202328080

(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 202328080 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：111134942 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 09 月 15 日

(51)Int. Cl.： *C07D265/36 (2006.01)* *A01N43/84 (2006.01)*
A01P13/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/09/15 美國 63/244,586
2022/01/14 美國 63/299,855
2022/08/23 美國 63/400,365

(71)申請人：美商恩科化學公司 (美國) ENKO CHEM, INC. (US)
美國

(72)發明人：安東尼 尼維爾 約翰 ANTHONY, NEVILLE JOHN (US)；加拉蒂西斯 保羅 GALATSIS, PAUL (US)；勞福 大衛 傑弗瑞 LAUFFER, DAVID JEFFREY (US)；斯楚 彼得 三世 STCHUR, PETER III (US)

(74)代理人：陳長文

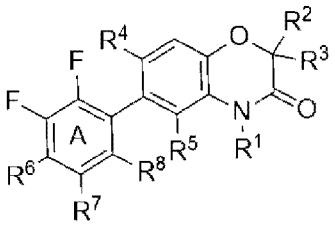
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：2 共 182 頁

(54)名稱

原紫質原氧化酶抑制劑

(57)摘要

本發明係關於通式(I)之原紫質原氧化酶抑制劑，

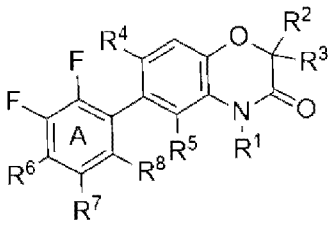


(I)

，

其中變量係經本文定義。本發明的特徵為用於製備式(I)苯并噁嗪酮之方法及中間物，包含其等之組合物，及其等作為除草劑，即用於控制有害植物之用途。本發明的特徵亦為用於控制非所需植被之方法，其等包括容許除草有效量之至少一種式(I)苯并噁嗪酮作用於植物、其等種子及/或其等棲地上。

The present invention relates to protoporphyrinogen oxidase inhibitors of the general formula (I)



(I)

，

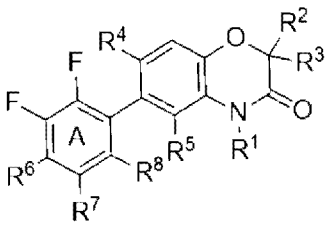
where the variables are defined herein. The invention features processes and intermediates for preparing the benzoxazinones of formula (I), compositions comprising them, and their use as herbicides - i.e. for controlling harmful plants. The invention also features methods for controlling unwanted vegetation comprising allowing an herbicidal effective amount of at least one benzoxazinone of formula (I) to act on plants, their seed, and/or their habitat.

指定代表圖：



【圖2A】

特徵化學式：



(I)

20232811
2023128080
專利案號：111134942

【發明摘要】

【中文發明名稱】

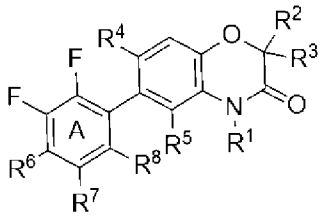
原紫質原氧化酶抑制劑

【英文發明名稱】

PROTOPORPHYRINOGEN OXIDASE INHIBITORS

【中文】

本發明係關於通式(I)之原紫質原氧化酶抑制劑，

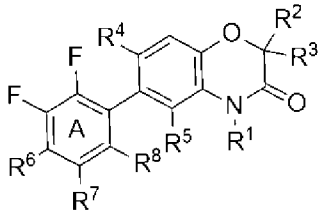


(I)，

其中變量係經本文定義。本發明的特徵為用於製備式(I)苯并噁嗪酮之方法及中間物，包含其等之組合物，及其等作為除草劑，即用於控制有害植物之用途。本發明的特徵亦為用於控制非所需植被之方法，其等包括容許除草有效量之至少一種式(I)苯并噁嗪酮作用於植物、其等種子及/或其等棲地上。

【英文】

The present invention relates to protoporphyrinogen oxidase inhibitors of the general formula (I)



(I),

where the variables are defined herein. The invention features processes and intermediates for preparing the benzoxazinones of formula

(I), compositions comprising them, and their use as herbicides - i.e. for controlling harmful plants. The invention also features methods for controlling unwanted vegetation comprising allowing an herbicidal effective amount of at least one benzoxazinone of formula (I) to act on plants, their seed, and/or their habitat.

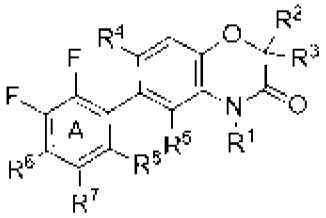
【指定代表圖】

圖2A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

原紫質原氧化酶抑制劑

【英文發明名稱】

PROTOPORPHYRINOGEN OXIDASE INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適合用作除草劑之原紫質原IX氧化酶(PPO)抑制劑。特定言之，本發明係關於某些苯并噁嗪酮化合物，包括(例如) 5-四氟苯基苯并噁嗪酮及6-五氟苯基苯并噁嗪酮；包含此等化合物之組合物；用於製造此等化合物及組合物之方法；及使用此等化合物來保護作物並控制非所需植被之方法。

【先前技術】

【0002】 自1960s以來，抑制原紫質原氧化酶(下文中稱為Protox或PPO；EC:1.3.3.4) (一種生物合成原紫質IX中之關鍵酶)之除草劑已用於選擇性雜草控制。PPO催化葉綠素及血紅素生物合成中之最後一個常見步驟，該步驟係將原紫質原IX氧化為原紫質IX [Matringe M.等人，Protoporphyrinogen oxidase as a molecular target for diphenyl ether herbicides, Biochemistry Journal (1989) 260: 231-235]。施用PPO抑制除草劑導致葉綠體及粒線體中原紫質原IX之積累，據信其洩漏至細胞溶質內，其在細胞溶質內由過氧化物酶氧化。當曝露於光時，原紫質IX於該細胞溶質中引起單峰氧之形成及其他反應性氧物種之形成，其可引起脂質過氧化及膜破裂，導致細胞快速死亡[Lee H.J.等人，Cellular localization of protoporphyrinogen-oxidizing activities of etiolated barley leaves,

Plant Physiology (1993) 102: 881]。

【0003】 迄今為止，文獻中已報導數千種PPO抑制劑，其中約30種目前用作除草劑以消滅田間雜草[Hao, G. F.等人，Protoporphyrinogen oxidase inhibitor: an ideal target for herbicide discovery, Chimia (2011) 65, 961-969]。PPO抑制除草劑包括許多不同結構類別之分子，包括二苯醚(例如乳氟禾草靈(lactofen)、三氟羧草醚(acifluorfen)、三氟羧草醚甲基酯或乙氧氟草醚(oxyfluorfen))；噁二唑(例如噁草酮(oxadiazon))；環狀醯亞胺[例如S-23142、N-(4-氯-2-氟-5-炔丙氧基苯基)-3,4,5,6-四氫鄰苯二甲醯亞胺、氯酞醯亞胺、N-(4-氯苯基)-3,4,5,6-四氫鄰苯二甲醯亞胺)]；苯基吡唑(例如TNPP-乙基、2-[1-(2,3,4-三氯苯基)-4-硝基吡唑基-5-氧基]丙酸乙酯、M&B 39279)；吡啶衍生物(例如LS 82-556)；及吡落草(phenopylate)及其O-苯基吡咯啶基-及哌啶基胺基甲酸酯類似物(Krämer W.編，Modern Crop Protection Compounds，第2版，第1卷：Herbicides, (2012) Wiley-VCH, Weinheim, Germany)。此等化合物中之許多競爭性抑制由酶催化之正常反應，顯然充當受質類似物。

【0004】 然而，此等已知化合物針對有害植物之除草性質不總是完全令人滿意。除草劑抗性雜草呈現高效雜草控制之嚴重問題，因為此等抗性雜草越來越普遍且因此藉由施用除草劑控制雜草係不再有效的，給農民帶來巨大問題。對PPO除草劑之抗性已緩慢進展(自首次商業化約四十年)，且迄今為止已於13種雜草物種中證實[Heap I, The International Survey of Herbicide Resistant Weeds. 在線可用：http://www.weedscience.org/ (October 2019)]。2001年第一種對PPO除草劑產生抗性之雜草係水麻草(waterhemp)(高水麻(*Amaranthus*

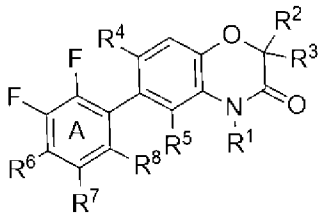
tuberculatus) [Shoup D.E.等人，Common waterhemp (*Amaranthus rudis*) resistance to protoporphyrinogen oxidase-inhibiting herbicides Weed Sci. (2003) 51:145-150]。雜草物種中對PPO除草劑之抗性已歸因於PPX2基因中之靶位點突變。例如，獨特之靶位點胺基酸缺失(Gly_{210})及$Arg_{98}Leu$取代分別賦予水麻草中之PPO抗性[Patzoldt W.L.等人，A codon deletion confers resistance to herbicides inhibiting protoporphyrinogen oxidase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2006) 103:12329-12334]及常見豬草中之PPO抗性[Rousonelos等人，Characterization of a common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) population resistant to ALS- and PPO-inhibiting herbicides, Weed Sci. (2012) 60:335-344]。

【0005】 因此，需要有效控制雜草(包括除草劑抗性雜草及特定言之PPO抗性雜草)同時對所述有用植物(作物)而言耐受的新穎方法。

【發明內容】

【0006】 在一些態樣中，本文提供即使在低施用率下仍具有高除草活性之新穎PPO抑制劑。在一些實施例中，本發明之苯并噁嗪酮(下文定義)及其等農業上合適之鹽及調配物達成經改善之葉及根滲透、經改善之易位、經改善之光譜及選擇性。

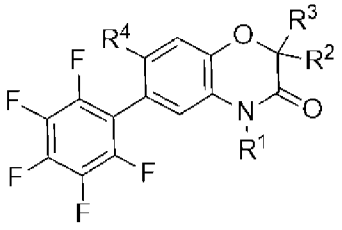
【0007】 因此，在一項態樣中，提供具有式I之苯并噁嗪酮：



(I)，

或其鹽，其中環A及R^1至R^8係如本文定義。在一些實施例中，環A含有至少4個F原子取代基。

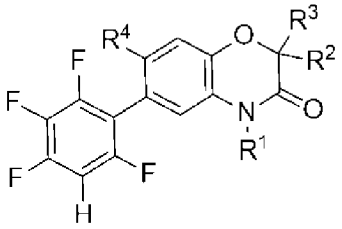
【0008】 在某些實施例中，提供具有式II之苯并噁嗪酮：



(II)，

或其鹽，其中R^1至R^4係如本文定義。

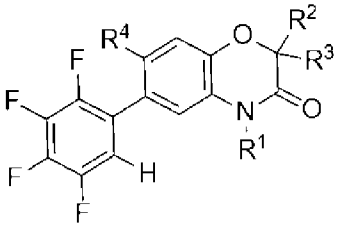
【0009】 在某些實施例中，提供具有式III之苯并噁嗪酮：



(III)，

或其鹽，其中R^1至R^4係如本文定義。

【0010】 在某些實施例中，提供具有式IV之苯并噁嗪酮：



(IV)，

或其鹽，其中R^1至R^4係如本文定義。

【0011】 在其他態樣中，亦提供一種農業組合物(在一些變更中，包括除草組合物)，其包括除草有效量的式I、II、III或IV化合物或其鹽，及至少一種選自由以下組成之群之組分：表面活性劑、固體稀釋劑及液體稀釋劑(例如，調配物)。在一些變更中，該鹽係農業上合適之鹽。在一些實施例中，該組合物視需要進一步包括至少一種另外活性成分。在一種變更中，該另外活性成分可為除草劑及/或除草劑安全劑。

【0012】 在又另一態樣中，亦提供用於製造上文認定之化合物、鹽

及組合物之方法。

【0013】 在某些態樣中，提供為用於製造本發明之一或多種化合物(包括表1之一或多種化合物)或其鹽之中間物之化合物。

【0014】 在又其他態樣中，亦提供用於控制非所需植被之生長之方法，其等包括使植被或其環境與除草有效量之本發明之化合物、其鹽或包括如本文描述之本發明之化合物之組合物接觸。

【圖式簡單說明】

【0015】 可藉由參考下列說明書結合隨附圖式一起瞭解本申請案。

【0016】 圖1A及1B顯示本發明之化合物相比於已知化合物之生長抑制百分比、施用處之壞死、木質部及韌皮部流動性。在圖1A中，針對各化合物，表示2個六種植物托盤。該托盤左側上之植物係用滲透劑(COC)處理及右側上之植物係未用COC處理。在圖1B中，針對化合物2、化合物920-4及化合物920-6，無滲透劑之3 x 2 μL液滴對新長出之稷(*Setaria italica*)葉片之近軸表面之影響。

【0017】 圖2A係顯示化合物2 (60 g ai/ha) PPO dG210突變體糙果莧(高水麻)殘餘物控制之像片。圖2B係顯示丙炔氟草胺(flumioxazin) (70 g ai/ha) PPO dG210抗性糙果莧(高水麻)殘餘物控制之像片。

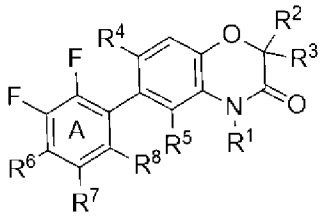
【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0018】 本申請案主張2021年9月15日申請之美國臨時專利申請案第63/244,586號、2022年1月14日申請之美國臨時專利申請案第63/299,855號及2022年8月23日申請之美國臨時專利申請案第63/400,365號之優先權，其等中之各者係以全文引用之方式併入本文中。

苯并噁嗪酮化合物

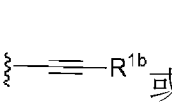
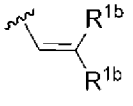
【0019】 在一項態樣中，提供具有式I之苯并噁嗪酮：



(I)，

或其合適之鹽，其中：

R^1係H或視需要經R^{1a}取代之烷基、苯基或苯甲基，其中該烷基、苯基或苯甲基中之各者係視需要經多達3個鹵原子、OH基團或O-烷基取代；

R^{1a}係或；

各R^{1b}獨立地係H、烷基或環丙基；

R^2及R^3中之各者獨立地係H、Cl、F、烷基，或R^2及R^3連同居間碳一起係環丙基；

R^4係H或F；

R^5係H或F；

R^6及R^7中之各者獨立地係鹵基、H、烷基、烯基、OH、O-烷基、O-環丙基、OCH_2CCH、$NHCH_2Ph$、$N(R^x)_2$或S-(烷基)，

其中該烷基係視需要經至少一個-OH取代；

R^8係H或鹵基；

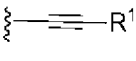
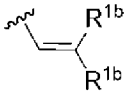
各R^x獨立地係H、烷基或C(O)烷基；及

其中環A含有至少4個鹵基取代基。

【0020】 在前述之一些變更中，

R^1係H或視需要經R^{1a}取代之C_{1-4}烷基、苯基或苯甲基，其中該烷

基、苯基或苯甲基中之各者係視需要經多達3個F原子、OH基團或OC_{1-4}烷基取代；

R^{1a}係或；

各R^{1b}獨立地係H、C_{1-4}烷基或環丙基；

R^2及R^3中之各者獨立地係H、Cl、F、CH_3，或R^2及R^3連同居間碳一起係環丙基；

R^4係H、Cl或F；

R^5係H或F；

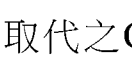
R^6及R^7中之各者獨立地係F、H、C_{1-2}烷基、烯基、OH、OC_{1-2}烷基、O-環丙基、OCH_2CCH、$NHCH_2Ph$、$N(R^x)_2$或SCH_3，

其中該C_{1-2}烷基係視需要經至少一個-OH取代；

R^8係H或F；

各R^x獨立地係H、CH_3或$C(O)CH_3$；及

其中環A含有至少4個F原子取代基。

【0021】 在一項實施例中，式I化合物之R^2、R^3及R^4中之各者係F。在另一實施例中，式I化合物之R^2、R^3及R^4中之各者係F，及R^1係CH_2CCH(即，經R^{1a}取代之C_{1-4}烷基，其中R^{1a}係，及R^{1b}係H)。

【0022】 在一些變更中，R^2及R^3中之各者獨立地係H、F、CH_3，或R^2及R^3連同居間碳一起係環丙基。

【0023】 在一些變更中，R^4及R^5中之各者獨立地係H或F。

【0024】 在另一其他實施例中，式I化合物之R^2及R^3中之各者係H及R^4係F。

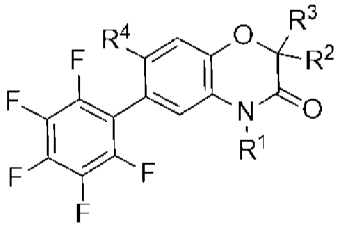
【0025】 在一項實施例中，式I化合物之R^2及R^3中之各者係F，及R^4

及R^5中之各者係H。

【0026】 在某些變更中，R^6及R^7中之各者獨立地係F、H、視需要經OH取代之C_{1-2}烷基、烯基、OH、OC_{1-2}烷基、O-環丙基、OCH_2CCH、$NHCH_2Ph$、$N(R^x)_2$或SCH_3。在一種變更中，R^6及R^7中之各者獨立地係F、H、C_{1-2}烷基、烯基、OH、OC_{1-2}烷基、$N(R^x)_2$、$N(R^x)C(O)CH_3$或SCH_3。

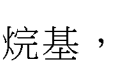
【0027】 在一些變更中，各R^x獨立地係H或CH_3。

【0028】 在另一實施例中，本發明的特徵為具有式II之苯并噁嗪酮：



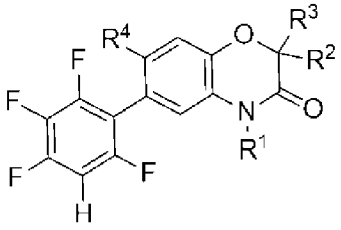
(II)，

或其鹽。

【0029】 在另一實施例中，式II化合物之R^2、R^3及R^4中之各者係F。在另一實施例中，式II化合物之R^2、R^3及R^4中之各者係F，及R^1係CH_2CCH (即，經R^{1a}取代之C_{1-4}烷基，其中R^{1a}係，及R^{1b}係H)。

【0030】 在另一其他實施例中，式II化合物之R^2及R^3中之各者係H及R^4係F。

【0031】 在另一實施例中，本發明的特徵為具有式II之苯并噁嗪酮：



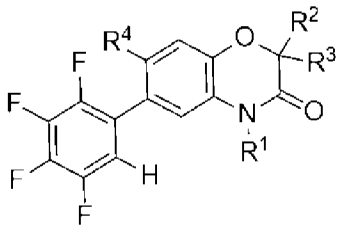
(III)，

或其鹽。

【0032】 在另一實施例中，式III化合物之R^2、R^3及R^4中之各者係F。在另一實施例中，式III化合物之R^2、R^3及R^4中之各者係F，及R^1係CH_2CCH (即，經R^{1a}取代之C_{1-4}烷基，其中R^{1a}係$\S—\equiv—R^{1b}$，及R^{1b}係H)。

【0033】 在另一其他實施例中，式III化合物之R^2及R^3中之各者係H及R^4係F。

【0034】 在另一實施例中，本發明的特徵為具有式IV之苯并噁嗪酮：



(IV)，

或其鹽。

【0035】 在另一實施例中，式IV化合物之R^2、R^3及R^4中之各者係F。在另一實施例中，式IV化合物之R^2、R^3及R^4中之各者係F，及R^1係CH_2CCH (即，經R^{1a}取代之C_{1-4}烷基，其中R^{1a}係$\S—\equiv—R^{1b}$，及R^{1b}係H)。

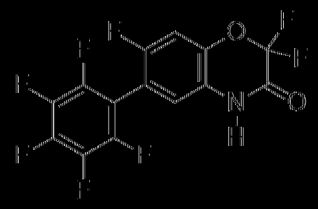
【0036】 在另一其他實施例中，式IV化合物之R^2及R^3中之各者係H及R^4係F。

【0037】 在一項態樣中，式(I)化合物係6-五氟苯基苯并噁嗪酮。

【0038】 在前述之一些變更中，鹽可為農業上合適之鹽。在某些變更中，該農業上合適之鹽係顯示除草活性之鹽，或其係或可於植物、水或土壤中轉化為具有除草活性之化合物或鹽。

【0039】 在一些態樣中，提供一種選自下表1中列舉之化合物之化合物或其鹽(包括其農業上合適之鹽)。

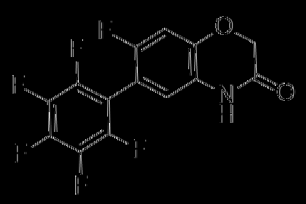
表1：例示性化合物



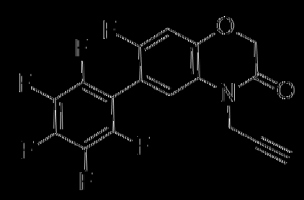
1



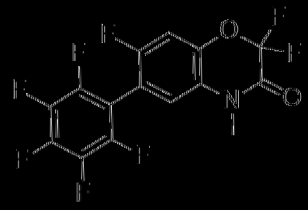
2



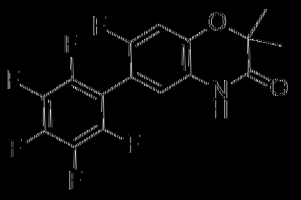
3



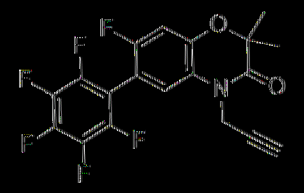
4



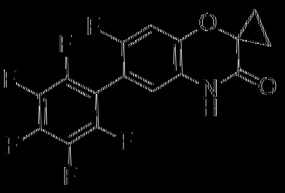
5



6



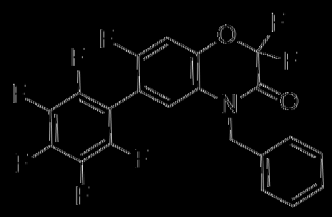
7



8



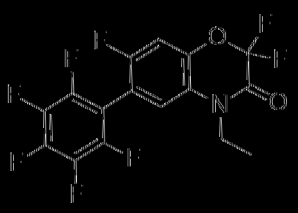
9



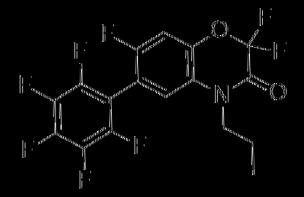
10



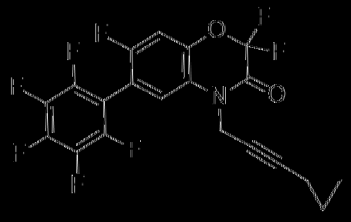
11



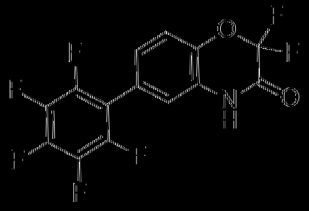
12



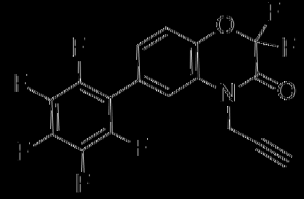
13



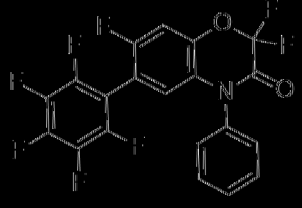
14



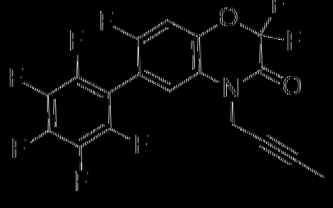
15



16



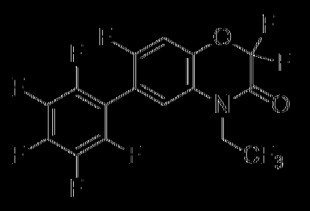
17



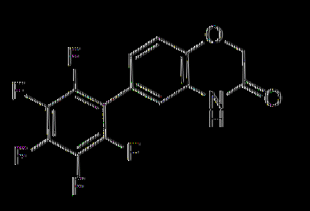
18



19



20



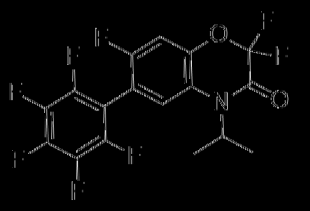
21



22



23



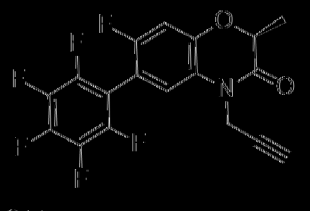
24



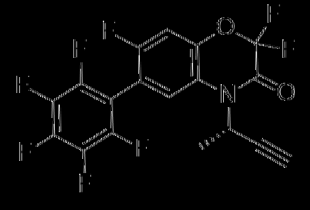
25



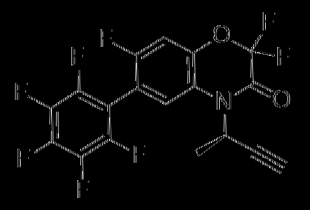
26



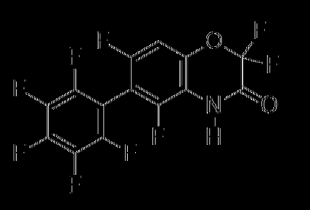
27



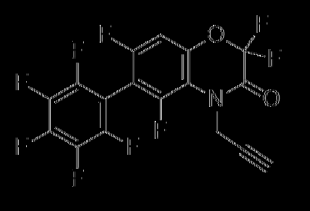
28



29



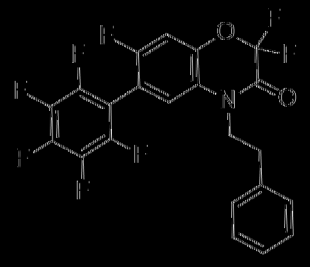
30



31



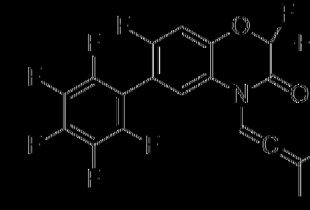
32



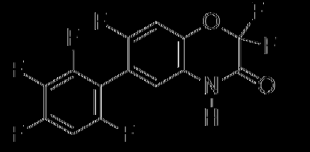
33



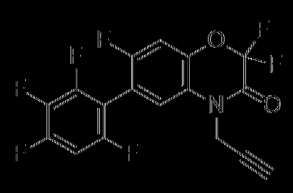
34



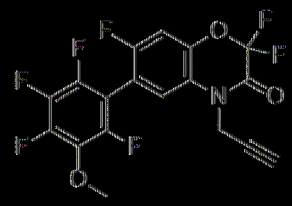
35



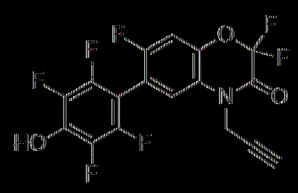
36



37



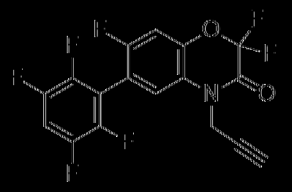
38



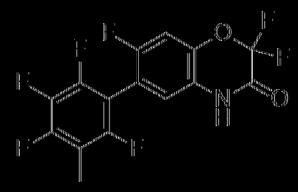
39



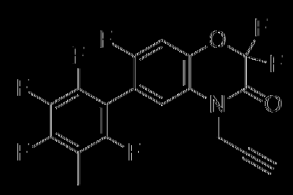
40



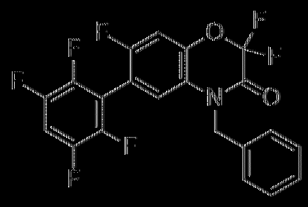
41



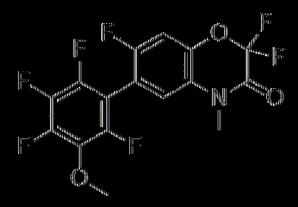
42



43



44



45



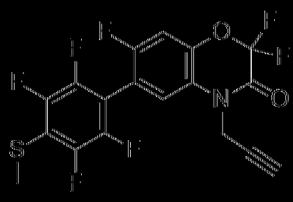
46



47



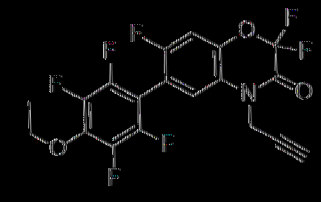
48



49



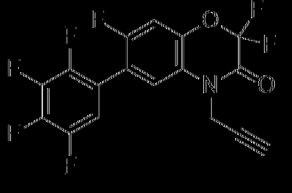
50



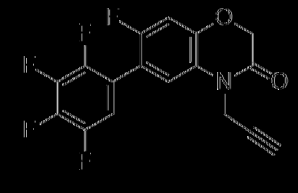
51



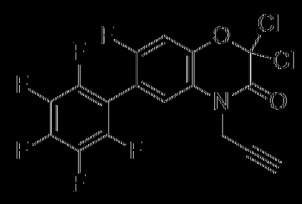
52



53



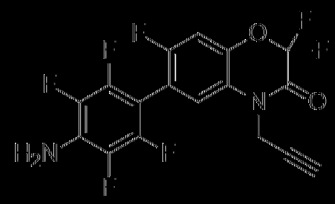
54



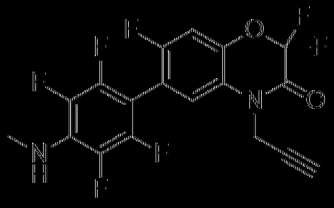
55



56



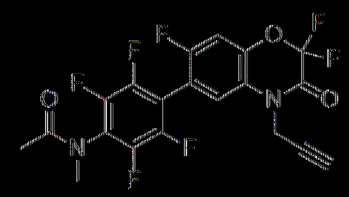
57



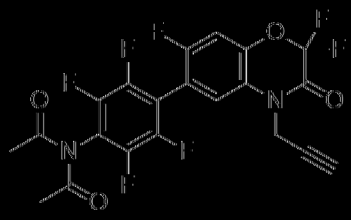
58



59



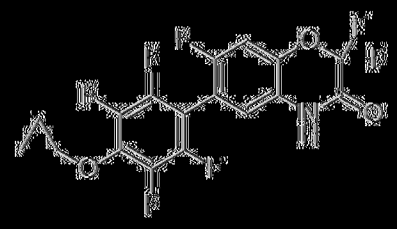
60



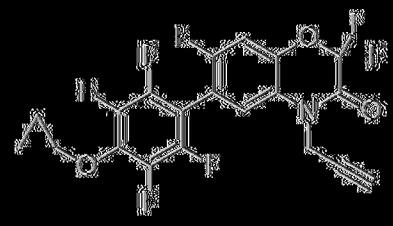
61



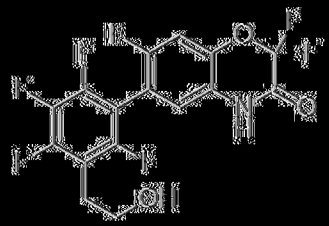
62



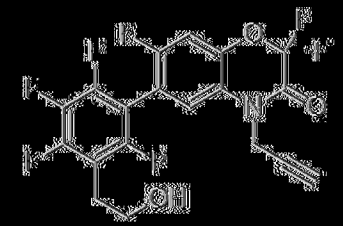
63



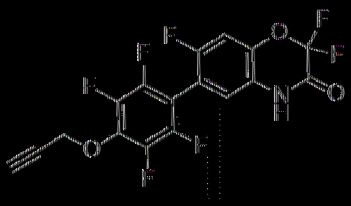
64



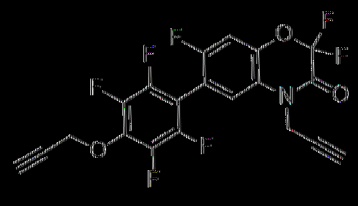
65



66



67



68

[0040] 在一典變更中，提供化合物1至53或56至68或其鹽(包括其農業上合適之鹽)。在一典變更中，提供化合物1至29或其鹽(包括其農業上合適之鹽)。在一典變更中，提供化合物1至62或其鹽(包括其農業上合適之鹽)。在一種變更中，提供化合物2或其鹽(包括其農業上合適之鹽)。

在另一變更中，提供化合物37或其鹽(包括其農業上合適之鹽)。在另一變更中，提供化合物52或其鹽(包括其農業上合適之鹽)。

定義

【0041】 如本文使用，術語「包含(comprises、comprising)」、「包括(includes、including)」、「具有(has、having)」、「含有(contains、containing)」、「特徵在於」或其任何其他變更意欲涵蓋非排他性納入，受限於明確指示之任何限制。例如，包括或包含元件列表之組合物、混合物、過程或方法未必僅限於彼等元件但可包括未明確列舉或此組合物、混合物、過程或方法固有之其他元件。

【0042】 過渡片語「由……組成」排除未指定之任何元件、步驟或成分。若在技術方案中，則此將技術方案縮小至包括除彼等通常與其相關聯之雜質外列舉者外的材料。當該片語「由……組成」出現於技術方案主體之條項中，而非緊跟在前文之後時，其僅限制該條項中中闡述之元件；其他元件不作為整體從技術方案中排除。

【0043】 此外，除非明確表示相反，否則「或」係指包括性「或」而非排他性「或」。例如，條件A或B係滿足下列中之任一者：A為真(或存在)及B為假(或不存在)，A為假(或不存在)及B為真(或存在)，及A及B兩者均為真(或存在)。

【0044】 此外，在本發明之元件或組分之前的不定冠詞「一」及「一個」預期對該元件或組分之實例數(即出現次數)無限制。因此應瞭解「一」或「一個」包括一個或至少一個，且除非該數量顯然表示單數，否則該元件或組分之單數形式亦包括複數形式。

【0045】 如本文提及，單獨或以字組組合使用之術語「幼苗」意謂

自種子之胚胎發育之幼株。

【0046】 如本文提及，單獨或於諸如「闊葉雜草」之術語中使用之術語「闊葉」意謂雙子葉植物(dicot或dicotyledon)，該術語用於描述一組以具有兩個子葉之胚胎為特徵之被子植物。

【0047】 在上文敘述中，單獨或於諸如「烷基硫基」或「鹵烷基」之複合詞中使用之術語「烷基」包括直鏈或分支鏈烷基，諸如，甲基、乙基、正丙基、異丙基，或不同之丁基、戊基或己基異構體。「烯基」包括直鏈或分支鏈烯烴，諸如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基，及不同之丁烯基、戊烯基及己烯基異構體。「烯基」亦包括多烯，諸如1,2-丙二烯基及2,4-己二烯基。「炔基」包括直鏈或分支鏈炔烴，諸如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基，及不同之丁炔基、戊炔基及己炔基異構體。「炔基」亦可包括包含多個三鍵之部分，諸如2,5-己二炔基。

【0048】 「烷氧基」包括(例如)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基及不同之丁氧基、戊氧基及己氧基異構體。

【0049】 「環烷基」包括(例如)環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0050】 單獨或於諸如「鹵烷基」之複合詞中或當用於諸如「經鹵素取代之烷基」之描述中時的術語「鹵素」或「鹵基」包括氟、氯、溴或碘。

【0051】 取代基中碳原子之總數係由「C_i-C_j」或「C_{i-j}」前綴指示，其中i及j係1至10之數字。例如，C_{1-4}烷基磺醯基透過丁基磺醯基指定甲基磺醯基；C_2烷氧基烷基指定CH_3OCH_2-；C_3烷氧基烷基指定(例如)$CH_3CH(OCH_3)$-、$CH_3OCH_2CH_2$-或$CH_3CH_2OCH_2$-；及C_4烷氧基烷基指定

經含有總計四個碳原子之烷氧基取代之烷基之各種異構體，實例包括$CH_3CH_2CH_2OCH_2$-及$CH_3CH_2OCH_2CH_2$-。

【0052】 當化合物係經攜載指示該等取代基之數量可超過1之下標之取代基取代時，該等取代基(當其等超過1時)係獨立地選自定義之取代基之群，例如，$(R^1)_m$，其中m係0、1、2或3。此外，當該下標指示某一範圍(例如$(R)_{i-j}$)時，則取代基之數量可選自介於「i」與「j」 (含)之間的整數。當基團含有取代基(例如，其可為氫(H))時，則當此取代基視為氫時，應認知此等同於未經取代之基團。當顯示可變基團視需要結合至某一位置時，則即使該可變基團定義中未列舉，氫仍可於該位置。當據報基團上之一或多個位置係「未取代」或「未經取代」時，則氫原子係經結合以佔據任何自由價。

【0053】 除非另有指示，否則作為本發明之化合物之組分之「環」或「環系統」係碳環或雜環。

【0054】 「芳族」指示環原子中之各者係基本上於相同平面內且具有垂直於環平面之p軌道，及$(4n + 2)$ π個電子，其中n係正整數，係與該環相關聯以符合休克耳定則。術語「芳族環系統」表示其中該環系統之至少一個環係芳族之碳環或雜環環系統。

【0055】 術語「非芳族環系統」表示可為完全飽和，及部分或完全飽和之碳環或雜環環系統，前提條件為該環系統中之環均不為芳族的。

【0056】 結合雜環一起使用之術語「視需要經取代」係指未經取代或具有至少一個不消除未經取代之類似物具有之生物活性之非氫取代基之基團。如本文使用，除非另有指示，否則下列定義應適用。術語「視需要經取代」可與片語「經取代或未經取代」或與術語「(未)經取代」互換使

用。除非另有指示，否則視需要經取代之基團可於該基團之各可取代之位置具有取代基，且各取代係彼此獨立的。

【0057】 術語「可接受之鹽」或「鹽」當與本發明之化合物相關時包括陽離子或陰離子。較佳之陽離子係鹼金屬之離子，較佳鋰、鈉及鉀離子，鹼土金屬之離子，較佳鈣及鎂離子，及過渡金屬之離子，較佳錳、銅、鋅及鐵離子，進一步銨及經取代之銨，其中一至四個氫原子係經以下置換：C_1-C_4-烷基、羥基-C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基、羥基-C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基、苯基或苯甲基，較佳銨、甲基銨、異丙基銨、二甲基銨、二乙基銨、二異丙基銨、三甲基銨、三乙基銨、參(異丙基)銨、庚基銨、十二烷基銨、十四烷基銨、四甲基銨、四乙基銨、四丁基銨、2-羥基乙基銨(乙醇胺鹽)、2-(2-羥基乙-1-氧基)乙-1-基銨(二甘醇胺鹽)、二(2-羥基乙-1-基)銨(二乙醇胺鹽)、參(2-羥基乙基)銨(三乙醇胺鹽)、參(2-羥基丙基)銨、苯甲基三甲基銨、苯甲基三乙基銨、N,N,N-三甲基乙醇銨(膽鹼鹽)，此外鏻離子、銃離子，較佳三(C_1-C_4-烷基)銃，諸如三甲基銃，及氧化銃離子，較佳三(C_1-C_4-烷基)氧化銃，及最後多元胺之鹽，諸如N,N-雙-(3-胺基丙基)甲基胺及二伸乙基三胺。

【0058】 有用之酸加成鹽之陰離子主要為氯離子、溴離子、氟離子、碘離子、硫酸氫根、甲基硫酸根、硫酸根、磷酸二氫根、磷酸氫根、硝酸根、碳酸氫根、碳酸根、六氟矽酸根、六氟磷酸根、苯甲酸根，及亦C_1-C_4-鏈烷酸之陰離子，較佳甲酸根、乙酸根、丙酸根及丁酸根。

【0059】 如本文使用，術語「非所需植被」及「有害植物」為同義詞。

本發明之化合物之製備

【0060】 此項技術中已知範圍廣泛之合成方法以可製備芳族及非芳族雜環及環系統；針對廣泛之綜述，參見Comprehensive Heterocyclic Chemistry之第八卷，A. R. Katritzky及C. W. Rees主編，Pergamon Press, Oxford, 1984及Comprehensive Heterocyclic Chemistry II之第十二卷，A. R. Katritzky, C. W. Rees及E. F. V. Scriven主編，Pergamon Press, Oxford, 1996。

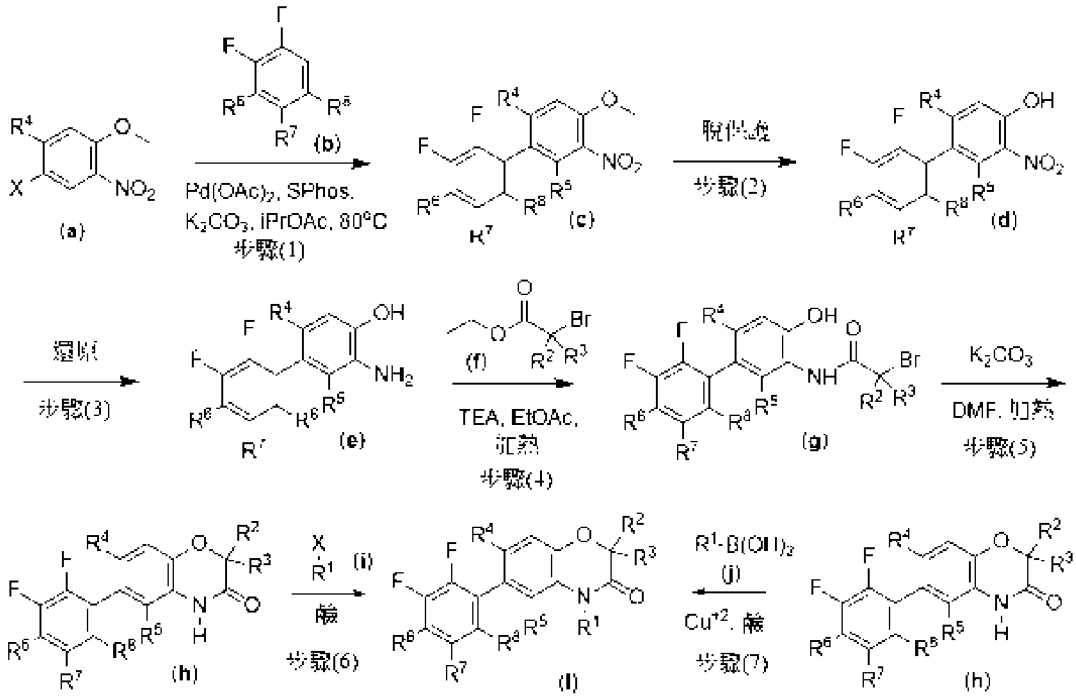
【0061】 本發明之化合物可呈一或多種立體異構體的形式存在。各種立體異構體包括對映體、非對映體、構型異構體及幾何異構體。立體異構體係構成相同但其等原子之空間排佈不同之異構體且包括對映體、非對映體、順式-反式異構體(亦稱為幾何異構體)及構型異構體。構型異構體由圍繞單鍵之受限旋轉產生，其中旋轉勢壘足夠高以允許分離異構體物種。熟習此項技術者將認知一種立體異構體當相對於其他立體異構體富集時或當與其他立體異構體分離時可更具有活性及/或可顯示有利效應。另外，熟習技工已知分離、富集及/或選擇性製備該等立體異構體之方式。本發明之化合物可呈立體異構體之混合物、個別立體異構體或呈光學活性形式存在。針對立體異構之所有態樣之綜合討論，參見Ernest L. Eliel及Samuel H. Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994。本發明之化合物通常以多於一種形式存在，及本發明之式因此包括其等表示之化合物之所有結晶及非結晶形式。非結晶形式包括為固體之實施例(諸如蠟狀物及膠狀物)及為液體之實施例(諸如溶液及熔化物)。結晶形式包括基本上表示單晶型之實施例及表示多晶型物之混合物(即不同之結晶類型)之實施例。術語「多晶型」係指化學化合物之特定結晶形式，其可以不同之結晶形式結晶，此等形式於晶格中具有分子之不

同排佈及/或構象。儘管多晶型可具有相同之化學組成，但由於共結晶水或於該晶格中可弱或強結合之其他分子之存在或缺乏，其等之組成亦可不同。多晶型之此等化學、物理及生物性質可不同，諸如晶形、密度、硬度、顏色、化學穩定性、熔點、吸濕性、懸浮性、溶解速率及生物可用性。熟習此項技術者將認知相對於相同化合物之另一多晶型物或多晶型物之混合物，本發明之化合物之多晶型物可顯示有利效應(例如，適用於製備有用之調配物、改良生物性能)。製備並分離本發明之化合物之特定多晶型物可藉由熟習此項技術者已知的方法達成，包括(例如)使用選定溶劑及溫度結晶。針對多晶型之綜合討論，參見R. Hilfiker編，Polymorphism in the Pharmaceutical Industry, Wiley-VCH, Weinheim, 2006。

【0062】 熟習此項技術者認知因為在環境及生理條件下，化學化合物之鹽係與其等相應之非鹽形式平衡，所以鹽共用該等非鹽形式之生物效用。因此，本發明之化合物之範圍廣泛之鹽適用於控制非所需植被(即為農業上合適之)。本發明之化合物之鹽包括與無機或有機酸之酸加成鹽，諸如氫溴酸、鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、乙酸、丁酸、富馬酸、乳酸、馬來酸、丙二酸、草酸、丙酸、水楊酸、酒石酸、4-甲苯磺酸或戊酸。當本發明之化合物含有酸性部分時(諸如羧酸或苯酚)，鹽亦包括彼等與有機或無機鹼形成者，諸如吡啶、三乙胺或氨，或鈉、鉀、鋰、鈣、鎂或鋇之醯胺、氫化物、氫氧化物或碳酸鹽。

【0063】 此外，本發明的特徵為用於製備本發明之化合物之方法及中間物。此等化合物可藉由合成有機化學領域中已知的一般方法製備。可使用如方案1a、1b及2中描述之下列方法及變更中之一或多者。

【0064】 在一項一般實例中，式I化合物可如如方案1a中顯示製備。

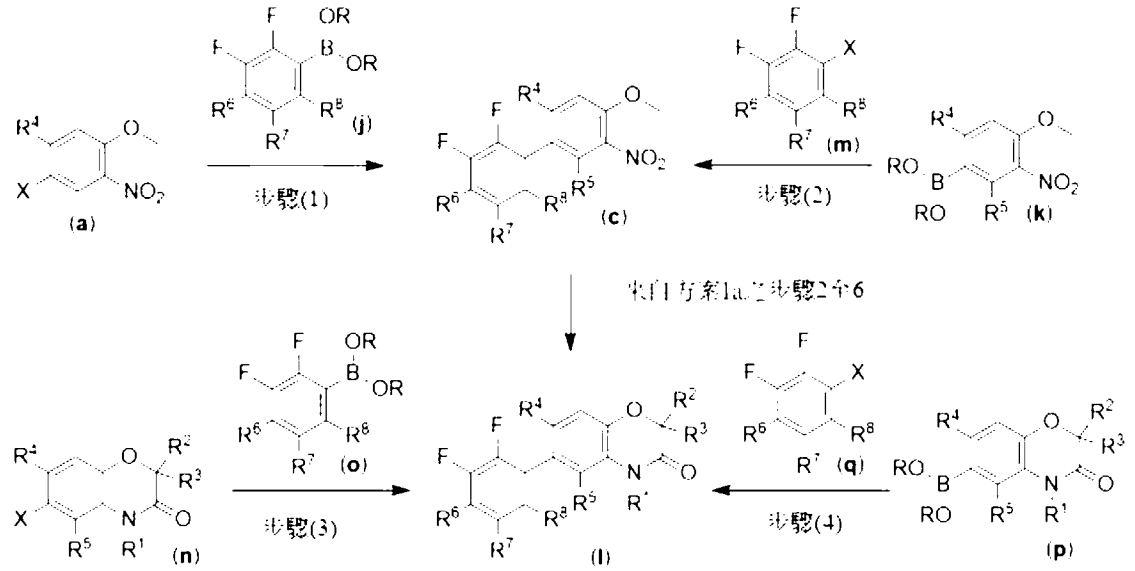


方案1a

【0065】 因此，式c化合物可藉由式a化合物，其中X係Br或I，與式b之經取代之苯基使用交聯反應條件在如方案1a之步驟1中顯示之金屬觸媒之幫助下之反應製備。合適之觸媒包括鈀觸媒，諸如與2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(SPhos)組合之$Pd(OAc)_2$。如方案1a之步驟2中顯示，式d化合物可藉由式c化合物之芳基甲基醚在酸性條件下之脫甲基製備。在一項實例中，可使用路易士酸，諸如三溴化硼。如方案1a之步驟3中顯示，式e化合物可藉由式d化合物之硝基之還原製備。熟習此項技術者已知用於此之數種方法，包括使用催化氫化、硫化鈉或亞硫酸氫鈉。如方案1a之步驟4中顯示，式g化合物可藉由在鹼性條件下於有機溶劑中使式e化合物之胺基與合適之式f鹵乙酸鹽縮合製備。在一項實例中，鹼係三烷基胺，諸如三乙胺或二異丙基乙胺。如方案1a之步驟5中顯示，式h苯并噁嗪酮(式I化合物，其中R^1係H)可經由於合適之極性有機溶劑(諸如DMF或DMSO)中式g化合物之酚羥基與N-醯基鹵化物之間的分子內環閉合製備。

如方案1a之步驟6中顯示，式I化合物(其中R^1係(例如)視需要經取代之C_{1-4}烷基)可藉由使式h化合物之苯并噁嗪酮胺基與式i烷基或芳基鹵化物在適用於鍵形成之條件下反應形成。或者，式h化合物可與式j硼酸使用陳-林(Chan-Lam)型偶合反應以形成式I化合物。

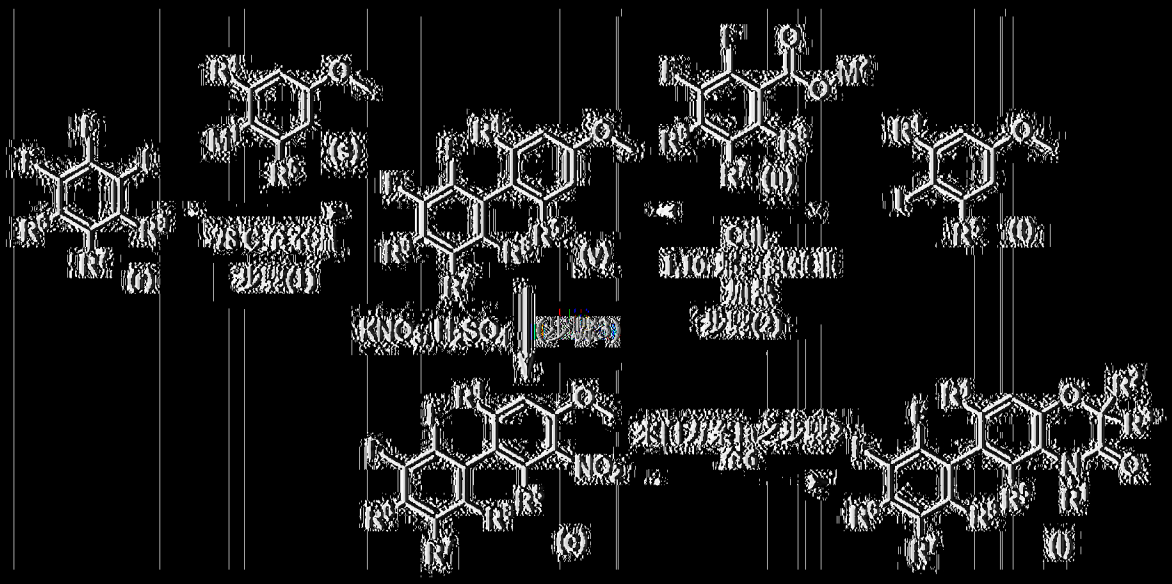
【0066】 在另一一般實例中，式I化合物可如方案1b中顯示製備。



方案1b

【0067】 因此，式j苯基硼酸(其中R = H)或硼酸苯酯(例如，其中-$B(OR)_2$表示頻那醇酯)可於鈴木-宮浦型反應中使用合適之觸媒偶合至經合適取代之苯基溴化物或碘化物偶合以產生式c化合物(步驟1)。此亦可在相似條件下藉由使式k化合物與化合物m反應進行(步驟2)。採用類似於如方案1中描述之步驟2至6之步驟然後可用以將式c化合物轉化為式I化合物。或者，式n化合物可與式o化合物(步驟3)或式p化合物可與式q化合物(步驟4)在鈴木條件下反應以產生式I化合物。

【0068】 在又另一一般實例中，式I化合物可如方案2中顯示製備。

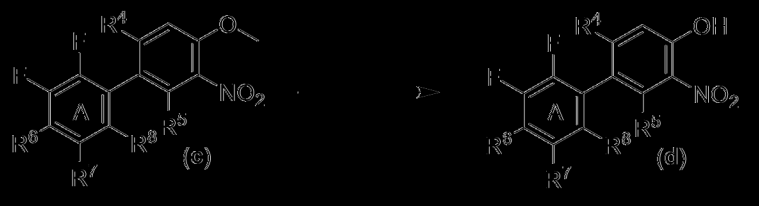


方案2

〔0069〕因此，如方案2之步驟1中顯示，使式r氟化苯基化合物(其中L係脫離基，諸如Br、I或OTf (三氟甲磺酸鹽))與式s化合物反應，其中M^1係鹼金屬，諸如Li，或係MgBr，諸如格林納試劑中發現者，以產生式v化合物。或者，如方案2之步驟2中顯示，式v化合物係藉由使式t化合物，其中L係脫離基，諸如Br或I，與式u化合物在適用於熟習此項技術者已知的Cu介導之芳基-芳基交聯之條件下反應產生。然後，如方案2之步驟3中顯示，該式v化合物可經硝化，接著進行方案1a之步驟2至6以產生式I化合物。

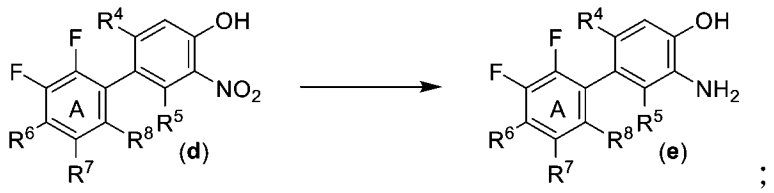
〔0070〕在一項態樣中，提供一種製備如本文描述之式(I)化合物或其鹽之方法，其包括：

將式(c)化合物或其鹽脫保護，以產生式(d)化合物或其鹽，



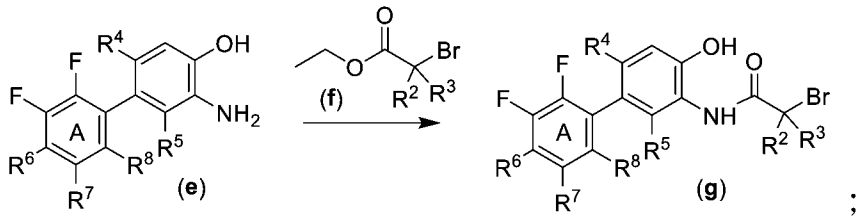
；

將式(d)化合物或其鹽還原，以產生式(c)化合物或其鹽，



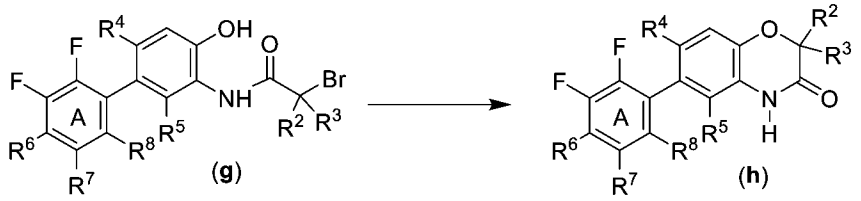
；

使式(e)化合物或其鹽，與式(f)化合物或其鹽反應，以產生式(g)化合物或其鹽，



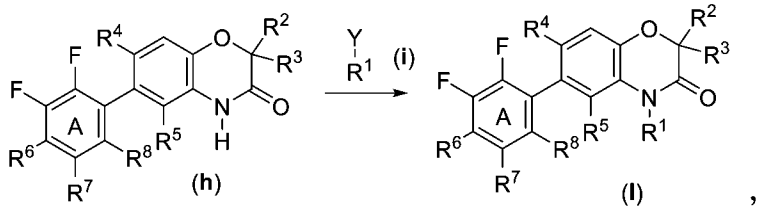
；

將式(g)化合物或其鹽環化，以產生式(h)化合物或其鹽，



；及

使式(h)化合物或其鹽，與式(I)化合物或其鹽反應，以產生式(I)化合物或其鹽，



，

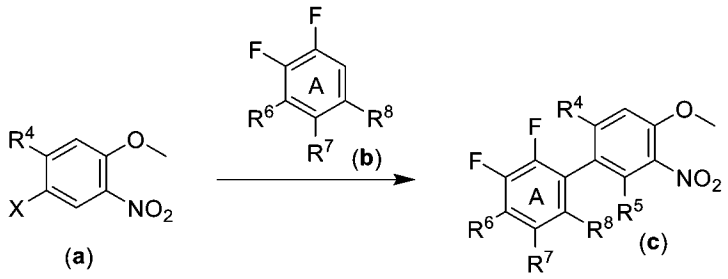
其中：

Y係X或$B(OH)_2$；

X係Br或I；及

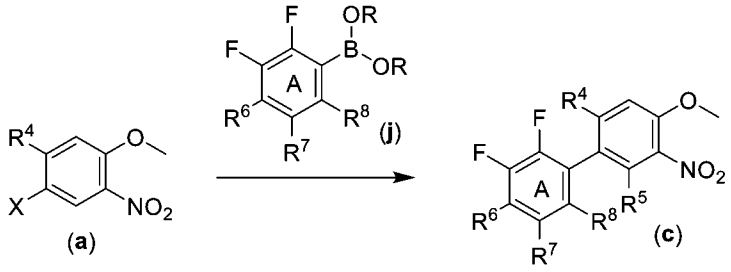
R^1至R^8及環A係如本文針對式(I)定義。

【0071】 在一些實施例中，式(c)化合物或其鹽係根據一種方法製備，該方法包括使式(a)化合物或其鹽，與式(b)化合物或其鹽反應，以產生式(c)化合物或其鹽，



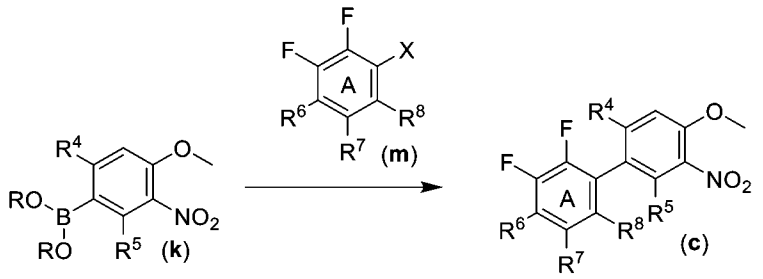
。

【0072】在一些實施例中，式(c)化合物或其鹽係根據一種方法製備，該方法包括使式(a)化合物或其鹽，與式(j)化合物或其鹽反應，以產生式(c)化合物或其鹽，



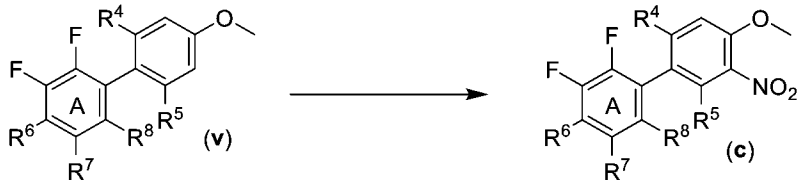
其中R係H或苯基。

【0073】在一些實施例中，式(c)化合物或其鹽係根據一種方法製備，該方法包括使式(k)化合物或其鹽，與式(m)化合物或其鹽反應，以產生式(c)化合物或其鹽，



。

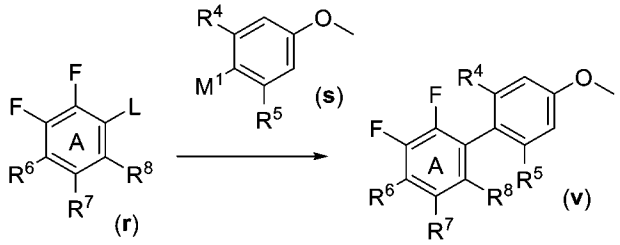
【0074】在一些實施例中，式(c)化合物或其鹽係根據一種方法製備，該方法包括使式(v)化合物或其鹽反應，以產生式(c)化合物或其鹽，



。

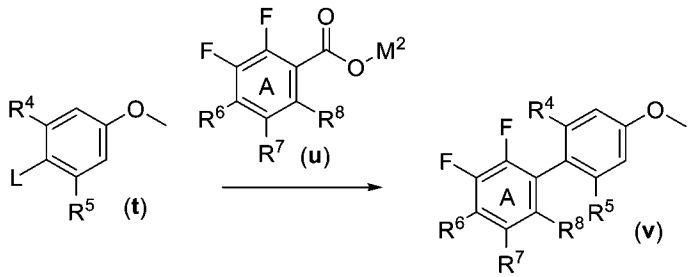
【0075】在一些實施例中，式(v)化合物或其鹽係根據一種方法製

備，該方法包括式(r)化合物或其鹽，與式(s)化合物或其鹽反應，以產生式(v)化合物或其鹽，



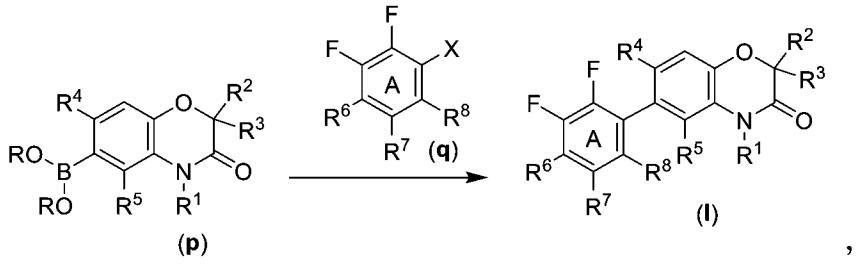
其中L係Br、I或OTf；及M^1係鹼金屬。

【0076】 在一些實施例中，式(v)化合物或其鹽係根據一種方法製備，該方法包括使式(t)化合物或其鹽，與式(u)化合物或其鹽反應，以產生式(v)化合物或其鹽，



其中L係Br、I或OTf；及M^2係鹼金屬。

【0077】 在一項態樣中，提供一種製備式(I)化合物或其鹽之方法，其包括使式(p)化合物或其鹽，與式(q)化合物或其鹽反應，以形成式(I)化合物或其鹽，



，

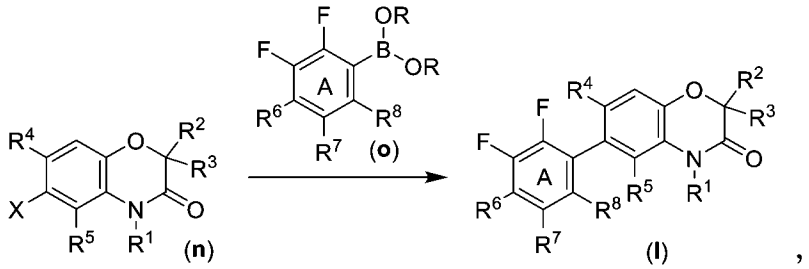
其中：

R係H或苯基；

X係Br或I；及

R^1至R^8及環A係如本文針對式(I)定義。

【0078】 在一項態樣中，提供一種製備式(I)化合物或其鹽之方法，其包括使式(n)化合物或其鹽，與式(o)化合物或其鹽反應，以形成式(I)化合物或其鹽，



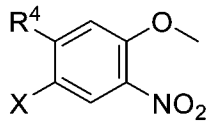
其中：

R係H或苯基；

X係Br或I；及

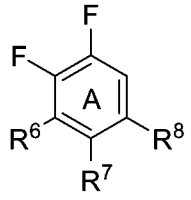
R^1至R^8及環A係如本文針對式(I)定義。

【0079】 在另一態樣中，提供一種式(a)化合物或其鹽，



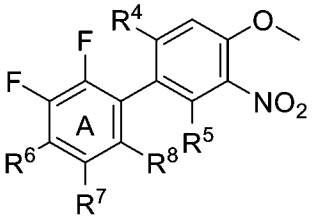
其中X係Br或I，及R^4係如針對式(I)定義。

【0080】 在另一態樣中，提供一種式(b)化合物或其鹽，



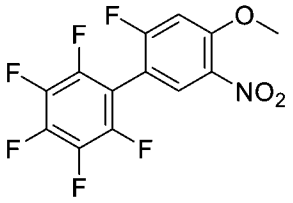
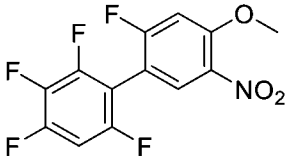
其中R^6至R^8及環A係如針對式(I)定義。

【0081】 在另一態樣中，提供一種式(c)化合物或其鹽，

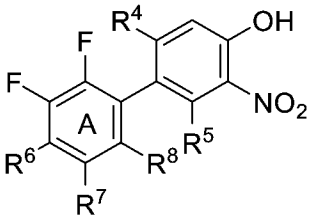


(c)

其中R^4至R^8及環A係如針對式(I)定義。

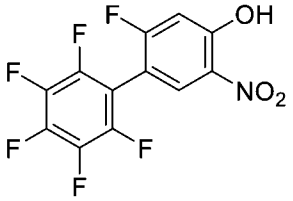
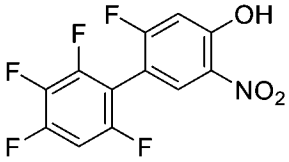
【0082】在一項實施例中，式(c)化合物係  或  。

【0083】在另一態樣中，提供一種式(d)化合物或其鹽，

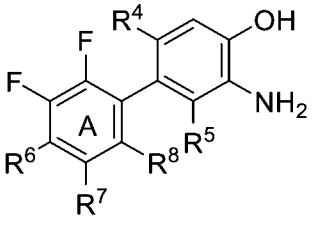


(d)

其中R^4至R^8及環A係如針對式(I)定義。

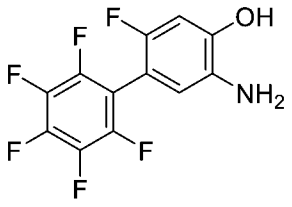
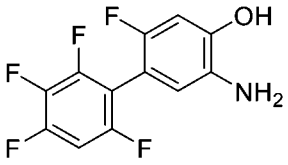
【0084】在一項實施例中，式(d)化合物係  或  。

【0085】在另一態樣中，提供一種式(e)化合物或其鹽，

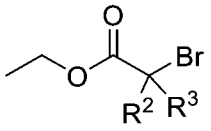


(e)

其中R^4至R^8及環A係如針對式(I)定義。

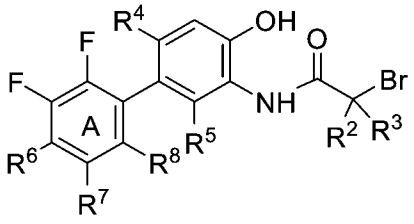
【0086】在一項實施例中，式(e)化合物係  或  。

【0087】在另一態樣中，提供一種式(f)化合物或其鹽，

 (f)

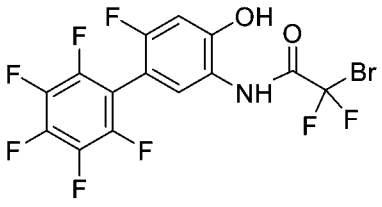
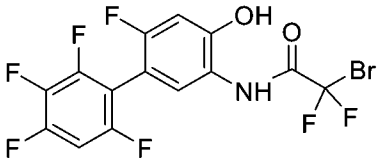
其中R^2及R^3係如針對式(I)定義。

【0088】在另一態樣中，提供一種式(g)化合物或其鹽，

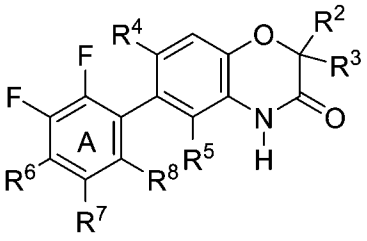


(g)

其中R^4至R^8及環A係如針對式(I)定義。

【0089】在一項實施例中，式(g)化合物係  或  。

【0090】在另一態樣中，提供一種式(h)化合物或其鹽，



(h)

其中R^2至R^8及環A係如針對式(I)定義。

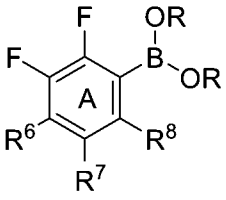
【0091】 在另一態樣中，提供一種式(I)化合物或其鹽，



(i)

其中Y係X或$B(OH)_2$；X係Br或I；及R^1係如針對式(I)定義。

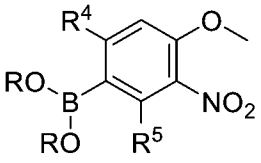
【0092】 在另一態樣中，提供一種式(j)化合物或其鹽，



(j)

其中R^6至R^8及環A係如針對式(I)定義。

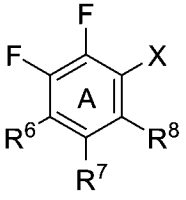
【0093】 在另一態樣中，提供一種式(k)化合物或其鹽，



(k)

其中R^4及R^5係如針對式(I)定義。

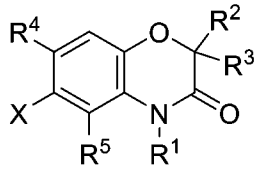
【0094】 在另一態樣中，提供一種式(m)化合物或其鹽，



(m)

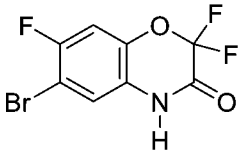
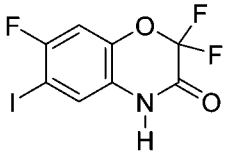
其中R^6至R^8及環A係如針對式(I)定義。

【0095】 在另一態樣中，提供一種式(n)化合物或其鹽，

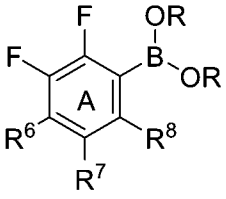


(n)

其中X係Br或I，及R^1至R^5係如針對式(I)定義。

【0096】在一項實施例中，式(n)化合物係或。

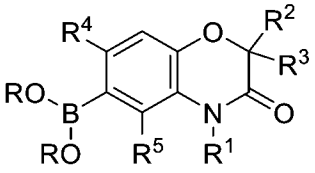
【0097】在另一態樣中，提供一種式(o)化合物或其鹽，



(o)

其中R係H或苯基，及R^6至R^8及環A係如針對式(I)定義。

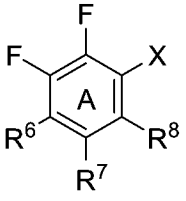
【0098】在另一態樣中，提供一種式(p)化合物或其鹽，



(p)

其中R係H或苯基，及R^1至R^5係如針對式(I)定義。

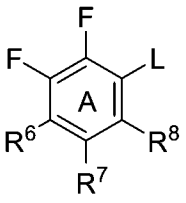
【0099】在另一態樣中，提供一種式(q)化合物或其鹽，



(q)

其中X係Br或I；及R^6至R^8及環A係如針對式(I)定義。

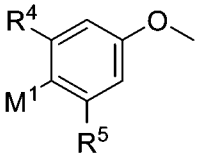
【0100】在另一態樣中，提供一種式(r)化合物或其鹽，



(r)

其中L係Br、I或OTf；及R^6至R^8及環A係如針對式(I)定義。

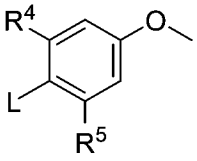
【0101】 在另一態樣中，提供一種式(s)化合物或其鹽，



(s)

其中M^1係鹼金屬，及R^1、R^4及R^5係如針對式(I)定義。

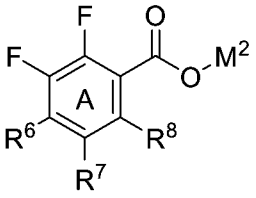
【0102】 在另一態樣中，提供一種式(t)化合物或其鹽，



(t)

其中L係Br、I或OTf；及R^4至R^5係如針對式(I)定義。

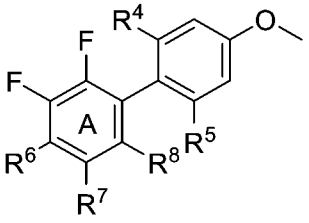
【0103】 在另一態樣中，提供一種式(u)化合物或其鹽，



(u)

其中M^2係鹼金屬；及R^6至R^8及環A係如針對式(I)定義。

【0104】 在另一態樣中，提供一種式(v)化合物或其鹽，



(v)

其中R^4至R^8及環A係如針對式(I)定義。

【0105】 本文針對式(I)描述之實施例及變更中之任一者亦適用於式

(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)或(v)之中間物。

【0106】 熟習此項技術者應認知各種官能基可轉化為其他官能基以提供本發明之不同化合物。針對以簡單明瞭之方式闡述官能基之相互轉化之寶貴資源，參見Larock, R. C，Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations，第2版，Wiley- VCH, New York, 1999。

【0107】 應認知上文描述用於製備本發明之化合物之一些試劑及反應條件可與中間物中存在之某些官能基不相容。在此等情況下，將保護/脫保護序列或官能基相互轉化併入合成內將有助於獲得所需之產物。保護基之使用及選擇將為化學合成中之熟習此項技術者顯而易見(參見，例如，Greene, T. W.；Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis，第2版；Wiley: New York, 1991)。熟習此項技術者將認知，在一些情況下，如任何個別方案中繪示在引入給定試劑後，可有必要進行未詳細描述之另外例行性合成步驟以完成本發明之化合物之合成。熟習此項技術者亦將認知可有必要以除由經呈現以製備本發明之化合物之特性暗示之順序外之順序進行上文方案中闡述之步驟之組合。

【0108】 熟習此項技術者亦將認知文明描述之本發明之化合物及中間物可經受各種親電、親核、自由基、有機金屬、氧化及還原反應以添加取代基或修飾現有取代基。

組合物

【0109】 在某些態樣中，本發明之化合物(包括其農業上合適之鹽)可用作調配物中之除草活性成分，及至少一種另外組分選自由以下組成之

群：表面活性劑、固體稀釋劑及液體稀釋劑，其等充當載劑。調配物成分係經選擇以與活性成分之物理性質、施用方式及環境因素(諸如土壤類型、濕度及溫度)一致。

【0110】 在一些變更中，此處提供之組合物係除草劑。在一些變更中，該等組合物包含控制或修飾植物生長之本發明之化合物。在某些變更中，該等組合物包含除草有效量之該化合物，使得此化合物之量可對植物生長產生控制或修飾效應。控制或修飾效應包括所有與自然發展之偏差，例如殺滅、阻滯、葉片灼傷、白化、矮化及類似物。

【0111】 液體調配物包括溶液(包括可乳化濃縮物)、懸浮液、乳液(包括微乳液、水包油乳液、可流動濃縮物及/或懸浮乳液)，及類似物，其視需要可增稠為凝膠。水性液體調配物之一般類型為可溶性濃縮物、懸浮液濃縮物、膠囊懸浮液、濃縮乳液、微乳液、水包油乳液、可流動濃縮物及懸浮乳液。非水性液體調配物之一般類型係可乳化濃縮物、微乳化濃縮物、可分散濃縮物及油分散液。

【0112】 固體調配物之一般類型係粉塵、粉末、顆粒、小丸、小珠、丸粒、錠劑、填充膜(包括種子包衣)，及類似物，其等可為水分散性(「可潤濕」)或水溶性的。由成膜溶液或可流動懸浮液形成之膜及包衣特別適用於種子處理。活性成分可經(微)囊封並進一步形成懸浮液或固體調配物。或者，活性成分之整個調配物可經囊封(或「包覆」)。囊封可控制或延遲該活性成分之釋放。可乳化顆粒組合可乳化濃縮物調配物及乾燥顆粒調配物兩者之優點。高強度調配物係主要用作中間物用於進一步調配。

【0113】 可噴塗調配物係通常在噴塗前於合適之介質中延展。此等液體及固體調配物係經調配以容易稀釋於噴霧介質(通常水)，但偶爾另一

合適之介質(諸如芳族或石蠟烴或植物油)中。噴霧體積可在每公頃約一至幾千公升之範圍內，但更通常係於每公頃約十至幾百公升之範圍內。可噴塗調配物可與水或另一合適之介質罐式混合，用於藉由空中或地面施用進行葉面處理，或用於施用至植物之生長介質。

【0114】 液體及乾燥調配物可在種植期間直接計量至滴灌系統內或計量至溝渠內。

【0115】 表2中顯示，調配物將通常含有於下列近似範圍內之有效量之活性成分、稀釋劑及表面活性劑，其等總計為100重量%。

表2：調配比率

	重量百分比		
	活性成分	稀釋劑	表面活性劑
水分散性及水溶性顆粒、錠劑及粉末	0.001至90	0至99.999	0至15
油分散液、懸浮液、乳液溶液(包括可乳化濃縮物)	1至50	40至99	0至50
粉塵	1至25	70至99	0至5
顆粒及小丸	0.001至99	5至99.999	0至15
高強度調配物	90至99	0至10	0至2

【0116】 固體稀釋劑包括(例如)黏土，諸如膨潤土、蒙脫石、綠坡縷石及高嶺土、石膏、纖維素、二氧化鈦、氧化鋅、澱粉、糊精、糖類(例如，乳糖、蔗糖)、二氧化矽、滑石、雲母、矽藻土、脲、碳酸鈣、碳酸鈉及碳酸氫鈉及硫酸鈉。典型之固體稀釋劑係描述於Watkins等人，Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers，第2版，Dorland Books, Caldwell, New Jersey中。

【0117】 液體稀釋劑包括(例如)水；N,N-二甲基烷醯胺(例如，N,N-二甲基甲醯胺)；檸檬烯；二甲亞碸；N-烷基吡咯啶酮(例如，N-甲基吡咯啶酮)；烷基磷酸鹽(例如，三乙基磷酸鹽)；乙二醇；三乙二醇；

丙二醇；二丙二醇；聚丙二醇；碳酸丙烯酯；碳酸丁烯酯；石蠟(例如，白色礦物油、正烷烴、異烷烴)；烷基苯；烷基萘；甘油；三乙酸甘油酯；山梨醇；芳族烴；脫芳脂族物；烷基苯；烷基萘；酮類，諸如環己酮、2-庚酮、異氟爾酮及4-羥基-4-甲基-2-戊酮；乙酸酯類，諸如乙酸異戊酯、乙酸己酯、乙酸庚酯、乙酸辛酯、乙酸壬酯、乙酸十三酯及乙酸異冰片酯；其他酯類，諸如烷化乳酸酯、二元酯、烷基及芳基苯甲酸酯及γ-丁內酯；及醇類，其等可為直鏈、分支鏈、飽和或不飽和的，諸如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、異丁醇、正己醇、2-乙基己醇、正辛醇、癸醇、異癸醇、異十八醇、十六醇、月桂醇、十三醇、油醇、環己醇、四氫糠醇、二丙酮醇、甲酚及苯甲醇。液體稀釋劑亦包括飽和及不飽和脂肪酸之甘油酯(通常C_6-C_{22})，諸如植物種子及水果油(例如，橄欖油、蓖麻油、亞麻籽油、芝麻油、玉米(玉蜀黍)油、花生油、葵花籽油、葡萄籽油、紅花油、棉籽油、大豆油、菜籽油、椰子油及棕櫚仁油)、動物來源之脂肪(例如，牛脂、豬油、豚脂、魚肝油、魚油)，及其混合物。液體稀釋劑亦包括烷化脂肪酸(例如，甲基化、乙基化、丁基化)，其中該等脂肪酸可藉由來自植物及動物來源之甘油酯之水解獲得及可藉由蒸餾純化。典型之液體稀釋劑係描述於C. Marsden及S. Mann，Solvents Guide, Cleaver-Hume Press, London, 1963中。

【0118】本發明之固體及液體調配物通常包括一或多種表面活性劑。當添加至液體時，表面活性劑(亦稱為「界面活性劑」)一般修飾，最常減小該液體之表面張力。取決於表面活性劑分子中親水性及親脂性基團之性質，表面活性劑可用作潤濕劑、分散劑、乳化劑或消泡劑。

【0119】表面活性劑可分類為非離子型、陰離子型或陽離子型。適

用於本發明調配物之非離子型表面活性劑包括(但不限於)：醇烷氧基酯，諸如基於天然及合成醇(其等可為分支鏈或直鏈)及由醇及環氧乙烷、環氧丙烷、環氧丁烷或其混合物製備之醇烷氧基酯；胺乙氧基酯、烷醇醯胺及乙氧基化烷醇醯胺；烷氧基化甘油三酯，諸如乙氧基化大豆油、蓖麻油及菜籽油；烷基苯酚烷氧基酯，諸如辛基苯酚乙氧基酯、壬基苯酚乙氧基酯、二壬基苯酚乙氧基酯及十二烷基苯酚乙氧基酯(由苯酚及環氧乙烷、環氧丙烷、環氧丁烷或其混合物製備)；由環氧乙烷或環氧丙烷製備之嵌段聚合物及其中末端嵌段係由環氧丙烷製備之反嵌段聚合物；乙氧基化脂肪酸；乙氧基化脂肪酯及油；乙氧基化甲基酯；乙氧基化三苯乙烯基苯酚(包括彼等由環氧乙烷、環氧丙烷、環氧丁烷或其混合物製備者)；脂肪酸酯、甘油酯、基於羊毛脂之衍生物、聚氧乙烯酯，諸如聚乙氧基化山梨醇脂肪酸酯、聚乙氧基化山梨醇脂肪酸酯及聚乙氧基化甘油脂肪酸酯；其他山梨醇衍生物，諸如山梨醇酯；聚合表面活性劑，諸如無規共聚物、嵌段共聚物、醇酸PEG (聚乙二醇)樹脂、接枝或梳狀聚合物及星形聚合物；聚乙二醇(PEG)；聚乙二醇脂肪酸酯；聚矽氧基表面活性劑；及糖衍生物，諸如蔗糖酯、烷基聚糖苷及烷基多醣。

【0120】 有用之陰離子型表面活性劑包括(但不限於)：烷基芳基磺酸及其等鹽；羧基化醇或烷基苯酚乙氧基酯；二苯基磺酸酯衍生物；木質素及木質素衍生物，諸如木質磺酸鹽；馬來酸或琥珀酸或其等酸酐；烯烴磺酸鹽；磷酸鹽酯，諸如醇烷氧基酯之磷酸鹽酯、烷基苯酚烷氧基酯之磷酸鹽酯及苯乙烯基苯酚乙氧基酯之磷酸鹽酯；基於蛋白質之表面活性劑；肌胺酸衍生物；苯乙烯基苯酚醚硫酸鹽；油及脂肪酸之硫酸鹽及磺酸鹽；乙氧基化烷基苯酚之硫酸鹽及磺酸鹽；醇之硫酸鹽；乙氧基化醇之硫酸

鹽；胺及醯胺之磺酸鹽，諸如N,N-烷基牛磺酸酯；苯、異丙苯、甲苯、二甲苯及十二烷基及十三烷基苯之磺酸鹽；縮合萘之磺酸鹽；萘及烷基萘之磺酸鹽；分餾石油之磺酸鹽；琥珀酸磺酯；及磺基琥珀酸酯及其等衍生物，諸如二烷基磺基琥珀酸酯鹽。

【0121】 有用之陽離子型表面活性劑包括(但不限於)：醯胺及乙氧基化醯胺；胺，諸如N-烷基丙烷二胺、三伸丙基三胺及二伸丙基四胺及乙氧基化胺、乙氧基化二胺及丙氧基化胺(由胺及環氧乙烷、環氧丙烷、環氧丁烷或其混合物製備)；胺鹽，諸如乙酸胺及二胺鹽；四級銨鹽，諸如四級鹽、乙氧基化四級鹽及二四級鹽；及氧化胺，諸如烷基二甲胺氧化物及雙-(2-羥基乙基)-烷基氧化胺。

【0122】 亦適用於本發明調配物者係非離子型及陰離子型表面活性劑之混合物或非離子型及陽離子型表面活性劑之混合物。非離子型、陰離子型及陽離子型表面活性劑及其等推薦用途係揭示於範圍廣泛之公開參考文獻中，包括由McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.公開之McCutcheon's Emulsifiers and Detergents，年度美國及國際版；Sisely及Wood，Encyclopedia of Surface Active Agents, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964；及A. S. Davidson及B. Milwidsky，Synthetic Detergents，第七版，John Wiley and Sons, New York, 1987。

【0123】 本發明之調配物亦可含有熟習此項技術者已知作為調配物助劑(其等中之一些可視為用作固體稀釋劑、液體稀釋劑或表面活性劑)之調配物助劑及添加劑。此等調配物助劑及添加劑可控制下列：pH (緩衝劑)、處理期間發泡(諸如聚有機矽氧烷之消泡劑)、活性成分之沈降(懸浮

劑)、黏度(觸變增稠劑)、容器內微生物生長(抗微生物劑)、產品冷凍(防凍劑)、顏色(染料/顏料分散液)、洗除(成膜劑或黏著劑)、蒸發(蒸發延緩劑)及其他調配物內容物。成膜劑包括(例如)聚乙酸乙烯酯、聚乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯基吡咯啶酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙烯醇共聚物及蠟。調配物助劑及添加劑之實例包括彼等列舉於由McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.公開之McCutcheon's 第2卷：Functional Materials，年度國際及北美版；及PCT公開案WO 03/024222中者。

【0124】本發明之化合物及任何其他活性成分係通常藉由將活性成分溶解於溶劑中或藉由研磨於液體或乾燥稀釋劑中併入本發明調配物內。溶液(包括可乳化濃縮物)可藉由簡單混合成分製備。若預期用作可乳化濃縮物之液體調配物之溶劑係水不互溶的，則通常添加乳化劑以在用水稀釋時乳化含有活性成分之溶劑。粒徑高達2,000微米之活性成分漿液可使用介質磨機濕磨以獲得平均直徑低於3微米之顆粒。水性漿液可製成成品懸浮液濃縮物(參見，例如，美國專利第3,060,084號)或藉由噴霧乾燥進一步處理以形成水分散性顆粒。乾燥調配物通常需乾燥研磨方法，其等產生於2微米至10微米範圍內之平均粒徑。粉塵及粉末可藉由摻混及通常研磨(諸如用鎚碎機或流體能量研磨機)製備。顆粒及小丸可藉由將活性材料噴塗於預製顆粒載劑上或藉由聚集技術製備。參見Browning，「Agglomeration」，Chemical Engineering, December 4, 1967，第147-48頁，Perry's Chemical Engineer's Handbook，第4版，McGraw-Hill, New York, 1963，第8至57頁及下列，及PCT公開案WO 91/13546。小丸可如美國專利第4,172,714號中描述製備。水分散性及水溶性顆粒可如美

國專利第4,144,050及3,920,442號及德國專利第3,246,493號中之教示製備。錠劑可如美國專利第5,180,587、5,232,701及5,208,030號中之教示製備。膜可如大不列顛專利第2,095,558號及美國專利第3,299,566號中之教示製備。

【0125】針對關於調配物領域之其他資訊，參見T. S. Woods，Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge中之「The Formulator's Toolbox - Product Forms for Modern Agriculture」，T. Brooks及T. R. Roberts編，第九屆國際農藥化學大會論文集，劍橋皇家化學學會，1999，第120至133頁。亦參見美國專利第3,235,361號，第6列，第16行至第7列，第19行及實例10至41；美國專利第3,309,192號，第5列，第43行至第7列，第62行及實例8、12、15、39、41、52、53、58、132、138至140、162至164、166、167及169至182；美國專利第2,891,855號，第3列，第66行至第5列，第17行及實例1至4；Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961，第81至96頁；Hance等人，Weed Control Handbook，第8版，Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989；及Developments in formulation technology, PJB Publications, Richmond, UK, 2000。

生物活性

【0126】測試結果指示本發明之化合物係苗前及/或苗後高度活性之除草劑及/或植物生長調節劑。本發明之化合物針對苗後雜草控制(例如，在雜草幼苗自土壤出現之後施用)及苗前雜草控制(例如，在雜草幼苗自土壤出現之前施用)一般顯示最高活性。其等中之許多在需完全控制所有植

被之區域(諸如燃料儲罐周圍、工業儲存區、停車場、汽車影院、機場、河岸、灌溉及其他水道、看板及公路及鐵路結構周圍)中可用於廣譜苗前及/或苗後雜草控制。本發明之許多化合物憑藉作物相比於雜草中之選擇性代謝，或由作物及雜草中生理抑制位點之選擇性活性，或藉由選擇性放置於作物及雜草之混合物之環境上或環境內而適用於選擇性控制作物/雜草混合物內之草及闊葉雜草。熟習此項技術者將認知化合物或化合物組內此等選擇性因素之較佳組合可藉由進行例行性生物及/或生化分析容易地確定。

【0127】 在一些變更中，本文提供一種控制非所需植被之方法，其包括施用式I、II、III或IV化合物或其鹽(包括其農業上合適之鹽)。在一些變更中，該化合物係以低施用比率施用。在某些變更中，該化合物係以1至10,000 g/10,000 m^2、2至5,000 g/10,000 m^2、5至2,000 g/10,000 m^2、1至1000 g/10,000 m^2、1至500 g/10,000 m^2、1至100 g/10,000 m^2、1至75 g/10,000 m^2、15至1000 g/10,000 m^2、15至100 g/10,000 m^2、15至75 g/10,000 m^2或15至60 g/10,000 m^2之比率施用。在前述之某些變更中，以前述施用比率施用該化合物導致非所需植被之苗後控制及/或非所需植被之苗前控制。

【0128】 在某些變更中，施用化合物(包括以前述施用比率)導致燒毀。在一種變更中，燒毀係指在處理時使用除草劑以減少雜草之存在。燒毀係通常用以最小或免耕田地，因為該等雜草無法藉由耕作土壤控制。燒毀應用可在收穫後及/或在作物出苗前使用。燒毀可適用於生長季節之間出現的雜草。

【0129】 在某些變更中，施用化合物(包括以前述施用比率)可實現

殘餘物控制。本文描述之化合物可用作苗前除草劑，其等可在種植作物後，但在出現作物及/或雜草前施用。視為苗前之除草劑亦可稱為彼等實現「殘餘物控制」者，並提供對發芽或新出現雜草之延伸控制。

【0130】 在一種變更中，非所需植被係經至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或約100%控制。在前述之一些變更中，該非所需植被係雜草。在一種變更中，該非所需植被係抗PPO抑制劑之雜草。

【0131】 由本發明中之化合物處理之作物田之實例包括食用作物田，諸如花生田、大豆田、玉米田及小麥田，飼料作物田，諸如高粱田及燕麥田，工業作物田，諸如棉花田及油菜田，及糖作物田，諸如甘蔗田及紅菜頭田。在一種變更中，由本文化合物處理之作物田包括玉米、大豆、小麥及棉花田。

【0132】 由本發明中之化合物處理之蔬菜田之實例包括用於種植茄科蔬菜(茄子、番茄、甜椒、辣椒、洋芋，及類似物)之田地、用於種植葫蘆科蔬菜(黃瓜、南瓜、西葫蘆、西瓜、甜瓜，及類似物)之田地、用於種植十字花科蔬菜(蘿蔔、蕪菁、辣根、大頭菜、大白菜、捲心菜、芥菜、花椰菜、花菜，及類似物)之田地、用於種植紫菀科蔬菜(牛蒡、茼蒿、朝鮮薊、萵苣，及類似物)之田地、用於種植百合科蔬菜(韭菜、洋蔥、大蒜及蘆筍)之田地、用於種植傘狀花科蔬菜(胡蘿蔔、歐芹、芹菜、防風草，及類似物)之田地、用於種植藜科蔬菜(菠菜、紅頭菜，及類似物)之田地、用於種植薄荷科蔬菜(紫蘇、薄荷、羅勒及薰衣草)之田地、草莓田、甘薯田、山藥田及芋頭田。

【0133】本發明中多年生土地作物之實例包括果園、茶園、桑園、咖啡園、香蕉園、棕櫚園、開花樹田、開花樹園、種植場、苗圃、林地及花園。本發明中果樹之實例包括仁果(蘋果、梨、沙梨、中國木瓜、木瓜，及類似物)、核果(桃、李、油桃、梅、櫻桃、杏、乾果李，及類似物)、柑橘類水果(溫州蜜柑、柑橘、檸檬、酸橙、葡萄柚，及類似物)、堅果類果樹(栗子、核桃、榛子樹、杏仁、開心果、腰果樹、澳洲堅胡桃樹，及類似物)、漿果類水果(葡萄、藍莓、蔓越莓、黑莓、覆盆子，及類似物)、日本柿子、橄欖及枇杷。

【0134】本發明中非作物用地之實例包括運動場、空地、鐵路邊緣、公園、停車場、道路邊緣、乾河床、電力線下之土地、住宅用地及工廠用地。

【0135】於本發明之作物田中種植之作物不受限制，只要該作物係一般作為作物種植之品種。

【0136】上文提及之品種之植物可為藉由自然雜交產生之植物、可藉由突變產生之植物、F1雜交植物或轉基因植物(亦稱為基因改造植物)。該植物一般具有諸如獲得對除草劑之耐受性、積累對害蟲之毒性物質、抑制對疾病之易感性、增加產量潛力、改善對生物及非生物應激源之耐受性、積累物質及改善保存性及可加工性之性質。

【0137】F1雜交植物係藉由將兩個不同植株之品種雜交獲得之第一代雜交植物，且通常具有性狀優於親代中之任一者之雜種優勢。轉基因植物具有從另一生物體或類似物(諸如微生物)引入之外源基因且具有在自然環境中藉由雜交、誘變或自然重組不容易獲得之性質。

【0138】用於生產上文提及之植物之技術之實例包括習知育種技

術；基因工程技術；基因體育種技術；新穎育種技術；及基因體編輯技術。習知育種技術係用於獲得藉由突變或雜交具有所需性質之植物。基因工程技術包括用於藉由自另一生物體(例如，微生物)提取目標基因(DNA)並將該目標基因引入目標生物體之基因體內以賦予目標生物體新性質之技術。基因工程技術亦包括用於藉由使該植物中存在之另一基因沉默賦予新穎或經改良之性質之反義技術或RNA干擾技術。基因體育種技術係用於使用基因體資訊改良育種效率，及該等基因體育種技術之實例包括DNA標誌物(亦稱為基因體標誌物或遺傳標誌物)育種技術及基因體選擇。例如，DNA標誌物育種係一種使用DNA標誌物自大量雜交後代選擇具有目標有用性狀基因之後代之方法，該DNA標誌物係充當特定有用性狀基因於該基因體上之位置之標誌物的DNA序列。在該方法中，當雜交後代係幼年植物時，使用DNA標誌物對其進行分析，以有效縮短育種所需之時間。

【0139】 基因體選擇係一種從預先獲得的表現型及基因體資訊建立預測公式，在不評估該表現型之情況下從該預測公式及該基因體資訊預測性狀的技術且係一種可有助於改良育種效率之技術。術語「新穎育種技術」係將分子生物技術組合而成之品種改良(育種)技術之一般術語。新穎育種技術之實例包括同源基因改造/內源基因改造(cisgenesis/intragenesis)、寡核苷酸定向誘變、RNA依賴性DNA甲基化、基因體編輯、對GM砧木或接穗之嫁接、反向育種、農桿菌滲入(agroinfiltration)及種子生產技術(SPT)。基因體編輯技術係用於以序列特異性方式轉化遺傳資訊，且可使用該技術刪除鹼基序列、取代胺基酸序列、引入外源基因，及類似物。工具之實例包括序列特異性基因體修飾技

術，諸如可序列特異性DNA裂解之鋅指核酸酶(鋅指，ZFN)、TALEN、CRISPR-Cas9、CRISPER-Cpf1、巨核酸酶及藉由修飾前述工具產生之CAS9切口酶及目標AID。

【0140】 上文提及之植物之實例包括國際農業生物技術應用獲取服務(ISAAA)電子資訊網站(http://www.isaaa.org/)中登記之基因改造作物之資料庫(GM批准資料庫)中列舉之植物。更特定之實例係除草劑耐受植物、害蟲抗性植物、疾病抗性植物、產品(例如，澱粉、胺基酸及脂肪酸)之品質改善(例如，含量增加或減少或組成改變)之植物、肥力性狀改善之植物、非生物應激耐受植物及與生長或產率相關之性狀改善之植物。

【0141】 獲得除草劑耐受性之機制包括降低藥劑與其目標之間的親和力、藉由使該藥劑失活，或抑制該藥劑於植物體內之併入或易位之經表現之酶快速代謝(分解、修飾，及類似物)該藥劑。已藉由基因工程化技術賦予除草劑耐受性之植物之實例包括已賦予對以下之耐受性之植物：4-羥基苯基丙酮酸雙加氧酶(下文中縮寫為HPPD)抑制劑(諸如異噁唑草酮及甲基磺草酮)、乙醯乳酸合酶(下文中縮寫為ALS)抑制劑(諸如含有咪草煙之咪唑啉酮除草劑及含有噻磺隆-甲基之磺醯基脲除草劑)、5-醇丙酮莽草酸-3-磷酸合酶(下文中縮寫為EPSP)抑制劑(諸如草甘膦)、麩醯胺酸合酶抑制劑(諸如草銨膦)、生長素除草劑(諸如2,4-D及麥草畏劑(dicamba))及含有溴苯腈之甲醛基(oxynyl)除草劑。由本發明之組合處理之較佳之除草劑耐受性轉基因植物係穀類，諸如小麥、大麥、黑麥及燕麥、加拿大油菜、高粱、大豆、稻米、油菜、甜菜、甘蔗、葡萄、扁豆、葵花、苜蓿、仁果、核果、咖啡、茶、草莓、草坪草、番茄、洋芋、黃瓜，及蔬菜，諸如萵苣，及更佳之除草劑耐受性轉基因植物係穀類，諸如小麥、大麥、黑麥及

燕麥、大豆、稻米、藤本植物、番茄、洋芋及仁果。

【0142】在一項實例中，為獲得草甘膦除草劑耐受性植物，自以下引入一或多種基因：來自根癌土壤桿菌(*Agrobacterium tumefaciens*)菌株CP4之草甘膦耐受性EPSPS基因(CP4 epsps)；草甘膦代謝酶基因(gat4601、gat4621)，其中來自地衣芽孢桿菌(*Bacillus licheniformis*)之草甘膦代謝酶(草甘膦N-乙醯基轉移酶)基因之代謝活性藉由混排技術增強；來自人蒼白桿菌(*Ochrobacterum anthropi*)菌株LBAA之草甘膦代謝酶(草甘膦氧化酶基因、goxv247)；及來自具有草甘膦耐受性突變(mepsps、2mepsps)之玉蜀黍之EPSPS基因。該等植物之主要實例係苜蓿(*Medicago sativa*)、阿根廷油菜(*Argentine canola*) (歐洲油菜(*Brassica napus*))、棉花(陸地棉(*Gossypium hirsutum L.*))、匍匐翦股穎(*creeping bentgrass*) (西伯利亞剪股穎(*Agrostis stolonifera*))、玉蜀黍(玉米(*Zea mays L.*))、波蘭油菜(雞毛菜(*Brassica rapa*))、馬鈴薯(陽芋(*Solanum tuberosum L.*))、大豆(黑豆(*Glycine max L.*))、甜菜(菜菜(*Beta vulgaris*))及小麥(普通小麥(*Triticum aestivum*))。一些草甘膦耐受性轉基因植物可購買獲得。例如，表現來自農桿菌之草甘膦耐受性EPSPS之基因改造植物可以諸如「Roundup Ready®」之商品名購買獲得，其中表現來自芽孢桿菌且具有藉由混排技術增強之代謝活性之草甘膦代謝酶之基因改造植物可以諸如「Optimum® GAT®或「Optimum® Gly加拿大油菜」之商品名購買獲得，及其中表現來自玉蜀黍且具有草甘膦耐受性突變之EPSPS之基因改造植物可以商品名「GlyTol®」購買獲得。

【0143】在另一實例中，為獲得草銨膦除草劑耐受性植物，自以下引入一或多種基因：草銨膦N-乙醯基轉移酶(PAT)基因(bar)，其係來自吸

水鏈黴菌(*Streptomyces hygroscopicus*)之草銨膦代謝酶；草胺膦N-乙醯基轉移酶(PAT)酶基因(pat)，其係來自產綠色鏈黴菌(*Streptomyces viridochromogene*)之草銨膦代謝酶；及來自產綠色鏈黴菌菌株Tu494之合成pat基因(pat syn)。該等植物之主要實例包括阿根廷油菜(歐洲油菜)、菊苣(苦苣(*Cichorium intybus*))、棉花(陸地棉)、玉蜀黍(玉米)、波蘭油菜(雞毛菜)、稻米(稻(*Oryza sativa L.*))、大豆(黑豆)及甜菜(菜菜)。一些草銨膦耐受性基因改造植物可購買獲得。例如，來自吸水鏈黴菌及來自產綠色鏈黴菌之草銨膦代謝酶(bar)之基因改造植物可以諸如「LibertyLink®」、「InVigor®」或「WideStrike®」之商品名購買獲得。

【0144】在另一實例中，已知氧寧(oxynil)除草劑耐受性植物。例如，其中引入來自臭鼻肺炎克雷伯氏菌肺炎亞種(*Klebsiella pneumoniae subsp.ozaenae*)之氧寧除草劑代謝酶之腈酶基因(bxn)之溴苯腈耐受性轉基因植物。該等植物之主要實例係阿根廷油菜(歐洲油菜)、棉花(陸地棉)及煙葉(煙草(*Nicotiana tabacum L.*))。該等植物可以諸如「Navigator®加拿大油菜」或「BXN®」之商品名購買獲得。

【0145】亦已知ALS除草劑耐受性植物。實例包括康乃馨(香石竹(*Dianthus caryophyllus*))，其等係藉由自煙葉(煙草(*Nicotiana tabacum*))引入ALS除草劑耐受性ALS基因(surB)作為選擇標誌物獲得且可以商品名「Moondust®」、「Moonshadow®」、「Moonshade®」、「Moonlite®」、「Moonaqua®」、「Moonvista®」、「Moonique®」、「Moonpearl®」、「Moonberry®」及「Moonvelvet®」購買獲得；其中引入來自阿拉伯芥(*Arabidopsis thaliana*)之ALS除草劑耐受性ALS基因(als)之亞麻(亞麻籽提取物(*Linum usitatissumum L.*))可以商品名「CDC Triffid Flax」購買獲

得；其中引入來自玉蜀黍之ALS除草劑耐受性ALS基因(zm-hra)之磺醯基脲除草劑耐受性及咪唑啉酮除草劑耐受性玉蜀黍(玉米)可以商品名「Optimum® GAT™」購買獲得；其中引入來自阿拉伯芥之ALS除草劑耐受性ALS基因(csr1-2)之咪唑啉酮除草劑耐受性大豆可以商品名「Cultivance®」購買獲得；及其中引入來自大豆(黑大豆)之ALS除草劑耐受性ALS基因(gm-hra)之磺醯基脲除草劑耐受性大豆可以商品名「Treus®」、「Plenish®」及「Optimum® GAT™」購買獲得。亦存在其中引入來自煙葉(珊西煙草(*Nicotiana tabacum cv. Xanthi*))之ALS除草劑耐受性ALS基因(S4-HrA)之棉花。

【0146】 亦已知HPPD除草劑耐受性植物。在一項實例中，其中同時引入來自燕麥(韃靼種燕麥(*Avena sativa*))之甲基磺草酮耐受性HPPD基因(avhppd-03)及絲菌素(phinothricin) N-乙醯基轉移酶(PAT)酶基因(pat)之大豆。在另一實例中，其中引入來自產綠色鏈黴菌之草銨膦代謝酶之對甲基磺草酮耐受之大豆可購買獲得。

【0147】 在另一實例中，2,4-D耐受性植物包括：其中引入來自食除草劑鞘脂菌(*Sphingobium herbicidovorans*)之2,4-D代謝酶之芳氧基鏈烷酸酯二氧酶基因(aad-1)之玉蜀黍可以商品名「Enlist®玉蜀黍」購買獲得；及其中引入來自食酸戴爾福特菌(*Delftia acidovorans*)之2,4-D代謝酶之芳氧基鏈烷酸酯二氧酶基因(aad-12)之大豆及棉花可以商品名「Enlist®大豆」購買獲得。

【0148】 在另一實例中，麥草畏耐受性植物包括：其中引入具有來自嗜麥芽窄食單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)菌株DI-6之麥草畏代謝酶之麥草畏單加氧酶基因(dmo)的大豆及棉花；及其中與上文提及之

基因同時引入來自根癌土壤桿菌菌株CP4之草甘膦耐受性EPSPS基因(CP4 epsps)之大豆(黑豆)可以商品名「Genuity® Roundup Ready™ 2 Xtend®」購買獲得。

【0149】已賦予除草劑耐受性之市售轉基因植物之其他實例包括：草甘膦耐受性玉蜀黍「Roundup Ready® Corn」、「Roundup Ready® 2」、「Agrisure® GT」、「Agrisure® GT/CB/LL」、「Agrisure® GT/RW」、「Agrisure® 3000GT」、「YieldGard™ VT™ Rootworm/RR2」及「YieldGard™ VT™ Triple」；草甘膦耐受性大豆「Roundup Ready® Soybean」及「Optimum® GAT」；草甘膦耐受性棉花「Roundup Ready® Cotton」及「Roundup Ready® Flex」；草甘膦耐受性加拿大油菜「Roundup Ready® Canola」；草甘膦耐受性苜蓿「Roundup Ready® Alfalfa」、草甘膦耐受性稻米「Roundup Ready® Rice」；草銨膦耐受性玉蜀黍「Roundup Ready® 2」、「LibertyLink®」、「Herculex® 1」、「Herculex® RW」、「Herculex® Xtra」、「Agrisure® GT/CB/LL」、「Agrisure® CB/LL/RW」及「Bt10」；草銨膦耐受性棉花「FiberMax™ LibertyLink™」；草銨膦耐受性加拿大油菜「InVigor®」；草銨膦耐受性稻米「LibertyLink™ Rice」(由Bayer AG製造)；溴苯腈耐受性棉花「BXN」；溴苯腈耐受性加拿大油菜「Navigator®」及「Compass®」；及草銨膦耐受性加拿大油菜「InVigor®」。關於除草劑經改性之另外植物為眾所周知的，且該等植物之實例包括對草甘膦耐受之苜蓿、蘋果、大麥、桉樹、亞麻、葡萄、扁豆、油菜、豌豆、洋芋、稻米、甜菜、葵花、煙葉、番茄、草坪草及小麥(參見，例如，美國專利第5,188,642、4,940,835、5,633,435、5,804,425及5,627,061號)；對麥草畏耐受之豆、

棉花、大豆、豌豆、洋芋、葵花、番茄、煙葉、玉蜀黍、高粱及甘蔗(參見，例如，WO2008051633、美國專利第7,105,724及5,670,454號)；對草銨膦耐受之大豆、甜菜、洋芋、番茄及煙葉(參見，例如，美國專利第6,376,754、5,646,024及5,561,236號)；對2,4-D耐受之棉花、胡椒、蘋果、番茄、葵花、煙葉、洋芋、玉蜀黍、黃瓜、小麥、大豆、高粱及穀類(參見，例如，美國專利第6,153,401、6,100,446號、WO2005107437、美國專利第5,608,147及5,670,454號)；及對乙醯乳酸合酶(ALS)抑制劑除草劑(例如，磺醯基脲除草劑及咪唑啉酮除草劑)耐受之加拿大油菜、玉蜀黍、小米、大麥、棉花、芥菜、萵苣、扁豆、甜瓜、小米、燕麥、刀豆、洋芋、稻米、黑麥、高粱、大豆、甜菜、葵花、煙葉、番茄及小麥(參見，例如，美國專利第5,013,659號、WO2006060634、美國專利第4,761,373、5,304,732、6,211,438、6,211,439及6,222,100號)。尤其已知對咪唑啉酮除草劑耐受之稻米，及該稻米之實例包括乙醯乳酸合酶基因(乙醯羥基酸合酶基因)中具有特異性突變(例如，S653N、S654K、A122T、S653(At)N、S654(At)K及A122(At)T)之稻米(參見，例如，US 2003/0217381及WO200520673)；及該等實例包括對HPPD抑制劑除草劑(例如，異噁唑除草劑，諸如異噁唑草酮，三酮除草劑，諸如磺草酮或甲基磺草酮，吡唑除草劑，諸如吡唑特，或作為異噁唑草酮之分解產物之二酮腈)耐受之大麥、甘蔗、稻米、玉蜀黍、煙葉、大豆、棉花、油菜、甜菜、小麥及洋芋(參見，例如，WO2004/055191、WO199638567、WO1997049816及美國專利第6,791,014號)。

【0150】已藉由經典技術或基因體育種技術賦予除草劑耐受性之植物之實例包括稻米「Clearfield® Rice」、小麥「Clearfield® Wheat」、葵

花「Clearfield® Sunflower」、扁豆「Clearfield® lentils」及加拿大油菜「Clearfield® canola」(由BASF SE製造)，其等係對基於咪唑啉酮之ALS抑制劑除草劑，諸如咪草煙或甲氧咪草煙耐受；對基於磺醯基之ALS抑制劑除草劑(諸如噻磺隆-甲基)耐受之大豆「STS® soybean」；對乙醯基-CoA羧酶抑制劑(諸如三氧肟除草劑或芳氧基苯氧基丙酸除草劑)耐受之烯禾啶耐受性玉蜀黍「SR® corn」及「Poast Protected® corn」；對磺醯基脲除草劑(諸如苯磺隆)耐受之葵花「ExpressSun®」；對乙醯基-CoA羧酶抑制劑(諸如喹禾靈)耐受之稻米「Provisia™ Rice」；及對PSII抑制劑耐受之加拿大油菜「三嗪耐受性加拿大油菜」。

【0151】 已藉由基因體編輯技術賦予除草劑耐受性之植物之實例包括對磺醯基脲除草劑耐受之加拿大油菜「SU Canola®」，其中使用快速品種研發技術(快速性狀研發系統，RTDS®)。RTDS®對應於該基因體編輯技術之寡核苷酸定向誘變，及藉由RTDS，可能經由基因修復寡核苷酸(GRON)，即，DNA及RNA之嵌合寡核苷酸而無需切割該DNA，將突變引入植物之DNA中。另外，該等植物之實例包括其中已藉由使用鋅指核酸酶刪除內源基因IPK1而減小除草劑耐受性及植酸含量之玉蜀黍(參見，例如，Nature 459, 437-441 2009)；及其中已使用CRISPR-Cas9賦予除草劑耐受性之稻米(參見，例如，Rice, 7, 5 2014)。

【0152】 在本發明中，對特異性PPO抑制劑耐受之作物之實例包括藉由基因工程化技術賦予對該抑制劑具有減小之親和力之PPO之作物。或者，該作物可具有由單獨或與上文提及之PPO組合之細胞色素P450單加氧酶解毒並分解該PPO抑制劑之物質。耐受性作物係描述(例如)於諸如WO2011085221、WO2012080975、WO2014030090、WO2015022640、

WO2015022636、WO2015022639、WO2015092706、WO2016203377、WO2017198859、WO2018019860、WO2018022777、WO2017112589、WO2017087672、WO2017039969及WO2017023778之專利文獻，及非專利文獻Li & Nicholl之Pest Management Science (2005)，第61卷，第277至285頁中。

【0153】 已藉由其中藉由使用嫁接之育種技術對接穗賦予GM砧木之性質之新穎育種技術賦予除草劑耐受性之植物之實例包括使用草甘膦耐受性大豆Roundup Ready®作為砧木賦予草甘膦耐受性之非轉基因大豆接穗(參見Jiang等人，於Weed Technology (2013)，第27卷，第412至416頁中)。

【0154】 上文提及之植物包括使用基因工程化技術、經典育種技術、基因體育種技術、新穎育種技術、基因體編輯技術或類似物賦予如上文描述之非生物脅迫耐受性、抗病性、除草劑耐受性、抗蟲性、生長性狀、產率性狀、養分吸收、產品品質、肥力性狀及類似物中之兩種或更多種性狀的植株，及藉由使具有相同或不同性質之植物雜交賦予親代植株之性質中之兩者或更多者之植株。

【0155】 賦予對兩種或更多種除草劑之耐受性之市售植物之實例包括對草甘膦及草銨膦耐受之棉花「GlyTol™ LibertyLink™」及「GlyTol™ LibertyLink™」；對草甘膦及草銨膦耐受之玉蜀黍「Roundup Ready™ LibertyLink™ Maize」；對草銨膦及2,4-D耐受之大豆「Enlist™ Soybean」；對草甘膦及麥草畏耐受之大豆「Genuity® Roundup Ready(商標) 2 Xtend (商標)」；對草甘膦及ALS抑制劑耐受之玉蜀黍及大豆「OptimumGAT™」；對草甘膦、草銨膦及2,4-D之三種除草劑耐受之基改

大豆「Enlist E3™」及「Enlist™ Roundup Ready® 2 Yield」；對草甘膦、2,4-D及芳氧基苯氧基丙酸鹽(FOPs)除草劑耐受之基改玉蜀黍「Enlist™ Roundup Ready® Corn2」；對草甘膦、2,4-D及芳氧基苯氧基丙酸鹽(FOPs)除草劑耐受之基改玉蜀黍「Enlist™ Roundup Ready® Corn 2」；對麥草畏、草甘膦及草銨膦耐受之基改棉花「Bollgard II® XtendFlex™ Cotton」；及對草甘膦、草銨膦及2,4-D之三種除草劑耐受之基改棉花「Enlist™ Cotton」。另外，亦已研發對草銨膦及2,4-D耐受之棉花、對草銨膦及麥草畏兩者耐受之棉花、對草甘膦及2,4-D兩者耐受之玉蜀黍、對草甘膦及HPPD除草劑兩者耐受之大豆及對草甘膦、草銨膦、2,4-D、芳氧基苯氧基丙酸鹽(FOPs)除草劑及環己烷二酮(DIMs)除草劑耐受之基改玉蜀黍。

【0156】賦予除草劑耐受性及抗蟲性之市售植物之實例包括對草甘膦耐受且抗玉米螟之玉蜀黍「YieldGard Roundup Ready®」及「YieldGard Roundup Ready® 2」；對草銨膦耐受且抗玉米螟之玉蜀黍「Agrisure® CB/LL」；對草甘膦耐受且抗玉米根蟲之玉蜀黍「Yield Gard® VT Root worm/RR2」；對草甘膦耐受且抗玉米根蟲及玉米螟之玉蜀黍「Yield Gard® VT Triple」；對草銨膦耐受且抗鱗翅目玉米害蟲(Cry1F) (例如，抗豆白緣切根蟲、玉米螟、小地老虎(black cutworm)及草地貪夜蛾)之玉蜀黍「Herculex® I」；對草甘膦耐受且抗玉米根蟲之玉蜀黍「YieldGard® Corn Rootworm/Roundup Ready® 2」；對草銨膦耐受且抗鞘翅目玉米害蟲(Cry3A) (例如，抗西方玉米根蟲、北方玉米根蟲及墨西哥玉米根蟲)之玉蜀黍「Agrisure® GT/RW」；對草銨膦耐受且抗鞘翅目玉米害蟲(Cry34/35Abl) (例如，抗西方玉米根蟲、北方玉米根蟲及墨西

哥玉米根蟲)之玉蜀黍「Herculex® RW」；對草甘膦耐受且抗玉米根蟲之玉蜀黍「Yield Gard® VT Root worm/RR2」；及對麥草畏、草甘膦及草銨膦耐受且抗鱗翅目棉花害蟲(例如，抗棉鈴蟲、煙青蟲及黏蟲)之棉花「Bollgard 3® XtendFlex®」。

【0157】 在本發明中，將本發明之組合物施用至雜草正生長或可能生長的地方。施用本發明組合物之方法之實例包括一種將本發明組合物噴塗於土壤上之方法及一種將本發明組合物噴塗於雜草上之方法。

【0158】 在一些變更中，就式I、II、III或IV化合物或其鹽(包括其農業上合適之鹽)之總量而言，本發明之組合物之施用比率係一般1至10,000 g/10,000 m^2、2至5,000 g/10,000 m^2、5至2,000 g/10,000 m^2、1至1000 g/10,000 m^2、1至500 g/10,000 m^2、1至100 g/10,000 m^2、1至75 g/10,000 m^2、15至1000 g/10,000 m^2、15至100 g/10,000 m^2、15至75 g/10,000 m^2或15至60 g/10,000 m^2。

【0159】 在一種變更中，就式I化合物及至少一種選自由除草劑化合物組B及安全劑組C組成之群之化合物之總量而言，本發明之組合物之施用比率係一般1至10,000 g/10,000 m^2、2至5,000 g/10,000 m^2、5至2,000 g/10,000 m^2、1至1000 g/10,000 m^2、1至500 g/10,000 m^2、1至100 g/10,000 m^2、1至75 g/10,000 m^2、15至1000 g/10,000 m^2、15至100 g/10,000 m^2、15至75 g/10,000 m^2或15至60 g/10,000 m^2。

【0160】 在本發明方法中，佐劑可混合於本發明之組合物中，接著施用。該佐劑之類型不受特別限制，且該佐劑之實例包括油基佐劑，諸如Agri-Dex®及甲基化種子油(MSO)、非離子(聚氧乙烯之酯或醚)，諸如Induce，陰離子(經取代之磺酸鹽)，諸如蘆竹鹼S，陽離子(聚氧乙烯胺)，

諸如Genamin® T 200BM，及有機矽，諸如Silwet® L77。

【0161】 當施用本發明之組合物時製備之噴霧液之pH及硬度不受特別限制，且該pH通常在5至9之範圍內，及該硬度通常在0至500之範圍內。

【0162】 用於施用本發明之組合物之時間週期不受特別限制，且通常在5:00 AM至9:00 PM之範圍內，及光子通量密度通常係10至2,500 μmol/m^2/s。

【0163】 當將本發明之組合物施用至作物田時，其可在播種作物種子之前、與播種作物種子同時及/或在播種作物種子之後施用。即，本發明之組合物之施用頻率係在播種作物種子之前、同時或之後一次、排除在播種之前、排除在與播種同時或排除在播種之後兩次，或在所有時間三次。

【0164】 當在播種作物種子之前施用本發明之組合物時，其係在播種之前50天至播種之前立即施用，較佳在播種之前30天至播種之前立即施用，更佳在播種之前20天至播種之前立即施用，及仍更佳在播種之前10天至播種之前立即施用。

【0165】 當在播種作物種子之後施用本發明之組合物時，其係通常在播種之後立即施用至開花之前。該組合物係更佳在播種之後立即施用至出苗之前，或自作物之第1個葉期施用至第6個葉期。在播種作物種子同時施用本發明之組合物之情況係播種機及噴霧器彼此整合之情況。

【0166】 在於種植區中施用本發明之組合物之步驟中，式I化合物或化合物及至少一種選自由除草劑化合物組B及安全劑組C組成之群之另外化合物係通常與與載劑(諸如固體載劑或液體載劑)混合，且視需要添加用

於調配之助劑(諸如表面活性劑)以製備調配物。較佳之調配物類型係水性液體懸浮液調配物、油基懸浮液調配物、可潤濕粉末、水分散性顆粒、顆粒、水基乳液、油基乳液及可乳化濃縮物，且更佳之調配物類型係可乳化濃縮物。此外，含有單獨式I化合物作為活性成分之調配物及含有至少一種選自由除草劑化合物組B及安全劑組C組成之群之化合物作為活性成分之調配物可組合使用。此外，含有本發明組合物作為活性成分之調配物及含有另一除草劑作為活性成分之調配物可組合使用。

【0167】 於種植區中施用本發明之組合物之方法之實例包括一種將其噴塗於該種植區中之土壤上之方法及一種將本發明組合物噴塗於正生長雜草上之方法。該組合物係通常用水稀釋，接著噴塗。噴塗體積不受特別限制，且通常係50至1,000 L/ha，較佳100至500 L/ha，及更佳140至300 L/ha。

【0168】 待由本發明組合物控制之雜草物種之特定實例包括(但不限於)下文描述之雜草物種。

【0169】 待控制之蕁麻科雜草包括小蕁麻(*Urtica urens*)。

【0170】 待控制之蓼科雜草包括卷莖蓼(*Polygonum convolvulus*)、早苗蓼(*Polygonum lapathifolium*)、賓夕法尼亞蓼(*Polygonum pensylvanicum*)、春蓼(*Polygonum persicaria*)、睫穗蓼(*Polygonum longisetum*)、扁蓄(*Polygonum aviculare*)、匍枝蓼(*Polygonum arenastrum*)、虎杖(*Polygonum cuspidatum*)、羊蹄(*Rumex japonicus*)、皺葉酸模(*Rumex crispus*)、大羊蹄(*Rumex obtusifolius*)及酸模(*Rumex acetosa*)。

【0171】 待控制之馬齒莧科雜草包括馬齒莧(*Portulaca oleracea*)。

【0172】待控制之石竹科雜草包括繁縷(*Stellaria media*)、鵝兒腸(*Stellaria aquatica*)、簇生泉卷耳(*Cerastium holosteoides*)、球序卷耳(*Cerastium glomeratum*)、大爪草(*Spergula arvensis*)及蠅子草(*Silene gallica*)。

【0173】待控制之粟米草科雜草包括毯粟草(*Mollugo verticillate*)。

【0174】待控制之藜科雜草包括白藜(*Chenopodium album*)、土荊芥(*Chenopodium ambrosioides*)、掃帚菜(*Kochia scoparia*)、俄國薊(*Salsola kali*)及濱藜屬(*Atriplex spp*)。

【0175】待控制之莧科雜草包括反枝莧(*Amaranthus retroflexus*)、皺果莧(*Amaranthus viridis*)、凹頭莧(*Amaranthus lividus*)、刺莧(*Amaranthus spinosus*)、綠穗莧(*Amaranthus hybridus*)、長芒莧(*Amaranthus palmeri*)、寬枝莧(*Amaranthus patulus*)、水麻草(高水麻(*Amaranthus tuberculatus*)、西部莧(*Amaranthus rudis*)或紅莧(*Amaranthus tamariscinus*))、北美莧(*Amaranthus blitoides*)、曲枝莧(*Amaranthus deflexus*)、青莧(*Amaranthus quitensis*)、喜旱蓮子草(*Alternanthera philoxeroides*)、蓮子草(*Alternanthera sessilis*)及嬌嫩蓮子草(*Alternanthera tenella*)。

【0176】待控制之罌粟科雜草包括虞美人(*Papaver rhoeas*)、長莢罌粟(*Papaver dubium*)及薊罌粟(*Argemone Mexicana*)。

【0177】待控制之十字花科雜草包括野芥菜(*Raphanus raphanistrum*)、萊菔(*Raphanus sativus*)、野芥(*Sinapis arvensis*)、薺菜(*Capsella bursa-pastoris*)、大葉芥菜(*Brassica juncea*)、歐洲油菜、羽葉

播娘蒿(*Descurainia pinnata*)、沼生蔊菜(Rorippa islandica)、歐亞蔊菜(*Rorippa sylvestris*)、葶藶(*Thlaspi arvense*)、皺果薺(*Myagrum rugosum*)、小團扇薺(*Lepidium virginicum*)及臭薺(*Coronopus didymus*)。

【0178】待控制之山柑科雜草包括西洋白花菜(*Cleome affinis*)。

【0179】待控制之豆科雜草包括合萌(*Aeschynomene indica*)、粗合萌(*Aeschynomene rudis*)、田菁(*Sesbania exaltata*)、決明(*Cassia obtusifolia*)、望江南(*Cassia occidentalis*)、南美山螞蝗(*Desmodium tortuosum*)、壯背草(*Desmodium adscendens*)、伊利諾斯蜱三葉草(*Desmodium illinoense*)、白車軸草(*Trifolium repens*)、葛藤(*Pueraria lobata*)、窄葉野豌豆(*Vicia angustifolia*)、剛毛木藍(*Indigofera hirsuta*)、野青樹(*Indigofera truxillensis*)及豇豆(*Vigna sinensis*)。

【0180】待控制之酢漿草科雜草包括酢漿草(*Oxalis corniculata*)、直酢漿草(*Oxalis strica*)及遏藍菜(*Oxalis oxyptera*)。

【0181】待控制之牻牛兒苗科雜草包括野老鸛草(*Geranium carolinense*)及芹葉牻牛兒苗(*Erodium cicutarium*)。

【0182】待控制之大戟科雜草包括澤漆(*Euphorbia helioscopia*)、斑地錦草(*Euphorbia maculata*)、地錦(*Euphorbia humistrata*)、乳漿大戟(*Euphorbia esula*)、白苞猩猩草(*Euphorbia heterophylla*)、巴西大戟(*Euphorbia brasiliensis*)、鐵莧菜(*Acalypha australis*)、腺狀巴豆(*Croton glandulosus*)、大葉巴豆(*Croton lobatus*)、葉下珠(*Phyllanthus corcovadensis*)及蓖麻(*Ricinus communis*)。

【0183】待控制之錦葵科雜草包括蒼麻(*Abutilon theophrasti*)、白

背黃花稔(*Sida rhombiforia*)、心葉黃花稔(*Sida cordifolia*)、刺黃花稔(*Sida spinosa*)、南部黃花稔(*Sida glaziovii*)、黃花稔屬(*Sida santaremnensis*)、香鈴草(*Hibiscus trionum*)、冠萼扁果葵(*Anoda cristata*)及賽葵(*Malvastrum coromandelianum*)。

【0184】待控制之柳葉菜科雜草包括假柳葉菜(*Ludwigia epilobioides*)、水丁香(*Ludwigia octovalvis*)、翼莖水丁香(*Ludwigia decurre*)、月見草(*Oenothera biennis*)及裂葉月見草(*Oenothera laciniata*)。

【0185】待控制之梧桐科雜草包括蛇婆子(*Waltheria indica*)。

【0186】待控制之堇菜科雜草包括野生堇菜(*Viola arvensis*)及三色堇(*Viola tricolor*)。

【0187】待控制之葫蘆科雜草包括刺果瓜(*Sicyos angulatus*)、刺囊瓜(*Echinocystis lobata*)及苦瓜(*Momordica charantia*)。

【0188】待控制之千屈菜科雜草包括多花水莧(*Ammannia multiflora*)、耳基水莧菜(*Ammannia auriculata*)、紅水莧(*Ammannia coccinea*)、千屈菜(*Lythrum salicaria*)及節節菜(*Rotala indica*)。

【0189】待控制之溝繁縷科雜草包括三蕊溝繁縷(*Elatine triandra*)及加利福尼亞州溝繁縷(*Elatine californica*)。

【0190】待控制之傘形科雜草包括水芹(*Oenanthe javanica*)、野胡蘿蔔(*Daucus carota*)及毒堇(*Conium maculatum*)。

【0191】待控制之五加科雜草包括天湖葵(*Hydrocotyle sibthorpioides*)及野天胡荽(*Hydrocotyle ranunculoides*)。

【0192】待控制之金魚藻科雜草包括金魚藻(*Ceratophyllum*

demersum)。

【0193】待控制之蕅菜科雜草包括水盾草(*Cabomba caroliniana*)。

【0194】待控制之小二仙草科雜草包括粉綠狐尾藻(*Myriophyllum aquaticum*)、狐尾藻(*Myriophyllum verticillatum*)、穗狀狐尾藻(*Myriophyllum spicatum*)及異葉狐尾藻(*Myriophyllum heterophyllum*)。

【0195】待控制之無患子科雜草包括倒地鈴(*Cardiospermum halicacabum*)。

【0196】待控制之報春花科雜草包括琉璃繁縷(*Anagallis arvensis*)。

【0197】待控制之蘿藦科雜草包括敘利亞馬利筋(*Asclepias syriaca*)及馬利筋省藤(*Ampelamus albidus*)。

【0198】待控制之茜草科雜草包括豬殃殃(*Galium aparine*)、豬殃殃變種鋸鋸草(*Galium aparine*)、闊葉豐花草(*Spermacoce latifolia*)、巴西墨苜蓿(*Richardia brasiliensis*)及闊葉豐花草(*Borreria alata*)。

【0199】待控制之旋花科雜草包括牽牛(*Ipomoea nil*)、碗仔花(*Ipomoea hederacea*)、圓葉牽牛(*Ipomoea purpurea*)、全葉裂葉牽牛(*Ipomoea hederacea var. integriuscula*)、瘤梗番薯(*Ipomoea lacunosa*)、三裂葉薯(*Ipomoea triloba*)、變色牽牛(*Ipomoea acuminata*)、常春藤葉蕾蘿(*Ipomoea hederifolia*)、橙紅蕾蘿(*Ipomoea coccinea*)、橙紅蕾蘿(*Ipomoea quamoclit*)、甘薯近緣野生種(*Ipomoea grandifolia*)、馬兜鈴(*Ipomoea aristolochiafolia*)、黑牽牛(*Ipomoea cairica*)、田旋花(*Convolvulus arvensis*)、打碗花(*Calystegia hederacea*)、日本打碗花(*Calystegia japonica*)、籬欄網(*Merremia hedeacea*)、毛木玫瑰

(*Merremia aegyptia*)、蔓生菜欒藤(*Merremia cissoides*)及長梗毛娥房藤(*Jacquemontia tamnifolia*)。

【0200】待控制之紫草科雜草包括野勿忘草(*Myosotis arvensis*)。

【0201】待控制之唇形科雜草包括小野芝麻(*Lamium purpureum*)、寶蓋草(*Lamium amplexicaule*)、紅嘴長尾蜂鳥採食荊芥葉草(*Leonotis nepetaefolia*)、山香(*Hyptis suaveolens*)、穗花香苦草(*Hyptis lophanta*)、細葉益母草(*Leonurus sibiricus*)及田野水蘇(*Stachys arvensis*)。

【0202】待控制之茄科雜草包括曼陀羅(*Datura stramonium*)、龍葵(*Solanum nigrum*)、美洲黑龍葵(*Solanum americanum*)、東方龍葵(*Solanum ptycanthum*)、毛龍葵(*Solanum sarrachoides*)、刺萼龍葵(*Solanum rostratum*)、喀西茄(*Solanum aculeatissimum*)、蒜芥茄(*Solanum sisymbriifolium*)、北美刺龍葵(*Solanum carolinense*)、苦蘵(*Physalis angulata*)、細葉酸漿(*Physalis subglabrata*)及假酸漿(*Nicandra physaloides*)。

【0203】待控制之玄參科雜草包括常春藤婆婆納(*Veronica hederaefolia*)、阿拉伯婆婆納(*Veronica persica*)、直立婆婆納(*Veronica arvensis*)、陌上菜(*Lindernia procumbens*)、北美母草(*Lindernia dubia*)、狹葉母草(*Lindernia angustifolia*)、圓葉假馬齒莧(*Bacopa rotundifolia*)、虻眼(*Dopatrium junceum*)及白花水八角(*Gratiola japonica*)。

【0204】待控制之車前科雜草包括長果車前(*Plantago asiatica*)、長葉車前(*Plantago lanceolata*)、大車前(*Plantago major*)及沼生水馬齒

(*Callitriche palustris*)。

【0205】待控制之菊科雜草包括南美蒼耳(*Xanthium pensylvanicum*)、西方蒼耳(*Xanthium occidentale*)、義大利蒼耳(*Xanthium italicum*)、向日葵(*Helianthus annuus*)、母菊(*Matricaria chamomilla*)、無味母菊(*Matricaria perforata*)、南茼蒿(*Chrysanthemum segetum*)、同花母菊(*Matricaria matricarioides*)、魁蒿(*Artemisia princeps*)、北艾(*Artemisia vulgaris*)、南艾蒿(*Artemisia verlotorum*)、粗糙一枝黃花(*Solidago altissima*)、藥用蒲公英(*Taraxacum officinale*)、粗毛牛膝菊(*Galinsoga ciliata*)、牛膝菊(*Galinsoga parviflora*)、歐洲千里光(*Senecio vulgaris*)、巴西千里光(*Senecio brasiliensis*)、灰千里光(*Senecio grisebachii*)、香絲草(*Conyza bonariensis*)、蘇門白酒草(*Conyza smatrensis*)、小蓬草(*Conyza canadensis*)、豕草(*Ambrosia artemisiaefolia*)、三裂葉豚草(*Ambrosia trifida*)、狼杷草(*Bidens tripartita*)、鬼針草(*Bidens pilosa*)、大狼杷草(*Bidens frondosa*)、南美鬼針草(*Bidens subalternans*)、絲路薊(*Cirsium arvense*)、翼薊(*Cirsium vulgare*)、水飛薊(*Silybum marianum*)、飛廉(*Carduus nutans*)、毒萵苣(*Lactuca serriola*)、苦苣菜(*Sonchus oleraceus*)、花葉滇苦菜(*Sonchus asper*)、蟛蜞菊(*Wedelia glauca*)、美蘭菊(*Melampodium perfoliatum*)、一點紅(*Emilia sonchifolia*)、印加孔雀草(*Tagetes minuta*)、百能葳(*Blainvillea latifolia*)、羽芒菊(*Tridax procumbens*)、葩葩洛(*Porophyllum ruderale*)、南方刺苞果(*Acanthospermum australe*)、硬毛刺苞菊(*Acanthospermum hispidum*)、倒地鈴、藿香薊(*Ageratum conyzoides*)、貫葉佩蘭(*Eupatorium perfoliatum*)、旱蓮草(*Eclipta*

alba)、梁子菜(*Erechtites hieracifolia*)、合冠鼠曲草(*Gamochaeta spicata*)、細穗石楠(*Gnaphalium spicatum*)、日本麗金龜(*Jaegeria hirta*)、銀膠菊(*Parthenium hysterophorus*)、豨薟(*Siegesbeckia orientalis*)、翅果假吐金菊(*Soliva sessilis*)、鱧腸(*Eclipta prostrata*)、旱蓮草及石胡荽(*Centipeda minima*)。

【0206】待控制之澤瀉科雜草包括矮慈姑(*Sagittaria pygmaea*)、野慈姑(*Sagittaria trifolia*)、慈姑(*Sagittaria sagittifolia*)、蒙特登慈菇(*Sagittaria montevidensis*)、水慈姑(*Sagittaria aginashi*)、窄葉澤瀉(*Alisma canaliculatum*)及川澤瀉(*Alisma plantago-aquatica*)。

【0207】待控制之黃花藺科雜草包括黃花藺(*Limnocharis flava*)。

【0208】待控制之水鱉科雜草包括水蛇花(*Limnobium spongia*)、黑藻(*Hydrilla verticillata*)及水生茨藻(*Najas guadalupensis*)。

【0209】待控制之天南星科雜草包括水浮蓮(*Pistia stratiotes*)。

【0210】待控制之浮萍科雜草包括青萍(*Lemna aoukikusa*)、紫萍(*Spirodela polyrhiza*)及無根萍屬(*Wolffia spp*)。

【0211】待控制之眼子菜科包括眼子菜(*Potamogeton distinctus*)、菹草(*Potamogeton crispus*)、光葉眼子菜(*Potamogeton illinoensis*)及篦齒眼子菜(*Stuckenia pectinata*)。

【0212】待控制之百合科雜草包括加拿大蔥(*Allium canadense*)、野蒜(*Allium vineale*)及薤白(*Allium macrostemon*)。

【0213】待控制之雨久花科雜草包括鳳眼蓮(*Eichhornia crassipes*)、沼生異蕊花(*Heteranthera limosa*)、雨久花(*Monochoria korsakowii*)及鴨舌草(*Monochoria vaginalis*)。

【0214】待控制之鴨跖草科雜草包括鴨跖草(*Commelina communis*)、飯包草(*Commelina bengharensis*)、直立鴨跖草(*Commelina erecta*)及疣草(*Murdannia keisak*)。

【0215】待控制之禾本科雜草包括無芒稗(*Echinochloa crus-galli*)、水田稗(*Echinochloa oryzicola*)、台灣野稗(*Echinochloa crus-galli var formosensis*)、水田稗(*Echinochloa oryzoides*)、光頭稗(*Echinochloa colona*)、孔雀稗(*Echinochloa crus-pavonis*)、狗尾草(*Setaria viridis*)、大狗尾草(*Setaria faberi*)、金色狗尾草(*Setaria glauca*)、莠狗尾草(*Setaria geniculata*)、升馬唐(*Digitaria ciliaris*)、馬唐(*Digitaria sanguinalis*)、平枝馬唐(*Digitaria horizontalis*)、兩耳草(*Digitaria insularis*)、牛筋草(*Eleusine indica*)、早熟禾(*Poa annua*)、普通早熟禾(*Poa trivialis*)、草地早熟禾(*Poa pratensis*)、看麥娘(*Alospecurus aequalis*)、大穗看麥娘(*Alopecurus myosuroides*)、野燕麥(*Avena fatua*)、石茅(*Sorghum halepense*)、高粱(*Sorghum vulgare*)、匍匐冰草(*Agropyron repens*)、多花黑麥草(*Lolium multiflorum*)、黑麥草(*Lolium perenne*)、硬直黑麥草(*Lolium rigidum*)、扁穗雀麥(*Bromus catharticus*)、貧育雀麥(*Bromus sterilis*)、雀麥(*Bromus japonicus*)、黑麥狀雀麥(*Bromus secalinus*)、旱雀麥(*Bromus tectorum*)、芒穎大麥草(*Hordeum jubatum*)、圓柱山羊草(*Aegilops cylindrica*)、蘺草(*Phalaris arundinacea*)、小蘺草(*Phalaris minor*)、阿披拉草(*Apera spica-venti*)、洋野黍(*Panicum dichotomiflorum*)、德州黍(*Panicum texanum*)、大黍(*Panicum maximum*)、寬葉臂形草(*Brachiaria platyphylla*)、熱研15號剛果臂形草(*Brachiaria ruziziensis*)、車前臂形草(*Brachiaria*

plantaginea)、俯仰臂形草(*Brachiaria decumbens*)、信號草(*Brachiaria brizantha*)、腐殖生臂形草(*Brachiaria humidicola*)、刺蒺藜草(*Cenchrus echinatus*)、少花蒺藜草(*Cenchrus pauciflorus*)、野黍(*Eriochloa villosa*)、牧地狼尾草(*Pennisetum setosum*)、非洲虎尾草(*Chloris gayana*)、虎尾草(*Chlorisvirgata*)、畫眉草(*Eragrostis pilosa*)、紅毛草(*Rhynchelitrum repens*)、龍爪茅(*Dactyloctenium aegyptium*)、田間鴨嘴草(*Ischaemum rugosum*)、柳葉箬(*Isachne globosa*)、粳稻(*Oryza sativa*)、百喜草(*Paspalum notatum*)、雀稗芹(*Paspalum maritimum*)、雙穗雀稗(*Paspalum distichum*)、鋪地狼尾草(*Pennisetum clandestinum*)、牧地狼尾草、筒軸茅(*Rottboellia cochinchinensis*)、千金子(*Leptochloa chinensis*)、叢生千金子(*Leptochloa fascicularis*)、絲千金子(*Leptochloa filiformis*)、類黍千金子(*Leptochloa panicoides*)、假稻(*Leersia japonica*)、秕殼草(*Leersia sayanuka*)、蓉草(*Leersia oryzoides*)、細根莖甜茅(*Glyceria leptorrhiza*)、甜茅(*Glyceria acutiflora*)、水甜茅(*Glyceria maxima*)、巨序剪股穎(*Agrostis gigantea*)、西伯利亞剪股穎、狗牙根(*Cynodon dactylon*)、鴨茅(*Dactylis glomerata*)、假儉草(*Eremochloa ophiuroides*)、葦狀羊茅(*Festuca arundinacea*)、紫羊茅(*Festuca rubra*)、白茅(*Imperata cylindrica*)、芒(*Miscanthus sinensis*)、柳枝稷(*Panicum virgatum*)及結縷草(*Zoysia japonica*)。

【0216】待控制之莎草科雜草包括具芒碎米莎草(*Cyperus microiria*)、碎米莎草(*Cyperus iria*)、扁穗莎草(*Cyperus compressus*)、異型莎草(*Cyperus difformis*)、鬆軟莎草(*Cyperus flaccidus*)、球穗莎草(*Cyperus globosus*)、白鱗莎草(Cyperus *nipponics*)、斷節莎(*Cyperus*

odoratus)、水莎草(*Cyperus serotinus*)、香頭草(*Cyperus rotundus*)、油莎草(*Cyperus esculentus*)、假短葉水蜈蚣(*Kyllinga gracillima*)、短葉水蜈蚣(*Kyllinga brevifolia*)、水蘞草(*Fimbristylis miliacea*)、兩歧飄拂草(*Fimbristylis dichotoma*)、小莎草(*Eleocharis acicularis*)、野荸薺(*Eleocharis kuroguwai*)、螢蘭(*Schoenoplectiella hotarui*)、螢蘭(*Schoenoplectiella juncoides*)、豬毛草(*Schoenoplectiella wallichii*)、水毛花(*Schoenoplectiella mucronatus*)、三翅水毛花(*Schoenoplectiella triangulatus*)、日本水毛花(*Schoenoplectiella nipponicus*)、三棱水蔥(*Schoenoplectiella triqueter*)、三棱草(*Bolboschoenus koshevnikovii*)及三棱(*Bolboschoenus fluviatilis*)。

【0217】待控制之木賊科雜草包括問荊(*Equisetum arvense*)及犬問荊(*Equisetum palustre*)。

【0218】待控制之槐葉蘋科雜草包括槐葉蘋(*Salvinia natans*)。

【0219】待控制之滿江紅科雜草包括日本滿江紅(*Azolla japonica*)及滿江紅(*Azolla imbricata*)。

【0220】待控制之蘋科雜草包括田字萍(*Marsilea quadrifolia*)。

【0221】待控制之其他雜草包括黑孢藻(*Pithophora*)、剛毛藻(*Cladophora*)、苔蘚植物(*Bryophyta*)、地錢門(*Marchantiophyta*)、角苔門(*Anthocerotophyta*)、藍細菌(*Cyanobacteria*)、蕨類植物(*Pteridophyta*)、多年生作物(仁果類(*pomaceous fruits*)、堅果類(*nut trees*)、柑橘類(*citruses*)、啤酒花(*Humulus lupulus*)、葡萄，及類似物)之徒長枝。

【0222】在上文提及之待控制之雜草中，物種內之突變無特別限

制。即，該等雜草包括對特定除草劑之敏感性降低之雜草。敏感性降低可歸因於靶位點之突變(靶位點突變)或可歸因於除該靶位點突變外之任何因素(非靶位點突變)。由於非靶位點突變之敏感性降低之因素之實例包括代謝增加、吸收不良、易位功能障礙及排泄至系統外。代謝增加之因素之實例包括代謝酶(諸如細胞色素P450單加氧酶、芳基醯胺酶、酯酶或麩胱甘肽S-轉移酶)之活性增強。排泄至系統外之實例包括由ABC轉運蛋白轉運至液泡。由於靶位點突變而敏感性降低之雜草之實例包括具有ALS基因中之下列胺基酸取代中之任一者或兩者或更多者之雜草：Ala122Thr、Ala122Val、Ala122Tyr、Pro197Ser、Pro197His、Pro197Thr、Pro197Arg、Pro197Leu、Pro197Gln、Pro197Ala、Pro197Ile、Ala205Val、Ala205Phe、Asp376Glu、Arg377His、Trp574Leu、Trp574Gly、Trp574Met、Ser653Thr、Ser653Thr、Ser653Asn、Ser635Ile、Gly654Glu及Gly645Asp。類似地，由於靶位點突變而敏感性降低之雜草之實例包括ACCase基因中具有下列胺基酸取代中之任一者或兩者或更多者之雜草：Ile1781Leu、Ile1781Val、Ile1781Thr、Trp1999Cys、Trp1999Leu、Ala2004Val、Trp2027Cys、Ile2041Asn、Ile2041Val、Asp2078Gly、Cys2088Arg、Gly2096Ala及Gly2096Ser。

【0223】類似地，作為由於靶位點突變而敏感性降低之雜草之一實例，PPO中具有一或多個選自以下之突變之PPO抑制劑抗性雜草：Arg128Leu突變、Arg128Met突變、Arg128Gly突變、Arg128His突變、Gly210缺失突變及Gly399Ala突變。字組「PPO」意謂原紫質原氧化酶。雜草的PPO通常具有PPO1及PPO2，及上文提及之突變可存在於PPO1或PPO2或兩者中。雜草PPO2中具有突變之情況係較佳的。例如，字組

「Arg128Met」意謂該突變存在於第128個(該數字用長芒莧之PPO2標準化)胺基酸中。在豕草之PPO2中，該突變對應於第98個胺基酸中之突變(Rousonelos等人，Weed Science (2012)，第60卷，第335至344頁)且稱為Arg98Leu。在此情況下，根據本發明，Arg98係等同於Arg128。本發明中待控制之雜草之PPO中之Arg128Met突變及Arg128Gly突變已知於長芒莧中(Giacomini等人，Pest Management Science (2017)，第73卷，第1559至1563頁)、Arg128His突變已知於硬直黑麥草中(Fernandez-Moreno等人，Weed Science Society of America (WSSA) annual meeting, 2018)及Gly399Ala突變已知於長芒莧中(Rangani等人，WSSA annual meeting, 2018)。在本發明中，上文提及經報導之抗性雜草係受特別有效控制，但受特別有效控制之雜草不限於此。即，具有胺基酸突變之其他雜草同樣亦受控制。不僅具有Arg128Leu突變、Arg128Met突變、Arg128Gly突變、Arg128His突變、Gly210缺失突變或Gly399Ala突變之長芒莧，但亦(例如)具有上文提及之突變之水麻草、具有上文提及之突變之豕草、具有上文提及之突變之硬直黑麥草、具有上文提及之突變之多花黑麥草及具有上文提及之突變之白苞猩猩草係受有效控制。

【0224】 類似地，由於靶位點突變而敏感性降低之雜草之實例包括EPSP基因中具有胺基酸取代(諸如Thr102Ile、Pro106Ser、Pro106Ala或Pro106Leu)之雜草。特定言之，抗草甘膦且具有該等突變中之一者或兩者之牛筋草、多花黑麥草、硬直黑麥草、兩耳草、水麻草、光頭稗，及類似物係受有效控制。類似地，由於靶位點而敏感性降低之雜草之實例包括EPSP基因拷貝數增加之雜草及抗草甘膦且具有該突變之長芒莧、水麻草、掃帚菜，及類似物係受特別有效控制。其中涉及ABC轉運蛋白之抗草

甘膦之小蓬草、蘇門白酒草及香絲草亦受有效控制。

【0225】 在根據本發明之作物之栽培中，可於作物之一般種植中進行植物營養管理。施肥系統可係基於精準農業或可為習知統一施肥系統。另外，固氮細菌或菌根真菌可與種子處理組合接種。

組合

【0226】 在某些態樣中，藉由組合使用式I化合物及特定化合物顯示對雜草之控制效應。

【0227】 因此，本發明的特徵為：[1]一種包括式I化合物及至少一種選自由除草劑化合物組B及安全劑組C組成之群之化合物之除草組合物，其中式I化合物與該至少一種選自由除草劑化合物組B及安全劑組C組成之群之化合物之重量比係1:0.1至1:50，及該除草劑化合物組B係由下列B-1至B-12組成之群：

B-1 乙醯乳酸合酶抑制劑；

B-2 乙醯基-CoA羧酶抑制劑；

B-3 原紫質原IX氧化酶抑制劑；

B-4 4-氫苯基丙酮酸二氧酶抑制劑；

B-5 八氫番茄紅素去飽和酶抑制劑；

B-6 光系統II抑制劑；

B-7 超長鏈脂肪酸合成抑制劑；

B-8 微管形成抑制劑；

B-9 生長素除草劑；

B-10 醇丙酮莽草酸3-磷酸鹽合酶抑制劑；

B-11 麩醯胺酸合酶抑制劑；及

B-12 其他除草劑(包括B-1至B-12中之各者之農業上可接受之鹽或衍生物)。

【0228】 本發明的特徵亦為：[2]根據[1]之除草組合物，其中B-1係由以下組成之群：嘧草硫醚(pyrithiobac)、嘧草硫醚-鈉鹽、嘧草醚(pyriminobac)、嘧草醚-甲基、雙草醚(bispyribac)、雙草醚-鈉鹽、嘧啶肟草醚(pyribenzoxim)、嘧氟磺草胺(pyrimisulfan)、環酯草醚(pyriftalid)、氟酮磺草胺(triafamone)、醯嘧磺隆(amidosulfuron)、四唑嘧磺隆(azimsulfuron)、苄嘧磺隆(bensulfuron)、苄嘧磺隆-甲基、氯嘧黃隆(chlorimuron)、氯嘧黃隆-乙基、環丙磺隆(cyclosulfamuron)、乙氧嘧磺隆(ethoxysulfuron)、啶嘧磺隆(flazasulfuron)、氟吡磺隆(flucetosulfuron)、氟啶嘧磺隆(flupyrsulfuron)、氟啶嘧磺隆-甲基-鈉、甲醯胺磺隆(foramsulfuron)、氯吡嘧磺隆(halosulfuron)、氯吡嘧磺隆-甲基、唑吡嘧磺隆(imazosulfuron)、甲基二磺隆(mesosulfuron)、甲基二磺隆-甲基、嗪吡嘧磺隆(metazosulfuron)、煙嘧磺隆(nicosulfuron)、嘧苯胺磺隆(orthosulfamuron)、環氧嘧磺隆(oxasulfuron)、氟嘧磺隆(primisulfuron)、氟嘧磺隆-甲基、丙嗪嘧磺隆(propyrisulfuron)、吡嘧磺隆(pyrazosulfuron)、吡嘧磺隆-乙基、玉嘧磺隆(rimsulfuron)、甲嘧磺隆(sulfometuron)、甲嘧磺隆-甲基、磺胺磺隆(sulfosulfuron)、三氟啶磺隆(trifloxysulfuron)、三氟啶磺隆-鈉鹽、綠磺隆(chlorsulfuron)、醚黃隆(cinosulfuron)、油磺隆(ethametsulfuron)、油磺隆-甲基、碘甲磺隆(iodosulfuron)、碘甲磺隆-甲基-鈉、碘芬磺隆(iofensulfuron)、碘芬磺隆-鈉、甲磺隆(metsulfuron)、甲磺隆-甲基、氟磺隆(prosulfuron)、噻磺隆、噻磺隆-甲基、醚苯磺隆(triasulfuron)、苯磺隆、苯磺隆-甲基、氟胺

磺隆(triflusulfuron)、氟胺磺隆-甲基、三氟甲磺隆(tritosulfuron)、苯唑磺隆(bencarbazone)、氟唑磺隆(flucarbazone)、氟唑磺隆-鈉鹽、丙苯磺隆(propoxycarbazone)、丙苯磺隆-鈉鹽、噻酮磺隆(thiencarbazone)、噻酮磺隆-甲基、氯酯磺草胺酸(cloransulam)、氯酯磺草胺酸-甲基、雙氯磺草胺(diclosulam)、雙氟磺草胺(florasulam)、唑嘧磺草胺(flumetsulam)、磺草唑胺(metosulam)、五氟磺草胺(penoxsulam)、甲氧磺草胺(pyroxsulam)、咪草酸(imazamethabenz)、咪草酸-甲基、甲氧咪草煙、甲氧咪草煙-銨鹽、甲咪唑煙酸(imazapic)、甲咪唑煙酸-銨鹽、滅草煙(imazapyr)、滅草煙-異丙基銨鹽、咪唑喹啉酸(imazaquin)、咪唑喹啉酸-銨、咪草煙及咪草煙-銨鹽(包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)；

【0229】 B-2係由以下組成之群：炔草酸(clodinafop)、炔草酸-炔丙基、氰氟草酯(cyhalofop)、氰氟草酯-丁基、二氯苯氧基苯氧基丙酸(diclofop)、二氯苯氧基苯氧基丙酸-甲基、噁唑禾草靈(fenoxaprop)、噁唑禾草靈-乙基、噁唑禾草靈-P、噁唑禾草靈-P-乙基、氟草靈(fluazifop)、氟草靈-丁基、氟草靈-P、氟草靈-P-丁基、吡氟甲禾靈(haloxyfop)、吡氟甲禾靈-甲基、吡氟甲禾靈-P、吡氟甲禾靈-P-甲基、噁唑醯草胺(metamifop)、喔草酯(propaquizafop)、喹禾靈、喹禾靈-乙基、喹禾靈-P、喹禾靈-P-乙基、禾草滅(alloxydim)、烯草酮(clethodim)、烯禾啶、吡喃草酮(tepraloxydim)、肟草酮(tralkoxydim)及唑啉草酯(pinoxaden)(包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)；

【0230】 B-3係選自由以下組成之群：唑啶草酮(azafenidin)、噁草酮、丙炔噁草酮(oxadiargyl)、唑草酮(carfentrazone)、唑草酮-乙基、苯嘧磺草胺(saflufenacil)、吲哚酮草酯(cinidon)、吲哚酮草酯-乙基、甲磺

草胺(sulfentrazone)、雙唑草腈(pyraclonil)、吡草醚(pyraflufen)、吡草醚-乙基、氟丙嘧草酯(butafenacil)、異丙吡草酯(fluazolate)、噻草酸(fluthiacet)、噻草酸-甲基、氟噠嗪草酮(flufenpyr)、氟噠嗪草酮-乙基、氟烯草酸(flumiclorac)、氟烯草酸-戊基、丙炔氟草胺、噁嗪酮(pentoxazone)、乙氧氟草醚、三氟羧草醚、三氟羧草醚-鈉鹽、苯草醚(aclonifen)、氯硝醚(chlormethoxynil)、草枯醚(chlornitrofen)、除草醚(nitrofen)、治草醚(bifenox)、乙羧氟草醚(fluoroglycofen)、乙羧氟草醚-乙基、氟磺胺草醚(fomesafen)、氟磺胺草醚-鈉鹽、乳氟禾草靈、氟嘧硫草酯(tiafenacil)及[3-[2-氯-4-氟-5-(1-甲基-6-三氟甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-3-基)苯氧基]-2-吡啶氧基]乙酸乙酯(包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)；

【0231】B-4係選自由以下組成之群：苯并雙環酮(benzobicyclon)、氟吡草酮(bicyclopyrone)、甲基磺草酮、碘草酮、呋喃磺草酮(tefuryltrione)、氟磺草酮(tembotrione)、異噁氯草酮(isoxachlortole)、異噁唑草酮、吡草酮(benzofenap)、磺醯草吡唑(pyrasulfotole)、吡唑特、苄草唑(pyrazoxyfen)、芬昆特(fenquinotrione)、苯唑草酮(topramezone)、托吡酯(tolpyralate)、蘭蔻三酮(lancotrione)、蘭蔻三酮-鈉鹽、2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(甲基磺醯基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(CAS註冊號：1400904-50-8)、2-氯-N-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-3-(甲基硫基)-4-(三氟甲基)-苯甲醯胺(CAS註冊號：1361139-71-0)及4-(4-氟苯基)-6-[(2-羥基-6-側氧基-1-環己烯-1-基)羰基]-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮(CAS註冊號：1353870-34-4)(包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)；

【0232】 B-5係選自由以下組成之群：吡氟草胺(diflufenican)、氟吡醯草胺(picolinafen)、氟丁醯草胺(beflubutamid)、氟草敏(norflurazon)、氟啶酮(fluridone)、氟咯草酮(flurochloridone)及呋草酮(flurtamone) (包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)；

【0233】 B-6係選自由以下組成之群：碘苯腈(ioxynil)、碘苯腈-辛酸酯、苯達松(bentazone)、噠草特(pyridate)、溴苯腈、溴苯腈-辛酸酯、綠麥隆(chlorotoluron)、噁唑隆(dimefuron)、敵草隆(diuron)、利穀隆(linuron)、伏草隆(fluometuron)、異丙隆(isoproturon)、愛速隆(isouron)、特丁噻草隆(tebuthiuron)、噻草隆(benzthiazuron)、甲基苯噻隆(methabenzthiazuron)、敵稗(propanil)、溴穀隆(metobromuron)、甲氧隆(metoxuron)、綠穀隆(monolinuron)、環草隆(siduron)、西瑪津(simazine)、莠去津(atrazine)、撲滅津(propazine)、氰草津(cyanazine)、莠滅淨(ametryn)、西草淨(simetryn)、異戊乙淨(dimethametryn)、撲草津(prometryn)、特丁通(terbumeton)、特丁津(terbuthylazine)、特丁淨(terbutryn)、草達津(trietazine)、環嗪酮(hexazinone)、苯嗪草酮(metamitron)、賽克嗪(metribuzin)、胺唑草酮(amicarbazone)、除草定(bromacil)、環草定(lenacil)、特草定(terbacil)、氯草敏(chloridazon)、甜菜安(desmedipham)及甜菜寧(phenmedipham) (包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)；

【0234】 B-7係選自由以下組成之群：毒草安(propachlor)、吡草胺(metazachlor)、甲草胺(alachlor)、乙草胺(acetochlor)、異丙甲草胺(metolachlor)、S-異丙甲草胺、丁草胺(butachlor)、丙草胺(pretilachlor)、甲氧噻草胺(thenylchlor)、茚草酮(indanofan)、苯酮唑

(cafenstrole)、四唑草胺(fentrazamide)、二甲吩草胺(dimethenamid)、二甲吩草胺-P、苯噻草胺(mefenacet)、碸吡草唑(pyroxasulfone)、苯磺噁唑草(fenoxasulfone)、萘丙胺(naproanilide)、敵草胺(napropamide)、莎稗磷(anilofos)、氟噻草胺(flufenacet)及三唑醯草胺(ipfencarbazone) (包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)；

【0235】 B-8係選自由以下組成之群：氟樂靈(trifluralin)、二甲戊靈(pendimethalin)、乙丁烯氟靈(ethalfluralin)、氟草胺(benfluralin)、黃草消(oryzalin)、氨氟樂靈(prodiamine)、抑草磷(butamifos)、氟硫草定(dithiopyr)及噻草定(thiazopyr) (包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)；

【0236】 B-9係選自由以下組成之群：2,4-DB [4-(2,4-二氯苯氧基)丁酸]及其鹽或酯(二甲基銨鹽、異辛酯及膽鹼鹽)、MCPA及其鹽或酯(二甲基銨鹽、2-乙基己基酯、異辛酯、鈉鹽及膽鹼鹽)、MCPB、美克洛普(mecoprop)及其鹽或酯(二甲基銨鹽、地奧拉明鹽(dioramine salt)、乙二醇雙(三氯醋酸酯) (ethadyl ester)、2-乙基己基酯、異辛酯、甲基酯、鉀鹽、鈉鹽、三乙醇胺鹽及膽鹼鹽)、美克洛普-P及其鹽或酯(二甲基銨鹽、2-乙基己基酯、異丁基鹽、鉀鹽及膽鹼鹽)、2,4-滴丙酸(dichlorprop)及其鹽或酯(丁氧乙酯、二甲基銨鹽、2-乙基己基酯、異辛酯、甲基酯、鉀鹽、鈉鹽及膽鹼鹽)、2,4-滴丙酸-P、2,4-滴丙酸-P二甲基銨、三氯吡氧乙酸(triclopyr)及其鹽或酯(丁氧乙酯及三乙基銨鹽)、氟草定(fluroxypyr)、氯氟吡氧乙酸異辛酯(fluroxypyr-meptyl)、毒莠定(picloram)及其鹽(鉀鹽、參(2-羥基丙基)銨鹽及膽鹼鹽)、二氯喹啉酸(quinclorac)、喹草酸(quinmerac)、氯氨吡啶酸(aminopyralid)及其鹽(鉀鹽、參(2-羥基丙基)銨

鹽及膽鹼鹽)、二氯吡啶酸(clopyralid)及其鹽(乙醇胺鹽、鉀鹽、三乙基銨鹽及膽鹼鹽)、稗草胺(clomeprop)、氯丙嘧啶酸(aminocyclopyrachlor)、氟氯吡啶酯(halauxifen)、氟氯吡啶酯-甲基、氟吡羅芬(florpyrauxifen)及氟吡羅芬-苯甲基(包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)；

【0237】 B-10係選自由以下組成之群：草甘膦、草甘膦-異丙基銨鹽、草甘膦-三甲基硫鹽、草甘膦-銨鹽、草甘膦-二銨鹽、草甘膦-二甲基銨鹽、草甘膦-單乙醇胺鹽、草甘膦-鈉鹽、草甘膦-鉀鹽及草甘膦-胍鹽(包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)；

【0238】 B-11係選自由以下組成之群：草銨膦、草銨膦-銨鹽、草銨膦-P、草銨膦-P-鈉鹽及雙丙氨膦(bialaphos) (包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)；及

【0239】 B-12係選自由以下組成之群：異噁草胺(isoxaben)、敵草腈(dichlobenil)、異噁唑啉(methiozolin)、燕麥敵(diallate)、蘇達滅(butylate)、燕麥畏(triallate)、氯苯胺靈(chlorpropham)、磺草靈(asulam)、棉胺寧(phenisopham)、殺草丹(benthiocarb)、禾草特(molinate)、戊草丹(esprocarb)、稗草丹(pyributicarb)、苄草丹(prosulfocarb)、坪草丹(orbencarb)、EPTC、哌草丹(dimepiperate)、滅草靈(swep)、枯莠隆(difenoxuron)、甲基殺草隆(methyldymron)、溴丁醯草胺(bromobutide)、香草隆(daimuron)、苄草隆(cumyluron)、氟吡草腙(diflufenzopyr)、氟吡草腙-鈉鹽、乙氧苯草胺(etobenzanid)、滅草環(tridiphane)、殺草強(amitrole)、異噁草酮(clomazone)、2-[(2,4-二氯苯基)甲基]-4,4-二甲基異噁唑啶-3-酮(CAS註冊號：81777-95-9)、(3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-側氧基-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯啶甲醯胺

(CAS註冊號：2053901-33-8)、馬來醯肼、噁嗪草酮(oxaziclomefone)、環庚草醚(cinmethylin)、呋草黃(benfuresate)、ACN、茅草枯(dalapon)、氯硫醯草胺(chlorthiamid)、氟胺草唑(flupoxam)、地散磷(bensulide)、百草枯(paraquat)、百草枯-二氯化物、敵草快(diquat)、敵草快-二溴化物、MSMA、茚嗪氟草胺(indaziflam)及三嗪氟草胺(triaziflam) (包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)。

【0240】 本發明的特徵亦為：[3]根據[1]或[2]之除草組合物，其中安全劑組C係選自由以下組成之群：解草酮(benoxacor)、喹氧乙酸(cloquintocet)、解草胺腈(cyometrinil)、環丙磺醯胺(cyprosulfamide)、烯丙醯草胺(dichlormid)、雙環酮(dicyclonone)、增效磷(dietholate)、解草唑(fenchlorazole)、解草啶(fenclorim)、解草安(flurazole)、氟草肟(fluxofenim)、解草噁唑(furilazole)、雙苯噁唑酸(isoxadifen)、吡唑解草酯(mefenpyr)、美芬酸鹽(mephenate)、萘二甲酸酐(naphthalic anhydride)、解草腈(oxabetrinil)、4-(二氯乙醯基)-1-氧雜-4-氮雜螺[4.5]癸烷、2,2,5-三甲基-3-(二氯乙醯基)-1,3-噁唑烷(oxazolidine)及N-(2-甲氧基苯甲醯基)-4-[(甲基胺基羰基)胺基]苯磺醯胺。

【0241】 在一項實施例中，本發明包括：[4]根據[1]之除草組合物，其中B-1係選自由以下組成之群：嘧草硫醚、嘧草硫醚-鈉鹽、氯嘧黃隆-乙基、甲醯胺磺隆、氯吡嘧磺隆-甲基、煙嘧磺隆、氟嘧磺隆-甲基、玉嘧磺隆、三氟啶磺隆-鈉鹽、綠磺隆、碘甲磺隆-甲基-鈉、碘芬磺隆鈉、甲磺隆-甲基、氟磺隆、噻磺隆-甲基、苯磺隆-甲基、噻酮磺隆-甲基、氯酯磺草胺酸-甲基、唑嘧磺草胺、咪草酸-甲基、甲氧咪草煙-銨鹽、甲咪唑煙酸-銨鹽、滅草煙-異丙基銨、咪唑喹啉酸-銨鹽及咪草煙-銨

鹽(包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)。

【0242】在另一實施例中，本發明包括：[5]根據[1]之除草組合物，其中B-2係選自由以下組成之群：噁唑禾草靈-乙基、噁唑禾草靈-P-乙基、氟草靈-丁基、氟草靈-P-丁基、喹禾靈-乙基、喹禾靈-P-乙基、烯草酮及烯禾啶(包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)。

【0243】在另一實施例中，本發明包括：[6]根據[1]之除草組合物，其中B-3係選自由以下組成之群：唑草酮-乙基、苯嘧磺草胺、甲磺草胺、吡草醚-乙基、嗪草酸-甲基、氟噠嗪草酮-乙基、氟烯草酸-戊基、丙炔氟草胺、乙氧氟草醚、三氟羧草醚-鈉鹽、氟磺胺草醚-鈉鹽、乳氟禾草靈、氟嘧硫草酯及[(3-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)-2,6-二側氧基-1,2,3,6-四氫嘧啶-1-基]苯氧基}吡啶-2-基)氧基]乙酸乙酯(包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)。

【0244】在另一實施例中，本發明包括：[7]根據[1]之除草組合物，其中B-4係選自由以下組成之群：氟吡草酮、甲基磺草酮、氟磺草酮、異噁唑草酮、芬昆特、苯唑草酮、托吡酯、蘭蔻三酮-鈉鹽、2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(甲基磺醯基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(CAS註冊號1400904-50-8)、2-氯-N-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-3-(甲基硫基)-4-(三氟甲基)-苯甲醯胺(CAS註冊號1361139-71-0)及4-(4-氟苯基)-6-[(2-羥基-6-側氧基-1-環己烯-1-基)羰基]-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5-(2H,4H)-二酮(CAS註冊號1353870-34-4) (包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)。

【0245】在另一實施例中，本發明包括：[8]根據[1]之除草組合物，其中B-5係選自由以下組成之群：氟草敏及氟啶酮(包括各者之農業上

可接受之鹽及其衍生物)。

【0246】在另一實施例中，本發明包括：[9]根據[1]之除草組合物，其中B-6係選自由以下組成之群：苯達松、溴苯腈辛酸酯、敵草隆、利穀隆、伏草隆、西瑪津、莠去津、莠滅淨、撲草津及賽克嗪(包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)。

【0247】在另一實施例中，本發明包括：[10]根據[1]之除草組合物，其中B-7係選自由以下組成之群：甲草胺、乙草胺、異丙甲草胺、S-異丙甲草胺、二甲吩草胺、二甲吩草胺-P、碘吡草唑及氟噻草胺(包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)。

【0248】在另一實施例中，本發明包括：[11]根據[1]之除草組合物，其中B-8係選自由以下組成之群：氟樂靈、二甲戊靈及乙丁烯氟靈(包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)。

【0249】在另一實施例中，本發明包括：[12]根據[1]之除草組合物，其中B-9係選自由以下組成之群：2,4-DB、氟草定、氯氟吡氧乙酸異辛酯、二氯吡啶酸-醇胺鹽、二氯吡啶酸-鉀鹽、二氯吡啶酸-三乙基銨鹽、氟氯吡啶酯、氟氯吡啶酯-甲基、氟吡羅芬及氟吡羅芬-苯甲基(包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)。

【0250】在另一實施例中，本發明包括：[13]根據[1]之除草組合物，其中B-10係選自由以下組成之群：草甘膦、草甘膦-異丙基銨鹽、草甘膦-銨鹽、草甘膦-二甲胺鹽、草甘膦-單乙醇胺鹽、草甘膦-鉀鹽及草甘膦-胍鹽中之兩者或更多者之組合(包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)。

【0251】在另一實施例中，本發明包括：[14]根據[1]之除草組合

物，其中B-11係選自由以下組成之群：草銨膦、草銨膦-銨鹽、草銨膦-P及草銨膦-P-鈉鹽(包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)。

【0252】 在另一實施例中，本發明包括：[15]根據[1]之除草組合物，其中B-12係選自由以下組成之群：EPTC、氟吡草腙、氟吡草腙-鈉鹽、異噁草酮、2-[(2,4-二氯苯基)甲基]-4,4-二甲基異噁唑啶-3-酮(CAS註冊號：81777-95-9)、(3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-側氧基-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯啶甲醯胺(CAS註冊號：2053901-33-8)、環庚草醚、MSMA、百草枯、百草枯二氯化物、敵草快及敵草快二溴化物(包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)。

【0253】 在另一實施例中，本發明包括：[16]根據[1]之除草組合物，其中安全劑組C係選自由以下組成之群：解草酮、環丙磺醯胺及雙苯噁唑酸-乙基(包括各者之農業上可接受之鹽及其衍生物)。

【0254】 本發明的特徵亦為：[18]一種用於控制雜草之方法，該方法包括將式I化合物及至少一種選自由除草劑化合物組B及安全劑組C組成之群之化合物同時或循序施用至雜草正生長或待生長處之步驟。

【0255】 在一項實施例中，本發明包括：[19]根據[18]之方法，其中式I化合物及至少一種選自由除草劑化合物組B及安全劑組C組成之群之化合物係以1:0.1至1:50之重量比使用。

【0256】 在另一實施例中，本發明包括：[20]根據[18]或[19]之方法，其中雜草正生長或待生長處係作物田。

【0257】 本發明的特徵亦為：[21]一種根據[1]至[16]中任一項之除草組合物於控制雜草之用途。

【0258】 根據本發明之除草組合物亦包括式I化合物及至少一種選自

由除草劑化合物組B及安全劑組C組成之群之化合物。

【0259】 根據本發明之用於控制雜草之方法(下文中稱為「本發明方法」)包括將本發明組合物施用至作物田、蔬菜田、多年生土地作物、非耕地，或類似物中雜草正生長或可能生長處之步驟。在作物田及蔬菜田中，本發明組合物可在播種作物種子之前、同時及/或之後施用。

【0260】 本發明方法包括將式I化合物及至少一種選自由除草劑化合物組B及安全劑組C組成之群之化合物同時或循序施用至雜草正生長或可能生長處之步驟。在循序施用之情況下，該施用順序不受特別限制。

【0261】 本發明組合物通常係一種藉由將式I化合物及至少一種選自由除草劑化合物組B及安全劑組C組成之群之化合物與載劑(諸如固體載劑或液體載劑)混合並視需要添加用於調配之助劑(諸如表面活性劑)製備之調配物。此調配物之較佳調配類型為水性液體懸浮液濃縮物、可潤濕粉末、水分散性顆粒、顆粒及可乳化濃縮物。本發明組合物可與含有作為活性成分之另一除草劑之調配物組合使用。

【0262】 本發明組合物中式I化合物及至少一種選自由除草劑化合物組B及安全劑組C組成之群之化合物之總含量係於0.01至90重量%，較佳1至80重量%之範圍內。

【0263】 下文中，當至少一種選自由除草劑化合物組B組成之群之化合物係鹽(例如，草甘膦-鉀鹽)時，該至少一種化合物之重量係由酸當量表示。

【0264】 本發明組合物中式I化合物與至少一種選自由除草劑化合物組B及安全劑組C組成之群之化合物之混合比係於1:0.05至1:100，較佳1:0.1至1:50重量比之範圍內。

【0265】 本發明方法中式I化合物與至少一種選自由除草劑化合物組B及安全劑組C組成之群之化合物之施用比率之比率係於1:0.05至1:100，較佳1:0.1至1:50重量比之範圍內。

【0266】 在一些變更中，本發明組合物中式I化合物與至少一種選自由除草劑化合物組B及安全劑組C組成之群之化合物之混合比包括約1:0.1、約1:0.2、約1:0.3、約1:0.5、約1:0.7、約1:1、約1:2、約1:3、約1:5、約1:7、約1:10、約1:15、約1:20、約1:30及約1:50重量比。

【0267】 在一些變更中，本發明方法中式I化合物與至少一種選自由除草劑化合物組B及安全劑組C組成之群之化合物之施用比率之比率包括以約1:0.1、約1:0.2、約1:0.3、約1:0.5、約1:0.6、約1:0.7、約1:0.8、約1:1、約1:1.2、約1:1.4、約1:1.6、約1:1.8、約1:2、約1:2.2、約1:2.4、約1:2.6、約1:2.8、約1:3、約1:5、約1:7、約1:10、約1:15、約1:20、約1:30及約1:50重量比。

【0268】 先前段落中之字組「約」意謂指定比率包括相對於指定比率增加或減少10重量%之範圍內之比率。例如，約1:2之比率包括1:1.8至1:2.2之範圍。

【0269】 在本發明組合物及本發明方法中，式I化合物及至少一種選自由除草劑化合物組B及安全劑組C組成之群之化合物之組合之極佳實例及其重量比之範圍包括(但不限於)下列組合及範圍：

式I化合物及嘧草硫醚之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及嘧草硫醚-鈉鹽之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氯嘧黃隆-乙基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及甲醯胺磺隆之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氯吡嘧磺隆-甲基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及煙嘧磺隆之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氟嘧磺隆-甲基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及玉嘧磺隆之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及三氟啶磺隆-鈉鹽之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及綠磺隆之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及碘甲磺隆-甲基-鈉之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及碘芬磺隆-鈉之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及甲磺隆-甲基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氟磺隆之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及噻磺隆-甲基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及苯磺隆-甲基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及噻酮磺隆-甲基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氯酯磺草胺酸-甲基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及唑嘧磺草胺之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及咪草酸-甲基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及甲氧咪草煙-銨鹽之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及甲咪唑煙酸-銨鹽之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及滅草煙-異丙基銨鹽之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及咪唑喹啉酸-銨鹽之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及咪草煙-銨鹽之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及噁唑禾草靈-乙基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及噁唑禾草靈-P-乙基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氟草靈-丁基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氟草靈-P-丁基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及喹禾靈-乙基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及喹禾靈-P-乙基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及烯草酮之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及烯禾啶之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及唑草酮-乙基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及苯嘧磺草胺之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及甲磺草胺之組合(1:0.1至1:30)；

式I化合物及吡草醚-乙基之組合(1:0.1至1:30)；

式I化合物及嗪草酸-甲基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氟噠嗪草酮-乙基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氟烯草酸-戊基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及丙炔氟草胺之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及乙氧氟草醚之組合(1:0.1至1:30)；

式I化合物及三氟羧草醚-鈉鹽之組合(1:0.1至1:30)；

式I化合物及氟磺胺草醚-鈉鹽之組合(1:0.1至1:30)；

式I化合物及乳氟禾草靈之組合(1:0.1至1:30)；

式I化合物及氟嘧硫草酯之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及[(3-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-4-(三氟甲基)-2,6-二側氧基-1,2,3,6-四氫嘧啶-1-基]苯氧基}吡啶-2-基)氧基]乙酸乙酯之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氟吡草酮之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及甲基磺草酮之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氟磺草酮之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及異噁唑草酮之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及芬昆特之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及苯唑草酮之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及托吡酯之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及蘭蔻三酮-鈉鹽之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-(甲基磺醯基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(CAS註冊號：1400904-50-8)之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及2-氯-N-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-3-(甲基硫基)-4-(三氟甲基)-苯甲醯胺(CAS註冊號：1361139-71-0)之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及4-(4-氟苯基)-6-[(2-羥基-6-側氧基-1-環己烯-1-基)羰基]-2-甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮(CAS註冊號：1353870-34-4)之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氟草敏之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氟啶酮之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及苯達松之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及溴苯腈辛酸酯之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及敵草隆之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及利穀隆之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及伏草隆之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及西瑪津之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及莠去津之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及莠滅淨之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及撲草津之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及賽克嗪之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及甲草胺之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及乙草胺之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及異丙甲草胺之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及S-異丙甲草胺之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及二甲吩草胺之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及二甲吩草胺-P之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及碸吡草唑之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氟噻草胺之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氟樂靈之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及二甲戊靈之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及乙丁烯氟靈之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及2,4-DB之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及氟草定之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及氯氟吡氧乙酸異辛酯之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及二氯吡啶酸-醇胺鹽之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及二氯吡啶酸-鉀鹽之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及二氯吡啶酸-三乙基銨鹽之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及氟氯吡啶酯之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氟氯吡啶酯-甲基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氟吡羅芬之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及氟吡羅芬-苯甲基之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及草甘膦之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及草甘膦-異丙基銨鹽之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及草甘膦-銨鹽之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及草甘膦-二甲胺鹽之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及草甘膦-單乙醇胺鹽之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及草甘膦-鉀鹽之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及草甘膦-胍鹽之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及草銨膦之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及草銨膦-銨鹽之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及草銨膦-P之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及草銨膦-P-鈉鹽之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及EPTC之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及氟吡草腙之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及氟吡草腙-鈉鹽之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及異噁草酮之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及2-[(2,4-二氯苯基)甲基]-4,4-二甲基異噁唑啶-3-酮(CAS註冊號：81777-95-9)之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及(3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-側氧基-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯啶甲醯胺(CAS註冊號：2053901-33-8)之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及環庚草醚之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及MSMA之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及百草枯之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及百草枯-二氯化物之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及敵草快之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及敵草快-二溴化物之組合(1:1至1:50)；

式I化合物及解草酮之組合(1:0.1至1:20)；

式I化合物及環丙磺醯胺之組合(1:0.1至1:20)；或

式I化合物及雙苯噁唑酸-乙基之組合(1:0.1至1:20)。

【0270】 在用一或多種選自由殺蟲劑化合物、殺線蟲劑化合物、殺真菌劑化合物，及類似物組成之群之化合物處理播種作物種子之前、同時及/或之後，可將本發明組合物施用至作物種子已播種或待播種之田地。

【0271】 在一些實施例中，本發明組合物可與另一殺蟲活性化合物組合使用。可與本發明組合物組合使用之殺蟲劑化合物、殺線蟲劑化合物及殺真菌劑化合物包括新煙鹼化合物、二醯胺化合物、胺基甲酸酯化合物、有機磷化合物、生物殺線蟲劑化合物、其他殺蟲劑化合物及殺線蟲劑化合物、吡唑化合物、嗜球果傘素(strobilurin)化合物、甲霜靈(metalaxyl)化合物、SDHI化合物，及其他殺真菌劑化合物及植物生長調節劑。

實例

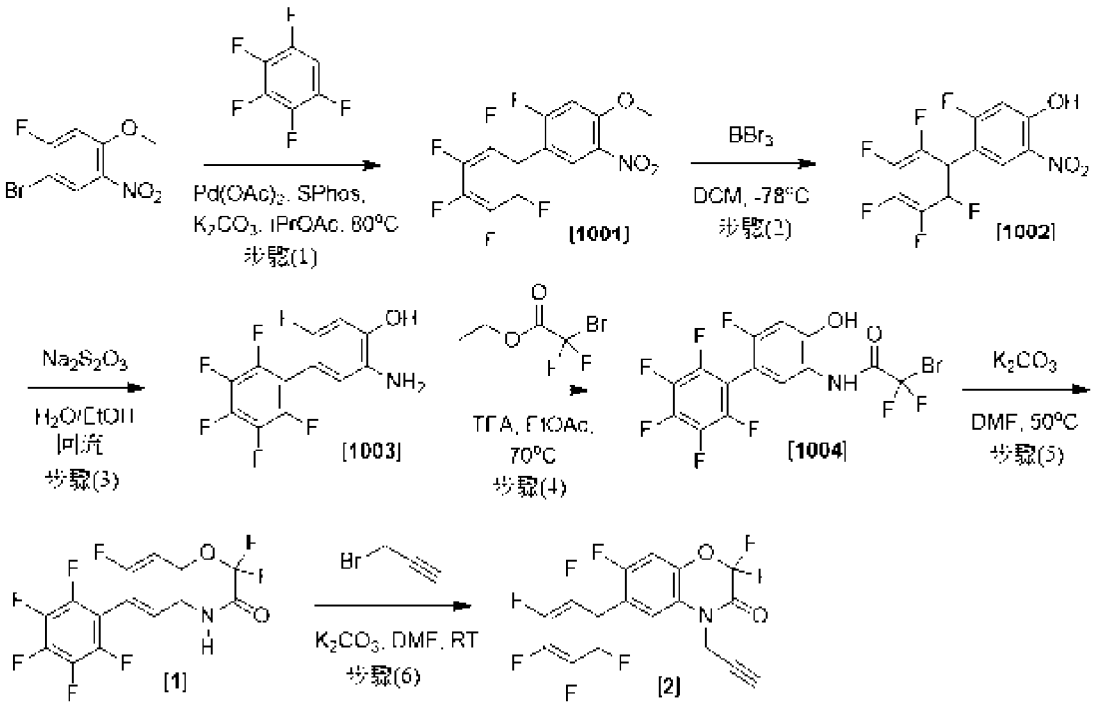
【0272】 藉由參考作為本發明之例示性實例而非作為限制提供之實例將更好地瞭解本發明揭示之標的。

化合物合成及表徵

【0273】 下列實例中之步驟闡述用於整個合成轉化中各步驟之程序，且用於各步驟之起始材料可未必已藉由其他實例或步驟中描述之程序

製備。^{1}H-NMR光譜係以來自四甲基矽烷之ppm低場報導；「s」意謂單峰，「d」意謂雙峰，「t」意謂三重峰，「q」意謂四重峰，「m」意謂多重峰，「dd」意謂雙峰之雙峰，「dt」意謂三重峰之雙峰，及「br s」意謂寬單峰。藉由使用耦合至使用其中「amu」表示統一之原子質量單位的大氣壓化學電離(AP+)或電噴霧電離(ES^+)之質譜儀之液相層析術(LCMS)觀察到，質譜(MS)係以藉由將H^+ (分子量為1)添加至分子形成之最高同位素豐度親體離子之分子量(M+1)，或藉由自該分子損失H^+ (分子量為1)形成之分子量(M-1)報導。

實例1：2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1)及2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物2)之製備



方案3

【0274】 如方案3之步驟1中顯示，在氮氣氛下向1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(3.0 g，12.0 mmol)於乙酸異丙酯(50 mL)中之經脫氣混合物

添加Pd(OAc)2 (269 mg，1.2 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(Sphos，985 mg，2.4 mmol)及K_2CO_3 (3.3 g，24.0 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌5 min，接著添加五氟苯(4.0 g，24.0 mmol)於乙酸異丙酯(10 mL)中之溶液。在80℃下在氮下將所得混合物攪拌16小時，冷卻至室溫，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由急速管柱層析術(0至40%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈紅色固體之2,2',3,4,5,6-六氟-4'-甲氧基-5'-硝基-1,1'-聯苯(化合物1001，2.6 g，64%產率)：($C_{13}H_5F_6NO_3$)之GCMS計算值337.0；實測值337.0。

【0275】如方案3之步驟2中顯示，在-78℃下在氮氣氛下向2,2',3,4,5,6-六氟-4'-甲氧基-5'-硝基-1,1'-聯苯(2.6 g，7.71 mmol)於DCM (50 mL)中之經攪拌混合物滴加三溴化硼(7.7 g，30.84 mmol)。在-78℃下將該混合物攪拌1小時，然後於16小時內緩慢升溫至室溫。該反應物用水稀釋並用DCM萃取。經組合之有機物用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈黃色固體之2,2',3',4',5',6'-六氟-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1002，2.4 g，粗)：($C_{12}H_3F_6NO_3$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值322.0；實測值322.1。此材料無需進一步純化即可用於後續步驟中。

【0276】如方案3之步驟3中顯示，向2,2',3',4',5',6'-六氟-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(2.4 g，7.42 mmol)於EtOH (20 mL)中之經攪拌溶液添加次亞硫酸鈉(6.4 g，37.1 mmol)於水(20 mL)中之溶液。將所得混合物回流1小時，冷卻至室溫，在減壓下濃縮，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機物用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈黃色固體之5-胺基-2,2',3',4',5',6'-六氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物

1003，2.0 g，粗)：($C_{12}H_5F_6NO$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值292.1；實測值292.1。此材料無需進一步純化即可用於後續步驟中。

【0277】 如方案3之步驟4中顯示，向5-胺基-2,2',3',4',5',6'-六氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(1.0 g，3.41 mmol)於EtOAc (10 mL)中之溶液添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(690 mg，3.41 mmol)及三乙胺(345 mg，3.41 mmol)。在70℃下將該混合物攪拌1小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用EtOAc萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色固體之2-溴-2,2-二氟-N-(2',3',4',5',6,6'-六氟-4-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(化合物1004，800 mg，52%產率)：($C_{14}H_4BrF_8NO_2$) $[M+1]^+$之MS (ESI)計算值450.1；實測值450.1。

【0278】 如方案3之步驟5中顯示，向2-溴-2,2-二氟-N-(2',3',4',5',6,6'-六氟-4-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(600 mg，1.33 mmol)於DMF (6 mL)中之經攪拌溶液添加K_2CO_3 (276 mg，2.00 mmol)。在50℃下將該混合物攪拌16小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色固體之2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1，320 mg，64%產率)：($C_{14}H_3F_8NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值368.1；實測值368.1。

【0279】 如方案3之步驟6中顯示，向2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(200 mg，0.54 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液添加K_2CO_3 (74 mg，0.54 mmol)及3-溴丙-1-炔(70 mg，0.54 mmol)。在

室溫下將該混合物攪拌16小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈灰白色固體之2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物2，120 mg，54%產率)：($C_{17}H_5F_8NO_2$)之GCMS計算值407.0；實測值407.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 - 7.67 (m, 2 H), 4.88 (s, 2H), 3.45 (s, 1H)；^{19}F-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -74.85, -115.56, -140.50, -153.03, -162.01。

【0280】 下列化合物係藉由類似於方案3之步驟6之程序藉由使化合物1與適當之烷基鹵化物或三氟甲磺酸烷基酯反應產生：

呈白色固體之2,2,7-三氟-4-甲基-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物5，24 mg，23%產率)：($C_{15}H_5F_8NO_2$)之GCMS計算值383.0，實測值383.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 - 7.62 (m, 2H), 3.43 (s, 3H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.05, -116.55, -140.32, -153.34, -162.15；

呈白色固體之4-苯甲基-2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物10，26.3 mg，30%產率)：($C_{21}H_9F_8NO_2$)之GCMS計算值459.1；實測值459.0；^{1}H-NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.42 - 7.37 (m, 4H), 7.35 - 7.31 (m, 3H), 5.33 (s, 2H)；^{19}F-NMR (376 MHz，甲醇-d_4) δ -78.80, -116.83, -142.52, -155.24 -164.83；

呈白色固體之4-烯丙基-2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物11，29.6 mg，44%產率)。($C_{17}H_7F_8NO_2$)之GCMS計算值409.0；實測值409.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 - 7.74

(m, 1H), 7.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.27 - 5.14 (m, 2H), 4.68 - 4.62 (m, 2H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.67, -116.18, -140.50, -153.27, -162.03；

呈白色固體之4-乙基-2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物12，28.0 mg，43%產率)：($C_{16}H_7F_8NO_2$)之GCMS計算值397.0；實測值397.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.60, -116.48, -140.36, -153.44, -162.15；

呈白色固體之2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-4-丙基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物13，25 mg，32%產率)：($C_{17}H_9F_8NO_2$)之GCMS計算值411.1；實測值411.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 - 7.72 (m, 2H), 3.98 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 2H), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3H)；^{19}F-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -74.70, -116.40, -140.10, -153.46, -162.12；

呈白色固體之4-(3-環丙基丙-2-炔-1-基)-2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物14，28 mg，33%產率)：($C_{20}H_9F_8NO_2$)之GCMS計算值447.1；實測值447.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 1H), 0.80 - 0.69 (m, 2H), 0.58 - 0.50 (m, 2H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.72, -115.70, -140.77, -153.12, -162.06；

呈白色固體之4-(丁-2-炔-1-基)-2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并

[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物18，31.0 mg，37%產率)：($C_{18}H_7F_8NO_2$)之GCMS計算值421.0；實測值421.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 - 7.73 (m, 2H), 4.83 - 4.78 (m, 2H), 1.78 (s, 3H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.68, -115.65, -140.58, -153.09, -161.96；

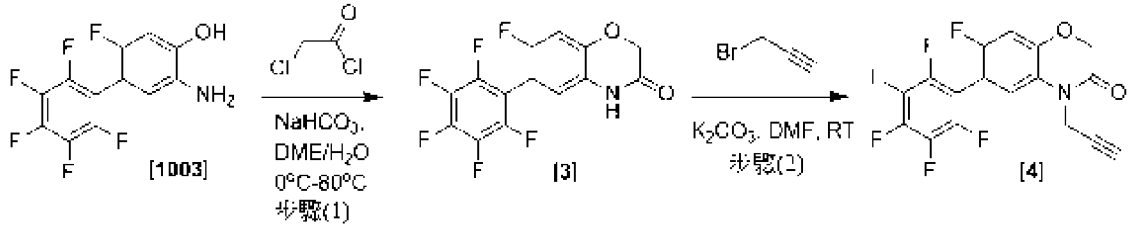
呈白色固體之2,2,7-三氟-4-(2-甲基烯丙基)-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物19，250 mg，72%產率)：($C_{18}H_9F_8NO_2$)之GCMS計算值423.0；實測值423.0。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.72 - 4.66 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 1.75 (d, J = 1.2 Hz, 3H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -75.05, -116.00, -140.57, -153.23, -162.01；

呈白色固體之2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物20，58 mg，39%產率)：($C_{16}H_4F_{11}NO_2$)之GCMS計算值451.0；實測值451.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.08 - 4.97 (m, 2H)；^{19}F-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -67.95, -75.15, -115.30, -140.49, -152.81, -161.86；

呈白色固體之2,2,7-三氟-4-(2-氟苯甲基)-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物23，89 mg，66%產率)：($C_{21}H_8F_9NO_2$) $[M+1]^+$之MS (ESI)計算值478.2；實測值477.9；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 5.32 (s, 2H)；^{19}F-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ -74.91, -115.69, -117.44, -140.68, -153.15, -162.02；

呈淡黃色固體之2,2,7-三氟-4-異丙基-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物24，34.1 mg，15%產率)：($C_{17}H_9F_8NO_2$)之GCMS計算值411.0；實測值411.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 - 7.62 (m, 2H), 5.41 - 5.30 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 6H)；^{19}F-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ -67.27, -112.83, -140.84, -153.73, -162.21。

實例2：7-氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物3)及7-氟-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物4)之製備

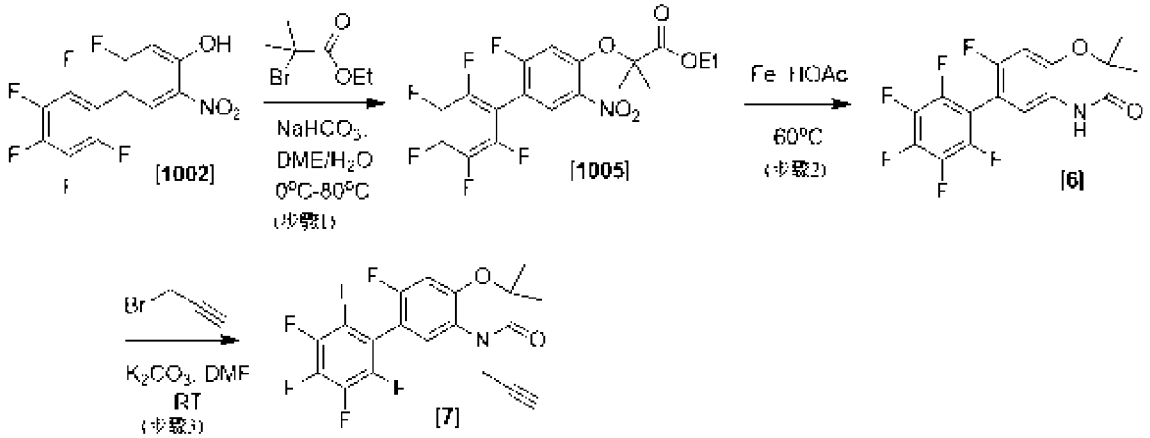


方案4

【0281】如方案4之步驟1中顯示，在0℃下在氮氣氛下向5-胺基-2,2',3',4',5',6'-六氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(500 mg，1.70 mmol)於二甲氧基乙烷(DME，2.5 mL)及H_2O (2.5 mL)中之溶液添加$NaHCO_3$ (429 mg，5.11 mmol)及氯乙醯氯(288 mg，2.55 mmol)。在15℃下將該混合物攪拌30分鐘，然後加熱至80℃歷時12小時。冷卻後，過濾該懸浮液及收集之固體係用水清洗並在真空下乾燥以提供呈棕色固體之7-氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物3，350 mg，60%產率)：$C_{14}H_5FNO_2$ [M-H]$^-$之MS (ESI)計算值= 332.0，實測值332.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 7.18 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H)；^{19}F-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ -119.20, -141.34, -154.32, -162.26。

【0282】 如方案4之步驟2中顯示，在室溫下在氮下向7-氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(60 mg，0.18 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加K_2CO_3 (27 mg，0.19 mmol)及3-溴丙-1-炔(23 mg，0.19 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌8小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由製備型反相HPLC使用下列條件純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30 × 150 mm 5 um；流動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)，流動相B：乙腈；梯度：45 B至75 B，以提供呈白色固體之7-氟-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物4，23 mg，20%產率)：($C_{17}H_7F_6NO$)之GCMS計算值371.0，實測值371.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.30 (s, 1H)；^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -118.25, -140.71, -153.89, -162.21。

實例3：7-氟-2,2-二甲基-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物6)及7-氟-2,2-二甲基-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物7)之製備



方案5

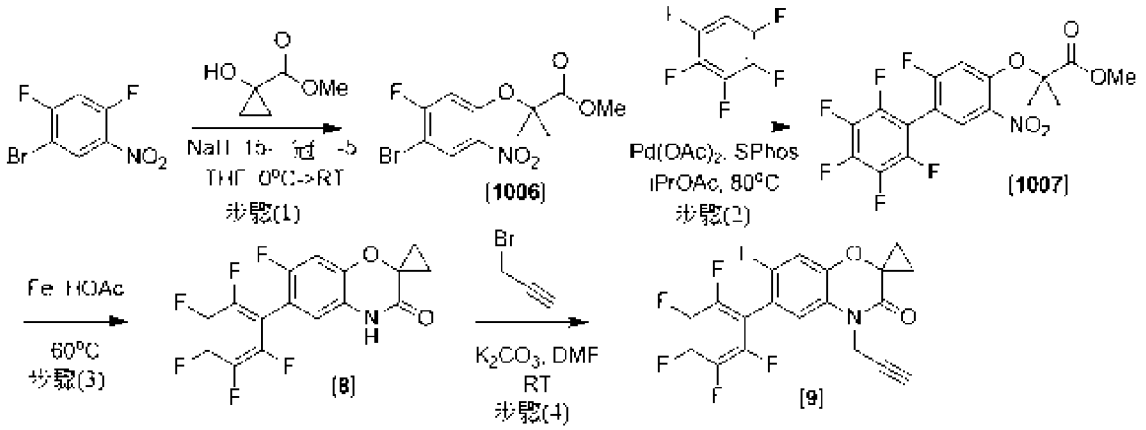
【0283】 如方案5之步驟1中顯示，向2,2',3',4',5',6'-六氟-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(500 mg，1.54 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液添加2-溴-2-甲基丙酸乙酯(362 mg，1.85 mmol)及K_2CO_3 (427 mg，3.09 mmol)。在80℃下將所得溶液攪拌2小時，然後在減壓下濃縮。殘餘物係藉由反相急速層析術(5至35%乙腈於水中)純化以提供呈黃色固體之2-([2,2',3',4',5',6'-六氟-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-基]氧基)-2-甲基丙酸乙酯(化合物1005，390 mg，52%產率)：^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0284】 如方案5之步驟2中顯示，向2-([2,2',3',4',5',6'-六氟-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-基]氧基)-2-甲基丙酸乙酯(100 mg，0.22 mmol)於乙酸(1 mL)中之溶液添加鐵粉(63 mg，1.14 mmol)。在60℃下將所得混合物攪拌16小時，冷卻至室溫，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由反相急速層析術(20至70%乙腈於水中)純化以提供呈白色固體之7-氟-2,2-二甲基-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物6，35 mg，40%產率)：$C_{16}H_9F_6NO_2$ $[M-H]^-$之MS (ESI)計算值360.1；實測值360.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 7.16 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.47 (s, 6H)；^{19}F-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -118.85, -141.24, -154.31, -162.25。

【0285】 如方案5之步驟3中顯示，向7-氟-2,2-二甲基-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(100 mg，0.27 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液添加K_2CO_3 (42 mg，0.31 mmol)及炔丙基溴(36 mg，0.31 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃

取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由反相急速層析術(5%至40%乙腈於水中)純化以提供呈白色固體之7-氟-2,2-二甲基-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物7，35 mg，30%產率)：($C_{19}H_{11}F_6NO_2$)之GCMS計算值399.0；實測值399.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 1.49 (s, 6H)；^{19}F-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -117.89, -140.62, -153.97, -162.25。

實例4：7-氟-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)螺[苯并[b][1,4]噁嗪-2,1'-環丙烷]-3(4H)-酮(化合物9)之製備



方案6

【0286】如方案6之步驟1中顯示，在0℃下在氮氣氛下向1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(102 mg，4.30 mmol)於THF (5 mL)中之溶液分批添加NaH (60%油分散液，206 mg，5.16 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌10分鐘，接著添加15-冠-5 (94 mg，0.43 mmol)及1-羥基環丙烷-1-羧酸甲酯(500 mg，4.30 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌16小時，冷卻至0℃，及在0℃下用水稀釋，並用乙酸乙酯(3 x 15 mL)萃取。經組合之有機物用

鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由急速管柱層析術(0至35%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色固體之1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯氧基)環丙烷-1-羧酸甲酯(化合物1006，500 mg，33%產率)：$C_{11}H_9BrFNO_5$之GCMS計算值332.9；實測值332.9。

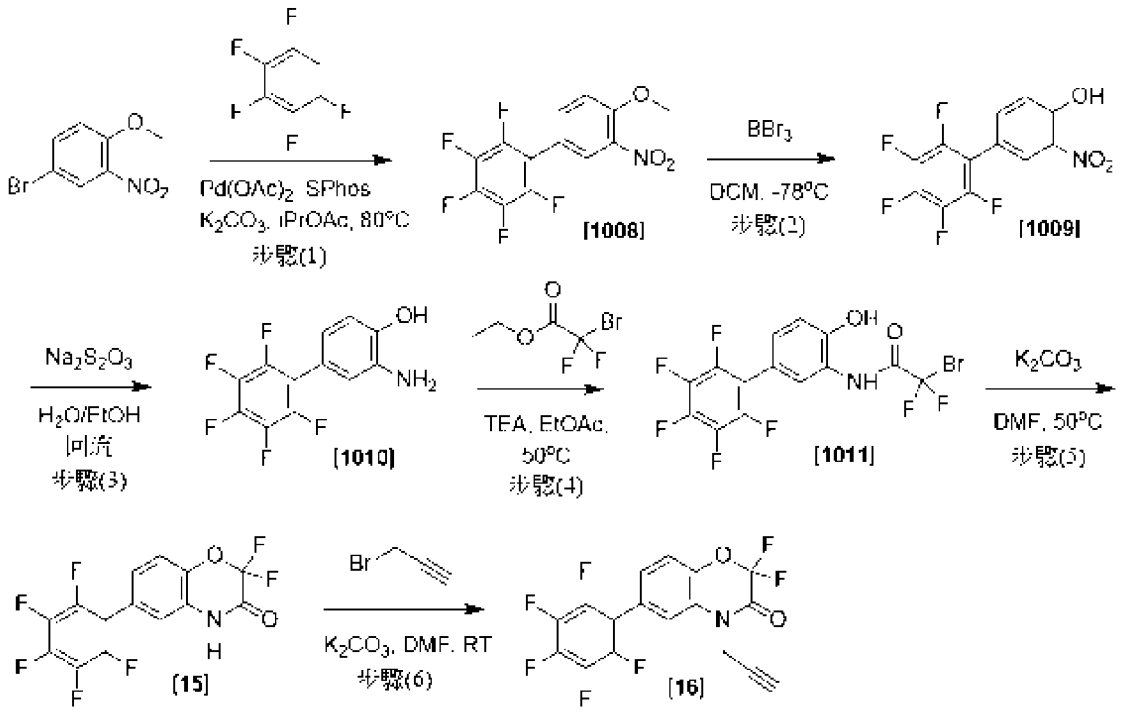
【0287】 如方案6之步驟2中顯示，在氮氣氛下向1,2,3,4,5-五氟苯(503 mg，2.99 mmol)於乙酸異丙酯(5 mL)中之溶液添加K_2CO_3 (413 mg，2.99 mmol)、2-二環己基膦基-2′,6′-二甲氧基聯苯(Sphos，122 mg，0.29 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (33 mg，0.15 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌5分鐘，接著添加1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯氧基)環丙烷-1-羧酸甲酯(500 mg，1.49 mmol)。在80℃下在氮氣氛下將該混合物攪拌12小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。經組合之有機物用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈棕色油之1-((2,2',3',4',5',6'-六氟-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)環丙烷-1-羧酸甲酯(化合物1007，400 mg，71%產率)：$C_{17}H_9F_6NO_5$之GCMS計算值= 421.0，實測值421.0。

【0288】 如方案6之步驟3中顯示，向1-((2,2',3',4',5',6'-六氟-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)環丙烷-1-羧酸甲酯(200 mg，0.47 mmol)於乙酸(1 mL)中之溶液添加鐵粉(132 mg，2.37 mmol)。在60℃下將該混合物攪拌12小時。將該懸浮液冷卻至室溫，過濾並在減壓下濃縮濾液。殘餘物係藉由製備型反相HPLC使用下列條件純化：Waters XBridge C18管柱(30 mm x 150 mm，5 um，130埃)；流動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)；流動相B：乙腈；梯度：55%至66% B/A，以提供呈白色固體之7-氟-6-(2,3,4,5,6-五氟苯基)-4H-螺[1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-3-酮(化合物8，

100 mg，58%產率)：$C_{16}H_7F_6NO_2$) [M-1]$^-$之MS (ESI)計算值358.0；實測值358.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 7.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 2H)；^{19}F-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -118.92, -141.27, -154.15, -162.24。

【0289】 如方案6之步驟4中顯示，向7-氟-6-(2,3,4,5,6-五氟苯基)-4H-螺[1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-3-酮(50 mg，0.13 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加K_2CO_3 (21 mg，0.15 mmol)及炔丙基溴(18 mg，0.15 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌2小時，過濾並藉由製備型反相HPLC使用下列條件純化濾液：Waters SunFire C18管柱(30 mm x 150 mm，5 um)；流動相A：水(0.1% TFA)；流動相B：乙腈；梯度：50% B/A至90% B/A，以提供呈白色固體之7-氟-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)螺[苯并[b][1,4]噁嗪-2,1'-環丙烷]-3(4H)-酮(化合物9，21 mg，37%產率)：$C_{19}H_9F_6NO_2$之GCMS計算值397.0；實測值397.0；^{1}H-NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.48 - 1.39 (m, 2H), 1.38 - 1.32 (m, 2H)；^{19}F-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ -119.24, -142.60, -157.13, -165.16。

實例5：2,2-二氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物15)及2,2-二氟-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物16)之製備



方案7

【0290】如方案7之步驟1中顯示，在氮氣氛下向4-溴-1-甲氧基-2-硝基苯(2.0 g，8.62 mmol)於乙酸異丙酯(10 mL)中之經脫氣混合物添加$Pd(OAc)_2$ (190 mg，0.86 mmol)、Sphos (700 mg，1.72 mmol)及K_2CO_3 (2.4 g，17.2 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌5分鐘並添加五氟苯(2.9 g，17.24 mmol)於乙酸異丙酯(10 mL)中之溶液。在80℃下在氮下將所得混合物攪拌16小時，冷卻至室溫，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由急速層析術(0%至45%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈棕色固體之2,3,4,5,6-五氟-4'-甲氧基-3'-硝基-1,1'-聯苯(化合物1008，1.7 g，54%產率)：($C_{13}H_6F_5NO_3$)之GCMS計算值319.0；實測值319.0。

【0291】如方案7之步驟2中顯示，在-78℃下在氮氣氛下向2,3,4,5,6-五氟-4-甲氧基-3-硝基-1,1-聯苯(1.3 g，4.1 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液滴加三溴化硼(5.1 g，20.4 mmol)。在-78℃下將所得混合物攪拌2小時，然後升溫至室溫並再攪拌16小時。該反應物用水稀

釋，用DCM萃取，及經組合之有機物用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈黃色固體之2',3',4',5',6'-五氟-3-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1009，1.2 g，粗)：($C_{12}H_4F_5NO_3$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值304.0；實測值303.8。此材料係按原樣用於後續反應中。

【0292】 如方案7之步驟3中顯示，向2',3',4',5',6'-五氟-3-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(1.3 g，4.2 mmol)於EtOH (6 mL)中之經攪拌溶液添加次亞硫酸鈉(3.6 g，20.8 mmol)於水(6 mL)中之溶液。在回流下將該混合物攪拌1小時，冷卻至室溫，並在減壓下移除揮發物。所得混合物係用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層係用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈黃色固體之3-胺基-2',3',4',5',6'-五氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1010，400 mg，粗)：($C_{12}H_6F_5NO$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值274.0；實測值274.1。此材料係按原樣用於後續反應中。

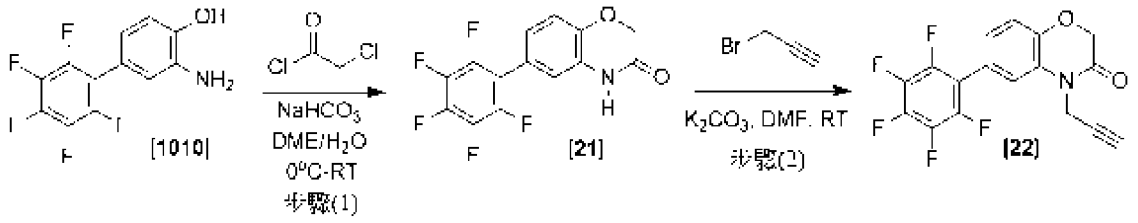
【0293】 如方案7之步驟4中顯示，向3-胺基-2',3',4',5',6'-五氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(169 mg，0.61 mmol)於乙酸乙酯(2 mL)中之溶液添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(140 mg，0.69 mmol)及TEA (70 mg，0.69 mmol)。在50℃下將該混合物攪拌2小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈棕色油之2-溴-2,2-二氟-N-(2',3',4',5',6'-五氟-4-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(化合物1011，350 mg，粗)：($C_{14}H_5BrF_7NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值429.9；實測值431.9。此材料係按原樣用於後續反應中。

【0294】 如方案7之步驟5中顯示，向2-溴-2,2-二氟-N-(2',3',4',5',6'-五氟-4-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(268 mg，0.62 mmol)於DMF (3

mL)中之經攪拌溶液添加K_2CO_3 (129 mg，0.93 mmol)。在50℃下將該混合物攪拌16小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層係用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之2,2-二氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物15，25 mg，12%產率)：($C_{14}H_4F_7NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值350.0；實測值350.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (b, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -75.08, -143.46, -155.67, -162.52。

【0295】 如方案7之步驟6中顯示，向2,2-二氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(78 mg，0.22 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液添加3-溴丙-1-炔(29 mg，0.24 mmol)及K_2CO_3 (37 mg，0.27 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌16小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由反相急速層析術(5%至60%乙腈於水中)純化以提供呈白色固體之2,2-二氟-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物16，30 mg，35%產率)：^{1}H-NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.67 - 7.57 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 4.92 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 1H)；^{19}F-NMR (376 MHz，甲醇-d_4) δ -78.89, -145.03, -157.96, -165.12。

實例6：6-(2,3,4,5,6-五氟苯基)-2,4-二氫-1,4-苯并噁嗪-3-酮(化合物21)及6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物22)之製備



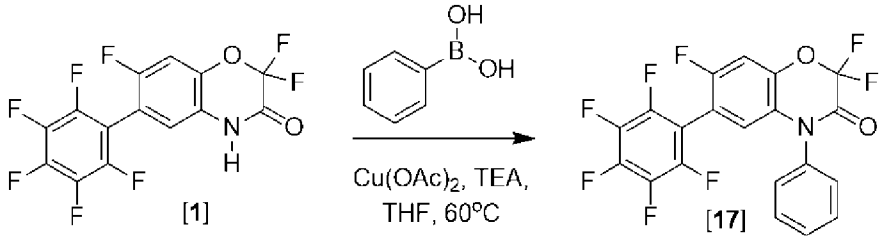
方案8

【0296】 如方案8之步驟1中顯示，在0℃下在氮氣氛下向3-胺基-2',3',4',5',6'-五氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(5.0 g，18.2 mmol)及$NaHCO_3$ (4.5 g，54.5 mmol)於DME (25 mL)及H_2O (25 mL)中之經攪拌溶液滴加氯乙醯氯(3.1 g，27.25 mmol)。在室溫下在氮氣氛下將該混合物攪拌16小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(10%至60%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈棕色固體之6-(2,3,4,5,6-五氟苯基)-2,4-二氫-1,4-苯并噁嗪-3-酮(化合物21，3.4 g，57%產率)：($C_{14}H_6F_5NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值315.2；實測值314.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.67 (s, 2H)；^{19}F-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -143.63, -156.62, -162.75。

【0297】 如方案8之步驟2中顯示，向6-(2,3,4,5,6-五氟苯基)-2,4-二氫-1,4-苯并噁嗪-3-酮(100 mg，0.32 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液添加Cs_2CO_3 (124 mg，0.38 mmol)及炔丙基溴(45 mg，0.38 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌16小時，然後藉由製備型HPLC使用下列條件純化：管柱：X Bridge Shield RP18 OBD管柱，19 mm x 250 mm，10 μm；流動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)，流動相B：乙腈；梯度：75% B/A至80% B/A，然後80% B/A以提供呈白色固體之6-(全氟苯基)-4-(丙-

2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物22，39 mg，34%)：($C_{17}H_8F_5NO_2$) $[M+1]^+$之MS (ESI)計算值354.0；實測值354.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.93 - 4.70 (m, 4H), 3.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H)；^{19}F-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -143.06, -156.10, -162.69。

實例7：2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-4-苯基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物17)之製備

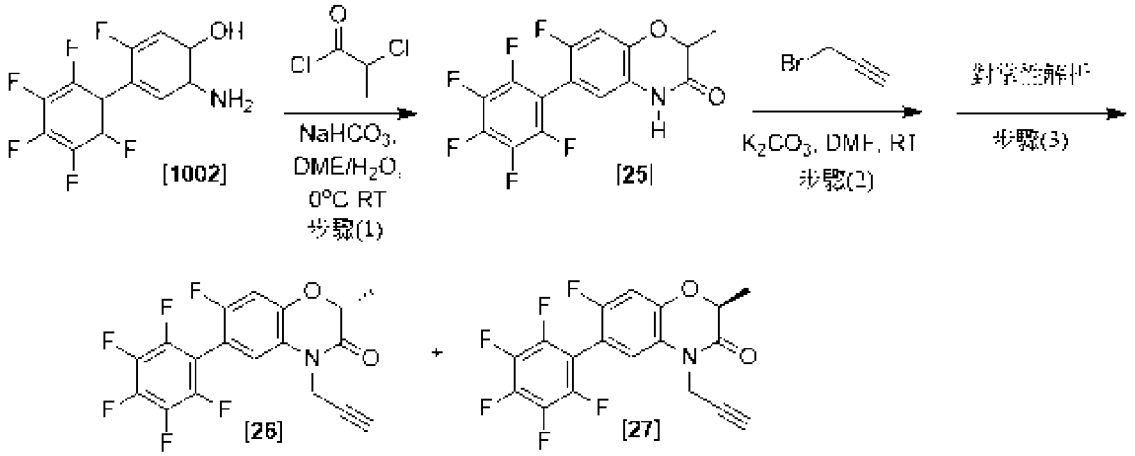


方案9

【0298】 如方案9中顯示，在氮下向2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(300 mg，0.81 mmol)及苯硼酸(594 mg，4.87 mmol)於THF (3 mL)中之經攪拌溶液添加2-[雙(2-羥基乙基)胺基]乙醇(986 mg，9.75 mmol)及乙酸銅(II) (118 mg，0.65 mmol)。在60℃下將該混合物攪拌16小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由反相急速層析術(30%至80%乙腈於水中)純化，然後藉由製備型反相HPLC使用下列條件進一步純化：管柱：X Bridge Shield RP18 OBD管柱，30 x 150 mm，5 μm；流動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)；流動相B：乙腈；梯度：51% B/A至73% B/A，然後73% B/A，以提供呈白色固體之2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-4-苯基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物17，23 mg，35%)：($C_{20}H_7F_8NO_2$)之GCMS計算值445.0；實測值445.0；

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 3H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 6.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -73.83, -116.15, -141.22, -153.75, -162.19。

實例8：7-氟-2-甲基-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物25)、(R)-7-氟-2-甲基-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物26)及(S)-7-氟-2-甲基-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物27)之製備



方案10

【0299】如方案10之步驟1中顯示，在0℃下在氮氣氛下向5-胺基-2,2',3',4',5',6'-六氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(100 mg，0.34 mmol)及$NaHCO_3$ (86 mg，1.02 mmol)於DME (1.5 mL)及水(1.5 mL)中之經攪拌混合物添加2-氯丙烯醯氯(65 mg，0.51 mmol)。在室溫下在氮氣氛下將該混合物攪拌16小時，然後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DMF (3 mL)中，添加K_2CO_3 (94 mg，0.68 mmol)，及在80℃下將所得混合物攪拌16小時。冷卻至室溫後，該混合物係用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，並藉由反相急速層析術(10%至60%乙腈於水中)純化以提供呈白色固體之7-氟-2-甲基-6-(全氟苯

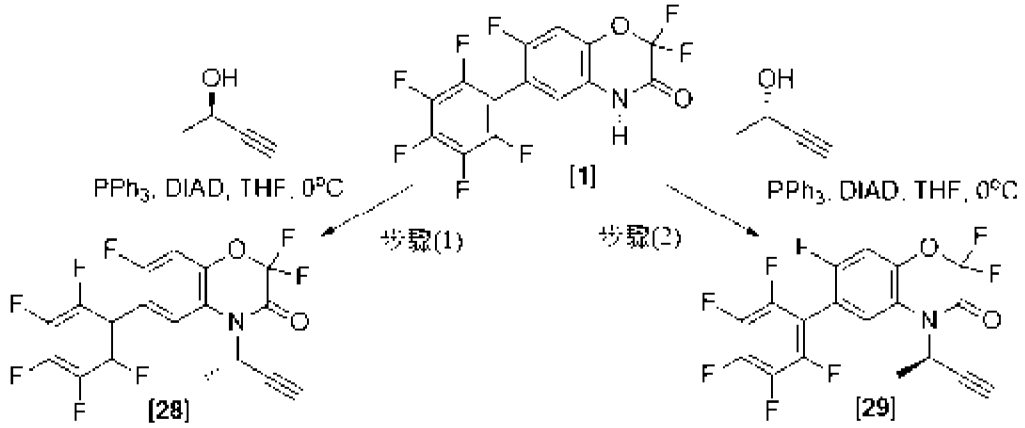
基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物25，38 mg，32%產率)：($C_{14}H_3F_8NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值346.2；實測值346.2；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 7.18 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 1.51 - 1.45 (m, 3H)。

【0300】如方案10之步驟2中顯示，向7-氟-2-甲基-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(390 mg，1.12 mmol)、K_2CO_3 (310 mg 2.25 mmol)於DMF (4 mL)中之經攪拌混合物添加炔丙基溴(401 mg，3.37 mmol)。在80℃下將所得混合物攪拌4小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機物用水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈棕黃色油之外消旋7-氟-2-甲基-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(300 mg，69%產率)。

【0301】如方案10之步驟3中顯示，外消旋7-氟-2-甲基-6-(2,3,4,5,6-五氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(150 mg)係藉由對掌性製備型HPLC使用下列條件解析：管柱：CHIRALPAK AD-H，2 x 25 cm，5 μm；流動相A：己烷，流動相B：1:1 MeOH/EtOH；梯度：5% B/A至5% B/A，以提供呈白色固體之(R)-7-氟-2-甲基-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物26，26 mg，18%產率)：($C_{18}H_9F_6NO_2$) $[M+1]^+$之MS (ESI)計算值386.1；實測值386.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.96 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.72 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H)；^{19}F-NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -118.05, -140.67, -154.00, -162.27。以更長滯留時間回收者亦為呈白色固

體之(S)-7-氟-2-甲基-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物27，35 mg，23%產率)：($C_{18}H_9F_6NO_2$) $[M+1]^+$之MS (ESI)計算值386.1；實測值386.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.96 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.28 (s, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H)；^{19}F-NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -118.04, -140.67, -153.97, -162.25。

實例9：(S)-4-(丁-3-炔-2-基)-2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物28)及(R)-4-(丁-3-炔-2-基)-2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物29)之製備



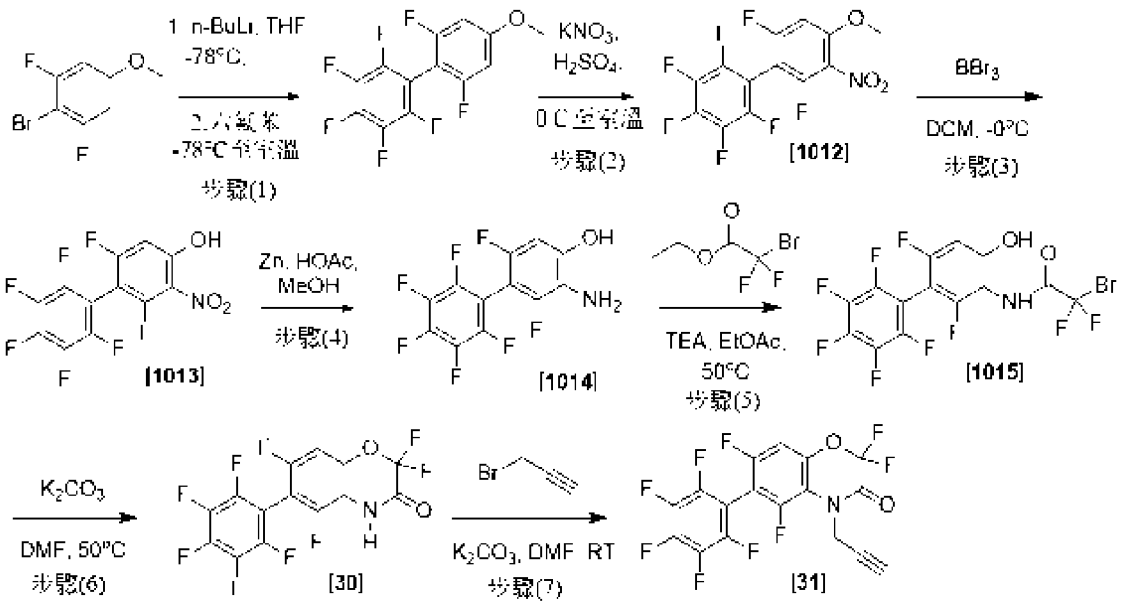
方案11

【0302】 如方案11之步驟1中顯示，在0℃下在氮氣氛下向(R)-丁-3-炔-2-醇(200 mg，2.86 mmol)、2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(703 mg，1.90 mmol)及PPh_3 (749 mg，2.86 mmol)於THF (5 mL)中之經攪拌溶液滴加偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD，578 mg，2.86 mmol)。在室溫下在氮氣氛下將該混合物攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，自真空下濃縮，及藉由製備型TLC (1:10 EtOAc/石油醚)純化以提供呈白色固體之

(S)-4-(丁-3-炔-2-基)-2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物28，73 mg，9%產率)：($C_{18}H_7F_8NO_2$)之GCMS計算值421.0；實測值421.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 1H), 5.98 - 5.86 (m, 1H), 3.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.63, -77.16, -115.34, -140.69, -153.45, -162.12。

【0303】 類似地，如方案11之步驟2中顯示，採用與針對步驟1描述相同之程序，使用(S)-丁-3-炔-2-醇代替(R)-丁-3-炔-2-醇，以產生呈白色固體之(R)-4-(丁-3-炔-2-基)-2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物29，49 mg，21%產率)：($C_{18}H_7F_8NO_2$)之GCMS計算值421.0；實測值421.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.97 - 5.87 (m, 1H), 3.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.75, -77.34, -115.34, -140.91, -153.37, -162.17。

實例10：2,2,5,7-四氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物30)及2,2,5,7-四氟-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物31)之製備



方案12

【0304】 如方案12之步驟1中顯示，在氮氣氛下在-78℃下向2-溴-1,3-二氟-5-甲氧基苯(20.0 g，90.1 mmol)於無水THF (200 mL)中之經攪拌溶液滴加正丁基鋰(2.5 M於己烷中，39.6 mL，99.1 mmol)。在添加完成後，在-78℃下繼續攪拌15分鐘並在-78℃下滴加六氟苯(25.1 g，135.1 mmol)。將所得混合物升溫至室溫，在氮下攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至10%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之2,2',3,4,5,6,6'-七氟-4'-甲氧基-1,1'-聯苯(9.0 g，26%產率)：($C_{13}H_5F_7O$)之GCMS計算值310.0；實測值310.0。

【0305】 如方案12之步驟2中顯示，在0℃下向2,2',3,4,5,6,6'-七氟-4'-甲氧基-1,1'-聯苯(8.0 g，25.8 mmol)於DCM (20 mL)及濃H_2SO_4 (80 mL)中之經攪拌溶液分批添加KNO_3 (2.6 g，25.8 mmol)。在20℃下在氮下將所得溶液攪拌16小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層

析術(0%至25%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色固體之2,2',3,4,5,6,6'-七氟-4'-甲氧基-3'-硝基-1,1'-聯苯(化合物1012，5.5 g，54%產率)：($C_{13}H_4F_7NO_3$) 之GCMS (ESI)計算值355.0；實測值355.0。

【0306】如方案12之步驟3中顯示，在氮氣氛下在0℃下向2,2',3,4,5,6,6'-七氟-4'-甲氧基-3'-硝基-1,1'-聯苯(5.5 g，15.5 mmol)於DCM (70 mL)中之經攪拌溶液滴加BBr_3 (19.4 g，77.4 mmol)。在0℃下在氮下將該溶液攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈黃色油之2,2',3',4',5',6,6'-七氟-3-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1013，4.9 g，粗)：($C_{12}H_2F_7NO_3$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值339.9；實測值339.9。此材料係按原樣用於後續反應中。

【0307】如方案12之步驟4中顯示，在20℃下向2,2',3',4',5',6,6'-七氟-3-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(4.9 g，14.4 mmol)於EtOH (30 mL)及H_2O (30 mL)中之經攪拌溶液分批添加$Na_2S_2O_4$ (12.5 g，71.8 mmol)。在100℃下在氮下將所得混合物攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色固體之3-胺基-2,2',3',4',5',6,6'-七氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1014，3.9 g，78%產率)：($C_{12}H_4F_7NO$) $[M+1]^+$之MS (ESI)計算值312.0；實測值311.9。

【0308】如方案12之步驟5中顯示，在20℃下向3-胺基-2,2',3',4',5',6,6'-七氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(3.9 g，12.5 mmol)及TEA (2.5 g，25.1 mmol)於EtOAc (50 mL)中之經攪拌溶液分批添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(5.1 g，25.1 mmol)。在50℃下在氮下將所得混合物攪拌16小時，冷

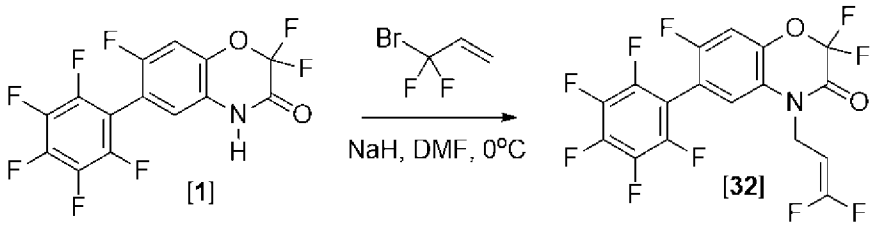
卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在真空下濃縮，並藉由反相急速層析術(5%至70%乙腈於水中)純化以提供2-溴-2,2-二氟-N-(2,2',3',4',5',6,6'-七氟-4-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(化合物1015，1.5 g，17%產率)：($C_{14}H_3BrF_9NO$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值465.9；實測值465.8。

【0309】 如方案12之步驟6中顯示，在20℃下向2-溴-2,2-二氟-N-(2,2',3',4',5',6,6'-七氟-4-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(1.0 g，2.1 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液分批添加K_2CO_3 (591 mg，4.27 mmol)。在50℃下在氮下將所得混合物攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色固體之2,2,5,7-四氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物30，590 mg，71%產率)：($C_{14}H_2F_9NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值385.9；實測值385.9；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -76.31, -116.25, -124.01, -139.00, -151.21, -161.25。

【0310】 如方案12之步驟7中顯示，在20℃下向2,2,5,7-四氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(50 mg，0.13 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液添加炔丙基溴(17 mg，0.14 mmol)及K_2CO_3 (20 mg，0.14 mmol)。在20℃下在氮下將所得溶液攪拌16小時，然後藉由反相製備型HPLC使用下列條件純化：管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30 x 150 mm 5 μm；梯度：60%至72%乙腈/0.1%甲酸水溶液，以提供呈白色固體之2,2,5,7-四氟-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁

嗪-3(4H)-酮(化合物31，28 mg，51%產率)：($C_{17}H_4F_9NO_2$)之GCMS計算值425.0；實測值425.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.46 (s, 1H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -78.21, -112.89, -117.49, -138.75, -150.73, -161.14。

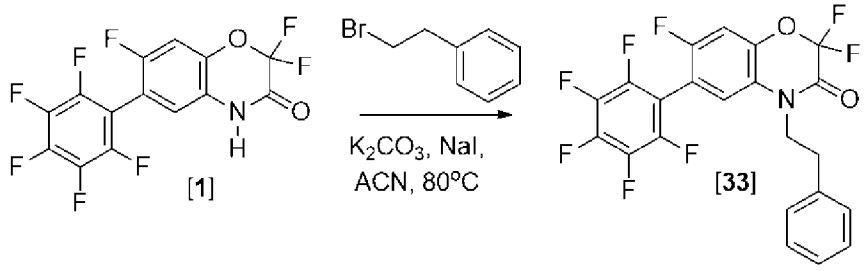
實例11：4-(3,3-二氟烯丙基)-2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物32)之製備



方案13

【0311】如方案13中顯示，在0℃下在氮氣氛下向2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(500 mg，1.35 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液分批添加NaH (60%於礦物油中，49 mg，1.22 mmol)。在0℃下在氮氣氛下將該混合物攪拌30分鐘，接著在0℃下滴加3-溴-3,3-二氟丙-1-烯(255 mg，1.65 mmol)。將該混合物升溫至室溫，在氮下攪拌16小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由反相急速層析術(5%至55%乙腈於水中)純化以提供呈白色固體之4-(3,3-二氟烯丙基)-2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物32，200 mg，40%產率)：($C_{17}H_5F_{10}NO_2$)之GCMS計算值445.0；實測值445.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.94 - 4.76 (m, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 2H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.97, -85.19, -115.92, -140.67, -153.18, -162.08。

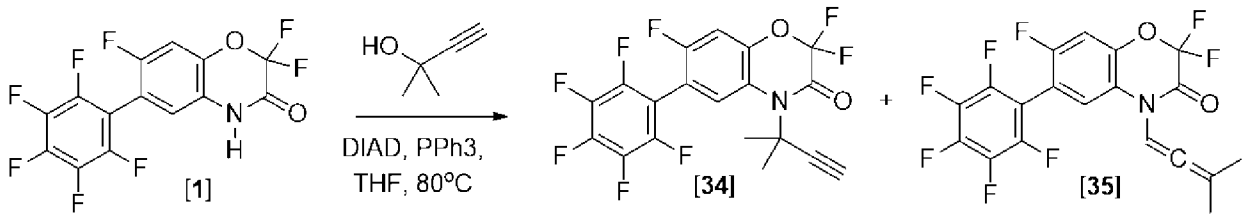
實例12：2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-4-苯乙基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物33)之製備



方案14

【0312】如方案14中顯示，在20℃下向2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(200 mg，0.54 mmol)及(2-溴乙基)苯(150 mg，0.81 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液添加K_2CO_3 (150 mg，1.08 mmol)及NaI (41 mg，0.27 mmol)。在80℃下將所得溶液攪拌16小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至25%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-4-苯乙基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物33，200 mg，74%產率)：($C_{22}H_{11}F_8NO_2$) $[M+1]^+$之MS (ESI)計算值474.0；實測值474.0；^{1}H-NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.37 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 5H), 4.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H)；^{19}F-NMR (376 MHz，甲醇-d_4) δ -79.18, -117.29, -142.37, -156.38, -164.90。

實例13：2,2,7-三氟-4-(2-甲基丁-3-炔-2-基)-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物34)及2,2,7-三氟-4-(3-甲基丁-1,2-二烯-1-基)-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物35)之製備

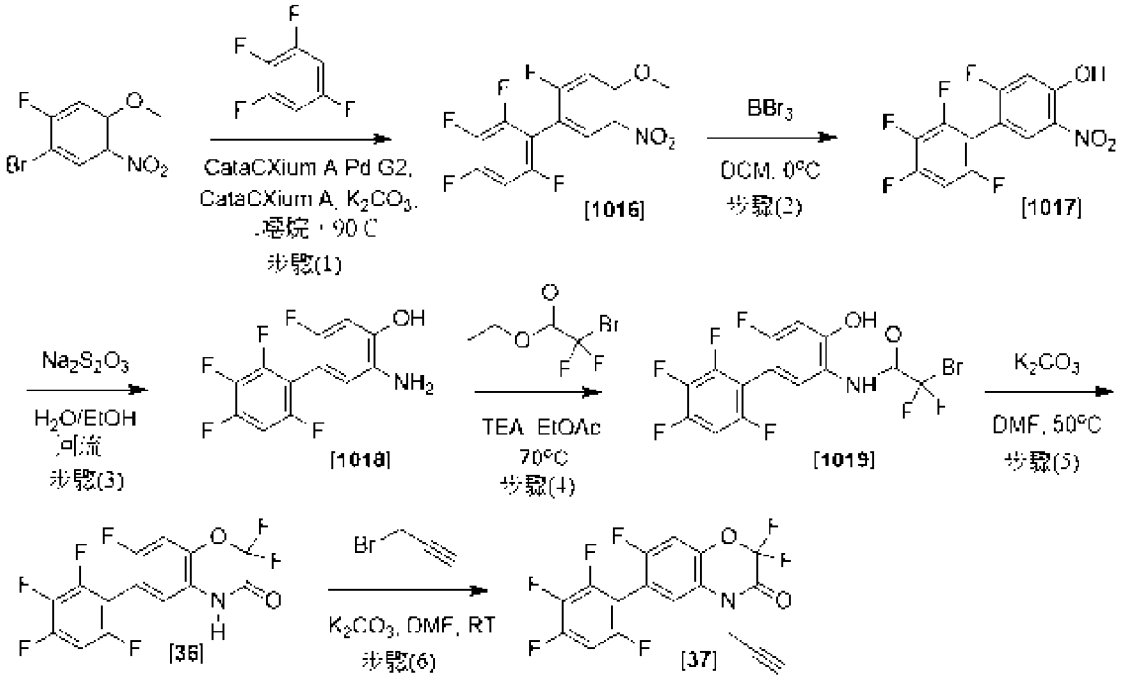


方案15

【0313】 如方案15中顯示，在23℃下在氮下向2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(300 mg，0.81 mmol)及2-甲基丁-3-炔-2-醇(342 mg，4.07 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之經攪拌溶液循序添加PPh_3 (1.1 g，4.07 mmol)及DIAD (822 mg，4.07 mmol)。在80℃下在氮下將所得溶液攪拌16小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由反相急速層析術(5%至65%乙腈/水)純化以提供化合物之混合物。該粗混合物係藉由反相製備型HPLC使用下列條件進一步純化：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，19 x 250 mm，5 μm；梯度：80%至90% MeOH/0.1%甲酸水溶液，以提供呈黃色半固體之2,2,7-三氟-4-(2-甲基丁-3-炔-2-基)-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物34，25.3 mg，7%產率)：($C_{19}H_9F_8NO_2$)之GCMS計算值435.0；實測值435.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 1.99 (s, 6H)；^{19}F-NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -78.25, -114.71, -140.13, 153.50, -162.20。作為較晚溶析之化合物回收者亦為呈白色半固體之2,2,7-三氟-4-(3-甲基丁-1,2-二烯-1-基)-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物35，81.5 mg，22%產率)：($C_{19}H_9F_8NO_2$)之GCMS計算值435.0；實測值435.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 6.4 Hz,

1H), 6.48 (s, 1H), 1.81 (s, 6H)；^{19}F-NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -74.90, -115.58, -140.75, 153.23, -162.07。

實例14：2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物36)及2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,6-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物37)之製備



方案16

【0314】如方案16之步驟1中顯示，在90℃下在氮氣氛下將1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(20.0 g，80.0 mmol)、1,2,3,5-四氟苯(36.0 g，24.0 mmol)、K_3PO_4 (33.9 g，160 mmol)、氯[(二金剛烷-1-基)(正丁基)膦基][2-胺基-1,1-聯苯-2-基]鈀(II) (CataCXium A Pd G2，2.7 g，4.0 mmol)、雙(金剛烷-1-基)(丁基)磷烷(CataCXium A，1.4 g，4.0 mmol)於二噁烷(150 mL)中之溶液攪拌16小時。在減壓下移除溶劑及殘餘物藉由反相急速管柱層析術(5%至52%乙腈/水)純化以提供呈淡黃色固體之2,2',3,4,6-五氟-4'-甲氧基-5'-硝基-1,1'-聯苯(化合物1016，11.0 g，38%產

率)：$C_{13}H_6F_5NO_3$之GCMS計算值319.0；實測值319.0。

【0315】如方案16之步驟2中顯示，在0℃下在氮氣氛下向2,2',3,4,6-五氟-4'-甲氧基-5'-硝基-1,1'-聯苯(1.0 g，3.13 mmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌混合物滴加三溴化硼(3.9 g，15.7 mmol)。在0℃下將該混合物攪拌3小時，用水稀釋，並用二氯甲烷萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈棕色固體之2,2',3',4',6'-五氟-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1017，790 mg，74%產率)：($C_{12}H_4F_5NO_3$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值304.0；實測值303.9。

【0316】如方案16之步驟3中顯示，向2,2',3',4',6'-五氟-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(790 mg，2.58 mmol)於水(5 mL)及EtOH (5 mL)中之經攪拌溶液添加次亞硫酸鈉(2.0 g，12.94 mmol)。在100℃下將所得混合物攪拌2小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用二氯甲烷萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由急速層析術(0%至25%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈黃色固體之5-胺基-2,2',3',4',6'-五氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1018，580 mg，59%產率)：($C_{12}H_6F_5NO$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值274.0；實測值274.0。

【0317】如方案16之步驟4中顯示，向5-胺基-2,2',3',4',6'-五氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(580 mg，2.10 mmol)及三乙胺(427 mg，4.21 mmol)於EtOAc (5 mL)中之溶液添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(856 mg，4.21 mmol)。在80℃下將所得混合物攪拌2小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用二氯甲烷萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈棕色油之2-溴-2,2-二氟-N-(2',3',4',6,6'-五氟-4-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(化合物1019，800 mg，75%產率)：

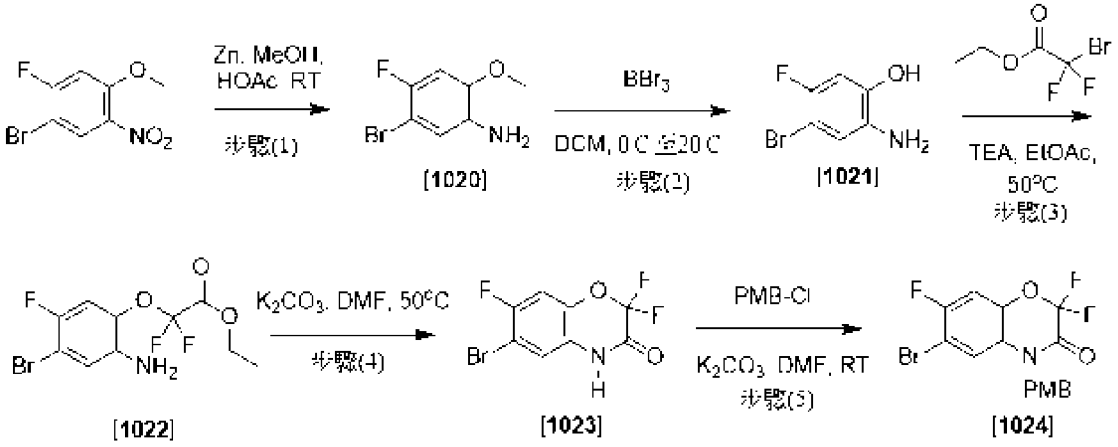
($C_{14}H_5BrF_7NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值429.9；實測值430.0。

【0318】 如方案16之步驟5中顯示，在50℃下將2-溴-2,2-二氟-N-(2',3',4',6,6'-五氟-4-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(870 mg，2.01 mmol)及K_2CO_3 (417 mg，3.02 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌溶液攪拌2小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用二氯甲烷萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由反相急速層析術(5%至80%乙腈/水)純化以提供呈棕色固體之2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物36，250 mg，31%產率)：($C_{14}H_4F_7NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值350.0；實測值350.2；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -75.34, -115.87, -116.95, -131.54, -134.11, -164.81。

【0319】 如方案16之步驟6中顯示，向2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(100 mg，0.28 mmol)及K_2CO_3 (79 mg，0.57 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加炔丙基溴(68 mg，0.57 mmol)。在25℃下將所得混合物攪拌16小時，然後藉由反相急速層析術(5%至70%乙腈/水)純化以提供呈白色固體之2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,6-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物37，47 mg，42%產率)：($C_{17}H_6F_7NO_2$)之GCMS計算值389.0，實測值389.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 - 7.70 (m, 3H), 4.88 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 2.4 Hz, 1H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.99, -115.19, -115.78, -131.27, -133.64, -164.84。

實例15：6-溴-2,2,7-三氟-4-(4-甲氧基苯甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-

3(4H)-酮(化合物1024)之製備



方案17

【0320】 如方案17之步驟1中顯示，在0℃下向1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(30.0 g，0.12 mol)於MeOH (300 mL)及乙酸(30 mL，0.52 mol)中之溶液分批添加Zn粉末(39.5 g，0.6 mol)。然後在20℃下將所得溶液攪拌16小時，過濾，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由急速層析術(0%至50%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈黃色固體之5-溴-4-氟-2-甲氧基苯胺(化合物1020，27.0 g，78%產率)：(C_7H_7BrFNO) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值218.0；實測值218.0。

【0321】 如方案17之步驟2中顯示，在0℃下向5-溴-4-氟-2-甲氧基苯胺(27.0 g，122.70 mmol)於DCM (270 mL)中之溶液分批添加BBr_3 (154 g，614 mmol)。在20℃下將所得溶液攪拌16小時，藉由緩慢添加冰/水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至60%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈棕色固體之2-胺基-4-溴-5-氟苯酚(化合物1021，25.0 g，89%產率)：(C_6H_5BrFNO) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值204.0；實測值

204.0。

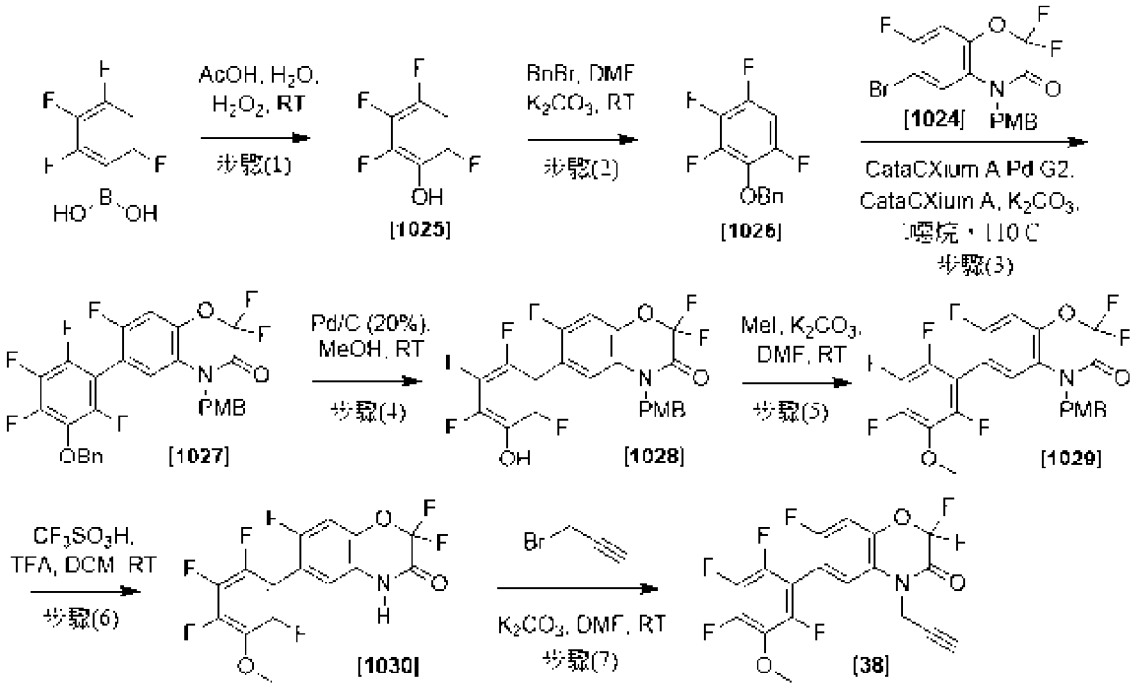
【0322】 如方案17之步驟3中顯示，在20℃下向2-胺基-4-溴-5-氟苯酚(18.0 g，87.4 mmol)及2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(35.5 g，175 mmol)於EtOAc (180 mL)中之溶液添加三乙胺(17.6 g，175 mmol)。在50℃下將所得溶液攪拌2小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至40%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈棕色固體之2-溴-N-(5-溴-4-氟-2-羥基苯基)-2,2-二氟乙醯胺(化合物1022，11.0 g，31%產率)：($C_8H_4Br_2F_3NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值360.0；實測值360.0。

【0323】 如方案17之步驟4中顯示，在20℃下向2-溴-N-(5-溴-4-氟-2-羥基苯基)-2,2-二氟乙醯胺(7.0 g，19.3 mmol)於DMF (70 mL)中之溶液添加K_2CO_3 (5.3 g，38.6 mmol)。在50℃下將所得溶液攪拌16小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至30%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈棕色固體之6-溴-2,2,7-三氟-4H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(化合物1023，4.0 g，66%產率)：($C_8H_3BrF_3NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值280.0；實測值280.0。

【0324】 如方案17之步驟5中顯示，在20℃下向6-溴-2,2,7-三氟-4H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(2.0 g，7.09 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液添加對甲氧基氯甲苯(1.6 g，10.7 mmol)及K_2CO_3 (1.9 g，14.2 mmol)。在20℃下將所得溶液攪拌16小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速管柱層析術(0%至30%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈黃色固體之6-溴-

2,2,7-三氟-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1,4-苯并噁嗪-3-酮(化合物1024，2.5 g，78%產率)：($C_{16}H_{11}BrF_3NO_3$)之GCMS計算值401.0；實測值401.0。

實例16：2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,6-四氟-5-甲氧基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物38)之製備



方案18

【0325】如方案18之步驟1中顯示，在25℃下在氮氣氛下將2,3,4,6-四氟苯硼酸(1.0 g，5.15 mmol)、H_2O_2 (30%) (877 mg，25.8 mmol)於乙酸(2 mL)及水(2 mL)中之混合物攪拌16小時，用水稀釋，及用二氯甲烷萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈無色油之2,3,4,6-四氟苯酚(化合物1025，800 mg)：($C_6H_2F_4O$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值165.0；實測值165.0。此材料係按原樣用於後續反應中。

【0326】如方案18之步驟2中顯示，在25℃下在氮氣氛下向2,3,4,6-四氟苯酚(800 mg，4.81 mmol)、K_2CO_3 (1.0 g，7.23 mmol)於DMF (4

mL)中之經攪拌混合物滴加溴甲苯(0.90 g，5.63 mmol)。在25℃下在氮下將所得混合物攪拌16小時，用水稀釋，並用二氯甲烷萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由反相急速層析術(5%至78%乙腈/水)純化以提供呈無色油之2-(苯甲氧基)-1,3,4,5-四氟苯(化合物1026，480 mg，38%產率)：($C_{13}H_8F_4O$)之GCMS計算值256.1；實測值256.0。

【0327】 如方案18之步驟3中顯示，在20℃下向2-(苯甲氧基)-1,3,4,5-四氟苯(669 mg，2.61 mmol)、6-溴-2,2,7-三氟-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1,4-苯并噁嗪-3-酮(700 mg，1.74 mmol)及K_2CO_3 (481 mg，3.48 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液添加雙(金剛烷-1-基)(丁基)磷烷(62 mg，0.17 mmol)及氯[(二金剛烷-1-基)(正丁基)膦基][2-胺基-1,1-聯苯-2-基]鈀(II) (116 mg，0.17 mmol)。在110℃下在氮下將該混合物攪拌16小時，冷卻至室溫，並藉由急速層析術(0%至20%乙酸乙酯/石油醚)純化，然後藉由反相急速層析術(5%至84%乙腈/水)進一步純化以提供呈棕色固體之6-[3-(苯甲氧基)-2,4,5,6-四氟苯基]-2,2,7-三氟-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1,4-苯并噁嗪-3-酮(化合物1027，400 mg，39%產率)：($C_{29}H_{18}F_7NO_4$)之GCMS計算值577.1；實測值577.1。

【0328】 如方案18之步驟4中顯示，在氮氣氛下向6-[3-(苯甲氧基)-2,4,5,6-四氟苯基]-2,2,7-三氟-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1,4-苯并噁嗪-3-酮(440 mg，0.76 mmol)於甲醇(10 mL)中之經攪拌混合物添加Pd/C (48.6 mg，0.45 mmol)。將該氣氛排空並充入氫三次，然後在25℃下在氫氣氛下攪拌2小時。此後，將該氫氣氛移除，過濾該混合物並用MeOH清洗濾餅。收集濾液並在減壓下濃縮以提供呈棕色固體之2,2,7-三氟-4-[(4-甲氧

基苯基)甲基]-6-(2,3,4,6-四氟-5-羥基苯基)-1,4-苯并噁嗪-3-酮(化合物1028，380 mg，95%產率)：($C_{22}H_{12}F_7NO_4$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值486.1；實測值485.9。

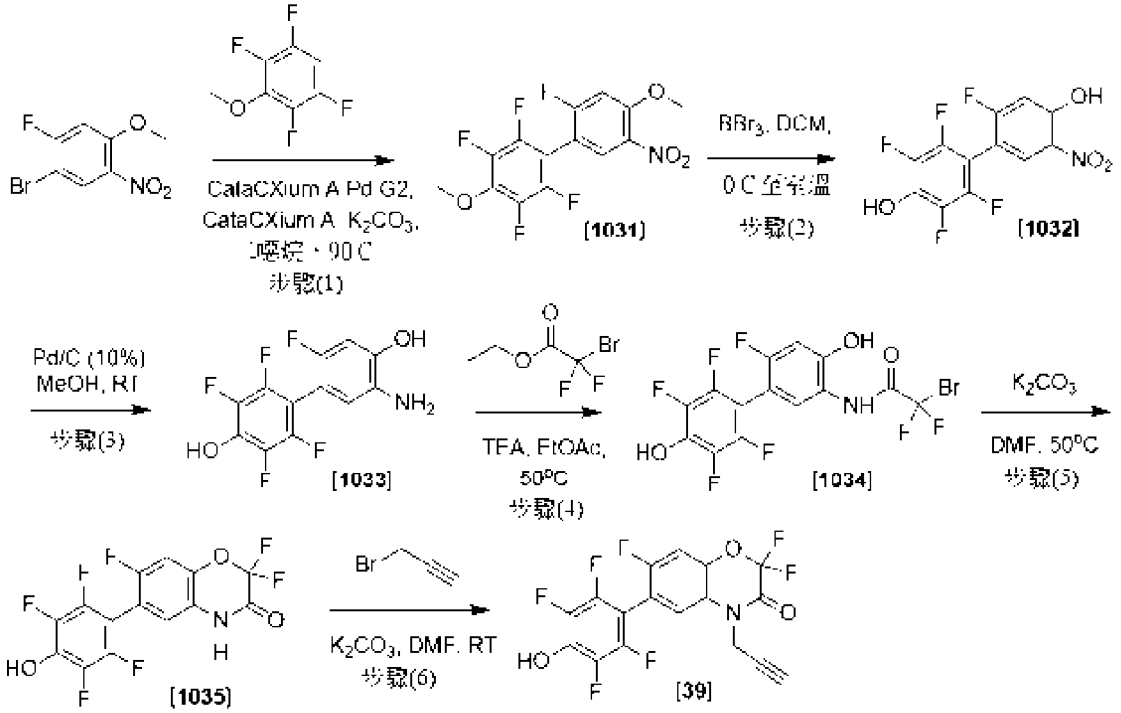
【0329】 如方案18之步驟5中顯示，在25℃下在氮氣氛下向2,2,7-三氟-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-(2,3,4,6-四氟-5-羥基苯基)-1,4-苯并噁嗪-3-酮(340 mg，0.69 mmol)於DMF (3 mL)中之經攪拌混合物添加碘甲烷(119 mg，0.84 mmol)及K_2CO_3 (145 mg，1.04 mmol)。在25℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌2小時，用水稀釋，及用二氯甲烷萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由反相急速層析術(5%至28%乙腈/水)純化以提供呈無色油之2,2,7-三氟-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-(2,3,4,6-四氟-5-甲氧基苯基)-1,4-苯并噁嗪-3-酮(化合物1029，300 mg，85%產率)：($C_{23}H_{14}F_7NO_4$)之GCMS計算值501.1；實測值501.1。

【0330】 如方案18之步驟6中顯示，向2,2,7-三氟-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-(2,3,4,6-四氟-5-甲氧基苯基)-1,4-苯并噁嗪-3-酮(300 mg，0.59 mmol)於DCM (2 mL)中之混合物添加三氟甲磺酸(898 mg，6.0 mmol)及TFA (682 mg，6.0 mmol)。在20℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由反相急速層析術(5%至55%乙腈/水)純化以提供呈黃色油之2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟-5-甲氧基苯基)-4H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(化合物1030，200 mg，83%產率)：($C_{15}H_6F_7NO_3$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值381.0；實測值381.0。

【0331】 如方案18之步驟7中顯示，在25℃下在氮氣氛下將2,2,7-三

氟-6-(2,3,4,6-四氟-5-甲氧基苯基)-4H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(180 mg，0.47 mmol)、炔丙基溴(84.2 mg，0.71 mmol)及K_2CO_3 (131 mg，0.94 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由反相急速層析術(5%至64%乙腈/水)純化以提供呈黃色油之2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,6-四氟-5-甲氧基苯基)-1,4-苯并噁嗪-3-酮(化合物38，150 mg，80%產率)：($C_{18}H_8F_7NO_3$)之GCMS計算值419.0；實測值419.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.7 - 7.71 (m, 2H), 4.88 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.44 (s, 1H)；^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -74.94, -115.60, -134.37, -142.53, -148.47, -163.57。

實例17：2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,5,6-四氟-4-羥基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物39)之製備



方案19

【0332】 如方案19之步驟1中顯示，向1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯

(10.0 g，40.0 mmol)於二噁烷(100 mL)中之經攪拌溶液添加2,3,5,6-四氟大茴香醚(10.8 g，60.00 mmol)、氯[(二金剛烷-1-基)(正丁基)膦基][2-胺基-1,1-聯苯-2-基]鈀(II) (1.3 g，2.0 mmol)、雙(金剛烷-1-基)(丁基)磷烷(0.70 g，2.0 mmol)及K_2CO_3 (11.1 g，80.0 mmol)。在90℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌16小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至10%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈黃色固體之2,2',3,5,6-五氟-4,4'-二甲氧基-5'-硝基-1,1'-聯苯(化合物1031，10.0 g，72%產率)：($C_{14}H_8F_5NO_4$)之CGMS計算值349.0；實測值349.0。

【0333】 如方案19之步驟2中顯示，在0℃下向2,2',3,5,6-五氟-4,4'-二甲氧基-5'-硝基-1,1'-聯苯(5.0 g，14.3 mmol)於DCM (100 mL)中之經攪拌溶液滴加BBr_3 (17.9 g，71.6 mmol)。在20℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌2小時，在0℃下用MeOH淬滅，用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，及經組合之有機物在減壓下濃縮。殘餘物係藉由急速層析術(0%至5% MeOH/DCM)純化以提供呈黃色固體之2,2',3,5,6-五氟-5'-硝基-[1,1'-聯苯]-4,4'-二醇(化合物1032，4.0 g，87%產率)：($C_{12}H_4F_5NO_4$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值320.0；實測值320.0。

【0334】 如方案19之步驟3中顯示，在氮氣氛下向2,2',3,5,6-五氟-5'-硝基-[1,1'-聯苯]-4,4'-二醇(4.5 g，14.01 mmol)於MeOH (50 mL)中之經攪拌溶液添加Pd/C (450 mg，4.23 mmol)。該氣氛係用氫置換並在20℃下在氫氣氛下將所得混合物攪拌2小時。在移除該氫氣氛後，過濾該混合物並用MeOH清洗濾餅。在減壓下濃縮濾液以提供呈深綠色固體之5'-胺基-2,2',3,5,6-五氟-[1,1'-聯苯]-4,4'-二醇(化合物1033，4.0 g，98%產率)：

($C_{12}H_6F_5NO_2$) [M-1]$^-$之MS (ESI)計算值290.0；實測值290.0。

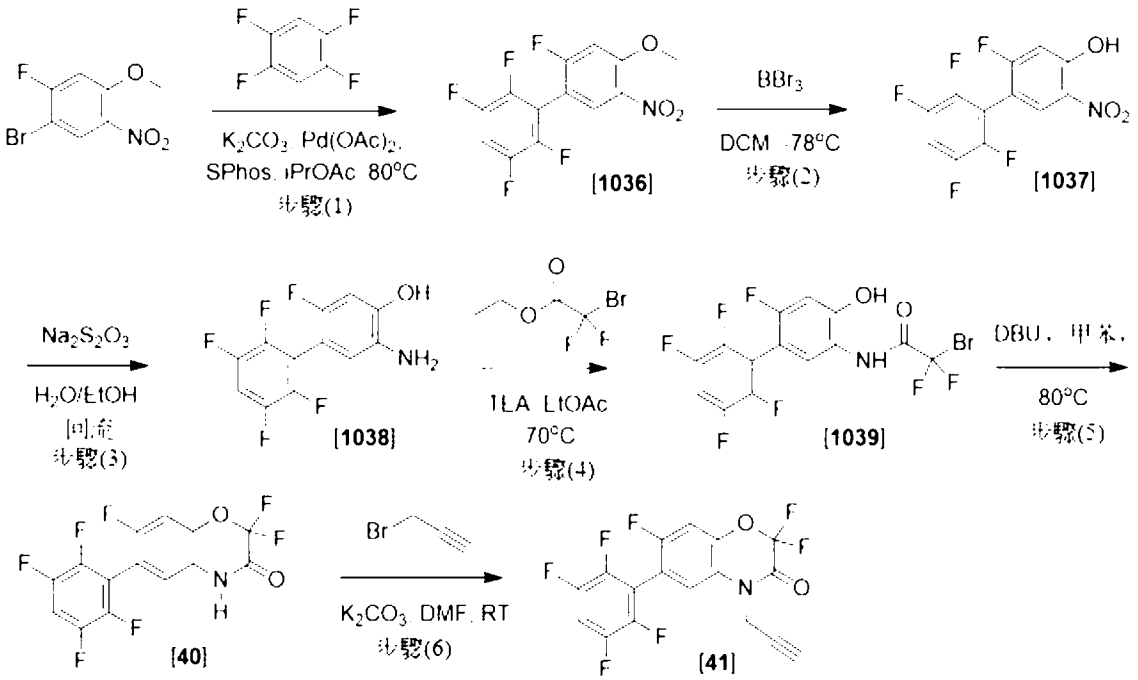
【0335】 如方案19之步驟4中顯示，向5'-胺基-2,2',3,5,6-五氟-[1,1'-聯苯]-4,4'-二醇(4.0 g，13.7 mmol)於MeOH (40 mL)中之經攪拌溶液添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(8.4 g，41.21 mmol)及三乙胺(4.2 g，41.2 mmol)。在50℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌16小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機物係經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至7% MeOH/DCM)純化以提供呈黃色固體之2-溴-2,2-二氟-N-{2',3',5',6,6'-五氟-4,4'-二羥基-[1,1'-聯苯]-3-基}乙醯胺(化合物1034，3.3 g，53%產率)：($C_{14}H_5BrF_7NO_3$) [M-1]$^-$之MS (ESI)計算值446.0；實測值446.0。

【0336】 如方案19之步驟5中顯示，向2-溴-2,2-二氟-N-{2',3',5',6,6'-五氟-4,4'-二羥基-[1,1'-聯苯]-3-基}乙醯胺(3.3 g，7.37 mmol)於DMF (20 mL)中之經攪拌溶液添加K_2CO_3 (1.5 g，11.05 mmol)。在50℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌2小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機物係經硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由反相急速管柱層析術(5%至50%乙腈/水)純化以提供呈黃色固體之2,2,7-三氟-6-(2,3,5,6-四氟-4-羥基苯基)-4H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(化合物1035，1.5 g，56%產率)：($C_{14}H_4F_7NO_3$) [M-1]$^-$之MS (ESI)計算值366.0；實測值366.0。

【0337】 如方案19之步驟6中顯示，在0℃下在氮氣氛下向2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟-5-羥基苯基)-4H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(50 mg，0.14 mmol)於DMF (2 mL)中之經攪拌混合物滴加炔丙基溴(16.2 mg，0.14 mmol)。在25℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌2小時，用水稀釋，並用

乙酸乙酯萃取。經組合之有機物係經硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至28%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈灰白色固體之2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,6-四氟-5-羥基苯基)-1,4-苯并噁嗪-3-酮(化合物39，26 mg，51%產率)：($C_{17}H_6F_7NO_3$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值404.0；實測值403.9；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 4.88 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 2.4 Hz, 1H)。^{19}F-NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -75.03, -115.61, -143.82, -161.43。自層析純化分離者亦為2,2,7-三氟-6-(2,3,5,6-四氟-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物67)：($C_{17}H_6F_7NO_3$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值404.0，實測值403.9；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.81 (s, 1H)。^{19}F-NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -75.23, -116.77, -142.59, -155.59及2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,5,6-四氟-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物68)($C_{20}H_8F_7NO_3$)之GCMS計算值443.0，實測值443.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 - 7.67 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.45 (s, 1H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.86, -115.59, -141.92, -155.51。

實例18：2,2,7-三氟-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物40)及2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,6-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物41)之製備



方案20

【0338】 如方案20之步驟1中顯示，在室溫下在氮氣氛下向二環己基(2',6'-二甲氧基[1,1'-聯苯]-2-基)磷烷(Sphos，990 mg，2.40 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (270 mg，1.20 mmol)及K_2CO_3 (3.3 g，24.0 mmol)於乙酸異丙酯(20 mL)中之經攪拌混合物添加1,2,4,5-四氟苯(3.6 g，24.0 mmol)。在室溫下在氮氣氛下將所得混合物攪拌10分鐘並在80℃下於0.5小時內滴加於乙酸異丙酯(10 mL)中之1-溴-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(3.0 g，12.0 mmol)。在80℃下將該混合物再攪拌2小時，在減壓下移除揮發物，及殘餘物藉由急速層析術(0%至40% EtOAc/石油醚)純化以提供呈紫色固體之2,2',3,5,6-五氟-4'-甲氧基-5'-硝基-1,1'-聯苯(化合物1036，1.5 g，35%產率)：($C_{13}H_6F_5NO_3$)之GCMS計算值319.0；實測值319.0。

【0339】 如方案20之步驟2中顯示，在-78℃下向2,2',3,5,6-五氟-4'-甲氧基-5'-硝基-1,1'-聯苯(1.5 g，4.69 mmol)於DCM (15 mL)中之混合物滴加BBr_3 (5.8 g，23.49 mmol)。在-78℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌

3小時，在室溫下用水稀釋，並用CH_2Cl_2萃取。經組合之有機物係經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮至約20%體積，再次過濾，及在減壓下濃縮濾液以提供呈棕色固體之2,2',3',5',6'-五氟-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1037，1.3 g)：($C_{12}H_4F_5NO_3$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值304.0；實測值304.0。此材料無需進一步純化即可用於後續步驟中。

【0340】 如方案20之步驟3中顯示，向2,2',3',5',6'-五氟-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(1.4 g，4.58 mmol)於EtOH (10 mL)及H_2O (3 mL)中之經攪拌溶液分批添加次亞硫酸鈉(3.9 g，22.91 mmol)。在100℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌1小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈黃色固體之5-胺基-2,2',3',5',6'-五氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1038，1.2 g)：($C_{12}H_5F_6NO$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值292.1；實測值292.1。此材料係按原樣用於後續反應中。

【0341】 如方案20之步驟4中顯示，向5-胺基-2,2',3',5',6'-五氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(500 mg，1.81 mmol)及三乙胺(184 mg，1.81 mmol)於EtOAc (5 mL)中之溶液添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(369 mg，1.81 mmol)。在80℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌5小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至38% EtOAc/石油醚)純化以提供呈棕色固體之2-溴-2,2-二氟-N-(2',3',5',6,6'-五氟-4-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(化合物1039，300 mg，38%產率)：($C_{14}H_5BrF_7NO_2$) $[M+1]^+$之MS (ESI)計算值431.9；實測值431.9。

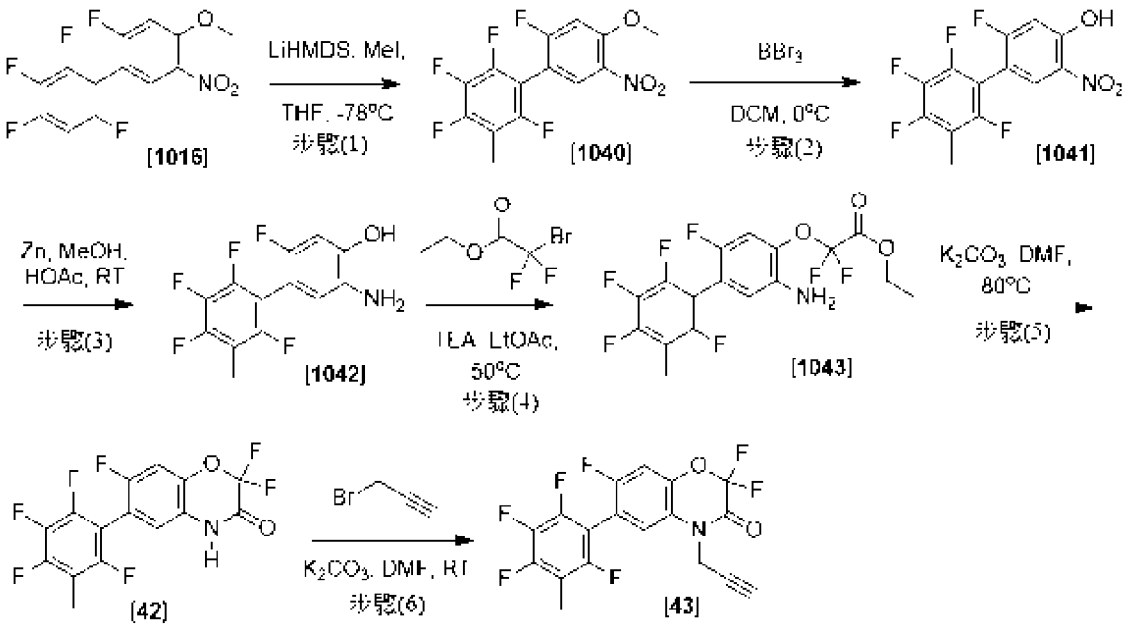
【0342】 如方案20之步驟5中顯示，在80℃下在氮氣氛下將2-溴-

2,2-二氟-N-[2',3',5',6,6'-五氟-4-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基]乙醯胺(500 mg，1.15 mmol)及1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU，178 mg，1.16 mmol)於甲苯(5 ml)中之溶液攪拌2小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至30%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈棕色固體之2,2,7-三氟-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物40，230 mg，55%產率)：($C_{14}H_4F_7NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值350.0；實測值350.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.20 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -75.21, -116.80, -138.87, -141.58。

【0343】 如方案20之步驟6中顯示，向2,2,7-三氟-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-4H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(50 mg，0.14 mmol)及K_2CO_3 (22 mg，0.15 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加炔丙基溴(19 mg，0.15 mmol)。在室溫下在氮氣氛下將所得混合物攪拌2小時，接著經由反相HPLC (53%至68%乙腈/10 mM NH_4HCO_3水溶液)純化以提供呈黃色油之2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物41，42.1 mg，75%產率)：($C_{17}H_6F_7NO_2$)之GCMS計算值389.0；實測值389.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 - 8.05 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 4.87 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 2.4 Hz, 1H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.83, -115.67, -138.83, -141.01。

實例19：2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟-5-甲基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物42)及2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,6-四氟-5-

甲基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物43)之製備



方案21

【0344】如方案21之步驟1中顯示，在-78℃下在氮氣氛下向2,2',3,4,6-五氟-4'-甲氧基-5'-硝基-1,1'-聯苯(1.0 g，3.13 mmol)於THF (20 mL)中之經攪拌混合物滴加雙(三甲基矽基)醯胺鋰(LiHMDS，6.27 mmol，1M於THF中)。在-78℃下將所得混合物攪拌30分鐘並在-78℃下在氮氣氛下添加碘甲烷(0.7 g，4.70 mmol)。在-78℃下在氮下將該混合物攪拌4小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至50%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈黃色固體之2,2',3,4,6-五氟-4'-甲氧基-5-甲基-5'-硝基-1,1'-聯苯(化合物1040，800 mg，77%產率)：($C_{14}H_8F_5NO_3$)之GCMS計算值333.0；實測值333.0。

【0345】如方案21之步驟2中顯示，在0℃下在氮氣氛下向2,2',3,4,6-五氟-4'-甲氧基-5-甲基-5'-硝基-1,1'-聯苯(800 mg，2.40 mmol)於DCM (20 mL)中之經攪拌混合物滴加三溴化硼(3.7 g，12.00 mmol)。

在0℃下將所得混合物攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至50%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈黃色油之2-(6-胺基-2,2,7-三氟-3-側氧基-2,3-二氫-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)乙酸甲酯(化合物1041，710.0 mg，93%產率)：($C_{13}H_6F_5NO_3$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值318.0；實測值318.0。

【0346】 如方案21之步驟3中顯示，向2,2',3',4',6'-五氟-5'-甲基-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(710 mg，2.22 mmol)於乙酸(0.2 mL)及MeOH (20 mL)中之經攪拌混合物添加鋅粉(727 mg，11.1 mmol)。在室溫下在氮氣氛下將所得混合物攪拌2小時，過濾，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用$NaHCO_3$清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至50%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈棕色固體之5-胺基-2,2',3',4',6'-五氟-5'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1042，560 mg，87%產率)：($C_{13}H_8F_5NO$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值288.0；實測值288.0。

【0347】 如方案21之步驟4中顯示，向5-胺基-2,2',3',4',6'-五氟-5'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-醇(600 mg，2.08 mmol)於乙酸乙酯(15 mL)中之經攪拌混合物添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(632 mg，3.11 mmol)及三乙胺(420 mg，4.15 mmol)。在50℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌16小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至50%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈棕色固體之2-溴-2,2-二氟-N-(2',3',4',6,6'-五氟-4-羥基-5'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(化合物1043，550 mg，59%

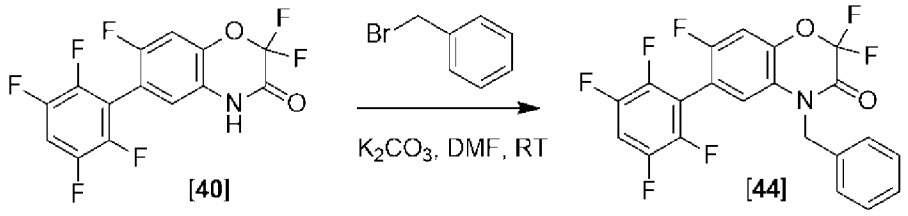
產率)：($C_{15}H_7BrF_7NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值444.0；實測值444.0。

【0348】如方案21之步驟5中顯示，向2-溴-2,2-二氟-N-(2',3',4',6,6'-五氟-4-羥基-5'-甲基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(550 mg，1.23 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌混合物添加K_2CO_3 (511 mg，3.70 mmol)。在80℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌2小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至50%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈棕色固體之2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟-5-甲基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物42，360 mg，80%產率)；($C_{15}H_6F_7NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值364.0；實測值364.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -75.25, -116.88, -120.24, -135.31, -138.86, -165.49。

【0349】如方案21之步驟6中顯示，向2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟-5-甲基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(180.0 mg，0.49 mmol)於DMF (6 mL)中之經攪拌溶液添加炔丙基溴(70.4 mg，0.59 mmol)及K_2CO_3 (204.4 mg，1.48 mmol)。在室溫下在氮氣氛下將所得混合物攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由反相急速層析術(5%至50%乙腈/水)純化以提供呈無色油之2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,6-四氟-5-甲基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物43，148.0 mg，75%產率)：($C_{18}H_8F_7NO_2$)之GCMS計算值403.0；實測值403.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 - 7.69 (m, 2H), 4.88 (s,

2H), 3.45 - 3.43 (m, 1H), 2.28 - 2.23 (m, 3H)；^{19}F-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ -74.98, -115.72, -119.75, -134.88, -138.34, -165.51。

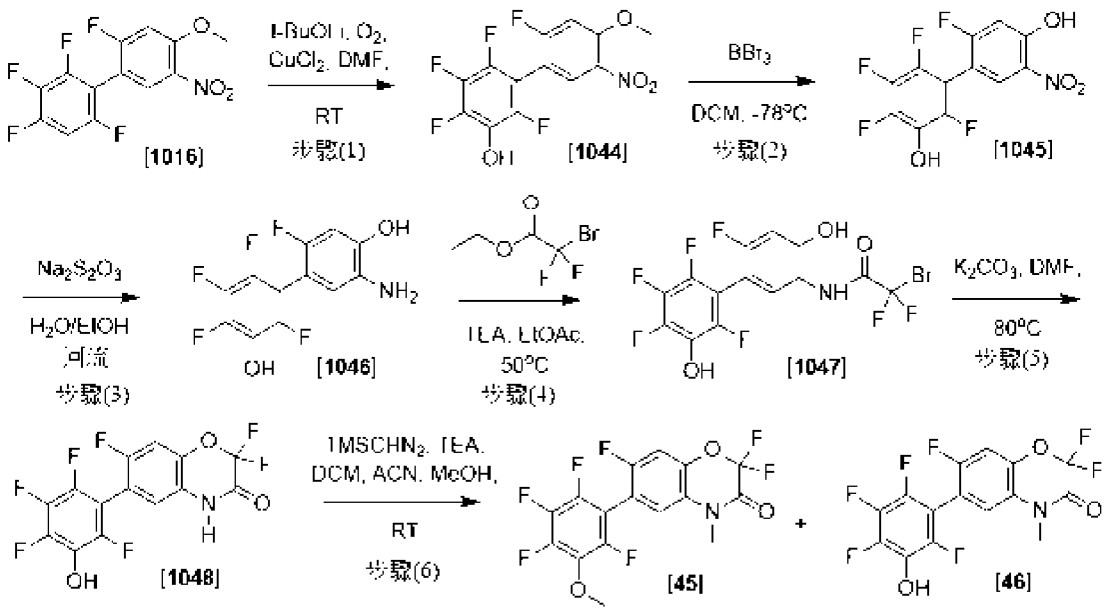
實例20：4-苯甲基-2,2,7-三氟-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物44)之製備



方案22

【0350】 如方案22中顯示，向2,2,7-三氟-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(50 mg，0.14 mmol)及K_2CO_3 (39 mg，0.28 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物添加溴甲苯(29 mg，0.17 mmol)。在室溫下在氮氣氛下將所得混合物攪拌16小時，然後藉由反相HPLC (60%至72%乙腈/10 mM NH_4HCO_3水溶液)純化以提供呈白色固體之4-苯甲基-2,2,7-三氟-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物44，43 mg，68%產率)：($C_{21}H_{10}F_7NO_2$)之GCMS計算值441.1；實測值441.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (m, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 5H), 5.28 (s, 2H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.87, -115.89, -138.90, -141.20。

實例21：2,2,7-三氟-4-甲基-6-(2,3,4,6-四氟-5-甲氧基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物45)及2,2,7-三氟-4-甲基-6-(2,3,4,6-四氟-5-羥基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物46)之製備



方案23

【0351】如方案23之步驟1中顯示，在氧氣氛下向2,2',3,4,6-五氟-4'-甲氧基-5'-硝基-1,1'-聯苯(3.0 g，9.40 mmol)於DMF (30 mL)中之經脫氣混合物添加$CuCl_2$ (0.6 g，4.70 mmol)及t-BuOLi (1.5 g，18.80 mmol)。在室溫下在O_2氣氛下將該混合物攪拌16小時，用水稀釋，用甲酸酸化至pH 2至4，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機物用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由反相急速層析術(30%至50%乙腈/水)純化以提供呈黃色固體之2,2',4,5,6-五氟-4'-甲氧基-5'-硝基-[1,1'-聯苯]-3-醇(化合物1044，850 mg，25%產率)：($C_{13}H_6F_5NO_4$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值334.0；實測值334.0。

【0352】如方案23之步驟2中顯示，在-78℃下在氮氣氛下向2,2',4,5,6-五氟-4'-甲氧基-5'-硝基-[1,1'-聯苯]-3-醇(850 mg，2.54 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液滴加三溴化硼(3.2 g，12.7 mmol)。在-78℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌3小時，升溫至室溫，然後再攪拌2小時。該混合物係用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無

水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈黃色固體之2,2',4,5,6-五氟-5'-硝基-[1,1'-聯苯]-3,4'-二醇(化合物1045，850 mg，78%產率)。($C_{12}H_4F_5NO_4$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值320.0；實測值319.8。

【0353】 如方案23之步驟3中顯示，向2,2',4,5,6-五氟-5'-硝基-[1,1'-聯苯]-3,4'-二醇(850 mg，2.70 mmol)於乙醇(9 mL)及H_2O (3 mL)中之溶液添加次亞硫酸鈉(2.4 g，14.01 mmol)。在100℃下將所得混合物攪拌2小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈黃色固體之5'-胺基-2,2',4,5,6-五氟-[1,1'-聯苯]-3,4'-二醇(化合物1046，850 mg)：($C_{12}H_6F_5NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值290.0；實測值289.9。此材料係按原樣用於後續反應中。

【0354】 如方案23之步驟4中顯示，在氮氣氛下向5'-胺基-2,2',4,5,6-五氟-[1,1'-聯苯]-3,4'-二醇(850 mg，2.92 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之混合物添加三乙胺(325 mg，3.21 mmol)及2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(652 mg，3.21 mmol)。在50℃下在氮下將所得混合物攪拌3小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈黃色油之2-溴-2,2-二氟-N-(2',3',4',6,6'-五氟-4,5'-二羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(化合物1047，950 mg，粗)。($C_{14}H_5BrF_7NO_3$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值445.9；實測值445.9。

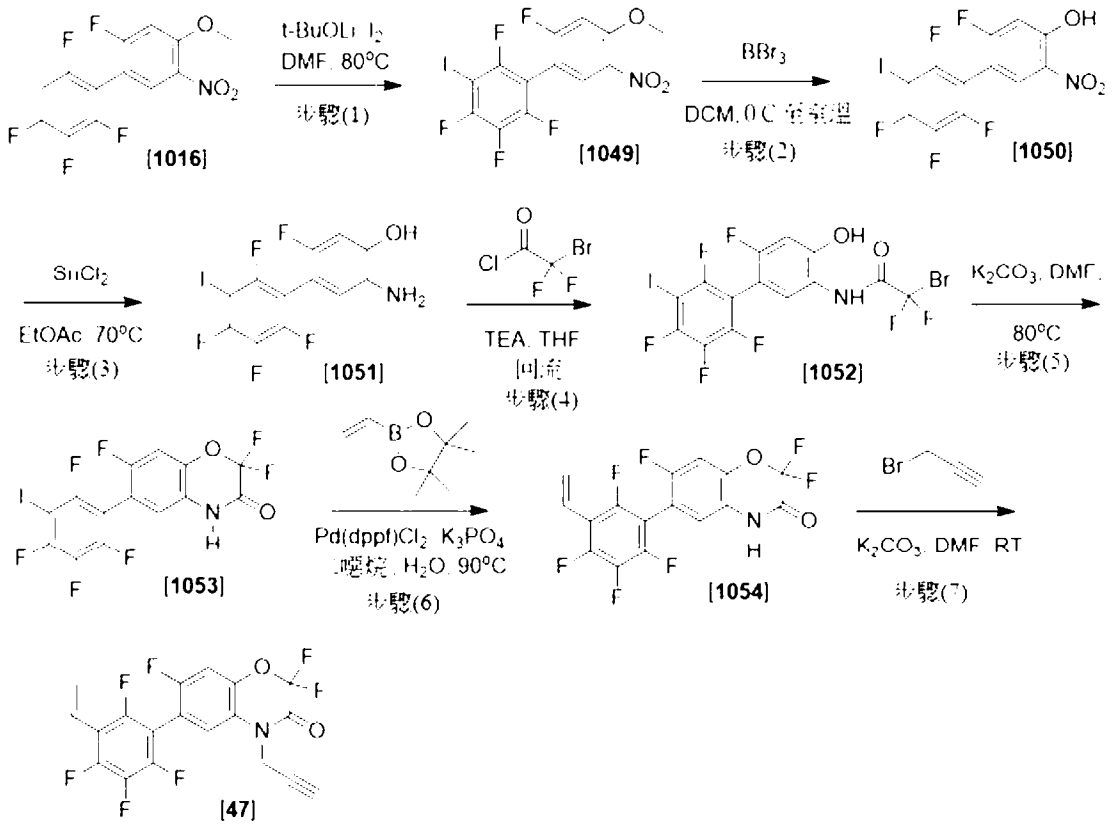
【0355】 如方案23之步驟5中顯示，向2-溴-2,2-二氟-N-(2',3',4',6,6'-五氟-4,5'-二羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(950 mg，2.12 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物添加K_2CO_3 (879 mg，6.36 mmol)。在

80℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌2小時，冷卻至室溫，用水稀釋，用甲酸酸化至pH 1至3，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(20%至60%乙腈/水)純化以提供呈棕黃色固體之2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟-5-羥基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1048，150 mg，19%產率)：($C_{14}H_4F_7NO_3$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值366.0；實測值366.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.8Hz, 1H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -75.27, -116.82, -138.63, -150.19, -152.90, -165.02。

【0356】 如方案23之步驟6中顯示，在0℃下在氮氣氛下向2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟-5-羥基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(150 mg，0.41 mmol)及三乙胺(54 mg，0.53 mmol)於DCM (1 mL)、MeOH (0.1 mL)及乙腈(1 mL)中之溶液添加三甲基矽基重氮甲烷(0.49 mL，2 M於己烷中)。在室溫下將所得混合物攪拌16小時，在減壓下濃縮，並藉由反相急速層析術(20%至40%乙腈/水)純化以提供呈黃色油之2,2,7-三氟-4-甲基-6-(2,3,4,6-四氟-5-甲氧基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物45，31 mg，20%產率)：($C_{16}H_8F_7NO_3$)之GCMS計算值395.0；實測值395.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 - 7.65 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.42 (s, 3H)。亦經分離者為呈黃色油之2,2,7-三氟-4-甲基-6-(2,3,4,6-四氟-5-羥基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物46，6.7 mg，4%)：($C_{15}H_6F_7NO_3$)之GCMS計算值380.0；實測值379.9；^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 - 7.66 (m, 2H), 3.63 (s, 3H)。

實例22：2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,6-四氟-5-乙烯基苯

基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物47)之製備



方案24

【0357】 如方案24之步驟1中顯示，向2,2',3,4,6-五氟-4'-甲氧基-5'-硝基-1,1'-聯苯(1.0 g，3.13 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌混合物添加t-BuOLi (0.30 g，3.76 mmol)及碘(0.80 g，3.13 mmol)。在80℃下在氮氣氛下將該混合物攪拌2小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由反相急速層析術(0%至70%乙腈/水)純化以提供呈黃色固體之2,2',3,4,6-五氟-5-碘-4'-甲氧基-5'-硝基-1,1'-聯苯(化合物1049，660 mg，47%產率)：($C_{13}H_5F_5INO_3$)之GCMS計算值444.9；實測值444.9。

【0358】 如方案24之步驟2中顯示，在0℃下在氮氣氛下向2,2',3,4,6-五氟-5-碘-4'-甲氧基-5'-硝基-1,1'-聯苯(660 mg，1.48 mmol)於

DCM (15 mL)中之經攪拌混合物滴加三溴化硼(1.8 g，7.41 mmol)。在0℃下將所得混合物攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至15%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈棕色油之2,2',3',4',6'-五氟-5'-碘-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1050，580 mg，90%產率)：($C_{12}H_3F_5INO_3$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值430.0；實測值430.0。

【0359】 如方案24之步驟3中顯示，向2,2',3',4',6'-五氟-5'-碘-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(580 mg，1.32 mmol)於EtOAc (20 mL)中之經攪拌混合物添加$SnCl_2$ (1.3 g，7.14 mmol)。在70℃下在氮氣氛下將該混合物攪拌2小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層係用1M HCl及水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至35%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈黃色固體之5-胺基-2,2',3',4',6'-五氟-5'-碘-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1051，330 mg，56%產率)：($C_{12}H_5F_5INO$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值400.0；實測值400.0。

【0360】 如方案24之步驟4中顯示，向5-胺基-2,2',3',4',6'-五氟-5'-碘-[1,1'-聯苯]-4-醇(280 mg，0.69 mmol)於THF (10 mL)中之經攪拌混合物添加溴二氟乙醯氯(203 mg，1.04 mmol)及三乙胺(141 mg，1.39 mmol)。在100℃下在氮氣氛下將該混合物攪拌1小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速管柱層析術(0%至35%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈黃色固體之2-溴-2,2-二氟-N-(2',3',4',6,6'-五氟-4-羥基-5'-碘-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(化合物1052，340 mg，87%產率)：($C_{14}H_4BrF_7INO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值556.0；實測值556.0。

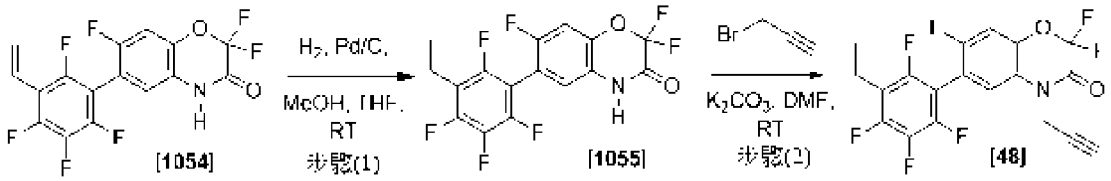
【0361】如方案24之步驟5中顯示，向2-溴-2,2-二氟-N-(2',3',4',6,6'-五氟-4-羥基-5'-碘-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(310 mg，0.56 mmol)於DMF (10 mL)中之經攪拌混合物添加K_2CO_3 (230 mg，1.66 mmol)。在80℃下將該混合物攪拌2小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速管柱層析術(0%至35%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈黃色油之2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟-5-碘苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1053，200 mg，75%產率)：($C_{14}H_3F_7INO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值476.0；實測值476.0。

【0362】如方案24之步驟6中顯示，向2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟-5-碘苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(100 mg，0.21 mmol)於二噁烷(5 mL)及H_2O (0.5 mL)中之經攪拌混合物添加2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環(39 mg，0.25 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg，0.02 mmol)及K_3PO_4 (133 mg，0.63 mmol)。在80℃下在氮氣氛下將該混合物攪拌16小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由製備型TLC (1:5 EtOAc/石油醚)純化以提供呈黃色油之2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟-5-乙烯基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1054，70 mg，88%產率)：($C_{16}H_6F_7NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值376.0；實測值376.0。

【0363】如方案24之步驟7中顯示，向2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟-5-乙烯基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(60 mg，0.16 mmol)於DMF (3 mL)中之經攪拌溶液添加炔丙基溴(23 mg，0.19 mmol)及K_2CO_3

(66 mg，0.48 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速管柱層析術(0%至15%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈輕油之2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,6-四氟-5-乙烯基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物47，37 mg，56%產率)：($C_{19}H_8F_7NO_2$)之GCMS計算值415.0；實測值415.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 - 7.74 (m, 2H), 6.78 - 6.66 (m, 1H), 6.05 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.44 (s, 1H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.96, -115.67, -119.12, -135.03, -135.41, -164.64。

實例23：6-(3-乙基-2,4,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物48)之製備



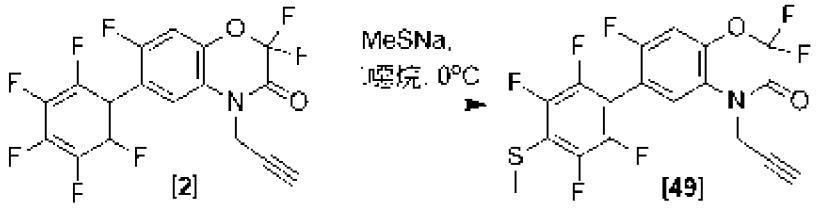
方案25

【0364】 如方案25之步驟1中顯示，在氮下向2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟-5-乙烯基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(80 mg，0.21 mmol)於MeOH (2 mL)及THF (2 mL)中之經攪拌混合物添加Pd/C (10%，20 mg)。該氣氛係用氫置換並在室溫下將該混合物攪拌4小時。在移除該氫氣氛後，使固體濾過矽藻土墊，收集濾液，並在減壓下移除揮發物以提供呈棕色油之6-(3-乙基-2,4,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1055，50 mg，60%產率)：($C_{16}H_8F_7NO_2$) $[M-1]^-$之MS

(ESI)計算值378.0；實測值378.0。

【0365】 如方案25之步驟2中顯示，向6-(3-乙基-2,4,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(50 mg，0.13 mmol)於DMF (2 mL)中之經攪拌溶液添加炔丙基溴(19 mg，0.15 mmol)及K_2CO_3 (55 mg，0.39 mmol)。在25℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由反相急速管柱層析術(20%至70%乙腈/水)純化以提供呈無色油之6-(3-乙基-2,4,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物48，13 mg，24%產率)：($C_{19}H_{10}F_7NO_2$)之GCMS計算值417.1；實測值417.0；^{1}H-NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.59 - 7.57 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 4.91 - 4.89 (m, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 3H)；^{19}F-NMR (376 MHz，甲醇-d_4) δ -78.88, -116.82, -123.84, -139.44, -139.86, -167.94。

實例24：2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,5,6-四氟-4-(甲基硫基)苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物49)之製備

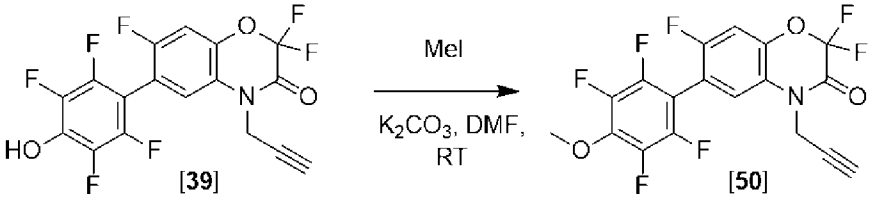


方案26

【0366】 如方案26中顯示，向2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(200 mg，0.49 mmol)於二噁烷(3 mL)中之經攪拌溶液添加甲硫醇鈉(34.0 mg，0.49 mmol)。在20℃下將所

得混合物攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機物係經硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至10%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供呈白色固體之2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,5,6-四氟-4-(甲基硫基)苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物49，40 mg，19%產率)：($C_{18}H_8F_7NO_2S$)之GCMS計算值435.0；實測值434.9；^{1}H-NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.39 (s, 1H)；^{19}F-NMR (376 MHz，氯仿-d) δ -77.00, -113.18, -134.54, -140.64。

實例25：2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,5,6-四氟-4-甲氧基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物50)之製備

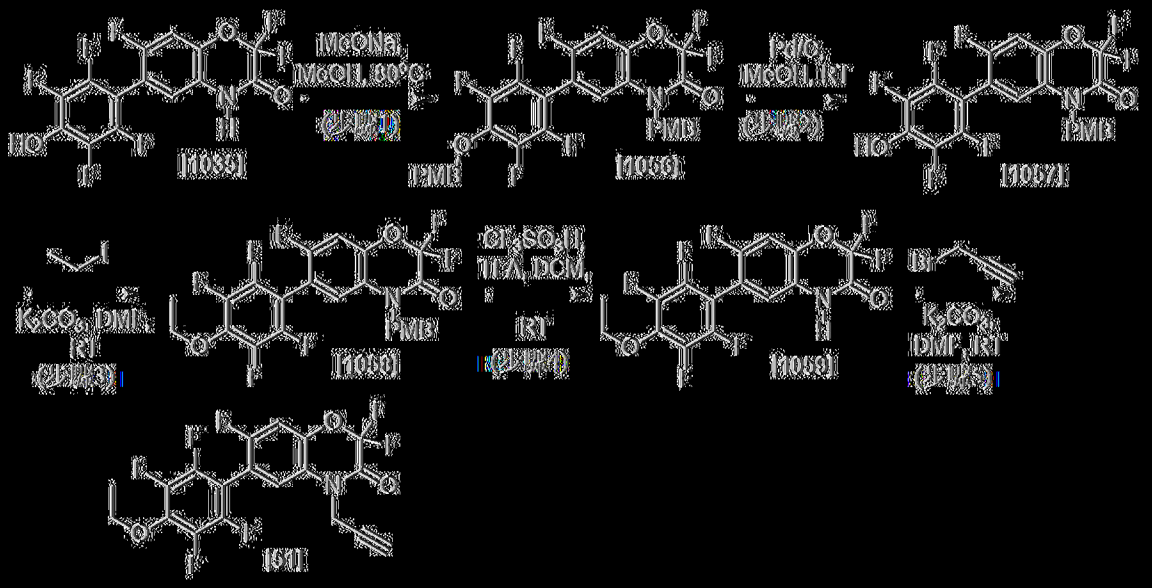


方案27

【0367】如方案27中顯示，向2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,5,6-四氟-4-羥基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(50 mg，0.12 mmol)於DMF (2 mL)中之經攪拌溶液添加碘甲烷(21 mg，0.15 mmol)及K_2CO_3 (26 mg，0.18 mmol)。在室溫下在氮氣氛下將該混合物攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層係用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由製備型TLC (25% EtOAc/石油醚)純化及藉由反相急速層析術用(5%至60%乙腈於水中)進一步純化以提供呈白色固體之2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,5,6-四氟-4-甲氧基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物50) (13 mg，25%產率)：

($C_{18}H_8F_7NO_3$) [M+1]+之MS (ESI)計算值420.0；實測值420.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 – 7.64 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.38 (s, 1H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.92, -115.62, -142.27, -157.65。

實例26：6-(4-乙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物51)之製備



方案28

[0368] 如方案28之步驟1中顯示，向2,2,7-三氟-6-(2,3,5,6-四氟-4-羥基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(1.0 g，2.72 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液添加K_2CO_3 (1.1 g，8.16 mmol)及4-甲氧基氯甲苯(1.0 g，6.8 mmol)。在20℃下在氮氣氛下將該混合物攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈白色固體之2,2,7-三氟-4-(4-甲氧基苯甲基)-6-(2,3,5,6-四氟-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1056，804 mg，48%產率)：($C_{30}H_{20}F_7NO_5$) [M-1]-之MS (ESI)計算值

606.0；實測值606.2。

【0369】 如方案28之步驟2中顯示，在氮氣氛下向2,2,7-三氟-4-(4-甲氧基苯甲基)-6-(2,3,5,6-四氟-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(804 mg，1.41 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液添加Pd/C (161 mg，20% wt/wt)。該氣氛係用氫氣置換並在20℃下在氫下將該混合物攪拌2小時。移除該氫，過濾該混合物並在減壓下濃縮濾液以提供呈黃色固體之2,2,7-三氟-4-(4-甲氧基苯甲基)-6-(2,3,5,6-四氟-4-羥基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1057，750 mg，粗)：($C_{22}H_{12}F_7NO_4$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值486.0；實測值486.1。

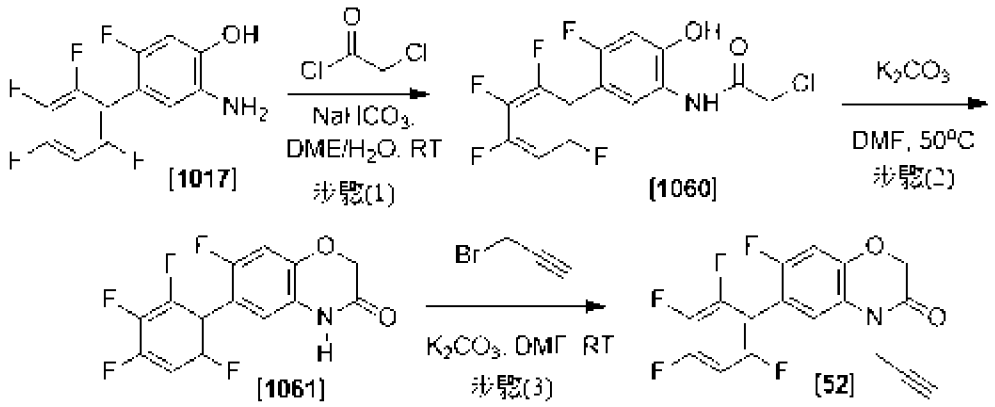
【0370】 如方案28之步驟3中顯示，向2,2,7-三氟-4-(4-甲氧基苯甲基)-6-(2,3,5,6-四氟-4-羥基苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(200 mg，0.44 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加碘乙烷(84 mg，0.53 mmol)及K_2CO_3 (93 mg，0.66 mmol)。在20℃下在氮氣氛下將該混合物攪拌1小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色固體之6-(4-乙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-4-(4-甲氧基苯甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1058，160 mg，97%產率)：($C_{24}H_{16}F_7NO_4$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值514.1；實測值514.0。

【0371】 如方案28之步驟4中顯示，向6-(4-乙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-4-(4-甲氧基苯甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(150 mg，0.29 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液添加三氟乙酸(332 mg，2.91 mmol)及三氟甲磺酸(437 mg，2.91 mmol)。在20℃下在氮氣氛下將該混

合物攪拌1小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至70%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色油之6-(4-乙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1059，70 mg，60%產率)：($C_{16}H_8F_7NO_3$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值394.0；實測值394.0。

【0372】 如方案28之步驟5中顯示，向6-(4-乙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(68 mg，0.17 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液添加K_2CO_3 (48 mg，0.34 mmol)及炔丙基溴(31 mg，0.25 mmol)。在20℃下在氮氣氛下將該混合物攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由反相急速層析術(5%至70%乙腈於水中)純化以提供呈白色固體之6-(4-乙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物51，59 mg，78%產率)：($C_{19}H_{10}F_7NO_3$)之GCMS計算值433.0；實測值433.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 - 7.72 (m, 2H), 4.88 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (s, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.88, -115.55, -142.21, -156.98。

實例27：7-氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,6-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物52)之製備



方案29

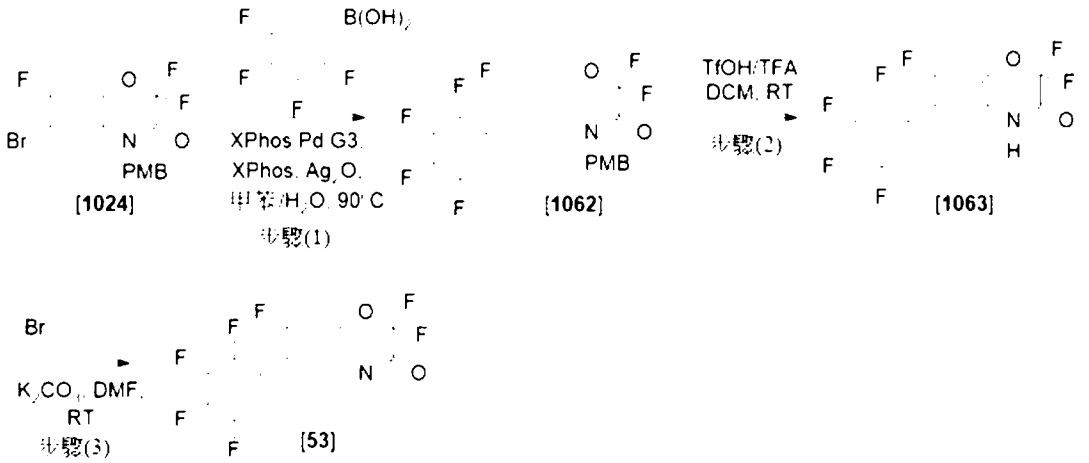
【0373】 如方案29之步驟1中顯示，在室溫下在氮氣氛下向5-胺基-2,2',3',4',6'-五氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(250 mg，0.91 mmol)於DME (1.5 mL)及H_2O (1.5 mL)中之溶液添加$NaHCO_3$ (229 mg，2.73 mmol)，接著在0℃下滴加氯乙醯氯(154 mg，1.36 mmol)。在室溫下將該反應物攪拌3小時並在減壓下濃縮以提供呈棕色固體之2-氯-N-(2',3',4',6,6'-五氟-4-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(化合物1060，250 mg，粗)：($C_{14}H_7ClF_5NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值350.0；實測值350.0。此材料係按原樣用於後續反應中。

【0374】 如方案29之步驟2中顯示，在50℃下在氮氣氛下將2-氯-N-(2',3',4',6,6'-五氟-4-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(250 mg，0.71 mmol)及K_2CO_3 (198 mg，1.42 mmol)於DMF (3 mL)中之混合物攪拌1小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至20%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色固體之7-氟-6-(2,3,4,6-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1061，210 mg，94%產率)：($C_{14}H_6F_5NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值314.0；實測值314.0。

【0375】 如方案29之步驟3中顯示，向7-氟-6-(2,3,4,6-四氟苯基)-

2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(50 mg，0.16 mmol)及K_2CO_3 (33 mg，0.24 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌混合物添加炔丙基溴(23 mg，0.19 mmol)。在室溫下在氮氣氛下將該混合物攪拌2小時，然後藉由反相急速層析術(5%至65%乙腈於水中)純化以提供呈白色固體之7-氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,6-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物52，27 mg，48%產率)：($C_{17}H_8F_5NO_2$) $[M+1]^+$之MS (ESI)計算值354.0；實測值354.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.40 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H)；^{19}F-NMR (377 MHz, DMSO-d6) δ -115.26, -118.50, -132.08, -133.75, -165.01。

實例28：2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,5-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物53)之製備



方案30

【0376】 如方案30之步驟1中顯示，在20℃下向6-溴-2,2,7-三氟-4-(4-甲氧基苯甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(300.0 mg，0.74 mmol)於甲苯(5 mL)及水(1 mL)中之經脫氣溶液添加2,3,4,5-四氟苯硼酸(434 mg，2.23 mmol)、XPhos Pd G3 (126 mg，0.14 mmol)、XPhos (71

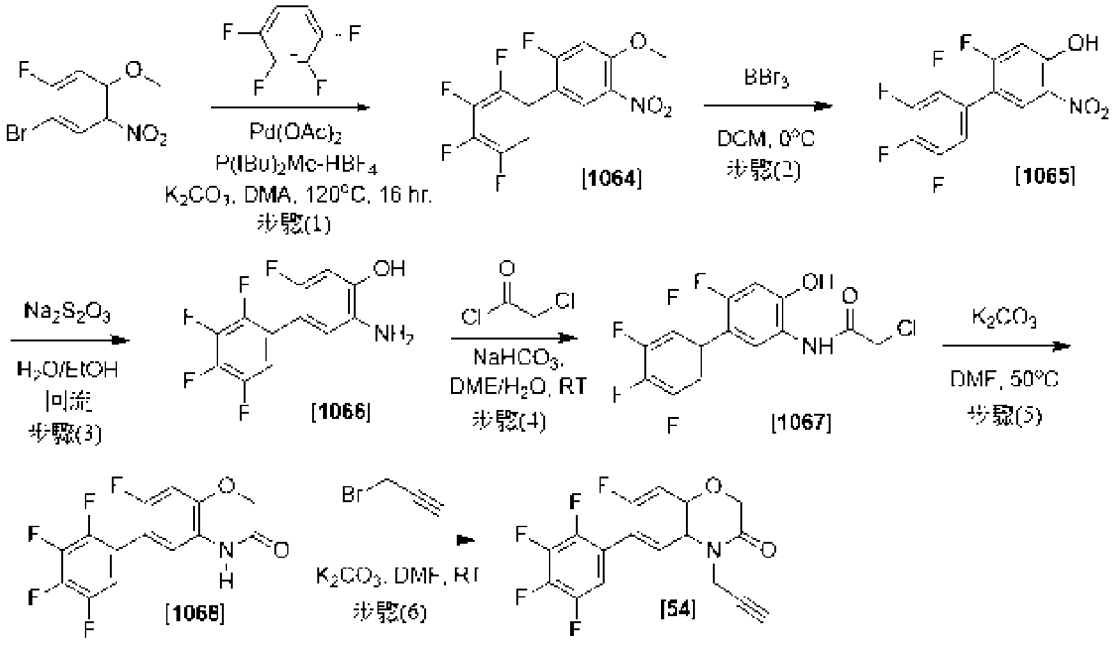
mg，0.14 mmol)、Ag_2O (346 mg，1.49 mmol)。在90℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌16小時，接著藉由添加水淬滅。水層用乙酸乙酯萃取，經組合之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由反相急速層析術(5%至70%乙腈於水中)純化以提供呈黃色固體之2,2,7-三氟-4-(4-甲氧基苯甲基)-6-(2,3,4,5-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1062，20 mg，5%產率)：($C_{22}H_{12}F_7NO_3$)之GCMS計算值471.0，實測值471.0；^{1}H-NMR (400 MHz，甲醇-d4) δ 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.06 (m, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.76 (s, 3H)；^{19}F-NMR (376 MHz，甲醇-d_4) δ -78.77, -78.85, -118.25, -141.39, -141.46, -158.09。

【0377】 如方案30之步驟2中顯示，向2,2,7-三氟-4-(4-甲氧基苯甲基)-6-(2,3,4,5-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(50 mg，0.11 mmol)於DCM (2.5 mL)中之溶液添加TFA (121 mg，1.06 mmol)及CF_3SO_3H (159 mg，1.06 mmol)。在20℃下將所得混合物攪拌2 h，然後在減壓下移除揮發物。殘餘物係藉由矽膠管柱層析術(0%至26%乙酸乙酯於石油醚中)純化及藉由製備型HPLC使用下列條件進一步純化：管柱：XSelect CSH C18 OBD管柱30 x 150 mm 5 μm；流動相A：ACN，流動相B：水(0.1%甲酸)；流動速率：60 mL/min；梯度：於10 min內53% B至63% B，然後63% B以提供呈灰白色固體之2,2,7-三氟-6-(2,3,4,5-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1063，11 mg，28%產率)：($C_{14}H_4F_7NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值350.0，實測值349.9；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -75.54, -118.23, -139.87, -140.13, -

155.38, -155.84。

【0378】 如方案30之步驟3中顯示，向2,2,7-三氟-6-(2,3,4,5-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(70 mg，0.20 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液添加炔丙基溴(36 mg，0.30 mmol)及K_2CO_3 (55 mg，0.39 mmol)。在20℃下將所得混合物攪拌16小時，接著藉由反相急速層析術(5%至60%乙腈於水中)純化以提供呈無色油之2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,5-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物53，33 mg，41%產率)：($C_{17}H_6F_7NO_2$)之CGMS計算值389.0，實測值389.1；^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.32 (s, 1H)；^{19}F-NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -78.93, -117.98, -141.37, -141.54, -157.99, -158.37。

實例29：7-氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,5-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物54)之製備



方案31

【0379】 如方案31之步驟1中顯示，將1,2,3,4-四氟苯(3當量)、1-溴

-2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯(1當量)、$Pd(OAc_2)$ (0.1當量)、二第三丁基甲基膦(0.1當量)及K_2CO_3 (1當量)於二噁烷中之混合物加熱至90℃歷時16小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用EtOAc萃取。經組合之萃取物用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由反相急速層析術純化以產生2,2',3,4,5-五氟-4'-甲氧基-5'-硝基-1,1'-聯苯(化合物1064)。

【0380】如方案31之步驟2中顯示，在0℃下在氮氣氛下向2,2',3,4,5-五氟-4'-甲氧基-5'-硝基-1,1'-聯苯(1當量)於DCM中之經攪拌混合物滴加三溴化硼(5當量)。在0℃下將該混合物攪拌3小時，用水稀釋，及用二氯甲烷萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供2,2',3',4',5'-五氟-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1065)。

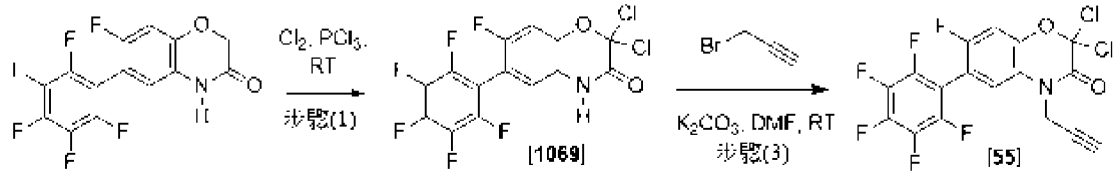
【0381】如方案31之步驟3中顯示，向2,2',3',4',5'-五氟-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(1當量)於1:1水/EtOH中之經攪拌溶液添加次亞硫酸鈉(5當量)。在100℃下將所得混合物攪拌2小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用二氯甲烷萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由急速層析術純化以提供5-胺基-2,2',3',4',5'-五氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1066)。

【0382】如方案31之步驟4中顯示，在室溫下在氮氣氛下向5-胺基-2,2',3',4',5'-五氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(1當量)於1:1 DME/H_2O中之溶液添加$NaHCO_3$ (3當量)，接著在0℃下滴加氯乙醯氯(1.5當量)。在室溫下將該反應物攪拌3小時並在減壓下濃縮以提供2-氯-N-(2',3',4',5',6-五氟-4-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(化合物1067)。

【0383】 如方案31之步驟5中顯示，在50℃下在氮氣氛下將2-氯-N-(2',3',4',5',6-五氟-4-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(1當量)及K_2CO_3 (2當量)於DMF (3 mL)中之混合物攪拌1小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術純化以提供7-氟-6-(2,3,4,5-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1068)。

【0384】 如方案31之步驟6中顯示，向7-氟-6-(2,3,4,5-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(1當量)及K_2CO_3 (1.5當量)於DMF中之經攪拌混合物添加炔丙基溴(1.2當量)。在室溫下在氮氣氛下將該混合物攪拌2小時，然後藉由反相急速層析術純化以提供7-氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,5-四氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物54)。

實例30：2,2-二氯-7-氟-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物55)之製備



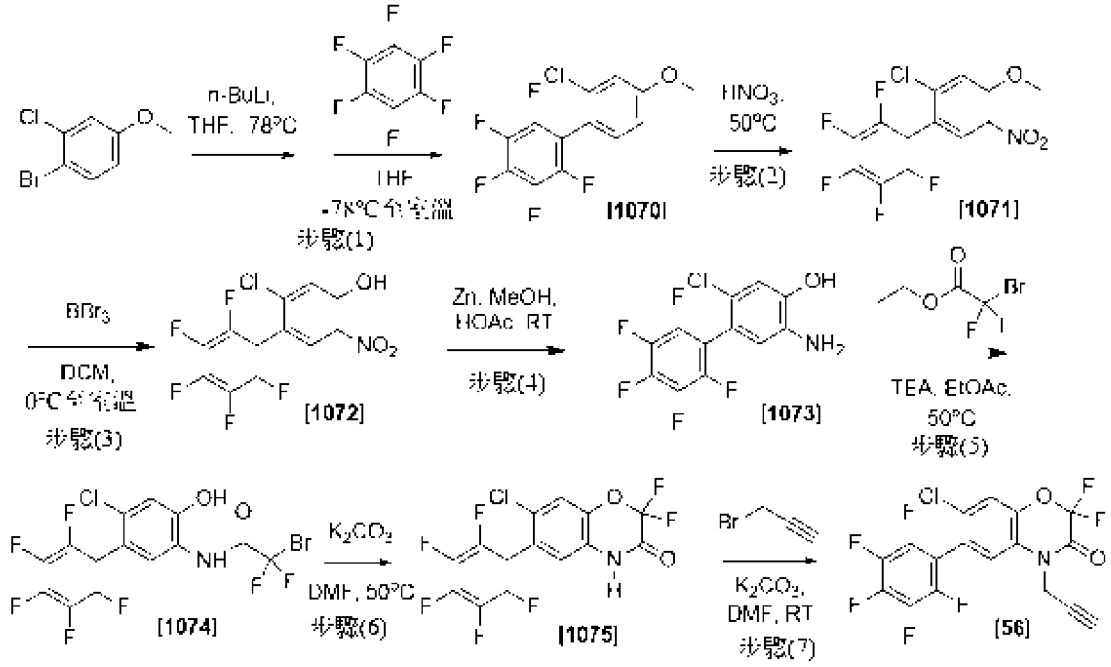
方案32

【0385】 如方案32之步驟1中顯示，將氯氣(約2當量)引入7-氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(1當量)於PCl_3 (6當量)中之經攪拌懸浮液內。在室溫下2小時後，在大氣壓力下經由蒸餾移除揮發物以提供2,2-二氯-7-氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1069)。

【0386】 如方案32之步驟2中顯示，在室溫下在氮下向2,2-二氯-7-氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(1當量)於DMF中之溶液添加K_2CO_3 (1.05當量)及3-溴丙-1-炔(1.05當量)。在室溫下將該混合物攪拌8小時，用

水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由製備型反相HPLC純化以提供2,2-二氯-7-氟-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物55)。

實例31：7-氯-2,2-二氟-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物56)之製備



方案33

【0387】 如方案33之步驟1中顯示，在氮氣氛下在-78℃下向1-溴-2-氯-4-甲氧基苯(1當量)於無水THF (200 mL)中之經攪拌溶液滴加正丁基鋰(2.5 M於己烷中，1.1當量)。在添加完成後，在-78℃下繼續攪拌15分鐘並在-78℃下滴加六氟苯(1.5當量)。將所得混合物升溫至室溫，在氮下攪拌2小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術純化以提供2'-氯-2,3,4,5,6-五氟-4'-甲氧基-1,1'-聯苯(化合物1070)。

【0388】 如方案33之步驟2中顯示，在50℃下將2'-氯-2,3,4,5,6-五

氟-4'-甲氧基-1,1'-聯苯於硝酸中之溶液攪拌4小時，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層係用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術純化以提供2'-氯-2,3,4,5,6-五氟-4'-甲氧基-5'-硝基-1,1'-聯苯(化合物1071)。

【0389】 如方案33之步驟3中顯示，在0℃下向5-溴-4-氯-2-甲氧基苯胺(1當量)於DCM中之溶液分批添加BBr_3 (5當量)。在20℃下將所得溶液攪拌16小時，藉由緩慢添加冰/水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術純化以提供2-氯-2',3',4',5',6'-五氟-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1072)。

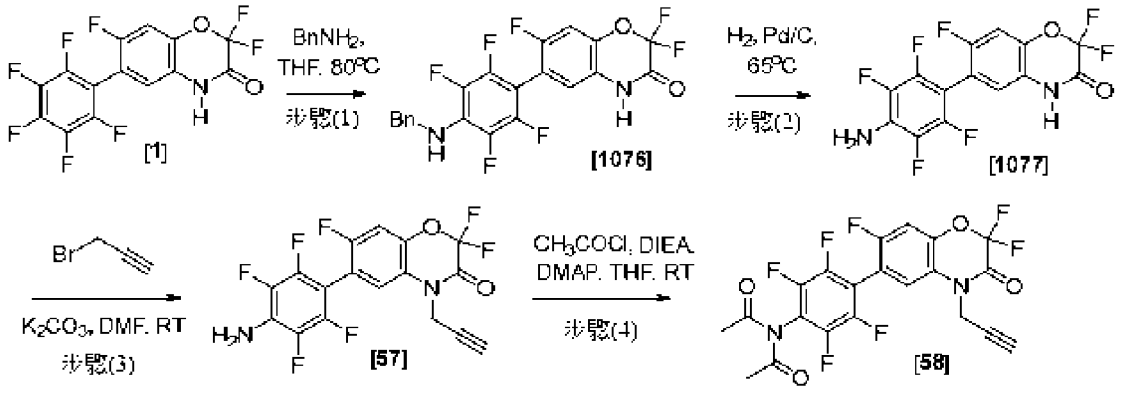
【0390】 如方案33之步驟4中顯示，在0℃下向2-氯-2',3',4',5',6'-五氟-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(1當量)於MeOH及乙酸(4當量)中之溶液分批添加Zn粉末(5當量)。在20℃下將所得溶液攪拌16小時，過濾，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術純化以提供5-胺基-2-氯-2',3',4',5',6'-五氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1073)。

【0391】 如方案33之步驟5中顯示，在20℃下向5-胺基-2-氯-2',3',4',5',6'-五氟-[1,1'-聯苯]-4-醇(1當量)及2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(2當量)於MeOH (180 mL)中之溶液添加三乙胺(2當量)。在50℃下將所得溶液攪拌2小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術(0%至40%乙酸乙酯/石油醚)純化以提供2-溴-N-(6-氯-2',3',4',5',6'-五氟-4-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,2-二氟乙醯胺(化合物1074)。

【0392】 如方案33之步驟6中顯示，在20℃下向2-溴-N-(6-氯-2',3',4',5',6'-五氟-4-羥基-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,2-二氟乙醯胺(1當量)於DMF中之溶液添加K_2CO_3 (2當量)。在50℃下將所得溶液攪拌16小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由急速層析術純化以提供7-氯-2,2-二氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1075)。

【0393】 如方案33之步驟7中顯示，向7-氯-2,2-二氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(50 mg，0.13 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加K_2CO_3 (1.5當量)並在25℃下將該混合物攪拌10分鐘，接著在室溫下滴加炔丙基溴(1.5當量)。在室溫下將該混合物攪拌2小時，接著藉由製備型反相HPLC純化以提供7-氯-2,2-二氟-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物56)。

實例32：6-(4-胺基-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物57)及N-乙醯基-N-(2,3,5,6-四氟-4-(2,2,7-三氟-3-側氧基-4-(丙-2-炔-1-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)苯基)乙醯胺(化合物58)之製備



方案34

【0394】 如方案34之步驟1中顯示，向2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-

苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(380 mg，1.03 mmol)於THF (4 mL)中之溶液添加苯甲胺(441 mg，4.11 mmol)。在80℃下在氮氣氛下將該反應混合物攪拌16小時，冷卻至室溫，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在減壓下濃縮，並藉由反相急速層析術(5%至60%乙腈於水中)純化以提供呈黃色固體之6-(4-(苯甲基胺基)-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1076，220 mg，42%產率)：($C_{21}H_{11}F_7N_2O_2$) $[M+1]^+$之MS (ESI)計算值457.1，實測值457.1。

【0395】 如方案34之步驟2中顯示，在氮下向6-(4-(苯甲基胺基)-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(100 mg，0.22 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液添加Pd/C (12 mg，0.11 mmol)。該氮氣氛係用氫置換並在65℃下將所得溶液攪拌3小時。將該懸浮液冷卻，過濾並收集濾液及在減壓下濃縮。殘餘物係藉由反相急速層析術(5%至53%乙腈於水中)純化以提供呈黃色固體之6-(4-胺基-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物1077，70 mg，87%產率)：($C_{14}H_5F_7N_2O_2$) $[M+1]^+$之MS (ESI)計算值367.0，實測值367.0。

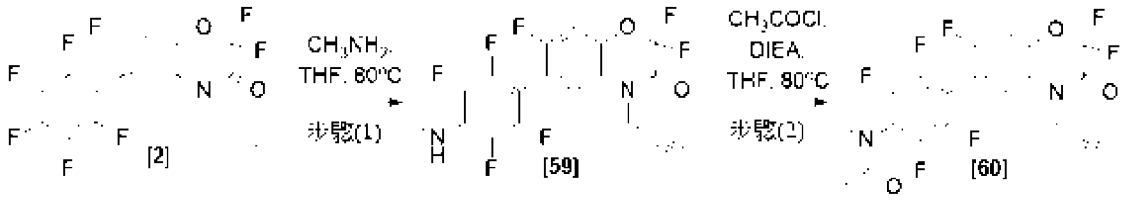
【0396】 如方案34之步驟3中顯示，向6-(4-胺基-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(50 mg，0.13 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加K_2CO_3 (28 mg，0.20 mmol)並在25℃下將該混合物攪拌10分鐘，接著在室溫下滴加炔丙基溴(24 mg，0.20 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌2小時，接著藉由製備型HPLC使用下列條件純化：管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30 x 150 mm 5μm；流動相A：ACN，流動相B：水(0.1%FA)；梯度：於10分鐘內54% B至62% B，然後62% B，

以提供呈白色固體之6-(4-胺基-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物57，20 mg，35%產率)：($C_{17}H_7F_7N_2O_2$)之GCMS計算值404.0，實測值404.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 - 7.50 (m, 2H), 6.33 (s, 2H), 4.89 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 1H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -75.13, -115.56, -144.93, -161.62。

【0397】 如方案34之步驟4中顯示，在0℃下在氮氣氛下向6-(4-胺基-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(20 mg，0.05 mmol)及DIEA (6.4 mg，0.05 mmol)於THF (1 mL)中之經攪拌混合物添加乙醯氯(4 mg，0.05 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌16小時。該反應係藉由添加水淬滅及水層係用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DMF (1 mL)中並施用至C-18管柱及藉由反相急速層析術(5%至65%乙腈於水中)純化以提供呈黃色油之N-乙醯基-N-(2,3,5,6-四氟-4-(2,2,7-三氟-3-側氧基-4-(丙-2-炔-1-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)苯基)乙醯胺(化合物58，8 mg，34%產率)：($C_{21}H_{11}F_7N_2O_4$) $[M+1]^+$之MS (ESI)計算值89.1，實測值489.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 1H), 4.88 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.50 (s, 1H), 2.44 (s, 6H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.64, -115.17, -140.00, -145.66。

實例33：2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,5,6-四氟-4-(甲基胺基)苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物59)及N-甲基-N-(2,3,5,6-四氟-4-(2,2,7-三氟-3-側氧基-4-(丙-2-炔-1-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁

嗪-6-基)苯基)乙醯胺(化合物60)之製備



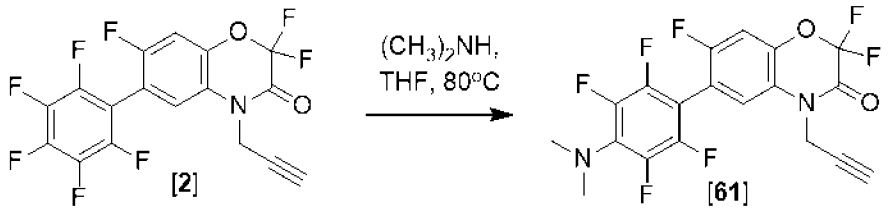
方案35

【0398】 如方案35之步驟1中顯示，在80℃下在氮氣氛下將2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(200 mg，0.49 mmol)於甲胺(2M於THF中) (3 mL)中之溶液攪拌2 h。在減壓下濃縮所得混合物並藉由製備型HPLC使用下列條件純化：X Bridge製備型苯基OBD管柱(19 x 250 mm，5 μm)；流動相A：水(0.1%甲酸)，流動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：於10 min內55% B至75% B，然後75% B；波長：254 nm以產生呈白色固體之2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,5,6-四氟-4-(甲基胺基)苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物59，105 mg，51%產率)：($C_{18}H_9F_7N_2O_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值417.0，實測值417.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 - 7.58 (m, 2H), 6.36 - 6.21 (m, 1H), 4.88 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.11 - 2.96 (m, 3H)；^{19}F-NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -75.10, -115.55, -144.56, -161.54。

【0399】 如方案35之步驟2中顯示，在0℃下向2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,5,6-四氟-4-(甲基胺基)苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(40 mg，0.10 mmol)於THF (2 mL)中之溶液添加乙醯氯(15 mg，0.19 mmol)及DIEA (25 mg，0.19 mmol)。在80℃下在氮氣氛下將所得溶液攪拌16小時，然後在減壓下濃縮。殘餘物係藉由反相急速層析術(5%至55%

乙腈於水中)純化以提供呈白色固體之N-甲基-N-(2,3,5,6-四氟-4-(2,2,7-三氟-3-側氧基-4-(丙-2-炔-1-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)苯基)乙醯胺(化合物60，30 mg，68%產率)：($C_{20}H_{11}F_7N_2O_3$) $[M+1]^+$之MS (ESI)計算值461.0，實測值461.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 - 7.68 (m, 2H), 4.88 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.53 - 3.39 (m, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.35 - 1.90 (m, 3H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.74, -115.35, -141.16, -145.4。

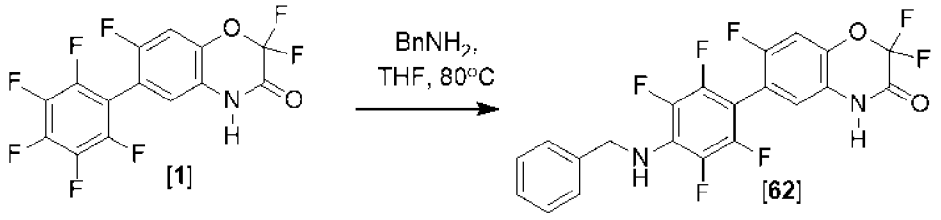
實例34：6-(4-(二甲基胺基)-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物61)之製備



方案36

【0400】 如方案36中顯示，在80℃下在氮氣氛下將2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(100 mg，0.25 mmol)於甲胺(2M於THF中) (3 mL)中之溶液攪拌2 h。在減壓下濃縮所得混合物並藉由反相急速層析術(5%至60%乙腈於水中)純化以提供呈白色固體之6-(4-(二甲基胺基)-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物61) (56 mg，53%產率)：($C_{19}H_{11}F_7N_2O_2$) $[M+1]^+$之MS (ESI)計算值433.0，實測值432.9；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 - 7.60 (m, 2H), 4.88 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 6H)；^{19}F-NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -74.97, -115.58, -143.29, -151.61。

實例35：6-(4-(苯甲基胺基)-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物62)之製備

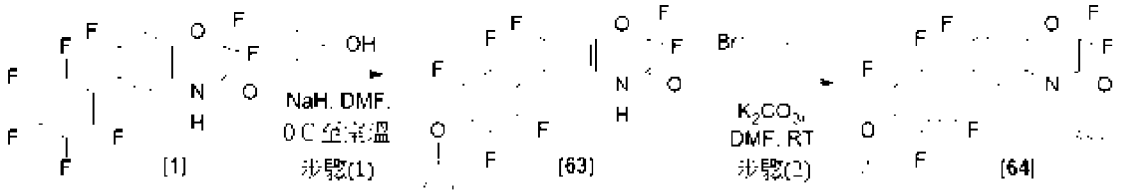


方案37

【0401】 如方案37中顯示，在室溫下在氮氣氛下向2,2,7-三氟-6-(全氟苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(100 mg，0.27 mmol)於THF (1.5 mL)中之經攪拌溶液添加苯甲胺(116 mg，1.08 mmol)。在80℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌16小時，然後在減壓下濃縮。將殘餘物施用至C18管柱並藉由反相急速層析術(5%至65%乙腈於水中)純化，然後藉由製備型HPLC使用下列條件進一步純化：管柱：XSelect CSH F-苯基OBD管柱，19 x 250 mm，5 μm；流動相A = 水(0.05%甲酸)，流動相B = ACN；流動速率= 25 mL/min；用60% B溶析以提供呈白色固體之6-(4-(苯甲基胺基)-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物62，29.5 mg，24%產率)：($C_{21}H_{11}F_7N_2O_2$) $[M+1]^+$之MS (ESI)計算值457.1，實測值457.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (br, 1H), 7.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H)；^{19}F-NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -75.38, -116.61, -144.64, -144.70, -159.97。

實例36：6-(4-環丙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物63)及6-(4-環丙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物64)之

製備



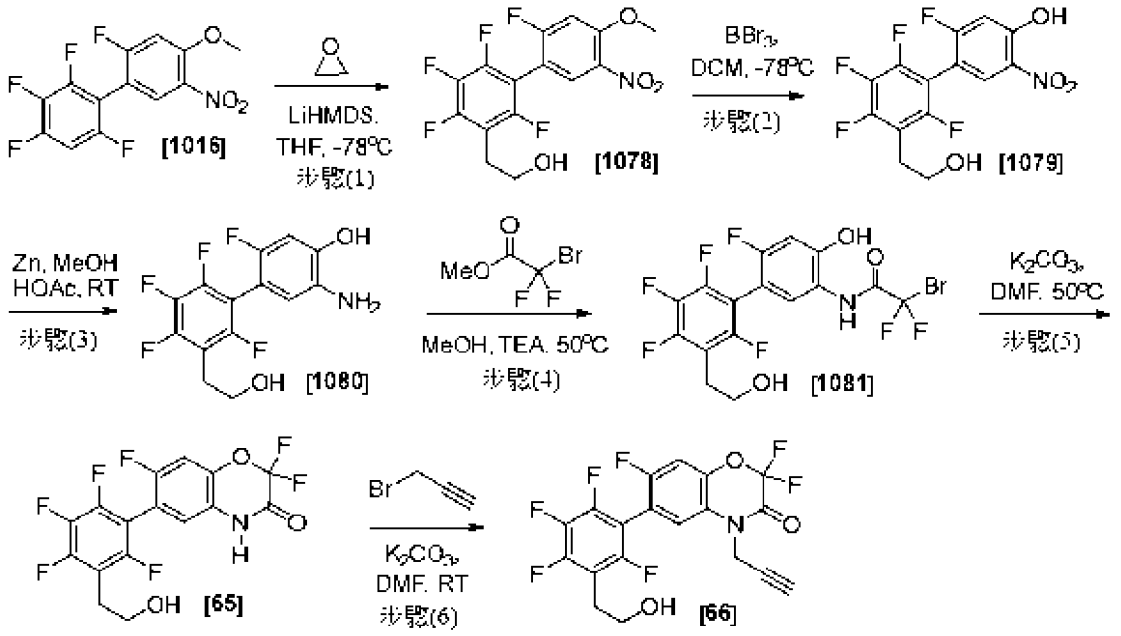
方案38

【0402】 如方案38之步驟1中顯示，在0℃下向環丙醇(63 mg，1.08 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液添加NaH (43 mg，1.08 mmol，60%)。在0℃下在氮氣氛下將該反應混合物攪拌30 min並在0℃下在氮氣氛下滴加於DMF (1 mL)中之2,2,7-三氟-6-(2,3,4,5,6-五氟苯基)-4H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(200 mg，0.54 mmol)。在20℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌2小時，接著在0℃下用水將該反應淬滅。水層係用乙酸乙酯萃取，經組合之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由矽膠管柱層析術(0%至26%乙酸乙酯於石油醚中)純化並藉由反相急速層析術(5%至50%乙腈於水中)進一步純化以提供呈白色固體之6-(4-環丙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物63，70.0 mg，35%產率)：($C_{17}H_8F_7NO_3$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值406.0，實測值405.9；^{1}H-NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.31 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 0.96 - 0.89 (m, 2H), 0.81 - 0.72 (m, 2H)；^{19}F-NMR (376 MHz，甲醇-d_4) δ -78.94, -117.66, -144.45, -158.76。

【0403】 如方案38之步驟2中顯示，向6-(4-環丙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(70 mg，0.17 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液添加K_2CO_3 (36 mg，0.26 mmol)及炔丙基溴

(25 mg，0.20 mmol)。在室溫下在氮氣氛下將該反應混合物攪拌2小時，用水淬滅，及該水溶液係用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮。殘餘物係藉由反相急速層析術(5%至68%乙腈於水中)純化以提供呈白色固體之6-(4-環丙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物64，23 mg，29%產率)：($C_{20}H_{10}F_7NO_3$)之GCMS計算值445.0，實測值445.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 - 7.59 (m, 2H), 4.87 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 3.46 - 3.43 (m, 1H), 0.94 - 0.88 (m, 2H), 0.81 - 0.73 (m, 2H)；^{19}F-NMR (377 MHz, DMSO-d6) δ -74.89, -115.55, -141.88, -156.42。

實例37：2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟-5-(2-羥基乙基)苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物65)及2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,6-四氟-5-(2-羥基乙基)苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物66)之製備



方案39

【0404】 如方案39之步驟1中顯示，在-78℃下向2,2',3,4,6-五氟-4'-甲氧基-5'-硝基-1,1'-聯苯(3.5 g，10.92mmol)及12 mmol當量之環氧乙烷於THF (45 mL)中之溶液滴加六甲基二矽基胺基鋰(27.4 mL，27.37 mmol)。在添加完成後，將所得混合物升溫至室溫並在氮氣氛下攪拌12 h。該反應係藉由添加水淬滅並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並自真空下濃縮，及藉由矽膠管柱層析術(0%至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色油之2-(2,2',4,5,6-五氟-4'-甲氧基-5'-硝基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙-1-醇(化合物1078，1.7 g，42%產率)：($C_{15}H_{10}F_5NO_4$)之GCMS計算值363.1，實測值363.1。

【0405】 如方案39之步驟2中顯示，在0℃下向2-(2,2',4,5,6-五氟-4'-甲氧基-5'-硝基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙-1-醇(1.7 g，4.6 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液滴加BBr_3 (2.2 mL，23.0 mmol)。在0℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌2小時。該反應混合物係藉由添加水淬滅並用乙酸乙酯萃取。經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由矽膠管柱層析術(0%至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色固體之2,2',3',4',6'-五氟-5'-(2-羥基乙基)-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1079，690 mg，42%產率)：($C_{14}H_8F_5NO_4$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值348.0，實測值348.0。

【0406】 如方案39之步驟3中顯示，在0℃下在氮氣氛下向2,2',3',4',6'-五氟-5'-(2-羥基乙基)-5-硝基-[1,1'-聯苯]-4-醇(690 mg，1.97 mmol)於AcOH (0.5 mL)及MeOH (5 mL)中之經攪拌溶液分批添加鋅粉(642.5 mg，9.88 mmol)。在25℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌2小時，藉由添加水淬滅，用乙酸乙酯萃取，並用飽和$NaHCO_3$清洗三次。經組合

之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由矽膠管柱層析術(0%至50%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色固體之5-胺基-2,2',3',4',6'-五氟-5'-(2-羥基乙基)-[1,1'-聯苯]-4-醇(化合物1080，450 mg，71%產率)：($C_{14}H_{10}F_5NO_2$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值318.1，實測值318.1。

【0407】 如方案39之步驟4中顯示，在25℃下在氮氣氛下向5-胺基-2,2',3',4',6'-五氟-5'-(2-羥基乙基)-[1,1'-聯苯]-4-醇(450 mg，1.41 mmol)及2-溴-2,2-二氟乙酸甲酯(346 mg，1.83 mmol)於MeOH (5 mL)中之經攪拌溶液添加TEA (143 mg，1.41 mmol)。在50℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌2小時。容許將所得反應混合物冷卻至室溫並用水淬滅。水層係用乙酸乙酯萃取及經組合之有機層用鹽水清洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物係藉由矽膠管柱層析術(0%至30%乙酸乙酯於石油醚中)純化以提供呈黃色油之2-溴-2,2-二氟-N-(2',3',4',6,6'-五氟-4-羥基-5'-(2-羥基乙基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙醯胺(化合物1081，110 mg，16%產率)。($C_{16}H_9BrF_7NO_3$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值474.1；實測值474.1。

【0408】 如方案39之步驟5中顯示，在25℃下在氮氣氛下向2-溴-2,2-二氟-N-[2',3',4',6,6'-五氟-4-羥基-5'-(2-羥基乙基)-[1,1'-聯苯]-3-基]乙醯胺(110 mg，0.23 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液添加K_2CO_3 (64 mg，0.46 mmol)。在50℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌2小時，接著藉由反相急速層析術(0至66% ACN於水中)純化以提供呈黃色固體之2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟-5-(2-羥基乙基)苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物65，70.0 mg，77%產率)：($C_{16}H_8F_7NO_3$) $[M-1]^-$之MS (ESI)計算值394.0，實測值393.9；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.02 - 6.99

(m, 1H), 6.76 - 6.75 (m, 1H), 4.98 - 4.84 (m, 1H), 3.61 - 3.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H)；^{19}F-NMR (377 MHz, DMSO-d6) δ -72.13, -120.85, -125.77, -137.97, -138.05, -166.14。

【0409】 如方案39之步驟6中顯示，在25℃下在氮氣氛下向2,2,7-三氟-6-(2,3,4,6-四氟-5-(2-羥基乙基)苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(30 mg，0.07 mmol)及K_2CO_3 (16 mg，0.11 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液添加3-溴丙-1-炔(11 mg，0.09 mmol)。在25℃下在氮氣氛下將所得混合物攪拌2小時，施用至C18管柱，並藉由反相急速層析術(0%至70% ACN於水中)純化以提供呈白色固體之2,2,7-三氟-4-(丙-2-炔-1-基)-6-(2,3,4,6-四氟-5-(2-羥基乙基)苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(化合物66，7 mg，20%產率)：^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 - 7.67 (m, 2H), 4.98 - 4.84 (m, 3H), 3.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H)；^{19}F-NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -75.02, -115.61, -120.43, -135.10, -137.54, -165.54。

生物實例

實例B1：測試本發明之化合物之除草活性

【0410】 原紫質原氧化酶(PPO)抑制係由在藉由PPO將原紫質原IX (PPGIX)轉化為原紫質IX (PPIX)期間之螢光變化監測(激發= 550 nm，發射= 625 nm)。

pET28b_PPO_CHis之選殖

【0411】 針對大腸桿菌表現將AmPPO之編碼序列最佳化並由合成寡核苷酸組裝。使用無限制「熱融合」選殖方法將合成片段引入pET28b載體(Novagen)內(Fu C.等人，「Hot Fusion: An Efficient Method to

Clone Multiple DNA Fragments as Well as Inverted Repeats without Ligase」，PLoS One (2014)，第9卷(12)，第e115318頁)。對所得DNA進行序列驗證。經由使用Q5誘變套組(NEB)之基於PCR之誘變產生編碼酶之突變體版本(ΔG210-AmPPO)之構築體。

莧菜(Amaranthus tuberculatum)原紫質原氧化酶(AmPPO)表現

【0412】 補充100 μg/mL卡那黴素(kanamyci)之溶菌肉湯(Lysogeny broth) (LB 培養基，10 mL)係以用pET28b_PPO_CHis. [Is pET28b_PPO_CHis轉形之BL21(DE3)感受態大腸桿菌之單個菌落接種。該培養物係在37℃下生長並在230 rpm下振盪整夜。然後此培養物用以接種1 L藉由Fox, B. G., & Blommel, P. G. (2009), Autoinduction of protein expression，「Current Protocols in Protein Science」，第5章，單元-5.23之方法製備之自誘導培養基(AIM)。所得培養物係在37℃下生長並在230 rpm下振盪4至6小時及在18℃下再振盪40至48小時。收集並離心該培養物。將所得含AmPPO酶之細胞集結粒冷凍並儲存在-80℃下以備將來使用。

突變體AmPPO ΔG210 PPO表現

【0413】 除所用大腸桿菌係用pET28b_ ΔG210 PPO_CHis轉形外，用以產生AmPPO之相同程序係用以產生突變體ΔG210-AmPPO (缺乏位置210之甘胺酸之PPO突變體)。

AmPPO及突變體ΔG210-AmPPO純化

【0414】 藉由將下列混合在一起製備洗滌劑溶液：175 mL B-PER Thermo Scientific)；75 mL Y-PER (Thermo Scientific)；15 mL 1M TRIS緩衝液，pH 9.0，15 mL 5M NaCl；50 mL甘油； 2.5 mL Triton-

X100；及1 mg核黃素腺嘌呤二核苷酸(FAD)。將此溶液之一部分(約80 mL至100 mL)放置在一邊並用咪唑補充至10 mM之最終濃度及pH 8.0之pH。洗滌劑溶液之剩餘部分係用雞蛋清溶菌酶(Gold Bio，1 mg/mL)及沙雷氏菌核酸內切酶(內部產生)補充並添加至約45 g冷凍之含酶細胞集結粒，容許其等在室溫下在劇烈攪拌30分鐘下解凍於裂解液中，然後短暫超音波處理(使用VWR品牌音波干擾器在50%功率下30秒)。在4℃下再攪拌15至30分鐘以繼續培養。藉由在14,000 RPM下離心使裂解物澄清35分鐘。在4℃下將所得澄清裂解物培養1小時並用His-SELECT®樹脂(Sigma，20 mL於20%乙醇中之50%漿液，用30 mM TRIS pH 8.1、10%甘油、220 mM NaCl清洗2次)溫和攪拌。將該樹脂漿液轉移至一次性塑膠管柱並用10 mM咪唑、250 mM NaCl、30 mM TRIS pH 8.5、10%甘油清洗直至認為結合之蛋白質從裂解物組分中充分洗淨(約6至8管柱體積)。然後用預先留出之洗滌劑I-10最終緩衝液徹底清洗該樹脂(約3管柱體積)，接著用以250 mM咪唑，pH 8.1補充之相同緩衝液溶析。收集並基於SDS-PAGE分析合併含酶溶離份。合併之溶離份係用純甘油稀釋至50%之最終濃度且AmPPO酶或突變體ΔG210-AmPPO係以液體形式儲存在-20℃下。

PPO活體外分析

【0415】藉由用如由Jacobs及Jacobs, Enyzme 28: 206 (1982)描述之鈉汞齊還原原紫質IX (PPIX)製備原紫質原IX (PPGIX)。一經製備，即將該PPGIX溶液保持在黑暗中且其所有後續操作均在黑暗中進行。

【0416】用於分析之基礎緩衝液係50 mM TRIS pH 8.5、160 mM NaCl、2 mM DTT、0.01% Triton X-100。藉由用Milli-Q水兩次連續1至10稀釋消泡劑B乳液(SigmaAldrich)製備消泡劑溶液。藉由將AmPPO或突

變體ΔG210-AmPPO稀釋於基礎緩衝液中至3至8 ug/ml之酶濃度新鮮製備緩衝液A。藉由將2 ml經還原之2 mM PPIX添加至60 ml基礎緩衝液並使用冰乙酸將pH調整回8.5製備緩衝液B。最後，將消泡劑B (Sigma)添加至0.01%最終濃度。緩衝液B係不穩定的，必須避光，且應於未來3小時內使用。

【0417】 使用384孔透明底盤進行分析(就螢光分析而言，黑色盤係較佳的)。將各測試化合物溶解於DMSO中至30 mM之濃度。將該等測試化合物(一式三份測試)、氟丙嘧草酯對照及DMSO對照以1.2 μL施配至該盤之孔內。該等孔係用60 μL緩衝液A稀釋並藉由從第一孔中移除20 μL，若緩衝液A在第二孔中則與40 μL充分混合，從該第二孔中移除20 μL，並以此方式繼續稀釋直至存在8個測試孔，經7次稀釋將1體積連續稀釋至3體積。為使反應開始，將40 μL緩衝液B添加至各孔並將該等孔溫和混合至少2次。該盤在2000 rpm下離心1分鐘並在周圍溫度下使用讀盤器讀取吸光度或螢光。使用非線性回歸S形劑量-反應模型(GraphPad Prism，可變斜率)計算IC_{50}，其中曲線底部限制為零且曲線頂部限制為盤特異性$V_{average}$。

【0418】 化合物1至38及40至52中之各者具有小於100 nM之IC_{50}。

實例B2：測試本發明之化合物之苗後除草活性

【0419】 以100 ppm濃度針對反枝莧(AMARE)、稷(SETIT)及地膚(Kochia)/地膚(Bassia scoparia) (KCHSC)篩選本發明之選定化合物。

【0420】 因此，將對PPO敏感之雜草種子按象限播種於5” x 5”盆中，每個象限含有Miracle-Gro盆栽混合物(Scotts Miracle-Gro公司，Marysville, OH, USA)並於康威龍(Conviron)生長室中以適當之生長條件

(溫度為26/22℃，及光週期16/8 h光照白天/晚上及光強度為300 μmol m^{-2} s^{-1}，由LED燈補充)生長。該生長室中之相對濕度係維持在約65%下。植物生長直至第2至4個葉期且每個象限每個物種稀疏至5至8株植物。

【0421】將化合物調配於25%丙酮、1%作物油濃縮物(COC-Agridex)、0.1% Tween-20及2.5%硫酸銨(AMS)中。用各化合物處理三個平行盆。由上文調配物(除活性化合物外)組成之處理係作為處理對照(TC)施用。在實驗室噴霧室中用測試化合物溶液處理植物，該實驗室噴霧室配備8003個經校準以在269 kPa下遞送187至200 L ha^{-1}之扁平風扇噴嘴。在處理後7天(DAT)，將植物放回該生長室中並相較於TC，針對視覺損傷%評估。資料呈現於表3中，其中A表示控制百分比，其中100%控制指示完全抑制雜草生長。

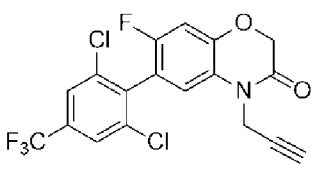
【0422】如表3中顯示，代表性化合物2、37及52在100百萬分率(PPM)之濃度下針對雜草物種顯示極佳之除草活性。

表3：化合物施用後7天本發明之選定化合物之苗後除草活性

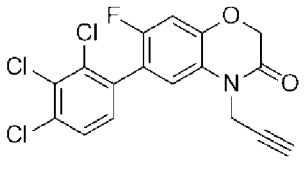
	苗後控制% (100 PPM)		
化合物編號	AMARE	SETIT	KCHSC
2	98	58	75
37	100	58	92
52	100	72	93

實例B3：使用及不使用作物油濃縮物佐劑(COC)測試葉片滲透及易位。

【0423】測試本發明之選定化合物連同來自日本專利申請案第06321920號之化合物920-4及920-6在有或無佐劑之情況下施用以增加該化合物角質層滲透時對雜草物種之葉片滲透、易位及除草活性。



920-4



920-6

【0424】將四至五粒對PPO敏感之稷(狐尾粟)種子(Ernst Conservation Seeds, Meadville, PA)播種於含有Miracle-Gro™盆栽混合物(Scotts Miracle-Gro公司，Marysville, OH, USA)之1.5 x 1.5英吋6個單元插頭插入件中之各者內並於康威龍生長室中以適當之生長條件(溫度為26/22℃，及光週期16/8 h光照白天/晚上及光強度為300 μmol m^{-2} s^{-1}，由LED燈補充)生長。該生長室中之相對濕度係維持在約65%下。植物生長直至第1至2個葉期(一片展開之葉片及一片新葉)且稀疏至每個單元單株植物。

【0425】在25%丙酮、0.1% Tween-20及2.5%硫酸銨(AMS)中在添加或不添加1% v/v作物油濃縮物(COC, Agridex)之情況下將測試化合物調配至1.5 mM之最終濃度。針對兩種化合物溶液(有及無COC)中之各者，將總計6 μL以3 x 2 μL液滴之形式施用至新長出之稷葉片之近軸表面上。用各化合物處理六種平行植物。由上文調配物(除活性化合物外)組成之處理係作為處理對照(TC)施用。將植物放回至生長室中，及在處理後七天，評估相較於TC之整體視覺損傷%。亦評估植物於液滴施用位點、於液滴施用位點的頂瓣及液滴施用位點的基瓣代表PPO抑制之快速壞死以分別一般、木質部及韌皮部化合物流動性。一般而言，認為僅於作用位點發生壞死之化合物係流動性較差的，而新葉中之壞死指示共質體韌皮部移動及僅於施用之葉片上自葉基至葉尖之壞死指示非原質體木質部移動。

【0426】表4中呈現之資料係相對於認為植物及葉片損傷百分比係0%之TC處理。「A」表示介於80至100%之間的葉片或植物損傷百分比；

「B」表示20至80%之葉片或植物損傷百分比；「C」表示低於20%之控制百分比。

【0427】 如表4中可見，相較於化合物920-4及920-6，本發明之化合物第2、37及52號出人意料地顯示顯著改善之葉片易位。

表4：測試化合物之木質部及韌皮部流動性。

	木質部流動性		韌皮部流動性	
化合物編號	COC	非COC	COC	非COC
2	A	A	A	A
37	A	A	A	A
52	A	A	A	A
920-4	A	C	A	C
920-6	A	C	A	C

【0428】 如上文於實例34中描述及相較於如表5中顯示之本發明之化合物，亦評估化合物920-4及920-6的除草活性。觀察到本發明之化合物之除草活性之非預期改善。

表5：相較於化合物2、37及52，來自日本專利申請案第06321920號之化合物920-4及920-6之除草活性

	苗後控制% (100 PPM)		
化合物編號	AMARE	SETIT	KCHSC
920-4	89	38	52
920-6	85	18	21
2	98	58	75
37	100	58	92
52	100	72	93

實例B4：控制具有dG210突變之PPO抗性雜草

【0429】 進行田間實驗以評估化合物2控制PPO dG210突變體糙果莧(高水麻)種群之效用。由於歷史檔案表明數種商業PPO除草劑無法控制此雜草種群而選定田間位置。藉由標準習知耕作實務準備田地並使用背包

式二氧化碳加壓噴霧器以190 L/ha體積施用不同之除草劑處理。於苗前階段(種植後1天)，於10米長3米寬地塊上對大豆施用，該等地塊以隨機完整之塊佈局佈置，重複四次。將除草劑施用至無植被之土壤之表面上。

【0430】 除草劑處理包括調配成10%乳化濃縮物之化合物2，加下列市售除草劑：丙炔氟草胺51、丙炔氟草胺之51%可潤濕顆粒調配物(RedEagle International LLC)；Zidua SC，碸吡草唑之41%懸浮液濃縮物調配物(BASF公司)；及Spartan，甲磺草胺之40%乾燥可流動調配物(FMC公司)。

【0431】 在施用除草劑後四週評估不同雜草物種之出現及發育並相對於未處理之對照處理，以生長控制之百分比定量，其中控制之總缺乏係等於0%及完全控制係等於100%。表6顯示不同除草劑處理之控制程度及化合物2相對於丙炔氟草胺、甲磺草胺及碸吡草唑之經顯著改善生物活性。該表中之資料指示化合物2比實驗中研究之其他市售除草劑更有效控制抗性雜草。亦參見圖2A及2B。

表6：

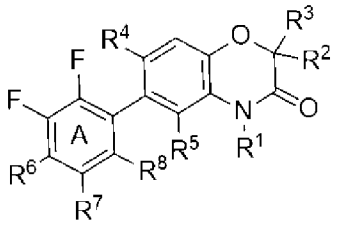
化合物	比率 (g ai/ha)	雜草生長控制(%)
未處理之對照	-	0
化合物2	30	65
化合物2	60	97
化合物2	90	100
丙炔氟草胺	70	43
甲磺草胺	140	81
碸吡草唑	280	64

【0432】 本發明之其他實施例係自隨附申請專利範圍、說明書及實例顯而易見。應瞭解本發明之標的之上文提及下文仍將闡述之特徵可不僅適用於各特定情況下給定之組合且亦適用於其他組合，而不背離本發明之範圍。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

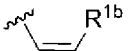
一種式I化合物，



(I)，

或其鹽，其中：

R^1係H或視需要經R^{1a}取代之C_{1-4}烷基、苯基或苯甲基，其中該烷基、苯基或苯甲基中之各者係視需要經多達3個F原子、OH基團或OC_{1-4}烷基取代；

R^{1a}係或；

各R^{1b}獨立地係H、C_{1-4}烷基或環丙基；

R^2及R^3中之各者獨立地係H、Cl、F、CH_3，或R^2及R^3連同居間碳一起係環丙基；

R^4係H、Cl或F；

R^5係H或F；

R^6及R^7中之各者獨立地係F、H、視需要經OH取代之C_{1-2}烷基、烯基、OH、OC_{1-2}烷基、O-環丙基、OCH_2CCH、$NHCH_2Ph$、$N(R^x)_2$或SCH_3；

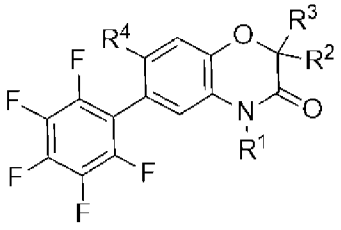
R^8係H或F；

各R^x獨立地係H、CH_3或$C(O)CH_3$；及

其中環A含有至少4個F原子取代基。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其具有式II：

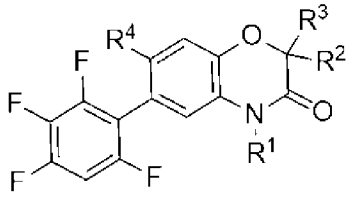


(II)，

或其鹽。

【請求項3】

如請求項1之化合物，其具有式III：

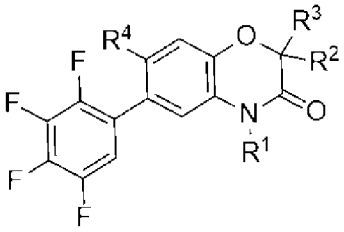


(III)，

或其鹽。

【請求項4】

如請求項1之化合物，其具有式IV：



(IV)，

或其鹽。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中R^2、R^3及R^4中之各者係F。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中R^2及R^3中之各者係H及R^4係F。

【請求項7】

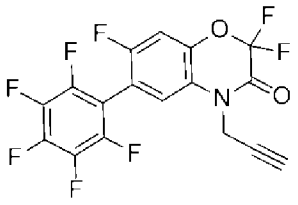
如請求項1至4中任一項之化合物或其鹽，其中R^2、R^3及R^4中之各者係F，及R^1係CH_2CCH。

【請求項8】

一種選自表1中列舉之化合物之化合物或其鹽。

【請求項9】

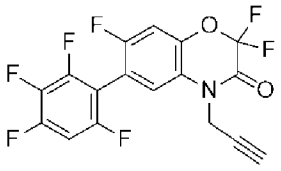
如請求項8之化合物或其鹽，其中該化合物係：



，或其鹽。

【請求項10】

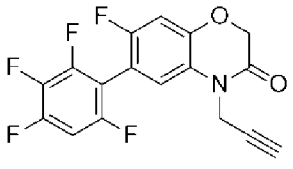
如請求項8之化合物或其鹽，其中該化合物係：



，或其鹽。

【請求項11】

如請求項8之化合物或其鹽，其中該化合物係：



，或其鹽。

【請求項12】

一種農業組合物，其包含：

如請求項1至11中任一項之化合物或其鹽；及

至少一種充當載劑之另外組分。

【請求項13】

如請求項12之組合物，其中至少一種另外組分係表面活性劑或稀釋劑。

【請求項14】

如請求項12或13之組合物，其中該組合物係除草組合物。

【請求項15】

一種控制非所需植被之方法，其包括使該非所需植被或其環境與除草有效量之如請求項1至11中任一項之化合物，其鹽，或如請求項12至14中任一項之組合物接觸。

【請求項16】

如請求項15之方法，其中該非所需植被包含雜草。

【請求項17】

如請求項15之方法，其中該非所需植被包含抗原紫質原IX氧化酶(PPO)抑制劑之雜草。

【請求項18】

如請求項17之方法，其中該等抗PPO抑制劑之雜草具有dG210突變。

【請求項19】

如請求項15至18中任一項之方法，其中該化合物或組合物係以1至100 g/10,000 m^2之比率施用。

【請求項20】

如請求項15至19中任一項之方法，其中使該非所需植被或其環境與該化合物或組合物接觸導致對該非所需植被之苗後控制及/或苗前控制。

【請求項21】

如請求項15至20中任一項之方法，其中該非所需植被係至少60%經控制。

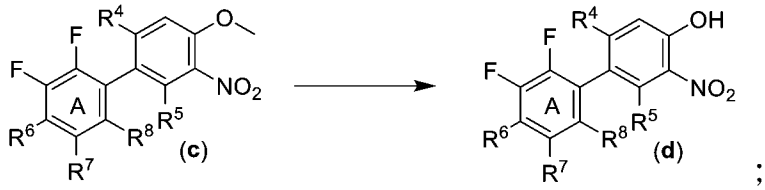
【請求項22】

如請求項15至21中任一項之方法，其中玉米、大豆、小麥及/或棉花田中之該非所需植被經控制。

【請求項23】

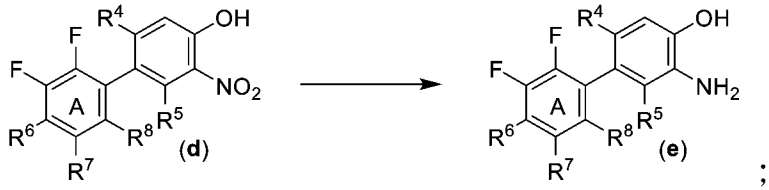
一種製備如請求項1至11中任一項之式(I)化合物或其鹽之方法，該方法包括：

i) 使式(c)化合物或其鹽脫保護，以產生式(d)化合物或其鹽，



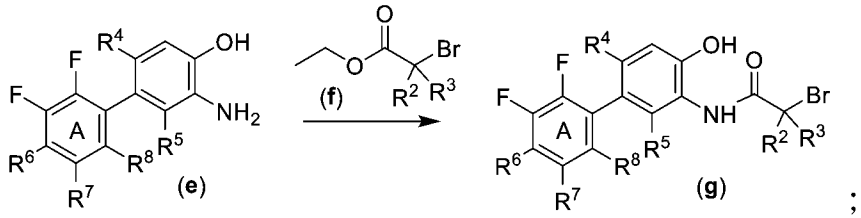
;

ii) 將式(d)化合物或其鹽還原，以產生式(e)化合物或其鹽，



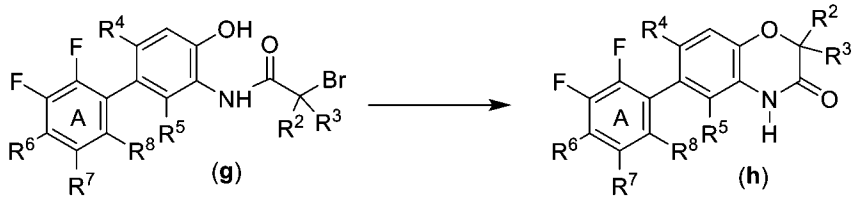
;

iii) 使式(e)化合物或其鹽與式(f)化合物或其鹽反應，以產生式(g)化合物或其鹽，



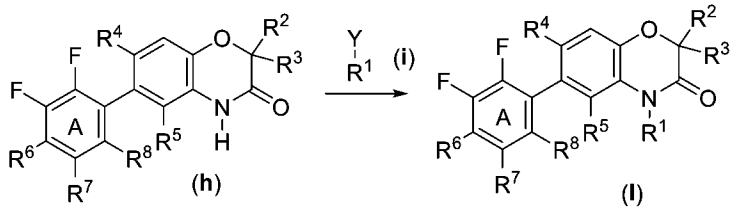
;

iv) 使式(g)化合物或其鹽環化，以產生式(h)化合物或其鹽，



；及

v)使式(h)化合物或其鹽與式(i)化合物或其鹽反應，以產生式(I)化合物或其鹽，



其中：

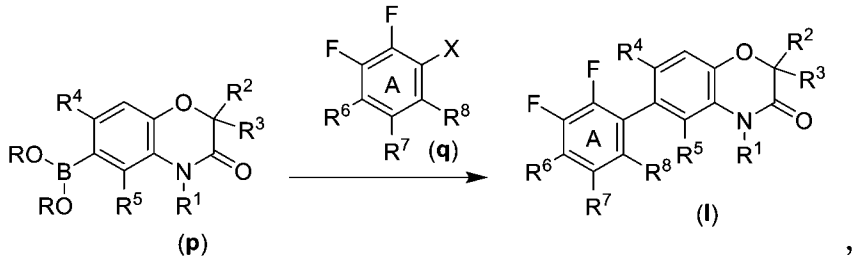
Y係X或$B(OH)_2$；

X係Br或I；及

R^1至R^8及環A係如針對式(I)所定義。

【請求項24】

一種製備如請求項1至11中任一項之式(I)化合物或其鹽之方法，該方法包括使式(p)化合物或其鹽與式(q)化合物或其鹽反應，以形成式(I)化合物或其鹽，



其中：

R係H或苯基；

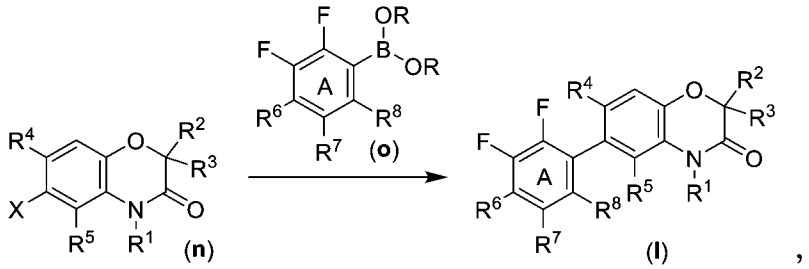
X係Br或I；及

R^1至R^8及環A係如針對式(I)所定義。

【請求項25】

一種製備如請求項1至11中任一項之式(I)化合物或其鹽之方法，該方法包括使式(n)化合物或其鹽與式(o)化合物或其鹽反應，以形成式(I)化合

物或其鹽，



(n) (o) (I)

，

其中：

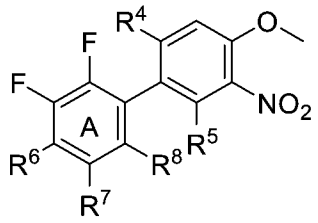
R係H或苯基；

X係Br或I；

R^1至R^8及環A係如針對式(I)所定義。

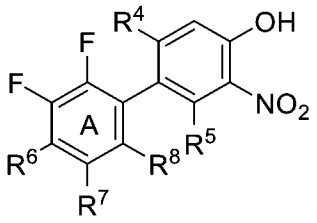
【請求項26】

一種式(c)、(d)、(e)、(g)、(h)或(v)化合物，



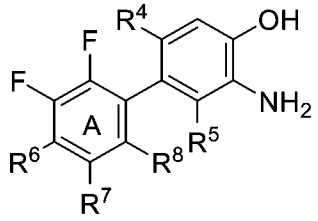
；

(c)



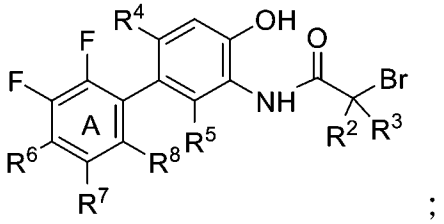
；

(d)



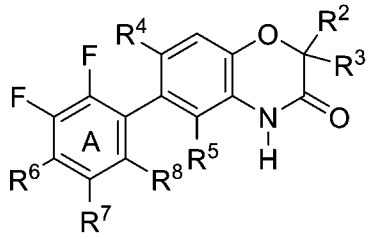
；

(e)



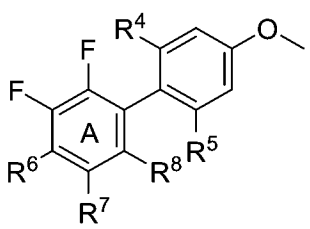
；

(g)



；

(h)



，

(v)

或其鹽，其中：

R係H或苯基；

X係Br或I；及

R^2及R^3中之各者獨立地係H、Cl、F、CH_3，或R^2及R^3連同居間碳一起係環丙基；

R^4係H、Cl或F；

R^5係H或F；

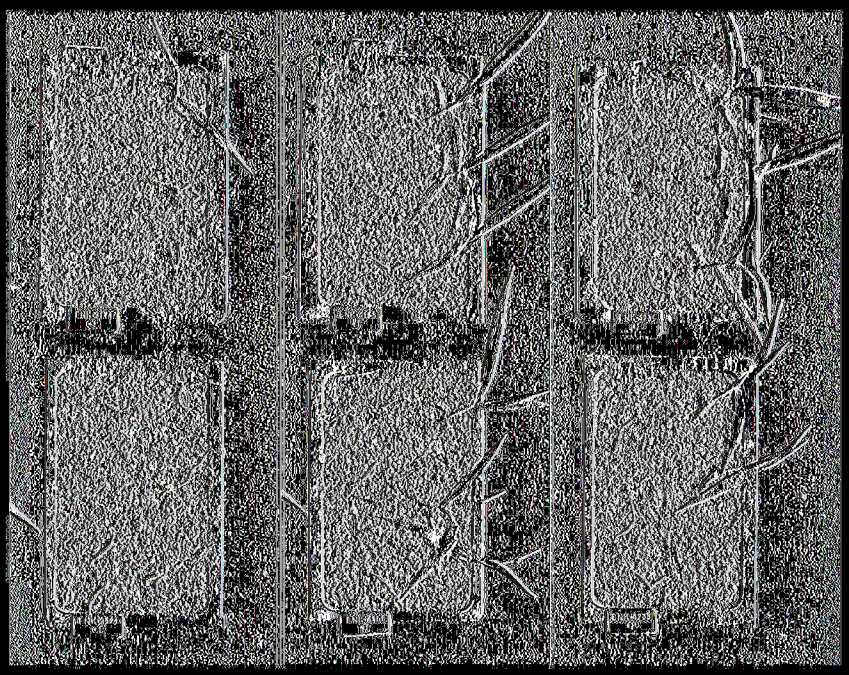
R^6及R^7中之各者獨立地係F、H、視需要經OH取代之C_{1-2}烷基、烯基、OH、OC_{1-2}烷基、O-環丙基、OCH_2CCH、$NHCH_2Ph$、$N(R^x)_2$或SCH_3；

R^8係H或F；

各R^x獨立地係H、CH_3或$C(O)CH_3$；及

其中環A含有至少4個F原子取代基。

[(發明圖式)]



化合物2　　920-4　　920-6

[(圖1A)]

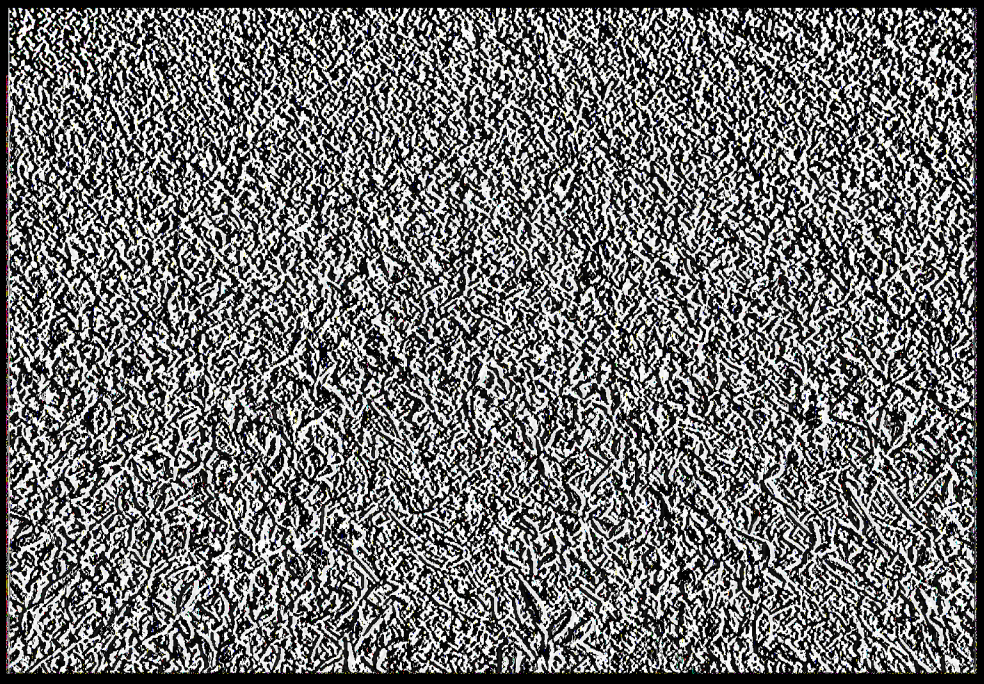


化合物2　　920-4　　920-5

[(圖1B)]



(圖2A)



(圖2B)