

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

美國 2000年5月15日 09/572,487 ☒有☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

- 3 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

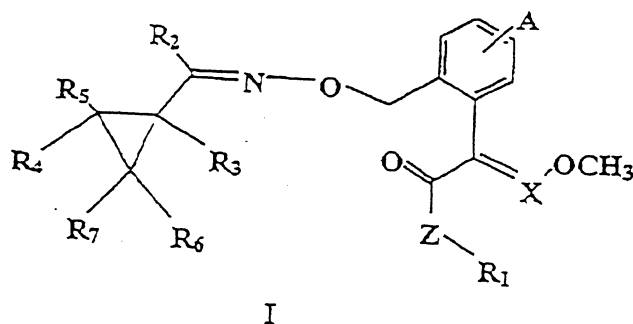
裝
訂
線

五、發明說明(1)

本發明係有關某些芳基環丙基肟醚化合物，含此等化合物之組合物，及使用真菌毒性用量之此等化合物控制真菌之方法。

具有某些肟醚結構之化合物揭示於美國專利案 Nos. 5,194,662, 5,292,759 及 6,063,956。所揭示之化合物可控制多種真菌。吾等已發現一種含有特定經取代之芳基與雜環部份之某些選定之環丙基肟醚，當與上述專利案所揭示之化合物比較時，具有令人驚訝之優越殺真菌性質。

本發明環丙基肟醚如式(I)



I

其中 X 為 N 或 CH；Z 為 O、S 或 NR₈；

A 為氫、鹵素、氰基、(C₁-C₁₂) 烷基或 (C₁-C₁₂) 烷氧基；

R₁ 與 R₈ 分別獨立為氫或 (C₁-C₄) 烷基；

R₂ 為氫、(C₁-C₄) 烷基、鹵 (C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₆) 環烷基、鹵 (C₃-C₆) 環烷基、(C₂-C₄) 烯基、鹵 (C₂-C₄) 烯基、(C₂-C₄) 炔基、鹵 (C₂-C₄) 炔基或氰基；

R₃ 為氫、(C₁-C₄) 烷基、鹵 (C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₆) 環烷基、鹵 (C₃-C₆) 環烷基、(C₂-C₄) 烯基、鹵 (C₂-C₄) 烯基、(C₂-C₄) 炔基或鹵 (C₂-C₄) 炔基；

五、發明說明(2)

R_4 與 R_5 分別獨立為氫、 (C_1-C_4) 烷基、鹵 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、鹵 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_2-C_4) 烯基、鹵 (C_2-C_4) 烯基、 (C_2-C_4) 炔基、鹵 (C_2-C_4) 炔基、鹵素、氰基、或 (C_1-C_4) 烷氧羰基；

且其中

A) R_7 為芳基或雜環，其中芳基或雜環經2至5個取代基取代，且其中芳基或雜環上與連接環丙基環之鍵結相鄰之位置均經取代，且 R_6 為氫、 (C_1-C_4) 烷基、鹵 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、鹵 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_2-C_4) 烯基、鹵 (C_2-C_4) 烯基、 (C_2-C_4) 炔基、鹵 (C_2-C_4) 炔基、鹵素、氰基或 (C_1-C_4) 烷氧羰基；

或

B) R_7 為芳基或雜環，其中芳基或雜環未取代或經1至4個取代基取代，其中芳基或雜環上與連接環丙基環之鍵結相鄰之至少一個位置為氫，且 R_6 選自： (C_1-C_4) 烷基、鹵 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、鹵 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_2-C_4) 烯基、鹵 (C_2-C_4) 烯基、 (C_2-C_4) 炔基、鹵 (C_2-C_4) 炔基、鹵素、氰基、或 (C_1-C_4) 烷氧羰基；

及其鹽、錯化物、對映異構物、立體異構物；

及其混合物。

式I化合物之生物活性受到附接在環丙基環之相同碳上之 R_6 與 R_7 基團之間交互作用很大的影響，更明確言之，受到芳基或雜芳基 R_7 上取代基之數目、型態及組態影

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(3)

響，特定言之受到彼等與R7與環丙基環之間鍵結呈鄰位之取代基之影響，同時要考慮到R6基團是否為氫或不同的基團。

上述烷基、烯基、炔基及(C₃-C₆)環烷基可視需要分別獨立經至多3個選自下列之取代基取代：硝基、鹵甲基、(C₁-C₄)烷氧羰基、及氰基。

除非另有說明，否則烷基一詞包括1至4個碳原子之分支與直鏈烷基。典型烷基為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、正己基、正庚基、異辛基、壬基、癸基、十一碳烷基、十二碳烷基，等等。鹵烷基一詞指1至3個鹵素取代之烷基。

除非本文中另有說明，否則烯基一詞指鏈長2至4個碳原子且含一個烯系鍵之直鏈或分支之烯系不飽和烴基。鹵烯基一詞指經1至3個鹵原子取代之烯基，炔基一詞指鏈長2至4個碳原子且含一個炔系鍵之直鏈或分支不飽和烴基。

除非本文中另有說明，否則芳基一詞包括苯基與萘基，其可經至多5個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、硝基、三鹵甲基、三鹵甲氧基、苯基、苯氧基、(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)環烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₄)烷亞砷、鹵(C₁-C₄)烷基、鹵(C₁-C₄)烷氧基、鹵(C₃-C₆)環烷基、鹵(C₂-C₄)烯基或(C₁-C₄)烷氧羰基。典型苯基取代基(其中苯環上與連接環丙基環

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

之鍵結相鄰之至少一個位置經氫取代)包括(但不限於):
2-氟、3-氟、4-氟、2-氟、3-氟、4-氟、2-溴、3-溴、
4-溴、2-甲基、3-甲基、4-甲基、2-三氟甲基、3-三氟
甲基、4-三氟甲基、2-甲氧基、3-甲氧基、4-甲氧基、
2-三氟甲氧基、3-三氟甲氧基、4-三氟甲氧基、2-氟
基、3-氟基、4-氟基、2,3-二氟、2,3-二氟、2,3-二溴、
2,3-二甲基、2,3-二甲氧基、2,3-雙(三氟甲基)、2,3-雙(三
氟甲氧基)、2,4-二氟、2,4-二氟、2,4-二溴、2,4-二甲基、
2,4-二甲氧基、2,4-雙(三氟甲基)、2,4-雙(三氟甲氧基)、
2,5-二氟、2,5-二氟、2,5-二溴、2,5-二甲基、2,5-二甲氧
基、2,5-雙(三氟甲基)、2,5-雙(三氟甲氧基)、3,4-二氟、
3,4-二氟、3,4-二溴、3,4-二甲基、3,4-二甲氧基、3,4-雙
(三氟甲基)、3,4-雙(三氟甲氧基)、3,5-二氟、3,5-二氟、
3,5-二溴、3,5-二甲基、3,5-雙(三氟甲基)、3,5-雙(三氟甲
氧基)、2,3,4-三氟、2,3,4-三氟、2,3,4-三溴、2,3,4-三甲
基、2,3,4-三甲氧基、2,3,4-叁(三氟甲基)、2,3,4-叁(三氟
甲氧基)、2,3,5-三氟、2,3,5-三氟、2,3,5-三溴、2,3,5-三甲
基、2,3,5-叁(三氟甲基)、2,3,5-叁(三氟甲氧基)、2,4,5-三
氟、2,4,5-三氟、2,4,5-三溴、2,4,5-三甲基、2,4,5-三甲氧
基、2,4,5-叁(三氟甲基)、2,4,5-叁(三氟甲氧基)、3,4,5-三
氟、3,4,5-三氟、3,4,5-三溴、3,4,5-三甲基、3,4,5-三甲氧
基、3,4,5-叁(三氟甲基)、3,4,5-叁(三氟甲氧基)、2,3,4,5-
四氟、2,3,4,5-四氟、2,3,4,5-四溴、2,3,4,5-四甲基、
2,3,4,5-四甲氧基、2,3,4,5-肆(三氟甲基)、及2,3,4,5-肆(四

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

裝

五、發明說明(5)

氟甲氧基)。

典型之苯基取代基(其中苯環上與連接環丙基之鍵結相鄰之二個位置上均經取代)包括(但不限於): 2,6-二氟、2,3,6-三氟、1,4,6-三氟、2,6-二氟、2,3,6-三氟、2,4,6-三氟、2,6-二溴、2,3,6-三溴、2,4,6-三溴、2,3,4,6-四氟、2,3,5,6-四氟、2,3,4,5,6-五氟、2,3,4,6-四溴、2,3,5,6-四溴、2,3,4,5,6-五溴、2,3,4,6-四氟、2,3,5,6-四氟、2,3,4,5,6-五氟、2,6-二甲基、2,3,6-三甲基、2,4,6-三甲基、2,6-二甲氧基、2,3,6-三甲氧基、2,4,6-三甲氧基、2,6-二乙氧基、2,3,6-三乙氧基、2,4,6-三乙氧基、2,3,4,6-四甲基、2,3,5,6-四甲基、2,3,4,5,6-五甲基、2,3,4,6-四甲氧基、2,3,5,6-四甲氧基、2,3,4,5,6-五甲氧基、2,3,4,6-四乙氧基、2,3,5,6-四乙氧基、2,3,4,5,6-五乙氧基、2,6-二氟基、2,3,6-三氟基、2,4,6-三氟基、2,6-二硝基、2,6-二苯基、2,6-二苯氧基、2,6-二苄基、2,6-雙(三氟甲基)、2,3,6-叁(三氟甲基)、2,4,6-叁(三氟甲基)、2,3,4,6-肆(三氟甲基)、2,3,5,6-肆(三氟甲基)、2,3,4,5,6-伍(三氟甲基)、2,6-雙-(三氟甲氧基)、2,3,6-叁(三氟甲氧基)、2,4,6-叁(三氟甲氧基)、2,3,4,5-肆(三氟甲氧基)、2,3,4,6-肆(三氟甲氧基)、2,3,5,6-肆(三氟甲氧基)、2,3,4,5,6-伍(三氟甲氧基)、2-溴-6-氟、2-溴-6-氟、2-溴-6-(三氟甲基)、2-溴-6-甲基、2-溴-6-甲氧基、2-溴-6-(三氟甲氧基)、2-溴-6-氟基、2-氟-6-氟、2-氟-6-(三氟甲基)、2-氟-6-甲基、2-氟-6-甲氧基、2-氟-6-(三氟甲氧基)、2-氟-6-氟基、2-氟-6-(三氟甲基)、2-氟-6-甲基、2-氟-6-甲氧基、2-氟-6-(三氟甲氧基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

製

五、發明說明(6)

基)、6-氟基-2-氟、2-甲基-6-(三氟甲基)、6-甲氧基-2-甲基、2-甲基-6-(三氟甲氧基)、6-氟基-2-甲基、3,6-二氟-2-氟、3-氟-2,6-二氟、4-氟-2,6-二氟、2-溴-3,6-二氟、2,3-二溴-6-氟、3-氟-2,6-二溴、2,6-二氟-3-氟、2,3-二氟-6-氟、2-氟-3,6-二氟、3-溴-2,6-二氟、3-溴-2,6-二氟、3-溴-6-氟-2-氟、2-溴-5-氟-6-氟、2,6-二溴-3-氟、2,5-二溴-6-氟、2,4-二氟-6-氟、2,6-二氟-4-氟、2,4-二氟-6-溴、2,6-二氟-4-溴、2,4-二氟-6-氟、2,4-二氟-6-溴、2,6-二氟-4-溴、2,4-二溴-6-氟、2,4-二溴-6-氟、2,6-二溴-4-氟、2,6-二溴-4-氟、2,4-二氟-6-甲基、2,6-二氟-4-甲基、2-氟-4,6-二甲基、4-氟-2,6-二甲基、2,4-二氟-6-甲基、2,6-二氟-4-甲基、2-氟-4,6-二甲基、4-氟-2,6-二甲基、2,4-二溴-6-甲基、2,6-二溴-4-甲基、2-溴-4,6-二甲基、4-溴-2,6-二甲基、2,4-二氟-6-甲氧基、2,6-二氟-4-甲氧基、2-氟-4,6-二甲氧基、4-氟-2,6-二甲氧基、2,4-二氟-6-甲氧基、2,6-二氟-4-甲氧基、2-氟-4,6-二甲氧基、4-氟-2,6-二甲氧基、2,4-二溴-6-甲氧基、2,6-二溴-4-甲氧基、4-溴-2,6-二甲氧基、4-溴-2,6-二甲氧基、2,4-二氟-6-(三氟甲基)、2,6-二氟-4-(三氟甲基)、2-氟-4,6-雙(三氟甲基)、4-氟-2,6-雙(三氟甲基)、2,4-二氟-6-(三氟甲基)、2,6-二氟-4-(三氟甲基)、2-氟-4,6-雙(三氟甲基)、4-氟-2,6-雙(三氟甲基)、2,4-二溴-6-(三氟甲基)、2,6-二溴-4-(三氟甲基)、2-溴-4,6-雙(三氟甲基)、4-溴-2,6-雙(三氟甲基)、2-氟-4,6-雙(三氟甲氧基)、4-氟-2,6-雙(三氟甲氧基)、2,4-二氟-6-(三氟甲氧基)、2,6-二氟-4-(三氟甲氧基)、2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

氟-4,6-雙(三氟甲氧基)、4-氟-2,6-雙(三氟甲氧基)、2,4-
 二溴-6-(三氟甲氧基)、2,6-二溴-4-(三氟甲氧基)、2-溴-
 4,6-雙(三氟甲氧基)、4-溴-2,6-雙(三氟甲氧基)、4,6-二
 氯-2-硝基、4,6-二溴-2-硝基、4,6-二氯-2-硝基、2,6-二氯-
 4-硝基、2-溴-3,4,6-三氯、6-氯-2,4,5-三氯、6-氯-2,4,5-
 三溴、6-氯-2,4,5-三溴、2-溴-3,4,6-三氯、2-氯-3,4,6-三
 氯、6-甲基-2,4,5-三氯、6-甲基-2,4,5-三溴、6-甲基-
 2,4,5-三氯、6-(三氟甲基)-2,4,5-三氯、6-(三氟甲基)-
 2,4,5-三溴、2-(三氟甲基)-3,4,6-三氯、6-(三氟甲氧基)-
 2,4,5-三溴、2-(三氟甲氧基)-3,4,6-三氯、6-(三氟甲氧基)-
 2,4,5-三氯、2-溴-3,5,6-三氯、6-氯-2,3,5-三氯、6-氯-
 2,3,5-三溴、6-氯-2,3,5-三溴、2-溴-3,5,6-三氯、2-氯-
 3,5,6-三氯、6-甲基-2,3,5-三氯、6-甲基-2,3,5-三溴、2-甲
 基-3,5,6-三氯、6-(三氟甲基)-2,3,5-三氯、6-(三氟甲基)-
 2,3,5-三溴、2-(三氟甲基)-3,5,6-三氯、2-(三氟甲氧基)-
 3,5,6-三氯、6-(三氟甲氧基)-2,3,5-三溴、2-(三氟甲氧基)-
 3,5,6-三氯、4-溴-2,3,5,6-四氯、4-氟-2,3,5,6-四氯、4-氯-
 2,3,5,6-四溴、4-氯-2,3,5,6-四溴、4-氯-2,3,5,6-四氯、4-
 溴-2,3,5,6-四氯、2-溴-3,4,5,6-四氯、6-氯-2,3,4,5-四氯、
 2-氯-3,4,5,6-四氯、2-溴-3,4,5,6-四氯、2-氯-3,4,5,6-四
 溴、2-氯-3,4,5,6-四溴、4-甲基-2,3,5,6-四氯、4-甲基-
 2,3,5,6-四溴、4-甲基-2,3,5,6-四氯、2,3,5,6-四氯-4-(三氟
 甲基)、2,3,5,6-四溴-4-(三氟甲基)、2,3,5,6-四氯-4-(三氟
 甲基)、2,3,5,6-四氯-4-(三氟甲氧基)、2,3,5,6-四溴-4-(三
 氟甲氧基)、2,3,5,6-四氯-4-(三氟甲氧基)、6-甲基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8)

2,3,4,5-四氯、6-甲基-2,3,4,5-四溴、2-甲基-2,3,4,5-四氯、2,3,4,5-四氯-6-(三氟甲基)、2,3,4,5-四溴-6-(三氟甲基)、3,4,5,6-四氯-2-(三氟甲基)、2,3,4,5-四氯-6-(三氟甲氧基)、2,3,4,5-四溴-6-(三氟甲氧基)，及3,4,5,6-四氯-2-(三氟甲氧基)。

雜環一詞指選自下列之經取代之6員不飽和環：3-或4-吡啶基、5-嘧啶基、3-嗒咭基或選自下列之5員不飽和環3-噻吩基、3-呋喃基、3-吡咯基、4-異噁唑基、4-異噻唑基或4-吡唑基，其中雜環上與連接環丙基環之鍵結相鄰之二個位置均經取代，且該環經2至4個分別獨立選自下列之取代基取代：(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₆)環烷基、三鹵甲基、三鹵甲氧基、鹵素、氰基、(C₁-C₄)烷氧羰基、硝基、苯基、及苯氧基。雜環一詞亦指含有1、2或3個雜原子之經取化或未取代6員不飽和環，以1、2或3個分別選自氧、氮與硫之雜原子較佳，或指含有1、2或3個(以1或2個較佳)分別選自氧、氮與硫之雜原子之5員不飽和環，其中雜環未取代，或經1至3個取代基取代，其中雜環上與連接環丙基環之鍵結相鄰之至少一個位置為氮取代基。雜環實例包括(但不限於)：2-、3-或4-吡啶基、吡咭基、4-或5-嘧啶基、嗒咭基、吡唑基、咪唑基、2或3-噻吩基、2或3-呋喃基、3-吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、及噻二唑基。此等環可視需要經1至3個分別獨立選自下列之取代基取代：(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₇)環烷基、三鹵甲基、鹵素、氰基、(C₁-C₄)烷氧羰基、硝基、苯基及苯氧基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

鹵素或鹵包括碘、氟、溴及氯部份。

通式I化合物可製得E/Z異構性混合物。此等異構物所依一般方式分離成個別組成份。式I經取代之環丙烷可製得順式與反式異構性混合物，其亦可依一般方式分離成個別組成份，個別之異構性化合物及其混合物均為本發明之主題且可用為殺真菌劑與殺昆蟲劑。

一項較佳之本發明具體實施例包括式I化合物、對映異構物、錯化物及鹽，其中X為CH或N；Z為O或NH；A、R₃、R₄與R₅分別為氫；R₁與R₂為CH₃；R₇為2,6-二氯苯基或2,6-二氟苯基；且R₆為氫。

另一項較佳之本發明具體實施例包括式I化合物、對映異構物、鹽及錯合物，其中X為CH或N；Z為O或NH；A、R₃、R₄與R₅分別為氫；R₁與R₂為CH₃；R₇為2,6-二氯苯基或2,6-二氟苯基；且R₆為鹵素、(C₁-C₄)烷基、鹵(C₁-C₄)烷基、環丙基、鹵環丙基、(C₂-C₄)烯基、鹵(C₂-C₄)烯基、(C₂-C₄)炔基、或鹵(C₂-C₄)炔基。

另一項較佳之本發明具體實施例包括式I化合物、對映異構物、鹽及錯合物，其中X為CH或N；Z為O或NH；A為氫；R₁與R₂分別獨立為(C₁-C₄)烷基；R₃、R₄與R₅為氫；R₇為苯基，但不為2,6-二氯苯基或2,6-二氟苯基，因此苯環上與連接環丙基環之鍵結相鄰之位置均經取代，且R₆選自：氫、鹵素、(C₁-C₄)烷基、鹵(C₁-C₄)烷基、環丙基、鹵環丙基、(C₂-C₄)烯基、鹵(C₂-C₄)烯基、(C₂-C₄)炔基及鹵(C₂-C₄)炔基。

更佳之本發明具體實施例為式I化合物、對映異構物、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(10)

鹽及錯合物，其中X為CH或N；Z為O或NH；A為氫；R₁與R₂分別為獨立為(C₁-C₄)烷基；R₃、R₄與R₅為氫；R₆為氫；且R₇為2,3,6-三取代之苯基、2,4,6-三取代之苯基、2,3,4,6-四取代之苯基、2,3,5,6-四取代之苯基或2,3,4,5,6-五取代之苯基。

甚至更佳之本發明具體實施例為式I化合物、對映異構物、鹽及錯合物，其中X為N；Z為NH；A為氫；R₁與R₂為CH₃；R₃、R₄與R₅為氫；R₆為氫；且R₇為2,3,6-三鹵苯基、2,4,6-三鹵苯基、2,3,4,6-四鹵苯基、2,3,5,6-四鹵苯基或2,3,4,5,6-五鹵苯基。

另一項較佳之本發明具體實施例為式I化合物、對映異構物、鹽及錯合物，其中X為CH或N；Z為O或NH；A為氫；R₁與R₂分別獨立為(C₁-C₄)烷基；R₃、R₄與R₅為氫；R₇為經取代或未經取代之苯基或雜環，其中苯基或雜環上與連接環丙基環之鍵結相鄰之至少一個位置為氫取代基；且R₆為(C₁-C₄)烷基、鹵(C₁-C₄)烷基、環丙基、鹵環丙基、(C₂-C₄)烯基、鹵(C₂-C₄)烯基、(C₂-C₄)炔基、鹵(C₂-C₄)炔基、鹵素或氰基。

另一項更佳之本發明具體實施例為式I化合物、對映異構物、鹽及錯合物，其中X為N；Z為O或NH；A為氫；R₁與R₂為(CH₃)；R₃、R₄與R₅為氫；R₇為苯基、2-經取代之苯基、3-經取代之苯基、4-經取代之苯基、2,3-二取代之苯基、2,4-二取代之苯基、2,5-二取代之苯基、3,4-二取代之苯基、3,5-二取代之苯基、2,3,4-三取代之苯基、

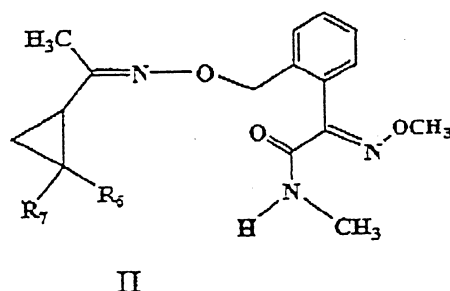
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (11)

2,3,5-三取代之苯基、2,4,5-三取代之苯基、3,4,5-三取代之苯基或2,3,4,5-四取代之苯基；及 R_6 為鹵素、氰基、 (C_1-C_4) 烷基或鹵 (C_1-C_4) 烷基。

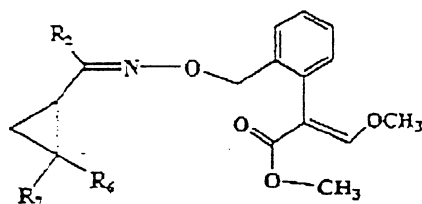
第二項甚至更佳之本發明較佳具體實施例為式II化合物、對映異構物、鹽及錯合物，其中 R_7 為苯基、2-鹵苯基、3-鹵苯基、4-鹵苯基、2,3-二鹵苯基、2,4-二鹵苯基、2,5-二鹵苯基、3,4-二鹵苯基、3,5-二鹵苯基、2,3,4-三鹵苯基、2,3,5-三鹵苯基、2,4,5-三鹵苯基、3,4,5-三鹵苯基或2,3,4,5-四鹵苯基，且 R_6 為 (C_1-C_4) 烷基。



最佳之本發明具體實施例為式II化合物、對映異構物、鹽及錯合物，其中 R_7 為苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、或4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二氟苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氟-4-氯苯基，且 R_6 為 CH_3 。

本發明涵括之典型式I化合物，式中A、 R_3 、 R_4 、與 R_5 為氫；X為CH且Z為O；且 R_1 為甲基，包括彼等表1所示之式III化合物，其中 R_2 、 R_6 與 R_7 如表1中之定義。如表1至12所採用，Ph為苯基。

五、發明說明 (12)



式III

表I

化合物	R_2	R_6	R_7
1.1	H	CH ₃	Ph
1.2	H	CH ₃	4-Cl(Ph)
1.3	H	CH ₃	4-Br(Ph)
1.4	H	CH ₃	4-F(Ph)
1.5	H	CH ₃	4-OCH ₃ (Ph)
1.6	H	CH ₃	4-CF ₃ (Ph)
1.7	H	CH ₃	4-NO ₂ (Ph)
1.8	H	CH ₃	2,4-Cl(Ph)
1.9	H	CH ₃	2,4-F(Ph)
1.10	H	CH ₃	3,4-F(Ph)
1.11	CH ₃	CH ₃	Ph
1.12	CH ₃	CH ₃	2-Cl(Ph)
1.13	CH ₃	CH ₃	3-Cl(Ph)
1.14	CH ₃	CH ₃	4-Cl(Ph)
1.15	CH ₃	CH ₃	2-Br(Ph)
1.16	CH ₃	CH ₃	3-Br(Ph)
1.17	CH ₃	CH ₃	4-Br(Ph)
1.18	CH ₃	CH ₃	2-F(Ph)
1.19	CH ₃	CH ₃	3-F(Ph)
1.20	CH ₃	CH ₃	4-F(Ph)
1.21	CH ₃	CH ₃	2-OCH ₃ (Ph)
1.22	CH ₃	CH ₃	3-OCH ₃ (Ph)
1.23	CH ₃	CH ₃	4-OCH ₃ (Ph)
1.24	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃ (Ph)
1.25	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃ (Ph)
1.26	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ (Ph)
1.27	CH ₃	CH ₃	2-CF ₃ (Ph)
1.28	CH ₃	CH ₃	3-CF ₃ (Ph)
1.29	CH ₃	CH ₃	4-CF ₃ (Ph)
1.30	CH ₃	CH ₃	2-NO ₂ (Ph)
1.31	CH ₃	CH ₃	3-NO ₂ (Ph)
1.32	CH ₃	CH ₃	4-NO ₂ (Ph)
1.33	CH ₃	CH ₃	2,3-Cl(Ph)
1.34	CH ₃	CH ₃	2,4-Cl(Ph)
1.35	CH ₃	CH ₃	2,5-Cl(Ph)
1.36	CH ₃	CH ₃	3,4-Cl(Ph)
1.37	CH ₃	CH ₃	3,5-Cl(Ph)
1.38	CH ₃	CH ₃	2,3,5-Cl(Ph)
1.39	CH ₃	CH ₃	2,3-F(Ph)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (13)

1.40	CH ₃	CH ₃	2,4-F(Ph)
1.41	CH ₃	CH ₃	2,5-F(Ph)
1.42	CH ₃	CH ₃	3,4-F(Ph)
1.43	CH ₃	CH ₃	3,5-F(Ph)
1.44	CH ₃	CH ₃	2,4,5-F(Ph)
1.45	CH ₃	CH ₃	2,4,5-Cl(Ph)
1.46	CH ₃	CH ₃	3,4,5-Cl(Ph)
1.47	CH ₃	CH ₃	2,3,4,5-Cl(Ph)
1.48	CH ₃	CH ₃	2,3,5-F(Ph)
1.49	CH ₃	CH ₃	3,4,5-F(Ph)
1.50	CH ₃	CH ₃	2,3,4,5-F(Ph)
1.51	C ₂ H ₅	CH ₃	Ph
1.52	C ₂ H ₅	CH ₃	2-Cl(Ph)
1.53	C ₂ H ₅	CH ₃	3-Cl(Ph)
1.54	C ₂ H ₅	CH ₃	4-Cl(Ph)
1.55	C ₂ H ₅	CH ₃	4-Br(Ph)
1.56	C ₂ H ₅	CH ₃	4-F(Ph)
1.57	C ₂ H ₅	CH ₃	4-OCH ₃ (Ph)
1.58	C ₂ H ₅	CH ₃	4-CH ₃ (Ph)
1.59	C ₂ H ₅	CH ₃	4-NO ₂ (Ph)
1.60	C ₂ H ₅	CH ₃	2,4-Cl(Ph)
1.61	C ₂ H ₅	CH ₃	2,4-F(Ph)
1.62	正-C ₃ H ₇	CH ₃	Ph
1.63	正-C ₃ H ₇	CH ₃	2-Cl(Ph)
1.64	正-C ₃ H ₇	CH ₃	3-Cl(Ph)
1.65	正-C ₃ H ₇	CH ₃	4-Cl(Ph)
1.66	正-C ₃ H ₇	CH ₃	4-F(Ph)
1.67	正-C ₃ H ₇	CH ₃	3-OCH ₃ (Ph)
1.68	正-C ₃ H ₇	CH ₃	4-OCH ₃ (Ph)
1.69	正-C ₃ H ₇	CH ₃	4-CH ₃ (Ph)
1.70	正-C ₃ H ₇	CH ₃	4-NO ₂ (Ph)
1.71	正-C ₃ H ₇	CH ₃	2,4-Cl(Ph)
1.72	正-C ₃ H ₇	CH ₃	2,4-F(Ph)
1.73	異-C ₃ H ₇	CH ₃	Ph
1.74	異-C ₃ H ₇	CH ₃	2-Cl(Ph)
1.75	異-C ₃ H ₇	CH ₃	3-Cl(Ph)
1.76	異-C ₃ H ₇	CH ₃	4-Cl(Ph)
1.77	異-C ₃ H ₇	CH ₃	4-Br(Ph)
1.78	異-C ₃ H ₇	CH ₃	4-F(Ph)
1.79	異-C ₃ H ₇	CH ₃	4-OCH ₃ (Ph)
1.80	異-C ₃ H ₇	CH ₃	4-CH ₃ (Ph)
1.81	異-C ₃ H ₇	CH ₃	4-NO ₂ (Ph)
1.82	異-C ₃ H ₇	CH ₃	2,4-Cl(Ph)
1.83	異-C ₃ H ₇	CH ₃	2,4-F(Ph)
1.84	正-C ₄ H ₉	CH ₃	Ph
1.85	正-C ₄ H ₉	CH ₃	2-Cl(Ph)
1.86	正-C ₄ H ₉	CH ₃	3-Cl(Ph)
1.87	正-C ₄ H ₉	CH ₃	4-Cl(Ph)
1.88	正-C ₄ H ₉	CH ₃	4-Br(Ph)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (14)

1.89	正-C ₄ H ₉	CH ₃	4-F(Ph)
1.90	正-C ₄ H ₉	CH ₃	4-OCH ₃ (Ph)
1.91	正-C ₄ H ₉	CH ₃	4-CH ₃ (Ph)
1.92	正-C ₄ H ₉	CH ₃	4-NO ₂ (Ph)
1.93	正-C ₄ H ₉	CH ₃	2,4-Cl(Ph)
1.94	正-C ₄ H ₉	CH ₃	2,4-F(Ph)
1.95	異-C ₄ H ₉	CH ₃	Ph
1.96	異-C ₄ H ₉	CH ₃	2-Cl(Ph)
1.97	異-C ₄ H ₉	CH ₃	3-Cl(Ph)
1.98	異-C ₄ H ₉	CH ₃	4-Cl(Ph)
1.99	異-C ₄ H ₉	CH ₃	4-F(Ph)
1.100	異-C ₄ H ₉	CH ₃	2-OCH ₃ (Ph)
1.101	異-C ₄ H ₉	CH ₃	3-OCH ₃ (Ph)
1.102	異-C ₄ H ₉	CH ₃	4-OCH ₃ (Ph)
1.103	異-C ₄ H ₉	CH ₃	4-CH ₃ (Ph)
1.104	異-C ₄ H ₉	CH ₃	2,4-Cl(Ph)
1.105	異-C ₄ H ₉	CH ₃	2,4-F(Ph)
1.106	環丙基	CH ₃	Ph
1.107	環丙基	CH ₃	2-Cl(Ph)
1.108	環丙基	CH ₃	3-Cl(Ph)
1.109	環丙基	CH ₃	4-Cl(Ph)
1.110	環丙基	CH ₃	4-F(Ph)
1.111	環丙基	CH ₃	3-OCH ₃ (Ph)
1.112	環丙基	CH ₃	4-OCH ₃ (Ph)
1.113	環丙基	CH ₃	4-CH ₃ (Ph)
1.114	環丙基	CH ₃	4-NO ₂ (Ph)
1.115	環丙基	CH ₃	2,4-Cl(Ph)
1.116	環丙基	CH ₃	2,4-F(Ph)
1.117	1-CH ₃ -環丙基	CH ₃	Ph
1.118	1-CH ₃ -環丙基	CH ₃	2-Cl(Ph)
1.119	1-CH ₃ -環丙基	CH ₃	3-Cl(Ph)
1.120	1-CH ₃ -環丙基	CH ₃	4-Cl(Ph)
1.121	1-CH ₃ -環丙基	CH ₃	2-Br(Ph)
1.122	CN	CH ₃	Ph
1.123	CN	CH ₃	2-Cl(Ph)
1.124	CN	CH ₃	3-Cl(Ph)
1.125	CN	CH ₃	4-Cl(Ph)
1.126	CN	CH ₃	2-Br(Ph)
1.127	CN	CH ₃	3-Br(Ph)
1.128	CN	CH ₃	4-Br(Ph)
1.129	CN	CH ₃	2-F(Ph)
1.130	CN	CH ₃	3-F(Ph)
1.131	CN	CH ₃	4-F(Ph)
1.132	CN	CH ₃	2-OCH ₃ (Ph)
1.133	CN	CH ₃	3-OCH ₃ (Ph)
1.134	CN	CH ₃	4-OCH ₃ (Ph)
1.135	CN	CH ₃	2-CH ₃ (Ph)
1.136	CN	CH ₃	3-CH ₃ (Ph)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

1.137	CN	CH ₃	4-CH ₃ (Ph)
1.138	CN	CH ₃	2-CF ₃ (Ph)
1.139	CN	CH ₃	3-CF ₃ (Ph)
1.140	CN	CH ₃	4-CF ₃ (Ph)
1.141	CN	CH ₃	2-NO ₂ (Ph)
1.142	CN	CH ₃	3-NO ₂ (Ph)
1.143	CN	CH ₃	4-NO ₂ (Ph)
1.144	CN	CH ₃	2,3-Cl(Ph)
1.145	CN	CH ₃	2,4-Cl(Ph)
1.146	CN	CH ₃	2,5-Cl(Ph)
1.147	CN	CH ₃	3,4-Cl(Ph)
1.148	CN	CH ₃	3,5-Cl(Ph)
1.149	CN	CH ₃	2,3,5-Cl(Ph)
1.150	CN	CH ₃	2,4,5-Cl(Ph)
1.151	CN	CH ₃	3,4,5-Cl(Ph)
1.152	CN	CH ₃	2,3-F(Ph)
1.153	CN	CH ₃	2,4-F(Ph)
1.154	CN	CH ₃	2,5-F(Ph)
1.155	CN	CH ₃	3,4-F(Ph)
1.156	CN	CH ₃	3,5-F(Ph)
1.157	CN	CH ₃	2,3,5-F(Ph)
1.158	CN	CH ₃	2,4,5-F(Ph)
1.159	CN	CH ₃	3,4,5-F(Ph)
1.160	CF ₃	CH ₃	Ph
1.161	CF ₃	CH ₃	2-Cl(Ph)
1.162	CF ₃	CH ₃	3-Cl(Ph)
1.163	CF ₃	CH ₃	4-Cl(Ph)
1.164	CF ₃	CH ₃	4-F(Ph)
1.165	CF ₃	CH ₃	4-CH ₃ (Ph)
1.166	CH ₃	C ₂ H ₅	Ph
1.167	CH ₃	C ₂ H ₅	2-Cl(Ph)
1.168	CH ₃	C ₂ H ₅	3-Cl(Ph)
1.169	CH ₃	C ₂ H ₅	4-Cl(Ph)
1.170	CH ₃	C ₂ H ₅	4-F(Ph)
1.171	CH ₃	C ₂ H ₅	2-OCH ₃ (Ph)
1.172	CH ₃	C ₂ H ₅	3-OCH ₃ (Ph)
1.173	CH ₃	C ₂ H ₅	4-OCH ₃ (Ph)
1.174	CH ₃	C ₂ H ₅	4-CH ₃ (Ph)
1.175	CH ₃	C ₂ H ₅	4-NO ₂ (Ph)
1.176	CH ₃	C ₂ H ₅	2,4-Cl(Ph)
1.177	CH ₃	C ₂ H ₅	2,4-F(Ph)
1.178	CH ₃	n-C ₃ H ₇	Ph
1.179	CH ₃	n-C ₃ H ₇	2-Cl(Ph)
1.180	CH ₃	n-C ₃ H ₇	3-Cl(Ph)
1.181	CH ₃	n-C ₃ H ₇	4-Cl(Ph)
1.182	CH ₃	n-C ₃ H ₇	4-F(Ph)
1.183	CH ₃	n-C ₃ H ₇	3-OCH ₃ (Ph)
1.184	CH ₃	n-C ₃ H ₇	4-OCH ₃ (Ph)
1.185	CH ₃	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃ (Ph)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(16)

1.186	CH ₃	正-C ₃ H ₇	4-NO ₂ (Ph)
1.187	CH ₃	正-C ₃ H ₇	2,4-Cl(Ph)
1.188	CH ₃	正-C ₃ H ₇	2,4-F(Ph)
1.189	CH ₃	異-C ₃ H ₇	Ph
1.190	CH ₃	異-C ₃ H ₇	4-Cl(Ph)
1.191	CH ₃	正-C ₄ H ₉	Ph
1.192	CH ₃	正-C ₄ H ₉	4-Cl(Ph)
1.193	CH ₃	異-C ₄ H ₉	Ph
1.194	CH ₃	異-C ₄ H ₉	4-Cl(Ph)
1.195	CN	C ₂ H ₅	Ph
1.196	CN	正-C ₃ H ₇	Ph
1.197	CN	異-C ₃ H ₇	Ph
1.198	CN	正-C ₄ H ₉	Ph
1.199	CN	異-C ₄ H ₉	Ph
1.200	CF ₃	C ₂ H ₅	Ph
1.201	CF ₃	正-C ₃ H ₇	Ph
1.202	CF ₃	異-C ₃ H ₇	Ph
1.203	CF ₃	正-C ₄ H ₉	Ph
1.204	CF ₃	異-C ₄ H ₉	Ph
1.205	H	CF ₃	Ph
1.206	CH ₃	CF ₃	Ph
1.207	CN	CF ₃	Ph
1.208	CF ₃	CF ₃	Ph
1.209	H	CH ₂ =CH	Ph
1.210	CH ₃	CH ₂ =CH	Ph
1.211	CN	CH ₂ =CH	Ph
1.212	CF ₃	CH ₂ =CH	Ph
1.213	H	CH ₃ CH=CH	Ph
1.214	CH ₃	CH ₃ CH=CH	Ph
1.215	CN	CH ₃ CH=CH	Ph
1.216	CF ₃	CH ₃ CH=CH	Ph
1.217	CH ₃	CH ₃	2-Cl,4-F(Ph)

表2：化合物2.1至2.217為式I化合物，式中A、R₃、R₄與R₅為氫；X為N且Z為O；R₁為甲基；R₂、R₆與R₇如表1中定義。下列化合物均為油狀物且R₇與亞胺氧基取代基呈反式環丙烷或偏高量反式環丙烷之立體化學性，且指定之A:B亞胺氧基異構物比例如下：2.11，2.12 (9:1 A:B異構物)，2.14A (7:3反式：順式環丙烷異構物)，2.17 (9:1 A:B

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

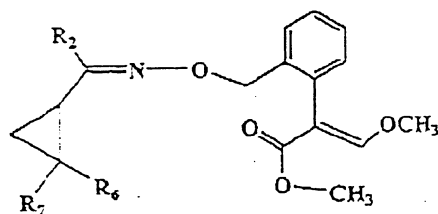
五、發明說明(17)

異構物)，2.18A，2.20 (4:1 A:B 異構物)，2.20B，2.34 (5:1 A:B 異構物)，2.166 (4:1 A:B 異構物)，2.170 (6:1 A:B 異構物)，2.178 (4:1 A:B 異構物)，2.189 (7:3 A:B 異構物) 與 2.217 (6:1 A:B 異構物)。

表3：化合物3.1至3.217為式I化合物，式中A、R₃、R₄與R₅為氫；X為N且Z為NH；R₁為甲基；R₂、R₆與R₇如表1中定義。下列化合物均為油狀物且R₇與亞胺氧基取代基呈反式環丙烷或偏高量反式環丙烷之立體化學性，且指定之A:B亞胺氧基異構物比例如下：3.11 (油，4:1 A:B 異構物)，3.12A (mp. 100-103°C)，3.14A (油，7:3 反式：順式環丙烷異構物)，3.17 (油，9:1 A:B 異構物)，3.18A (mp. 95-99°C)，3.20 (油，4:1 A:B 異構物)，3.20A (mp. 57-61°C)，3.20B (油)，3.34A (mp. 121-125°C)，3.40A (油)，3.166 (油，4:1 A:B 異構物)，3.170A (mp. 74-77°C)，3.178 (油，4:1 A:B 異構物)，3.189 (油，7:3 A:B 異構物) 與 3.217A (mp. 110-113°C)。

本發明涵蓋之典型式I化合物，式中A、R₃、R₄與R₅為氫；X為CH且Z為O；R₁為甲基，包括表4所示式III化合物，其中R₂、R₆與R₇如表4中定義。

五、發明說明 (18)



式III

表4

化合物	R_2	R_6	R_7
4.1	H	CH ₃	2-吡啶基
4.2	H	CH ₃	3-吡啶基
4.3	H	CH ₃	4-吡啶基
4.4	H	CH ₃	2-吡喃基
4.5	H	CH ₃	4-噻啶基
4.6	H	CH ₃	5-噻啶基
4.7	H	CH ₃	3-噻吩基
4.8	H	CH ₃	4-噻吩基
4.9	H	CH ₃	2-呋喃基
4.10	H	CH ₃	3-呋喃基
4.11	H	CH ₃	2-噻吩基
4.12	H	CH ₃	3-噻吩基
4.13	CH ₃	CH ₃	2-吡啶基
4.14	CH ₃	CH ₃	3-吡啶基
4.15	CH ₃	CH ₃	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 (19)

4.16	CH ₃	CH ₃	2-吡咩基
4.17	CH ₃	CH ₃	4-噻啉基
4.18	CH ₃	CH ₃	5-噻啉基
4.19	CH ₃	CH ₃	3-噻咩基
4.20	CH ₃	CH ₃	4-噻咩基
4.21	CH ₃	CH ₃	2-呋喃基
4.22	CH ₃	CH ₃	3-呋喃基
4.23	CH ₃	CH ₃	2-噻吩基
4.24	CH ₃	CH ₃	3-噻吩基
4.25	CH ₃	CH ₃	1-CH ₃ -3-(1H)-吡啶基
4.26	CH ₃	CH ₃	1-CH ₃ -4-(1H)-吡啶基
4.27	CH ₃	CH ₃	5-(1H)-吡啶基
4.28	CH ₃	CH ₃	4-(1H)-咪唑基
4.29	CH ₃	CH ₃	5-(1H)-咪唑基
4.30	CH ₃	CH ₃	5-(1H)-吡啶基
4.31	CH ₃	CH ₃	3-異噻唑基
4.32	CH ₃	CH ₃	4-異噻唑基
4.33	CH ₃	CH ₃	5-異噻唑基
4.34	CH ₃	CH ₃	4-噻唑基
4.35	CH ₃	CH ₃	5-噻唑基
4.36	CH ₃	CH ₃	3-異噻唑基
4.37	CH ₃	CH ₃	4-異噻唑基
4.38	CH ₃	CH ₃	5-異噻唑基
4.39	CH ₃	CH ₃	4-噻唑基
4.40	CH ₃	CH ₃	5-噻唑基
4.41	CH ₃	CH ₃	1-甲基-2-(1H)-吡咯基
4.42	CH ₃	CH ₃	1-甲基-3-(1H)-吡咯基
4.43	CH ₃	CH ₃	2-噻啉基
4.44	CH ₃	CH ₃	3-噻啉基
4.45	CH ₃	CH ₃	4-噻啉基
4.46	CH ₃	CH ₃	3-Cl-吡啶-2-基
4.47	CH ₃	CH ₃	2-Cl-吡啶-3-基
4.48	CH ₃	CH ₃	2-Cl-吡啶-4-基
4.49	CH ₃	CH ₃	4-Cl-呋喃-2-基
4.50	CH ₃	CH ₃	2-Cl-呋喃-3-基
4.51	C ₂ H ₅	CH ₃	2-吡啶基
4.52	C ₂ H ₅	CH ₃	3-吡啶基
4.53	C ₂ H ₅	CH ₃	4-吡啶基
4.54	C ₂ H ₅	CH ₃	2-呋喃基
4.55	C ₂ H ₅	CH ₃	3-呋喃基
4.56	C ₂ H ₅	CH ₃	2-噻吩基
4.57	C ₂ H ₅	CH ₃	3-噻吩基
4.58	正-C ₃ H ₇	CH ₃	2-吡啶基
4.59	正-C ₃ H ₇	CH ₃	3-吡啶基
4.60	正-C ₃ H ₇	CH ₃	4-吡啶基
4.61	正-C ₃ H ₇	CH ₃	2-呋喃基
4.62	正-C ₃ H ₇	CH ₃	3-呋喃基
4.63	正-C ₃ H ₇	CH ₃	2-噻吩基
4.64	正-C ₃ H ₇	CH ₃	3-噻吩基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (20)

4.65	異-C ₃ H ₇	CH ₃	2-吡啶基
4.66	異-C ₃ H ₇	CH ₃	3-吡啶基
4.67	異-C ₃ H ₇	CH ₃	4-吡啶基
4.68	異-C ₃ H ₇	CH ₃	2-呋喃基
4.69	異-C ₃ H ₇	CH ₃	3-呋喃基
4.70	異-C ₃ H ₇	CH ₃	2-噻吩基
4.71	異-C ₃ H ₇	CH ₃	3-噻吩基
4.72	正-C ₄ H ₉	CH ₃	2-吡啶基
4.73	正-C ₄ H ₉	CH ₃	3-吡啶基
4.74	正-C ₄ H ₉	CH ₃	4-吡啶基
4.75	正-C ₄ H ₉	CH ₃	2-呋喃基
4.76	正-C ₄ H ₉	CH ₃	3-呋喃基
4.77	正-C ₄ H ₉	CH ₃	2-噻吩基
4.78	正-C ₄ H ₉	CH ₃	3-噻吩基
4.79	異-C ₄ H ₉	CH ₃	2-吡啶基
4.80	異-C ₄ H ₉	CH ₃	3-吡啶基
4.81	異-C ₄ H ₉	CH ₃	4-吡啶基
4.82	異-C ₄ H ₉	CH ₃	2-呋喃基
4.83	異-C ₄ H ₉	CH ₃	3-呋喃基
4.84	異-C ₄ H ₉	CH ₃	2-噻吩基
4.85	異-C ₄ H ₉	CH ₃	3-噻吩基
4.86	環-C ₃ H ₅	CH ₃	2-吡啶基
4.87	環-C ₃ H ₅	CH ₃	3-吡啶基
4.88	環-C ₃ H ₅	CH ₃	4-吡啶基
4.89	環-C ₃ H ₅	CH ₃	2-呋喃基
4.90	環-C ₃ H ₅	CH ₃	3-呋喃基
4.91	環-C ₃ H ₅	CH ₃	2-噻吩基
4.92	環-C ₃ H ₅	CH ₃	3-噻吩基
4.93	CN	CH ₃	2-吡啶基
4.94	CN	CH ₃	3-吡啶基
4.95	CN	CH ₃	4-吡啶基
4.96	CN	CH ₃	2-呋喃基
4.97	CN	CH ₃	3-呋喃基
4.98	CN	CH ₃	2-噻吩基
4.99	CN	CH ₃	3-噻吩基
4.100	CF ₃	CH ₃	2-吡啶基
4.101	CF ₃	CH ₃	3-吡啶基
4.102	CF ₃	CH ₃	4-吡啶基
4.105	CF ₃	CH ₃	2-噻吩基
4.106	CF ₃	CH ₃	3-噻吩基
4.107	CH ₃	C ₂ H ₅	2-吡啶基
4.108	CH ₃	C ₂ H ₅	3-吡啶基
4.109	CH ₃	C ₂ H ₅	4-吡啶基
4.110	CH ₃	C ₂ H ₅	2-呋喃基
4.111	CH ₃	C ₂ H ₅	3-呋喃基
4.112	CH ₃	C ₂ H ₅	2-噻吩基
4.113	CH ₃	C ₂ H ₅	3-噻吩基
4.114	CH ₃	正-C ₃ H ₇	2-吡啶基
4.115	CH ₃	正-C ₃ H ₇	3-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(21)

4.116	CH ₃	正-C ₃ H ₇	4-吡啶基
4.117	CH ₃	正-C ₃ H ₇	2-呋喃基
4.118	CH ₃	正-C ₃ H ₇	3-呋喃基
4.119	CH ₃	正-C ₄ H ₉	2-吡啶基
4.120	CH ₃	正-C ₄ H ₉	3-吡啶基
4.121	CH ₃	正-C ₄ H ₉	4-吡啶基
4.122	CH ₃	正-C ₄ H ₉	2-噻吩基
4.123	CH ₃	正-C ₄ H ₉	3-噻吩基
4.124	CH ₃	異-C ₄ H ₉	2-吡啶基
4.125	CH ₃	異-C ₄ H ₉	3-吡啶基
4.126	CH ₃	異-C ₄ H ₉	4-吡啶基
4.127	CH ₃	異-C ₄ H ₉	2-噻吩基
4.128	CH ₃	異-C ₄ H ₉	3-噻吩基
4.129	CH ₃	環丙基	2-吡啶基
4.130	CH ₃	環丙基	3-吡啶基
4.131	CH ₃	環丙基	4-吡啶基
4.132	CH ₃	環丙基	2-噻吩基
4.133	CH ₃	環丙基	3-噻吩基
4.134	CF ₃	CH ₃	2-吡啶基
4.135	CF ₃	CH ₃	3-吡啶基
4.136	CF ₃	CH ₃	4-吡啶基
4.134	CF ₃	CH ₃	2-呋喃基
4.135	CF ₃	CH ₃	3-呋喃基
4.136	CF ₃	CH ₃	2-噻吩基
4.137	CF ₃	CH ₃	3-噻吩基
4.138	CF ₃	C ₂ H ₅	2-吡啶基
4.139	CF ₃	C ₂ H ₅	3-吡啶基
4.140	CF ₃	C ₂ H ₅	4-吡啶基
4.141	CF ₃	C ₂ H ₅	2-呋喃基
4.142	CF ₃	C ₂ H ₅	3-呋喃基
4.143	CF ₃	C ₂ H ₅	2-噻吩基
4.144	CF ₃	C ₂ H ₅	3-噻吩基
4.145	CN	CH ₃	2-吡啶基
4.146	CN	CH ₃	3-吡啶基
4.147	CN	CH ₃	4-吡啶基
4.148	CN	CH ₃	2-呋喃基
4.149	CN	CH ₃	3-呋喃基
4.150	CN	CH ₃	2-噻吩基
4.151	CN	CH ₃	3-噻吩基
4.152	CN	C ₂ H ₅	2-吡啶基
4.153	CN	C ₂ H ₅	3-吡啶基
4.154	CN	C ₂ H ₅	4-吡啶基
4.155	CN	C ₂ H ₅	2-呋喃基
4.156	CN	C ₂ H ₅	3-呋喃基
4.157	CN	C ₂ H ₅	2-噻吩基
4.158	CN	C ₂ H ₅	3-噻吩基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

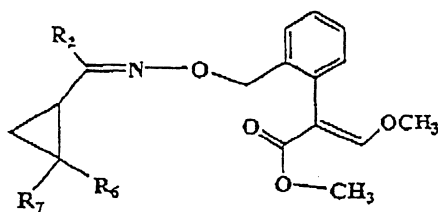
訂

五、發明說明 (22)

表 5：化合物 5.1 至 5.158 為式 I 化合物，式中 A、R₃、R₄ 與 R₅ 為氫；X 為 N 且 Z 為 O；R₁ 為甲基；且 R₂、R₆ 與 R₇ 如表 4 中定義。

表 6：化合物 6.1 至 6.158 為式 I 化合物，式中 A、R₃、R₄ 與 R₅ 為氫；X 為 N 且 Z 為 NH；R₁ 為甲基；且 R₂、R₆ 與 R₇ 如表 4 中定義。

本發明涵括之典型式 I 化合物，式中 A、R₃、R₄ 與 R₅ 為氫；X 為 CH 且 Z 為 O；及 R₁ 為甲基，包括彼等表 7 所示之式 III 化合物，其中 R₂、R₆ 與 R₇ 如表 7 中定義。



式 III

表 7

化合物	R ₂	R ₆	R ₇
7.1	H	H	2,6-Cl(Ph)
7.2	H	H	2,3,6-Cl(Ph)
7.3	H	H	2,4,6-Cl(Ph)
7.4	H	H	2,6-Br(Ph)
7.5	H	H	2,3,6-Br(Ph)
7.6	H	H	2,4,6-Br(Ph)
7.7	H	H	2,6-F(Ph)
7.8	H	H	2,3,6-F(Ph)
7.9	H	H	2,4,6-F(Ph)
7.10	H	H	2,6-CH ₃ (Ph)
7.11	H	H	2,3,6-CH ₃ (Ph)
7.12	H	H	2,4,6-CH ₃ (Ph)
7.13	H	H	2,6-CH ₃ O(Ph)
7.14	H	H	2,3,6-CH ₃ O(Ph)
7.15	H	H	2,4,6-CH ₃ O(Ph)
7.16	CH ₃	H	2,6-Cl(Ph)
7.17	CH ₃	H	2,3,6-Cl(Ph)
7.18	CH ₃	H	2,4,6-Cl(Ph)
7.19	CH ₃	H	2,6-Br(Ph)
7.20	CH ₃	H	2,3,6-Br(Ph)
7.21	CH ₃	H	2,4,6-Br(Ph)
7.22	CH ₃	H	2,6-F(Ph)

五、發明說明 (23)

7.23	CH ₃	H	2,3,6-F(Ph)
7.24	CH ₃	H	2,4,6-F(Ph)
7.25	CH ₃	H	2,6-CH ₃ (Ph)
7.26	CH ₃	H	2,3,6-CH ₃ (Ph)
7.27	CH ₃	H	2,4,6-CH ₃ (Ph)
7.28	CH ₃	H	2,6-CH ₃ O(Ph)
7.29	CH ₃	H	2,3,6-CH ₃ O(Ph)
7.30	CH ₃	H	2,4,6-CH ₃ O(Ph)
7.31	CH ₃	H	2,6-NO ₂ (Ph)
7.32	CH ₃	H	2,6-CN(Ph)
7.33	CH ₃	H	2,3,6-CN(Ph)
7.34	CH ₃	H	2,4,6-CN(Ph)
7.35	CH ₃	H	2,6-Ph(Ph)
7.36	CH ₃	H	2,3,6-PhPh
7.37	CH ₃	H	2,4,6-Ph(Ph)
7.38	CH ₃	H	2,6-PhO(Ph)
7.39	CH ₃	H	2,3,6-PhO(Ph)
7.40	CH ₃	H	2,4,6-PhO(Ph)
7.41	CH ₃	H	2,6-CF ₃ (Ph)
7.42	CH ₃	H	2,3,6-CF ₃ (Ph)
7.43	CH ₃	H	2,4,6-CF ₃ (Ph)
7.44	CH ₃	H	2,6-CF ₃ O(Ph)
7.45	CH ₃	H	2,3,6-CF ₃ O(Ph)
7.46	CH ₃	H	2,4,6-CF ₃ O(Ph)
7.47	CH ₃	H	2,3,4,6-Cl(Ph)
7.48	CH ₃	H	2,3,5,6-Cl(Ph)
7.49	CH ₃	H	2,3,4,5,6-Cl(Ph)
7.50	CH ₃	H	2,3,4,6-Ph(Ph)
7.51	CH ₃	H	2,3,5,6-Ph(Ph)
7.52	CH ₃	H	2,3,4,5,6-Ph(Ph)
7.53	CH ₃	H	2,3,4,6-PhO(Ph)
7.54	CH ₃	H	2,3,5,6-PhO(Ph)
7.55	CH ₃	H	2,3,4,5,6-PhO(Ph)
7.56	CH ₃	H	2,3,4,6-Br(Ph)
7.57	CH ₃	H	2,3,5,6-Br(Ph)
7.58	CH ₃	H	2,3,4,5,6-Br(Ph)
7.59	CH ₃	H	2,3,4,6-F(Ph)
7.60	CH ₃	H	2,3,5,6-F(Ph)
7.61	CH ₃	H	2,3,4,5,6-F(Ph)
7.62	CH ₃	H	2,3,4,6-CH ₃ (Ph)
7.63	CH ₃	H	2,3,5,6-CH ₃ (Ph)
7.64	CH ₃	H	2,3,4,5,6-CH ₃ (Ph)
7.65	CH ₃	H	2,3,4,6-C ₂ H ₅ (Ph)
7.66	CH ₃	H	2,3,5,6-C ₂ H ₅ (Ph)
7.67	CH ₃	H	2,3,4,5,6-C ₂ H ₅ (Ph)
7.68	CH ₃	H	2,3,4,6-CH ₂ O(Ph)
7.69	CH ₃	H	2,3,5,6-CH ₂ O(Ph)
7.70	CH ₃	H	2,3,4,5,6-CH ₂ O(Ph)
7.71	CH ₃	H	2,3,4,6-CF ₃ (Ph)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (24)

7.72	CH ₃	H	2,3,5,6-CF ₃ (Ph)
7.73	CH ₃	H	2,3,4,5,6-CF ₃ (Ph)
7.74	CH ₃	H	2,3,4,6-CF ₃ O(Ph)
7.75	CH ₃	H	2,3,5,6-CF ₃ O(Ph)
7.76	CH ₃	H	2,3,4,5,6-CF ₃ O(Ph)
7.77	CH ₃	H	2,3,4,6-CN(Ph)
7.78	CH ₃	H	2,3,5,6-CN(Ph)
7.79	CH ₃	H	2,3,4,5,6-CN(Ph)
7.80	CH ₃	H	2-Br-6-Cl(Ph)
7.81	CH ₃	H	2-Br-6-F(Ph)
7.82	CH ₃	H	2-Br-6-CH ₃ (Ph)
7.83	CH ₃	H	2-Br-6-CF ₃ (Ph)
7.84	CH ₃	H	2-Br-6-CH ₃ O(Ph)
7.85	CH ₃	H	2-Br-6-CF ₃ O(Ph)
7.86	CH ₃	H	2-Br-6-CN(Ph)
7.87	CH ₃	H	2-Cl-6-F(Ph)
7.88	CH ₃	H	2-Cl-6-CH ₃ (Ph)
7.89	CH ₃	H	2-Cl-6-CF ₃ (Ph)
7.90	CH ₃	H	2-Cl-6-CH ₃ O(Ph)
7.91	CH ₃	H	2-Cl-6-CF ₃ O(Ph)
7.92	CH ₃	H	2-Cl-6-CN(Ph)
7.93	CH ₃	H	2-F-6-CH ₃ (Ph)
7.94	CH ₃	H	2-F-6-CF ₃ (Ph)
7.95	CH ₃	H	2-F-6-CH ₃ O(Ph)
7.96	CH ₃	H	2-F-6-CF ₃ O(Ph)
7.97	CH ₃	H	6-CN-2F(Ph)
7.98	CH ₃	H	2-CH ₃ -6-CF ₃ (Ph)
7.99	CH ₃	H	6-CH ₃ O-2-CH ₃ (Ph)
7.100	CH ₃	H	2-CH ₃ -6-CF ₃ O(Ph)
7.101	CH ₃	H	6-CN-2-OCH ₃ (Ph)
7.102	CH ₃	H	6-CN-2-CH ₃ (Ph)
7.103	CH ₃	H	3,6-Cl-2-F(Ph)
7.104	CH ₃	H	3Cl-2,6-F(Ph)
7.105	CH ₃	H	4-Cl-2,6-F(Ph)
7.106	CH ₃	H	2-Br-3,6-Cl(Ph)
7.107	CH ₃	H	2,3-Br-6-Cl(Ph)
7.108	CH ₃	H	3-Cl-2,6Br(Ph)
7.109	CH ₃	H	2,6-Cl-3-F(Ph)
7.110	CH ₃	H	2,3-Cl-6-F(Ph)
7.111	CH ₃	H	2-Cl-3,6-F(Ph)
7.112	CH ₃	H	3-Br-2,6-Cl(Ph)
7.113	CH ₃	H	3-Br-2,6-F(Ph)
7.114	CH ₃	H	3-Br-6Cl-2-F(Ph)
7.115	CH ₃	H	2-Br-5Cl-6-F(Ph)
7.116	CH ₃	H	2,6-Br-3-F(Ph)
7.117	CH ₃	H	2,5-Br-6-F(Ph)
7.118	CH ₃	H	2,4-Cl-6F(Ph)
7.119	CH ₃	H	2,6-Cl-4F(Ph)
7.120	CH ₃	H	2,4-Cl-6Br(Ph)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (25)

7.121	CH ₃	H	2,6-Cl-4Br(Ph)
7.122	CH ₃	H	2,4-F-6-Cl(Ph)
7.123	CH ₃	H	2,4-F-6-Br(Ph)
7.124	CH ₃	H	2,6-F-4-Br(Ph)
7.125	CH ₃	H	2,4-Br-6-F(Ph)
7.126	CH ₃	H	2,4-Br-6-Cl(Ph)
7.127	CH ₃	H	2,6-Br-4-Cl(Ph)
7.128	CH ₃	H	2,6-Br-4-F(Ph)
7.129	CH ₃	H	2,4-Cl-6-CH ₃ (Ph)
7.130	CH ₃	H	2,6-Cl-4-CH ₃ (Ph)
7.131	CH ₃	H	2-Cl-4,6-(CH ₃) ₂ (Ph)
7.132	CH ₃	H	4-Cl-2,6-(CH ₃) ₂ (Ph)
7.133	CH ₃	H	2,4-F-6-CH ₃ (Ph)
7.134	CH ₃	H	2,6-F-4-CH ₃ (Ph)
7.135	CH ₃	H	2-F-4,6-(CH ₃) ₂ (Ph)
7.136	CH ₃	H	4-F-2,6-(CH ₃) ₂ (Ph)
7.137	CH ₃	H	2,4-Br-6-CH ₃ (Ph)
7.138	CH ₃	H	2,6-Br-4-CH ₃ (Ph)
7.139	CH ₃	H	2-Br-4,6-(CH ₃) ₂ (Ph)
7.140	CH ₃	H	4-Br-2,6-(CH ₃) ₂ (Ph)
7.141	CH ₃	H	2,4-Cl-6-CF ₃ (Ph)
7.142	CH ₃	H	2,6-Cl-4-CF ₃ (Ph)
7.143	CH ₃	H	2-Cl-4,6-(CF ₃) ₂ (Ph)
7.144	CH ₃	H	4-Cl-2,6-(CF ₃) ₂ (Ph)
7.145	CH ₃	H	2,4-F-6-CF ₃ (Ph)
7.146	CH ₃	H	2,6-F-4-CF ₃ (Ph)
7.147	CH ₃	H	2-F-3,6-(CF ₃) ₂ (Ph)
7.148	CH ₃	H	3-F-2,6-(CF ₃) ₂ (Ph)
7.149	CH ₃	H	2,3-Br-6-CF ₃ (Ph)
7.150	CH ₃	H	2,6-Br-3-CF ₃ (Ph)
7.137	CH ₃	H	2-Br-4,6-(CF ₃) ₂ (Ph)
7.138	CH ₃	H	4-Br-2,6-(CF ₃) ₂ (Ph)
7.139	CH ₃	H	2,4-Cl-6-CF ₃ O(Ph)
7.140	CH ₃	H	2,6-Cl-4-CF ₃ O(Ph)
7.141	CH ₃	H	2-Cl-4,6-(CF ₃ O) ₂ (Ph)
7.142	CH ₃	H	4-Cl-2,6-(CF ₃ O) ₂ (Ph)
7.143	CH ₃	H	2,4-F-6-CF ₃ O(Ph)
7.144	CH ₃	H	2,6-F-4-CF ₃ O(Ph)
7.145	CH ₃	H	2-F-4,6-(CF ₃ O) ₂ (Ph)
7.146	CH ₃	H	4-F-2,6-(CF ₃ O) ₂ (Ph)
7.147	CH ₃	H	2,4-F-6-CF ₃ O(Ph)
7.148	CH ₃	H	2,6-F-4-CF ₃ O(Ph)
7.149	CH ₃	H	2-F-4,6-(CF ₃ O) ₂ (Ph)
7.150	CH ₃	H	4-F-2,6-(CF ₃ O) ₂ (Ph)
7.151	CH ₃	H	2-Br-3,4,6-Cl(Ph)
7.152	CH ₃	H	6-F-2,4,5-Cl(Ph)
7.153	CH ₃	H	6-Cl-2,4,5-Br(Ph)
7.154	CH ₃	H	6-F-2,4,5-Br(Ph)
7.155	CH ₃	H	2-Br-3,4,6-F(Ph)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (26)

7.156	CH ₃	H	2-Cl-3,4,6-F(Ph)
7.157	CH ₃	H	6-CH ₃ -2,4,5-Cl(Ph)
7.158	CH ₃	H	6-CH ₃ -2,4,5-Br(Ph)
7.159	CH ₃	H	6-CH ₃ -2,4,5-F(Ph)
7.160	CH ₃	H	6-CF ₃ -2,4,5-Cl(Ph)
7.161	CH ₃	H	6-CF ₃ -2,4,5-Br(Ph)
7.162	CH ₃	H	6-CF ₃ -2,4,5-F(Ph)
7.163	CH ₃	H	6-CF ₃ O-2,4,5-Cl(Ph)
7.164	CH ₃	H	6-CF ₃ O-2,4,5-Br(Ph)
7.165	CH ₃	H	6-CF ₃ O-2,4,5-F(Ph)
7.166	CH ₃	H	2-Br-3,5,6-Cl(Ph)
7.167	CH ₃	H	2-Br-3,5,6-F(Ph)
7.168	CH ₃	H	2-Cl-3,5,6-F(Ph)
7.169	CH ₃	H	6-F-2,3,5-Cl(Ph)
7.170	CH ₃	H	6-Cl-2,3,5-Br(Ph)
7.171	CH ₃	H	6-F-2,3,5-Br(Ph)
7.172	CH ₃	H	6-CH ₃ -2,3,5-Cl(Ph)
7.173	CH ₃	H	6-CH ₃ -2,3,5-Br(Ph)
7.174	CH ₃	H	2-CH ₃ -3,5,6-F(Ph)
7.175	CH ₃	H	6-CF ₃ -2,3,5-Cl(Ph)
7.176	CH ₃	H	6-CF ₃ -2,3,5-Br(Ph)
7.177	CH ₃	H	2-CF ₃ -3,5,6-F(Ph)
7.178	CH ₃	H	6-CF ₃ O-2,3,5-Cl(Ph)
7.179	CH ₃	H	6-CF ₃ O-2,3,5-Br(Ph)
7.180	CH ₃	H	2-CF ₃ O-3,5,6-F(Ph)
7.172	CH ₃	H	4-Br-2,3,5,6-Cl(Ph)
7.173	CH ₃	H	4-F-2,3,5,6-Cl(Ph)
7.174	CH ₃	H	4-Cl-2,3,5,6-Br(Ph)
7.175	CH ₃	H	4-F-2,3,5,6-Br(Ph)
7.176	CH ₃	H	4-Cl-2,3,5,6-F(Ph)
7.177	CH ₃	H	4-Br-2,3,5,6-F(Ph)
7.178	CH ₃	H	2-Br-3,4,5,6-Cl(Ph)
7.179	CH ₃	H	2-F-3,4,5,6-Cl(Ph)
7.180	CH ₃	H	2-Cl-3,4,5,6-F(Ph)
7.181	CH ₃	H	2-Br-3,4,5,6-F(Ph)
7.182	CH ₃	H	6-Cl-2,3,4,5-Br(Ph)
7.183	CH ₃	H	6-F-2,3,4,5-Br(Ph)
7.184	CH ₃	H	4-CH ₃ -2,3,5,6-Cl(Ph)
7.185	CH ₃	H	4-CH ₃ -2,3,5,6-Br(Ph)
7.186	CH ₃	H	4-CH ₃ -2,3,5,6-F(Ph)
7.187	CH ₃	H	4-CF ₃ -2,3,5,6-Cl(Ph)
7.188	CH ₃	H	4-CF ₃ -2,3,5,6-Br(Ph)
7.189	CH ₃	H	4-CF ₃ -2,3,5,6-F(Ph)
7.190	CH ₃	H	4-CH ₃ O-2,3,5,6-Cl(Ph)
7.191	CH ₃	H	4-CF ₃ O-2,3,5,6-Br(Ph)
7.192	CH ₃	H	4-CF ₃ O-2,3,5,6-F(Ph)
7.193	CH ₃	H	4-CF ₃ O-2,3,5,6-Cl(Ph)
7.194	CH ₃	H	6-CH ₃ -2,3,4,5-Cl(Ph)
7.195	CH ₃	H	6-CH ₃ -2,3,4,5-Br(Ph)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(27)

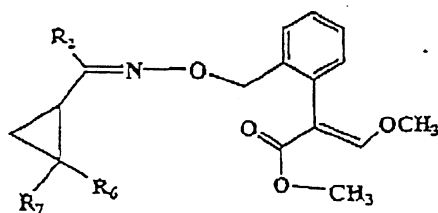
7.196	CH ₃	H	2-CH ₃ -3,4,5,6-F(Ph)
7.197	CH ₃	H	6-CF ₃ O-2,3,4,5-Cl(Ph)
7.198	CH ₃	H	6-CF ₃ O-2,3,4,5-BrPh
7.199	CH ₃	H	2-CF ₃ O-3,4,5,6-F(Ph)
7.200	CH ₃	CH ₃	2,6-Cl(Ph)
7.201	CH ₃	CH ₃	2,3,6-Cl(Ph)
7.202	CH ₃	CH ₃	2,4,6-Cl(Ph)
7.203	CH ₃	CH ₃	2,6-Br(Ph)
7.204	CH ₃	CH ₃	2,3,6-Br(Ph)
7.205	CH ₃	CH ₃	2,4,6-Br(Ph)
7.206	CH ₃	CH ₃	2,6-F(Ph)
7.207	CH ₃	CH ₃	2,3,6-F(Ph)
7.208	CH ₃	CH ₃	2,4,6-F(Ph)
7.209	CH ₃	CH ₃	2,6-CH ₃ (Ph)
7.210	CH ₃	CH ₃	2,3,6-CH ₃ (Ph)
7.211	CH ₃	C ₂ H ₅	2,4,6-CH ₃ (Ph)
7.212	CH ₃	正-C ₃ H ₇	2,6-Cl(Ph)
7.213	CH ₃	異-C ₃ H ₇	2,3,6-Cl(Ph)
7.214	CH ₃	正-C ₄ H ₉	2,4,6-Cl(Ph)
7.215	CH ₃	異-C ₄ H ₉	2,6-Cl(Ph)
7.216	CH ₃	CH ₂ =CH	2,3,6-Cl(Ph)
7.217	CH ₃	CH ₃ CH=CH	2,4,6-Cl(Ph)
7.218	CN	H	2,6-Cl(Ph)
7.219	CN	CH ₃	2,3,6-Cl(Ph)
7.220	CN	C ₂ H ₅	2,4,6-Cl(Ph)
7.221	CN	正-C ₃ H ₇	2,6-Cl(Ph)
7.222	CN	異-C ₃ H ₇	2,3,6-Cl(Ph)
7.223	CN	正-C ₄ H ₉	2,4,6-Cl(Ph)
7.224	CN	異-C ₄ H ₉	2,6-Cl(Ph)
7.225	CN	CH ₂ =CH	2,3,6-Cl(Ph)
7.226	CN	CH ₃ CH=CH	2,4,6-Cl(Ph)
7.227	CF ₃	H	2,6-Cl(Ph)
7.228	CF ₃	CH ₃	2,3,6-Cl(Ph)
7.229	CF ₃	C ₂ H ₅	2,4,6-Cl(Ph)
7.230	CF ₃	正-C ₃ H ₇	2,6-Cl(Ph)
7.231	CF ₃	異-C ₃ H ₇	2,3,6-Cl(Ph)

表 8：化合物 8.1 至 8.231 為式 I 化合物，式中 A、R₃、R₄ 與 R₅ 為氫；X 為 N 且 Z 為 O；R₁ 為甲基；R₂、R₆ 與 R₇ 如表 7 中定義。下列化合物中 R₇ 與亞胺氧基取代基呈反式環丙烷或偏高量反式環丙烷之立體化學性，且指定之 A:B 亞胺氧基異構物比例如下：8.16 (油，9:1 A:B 異構物)，8.16A (油)，8.16B (油)，8.22 (油，7.9:2.1 A:B 異構物)，及 8.200 (油，4:1 A:B 異構物)。

五、發明說明 (28)

表9：化合物9.1至9.231為式I化合物，式中A、R₃、R₄與R₅為氫；X為N且Z為NH；R₁為甲基；R₂、R₆與R₇如表7中定義。下列化合物中R₇與亞胺氧基取代基呈反式環丙烷或偏高量反式環丙烷之立體化學性，且指定之A:B亞胺氧基異構物比例如下：9.16（油，9:1 A:B異構物），9.16A（油），9.16B（mp. 140-146°C），9.22A（油）及9.22B（油），及9.200（油，9:1 A:B異構物）。

本發明涵蓋之典型式I化合物，式中A、R₃、R₄與R₅為氫；X為CH且Z為O；及R₁為甲基，包括表10之式III化合物，其中R₂、R₆與R₇如表10中定義。



式III
表10

化合物	R ₂	R ₆	R ₇
10.1	H	H	2,4-Cl-吡啶-3-基
10.2	H	H	2,4-F-吡啶-3-基
10.3	H	H	2-Cl-4-F-吡啶-3-基
10.4	H	H	2,4-(CH ₃) ₂ -吡啶-3-基
10.5	H	H	3,5-Cl-吡啶-4-基
10.6	H	H	3,5-F-吡啶-4-基
10.7	H	H	3-Cl-5-F-吡啶-4-基
10.8	H	H	3,5-(CH ₃) ₂ -吡啶-4-基
10.9	H	H	4,6-Cl-嘧啶-5-基
10.10	H	H	4,6-F-嘧啶-5-基
10.11	H	H	4,6-(CH ₃) ₂ -嘧啶-5-基
10.12	H	H	4-Cl-6-F-嘧啶-5-基
10.13	CH ₃	H	2,4-Cl-吡啶-3-基
10.14	CH ₃	H	2,4-F-吡啶-3-基
10.15	CH ₃	H	2-Cl-4-F-吡啶-3-基
10.16	CH ₃	H	2,4-(CH ₃) ₂ -吡啶-3-基
10.17	CH ₃	H	3,5-Cl-吡啶-4-基
10.18	CH ₃	H	3,5-F-吡啶-4-基
10.19	CH ₃	H	3-Cl-5-F-吡啶-4-基
10.20	CH ₃	H	3,5-(CH ₃) ₂ -吡啶-4-基

五、發明說明 (29)

10.21	CH ₃	H	4,6-Cl-嘧啶-5-基
10.22	CH ₃	H	4,6-F-嘧啶-5-基
10.23	CH ₃	H	4,6-(CH ₃) ₂ -嘧啶-5-基
10.24	CH ₃	H	4-Cl-6-F-嘧啶-5-基
10.25	CH ₃	H	3,5-Cl-噻吡-4-基
10.26	CH ₃	H	3,5-F-噻吡-4-基
10.27	CH ₃	H	3,5-Br-噻吡-4-基
10.28	CH ₃	H	3,5-(CH ₃) ₂ -噻吡-4-基
10.29	CH ₃	H	3-Cl-5-F-噻吡-4-基
10.30	CH ₃	H	5-Cl-3-F-噻吡-4-基
10.31	CH ₃	H	3-Br-5-Cl-噻吡-4-基
10.32	CH ₃	H	5-Br-3-Cl-噻吡-4-基
10.33	CH ₃	H	2,4-Cl-噻吩-3-基
10.34	CH ₃	H	2,4-F-噻吩-3-基
10.35	CH ₃	CH ₃	2-Cl-4-F-噻吩-3-基
10.36	CH ₃	CH ₃	2-F-4-Cl-噻吩-3-基
10.37	CH ₃	CH ₃	2,4-(CH ₃) ₂ -噻吩-3-基
10.38	CH ₃	CH ₃	2,4,5-Cl-噻吩-3-基
10.39	CH ₃	CH ₃	2,4,5-F-噻吩-3-基
10.40	CH ₃	CH ₃	2,4,5-CH ₃ -噻吩-3-基
10.41	CH ₃	CH ₃	2,4-Cl-呋喃-3-基
10.42	CH ₃	CH ₃	2,4-F-呋喃-3-基
10.43	CH ₃	CH ₃	2-Cl-4F-呋喃-3-基
10.44	CH ₃	CH ₃	2-F-4Cl-呋喃-3-基
10.45	CH ₃	CH ₃	2,4-(CH ₃) ₂ -呋喃-3-基
10.46	CH ₃	CH ₃	2,4,5-Cl-呋喃-3-基
10.47	CH ₃	CH ₃	2,4,5-F-呋喃-3-基
10.48	CH ₃	CH ₃	2,4,5-CH ₃ -呋喃-3-基
10.49	CH ₃	CH ₃	2,4-Cl-1-CH ₃ -1H-吡咯-3-基
10.50	CH ₃	CH ₃	2,4-F-1-CH ₃ -1H-吡咯-3-基
10.51	CH ₃	CH ₃	2-Cl-4F-1-CH ₃ -1H-吡咯-3-基
10.52	CH ₃	CH ₃	2-F-4Cl-1-CH ₃ -1H-吡咯-3-基
10.53	CH ₃	CH ₃	3,5-Cl-異噁唑-4-基
10.54	CH ₃	CH ₃	3,5-F-異噁唑-4-基
10.55	CH ₃	CH ₃	3,5-Br-異噁唑-4-基
10.56	CH ₃	CH ₃	3,5-CH ₃ -異噁唑-4-基
10.57	CH ₃	CH ₃	3,5-CH ₃ O-異噁唑-4-基
10.58	CH ₃	CH ₃	3,5-CF ₃ O-異噁唑-4-基
10.59	CH ₃	CH ₃	3,5-Cl-異噻唑-4-基
10.60	CH ₃	CH ₃	3,5-F-異噻唑-4-基
10.61	CH ₃	CH ₃	3,5-Br-異噻唑-4-基
10.62	CH ₃	CH ₃	3,5-CH ₃ -異噻唑-4-基
10.63	CH ₃	CH ₃	3,5-CH ₃ O-異噻唑-4-基
10.64	CH ₃	CH ₃	3,5-CF ₃ O-異噻唑-4-基
10.65	CH ₃	CH ₃	3,5-Cl-1-CH ₃ -1H-吡唑-4-基
10.66	CH ₃	CH ₃	3,5-F-1-CH ₃ -1H-吡唑-4-基
10.67	CH ₃	CH ₃	3,5-Br-1-CH ₃ -1H-吡唑-4-基
10.68	CH ₃	CH ₃	3-Cl-5F-1-CH ₃ -1H-吡唑-4-基
10.69	CH ₃	CH ₃	2,4-Cl-吡唑-3-基
10.70	CH ₃	CH ₃	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (30)

10.71	CH ₃	C ₂ H ₅	2,4-F-吡啶-3-基
10.72	CH ₃	正-C ₃ H ₇	2-Cl-4-F-吡啶-3-基
10.73	CH ₃	異-C ₃ H ₇	2,4-(CH ₃) ₂ -吡啶-3-基
10.74	CH ₃	正-C ₄ H ₉	3,5-Cl-吡啶-4-基
10.75	CH ₃	異-C ₄ H ₉	3,5-F-吡啶-4-基
10.76	CH ₃	CH ₂ =CH	3-Cl-5-F-吡啶-4-基
10.77	CN	CH ₃ CH=CH	2,4-Cl-吡啶-3-基
10.78	CN	CH ₃	2,4-F-吡啶-3-基
10.79	CN	CH ₃	2-Cl-4-F-吡啶-3-基
10.80	CN	CH ₃	2,4-(CH ₃) ₂ -吡啶-3-基
10.81	CN	CH ₃	3,5-Cl-吡啶-4-基
10.82	CN	CH ₃	3,5-F-吡啶-4-基
10.83	CN	CH ₃	3-Cl-5-F-吡啶-4-基
10.84	CN	CH ₃	4,6-Cl-嘧啶-5-基
10.85	CN	CH ₃	4,6-F-嘧啶-5-基
10.86	CN	CH ₃	2,4-Cl-噻吩-3-基
10.87	CN	CH ₃	2,4-F-噻吩-3-基
10.88	CN	CH ₃	2-Cl-4-F-噻吩-3-基
10.89	CN	CH ₃	2-F-4-Cl-噻吩-3-基
10.90	CN	CH ₃	2,4-(CH ₃) ₂ -噻吩-3-基
10.89	CN	CH ₃	2,4,5-Cl-噻吩-3-基
10.90	CN	CH ₃	2,4,5-F-噻吩-3-基
10.91	CN	CH ₃	2,4,5-CH ₃ -噻吩-3-基
10.92	CN	C ₂ H ₅	2,4-Cl-吡啶-3-基
10.93	CN	正-C ₃ H ₇	2,4-Cl-噻吩-3-基
10.94	CN	異-C ₃ H ₇	2,4-F-噻吩-3-基
10.95	CN	正-C ₄ H ₉	2-Cl-4-F-噻吩-3-基
10.96	CN	異-C ₄ H ₉	2-F-4-Cl-噻吩-3-基
10.97	CN	CH ₂ =CH	2,4-(CH ₃) ₂ -噻吩-3-基
10.98	CN	CH ₃ CH=CH	2,4-Cl-吡啶-3-基
10.99	CF ₃	CH ₃	2,4-F-吡啶-3-基
10.100	CF ₃	CH ₃	2,4-Cl-噻吩-3-基
10.101	CF ₃	CH ₃	2,4-F-噻吩-3-基
10.102	CF ₃	CH ₃	2-Cl-4-F-噻吩-3-基
10.103	CF ₃	CH ₃	2-F-4-Cl-噻吩-3-基
10.104	CF ₃	CH ₃	2,4-(CH ₃) ₂ -噻吩-3-基
10.105	CF ₃	CH ₃	3,5-Cl-異噻唑-4-基
10.106	CF ₃	CH ₃	3,5-F-異噻唑-4-基
10.107	CF ₃	CH ₃	2,4-Cl-吡啶-3-基
10.108	CF ₃	正-C ₃ H ₇	2,4-F-吡啶-3-基
10.109	CF ₃	異-C ₃ H ₇	3,5-Cl-吡啶-4-基
10.110	CF ₃	正-C ₄ H ₉	3,5-F-吡啶-4-基
10.111	CF ₃	異-C ₄ H ₉	2,4-Cl-吡啶-3-基
10.112	CF ₃	CH ₂ =CH	2,4-F-吡啶-3-基
10.113	CF ₃	CH ₃ CH=CH	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

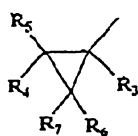
五、發明說明(31)

表11：化合物11.1至11.113為式I化合物，式中A、R₃、R₄與R₅為氫；X為N且Z為O；R₁為甲基；且R₂、R₆與R₇如表7中定義。

表12：化合物12.1至12.113為式I化合物，式中A、R₃、R₄與R₅為氫；X為N且Z為NH；R₁為甲基；且R₂、R₆與R₇如表7中定義。

本發明化合物係根據下列合成圖製備。合成圖A說明式(I)化合物之製法，式中A與R₂至R₇如表1-2、4-5、7-8及10-11之定義；X為CH或N，且Z為O(式VI與VII化合物)。由環丙基肼(V)與適當取代之苄基衍生物(IV)反應，其由Z為鹵素，如：溴、氯或碘，以苄基溴較佳。於室溫下，以通式(V)代表之環丙基取代之肼與適當鹼反應，形成陰離子，然後添加苄基溴(IV)。所採用之典型鹼類為金屬氧化物如：氫化鈉，醇鹽如：甲醇鈉，與氮氧化物鹼類如：氫氧化鈉或化鉀，及鹼金屬鹼類如：碳酸鈉或碳酸鉀。氮化物鹼類採用之典型溶劑為N,N-二甲基甲醯胺(DMF)及四氫呋喃(THF)；氮氧化物鹼類使用DMF、THF、甲基乙基酮(MEK)及丙酮，鹼金屬鹼類使用如：DMF、丙酮及MEK等溶劑。

如合成圖A所示，C(R₂)=N-O-中N-O鍵在E位置(假設



為較大取代基)。咸了解，Z異構物亦可呈混合物製得。當製得異構物時，稱為異構物A(在薄層層析法

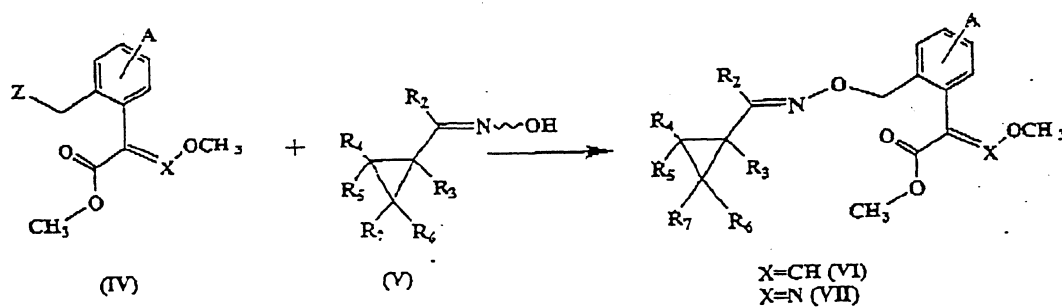
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(32)

上之 R_f 較高)及異構物B(在薄層層析法上之 R_f 較低)。A或B異構物具有E或Z幾何性之判斷係由一般技術決定，如：X射線結晶學或光譜測定法如：核磁共振光譜。本發明化合物之異構物A定為E亞胺氧基組態，而異構物B為Z亞胺氧基組態。

合成圖A

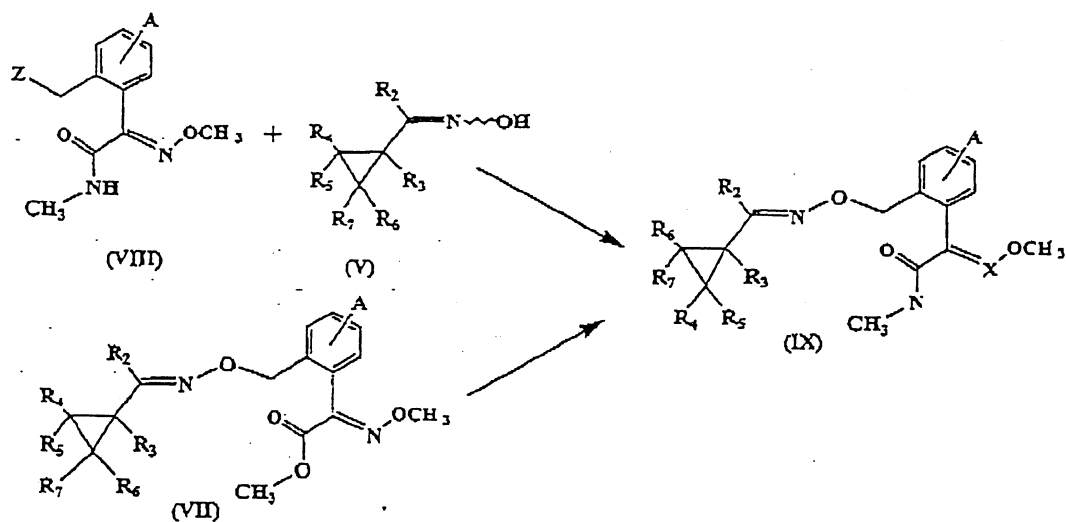


式VI化合物(X為CH)之製法為於鹼(以NaOH或KOH較佳)之存在下，於溶劑中(以丙酮或甲基乙基酮較佳)以E- α -(2-溴甲基)- β -甲氧丙烯酸甲酯烷化。依美國專利案No. 4,914,128，第3-4欄所述，由2-甲基苯乙酸酯分二個步驟製備，為單一E異構物。式VII化合物(X=N)之製法為在鹼之存在下(以NaOH或KOH較佳)，於溶劑中(以丙酮或甲基乙基酮較佳)，與E-2-(溴甲基)苯基二羥醋酸甲酯O-甲基肼反應，2-(溴甲基)苯基二羥醋酸甲酯O-甲基肼可依美國專利案No. 4,999,042，第17-18欄及5,157,144，第17-18欄所述製備，2-(溴甲基)苯基二羥醋酸甲酯O-甲基肼之製法係由2-甲基苯乙酸甲酯於鹼性條件下，經亞硝酸烷基酯處理，甲基化後，產生2-甲基苯基二羥醋酸甲酯O-

五、發明說明 (33)

甲基肼，其亦可由2-甲苯基二羥醋酸甲酯經2-羥胺鹽酸鹽處理及甲基化，或經甲氧胺鹽酸鹽處理製得。

合成圖B



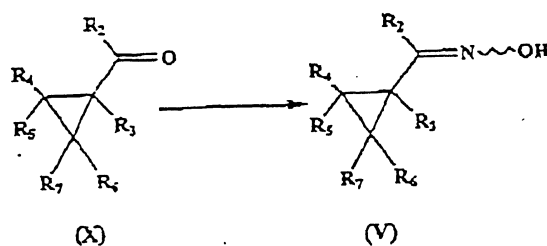
如合成圖B所示，式IX化合物(X為N)及表3、6、9與12之化合物可由羥亞胺基乙酸酯(VII)進行胺解製得。羥亞胺基乙酸酯胺解形成羥亞胺基乙醯胺之方法已說明於美國專利案No. 5,185,342，第22，48及57欄，No. 5,221,691，第26-27欄，及No. 5,407,902，第8欄。例如：式VII化合物及表2化合物於甲醇中經40%甲胺水溶液處理，產生式IX化合物及表3式I中Z為NH之化合物。或者，如合成圖B所示，由中間物不飽和肼(V)與N-甲基(E)-2-甲氧亞胺基-2-[2-(溴甲基)苯基]乙醯胺VIII，於鹼之存在下(如：氫氧化物鹼)，最好於溶劑中(如：丙酮或甲基乙基酮)反應，產生式(IX)化合物，N-甲基(E)-2-甲氧亞胺基-2-(2-(溴甲基)苯基]乙醯胺說明於美國專利案No. 5,387,714，

五、發明說明 (34)

第 13 欄。

如合成圖 C 所示，通式 (V) 肟之製法可由相應之環丙基醛或酮 (X) 與羥胺鹽酸鹽於室溫至回流下 (以室溫較佳)，於適當溶劑中 (如：甲醇或乙醇)，於適當鹼金屬之存在下 (如：氫氧化鈉、碳酸鉀或吡啶) 反應。有關使用羥胺合成肟之方法之一般說明述於馬奇 (March) 之 "高級有機化學" (Advancel Organic Chemistry)，第 4 版，pp. 906-907，及其中之參考文獻。當所得之通式 (III) 肟為反式或順式肟異構物之混合物時，可分離成個別異構物，並如合成圖 A 與 B 所述烷化。當合成圖 A 與 B 使用通式 (III) 之肟之混合物時，式 VI、VII 與 IX 化合物可依一般層析技術分成其個別異構物。

合成圖 C

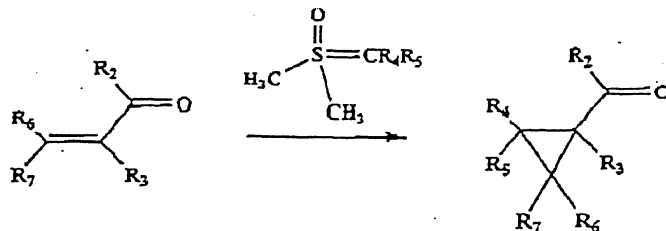


環丙基醛或酮 (X) 可依一般技術製備，由不飽和中間物 XI (合成圖 D) 與硫內鎢鹽 (由二甲基氧化鎢鹽於鹼之存在下製備) 反應，產生經取代之醯基環丙烷 X，如合成圖 D 所示。硫內鎢鹽之化學說明於妥斯特 (Trost) 與馬文 (Melvin) 之 "硫內鎢鹽" (Sulfur Ylids)，紐約學院出版社 (Academic Press, New York, NY) 1975 及布洛克 (Block) 之 "有機硫化

五、發明說明 (35)

合物之反應 (Reactions of Organosulfur Compounds) , pp. 91-123 , 紐約學院出版社 , 1978 。由二甲基氧代鎢鹽形成硫內鎢鹽之典型反應條件係利用鹼如 : 氫氧化物、金屬氫氧化物及醇鹽 , 於溶劑中 (如 : 二甲氧乙烷、二甲亞砷及水 , 依所使用之鹼而定) 進行。該反應係於 0 至 20°C 下 (以 10-15°C 較佳) , 且最好使用鹼金屬氫氧化物 , 於二甲亞砷中進行。典型之二甲基氧化鎢甲基內鎢鹽之製法係由三甲基氧化鎢碘化物 , 於二甲亞砷中 , 於氫氧化鈉粉末之存在下 , 於室溫下製備。滴加不飽和醛或酮 (XI) 至內鎢鹽中 , 於室溫下攪拌。

合成圖 D



α, β -不飽和醛或酮 XI 可依一般縮合技術製備。一種合成 α, β -不飽和醛或酮 (烯酮) 之詳細說明述於馬奇之 "高級有機化學" , 第 4 版 , pp. 937-955 及其中之參考文獻。例如 : 第 16 冊之 "有機反應" (Organic Reactions) 說明酮與醛之一般醛醇縮合法。本發明式 XI 中間物 , 通常為酮與醛 , 為 R_7COR_6 (XII) 及 $R_2COCH_2R_3$ (XIII) , 其中 R_2 、 R_3 、 R_6 與 R_7 如上述定義。當 R_6 為氫時 , 醛 R_7CHO (XIV) 為例如 : 經 2 至 5 個取代基取代之苯甲醛 (芳基 CHO) 或雜環醛 , 其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

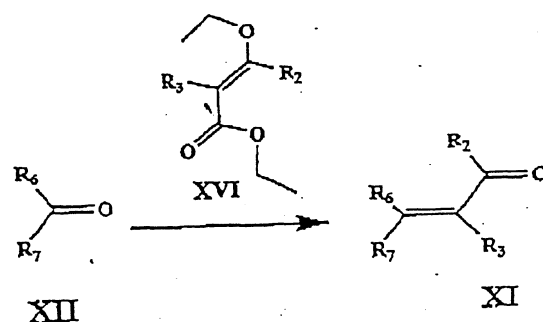
$$\begin{array}{ccc}
 \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{R}_7 \end{array} & \xrightarrow{\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}_7-\text{C}-\text{R}_3 \end{array}} & \begin{array}{c} \text{R}_2 \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{R}_3 \end{array} \\
 \text{XIV} & & \text{XV}
 \end{array}$$

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(37)

20行所述之方法，製備中間物不飽和醛與酮XI(如合成圖F所述)，純化後，產生E非對映異構物(XI中， R_7 與 R_2CO 呈反式)。典型製法中，由酮(如： R_7COR_6)與反式3-乙氧巴豆酸乙酯。於二甲基甲醯胺中，於第三丁醇鉀之存在下反應，然後經酸水解，及脫除羧基，產生XI。巴豆酸酯XVI可依一般技術，由經取代之乙基乙醯酮製備。

合成圖F



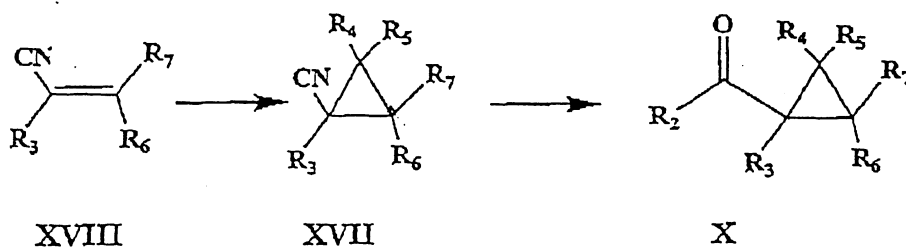
或者，可由環丙基腈XIV製備 α, β -不飽和環丙基酮X，其係依合成圖G所示，由丙烯腈XVIII進行環丙烷化製得。如合成圖G所示之丙烯腈XVIII起始物可依馬奇之"高級有機化學"，第4版，pp. 937-955及其中摘錄之文獻所述之合成法製備。例如：由腈衍生物 R_3CH_2CN 與酮或醛 R_7COR_6 ，於鹼之存在下縮合，產生丙烯腈XIII。典型地，由腈溶於溶劑中(如：乙醇與水)，添加醛或酮，然後添加鹼，所採用之典型鹼可為鹼金屬氫氧化物，如：氫氧化鉍、化鉀或化鈉，且混合物典型地在周溫下攪拌。

依合成圖D所述，以硫內鎢鹽處理丙烯腈XVIII，產生環丙基腈XVII。環丙基腈XVII經有機金屬加成至腈上

五、發明說明 (38)

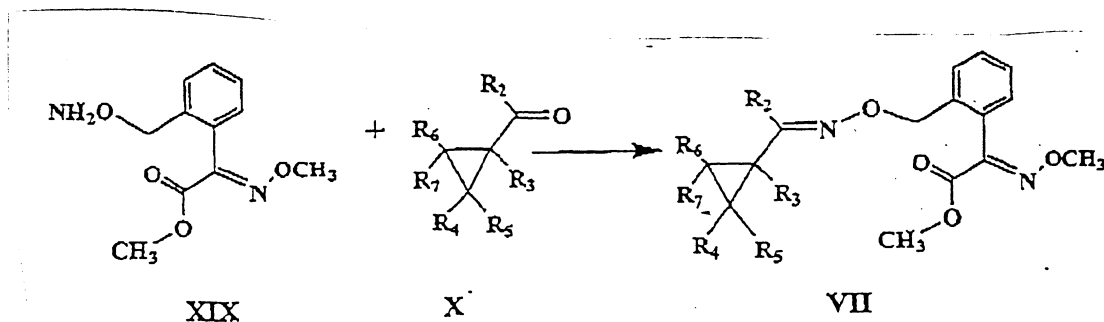
後，水解，轉形成環丙基酮。例如：添加標準格林納試劑 R_2MgX 或有機鋰試劑 R_2Li 至腈官能基上，產生酮 X 。與腈之加成反應述於馬奇之"高級有機化學"，第4版，pp. 935-936 及其中摘錄之文獻。環丙基腈 $XVII$ 可依標準還原法 (如：使用二異丁基氫化鋁 (DiBAL)) 轉形成環丙基醛 X' (其中 R_2 為 H)。由腈還原形成醛之方法說明於馬奇之"高級有機化學"，第4版，pp. 919-920 及其中摘錄之文獻。

合成圖 G



式 VII 或 IX 化合物之直接合成法示於合成圖 H 。式 VII 或 IX 化合物可由官能基化環丙基酮或醛 X 與胺氧基中間物 XIX 縮合製得。胺氧基中間物 XIX 之製法述於美國專利案 No. 5,194,662。胺氧基中間物 XIX 係分成二個步驟順序，由 IV (式中 X 為 N) 經 N -羥基酞醯亞胺烷化，以肼處理，產生 XIX 。胺氧基中間物 XIX 與酮或醛 X 縮合，產生之 VII 依合成圖 B 處理，產生 IX 。

合成圖 H



五、發明說明(39)

本發明化合物可根據下列方法製備：

實例 1

E 與 Z 亞胺異構物之製法：(E,E)與(Z,E) 2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-二氯苯基)環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯表 8 化合物 8.16, 8.16A 及 8.16B

4-(2,6-二氯苯基)-3-丁烯-2-酮之製法

在附裝機械攪拌器及氮氣入口之 1000 毫升圓底燒瓶中添加 26.5 克 (0.15 莫耳) 2,6-二氯苯甲醛，125 毫升丙酮，600 毫升水及 9.3 克 (0.23 莫耳) 氫氧化鈉。混合物於室溫下攪拌 12 小時。取樣經 GC 分析，顯示反應已完成。真空過濾收集所得固體，以 100 毫升水、100 毫升己烷洗滌，於 40°C 真空乾燥 3 小時。單離出 31.4 克標題化合物，4-(2,6-二氯苯基)-3-丁烯-2-酮之淺黃色固體，收率 98%。

NMR 300 MHz ¹H CDCl₃ 2.43 (s, 3H); 6.80 (d, 1H); 7.18-7.38 (m, 1H); 7.4 (d, 2H); 7.6 (d, 1H)。

反式-1-(2,6-二氯苯基)-2-乙醯基-環丙烷之製法

在附裝磁鐵攪拌器、氮氣入口及滴加漏斗之 1000 毫升圓底燒瓶中添加 33.2 克 (0.151 莫耳) 三甲基氧化銦碘化物，6.1 克 (0.151 莫耳) 氫氧化鈉粉末，及 300 毫升 DMSO。混合物於室溫下攪拌 1 小時後，快速添加全量 4-(2,6-二氯苯基)-3-丁烯-2-酮 (32.3 克，0.151 莫耳)。反應於周溫下攪拌 10 分鐘後，倒至 200 毫升冰水中，以 3 x 100 毫升乙醚萃取。醚萃取以 2 x 100 毫升水、100 毫升鹽水洗滌，經無水 MgSO₄ 脫水，經 2" 矽膠過濾，於旋轉蒸發器上真空濃縮，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(40)

產生31.7克濃稠淺黃色油，經矽膠使用90%己烷、10%乙酸乙酯層析。合併純溶離份，於旋轉蒸發器上真空濃縮，產生27.9克反式-1-(2,6-二氯苯基)-2-乙醯基環丙烷，為自由流動之淺黃色液體，收率81%。

NMR 300 MHz ^1H CDCl_3 1.4-1.48 (m, 1H); 1.78-1.86 (m, 1H); 2.21-2.30 (m, 1H); 2.34-2.4 (m, 1H); 2.41 (s, 3H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (d, 2H)。

E與Z亞胺異構物之製法：(E,E)與(Z,E) 2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-二氯苯基)環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯

在附裝磁鐵攪拌器之100毫升圓底燒瓶中添加1.0克(0.0044莫耳)反式-1-(2,6-二氯苯基)-2-乙醯基環丙烷，1.1克(0.0044莫耳)(E)-2-(胺氧甲基)苯基二羧酸甲酯O-甲基肼及50毫升無水甲醇。於室溫下攪拌反應一夜。取樣經GC分析，顯示已無起始物並有二種新產物，然後將反應倒至100毫升水中，以3 x 50毫升乙醚萃取。醚萃液以100毫升水、100毫升0.1 N HCl及100毫升鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，過濾及於旋轉蒸發器上真空濃縮，產生2.0克濃稠黃色油，經矽膠使用20%/乙酸乙酯/80%己烷層析。合併純溶離份，於旋轉蒸發器上真空濃縮，產生1.4克2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-二氯苯基)環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯之淺黃色油，為90/10 A:B (E,E:E,Z)異構物比例，收率72%。

NMR 300 MHz ^1H CDCl_3 1.3 (m, 1H); 1.7 (m, 1H); 1.85 (s,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(41)

3H); 1.95 (m, 1H); 2.2 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 4.1 (s, 3H); 5.0 (s, 2H); 7.1 (m, 1H); 7.2 (m, 1H); 7.3 (d, 2H); 7.4-7.6 (m, 3H)。

另取10.0克粗產物及橙色油(化學純度85%，2:1 A:B異構物)經矽膠使用20%乙酸乙酯/80%己烷層析。收集到5.02克異構物A之淺黃色油(E:E) 2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-二氯苯基)環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯。化合物6A，異構物A，E亞胺。NMR (300 MHz ^1H CDCl_3): 1.19-1.30 (1H, m), 1.50-1.58 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 1.84 (3H, s), 2.06-2.14 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.98 (2H, s), 7.03-7.49 (7H, m)。收集到0.825克異構物B之淺黃色油(E:Z) 2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-二氯苯基)環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯。化合物8.16B，異構物B，Z亞胺。NMR (300 MHz ^1H CDCl_3): 1.21-1.28 (1H, m), 1.40-1.52 (1H, m), 1.70 (3H, s), 2.18-2.23 (1H, m), 2.61-2.70 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.97 (2H, s), 7.05-7.52 (7H, m)。

(E)-2-(胺氧甲基)苯基二羧醋酸甲酯O-甲基肼之製法(E)-2-(O-酞醯亞胺氧甲基)苯基二羧醋酸甲酯O-甲基肼

在附裝磁鐵攪拌器與氮氣入口之乾燥之500毫升圓底燒瓶中添加5.1克(0.0315莫耳)N-羧基酞醯亞胺，1.3克(0.0315莫耳)氫氧化鈉，及300毫升無水二甲基甲醯胺。此深紅色溶液於周溫下攪拌20分鐘後，添加全量2-(溴甲基)苯基二羧醋酸甲酯O-甲基肼(15克，純度60%，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (42)

0.0315 莫耳)。反應於周溫下攪拌一個周末，然後倒入 800 毫升水中，攪拌 1 小時，真空過濾收集白色固體，以水、己烷洗滌，於 40°C 下真空乾燥一夜。單離出 11.5 克白色固體 (收率 98%)，以 300 MHz ^1H NMR 分析時，其符合所需產物 (E)-2-(O-酞醯亞胺氧甲基) 苯基二羥醋酸甲酯 O-甲基肼 ^1H NMR (300 MHz, ^1H , CDCl_3 , TMS=0 ppm) 3.8 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.0 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.7-7.9 (m, 5H)。

(E)-2-(胺氧甲基) 苯基二羥醋酸甲酯 O-甲基肼之製法

在附裝磁鐵攪拌器之 250 毫升圓底燒瓶中添加 11.4 克 (0.031 莫耳) (E)-2-(O-酞醯亞胺氧甲基) 苯基二羥醋酸甲酯 O-甲基肼，100 毫升無水甲醇，及 1.9 克 (0.034 莫耳) 肼單水合物。燒瓶加蓋，反應於周溫下攪拌 2 小時。過濾排除所產生之固體，濾液於旋轉蒸發器上濃縮。殘質溶於 100 毫升醚中，過濾，汽提，產生 7.4 克濃稠黃色油 (收率 100%)，經 300 MHz ^1H NMR 分析，符合所需產物 (E)-2-(胺氧甲基) 苯基二羥醋酸甲酯 O-甲基肼。於 -20°C 下存放，直到未來合成法需要時為止。

NMR (300 MHz, ^1H , CDCl_3 , TMS=0 ppm) 3.87 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.6 (s, 2H), 4.9-5.4 (bs, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 3H)。

實例 2

E 與 Z 亞胺異構物之製法：(E,E) 與 (Z,E)-N-甲基 2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-二氯苯基)環丙基)亞乙基)-胺氧甲基) 苯基]-2-甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(43)

氧亞胺乙醯胺 表9化合物 9.16, 9.16A, 9.16B。

在附裝磁鐵攪拌器之100毫升燒瓶中添加0.7克(0.00115莫耳)(E,E:Z,E) 2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-二氯苯基)環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯, 50毫升甲醇及2毫升(0.026莫耳) 40%甲胺水溶液。混合物於周溫下攪拌一夜後, 倒至200毫升水中, 以3 x 100毫升乙醚萃取。醚萃液以2 x 100毫升水、100毫升0.1 N HCl及100毫升鹽水洗滌, 經無水MgSO₄脫水, 過濾及於旋轉蒸發器上真空濃縮, 產生0.6克N-甲基 2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-二氯苯基)環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙醯胺之濃稠黏性淺黃色油, 90/10 A:B (E,E:Z,E) 異構物比例, 收率88%。

NMR 300 MHz, ¹H, CDCl₃ 1.2 (m, 1H); 1.6 (m, 1H); 1.8 (s, 3H); 1.9 (m, 1H); 2.2 (m, 1H); 2.9 (d, 3H); 3.95 (s, 3H); 5.0 (s, 2H); 6.7 (bs, 1H); 7.1 (m, 1H); 7.2 (m, 1H); 7.3 (d, 2H); 7.4-7.6 (m, 3H)。

再分別如上述, 以甲胺處理各8.16A與8.16B肪醚。

由5.01克8.16A (E,E異構物) 胺解, 產生5.02克(收率100%)(E,E)-N-甲基-2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-二氯苯基)環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙醯胺之油狀物。以醚處理此油, 濃縮, 於乾冰中冷卻, 然後添加己烷, 以完成結晶過濾。過濾所得晶體, 產生固體mp. 94-97°C。化合物9.16A, 異構物A, E,E異構物, NMR (300 MHz, ¹H CDCl₃): 1.20-1.30 (1H, m), 1.51-1.58 (1H, m), 1.80-1.89 (1H,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(44)

m). 1.82 (3H, s), 2.2 (1H, m), 2.89 (3H, d), 3.96 (3H, s), 4.98 (2H, s), 6.70 (1H, br), 7.05-7.48 (7H, m)。

0.825 克 8.16B (Z,E 異構物) 胺解，產生 0.825 克 (收率 100%) (Z,E)-N-甲基-2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-二氯苯基)環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙醯胺之固體，mpt. 140-146°C，化合物 9.16B，異構物 B，Z,E 異構物，NMR (300 MHz, ^1H , CDCl_3):): 1.22-1.30 (1H, m), 1.40-1.51 (1H, m), 1.70 (3H, s), 2.15-2.23 (1H, m), 2.60-2.69 (1H, m), 2.85 (3H, d), 3.90 (3H, s), 4.97 (2H, s), 6.70 (1H, br), 7.09-7.51 (7H, m)。

實例 3

E 與 Z 亞胺異構物之製法：(E,E) 與 (Z,E) 2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-二氯苯基)環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯 表 8 化合物 8.22

4-(2,6-二氯苯基)-3-丁烯-2-酮之製法

在附裝磁鐵攪拌棒之 100 毫升反應瓶中添加 5.0 克 (35.2 毫莫耳) 2,6-二氯苯甲醛之 20 毫升丙酮溶液，添加 50% NaOH (42 毫莫耳) 之 60 毫升水溶液 (放熱)，於室溫下攪拌。以 GLC 追蹤反應，2 小時後操作。以 50 毫升 CHCl_3 萃取混合物，以 50 毫升 H_2O 洗滌，經無水 MgSO_4 脫水，過濾，於旋轉蒸發器上真空排除溶劑，產生 5.7 克 4-(2,6-二氯苯基)-3-丁烯-2-酮之黃色油 (經 GC 判斷純度 81%)，收率 89.5%。NMR (300 MHz, ^1H CDCl_3): 2.4 (s, 3H), 6.9 (m, 3H); 7.3 (m, 1H); 7.6 (d, 1H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(45)

反式-1-(2,6-二氟苯基)-2-乙醯基環丙烷之製法

在附裝磁鐵攪拌器、氮氣入口及滴加漏斗之500毫升圓底燒瓶中添加2.47克(11.2毫莫耳)三甲基氧化銦碘化物、0.448克(11.2毫莫耳)氫氧化鈉粉末及50毫升DMSO。混合物於室溫下攪拌0.5小時後，迅速添加全量2.04克(11.2毫莫耳)2,6-二氟苯基-3-丁烯-2-酮之25毫升DMSO溶液，反應於周溫下攪拌15分鐘，倒至200毫升冰水中，以150毫升乙醚萃取。以4 x 100毫升水洗滌醚萃液，以無水MgSO₄脫水，過濾，於旋轉蒸發器上真空濃縮，產生1.3克粗產物之黃色油。此產物與來自類似反應之1.6克產物合併，共2.9克粗產物經矽膠使用CH₂Cl₂層析。合併溶離份(#5至9)，於旋轉蒸發器上真空濃縮，產生1.5克(經GC測得純度92%)反式-1-(2,6-二氟苯基)-2-乙醯基環丙烷之自由流動淺黃色液體，收率28.8%。

NMR (300 MHz, ¹H CDCl₃): 1.6 (m, 2H); 2.3 (s, 3H); 2.4 (m, 2H); 6.8 (m, 2H); 7.1 (m, 1H)。

E與Z亞胺異構物之製法：(E,E)與(Z,E) 2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-二氟苯基)環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯

在附裝磁鐵攪拌器之25毫升反應瓶中添加1.0克(0.0051莫耳)反式-1-(2,6-二氟苯基)-2-乙醯基-環丙烷與1.33克(0.0056莫耳)(E)-2-(胺氧甲基)苯基二羥醋酸甲酯O-甲基肼之5毫升無水甲醇與5滴冰醋酸溶液。反應於室溫下攪拌4小時，同時有沈澱形成。樣本冷藏一夜後操作。真空

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(46)

過濾白色沈澱，以2 x 10毫升己烷洗滌，於真空烘箱中乾燥，產生1.1克2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-二氟苯基)環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯之白色固體，mpt. 81-88°C，為79-21 A:B (E:E,Z:E)異構物比例，收率51.9%。

NMR (300 MHz, ¹H, CDCl₃): 1.4 (t, 2H); 1.65-1.8 (d, 3H); 2.1 (m, 2H); 3.8 (d, 3H); 4.0 (d, 3H); 5.0 (s, 2H); 6.8 (m, 2H); 7-7.2 (m, 2H); 7.3-7.5 (m, 3H)。

實例4

E與Z亞胺異構物之製法：(E,E)與(Z,E)-N-甲基2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-二氟苯基)環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙醯胺 表9化合物9.22A，9.22B。

於氮蒙氣下，在25毫升反應試管中添加0.95克(E,E:Z,E)2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-二氟苯基)環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯(2.3毫莫耳)之7毫升MeOH溶液及1.8克40%甲胺水溶液(23毫莫耳)，於55-60°C下加熱。以TLC追蹤反應並於1.5小時後操作。於30°C之旋轉蒸發器上真空排除甲醇。在殘質中添加125毫升乙酸乙酯及50毫升水，分層，再以2 x 50毫升水洗滌有機相，以無水MgSO₄脫水，過濾，於40°C之旋轉蒸發器上真空濃縮，產生1克(E,E:Z,E)-N-甲基2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-二氟苯基)環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙醯胺，為76:24 A:B (E,E:Z,E)異構物比例。此混合物經矽膠使用1:2乙酸乙酯：己烷層析，產生N-甲基2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(47)

二氯苯基)環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙
 醯胺之(E,E)與(Z,E)異構物。分離出700毫克異構物A
 (E,E)之澄清油,及150毫克異構物B(Z,E)之淺黃色油。
 層析後合併收率為89.5%化合物9.7A,異構物A,E,E異構
 物:NMR(300 MHz, ^1H , CDCl_3) 1.4 (t, 2H); 1.8 (s, 3H); 2.1
 (m, 2H); 2.9 (d, 3H); 3.9 (s, 3H); 4.9 (s, 2H); 6.7 (bs, 1H);
 6.8 (t, 2H); 7-7.2 (m, 2H); 7.3-7.5 (m, 3H)。化合物9.7B,異
 構物B,Z,E異構物NMR(300 MHz, ^1H CDCl_3) 1.3 (m, 1H);
 1.6 (m, 4H); 2.1 (m, 1H); 2.8 (m, 4H); 3.9 (s, 3H); 4.9 (s, 2H);
 6.7 (bs, 1H); 6.8 (t, 2H); 7-7.2 (m, 2H); 7.3-7.5 (m, 3H)。

實例5

2-[2-((1-(2-(4'-氯苯基)-2-甲基環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯
 基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯之製法

表2化合物2.14A。

4-(4-氯苯基)-3-戊烯-2-酮之E與Z烯酮異構物之製法

在附裝磁鐵攪拌器、氮氣入口與滴加漏斗之500毫升圓
 底燒瓶中添加10克(0.065莫耳)4'-氯乙醯苯,10.2克
 (0.065莫耳)反式-3-乙氧巴豆酸乙酯及150毫升無水二甲
 基甲醯胺。在此溶液中添加全量7.3克(0.065莫耳)第三丁
 醇鉀。反應於周溫及氮氣下共攪拌3天。反應混合物倒至
 200毫升水中,以3 x 50毫升乙醚萃取水相,以排除任何
 未反應之起始物。以1 N HCl水溶液酸化水相至pH 2,以3
 x 100毫升乙醚萃取。醚萃液以2 x 100毫升水及100毫升
 飽和氯化鈉溶液洗滌,經無水硫酸鎂脫水,過濾,於旋轉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (48)

蒸發器上濃縮，產生12.4克黃褐色固體。此固體於50毫升濃HCl中，在室溫下攪拌2小時，然後倒至100克碎冰中，以3 x 100毫升乙醚萃取。醚萃液以2 x 100毫升水、100毫升鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮，產生7.6克黃色液體，4-(4-氯苯基)-3-戊烯-2-酮，係E與Z烯酮之混合物，且含有一些少量化學雜質，粗收率59.3%。此產物未再純化即用於下一個步驟。

300 MHz ^1H NMR (tms=0 ppm) 2.3 (s, 3H); 2.5 (s, 3H); 6.5 (s, 1H); 7.3-7.5 (m, 4H)。

反式與順式-1-(4-氯苯基)-1-甲基-2-乙醯基環丙烷之製法

在加裝磁鐵攪拌器，氮氣入口及滴加漏斗之250毫升圓底燒瓶中添加三甲基氧化銻碘化物(8.5克，0.0386莫耳)、氫氧化鈉粉末(1.6克，0.0386莫耳)及100毫升無水DMSO。混合物於室溫下攪拌1小時後，快速添加(E>Z)-4-(4-氯苯基)-3-戊烯-2-酮(7.5克，0.0386莫耳)之10毫升DMSO溶液。反應於室溫下攪拌3天後，倒入200毫升冰水中，以3 x 100毫升乙醚萃取。醚萃液以2 x 100毫升水、100毫升鹽水洗滌，以無水MgSO₄脫水，經2"矽膠過濾，於旋轉蒸發器上濃縮，產生3.2克濃稠淺黃色油，經300 Mz ^1H NMR分析，符合反式與順式-1-(4-氯苯基)-1-甲基-2-乙醯基環丙烷。矽膠使用10%乙酸乙酯，90%己烷層析。合併純溶離份，於旋轉蒸發器上濃縮，產生1.4克(收率17.2%)淺黃色液體，經300 MHz ^1H NMR分析，符合反式與順式-1-(4-氯苯基)-1-甲基-2-乙醯基環丙烷。300 MHz ^1H NMR (tma=0 ppm) 1.2 (m, 1H); 1.4 (s, 3H); 1.6 (m, 1H); 2.2 (m, 1H); 2.35 (s,

五、發明說明(49)

3H); 7.1-7.4 (m, 4H)。

2-[2-((1-(2-(4'-氯苯基)-2-甲基環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯之製法

在加裝磁鐵攪拌器之20毫升玻璃瓶中添加1.0克(0.0048莫耳)反式與順式-1-(4-氯苯基)-1-甲基-2-乙醯基環丙烷，1.2克(0.0048莫耳)(E)-2-(胺氧甲基)苯基二羥醋酸甲酯O-甲基肼及10毫升無水甲醇。瓶子加蓋，於周溫下攪拌一夜。反應混合物倒至100毫升水中，以3 x 100毫升乙醚萃取。以2 x 100毫升水、100毫升1 N HCl及100毫升飽和氯化鈉溶液洗滌醚萃液，經無水MgSO₄脫水，過濾及於旋轉蒸發器上濃縮，產生1.6克濃稠橙色油，經矽膠使用20%乙酸乙酯，80%己烷層析。合併層析後之溶離份，於旋轉蒸發器上濃縮，產生0.75克透明無色黏性油(收率36.5%)，經300 MHz ¹H NMR分析，符合異構物A，(E,E)-2-[2-((1-(2-(4'-氯苯基)-2-甲基環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯，為70:30比例之環丙烷異構物。300 MHz ¹H NMR (tma=0 ppm) 1.15 (s, 3H) 1.2 (m, 1H); 1.4 (m, 1H); 1.6 (m, 1H); 2.0 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 5.0 (s, 2H); 7.1-7.3 (m, 5H); 7.35-7.6 (m, 3H)

實例6

(E,E)-N-甲基2-[2-((1-(2-(4'-氯苯基)-2-甲基環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙醯胺之製法

表3化合物3.14A。

在加裝磁鐵攪拌器之100毫升圓底燒瓶中添加0.7克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(50)

(0.00163 莫耳)(E,E)-2-[2-((1-(2-(4'-二氯苯基)-2-甲基環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯，25 毫升無水甲醇，及1 毫升(0.0129 莫耳) 40% 甲胺之水溶液。燒瓶加蓋，於周溫下攪拌一夜。反應混合物倒入100 毫升水中，以3 x 50 毫升乙醚萃取。醚萃液以2 x 50 毫升水，50 毫升1 N HCl，50 毫升飽和氯化鈉水溶液洗滌，經無水MgSO₄脫水，過濾，於旋轉蒸發器上濃縮，產生0.7 克黃色黏性油，經矽膠使用20% 乙酸乙酯，80% 己烷層析。合併純溶離份，於旋轉蒸發器上濃縮，產生0.55 克澄清無色黏性油(收率79%)，經300 MHz ¹H NMR 分析，符合異構物A (E,E)-N-甲基2-[2-((1-(2-(4'-氯苯基)-2-甲基環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙醯胺，為70:30 環丙烷異構物之混合物。

300 MHz ¹H NMR (tma=0 ppm) 1.15 (s, 3H) 1.2 (m, 1H); 1.4 (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 2.0 (s, 3H); 2.9 (d, 3H); 4.0 (s, 3H); 5.0 (s, 2H); 6.8 (bs, 1H); 7.1-7.3 (m, 5H); 7.35-7.6 (m, 3H)。

實例7

2-[2-((反式-1-(2-苯基-2-甲基環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯之製法

表2 化合物2.11。

在加裝磁鐵攪拌器之25 毫升反應瓶中添加217 毫克(1.25 毫莫耳)反式-1-苯基-1-甲基-2-乙醯基環丙烷與298 毫克(1.25 毫莫耳)(E)-2-(胺氧甲基)苯基二羧酸甲酯O-甲基肼之5 毫升無水甲醇與1 滴冰醋酸溶液。以GC 追蹤反

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(51)

應，3小時再添加90毫克2-(溴甲基)苯基二羥醋酸甲酯O-甲基肼及5滴冰醋酸。攪拌20小時後，不再有起始酮殘留，並操作反應。於旋轉蒸發器上真空排除甲醇。在殘質中添加100毫升乙酸乙酯及50毫升水，分層，再以3 x 50毫升水洗滌有機相，經無水MgSO₄脫水，過濾及於旋轉蒸發器上濃縮，產生0.6克含固體之黃色油，經矽膠使用30:70乙酸乙酯：己烷層析。合併純溶離份，產生260毫克澄清油(收率52.8%)，其NMR符合2-[2-((反式-1-(2-苯基-2-甲基環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯，為異構物混合物，A>B。

NMR (300 MHz ¹H CDCl₃): 1.1-1.4 (m, 5H); 1.75 (m, 1H); 2.0 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.05 (s, 3H); 5.0 (s, 2H); 7.1-7.5 (m, 9H)。

實例8

(E,E與Z,E)-N-甲基2-[2-((反式-1-(2-苯基)-2-甲基環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙醯胺之製法

表3化合物3.11。

在氮蒙氣下之25毫升反應試管中添加160毫克含2-[2-((反式-1-(2-苯基)-2-甲基環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯(0.41毫莫耳)之3毫升MeOH與315毫克40%甲胺水溶液(4.1毫莫耳)，於55-60°C下加熱。以TLC追蹤，1.5小時後操作。於30°C之旋轉蒸發器上真空排除甲醇。在殘質中添加125毫升乙酸乙酯及50毫升水，分層，再以2 x 50毫升水洗滌有機相，以無水MgSO₄脫水，過濾及於40°C之旋轉蒸發器上真空濃縮，產生130毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (52)

克 (收率 80.7%) (E,E 與 Z,E)-N-甲基 2-[2-((反式-1-(2-苯基-2-甲基環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙醯胺之澄清油，異構物 A 與 B (E,E:Z,E) 為 4:1 比例。NMR (300 MHz ^1H CDCl_3): 1.1-1.4 (m, 5H); 1.75 (m, 1H); 1.95 (s, 3H); 2.9 (d, 3H); 3.95 (s, 3H); 5.0 (s, 2H); 6.7 (bs, 1H); 7.1-7.5 (m, 9H)。

表 1 至 12 之典型實例之質子 NMR 數據 (300 MHz) 示於表 13，且供說明本發明*

表 13

化合物	NMR DATA
2.11	1.1-1.4 (m, 5H); 1.75 (m, 1H); 2.0 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.05 (s, 3H); 5.0 (s, 2H); 7.1-7.5 (m, 9H).
2.12	1.1 (m, 1H); 1.2 (s, 3H); 1.4 (m, 1H); 1.7 (m, 1H); 2.1 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 4.05 (s, 3H); 5.0 (s, 2H); 7.0-7.6 (m, 8H).
2.14A	1.15 (s, 3H); 1.2 (m, 1H); 1.4 (m, 1H); 1.6 (m, 1H); 2.0 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 5.0 (s, 2H); 7.1-7.3 (m, 5H); 7.35-7.6 (m, 3H).
2.17	1.1 (m, 1H); 1.2 (s, 3H); 1.4 (m, 1H); 1.8 (m, 1H); 2.0 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.05 (s, 3H); 5.0 (s, 2H); 7.1-7.5 (m, 8H).
2.18A	1.05 (m, 1H); 1.15 (s, 3H); 1.3 (m, 1H); 1.7 (m, 1H); 2.05 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 4.05 (s, 3H); 4.99 (s, 2H); 6.9-7.5 (m, 8H).
2.20	1.1 (m, 1H); 1.2 (s, 3H); 1.35 (m, 1H); 1.8 (m, 1H); 2.0 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.05 (s, 3H); 5.0 (s, 2H); 7.0 (t, 2H); 7.1-7.4 (m, 6H).
2.20B	0.95 (m, 1H); 1.2 (s, 3H); 1.85 (s, 3H); 1.9-2.1 (m, 2H); 3.75 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 5.0 (s, 2H); 6.9 (t, 2H); 7.1-7.5 (m, 6H).
2.34	1.1 (m, 1H); 1.15 (s, 3H); 1.4 (m, 1H); 1.7 (m, 1H); 2.07 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 4.05 (s, 3H); 4.98 (s, 2H); 7.1-7.5 (m, 7H).
2.166	0.8 (m, 3H); 1.1 (m, 1H); 1.2 (m, 2H); 1.4 (m, 1H); 1.8 (m, 1H); 2.05 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.05 (s, 3H); 5.0 (s, 2H); 7.1-7.4 (m, 9H).
2.170	0.69 (t, 3H); 1.05 (m, 1H); 1.3 (m, 2H); 1.5-1.7 (m, 2H); 2.02 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 4.05 (s, 3H); 4.98 (s, 2H); 6.9-7.5 (m, 8H).
2.178	0.85 (m, 3H); 1.1-1.4 (m, 4H); 1.6 (m, 3H); 2.0 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.05 (s, 3H); 5.0 (s, 2H); 7.1-7.4 (m, 9H).
2.189	0.8 (d, 6H); 0.95 (s, 4H); 1.25 (s, 4H); 1.35 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 3.8 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 4.9 (q, 2H); 7.1-7.4 (m, 9H).
2.217	1.05 (m, 1H); 1.15 (s, 3H); 1.4 (m, 1H); 1.7 (m, 1H); 2.07 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 4.05 (s, 3H); 4.98 (s, 2H); 6.9-7.6 (m, 7H).
3.11	1.1-1.4 (m, 5H); 1.75 (m, 1H); 1.95 (s, 3H); 2.9 (d, 3H); 3.95 (s, 3H); 5.0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (53)

	(s, 2H); 6.7 (bs, 1H); 7.1-7.5 (m, 9H).
3.12A	1.1(m, 1H); 1.18(s, 3H); 1.4(m, 1H); 1.7(m, 1H); 2.1(s, 3H); 2.91(d, 3H); 3.96(s, 3H); 5.0(s, 2H); 6.75(b, 1H); 7.1-7.5(m, 8H)
3.14A	1.15 (s, 3H) 1.2 (m, 1H); 1.4 (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 2.0(s, 3H); 2.9 (d, 3H); 4.0 (s, 3H); 5.0 (s, 2H); 6.8 (bs, 1H); 7.1-7.3 (m, 5H); 7.35-7.6 (m, 3H).
3.17	1.1(m, 1H); 1.2(s, 3H); 1.3(m, 1H); 1.7(m, 1H); 2.0(s, 3H); 2.9(d, 3H); 4.0(s, 3H); 5.0(s, 2H); 6.8(bs, 1H); 7.1-7.5(m, 8H).
3.18A	1.1(m, 1H); 1.15(s, 3H); 1.35(m, 1H); 1.7(m, 1H); 2.05(s, 3H); 2.91(d, 3H); 3.96(s, 3H); 4.99(s, 2H); 6.75(b, 1H); 6.9-7.5(m, 8H).
3.20	1.1(m, 1H); 1.2(s, 3H); 1.3(m, 1H); 1.7(m, 1H); 2.0(s, 3H); 2.95(d, 3H); 4.0(s, 3H); 5.0(s, 2H); 6.8(bs, 1H); 7.0(t, 2H); 7.1-7.5(m, 6H).
3.20B	0.95(m, 1H); 1.2(s, 3H); 1.9(s, 3H); 2.0-2.2(m, 2H); 2.85(d, 3H); 3.9(s, 3H); 5.0(s, 2H); 6.8(bs, 1H); 6.9(t, 2H); 7.1-7.5(m, 6H)
3.34A	1.0(m, 1H); 1.15(s, 3H); 1.4(m, 1H); 1.7(m, 1H); 2.07(s, 3H); 2.91(d, 3H); 3.96(s, 3H); 4.98(s, 2H); 6.75(b, 1H); 7.1-7.5(m, 7H)
3.40A	1.05(m, 1H); 1.12(s, 3H); 1.3(m, 1H); 1.65(m, 1H); 2.03(s, 3H); 2.91(d, 3H); 3.96(s, 3H); 4.98(s, 2H); 6.77(m, 3H); 7.1-7.5(m, 5H)
3.166	0.8(m, 3H); 1.1(m, 1H); 1.2(m, 2H); 1.4-1.7(m, 2H); 2.1(s, 3H); 2.85(d, 3H); 4.1(s, 3H); 5.0(s, 2H); 6.8(bs, 1H); 7.1-7.4(m, 9H)
3.170A	0.69(t, 3H); 1.05(m, 1H); 1.25(m, 2H); 1.5-1.7(m, 2H); 2.02(s, 3H); 2.91(d, 3H); 3.96(s, 3H); 4.98(s, 2H); 6.75(b, 1H); 6.9-7.5(m, 8H)
3.178	0.85(m, 3H); 1.1-1.4(m, 4H); 1.6(m, 3H); 2.05(s, 3H); 2.95(d, 3H); 4.0(s, 3H); 5.0(s, 2H); 6.8(bs, 1H); 7.1-7.4(m, 9H)
3.189	0.8(d, 6H); 1.0(s, 4H); 1.2(s, 4H); 1.3(m, 1H); 1.9(m, 1H); 2.9(d, 3H); 4.0(s, 3H); 4.85(q, 2H); 6.8(bs 1H); 7.1-7.4(m, 9H)
3.217A	1.05(m, 1H); 1.15(s, 3H); 1.4(m, 1H); 1.7(m, 1H); 2.07(s, 3H); 2.91(d, 3H); 3.96(s, 3H); 4.98(s, 2H); 6.75(b, 1H); 6.9-7.6(m, 7H)
8.16	1.3 (m, 1H); 1.7 (m, 1H); 1.85 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 2.2 (m, 1H); 3.85 (s, 3H), 4.1 (s, 3H); 5.0 (s, 2H); 7.1 (m, 1H), 7.2 (m, 1H); 7.3 (d, 2H); 7.4-7.6 (m, 3H).
8.16A	1.19-1.30 (1H, m), 1.50-1.58 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m) 1.84 (3H, s), 2.06-2.14 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.98 (2H, s), 7.03-7.49 (7H, m).
8.16B	1.21-1.28 (1H, m), 1.40-1.52 (1H, m), 1.70 (3H, s), 2.18-2.23 (1H, m) 2.61-2.70 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.97 (2H, s), 7.05-7.52 (7H, m).
8.22	1.4 (t, 2H); 1.65-1.8 (d, 3H); 2.1 (m, 2H); 3.8 (d, 3H); 4.0 (d, 3H); 5.0 (s, 2H); 6.8 (m, 2H), 7-7.2 (m, 2H); 7.3-7.5 (m, 3H).
8.200	1.1(m, 1H); 1.2(s, 3H); 1.4(m, 1H); 1.8(m, 1H); 2.1(s, 3H); 3.9(s, 3H); 4.1(s, 3H); 5.0(s, 2H); 7.1-7.6(m, 7H)
9.16	1.2 (m, 1H); 1.6 (m, 1H); 1.8 (s, 3H); 1.9 (m, 1H); 2.2 (m, 1H); 2.9 (d, 3H); 3.95 (s, 3H), 5.0 (s, 2H); 6.7 (bs, 1H); 7.1 (m, 1H), 7.2 (m, 1H); 7.3 (d, 2H); 7.4-7.6 (m, 3H).
9.16A	1.20-1.30 (1H, m), 1.51-1.58 (1H, m), 1.80-1.89 (1H, m), 1.82 (3H, s), 2.2 (1H, m), 2.89 (3H, d), 3.96 (3H, s), 4.98 (2H, s), 6.70 (1H, br), 7.05-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(54)

	7.48 (7H, m).
9.16B	1.22-1.30 (1H, m), 1.40-1.51 (1H, m), 1.70 (3H, s), 2.15-2.23 (1H, m), 2.60-2.69 (1H, m), 2.85 (3H, d), 3.90 (3H, s), 4.97 (2H, s), 6.70 (1H, br), 7.09-7.51 (7H, m).
9.22A	1.4 (t, 2H); 1.8 (s, 3H); 2.1 (m, 2H); 2.9 (d, 3H); 3.9 (s, 3H); 4.9 (s, 2H); 6.7 (bs, 1H); 6.8 (t, 2H); 7-7.2 (m, 2H); 7.3-7.5 (m, 3H).
9.22B	1.3 (m, 1H); 1.6 (m, 4H); 2.1 (m, 1H); 2.8 (m, 4H); 3.9 (s, 3H); 4.9 (s, 2H); 6.7 (bs, 1H); 6.8 (t, 2H); 7-7.2 (m, 2H); 7.3-7.5 (m, 3H).
9.200	1.1(m, 1H); 1.2(s, 3H); 1.4(m, 1H); 1.8(m, 1H); 2.1(s, 3H); 2.85(d, 3H); 3.9(s, 3H); 5.0(s, 2H); 6.8(bs, 1H); 7.1-7.5(m, 7H)

* 指定為 A 或 B 之化合物之 NMR 數據為 $R_2C=N-O$ 化合物之單一立體異構物之數據。沒有指明之化合物則為立體異構物之混合物，且所提供之數據為主要異構物之數據。

實例 9

於活體內測試多種本發明化合物於對抗下列說明之病害之殺真菌活性。取化合物溶於丙酮與甲醇 1:1 混合物中，以 2:1:1 之水：丙酮：甲醇(體積比)混合物稀釋，以達到適當濃度。溶液噴灑在植株上，使乾燥 2 小時。然後在植株上接種真菌孢子。每項試驗均採用對照組植株。其係噴灑適當溶劑，並接種。此等保護性試驗中，在以本發明化合物處理植株一天後，為植株接種。各試驗之其餘技術及本文所述各種化合物之結果均示於下文中，其係以化合物 # 依每公頃 150 克或 38 克之劑量對抗各種真菌之結果。此等結果為相對於未處理之對照組控制病害之百分比，其中 100% 表示病害完全控制，零表示病害沒有控制。試驗真菌孢子施用至試驗植株上之方法如下：

小麥葉銹病 (WLR)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(55)

於溫室中，取隱匿柄銹菌(*Puccinia recondita*, f. sp. *tritici*)於7天大之小麥(品種Fielder)上培養12天。自葉子上收集孢子落在鋁箔紙上。孢子經過250微米開孔篩網過濾，乾燥存放。乾燥之孢子在一個月內使用。由乾燥之夏孢子製備孢子懸浮液，每毫升索特油(Soltrol oil)中添加20毫克(9.5百萬個孢子)。將懸浮液分配至明膠囊中(容量0.7毫升)，接到油霧化器上。取7天大小麥植株(品種Fielder)，每粒膠囊用於處理每盤20個2吋平方盆栽，至少等15分鐘使油自小麥葉蒸發後，植株置入暗濕室(18-20℃，相對濕度100%)中24小時，植株再置於溫室中，12天後評估病害程度。

小麥葉污點病(SNW)

於20℃培養箱中，在Czapek-Dox V-8果汁洋菜盤上培養類枯殼針孢(*Septoria nodorum*)，於12小時光照及12小時黑暗之交替變化下培養2週。取一部份含有真菌之洋菜盤於去離子水中振盪，經粗棉布過濾得到含孢子之水懸浮液。含孢子之水懸浮液稀釋至孢子濃度每毫升 3.0×10^6 個孢子，利用DeVilbiss霧化器將菌種分散至已先噴灑過殺真菌化合物之一週大Fielder小麥植株上。接種後之植株置於20℃之潮濕箱中，於12小時光照及12小時黑暗之交替變化下7天，接種後之幼苗再移至20℃之環境控制室中培養2天。記錄病害控制值，以相對於對照組之百分比表示。

小麥白粉病(WPM)

於18℃之溫度控制室中，於小麥幼苗(品種Fielder)上培

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(56)

養禾白粉菌(*Erysiphe graminis*, f. sp. *tritici*)。自培養之植株上抖下粉黴孢子至已先噴灑過殺真菌化合物之7天大小麥幼苗上。接種後之幼苗保持在18°C之溫度控制室中，自底部灌水。接種7天後，評估病害控制百分比。以相對於對照組之百分比記錄病害控制值。

胡瓜白粉病(CPM)

在溫室中，於胡瓜植株(品種Bush Champion)上培養蒼耳單絲殼(*Sphaerotheca fulginea*)。取5至10片嚴重白粉病之胡瓜葉子置入含有500毫升水(每100毫升含1滴Tween 80)之寬口玻璃中，製成菌種。振盪液體與葉子後，經粗棉布過濾菌種，使用噴水瓶霧化器噴在植株上，孢子數為每毫升100,000個孢子，植株置入溫室中進行感染及培養，接種7天後為植株評分。以相對於對照組之百分比記錄病害控制值。

蕃茄晚疫病(TLB)

於補充青豆之洋菜上培養致病疫黴(*Phytophthora infestans*) 2至3週。以水自洋菜上洗下孢子，利用DeVilbiss霧化器分散在已預先經試驗用殺真菌劑處理之3週大Pixie蕃茄植株上。接種後之植株置入20°C濕室中感染24小時。然後將植株移至20°C及90%濕度之環境控制室中。5天後，記錄植株之病害控制程度。

葡萄霜黴病(GDM)

於20°C及濕空氣溫度控制室中，於葡萄植株(品種Delaware)上，在中等光強度下培養葡萄生單軸黴

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(57)

(*Plasmopara viticola*) 7至8天。自感染之葉子上取得孢子製成水懸浮液，孢子濃度調整為每毫升水約 3×10^5 個孢子。使用DeVilbiss霧化器噴灑Delaware葡萄植株葉子反面進行接種，直到葉子有小水珠為止。接種後之植株於20℃之濕室中培養24小時。植株再移至20℃之環境控制室中。接種7天後，以相對對照組之百分比記錄病害控制值。

稻熱病(RB)

於馬鈴薯右旋糖洋菜上培養稻梨胞(*Pyricularia oryzae*)2至3週。以每100毫升水含1滴Tween 80之水自洋菜上洗下孢子。孢子懸浮液經過2層粗棉布過濾後，孢子數調整為每毫升水 5×10^5 個。利用DeVilbiss霧化器噴灑孢子懸浮液至12天大稻植株上(品種M-1)。接種後之植株置入20℃之濕室36小時，進行感染。感染期後，植株置入溫室中，6天後，為植株之病害控制程度評分。以相對對照組之百分比記錄病害控制值。

胡瓜霜黴(CDM)

於胡瓜植株上培養古巴假霜黴(*Pseudoperonospora cubensis*)。取發芽孢情形良好之葉子於-40℃之寬口玻璃瓶中冷凍。葉子於水中振盪萃取孢子，依每毫升水100,000個孢子之濃度噴灑受處理之胡瓜葉子下表面。胡瓜植株置入露點室中，20℃下24小時。此感染期後，植物於20℃及90%濕度之生長室中5天。觀察到嚴重感染後，檢視葉子之病害發展。以相對於對照組之百分比記錄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(58)

病害控制值。

胡瓜炭疽病(CA)

於22°C之暗室中，在馬鈴薯右旋糖洋菜(PDA)上培養真菌病原菌葫蘆科刺盤孢(*Colletotrichum lagenarium*) 8至14天。以蒸餾水(補充0.5% v/w酵母萃物)浸泡PDA盤，洗下葫蘆科刺盤孢之孢子。以有鈍頭之器具刮下真菌菌落之上表面，直到大多數孢子均釋入水溶液中為止。孢子懸浮液粗棉布過濾，添加更多含酵母萃物之水調整孢子數，直到每毫升水含 3.0×10^6 個孢子為止。

蕃茄早疫病(TEB)

使茄生鏈格孢(*Alternaria solani*)培養物於V-8果汁洋菜培養皿上，在室溫及螢光下(12小時光照，12小時黑暗)生長2週。以含0.5%酵母萃物之蒸餾水溶液浸泡洋菜盤表面，得到孢子懸浮液。以有鈍頭塑膠器具輕輕刮除洋菜盤表面，使孢子釋入液體中。孢子懸浮液經粗棉布過濾，調整孢子濃度至每毫升約80,000個孢子。當以實驗化合物處理時，蕃茄植物(Patio雜交品種)約18天大。處理後，植株置入溫室內1天。此期間過後，使用Devilbiss霧化器接種新鮮製備之孢子懸浮液至植株上。孢子懸浮液施加至葉子上表面。接種後，植株置入露點室20°C下24小時，進行感染，然後將植株移至22°C及80%濕度之生長室中3天。以相對於對照組之百分比記錄病害控制值。

接受化學處理之胡瓜植株為15天大，品種Bush Champion。使用手持式泵壓噴灑瓶噴灑孢子懸浮液至植

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (59)

株之葉子上表面，直到滴下為止。植株置入有螢光燈照光之濕室(12小時光照，12小時黑暗)中48小時。感染期後，植株置入25℃及90%濕度之生長箱中3天。然後評估已處理之植株之病害控制程度。以相對於對照組之百分比記錄病害控制值。

小麥長蠕孢(HEL)

於V8洋菜培養基上，在室溫及螢光燈照光下(12小時光照，12小時黑暗)培養真菌病原菌麥根腐長蠕孢(*Helminthosporium sativum*)(亦稱為 *Bipolaris sorokiniana*) 2至4週。以每100毫升補充0.5% v/w酵母萃取物及1滴Tween 80之蒸餾水浸泡培養盤表面，自V8洋菜培養盤上分離麥根腐長蠕孢。以塑膠器具輕輕摩擦真菌群落之上表面，直到大多數孢子均釋入水性環境中為止。孢子懸浮液經粗棉布過濾，添加含有酵母萃取液及Tween 80之水調整孢子數量，直到達每毫升之孢子數60,000至80,000個孢子為止。

使用手提式泵壓噴灑瓶噴灑孢子懸浮液至接受化學處理之小麥植株上至滴濕為止。植株置入照螢光之濕室中24小時。培養期過後，植株置入24℃ 14小時光照與20℃ 夜晚之生長室中1-2天。然後評估處理之植株。以相對於對照組之百分比記錄病害控制值。

當以每公頃150克化合物 2.11，2.166，3.11，3.14A，3.166，3.178，9.16及9.22A測試對抗小麥葉銹病時，具有100%控制效力，當以每公頃38克化合物 2.12，2.14A，2.18A，2.34，2.70，2.217，3.12A，3.17，3.18A，3.20，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(60)

3.34A, 3.40A, 3.70A 及 9.200 測試時, 控制效力為 95% 或更佳。

當以每公頃 150 克化合物 3.11, 3.14A, 9.16 及 9.22A 測試對抗小麥葉污點病時, 控制效力為 90% 或更佳, 且當以每公頃 38 克化合物 2.11, 2.12, 2.17, 2.18A, 2.166, 2.217, 3.12A, 3.17, 3.18A, 3.20, 3.34A, 3.70A 及 3.217A 測試時, 控制效力為 90% 或更佳。

當以每公頃 150 克化合物 2.11, 2.166, 9.16 及 9.22A 測試對抗小麥白粉病時, 控制效力為 90% 或更佳, 且當以每公頃 38 克化合物 2.18A, 2.20, 2.70, 2.217, 3.20, 3.40A 及 3.217A 測試時, 控制效力為 90% 或更佳。

當以每公頃 150 克化合物 3.11, 3.14A, 8.16, 9.16 及 9.22A 測試對抗胡瓜白粉病時, 控制效力為 100%, 且當以每公頃 38 克化合物 2.18A, 2.34, 2.217, 3.12, 3.17, 3.18A, 3.20, 3.34A, 3.40A 及 3.217A 測試時, 控制效力為 99% 或更佳。

當以每公頃 150 克化合物 3.11, 3.14A, 8.16, 9.16 及 9.22A 測試對抗蕃茄晚疫病時, 控制效力為 95% 或更佳, 且當以每公頃 38 克化合物 2.14A, 2.17, 2.18A, 2.20, 3.12A, 3.17, 3.18A, 3.20, 3.40A, 3.70A 及 3.217A 測試時, 控制效力為 95% 或更佳。

當以每公頃 150 克化合物 3.11, 9.16, 及 9.22A 測試對抗葡萄霜黴時, 控制效力為 100%。

當以每公頃 150 克化合物 3.11, 3.14A, 8.16, 9.16 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(61)

9.22A測試對抗稻熱病時，控制效力為95%或更佳，且當以每公頃38克化合物2.12，2.14A，2.18A，2.20，2.20B，3.12A，3.17，3.18A，3.20，3.40A及3.217A測試時，控制效力為90%或更佳。

當以每公頃150克化合物3.11，3.14A及9.16測試對抗胡瓜霜黴時，控制效力為95%或更佳，且當以每公頃38克化合物2.14A，2.17，2.20，3.17及3.20測試時，控制效力為90%或更佳，當以每公頃9克化合物9.22A測試時，控制效力為100%。

當以每公頃150克化合物3.11，3.14A，9.16及9.22A測試對抗胡瓜炭疽病時，控制效力為100%，且當以每公頃38克化合物2.12，2.14A，2.17，2.18A，2.20，2.34，2.70，2.166，2.217，3.12A，3.17，3.18A，3.20，3.34A，3.40A，3.70A，3.166，3.178，3.217A，8.16，8.200及9.200測試時，控制效力為95%或更佳。

當以每公頃38克化合物2.14A，2.17，2.20，3.11，3.14A，3.17，3.20，3.166，8.16，9.16及9.200測試對抗蕃茄早疫病時，控制效力為95%或更佳。

上述試驗中，透過此等化合物與類似之經取代化合物比較，可證實本發明化合物之驚人活性。下表提供實例化合物9，16(式中R₇為2,6-二氯苯基且R₆為氫)以並排方式與類似化合物(式中R₇為4-氯苯基且R₆為氫，對照實例1-CE-1)及式中R₇為4-氯苯基且R₆為氫之化合物(CE-2)比較之數據：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(62)

化合物	劑量 g/ha	CA	CPM	RB	SNW	TEB	WLR	WPM
9.16	25	100	100	98	95	95	95	85
9.16	6	99	95	90	95	85	90	0
CE-1	25	99	100	95	80	95	95	80
CE-1	6	85	80	85	75	95	90	80
CE-2	25	90	99	90	95	95	90	50
CE-2	6	80	85	85	85	95	85	0

下表出示實例化合物9.16(式中R₇為2,6-二氯苯基且R₆為氫)於另一個不同之並排試驗中與CE-1及類似化合物(式中R₇為苯基且R₆為氫, CE-3)比較之數據:

化合物	劑量 g/ha	CA	CPM	SNW	TEB	WLR	WPM
9.16	38	99	100	90	100	98	85
9.16	9	98	95	90	95	90	75
9.16	2	85	75	80	80	90	50
9.16	0.5	0	0	0	75	50	0
CE-1	38	75	90	90	85	98	85
CE-1	9	75	75	80	90	85	50
CE-1	2	0	0	50	0	80	0
CE-1	0.5	0	0	0	0	50	0
CE-3	38	75	50	80	95	85	0
CE-3	9	50	0	50	75	80	0
CE-3	2	0	0	50	0	50	0
CE-3	0.5	0	0	0	0	0	0

下表出示實例化合物9.16(式中R₇為2,6-二氯苯基且R₆為氫)於另一個並排試驗中與CE-2(R₇為4-氯苯基且R₆為氫)比較之數據:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(63)

化合物	劑量 g/ha	CA	CDM	CPM	RB	SNW	TLB	WLR	WPM
9.16	38	100	100	100	98	99	100	99	90
9.16	9	95	99	100	95	95	90	99	85
9.16	2	85	100	80	80	95	80	99	50
9.16	0.5	50	75	0	80	90	50	90	0
CE-2	38	85	100	100	95	90	100	100	90
CE-2	9	75	100	90	85	95	100	99	80
CE-2	2	0	100	50	50	80	85	85	50
CE-2	0.5	0	75	0	0	75	50	75	0

下表出示實例化合物 3.11 (式中 R_6 為甲基且 R_7 為苯基) 於並排試驗中與 CE-3 (R_6 為氫且 R_7 為苯基) 比較之數據：

化合物	劑量 g/ha	CA	CPM	HEL	SNW	TEB	WLR	WPM
3.11	150	-	95	80	99	100	98	85
3.11	38	99	85	80	95	100	99	75
3.11	9	98	75	0	85	90	95	50
3.11	2	90	0	0	80	80	85	0
3.11	0.5	0	0	0	50	0	75	0
CE-3	150	85	85	50	85	100	98	75
CE-3	38	75	50	0	80	95	85	0
CE-3	9	50	0	0	50	75	80	0
CE-3	2	0	0	0	50	0	50	0
CE-3	0.5	0	0	0	0	0	0	0

下表出示實例化合物 3.20 (式中 R_6 為甲基且 R_7 為 4-氟苯基) 於並排試驗中與 CE-1 (式中 R_6 為氫，且 R_7 為 4-氟苯基) 比較之數據：

化合物	劑量 g/ha	CA	CPM	HEL	SNW	TEB	WLR	WPM
3.20	150	99	100	85	99	95	100	90
3.20	38	98	90	80	99	95	100	85
3.20	9	99	80	80	95	100	99	80
3.20	2	75	50	75	90	80	90	75
3.20	0.5	0	0	0	80	0	80	0
CE-1	150	95	100	75	/P	90	98	85
CE-1	38	75	90	50	90	85	98	85
CE-1	9	75	75	0	80	90	85	50
CE-1	2	0	0	0	50	0	80	0
CE-1	0.5	0	0	0	0	0	50	0

五、發明說明(64)

本發明化合物適用為農業用殺真菌劑，且其本身即可施用至待保護之各種不同位置如：種子、土壤或葉部。

本發明化合物可利用一般常用之方法(如：一般高體水壓式噴灑法，低體積噴灑法，空氣鼓風式噴灑法，航空式噴灑法及撒粉法)作為殺真菌噴灑液施用。施用法之稀釋度及施用率將依採用之器具、施用方法、待處理之植株及待控制之病害決定。一般而言，本發明化合物之施用量為每公頃約0.005公斤至約50公斤活性成份，較佳為每公頃約0.025至25公斤活性成份。

作為種子保護劑時，包覆在種子上之毒性劑用量通常為每100公斤種子使用約0.05至約20克，較佳約0.05至約4克，更佳約0.1至約1克。作為土壤殺真菌劑時，化學物質可摻入土壤中，或通常依每公頃約0.02至約20公斤(較佳約0.05至約10公斤，更佳約0.1至約5公斤)之施用率施用至土壤表面。作為葉部殺真菌劑時，毒性劑通常施用至生長中之植株，施用率為每公頃約0.01至約10公斤，較佳約0.02至5公斤，更佳約0.25至約1公斤。

由於本發明化合物展現殺真菌活性，因此此等化合物可以與其他已知殺真菌劑組合，以提供廣泛之活性範圍。合適之殺真菌劑包括(但不限於)：彼等列於美國專利案No. 5,252,594(特別參見第14與15欄)。其他可與本發明化合物合併使用之已知殺真菌劑為：大滅伏(dimethomorph)、賽莫尼(cymoxanil)、得福醯胺(thifluzamide)、弗拉賽(furalaxyl)、必芬斯(ofurace)、本達樂(benalaxyl)、歐達

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(65)

速(oxadixyl)、普拔克(propamocarb)、賽呋能(cyprofuram)、芬必克(fenpiclonil)、休戴索尼(fludioxonil)、必滅寧(pyrimethanil)、賽得尼(cyprodinil)、加康唑(triticonazole)、弗康唑(fluquinconazole)、滅康唑(metconazole)、史普賽胺(spiroxamine)、卡普醯胺(carpropamid)、亞索史特本(azoxystrobin)、克辛甲酯(kresoxim-methyl)、滅胺史特本(metominostrobin)及三弗史特本(trifloxystrobin)。

本發明化合物宜依各種不同方式使用。由於此等化合物具有廣效性真菌活性，因此可用於庫存之穀粒。此等化合物亦可用為穀類之殺真菌劑，包括小麥、大麥及裸麥，稻、花生、豆類及葡萄，草皮、果實、核果及蔬果園，及用於高爾夫球場。

適合使用本發明化合物對抗之病害實例包括玉米與大麥之長蠕孢，小麥與大麥之白粉病，小麥葉與莖銹病，大麥編葉枯病與葉銹病，蕃茄早疫病，蕃茄晚疫病，花生早葉斑病，葡萄白粉病，葡萄黑腐病，蘋果瘡痂病，蘋果白粉病，胡瓜白粉病，果實之褐腐病，灰葡萄孢，豆白粉病，胡瓜炭疽病，小麥穎枯殼針孢，稻鞘疫病及稻熱病。

根據本發明組合物與調配物亦可包括已知之殺有害生物化合物。此作法可擴展製劑之活性範圍，且可以產生增效性。相關技藝已知之合適殺昆蟲劑包括彼等列於美國專利案5,075,471中，尤指第14及15欄者。

本發明化合物可呈組合物或調配物形式使用。組合物與調配物實例可參見美國化學會出版之"殺有害生物調配物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(66)

研究"(Pesticidal Formulation Research)(1969)，"高級化學系列No. 86"(Advances in Chemistry Series No.86)；偉德·凡·瓦肯伯格著(Wade Van Valkenburg)；及馬賽爾狄克公司(Marcel Dekker Inc.)出版之"殺有害生物調配物"(Pesticide Formulation)(1973)，偉德·凡·瓦肯伯格編輯。此等組合物與調配物中，活性物質與農藝上可接受之一般惰性(亦即可與植物相容及/或殺有害生物惰性)殺有害生物稀釋劑或補充劑混合(如：適用於一般殺有害生物組合物或調配之固態載體材料或液態載體材料)。“農藝上可接受之載體”指任何可用於使活性成份於組合物中溶解、分散或擴散，而且不會破壞活性成份有效性之物質，其本身對土壤、器具、所要的植物、或農藝環境沒有顯著有害效應。若需要時，亦可併用輔劑如：界面活性劑、安定劑、消泡劑及抗移動劑。

根據本發明組合物與調配物實例為水性溶液與勻散液，油性溶液與勻散液，糊劑、撒粉、可濕化散劑、可乳化濃縮物、可流動劑、粒劑、誘餌、轉化乳液、氣溶膠組合物及發烟蠟燭。可濕化散劑、糊劑、可流動劑及可乳化濃縮物係使用前或使用期間加水稀釋之濃縮製劑。此等調配物中，以液體或固體載體補充化合物，若需要時，可加入合適界面活性劑。誘餌為通常包含可吸引昆蟲之食物或其他物質，其中包含至少一種本發明化合物。

根據農業操作法，通常需包含輔劑，特別在用於葉部噴灑調配物時，如：濕化劑、撒播劑、勻散劑、黏著劑、膠

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (67)

黏劑，等等。此等相關技藝上常用之輔劑及輔劑之說明可參見許多文獻，如：強W.麥肯奇公司(John W. McCutcheon, Inc.)出版之清潔劑與乳化劑年鑑"(Detergents and Emulsifiers, Annual)。

本發明活性化合物可單獨使用或互相混合及/或與固態及/或液態勻散性載體媒劑及/或與其他已知可相容活性劑(尤指植物保護劑，如：其他殺昆蟲劑、殺節肢動物劑、殺線蟲劑、殺真菌劑、殺細菌劑、殺鼠劑、殺草劑、肥料、生長調節劑、增效劑等)形成混合物。

本發明組合物中，活性化合物含量實質上佔約0.0001 (1:999,999)至99 (99:1)%重量比。適合存放或運送之組合物中，活性成分最好佔混合物約0.5 (1:199)至90 (9:1)重量%，更佳約1 (1:99)至75 (3:1)重量%，適合直接施用或田間施用之組合物通常包含之活性化合物量實質上佔混合物約0.0001 (1:999,999)至95 (19:1)重量%，較佳約0.0005 (1:199,999)至90 (9:1)重量%，更佳0.001 (1:99,999)至75 (3:1)重量%。該組成亦可呈化合物對載體之比例表示。本發明中，此等物質(活性化合物/載體)之重量比可在99:1 (99%)至1:4 (20%)之間變化，更佳為10:1 (91%)至1:3 (25%)。

通常，本發明化合物可溶於某些溶劑中，如：丙酮、甲醇、乙醇、二甲基甲醯胺、吡啶或二甲亞砜，且此等溶液可加水稀釋。溶液之濃度可在約1%至約90%之間變化，較佳範圍為約5%至約50%。

五、發明說明 (68)

製備可乳化濃縮物時，化合物可與乳化劑共同溶於合適有機溶劑中或溶劑混合物中，以加強化合物在水中之勻散性。可乳化濃縮物中活性成份濃度通常約10%至約90%，在可流動之乳液濃縮物中可高達約75%。

適合噴灑之可濕化散劑可由化合物混合細碎固體(如：黏土、有機矽酸鹽及碳酸鹽，及矽石)並摻入濕化劑、黏著劑、及/或勻散劑至此等混合物中。此等稠配物中活性成份濃度通常在約20%至約99%之範圍內，較佳約40%至約75%。典型之可濕化散劑製法係混合50份式I化合物，45份合成之沈澱水合二氧化矽及5份木質素磺酸鈉。另一種製劑中，改用高嶺土型(巴登公司(Barden))黏土替代合成之沈澱水合二氧化矽用於上述可濕化散劑中，另一種此等製劑中，則改用合成矽酸鋁鈉替代25%二氧化矽。

撒粉之製法為混合式I化合物或其對映異構體、鹽及錯化物與細碎之惰性固體(其可為無機或有機性質)。適用於此目的之材料包括植物性磨粉、矽石、矽酸鹽、碳酸鹽及黏土。一種製備撒粉之合宜方法為使用細碎載體稀釋可濕化散劑。通常製成含約20%至約80%活性成份之撒粉濃縮物，然後才稀釋成約1%至10%使用濃度。

除了上述成份外，根據本發明製劑亦可包含其他常用於此類製劑中之物質。例如：潤滑劑，如：硬脂酸鈣或硬脂酸鎂，可加至可濕化散劑中或將要製成顆粒之混合物中。此外尚可例如：添加膠黏劑如：聚乙烯醇-纖維素衍生物或其他膠體物質，如：酪蛋白，以改良殺有害生物劑在待保護之表面之黏著性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要（發明之名稱：芳基及雜芳基環丙基肟醚及其作為殺真菌劑之用途）

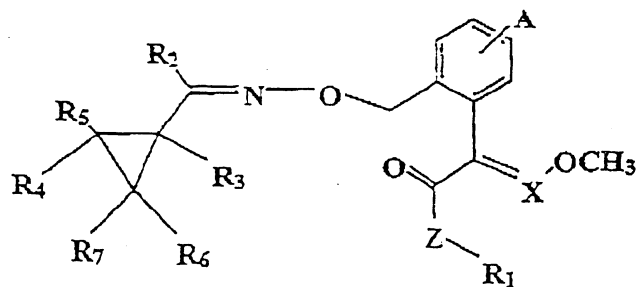
本發明係有關某些芳基環丙基肟醚及肟醯胺化合物，含此等化合物之組合物及使用真菌毒性用量之此等化合物控制真菌之方法。

英文發明摘要（發明之名稱："ARYL AND HETEROARYLCYCLOPROPYL OXIME ETHERS AND THEIR USE AS FUNGICIDES"）

The present invention relates to certain aryl cyclopropyl oxime ether and oxime amide compounds, compositions containing these compounds, and methods for controlling fungi by the use of a fungitoxic amount of these compounds.

六、申請專利範圍

1. 一種如下式化合物：



其中 X 為 N 或 CH；Z 為 O、S 或 NR₈；

A 為氫、鹵素、氰基、(C₁-C₁₂) 烷基或 (C₁-C₁₂) 烷氧基；

R₁ 與 R₈ 分別獨立為氫或 (C₁-C₄) 烷基；

R₂ 為氫、(C₁-C₄) 烷基、鹵 (C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₆) 環烷基、鹵 (C₃-C₆) 環烷基、(C₂-C₄) 烯基、鹵 (C₂-C₄) 烯基、(C₂-C₄) 炔基、鹵 (C₂-C₄) 炔基或氰基；

R₃ 為氫、(C₁-C₄) 烷基、鹵 (C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₆) 環烷基、鹵 (C₃-C₆) 環烷基、(C₂-C₄) 烯基、鹵 (C₂-C₄) 烯基、(C₂-C₄) 炔基或鹵 (C₂-C₄) 炔基；

R₄ 與 R₅ 分別獨立為氫、(C₁-C₄) 烷基、鹵 (C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₆) 環烷基、鹵 (C₃-C₆) 環烷基、(C₂-C₄) 烯基、鹵 (C₂-C₄) 烯基、(C₂-C₄) 炔基、鹵 (C₂-C₄) 炔基、鹵素、氰基、或 (C₁-C₄) 烷氧羰基；

且其中

A) R₇ 為芳基或雜環，其中芳基或雜環經 2 至 5 個取代基取代，且其中芳基或雜環上與連接環丙基環之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

六、申請專利範圍

鍵結相鄰之位置均經取代，且 R_6 為氫、 (C_1-C_4) 烷基、鹵 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、鹵 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_2-C_4) 烯基、鹵 (C_2-C_4) 烯基、 (C_2-C_4) 炔基、鹵 (C_2-C_4) 炔基、鹵素、氰基或 (C_1-C_4) 烷氧羰基；

或

B) R_7 為芳基或雜環，其中芳基或雜環未取代或經1至4個取代基取代，其中芳基或雜環上與連接環丙基環之鍵結相鄰之至少一個位置為氫，且 R_6 選自： (C_1-C_4) 烷基、鹵 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、鹵 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_2-C_4) 烯基、鹵 (C_2-C_4) 烯基、 (C_2-C_4) 炔基、鹵 (C_2-C_4) 炔基、鹵素、氰基、或 (C_1-C_4) 烷氧羰基；

及其鹽、錯化物、對映異構物、立體異構物；

及其混合物。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中X為CH，Z為O， R_2 為 (C_1-C_4) 烷基且 R_3 為H。
3. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中 R_7 為2,6-二氯苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二溴苯基、2,6-雙(三氟甲基)苯基、2,3,6-三氯苯基、2,3,6-三氟苯基、2,3,6-三溴苯基、2,3,6-叁(三氟甲基)苯基、2,4,6-三氯苯基、2,4,6-三氟苯基、2,4,6-三溴苯基或2,4,6-叁(三氟甲基)苯基。
4. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中 R_7 為2,6-二氯苯基或2,6-二氟苯基。

六、申請專利範圍

5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中X為N，Z為O或NH，R₂為(C₁-C₄)烷基且R₃為H。
6. 根據申請專利範圍第5項之化合物，其中R₇為2,6-二氯苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二溴苯基、2,6-雙(三氟甲基)苯基、2,3,6-三氯苯基、2,3,6-三氟苯基、2,3,6-三溴苯基、2,3,6-叁(三氟甲基)苯基、2,4,6-三氯苯基、2,4,6-三氟苯基、2,4,6-三溴苯基或2,4,6-叁(三氟甲基)苯基。
7. 根據申請專利範圍第5項之化合物，其中R₇為2,6-二氯苯基或2,6-二氟苯基。
8. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為N-甲基-2-[2-((反式-1-(2-(2',6'-二氯苯基)環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙醯胺。
9. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中R₆為(C₁-C₄)烷基，且R₇為苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、2-(三氟甲基)苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二溴苯基、2,4-雙(三氟甲基)苯基、2-氯-4-氟苯基或2-氯-4-氯苯基。
10. 根據申請專利範圍第5項之化合物，其中R₆為(C₁-C₄)烷基，且R₇為苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、2-(三氟甲基)苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二溴苯基、2,4-雙(三氟甲基)苯基、2-氯-4-氟苯基或2-氯-4-氯苯基。
11. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為N-甲基-2-[2-((反式-1-(2-(4'-氯苯基)-2-甲基環丙基)亞乙基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙醯胺，N-甲基2-[2-((反式-1-(2-(2',4'-二氟苯基)-2-甲基環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙醯胺，2-[2-((反式-1-(2-(2',4'-二氟苯基)-2-甲基環丙基)亞乙基)胺氧甲基)苯基]-2-甲氧亞胺乙酸甲酯。

12. 一種製備根據申請專利範圍第4項之化合物之方法，其中X為N，Z為O且R₆為(C₁-C₄)烷基，該方法包括由(E)-2-(胺氧甲基)苯基二羧酸甲酯O-甲基肟與1-芳基或1-雜芳基-1-(C₁-C₄)烷基-2-((C=O)(C₁-C₄)烷基)環丙烷反應之步驟。
13. 一種殺真菌組合物，其包含農藝上可接受之載體及根據申請專利範圍第1項之化合物，其中載體對化合物之比例為99:1至1:4之間。
14. 一種控制植物病原性真菌之方法，其包括在需要控制之位置施用根據申請專利範圍第1項之化合物，施用率為每公頃0.005至50公斤。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

公告本

92年1月29日修正補充

申請日期	90.5.15
案 號	09011-1621
類 別	C07C 25/60, 25/58, A01N 37/18, 37/50

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

中文說明書修正頁(91年10月)

發 明 專 利 說 明 書		I224588
一、發明名稱	中 文	芳基及雜芳基環丙基肟醚及其作為殺真菌劑之用途
	英 文	"ARYL AND HETEROARYLCYCLOPROPYL OXIME ETHERS AND THEIR USE AS FUNGICIDES"
二、發明人	姓 名	1.朗諾 羅斯, 二世 RONALD ROSS, JR. 2.度言 逢 努研 DUYAN VUONG NGUYEN 3.艾德華 麥可 史薩沛斯 EDWARD MICHAEL SZAPACS 4.佛利斯比 戴維斯 史密斯 FRISBY DAVIS SMITH 5.史蒂芬 霍華 夏柏 STEVEN HOWARD SHABER
	國 籍	均美國
三、申請人	住、居所	1.美國賓州傑米森市傑利可街2198號 2.美國賓州費勒德費亞市史坦頓街7600號7D棟 3.美國賓州中心谷市驛站街3654號 4.美國賓州北威爾斯市葛溫奈德曼諾路112號 5.美國賓州霍雪市艾須史托克街44號
	姓 名 (名稱)	美商·陶氏農業科學公司
三、申請人	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國印地安納州印地安納波利斯·茲艾斯維爾路9330號
三、申請人	代 表 人 姓 名	肯尼斯 L. 羅特史屈爾
	代 表 人 姓 名	肯尼斯 L. 羅特史屈爾

0:\71\71174\DOC\ 1

- 1 -