

申請日期	91.8.12
案 號	91118100
類 別	A01N43/56 = C07D401/04 = C07D413/14

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	殺節肢動物之胺苗內酞醯胺
	英 文	"ARTHROPODICIDAL ANTHRANILAMIDES"
二、發明 人	姓 名	1.喬治 菲利普 拉姆      GEORGE PHILIP LAHM 2.湯瑪斯 保羅 塞彼      THOMAS PAUL SELBY 3.湯瑪斯 馬汀 史帝芬森 THOMAS MARTIN STEVENSON
	國 籍	1-3.均美國 U.S.A.
住、居所	住、居所	1.美國德來懷州威明頓市美崗路148號 148 FAIRHILL DRIVE, WILMINGTON, DELAWARE 19808, U.S.A. 2.美國德來懷州威明頓市獵人路116號 116 HUNTER COURT, WILMINGTON, DELAWARE 19808, U.S.A. 3.美國德來懷州紐沃克市伊魯奎路103號 103 IROQUOIS COURT, NEWARK, DELAWARE 19702, U.S.A.
	姓 名 (名稱)	美國杜邦股份有限公司 E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
三、申請人	國 籍	美國 U.S.A.
	住、居所 (事務所)	美國德來懷州威明頓市馬卡第街1007號 1007 MARKET STREET, WILMINGTON, DELAWARE 19898, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	羅傑·鮑曼 ROGER A. BOWMAN



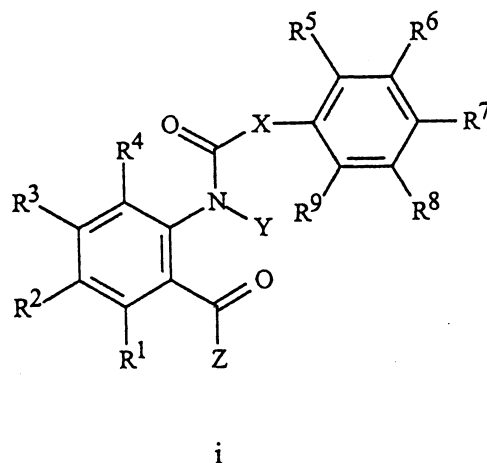
## 五、發明說明(1)

發明背景

本發明係有關某些胺茴內酞醯胺、其N-氧化物、其農業上合適之鹽與組合物，及其用在農藝與非農藝環境中控制無脊椎動物害蟲(如：節肢動物)之方法。

無脊椎動物害蟲(如：節肢動物)之控制對作物達成高收效率極為重要。無脊椎動物害蟲對所種植及所儲存農藝作物之傷害會造成生產力顯著下降，因此增加消費者之成本。在森林、溫室作物、觀賞植物、種苗作物、庫存食物與纖維產品、家畜、家庭、及公共衛生與動物衛生中控制無脊椎動物害蟲亦很重要。許多供此目的用之產品可自商品取得，但仍需要更有效力、成本更低、毒性更低、對環境更安全或作用模式不同之新化合物。

NL 9202078揭示一種式i N-醯基胺茴酸衍生物作為殺昆蟲劑



其中，特別指示

X為直接鍵結；

## 五、發明說明(2)

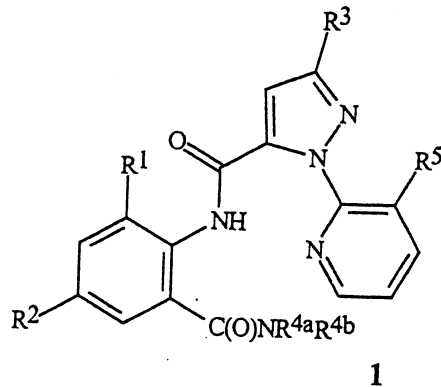
Y為H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

Z為NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基)或N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基)<sub>2</sub>；且

R<sup>1</sup>至R<sup>9</sup>分別獨立為H、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、苯基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基或C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-醯氧基。

## 發明概要

本發明係有關式1化合物、其N-氧化物或農業上合適之鹽



其中

R<sup>1</sup>為CH<sub>3</sub>、F、Cl或Br；

R<sup>2</sup>為F、Cl、Br、I或CF<sub>3</sub>；

R<sup>3</sup>為CF<sub>3</sub>、Cl、Br或OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

R<sup>4a</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

R<sup>4b</sup>為H或CH<sub>3</sub>；及

R<sup>5</sup>為Cl或Br。

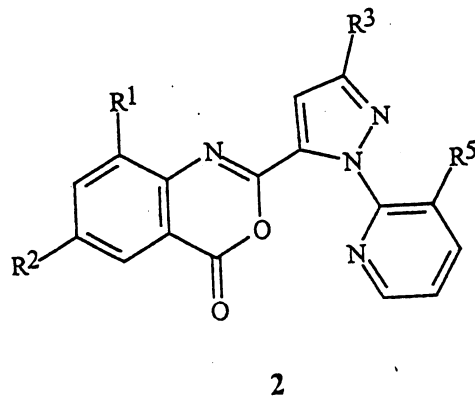
本發明亦有關一種控制無脊椎動物害蟲之組合物，其包含生物有效量之式1化合物與至少另一種選自由界面活性劑、固態稀釋劑與液態稀釋劑組成之群中之組成分。本發明亦有關一種組合物，其包含生物有效量式1化合物與有

## 五、發明說明(3)

效量之至少另一種生物活性化合物或製劑。

本發明亦有關於一種控制無脊椎動物害蟲之方法，其包括由無脊椎動物害蟲或其環境與生物有效量式1化合物(例如：本文說明之組合物)接觸。本發明亦有關於此等控制方法，其中由無脊椎動物害蟲或其環境與生物有效量式1化合物接觸或與含式1化合物及生物有效量之至少另一種生物活性化合物或製劑之組合物接觸，以控制無脊椎動物害蟲。

本發明亦有關於式2苯並嘓啉酮化合物



其中

$R^1$  為  $CH_3$ 、F、Cl 或 Br；

$R^2$  為 F、Cl、Br、I 或  $CF_3$ ；

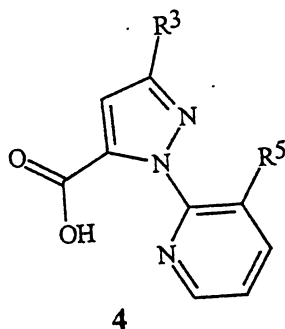
$R^3$  為  $CF_3$ 、Cl、Br 或  $OCH_2CF_3$ ；且

$R^5$  為 Cl 或 Br；

其適用為製備式1化合物之合成中間物。

本發明亦有關於式4吡啶羧酸化合物

## 五、發明說明(4)



其中

$R^3$  為  $CF_3$ 、Cl、Br 或  $OCH_2CF_3$ ；且

$R^5$  為 Cl 或 Br；

其適用為製備式 1 化合物之合成中間物。

本發明詳細說明

上述說明中，"烷基"不論單獨使用或於複合字中使用如："烷硫基"或"鹵烷基"，均包括直鏈或分支烷基，如：甲基、乙基、正丙基、異丙基，或相異之丁基異構物。習此技藝之人士咸了解，並非所有含氮雜環均可形成 N-氧化物，因為氮需要可利用之單獨一對才可氧化成氧化物；習此技藝之人士咸了解彼等可形成 N-氧化物之含氮雜環。習此技藝之人士亦咸了解，三級胺可形成 N-氧化物。製備雜環與三級胺之 N-氧化物之合成法係習此技藝之人士非常熟悉者，包括以過氧酸(如：過乙酸與間氯過苯甲酸(MCPBA))、過氧化氫、烷基氫過氧化物(如：第三丁基氫過氧化物)、過硼酸鈉、與二環氧乙烷類(如：二甲基二環氧乙烷)氧化雜環與三級胺。此等製備 N-氧化物之方法已詳細說明於文獻中，參見例如：T. L. Gilchrist 述於

## 五、發明說明(5)

"Comprehensive Organic Synthesis", vol. 7, pp 748-750, S. V. Ley 編輯, Pergamon Press 出版; M. Tisler 與 B. Stanovnik 述於 "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", vol. 3, pp 18-20, A. J. Boulton 與 A. McKillop 編輯, Pergamon Press 出版; M. R. Grimmett 與 B. R. T. Keene 述於 "Advances in Heterocyclic Chemistry", vol. 43, pp 149-161, A. R. Katritzky 編輯, Academic Press 出版; M. Tisler 與 B. Stanovnik 述於 "Advances in Heterocyclic Chemistry", vol. 9, pp 285-291, A. R. Katritzky 與 A. J. Boulton 編輯, Academic Press 出版; 及 G. W. H. Cheeseman 與 E. S. G. Werstiuk 述於 "Advances in Heterocyclic Chemistry", vol. 22, pp 390-392, A. R. Katritzky 與 A. J. Boulton 編輯, Academic Press 出版。

本發明化合物可出現一種或多種立體異構物。此等各種立體異構物包括對映異構物、非對映異構物、非向性異構物與幾何異構物。習此技藝之人士咸了解, 其中一種立體異構物之含量高時或當與其他立體異構物分離時, 可能比其他立體異構物具有更高活性與/或具有有利效果。此外, 習此技藝之人士咸了解該立體異構物之分離法、提高含量法與/或選擇性製備法。因此, 本發明包括選自式1化合物、其N-氧化物與農業上合適之鹽中之化合物。本發明可呈立體異構物之混合物、個別立體異構物、或呈光學活性型。

本發明化合物之鹽類包括與無機酸或有機酸形成之酸加成鹽, 此等酸類如: 氫溴酸、鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、

## 五、發明說明(6)

乙酸、丁酸、富馬酸、乳酸、馬來酸、丙二酸、草酸、丙酸、水楊酸、酒石酸、4-甲苯磺酸或戊酸。

以成本、合成難易度與/或生物效力等因素來考量時，較佳化合物為：

較佳化合物1式1化合物，其中 $R^{4a}$ 為 $C_1-C_4$ 烷基且 $R^{4b}$ 為H；或 $R^{4a}$ 為 $CH_3$ 且 $R^{4b}$ 為 $CH_3$ 。

較佳化合物2：較佳化合物1，其中 $R^5$ 為Cl。

較佳化合物3：較佳化合物2，其中 $R^{4a}$ 為 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 或 $C(CH_3)_3$ 。

較佳化合物4：較佳化合物3，其中 $R^2$ 為Cl或Br。

較佳化合物5：較佳化合物4，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ 。

較佳化合物6：較佳化合物4，其中 $R^1$ 為Cl。

較佳化合物7：式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ 、Cl或Br； $R^2$ 為F、Cl、Br、I或 $CF_3$ ； $R^3$ 為 $CF_3$ 、Cl或Br； $R^{4a}$ 為 $C_1-C_4$ 烷基； $R^{4b}$ 為H；且 $R^5$ 為Cl或Br。

明確之較佳化合物為選自下列各物組合之群中之式1化合物：

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為Br； $R^3$ 為 $CF_3$ ； $R^{4a}$ 為 $CH(CH_3)_2$ ； $R^{4b}$ 為H；且 $R^5$ 為Cl；

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為Br； $R^3$ 為 $CF_3$ ； $R^{4a}$ 為 $CH_3$ ； $R^{4b}$ 為H；且 $R^5$ 為Cl；

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為Br； $R^3$ 為Br； $R^{4a}$ 為 $CH(CH_3)_2$ ； $R^{4b}$ 為H；且 $R^5$ 為Cl；

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為Br； $R^3$ 為Br； $R^{4a}$ 為



## 五、發明說明(7)

$\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^{4b}$  為 H; 且  $\text{R}^5$  為 Cl;

式 1 化合物, 其中  $\text{R}^1$  為  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^2$  為 Br;  $\text{R}^3$  為 Cl;  $\text{R}^{4a}$  為  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;  $\text{R}^{4b}$  為 H; 且  $\text{R}^5$  為 Cl;

式 1 化合物, 其中  $\text{R}^1$  為  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^2$  為 Br;  $\text{R}^3$  為 Cl;  $\text{R}^{4a}$  為  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^{4b}$  為 H; 且  $\text{R}^5$  為 Cl;

式 1 化合物, 其中  $\text{R}^1$  為  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^2$  為 Cl;  $\text{R}^3$  為  $\text{CF}_3$ ;  $\text{R}^{4a}$  為  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;  $\text{R}^{4b}$  為 H; 且  $\text{R}^5$  為 Cl;

式 1 化合物, 其中  $\text{R}^1$  為  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^2$  為 Cl;  $\text{R}^3$  為  $\text{CF}_3$ ;  $\text{R}^{4a}$  為  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^{4b}$  為 H; 且  $\text{R}^5$  為 Cl;

式 1 化合物, 其中  $\text{R}^1$  為  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^2$  為 Cl;  $\text{R}^3$  為 Br;  $\text{R}^{4a}$  為  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;  $\text{R}^{4b}$  為 H; 且  $\text{R}^5$  為 Cl;

式 1 化合物, 其中  $\text{R}^1$  為  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^2$  為 Cl;  $\text{R}^3$  為 Br;  $\text{R}^{4a}$  為  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^{4b}$  為 H; 且  $\text{R}^5$  為 Cl;

式 1 化合物, 其中  $\text{R}^1$  為  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^2$  為 Cl;  $\text{R}^3$  為 Cl;  $\text{R}^{4a}$  為  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;  $\text{R}^{4b}$  為 H; 且  $\text{R}^5$  為 Cl;

式 1 化合物, 其中  $\text{R}^1$  為  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^2$  為 Cl;  $\text{R}^3$  為 Cl;  $\text{R}^{4a}$  為  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^{4b}$  為 H; 且  $\text{R}^5$  為 Cl;

式 1 化合物, 其中  $\text{R}^1$  為  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^2$  為 Cl;  $\text{R}^3$  為  $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ;  $\text{R}^{4a}$  為  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;  $\text{R}^{4b}$  為 H; 且  $\text{R}^5$  為 Cl;

式 1 化合物, 其中  $\text{R}^1$  為  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^2$  為 Cl;  $\text{R}^3$  為  $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ;  $\text{R}^{4a}$  為  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^{4b}$  為 H; 且  $\text{R}^5$  為 Cl;

式 1 化合物, 其中  $\text{R}^1$  為 Cl;  $\text{R}^2$  為 Cl;  $\text{R}^3$  為 Br;  $\text{R}^{4a}$  為  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^{4b}$  為 H; 且  $\text{R}^5$  為 Cl; 及

式 1 化合物, 其中  $\text{R}^1$  為  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^2$  為 Cl;  $\text{R}^3$  為  $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ;  $\text{R}^{4a}$

## 五、發明說明(8)

為  $\text{CH}_3$ ； $\text{R}^{4b}$  為  $\text{H}$ ；且  $\text{R}^5$  為  $\text{Cl}$ 。

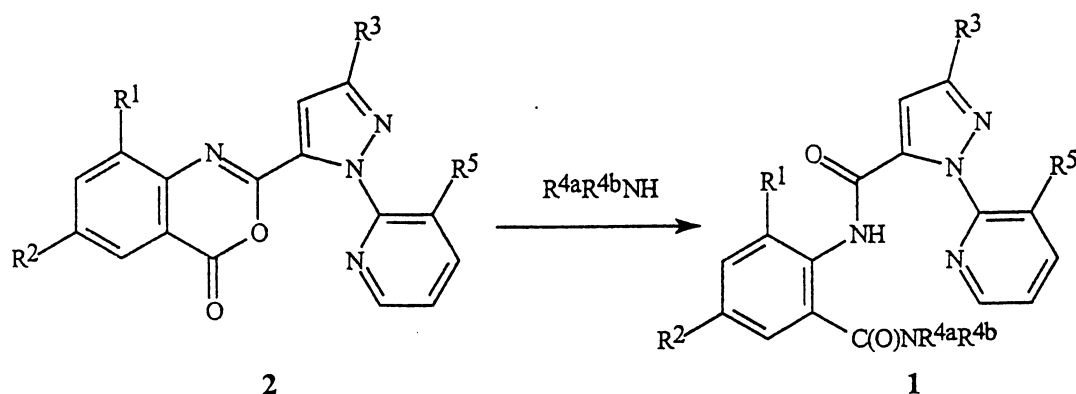
本發明較佳化合物為彼等包含上述較佳化合物者。較佳使用方法為彼等涉及上述較佳化合物者。

特別指式 1,2 與 4 化合物，其中  $\text{R}^1$  為  $\text{CH}_3$ 、 $\text{Cl}$  或  $\text{Br}$ ； $\text{R}^2$  為  $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$  或  $\text{CF}_3$ ； $\text{R}^3$  為  $\text{CF}_3$ 、 $\text{Cl}$  或  $\text{Br}$ ； $\text{R}^{4a}$  為  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基； $\text{R}^{4b}$  為  $\text{H}$ ；且  $\text{R}^5$  為  $\text{Cl}$  或  $\text{Br}$ 。

式 I 化合物可依下列反應圖 1-11 中所述一種或多種方法與變化製備。下列式 1-24 化合物中  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{4a}$ 、 $\text{R}^{4b}$  與  $\text{R}^5$  如上述本發明摘要中之定義，除非另有說明。

式 I 化合物可依反應圖 1 所示，由式 2 苯並嘔啉酮與  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基胺反應。

反應圖 1



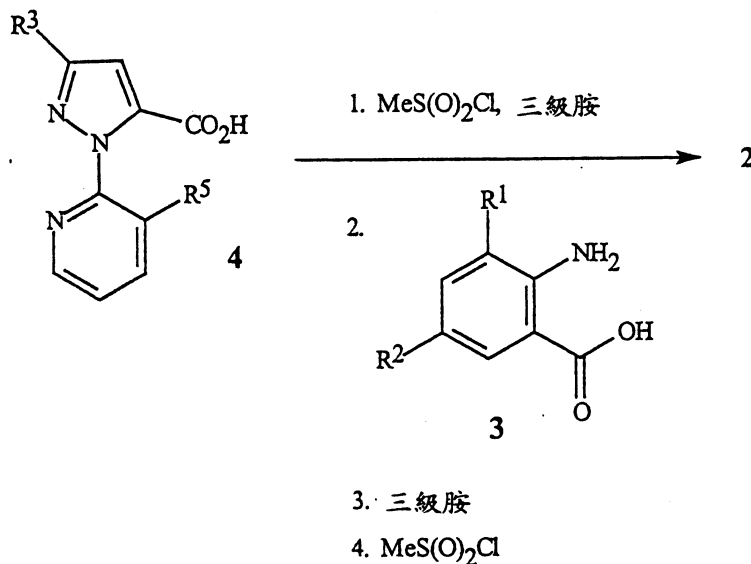
該反應可於無溶劑下或於多種合適溶劑中，包括四氫呋喃、乙醚、二氯甲烷或氯仿烷，於室溫至溶劑之回流溫度範圍內之最適當溫度下進行。苯並嘔啉酮與胺反應產生胺苊內酰醯胺之反應詳細說明於化學文獻中。有關苯並嘔啉酮化學之說明參見 Jakobsen 等人之 Biorganic and Medicinal

## 五、發明說明(9)

Chemistry 2000, 8, 2095-2103及其中摘錄之參考文獻。亦參見 G. M. Coppola, J. Heterocyclic Chemistry 1999, 36, 563-588。

式2苯並嘓吩酮可依多種方法製備。特別適用之兩種方法說明於反應圖2-3中。反應圖2中，式2苯並嘓吩酮之製法為直接由式4吡唑羧酸與式3胺茴酸偶合。

反應圖2

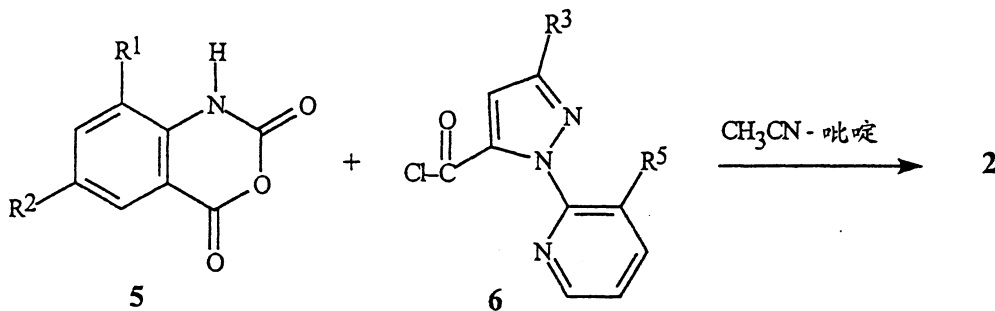


此反應涉及於三級胺(如：三乙胺或吡啶)之存在下，連續添加甲磺醯氯至式4吡唑羧酸中後，添加式3胺茴酸，然後第二次添加三級胺與甲磺醯氯。此方法通常產生良好收率之苯並嘓吩酮，且更詳細說明於實例1中。

反應圖3出示另一種製備式2苯並嘓吩酮之方法，其涉及由式6吡唑醯基氯與式5N-羧基胺基苯甲酸酐偶合，直接產生式2苯並嘓吩酮。

## 五、發明說明 ( 10 )

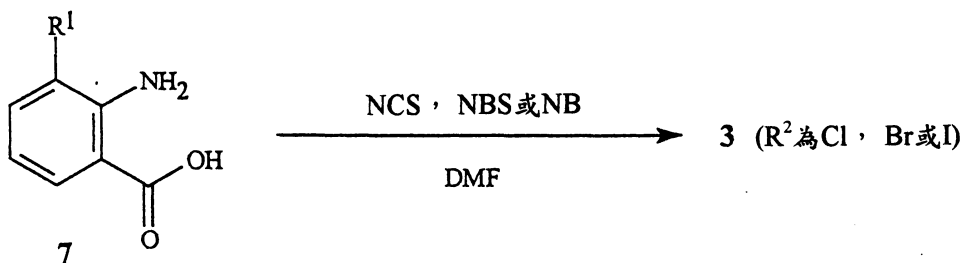
反應圖 3



適合此反應之溶劑為如：吡啶或吡啶/乙腈。式6鹽基氯可由式4相應酸經由已知方法製得，如：與亞硫酸氯或草酸氯進行氯化反應。

式3胺苊酸可依多種已知方法製得。其中許多化合物係已知者。如反應圖4所示，含氯、溴或碘之R<sup>2</sup>取代基之胺苊酸可由式7未取之胺苊酸經N-氯琥珀鹽亞胺(NCS)、N-溴琥珀鹽亞胺(NBS)、或N-碘琥珀鹽亞胺(NIS)，於溶劑中(如：N,N-二甲基甲醯胺(DMF))分別處理，直接鹵化製備，產生式3之相應經取代之酸。

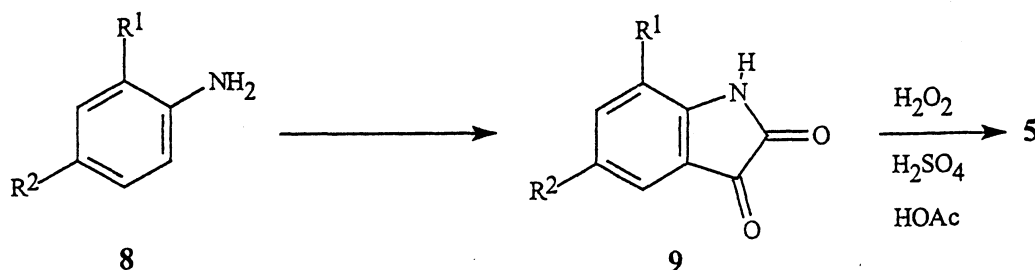
反應圖 4



式5N-羧基胺基苯甲酸酐之製法可依反應圖5所示，由式9靛紅製備。

## 五、發明說明 ( 11 )

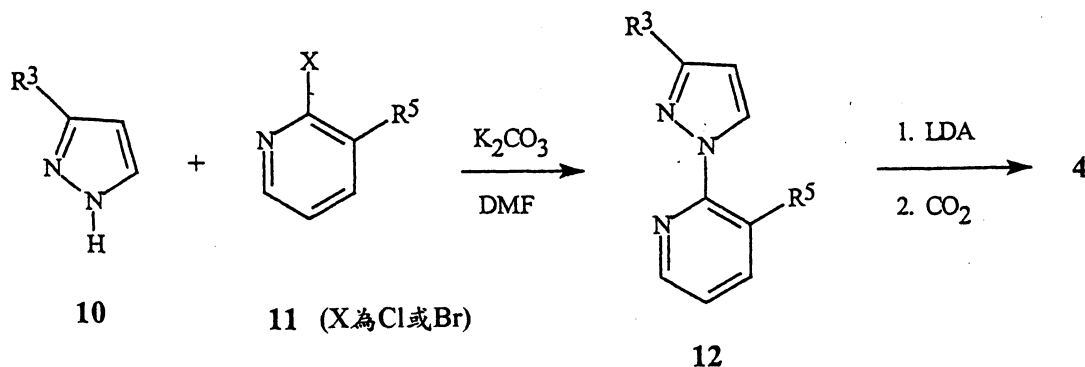
反應圖 5



式9靛紅可由式8苯胺衍生物依文獻中之方法製備如：F. D. Popp, *Adv. Heterocycl. Chem.* 1975, 18, 1-58與J. F. M. Da Silva等人之 *Journal of the Brazilian Chemical Society* 2001, 12(3), 273-324。靛紅9經過氧化氫氧化，通常產生良好收率之相應之N-羧基胺基苯甲酸酐5 (G. Reissenweber and D. Mangold, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1980, 19, 222-223)。N-羧基胺基苯甲酸酐亦可由胺苗酸3經由許多涉及3與碳醯氯或碳醯氯同等物反應之許多已知方法製得。

式4吡唑羧酸可依反應圖6所示之方法製備。

反應圖 6



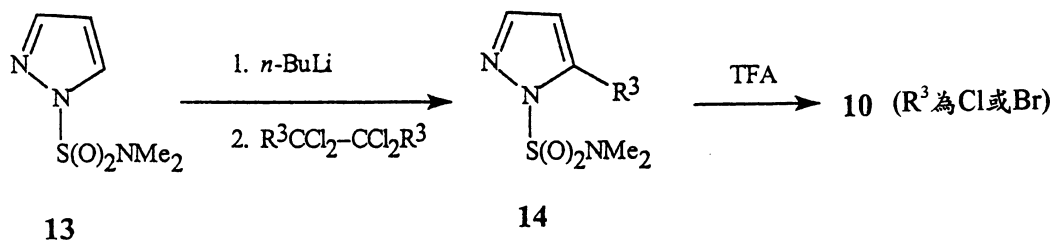
吡唑10與式11之2,3-二鹵吡啶之反應可產生良好收率之

## 五、發明說明 ( 12 )

1-吡啶基吡啶 12，具有所需位置選擇性化學之良好專一性。12經二異丙基胺化鋰(LDA)金屬化後，經二氧化碳之鋰鹽中止反應，產生式4吡啶羧酸。有關此方法之其他詳細說明示於實例1、3與5。

吡啶起始物 10 (其中  $R^3$  為  $CF_3$ 、Cl 或 Br) 為已知化合物。其中  $R^3$  為  $CF_3$  之吡啶 10 可自商品取得。其中  $R^3$  為 Cl 或 Br 之吡啶 10 可依文獻中之方法製備 (H. Reimlinger and A. Van Overstraeten, Chem. Ber. 1966, 99(10), 3350-7)。另一種適用於製備其中  $R^3$  為 Cl 或 Br 之吡啶 10 方法示於反應圖 7。

反應圖 7

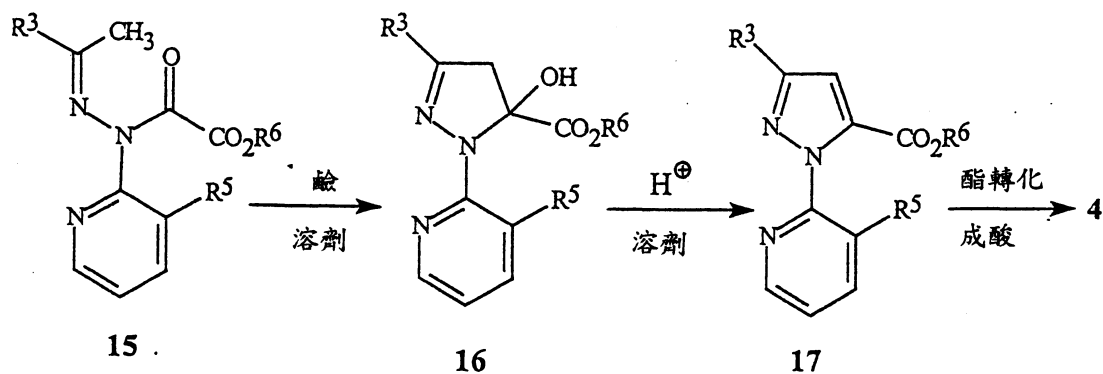


胺磺醯基吡啶 13 經正丁基鋰金屬化後，以六氯乙烷 (當  $R^3$  為 Cl 時) 或 1,2-二溴四氯乙烷 (當  $R^3$  為 Br 時) 直接鹵化陰離子，產生鹵化衍生物 14。於室溫下，以三氟乙酸 (TFA) 脫除胺磺醯基，即可分別產生收量良好之其中  $R^3$  為 Cl 或 Br 之吡啶 10。有關此方法之進一步詳細實驗說明於實例 3 與 5 中。

另一種替代反應圖 6 之方法為依反應圖 8 所示之方法製備式 4 中  $R^3$  為  $CF_3$  之吡啶羧酸。

## 五、發明說明 ( 13 )

反應圖 8



式 15 中  $R^6$  為  $C_1$ - $C_4$  烷基之化合物與合適鹼，於有機溶劑中反應，經如：乙酸之酸中和後，產生式 16 之環化產物。合適鹼可為例如(但不限於)：氫化鈉、第三丁醇鉀、二甲磺醯基鈉 ( $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})\text{CH}_2^-\text{Na}^+$ )、鹼金屬(如：鋰、鈉或鉀)碳酸鹽或氫氧化物、四烷基(如：甲基、乙基或丁基)銨氟化物或氫氧化物、或 2-第三丁基亞胺基-2-二乙胺基-1,3-二甲基-全氫-1,3,2-重氮磷。合適之有機溶劑可為例如(但不限於)：丙酮、乙腈、四氫呋喃、二氯甲烷、二甲亞砜或  $N,N$ -二甲基甲醯胺。該環化反應通常在約  $0$  至  $120^\circ\text{C}$  之溫度範圍內進行。溶劑、鹼、溫度與添加時間之影響均分別獨立，且反應條件之選擇對儘量減少副產物之形成很重要。較佳鹼為四丁基銨化氟。

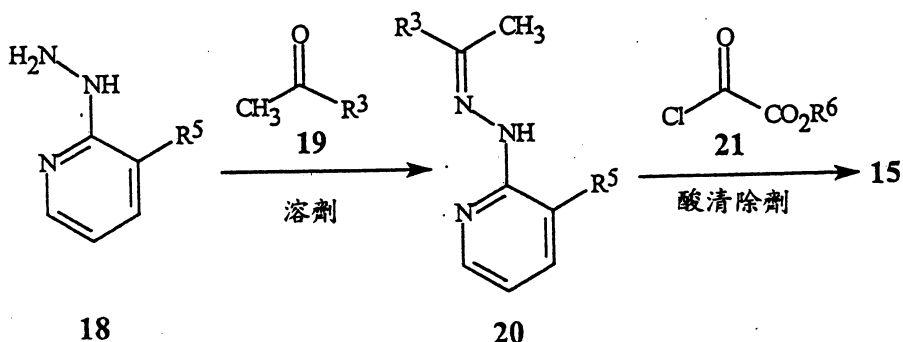
式 16 化合物脫水產生式 17 化合物，然後使羧酸酯官能基轉化成羧酸，產生式 4 化合物。該脫水反應係使用觸媒量之合適酸處理。此酸觸媒可為例如(但不限於)：硫酸。反應通常使用有機溶劑進行。習此技藝之人士咸了解，脫水

## 五、發明說明 ( 14 )

反應可在相當多種溶劑中，於約0至200°C之溫度範圍內進行，以約0至100°C之溫度範圍更佳。反應圖8中之脫水反應最好使用之溶劑包括乙酸及約65°C之溫度。羧酸酯化合物可依多種方法轉化成羧酸化合物，包括於無水條件下進行親核性裂解，或使用酸或鹼進行水解法(參見T. W. Greene與P. G. M. Wuts之"Protective Groups in Organic Synthesis"，第2版，John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, pp. 224-269中方法之說明)。反應圖8之方法中，以鹼催化之水解法較佳。合適鹼包括鹼金屬(如：鋰、鈉或鉀)氫氧化物。例如：可使酯溶於水與醇(如：乙醇)之混合物中。當以氫氧化鈉或氫氧化鉀處理時，酯經皂化，產生羧酸之鈉或鉀鹽。使用強酸(如：鹽酸或硫酸)酸化，產生式4羧酸。依習此技藝之人士已知之方法單離羧酸，包括結晶法、萃取法與蒸餾法。

式15化合物可依反應圖9之方法製備。

反應圖9



其中R<sup>3</sup>為CF<sub>3</sub>且R<sup>6</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

於如：水、甲醇或乙酸之溶劑中，以式19酮處理式18胼

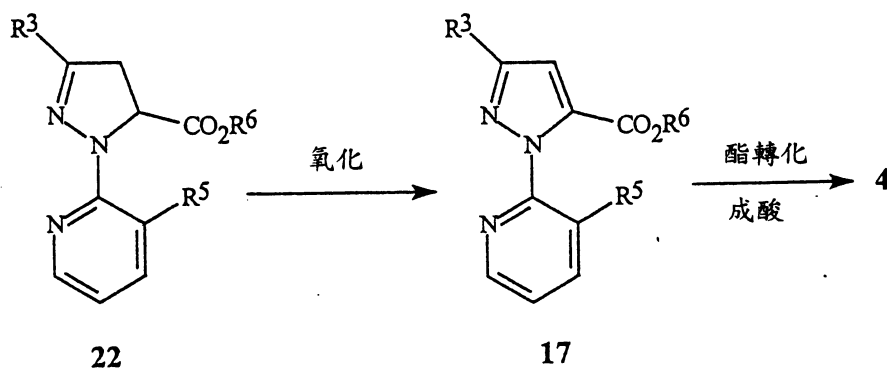


## 五、發明說明 ( 15 )

化合物，產生式20脞。習此技藝之人士咸了解，此反應可能需要視需要選用酸催化，且亦可能需要提高溫度，端賴式20脞之分子取代型態而定。式20脞與式21化合物於合適有機溶劑中(如，例如(但不限於)：二氯甲烷或四氫呋喃)，於酸清除劑(如：三乙胺)之存在下反應，產生式15化合物。該反應通常在約0至100°C之溫度下進行。有關反應圖9之方法之詳細實驗說明於實例7中。式18脞化合物可依標準方法製備，如：由式11相應之鹵基化合物與脞接觸。

另一種替代反應圖6之方法為依反應圖10所示之方法製備式4中R<sup>3</sup>為Cl或Br之吡唑羧酸。

反應圖10



其中R<sup>6</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

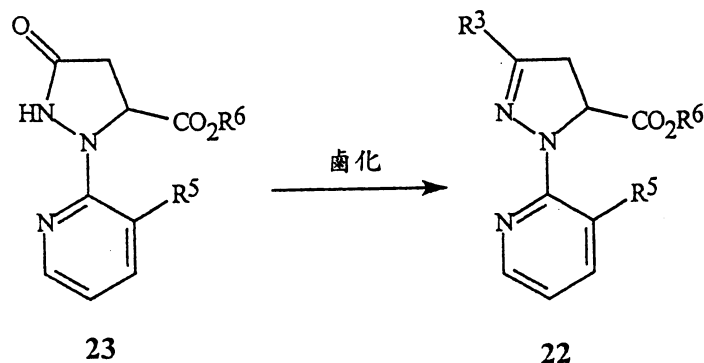
式22化合物之氧化法可視需要於酸之存在下進行，產生式17化合物後，使羧酸酯官能基轉化成羧酸，產生式4化合物。氧化劑可為過氧化氫、有機過氧化物、過硫酸鉀、過硫酸鈉、過硫酸銨、單過硫酸鉀(例如：Oxone®)或過錳酸鉀。為了達到完全轉化，應相對於式22化合物使用至少一

## 五、發明說明 ( 16 )

當量之氧化劑，以約1至2當量較佳。此氧化反應典型地在溶劑之存在下進行。該溶劑可為醚(如：四氫呋喃)、對二噁烷，等等，有機酯如：乙酸乙酯、碳酸二甲酯，等等，或極性非質子性有機溶劑(如：N,N-二甲基甲醯胺、乙腈，等等)。適用於氧化步驟之酸包括無機酸如：硫酸、磷酸，等等，及有機酸如：乙酸、苯甲酸，等等。當使用酸時，應相對於式22化合物之0.1當量以上。為了達到完全轉化，可使用1至5當量之酸。較佳氧化劑為過硫酸鉀，且最好於硫酸之存在下進行氧化反應。進行該反應時，可於所需溶劑中混合式22化合物及可能使用之酸。然後以合宜之速度添加氧化劑。反應溫度典型地在低達約0°C至高達溶劑之沸點溫度間變化，以便在合理之反應時間內完成反應，以8小時內較佳。可依習此技藝之人士已知之方法單離所需產物式17化合物，包括結晶法、萃取法與蒸餾法。轉化式17酯形成式4羧酸之合適方法已說明於反應圖8中。反應圖10之方法之詳細實驗說明於實例8與9。

式22化合物可依反應圖11，由式23相應化合物製備。

反應圖11



## 五、發明說明 ( 17 )

其中  $R^6$  為  $C_1-C_4$  烷基。

式 23 化合物通常於溶劑之存在下，經鹵化劑處理，產生相應之式 22 鹵化化合物。可使用之鹵化劑包括磷醯基鹵化物、三鹵化磷、五鹵化磷、亞硫醯氯、二鹵代三烷基磷烷、二鹵代二苯基磷烷、草醯氯與碳醯氯。較佳為磷醯基鹵化物與五鹵化磷。為了達到完全轉化，應相對於式 23 化合物使用至少 0.33 當量之磷醯基鹵化物，以約 0.33 至 1.2 當量較佳。為了達到完全轉化，應相對於式 23 化合物使用至少 0.20 當量之五鹵化磷，以約 0.20 至 1.0 當量較佳。以式 23 中  $R^6$  為  $C_1-C_4$  烷基之化合物較適用於本反應。用於此鹵化反應之典型溶劑包括鹵化烷類如：二氯甲烷、氯仿、氯丁烷，等等，芳香系溶劑如：苯、二甲苯、氯苯，等等，醚類如：四氫呋喃、對二噁烷、乙醚，等等，及極性非質子性溶劑如：乙腈、 $N,N$ -二甲基甲醯胺，等等。可視需要添加有機鹼如：三乙胺、吡啶、 $N,N$ -二甲基苯胺，等等。亦可視需要添加觸媒如： $N,N$ -二甲基甲醯胺。較佳方法為該溶劑為乙腈，且不使用鹼。當使用乙腈溶劑時，典型之作法為既不使用鹼，也不使用觸媒。進行較佳方法時，於乙腈中混合式 23 化合物。然後在合宜時間內添加鹵化劑，然後保持混合物在所需溫度下，直到反應完成為止。典型之反應溫度為  $20^\circ\text{C}$  至乙腈之沸點之間，典型之反應時間為 2 小時以內。然後以無機鹼如：碳酸氫鈉、氫氧化鈉，等等，或有機鹼如：乙酸鈉中和反應物質。依習此技藝之人士已知之方法單離所需產物，式 22 化合物，包括結晶法、

## 五、發明說明 ( 18 )

萃取法與蒸餾法。

或者，式22中 $R^3$ 為Br或Cl之化合物之製法為分別以溴化氫或氯化氫處理式22中 $R^3$ 為不同鹵素(例如：Cl，供製備式22中 $R^3$ 為Br之化合物)或磺酸根(如：對甲苯磺酸根、苯磺酸根與甲磺酸根)之相應化合物。依此方法，分別以來自溴化氫或氯化氫之Br或Cl置換式22起始物上之 $R^3$ 鹵素或磺酸根取代基。該反應係於合適溶劑中進行。如：二溴甲烷、二氯甲烷或乙腈。該反應係於常壓或接近常壓下或於加壓容器中，在高於常壓下進行。當式22起始物中之 $R^3$ 為鹵素(如：Cl)時，進行該反應之較佳方式為採取噴氣法或其他合適方法排除反應中所產生之氫鹵化物。此反應可在約0至100°C之間，最適宜在接近周溫下(例如：約10至40°C下)進行，以約20至30°C之間更佳。添加路易士酸觸媒(如：三溴化鋁，供製備式22中 $R^3$ 為Br之化合物)有助於加速反應。可依習此技藝之人士已知之方法單離式22化合物產物，包括結晶法、萃取法與蒸餾法。有關此方法之進一步詳細內容說明於實例10中。

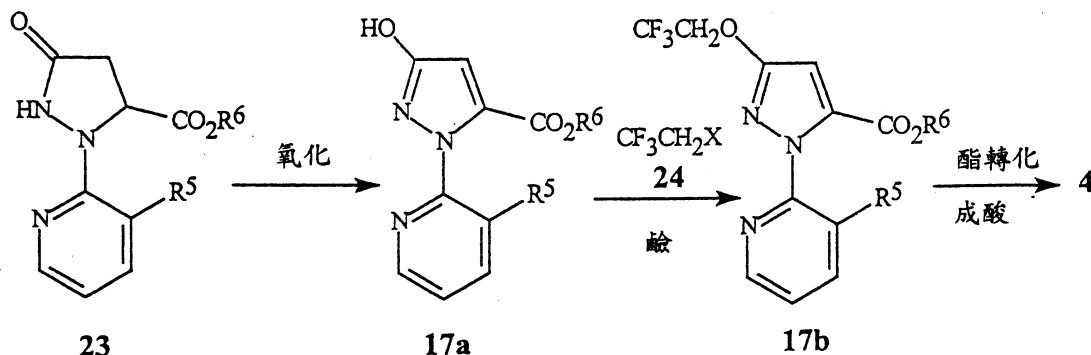
式22中 $R^3$ 為Cl或Br之起始化合物可由已說明之相應式23化合物製備。式22中 $R^3$ 為磺酸根之起始化合物同樣可由相應之式23化合物依標準方法製備，其係以磺醯氯(例如：對甲苯磺醯氯)及鹼(如：三級胺，例如：三乙胺)，於合適溶劑中(如：二氯甲烷)處理。有關此方法之進一步詳細內容說明於實例11中。

另一種替代反應圖6之方法為依反應圖12所示之方法製

## 五、發明說明 ( 19 )

備式 4 中  $R^3$  為  $OCH_2CF_3$  之吡唑羧酸。

反應圖 12



其中  $R^6$  為  $C_1$ - $C_4$  烷基，且 X 為脫離基。

此方法中，不同於反應圖 11 中之鹵化反應，改由式 23 化合物氧化成式 17a 化合物。此氧化反應條件已說明於反應圖 10 中，式 22 化合物形成式 17 化合物之轉化反應中。

然後由式 17a 化合物於鹼之存在下，與烷化劑  $CF_3CH_2X$  (24) 接觸，烷化形成式 17b 化合物。烷化劑 24 中，X 為親核性反應脫離基如：鹵素 (例如：Br、I)、 $OS(O)_2CH_3$  (甲磺酸根)、 $OS(O)_2CF_3$ 、 $OS(O)_2Ph-p-CH_3$  (對甲苯磺酸根)，等等；以甲磺酸根較佳。該反應係於至少 1 當量鹼之存在下進行。合適鹼包括無機鹼如：鹼金屬 (如：鋰、鈉或鉀) 碳酸鹽與氫氧化物，及有機鹼如：三乙胺、二異丙基乙胺與 1,8-重氮雙環 [5.4.0] 十一碳 -7-烯。該反應通常在溶劑中進行，包括醇類如：甲醇與乙醇，鹵化烷類如：二氯甲烷，芳香系溶劑如：苯、甲苯與氯苯，醚類如：四氫呋喃，及極性非質子性溶劑如：乙腈、N,N-二甲基甲醯胺，等等。



## 五、發明說明 ( 21 )

佳溶劑為醇類如：甲醇與乙醇。特別佳之作法為所使用之醇應與形成富馬酸酯或馬來酸酯之醇及烷醇鹽鹼之醇類相同。該反應之典型作法為於溶劑中混合式18化合物與鹼。該混合物可加熱或冷卻至所需溫度，並於指定時間期內添加式25化合物。該反應典型地在 $0^{\circ}\text{C}$ 至所使用溶劑之沸點之溫度間進行。該反應可在高於常壓下進行，以提高溶劑之沸點。通常以約 $30$ 至 $90^{\circ}\text{C}$ 之間較佳。添加時間長短則依熱之傳導速度調整。典型之添加時間為1分鐘至2小時。最適當之反應溫度與添加時間隨式18及式25化合物而異。添加後，反應混合物保持在反應溫度下一段時間。依反應溫度而定，所需之保持時間可在0至2小時。典型之保持時間為10至60分鐘。反應物質可經添加有機酸(如：乙酸，等等)或無機酸(如：鹽酸、硫酸，等等)而酸化。依反應條件及單離方法而定，式23化合物上之 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 官能基可水解成 $-\text{CO}_2\text{H}$ ；例如：反應混合物中所含之水可促進此等水解反應。若形成羧酸時( $-\text{CO}_2\text{H}$ )，可採用相關技藝已知之酯化法，再轉化成 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ ，其中 $\text{R}^6$ 為 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基。可依習此技藝之人士已知之方法單離所需產物，式23化合物，包括結晶法、萃取法與蒸餾法。

咸了解，上述製備式I化合物之試劑與反應條件不一定可與中間物之某些官能基相容。此時在合成法中引進保護基/脫除保護基之過程或官能基之交互轉化反應則有助於製得所需化合物。保護基之使用與選擇係習知化學合成技藝之人士咸了解(參見例如：Greene, T. W.與Wuts, P. G. M.

## 五、發明說明 ( 22 )

著之 "Protective Groups in Organic Synthesis"，第二版；紐約 Wiley 出版，1991)。習此技藝之人士咸了解，有時候任何個別反應圖中指示引進指定試劑後，可能需要進行其他未詳細說明之例行合成步驟，以合成式 1 化合物。習此技藝之人士咸了解，上述反應圖所示之步驟順序可能必須依不同於式 1 化合物製法所示之指定順序組合。

咸信習此技藝之人士採用前述說明即可將本發明發揮至最大程度。因此下列實例僅供說明用，並未以任何方式限制其揭示內容。下列實例中之步驟說明整體合成轉形法中各步驟之製程，且各步驟之起始物不一定由其他實例或步驟中所述之特定製法製備。除了層析溶劑混合物或另有說明外，百分比均以重量計。層析溶劑混合物之份量數與百分比係以體積計，除非另有說明。<sup>1</sup>H NMR 光譜以離四甲矽烷低場之 ppm 表示；s 為單峰，d 為雙峰，t 為參峰，q 為四峰，m 為多峰，dd 為雙重雙峰，dt 為雙重參峰，brs 為寬單峰。

實例 1

N-[4-氯-2-甲基-6-[[[(1-甲基乙基)胺基]羰基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-羧醯胺之製法

步驟 A: 2-胺基-3-甲基-5-氯苯甲酸之製法

在含 2-胺基-3-甲基苯甲酸 (Aldrich, 15.0 g, 99.2 mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (50 mL) 溶液中添加 N-氯琥珀醯亞胺 (13.3 g, 99.2 mmol)，反應混合物加熱至 100°C 30 分鐘。停止加熱，反應冷卻至室溫，並靜置一夜。反應混合物慢慢



## 五、發明說明 ( 23 )

倒至冰-水(250 mL)中，使白色固體沉澱。過濾固體，以水洗滌4次後，溶於乙酸乙酯(900 mL)中。乙酸乙酯溶液經硫酸鎂脫水，減壓蒸發，固體殘質以醚洗滌，產生所需中間物之白色固體(13.9 g)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.11 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.55 (s, 1H)。

步驟B: 3-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶之製法

在含2,3-二氯吡啶(99.0 g, 0.67 mol)與3-(三氟甲基)-吡唑(83 g, 0.61 mol)之無水N,N-二甲基甲醯胺(300 mL)混合物中添加碳酸鉀(166.0 g, 1.2 mol)，反應在48小時內加熱至110-125°C。反應冷卻至100°C，經Celite<sup>R</sup>矽藻土助濾劑過濾排除固體。於常壓下蒸餾排除N,N-二甲基甲醯胺與過量二氯吡啶。減壓蒸餾產物(b.p. 139-141°C, 7 mm)，產生所需中間物之澄清黃色油狀物(113.4 g)。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.78 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.45 (d, 1H)。

步驟C: 1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(三氟甲基)-N-吡唑-5-羧酸之製法

於-75°C下，在含3-氯-2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶(亦即步驟B之吡啶產物)(105.0 g, 425 mmol)之無水四氫呋喃(700 mL)溶液中，經由導管添加-30°C之二異丙基胺化鋰(425 mmol)之無水四氫呋喃(300 mL)溶液。此深紅色溶液攪拌15分鐘，於-63°C下，通入二氧化碳，直到溶液轉呈淺黃色且停止放熱為止。再攪拌反應20分鐘後，加水

## 五、發明說明 ( 24 )

(20 mL)中止反應。減壓排除溶劑，使反應混合物分佈在醚與0.5N氫氧化鈉水溶液之間。水性萃液以醚(3x)洗滌，經Celite<sup>®</sup>矽藻土助濾劑過濾，排除殘留固體後，酸化至約pH 4，此時有橙色油狀物形成。水性混合物激烈攪拌，再添加酸至pH 2.5-3。橙色油狀物凝集成粒狀固體，過濾，依序以水及1N鹽酸洗滌，於50°C下真空乾燥，產生標題產物之灰白色固體(130 g)。(依類似方法得到另一批產物，熔點175-176°C)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.61 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.60 (d, 1H)。

步驟D: 6-氯-2-[1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-

5-基]-8-甲基-4H-3,1-苯並嘔啶-4-酮之製法

於0-5°C下，在含甲磺醯氯(2.2 mL, 28.3 mmol)之乙腈(75 mL)溶液中滴加含1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-羧酸(亦即步驟C羧酸產物)(7.5 g, 27.0 mmol)與三乙胺(3.75 mL, 27.0 mmol)之乙腈(75 mL)混合物。在連續添加試劑過程中，反應溫度保持在0°C。攪拌20分鐘後，添加2-氨基-3-甲基-5-氯苯甲酸(亦即步驟A產物)(5.1 g, 27.0 mmol)，續攪拌5分鐘。然後滴加含三乙胺(7.5 mL, 54.0 mmol)之乙腈(15 mL)溶液，反應混合物攪拌45分鐘後，添加甲磺醯氯(2.2 mL, 28.3 mmol)。使反應混合物回升至室溫並攪拌一夜。添加約75 mL水，得到5.8g黃色固體沉澱。萃取濾液，再單離出1g產物，共得到6.8g標題化合物之黃色固體。

## 五、發明說明 ( 25 )

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.83 (s, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.99 (m, 2H), 8.58 (d, 1H)。

步驟 E: N-[4-氯-2-甲基-6-[(1-甲基乙基)胺基]羰基]-苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-羧醯胺之製法

於室溫下，在含 6-氯-2-[1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基]-8-甲基-4H-3,1-苯並喹啉-4-酮(亦即步驟 D 之苯並喹啉酮產物)(5.0 g, 11.3 mmol)之四氫呋喃(35 mL)溶液中滴加異丙胺(2.9 mL, 34.0 mmol)之四氫呋喃(10 mL)溶液。加溫反應混合物至所有固體均溶解為止，再攪拌 5 分鐘，此時矽膠薄層層析法証實反應已完成。減壓蒸發排除四氫呋喃溶劑，殘留固體經矽膠層析法純化後，與醚/己烷研磨，產生標題化合物，為本發明化合物之固體(4.6g)，熔點 195-196°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (d, 6H), 2.17 (s, 3H), 4.16 (m, 1H), 5.95 (br d, 1H), 7.1-7.3 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.24 (br s, 1H)。

實例 2

N-[4-氯-2-甲基-6-[(甲基胺基)羰基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-羧醯胺之製法

在含 6-氯-2-[1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-基]-8-甲基-4H-3,1-苯並喹啉-4-酮(亦即實例 1 步驟 D 苯並喹啉酮產物)(4.50 g, 10.18 mmol)之四氫呋喃(THF; 70 mL)溶液中，滴加甲基胺(2.0 M THF 溶液, 15 mL, 30.0 mmol)，

## 五、發明說明 ( 26 )

反應混合物於室溫下攪拌5分鐘。減壓蒸發排除四氫呋喃溶劑，殘留固體經矽膠層析法純化，產生4.09g標題化合物，為本發明化合物之白色固體，熔點185-186°C。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.17 (s, 3H), 2.65 (d, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.35 (br q, 1H), 8.74 (d, 1H), 10.39 (s, 1H)。

實例3

3-氯-N-[4-氯-2-甲基-6-[[ (1-甲基乙基) 胺基] 羰基] 苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧醯胺之製法

步驟A: 3-氯-N,N-二甲基-1H-吡啶-1-磺醯胺之製法

於-78°C下，在含N-二甲基胺磺醯基吡啶(188.0 g, 1.07 mol)之無水四氫呋喃(1500 mL)溶液中滴加含2.5M正丁基鋰(472 mL, 1.18 mol)之己烷溶液，同時保持在-65°C下。當添加完畢時，反應混合物保持在-78°C下45分鐘，之後滴加含六氯乙烷(279 g, 1.18 mol)之四氫呋喃(120 mL)溶液。反應混合物保持在-78°C下1小時，回升至-20°C後，加水(1 L)中止反應。反應混合物以二氯甲烷(4 x 500 mL)萃取；有機萃液經硫酸鎂脫水，及濃縮。粗產物再經矽膠層析法，使用二氯甲烷為溶離液純化，產生標題化合物產物之黃色油狀物(160 g)。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.07 (d, 6H), 6.33 (s, 1H), 7.61 (s, 1H)。

步驟B: 3-氯吡啶之製法

在三氟乙酸(290 mL)中滴加3-氯-N,N-二甲基-1H-吡啶-1-

## 五、發明說明 ( 27 )

磺醯胺(亦即步驟A之氯吡啶產物)(160 g)，反應混合物於室溫下攪拌1.5小時後，減壓濃縮。殘質溶於己烷中，濾出不溶物固體，濃縮己烷，產生油狀粗產物。粗產物再經矽膠層析法，使用醚/己烷(40:60)為溶離液純化，產生標題產物之黃色油狀物(64.44 g)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.39 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 9.6 (br s, 1H)。

步驟C: 3-氯-2-(3-氯-1H-吡啶-1-基)吡啶之製法

在含2,3-二氯吡啶(92.60 g, 0.629 mol)與3-氯吡啶(亦即步驟B產物)(64.44 g, 0.629 mol)之N,N-二甲基甲醯胺(400 mL)混合物中添加碳酸鉀(147.78 g, 1.06 mol)，反應混合物加熱至100°C 36小時。反應混合物冷卻至室溫，慢慢倒至冰水中。過濾沉澱之固體，以水洗滌。取固體濾塊溶於乙酸乙酯中，經硫酸鎂脫水，濃縮。固體粗產物經矽膠層析法，使用20%乙酸乙酯/己烷為溶離純化，產生標題產物之白色固體(39.75 g)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.43 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.41 (d, 1H)。

步驟D: 3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸之製法

於-78°C下，在含3-氯-2-(3-氯-1H-吡啶-1-基)吡啶(亦即步驟C吡啶產物)(39.75 g, 186 mmol)之無水四氫呋喃(400 mL)溶液中滴加2.0M二異丙基胺化鋰(93 mL, 186 mmol)之四氫呋喃溶液。使二氧化碳通過琥珀色溶液14分鐘後，溶液轉淺黃褐色。添加1N氫氧化鈉水溶液調整反應至鹼

## 五、發明說明 ( 28 )

性，以醚(2 x 500 mL)萃取。水性萃液經6 N鹽酸酸化，以乙酸乙酯(3 x 500 mL)萃取。乙酸乙酯萃液經硫酸鎂脫水，濃縮，產生標題產物之灰白色固體(42.96 g)。(依類似方法得到另一份產物，熔點198-199°C)

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.99 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.51 (d, 1H)。

步驟E: 6-氯-2-[3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-基]-8-甲基-4H-3,1-苯並嘔啶-4-酮之製法

於-5°C下，在含甲磺醯氯(6.96 g, 61.06 mmol)之乙腈(150 mL)溶液中滴加含3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸(亦即步驟D羧酸產物)(15.0 g, 58.16 mmol)與三乙胺(5.88 g, 58.16 mmol)之乙腈(150 mL)溶液。反應混合物於0°C下攪拌30分鐘。然後添加2-胺基-3-甲基-5-氯苯甲酸(亦即實例1，步驟A產物)(10.79 g, 58.16 mmol)，續攪拌10分鐘。滴加含三乙胺(11.77 g, 116.5 mmol)之乙腈溶液，同時保持溫度在10°C以下。反應混合物於0°C下攪拌60分鐘後，添加甲磺醯氯(6.96 g, 61.06 mmol)。使反應混合物回升室溫，再攪拌2小時。反應混合物濃縮，粗產物經矽膠層析法，使用二氯甲烷為溶離液純化，產生標題產物之黃色固體(9.1 g)。

$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.81 (s, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.56 (d, 1H)。

步驟F: 3-氯-N-[4-氯-2-甲基-6-[(1-甲基乙基)胺基]-羰基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧醯胺之製法

## 五、發明說明 ( 29 )

在含 6-氯-2-[3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-8-甲基-4H-3,1-苯並嘔啶-4-酮(亦即步驟E苯並嘔啶酮產物)(6.21 g, 15.21 mmol)之四氫呋喃(100 mL)溶液中添加異丙胺(4.23 g, 72.74 mmol), 反應混合物加熱至 60°C, 攪拌 1 小時後, 冷卻至室溫。減壓蒸發四氫呋喃溶劑, 殘留之固體經矽膠層析法純化, 產生標題化合物, 為本發明化合物之白色固體(5.05 g), 熔點 173-175°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (d, 6H), 2.18 (s, 3H), 4.21 (m, 1H), 5.97 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.41 d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.15 (br s, 1H)。

實例 43-氯-N-[4-氯-2-甲基-6-[(甲基胺基)羰基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧醯胺之製法

在含 6-氯-2-[3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-8-甲基-4H-3,1-苯並嘔啶-4-酮(亦即實例3步驟E苯並嘔啶酮產物)(6.32 g, 15.47 mmol)之四氫呋喃(50 mL)溶液中, 滴加甲基胺(2.0 M THF溶液, 38 mL, 77.38 mmol), 反應混合物加熱至 60°C, 攪拌 1 小時後, 冷卻至室溫。減壓蒸發四氫呋喃溶劑, 殘留之固體經矽膠層析法純化, 產生標題化合物, 為本發明化合物之白色固體(4.57 g), 熔點 225-226°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 6.21 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.08 (br s, 1H)。

## 五、發明說明 ( 30 )

實例 5

3-溴-N-[4-氯-2-甲基-6-[[[(1-甲基乙基)胺基]羰基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧醯胺之製法

步驟 A: 3-溴-N,N-二甲基-1H-吡啶-1-磺醯胺之製法

於 -78°C 下，在含 N-二甲基胺磺醯基吡啶 (44.0 g, 0.251 mol) 之無水四氫呋喃 (500 mL) 溶液中滴加含 2.5 M 正丁基鋰之己烷溶液 (105.5 mL, 0.264 mol)，同時保持在 -60°C 以下之溫度。添加期間有濃稠固體形成。添加完畢時，反應混合物續保持 15 分鐘，之後滴加含 1,2-二溴-四氯乙烷 (90 g, 0.276 mol) 之四氫呋喃 (150 mL) 溶液，同時保持溫度在 -70°C 以下。反應混合物轉呈澄清橙色；續攪拌 15 分鐘。離開 -78°C 槽，加水 (600 mL) 中止反應。以二氯甲烷 (4x) 萃取反應混合物；有機萃液經硫酸鎂脫水，及濃縮。粗產物再經矽膠層析法，使用二氯甲烷-己烷 (50:50) 為溶離液純化，產生標題化合物產物之澄清無色油狀物 (57.04 g)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.07 (d, 6H), 6.44 (m, 1H), 7.62 (m, 1H)。

步驟 B: 3-溴吡啶之製法

在三氟乙酸 (70 mL) 中滴加 3-溴-N,N-二甲基-1H-吡啶-1-磺醯胺 (亦即步驟 A 之溴吡啶產物) (57.04 g)。反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘後，減壓濃縮。殘質溶於己烷中，濾出不溶物固體，蒸發己烷，產生油狀粗產物。粗產物再經矽膠層析法，使用乙酸乙酯/二氯甲烷 (10:90) 為溶離液純化，產生油狀物。此油狀物溶於二氯甲烷中，以碳酸氫鈉



## 五、發明說明 ( 31 )

水溶液中中和，以二氯甲烷萃取(3x)，經硫酸鎂脫水，及濃縮，產生產物之白色固體(25.9 g)，m.p. 61-64°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.37 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 12.4 (br s, 1H)。

步驟 C: 2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氯吡啶之製法

在含 2,3-二氯吡啶(27.4 g, 185 mmol)與 3-溴吡唑(亦即步驟 B 產物)(25.4 g, 176 mmol)之無水 N,N-二甲基甲醯胺(88 mL)混合物中添加碳酸鉀(48.6 g, 352 mmol)，反應混合物加熱至 125°C 18 小時。反應混合物冷卻至室溫，慢慢倒至冰水(800 mL)中。有沉澱形成。沉澱之固體攪拌 1.5 小時，過濾，以水(2 x 100 mL)洗滌。取固體濾塊溶於二氯甲烷中，依序以水、1 N 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。有機萃液經硫酸鎂脫水，及濃縮，產生 39.9 g 粉紅色固體。固體粗產物懸浮於己烷中，激烈攪拌 1 小時。過濾固體，以己烷洗滌及乾燥，產生標題產物之灰白色粉末(30.4 g)，經 NMR 測定其純度 > 94%。此物質未再純化即直接用於步驟 D。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.52 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.43 (d, 1H)。

步驟 D: 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸之製法

於 -76°C 下，在含 2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)-3-氯吡啶(亦即步驟 C 吡唑產物)(30.4 g, 118 mmol)之無水四氫呋喃(250 mL)溶液中滴加二異丙基胺化鋰(118 mmol)之四氫呋喃溶液，滴加之速度應保持溫度在 -71°C 以下。反應混合物於

## 五、發明說明 ( 32 )

-76°C 下攪拌 15 分鐘。使二氧化碳通過溶液 10 分鐘後，造成溫度上升至 -57°C。使反應混合物回升至 -20°C，加水中止反應。反應混合物濃縮後，溶於水 (1 L) 及醚 (500 mL) 中後，添加氫氧化鈉水溶液 (1 N, 20 mL)。以醚洗滌水性萃液，以鹽酸酸化。濾出沉澱之固體，以水洗滌，乾燥，產生標題產物之黃褐色固體 (27.7 g) (依類似方法得到另一份產物，熔點 200-201°C)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.25 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.56 (d, 1H)。

步驟 E: 2-[3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-6-氯-8-甲基-4H-3,1-苯並嘔啶-4-酮之製法

類似實例 1 步驟 E 之方法，使 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸 (亦即實例 5 步驟 D 吡啶羧酸產物) (1.5 g, 4.96 mmol) 與 2-胺基-3-甲基-5-氯苯甲酸 (實例 1 步驟 A 產物) (0.92 g, 4.96 mmol) 轉化成標題產物之固體 (1.21 g)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.01 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.26 (d, 1H)。

步驟 F: 3-溴-N-[4-氯-2-甲基-6-[(1-甲基乙基)胺基]-羰基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧醯胺之製法

在含 2-[3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-6-氯-8-甲基-4H-3,1-苯並嘔啶-4-酮 (亦即步驟 E 苯並嘔啶酮產物) (0.20 g, 0.44 mmol) 之四氫呋喃溶液中添加異丙胺 (0.122 mL, 1.42 mmol)，反應混合物加熱至 60°C 90 分鐘後，冷卻至室溫。減壓蒸發四氫呋喃溶劑，殘留之固體與醚研磨，過

## 五、發明說明 ( 33 )

濾，乾燥，產生標題化合物，為本發明化合物之固體(150 mg)，熔點159-161°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (d, 6H), 2.19 (s, 3H), 4.21 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.41 (d, 1H)。

實例 63-溴-N-[4-氯-2-甲基-6-[(甲胺基)羰基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧醯胺之製法

在含2-[3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-6-氯-8-甲基-4H-3,1-苯並嘔啶-4-酮(亦即實例5步驟E苯並嘔啶酮產物)(0.20 g, 0.44 mmol)之四氫呋喃溶液中滴加甲基胺(2.0 M HF溶液, 0.514 mL, 1.02 mmol)，反應混合物加熱至60°C 90分鐘後，冷卻至室溫。減壓蒸發四氫呋喃溶劑，殘留之固體與醚研磨，過濾，乾燥，產生標題化合物，為本發明化合物之固體(40 mg)，熔點162-164°C。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.18 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 6.21 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.45 (d, 1H)。

下列實例7說明另一種製備1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-羧酸之方法，後者可用於製備例如：N-[4-氯-2-甲基-6-[[1-(1-甲基乙基)胺基]羰基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-羧醯胺與N-[4-氯-2-甲基-6-[(甲胺基)羰基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-羧醯胺，其製法步驟則說明於實例1與2中。

## 五、發明說明 ( 34 )

## 實例 7

1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-羧酸之製法

步驟 A: 3-氯-2(1H)-吡啶酮(2,2,2-三氟-1-甲基亞乙基)脞之製法

於 20-25°C 下，添加 1,1,1-三氟丙酮(7.80 g, 69.6 mmol)至 3-氯-2(1H)-吡啶酮脞(又稱(3-氯-吡啶-2-基)-脞)(10 g, 69.7 mmol)中。添加完畢後，攪拌混合物約 10 分鐘。減壓排除溶劑，混合物分佈在乙酸乙酯(100 mL)與飽和碳酸鈉水溶液(100 mL)之間。有機層脫水，與蒸發。經矽膠層析法(以乙酸乙酯溶離)，產生產物之灰白色固體(11 g, 收率 66%), m.p. 64-64.5(自乙酸乙酯/己烷中結晶後)。

IR (液體石蠟)  $\nu$  1629, 1590, 1518, 1403, 1365, 1309, 1240, 1196, 1158, 1100, 1032, 992, 800  $\text{cm}^{-1}$ 。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.12 (s, 3H), 6.91-6.86 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 8.33-8.32 (m, 2H)。

MS  $m/z$  237 ( $\text{M}^+$ )。

步驟 B: 乙基氫乙二酸鹽(3-氯-2-吡啶基)(2,2,2-三氟-1-甲基亞乙基)醯脞(或稱乙基氫乙二酸鹽(3-氯-2-吡啶基)(2,2,2-三氟-1-甲基亞乙基)脞)之製法

於 0°C 下，添加三乙胺(20.81 g, 0.206 mol)至含 3-氯-2(1H)-吡啶酮(2,2,2-三氟-1-甲基亞乙基)脞(亦即步驟 A 產物)(32.63 g, 0.137 mol)之二氯甲烷(68 mL)溶液中。於 0°C 下，滴加氯氧代乙酸乙酯(18.75 g, 0.137 mol)之二氯甲烷(69 mL)溶液至混合物中。使混合物於約 2 小時內回升至

## 五、發明說明 ( 35 )

25°C。混合物冷卻至0°C，再滴加氯氧代乙酸乙酯(3.75 g, 27.47 mmol)之二氯甲烷(14 mL)溶液。再過1小時後，以二氯甲烷(約450 mL)稀釋混合物，混合物經水(2 x 150 mL)洗滌。有機層脫水，與蒸發。經矽膠層析法(以1:1乙酸乙酯-己烷溶離)，產生固體產物(42.06 g, 收率90%)，m.p. 73.0-73.5 (自乙酸乙酯/己烷中結晶後)。

IR (液體石蠟)  $\nu$  1751, 1720, 1664, 1572, 1417, 1361, 1330, 1202, 1214, 1184, 1137, 1110, 1004, 1043, 1013, 942, 807, 836  $\text{cm}^{-1}$ 。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 115°C) 1.19 (t, 3H), 1.72 (br s, 3H), 4.25 (q, 2H), 7.65 (dd,  $J = 8.3, 4.7$  Hz, 1H), 8.20 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.55 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H)。

MS  $m/z$  337 ( $M^+$ )。

步驟 C: 1-(3-氯-2-吡啶基)-4,5-二氯-5-羥基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯之製法

在8小時內，添加含乙基氫乙二酸鹽(3-氯-2-吡啶基)(2,2,2-三氟-1-甲基亞乙基)醯肼(亦即步驟B產物)(5 g, 14.8 mmol)之二甲亞砒(25 mL)溶液至含四丁基銨化氟水合物(10 g)之二甲亞砒(25 mL)溶液中。添加完畢時，混合物倒至含乙酸(3.25 g)之水(25 mL)溶液中。於25°C下攪拌一夜後，混合物以甲苯(4 x 25 mL)萃取，合併之甲苯萃液經水(50 mL)洗滌，脫水與蒸發，產生固體。經矽膠層析法(以1:2乙酸乙酯-己烷溶離)，產生固體產物(2.91 g, 收率50%，含約5% 3-氯-2(1H)-吡啶酮(2,2,2-三氟-1-甲基亞乙基)脞)，

## 五、發明說明 ( 36 )

m.p. 78-78.5°C (自乙酸乙酯/己烷中結晶後)。

IR (液體石蠟)  $\nu$  3403, 1726, 1618, 1582, 1407, 1320, 1293, 1260, 1217, 1187, 1150, 1122, 1100, 1067, 1013, 873, 829  $\text{cm}^{-1}$ 。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19 (s, 3H), 3.20 (ABZ型態之 1/2,  $J = 18$  Hz, 1H), 3.42 (ABZ型態之 1/2,  $J = 18$  Hz, 1H), 4.24 (q, 2H), 6.94 (dd,  $J = 7.9, 4.9$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 4.7, 1.5$  Hz, 1H)。

MS  $m/z$  319 ( $\text{M}^+$ )。

步驟 D: 1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-羧酸

乙酯之製法

添加硫酸(濃縮, 2滴)至含 1-(3-氯-2-吡啶基)-4,5-二氫-5-羧基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-羧酸乙酯(亦即步驟 C 產物)(1 g, 2.96 mmol)之乙酸(10 mL)中, 使混合物回升至 65°C 約 1 小時後。使混合物冷卻至 25°C, 減壓排除大部份乙酸。混合物分佈在飽和碳酸鈉水溶液(100 mL)與乙酸乙酯(100 mL)之間。水層再經乙酸乙酯(100 mL)萃取。合併之有機萃液脫水, 蒸發, 產生油狀產物(0.66 g, 收率 77%)。

IR (無溶劑)  $\nu$  3147, 2986, 1734, 1577, 1547, 1466, 1420, 1367, 1277, 1236, 1135, 1082, 1031, 973, 842, 802  $\text{cm}^{-1}$ 。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (t, 3H), 4.25 (q, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.48 (dd,  $J = 8.1, 4.7$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J = 6.6, 2$  Hz, 1H), 8.53 (dd,  $J = 4.7, 1.5$  Hz, 1H)。

MS  $m/z$  319 ( $\text{M}^+$ )。

## 五、發明說明 ( 37 )

步驟E: 1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-羧酸之製法

添加氫氧化鉀(0.5 g, 85%, 2.28 mmol)之水(1 mL)溶液至含1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-羧酸乙酯(亦即步驟D產物)(0.66 g, 2.07 mmol)之乙醇(3 mL)溶液中。約30分鐘後, 減壓排除溶劑, 混合物溶於水(40 mL)中。溶液經乙酸乙酯(20 mL)洗滌。水層經濃鹽酸酸化, 以乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。合併之萃液脫水, 與蒸發, 產生固體產物(0.53 g, 收率93%), m.p. 178-179°C (自己烷-乙酸乙酯中結晶後)。

IR(液體石蠟)  $\nu$  1711, 1586, 1565, 1550, 1440, 1425, 1292, 1247, 1219, 1170, 1135, 1087, 1059, 1031, 972, 843, 816  $\text{cm}^{-1}$ 。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.60 (s, 1H)。

下列實例8說明另一種製備3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸之方法, 後者可用於製備例如: 3-氯-N-[4-氯-2-甲基-6-[[[(1-甲基乙基)胺基]羰基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧醯胺與3-氯-N-[4-氯-2-甲基-6-[(甲基胺基)羰基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧醯胺, 其製法步驟則說明於實例3與4中。

實例8

## 3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸之製法

步驟A: 2-(3-氯-2-吡啶基)-5-氧代-3-吡啶羧酸乙酯(或

## 五、發明說明 ( 38 )

稱 1-(3-氯-2-吡啶基)-3-吡啶啉-5-羧酸乙酯)之

製法

在加裝機械攪拌器、溫度計、滴加漏斗、回流冷凝器及氮氣入口之2-L四頸燒瓶中添加無水乙醇(250 mL)及乙醇鈉之乙醇溶液(21%，190 mL，0.504 mol)。混合物約83°C下回流加熱。以3-氯-2(1H)-吡啶酮脛(68.0 g，0.474 mol)處理。混合物再度加熱至回流5分鐘。在5分鐘內滴加馬來酸二乙酯(88.0 mL，0.544 mol)處理此黃色漿物。添加期間，回流速度顯著提高。添加完畢時，所有起始物均已溶解。所得之紅橙色溶液保持回流10分鐘。冷卻至65°C後，反應混合物經冰醋酸(50.0 mL，0.873 mol)處理。有沉澱形成。加水(650 mL)稀釋混合物，使沉澱溶解。此橙色溶液於冰浴中冷卻。產物於28°C時開始沉澱。此漿物保持在約2°C下2小時。過濾單離產物，以乙醇水溶液(40%，3 x 50 mL)洗滌後，於濾器上風乾約1小時。得到標題產物化合物之高度結晶，淺橙色粉末(70.3 g，收率55%)。經<sup>1</sup>H NMR測定，沒有顯著雜質。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.22 (t, 3H), 2.35 (d, 1H), 2.91 (dd, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.84 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.18 (s, 1H)。

步驟B: 3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸

乙酯(或稱1-(3-氯-2-吡啶基)-3-氯-2-吡啶啉-5-羧酸乙酯)之製法

在加裝機械攪拌器、溫度計、回流冷凝器及氮氣入口之



## 五、發明說明 ( 39 )

2-L四頸燒瓶中添加乙腈(1000 mL)、2-(3-氯-2-吡啶基)-5-氧代-3-吡啶啉羧酸乙酯(亦即步驟A產物)(91.0 g, 0.337 mol)與磷醯氯(35.0 mL, 0.375 mol)。添加磷醯氯時，混合物自行放熱，由22°C上升至25°C，並有沉澱形成。此淺黃色漿物於83°C下回流加熱35分鐘，此時沉澱溶解。所得之橙色溶液保持回流45分鐘，此時轉呈黑綠色。將回流冷凝器換成蒸餾頭，蒸餾排除650 mL溶劑。在第2個加裝機械攪拌器之2-L四頸燒瓶中添加碳酸氫鈉(130 g, 1.55 mol)與水(400 mL)。在15分鐘內，添加濃縮之反應混合物至碳酸氫鈉漿物中。所得之兩相混合物激烈攪拌20分鐘，此時氣體停止釋出。以二氯甲烷(250 mL)稀釋混合物後，攪拌50分鐘。混合物經Celite® 545矽藻土助濾劑(11 g)處理後，過濾排除阻礙兩相分層之黑色焦油狀物質。由於濾液分成清楚兩層之速度緩慢，因此加二氯甲烷(200 mL)與水(200 mL)稀釋，再以Celite® 545 (15 g)處理。混合物過濾，濾液移至分離漏斗中。分離較重之綠色有機層。散亂層(50 mL)則再過濾後加至有機層中。此有機溶液(800 mL)經硫酸鎂(30 g)與矽膠(12 g)處理，此漿物經磁鐵攪拌30分鐘。漿物過濾排除硫酸鎂與矽膠，轉呈深藍綠色。以二氯甲烷(100 mL)洗滌濾塊，濾液於旋轉蒸發器上濃縮。產物為深琥珀色油狀物(92.0 g, 收率93%)。經<sup>1</sup>H NMR測定，只含有1%起始物與0.7%乙腈之雜質。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15 (t, 3H), 3.26 (dd, 1H), 3.58 (dd, 1H), 4.11 (q, 2H), 5.25 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H),

## 五、發明說明 ( 40 )

8.12 (d, 1H)。

步驟 C: 3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(或稱  
1-(3-氯-2-吡啶基)-3-氯吡唑-5-羧酸乙酯)之製法

在加裝機械攪拌器、溫度計、回流冷凝器及氮氣入口之 2-L 四頸燒瓶中添加 3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(亦即步驟 B 產物)(純度 95%, 99.5 g, 0.328 mol)、乙腈(1000 mL)與硫酸(98%, 35.0 mL, 0.661 mol)。當添加硫酸時, 混合物自行放熱, 由 22°C 上升至 35°C。攪拌數分鐘後, 以過硫酸鉀(140 g, 0.518 mol)處理混合物。漿物於 84°C 下回流加熱 4.5 小時。所得橙色漿物趁溫熱(50-65°C)時過濾排除白色細沉澱。以乙腈(50 mL)洗滌濾塊。濾液於旋轉蒸發器上濃縮至約 500 mL。在第 2 個加裝機械攪拌器之 2-L 四頸燒瓶中添加水(1250 mL)。在約 5 分鐘內, 添加濃縮之反應物質至水中。過濾單離產物, 以乙腈水溶液洗滌(25%, 3 x 125 mL), 以水(100 mL)洗滌一次後, 於室溫下真空乾燥一夜。產物為橙色結晶粉末(79.3 g, 收率 82%)。經 <sup>1</sup>H NMR 測定, 只含有約 1.9% 水與 0.6% 乙腈之雜質。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.09 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.59 (d, 1H)。

步驟 D: 3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸(或稱 1-(3-  
氯-2-吡啶基)-3-氯吡唑-5-羧酸)之製法

在加裝機械攪拌器、溫度計及氮氣入口之 1-L 四頸燒瓶中添加 3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(亦即步

## 五、發明說明 ( 41 )

驟 C 產物)(純度 97.5%，79.3 g，0.270 mol)、甲醇(260 mL)、水(140 mL)與氫氧化鈉顆粒(13.0 g，0.325 mol)。當添加氫氧化鈉時，混合物自行放熱，由 22°C 上升至 35°C，起始物開始溶解。於室內條件下攪拌 45 分鐘後，所有起始物均溶解。所得深橙褐色溶液於旋轉蒸發器上濃縮至約 250 mL。濃縮之反應混合物加水(400 mL)稀釋。水溶液經醚(200 mL)萃取。然後取水層移至附有磁鐵攪拌器之 1-L 錐形燒瓶中。在約 10 分鐘內，滴加濃鹽酸(36.0 g，0.355 mol)處理溶液。過濾單離產物，再於水(2 x 200 mL)中形成漿物，加水(100 mL)洗滌一次後，於濾器上風乾 1.5 小時。產物為結晶之淺褐色粉末(58.1 g，收率 83%)。經 <sup>1</sup>H NMR 測定，只含有約 0.7% 醚雜質。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.20 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 13.95 (br s, 1H)。

下列實例 9 說明另一種製備 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸之方法，後者可用於製備例如：3-溴-N-[4-氯-2-甲基-6-[[[(1-甲基乙基)胺基]羰基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧醯胺與 3-溴-N-[4-氯-2-甲基-6-[(甲基胺基)羰基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧醯胺，其製法步驟則說明於實例 5 與 6 中。

實例 9

3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸之製法

步驟 A1: 使用磷醯溴製備 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-4,5-二氯-1H-吡啶-5-羧酸乙酯(或稱 1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-

## 五、發明說明(42)

2-吡唑啉-5-羧酸乙酯)之方法

在加裝機械攪拌器、溫度計、回流冷凝器及氮氣入口之1-L四頸燒瓶中添加乙腈(400 mL)、2-(3-氯-2-吡啶基)-5-氧代-3-吡唑啉羧酸乙酯(亦即實例8步驟A產物)(50.0 g, 0.185 mol)與磷醯溴(34.0 g, 0.119 mol)。此橙色漿物於83°C下回流加熱20分鐘。所得混濁橙色溶液保持回流75分鐘，此時，有濃稠黃褐色結晶沉澱形成。將回流冷凝器換成蒸餾頭，收集混濁之無色餾出液(300 mL)。在第2個加裝機械攪拌器之1-L四頸燒瓶中添加碳酸氫鈉(45 g, 0.54 mol)與水(200 mL)。在5分鐘內，添加濃縮之反應混合物至碳酸氫鈉漿物。所得之兩相混合物激烈攪拌5分鐘，此時，氣體停止釋出。以二氯甲烷(200 mL)稀釋混合物後，攪拌75分鐘。以5g Celite® 545矽藻土助濾劑處理混合物後，過濾排除褐色焦油狀物質。濾液移至分離漏斗中。分離褐色有機層(400 mL)後，以硫酸鎂(15 g)與Darco® G60活性碳(2.0 g)處理。所得之漿物經磁鐵攪拌15分鐘後，過濾排除硫酸鎂與活性碳。綠色濾液經矽膠(3 g)處理，攪拌數分鐘。過濾排除深藍綠色矽膠，濾液於旋轉蒸發器上濃縮。產物為淺琥珀色油狀物(58.6 g, 收率95%)，靜置時會結晶。經<sup>1</sup>H NMR測定，只含有約0.3%乙腈雜質。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15 (t, 3H), 3.29 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 4.11 (q, 2H), 5.20 (dd, m), 6.99 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

步驟A2: 使用五溴化磷製備3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-4,5-二

## 五、發明說明 ( 43 )

氫-1H-吡唑-5-羧酸乙酯之方法

在加裝機械攪拌器、溫度計、回流冷凝器及氮氣入口之1-L四頸燒瓶中添加乙腈(330 mL)、2-(3-氯-2-吡啶基)-5-氧代-3-吡唑啉羧酸乙酯(亦即實例8步驟A產物)(52.0 g, 0.193 mol)與五溴化磷(41.0 g, 0.0952 mol)。此橙色漿物於84°C下回流加熱20分鐘。所得磚紅色混合物保持回流90分鐘，此時，有濃稠黃褐色結晶沉澱形成。將回流冷凝器換成蒸餾頭，收集混濁之無色餾出液(220 mL)。在第2個加裝機械攪拌器之1-L四頸燒瓶中添加碳酸氫鈉(40 g, 0.48 mol)與水(200 mL)。在5分鐘內，添加濃縮之反應混合物至碳酸氫鈉漿物中。所得之兩相混合物激烈攪拌10分鐘，此時，氣體停止釋出。以二氯甲烷(200 mL)稀釋混合物後，攪拌10分鐘。以Celite® 545矽藻土助濾劑處理混合物後，過濾排除紫色焦油狀物質。以二氯甲烷(50 mL)洗滌濾塊。濾液移至分離漏斗中。分離紫紅色有機層(400 mL)後，以硫酸鎂(15 g)與Darco® G60活性炭(2.2 g)處理。所得之漿物經磁鐵攪拌40分鐘。過濾排除漿物中之硫酸鎂與活性炭。濾液於旋轉蒸發器上濃縮。產物為深琥珀色油狀物(61.2 g, 收率95%)，靜置時會結晶。經<sup>1</sup>H NMR測定，只含有約0.7%乙腈雜質。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15(t,3H), 3.29(dd,1H), 3.60 (dd, 1H), 4.11 (q, 2H), 5.20 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

步驟B: 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(或稱

## 五、發明說明 ( 44 )

1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴吡啶-5-羧酸乙酯)之製法

在加裝機械攪拌器、溫度計、回流冷凝器及氮氣入口之1-L四頸燒瓶中添加3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸乙酯(亦即步驟A1與A2產物)(40.2 g, 0.121 mol)、乙腈(300 mL)與硫酸(98%, 13.0 mL, 0.245 mol)。當添加硫酸時, 混合物自行放熱, 由22°C上升至36°C。攪拌數分鐘後, 以過硫酸鉀(48.0 g, 0.178 mol)處理混合物。漿物於84°C下回流加熱2小時。所得橙色漿物趁溫熱(50-65°C)時過濾排除白色沉澱。以乙腈(2 x 50 mL)洗滌濾塊。濾液於旋轉蒸發器上濃縮至約200 mL。在第2個加裝機械攪拌器之1-L四頸燒瓶中添加水(400 mL)。在約5分鐘內, 添加濃縮之反應物質至水中。過濾單離產物, 依序以乙腈水溶液(20%, 100 mL)與水(100 mL)洗滌後, 於濾器上風乾1小時。產物為橙色結晶粉末(36.6 g, 收率90%)。經<sup>1</sup>H NMR測定, 只含有約1%未知物與0.5%乙腈之雜質。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.09 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.59 (d, 1H)。

步驟C: 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸(或稱1-(3-

氯-2-吡啶基)-3-溴吡啶-5-羧酸)之製法

在加裝機械攪拌器、溫度計及氮氣入口之300 mL四頸燒瓶中添加3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸乙酯(亦即步驟B產物)(純度98.5%, 25.0 g, 0.0756 mol)、甲醇(75 mL)、水(50 mL)與氫氧化鈉顆粒(3.30 g, 0.0825 mol)。當添加氫氧化鈉時, 混合物自行放熱, 由29°C上升至34°C,

## 五、發明說明(45)

起始物開始溶解。於室內條件下攪拌90分鐘後，所有起始物均溶解。所得深橙褐色溶液於旋轉蒸發器上濃縮至約90 mL。濃縮之反應混合物加水(160 mL)稀釋。水溶液經醚(100 mL)萃取。然後取水層移至附有磁鐵攪拌器之500 mL 錐形燒瓶中。在約10分鐘內，滴加濃鹽酸(8.50 g, 0.0839 mol)處理溶液。過濾單離產物，再於水(2 x 40 mL)中形成漿物，加水(25 mL)洗滌一次後，於濾器上風乾2小時。產物為結晶之淺褐色粉末(20.9 g, 收率91%)。經<sup>1</sup>H NMR測定，只含有約0.8%未知物與0.7%醚之雜質。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.25 (s, 1H), 13.95 (br s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H)。

下列實例10說明另一種製備3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸乙酯之方法，後者可用於製備例如：3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(亦即實例9步驟B產物)。

## 實例10

由3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸乙酯使用溴化氫製備3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-

羧酸乙酯之方法

使溴化氫通過含3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(亦即實例8步驟B產物)(8.45 g, 29.3 mmol)之二氯甲烷(85 mL)溶液。90分鐘後，停止氣流，以碳酸氫鈉水溶液(100 mL)洗滌反應混合物。有機相脫水，減壓蒸發，產生標題產物之油狀物(9.7 g, 收率99%)，靜置時

## 五、發明說明 ( 46 )

結晶。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19 (t, 3H), 3.24 (ABX型態之1/2 AB,  $J = 9.3, 17.3$  Hz, 1H), 3.44 (ABX型態之1/2 AB,  $J = 11.7, 17.3$  Hz, 1H), 4.18 (q, 2H), 5.25 (ABX之X, 1H,  $J = 9.3, 11.9$  Hz), 6.85 (dd,  $J = 4.7, 7.7$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 1.6, 7.8$  Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J = 1.6, 4.8$  Hz, 1H)。

下列實例11說明製備1-(3-氯-2-吡啶基)-4,5-二氫-3-[[ (4-甲基苯基)磺醯基]氧]-1H-吡啶-5-羧酸乙酯之方法，後者可用於類似實例10所述方法，製備3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-羧酸乙酯。

實例11

1-(3-氯-2-吡啶基)-4,5-二氫-3-[[ (4-甲基苯基)磺醯基]氧]-1H-吡啶-5-羧酸乙酯之製法

於 $0^\circ\text{C}$ 下，滴加三乙胺(3.75 g, 37.1 mmol)至含2-(3-氯-2-吡啶基)-5-氧代-3-吡啶羧酸乙酯(亦即實例8, 步驟A產物)(10.0 g, 37.1 mmol)與對甲苯磺醯氯(7.07 g, 37.1 mmol)之二氯甲烷(100 ml)混合物中。再加對甲苯磺醯氯(0.35 g, 1.83 mmol)與三乙胺(0.19 g, 1.88 mmol)。使反應混合物回升室溫，攪拌一夜。以二氯甲烷(200 mL)稀釋混合物，以水(3 x 70 mL)洗滌。有機相脫水與蒸發，留下標題產物之油狀物(13.7 g, 收率87%)，會慢慢形成結晶。產物自乙酸乙酯/己烷中再結晶，熔點 $99.5-100^\circ\text{C}$ 。

IR (液體石蠟): 1740, 1638, 1576, 1446, 1343, 1296, 1228, 1191, 1178, 1084, 1027, 948, 969, 868, 845  $\text{cm}^{-1}$ 。



## 五、發明說明(47)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.12 (ABX型態之1/2 AB,  $J = 17.3, 9$  Hz, 1H), 3.33 (ABX型態之1/2 AB,  $J = 17.5, 11.8$  Hz, 1H), 4.16 (q, 2H), 5.72 (ABX之X,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J = 4.6, 7.7$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.56 (dd,  $J = 1.6, 7.8$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.01 (dd,  $J = 1.4, 4.6$  Hz, 1H)。

實例 12

N-[4-氯-2-甲基-6-[(甲基胺基)羰基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡啶-5-羧醯胺之製法

步驟 A: 1-(3-氯-2-吡啶基)-2,3-二氫-3-氧代-1H-吡啶-5-羧

酸乙酯之製法

在含 2-(3-氯-2-吡啶基)-5-氧代-3-吡啶羧酸乙酯(亦即實例 8 步驟 A 產物)(27 g, 100 mmol)之無水乙腈(200 mL)攪拌懸浮液中一次添加全量硫酸(20 g, 200 mmol)。反應混合物先轉呈稀薄之幾近澄清淺綠色溶液，然後再度稠化成淺黃色懸浮液。一次添加全量過硫酸鉀(33 g, 120 mmol)後，反應混合物溫和加熱至回流 3.5 小時。使用冰浴冷卻後，過濾排除白色固體沉澱棄置不要。加水(400 mL)稀釋濾液後，以乙醚(共 700 mL)萃取 3 次。合併之醚萃液濃縮至體積 75 mL，造成灰白色固體(3.75 g)沉澱，過濾收集。醚母液再度濃縮，產生第二份產物之灰白色沉澱(4.2 g)，亦過濾收集。水相中亦有灰白色固體沉澱，過濾收集此固體(4.5 g)，共產生 12.45 g 標題化合物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.06 (t, 3H), 4.11 (q, 2H), 6.34 (s,

## 五、發明說明 ( 48 )

1H), 7.6 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 10.6 (s, 1H)。

步驟B: 1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡啶-

5-羧酸乙酯之製法

於  $-5^{\circ}\text{C}$  下，在含 1-(3-氯-2-吡啶基)-2,3-二氫-3-氧代-1H-吡啶-5-羧酸乙酯(亦即步驟A產物)(0.8 g, 3 mmol)之無水乙腈(15 mL)攪拌懸浮液中添加碳酸鉀(0.85 g, 6.15 mmol)。此懸浮液於  $20^{\circ}\text{C}$  下攪拌 15 分鐘。攪拌之懸浮液冷卻至  $5^{\circ}\text{C}$ ，滴加三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯(0.8 g, 3.45 mmol)，使反應混合物回升室溫後，回流加熱，此時薄層層析法顯示反應已完成。加水(25 mL)至反應混合物中後，以乙醚萃取。醚萃液脫水，經硫酸鎂脫水，濃縮，產生標題產物化合物(1.05 g)之淺黃色油狀物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.63 (q, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.5 (d, 1H)。

步驟C: 1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡啶-

5-羧酸之製法

在含 1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡啶-5-羧酸乙酯(亦即步驟B產物)(0.92 g, 2.8 mmol)之甲醇(15 mL)攪拌溶液中添加水(5 mL)，造成反應混合物轉呈混濁。滴加氫氧化鈉水溶液(50%，1.5 g, 19.2 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘，此時反應混合物再度轉呈澄清。加水(20 mL)，以乙醚萃取反應混合物，棄置不要。水相使用濃鹽酸酸化至 pH 2 後，以乙酸乙酯(50 mL)萃取。乙酸乙酯萃液以水(20 mL)與鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鎂脫

## 五、發明說明 ( 49 )

水，濃縮，產生標題化合物之白色固體(0.8 g)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.9 (q, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.6 (t, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 13.7 (bs, 1H)。

步驟D: 6-氯-8-甲基-2H-3,1-苯並喹啉-2,4(1H)-二酮之製法

於室溫下，在含2-胺基-3-甲基-5-氯苯甲酸(亦即實例1步驟A產物)(97 g, 520 mmol)之無水二噁烷(750 mL)攪拌懸浮液中滴加氯甲酸三氯甲酯(63 g, 320 mmol)。反應混合物慢慢放熱至42°C，固體幾乎完全溶解後，再度形成濃稠懸浮液。懸浮液於周溫下攪拌2.5小時後，過濾單離標題化合物，以乙醚洗滌，乾燥，產生標題產物化合物之白色固體(98 g)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.3 (s, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 11.2 (s, 1H)。

步驟E: 6-氯-2-[1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡啶-5-基]-8-甲基-4H-3,1-苯並喹啉-4-酮之製法

在含1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡啶-5-羧酸(亦即步驟C產物)(7.9 g, 24 mmol)之二氯甲烷(100 mL)攪拌溶液中添加N,N-二甲基甲醯胺(4滴)。在45分鐘內，滴加草醯氯(4.45 g, 35 mmol)。所得溶液於室溫下攪拌4小時後，真空濃縮。單離之醯基氯溶於無水乙腈(10 mL)中，加至含6-氯-8-甲基-2H-3,1-苯並喹啉-2,4(1H)-二酮(亦即步驟D產物)(4.9 g, 23 mmol)之無水乙腈(14 mL)攪拌懸浮液中。添加吡啶(10 mL)，溶液回流加熱6小時。使用冰浴冷卻後，收集白色固體沉澱(9.15 g)。所收集沉澱物之

## 五、發明說明 ( 50 )

$^1\text{H}$  NMR光譜顯示其波峰與標題化合物及殘留之6-氯-8-甲基-2H-3,1-苯並嘔啉-2,4(1H)-二酮起始物吻合。取少量所收集之沉澱物自乙腈中再結晶，產生純標題產物，熔點 $178-180^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.72 (s, 3H), 4.96 (q, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.7 (t, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.6 (d, 1H)。

步驟F: N-[4-氯-2-甲基-6-[(甲基胺基)羰基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡啶-5-羧醯胺之製法

在含6-氯-2-[1-(3-氯-2-吡啶基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡啶-5-基]-8-甲基-4H-3,1-苯並嘔啉-4-酮(亦即步驟E產物)(3.53 g, 7.5 mmol)之四氫呋喃(15 mL)懸浮液中滴加甲基胺(2.0 MTHF溶液, 11 mL, 22 mmol)，所得溶液於室溫下攪拌45分鐘。薄層層析法顯示反應已完成。添加乙醚(100 mL)，反應混合物攪拌2小時，此時有沉澱形成。過濾收集沉澱物後，自乙腈中結晶，產生白色固體(0.82 g)。自乙腈母液中產生第二份產物之白色固體(0.35 g)沉澱，過濾收集。醚/四氫呋喃母液濃縮至乾，殘留之固體自乙腈中再結晶，產生第三份產物之白色固體(0.95 g)。合併三份產物，共單離出2.12 g(乾燥後)標題化合物之白色固體，熔點 $207-208^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.18 (s, 3H), 2.92 (d, 3H), 4.66 (q, 2H), 6.15 (q, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (t,

## 五、發明說明 ( 51 )

1H), 7.8 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 10.0 (s, 1H)。

實例 13 與 14 說明可分別替代實例 5 步驟 E 與實例 3 步驟 E 之反應條件之方法。

實例 132-[3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-基]-6-氯-8-甲基-4H-3,1-苯並喹啉-4-酮之製法

取甲磺醯氯 (1.0 mL, 1.5 g, 13 mmol) 溶於乙腈 (10 mL) 中，混合物冷卻至  $-5^{\circ}\text{C}$ 。於  $-5$  至  $0^{\circ}\text{C}$  下，在 5 分鐘內滴加含 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸 (亦即實例 5 步驟 D 之吡唑羧酸產物) (3.02 g, 10 mmol) 與吡啶 (1.4 mL, 1.4 g, 17 mmol) 之乙腈 (10 mL) 溶液。添加期間形成漿物。混合物於此溫度下攪拌 5 分鐘後，添加含 2-胺基-3-甲基-5-氯苯甲酸 (亦即實例 1 步驟 A 產物) (1.86 g, 10 mmol) 與吡啶 (2.8 mL, 2.7 g, 35 mmol) 之乙腈 (10 mL) 混合物，以更多乙腈 (5 mL) 潤洗。混合物於  $-5$  至  $0^{\circ}\text{C}$  下攪拌 15 分鐘後，於  $-5$  至  $0^{\circ}\text{C}$  下，在 5 分鐘內滴加含甲磺醯氯 (1.0 mL, 1.5 mL, 13 mmol) 之乙腈 (5 mL) 溶液。反應混合物再於此溫度下攪拌 15 分鐘後，使之慢慢回升室溫，攪拌 4 小時。滴加水 (20 mL)，混合物攪拌 15 分鐘。然後依序以 2:1 乙腈-水 (3 x 3 mL) 與乙腈 (2 x 3 mL) 洗滌固體，於氮氣下乾燥，產生標題產物之淺黃色粉末，4.07g (粗收率 90.2%)，熔點  $203-205^{\circ}\text{C}$ 。產物使用 Zorbax® RX-C8 層析管柱進行 HPLC (4.6 mm x 25 cm，溶離液 25-95% 乙腈 / pH 3 水)，顯示其波峰相當於標題化合物，且占層析波峰總面積之 95.7%。

## 五、發明說明 ( 52 )

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.72 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.62 (dd, 1H)。

實例 14

6-氯-2-[3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-基]-8-甲基-4H-

3,1-苯並嘔啶-4-酮之製法

取甲磺醯氯(1.0 mL, 1.5 g, 13 mmol)溶於乙腈(10 mL)中，混合物冷卻至 $-5^\circ\text{C}$ 。於 $-5$ 至 $0^\circ\text{C}$ 下，在5分鐘內滴加含3-氯-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酸(亦即實例3步驟D之羧酸產物)(2.58 g, 10 mmol)與吡啶(1.4 mL, 1.4 g, 17 mmol)之乙腈(10 mL)溶液。添加期間形成漿物。混合物於此溫度下攪拌5分鐘後，一次添加全量2-氨基-3-甲基-5-氯苯甲酸(亦即實例1步驟A產物)(1.86 g, 10 mmol)，然後滴加含吡啶(2.8 mL, 2.7 g, 35 mmol)之乙腈(10 mL)溶液。混合物於 $-5$ 至 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌15分鐘後，於 $-5$ 至 $0^\circ\text{C}$ 下，在5分鐘內滴加含甲磺醯氯(1.0 mL, 1.5 mL, 13 mmol)之乙腈(5 mL)溶液。反應混合物再於此溫度下攪拌15分鐘後，使之慢慢回升室溫，攪拌4小時。滴加水(15 mL)，混合物攪拌15分鐘。然後依序以2:1乙腈-水(3 x 3 mL)與乙腈(2 x 3 mL)洗滌固體，於氮氣下乾燥，產生標題產物之淺黃色粉末，3.83 g (粗收率94.0%)，熔點 $199-201^\circ\text{C}$ 。產物使用Zorbax® RX-C8層析管柱進行HPLC(4.6 mm x 25 cm，溶離液25-95%乙腈/pH 3水)，顯示其主波峰相當於標題化合物，且占層析波峰總面積之97.8%。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.72 (s, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.74-7.80

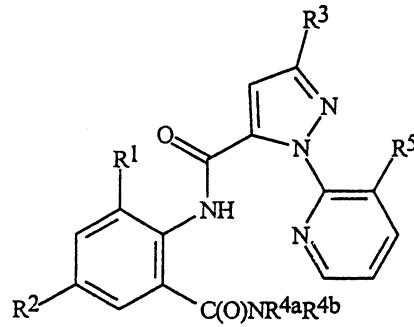
## 五、發明說明 ( 53 )

(m, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.62 (dd, 1H)。

依本文說明之製法與相關技藝已知之方法，可製備下表1所示之化合物。表中採用下列縮寫：t代表第三-，s代表第二-，n-代表正-，i代表異-，Me代表甲基，Et代表乙基，Pr代表丙基，i-Pr代表異丙基，Bu代表丁基。

## 五、發明說明 ( 54 )

表 1



<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	F	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	F	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	F	Cl	Me	H	Cl	Cl	F	Cl	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Cl	Et	H	Cl	Cl	F	Cl	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Cl	Me	Me	Cl	Cl	F	Cl	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Cl	Me	H	Br	Cl	F	Cl	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	Cl	Et	H	Br	Cl	F	Cl	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	Cl	Me	Me	Br	Cl	F	Cl	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	F	Br	Me	H	Cl	Cl	F	Br	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Br	Et	H	Cl	Cl	F	Br	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl



## 五、發明說明 ( 55 )

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>
CH <sub>3</sub>	F	Br	Me	Me	Cl	Cl	F	Br	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Br	Me	H	Br	Cl	F	Br	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	Br	Et	H	Br	Cl	F	Br	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	Br	Me	Me	Br	Cl	F	Br	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Me	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Et	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Me	Me	Cl	Cl	Cl	Cl	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Me	H	Br	Cl	Cl	Cl	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Et	H	Br	Cl	Cl	Cl	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Me	Me	Br	Cl	Cl	Cl	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	Me	H	Cl	Cl	Cl	Br	Me	H	Cl

## 五、發明說明 ( 56 )

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	Et	H	Cl	Cl	Cl	Br	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	Me	Me	Cl	Cl	Cl	Br	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	Me	H	Br	Cl	Cl	Br	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	Et	H	Br	Cl	Cl	Br	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	Me	Me	Br	Cl	Cl	Br	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	Me	H	Cl	Cl	Br	Cl	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	Et	H	Cl	Cl	Br	Cl	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	Me	Me	Cl	Cl	Br	Cl	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	Me	H	Br	Cl	Br	Cl	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	Et	H	Br	Cl	Br	Cl	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br

## 五、發明說明 ( 57 )

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	Me	Me	Br	Cl	Br	Cl	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Br	Me	H	Cl	Cl	Br	Br	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Br	Et	H	Cl	Cl	Br	Br	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Br	Me	Me	Cl	Cl	Br	Br	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Br	Me	H	Br	Cl	Br	Br	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Br	Et	H	Br	Cl	Br	Br	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Br	Me	Me	Br	Cl	Br	Br	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	I	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	I	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	I	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	I	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	I	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	I	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	I	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	I	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	I	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	I	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	I	Cl	Me	H	Cl	Cl	I	Cl	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Cl	Et	H	Cl	Cl	I	Cl	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Cl	Me	Me	Cl	Cl	I	Cl	Me	Me	Cl

## 五、發明說明 ( 58 )

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>
CH <sub>3</sub>	I	Cl	Me	H	Br	Cl	I	Cl	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	Cl	Et	H	Br	Cl	I	Cl	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	Cl	Me	Me	Br	Cl	I	Cl	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	I	Br	Me	H	Cl	Cl	I	Br	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Br	Et	H	Cl	Cl	I	Br	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Br	Me	Me	Cl	Cl	I	Br	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Br	Me	H	Br	Cl	I	Br	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	Br	Et	H	Br	Cl	I	Br	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	Br	Me	Me	Br	Cl	I	Br	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Et	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Et	H	Cl

## 五、發明說明 ( 59 )

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	Me	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Et	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	Me	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Me	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Et	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Me	Me	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Me	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Et	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Me	Me	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Pr	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	<i>n</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>n</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>s</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	H	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Et	Me	Cl	Cl	Cl	Cl	Et	Me	Cl
F	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	F	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	F	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	F	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	F	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl

## 五、發明說明(60)

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>
F	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	F	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	F	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	F	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	F	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	F	Cl	Me	H	Cl	Br	F	Cl	Me	H	Cl
F	F	Cl	Et	H	Cl	Br	F	Cl	Et	H	Cl
F	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	F	Cl	Me	Me	Cl	Br	F	Cl	Me	Me	Cl
F	F	Cl	Me	H	Br	Br	F	Cl	Me	H	Br
F	F	Cl	Et	H	Br	Br	F	Cl	Et	H	Br
F	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	F	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	F	Cl	Me	Me	Br	Br	F	Cl	Me	Me	Br
F	F	Br	Me	H	Cl	Br	F	Br	Me	H	Cl
F	F	Br	Et	H	Cl	Br	F	Br	Et	H	Cl
F	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	F	Br	Me	Me	Cl	Br	F	Br	Me	Me	Cl
F	F	Br	Me	H	Br	Br	F	Br	Me	H	Br
F	F	Br	Et	H	Br	Br	F	Br	Et	H	Br
F	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	F	Br	Me	Me	Br	Br	F	Br	Me	Me	Br
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl

## 五、發明說明(61)

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>
F	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	Cl	Cl	Me	H	Cl	Br	Cl	Cl	Me	H	Cl
F	Cl	Cl	Et	H	Cl	Br	Cl	Cl	Et	H	Cl
F	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Cl	Cl	Me	Me	Cl	Br	Cl	Cl	Me	Me	Cl
F	Cl	Cl	Me	H	Br	Br	Cl	Cl	Me	H	Br
F	Cl	Cl	Et	H	Br	Br	Cl	Cl	Et	H	Br
F	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Cl	Cl	Me	Me	Br	Br	Cl	Cl	Me	Me	Br
F	Cl	Br	Me	H	Cl	Br	Cl	Br	Me	H	Cl
F	Cl	Br	Et	H	Cl	Br	Cl	Br	Et	H	Cl
F	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Cl	Br	Me	Me	Cl	Br	Cl	Br	Me	Me	Cl
F	Cl	Br	Me	H	Br	Br	Cl	Br	Me	H	Br
F	Cl	Br	Et	H	Br	Br	Cl	Br	Et	H	Br
F	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Cl	Br	Me	Me	Br	Br	Cl	Br	Me	Me	Br
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br

## 五、發明說明 ( 62 )

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	Br	Cl	Me	H	Cl	Br	Br	Cl	Me	H	Cl
F	Br	Cl	Et	H	Cl	Br	Br	Cl	Et	H	Cl
F	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Br	Cl	Me	Me	Cl	Br	Br	Cl	Me	Me	Cl
F	Br	Cl	Me	H	Br	Br	Br	Cl	Me	H	Br
F	Br	Cl	Et	H	Br	Br	Br	Cl	Et	H	Br
F	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Br	Cl	Me	Me	Br	Br	Br	Cl	Me	Me	Br
F	Br	Br	Me	H	Cl	Br	Br	Br	Me	H	Cl
F	Br	Br	Et	H	Cl	Br	Br	Br	Et	H	Cl
F	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Br	Br	Me	Me	Cl	Br	Br	Br	Me	Me	Cl
F	Br	Br	Me	H	Br	Br	Br	Br	Me	H	Br
F	Br	Br	Et	H	Br	Br	Br	Br	Et	H	Br
F	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Br	Br	Me	Me	Br	Br	Br	Br	Me	Me	Br
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl



## 五、發明說明 ( 63 )

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	I	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	I	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	I	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	I	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	I	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	I	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	I	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	I	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	I	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	I	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	I	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	I	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	I	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	I	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	I	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	I	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	I	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	I	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	I	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	I	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	I	Cl	Me	H	Cl	Br	I	Cl	Me	H	Cl
F	I	Cl	Et	H	Cl	Br	I	Cl	Et	H	Cl
F	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	I	Cl	Me	Me	Cl	Br	I	Cl	Me	Me	Cl
F	I	Cl	Me	H	Br	Br	I	Cl	Me	H	Br
F	I	Cl	Et	H	Br	Br	I	Cl	Et	H	Br
F	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	I	Cl	Me	Me	Br	Br	I	Cl	Me	Me	Br
F	I	Br	Me	H	Cl	Br	I	Br	Me	H	Cl
F	I	Br	Et	H	Cl	Br	I	Br	Et	H	Cl
F	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	I	Br	Me	Me	Cl	Br	I	Br	Me	Me	Cl
F	I	Br	Me	H	Br	Br	I	Br	Me	H	Br
F	I	Br	Et	H	Br	Br	I	Br	Et	H	Br
F	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	I	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	I	Br	Me	Me	Br	Br	I	Br	Me	Me	Br
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl

## 五、發明說明 ( 64 )

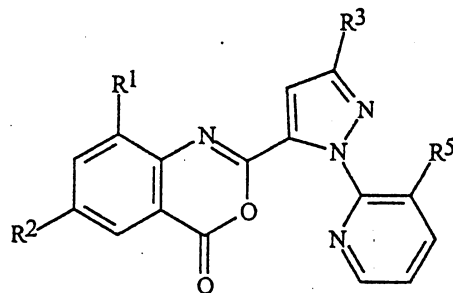
<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br
F	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Cl	Et	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Et	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	Me	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	Me	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	Cl	Et	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Et	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	Me	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Me	Me	Br
F	CF <sub>3</sub>	Br	Me	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Me	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Br	Et	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Et	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Br	Me	Me	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Me	Me	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Br	Me	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Me	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	Br	Et	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Et	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Br	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Br	<i>t</i> -Bu	H	Br

五、發明說明 ( 65 )

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4a</sup></u>	<u>R<sup>4b</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>
F	CF <sub>3</sub>	Br	Me	Me	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Me	Me	Br
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Br
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Br

如反應圖 1 所示及實例 1-10 之進一步說明，如：表 2 所列之式 2 苯並嘔啶適用於製備式 1 化合物，包括表 1 所列之化合物。

表 2



2

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	F	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	F	Cl	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Cl	Br	Cl	F	Cl	Br
CH <sub>3</sub>	F	Br	Cl	Cl	F	Br	Cl
CH <sub>3</sub>	F	Br	Br	Cl	F	Br	Br
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br	Cl	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl

## 五、發明說明 ( 66 )

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Br	Cl	Cl	Cl	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	Cl	Cl	Cl	Br	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	Br	Br	Cl	Cl	Br	Br
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	Cl	Cl	Br	Cl	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Cl	Br	Cl	Br	Cl	Br
CH <sub>3</sub>	Br	Br	Cl	Cl	Br	Br	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	Br	Br	Cl	Br	Br	Br
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br	Cl	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	I	CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	I	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	I	CF <sub>3</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	I	Cl	Cl	Cl	I	Cl	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Cl	Br	Cl	I	Cl	Br
CH <sub>3</sub>	I	Br	Cl	Cl	I	Br	Cl
CH <sub>3</sub>	I	Br	Br	Cl	I	Br	Br
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br	Cl	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Br
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
F	F	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	F	CF <sub>3</sub>	Cl
F	F	CF <sub>3</sub>	Br	Br	F	CF <sub>3</sub>	Br
F	F	Cl	Cl	Br	F	Cl	Cl
F	F	Cl	Br	Br	F	Cl	Br
F	F	Br	Cl	Br	F	Br	Cl
F	F	Br	Br	Br	F	Br	Br
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
F	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br	Br	F	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br

## 五、發明說明 ( 67 )

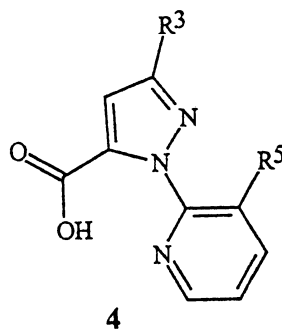
$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^5$	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^5$
F	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Cl
F	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Br
F	Cl	Cl	Cl	Br	Cl	Cl	Cl
F	Cl	Cl	Br	Br	Cl	Cl	Br
F	Cl	Br	Cl	Br	Cl	Br	Cl
F	Cl	Br	Br	Br	Cl	Br	Br
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
F	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br	Br	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
F	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Cl
F	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Br
F	Br	Cl	Cl	Br	Br	Cl	Cl
F	Br	Cl	Br	Br	Br	Cl	Br
F	Br	Br	Cl	Br	Br	Br	Cl
F	Br	Br	Br	Br	Br	Br	Br
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
F	I	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	I	CF <sub>3</sub>	Cl
F	I	CF <sub>3</sub>	Br	Br	I	CF <sub>3</sub>	Br
F	I	Cl	Cl	Br	I	Cl	Cl
F	I	Cl	Br	Br	I	Cl	Br
F	I	Br	Cl	Br	I	Br	Cl
F	I	Br	Br	Br	I	Br	Br
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
F	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br	Br	I	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Cl
F	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br	Br	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Br
F	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Cl	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Cl	Br
F	CF <sub>3</sub>	Br	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Cl
F	CF <sub>3</sub>	Br	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Br	Br
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl
F	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br	Br	CF <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br

如反應圖 2 所示及實例 1-10 之進一步說明，如：表 3 所列

## 五、發明說明 ( 68 )

之式4吡唑羧酸適用於製備式1化合物，包括表1所列之化合物。

表 3



$R^3$	$R^5$	$R^3$	$R^5$	$R^3$	$R^5$
CF <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	Br	Br
Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Br
Br	Cl	Cl	Br		

調配物/用途

本發明化合物通常與農業上適用之載體(包括至少一種液態稀釋劑、固態稀釋劑或界面活性劑)形成調配物或組合物使用。該調配物或組合物之組成分需配合活性成分之物性、施用模式與環境因素(如：土壤型態、濕度與溫度)選擇。適用之調配物包括液體(如：溶液，包括可乳化濃縮物)、懸浮液、乳液(包括微乳液與/或懸浮乳液)，等等，其可視需要稠化成凝膠物。適用之調配物尚包括固體如：細粉劑、散劑、粒劑、丸劑、錠劑、膜片，等等，其可加水勻散("可濕化")或加水溶解。活性成分可(微)包埋，及進一步形成懸浮液或固體調配物；或者整個活性成

## 五、發明說明 ( 69 )

分之調配物可完全包埋(或"包覆包衣")。包埋法可控制或延緩活性成分釋出。可噴灑式調配物可於合適介質中擴充，以每公頃約100至數百公升噴灑體積使用。高濃度組合物主要用為供進一步調配之中間物。

調配物主要包含有效量之活性成分、稀釋劑、與界面活性劑，其含量在下表所示之約略範圍中，總和達100重量%。

	重量百分比		
	活性成份	稀釋劑	界面活性劑
水勻散性及水溶性 粒劑、錠劑與散劑	5-90	0-94	1-15
懸浮液、乳液、溶液 (包括可乳化濃縮物)	5-50	40-95	0-15
細粉劑	1-25	70-99	0-5
粒劑與丸劑	0.01-99	5-99.99	0-15
高濃度組合物	90-99	0-10	0-2

典型之固態稀釋劑說明於Watkins等人之"Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers"，第2版，Dorland Books, Caldwell, New Jersey。典型之液態稀釋劑說明於Marsden之"Solvents Guide"，第2版，Interscience, New York, 1950。界面活性劑之列表與建議用法示於McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual, Allured Publ. Corp., Ridgewood, New Jersey及Sisely and Wood, Encyclopedia of Surface Active Agents, Chemical Publ. Co., Inc., New York,

## 五、發明說明 ( 70 )

1964。所有調配物均含有少量用於減少起泡、結塊、腐蝕、微生物生長，等等之添加物，或用於增加稠度之增稠劑。

界面活性劑包括例如：聚乙氧基化之醇類、聚乙氧基化之烷基酚類、聚乙氧基化之山梨糖醇酐脂肪酸酯類、磺基琥珀酸二烷基酯、硫酸烷基酯、苯磺酸烷基酯、有機矽酮、牛磺酸N,N-二烷基酯、木質素磺酸酯、萘磺酸酯甲醛縮合物、聚羧酸酯、與聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物。固體稀釋劑包括例如：黏土類如：皂土、蒙脫土、矽鎂土與高嶺土，澱粉、糖、矽石、滑石、矽藻土、尿素、碳酸鈣、碳酸鈉與碳酸氫鈉、及硫酸鈉。液態稀釋劑包括例如：水、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、N-烷基吡咯烷酮、乙二醇、聚丙二醇、丙烯酸酯、二鹼價酯、鏈烷烴、烷基苯、烷基萘、橄欖油、蓖麻油、亞麻子油、桐油、芝麻油、玉米油、花生油、棉籽油、大豆油、菜籽油、與椰子油，脂肪酸酯、酮類如：環己酮、2-庚酮、異佛爾酮與4-羥基-4-甲基-2-戊酮，及醇類如：甲醇、環己醇、癸醇、苯甲醇、與四氫糠醇。

溶液包括可乳化濃縮物，可經由簡單混合成分製備。細粉劑與散劑之製法為混合，且通常於錘磨機或液體動力式磨粉機中研磨。懸浮液通常採用濕磨法製備，參見例如：U.S. 3,060,084。粒劑與丸劑之製法為在已預先成型之顆粒載體上噴灑活性物質，或利用凝集技術製備。參見Browning之"Agglomeration", Chemical Engineering, 1967年



## 五、發明說明 ( 71 )

12月4日, pp 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 第4版, McGraw-Hill, New York, 1963, p. 8-57及後續, 及 PCT 公告案 WO 91/13546。丸劑之製法說明於 U.S. 4,172,714。可加水勻散或加水溶解之粒劑之製法教示於 U.S. 4,144,050、U.S. 3,920,442與 DE 3,246,493。錠劑之製法教示於 U.S. 5,180,587、U.S. 5,232,701與 U.S. 5,208,030。膜片之製法教示於 GB 2,095,558與 U.S. 3,299,566。

其他有關調配物相關技藝之資訊可參見劍橋皇家化學會, 1999年第九屆農藥化學國際研討會(Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999), T. Brooks與 T. R. Roberts 編輯之 "Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge" 中, T. Woods 著之 "The Formulator's Toolbox-Product Forms for Modern Agriculture", pp. 120-133。亦參見 U.S. 3,235,361 中第6欄第16行至第7欄第19行, 及實例 10-41; U.S. 3,309,192, 第5欄第43行至第7欄第62行, 及實例 8、12、15、39、41、52、53、58、132、138-140、162-164、166、167與 169-182; U.S. 2,891,855, 第3欄第66行至第5欄第17行及實例 1-4; Klingman之 "Weed Control as a Science", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, pp 81-96; 與 Hance 等人之 "Weed Control Handbook", 第8版, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989。

下列實例中, 所有百分比均為重量比, 且所有調配物均依一般方式製備。化合物編號如附表 A 中所示。

## 五、發明說明 ( 72 )

實例 A可濕化散劑

化合物 2	65.0%
十二烷基酚聚乙二醇醚	2.0%
木質素磺酸鈉	4.0%
矽鋁酸鈉	6.0%
蒙脫土(鍛燒)	23.0%

實例 B粒劑

化合物 10	10.0%
矽鎂土顆粒(低揮發物含量 0.71/0.30 mm ; U.S.S. No. 25-50 篩目)	90.0%

實例 C擠壓丸劑

化合物 20	25.0%
無水硫酸鈉	10.0%
粗製木質素磺酸鈣	5.0%
烷基萘磺酸鈉	1.0%
鈣/鎂皂土	59.0%

實例 D可乳化濃縮物

化合物 33	20.0%
油可溶性磺酸酯與聚氧乙烯醚混合物	10.0%
異佛爾酮	70.0%

## 五、發明說明 ( 73 )

本發明化合物之特徵為有利之代謝與/或土壤殘留型態，且具有控制多種農藝與非農藝無脊椎動物害蟲之活性。(本揭示內容，"無脊椎動物害蟲控制"指抑制無脊椎動物害蟲發展(包括死亡率)，可顯著降低害蟲之攝食或其他傷害；其相關表示法之定義類似)。本揭示內容中，"無脊椎動物害蟲"一詞包括會影響經濟之節肢動物、腹足動物與線蟲。"節肢動物"一詞包括昆蟲、蟎、蜘蛛、蠍、蜈蚣、千足蟲、丸甲與綜合綱。"腹足動物"一詞包括蝸牛、蝸輪與其他有柱腹足目(Stylommatophora)。"線蟲"一詞包括所有寄生蟲如：蛔蟲、心絲蟲，與食植性線蟲(Nematoda)、吸蟲(Tematoda)、棘頭蟲(Acanthocephala)與條蟲(Cestoda)。習此技藝之人士咸了解，並非所有化合物對所有害蟲都同樣有效。本發明化合物對影響經濟之農藝與非農藝害蟲具有活性。"農藝"一詞指田間作物之生產，如：食物與纖維作物，包括穀類作物(例如：小麥、燕麥、大麥、裸麥、稻、玉米)、大豆、蔬菜作物(例如：萵苣、捲心白菜、番茄、豆類)、馬鈴薯、番薯、葡萄、棉花、與果樹(例如：梨果、核果與柑橘類水果)之生長。"非農藝"一詞指其他園藝作物(例如：森林、溫室、苗圃或不生長在田野之觀賞性植物)、公共衛生(人類)與動物衛生、家用與商用結構、家居與庫存產品用途或害蟲。基於無脊椎動物害蟲之控制範圍及經濟重要性，本發明之較佳具體實施例為經由控制無脊椎動物害蟲來保護(防止受無脊椎動物害蟲傷害)農藝作物：棉花、玉米、大豆、稻、

## 五、發明說明 ( 74 )

蔬菜作物、馬鈴薯、番薯、葡萄與果樹。農藝與非農藝害蟲包括鱗翅目(Lepidoptera)之幼蟲，如：夜蛾科(Noctuidae)之黏蟲、地老虎、尺蠖、與夜蛾(例如：草地黏蟲(*Spodoptera fugiperda* J. E. Smith)、甜菜夜蛾(*Spodoptera exigua* Hiibner)、小地老虎(*Agrotis epsilon* Hufnagel)、粉紋夜蛾(*Trichoplusiani* Huebner)、菸夜蛾(*Heliothis virescens* Fabricius))；螟蛾科(Pyralidae)之鑽蛀蟲、鞘蛾、網蟲、球面蝸蟲、菜心螟與雕葉蟲(例如：歐洲玉米螟(*Ostrinia nubilalis* Hiibner)、臍橙螟(*Amyelois transi tella* Walker)、玉米根草螟(*Crambus caliginosellus* Clemens)、草地螟(*Herpetogramma licarsisalis* Walker))；捲蛾科(Tortricidae)之捲葉蟲，危害芽、種子、與果實之捲葉蟲(例如：蘋果蠹蟲(*Cydia pomonella* Linnaeus)、葡萄小食心蟲(*Endopizav iteana* Clemens)、梨小食心蟲(*Grapholita molesta* Busck))；及多種其他影響經濟之鱗翅目昆蟲(例如：小菜蛾(*Plutella xylostella* Linnaeus)、粉棉鈴蟲(*Pectinophora gossypiella* Saunders)、舞毒蛾(*Lymantria dispar* Linnaeus))；蜚蠊總科(Blattodea)之幼蟲與成蟲，包括蜚蠊科(Blattellidae)與小蠊科(Blattidae)之蜚蠊(例如：東方蜚蠊(*Blatta orientalis* Linnaeus)、亞洲蜚蠊(*Blatella asahinai* Mizukubo)、德國蜚蠊(*Blattella germanica* Linnaeus)、褐帶蜚蠊(*Supella longipalpa* Fabricius)、美洲蜚蠊(*Periplaneta americans* Linnaeus)、褐色大蠊(*Periplaneta brunnea* Burmeister)、馬得拉蜚蠊(*Leucophaea maderae* Fabricius))；鞘翅目

## 五、發明說明 ( 75 )

(Coleoptera)之食葉性幼蟲與成蟲，包括長角象蟲科 (Anthribidae)、豆象科 (Bruchidae) 與象鼻蟲科 (Curculionidae)(例如：鈴象甲 (*Anthonomus grandis* Boheman)、稻象甲 (*Lissorhoptrus oryzophilus* Kuschel)、谷象 (*Sitophilus granarius* Linnaeus)、米象 (*Sitophilus oryzae* Linnaeus))；葉甲科 (Chrysomelidae)之跳象甲、黃守瓜、食根甲、葉甲、馬鈴薯甲蟲與潛葉蟲(例如：馬鈴薯甲蟲 (*Leptinotarsa decemlineata* Say)、玉米根夜蟲 (*Diabrotica virgifera virgifera* LeConte))；金龜甲科 (Scarabaeidae)之金龜子與其他甲蟲(例如：日本麗金龜 (*Popillia japonica* Newman) 與歐洲金龜子 (*Rhizotrogus majalis* Razoumowsky))；皮蠹科 (Dermestidae)之小圓皮蠹；叩甲科 (Elateridae)之叩甲；棘脛小蠹科 (Scolytidae)之小蠹，及擬步甲科 (Tenebrionidae)之花金龜。此外，農藝與非農藝害蟲包括革翅目 (Dermaptera)之成蟲與幼蟲，包括球蝮科 (Forficulidae)之蠲蝮(例如：歐洲蠲蝮 (*Forficula auricularia* Linnaeus)、黑蠲蝮 (*Chelisoche morio* Fabricius))；半翅目 (Hemiptera)與同翅目 (Homoptera)之成蟲與幼蟲，如：盲蝽科之 (Miridae)植物幼蟲。蟬科 (Cicadidae)之蟬，大夜蟬科 (Cicadellidae)之葉蟬(例如：*Empoasca* spp.)，蠟蟬總科 (Fulgoroidea)與飛虱科 (Delphacidae)之飛虱，角蟬科 (Membracidae)之角蟬，木虱科 (Psyllidae)之木虱，粉虱科 (Aleyrodidae)粉虱，蚜科 (Aphididae)之蚜蟲，根瘤蚜科 (Phylloxera)之根瘤蚜，粉蚧科 (Pseudococcidae)之粉

## 五、發明說明 ( 76 )

蚧，蚧科 (Coccidae)、盾蚧科 (Diaspididae) 與綿蚧科 (Margarodidae) 之蚧蟲，網蝽科 (Tingidae) 之網蝽，蝽科 (Pentatomidae) 之蝽象，長蝽 (例如：Blissus spp.) 及其他長蝽科 (Lygaeidae) 之實蝽，沫蟬科 (Cercopidae) 之沫蟬，緣蝽科 (Coreidae) 之緣蝽，及紅蝽科 (Pyrrhocoridae) 之紅蝽與棉紅蝽。亦包括蟎蟲目 (Acari) (蟎類) 之成蟲與幼蟲，如：紅葉蟎科 (Tetranychidae) 之蜘蛛蟎與紅蜘蛛 (例如：蘋果紅蜘蛛 *Panonychus ulmi* Koch)、棉紅蜘蛛 (*Tetranychus urticae* Koch)、麥克坦尼氏紅葉蟎 (*Tetranychus mcdanieli* McGregor)，細鬚蟎科 (Tenuipalpidae) 之短鬚蟎 (例如：橘短鬚蟎 *Brevipalpus lewisi* McGregor)，癭蟎科 (Eriophyidae) 之銹芽癭蟎，及其他食葉性蟎與會影響人類及動物健康之蟎類。亦即表皮蟎科 (Epidermoptidae) 之塵蟎，蠕形蟎科 (Demodicidae) 之毛囊蠕形蟎，家蟎科 (Glycyphagidae) 之粗腳粉蟎，蜱科 (Ixodidae) 之硬蜱 (例如：鹿硬蜱 *Ixodes scapularis* Say)、澳洲硬蜱 (*Ixodes holocyclus* Neumann)、美洲犬蜱 (*Dermacentor variabilis* Say)、美洲花蜱 (*Amblyomma americanum* Linnaeus) 與癢蟎科 (Psoroptidae)、蒲蟎科 (Pyemotidae) 與疥蟎科 (Sarcoptidae) 之疥蟎與癢蟎；直翅目 (Orthoptera) 之幼蟲與成蟲，包括蚱蜢、飛蝗與蟋蟀 (例如：遷徙蚱蜢 (例如：*Melanoplus sanguinipes* Fabricius、*M. differentialis* Thomas)、美洲蚱蜢 (例如：*Schistocerca americana* Drury)，荒地飛蝗 (*Schistocerca gregaria* Forskal)、遷徙飛蝗 (*Locusta migratoria* Linnaeus)、家蟋蟀

## 五、發明說明 ( 77 )

(*Acheta domesticus* Linnaeus)、螻蛄 (*Gryllotalpa* spp.)；雙翅目 (Diptera) 之幼蟲與成蟲，包括潛葉蟲、蚋、實蠅 (*Tephritidae*)、黃潛蠅 (例如：*Oscinella frit* Linnaeus)、土蛆、家蠅 (例如：*Muscadomestica* Linnaeus)、小家蠅 (例如：*Fannia canicularis* Linnaeus、*F. femoralis* Stein)、廢螫蠅 (例如：*Stomoxys calcitrans* Linnaeus)、秋家蠅、騷擾角蠅、麗蠅 (例如：*Chrysornya* spp.、*Phormia* spp.)、與其他蠅類害蟲、虻 (例如：*Tabanus* spp.)、狂蠅 (例如：*Gastrophilus* spp.、*Oestruss* pp.)、蟻螯 (例如：*Hypoderma* spp.)、鹿蠅 (例如：*Chrysops* spp.)、虱蠅 (例如：*Melophagus ovinus* Linnaeus) 與其他短角目昆蟲，蚊類 (例如：*Aedes* spp.、*Anopheles* spp.、*Culex* spp.)、黑蠅 (例如：*Prosimulium* spp.、*Simulium* spp.)、蠓、毛蠓、尖眼葷蚊與其他長角目昆蟲；纓翅目 (Thysanoptera) 之成蟲與幼蟲包括洋蔥薊馬 (*Thrips tabaci* Lindeman) 及其他食葉性薊馬；膜翅目 (Hymenoptera) 之害蟲，包括蟻類 (例如：紅木蟻 (*Camponotus ferruginous* Fabricius)、黑木蟻 (*Camponotus pennsylvanicus* DeGeer)、廚蟻 (*Monomorium pharaonis* Linnaeus)、小火蟻 (*Wasmannia auropunctata* Roger)、火蟻 (*Solenopsis geminata* Fabricius)、外引紅火蟻 (*Solenopsis invicta* Buren)、阿根廷蟻 (*Iridomyrmex humilis* Mayr)、家褐蟻 (*Paratrechina longicornis* Latreille)、鋪道蟻 (*Tetramorium caespitum* Linnaeus)、玉米田蟻 (*Lasius alienus* Foerster)、香家蟻 (*Tapinoma sessile* Say))，蜜蜂類 (包括木蜂)、胡蜂、

## 五、發明說明 ( 78 )

黃葉蛾與蜂；等翅目 (Isoptera) 害蟲，包括：黃胸散白蟻 (*Reticulitermes flavipes* Kollar)、西方犀白蟻 (*Reticulitermes hesperus* Banks)、台灣白蟻 (*Coptotermes formosanus* Shiraki)、西印度木白蟻 (*Incisitermes immigrans* Snyder) 與其他影響經濟之白蟻；雙尾目 (Thysanura) 害蟲如：西洋衣魚 (*Lepisma saccharina* Linnaeus) 與家衣魚 (*Thermobia domestica* Packard)；食毛目 (Mallophaga) 害蟲，包括頭蝨 (*Pediculus humanus capitis* De Geer)、體蝨 (*Pediculus humanus humanus* Linnaeus)、雞雞羽蝨、(*Menacanthus stramineus* Nitsch)、狗羽蝨 (*Trichodectes canis* De Geer)、雞姬蝨 (*Goniocotes gallinae* De Geer)、羊體蝨 (*Bovicola ovis* Schrank)、牛盲蝨 (*Haematopinus eurysternus* Nitsch)、犢長顎蝨 (*Linognathus vituli* Linnaeus) 與其他侵害人類與動物之吸食性與咀嚼性寄生蝨；蚤目 (Siphonoptera) 害蟲，包括東方鼠蚤 (*Xenopsylla cheopis* Rothschild)、貓蚤 (*Ctenocephalides felis* Bouche)、犬蚤 (*Ctenocephalides canis* Curtis)、雞蚤 (*Ceratophyllus gallinae* Schrank)、禽毒蚤 (*Echidnophaga gallinacea* Westwood)、人蚤 (*Pulex irritans* Linnaeus) 與其他侵害哺乳動物與鳥類之蚤類。其中節肢動物包括：蜘蛛目 (Araneae) 之蜘蛛，如：褐皮花蜘蛛 (*Loxosceles reclusa* Gertsch & Mulaik) 與黑寡婦蜘蛛 (*Latrodectus mactans* Fabricius)，與蚰蜒形目 (Scutigeraomorpha) 之蜈蚣，如：家蜈蚣 (*Scutigera coleoptrata* Linnaeus)。本發明化合物亦對線蟲綱



## 五、發明說明 ( 79 )

(Nematoda)、條蟲綱(Cestoda)、吸蟲綱(Trematoda)與棘頭蟲綱(Acanthocephala)之成員具有活性，包括影響經濟之圓蟲目(Strongylida)、蛔蟲目(Ascaridida)、蟯蟲目(Oxyurida)、桿絲蟲目(Rhabditida)、旋尾蟲目(Spirurida)與嘴刺目(Enoplida)之害蟲，如(但不限於)：影響經濟之農業害蟲(亦即根瘤線蟲屬(Meloidogyne)之根瘤線蟲、草地線蟲屬(Pratylenchus)之傷害線蟲、殘根線蟲屬(Trichodorus)之斷根線蟲，等等)及影響人類與動物健康之害蟲(亦即所有影響經濟之肝蛭、條蟲、與圓蟲，如：馬之圓線蟲(*Strongylus vulgaris*)、狗之弓蛔蟲(*Toxocara canis*)、綿羊之扭轉線蟲(*Haemonchus contortus*)、狗之血直絲蟲(*Dirofilaria immitis* Leidy)、馬之裸頭條蟲(*Anoplocephala perfoliata*)、反芻動物之片吸蟲(*Fasciola hepatica* Linnaeus)，等等)。

本發明化合物對鱗翅目害蟲特別具有高度活性(例如：*Alabama argillacea* Huebner (斜紋夜蛾)、*Archips argyrospila* Walker (果樹捲葉蛾)、*A. rosana* Linnaeus (歐洲捲葉蛾)與其他捲葉蛾屬(*Archips* species)、*Chilo suppressalis* Walker (稻水螟)、*Cnaphalocrosis medinalis* Guenee (稻捲葉蛾)、*Crambus caliginosellus* Clemens (玉米根草螟)、*Crambus teterrellus* Zincken (早熟禾草螟)、*Cydia pomonella* Linnaeus (蘋果蠹蛾)、*Earias insulana* Boisduval (埃及金剛鑽)、*Earias vittella* Fabricius (斑點棉象甲)、*Helicoverpa armigera* Hubner (美洲棉鈴蟲)、*Helicoverpa zea* Boddie (玉

## 五、發明說明 ( 80 )

米穗夜蛾)、*Heliothis virescens* Fabricius (菸夜蛾)、*Herpetogramma licarsisalis* Walker (草螟)、*Lobesia botrana* Denis & Schiffermuller (葡萄小食心蟲)、*Pectinophora gossypiella* Saunders (粉棉鈴蟲)、*Phyllocnistis citrella* Stainton (橘細潛蛾)、*Pieris brassicae* Linnae (大白蝶)、*Pieris rapae* Linnaeus (小白蝶)、*Plutella xylostella* Linnaeus (小菜蛾)、*Spodoptera exigua* Huebner (甜菜夜蛾)、*Spodoptera litura* Fabricius (菸草地老虎、粉毛蠕)、*Spodoptera frugiperda* J. E. Smith (草地黏蟲)、*Trichoplusia ni* Huebner (粉紋夜蛾)與*Tuta absolute* Meyrick (番茄潛夜蛾))。本發明化合物亦對同翅目(Homoptera)害蟲具有重要商業活性，包括：*Acyrtisiphon pisum* Harris (豌豆蚜)、*Aphis craccivora* Koch (豇豆蚜)、*Aphis fabae* Scopoli (黑豆蚜)、*Aphis gossypii* Glover (棉蚜、瓜蚜)、*Aphis pomi* De Geer (蘋果蚜)、*Aphis spiraeicola* Patch (繡線菊蚜)、*Aulacorthum solani* Kaltenbach (長管蚜)、*Chaetosiphon fragaefolii* Cockerell (草莓蚜)、*Diuraphis noxia* Kurdjumov/Mordvilko (蘇俄小麥蚜)、*Dysaphis plantaginea* Paaserini (紅蘋果蚜)、*Eriosoma lanigerum* Hausmann (蘋果綿蚜)、*Hyalopterus pruni* Geoffroy (梅大尾蚜)、*Lipaphis erysimi* Kaltenbach (蘿蔔蚜)、*Metopolophium dirrhodum* Walker (麥蚜)、*Macrosipum euphorbiae* Thomas (馬鈴薯蚜)、*Myzus persicae* Sulzer (桃-馬鈴薯蚜、桃赤蚜)、*Nasonovia ribisnigri* Mosley (萵苣蚜)、*Pemphigus* spp. (根

## 五、發明說明 ( 81 )

蚜與癭綿蚜)、*Rhopalosiphum maidis* Fitch (玉米縊管蚜)、  
*Rhopalosiphum padi* Linnaeus(粟縊管蚜)、*Schizaphis*  
*graminum* Rondani (麥二岔蚜)、*Sitobion avenae* Fabricius  
 (麥長管蚜)、*Therioaphis maculata* Buckton (苜蓿斑翅蚜)、  
*Toxoptera aurantii* Boyer de Fonscolombe (黑橘二又蚜)與  
*Toxoptera citricida* Kirkaldy (褐橘二又蚜); *Adelges* spp.  
 (球蚜); *Phylloxera devastatrix* Pergande (核桃根瘤蚜);  
*Bemisia tabaci* Gennadius (菸草粉虱、番薯粉虱)、*Bemisia*  
*argentifolii* Bellows & Perring (白楊樹粉虱)、*Dialeurodes*  
*citri* Ashmead (橘粉虱)與 *Trialeurodes vaporariorum*  
*Westwood* (溫室粉虱); *Empoasca fabae* Harris (馬鈴薯黃葉  
 蟬)、*Laodelphax striatellus* Fallen (小褐飛虱)、*Macrolestes*  
*quadrilineatus* Forbes (紫菀葉蟬)、*Nephotettix cincticeps*  
*Uhler* (大睛葉蟬)、*Nephotettix nigropictus* Stal (黑尾葉  
 蟬)、*Nilaparvata lugens* Stal (褐飛虱)、*Peregrinus maidis*  
*Ashmead* (菲島玉米蠟蟬)、*Sogatella furcifera* Horvath (白背  
 飛虱)、*Sogatodes orizicola* Muir (美洲稻飛虱)、*Typhlocyba*  
*pomaria* McAtee (白蘋果葉蟬)、*Erythroneoura* spp. (葡萄二  
 星斑葉蟬); *Magicidada septendecim* Linnaeus (十七年蟬);  
*Icerya purchasi* Maskell (吹綿蟬)、*Quadraspidotus*  
*perniciosus* Comstock (聖荷西圓蚧); *Planococcus citri* Risso  
 (橘粉蚧); *Pseudococcus* spp. (其他粉蚧複合體);  
*Caeopsylla pyricola* Foerster (梨黃虱)、*Trioza diospyri*  
*Ashmead* (柿木虱)。此等化合物亦對半翅目(Hemiptera)害

## 五、發明說明 ( 82 )

蟲具有活性：Acrosternum hilare Say (喜綠蝽)、Anasa tristis De Geer (南瓜綠蝽)、Blissus leucopterus leucopterus Say (麥長蝽)、Corythuca gossypii Fabricius (棉網蝽)、Cyrtopeltis modesta Distant (番茄長蝽)、Dysdercus suturellus Herrich-Schdffer (棉紅蝽)、Euchistus servos Say(褐臭蝽)、Euchistus variolarius Palisot de Beauvois (一點褐蝽)、Graptosthetus spp. (實蝽複合體)、Leptoglossus corculus Say (葉足緣蝽)、Lygus lineolaris Palisot de Beauvois (牧草盲蝽)、Nezara viridula Linnaeus (稻緣蝽)、Oebalus pugnax Fabricius (美洲稻盾蝽)、Oncopeltus fasciatus Dallas (大馬利筋長蝽)、Pseudatomoscelis seriatus Renter (棉跳盲蝽)。本發明化合物可控制之其他昆蟲包括 纓翅目 (Thysanoptera)(例如：Frankliniella occidentalis Pergande (苜蓿薊馬)、Scirtothrips citri Moulton (橘實薊馬)、Sericothrips variabilis Beach (大豆薊馬)與 Thrips tabaci Lindeman (洋蔥薊馬)；與鞘翅目 (Coleoptera)昆蟲(例如：Leptinotarsa decemlineata Say (馬鈴薯甲蟲)、Epilachna varivestis Mulsant (墨西哥豆甲蟲)與地老虎屬 (Agriotes)、叩甲屬 (Athous)或金針蟲屬 (Limonius)之叩甲)。

本發明化合物亦可與一種或多種其他生物活性化合物或製劑混合，包括殺昆蟲劑、殺真菌劑、殺線蟲劑、殺細菌劑、殺蟬蟎劑、生長調節劑(如：根刺激劑、化學不孕劑、化學信息物質、驅蟲劑、誘蟲劑、費洛蒙、攝食刺激劑、其他生物活性化合物或昆蟲致病性細菌、病毒或真

## 五、發明說明 ( 83 )

菌，以形成農業用途更廣之多重成分農藥。因此本發明化合物亦有關包含生物有效量式1化合物及有效量之至少另一種生物活性化合物或製劑且可另包含至少一種界面活性劑、固態稀釋劑或液態稀釋劑之組合物。此等可與本發明化合物調配之生物活性化合物或製劑實例為：殺昆蟲劑如：艾滅定(abamectin)、歐殺松(acephate)、歐殺普(acetamiprid)、艾伏定(avermectin)、艾滅得(amidoflumet(S-1955))、艾殺定(azadirachtin)、谷速松(azinphos-methyl)、必芬靈(bifenthrin)、必芬賽(binfenazate)、布芬淨(buprofezin)、加保扶(carbofuran)、克芬比(chlorfenapyr)、克福隆(chlorfluazuron)、陶斯松(chlorpyrifos)、陶斯松甲酯、克芬賽(chromafenozide)、克賽定(clothianidin)、賽伏靈(cyfluthrin)、 $\beta$ -賽伏靈、賽洛寧(cyhalothrin)、 $\lambda$ -賽洛寧、賽滅寧(cypermethrin)、賽洛辛(cyromazine)、第滅寧(deltamethrin)、大伏隆(diafenthiuron)、大利松(diazinon)、二福隆(diflubenzuron)、大滅松(dimethoate)、地芬爛(diofenolan)、伊滅定(emamectin)、安殺番(endosulfan)、伊發烈(esfenvalerate)、伊力普(ethiprole)、芬地卡(fenothicarb)、芬歐卡(fenoxycarb)、芬普靈(fenpropathrin)、芬普滅(fenproximate)、芬化利(fenvalerate)、芬普尼(fipronil)、伏蓋滅(flonicamid)、護賽寧(flucythrinate)、福化利(tau-fluvalinate)、伏芬靈(flufenerim (UR-50701))、伏速能(flufenoxuron)、大福松(fonophos)、海芬賽(halofenozide)、赫伏能(hexaflumuron)、伊滅克(imidacloprid)、伊得卡

## 五、發明說明 ( 84 )

(indoxacarb)、艾芬伏斯(isofenphos)、路芬隆(lufenuron)、馬拉松(malathion)、聚乙醛(metaldehyde)、達馬松(methamidophos)、滅大松(methidathion)、鈉乃得(methomyl)、滅普靈(methoprene)、滅克(methoxychlor)、滅克普(monocrotophos)、滅芬賽(methoxyfenozide)、萘淨(nithiazin)、諾化隆(novaluron)、諾伏能(noviflumuron (XDE-007))、歐殺滅(oxamyl)、巴拉松(parathion)、巴拉松甲酯、百滅靈(permethrin)、福瑞松(phorate)、裕必松(phosalone)、益滅松(phosmet)、福賜米松(phosphamidon)、比加普(pirimicarb)、佈飛松(profenofos)、必特淨(pymetrozine)、必達烈(pyridalyl)、必佈芬(pyriproxyfen)、魚藤精(rotenone)、斯必諾賽(spinosad)、速必芬(spiromesifin (BSN2060))、速佈伏(sulprofos)、特佈賽(tebufenozide)、特本隆(teflubenzuron)、特伏靈(tefluthrin)、托福松(terbufos)、四氯芬伏斯(tetrachlorvinphos)、賽克滅(thiacloprid)、地滅散(thiamethoxam)、地卡(thiodicarb)、地速打鈉鹽(thiosultap-sodium)、特滅靈(tralomethrin)、三氯松(trichlorfon)與三福隆(triflumuron)；殺真菌劑如：艾本索(acibenzolar)、艾斯本(azoxystrobin)、免賴得(benomyl)、保米黴素(blasticidin-S)、波爾多混合物(Bordeauxmixture (三鹼價硫酸銅))、溴康唑(bromuconazole)、卡普滅(carpropamid)、四氯丹(captafol)、蓋普丹(captan)、貝芬替(carbendazim)、氯尼(chloroneb)、氯坦尼(chlorothalonil)、鹼性氯氧化銅(copperoxychloride)、銅鹽、賽伏滅

## 五、發明說明 ( 85 )

(cyflufenamid)、賽莫尼(cymoxanil)、賽康唑(cyproconazole)、賽地尼(cyprodinil)、(S)-3,5-二氯-N-(3-氯-1-乙基-1-甲基-2-氧代丙基)-4-甲基苯醯胺(RH7281)、大克滅(diclocymet)(S-2900)、大克淨(diclomezine)、大克爛(dicloran)、大芬康唑(difenoconazole)、(S)-3,5-二氫-5-甲基-2-(甲硫基)-5-苯基-3-(苯基胺基)-4H-咪唑-4-酮(RP407213)、達滅伏(dimethomorph)、達絲本(dimoxystrobin)、達康唑(diniconazole)、達康唑-M、多寧(dodine)、愛地芬(edifenphos)、艾普康唑(epoxiconazole)、發賽松(famoxadone)、芬滅松(fenamidone)、芬瑞莫(fenari mol)、芬布康唑(fenbuconazole)、芬卡滅(fencaramid(SZXO722))、芬克尼(fenpiclonil)、芬普定(fenpropidin)、芬普莫(fenpropimorph)、三苯醋錫(fentinacetate)、三苯羥錫(fentinhydroxide)、伏淨(fluzinam)、伏索尼(fludioxonil)、伏滅特(flumetover (RPA403397))、伏莫(flumorf)/伏莫靈(flumorlin)(SYP-L190)、伏克辛(fluxastrobin (HEC-5725))、伏克康唑(flquinconazole)、伏拉唑(flusilazole)、伏特尼(flutolanil)、伏賽佛(flutriafol)、福爾培(folpet)、福賽鋁(fosetyl-aluminum)、福拉辛(furalaxyl)、伏滅達(furametapyr (S-82658))、赫康唑(hexaconazole)、依康唑(ipconazole)、依佈佛斯(iprobenfos)、依普同(iprodione)、亞賜圃(isoprothiolane)、賜徽素(kasugamycin)、克辛甲酯(kresoxim-methyl)、鋅錳乃蒲(mancozeb)、鋅乃蒲(maneb)、滅芬散(mefenoxam)、滅普寧(mepronil)、滅達樂(metalaxyl)

## 五、發明說明 ( 86 )

、 滅 康 唑 (metconazole) 、 滅 絲 本 (metominostrobin/fenominostrobin (SSF-126)) 、 滅 特 能 (metrafenone (AC375839) 、 麥 坦 尼 (myclobutanil) 、 鐵 甲 砷 酸 銨 (neo-asozin (ferricmethanearsonate)) 、 尼 克 芬 (nicobifen (BAS510)) 、 歐 斯 本 (orysastrobin) 、 歐 殺 (oxadixyl) 、 本 康 唑 (penconazole) 、 本 賽 隆 (pencycuron) 、 撲 殺 熱 (probenazole) 、 撲 克 拉 (prochloraz) 、 撲 莫 卡 (propamocarb) 、 普 克 利 (propiconazole) 、 普 快 (proquinazid (DPX-KQ926)) 、 普 硫 康 唑 (prothioconazole (JAU6476)) 、 必 芬 斯 (pyrifenox) 、 必 斯 本 (pyraclostrobin) 、 必 達 寧 (pyrimethanil) 、 百 快 隆 (pyroquilon) 、 快 速 芬 (quinoxifen) 、 速 必 安 (spiroxamine) 、 硫 、 地 康 唑 (tebuconazole) 、 特 康 唑 (tetraconazole) 、 腐 絕 (thiabendazole) 、 地 滅 安 (thifluzamide) 、 甲 基 多 保 淨 (thiophanate-methyl) 、 得 恩 地 (thiram) 、 地 達 尼 (tiadinil) 、 三 泰 芬 (triadimefon) 、 三 泰 隆 (triadimenol) 、 三 賽 唑 (tricyclazole) 、 三 伏 本 (trifloxystrobin) 、 三 狄 康 唑 (triticonazole) 、 維 利 黴 素 (validamycin) 與 溫 克 辛 (vinclozolin) ； 殺 線 蟲 劑 如 ； 艾 地 卡 (aldicarb) 、 歐 殺 滅 (oxamyl) 、 與 分 滅 松 (fenamiphos) ； 殺 細 菌 劑 如 ； 鏈 黴 素 ； 殺 蟬 蟎 劑 如 ； 三 亞 蟎 (amitraz) 、 蟎 離 丹 (chinomethionat) 、 克 本 烈 (chlorobenzilate) 、 錫 蟎 丹 (cyhexatin) 、 大 克 蟎 (dicofol) 、 地 克 蟎 (dienochlor) 、 抑 特 唑 (etoxazole) 、 芬 賽 克 (fenazaquin) 、 芬 佈 賜 (fenbutatinoxide) 、 芬 普 寧 (fenpropathrin) 、 芬 賜 滅 (fenpyroximate) 、 海 斯 松 (hexythiazox) 、 普 蓋 (propargite) 、



## 五、發明說明 ( 87 )

必達本 (pyridaben) 與地芬烈 (tebufenpyrad) ; 及生物製劑如 : 蘇雲金芽胞桿菌 (*Bacillus thuringiensis*) , 包括 aizawai 與 kurstaki 菌種、蘇雲金芽胞桿菌  $\delta$ -內毒素、桿狀病毒與昆蟲致病性細菌、病毒或真菌。本發明化合物與其組合物可用於經基因改造而表現對無脊椎動物害蟲有毒蛋白質 (如 : 蘇雲金芽胞桿菌毒素) 之植物。其所表現毒性蛋白質可加強自外部施用之本發明化合物於控制無脊椎動物害蟲上之效果。

有關此等化學農業保護劑之參考文獻為 *The Pesticide Manual*, 12th Edition, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2000。

用於與本發明化合物混合之較佳殺昆蟲劑與殺蟬蟎劑包括擬除蟲菊酯如 : 賽滅寧 (cypermethrin) 、賽洛寧 (cyhalothrin) 、賽伏靈 (cyfluthrin) 、 $\beta$ -賽伏靈、伊發烈 (esfenvalerate) 、芬化利 (fenvalerate) 與特滅靈 (tralomethrin) ; 胺甲酸酯如 : 芬地卡 (fenothicarb) 、鈉乃得 (methomyl) 、歐殺滅 (oxamyl) 與地卡 (thiodicarb) ; 新擬菸鹼如 : 克賽定 (clothianidin) 、伊滅克 (imidacloprid) 與賽克滅 (thiacloprid) ; 神經元鈉通道阻斷劑如 : 伊得卡 (indoxacarb) ; 殺昆蟲之大環內酯如 : 斯必諾賽 (spinosad) 、艾滅定 (abamectin) 、艾伏定 (avermectin) 與伊滅定 (emamectin) ;  $\gamma$ -胺基丁酸 (GABA) 拮抗劑如 : 安殺番 (endosulfan) 、伊力普 (ethiprole) 與芬普尼 (fipronil) ; 殺昆蟲劑之脲類如 : 伏速能 (flufenoxuron) 與三福隆 (triflumuron) ; 保幼激素擬似劑

## 五、發明說明 ( 88 )

如：地芬爛(diofenolan)與必佈芬(pyriproxyfen)；必特淨(pymetrozine)；與三亞蟎(amitraz)。用於與本發明化合物混合之較佳生物製劑包括：蘇雲金芽胞桿菌與蘇雲金芽胞桿菌 $\delta$ -內毒素，及天然或基因改造之病毒性殺昆蟲劑，包括桿狀病毒科之成員與昆蟲致病性真菌。

最佳混合物包括本發明化合物與賽洛寧(cyhalothrin)之混合物；本發明化合物與 $\beta$ -賽伏靈(cyfluthrin)之混合物；本發明化合物與伊發烈(esfenvalerate)之混合物；本發明化合物與納乃得(methomyl)之混合物；本發明化合物與伊滅克(imidacloprid)之混合物；本發明化合物與賽克滅(thiacloprid)之混合物；本發明化合物與伊得卡(indoxacarb)之混合物；本發明化合物與艾滅定(abamectin)之混合物；本發明化合物與安殺番(endosulfan)之混合物；本發明化合物與伊力普(ethiprole)之混合物；本發明化合物與芬普尼(fipronil)之混合物；本發明化合物與伏速能(flufenoxuron)之混合物；本發明化合物與必佈芬(pyriproxyfen)之混合物；本發明化合物與必特淨(pymetrozine)之混合物；本發明化合物與三亞蟎(amitraz)之混合物；本發明化合物與蘇雲金芽胞桿菌之混合物；本發明化合物與蘇雲金芽胞桿菌 $\delta$ -內毒素之混合物。

某些情況下，與其他具有類似控制範圍但作用模式不同之無脊椎動物害蟲控制化合物或製劑組合時，對處理抗性問題特別有利。因此本發明組合物可另包含生物有效量之至少另一種具有類似控制範圍但作用模式不同之無脊椎動

## 五、發明說明 ( 90 )

膠、種子包覆法、微包埋法、全株性吸收法、誘餌、耳掛、大丸藥、噴霧器、燻蒸劑、氣霧劑、細粉劑，等等，來施用本發明化合物或組合物。製造無脊椎動物害蟲控制裝置之材料(例如：昆蟲網)亦可經浸泡飽含本發明化合物。

本發明化合物可混至誘餌中，供無脊椎動物害蟲攝食，或混至如：陷阱，等等之裝置中。包含0.01-5%活性成分，0.05-10%保濕劑與40-99%蔬菜粉之粒劑或誘餌在極低施用率下，特定言之，在食入致死，而非直接接觸致死之活性成分劑量下，即可有效控制土壤昆蟲。

本發明化合物可呈其純物質施用，但最常施用包含一種或多種化合物與合適載體、稀釋劑與界面活性劑之調配物，依最終使用目的而定，可能與食物併用。較佳施用方法包括噴灑化合物之水勻散液或精製油溶液。與噴灑油、噴灑油濃縮物、撒播黏著劑、輔劑、其他溶劑、及增效劑(如：胡椒基丁醚)組合時，經常可加強化合物效力。

要達成有效控制(亦即"生物有效量")所需之施用率將依下列因素而定：待控制之無脊椎動物害蟲之品種、害蟲之生命循環、生命期、體型大小、位置、季節時間、宿主作物或動物、攝食行為、交配行為、周邊濕度、溫度，等等。在正常環境下，每公頃約0.01至2公斤活性成分之施用率即足以在農藝生物系統中控制害蟲，但可能低達0.0001公斤/公頃即足夠，或可能需高達8公斤/公頃。用於非農藝施用法時，有效施用率範圍為約1.0至50毫克/平方

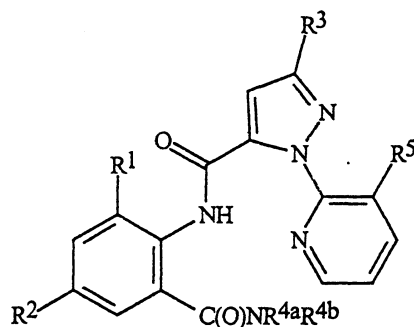
## 五、發明說明 ( 91 )

公尺，但可能低達0.1毫克/平方公尺即足夠，或可能需高達150毫克/平方公尺。習此技藝之人士很容易為所需之控制無脊椎動物害蟲程度決定出必要之生物有效量。

下列試驗證明本發明化合物對指定之害蟲之控制效力。"控制效力"代表可顯著降低攝食量之抑制節肢動物發展程度(包括死亡率)。然而化合物所提供之控制害蟲保護法並不限於此等物種。參見附表A中化合物之說明。附表中採用下列縮寫：t為第三-，n為正-，i為異-，Me為甲基，Et為乙基，Pr為丙基與Bu為丁基；i-Pr為異丙基，s-Bu為第二-丁基，等等。縮寫"Ex."代表實例，且隨後標示之數字表示製備該化合物之實例。

## 五、發明說明 ( 92 )

附表 A



化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	R <sup>5</sup>	m.p. (°C)
1	Me	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	197-198
2 (Ex. 1)	Me	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	195-196
3	Me	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	223-225
4 (Ex. 2)	Me	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	185-186
5	Br	Br	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	192-193
6	Br	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	246-247
7	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	162-163
8	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	188-189
9	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	200-201
10	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	170-172
11	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	155-157
12	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	201-202
13	Me	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	247-248
14	Me	Br	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	192-193
15	Me	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	179-180
16	Me	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	185-187
17	Me	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	235-236
18	Me	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	216-217
19	Me	I	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	188-189
20 (Ex. 6)	Me	Cl	Br	Me	H	Cl	162-164
21	Me	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	159-161
22	Br	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	162-163
23	Br	Br	Br	Me	H	Cl	166-168
24	Br	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	210-212
25	Cl	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	188-190

## 五、發明說明 ( 93 )

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	R <sup>5</sup>	m.p. (°C)
26	Cl	Cl	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	179-180
27 (Ex. 5)	Me	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	159-161
28	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	200-202
29	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	143-145
30	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	171-173
31	Me	Br	Br	Me	H	Cl	147-149
32	Me	Br	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	222-223
33 (Ex. 3)	Me	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	173-175
34 (Ex. 4)	Me	Cl	Cl	Me	H	Cl	225-226
35	Me	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	163-165
36	Me	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	152-153
37	Me	Br	Cl	Me	H	Cl	140-141
38	Me	Br	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	215-221
39	Me	I	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	199-200
40	Me	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	148-149
41	Me	Cl	Cl	Et	H	Cl	199-200
42	Br	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	197-199
43	Br	Br	Cl	Me	H	Cl	188-190
44	Br	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	194-196
45	Br	Br	Cl	Et	H	Cl	192-194
46	Cl	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	197-199
47	Cl	Cl	Cl	Me	H	Cl	205-206
48	Cl	Cl	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	172-173
49	Cl	Cl	Cl	Et	H	Cl	206-208
50	Me	F	Br	<i>t</i> -Bu	H	Cl	124-125
51	Br	Br	Br	Et	H	Cl	196-197
52	Cl	Cl	Br	Me	H	Cl	245-246
53	Cl	Cl	Br	Et	H	Cl	214-215
54	Me	Br	Br	Et	H	Cl	194-196
55	Me	I	Br	Me	H	Cl	229-230
56	Me	I	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	191-192
57	Me	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	249-250
58	Me	Cl	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	163-164
59	Me	I	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	199-200
60	Me	I	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	242-243
61	Me	Cl	Br	Et	H	Cl	194-195

## 五、發明說明 ( 94 )

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	R <sup>5</sup>	m.p. (°C)
62	Me	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	213-214
63	Me	F	CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	212-213
64	Me	F	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	142-143
65	Me	F	Br	Me	H	Cl	214-215
66	Me	F	Br	Et	H	Cl	205-205
67	Me	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	206-208
68	Me	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	184-185
69	Me	F	Cl	Me	H	Cl	180-182
70	Me	F	Cl	Et	H	Cl	163-165
71	Me	Br	Cl	Et	H	Cl	192-194
72	Me	I	Cl	Me	H	Cl	233-234
73	Me	I	Cl	Et	H	Cl	196-197
74	Me	I	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	189-190
75	Me	I	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	228-229
76	Me	Br	Cl	<i>t</i> -Bu	H	Cl	224-225
77	Br	Br	Cl	Me	Me	Cl	153-155
78	Me	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	207-208
79	Cl	Cl	Cl	Me	Me	Cl	231-232
80	Br	Br	Br	Me	Me	Cl	189-190
81	Cl	Cl	Br	Me	Me	Cl	216-218
82	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	225-227
83	Me	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	213-215
84	Me	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	206-208
85	Me	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	217-218
86	Me	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	205-207
87 (Ex. 10)	Me	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	207-208
88	Me	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Cl	208-211
89	Me	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu	H	Cl	213-216
90	Br	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	228-229
91	Cl	Br	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	238-239
92	Cl	C	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	232-235
93	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	192-195
94	Cl	Cl	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	132-135
95	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	225-227
96	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	206-208
97	Br	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	175-177

## 五、發明說明 ( 95 )

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	R <sup>5</sup>	m.p. (°C)
98	Cl	Br	Br	Me	Me	Cl	237-238
99	Cl	Br	Cl	Me	H	Cl	228-229
100	Cl	Br	Cl	Me	Me	Cl	236-237
101	Cl	Br	Br	Me	H	Cl	226-227
102	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	215-216
103	Cl	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	219-220
104	Br	F	Br	Me	Me	Cl	235-236
105	Br	F	Br	Me	H	Cl	238-239
106	Br	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	236-237
107	Br	F	Cl	Me	Me	Cl	246-247
108	Br	F	Cl	Me	H	Cl	233-234
109	Br	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	153-154
110	Me	F	Cl	Me	Me	Cl	242-243
111	Cl	F	Br	Me	Me	Cl	245-246
112	Cl	F	Br	Me	H	Cl	217-218
113	Cl	F	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	168-169
114	Cl	F	Cl	Me	Me	Cl	239-240
115	Cl	F	Cl	Me	H	Cl	248-249
116	Cl	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	169-170
117	Br	F	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	191-192
118	Br	F	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	228-229
119	Br	F	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	224-226
120	Br	Cl	Br	Me	Me	Cl	188-189
121	Br	Cl	Br	Me	H	Cl	248-249
122	Br	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	252-253
123	Br	Cl	Cl	Me	Me	Cl	147-148
124	Br	Cl	Cl	Me	H	Cl	249-250
125	Br	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	239-240
126	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	200-201
127	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	158-159
128	Br	Cl	CF <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	H	Cl	250-250
129	Me	Cl	Cl	Me	Me	Cl	232-233
130	Me	Cl	Br	Me	Me	Cl	210-211
131	F	F	Br	Me	H	Cl	197-198
132	F	F	Br	Me	Me	Cl	218-222
133	F	Cl	Br	Me	H	Cl	203-204



## 五、發明說明( 96 )

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	R <sup>5</sup>	m.p. (°C)
134	F	Cl	Br	Me	Me	Cl	226-227
135	F	Cl	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	207-208
136	F	Cl	Cl	Me	H	Cl	211-212
137	F	Cl	Cl	Me	Me	Cl	237-238
138	F	F	Cl	Me	H	Cl	159-160
139	F	F	Cl	Me	Me	Cl	225-226
140	F	F	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	201-202
141	F	Br	Br	Me	H	Cl	209-210
142	F	Br	Br	Me	Me	Cl	225-226
143	F	Br	Br	<i>i</i> -Pr	H	Cl	208-209
144	F	Br	Cl	Me	H	Cl	209-210
145	F	Br	Cl	Me	Me	Cl	244-245
146	F	Br	Cl	<i>i</i> -Pr	H	Cl	207-208
147	F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	H	Cl	210-211
148	F	Br	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	Cl	204-206

本發明之生物實例試驗 A

為了評估對小菜蛾(*Plutella xylostella*)之控制效果，試驗單位包括內有一株12-14天大蘿蔔植株之小口容器。利用一支果心取樣器，自一片已有許多幼蟲生長之硬化昆蟲飼料上取出一小塊，連同飼料與幼蟲置入試驗單位中，使其中之昆蟲飼料上含有10-15隻新生幼蟲進行預感染。飼料塊乾燥時，幼蟲會移至試驗植株上。

使用含10%丙酮、90%水與300 ppm含烷芳基聚氧乙烯、游離脂肪酸、甘醇與異丙醇(除非另有說明)之X-77® Spreader Lo-Foam式非離子性界面活性劑(Loveland Industries, Inc.)之溶液調配試驗化合物。調配好之化合物

## 五、發明說明 ( 97 )

利用位於每一試驗單位上方1.27 cm (0.5吋)之定製之1/8 JJ桶身(Spraying Systems Co.)，經由SUJ2霧化噴嘴施用1毫升液體。此等試驗中之所有實驗化合物均噴灑50 ppm，且重覆三次。噴灑調配之試驗化合物後，使每個試驗單位乾燥1小時，然後自上方蓋上黑色網罩。試驗單位於生長室中，在25°C與70%相對濕度下保持6天。然後目視分析植物被攝食受損之程度。

試驗化合物中，展現優良植物保護程度(被攝食受損程度在10%或以下)之化合物如下：1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137。

試驗 B

為了評估對草地黏蟲(*Spodoptera frugiperda*)之控制效果，試驗單位包括內有一株4-5天大玉米植株之小口容器。依試驗A所述，使用果心取樣器，以昆蟲飼料上含有

## 五、發明說明( 98 )

10-15隻1天大幼蟲進行預感染。

依試驗A所述，調配試驗化合物，並噴灑50ppm。重覆施用三次。噴灑後，依試驗A所述，試驗單位保持在生長室中，並目視評估。

試驗化合物中，展現優良植物保護程度(被攝食受損程度在10%或以下)之化合物如下：1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137。

試驗C

為了評估對菸夜蛾(*Heliothis virescens*)之控制效果，試驗單位包括內有一株6-7天大棉花植株之小口容器。依試驗A所述，使用果心取樣器，以昆蟲飼料上含有8隻2天大幼蟲進行預感染。

依試驗A所述，調配試驗化合物，並噴灑50ppm。重覆施用三次。噴灑後，依試驗A所述，試驗單位保持在生長

## 五、發明說明( 99 )

室中，並目視評估。

試驗化合物中，展現優良植物保護程度(被攝食受損程度在10%或以下)之化合物如下：1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, III, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129。

## 試驗 D

為了評估對甜菜夜蛾(*Spodoptera exigua*)之控制效果，試驗單位包括內有一株4-5天大玉米植株之小口容器。依試驗A所述，使用果心取樣器，以昆蟲飼料上含有10-15隻1天大幼蟲進行預感染。

依試驗A所述，調配試驗化合物，並噴灑50 ppm。重覆施用三次。噴灑後，依試驗A所述，試驗單位保持在生長室中，並目視評估。

試驗化合物中，展現優良植物保護程度(被攝食受損程度在10%或以下)之化合物如下：1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, II, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22,

## 五、發明說明 ( 100 )

23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129。

試驗 E

為了利用接觸與/或全株性方式評估對桃赤蚜 (*Myzus persicae*) 之控制效果，試驗單位包括內有一株 12-15 天大蘿蔔植株之小口容器。利用一片自己培養之植株上切下已含有 30-40 隻昆蟲之葉子，置於試驗植株葉片上，進行預感染 (切割葉片法)。飼料塊乾燥時，幼蟲會移至試驗植株上。經預感染後，以一層砂覆蓋試驗單位之土壤。

使用含 10% 丙酮、90% 水與 300 ppm 含烷芳基聚氧乙烯、游離脂肪酸、甘醇與異丙醇 (除非另有說明) 之 X-77® Spreader Lo-Foam 式非離子性界面活性劑 (Loveland Industries, Inc.) 之溶液調配試驗化合物。調配好之化合物利用位於每一試驗單位上方 1.27 cm (0.5 吋) 之定製之 1/8 JJ 桶身 (Spraying Systems Co.)，經由 SUJ2 霧化噴嘴施用 1 毫升液體。此篩選法中之所有實驗化合物均噴灑 250 ppm，且重覆三次。噴灑調配之試驗化合物後，使每個試驗單位乾

## 五、發明說明 ( 101 )

燥1小時，然後自上方蓋上黑色網罩。試驗單位於生長室中，在19-21°C與50-70%相對濕度下保持6天。然後目視分析各試驗單位之昆蟲死亡率。

試驗化合物中，造成至少80%死亡率之化合物如下：

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 36, 38, 39, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 49, 51, 52, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 72, 74, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 93, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 126, 127, 128, 131, 135。

試驗 F

為了利用接觸與/或全株性方式評估對棉蚜-瓜蚜(*Aphis gossypii*)之控制效果，試驗單位包括內有一株6-7天大棉花植株之小口容器。依試驗E所述之切割葉片法，使用一片自己含有30-40隻昆蟲之葉子進行預感染，並以一層砂覆蓋試驗單位之土壤。

依試驗E所述，調配試驗化合物，並噴灑250 ppm。重覆施用三次。噴灑後，依試驗E所述，試驗單位保持在生長室中，並目視評估。

試驗化合物中，造成至少80%死亡率之化合物如下：

1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 36, 38, 39,

## 五、發明說明 ( 102 )

42, 43, 45, 46, 47, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 62, 63, 65, 66, 67, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 87, 88, 90, 91, 93, 94, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 131, 133, 135, 136。

試驗 G

為了評估對菸草粉虱 (*Bemisia tabaci*) 之控制效果，試驗單位為生長在 Redi-earth® 培養基 (Scotts Co.) 上且具有至少 2 片真葉之 14-21 天大棉花植株，其葉片背面已感染第 2 齡與第 3 齡若蟲。

使用 2 mL 以下丙酮調配試驗化合物，然後加水稀釋至 25-30 mL。採用平台式風扇噴嘴 (Spraying System 122440)，於 10 psi (69 kPa) 下施用已調配之化合物。以旋轉式噴灑器 (專利申請案 EP-1110617-A1) 噴灑植株至滴濕止。此篩選法中之所有實驗化合物均噴灑 250 ppm，並重覆 3 次。噴灑試驗化合物後，試驗單位於生長室中，在日溫 28°C 及夜溫 24°C，且 50-60% 相對濕度下保持 6 天。然後取出葉片，計算活若蟲數與死若蟲數，並計算死亡率百分比。

試驗化合物中，造成至少 80% 死亡率之化合物如下：  
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 39, 42, 43, 45, 46, 47, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 59, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 87, 90, 93。

## 五、發明說明 ( 103 )

試驗 H

為了評估對菸夜蛾(*Heliothis virescens*)之土壤全株性控制效果，使棉花植株生長在鋁盤中 15 cm 盆栽中之黃樟土壤內。當植株達棉蕾期(植株發芽時)，以試驗化合物處理植株。

使用 0.25 mL 丙酮調配試驗化合物，然後加水稀釋至 1、5、10 及 50 ppm。每週一次添加 10 mL 處理溶液至盆栽中，共 4 週，各處理比例進行 4 重覆。在處理第 2 次、第 3 次及第 4 次後隔天，使用小刷子，將 35-50 隻第一齡菸夜蛾幼蟲刷到各植株上，置於頂端區、棉蕾與圓莢上。以幼蟲進行最後一次感染後 5 天，計算植株受損率。試驗化合物中，於 10 ppm 下展現優良植物保護程度(被攝食受損程度在 10% 或以下)之化合物如下：16。

試驗化合物中，於 10 ppm 下，對棉蕾與圓莢亦展現優良植物保護程度(沒有被攝食或萼片受損程度最小)之化合物如下：16。

試驗 I

試驗 I 為另一種評估對菸夜蛾(*Heliothis virescens*)之土壤全株性控制效果之方法。使棉花植株生長在溫室條件下之 15 cm 盆栽中之黃樟土壤內。當植株達棉蕾期(植株發芽時)，以試驗化合物處理土壤表面。

使用 0.25 mL 丙酮調配試驗化合物，然後加水稀釋。取 10 mL 含 3 mg 化合物之試驗溶液加至各盆栽之土壤表面。第二天澆水，以後每天可視需要在植株上澆水。處理後



## 五、發明說明 ( 104 )

1、2與4天，摘下葉片分析。各植株選摘兩組葉片：較高葉片在離頂端約第二個芽處，面積超過25 cm<sup>2</sup>，較低葉片在離底部約第三個芽處，面積超過25 cm<sup>2</sup>。摘下之葉切成3 cm x 2 cm，置入由高壓縮苯乙烯製造且由16個連續凹孔組成之試驗盤中，各孔寬6 cm，長4 cm及深3 cm，附有一個透明塑膠蓋扣入各孔中。在各孔底部鋪上固化洋菜，以保持水分供給植株。取一隻第2齡菸夜蛾幼蟲置入含有植株之各孔中；密封各孔，保持在25°C下，每天照光16小時。以一隻第2齡菸夜蛾幼蟲處理4天後，觀察於第1、2與4天摘下之葉片上之死亡率。

試驗化合物中，於施用率下處理4天後，於較高處摘下之葉片上展現優良死亡率(死亡率超過70%)之化合物如下：2、27、33。

試驗J

為了評估對草地黏蟲(*Spodoptera frugiperda*)之土壤全株性控制效果，使玉米植株(Pioneer #3394)生長在小盆栽中5天，直到至少高4 cm且第一葉尚未捲起為止。

使用0.25 mL丙酮溶解試驗化合物，然後加水稀釋至1、10、50及200 ppm。使用定量吸管施用1 mL試驗溶液至各盆栽之土壤表面上，每種化合物/施用率使用8株植物。盆栽加蓋，保持在25°C下，每天照光16小時。第二天澆水，以後每天可視需要在植株上澆水。6天後，摘下超過第一葉以上之植株部份，切成長3cm。各試驗單位為高壓縮苯乙烯盤(供應商：Clearpack Company, 11610 Copenhagen

## 五、發明說明 ( 105 )

Court, Franklin Park, IL60131), 且由16個連續凹孔組成, 各孔寬6 cm, 長4 cm及深3 cm, 附有一個透明塑膠蓋扣入各孔中。在各孔底部鋪上固化洋菜(2-4 mL), 以便在試驗期間保持孔內水份。取各長3 cm之玉米植株置入盤中, 使植株含在兩個孔中。取一隻第2齡草地黏蟲幼蟲置入含有植株之各孔中; 試驗盤加蓋, 保持在25°C下, 每天照光16小時。4天後, 觀察死亡率。

採用SAS研究所(Cary, NC, U.S.A)之SAS統計電腦分析產品, 使用一般線性化模式(GLIM), 依據機率分析(對數線性迴歸分析)計算LC<sub>90</sub>濃度(可殺死90%幼蟲時之試驗化合物濃度)。試驗化合物中, 展現優良死亡率(LC<sub>90</sub>值為10 ppm或以下)之化合物如下: 1, 2, 4, 9, 11, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 31, 32, 33, 34。

試驗K

為了評估對馬鈴薯甲蟲(*Leptinotarsa decemlineata*)之控制效果, 使用1 mL丙酮溶解5mg試驗化合物樣本, 然後使用500 ppm Ortho X-77™界面活性劑水溶液稀釋至100 mL總體積。進行一系列稀釋, 製成50 mL 10 ppm濃縮物。

取試驗化合物之稀釋溶液噴灑在3周大之馬鈴薯或番茄植株上至滴濕止。植株置於旋轉式噴灑器(10 rpm)上, 採用平台式風扇噴嘴(Spraying System 122440), 於10 psi (69 kPa)下施用試驗溶液。各處理之植株乾燥後, 自處理之植株上摘下葉片。葉子切成小塊, 分開置入16孔塑膠盤之5.5 cm x 3.5 cm孔內。各孔內包含2.5 cm<sup>2</sup>之濕層析用紙,

## 五、發明說明 ( 106 )

以防止乾燥。取一隻第2齡幼蟲置入各孔中。感染後3天，記錄馬鈴薯甲蟲死亡數。

試驗化合物中，於10 ppm下造成至少90%死亡率之化合物如下：2，4，27，33，34，41，61，85。

### 試驗 L

為了評估對鈴象甲 (*Anthonomus g. grandis*) 之控制效果，使用1 mL丙酮溶解試驗化合物樣本，然後使用500 ppm Ortho X-77™ 界面活性劑水溶液稀釋至100 mL總體積。進行一系列稀釋，製成50 mL 50 ppm濃縮物。

取試驗化合物之稀釋溶液噴灑在3周大之棉花植株上至滴濕止。植株置於旋轉式噴灑器(10 rpm)上。採用平台式風扇噴嘴(Spraying System 122440)，於10 psi (69 kPa)下施用試驗溶液。將經噴灑且乾燥後之植株裝在塑膠量筒中。在含有全株棉花之各量筒中置入20隻幼蟲。感染後3天，記錄被攝食之受損率。

試驗化合物中，於50 ppm下，展現優良植物保護程度(被攝食受損程度在10%或以下)之化合物如下：20，27。

### 試驗 M

為了評估對薊馬 (*Frankliniella* sp.) 之控制效果，使用1 mL丙酮溶解試驗化合物樣本，然後使用500 ppm Ortho X-77™ 界面活性劑水溶液稀釋至100 mL總體積。進行一系列稀釋，製成50 mL 10 ppm濃縮物。

取試驗化合物之稀釋溶液噴灑在3周大之棉花或大豆植株上至滴濕止。植株置於旋轉式噴灑器(10 rpm)上。採用

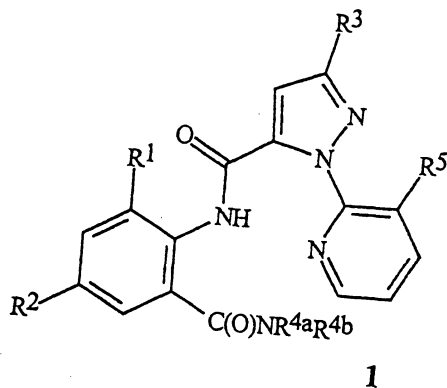
## 五、發明說明 ( 107 )

平台式風扇噴嘴(Spraying Systems 122440)，於10 psi (69 kPa)下施用試驗溶液。將經噴灑且乾燥後之植株裝在塑膠量筒中。施用後4天，記錄薊馬總死亡數。

試驗化合物中，於10 pm下造成至少90%死亡率之化合物如下：32。

## 四、中文發明摘要 (發明之名稱：殺節肢動物之胺苊內酰醯胺)

本發明提供一種式 1 化合物、其 N-氧化物與農業上合適之鹽



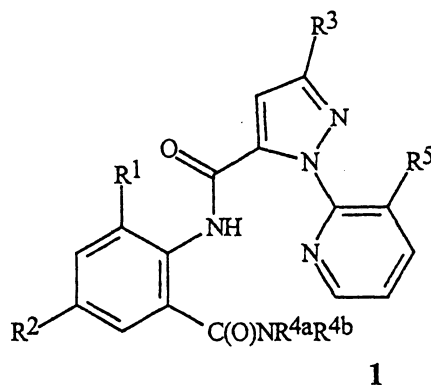
其中

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$  與  $R^5$  如本文中之定義。

本發明亦揭示控制無脊椎動物害蟲之方法，其包括使無脊椎動物害蟲或其環境與生物有效量式 1 化合物或含式 1 化合物之組合物接觸。

## 英文發明摘要 (發明之名稱："ARTHROPODICIDAL ANTHRANILAMIDES")

This invention provides compounds of Formula 1, their *N*-oxides and agriculturally suitable salts



wherein

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  and  $R^5$  are as defined in the disclosure.

Also disclosed are methods for controlling invertebrate pests comprising contacting the invertebrate pests or their environment with a biologically effective amount of a compound of Formula 1 or a composition comprising a compound of Formula 1.

## 五、發明說明 ( 89 )

93年3月9日 修正  
補充

物害蟲控制化合物或製劑。由經基因改造而表現植物保護性化合物(例如：蛋白質)之植物或該植物之所在地與生物有效量之本發明化合物接觸時，亦可擴大植物保護範圍，並有利於處理抗性問題。

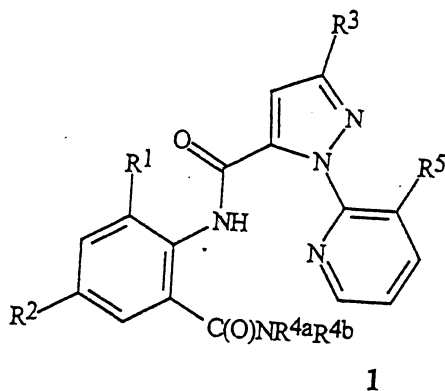
以農藝或非農藝施用法控制無脊椎動物害蟲時，係施用一種或多種有效量本發明化合物至害蟲之環境中，包括農藝與/或非農藝感染位置、待保護之區域、或直接施用於待控制之害蟲上。因此，本發明尚包括一種於農藝或非農藝施用法中控制無脊椎動物害蟲之方法，其包括由無脊椎動物害蟲或其環境與生物有效量之一種或多種本發明化合物接觸，或與包含至少一種此等化合物之組合物接觸，或與包含至少一種此等化合物及有效量之至少另一種生物活性化合物或製劑之組合物接觸。合適之組合物實例包含本發明化合物與有效量之至少另一種生物活性化合物或製劑，包括粒劑組合物，其中該另一種生物活性化合物或製劑係與本發明化合物含在同一顆粒中，或與本發明化合物分開含在不同顆粒中。

較佳接觸法為噴灑法。或者，可在植物葉部或土壤中施用包含本發明化合物之粒劑組合物。當包含本發明化合物之組合物呈液態調配物之土壤浸液、施用於土壤之粒劑調配物、育苗箱處理或移植植株之浸藥水施用而與植物接觸時，亦可透過植物吸收而有效傳送。包含本發明化合物之組合物局部施用於感染位置時，該化合物亦有效。其他接觸方法包括利用直接或殘留噴灑法、空中噴灑法、凝

### 六、申請專利範圍

93年3月19日 修正  
補充

1. 一種選自式1之化合物，或其N-氧化物



其中

- R<sup>1</sup>為CH<sub>3</sub>、F、Cl或Br；
- R<sup>2</sup>為F、Cl、Br、I或CF<sub>3</sub>；
- R<sup>3</sup>為CF<sub>3</sub>、Cl、Br或OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；
- R<sup>4a</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；
- R<sup>4b</sup>為H或CH<sub>3</sub>；及
- R<sup>5</sup>為Cl或Br；

或其農業上合適之鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R<sup>4a</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基且R<sup>4b</sup>為H；或R<sup>4a</sup>為CH<sub>3</sub>且R<sup>4b</sup>為CH<sub>3</sub>。
3. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中R<sup>5</sup>為Cl。
4. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其中R<sup>4a</sup>為CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。
5. 根據申請專利範圍第4項之化合物，其中R<sup>2</sup>為Cl或Br。
6. 根據申請專利範圍第5項之化合物，其中R<sup>1</sup>為CH<sub>3</sub>。
7. 根據申請專利範圍第5項之化合物，其中R<sup>1</sup>為Cl。

## 六、申請專利範圍

8. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自下列群組：

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為Br； $R^3$ 為 $CF_3$ ； $R^{4a}$ 為 $CH(CH_3)_2$ ； $R^{4b}$ 為H；且 $R^5$ 為Cl；

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為Br； $R^3$ 為 $CF_3$ ； $R^{4a}$ 為 $CH_3$ ； $R^{4b}$ 為H；且 $R^5$ 為Cl；

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為Br； $R^3$ 為Br； $R^{4a}$ 為 $CH(CH_3)_2$ ； $R^{4b}$ 為H；且 $R^5$ 為Cl；

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為Br； $R^3$ 為Br； $R^{4a}$ 為 $CH_3$ ； $R^{4b}$ 為H；且 $R^5$ 為Cl；

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為Br； $R^3$ 為Cl； $R^{4a}$ 為 $CH(CH_3)_2$ ； $R^{4b}$ 為H；且 $R^5$ 為Cl；

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為Br； $R^3$ 為Cl； $R^{4a}$ 為 $CH_3$ ； $R^{4b}$ 為H；且 $R^5$ 為Cl；

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為Cl； $R^3$ 為 $CF_3$ ； $R^{4a}$ 為 $CH(CH_3)_2$ ； $R^{4b}$ 為H；且 $R^5$ 為Cl；

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為Cl； $R^3$ 為 $CF_3$ ； $R^{4a}$ 為 $CH_3$ ； $R^{4b}$ 為H；且 $R^5$ 為Cl；

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為Cl； $R^3$ 為Br； $R^{4a}$ 為 $CH(CH_3)_2$ ； $R^{4b}$ 為H；且 $R^5$ 為Cl；

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為Cl； $R^3$ 為Br； $R^{4a}$ 為 $CH_3$ ； $R^{4b}$ 為H；且 $R^5$ 為Cl；

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為Cl； $R^3$ 為Cl； $R^{4a}$ 為 $CH(CH_3)_2$ ； $R^{4b}$ 為H；且 $R^5$ 為Cl；



## 六、申請專利範圍

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為 $Cl$ ； $R^3$ 為 $Cl$ ； $R^{4a}$ 為 $CH_3$ ； $R^{4b}$ 為 $H$ ；且 $R^5$ 為 $Cl$ ；

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為 $Cl$ ； $R^3$ 為 $OCH_2CF_3$ ； $R^{4a}$ 為 $CH(CH_3)_2$ ； $R^{4b}$ 為 $H$ ；且 $R^5$ 為 $Cl$ ；

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為 $Cl$ ； $R^3$ 為 $OCH_2CF_3$ ； $R^{4a}$ 為 $CH_3$ ； $R^{4b}$ 為 $H$ ；且 $R^5$ 為 $Cl$ ；

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $Cl$ ； $R^2$ 為 $Cl$ ； $R^3$ 為 $Br$ ； $R^{4a}$ 為 $CH_3$ ； $R^{4b}$ 為 $H$ ；且 $R^5$ 為 $Cl$ ；及

式1化合物，其中 $R^1$ 為 $CH_3$ ； $R^2$ 為 $Cl$ ； $R^3$ 為 $OCH_2CF_3$ ； $R^{4a}$ 為 $CH_3$ ； $R^{4b}$ 為 $H$ ；且 $R^5$ 為 $Cl$ 。

9. 一種用於控制無脊椎動物害蟲之組合物，其包含生物有效量之根據申請專利範圍第1項之化合物與至少另一種選自由界面活性劑、固態稀釋劑與液態稀釋劑組成之群中之組成分。
10. 根據申請專利範圍第9項之組合物，其係呈土壤浸液之液體調配物形式。
11. 一種組合物，其包含生物有效量之根據申請專利範圍第1項之化合物與有效量之至少另一種生物活性化合物或製劑。
12. 根據申請專利範圍第11項之組合物，其中至少另一種生物活性化合物或製劑係選自下列各物組成之群中：擬除蟲菊酯、胺甲酸酯、新擬菸鹼、神經元鈉通道阻斷劑、殺昆蟲之大環內酯、 $\gamma$ -胺基丁酸(GABA)拮抗劑、殺昆蟲劑之脈類與保幼激素擬似劑。

## 六、申請專利範圍

13. 根據申請專利範圍第11項之組合物，其中至少另一種生物活性化合物或製劑係選自由下列各物組成之群中之殺昆蟲劑、殺線蟲劑、殺蟬蟎劑或生物製劑：艾滅定(abamectin)、歐殺松(acephate)、歐殺普(acetamiprid)、艾滅得(amidoflumet)、艾伏定(avermectin)、艾殺定(azadirachtin)、谷速松(azinphos-methyl)、必芬靈(bifenthrin)、必芬賽(binfenazate)、布芬淨(buprofezin)、加保扶(carbofuran)、克芬比(chlorfenapyr)、克福隆(chlorfluazuron)、陶斯松(chlorpyrifos)、陶斯松甲酯、克芬賽(chromafenozide)、克賽定(clothianidin)、賽伏靈(cyfluthrin)、 $\beta$ -賽伏靈、賽洛寧(cyhalothrin)、 $\lambda$ -賽洛寧、賽滅寧(cypermethrin)、賽洛辛(cyromazine)、第滅寧(deltamethrin)、大伏隆(diafenthiuron)、大利松(diazinon)、二福隆(diflubenzuron)、大滅松(dimethoate)、地芬爛(diufenolan)、伊滅定(emamectin)、安殺番(endosulfan)、伊發烈(esfenvalerate)、伊力普(ethiprole)、芬地卡(fenothicarb)、芬歐卡(fenoxycarb)、芬普靈(fenpropathrin)、芬化利(fenvalerate)、芬普尼(fipronil)、伏蓋滅(flonicamid)、護賽寧(flucythrinate)、福化利(tau-fluvalinate)、伏芬靈(flufenerim)、伏速能(flufenoxuron)、大福松(fonophos)、海芬賽(halofenozide)、赫伏能(hexaflumuron)、伊滅克(imidacloprid)、伊得卡(indoxacarb)、艾芬伏斯(isofenphos)、路芬隆(lufenuron)、馬拉松(malathion)、

## 六、申請專利範圍

聚乙醛 (metaldehyde)、達馬松 (methamidophos)、滅大松 (methidathion)、鈉乃得 (methomyl)、滅普靈 (methoprene)、滅克 (methoxychlor)、滅克普 (monocrotophos)、滅芬賽 (methoxyfenozide)、萘淨 (nithiazin)、諾化隆 (novaluron)、諾伏能 (noviflumuron)、歐殺滅 (oxamyl)、巴拉松 (parathion)、巴拉松甲酯、百滅靈 (permethrin)、福瑞松 (phorate)、裕必松 (phosalone)、益滅松 (phosmet)、福賜米松 (phosphamidon)、比加普 (pirimicarb)、佈飛松 (profenofos)、必特淨 (pymetrozine)、必達烈 (pyridalyl)、必佈芬 (pyriproxyfen)、魚藤精 (rotenone)、斯必諾賽 (spinosad)、速必芬 (spiromesifin)、速佈伏 (sulprofos)、特佈賽 (tebufenozide)、特本隆 (teflubenzuron)、特伏靈 (tefluthrin)、托福松 (terbufos)、四氯芬伏斯 (tetrachlorvinphos)、賽克滅 (thiacloprid)、地滅散 (thiamethoxam)、地卡 (thiodicarb)、地速打鈉鹽 (thiosultap-sodium)、特滅靈 (tralomethrin)、三氯松 (trichlorfon)、三福隆 (triflumuron)、艾地卡 (aldicarb)、歐殺滅 (oxamyl)、分滅松 (fenamiphos)、三亞蟎 (amitraz)、蟎離丹 (chinomethionat)、克本烈 (chlorobenzilate)、錫蟎丹 (cyhexatin)、大克蟎 (dicofol)、地克蟎 (dienochlor)、抑特唑 (etoxazole)、芬賽克 (fenazaquin)、芬佈賜 (fenbutatin oxide)、芬賜滅 (fenpyroximate)、海斯松 (hexythiazox)、普蓋

## 六、申請專利範圍

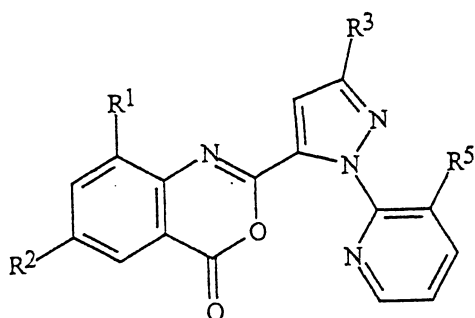
(propargite) 、 必 達 本 (pyridaben) 與 地 芬 烈 (tebufenpyrad) ; 及 生 物 製 劑 如 : 蘇 雲 金 芽 胞 桿 菌 (Bacillusthuringiensis) , 包 括 aizawai 與 kurstaki 菌 種 、 蘇 雲 金 芽 胞 桿 菌  $\delta$ -內 毒 素 、 桿 狀 病 毒 與 昆 蟲 致 病 性 細 菌 、 病 毒 或 真 菌 。

14. 根 據 申 請 專 利 範 圍 第 11 項 之 組 合 物 , 其 中 至 少 另 一 種 生 物 活 性 化 合 物 或 製 劑 係 選 自 下 列 各 物 組 成 之 群 中 之 殺 昆 蟲 劑 、 殺 線 蟲 劑 、 殺 蟬 蟎 劑 或 生 物 製 劑 : 賽 滅 寧 (cypermethrin) 、 賽 洛 寧 (cyhalothrin) 、 賽 伏 靈 (cyfluthrin) 、 與  $\beta$ -賽 伏 靈 , 伊 發 烈 (esfenvalerate) 、 芬 化 利 (fenvalerate) 、 特 滅 靈 (tralomethrin) 、 芬 地 卡 (fenothicarb) 、 鈉 乃 得 (methomyl) 、 歐 殺 滅 (oxamyl) 、 地 卡 (thiodicarb) 、 克 賽 定 (clothianidin) 、 伊 滅 克 (imidacloprid) 、 賽 克 滅 (thiacloprid) 、 伊 得 卡 (indoxacarb) 、 斯 必 諾 賽 (spinosad) 、 艾 滅 定 (abamectin) 、 艾 伏 定 (avermectin) 、 伊 滅 定 (emamectin) 、 安 殺 番 (endosulfan) 、 伊 力 普 (ethiprole) 、 芬 普 尼 (fipronil) 、 伏 速 能 (flufenoxuron) 、 三 福 隆 (triflumuron) 、 地 芬 爛 (diofenolan) 、 必 佈 芬 (pyriproxyfen) 、 必 特 淨 (pymetrozine) 、 三 亞 蟎 (amitraz) 、 蘇 雲 金 芽 胞 桿 菌 (Bacillusthuringiensis) 、 蘇 雲 金 芽 胞 桿 菌  $\delta$ -內 毒 素 與 昆 蟲 致 病 性 真 菌 。
15. 一 種 用 於 控 制 無 脊 椎 動 物 害 蟲 之 方 法 , 其 包 括 將 無 脊 椎 動 物 害 蟲 或 其 環 境 與 生 物 有 效 量 之 根 據 申 請 專 利 範 圍 第

## 六、申請專利範圍

1項之化合物接觸。

16. 根據申請專利範圍第15項之方法，其中一種植物使與一種組合物接觸，該組合物包含式1化合物、其N-氧化物或其農業上合適之鹽，且係以液體調配物之土壤浸液施加。
17. 一種用於控制無脊椎動物害蟲之方法，其包括將無脊椎動物害蟲或其環境與生物有效量之根據申請專利範圍第11項之化合物接觸。
18. 一種式2化合物



2

其中

$R^1$  為  $CH_3$ 、F、Cl 或 Br；

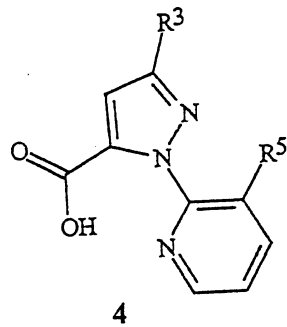
$R^2$  為 F、Cl、Br、I 或  $CF_3$ ；

$R^3$  為  $CF_3$ 、Cl、Br 或  $OCH_2CF_3$ ；且

$R^5$  為 Cl 或 Br。

19. 一種式4化合物

## 六、申請專利範圍



其中

$R^3$  為  $CF_3$ 、Cl、Br 或  $OCH_2CF_3$ ；且

$R^5$  為 Cl 或 Br。

裝

訂

線