

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

挪威、2003.09.12、20034069

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎化合物，亦即辣椒素衍生物，製備它們的新穎方法及它們在油漆和塗料，尤其是海洋設備和船隻以及地基設備和材料所用者中作為微生物拒斥劑的用途。

【先前技術】

船隻在船體乾淨、平滑又沒有活的海洋生物生長時，可較快速地航行通過水且燃燒較少的燃料。

現今，tribultin (TBT) 係用來預防藻類和海洋植物、貽貝、海葵及類似物在船隻上的生長。這類生長物會產生摩擦，此造成在燃料成本方面快速增加。因此，將 TBT 加到船舶油漆中，以便產生所謂的”防污”漆。TBT 會毒害接觸此物質的海洋生物，因而保持船身沒有生長物。

不幸地，TBT 有很多環境方面的負面副作用。TBT 不僅影響試圖附著於船身的海洋生物，還會毒害其他海洋生命。此外，已經證實 TBT 會在海洋食物鏈中累積而導致各種生物的不幸發展。尤其，已經證實 TBT 會導致牡蠣的殼結構變形、蝸牛的性別顛倒，以及其他海洋物種方面的免疫混亂及毒害神經的與遺傳的變化。

這些發現已致使 UN 國際海事組織 (IMO) 決定禁止 TBT 在船舶油漆中的全面使用。此禁令將在此協定已經被所有或負載至少 25% 的世界噸通過稅或構成 25% IMO 會員國的船旗國批准後生效。無論是否符合上述最小要求，該

協定最遲將在 2008 年 1 月 1 日生效。

因此，在 2008 年 1 月 1 日後，TBT 在這類油漆中的使用將受到完全禁止。此外，這類油漆必須實質地被除去，或者用避免 TBT 接觸水域的密封漆塗覆。

因此，需要一種可取代船舶油漆中 TBT 的替代無毒性微生物拒斥劑。

根據本發明，新穎的一類化合物可取代 TBT 作為微生物拒斥劑。此新穎種類的化合物是天然存在物質辣椒素的新穎衍生物，其係從紅辣椒 (*capsicum annum*) 及其他胡椒類 (*capsicum fructus*) 萃取出來的。

如所提及者，辣椒素 ((E)-8-甲基-N-香草基-6-壬烯醯胺) 是從紅辣椒萃取出者。已知這種萃取物已經在船舶油漆中用作微生物拒斥劑。也已經有許多其他有用的藥理性質，尤其如 Dray, N.S. *Biochemical Pharmacology*, 44, (1992), 611 中所敘述者。

然而，辣椒素萃取物有下列缺點，使得它不適合作為“防污”漆中的成分。

第一，因為此萃取物係以天然原料為主，所以生產充分量的可能性將受到與原料供應相同的天然變動，此又與作物的大小、品質、價格等等有關。今日，此原料的供應非常不可靠。

第二，標準化辣椒素萃取物至少含有三種異構物，它們全都有不同的化學性質，但又難以彼此區分。因此可能難以就所欲用途獲得具有足夠均勻純度和組成的辣椒素萃

取物。

第三，現代船舶油漆係以拒斥劑對聚合物基底的化學鍵結為基礎，以避免拒斥劑直接被沖洗到海水中。該鍵結至聚合物基底的拒斥劑係隨著海水與聚合物基底的反應而逐步釋放。拒斥劑愈不親水，船舶油漆的壽命就愈長。天然辣椒素萃取物係由幾種具有不同化學性質的異構物所組成，而這些異構物的水溶性隨著水的 pH 值變化。這會在以天然辣椒素萃取物為主的拒斥劑產物的溶解度性質方面導致不想要且無法控制的變化。

由美國專利 5,143,545 可知一種含有抗生物活性劑如氯黴素的防污劑。經由這類用以對抗人類中感染疾病之抗生素的傳播而堆積抗生素耐性的風險指出，這類活性物質在防污油漆中應該要避免。

由美國專利 5,226,380 可知一種含有紅椒粉 (cayenne pepper) 顆粒或辣椒油樹脂 (oleoresin capsium) 衍生物作為活性劑的防污漆。這些以辣椒素或紅椒粉為主的活性劑係受到與先前所討論者相同的原料供應方面的限制。這也適用於得知於美國專利 5,397,385 的防污漆。其含有作為活性成分之細粉狀辣椒素、油樹脂辣椒素的液體溶液或結晶辣椒素。美國專利 5,629,045 亦說明一種防污漆，其尤其含有辣椒素及具有烷基取代基的香草醯胺衍生物作為活性成分。該香草醯胺衍生物之製備係以辣椒素萃取物為主。美國專利 5,698,191 的油漆亦含有與皂素化合物組合之辣椒素油脂。

【發明內容】

本發明之一目的是提供 TBT 的替代物，其無毒且不會在海洋食物鏈中累積。

本發明之另一目的是提供一種先前已知辣椒素產物的替代物，避免原料不可靠供應及價格與品質變動的問題。

本發明之另一目的是提供已知辣椒素產物的替代物，其可以限定的組成與高產物純度製得。

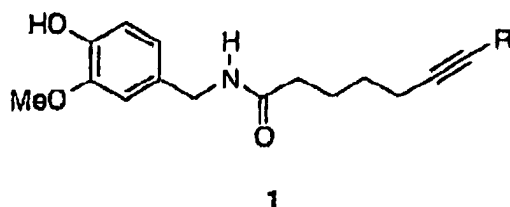
本發明之又另一個目的是提供已知辣椒素產物的替代物，其具有限定及/或降低的親水性。

進一步目的是提供具有廣譜生物活性的產物。

又另一目的是提供具有可接受經濟型態的拒斥產物。

這些目的是經由下列說明與後續申請專利範圍中所定義之特點予以實現。

根據本發明，現在提供新穎的化合物，亦即可稱之為苯基辣椒素的新穎辣椒素炔類似物。根據本發明之新穎化合物特徵在於通式(1)，



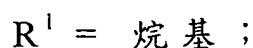
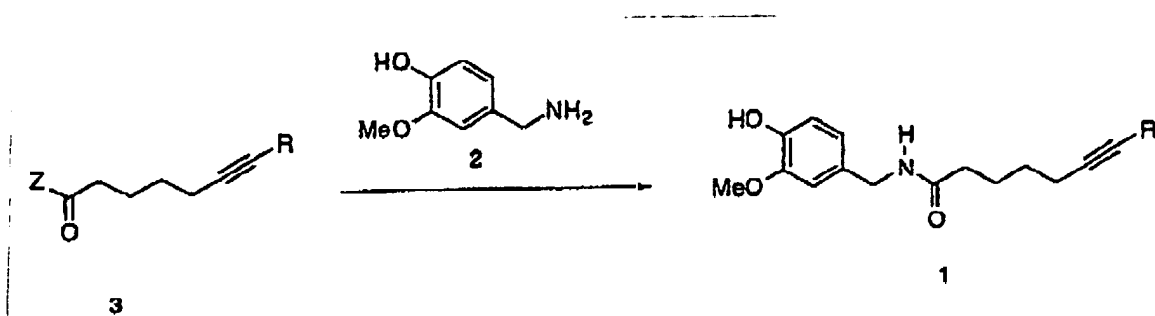
式中 R 是選自於烷基、烯基、炔基、烯丙基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷酯基、芳酯基、胺基、烷硫基、芳硫基、氰基、環烷基、環烯基、鹵素、羥基、側氧、硝基、

三氟甲基所組成群組的取代基；當該取代基 R 含有碳鏈時，其可為直鏈或支鏈者，且有可能進一步被烷基、烯基、炔基、烯丙基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷酯基、芳酯基、胺基、烷硫基、芳硫基、氰基、環烷基、環烯基、鹵素、羥基、側氧、硝基、三氟甲基取代。

當 R 含有碳鏈時，此碳鏈有 1 至 8 個碳原子，較佳有 2 至 6 個碳原子。另一群較佳的式(1)化合物為在 R 中有 1-4 個碳原子長度之碳鏈者。

有特別較佳的一群化合物，其中 R 是具有 1-4 個碳原子的烷基，而最佳的化合物是其中 R 是異丙基或丙基者。

式(1)化合物通常係製備如下：將羧酸衍生物(3)或羧酸，亦即 Z 是 HO 者，用香草胺(2)轉化而製得一種具有式(1)之辣椒素衍生物，如下反應圖 A 所示者：



R 是選自於烷基、烯基、炔基、烯丙基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷酯基、芳酯基、胺基、烷硫基、芳硫基、氰基、環烷基、環烯基、鹵素、羥基、側氧、硝基、三氟甲基所組成群組的取代基；當該取代基 R 含有碳鏈時，其可為直

鏈或支鏈者，且有可能進一步被烷基、烯基、炔基、烯丙基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷酯基、芳酯基、胺基、烷硫基、芳硫基、氰基、環烷基、環烯基、鹵素、羥基、側氧、硝基、三氟甲基取代。

羧酸衍生物(3)係意欲包括任何適合反應圖示 A 中所示反應的反應物，且最好可為酯、醯胺或醯氯。在此說明中，”羧酸衍生物(3)”一詞亦意欲包括羧酸(4)本身。

來自香草醛的香草胺化合物(2)可如 Kaga, H., Miura, M. and Kazuhiko, O., J. Org. Chem. 54 (1989) 3477 中所述者製備。達到 42% 的產率。

其他反應物，即化合物(3)或(4)，可經由下列步驟製備：

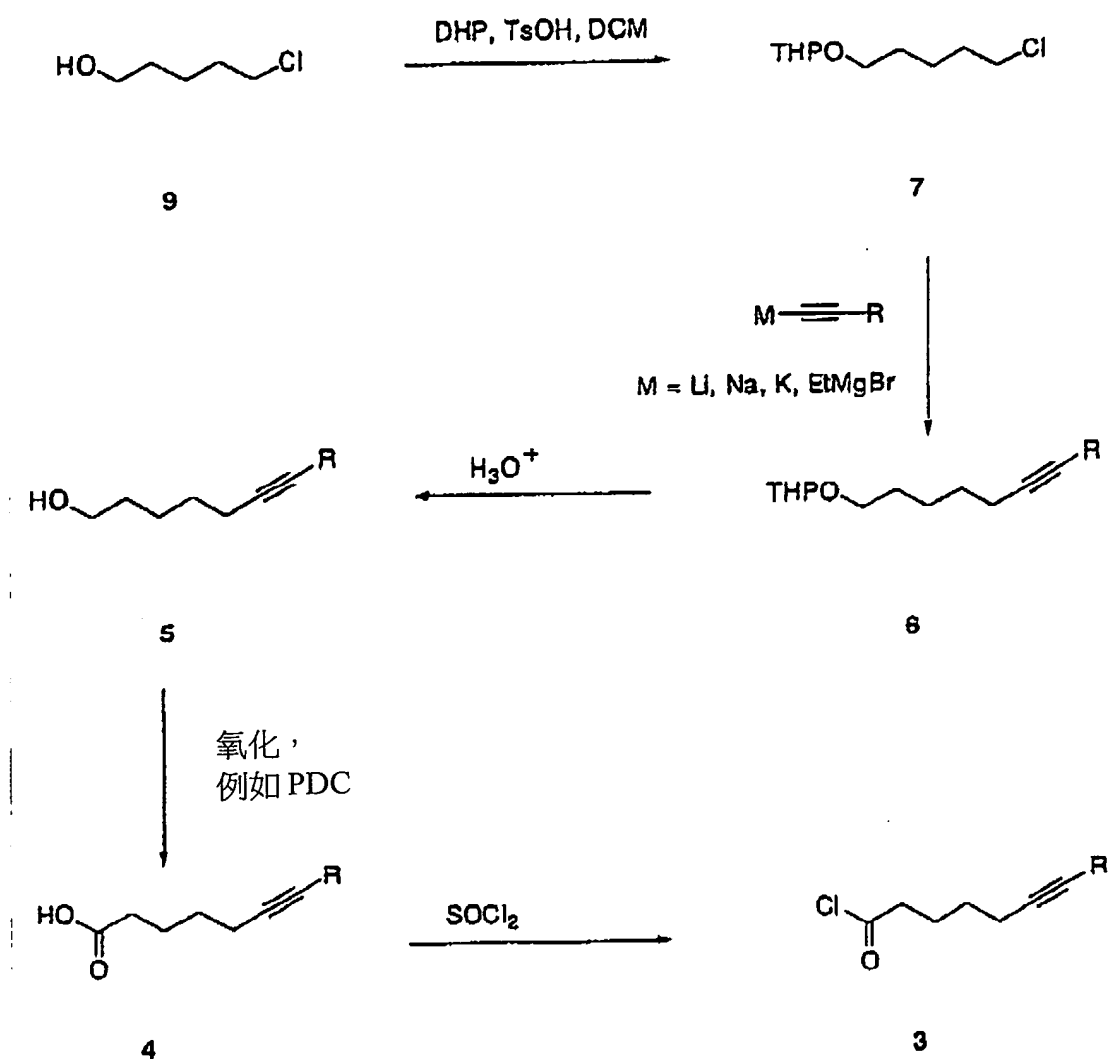
將乙炔化合物(8)用受保護的 5-氯-1-戊醇(7)轉化以製備一種受保護的乙炔醇化合物(6)；

從化合物(6)分解該保護基以製備自由乙炔醇化合物(5)；

氧化該化合物(5)以製備羧酸(4)；

以及可能的話，將酸(4)轉換成羧醯氯(3)。

此反應順序係說明於下反應圖示 B 中：



R 是選自於烷基、烯基、炔基、烯丙基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷醯基、芳醯基、胺基、烷硫基、芳硫基、氰基、環烷基、環烯基、鹵素、羥基、側氧、硝基、三氟甲基所組成群組的取代基；當該取代基 R 含有碳鏈時，其可為直鏈或支鏈者，且有可能進一步被烷基、烯基、炔基、烯丙基、芳基、烷氧基、芳氧基、烷醯基、芳醯基、胺基、烷硫基、芳硫基、氰基、環烷基、環烯基、鹵素、羥基、側氧、硝基、三氟甲基取代。

此具有式(1)的新穎辣椒素炔類似物在本發明之一具體

實例中可用作微生物拒斥劑。此微生物拒斥劑無論單獨使用或作為微生物拒斥劑混合物中的一種成分，都可被包含在油漆或塗料中來製造避免微生物及其他活生物在有終產物施用的表面上生長的終產物。

該劑或混合物可添加到油漆或塗料中，使得活性式(1)化合物係以 0.1 至 50 重量%的濃度存在，特別是以 0.2 至 10 重量%的濃度存在。較佳的是，最好將式(1)化合物以 0.5-5 重量%，尤其是 0.3-1 重量%的濃度添加到油漆或塗料中。

本發明之一具體實例是包含二或更多種式(1)化合物組合的微生物拒斥劑。

本發明之另一個具體實例是包含式(1)化合物與其他微生物拒斥劑組合的微生物拒斥劑。

本發明之另一個具體實例是一種微生物拒斥劑混合物，其中式(1)化合物係與一或多種惰性添加劑，如溶劑、稠度調節劑（亦即稀釋劑或增稠劑）及/或保存劑一起包含在混合物中。

本發明之又另一個具體實例是其中已經添加根據本發明之微生物拒斥劑或混合物以避免微生物或其他小生物如貝殼、藻類、海葵、海洋植物及真菌等生長的油漆或塗料。這種油漆，稱之為“防污”漆者，基本上係打算用在船隻上，尤其是船體，或者是在海洋設備，例如水產養殖用圍欄、碼頭結構物和突堤。亦有可能在可施用於例如油漆塗層上的塗料中使用根據本發明之微生物拒斥劑或混合物，以便形成防水表面或具有其他所需性質的表面。

本發明之又另一個具體實例是對應於以上所述用於地基設備和結構物，尤其是以木材為主之種類，如伐木、木製面版及類似物的油漆或塗料。

【實施方式】

生物實驗

為了說明辣椒素之生物活性，進行一種如下所述之生物實驗。此實驗顯示，辣椒素具有根據本發明所說明之生物活性和功效。在其他船底物質或油漆中，辣椒素及/或其他式(1)化合物可以本實驗所使用的濃度達成其他活性。

實驗方案

將辣椒素混入已經聲稱不含殺生物劑的市售船底油漆中。此油漆有商標 Fabio Eco™ 且係由國際塗料阿克佐諾貝爾（International Paint, Akzo-Nobel）製造。用每公斤油漆 0 克、1 克和 5 克辣椒素來配製 3 種不同濃度。先將辣椒素溶於 10 毫升稀釋劑（國際編號 3）中，然後將之混入油漆中。使用只有 Fabio Eco 與 10 毫升稀釋劑的混合物作為對照組。在施用之前讓油漆混合物靜置一小時。將此油漆施用於數個有機玻璃板上（11 x 11 x 0.2 公分）。

總共塗覆 15 片板子。

5 片板子用對照油漆（0 克/公斤辣椒素）

5 片板子用 1 克/公斤辣椒素

5 片板子用 5 克/公斤辣椒素

讓已塗覆的板子於 21°C 乾燥 24 小時，如製造商所說

明者。將這些板子安裝到鋁框上並在測試筏上伸出海平面下 0.5-1 公尺。將測試筏置於水深 10 公尺的海洋生物實驗室外面。讓這些板子靜置一段從 2001 年 7 月 4 日至 2001 年 8 月 31 日的時間。這段期間是海洋生物在船體上生長最密集的期間，首重海葵致密藤壺（*Balanus improvisus*）。然後將這些板子收回作即刻的分析。

生長物分析

進行下列板子分析：

將板子照相。

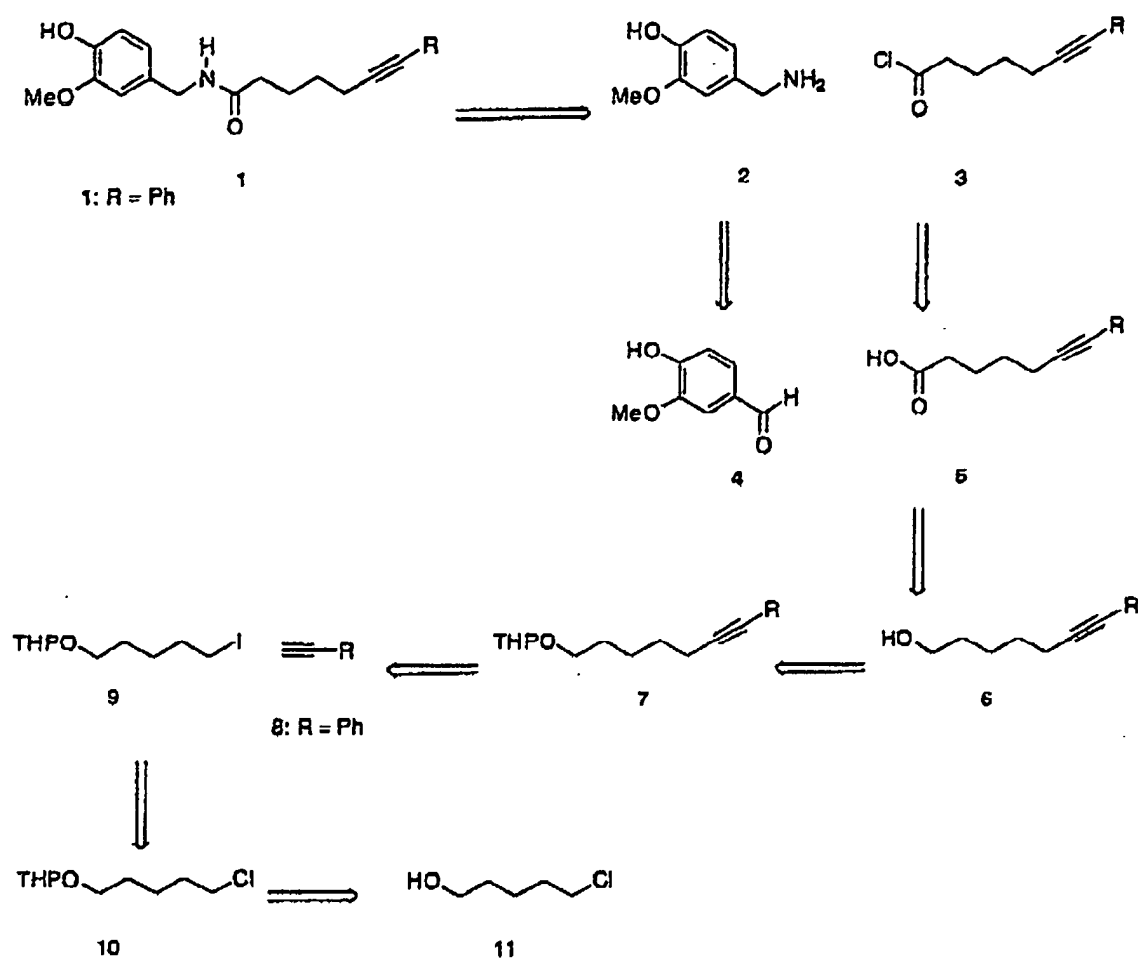
評估海葵致密藤壺的覆蓋率。

評估紫貽貝淡菜（*Mytilus edulis*）的覆蓋率。

將板子上的所有生長物刮下來並測定濕重。

合成苯基辣椒素類辣椒素（Capsaicinoid）的合成策略與嘗試

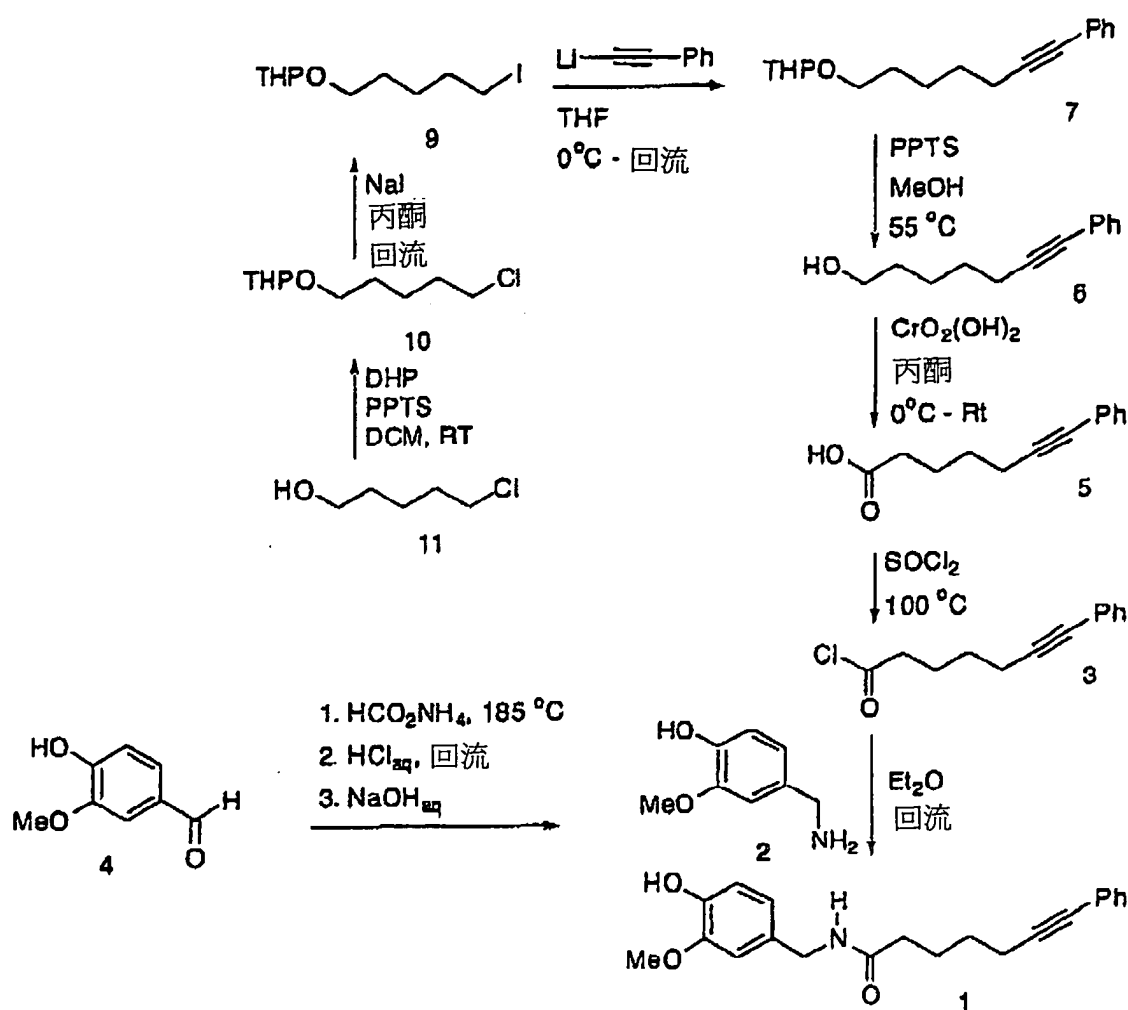
此新穎化合物的詳細合成說明係提供如下。參考一些在文末文獻列表中收集的文獻資料。已知有幾種合成辣椒素及其他類辣椒素的方法⁵⁻⁹。在本案中，辣椒素對海洋微生物的生物活性特別令人感興趣。為了產生更有效力的類辣椒素，已經開發出辣椒素衍生物的合成策略，其中碳-碳雙鍵已經被碳-碳參鍵取代。一般的合成策略係示於圖示 1。



圖示 1. 辣椒素炔類似物的反合成分析。

此辣椒素炔類似物的合成策略在炔基物質 8 (R=芳基、烷基等) 是一般性的。藉由改變 R 基團，可合成不同的辣椒素炔類似物，因而可用生物活性觀點做評估。第一個標的分子 1 (R=Ph) 產生苯基乙炔 (8; R=Ph) 這種炔與 4-羥基-3-甲氧基苯甲醛 (香草醛) (4) 及 5-氯-1-戊醇 (11) 作為基本物質。4-胺基甲基-2-甲氧基酚 (香草胺) (2) 係合成自香草醛 (4)，如文獻中所述者⁶。藉由使用標準條件，將 5-

氯-1-戊醇(11)先保護成 THP 醚^{10,11}。對應的 THP 醚(10)係以 95%的產率生成。對使用溶於 THF 之苯基乙炔鋰做取代反應(S_N2)的嚐試並未得到所想要的產物(7)，因為苯基乙炔鋰係作為鹼進行反應，而觀察到 HCl 從 10 消去的反應(E_2)，結果對應的烯是唯一生成的產物。苯乙炔鈉得到相同的結果。這個問題係經由在 Finkelstein 反應中將 10 轉化成對應的碘類似物 9 而獲解決¹¹⁻¹³。現在該取代反應進行得非常好且炔 7 係以 85%的產率生成。7 中 THP 保護的酸催化除去¹⁰以幾乎定量的產率(97%)得到醇 6。改良的布朗氏鉻酸氧化反應¹⁴以 90%產率得到羧酸 5。5 然後與硫醯氯反應而以 85%產率生成對應醯氯(3)。醯氯(3)與香草胺(2)的偶合反應以 86%產率得到標的分子 7-苯基庚-6-炔-酸-4-羥基-3-甲氧基苯甲醯胺(1)，就本發明人所知者，其在從前從未被合成出來。本發明人提議苯基辣椒素作為 1 的俗名。



圖示 2. 實驗

一般原則：

核磁共振光譜，NMR 300 MHz ^1H -NMR 光譜和 75 MHz ^{13}C -NMR 光譜係用 Varian 300 MHz 光譜儀獲得。使用四甲基矽烷 (TMS) 作為內標準品。 ^1H -NMR 光譜的化學位移係相對於 TMS 以 ppm 表示。 ^{13}C -NMR 光譜係相對於氘化氯仿 (δ 76.9 ppm) 以 ppm 表示。薄層色層分析法係於得自 Fluka 的矽凝膠板 (含螢光指示劑的矽凝膠 / DC-Alufolien 矽凝

膠，產品編號 60778) 上進行。用紫外光，即 UV ($\lambda = 254$ nm) 或用 MOP 試劑 (鉬酸-磷酸(14 克)於乙醇(125 毫升)中) 或 CER-MOP 試劑 (鉬酸-磷酸(5 克)、硫酸鈾(IV)(2 克)與 98% H_2SO_4 (16 毫升)於水(180 毫升)中) 偵測，並藉由用熱風槍加熱矽凝膠板來展開。化學品係由 Fluka、Sigma Aldrich、Acros、Merck 及 Lancaster 供應。必要時可使用標準乾燥方法。無水四氫呋喃係在氫氣下由鈉-二苯酮-羰自由基 (sodium-benzophenone-ketyl) 產生。

2-(5-氯戊氧基)四氫-2H-吡喃(10)：

將 5-氯-1-戊醇 (12.26 克，0.1 莫耳) 溶解於無水二氯甲烷 (400 毫升) 中。然後添加 3,4-二氫-2H-吡喃 (12.62 克，0.15 莫耳) 和 甲苯-4-磺酸吡啶 (1.26 克，5 毫莫耳)，並讓反應混合物在室溫下於氫氣氛中藉磁方式攪拌過夜。添加碳酸氫鈉飽和溶液 (150 毫升) 而使相分離。然後用二氯甲烷 (4 x 25 毫升) 萃取水相。將合併的二氯甲烷相用水 (2 x 20 毫升) 洗滌，然後乾燥 (MgSO_4)。然後在旋轉蒸發器中將二氯甲烷蒸餾出來而產生 19.6 克 (95%) 的淺黃色油。NMR 顯示為純的產物。

2-(5-碘戊氧基)四氫-2H-吡喃(9)：

將 2-(5-氯戊氧基)四氫-2H-吡喃(10) (20.67 克，0.1 莫耳) 於無水丙酮 (50 毫升) 中的溶液逐滴加到經磁方式攪拌過的碘化鈉 (16.49 克，0.11 莫耳) 於無水丙酮 (150 毫

升) 中之溶液裡。讓反應混合物在氮氣氛下回流過夜。在冷卻之後，將沉澱的氯化鈉過濾出來，然後用旋轉蒸發器將丙酮蒸餾出來。將仍含有一些氯化鈉的殘餘物溶解於無水戊烷 (200 毫升) 中。將氯化鈉過濾出來並用旋轉蒸發器將戊烷蒸餾出來，產生 26.2 克 (88%) 的黃棕色油。NMR 顯示為純的產物。

2-(7-苯基庚-6-炔氧基)四氫-2H-吡喃(7):

在氮氣氛中、0°C 下，將 BuLi (33.3 毫升，50 毫莫耳，1.5 M) 逐滴加到經磁方式攪拌過的苯基乙炔 (5.11 克，50 毫莫耳) 於無水四氫呋喃 (200 毫升) 中的溶液裡。在所有的 BuLi 都已經加入後，讓反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘。在 0°C 下逐滴添加 2-(5-碘戊氧基)四氫-2H-吡喃(9) (14.91 克，50 毫莫耳) 於無水四氫呋喃 (100 毫升) 中之溶液。添加完成後，讓反應混合物到達室溫以便之後使其回流過夜。反應係藉薄層色層分析法 (TLC) 監測。當所有的基本材料已經轉化之後，添加水 (300 毫升)，並用石油醚 (沸點 40-60°C) (6 x 50 毫升) 萃取水相。將合併的有機相用水 (4 x 25 毫升) 洗滌及乾燥 (MgSO₄)。用旋轉蒸發器將石油醚蒸餾出來，產生 11.6 克 (85%)。NMR 顯示為純的產物，因此無須進一步的純化。

7-苯基庚-6-炔-1-醇(6):

將甲苯-4-磺酸吡啶 (0.75 克，3 毫莫耳) 加到經磁方

式攪拌過的 2-(7-苯基-庚-6-炔氧基)四氫-2H-吡喃(7)(13.62 克, 50 毫莫耳)於無水甲醇(300 毫升)中之溶液裡。讓反應混合物在 55°C 下攪拌並藉 TLC 監測。當所有的基本材料已經轉化之後, 用旋轉蒸發器將甲醇蒸餾出來, 並將水(200 毫升)加到殘餘物中。用石油醚(沸點 40-60°C)/Et₂O 1:1 (5 x 50 毫升)萃取水相。將合併的有機相用水(2 x 20 毫升)洗滌及乾燥(MgSO₄)。用旋轉蒸發器蒸餾, 產生 9.1 克(97%)的黃色黏稠油。TLC 和 NMR 顯示為純的產物。

7-苯基庚-6-炔酸(5):

將布朗氏鉻酸試劑(133 毫升, 88 毫莫耳, 0.66 M)緩慢地逐滴加到經磁方式攪拌過的 7-苯基庚-6-炔-1-醇(6)(7.53 克, 40 毫莫耳)於 0°C 丙酮(400 毫升)中之溶液裡。在鉻酸已經添加完後, 讓反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時, 然後在室溫下攪拌直到所有的基本材料如 TLC 所顯示者已經轉化。添加水(300 毫升), 然後用石油醚(沸點 40-60°C)/Et₂O 1:1 (6 x 50 毫升)萃取水相。將合併的有機相用水(2 x 25 毫升)洗滌及乾燥(MgSO₄)。用旋轉蒸發器蒸餾, 產生 7.3 克(90%)的淺黃色黏稠油, 其在靜置後結晶。TLC 和 NMR 顯示為純的產物。

7-苯基庚-6-炔醯氯(3):

將 7-苯基庚-6-炔酸(5)(4.05 克, 20 毫莫耳)與硫醯氯

(7.14 克，60 毫莫耳) 之經磁方式攪拌過的混合物回流 (100°C) 2 小時。用旋轉蒸發器除去過量的硫醯氯，產生 3.7 克 (85%) 的棕色油。TLC 和 NMR 顯示為純的產物。

香草胺 (2) :

香草胺係如文獻所述者以 100 毫莫耳規模合成出來⁶。

7-苯基庚-6-炔酸-4-羥基-3-甲氧基苯甲醯胺 (苯基辣椒素) (1) :

在氫氣氛下，將 7-苯基庚-6-炔醯氯(3)(10 毫莫耳，2.21 克) 於無水 Et₂O (25 毫升) 中之溶液逐滴加到香草胺 (2) (3.06 克，20 毫莫耳) 於無水 Et₂O (75 毫升) 中之懸浮液裡。讓反應混合物回流直到 TLC 顯示基本材料已經轉化為止。用旋轉蒸發器除去二乙醚，產生 2.9 克 (86%) 的黃色黏稠油，其在靜置後結晶。TLC 和 NMR 顯示為純的產物。

【圖式簡單說明】

例示於圖 1-6 的實驗結果顯示，藉由用每公斤油漆 5 克辣椒素濃度處理，達成了比對照處理所達成者顯著較低的生長。

圖 1 用長條圖顯示海葵致密藤壺經此 3 種不同表面處理後的覆蓋率。這些長條表示 5 次重複試驗的平均值和標準偏差。

如此圖所顯露者，覆蓋率在經每公斤油漆 5 克辣椒素處理的表面上係顯著低於另 2 個處理方式者 (方差的 1-因

素分析， $F_{2,12}=40.5$ ； $p<0.0001$ ）。生長物的下降率是 74%，以海葵的覆蓋率測量。

圖 2 顯示紫貽貝淡菜的覆蓋率，以對應於圖 1 所說明之方式。長條代表 5 次重複試驗的平均值和標準偏差。

如此長條圖所示者，在 3 種處理方式之間沒有統計上有意義的差異（方差的 1-因素分析， $F_{2,12}=3.0$ ； $p>0.05$ ）。

圖 3 顯示對於三種不同的處理方式，板子上總生長物的濕重。長條代表 5 次重複試驗的平均值和標準偏差。

如此圖所顯露者，用每公斤油漆 5 克辣椒素處理得到統計上比其他二種處理方式為低的生長（方差的 1-因素分析， $F_{2,12}=12.6$ ； $p<0.001$ ）。生長物的下降率是 64%，以總生長物的濕重下降率測量。

圖 4 顯示用對照油漆（0 克/公斤）處理之五個表面的相片。

圖 5 顯示用最低濃度 1 克/公斤處理之五個表面的相片。

圖 6 顯示用最低濃度 5 克/公斤處理之五個表面的相片。由光學比較可清楚地看見，圖 6 中的表面相較於對照表面，具有可觀較少的生長物。

參考資料

- [1] A. Dray, *Biochem. Pharmacol.* 1992, 44, 611.
- [2] M. J. Caterina, M. A. Schumacher, M. Tominaga, T. A. Rosen, J. D. Levine, D. Julius, *Nature* 1997, 389, 816.
- [3] P. Holzer, *Pharmacol. Rev.* 1991, 43, 143.

- [4] T.R. Lahahn, R. W. Farmer, *Proc. West. Pharmacol Soc.* **1983**, 26, 145.
- [5] P. M. Gannett, D. L. Nagel, P. J. Reilly, T. Lawson, J. Sharpe, B. Toth, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1064.
- [6] Kaga, H., Miura, M. and Kazuhiko, O. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3477.
- [7] K. Kobata, K. Yoshikawa, M. Kohashi, T. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2789.
- [8] H. Kaga, K. Goto, T. Takahashi, M. Hino, T. Tokuhashi, K. Orito, *Tetrahedron* **1996**, 52, 8451.
- [9] O. Dasse, A. Mahadevan, L. Han, B. R. Martin, V. Di Marzo, R. K. Razdan, *Tetrahedron* **2000**, 56 9195.
- [10] M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3772.
- [11] K. J. Shea, L. D. Burke, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 318.
- [12] H. Finkelstein, *Chem. Ber.* **1910**, 43, 1528.
- [13] G. D. Branum, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2055.
- [14] M. F. Sartori, *Chem. Rev.* **1951**, 48, 237.
- [15] H. C. Brown, C. P. Garg, K. T. Liu, *J. Org. Chem.* **1971**, 63, 387.

五、中文發明摘要：

本發明係關於新穎的化合物，亦即辣椒素衍生物，製備它們的新穎方法及它們在油漆和塗料，尤其是海洋設備和船隻以及地基設備和材料所用者中作為微生物拒斥劑的用途。

六、英文發明摘要：

The invention relates to new compounds, namely capsaicin derivatives, a new method for their production, and their use as micro-organism-repellent agents in paints and coatings, in particular for marine installations and ships, but also for land-based structures.

公告本

圖 1

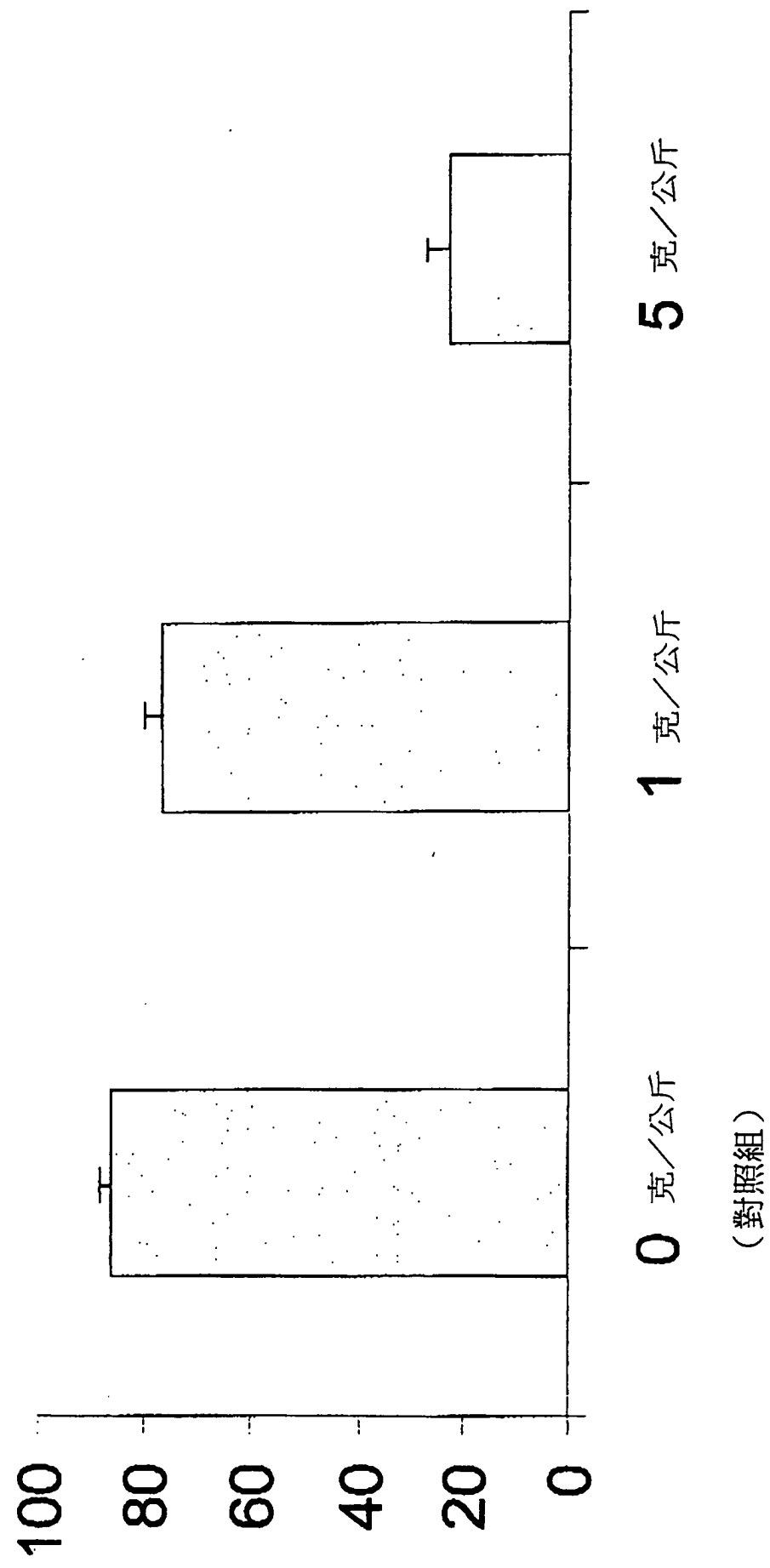
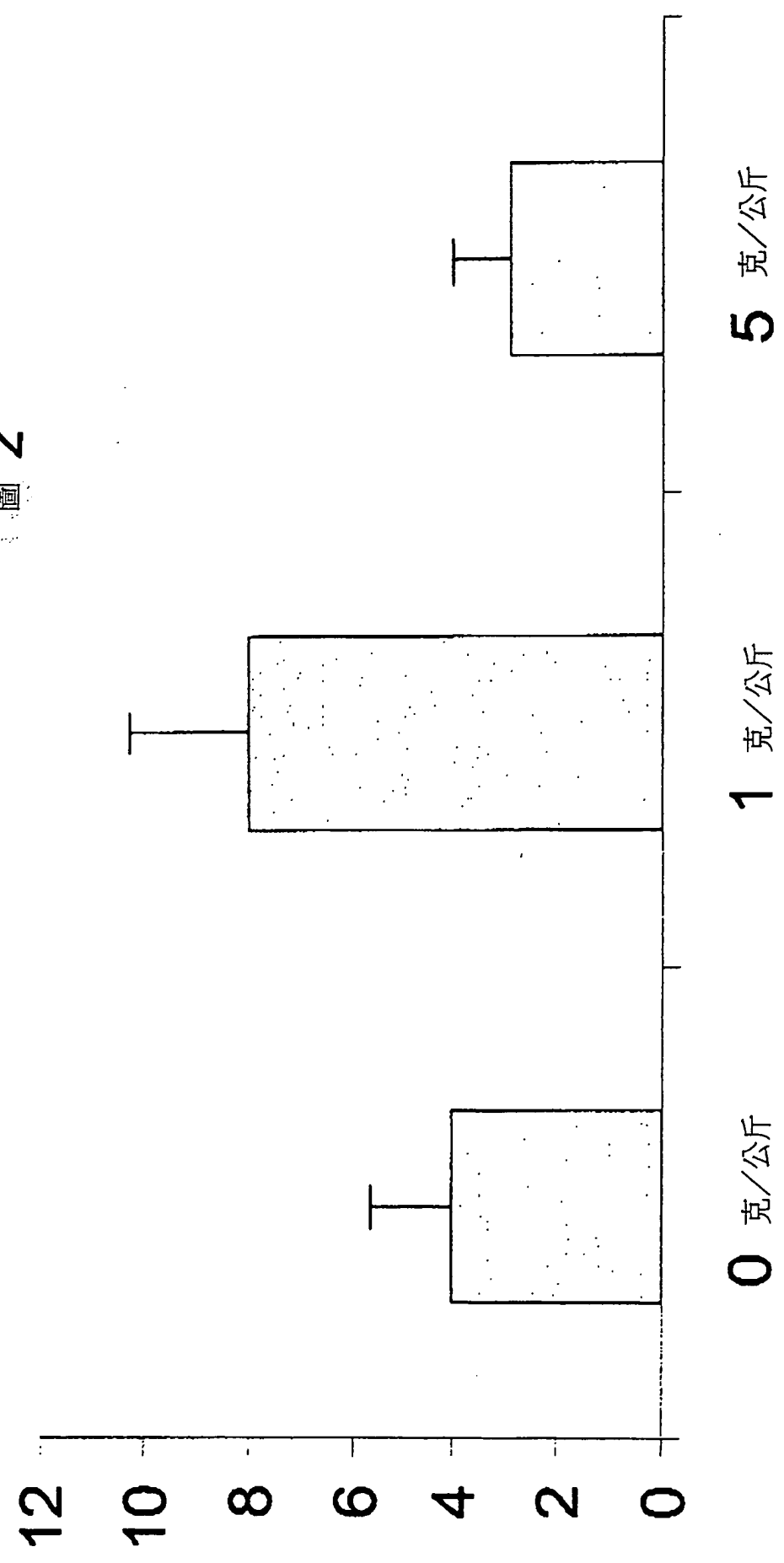
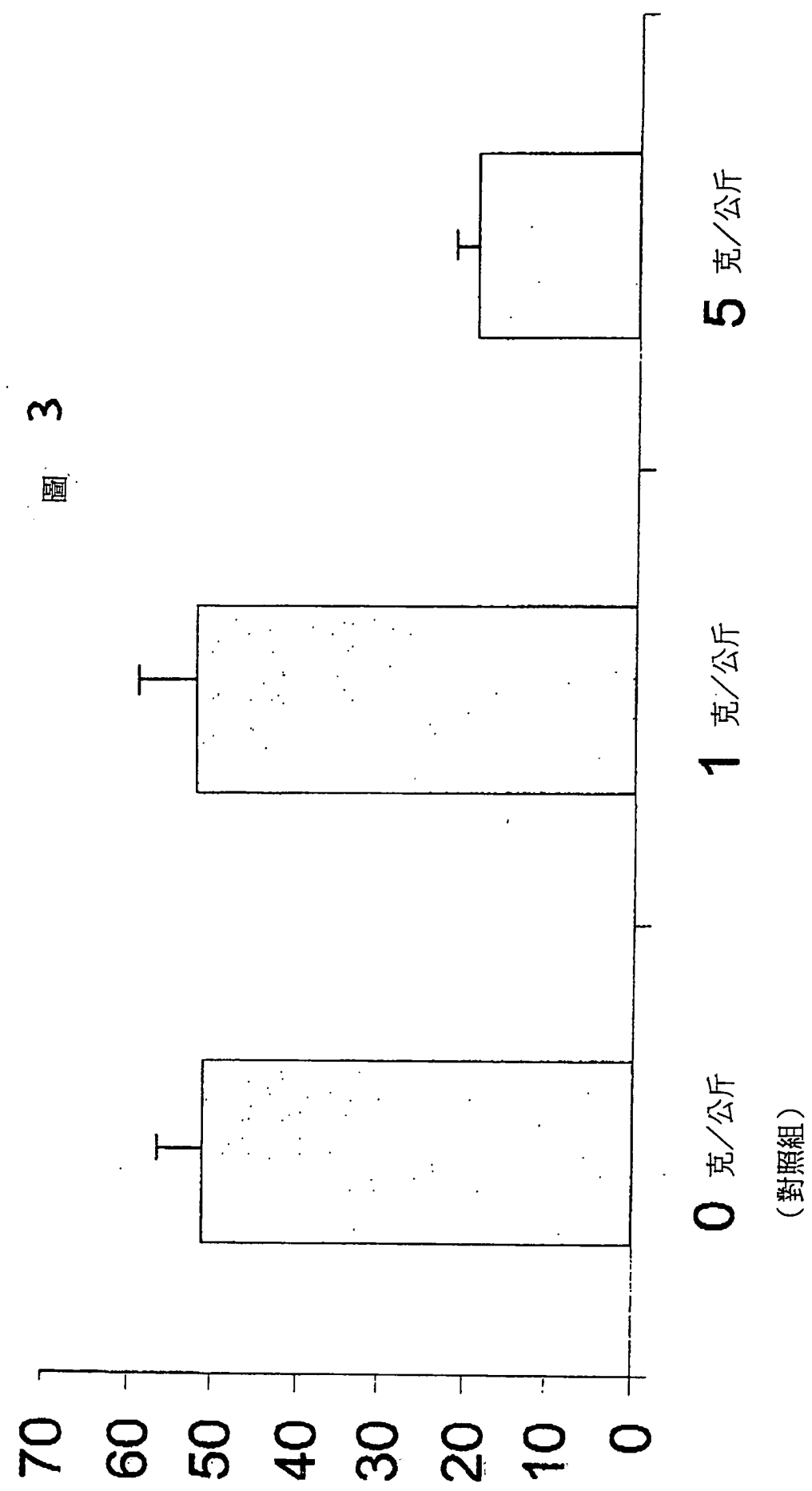
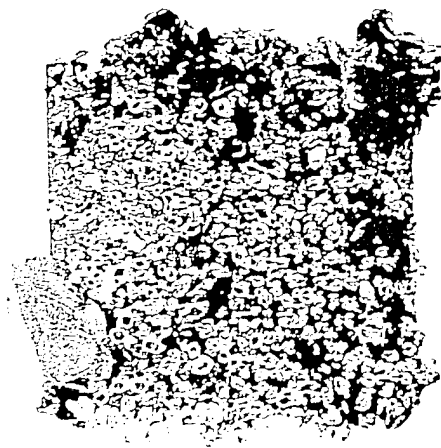
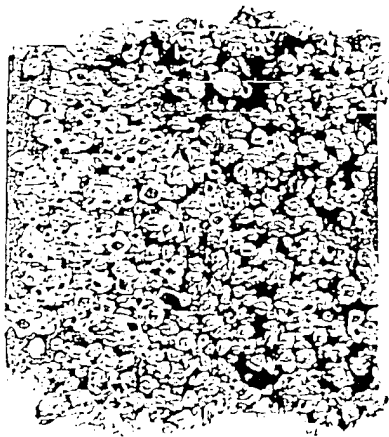
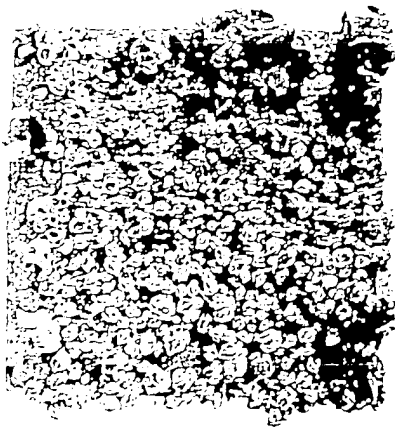
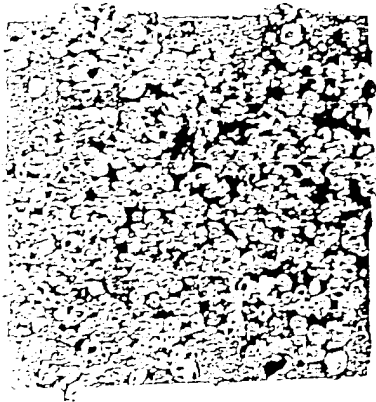


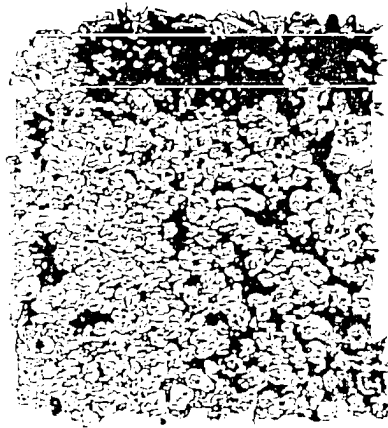
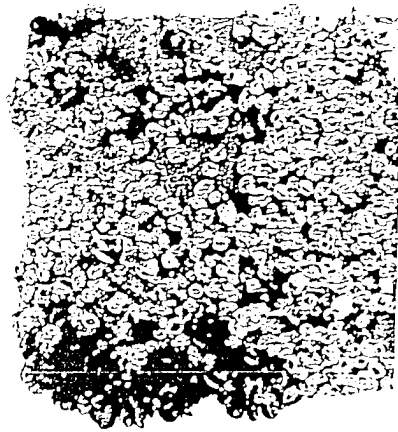
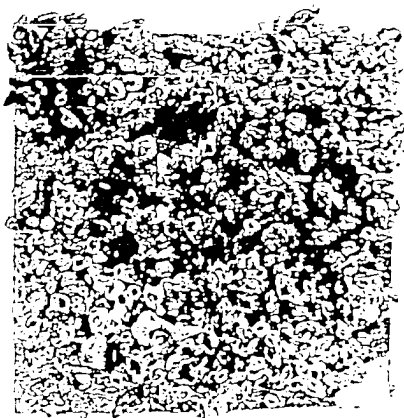
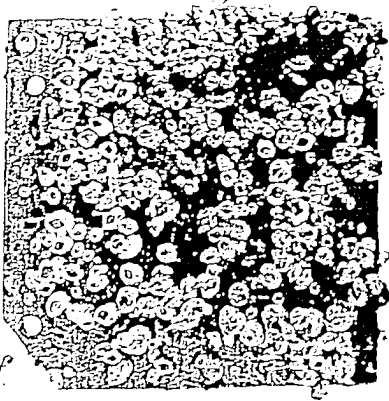
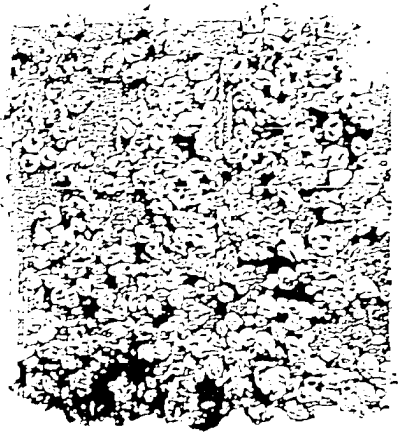
圖 2

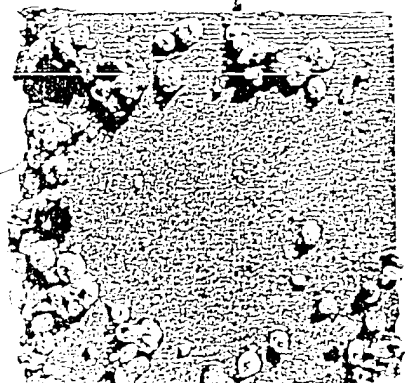
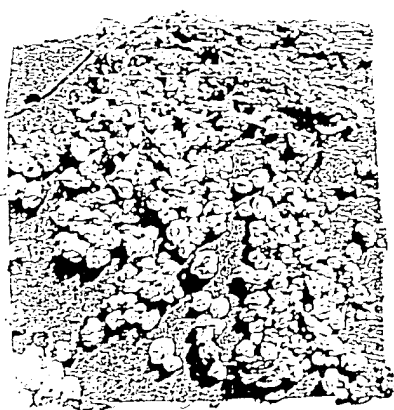
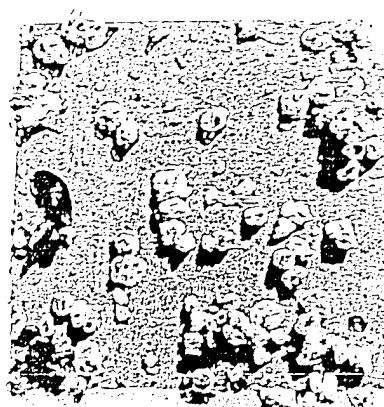
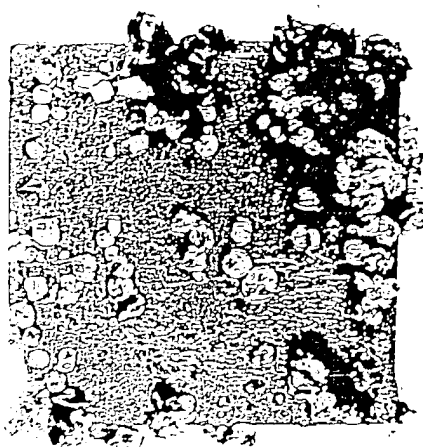
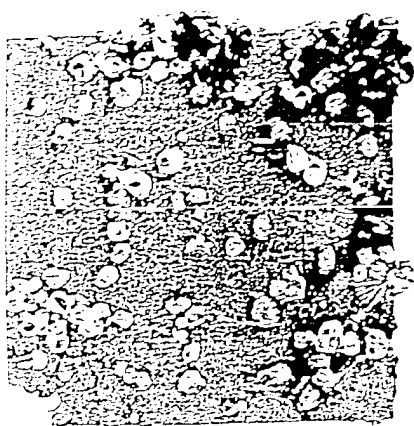


(對照組)









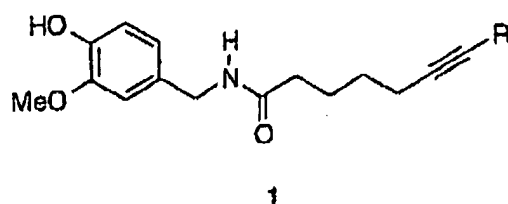
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



98年11月7日修正替換頁

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93126656

※申請日期：93.9.3

※IPC 分類：C09D 5/16 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

辣椒素(Capsaicin)衍生物及其製造和用途

CAPSAICIN DERIVATES AND THE PRODUCTION AND USE

THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

艾辛全公司 / aXichem AB

代表人：(中文/英文)

托爾斯登 赫爾辛 / HELSING, TORSTEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典林姆漢恩市 216 18 維琪加格坦街 39B 號

Vikingagatan 39B, 216 18 Limhamn, Sweden

國 籍：(中文/英文)

瑞典 / Sweden

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 托爾斯登 赫爾辛 / HELSING, TORSTEN

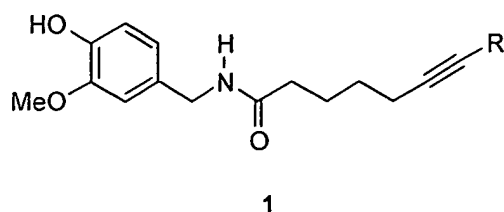
2. 艾納 巴克斯達 / BAKSTAD, EINAR

國 籍：(中文/英文)

1.2. 挪威 / Norway

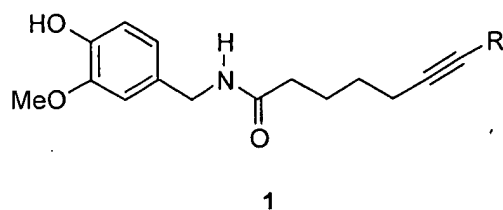
十、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其特徵在於其具有通式(1)

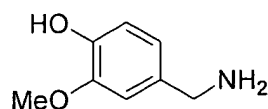


式中 R 是選自由 C_1 - C_{18} 烷基、三氟甲基、 C_3 - C_{12} 環烷基、苯基、苯氧基、苯硫基、與鹵素所組成群組的取代基。

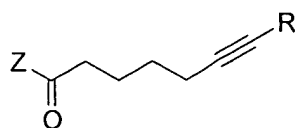
2. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之式(1)化合物的方法，



其特徵在於用香草胺



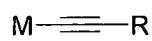
轉化羧酸或羧酸衍生物



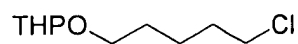
其中 Z 為 Cl、OH、 R^1O 、或 NR^1_2 且 R^1 為烷基且 R 係如申請專利範圍第 1 項所定義，以製備具有式(1)之辣椒素衍生物。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之方法，其特徵在於下列進一步的程序步驟：

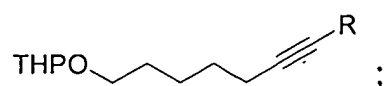
- 將乙炔化合物



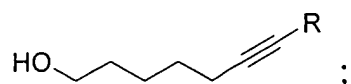
其中 M 為 Li、Na、K、或 EtMgBr，用受保護之 5-氯-1-戊醇



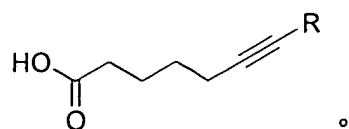
轉化以製備受保護之乙炔醇化合物



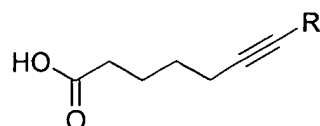
- 從該化合物分解該保護基以製備自由乙炔醇化合物



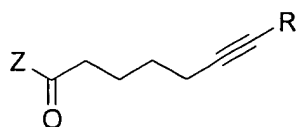
- 氧化該化合物以製備乙炔羧酸



4. 根據申請專利範圍第 3 項之方法，其特徵在於以下進一步的步驟：將羧酸

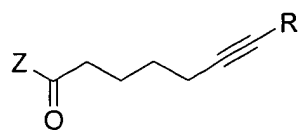


轉換成羧酸衍生物

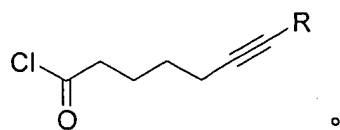


其中 Z 係如申請專利範圍第 2 項所定義但不為 OH。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之方法，其特徵在於該羧酸衍生物



是羧醯氯



6. 一種用作微生物拒斥物質的根據申請專利範圍第 1 項之式(1)化合物。

7.一種根據申請專利範圍第 1 項之式(1)化合物的用途，其係用來製備微生物拒斥劑混合物。

8.一種根據申請專利範圍第 1 項之式(1)化合物的用途，其係用來製備船隻用油漆或塗料。

9.一種根據申請專利範圍第 1 項之式(1)化合物的用途，其係用來製備海洋設備用油漆或塗料。

10.一種根據申請專利範圍第 1 項之式(1)化合物的用途，其係用來製備木材用油漆或塗料。

11.一種根據申請專利範圍第 1 項之式(1)化合物的用途，其係用來製備海岸設備用油漆或塗料。

十一、圖式：

如次頁。