唑環上以至少一個作為取代基之選自 C1-6 烷基及苯基 (可在苯基環上具有至少一個作為取代基之鹵素原子) 之基取代) ；

(Eab24) 2, 3-二氫-1H-茛氧基羰基 ；

(Eab25) 以金鋼烷基取代之 C1-6 烷氧基羰基 ；

(Eab26) 苯基 C3-6 炔氧基羰基 ；

(Eab27) 苯硫基 C1-6 烷氧基羰基 ；

(Eab28) 以苯基 C1-6 烷氧基取代之 C1-6 烷氧基羰基 ；

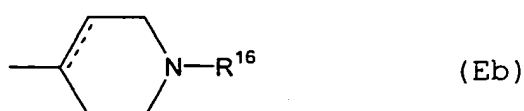
(Eab29) C2-6 烯氧基羰基 ；

(Eab30) C2-6 炔氧基羰基 ；

(Eab31) 以 C3-8 環烷基取代之 C1-6 烷氧基羰基 ；

(Eab32) 以苯醯基取代之 C1-6 烷氧基羰基 ；

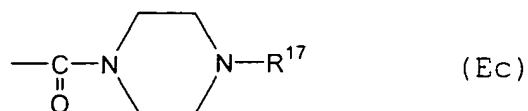
E12) 以下示通式 (Eb) 代表的基 ；



(55)

其中以虛線代表的鍵可以係雙鍵，及 R^{16} 係如 R^{15} 之定義；

E13) 以下示通式 (Ec) 代表的基：



其中 R^{17} 代表：

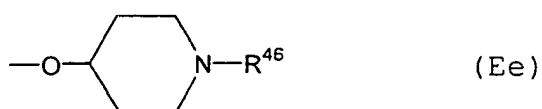
(Ec1) 苯基 C1-6 烷基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)；

(Ec2) C1-6 烷氧基羰基；或

(Ec3) 苯基 C1-6 烷氧基羰基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)；

E14) 吡啶基；

E15) 以下示通式 (Ee) 代表的基：



其中 R^{46} 代表苯基 (可在苯基環上以至少一個作為取代基之選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷

(56)

基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)、
 苯基 C1-6 烷基(可在苯基環上以至少一個選自鹵素原
 子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或
 未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)、苯基 C1-6 烷氧
 基羰基(可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素
 取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之
 C1-6 烷氧基之基取代)或 C1-6 烷氧基羰基,

E16) 苯氧基(可在苯基環上以至少一個選自鹵素
 原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代
 或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代);

E17) 苯醯基(可在苯基環上以至少一個選自鹵素
 原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代
 或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代);

E18) 8-氮雜雙環[3, 2, 1]辛基(可在 8-氮雜雙
 環[3, 2, 1]辛烷環上以至少一個作為取代基之苯氧基取
 代(可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代
 或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1
 -6 烷氧基之基取代));

E19) 以下示通式代表的基:



其中相同或不相同的 R^{47} 及 R^{48} 分別代表以下的任何
 之一: 氫原子、C1-6 烷基、苯基(可在苯基環上以至少

(57)

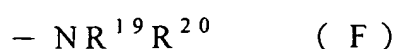
一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) 或吡啶基 (可在吡啶環上以至少一個作為取代基之以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基取代) ; 並可進一步將 R^{47} 及 R^{48} 直接或經由其它的雜原子和與彼等鄰接之氮原子彼此結合在一起, 所以形成 5-7 員飽和雜環系環, 可在雜環系環上以至少一個作為取代基之苯基取代 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ;

E20) 苯基 C1-6 烷氧基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ;

E21) 以胺基取代之 C2-6 烯基 (可在胺基上以至少一個選自 C1-6 烷基及苯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) 之基取代) ; 或

E22) 噁唑烷基 (可在噁唑烷環上以至少一個作為取代基之酮基取代) ;

以下示通式 (F) 代表的基 :



(58)

其中相同或不相同的 R^{19} 及 R^{20} 分別代表以下的任何之一：

F1) 氫原子；

F2) C1-6 烷基；

F3) 苯基 C1-6 烷基（可在苯基環上以至少一個選自以下的基取代：苯氧基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）、鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基、胺基（可以具有一種選自 C1-6 烷基及苯基 C1-6 烷基之基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代））、六氫吡咩基（可在六氫吡咩環上以至少一個作為取代基之苯基 C1-6 烷基取代（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代））及六氫吡咩基（可在六氫吡咩環上以至少一個胺基取代（可以具有作為取代基之選自苯基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）及 C1-6 烷基之基））；

F4) 苯氧基 C1-6 烷基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）；

(59)

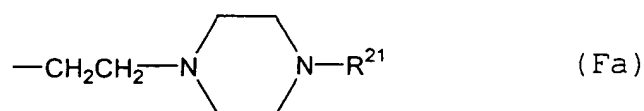
F5) 胺基 C1-6 烷基 (可在胺基上以至少一個選自 C1-6 烷基、C1-6 烷氧基羰基及苯基之基取代 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基之基取代)) ；

F6) 苯基 (可在胺基上以至少一個選自鹵素原子、苯氧基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) 及 C1-6 烷氧基羰基之基取代) ；

F7) C1-6 烷氧基羰基 ；

F8) 苯基 C1-6 烷氧基羰基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ；

F9) 以下示通式 (Fa) 代表的基 ；

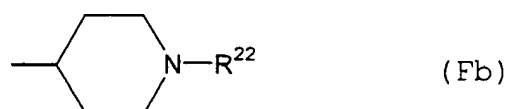


其中 R^{21} 代表 C1-6 烷氧基羰基、苯基 C1-6 烷氧基羰基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)、苯基 C1-6 烷基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基之基取代) 或苯基 (可在苯基環上以至少一個

(60)

選自鹵素原子、氰基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)，

F10) 以下示通式 (Fb) 代表的 1-經取代-4-六氫吡啶基：

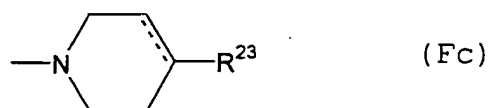


其中 R^{22} 代表 C1-6 烷氧基羰基、苯基 C1-6 烷氧基羰基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）或苯基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、氰基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代），

F11) 六氫吡啶基 C1-6 烷基（可以具有至少一個作為取代基之苯氧基（可以具有至少一個作為取代基之以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基））；

F12) 此外，可將 R^{19} 及 R^{20} 直接或經由其它的雜原子或碳原子和與彼等鄰接之氮原子彼此結合在一起，所以形成在以下所示之 (F12-1) 至 (F12-10) 的任何之一所示之雜環系環：

(F12-1) 以下示通式 (Fc) 代表的基：



(61)

其中以虛線代表的鍵可以係雙鍵，及 R^{23} 代表：

(Fc1) C1-6 烷基；

(Fc2) 苯基 C1-6 烷基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）；

(Fc3) 苯基（可在苯基環上以至少一個選自以下的基取代：鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基、胺基（可以具有作為取代基之選自 C1-6 烷基及苯基 C1-6 烷基之基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代））、苯氧基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）、苯基 C1-6 烷氧基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）及六氫吡啶基（可在六氫吡啶環上具有至少一個作為取代基之胺基（可以具有選自苯基 C1-6 烷基之基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代））及 C1-6 烷基））；

(Fc4) 苯基 C1-6 烷氧基（可在苯基環上以至少

(62)

一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)；

(Fc5) 聯苯基 C1-6 烷氧基；

(Fc6) 苯基 C3-6 烯氧基，可在苯基上以至少一個鹵素原子取代；

(Fc7) 苯氧基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）；

(Fc8) 苯醯基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）；

(Fc9) C1-6 烷氧基羰基；

(Fc10) 苯基 C1-6 烷氧基羰基（可在苯基環上以至少一個以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基取代）；

(Fc11) 苯基 C1-6 烷基胺甲醯基，其中可將在苯基環上的至少一個鹵素取代；

(Fc12) 苯基胺甲醯基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）；

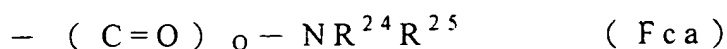
(Fc13) 苯硫基（可在苯基環上以至少一個以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基取代）；

(Fc14) 苯基亞砷（可在苯基環上以至少一個以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基取代）；

(Fc15) 吡啶基 C1-6 烷氧基；

(63)

(Fc16) 以下示通式 (Fca) 代表的基



其中 o 係如以上之定義，及每一個 R^{24} 及 R^{25} 代表：

(Fca1) 氫原子；

(Fca2) C1-6 烷基；

(Fca3) 苯基 C1-6 烷基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）；

(Fca4) 苯基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）；

(Fca5) C1-6 烷醯基；

(Fca6) 苯基 C2-6 烷醯基，可在苯基上以至少一個鹵素原子取代；

(Fca7) 苯醯基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）；

(Fca8) C1-6 烷氧基羰基；

(Fca9) 苯基 C1-6 烷氧基羰基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）；

(64)

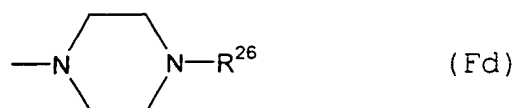
(Fca10) 苯基胺甲醯基 (可在苯基環上以至少一個以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基取代) ；

(Fca11) 六氫吡啶氧基羰基 (可在六氫吡啶環上以至少一個作為取代基之苯基取代 (可在苯基環上以至少一個以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基取代)) ；或

(Fca12) 可將 R^{24} 及 R^{25} 經由和與彼等鄰接之氮原子形成 5-6 員飽和雜環系環，可將其在雜環系環上以至少一個選自 C1-6 烷氧基碳基、苯醯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)、苯氧基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)、苯基 C1-6 烷基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)、苯基 C1-6 烷氧基羰基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)、苯基 C2-6 烯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) 及苯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) 之基取代，

(65)

(F12-2) 以下示通式 (Fd) 代表的 4-經取代 - 1
- 六氫吡啶基 :



其中 R^{26} 代表 :

(Fd1) 氫原子 ;

(Fd2) C1-6 烷基 ;

(Fd3) C3-8 環烷基 ;

(Fd4) C3-8 環烷基 C1-6 烷基 ;

(Fd5) C1-6 烷氧基羰基 C1-6 烷基 ;

(Fd6) 苯基 C2-6 烯基 ;

(Fd7) 苯基 C1-6 烷基 (可在苯基環上以 1 至 3
個選自以下之基取代 : 鹵素原子、氰基、以鹵素取代或未
經取代之 C1-6 烷基、C3-8 環烷基、以鹵素取代或未經
取代之 C1-6 烷氧基、胺基 (可以具有作為取代基之 C1
-6 烷基) 、C1-6 烷氧基羰基、苯氧基、苯基 C1-6 烷
基、苯基 C2-6 烯基、吡啶基、咪唑基及六氫吡啶基) ;

(Fd8) 聯苯基 C1-6 烷基 (可在苯基環上以至少
一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷
基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基及胺基 (可以
具有作為取代基之 C1-6 烷基) 之基取代) ;

(Fd9) 萘基 C1-6 烷基 ;

(Fd10) 苯基 (可在苯基環上以至少一個選自以下

(66)

之基取代：鹵素原子、氰基、胺基（可以具有作為取代基之 C1-6 烷基）、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基、C1-6 烷氧基羰基、羧基、苯氧基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）、胺基 C1-6 烷基（可在胺基上具有至少一個選自苯基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）及 C1-6 烷基之基）及苯基 C1-6 烷氧基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代））；

（Fd11） 聯苯基（可在苯基環上以至少一個以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基取代）；

（Fd12） 胺基，可將胺基以 C1-6 烷氧基羰基、苯基 C1-6 烷胺基（可在苯基環上以至少一個以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基取代）或苯基胺基（可在苯基環上以至少一個選自以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及鹵素原子之基取代）取代；

（Fd13） 苯醯基 C1-6 烷基（可在苯基環上具有至少一個作為取代基之鹵素原子）；

（Fd14） 苯基胺甲醯基 C1-6 烷基（可在苯基環上以至少一個以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基取代）；

(67)

(Fd15) 噻唑基 C1-6 烷基 (可在噻唑環上以至少一個選自以鹵素取代或未經取代之苯基及 C1-6 烷基之基取代) ；

(Fd16) 噁唑基 C1-6 烷基 (可在噁唑環上以至少一個選自以鹵素取代或未經取代之苯基及 C1-6 烷基之基取代) ；

(Fd17) 吡啶基 C1-6 烷基 ；

(Fd18) 呋喃基 C1-6 烷基 (可在呋喃環上以至少一個以鹵素取代或未經取代之苯基取代) ；

(Fd19) 咪唑基 C1-6 烷基 (可在咪唑環上以苯基取代) ；

(Fd20) 喹啉基 C1-6 烷基 ；

(Fd21) 四唑基 (可在四唑環上以苯基取代) ；

(Fd22) 可以苯基取代之嘧啶基 ；

(Fd23) 吡啶基 ；

(Fd24) 苯並噁唑基 ；

(Fd25) 苯並噻唑基 ；

(Fd26) 苯並噁唑基 C1-6 烷基 (可在苯並噁唑環上具有至少一個作為取代基之酮基) ；

(Fd27) 苯氧基 C2-6 烷醯基 (可在苯基環上以鹵素原子取代) ；

(Fd28) 苯硫基 C2-6 烷醯基 (可在苯基環上以鹵素原子取代) ；

(Fd29) 苯基 C2-6 烷醯基 (可在苯基環上以至少

(68)

一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)；

(Fd30) 苯醯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基及胺基 (可以具有作為取代基之 C1-6 烷基) 之基取代)；

(Fd31) 聯苯基羰基；

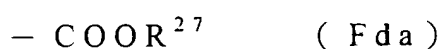
(Fd32) 吡啶基羰基；

(Fd33) 苯基 C2-6 烯羰基，其中可將在苯基環上的鹵素原子取代；

(Fd34) 苯基 C1-6 烷基磺醯基，其中可將在苯基環上的鹵素原子取代；

(Fd35) 苯磺醯基 (可在苯環上以至少一個選自鹵素原子及 C1-6 烷基之基取代)；

(Fd36) 以下示通式 (Fda) 代表的基：



其中 R^{27} 代表：

(Fda1) 以鹵素取代或未經取代之 C1-8 烷基；

(Fda2) C3-8 環烷基；

(Fda3) C3-8 環烷基 - C1-6 烷基；

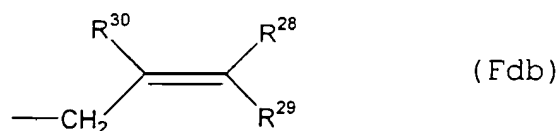
(Fda4) C1-6 烷氧基 - C1-6 烷基；

(Fda5) 可以具有 C1-6 烷基之胺基 - C1-6 烷

(69)

基；

(Fda6) 以下示通式 (Fdb) 代表的基：



其中 R^{28} 、 R^{29} 及 R^{30} 分別代表氫原子、C1-6 烷基及苯基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）；

(Fda7) 苯基 C1-6 烷基（可在苯基環上以 1 至 5 個選自以下之基取代：鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷硫基、苯基 C1-6 烷氧基、羥基、C1-6 烷基亞硫基、C1-6 烷基磺基、C1-6 烷基磺基氧基、氰基、C1-6 烷基、苯基、苯基 C1-6 烷基（可在烷基部位中具有 C1-6 烷氧基）、胺基、硝基、胺基、C1-6 烷基胺基、C1-6 烷氧基胺基、C1-6 烷胺基、C1-6 烷氧基胺基、三-C1-6-烷基矽烷氧基、吡咯基、四氫吡喃氧基及咪唑基）；

(Fda8) 聯苯基 C1-6 烷基；

(Fda9) 二苯甲基（可在苯環上以至少一個選自鹵素原子、三氟甲基及三氟甲氧基之基取代）；

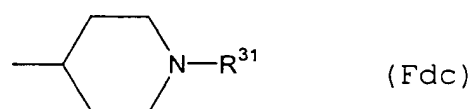
(70)

(Fda10) 苯氧基 C1-6 烷基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ；

(Fda11) 苯氧基 C2-6 炔基 (可在苯基環上以至少一個作為取代基之以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基取代) ；

(Fda12) 吡啶基 C1-6 烷基 ；

(Fda13) 以下示通式 (Fdc) 代表的基 ；



其中 R³¹ 代表苯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、氰基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) 、苯基 C1-6 烷基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) 或苯醯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ；

(Fda14) 六氫吡啶代 C1-6 烷基 (可在六氫吡啶環上以苯氧基取代 (可在苯基環上具有至少一個作為取代基之以鹵素取代或未經取代之烷基)) ；

(Fda15) 胺基 C1-6 烷基，可在其苯基環上具有

(71)

至少一個作為取代基之選自 C1-6 烷基及苯基之基（可在苯基環上具有作為取代基之以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基）；

（Fda16） 1, 2, 3, 6-四氫吡啶基 C1-6 烷基（可在 1, 2, 3, 6-四氫吡啶環上至少一個苯基取代（可在苯基環上具有至少一個作為取代基之以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基））；

（Fda17） 萘基 C1-6 烷基；

（Fda18） 芴基 C1-6 烷基；

（Fda19） 吡啶基 C1-6 烷基；

（Fda20） 呋喃基 C1-6 烷基（可在呋喃環上以鹵素取代或未經取代之苯基取代）；

（Fda21） 噻吩基 C1-6 烷基；

（Fda22） 噁唑基 C1-6 烷基（可在噁唑環上以鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之苯基取代）；

（Fda23） 噁二唑基 C1-6 烷基（可在噁二唑環上以鹵素取代或未經取代之苯基取代）；

（Fda24） 吡唑基 C1-6 烷基（可在吡唑環上以鹵素取代或未經取代之苯基取代）；

（Fda25） 苯並噻吩基 C1-6 烷基（可在苯並噻吩環上以至少一個選自鹵素原子及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）；

（Fda26） 噻吩基 C1-6 烷基，可在噻吩環上以鹵素原子取代；

(72)

(Fda27) 苯並噻唑基 C1-6 烷基；

(Fda28) 苯並呋喃基 C1-6 烷基，可在呋喃環上以鹵素原子取代；

(Fda29) 吡啶滿基 C1-6 烷基（可在吡啶滿環上以至少一個選自 C1-6 烷基及酮基之基取代）；

(Fda30) 苯並噁唑基 C1-6 烷基（可在苯並噁唑環上以至少一個選自鹵素原子、C1-6 烷基及酮基之基取代）；

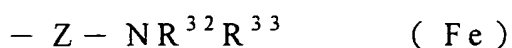
(Fda31) 枯烯基 C1-6 烷基；

(Fda32) 1, 2, 3, 4-四氫喹啉基 C1-6 烷基（可在喹啉環上以至少一個選自 C1-6 烷基及酮基之基取代）；

(Fda33) 噻唑基 C1-6 烷基（可在噻唑環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之苯基及 C1-6 烷基之基取代）；

(Fda34) 四唑基 C1-6 烷基（可在四唑環上以選自以鹵素取代或未經取代之苯基及 C1-6 烷基之基取代）；

(Fda37) 以下示通式 (Fe) 代表的基



其中 Z 代表 $-C=O$ 或 $-C=S$ ，及相同或不相同的 R^{32} 及 R^{33} 分別代表以下的任何之一：

(73)

(Fe1) 氫原子；

(Fe2) C1-6 烷基；

(Fe3) C3-8 環烷基；

(Fe4) 苯基 C1-6 烷基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ；

(Fe5) 苯基 C2-6 烯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ；

(Fe6) 苯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ；及

(Fe7) 可將 R^{32} 及 R^{33} 經由其它碳原子和與彼等鄰接之氮原子彼此結合在一起，所以形成六氫吡啶環或 1, 2, 3, 6-四氫吡啶環，可在六氫吡啶環或 1, 2, 3, 6-四氫吡啶環上以苯基 (可以至少一個選自鹵素原子及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基之基取代) 取代，

(Fd38) 以下示通式 (Ff) 代表的基：



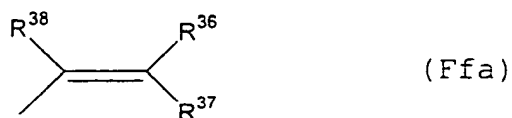
其中 R^{34} 代表鹵素原子或 C1-6 低碳烷基，及 R^{35} 代表：

(74)

(Ff1) C3 - 8 環烷基 ;

(Ff2) C3 - 8 環烯基 ;

(Ff3) 以下示通式 (Ffa) 代表的基 :



其中每一個 R^{36} 、 R^{37} 及 R^{38} 代表：氫原子、C1 - 6 烷基、苯基（可在苯基環上以至少 1 至 5 個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1 - 6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1 - 6 烷氧基、C1 - 4 烷伸二氧基、C1 - 6 烷基磺醯基、以鹵素取代或未經取代之 C1 - 6 烷硫基、硝基及胺基（可以具有作為取代基之 C1 - 6 烷醯基）之基取代）、苯並呋喃基（可在苯並呋喃環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1 - 6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1 - 6 烷氧基之基取代）、聯苯基、呋喃基（可在呋喃環上以可以具有作為取代基之鹵素原子的苯基取代）或噻唑基（可在噻唑環上以至少一個可以具有作為取代基之鹵素原子的苯基取代）；

(Ff4) 苯基（可在苯基環上以至少一個選自以下之基取代：鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1 - 6 烷基、C3 - 8 環烷基、羥基、以鹵素取代或未經取代之 C1 - 8 烷氧基、C3 - 8 環烷氧基、C1 - 4 烷伸二氧基、氰基、硝基、苯基 C2 - 6 烯基、C2 - 6 烷醯氧基、可以具有

(75)

作為取代基之 C1-6 烷醯基的胺基、C1-6 烷基磺醯基胺基、苯基 C1-6 烷氧基、苯氧基、可以具有至少一個作為取代基之 C1-6 烷基的胺基、可以具有至少一個作為取代基之苯基的胺基、胺基 C1-6 烷氧基（可以具有至少一個作為取代基之 C1-6 烷基）、C1-6 烷氧基羰基 C1-6 烷氧基、C1-6 烷硫基、吡咯基、咪唑基、六氫吡啶基、嗎啉代、吡咯烷基、噻噁基、苯並呋喃基、六氫吡嗪基（可在六氫吡嗪環上以至少一個選自 C1-6 烷基、苯基 C1-6 烷基及苯醯基（可以具有至少一個作為取代基之 C1-6 烷基）之基取代）、喹啉基（可在喹啉環上以至少一個選自 C1-6 烷氧基及酮基之基取代）、六氫吡啶基羰基（可在六氫吡啶環上以喹諾酮基取代）及三唑基）；

（ Ff5 ） 萘基，可在萘環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基及胺基（其可以具有作為取代基之 C1-6 烷基）之基取代；

（ Ff6 ） 聯苯基（可在聯苯環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-9 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）；

（ Ff7 ） 芴基、茈基；

（ Ff8 ） 苯並呋喃基（可在苯並呋喃環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）；

（ Ff9 ） 苯並噻噁基（可在苯並噻吩環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以

(76)

鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)；

(Ff10) 吡啶基 (可在吡啶環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、苯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)、呋喃基及噻噁基之基取代)；

(Ff11) 呋喃基 (可在呋喃環上以 1 至 3 個選自 C1-6 烷基、硝基及苯基之基取代 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基及硝基之基取代))；

(Ff12) 苯並噻唑基 (可在苯並噻唑環上具有至少一個苯基 (可在苯基環上具有作為取代基之 C1-6 烷氧基))；

(Ff13) 噻噁基 (可在噻吩環上具有至少一個選自鹵素原子、硝基、C1-6 烷基、吡啶基 (可在吡啶環上以至少一個作為取代基之以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基取代) 及噻噁基 (可在噻吩環上具有鹵素原子) 之基)；

(Ff14) 吡啶基 (可在吡啶環上以至少一個選自苯基磺醯基 (可以具有作為取代基之 C1-6 烷基)、苯基 C1-6 烷基、C1-6 烷氧基羰基及苯基之基取代)；

(Ff15) 吡咯基 (可在吡咯環上以至少一個選自苯基 (可以至少一個以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基取代) 及 C1-6 烷基之基取代)；

(77)

(Ff16) 香豆基 ；

(Ff17) 苯並咪唑基 (可在苯並咪唑環上以至少一個作為取代基之噻唑基取代) ；

(Ff18) 噁唑基 (可在噁唑環上以至少一個可以具有作為取代基之鹵素原子的苯基取代) ；

(Ff19) 噻唑基 (可在噻唑環上以至少一個苯基取代，其中至少一個基係選自鹵素原子、硝基及苯基) ；

(Ff20) 喹啉基 ；

(Ff21) 3, 4-二氫喹諾酮基 (可在 3, 4-二氫喹諾酮基環上以至少一個選自 C1-6 烷氧基、C1-6 烷基及苯基 C1-6 烷氧基之基取代)，或喹諾酮基 (可在喹諾酮基環上以至少一個選自 C1-6 烷氧基、C1-6 烷基及苯基 C1-6 烷氧基之基取代) ；

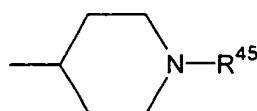
(Ff22) 咪唑並 [2, 1-b]噻唑基 ；

(Ff23) 咪唑並 [2, 1-a]吡啶基 ；

(Ff24) 色滿基 ((可在色滿環上以至少一個 C1-6 烷基取代) ；或

(Ef25) 2, 3-二氫苯並呋喃基 ； 或

(Fd39) 以下式代表的基 ；



其中 R^{45} 代表：C1-6 烷氧基羰基、苯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之

(78)

C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)、以胺基取代之 C1-6 烷基(可在胺基上具有作為取代基之選自苯基(可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)及 C1-6 烷基之基)、苯醯基(可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)、苯基 C1-6 烷基(可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)、苯基 C1-6 烷氧基羰基(可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)或苯基 C2-6 烯基(可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) ;

(F12-3) 嗎啉代基 ;

(F12-4) 咪唑基 ;

(F12-5) 1, 4-二氧雜氮雜螺旋[4, 5]癸基(可在 1, 4-二氧雜氮雜螺旋[4, 5]癸烷環上以至少一個作為取代基之酮基取代) ;

(F12-6) 高六氫吡咩基(可在高六氫吡咩環上以至少一個作為取代基之選自 C1-6 烷氧基羰基、苯基 C1-6 烷氧基羰基及以苯基取代或未經取代之苯基之基取

(79)

代)；

(F12-7) 六氫吡咩基 (可在六氫吡咩環上以至少一個選自酮基、C1-6 烷基及苯基 C1-6 烷基 (可在苯基環上以至少一個以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基取代)之基取代)；

(F12-8) 六氫吡啶基 (可在六氫吡啶環上以至少一個作為取代基之酮基取代)；

(F12-9) 吡咯烷基 (可在吡咯烷環上以至少一個苯氧基 C1-6 烷基 (可以具有作為作為取代基之以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基)取代)；

(F12-10) 異吲哚滿基；

F13) 而且可將 R^{19} 及 R^{20} 直經或經由雜原子和與彼等鄰接之氮原子彼此結合在一起，所以形成在以下所示之 (F13-1) 至 (F13-11) 的任何之一所示之環系醯胺：

(F13-1) 琥珀醯亞胺基；

(F13-2) 噁唑烷基 (可在噁唑烷環上以至少一個作為取代基之酮基取代)；

(F13-3) 苯並-1,3-噁唑烷基 (可在苯並-1,3-噁唑烷環上以至少一個作為取代基之選自酮基、鹵素原子及苯基之基取代)；

(F13-4) 咪唑烷基 (可在咪唑烷環上以至少一個選自酮基、苯基 C1-6 烷基 (可在苯基環上以 1 至 3 個選自鹵素原子及 C1-6 烷氧基之基取代)及苯基之基取代)；

(80)

(F13 - 5) 苯並咪唑烷基 (可在苯並咪唑烷環上以至少一個選自以下的基取代：酮基、鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1 - 6 烷基、胺基 (可以具有作為取代基之 C1 - 6 烷基)、C1 - 6 烷氧基羰基及六氫吡啶基 (可在六氫吡啶環上以至少一個作為取代基之選自 C1 - 6 烷基、苯基 (其中可在苯基環上取代 1 至 3 個鹵素原子) 及苯基 C1 - 6 烷氧基羰基之基取代)) ；

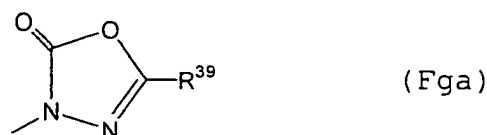
(F13 - 6) 酞醯亞胺基；

(F13 - 7) 吡啶滿基 (可在吡啶滿環上具有至少一個作為取代基之選自 C1 - 6 烷基、鹵素原子及酮基之基) ；

(F13 - 8) 2, 3 - 二氫苯並噻唑基 (可在 2, 3 - 二氫苯並噻唑環上具有至少一個酮基) ；

(F13 - 9) 1H - 2, 4 - 苯並噁吡基 (可在 1H - 2, 4 - 苯並噁吡環上以至少一個作為取代基之酮基取代) ；

(F13 - 10) 以下示通式 (Fga) 代表的基：



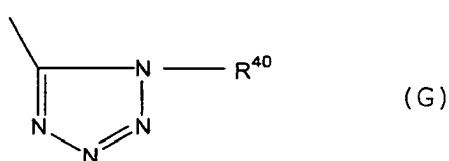
其中 R^{39} 代表：氫原子、苯基 C1 - 6 烷基 (可在苯基環上具有作為取代基之鹵素原子)、苯氧基 C1 - 6 烷基 (可在苯基環上具有作為取代基之鹵素原子)、苯基 C2 - 6 烯基 (可在苯基環上具有作為取代基之鹵素原子)、

(81)

苯基（可在苯基環上以至少一個作為取代基之選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基及苯基之基取代）、吡啶基或吡嗪基，及

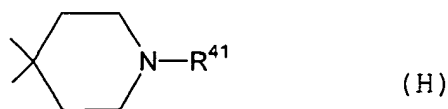
（F13-11） 1,3-噻唑烷基（可在 1,3-噻唑烷環上以至少一個選自酮基及苯基 C1-6 烷叉基（可在苯基環上具有作為取代基之以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基）之基取代）；

以下示通式（G）代表的基：



其中 R^{40} 代表 C1-6 烷基或以鹵素取代或未經取代之苯基，

以下示通式（H）代表的螺旋環基：



其中 R^{41} 代表：

H1) 氫原子；

H2) C1-6 烷基；

H3) 苯基 C1-6 烷基，可在苯基環上具有作為取代

(82)

基之苯基；

H4) 苯基 (可在苯基環上以至少一個選自以下的基取代：鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基、胺基 (可在胺基上以至少一個選自 C1-6 烷基及苯基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) 之基取代)、苯氧基 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代) 及六氫吡啶基 (可在六氫吡啶環上以至少一個作為取代基之選自苯氧基之基取代 (可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代)))；

H5) 六氫吡嗪基 C1-6 烷基 (可在六氫吡嗪環上以至少一個選自 C1-6 烷氧基羰基及苯基 C1-6 烷氧基羰基之基取代 (可在苯基環上以 1 至 3 個選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基及苯基之基取代)))；

H6) 六氫吡嗪基羰基 C1-6 烷基 (可在六氫吡嗪環上以至少一個選自以下的基取代：C1-6 烷氧基羰基、苯基 C1-6 烷氧基羰基 (可在苯基環上具有作為取代基之以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基) 及苯基 C1-6 烷基 (可在苯基環上具有至少一個作為取代基之選自以鹵素取

(83)

代或未經取代之 C1-6 烷基及苯基)) ；

H7) 苯基胺甲醯基 C1-6 烷基，可在苯基上具有至少一個作為取代基之以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基；

H8) 苯並噁唑基 C1-6 烷基（可在苯並噁唑環上具有至少一個作為取代基之酮基）；

H9) 苯並噻唑基；

H10) 四唑基（可在四唑環上具有至少一個作為取代基之苯基）；

H11) C1-6 烷基磺醯基；

H12) 苯基磺醯基，可在苯基環上具有至少一個作為取代基之 C1-6 烷基；

H13) 苯硫基胺甲醯基，可在苯基環上以至少一個作為取代基之鹵素原子取代；

H14) C1-8 烷氧基羰基；

H15) 苯基 C1-6 烷氧基羰基（可在苯基環上以至少一個選自鹵素原子、C1-6 烷氧基羰基、胺基（可以具有作為取代基之 C1-6 烷氧基羰基）、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基、硝基及 C1-6 烷硫基之基取代）；

H16) 苯二甲氧基羰基（可在苯基環上以至少一個鹵素原子取代）；

H17) C1-6 烷氧基羰基，可以具有以苯基取代或未經取代之苯基；

(84)

H18) 萘基 C1-6 烷氧基羰基；

H19) 吡啶基 C1-6 烷氧基羰基；

H20) 以 C1-6 烷氧基取代之 C1-6 烷氧基羰基；

H21) 六氫吡咩基 C1-6 烷氧基羰基 (可在六氫吡咩環上以至少一個作為取代基之選自 C1-6 烷氧基羰基及苯基 C1-6 烷基之基取代 (可在苯基環上具有至少一個作為取代基之鹵素原子))；

H22) 苯氧基羰基 (可在苯基環上以至少一個選自 C1-6 烷基及 C1-6 烷氧基之基取代)；

H23) C1-6 烷醯基；

H24) 苯醯基 (可在苯基環上以至少一個以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基取代)；

H25) 苯基 C1-6 烷醯基 (可在苯基環上以至少一個以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基取代)；

H26) 苯氧基 C1-6 烷醯基 (其中可在苯基環上取代 1 至 3 個鹵素原子)；

H27) 六氫吡咩基 C2-6 烷醯基 (可在六氫吡咩環上以至少一個選自以下的基取代：C1-6 烷醯基、苯基 C1-6 烷基 (可在苯基環上具有至少一個作為取代基之選自苯基、鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基)、苯基 C1-6 烷氧基羰基 (可在苯基環上具有至少一個作為取代基之選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基)、苯基胺

(85)

甲醯基 C1-6 烷基（可在苯基環上具有至少一個作為取代基之選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基）、苯基胺甲醯基（可在苯基環上具有至少一個作為取代基之選自鹵素原子、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基）及苯並噁唑基）；

H28) 苯基胺甲醯基（可在苯基環上以 1 至 3 個選自鹵素原子、胺基（可以具有作為取代基之 C1-6 烷基）、羧基、C1-6 烷氧基羰基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基、以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基、六氫吡咩基（可在六氫吡咩環上具有作為取代基之 C1-6 烷基）及嗎啉代基之基取代）；

H29) 苯基 C1-6 烷基胺甲醯基（可在苯基環上以至少一個選自以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基及以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷氧基之基取代）；或

H30) 六氫吡咩基羰基（可在六氫吡咩環上以至少一個選自 C1-6 烷氧基羰基、苯基 C1-6 烷氧基羰基（可在苯基環上具有至少一個以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基）及苯基 C1-6 烷基（可在苯基環上具有以鹵素取代或未經取代之 C1-6 烷基）之基取代）；

其先決條件係當 R^1 代表氫原子及 R^2 代表以上通式 (A) 代表的基時，則 R^3 不可以係異丙基；當 R^1 代表氫原子， R^2 代表以上通式 (E) 代表的基及 m 係 0 時，則 R^{11} 不可以係氫原子；以及進一步當 R^1 代表氫原子及 R^2

(86)

代表以上通式 (F) 代表的基時，則不可能以 R^{19} 代表氫原子及 R^{20} 代表特丁氧基羰基。

可在適合的溶劑中或在沒有溶劑下及在有或沒有鹼性化合物的存在下進行化合物 (10a) 或 (10b) 與化合物 (28) 的反應。

可以例如水、醇（如甲醇、乙醇、異丙醇、正丁醇、特丁醇及類似物）、芳族烴（如苯、甲苯、二甲苯、萘滿、鄰-氯基苯、間-氯基苯、2,3-二氯基苯及類似物）、鹵化烴（如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳及類似物）、醚（如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃、二甘醇二甲醚、二丙醚、二甲氧基乙烷及類似物）、飽和烴（如正丁烷、正己烷、環己烷、液態石蠟及類似物）、酮（如丙酮、甲乙酮及類似物）、極性溶劑（如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞砷、六甲基磷三醯胺、乙腈、1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 及類似物）及這些溶劑的混合物為實例說明在該反應中使用的溶劑。

可以廣泛使用熟知的無機鹼性化合物及有機鹼化合物作為鹼性化合物。

可以例如鹼金屬碳酸鹽（如碳酸鈉、碳酸鉀及類似物）、鹼金屬碳酸氫鹽（如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀及類似物）、鹼金屬氫氧化物（氫氧化鈉、氫氧化鉀及類似物）、鹼金屬磷酸鹽（如磷酸鈉、磷酸鉀及類似物）、鹼金屬氫化物（如氫化鈉、氫化鉀及類似物）、鹼金屬（如

(87)

鉀、鈉及類似物)、鹼金屬醯胺(如醯胺鈉及類似物)、鹼金屬醇酸鹽(如甲醇酸鈉、乙醇酸鈉、特丁醇鈉及類似物)為實例說明無機鹼化合物。

可以例如醋酸鹽(如醋酸鈉、醋酸鉀及類似物)、吡啶、三甲胺、三乙胺、二異丙基乙胺、二甲基苯胺、1-甲基吡咯烷、N-甲基嗎啉、N,N-二甲基-4-胺基吡啶、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬烯-5(DBN)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳烯-7(DBU)、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)及類似物為實例說明有機鹼化合物。

化合物(28)量通常係以每1莫耳的化合物(10a)或化合物(10b)計具有至少約1莫耳的量,以約1至5莫耳的量較佳。

鹼性化合物量通常係以每1莫耳的化合物(10a)或化合物(10b)計具有約0.1至1莫耳的量,以約0.1至0.5莫耳的量較佳。

通常在室溫至150℃下進行化合物(10a)或化合物(10b)與化合物(28)的反應,以約室溫至120℃較佳,並通常以約10分鐘至24小時完成。

可在適合的溶劑中或在沒有溶劑下及在鹼性化合物的存在下進行自化合物(29a)獲得化合物(30a)的反應及自化合物(29b)獲得化合物(30b)的反應。

也可以使用在上述之化合物(10a)或化合物(10b)與化合物(28)的反應中所使用的任何溶劑及鹼性化合物

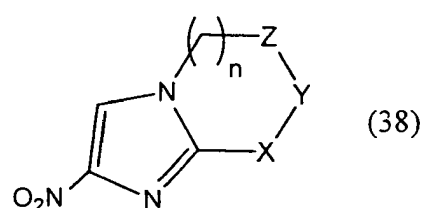
(88)

作為在此使用的溶劑及鹼性化合物。

鹼性化合物量通常係以每 1 莫耳的化合物 (29a) 或化合物 (29b) 計具有約至少 1 莫耳的量，以 1 至 2 莫耳的量較佳。

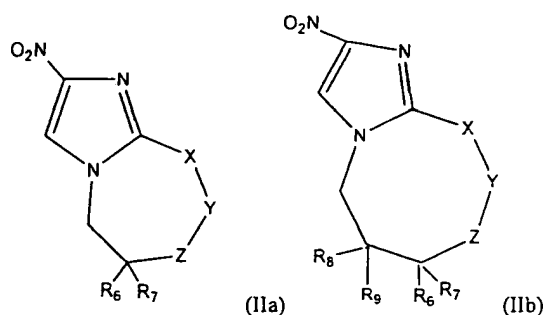
通常在約 0 至 150℃ 下進行該反應，以約 0 至 120℃ 較佳，並通常以約 10 分鐘至 48 小時完成。

也可將以本發明的通式 (2) 代表的 4-硝基咪唑化合物引入在 WO 97/01562 (日本專利發表案 Hei 11-508270) 所述用作抗結核劑之化合物 (38) 中。



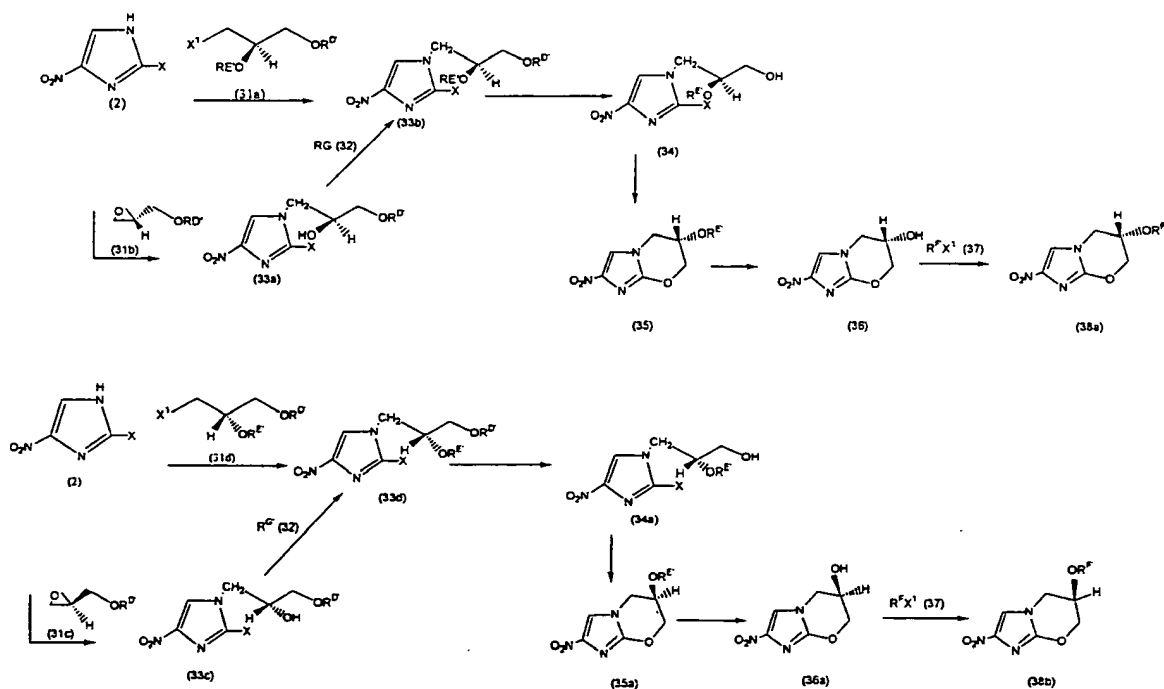
[其中 X 係氧原子、硫原子或 NR_2 (其中 R_2 係氫原子、低碳烷基、芳基、環烷基、雜環系基、經取代之雜環系基、雜環系-烷基、 COR_3 、 SO_2R_4 或 COR_4R_5 ；其中 R_3 、 R_4 及 R_5 係各自獨立選自氫原子、低碳烷基、芳基、烷芳基、烷氧基芳基、烷氧基烷氧基芳基、烷基-雜環系基及烷氧基-雜環系基)；n 係 1、2 或 3；Y 及 Z 係各自獨立選自氧原子、 CH_2 、CO、 CR_4R_5 及 NR_4 (其中 R_4 及 R_5 係如先前之定義)]；其先決條件係當 n 係 2 或 3 時，則化合物 (38) 可以具有一些以下通式 (IIa) 及 (IIb) 所示之取代基

(89)



[其中 R_6 、 R_7 、 R_8 及 R_9 係各自獨立選自氫原子、低碳烷基、芳基、烷芳基、烷氧基烷基、烷氧基烷芳基、烷氧基烷基-雜環系基、烷芳基烷芳基、烷芳基芳基、烷基環烷基、烷氧基芳基、烷基-雜環系基及烷氧基-雜環系基]。可以例如以下的反應流程-13 製備化合物 (38)。

反應流程-13



(90)

[其中 X 及 X^1 係如先前之定義； R^D 及 R^E 係各自為四氫吡喃基、三（低碳烷基）甲矽烷基、低碳烷醯基或苯基－低碳烷基（可在苯基環中具有作為取代基之低碳烷氧基）。 R^F 係經取代或未經取代之芳烷基、烷基、經取代或未經取代之芳基烷氧基烷基或經取代或未經取代之雜環系統基； R^G 係 3, 4-二氫-2H-吡喃或 R^1X^1 （ X^1 係如先前之定義及 R^1 係三（低碳烷基）甲矽烷基、低碳烷醯基或苯基－低碳烷基（可在苯基環中具有作為取代基之低碳烷氧基））]。

可以例如特丁基二甲基甲矽烷基、三甲基甲矽烷基、正丁基乙基甲基甲矽烷基、特丁基二丙基甲矽烷基、正戊基二乙基甲矽烷基、正己基丙基甲基甲矽烷基及類似物為實例說明三（低碳烷基）甲矽烷基，甲矽烷基具有 3 個分別係具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基之取代基。

可以例如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、特丁基羰基、己醯基及類似物為實例說明具有 1 至 6 個碳原子之低碳烷醯基、直鏈或支鏈烷醯基。

可在類似於在上述之反應流程 - 3 中（其中 X^2 係鹵素原子）以化合物（4）與化合物（9）的反應中所使用的條件下進行化合物（2）與化合物（31a）的反應及化合物（2）與化合物（31d）的反應。

在適合的溶劑中及在脫甲矽烷基化試劑的存在下進行自化合物（33b）獲得化合物（34）的反應及自化合物（33d）獲得化合物（34a）的反應（其中 R^D 係三（低碳

(91)

烷基) 甲矽烷基)。也可以使用在上述之反應流程 - 3 中使化合物 (1a) 引入化合物 (2a) 之反應中所使用的任何其中一種溶劑作為所使用的溶劑。可以烷基鹵化鉍 (如四丁基氟化鉍) 為實例說明脫甲矽烷基化試劑。脫甲矽烷基化試劑量通常係以每 1 莫耳的化合物 (33b) 或 (33d) 計可以具有至少等莫耳的量, 以 1 至 2 莫耳的量較佳。在 0 - 100°C 下進行該反應, 以 0 - 70°C 較佳, 並以約 1 至 30 小時完成。

當 R^D 係四氫吡喃基、低碳烷醯基或苯基 - 低碳烷基時 (可在苯基環中具有作為取代基之低碳烷氧基), 則可在類似於在上述之反應流程 - 3 中自化合物 (1a) 獲得化合物 (2a) 的反應中所使用的條件下進行該反應。

可在類似於在上述之反應流程 - 3 中 (其中 X^2 係鹵素原子) 以化合物 (4) 與化合物 (9) 的反應中所使用的條件下進行化合物 (2) 與化合物 (31b) 的反應及化合物 (2) 與化合物 (31c) 的反應。

可以類似於在上述之反應流程 - 14 中以化合物 (40a) 與化合物 (32) 的反應中所使用的條件進行化合物 (33a) 與化合物 (32) 的反應及化合物 (33c) 與化合物 (32) 的反應。

可以 WO 97/01562 (日本專利特開平 Hei 11 - 508270) 所揭示之方法進行自化合物 (34) 獲得化合物 (35) 的反應、自化合物 (34a) 獲得化合物 (35a) 的反應、自化合物 (35) 獲得化合物 (36) 的反應、自化合物

(92)

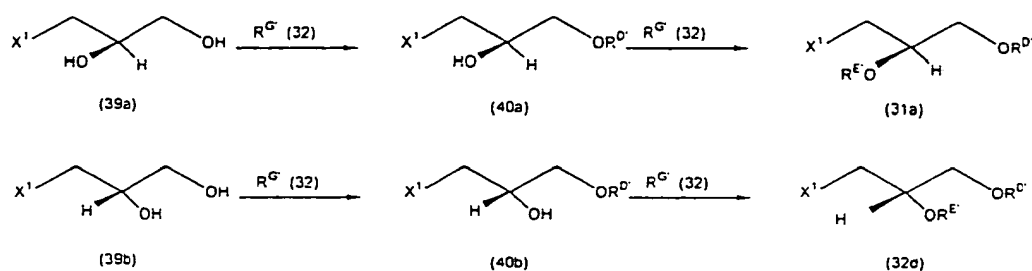
(35a) 獲得化合物 (36a) 的反應及以化合物 (36a) 與化合物 (37) 的反應。

在化合物 (33a)、(33b)、(33c)、(33d)、(34) 及 (34a) 之中，那些其中 X 係溴原子或式 $-S(O)_nR^1$ 之基（其中 R^1 及 n 係如先前之定義）的 4-硝基咪唑衍生物係新穎化合物，其係合成抗結核劑有用的中間物。

可以如以下的反應流程 - 14 製備化合物 (31a) 及 (31d) 的原料。

(93)

反應流程 - 14



[其中 X^1 、 $\text{R}^{\text{D}'}$ 、 $\text{R}^{\text{G}'}$ 及 $\text{R}^{\text{E}'}$ 係如先前之定義]。

當 $\text{R}^{\text{G}'}$ 係 3, 4-二氫-2H-吡喃時，則可在適合的溶劑中進行化合物 (39a) 或化合物 (39b) 與化合物 (32) 的反應及化合物 (40a) 或化合物 (40b) 與化合物 (32) 的反應。可以使用在上述之反應流程 - 3 中以化合物 (4) 與化合物 (9) 的反應中所使用的任何其中一種溶劑作為在該反應中使用的溶劑，其中 X^2 係鹵素原子。通常在約 0 至 100°C 下進行該反應，以 0 至 70°C 較佳，並以約 1 至 30 小時完成。最好以加入作為催化劑的例如無機酸（如氫氯酸、硫酸或類似物）、有機酸（如對-甲苯磺酸或類似物）進行該反應。當 $\text{R}^{\text{G}'}$ 係 R^1X^1 時，則可在類似於在上述之反應流程 - 3 中（其中 X^2 係鹵素原子）以化合物 (4) 與化合物 (9) 的反應中所使用的條件下進行反應。

在化合物 (39a) 或化合物 (39b) 與化合物 (32) 的反應及化合物 (40a) 或化合物 (40b) 與化合物 (32) 的反應中，其中 $\text{R}^{\text{G}'}$ 係 R^1X^1 及 R^1 係三（低碳烷基）甲矽烷基，可在咪唑的存在下及在適合的溶劑中的反應獲得化合

(94)

物 (40a) 及化合物 (40b)。可以使用在上述之反應流程 - 3 中 (其中 X^2 係鹵素原子) 以化合物 (4) 與化合物 (9) 的反應中所使用的任何其中一種溶劑作為所使用的溶劑。

化合物 (32) 量通常係以每 1 莫耳的化合物 (39a) 或化合物 (39b) 計，或化合物 (40a) 或化合物 (40b) 計具有至少 1 莫耳的量，以 1 至 2 莫耳的量較佳。咪唑量通常係以每 1 莫耳的化合物 (39a) 或化合物 (39b) 計，或化合物 (40a) 或化合物 (40b) 計具有至少約 1 莫耳的量，以約 1 至 2 莫耳的量較佳。通常在約 0 至 100°C 下進行該反應，以約 0 至 70°C 較佳，並以約 1 至 30 小時完成。

可將自上述反應所獲得的每一個目標化合物以常用的分離方式與反應混合物分離，並進行進一步的純化作用。可以例如蒸餾法、再結晶法、管柱色層分離法、離子交換色層分離法、凝膠色層分離法、親和性色層分離法、製備性薄層色層分離法、溶劑萃取法及類似方法為實例說明這些分離及純化方式。

以常見的在藥理學上可接受之酸可使以本發明的通式 (1) 代表的具有鹼性基之 1-經取代-4-硝基咪唑化合物輕易形成鹽。可以例如無機酸 (如硫酸、硝酸、氫氯酸、磷酸、氫溴酸及類似物)、有機酸 (如醋酸、對-甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、草酸、馬來酸、富馬酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋安酸、酒石酸、丙二酸、乳酸、苯甲

(95)

酸及類似物) 為實例說明酸。

以本發明的通式 (1) 代表的 1-經取代-4-硝基咪唑化合物包含立體異構物及旋光異構物。

最好使用以本發明的通式 (1) 代表的 1-經取代-4-硝基咪唑化合物作為合成以上述之反應流程-12 及反應流程-13 所示之抗結核劑之中間物。

使用作為原料的化合物 (11) 製備以本發明的通式 (1) 代表的 1-經取代-4-硝基咪唑化合物。使用化合物 (11) [即化合物 (11a) 或化合物 (11b)] 可使與 4-硝基咪唑化合物 (2) 的反應以選擇性發生在以下所示之特殊位置 (b) 上，因此可以單一法步驟製備具有高產量及高旋光純度之本發明的化合物 (10) [化合物 (10a) 或化合物 (10b)]。

[其中 R^B 及 R^C 係如先前之定義]。

根據本發明，可以不經由具有爆炸風險之中間物製備以通式 (2a) 代表的 4-硝基咪唑目標化合物。

本發明的製備方法具有簡單的操作及不需要複雜的純化過程。

可以低成本製備具有高產量及高純度之通式 (2a) 的 4-硝基咪唑目標化合物。

因此，本發明的製備方法非常具有工業上的優勢。

(96)

【實施方式】

實例

以例證如以下的一些實例解釋本發明。

參考實例 1

2, 5-二溴基-4-硝基咪唑之製備作用

將溴 (26.5 毫升) 在 10℃ 以下逐滴加入水 (100 毫升)、4-硝基咪唑 (25 公克) 與碳酸氫鈉 (40.87 公克) 之懸浮液中，將反應混合物在 25 至 30℃ 下攪拌 1 小時，並在 50 至 60℃ 下 4 小時。接著將濃縮氫氯酸加入在 10℃ 以下的反應混合物中，調整成 pH1，以過濾收集分離的晶體，並以水徹底清洗。將晶體在減壓下以 50℃ 經 24 小時乾燥，獲得成為淡黃色粉狀產物之 51.01 公克 (85.2%) 2, 5-二溴基-4-硝基咪唑。

參考實例 2

2, 5-二溴基-1-甲氧基甲基-4-硝基咪唑之製備作用

在以冰冷卻的條件下，將氫化鈉 (3.56 公克) 加入 2, 5-二溴基-4-硝基咪唑 (20.08 公克) 之 N, N-二甲基甲醯胺 (100 毫升) 溶液中。在 10 分鐘之後，在 10 至 15℃ 下逐滴加入氯甲基甲醚 (6.75 毫升)，接著將反應混合物回溫至室溫。在將該反應混合物攪拌 5 小時之後，在以冰冷卻的條件下加入氫化鈉 (0.30 公克) 及氯甲

(97)

基甲醚（0.56 毫升），在室溫下再攪拌 1 小時。接著將反應混合物以冰冷卻，加入水及以醋酸乙酯萃取。將有機層以氯化鈉飽和之水溶液清洗，經無水硫酸鈉乾燥及接著在減壓下濃縮。將因此獲得的粗晶體以二異丙醚清洗及在 50℃ 下經 24 小時乾燥，獲得成為黃色粉狀產物之 2, 5-二溴基-1-甲氧基甲基-4-硝基咪唑（19.68 公克，產量：84.3%）。

參考實例 3

4-硝基苯磺酸（S）-2-甲基縮水甘油酯之製備作用

在冷卻至 -10℃ 的條件下，將四異丙醇鈦（17.0 毫升）加入 β -甲代烯丙醇（83.0 公克）、D-（-）-酒石酸二異丙酯（16.19 公克）與分子篩 4 Å（41.5 公克）之甲苯（830 毫升）溶液中。在將該反應混合物在 -10℃ 下攪拌 30 分鐘之後，在 -10℃ 至 -2℃ 下逐滴加入 80% 之枯烯氫過氧化物（415 毫升）。在將該反應混合物在 0℃ 下攪拌 22 小時之後，以在 -20℃ 至 -5℃ 下逐滴加入的亞磷酸三甲酯（141.1 毫升）還原過量的枯烯氫過氧化物。使用碘化鋅澱粉試紙確認該還原反應的終點。

將三乙胺（219 毫升）加入反應混合物中，接著在 -30℃ 至 -16℃ 下逐滴加入 4-硝基苯磺醯氯（332 公克）之甲苯（800 毫升）溶液，並在 -10℃ 下攪拌 1 小時。將反應懸浮液進行以 C 鹽之過濾作用，並將過濾物依次以

(98)

15%之酒石酸水溶液、以碳酸氫鈉飽和之水溶液及以氯化鈉飽和之水溶液清洗。在將有機層經無水硫酸鎂乾燥及在減壓下濃縮之後，獲得棕色油產物（695 公克）。以加入二異丙醚（3, 320 毫升）使因此獲得的棕色油結晶，以過濾收集晶體，並使用矽膠管柱色層分離法（洗提劑：二氯甲烷）純化及接著自二異丙醚/醋酸乙酯（5/1）再結晶，獲得成為淡黃色晶體之預期化合物（119.1 公克，產量：37.9%）。熔點：71–72℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.38 (3H, s), 2.67 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.72 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=11.1\text{Hz}$), 4.27 (1H, d, $J=11.1\text{Hz}$), 8.10–8.15 (2H, m), 8.39–8.44 (2H, m)。

旋光純度：96.6% e.e.（對映異構過量）。

以高性能液態色層分離法（HPLC）在以下的條件下測定旋光純度：

管柱：CHIRALPAK AD（4.6 毫米直徑 X250 毫米）

[由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 所製]

移動床：正己烷/異丙醇=800/200

流動速度：1.0 毫升/分鐘

偵測波長：254 毫微米。

參考實例 4

4-硝基苯磺酸（R）-2-甲基縮水甘油酯之製備作

(99)

用

在冷卻至 -15°C 下，將四異丙醇鈦（2.0 毫升）逐滴加入 β -甲代烯丙醇（10.0 公克）、L-（+）-酒石酸二異丙酯（1.95 公克）與分子篩 3 Å（5.13 公克）之甲苯（100 毫升）溶液中，並在 -10°C 下攪拌 30 分鐘，接著在 -10°C 至 -2°C 下逐滴加入 80% 之枯烯氫過氧化物（49.6 毫升）。在將該反應混合物在 -15°C 下攪拌 18 小時之後，以在 -10°C 至 -2°C 下逐滴加入的亞磷酸三甲酯（18.1 毫升）還原過量的枯烯氫過氧化物。使用碘化鋅澱粉試紙確認該還原反應的終點。

將三乙胺（23.3 毫升）與 N, N-二甲基-4-胺基吡啶（1.02 公克）之甲苯（20 毫升）溶液加入反應混合物中，接著在 -10°C 至 -2°C 下逐滴加入 4-硝基苯磺醯氯（35.15 公克）之甲苯（80 毫升）溶液，並在 -5°C 下攪拌 3 小時。將反應懸浮液進行以 C 鹽之過濾作用，將過濾物依次以 15% 之酒石酸水溶液、以碳酸氫鈉飽和之水溶液及以氯化鈉飽和之水溶液清洗。在將有機層經無水硫酸鎂乾燥及在減壓下濃縮之後，獲得棕色油產物（101.1 公克）。

以加入正己烷（100 毫升）使因此獲得的棕色油結晶，以過濾收集晶體。自二異丙醚/醋酸乙酯（5/1）再結晶過濾之晶體，獲得成為淡黃色晶體之 18.6 公克（48.9%）的預期化合物。熔點： $71-72^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) :

(100)

1.38 (3H, s), 2.67 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$),
 2.72 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 4.03 (1H, d,
 $J=11.1\text{Hz}$), 4.27 (1H, d, $J=11.1\text{Hz}$),
 8.10–8.15 (2H, m), 8.39–8.44 (2H, m)。

旋光純度：97.0% e.e.

以高性能液態色層分離法 (HPLC) 在以下的條件下
 測定旋光純度：

管柱：CHIRALPAK AD (4.6 毫米直徑 X 250 毫米)
 [由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 所製]

移動床：正己烷/異丙醇=800/200

流動速度：1.0 毫升/分鐘

偵測波長：254 毫微米。

參考實例 5

3-硝基苯磺酸 (R) - 2-甲基縮水甘油酯之製備作
 用

在冷卻至 -5°C 下，將四異丙醇鈦 (4.07 毫升) 逐滴
 加入 β -甲代烯丙醇 (10.0 公克)、L-(+)-酒石酸
 二異丙酯 (3.89 公克) 與分子篩 4 Å (10.0 公克) 之甲
 苯 (200 毫升) 溶液中，並在 -5°C 下攪拌 30 分鐘，接著
 在 -13°C 至 -10°C 下逐滴加入 80% 之枯烯氫過氧化物
 (49.6 毫升)。在將該反應混合物在 -10°C 下攪拌 3.5 小
 時之後，以在 -15°C 至 -5°C 下逐滴加入的亞磷酸三甲酯
 (18.1 毫升) 還原過量的枯烯氫過氧化物。使用碘化鋅澱

(101)

粉試紙確認該還原反應的終點。

將 N, N-二甲基-4-胺基吡啶 (2.0 公克) 與三乙胺 (23.2 毫升) 之二氯甲烷 (10 毫升) 溶液加入反應混合物中，接著在 -15°C 至 -5°C 下逐滴加入 3-硝基苯磺醯氯 (33.9 公克) 之二氯甲烷 (50 毫升) 溶液，並在 -10°C 下攪拌 17 小時。將反應懸浮液進行以 Celite 之過濾作用，將過濾物依次以 15% 之酒石酸水溶液、以碳酸氫鈉飽和之水溶液及以氯化鈉飽和之水溶液清洗。在將有機層經無水硫酸鎂乾燥及在減壓下濃縮之後，獲得棕色油產物 (129.2 公克)。

以矽膠管柱色層分離法 (洗提劑：正己烷/醋酸乙酯 = 3/1) 純化因此獲得的棕色油產物，獲得淡黃色油之 3-硝基苯磺酸 (R) - 2-甲基縮水甘油酯 (24.14 公克，產量：63.5%)。

^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 1.38 (3H, s),
2.67 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$),
2.73 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$),
4.05 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$),
4.28 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$),
7.81 (1H, d, $J=8.2, 7.8\text{Hz}$),
8.26 (1H, ddd, $J=7.8, 1.8, 1.0\text{Hz}$),
8.53 (1H, ddd, $J=8.2, 2.1, 1.0\text{Hz}$),
8.87 (1H, dd, $J=2.1, 1.8\text{Hz}$)。

旋光純度：92.6% e.e.

(102)

以高性能液態色層分離法 (HPLC) 在以下的條件下
測定旋光純度：

管柱：CHIRALPAK AD (4.6 毫米直徑 X250 毫米)

[由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 所製]

移動床：正己烷/異丙醇=850/150

流動速度：1.0 毫升/分鐘

偵測波長：254 毫微米。

實例 1

2-溴基-1-甲氧基甲基-4-硝基咪唑之合成作用

將 2, 5-二溴基-1-甲氧基甲基-4-硝基咪唑
(17.15 公克)、亞硫酸鈉 (13.73 公克)、二甲基甲醯
胺 (100 毫升) 與水 (50 毫升) 之懸浮液在室溫下攪拌 8
小時。將反應混合物以碳酸氫鈉飽和之水溶液中和，接著
加入醋酸乙酯及水。將有機層以氯化鈉飽和之水溶液清
洗，並經無水硫酸鈉乾燥，接著在減壓下濃縮，獲得白色
粉狀產物之 2-溴基-1-甲氧基甲基-4-硝基咪唑
(11.17 公克，產量：86.8%)。

EI (m/z) M^+ : 235, 237

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.93 (s, 1H),
5.34 (s, 2H), 3.41 (s, 3H)。

實例 2

2-溴基-4-硝基咪唑之合成作用

(103)

將 2-溴基-1-甲氧基甲基-4-硝基咪唑 (11.17 公克)、甲醇 (10 毫升) 與 5 當量氫氨酸 (60 毫升) 之溶液在回流條件下攪拌 2.5 小時。將反應混合物在室溫下放置 24 小時之後，將混合物在以冰冷卻之條件下攪拌 1 小時，以過濾收集沉澱之晶體，並在減壓下以 50℃ 經 24 小時乾燥，獲得白色粉狀產物之 2-溴基-4-硝基咪唑 (6.0 公克，產量：66.0%)。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.42 (s, 1H), 14.10 (bs, 1H)。

實例 3

2-溴基-4-硝基咪唑之合成作用

將 2,5-二溴基-4-硝基咪唑 (89.5 毫克) 之 1,4-二噁烷 (1 毫升) 溶液在室溫下逐滴加入四正丁基硼氫化鈉 (638 毫克) 之 1,4-二噁烷 (1 毫升) 溶液中，在將反應混合物回流 23 小時之後，以加入濃縮氫氨酸中止過量試劑，接著加入水及醋酸乙酯。將有機層以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥，並以薄層色層分離法 (顯影劑：醋酸乙酯) 純化，獲得白色粉狀產物之 2-溴基-4-硝基咪唑 (44.9 公克，產量：71%)。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.42 (s, 1H), 14.10 (bs, 1H)。

實例 4

(104)

(S) - 2 - 氨基 - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基咪唑之製備作用

將 2 - 氨基 - 4 - 硝基 - 1H - 咪唑 (0.324 公克) 及碳酸鉀 (0.330 公克) 在室溫下加入 4 - 硝基苯磺酸 (R) - 2 - 甲基縮水甘油酯 (0.5 公克 , 96.5% e.e.) 之 DMF (2.5 毫升) 溶液中。在將反應混合物在 50℃ 下攪拌 4 小時之後，將混合物冷卻至室溫及倒入水中，以停止反應。以醋酸乙酯萃取，並將萃取物依次以水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮，獲得黃色固體產物。

將因此獲得的固體產物使用矽膠管柱色層分離法 (洗提劑：正己烷 / 醋酸乙酯 = 7/3) 純化，獲得成為淡黃色晶體之 (S) - 2 - 氨基 - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基咪唑 (0.341 公克，產量：85.6%)。熔點：65.5 - 67.0℃

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.39 (3H, s) , 2.62 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$) , 2.79 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$) , 3.99 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$) , 4.38 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$) , 7.87 (1H, s) 。

旋光純度：95.4% e.e.

以高性能液態色層分離法 (HPLC) 在以下的條件下測定旋光純度：

管柱：CHIRALPAK AD (4.6 毫米直徑 X 250 毫米)

[由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 所製]

(105)

移動床：正己烷/乙醇=850/150

流動速度：1.0 毫升/分鐘

偵測波長：254 毫微米。

實例 5

(S) - 2 - 氨基 - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基咪唑之製備作用

將 2 - 氨基 - 4 - 硝基咪唑 (0.270 公克) 及碳酸鉀 (0.330 公克) 在室溫下加入 3 - 硝基苯磺酸 (R) - 2 - 甲基縮水甘油酯 (0.5 公克 , 92.6% e.e.) 之 DMF (2.5 毫升) 溶液中。在將反應混合物在 50℃ 下攪拌 3 小時之後，將混合物冷卻至室溫及倒入水中，以停止反應。將反應混合物以醋酸乙酯萃取，並將萃取物依次以水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮，獲得黃色固體產物。

將因此獲得的固體產物使用矽膠管柱色層分離法 (洗提劑：正己烷/醋酸乙酯=7/3) 純化，獲得成為淡黃色晶體之 (S) - 2 - 氨基 - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基咪唑 (0.307 公克，產量：77.0%)。熔點：65.5 - 67.0℃

^1H - NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 1.39 (3H, s) , 2.62 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$) , 2.79 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$) , 3.99 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$) , 4.38 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$) , 7.87 (1H, s) 。

(106)

旋光純度：91.9% e.e.

以高性能液態色層分離法（HPLC）在以下的條件下測定旋光純度：

管柱：CHIRALPAK AD（4.6 毫米直徑 X 250 毫米）

[由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 所製]

移動床：正己烷/乙醇 = 850/150

流動速度：1.0 毫升/分鐘

偵測波長：254 毫微米。

實例 6

（R）-2-溴基-1-（2-甲基-2-環氧乙烷基甲基）-4-硝基咪唑之製備作用

將 2-溴基-4-硝基咪唑（100 公克）、（S）-4-硝基苯磺酸 2-甲基-2-環氧乙烷基甲酯（142.4 公克）、碳酸鉀（93.6 公克）、氟化鈾（15.8 公克）與二甲基甲醯基（420 毫升）之懸浮液在 35-40℃ 下攪拌 26 小時。將反應混合物倒入水中（1.2 公升），接著以醋酸乙酯（1 公升）萃取兩次。將醋酸乙酯層合併在一起，在以水（1.2 公升）清洗兩次之後，進一步以氯化鈉飽和之水溶液（800 毫升）清洗，接著經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下過濾之後，將過濾物在減壓下濃縮。將因此獲得的殘餘物使用矽膠管柱色層分離法（洗提劑：正己烷/醋酸乙酯 = 1/1）純化，獲得成為黃色粉狀產物之（R）-2-溴基-1-（2-甲基-2-環氧乙烷基甲基）-4-硝基咪唑

(107)

(110.9 公克 , 產量 : 81%) 。 熔點 : 93.0 – 94.0℃

^1H – NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 1.38 (3H, s) ,
 2.61 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$) ,
 2.78 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$) ,
 4.00 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$) ,
 4.38 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$) , 7.92 (1H, s) 。

旋光純度 : 96.6% e.e.

以高性能液態色層分離法 (HPLC) 在以下的條件下
 測定旋光純度 :

管柱 : CHIRALPAK AD (4.6 毫米直徑 X250 毫米)

[由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 所製]

移動床 : 正己烷 / 乙醇 = 4/1

流動速度 : 1.0 毫升 / 分鐘

偵測波長 : 254 毫微米。

實例 7

(R) – 2 – 氯基 – 1 – (2 – 甲基 – 2 – 環氧乙烷基甲基) – 4 – 硝基咪唑之製備作用

將 2 – 氯基 – 4 – 硝基咪唑 (26.99 公克) 及碳酸鉀 (27.82 公克) 在室溫下加入 4 – 硝基苯磺酸 (S) – 2 – 甲基縮水甘油酯 (50.0 公克 , 97.8% e.e.) 之 DMF (100 毫升) 溶液中。在將該反應混合物在 50℃ 下攪拌 9 小時之後, 將混合物冷卻至室溫, 接著加入醋酸乙酯 (150 毫升), 在以過濾移除不可溶物質之後, 將混合物依次以水

(108)

及以氯化鈉飽和之水溶液清洗。將醋酸乙酯層經無水硫酸鎂乾燥，接著在減壓下濃縮，獲得淡棕色固體產物（38.2 公克）。

將因此獲得的淡棕色固體溶解在甲苯（380 毫升）中，接著加入矽膠（7.6 公克），在室溫下攪拌之後，以過濾移除矽膠。將該處理重複兩次，接著將母液濃縮，以加入二異丙醚結晶殘餘物，獲得成為淡黃色晶體之（R）-2-氨基-1-（2-甲基-2-環氧乙烷基甲基）-4-硝基咪唑（25.54 公克，產量：64.1%）。熔點：65.5 – 67.0°C

^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 1.39 (3H, s), 2.62 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 2.79 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 3.99 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 4.38 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 7.87 (1H, s)。

旋光純度：95.9% e.e.

以高性能液態色層分離法（HPLC）在以下的條件下測定旋光純度：

管柱：CHIRALPAK AD（4.6 毫米直徑 X250 毫米）

[由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 所製]

移動床：正己烷/乙醇=850/150

流動速度：1.0 毫升/分鐘

偵測波長：254 毫微米。

參考實例 6

(109)

(S) - 1 - (2 - 氨基 - 4 - 硝基咪唑 - 1 - 基) - 2 - 甲基 - 3 - [4 - (4 - 三氟甲氧基苯基) 六氫吡啶 - 1 - 基] 丙 - 2 - 醇之製備作用

將在 N, N - 二甲基甲醯基 (25 毫升) 中以實例 7 所獲得的 (R) - 2 - 氨基 - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基 - 甲基) - 4 - 硝基咪唑 (2.50 公克 , 11.5 毫莫耳) 與 4 - (4 - 三氟甲氧基苯基) 六氫吡啶 (3.11 公克 , 12.6 毫莫耳) 之混合物在 70°C 下攪拌 7 小時。將反應混合物的溫度回溫至室溫 , 加入水及以醋酸乙酯萃取兩次。將有機層合併 , 以水清洗三次 , 在無水硫酸鎂上乾燥及過濾。將過濾物在減壓下濃縮 , 獲得淺黃色油狀產物之 (S) - 1 - (2 - 氨基 - 4 - 硝基咪唑 - 1 - 基) - 2 - 甲基 - 3 - [4 - (4 - 三氟甲氧基苯基) 六氫吡啶 - 1 - 基] 丙 - 2 - 醇 (5.55 公克 , 產量 : 100%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.18 (3H, s) , 2.41 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$) , 2.56 (1H, d, $J=13.8\text{Hz}$) , 2.67 - 2.80 (2H, m) , 2.85 - 2.96 (2H, m) , 3.13 - 3.25 (4H, m) , 4.03 (2H, s) , 6.83 - 6.93 (2H, m) , 7.07 - 7.12 (2H, m) , 8.07 (1H, s) 。

參考實例 7

(S) - 2 - [4 - (4 - 三氟甲氧基苯基) 六氫吡啶 - 1 - 基 - 甲基] - 2 - 甲基 - 6 - 硝基 - 2, 3 - 二氫咪唑並 [2, 1

(110)

- b]噁唑之製備作用

在以冰冷卻之條件下，將氫化鈉（0.76 公克，18.92 毫莫耳）加入以參考實例 6 所獲得的（S）-1-（2-氨基-4-硝基咪唑-1-基）-2-甲基-3-[4-（4-三氟甲氧基苯基）六氫吡啶-1-基]丙-2-醇（5.85 公克，12.61 毫莫耳）之 THF（150 毫升）溶液中，接著將反應混合物加熱及回流 6 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，接著進行冰冷卻，並加入水及醋酸乙酯，以過濾收集沉澱物質，並使用矽膠管柱色層分離法（洗提劑：正己烷/醋酸乙酯=1/1）純化及自異丙醇再結晶，獲得成為淺黃色固體之（S）-2-[4-（4-三氟甲氧基苯基）六氫吡啶-1-基甲基]-2-甲基-6-硝基-2,3-二氫咪唑並[2,1-b]噁唑（2.58 公克，產量：48%）。

旋光純度：99.8% e.e.

$[\alpha]_D^{26} = 8.80^\circ$ (c: 1.000, CHCl_3)

熔點：129-130°C。

試驗實例 1（使用洋菜盤稀釋法的抗體試驗）

使用培育基質 7H11（由 BBL Co.所製）測定以參考實例 7 所獲得的（S）-2-[4-（4-三氟甲氧基苯基）六氫吡啶-1-基甲基]-2-甲基-6-硝基-2,3-二氫咪唑並[2,1-b]噁唑對抗結核桿菌症之菌株 H37RV 之最低抑制濃度。將上述的菌株事先栽培在培育基質 7H9（由 BBL Co.所製）中，並計算活菌株數量，將培育基質在 -

(111)

80℃ 下冷凍貯存，使用，並將活菌的最終數量調整成約 10^6 CFU/毫升。將因此製備的培育基質（5 毫升）接種在包括試驗化合物之培育基質 7H11 上，並在 37℃ 下栽培 14 天，以該栽培基質用於測試最低抑制濃度之試驗。

試驗化合物對抗結核桿菌症菌株 H37RV 之最低抑制濃度係 0.024 微克/毫升。

參考實例 8

N-（二乙氧基甲基）咪唑之製備作用

將咪唑（13.6 公克）、原甲酸三乙酯（133 毫升）與對-甲苯磺酸單水合物（1.00 公克）之混合物在 140℃ 下以加熱攪拌 2 小時。將反應混合物在減壓下進行蒸餾作用，獲得成為無色油狀產物之 N-（二乙氧基甲基）咪唑（22.8 公克，產量：67.0%）。

沸點：106–108℃（在 1 托下）。

參考實例 9

2-氨基咪唑之製備作用

將 N-（二乙氧基甲基）咪唑（50.0 公克）溶解在四氫呋喃（200 毫升）中，將 2.6 克分子量正丁基鋰之正己烷溶液（120 毫升）在 -35℃ 以下逐滴加入該溶液中，接著逐滴加入六氯乙烷（73.9 公克）之四氫呋喃溶液（100 毫升）。允許反應混合物在相同的溫度下放置 5 分鐘，接著將溫度提升，在 -20℃ 下加入 6 當量氫氨酸（100 毫

(112)

升) 之後, 接著回溫至室溫及允許放置 5 分鐘。將水層進行分離, 並將有機層以 1 當量氫氯酸萃取, 將萃取物與先前的水層合併, 並以二乙醚清洗, 接著以 6 當量氫氧化鈉水溶液中中和及以醋酸乙酯萃取。將有機層進行分離, 在經無水硫酸鎂乾燥之後, 以蒸餾移除溶劑, 獲得粗產物。將粗產物以二氯甲烷濕磨, 獲得成為淡棕色固體產物之 2-氨基咪唑 (26.0 公克, 產量: 85.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 10.64 (1H, bs), 7.05 (1H, s)。

參考實例 10

2-氨基-4, 5-二碘基咪唑之製備作用

將 2-氨基咪唑 (5.13 公克) 懸浮在水 (150 毫升) 中, 並加入 6 當量氫氧化鈉水溶液 (17 毫升)。接著加入碘 (25.9 公克) 及在室溫下攪拌 3 小時。然後將反應混合物以亞硫酸鈉水溶液處理, 以過濾收集沉積物質及乾燥, 獲得成為黃色固體之 2-氨基-4, 5-二碘基咪唑 (16.4 公克, 產量: 92.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 13.61 (1H, bs)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 133.07。

參考實例 11

2-氨基-4-碘基咪唑之製備作用

(113)

將 2-氨基-4, 5-二碘基咪唑 (7.09 公克) 及亞硫酸鈉 (20.2 公克) 溶解在乙醇 (50 毫升) 中, 將溶液加熱及回流 5 小時。接著將反應混合物濃縮, 將水加入因此獲得的殘餘物中及以過濾收集沉積物質, 並以稀釋之氫氨酸濕磨, 獲得成為淡棕色固體產物之 2-氨基-4-碘基咪唑 (885 毫克, 產量: 19.5%)。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6) δ (ppm): 7.34 (1H, s)。

參考實例 12

2-氨基-5-碘基-4-硝基咪唑之製備作用

將 2-氨基-4, 5-二碘基咪唑 (354 毫克) 懸浮在以冰冷卻下的濃縮硝酸 (d. 1.42) (5 毫升) 中, 加入濃縮硫酸 (1 毫升) 中, 並在室溫下攪拌 15 小時。將反應混合物倒入冰水中及加入氨水, 調整成 pH3, 以過濾收集沉積物質及乾燥, 獲得成為黃色固體產物之 2-氨基-5-碘基-4-硝基咪唑 (222 毫克, 產量: 81.2%)。

EI (m/z) $M^+ = 273$ 。

參考實例 13

2-氨基-5-碘基-4-硝基咪唑之製備作用

將 2-氨基-4-碘基咪唑 (431 毫克) 懸浮在以冰冷卻下的濃縮硝酸 (d. 1.38) (2.4 毫升) 中, 加入濃縮硫酸 (2.5 毫升) 中, 並在室溫下攪拌 6 小時。接著以過濾

(114)

收集沉積物質及乾燥，獲得成爲黃色固體產物之 2-氨基-5-碘基-4-硝基咪唑（348 毫克，產量：67.0%）。

參考實例 14

2-（4-硝基苯硫基）咪唑之製備作用

將 2-巰基咪唑（5.0 公克）、4-氯硝基苯（8.7 公克）與碳酸鉀（8.3 公克）之乙腈（100 毫升）懸浮液在回流下攪拌 1 天。將反應混合物倒入冰水中。以過濾收集沉積物質。以水及二乙醚清洗。將因此獲得的固體乾燥，獲得成爲黃色粉狀產物之 2-（4-硝基苯硫基）咪唑（9.5 公克，產量：86%）。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ） δ （ppm）：7.22（2H，d， $J=9.0\text{Hz}$ ），7.34（2H，br.s），8.14（2H，d， $J=9.0\text{Hz}$ ），13.06（1H，br.s）。

參考實例 15

2-（2-氨基-6-硝基苯硫基）咪唑之製備作用

將 2-巰基咪唑（1.0 公克）、2,3-二氯硝基苯（2.1 公克）與碳酸鉀（1.7 公克）之乙腈（20 毫升）懸浮液在回流下攪拌 6.5 天。將反應混合物倒入冰水中。以過濾收集沉積物質及以正己烷清洗。將因此獲得的固體乾燥，獲得成爲黃色粉狀產物之 2-（2-氨基-6-硝基苯硫基）咪唑（2.4 公克，產量：94%）。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ） δ （ppm）：6.75-7.33（1H，

(115)

m), 7.64 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 7.97 (1H, dd, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 12.55 (1H, br.s)。

參考實例 16

1-硝基-2-(4-硝基苯硫基)咪唑之製備作用

將無水三氟醋酸 (1.3 毫升) 之氯仿 (5 毫升) 溶液在 -10°C 下逐低加入 2-(4-硝基苯硫基)咪唑 (1.0 公克) 與四正丁基硝酸銨 (2.1 公克) 之氯仿 (15 毫升) 懸浮液中，將反應混合物在相同的溫度下攪拌 25 分鐘。將冰水加入反應混合物中。在攪拌一段時間之後，加入二氯甲烷，並將二氯甲烷層進行分離，並以水、以碳酸氫鈉飽和之水溶液及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用矽膠管柱色層分離法 (洗提劑：正己烷/醋酸乙酯=4/1) 純化，獲得成為黃色粉狀產物之 1-硝基-2-(4-硝基苯硫基)咪唑 (1.0 公克，產量：84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 6.91 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.30 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)。

參考實例 17

1-硝基-2-(2-硝基苯硫基)咪唑之製備作用

將無水三氟醋酸 (0.64 毫升) 在 -20°C 下加入 2-

(116)

(2-硝基苯硫基)咪唑(500毫克)與四正丁基硝酸銨(1.0公克)之氯仿(10毫升)懸浮液中，接著將反應混合物在 -10°C 下攪拌30分鐘。將冰水加入反應混合物中，在攪拌一段時間之後，加入醋酸乙酯及將有機層進行分離。將醋酸乙酯層以水、以碳酸氫鈉飽和之水溶液及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用矽膠管柱色層分離法(洗提劑：正己烷/醋酸乙酯=13/7)純化，獲得成為黃色粉狀產物之1-硝基-2-(2-硝基苯硫基)咪唑(510毫克，產量：87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 6.98 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) , 7.49–7.69 (3H, m) , 7.85 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) , 8.11–8.19 (1H, m) 。

參考實例 18

2-(2-氨基-6-硝基苯硫基)-1-硝基咪唑之製備作用

將無水三氟醋酸(0.55毫升)在 -20°C 下加入2-(2-氨基-6-硝基苯硫基)咪唑(500毫克)與四正丁基硝酸銨(893毫克)之氯仿(10毫升)懸浮液中，接著在 -10°C 下攪拌3小時。將冰水加入反應混合物中，並在攪拌一段時間之後，加入醋酸乙酯及將有機層進行分離。將醋酸乙酯層以水、以碳酸氫鈉飽和之水溶液及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移

(117)

除溶劑所獲得的殘餘物使用矽膠管柱色層分離法（洗提劑：正己烷/醋酸乙酯=13/7）純化，獲得 2-（2-氨基-6-硝基苯硫基）-1-硝基咪唑（506 毫克，產量：85%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 6.85 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) , 7.60 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$) , 7.74 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) , 7.80 (1H, dd, $J=1.3, 8.0\text{Hz}$) , 7.81 (1H, dd, $J=1.3, 8.0\text{Hz}$) 。

參考實例 19

(R) - 1 - (2-甲基-2-環氧乙烷基甲基) - 2 - (4-硝基苯硫基) 咪唑之製備作用

將氫化鈉（90 毫克）在 0°C 下加入 2-（4-硝基苯硫基）咪唑（500 毫克）之 N, N-二甲基甲醯胺（5 毫升）溶液中，接著將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。在將反應混合物再冷卻至 0°C 之後，加入 (S) - 4-硝基苯磺酸 2-甲基-2-環氧乙烷基甲酯（618 毫克）及在室溫下攪拌 3.5 小時。將水及醋酸乙酯加入反應混合物中，將有機層進行分離。將醋酸乙酯層以水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用矽膠管柱色層分離法（洗提劑：二氯甲烷/醋酸乙酯=17/3）純化，獲得成為黃色油狀產物之 (R) - 1 - (2-甲基-2-環氧乙烷基甲基) - 2 - (4-硝基苯硫基) 咪唑（604 毫克，產量：91%）。

(118)

^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 1.21 (3H, s), 2.52 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 2.63 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 3.98 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 4.39 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.34 (1H, $J=1.3\text{Hz}$), 8.10 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

參考實例 20

1-(2-氰乙基)-2-(4-硝基苯硫基)咪唑之製備作用

將 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳烯-7 (0.04 毫升) 加入 2-(4-硝基苯硫基)咪唑 (500 毫克) 之丙烯腈 (10 毫升) 懸浮液中，將反應混合物在回流下攪拌 1 小時。將以濃縮所獲得的殘餘物使用矽膠管柱色層分離法 (洗提劑：二氯甲烷) 純化，自二氯甲烷-特丁基甲醚再結晶因此獲得的固體，獲得成為無色粒狀產物之 1-(2-氰乙基)-2-(4-硝基苯硫基)咪唑 (454 毫克，產量：74%)。

^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 2.72 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.35 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.13 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

(119)

參考實例 21

(S) - 4 - { 3 - [4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯硫基) 咪唑 - 1 - 基] - 2 - 羥基 - 2 - 甲丙基 } 六氫吡啶 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯之製備作用

將 (R) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯硫基) 咪唑 (100 毫克) 與六氫吡啶 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯 (103 毫克) 之 N, N - 二甲基甲醯胺 (0.5 毫升) 溶液在 60℃ 下攪拌 1 天。將水及醋酸乙酯加入反應混合物中，並將有機層進行分離。將醋酸乙酯層以水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用矽膠管柱色層分離法 (洗提劑：二氯甲烷 / 甲醇 = 50/1 至 30/1) 及鹼性矽膠管柱色層分離法 (洗提劑：二氯甲烷) 純化，獲得成為淡黃色非晶形產物之 (S) - 4 - { 3 - [4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯硫基) 咪唑 - 1 - 基] - 2 - 羥基 - 2 - 甲丙基 } 六氫吡啶 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯 (173 毫克，產量：90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.01 (3H, s), 2.25 - 2.64 (6H, m), 3.15 - 3.50 (4H, m), 4.12 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 4.35 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 4.71 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 5.00 (1H, s), 6.55 (1H, td, $J=5.3, 16.0\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.49 (2H, d,

(120)

$J=9.0\text{ Hz}$) , 7.69 (4H , s) , 8.18 (2H , d , $J=9.0\text{ Hz}$) , 8.55 (1H , s) 。

參考實例 22

(S) - 4 - { 3 - [4 - 硝基 - 2 - (2 - 硝基苯硫基) 咪唑 - 1 - 基] - 2 - 羥基 - 2 - 甲丙基 } 六氫吡啶 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯之製備作用

將 (R) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基 - 2 - (2 - 硝基苯硫基) 咪唑 (50 毫克) 與六氫吡啶 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯 (51 毫克) 之 N , N - 二甲基甲醯胺 (0.25 毫升) 溶液在 60°C 下攪拌 1 天。將水及醋酸乙酯加入反應混合物中，將有機層進行分離。將醋酸乙酯層以水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用薄層色層分離法 (洗提劑：二氯甲烷 / 甲醇 = 30 / 1) 純化，獲得成為黃色非晶形產物之 (S) - 4 - { 3 - [4 - 硝基 - 2 - (2 - 硝基苯硫基) 咪唑 - 1 - 基] - 2 - 羥基 - 2 - 甲丙基 } 六氫吡啶 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯 (86 毫克，產量：87%) 。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.08 (3H , s) , 2.29 (1H , d , $J=14.0\text{ Hz}$) , 2.40 - 2.71 (5H , m , 包括 2.44 , d , $J=14.0\text{ Hz}$) , 3.20 (1H , br.s) , 3.50 (4H , br.s) , 4.09 (2H , s) , 4.77 (2H , d , $J=6.0\text{ Hz}$) , 6.39 (1H , td , $J=6.0$,

(121)

16.0 Hz), 6.65 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.96 (1H, dd, J=1.0, 8.0 Hz), 7.39 (1H, dt, J=1.0, 8.0 Hz), 7.46 – 7.53 (3H, m, 包括 7.49, d, J=8.0 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.27 (1H, dd, J=1.0, 8.0 Hz), 8.30 (1H, s)。

參考實例 23

(S) - 4 - {3 - [2 - (2 - 氯基 - 6 - 硝基苯硫基) - 4 - 硝基咪唑 - 1 - 基] - 2 - 羥基 - 2 - 甲丙基} 六氫吡啶 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯之製備作用

將 (R) - 2 - (2 - 氯基 - 6 - 硝基苯硫基) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基咪唑 (55 毫克) 與六氫吡啶 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯 (51 毫克) 之 N, N - 二甲基甲醯胺 (0.25 毫升) 溶液在 60°C 下攪拌 1 天。將水及醋酸乙酯加入反應混合物中，將有機層進行分離。將醋酸乙酯層以水及以氫化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用薄層色層分離法 (洗提劑：二氯甲烷/甲醇=30/1) 純化，獲得成為黃色非晶形產物之 (S) - 4 - {3 - [2 - (2 - 氯基 - 6 - 硝基苯硫基) - 4 - 硝基咪唑 - 1 - 基] - 2 - 羥基 - 2 - 甲丙基} 六氫吡啶 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯 (91 毫克，產量：87%)。

(122)

^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 1.20 (3H, s), 2.42 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 2.48–2.77 (5H, m, 包括 2.52, d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.10 (1H, br.s), 3.55 (4H, br.s), 4.13 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 4.24 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 4.78 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.40 (1H, td, $J=6.0, 16.0\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 7.97 (1H, s)。

參考實例 24

(S) - 4 - { 3 - [4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯磺醯基) 咪唑 - 1 - 基] - 2 - 羥基 - 2 - 甲丙基 } 六氫吡咩 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯之製備作用

將 (R) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯磺醯基) 咪唑 (36 毫克) 與六氫吡咩 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯 (34 毫克) 之 N, N - 二甲基甲醯胺 (0.18 毫升) 溶液在 60°C 下攪拌 1 天。將水及醋酸乙酯加入反應混合物中，將有機層進行分離。將醋酸乙酯層以水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水磺酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用薄層色層分離法 (洗提劑：二氯甲烷 /

(123)

甲醇 = 30/1) 純化，獲得成為淡黃色非晶形產物之 (S) - 4 - { 3 - [4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯磺基) 咪唑 - 1 - 基] - 2 - 羥基 - 2 - 甲丙基 } 六氫吡啶 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯 (45 毫克，產量：67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.21 (3H, s), 2.44 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 2.53 - 2.81 (5H, m, 包括 2.62, d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.40 (1H, br.s), 3.56 (4H, br.s), 4.54 (2H, s), 4.79 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.40 (1H, td, $J=6.0, 16.0\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.13 (1H, s), 8.29 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.46 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

在該反應中，進一步獲得環化之 (S) - 4 - (2 - 甲基 - 6 - 硝基 - 2, 3 - 二氫咪唑並 [2, 1 - b] - 噁唑 - 2 - 基) 甲基六氫吡啶 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯 (7 毫克，產量：14%)。

參考實例 25

(S) - 4 - (2 - 甲基 - 6 - 硝基 - 2, 3 - 二氫咪唑並 [2, 1 - b] 噁唑 - 2 - 基甲基) 六氫吡啶 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯之製備作用

將特丁醇鈉 (19 毫克) 在 0°C 下加入 (S) - 4 - { 3 - [4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯磺基) 咪唑 - 1 - 基] - 2 - 羥

(124)

基 - 2 - 甲丙基 } 六氫吡啶 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯 (100 毫克) 之 N, N - 二甲基甲醯胺 (1 毫升) 溶液中，並在相同的溫度下攪拌 20 分鐘。將水及醋酸乙酯加入反應混合物中，將有機層進行分離。將醋酸乙酯層以 5% - 碳酸鉀水溶液、水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用鹼性矽膠色層分離法 (洗提劑：二氯乙烷 / 醋酸乙酯 = 9/1) 及矽膠管柱色層分離法 (洗提劑：二氯甲烷 / 醋酸乙酯 / 甲醇 = 20/20/1) 純化，獲得成為黃色非晶形產物之 (S) - 4 - (2 - 甲基 - 6 - 硝基 - 2, 3 - 二氫咪唑並 [2, 1 - b] - 噁唑 - 2 - 基甲基) 六氫吡啶 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯 (40 毫克，產量：54%)。

參考實例 26

(S) - 4 - (2 - 甲基 - 6 - 硝基 - 2, 3 - 二氫咪唑並 [2, 1 - b] 噁唑 - 2 - 基甲基) 六氫吡啶 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯之製備作用

將特丁醇鈉 (16 毫克) 在 0℃ 下加入 (S) - 4 - { 3 - [4 - 硝基 - 2 - (2 - 硝基苯硫基) 咪唑 - 1 - 基] - 2 - 羥基 - 2 - 甲丙基 } 六氫吡啶 - 1 - 羧酸 3 - (4 - 三氟甲基苯基) - 2 - 丙烯酸酯 (83 毫克) 之 N, N - 二甲基甲醯胺 (0.9 毫升) 溶液中，並在相同的溫度下攪拌 30 分鐘。將水及醋酸乙酯加入反應混合物中，將有機層進行分離。將

(125)

醋酸乙酯層以 5%－碳酸鉀水溶液、水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用薄層色層分離法（洗提劑：二氯甲烷/醋酸乙酯/甲醇=15/15/1）純化，獲得成為淡黃色非晶形產物之（S）－4－〔（2－甲基－6－硝基－2，3－二氫咪唑並〔2，1－b〕噁唑－2－基）甲基〕六氫吡啶－1－羧酸 3－（4－三氟甲基苯基）－2－丙烯酸酯（38 毫克，產量：59%）。

參考實例 27

（S）－4－（2－甲基－6－硝基－2，3－二氫咪唑並〔2，1－b〕噁唑－2－基甲基）六氫吡啶－1－羧酸 3－（4－三氟甲基苯基）－2－丙烯酸酯之製備作用

將特丁醇鈉（16 毫克）在 0℃ 下加入（S）－4－〔3－〔2－（2－氨基－6－硝基苯硫基）－4－硝基咪唑－1－基〕－2－羥基－2－甲丙基〕六氫吡啶－1－羧酸 3－（4－三氟甲基苯基）－2－丙烯酸酯（89 毫克）之 N，N－二甲基甲醯胺（0.9 毫升）溶液中，並在相同的溫度下攪拌 30 分鐘。將水及醋酸乙酯加入反應混合物中，將有機層進行分離。將醋酸乙酯層以 5%－碳酸鉀水溶液、水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用薄層色層分離法（洗提劑：二氯甲烷/醋酸乙酯/甲醇=15/15/1）純化，獲得成為淡黃色非晶形產物之（S）－4－（2－甲基－6－硝基－2，3－二

(126)

氫咪唑並[2, 1-b]-噁唑-2-基甲基)六氫吡啶-1-羧酸 3-(4-三氟甲基苯基)-2-丙烯酸酯(32毫克, 產量: 51%)。

參考實例 28

(S)-4-(2-甲基-6-硝基-2, 3-二氫咪唑並[2, 1-b]-噁唑-2-基甲基)六氫吡啶-1-羧酸 3-(4-三氟甲基苯基)-2-丙烯酸酯之製備作用

將特丁醇鈉(8毫克)在 0°C 下加入(S)-4-{3-[4-硝基-2-(4-硝基苯磺醯基)咪唑-1-基]-2-羥基-2-甲丙基}六氫吡啶-1-羧酸 3-(4-三氟甲基苯基)-2-丙烯酸酯(45毫克)之 N, N-二甲基甲醯胺(0.5毫升)溶液中, 並在相同的溫度下攪拌 30 分鐘。將水及醋酸乙酯加入反應混合物中, 將有機層進行分離。將醋酸乙酯層以 5%-碳酸鉀水溶液、水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗, 接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用薄層色層分離法(洗提劑: 二氯甲烷/醋酸乙酯/甲醇=15/15/1)純化, 獲得成為淡黃色非晶形產物之(S)-4-(2-甲基-6-硝基-2, 3-二氫咪唑並[2, 1-b]-噁唑-2-基甲基)六氫吡啶-1-羧酸 3-(4-三氟甲基苯基)-2-丙烯酸酯(13毫克, 產量: 39%)。

參考實例 29

(127)

(R) - 2 - 甲基 - 6 - 硝基 - 2 - { 4 - [4 - (4 - 三氟甲氧基苯氧基) 六氫吡啶 - 1 - 基] 苯氧基甲基 } - 2, 3 - 二氫咪唑並 [2, 1 - b] 噁唑之製備作用

將 4 - [4 - (4 - 三氟甲氧基苯氧基) 六氫吡啶 - 1 - 基] 酚 (693 毫克) 溶解在 N, N - 二甲基甲醯胺 (3 毫升) 中 , 接著在以冰冷卻的條件下加入氫化鈉 (86 毫克) , 將反應混合物在 70 - 75°C 下攪拌 20 分鐘。將反應混合物以冰冷卻 , 加入以實例 6 所製之 (R) - 2 - 溴基 - 4 - 硝基 - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) 咪唑 (720 毫克) 溶解在 N, N - 二甲基甲醯胺 (3 毫升) 中所製之溶液 , 並在 70 - 75°C 下攪拌 20 分鐘。將反應混合物回溫至室溫 , 加入冰水 (25 毫升) 及以二氯甲烷 (50 毫升) 萃取 3 次。將有機層合併 , 在以水清洗 3 次之後 , 將有機層經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下過濾之後 , 將過濾物濃縮 , 並將所獲得的殘餘物使用矽膠管柱色層分離法 (洗提劑 : 二氯甲烷 / 醋酸乙酯 = 3 / 1) 純化。自醋酸乙酯 / 二異丙醚再結晶 , 獲得成為淡黃色粉狀產物之 (R) - 2 - 甲基 - 6 - 硝基 - 2 - { 4 - [4 - (4 - 三氟甲氧基苯氧基) 六氫吡啶 - 1 - 基] 苯氧基甲基 } - 2, 3 - 二氫咪唑並 [2, 1 - b] 噁唑 (343 毫克 , 產量 : 33%) 。

參考實例 30

(1) (S) - 4 - [3 - (2 - 溴基 - 4 - 硝基咪唑 - 1 - 基) - 2 - 羥基 - 2 - 甲丙基] 六氫吡啶 - 1 - 羧酸 3 -

(128)

(4-三氟甲基苯基)-2-丙烯酸酯之製備作用

將以實例 6 所製之 (R)-2-溴基-4-硝基-1-(2-甲基-2-環氧乙烷基甲基)咪唑 (2.04 公克)、六氫吡啶-1-羧酸 3-(4-三氟甲基苯基)-2-丙烯酸酯 (2.69 公克) 與 N,N-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 之混合物在 50℃ 下攪拌 20 小時。將反應混合物回溫至室溫，加入水 (45 毫升)，接著以醋酸乙酯 (15 毫升) 萃取兩次。將有機層合併在一起，以水清洗 3 次，接著經無水磷酸鈉乾燥。在減壓下過濾之後，將因此獲得的殘餘物使用矽膠管柱色層分離法 (洗提劑：正己烷/醋酸乙酯=1/2) 純化，獲得 (S)-4-[3-(2-溴基-4-硝基咪唑-1-基)-2-羥基-2-甲丙基]六氫吡啶-1-羧酸 3-(4-三氟甲基苯基)-2-丙烯酸酯 (3.77 公克，產量：84%)。

(2) (S)-4-(2-甲基-6-溴基-2,3-二氫咪唑[2,1-b]噁唑-2-基甲基)六氫吡啶-1-羧酸 3-(4-三氟甲基苯基)-2-丙烯酸酯之製備作用

將 (S)-4-[3-(2-溴基-4-溴基咪唑-1-基)-2-羥基-2-甲基丙基]六氫吡啶-1-羧酸 3-(4-三氟甲基苯基)-2-丙烯酸酯 (3.5 公克) 溶解在 N,N-二甲基甲醯胺 (10.5 毫升) 中，接著在以冰冷卻的條件下加入氫化鈉 (316 毫克)，將反應混合物在相同的溫度下攪拌 1.5 小時。將醋酸乙酯 (3.5 毫升) 及水 (24.5 毫升) 加入反應混合物中，並攪拌 30 分鐘。以過

(129)

濾收集分離之晶體，接著以水清洗。將晶體以使用矽膠管柱色層分離法（洗提劑：醋酸乙酯）純化，獲得成為淡黃色粉狀產物之（S）-4-（2-甲基-6-溴基-2,3-二氫咪唑[2,1-b]噻唑-2-基甲基）六氫吡啶-1-羧酸 3-（4-三氟甲基苯基）-2-丙烯酸酯（2.07 公克，產量：69%）。

參考實例 31

（R）-（-）-1-（特丁基甲基甲矽烷氧基）-3-氨基丙-2-醇之製備作用

將特丁基二甲基氨基甲矽烷（10.6 公克）及咪唑（5.2 公克）加入在以冰冷卻及攪拌條件下的（R）-（-）-3-氨基-1,2-丙二醇（7 公克）之 N,N-二甲基甲醯胺（40 毫升）溶液中，接著在室溫下攪拌隔夜。將冰水（120 毫升）加入反應混合物中，並以醋酸乙酯（50 毫升）萃取 3 次，將萃取物合併在一起及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下過濾之後，將過濾物濃縮，獲得成為無色液體產物之（R）-（-）-1-（特丁基二甲基甲矽烷氧基）-3-氨基丙-2-醇（13.24 公克，產量：92.4%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ （ppm）：0.09（6H，s），0.91（9H，s），3.75-3.62（2H，m），3.67-3.72（2H，m），3.81-3.89（1H，m）。

(130)

參考實例 32

1 - (特丁基二甲基甲矽烷氧基) - 3 - 氨基 - 2 -
(四氫吡喃 - 2 - 氧基) 丙烷之製備作用

將以參考實例 31 所製之 (R) - (-) - 1 - (特丁基二甲基甲矽烷氧基) - 3 - 氨基丙 - 2 - 醇 (11.19 公克) 溶解在二氯甲烷 (20 毫升) 中，接著加入 3, 4 - 二氫 - 2H - 吡喃 (5.87 毫升) 與對甲苯磺酸吡錠 (催化量)，接著將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物在減壓下濃縮，將殘餘物使用矽膠管柱色層分離法 (洗提劑：正己烷 / 醋酸乙酯 = 20 / 1) 純化，獲得成為無色液體產物之 1 - (特丁基二甲基甲矽烷氧基) - 3 - 氨基 - 2 - (四氫吡喃 - 2 - 氧基) 丙烷 (14.14 公克，產量：92.0%)。

^1H - NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 0.07 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.45 - 1.89 (6H, m), 3.43 - 4.03 (7H, m), 4.76 - 4.80 (1H, m)。

參考實例 33

(3R) - 四氫吡喃氧基 - 6 - 硝基 - 2H - 3, 4 - 二氫 [2, 1 - b] 咪唑並吡喃之製備作用

在以冰冷卻及攪拌的條件下，將氫化鈉 (1.07 公克) 加入以實例 29 所製之 2 - 溴基 - 1 - [3 - 羥基 - 2 - (四氫吡喃 - 2 - 氧基) 丙基] - 4 - 硝基 - 1H - 咪唑 (8.51 公克) 之 N, N - 二甲基甲醯胺 (60 毫升) 溶液中，接著將

(131)

反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。將冰水加入反應混合物中，接著以醋酸乙酯（200 毫升）萃取兩次，將萃取物以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下過濾之後，將過濾物在減壓下濃縮。將因此獲得的殘餘物使用矽膠管柱色層分離法（洗提劑：二氯甲烷/醋酸乙酯=10/1）純化，自二氯甲烷－二異丙醚結晶，獲得成爲白色粉狀產物之（3R）－四氫吡喃氧基－6－硝基－2H－3，4－二氫[2，1-b]咪唑並吡喃（3.3 公克，產量：50%）。

實例 8

2－氯基－4－硝基咪唑之製備作用

將四氟硼酸硝鎢離子（398 毫克）溶解在硝基甲烷（5 毫升）中，接著加入 2－氯基咪唑（205 毫克），將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物以碳酸氫鈉水溶液中中和，接著以加入氫氯酸調回酸性，以過濾收集分離的 2－氯基－4－硝基咪唑（137 毫克）。將過濾物醋酸乙酯－甲醇萃取，將自有機溶劑獲得的固體物質以二乙醚濕磨，獲得 2－氯基－4－硝基咪唑（103 毫克）。獲得成爲無色固體產物之總和 240 毫克（產量：81.3%）之 2－氯基－4－硝基咪唑。

^1H －NMR（DMSO－ d_6 ） δ （ppm）：8.44（1H，s），14.19（1H，bs）。

(132)

實例 9

2-氨基-4-硝基咪唑之製備作用

將 2-氨基-5-碘基-4-硝基咪唑 (273 毫克) 溶解在乙醇 (5 毫升) 中，接著加入三乙胺 (420 微升) 及 10% 鈣-碳 (27 毫克)，將反應混合物在室溫及常壓下進行 3 小時的氫化作用，獲得成為無色固體產物之 2-氨基-4-硝基咪唑 (124 毫克，產量：84.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.44 (1H, s), 14.19 (1H, bs)。

實例 10

2-氨基-4-硝基咪唑之製備作用

將 2-氨基-5-碘基-4-硝基咪唑 (273 毫克) 溶解在乙醇 (5 毫升) 中，接著加入三乙胺 (420 微升) 及 20% 氫氧化鈣-碳 (27 毫克)，將反應混合物在室溫及常壓下進行 5 小時的氫化作用，獲得成為無色固體產物之 2-氨基-4-硝基咪唑 (123 毫克，產量：83.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.44 (1H, s), 14.19 (1H, bs)。

實例 11

2-氨基-4-硝基咪唑之製備作用

將 2-氨基-5-碘基-4-硝基咪唑 (545 毫克) 溶解在乙醇 (10 毫升) 中，接著加入三乙胺 (840 微升) 及

(133)

10% 鈀－碳（54 毫克），將反應混合物在 4 公斤/平方公分之氫壓下使用 Pearl 還原設備進行氫化作用，獲得成為無色固體物質之 2-氨基-4-硝基咪唑（246 毫克，產量：83.4%）。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.44 (1H, s), 14.19 (1H, bs)。

實例 12

2-氨基-4-硝基咪唑之合成作用

將 2-氨基-5-碘基-4-硝基咪唑（273 毫克）懸浮在 1, 4-二噁烷（5 毫升）中，接著加入四正丁基硼氫化銨（515 毫克），將反應混合物加熱及回流 10 小時。接著將稀釋之氫氨酸加入反應混合物中，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以濃縮氫氨酸處理，以過濾收集分離之物質。將過濾物以醋酸乙酯萃取，將自有機層獲得的分離物質與先前獲得的固體物質合併在一起，並使用矽膠管柱色層分離法（洗提劑：正己烷/醋酸乙酯=3/1 至 2/1）純化，獲得 2-氨基-4-硝基咪唑（107 毫克，產量：72.5%）。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.44 (1H, s), 14.19 (1H, bs)。

實例 13

4-硝基-2-(4-硝基苯硫基)咪唑之合成作用

(134)

將 1-硝基-2-(4-硝基苯硫基)咪唑 (250 毫克) 之氯基苯 (5 毫升) 溶液在 85-95℃ 下攪拌 20 分鐘。將濃縮反應混合物所獲得殘餘物使用矽膠管柱色層分離法 (洗提劑: 二氯甲烷-二氯甲烷/甲醇=50/1) 及薄層色層分離法 (洗提劑: 二氯甲烷/甲醇=10/1) 純化, 獲得成為黃色粉狀產物之 4-硝基-2-(4-硝基苯硫基)咪唑 (108 毫克, 產量: 44%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.44 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.18 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.63 (1H, s), 14.24 (1H, br.s)。

實例 14

4-硝基-2-(2-硝基苯硫基)咪唑之合成作用

將 1-硝基-2-(2-硝基苯硫基)咪唑 (464 毫克) 之氯基苯 (10 毫升) 懸浮液在 70-80℃ 下攪拌 30 分鐘。將濃縮反應混合物所獲得殘餘物使用矽膠管柱色層分離法 (洗提劑: 二氯甲烷/醋酸乙酯=19/1) 純化, 獲得成為黃色粉狀產物之 4-硝基-2-(2-硝基苯硫基)咪唑 (223 毫克, 產量: 49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.94 (1H, dd, $J=1.3$, 8.0Hz), 7.51 (1H, dt, $J=1.3$, 8.0Hz), 7.67 (1H, dt, $J=1.3$, 8.0Hz), 8.31 (1H, dd, $J=1.3$, 8.0Hz), 8.66 (1H, s), 14.24 (1H, br.s)。

(135)

實例 15

2 - (2 - 氯基 - 6 - 硝基苯硫基) - 4 - 硝基咪唑之合成作用

將 (2 - (2 - 氯基 - 6 - 硝基苯硫基) - 1 - 硝基咪唑 (300 毫克) 之氯基苯 (6 毫升) 溶液在 70 - 80℃ 下攪拌 30 分鐘。將濃縮反應混合物所獲得殘餘物使用矽膠管柱色層分離法 (洗提劑 : 二氯甲烷 / 醋酸乙酯 = 19/1) 純化, 獲得成為黃色粉狀產物之 4 - 硝基 - 2 - (2 - 氯基 - 6 - 硝基苯硫基) 咪唑 (138 毫克, 產量 : 46%)。

^1H -NMR (DMSO - d_6) δ (ppm) : 7.75 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.97 (2H, dd, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 8.07 (1H, dd, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 8.44 (1H, s), 13.82 (1H, br.s)。

實例 16

(R) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯硫基) 咪唑之製備作用

將 4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯硫基) 咪唑 (500 毫克) 及 (S) - 4 - 硝基苯磺酸 2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲酯 (513 毫克)、碳酸鉀 (337 毫克) 與氟化鈾 (57 毫克) 之 N, N - 二甲基甲醯胺 (1.6 毫升) 懸浮液在室溫下攪拌 1.5 天。將水及醋酸乙酯加入反應混合物中, 並將有機層進行分離。將醋酸乙酯層以水及以氯化鈉飽和之水

(136)

溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用鹼性矽膠管柱色層分離法（洗提劑：正己烷/醋酸乙酯=13/7至11/9）純化，獲得成為淡黃色粉狀產物之（R）-1-（2-甲基-2-環氧乙烷基甲基）-4-硝基-2-（4-硝基苯硫基）咪唑（456毫克，產量：74%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.28 (3H, s), 2.54 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 2.72 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 4.51 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.17 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

實例 17

（R）-1-（2-甲基-2-環氧乙烷基甲基）-4-硝基-2-（2-硝基苯硫基）咪唑之製備作用

將 4-硝基-2-（2-硝基苯硫基）咪唑（100 毫克）及（S）-4-硝基苯磺酸 2-甲基-2-環氧乙烷基甲酯（119 毫克）、碳酸鉀（71 毫克）與氟化鈹（11 毫克）之 N,N-二甲基甲醯胺（0.5 毫升）懸浮液在室溫下攪拌 3.5 天。將水及醋酸乙酯加入反應混合物中，並將有機層進行分離。將醋酸乙酯層以水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用鹼性矽膠管柱色層分離法（洗提劑：正

(137)

己烷/醋酸乙酯=11/9 至 1/1) 純化，接著獲得成為黃色粉狀產物之 (R) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基 - 2 - (2 - 硝基苯硫基) 咪唑 (102 毫克，產量：79%)。

^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 1.26 (3H, s), 2.54 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.72 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 3.98 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 4.51 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 7.40 (1H, dt, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 7.51 (1H, dt, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 8.14 (1H, s), 8.29 (1H, dd, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$)。

實例 18

(R) - 2 - (2 - 氨基 - 6 - 硝基苯硫基) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基咪唑之製備作用

將 2 - (2 - 氨基 - 6 - 硝基苯硫基) - 4 - 硝基咪唑 (113 毫克) 及 (S) - 4 - 硝基苯磺酸 2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲酯 (119 毫克)、碳酸鉀 (71 毫克) 與氟化鈹 (11 毫克) 之 N, N - 二甲基甲醯胺 (0.5 毫升) 懸浮液在室溫下攪拌 3.5 天。將水及醋酸乙酯加入反應混合物中，並將有機層進行分離。將醋酸乙酯層以水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用鹼性矽膠管柱色層分離法 (洗提劑：正己烷/醋酸乙酯=11/9 至 1/1) 純化，接著獲得成

(138)

爲黃色粉狀產物之 (R) - 2 - (2 - 氨基 - 6 - 硝基苯磺基) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基咪唑 (85 毫克, 產量: 61%)。

^1H - NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.43 (3H, s), 2.56 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.76 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 4.20 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.53 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 7.47 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 8.82 (1H, dd, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 7.87 (1H, s)。

實例 19

(R) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯磺醯基) 咪唑之製備作用

將間 - 氨基過苯甲酸 (160 毫克) 在 0°C 下加入 (R) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯磺基) 咪唑 (100 毫克) 之二氯甲烷 (4 毫升) 溶液中, 將反應混合物在相同的溫度下攪拌 14 小時。將反應混合物使用鹼性矽膠管柱色層分離法 (洗提劑: 二氯甲烷) 處理, 獲得粗產物。將間 - 氨基過苯甲酸 (110 毫克) 在 0°C 下加入該粗產物之二氯甲烷 (4 毫升) 溶液中, 接著在相同的溫度下攪拌 1 天。將該反應混合物使用鹼性矽膠管柱色層分離法 (洗提劑: 二氯甲烷) 處理, 將因此獲得粗產物使用矽膠管柱色層分離法 (洗提

(139)

劑：正己烷/醋酸乙酯=1/1) 純化，獲得成為白色粉狀產物之 (R) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯磺醯基) 咪唑 (85 毫克，產量：77%)。

^1H - NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 1.46 (3H, s), 2.56 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 2.80 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 4.43 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.32 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.46 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

實例 20

4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯磺醯基) 咪唑之製備作用

將間 - 氨基過苯甲酸 (2.0 公克) 在室溫下加入 4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯磺基) 咪唑 (1.0 公克) 之二氯甲烷 (20 毫升) - 乙醇 (20 毫升) 懸浮液中，將反應混合物在相同的溫度下攪拌 8 小時。將 5% 亞硫酸氫鈉水溶液加入反應混合物中及攪拌隔夜。加入水，在劇烈攪拌之後，以過濾收集不可溶物質。將因此獲得的固體物質以水清洗，接著將固體物質分散及在回流條件下在甲醇中清洗。以過濾收集不可溶物質，將因此獲得的固體物質分散及在類似於以上的條件下在二氯甲烷 - 甲醇中清洗，接著乾燥，獲得成為白色粉狀產物之 4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯磺醯基) 咪唑 (919 毫克，產量：82%)。

(140)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.25 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 8.48 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 8.58 (1H, s) 。

實例 21

(R) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯磺醯基) 咪唑之製備作用

將 4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯磺醯基) 咪唑 (200 毫克) 及 (S) - 4 - 硝基苯磺酸 2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲酯 (183 毫克) 、碳酸鉀 (120 毫克) 與氟化鈾 (20 毫克) 之 N, N - 二甲基甲醯胺 (0.57 毫升) 懸浮液在室溫下攪拌 1.5 天。將水及醋酸乙酯加入反應混合物中，並將有機層進行分離。將醋酸乙酯層以水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用矽膠管柱色層分離法 (洗提劑：正己烷/醋酸乙酯=11/9 至 1/1) 純化，獲得成為白色粉狀產物之 (R) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯磺醯基) 咪唑 (76 毫克，產量：31%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) : 1.46 (3H, s) , 2.56 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$) , 2.80 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$) , 4.43 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$) , 5.03 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$) , 7.94 (1H, s) , 8.32 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 8.46 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$) 。

(141)

 $J=9.0\text{ Hz}$)。

實例 22

(R) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯硫基) 咪唑之製備作用

將無水三氟醋酸 (0.11 毫升) 在 -20°C 下加入 (R) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 2 - (4 - 硝基苯硫基) 咪唑 (200 毫克) 與四正丁基硝酸銨 (230 毫克) 之氯仿 (5 毫升) 溶液中，並將反應混合物在 -20°C 至 0°C 下攪拌 7.5 小時。在將 1 當量氫氧化鈉 (2 毫升) 加入反應混合物中及攪拌 30 分鐘之後，加入醋酸乙酯及水，接著將有機層進行分離。將醋酸乙酯層以 5% 亞硫酸氫鈉水溶液、水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用薄層色層分離法 (洗提劑：二氯甲烷 / 醋酸乙酯 = 9/1) 純化，獲得成為黃色非晶形產物之 (R) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯硫基) 咪唑 (15 毫克，產量：6.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.28 (3H, s), 2.54 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 2.72 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 4.51 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.17 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)。

(142)

實例 23

(R) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 2 - 甲硫基 - 4 - 硝基咪唑之製備作用

將無水三氟醋酸 (0.11 毫升) 在 -20°C 下加入 (R) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 2 - 甲硫基咪唑 (128 毫克) 與四正丁基硝酸銨 (230 毫克) 之氯仿 (5 毫升) 溶液中，並將反應混合物在 -20°C 至 0°C 下攪拌 5 小時。將 1 當量氫氧化鈉水溶液 (2 毫升) 加入反應混合物中，在攪拌 30 分鐘之後，加入醋酸乙酯及水，將有機層進行分離。將醋酸乙酯層以 5% 亞硫酸氫鈉水溶液、水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用薄層色層分離法 (顯影劑：正己烷 / 醋酸乙酯 = 1/1) 純化，獲得成為淡黃色油狀產物之 (R) - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基甲基) - 2 - 甲硫基 - 4 - 硝基咪唑 (13 毫克，產量：8.3%)。

^1H - NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 1.36 (3H, s), 2.59 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.73 (3H, s), 2.74 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 3.92 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.23 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 7.85 (1H, s)。

實例 24

(143)

1 - (2 - 氰乙基) - 5 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯硫基) 咪唑及 1 - (2 - 氰乙基) - 4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯硫基) 咪唑之製備作用

將無水三氟醋酸 (0.16 毫升) 在 -10°C 下加入 1 - (2 - 氰乙基) - 2 - (4 - 硝基苯硫基) 咪唑 (250 毫克) 與四正丁基硝酸銨 (333 毫克) 之氯仿溶液中，接著將反應混合物在 0°C 下攪拌 6.5 小時。將 1 當量氫氧化鈉 (2.4 毫升) 加入反應混合物中，在攪拌 30 分鐘之後，加入醋酸乙酯及水，接著將有機層進行液相分離。將醋酸乙酯以水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用矽膠管柱色層分離法 (洗提劑：正己烷 / 醋酸乙酯 = 3/2 至 11/9 至 2/3) 純化，獲得成為黃色油狀產物之 1 - (2 - 氰乙基) - 5 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯硫基) 咪唑 (36 毫克，產量：12%) 及成為紫色油狀產物之 1 - (2 - 氰乙基) - 4 - 硝基 - 2 - (4 - 硝基苯硫基) 咪唑 (29 毫克，產量：10%)。

(1) 5 - 硝基化合物： ^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm)：2.99 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$)，4.82 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$)，7.64 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)，8.13 (1H, s)，8.24 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

(2) 4 - 硝基化合物： ^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm)：2.84 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$)，4.43 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$)，7.43 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)，8.09 (1H,

(144)

s) , 8.21 (2H, d, J=9.0Hz) 。

實例 25

4-硝基-2-(4-硝基苯硫基)咪唑之製備作用

將 1, 8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳烯-7 (0.02 毫升) 在室溫下加入 1-(2-氰乙基)-5-硝基-2-(4-硝基苯硫基)咪唑 (36 毫克) 之四氫呋喃 (1 毫升) 溶液中，並在相同的溫度下攪拌 5 小時。將 1 當量氫氨酸 (0.2 毫升)、水及醋酸乙酯加入反應混合物中，接著將有機層進行液相分離。將醋酸乙酯層以水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用矽膠管柱色層分離法 (洗提劑：二氯甲烷-二氯甲烷/醋酸乙酯=4/1) 純化，獲得成為淡黃色粉狀產物之 4-硝基-2-(4-硝基苯硫基)咪唑 (27 毫克，產量：91%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.44 (2H, d, J=9.0Hz) , 8.18 (2H, d, J=9.0Hz) , 8.63 (1H, s) , 14.24 (1H, br.s) 。

實例 26

4-硝基-2-(4-硝基苯硫基)咪唑之製備作用

將 1, 8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳烯-7 (0.02 毫升) 在室溫下加入 1-(2-氰乙基)-4-硝基-2-(4-硝基苯硫基)咪唑 (27 毫克) 之四氫呋喃 (1 毫升) 溶

(145)

液中，並在相同的溫度下攪拌 3 小時。將 1 當量氫氨酸（0.7 毫升）、水及醋酸乙酯加入反應混合物中，接著將有機層進行液相分離。將醋酸乙酯層以水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗，接著經無水硫酸鈉乾燥。將以蒸餾移除溶劑所獲得的殘餘物使用薄層色層分離法（洗提劑：二氯甲烷/醋酸乙酯=9:1）純化，獲得成為紅棕色粉狀產物之 4-硝基-2-(4-硝基苯硫基)咪唑（13 毫克，產量：58%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.44 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.18 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.63 (1H, s), 14.24 (1H, br.s)。

實例 27

(S)-2-溴基-1-(2-甲基-2-環氧乙烷基甲基)-4-硝基咪唑之製備作用

將在 N,N-二甲基甲醯基（420 毫升）中的 2-溴基-4-硝基咪唑（100 公克）、(R)-4-硝基苯磺酸 2-甲基-2-環氧乙烷基甲酯（142.4 公克）、碳酸鉀（93.6 公克）與氟化鈾（15.8 公克）之懸浮液在 35-40°C 下攪拌 26 小時。將反應混合物倒入水（1.2 公升）中及以醋酸乙酯（1 公升）萃取兩次。將醋酸乙酯層合併在一起，在以水（1.2 公升）清洗兩次及進一步以氯化鈉飽和之水溶液（800 毫升）清洗之後，接著經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下過濾之後，將過濾物在減壓下濃縮。將因此獲得的殘

(146)

餘物使用矽膠管柱色層分離法（洗提劑：正己烷/醋酸乙酯=1/1）純化，獲得成為黃色粉狀產物之（S）-2-溴基-1-（2-甲基-2-環氧乙烷基甲基）-4-硝基咪唑（112.3 公克，產量：82%）。

熔點：93.0 – 94.0℃

^1H -NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.38 (3H, s), 2.61 (1H, d, J=4.0Hz), 2.78 (1H, d, J=4.0Hz), 4.00 (1H, d, J=14.9Hz), 4.38 (1H, d, J=14.9Hz), 7.92 (1H, s)。

旋光純度：96.4% e.e.

以高性能液態色層分離法（HPLC）在以下的條件下測定旋光純度：

管柱：CHIRALPAK AD（4.6 毫米直徑 X250 毫米）

[由 Daicel Chemical Industries, Ltd. 所製]

轉移床：正己烷/乙醇=4/1

流動速度：1.0 毫升/分鐘

偵測波長：254 毫微米。

實例 28

2-溴基-1-[3-（特丁基二甲基甲矽烷氧基）-2-（四氫吡喃-2-氧基）丙基]-4-硝基咪唑之製備作用

將 2-溴基-4-硝基咪唑（7.63 公克）及 1-（特丁基二甲基甲矽烷氧基）-3-氨基-2-（四氫吡喃-2-

(147)

氧基)丙烷(12公克)溶解在N,N-二甲基甲醯胺(80毫升)中,接著加入碳酸鉀(6.6公克)及碘化鈉(6.3公克),並將反應混合物加熱及在110℃下攪拌12小時。加入冰水(240毫升),以醋酸乙酯(150毫升)萃取兩次,並將萃取物合併在一起及以氯化鈉飽和之水溶液(100毫升)清洗,接著經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下過濾之後,將過濾物在減壓下濃縮。將所獲得的殘餘物使用矽膠管柱色層分離法(洗提劑:二氯甲烷/醋酸乙酯=100/1)純化,獲得2-溴基-1-[3-(特丁基二甲基甲矽烷氧基)-2-(四氫吡喃-2-氧基)丙基]-4-硝基咪唑(12.69公克,產量:68.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.08 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.91 (4.5H, s), 0.93 (4.5H, s), 1.39 – 1.80 (6H, m), 3.35 – 4.45 (8.5H, m), 4.65 – 4.68 (0.5H, m), 7.90 (0.5H, s), 8.01 (0.5H, s)。

EI (m/z) $M^+ = 464$ 。

實例 29

2-溴基-1-[3-羥基-2-(四氫吡喃-2-氧基)丙基]-4-硝基咪唑之製備作用

將1克分子量四正丁基氟化銨四氫呋喃溶液(30毫升)在攪拌及以冰冷卻的條件下加入以實例28所製之2-溴基-1-[3-(特丁基二甲基甲矽烷氧基)-2-(四

(148)

氫吡喃 - 2 - 氧基) 丙基] - 4 - 硝基咪唑 (12.7 公克) 之四氫呋喃 (120 毫升) 溶液中，將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物在減壓下濃縮，並將殘餘物以醋酸乙酯稀釋，以水及以氯化鈉飽和之水溶液清洗。在經無水硫酸鎂乾燥之後，將殘餘物在減壓下濃縮，將因此獲得的殘餘物使用矽膠管柱色層分離法 (洗提劑：二氯甲烷 / 醋酸乙酯 = 10/1) 純化，獲得成為無色液體產物之 2 - 溴基 - 1 - [3 - 羥基 - 2 - (四氫吡喃 - 2 - 氧基) 丙基] - 4 - 硝基咪唑 (8.51 公克，產量：89%)。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.50 - 1.94 (6H, m), 3.38 - 4.31 (8.5H, m), 4.67 - 4.71 (0.5H, m), 7.87 (0.5H, s), 8.01 (0.5H, s)。

EI (m/z) $\text{M}^+ = 350$ 。

實例 30

1 - [3 - (特丁基二甲基甲矽烷氧基) - 2 - (四氫吡喃 - 2 - 氧基) 丙基] - 2 - 氨基 - 4 - 硝基咪唑之製備作用

類似於實例 28，自 2 - 氨基 - 4 - 硝基咪唑 (21.5 公克) 及 1 - (特丁基二甲基甲矽烷氧基) - 3 - 氨基 - 2 - (四氫吡喃 - 2 - 氧基) 丙烷 (12 公克) 合成目標化合物，獲得成為無色液體產物之 1 - [3 - (特丁基二甲基甲矽烷氧基) - 2 - (四氫吡喃 - 2 - 氧基) 丙基] - 2 - 氨基 - 4 - 硝基咪唑 (3.03 公克，產量：74.3%)。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 0.08 (3H, s),

(149)

0.01 (3H, s) , 0.91 (4.5H, s) , 0.92 (4.5H, s) , 1.46 – 1.80 (6H, m) , 3.40 – 4.45 (8.5H, m) , 4.65 – 4.68 (0.5H, m) , 7.84 (0.5H, s) , 7.96 (0.5H, s) 。

實例 31

2-氨基-1-[3-羥基-2-(四氫吡喃-2-氧基)丙基]-4-硝基咪唑之製備作用

類似於實例 29，自 1-[3-(特丁基二甲基甲矽烷氧基)-2-(四氫吡喃-2-氧基)丙烷]-2-氨基-4-硝基咪唑 (3.03 公克) 合成目標化合物，獲得成為無色液體產物之 2-氨基-1-[3-羥基-2-(四氫吡喃-2-氧基)丙基]-4-硝基咪唑 (1.96 公克，產量：89%) 。

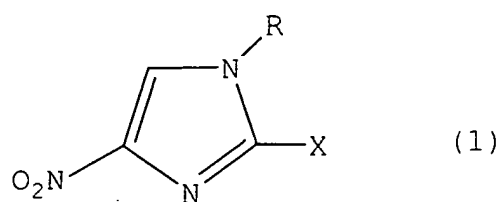
^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm) : 1.44 – 1.90 (6H, m) , 3.37 – 4.25 (8.5H, m) , 4.65 – 4.70 (0.5H, m) , 7.84 (0.5H, s) , 7.97 (0.5H, s) 。

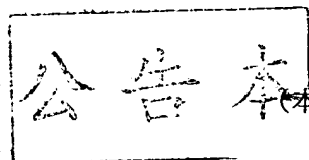
柒、 (一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵之化學式：

式(1)



(此處由本局於收
文時黏貼條碼)**發明專利說明書**

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92128442

※申請日期：92 年 10 月 14 日

※IPC 分類：

C07D⁴⁰⁵/06**壹、發明名稱：**

(中) 1－經取代－4－硝基咪唑化合物

(英) 1-substituted-4-nitroimidazole compound

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 大塚製藥股份有限公司

(英) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中) 1. 大塚明彥

(英)

地 址：(中) 日本國東京都千代田區神田司町二丁目九番地

(英)

國籍：(中英) 日本

JAPAN

參、發明人：(共 10 人)

1. 姓 名：(中) 後藤文孝

(英) GOTO, FUMITAKA

地 址：(中) 日本國德島縣德島市川內町大松八七八一六

(英)

2. 姓 名：(中) 武村憲昭

(英) TAKEMURA, NORIAKI

地 址：(中) 日本國德島縣德島市川內町榎瀬五——— B—二〇一

(英)

3. 姓 名：(中) 大谷直明

(英) OTANI, TADAAKI

地 址：(中) 日本國德島縣板野郡松茂町中喜來字稻本八〇—二— C—二—

(英)

4. 姓 名：(中) 長谷川武司

(英) HASEGAWA, TAKESHI

地 址：(中) 日本國德島縣板野郡藍住町德命字元村一四六——— 六〇七

(英)

5. 姓名：(中) 壺内英繼 97.5.14
(英) TSUBOUCHI, HIDETSUGU
地址：(中) 日本國德島縣德島市城東町一丁目二-三五
(英)

6. 姓名：(中) 宇積尚登
(英) UTSUMI, NAOTO
地址：(中) 日本國德島縣鳴門市撫養町立岩字七枚二二〇番地二
(英)

7. 姓名：(中) 藤田繁和
(英) FUJITA, SHIGEKAZU
地址：(中) 日本國德島縣鳴門市大麻町市場字大畑二四番地
(英)

8. 姓名：(中) 黑田英明
(英) KURODA, HIDEAKI
地址：(中) 日本國德島縣德島市國府町井戸字前野五一七
(英)

9. 姓名：(中) 志津田卓也
(英) SHITSUTA, TAKUYA
地址：(中) 日本國德島縣板野郡松茂町住吉四八七一三一A
(英)

10. 姓名：(中) 佐佐木博文
(英) SASAKI, HIROFUMI
地址：(中) 日本國德島縣板野郡北島町北村字三町地三三一五
(英)

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2002/10/15 ; 2002-299896 ☒ 有主張優先權
2. 日本 ; 2003/02/17 ; 2003-037914 ☒ 有主張優先權

(英)

5. 姓名：(中) 壺内英繼 97.5.14
(英) TSUBOUCHI, HIDETSUGU
地址：(中) 日本國德島縣德島市城東町一丁目二-三五
(英)

6. 姓名：(中) 宇積尚登
(英) UTSUMI, NAOTO
地址：(中) 日本國德島縣鳴門市撫養町立岩字七枚二二〇番地二
(英)

7. 姓名：(中) 藤田繁和
(英) FUJITA, SHIGEKAZU
地址：(中) 日本國德島縣鳴門市大麻町市場字大畑二四番地
(英)

8. 姓名：(中) 黑田英明
(英) KURODA, HIDEAKI
地址：(中) 日本國德島縣德島市國府町井戸字前野五一七
(英)

9. 姓名：(中) 志津田卓也
(英) SHITSUTA, TAKUYA
地址：(中) 日本國德島縣板野郡松茂町住吉四八七一三一A
(英)

10. 姓名：(中) 佐佐木博文
(英) SASAKI, HIROFUMI
地址：(中) 日本國德島縣板野郡北島町北村字三町地三三一五
(英)

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

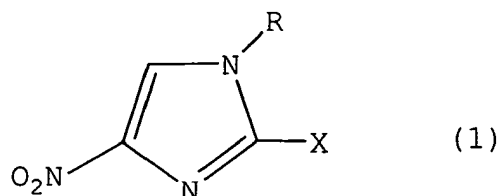
1. 日本 ; 2002/10/15 ; 2002-299896 ☒ 有主張優先權
2. 日本 ; 2003/02/17 ; 2003-037914 ☒ 有主張優先權

an. 511 12

伍、中文發明摘要

發明之名稱：1-經取代-4-硝基咪唑化合物

本發明係關於以通式(1)代表的 1-經取代-4-硝基咪唑化合物



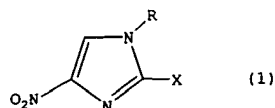
(其中 R 係氫原子、以低碳烷氧基取代之低碳烷基、以苯基-低碳烷氧基取代之低碳烷基、以氰基取代之低碳烷基、苯基-低碳烷基(可在苯基環中具有作為取代基之低碳烷氧基)或式 $-\text{CH}_2\text{R}^A$ 之基；X 係鹵素原子或式 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^1$ 之基)及其製備方法。式(1)化合物係作為合成各種醫藥品及農業化學品之中間物有用的化合物，特別係作為抗結核劑之中間物。

陸、英文發明摘要

1-SUBSTITUTED-4-NITROIMIDAZOLE COMPOUND

發明之名稱：

The present invention relates to a 1-substituted-4-nitroimidazole compound represented by the general formula (1),



(wherein R is a hydrogen atom, a lower alkoxy group-substituted lower alkyl group, a phenyl-lower alkoxy group-substituted lower alkyl group, a cyano-substituted lower alkyl group, a phenyl-lower alkyl group which may have lower alkoxy groups as the substituents in the phenyl ring or a group of the formula $-\text{CH}_2\text{R}^A$; X is a halogen atom or a group of the formula $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^1$) and method for preparing the same. The compound of the formula (1) is a useful compound as an intermediate for synthesis of various pharmaceutical and agricultural chemicals, particularly, as intermediates for antitubercular agents.

公告本

拾、申請專利範圍

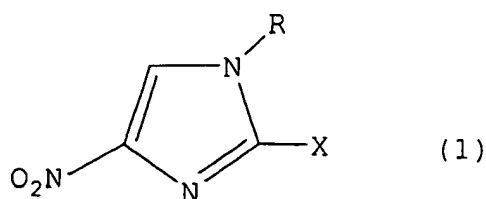
附件：第 92128442 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

98年9月22日修正補充

民國 98 年 9 月 22 日修正

1. 一種以通式 (1) 代表的 1-經取代-4-硝基咪唑化合物，



[其中 R 係式 $-\text{CH}_2\text{R}^A$ 之基； R^A 係下式之基



其中 R^B 係氫原子或低碳烷基；

X 係溴原子、氯原子或式 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^1$ 之基；n 係 0 或 1 或 2 之整數；及 R^1 係苯基（可在苯基環中具有 1 至 3 個選自硝基、鹵素原子及低碳烷基之取代基）；或其鹽。

2. (S) - 2-溴基-1-(2-甲基-2-環氧乙烷基甲基)-4-硝基咪唑或其鹽。

3. (R) - 2-溴基-1-(2-甲基-2-環氧乙烷基

甲基) - 4 - 硝基咪唑或其鹽。

4. (S) - 2 - 氯基 - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基
甲基) - 4 - 硝基咪唑或其鹽。

5. (R) - 2 - 氯基 - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 環氧乙烷基
甲基) - 4 - 硝基咪唑或其鹽。