

發明專利說明書

公告本

本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫

※申請案號：94103101

※申請日期：94年02月01日

※IPC分類：C07D 233/92

一、發明名稱：

(中) 4-硝基咪唑化合物的製造方法

(英) Method for producing 4-nitroimidazole compound

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 大塚製藥股份有限公司

(英) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中) 樋口達夫

(英) 1. HIGUCHI, TATSUO

地 址：(中) 日本國東京都千代田區神田司町二丁目九番地

(英) 2-9, Kanda-Tsukasacho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中英) 日本 JAPAN

三、發明人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 新濱光一

(英) SHINHAMA, KOICHI

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2004/02/18 ; 2004-041381 ☒ 有主張優先權2. 日本 ; 2004/09/27 ; 2004-278999 ☒ 有主張優先權

發明專利說明書

公告本

本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫

※申請案號：94103101

※申請日期：94年02月01日

※IPC分類：C07D 233/92

一、發明名稱：

(中) 4-硝基咪唑化合物的製造方法

(英) Method for producing 4-nitroimidazole compound

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 大塚製藥股份有限公司

(英) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中) 樋口達夫

(英) 1. HIGUCHI, TATSUO

地 址：(中) 日本國東京都千代田區神田司町二丁目九番地

(英) 2-9, Kanda-Tsukasacho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中英) 日本 JAPAN

三、發明人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 新濱光一

(英) SHINHAMA, KOICHI

國 籍：(中) 日本

(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2004/02/18 ; 2004-041381 ☒ 有主張優先權2. 日本 ; 2004/09/27 ; 2004-278999 ☒ 有主張優先權

(1)

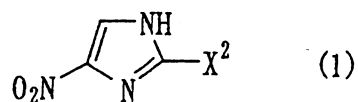
九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明是有關一種用於製造 4-硝基咪唑化合物的方法。

【先前技術】

以下式(1)所示之 4-硝基咪唑化合物

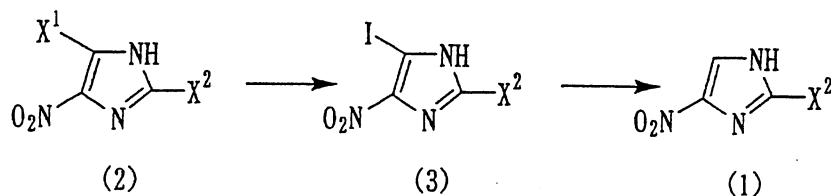


(其中 X^2 為氯原子或溴原子) 可作為製造各種醫藥品與農業化學品的合成中間物，尤其是作為製造抗結核藥的合成中間物。

舉例而言，以下反應圖-1 與反應圖-2 所示之方法已知是用於製造式(1) 4-硝基咪唑化合物的方法（參考 Jerzy Suwinski、Ewa Salwinska、Jan Watras 及 Maria Widel 之 Polish Journal of Chemistry, 56, 1261-1272 (1982)）。

(6)

反應圖 -3



其中 X^1 與 X^2 係如以上所定義者。

在以上之反應圖 -3 中，從化合物 (2) 得到化合物 (3) 的反應可在適當溶劑中有碘化劑的情況下進行。

作為碘化劑者，可廣泛使用已知的碘化劑。其例子可包括鹵素分子如碘，氫碘酸，以及氫碘酸的金屬鹽類，如碘化鈉、碘化鉀、碘化鋰、碘化鋅、碘化鎂、或碘化鋁，其中以碘化鈉為較佳。此種碘化劑對化合物 (2) 的用量通常為過量，以莫耳比在 1.5 : 1 至 15 : 1 為較佳。

溶劑的例子可包括水；醇類，如甲醇、乙醇、或異丙醇；酮類，如丙酮；乙腈；鹵化烴類，如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、或四氯化碳；芳族烴類，如苯、甲苯、或二甲苯；酯類，如乙酸甲酯或乙酸乙酯；醚類，如四氫呋喃、二氧雜環己烷、乙醚、二甲氧乙烷、或甲基三級丁基醚；二甲基甲醯胺；及其混合溶劑。較佳的溶劑為水和醇類。

可將酸類（如氫碘酸）及／或觸媒（如相轉移觸媒）加入進行上述反應的反應系統裏。

相轉移觸媒的例子可包括四級銨鹽、鎂鹽、及吡啶鹽

(7)

四級銨鹽的例子可包括被選自以下之取代基取代者：含有 1 至 18 個碳原子的直鏈或分支烷基；苯烷基，其中該烷基部份為含有 1 至 6 個碳原子的直鏈或分支烷基；以及苯基。此種四級銨鹽的具體例子可包括氯化四丁基銨、溴化四丁基銨、氟化四丁基銨、碘化四丁基銨、氫氧化四丁基銨、四丁基銨亞硫酸氫鹽、氯化甲基三丁基銨、氯化三丁基苄基銨、氯化四戊基銨、溴化四戊基銨、氯化四己基銨、氯化苄基二甲基辛基銨、氯化甲基三己基銨、氯化苄基二甲基十八基銨、氯化甲基三癸基銨、氯化苄基三丙基銨、氯化苄基三乙基銨、氯化苯基三乙基銨、氯化四乙基銨、以及氯化四甲基銨。

鎂鹽的例子可包括被含有 1 至 18 個碳原子的直鏈或分支烷基所取代者，此種鎂鹽的具體例子可為氯化四丁基鎂。

吡啶鹽的例子可包括被含有 1 至 18 個碳原子的直鏈或分支烷基所取代者，此種吡啶鹽的具體例子可為氯化 1-十二基吡啶。

前述相轉移觸媒係單獨使用，或以兩種或兩種以上組合使用。

相轉移觸媒對 1 莫耳化合物(2)的用量通常在 0.01 至 1 莫耳之間，以在 0.01 至 0.5 莫耳之間為較佳。

上述反應通常是在 0°C 至 150°C 之間的溫度下進行，以在 0°C 至 120°C 之間的溫度下進行為較佳；在終止之前

(8)

，通常進行 1 至 80 小時的時間。

在上述反應中，咪唑環 5-位置上的氯原子或溴原子被選擇性 (selectively) 碘化，因而有效製得化合物 (3)。

從化合物 (3) 得到化合物 (1) 的反應是在適當溶劑中有還原劑的情況下進行。

以已知的氫化還原劑、催化性氫化還原劑、以及其他藥劑作為此還原劑。

氫化還原劑的例子可包括亞硫酸鹽化合物，如亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、焦亞硫酸鈉、亞硫酸銨、亞硫酸銨單水合物、或亞硫酸氫銨；硼氫化四低烷基銨類，如硼氫化四甲基銨、硼氫化四乙基銨、硼氫化四正丁基銨、或氰硼氫化四正丁基銨；氰硼氫化鈉、氰硼氫化鋰、硼氫化鈉、及二硼烷。這些氫化還原劑係單獨使用或以兩種或兩種以上組合使用。

催化性氫化還原劑的例子可包括鈀、鈀黑 (palladium-black)、鈀-碳、氫氧化鈀-碳、銻-氧化鋁、鉑、氧化鉑、銅鉻觸媒 (copper chromite)、乙酸鈀、鉑-氧化鋁、鉑-碳、鈀-氧化鋁、鉑黑 (platinum black)、以及藍尼鎳 (Raney nickel)。這些催化性氫化還原劑係單獨使用或以兩種或兩種以上組合使用。

在這些還原劑中，以催化性氫化還原劑，尤其是氧化鉑與鈀-氧化鋁為較佳。

在本發明中，上述氫化還原劑與催化性氫化還原劑可組合使用。

(9)

此處所用的溶劑例子可包括水；脂肪酸，如乙酸；低級醇，如甲醇、乙醇、或異丙醇；脂族烴，如正己烷或環己烷；酮類，如丙酮或甲乙酮；醚類，如乙醚、四氫呋喃、二異丙醚、單乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚、1,4-二氧雜環己烷、或二甲氧乙烷；芳族烴，如苯、甲苯、或二甲苯；酯類，如乙酸乙酯、乙酸甲酯、或乙酸正丁酯；非質子性極性溶劑，如二甲亞碸、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、或 1-甲基-2-吡咯啉酮（NMP）；及其混合溶劑。

以二硼烷或其類似物作為氫化還原劑時，則使用無水溶劑是足夠的；而以氧化鉑或鈀-氧化鋁作為催化性氫化還原劑時，以使用含有水的混合溶劑為較佳，尤其是由水與脂肪酸、酮類、醚類、或非質子性極性溶劑所組成的混合溶劑。

氫化還原劑對 1 莫耳化合物(3) 的用量通常為至少 1 莫耳，以 1 莫耳至 10 莫耳為較佳。

使用氫化還原劑的反應係於 0°C 至 150°C 之溫度下進行，而以在 0°C 至 120°C 之溫度下進行為較佳。此反應在終止前通常進行 1 至 30 小時的時間。

使用催化性氫化還原劑時，該反應是在氫氣氛中、於常壓至 20 大氣壓（以常壓至 10 大氣壓為較佳）的壓力下、溫度通常在 -30°C 至 100°C（以 0°C 至 80°C 為較佳）下進行。此反應在終止前通常進行 1 至 90 小時的時間。

催化性氫化還原劑的用量對化合物(3)的重量比通常為

(10)

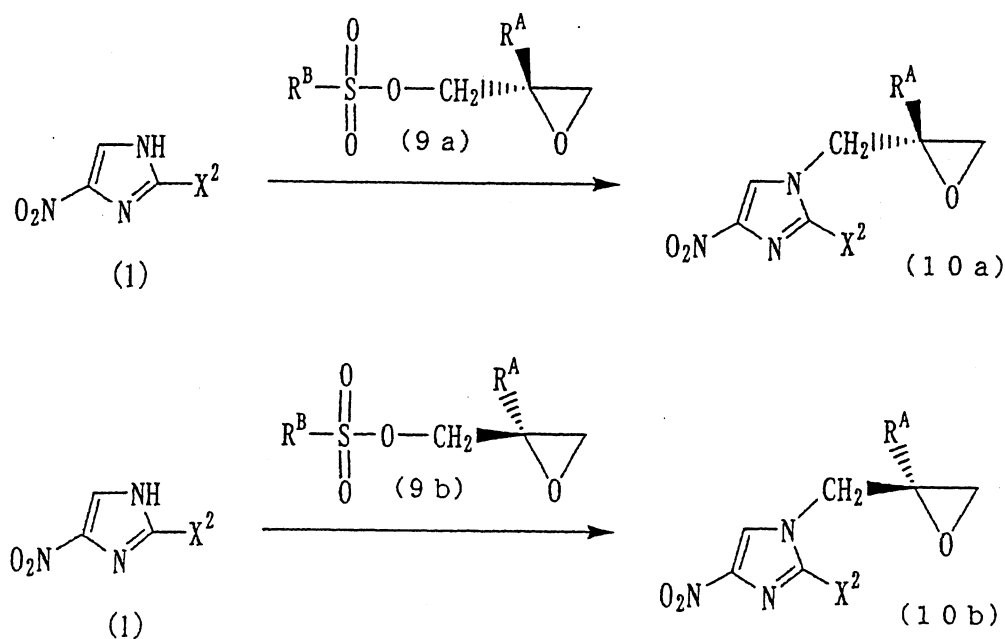
0.1 重量%至 40 重量%，以 0.1 重量%至 20 重量%為較佳。

為了促進該反應，可將胺類如三甲基胺、三乙基胺、或 N-乙基二異丙基胺加入使用催化性氫化還原劑的反應系統裏。

由於上述還原反應，咪唑環 5-位置的碘取代基被選擇性去除，因而可有效地得到所要的式(1)化合物，此乃本案發明人首先發現者。

本發明之式(1) 4-硝基咪唑化合物可藉例如以下反應圖-4 與反應圖-5 所示方法轉化成可作為抗結核劑的化合物(13a)或(13b)。

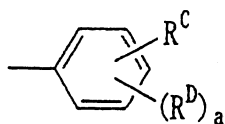
反應圖-4



其中 X^2 係如以上所定義者， R^A 為氫原子或低烷基； R^B 為

(11)

以下之基



其中 R^C 為硝基； R^D 為鹵素原子或低烷基； a 為 0、1 或 2；當 a 為 2 時，該兩個 R^D 可相同或相異。

式(1) 4-硝基咪唑化合物與化合物(9a)或(9b)之間的反應是在適當溶劑中、有鹼性化合物的情況下進行。

此處所用的溶劑其例子可包括芳族烴，如苯、甲苯、或二甲苯；醚類，如乙醚、四氫呋喃、二氧雜環己烷、或二乙二醇二甲基醚；鹵化烴，如二氯甲烷、氯仿、或四氯化碳；低級醇，如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、或三級丁醇；乙酸；酯類，如乙酸乙酯或乙酸甲酯；酮類，如丙酮或甲乙酮；乙腈；吡啶；2,4,6-三甲基吡啶；二甲亞碲；二甲基甲醯胺；hexamethyl phosphoric triamide；及其混合溶劑。

作為鹼性化合物者，可廣泛使用已知的無機鹼和有機鹼。

無機鹼的例子可包括：鹼金屬碳酸鹽，如碳酸鈉或碳酸鉀；鹼金屬碳酸氫鹽，如碳酸氫鈉或碳酸氫鉀；鹼金屬氫氧化物，如氫氧化鈉或氫氧化鉀；鹼金屬磷酸鹽，如磷酸鈉或磷酸鉀；鹼金屬氮化物，如氮化鈉或氮化鉀；鹼金屬，如鉀或鈉；鹼金屬胺化物 (alkali metal amidates)，

(12)

如胺化鈉；鹼金屬醇化物 (alkali metal alcoholates)，如甲醇鈉或乙醇鈉。

有機鹼的例子可包括吡啶、三甲基胺、三乙基胺、N-乙基二異丙基胺、2,4,6-三甲基吡啶、二甲基苯胺、二甲胺基吡啶、1-甲基-2-吡咯啉酮 (NMP)、N-甲基嗎福啉、N,N-二甲基-4-胺基吡啶、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬烯-5 (DBN)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一烯-7 (DBU)、以及1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷 (DABCO)。

這些鹼性化合物可單獨使用或以兩種或兩種以上組合使用。

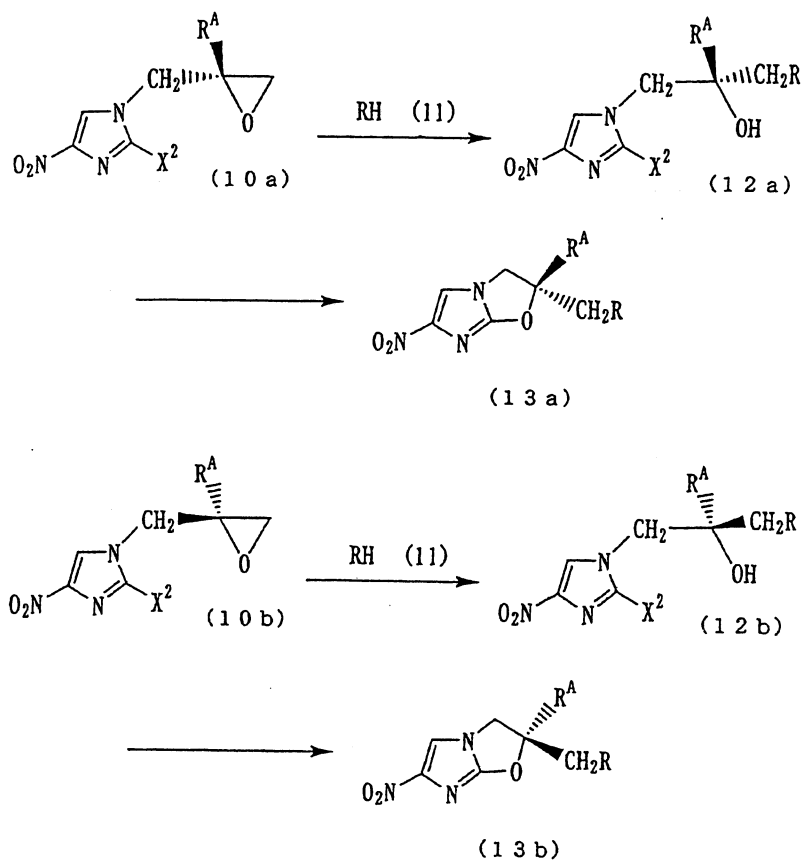
化合物(1)的用量對 1 莫耳化合物(9a)或(9b)而言通常為至少 1 莫耳，以 1 莫耳至 3 莫耳為較佳。鹼性化合物的用量對 1 莫耳化合物(9a)或(9b)而言通常為 1 莫耳至 10 莫耳，以等莫耳至 5 莫耳為較佳。

化合物(1)與化合物(9a)或(9b)之間的反應通常是在室溫至 150°C 之溫度下進行，以在室溫至 100°C 之溫度下進行為較佳。此反應在終止前通常進行 1 至 100 小時的時間。

在上述反應期間，可將鹵化物如氟化銫加入反應系統裏。

(13)

反應圖 - 5



其中 R^A 與 X^2 係如以上所定義者， R 為以下通式 (A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F)、或 (G) 所示之基。

式 (A) 所示之基為



其中 R^3 為：

A1) 氫原子；

A2) C1-C6 烷基；

A3) C1-C6 烷氧基 - C1-C6 烷基；

(14)

A4) 苯基 C1-C6 烷基 [其中該苯基可被至少一個選自以下之取代基所取代：苯基 C1-C6 烷氧基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基、以及苯氧基（其中其苯基環上可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所取代）]；

A5) 聯苯基 C1-C6 烷基；

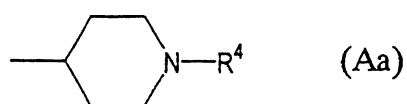
A6) 苯基 C2-C6 烯基；

A7) C1-C6 烷基磺醯基；

A8) 苯磺醯基，其可被 C1-C6 烷基所取代；

A9) C1-C6 烷醯基；

A10) 以下式 (Aa) 所示之基：



其中 R^4 為 C1-C6 烷氧羰基；苯基 C1-C6 烷氧羰基（其中在苯基環上可被至少一個選自由苯基 C1-C6 烷氧基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、以及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）；或苯基 C1-C6 烷基（其中在苯基環上可被至少一個選自由苯基 C1-C6 烷氧基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、以及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）；

A11) 聯苯基 C1-C6 烷氧羰基；

(15)

A12) 苯並呋唑基 C1-C6 烷基，其中在苯並呋唑環上可被至少一個酮基所取代；

A13) 苯並呋唑基；或

A14) 呋唑基 C1-C6 烷基，其中在呋唑環上可被至少一個選自由苯基及 C1-C6 烷基所組成群組之取代基所取代。

式(B)所示之基為



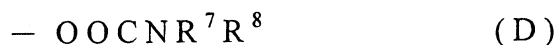
其中 R^5 為四唑基（其中在四唑環上可被 C1-C6 烷基或苯基所取代，而該 C1-C6 烷基或苯基可被鹵素原子所取代）或苯並呋唑基。

式(C)所示之基為



其中 R^6 為 C1-C6 烷基。

式(D)所示之胺甲醯基氧基為



其中 R^7 與 R^8 係相同或相異，且各為

D1) 氫原子；

(16)

D2) C1-C8 烷基；

D3) 經鹵素取代之 C1-C6 烷基；

D4) C1-C6 烷氧羰基 -C1-C6 烷基；

D5) C3-C8 環烷基；

D6) 苯基 C1-C6 烷基，其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、以及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

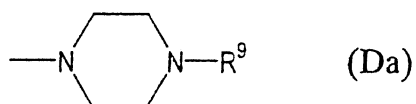
D7) 苯基，其中在苯基環上可被一至三個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷醯基、羧基、C1-C6 烷氧羰基、苯基 C1-C6 烷氧羰基、胺甲醯基、C1-C6 烷基胺甲醯基、胺基磺醯基、及嗎福啉基 (morpholino) 所組成群組之取代基所取代；

D8) 萘基；或

D9) 吡啶基；或者

D10) R^7 與 R^8 可彼此鍵結並連同與其直接相鄰的氮原子或透過其他雜原子或碳原子而形成以下 (D10-1) 至 (D10-3) 中任一者所示之飽和雜環基或以下 (D10-4) 至 (D10-7) 中任一者所示之與苯稠和之雜環基：

(D10-1) 如式 (Da) 所示之哌啶基：



(17)

(其中 R^9 代表：

(Da1) 氫原子；

(Da2) C1-C6 烷基；

(Da3) 苯基 C1-C6 烷基，其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Da4) 苯基，其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Da5) C1-C6 烷氧羰基；

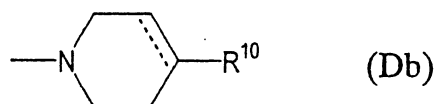
(Da6) 苯基 C1-C6 烷氧羰基，其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Da7) 苯基 C3-C6 烯氧羰基，其中在苯基環上可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所取代；或

(Da8) 經苯基 C1-C6 亞烷基取代之胺基，其中在苯基環上可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所取代)；

(D10-2) 如式 (Db) 所示之基：

(18)



其中之虛線表示該鍵可為雙鍵； R^{10} 為：

(Db1) 氫原子；

(Db2) 苯基，其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Db3) 苯氧基，其中在其苯環上可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所取代；

(Db4) 苯胺基，其中在其苯環上可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所取代；

(D10-3) 嗎福啉基；

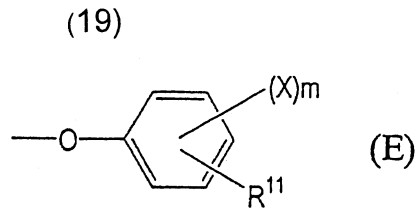
(D10-4) 吡啶基，其中在吡啶環上可被至少一個鹵素原子所取代；

(D10-5) 異吡啶基，其中在異吡啶環上可被至少一個鹵素原子所取代；

(D10-6) 1,2,3,4-四氫喹啉基，其中在該 1,2,3,4-四氫喹啉環上可被至少一個鹵素原子所取代；或

(D10-7) 1,2,3,4-四氫異喹啉基，其中在該 1,2,3,4-四氫異喹啉環上可被至少一個鹵素原子所取代。

式(E)所示之苯氧基為：



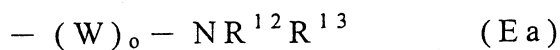
其中 X 爲鹵素原子或經胺基取代之 C1-C6 烷基（其可具有 C1-C6 烷基作爲取代基）；m 爲 0 至 3 之整數；而 R^{11} 爲

E1) 氫原子；

E2) 經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基；

E3) 經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基；

E4) 如式 (Ea) 所示之基：



其中 W 爲 $-CO-$ 基或 C1-C6 伸烷基；o 爲 0 或 1；而 R^{12} 與 R^{13} 可相同或相異，且各爲

(Ea1) 氫原子；

(Ea2) C1-C6 烷基；

(Ea3) C1-C6 烷醯基；

(Ea4) C1-C6 烷氧羰基；

(Ea5) 苯基 C1-C6 烷基，其中在苯基環上可被至少一個選自以下之取代基所取代：鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基、及苯氧基（其中在其苯環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代

(20)

), 且其中在其 C1-C6 烷基部份可被 C1-C6 烷氧亞胺基所取代;

(Ea6) 苯基, 其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代;

(Ea7) 苄醯基, 其中在其苯環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代;

(Ea8) 吡啶基, 其中在吡啶環上可被至少一個鹵素原子所取代;

(Ea9) 苯基 C1-C6 烷基, 其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代;

(Ea10) 苯氧基 C1-C6 烷基, 其中在其苯環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代; 或

(Ea11) 苄醯基 C1-C6 烷基, 其中在其苯環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代;

(21)

E5) 咪唑基；

E6) 三唑基；

E7) 嗎福啉基；

E8) 硫嗎福啉基；

E9) s-氧化硫嗎福啉基；

E10) 如下式 (Eaa) 所示之哌啶基；



其中 W 與 o 係如以上所定義者； R^{14A} 為氫原子、羥基、C1-C6 烷氧基、或苯基（其中在苯基環上可被鹵素原子所取代）；虛線表示該鍵可為雙鍵，而當該虛線代表此種雙鍵時，則只有 R^{14} 取代基； R^{14} 與 R^{14A} 可彼此鍵結並連同與其相鄰的碳原子一起形成 C1-C4 伸烷二氧基，其中 R^{14} 為：

(Eaa1) 氫原子；

(Eaa2) C1-C6 烷氧羰基；

(Eaa3) 苯氧基，其中在其苯環上可被至少一個選自以下之取代基所取代：鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基、C1-C4 伸烷二氧基、C1-C6 烷氧羰基、氰基、C2-C6 烯基、硝基、苯基、胺基（其可被選自由苯基、C1-C6 烷基、胺甲醯基、及 C1-C6 烷醯基所組成群組之取代基所取代）

(22)

、經 C1-C6 烷醯基取代之 C1-C6 烷基、羥基、經 C1-C6 烷氧羰基取代之 C1-C6 烷基、苯基 C1-C6 烷基、C1-C6 烷醯基、C1-C6 烷硫基、1,2,4-三唑基、異噁唑基、咪唑基、苯並噻唑基、2H-苯並三唑基、吡咯基、苯並噁唑基、哌啶基（其中在哌啶環上可被至少一個選自 C1-C6 烷氧羰基及苯基 C1-C6 烷基〔其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代〕所組成群組之取代基所取代）、哌啶基（其中在哌啶環上可被至少一個胺基所取代，其中在該胺基上可被至少一個選自由 C1-C6 烷基及苯基〔其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代〕所組成群組之取代基所取代）、以及胺甲醯基；

(Eaa4) 羥基；

(Eaa5) 羧基；

(Eaa6) 苯基，其中在苯基環上可被至少一個選自由苯氧基（其中在其苯環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）、鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(23)

(Eaa7) C1-C6 烷基氧基；

(Eaa8) C3-C8 環烷基-C1-C6 烷基氧基；

(Eaa9) 苯基胺甲醯基，其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基氧基所組成群組之取代基所取代；

(Eaa10) 四氫吡喃氧基；

(Eaa11) 1,3-二噁唞基(1,3-dioxolanyl)；

(Eaa12) 酮基；

(Eaa13) 萘氧基，其中在萘環上可被至少一個 C1-C6 烷基所取代；

(Eaa14) 2,3-二氫苯並呋喃氧基，其中在該 2,3-二氫苯並呋喃環上可被至少一個選自由 C1-C6 烷基及酮基所組成群組之取代基所取代；

(Eaa15) 苯並噻唑氧基，其中在該苯並噻唑環上可被至少一個 C1-C6 烷基所取代；

(Eaa16) 1,2,3,4-四氫萘氧基，其中在該 1,2,3,4-四氫萘環上可被至少一個酮基所取代；

(Eaa17) 1,3-苯並噁噻唞氧基(1,3-benzoxathiolanyloxy)，其中在該 1,3-苯並噁噻唞(1,3-benzoxathiolane)環上可被至少一個酮基所取代；

(Eaa18) 異喹啉氧基；

(Eaa19) 吡啶氧基；

(Eaa20) 喹啉氧基，其中在喹啉環上可被至少一個

(24)

C1-C6 烷基所取代；

(Eaa21) 二苯並呋喃氧基；

(Eaa22) 2H-吡啶烯氧基 (2H-chromenyloxy group)

，其中在該 2H-吡啶烯環上可被至少一個酮基所取代；

(Eaa23) 苯並異噁唑基氧基；

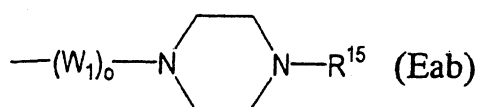
(Eaa24) 喹啉氧基 (quinoxalyloxy)；

(Eaa25) 2,3-二氫-1H-茚氧基，其中在該 2,3-二氫-1H-茚環上可被至少一個酮基所取代；

(Eaa26) 苯並呋喃氧基 (benzofurazanyloxy)；或

(Eaa27) 苯基 C2-C6 烯基，其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

E11) 如式 (Eab) 所示之基：

其中 o 係如以上所定義者；W₁ 為低伸烷基；R¹⁵ 為：

(Eab1) 氫原子；

(Eab2) C1-C6 烷基，其中該烷基可被嗎福啉基、苄醯基、胺甲醯基（其可具有 C1-C6 烷基為取代基）、或氰基所取代；

(Eab3) C3-C8 環烷基；

(25)

(Eab4) 苯基 C1-C6 烷基，其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、氰基、苯基、硝基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 烷磺醯基、苯基 C1-C6 烷氧基、C2-C6 烷醯氧基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基、及 1,2,3-噻二唑基所組成群組之取代基所取代；

(Eab5) C2-C6 烯基；

(Eab6) 苯基，其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、氰基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Eab7) C1-C6 烷醯基；

(Eab8) 苯基 C2-C6 烷醯基，其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Eab9) 苄醯基，其中在其苯環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Eab10) C1-C20 烷氧羰基，其中之烷氧基可被至少一個選自由鹵素原子、胺基（其可具有 C1-C6 烷基為取代基）、及經 C1-C6 烷氧基取代之 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(26)

(Eab11) 苯基 C1-C6 烷氧羰基，其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基、硝基、經鹵素取代或未經取代之 C1-C6 烷硫基、胺基（其可被 C1-C6 烷醯基所取代）、苯基 C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧羰基、及 1,2,3-噻二唑基所組成群組之取代基所取代；

(Eab12) 苯基 C3-C6 烯氧羰基，其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Eab13) 苯氧羰基，其中在其苯環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Eab14) 苯基 C1-C6 烷基胺甲醯基，其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Eab15) 苯基胺甲醯基，其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Eab16) 經苯並呋喃基取代之 C1-C6 烷氧羰基，其中在苯並呋喃環上可被至少一個鹵素原子所取代；

(27)

(Eab17) 苯並噻吩基 C1-C6 烷氧羰基，其中在苯並噻吩環上可被至少一個選自由鹵素原子及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Eab18) 經萘基取代之 C1-C6 烷氧羰基；

(Eab19) 經吡啶基取代之 C1-C6 烷氧羰基，其中在吡啶環上可被至少一個鹵素原子所取代；

(Eab20) 經呋喃基取代之 C1-C6 烷氧羰基，其中在呋喃環上可被至少一個硝基所取代；

(Eab21) 經噻吩基取代之 C1-C6 烷氧羰基，其中在噻吩環上可被至少一個鹵素原子所取代；

(Eab22) 經噻唑基取代之 C1-C6 烷氧羰基，其中在噻唑環上可被至少一個選自由 C1-C6 烷基及苯基（其中在苯基環上可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所取代）所組成群組之取代基所取代；

(Eab23) 經四唑基取代之 C1-C6 烷氧羰基，其中在四唑環上可被至少一個選自由 C1-C6 烷基及苯基（其中在苯基環上可被至少一個鹵素原子所取代）所組成群組之取代基所取代；

(Eab24) 2,3-二氫-1H-茚氧羰基；

(Eab25) 經金剛烷取代之 C1-C6 烷氧羰基；

(Eab26) 苯基 C3-C6 炔氧羰基；

(Eab27) 苯硫基 C1-C6 烷氧羰基；

(Eab28) 經苯基 C1-C6 烷氧基取代之 C1-C6 烷氧羰基

;

(28)

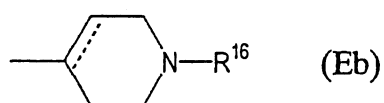
(Eab29) C2-C6 烯氧羰基；

(Eab30) C2-C6 炔氧羰基；

(Eab31) 經 C3-C8 環烷基取代之 C1-C6 烷氧羰基；或

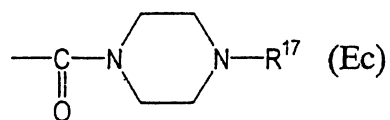
(Eab32) 經苄醯基取代之 C1-C6 烷氧羰基；

E12) 如式 (Eb) 之基：



其中該虛線表示該鍵可為雙鍵；而 R^{16} 代表與 R^{15} 相同之基；

E13) 如式 (Ec) 之基：



其中 R^{17} 為：

(Ec1) 苯基 C1-C6 烷基，其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Ec2) C1-C6 烷氧羰基；或

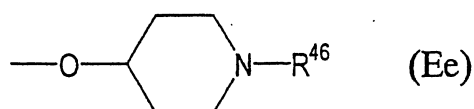
(Ec3) 苯基 C1-C6 烷氧羰基，其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6

(29)

烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

E14) 吡啶基；

E15) 如式 (Ee) 之基：



其中 R^{46} 為：苯基（其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）、苯基 C1-C6 烷基（其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）、苯基 C1-C6 烷氧羰基（其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）、或 C1-C6 烷氧羰基；

E16) 苯氧基，其中在其苯環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

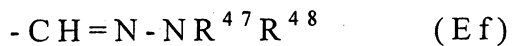
E17) 苄醯基，其中在其苯環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵

(30)

素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

E18) 8-氮雜雙環[3.2.1]辛基，其中在 8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷環上可被至少一個苯氧基所取代（其中在其苯環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）；

E19) 如式(Ef)之基：



其中 R^{47} 與 R^{48} 為相同為相異，且各為：氫原子、C1-C6 烷基、苯基（其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）、或吡啶基（其中在吡啶環上可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所取代），再者其中 R^{47} 與 R^{48} 可彼此鍵結並連同與其直接相鄰的氮原子或透過其他雜原子而形成 5 至 7 員飽和雜環，其中在該雜環上可被至少一個苯基取代基（其中在該苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）所取代；

E20) 苯基 C1-C6 烷氧基（其中在苯基環上可被至少

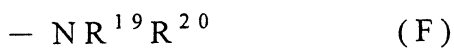
(31)

一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代)；

E21) 經胺基取代之 C2-C6 烯基，其中該胺基可被至少一個選自由 C1-C6 烷基及苯基（其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）所組成群組之取代基所取代；或

E22) 嘮唑啉基，其中在嘮唑啉環上可被至少一個酮基所取代。

式(F)所示之基為：



其中 R^{19} 與 R^{20} 係相同或相異，且各為：

F1) 氫原子；

F2) C1-C6 烷基；

F3) 苯基 C1-C6 烷基，其中在苯基環上可被至少一個選自以下之取代基所取代：苯氧基（其中在其苯環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）、鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基、胺基（其中在胺基上可被至少一個選自由 C1-C6 烷

(32)

基及苯基 C1-C6 烷基〔其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代〕所組成群組之取代基所取代)、哌咭基(其中在哌咭環上可被至少一個苯基 C1-C6 烷基所取代〔其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代〕)、及哌啶基(其中在哌啶環上可被至少一個胺基所取代,而其中該胺基可被至少一個選自由苯基〔其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代〕及 C1-C6 烷基所組成群組之取代基所取代);

F4) 苯氧基 C1-C6 烷基, 其中在其苯環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代;

F5) 胺基 C1-C6 烷基, 其中該胺基可被至少一個選自由 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧羰基、及苯基(其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所組成群組之取代基所取代)所組成群組之取代基所取代;

F6) 苯基, 其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、苯氧基(其中在其苯環上可被至少一個選自由鹵素

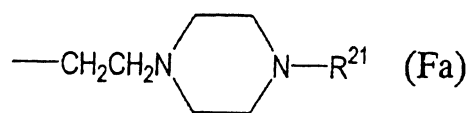
(33)

原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代)、及 C1-C6 烷氧羰基所組成群組之取代基所取代；

F7) C1-C6 烷氧羰基；

F8) 苯基 C1-C6 烷氧羰基，其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

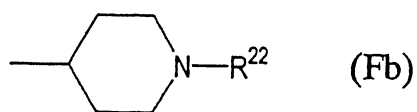
F9) 如式 (Fa) 之基：



其中 R^{21} 為：C1-C6 烷氧羰基、苯基 C1-C6 烷氧羰基（其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、氰基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）、苯基 C1-C6 烷基（其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所組成群組之取代基所取代）、或苯基（其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、氰基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）；

F10) 如式 (Fb) 之 1-取代-4-哌啶基

(34)

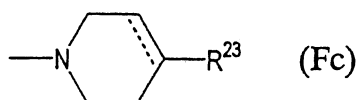


其中 R^{22} 為：C1-C6 烷氧羰基、苯基 C1-C6 烷氧羰基（其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）、或苯基（其中在苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、氰基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）；或

F11) 哌啶基 C1-C6 烷基，其中該哌啶環可被至少一個苯氧基所取代，而其苯環可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所取代；或者

F12) R^{19} 與 R^{20} 可彼此鍵結並連同與其直接相鄰的氮原子或透過其他雜原子或碳原子而形成以下 (F12-1) 至 (F12-10) 中任一者所示之雜環：

(F12-1) 式 (Fc) 所示之基：



其中該虛線表示該鍵可為雙鍵；而 R^{23} 為：

(Fc1) C1-C6 烷基；

(Fc2) 苯基 C1-C6 烷基，其中該苯基環可被至少一個

(35)

選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Fc3) 苯基，其中該苯基環可被至少一個選自以下之取代基所取代：鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基、胺基（其可被選自由 C1-C6 烷基及苯基 C1-C6 烷基所組成群組之取代基所取代，其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）、苯氧基（其中其苯環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）、苯基 C1-C6 烷氧基（其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）、及哌啶基（其中該哌啶基環可被至少一個胺基所取代，而該胺基可被至少一個選自由苯基 C1-C6 烷基 [其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代] 及 C1-C6 烷基所組成群組之取代基所取代）；

(Fc4) 苯基 C1-C6 烷氧基，其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基

(36)

、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Fc5) 聯苯基 C1-C6 烷氧基；

(Fc6) 苯基 C3-C6 烯氧基，其中該苯基環可被至少一個鹵素原子所取代；

(Fc7) 苯氧基，其中其苯環可被至少一個選自由鹵素原子、氰基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Fc8) 苄醯基，其中之苯環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Fc9) C1-C6 烷氧羰基；

(Fc10) 苯基 C1-C6 烷氧羰基，其中該苯基環可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所取代；

(Fc11) 苯基 C1-C6 烷基胺甲醯基，其中該苯基環可被至少一個鹵素原子所取代；

(Fc12) 苯基胺甲醯基，其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

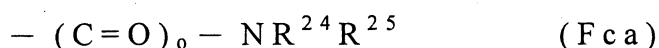
(Fc13) 苯硫基，其中之苯環可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所取代；

(37)

(Fc14) 苯基亞碲，其中該苯基環可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所取代；

(Fc15) 吡啶基 C1-C6 烷氧基；或

(Fc16) 如式 (Fca) 之基：



其中 o 係如以上所定義者； R^{24} 與 R^{25} 各為：

(Fca1) 氫原子；

(Fca2) C1-C6 烷基；

(Fca3) 苯基 C1-C6 烷基，其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Fca4) 苯基，其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、氰基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Fca5) C1-C6 烷醯基；

(Fca6) 苯基 C2-C6 烷醯基，其中該苯基環可被至少一個鹵素原子所取代；

(Fca7) 苄醯基，其中之苯環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取

(38)

代；

(Fca8) C1-C6 烷氧羰基；

(Fca9) 苯基 C1-C6 烷氧羰基，其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Fca10) 苯基胺甲醯基，其中該苯基環可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所取代；或

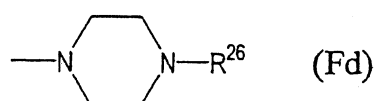
(Fca11) 哌啶基氧羰基，其中該哌啶環可被至少一個苯基所取代，而該苯基環可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所取代；或者

(Fca12) R^{24} 與 R^{25} 可經由與其相鄰的氮原子形成 5 員或 6 員的飽和雜環，其中該雜環可被至少一個選自以下之取代基所取代：C1-C6 烷氧羰基、苄醯基（其中的苯環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）、苯氧基（其中的苯環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）、苯基 C1-C6 烷基（其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）、苯基 C1-C6 烷氧羰基（其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經

(39)

經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代)、苯基 C2-C6 烯基(其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代)、及苯基(其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代)；

F12-2) 如式(Fd)所示之 4-取代-1-哌啶基：



其中 R^{26} 為：

(Fd1) 氫原子；

(Fd2) C1-C6 烷基；

(Fd3) C3-C8 環烷基；

(Fd4) C3-C8 環烷基 C1-C6 烷基；

(Fd5) C1-C6 烷氧羰基 C1-C6 烷基；

(Fd6) 苯基 C2-C6 烯基；

(Fd7) 苯基 C1-C6 烷基，其中該苯基環可被 1 至 3 個選自以下之取代基所取代：鹵素原子、氰基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、C3-C8 環烷基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基、胺基(其可被 C1-C6 烷基所取

(40)

代)、C1-C6 烷氧羰基、苯氧基、苯基 C1-C6 烷基、苯基 C2-C6 烯基、吡啶基、咪唑基、及哌啶基；

(Fd8) 聯苯基 C1-C6 烷基，其中之苯環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基、及胺基（其可被 C1-C6 烷基所取代）所組成群組之取代基所取代；

(Fd9) 萘基 C1-C6 烷基；

(Fd10) 苯基，其可被至少一個選自以下之基所取代：鹵素原子、氰基、胺基（其可被 C1-C6 烷基所取代）、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷氧羰基、羧基、苯氧基（其中的苯環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）、胺基 C1-C6 烷基（其中該胺基可被至少一個選自由苯基〔其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代〕及 C1-C6 烷基所組成群組之取代基所取代）、及苯基 C1-C6 烷氧基（其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）；

(Fd11) 聯苯基，其中的苯環可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所取代；

(41)

(Fd12) 胺基、經 C1-C6 烷氧羰基取代之胺基、苯基 C1-C6 烷胺基（其中該苯基環可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所取代）、或苯胺基（其中的苯環可被至少一個選自由鹵素原子及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所組成群組之取代基所取代）；

(Fd13) 苄醯基 C1-C6 烷基，其中的苯環可被至少一個鹵素原子所取代；

(Fd14) 苯基胺甲醯基 C1-C6 烷基，其中該苯基環可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所取代；

(Fd15) 噻唑基 C1-C6 烷基，其中該噻唑環可被至少一個選自由經鹵素取代或未經取代的苯基及 C1-C6 烷基所組成群組之取代基所取代；

(Fd16) 嘮唑基 C1-C6 烷基，其中該嘮唑環可被至少一個選自由經鹵素取代或未經取代的苯基及 C1-C6 烷基所組成群組之取代基所取代；

(Fd17) 吡啶基 C1-C6 烷基；

(Fd18) 呋喃基 C1-C6 烷基，其中該呋喃環可被至少一個經鹵素取代或未經取代的苯基所取代；

(Fd19) 咪唑基 C1-C6 烷基，其中該咪唑環可被苯基所取代；

(Fd20) 噻啉基 C1-C6 烷基；

(Fd21) 四唑基，其中該四唑環可被苯基所取代；

(Fd22) 嘧啶基，其可被苯基所取代；

(Fd23) 吡啶基；

(42)

(Fd24) 苯並呋唑基；

(Fd25) 苯並噻唑基；

(Fd26) 苯並呋唑基 C1-C6 烷基，其中該苯並呋唑環可被至少一個酮基所取代；

(Fd27) 苯氧基 C2-C6 烷醯基，其中的苯基環可被鹵素原子所取代；

(Fd28) 苯硫基 C2-C6 烷醯基，其中的苯基環可被鹵素原子所取代；

(Fd29) 苯基 C2-C6 烷醯基，其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Fd30) 苺醯基，其中的苯環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基、及胺基（其可被 C1-C6 烷基所取代）所組成群組之取代基所取代；

(Fd31) 聯苯基羰基；

(Fd32) 吡啶基羰基；

(Fd33) 苯基 C2-C6 烯基羰基，其中該苯基環可被鹵素原子所取代；

(Fd34) 苯基 C1-C6 烷基磺醯基，其中該苯基環可被鹵素原子所取代；

(Fd35) 苯磺醯基，其中該苯環可被至少一個選自由鹵素原子及 C1-C6 烷基所組成群組之取代基所取代；

(43)

(Fda36) 如式 (Fda) 之基：

其中 R^{27} 為：

(Fda1) 經鹵素取代或未經取代的 C1-C8 烷基；

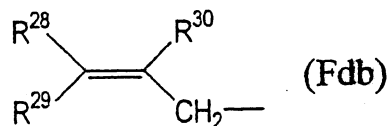
(Fda2) C3-C8 環烷基；

(Fda3) C3-C8 環烷基-C1-C6 烷基；

(Fda4) C1-C6 烷氧基-C1-C6 烷基；

(Fda5) 胺基-C1-C6 烷基，其胺基上可具有 C1-C6 烷基；

(Fda6) 如式 (Fdb) 之基



其中 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 各為：氫原子、C1-C6 烷基、或苯基（其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）；

(Fda7) 苯基 C1-C6 烷基（其中該苯基環可被 1 至 5 個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基、經鹵素取代或未經取代之 C1-C6 烷硫基、苯基 C1-C6 烷氧基、羥基、C1-C6 烷基亞磺醯基、C1-C6 烷基磺醯基、C1-C6 烷基磺

(44)

醯氧基、氰基、C1-C6 烷醯基、苄醯基、苯基 C1-C6 烷基（其中烷基部份可被 C1-C6 烷氧基所取代）、胺基、硝基、胺甲醯基、C1-C6 烷醯基胺基、C1-C6 烷氧羰基、C1-C6 烷胺基羰基、C1-C6 烷氧羰基胺基、三-C1-C6 烷基矽氧基、吡咯基、四氫吡喃氧基、及咪唑基所組成群組之取代基所取代）；

(Fda8) 聯苯基 C1-C6 烷基；

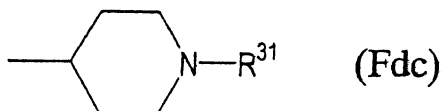
(Fda9) 二苯甲基，其中在苯環上可被至少一個選自由鹵素原子、三氟甲基、及三氟甲氧基所組成群組之取代基所取代；

(Fda10) 苯氧基 C1-C6 烷基，其中該苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Fda11) 苯基 C2-C6 炔基，其中該苯基環可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所取代；

(Fda12) 吡啶基 C1-C6 烷基；

(Fda13) 如式 (Fdc) 之基



其中 R³¹ 為：苯基（其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、氰基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經

(45)

鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代)、苯基 C1-C6 烷基(其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代)、或苄醯基(其中在其苯基環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代)；

(Fda14) 哌啶基 C1-C6 烷基，其中在該哌啶環上可被苯氧基所取代，而該苯基環可被至少一個經鹵素取代或未經取代的烷基所取代；

(Fda15) 胺基 C1-C6 烷基，其中該胺基可被至少一個選自由 C1-C6 烷基及苯基(其中該苯基環可被經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所取代)所組成群組之取代基所取代；

(Fda16) 1,2,3,6-四氫吡啶基 C1-C6 烷基，其中在該 1,2,3,6-四氫吡啶環上可被至少一個苯基(其中該苯基環可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所取代)所取代；

(Fda17) 萘基 C1-C6 烷基；

(Fda18) 葑基 C1-C6 烷基；

(Fda19) 吡啶基 C1-C6 烷基；

(Fda20) 呋喃基 C1-C6 烷基，其中該呋喃環上可被經鹵素取代或未經取代的苯基所取代；

(46)

(Fda21) 噻吩基 C1-C6 烷基；

(Fda22) 噁唑基 C1-C6 烷基，其中該噁唑環可被鹵素原子、或經鹵素取代或未經取代的苯基所取代；

(Fda23) 噁二唑基 C1-C6 烷基，其中該噁二唑環可被經鹵素取代或未經取代的苯基所取代；

(Fda24) 吡唑基 C1-C6 烷基，其中該吡唑環可被經鹵素取代或未經取代的苯基所取代；

(Fda25) 苯並噻吩基 C1-C6 烷基，其中該苯並噻吩環可被至少一個選自由鹵素原子及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所取代；

(Fda26) 噻吩基 C1-C6 烷基，其中該噻吩環可被鹵素原子所取代；

(Fda27) 苯並噻唑基 C1-C6 烷基；

(Fda28) 苯並呋喃基 C1-C6 烷基，其中該苯並呋喃環可被鹵素原子所取代；

(Fda29) 吡啶基 C1-C6 烷基，其中該吡啶環可被至少一個選自由 C1-C6 烷基及酮基所組成群組之取代基所取代；

(Fda30) 苯並噁唑基 C1-C6 烷基，其中該苯並噁唑環可被至少一個選自由鹵素原子、C1-C6 烷基、及酮基所組成群組之取代基所取代；

(Fda31) 吡喃基 C1-C6 烷基；

(Fda32) 1,2,3,4-四氫喹啉基 C1-C6 烷基，其中該喹啉環可被至少一個選自由 C1-C6 烷基及酮基所組成群組之取

(47)

代基所取代；

(Fda33) 噻唑基 C1-C6 烷基，其中該噻唑環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的苯基、及 C1-C6 烷基所組成群組之取代基所取代；或

(Fda34) 四唑基 C1-C6 烷基，其中該四唑環可被至少一個選自由經鹵素取代或未經取代的苯基及 C1-C6 烷基所組成群組之取代基所取代；

(Fd37) 如式 (Fe) 之基：



其中 Z 為 $-C=O$ 或 $-C=S$ ； R^{32} 與 R^{33} 可相同或相異，且各為：

(Fe1) 氫原子；

(Fe2) C1-C6 烷基；

(Fe3) C3-C8 環烷基；

(Fe4) 苯基 C1-C6 烷基，其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Fe5) 苯基 C2-C6 烯基，其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；或

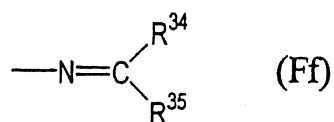
(48)

(Fe6) 苯基，其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

或者

(Fe7) R^{32} 與 R^{33} 可彼此鍵結並連同與其相鄰的氮原子透過其他碳原子而形成哌啶環或 1,2,3,6-四氫吡啶環，其中該哌啶環或 1,2,3,6-四氫吡啶環可被苯基所取代，而該苯基環則可被至少一個選自由鹵素原子及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所組成群組之取代基所取代；

(Fd38) 如式 (Ff) 之基：

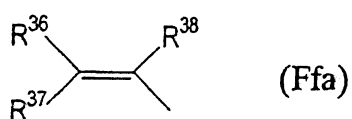


其中 R^{34} 為氫原子或 C1-C6 低烷基； R^{35} 為：

(Ff1) C3-C8 環烷基；

(Ff2) C3-C8 環烯基；

(Ff3) 如式 (Ffa) 之基：



其中 R^{36} 、 R^{37} 、及 R^{38} 各為氫原子、C1-C6 烷基、苯基（

(49)

其中該苯基環可被 1 至 5 個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基、C1-C4 伸烷二氧基、C1-C6 烷基磺醯基、經鹵素取代或未經取代之 C1-C6 烷硫基、硝基、及胺基〔其可被 C1-C6 烷醯基所取代〕所組成群組之取代基所取代）、苯並呋喃基（其中該苯並呋喃環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代）、聯苯基、呋喃基（其中該呋喃環可被苯基所取代，而該苯基可被鹵素原子所取代）、或噻唑基（其中該噻唑環可被至少一個苯基所取代，而該苯基可被鹵素原子所取代）；

(Ff4) 苯基，其中該苯基環可被至少一個選自下列之取代基所取代：鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、C3-C8 環烷基、羥基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C8 烷氧基、C3-C8 環烷氧基、C1-C4 伸烷二氧基、氰基、硝基、苯基 C2-C6 烯基、C2-C6 烷醯氧基、胺基（其可被 C1-C6 烷醯基所取代）、C1-C6 烷基磺醯基胺基、苯基 C1-C6 烷氧基、苯氧基、被至少一個 C1-C6 烷基所取代之胺基、被至少一個苯基所取代之胺基、胺基 C1-C6 烷氧基（其中該胺基可被至少一個 C1-C6 烷基所取代）、C1-C6 烷氧羰基、C1-C6 烷氧羰基 C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷硫基、吡咯基、咪唑基、哌啶基、嗎福啉基、吡咯啶基、噻吩基、苯並呋喃基、哌啶基（其中該哌啶環可被至少一個

(50)

選自由 C1-C6 烷基、苯基 C1-C6 烷基、及苄醯基〔其可被至少一個 C1-C6 烷基所取代〕所組成群組之取代基所取代）、喹啉基（其中該喹啉環可被至少一個選自由 C1-C6 烷氧基及酮基所組成群組之取代基所取代）、哌啶基羰基（其中該哌啶環可被 2-羥喹啉基所取代）、及三唑基；

(Ff5) 萘基，其中該萘環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基、及胺基（其可被 C1-C6 烷基所取代）所組成群組之取代基所取代；

(Ff6) 聯苯基，其中該聯苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C9 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Ff7) 芴基、芘基（pyrenyl）；

(Ff8) 苯並呋喃基，其中在苯並呋喃環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Ff9) 苯並噻吩基，其中在苯並噻吩環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代；

(Ff10) 吡啶基，其中在吡啶環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、苯基（其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取

(51)

代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代)、呋喃基、及噻吩基所組成群組之取代基所取代；

(Ff11) 呋喃基，其中在呋喃環上可被 1 至 3 個選自由 C1-C6 烷基、硝基、及苯基（其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基、及硝基所組成群組之取代基所取代）所組成群組之取代基所取代；

(Ff12) 苯並噻啞基，其中該苯並噻啞環可被至少一個苯基（其可被 C1-C6 烷氧基所取代）所取代；

(Ff13) 噻吩基，其中該噻吩環上可被至少一個選自由鹵素原子、硝基、C1-C6 烷基、吡啞基（其中該吡啞環可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所取代）、及噻吩基（其中該噻吩環可被鹵素原子所取代）所組成群組之取代基所取代；

(Ff14) 吡啞基，其中在吡啞環上可被至少一個選自由苯基磺醯基（其可被 C1-C6 烷基所取代）、苯基 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧羰基、及苯基所組成群組之取代基所取代；

(Ff15) 吡咯基，其中該吡咯環上可被至少一個選自由苯基（其可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所取代）及 C1-C6 烷基所組成群組之取代基所取代；

(Ff16) coumaryl 基；

(Ff17) 苯並咪啞基，其中該苯並咪啞環上可被至少

(52)

一個噻吩基所取代；

(Ff18) 噤唑基，其中該噤唑環上可被至少一個苯基（其可被鹵素原子所取代）所取代；

(Ff19) 噻唑基，其中該噻唑環上可被至少一個苯基所取代，而該苯基可被至少一個選自由鹵素原子、硝基及苯基所組成群組之取代基所取代；

(Ff21) 喹啉基；

(Ff22) 3,4-二氫2-羥喹啉基（其中該3,4-二氫2-羥喹啉環可被至少一個選自由C1-C6烷氧基、C1-C6烷基、及苯基C1-C6烷氧基所組成群組之取代基所取代）；2-羥喹啉基（其中該2-羥喹啉環可被至少一個選自由C1-C6烷氧基、C1-C6烷基、及苯基C1-C6烷氧基所組成群組之取代基所取代）；

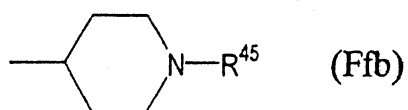
(Ff23) 咪唑並[2,1-b]噻唑基；

(Ff24) 咪唑並[2,1-a]吡啶基；

(Ff25) 哌啶基，其中該哌啶環可被至少一個C1-C6烷基所取代；或

(Ff26) 2,3-二氫苯並呋喃基；或

(Fd39) 如式(Ffb)所示之基：



其中 R^{45} 為：C1-C6 烷氧羰基、苯基（其中該苯基環可被

(53)

至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代)、經胺基取代之 C1-C6 烷基(其中該胺基可被至少一個選自由苯基〔其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代〕及 C1-C6 烷基所組成群組之取代基所取代)、苄醯基(其中在其苯環上可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代)、苯基 C1-C6 烷基(其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代)、苯基 C1-C6 烷氧羰基(其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代)、或苯基 C2-C6 烯基(其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、及經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代)；

F12-3) 嗎福啉基；

F12-4) 咪唑基；

F12-5) 1,4-二氧雜氮雜螺[4,5]癸基，其中該 1,4-二氧雜氮雜螺[4,5]癸烷環可被至少一個酮基所取代；

(54)

F12-6) 升哌啶基，其中該升哌啶環上可被至少一個選自由 C1-C6 烷氧羰基、苯基 C1-C6 烷氧羰基、及經苯基取代或未經取代之苯基所取代；

F12-7) 哌啶基，其中該哌啶環上可被至少一個選自由酮基、C1-C6 烷基、苯基 C1-C6 烷基（其中該苯基環可被至少一個經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基所取代）所組成群組之取代基所取代；

F12-8) 哌啶基，其中該哌啶環可被至少一個酮基所取代；

F12-9) 吡咯啶基，其中該吡咯啶環可被至少一個苯氧基 C1-C6 烷基（其可被經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基所取代）所取代；或

F12-10) 異吲哚基；或者

F13) R^{19} 與 R^{20} 可彼此鍵結並連同與其直接相鄰的氮原子或透過雜原子而形成以下 (F13-1) 至 (F13-11) 中任一者所示之環狀亞胺或鹽胺：

(F13-1) 丁二醯亞胺基；

(F13-2) 嘮啶基，其中該嘮啶環上可被至少一個酮基所取代；

(F13-3) 苯並-1,3-嘮啶基，其中該苯並-1,3-嘮啶環可被至少一個選自由酮基、鹵素原子、及苯基所組成群組之取代基所取代；

(F13-4) 咪啶基，其中該咪啶環上可被至少一個選自由酮基、苯基 C1-C6 烷基（其中該苯基環可被 1 至 3

(55)

個選自由鹵素原子及 C1-C6 烷氧基所組成群組之取代基所取代)、及苯基所組成群組之取代基所取代;

(F13-5) 苯並咪唑啉基, 其中該苯並咪唑啉環上可被至少一個選自由酮基、鹵素原子、經鹵素取代或未經取代之 C1-C6 烷基、胺基(其可被 C1-C6 烷基所取代)、C1-C6 烷氧羰基、及哌啉基(其中該哌啉環上可被至少一個選自由 C1-C6 烷基、苯基〔其可被 1 至 3 個鹵素原子所取代〕、C1-C6 烷氧羰基、及苯基 C1-C6 烷氧羰基所組成群組之取代基所取代)所組成群組之取代基所取代;

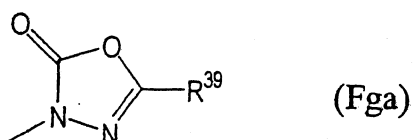
(F13-6) 酞醯亞胺基;

(F13-7) 吡啶基, 其中該吡啶環上可被至少一個選自由 C1-C6 烷基、鹵素原子、及酮基所組成群組之取代基所取代;

(F13-8) 2,3-二氫苯並噻唑基, 其中該 2,3-二氫苯並噻唑環上可被至少一個酮基所取代;

(F13-9) 1H-2,4-苯並嘔咩基, 其中該 1H-2,4-苯並嘔咩環上可被至少一個酮基所取代;

(F13-10) 如式(Fga)所示之基:



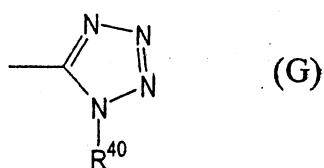
其中 R^{39} 為: 氫原子、苯基 C1-C6 烷基(該苯基環上可被鹵素原子所取代)、苯氧基 C1-C6 烷基(其苯基環上可被

(56)

鹵素原子所取代)、苯基 C2-C6 烯基(其苯基環上可被鹵素原子所取代)、苯基(其中該苯基環可被至少一個選自由鹵素原子、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷基、經鹵素取代或未經取代的 C1-C6 烷氧基、及苯基所組成群組之取代基所取代)、吡啶基、或吡嗪基;或

(F13-11) 1,3-噻唑啶基,其中該 1,3-噻唑啶環可被至少一個選自由酮基及苯基 C1-C6 亞烷基(其苯基環上可被經鹵素取代或未經取代之 C1-C6 烷基所取代)所組成群組之取代基所取代。

式(G)所示之基為:



其中 R^{40} 為 C1-C6 烷基、或經鹵素取代或未經取代之苯基。

化合物(10a)或(10b)與化合物(11)之間的反應是在適當溶劑中或無溶劑下、在有或無鹼性化合物的情況下進行。

此處所用的溶劑其例子可包括:水;醇類,如甲醇、乙醇、異丙醇、正丁醇、或三級丁醇;芳族烴類,如苯、甲苯、二甲苯、四氫萘、鄰二氯苯或間二氯苯;鹵化烴類,如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、或四氯化碳;醚類,如乙醚、二甲氧乙烷、二氧雜環己烷、四氫呋喃、二乙二醇二甲醚、或二丙基醚;飽和烴類,如正己烷、正丁烷、環

(57)

己烷、或液態石蠟；酮類，如丙酮或甲乙酮；極性溶劑，如 N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞碸、六甲基磷酸三醯胺、乙腈、N,N-二甲基乙醯胺、或 NMP；及其混合溶劑。

作為鹼性化合物者，可廣泛使用已知的無機鹼與有機鹼。

無機鹼的例子可包括：鹼金屬碳酸鹽，如碳酸鈉或碳酸鉀；鹼金屬碳酸氫鹽，如碳酸氫鈉或碳酸氫鉀；鹼金屬氫氧化物，如氫氧化鈉或氫氧化鉀；鹼金屬磷酸鹽，如磷酸鈉或磷酸鉀；鹼金屬氫化物，如氫化鈉或氫化鉀；鹼金屬，如鉀或鈉；鹼金屬胺化物，如胺化鈉；以及鹼金屬醇化物，如甲醇鈉、乙醇鈉、或三級丁氧化鈉。

有機鹼的例子可包括：乙酸鹽，如乙酸鈉或乙酸鉀；吡啶、三甲基胺、三乙基胺、二異丙基乙基胺、二甲基苯胺、1-甲基吡咯啶、N-甲基嗎福啉、N,N-二甲基-4-胺基吡啶、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬烯-5 (DBN)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一烯-7 (DBU)、及 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷 (DABCO)。

化合物(11)的用量對 1 莫耳化合物(10a)或(10b)而言，通常為至少 1 莫耳，以在 1 至 5 莫耳之間為較佳。

鹼性化合物的用量對 1 莫耳化合物(10a)或(10b)而言，通常在 0.1 至 1 莫耳之間，以在 0.1 至 0.5 莫耳之間為較佳。

化合物(10a)或(10b)與化合物(11)之間的反應通常是在室溫至 150°C 之間的溫度下進行，以在室溫至 120°C 之間

(58)

的溫度下進行爲較佳。在終止之前，通常進行 10 分鐘至 24 小時的時間。

從化合物 (12a) 得到化合物 (13a) 的反應以及從化合物 (12b) 得到化合物 (13b) 的反應是在適當溶劑中或無溶劑下、在有鹼性化合物的情況下進行。

可用於上述化合物 (10a) 或 (10b) 與化合物 (11) 之間之反應的所有溶劑和鹼性化合物也可用作此處之溶劑和鹼性化合物。

鹼性化合物的用量對 1 莫耳化合物 (12a) 或 (12b) 而言，通常爲至少 1 莫耳，以在 1 至 2 莫耳之間爲較佳。

上述反應通常是在 0°C 至 150°C 之間的溫度下進行，以在 0°C 至 120°C 之間的溫度下進行爲較佳。在終止之前，通常進行 10 分鐘至 48 小時的時間。

在本發明式 (1) 所示之 4-硝基咪唑化合物中，具有鹼性基者容易與藥理可接受之酸形成鹽類。這類酸的例子可包括：無機酸，如硫酸、硝酸、氫氯酸、磷酸、或氫溴酸；以及有機酸，如乙酸、對甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、草酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸、丁二酸、蘋果酸、酒石酸、丙二酸、乳酸、或苯甲酸。

利用一般的分離方式，把上述各反應所得到的化合物從反應混合物中分離出來，並可再加以純化。這類分離與純化的方式其例子可包括：蒸餾、再結晶、管柱層析、離子交換層析、凝膠層析、親和性層析、製備性薄層層析、以及溶劑萃取法。

(59)

根據本發明，式(1)化合物可在不經過中間物（其有爆炸危險）的情況下製得。

本發明化合物的製造方法操作簡單，不需要複雜的純化過程。

根據本發明之製造方法，式(1) 4-硝基咪唑化合物可以合乎經濟的方式，以高產率、高純度製得。

因此，本發明方法極具產業上的優點。

以下透過實施例以更具體地說明本發明。

參考實施例 1：2,5-二溴-4-硝基咪唑的製造

把由 4-硝基咪唑（100 g，884 mmol）、碳酸氫鈉（164 g，1.94 mol）、和水（500 ml）所組成的混合物強力攪拌，然後把溴（106 ml，2.07 mol）於室溫（23°C 至 25°C）下、在 6 小時期間內逐滴加入該混合物裡（在滴液期間，有強烈起沫現象）。令所得混合物於加熱下攪拌（50°C 至 55°C，4 小時）。然後，在以冰冷卻（10°C 或以下）的情況下，把水（400 ml）與濃鹽酸（80 ml）加入，並將所得混合物攪拌 1 小時。過濾收集晶體、晶體用水洗過（於濾紙上，用 400 ml 水）、以分散方式洗過（用 800 ml 水，二次）、並風乾（50°C，16 小時）。

產量：213 g（產率：88.9%），淺黃色晶體。

IR（KBr）：3074、1548、1468、1392、1361、1345、1310、1259、1172、1066、975、830、667 cm^{-1} 。

(60)

參考實施例 2：2,5-二氯-4-硝基咪唑的製造

把由 2,5-二溴-4-硝基咪唑 (27.1 g, 100 mmol) 與濃鹽酸 (434 ml) 所組成的混合物於加熱下攪拌 (77°C 至 80°C, 16 小時), 令反應混合物冷卻後, 在以冰冷卻的情況下攪拌 (5°C 至 10°C, 2 小時)。然後, 過濾收集析出之晶體並風乾 (50°C, 5 小時)。

乾燥產物的產量為 8.26 g。濾液以乙酸乙酯 (300 ml) 萃取、經乾燥 (MgSO_4) 後, 真空濃縮、乾燥 (exsiccation)。乾燥產物的產量為 9.63 g, 因而得到 17.9 g (全部) 之 2,5-二氯-4-硝基咪唑 (產率: 98.3%)。

IR (KBr) : 1566、1475、1403、1366、1332、1272、1190、1091、996、834、679 cm^{-1} 。

MS (70 eV) m/z (相對強度) : 183 (15, M^+)、181 (25)、108 (28)、74 (42)、62 (100)。

實施例 1：2-氯-5-碘-4-硝基咪唑的製造

把由 2,5-二氯-4-硝基咪唑 (7.66 g, 42.1 mmol)、碘化鈉 (75.7 g, 505 mmol)、和水 (77 ml) 所組成的懸浮液加熱至迴流 (102°C, 35 小時)。把反應混合物冷卻至室溫後, 晶體以過濾方式收集、並以水洗過 (於濾紙上, 77 ml), 然後風乾 (50°C, 20 小時)。

產量: 9.36 g (產率: 81.3%), 淺黃色晶體。

IR (KBr) : 3199、1538、1468、1394、1346、1300、1262、1166、1049、986、831、756、734、674 cm^{-1} 。

(61)

MS (70 eV) m/z (相對強度) : 274 (34 , M^+) 、
273 (100) 、 166 (35) 、 154 (80) 。

實施例 2 : 2-溴-5-碘-4-硝基咪唑的製造

把由 2,5-二溴-4-硝基咪唑 (27.1 g , 100 mmol) 、 碘化鈉 (150 g , 1.00 mol) 、 和水 (271 ml) 所組成的懸浮液加熱至迴流 (102°C , 15 小時) 。把反應混合物冷卻至室溫後，晶體以過濾方式收集、並以水洗過 (於濾紙上 , 270 ml) , 然後風乾 (50°C , 20 小時) 。

產量 : 29.0 g (產率 : 91.2%) , 淺黃色晶體。

IR (KBr) : 3218 、 1537 、 1456 、 1386 、 1336 、 1288
、 1250 、 1156 、 1048 、 969 、 829 、 756 、 731 、 665 cm^{-1} 。

MS (70 eV) m/z (相對強度) : 319 (80 , M^+) 、
317 (82) 、 154 (100) 、 106 (78) 。

實施例 3 : 2-溴-5-碘-4-硝基咪唑的製造

把由 2,5-二溴-4-硝基咪唑 (2.71 g , 10.0 mmol) 、 碘化鈉 (15.0 g , 100 mmol) 、 碘化四丁基銨 (185 mg , 0.50 mmol) 、 和水 (27 ml) 所組成的懸浮液於加熱下攪拌 (80°C 至 85°C , 27 小時) 。把反應混合物冷卻至室溫後，晶體以過濾方式收集、並以水洗過 (於濾紙上 , 27 ml) , 然後風乾 (50°C , 18 小時) 。

產量 : 2.71 g (產率 : 85.3%) , 淺黃色晶體。

IR (KBr) : 3218 、 1537 、 1456 、 1386 、 1336 、 1288
、 1250 、 1156 、 1048 、 969 、 829 、 756 、 731 、 665 cm^{-1} 。

(62)

MS (70 eV) m/z (相對強度) : 319 (80 , M^+) 、
317 (82) 、 154 (100) 、 106 (78) 。

實施例 4 : 2-溴 -5-碘 -4-硝基咪唑的製造

把由 2,5-二溴 -4-硝基咪唑 (2.71 g , 10.0 mmol) 、 碘化鈉 (15.0 g , 100 mmol) 、 水 (27 ml) 、 及 57% 氫碘酸水溶液 (5.4 ml) 所組成的懸浮液於加熱下攪拌 (50°C 至 60°C , 56 小時) 。 把反應混合物冷卻至室溫後 , 晶體以過濾方式收集、並以水洗過 (於濾紙上 , 27 ml) , 然後風乾 (50°C , 15 小時) 。

產量 : 2.43 g (產率 : 76.4%) , 淺黃色晶體。

IR (KBr) : 3218 、 1537 、 1456 、 1386 、 1336 、 1288
、 1250 、 1156 、 1048 、 969 、 829 、 756 、 731 、 665 cm^{-1} 。

MS (70 eV) m/z (相對強度) : 319 (80 , M^+) 、
317 (82) 、 154 (100) 、 106 (78) 。

實施例 5 : 2-溴 -5-碘 -4-硝基咪唑的製造

把由 2,5-二溴 -4-硝基咪唑 (2.71 g , 10.0 mmol) 、 水 (13.6 ml) 、 及 57% 氫碘酸水溶液 (13.6 ml) 所組成的懸浮液於加熱下攪拌 (50°C 至 60°C , 36 小時) 。 把反應混合物冷卻至室溫後 , 晶體以過濾方式收集、並以水洗過 (於濾紙上 , 27 ml) , 然後風乾 (50°C , 15 小時) 。

產量 : 1.11 g (產率 : 34.9%) , 淺黃色晶體。

IR (KBr) : 3218 、 1537 、 1456 、 1386 、 1336 、 1288
、 1250 、 1156 、 1048 、 969 、 829 、 756 、 731 、 665 cm^{-1} 。

(63)

MS (70 eV) m/z (相對強度) : 319 (80 , M^+) 、
317 (82) 、 154 (100) 、 106 (78) 。

實施例 6：2-氯-4-硝基咪唑的製造

把由 2-氯-5-碘-4-硝基咪唑 (273 mg , 1.00 mmol) 、
乙醇 (2.7 ml) 、三乙基胺 (443 mg , 3.00 mmol) 、及氧化鉑
(2.9 mg , 1.1 重量 %) 所組成的混合物在氬氣氛中於
室溫、常壓下攪拌 2 小時。濾液經過濃縮、減壓乾燥後，
把殘餘物溶在乙酸乙酯 (30 ml) 裡。有機層以 3% 的稀鹽
酸 (10 ml) 與飽和鹽水 (5 ml , 二次) 洗過，然後乾燥 ($MgSO_4$) ，
接著真空濃縮及乾燥。

產量 : 144 mg (產率 : 97.6%) 。

IR (KBr) : 1556 、 1510 、 1472 、 1404 、 1375 、 1358
、 1193 、 1093 、 998 、 979 、 882 、 753 、 679 、 595 、 523
 cm^{-1} 。

NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 8.40 (s , 1H) 、 14.2 (br ,
s , 1H) 。

實施例 7：2-溴-4-硝基咪唑的製造

把由 2-溴-5-碘-4-硝基咪唑 (607 mg , 2.00 mmol) 、
乙醇 (6.4 ml) 、三乙基胺 (607 mg , 6.00 mmol) 、及氧化鉑
(3.4 mg , 0.53 重量 %) 所組成的混合物在氬氣氛中
於室溫、常壓下攪拌 3 小時。濾液經過濃縮、減壓乾燥後
，把殘餘物溶在乙酸乙酯 (50 ml) 裡。有機層以 3% 的稀
鹽酸 (10 ml) 與飽和鹽水 (10 ml , 二次) 洗過，然後乾

(64)

燥 (MgSO_4) , 接著真空濃縮及乾燥。

產量 : 365 mg (產率 : 95.1%) 。

IR (KBr) : 1548、1514、1453、1392、1373、1258、1168、1085、968、823、799、751、668 cm^{-1} 。

NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 8.45 (s, 1H) 、 14.1 (br, s, 1H) 。

實施例 8 : 2-溴-4-硝基咪唑的製造

把由 2-溴-5-碘-4-硝基咪唑 (636 mg , 2.00 mmol) 、乙醇 (6.4 ml) 、三乙基胺 (607 mg , 6.00 mmol) 、及 2% Pd 氧化鋁 (95.4 mg , 15 重量%) 所組成的混合物在氫氣氛中於 50°C 至 60°C 之溫度及常壓下攪拌 15 小時。濾液經過濃縮、減壓乾燥後, 把殘餘物溶在乙酸乙酯 (50 ml) 裡。有機層以 3% 的稀鹽酸 (10 ml) 與飽和鹽水 (10 ml , 二次) 洗過, 然後乾燥 (MgSO_4) , 接著真空濃縮及乾燥。

產量 : 364 mg (產率 : 94.8%) 。

IR (KBr) : 1548、1514、1453、1392、1373、1258、1168、1085、968、823、799、751、668 cm^{-1} 。

NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 8.45 (s, 1H) 、 14.1 (br, s, 1H) 。

實施例 9 : 2-溴-4-硝基咪唑的製造

把由 2-溴-5-碘-4-硝基咪唑 (1.27 g , 4.00 mmol) 、

(65)

乙醇 (13 ml) 、三乙基胺 (1.21 g , 12.00 mmol) 、及 2% Pd 氧化鋁 (191 mg , 15 重量 %) 所組成的混合物在氫氣氛中於室溫、且施壓 (3 至 4 大氣壓) 下攪拌 14 小時。濾液經過濃縮、減壓乾燥後，把殘餘物溶在乙酸乙酯 (100 ml) 裡。有機層以 3% 的稀鹽酸 (30 ml) 與飽和鹽水 (20 ml , 二次) 洗過，然後乾燥 (MgSO_4) ，接著真空濃縮及乾燥。

產量 : 761 mg (產率 : 99.1%) 。

IR (KBr) : 1548 、 1514 、 1453 、 1392 、 1373 、 1258 、 1168 、 1085 、 968 、 823 、 799 、 751 、 668 cm^{-1} 。

NMR (DMSO-d_6) δ ppm : 8.45 (s , 1H) 、 14.1 (br , s , 1H) 。

實施例 10 : 2-溴-4-硝基咪唑的製造

把硼氫化四正丁基銨 (602 mg , 2.34 mmol) 加到由 2-溴-5-碘-4-硝基咪唑 (186 mg , 0.585 mmol) 溶在乾燥二氧雜環己烷 (2.8 ml) 中所得到的溶液裡。將所得混合物於 60°C 下攪拌 28 小時後，把反應混合物冷卻至室溫，然後倒入 10% 稀鹽酸 (10 ml) 裡。反應產物以乙酸乙酯加以萃取，乙酸乙酯萃取溶液 (40 ml) 經過乾燥 (MgSO_4) 後，真空濃縮並乾燥。

產量 : 86 mg (產率 : 76.6%) 。

IR (KBr) : 1548 、 1514 、 1453 、 1392 、 1373 、 1258 、 1168 、 1085 、 968 、 823 、 799 、 751 、 668 cm^{-1} 。

(66)

NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 8.45 (s, 1H) 、 14.1 (br, s, 1H) 。

實施例 11：2-溴-4-硝基咪唑的製造

把由 2-溴-5-碘-4-硝基咪唑 (2.43 g, 7.64 mmol) 、 異丙醇 (12.2 ml) 、 水 (2.4 ml) 三乙基胺 (2.32 g, 22.9 mmol) 、 及 5% Pd 氧化鋁 (12.2 mg) 所組成的混合物在氫氣氛中於 60°C、且施壓 (3 至 4 大氣壓) 下攪拌 3 小時。濾液經過濃縮、減壓乾燥後，把所得產物溶在水 (10 ml) 裡。所得溶液以活性碳 (243 mg) 加以處理 (係於室溫下攪拌 1 小時)。在冰冷卻下攪拌濾液，把 35% 濃鹽酸 (0.7 ml) 加入使溶液的 pH 值為 2。令所得溶液再於冰冷卻下攪拌 1 小時，接著，把析出的晶體過濾收集，然後在 50°C 下乾燥 16 小時。

產量：1.14 g (產率：77.7%) 。

NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 8.42 (s, 1H) 、 14.1 (br, s, 1H) 。

實施例 12：2-溴-4-硝基咪唑的製造

把 2-溴-5-碘-4-硝基咪唑 (1.00 g, 3.15 mmol) 溶在二甲基甲醯胺 (8 ml) 和水 (3 ml) 裡，將所得溶液在冰冷卻下攪拌，然後在該溶液中添加 50% 至 55% 亞硫酸氫銨水溶液 (3.6 ml, 23.5 mmol, 含量 52.5%)。在室溫下將該混合物攪拌 3 天後，於反應產物裡添加冷水 (30 ml)，然後用乙酸乙酯萃取三次 (共 167 ml)。有機層以 5%

(67)

鹽水洗兩次、接著乾燥 (MgSO_4)、真空濃縮、及乾燥。

產量：375 mg (產率：62.1%)。

NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.44 (s, 1H)、14.1 (br, s, 1H)。

實施例 13：2-溴-4-硝基咪唑的製造

把 2-溴-5-碘-4-硝基咪唑 (1.54 g, 4.84 mmol) 溶在二甲基甲醯胺 (12.3 ml) 和水 (6.2 ml) 裡，然後在該溶液中添加亞硫酸鈉 (1.22 g, 9.70 mmol)。將混合物加熱至 40°C 至 60°C 之間的溫度下，然後在該溫度下攪拌 20 小時。隨後，於反應溶液中再添加亞硫酸鈉 (2.44 g, 19.4 mmol)，並令混合物在 60°C 下攪拌 15 小時。俟反應混合物冷卻至室溫後，添加稀鹽酸，然後用乙酸乙酯萃取 (三次，共 200 ml)。有機層經過乾燥 (MgSO_4) 後，於濃縮得到的油狀殘餘物裡加水 (10 ml)。析出的晶體以過濾方式收集，然後在 60°C 下乾燥 15 小時。

產量：349 mg (產率：37.5%)。

IR (KBr) : 3201、3146、1547、1514、1452、1391、1373、1356、1258、1167、1084、968、823、798、750、668 cm^{-1} 。

NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.43 (s, 1H)、14.1 (br, s, 1H)。

實施例 14 至 19

(68)

以實施例 12 的相同方式製造 2-溴-4-硝基咪唑，但使用下表 1 中所列出的亞硫酸鹽和溶劑，並測定反應溫度與反應時間列於下表 1。2-溴-4-硝基咪唑的產率也列於表 1 中。在該表中，亞硫酸鹽的用量（莫耳）是利用 1 莫耳 2-溴-5-碘-4-硝基咪唑為標準所測得的值。此外，溶劑（二甲基甲醯胺（DMF）、水、或 1-甲基-2-吡咯啉酮（NMP））的用量是利用 1 毫莫耳 2-溴-5-碘-4-硝基咪唑為標準所測得的值。

(69)

[表 1]

實施例編號	亞硫酸鹽 (莫耳)	溶劑 (ml)	反應溫度 (°C)	反應時間 (小時)	產率 (%)
14	亞硫酸鈉 (6.0 莫耳)	DMF 2.4 ml 水 0.8 ml	65-70	31	40.0
15	亞硫酸氫銨 (4.6 莫耳)	DMF 2.5 ml 水 1.3 ml	50	20	47.6
16	焦亞硫酸鈉 (4.0 莫耳)	DMF 2.5 ml 水 1.3 ml	50	24	43.9
17	亞硫酸銨 單水合物 (4.0 莫耳)	DMF 2.5 ml 水 1.3 ml	50	18	49.5
18	50%至 55% 亞硫酸氫銨 水溶液 (7.4 莫耳)	DMF 2.5 ml 水 1.0 ml	25	96	62.1
19	50%至 55% 亞硫酸氫銨 水溶液 (7.3 莫耳)	NMP 1.6 ml	25	72	65.9

(70)

實施例 20：2-溴-5-碘-4-硝基咪唑

在氬氣流中將 2,5-二溴-4-硝基咪唑 (108.3 g, 400 mmol)、乙醇 (184 ml)、碘化鈉 (120 g, 800 mmol) 所組成的混合物加熱至迴流 (65-70°C, 26 小時)。俟反應混合物冷卻至室溫後，析出的無機鹽以過濾方式去除。把濾液 (300 ml) 的 78% (即 234 ml) 濃縮並減壓乾燥 (25-50°C)。將殘餘物 (棕色油狀物, 172 g) 懸浮在冰涼的水 (422 ml) 中，然後添加濃鹽酸 (10 ml) 使溶液的 pH 值在 1 至 2。所得溶液在冰冷卻下再攪拌 2 小時，接著把析出的晶體以過濾方式收集，隨後在 50°C 下乾燥 24 小時。

產量：89.2 g (產率：89.9%)，淺黃色晶體。

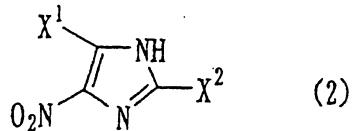
IR (KBr)：3218、1537、1456、1386、1336、1288、1250、1156、1048、969、829、756、731、665 cm^{-1} 。

MS (70 eV) m/z (相對強度)：319 (80, M^+)、317 (82)、154 (100)、106 (78)。

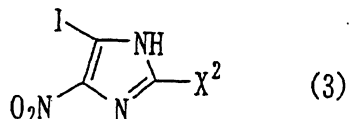
五、中文發明摘要

發明之名稱：4-硝基咪唑化合物的製造方法

本發明提供一種製造高產率、高純度式(1) 4-硝基咪唑化合物之低危險性（如爆炸）的安全方法。此製造方法包括將式(2)的 4-硝基咪唑化合物



（其中 X^1 與 X^2 各為氯原子或溴原子）加以碘化，然後把所得式(3)之 5-碘-4-硝基咪唑化合物

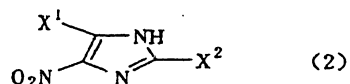


（其中 X^2 係如以上所定義者）加以還原。

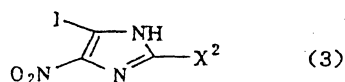
六、英文發明摘要

發明之名稱：METHOD FOR PRODUCING 4-NITROIMIDAZOLE COMPOUND

The present invention provides a method for producing a 4-nitroimidazole compound represented by general formula (1) at high yield and at high purity by a safe method causing few dangers such as explosion. The production method of the present invention comprises iodinating a 4-nitroimidazole compound represented by general formula (2):



wherein each of X^1 and X^2 represents a chlorine atom or bromine atom, and then reducing the obtained 5-iodo-4-nitroimidazole compound represented by general formula (3):



wherein X^2 is the same as defined above.

七、指定代表圖：

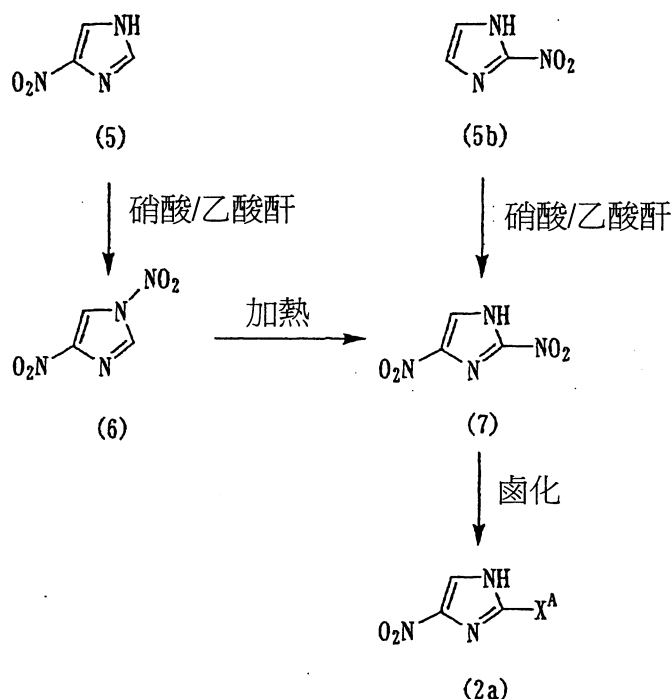
(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

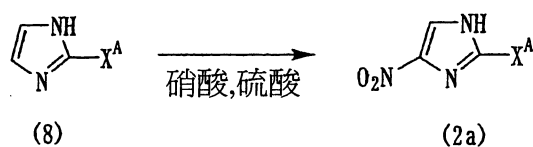
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵之化學式：無

(2)

反應圖-1



反應圖-2



其中 X^A 為鹵素原子。

然而，這些方法有各種缺點，因此不足以應用在產業製造上。

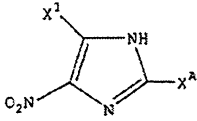
例如，在反應圖-1 所示之方法中，屬於反應中間物的化合物 (6)、(7) 在化學上並不安定，這些化合物可能因為衝擊（如掉落或摩擦）而有爆炸的風險。此外，此法中藉加熱而從化合物 (6) 得到化合物 (7) 的反應期間所採用的溫度（約 130°C ）超過化合物 (6) 的 TNR（不折返溫度 (Temperature of No Return)）；最大溫度範圍 60°C 至 70°C ，在此溫度下

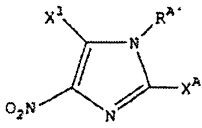
97年4月18日

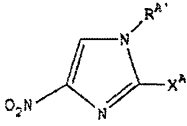
該化合物可在化學加工設備中安全處理)。所以，利用此方法以工業規模大量產製所要化合物是非常危險的。

反應圖-2 所示方法牽涉到把化合物(8)硝化的反應，然而利用此種硝化反應只能得到低產率的化合物(1a)，因此此法在工業上亦非有利者。

本案申請人之台灣專利申請案第 92128442 號中揭示

了式 (2a) 化合物的製備方法，係以將式  化合物 (其中 X^A 與 X^1 各為鹵素原子) 還原為特徵；或係以

將式  化合物 [其中 $R^{A'}$ 為經低碳烷氧基取代之低碳烷基、經苯基-低碳烷氧基取代之低碳烷基、經氰基取代之低碳烷基、苯基-低碳烷基 (可在苯基環中具有低碳烷氧基作為取代基)； X^A 與 X^1 各為鹵素原子] 還原

，及移除所得式  化合物 (其中 $R^{A'}$ 與 X^A 係如以上所定義) 中的 $R^{A'}$ 基為特徵。

【發明內容】

本發明的目的在於提供一種製造高產率、高純度式(1) 4-硝基咪唑化合物之低危險性 (如爆炸) 的安全方法。

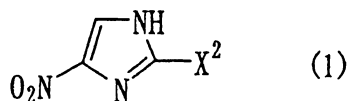
為了達到上述目的，本案發明人已就式 (1) 所示 4-硝基咪唑化合物的製造方法進行深入研究。結果發現，透過碘原子選擇性 (selectively) 取代以下式(2) 4-硝基咪唑化合物 5-位置的氯原子或溴原子、然後把所得以下式(3) 所示 5-碘-4-硝基咪唑化合物的 5-位置選擇性 (selectively

(4)

）還原即可達到以上目的。亦即，本案發明人發現，式(1) 4-硝基咪唑化合物可用一種低危險性（如爆炸）的安全方法，以高產率、高純度製造出來，此方法包括用碘原子把以下式(2) 4-硝基咪唑化合物 5-位置的氯原子或溴原子選擇性取代，然後把所得以下式(3)所示 5-碘-4-硝基咪唑化合物的 5-位置選擇性還原。

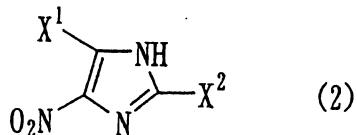
本發明即是基於這些發現所完成的。

1. 本發明提供一種用於製造式(1) 4-硝基咪唑化合物之方法

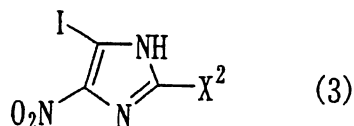


（其中 X^2 為氯原子或溴原子）

包括將式(2) 4-硝基咪唑化合物



（其中 X^1 與 X^2 各為氯原子或溴原子）加以碘化，然後把所得式(3)之 5-碘-4-硝基咪唑化合物



（其中 X^2 係如以上所定義者）加以還原。

2. 在上述本發明所提供用於製造 4-硝基咪唑化合物之方法中，使用碘化劑為鹵素分子、氫碘酸、或氫碘酸的金屬鹽類。

97年4月8日(2)正

3.在上述本發明所提供用於製造 4-硝基咪唑化合物之方法中，該氫碘酸的金屬鹽類為碘化鈉、碘化鉀、碘化鋰、碘化鋅、碘化鎂、或碘化鋁。

4.在上述本發明所提供用於製造 4-硝基咪唑化合物之方法中，使用的碘化劑對化合物(2)的莫耳比在 1.5 : 1 至 15 : 1 之間，而該碘化劑為碘化鈉。

5.在上述本發明所提供用於製造 4-硝基咪唑化合物之方法中，該反應是在有相轉移觸媒的情況下進行。

6.在上述本發明所提供用於製造 4-硝基咪唑化合物之方法中，使用的相轉移觸媒對化合物(2)的莫耳比在 0.01 : 1 至 1 : 1 之間，而該相轉移觸媒為四級銨鹽、鎂鹽、或吡啶鹽。

7.在上述本發明所提供用於製造 4-硝基咪唑化合物之方法中，該還原劑為氫化還原劑，而使用的還原劑對化合物(3)的莫耳比在 1 : 1 至 10 : 1 之間。

8.在上述本發明所提供用於製造 4-硝基咪唑化合物之方法中，該還原劑為催化性氫化還原劑，而使用的還原劑對化合物(3)的重量比為 0.1 重量%至 40 重量%之間。

9.在上述本發明所提供用於製造 4-硝基咪唑化合物之方法中，該反應是在有三乙胺、三甲胺、或 N-乙基二異丙基胺的情況下進行。

【實施方式】

本發明用於製造式(1) 4-硝基咪唑化合物的方法將在以下加以說明。

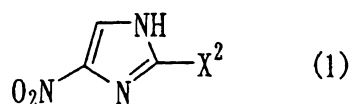
十、申請專利範圍

第 94103101 號專利申請案

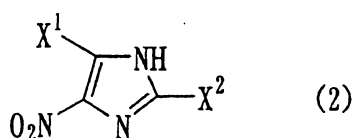
中文申請專利範圍修正本

民國 97 年 4 月₁₈ 日修正

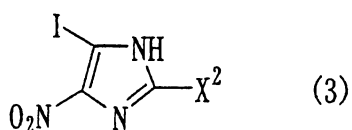
1. 一種用於製造式(1) 4-硝基咪唑化合物之方法

(其中 X^2 為氯原子或溴原子)

包括在有碘化劑的情況下將式(2)之 4-硝基咪唑化合物

(其中 X^1 與 X^2 各為氯原子或溴原子)

加以碘化，然後在有還原劑的情況下把所得式(3)之 5-碘-4-硝基咪唑化合物



(其中 X^2 係如以上所定義者)

加以還原。

2.如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中該碘化劑為鹵素分子、氫碘酸、或氫碘酸的金屬鹽類。

3.如申請專利範圍第 2 項之製造方法，其中該氫碘酸的金屬鹽類為碘化鈉、碘化鉀、碘化鋰、碘化鋅、碘化鎂、或碘化鋁。

4.如申請專利範圍第 3 項之製造方法，其中使用的碘化劑對化合物(2)的莫耳比在 5 : 1 至 15 : 1 之間，而該碘化劑為碘化鈉。

5.如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中該碘化反應是在有相轉移觸媒的情況下進行。

6.如申請專利範圍第 5 項之製造方法，其中使用的相轉移觸媒對化合物(2)的莫耳比在 0.01 : 1 至 1 : 1 之間，而該相轉移觸媒為四級銨鹽、鎘鹽、或吡啶鹽。

7.如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中該還原劑為氫化還原劑，而使用的還原劑對化合物(3)的莫耳比在 1 : 1 至 10 : 1 之間。

8.如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中該還原劑為催化性氫化還原劑，而使用的還原劑對化合物(3)的重量比為 0.1 重量%至 40 重量%之間。

9.如申請專利範圍第 8 項之製造方法，其中該還原反應是在有三乙胺、三甲胺、或 N-乙基二異丙基胺的情況下進行。