

403741

公告本

A4

C4

申請日期	83.10.12
案號	83109408
類別	COTD 253/ob, ABLE 3/395, COTD 40/4

Int. Cl⁶

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中文	三吡啉衍生物，其製法及用途
	英文	Triazine Derivative, Production and Use Thereof
二、發明 創作人	姓名	(1)三木秀樹 (2)岩永幸一 (3)松野年美
	國籍	日本國
	住、居所	(1)日本國大阪府豐能郡豐能町新光風台二丁目23番地之14 (2)日本國大阪府池田市伏尾台五丁目1番5-201號 (3)日本國大阪府大阪市淀川區新高六丁目14番9-1103號
三、申請人	姓名 (名稱)	日商・武田藥品工業股份有限公司
	國籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪市中央區道修町四丁目1番1號
	代表人 姓名	武田國男

403741

裝

訂

線

403741

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

日本(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，有 無主張優先權

1993.10.15 258654-1993

1994. 9.19 223761-1994

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

84年9月1日 修正
補充

83109408

A7
B7

附件六

五、發明說明(45)

表 1

化 合 物 編 號	相 對 體 重 增 加 (%) 1)	出 血 性 血 滴 數 2)	OPG 3) (log)
未 受 感 染 / 未 治 療 組	100	0	ND 4)
受 感 染 / 未 經 治 療 之 對 照 組	40.2	3.0	5.2
1	100	0	ND
1	102.9	1.25	ND
3	96.1	0	ND
4	91	0	ND
5	100	0	ND
6	100	0	ND
7	104.4	0	ND
15	100	0	ND
22	111.9	0	ND
38	100	0	ND
39	100	0	ND
40	100	0	ND
43	100	0	ND
44	100	0	ND
45	104.6	0	ND

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 ()
3

〔發明範疇〕

本發明係關於一種新穎三吡衍生物或其塩類，及其用途。更特別的是，本發明係有關一種可有效控制寄生性原蟲，特別是球蟲等寄生蟲之新穎三吡衍生物或其塩類；及有關包括該化合物之抗原蟲組合物。

〔發明背景〕

寄生原蟲係寄生於包含哺乳動物、鳥類、魚類和昆蟲之廣泛範圍的動物體之寄生蟲。寄生原蟲於宿主動物的內部器官或外表器官例如皮膚和眼睛繁殖增生。因此，這些寄生物導致宿主動物嚴重損傷並往往侵襲蓄養家畜，家禽和魚類的生產業者，並導致重大的經濟損傷。球蟲病，係導致養殖業最嚴重經濟損傷的一種疾病，其主要的致病原是數種艾美球蟲屬 (*Eimeria*) 之原蟲，例如禽艾美球蟲 (*E. tenella*)，*E. necatrix*，堆型艾球蟲 (*E. acervulira*)，*E. maxima*，*E. brunetti* 和 *E. mivati*。

舉例來講，禽艾美球蟲 (*E. tenella*) 寄生於小腸內側腸壁，例如盲腸的內側壁，往往可引起宿主致命性損傷。由此，禽艾美球蟲感染產生數種表徵例如深度糜爛，發炎和因為原蟲增殖所致之腸道出血，盲腸血液滯留，且因此而致宿主之貧血，生長遲緩或甚至死亡，體內寄生原蟲通常是經口傳染而特別像是球蟲病，即使是經重鉻酸鉀溶液消毒仍未能殺死其卵囊蟲。再者，由於其生命週期很短約為七天，對於從事大量畜養牲畜之業者往往須面對其疫情之爆發及蔓延而束手無策。

84年9月1日
正
補充

H3

第 83109408 號 專 利 申 請 案

追 加 實 例

(84年9月1日)

附
件
四

參考例 1 2,6-二氯-4-硝苯基異氰酸二氯化物

於亞硫酸氯 (20ml) 與磺酸氯 (5.4g) 之混合液中添加 4.7g N-(2,6-二氯-4-硝苯基)甲醯胺，於 60 加熱 20 小時，反應液於減壓下濃縮，殘留之油狀物質溶於四氯化碳中，以矽膠 (10g, 默克公司, Kiesel gel 60) 吸附並以四氯化碳溶離，得 3.8g 標題化合物。熔點 52~53℃。

NMR (CDCl₃) ppm: 8.3 (s)。

參考例 2 N-(2,6-二氯-4-硝苯基)-4-苯甲醯亞胺氯化物

2,6-二氯-4-硝苯基異氰酸二氯化物 (6.7g) 懸浮於氯苯 (10ml) 中，於 70℃ 水浴中加熱攪拌下於 1 小時內加入無水氯化鋁 (10g)，所得反應液中加入冰水 (100ml)，析出之黃土色物質以醋酸乙酯 (100ml) 萃取，萃取液以芒硝 (Glauber salt) 乾燥，減壓下蒸除溶劑所得之黑褐色油狀物質中加入乙醇並靜置，得標題化合物之黃色結晶 (2.7g)，熔點 137~138℃。

NMR (CDCl₃) ppm: 8.3 (s, 2H), 7.85 (quar, 4H)

元素分析計算值: C; 42.85, H; 1.64, N; 7.69

實測值: C; 42.81, H; 1.68, N; 7.58

參考例 3 N-(2,6-二氯-4-硝苯基)-(4-氯苯甲亞胺)-4-氯苯
醚

N-(2,6-二氯-4-硝苯基)-對-氯苯甲醯亞胺氯化物

(4.2g) 溶於四氫呋喃 (20ml) 中，並將金屬鈉 (1g) 加入含對-

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4 規格 (210×297公釐)

五、發明說明(4)

就對魚類所知而言，外寄生原蟲乃是嚴重的問題，其寄生現象破壞了宿主之皮膚及鰓，減弱宿主魚類對感染的抵抗力且其偶而造成致命性傷害。在大量魚類畜養方面，寄生原蟲蔓延到魚場的整個族群且因此所造成的經濟損失之大則難以評估。

類似的情形亦發生於昆蟲界，以蜜蜂為例，以蜜蜂微粒子蟲(*Nosema apis*)為主之寄生原蟲對全世界的養蜂業造成極大的傷害。蜜蜂微粒子蟲毀損宿主蜂之體內器官使之衰弱無力，且因此而降低抵抗力之宿主則易於罹患其它不同的疾病。

有許多抗寄生原蟲的藥物曾被提出，但其中大多數受限於其適用症狀及活性範圍且甚至某些原蟲則已知對某些藥物具有抗藥性。甚且，這些藥物活性強度不足故其需用大劑量，因此其於經濟與生態觀點而言無一可滿意地施用。因此，可廣泛使用且可有效控制動物體，家禽，魚類和昆蟲的寄生蟲的藥物研發則仍被殷切地期待著。

至於此種藥物，已發現2-苯基-6-氮雜尿嘧啶衍生物具有抗球蟲活性[J. Med. Chem. 22, 1483(1979)]且已合成且測試數種6-氮雜尿嘧啶衍生物。然而，這些化合物經發現具有致畸胎性並且，因此，在此領域並無其應用性，至於可克服致畸胎性問題的化合物，於某些歐洲國家，澳洲和匈牙利或南非已使用1,2,4-三吡二酮類作為抗球蟲藥。然而，由於這些化合物會長期留於人體中，因此其在包括日本的許多國家之使用受到嚴格限制，甚至處罰的管制

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()
5

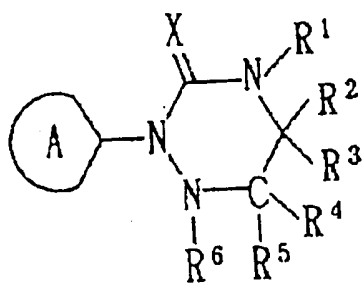
。

由本技藝之上述陳述來看，本發明者經研究並發現有一系列新穎三吡啉衍生物具有極佳之抗寄生原蟲活性。經進一步深入研究更發現此系列衍生物可適用於控制在一般的農耕和畜養的條件下所養殖的動物例如哺乳動物，鳥類，魚類和昆蟲所遭遇之廣泛範圍之寄生原蟲，該衍生物對動物體為低毒性，且對於對現有藥物具抗藥性的蟲族仍呈現相當顯著之高抗原蟲活性。本發明係基於上述發現而完成者。

〔發明概述〕

本發明係關於：

(1) 具下式之三吡啉衍生物或其鹽類，



其中 A 環為任意取代之芳基；

X 為氧或硫原子；

R¹ 和 R⁶ 分別為氫原子或任意取代之烴基或經由雜原子而鍵結之雜環基；

R² 和 R³ 分別為氫原子，鹵原子，或經由碳，氧或硫原子而鍵結之基，或合而代表 =S；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

R^4 和 R^5 分別為氫原子，鹵原子，或經由碳，氧，氮或硫原子鍵結之基；

R^1 和 R^2 ，以及 R^5 和 R^6 可合而形成化學鍵；但當A環為在其位置2或4具有至少一個鹵原子的苯基且X為氧原子時， R^5 和 R^6 並不鍵結在一起而形成化學鍵。

- (2) 二種抗原蟲組成物，包括有效量之上述(1)之三吡啉衍生物或其塩類和生理上可接受載劑，賦形劑或稀釋劑。
- (3) 一種飼料添加劑，包括上述之三吡啉衍生物或其塩類，和
- (4) 一種畜養動物之方法，包括投與有效量之上述三吡啉衍生物或其塩類。本發明亦有關
- (5) 一種製備三吡啉衍生物，或抗原蟲組成物之方法。

參考上式，環A之任意取代之芳基，包含可具有一至多個取代基之5至6-員同素或雜芳基。

該任意取代之同素芳基之碳環實例可為苯。

雜芳基包括除了至少一個碳原子之外含1到4個選自氧、硫、氮之雜原子之5-或6-員不飽和雜環基，例如除了至少一個碳原子外含有1到4個選自氧，硫，氮之雜原子之5-員雜環基，例如2-或3-噁吩基，2-或3-呋喃基，2-或3-吡咯基，2-，4-或5-噁唑基，2-，4-，或5-噁唑基，3-，4-或5-吡唑基，2-，4-或5-咪唑基，3-，4-或5-異噁唑基，3-，4-或5-異噁唑基，3-或5-(1,2,4-噁二唑基)，1,3,4-噁二唑基，3-或5-(1,2,4-噁二唑基)，1,3,4-噁二唑基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

4-或5-(1,2,3-噁二唑基), 1,2,5-噁二唑基, 1,2,3-三唑基, 1,2,4-三唑基, 1H-或2H-四唑基等, 以及除了至少一個碳原子之外尚含1到4個選自氧, 硫, 氮之雜原子之6-員雜環基, 例如2-, 3-或4-吡啶基, N-氧化物-2-, 3-或4-吡啶基, 2-, 4-或5-嘧啶基, N-氧化物-2-, 4-或5-嘧啶基, 氧代咪唑基, 二氧代三唑基, 吡喃基, 硫代吡喃基, 1,4-嘔唑基, 1,4-噁唑基, 1,3-噁唑基, 三唑基, 氧代三唑基, 3-或4-噻唑基, 吡唑基, N-氧化物-3-或4-噻唑基等。其中, 以環中含一個雜原子作為環組份之6-員雜環較佳, 且以含氮雜環基特佳。

此種同素-或雜芳基可以1到5, 較好1到3個可取代位置, 以下列取代基取代:

- (1) C₁₋₄烷基, 例如甲基, 乙基, 丙基, 異丙基, 丁基, 異丁基, 第二-丁基, 第三-丁基, 等。
- (2) C₂₋₄烯基, 例如乙烯基, 1-甲基乙烯基, 1-丙烯基, 烯丙基等。
- (3) C₂₋₄炔基, 例如乙炔基, 1-丙炔基, 炔丙基等。
- (4) C₃₋₆環烷基, 例如環丙基, 環丁基, 環戊基, 環己基等。
- (5) C₅₋₇環烯基, 例如環戊烯基, 環己烯基, 等。
- (6) C₇₋₁₁芳烷基, 例如苄基, α -甲基苄基, 苯乙基, 等。
- (7) 苯基。
- (8) C₁₋₆烷氧基, 例如甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 異丙氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(8)

基，正-丁氧基，異-丁氧基，第二-丁氧基，第三-丁氧基，等。

(9) 苯氧基。

(10) C₁₋₆ 烷醯基，例如甲醯基，乙醯基，丙醯基，正-丁醯基，異-丁醯基，等。

(11) 苯甲醯基。

(12) C₁₋₆ 烷醯氧基，例如甲醯氧基，乙醯氧基，丙醯氧基，正-丁醯氧基，異-丁醯氧基等和苯甲醯氧基。

(13) 羧基。

(14) C₂₋₇ 烷氧羰基，例如甲氧羰基，乙氧羰基，正-丙氧羰基，異-丙氧羰基，正-丁氧羰基，異丁氧羰基，第三-丁氧羰基等。

(15) 胺基甲醯基。

(16) N-單-C₁₋₄ 烷基胺基甲醯基，例如 N-甲基胺基甲醯基，N-乙基胺基甲醯基，N-丙基胺基甲醯基，N-異丙基胺基甲醯基，N-丁基胺基甲醯基等。

(17) N-二-C₁₋₄ 烷基胺基甲醯基，例如 N,N-二甲基胺基甲醯基，N,N-二乙基胺基甲醯基，N,N-二丙基胺基甲醯基，N,N-二丁基胺基甲醯基等。

(18) 環胺羰基，例如 1-氮丙啶羰基，1-吡丁啶羰基，1-吡咯啶羰基，1-六氫吡啶羰基，N-甲基六氫吡啶羰基，嗎啉羰基等。

(19) 鹵素，例如氟，氯，溴，碘等。

(20) 單-，二-或三-鹵-C₁₋₄ 烷基，例如氯甲基，二氯甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

，三氟甲基，三氟乙基等。

(21) 氧代基。

(22) 脒基。

(23) 亞胺基。

(24) 任意保護之胺基(胺基之保護基定義於後文)

(25) 單-C₁₋₄烷胺基，例如甲胺基，乙胺基，丙胺基，異丙胺基，丁胺基等。

(26) 二-C₁₋₄烷胺基，例如二甲胺基，二乙胺基，二丙胺基，二異丙胺基，二丁胺基等。

(27) 除了至少一個碳原子和一個氮原子以外可含有1到3個選自氧、硫、氮之雜原子之3-到6-員環胺基，例如氮丙啶基，氮丁啶基，吡咯啶基，吡咯啉基，吡咯基，咪唑基，吡唑基，咪唑啶基，六氫吡啶基，嗎啉基，二氫吡啶基，吡啶基，N-甲基六氫吡啶基，N-乙基六氫吡啶基等。

(28) C₁₋₆烷醯胺基，例如甲醯胺基，乙醯胺基，三氟乙醯胺基，丙醯胺基，丁醯胺基，異丁醯胺基等。

(29) 苄醯胺基。

(30) 胺基甲醯胺基。

(31) N-C₁₋₄烷基胺基甲醯胺基，例如N-甲基胺基甲醯胺基，N-乙基胺基甲醯胺基，N-丙基胺基甲醯胺基，N-異丙基胺基甲醯胺基，N-丁基胺基甲醯胺基等。

(32) N,N-二-C₁₋₄烷基胺基甲醯胺基，例如N,N-二甲基胺基甲醯胺基，N,N-二乙基胺基甲醯胺基，N,N-二丙基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()
10

胺基甲醯胺基，N,N-二丁基胺基甲醯胺基等。

(33) C₁₋₃伸烷二氧基，例如甲二氧基，乙二氧基等。

(34) -B(OH)₂。

(35) 羥基。

(36) 環氧基 (-O-)。

(37) 硝基。

(38) 氟基。

(39) 氫硫基。

(40) 磺醯基。

(41) 亞磺醯基。

(42) 亞磷羧基。

(43) 二羥多元醇。

(44) 胺磺醯基。

(45) C₁₋₆單烷基胺磺醯基，例如N-甲基胺磺醯基，N-乙基胺磺醯基，N-丙基胺磺醯基，N-異丙基胺磺醯基，N-丁基胺磺醯基等。

(46) 二-C₁₋₄烷基胺磺醯基，例如N,N-二甲基胺磺醯基，N,N-二乙基胺磺醯基，N,N-二丙基胺磺醯基，N,N-二丁基胺磺醯基等。

(47) C₁₋₆烷硫基，例如甲硫基，乙硫基，丙硫基，異丙硫基，正-丁硫基，第二-丁硫基，第三-丁硫基等。

(48) 苯硫基。

(49) C₁₋₆烷亞磺醯基，例如甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，丙亞磺醯基，丁亞磺醯基等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 () 11

(50) 苯亞磺醯基。

(51) C₁₋₆ 烷磺醯基，例如甲磺醯基，乙磺醯基，丙磺醯基，丁磺醯基等。

(52) 苯磺醯基及

(53) 除了至少一個碳原子外含有1到4個選自氧、硫、氮之雜原子之5-或6-員雜環基，其可經由含有氧、硫、氮、碳之一或二個原子鏈而鏈結，例如2-或3-噁吩基，2-或3-呋喃基，2-或3-吡咯基，2-，3-，或4-吡啶基，2-，4-或5-噁唑基，2-，4-或5-噻唑基，3-，4-或5-吡唑基，2-，4-或5-咪唑基，3-，4-或5-異噁唑基，3-，4-或5-異噻唑基，3-或5-(1,2,4-噁二唑基)，1,3,4-噁二唑基，3-或5-(1,2,4-噻二唑基)，1,3,4-噻二唑基，4-或5-(1,2,3-噻二唑基)，1,2,5-噻二唑基，1,2,3-三唑基，1,2,4-三唑基，1H-或2H-四唑基，N-氧化物-2-，3-或4-吡啶基，2-，4-或5-嘧啶基，N-氧化物-2-，4-或5-嘧啶基，氧代咪吡基，二氧代三吡基，吡喃基，硫代吡喃基，1,4-噁吡基，1,4-噻吡基，1,3-噻吡基，三吡基，氧代三吡基，3-或4-噻吡基，吡吡基，N-氧化物-3-或4-噻吡基等等。

上述基中，具有2個或多個碳原子之碳鏈或環狀基之任何基可再於1或2個可取代位置經取代，此類取代基如下：

(a) 鹵素，例如氯，氟等。

(b) 羥基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

答

訂

五、發明說明 (12)

(c) 氧代基。

(d) C₁₋₄ 烷氧基，例如甲氧基，乙氧基等。

(e) 二-C₁₋₄ 烷基胺基，二甲胺基，二乙胺基等。

(f) 鹵-C₁₋₄ 烷基，例如氯甲基，三氟甲基，三氟乙基等。

(g) C₁₋₄ 醯基，例如甲醯基，乙醯基等。

(h) 羥-C₁₋₄ 烷基，例如羥甲基，2-羥乙基等。

(i) C₁₋₄ 烷氧基-C₁₋₄ 烷基，例如甲氧甲基，2-乙氧乙基等。

(j) 氟基。

(k) 硫代基及

(l) C₁₋₄ 烷硫基，例如甲硫基，乙硫基，丙硫基，異丙硫基，正-丁硫基，第二-丁硫基，第三-丁硫基等等。

再者，當取代作用存在於彼此相鄰之兩個成環原子上時，其可鍵結在一起而形成環。該由此形成之縮合環係包含雙環芳基之 8-到 10-員二環環，例如 1-或 2-戊搭烷基，1-或 2-茛基 (1H-或 2H-茛基) 或 1-或 2-萘基，和除至少一個碳原子外含有 1 到 4 個選自氧、硫，或氮之雜原子之二環雜環基，例如吲哚基，異吲哚基，苯並呋喃基，苯並苯硫基，苯並噻唑基，苯並嘔唑基，四唑並 [1,5-b] 噻吡基，三唑並 [4,5-b] 噻吡基，苯並咪唑基，喹啉基，異喹啉基，噌啉基，酞吡基，喹啉基，喹嘔啉基，吲哚啉基，喹啉啉基，1,8-萘啉啉基，嘌呤基，purtheridinylyl，二苯並呋喃基，色滿基，苯並嘔吡基等。

上述舉例之取代基中，以鹵原子，任意取代之烷基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (13)

特別是 C₁₋₄ 烷基，鹵烷基或任意取代之芳烷基，特別是苯基 C₁₋₄ 烷基，苯基或經由 1 或 2 個原子之原子鏈鏈結之雜環基例如苯氧基，苯硫基，苯甲醯基，苯甲醯氧基，苯磺醯基，苯醯胺基，及任意經由 1 或 2 個原子之原子鏈鏈結之雜環基為較佳。

關於取代作用解析學，例如苯環較好在位置 3 和 / 或 5 取代，更好在除了位置 3 和 / 或 5 取代外在位置 4 亦有取代者，但當然此並非唯一選擇。

X 代表氧或硫原子且較好為氧原子。

在 R¹ 和 R⁶ 為各可經由雜原子鏈結之任意取代之烴基時，此特定之烴基包含，C₁₋₁₅ 烷基例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二-丁基，第三-丁基，戊基，己基，庚基，辛基，壬基，癸基，十一烷基，十二烷基，十三烷基，十四烷基，十五烷基等，C₃₋₈ 環烷基例如環丙基，環丁基，環戊基，環己基等，C₂₋₁₀ 烯基例如乙烯基，烯丙基，2-甲基烯丙基，2-丁烯基，3-丁烯基，3-辛烯基等，C₂₋₁₀ 炔基例如乙炔基，2-丙炔基，3-己炔基等，C₃₋₁₀ 環烯基例如環丙烯基，環戊烯基，環己烯基等，C₆₋₁₄ 芳基例如苯基，萘基等，C₇₋₁₆ 芳烷基例如苄基，苯乙基等。其中以烷基，芳基和芳烷基較佳，含有 1 到 7 個碳原子之烴基亦較佳，任何此類烴基可於可取代位置上具有 1 至 5 個選自下列之取代基：

- (1) 硝基。
- (2) 羥基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明()
14

- (3) 氧代基。
- (4) 硫代基。
- (5) 氟基。
- (6) 胺基甲鹽基。
- (7) 羧基。
- (8) C₁₋₄ 烷氧羰基，例如甲氧羰基，乙氧羰基等。
- (9) 磺鹽基。
- (10) 鹵素，例如氟，氯，溴，碘等。
- (11) C₁₋₄ 低級烷氧基，例如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二-丁氧基，第二-丁氧基等。
- (12) 苯氧基。
- (13) 鹵苯氧基，例如間-，鄰-，對-氯苯氧基，間-，鄰-，對-溴苯氧基等。
- (14) C₁₋₄ 低級烷硫基，例如甲硫基，乙硫基，正-丙硫基，異丙硫基，正-丁硫基，第三-丁硫基等。
- (15) 苯硫基。
- (16) C₁₋₄ 低級烷亞磺鹽基，例如甲亞磺鹽基，乙亞磺鹽基等。
- (17) C₁₋₄ 低級烷磺鹽基，例如甲磺鹽基，乙磺鹽基等。
- (18) 胺基。
- (19) C₁₋₆ 低級鹽胺基，例如乙鹽胺基，丙鹽胺基等。
- (20) 單-或二-C₁₋₄ 烷胺基，例如甲胺基，乙胺基，正-丙胺基，異丙胺基，正-丁胺基，二甲胺基，二乙胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

等。

(21) C₁₋₄低級鹵基，例如甲鹵基，乙鹵基等。

(22) 苯甲鹵基。

(23) 除了至少一個碳原子外含有1到4個選自氧、硫、氮之雜原子之5-或6-員雜環基，例如2-或3-噁吩基，2-或3-呋喃基，3-，4-或5-吡啶基，2-，4-或5-噻唑基，3-，4-或5-異噻唑基，2-，4-或5-噁唑基，3-，4-或5-異噁唑基，2-，4-或5-咪唑基，1,2,3-或1,2,4-三唑基，1H-或2H-四唑基，2-，3-或4-吡啶基，2-，4-或5-嘧啶基，3-或4-嘧啶基，喹啉基，異喹啉基，吲哚基等，其可經1至4個下列取代基所取代 (a) 鹵素例如溴，氯，氟等，(b) C₁₋₄低級烷基例如甲基，乙基，丙基，異丙基等和 (c) 鹵苯氧基例如鄰-，間-或對-氯苯氧基，鄰-，間-，對-溴苯氧基等。

(24) C₁₋₁₀鹵烷基，例如二氟甲基，三氟甲基，三氟乙基，三氯乙基等。

再者，烴基係環烷基，環烯基，芳基或芳烷基時，則其可具有1到4個低級烷基例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基等作為取代基。

在所舉例之烴基中，以烷基，芳基和芳烷基較佳，含1到8個碳原子之烴基亦佳。

R¹或R⁶所表示之烴基之鹵基包含具有通式-COR^a，-CONHR^a，-CSR^a或-CSNHR^a之基，其中R^a代表氫或上述R¹或R⁶所代表之烴基，R^a之烴基可在可取代位置上具有1至2個

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()
16

選自上述(1)到(23)之取代基。其中1以其中R^a為C₁₋₆烴基例如C₁₋₆烷基(例如甲基, 乙基等), C₂₋₆烯基(例如乙烯基), C₂₋₆炔基(例如乙炔基), C₃₋₆環烷基(例如環己基), C₃₋₆環烯基(例如環己烯基)或苯基之C₁₋₇鹵基較佳。

R¹或R⁶所代表之烴基之氧羰基包含具有通式-COOR^a之基, 其中R^a如上述定義。R^a之烴基在可取代位置上可具有1至2個選自上述(1)到(23)之取代基, 在烷氧羰基中, 較佳的是其中R^a為C₁₋₆烴基例如C₁₋₆烷基(例如甲基, 乙基等), C₂₋₆烯基(例如乙烯基), C₂₋₆炔基(例如乙炔基), C₃₋₆環烷基(例如環己基), C₃₋₆環烯基(例如環己烯基)或苯基之基。

可經由雜原子鍵結之任意取代之雜環基包含含有除了至少一個碳子外尚含1到4個選自氧、硫、氮之雜原子之5-或8-員雜環基或由其衍生之縮合雜環基, 例如除了至少一個碳原子外尚含1到4個選自氧、硫、氮之雜原子之5-員雜環基中, 例如2-或3-噁吩基, 2-或3-咪喃基, 2-或3-吡咯基, 2-, 3-或4-吡啶基, 2-, 4-或5-噁唑基, 2-, 4-或5-噻唑基, 3-, 4-或5-吡唑基, 2-, 4-或5-咪唑基, 3-, 4-或5-異噁唑基, 3-, 4-或5-異噻唑基, 3-或5-(1,2,4-噁二唑基), 1,3,4-噁二唑基, 3-或5-(1,2,4-噻二唑基), 1,3,4-噻二唑基, 4-或5-(1,2,3-噻二唑基), 1,2,5-噻二唑基, 1,2,3-三唑基, 1,2,4-三唑基, 1H-或2H-四唑基等, 除了至少一個碳原子外尚含1到4個選自氧、硫、氮之雜原子之6-員雜環基, 例如N-氧化物-2-, 3-或4-吡啶基,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(17)

2-, 4-或5-噁啉基, N-氧化物-2-, 4-或5-噁啉基, 硫代嗎啉基, 嗎啉基, 氧代咪吡基, 二氧代三吡基, 吡咯啉基, 六氫吡啉基, 吡喃基, 硫代吡喃基, 1,4-噁吡基, 1,4-噁吡基, 1,3-噁吡基, 六氫吡吡基, 三吡基, 氧代三吡基, 3-或4-噁吡基, 吡吡基, N-氧化物-3-或4-噁吡基等, 和二環或三, 除了至少一個碳原子外含1至4個選自氧、硫、氮之雜原子之二環或三環縮合之雜環基, 例如苯並呋喃基, 苯並噁唑基, 苯並噁唑基, 四唑並[1,5-b]噁吡基, 三唑並[4,5-b]噁吡基, 苯並咪唑基, 喹啉基, 異喹啉基, 噌啉基, 酞吡基, 喹啉基, 喹噁啉基, 吲哚啉基, 喹啉啉基, 1,8-萘啉啉基, 嘌呤基, putheridinyl, 二苯並呋喃基, 吡啉基, 丙烯啉基, 菲啉基, 色滿基, 苯並噁吡基, 啡啉基, 啡噁吡基, 啡噁吡基等。其中, 以未縮合雜環, 特別是5-或6-員環為較佳, 任何此雜環基可具有1至5個選自下列之取代基:

- (1) C₁₋₄烷基, 例如甲基, 乙基, 丙基, 異丙基, 丁基, 異丁基, 第二-丁基, 第三-丁基等,
- (2) C₂₋₄烯基, 例如乙烯基, 1-甲基乙烯基, 1-丙烯基, 烯丙基等,
- (3) C₂₋₄炔基, 例如乙炔基, 1-丙炔基, 炔丙基等,
- (4) C₃₋₆環烷基, 例如環丙基, 環丁基, 環戊基, 環己基等,
- (5) C₅₋₇環烯基, 例如環戊烯基, 環己烯基等,
- (6) C₇₋₁₁芳烷基, 例如苄基, α -甲基苄基, 苯乙基等,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()
18

- (7) 苯基，
- (8) C₁₋₆ 烷氧基，例如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，正-丁氧基，異-丁氧基，第二-丁氧基，第三-丁氧基等，
- (9) 苯氧基，
- (10) C₁₋₆ 烷醯基，例如甲醯基，乙醯基，丙醯基，正-丁醯基，異-丁醯基等，
- (11) 苯甲醯基，
- (12) C₁₋₆ 烷醯氧基，例如甲醯氧基，乙醯氧基，丙醯氧基，正-丁醯氧基，異-丁醯氧基等，苯甲醯氧基，
- (13) 羧基，
- (14) C₂₋₇ 烷氧羧基，例如甲氧羧基，乙氧羧基，正-丙氧羧基，異-丙氧羧基，正-丁氧羧基，異-丁氧羧基，第三-丁氧羧基等，
- (15) 胺基甲醯基，
- (16) N-單-C₁₋₄ 烷基胺基甲醯基，例如 N-甲基胺基甲醯基，N-乙基胺基甲醯基，N-丙基胺基甲醯基，N-異丙基胺基甲醯基，N-丁基胺基甲醯基等，
- (17) N,N-二-C₁₋₄ 烷基胺基甲醯基，例如 N,N-二甲基胺基甲醯基，N,N-二乙基胺基甲醯基，N,N-二丙基胺基甲醯基，N,N-二丁基胺基甲醯基等，
- (18) 環胺羧基，例如 1-吡丙啶羧基，1-吡丁啶羧基，1-吡咯啶羧基，1-六氫吡啶羧基，N-甲基六氫吡啶羧基，嗎啉羧基等，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()
19

- (19) 鹵素，例如氟，氯，溴，碘等，
- (20) 單-，二或三-鹵-C₁₋₄烷基，例如氯甲基，二氯甲基，三氯甲基，三氯乙基等，
- (21) 氧代基，
- (22) 脞基，
- (23) 亞胺基，
- (24) 胺基，
- (25) 單-C₁₋₄烷胺基，例如甲胺基，乙胺基，丙胺基，異丙胺基，丁胺基等，
- (26) 二-C₁₋₄烷胺基，例如二甲胺基，二乙胺基，二丙胺基，二異丙胺基，二丁胺基等，
- (27) 除了至少一個碳原子和一個氮原子以外含1到3個選自氧、硫、氮之雜原子之3-到6-員環胺基，例如吡丙啶基，吡丁啶基，吡咯啶基，吡咯啉基，吡咯基，咪唑基，吡啶基，咪唑啶基，六氫吡啶基，嗎啉基，二氫吡啶基，吡啶基，N-甲基六氫吡啶基，N-乙基六氫吡啶基等，
- (28) C₁₋₆烷醯胺基，例如甲醯胺基，乙醯胺基，三氟乙醯胺基，丙醯胺基，丁醯胺基，異丁醯胺基等，
- (29) 苯醯胺基，
- (30) 胺基甲醯胺基，
- (31) N-C₁₋₄烷基胺基甲醯胺基，例如N-甲基胺基甲醯胺基，N-乙基胺基甲醯胺基，N-丙基胺基甲醯胺基，N-異丙基胺基甲醯胺基，N-丁基胺基甲醯胺基等，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

家

訂

五、發明說明 (20)

- (32) N, N-二-C₁₋₄烷基胺基甲醯胺基, 例如 N, N-二甲基胺基甲醯胺基, N, N-二乙基胺基甲醯胺基, N, N-二丙基胺基甲醯胺基, N, N-二丁基胺基甲醯胺基等,
- (33) C₁₋₃伸烷二氧基, 例如甲二氧基, 乙二氧基等,
- (34) -B(OH)₂,
- (35) 羥基,
- (36) 環氧基 (-O-),
- (37) 硝基,
- (38) 氟基,
- (39) 氫硫基,
- (40) 磺醯基,
- (41) 亞磺醯基,
- (42) 亞磷羧基,
- (43) 二羥多元醇,
- (44) 胺磺醯基,
- (45) C₁₋₆單烷基胺磺醯基, 例如 N-甲基胺磺醯基, N-乙基胺磺醯基, N-丙基胺磺醯基, N-異丙基胺磺醯基, N-丁基胺磺醯基等,
- (46) 二-C₁₋₄烷基胺磺醯基, 例如 N, N-二甲基胺磺醯基, N, N-二乙基胺磺醯基, N, N-二丙基胺磺醯基, N, N-二丁基胺磺醯基等,
- (47) C₁₋₆烷硫基, 例如甲硫基, 乙硫基, 丙硫基, 異丙硫基, 正-丁硫基, 第二-丁硫基, 第三-丁硫基等,
- (48) 苯硫基,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()
21

(49) C₁₋₆ 烷亞磺基，例如甲亞磺基，乙亞磺基，丙亞磺基，丁亞磺基等，

(50) 苯亞磺基，

(51) C₁₋₆ 烷磺基，例如甲磺基，乙磺基，丙磺基，丁磺基等，及

(52) 苯磺基。

上列任意取代之烴基或可經由雜原子鏈結之雜環基中，該經由鏈結之雜原子為例如胺基，經取代之胺基（例如胺基，C₁₋₄ 烷胺基，羥胺基等），或胍基之氮原子，硫羰基或亞磺基之硫原子，或氧原子。

在上述任意取代之烴基和可經由雜原子鏈結之雜環基中，較佳為任意取代之烷基，芳基，芳烷基和經由雜原子而鏈結之任意取代之含氮雜環基，且以任意取代之 C₁₋₄ 烷基為更佳。C₁₋₇ 鹽基和 C₁₋₇ 氧羰基亦佳。

R² 和 R³ 代表之經由碳，氧或硫原子而鏈結之基，包含

- (1) 氟基，
- (2) 羧基，
- (3) 胺基甲鹽基，
- (4) 氫硫基，
- (5) 羥基，
- (6) C₁₋₄ 烷基，例如甲基，乙基，丙基，異丙基等，
- (7) C₁₋₆ 烷硫基，例如甲硫基等，
- (8) C₇₋₁₁ 芳烷硫基，例如苄硫基等，
- (9) C₂₋₄ 烯基，例如乙烯基，1-甲基乙烯基，1-丙烯基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()
22

烯丙基，丙二烯基等，

(10) C₂₋₄炔基，例如乙炔基，1-丙炔基，炔丙基等，

(11) C₁₋₆烷氧基例如甲氧基等，

(12) C₃₋₆環烷基，例如環丙基，環戊基，環己基等，

(13) C₆₋₁₀芳基，例如苯基，萘基等，或，

(14) 除了至少一個碳原子外含1至4個選自氮、硫、氧之雜原子之5-到7-員雜環基，例如吡咯基，咪唑基，吡唑基，噁吩基，呋喃基，噻唑基，噻二唑基，嗎唑基，嗎二唑基，吡啶基，吡喃基，吡嗪基，嘧啶基，嗒嗪基，二嗎茂烷基，六氫吡啶基，嗎啉基，N-甲基六氫吡嗪基，N-乙基六氫吡嗪基，二嗎烷基等。在上述基中，自(6)到(14)所述之基在可取代的位置上可具有1至2個選自下述之取代基：

(a) 鹵素，例如氯，氟等，

(b) 羥基，

(c) 氧代基，

(d) C₁₋₄烷氧基，例如甲氧基，乙氧基等，

(e) 二-C₁₋₄烷胺基，例如二甲胺基，二乙胺基等，

(f) 鹵C₁₋₄烷基，例如氯甲基，三氟甲基，三氟乙基等，

(g) C₁₋₄醯基，例如甲醯基，乙醯基等，

(h) 羥基-C₁₋₄烷基，例如羥基甲基，2-羥基乙基等，

(i) C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基，例如甲氧基甲基，2-乙氧基乙基等，

(j) 硫代基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(23)

(k) 硫化物，

(l) C₃-6環烷基，例如環丙基等，和

(m) 氫硫基。

鹵原子之實例可為氯、溴、氟或碘。

在上述中，較好為鹵原子和經由氧或硫原子而鍵結之任意取代之烷基或芳基。在烷基中，以1到4個碳原子之低級烷基為較佳而芳基較好為苯基。

經由碳、氮、氧或硫原子而鍵結之R⁴和R⁵基包含：

(1) 氟基，

(2) 羧基，

(3) 胺基甲醯基，

(4) 胺基，

(5) 硝基，

(6) 羥基，

(7) 氫硫基，

(8) C₁-4烷基，例如甲基，乙基，丙基，異-丙基等，

(9) C₂-4烯基，例如乙烯基，1-甲基乙烯基，1-丙烯基，

烯丙基，丙二烯基等。

(10) C₂-4炔基，例如乙炔基，1-丙炔基，炔丙基等，

(11) C₃-6環烷基，例如環丙基，環戊基，環己基等，

(12) C₆-10芳基，例如苯基，萘基等，或

(13) 除了至少一個碳原子外含有1至4個選自氮，硫，氧之

雜原子之5-到7-員雜環基，例如吡咯基，咪唑基，吡啶基，噁吩基，呋喃基，噻唑基，噻二唑基，嗎唑基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(24)

， 嗎 二 唑 基 ， 吡 啶 基 ， 吡 喃 基 ， 吡 咩 基 ， 噻 啶 基 ， 噁 咩 基 ， 二 嗎 茂 烷 基 ， 六 氫 吡 啶 基 ， 嗎 啉 基 ， N-甲 基 六 氫 吡 咩 基 ， N-乙 基 六 氫 吡 咩 基 ， 二 嗎 烷 基 等 。 這 些 基 中 ， (8)至 (13)所 述 之 基 於 可 取 代 位 置 上 可 具 有 1或 2 個 選 自 下 列 之 取 代 基 。

- (a) 鹵 素 ， 例 如 氯 ， 氟 等 ，
- (b) 羥 基 ，
- (c) 氧 代 基 ，
- (d) C₁₋₄ 烷 氧 基 ， 例 如 甲 氧 基 ， 乙 氧 基 等 ，
- (e) 二 -C₁₋₄ 烷 胺 基 ， 例 如 二 甲 胺 基 ， 二 乙 胺 基 等 ，
- (f) 鹵 -C₁₋₄ 烷 基 ， 例 如 氯 甲 基 ， 三 氟 甲 基 ， 三 氟 乙 基 等 ，
- (g) C₁₋₄ 醯 基 ， 例 如 甲 醯 基 ， 乙 醯 基 等 ，
- (h) 羥 基 -C₁₋₄ 烷 基 ， 例 如 羥 甲 基 ， 2-羥 乙 基 等 ， 和
- (i) C₁₋₄ 烷 氧 基 -C₁₋₄ 烷 基 ， 例 如 甲 氧 甲 基 ， 2-乙 氧 乙 基 等

鹵 素 可 為 例 如 氯 、 溴 、 氟 或 碘 。

上 述 中 較 佳 為 鹵 素 和 任 意 經 取 代 和 /或 各 經 由 氮 、 氧 或 硫 原 子 鍵 結 之 烷 基 或 芳 基 。

R¹和 R²， 或 R⁵和 R⁶各 可 鍵 結 在 一 起 而 形 成 化 學 鍵 ， 意 即 在 三 吡 環 中 位 置 -5的 碳 原 子 和 位 置 -4之 氮 原 子 之 間 或 位 置 -6的 碳 原 子 和 位 置 -1之 氮 原 子 之 間 為 雙 鍵 。 介 於 位 置 -4和 -5間 和 介 於 位 置 -1和 -6間 的 雙 鍵 可 同 時 存 在 ， 但 較 好 僅 存 在 1個 雙 鍵 且 以 存 在 於 位 置 -1和 -6者 更 佳 。

在 三 吡 環 為 互 變 異 構 物 時 ， 各 別 互 變 異 構 物 亦 包 含 於

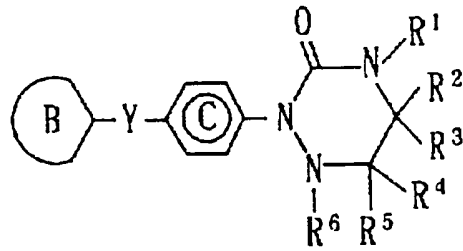
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (25)

本發明之三吡衍生物的概念中。

在本發明之三吡衍生物中，以下式之化合物或其鹽類較佳：



其中 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 具有與上述相同之定義，B 環為可含有雜原子之任意取代之 5-或 6-員環基，C 環係任意取代之伸苯基，Y 為化學鍵，-O-，-S(O)_m- 或任意保護之胺基或任意取代之低級烴基，及 m 為 0, 1 或 2。

B 環所代表之任意取代之 5-或 6-員環基包含碳環例如環烷基，如環戊基或環己基等，環烯基，如 1-, 2-或 3-環戊烯基，1-, 2-或 3-環己烯基等，苯基或除了至少一個碳原子外含 1 到 4 個選自氧，硫，氮之雜原子之雜芳基，例如 2-或 3-噁吩基，2-或 3-呋喃基，2-或 3-吡咯基，2-, 3-或 4-吡啶基，2-, 4-或 5-噁唑基，2-, 4-或 5-噻唑基，3-, 4-或 5-吡唑基，2-, 4-或 5-咪唑基，3-, 4-或 5-異噁唑基，3-, 4-或 5-異噻唑基，3-或 5-(1,2,4-噁二唑基)，1,3,4-噁二唑基，3-或 5-(1,2,4-噻二唑基)，1,3,4-噻二唑基，4-或 5-(1,2,3-噻二唑基)，1,2,5-噻二唑基，1,2,3-三唑基，1,2,4-三唑基，1H-或 2H-四唑基等，N-氧化物 -2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (26)

3-或4-吡啶基，2-，4-或5-噁啶基，N-氧化物-2-，4-或5-噁啶基，氧代咪吡基，二氧代三吡基，吡喃基，硫代吡喃基，1,4-嘔吡基，1,4-噻吡基，1,3-噻吡基，三吡基，氧代三吡基，3-或4-嗒吡基，吡吡基，N-氧化物-3-或4-嗒吡基等。其中，以6-員環基，特別是苯基較佳，和當B環為雜環基時則以6-員含氮雜環基為特別佳。

此環基，在1到5個或較好1到3個可取代位置，經下列取代基取代：

- (1) C₁₋₄烷基，例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二-丁基，第三-丁基等，
- (2) C₁₋₄低級烷氧基，例如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二-丁氧基，第三-丁氧基等，
- (3) 羧基，
- (4) 胺基甲鹽基，
- (5) 鹵素，例如F，Cl，Br，I等，
- (6) 單-，二-或三-鹵-C₁₋₄烷基，例如氯甲基，二氯甲基，三氯甲基，三氯乙基等，
- (7) 胺基，
- (8) -B(OH)₂，
- (9) 羥基，
- (10) 硝基，
- (11) 氰基，
- (12) 氫硫基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(27)

(13) 磺醯基，

(14) 亞磺醯基，

(15) 亞磷羧基和

(16) C₁₋₄ 醯基例如甲醯基，乙醯基等。

鹵原子或烷基或鹵烷基係較佳者。

當取代作用於彼此相鄰之兩個成環原子上時，其可鍵結在一起而形成與B環縮合之環。

C環所代表之任意取代之伸苯基可經由1到4個，較好1到2個選自A環之取代基所取代，其中，以鹵原子，烷基，烷氧基或鹵烷基較佳。

Y所代表之低級烴基包含具1到6個碳原子之烴基，例如C₁₋₄伸烷基如亞甲基，伸乙基，伸丙基，三亞甲基，四亞甲基等，C₂₋₆伸烯基如伸乙烯基，伸丙烯基，1-或2-伸丁烯基，伸丁二烯基等，或C₂₋₆伸炔基如伸乙炔基，伸丙炔基，伸丁炔基等。這些低級烴基經1至4個選自下列之取代基取代

(1) 鹵素，例如Cl，F等，

(2) 烴基，

(3) 氧代基，

(4) 氨基，

(5) C₁₋₄烷氧基，例如甲氧基，乙氧基等，

(6) 單-或二-C₁₋₄烷胺基，例如甲胺基，乙胺基，丙胺基，二甲胺基，二乙胺基，二丙胺基等，

(7) 鹵-C₁₋₄烷基，例如氟甲基，氟乙基，氯甲基，氯乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (28)

基，溴甲基，溴乙基，三氟甲基，三氟乙基，氯丙基等。

(8) C₁₋₄ 醯基，例如甲醯基，乙醯基，丙醯基等，

(9) 羥基 - C₁₋₄ 烷基，例如羥基，羥乙基，2-羥乙基，羥丙基等，

(10) C₁₋₄ 烷氧基 - C₁₋₄ 烷基，例如甲氧甲基，2-乙氧乙基等，

(11) C₁₋₄ 烷氧羰基，例如甲氧羰基，乙氧羰基，正-丙氧羰基，正-丁氧羰基，第三-丁氧羰基等，

(12) 硫代基，及

(13) C₁₋₄ 烷硫基，例如甲硫基，乙硫基，丙硫基，異丙硫基，丁硫基，異丁硫基，第二-丁硫基，第三-丁硫基等等。

其中，以連結到 B 和 C 環之具有 1 至 2 個碳原子之直鏈烴基例如任意取代之亞甲基，伸乙基，伸乙烯基和伸乙炔基較佳。再者，以可經 1 至 2 個上述取代基任意取代的 C₁₋₃ 伸烷基，C₂₋₄ 伸烯基或 C₂₋₄ 伸炔基係最佳。

例如，此類較佳具體例包含任意經氫、氟、甲基、單氟甲基、單氯甲基、三氟甲基、羥基、羧基、氧代基（於羧基）上者，硫代基（於硫代羰基上者），甲氧羰基，乙氧羰基，氟基等取代之亞甲基，任意在位置 1 或 2 各經氫、氟、甲基、單氟甲基、單氯甲基、三氟甲基、羥基、羧基、氟基等取代之伸乙基；任意在位置 1, 2 或 3 各經氫、氟、甲基、單氟甲基、單氯甲基、三氟甲基、羥基、羧基、氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 ()
29

代基 (形成例如亞乙巰基、乙醯基伸乙基等)、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、二甲胺基、二乙胺基等取代之伸丙基；在任何位置任意經氯、氟、甲基、單氟甲基、單氯甲基、羥基、羧基、氨基等取代之 C₂₋₄ 伸烯基；和任意經氯、氟、氧代基 (形成如甲醯基亞甲基、乙醯基亞甲基、甲巰基亞甲基等)、羥基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、二甲胺基，二乙胺基等取代之 C₂₋₄ 伸炔基。

在 Y 之胺基任意保護上，胺基可被選自下列之基保護：

- (1) 甲醯基，
- (2) C₁₋₆ 烷巰基，例如乙醯基、乙巰基、丙巰基、丁巰基，其可經鹵原子，例如氯、溴、氟等取代，
- (3) C₆₋₁₀ 芳巰基，例如經 1 到 3 個鹵原子如氯、溴、氟等，C₁₋₆ 烷巰基，例如甲巰基，乙巰基，丙巰基，丁巰基等或硝基取代之苯巰基，
- (4) 經 1 到 3 個鹵原子如 Cl, Br, F 等，C₁₋₆ 烷巰基，例如甲巰基，乙巰基，丙巰基，丁巰基等或硝基取代之 C₁₋₆ 烷氧巰基，如甲氧巰基、乙氧巰基，
- (5) 經 1 到 3 個鹵原子如氯、溴、氟等，C₁₋₆ 烷巰基，例如甲巰基，乙巰基，丙巰基，丁巰基等或硝基取代之 C₆₋₁₀ 芳氧巰基，如苯氧巰基，
- (6) 經 1 到 3 個鹵原子例如氯、溴、氟等，C₁₋₆ 烷巰基，如甲巰基，乙巰基，丙巰基，丁巰基等或硝基取代之 C₇₋₁₂ 芳烷巰基如苄巰基，苄乙巰基，
- (7) 經 1 到 3 個鹵原子如氯、溴、氟等，C₁₋₆ 烷巰基如甲巰

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (30)

基，乙巰基，丙巰基，丁巰基等或硝基取代之三苯甲基，和

(8) 經 1 到 3 個鹵原子例如氯、溴、氟等，C₁₋₆ 烷巰基，如甲巰基，乙巰基，丙巰基，丁巰基等，或硝基取代之鄰苯二甲醯基。然而，可使用任何基，只要在合成路徑中使用有機化學一般技術或在生理狀況下（例如酵素分解或代謝）可化學性地再一轉換成胺基者即可。

在以 Y 表示之二價基中，-O-，-S- 或任意取代之 C₁₋₆ 二價烴基，特別是任意取代之 C₁₋₄ 伸烷基或 C₂₋₄ 伸炔基為較佳。

在上式中，R¹ 和 R⁶ 之較佳具體例各為氫原子或任意取代之烴基；特別是烷基，芳基或芳烷基，其可經雜原子而鍵結。

再者，更適合做為 R¹ 者有氫，C₁₋₇ 醯基（例如乙醯基，苄基等），C₁₋₇ 氧巰基（例如甲氧巰基、羥巰基等）或任意取代之烷基例如 C₁₋₄ 烷基，單-，二-，或三-鹵-C₁₋₄ 烷基，C₁₋₄ 烷巰基等。

於上式中，R² 各 R³ 較好各選自氫原子，鹵原子和任意取代之烷基例如 C₁₋₄ 烷基，C₁₋₄ 烷氧基，C₁₋₄ 烷硫基，單-，二-或三-鹵-C₁₋₄ 烷基等，芳基如苯基，苯氧基，苯硫基，單-，二-或三-鹵苯基或芳烷基例如苄基，苄硫基等，或可合而形成 =S，更好各選自氫原子，鹵原子和任意取代之烷基。再者，至少其一，特別是 R² 和 R³ 均係氫原子者較佳。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (31)

於上式中， R^4 和 R^5 較好各選自氫原子，鹵原子和任意取代之烷基或芳基，更好選自氫或任意取代之 C_{1-4} 烷基。再者，至少其一，特別是 R^4 和 R^5 兩者均為氫原子時較佳。

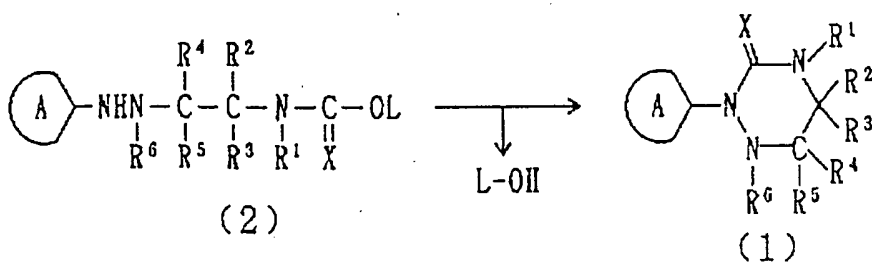
R^6 較好為氫或任意取代之 C_{1-4} 烷基例如 C_{1-4} 烷基，單-，二-或三-鹵- C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 醯基， C_{1-4} 烷羰基等。

其中 R^1 和 R^2 和/或 R^5 和 R^6 鍵結在一起而形成化學鍵之化合物亦所需者。

根據本發明之三吡啉衍生物的塩類較好係動物生理上可接受之塩，此類塩包含與鹼金屬如鈉、鉀等之塩，與鹼土金屬如鈣等之塩，與無機酸如氫氯酸、硝酸、硫酸、磷酸等之塩，以及與有機酸如醋酸，丁二酸之塩等等。

本發明之三吡啉衍生物，特別可經由下列反應路徑而製得。

反應 (a)



其中A環，X， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 和 R^6 具有與本文前述之相同定義；L代表氫或烷基或芳基。

上述反應(a)主要係使吡啉衍生物(2)環化而形成通式(1)之化合物。

本反應通常係於惰性溶劑或無溶劑狀態下，於路易士

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

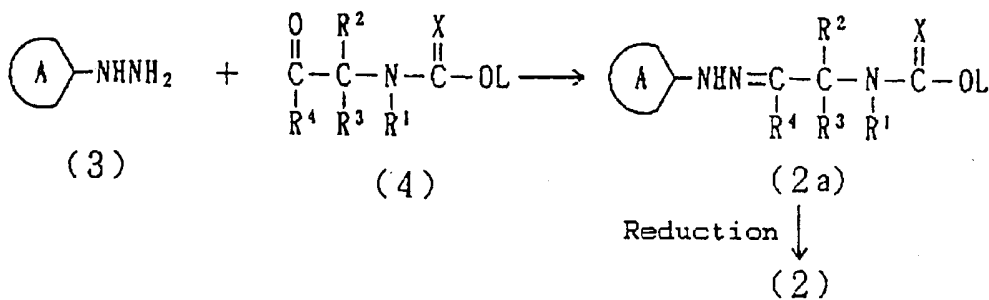
訂

紙

五、發明說明 (32)

酸或路易士鹼任意存在下進行，反應溫度一般約60到200℃，並以約100到160℃較佳，對於此反應，本質上可使用任何惰性有機溶劑。因此，一般使用於有機化學的任何反應溶劑均可採用，例如苯、輕石油、輕油精、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯、鄰-二氯苯、醚類（例如丁醚、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲基醚、四氫呋喃、二噁烷等）、酮類（例如甲基乙基酮、甲基異丙基酮、甲基異丁基等）、酯類（例如醋酸乙酯等）、腈類（例如乙腈、丙腈等）、鹽胺類（例如二甲基甲鹽胺、二甲基乙鹽胺、六甲基偶磷三鹽胺等），N-甲基吡咯烷酮、二甲基亞砷、四亞甲基砷、羧基醋酸、吡啶等。此反應可在副產物如乙醇或水移除後進行。

反應 (b)



其中 A 環，R¹-R⁴，L 和 X 具有本文上述相同之定義。

上述反應 (b) 包括使肼類 (3) 與胺基甲酸衍生物 (4) 反應而生成脲衍生物 (2a)，隨後還原而得肼衍生物 (2)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (33)

於惰性有機溶劑中，由化合物(3)與化合物(4)反應而製得之化合物(2a)，隨後以傳統方式加以還原。所使用之惰性有機溶劑包含烴(例如壬烷、癸烷、十二烷、二甲苯、甲苯、苯等)，鹵化烴(例如氯仿、二氯甲烷、四氯化碳、氯苯、二氯乙烷等)，醇類(例如二乙二醇等)，醚類(例如二乙二醚單丁醚、二乙二醇二丁醚等)、二噁烷、四氫呋喃、二甲基甲醯胺、亞砷和砷例如二甲基亞砷、四亞甲基砷等等。本反應亦可於路易士酸或脫水劑(例如二環己基碳化二醯亞胺、羰基二咪唑基等)存在下而進行。

此反應可在約 -10°C 到 150°C 範圍之溫度進行。特別是如使用脫水劑時，溫度範圍在約 10 到 20°C 者較佳，而在其他情況下則以約 60 到約 110°C 範圍較佳。

化合物(2a)之還原作用可經由將(2a)在約 1 到 10 當量之催化劑(鈹， NaBH_4 ， LiAlH_4 等)存在下，於乙醇或水中，在約 25 到 60°C 之溫度處理約 0.5 到 10 小時而完成。

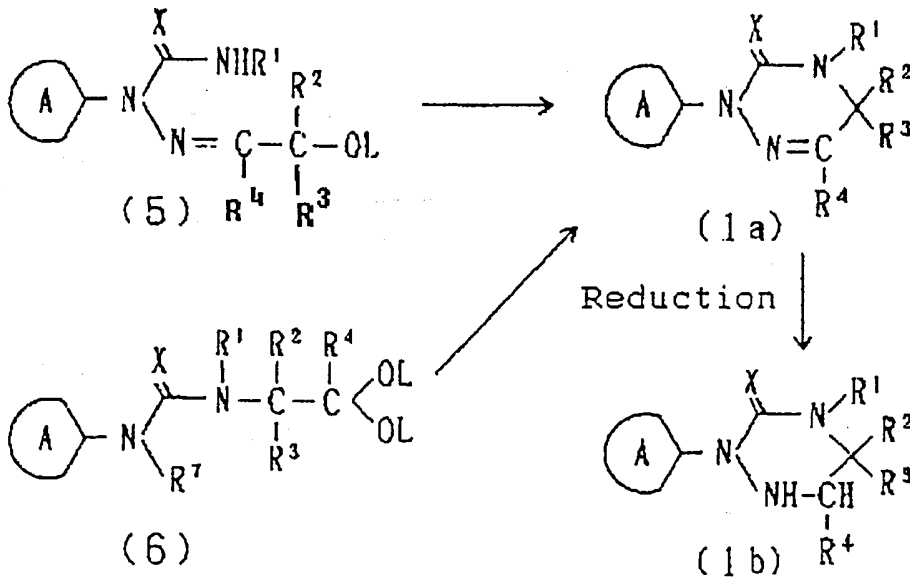
化合物(4)可藉 Tamejiro Hiyama 等人之方法 [Bull. Chem. Soc. Japan., 45, 1863-1866 (1972)] 合成製得。

反應(c)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (34)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

其中 A 環， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ，L 和 X 具本文前述相同之定義； R^7 代表任意保護之胺基。

上述反應 (c) 主要係使縮氨脲衍生物 (5) 環化而合成本發明之化合物，該環化反應係於惰性溶劑中或無溶劑存在下，在路易士酸或路易士鹼任意存在之情況下進行。反應進行的溫度通常介於約 0°C 到 200°C 之間，特別是當使用羥基-活化劑 (例如三氟醋酸酐、醋酸酐、氧氯化磷等) 時，溫度約 5 到 30°C 較佳，在不使用羥基活化劑時，反應進行之溫度為約 100 到 200°C ，並以大約 140 到 180°C 較佳，至於反應溶劑，本質上任何惰性有機溶劑均可使用。因此，此溶劑包含脂族和芳族烴 (例如苯、輕石油、輕油精、甲苯、二甲苯等、鹵化烴 (例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯、鄰-二氯苯等)、醚類 (例如二丁醚、乙二醇、二甲醚、二乙二醇二甲醚、四氫呋喃、

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (35)

二噁烷等)，酮類（例如甲基乙基酮、甲基異丙基酮、甲基異丁基酮等），酯類（例如醋酸乙酯等）、腈類（例如乙腈、丙腈等），醯胺類（例如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、六甲基磷酸三醯胺等）、N-甲基-吡咯烷酮、二甲基亞砷、四亞甲基砷、巯基醋酸、吡啶等。在反應後，為移除多餘羥基-活化劑，可使用有機鹼如吡啶、三乙胺、二甲基吡啶等或無機鹼如氫氧化鉀、氫氧化鈉等。

本反應可於脫水劑存在下進行，例如二環己基碳化二醯亞胺，羰基二咪唑等。

如此製得之四氫三吡啶化合物(1a)可藉反應(b)所述方式還原而得六氫三吡啶化合物(1b)

再者，當使用3,3-二取代之縮氨基脲衍生物(6)作為中間物時，則其可藉化合物(5)相同方式加熱-環化而合成四氫三吡啶化合物(1a)，該環化反應一般係於約60到160℃間之溫度，較好約80到120℃之溫度進行。本反應亦可藉催化劑之助而進行，亦即存有路易士酸（例如三氟甲硼烷醚酯、甲磺酸、硫酸、氫氯酸、磷酸、多磷酸等）下進行，此反應中，R⁷所代表之任意保護胺基的保護基係有機化學中一般使用之任意基 [c.f. Shinjikken Kagaku Koza 卷14, 2555頁, Nihon seikagakkai 編輯]。

其中R⁷為胺基之化合物(6)，可經由溶解N-烷基-N-(2,2-二烷氧基乙基)-N'-苯脲於非質子性溶劑（例如二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、N-甲基吡咯烷酮等）中，添加細粒（約50-100μm）之氫氧化鉀或氫氧化鈉粉末，隨之逐量加入

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

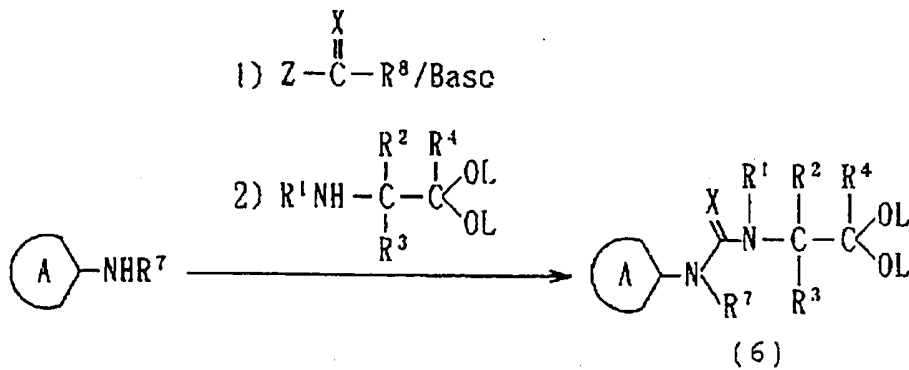
五、發明說明 ()
36

胺化劑 (例如羥胺基 -O-磺酸, 3-氯-2-氨基苯乙氧胺等), 在約 0 到 10°C 下劇烈攪拌, 再於約 25 到 30°C 下攪拌此反應混合物 2 小時, 將之傾倒於冰水上, 以稀塩酸中和此混合物, 並用氯仿萃取而製得。

N-烷基-N-(2,2-二烷氧基乙基)-N'-苯脲可藉異氰酸苯酯和 N-2,2-二烷氧基乙胺間之傳統反應方式合成。

其中 R⁷ 係經保護胺基之化合物 (6) 可藉下列反應 (d) 製得。

反應 (d)



其中 A 環, R¹, R², R³, R⁴, R⁷, L 和 X 具有本文前述之相同定義; R⁸ 為鹵原子或任意取代之 C₁₋₄ 烷氧基 (例如鹵 C₁₋₄ 烷基等) 或苯氧基及 Z 係鹵原子。

上述反應 (d) 主要係在鹼存在下, 使脲衍生進及胺化反應且接著進行醯化反應而得化合物 (6), 此反應一般係於約 -5 到 40°C, 較好約 5 到 10°C 之溫度範圍下進行。此處所用的鹼包含有機鹼例如吡啶、三乙胺、DBU、柯林鹼, 1,1,3,3-四甲基胍等等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

403741
五、發明說明 (37)

至於反應溶劑，本質上可使用任何惰性有機溶劑。故，此類溶劑包括脂族和芳族烴（例如苯、輕石油、輕油精、甲苯、二甲苯等），鹵化烴（例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯、鄰-二氯苯等）、醚類（例如丁醚、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚、四氫呋喃、二噁烷等）、酮類（例如甲基乙基酮、甲基異丙基酮、甲基異丁基酮等）、酯類（例如醋酸乙酯等）、腈類（例如乙腈、丙腈等）、醯胺類（例如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、六甲基磷酸三醯胺等），N-甲基-吡咯烷酮，二甲基亞砷、四亞甲基砷、巯基醋酸、吡啶等。

本發明之化合物中，係位置-5代表有=S者可經由將1, 2, 4-三吡-1, 3-二酮化合物（其係依據Max W. Miller等報告於J. Med. Chem., 22, 1483, 1979的方法合成）與勞森氏試劑或五硫化磷，於溶劑例如可任意取代之脂族或芳族烴（例如苯、輕石油、輕油精、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯、鄰-二氯苯等）、醚類（例如丁醚、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚、四氫呋喃、二噁烷等），和酮類（例如甲基乙基酮等）中，加熱反應而製得。由此合成之5-硫酮(=s)化合物可藉阮尼鐮之助，還原而得5-亞甲基化合物。

本發明之化合物(1)和生理上可接受之塩可適用於在動物例如哺乳類、鳥類、魚類或昆蟲的蓄養和/或增殖所面臨之寄生原蟲的控制且其呈現具有對抗此致病性寄生原蟲生長發育之個別的或全部的階段的對抗活性。甚且，這

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(38)

些化合物對那些對某些已知藥物具抗藥性的原蟲在一般劑量範圍內即呈現足夠有效之活性。結果，宿主動物之致病率和致死率降低，且，因此，提高了動物產量和增殖量（例如肉、奶、毛皮、獸皮和皮革、蛋、蜂蜜等的生產效能以及繁殖的效能）。並且，使用本發明之化合物可因避免例如球蟲感染之原蟲感染而使許多不同動物的飼養具有良好效能而提昇經濟效益。

可藉本發明化合物控制之原蟲疾病範圍很廣。故，可被控制的寄生原蟲包括端復分 (Apicomplexa) 原蟲，特別是艾美球蟲科 (Eimeriidae)，例如艾美球蟲屬，如堆型艾美球蟲，*E. adenoides*，阿拉巴馬艾美球蟲 (*E. alabamensis*)，阿洛英氏艾美球蟲 (*E. arloingi*)，歐本艾美球蟲 (*E. auburnensis*) *E. bovis*，*E. brunetti*，*E. canis*，*E. contorta*，*E. ellipsoidalis*，鼠球蟲 (*E. falciformis*)，*E. galloparonis*，*E. hagani*，*E. intestinalis*，*E. magna*，*E. maxima*，火雞球蟲 (*E. meleagridis*)，*E. meleagrimitis*，*E. mitis*，*E. mivati*，*E. necatrix*，*E. ninakohlyakimovae*，*E. ovis*，*E. parva*，*E. pavonis*，穿孔艾美球蟲 (*E. perforans*)，*E. piriformis*，*E. praecox*，嚙齒艾美球蟲 (*E. stiedai*)，*E. suis*，禽艾美球蟲 (*E. tenella*，*E. truncata*，祖爾尼氏艾美球蟲 (*E. zuernii*) 等，等孢子球蟲 (*Isospora*) 屬例如貝氏等孢子球蟲 (*I. belli*)，*I. canis*，貓等孢子球蟲 (*I. felis*)，犬等孢子球蟲 (*I.*

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

5/2

五、發明說明 (39)

rivolta), 豬等孢子球蟲 (*I. suis*) 等, 非洲弓漿蟲 (*Toxoplasma gondii*), 和 *Cryptosporidium* 屬, 特別是 *Cryptosporidium* 亞種, *Sarcocystidae* 系, 例如 *S. bovicanis*, *S. bovi hominis*, *S. ovicanis*, *S. ovifelis*, *S. sui hominis* 等, 白細胞球蟲 (*Leucocytozoon*) 屬例如 *L. simondi*, *L. caulleryi* 等, 瘧原蟲 (*Plasmodiidae*) 系, 例如柏格氏鼠瘧原蟲 (*P. berghei*), 亞性瘧原蟲 (*P. falciparum*), 三日瘧原蟲 (*P. malariae*), 卵形瘧原蟲 (*P. ovale*), 間日瘧原蟲 (*P. vivax*) 等, 梨漿蟲 (*Piroplasma*) 之次級原蟲, 更特別係巴貝蟲 (*Babesia*) 屬, 例如阿根廷巴貝蟲 (*B. argentina*), 牛巴貝蟲 (*B. bovis*), 犬巴貝蟲 (*B. canis*) 等, 秦氏梨漿蟲 (*Theileria*) 屬, 例如小秦氏梨將蟲 (*T. parva*) 等 *Adeleina*, 肝犬簇蟲 (*Hepatozoon canis*) 等等。

再者, 分類學上屬於黏孢子 (*Myxospora*) 或小孢子 (*Microspora*) 之原蟲, *Glugea* 屬和微粒子蟲 (*Nosema*) 屬的原蟲亦可經論及。

化合物 (1) 和其生理上可接受塩可用於同時預防和治療哺乳動物 (例如牛、馬、豬、綿羊、山羊、駱駝、水牛、驢子、兔、鹿、馴鹿、貂、栗鼠、浣熊、小鼠、大鼠、天竺鼠、黃金鼠、犬、貓等)、鳥類 (例如雞、鵝、鴨、火雞、鴨、野鴨、鴿子等), 淡水和海水魚 (例如鯉魚、鱈魚、鱒魚、香魚、鮭魚、小型鱸魚、^鱒鱒魚、比目魚、海鯛魚、硬鱈鱸魚、鱈魚等) 和甚至於昆蟲類如蜜蜂的原蟲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (40)

感染。

化合物(1)和其生理上可接受的塩可安全地投與至上述之任何動物，根據口服或注射之投與路徑該成份可為不同的劑型。上述之劑型可依已知方法製備(例如對應於EP-A-476439之日本專利申請案未審查公報H5-1047，對應於EP-A-457015之日本專利申請案未審查公報H5-117250，對應於EP-A-383285之日本專利申請案未審查公報H2-240003，對應於EP-A-215354之日本專利申請案未審查公報S62-61972等)。

本發明通式(1)之化合物或其生理上可接受塩可藉由與若需要之藥劑可接受添加劑例如稀釋劑或賦形劑混合，而依據已知製藥方法調配成抗原蟲組成物，然後併入飼料或飲水供投與，以製備成原蟲疾病之預防和治療劑。

本發明之抗原蟲製劑之製備，例如，分別或令呈混合態之通式(1)化合物或其生理上可接受之塩以固體或液體載劑稀釋，藉不將之稀釋，或藉膜覆等方法使之安定化而調配成粉末、微塵粒、顆粒、錠劑、溶液劑、乳劑、糊劑、膠囊、混合預劑、注射劑等。本發明之抗原蟲劑之製備，亦可直接將通式(1)之化合物或其生理上可接受之塩分散至飼料、飲水等中，或分散於載劑後，再併入其中，該載劑可為任何種類，只要其本質上係生理上無害者。載劑以具有飼料或飼料成份之功能者較佳，固體載劑包含，例如，乳糖、蔗糖、澱粉、麥片粉、玉米粉、麥麩、大豆粕渣、精抽米麩、油菜籽粕渣、粗製大豆粉、纖維素酵素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(41)

、魚粉、花生粉、研磨貝類粉末和碳酸鈣、液體載劑的實例包含水、生理鹽水和生理上可接受之有機溶劑。此外，其餘適用之佐劑例如乳化劑、分散劑、懸浮助劑、潤溼劑、稠化劑、膠體形成劑和助溶劑，可以適當量添加。此外尚可進一步併入防腐劑、殺真菌劑、著色劑、芳香族、殺菌劑、抗生素、酵素製劑、乳酸桿菌製劑、解熱劑、止痛劑、消炎劑等，並且其他抗原蟲疾病之製劑，只要其於作用機制與本發明不同，即可將之合併組合。甚且，可併入各種維他命、礦物質、胺基酸。

本發明之抗原蟲製劑經投與至動物例如哺乳動物、鳥類、魚或昆蟲而供預防和/或治療原蟲疾病。由於在飼養家畜工業中，動物通常係成群飼養，因此本發明之範圍亦包含當族群中某些經確認遭原蟲感染疾病時，本發明之抗原蟲製劑可加於飼料、飲水中等以對族群中受感染個體或全體族群投藥。

本發明之抗原蟲組成物可含有一或數種本發明化合物或鹽類。並且，該組成物可含有其它可用以改善動物一般狀況或用以預防或治療其他疾病的藥物，除非可預見藥物不良交互作用或有效度變差，否則通常可併用他種藥物。

本發明之抗蟲組成物應含有約0.01ppm到約1%，較好約0.1ppm至約0.1%之濃度之化合物(I)或其生理可接受之鹽。對用於即時稀釋之製劑情況中，可含有活性藥物濃度為約0.01到90%或較好約0.1到30%。

一般，本發明之抗原蟲組成物可以日劑量為約0.01到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

57A

五、發明說明 () 42

50 mg/kg 體重，較好約 0.1 到 5 mg/kg 體重之化合物 (I) 或塩類。藉由說明方式，本發明之抗原蟲組成物，可以約 0.01 至約 100 ppm，較好約 0.1 至約 50 ppm 之量之化合物 (I) 或其塩類混入動物定額飲食中。由此製得之定額食物可同時用於治療和預防目的。此定額食物一般可製成含約 0.5 到 30 重量%，較好約 1 到 20 重量% 之化合物 (I) 或其塩類與飼料賦形劑之濃縮物或預混物，並使其與一般飼料摻合而製得。上述賦形劑之實例可為含少量防-塵食用油如玉米油或大豆油或礦物塩之玉米粉或玉米-大豆粉。所製成之預混物在投與時均勻地混入動物一般食物中。

在治療或預防家禽，特別是雞、鵝、鴨、野鴨、鵝和火雞的球蟲病方面，通常約 0.01 至 100 ppm，較好約 0.1 至約 50 ppm 之化合物 (I) 或塩類可於投與前事先與例如營養飼料之適當可食材料混合。該藥物可添加於飲水中攝取。

在治療動物之例如球蟲病或弓漿蟲病方面，化合物 (I) 或生理上可接受塩之日投與劑量約為 0.5 到 100 mg/kg 體重。依照動物體重，治療療法，動物種屬，對抗原蟲藥物的個別反應，劑量或配方，投藥時間與間隔等而定，有時需要經常調整為不同於上述之劑量範圍。因此，降低劑量在某些情況下證明有效，而在其他情況則需提高劑量。對大量投與而言，每日劑量以分次投與較有利。

魚類的治療係以經口途徑，例如經由飼料進行或藉短時間"藥浴"方法進行，該方法包括將魚自飼養池移入裝有藥物溶液(即藥物浴)之水槽中，並使其留於其內-預定時

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

38

五、發明說明 ()
43

間 (數分鐘至數小時)。

但是，短暫的或永久的處置整體棲息地 (例如池塘、水族箱、水槽、池塘) 亦可建立執行。

此種情況中，化合物 (I) 或生理上可接受之塩則以適於特殊情況的劑型投與。本發明之抗原蟲製劑之濃度範圍約 1 ppm 到 10 重量每容積 %。

對魚類之“藥浴”治療或綜合性棲息地處置 (水塘治療)，較好使用本發明抗原蟲製劑於可以水稀釋或懸浮之極性溶劑或溶劑混合液之溶液。

為了製備此種溶液，將化合物 (I) 或生理上可接受的塩溶解或懸浮於極性水溶性載劑中。在添加化合物 (I) 或生理上可接受之塩後，較好該載劑的 pH 值保持在 7 到 10，特別是 8 到 10 的範圍。

由於投與本發明之化合物可控制寄生原蟲，因而減少其相關疾病和死亡的發生率並改善發育遲滯現象和整體品質惡化現象，因此本發明可用以預防肉、奶、毛皮、蛋、蜜等產量之下降。再者，本發明亦顯著有功於安全地畜養裝飾性動物和寵物。

下列實例，測試例和配方例係用以進一步詳細描述本發明且不因此限制本發明範圍，下列實例所得化合物之化學結構示於表 3。

測試例 1 生物測試效應 (1)

以雞評估本發明之化合物的抗球蟲效應。採用 9-天大雄性白種來亨雞分成三組，除了未受感染未治療的對照組

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 () 44

以外，所有組均經口服接種實驗室標準禽艾美球蟲種 5×10^4 卵囊蟲 / 每隻雞。該藥物係本發明之化合物呈乾燥磨碎粉狀物，與 31.3 ppm 標準基礎定額飼料 (SDL, 1號; Nippon Haigo Shiryo 有限公司) 混合，且令雞隻自由攝取所調配之飼料，自感染接種前 24 小時開始餵食至其後 8 天共計連續 9 天。在飼養期間，測定每隻雞增加之體重。並且，計數出血性血點數目並計數所排泄出的卵囊蟲數以評估該藥物之抗球蟲病效應。結果示於表 1。表中，化合物編號乃對應於表 3 之化合物編號。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

84年9月1日 修正
補充

83109408

A7
B7

附件六

五、發明說明(45)

表 1

化 合 物 編 號	相 對 體 重 增 加 (%) 1)	出 血 性 血 滴 數 2)	OPG 3) (log)
未 受 感 染 / 未 治 療 組	100	0	ND 4)
受 感 染 / 未 經 治 療 之 對 照 組	40.2	3.0	5.2
1	100	0	ND
1	102.9	1.25	ND
3	96.1	0	ND
4	91	0	ND
5	100	0	ND
6	100	0	ND
7	104.4	0	ND
15	100	0	ND
22	111.9	0	ND
38	100	0	ND
39	100	0	ND
40	100	0	ND
43	100	0	ND
44	100	0	ND
45	104.6	0	ND

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (46)

1) 治療組增加之平均體重

$$\text{相對體重增加} = \frac{\text{治療組增加之平均體重}}{\text{未受感染之對照組增加之平均體重}} \times 100$$

2) 出血性血滴數：每隻雞的血樣適注數目，係測定自雞體小腸排泄出來最高峰日，計算於網板上所置紙張上的血滴而測定。

3) OPG：每公克糞便中所排出之卵囊蟲數。(於感染後的第7天)

4) ND：未測得。

由表1的資料顯見，以受感染組相較，以本發明之化合物治療組均呈現體重增加，表示本發明之化合物具有極佳之抗球蟲活性。

測試例2 生物測試效應(2)

本發明化合物之抗球蟲活性依測試例1的方法，藉投與含有4ppm化合物的配額飼料而加以評估。結果示於表2。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(47)

表 2

化 合 物 編 號	相 對 體 重 增 加 (%)	出 血 性 血 滴 數	OPG (log)
未 受 感 染 / 未 治 療 組	100	0	ND
受 感 染 / 未 經 治 療 之 對 照 組	40.2	3.0	5.2
53	92.3	0	ND
54	90.7	0	ND
55	92.2	0	ND
56	95.7	0	ND
57	95.8	0	ND
58	95.7	0	ND
59	92.2	0	ND
60	90.3	0	ND
61	90.3	0.7	ND
62	94.5	0	ND
65	90.0	0	ND
66	98.4	0	ND
67	92.6	0	ND
68	97.0	0	ND
69	94.1	0.2	ND

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(48)

參考例 1

3,5-二氯-4-(4'-氯-1-甲氧羰基)苄硝基苯。

於 100ml 乙腈中溶入 4.00 克醋酸對-氯苯酯，4.54 克 3,4,5-三氯硝基苯和 2.60 克 1,1,3,3-四甲基胍，隨後回流 8 小時並濃縮至乾，殘留物溶於 100ml 甲苯中，以 100ml 冰水和 100ml 水洗滌，以 MgSO₄ 乾燥並濃縮，濃縮物中添加乙醇後，過濾得結晶之 6.82 克標題化合物，m.p. 92-93°C。

參考例 2

3,5-二氯-4-(4'-氯-甲氧羰基)苄苯胺

於 50ml 乙醇中溶入 6.00 克依參考例 1 製備之 3,5-二氯-4-(4'-氯-甲氧羰基)苄硝基苯，隨之添加 5 倍莫耳之 SnCl₂ 並回流 2 小時，反應溶液濃縮後，倒入 1 升冰水中並經添加 10% NaOH 使之鹼化後以 100ml 醋酸乙酯抽提。該抽提物以水洗滌，以 MgSO₄ 乾燥並以乙醇再結晶，得 5.12 克之標題化合物，m.p. 151-152°C。

參考例 3

3,5-二氯-4-(4'-氯-1-甲氧羰基)苄苯基胍

於 100ml 醋酸和 30ml 鹽酸之混合液中溶入 5.00 克參考例 2 製備之 3,5-二氯-4-(4'-氯-1-甲氧羰基)苄苯胺，隨後在 5-10°C 及攪拌下逐滴添加 10ml 之 2-倍莫耳之硝酸鈉溶液。

添加完成後，溶液於 10-20°C 反應 2 小時且在 5-10°C 伴隨攪拌逐滴添加溶於 50ml 鹽酸中的 5-倍莫耳 SnCl₂ 溶液後，令之於 10-20°C 再反應 2 小時，由此製得之結晶懸浮於冰水

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

外

五、發明說明 (49)

中並以醋酸乙酯抽取。該抽取物以 $MgSO_4$ 乾燥，濃縮和再結晶而製 4.20 克標題化合物， $m.p. 113-114^\circ C$ 。

參考例 4

4-(4'-氯-1-甲氧羰基)苄基-3-三氟甲基苯胺

以 4-(4'-氯-1-甲氧羰基)苄基-3-三氟甲基硝基苯開始反應，依參考例 2 類似方式合成標題化合物， $m.p. 103-104^\circ C$ 。

參考例 5

4-(4'-氯-1-甲氧羰基)苄基-3-三氟甲基苯肼

以參考例 4 製備之 4-(4'-氯-1-甲氧羰基)苄基-3-三氟甲基苯胺開始反應，依參考例 3 類似方式合成標題化合物， $m.p. 95-97^\circ C$ 。

實例 1

2-(3,5-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氫-1,2,4-三吡啶-3-酮
(化合物 16)

於四氫呋喃 (THF) 中溶解 2.77 克 2-(3,5-二氯苯基)-5-氯-2,3-二氫-1,2,4-三吡啶-3-酮，隨後加入與起始反應化合物等莫耳量之甲醇鈉，且混合物於室溫攪拌 1 小時。反應完成後，反應混合物於減壓下濃縮並於殘留物中添加冰水。過濾收集所製得之結晶，乾燥並溶於 100 ml 氯仿中，氯仿溶液以無水硫酸鎂乾燥，濃縮再經管柱色層分析法 (Merck 矽膠 60; 二氯甲烷-甲醇 = 10:1) 純化而得 0.4 克白色結晶 ($m.p. 164^\circ C$)。

元素分析 $C_{10}H_7Cl_2N_3O_2$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(50)

C H N

計算值：44.14；2.59；15.44

實測值：43.92；2.61；15.31

NMR[CDC1₃] δ：4.09(s, 3H), 7.25-7.48(m, 1H), 7.51-7.75(m, 2H)

實例 2

2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)苯基]六氫-1,2,4-三吡啶-3-酮(化合物 38)

於 50ml 二氯甲烷中添加 2.07 克 2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)苯基]-1-(2-羥乙基)縮氨基脲以及 2-倍莫耳吡啶。溶液冷卻至 0 到 5℃ 並於恒定攪拌下滴加等莫耳之三氟醋酸酐。完成滴加後，反應於相同條件下再進行 1 小時。隨後藉濃縮移除二氯甲烷並添加 50ml 1,4-二噁烷至該濃縮液中。混合物回流 4 小時，之後蒸除溶劑，且殘留物溶於氯仿中。以冰水洗滌氯仿溶液，以無水硫酸鎂乾燥並濃縮。殘留物再經管柱色層分析法(Merck 矽膠 60；氯仿)純化而得 0.1 克標題化合物，為白色物質，於 138-139℃ 融解(分解)。

元素分析 C₁₇H₁₃Cl₃N₄O

C H N

計算值：51.60；3.31；14.16

實測值：51.53；3.36；14.14

NMR[CDC1₃] δ：3.00-3.64(m, 4H), 4.19(t, J=6Hz, 1H), 5.69(br, 1H), 6.09(s, 1H), 7.29(s,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (51)

4H), 7.92 (s, 2H)

實例 3

2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 41)

由 2.00 克 2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)苯基]-1-(2-羥甲基亞甲基縮氨基脲)開始進行反應，依實例 2 相同的方法合成得 0.38 克白色標題化合物，m.p. 166-167°C。

元素分析 $C_{17}H_{11}Cl_3N_4O$

C	H	N
---	---	---

計算值：51.86；2.82；14.23

實測值：51.60；2.87；13.93

NMR [CDCl₃] δ : 4.00-4.20 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.45 (br, 1H), 7.15 (br, 1H), 7.30 (s, 4H), 7.72 (s, 2H)

實例 4

2-[3,5-二氯-4-(4-氯-1'-氟苄基)苯基]-4-甲基六氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 40)

於 50 ml 二甲基甲醯胺中，溶解 1.18 克 1-甲基-1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)苯基]縮氨基脲，且反應於 140-145°C 攪拌進行 2 小時。隨後將反應混合物倒入 300 ml 冰水中，並以 200 ml 氯仿抽提。該抽提物以無水硫酸鎂乾燥，濃縮至乾。殘留物於四氫呋喃中以 LiAlH₄ 還原並經管柱色層分析法 (Merck 矽膠 60; 氯仿) 純化而得 0.1 克標題化合物，m.p. 137-138°C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

製

訂

51

五、發明說明 ()
52元素分析 $C_{18}H_{15}Cl_3N_4O$

C H N

計算值：52.77；3.69；13.68

實測值：52.74；3.62；13.68

NMR [$CDCl_3$] δ : 3.00 (s, 3H), 3.20-3.60 (m, 4H), 4.25
(br, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.28 (s, 4H),
7.89 (s, 2H)

實例 5

2-(3,5-二氯苯基)-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮-5-硫
酮 (化合物 7)

於 100 ml 甲苯中，添加 2.58 克起始化合物 3,5-二酮以
及 1/2 當量勞森氏試劑且混合物回流 5 小時。隨後濃縮反應
混合物並經管柱狀色層分析法 (Merck 矽膠 60；氯仿) 純化
而得 0.9 克淡黃色結晶，m.p. 200-201°C。

元素分析 $C_9H_5Cl_2N_3OS$

C H N

計算值：39.43；1.84；15.33

實測值：39.45；1.97；15.05

NMR [$CDCl_3$] δ : 7.67 (s, 3H), 7.84 (s, 1H), 13.80 (br,
1H)

實例 6

2-(3,5-二氯苯基)-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化
物 1)

於 50 ml 70% 乙醇中，溶解 2.74 克實例 5 所合成之化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (53)

7, 隨後加入 10 當量之活性阮尼鎳。此混合物於室溫下攪拌過夜, 之後濾除不溶物。濾液於減壓下濃縮且殘留物溶於 100 ml 醋酸乙酯。此溶液以無水硫酸鎂乾燥, 濃縮且所得紅-棕色油狀物經管柱色層分析法 (Merck 矽膠 60; 氯仿) 純化而得 1.0 克標題化合物, 呈淡黃色物質, m.p. 179-181°C。

元素分析 $C_9H_7Cl_2N_3O$

C	H	N
---	---	---

計算值: 44.29; 2.89; 17.22

實測值: 44.59; 2.98; 17.41

NMR [$CDCl_3$] δ : 4.05-4.20 (m, 2H), 6.30-6.60 (br, 1H),
7.00-7.30 (m, 2H), 7.52 (d, J=2Hz, 2H)

實例 7

2-(3,5-二氯苯基)-5-苯基-2,3-二氫-1,2,4-三吡-3-酮 (化合物 27)

於 50 ml 二噁烷中, 溶解 2.20 克 2-(3,5-二氯苯基)縮氨基脲, 隨後加入 1.52 克苯乙二醛單水合物, 混合物回流 5 小時, 隨後濃縮反應混合物, 且殘留物經乙腈再結晶得 1.34 克標題化合物, m.p. 160-161°C。

元素分析 $C_{15}H_9Cl_2N_3O$

C	H	N
---	---	---

計算值: 56.63; 2.85; 13.21

實測值: 56.52; 2.78; 13.34

NMR [$CDCl_3$] δ : 7.38 (t, J=2Hz, 1H), 7.45-7.70 (m, 3H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (54)

7.75 (d, J=2Hz, 2H), 8.05-8.30 (m, 2H),
8.48 (s, 1H)

實例 8

由 2-(3,5-二氯苯基)-1-(2-羥基-2-甲基亞丙基)縮氨脲開始反應，以實例 2 相似方式合成化合物 2, m.p.120-122℃。

實例 9

由 2-(3,5-二氯苯基)-1-(2-羥基-2-甲硫基亞乙基)縮氨脲開始反應，經實例 2 相似方式合成化合物 3, m.p.115-116℃。

實例 10

由 2-(3,5-二氯苯基)-1-(2,2-二甲硫基-2-羥乙基)縮氨脲開始反應，經實例 2 相似方式合成化合物 4, m.p.151-152℃。

實例 11

由化合物 1 開始反應，藉實例 4 相似方式合成化合物 5, m.p.148-148℃。

實例 12

由 2-(3,5-二氯苯基)-6-甲基-2,3,4,5,-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮-5-硫酮開始反應，藉實例 6 相似方式合成化合物 6, m.p.164-165℃。

實例 13

由 2-(3,5-二氯苯基)-4-甲基六氫-1,2,4-三吡啶-3,5-二酮開始反應，依實例 5 相似方式合成化合物 8, m.p.149-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (55)

150℃。

實例 14

由 2-(3,5-二氯苯基)-六氫-1,2,4-三吡-3,5-二酮開始反應，依實例 5 類似方式合成化合物 9，m.p. 221-223℃ (分解)。

實例 15

由 2-(3,5-二氯苯基)-1-(2-羥基-2-苯乙基)縮氨基脲開始反應，依實例 2 類似方式合成化合物 10，m.p. 164-165℃。

實例 16

由 2-(3,5-二氯苯基)-1-(2-羥基-2-苯亞乙基)縮氨基脲開始反應，依實例 2 類似方式合成化合物 11，m.p. 139-140℃。

實例 17

由化合物 8 開始反應，依實例 6 類似方式合成化合物 12，m.p. 210-211℃。

實例 18

由 2-(3,5-二氯苯基)-6-甲基-六氫-1,2,4-三吡-3-酮-5-硫酮開始反應，依實例 6 類似方式合成化合物 13。

實例 19

使用甲硫醇取代甲醇鈉，依實例 1 類似方式合成化合物 14，m.p. 190-191℃。

實例 20

使用苄硫醇取代甲醇鈉，依實例 1 類似方式合成化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

物 15, m.p. 152-153°C。

實例 21

5-氯-2-(3,5-二氯苯基)-2,3-二氫-1,2,4-三吡-3-酮
(化合物 17)。

於 30 ml 二氯甲烷中，懸浮 1.00 克 2-(3,5-二氯苯基)-
2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡-3,5-二酮，隨後添加各 2 倍莫
耳之四氯化碳和三苯膦並回流 12 小時。反應完成後，所得
溶液經管柱色層分析法 (Merck 矽膠 60, 二氯甲烷-四氯化
碳 = 2:1) 純化，m.p. 148-149°C。

NMR [CDCl₃] δ : 7.42 (t, J=2Hz, 1H), 7.66 (d, J=2Hz,
2H), 7. (s, 1H)

實例 22

使用氟化鉀取代甲醇鈉，依實例 1 類似方式合成化
合物 18, m.p. 93-95°C。

實例 23

使用對-氯磺基酚取代甲醇鈉，依實例 1 類似方式合成
化合物 19, m.p. 176-178°C。

實例 24

使用第三-丁硫醇中取代甲醇鈉，依實例 1 類似方式合
成化合物 20, m.p. 97-99°C。

實例 25

使用第三-丁氧化鉀取代甲醇鈉，依實例 1 類似方式合
成化合物 21, m.p. 91-92°C。

實例 26

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (57)

使用酚取代甲醇鈉，依實例1類似方式合成化合物22，
m.p. 126-127℃。

實例 27

使用環丙基甲醇取代甲醇鈉，依實例1類似方式合成
化合物23， m.p. 68-69℃。

實例 28

使用2-氟乙醇取代甲醇鈉，依實例1類似方式合成化
合物24， m.p. 110-111℃。

實例 29

使用2,2,2-三氟乙醇取代甲醇鈉，依實例1類似方式
合成化合物25， m.p. 80-81℃。

實例 30

使用1,3-二巰基丙烷取代甲醇鈉，依實例1類似方式
合成化合物26， m.p. 195-196℃。

實例 31

由2-(3,5-二氯苯基)-5-氯-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三
吡啶-3-酮開始反應，並使用甲硫醇取代甲醇鈉，依實例1類
似方式合成化合物3， m.p. 115-116℃。

實例 32

取2-(3,5-二氯苯基)-1-苯甲醯基亞甲基縮氨基脲，依
實例2類似方式合成化合物27， m.p. 160-161℃。

實例 33

使用2-(3,5-二氯苯基)-1-苯甲醯基-1-苯基亞甲基縮
氨基脲，依實例2類似方式合成化合物28， m.p. 158-159℃。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

實例 34

由 2-(3,5-二氯苯基)-5-氯-1,2,3,6-四氫-1,2,4-三
吡啶-3-酮開始反應並使用甲硫醇取代甲醇鈉，依實例 1 類似
方式合成化合物 29, m.p. 133-134°C。

實例 35

使用 2-苯基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3,5-二酮，
依實例 5 類似方式合成化合物 30, m.p. 183-184°C。

實例 36

自 2-苯基-5-氯-2,3-二氫-1,2,4-三吡啶-3-酮開始反應
且以甲硫醇取代甲醇鈉，依實例 1 類似方式合成化合物 31,
m.p. 115-116°C。

實例 37

自 2-苯基-5-氯-2,3-二氫-1,2,4-三吡啶-3-酮開始反應，依
實例 1 類似方式合成化合物 32, m.p. 102-103°C。

實例 38

使用 2-(4-氯苯基)-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3,5-
二酮，依實例 5 類似方式合成化合物 33, m.p. 198-199°C。

實例 39

自 2-(4-氯苯基)-5-氯-2,3-二氫-1,2,4-三吡啶-3-酮開
始反應並以甲硫醇取代甲醇鈉，依實例 1 類似方式合成化
合物 34, m.p. 168-169°C。

實例 40

使用 2-(4-氯苯基)-5-氯-2,3-二氫-1,2,4-三吡啶-3-酮
，依實例 1 類似方合成化合物 35, m.p. 151-152°C。

五、發明說明 (59)

實例 41

使用 2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡-3,5-二酮，依實例 5 類似方式合成化合物 36，m.p. 249-250°C。

實例 42

使用 2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)-苯基]六氫-1,2,4-三吡-二酮，依實例 5 類似方式合成化合物 37，m.p. 215-216°C (分解)。

實例 43

使用 2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)苯基]-4-甲基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡-3-酮-5-硫酮，依實例 6 類似方式合成化合物 40，m.p. 137-138°C。

實例 44

使用 2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)苯基]-5-氯-2,3-二氫-1,2,4-三吡-3-酮，依實例 1 類似方式合成化合物 42，m.p. 193-194°C。

實例 45

將化合物 36 溶於四氫呋喃中並與等莫耳碘甲烷反應，而得化合物 43，m.p. 204-205°C。

實例 46

將化合物 43 溶於二氯甲烷中並與氯氣反應，而得化合物 44，m.p. 184-185°C。

實例 47

2-(3,5-二氯苯基)-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡-3-酮 (化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明 (60)

物 1)。

1.77克 3,5-二氯苯肼溶於 20ml 乙腈中，隨之於恒定攪拌及 10-20℃ 下滴加 1.10克 苯甲醛，製得 2.70克 脞。於 30 ml 乙腈中，溶解 1.33克 脞，隨後添加 3-倍 莫耳吡啶，於 0 到 10℃ 恒定攪拌下滴加 0.6-倍 莫耳 氯甲酸三氯甲酯於該混合物中。滴加完成後，混合液於 20到 25℃ 攪拌 1小時。

於 30ml 乙腈中，溶解 0.6克 胺基乙醛醋酸二甲酯，隨後於 5到 10℃ 恒定攪拌下，添加上述製備之反應溶液。滴加完成後，於 20到 25℃ 攪拌該反應溶液 3小時。濃縮此製得之反應溶液後，加入冰水並用 50ml 二氯甲烷抽提，以無水硫酸鎂乾燥後，濃縮抽提物並經管柱色層分析法 (Merck 矽膠 60; 氯仿) 純化，而得 1.54克 1-亞苄基-2-(3,5-二氯苯基)-4-(2,2-二甲氧基乙基)縮氨脲，呈白色結晶 (m.p. 119-120℃)。

於 20ml 乙腈中，溶解 1.00克 由此製得之縮氨脲，隨之與 0.1ml 濃鹽酸於 50到 60℃ 加熱-反應 20分鐘，反應完成後，過濾收集所製得之結晶並以水洗滌，由此製得之結晶經醋酸乙酯再結晶，而得 0.72克 標題化合物，m.p. 179-181℃。

實例 48

2-[3,5-二氯-4-(4-氯苯硫基)苯基]-6-甲基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡-3-酮 (化合物 45)

1.60克 3,5-二氯-4-(4-氯苯硫基)苯脞和 0.9克 N-丙酮基苯基胺基甲酸酯於 30ml 甲苯中回流後，於其中加入 0.8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明 (61)

克 1,8-二吡雙環 [5,4,0]-7-十一碳烯再回流 2 小時。反應完成後，濃縮溶液，加入冰水再以 50ml 二氯甲烷抽提。以無水硫酸鎂乾燥後，濃縮抽提物至乾並經管柱色層分析法 (Merck 矽膠 60; 氯仿) 純化而得 0.34 克標題化合物，為白色物質，m.p. 258-259°C。

NMR (d₆-DMSO) δ : 2.04 (s, 3H), 3.98 (br-d, J=2Hz, 2H),
7.22 (g, J=8Hz, 4H), 7.80 (br, 1H),
7.88 (s, 2H)

實例 49

2-[3,5-二氯-4-(4-氯苯甲醯基)苯基]-6-甲基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡-3-酮 (化合物 46)

自 3,5-二氯-4-(4-氯苯甲醯基)苯胺開始，依實例 48 相同方式合成標題化合物，m.p. 257-259°C。

實例 50

4-乙醯基-2-[3,5-二氯-4-(4-氯苯基)苯基]-6-甲基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡-3-酮 (化合物 47)

令實例 49 所得化合物 46 以醋酸酐於甲苯中乙醯化，而製備標題化合物，m.p. 101-102°C。

實例 51

2-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-六氫-1,2,4-三吡-3-酮 (化合物 48)

令 1-胺乙醯基-1-甲基-2-(3,5-二氯苯基)吡與氯甲酸苯酯在鹼存在下所反應製得之結晶，溶解於四氫呋喃中，隨後以 NaBH₄ 還原而得標題化合物，m.p. 150-151°C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (62)

實例 52

6-氯-2-(3,5-二氯苯基)-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-硫酮 (化合物 49)

於 30ml 二氯甲烷中，溶解 1.33 克 1-(3,5-二氯苯基)-2-吡啶和 5-倍莫耳吡啶，隨後於 5 到 10℃ 恒定攪拌下滴加 2-倍莫耳硫光氣。滴加完成後，所得溶液於 20 到 25℃ 攪拌 1 小時，再於 5 到 10℃ 攪拌下添加等莫耳之甘氨酸乙酯鹽酸鹽。反應 2 小時後，反應溶液經水洗滌並濃縮至乾，殘留物溶於 30ml 乙腈中並與 0.1ml 濃鹽酸於 50 到 60℃ 反應 20 分鐘，而得 2-(3,5-二氯苯基)-六氫-1,2,4-三吡啶-6-酮-3-硫酮，所得化合物經已知方法氯化而得標題化合物，m.p. 207-208℃。

實例 53

2-(3,5-二氯苯基)-1,5-二甲基六氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 50)

鹼存在條件下，令 1-(2-胺丙基)-1-甲基-2-(3,5-二氯苯基)吡啶與氯甲酸苯酯反應，而得標題化合物，m.p. 129-130℃。

實例 54

2-(3,5-二氯苯基)-1-甲基-六氫-1,2,4-三吡啶-3-硫酮 (化合物 51)

自 1-(2-胺乙基)-2-(3,5-二氯苯基)甲吡啶和硫光氣開始反應，依實例 52 類似方式合成標題化合物，m.p. 240-241℃。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (63)

實例 55

2-[3-氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)-5-甲基苯基]-2,3,4,5-四
氫-1,2,4-三吡啶-3-酮(化合物 52)

自 3-氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)-5-甲基苯基開始反應，
依實例 47 類似方式合成標題化合物，m.p. 192-193℃

實例 56

2-[3-氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)-5-甲基苯基]-六氫-1,2,4-
三吡啶-3-酮(化合物 53)

以 LiAlH_4 於 THF 中還原實例 55 製得之化合物 52，得標
題化合物，m.p. 201-202℃。

實例 57

2-[3-氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)-5-甲基苯基]-2,3,4,5,-四
氫-1,2,4-三吡啶-3-酮-5-硫酮(化合物 54)

自 2-[3-氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)-5-甲基苯基]-2,3,
4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3,5-二酮開始反應，依實例 5 類似
方式合成標題化合物，m.p. 234-236℃。

NMR (d_6 -DMSO) δ : 2.41 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 7.17-7.
70 (m, 6H), 7.87 (s, 1H), 13.86 (br,
1H)

實例 58

2-[3-氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)-5-甲基苯基]六氫-1,2,4-三
吡啶-3-酮-5-硫酮(化合物 55)

實例 57 製得之化合物 54 於 THF 中以 LiAlH_4 還原，得標
題化合物，m.p. 217-218℃。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明 ()
64實例 59

2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-苯甲醯基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 56)

自 3,5-二氯-4-(4'-氯苯甲醯基)苯肼開始反應，依實例 47 類似方式合成標題化合物，m.p. 212-213°C。

實例 60

2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-羥苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 57)

實例 59 製得之化合物 56 於 THF 中以 LiAlH_4 還原，而製得標題化合物，m.p. 115-116°C。

實例 61

2-[3-氯-4-(4-氯苯甲醯基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 58)

自 3-氯-4-(4-氯苯甲醯基)苯肼開始反應，依實例 47 類似方式合成標題化合物，m.p. 158-159°C。

實例 62

2-[3-氯-4-(4'-氯-1-羥苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 59)

實例 61 製得之化合物 58 於 THF 中以 LiAlH_4 還原，而製得標題化合物，m.p. 135-136°C。

實例 63

2-[3,5-二氯-4-(4-氯苯硫基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 60)

自 3,5-二氯-4-(4-氯苯硫基)苯肼開始反應，以實例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (65)

47類似方式合成標題化合物， m.p. 224-225℃。

實例 64

2-[4-(4-氯苄基)-3-氯苄基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4,5-三
吡啶-3-酮 (化合物 61)

自 3-氯-4-(4-氯苄基)苯肼開始反應，依實例 47類似
方式合成標題化合物， m.p. 196-197℃。

實例 65

2-[3-氯-4-(2-氯吡啶-5-基-氟甲基)-5-甲基苄基]-2,3,
4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 62)

自 3-氯-4-(2-氯吡啶-5-基-氟甲基)-5-甲基苯肼開始
反應，依實例 47類似方式合成標題化合物， m.p. 211-212
℃。

實例 66

2-[3-氯-4-(2-氯噁唑-5-基-氟甲基)-5-甲基苄基]-2,3,
4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 63)

自 3-氯-4-(2-氯噁唑-5-基-氟甲基)-5-甲基苯肼開始
反應，依實例 47類似方式合成標題化合物， m.p. 238-239
℃。

實例 67

2-[3-氯-4-(1-甲基咪唑-2-基-硫基)-5-甲基苄基]-2,3,
4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 64)

自 3-氯-4-(1-甲基咪唑-2-基-硫基)-5-甲基肼開始反
應，依實例 47類似方式合成標題化合物， m.p. 173-174℃
。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(66)

實例 68

2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡-3-酮(化合物 65)

於 20ml 二氯甲烷中，懸浮 0.38 克化合物 57，隨後於 -50℃ 恒定攪拌下滴加溶解於 5ml 二氯甲烷之 0.16 克二乙胺基硫三氟化物(DAST)。於相同條件下反應 30 分鐘後，反應溶液再於 20-25℃ 反應 1 小時並濃縮，殘留物經管柱色層分析法(Merck 矽膠 60; 氯仿)純化，而得 0.22 克標題化合物，m.p. 182-183℃。

NMR(CDCl₃) δ : 4.09(t, J=2Hz, 2H), 6.65(br, 1H), 7.12(t, J=2Hz, 1H), 7.22(d, J=46Hz, 1H), 7.30(s, 4H), 7.67(d, J=2Hz, 2H)

實例 69

2-[3-氯-4-(4-氯-1-氟苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡-3-酮(化合物 66)

自 2-[3-氯-4-(4'-氯-1-氫苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡-3-酮開始反應，依實例 68 類似方式合成標題化合物，m.p. 124-125℃。

實例 70

2-[3,5-二氯-4-(4'-氯苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡-3-酮(化合物 67)

自 3,5-二氯-4-(4-氯苄基)苯肼開始反應，依實例 47 類似方式合成標題化合物，m.p. 196-197℃。

實例 71

五、發明說明 (67)

2-[3,5-二氯-4-(4-氯苯硫基)苯基]六氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 68)

化合物 60 於 THF 中以 LiAlH_4 還原而得標題化合物, m. p. 242-243°C。

實例 72

2-[4-(4-氯苯基)-3-氯苯基]六氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 69)

化合物 61 於 THF 中以 LiAlH_4 還原而製得標題化合物, m. p. 157-158°C。

實例 73

2-(2-氯-4-三氟甲基吡啶-6-基)-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 70)

自 2-氯-4-三氟甲基吡啶-6-基肼開始反應, 依實例 47 類似方式合成標題化合物, m. p. 197-198°C。

實例 74

2-(2-氯-4-三氟甲基-吡啶-6-基)六氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 71)

實例 73 所製備之化合物 70, 於四氫呋喃中以 LiAlH_4 還原, 而得標題化合物, m. p. 191-192°C。

實例 75

2-[3,5-二氯-4-[2-(4-氯苯基)-1-氟乙基]苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 72)

自 3,5-二氯-4-[2-(4-氯苯基)-1-氟乙基]苯肼開始反應, 依實例 47 類似方式合成標題化合物, m. p. 213-214°C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (68)

實例 76

2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-甲氧羰苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4,-三吡-3-酮(化合物 73)

自 3,5-二氯-4-(4'-氯-1-甲氧羰苄基)苯肼開始反應，依實例 47 類似方式合成標題化合物，m.p. 206-207℃。

實例 77

2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-羥甲基苄基)苯基]六氫-1,2,4-三吡-3-酮(化合物 88)

實例 76 製備之化合物 73，於 THF 中以 LiAlH_4 還原，製得標題化合物，m.p. 108-109℃。

NMR(CDCl_3) δ : 3.00-3.60(br, 4H), 4.00-4.70(br-m 4H), 5.12(t, 1H), 5.88(br-s, 1H), 7.19(s, 4H), 7.73(s, 2H)

實例 78

2-[3-三氟甲基-4-(4'-氯-1-甲氧羰基苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡-3-酮(化合物 74)

自 3-三氟甲基-4-(4'-氯-1-甲氧羰基苄基)苯肼開始反應，依實例 47 類似方式合成標題化合物，m.p. 118-119℃。

實例 79

2-[3-氯-4-(4-氯苄基)-5-甲基苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡-3-酮(化合物 89)

自 3-氯-4-(4-氯苄基)-5-甲基苯肼開始反應，依實例 47 類似方式合成標題化合物，m.p. 209-210℃。

五、發明說明(69)

實例 80

2-[3-氯-4-(4-氯苄基)-5-甲基苯基]六氫-1,2,4-三吡-3-酮(化合物 90)

實例 79 所製備之化合物 89, 於 THF 中以 LiAlH_4 還原, 可製得標題化合物, m.p. 197-198°C。

實例 81

2-[3-氯-4-(4'-氯-1-氯苄基)-5-甲基苯基]-六氫-1,2,4-三吡-3-酮(化合物 91)

自 3-氯-4-(4'-氯-1-氯苄基)-5-甲基苯肼開始反應, 依實例 47 類似方式合成標題化合物, m.p. 160-161°C (分解)。

實例 82

2-[3-氯-4-(4'-氯苯氧基)-5-甲基苯基]六氫-1,2,4-三吡-3-酮(化合物 92)

自 3-氯-4-[4'-氯苯氧基]-5-甲基苯肼開始反應, 依實例 47 類似方式, 並經 LiAlH_4 於 THF 中還原, 製得標題化合物, m.p. 188-189°C。

實例 83

2-[3-氯-4-(4'-氯苄硫基)-5-甲基苯基]六氫-1,2,4-三吡-3-酮(化合物 93)

自 3-氯-4-(4'-氯苄硫基)-5-甲基苯肼開始反應, 依實例 82 類似方式合成標題化合物, m.p. 165-167°C。

實例 84

2-{3-氯-4-[2-(4'-氯苄基)-2-氟亞乙烯基]-5-甲基苯基}

五、發明說明 (70)

-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 94)

自 3-氯-4-[2-(4'-氯苯基)-2-氟亞乙烯基]-5-甲基苯吡啶開始反應，依實例 47 類似方式合成標題化合物，m.p. 250-251°C。

實例 85

2-[3-三氟甲基-4-(4'-氯-1-羥甲基苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 95)

實例 78 所製備之化合物 74 於 THF 中以 LiAlH_4 還原，而得標題化合物，m.p. 76-77°C。

標題化合物再於四氫呋喃中以 LiAlH_4 還原，製得 2-[3-三氟甲基-4-(4'-氯-1-羥甲基苄基)苯基]-六氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 77)，m.p. 87-88°C。

實例 86

2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)苯基]-6-甲基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 39)

自 3,5-二氯-4-(4'-氯-1-氟苄基)苯吡啶開始反應，令之溶於甲苯中並與丙酮胺加熱 2 小時，添加等莫耳氯甲醚苯脂後，所得溶液再加熱 2 小時。反應完成後，冷卻反應溶液並過濾而得結晶之標題化合物。

實例 87

2-[3-三氟甲基-4-(4'-氯-1-氟甲基苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 75)

自化合物 77 開始反應，依實例 68 類似方式合成標題化合物，m.p. 163-164°C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明 (71)

實例 88

2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-甲硫基甲基苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 96)

於甲醇中，令 2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-氯甲基苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮與硫代甲醇鈉反應而得標題化合物。

實例 89

2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-二甲胺基甲基苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 97)

於二甲基甲醯胺中，令 2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-氯甲基苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮與二甲胺溶液反應。

實例 90

2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-三氟甲基苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 98)

自 3,5-二氯-4-(4'-氯-1-三氟甲基苄基)苯肼開始反應，依實例 47 類似方式合成標題化合物。

實例 91

2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-羥甲基苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 99)

自 3,5-二氯-4-(4'-氯-1-羥甲基苄基)苯肼開始反應，依實例 47 類似方式合成標題化合物。

實例 92

2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-氟甲基苄基)苯基]-2,3,4,5-四

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明 (72)

氫 -1,2,4-三 吡 -3-酮 (化合物 100)

自 2-[3,5-二 氯 -4-(4'-氯 -1- 羥 甲 基 苄 基) 苄 基]-2,3,4,5-四 氫 -1,2,4-三 吡 -3-酮 開始 反應 , 依 實 例 68 類 似 方 式 合 成 標 題 化 合 物 。

實例 93

2-[3,5-二 氯 -4-(4'-氯 -1- 氯 甲 基 苄 基) 苄 基]-2,3,4,5-四 氫 -1,2,4-三 吡 -3-酮 (化合物 101)

於 甲 苯 中 , 令 2-[3,5-二 氯 -4-(4'-氯 -1- 羥 甲 基 苄 基) 苄 基]-2,3,4,5-四 氫 -1,2,4-三 吡 -3-酮 與 亞 硫 醯 氯 加 熱 , 並 經 管 柱 色 層 分 析 法 純 化 而 得 標 題 化 合 物 。

實例 94

2-[3,5-二 氯 -4-(4'-氯 -1- 甲 基 苄 基) 苄 基]-2,3,4,5-四 氫 -1,2,4-三 吡 -3-酮 (化合物 102)

令 2-[3,5-二 氯 -4-(4'-氯 -1- 氯 甲 基 苄 基) 苄 基]-2,3,4,5-四 氫 -1,2,4-三 吡 -3-酮 溶 於 醋 酸 , 並 與 5-倍 莫 耳 鋅 粉 回 流 3 小 時 , 濃 縮 後 , 將 冰 水 加 到 所 得 溶 液 中 並 以 醋 酸 乙 酯 抽 提 , 該 抽 提 物 以 $MgSO_4$ 乾 燥 並 濃 縮 , 且 經 管 柱 色 層 分 析 法 純 化 , 而 得 標 題 化 合 物 。

實例 95

2-[3,5-二 氯 -4-(4'-氯 -1- 甲 氧 甲 基 苄 基) 苄 基]-2,3,4,5-四 氫 -1,2,4-三 吡 -3-酮 (化合物 103)

於 甲 醇 中 , 令 2-[3,5-二 氯 -4-(4'-氯 -1- 氯 甲 基 苄 基) 苄 基]-2,3,4,5-四 氫 -1,2,4-三 吡 -3-酮 與 甲 醇 鈉 反 應 而 製 得 標 題 化 合 物 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明 (73)

實例 96

2-[3-三氟甲基-4-(4'-氯-1-甲基苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡-3-酮 (化合物 104)

於醋酸中，溶解 2-[3-三氟甲基-4-(4'-氯-1-甲基苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡-3-酮，隨之添加 5-倍莫耳鋅粉並加熱回流 3 小時，加入冰水後，反應溶液以醋酸乙酯抽提，該抽提物以 $MgSO_4$ 乾燥，濃縮並藉管柱色層分析法純化而得標題化合物。

實例 97

2-{4-[2-(4-氯苯基)-1-氟乙烯基]-3,5-二氯苯基}-4,5-二氫 1,2,4-三吡-3-(2H)-酮 (化合物 87)

自 4-[2-(4-氯苯基)-1-氟乙烯基]-3,5-二氯苯基開始反應，依實例 47 類似方式合成標題化合物，m.p. 83-85°C。

H-NMR ($CDCl_3$) δ : 4.12-4.17 (2H, $J=2.1Hz$, t), 5.83-5.86 (1H, $J=2.5Hz$, d), 7.07-7.89 (8H, m)

實例 98

2-[3,5-二氯-4-(5-三氟甲基-1,2,4-噁二唑-3-基-甲基)苯基]-4,5-二氫-1,2,4-三吡-3(2H)-酮 (化合物 86)

自 3,5-二氯-4-(5-三氟甲基-1,2,4-噁二唑-3-基-甲基)苯基開始反應，依實例 47 類似方式合成標題化合物，m.p. 164-165°C。

實例 99

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明(74)

2-[4-(4-氯- α -氯甲基苄基)-3-三氟甲基苯基]-4,5-二氫-1,2,4-三吡-3(2H)-酮(化合物76)

自化合物95開始反應，依實例68類似方式合成標題化合物，m.p.157-158℃。

實例100

2-[3-氯-4-(4-氯- α -氟苄基)-5-甲基苯基]-4,5-二氫-1,2,4-三吡-3(2H)-酮(化合物78)

自化合物79開始反應，依實例68類似方式合成標題化合物，m.p.141-142℃(分解)。

實例101

2-[3-氯-4-(4-氯- α -羥苄基)-5-甲基苯基]-1,4,5,6-四氫-1,2,4-三吡-3(2H)-酮(化合物80)

自化合物81開始反應，依實例60類似方式合成化合物79，隨後加入過量四硼酸鈉以合成化合物80，m.p.146-147℃。

實例102

2-[3-氯-4-(4-氯苯甲醯基)-5-甲基苯基]-4,5-二氫-1,2,4-三吡-3(2H)-酮(化合物81)

自3-氯-4-(4-氯苯甲醯基)-5-甲基苯吡開始反應，依實例47類似方式合成標題化合物，m.p.171-172℃。

實例103

2-[3-氯-4-(4-氯苯甲醯基)-5-甲基苯基]-1,2,4-三吡-3(2H)-酮-5(4H)-硫酮(化合物82)

自2-[3-氯-4-(4-氯苯甲醯基)-5-甲基苯基]-1,2,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (75)

三吡 - 3,5(2H, 4H)-二酮開始反應，依實例5類似方式合成標題化合物，m.p.104-106℃。

H'-NMR[d₆-DMSO] δ : 2.16(3H, s), 7.60-7.89(7H, m),
13.89(1H, br-s)

實例 104

2-[(3-氯-5-甲基-4-苯基)苯基]-4,5-二氫-1,2,4-三吡-3(2H)-酮(化合物83)

自(3-氯-5-甲基-4-苯基)苯肼開始反應，依實例47類似方式合成標題化合物，m.p.175-176℃

配方例 1

2-(3,5-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氫1,2,4-三吡-3-酮(化合物18)25克研磨成粉，使完全通過355μm濾篩並均勻地與975克去脂稻麩(1:1)混合。

配方例 2

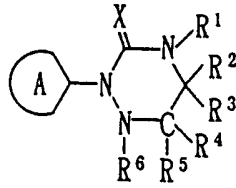
2-(3,5-二氯苯基)-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡-3-酮(化合物1)5.0克溶於10ml甲醇中，隨後添加100克大豆。攪拌後，混合物於50℃真空下乾燥10小時，混合物經打碎以令完全通過500μm濾篩，並均勻地與895克大豆麩混合而成一組成物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (76)

表 3




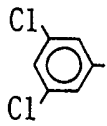
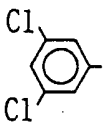
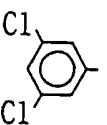
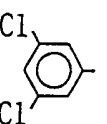
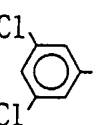
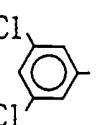
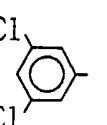
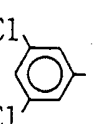
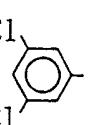
化合物 編號	A	X	$\begin{array}{c} R^1 & R^2 \\ & \\ -N & -C- \\ & \\ & R^3 \end{array}$	$\begin{array}{c} R^5 \\ \\ -N & -C- \\ & \\ R^6 & R^4 \end{array}$
1		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
2		O	$\begin{array}{c} Me \\ \\ -NH-C- \\ \\ Me \end{array}$	-N=CH-
3		O	$\begin{array}{c} -NH-CH- \\ \\ SMe \end{array}$	-N=CH-
4		O	$\begin{array}{c} SMe \\ \\ -NH-C- \\ \\ SMe \end{array}$	-NH-CH ₂ -
5		O	-NH-CH ₂ -	-NH-CH ₂ -
6		O	-NH-CH ₂ -	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ Me \end{array}$
7		O	$\begin{array}{c} -NH-C- \\ \\ S \end{array}$	-N=CH-
8		O	$\begin{array}{c} -N-C- \\ \quad \\ Me \quad S \end{array}$	-NH-CH ₂ -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (77)


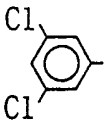
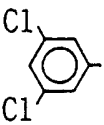
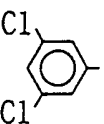
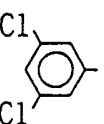
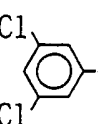
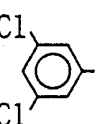
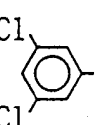
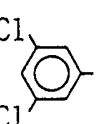
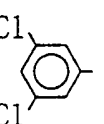
Compound No.		X	$\begin{array}{c} R^1 \quad R^2 \\ \quad \\ -N-C- \\ \\ R^3 \end{array}$	$\begin{array}{c} R^5 \\ \\ -N-C- \\ \quad \\ R^6 \quad R^4 \end{array}$
9		O	$\begin{array}{c} -NH-C- \\ \\ S \end{array}$	$-NH-CH_2-$
10		O	$\begin{array}{c} -NH-CH- \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$-NH-CH_2-$
11		O	$\begin{array}{c} -NH-CH- \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$-N=CH-$
12		O	$\begin{array}{c} -N-CH_2- \\ \\ Me \end{array}$	$-NH-CH_2-$
13		O	$-NH-CH_2-$	$\begin{array}{c} -NH-CH- \\ \\ Me \end{array}$
14		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ SMe \end{array}$	$-N=CH-$
15		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ SCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$-N=CH-$
16		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ OMe \end{array}$	$-N=CH-$
17		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ Cl \end{array}$	$-N=CH-$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(78)


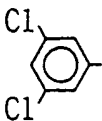
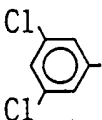
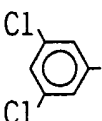



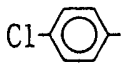
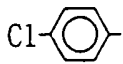
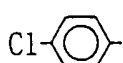
化合物 編號		X	$\begin{array}{c} R^1 \quad R^2 \\ \quad \\ -N-C- \\ \\ R^3 \end{array}$	$\begin{array}{c} R^5 \\ \\ -N-C- \\ \quad \\ R^6 \quad R^4 \end{array}$
18		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ F \end{array}$	-N=CH-
19		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ S-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl} \end{array}$	-N=CH-
20		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ S-t\text{Bu} \end{array}$	-N=CH-
21		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ O-t\text{Bu} \end{array}$	-N=CH-
22		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ O-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	-N=CH-
23		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ OCH_2-\triangle \end{array}$	-N=CH-
24		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ OCH_2CH_2F \end{array}$	-N=CH-
25		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ OCH_2CF_3 \end{array}$	-N=CH-
26		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ S(CH_2)_3SH \end{array}$	-N=CH-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (79)


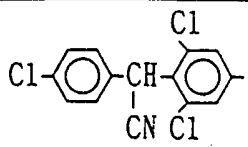
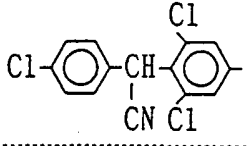
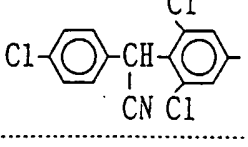
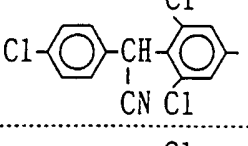
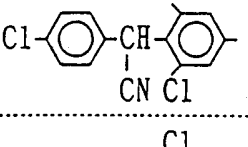
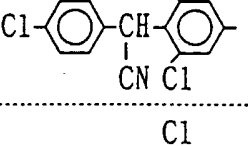
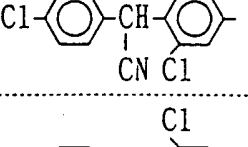
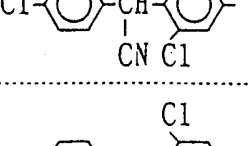
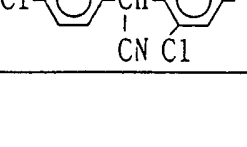
化合物 編號		X	$\begin{array}{c} R^1 \quad R^2 \\ \quad \\ -N-C- \\ \\ R^3 \end{array}$	$\begin{array}{c} R^5 \\ \\ -N-C- \\ \quad \\ R^6 \quad R^4 \end{array}$
27		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$	$-N=CH-$
28		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$
29		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ SMe \end{array}$	$-NH-CH_2-$
30		O	$\begin{array}{c} -NH-C- \\ \\ S \end{array}$	$-N=CH-$
31		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ SMe \end{array}$	$-N=CH-$
32		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ OMe \end{array}$	$-N=CH-$
33		O	$\begin{array}{c} -NH-C- \\ \\ S \end{array}$	$-N=CH-$
34		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ SMe \end{array}$	$-N=CH-$
35		O	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ OMe \end{array}$	$-N=CH-$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(80)


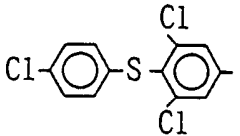
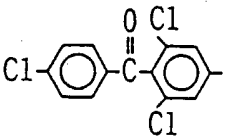
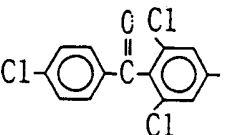
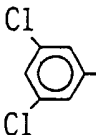
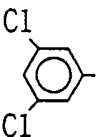
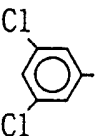
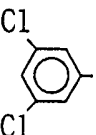
化合物 編號		X	$\begin{array}{c} R^1 \quad R^2 \\ \quad \\ -N-C- \\ \\ R^3 \end{array}$	$\begin{array}{c} R^5 \\ \\ -N-C- \\ \quad \\ R^6 \quad R^4 \end{array}$
36		○	$\begin{array}{c} -NH-C- \\ \\ S \end{array}$	-N=CH-
37		○	$\begin{array}{c} -NH-C- \\ \\ S \end{array}$	-NH-CH ₂ -
38		○	-NH-CH ₂ -	-NH-CH ₂ -
39		○	-NH-CH ₂ -	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ Me \end{array}$
40		○	$\begin{array}{c} -N-CH_2- \\ \\ Me \end{array}$	-NH-CH ₂ -
41		○	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
42		○	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ OMe \end{array}$	-N=CH-
43		○	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ SMe \end{array}$	-N=CH-
44		○	$\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ Cl \end{array}$	-N=CH-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (81)

化合物 編號		X	$\begin{array}{c} R^1 \quad R^2 \\ \quad \\ -N-C- \\ \\ R^3 \end{array}$	$\begin{array}{c} R^5 \\ \\ -N-C- \\ \quad \\ R^6 \quad R^4 \end{array}$
45		O	-NH-CH ₂ -	-N=C- Me
46		O	-NH-CH ₂ -	-N=C- Me
47		O	-N-CH ₂ - COCH ₃	-N=C- Me
48		O	-NH-CH ₂ -	-N-CH ₂ - Me
49		S	-NH-CH ₂ -	-N=CH- Cl
50		O	-NH-CH- Me	-N-CH ₂ - Me
51		S	-NH-CH ₂ -	-N-CH ₂ - Me

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (82)


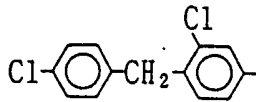

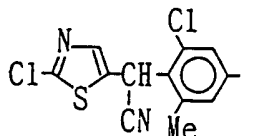
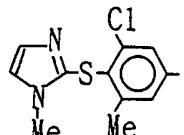
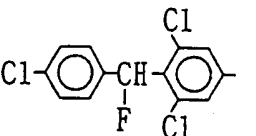
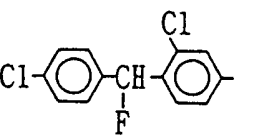
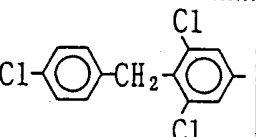
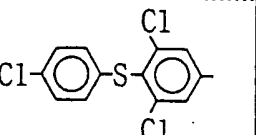
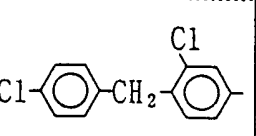
化合物 編號	A	X	$\begin{array}{c} R^1 \quad R^2 \\ \quad \\ -N-C- \\ \\ R^3 \end{array}$	$\begin{array}{c} R^5 \\ \\ -N-C- \\ \quad \\ R^6 \quad R^4 \end{array}$
52		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
53		O	-NH-CH ₂ -	-NH-CH ₂ -
54		O	-NH-C(=S)-	-N=CH-
55		O	-NH-C(=S)-	-NH-CH ₂ -
56		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
57		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
58		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
59		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
60		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (83)


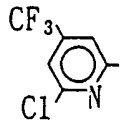

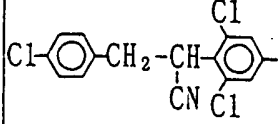
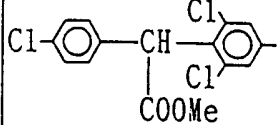
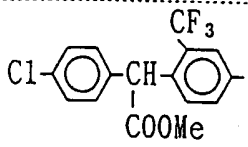
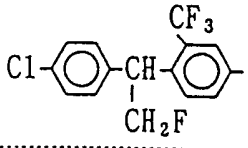
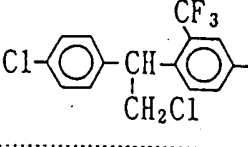
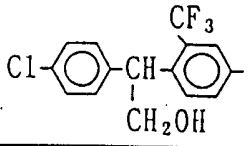
化合物 編號		X	$\begin{array}{c} R^1 \quad R^2 \\ \quad \\ -N-C- \\ \\ R^3 \end{array}$	$\begin{array}{c} R^5 \\ \\ -N-C- \\ \quad \\ R^6 \quad R^4 \end{array}$
61		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
62		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
63		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
64		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
65		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
66		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
67		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
68		O	-NH-CH ₂ -	-NH-CH ₂ -
69		O	-NH-CH ₂ -	-NH-CH ₂ -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (84)


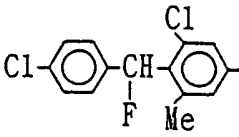
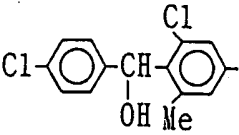
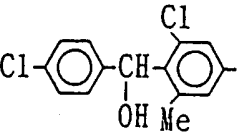
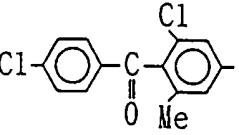
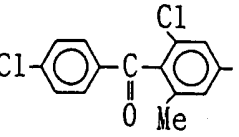
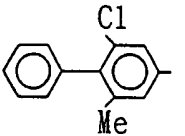
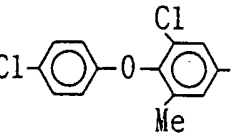
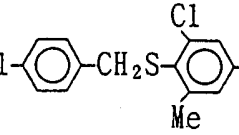
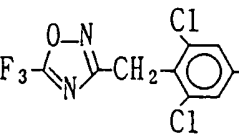
化合物 編號		X	$\begin{array}{c} R^1 \quad R^2 \\ \quad \\ -N-C- \\ \\ R^3 \end{array}$	$\begin{array}{c} R^5 \\ \\ -N-C- \\ \quad \\ R^6 \quad R^4 \end{array}$
70		○	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
71		○	-NH-CH ₂ -	-NH-CH ₂ -
72		○	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
73		○	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
74		○	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
75		○	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
76		○	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
77		○	-NH-CH ₂ -	-NH-CH ₂ -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (85)


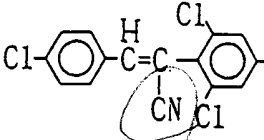
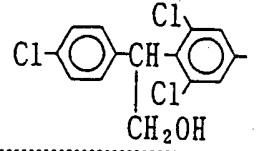
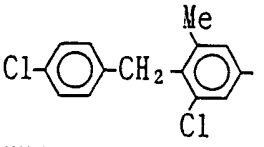
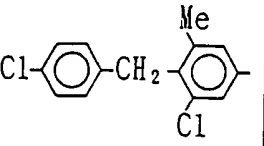
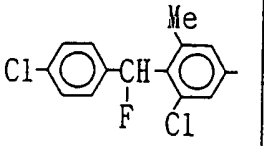
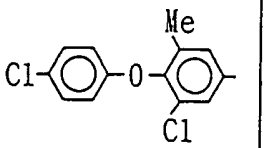
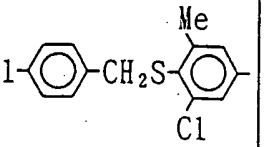
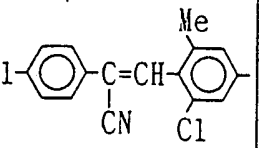
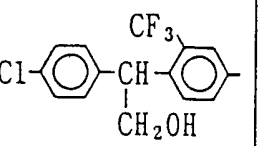
化合物 編號		X	$\begin{array}{c} R^1 \quad R^2 \\ \quad \\ -N-C- \\ \\ R^3 \end{array}$	$\begin{array}{c} R^5 \\ \\ -N-C- \\ \quad \\ R^6 \quad R^4 \end{array}$
78		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
79		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
80		O	-NH-CH ₂ -	-N-CH ₂ -
81		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
82		O	$\begin{array}{c} -NH-C- \\ \\ S \end{array}$	-N=CH-
83		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
84		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
85		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
86		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (86)


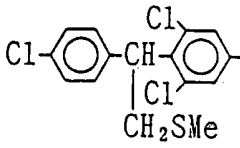
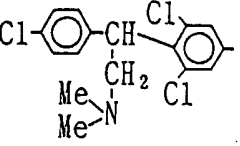
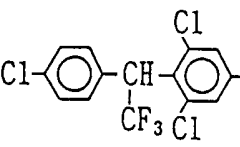
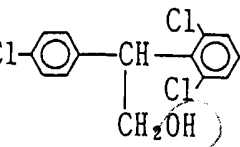
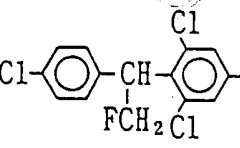
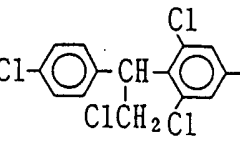
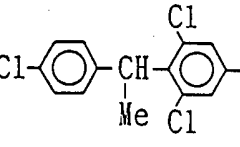

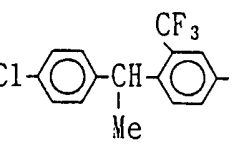
化合物 編號		X	$\begin{matrix} R^1 & R^2 \\ & \\ -N- & C- \\ & \\ R^3 & \end{matrix}$	$\begin{matrix} R^5 \\ \\ -N- & C- \\ & \\ R^6 & R^4 \end{matrix}$
87		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
88		O	-NH-CH ₂ -	-NH-CH ₂ -
89		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
90		⊖	-NH-CH ₂ -	-NH-CH ₂ -
91		O	-NH-CH ₂ -	-NH-CH ₂
92		O	-NH-CH ₂ -	-NH-CH ₂ -
93		O	-NH-CH ₂ -	-NH-CH ₂ -
94		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
95		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
號

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (87)

化合物 編號		X	$\begin{array}{c} R^1 \quad R^2 \\ \quad \\ -N-C- \\ \\ R^3 \end{array}$	$\begin{array}{c} R^5 \\ \\ -N-C- \\ \quad \\ R^6 \quad R^4 \end{array}$
96		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
97		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
98		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
99		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
100		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
101		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
102		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
103		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-
104		O	-NH-CH ₂ -	-N=CH-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (88)

配方例 1

2-(3,5-二氯苯基)-5-甲氧基-2,3-二氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 18) 25 克研磨成粉，使完全通過 355 μm 濾篩並均勻地與 975 克去脂稻麩 (1:1) 混合。

配方例 2

2-(3,5-二氯苯基)-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮 (化合物 1) 5.0 克溶於 10 ml 甲醇中，隨後添加 100 克大豆。攪拌後，混合物於 50 $^{\circ}\text{C}$ 真空下乾燥 10 小時，混合物經打碎以令完全通過 500 μm 濾篩，並均勻地與 895 克大豆麩混合而成一組成物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

84年9月1日
正
補充

H3

第 83109408 號 專 利 申 請 案

追 加 實 例

(84年9月1日)

附
件
四

參考例 1 2,6-二氯-4-硝苯基異氰酸二氯化物

於亞硫酸氯 (20ml) 與磺酸氯 (5.4g) 之混合液中添加 4.7g N-(2,6-二氯-4-硝苯基)甲醯胺，於 60 加熱 20 小時，反應液於減壓下濃縮，殘留之油狀物質溶於四氯化碳中，以矽膠 (10g, 默克公司, Kiesel gel 60) 吸附並以四氯化碳溶離，得 3.8g 標題化合物。熔點 52~53℃。

NMR (CDCl₃) ppm: 8.3 (s)。

參考例 2 N-(2,6-二氯-4-硝苯基)-4-苯甲醯亞胺氯化物

2,6-二氯-4-硝苯基異氰酸二氯化物 (6.7g) 懸浮於氯苯 (10ml) 中，於 70℃ 水浴中加熱攪拌下於 1 小時內加入無水氯化鋁 (10g)，所得反應液中加入冰水 (100ml)，析出之黃土色物質以醋酸乙酯 (100ml) 萃取，萃取液以芒硝 (Glauber salt) 乾燥，減壓下蒸除溶劑所得之黑褐色油狀物質中加入乙醇並靜置，得標題化合物之黃色結晶 (2.7g)，熔點 137~138℃。

NMR (CDCl₃) ppm: 8.3 (s, 2H), 7.85 (quar, 4H)

元素分析計算值: C; 42.85, H; 1.64, N; 7.69

實測值: C; 42.81, H; 1.68, N; 7.58

參考例 3 N-(2,6-二氯-4-硝苯基)-(4-氯苯甲亞胺)-4-氯苯
醚

N-(2,6-二氯-4-硝苯基)-對-氯苯甲醯亞胺氯化物

(4.2g) 溶於四氫呋喃 (20ml) 中，並將金屬鈉 (1g) 加入含對-

氯苯酚 (7.2g) 之乙醇 (30ml) 溶液中所製得之對-氯苯酚鹽溶液加入其中，反應液於 58℃ 加熱 7 小時，蒸除溶劑，殘留物之醋酸乙酯溶液以 1N NaOH 洗滌，有機層以 MgSO₄ 乾燥，蒸除溶劑，於殘留物中添加甲醇，得標題化合物之結晶 (4.0g)，熔點 146~147℃。

NMR (CDCl₃) ppm: 8.1 (s, 2H), 7.5 (quar, 4H), 7.2 (d, 4H)

參考例 4 N-(4-氯苯甲醯基)-N-(2,6-二氯-4-硝苯基)-4-氯苯胺

N-(2,6-二氯-4-硝苯基)-(4-氯苯甲亞胺)-4-氯苯醯 (7g) 在 300℃ 加熱 1.5 小時，進行查普曼重排 (Chapman rearrangement)，反應物以矽膠 (70g, 默克公司 Kiesel gel 60) 吸附，以四氯化碳回收未反應之原料，以四氯化碳-二氯甲烷 (1:1) 混合液溶離，得粉狀標題化合物 (2.7g)。

NMR (CDCl₃) ppm: 7.9 (s, 2H), 6.95 (d, 4H), 6.85 (quar, 4H)

參考例 5 N-(4-氯苯甲醯基)-N-(2,6-二氯-4-胺苯基)-4-氯苯胺

由參考例 4 所合成之 N-(4-氯苯甲醯基)-N-(2,6-二氯-4-硝苯基)-4-氯苯胺 (3.8g) 溶於乙醇 (40ml) 中，在 70℃ 加熱攪拌下於 10 分鐘內添加氯化亞錫·二水合物 (11g)。蒸除乙醇，於殘留物中加入水後使其為強鹼性，以醋酸乙酯萃取，有機層以水洗滌，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，得標題化合物之結晶 (2.3g)。熔點 230~233℃。

NMR (CDCl₃) ppm: 7.0-7.6 (m, 10H), 6.5 (s, 3H)

參考例 6 N-(4-氯苯甲醯基)-N-(2,6-二氯-4-胼基苯基)-4-氯苯胺

由參考例 5 合成之 N-(4-氯苯甲醯基)-N-(2,6-二氯-4-胺苯基)-4-氯苯胺 (3g) 於醋酸 (42ml) 中加熱溶解，加入濃塩酸 (2.0ml)，於 0~5℃ 攪拌下，於其中滴加亞硝酸鈉 (0.22g) 之水溶液 (7ml)，於 0~5℃ 繼續攪拌 30 分鐘後，於同溫下滴加溶於濃塩酸 (7ml) 中之氯酸亞錫·二水合物 (6.3g)，於室溫攪拌 30 分鐘。蒸除醋酸，加入 1N NaOH 及醋酸乙酯並搖晃，有機層以水洗，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，所得反應混合物以矽膠 (45g) 吸附，以二氯甲烷-甲醇 (20:1) 混合液純化，得粉狀之標題化合物 (2.1g)。

實施例 1 2-[3,5-二氯-4-(N-對-氯苯甲醯基-對-氯苯胺基)苯基]-4,5-二氫-1,2,4-三唑-3(2H)-酮 (化合物編號 105)

3,5-二氯-4-(N-對-氯苯甲醯基-對-氯苯胺基)苯基肼 (2g) 溶於醋酸乙酯-二氯甲烷混合液 (1:1, 30ml) 中，添加苯甲醛 (500mg) 及硫酸鎂 (1.5g)，於室溫攪拌 1 小時。

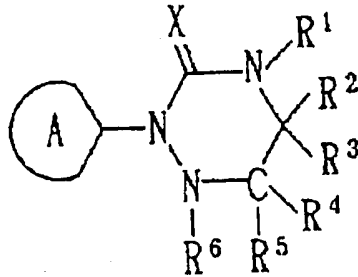
濾除硫酸鎂後，濾液中加入吡啶 (0.72g)，冷卻至 0~5℃ 後以 5 分鐘內滴加雙光氣 (diphosgen) (0.9g)，同溫下攪拌 30 分鐘及於室溫攪拌 1 小時後，濾除不溶物，於室溫下，於所得溶液中滴加 2,2-二甲氧乙胺 (1.9g) 之二氯甲烷 (10ml) 溶液，攪拌 1 小時。反應液濃縮乾固後，殘留物於乙醚中粉化 (2.1g)。

所得粉末溶於乙腈 (15ml)，添加濃塩酸 (0.3ml)，於 50℃ 加溫 20 分鐘，以 1N NaOH 中和，蒸除溶劑，殘留物溶於醋酸乙酯後以水洗，有機層以硫酸鎂乾燥後濃縮至乾，所得殘留物以層析法 (Kiesel gel 60; 20g)，先以二氯甲烷溶出不純物，再以二氯甲烷-甲醇混合液 (30:1) 溶出目的化合物，得粉末之標題化合物 (0.9g)。

NMR (CDCl₃) ppm: 4.50 (m, 2H), 6.25 (br, 1H), 7.35 (q, 4H), 7.20 (d, 4H)

四、中文發明摘要(發明之名稱：三嗪衍生物，其製法及用途)

本發明提供一種下式之新穎三嗪衍生物



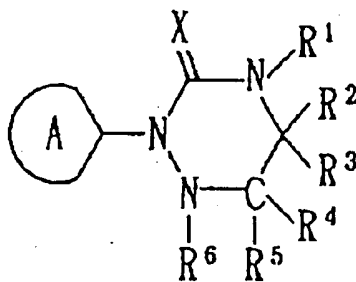
其中 A 環係任意取代之芳香基；

X 為氧或硫原子；

R¹ 和 R⁶ 各為氫原子或任意取代之烴基或可經由雜原子鍵結之雜環基；

英文發明摘要(發明之名稱：Triazine Derivative, Production and Use Thereof)

The present invention provides a novel triazine derivative of the formula



wherein ring A is an optionally substituted aromatic group;

X is an oxygen or sulfur atom;

R¹ and R⁶ are each a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon residue or heterocyclic group which may bound through a heteroatom;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

R^2 和 R^3 分別為氫原子，鹵原子，或經由碳，氧或硫原子鍵結之基，或可合而為=S；

R^4 各 R^5 分別為氫原子，鹵原子，或經由碳、氧、氮或硫原子鍵結之基；

R^1 和 R^2 ，及 R^5 和 R^6 各可鍵結在一起而形成化學鍵；但A環係於位置-2或4具有至少一個鹵原子之苯基且X為氧原子時， R^4 和 R^5 並不聯結而代表化學鍵；本發明亦提供一種含有該化合物或其鹽之抗原蟲組成物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱:)

R^2 and R^3 are each independently a hydrogen atom, a halogen atom, or a group bound through a carbon, oxygen or sulfur atom, or taken together, represent =S;

R^4 and R^5 are each independently a hydrogen atom, a halogen atom, or a group bound through a carbon, oxygen, nitrogen or sulfur atom;

R^1 and R^2 , and R^5 and R^6 , may each bind together to form a chemical bond; provided that where ring A is a phenyl group having at least a halogen atom in position-2 or 4 and X is an oxygen atom, R^4 and R^5 do not conjoinedly represent a chemical bond and an antiprotozoan composition containing the same or salt thereof.

訂

線

附
件
一

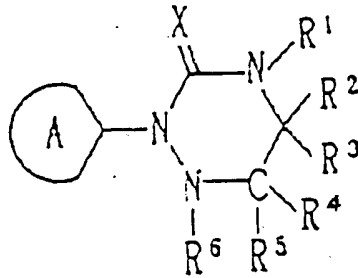
403741

第 83109408 號 專 利 申 請 案

申 請 專 利 範 圍 修 正 本

(89年5月22日)

1. 一種下式之化合物，或其鹽類：



其中 A 環為苯環或僅具有 1 個氮原子作為雜原子之 6-員不飽和雜環基，其可經 1 或多個選自下列之取代基所取代：C₁₋₄烷基，苯乙烯基，C₇₋₁₁芳烷基，苯基，苯氧基，苯甲醯基，鹵素，單-，二-或三-鹵基-C₁₋₄烷基，苯硫基，苄硫基，及含有 1 至 3 個選自氧、硫及氮原子之雜原子且可經由硫原子或 1 或 2 個碳原子鏈鍵結之 5-或 6-員雜芳基，其中該 1 或 2 個碳原子鏈可再經氟基取代，前述取代基上之碳鏈、雜芳基或苯基部份可再經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代：鹵素，羥基，C₁₋₄烷氧基，二-C₁₋₄烷胺基，氟基，C₁₋₄烷硫基，鹵基-C₁₋₄烷基，羥基-C₁₋₄烷基，C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基及 C₁₋₄烷氧羰基；

X 為氧或硫原子；

R¹和 R⁶各為氫原子，C₁₋₄烷基或 C₁₋₄醯基；

R²和 R³各為氫原子，鹵原子，或 C₁₋₄烷基；

R⁴和 R⁵各為氫原子，鹵原子，C₁₋₄烷基或苯基；

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

附
件
一

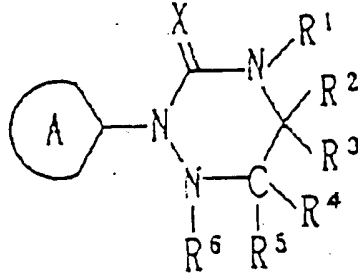
403741

第 83109408 號 專 利 申 請 案

申 請 專 利 範 圍 修 正 本

(89年5月22日)

1. 一種下式之化合物，或其鹽類：



其中 A 環為苯環或僅具有 1 個氮原子作為雜原子之 6-員不飽和雜環基，其可經 1 或多個選自下列之取代基所取代：C₁₋₄烷基，苯乙烯基，C₇₋₁₁芳烷基，苯基，苯氧基，苯甲醯基，鹵素，單-，二-或三-鹵基-C₁₋₄烷基，苯硫基，苄硫基，及含有 1 至 3 個選自氧、硫及氮原子之雜原子且可經由硫原子或 1 或 2 個碳原子鏈鍵結之 5-或 6-員雜芳基，其中該 1 或 2 個碳原子鏈可再經氟基取代，前述取代基上之碳鏈、雜芳基或苯基部份可再經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代：鹵素，羥基，C₁₋₄烷氧基，二-C₁₋₄烷胺基，氟基，C₁₋₄烷硫基，鹵基-C₁₋₄烷基，羥基-C₁₋₄烷基，C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基及 C₁₋₄烷氧羰基；

X 為氧或硫原子；

R¹和 R⁶各為氫原子，C₁₋₄烷基或 C₁₋₄醯基；

R²和 R³各為氫原子，鹵原子，或 C₁₋₄烷基；

R⁴和 R⁵各為氫原子，鹵原子，C₁₋₄烷基或苯基；

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

R^1 和 R^2 及 R^5 和 R^6 可合而形成化學鍵，但當 A 環係於位置 2 或 4 至少具有鹵原子之苯基且 X 為氧原子時， R^5 和 R^6 不鍵結在一起而形成化學鍵。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中 A 環係苯基，其可經 1 至 5 個選自下列之取代基所取代：

C_{1-4} 烷基，苯乙烯基， C_{7-11} 芳烷基，苯基，苯氧基，苯甲醯基，鹵素，單-，二-或三-鹵基 C_{1-4} 烷基，苯硫基，苄硫基，及含有 1 至 3 個選自氧、硫及氮原子之雜原子且可經由硫原子或 1 或 2 個碳原子鍵鍵結之 5-或 6-員雜芳基，其中該 1 或 2 個碳原子鍵可再經氟基取代，前述取代基上之碳鏈、雜芳基或苯基部份可再經 1 或 2 個選自下列之取代基所取代：鹵素，羥基， C_{1-4} 烷氧基，二- C_{1-4} 烷基胺基，氟基， C_{1-4} 烷硫基，鹵基- C_{1-4} 烷基，羥基- C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧羰基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中 A 環係可經鹵素或鹵基- C_{1-4} 烷基取代之吡啶基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中 R^1 為 C_{1-4} 烷基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中 R^2 和 R^3 各為氫原子或 C_{1-4} 烷基。

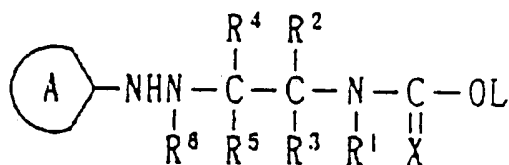
6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物或其鹽，其中 R^2 和 R^3 均為氫原子。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中 R^4 和 R^5 各為氫原子或鹵素。

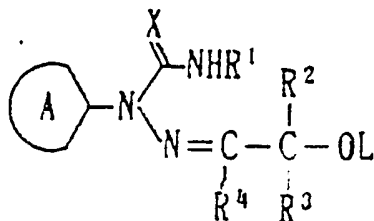
8. 如申請專利範圍第7項之化合物或其鹽，其中 R^4 和 R^5 均為氫原子。
9. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽，其中 R^6 係氫原子或 C_{1-4} 烷基。
10. 如申請專利範圍第1項之化合物或其鹽，其中 R^5 及 R^6 合而形成化學鍵。
11. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，其中A環上至少一個取代基係苯基，吡啶基，噁唑基，嘔二唑基或咪唑基，其可經選自下列之1至2個取代基所取代：鹵素及鹵基- C_{1-4} 烷基。
12. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，其中A環上至少一個取代基係可經1至2個鹵素取代之苯基。
13. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，其中 R^1 和 R^6 各為氫原子或 C_{1-4} 烷基。
14. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，其中 R^1 係 C_{1-4} 鹵基。
15. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，其中 R^1 係氫。
16. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，其中 R^2 和 R^3 各為氫原子或 C_{1-4} 烷基。
17. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，其中 R^2 和 R^3 均為氫原子。
18. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，其中 R^4 和 R^5 各為氫原子，鹵原子或 C_{1-4} 烷基。
19. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，其中 R^4 及 R^5

- 均為氫原子。
20. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，其中R⁵及R⁶合而形成化學鍵。
21. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，其中R⁶係氫原子或C₁₋₄烷基。
22. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，係2-[3,5-二氯-4-(4'-氯苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮或其鹽。
23. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，係2-[3-氯-4-(4-氯苄基)-5-甲基苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮或其鹽。
24. 如申請專利範圍第2項之化合物或其鹽，係2-[3,5-二氯-4-(4'-氯-1-甲基苄基)苯基]-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三吡啶-3-酮或其鹽。
25. 一種抗原蟲之藥學組成物，包括有效量之申請專利範圍第1至24項任一項之化合物或其藥劑上可接受性鹽和藥劑上可接受之載劑，賦形劑或稀釋劑。
26. 如申請專利範圍第25項之藥學組成物，其中該原蟲係球蟲。
27. 如申請專利範圍第25項之藥學組成物，係使用作為動物飼料添加劑預混劑者。
28. 如申請專利範圍第27項之藥學組成物，其中該動物係鳥類。
29. 一種製備如申請專利範圍第1項之化合物之方法，包括使下式之化合物環化：

a)

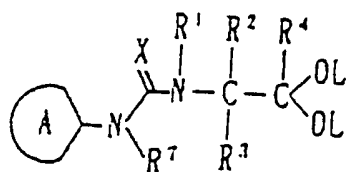


b)



或

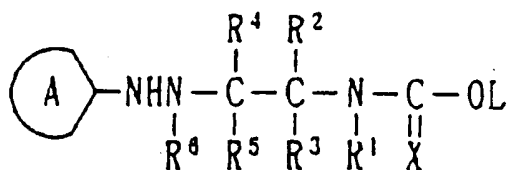
c)



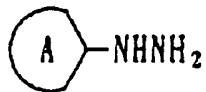
其中 A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵和 R⁶具有如申請專利範圍第 1 項之相同定義, R⁷係任意保護之胺基及 L 為烷基或醯基; 該反應係在惰性溶劑中或無溶劑存在下, 任意於路易士酸或路易士鹼存在下於 60 至 200℃ 進行。

30. 如申請專利範圍第 29 項之方法, 包括在 60 至 160℃ 下任意於路易士酸作為催化劑存在下, 使化合物 C) 環化。

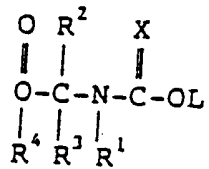
31. 一種製備下式化合物之方法:



包括令下式化合物:



與下式化合物反應：



其中 A, R¹, R², R³, R⁴和 X 係如申請專利範圍第 1 項之定義, 及 L 係烷基或芳基; 該反應係於惰性有機溶劑中在 -10℃ 至 150℃ 下進行。