



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201040184 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 16 日

(21) 申請案號：099110488

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 06 日

(51) Int. Cl. :

*C07D471/10 (2006.01)*

*A01N43/90 (2006.01)*

*A01P3/00 (2006.01)*

*A01P5/00 (2006.01)*

*A01P7/00 (2006.01)*

*A01P9/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2009/04/08 英國 0906164.9

(71) 申請人：先正達合夥公司 (瑞士) SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (CH)

瑞士

(72) 發明人：穆拉貝曲 米歇爾 MUEHLEBACH, MICHEL (CH)；胡特 歐瑪 法蘭茲 HUETER, OTTMAR FRANZ (DE)

(74) 代理人：桂齊恆；閻啟泰

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 109 頁

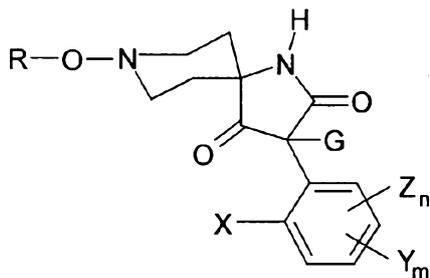
(54) 名稱

化學化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

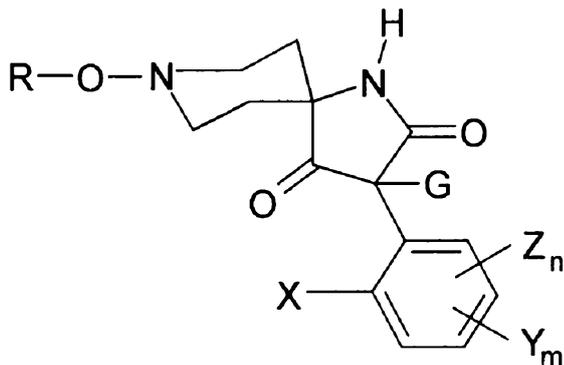
(57) 摘要

本發明係關於式 I 化合物



(I) ,

其中取代基如申請專利範圍第 1 項中所定義。



(I)



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201040184 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 16 日

(21) 申請案號：099110488

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 06 日

(51) Int. Cl. :

*C07D471/10 (2006.01)*

*A01N43/90 (2006.01)*

*A01P3/00 (2006.01)*

*A01P5/00 (2006.01)*

*A01P7/00 (2006.01)*

*A01P9/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2009/04/08

英國

0906164.9

(71) 申請人：先正達合夥公司 (瑞士) SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (CH)

瑞士

(72) 發明人：穆拉貝曲 米歇爾 MUEHLEBACH, MICHEL (CH)；胡特 歐瑪 法蘭茲 HUETER,

OTTMAR FRANZ (DE)

(74) 代理人：桂齊恆；閻啟泰

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 109 頁

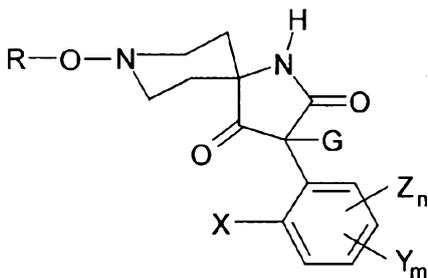
(54) 名稱

化學化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

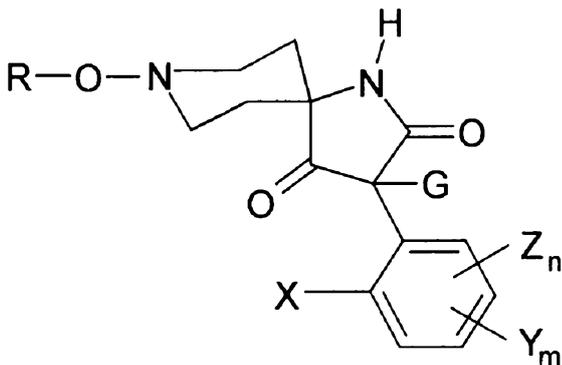
(57) 摘要

本發明係關於式 I 化合物



(I) ,

其中取代基如申請專利範圍第 1 項中所定義。



(I)

## 六、發明說明：

## 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎的 3-經取代之螺雜環吡咯啉二酮衍生物；其製備方法；包含其之除害組成物，特定言之殺昆蟲、殺蟎、殺軟體動物及殺線蟲組成物；及使用其對抗及控制有害生物諸如昆蟲、蟎、軟體動物及線蟲有害生物的方法。

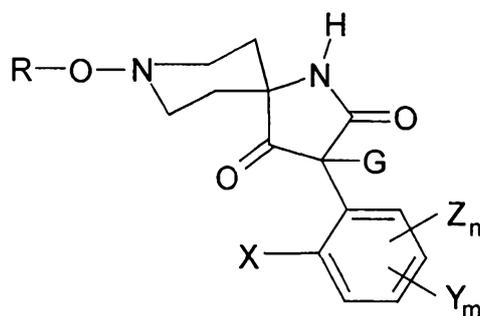
## 【先前技術】

螺雜環吡咯啉二酮衍生物揭示於例如 US 6555567、US 6479489、US 6774133、EP 596298、WO 98/05638 及 WO 99/48869 中。此外，螺雜環吡咯啉二酮衍生物已自例如 WO 09/049851 知悉。

## 【發明內容】

現已驚人地發現，某些新穎的 3-經取代之螺雜環吡咯啉二酮衍生物具有良好的殺昆蟲特性。

因此，本發明提供式 I 化合物



(I),

其中

X、Y 及 Z 彼此獨立地為 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、鹵素、苯基，或經 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、鹵素或氰基取代的苯基；

m 及 n 彼此獨立地為 0、1、2 或 3，其中  $m+n$  為 0、1、2 或 3；

G 為鹵素或硝基；且

R 為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  氟基烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_3-C_6$  炔基、苄基、 $C_{1-4}$  烷氧基( $C_{1-4}$ )烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基( $C_{1-4}$ )烷氧基( $C_{1-4}$ )烷基；或

其農業化學上可接受之鹽或 N-氧化物。

在式 I 化合物中，單獨或作為較大基團之部分的各烷基部分為直鏈或分支鏈且為例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、異丙基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基及正己基。

烷氧基較佳具有 1 至 4 個碳原子的較佳鏈長。烷氧基為例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。此等基團可為較大基團諸如烷氧基烷基及烷氧基烷氧基烷基的部分。烷氧基烷基較佳具有 1 至 4 個碳原子的鏈長。烷氧基烷基為例如甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、正丙氧基甲基、正丙氧基乙基或異丙氧基甲基。

鹵素一般為氟、氯、溴或碘。此亦相應地適用於鹵素與其他含義之組合，諸如鹵烷基。

鹵烷基較佳具有 1 至 6 個碳原子的鏈長。鹵烷基為例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、五氟乙基、1,1-二氟-2,2,2-三氯乙基、2,2,3,3-四氟乙基及 2,2,2-三氯乙基；較佳為三氯甲基、二氟氯甲基、二氟甲基、三氟甲基

及二氯氟甲基。

環烷基較佳具有 3 至 6 個環碳原子，例如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

亦作為取代基諸如苄基之部分的苯基可經取代，較佳經烷基、鹵烷基、鹵素或氟基取代。在此情況下，取代基可位於鄰位、間位及/或對位。較佳取代基位置為環連接點的鄰位及對位。

基團 G 為潛伏基團，其經選擇可容許在施用於所處理區域或植物之前、期間或之後藉由生物化學方法、化學方法或物理方法之一或組合將其移除以提供其中 G 為氫之式 I 化合物。此等方法之實例包括酶促裂解、化學水解及光分解。帶有此等基團 G 的化合物可提供某些優勢，諸如對所處理植物之表皮的滲透改良、作物耐受性提高、在含有其他除草劑、除草劑安全劑、植物生長調節劑、殺真菌劑或殺昆蟲劑的調配混合物中的相容性或穩定性改良，或減少淋溶於土壤中。

式 I 化合物可以不同幾何異構體或光學異構體或不同互變異構體形式存在。可存在一或多個手性中心，在此情況下，式 I 化合物可以純對映異構體、對映異構體混合物、純非對映異構體或非對映異構體混合物存在。可存在互變異構中心。本發明涵蓋所有此等異構體及互變異構體及其所有比例之混合物以及同位素形式，諸如氘化化合物。

本發明亦係關於式 I 化合物能夠與過渡金屬、鹼金屬及鹼土金屬鹼、胺、四級銨鹼或三級銻鹼形成的農業上可接受之鹽。

在過渡金屬、鹼金屬及鹼土金屬鹽形成者中，應特別提及銅、鐵、鋰、鈉、鉀、鎂及鈣之氫氧化物，且較佳為鈉及鉀之氫氧化物、碳酸氫鹽及碳酸鹽。

適於形成銨鹽之胺的實例包括氨以及一級、二級及三級  $C_1-C_{18}$  烷胺、 $C_1-C_4$  羥基烷胺及  $C_2-C_4$  烷氧基烷基-胺，例如甲胺、乙胺、正丙胺、異丙胺、四種丁胺異構體、正戊胺、異戊胺、己胺、庚胺、辛胺、壬胺、癸胺、十五烷胺、十六烷胺、十七烷胺、十八烷胺、甲基乙基胺、甲基異丙基胺、甲基己基胺、甲基壬基胺、甲基十五烷基胺、甲基十八烷基胺、乙基丁基胺、乙基庚基胺、乙基辛基胺、己基庚基胺、己基辛基胺、二甲胺、二乙胺、二正丙胺、二異丙胺、二正丁胺、二正戊胺、二異戊胺、二己胺、二庚胺、二辛胺、乙醇胺、正丙醇胺、異丙醇胺、N,N-二乙醇胺、N-乙基丙醇胺、N-丁基乙醇胺、烯丙胺、正丁-2-烯胺、正戊-2-烯胺、2,3-二甲基丁-2-烯胺、二丁-2-烯胺、正己-2-烯胺、丙二胺、三甲胺、三乙胺、三正丙胺、三異丙胺、三正丁胺、三異丁胺、三-第二丁胺、三正戊胺、甲氧基乙胺及乙氧基乙胺；雜環胺，例如吡啶、喹啉、異喹啉、嗎啉、哌啶、吡咯啶、吡啶、吡啶、吡啶及氮吡；一級芳基胺，例如苯胺、甲氧基苯胺、乙氧基苯胺、鄰甲苯胺、間甲苯胺及對甲苯胺、苯二胺、聯苯胺、萘胺，及鄰氯苯胺、間氯苯胺及對氯苯胺；然而尤其為三乙胺、異丙胺及二異丙胺。

適於形成鹽的較佳四級銨鹼對應於例如式  $[N(R_a R_b R_c R_d)]OH$ ，其中  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  各自彼此獨立地

為氫或  $C_1-C_4$  烷基。此外，具有其他陰離子的適合四烷基銨鹼可例如藉由陰離子交換反應獲得。

適於形成鹽的較佳三級銻鹼對應於例如式  $[SR_eR_fR_g]OH$ ，其中  $R_e$ 、 $R_f$  及  $R_g$  各自彼此獨立地為  $C_1-C_4$  烷基。氫氧化三甲銻尤其較佳。適合銻鹼可如下獲得：使硫醚（尤其二烷基硫醚）與鹵烷反應，隨後藉由陰離子交換反應轉化為適合鹼，例如氫氧化物。

本發明之式 I 化合物亦包括可能在鹽形成期間形成的水合物。

式 I 化合物中之 G、R、X、Y、Z、m 及 n 在其任何組合中的較佳值闡述於下文中。

G 較佳為氟、氯、溴、碘或硝基。G 更佳為氟、氯、溴或硝基，且 G 甚至更佳為氟、氯或硝基。

R 較佳為氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  氟基烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_3-C_6$  炔基、苄基、 $C_{1-4}$  烷氧基( $C_{1-4}$ )烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基( $C_{1-4}$ )烷氧基( $C_{1-4}$ )烷基，特定言之為氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、氟基甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、烯丙基、炔丙基、苄基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基或甲氧基乙氧基甲基。

X 較佳為  $C_1-C_4$  烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基或鹵素。

X 更佳為甲基、乙基、環丙基、甲氧基、氟、溴或氯。

較佳地，Y 及 Z 彼此獨立地為  $C_1-C_4$  烷基、 $C_3-C_6$  環烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、鹵素、苯基、經  $C_1-C_4$  烷基取代之苯基，或經鹵基取代之苯基，且  $m+n$  為 1、2 或 3，特定言之  $m+n$

為 1 或 2。

更佳地，Y 及 Z 彼此獨立地為甲基、乙基、環丙基、甲氧基、氟、溴或氯、苯基或經鹵基取代之苯基（特定言之為氟苯基或氯苯基，且尤其為 4-氯苯基或 4-氟苯基），且  $m+n$  為 1、2 或 3，且特定言之  $m+n$  為 1 或 2。

更佳地，Y 及 Z 各自獨立地為甲基、乙基、環丙基、甲氧基、氟、溴或氯且  $m+n$  為 1、2 或 3，特定言之  $m+n$  為 1 或 2。

在一組較佳的式 (I) 化合物中，R 為氫、甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、烯丙基、炔丙基、苄基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基或甲氧基乙氧基甲基，X 為甲基、乙基、環丙基、甲氧基、氟、溴或氯，Y 及 Z 彼此獨立地為甲基、乙基、環丙基、甲氧基、氟、氯、溴、苯基或經鹵素或  $C_1-C_2$  烷基取代之苯基，G 具有上文賦予其之含義且  $m+n$  為 1、2 或 3。

在另一組較佳的式 (I) 化合物中，R 為甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、烯丙基、炔丙基、苄基或甲氧基甲基，X 為甲基、乙基、環丙基、甲氧基、氟、溴或氯，Y 及 Z 彼此獨立地為甲基、乙基、環丙基、甲氧基、氟、氯、溴、苯基或經鹵素或  $C_1-C_2$  烷基取代之苯基，G 具有上文賦予其之含義且  $m+n$  為 1、2 或 3。

在另一組較佳的式 (I) 化合物中，R 為甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、苄基或甲氧基甲基，X 為甲基、乙基、環丙基、甲氧基、氟、溴或氯，Y 及 Z 彼此獨立地為甲基、乙基、環丙基、甲氧基、氟、氯、溴、苯基或經鹵素或  $C_1-C_2$

烷基取代之苯基，G 為氟、氯或硝基且  $m+n$  為 1-3。

本發明亦涵蓋式 I 化合物與胺、鹼金屬及鹼土金屬鹼或四級銨鹼所形成的鹽。

在作為鹽形成者的鹼金屬及鹼土金屬氫氧化物中，應特別提及鋰、鈉、鉀、鎂及鈣之氫氧化物，然而尤其為鈉及鉀之氫氧化物。本發明之式 I 化合物亦包括可能在鹽形成期間形成的水合物。

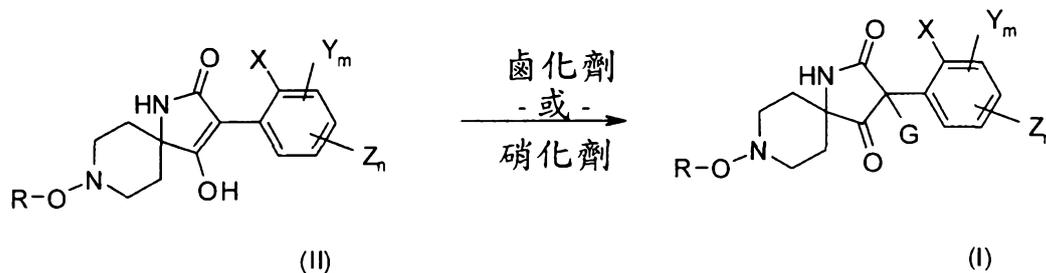
適於形成銨鹽之胺的實例包括氨以及一級、二級及三級  $C_1-C_{18}$  烷胺、 $C_1-C_4$  羥基烷胺及  $C_2-C_4$  烷氧基烷胺，例如甲胺、乙胺、正丙胺、異丙胺、四種丁胺異構體、正戊胺、異戊胺、己胺、庚胺、辛胺、壬胺、癸胺、十五烷胺、十六烷胺、十七烷胺、十八烷胺、甲基乙基胺、甲基異丙基胺、甲基己基胺、甲基壬基胺、甲基十五烷基胺、甲基十八烷基胺、乙基丁基胺、乙基庚基胺、乙基辛基胺、己基庚基胺、己基辛基胺、二甲胺、二乙胺、二正丙胺、二異丙胺、二正丁胺、二正戊胺、二異戊胺、二己胺、二庚胺、二辛胺、乙醇胺、正丙醇胺、異丙醇胺、N,N-二乙醇胺、N-乙基丙醇胺、N-丁基乙醇胺、烯丙胺、正丁-2-烯胺、正戊-2-烯胺、2,3-二甲基丁-2-烯胺、二丁-2-烯胺、正己-2-烯胺、丙二胺、三甲胺、三乙胺、三正丙胺、三異丙胺、三正丁胺、三異丁胺、三-第二丁胺、三正戊胺、甲氧基乙胺及乙氧基乙胺；雜環胺，例如吡啶、喹啉、異喹啉、嗎啉、哌啶、吡咯啶、吲哚啉、吡啶及氮呋；一級芳基胺，例如苯胺、甲氧基苯胺、乙氧基苯胺、鄰甲苯胺、間甲苯胺及對甲苯胺、苯二胺、聯苯胺、萘胺，及鄰氯苯胺、間氯苯

胺及對氯苯胺；然而尤其為三乙胺、異丙胺及二異丙胺。

適於形成鹽的較佳四級銨鹼對應於例如式  $[N(R_aR_bR_cR_d)]OH$ ，其中  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  各自彼此獨立地為  $C_1$ - $C_4$  烷基。此外，具有其他陰離子的適合四烷基銨鹼可例如藉由陰離子交換反應獲得。

### 【實施方式】

本發明之化合物可利用多種方法製備。舉例而言，式 I 化合物（其中取代基具有上文賦予其之含義）可利用本身已知的方法製備，例如用鹵化劑或硝化劑處理式 II 化合物：

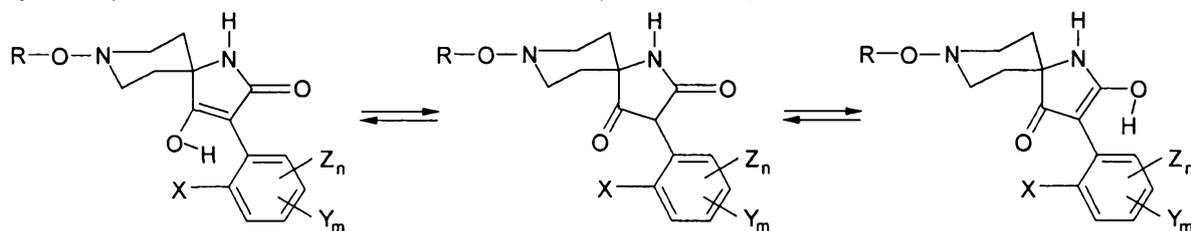


式 I 化合物（其中 X、Y、Z、m、n 及 R 如上所定義且其中 G 為鹵素）可依據例如 JP 2000086628 中所述的已知程序製備。典型地，在溶劑存在下、視情況在鹼存在下且適當時在自由基引發劑存在下用鹵化劑處理式 II 化合物，其中 X、Y、Z、m、n 及 R 如上所定義。適合鹵化劑為例如氯、硫醯氯、硫醯溴、亞硫醯氯、亞硫醯氯、醯亞胺（諸如 N-氯丁二醯亞胺或 N-溴丁二醯亞胺）、氯磺酸、次氯酸酯（鹽）（諸如次氯酸第三丁酯或次氯酸鈉）、親電子氟化劑（諸如 Selectfluor 之 [1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮鎗雙環 [2.2.2] 辛烷雙（四氟硼酸鹽）]、Accufluor 之 [1-氟-4-羥基-1,4-二氮鎗雙環 [2.2.2] 辛烷雙（四氟硼酸鹽）]、Florinate FP-T 500 之 [N-氟吡啶鎗三氟甲烷磺酸鹽] 或 NFSI 之 [N-氟二苯磺醯亞胺]）。

適用於此反應的溶劑經選擇應與試劑相容且包括例如四氯化碳、三氯甲烷、二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、乙酸乙酯、苯、甲苯、氯苯、四氫呋喃或二噁烷。適合之自由基引發劑為例如過氧化苯甲醯、AIBN [a,a'-偶氮二異丁腈]或其類似物。適用於此反應的鹼經選擇應與試劑相容且包括例如鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽、乙酸鹽或氫氧化物，諸如碳酸氫鈉、碳酸鉀、乙酸鈉或氫氧化鋰。

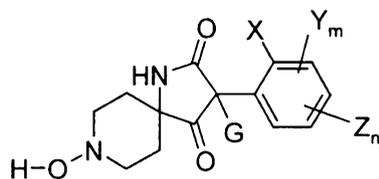
式 I 化合物（其中 X、Y、Z、m、n 及 R 如上所定義且其中 G 表示硝基）可藉由使式 II 化合物（其中 X、Y、Z、m、n 及 R 如上所定義）與硝化劑（諸如發煙硝酸或硝化酸混合物）在溶劑（較佳三氯甲烷、二氯甲烷、二氯乙烷、氯苯或乙酸）存在下、在熟習此項技術者已知的條件（參見例如：Nitrobarbituric Acid, W. W. Hartman, O. E. Sheppard, Organic Syntheses 12, 1932）下反應來製備。

視取代基之性質而定，式 II 化合物可以不同異構體形式、特定言之以不同互變異構體形式存在：



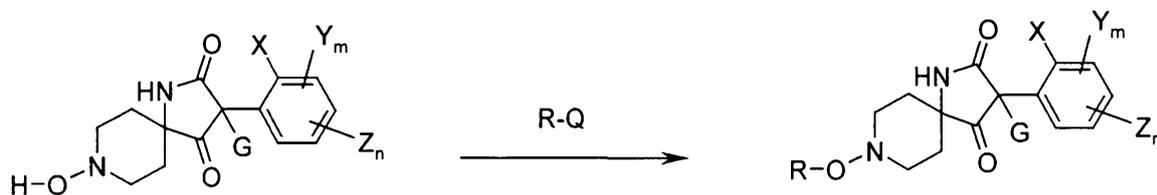
本發明涵蓋所有此等異構體及互變異構體及其所有比例之混合物。

式 III 化合物（其中 X、Y、Z、m、n 及 G 如上所定義）



(III)

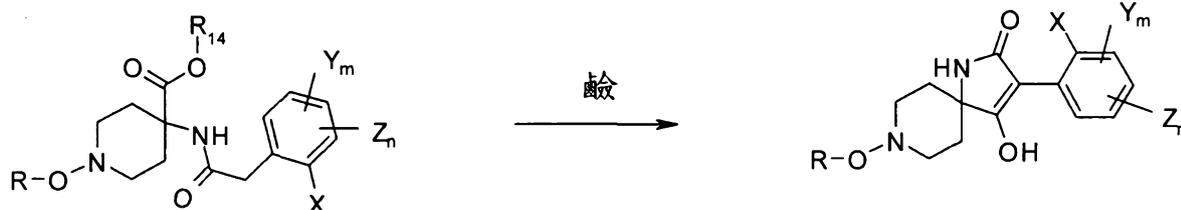
可藉由催化氫化式 I 化合物（其中 X、Y、Z、m、n 及 G 如上所定義且其中 R 由苄基表示）來獲得。



(III)

(I)

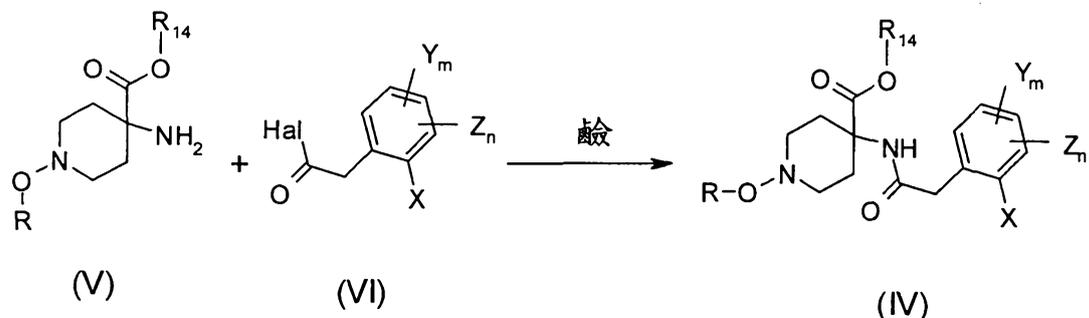
式 I 化合物（其中 X、Y、Z、m、n、R 及 G 如上所定義）可如下獲得：在至少 1 個當量的鹼存在下且視情況在適合溶劑存在下，用烷化劑 R-Q（其中 R 表示欲併入之烷基且 Q 表示離核體）處理式 III 化合物（其中 X、Y、Z、m、n 及 G 如上所定義）。



(IV)

(II)

式 II 化合物可藉由例如 US 6774133、US 6555567 及 US 6479489 中所述之方法、經由使式 IV 化合物（其中 R<sub>14</sub> 為 C<sub>1-6</sub> 烷基）環化來製備，較佳在鹼存在下且視情況在適合溶劑存在下製備。X、Y、Z、m、n 及 R 如上所定義。



式 IV 化合物可藉由使式 V 之胺基酸衍生物與式 VI 之苯基乙醯鹵反應而製備，較佳藉由例如 US 6774133、US 6555567 及 US 6479489 中所述之已知方法在鹼存在下於適合溶劑中反應來製備。X、Y、Z、m、n、R 及 R<sub>14</sub> 如上所定義。鹼可為無機鹼，諸如鹼金屬碳酸鹽或氫氧化物或金屬氫化物，或有機鹼，諸如三級胺或金屬烷氧化物。適合無機鹼之實例包括碳酸鈉、氫氧化鈉或氫氧化鉀、氫化鈉，且適合有機鹼包括三烷基胺（諸如三甲胺及三乙胺）、吡啶或其他胺鹼，諸如 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯。較佳鹼包括三乙胺及吡啶。適用於此反應的溶劑經選擇應與試劑相容且包括醚（諸如四氫呋喃及 1,2-二甲氧基乙烷）及鹵化溶劑（諸如二氯甲烷及三氯甲烷）。諸如吡啶及三乙胺之某些鹼可成功地用作鹼與溶劑。

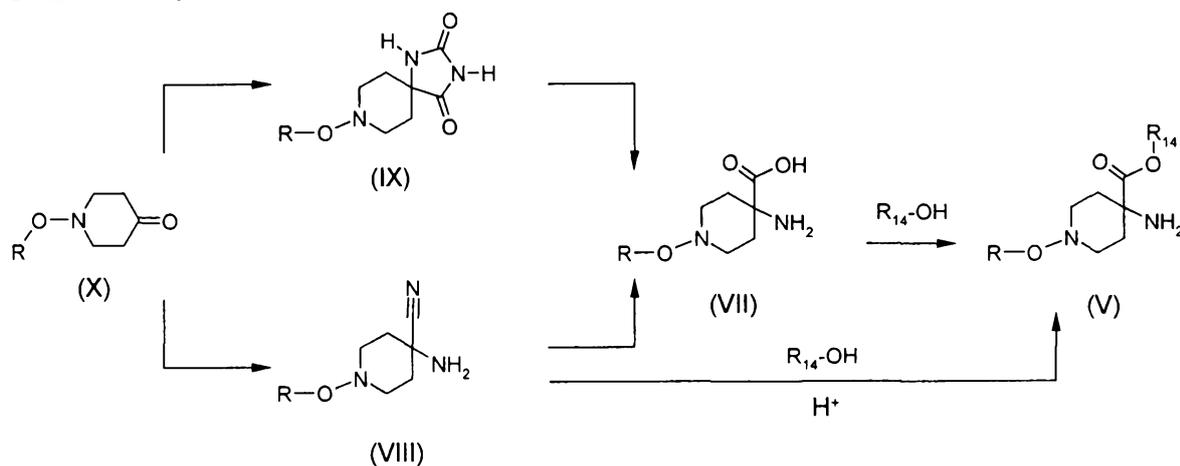
式 VI 之苯基乙醯鹵（其中 Hal 為 Cl 或 Br 且其中 X、Y、Z、m、n 如上所定義）為已知化合物或可藉由例如 US 6774133、US 6555567 及 US 6479489 中所述的已知方法製備。

式 V 之胺基酸酯（其中 R<sub>14</sub> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基）可藉由已知方法自式 VII 之胺基酸製備。用式 R<sub>14</sub>OH 之醇在亞硫醯氯

活化下酯化 VII 為製備酯 V 的典型實例，但亦可應用其他已知酯化方法，如例如在酸性條件（典型地為  $H_2SO_4$  或  $HCl$ ）下用式  $R_{14}OH$  之醇處理式 VII 化合物。對於其中  $R_{14}$  為甲基的特定情形，亦可用重氮甲烷或三甲基矽烷基重氮甲烷或用含於甲醇中之乙醯氯處理式 VII 化合物。R 係如上所定義。

或者，式 V 之胺基酸酯（其中  $R_{14}$  為  $C_1-C_6$  烷基）可藉由使式 VIII 之胺基腈與式  $R_{14}OH$  之醇，較佳在強酸（尤其硫酸或鹽酸）存在下在已知條件下反應來製備。R 係如上所定義。

化合物 VIII、VII 及 V 可呈游離胺或胺鹽（例如氫鹵酸鹽，更特定言之鹽酸鹽或氫溴酸鹽，或任何其他等效鹽）反應及/或分離。



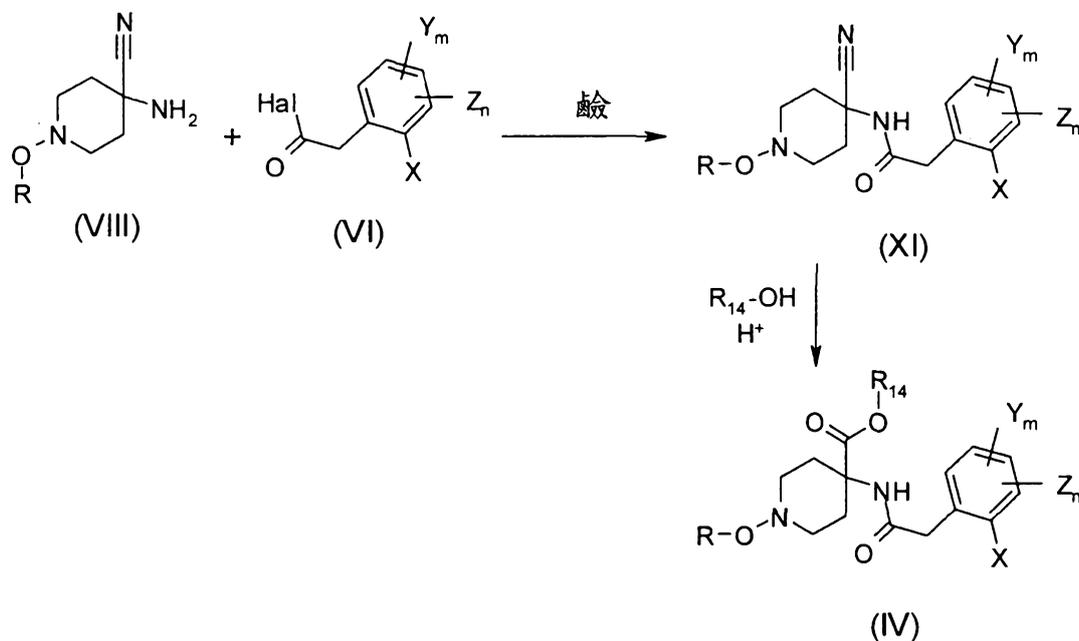
式 VII 胺基酸本身可藉由已知方法（典型地在水解條件（一般為酸性或鹼性）下）自式 VIII 之胺基腈製備。腈在  $H_2SO_4$  或  $HCl$  水溶液條件下水解成其相應羧酸官能基的代表性實例可見於例如 E.F.G. Duynstee 等人, *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* 84, 1442-1451, (1965) 或 B. Wang 等人, *Eur. J. Org. Chem.* (2008), (2), 350-355 中。R 係如上所定義。

最後，式 VII 之胺基酸可由式 X 酮利用 Strecker 型合

成經由式 VIII 之胺基腈製備。酮 X 轉化為胺基腈 VIII (Strecker 反應) 為已充分描述的一鍋式三組分偶合, 該偶合除涉及酮 X、氰化氫 HCN 或含於緩衝水性介質中的各種鹼金屬氰化物 (例如 KCN、NaCN 等) 或氰化三甲基矽烷 TMSCN 外 (視情況在催化量之路易斯酸 (Lewis acid) (例如  $ZnI_2$ ) 存在下), 亦涉及氫或銨鹽 (或其等效物)。亦可將氰化物之適當來源 (例如 HCN) 添加至由酮 X 或其鹽預先形成的酮亞胺 (或亞銨鹽) 中。Strecker 反應範圍之概述可見於例如 L. Kürti, B. Czako, 'Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis', Elsevier Academic Press, 2005, 第 446-447 頁及第 690-691 頁中。

或者, 式 VII 之胺基酸亦可由式 X 之酮利用 Bucherer Bergs 反應 (描述於例如 Th. Wieland 等人, Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) (1959), Bd. XI/2, 305-306 中) 經由式 IX 之乙內醯脲製備。式 VII 之胺基酸可藉由已知方法典型地在熱水解條件 (一般為酸性或鹼性) 下自乙內醯脲 IX 製備。R 係如上所定義。化合物 VIII、VII 及 V 可呈游離胺或胺鹽 (例如氫鹵酸鹽, 更特定言之鹽酸鹽或氫溴酸鹽, 或任何其他等效鹽) 反應及/或分離。

式 X 化合物 (其中 R 為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  氰基烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_3-C_6$  炔基、 $C_{1-4}$  烷氧基 ( $C_{1-4}$ ) 烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基 ( $C_{1-4}$ ) 烷氧基 ( $C_{1-4}$ ) 烷基或苄基) 為已知的或可根據例如 Major 及 Dursch, Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1867-74 獲得。



或者，式 IV 化合物（其中 R<sub>14</sub> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基）可藉由例如 US 6774133、US 6555567 及 US 6479489 中所述的已知方法、用 R<sub>14</sub>OH 使式 XI 之衍生物較佳在酸性介質（尤其硫酸或鹽酸）中醇解來製備。X、Y、Z、m、n 及 R 如上所定義。式 XI 化合物本身可藉由例如 US 6774133、US 6555567 及 US 6479489 中所述的已知方法、藉由使式 VIII 之胺基脞與式 VI 之苯基乙醯鹵較佳在鹼存在下於適合溶劑中反應來製備。X、Y、Z、m、n 及 R 如上所定義。鹼可為無機鹼，諸如鹼金屬碳酸鹽或氫氧化物或金屬氫化物，或有機鹼，諸如三級胺或金屬烷氧化物。適合無機鹼之實例包括碳酸鈉、氫氧化鈉或氫氧化鉀、氫化鈉，且適合有機鹼包括三烷基胺（諸如三甲胺及三乙胺）、吡啶或其他胺鹼，諸如 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯。較佳鹼包括三乙胺及吡啶。適用於此反應的溶劑經選擇應與試劑相容且包括醚（諸如四氫呋喃及 1,2-二甲氧基乙烷）及鹵化溶劑（諸如二氯甲烷及三氯甲烷）。諸如吡啶

及三乙胺之某些鹼可成功地用作鹼與溶劑。

式 II、III、IV、V、VII、VIII、IX 及 XI 之某些化合物及其鹽為新穎化合物且本身形成本發明之另外態樣。

反應物可在鹼存在下反應。適合鹼之實例為鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物、鹼金屬或鹼土金屬氫化物、鹼金屬或鹼土金屬胺化物、鹼金屬或鹼土金屬烷氧化物、鹼金屬或鹼土金屬乙酸鹽、鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽、鹼金屬或鹼土金屬二烷基胺化物，或鹼金屬或鹼土金屬烷基矽烷基胺化物、烷基胺、仲烷二胺、游離或 N-烷基化飽和或不飽和環烷基胺、鹼性雜環、氫氧化銨及碳環胺。可提及的實例為氫氧化鈉、氫化鈉、胺化鈉、甲醇鈉、乙酸鈉、碳酸鈉、第三丁醇鉀、氫氧化鉀、碳酸鉀、氫化鉀、二異丙基胺化鋰、雙(三甲基矽烷基)胺化鉀、氫化鈣、三乙胺、二異丙基乙胺、三仲乙二胺、環己胺、N-環己基-N,N-二甲胺、N,N-二乙基苯胺、吡啶、4-(N,N-二甲基胺基)吡啶、吡啶、N-甲基嗎啉、氫氧化苳基三甲基銨及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯 (DBU)。

反應物本身可彼此反應，亦即無需添加溶劑或稀釋劑。然而在大多數情況下，宜添加惰性溶劑或稀釋劑或其混合物。若反應係在鹼存在下進行，則過量使用的鹼（諸如三乙胺、吡啶、N-甲基嗎啉或 N,N-二乙基苯胺）亦可充當溶劑或稀釋劑。

反應宜在約  $-80^{\circ}\text{C}$  至約  $+140^{\circ}\text{C}$ 、較佳約  $-30^{\circ}\text{C}$  至約  $+100^{\circ}\text{C}$  範圍內，在很多情況下在環境溫度與約  $+80^{\circ}\text{C}$  之間範圍內的溫度下進行。

化合物 I 可以本身已知的方式、藉由將起始化合物 I 之一或多個取代基以習用方式置換為本發明之其他取代基來轉化成另一種化合物 I。

視所選反應條件及在所有情況下均適合的起始物質而定，可例如在一個反應步驟中僅將一個取代基置換為本發明之另一取代基，或可在同一反應步驟中將多個取代基置換為本發明之其他取代基。

化合物 I 之鹽可以本身已知的方式製備。因此，舉例而言，化合物 I 之酸加成鹽可藉由用適合酸或適合離子交換試劑處理獲得，且與鹼所形成之鹽可藉由用適合鹼或適合離子交換試劑處理獲得。

化合物 I 之鹽可以習用方式轉化成游離化合物 I，酸加成鹽例如用適合鹼性化合物或適合離子交換試劑處理，且與鹼所形成之鹽例如用適合酸或適合離子交換試劑處理。

化合物 I 之鹽可以本身已知的方式轉化成化合物 I 之其他鹽，酸加成鹽例如可轉化成其他酸加成鹽，例如藉由在所形成無機鹽（例如氯化銀）不溶於其中且因此自反應混合物中沈澱的適合溶劑中用酸之適合金屬鹽（諸如鈉鹽、銀鹽或鉍鹽）（例如用乙酸銀）處理無機酸鹽（諸如鹽酸鹽）來轉化。

視程序或反應條件而定，具有成鹽特性的化合物 I 可以游離形式或鹽形式獲得。

在所有情況下呈游離形式或鹽形式的化合物 I 及適當時其互變異構體可以可允許之異構體形式之一或呈此等異構體之混合物形式存在，例如呈純異構體（諸如對映體及/

或非對映異構體)形式或呈異構體混合物,諸如對映異構體混合物(例如外消旋體)、非對映異構體混合物或外消旋體混合物,此視存在於分子中之不對稱碳原子之數目、絕對及相對構形而定及/或視存在於分子中之非芳族雙鍵之構形而定;本發明係關於純異構體且亦關於可允許且在所有情況下(就此意義而言為上文中及下文中)能理解的所有異構體混合物,即使在所有情況下均未特別提及立體化學細節。

視已選擇的起始物質及程序而定可獲得的呈游離形式或鹽形式的化合物 I 之非對映異構體混合物或外消旋體混合物可根據各組分之物理化學差異以已知方式(例如分段結晶、蒸餾及/或層析法)分離成純非對映異構體或外消旋體。

可以類似方式獲得的對映異構體混合物(諸如外消旋體)可藉由已知方法解析為光學對映體,例如藉由自光學活性溶劑中再結晶、手性吸附劑層析法(例如乙醯纖維素高效液相層析法(HPLC))、藉助於適合微生物、利用特定固定化酶裂解、經由形成包藏化合物(例如使用手性冠醚,其中僅一種對映異構體被錯合),或藉由轉化成非對映異構體鹽,例如藉由使鹼性最終產物外消旋體與光學活性酸(諸如羧酸,例如樟腦酸、酒石酸或蘋果酸,或磺酸,例如樟腦磺酸)反應並分離可以此方式獲得的非對映異構體混合物,例如根據其不同溶解度藉由分段結晶法分離,而得到非對映異構體,可藉由適合試劑(例如鹼性試劑)之作用自該非對映異構體釋放所要對映異構體。

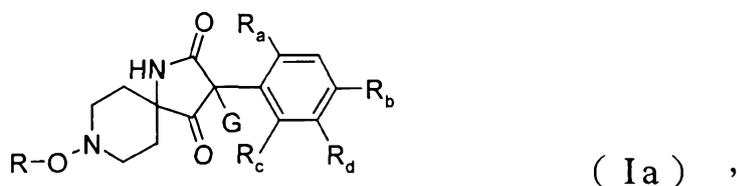
純非對映異構體或對映異構體可根據本發明不僅藉由分離適合異構體混合物獲得，而且亦可藉由一般已知的非對映選擇性或對映選擇性合成方法獲得，例如藉由使用具有適合立體化學之起始物質執行本發明之方法獲得。

若個別組分具有不同生物活性，則在所有情況下宜分離或合成生物學上更有效的異構體，例如對映異構體或非對映異構體，或異構體混合物，例如對映異構體混合物或非對映異構體混合物。

若適當，則在所有情況下呈游離形式或鹽形式的化合物 I 及適當時其互變異構體亦可以水合物形式獲得及/或包括其他溶劑，例如可用於使以固體形式存在之化合物結晶的溶劑。

下文中下表 1 至 36 之化合物可根據上述方法製備。隨後的實施例意欲說明本發明且展示較佳式 I 化合物。

表 1: 此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T1.001 至 T1.132:



其中 R 為 CH<sub>3</sub>，G 為氯且 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 及 R<sub>d</sub> 如下文所定義：

編號	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1.001	Br	H	H	H
T1.002	Cl	H	H	H
T1.003	CH <sub>3</sub>	H	H	H
T1.004	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H
T1.005	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
T1.006	Br	Cl	H	H

編號	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1.007	Cl	Br	H	H
T1.008	Cl	Cl	H	H
T1.009	Cl	CH <sub>3</sub>	H	H
T1.010	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H
T1.011	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
T1.012	Cl	H	Cl	H
T1.013	Cl	H	CH <sub>3</sub>	H
T1.014	Cl	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.015	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1.016	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
T1.017	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.018	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1.019	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.020	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1.021	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1.022	Br	H	H	Cl
T1.023	Br	H	H	CH <sub>3</sub>
T1.024	Br	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.025	Cl	H	H	Cl
T1.026	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>
T1.027	Cl	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.028	CH <sub>3</sub>	H	H	Br
T1.029	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl
T1.030	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
T1.031	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
T1.032	CH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.033	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
T1.034	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.035	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
T1.036	OCH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.037	Cl	H	Cl	Br
T1.038	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Br
T1.039	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Cl
T1.040	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.041	Br	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1.042	Br	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1.043	Cl	Cl	H	Cl

編號	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1.044	Cl	Br	H	CH <sub>3</sub>
T1.045	Cl	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1.046	Cl	CH <sub>3</sub>	H	Cl
T1.047	Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1.048	CH <sub>3</sub>	Br	H	CH <sub>3</sub>
T1.049	CH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1.050	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1.051	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.052	Br	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1.053	Br	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1.054	Br	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1.055	Br	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1.056	Cl	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1.057	Cl	Cl	Cl	H
T1.058	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1.059	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1.060	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.061	Cl	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.062	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	H
T1.063	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1.064	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.065	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.066	CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1.067	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1.068	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1.069	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1.070	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1.071	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.072	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.073	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1.074	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.075	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.076	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	Br	H
T1.077	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	Cl	H
T1.078	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1.079	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.080	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>3</sub>	H
T1.081	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	Br	H
T1.082	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H
T1.083	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H

編號	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1.084	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.085	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	H
T1.086	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1.087	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1.088	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.089	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.090	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1.091	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.092	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	H
T1.093	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.094	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.095	OCH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1.096	OCH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1.097	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1.098	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1.099	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.100	OCH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.101	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F
T1.102	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl
T1.103	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br
T1.104	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.105	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.106	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.107	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.108	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>
T1.109	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.110	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.111	環-C3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.112	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	環-C3	H
T1.113	CH <sub>3</sub>	F	H	Br
T1.114	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br
T1.115	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1.116	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1.117	環-C3	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1.118	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1.119	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1.120	環-C3	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1.121	Cl	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.122	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.123	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

編號	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1.124	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.125	環-C3	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.126	F	H	Cl	CH <sub>3</sub>
T1.127	Cl	H	F	CH <sub>3</sub>
T1.128	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.129	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.130	CH <sub>3</sub>	H	Cl	CH <sub>3</sub>
T1.131	CH <sub>3</sub>	H	Br	CH <sub>3</sub>
T1.132	Br	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

環-C3 意謂環丙基。

表 2: 此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T2.001 至 T2.132, 其中 R 為 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, G 為氯且 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 及 R<sub>d</sub> 如表 1 中所定義。

表 3: 此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T3.001 至 T3.132, 其中 R 為 n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, G 為氯且 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 及 R<sub>d</sub> 如表 1 中所定義。

表 4: 此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T4.001 至 T4.132, 其中 R 為 i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, G 為氯且 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 及 R<sub>d</sub> 如表 1 中所定義。

表 5: 此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T5.001 至 T5.132, 其中 R 為烯丙基, G 為氯且 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 及 R<sub>d</sub> 如表 1 中所定義。

表 6: 此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T6.001 至 T6.132, 其中 R 為炔丙基, G 為氯且 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 及 R<sub>d</sub> 如表 1 中所定義。

表 7: 此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T7.001 至 T7.132, 其中 R 為苄基, G 為氯且 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 及 R<sub>d</sub> 如表 1 中所定義。

表 8: 此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T8.001 至 T8.132, 其中 R 為氫, G 為氯且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 9: 此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T9.001 至 T9.132, 其中 R 為  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , G 為氯且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 10: 此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T10.001 至 T10.132, 其中 R 為  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , G 為氯且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 11: 此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T11.001 至 T11.132, 其中 R 為  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , G 為氯且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 12: 此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T12.001 至 T12.132, 其中 R 為  $\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3$ , G 為氯且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 13: 此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T13.001 至 T13.132, 其中 R 為  $\text{CH}_3$ , G 為氯且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 14: 此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T14.001 至 T14.132, 其中 R 為  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , G 為氯且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 15: 此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T15.001 至 T15.132, 其中 R 為烯丙基, G 為氯且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 16: 此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T16.001 至 T16.132, 其中 R 為炔丙基, G 為氯且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如

表 1 中所定義。

表 17：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T17.001 至 T17.132，其中 R 為苄基，G 為氟且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 18：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T18.001 至 T18.132，其中 R 為氫，G 為氟且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 19：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T19.001 至 T19.132，其中 R 為  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ，G 為氟且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 20：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T20.001 至 T20.132，其中 R 為  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ，G 為氟且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 21：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T21.001 至 T21.132，其中 R 為  $\text{CH}_3$ ，G 為溴且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 22：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T22.001 至 T22.132，其中 R 為  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ，G 為溴且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 23：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T23.001 至 T23.132，其中 R 為烯丙基，G 為溴且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 24：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T24.001 至 T24.132，其中 R 為炔丙基，G 為溴且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 25：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T25.001 至 T25.132，其中 R 為苄基，G 為溴且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 26：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T26.001 至 T26.132，其中 R 為氫，G 為溴且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 27：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T27.001 至 T27.132，其中 R 為  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ，G 為溴且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 28：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T28.001 至 T28.132，其中 R 為  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ，G 為溴且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 29：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T29.001 至 T29.132，其中 R 為  $\text{CH}_3$ ，G 為硝基且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 30：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T30.001 至 T30.132，其中 R 為  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ，G 為硝基且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 31：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T31.001 至 T31.132，其中 R 為烯丙基，G 為硝基且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 32：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T32.001 至 T32.132，其中 R 為炔丙基，G 為硝基且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 33：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T33.001 至

T33.132，其中 R 為苄基，G 為硝基且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 34：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T34.001 至 T34.132，其中 R 為氫，G 為硝基且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 35：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T35.001 至 T35.132，其中 R 為  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ，G 為硝基且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

表 36：此表揭示式 Ia 之 132 種化合物 T36.001 至 T36.132，其中 R 為  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ，G 為硝基且  $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$  及  $R_d$  如表 1 中所定義。

本發明之化合物在有害生物控制領域為甚至在低施用率下亦在預防上及/或治療上有價值的活性成分，其具有非常有利的殺生物範圍且為溫血物種、魚及植物所良好耐受。本發明之活性成分可抵抗全部或個別發育階段之正常敏感性或抗性有害生物，諸如昆蟲或蟎蟬目 (Acarina) 之代表性有害生物。本發明之活性成分的殺昆蟲或殺蟎活性本身可直接顯現，亦即摧毀有害生物，其可立即發生或僅隔一段時間後（例如在蛻皮期間）發生，或間接顯現，例如表現在產卵減少及/或孵化率降低，良好活性對應於至少 50 至 60% 之摧毀率（死亡率）。

式 I 化合物可用於對抗及控制昆蟲有害生物（諸如鱗翅目 (Lepidoptera)、雙翅目 (Diptera)、半翅目 (Hemiptera)、纓翅目 (Thysanoptera)、直翅目 (Orthoptera)、網翅目 (Dictyoptera)、鞘翅目 (Coleoptera)、蚤目 (Siphonaptera)、

膜翅目 (Hymenoptera) 及等翅目 (Isoptera) 昆蟲有害生物) 以及其他無脊椎動物有害生物 (例如蟎、線蟲及軟體動物有害生物) 之侵擾。昆蟲、蟎、線蟲及軟體動物在下文中統稱作有害生物。可使用本發明化合物對抗及控制的有害生物包括與農業 (該術語包括種植用於食物及纖維產品之作物)、園藝及畜牧業、同伴動物、林業及植物來源 (諸如果實、穀物及木材) 產品之儲存相關的彼等有害生物; 與人造結構之損壞及人類及動物疾病之傳播相關的彼等有害生物; 以及公害有害生物 (諸如蠅)。

可用式 I 化合物控制的有害生物物種之實例包括: 桃蚜 (*Myzus persicae*) (蚜蟲)、棉蚜 (*Aphis gossypii*) (蚜蟲)、蠶豆蚜 (*Aphis fabae*) (蚜蟲)、盲蝽屬物種 (*Lygus* spp.) (盲蝽)、棉紅蝽屬物種 (*Dysdercus* spp.) (盲蝽)、褐飛虱 (*Nilaparvata lugens*) (飛虱)、偽黑尾葉蟬 (*Nephotettix incticeps*) (葉蟬)、稻綠蝽屬物種 (*Nezara* spp.) (蝽)、褐蝽屬物種 (*Euschistus* spp.) (蝽)、稻綠蝽屬物種 (*Leptocorisa* spp.) (蝽)、西方花薊馬 (*Frankliniella occidentalis*) (薊馬)、薊馬屬物種 (*Thrips* spp.) (薊馬)、馬鈴薯甲蟲 (*Leptinotarsa decemlineata*) (科羅拉多馬鈴薯甲蟲)、棉鈴象甲 (*Anthonomus grandis*) (棉桃象鼻蟲)、介殼蟲屬物種 (*Aonidiella* spp.) (介殼蟲)、白粉虱屬物種 (*Trialeurodes* spp.) (粉虱)、煙草粉虱 (*Bemisia tabaci*) (粉虱)、玉米螟 (*Ostrinia nubilalis*) (歐洲玉米螟)、灰翅夜蛾 (*Spodoptera littoralis*) (棉葉蟲)、菸草夜蛾 (*Heliothis virescens*) (煙草食心蟲)、

蕃茄夜蛾 (*Helicoverpa armigera*) (棉鈴蟲)、玉米穗蛾 (*Helicoverpa zea*) (棉鈴蟲)、棉卷葉螟 (*Sylepta derogata*) (棉卷葉蟲)、大菜粉蝶 (*Pieris brassicae*) (粉蝶)、小菜蛾 (*Plutella xylostella*) (菱紋背蛾)、夜盜蟲屬物種 (*Agrotis* spp.) (切根蟲)、水稻二化螟 (*Chilo suppressalis*) (水稻蛀莖蟲)、飛蝗 (*Locusta migratoria*) (蝗蟲)、澳洲疫蝗 (*Chortiocetes terminifera*) (蝗蟲)、根葉甲屬物種 (*Diabrotica* spp.) (根蟲)、蘋果全爪蟎 (*Panonychus ulmi*) (歐洲紅蟎)、桔全爪蟎 (*Panonychus citri*) (柑桔紅蟎)、二點葉蟎 (*Tetranychus urticae*) (二點蛛蟎)、朱砂葉蟎 (*Tetranychus cinnabarinus*) (胭脂紅蛛蟎)、桔鏽蟎 (*Phyllocoptruta oleivora*) (柑桔鏽蟎)、茄科細蟎 (*Polyphagotarsonemus latus*) (廣明蟎)、偽葉蟎屬物種 (*Brevipalpus* spp.) (短鬚蟎)、微小牛蟬 (*Boophilus microplus*) (牛蟬)、美洲狗蟬 (*Dermacentor variabilis*) (美洲狗虱)、貓櫛頭蚤 (*Ctenocephalides felis*) (貓蚤)、斑潛蠅屬物種 (*Liriomyza* spp.) (潛葉蛾)、家蠅 (*Musca domestica*; housefly); 埃及伊蚊 (*Aedes aegypti*) (蚊)、瘧蚊屬物種 (*Anopheles* spp.) (蚊)、庫蚊屬物種 (*Culex* spp.) (蚊)、綠蠅屬物種 (*Lucillia* spp.) (麗蠅)、德國小蠊 (*Blattella germanica*) (蟑螂)、美洲大蠊 (*Periplaneta americana*) (蟑螂)、東方蜚蠊 (*Blatta orientalis*) (蟑螂); 澳白蟻科 (*Mastotermitidae*) (例如澳白蟻屬物種 (*Mastotermes* spp.))、木白蟻科 (*Kalotermitidae*) (例如新白蟻屬物種 (*Neotermes* spp.))、

鼻白蟻科(*Rhinotermitidae*) (例如臺灣乳白蟻(*Coptotermes formosanus*)、黃胸散白蟻(*Reticulitermes flavipes*)、黃肢散白蟻(*R. speratu*)、南方散白蟻(*R. virginicus*)、西方散白蟻(*R. hesperus*)及歐洲散白蟻(*R. santonensis*)及白蟻科(*Termitidae*) (例如黃球白蟻(*Globitermes sulphureus*))之白蟻；熱帶火蟻(*Solenopsis geminata*) (火蟻)、小黃家蟻(*Monomorium pharaonis*) (法老蟻)、齧虱屬物種(*Damalinia* spp.)及長顎虱屬物種(*Linognathus* spp.) (咬虱及吸吮虱)、根結線蟲屬物種(*Meloidogyne* spp.) (根結線蟲)、金線蟲屬物種(*Globodera* spp.)及異皮線蟲屬物種(*Heterodera* spp.) (胞囊線蟲)、根腐線蟲屬物種(*Pratylenchus* spp.) (根腐線蟲)、穿孔線蟲屬物種(*Rhodopholus* spp.) (香蕉穿孔線蟲)、駝形線蟲屬物種(*Tylenchulus* spp.) (柑桔根線蟲)、撚轉血矛線蟲(*Haemonchus contortus*) (撚轉蠕蟲 (barber pole worm))、秀麗隱桿線蟲(*Caenorhabditis elegans*) (醋線蟲)、毛圓線蟲屬物種(*Trichostrongylus* spp.) (胃腸線蟲)及野蛞蝓(*Deroceras reticulatum*) (蛞蝓)。

上述有害生物之其他實例為：

蟎蟬目(*Acarina*)有害生物，例如：

粗腳粉蟎(*Acarus siro*)、柑桔瘤癭蟎(*Aceria sheldoni*)、蘋刺癭蟎(*Aculus schlechtendali*)、鈍眼蟎屬物種(*Amblyomma* spp.)、銳緣蟎屬物種(*Argas* spp.)、方頭蟎屬物種(*Boophilus* spp.)、偽葉蟎屬物種(*Brevipalpus* spp.)、苜蓿苔蟎(*Bryobia praetiosa*)、上三脊癭蟎屬物

種 (*Calipitimerus* spp.)、皮蟎屬物種 (*Chorioptes* spp.)、雞皮刺蟎 (*Dermanyssus gallinae*)、鵝耳櫪始葉蟎 (*Eotetranychus carpini*)、癭蟎屬物種 (*Eriophyes* spp.)、玻眼蟎屬物種 (*Hyalomma* spp.)、硬蟎屬物種 (*Ixodes* spp.)、草地小爪蟎 (*Olygonychus pratensis*)、鈍緣蟎屬物種 (*Ornithodoros* spp.)、全爪蟎屬物種 (*Panonychus* spp.)、桔鏽蟎 (*Phyllocoptruta oleivora*)、茄科細蟎 (*Polyphagotarsonemus latus*)、癢蟎屬物種 (*Psoroptes* spp.)、扇頭蟎屬物種 (*Rhipicephalus* spp.)、根嗜蟎屬物種 (*Rhizoglyphus* spp.)、疥蟎屬物種 (*Sarcoptes* spp.)、跗線屬物種 (*Tarsonemus* spp.)及葉蟎屬物種 (*Tetranychus* spp.)；

虱目 (*Anoplura*) 有害生物，例如：

血虱屬物種 (*Haematopinus* spp.)、長顎虱屬物種 (*Linognathus* spp.)、人虱屬物種 (*Pediculus* spp.)、癭綿蚜屬物種 (*Pemphigus* spp.)及根瘤蚜屬物種 (*Phylloxera* spp.)；

鞘翅目有害生物，例如：

扣甲屬物種 (*Agriotes* spp.)、棉鈴象屬物種 (*Anthonomus* spp.)、線形隱食甲 (*Atomaria linearis*)、甜菜脛跳甲 (*Chaetocnema tibialis*)、球莖象鼻蟲屬物種 (*Cosmopolites* spp.)、象鼻蟲屬物種 (*Curculio* spp.)、皮蠹屬物種 (*Dermestes* spp.)、根葉甲屬物種 (*Diabrotica* spp.)、瓢蟲屬物種 (*Epilachna* spp.)、荒漠群落屬物種 (*Eremnus* spp.)、馬鈴薯甲蟲、象甲屬物種 (*Lissorhoptrus* spp.)、

總金龜屬物種 (*Melolontha* spp.)、鋸穀盜屬物種 (*Orycaephilus* spp.)、黑耳喙鼻屬物種 (*Otiorhynchus* spp.)、金象甲屬物種 (*Phlyctinus* spp.)、麗金龜屬物種 (*Popillia* spp.)、跳甲屬物種 (*Psylliodes* spp.)、穀蠹屬物種 (*Rhizopertha* spp.)、金龜子科 (*Scarabeidae*)、象鼻屬物種 (*Sitophilus* spp.)、麥蛾屬物種 (*Sitotroga* spp.)、擬步行蟲屬 (*Tenebrio* spp.)、擬穀盜屬物種 (*Tribolium* spp.) 及斑皮蠹屬物種 (*Trogoderma* spp.)；

○ 雙翅目有害生物，例如：

伊蚊屬物種 (*Aedes* spp.)、高粱稈蠅 (*Antherigona soccata*)、庭園毛蠅 (*Bibio hortulanus*)、紅頭麗蠅 (*Calliphora erythrocephala*)、蠟實蠅屬物種 (*Ceratitis* spp.)、金蠅屬物種 (*Chrysomyia* spp.)、庫蚊屬物種 (*Culex* spp.)、黃蠅屬物種 (*Cuterebra* spp.)、寡毛實蠅屬物種 (*Dacus* spp.)、黑腹果蠅 (*Drosophila melanogaster*)、廁蠅屬物種 (*Fannia* spp.)、馬蠅屬物種 (*Gastrophilus* spp.)、舌蠅屬物種 (*Glossina* spp.)、皮蠅屬物種 (*Hypoderma* spp.)、虱蠅屬物種 (*Hyppobosca* spp.)、斑潛蠅屬物種 (*Liriomyza* spp.)、綠蠅屬物種 (*Lucilia* spp.)、黑潛蠅屬物種 (*Melanagromyza* spp.)、蠅屬物種 (*Musca* spp.)、狂蠅屬物種 (*Oestrus* spp.)、癭蠅屬物種 (*Orseolia* spp.)、瑞典麥稈蠅 (*Oscinella frit*)、甜菜潛葉蠅 (*Pegomyia hyoscyami*)、草種蠅屬物種 (*Phorbia* spp.)、蘋果實蠅 (*Rhagoletis pomonella*)、菇蚋屬物種 (*Sciara* spp.)、螫蠅屬物種 (*Stomoxys* spp.)、虻屬物種 (*Tabanus* spp.)、

Tannia spp.及大蚊屬 ( *Tipula* spp. ) ；

異翅目 ( *Heteroptera* ) 有害生物，例如：

臭蟲屬物種 ( *Cimex* spp. ) 、可可瘤盲蝽 ( *Distantiella theobroma* ) 、棉紅蝽屬物種 ( *Dysdercus* spp. ) 、褐蝽象屬物種 ( *Euchistus* spp. ) 、椿象屬物種 ( *Eurygaster* spp. ) 、稻緣蝽屬物種、稻綠蝽屬物種、皮蝽屬物種 ( *Piesma* spp. ) 、紅獵蝽屬物種 ( *Rhodnius* spp. ) 、可可褐盲蝽 ( *Sahlbergella singularis* ) 、稻黑蝽屬物種 ( *Scotinophara* spp. ) 及錐鼻蟲屬物種 ( *Triatoma* spp. ) ；

同翅目 ( *Homoptera* ) 有害生物，例如：

卷毛粉蝨 ( *Aleurothrixus floccosus* ) 、菜粉蝶 ( *Aleyrodes brassicae* ) 、介殼蟲屬物種 ( *Aonidiella* spp. ) 、蚜科 ( *Aphididae* ) 、蚜蟲屬物種 ( *Aphis* spp. ) 、淡圓介殼蟲屬物種 ( *Aspidiotus* spp. ) 、煙草粉虱、蠟蚧屬物種 ( *Ceroplaster* spp. ) 、褐圓盾蚧 ( *Chrysomphalus aonidium* ) 、紅褐圓盾蚧 ( *Chrysomphalus dictyospermi* ) 、褐軟蠟蚧 ( *Coccus hesperidum* ) 、微葉蟬屬物種 ( *Empoasca* spp. ) 、蘋果綿蚜 ( *Eriosoma larigerum* ) 、葉蟬屬物種 ( *Erythroneura* spp. ) 、白蠟蚧屬物種 ( *Gascardia* spp. ) 、飛虱屬物種 ( *Laodelphax* spp. ) 、菜莢蠟蚧 ( *Lecanium corni* ) 、蠟蚧屬物種 ( *Lepidosaphes* spp. ) 、長管蚜屬物種 ( *Macrosiphus* spp. ) 、蚜屬物種 ( *Myzus* spp. ) 、葉蟬屬物種 ( *Nephotettix* spp. ) 、稻飛蝨屬物種 ( *Nilaparvata* spp. ) 、盾蚧屬物種 ( *Parlatoria* spp. ) 、癭綿蚜屬物種 ( *Pemphigus* spp. ) 、動性球菌屬物種 ( *Planococcus* spp. ) 、擬白輪盾介殼蟲屬物種

(*Pseudaulacaspis* spp.)、康氏粉蚧屬物種 (*Pseudococcus* spp.)、木虱屬物種 (*Psylla* spp.)、埃塞俄比亞蠟蚧 (*Pulvinaria aethiopica*)、笠圓盾蚧屬物種 (*Quadraspidiotus* spp.)、胖管蚧屬物種 (*Rhopalosiphum* spp.)、黑盔蚧屬物種 (*Saissetia* spp.)、帶葉蟬屬物種 (*Scaphoideus* spp.)、二叉蚧屬物種 (*Schizaphis* spp.)、長管蚧屬物種 (*Sitobion* spp.)、溫室白粉虱 (*Trialeurodes vaporariorum*)、非洲木虱 (*Trioza erytrae*) 及柑桔矢尖蚧 (*Unaspis citri*) ；

膜翅目有害生物，例如：

尖蟻屬 (*Acromyrmex*)、切葉蟻屬物種 (*Atta* spp.)、麥莖蜂屬物種 (*Cephus* spp.)、松葉蜂屬物種 (*Diprion* spp.)、松葉蜂科 (*Diprionidae*)、素衣藻吉松葉蜂 (*Gilpinia polytoma*)、李葉蜂屬物種 (*Hoplocampa* spp.)、草蟻屬物種 (*Lasius* spp.)、小黃家蟻、新松葉蜂屬物種 (*Neodiprion* spp.)、火蟻屬物種 (*Solenopsis* spp.) 及胡蜂屬物種 (*Vespa* spp.) ；

等翅目有害生物，例如：

散白蟻屬物種 (*Reticulitermes* spp.) ；

鱗翅目有害生物，例如：

長翅卷蛾屬物種 (*Acleris* spp.)、卷葉蛾屬物種 (*Adoxophyes* spp.)、透翅蛾屬物種 (*Aegeria* spp.)、夜盜蟲屬物種 (*Agrotis* spp.)、棉葉蟲 (*Alabama argillaceae*)、澱粉夜蛾屬物種 (*Amylois* spp.)、梨豆夜蛾 (*Anticarsia gemmatalis*)、卷蛾屬物種 (*Archips* spp.)、帶卷蛾屬物種 (*Argyrotaenia* spp.)、苜蓿夜蛾屬物種 (*Autographa* spp.)、玉米莖蛀褐

夜蛾 (*Busseola fusca*)、粉斑螟蛾 (*Cadra cautella*)、桃蛀果蛾 (*Carposina nipponensis*)、二化螟屬物種 (*Chilo* spp.)、色卷蛾屬物種 (*Choristoneura* spp.)、葡萄果蠹蛾 (*Clysia ambiguella*)、卷葉螟屬物種 (*Cnaphalocrocis* spp.)、雲卷蛾屬物種 (*Cnephasia* spp.)、葡萄蛾屬物種 (*Cochylis* spp.)、鞘蛾屬物種 (*Coleophora* spp.)、大菜螟 (*Crocidolomia binotalis*)、蘋果異形小卷蛾 (*Cryptophlebia leucotreta*)、小卷蛾屬物種 (*Cydia* spp.)、灰螟屬物種 (*Diatraea* spp.)、蘇丹棉鈴蟲 (*Diparopsis castanea*)、金剛鑽屬物種 (*Earias* spp.)、粉斑螟屬物種 (*Epeestia* spp.)、小卷蛾屬物種 (*Eucosma* spp.)、葡萄螟蛾 (*Eupoecilia ambiguella*)、黃毒蛾屬物種 (*Euproctis* spp.)、切夜蛾屬物種 (*Euxoa* spp.)、小果蠹屬物種 (*Grapholita* spp.)、斑紋果園卷葉蛾 (*Hedya nubiferana*)、實夜蛾屬物種 (*Heliothis* spp.)、菜螟 (*Hellula undalis*)、美國白蛾 (*Hyphantria cunea*)、番茄蠹蛾 (*Keiferia lycopersicella*)、旋紋潛葉蛾 (*Leucoptera scitella*)、細蛾屬物種 (*Lithocollethis* spp.)、葡萄漿果小卷蛾 (*Lobesia botrana*)、毒蛾屬物種 (*Lymantria* spp.)、潛蛾屬物種 (*Lyonetia* spp.)、幕枯葉蛾屬物種 (*Malacosoma* spp.)、甘藍夜蛾 (*Mamestra brassicae*)、煙草天蛾 (*Manduca sexta*)、冬蛾屬物種 (*Operophtera* spp.)、玉米螟 (*Ostrinia nubilalis*)、超小卷葉蛾屬物種 (*Pammene* spp.)、褐卷蛾屬物種 (*Pandemis* spp.)、冬夜蛾 (*Panolis flammea*)、棉紅鈴蟲 (*Pectinophora gossypiella*)、馬鈴薯塊莖蛾

(*Phthorimaea operculella*)、小紋白蝶 (*Pieris rapae*)、菜粉屬物種 (*Pieris* spp.)、小菜蛾 (*Plutella xylostella*)、巢蛾屬物種 (*Prays* spp.)、三化螟屬物種 (*Scirpophaga* spp.)、大螟屬物種 (*Sesamia* spp.)、長鬚卷蛾屬物種 (*Sparganothis* spp.)、夜蛾屬物種 (*Spodoptera* spp.)、興透翅蛾屬物種 (*Synanthedon* spp.)、異舟蛾屬物種 (*Thaumetopoea* spp.)、卷葉蛾屬物種 (*Tortrix* spp.)、粉紋夜蛾 (*Trichoplusia ni*) 及巢蛾屬物種 (*Yponomeuta* spp.)；

食毛目 (*Mallophaga*) 有害生物，例如：

毛虱屬物種 (*Damalinea* spp.) 及鬻虱屬物種 (*Trichodectes* spp.)；

直翅目有害生物，例如：

蜚蠊屬物種 (*Blatta* spp.)、姬蠊屬物種 (*Blattella* spp.)、螻蛄屬物種 (*Gryllotalpa* spp.)、馬德拉蜚蠊 (*Leucophaea maderae*)、飛蝗屬物種 (*Locusta* spp.)、大蠊屬物種 (*Periplaneta* spp.) 及蝗蟲屬物種 (*Schistocerca* spp.)；

鬻蟲目 (*Psocoptera*) 有害生物，例如：

書虱屬物種 (*Liposcelis* spp.)；

蚤目有害生物，例如：

角葉蚤屬物種 (*Ceratophyllus* spp.)、櫛頭蚤屬物種 (*Ctenocephalides* spp.) 及印度鼠蚤 (*Xenopsylla cheopis*)；

櫻翅目 (*Thysanoptera*) 有害生物，例如：

薊馬屬物種 (*Frankliniella* spp.)、褐帶薊馬屬物種 (*Hercinothrips* spp.)、非洲柑桔薊馬 (*Scirtothrips*

aurantii)、梨帶薊馬屬物種 (Taeniothrips spp.)、南黃薊馬 (Thrips palmi) 及煙薊馬 (Thrips tabaci)；及  
纓尾目 (Thysanura) 有害生物，例如：  
西洋衣魚 (Lepisma saccharina)。

本發明之活性成分可用於控制 (亦即抑制或摧毀) 上述類型之有害生物，尤其存在於植物上、尤其農業、園藝及林業中之有用植物及觀賞植物上的有害生物，或此等植物之器官諸如果實、花、葉、莖稈、塊莖或根上的有害生物，且在一些情況下甚至在後期時間點所形成的植物器官仍可防止此等有害生物。

適合目標作物特定而言為穀類，諸如小麥、大麥、黑麥、燕麥、稻、玉米或高粱；甜菜，諸如莖菜或飼用甜菜；果實，例如梨果、核果或無核小果，諸如蘋果、梨、李子、桃、杏、櫻桃或漿果，例如草莓、樹莓或黑莓；豆類作物，諸如菜豆、扁豆、豌豆或大豆；油料作物，諸如油菜籽油菜、芥菜、罌粟、橄欖、向日葵、椰子、蓖麻、可可豆或花生；葫蘆科植物，諸如南瓜、黃瓜或甜瓜；纖維植物，諸如棉花、亞麻、大麻或黃麻；柑桔類果實，諸如橙子、檸檬、葡萄柚或紅桔；蔬菜，諸如菠菜、萵苣、蘆筍、甘藍、胡蘿蔔、洋蔥、番茄、馬鈴薯或甜椒；樟科植物，諸如鱷梨、桂枝或樟腦；以及煙草、堅果、咖啡、茄子、甘蔗、茶葉、辣椒、葡萄、蛇麻草、車前科、乳膠植物及觀賞植物。

術語「作物」應理解為亦包括已因習知育種或遺傳工程方法而致使耐受除草劑 (如溴苯腈 (bromoxynil)) 或除

草劑類別（諸如 HPPD 抑制劑、ALS 抑制劑（例如 氟嘧磺隆（primisulfuron）、氟磺隆（prosulfuron）及三氟啶磺隆（trifloxysulfuron））、EPSPS（5-烯醇-丙酮醯-莽草酸-3-磷酸酯合成酶）抑制劑、GS（麩胺醯胺合成酶）抑制劑）的作物。已因習知育種方法（突變誘發）而致使耐受咪唑啉酮的作物實例為 Clearfield® 夏季油菜（Canola）。已因遺傳工程方法而致使耐受除草劑或除草劑類別的作物實例包括可以商標 RoundupReady® 及 LibertyLink® 購得的耐草甘膦（glyphosate）玉米變種及耐固殺草（glufosinate）玉米變種。

術語「作物」亦應理解為亦包括穀類植物，此等穀類植物已藉由使用重組 DNA 技術加以轉形以使得其能夠合成一或多種選擇性作用毒素，諸如已知由例如產生毒素之細菌、尤其芽孢桿菌屬（*Bacillus*）之彼等細菌所產生的彼等毒素。

可由此等轉殖基因植物表現的毒素包括例如殺昆蟲蛋白質，例如蠟狀芽孢桿菌（*Bacillus cereus*）或日本金龜子芽孢桿菌（*Bacillus popilliae*）之殺昆蟲蛋白質；或蘇力菌（*Bacillus thuringiensis*）之殺昆蟲蛋白質，諸如  $\delta$ -內毒素，例如 CryIA(b)、CryIA(c)、CryIF、CryIF(a2)、CryIIA(b)、CryIIIA、CryIIIB(b1) 或 Cry9c，或營養期殺昆蟲蛋白質（VIP），例如 VIP1、VIP2、VIP3 或 VIP3A；或定殖於線蟲之細菌的殺昆蟲蛋白質，例如發光桿菌屬物種（*Photobacterium* spp.）或致病桿菌屬物種（*Xenorhabdus* spp.），諸如發光芽孢桿菌（*Photobacterium luminescens*）、嗜

線蟲致病桿菌 (*Xenorhabdus nematophilus*)；由動物產生的毒素，諸如蠍毒素、蜘蛛毒素、黃蜂毒素及其他昆蟲特異性神經毒素；由真菌產生的毒素，諸如鏈黴菌毒素、植物凝集素（諸如豌豆凝集素、大麥凝集素或雪花蓮凝集素）；凝集素；蛋白酶抑制劑，諸如胰蛋白酶抑制劑、絲胺酸蛋白酶抑制劑、馬鈴薯塊莖儲藏蛋白（patatin）、血清胱蛋白酶抑制劑、木瓜蛋白酶（papain）抑制劑；核糖體失活蛋白質（RIP），諸如蓖麻毒素（ricin）、玉米 RIP、相思豆毒素（abrin）、抗絲瓜籽核糖體失活蛋白（luffin）、皂草毒素（saporin）或異株腹瀉毒蛋白（bryodin）；類固醇代謝酶，諸如 3-羥基類固醇氧化酶、脫皮素-UDP-糖基轉移酶、膽固醇氧化酶、蛻皮激素抑制劑、HMG-COA 還原酶、離子通道阻斷劑（諸如鈉或鈣離子通道之阻斷劑）、保幼激素酯酶、利尿激素受體、芪合成酶、聯苳合成酶、幾丁質酶及聚葡萄糖酶。

在本發明之上下文中，應瞭解不僅存在  $\delta$ -內毒素，例如 CryIA(b)、CryIA(c)、CryIF、CryIF(a2)、CryIIA(b)、CryIIIA、CryIIIB(b1) 或 Cry9c，或營養期殺昆蟲蛋白質（VIP），例如 VIP1、VIP2、VIP3 或 VIP3A，顯然亦存在雜交毒素、截短毒素及經修飾之毒素。雜交毒素係由彼等蛋白質之不同域之新穎組合以重組方式產生（參見例如 WO 02/15701）。截短毒素例如截短 CryIA(b) 已為人所知。在經修飾之毒素的情況下，天然存在之毒素中的一或多個胺基酸經置換。置換此等胺基酸時，較佳將非天然存在之蛋白酶識別序列插入毒素中，諸如在 CryIIIA055 情況下，將組織蛋白酶-D-

識別序列插入 CryIIIA 毒素中（參見 WO 03/018810）。

此等毒素或能夠合成此等毒素之轉殖基因植物之實例揭示於例如 EP-A-0 374 753、WO 93/07278、WO 95 / 34656、EP-A-0 427 529、EP-A-451 878 及 WO 03/052073 中。

製備此等轉殖基因植物之方法一般已為熟習此項技術者所知悉且描述於例如上述公開案中。CryI 型去氧核糖核酸及其製備由例如 WO 95/34656、EP-A-0 367 474、EP-A-0 401 979 及 WO 90/13651 知悉。

轉殖基因植物中所含之毒素使植物對有害昆蟲具有耐受性。此等昆蟲可存在於昆蟲之任何分類群中，但尤其常見於甲蟲（鞘翅目）、雙翅昆蟲（雙翅目）及蝴蝶（鱗翅目）中。

含有一或多個編碼殺昆蟲抗性且表現一或多種毒素之基因的轉殖基因植物已為人所知且其中一些植物可購得。此等植物之實例為：YieldGard®（表現 CryIA(b)毒素的玉米變種）；YieldGard Rootworm®（表現 CryIIIB(b1)毒素的玉米變種）；YieldGard Plus®（表現 CryIA(b)及 CryIIIB(b1)毒素的玉米變種）；Starlink®（表現 Cry9(c)毒素的玉米變種）；Herculex I®（表現 CryIF(a2)毒素及酶固殺草 N-乙酰基轉移酶（phosphinothricine N-acetyltransferase；PAT）以獲得對除草劑固殺草銨鹽耐受性的玉米變種）；NuCOTN 33B®（表現 CryIA(c)毒素的棉花變種）；Bollgard I®（表現 CryIA(c)毒素的棉花變種）；Bollgard II®（表現 CryIA(c)及 CryIIA(b)毒素的棉花變種）；VIPCOT®（表現 VIP 毒素的棉

花變種)；NewLeaf® (表現 CryIIIA 毒素的馬鈴薯變種)；NatureGard® Agrisure® GT Advantage (GA21 草甘膦耐受特性)、Agrisure® CB Advantage (Bt11 玉米螟 (corn borer, CB) 特性) 及 Protecta®。

此等轉殖基因作物之其他實例為：

1. Bt11 玉米，獲自 Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, France，註冊號 C/FR/96/05/10。經遺傳改造之玉米 (*Zea mays*)，其已藉由以轉殖基因方式表現截短 CryIA(b) 毒素而使得可抵抗歐洲玉米螟 (玉米螟 (*Ostrinia nubilalis*) 及粉紅莖螟 (*Sesamia nonagrioides*)) 侵襲。Bt11 玉米亦以轉殖基因方式表現酶 PAT 以達到對除草劑固殺草銨的耐受性。

2. Bt176 玉米，獲自 Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, France，註冊號 C/FR/96/05/10。經遺傳改造的玉米，其已藉由以轉殖基因方式表現 CryIA(b) 毒素而使得可抵抗歐洲玉米螟 (玉米螟及粉紅莖螟) 的侵襲。Bt176 玉米亦以轉殖基因方式表現酶 PAT 以達到對除草劑固殺草銨的耐受性。

3. MIR604 玉米，獲自 Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, France，註冊號 C/FR/96/05/10。已藉由以轉殖基因方式表現經修飾之 CryIIIA 毒素而使得可抵抗昆蟲的玉米。此毒素為藉由插入組織蛋白酶-D-蛋白酶識別序列而經修飾的 Cry3A055。此等轉殖基因玉米植物之製備描述於 WO 03/018810 中。

4. MON 863 玉米，獲自 Monsanto Europe S.A. 270-272

Avenue de Tervuren, B-1150 Brussels, Belgium, 註冊號 C/DE/02/9。MON 863 表現 CryIIIB(b1)毒素且抵抗某些鞘翅目昆蟲。

5. IPC 531 棉花，獲自 Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Brussels, Belgium, 註冊號 C/ES/96/02。

6. 1507 玉米，獲自 Pioneer Overseas 公司，Avenue Tedesco, 7 B-1160 Brussels, Belgium, 註冊號 C/NL/00/10。經遺傳改造之玉米，其表現蛋白質 Cry1F 以達到抵抗某些鱗翅目昆蟲且表現 PAT 蛋白質以達到除草劑固殺草胺耐受性。

7. NK603×MON 810 玉米，獲自 Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Brussels, Belgium, 註冊號 C/GB/02/M3/03。其由經遺傳改造之變種 NK603 與 MON 810 以習知方式交叉育種之雜交玉米變種組成。NK603 ×MON 810 玉米以轉殖基因方式表現蛋白質 CP4 EPSPS (該蛋白質獲自土壤桿菌屬物種 (*Agrobacterium sp.*) CP4 菌株且賦予對除草劑 Roundup® (含有草甘膦) 的耐受性) 以及 CryIA(b)毒素 (該毒素獲自蘇力菌庫斯塔克亞種 (*Bacillus thuringiensis subsp. kurstaki*) 且賦予對某些鱗翅目 (包括歐洲玉米螟) 的耐受性)。

抗昆蟲植物之轉殖基因作物亦描述於 BATS (Zentrum für Biosicherheit und Nachhaltigkeit, Zentrum BATS, Clarastrasse 13, 4058 Basel, Switzerland) Report 2003 中。

術語「作物」應理解為亦包括如下穀類植物，其已藉

由使用重組 DNA 技術轉形以使得其能夠合成具有選擇作用的抗病原物質，諸如所謂的「病原相關蛋白」(PRP，參見例如 EP-A-0 392 225)。此等抗病原物質及能夠合成此等抗病原物質的轉殖基因植物之實例由例如 EP-A-0 392 225、WO 95/33818 及 EP-A-0 353 191 知悉。製備此等轉殖基因植物之方法一般已為熟習此項技術者所知悉且描述於例如上述公開案中。

可由此等轉殖基因植物表現的抗病原物質包括例如離子通道阻斷劑，諸如鈉及鈣離子通道之阻斷劑，例如病毒 KP1、KP4 或 KP6 毒素；芪合成酶；聯苜合成酶；幾丁質酶；聚葡萄糖酶；所謂的「病原相關蛋白」(PRP，參見例如 EP-A-0 392 225)；由微生物產生的抗病原物質，例如肽抗生素或雜環抗生素(參見例如 WO 95/33818)，或參與植物病原防禦的蛋白質或多肽因子(所謂的「植物疾病抗性基因」，如 WO 03/000906 中所述)。

本發明之化合物及組成物之其他使用領域為保護儲存物品及儲存室及保護原材料，諸如木材、織物、地板蓋物或建築物，以及衛生部門，尤其保護人類、家畜及生產性家畜以防所述類型之有害生物。

在衛生部門中，本發明之化合物及組成物的活性可抵抗外寄生蟲，諸如硬蜱、軟蜱、疥蟎、秋蟎、蠅(咬蠅及舐蠅)、寄生性蠅幼蟲、虱、毛虱、烏虱及跳蚤。

此等寄生蟲之實例為：

蝨目(Anoplurida)：血虱屬物種(Haematopinus spp.)、長顎虱屬物種(Linognathus spp.)、人虱屬物種(Pediculus

spp.)及陰虱屬物種(*Phtirus* spp.)、管虱屬物種(*Solenopotes* spp.)。

毛虱目(*Mallophagida*)：毛羽虱屬物種(*Trimenopon* spp.)、雞虱屬物種(*Menopon* spp.)、鴨虱屬物種(*Trinoton* spp.)、牛虱屬物種(*Bovicola* spp.)、咬虱屬物種(*Werneckiella* spp.)、綿羊虱屬物種(*Lepikentron* spp.)、羊虱屬物種(*Damalina* spp.)、鬃毛虱屬物種(*Trichodectes* spp.)及貓羽虱屬物種(*Felicola* spp.)。

雙翅目及長角亞目(*Nematocerina*)及短角亞目(*Brachycerina*)，例如伊蚊屬物種、瘧蚊屬物種、庫蚊屬物種、蚋屬物種(*Simulium* spp.)、猶蚋屬物種(*Eusimulium* spp.)、白蛉屬物種(*Phlebotomus* spp.)、沙蠅屬物種(*Lutzomyia* spp.)、庫蠓屬物種(*Culicoides* spp.)、斑虻屬物種(*Chrysops* spp.)、瘤虻屬物種(*Hybomitra* spp.)、黃虻屬物種(*Atylotus* spp.)、虻屬物種(*Tabanus* spp.)、麻虻屬物種(*Haematopota* spp.)、馬蠅屬物種(*Philipomyia* spp.)、蜂虱屬物種(*Braula* spp.)、蠅屬物種(*Musca* spp.)、齒股蠅屬物種(*Hydrotaea* spp.)、螫蠅屬物種(*Stomoxys* spp.)、黑角蠅屬物種(*Haematobia* spp.)、莫蠅屬物種(*Morellia* spp.)、廁蠅屬物種(*Fannia* spp.)、舌蠅屬物種(*Glossina* spp.)、麗蠅屬物種(*Calliphora* spp.)、綠蠅屬物種(*Lucilia* spp.)、金蠅屬物種(*Chrysomyia* spp.)、汗蠅屬物種(*Wohlfahrtia* spp.)、食肉麻蠅屬物種(*Sarcophaga* spp.)、狂蠅屬物種(*Oestrus* spp.)、皮蠅屬物種(*Hypoderma* spp.)、胃蠅屬物種(*Gasterophilus* spp.)、

虱蠅屬物種 (*Hippobosca* spp.)、羊虱蠅屬物種 (*Lipoptena* spp.) 及蜚蠊屬物種 (*Melophagus* spp.)。

蚤目，例如蚤屬物種 (*Pulex* spp.)、櫛頭蚤屬物種、客蚤屬物種 (*Xenopsylla* spp.)、角葉蚤屬物種。

異翅目，例如臭蟲屬物種、錐鼻蟲屬物種、紅獵蝽屬物種、錐蝽屬物種 (*Panstrongylus* spp.)。

蜚蠊目 (*Blattarida*)，例如東方蜚蠊、美洲大蠊、德國小蠊及帶蠊屬物種 (*Supella* spp.)。

蟎蜱亞綱 (蟎蜱目) 及後氣門目 (*Meta-stigmata*) 及中氣門目 (*Meso-stigmata*)，例如銳緣蜱屬物種、鈍緣蜱屬物種、殘喙蜱屬物種、硬蜱屬物種、鈍眼蜱屬物種、方頭蜱屬物種 (*Boophilus* spp.)、矩頭蟬屬物種 (*Dermacentor* spp.)、血蜱屬物種 (*Haemophysalis* spp.)、玻眼蜱屬物種、扇頭蜱屬物種、皮刺蟎屬物種 (*Dermanyssus* spp.)、瑞立條蟲屬物種 (*Raillietia* spp.)、肺刺蟎屬物種 (*Pneumonyssus* spp.)、斯泰勒條蟲屬物種 (*Sternostoma* spp.) 及瓦蟎屬物種 (*Varroa* spp.)。

輻蟎亞目 (*Actinedida*) (前氣門亞目 (*Prostigmata*)) 及粉蟎亞目 (*Acaridida*) (無氣門亞目 (*Astigmata*))，例如蜂盾蟎屬物種 (*Acarapis* spp.)、姬螯蟎屬物種 (*Cheyletiella* spp.)、鳥扇羽蟎屬物種 (*Ornithocheyletia* spp.)、鼠蟎屬物種 (*Myobia* spp.)、羊癢蟎屬物種 (*Psorergates* spp.)、蠕形蟎屬物種 (*Demodex* spp.)、恙蟎屬物種 (*Trombicula* spp.)、犛蟎屬物種 (*Listrophorus* spp.)、毛囊蟲屬物種 (*Acarus* spp.)、食酪蟎屬物種

(*Tyrophagus* spp.)、嗜木蟎屬物種 (*Caloglyphus* spp.)、粉蟎屬物種 (*Hypodectes* spp.)、翼羽蟎屬物種 (*Pterolichus* spp.)、癢蟎屬物種 (*Psoroptes* spp.)、疥癬屬物種 (*Chorioptes* spp.)、耳疥癬屬物種 (*Otodectes* spp.)、疥蟎屬物種 (*Sarcoptes* spp.)、耳蟎屬物種 (*Notoedres* spp.)、疥癬蟲屬物種 (*Knemidocoptes* spp.)、氣囊蟎屬物種 (*Cytodites* spp.) 及皮膜蟎屬物種 (*Laminosioptes* spp)。

本發明之化合物及組成物亦適用於在諸如木材、織物、塑膠、黏著劑、膠質物、塗料、紙及卡片、皮革、地板蓋物及建築物之材料情況下防止昆蟲侵擾。

本發明之組成物可用於例如抵抗以下有害生物：甲蟲，諸如北美家天牛 (*Hylotrupes bajulus*)、毛絨家天牛 (*Chlorophorus pilosis*)、傢具竊蠹 (*Anobium punctatum*)、紅毛竊蠹 (*Xestobium rufovillosum*)、梳角細脈竊蠹 (*Ptilinuspecticornis*)、潑替石斛蘭 (*Dendrobium pertinex*)、樹皮鑽孔蟲 (*Ernobius mollis*)、卡平食骸蟲 (*Priobium carpini*)、褐粉蠹 (*Lyctus brunneus*)、非洲粉蠹 (*Lyctus africanus*)、南方粉蠹 (*Lyctus planicollis*)、櫟粉蠹 (*Lyctus linearis*)、密毛粉蠹 (*Lyctus pubescens*)、加州粉蠹 (*Trogoxylon aequale*)、鱗毛粉蠹 (*Minthesrugicollis*)、小材蠹種 (*Xyleborus* spec.)、木小蠹種 (*Tryptodendron* spec.)、咖啡黑長蠹 (*Apate monachus*)、僧帽長蠹 (*Bostrychus capucins*)、棕異翅長蠹 (*Heterobostrychus brunneus*)、雙棘長蠹種 (*Sinoxylon* spec.) 及竹長蠹 (*Dinoderus minutus*)，以及膜翅目，諸如

藍黑樹蜂 (*Sirex juvencus*)、大樹蜂 (*Urocerus gigas*)、泰加大樹蜂 (*Urocerus gigas taignus*) 及棕樹蜂 (*Urocerus augur*)，以及白蟻，諸如乾木白蟻 (*Kaloterme flavicollis*)、粉蠹白蟻 (*Cryptoterme brevis*)、灰點異白蟻 (*Heteroterme indicola*)、黃胸散白蟻 (*Reticuliterme flavipes*)、防犀散白蟻 (*Reticuliterme santonensis*)、南歐網紋白蟻 (*Reticuliterme lucifugus*)、達爾文澳白蟻 (*Mastoterme darwiniensis*)、內華達古白蟻 (*Zootermopsis nevadensis*) 及臺灣乳白蟻 (*Coptoterme formosanus*)，以及蠹蟲，諸如西洋衣魚。

本發明因此提供對抗及控制昆蟲、蟎、線蟲或軟體動物的方法，其包含將殺昆蟲、殺蟎、殺線蟲或殺軟體動物有效量之式 I 化合物或含有式 I 化合物的組成物施用於有害生物、有害生物所在地或易遭受有害生物侵襲的植物。式 I 化合物較佳用於對抗昆蟲或蟎。

如本文中所使用的術語「植物」包括籽苗、灌木及樹。

本發明因此亦係關於除害組成物，諸如可乳化濃縮物、懸浮液濃縮物、直接可噴灑或可稀釋溶液、可展布糊劑、稀乳液、可溶性粉末、可分散性粉末、可濕性粉末、粉劑、顆粒或於聚合物質中之囊封物，該等組成物包含至少一種本發明活性成分且經選擇以適合預定目的及主要情形。

在此等組成物中，活性成分係以純形式使用，固體活性成分例如以特定粒度，或較佳與至少一種習用於調配技術中之助劑一起使用，諸如增量劑，例如溶劑或固體載劑，

或諸如表面活性化合物（界面活性劑）。

適合溶劑之實例為：未氫化或部分氫化的芳族烴，較佳為 C<sub>8</sub> 至 C<sub>12</sub> 烷基苯之餾份，諸如二甲苯混合物、烷基化萘或四氫萘；脂族烴或環脂族烴，諸如石蠟或環己烷；醇，諸如乙醇、丙醇或丁醇；二醇及其醚及酯，諸如丙二醇、二丙二醇醚、乙二醇或乙二醇單甲醚或乙二醇單乙醚；酮，諸如環己酮、異佛爾酮（isophorone）或二丙酮醇；強極性溶劑，諸如 N-甲基吡咯啉-2-酮、二甲亞砷或 N,N-二甲基甲醯胺；水；未環氧化或環氧化植物油，諸如未環氧化或環氧化菜籽油、蓖麻油、椰子油或大豆油；及聚矽氧油。

用於例如粉劑及可分散性粉末之固體載劑一般為經研磨之天然礦物質，諸如方解石、滑石、高嶺土、蒙脫石或鎂質膨土。為改良物理特性，亦可添加高分散性矽石或高分散性吸收性聚合物。適用於顆粒劑的顆粒狀吸附載劑為多孔類型，諸如浮石（pumice）、砂礫、海泡石（sepiolite）或膨土（bentonite），且適合的非吸附性載劑材料為方解石或沙。此外，可使用大量無機或有機種類的粒化材料，尤其白雲石（dolomite）或粉碎的植物殘體。

視欲調配的活性成分類型而定，適合的表面活性化合物為具有良好乳化、分散及濕潤特性的非離子型、陽離子型及/或陰離子型界面活性劑或界面活性劑混合物。下述界面活性劑僅視為舉例；習用於調配技術中且適合本發明的許多其他界面活性劑描述於相關文獻中。

適合非離子型界面活性劑尤其為脂族醇或環脂族醇、飽和或不飽和脂肪酸或烷基酚的聚二醇醚衍生物，其可含

有約 3 個至約 30 個二醇醚基團且在(環)脂族烴基團中含有約 8 個至約 20 個碳原子或在烷基酚之烷基部分中含有約 6 個至約 18 個碳原子。亦適合的為與聚丙二醇、伸乙二胺基聚丙二醇或烷基聚丙二醇的水溶性聚環氧乙烷加合物，其具有 1 至約 10 個碳原子之烷基鏈及約 20 至約 250 個乙二醇醚基團及約 10 至約 100 個丙二醇醚基團。上述化合物通常每個丙二醇單元含有 1 至約 5 個乙二醇單元。可提及的實例為壬基苯氧基聚乙氧基乙醇、蓖麻油聚二醇醚、聚丙二醇/聚環氧乙烷加合物、三丁基苯氧基聚乙氧基乙醇、聚乙二醇或辛基苯氧基聚乙氧基乙醇。亦適合的為聚氧乙烯去水山梨糖醇之脂肪酸酯，諸如聚氧乙烯去水山梨糖醇三油酸酯。

陽離子型界面活性劑尤其為四級銨鹽，其一般含有至少一個具有約 8 至約 22 個 C 原子的烷基作為取代基及(未鹵化或鹵化)低碳烷基或羥基烷基或苄基作為另外取代基。該等鹽較佳呈鹵化物、甲基硫酸鹽或乙基硫酸鹽形式。實例為氯化十八烷基三甲基銨及溴化苄基雙(2-氯乙基)乙基銨。

適合陰離子型界面活性劑之實例為水溶性肥皂或水溶性合成表面活性化合物。適合肥皂之實例為具有約 10 至約 22 個 C 原子之脂肪酸的鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或(未經取代或經取代之)銨鹽，諸如油酸或硬脂酸或可由例如椰子油或松油獲得之天然脂肪酸混合物之鈉鹽或鉀鹽；此外須提及脂肪酸牛磺酸甲酯。然而，合成界面活性劑更常用，尤其脂肪磺酸鹽、脂肪硫酸鹽、磺化苯并咪唑衍生物或烷

基芳基磺酸鹽。一般而言，脂肪磺酸鹽及脂肪硫酸鹽係以鹼金屬、鹼土金屬或（經取代或未經取代之）銨鹽存在且其一般具有約 8 個至約 22 個 C 原子的烷基，烷基亦應理解為包括醯基之烷基部分；可提及的實例為木質素磺酸、十二烷基硫酸酯或由天然脂肪酸製備之脂肪醇硫酸酯混合物之鈉鹽或鈣鹽。此群組亦包括硫酸酯之鹽及脂肪醇/環氧乙烷加合物之磺酸鹽。磺化苯并咪唑衍生物較佳含有 2 個磺醯基及具有約 8 至約 22 個 C 原子之脂肪酸基團。烷基芳基磺酸鹽之實例為癸基苯磺酸、二丁基萘磺酸或萘磺酸/甲醛縮合物之鈉鹽、鈣鹽或三乙醇銨鹽。此外，亦可使用適合磷酸酯，諸如對壬基酚/(4-14)環氧乙烷加合物之磷酸酯或磷脂之鹽。另外適合磷酸酯為磷酸與脂族或芳族醇之參酯及/或烷基磷酸與脂族或芳族醇之雙酯，其為高效能油型佐劑。此等參酯已描述於例如 WO0147356、WO0056146、EP-A-0579052 或 EP-A-1018299 中或可以其化學名稱購得。可用於新穎組成物的較佳磷酸參酯為磷酸參-(2-乙基己基)酯、磷酸參正辛酯及磷酸參丁氧基乙酯，其中磷酸參-(2-乙基己基)酯最佳。烷基磷酸之適合雙酯為雙-(2-乙基己基)-(2-乙基己基)-磷酸酯、雙-(2-乙基己基)-(正辛基)-磷酸酯、磷酸二丁基丁酯及雙-(2-乙基己基)-三伸丙基-磷酸酯，其中雙-(2-乙基己基)-(正辛基)-磷酸酯尤其較佳。

本發明之組成物較佳可另外包括添加劑，包含植物或動物來源之油、礦物油、此等油之烷基酯，或此等油及油衍生物之混合物。以噴灑混合物計，本發明之組成物中所用的油添加劑之量一般為 0.01 至 10%。舉例而言，製備噴

灑混合物之後，可將油添加劑以所要濃度添加至噴灑罐中。較佳油添加劑包含礦物油或植物來源之油（例如菜籽油（諸如 ADIGOR®及 MERO®）、橄欖油或葵花油）、乳化植物油（諸如 AMIGO®(Rhône-Poulenc Canada 公司)）、植物來源之油之烷基酯（例如甲基衍生物），或動物來源之油（諸如魚油或牛脂）。較佳添加劑含有例如基本上 80 重量%魚油烷基酯及 15 重量%甲基化菜籽油作為活性組分以及 5 重量%習用乳化劑及 pH 值調節劑。尤其較佳的油添加劑包含 C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> 脂肪酸之烷基酯，尤其 C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> 脂肪酸之甲基衍生物，例如月桂酸、棕櫚酸及油酸之甲酯為重要的油添加劑。彼等酯已知為月桂酸甲酯（CAS-111-82-0）、棕櫚酸甲酯（CAS-112-39-0）及油酸甲酯（CAS-112-62-9）。較佳脂肪酸甲酯衍生物為 Emery® 2230 及 2231（Cognis GmbH）。彼等及其他油衍生物亦可由 Compendium of Herbicide Adjuvants, 第五版, Southern Illinois University, 2000 知悉。此外，烷氧基化脂肪酸以及聚甲基矽氧烷系添加劑（已描述於 WO08/037373 中）可用作本發明組成物之添加劑。

油添加劑之應用及作用可藉由將其與表面活性物質（諸如非離子型、陰離子型或陽離子型界面活性劑）組合來進一步改良。適合之陰離子型、非離子型及陽離子型界面活性劑之實例列於 WO 97/34485 之第 7 頁及第 8 頁上。較佳表面活性物質為十二烷基苄基磺酸鹽類型之陰離子型界面活性劑，尤其是其鈣鹽，以及脂肪醇乙氧化物類型之非離子型界面活性劑。具有乙氧化度為 5 至 40 的乙氧化

C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub> 脂肪醇特別較佳。市售界面活性劑之實例為 Genapol 型 (Clariant AG)。聚矽氧界面活性劑亦較佳，尤其經聚烷基氧化物改質之七甲基三矽氧烷 (其可以例如 Silwet L-77®購得)，以及全氟化界面活性劑。表面活性物質相對於全部添加劑之濃度一般為 1 至 30 重量%。由油或礦物油或其衍生物與界面活性劑之混合物組成的油添加劑之實例為 Edenor ME SU®、Turbocharge® (Syngenta AG, CH) 及 Actipron® (BP Oil UK 有限公司, GB)。

該等表面活性物質亦可單獨用於調配物中，亦即不含油添加劑。

此外，添加有機溶劑至油添加劑/界面活性劑混合物中可有助於使作用進一步增強。適合溶劑為例如 Solvesso® (ESSO) 及 Aromatic Solvent® (Exxon 公司)。此等溶劑之濃度可佔總重量之 10 至 80 重量%。可與溶劑混合的此等油添加劑描述於例如 US-A-4 834 908 中。其中所揭示的市售油添加劑係以名稱 MERGE® (BASF 公司) 知悉。根據本發明較佳的另一油添加劑為 SCORE® (Syngenta Crop Protection Canada.)。

除以上列出之油添加劑外，為增強本發明之組成物的活性，亦可將烷基吡咯啉酮之調配物 (例如 Agrimax®) 添加至噴灑混合物中。亦可使用合成乳膠之調配物，諸如聚丙烯醯胺、聚乙烯化合物或聚-1-對孟烯 (poly-1-p-menthene) (例如 Bond®、Courier® 或 Emerald®)。亦可將含有丙酸的溶液 (例如 Eurogkem Pen-e-trate®) 作為活性增強劑混入噴灑混合物中。

一般而言，組成物包含 0.1 至 99%、尤其 0.1 至 95% 之活性成分及 1 至 99.9%、尤其 5 至 99.9% 之至少一種固體或液體佐劑，界面活性劑在組成物中通常可佔 0 至 25%、尤其 0.1 至 20%（在所有情況下 % 意謂重量 %）。儘管商業物品傾向於優先選用濃縮組成物，但最終消費者通常使用濃度實質上降低之活性成分的稀釋組成物。特定而言，較佳組成物之組成如下（%=重量%）：

可乳化濃縮物：

活性成分：1 至 95%，較佳 5 至 50%，更佳 5 至 20%

界面活性劑：1 至 30%，較佳 10 至 20%

溶劑：5 至 98%，較佳 70 至 85%

粉劑：

活性成分：0.1 至 10%，較佳 0.1 至 1%

固體載劑：99.9 至 90%，較佳 99.9 至 99%

懸浮液濃縮物：

活性成分：5 至 75%，較佳 10 至 50%，更佳 10 至 40%

水：94 至 24%，較佳 88 至 30%

界面活性劑：1 至 40%，較佳 2 至 30%

油系懸浮液濃縮物：

活性成分：2 至 75%，較佳 5 至 50%

油：94 至 24%，較佳 88 至 30%

界面活性劑：1 至 40%，較佳 2 至 30%

可濕性粉末：

活性成分：0.5 至 90%，較佳 1 至 80%，更佳 25 至 75%

界面活性劑：0.5 至 20%，較佳 1 至 15%

固體載劑：5 至 99%，較佳 15 至 98%

顆粒劑：

活性成分：0.5 至 30%，較佳 3 至 15%，更佳 3 至 15%

固體載劑：99.5 至 70%，較佳 97 至 85%

術語「活性成分」較佳係指選自上文所示表 1 至 36 的化合物之一。其亦指式 I 化合物、尤其選自該等表 1 至 36 之化合物與其他殺昆蟲劑、殺真菌劑、除草劑、安全劑、佐劑及其類似物的混合物，該等混合物具體揭示於下文中。

組成物亦可包含另外的固體或液體助劑，諸如穩定劑（例如未環氧化或環氧化植物油（例如環氧化椰子油、菜籽油或大豆油））、消泡劑（例如聚矽氧油）、防腐劑、黏度調節劑、黏合劑及/或增黏劑、肥料（尤其含氮肥料，諸如硝酸銨及尿素，如 WO08/017388 中所述），其可增強本發明化合物之功效；或達成特定效應的其他活性成分，例如銨鹽或磷鹽，尤其鹵化物、硫酸(氫)鹽、硝酸鹽、碳酸(氫)鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、甲酸鹽及乙酸鹽，如 WO07/068427 及 WO07/068428 中所述，其亦可增強本發明化合物之功效且可與滲透增強劑（諸如烷氧基化脂肪酸）組合使用；殺細菌劑、殺真菌劑、殺線蟲劑、植物活化劑、殺軟體動物劑或除草劑。

本發明之組成物可以本身已知的方式製備，在助劑不存在時例如藉由研磨、過篩及/或壓縮固體活性成分來製備，且在存在至少一種助劑時例如藉由將活性成分與助劑緊密混合及/或研磨來製備。製備組成物之此等方法及化合物 I 用於製備此等組成物的用途亦為本發明之標的。

組成物之施用方法（亦即控制上述類型有害生物之方法，諸如噴灑、霧化、粉劑、刷塗、拌種、散布或傾注（其經選擇以適於主要環境下之預定目標））及組成物用於控制上述類型有害生物之用途為本發明之其他標的。典型濃縮比率介於 0.1 ppm 與 1000 ppm 活性成分之間，較佳介於 0.1 ppm 與 500 ppm 活性成分之間。每公頃施用率一般為每公頃 1 至 2000 g 活性成分，尤其 10 至 1000 g/ha、較佳 10 至 600 g/ha。

作物保護領域中的較佳施用方法係施用於植物之葉（葉面施用），可選擇與受所述有害生物侵擾之危險匹配的施用頻率及施用率。或者，藉由用液體組成物淋透植物所在地或藉由將呈固體形式（例如呈顆粒劑形式）之活性成分併入植物所在地中（例如併入土壤中）（土壤施用），活性成分可經由根系統（系統性作用）到達植物。在稻穀作物情況下，此等顆粒劑可定量併入浸水稻田中。

本發明之組成物亦適用於保護植物繁殖材料（例如種子，諸如果實、塊莖或核仁）或苗圃植物以防上述類型之有害生物。繁殖材料可在種植前用組成物處理，例如種子可在播種之前經處理。或者，可藉由將核仁浸於液體組成物中或藉由塗覆一層固體組成物來將組成物施用於種子核仁（塗佈）。亦可在將繁殖材料種植於施用地點（例如在條播期間種植於種子溝中）時施用組成物。植物繁殖材料之此等處理方法及如此所處理之植物繁殖材料為本發明之另外標的。

本發明組成物之另外施用方法包含滴施於土壤上、浸

漬植物之部分（諸如根球莖或塊莖）、淋透土壤以及土壤注入。此等方法為此項技術中所已知。

為將式 I 化合物作為殺昆蟲劑、殺蟎劑、殺線蟲劑或殺軟體動物劑施用於有害生物、有害生物所在地或易遭有害生物侵襲之植物，一般將式 I 化合物調配成組成物，該組成物除包括式 I 化合物外，亦包括適合惰性稀釋劑或載劑及視情況選用之（如本文中或例如 EP-B-1062217 中所述）呈表面活性劑（SFA）形式之調配佐劑。SFA 為藉由降低界面張力而能夠改變界面（例如液體/固體、液體/空氣或液體/液體界面）特性並從而引起其他特性（例如分散、乳化及濕潤）改變的化學物質。所有組成物（固體與液體調配物）較佳包含 0.0001 至 95 重量%、更佳 1 至 85 重量%（例如 5 至 60 重量%）之式 I 化合物。組成物一般用於控制有害生物，因此以每公頃 0.1 g 至 10 kg、較佳每公頃 1 g 至 6 kg、更佳每公頃 1 g 至 1 kg 之比率施用式 I 化合物。

式 I 化合物當以拌種方式使用時，係以每公斤種子 0.0001 g 至 10 g（例如 0.001 g 或 0.05 g）、較佳 0.005 g 至 10 g、更佳 0.005 g 至 4 g 之比率使用。

在另一態樣中，本發明提供殺昆蟲、殺蟎、殺線蟲或殺軟體動物組成物，其包含殺昆蟲、殺蟎、殺線蟲或殺軟體動物有效量之式 I 化合物及其適合載劑或稀釋劑。

在另一態樣中，本發明提供對抗及控制所在地有害生物的方法，其包含用殺昆蟲、殺蟎、殺線蟲或殺軟體動物有效量之包含式 I 化合物之組成物處理有害生物或有害生物所在地。

組成物可選自多種調配物類型，包括可撒布粉末（DP）、可溶性粉末（SP）、水溶性顆粒劑（SG）、水可分散性顆粒劑（WG）、可濕性粉末（WP）、顆粒劑（GR）（緩慢或快速釋放）、可溶性濃縮物（SL）、油可混溶性液體（OL）、超低容量液體（UL）、可乳化濃縮物（EC）、可分散濃縮物（DC）、乳液（水包油型（EW）與油包水型（EO）兩者）、微乳液（ME）、懸浮液濃縮物（SC）、油系懸浮液濃縮物（OD）、氣溶膠、霧/煙調配物、膠囊懸浮液（CS）及種子處理調配物。在任情況下所選之調配物類型將視所設想之特定目的及式 I 化合物之物理、化學及生物學特性而定。

可撒布粉末（DP）可如下製備：將式 I 化合物與一或多種固體稀釋劑（例如天然黏土、高嶺土、葉蠟石、膨土、氧化鋁、蒙脫石、矽藻土（kieselguhr）、白堊、矽藻土（diatomaceous earth）、磷酸鈣、碳酸鈣及碳酸鎂、硫、石灰、麵粉、滑石及其他有機及無機固體載劑）混合且將混合物機械研磨為細粉末。

可溶性粉末（SP）可如下製備：將式 I 化合物與一或多種水溶性無機鹽（諸如碳酸氫鈉、碳酸鈉或硫酸鎂）或一或多種水溶性有機固體（諸如多醣）及視情況選用之一或多種濕潤劑、一或多種分散劑或該等試劑之混合物混合以改良水分散度/溶解度。接著將混合物研磨為細粉末。亦可將類似組成物造粒以形成水溶性顆粒劑（SG）。

可濕性粉末（WP）可如下製備：將式 I 化合物與一或多種固體稀釋劑或載劑、一或多種濕潤劑及較佳一或多種

分散劑及視情況選用之一或多種懸浮劑混合以促進分散於液體中。接著將混合物研磨為細粉末。亦可將類似組成物造粒以形成水可分散性顆粒劑（WG）。

顆粒劑（GR）可藉由將式 I 化合物與一或多種粉狀固體稀釋劑或載劑之混合物造粒來形成；或從藉由於多孔粒狀材料（諸如浮石、鎂鋁海泡石黏土（attapulgite clay）、漂白土（fuller's earth）、矽藻土（kieselguhr）、矽藻土（diatomaceous earth）或經研磨之玉米穗軸）中吸收式 I 化合物（或其溶液，於適合試劑中）或藉由於硬核心材料（諸如沙、矽酸鹽、礦物質碳酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽）上吸附式 I 化合物（或其溶液，於適合試劑中）且必要時乾燥而預成形之空白顆粒來形成。常用於促進吸收或吸附的試劑包括溶劑（諸如脂族及芳族石油溶劑、醇、醚、酮及酯）及黏著劑（諸如聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇、糊精、糖及植物油）。顆粒劑中亦可包括一或多種其他添加劑（例如乳化劑、濕潤劑或分散劑）。

可分散濃縮物（DC）可藉由將式 I 化合物溶解於水或有機溶劑（諸如酮、醇或二醇醚）中來製備。此等溶液可含有表面活性劑（例如以改良水稀釋度或防止在噴灑罐中結晶）。

可乳化濃縮物（EC）或水包油型乳液（EW）可藉由將式 I 化合物溶解於有機溶劑（視情況含有一或多種濕潤劑、一或多種乳化劑或該等試劑之混合物）中來製備。適用於 EC 的有機溶劑包括芳族烴（諸如烷基苯或烷基萘，例如 SOLVESSO 100、SOLVESSO 150 及 SOLVESSO 200 所例

示；SOLVESSO 為註冊商標）、酮（諸如環己酮或甲基環己酮）及醇（諸如苜醇、糠醇或丁醇）、N-烷基吡咯啉酮（諸如 N-甲基吡咯啉酮或 N-辛基吡咯啉酮）、脂肪酸之二甲基醯胺（諸如 C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> 脂肪酸二甲基醯胺）及氯化烴。EC 產物在添加至水中時可自發地乳化，產生具有足夠穩定性以允許經由適當設備噴灑施用的乳液。製備 EW 包括獲得呈液體之式 I 化合物（若其在室溫下不為液體，則其可在合理溫度（典型地低於 70°C）下熔融）或含於溶液中之式 I 化合物（藉由將其溶解於適當溶劑中）且接著在高剪切下使所得液體或溶液乳化於含有一或多種 SFA 的水中以產生乳液。適用於 EW 的溶劑包括植物油、氯化烴（諸如氯苯）、芳族溶劑（諸如烷基苯或烷基萘）及於水中具有低溶解度的其他適當有機溶劑。

微乳液（ME）可如下製備：將水與一或多種溶劑同一或多種 SFA 之摻合物混合以自發地產生熱力學穩定性各向同性液體調配物。式 I 化合物初始存在於水或溶劑/SFA 摻合物中。適用於 ME 的溶劑包括上文中關於用於 EC 或 EW 所述者。ME 可為水包油型或油包水型系統（該系統之存在可藉由傳導率量測來判定）且可適用於將水溶性及油溶性除害劑混合於同一調配物中。ME 適用於稀釋於水中，從而保持微乳液或形成習知水包油型乳液。

懸浮液濃縮物（SC）可包含式 I 化合物之細粉狀不溶性固體顆粒之水性或非水性懸浮液。SC 可如下製備：將固體式 I 化合物於適合介質（視情況與一或多種分散劑）中球磨機或珠磨機以產生化合物之精細顆粒懸浮液。組成物中

可包括一或多種濕潤劑且可包括懸浮劑以降低顆粒沉降速率。或者，可將式 I 化合物乾式研磨且添加至含有上述試劑的水中以產生所要最終產物。

油系懸浮液濃縮物 (OD) 可類似地藉由將式 I 化合物之細粉狀不溶性固體顆粒懸浮於有機流體 (例如至少一種礦物油或植物油) 中來製備。OD 可進一步包含至少一種滲透促進劑 (例如醇乙氧化物或相關化合物)、至少一種非離子型界面活性劑及/或至少一種陰離子型界面活性劑，及視情況選用之至少一種選自乳化劑、消泡劑、防腐劑、抗氧化劑、染料及/或惰性填料材料之群組的添加劑。OD 在使用前預定且適合用水稀釋以產生具有足夠穩定性以允許經由適當設備噴灑施用的噴灑溶液。

氣溶膠調配物包含式 I 化合物及適合推進劑 (例如正丁烷)。亦可將式 I 化合物溶解或分散於適合介質 (例如水或水可混溶性液體，諸如正丙醇) 中以提供用於非壓縮性手動致動噴射泵的組成物。

式 I 化合物可在乾燥狀態下與煙火混合物混合以形成適合在封閉空間中產生含有化合物之煙霧的組成物。

膠囊懸浮液 (CS) 可以類似於製備 EW 調配物的方式製備，但另外具有聚合階段以便獲得油滴之水性分散液，其中每個油滴由聚合物殼體囊封且含有式 I 化合物及視情況選用之其載劑或稀釋劑。聚合物殼體可藉由界面縮聚反應或凝聚程序產生。組成物可提供式 I 化合物之控制釋放且其可用於種子處理。式 I 化合物亦可調配於生物可降解性聚合物基質中以提供化合物之緩慢控制釋放。

本發明之組成物可包括一或多種添加劑以改良組成物之生物學效能（例如改良表面上之濕潤性、保持性或分布性；所處理表面上之防雨性；或式 I 化合物之攝取或移動性）。此等添加劑包括表面活性劑、基於油之噴灑添加劑（例如某些礦物油或天然植物油（諸如大豆油及菜籽油）），及其與其他生物強化佐劑（可促進或改變式 I 化合物之作用的成分）的摻合物。

式 I 化合物亦可調配用於種子處理，例如以粉末組成物使用，包括用於乾種子處理之粉末（DS）、水溶性粉末（SS）或用於漿液處理之可濕性粉末（WS）；或以液體組成物使用，包括可流動性濃縮物（FS）、溶液（LS）或膠囊懸浮液（CS）。DS、SS、WS、FS 及 LS 組成物之製備分別非常類似於上述 DP、SP、WP、SC、OD 及 DC 組成物之製備。用於處理種子之組成物可包括有助於組成物黏附於種子的試劑（例如礦物油或成膜障壁）。

本發明之組成物可包括一或多種添加劑以改良組成物之生物學效能（例如改良表面上之濕潤性、保持性或分布性；所處理表面上之防雨性；或式 I 化合物之攝取或移動性）。此等添加劑包括表面活性劑（SFA）、基於油之噴灑添加劑（例如某些礦物油、植物油或天然植物油（諸如大豆油及菜籽油）），及其與其他生物強化佐劑（可促進或改變式 I 化合物之作用的成分）的摻合物。增強式 I 化合物之作用可例如藉由添加銨鹽及/或磷鹽及/或視情況添加至少一種滲透促進劑（諸如脂肪醇烷氧基化物（例如菜籽油甲酯）或植物油酯）來達成。

濕潤劑、分散劑及乳化劑可為陽離子型、陰離子型、兩性離子型或非離子型表面活性劑 (SFA)。

適合陽離子型 SFA 包括四級銨化合物 (例如溴化十六烷基三甲銨)、咪唑啉及胺鹽。

適合陰離子型 SFA 包括脂肪酸之鹼金屬鹽、硫酸之脂族單酯之鹽 (例如十二烷基硫酸鈉)、磺化芳族化合物之鹽 (例如十二烷基苯磺酸鈉、十二烷基苯磺酸鈣、丁基萘磺酸鹽, 及二異丙基萘磺酸鈉與三異丙基萘磺酸鈉之混合物)、醚硫酸鹽、醇醚硫酸鹽 (例如月桂醇醚-3-硫酸鈉)、醚羧酸鹽 (例如月桂醇醚-3-羧酸鈉)、磷酸酯 (一或多種脂肪醇與磷酸之間反應的產物 (主要為單酯), 或一或多種脂肪醇與五氧化二磷之間反應的產物 (主要為二酯), 例如十二烷醇與四磷酸之間反應的產物; 另外此等產物可經乙氧化)、磺基丁二酸鹽、石蠟或烯烴磺酸鹽、牛磺酸鹽及木質素磺酸鹽。

適合兩性離子型 SFA 包括甜菜鹼、丙酸鹽及甘胺酸鹽。

適合非離子型 SFA 包括環氧烷 (諸如環氧乙烷、環氧丙烷、環氧丁烷或其混合物) 與脂肪醇 (諸如油醇或鯨蠟醇) 或與烷基酚 (諸如辛基酚、壬基酚或辛基甲酚) 之縮合產物; 衍生自長鏈脂肪酸或己糖醇酐之偏酯; 該等偏酯與環氧乙烷之縮合產物; 嵌段聚合物 (包含環氧乙烷及環氧丙烷); 烷醇醯胺; 單純酯 (例如脂肪酸聚乙二醇酯); 氧化胺 (例如十二烷基二甲基氧化胺); 及卵磷酯。

適合懸浮劑包括親水性膠體 (諸如多糖、聚乙烯吡咯啉酮或羧甲基纖維素鈉) 及膨脹性黏土 (諸如膨土或鎂質

膨土)。

式 I 化合物可藉由施用除害化合物的任何已知方式施用。舉例而言，其可經調配或不經調配而直接施用於有害生物或有害生物所在地（諸如有害生物棲息地，或易遭有害生物侵擾之生長植物）或植物之任何部分（包括葉、莖、枝或根）、在種子種植之前施用於種子，或施用於植物生長於其中或植物待種植於其中之其他介質（諸如圍繞根之土壤，土壤一般為稻田水或水耕栽培系統），或其可噴灑於、撒布於、藉由浸漬施用於、以乳膏或糊劑調配物形式施用於、以蒸氣形式施用於或經由組成物之分布或合併（諸如顆粒狀組成物或包裝於水溶性袋中之組成物）而施用於土壤或含水環境中。

式 I 化合物亦可注入植物中或使用電動噴灑技術或其他低容量方法噴灑於植被上，或藉由陸地或空中灌溉系統施用。

用作為水性製劑（水溶液或分散液）的組成物一般以含有高比例活性成分的濃縮物形式供應，濃縮物在使用前添加至水中。通常需要此等濃縮物（其可包括 DC、SC、OD、EC、EW、ME、SG、SP、WP、WG 及 CS）經受得住長期儲存，且在此儲存之後能夠添加至水中形成在足夠的時間內保持均勻以允許藉由習知噴灑設備施用的水性製劑。視其使用目的而定，此等水性製劑可含有不同量之式 I 化合物（例如 0.0001 至 10 重量%）。

式 I 化合物可與肥料（例如含氮、含鉀或含磷肥料，且更特定而言，硝酸銨及/或尿素肥料）混合使用。適合調配

物類型包括肥料顆粒。混合物宜含有至多 25 重量%之式 I 化合物。

本發明因此亦提供包含肥料及式 I 化合物的肥料組成物。

本發明之組成物可含有具有生物活性的其他化合物，例如微量營養素或具有殺真菌活性之化合物或具有植物生長調節、除草、安全、殺昆蟲、殺線蟲或殺蟎活性的化合物。

式 I 化合物可為組成物之唯一活性成分或適當時其可與一或多種額外活性成分（如適當諸如除害劑（昆蟲、蟎、軟體動物及線蟲除害劑）、殺真菌劑、增效劑、除草劑、安全劑或植物生長調節劑）混合。從而可大大拓寬本發明組成物之活性且其可具有驚人的優點，就更廣泛的意義而言，此亦可描述為協同活性。其他活性成分可：提供具有更廣範圍活性或增進之持久存留於所在地的組成物；提供因降低植物毒性而展示良好植物/作物耐受性的組成物；提供控制處於不同發育階段之昆蟲的組成物；協同加強式 I 化合物之活性或補充式 I 化合物之活性（例如提高起效速度或克服驅避性）；或有助於克服或防止對個別組分的抗性。特定額外活性成分將視組成物之預定效用而定。適合除害劑之實例包括以下：

a) 擬除蟲菊酯（Pyrethroids），諸如百滅寧（permethrin）、賽滅寧（cypermethrin）、芬化利（fenvalerate）、益化利（esfenvalerate）、第滅寧（deltamethrin）、賽洛寧（cyhalothrin）（尤其  $\lambda$ -賽洛甯）、畢芬寧（bifenthrin）、

芬普寧 (fenpropathrin)、賽扶寧 (cyfluthrin)、七氟菊酯 (tefluthrin)、魚安全性擬除蟲菊酯 (例如依芬寧 (ethofenprox))、天然除蟲菊精 (natural pyrethrin)、治滅寧 (tetramethrin)、s-百亞列寧 (s-bioallethrin)、芬氟司林 (fenfluthrin)、普亞列寧 (prallethrin) 或 5-苄基-3-咪喃甲基-(E)-(1R,3S)-2,2-二甲基-3-(2-氧硫雜環戊烷-3-亞基甲基)環丙烷羧酸酯；

b) 有機磷酸酯，諸如布飛松 (profenofos)、乙丙硫磷 (sulprofos)、歐殺松 (acephate)、甲基巴拉松 (methyl parathion)、穀速松 (azinphos-methyl)、滅賜松 (demeton-s-methyl)、飛達松 (heptenophos)、硫滅松 (thiometon)、芬滅松 (fenamiphos)、亞素靈 (monocrotophos)、布飛松 (profenofos)、三落松 (triazophos)、達馬松 (methamidophos)、大滅松 (dimethoate)、福賜米松 (phosphamidon)、加福松 (malathion)、陶斯松 (chlorpyrifos)、裕必松 (phosalone)、託福松 (terbufos)、繁福松 (fensulfothion)、大福松 (fonofos)、福瑞松 (phorate)、巴賽松 (phoxim)、甲基亞特松 (pirimiphos-methyl)、乙基亞特松 (pirimiphos-ethyl)、撲滅松 (fenitrothion)、福賽絕 (fosthiazate) 或大利松 (diazinon)；

c) 胺基甲酸酯 (包括胺基甲酸芳酯)，諸如比加普 (pirimicarb)、啞蚜威 (triazamate)、除線威 (cloethocarb)、加保扶 (carbofuran)、咪線威 (furathiocarb)、愛芬克 (ethiofencarb)、得滅克 (aldicarb)、硫氟羅 (thiofurox)、

丁基加保扶 (carbosulfan)、免敵克 (bendiocarb)、丁基滅必虱 (fenobucarb)、安丹 (propoxur)、納乃得 (methomyl) 或歐殺滅 (oxamyl)；

d) 苯甲醯脲，諸如二福隆 (diflubenzuron)、三福隆 (triflumuron)、六伏隆 (hexaflumuron)、氟芬隆 (flufenoxuron) 或克福隆 (chlorfluazuron)；

e) 有機錫化合物，諸如錫蟎丹 (cyhexatin)、芬布錫氧化物 (fenbutatin oxide) 或亞環錫 (azocyclotin)；

f) 吡啶，諸如得芬瑞 (tebufenpyrad) 及芬普蟎 (fenpyroximate)；

g) 巨環內酯，諸如阿維菌素 (avermectin) 或倍脈心 (milbemycin)，例如阿巴汀 (abamectin)、因滅汀苯甲酸酯 (emamectin benzoate)、伊維菌素 (ivermectin)、倍脈心或賜諾殺 (spinosad)、斯平托蘭 (spinetoram) 或印棟素 (azadirachtin)；

h) 激素或費洛蒙；

i) 有機氯化物，諸如安殺番 (endosulfan)、六氯化苯、DDT、可氣丹 (chlordane) 或地特靈 (dieldrin)；

j) 脘，諸如殺蟲脘 (chlordimeform) 或三亞蟎 (amitraz)；

k) 薰蒸劑，諸如氯化苦 (chloropicrin)、二氯丙烷、甲基溴化物或威百畝 (metam)；

l) 新類尼古丁化合物，諸如益達胺 (imidacloprid)、噻蟲啉 (thiacloprid)、亞滅培 (acetamiprid)、可尼丁 (clothianidin)、烯啶蟲胺 (nitenpyram)、丁諾特呔喃 (dinotefuran) 或噻蟲嗪 (thiamethoxam)；

- m) 二醯基肼，諸如得芬諾 (tebufenozide)、環蟲醯肼 (chromafenozide) 或滅芬諾 (methoxyfenozide)；
- n) 二苯醚，諸如苯蟲醚 (diofenolan) 或百利普芬 (pyriproxifen)；
- o) 因得克 (indoxacarb)；
- p) 克凡派 (chlorfenapyr)；
- q) 派滅淨 (pymetrozine) 或柏亞羅 (pyrifluquinazon)；
- r) 螺蟲乙酯 (spirotetramat)、賜派芬 (spirodiclofen) 或螺甲蟎酯 (spiromesifen)；
- s) 氟蟲醯胺 (flubendiamide)、剋安勃 (chloranthraliniprole) 或賽安勃 (cyanthraniliprole)；
- t) 噻啞哌芬 (cyenopyrafen) 或賽芬蟎 (cyflumetofen)；  
或
- u) 索氟賽羅 (Sulfoxaflor)。

除上文列出之主要化學類別之除害劑外，若對於組成物之預定效用適合，則組成物中亦可使用具有特定目標的其他除害劑。舉例而言，可使用用於特定作物的選擇性殺昆蟲劑，例如用於稻的螟蟲特異性殺昆蟲劑（諸如培丹 (cartap)）或跳蟲特異性殺昆蟲劑（諸如布芬淨 (buprofezin)）。或者，組成物中亦可包括對特定昆蟲物種/階段具特異性的殺昆蟲劑或殺蟎劑（例如殺蟎殺卵-幼蟲劑，諸如克芬蟎 (clofentezine)、氟蟎噻 (flubenzimine)、合賽多 (hexythiazox) 或得脫蟎 (tetradifon)；殺蟎殺軟體動物劑，諸如大克蟎 (dicofol) 或毆蟎多 (propargite)；殺蟎劑，諸如新殺蟎 (bromopropylate) 或乙酯殺蟎醇

( chlorobenzilate ) ； 或 生 長 調 節 劑 ， 諸 如 愛 美 松 ( hydramethylnon ) 、 賽 滅 淨 ( cyromazine ) 、 美 賜 平 ( methoprene ) 、 克 福 隆 ( chlorfluazuron ) 或 二 福 隆 ( diflubenzuron ) 。

在 式 I 化 合 物 ， 尤 其 選 自 該 等 表 1 至 36 之 化 合 物 與 其 他 殺 昆 蟲 劑 、 殺 真 菌 劑 、 除 草 劑 、 安 全 劑 、 佐 劑 及 其 類 似 物 的 上 述 混 合 物 中 ， 混 合 比 可 在 大 範 圍 內 變 化 且 較 佳 為 100:1 至 1:6000 ， 尤 其 50:1 至 1:50 ， 更 尤 其 20:1 至 1:20 ， 更 尤 其 10:1 至 1:10 。 應 瞭 解 ， 彼 等 混 合 比 一 方 面 包 括 重 量 比 且 另 一 方 面 包 括 莫 耳 比 。

混 合 物 宜 以 上 述 調 配 物 使 用 ( 在 此 情 況 下 ， 「 活 性 成 分 」 係 關 於 式 I 化 合 物 與 混 合 搭 配 物 之 個 別 混 合 物 ) 。

一 些 混 合 物 可 包 含 具 有 顯 著 不 同 之 物 理 、 化 學 或 生 物 學 特 性 的 活 性 成 分 ， 以 使 得 其 本 身 不 易 形 成 相 同 的 習 知 調 配 物 類 型 。 在 此 等 環 境 中 ， 可 製 備 其 他 調 配 物 類 型 。 舉 例 而 言 ， 若 一 種 活 性 成 分 為 水 不 溶 性 固 體 且 另 一 種 為 水 不 溶 性 液 體 ， 則 可 藉 由 將 固 體 活 性 成 分 分 散 為 懸 浮 液 ( 所 用 製 法 類 似 於 SC 之 製 法 ) 、 但 液 體 活 性 成 分 分 散 為 乳 液 ( 所 用 製 法 類 似 於 EW 之 製 法 ) 而 將 各 活 性 成 分 分 散 於 同 一 連 續 水 相 中 。 所 得 組 成 物 為 懸 浮 乳 液 ( SE ) 調 配 物 。

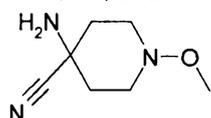
包 含 選 自 表 1 至 36 之 式 I 化 合 物 及 一 或 多 種 如 上 所 述 之 活 性 成 分 的 混 合 物 可 以 如 下 形 式 施 用 ： 例 如 單 一 「 即 混 」 形 式 、 由 單 一 活 性 成 分 組 分 之 單 獨 調 配 物 構 成 之 組 合 噴 灑 混 合 物 形 式 ( 諸 如 「 桶 混 製 劑 」 ) 及 單 一 活 性 成 分 之 組 合 使 用 形 式 ( 以 依 序 方 式 ( 亦 即 以 適 度 短 的 時 間 ( 諸 如 數 小

時或數日)相繼)施用時)。選自表 1 至 36 之式 I 化合物及如上所述之活性成分的施用次序對於實施本發明而言並非關鍵。

本發明由以下製備實施例加以說明。本發明之某些化合物之 H-NMR 資料顯示在室溫下譜線變寬，說明由於例如酮-烯醇互變異構、旋轉受阻、哌啶部分中之環反轉或哌啶 N-OR 中心處之氮反轉而存在多個構形異構體。寬信號已相應地用『br』標記。

實施例 P1：製備 3-(2,5-二甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (化合物 B1)

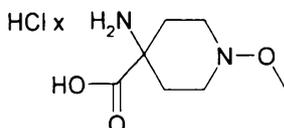
步驟 P1.1：4-胺基-1-甲氧基-哌啶-4-甲腈



向含有 10 g N-甲氧基-4-哌啶酮 (Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1867-74) 之 240 ml 氫氧化銨 (25% 水溶液) 中添加 6.2 g 氯化銨及 4.6 g 氫化鈉。在 25°C 下攪拌 18 小時後，用 200 ml 水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。分離有機相，經硫酸鈉乾燥且蒸發。獲得 8.25 g 呈淺褐色油狀物之 4-胺基-1-甲氧基-哌啶-4-甲腈，其未進一步純化使用於下一步驟。

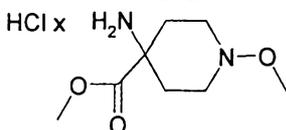
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.61-2.22 (br 信號, 總共 6H), 2.61-3.43 (br 信號, 總共 4H), 3.51 (s, 3H)。

步驟 P1.2：4-胺基-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸鹽酸鹽



將 8.25 g 4-胺基-1-甲氧基-哌啶-4-甲腈與 30 ml 32% 鹽酸之混合物加熱至 100°C。16 小時後，蒸發反應混合物。將固體殘餘物懸浮於乙醇中，過濾且乾燥以獲得 12.5 g 呈鹽酸鹽之 4-胺基-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸。

步驟 P1.3：4-胺基-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸甲酯鹽酸鹽

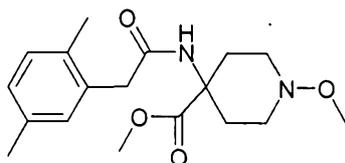


在 0-10°C 之溫度下，在 40 分鐘內將 25.7 g 亞硫醯氯添加至 12.5 g 4-胺基-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸於 100 ml 甲醇中之懸浮液中。接著將反應混合物加熱至 60°C 維持 48 小時。冷卻至 20°C 後，過濾固體且蒸發濾液以得到 13.2 g 呈褐色結晶固體之 4-胺基-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸甲酯鹽酸鹽，mp: 198°C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 游離鹼):  $\delta$  1.40-1.72 (br 信號, 總共 2H), 1.58 (s, 2H), 2.02-2.37 (br 信號, 總共 2H), 2.58-2.90 (br 信號, 總共 2H), 3.04-3.32 (br 信號, 總共 2H), 3.52 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)。

游離鹼之 LC-MS (EI, ES<sup>+</sup>): 189 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 P1.4: 4-[2-(2,5-二甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸甲酯



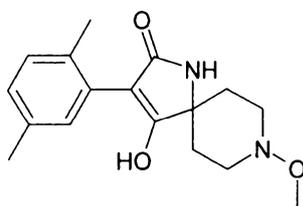
在 0-5°C 之溫度下向含有 5.4 g 碳酸鉀及 2 g 4-胺基-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸甲酯鹽酸鹽的 10 ml 乙腈中添加含有 1.94 g (2,5-二甲基-苯基)-乙醯氯的 5ml 乙腈。在室溫下攪

拌 22 小時後，將反應混合物傾注於冰水上且用乙酸乙酯萃取。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發以得到 2.13 g 呈米色結晶固體之 4-[2-(2,5-二甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸甲酯，mp：91-93°C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.95-2.30 (br 信號，總共 4H), 2.27 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.77-3.23 (br 信號，總共 4H), 3.48 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.40 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.11 (d, 1H)。

LC-MS (EI, ES<sup>+</sup>): 335 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 P1.5：3-(2,5-二甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮（化合物 B1）



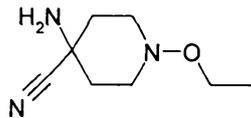
在 60°C 之溫度下，向含有 0.82 g 甲醇鈉的 20 ml 二甲基甲醯胺中添加 4-[2-(2,5-二甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸甲酯於 10 ml 二甲基甲醯胺中之溶液。在 60°C 下攪拌 3 小時後，蒸發反應混合物。殘餘物用 10 ml 水稀釋，用 10% 鹽酸中和且用乙酸乙酯萃取。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發以得到 1.23 g 呈淺褐色樹脂之 3-(2,5-二甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮（標題化合物 B1）。此物質用二乙醚/己烷研製，過濾且乾燥以得到固體，mp：176-177°C。

LC-MS (EI, ES<sup>+</sup>): 303 (M+H)<sup>+</sup>。

實施例 P2：製備 8-乙氧基-4-羥基-3-(2,4,6-三甲基-苯

基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (化合物 B8)

步驟 P2.1: 4-胺基-1-乙氧基-哌啶-4-甲腈

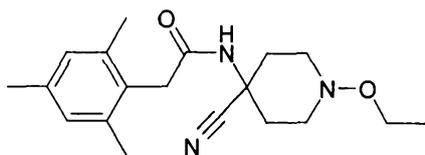


以 N-乙氧基-4-哌啶酮 (Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1867 - 74) 起始、類似於 4-胺基-1-甲氧基-哌啶-4-甲腈之合成 (製備實施例 P1, 步驟 P1.1) 製備 4-胺基-1-乙氧基-哌啶-4-甲腈。

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO,  $88^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  1.08 (t, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.38 (br s, 2H), 2.67 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.63 (q, 2H)。

LC-MS (EI, ES<sup>+</sup>): 170 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 P2.2: N-(4-氟基-1-乙氧基-哌啶-4-基)-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯胺

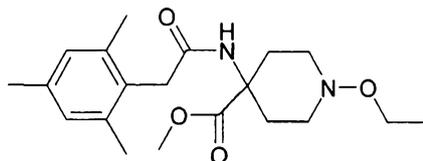


在  $0^\circ\text{C}$  下用 3.6 g 4-胺基-1-乙氧基-哌啶-4-甲腈於 30 ml 乙腈中之溶液處理含有 3.0 g (2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯氯及 10 g 碳酸鉀之 90 ml 乙腈。在室溫下攪拌 18 小時後，將反應混合物傾注入 100 ml 冰水中且用乙酸乙酯萃取。有機相用鹽水洗滌且濃縮。層析法 (庚烷/乙酸乙酯 5:1) 得到 4.5 g 呈固體之 N-(4-氟基-1-乙氧基-哌啶-4-基)-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯胺，mp:  $194-195^\circ\text{C}$ 。

LC-MS (EI, ES<sup>+</sup>): 330 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 P2.3: 1-乙氧基-4-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯胺

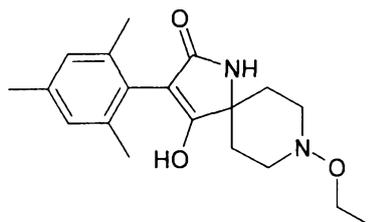
基]-哌啶-4-羧酸甲酯



將 1.4 ml 濃硫酸緩慢添加至 4.3 g N-(4-氟基-1-乙氧基-哌啶-4-基)-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯胺於 11 ml 甲醇中之溶液中。在回流下攪拌 20 小時後，使反應混合物冷卻至室溫且用冰水稀釋。添加碳酸鈉且用乙酸乙酯萃取水相。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。層析法（二氯甲烷+1%乙醇）得到 3.2 g 呈固體之 1-乙氧基-4-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯胺基]-哌啶-4-羧酸甲酯，mp：131-132°C。

LC-MS (EI, ES<sup>+</sup>): 363 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 P2.4：8-乙氧基-4-羥基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮（化合物 B8）

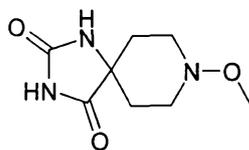


向 2.3 g 1-乙氧基-4-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯胺基]-哌啶-4-羧酸甲酯於 26 ml 二甲基甲醯胺中之溶液中添加 3 g 甲醇鈉。將反應混合物加熱至 65°C 且攪拌 5 小時。將反應混合物傾注入鹽水中，中和且用乙酸乙酯萃取。有機相用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。對殘餘物進行管柱層析法（庚烷/乙酸乙酯 2:1）以得到 510 mg 呈固體之 8-乙氧基-4-羥基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮（標題化合物 B8），mp：>250°C。

LC-MS (EI, ES+): 331 (M+H)<sup>+</sup>。

實施例 P3：製備 4-胺基-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸鹽酸鹽

步驟 P3.1：8-甲氧基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

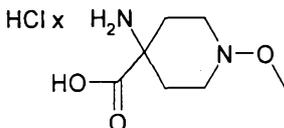


將 N-甲氧基-4-哌啶酮 (Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1867-74) (12.9 g) 添加至碳酸銨 (14.41 g) 與氰化鉀 (13.02 g) 於水 (200 ml) 中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌 30 分鐘，接著在 55-60°C 下攪拌 16 小時，且部分濃縮。水性殘餘物用鹽水處理且用乙酸乙酯萃取 (8 次)。合併之有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物用乙醚研製，過濾且乾燥。得到 11.5 g 呈固體之 8-甲氧基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮，mp：230-234°C。

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1.26-1.71 (br 信號，總共 2H), 1.71-2.12 (br 信號，總共 2H), 2.50-2.68 及 2.91-3.26 (br 信號，總共 4H), 3.40 (s, 3H), 8.34 及 8.54 (各為 br s, 總共 1H), 10.64 (br s, 1H)。

LC-MS (EI, ES+): 200 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 P3.2：4-胺基-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸鹽酸鹽



在高壓釜中，在 160°C 下將 8-甲氧基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮 (4.0 g) 與氫氧化鈉 (0.8 g) 於水 (25 ml) 中之溶液加熱 18 小時。濃縮反應混合物，將白色固體殘餘

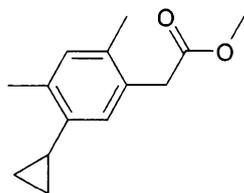
物溶解於熱甲醇中，過濾且蒸發濾液。殘餘物用甲苯處理多次以共沸移除水直至恆重。得到 4.19 g 呈固體之 4-胺基-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸鹽酸鹽。此物質與以上在製備實施例 P1 步驟 P1.2 下所述之化合物相同。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_4\text{-MeOH}$ ):  $\delta$  2.13-2.64 (br 信號, 總共 4H), 3.39-3.82 (br 信號, 總共 4H), 3.85 (s, 3H)。

游離鹼之 LC-MS (EI, ES<sup>+</sup>): 175 (M+H)<sup>+</sup>。

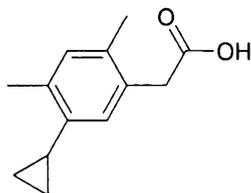
實施例 P4: 製備 3-(5-環丙基-2,4-二甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (化合物 B16)

步驟 P4.1: (5-環丙基-2,4-二甲基-苯基)-乙酸甲酯



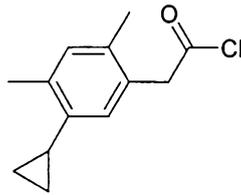
在室溫向 6.0 g (5-溴-2,4-二甲基-苯基)-乙酸甲酯 (WO99/48869) 於 100 ml 甲苯中之溶液中添加 2.2 g 環丙基硼酸及 20 g 磷酸三鉀三水合物 (potassium phosphate tribasic trihydrate)。在氮氬圍下將反應混合物攪拌 5 分鐘，隨後進一步添加 1.2 g 肆(三苯膦)鈀(0)。在 110°C 下加熱及攪拌 16 小時後，過濾反應混合物，在真空中移除溶劑且對殘餘物進行矽膠層析法 (異己烷/二乙醚 2:1) 以得到 2.5 g (5-環丙基-2,4-二甲基-苯基)-乙酸甲酯。

步驟 P4.2: (5-環丙基-2,4-二甲基-苯基)-乙酸



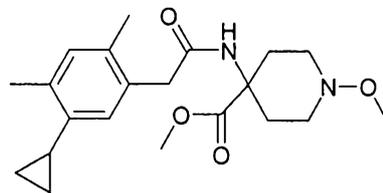
將含有 2.5 g (5-環丙基-2,4-二甲基-苯基)-乙酸甲酯之 30 ml 甲醇保持在冰浴溫度下且用 0.5 g 氫氧化鈉分 5 份處理。將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。在真空中移除溶劑，將殘餘物傾注入水中且用二乙醚萃取。合併之有機相用硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到 2.3 g (5-環丙基-2,4-二甲基-苯基)-乙酸。

步驟 P4.3：(5-環丙基-2,4-二甲基-苯基)-乙醯氯



用 2.1 g 草醯氯及催化量之二甲基甲醯胺處理含於 20 ml 二氯甲烷中之 2.3 g (5-環丙基-2,4-二甲基-苯基)-乙酸。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。在真空中移除溶劑且將(5-環丙基-2,4-二甲基-苯基)-乙醯氯之粗殘餘物 (2.5 g) 用於下一步驟。

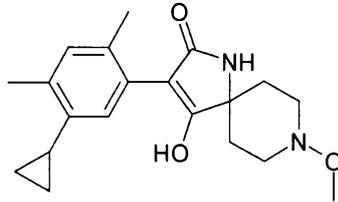
步驟 P4.4：4-[2-(5-環丙基-2,4-二甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸甲酯



在 0-5°C 下向含有 4 g 碳酸鉀及 2.5 g 4-胺基-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸甲酯鹽酸鹽 (製備實施例 P1 步驟 P1.3) 之 10 ml 乙腈中添加 2.1 g 粗(5-環丙基-2,4-二甲基-苯基)-乙醯氯於 5 ml 乙腈中之溶液。在室溫下攪拌 18 小時後，在真空中移除溶劑且 4-[2-(5-環丙基-2,4-二甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-甲氧

基-哌啶-4-羧酸甲酯之粗殘餘物 (3.2 g) 未進一步純化使用於下一步驟。

步驟 P4.5: 3-(5-環丙基-2,4-二甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (化合物 B16)

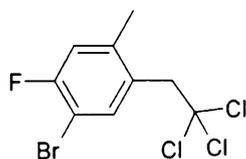


向含有 1.3 g 甲醇鈉之 10 ml 二甲基甲醯胺中添加 3.2 g 粗 4-[2-(5-環丙基-2,4-二甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸甲酯於 10 ml 二甲基甲醯胺中之溶液，且將反應混合物加熱至 65°C 維持 2 小時。將混合物傾注入冰水中，用二氯甲烷萃取，合併之有機相用硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。對殘餘物進行管柱層析法 (二氯甲烷/甲醇 95:5) 以得到 700 mg 呈蠟狀物之 3-(5-環丙基-2,4-二甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (標題化合物 B16)。

LC-MS (EI, ES<sup>+</sup>): 343 (M+H)<sup>+</sup>。

實施例 P5: 製備 3-(5-溴-4-氟-2-甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (化合物 B19) 及 3-(4'-氯-6-氟-4-甲基-聯苯-3-基)-4-羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (化合物 B24)

步驟 P5.1: 1-溴-2-氟-4-甲基-5-(2,2,2-三氯-乙基)-苯

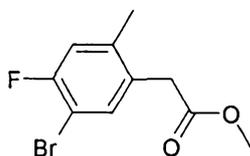


在低於 20°C 下向偏二氯乙烯 (127 ml)、亞硝酸第三

丁酯 (19 ml) 及氯化銅(II) (18.4 g) 於乙腈 (150 ml) 中之溶液中逐滴添加 5-溴-4-氟-2-甲基-苯基胺 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006), 16 (2), 457-460) (21.5 g) 於乙腈 (100 ml) 中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物 48 小時，傾注於稀 HCl 上且用第三丁基甲基醚萃取 (3 次)。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法 (乙酸乙酯/環己烷 1:4) 純化。得到 29.20 g 呈油狀物之 1-溴-2-氟-4-甲基-5-(2,2,2-三氯-乙基)-苯。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.42 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 7.00 (d,  $^3\text{J}(\text{H},\text{F})=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $^4\text{J}(\text{H},\text{F})=7.0\text{Hz}$ , 1H)。

步驟 P5.2: (5-溴-4-氟-2-甲基-苯基)-乙酸甲酯

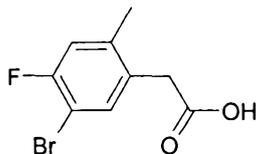


向 1-溴-2-氟-4-甲基-5-(2,2,2-三氯-乙基)-苯 (29.2 g) 於甲醇 (100 ml) 中之溶液中逐滴添加甲醇鈉溶液 (30% 甲醇溶液, 78.2 ml)。反應混合物在回流下攪拌 24 小時，冷卻至  $5^\circ\text{C}$  且用濃硫酸 (13.2 ml) 逐滴處理。進一步加熱至回流維持 21 小時後，濃縮混合物且用水/乙酸乙酯稀釋殘餘物。用乙酸乙酯萃取水層，用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法 (乙酸乙酯/環己烷 1:3) 純化。得到 18.76 g 呈油狀物之 (5-溴-4-氟-2-甲基-苯基)-乙酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.24 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 6.93 (d,  $^3\text{J}(\text{H},\text{F})=9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (d,

$^4J(\text{H},\text{F})=7.0\text{Hz}$ , 1H)。

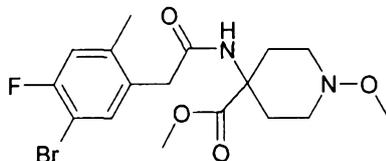
步驟 P5.3：(5-溴-4-氟-2-甲基-苯基)-乙酸



向(5-溴-4-氟-2-甲基-苯基)-乙酸甲酯 (10.3 g) 於甲醇 (50 ml) 中之溶液中添加 1 N 氫氧化鈉水溶液 (47.4 ml) 且在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。濃縮混合物，用 1 N 鹽酸處理殘餘物，過濾所得沈澱物，用冰水洗滌且乾燥。得到 8.60 g 呈固體之(5-溴-4-氟-2-甲基-苯基)-乙酸，mp：100-101°C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.26 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 6.95 (d,  $^3J(\text{H},\text{F})=9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (d,  $^4J(\text{H},\text{F})=7.0\text{Hz}$ , 1H), 8.6 (br s, 1H)。

步驟 P5.4：4-[2-(5-溴-4-氟-2-甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸甲酯



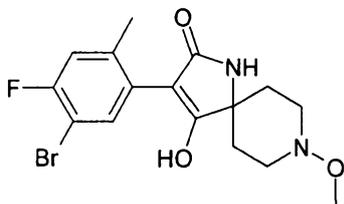
將(5-溴-4-氟-2-甲基-苯基)-乙酸 (製備實施例 P5.3) (8.0 g) 及 1,1'-羰基二咪唑 (5.8 g) 於四氫呋喃 (150 ml) 中之懸浮液在回流下加熱 30 分鐘。冷卻至室溫後，添加三乙胺 (9.0 ml) 及 4-胺基-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸甲酯鹽酸鹽 (製備實施例 P1 步驟 P1.3) (13.8 g) 且在回流下持續加熱 3 小時。將冷的反應混合物傾注於水/乙酸乙酯上，分離各層，有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘餘

物溶解於乙酸乙酯/環己烷 3:1 中且藉由氧化鋁過濾純化。得到 6.83 g 呈固體之 4-[2-(5-溴-4-氟-2-甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸甲酯，mp：192-193°C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.04-2.54 (br 信號, 總共 4H), 2.26 (s, 3H), 2.79-3.27 (br 信號, 總共 4H), 3.49 (br s, 5H), 3.71 (s, 3H), 5.40 (br s, 1H), 6.99 (d,  $^3\text{J}(\text{H},\text{F})=9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (d,  $^4\text{J}(\text{H},\text{F})=6.9\text{Hz}$ , 1H)。

MS (FIMS-EI, ES<sup>+</sup>): 417/419 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

步驟 P5.5: 3-(5-溴-4-氟-2-甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (化合物 B19)



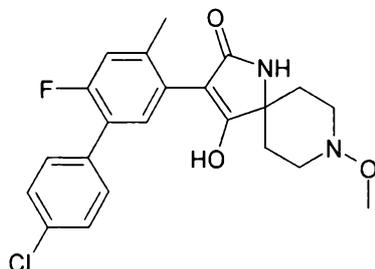
在 100°C 下向 4-[2-(5-溴-4-氟-2-甲基-苯基)-乙醯胺基]-1-甲氧基-哌啶-4-羧酸甲酯 (6.0 g) 於二甲基甲醯胺 (20 ml) 中之溶液中添加第三丁醇鉀 (3.23 g) 且在 100°C 下持續攪拌 10 分鐘。反應混合物在室溫下藉由添加乙酸 (1.64 ml) 來淬滅，用水 (20 ml) 稀釋且用第三丁基甲基醚萃取 (3 次)。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物用乙腈研製，過濾且乾燥。得到 3.69 g 呈固體之 3-(5-溴-4-氟-2-甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (標題化合物 B19)，mp：229-230°C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  1.45 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 6.93 (d,  $^3\text{J}(\text{H},\text{F})=9.8\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (d,  $^4\text{J}(\text{H},\text{F})=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.92

(br s, 1H), 10.64 (br s, 1H)。

MS (FIMS-EI, ES<sup>-</sup>): 383/385 (M-H)<sup>-</sup>。

步驟 P5.6：3-(4'-氯-6-氟-4-甲基-聯苯-3-基)-4-羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (化合物 B24)

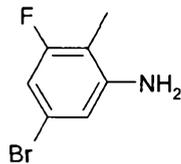


在氮氬圍下向 3-(5-溴-4-氟-2-甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (230 mg) 於二甲氧基乙烷 (10 ml) 中之懸浮液中添加肆(三苯膦)鈀(0) (35 mg) 且在室溫下攪拌混合物 15 分鐘。進一步添加水 (2 ml)、4-氯苯基硼酸 (112 mg) 及碳酸鈉 (250 mg) 後，將混合物在回流下加熱 8 小時。在室溫下用 1 N 鹽酸酸化反應混合物且用乙酸乙酯萃取 (3 次)。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法 (乙酸乙酯/環己烷 5:1) 純化。得到 170 mg 呈固體之 3-(4'-氯-6-氟-4-甲基-聯苯-3-基)-4-羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (標題化合物 B24)。

MS (FIMS-EI, ES<sup>+</sup>): 417/419 (M+H)<sup>+</sup>; MS (FIMS-EI, ES<sup>-</sup>): 415/417 (M-H)<sup>-</sup>。

實施例 P6：製備 3-(5-溴-3-氟-2-甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (化合物 C3)

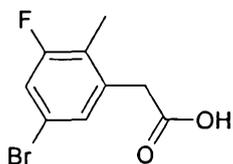
步驟 P6.1：5-溴-3-氟-2-甲基-苯基胺



將 5-溴-1-氟-2-甲基-3-硝基-苯 (9.96 g) 及鐵粉 (11.9 g) 於乙醇 (100 ml)、水 (20 ml) 及濃鹽酸 (2 ml) 中之混合物在回流下加熱 1 小時。冷卻後，經由 hyflo (經煅燒之矽藻土) 過濾反應混合物且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法 (乙酸乙酯/環己烷 1:9 至 1:4) 純化。得到 7.06 g 呈油狀物之 5-溴-3-氟-2-甲基-苯基胺。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.99 (s, 3H), 3.78 (br s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.63 (d,  $^3\text{J}(\text{H},\text{F})=9.0\text{Hz}$ , 1H)。

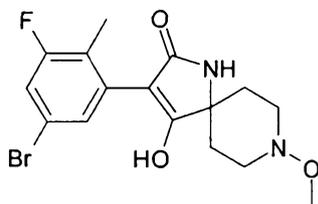
步驟 P6.2: (5-溴-3-氟-2-甲基-苯基)-乙酸



類似於 (5-溴-4-氟-2-甲基-苯基)-乙酸 (製備實施例 P5 步驟 P5.3) 之合成、以 5-溴-3-氟-2-甲基-苯基胺 (製備實施例 P6 步驟 P6.1) 起始、使用步驟 P5.1、步驟 P5.2 及步驟 P5.3 下所述之程序製備 (5-溴-3-氟-2-甲基-苯基)-乙酸。獲得呈固體之標題酸，mp: 147°C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  2.07 (d,  $^4\text{J}(\text{H},\text{F})=2.1\text{Hz}$ , 3H), 3.67 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.37 (dd,  $^3\text{J}(\text{H},\text{F})=9.2\text{Hz}$ ,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 12.51 (br s, 1H)。

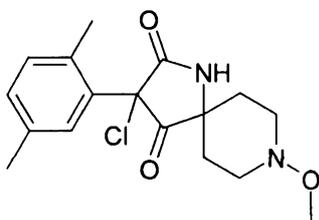
步驟 P6.3: 3-(5-溴-3-氟-2-甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (化合物 C3)



類似於 3-(5-溴-4-氟-2-甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮之合成（製備實施例 P5 步驟 P5.5）、以 (5-溴-3-氟-2-甲基-苯基)-乙酸（製備實施例 P6 步驟 P6.2）起始、使用步驟 P5.4 及步驟 P5.5 下所述之程序製備 3-(5-溴-3-氟-2-甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮（標題化合物 C3）。獲得呈固體之標題化合物 C3。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.58 (m, 2H), 1.99 (d,  $^4\text{J}(\text{H},\text{F})=2.0\text{Hz}$ , 3H), 2.24 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 6.62 (br s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.07 (s, 1H)。

實施例 P7：製備 3-氯-3-(2,5-二甲基-苯基)-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮（化合物 A1）



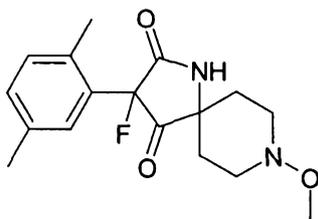
在  $0^\circ\text{C}$  下向 3-(2,5-二甲基-苯基)-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮 (300 mg, 0.992 mmol) 於三氯甲烷 (10 ml) 中之溶液中逐滴添加硫醯氯 (0.08 ml, 133.2 mg, 0.99 mmol)。在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌反應混合物 1 小時，傾注於飽和碳酸氫鈉水溶液 (5 ml) 上，分離各層，水相用二氯甲烷萃取兩次，合併之有機相用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃

縮。殘餘物於己烷/二異丙醚 4:1 中研製，過濾且乾燥。得到 309 mg 呈固體之 3-氯-3-(2,5-二甲基-苯基)-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(標題化合物 A1)，mp: 142-144°C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.53-2.00 (br 信號, 總共 2H), 2.21 (br s, 3H), 2.25 (br m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.63 (br m, 2H), 3.14 (br m, 1H), 3.36 (br m, 1H), 3.51 (s, 3H), 7.05 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.62 及 8.10 (各為 br s, 總共 1H)。

LC/MS (ES<sup>+</sup>): 337/339 (M+H)<sup>+</sup>。

實施例 P8: 製備 3-(2,5-二甲基-苯基)-3-氯-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(化合物 A2)



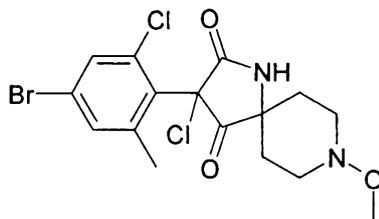
在 0°C 下，經 10 分鐘將 Selectfluor 之 [1-氯甲基-4-氯-1,4-二氮鎊雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)] (390 mg, 1.101 mmol) 分數份添加至 3-(2,5-二甲基-苯基)-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮 (300 mg, 0.992 mmol) 及碳酸氫鈉 (110 mg, 1.309 mmol) 於乙腈 (6 ml) 中之溶液中。反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，在室溫下攪拌 1 小時，再用碳酸氫鈉 (11 mg) 及 selectfluor (39 mg) 處理，且在室溫下持續攪拌 2.5 小時。混合物用第三丁基甲基醚 (5 ml) 及碳酸氫鈉水溶液 (5 ml) 稀釋，分離各層，水相用第三丁基甲基醚萃取，合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉

乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析法（乙酸乙酯/庚烷 4:1）純化。得到 130 mg 呈固體之 3-(2,5-二甲基-苯基)-3-氯-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮（標題化合物 A2），mp：127-130°C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.32 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 7.12 (appar s, 3H) [僅選定信號]。

LC/MS (ES+): 321 (M+H)<sup>+</sup>。

實施例 P9：製備 3-(4-溴-2-氯-6-甲基-苯基)-3-氯-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮（化合物 A7）

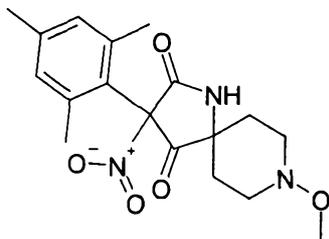


在 -5°C 下向 3-(4-溴-2-氯-6-甲基-苯基)-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮（200 mg，0.498 mmol）及碳酸氫鈉（105 mg，1.250 mmol）於二氯甲烷（5 ml）中之溶液中逐滴添加含有硫醯氯（0.038 ml，63.3 mg，0.469 mmol）之二氯甲烷（0.5 ml）。反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，傾注於飽和碳酸鈉水溶液上，分離各層，水相用乙酸乙酯萃取（3×20 ml），合併之有機相用飽和碳酸鈉水溶液及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物於己烷中研製，過濾且乾燥。得到 190 mg 呈固體之 3-(4-溴-2-氯-6-甲基-苯基)-3-氯-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮（標題化合物 A7），mp：198°C（dec）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.77 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 7.12 (br s, 1H), 7.37 (s, 2H) [僅選定信號]。

LC/MS (ES<sup>+</sup>): 435/437/439/441 (M+H)<sup>+</sup>。

實施例 P10: 製備 8-甲氧基-3-硝基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮 (化合物 A16)



在 -5°C 下向 8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮 (100 mg, 0.316 mmol) 於三氯甲烷 (10 ml) 中之溶液中逐滴添加含有發煙硝酸 (0.026 ml, 39.5 mg, 0.627 mmol) 的三氯甲烷 (0.5 ml)。反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘且在室溫下攪拌 1 小時，傾注於冰水 (25 ml) 上，分離各層，水相用乙酸乙酯萃取 (3×20 ml)，合併之有機相用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法 (乙酸乙酯) 純化。得到 80 mg 呈白色固體之 8-甲氧基-3-硝基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮 (標題化合物 A16)，mp: 136°C (分解)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.27 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 3.53 (s, 3H), 6.91 (s, 2H), 7.63 及 7.82 (各為 br s, 總共 1H) [僅選定信號]。

LC/MS (ES<sup>+</sup>): 362 (M+H)<sup>+</sup>。

表 A、B 及 C 之化合物可依據類似程序製備。

以下任一種 LC-MS 方法用於特性化化合物：

方法 A

MS：Waters 之 ZQ 質譜儀（單四極質譜儀）；電離方法：電噴霧；極性：正/負離子；毛細管（kV）3.00，圓錐（V）30.00，萃取器（V）2.00，源溫度（ $^{\circ}\text{C}$ ）100，去溶劑溫度（ $^{\circ}\text{C}$ ）250，圓錐氣體流速（L/Hr）50，去溶劑氣體流速（L/Hr）400；質量範圍：150 至 1000 或 100 至 900 Da。

LC：Agilent 之 HP 1100 HPLC：溶劑脫氣裝置，四元泵（ZCQ）/二元泵（ZDQ），加熱管柱室及二極體陣列偵測器。管柱：Phenomenex Gemini C18，3  $\mu\text{m}$  粒度，110 埃（Angström），30 $\times$ 3 mm，溫度：60 $^{\circ}\text{C}$ ；DAD 波長範圍（nm）：200 至 500；溶劑梯度：A=水+0.05% v/v HCOOH，B=乙腈/甲醇（4:1，v/v）+0.04% v/v HCOOH。

時間（min）	A%	B%	流速（ml/min）
0.00	95.0	5.0	1.700
2.00	0.0	100.0	1.700
2.80	0.0	100.0	1.700
2.90	95.0	5.0	1.700
3.00	95.0	5.0	1.700

#### 方法 B

MS：Waters 之 ZMD 質譜儀（單四極質譜儀）；電離方法：電噴霧；極性：正/負離子；毛細管（kV）3.80，圓錐（V）30.00，萃取器（V）3.00，源溫度（ $^{\circ}\text{C}$ ）150，去溶劑溫度（ $^{\circ}\text{C}$ ）350，圓錐氣體流速（L/Hr）關，去溶劑氣體流速（L/Hr）600；質量範圍：150 至 1000（低質量為 100 至 1500）或 100 至 900 Da。

LC：Agilent 之 HP 1100 HPLC：溶劑脫氣裝置，二元

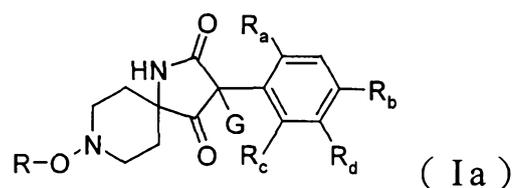
泵，加熱管柱室及二極體陣列偵測器。管柱：Phenomenex Gemini C18，3  $\mu$ m 粒度，110 埃，30 $\times$ 3 mm，溫度：60 $^{\circ}$ C；DAD 波長範圍 (nm)：200 至 500；溶劑梯度：A=水+0.05% v/v HCOOH，B=乙腈/甲醇 (4:1，v:v)+0.04% v/v HCOOH。

時間 (min)	A%	B%	流速 (ml/min)
0.00	95.0	5.0	1.700
2.00	0.0	100.0	1.700
2.80	0.0	100.0	1.700
2.90	95.0	5.0	1.700
3.00	95.0	5.0	1.700

各種化合物之所得特徵值為表 A-C 中所列之滯留時間 (「 $R_t$ 」，以分鐘記錄) 及分子離子。

表 A

式 Ia 化合物

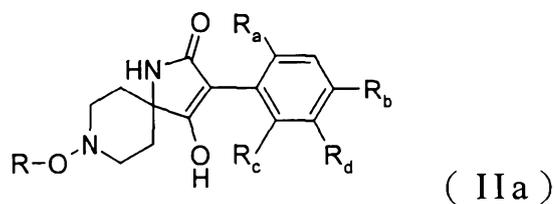


	R	G	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>	Mp.	LC-MS
A1	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	142-144 $^{\circ}$ C	337/339 (M+H) <sup>+</sup> $R_t$ = 1.75 min
A2	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	127-130 $^{\circ}$ C	321 (M+H) <sup>+</sup> $R_t$ = 1.69 min
A3	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Cl	H	H	211-213 $^{\circ}$ C	375/377/379/381 (M-H) <sup>-</sup> $R_t$ = 1.76 min
A4	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	194-196 $^{\circ}$ C	433/435/437 (M+H) <sup>+</sup> $R_t$ = 2.04 min
A5	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H	166-168 $^{\circ}$ C	371/373/375 (M+H) <sup>+</sup>

	R	G	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>	Mp.	LC-MS
							(dec)	R <sub>t</sub> = 1.87 min
A6	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	H	156°C (dec)	415/417/419 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.88 min
A7	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	Br	CH <sub>3</sub>	H	198°C (dec)	435/437/439/441 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.84 min
A8	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	165°C (dec)	337/339 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.70 min
A9	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	183°C (dec)	371/373/375 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.76 min
A10	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Cl	164°C (dec)	371/373/375 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.84 min
A11	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	186°C (dec)	371/373/375 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.85 min
A12	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	205°C (dec)	371/373/375 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.76 min
A13	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	178°C (dec)	351/353 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.78 min
A14	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	173°C (dec)	351/353 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.79 min
A15	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	185°C (dec)	415/417/419 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.87 min
A16	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	136°C (dec)	362 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.83 min
A17	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	145°C (dec)	348 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.70 min
A18	CH <sub>3</sub>	Cl	Br	CH <sub>3</sub>	Br	H	174°C (dec)	479/481/483/485 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 1.77 min
A19	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	165°C (dec)	427/429 (M+H) <sup>+</sup> R <sub>t</sub> = 2.11 min

表 B

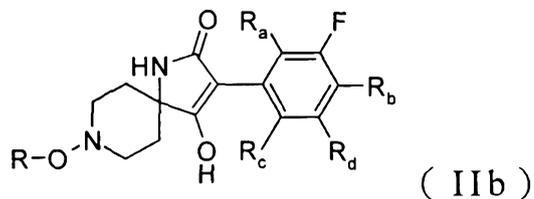
式 IIa 化合物，其中環-C3 意謂環丙基。



	R	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>	物理資料
B1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	176-177°C
B2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	253-255°C
B3	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	H	221-223°C
B4	CH <sub>3</sub>	Cl	H	Cl	H	257-260°C
B5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	Br	194-196°C
B6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	固體， LC-MS: 399/401 (M+H) <sup>+</sup>
B7	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	166-167°C
B8	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	>250°C
B9	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	Cl	Cl	H	H	244-245°C
B10	CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	Cl	239-242°C
B11	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	194-196°C
B12	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	H	260-264°C
B13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	環-C3	CH <sub>3</sub>	H	>250°C
B14	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	固體， LC-MS: 381/383 (M+H) <sup>+</sup>
B15	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	168-169°C
B16	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	環-C3	蠟狀物，LC-MS: 343 (M+H) <sup>+</sup>
B17	CH <sub>3</sub>	Cl	環-C3	H	H	206-207°C
B18	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	環-C3	H	H	191-194°C
B19	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	H	Br	229-230°C
B20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	>200°C
B21	CH <sub>3</sub>	Cl	Br	H	H	167-169°C
B22	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	187-189°C
B23	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H	255-257°C
B24	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MS: 417/419 (M+H) <sup>+</sup>
B25	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	

表 C

式 IIb 化合物，其中環-C3 意謂環丙基。

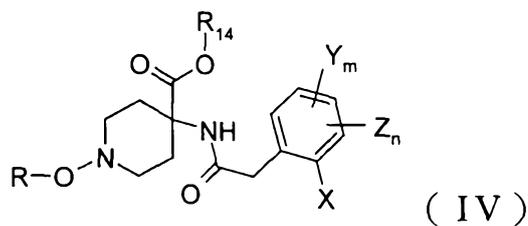


	R	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>	物理資料
C1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	固體
C2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	環-C3	固體
C3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	Br	固體， <sup>1</sup> H-NMR 參見製備實施例 P6 步驟 P6.3
C4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	
C5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	固體
C6	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	

中間物：表 D、E 及 F 之式 (IV)、(V)、(VII)、(VIII) 及 (XI) 之化合物可依據類似程序製備。

表 D

式 IV 化合物



結構	Mp. 或 MS/NMR
	製備實施例 P1 步驟 P1.4
	製備實施例 P2 步驟 P2.3

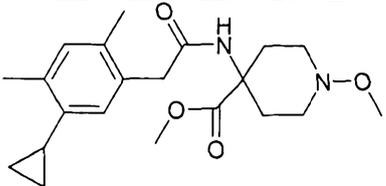
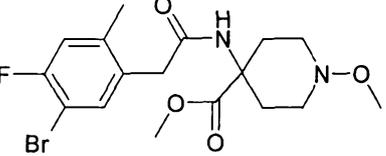
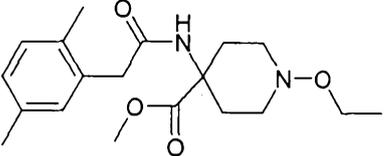
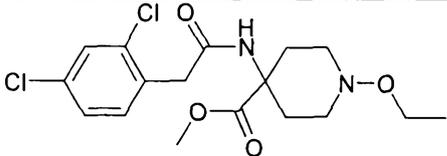
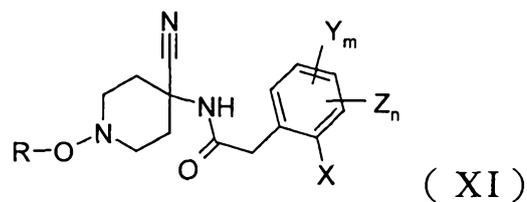
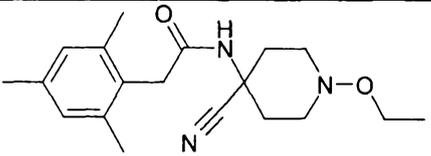
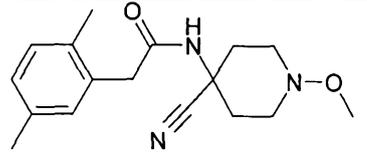
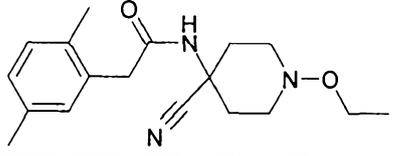
結構	Mp.或 MS/NMR
	製備實施例 P4 步驟 P4.4
	製備實施例 P5 步驟 P5.4
	132-133°C
	166-167°C

表 E

式 XI 化合物



結構	Mp.或 MS/NMR
	製備實施例 P2 步驟 P2.2
	208-210°C
	159-160°C

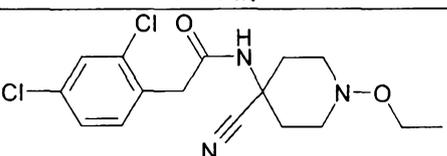
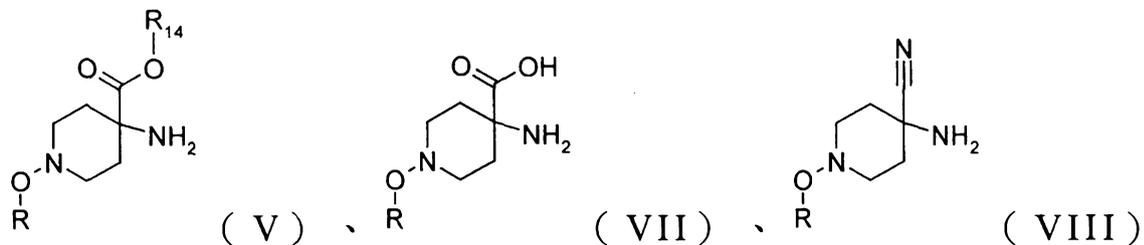
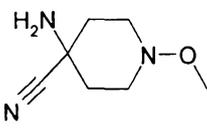
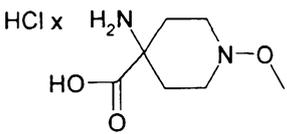
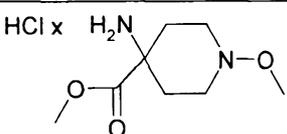
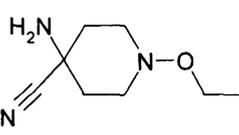
結構	Mp. 或 MS/NMR
	169-170°C

表 F

式 V、VII 或 VIII 之化合物



結構	Mp. 或 MS/NMR
	製備實施例 P1 步驟 P1.1
	製備實施例 P1 步驟 P1.2 及製備實施例 P3 步驟 P3.2
	製備實施例 P1 步驟 P1.3
	製備實施例 P2 步驟 P2.1

調配物實施例 ( % = 重量 % )

實施例 F1：乳液濃縮物	a)	b)	c)
活性成分	25%	40%	50%
十二烷基苯磺酸鈣	5%	8%	6%

蓖麻油聚乙二醇醚

(36 mol 之 EO)            5%            -            -

三丁基苯氧基聚乙二醇醚

(30 mol 之 EO)            -            12%        4%

環己酮                        -            15%        20%

二甲苯混合物                65%        25%        20%

任何所要濃度之乳液可由此等濃縮物藉由用水稀釋來製備。

實施例 F2：溶液

	a)	b)	c)	d)
活性成分	80%	10%	5%	95%
乙二醇單甲醚	20%	-	-	-
聚乙二醇 MW 400	-	70%	-	-
N-甲基吡咯啉-2-酮	-	20%	-	-
環氧化椰子油	-	-	1%	5%
石油醚 (沸程：160-190°)	-	-	94%	-

溶液適合以微液滴形式使用。

實施例 F3：顆粒劑

	a)	b)	c)	d)
活性成分	5%	10%	8%	21%
高嶺土	94%	-	79%	54%
高分散度矽石	1%	-	13%	7%
鎂質膨土	-	90%	-	18%

將活性成分溶於二氯甲烷中，將溶液噴灑於載劑上，且隨後在真空中蒸發溶劑。

實施例 F4：粉劑

	a)	b)
活性成分	2%	5%

高分散度矽石	1%	5%
滑石	97%	-
高嶺土	-	90%

即用型粉劑係藉由將載劑與活性成分緊密混合來獲得。

實施例 F5：可濕性粉末	a)	b)	c)
活性成分	25%	50%	75%
木質素磺酸鈉	5%	5%	-
十二烷基硫酸鈉	3%	-	5%
二異丁基萘磺酸鈉	-	6%	10%
辛基苯氧基聚乙二醇醚 (7-8 mol 之 EO)	-	2%	-
高分散度矽石	5%	10%	10%
高嶺土	62%	27%	-

將活性成分與添加劑混合且將混合物於適合磨機中充分研磨。由此得到可濕性粉末，可用水稀釋以得到任何所要濃度之懸浮液。

#### 實施例 F6：擠壓顆粒劑

活性成分	10%
木質素磺酸鈉	2%
羧甲基纖維素	1%
高嶺土	87%

將活性成分與添加劑混合，且研磨混合物，用水濕潤，擠出，造粒且於氣流中乾燥。

#### 實施例 F7：經塗佈之顆粒劑

活性成分	3%
聚乙二醇 (MW 200)	3%
高嶺土	94%

在混合器中，將細粉狀活性成分均勻塗覆於已用聚乙二醇濕潤的高嶺土上。由此得到無塵塗佈之顆粒劑。

實施例 F8a：懸浮液濃縮物

活性成分	40%
乙二醇	10%
壬基苯氧基聚乙二醇醚 (15 mol 之 EO)	6%
木質素磺酸鈉	10%
羧甲基纖維素	1%
37% 甲醛水溶液	0.2%
聚矽氧油 (75% 水性乳液)	0.8%
水	32%

實施例 F8b：懸浮液濃縮物

活性成分	10%
與甲醛縮合的萘磺酸鈉鹽	2%
丙烯酸接枝共聚物於水及丙二醇中 之溶液	8%
聚矽氧消泡劑乳液	0.5%
DL-丙二醇-(1,2)	3%
雜多醣	0.5%
1,2-苯并異噻唑-3-酮	0.2%
水	75.8%

將細粉狀活性成分與添加劑緊密混合。任何所要濃度之懸浮液可由如此所得之懸浮液濃縮物藉由用水稀釋來製備。

實施例 F9：用於乾種子處理之粉末	a)	b)	c)
活性成分	25%	50%	75%
輕質礦物油	5%	5%	5%
高分散度矽酸	5%	5%	-
高嶺土	65%	40%	-
滑石	-	-	20%

將活性成分與佐劑充分混合且將混合物於適合磨機中充分研磨，得到可直接用於種子處理的粉末。

實施例 F10：用於種子處理之可流動濃縮物

活性成分	40%
丙二醇	5%
共聚物丁醇 PO/EO	2%
具有 10-20 莫耳 EO 之三苯乙炔酚	2%
1,2-苯并異噻唑啉-3-酮 (呈 20% 水中之溶液形式)	0.5%
單偶氮顏料鈣鹽	5%
聚矽氧油 (呈 75% 水中之乳液形式)	0.2%
水	45.3%

將細粉狀活性成分與佐劑緊密混合，得到懸浮液濃縮物，由懸浮液濃縮物藉由用水稀釋可獲得任何所要稀釋度之懸浮液。使用此等稀釋液，藉由噴灑、傾注或浸沒可處理活植物以及植物繁殖材料且防止微生物侵擾。

實施例 F11a：油系懸浮液濃縮物 (基於植物油)

活性成分	10%
具有 16 莫耳 EO 之三苯乙烯基酚	10%
聚羥基硬脂酸與聚烷二醇之嵌段共聚物	2%
AEROSIL 200	1%
菜籽油甲酯	12%
油酸	65%

實施例 F11b：油系懸浮液濃縮物（基於礦物油）

活性成分	10%
C16-18 及 C18 不飽和乙氧化醇	5%
線性十二烷基苯磺酸鈣鹽	2.5%
2-吡咯啉酮，1-乙基十六烷基均聚物	1%
親有機性黏土	1%
石油混合物	80.5%

將細粉狀活性成分與添加劑緊密混合。任何所要濃度之懸浮液可由如此所得之懸浮液濃縮物藉由用水稀釋來製備。

生物學實施例

此等實施例說明式 I 化合物之除害/殺昆蟲特性。

實施例 B1：抗桃蚜 (*Myzus persicae*) (綠桃蚜) 活性  
(混合群體，進食/殘餘接觸活性，預防性)

將向日葵葉片置放於 24 孔微量滴定板中之瓊脂上且用測試溶液噴灑。乾燥之後，用混齡蚜蟲群侵擾葉片。培育 6 日之後，針對死亡率及特殊影響（例如植物毒性）檢查樣品。

在此測試中，上表 A 中所列化合物顯示良好活性。特

定而言，化合物 A1、A2、A3、A4、A5、A6、A7、A8、A9、A10、A11、A12、A13、A14、A15 及 A18 在 400 ppm 濃度下顯示逾 80%之活性。

實施例 B2：抗桃蚜（綠桃蚜）活性

（混合群體，全身性/進食活性，治癒性）

將遭混齡蚜蟲群侵擾的豌豆苗之根直接置放於測試溶液中。引入後 6 日，針對死亡率及對植物的特殊影響檢查樣品。

在此測試中，上表 A 中所列化合物顯示良好活性。特定而言，化合物 A1、A3、A5、A7、A8、A9、A12、A13、A14、A15 及 A18 在 400 ppm 之濃度下顯示逾 80%之活性。

實施例 B3：抗二點葉蟎（*Tetranychus urticae*）（二點蛛蟎）活性

（混合群體，進食/殘餘接觸活性，預防性）

用測試溶液噴灑 24 孔微量滴定板中之瓊脂上的菜豆葉片。乾燥之後，用混齡蟎群侵擾葉片。8 天後，針對卵死亡率、幼蟲死亡率及成蟲死亡率檢查葉片。

在此測試中，上表 A 中所列化合物顯示良好活性。特定而言，化合物 A1、A4、A5、A7、A8、A9、A10、A11、A12、A13 及 A14 在 400 ppm 之濃度下顯示逾 80%之活性。

實施例 B4：抗煙薊馬（*Thrips tabaci*）（洋蔥薊馬）活性

（混合群體，進食/殘餘接觸活性，預防性）

將向日葵葉片置放於 24 孔微量滴定板中之瓊脂上且用測試溶液噴灑。乾燥之後，用混齡薊馬群侵擾葉片。培育 6

日之後，針對死亡率及特殊影響（例如植物毒性）檢查樣品。

在此測試中，上表 A 中所列化合物顯示良好活性。特定而言，化合物 A1、A2、A4、A5、A7、A8、A9、A10、A11、A12、A13、A14 及 A15 在 400 ppm 之濃度下顯示逾 80% 之活性。

實施例 B5: 抗帶斑黃瓜葉甲 (*Diabrotica balteata*) (玉米根蟲) 活性

(殺幼蟲劑，進食/殘餘接觸活性，預防性)

藉由吸移用測試溶液處理具有人工膳食之 24 孔微量滴定板 (MTP)。乾燥之後，用幼蟲 (L2) (每孔 6-10 個) 侵擾 MTP。培育 5 日之後，針對幼蟲死亡率、拒食率及生長調節檢查樣品。

在此測試中，上表 A 中所列化合物顯示良好活性。特定而言，化合物 A1、A4、A11、A12 及 A13 在 400 ppm 之濃度下顯示逾 80% 之活性。

實施例 B6: 抗西方花薊馬 (*Frankliniella occidentalis*; western flower thrips) 活性

用經稀釋之測試溶液處理培養皿 (petri dish) 中之瓊脂上的菜豆葉片或噴灑室中之菜豆植物。乾燥之後，切下葉片且置放於塑膠杯中瓊脂層表面上且用混合群體侵擾。侵擾後 6 日 (葉片) 或 14 日 (植物)，針對所處理群體之減少檢查樣品且與未處理群體對比。

在此測試中，上表 A 中所列化合物顯示良好活性。舉例而言，化合物 A2 及 A4 在 400 ppm 之濃度下顯示逾 80%

之活性。

實施例 B7：抗煙草粉虱 (*Bemisia tabaci*; tobacco white fly) 活性

(殺幼蟲劑，接觸/進食)

用 20-30 個成蟲侵擾菜豆植物，4 日產卵期後移除成蟲。另過 7 天後，在噴灑室中用測試溶液處理具有孵化蛹 (N-2) 的菜豆植物 (2 重複)。三週後，針對所出現成蟲之數目檢查樣品。藉由比較經處理樣品與未處理樣品中所出現成蟲之數目來計算功效。

在此測試中，上表 A 中所列化合物顯示良好活性。舉例而言，化合物 A1 在 200 ppm 之濃度下顯示逾 80% 之活性。

實施例 B8：抗褐飛虱 (*Nilaparvata lugens*) (褐稻飛虱) 活性

(殺幼蟲劑，進食/接觸)

在噴灑室中用經稀釋之測試溶液處理稻秧。乾燥之後，用 20 個 N<sub>3</sub> 蛹將其侵擾 (2 重複)。處理後 6-12 日，針對死亡率、生長調節及對 F1 代的影響檢查樣品。

在此測試中，上表 A 中所列化合物顯示良好活性。舉例而言，化合物 A1、A2、A4、A7、A8、A9、A13 及 A14 在 400 ppm 之濃度下顯示逾 80% 之活性。

實施例 B9：抗豆蚜 (*Aphis craccivora*) (豇豆蚜) 之層轉移活性

使用微蟲籠 (clip cage) 用約 20 個混齡個體侵擾四季豆葉 (菜豆 (*Phaseolus vulgaris*)) 之下葉面。侵擾後 1 日，用測試溶液藉由塗抹處理上葉面。5 天後，針對死亡率

檢查樣品。

在此測試中，上表 A 中所列化合物顯示良好活性。舉例而言，化合物 A4、A7、A8、A9、A13 及 A14 在 400 ppm 之濃度下顯示逾 80% 之活性。

實施例 B10：抗紅圓介殼蟲 (*Aonidiella aurantii*) (紅介殼蟲) 活性

藉由浸漬於測試溶液中來處理馬鈴薯塊莖。一日後，用約 50 個爬蟲侵擾塊莖。施用後 6-8 週，針對下一代爬蟲之數目檢查樣品 (與未處理樣品相比)。

在此測試中，上表 A 中所列化合物顯示良好活性。舉例而言，化合物 A1 在 200 ppm 之濃度下顯示逾 80% 之活性。

實施例 B11：抗棉蚜 (*Aphis gossypii*; cotton aphid) 活性

(混合群體，全身性/進食)

將遭混齡蚜蟲群侵擾之豌豆苗之根直接置放 (2 重複) 於測試溶液中。6 天後，針對死亡率檢查樣品。

在此測試中，上表 A 中所列化合物顯示良好活性。舉例而言，化合物 A1 在 25 ppm 之濃度下顯示逾 80% 之活性。

實施例 B12：抗桃蚜 (綠桃蚜) 活性

(混合群體，進食/殘餘接觸活性，植物損害評估)

在噴灑室中用經稀釋之化合物測試溶液處理遭桃蚜混合群體侵擾之胡椒植物。處理後 6 日，針對死亡率及植物損害 (植物毒性) 檢查樣品，目測評估係使用 0-100% 評級量表 (100%=植物完全損害；0%=植物無損害) 來進行。

在此測試中，上表 A 中所列化合物顯示良好的抗桃蚜

活性及可接受之植物相容性。舉例而言，化合物 A4、A5、A7、A8 及 A13 在 200 ppm 濃度下顯示大於或等於 80% 之抗桃蚜活性及小於或等於 10% 之胡椒植物損害。

#### 實施例 B13：殺昆蟲性種子處理

用各種比率（毫克活性成分/種子）之測試化合物處理莖菜種子。將種子播植於填有土壤之花盆中。將種子置放於土壤表面後，進一步用土壤將其覆蓋。在生物檢定之前及期間，使植物在最佳溫室條件下生長。14 日後，使用豇豆蚜（豆蚜）藉由將一個含有約 150 個混合發育階段之群體之蚜蟲的已侵擾豌豆苗置放於各植物上來侵擾植物。侵擾後 7 日，計算每個植物上的蚜蟲數目。每個處理組重複 10 次。每個重複含有 1 個植物。

在此測試中，上表 A 中所列化合物在減少暴露於由已處理種子長成之莖菜植物的蚜蟲方面顯示良好活性。舉例而言，與未處理對照植物相比，化合物 A1 在 0.1 毫克活性成分/種子之比率下顯示逾 80% 之減少蚜蟲的功效。

#### 實施例 B14：抗南方根瘤線蟲 (*Meloidogyne incognita*) 活性

（囊袋測試，接觸）

將黃瓜種子播植於每個袋囊中，用測試溶液及線蟲卵溶液同時處理。處理後 12 日，針對根群中之癭減少來檢查樣品。藉由比較所處理樣品與未處理樣品之癭之形成來計算功效。

在此測試中，上表 A 中所列化合物顯示良好活性。舉例而言，化合物 A1 及 A2 在 400 ppm 之濃度下顯示逾 80%

之活性。

實施例 B15：抗豆蚜（豇豆蚜）活性

（混合群體，全身性/進食）

將遭混齡蚜蟲群侵擾之豌豆苗之根直接置放（2重複）於測試溶液中。6天後，針對死亡率檢查樣品。

在此測試中，上表 A 中所列化合物顯示良好活性。舉例而言，化合物 A8、A9、A13 及 A14 在 25 ppm 之濃度下顯示逾 80%之活性。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99110488

※申請日： 99.4.6

※IPC 分類：

C07D 471/00 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

A01P 5/00 (2006.01)

A01P 7/00 (2006.01)

A01P 9/00 (2006.01)

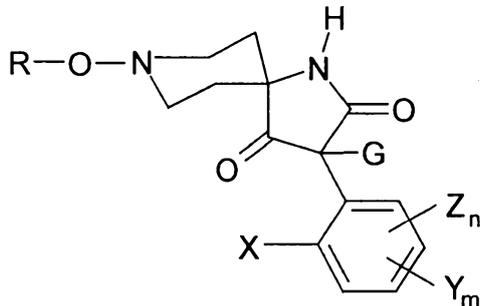
一、發明名稱：(中文/英文)

化學化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

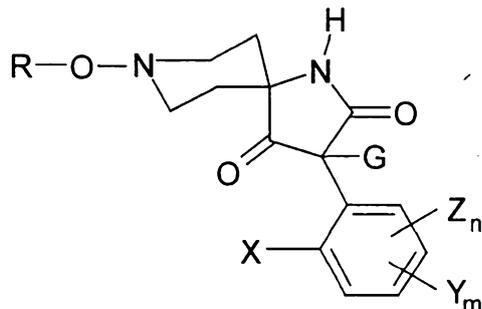
本發明係關於式 I 化合物



其中取代基如申請專利範圍第 1 項中所定義。

三、英文發明摘要：

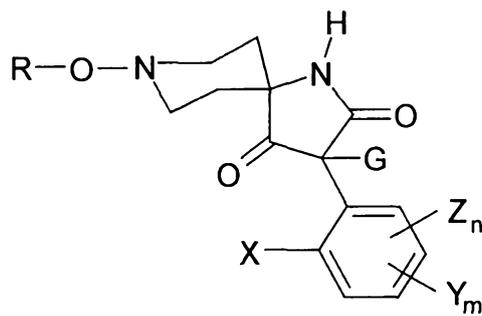
Compounds of the formula I



wherein the substituents are as defined in claim 1.

## 七、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物，



其中

X、Y 及 Z 彼此獨立地為 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、鹵素、苯基，或經 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、鹵素或氰基取代的苯基；

m 及 n 彼此獨立地為 0、1、2 或 3，其中 m+n 為 0、1、2 或 3；

G 為鹵素或硝基；且

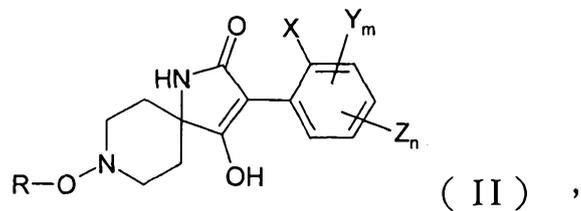
R 為氫、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 氰基烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>3-6</sub> 炔基、苄基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基(C<sub>1-4</sub>)烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(C<sub>1-4</sub>)烷基；或

其農業化學上可接受之鹽或 N-氧化物。

2. 一種除害組成物，其包含除害有效量之至少一種如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物。

3. 一種對抗及控制有害生物的方法，其包含將除害有效量之式 I 化合物或如申請專利範圍第 2 項之除害組成物施用於有害生物、有害生物所在地或易遭有害生物侵襲之植物。

4. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物的方法，其中 G 為鹵素或硝基，該方法包含使式 II 化合物



其中 X、Y、Z、m、n 及 R 具有申請專利範圍第 1 項中賦予其之含義，與鹵化劑或硝化劑在溶劑存在下且視情況在鹼及/或自由基引發劑存在下反應。

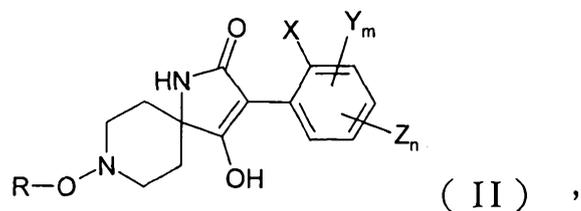
5.如申請專利範圍第 2 項之除害組成物，其除包含該式 I 化合物外，亦包含調配佐劑。

6.如申請專利範圍第 2 項之除害組成物，其除包含該式 I 化合物外，亦包含至少一種額外的殺昆蟲劑、殺蟎劑、殺線蟲劑或殺軟體動物劑。

7.如申請專利範圍第 2 項之除害組成物，其除包含該式 I 化合物外，亦包含至少一種額外的殺真菌劑、除草劑、安全劑或植物生長調節劑。

## 八、圖式：

無



其中 X、Y、Z、m、n 及 R 具有申請專利範圍第 1 項中賦予其之含義，與鹵化劑或硝化劑在溶劑存在下且視情況在鹼及/或自由基引發劑存在下反應。

5.如申請專利範圍第 2 項之除害組成物，其除包含該式 I 化合物外，亦包含調配佐劑。

6.如申請專利範圍第 2 項之除害組成物，其除包含該式 I 化合物外，亦包含至少一種額外的殺昆蟲劑、殺蟎劑、殺線蟲劑或殺軟體動物劑。

7.如申請專利範圍第 2 項之除害組成物，其除包含該式 I 化合物外，亦包含至少一種額外的殺真菌劑、除草劑、安全劑或植物生長調節劑。

## 八、圖式：

無

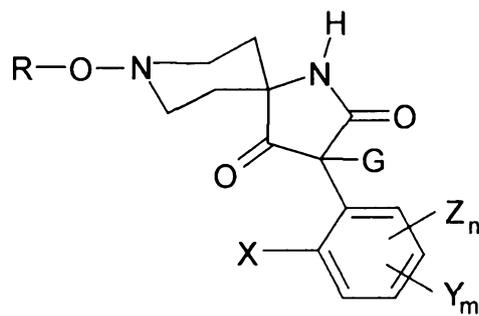
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)