



(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 201208573 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：100118464

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 26 日

(51)Int. Cl.：

A01N43/90 (2006.01)

C07D471/10 (2006.01)

A01P5/00 (2006.01)

A01P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/05/31

歐洲專利局

10164501.8

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

瑞士

(72)發明人：布賀胡茲 安格 BUCHHOLZ, ANKE (DE)；葛利姆 克里斯多夫 GRIMM,

CHRISTOPH (AT)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：5 項 圖式數：0 共 246 頁

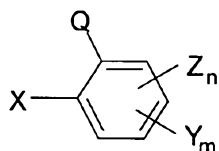
(54)名稱

殺有害生物組成物

PESTICIDAL COMPOSITIONS

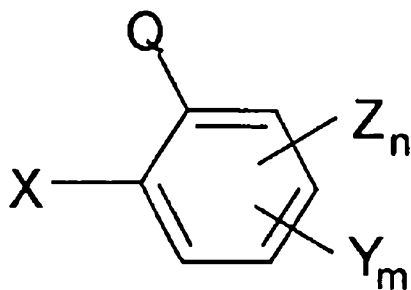
(57)摘要

一種殺有害生物組成物，其包含殺有害生物有效量之至少一種式 I 化合物



(I),

其中取代基係如申請專利範圍第 1 項所定義，以及安全劑。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201208573 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：100118464

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 26 日

(51)Int. Cl.：

A01N43/90 (2006.01)

C07D471/10 (2006.01)

A01P5/00 (2006.01)

A01P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/05/31

歐洲專利局

10164501.8

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

瑞士

(72)發明人：布賀胡茲 安格 BUCHHOLZ, ANKE (DE)；葛利姆 克里斯多夫 GRIMM,

CHRISTOPH (AT)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：5 項 圖式數：0 共 246 頁

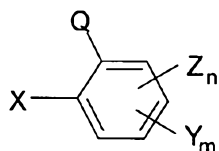
(54)名稱

殺有害生物組成物

PESTICIDAL COMPOSITIONS

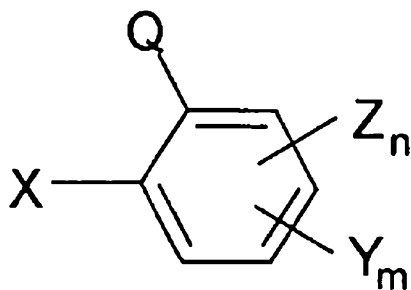
(57)摘要

一種殺有害生物組成物，其包含殺有害生物有效量之至少一種式 I 化合物



(I),

其中取代基係如申請專利範圍第 1 項所定義，以及安全劑。



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎殺有害生物、特別是殺蟲、殺蟎、殺線蟲及殺軟體動物的組成物和使用彼等對抗及控制蟲、蟎、線蟲類及軟體動物有害生物之方法。

【先前技術】

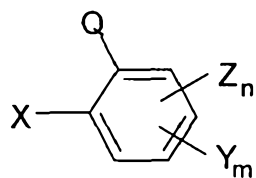
將殺有害生物之組合物施用於作物植物或其所在地可造成莫大損害，對作物植物之損害例如依殺有害生物劑之濃度及其施用模式、作物植物、土壤性質及氣候條件例如曝露光線期間、溫度及沉澱量而定。為了解決該等問題，各種物質已被建議作為能夠保護作物對抗殺有害生物劑的損害作用之安全劑。頃發現給予之安全劑通常具有關於作物植物及關於殺有害生物劑二者非常特定作用以及在一些情況下亦與施用模式有關。此表示特定的安全劑通常僅適用於特定作物及特別類別的殺有害生物劑或特定的殺有害生物劑。

【發明內容】

令人驚訝地，頃發現特定環二酮化合物的植物毒性作用可顯著地被降低而對即將被控制之有害生物的殺害作用完全未受損害。

本發明係關於一種殺有害生物組成物，其包括

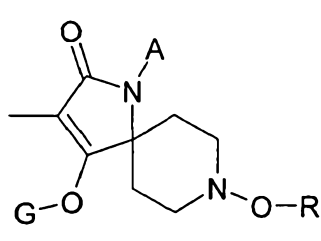
(a)殺有害生物有效量之至少一種式 I 化合物



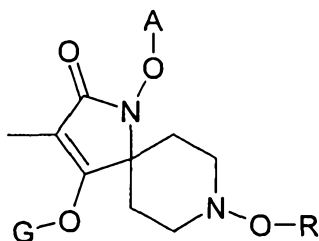
(I),

其中 Q 係

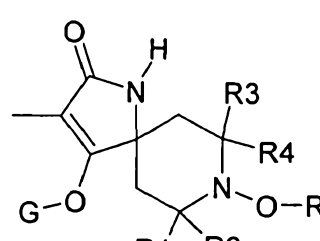
i 或 ii 或 iii



i



ii



iii

X、Y 及 Z 彼此獨立為 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 烷氧基、鹵素、苯基或經 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、鹵素或氰基取代的苯基；

m 及 n 彼此獨立為 0、1、2 或 3 且 m+n 係 0、1、2 或 3；

G 係氫、金屬、銨、銻或潛伏化基團 (latentating group)。

R 係氫、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 氰基烷基、苄基、C₁₋₄ 烷氧基 (C₁₋₄) 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 (C₁₋₄) 烷氧基 (C₁₋₄) 烷基或選自 G 之基團；

A 係 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷基 (C₁₋₄) 烷基、或 C₃₋₆ 環烷基-(C₁₋₄) 烷基，其中在環烷基部分中，亞甲基基團係被 O、S 或 NR₀ 取代，其中 R₀ 係 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基，或 A 係 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 鹵烯基、C₃₋₆ 炔基、

C₁₋₆ 氰基烷基、苄基、C₁₋₄ 烷氧基(C₁₋₄)烷基、C₁₋₄ 烷氧基(C₁₋₄)
 烷氧基(C₁₋₄)烷基、氧雜環丁烷基(oxetanyl)、四氫呋喃基、
 四氫吡喃基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₃₋₆ 環烷基
 羰基、N-二(C₁₋₆ 烷基)胺甲醯基、苯甲醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯
 基、苯基磺醯基、C₁₋₄ 烷硫基(C₁₋₄)烷基、C₁₋₄ 烷基亞磺醯基
 (C₁₋₄)烷基或 C₁₋₄ 烷基磺醯基(C₁₋₄)烷基；以及當 Q 係 ii 時，
 A 亦可為氫、呋喃基-(C₁₋₄)烷基、四氫-硫呋喃基、四氫-硫
 吡喃基或 1-(C₁₋₄)烷氧基-六氫吡啶-4-基；以及

R₁、R₂、R₃ 及 R₄ 彼此獨立為氫或甲基；

或其農業上可接受鹽或其 N-氧化物，以及

(b)安全劑，其中式 I 化合物對安全劑之比率係 20 : 1
 至 0.5 : 15。

【實施方式】

在式 I 化合物中，每一個烷基部分，其係單獨或為較大
 基團的一部分係直鏈或支鏈且係例如甲基、乙基、正-丙基、
 正-丁基、異-丙基、二級-丁基、異-丁基、三級-丁基、正-
 戊基、異-戊基以及正-己基。

烷氧基基團較佳具有較佳之 1 至 4 個碳原子之鏈長。
 烷氧基係例如甲氧基、乙基氧、丙基氧、異-丙基氧、正-
 丁基氧、異丁基氧、二級-丁基氧以及三級-丁基氧。此類基
 團可為較大基團之一部分例如烷氧基烷基及烷氧基烷氧基
 烷基。烷氧基烷基基團較佳具有 1 至 4 個碳原子之鏈長。
 烷氧基烷基係例如甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙基氧甲基、

乙基氧乙基、正-丙基氧甲基、正-丙基氧乙基或異丙基氧甲基。

鹵素一般係氟、氯、溴或碘。此亦相應地適用於與其他意義結合之鹵素如鹵烷基。

鹵烷基基團較佳具有 1 至 6 個碳原子之鏈長。鹵烷基係例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、五氟乙基、1,1-二氟-2,2,2-三氯乙基、2,2,3,3-四氯乙基以及 2,2,2-三氯乙基；較佳者為三氯甲基、二氯氯甲基、二氯甲基、三氯甲基以及二氯氯甲基。

環烷基基團較佳具有 3 至 6 個環碳原子，例如環丙基、環丁基、環戊基以及環己基。在此等環中，亞甲基基團可被氧及/或硫原子取代，其導致例如氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、呋喃基、四氫-硫呋喃基以及四氫-硫吡喃基環。

苯基，亦為取代基如苄基的一部分，可較佳被烷基、鹵烷基或鹵素基團取代。在此情況下，取代基可為鄰位、間位及/或對位。較佳的取代基位置係相對於環連接點為鄰位及對位。

這些潛伏化基團 G 的選擇允許其在施予處理之區域或植物之前、期間或之後以生化、化學或物理法中的一種或組合移除，以供給其中 G 為 H 之式 I 化合物。這些方法的實例包括酵素裂解法、化學水解法及光分解法。攜帶該等潛伏化基團 G 的化合物可提供某些優點，例如被處理之植

物經改進之角質層穿透；增加之作物耐受性；在含有其他除草劑、除草劑安全劑(safener)、植物生長調節劑、殺真菌劑或殺昆蟲劑之調配混合物中經改進之相容性或穩定性；或減少在土壤中被濾掉。

此類潛伏化基團係為此技藝中之習知者，例如來自 WO08/071405 及 WO09/074314 、 WO09/049851 、 WO10/063670 及 WO10/066780 。

特別地，潛伏化基團 G 係基團 $-C(X^a)-R^a$ 或 $-C(X^b)-X^c-R^b$ 、且 X^a 、 R^a 、 X^b 、 X^c 以及 R^b 係如以上所定義，其中 X^a 、 X^b 以及 X^c 係彼此獨立為氧或硫； R^a 係 H、 C_1 - C_{18} 烷基、 C_2 - C_{18} 烯基、 C_2 - C_{18} 炔基、 C_1 - C_{10} 鹵烷基、 C_1 - C_{10} 氰基烷基、 C_1 - C_{10} 硝烷基、 C_1 - C_{10} 胺基烷基、 C_1 - C_5 烷基胺基 C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_8 二烷基胺基 C_1 - C_5 烷基、 C_3 - C_7 環烷基 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基 C_1 - C_5 烷基、 C_3 - C_5 烯基氧 C_1 - C_5 烷基、 C_3 - C_5 炔基 C_1 - C_5 氧烷基、 C_1 - C_5 烷硫基 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷基亞磺基 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷基磺基 C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_8 亞烷基胺基氧基 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷基羰基 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基羰基 C_1 - C_5 烷基、胺基羰基 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷基胺基羰基 C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_8 二烷基胺基羰基 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷基羰基胺基 C_1 - C_5 烷基、 N - C_1 - C_5 烷基羰基 $-N$ - C_1 - C_5 烷基胺基 C_1 - C_5 烷基、 C_3 - C_6 三烷基矽基 C_1 - C_5 烷基、苯基 C_1 - C_5 烷基(其中該苯基可視需要被 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 鹵烷氧基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_1 - C_3 烷基亞磺基、 C_1 - C_3 烷基磺基、鹵素、氰基、

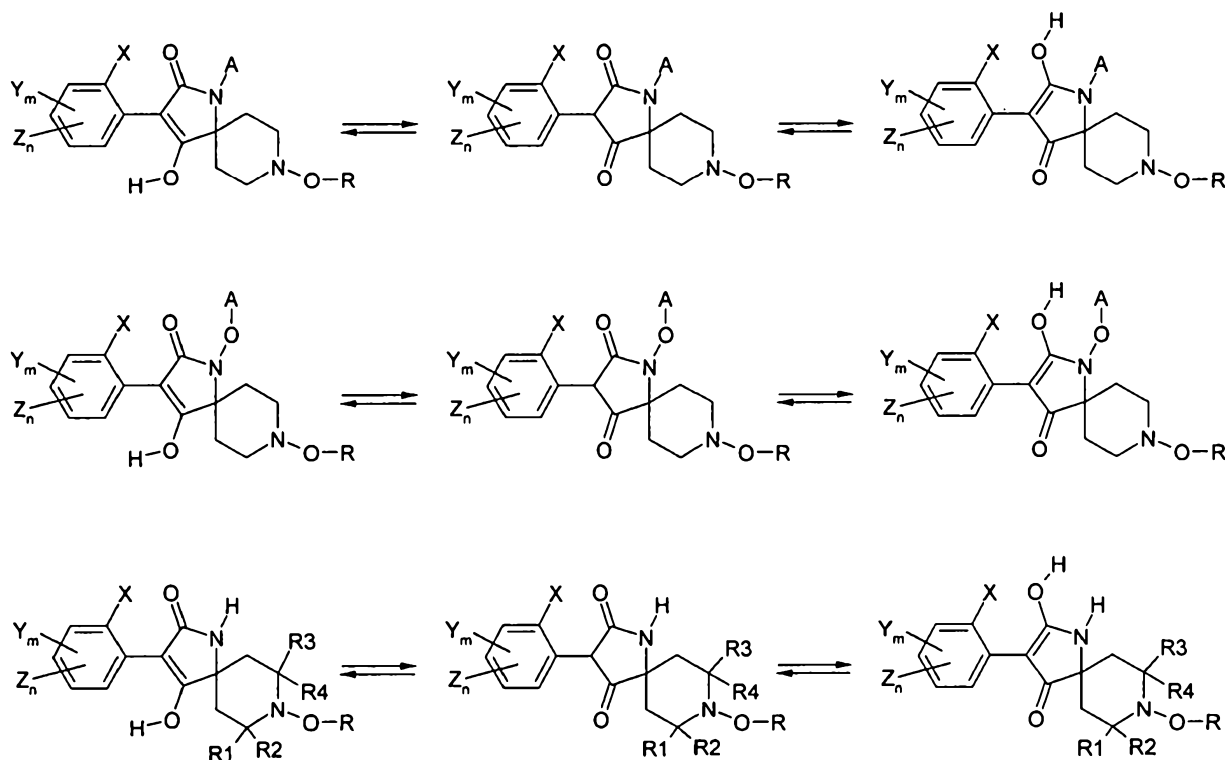
或被硝基取代)、雜芳基 C_1-C_5 烷基(其中該雜芳基可視需要被 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 鹵烷氧基、 C_1-C_3 烷基硫基、 C_1-C_3 烷基亞磺基、 C_1-C_3 烷基磺基、鹵素、氰基或被硝基取代)、 C_2-C_5 鹵烯基、 C_3-C_8 環烷基、苯基或經 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 鹵烷氧基、鹵素、氰基或硝基取代的苯基、雜芳基或經 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 鹵烷氧基、鹵素、氰基或硝基取代的雜芳基，以及

R^b 為 C_1-C_{18} 烷基、 C_3-C_{18} 烯基、 C_3-C_{18} 炔基、 C_2-C_{10} 鹵烷基、 C_1-C_{10} 氰基烷基、 C_1-C_{10} 硝基烷基、 C_2-C_{10} 胺基烷基、 C_1-C_5 烷基胺基(C_1-C_5)烷基、 C_2-C_8 二烷基胺基(C_1-C_5)烷基、 C_3-C_7 環烷基(C_1-C_5)烷基、 C_1-C_5 烷氧基(C_1-C_5)烷基、 C_3-C_5 烯氧基(C_1-C_5)烷基、 C_3-C_5 炔氧基(C_1-C_5)烷基、 C_1-C_5 烷基硫基(C_1-C_5)烷基、 C_1-C_5 烷基亞磺基(C_1-C_5)烷基、 C_1-C_5 烷基磺基(C_1-C_5)烷基、 C_2-C_8 亞烷基胺基氧基(C_1-C_5)烷基、 C_1-C_5 烷基羰基(C_1-C_5)烷基、 C_1-C_5 烷氧基羰基(C_1-C_5)烷基、胺基羰基(C_1-C_5)烷基、 C_1-C_5 烷基胺基羰基(C_1-C_5)烷基、 C_2-C_8 二烷基胺基羰基(C_1-C_5)烷基、 C_1-C_5 烷基羰基胺基(C_1-C_5)烷基、 $N-(C_1-C_5)$ 烷基羰基- $N-(C_1-C_5)$ 烷基胺基(C_1-C_5)烷基、 C_3-C_6 三烷基矽烷基(C_1-C_5)烷基、苯基(C_1-C_5)烷基(其中苯基可視需要被 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 鹵烷氧基、 C_1-C_3 烷基硫基、 C_1-C_3 烷基亞磺基、 C_1-C_3 烷基磺基、鹵素、氰基或硝基取代)、雜芳基 C_1-C_5 烷基(其中雜芳基可視需要被 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3

鹵烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 鹵烷氧基、 C_1-C_3 烷基硫基、 C_1-C_3 烷基亞磺基、 C_1-C_3 烷基磺基、鹵素、氰基或硝基取代)、 C_3-C_5 鹵烯基、 C_3-C_8 環烷基、苯基或被 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 鹵烷氧基、鹵素、氰基或硝基取代之苯基、雜芳基或被 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 鹵烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 鹵烷氧基、鹵素、氰基或硝基取代之雜芳基，

較佳者，G 係氫、金屬、較佳為鹼金屬或鹼土金屬或銨或銻，其中氫係最佳者。

依據取代基的本性而定，式 I 化合物可以不同的異構物形式存在。當 G 為氫時，例如式 I 化合物可以不同的互變異構物形式存在：



本發明涵蓋以所有比例的所有該等異構物與互變異構物及其混合物。而且，當取代基包括雙鍵時，則順式-及反式-異構物可能存在。這些異構物也在所申請之式 I 化合物的範圍內。

本發明亦涵關農業上可接受的鹽類，其式 I 化合物能夠與過渡金屬、鹼金屬以及鹼土金屬鹼、胺、四級銨鹼或三級銨形成的鹽類。

在過渡金屬、鹼金屬及鹼土金屬的形成者當中，應該特別要提到的是銅、鐵、鋰、鈉、鉀、鎂及鈣的氫氧化物，以及較佳為鈉及鉀的氫氧化物、碳酸氫鹽及碳酸鹽。

適合於銨鹽形成的胺的實例包括氨與一級、二級及三級 C_1 - C_{18} 烷基胺、 C_1 - C_4 羥基烷基胺以及 C_2 - C_4 烷氧基烷基胺，例如甲胺、乙胺、正丙胺、異丙胺、四種丁胺異構物、正戊胺、異戊胺、己胺、庚胺、辛胺、壬胺、癸胺、十五烷胺、十六烷胺、十七烷胺、十八烷胺、甲基乙胺、甲基異丙胺、甲基己胺、甲基壬胺、甲基十五烷胺、甲基十八烷胺、乙基丁胺、乙基庚胺、乙基辛胺、己基庚胺、己基辛胺、二甲胺、二乙胺、二-正-丙胺、二異丙胺、二-正-丁胺、二-正-戊胺、二異戊胺、二己胺、二庚胺、二辛胺、乙醇胺、正-丙醇胺、異丙醇胺、N,N-二乙醇胺、N-乙基丙醇胺、N-丁基乙醇胺、烯丙胺、正-丁-2-烯胺、正-戊-2-烯胺、2,3-二甲基丁-2-烯胺、二丁-2-烯胺、正-己-2-烯胺、丙烯二胺、三甲胺、三乙胺、三-正-丙胺、三異丙胺、三-正-丁胺、三異丁胺、三-二級丁胺、三-正-戊胺、甲氧基乙胺及乙氧

基乙胺；雜環胺，例如吡啶、喹啉、異喹啉、嗎啉、六氫吡啶、吡咯啶、吲哚啉、琨啶及氮雜卓；一級芳基胺，例如苯胺、甲氧基苯胺、乙氧基苯胺、鄰-、間-和對-甲苯胺、仲苯二胺、聯苯胺、萘胺及鄰-、間-和對-氯苯胺，但是尤其為三乙胺、異丙胺及二異丙胺。

適合於鹽形成的較佳的四級銨鹼對應於例如式 $[N(R_aR_bR_cR_d)]OH$ ，其中 R_a 、 R_b 、 R_c 及 R_d 彼此獨立為氫或 C_1 - C_4 烷基。更多具有其他陰離子的適合的四烷基銨鹼可藉由例如陰離子交換反應而獲得。

適合於鹽形成的較佳的三級銻鹼對應於例如式 $[S(R_eR_fR_g)]OH$ ，其中 R_e 、 R_f 及 R_g 彼此獨立為 C_1 - C_4 烷基。特佳為三甲基銻氫氧化物。合適的銻鹼可得自於硫醚類(特別是二烷基硫化物)與烷基鹵化物反應，接著藉陰離子交換反應被轉化成為合適鹼，例如氫氧化物。

理應了解的是，那些式 I 化合物(其中 G 為如以上所述的金屬，銨或銻，且如此代表陽離子，相對應的負電荷大部分於橫越 $O-C=C-C=O$ 單元離域化。

本發明的式 I 化合物亦包含水合物，其可在形成鹽期間形成。

根據本發明，式 I 化合物係與安全劑併用，安全劑較佳係選自氯喹特(cloquintocet-mexyl)、氯喹特酸(cloquintocet acid)及其鹽類、芬氯唑乙基(fenchlorazole-ethyl)、芬氯唑酸及其鹽類、美芬派(mefenpyr)-二乙基、美芬派二酸、異地芬(isoxadifen)-乙基(isoxadifen-ethyl)、異地芬酸、福利唑

(furilazole)、福利唑 R 異構物、本諾克(benoxacor)、達克米(dichlormid)、AD-67、歐比尼(oxabetrinil)、賽米奇(cyometrinil)、賽米奇 Z-異構物、吩克靈(fenclorim)、環丙磺草胺(cyprosulfamide)、萘酸酐、弗拉唑(flurazole)、N-(2-甲氧基苯甲醯基)-4-[(甲胺基羰基)胺基]-苯磺醯胺、CL 304,415、二環能(dicyclonon)、伏芬寧(fluxofenim)、DKA-24、R-29148 以及 PPG-1292。式 I 化合物與達姆龍(dymron)、MCPA、滅克普(mecoprop)以及滅克普-P 之混合物亦可觀察到安全效應。因此，與式 I 化合物與安全劑之較佳組合為以下混合物：式 I 化合物 + 氯喹特(cloquintocet-mexyl)、式 I 化合物 + 氯喹特酸及其鹽類、式 I 化合物 + 芬氯唑-乙基、式 I 化合物 + 芬氯唑酸及其鹽類、式 I 化合物 + 美芬派-二乙基、式 I 化合物 + 美芬派二酸、式 I 化合物 + 異地芬-乙基、式 I 化合物 + 異地芬酸、式 I 化合物 + 福利唑、式 I 化合物 + 福利唑 R 異構物、式 I 化合物 + 本諾克、式 I 化合物 + 達克米、式 I 化合物 + AD-67、式 I 化合物 + 歐比尼、式 I 化合物 + 賽米奇、式 I 化合物 + 賽米奇 Z-異構物、式 I 化合物 + 吩克靈(fenclorim)、式 I 化合物 + 環丙磺草胺、式 I 化合物 + 萘酸酐、式 I 化合物 + 弗拉唑、式 I 化合物 + N-(2-甲氧基苯甲醯基)-4-[(甲胺基羰基)胺基]-苯磺醯胺、式 I 化合物 + CL 304,415、式 I 化合物 + 二環能、式 I 化合物 + 伏芬寧(fluxofenim)、式 I 化合物 + DKA-24、式 I 化合物 + R-29148 以及式 I 化合物 + PPG-1292、式 I 化合物 + 達姆龍、式 I 化合物 + MCPA、式 I 化合物 + 滅克普以及式 I 化合物 + 滅克普-P，

其中在上等組合中，式 I 化合物對安全劑之比率範圍自 20:1 至 0.5:15。

上述安全劑係敘述於例如 the Pesticide Manual、Twelfth Edition、British Crop Protection Council、2000，或其他可容易取得之來源。R-29148 係敘述於例如，P.B. Goldsbrough 等人 Plant Physiology,(2002),Vol.130pp.1497-1505 以及參考資料，PPG-1292 在 WO09211761 中係習知且 *N*-(2-甲氧基苯甲醯基)-4-[(甲胺基羰基)胺基]苯磺醯胺在 EP365484 中係習知，DKA-24 在 DE-A-3426541 中係習知且 CL304415 在 EP-A-613618 中係習知。

較佳者，在此等混合物中，式 I 化合物係列於以下之表 1 至 116、表 1ii-102ii 及表 1iii-22iii 中所列該等化合物中之一者。

較佳者，式 I 對安全劑之比率係自 15:1 至 1:10。較佳者，在穀物中，式 I 對安全劑之比率係自 1:1 至 1:8，更佳者，自 1:1 至 1:4。較佳者，在稻米中，式 I 對安全劑之比率係自 15:1 至 1:1。

較佳者，本發明之組合物中所用的安全劑係氯喹特、氯喹特酸及其鹽類、美芬派-二乙基、美芬派二酸、異地芬-乙基、異地芬酸、環丙磺草胺或 *N*-(2-甲氧基苯甲醯基)-4-[(甲胺基羰基)胺基]-苯磺醯胺，且更佳者為氯喹特、氯喹特酸及其鹽類、美芬派-二乙基、美芬派二酸或 *N*-(2-甲氧基苯甲醯基)-4-[(甲胺基羰基)胺基]-苯磺醯胺。

較佳者，在式 I 化合物中，取代基 R 係氫、C₁₋₆ 烷基、

C_{1-6} 鹵烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、苄基或 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4}) 烷基，特別是氫、甲基、乙基、三氟甲基、烯丙基、炔丙基、苄基、甲氧基甲基、乙基氧甲基或甲氧基乙基。

較佳者，X、Y 及 Z 代表 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_4 烷氧基或鹵素，特別是甲基、乙基、環丙基、甲氧基、氟、溴或氯，當 $m+n$ 係 1-3，特別是當 $m+n$ 係 1-2 時。

另一選擇是，Y 及 Z 彼此獨立為代表 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵素、苯基或經 C_{1-4} 烷基或鹵素取代的苯基、特別是甲基、乙基、環丙基、甲氧基、氟、氯、溴、苯基或經鹵素 (特別是氟或氯) 取代的苯基，特別在 4-位置，當 $m+n$ 係 1-3，特別是當 $m+n$ 係 1-2 時。

在式 I 化合物中，取代基 A 較佳係 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 (C_{1-4}) 烷基、或 C_{3-6} 環烷基 (C_{1-4}) 烷氧基，其中在環烷基部分，亞甲基基團係經 O、S 或 NR_0 取代，其中 R_0 係 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，或 A 係 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、苄基、 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4}) 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4}) 烷氧基 (C_{1-4}) 烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基或 C_{1-4} 烷硫基 (C_{1-4}) 烷基，特別是甲基、乙基、異丙基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、氧雜環丁烷-3-基甲基、四氫呋喃-2-基甲基、四氫吡喃-2-基甲基、四氫呋喃-3-基甲基、四氫吡喃-3-基甲基、四氫吡喃-4-基甲基、烯丙基、炔丙基、苄基、甲氧基甲基、乙基氧甲基、甲氧基乙基、甲

氧基丙基、甲氧基乙基氧甲基、甲氧基甲氧基乙基、氧雜環丁烷基-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫吡喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫吡喃-4-基或甲硫乙基；

當 Q 係 ii 時，A 亦較佳為氫、呋喃基(C_{1-4})烷基、四氫-硫呋喃基、四氫-硫吡喃基或 1- (C_{1-4}) 烷氧基-六氫吡啶-4-基，特別是氫、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、四氫-硫吡喃-4-基甲基或 1-甲氧基-六氫吡啶-4-基。

在另一組較佳之式(I)化合物中，R 係氫、甲基、乙基、三氟甲基、烯丙基、炔丙基、苄基、甲氧基甲基、乙基氧甲基或甲氧基乙基，X 係甲基、乙基、環丙基、甲氧基、氟、溴或氯，Y 及 Z 彼此獨立為甲基、乙基、環丙基、甲氧基、氟、氯、溴、苯基或經鹵素或 C_1 - C_2 烷基取代之苯基，G 係氫且 A 具有以上所述賦予之意義。

在一組特佳之式(I)化合物中，R 係甲基、乙基、烯丙基、炔丙基、甲氧基甲基、X 係甲基、乙基、環丙基、甲氧基、氟、溴或氯，Y 及 Z 彼此獨立為甲基、乙基、環丙基、甲氧基、氟、氯、溴、苯基或經鹵素或 C_1 - C_2 烷基取代之苯基，G 係氫且 A 具有以上所述賦予之意義。

較佳者，Q 係 i 或 ii，更佳者為 i。

在一組更佳之式(I)化合物中，R 係甲基、乙基、甲氧基甲基，X 係甲基、乙基、環丙基、甲氧基、氟、溴或氯，Y 及 Z 彼此獨立為甲基、乙基、環丙基、甲氧基、氟、氯、溴、苯基或經鹵素或 C_1 - C_2 烷基取代之苯基，G 係氫且 A 係甲基、乙基、異丙基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二

氟乙基、2-氟乙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、氧雜環丁烷-3-基甲基、四氫呋喃-2-基甲基、四氫吡喃-2-基甲基、四氫呋喃-3-基甲基、四氫吡喃-3-基甲基、四氫吡喃-4-基甲基、烯丙基、炔丙基、苄基、甲氧基甲基、乙基氧甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基乙基氧甲基、甲氧基甲氧基乙基、氧雜環丁烷基-3-基、四氫呋喃-2-基、四氫吡喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫吡喃-4-基或甲硫乙基；以及當 Q 係 ii 時，A 亦係氫、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、四氫-硫吡喃-4-基甲基或 1-甲氧基-六氫吡啶-4-基。

較佳者，Q 係 i 或 iii，更佳為 i。

較佳者，當 Q 係 iii，則 R₁ 至 R₄ 係氫。

在一組較佳之式(I)化合物中，R 係甲基，X 係甲基或甲氧基，Y 及 Z 彼此獨立為甲基、乙基、甲氧基、氯或溴，G 係氫、甲氧基羰基或丙烯氧基羰基，且 A 係甲基、乙基、甲氧基甲基、四氫呋喃-2-基或四氫呋喃-3-基，以及當 Q 係 ii 時，A 亦為氫。

本發明化合物可藉由多種例如在 WO09/049851、WO10/063670 以及 WO10/066780 中詳述之方法加以製備。

化合物 I 以及其中合宜者其互變異構物，在每一種情況下為自由形式或鹽形式，可以可能的異構物或為此等混合物中一種的形式存在，例如為純異構物形式、例如對映體及/或非對映異構體、或為異構物混合物、例如對映異構體混合物、例如外消旋物、非對映異構體混合物或外消旋物。

混合物、視發生在分子中之不對稱碳原子的數目及其絕對和相對構形而定及/或視發生在分子中的非芳香雙鍵的構形而定；本發明係有關於純異構物和所有可能的異構物混合物，此點可由上文及下文了解，即使詳細的立體化學並未在每一情況下特別被提及。

為自由形式或鹽形式之式 I 化合物之非對映異構體混合物和外消旋混合物可依據所選擇之依起始物質和步驟而定的方法，或經由其他基於組成間不同物理-化學性質的習知方法分離以得到純非對映異構體或外消旋物，例如藉分級結晶，蒸餾和/或管柱層析法。

可依類似方式得到之對映異構體混合物，例如外消旋物，能用習知的方法分離而得到旋光對映體，例如由光學活性溶劑中再結晶，利用對掌吸收劑的管柱層析法，例如用醋酸纖維素裝填之高性能液體管柱層析法(HPLC)，藉助適當的微生物，利用專一性固定化酶裂解，經由例如對掌冠醚形成包合物且方法中只與一種對映體錯合，或者藉由轉化成非對映異構體鹽，例如藉由鹼性末端產物外消旋物與光學活性酸例如羧酸例如樟腦、酒石酸或蘋果酸、或磺酸例如樟腦磺酸，以及分離非對映異構體混合物，其可來自於此方式，例如基於其溶解度之差異藉分級結晶而得到非對映異構體，由此可藉由合適試劑例如鹼性試劑的作用而分離所欲對映異構體。

除了分離適當的異構物混合物，本發明亦可得到純的非對映異構體或對映異構體，其係利用非對映異構體和對

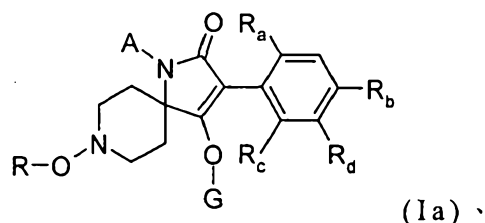
映異構體合成之一般習知方法，例如使用具有合適立體化學之起始物質進行本發明方法。

若個別之化合物具有不同之生物活性，其較有利於分離或合成於每一例中較具生物活性之異構物，例如對映異構體，或異構物混合物，如對映異構體混合物。

式 I 化合物以及，其中合宜者，其互變異構物，在每一種情況下為自由形式或鹽形式，可合宜地得到之型式亦可以水合物及/或包括其他溶劑之固體型式，例如若需要時被使用為結晶化合物者。

根據下表之化合物可根據以上所述方法加以製備。

表 1：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T1.001 至 T1.132：



其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_3 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係定義如下：

編號	R_a	R_b	R_c	R_d
T1.001	Br	H	H	H
T1.002	Cl	H	H	H
T1.003	CH_3	H	H	H
T1.004	CH_2CH_3	H	H	H
T1.005	OCH_3	H	H	H
T1.006	Br	Cl	H	H
T1.007	Cl	Br	H	H
T1.008	Cl	Cl	H	H

編號	R _a	R _b	R _c	R _d
T1.009	Cl	CH ₃	H	H
T1.010	CH ₃	Cl	H	H
T1.011	CH ₃	CH ₃	H	H
T1.012	Cl	H	Cl	H
T1.013	Cl	H	CH ₃	H
T1.014	Cl	H	CH ₂ CH ₃	H
T1.015	Cl	H	OCH ₃	H
T1.016	CH ₃	H	CH ₃	H
T1.017	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
T1.018	CH ₃	H	OCH ₃	H
T1.019	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
T1.020	CH ₂ CH ₃	H	OCH ₃	H
T1.021	OCH ₃	H	OCH ₃	H
T1.022	Br	H	H	Cl
T1.023	Br	H	H	CH ₃
T1.024	Br	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1.025	Cl	H	H	Cl
T1.026	Cl	H	H	CH ₃
T1.027	Cl	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1.028	CH ₃	H	H	Br
T1.029	CH ₃	H	H	Cl
T1.030	CH ₃	H	H	CH ₃
T1.031	CH ₃	H	H	C ₆ H ₅
T1.032	CH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1.033	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃
T1.034	CH ₂ CH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1.035	OCH ₃	H	H	CH ₃
T1.036	OCH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1.037	Cl	H	Cl	Br
T1.038	CH ₃	H	CH ₃	Br
T1.039	CH ₃	H	CH ₃	Cl
T1.040	CH ₃	H	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄
T1.041	Br	Cl	H	CH ₃
T1.042	Br	CH ₃	H	CH ₃
T1.043	Cl	Cl	H	Cl
T1.044	Cl	Br	H	CH ₃
T1.045	Cl	Cl	H	CH ₃

編號	R _a	R _b	R _c	R _d
T1.046	Cl	CH ₃	H	Cl
T1.047	Cl	CH ₃	H	CH ₃
T1.048	CH ₃	Br	H	CH ₃
T1.049	CH ₃	Cl	H	CH ₃
T1.050	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
T1.051	CH ₃	CH ₃	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1.052	Br	Br	CH ₃	H
T1.053	Br	Cl	CH ₃	H
T1.054	Br	CH ₃	Br	H
T1.055	Br	CH ₃	Cl	H
T1.056	Cl	Br	CH ₃	H
T1.057	Cl	Cl	Cl	H
T1.058	Cl	Cl	CH ₃	H
T1.059	Cl	CH ₃	Cl	H
T1.060	Cl	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
T1.061	Cl	CH ₃	OCH ₃	H
T1.062	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	Cl	H
T1.063	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	H
T1.064	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	H
T1.065	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	H
T1.066	CH ₃	Br	CH ₃	H
T1.067	CH ₃	Cl	CH ₃	H
T1.068	CH ₃	CH ₃	Br	H
T1.069	CH ₃	CH ₃	Cl	H
T1.070	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
T1.071	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
T1.072	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
T1.073	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	H
T1.074	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	H
T1.075	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	H
T1.076	CH ₂ CH ₃	Br	Br	H
T1.077	CH ₂ CH ₃	Br	Cl	H
T1.078	CH ₂ CH ₃	Br	CH ₃	H
T1.079	CH ₂ CH ₃	Br	CH ₂ CH ₃	H
T1.080	CH ₂ CH ₃	Br	OCH ₃	H
T1.081	CH ₂ CH ₃	Cl	Br	H
T1.082	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	H

編號	R _a	R _b	R _c	R _d
T1.083	CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	H
T1.084	CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₂ CH ₃	H
T1.085	CH ₂ CH ₃	Cl	OCH ₃	H
T1.086	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	H
T1.087	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl	H
T1.088	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
T1.089	CH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
T1.090	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H
T1.091	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
T1.092	CH ₂ CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	H
T1.093	CH ₂ CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	H
T1.094	CH ₂ CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	H
T1.095	OCH ₃	Br	CH ₃	H
T1.096	OCH ₃	Cl	CH ₃	H
T1.097	OCH ₃	CH ₃	Br	H
T1.098	OCH ₃	CH ₃	Cl	H
T1.099	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
T1.100	OCH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	H
T1.101	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F
T1.102	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl
T1.103	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br
T1.104	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1.105	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄
T1.106	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1.107	CH ₃	Cl	CH ₃	CH ₃
T1.108	CH ₃	CH ₃	Cl	CH ₃
T1.109	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1.110	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1.111	環-C3	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1.112	CH ₃	CH ₃	環-C3	H
T1.113	CH ₃	F	H	Br
T1.114	CH ₃	CH ₃	H	Br
T1.115	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
T1.116	OCH ₃	CH ₃	H	CH ₃
T1.117	環-C3	CH ₃	H	CH ₃
T1.118	CH ₂ CH ₃	Cl	H	CH ₃
T1.119	OCH ₃	Cl	H	CH ₃

編號	R _a	R _b	R _c	R _d
T1.120	環-C3	Cl	H	CH ₃
T1.121	Cl	H	CH ₃	CH ₃
T1.122	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
T1.123	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
T1.124	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃
T1.125	環-C3	H	CH ₃	CH ₃
T1.126	F	H	Cl	CH ₃
T1.127	Cl	H	F	CH ₃
T1.128	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1.129	Br	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1.130	CH ₃	H	Cl	CH ₃
T1.131	CH ₃	H	Br	CH ₃
T1.132	Br	H	CH ₃	CH ₃

環-C3 表示環丙基。

表 2：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T2.001 至 T2.132，其中 R 係 CH₃、A 係 CH₂CH₃、G 係氫且 R_a、R_b、R_c 以及 R_d 係定義如表 1。

表 3：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T3.001 至 T3.132，其中 R 係 CH₃、A 係正-C₃H₇、G 係氫且 R_a、R_b、R_c 以及 R_d 係定義如表 1。

表 4：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T4.001 至 T4.132，其中 R 係 CH₃、A 係異 i-C₃H₇、G 係氫且 R_a、R_b、R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 5：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T5.001 至 T5.132，其中 R 係 CH₃、A 係正-C₄H₉、G 係氫且 R_a、R_b、R_c 以及 R_d 係如

表 1 中所定義。

表 6：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T6.001 至 T6.132，其中 R 係 CH_3 、A 係異- C_4H_9 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 7：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T7.001 至 T7.132，其中 R 係 CH_3 、A 係三級- C_4H_9 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 8：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T8.001 至 T8.132，其中 R 係 CH_3 、A 係環丙基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 9：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T9.001 至 T9.132，其中 R 係 CH_3 、A 係環戊基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 10：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T10.001 至 T10.132，其中 R 係 CH_3 、A 係環己基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 11：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T11.001 至 T11.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 2,2- $(\text{CH}_3)_2$ -丙基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 12：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T12.001 至 T12.132，其中 R 係 CH_3 、A 係烯丙基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d

係如表 1 中所定義。

表 13：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T13.001 至 T13.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 14：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T14.001 至 T14.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{C}(\text{Cl})_2$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 15：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T15.001 至 T15.132，其中 R 係 CH_3 、A 係炔丙基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 16：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T16.001 至 T16.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 17：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T17.001 至 T17.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2 -環丙基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 18：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T18.001 至 T18.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2CN 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 19：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T19.001 至 T19.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2OCH_3 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及

R_d 係如表 1 中所定義。

表 20：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T20.001 至 T20.132，其中 R 係 CH_3 、 A 係 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 21：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T21.001 至 T21.132，其中 R 係 CH_3 、 A 係 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 22：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T22.001 至 T22.132，其中 R 係 CH_3 、 A 係 $CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 23：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T23.001 至 T23.132，其中 R 係 CH_3 、 A 係 $CH_2CH_2OCH_2OCH_3$ 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 24：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T24.001 至 T24.132，其中 R 係 CH_3 、 A 係氧雜環丁烷-3-基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 25：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T25.001 至 T25.132，其中 R 係 CH_3 、 A 係四氫呋喃-2-基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 26：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T26.001 至 T26.132，其中 R 係 CH_3 、 A 係四氫呋喃-3-基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c

以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 27：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T27.001 至 T27.132，其中 R 係 CH_3 、 A 係四氫吡喃-2-基、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 28：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T28.001 至 T28.132，其中 R 係 CH_3 、 A 係四氫吡喃-4-基、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 29：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T29.001 至 T29.132，其中 R 係 CH_3 、 A 係 CH_2CH_2F 、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 30：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T30.001 至 T30.132，其中 R 係 CH_3 、 A 係 CH_2CHF_2 、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 31：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T31.001 至 T31.132，其中 R 係 CH_3 、 A 係 CH_2CF_3 、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 32：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T32.001 至 T32.132，其中 R 係 CH_3 、 A 係苄基、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 33：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T33.001 至 T33.132，其中 R 係 CH_3 、 A 係 $C(O)-CH_3$ 、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及

R_d 係如表 1 中所定義。

表 34：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T34.001 至 T34.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$ 、G 係 氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 35：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T35.001 至 T35.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{C}(\text{O})$ -環丙基、G 係 氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 36：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T36.001 至 T36.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、G 係 氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 37：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T37.001 至 T37.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$ 、G 係 氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 38：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T38.001 至 T38.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 SO_2CH_3 、G 係 氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 39：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T39.001 至 T39.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、G 係 氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 40：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T40.001 至 T40.132，其中 R 係 氮、A 係 CH_3 、G 係 氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如

表 1 中所定義。

表 41：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T41.001 至 T41.132，其中 R 係氫、A 係 CH_2CH_3 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 42：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T42.001 至 T42.132，其中 R 係氫、A 係異- C_3H_7 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 43：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T43.001 至 T43.132，其中 R 係氫、A 係環丙基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 44：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T44.001 至 T44.132，其中 R 係氫、A 係 CH_2 -環丙基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 45：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T45.001 至 T45.132，其中 R 係氫、A 係 CH_2OCH_3 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 46：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T46.001 至 T46.132，其中 R 係氫、A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 47：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T47.001 至 T47.132，其中 R 係氫、A 係 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、

R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 48：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T48.001 至 T48.132，其中 R 係氫、 A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ 、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 49：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T49.001 至 T49.132，其中 R 係氫、 A 係氧雜環丁烷-3-基、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 50：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T50.001 至 T50.132，其中 R 係氫、 A 係 CH_2CHF_2 、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 51：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T51.001 至 T51.132，其中 R 係氫、 A 係 CH_2CF_3 、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 52：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T52.001 至 T52.132，其中 R 係氫、 A 係苄基、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 53：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T53.001 至 T53.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、 A 係 CH_3 、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 54：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T54.001 至 T54.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、 A 係 CH_2CH_3 、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以

及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 55：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T55.001 至 T55.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、 A 係異- C_3H_7 、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 56：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T56.001 至 T56.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、 A 係環丙基、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 57：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T57.001 至 T57.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、 A 係 CH_2 -環丙基、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 58：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T58.001 至 T58.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、 A 係 CH_2OCH_3 、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 59：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T59.001 至 T59.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、 A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 60：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T60.001 至 T60.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、 A 係 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 61：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T61.001 至 T61.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、 A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ 、 G 係氫且 R_a 、

R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 62：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T62.001 至 T62.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、 A 係氧雜環丁烷-3-基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 63：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T63.001 至 T63.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、 A 係 CH_2CHF_2 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 64：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T64.001 至 T64.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、 A 係 CH_2CF_3 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 65：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T65.001 至 T65.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、 A 係苄基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 66：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T66.001 至 T66.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、 A 係 CH_3 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 67：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T67.001 至 T67.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、 A 係 CH_2CH_3 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 68：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T68.001 至 T68.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、 A 係異- C_3H_7 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c

以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 69：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T69.001 至 T69.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、 A 係環丙基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 70：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T70.001 至 T70.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、 A 係 CH_2 -環丙基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 71：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T71.001 至 T71.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、 A 係 CH_2OCH_3 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 72：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T72.001 至 T72.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、 A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 73：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T73.001 至 T73.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、 A 係 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 74：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T74.001 至 T74.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、 A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 75：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T75.001 至 T75.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、 A 係氧雜環丁烷-3-基、 G 係氮且 R_a 、

R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 76：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T76.001 至 T76.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、 A 係 CH_2CHF_2 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 77：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T77.001 至 T77.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、 A 係 CH_2CF_3 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 78：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T78.001 至 T78.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、 A 係苄基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 79：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T79.001 至 T79.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 A 係 CH_3 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 80：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T80.001 至 T80.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 A 係 CH_2CH_3 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 81：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T81.001 至 T81.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 A 係異- C_3H_7 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 82：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T82.001 至 T82.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 A 係環丙基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、

R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 83：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T83.001 至 T83.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 A 係 CH_2 -環丙基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 84：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T84.001 至 T84.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 A 係 CH_2OCH_3 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 85：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T85.001 至 T85.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 86：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T86.001 至 T86.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 A 係 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 87：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T87.001 至 T87.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 88：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T88.001 至 T88.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 A 係氧雜環丁烷-3-基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 89：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T89.001 至 T89.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 A 係 CH_2CHF_2 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、

R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 90：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T90.001 至 T90.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 A 係 CH_2CF_3 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 91：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T91.001 至 T91.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 A 係苄基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 92：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T92.001 至 T92.132，其中 R 係苄基、 A 係 CH_3 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 93：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T93.001 至 T93.132，其中 R 係苄基、 A 係 CH_2CH_3 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 94：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T94.001 至 T94.132，其中 R 係苄基、 A 係異- C_3H_7 、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 95：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T52.001 至 T52.132，其中 R 係苄基、 A 係環丙基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 96：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T96.001 至 T96.132，其中 R 係苄基、 A 係 CH_2 -環丙基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以

及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 97：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T97.001 至 T97.132，其中 R 係苄基、A 係 CH_2OCH_3 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 98：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T98.001 至 T98.132，其中 R 係苄基、A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 99：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T99.001 至 T99.132，其中 R 係苄基、A 係 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 100：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T100.001 至 T100.132，其中 R 係苄基、A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 101：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T101.001 至 T101.132，其中 R 係苄基、A 係氧雜環丁烷-3-基、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 102：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T102.001 至 T102.132，其中 R 係苄基、A 係 CH_2CHF_2 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 103：此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T103.001 至 T103.132，其中 R 係苄基、A 係 CH_2CF_3 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 104：T 此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T104.001 至 T104.132，其中 R 係苄基、A 係苄基、G 係氮且 R_a 、 R_b 、

R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 105: 此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T105.001 至 T105.132, 其中 R 係 CH_3 、 A 係甲氧基丙基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 106: 此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T106.001 至 T106.132, 其中 R 係 CH_3 、 A 係氧雜環丁烷-3-基甲基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 107: 此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T107.001 至 T107.132, 其中 R 係 CH_3 、 A 係四氫呋喃-2-基甲基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 108: 此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T108.001 至 T108.132, 其中 R 係 CH_3 、 A 係四氫呋喃-3-基甲基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 109: 此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T109.001 至 T109.132, 其中 R 係 CH_3 、 A 係四氫吡喃-4-基甲基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 110: 此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T110.001 至 T110.132, 其中 R 係 CH_3 、 A 係甲硫乙基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 111: 此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T111.001 至 T111.132, 其中 R 係 H 、 A 係甲氧基丙基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 112: 此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T112.001 至 T112.132, 其中 R 係 CH_2CH_3 、 A 係甲氧基丙基、 G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c

以及 R_d 係如表 1 中所定義。

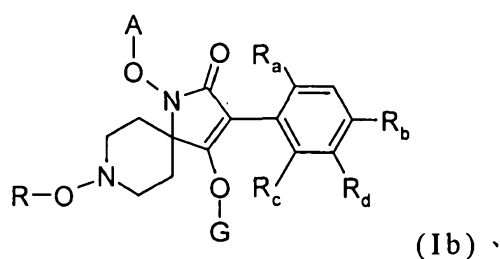
表 113: 此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T113.001 至 T113.132, 其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、A 係甲氧基丙基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 114: 此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T114.001 至 T114.132, 其中 R 係 H、A 係四氫呋喃-2-基甲基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 115: 此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T115.001 至 T115.132, 其中 R 係 CH_2CH_3 、A 係四氫呋喃-2-基甲基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 116: 此表揭示 132 個式 Ia 化合物 T116.001 至 T116.132, 其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、A 係四氫呋喃-2-基甲基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 1ii: 此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T1ii.001 至 T1ii.132:



其中 R 係 CH_3 、A 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係定義如下表。

編號	R_a	R_b	R_c	R_d
T1ii.001	Br	H	H	H
T1ii.002	Cl	H	H	H
T1ii.003	CH_3	H	H	H

編號	R _a	R _b	R _c	R _d
T1ii.004	CH ₂ CH ₃	H	H	H
T1ii.005	OCH ₃	H	H	H
T1ii.006	Br	Cl	H	H
T1ii.007	Cl	Br	H	H
T1ii.008	Cl	Cl	H	H
T1ii.009	Cl	CH ₃	H	H
T1ii.010	CH ₃	Cl	H	H
T1ii.011	CH ₃	CH ₃	H	H
T1ii.012	Cl	H	Cl	H
T1ii.013	Cl	H	CH ₃	H
T1ii.014	Cl	H	CH ₂ CH ₃	H
T1ii.015	Cl	H	OCH ₃	H
T1ii.016	CH ₃	H	CH ₃	H
T1ii.017	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
T1ii.018	CH ₃	H	OCH ₃	H
T1ii.019	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
T1ii.020	CH ₂ CH ₃	H	OCH ₃	H
T1ii.021	OCH ₃	H	OCH ₃	H
T1ii.022	Br	H	H	Cl
T1ii.023	Br	H	H	CH ₃
T1ii.024	Br	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1ii.025	Cl	H	H	Cl
T1ii.026	Cl	H	H	CH ₃
T1ii.027	Cl	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1ii.028	CH ₃	H	H	Br
T1ii.029	CH ₃	H	H	Cl
T1ii.030	CH ₃	H	H	CH ₃
T1ii.031	CH ₃	H	H	C ₆ H ₅
T1ii.032	CH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1ii.033	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃
T1ii.034	CH ₂ CH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1ii.035	OCH ₃	H	H	CH ₃
T1ii.036	OCH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1ii.037	Cl	H	Cl	Br
T1ii.038	CH ₃	H	CH ₃	Br
T1ii.039	CH ₃	H	CH ₃	Cl
T1ii.040	CH ₃	H	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄

編號	R _a	R _b	R _c	R _d
T1ii.041	Br	Cl	H	CH ₃
T1ii.042	Br	CH ₃	H	CH ₃
T1ii.043	Cl	Cl	H	Cl
T1ii.044	Cl	Br	H	CH ₃
T1ii.045	Cl	Cl	H	CH ₃
T1ii.046	Cl	CH ₃	H	Cl
T1ii.047	Cl	CH ₃	H	CH ₃
T1ii.048	CH ₃	Br	H	CH ₃
T1ii.049	CH ₃	Cl	H	CH ₃
T1ii.050	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
T1ii.051	CH ₃	CH ₃	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1ii.052	Br	Br	CH ₃	H
T1ii.053	Br	Cl	CH ₃	H
T1ii.054	Br	CH ₃	Br	H
T1ii.055	Br	CH ₃	Cl	H
T1ii.056	Cl	Br	CH ₃	H
T1ii.057	Cl	Cl	Cl	H
T1ii.058	Cl	Cl	CH ₃	H
T1ii.059	Cl	CH ₃	Cl	H
T1ii.060	Cl	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
T1ii.061	Cl	CH ₃	OCH ₃	H
T1ii.062	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	Cl	H
T1ii.063	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	H
T1ii.064	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	H
T1ii.065	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	H
T1ii.066	CH ₃	Br	CH ₃	H
T1ii.067	CH ₃	Cl	CH ₃	H
T1ii.068	CH ₃	CH ₃	Br	H
T1ii.069	CH ₃	CH ₃	Cl	H
T1ii.070	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
T1ii.071	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
T1ii.072	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
T1ii.073	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	H
T1ii.074	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	H
T1ii.075	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	H
T1ii.076	CH ₂ CH ₃	Br	Br	H
T1ii.077	CH ₂ CH ₃	Br	Cl	H

編號	R _a	R _b	R _c	R _d
T1ii.078	CH ₂ CH ₃	Br	CH ₃	H
T1ii.079	CH ₂ CH ₃	Br	CH ₂ CH ₃	H
T1ii.080	CH ₂ CH ₃	Br	OCH ₃	H
T1ii.081	CH ₂ CH ₃	Cl	Br	H
T1ii.082	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	H
T1ii.083	CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	H
T1ii.084	CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₂ CH ₃	H
T1ii.085	CH ₂ CH ₃	Cl	OCH ₃	H
T1ii.086	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	H
T1ii.087	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl	H
T1ii.088	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
T1ii.089	CH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
T1ii.090	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H
T1ii.091	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
T1ii.092	CH ₂ CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	H
T1ii.093	CH ₂ CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	H
T1ii.094	CH ₂ CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	H
T1ii.095	OCH ₃	Br	CH ₃	H
T1ii.096	OCH ₃	Cl	CH ₃	H
T1ii.097	OCH ₃	CH ₃	Br	H
T1ii.098	OCH ₃	CH ₃	Cl	H
T1ii.099	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
T1ii.100	OCH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	H
T1ii.101	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F
T1ii.102	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl
T1ii.103	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br
T1ii.104	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1ii.105	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄
T1ii.106	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1ii.107	CH ₃	Cl	CH ₃	CH ₃
T1ii.108	CH ₃	CH ₃	Cl	CH ₃
T1ii.109	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1ii.110	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1ii.111	環-C3	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1ii.112	CH ₃	CH ₃	環-C3	H
T1ii.113	CH ₃	F	H	Br
T1ii.114	CH ₃	CH ₃	H	Br

編號	R _a	R _b	R _c	R _d
T1ii.115	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
T1ii.116	OCH ₃	CH ₃	H	CH ₃
T1ii.117	環-C3	CH ₃	H	CH ₃
T1ii.118	CH ₂ CH ₃	Cl	H	CH ₃
T1ii.119	OCH ₃	Cl	H	CH ₃
T1ii.120	環-C3	Cl	H	CH ₃
T1ii.121	Cl	H	CH ₃	CH ₃
T1ii.122	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
T1ii.123	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
T1ii.124	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃
T1ii.125	環-C3	H	CH ₃	CH ₃
T1ii.126	F	H	Cl	CH ₃
T1ii.127	Cl	H	F	CH ₃
T1ii.128	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1ii.129	Br	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1ii.130	CH ₃	H	Cl	CH ₃
T1ii.131	CH ₃	H	Br	CH ₃
T1ii.132	Br	H	CH ₃	CH ₃

環-C3 表示環丙基。

表 2ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T2ii.001 至 T2ii.132，其中 R 係 CH₃、A 係 CH₃、G 係氫且 R_a、R_b、R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 3ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T3ii.001 至 T3ii.132，其中 R 係 CH₃、A 係 CH₂CH₃、G 係氫且 R_a、R_b、R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 4ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T4ii.001 至 T4ii.132，其中 R 係 CH₃、A 係正-C₃H₇、G 係氫且 R_a、R_b、R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 5ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T5ii.001 至 T5ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係異- C_3H_7 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 6ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T6ii.001 至 T6ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係正- C_4H_9 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 7ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T7ii.001 至 T7ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係異- C_4H_9 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 8ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T8ii.001 至 T8ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係三級- C_4H_9 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 9ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T9ii.001 至 T9ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係環丙基、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 10ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T10ii.001 至 T10ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係環戊基、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 11ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T11ii.001 至 T11ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係環己基、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 12ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T12ii.001 至 T12ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 2,2- $(\text{CH}_3)_2$ -丙基、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 13ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T13ii.001 至 T13ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係烯丙基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 14ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T14ii.001 至 T14ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{-CH=C(CH}_3)_2$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 15ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T15ii.001 至 T15ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{-CH=C(Cl)}_2$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 16ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T16ii.001 至 T16ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係炔丙基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 17ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T17ii.001 至 T17ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 18ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T18ii.001 至 T18ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2 -環丙基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 19ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T19ii.001 至 T19ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2CN 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 20ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T20ii.001 至 T20ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2OCH_3 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 21ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T21ii.001 至 T21ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 22ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T22ii.001 至 T22ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 23ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T23ii.001 至 T23ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 24ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T24ii.001 至 T24ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係氧雜環丁烷-3-基、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 25ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T25ii.001 至 T25ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係四氫呋喃-2-基、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 26ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T26ii.001 至 T26ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係四氫呋喃-3-基、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 27ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T27ii.001 至 T27ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係四氫吡喃-2-基、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 28ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T28ii.001 至 T28ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係四氫吡喃-4-基、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 29ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T29ii.001 至 T29ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2CHF_2 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 30ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T30ii.001 至 T30ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 31ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T31ii.001 至 T31ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 32ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T32ii.001 至 T32ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 33ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T33ii.001 至 T33ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 34ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T34ii.001 至 T34ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係苄基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 35ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T35ii.001 至 T35ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 36ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T36ii.001 至 T36ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 37ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T37ii.001 至 T37ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{C}(\text{O})$ -環丙基、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 38ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T38ii.001 至 T38ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 39ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T39ii.001 至 T39ii.132，其中 R 係氮、A 係氮、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 40ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T40ii.001 至 T40ii.132，其中 R 係氮、A 係 CH_3 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 41ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T41ii.001 至 T41ii.132，其中 R 係氮、A 係 CH_2OCH_3 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 42ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T42ii.001 至 T42ii.132，其中 R 係氮、A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 43ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T43ii.001 至 T43ii.132，其中 R 係氮、A 係炔丙基、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 44ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T44ii.001 至 T44ii.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、A 係氮、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 45ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T45ii.001 至 T45ii.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、A 係 CH_3 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 46ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T46ii.001 至 T46ii.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、A 係 CH_2OCH_3 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 47ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T47ii.001 至 T47ii.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 48ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T48ii.001 至 T48ii.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、A 係炔丙基、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 49ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T49ii.001 至 T49ii.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、A 係氮、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 50ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T50ii.001 至 T50ii.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、A 係 CH_3 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 51ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T51ii.001 至 T51ii.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、A 係 CH_2OCH_3 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 52ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T52ii.001 至 T52ii.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 53ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T53ii.001 至 T53ii.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、A 係炔丙基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 54ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T54ii.001 至 T54ii.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、A 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 55ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T55ii.001 至 T55ii.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、A 係 CH_3 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 56ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T56ii.001 至 T56ii.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、A 係 CH_2OCH_3 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 57ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T57ii.001 至 T57ii.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 58ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T58ii.001 至 T58ii.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、A 係炔丙基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 59ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T59ii.001 至 T59ii.132，其中 R 係苄基、A 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 60ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T60ii.001 至 T60ii.132，其中 R 係苄基、A 係 CH_3 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 61ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T61ii.001 至 T61ii.132，其中 R 係苄基、A 係 CH_2OCH_3 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 62ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T62ii.001 至 T62ii.132，其中 R 係苄基、A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 63ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T63ii.001 至 T63ii.132，其中 R 係苄基、A 係炔丙基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 64ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T64ii.001 至 T64ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係環丁基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 65ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T65ii.001 至 T65ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 66ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T66ii.001 至 T66ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (四氫呋喃-2-基)、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 67ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T67ii.001 至 T67ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (四氫吡喃-2-基)、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 68ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T68ii.001 至 T68ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2 (氧雜環丁烷-3-基)、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 69ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T69ii.001 至 T69ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2 (3-甲基-氧雜環丁烷-3-基)、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 70ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T70ii.001 至 T70ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2 (四氫呋喃-2-基)、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 71ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T71ii.001 至 T71ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2 (四氫呋喃-3-基)、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 72ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T72ii.001 至 T72ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2 (四氫吡喃-2-基)、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 73ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T73ii.001 至 T73ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2 (四氫吡喃-3-基)、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 74ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T74ii.001 至 T74ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2 (四氫吡喃-4-基)、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 75ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T75ii.001 至 T75ii.132，其中 R 係氮、A 係 CH_2CH_3 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 76ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T76ii.001 至 T76ii.132，其中 R 係氮、A 係烯丙基、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 77ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T77ii.001 至 T77ii.132，其中 R 係氫、A 係四氫呋喃-2-基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 78ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T78ii.001 至 T78ii.132，其中 R 係氫、A 係四氫吡喃-2-基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 79ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T79ii.001 至 T79ii.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、A 係 CH_2CH_3 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 80ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T80ii.001 至 T80ii.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、A 係烯丙基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 81ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T81ii.001 至 T81ii.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、A 係四氫呋喃-2-基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 82ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T82ii.001 至 T82ii.132，其中 R 係 CH_2CH_3 、A 係四氫吡喃-2-基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 83ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T83ii.001 至 T83ii.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、A 係 CH_2CH_3 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 84ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T84ii.001 至 T84ii.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、A 係烯丙基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 85ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T85ii.001 至 T85ii.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、A 係四氫呋喃-2-基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 86ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T86ii.001 至 T86ii.132，其中 R 係 CH_2OCH_3 、A 係四氫吡喃-2-基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 87ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T87ii.001 至 T87ii.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、A 係 CH_2CH_3 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 88ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T88ii.001 至 T88ii.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、A 係烯丙基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 89ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T89ii.001 至 T89ii.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、A 係四氫呋喃-2-基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 90ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T90ii.001 至 T90ii.132，其中 R 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、A 係四氫吡喃-2-基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 91ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T91ii.001 至 T91ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2 -環丁基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 92ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T92ii.001 至 T92ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2 -環戊基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 93ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T93ii.001 至 T93ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2 -環己基、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 94ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T94ii.001 至 T94ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2 (3-乙基-氧雜環丁烷-3-基)、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 95ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T95ii.001 至 T95ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2 (呋喃-2-基)、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 96ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T96ii.001 至 T96ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2 (呋喃-3-基)、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 97ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T97ii.001 至 T97ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 CH_2 (四氫-硫吡喃-4-基)、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 98ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T98ii.001 至 T98ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

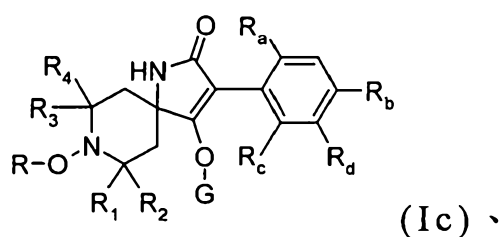
表 99ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T99ii.001 至 T99ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 100ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T100ii.001 至 T100ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、G 係氮且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 101ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T101ii.001 至 T101ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 102ii：此表揭示 132 個式 Ib 化合物 T102ii.001 至 T102ii.132，其中 R 係 CH_3 、A 係 1-甲氧基-六氫吡啶-4-基、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 1iii：此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T1iii.001 至 T1iii.105：



其中 R 係 CH_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係定義如下。

編號	R_a	R_b	R_c	R_d
T1iii.001	Br	H	H	H
T1iii.002	Cl	H	H	H
T1iii.003	CH_3	H	H	H
T1iii.004	CH_2CH_3	H	H	H
T1iii.005	OCH_3	H	H	H
T1iii.006	Br	Cl	H	H
T1iii.007	Cl	Br	H	H
T1iii.008	Cl	Cl	H	H
T1iii.009	Cl	CH_3	H	H
T1iii.010	CH_3	Cl	H	H
T1iii.011	CH_3	CH_3	H	H
T1iii.012	Cl	H	Cl	H
T1iii.013	Cl	H	CH_3	H
T1iii.014	Cl	H	CH_2CH_3	H

編號	R _a	R _b	R _c	R _d
T1iii.015	Cl	H	OCH ₃	H
T1iii.016	CH ₃	H	CH ₃	H
T1iii.017	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
T1iii.018	CH ₃	H	OCH ₃	H
T1iii.019	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
T1iii.020	CH ₂ CH ₃	H	OCH ₃	H
T1iii.021	OCH ₃	H	OCH ₃	H
T1iii.022	Br	H	H	Cl
T1iii.023	Br	H	H	CH ₃
T1iii.024	Br	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1iii.025	Cl	H	H	Cl
T1iii.026	Cl	H	H	CH ₃
T1iii.027	Cl	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1iii.028	CH ₃	H	H	Br
T1iii.029	CH ₃	H	H	Cl
T1iii.030	CH ₃	H	H	CH ₃
T1iii.031	CH ₃	H	H	C ₆ H ₅
T1iii.032	CH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1iii.033	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃
T1iii.034	CH ₂ CH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1iii.035	OCH ₃	H	H	CH ₃
T1iii.036	OCH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1iii.037	Cl	H	Cl	Br
T1iii.038	CH ₃	H	CH ₃	Br
T1iii.039	CH ₃	H	CH ₃	Cl
T1iii.040	CH ₃	H	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄
T1iii.041	Br	Cl	H	CH ₃
T1iii.042	Br	CH ₃	H	CH ₃
T1iii.043	Cl	Cl	H	Cl
T1iii.044	Cl	Br	H	CH ₃
T1iii.045	Cl	Cl	H	CH ₃
T1iii.046	Cl	CH ₃	H	Cl
T1iii.047	Cl	CH ₃	H	CH ₃
T1iii.048	CH ₃	Br	H	CH ₃
T1iii.049	CH ₃	Cl	H	CH ₃
T1iii.050	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
T1iii.051	CH ₃	CH ₃	H	4-Cl-C ₆ H ₄

編號	R _a	R _b	R _c	R _d
T1iii.052	Br	Br	CH ₃	H
T1iii.053	Br	Cl	CH ₃	H
T1iii.054	Br	CH ₃	Br	H
T1iii.055	Br	CH ₃	Cl	H
T1iii.056	Cl	Br	CH ₃	H
T1iii.057	Cl	Cl	Cl	H
T1iii.058	Cl	Cl	CH ₃	H
T1iii.059	Cl	CH ₃	Cl	H
T1iii.060	Cl	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
T1iii.061	Cl	CH ₃	OCH ₃	H
T1iii.062	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	Cl	H
T1iii.063	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	H
T1iii.064	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	H
T1iii.065	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	H
T1iii.066	CH ₃	Br	CH ₃	H
T1iii.067	CH ₃	Cl	CH ₃	H
T1iii.068	CH ₃	CH ₃	Br	H
T1iii.069	CH ₃	CH ₃	Cl	H
T1iii.070	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
T1iii.071	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
T1iii.072	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
T1iii.073	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	H
T1iii.074	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	H
T1iii.075	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	H
T1iii.076	CH ₂ CH ₃	Br	Br	H
T1iii.077	CH ₂ CH ₃	Br	Cl	H
T1iii.078	CH ₂ CH ₃	Br	CH ₃	H
T1iii.079	CH ₂ CH ₃	Br	CH ₂ CH ₃	H
T1iii.080	CH ₂ CH ₃	Br	OCH ₃	H
T1iii.081	CH ₂ CH ₃	Cl	Br	H
T1iii.082	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	H
T1iii.083	CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	H
T1iii.084	CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₂ CH ₃	H
T1iii.085	CH ₂ CH ₃	Cl	OCH ₃	H
T1iii.086	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	H
T1iii.087	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl	H
T1iii.088	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H

編號	R _a	R _b	R _c	R _d
T1iii.089	CH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
T1iii.090	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H
T1iii.091	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
T1iii.092	CH ₂ CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	H
T1iii.093	CH ₂ CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	H
T1iii.094	CH ₂ CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	H
T1iii.095	OCH ₃	Br	CH ₃	H
T1iii.096	OCH ₃	Cl	CH ₃	H
T1iii.097	OCH ₃	CH ₃	Br	H
T1iii.098	OCH ₃	CH ₃	Cl	H
T1iii.099	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
T1iii.100	OCH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	H
T1iii.101	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F
T1iii.102	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl
T1iii.103	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br
T1iii.104	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1iii.105	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄

表 2iii: 此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T2iii.001 至 T2iii.105, 其中 R 係 CH₂CH₃、R₁、R₂、R₃ 及 R₄ 係氫、G 係氫且 R_a、R_b、R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 3iii: 此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T3iii.001 至 T3iii.105, 其中 R 係正-C₃H₇、R₁、R₂、R₃ 及 R₄ 係氫、G 係氫且 R_a、R_b、R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 4iii: 此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T4iii.001 至 T4iii.105, 其中 R 係異-C₃H₇、R₁、R₂、R₃ 及 R₄ 係氫、G 係氫且 R_a、R_b、R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 5iii: 此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T5iii.001 至 T5iii.105, 其中 R 係烯丙基、R₁、R₂、R₃ 及 R₄ 係氫、G 係氫且 R_a、R_b、R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 6iii: 此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T6iii.001 至 T6iii.105, 其中 R 係苄基、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 7iii: 此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T7iii.001 至 T7iii.105, 其中 R 係 $C(=O)-CH_3$ 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 8iii: 此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T8iii.001 至 T8iii.105, 其中 R 係 $C(=O)-CH_2CH_3$ 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 9iii: 此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T9iii.001 至 T9iii.105, 其其中 R 係 $C(=O)-正-C_3H_7$ 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 10iii: 此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T10iii.001 至 T10iii.105, 其中 R 係 $C(=O)$ 鄰- CH_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 11iii: 此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T11iii.001 至 T11iii.105, 其中 R 係 $C(=O)$ 鄰- CH_2CH_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 12iii: 此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T12iii.001 至 T12iii.105, 其中 R 係 $C(=O)$ 鄰-正- C_3H_7 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 13iii: 此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T13iii.001 至 T13iii.105, 其中 R 係 $C(=O)NH-CH_3$ 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 14iii：此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T14iii.001 至 T14iii.105，其中 R 係 $C(=O)NH-CH_2CH_3$ 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 15iii：此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T15iii.001 至 T15iii.105，其中 R 係 $C(=O)NH$ -正- C_3H_7 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 16iii：此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T16iii.001 至 T16iii.105，其中 R 係氫、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 17iii：此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T17iii.001 至 T17iii.105，其中 R 係 CH_2 -鄰- CH_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 18iii：此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T18iii.001 至 T18iii.105，其中 R 係 CH_2 -鄰- C_2H_5 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 19iii：此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T19iii.001 至 T19iii.105，其中 R 係 CH_2 -鄰- C_2H_4 -鄰- CH_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 20iii：此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T20iii.001 至 T20iii.105，其中 R 係氫、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 21iii：此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T21iii.001 至 T21iii.105，其中 R 係 CH_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

表 22iii：此表揭示 105 個式 Ic 化合物 T22iii.001 至 T22iii.105，其中 R 係 C_2H_5 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 係氫、G 係氫且 R_a 、 R_b 、 R_c 以及 R_d 係如表 1 中所定義。

有害生物控制可在以下範圍之作物達成。合適的標的作物為，特別是穀物類，例如小麥、大麥、裸麥、燕麥、稻米、玉米或高粱；甜菜，例如糖或飼料甜菜；果實類，例如梨果，堅果及軟果，如蘋果類，梨類，桃類，水蜜桃類，杏仁類，櫻桃類或漿果類，例如草莓類，懸鉤子類 (raspberry) 及藍莓類；豆科植物類，如豌豆，金麥豌豆 (lentil)，青豆或黃豆；油脂作物類，如油仔菜，芥菜，罌粟，橄欖，向日葵，椰子，蓖麻植物，可可亞或花生；葫蘆類，如南瓜，黃瓜類，或甜瓜類；纖維性植物，如棉花，亞麻，麻或黃麻；柑桔屬 (citrus) 水果類，如橘類，檸檬類，柚子或酸橙類；蔬菜類農作物，如菠菜，萵苣，蘆筍類，包心菜類，胡蘿蔔類，洋蔥類，番茄類，馬鈴薯類或甜柿子椒類；月桂科 (Lauraceae) 植物，如酪梨類 (avocado)，桂皮或樟腦；或煙草，胡桃，咖啡，茄子，甘蔗，茶，胡椒，藤類，蛇麻類 (hops)，香蕉屬植物，自然膠乳植物類或觀賞用植物類 (例如花圃植物、開花植物、灌木以及樹木)。較佳者，作物植物係選自由玉米、小麥、稻米、大豆以及觀賞用植物組成之群。

本發明組成物較佳係施用於單子葉植物作物。術語「作物」應理解為亦包括藉由習知育種或遺傳工程改造方法而變得耐如溴苯腈 (bromoxynil) 之除草劑或數類除草劑 (諸如

HPPD 抑制劑(例如異噁唑如異噁氣(isooxaflutole)及異噁氣(isooxachlortol))，以及三酮類例如速克三酮(sulcotrione)及滅三酮(mesotrione)；ALS 抑制劑，例如磺醯基脲、氣密磺隆(primisulfuron)、氣磺隆(prosulfuron)、三氟吡啶磺隆(trifloxysulfuron)、咪唑啉酮、三唑嘧啶、苯酞以及嘧啶並氧苯甲酸酯、ACCase 抑制劑例如二苯醚、環狀醯亞胺、苯基吡唑、吡啶以及噁二唑；EPSPS(5-烯醇-丙酮醯基-莽草酸-3-磷酸合成酶)抑制劑；GS(麩醯胺酸合成酶)抑制劑，以及 US2010/0130561 之表 1 至 3 中所述之膦絲菌素乙醯基轉移酶(phosphinothricin acetyl transferase)、O-甲基轉移酶、腺嘌呤琥珀酸酯分解酶以及合成酶、胺茴酸酯合成酶、脛解酶、嘉磷塞氧化還原酶之抑制劑。

已藉由習知育種(突變誘發)方法而變得耐咪唑啉酮(例如甲氧咪草菸(imazamox))之作物的實例為 Clearfield®夏播油菜(Canola)。已藉由遺傳工程改造方法而變得耐數種除草劑或數類除草劑之作物的實例包括以商品名 RoundupReady®、Herculex I®及 LibertyLink®市售之抗草甘膦及抗草胺膦之玉蜀黍品種。

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

可由此等轉殖基因植物表現的毒素包括例如來自蠟狀芽孢桿菌(Bacillus cereus)或日本金龜子芽孢桿菌(Bacillus

popliae)之殺昆蟲蛋白質；或蘇力菌(*Bacillus thuringiensis*)之殺昆蟲蛋白質，諸如 δ -內毒素，例如 Cry1Ab、Cry1Ac、Cry1F、Cry1Fa2、Cry2Ab、Cry3A、Cry3Bb1 或 Cry9c，或營養期殺昆蟲蛋白質(Vip)，例如 Vip1、Vip2、Vip3 或 Vp3A；或定殖於線蟲之細菌的殺昆蟲蛋白質，例如發光桿菌屬物種(*Photorhabdus* spp.)或致病桿菌屬物種(*Xenorhabdus* spp.)，諸如發光芽孢桿菌(*Photorhabdus luminescens*)、嗜線蟲致病桿菌(*Xenorhabdus nematophilus*)；由動物產生的毒素，諸如蠍毒素、蜘蛛毒素、黃蜂毒素及其他昆蟲特異性神經毒素；由真菌產生的毒素，諸如鏈黴菌毒素、植物凝集素(諸如豌豆凝集素、大麥凝集素或雪花蓮凝集素)；凝集素；蛋白酶抑制劑，諸如胰蛋白酶抑制劑、絲胺酸蛋白酶抑制劑、馬鈴薯塊莖儲藏蛋白(patatin)、血清胱蛋白(cystatin)、木瓜蛋白酶(papain)抑制劑；核糖體失活蛋白質(RIP)，諸如蓖麻毒素(ricin)、玉米 RIP、相思豆毒素(abrin)、抗絲瓜籽核糖體失活蛋白(luffin)、皂草毒素(saporin)或異株腹瀉毒蛋白(bryodin)；類固醇代謝酶，諸如 3-羥基類固醇氧化酶、脫皮素-UDP-糖基轉移酶、膽固醇氧化酶、蛻皮激素抑制劑、HMG-COA 還原酶、離子通道阻斷劑(諸如鈉或鈣離子通道之阻斷劑)、保幼激素酯酶、利尿激素受體、芪合成酶、聯苳合成酶、幾丁質酶及聚葡萄糖酶。

在本發明之上下文中，應瞭解不僅存在 δ -內毒素，例如 Cry1Ab、Cry1Ac、Cry1F、Cry1Fa2、Cry2Ab、Cry3A、Cry3Bb1 或 Cry9c，或營養期殺昆蟲蛋白質(Vip)，例如

Vip1、Vip2、Vip3 或 Vip3A，顯然亦存在雜交毒素、截短毒素及經修飾之毒素。雜交毒素係由彼等蛋白質之不同域之新穎組合以重組方式產生(參見例如 WO 02/15701)。截短毒素，例如截短 Cry1A 係習知的。在經修飾之毒素的情況下，天然存在之毒素中的一或多個胺基酸經置換。置換此等胺基酸時，較佳將非天然存在之蛋白酶識別序列插入毒素中，諸如在 Cry3A055 情況下，將組織蛋白酶-G-識別序列插入 CryIIIA 毒素中(參見 WO 03/018810)。

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

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

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

含有一或多個編碼殺昆蟲抗性且表現一或多種毒素之基因的轉殖基因植物已為人所知且其中一些植物可購得。此等植物之實例為：YieldGard® (表現 CryIAb 毒素的玉米變種)；YieldGard Rootworm® (表現 Cry3Bb1 毒素的玉米變種)；YieldGard Plus® (表現 CryIAb 及 Cry3Bb1 毒素的玉米變種)；Starlink® (表現 Cry9c 毒素的玉米變種)；Herculex I®

(表現 CryIFa2 毒素及酶固殺草 N-乙醯基轉移酶(PAT)以獲得對除草劑固殺草銨鹽耐受性的玉米變種); NuCOTN 33B® (表現 CryIA(c)毒素的棉花變種); Bollgard I® (表現 Cry1Ac 毒素的棉花變種); Bollgard II® (表現 Cry1Ac 及 Cry2Ab 毒素的棉花變種); VipCoT® (表現 Vip3A 及 Cry2Ab 毒素的棉花變種); NewLeaf® (表現 Cry3A 毒素的馬鈴薯變種); NatureGard®、Agrisure® GT Advantage (GA21 草甘膦耐受特性)、Agrisure® CB Advantage (Bt11 玉米螟(corn borer, CB)特性)及 Protecta®。

此等轉殖基因作物之其他實例為：

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

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

3. MIR604 玉米，獲自 Syngenta Seeds SAS, Chemin de

1' Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, France, 註冊號 C/FR/96/05/10。已藉由以轉殖基因方式表現經修飾之 Cry3A 毒素而使得可抵抗昆蟲的玉米。此毒素為藉由插入組織蛋白酶-D-蛋白酶識別序列而經修飾的 Cry3A055。此等轉殖基因玉米植物之製備描述於 WO 03/018810 中。

4. MON 863 玉米，獲自 Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Brussels, Belgium，註冊號 C/DE/02/9。MON 863 表現 CryIIIB(b1)毒素且抵抗某些鞘翅目昆蟲。

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

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

7. NK603×MON 810 玉米，獲自 Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Brussels, Belgium，註冊號 C/GB/02/M3/03。其由經遺傳改造之變種 NK603 與 MON 810 以習知方式交叉育種之雜交玉米變種組成。NK603 ×MON 810 玉米以轉殖基因方式表現蛋白質 CP4 EPSPS(該蛋白質獲自土壤桿菌屬物種(Agrobacterium sp.)CP4 菌株且賦予對除草劑 Roundup® (含有草甘膦)的耐受性)以及

Cry1A(b)毒素(該毒素獲自蘇力菌庫斯塔克亞種(*Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki*)且賦予對某些鱗翅目(包括歐洲玉米螟)的耐受性)。

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

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

根據本發明的組成物(即使在低投藥率)係在有害生物控制領域中預防性及/或治療性有價值的活性成份，其具有非常有利的生物範圍及為溫血物種，魚和植物所良好耐受性。根據本發明的活性成份對抗正常敏感的所有或個別發展階段，但是亦對抗耐受動物有害生物例如昆蟲或蜱蟎目

(order Acaria)代表。根據本發明的活性成份的殺昆蟲或殺蟎活性可直接自行表現，亦即破壞有害生物，其係立即發生或者僅在一段時間後才發生，例如在蛻化期間，或者間接方式，例如在減少產卵及/或孵化率，良好的活性相對於至少 50 至 60% 的破壞率(死亡率)。

組成物可用來抵抗及控制昆蟲有害生物例如鱗翅目(Lepidoptera)、雙翅目(Diptera)、半翅目(Hemiptera)、纓翅目(Thysanoptera)、直翅目(Orthoptera)、網翅目(Dictyoptera)、鞘翅目(Coleoptera)、蚤目(Siphonaptera)、膜翅目(Hymenoptera)和等翅目(Isoptera)的感染以及其他的無脊骨的有害生物，例如，蟎類、線蟲類和軟體動物有害生物。昆蟲、蟎類、線蟲類和軟體動物在下文中總稱為有害生物。該等可藉由使用本發明化合物抵抗和控制的有害生物包括該等與農業(該術語包括食物和纖維產物的作物之生長)、園藝和動物農事、寵物、林產和蔬菜源(例如水果，穀粒和木材)的產物之儲存有關之有害生物；該等與人造結構的損害及人和動物的疾病傳播有關之有害生物；以及討厭的有害生物(例如蒼蠅)。

可被本發明之組成物控制之有害生物類包括：桃蚜(Myzus persicae)(蚜蟲)、棉蚜(Aphis gossypii)(蚜蟲)、豆蚜(Aphis fabae)(蚜蟲)、盲蝽屬(Lygus spp.)(盲蝽)、紅椿屬(Dysdercus spp.)(盲蝽)、褐飛蝨(Nilaparvata lugens)(飛虱(planthopper))、黑尾葉蟬(Nephotettix incticeps)(葉蟬(leafhopper))、綠椿屬(Nezara spp.)(椿象(stinkbugs))、褐椿

屬 (*Euschistus* spp.)(椿象)、緣椿屬 (*Leptocorisa* spp.)(椿象)、西方花薊馬 (*Frankliniella occidentalis*)(薊馬)、薊馬屬 (*Thrips* spp.)(薊馬)、馬鈴薯甲蟲 (*Leptinotarsa decemlineata*)(科羅拉多馬鈴薯甲蟲 (*Colorado potato beetle*))、棉象蟲 (*Anthonomus grandis*)(棉鈴蟲 (*bollworm*))、介殼蟲屬 (*Aonidiella* spp.)(介殼蟲)、粉蝨屬 (*trialeurodes* spp.)(白粉蝨 (*white flies*))、菸草粉蝨 (*Bemisia tabaci*)(白粉蝨)、歐洲玉米螟 (*Ostrinia nubilalis*)(歐洲玉米螟)、海灰翅夜蛾 (*Spodoptera littoralis*)(棉葉蟲 (*cotton leafworm*))、菸草青蟲 (*Heliothis virescens*)(煙夜蛾 (*tobacco budworm*))、玉米穗蟲 (*Helicoverpa armigera*)(棉鈴蟲)、美洲棉鈴蟲 (*Helicoverpa zea*)(棉鈴蟲)、棉捲葉螟 (*Sylepta derogata*)(棉捲葉蟲)、大菜粉蝶 (*Pieris brassicae*)(白粉蝶)、小菜蛾 (*Plutella xylostella*)(吊絲蟲 (*diamond back moth*))、地老虎屬 (*Agrotis* spp.)(切根蟲)、二化螟蟲 (*Chilo suppressalis*)(稻鑽心蟲)、飛蝗 (*Locusta migratoria*)(蝗蟲)、澳洲蝗蟲 (*Chortiocetes terminifera*)(蝗蟲)、條葉甲屬 (*Diabrotica* spp.)(根蟲)、蘋果全爪蹣 (*Panonychus ulmi*)(歐洲紅蹣)、柑橘全爪蹣 (*Panonychus citri*)(柑桔葉蹣)、二點葉蹣 (*Tetranychus urticae*)(二點葉蹣 (*two-spotted spider mite*))、紅葉蹣 (*Tetranychus cinnabarinus*)(紅蜘蛛 (*carmine spider mite*))、柑桔銹蟬 (*Phyllocoptruta oleivora*)(柑桔鏽壁蝨 (*citrus rust mite*))、側多食跗線蹣 (*polyphagotarsonemus latus*)(細蹣)、短鬚蹣屬 (*Brevipalpus* spp.)(平蹣 (*flat*

mites))、牛壁蝨 (*Boophilus microplus*)(牛蚤)、狗壁蝨 (*Dermacentor variabilis*)(美洲狗蚤)、貓蚤 (*Ctenocephalides felis*)(貓蚤)、斑潛蠅屬 (*Liriomyza* spp.)(潛葉蟲 (leafminer))、家蠅 (*Musca domestica*)(家蠅)、埃及斑蚊 (*Aedes aegypti*)(蚊蟲)、瘧蚊屬 (*Anopheles* Spp.)(蚊蟲)、家蚊屬 (*Culex* Spp.)(蚊蟲)、綠頭蒼蠅屬 (*Lucillia* spp.)(麗蠅 (blowflies))、德國蟑螂 (*Blattella germanica*)(蟑螂)、美洲蟑螂 (*Periplaneta americana*)(蟑螂)、東方蟑螂 (*Blatta orientalis*)(蟑螂)、澳白蟻科 (*Mastotermitidae*)(例如 *Mastotermes* spp.)、蘋白蟻科 (*Kalotermitidae*)(例如新白蟻屬 (*Neotermes* spp.))、鼻白蟻科 (*Rhinotermitidae*)(例如家白蟻 (*Coptotermes formosanus*)、黃胸散白蟻 (*Reticulitermes flavipes*)、*R. speratu*、*R. virginicus*、西方犀白蟻 (*R. hesperus*) 和桑特散白蟻 (*R. santonensis*))和白蟻科 (*Termitidae*)(例如黃球土白蟻 (*Globitermes sulphureus*))之白蟻、熱帶火蟻 (*Solenopsis geminata*)(火蟻)、小黃家蟻 (*Monomorium pharaonis*)(法老蟻)、毛蝨屬 (*Damalinia* spp.)和長顎虱屬 (*Linognathus* spp.)(羽虱 (biting lice)和血虱 (sucking lice))、根瘤線蟲 (*Meloidogyne* spp.)(根瘤線蟲)、包囊線蟲 (*Globodera* spp.)和包囊線蟲 (*Heterodera* spp.)(囊胞線蟲)、根腐線蟲屬 (*Pratylenchus* spp.)(壞疽線蟲 (lesion nematodes))、*Rhodopholus* spp.(香蕉穿孔線蟲)、半穿刺蟲屬 (*Tylenchulus* spp.)(柑桔線蟲)、捻轉胃蟲 (*Haemonchus Contorlus*)(理發標線蟲 (barber pole worm))、克氏蛔蟲

(*Caenorhabditis elegans*) (醋小線蟲(vinegar eelworm))、毛圓線蟲屬(*trichostrongylus* spp.)(消化道線蟲)和庭院灰蛞蝓(*Deroceras reticulatum*)(蛞蝓)。

以上所述有害生物之實例為：

來自蟎目(Acarina)、例如、

Acalitus 屬、癭蟎屬(*Aculus* spp)、*Acaricalus* 屬、*Aceria* 屬、粗角粉蟎(*Acarus siro*)、花蜱屬(*Amblyomma* spp.)、隱喙蜱屬(*Argas* spp.)、牛蜱屬(*Boophilus* spp)、短須蟎屬(*Brevipalpus* spp)、苔蟎屬(*Bryobia* spp)、*Calipitimerus* 屬、恙蟎屬(*Chorioptes* spp)、雞皮刺蟎(*Dermanyssus gallinae*)、家刺皮蟎屬(*Dermatophagoides* spp)、東方葉蟎屬(*Eotetranychus* spp)、癭蟎屬(*Eriophyes* spp)、紅葉蟎屬(*Hemitarsonemus* spp)、長鬚蜱屬(*Hyalomma* spp)、硬蜱屬(*Ixodes* spp)、小爪蟎屬(*Olygonychus* spp)、喙蜱屬(*Ornithodoros* spp)、側多食跌線蟎(*Polyphagotarsonemus latus*)、紅蜘蛛屬(*Panonychus* spp.)、橘銹蟎(*Phyllocoptruta oleivora*)、狹膚線蟎屬(*Phytonemus* spp)、側多食跌線蟎(*Polyphagotarsonemus latus*)、癢蟎屬(*Psoroptes* spp)、頭蜱屬(*Rhipicephalus* spp)、根蟎屬(*Rhizoglyphus* spp)、疥蟎屬(*Sarcoptes* spp)、來細蟎屬(*Steneotarsonemus* spp)、線蟎屬(*Tarsonemus* spp)以及紅葉蟎屬(*Tetranychus* spp)；

來自蝨目(order *Anoplura*)、例如、

豬蝨屬(*Haematopinus* spp)、犬蝨屬(*Linognathus* spp)、蝨蟎屬(*Pediculus* spp)、癭棉蚜屬(*Pemphigus* spp)以及桃根

蚜屬 (*Phylloxera* spp) ;

來自鞘翅目 (order *Coleoptera*)、例如、

叩頭蟲屬 (*Agriotes* spp)、歐洲鰓角金龜 (*Amphimallon majale*)、東方甲蟲 (*Anomala orientalis*)、棉鈴象鼻蟲屬 (*Anthonomus* spp)、白甲蟲 (*Aphodius* spp)、擬花螢 (*Astylus atromaculatus*)、金龜子屬 (*Ataenius* spp)、線形隱食甲 (*Atomaria linearis*)、甜菜脛跳甲 (*Chaetocnema tibialis*)、葉甲屬 (*Cerotoma* spp)、金針蟲屬 (*Conoderus* spp)、象鼻蟲屬 (*Cosmopolites* spp)、六月甲蟲 (*Cotinis nitida*)、象甲屬 (*Curculio* spp)、犀金龜屬 (*cyclocephala* spp)、經節蟲屬 (*Dermestes* spp)、黃守瓜屬 (*Diabrotica* spp)、兜蟲 (*Diloboderus abderus*)、瓢蟲屬 (*Epilachna* spp)、伊甲蟲屬 (*Eremnus* spp)、白蟻螯 (*Heteronychus arator*)、咖啡果小蠹蟲 (*Hypothenemus hampei*)、*Lagria vilosa*、馬鈴薯甲蟲 (*Leptinotarsa decemLineata*)、稻象甲屬 (*Lissorhoptrus* spp)、水象鼻蟲屬 (*Liogenys* spp)、粉甲蟲屬 (*Maecolaspis* spp)、栗色絨金龜 (*Maladera castanea*)、蚤蠅屬 (*Megascelis* spp)、*Melighetes aeneus*、粉金龜屬 (*Melolontha* spp)、*Myochrous armatus*、鋸谷盜屬 (*Orycaephilus* spp)、象甲屬 (*Otiorhynchus* spp)、鰓金龜屬 (*Phyllophaga* spp)、佛泡蟲屬 (*Phlyctinus* spp)、弧麗金龜屬 (*Popillia* spp)、蚤跳甲屬 (*Psylliodes* spp)、*Rhyssomatus aubtilis*、長蠹蟲屬 (*Rhizopertha* spp)、金龜科 (*Scarabeidae*)、米象屬 (*Sitophilus* spp)、蛾屬 (*Sitotroga* spp)、偽金針蟲屬 (*Somaticus* spp)、象

甲 (Sphenophorus spp)、豆莖象甲 (Sternechus subsignatus)、粉甲蟲屬 (Tenebrio spp)、擬穀盜屬 (Tribolium spp) 以及經節蟲屬 (Trogoderma spp) ;

來自雙翅目 (*Diptera*)、例如、

斑蚊屬 (*Aedes* spp.)、瘧蚊屬 (*Anopheles* spp.)、高粱芒角蠅 (*Antherigona soccata*)、*Bactrocea oleae*、毛蚊 (*Biblio hortulanus*)、蕈蚊屬 (*Bradysia* spp)、麗蠅屬 (*Calliphora erythrocephala*)、地中海果實蠅 (*Ceratitis* spp)、金蠅屬 (*Chrysomyia* spp)、致倦庫蚊 (*Culex* spp)、皮蠅屬 (*Cuterebra* spp)、果蠅屬 (*Dacus* spp)、*Delia* 屬、猩猩蠅 (*Drosophila melanogaster*)、姬家蠅屬 (*Fannia* spp)、馬蠅屬 (*Gastrophilus* spp)、*Geomyza tripunctata*、舌蠅屬 (*Glossina* spp)、皮蠅屬 (*Hypoderma* spp)、*Hyppobosca* 屬、潛蠅屬 (*Liriomyza* spp)、綠蠅屬 (*Lucilia* spp)、*Melanagromyza* 屬、家蠅 (*Musca* spp)、羊蠅屬 (*Oestrus* spp)、*Orseolia* 屬、*Oscinella frit*、菠菜潛葉蛾 (*Pegomyia hyoscyami*)、蚤蠅屬 (*Phorbia* spp)、*Rhagoletis* 屬、*Rivelia quadrifasciata*、*Scatella* 屬、*Sciara* 屬、螫蠅屬 (*Stomoxys* spp)、虻屬 (*Tabanus* spp)、*Tannia* 屬以及沼澤大蚊 (*Tipula* spp) ;

來自半翅目，例如、

瘤緣蟬屬 (*Acanthocoris scabrator*)、喜綠椿蟬屬 (*Acrosternum* spp)、鬚長盲椿象 (*Adelphocoris lineolatus*)、*Amblypelta nitida*、*Bathycoelia thalassina*、長椿屬 (*Blissus* spp)、臭蟲屬 (*Cimex* spp)、*Clavigralla tomentosicollis*、盲

蝽屬 (*Creontiades* spp)、*Distantiella theobroma*、*Dichelops furcatus*、蝽象屬 (*Dysdercus* spp)、*Edessa* 屬、*Euchistus* 屬、*Eurydema pulchrum*、刺蝽屬 (*Eurygaster* spp)、*Halyomorpha halys*、蝽象 (*Horcias nobilellus*)、豬緣蝽屬 (*Leptocorisa* spp)、盲蝽屬 (*Lygus* spp)、*Margarodes* 屬、*Murgantia histrionic*、*Neomegalotomus* 屬、*Nesidiocoris tenuis*、*Nezara* 屬、*Nysius simulans*、盾蝽 (*Oebalus insularis*)、擬配軍蟲屬 (*Piesma* spp)、壁蝽屬 (*Piezodorus* spp)、紅腹獵蝽屬 (*Rhodnius* spp)、可可褐盲蝽 (*Sahlbergella singularis*)、土蝽 (*Scaptocoris castanea*)、稻黑蝽屬 (*Scotinophara* spp)、*Thyanta* 屬、椎蝽屬 (*Triatoma* spp)、*Vatiga illudens* ;

Acyrtosium pisum、*Adalges* 屬、*Agalliana ensigera*、*Agonoscena targionii*、*Aleurodicus* 屬、*Aleurocanthus* 屬、*Aleurolobus barodensis*、*Aleurothrixus floccosus*、*Aleyrodes brassicae*、*Amarasca biguttula*、*Amritodus atkinsoni*、*Aonidiella* 屬、*Aphididae*、*Aphis* 屬、*Aspidiotus* 屬、茄溝無網蚜 (*Aulacorthum solani*)、*Bactericera cockerelli*、粉虱屬 (*Bemisia* spp)、微管蚜屬 (*Brachycaudus* spp)、甘藍蚜 (*Brevicoryne brassicae*)、*Cacopsylla* 屬、*Cavariella aegopodii* Scop.、蠟蚧屬 (*Ceroplastes* spp.)、茶褐圓蚧 (*Chrysomphalus aonidium*)、*Chrysomphalus dictyospermi*、*Cicadella* 屬、*Cofana spectra*、隱瘤額蚜屬 (*Cryptomyzus* spp)、葉蟬屬 (*Cicadulina* spp)、軟蚧 (*Coccus hesperidum*)、葉蟬 (*Dalbulus maidis*)、粉虱屬 (*Dialeurodes* spp)、木虱 (*Diaphorina citri*)、

Diuraphis noxia、圓尾蚜屬 (*Dysaphis* spp)、微葉蟬屬 (*Empoasca* spp)、棉蚜 (*Eriosoma larigerum*)、斑葉蟬屬 (*Erythroneura* spp)、*Gascardia* 屬、*Glycaspis brimblecombei*、*Hyadaphis pseudobrassicae*、桃吹粉蚜屬 (*Hyalopterus* spp)、*Hyperomyzus pallidus*、葉蟬 (*Idioscopus clypealis*)、*Jacobiasca lybica*、稻灰飛虱屬 (*Laodelphax* spp)、蠟蚧屬 (*Lecanium corni*)、蠣蚧屬 (*Lepidosaphes* spp)、*Lopaphis erysimi*、*Lyogenys maidis*、長鬚蚜屬 (*Macrosiphum* spp)、*Mahanarva* 屬、*Metcalfa pruinosa*、薔薇麥蚜 (*Metopolophium dirhodum*)、*Myndus crudus*、桃蚜屬 (*Myzus* spp)、*Neotoxoptera* 屬、*Nephotettix* 屬、褐飛虱屬 (*Nilaparvata* spp)、*Nippolachnus piri* Mats、*Odonaspis ruthae*、*Oregma lanigera* Zehnter、楊柳粉虱 (*Parabemisia myricae*)、木虱 (*aratrioza cockerelli*)、盾蚧屬 (*arlatoria* spp)、癭棉蚜屬 (*Pemphigus* spp)、玉米飛虱 (*Peregrinus maidis*)、*Perkinsiella* 屬、瘤蚜 (*Phorodon humuli*)、桃根蚜屬 (*Phylloxera* spp)、粉蚧屬 (*Planococcus* spp)、桑白蚧 (*Pseudaulacaspis* spp)、粉介殼蟲 (*Pseudococcus* spp)、*Pseudatomoscelis seriatus*、木虱蟲 (*Psylla* spp)、*Pulvinaria aethiopica*、圓蚧屬 (*Quadraspidotus* spp)、蟬 (*Quesada gigas*)、*Recilia dorsalis*、頸狀蚜屬 (*Rhopalosiphum* spp)、扁介殼蟲屬 (*Saissetia* spp)、*Scaphoideus* 屬、麥二叉蚜 (*Schizaphis* spp)、*Sitobion* 屬、白背飛虱 (*Sogatella furcifera*)、*Spissistilus festinus*、*Tarophagus Proserpina*、二叉蚜屬 (*Toxoptera* spp)、桑粉蝨

(*Trialeurodes* spp)、*Tridiscus sporoboli*、*Trionymus* 屬、木虱屬 (*Trioza erytrae*)、盾蚧屬 (*Unaspis citri*)、葉蟬屬 (*Zygina flammigera*)、*Zyginidia scutellaris*；

來自膜翅目，例如，

切葉蟻屬 (*Acromyrmex*)、*Arge* 屬、螞蟻 (*Atta* spp)、*Cephus* 屬、松葉蜂屬 (*Diprion* spp)、*Diprionidae*、*Gilpinia polytoma*、葉蜂屬 (*Hoplocampa* spp)、蟻屬 (*Lasius* spp)、廚蟻 (*Monomorium pharaonis*)、*Neodiprion* 屬、*Pogonomyrmex* 屬、*Solenopsis invicta*、*Solenopsis* 屬以及胡蜂屬 (*Vespa* spp)；

來自等翅目，例如、

家白蟻 (*Coptotermes* spp)、*Cornitermes cumulans*、*Incisitermes* 屬、*Macrotermes* 屬、澳洲白蟻 (*Mastotermes* spp)、*Microtermes* 屬、犀白蟻屬 (*Reticulitermes* spp)；*Solenopsis geminnate*、

來自鱗翅目，例如、

Acleris 屬、捲葉蛾屬 (*Adoxophyes* spp)、*Aegeria* 屬、地老虎屬 (*Agrotis* spp)、棉葉波紋夜蛾 (*Alabama argillaceae*)、*Amylois* 屬、夜蛾屬 (*Anticarsia gemmatalis*)、*Archips* 屬、*Argyresthia* 屬、*Argyrotaenia* 屬、*Autographa* 屬、棉葉穿孔潛蛾 (*Bucculatrix thurberiella*)、夜蛾屬 (*Busseola fusca*)、*Cadra cautella*、桃蛀果蛾 (*Carposina nipponensis*)、螟屬 (*Chilo* spp)、雲杉捲葉蛾 (*Choristoneura* spp)、*Chrysoteuchia topiaria*、葡萄果蠹蛾 (*Clysia ambiguella*)、*Cnaphalocrocis* 屬、*Cnephasia* 屬、*Cochylis*

屬、*Coleophora* 屬、*Colias lesbia*、*Cosmophila flava*、*Crambus* 屬、*Crocidolomia binotalis*、*Cryptophlebia leucotreta*、*Cydalima perspectalis*、小卷蛾屬 (*Cydia* spp)、野螟屬 (*Diaphania perspectalis*)、小蔗螟 (*Diatraea* spp)、*Diparopsis castanea*、埃及金剛鑽 (*Earias* spp)、非洲莖螟 (*Eldana saccharina*)、粉螟 (*Ephestia* spp)、小卷蛾屬 (*Epinotia* spp)、*Estigmene acrea*、*Etiella zinckinella*、*Eucosma* spp、環針單紋卷蛾 (*Eupoecilia ambiguella*)、毒蛾 (*Euproctis* spp)、切根蟲屬 (*Euxoa* spp)、褐夜蛾屬 (*Feltia jaculiferia*)、*Grapholita* 屬、*Hedya nubiferana*、棉鈴蟲屬 (*Heliothis* spp)、菜心螟 (*Hellula undalis*)、*Herpetogramma* 屬、*Hyphantria cunea*、*Keiferia lycopersicella*、南美玉米苗斑螟 (*Lasmopalpus lignosellus*)、潛葉蛾屬 (*Leucoptera scitella*)、*Lithocollethis* 屬、捲蛾 (*Lobesia botrana*)、*Loxostege bifidalis*、毒蛾屬 (*Lymantria* spp)、萊氏蛾 (*Lyonetia* spp)、金龜 (*Malacosoma* spp)、*Mamestra brassicae*、*Manduca sexta*、東方黏蟲 (*Mythimna* spp)、*Noctua* spp、*Operophtera* 屬、*Orniodes indica*、玉米螟屬 (*Ostrinia nubilalis*)、*Pammene* 屬、*Pandemis* 屬、小眼夜蛾 (*Panolis flammea*)、*Papaipema nebris*、紅鈴蟲 (*Pectinophora gossypiella*)、潛葉蛾屬 (*Perileucoptera coffeella*)、黏蟲屬 (*Pseudaletia unipuncta*)、蠹蛾屬 (*Phthorimaea operculella*)、粉蝶 (*Pieris rapae*)、粉蝶屬 (*Pieris* spp)、小菜蛾 (*Plutella xylostella*)、巢蛾屬 (*Prays* spp)、大豆夜蛾 (*Pseudoplusia* spp)、薄荷灰夜蛾 (*Rachiplusia nu*)、*Richia*

albicosta、白禾螟蛾屬 (*Scirpophaga* spp)、蛀莖夜蛾屬 (*Sesamia* spp)、捲葉蛾屬 (*Sparganothis* spp)、黏蟲屬 (*Spodoptera* spp)、*Sylepta derogate*、透翅蛾屬 (*Synanthedon* spp)、*Thaumetopoea* 屬、櫟綠捲葉蛾 (*Tortrix* spp)、夜蛾屬 (*Trichoplusia* ni)、番茄斑潛蠅 (*Tuta absoluta*) 以及櫻桃巢蛾 (*Yponomeuta* spp)；

來自食毛目，例如、

Damalinea 屬以及羽蝨屬 (*Trichodectes* spp)；

來自直翅目，例如、

東方蜚蠊 (*Blatta* spp)、蜚蠊 (*Blattella* spp)、螻蛄 (*Gryllotalpa* spp)、馬得拉蜚蠊 (*Leucophaea maderae*)、飛蝗屬 (*Locusta* spp)、*Neocurtilla hexadactyla*、美洲蜚蠊 (*Periplaneta* spp)、*Scapteriscus* spp 以及群居蚱蜢 (*Schistocerca* spp)

來自嚙蟲目，例如、

書蝨屬 (*Liposcelis* spp)；

來自蚤目，例如、

貓蚤屬 (*Ceratophyllus* spp)、櫛頭蚤屬 (*Ctenocephalides* spp) 以及鼠蚤屬 (*Xenopsylla cheopis*)；

來自纓翅目，例如、

Calliothrips phaseoli、薊馬屬 (*Frankliniella* spp)、薊馬屬 (*Heliothrips* spp)、桃薊馬 (*Hercinothrips* spp)、*Parthenothrips* 屬、黃薊馬屬 (*Scirtothrips aurantii*)、*Sericothrips variabilis*、薊馬 (*Taeniothrips* spp)、薊馬屬

(Thrips spp)；

來自總尾目，例如、

西洋衣魚(*Lepisma saccharina*)。

本發明的活性成分可用於控制、亦即包含或破壞以上所述有害生物，該有害生物係特別發生在植物上、特別是在有用植物以及在農業、園藝及林業中的觀賞用植物上，或在此等植物之器官例如果實、花、葉、莖幹、塊莖或根上、以及在某些情況中甚至植物器官生長較慢者仍然受保護而免於這些有害生物之侵害。

合適的目標作物為，特別是穀物(例如小麥、大麥、裸麥、燕麥、稻米、玉米或蜀黍)；甜菜根(例如糖或飼料甜菜)；果實(如仁果類、核果類或漿果類，例如蘋果、梨子、梅子、桃子、杏仁、櫻桃、類例如草莓、覆盆子或黑莓)；豆科作物(如大豆、扁豆、碗豆或黃豆)；油料作物(如油菜籽、芥末、罌粟、橄欖、向日葵、椰子、蓖麻油植物、可可豆或落花生)；黃瓜科植物(如南瓜、黃瓜或檸檬)；纖維植物(如棉、亞麻、大麻或麻蕒)；柑桔類果實(如橘子、檸檬、葡萄柚或柑橘)；蔬菜類(如菠菜、萵苣、蘆筍、包心菜、胡蘿蔔、洋蔥、蕃茄、馬鈴薯、或甜椒)；樟科(如酪梨、樟樹或樟腦)、以及煙草、堅果、咖啡、茄子、甘蔗、茶、胡椒、葡萄樹、蛇麻類、澤瀉科、天然橡膠植物及觀賞木。

視植物物種或植物品種、其位置和生長條件(土壤、氣候、植被期間、飲食)而定，根據本發明的處理也可能導致超加成性。因此，舉例來說，減少施用率及/或擴大的

活性範圍及/或根據本發明之組成物以及導致更好的植物生長、對高或更低的溫度耐受性增加、對乾旱或水或土壤中的含鹽量耐受性增加、增加開花的表現，更容易收穫加速成熟、較高的收成、更好的品質及/或更高的收穫產品的營養價值、更好的存儲能力及/或收穫的產品可加工係可能的，其超過實際上可以被預期的效果。

式 I 化合物與安全劑一般係以組成物施用，組成物例如乳化濃縮物，懸浮濃縮物，直接噴灑或可稀釋溶液，可分散膏狀物，稀釋乳化物，可溶性粉末，可分散粉末，可濕潤粉末，粉塵，顆粒或聚合物質包覆，其包括至少一種本發明之活性成份且被選擇適合所欲目標和現有環境。

在此等組成物中，活性成份係以純形式被使用，固體活性成例如特定顆粒尺寸，或者，較佳與至少一種傳統用於習知調配物用的助劑一起使用，例如延展劑(例如溶劑或固體載劑)，或者表面活性化合物(界面活性劑)。

合適溶劑之實例為未氫化或部分氫化的芳香族烴，較佳為 C8 至 C12 烷基苯，例如二甲苯混合物，烷基化萘或四氫萘，脂肪族或環脂肪族烴，例如石蠟或環己烷，醇類，例如乙醇，丙醇或丁醇，二醇和醚和酯，例如丙二醇，二丙二醇醚，乙二醇或乙二醇單甲醚或乙二醇單乙醚，酮類，例如環己酮，異佛酮或二丙酮醇，強極性溶劑，例如 N-甲基吡咯-2-酮，二甲基亞砷或 N-二甲基甲醯胺，水，未環氧化或環氧化蔬菜油，例如未環氧化或環氧化菜籽油，蓖麻子油，椰子油或，大豆油和聚矽氧油。

用於例如粉塵和可分散粉末之固體載體，依往例為磨天然礦物例如方解石，滑石，高嶺土，蒙脫石或凹凸棒石。為了改良物理性質，可能添加高度分散二氧化矽或高度分散吸收性聚合物。供顆粒使用的合適的顆粒吸附性載體為多孔型態，例如輕石，砂礫磚(brick grit)，海泡石或膨潤土，和合適的非吸收載體材料為方解石或砂。除此之外，可以使用大量數目的無機或有機天然之顆粒化材料，特別是白雲石或碎植物殘留物。

合適的表面活性化合物，依被調配的活性成份的型態而定，係為非離子性、陽離子性及/或陰離子性界面活性劑或界面活性劑混合物，其具有優良的乳化、分散和濕潤性質。以下所提到的界面活性劑僅被視為實例；數量大的其他為此技藝之調配物所習用的界面活性劑且適合本發明者皆記載於相關文獻中。

合適的非離子性界面活性劑為，特別是飽和或不飽和脂肪酸或烷基酚之脂肪族或環脂肪族之聚二醇醚衍生物，其在(環)脂肪烴基團中可包含約 3 至約 30 個二醇醚基團及約 8 至約 20 個碳原子或者烷基酚之烷基部分可包含約 6 至約 18 個碳原子。亦合適者為水溶性聚環氧乙烷加合物，其具有烷基鏈具有 1 至約 10 個碳原子且約 20 至約 250 個乙二醇醚基團和約 10 至約 100 個丙二醇醚基團之聚丙二醇、乙烯二胺基聚丙二醚或烷基聚丙二醇。一般而言，上述化合物包括每丙二醇單元有 1 至約 5 個乙二醇單元。可提到的實例為壬基苯氧基乙氧基乙醇，蓖麻子油聚二醇醚，聚

丙二醇/聚環氧乙烷加合物，三丁基苯氧基聚乙氧基乙醇，聚乙二醇或辛基苯氧基聚乙氧基乙醇。亦合適者為聚氧基乙烯山梨糖醇之脂肪酸酯，例如聚氧基乙烯山梨糖醇三油酸酯。

陽離子界面活性劑為，特別是四級銨鹽，其一般具有至少一個約 8 至約 22 個碳原子之烷基作為取代基且作低碳數烷基或羥基烷基或苄基之另外取代基(未鹵化或經鹵化)。此等鹽較佳為鹵化物形式，甲基硫酸鹽或乙基硫酸鹽。其實例為硬脂基三甲基氯化銨和苄基雙(2-氯乙基)乙基溴化銨。

合適的陰離子界面活性劑之實例為水溶性皂或水溶性合成表面活性化合物。合適皂的實例為具有約 10 至約 22 個碳原子之脂肪酸之鹼、鹼土或(未經取代或經取代)銨鹽，例如油酸或硬脂酸，或天然脂肪酸混合物之鈉鹽或鉀鹽，其可得自於例如椰子油或妥爾油；一定要提到脂肪酸甲基牛磺酸鹽。然而，合成界面活性劑為經常使用者，特別是脂肪磺酸鹽，脂肪硫酸鹽，磺酸化苯並咪唑衍生物或烷基芳基磺酸鹽。依往例，脂肪磺酸鹽和脂肪硫酸鹽為鹼、鹼土或(未經取代或經取代)銨鹽且其一般理解其係包括鹼基之烷基部分；會提到的實例為木質磺酸、十二基硫酸酯或脂肪醇硫酸鹽混合物之鈉鹽或鈣鹽，其係製備於天然脂肪酸。此基團亦包括硫酸酯之鹽和脂肪醇/環氧乙烷磺酸加合物。此磺化苯並咪唑衍生物較佳包含 2 個磺基且約 8 至約 22 個碳原子之脂肪酸基。烷基芳基磺酸鹽之實例為癸基苯

磺酸、二丁基萘磺酸或萘磺酸/甲醛縮合物之鈉鹽、鈣鹽或三乙醇銨鹽。再者，亦可能者為合適的磷酸鹽，例如對-壬基酚/(4-14)環氧乙烷加合物之磷酸酯之鹽，或磷脂。進一步適合的磷酸酯為磷酸與脂族或芳族醇之三酯，及/或烷基磷酸與脂族或芳族醇之二酯，其為高效能油類型佐劑。舉例而言，此等三酯已在 WO0147356、WO0056146、EP-A-0579052 或 EP-A-1018299 中有所敘述或市面上可以其化學名稱購得。用於本新穎組成物中之較佳磷酸三酯為磷酸參(2-乙基己基)酯、磷酸參正辛酯及磷酸參丁氧基乙酯，其中以磷酸參(2-乙基己基)酯為最佳。適合的烷基磷酸雙酯為雙-(2-乙基己基)-(3-乙基己基)-磷酸酯、雙-(2-乙基己基)-(正辛基)-磷酸酯、二丁基-丁基磷酸酯及雙(2-乙基己基)-三仲丙基-磷酸酯，其中以雙-(2-乙基己基)-(正辛基)-磷酸酯為特佳。

本發明之組成物可較佳另外包括添加劑，其包含源於植物或動物之油、礦物油、該等油之烷基酯或該等油與油衍生物之混合物。以噴霧混合物計，本發明之組成物中所用油添加劑的量一般為 0.01% 至 10%。舉例而言，可在已製備噴霧混合物之後添加所要濃度之油添加劑至噴霧罐中。較佳油添加劑包含礦物油；或源於植物之油，例如菜籽油例如 ADIGOR® 及 MERO®、橄欖油或向日葵油；乳化植物油，諸如 AMIGO® (Rhône-Poulenc Canada Inc.)；源於植物之油的烷基酯，例如甲基衍生物；或源於動物之油，諸如魚油或牛脂。較佳添加劑含有例如基本上 80 重量%之魚油

烷基酯及 15 重量%之甲基化菜籽油作為活性組分，以及 5 重量%之習用乳化劑及 pH 值調節劑。尤佳之油添加劑包含 C_8 - C_{22} 脂肪酸烷基酯，尤其 C_{12} - C_{18} 脂肪酸之甲基衍生物，例如具重要價值的月桂酸、棕櫚酸及油酸之甲酯。彼等酯稱為月桂酸甲酯 (CAS-111-82-0)、棕櫚酸甲酯 (CAS-112-39-0) 及油酸甲酯 (CAS-112-62-9)。較佳脂肪酸甲酯衍生物為 Emery®2230 及 2231 (Cognis GmbH)。彼等及其他油衍生物亦獲知於 Compendium of Herbicide Adjuvants, 第 5 版, Southern Illinois University, 2000。此外，烷氧基化脂肪酸可用於本發明組成物作為添加劑以及作為以聚甲基矽氧烷為基礎之添加劑，其已敘述於 WO 08/037373。

油添加劑之應用及作用可藉由與表面活性物質(諸如非離子型、陰離子型或陽離子型界面活性劑)組合而進一步改良。適合之陰離子型、非離子型及陽離子型界面活性劑之實例列於 WO97/34485 之第 7 頁及第 8 頁上。較佳表面活性物質為十二烷基苯甲基磺酸鹽類型之陰離子型界面活性劑，尤其為其鈣鹽；以及脂肪醇乙氧基化物類型之非離子型界面活性劑。尤佳者為乙氧基化程度為 5 至 40 之乙氧基化 C_{12} - C_{22} 脂肪醇。市售界面活性劑之實例為 Genapol 型 (Clariant AG)。聚矽氧界面活性劑亦較佳，尤其經聚烷基氧化物改質之七甲基三矽氧烷，其可例如以 Silwet L-77® 購得；以及全氟化界面活性劑。以總添加劑計，表面活性物質之濃度一般為 1 重量%至 30 重量%。由油或礦物油或其衍生物與界面活性劑之混合物組成之油添加劑的實例為

Edenor ME SU®、Turbocharge® (Syngenta AG, CH) 或 Actipron® (BP Oil UK Limited, GB)。

亦可以將該表面活性物質單獨用於調配物中，亦即無油添加劑。

此外，將有機溶劑添加至油添加劑/界面活性劑混合物中可能有助於使作用進一步增強。適合之溶劑為例如 Solvesso® (ESSO) 及 Aromatic Solvent® (Exxon Corporation)。該等溶劑之濃度可為總重量之 10 重量%至 80 重量%。可與溶劑混合之此等油添加劑描述於例如 US-A-4,834,908 中。其中所揭示之市售油添加劑係已知的名稱 MERGE® (BASF Corporation)。根據本發明較佳之另一油添加劑為 SCORE® (Syngenta Crop Protection Canada)。

為了增強本發明組成物之作用，除以上所列之油添加劑外，亦有可能將烷基吡咯啉酮之調配物(例如 Agrimax®)添加至噴霧混合物中。亦可使用合成晶格之調配物，例如聚丙稀醯胺、聚乙稀基化合物或聚-1-對薄荷烯(例如 Bond®、Courier®或 Emerald®)。亦有可能將含有丙酸之溶液(例如 Eurokem Pen-e-trate®)作為作用增強劑添加至噴霧混合物中。

循往例，本發明之組成物包含 0.1 重量%至 99 重量%、尤其 0.1 重量%至 95 重量%之式 I 活性成分及 1 重量%至 99.9 重量%之至少一種固體或液體佐劑，循往例有可能組成物之 0 重量%至 25 重量%、特別是 0.1 重量%至 20 重量%為界面活性劑(在每一個情況下，%表示重量百分比)。雖然濃縮組成

物傾向於較佳為市售產品，循往例使用稀組成物，其實質上具有較低的濃度的活性成分。

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

根據本發明組成物係以本身習知之方法在沒有助劑之下例如藉研磨、篩選及/或壓縮固體活性成份以及在至少一種助劑存在下藉緊密混合及/或研磨活性成份與助劑而加以製備。這些用於製備組成物的方法以及化合物 I 用於製備這些組成物的用途亦為本發明標的。

本發明另一方面係提供一種對抗及控制有害生物之方法，其包含用殺蟲、殺線蟲或殺軟體動物有效量之本發明組成物處理有害生物或有害生物所在地或易遭受有害生物攻擊的植物。

施用組成物之方法，亦即為控制上述型態有害生物之

方法，例如噴灑、噴霧化、粉化、刷塗、追肥，散佈或倒入，其經選定以適合現有環境之所欲目的以及組成物在控制上述型態有害生物之用途為本發明其他標的。典型的濃度速率介於 0.1 和 1000ppm，較佳介於 0.1 和 500ppm 之間之活性成份。每公畝之施用率一般為每公畝 1 至 2000 克活性成份，特別是 10 至 1000 克/公畝，較佳為 10 至 600 克/公畝。

保護農作物領域之較佳的施用方法為施用至植物葉子(植物施用)，可能選擇頻率及施用率以符合有害生物感染危險。或者，活性成份可經由根部系統達到植物(系統作用)，其係藉由使液態組成物濕潤植物區域或將活性成份以固體形式併入植物區域，例如進入土壤，例如以顆粒(土壤施用)形式。如果為穀物農作物，此類顆粒可計量入穀物田。

根據本發明之組成物亦適合用於保護植物繁殖材料，例如種子，如果實，塊莖或核心，或者苗圃植物對上述型態有害生物。繁殖材料可種植之前被組成物處理，例如在種植之前先處理種子。或者，組成物可被施用種子核(塗覆)，其藉由將核浸入液態組成物，或者藉投固態組成物層。當將繁殖材料植入施用位置時，亦可能施用組成物，例如在鑽孔期間施用播種溝。此等植物繁殖材料之處理方法和因此經處理之植物繁殖材料為另外的發明標的。

進一步的施用根據本發明的組成物的方法包括滴灌施用到土壤，浸漬植物部分，例如根莖或塊莖，淋土壤，以及注入土壤。這些方法是已知的技藝。

為了將本發明之組成物以殺蟲劑、殺蟎劑、殺線蟲劑或殺軟體動物劑施用到有害生物、有害生物的所在地或易受有害生物侵襲的植物，式 I 之化合物以及安全劑通常調配成組成物，其除式 I 化合物之外，適當惰性稀釋劑或載體和，視需要選擇地，界面活性劑(SFA)，例如於 EP-B-1062217 中所述。SFA 等為能夠藉由降低界面張力修正界面(例如，液體/固體，液體/空氣或液體/液體界面)之性質和藉此導致其他性質(例如分散、乳化和濕潤)的改變之化學品。最好所有的組成物(固體和液態調配物兩者)包含(以重量計)0.0001 到 95%(更佳 1 到 85%，例如 5 到 60%)之式 I 化合物。通常以每公頃從 0.1 克到 10 公斤，較佳每公頃從 1 克到 6 公斤，更佳每公頃從 1 克到 1 公斤的比率施用式 I 之化合物使用組成物來控制有害生物。

當使用於浸種時，式 I 之化合物以每公斤種子 0.0001 克到 10 克(例如 0.001 克或 0.05 克)，較佳 0.005 克到 10 克，更佳 0.005 克到 4 克的比率使用。

組成物可以選自數種調配物型式，包含可粉化粉劑(DP)、可溶性粉劑(SP)、水溶性粒劑(SG)、水分散性粒劑(WG)、可濕性粉劑(WP)、粒劑(GR)(緩釋型或快釋型)、可溶性濃縮物(SL)、油溶性液劑(OL)、超低容量溶液(UL)、可乳化濃縮物(EC)、可分散濃縮物(DC)、乳液(水包油型(EW)和油包水型(EO)兩種)、微乳液(ME)、懸浮濃縮物(SC)、以油為基礎之懸浮濃縮物(OD)、噴霧劑、霧化劑/煙霧調配物、膠囊懸浮液(CS)及種子處理調配物。在任何實例中所選擇的

調配物型式將依據所面對的特殊目的及式 I 化合物及視需要的安全劑之物理、化學及生物特性而定。

可粉化粉劑(DP)的製備可藉由將式 I 化合物與視需要的安全劑一或多種固態稀釋劑(例如天然黏土、高嶺土、葉蠟石、膨潤土、氧化鋁、蒙脫土、矽藻岩、白堊土、矽藻土、磷酸鈣、碳酸鈣和碳酸鎂、硫、石灰、麵粉、滑石粉及其它有機和無機固態載體)混合及以機械研磨混合物，形成細粉末。

可溶性粉劑(SP)的製備可藉由將式 I 化合物與視需要的安全劑與一或多種水溶性無機鹽類(如碳酸氫鈉、碳酸鈉或硫酸鎂)或一或多種水溶性有機固體(如多糖類)及視需要與一或多種濕潤劑、一或多種分散劑或該等試劑之混合物混合，以改進水分散度/溶解度。接著將混合物研磨成細粉末。也可將同樣的組成物粒化形成水溶性粒劑(SG)。

可濕性粉劑(WP)的製備可藉由將式 I 化合物與視需要的安全劑與一或多種固態稀釋劑或載體、一或多種濕潤劑及較佳地與一或多種分散劑及視需要與一或多種懸浮劑混合，以促進在液體中的分散。接著將混合物研磨成細粉末。也可將同樣的組成物粒化形成水分散性粒劑(WG)。

粒劑(GR)的形成或藉由將式 I 化合物與視需要的安全劑與一或多種粉末狀固態稀釋劑或載體之混合物粒化，或自預形成之空白顆粒形成，其係藉由將式 I 化合物以及視需要的安全劑(或其在適合的試劑中的溶液)吸收在多孔顆粒物質中(如浮石、鎂鋁海泡石黏土、富勒氏(Fuller' s)土、

矽藻岩、矽藻土或研磨之玉米穗軸)或使式 I 化合物以及視需要的安全劑(或其在適合的試劑中的溶液)吸附在硬核心物質上(如矽、矽酸鹽、無機碳酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽)及若必要時乾燥。常用於輔助吸收或吸附之試劑包含溶劑(如脂肪族和芳香族石油溶劑、醇類、醚類、酮類和酯類)及黏著劑(如聚醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、糖精、糖和植物油)。一或多種其它的添加劑(例如乳化劑、濕潤劑或分散劑)也可以包含在粒劑中。

可分散濃縮物(DC)可藉由將式 I 化合物與視需要的安全劑溶解在水或有機溶劑中(如酮、醇或乙二醇醚)而製備。這些溶液可以包含表面活性劑(例如為了改進在噴霧桶中的水稀釋或預防結晶)。

可乳化濃縮物(EC)或水包油型乳液(EW)的製備可藉由將式 I 化合物與視需要的安全劑溶解在有機溶劑中(視需要包含一或多種濕潤劑、一或多種乳化劑或該等試劑之混合物)。適合在 EC 中使用的有機溶劑包含芳香族烴類(如烷基苯或烷基萘，以 SOLVESSO 100、SOLVESSO 150 和 SOLVESSO 200 為實例; SOLVESSO 為登記的商標)、酮類(如環己酮或甲基環己酮)、醇類(如苯甲醇、糠醇或丁醇)、N-烷基吡咯啉酮類(如 N-甲基吡咯啉酮或 N-辛基吡咯啉酮)、脂肪酸之二甲基鹽胺類(如 C₈-C₁₀ 脂肪酸二甲基甲鹽胺)及氯化烴類。可將 EC 產品在加入水時自發性乳化，產生具有充份穩定性之乳液，允許經由適當的設備噴霧施藥。EW 之製備作用包含獲得或成為液體之式(I)化合物與視需要的安

全劑(假設其在室溫下不是液體，但是其可在合理的溫度下熔融，典型係小於 70°C)或在溶液中的式 I 化合物(藉由將其溶解在適當的溶劑中)及接著將所得液體或溶液在高切變下乳化在含有一或多種 SFA 之水中，以產生乳液。適合在 EW 中使用的溶劑包含植物油、氯化烴類(如氯苯)、芳香族溶劑(如烷基苯或烷基萘)及在水中具有低溶解度的其它適當的有機溶劑。

微乳液(ME)的製備可藉由將水與一或多種溶劑與一或多種 SFA 之摻合物混合，以自發性產生熱力學上穩定的等向性液體調配物。式 I 化合物與視需要的安全劑初期存在於或水或溶劑/SFA 摻合劑中。適合在 ME 中使用的溶劑包含那些用於 EC 或 EW 中所述之溶劑。ME 可為水包油型或油包水型系統(所存在的系統可由導電度測量決定)，並可以適合在相同的調配物中與水溶性及油溶性殺蟲劑混合。ME 適合在水中稀釋，或維持成微乳液或形成慣用的水包油型乳液。

懸浮濃縮物(SC)可以包含細碎的不溶性固體粒子之式 I 化合物與視需要的安全劑的水性或非水性懸浮液。SC 的製備可藉由將式 I 化合物在適合的介質中視需要與一或多種分散劑以球或珠研磨，以產生化合物的細粒子懸浮液。一或多種濕潤劑可以包含在組成物中，並可以含懸浮液，以減低粒子的沉降速度。另一選擇係可將式 I 化合物與視需要的安全劑乾研磨及加入包含上述試劑之水中，以產生所欲的最終產品。

以油為基礎之懸浮濃縮物(OD)可類似地藉由將式 I 化合物及視需要的安全劑之細粉狀不溶性固體微粒懸浮於有機流體(例如至少一種礦物油或植物油)中來製備。OD 可進一步包含至少一種滲透促進劑(例如醇乙氧基化物或相關化合物)、至少一種非離子型界面活性劑及/或至少一種陰離子型界面活化劑及視需要選用之至少一種添加劑，該添加劑選自乳化劑、抑泡劑、防腐劑、抗氧化劑、染料及/或惰性填充物質之群。OD 意欲且適於在使用前以水稀釋，以產生具有足夠穩定性、允許經由適當設備噴霧施用之噴霧溶液。

噴霧調配物包含式 I 化合物與視需要的安全劑及適合的推進劑(例如正丁烷)。也可將式 I 化合物及視需要的安全劑溶解或分散在適合的介質中(例如水或水互溶性液體，如正丙醇)，以提供在未施壓之手動式噴霧幫浦中使用的組成物。

可將式 I 化合物與視需要的安全劑以乾燥狀態與爆破混合物混合，形成適合在封閉的空間中產生含有化合物之煙霧的組成物。

膠囊懸浮液(CS)的製備可藉由類似於製備 EW 調配物之方式，但是以額外的聚合階段得以獲得油小滴的水性分散液，其中將每一個油小滴以聚合殼包膠，並包含式 I 化合物與視需要的安全劑及視需要包含其載體或稀釋劑。聚合殼或以界面聚濃縮反應或以凝聚步驟製造。組成物可以提供經控制釋放的式 I 化合物與視需要的安全劑，並可用於種子處理。也可將式 I 化合物與視需要的安全劑調配在生物可

降解之聚合物基質中，以提供緩慢且經控制釋放的化合物。

也可將式 I 化合物與視需要的安全劑調調配用於種子處理，例如成為粉劑組成物(包含用於乾種子處理(DS)之粉劑、水溶性粉劑(SS)或用於漿料處理之水分散性粉劑(WS))或成為液體組成物(包含可流動濃縮物(FS)、溶液(LS)或膠囊懸浮液(CS))。DS、SS、WS、FS 及 LS 組成物之製備法分別非常類似於上述的 DP、SP、WP、SC 及 DC 組成物的那些製備法。用於處理種子之組成物可以包含有助於組成物與種子黏著的試劑(例如礦物油或膜形成阻劑)。

根據本發明所用的組成物可以包含一或多種添加劑，以改進組成物的生物性能(例如藉由改進濕潤、持著性或在表面上的分布；在處理之表面上的防雨性；或式 I 化合物的吸收或移動性)。這些添加劑包含表面活性劑(SFA)、以油為主之噴霧添加劑，例如特定的礦物油、蔬菜油或天然植物油(如大豆和油菜籽油)及彼等與其它的生物增強佐劑(可以輔助或改良式 I 化合物)之摻合劑。增加式 I 化合物的功效可例如藉由添加銨及/或磷鹽及/或視需要至少一種滲透促進劑例如脂肪醇烷氧化物(例如油菜油甲酯)或植物油酯而達成。

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

適合的陽離子型 SFA 包含四級銨化合物(例如溴化鯨蠟基三甲基銨)、咪唑啉及胺鹽類。

適合的陰離子 SFA 包含脂肪酸之鹼金屬鹽類、硫酸的

脂肪族單酯之鹽類(例如月桂基硫酸鈉)、磺酸化芳香族化合物之鹽類(例如十二烷基苯磺酸鈉、十二烷基苯磺酸鈣、丁基苯磺酸鹽及二-異丙基-與三-異丙基-苯磺酸鈉之混合物)、醚硫酸鹽、醇醚硫酸鹽(例如月桂醇聚氧乙烯醚-3 硫酸鈉)、醚羧酸鹽(例如月桂醇聚氧乙烯醚-3-羧酸鈉)、磷酸酯(來自一或多種脂肪醇與磷酸(以單酯優先)或五氧化二磷(以二酯優先)之間反應的產物,例如在月桂醇與四磷酸之間的反應,此外可將這些產物乙氧基化)、磺基琥珀醯胺酸鹽、石蠟或烯烴磺酸鹽、牛脂酸鹽及木質磺酸鹽。

適合的兩性型 SFA 包含甜菜鹼、丙酸鹽及甘胺酸鹽。

適合的非離子型 SFA 包含環氧烷烴(如環氧乙烷、環氧丙烷、環氧丁烷或其混合物)與脂肪醇(如油醇或鯨蠟醇)或與烷基酚(如辛酚、壬酚或辛基甲酚)之濃縮產物、衍生自長鏈脂肪酸或己糖醇酐之部分酯類、該部分酯類與環氧乙烷之濃縮產物、嵌段聚合物(其包含環氧乙烷和環氧丙烷)、烷醇醯胺類、單酯類(例如脂肪酸聚乙二醇酯)、胺氧化物(例如月桂基二甲胺氧化物)及卵磷脂。

適合的懸浮劑包括親脂性膠體(如多糖類、聚乙烯基吡咯啶酮或羧甲基纖維素鈉)及膨脹黏土(如膨潤土或鎂鋁海泡石)。

可將本發明之組成物以任何已知施予殺有害生物化合物的方式施藥。例如,可將化合物施予有害生物或有害生物之區域(例如有害生物住所,或易受有害生物感染之生長植物)或施予植物的任何部分(包括葉片、梗、分枝或根部)、

在種植之前的種子或其它使植物生長或種植之介質(如圍繞根部的土壤，一般為土壤、稻田水或水栽培育系統)，或可將其噴霧或灑粉在土壤中或水性環境上，將其以浸泡施藥、以乳膏或糊料調配物施藥、以蒸氣施藥或經由分配或併入組成物中(如粒劑組成物或包裝在水溶性袋子中的組成物)而施藥在土壤中或水性環境中。

也可將本發明之組成物注入植物中或使用電動力學噴霧技術或其它的低容量法噴霧在生長植物上，或以地面或空中灌溉系統施藥。

用作水性製劑的組成物(水溶液或分散液)通常以含有高比例的活性成分的濃縮物形式供應，將濃縮物在使用之前加入水中。這些可以包括 DC、SC、EC、EW、ME、SG、SP、WP、WG 及 CS 之濃縮物常需要耐得住長期貯存，並在這樣貯存之後，能夠將其加入水中形成水性製劑，其維持充分時間使彼等能夠以慣用的噴霧設備施藥的均勻性。這些水性製劑可以包含不同的式 I 化合物量(例如 0.0001 至 10 重量%)，其係依據使用彼等的目的而定。

本發明之組成物可以用在與肥料(例如含氮-、鉀-或磷-之肥料以及更特別的硝酸銨及/或脲肥料)的混合物中。適合的調配物型式包括肥料粒劑。混合物適合包含達 25 重量%之式(I)化合物。

本發明因此也提供含有肥料及式 I 化合物與安全劑之肥料組成物。

本發明的組成物可以包含其它具有生物活性之化合物

(例如微營養素醣類、胺基酸、黃酮類、醌類；或其他植物活化劑及/或刺激劑及/或生長調節劑，例如天然或合成的荷爾蒙、生長素、油菜素內酯、赤黴素、聚胺類、脫落酸、細胞分裂素、茉莉，順-茉莉、巫婆醇內酯、水楊酸、乙烯、1-甲基環丙烯，或其衍生物)或具有殺真菌活性或具有植物生長調節、除草、殺蟲、殺線蟲或殺螨活性之化合物。

施用或處理殺有害生物活性成分至植物繁殖材料(特別是種子)上的方法是已知的技藝，且包含繁殖材料之敷料(dressing)、塗覆、造粒與浸漬施用法。較佳該植物繁殖材料是種子。

雖然咸信本發明方法可施用至在任何生理狀態之種子，但較佳者為種子在處理方法期間沒有招致損害之充份地持久性狀態。一般，種子會是已經從農場收割；從植物移出；和從任何穗軸、莖、外殼、和周圍的果肉或其他非種子植物物質分離之種子。種子較佳也為生物穩定至處理將沒有引起種子之生物損害的程度。咸信處理可在種子的收穫和種子的播種之間的任何期間或在播種過程期間(種子直接應用)施用至種子。種子也可在處理之前或之後被底塗。

在繁殖物質處理期間，成分在組合中之均勻分佈及其黏附至種子是要的。處理可從包含組合之調配物(例如，活性成分之混合物)在植物繁殖物質(例如種子)上之其中原來大小及/或形狀可識別的薄膜(敷料)改變至中間狀態(諸如塗層)和然後改變至其中種子之原來形狀及/或大小不再可識別的較厚薄膜(諸如用數層的不同物質(例如載體(例如)黏

土；不同調配物(諸如其他有效成分)；聚合物；和著色劑)造粒)。

種子處理發生於未播種種子，且術語"未播種種子"表示包括於種子收穫和為了植物之萌芽和生長而將種子播種在地中之間的任何期間的種子。

處理未播種種子不表示包括那些將活性成分施用至土壤之實務但是包括任何在種植過程期間會標靶至種子之施用實務。

較佳地，該處理在種子播種之前發生以使播種種子已用組合預處理。特而言之，在根據本發明組合之處理中種子塗布或種子製粒為較佳。處理的結果，各組合中之成分附著在種子上且因此可使用於有害生物控制。

經處理之種子可以與任何其他活性成分處理之種子相同之方式儲存、處理、播種及耕作。

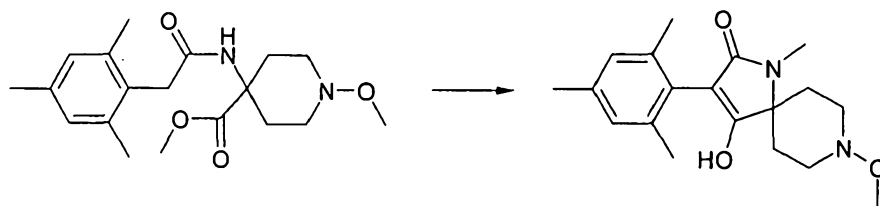
本發明由以下製備實施例說明。本發明某些化合物之¹H-NMR 資料顯示譜線在室溫下變寬，說明由於例如酮-烯醇互變異構、受阻轉動、吡啶部分之環反轉或吡啶 N-OR 中心之氮反轉而存在多種構形異構體。據此寬信號已用「br」標記。

實施例 1：碳酸乙酯 8-甲氧基-1-甲基-2-側氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(化合物 P1.2)之製備

步驟 1：4-羥基-8-甲氧基-1-甲基-3-(2,4,6-三甲基-苯

基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2.2)之製備

[二步驟(醯胺 N-烷基化及環化)、一鍋程序]



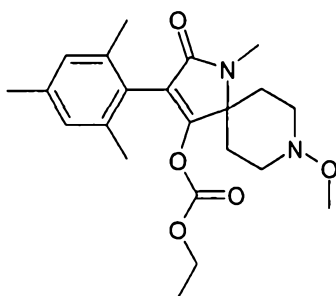
在 0℃ 對 1-甲氧基-4-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基胺基]-六氫吡啶-4-羧酸甲酯[根據 WO09/049851 製備](850 毫克, 2.44 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(20 毫升)中的溶液分二次加入氫化鈉(122 毫克, 55% w/w 於礦物油中之分散液, 2.81 毫莫耳)。在 0℃ 攪拌該反應混合物 1 小時, 經滴加碘甲烷(0.175 毫升, 398 毫克, 2.81 毫莫耳)處理, 以及進一步在 0℃ 攪拌 1 小時以及在室溫下攪拌 3 小時。對在 0℃ 冷卻的混合物一次加入甲氧化鈉(198 毫克, 3.66 毫莫耳), 以及在室溫下持續攪拌 2 小時, 在 40℃ 攪拌 30 分鐘以及進一步添加甲氧化鈉(~20 毫克)之後於 50℃ 攪拌 45 分鐘。將該反應混合物倒入經 HCl 溶液酸化至 pH5-6 的冰的含水氯化銨上以及徹底地用乙酸乙酯予以萃取。混合的有機層被鹽水沖洗, 以硫酸鈉乾燥及濃縮。粗製油性產物於矽膠上進行層析術(乙酸乙酯), 以及進一步以二乙醚加以研製, 過濾及乾燥。產量: 338 毫克為呈固體之 4-羥基-8-甲氧基-1-甲基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2.2), 熔點 241-243℃。

¹H-NMR (CD₃OD): 1.44(br m, 1H), 1.72(br m, 1H), 2.10(s,

6H), 2.25(s, 3H), 2.33(br m, 1H), 2.48(br m, 1H), 2.89(br 訊號, 3H), 3.20(br m, 1H), 3.27-3.43(br 訊號, 總計 3H), 3.54(s, 3H), 6.89 (s, 2H)。

LC/MS (ES+): 331(M+H)⁺, LC/MS (ES-): 329(M-H)⁻

步驟 2: 碳酸乙酯 8-甲氧基-1-甲基-2-側氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(標題化合物 P1.2)之製備



在 0°C 對 4-羥基-8-甲氧基-1-甲基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(238 毫克, 0.72 毫莫耳)、三乙胺(0.15 毫升, 109 毫克, 1.08 毫莫耳)以及 4-二甲基胺基吡啶(2 毫克)於四氫呋喃(10 毫升)中的溶液滴加入氯甲酸乙酯(0.075 毫升, 85 毫克, 0.79 毫莫耳)。在 0°C 攪拌該懸浮液 1 小時。用乙酸乙酯及水沖洗此反應混合物, 分離各層, 用乙酸乙酯萃取水相, 混合的有機層經鹽水沖洗, 以硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上(乙酸乙酯/庚烷 5: 1)進行層析術。產量: 145 毫克呈白色固體之碳酸乙酯 8-甲氧基-1-甲基-2-側氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮

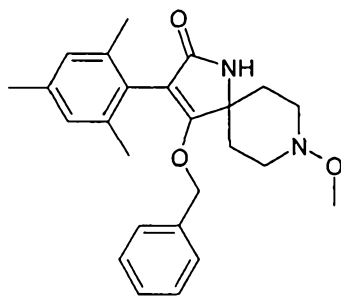
雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(標題化合物 P1.2)，熔點 134-136 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.05(t, 3H)、1.59(br m, 1H)、1.83(br m, 1H)、2.15(s, 6H)、2.25(s, 3H)、2.36(br m, 2H)、2.88 (br m, 1H)、2.95 (br s, 3H)、3.22 (br m, 1H)、3.38 (m, 2H)、3.55 (s, 3H)、3.98(q, 2H)、6.84(s, 2H)。

LC/MS (ES+): 403(M+H) $^+$

實施例 2：4-羥基-8-甲氧基-1-甲基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2.2)之製備

步驟 1：4-苄基氧基-8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P3.4)之製備



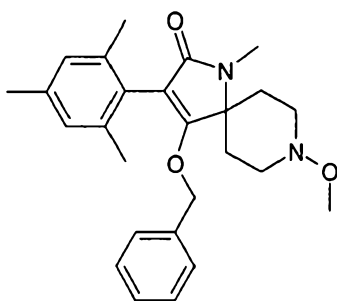
對 4-羥基-8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮[根據 WO09/049851 製備] (67.0 克，211.7 毫莫耳)於丙酮(900 毫升)中的懸浮液加入碳酸鉀(35.1 克，254.1 毫莫耳)，接著滴加苄基溴(35.3 毫升，50.7 克，296.4 毫莫耳)。在回流下攪拌該懸浮液 1 小時，然後被倒入冰水和乙酸乙酯上。過濾沉澱，溶於二氯甲烷，以硫酸鈉

乾燥，濃縮以及在 50℃ 及真空下經五氧化磷乾燥而提供第一批呈白色固體之產物(55.8 克)。分離母液之層，以乙酸乙酯萃取水相，以鹽水沖洗混合的有機層，以硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物經懸浮於二乙醚，經過濾及乾燥而提供 22.6 克產物。產量：78.4 克呈固體之 4-苄基氧-8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P3.4)固體，熔點 184-186℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.66(m, 2H)、2.11(s, 6H)、2.28(s, 3H)、2.33(m, 2H)、2.47(m, 2H)、3.45(m, 2H)、3.55(s, 3H)、4.68(s, 2H)、6.13(br s, 1H)、6.87(s, 2H)、7.04 (m, 2H)、7.28(m, 3H)。

LC/MS (ES+): 407(M+H) $^+$

步驟 2：4-苄基氧-8-甲氧基-1-甲基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P3.5)之製備



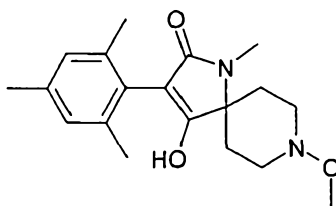
在 0℃ 對 4-苄基氧-8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(40.0 克，98.4 毫莫耳)於四氫呋喃(500 毫升)中的溶液於 1 小時滴加入 1.0 M 雙(三

甲基矽基)醃胺鋰於四氫呋喃(108.3 毫升, 108.3 毫莫耳)中的溶液。在 0°C 攪拌該混合物 30 分鐘以及在室溫下攪拌 30 分鐘, 然後在 0°C 在 10 分鐘滴加碘甲烷(6.75 毫升, 15.4 克, 108.2 毫莫耳)。在室溫下持續攪拌整夜以及以冷的飽和水性氯化銨使反應混合物驟冷。分離各層, 以乙酸乙酯萃取水相二次, 以鹽水沖洗混合的有機相, 以硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物經懸浮於二乙醚, 經攪拌 30 分鐘, 經過濾及乾燥。產量: 28.6 克呈固體之 4-苄基氧-8-甲氧基-1-甲基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P3.5), 熔點 139-141°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.52(br m, 1H)、1.74(br m, 1H)、2.11(br s, 6H)、2.28(s, 3H)、2.34(br m, 2H)、2.92(br 訊號, 3H)、3.12(br m, 1H)、3.30 (m, 3H)、3.52 (s, 3H)、4.67(br 訊號, 2H)、6.85(s, 2H)、7.04(m, 2H)、7.28(m, 3H)。

LC/MS (ES+): 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

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



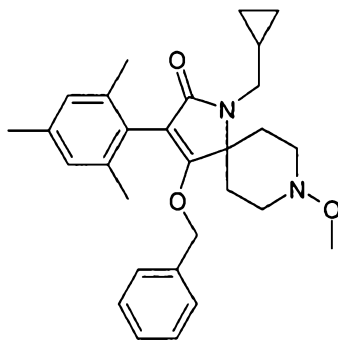
對 Parr shaker 型氮化器中之 4-苄基氧-8-甲氧基-1-甲基

-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (22.6 克, 53.7 毫莫耳) 於甲醇(226 毫升)及水(22.6 毫升)中的溶液加入 5% Pd/C(22.6 克)。在 4 巴及 36°C 進行氫化 22 小時之後, 使該反應混合物過濾及濃縮。使殘留物經乙酸乙酯稀釋以及在冰冷下以飽和碳酸鈉進行萃取。去倒掉有機層, 水性鹼性相在冷卻下經 HCl 水溶液酸化至 pH 5-6 以及徹底地經乙酸乙酯萃取。混合的有機層經鹽水沖洗, 以硫酸鈉乾燥及濃縮。產量: 13.0 克呈固體之 4-羥基-8-甲氧基-1-甲基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(標題化合物 P2.2), 熔點 239-241°C。

光譜數據與以上所述製備實施例 1、步驟 1 相同。

實施例 3: 1-環丙基甲基-4-羥基-8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2.8)之製備

步驟 1: 4-苄基氧-1-環丙基甲基-8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P3.8)之製備

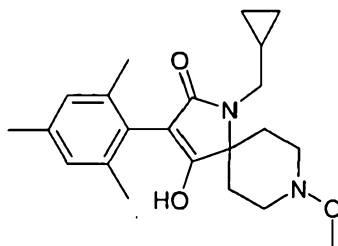


對 4-苄基氧-8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P3.4)(1.0 克, 2.46 毫莫耳)於二噁烷(40 毫升)中的溶液加入溴甲基-環丙烷(1.257 毫升, 1.78 克, 13.16 毫莫耳)以及三級-丁氧化鉀(1.50 克, 13.37 毫莫耳)。在 100℃ 攪拌此反應混合物 5 天, 然後被倒於水上以及用乙酸乙酯萃取。混合的有機相經鹽水沖洗, 以硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物經懸浮於乙酸乙酯/庚烷(1:5), 經攪拌整夜, 過濾及乾燥而提供呈白色固體之第一批產物(350 毫克)。母液經濃縮, 以及殘留物於矽膠上(二氯甲烷/丙酮 10:1)進行層析術純化而進一步提供 205 毫克產物。產量: 555 毫克呈固體之 4-苄基氧-1-環丙基甲基-8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P3.8), 熔點 119-121℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 0.34(m, 2H)、0.52(m, 2H)、1.10(m, 1H)、1.48(br m, 1H)、1.83(br m, 1H)、2.11(br s, 6H)、2.29(s, 3H)、2.41(br m, 1H)、2.60(br m, 1H)、3.12(brm, 1H)、3.23(m, 2H)、3.24-3.41(br 訊號, 總計 3H)、3.50(s, 3H)、4.72(br 訊號, 2H)、6.91(s, 2H)、7.06(m, 2H)、7.29(m, 3H)。

LC/MS (ES+): 461(M+H)⁺

步驟 2: 1-環丙基甲基-4-羥基-8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(標題化合物 P2.8)之製備



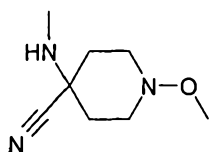
使用 H-Cube[®]連續流氫化器進行脫苄基化：將 4-苄基氧-1-環丙基甲基-8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(546 毫克, 1.34 毫莫耳)溶於甲醇(47 毫升)，而且此物質溶液(0.029 M)經由充滿 5% Pd/C 的匣於 1 毫升/分鐘流速、35℃ 溫度及 2-3 巴壓力被泵二次。經收集的產物溶液被濃縮，而且殘留物於矽膠上進行層析術(乙酸乙酯/庚烷 1:1)而純化。產量：215 毫克呈白色固體之 1-環丙基甲基-4-羥基-8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(標題化合物 P2.8)，熔點 223-225 °C。

¹H-NMR (CD₃OD)：0.34(m, 2H)、0.52(m, 2H)、1.11(m, 1H)、1.43 (br m, 1H)、1.78(br m, 1H)、2.11(s, 6H)、2.25(s, 3H)、2.41(br m, 1H)、2.62(br m, 1H)、3.23(br 訊號、總計 3H)、3.28-3.45(br 訊號，總計 3H)、3.55(s, 3H)、6.90(s, 2H)。

LC/MS (ES+)：371(M+H)⁺、369(M-H)⁻

實施例 4：4-羥基-8-甲氧基-1-甲基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2.2)之製備

步驟 1: 1-甲氧基-4-甲基胺基-六氫吡啶-4-甲腈(化合物 P5.1)之製備

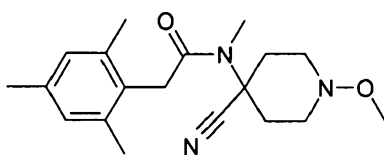


在 0°C 對 1-甲氧基-六氫吡啶-4-酮[根據 Journal of Organic Chemistry (1961)、26、1867-74 製備](100 克, 0.77 莫耳)、水性甲胺(40 重量%, 於 H₂O 中, 86 毫升)以及甲胺鹽酸鹽(57.5 克, 0.85 莫耳)於水(700 毫升)中的溶液滴加氰化鉀(55.5 克, 0.85 莫耳)於水(150 毫升)中的溶液 1 小時。在室溫下攪拌此反應混合物 2 天。在接下來 5 天, 此混合物進一步經甲胺鹽酸鹽(5x 2.6 克, 總計 13.0 克)、水性甲胺(5x 4.3 毫升, 總計 21.5 毫升)以及氰化鉀(5x 2.5 克, 總計 12.5 克)處理, 以及在室溫下持續攪拌直到藉由薄層層析術判斷反應完全。用二氯甲烷(1x 500 毫升以及 4x 200 毫升)萃取水性反應混合物, 混合的有機相經硫酸鈉乾燥及蒸發。產量: 113.0 克呈紅色液體之 1-甲氧基-4-甲胺基-六氫吡啶-4-甲腈(化合物 P5.1)。此材料不經進一步純化被用於下一道步驟。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.36(br s, 1H)、1.62-2.22(br 訊號, 總計 4H)、2.51(s, 3H)、2.63-3.41(br 訊號, 總計 4H)、3.51(s, 3H)。

IR (CN): 2220cm⁻¹。LC/MS (ES⁺): 170(M+H)⁺

步驟 2：N-(4-氰基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-基)-N-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯胺(化合物 P4.1)之製備



方法 A：在 0-5°C 對 1-甲氧基-4-甲胺基-六氫吡啶-4-甲腈(20.0 克、118.2 毫莫耳)、三乙胺(24.6 毫升，17.9 克、177.3 毫莫耳)以及 4-二甲基胺基吡啶(DMAP、0.1 克)於四氫呋喃(250 毫升)中的溶液滴加入(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基氯(25.6 克，130.0 毫莫耳)於 THF(25 毫升)中的溶液 1.5 小時。在室溫下攪拌此反應混合物總計 3 小時，在此期間進一步經(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基氯(5.4 克)以及三乙胺(7 毫升)處理。此反應混合物經乙酸乙酯及水稀釋，分離各層，用乙酸乙酯萃取水相二次，混合的有機層經飽和水性碳酸氫鈉和鹽水沖洗二次，以硫酸鈉乾燥及濃縮。固體殘留物經懸浮於二乙醚(500 毫升)，在室溫下經攪拌整夜，經過濾及乾燥。產量：27.5 克呈白色固體之 N-(4-氰基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-基)-N-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯胺(化合物 P4.1)，熔點 171-178°C。此材料不經進一步純化直接供下一道步驟使用。

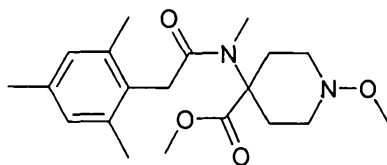
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.01(br m, 1H)、2.11(br m, 1H)、2.20 (s, 6H)、2.25(s, 3H)、2.34(br m, 1H)、2.57(br m, 1H)、2.83(br

m, 1H)、3.12(s, 3H)、3.20(br m, 1H)、3.34(br m, 2H)、3.50(br s, 3H)、3.66(s, 2H)、6.85(s, 2H)。

IR (CN): 2231 cm^{-1} 。LC/MS (ES+): $330(\text{M}+\text{H})^+$

方法 B: 在 0°C 對 1-甲氧基-4-甲胺基-六氫吡啶-4-甲腈 (20.0 克、118.2 毫莫耳) 於吡啶 (250 毫升) 中的溶液滴加入 (2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基氯 (25.6 克、130.0 毫莫耳)。在 0°C 攪拌此反應混合物 1 小時以及在室溫下攪拌整夜，被倒入冰水上且以 2N HCl 水溶液酸化至 pH 7。過濾所得到的稠沉澱，經水沖洗，溶於二氯甲烷，經硫酸鈉乾燥及濃縮。固體殘留物經懸浮於己烷中，在室溫下攪拌，過濾及乾燥。產量：32.7 克呈淺黃色固體之 N-(4-氟基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-基)-N-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯胺 (化合物 P4.1)，熔點 $175-177^{\circ}\text{C}$ 。此材料之光譜係與該等在製備實施例 4、步驟 2、方法 A 所述相同。

步驟 3: 1-甲氧基-4-{甲基-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-六氫吡啶-4-羧酸甲酯 (化合物 P4.2) 之製備



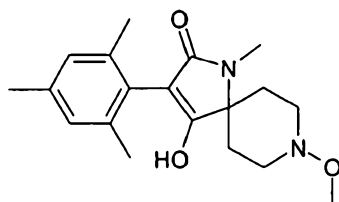
在 $15-20^{\circ}\text{C}$ 對 N-(4-氟基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-基)-N-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯胺 (106.0 克, 0.322 莫耳)

於甲醇(222 毫升)中的懸浮液滴加濃硫酸(85.7 毫升, 157.8 克, 1.609 莫耳)75 分鐘, 以及在室溫下攪拌此反應混合物 1 小時。將此混合物倒入冰(1 公斤)上, 攪拌 1 小時, 然後小心以 30% 水性氫氧化鈉中和至 pH 5-5.5(外部冰冷卻)。此稠膏狀混合物經水(1000 毫升)稀釋以及過濾。此固體殘留物經水和己烷沖洗, 空氣乾燥, 進一步在 40°C 及真空下經五氧化磷乾燥 2 小時。為了去除無機雜質(硫酸鈉!), 固體材料經二氯甲烷(600 毫升)稀釋, 經水沖洗(2x 300 毫升), 用二氯甲烷萃取水相一次, 以硫酸鈉乾燥混合的有機相及蒸發。產量: 85.4 克呈白色固體之 1-甲氧基-4-{甲基-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(化合物 P4.2), 熔點 133-135°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.92(br m, 1H)、2.04 (br m, 1H)、2.16 (s, 6H)、2.23(s, 3H)、2.27-2.49(br m, 2H)、2.82(br m, 2H)、3.14(br m, 2H)、3.22(br s, 3H)、3.52(s, 3H)、3.62(br s, 5H)、6.82(s, 2H)。

LC/MS (ES+): 363(M+H)⁺

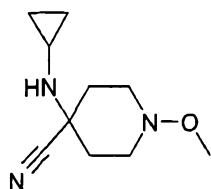
步驟 4: 4-羥基-8-甲氧基-1-甲基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(標題化合物 P2.2)之製備



在 0°C 對 1-甲氧基-4-{甲基-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(85.0 克, 234.5 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(800 毫升)中的溶液分四次加入甲氧化鈉(38.0 克, 703.5 毫莫耳)以及在 0°C 持續攪拌 30 分鐘, 然後在室溫下攪拌 1 小時。將此反應混合物倒在冰及飽和水性氯化銨, 其經濃 HCl 酸化至 pH 5-6, 以及徹底地用乙酸乙酯萃取。混合的有機層經水及鹽水沖洗, 經硫酸鈉乾燥, 濃縮, 殘留物於真空中乾燥。產量: 72.7 克呈固體之 4-羥基-8-甲氧基-1-甲基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(標題化合物 P2.2)。

此材料之光譜係與上述該等在製備實施例 1、步驟 1 所述相同。

實施例 5: 4-環丙胺基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-甲腈(化合物 P5.2)之製備



在 0°C 對環丙基胺(1.4 毫升, 1.14 克、20.0 毫莫耳)於甲醇(20 毫升)中的溶液滴加 1N 氫氯酸(20 毫升, 20.0 毫莫耳), 在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。1-甲氧基-六氫吡啶-4-酮[根據 Journal of Organic Chemistry (1961)、26、1867-74

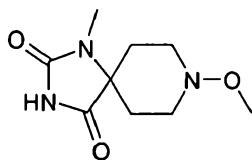
製備] (2.58 克，20.0 毫莫耳)，接著在 10 分鐘後於 0℃ 滴加在水(10 毫升)中的氰化鉀(1.3 克，20.0 毫莫耳)。將反應混合物回溫至室溫且攪拌整夜，用水和二乙醇稀釋，分離各層且用二乙醚徹底地萃取水相。混合的有機層經鹽水，經硫酸鈉乾燥及蒸發。產量：3.19 克呈油之 4-環丙胺基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-甲腈(標題化合物 P5.2)。此材料不須進一步純化直接供下一道步驟使用。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.42(br m, 2H)、0.56(m, 2H)、1.57-2.30 (br 訊號，總計 5H)、2.31(m, 1H)、2.63-3.41(br 訊號，總計 4H)、3.51(br s, 3H)。

IR (CN): 2223 cm^{-1} 。LC/MS (ES+): 196(M+H) $^+$

實施例 6: 1-甲氧基-4-甲胺基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(化合物 P5.4)之製備

步驟 1: 8-甲氧基-1-甲基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮(化合物 P5.6)之製備



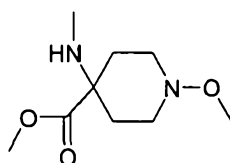
在 20-30℃ 對 1-甲氧基-4-甲胺基-六氫吡啶-4-甲腈(化合物 P5.1) (10.0 克，59.09 毫莫耳)於二氯甲烷(180 毫升)中的溶液滴加氯磺醯基異氰酸酯(5.14 毫升，8.36 克，59.05 毫莫耳)15 分鐘。在室溫下將此微黃懸浮液攪拌 30 分鐘且

使其濃縮而產生淺黃色固體。將此材料溶於水性 1N 氫氯酸 (180 毫升)，在回流下加熱 1 小時，冷卻至 0°C 且用 4N NaOH 水溶液酸化至 pH 5.5。用乙酸乙酯 (4x) 萃取水相，用鹽水沖洗混合的有機相，以硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上進行層析術而純化 (乙酸乙酯/庚烷 1:1)。產量：3.86 克呈固體之 8-甲氧基-1-甲基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮 (化合物 P5.6)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.33-2.41 (br 訊號，總計 4H)、2.86 (br s, 3H)、3.09-3.42 (br 訊號，總計 4H)、3.52 (br s, 3H)、7.76 (br s, 1H)。

LC/MS (ES⁺): 214 (M+H)⁺

步驟 2: 1-甲氧基-4-甲胺基-六氮吡啶-4-羧酸甲酯 (標題化合物 P5.4) 之製備



對 8-甲氧基-1-甲基-1,3,8-三氮雜-螺[4.5]癸烷-2,4-二酮 (3.36 克，15.76 毫莫耳) 於水 (100 毫升) 中的懸浮液加入氫氧化鈉 (0.63 克，15.75 毫莫耳) 且此混合物在 190°C 的微波爐裝置中被加熱 30 分鐘、在 200°C 被加熱 1 小時以及進一步在 210°C 加熱 1 小時，直到由 LC-MS 分析判斷完全反應為止。此反應混合物被 HCl 水溶液酸化至 pH 3 (冰冷卻)，

在真空中濃縮，固體殘留物被溫甲醇(40°C)吸收，過濾且濾液被蒸發。殘留物於 40°C 經五氧化磷乾燥整夜。產量：2.08 克 1-甲氧基-4-甲胺基-六氫吡啶-4-羧酸鹽酸鹽。

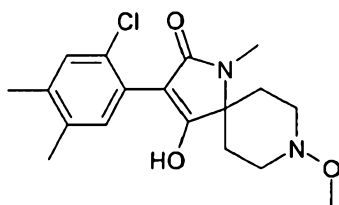
LC/MS (ES⁺)：自由鹼 189 (M+H)⁺。

在 0-5°C 對 1-甲氧基-4-甲胺基-六氫吡啶-4-羧酸鹽酸鹽 (2.08 克，9.26 毫莫耳)在甲醇(20 毫升)中的懸浮液加入硫磺氯 (2.41 毫升，3.97 克，33.40 毫莫耳)且反應混合物在回流下被加熱 7 天。經冷卻之後，使混合物濃縮，殘留物經冰水稀釋且經水性碳酸氫鈉中和。水相經乙酸乙酯(4x)萃取，混合的有機層經鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上經層析術純化(梯度乙酸乙酯→乙酸乙酯/甲醇 20:1)。產量：76 毫克呈油之 1-甲氧基-4-甲胺基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(標題化合物 P5.4)。

¹H-NMR (CDCl₃)：1.46-2.33(br 訊號，總計 5H)、2.22(br s, 3H)、2.51-3.31(br 訊號，總計 4H)、3.51(s, 3H)、3.72(br s, 3H)。

IR (COOMe)：1726 cm⁻¹。LC/MS (ES⁺)：203(M+H)⁺

實施例 7：3-(2-氯-4,5-二甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1-甲基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2.26)之製備

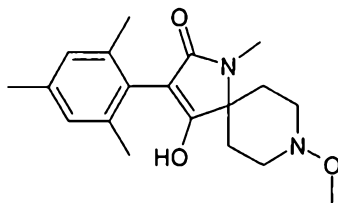


在 10°C 對 2-(2-氯-4,5-二甲基-苯基)-N-(4-氰基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-基)-N-甲基-乙醯胺(化合物 P4.27)(1.15 克, 3.29 毫莫耳)於甲醇(~3 毫升)中的溶液滴加入濃硫酸(0.876 毫升, 16.43 毫莫耳)且此反應混合物於室溫下被攪拌整夜。在進一步經濃硫酸(0.876 毫升, 16.43 毫莫耳)處理且在 80°C 攪拌整夜, 加入額外的濃硫酸(0.876 毫升, 16.43 毫莫耳)且在 90°C 持續攪拌另一夜。將此混合物倒入冰上, 小心地用 30% 水性氫氧化鈉中和至 pH 5-6, 過濾所得沉澱且乾燥而提供呈灰色固體的第一產物(225 毫克)。濃縮母液, 且殘留物於矽膠上進行層析術而純化(乙酸乙酯)以進一步提供 462 毫克呈淺黃色固體之產物。產量: 687 毫克呈固體之 3-(2-氯-4,5-二甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1-甲基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(標題化合物 P2.26), 熔點 191-192°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl_3): 1.49-2.57(br 訊號, 總計 4H)、2.20(s, 3H)、2.21(s, 3H)、2.79-3.46(br 訊號, 總計 4H)、3.00(br s, 3H)、3.52(br s, 3H)、4.40(br s, 1H)、6.87(s, 1H)、7.16 (s, 1H)。

LC/MS (ES+): 351/353(M+H)⁺

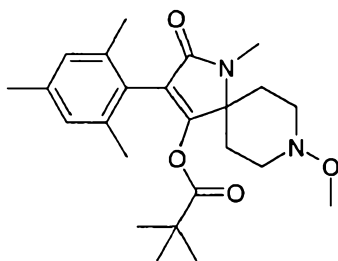
實施例 8: 4-羥基-8-甲氧基-1-甲基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2.2)之替代製備



在 0°C 對 4-羥基-8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮[起始材料(SM)，根據 WO09/049851 製備](500 毫克，1.58 毫莫耳)於四氫呋喃(20 毫升)中的溶液滴加入在己烷(3.32 毫升，3.32 毫莫耳)中的 1.0 M 雙(三甲基矽基)醯胺鋰溶液 15 分鐘。在 0°C 攪拌混合物 1 小時，滴加碘甲烷(0.099 毫升，225 毫克，1.59 毫莫耳)處理 10 分鐘，且進一步在 0°C 攪拌 30 分鐘而且在室溫下攪拌 1 小時。此反應混合物經冷的飽和水性氯化銨驟冷且經三級-丁基甲醚(3x)萃取，混合的有機相經鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物(210 毫克)經懸浮於己烷，在室溫下攪拌 10 分鐘，過濾及乾燥。產量：171 毫克的起始材料(SM)與呈灰色固體之 4-羥基-8-甲氧基-1-甲基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(標題化合物 P2.2)的澄清混合物。粗製材料之 $^1\text{H-NMR}$ 及 LC-MS 分析顯示此混合物之 SM/化合物 P2.2 比例為 ~1 : 2.5。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD ，僅選定訊號)：6.86(s, 2H, H_{arom} SM)、6.89 (s, 2H, H_{arom} 化合物 P2.2)；二者訊號比例為 1 : 2.6。
LC/MS (ES+)：317($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ；SM 的 R_t = 1.40 分鐘。LC/MS (ES+)：331 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ；化合物 P2.2 的 R_t = 1.46 分鐘。審視在 220 nm 的 UV 峰面積，二者訊號比例為 1 : 2.5

實施例 9：2,2-二甲基-丙酸 8-甲氧基-1-甲基-2-側氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(化合物 P1.31)之製備



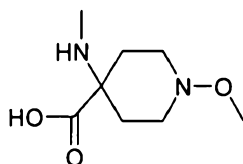
在 0℃ 對 4-羥基-8-甲氧基-1-甲基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2.2)(350 毫克，1.06 毫莫耳)以及三乙胺(0.221 毫升，160.7 毫克，1.59 毫莫耳)在四氫呋喃(10 毫升)中的溶液滴加入三甲基乙醯氯(0.143 毫升，140.1 毫克，1.16 毫莫耳)。懸浮液在 0℃ 攪拌 2 小時。反應混合物經乙酸乙酯及水稀釋，分離各層，水相經乙酸乙酯萃取、混合的有機相經鹽水沖洗、以硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上進行層析術而純化(乙酸乙酯)。產量：344 毫克呈無色膠體之 2,2-二甲基-丙酸 8-甲氧基-1-甲基-2-側氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(化合物 P1.31)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.02(br s, 9H)、1.46-2.51(br 訊號，總計 4H)、2.14(s, 6H)、2.23(s, 3H)、2.70-3.46(br 訊號，總計 4H)、2.95(br s, 3H)、3.54(s, 3H)、6.82(s, 2H)。

LC/MS (ES⁺): 415(M+H)⁺

實施例 10：4-{[2-(2,5-二甲基-苯基)-乙醯基]-甲基-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲基酯(化合物 P4.46)之製備

步驟 1：1-甲氧基-4-甲胺基-六氫吡啶-4-羧酸(化合物 P5.7)之製備



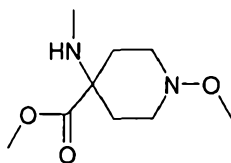
在 0℃ 分二次將 1-甲氧基-4-甲胺基-六氫吡啶-4-甲腈(化合物 P5.1)(3.0 克，17.73 毫莫耳)加入濃硫酸(30 毫升)。在攪拌 20 分鐘之後，將所得到的黃色溶液保持在室溫整夜。用冰水(60 毫升)小心地稀釋反應混合物，在回流下加熱 4 小時，然後被倒於冰(50 克)上且在冷卻之下經 25%氨水中和至 pH 7-8。使反應混合物蒸發且白色固體殘留物經溫(40℃)甲醇(3x50 毫升)研製，過濾且經混合甲醇相被濃縮。殘留物經甲苯(3x50 毫升)處理以共沸方式去除水直到恆重為止，然後經四氫呋喃研製，過濾及乾燥。產量：2.30 克呈白色固體呈白色固體之 1-甲氧基-4-甲胺基-六氫吡啶-4-羧酸(化合物 P5.7)，熔點 >250℃。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 1.73(m, 1H)、2.02(m, 2H)、2.32(m, 1H)、2.54(appar. d, 3H)、2.69(m, 1H)、2.99(m, 1H)、3.18 (m, 1H)、3.33(m, 1H)、3.49 (appar.d, 3H)。光譜數據建議二

個主要構造異構體之比例為 1 : 1。

LC/MS (ES⁺) : 189(M+H)⁺

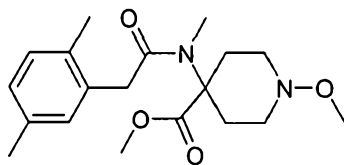
步驟 2: 1-甲氧基-4-甲胺基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(化合物 P5.4)之製備



在 0-10°C 對 1-甲氧基-4-甲胺基-六氫吡啶-4-羧酸(2.0 克, 10.63 毫莫耳)在甲醇(50 毫升)中的懸浮液加入亞硫醯氯(2.29 毫升, 3.76 克, 31.57 毫莫耳)且反應混合物在回流下被加熱整夜。在冷卻之後, 使混合物濃縮, 殘留物經冰水(20 毫升)稀釋且經水性碳酸氫鈉中和。水相經乙酸乙酯(4x 25 毫升)及二氯甲烷(4x 50 毫升), 混合的有機層經水性碳酸氫鈉(15 毫升)及鹽水(15 毫升)沖洗, 以硫酸鈉乾燥及濃縮。產量: 0.76 克呈黏性橙色油之 1-甲氧基-4-甲胺基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(化合物 P5.4)。粗製材料之光譜數據與上述在製備實施例 6、步驟 2 所述者相同。

LC/MS (ES⁺) : 203(M+H)⁺

步驟 3: 4-{[2-(2,5-二甲基-苯基)-乙醯基]-甲基-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(標題化合物 P4.46)之製備



在 0°C 對 1-甲氧基-4-甲胺基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯 (200 毫克, 0.99 毫莫耳) 於吡啶 (5 毫升) 中的溶液滴加 (2,5-二甲基-苯基)-乙醯氯 (240 毫克, 1.31 毫莫耳)。在 0°C 攪拌反應混合物 1 小時且在室溫下攪拌 6 小時, 被倒於冰水上, 用 2N HCl 水溶液酸化至 pH 7 且用乙酸乙酯 (50 毫升) 稀釋。分離各層, 用乙酸乙酯 (3x25 升) 萃取水相, 混合的有機相經水 (3x15 升) 及鹽水沖洗, 以硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上進行層析術而純化 (環己烷/乙酸乙酯 2:1)。產量: 170 毫克呈無色膠體之 4-{[2-(2,5-二甲基-苯基)-乙醯基]-甲基-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯 (標題化合物 P4.46)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1.99(br m, 2H)、2.17(s, 3H)、2.26 (s, 3H)、2.36(br m, 2H)、2.79(br m, 1H)、2.93(br m, 1H)、3.06(appar. d, 3H)、3.21(br m, 2H)、3.50(s, 3H)、3.67(s, 3H)、3.68(br s, 2H)、6.91(br s, 1H)、6.95(d, 1H)、7.04 (d, 1H)。

LC/MS (ES⁺): 349(M+H)⁺

來自表 P1 之化合物、來自表 P2 之化合物以及列於表 P3、P4 及 P5 的式 II 中間物可依據類似程序加以製備。以下 LC-MS 方法中之一被用於特徵化合物:

方法 A

MS：來自 Waters 之 ZQ 質譜儀(單相四極柱質譜儀)，離子化法：電噴灑，極性：正/負離子化，毛細管(kV)3.00，錐(V)30.00，萃取器(V)2.00，來源溫度(°C)100，溶媒揮散溫度(°C)250，錐氣體流速(L/Hr)50，溶媒揮散流速(L/Hr)400，質量範圍：150 至 1000 或 100 至 900Da。

LC：來自 Agilent 之 HP 1100 HPLC：溶媒除氣裝置，四元幫浦(ZCQ)/二元幫浦(ZDQ)，加熱管柱室及二極體陣列偵測器。管柱：Phenomenex Gemini C18，粒度 3 微米，110 Angström，30x3 毫米，溫度(°C)60，DAD 波長範圍(nm)：200 至 500，溶劑梯度：A=水+ 0.05%v/v 甲酸，B=乙腈/甲醇(4：1、v/v)+ 0.04% v/v 甲酸。

時間(分鐘)	A%	B%	流量(毫升/分鐘)
0.00	95.0	5.0	1.700
2.00	0.0	100.0	1.700
2.80	0.0	100.0	1.700
2.90	95.0	5.0	1.700
3.00	95.0	5.0	1.700

方法 B

MS：來自 Waters 之 ZQ 質譜儀(單相四極柱質譜儀)，離子化法：電噴灑，極性：正/負離子化，毛細管(kV)3.80，錐(V)30.00，萃取器(V)3.00，來源溫度(°C)150，溶媒揮散溫度(°C)350，錐氣體流速(L/Hr)關，溶媒揮散流速(L/Hr)600，質量範圍：150 至 1000 (低質量者為 100 至 1500)或 100 至

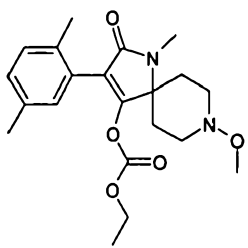
900Da。

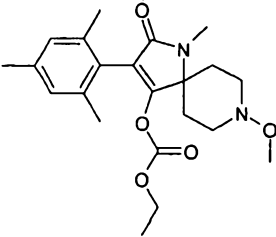
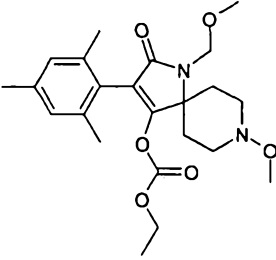
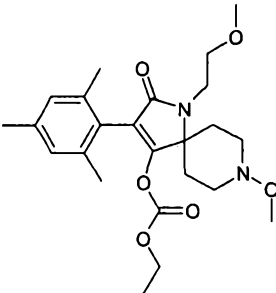
LC：來自 Agilent 之 HP 1100 HPLC：溶媒除氣裝置，二元幫浦，加熱管柱室及二極體陣列偵測器。管柱：Phenomenex Gemini C18，粒度 3 微米，110 Angström，30x3 毫米，溫度(°C) 60，DAD 波長範圍(nm)：200 至 500，溶劑梯度：A = 水 + 0.05% v/v 甲酸，B=乙腈/甲醇(4：1、v/v)+ 0.04% v/v 甲酸。

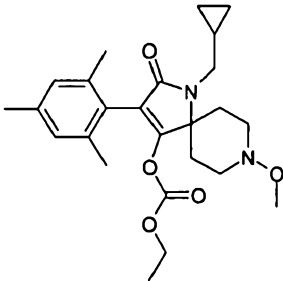
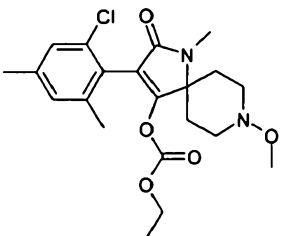
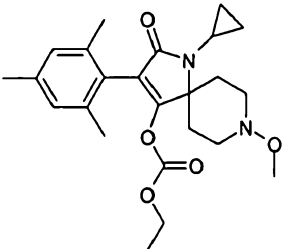
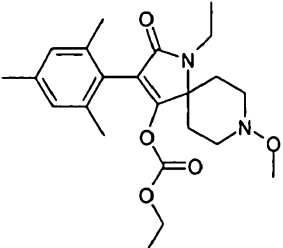
時間(分鐘)	A%	B%	流量(毫升/分鐘)
0.00	95.0	5.0	1.700
2.00	0.0	100.0	1.700
2.80	0.0	100.0	1.700
2.90	95.0	5.0	1.700
3.00	95.0	5.0	1.700

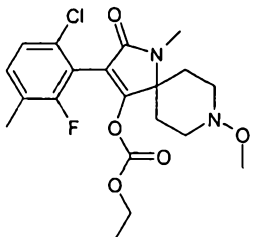
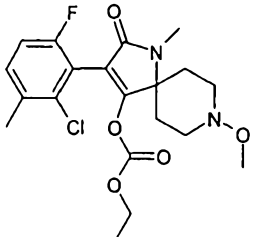
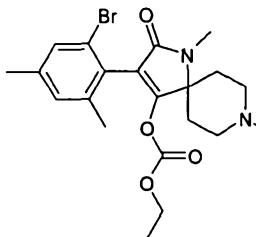
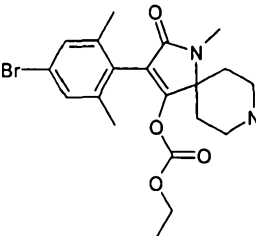
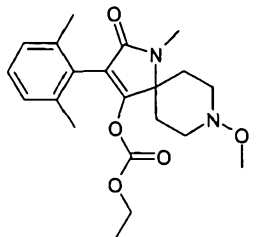
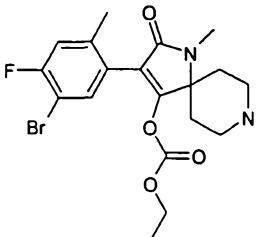
每一個化合物所得特徵值為停留時間(“ R_t ”、以分鐘記錄)以及列於表 P1、表 P2、表 P3、表 P4 以及表 P5 中的分子離子。

表 P1：式 I 化合物之物理數據：

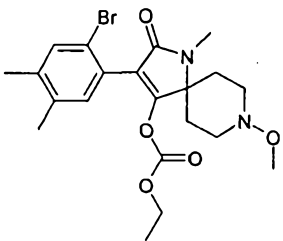
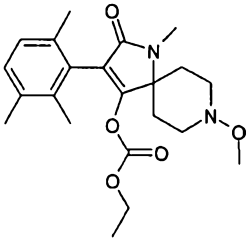
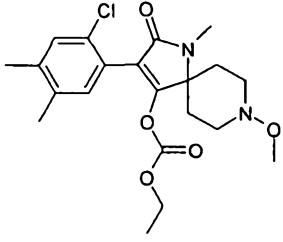
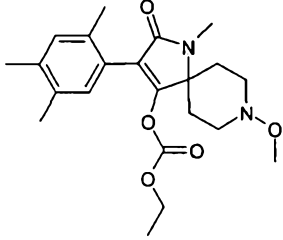
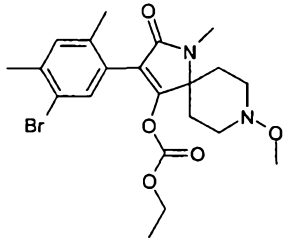
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P1.1		96-110°C	LC/MS : 389 (M+H) ⁺ R_t = 1.82 分鐘

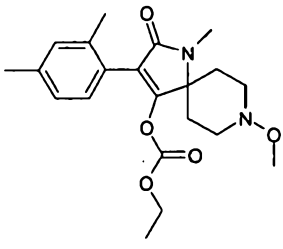
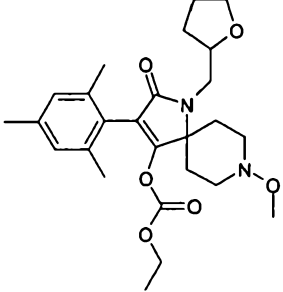
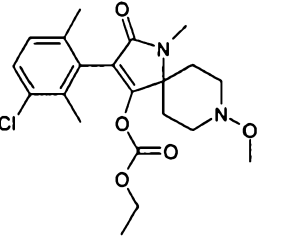
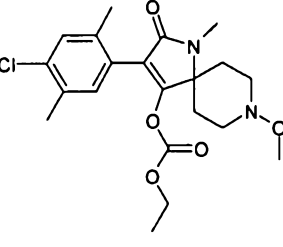
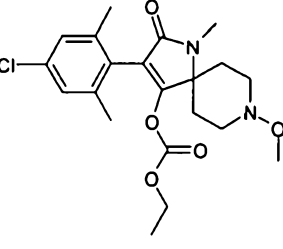
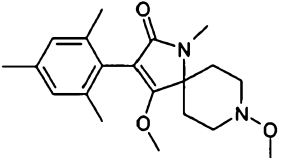
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P1.2	 實施例 1、步驟 2	134-136°C	LC/MS : 403(M+H) ⁺ R _t = 1.81 分鐘
P1.3		膠體	¹ H-NMR(CD ₃ OD、僅選定之訊號) : 1.03 (t、3H、OCH ₂ CH ₃)、2.14 (s、6H、三甲苯基 CH ₃)、2.26 (s、3H、三甲苯基 CH ₃)、3.34 (br s、3H、CH ₂ OCH ₃)、3.55 (s、3H、NOCH ₃)、4.01 (q、2H、OCH ₂ CH ₃)、6.89 (s、2H、H _{arom}).
P1.4		固體	LC/MS : 447 (M+H) ⁺ R _t = 1.94 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P1.5		膠體	¹ H-NMR (CD ₃ OD) : 0.38 (m, 2H)、0.55 (m, 2H)、 1.02 (t, 3H)、1.15 (m, 1H)、 1.54 (br m, 1H)、1.88 (br m, 1H)、 2.13 (s, 6H)、2.25 (s, 3H)、 2.48 (br m, 1H)、2.66 (br m, 1H)、 2.83 (br m, 1H)、3.18 (br m, 1H)、 3.30 (br m, 2H)、3.41 (br m, 2H)、 3.55 (s, 3H)、4.00 (q, 2H)、 6.87 (s, 2H). LC/MS (ES ⁺) : 443 (M+H) ⁺ ; R _t = 2.06 分鐘
P1.6		164-167°C	LC/MS : 423/425(M+H) ⁺ R _t = 1.82 分鐘
P1.7		膠體	LC/MS : 429 (M+H) ⁺ R _t = 1.93 分鐘
P1.8		101-103°C	LC/MS : 417 (M+H) ⁺ R _t = 1.91 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P1.9		固體	LC/MS : 427/429 (M+H) ⁺ R _t = 1.75 分鐘
P1.10		47-50°C	LC/MS : 427/429 (M+H) ⁺ R _t = 1.73 分鐘
P1.11		163-167°C	LC/MS : 467/469 (M+H) ⁺ R _t = 1.83 分鐘
P1.12		126-127°C	LC/MS : 467/469 (M+H) ⁺ R _t = 1.89 分鐘
P1.13		106-109°C	LC/MS : 389 (M+H) ⁺ R _t = 1.74 分鐘
P1.14		膠體	LC/MS : 471/473 (M+H) ⁺ R _t = 1.81 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P1.15		87-89°C	LC/MS : 473/475/477 (M+H) ⁺ R _t = 1.80 分鐘
P1.16		膠體	LC/MS : 461 (M+H) ⁺ R _t = 1.91 分鐘
P1.17		膠體	LC/MS : 477 (M+H) ⁺ R _t = 1.89 分鐘
P1.18		膠體	LC/MS : 477 (M+H) ⁺ R _t = 1.91 分鐘
P1.19		固體	LC/MS : 417 (M+H) ⁺ R _t = 1.86 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P1.20		158-159°C	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 僅選定之訊號) : 1.16 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃)、2.20 (s, 3H, 苯基 CH ₃)、2.22 (s, 3H, 苯基 CH ₃)、2.94 (br s, 3H, N-CH ₃ ; 與六氫吡啶基 Hs 重疊訊號)、3.56 (s, 3H, NOCH ₃)、4.09 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃)、7.07 (s, 1H, H _{arom})、7.35 (s, 1H, H _{arom}).
P1.21		膠體	LC/MS : 403(M+H) ⁺ R _t = 1.81 分鐘
P1.22		149-150°C	LC/MS : 423/425 (M+H) ⁺ R _t = 1.91 分鐘
P1.23		膠體	LC/MS403 (M+H) ⁺ R _t = 1.83 分鐘
P1.24		固體	LC/MS467/469 (M+H) ⁺ R _t = 1.88 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P1.25		固體	LC/MS389 (M+H) ⁺ R _t = 1.77 分鐘
P1.26		膠體	LC/MS473 (M+H) ⁺ R _t = 1.96 分鐘
P1.27		膠體	LC/MS423/425 (M+H) ⁺ R _t = 1.84 分鐘
P1.28		膠體	LC/MS423/425 (M+H) ⁺ R _t = 1.86 分鐘
P1.29		130-132°C	LC/MS423/425 (M+H) ⁺ R _t = 1.86 分鐘
P1.30			LC/MS345 (M+H) ⁺ R _t = 1.77 分鐘

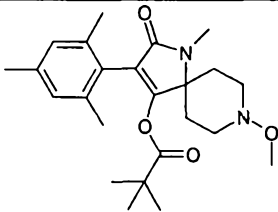
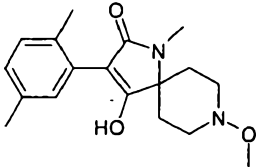
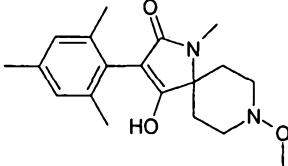
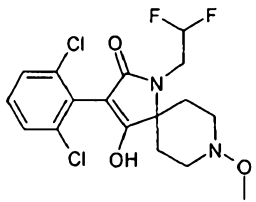
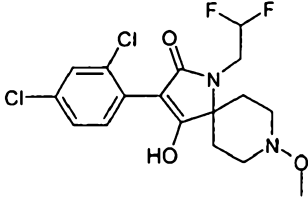
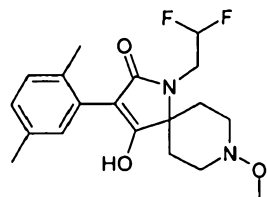
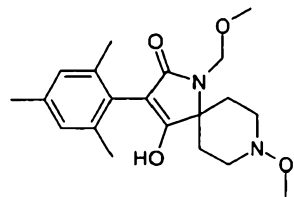
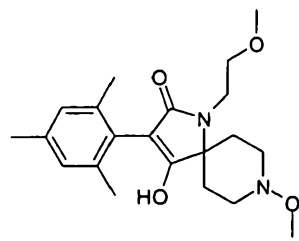
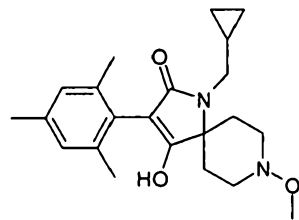
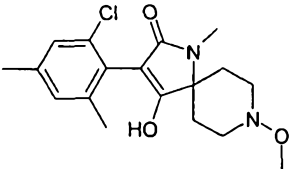
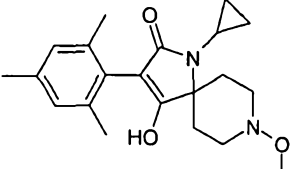
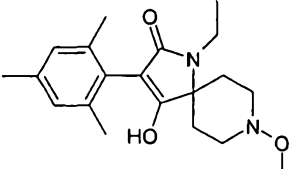
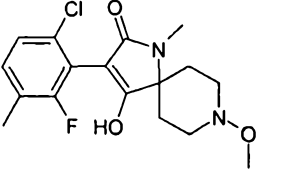
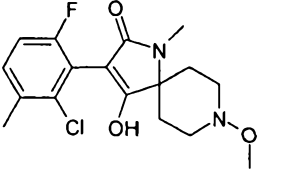
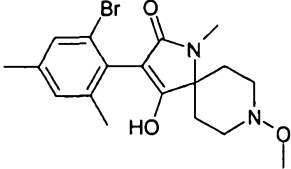
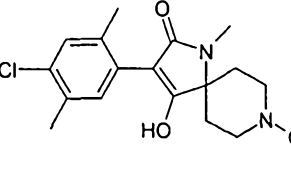
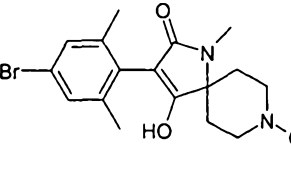
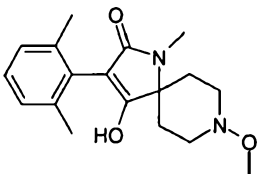
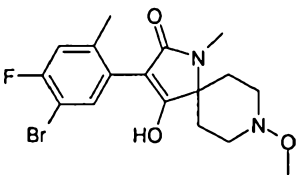
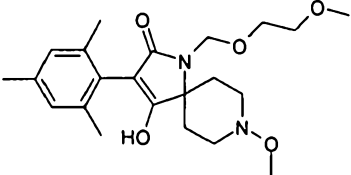
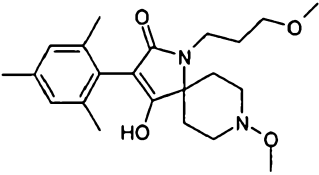
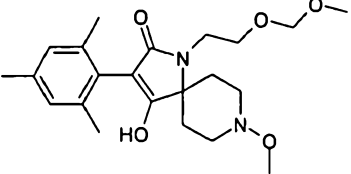
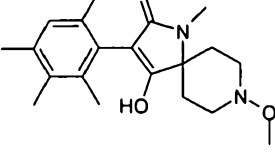
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P1.31	 實施例 9	膠體	LC/MS415 (M+H) ⁺ R _t =2.00 分鐘

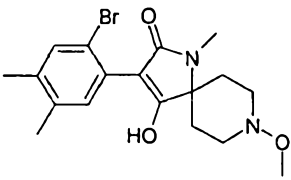
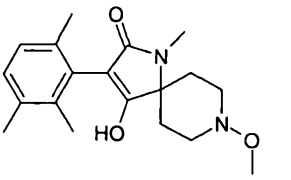
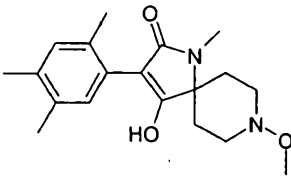
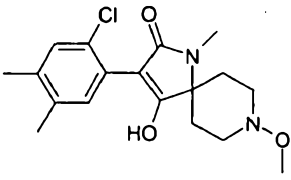
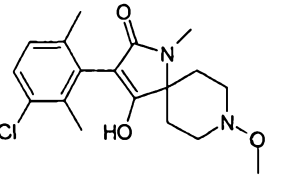
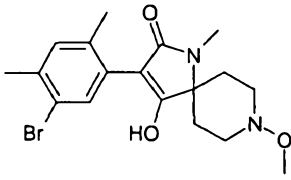
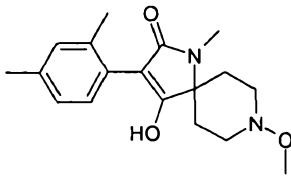
表 P2： 式 II 化合物之物理數據：

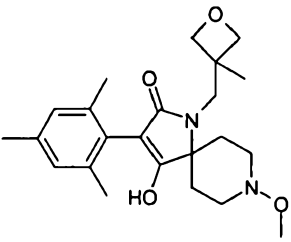
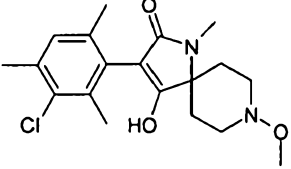
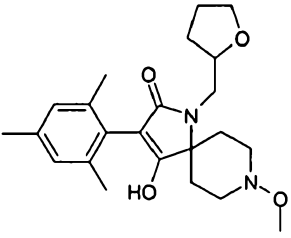
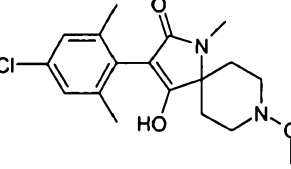
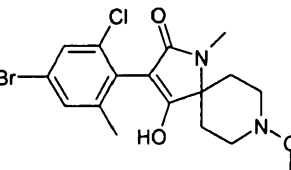
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2.1		121-123°C	LC/MS317 (M+H) ⁺ R _t =1.49 分鐘
P2.2	 實施例 1、步驟 1 實施例 2、步驟 3 實施例 4、步驟 4	241-243°C	LC/MS331 (M+H) ⁺ R _t =1.44 分鐘
P2.3		固體	¹ H-NMR (400MHz、 CDCl ₃) : 1.75 (m、2H)、2.31 (m、2H)、2.48 (m、2H)、 3.47 (m、2H)、3.58 (s、3H)、 3.93 (m、2H)、5.90 (m、 1H)、6.30(br s、1H)、 7.25-7.32 (m、2H)、7.40 (m、1H).

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2.4		固體	¹ H-NMR (400MHz、CDCl ₃ 、選定之訊號)： 3.57 (s、H、NOCH ₃)、5.85 (m、1H、CHF ₂)、6.52 (br s、1H)、7.27-7.35 (m、2H、H _{arom})、7.49 (d、1H、H _{arom}).
P2.5		固體	¹ H-NMR (400MHz、CDCl ₃ 、選定之訊號)： 2.18 (s、3H、苯基 CH ₃)、2.31 (s、3H、苯基 CH ₃)、3.39 (s、3H、NOCH ₃)、5.78 (m、1H、CHF ₂)、6.19 (br s、1H)、7.00 (s、1H、H _{arom})、7.08 (d、1H、H _{arom})、7.12 (d、1H、H _{arom}).
P2.6		205-207°C	LC/MS : 361 (M+H) ⁺ R _t = 1.47 分鐘
P2.7		固體	LC/MS : 375 (M+H) ⁺ R _t = 1.58 分鐘
P2.8	 實施例 3、步驟 2	223-225°C	LC/MS 371 (M+H) ⁺ R _t = 1.76 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2.9		>240°C	LC/MS : 351/353 (M+H) ⁺ R _t = 1.48 分鐘
P2.10		208-211°C	LC/MS357 (M+H) ⁺ R _t = 1.61 分鐘
P2.11		218-221°C	LC/MS345 (M+H) ⁺ R _t = 1.58 分鐘
P2.12		固體	LC/MS355/357 (M+H) ⁺ R _t = 1.52 分鐘
P2.13		54-57°C	LC/MS : 355/357 (M+H) ⁺ R _t = 1.49 分鐘
P2.14		固體	LC/MS395/397 (M+H) ⁺ R _t = 1.48 分鐘
P2.15		191-195°C	LC/MS351/353 (M+H) ⁺ R _t = 1.58 分鐘
P2.16		234-235°C	LC/MS395/397 (M+H) ⁺ R _t = 1.54 分鐘

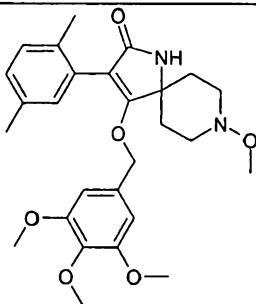
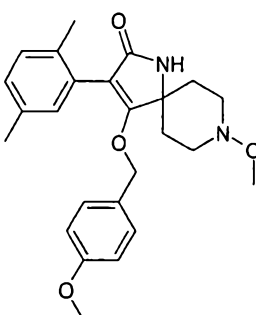
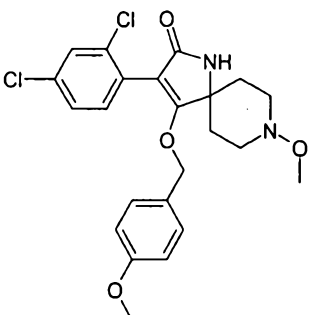
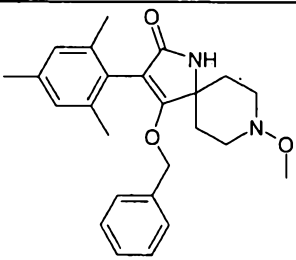
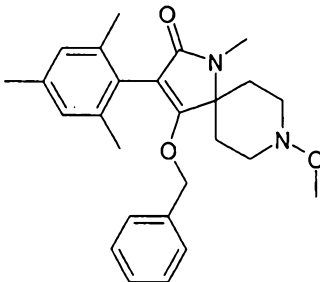
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2.17		202-204°C	LC/MS : 317 (M+H) ⁺ R _t = 1.36 分鐘
P2.18		膠體	LC/MS399/401 (M+H) ⁺ R _t = 1.54 分鐘
P2.19		80-82°C	¹ H-NMR(CD ₃ OD、僅選自訊號)： 2.12 (s、6H、三甲苯基 CH ₃)、2.27 (s、3H、三甲苯基 CH ₃)、3.37 (s、3H、CH ₂ CH ₂ OCH ₃)、3.47 (t、2H、CH ₂ CH ₂ OMe)、3.55 (s、3H、NOCH ₃)、3.65 (t、2H、CH ₂ CH ₂ OMe)、6.91 (s、2H、H _{arom})
P2.20		79-81°C	LC/MS : 389 (M+H) ⁺ R _t = 1.62 分鐘
P2.21		181-183°C	LC/MS405 (M+H) ⁺ R _t = 1.60 分鐘
P2.22		固體	LC/MS345 (M+H) ⁺ R _t = 1.55 分鐘

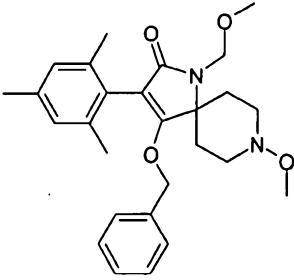
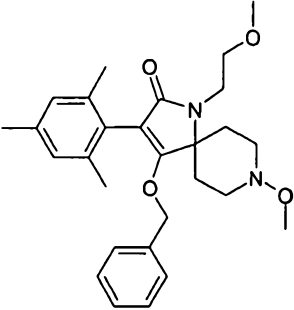
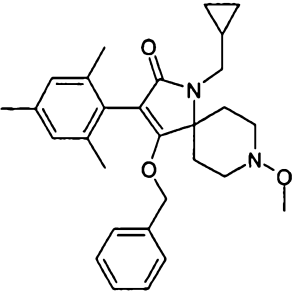
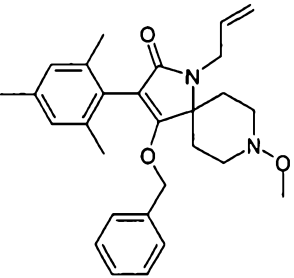
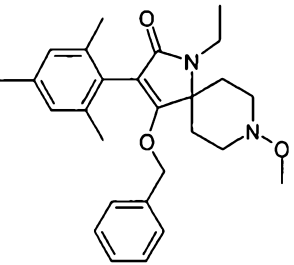
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2.23		191-193°C	LC/MS395/397(M+H) ⁺ R _t = 1.59 分鐘
P2.24		192-194°C	LC/MS : 331 (M+H) ⁺ R _t = 1.41 分鐘
P2.25		183-186°C	LC/MS331 (M+H) ⁺ R _t = 1.56 分鐘
P2.26	 實施例 7	191-192°C	LC/MS351/353 (M+H) ⁺ R _t = 1.60 分鐘
P2.27		138-142°C	LC/MS : 351/353 (M+H) ⁺ R _t = 1.49 分鐘
P2.28		182-183°C	LC/MS395/397 (M+H) ⁺ R _t = 1.62 分鐘
P2.29		固體	LC/MS : 317(M+H) ⁺ R _t = 1.47 分鐘

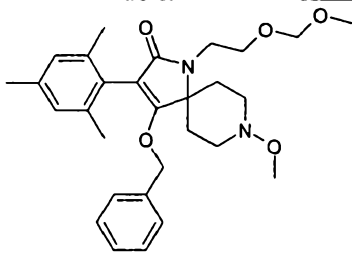
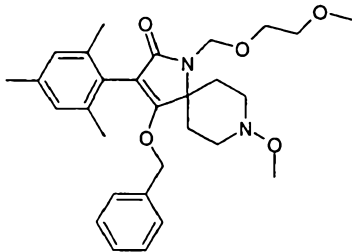
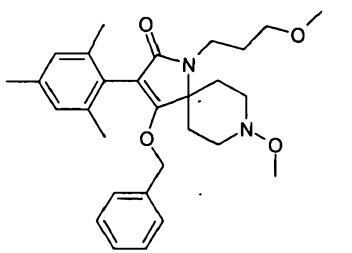
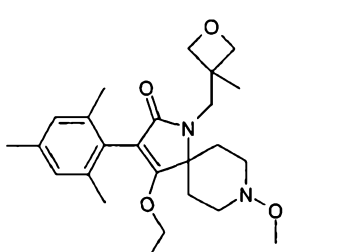
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2.30		180-182°C	LC/MS401 (M+H) ⁺ R _t = 1.50 分鐘
P2.31		膠體	LC/MS365/367 (M+H) ⁺ R _t = 1.59 分鐘
P2.32		211-213°C	LC/MS401 (M+H) ⁺ R _t = 1.60 分鐘
P2.33		固體	LC/MS351/353 (M+H) ⁺ R _t = 1.50 分鐘
P2.34		>200°C	LC/MS : 415/417/419(M+H) ⁺ R _t = 1.54 分鐘

來自表 P3 之式 XIII 或 XIV 之間物可依據類似程序加以製備。

表 P3：式 XIII 或 XIV 之間物之理物數據：

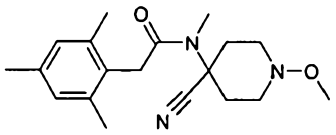
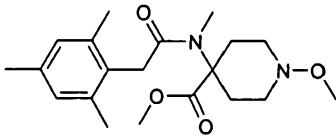
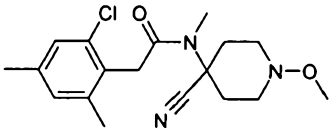
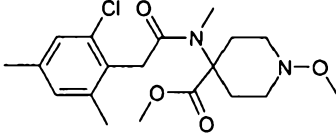
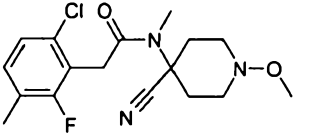
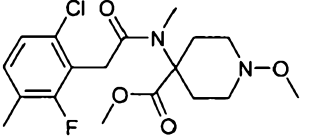
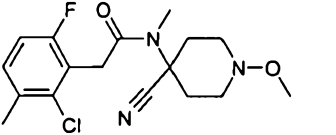
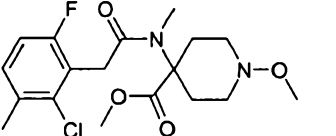
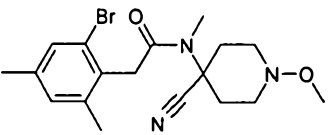
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P3.1		128-131°C	敘述於 WO09/049851
P3.2		180-183°C	敘述於 WO09/049851
P3.3		111-113°C	敘述於 WO09/049851
P3.4	 實施例 2、步驟 1	184-186°C	LC/MS : 407 (M+H) ⁺ R _t = 2.02 分鐘
P3.5	 實施例 2、步驟 2	139-141°C	LC/MS421 (M+H) ⁺ R _t = 2.04 分鐘

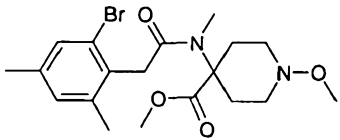
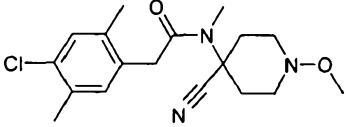
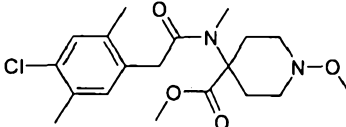
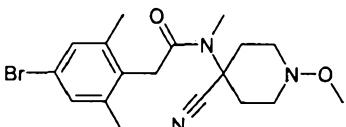
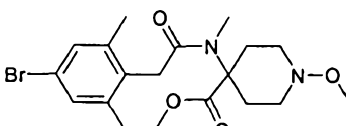
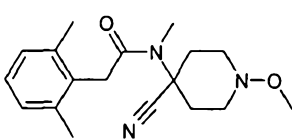
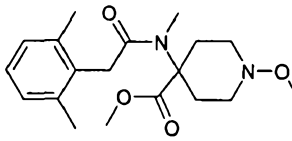
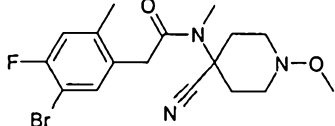
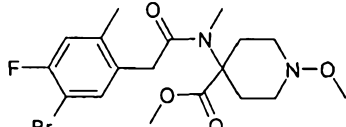
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P3.6		固體	LC/MS : 451 (M+H) ⁺ R _t = 2.08 分鐘
P3.7		固體	LC/MS465 (M+H) ⁺ R _t = 2.05 分鐘
P3.8	 實施例 3、步驟 1	119-121°C	LC/MS461 (M+H) ⁺ R _t = 2.19 分鐘
P3.9		134-136°C	LC/MS447 (M+H) ⁺ R _t = 2.14 分鐘
P3.10		固體	LC/MS : 435(M+H) ⁺ R _t = 2.07 分鐘

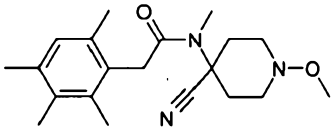
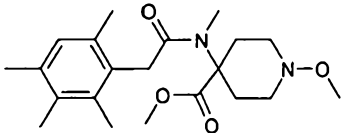
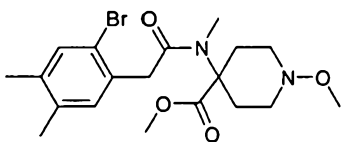
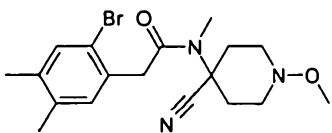
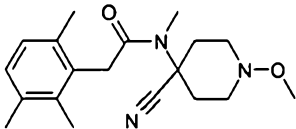
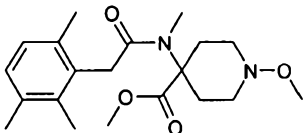
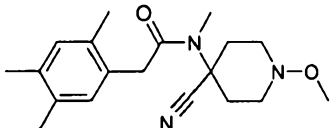
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P3.11		90-92°C	LC/MS495 (M+H) ⁺ R _t = 2.06 分鐘
P3.12		68-70°C	LC/MS495 (M+H) ⁺ R _t = 2.05 分鐘
P3.13		固體	LC/MS479 (M+H) ⁺ R _t = 2.07 分鐘
P3.14			LC/MS491 (M+H) ⁺ R _t = 2.04 分鐘

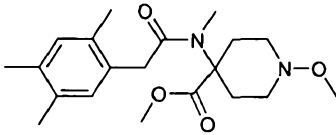
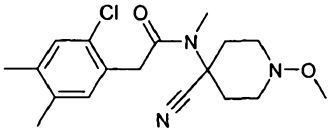
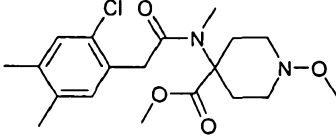
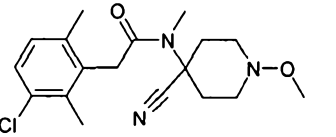
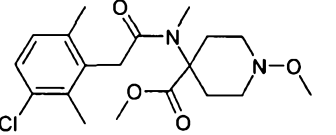
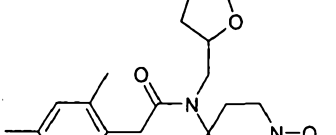
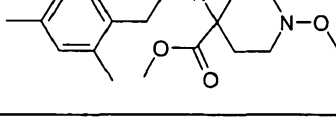
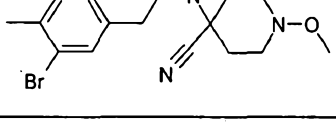
來自表 P4 之 IV 或 XI 之間物可依據類似程序加以製備。

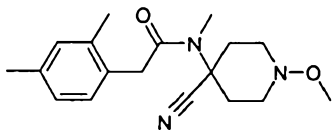
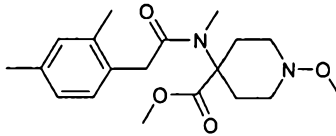
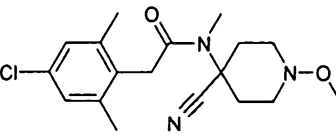
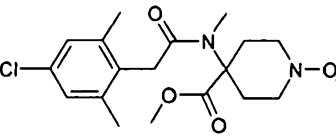
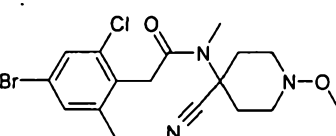
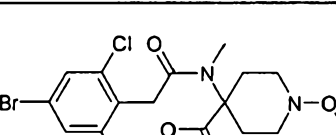
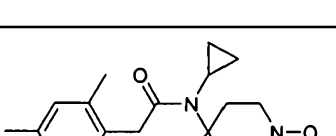
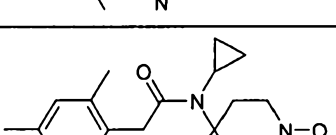
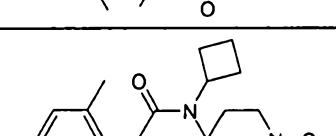
表 P4：式 IV 或 XI 之中間物之物理數據：

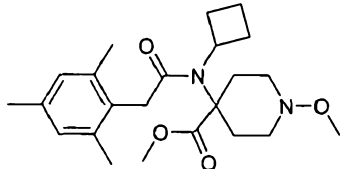
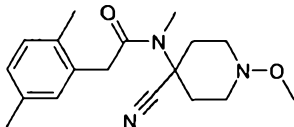
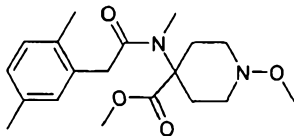
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P4.1	 實施例 4、步驟 2	175-177°C	LC/MS : 330 (M+H) ⁺ R _t = 1.78 分鐘
P4.2	 實施例 4、步驟 3	133-135°C	LC/MS 363 (M+H) ⁺ R _t = 1.79 分鐘
P4.3			LC/MS 350/352 (M+H) ⁺ R _t = 1.78 分鐘
P4.4			LC/MS : 383/385 (M+H) ⁺ R _t = 1.79 分鐘
P4.5			LC/MS : 354/356 (M+H) ⁺ R _t = 1.71 分鐘
P4.6			LC/MS : 387/389 (M+H) ⁺ R _t = 1.73 分鐘
P4.7			LC/MS : 354/356 (M+H) ⁺ R _t = 1.70 分鐘
P4.8			LC/MS : 387/389 (M+H) ⁺ R _t = 1.71 分鐘
P4.9			LC/MS : 394/396 (M+H) ⁺ R _t = 1.78 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P4.10			LC/MS : 427/429 (M+H) ⁺ R _t = 1.81 分鐘
P4.11			LC/MS : 350/352 (M+H) ⁺ R _t = 1.78 分鐘
P4.12			LC/MS : 383/385 (M+H) ⁺ R _t = 1.78 分鐘
P4.13		固體	LC/MS : 394/396 (M+H) ⁺ R _t = 1.78 分鐘
P4.14		固體	LC/MS : 427/429 (M+H) ⁺ R _t = 1.80 分鐘
P4.15		171-174°C	LC/MS : 316 (M+H) ⁺ R _t = 1.64 分鐘
P4.16		139-141°C	LC/MS : 349 (M+H) ⁺ R _t = 1.64 分鐘
P4.17		膠體	LC/MS : 398/400 (M+H) ⁺ R _t = 1.71 分鐘
P4.18		固體	LC/MS : 431/433 (M+H) ⁺ R _t = 1.75 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P4.19			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、僅選自訊號)： 3.15 (s、3H、N-CH ₃)、3.50 (br s、3H、NOCH ₃)、3.75 (s、2H、PhCH ₂ CO)、6.89 (s、1H、H _{arom}).
P4.20			LC/MS : 377(M+H) ⁺ R _t = 1.81 分鐘
P4.21		膠體	LC/MS : 427/429 (M+H) ⁺ R _t = 1.82 分鐘
P4.22		123-126°C	LC/MS : 394/396 (M+H) ⁺ R _t = 1.82 分鐘
P4.23			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、僅選定之訊號)： 2.13 (s、3H、苯基 CH ₃)、2.22 (s、3H、苯基 CH ₃)、2.25 (s、3H、苯基 CH ₃)、3.14 (s、3H、N-CH ₃)、3.51 (br s、3H、NOCH ₃)、3.73 (s、2H、PhCH ₂ CO).
P4.24			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、僅選定之訊號)： 3.52 (br s、3H、NOCH ₃).
P4.25			LC/MS : 330(M+H) ⁺ R _t = 1.78 分鐘

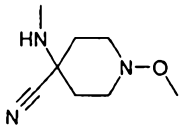
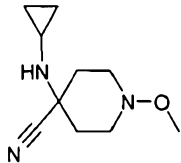
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P4.26			LC/MS : 363 (M+H) ⁺ R _t = 1.77 分鐘
P4.27		固體	LC/MS : 350/352 (M+H) ⁺ R _t = 1.54 分鐘
P4.28			
P4.29			
P4.30			
P4.31		134-136°C	LC/MS : 400 (M+H) ⁺ R _t = 1.87 分鐘
P4.32		132-134°C	LC/MS : 433 (M+H) ⁺ R _t = 1.87 分鐘
P4.33		144-146°C	LC/MS : 394/396 (M+H) ⁺ R _t = 1.82 分鐘
P4.34		膠體	LC/MS : 427/429 (M+H) ⁺ R _t = 1.84 分鐘

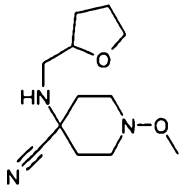
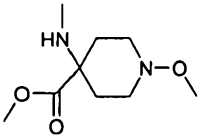
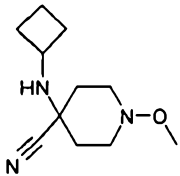
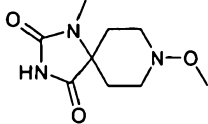
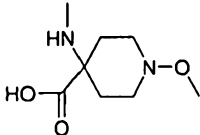
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P4.35		固體	LC/MS : 316 (M+H) ⁺ R _t = 1.66 分鐘
P4.36		固體	LC/MS : 349 (M+H) ⁺ R _t = 1.67 分鐘
P4.37		188-192°C	LC/MS : 350/352 (M+H) ⁺ R _t = 1.75 分鐘
P4.38		150-152°C	LC/MS : 383/385 (M+H) ⁺ R _t = 1.77 分鐘
P4.39		固體	LC/MS : 414/416/418 (M+H) ⁺ R _t = 1.78 分鐘
P4.40		膠體	LC/MS : 447/449/451 (M+H) ⁺ R _t = 1.82 分鐘
P4.41			LC/MS : 356 (M+H) ⁺ R _t = 1.87 分鐘
P4.42			LC/MS : 389 (M+H) ⁺ R _t = 1.89 分鐘
P4.43		膠體	LC/MS : 370 (M+H) ⁺ R _t = 1.99 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P4.44			
P4.45			
P4.46	 實施例 10、步驟 3	膠體	LC/MS : 349 (M+H) ⁺ R _t = 1.66 分鐘

V、VII、VIII 或 IX 之中間物可依據類似程序加以製備。

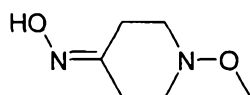
表 P5：式 V、VII、VIII 或 IX 之中間物之物理數據：

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR/IR
P5.1	 實施例 4、步驟 1	液體	¹ H-NMR(CDCl ₃) : 1.36 (br s、1H)、1.62-2.22 (br 訊號、總計 4H)、2.51 (s、3H)、2.63-3.41(br 訊號、總計 4H)、3.51(s、3H). LC/MS (ES+) : 170 (M+H) ⁺ ; R _t = 0.25 分鐘
P5.2	 實施例 5		LC/MS : 196 (M+H) ⁺ R _t = 1.14 分鐘 IR (CN) : 2223 cm ⁻¹

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR/IR
P5.3		油	LC/MS : 240 (M+H) ⁺ R _t = 1.18 分鐘
P5.4	 實施例 6、步驟 2 實施例 10、步驟 2	油	¹ H-NMR (CDCl ₃) : 1.46-2.33 (br 訊號、總計 5H)、2.22(br s、3H)、2.51-3.31 (br 訊號、總計 4H)、3.51 (s、3H)、3.72(br s、3H). LC/MS (ES+) : 203 (M+H) ⁺ ; R _t = 0.20 分鐘
P5.5			LC/MS : 210 (M+H) ⁺ R _t = 1.10 分鐘 IR (CN) : 2222 cm ⁻¹
P5.6	 實施例 6、步驟 1	固體	LC/MS : 214 (M+H) ⁺ R _t = 0.75 分鐘
P5.7	 實施例 10、步驟 1	> 250°C	¹ H-NMR (D ₂ O) : 1.73 (m、1H)、2.02 (m、2H)、2.32 (m、1H)、2.54 (appar. d、3H)、2.69 (m、1H)、2.99 (m、1H)、3.18 (m、1H)、3.33 (m、H)、3.49 (appar. d、3H). LC/MS (ES+) : 189 (M+H) ⁺ ; R _t = 0.21 分鐘

實施例 11：碳酸 3-(2,5-二甲基-苯基)-8-甲氧基-1-甲氧基-甲氧基-2-側氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯乙酯(化合物 P1ii.2)之製備

步驟 1：1-甲氧基-六氫吡啶-4-酮肟之製備

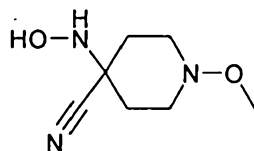


對 1-甲氧基-六氫吡啶-4-酮[根據 Journal of Organic Chemistry (1961)、26、1867-74 加以製備](258 克，2.0 莫耳)及三乙胺(305.2 毫升，221.9 克，4.4 莫耳)於甲醇(3000 毫升)中的溶液加入羥基胺鹽酸鹽(277.6 克，4.0 莫耳)，在回流下加熱此反應混合物加熱 1.5 小時。蒸發溶劑，用二乙醚稀釋殘留物且過濾懸浮液。用水及鹽水沖洗濾液，以硫酸鈉乾燥及濃縮。產量：286.25 克呈無色黏性油之 1-甲氧基-六氫吡啶-4-酮肟。此材料直接供下一道步驟使用不須要進一步純化。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.2-3.45(br 訊號、總計 8H)、3.55(s、3H)、8.65 (br s、1H)。

LC/MS (ES+): 145(M+H) $^+$

步驟 2：4-羥氨基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-甲腈(化合物 P4ii.1)之製備

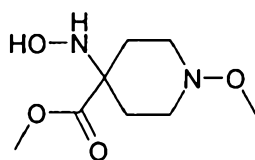


在 0-5℃ 對 1-甲氧基-六氫吡啶-4-酮肟(240 克，1.66 莫耳)及磷酸氫鉀(792.9 克，5.83 莫耳)於水(200 毫升)中的懸浮液小心地滴加氰化鉀(195.1 克，3.0 莫耳)於水(200 毫升)中的溶液。在室溫下攪拌反應混合物整夜(阻住燒瓶)，用另一分磷酸氫鉀(79.3 克，0.58 莫耳)處理以及在室溫下進一步攪拌另一整夜。用氮氣吹過混合物，以過濾除去半固體以及使其溶於乙酸乙酯。水層經乙酸乙酯萃取二次，所有有機層經混合，經水及鹽水沖洗，經硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物經冷二乙醚研製，過濾及乾燥。產量：230.8 克黃褐色固體之 4-羥胺基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-甲腈，熔點 130-131℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.55-2.35(br 訊號，總計 4H)、2.60-3.45 (br 訊號，總計 4H)、3.52(s, 3H)、5.19(br s, 1H)、5.42 (br s, 1H)。

IR (CN): 2227.8 cm^{-1} 。LC/MS (ES⁺): 172 (M+H)⁺

步驟 3: 4-羥胺基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(化合物 4ii.2)之製備

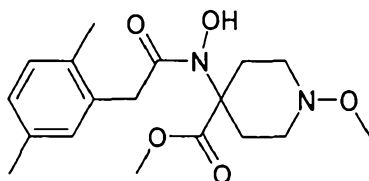


在室溫下對 4-羥胺基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-甲腈(230 克, 1.34 莫耳)於二氯甲烷(2400 毫升)中的懸浮液滴加入濃硫酸(358 毫升, 658.8 克, 6.72 莫耳)、且在 40°C 攪拌反應混合物 1 小時。在 40°C 滴加入甲醇(925.1 毫升, 731.7 克, 22.8 莫耳), 且在 40°C 攪拌混合物 4 小時。蒸餾掉二氯甲烷, 讓反應混合物於 60°C 加熱 24 小時。將反應混合物倒於冰(3 公斤)上且首先藉添加濃水性氫氧化鈉, 接著藉由添加飽和水性碳酸氫鈉予以中和。水相經氯化鈉飽和, 經三級-丁基甲醚(10x 300 毫升)萃取, 混合的有機層經鹽水沖洗, 經硫酸鈉乾燥及濃縮以提供第一產物(163.8 克)。進一步用乙酸乙酯萃取水層而提供另外的 35 克粗製產物。產量: 198.8 克呈紅棕色黏性油之 4-羥胺基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯。此材料供下一道步驟使用而不需要進一步純化。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.50-2.40 (br 訊號, 總計 4H)、2.76 (br m, 2H)、3.01-3.32 (br m, 2H)、3.52 (s, 3H)、3.76 (s, 3H)、5.58 (br s, 2H)。

IR (COOMe): 1731.3 cm^{-1} 。LC/MS (ES+): 205(M+H) $^+$

步驟 4: 4-{{2-(2,5-二甲基-苯基)-乙醯基}-羥基-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(化合物 P3ii.1)之製備

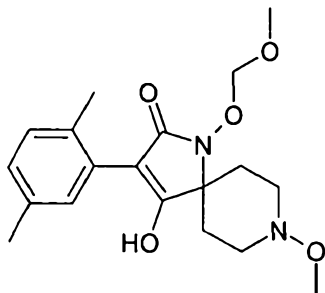


在 0℃ 對 4-羥氨基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯 (50 克, 244.8 毫莫耳) 於四氫呋喃 (500 毫升) 中的溶液加入碳酸氫鈉 (34.96 克, 416.2 毫莫耳), 接著滴加入 (2,5-二甲基-苯基)-乙醯氯 [使 (2,5-二甲基-苯基)-乙酸經草醯氯在二氯甲烷中於標準條件下處理而製備] (44.72 克, 244.8 毫莫耳) 於四氫呋喃 (500 毫升) 中的溶液。在 0℃ 攪拌反應混合物 1 小時以及在室溫下攪拌 2 小時。蒸發溶劑, 用水和乙酸乙酯稀釋殘留物以及分離各層。水相經乙酸乙酯 (6x 250 毫升) 萃取, 混合的有機層碳酸氫鈉水溶液及鹽水沖洗, 經硫酸鈉乾燥及濃縮。粗製產物經冷二乙醚/己烷之 1:1 溶液研製, 過濾及乾燥而提供 36.4 克白色固體。母液經濃縮且於矽膠上經層析術純化 (乙酸乙酯/己烷 1:1) 而提供 4.2 克產物。產量: 40.6 克 4-{[2-(2,5-二甲基-苯基)-乙醯基]-羥基-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯 (化合物 P3ii.1), 熔點 137-139℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.99-3.32 (br 訊號, 總計 8H)、2.23(s, 3H)、2.29(s, 3H)、3.53(s, 3H)、3.72(s, 3H)、3.83(s, 2H)、6.43(br s, 1H)、6.98 (d, 1H)、6.99(s, 1H)、7.06(d, 1H)。
LC/MS (ES+): 351(M+H) $^+$

步驟 5: 3-(2,5-二甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1-甲氧基甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (化合物 P2ii.2) 之製備

[二步驟(羥肱酸 O-烷基化及環化)、一鍋程序]

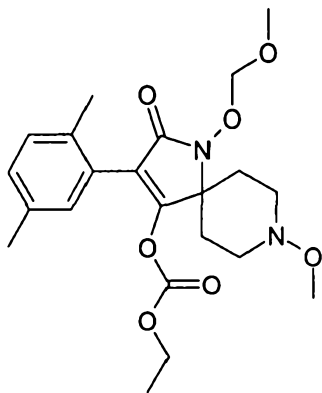


在 0°C 對 4-{[2-(2,5-二甲基-苯基)-乙醯基]-羥基-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(35 克, 100.0 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(300 毫升)中的溶液分 5 次加入氫化鈉(5.02 克, 55% w/w 於礦物油中之分散液, 115.0 毫莫耳)。在 0°C 攪拌反應混合物 30 分鐘, 滴加氯甲基甲醚(8.96 毫升, 9.5 克, 118.0 毫莫耳)予以處理, 以及進一步在 0°C 攪拌 1 小時以及在室溫下攪拌 1.5 小時。對在 0°C 再冷卻之混合物一次加入甲氧化鈉(8.1 克, 150 毫莫耳), 以及持續在室溫下攪拌 2.5 小時。將反應混合物倒於冰水(500 毫升)上, 用 HCl 水溶液酸化至 pH 5-6 以及用乙酸乙酯徹底萃取。混合的有機層經鹽水沖洗, 以硫酸鈉乾燥及濃縮。粗製油性產物經冷的二乙醚/己烷 1:1 溶液研製, 經過濾及乾燥而提供 15.8 克之白色固體。母液經濃縮且於矽膠上經層析術純化(乙酸乙酯/己烷 2:1)而提供 2.1 克產物。產量: 17.9 克 3-(2,5-二甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1-甲氧基甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2ii.2), 熔點 136-138°C。
¹H-NMR (CDCl₃): 1.44-2.72 (br 訊號, 總計 4H)、2.27(s,

3H)、2.30(s, 3H)、2.78-3.48(br 訊號, 總計 4H)、3.59(s, 3H)、3.64(s, 3H)、4.41(s, 1H)、5.12(br m, 2H)、6.76 (s, 1H)、7.02(d, 1H)、7.10(d, 1H)(酮-烯醇互變異構物之混合物, 顯示主要二酮形式異構物之訊號)。

LC/MS (ES⁺): 363(M+H)⁺、LC/MS(ES⁻): 361(M-H)⁻

步驟 6: 碳酸 3-(2,5-二甲基-苯基)-8-甲氧基-1-甲氧基-甲氧基-2-側氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯乙酯 (標題化合物 P1ii.2)之製備



在 0°C 對 3-(2,5-二甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1-甲氧基甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(9.0 克, 24.83 毫莫耳)、三乙胺(6.9 毫升, 5.0 克, 49.66 毫莫耳)以及 4-二甲基胺基吡啶(100 毫克, 0.82 毫莫耳)於四氫呋喃(250 毫升)中的溶液滴加氯甲酸乙酯(3.09 毫升, 3.5 克, 32.28 毫莫耳)於四氫呋喃(20 毫升)中的溶液。在 0°C 攪拌懸浮液 1 小時, 以及在室溫下攪拌 1 小時。蒸發反應混合物, 用乙酸乙酯稀釋以及過濾而除去鹽類。用飽和的水性碳酸氫鈉(2x 100

毫升)及鹽水沖洗濾液，以硫酸鈉乾燥及濃縮。油性殘留物於矽膠上進行層析術而純化(乙酸乙酯/己烷 1:1)。產量：9.63 克呈白色固體之碳酸 3-(2,5-二甲基-苯基)-8-甲氧基-1-甲氧基-甲氧基-2-側氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(標題化合物 P1ii.2)，熔點 109-111°C。

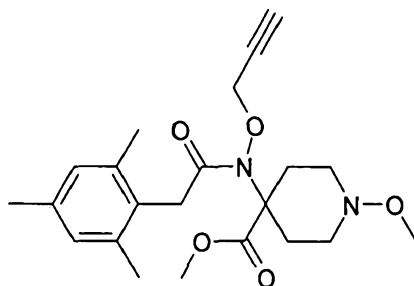
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.06(t, 3H)、1.75-2.05 (br m, 2H)、2.20(s, H)、2.28(s, 3H)、2.47(br m, 2H)、2.89(br m, 1H)、3.15-3.45(br m, 3H)、3.59(s, 3H)、3.64(s, 3H)、3.99 (q, 2H)、5.07(br s, 2H)、6.96(s, 1H)、7.03(d, 1H)、7.09(d, 1H)。

LC/MS (ES+): 435(M+H)⁺

實施例 12：4-羥基-8-甲氧基-1-丙-2-炔氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2ii.8)之製備

(逐步之羥肟酸 O-烷基化及環化)

步驟 1：1-甲氧基-4-{丙-2-炔氧基-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(化合物 P3ii.4)之製備

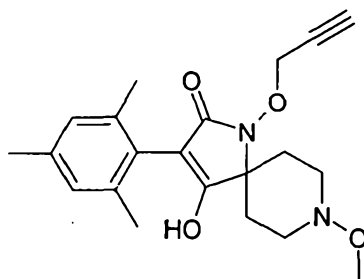


在 0°C 對 4-{羥基-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(以類似於製備實施例 11、步驟 4 得到的化合物 P3ii.3) (500 毫克, 1.37 毫莫耳) 於四氫呋喃(3 毫升)中的溶液分二次加入氫化鈉(66 毫克, 55% w/w 於礦物油中的分散液, 1.51 毫莫耳)。在 0°C 攪拌反應混合物 1 小時, 滴加碘丙基溴(202 毫克, 1.65 毫莫耳) 以及進一步在室溫下攪拌整夜。使反應混合物蒸發, 用乙酸乙酯稀釋以及過濾除去鹽類。用鹽水沖洗濾液二次, 以硫酸鈉乾燥及濃縮。油性殘留物於矽膠上進行層析術而純化(乙酸乙酯/己烷 1:2)。產量: 321 毫克呈無色膠體之 1-甲氧基-4-{丙-2-炔氧基-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(化合物 P3ii.4)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.90-3.34(br 訊號, 總計 8H)、2.21(s, 6H)、2.24(s, 3H)、2.68(t, 1H)、3.53(s, 3H)、3.68(s, 3H)、3.77(d, 1H)、4.03(m, 1H)、4.65-4.89(br m, 2H)、6.84(s, 2H)。

LC/MS(ES+): 403(M+H) $^+$

步驟 2: 4-羥基-8-甲氧基-1-丙-2-炔氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(標題化合物 P2ii.8)之製備



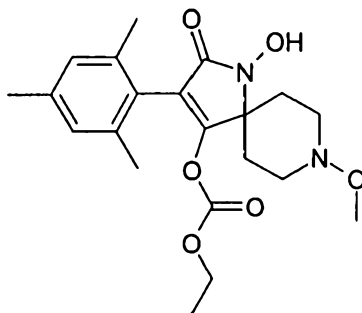
在 0°C 對 1-甲氧基-4-{丙-2-炔氧基-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(150 毫克, 0.41 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(2 毫升)中的溶液一次加入甲氧化鈉(33 毫克, 0.62 毫莫耳)以及在室溫下持續攪拌 4 小時。將反應混合物倒於冰水上, 用 HCl 水溶液酸化至 pH 5-6, 用氯化鈉使其飽和以及用乙酸乙酯徹底萃取。混合的有機層經鹽水沖洗, 經硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上進行層析術而純化(乙酸乙酯/己烷 2:1)。產量: 14 毫克呈黃褐色固體之 4-羥基-8-甲氧基-1-丙-2-炔氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(標題化合物 P2ii.8)。
¹H-NMR (CD₃OD): 1.97-2.08(m, 2H)、2.10(s, 6H)、2.25(s, 3H)、2.23-2.32(m, 2H)、3.04(br s, 1H)、3.20(m, 2H)、3.38(m, 2H)、3.54(s, 3H)、4.76(br s, 2H)、6.89(s, 2H)。

LC/MS (ES⁺): 371(M+H)⁺

實施例 13: 碳酸乙基酯 8-甲氧基-2-側氧基-1-(四氫-呋喃-2-基氧基)-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(化合物 P1ii.9)之製備

步驟 1: 碳酸乙基酯 1-羥基-8-甲氧基-2-側氧基

-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯
(化合物 P1ii.11)之製備

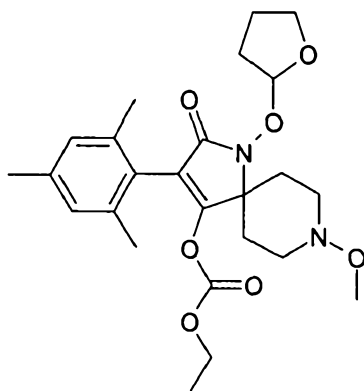


在氬氣下對碳酸乙基酯 8-甲氧基-1-甲氧基甲氧基-2-側氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(類似製備實施例 11、步驟 6 所得化合物 P1ii.7) (1.0 克, 2.23 毫莫耳)於溴三甲基矽烷(4.33 毫升, 512 克, 33.44 毫莫耳)中的溶液加入 3 Å 分子篩(0.5 克)且在 75°C 攪拌反應混合物整夜。用二氯甲烷稀釋混合物, 過濾, 蒸發濾液, 用冷二乙醚研製殘留物, 過濾及乾燥。粗製產物於矽膠上以層析術純化(梯度二氯甲烷→二氯甲烷/甲醇 20:1→10:1)。產量: 580 毫克呈白色固體之碳酸乙基酯 1-羥基-8-甲氧基-2-側氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(化合物 P1ii.11), 熔點 154-155°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1.03(t, 3H)、2.03(br m, 2H)、2.13 (s, 6H)、2.22(br m, 2H)、2.25(s, 3H)、2.94(br m, 1H)、3.28 (br m, 2H)、3.44(br m, 1H)、3.54(s, 3H)、4.00(q, 2H)、6.87(s, 2H)。

LC/MS (ES⁺): 405(M+H)⁺

步驟 2：碳酸乙基酯 8-甲氧基-2-側氧基-1-(四氫-呋喃-2-基氧基)-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(標題化合物 Plii.9)之製備



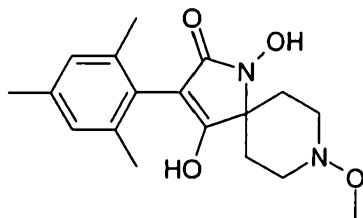
在氬氣大氣下對碳酸乙基酯 1-羥基-8-甲氧基-2-側氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(150 毫克, 0.37 毫莫耳)於二氯甲烷(3 毫升)中的溶液加入 2,3-二氫呋喃(56 微升, 52 毫克, 0.74 毫莫耳)以及催化量之對-甲苯磺酸單水合物(2 毫克)。在室溫下攪拌反應混合物 4 小時, 用二氯甲烷稀釋, 用鹽水沖洗, 用硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上進行層析術而純化(乙酸乙酯/己烷 2:1)。產量: 114 毫克呈無色膠體之碳酸乙基酯 8-甲氧基-2-側氧基-1-(四氫-呋喃-2-基氧基)-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(標題化合物 Plii.9)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1.02(t, 3H)、1.70-2.22(br 訊號, 總計 6H)、2.12(s, 3H)、2.13(s, 3H)、2.25(s, 3H)、2.31-2.68(br m, 2H)、2.86(br m, 1H)、3.20(br m, 1H)、3.39(br m, 2H)、3.54(s, 3H)、3.96(m, 1H)、4.00 (q, 2H)、4.18(q, 1H)、

5.62(br s, 1H)、6.88(s, 2H)。

LC/MS (ES⁺): 475(M+H)⁺

實施例 14：1,4-二羥基-8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2ii.4)之製備



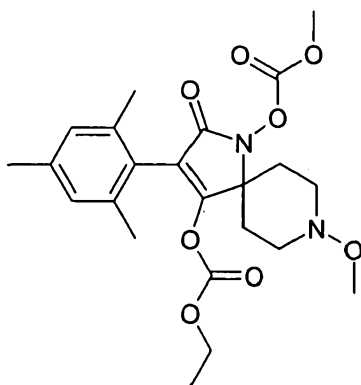
在 0°C、氬氣大氣下對 4-羥基-8-甲氧基-1-甲氧基甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(類似製備實施例 11、步驟 5 所得化合物 P2ii.6)(500 毫克, 1.33 毫莫耳)於二氯甲烷(10 毫升)的溶液加入 3 Å 分子篩(0.5 克), 接著滴加入溴三甲基矽烷(1.72 毫升, 2.03 克, 13.28 毫莫耳)而且在 0°C 攪拌反應混合物 1 小時以及在室溫下攪拌 48 小時。將混合物倒於冰水上, 用氯化鈉使水層飽和以及用二氯甲烷徹底地萃取。用鹽水沖洗混合的有機層, 以硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上進行層析術而純化(乙酸乙酯)。產量: 40 毫克呈白色固體之 1,4-二羥基-8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(標題化合物 P2ii.4), 熔點 152-154°C。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.82-2.58(br 訊號, 總計 4H)、2.12(s, 6H)、2.27 (s, 3H)、2.93-3.46(br 訊號, 總計 4H)、3.57(br

s, 3H)、6.89(s, 2H)、9.97(br s, 1H)。

LC/MS (ES⁺): 333(M+H)⁺

實施例 15: 碳酸乙基酯 8-甲氧基-1-甲氧基羰基氧基-2-側氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(化合物 P1ii.13)之製備



在 0℃ 對碳酸乙酯 1-羥基-8-甲氧基-2-側氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(製備實施例 13、步驟 1; 化合物 P1ii.11)(140 毫克, 0.33 毫莫耳)、三乙胺(93 微升, 68 毫克, 0.67 毫莫耳)以及 4-二甲基胺吡啶(2 毫克)於四氫呋喃(3 毫升)中的溶液滴加氯甲酸甲酯(33 微升, 41 毫克, 0.43 毫莫耳)於四氫呋喃(2 毫升)中的溶液。在 0℃ 攪拌懸浮液 1 小時, 且在室溫下攪拌 1 小時。使反應混合物蒸發, 用乙酸乙酯稀釋以及過濾及除去鹽類。用飽和碳酸氫鈉(2x 15 毫升)及鹽水沖洗濾液, 用硫酸鈉乾燥及濃縮。油性殘留物於矽膠上進行層析術而純化(乙酸乙酯/己烷 1:2)。產量: 30 毫克呈無色膠體之碳酸乙基酯 8-甲

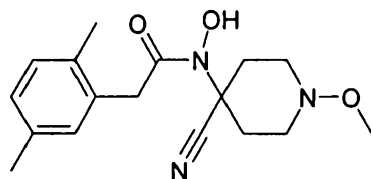
氧基-1-甲氧基羰基氧基-2-側氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(標題化合物 P1ii.13)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.06(t, 3H)、2.16(s, 6H)、2.20(m, 4H)、2.25(s, 3H)、2.75-3.16(br m, 總計 2H)、3.34(br m, 2H)、3.55(s, 3H)、3.96(s, 3H)、3.99(q, 2H)、6.85(s, 2H)。

LC/MS (ES+): 463(M+H) $^+$

實施例 16: 4-{[2-(2,5-二甲基-苯基)-乙醯基]-羥基-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(化合物 P3ii.1)之替代製備

步驟 1: N-(4-氧基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-基)-2-(2,5-二甲基-苯基)-N-羥基-乙醯胺(化合物 P3ii.2)之製備



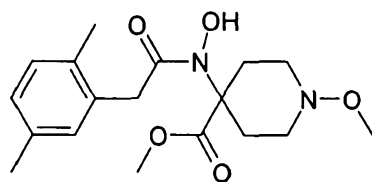
在 0°C 對 4-羥胺基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-甲腈(製備實施例 11、步驟 2)(4.0 克, 23.4 毫莫耳)以及碳酸氫鈉(3.0 克, 35.7 毫莫耳)於乙酸乙酯(35 毫升)及水(25 毫升)中的溶液滴加(2,5-二甲基-苯基)-乙醯基氯(4.2 克, 23.0 毫莫耳)於乙酸乙酯(35 毫升)中的溶液 1 小時。在 0°C 攪拌反應混合物 1 小時且在室溫下攪拌 2 小時。分離二相系統之層, 用乙酸乙酯(3x)萃取水相, 用鹽水沖洗混合的有機層, 用硫酸鈉乾燥

及濃縮。油性殘留物於矽膠上進行層析術而純化(梯度乙酸乙酯/己烷 1:2→1:1→2:1)。產量: 1.55 克呈白色固體之 N-(4-氟基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-基)-2-(2,5-二甲基-苯基)-N-羥基-乙醯胺(化合物 P3ii.2), 熔點 153-156°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.11(br m, 2H)、2.21(s, 3H)、2.28(s, 3H)、2.56(br m, 2H)、2.77(br m, 1H)、3.10(br m, 2H)、3.31(br m, 1H)、3.50(s, 3H)、3.77(s, 2H)、6.83 (br s, 1H)、6.97(s, 1H)、6.98(d, 1H)、7.06 (d, 1H)。

IR (CN): 2238.0 cm^{-1} 。LC/MS (ES+): 318(M+H) $^+$

步驟 2: 4-{[2-(2,5-二甲基-苯基)-乙醯基]-羥基-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(標題化合物 P3ii.1)之製備



在 0°C 對 N-(4-氟基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-基)-2-(2,5-二甲基-苯基)-N-羥基-乙醯胺(1.5 克, 4.73 毫莫耳)於甲醇(15 毫升)中的溶液緩慢滴加濃硫酸(1.26 毫升, 2.3 克, 23.64 毫莫耳)且在回流下攪拌反應混合物 40 小時。將混合物倒於冰(50 克)上, 小心地用飽和碳酸氫鈉水溶液中中和且用乙酸乙酯(5x)萃取。用鹽水沖洗混合的有機層, 用硫酸鈉乾燥及濃縮。油性殘留物於矽膠上進行層析術而純化(乙酸乙酯/

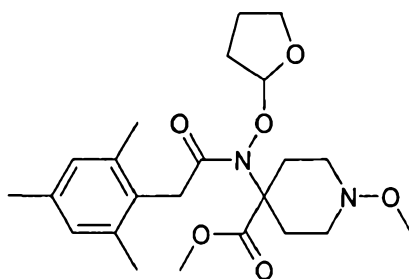
己烷 2 : 1) 而提供 136 毫克灰白色固體。此材料經三級-丁基甲醚/己烷 1 : 4 溶液 (2-3 毫升) 研製，過濾及乾燥。產量：82 毫克呈白色固體之 4-{[2-(2,5-二甲基-苯基)-乙醯基]-羥基-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯 (標題化合物 P3ii.1)，熔點 140-142°C。

光譜數據與上述製備實施例 11、步驟 4 所述者相同。

實施例 17：4-羥基-8-甲氧基-1-(四氫-呋喃-2-基氧基)-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮 (化合物 P2ii.18)

(逐步的羥肟酸 O-四氫呋喃基化及環化) 之製備

步驟 1：1-甲氧基-4-{(四氫-呋喃-2-基氧基)-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-六氫吡啶-4-羧酸甲酯 (化合物 P3ii.6) 之製備



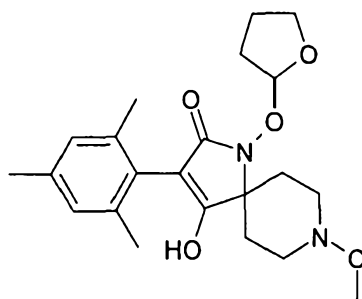
在氫氣大氣下對 4-{羥基-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯 (類似製備實施例 11、步驟 4 所得化合物 P3ii.3) (70 克，192.1 毫莫耳) 於二氯甲烷 (1500 毫升) 中的溶液加入 2,3-二氫呋喃 (29.1 毫升，26.9 克，384.1 毫莫耳) 及催化量之對-甲苯磺酸單水合物 (1.94

克，19.2 毫莫耳)。在回流下攪拌反應混合物 7 小時，過濾及濃縮。用己烷研製殘留物，在真空中過濾及乾燥。產量：70.0 克呈固體之 1-甲氧基-4-{(四氫-呋喃-2-基氧基)-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(化合物 P3ii.6)，熔點 107-109°C。此材料供下一道步驟使用不需要進一步純化。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1.79-2.36(br 訊號, 總計 6H)、2.15(br s, 6H)、2.21(s, 3H)、2.42(m, 1H)、2.65(m, 1H)、2.80 (m, 1H)、3.10(m, 1H)、3.26(br m, 2H)、3.53(s, 3H)、3.63 (s, 3H)、3.77(m, 1H)、4.01(m, 1H)、4.10(m, 2H)、5.68 (br m, 1H)、6.80(s, 2H)。

LC/MS (ES+): 435(M+H) $^+$

步驟 2：4-羥基-8-甲氧基-1-(四氫-呋喃-2-基氧基)-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(標題化合物 P2ii.18)之製備



在 10 °C 對 1-甲氧基-4-{(四氫-呋喃-2-基氧基)-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-六氫吡啶-4-羧

酸甲酯(70 克, 161.1 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(350 毫升)中的溶液分四次加入甲氧化鈉(26.9 克, 483.3 毫莫耳)30 分鐘, 然後在室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物倒於冷的飽和水性氯化銨以及用乙酸乙酯(6x100 毫升)徹底地萃取。經混合的有機層經鹽水沖洗、硫酸鈉乾燥、濃縮及在真空中乾燥。殘留物經己烷研製以及使固體乾燥。產量: 51.0 克呈黃褐色固體之 4-羥基-8-甲氧基-1-(四氫-呋喃-2-基氧基)-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(標題化合物 P2ii.18), 熔點 144-146°C。

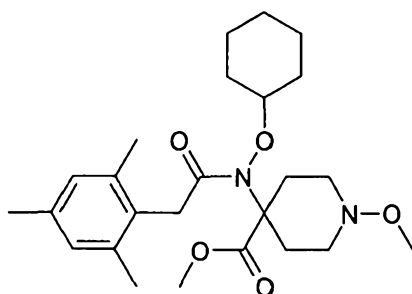
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1.75-2.19(br 訊號, 總計 6H)、2.11(s, 6H)、2.24(s, 3H)、2.28-2.55(m, 2H)、3.13-3.30(m, 2H)、3.30-3.48(m, 2H)、3.54(s, 3H)、3.92(m, 1H)、4.17(m, 1H)、5.58(m, 1H)、6.87(s, 2H)。

LC/MS (ES+): 403(M+H)⁺

實施例 18: 1-環己基氧基-4-羥基-8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2ii.26)之製備

(逐步羥肟酸鄰-烷基化, 其經由 Mitsunobu 及環化)

步驟 1: 4-{環己基氧基-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸酯(化合物 P3ii.8)之製備

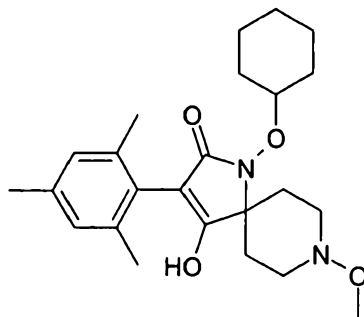


在 0℃ 對三苯膦(0.81 克，3.09 毫莫耳)於 THF(20 毫升)中的溶液滴加入偶氮二羧酸二異丙酯(0.64 毫升，0.66 克，3.10 毫莫耳)且在 0℃ 攪拌所得沉澱 30 分鐘。另外一次加入 4-{羥基-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(化合物 P3ii.3，得自類似製備實施例 11、步驟 4)(1.0 克，2.74 毫莫耳)，接著在 0℃ 滴加入環己醇(0.33 毫升，0.31 克，3.10 毫莫耳)於 THF (2 毫升)中的溶液。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時及在真空中濃縮。殘留物於矽膠上進行層析術而純化(乙酸乙酯/環己烷 1:3)。產量：690 毫克呈無色膠體的 4-{環己基氧基-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲基酯(化合物 P3ii.8)。

¹H-NMR (CD₃OD)：1.17-1.59(br 訊號、總計 7H)、1.68(m、1H)、1.91(m、2H)、2.03(m、1H)、2.17(br s、6H)、2.21 (s、3H)、2.32(m、2H)、2.44(m、1H)、2.69(m、1H)、3.09 (m、1H)、3.25(m、2H)、3.51(s、3H)、3.61(s、3H)、3.69 (m、1H)、3.92-4.12(m、2H)、6.80(s、2H)。

LC/MS (ES+)：447(M+H)⁺

步驟 2：1-環己基氧基-4-羥基-8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(標題化合物 P2ii.26)之製備



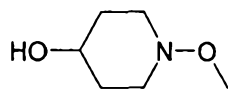
在 0°C 對 4-{環己基氧基-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(600 毫克, 1.34 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(10 毫升)中的溶液一次加入甲氧化鈉(217 毫克, 4.02 毫莫耳)且在室溫下攪拌混合物整夜。將反應混合物倒於冷的飽和水性氯化銨且用乙酸乙酯(4x 25 毫升)徹底地萃取。混合的有機層經水和鹽水沖洗, 以硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上進行層析術而純化(乙酸乙酯/環己烷 1:1)。產量: 329 毫克呈淺黃褐色發泡體的 1-環己基氧基-4-羥基-8-甲氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(標題化合物 P2ii.26)。用己烷研製而得到白色固體, 熔點 115-118°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1.20-1.38(m, 3H)、1.47(m, 2H)、1.58 (m, 1H)、1.85(m, 4H)、2.06(m, 2H)、2.11(s, 6H)、2.25(s, 3H)、2.39(m, 2H)、3.12-3.29(m, 2H)、3.30-3.48(m, 2H)、3.55(s, 3H)、3.98(m, 1H)、6.90 (s, 2H)。

LC/MS (ES+) : 415(M+H)⁺。

實施例 19：1-甲氧基-4-{(1-甲氧基-六氫吡啶-4-基氧基-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(化合物 P3ii.26)之製備

步驟 1：1-甲氧基-六氫吡啶-4-醇之製備



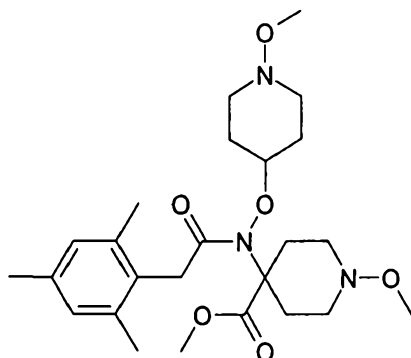
對 1-甲氧基-六氫吡啶-4-酮[根據 Journal of Organic Chemistry (1961)、26、1867-74 加以製備](15.0 克，116.1 毫莫耳)於乙醇(430 毫升)中的溶液分幾次加入氫硼化鈉 96% (2.29 克，58.1 毫莫耳)。在室溫攪拌反應混合物 5 小時，蒸發至其一半體積，倒於冷的飽和水性氯化銨以及用乙酸乙酯徹底地萃取。混合的有機層經鹽水沖洗，經硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上進行層析術而純化(乙酸乙酯)。產量：10.9 克呈液體的 1-甲氧基-六氫吡啶-4-醇。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.46-2.06(br 訊號、總計 5H)、2.34-3.40 (br 訊號、總計 4H)、3.53(s、3H)、3.59-3.96(br 訊號、總計 1H)。

LC/MS (ES+) : 132(M+H)⁺

步驟 2：1-甲氧基-4-{(1-甲氧基-六氫吡啶-4-基氧

基)-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(標題化合物 P3ii.26)之製備



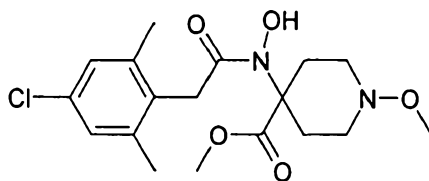
在 0°C 對三苯膦(1.11 克, 4.23 毫莫耳)於 THF (20 毫升) 中的溶液滴加入偶氮二羧酸二異丙酯(0.83 毫升, 0.85 克, 4.24 毫莫耳)且在 0°C 攪拌所得沉澱 30 分鐘。另外一次加入 4-{羥基-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(化合物 P3ii.3, 得自類似於製備實施例 11、步驟 4)(1.3 克, 3.57 毫莫耳), 接著在 0°C 滴加入 1-甲氧基-六氫吡啶-4-醇(0.53 克, 4.04 毫莫耳)於 THF(6 毫升) 中的溶液。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時且在真空中濃縮。殘留物經己烷研製且經過濾而除去部分不可溶的三苯膦氧化物。使濾液蒸發且殘留物於矽膠上經層析術純化(梯度乙酸乙酯/庚烷 3:7→乙酸乙酯)。產量: 861 毫克呈無色膠體的純 1-甲氧基-4-{(1-甲氧基-六氫吡啶-4-基氧基)-[2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙醯基]-胺基}-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(標題化合物 P3ii.26), 接著是略被三苯膦氧化物污染的第二餾份化合物 P3ii.26 (701 毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD 、僅選定之訊號)：2.19(s, 6H, 三甲苯基 CH_3)、2.23(s, 3H, 三甲苯基 CH_3)、3.52(br s, 3H, NOCH_3)、3.54(br s, 3H, NOCH_3)、3.65 (s, 3H, COOCH_3)、6.82 (s, 2H, 三甲苯基 H_{arom})。

LC/MS (ES+)：478($\text{M}+\text{H}$) $^+$

實施例 20：碳酸 3-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-1-乙基氧羰基氧基-8-甲氧基-2-側氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯乙酯(化合物 P1ii.115)之製備

步驟 1：4-{[2-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-乙醯基]-羥基-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(化合物 P3ii.34)之製備



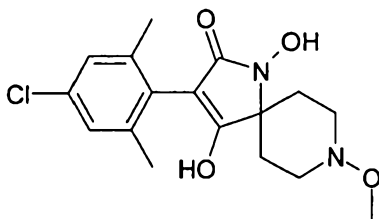
在 0°C 對(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-乙醯基氯(2.90 克, 13.4 毫莫耳)於 THF (25 毫升)中的溶液加入碳酸氫鈉(1.90 克, 22.7 毫莫耳), 接著滴加溶於 THF (25 毫升)中的 4-羥胺基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(製備實施例 11、步驟 3; 化合物 P4ii.2) (2.73 克, 13.4 毫莫耳)。在 0°C 攪拌反應混合物 30 分鐘, 然後在室溫下進一步攪拌 30 分鐘。在 TLC 及 LC/MS 顯示反應完成之後, 過濾反應混合物且用 THF 沖洗殘留物(NaCl)。濃縮濾液至乾燥且用少量醚己烷混合物

(1:1)攪拌數次以除去副產物。最後，用醚沖洗化合物而得到呈白色固體之純 4-{[2-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-乙醯基]-羥基-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(化合物 P3ii.34)。產量：3.7 克，熔點 228-231°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.77-1.91(br m, 1H)、1.91-2.05(br m, 1H)、2.13(s, 6H)、2.30-2.42(br m, 1H)、2.45-2.55 (br m, 1H; 被 DMSO 溶劑峰覆蓋)、2.62-2.80(br m, 2H)、3.05-3.21(br m, 2H)、3.40 (s, 3H)、3.55(s, 3H)、3.70-3.85 (br m, 2H)、7.05(s, 2H)。

LC/MS (ES+): 385/387($\text{M}+\text{H}$) $^+$

步驟 2: 3-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-1,4-二羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2ii.103)之製備



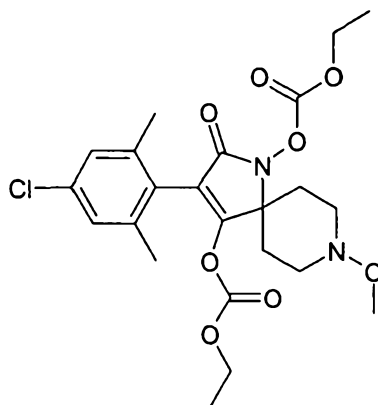
在 0°C 對 4-{[2-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-乙醯基]-羥基-胺基}-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(0.40 克, 1.04 毫莫耳)於二甲基甲醯胺(3 毫升)中的懸浮液分數次加入三級-丁氧鉀(0.35 克, 3.12 毫莫耳)。在添加完成之後，在 0°C 持續攪拌 30 分鐘以及在室溫下攪拌整夜。將反應混合物倒於冰水(0°C)，藉添加 1 N HCl 將 pH 調整至約 5.5，然後用乙酸

乙酯(三次)徹底地萃取。混合的有機層經水及鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥及濃縮。所得粗製材料於矽膠上經管柱層析純化(梯度乙酸乙酯/環己烷 1:1→乙酸乙酯)。產量：0.14 克呈白色固體之 3-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-1,4-二羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2ii.103)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.95-2.10(br m, 2H)、2.15-2.30(br m, 2H)、2.18(s, 6H)、3.20-3.50(br m, 總計 4H)、3.55(s, 3H)、7.14 (s, 2H)。

LC/MS (ES+) : 353/355($\text{M}+\text{H}$) $^+$

步驟 3：碳酸 3-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-1-乙基氧羰基氧基-8-甲氧基-2-側氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯乙酯(標題化合物 P1ii.115)之製備



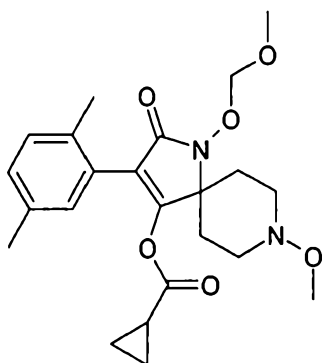
在 0°C 對 3-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-1,4-二羥基-8-甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(140 毫克, 0.40 毫莫耳)及三乙胺(0.1 毫升, 72 毫克, 0.71 毫莫耳)於 THF(3 毫升)中的溶液滴加甲酸氯乙酯(0.05 毫升, 52 毫克, 0.48 毫莫耳)

溶於 THF(2 毫升)中的溶液。在 0℃ 攪拌懸浮液 30 分鐘。然後，將反應混合物倒於冷(0℃)水且用乙酸乙酯徹底地萃取三次。混合的有機層經水及鹽水沖洗，以硫酸鈉乾燥及濃縮。粗製材料於矽膠上經管柱層析術純化(乙酸乙酯/環己烷 1:4)。產量：70 毫克呈無色膠體的碳酸 3-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-1-乙基氧羰基氧基-8-甲氧基-2-側氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯乙酯(標題化合物 P1ii.115)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.09(t, 3H)、1.39(t, 3H)、2.08-2.30 (br m, 4H)、2.19(s, 6H)、2.70-3.13(br m, 總計 2H)、3.20-3.42(br m, 2H)、3.55(s, 3H)、4.03(q, 2H)、4.38(br q, 2H)、7.05(s, 2H)。

LC/MS (ES+): 497/499(M+H) $^+$

實施例 21：環丙烷羧酸 3-(2,5-二甲基-苯基)-8-甲氧基-1-甲氧基甲氧基-2-側氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(化合物 P1ii.4)之製備



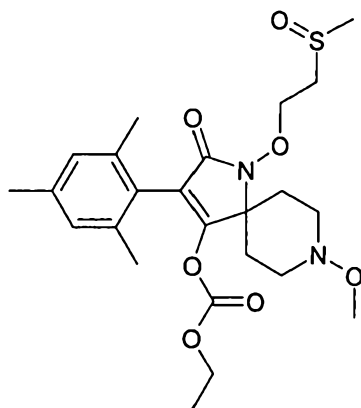
在 0℃ 對 3-(2,5-二甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1-甲氧

基甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2ii.2) (200 毫克, 0.55 毫莫耳)、三乙胺(0.153 毫升, 111 毫克, 1.10 毫莫耳)及催化量之 4-二甲基胺基吡啶於四氫呋喃(6 毫升)中的溶液滴加入環丙烷羧酸氯(0.066 毫升, 75 毫克, 0.72 毫莫耳)。在 0°C 攪拌此懸浮液 10 分鐘且在室溫下攪拌 1 小時。使反應混合物蒸發、用乙酸乙酯稀釋且過濾以除去鹽類。用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水沖洗濾液、以硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上進行層析術而純化(乙酸乙酯/己烷 1:2)以提供 200 毫克油性產物。此材料經二乙醚研製、過濾及乾燥。產量: 190 毫克呈白色固體之環丙烷羧酸 3-(2,5-二甲基-苯基)-8-甲氧基-1-甲氧基甲氧基-2-側氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(標題化合物 P1ii.4), 熔點 114-116°C。

¹H-NMR (CDCl₃): 0.75-0.92(br m, 4H)、1.63(br m, 1H)、1.72-2.03(br m, 2H)、2.19(s, 3H)、2.28(s, 3H)、2.47(br m, 2H)、2.88(br m, 1H)、3.16-3.45(br m, 3H)、3.56(s, 3H)、3.64 (s, 3H)、5.07 (br s, 2H)、6.91 (s, 1H)、7.02 (d, 1H)、7.08 (d, 1H)。

LC/MS (ES+): 431(M+H)⁺

實施例 22: 碳酸乙基酯 1-(2-甲烷亞磺醯基-乙基氧)-8-甲氧基-2-側氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(化合物 P1ii.111)之製備



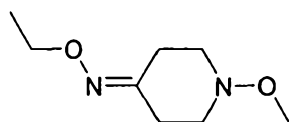
在 0℃ 對碳酸乙基酯 8-甲氧基-1-(2-甲基磺基-乙基氧)-2-側氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(化合物 P1ii.110)(400 毫克, 0.84 毫莫耳)於二氯甲烷(10 毫升)中的溶液加入 3-氯過苯甲酸(210 毫克, MCPBA~70%、0.85 毫莫耳)。在室溫下攪拌反應混合物整夜, 然後倒於飽和偏亞硫酸氫鈉水溶液上且分離各層。用二氯甲烷萃取水相(3x)、用水及鹽水沖洗混合的有機層、以硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上進行層析術而純化(乙酸乙酯/甲醇 20:1)。產量: 220 毫克呈無色膠體之碳酸乙基酯 1-(2-甲氧基亞磺基-乙基氧)-8-甲氧基-2-側氧基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-4-基酯(標題化合物 P1ii.111)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1.03(t、3H)、2.05(br m、2H)、2.13 (s、3H)、2.14(s、3H)、2.26(s、3H)、2.33(m、2H)、2.75 (s、3H)、2.96(br m、1H)、3.09-3.46(br m、總計 5H)、3.55 (s、3H)、4.01(q、2H)、4.59(m、2H)、6.89(s、2H)。

LC/MS (ES+): 495(M+H) $^+$

實施例 23：2-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-N-(4-氰基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-基)-N-乙基氧-乙醯胺(化合物 P3ii.49)之製備

步驟 1：1-甲氧基-六氫吡啶-4-酮鄰-乙基-肼之製備

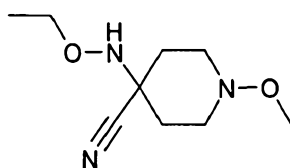


得自於 1-甲氧基-六氫吡啶-4-酮(20 克，154.85 毫莫耳)、三乙胺(47.4 毫升，34.5 克，340.66 毫莫耳)及 O-乙基-羥基胺鹽酸鹽(30.2 克，309.69 毫莫耳)於甲醇(300 毫升)中，其係根據「實施例 11、步驟 1」之程序。產量：22.02 克呈無色黏性液體之 1-甲氧基-六氫吡啶-4-酮 O-乙基-肼。此材料直接供下一道步驟使用而不須純化。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)：1.25(t, 3H)、2.20-3.40(br 訊號，總計 8H)、3.55(s, 3H)、4.07(q, 2H)。

LC/MS (ES+)：173(M+H) $^+$

步驟 2：4-乙基氧胺基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-甲腈(化合物 P4ii.3)之製備

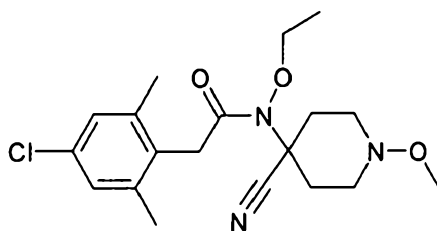


在 0-5°C 對得自於 1-甲氧基-六氫吡啶-4-酮鄰-乙基-肼 (10 克, 58.06 毫莫耳)、二氫磷酸鉀(31.6 克, 232.20 毫莫耳)於水(50 毫升)中加入氰化鉀(6.81 克, 104.58 毫莫耳)於水(50 毫升)中的溶液, 其係根據 '實施例 11、步驟 2' 之程序。在室溫下攪拌反應混合物 2 天[在另一部分二氫磷酸鉀(7.9 克)及氰化鉀(1.9 克)之間經被處理]以及在 40°C 攪拌 4 天[再次於另一部分二氫磷酸鉀(7.9 克)及氰化鉀(1.9 克)之間經被處理]。用氮吹過混合物, 用氯化鈉使水層飽和以及用二乙醚(4x 150 毫升)萃取。混合的有機層經鹽水沖洗、以硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上進行層析術而純化(乙酸乙酯/環己烷 1:2)。產量: 5.1 克呈淺黃色油之 4-乙氧基胺基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-甲腈(化合物 P4ii.3)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.19(t, 3H)、1.59-2.29(br 訊號, 總計 4H)、2.64-3.43(br 訊號, 總計 4H)、3.52(s, 3H)、3.80(q, 2H)、5.37(br s, 1H)。

IR (CN): 2235.3 cm^{-1} 。LC/MS (ES+): 200(M+H) $^+$

步驟 3: 2-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-N-(4-氰基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-基)-N-乙基氧-乙醯胺(標題化合物 P3ii.49)之製備

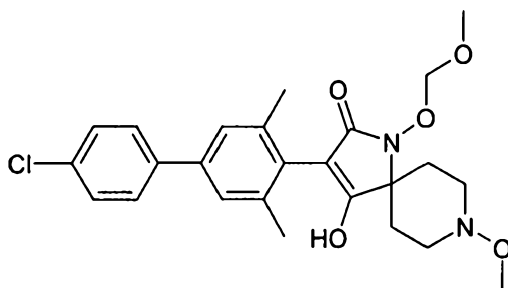


在 0℃ 對 4-乙氧基胺基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-甲腈(2.0 克, 10.04 毫莫耳)、三乙胺(3.49 毫升, 2.54 克, 25.09 毫莫耳)及催化量之 4-甲基胺基-吡啶於四氫呋喃(10 毫升)中的溶液滴加入(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-乙醯基氯(2.18 克, 10.04 毫莫耳)於四氫呋喃(1 毫升)中的溶液。在 0℃ 攪拌懸浮液 15 分鐘以及在室溫下攪拌整夜。使反應混合物蒸發, 用乙酸乙酯及水稀釋以及分離各層。用乙酸乙酯取水相、混合的有機層經鹽水沖洗, 經硫酸鈉乾燥及濃縮。粗製材料經二異丙醚研製, 過濾且濃縮濾液。油性殘留物於矽膠上進行層析術而純化(乙酸乙酯/己烷 1: 1)。產量: 1.53 克呈無色油之 2-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-N-(4-氯基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-基)-N-乙基氧-乙醯胺(標題化合物 P3ii.49), 固體在靜置後固化, 熔點 100-103℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.36(t, 3H)、2.00-3.44(br 訊號, 總計 8H)、2.24(s, 6H)、3.51(br s, 3H)、3.63(br d, 1H)、4.04 (br d, 1H)、4.13(br q, 2H)、7.04(s, 2H)。

IR (CN): 2243.4 cm^{-1} 。LC/MS (ES+): 380/382(M+H) $^+$

實施例 24: 3-(4'-氯-3,5-二甲基-聯苯-4-基)-4-羥基-8-甲氧基-1-甲氧基甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2ii.15)之製備



在氮氣大氣下對 3-(4-溴-2,6-二甲基-苯基)-4-羥基-8-甲氧基-1-甲氧基甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2ii.14) (500 毫克, 1.13 毫莫耳)於二甲氧基乙烷(22 毫升)中的懸浮液加入肆(三苯膦)鉀(0) (65 毫克, 0.056 毫莫耳)且在室溫下攪拌混合物 15 分鐘。在另外添加水(4.3 毫升)、4-氯苯基硼酸(213 毫克, 1.36 毫莫耳)及碳酸鈉(410 毫克, 3.87 毫莫耳)之後, 在回流下加熱混合物 3 小時。在室溫下用 1N 氫氯酸酸化反應混合物以及用乙酸乙酯(3x)萃取。混合的有機層經鹽水沖洗, 用硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上進行層析術而純化(乙酸乙酯/庚烷 5:3)而提供 150 毫克膠體產物。此材料經甲醇研製、過濾及乾燥。

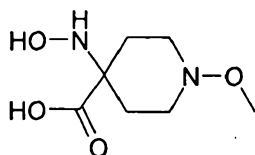
產量: 90 毫克呈白色固體之 3-(4'-氯-3,5-二甲基-聯苯-4-基)-4-羥基-8-甲氧基-1-甲氧基甲氧基-1,8-二氮雜-螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(化合物 P2ii.15), 熔點 128°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、僅選定之訊號): 2.27(br s, 6H, 三甲苯基 CH_3)、3.60(br s, 3H, OCH_3)、3.62(br s, 3H, OCH_3)、5.05 (s, 2H, OCH_2OCH_3)、7.26(s, 2H, H_{arom})、7.39(d, 2H, H_{arom})、7.49(d, 2H, H_{arom})。

LC/MS(ES+): 473/475($\text{M}+\text{H}$) $^+$

實施例 25：4-羥氨基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯
(化合物 P4ii.2)之替代性製備

步驟 1：4-羥氨基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸(化合物 P4ii.4)之製備



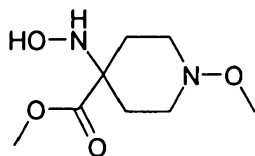
在 0°C 分二次將 4-羥氨基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-甲腈(化合物 P4ii.1) (1.5 克, 8.76 毫莫耳)加入濃硫酸(15 毫升)。在攪拌 20 分鐘之後, 得到黃色溶液, 將其保持在室溫達 2 天。用冰水(30 毫升)稀釋反應混合物, 在回流下加熱 4 小時, 然後倒於冰(25 克)上且在冷卻下用 25%水氨中和至 pH 7-8。使反應混合物蒸發且白色固體殘留物經溫(40°C)甲醇(3x50 毫升)研製、過濾且濃縮混合的甲醇相。殘留物經甲苯(3x50 毫升)處理以共沸除去水直到恆重為, 然後用四氫呋喃研製, 過濾及乾燥。產量: 1.58 克呈白色固體之 4-羥氨基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸(化合物 P4ii.4), 熔點 180°C (分解)。

¹H-NMR (CD₃OD): 1.54-2.29(br 訊號, 總計 4H)、2.82(br m, 2H)、3.07-3.26(br 訊號, 總計 2H)、3.49(s, 3H)。

LC/MS (ES⁺): 191(M+H)⁺

步驟 2: 4-羥氨基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(標題

化合物 P4ii.2)之製備



在 0-10°C 對 4-羥氨基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸(1.0 克, 5.26 毫莫耳)於甲醇(25 毫升)中的懸浮液加入亞硫醯氯(1.14 毫升, 1.88 克, 15.77 毫莫耳)且將反應混合物在回流下加熱 48 小時。在冷卻之後, 濃縮混合物, 用冰水(20 毫升)稀釋殘留物且用水性碳酸氫鈉稀釋。用二乙醚(3x 25 毫升)萃取水相, 用碳酸氫鈉及鹽水沖洗混合的有機層, 用硫酸鈉乾燥及濃縮。產量: 0.53 克呈黏性之黃色油之 4-羥氨基-1-甲氧基-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(標題化合物 P4ii.2)。此材料與上述製備「實施例 11、步驟 3」所述化合物相同。
LC/MS (ES+): 205(M+H)⁺

來自表 P1ii 之式 I 化合物、來自表 P2ii 之化合物及列於表 P3ii 及 P4ii 之中間物可依類似程序加以製備。使用以下 LC-MS 方法中之一者特徵化化合物:

方法 A

MS: 來自 Waters 之 ZQ 質譜儀(單相四極柱質譜儀), 離子化法: 電噴灑, 極性: 正/負離子化, 毛細管(kV)3.00, 錐(V)30.00, 萃取器(V)2.00, 來源溫度(°C)100, 溶媒揮散溫度

($^{\circ}\text{C}$)250，錐氣體流速(L/Hr)50，溶媒揮散流速(L/Hr)400，質量範圍：150至1000或100至900Da。

LC：來自 Agilent 之 HP 1100 HPLC：溶媒除氣裝置，四元幫浦(ZCQ)/二元幫浦(ZDQ)，加熱管柱室及二極體陣列偵測器。管柱：Phenomenex Gemini C18，粒度3微米，110 Angström，30 x 3 毫米，溫度($^{\circ}\text{C}$)60，DAD 波長範圍(nm)：200至500，溶劑梯度：A = 水 + 0.05% v/v 甲酸，B = 乙腈 / 甲醇(4 : 1、v/v) + 0.04% v/v 甲酸。

時間(分鐘)	A%	B%	流量(毫升/分鐘)
0.00	95.0	5.0	1.700
2.00	0.0	100.0	1.700
2.80	0.0	100.0	1.700
2.90	95.0	5.0	1.700
3.00	95.0	5.0	1.700

方法 B

MS：來自 Waters 之 ZQ 質譜儀(單相四極柱質譜儀)，離子化法：電噴灑，極性：正/負離子化，毛細管(kV)3.80，錐(V)30.00，萃取器(V)3.00，來源溫度($^{\circ}\text{C}$)150，溶媒揮散溫度($^{\circ}\text{C}$)350，錐氣體流速(L/Hr)關，溶媒揮散流速(L/Hr)600，質量範圍：150至1000(低質量者為100至1500)或100至900Da。

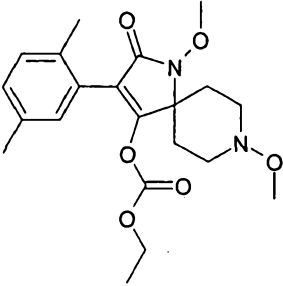
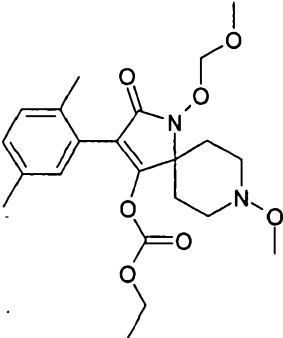
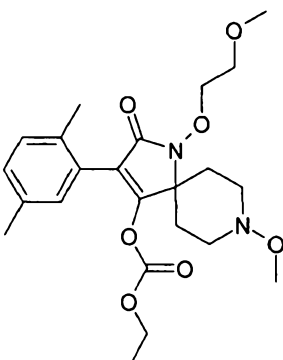
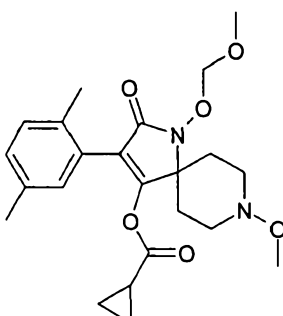
LC：來自 Agilent 之 HP 1100 HPLC：溶媒除氣裝置，二元

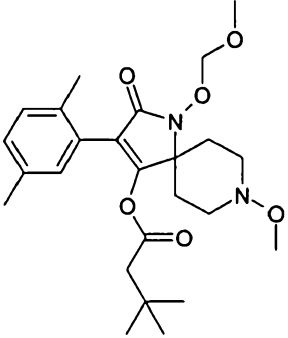
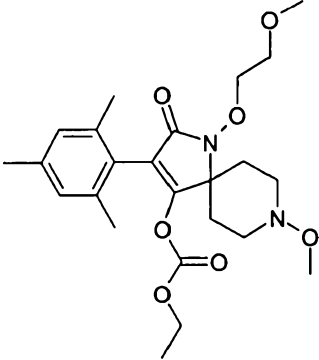
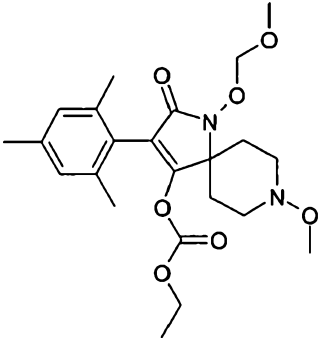
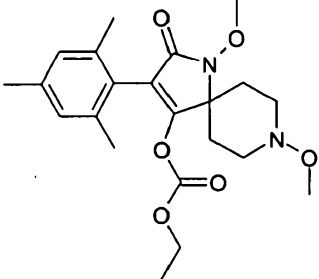
幫浦，加熱管柱室及二極體陣列偵測器。管柱：Phenomenex Gemini C18，粒度 3 微米，110 Angström，30 x 3 毫米，溫度(°C) 60，DAD 波長範圍(nm)：200 至 500，溶劑梯度：A = 水 + 0.05% v/v 甲酸，B=乙腈/甲醇(4：1、v/v)+ 0.04% v/v 甲酸。

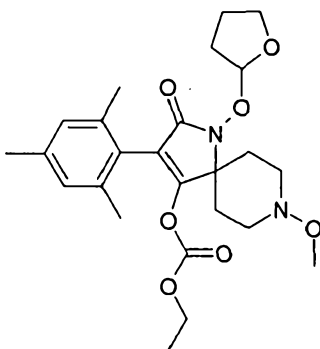
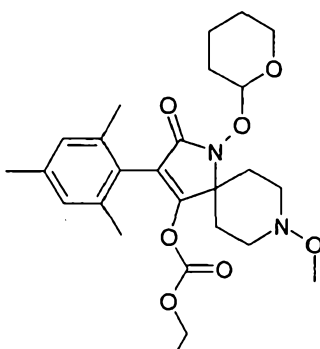
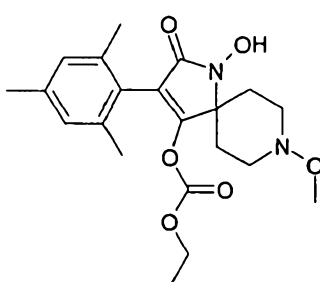
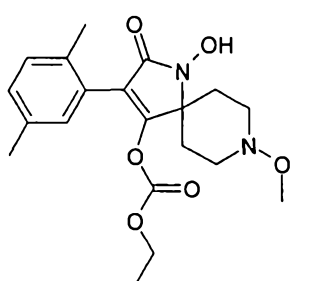
時間(分鐘)	A%	B%	流量(毫升/分鐘)
0.00	95.0	5.0	1.700
2.00	0.0	100.0	1.700
2.80	0.0	100.0	1.700
2.90	95.0	5.0	1.700
3.00	95.0	5.0	1.700

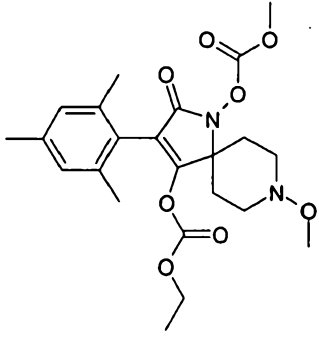
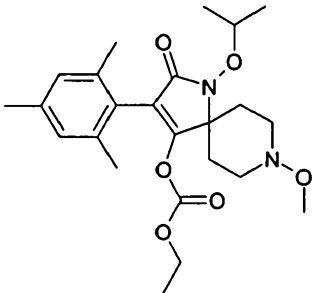
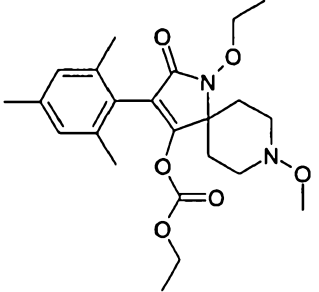
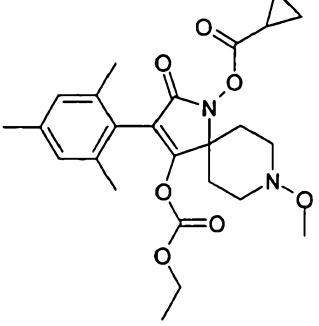
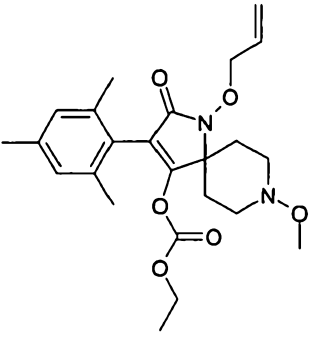
每一個化合物所得特徵值為停留時間(“ R_t ”、以分鐘記錄)以及列於表 P1ii、表 P2ii、表 P3ii 以及表 P4ii 中的分子離子。

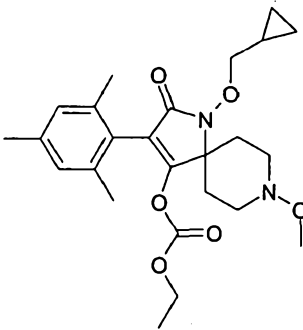
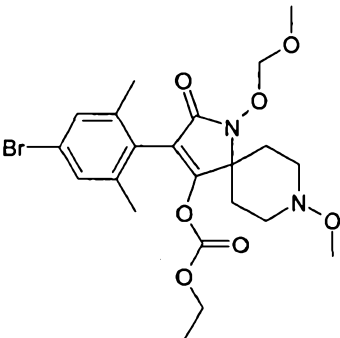
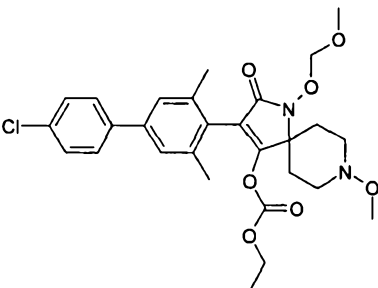
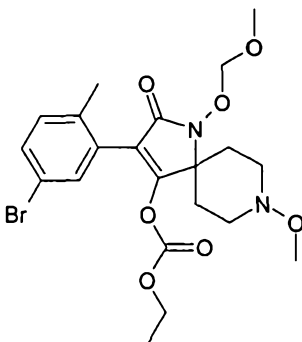
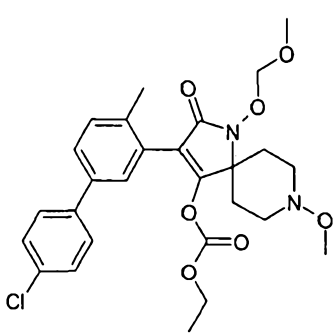
表 Plii：式 I 化合物的物理數據：

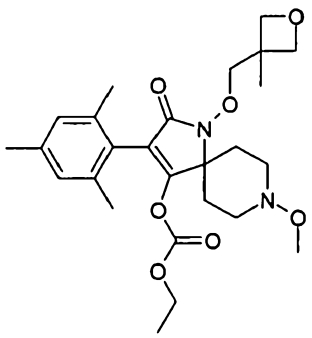
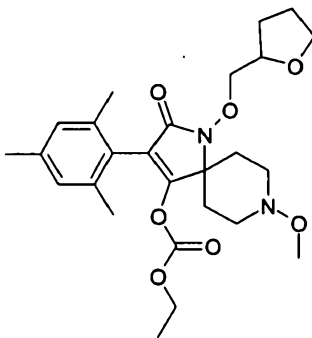
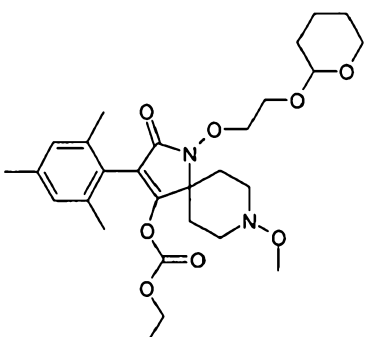
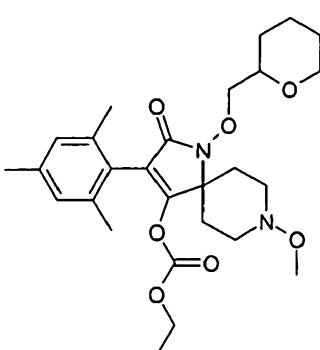
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.1		凝膠	LC/MS : 405 (M+H) ⁺ R _t = 1.88 分鐘
Plii.2	 實施例 11、步驟 6	109-111°C	LC/MS : 435 (M+H) ⁺ R _t = 1.90 分鐘
Plii.3		凝膠	LC/MS : 449 (M+H) ⁺ R _t = 1.91 分鐘
Plii.4	 實施例 21	114-116°C	LC/MS : 431 (M+H) ⁺ R _t = 1.87 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Pl ii.5		93-95°C	LC/MS : 461 (M+H) ⁺ R _t =2.12 分鐘
Pl ii.6		凝膠	LC/MS : 463 (M+H) ⁺ R _t =1.95 分鐘
Pl ii.7		109-111°C	LC/MS : 449 (M+H) ⁺ R _t =1.95 分鐘
Pl ii.8		96-97°C	LC/MS : 419 (M+H) ⁺ R _t = 1.91 分鐘

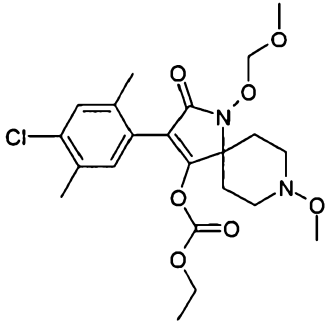
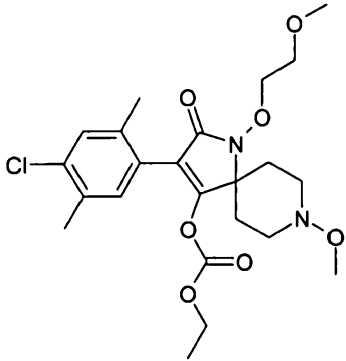
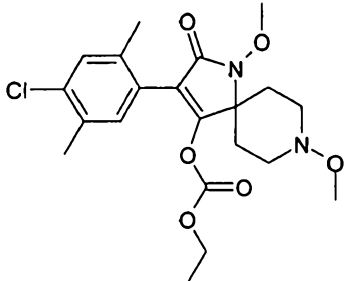
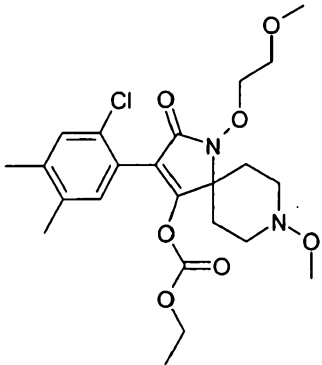
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.9	 實施例 13、步驟 2	100-102°C	LC/MS : 475 (M+H) ⁺ R _t = 1.97 分鐘
Plii.10		130-132°C	LC/MS : 489 (M+H) ⁺ R _t = 2.05 分鐘
Plii.11	 實施例 13、步驟 1	154-155°C	LC/MS : 405 (M+H) ⁺ R _t = 1.79 分鐘
Plii.12		78-81°C	LC/MS : 391 (M+H) ⁺ R _t = 1.67 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.13	 實施例 15	凝膠	LC/MS : 463 (M+H) ⁺ R _t =1.98 分鐘
Plii.14		凝膠	LC/MS : 447 (M+H) ⁺ R _t =2.07 分鐘
Plii.15		84-86°C	LC/MS : 433 (M+H) ⁺ R _t =1.98 分鐘
Plii.16		凝膠	LC/MS : 473 (M+H) ⁺ R _t =2.03 分鐘
Plii.17		凝膠	LC/MS : 445 (M+H) ⁺ R _t = 2.04 分鐘

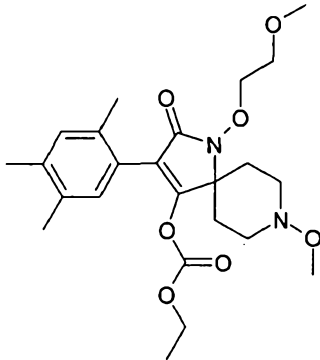
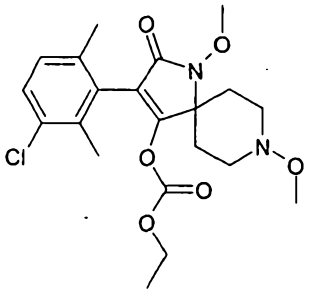
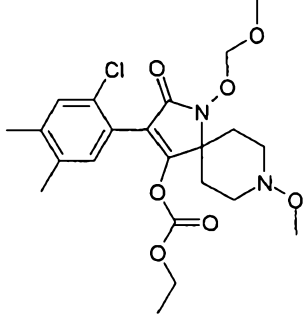
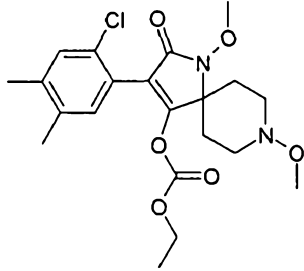
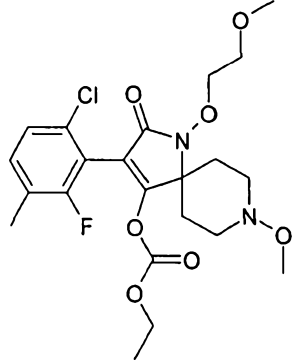
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Pl ii.18		凝膠	LC/MS : 459 (M+H) ⁺ R _t = 2.09 分鐘
Pl ii.19		83-85°C	LC/MS : 513/515 (M+H) ⁺ R _t = 2.03 分鐘
Pl ii.20		110-113°C	LC/MS : 545/547 (M+H) ⁺ R _t = 2.20 分鐘
Pl ii.21		118-121°C	LC/MS : 499/501 (M+H) ⁺ R _t = 1.96 分鐘
Pl ii.22		凝膠	LC/MS : 531/533 (M+H) ⁺ R _t = 2.15 分鐘

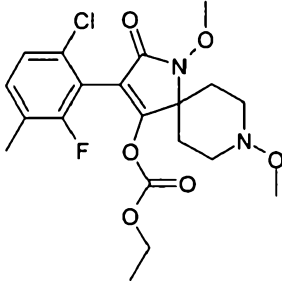
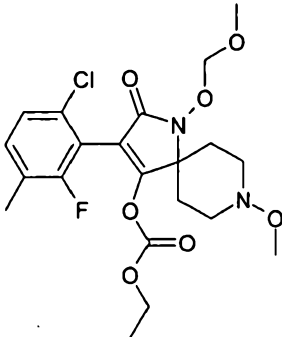
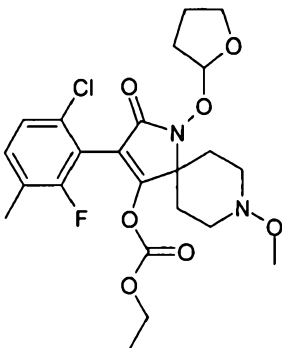
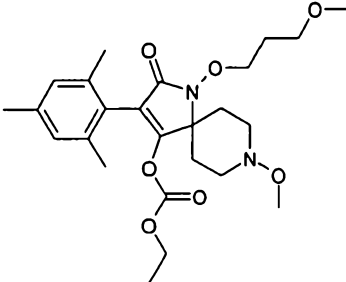
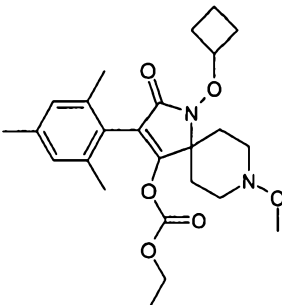
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.23		132-134°C	LC/MS : 489 (M+H) ⁺ R _t =1.99 分鐘
Plii.24		53-55°C	LC/MS : 489 (M+H) ⁺ R _t =2.04 分鐘
Plii.25		凝膠	LC/MS : 533 (M+H) ⁺ R _t =2.12 分鐘
Plii.26		74-76°C	LC/MS : 503 (M+H) ⁺ R _t =2.10 分鐘

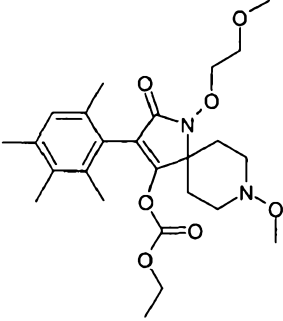
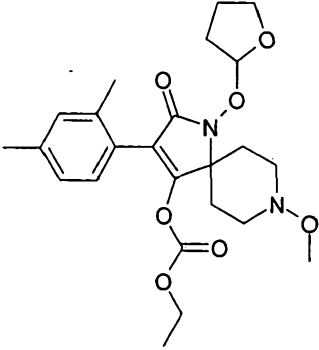
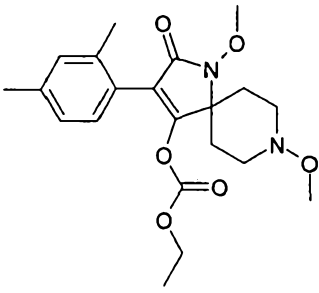
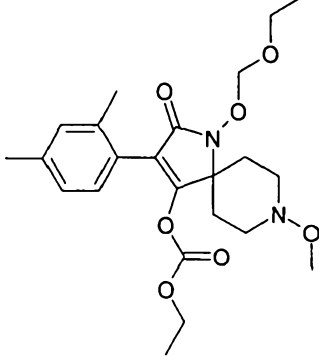
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.27		57-59°C	LC/MS : 493 (M+H) ⁺ R _t = 1.96 分鐘
Plii.28		凝膠	LC/MS : 473 (M+H) ⁺ R _t = 2.17 分鐘
Plii.29		凝膠	LC/MS : 443 (M+H) ⁺ R _t = 1.99 分鐘
Plii.30		凝膠	LC/MS : 487 (M+H) ⁺ R _t = 2.19 分鐘
Plii.31		91-93°C	LC/MS : 377 (M+H) ⁺ R _t = 1.79 分鐘

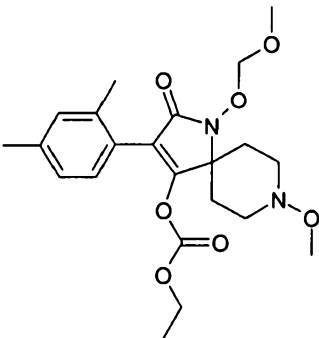
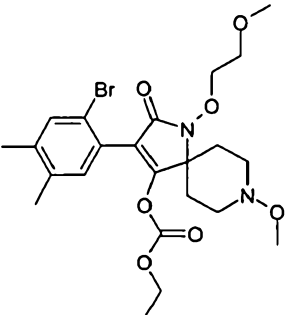
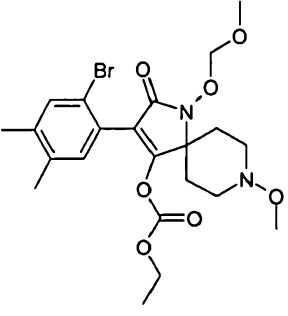
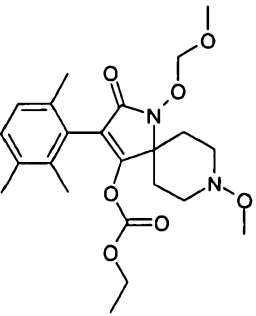
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.32		凝膠	LC/MS : 469/471 (M+H) ⁺ R _t =1.94 分鐘
Plii.33		凝膠	LC/MS : 483/485 (M+H) ⁺ R _t =1.93 分鐘
Plii.34		凝膠	LC/MS : 439/441 (M+H) ⁺ R _t =1.91 分鐘
Plii.35		固體	LC/MS : 483/485 (M+H) ⁺ R _t =1.87 分鐘

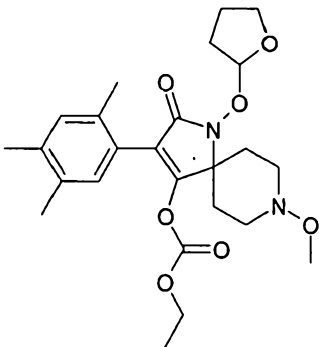
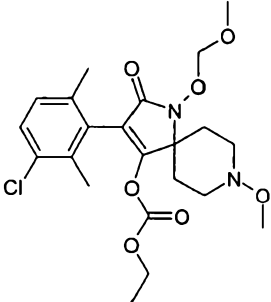
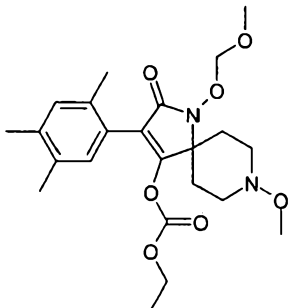
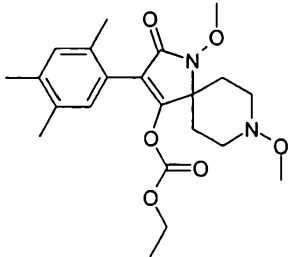
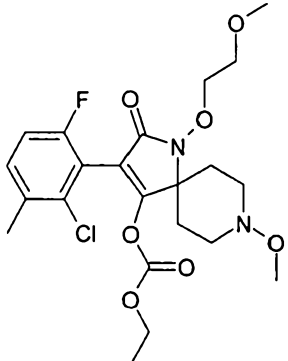


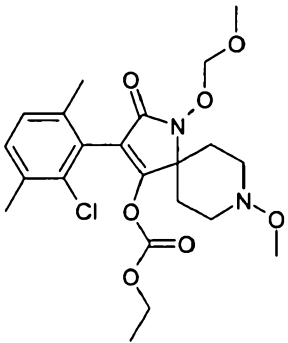
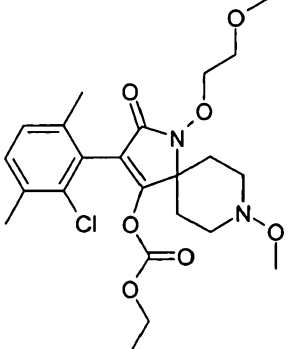
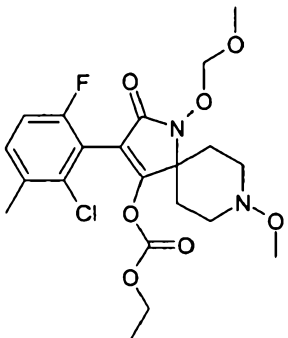
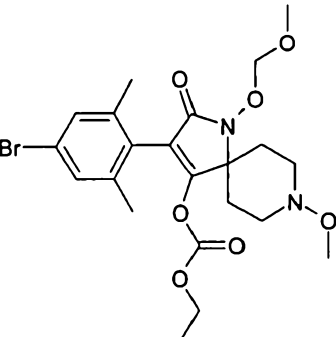
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.36		凝膠	LC/MS : 463 (M+H) ⁺ R _t = 1.91 分鐘
Plii.37		凝膠	LC/MS : 439/441 (M+H) ⁺ R _t = 1.91 分鐘
Plii.38		固體	LC/MS : 469/471 (M+H) ⁺ R _t = 1.90 分鐘
Plii.39		凝膠	LC/MS : 439/441 (M+H) ⁺ R _t = 1.84 分鐘
Plii.40		凝膠	LC/MS : 487/489 (M+H) ⁺ R _t = 1.84 分鐘

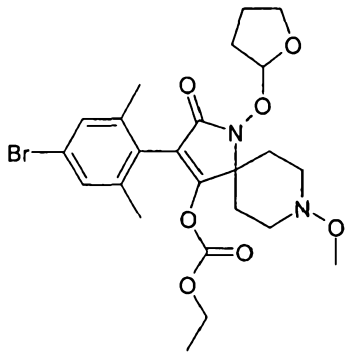
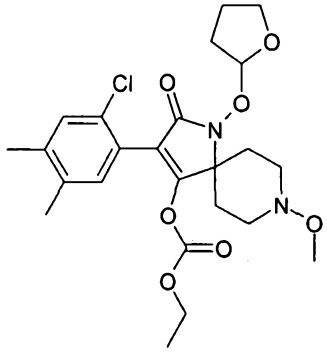
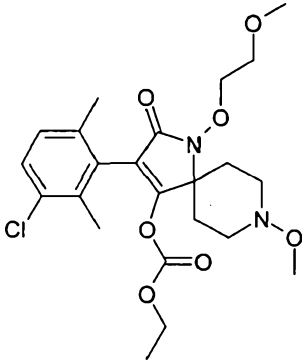
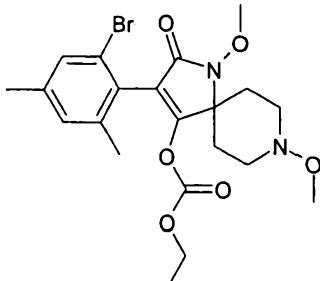
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Pl ii.41		固體	LC/MS : 443/445 (M+H) ⁺ R _t = 1.82 分鐘
Pl ii.42		119-123°C	LC/MS : 473/475 (M+H) ⁺ R _t = 1.85 分鐘
Pl ii.43		135-137°C	LC/MS : 499/501 (M+H) ⁺ R _t = 1.89 分鐘
Pl ii.44		122-125°C	LC/MS : 477 (M+H) ⁺ R _t = 1.97 分鐘
Pl ii.45		凝膠	LC/MS : 459 (M+H) ⁺ R _t = 2.07 分鐘

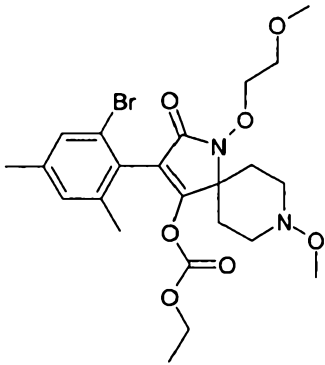
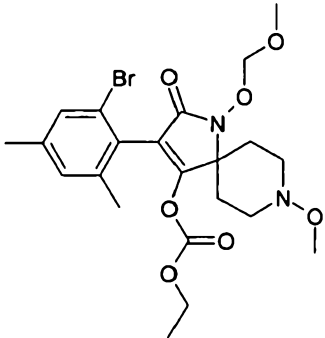
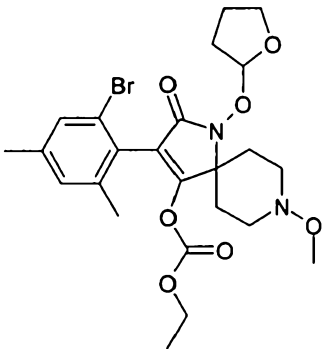
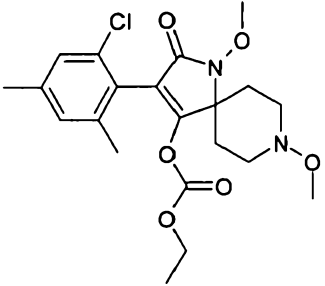
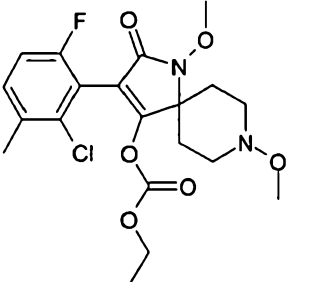
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.46		凝膠	LC/MS : 477 (M+H) ⁺ R _t = 1.95 分鐘
Plii.47		凝膠	LC/MS : 461 (M+H) ⁺ R _t = 1.92 分鐘
Plii.48		凝膠	LC/MS : 405 (M+H) ⁺ R _t = 1.83 分鐘
Plii.49		粉末	LC/MS : 449 (M+H) ⁺ R _t = 1.95 分鐘

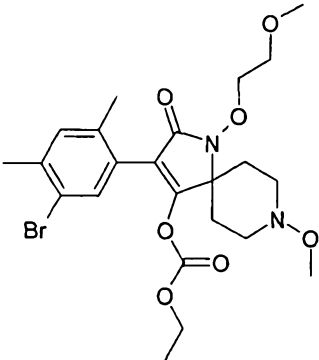
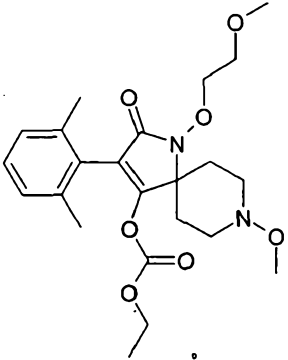
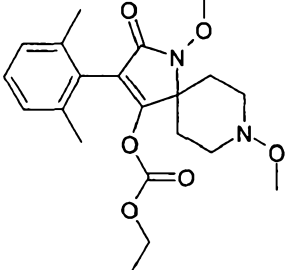
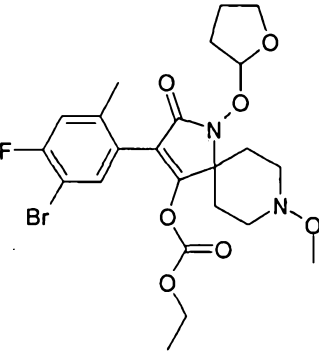
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.50		128-130°C	LC/MS : 435 (M+H) ⁺ R _t = 1.87 分鐘
Plii.51		凝膠	¹ H-NMR (CDCl ₃) : 1.17 (t, 3H)、2.02-2.31 (br m、總計 4H)、2.20 (s, 3H)、2.22 (s, 3H)、2.91-3.47 (br m、總計 4H)、3.43 (s, 3H)、3.56 (s, 3H)、3.72 (br m, 2H)、4.08 (q, 2H)、4.35 (br m, 2H)、7.06 (s, 1H)、7.35 (s, 1H).
Plii.52		凝膠	LC/MS : 513/515(M+H) ⁺ R _t = 1.92 分鐘
Plii.53		凝膠	LC/MS : 449 (M+H) ⁺ R _t = 1.90 分鐘

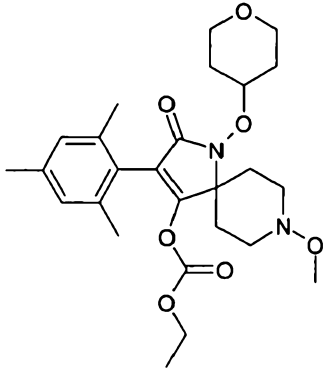
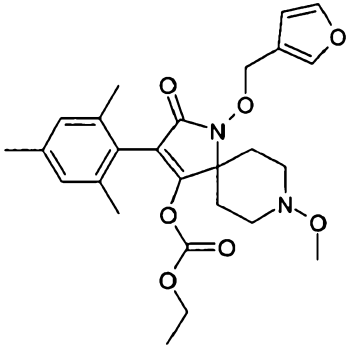
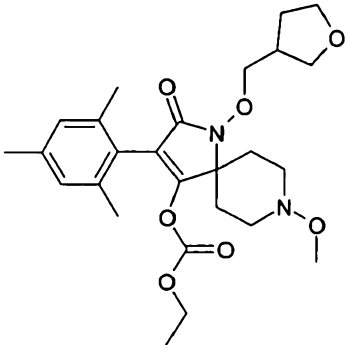
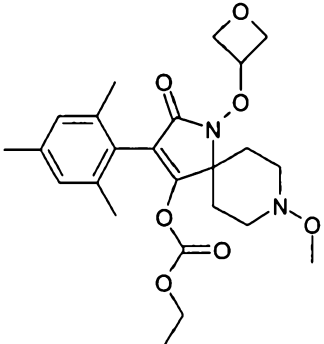
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.54		凝膠	LC/MS : 475 (M+H) ⁺ R _t = 1.96 分鐘
Plii.55		凝膠	LC/MS : 469/471 (M+H) ⁺ R _t = 1.96 分鐘
Plii.56		凝膠	LC/MS : 449 (M+H) ⁺ R _t = 1.88 分鐘
Plii.57		凝膠	LC/MS : 419 (M+H) ⁺ R _t = 1.90 分鐘
Plii.58		凝膠	LC/MS : 487/489 (M+H) ⁺ R _t = 1.84 分鐘

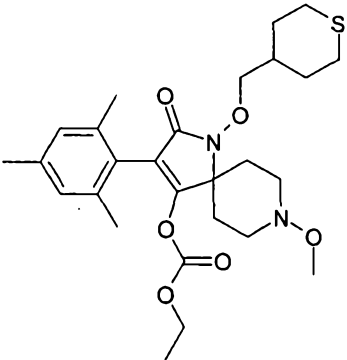
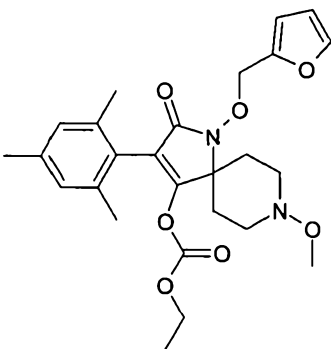
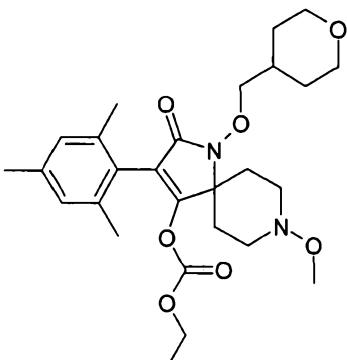
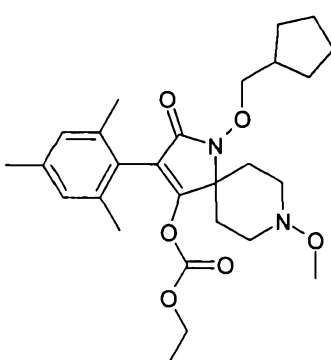
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.59		凝膠	LC/MS : 469/471 (M+H) ⁺ R _t =1.87 分鐘
Plii.60		凝膠	LC/MS : 483/485 (M+H) ⁺ R _t =1.86 分鐘
Plii.61		116-119°C	LC/MS : 473/475 (M+H) ⁺ R _t =1.80 分鐘
Plii.62		凝膠	LC/MS : 513/515 (M+H) ⁺ R _t =2.01 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.63		凝膠	LC/MS : 539/541 (M+H) ⁺ R _t = 2.01 分鐘
Plii.64		凝膠	LC/MS : 495/497 (M+H) ⁺ R _t = 1.95 分鐘
Plii.65		凝膠	LC/MS : 483/485 (M+H) ⁺ R _t = 1.94 分鐘
Plii.66		90-94°C	LC/MS : 483/485 (M+H) ⁺ R _t = 1.89 分鐘

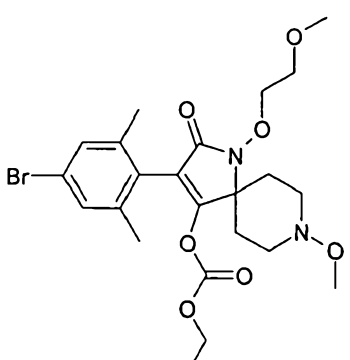
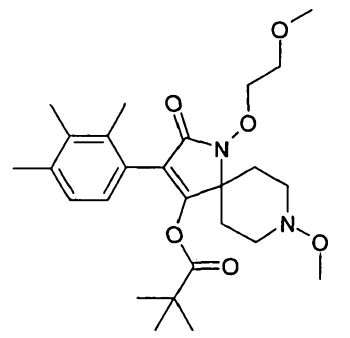
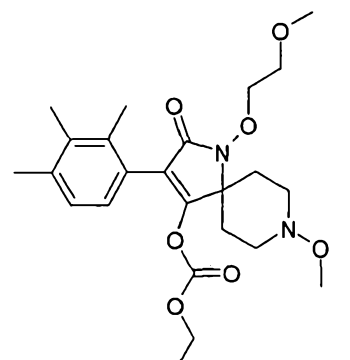
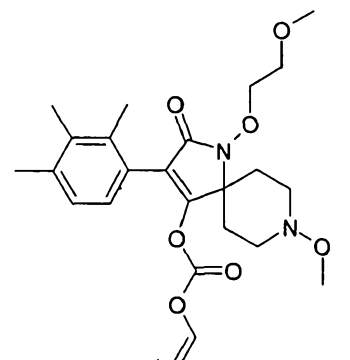
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.67		凝膠	LC/MS : 527/529 (M+H) ⁺ R _t = 1.92 分鐘
Plii.68		凝膠	LC/MS : 513/515 (M+H) ⁺ R _t = 1.91 分鐘
Plii.69		凝膠	LC/MS : 539/541 (M+H) ⁺ R _t = 1.97 分鐘
Plii.70		凝膠	LC/MS : 439/441 (M+H) ⁺ R _t = 1.88 分鐘
Plii.71		凝膠	LC/MS : 443/445 (M+H) ⁺ R _t = 1.79 分鐘

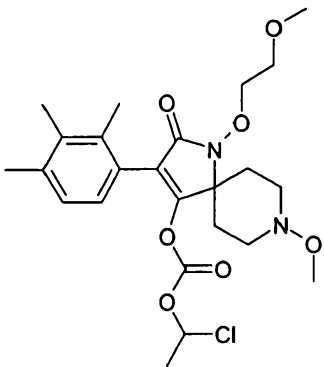
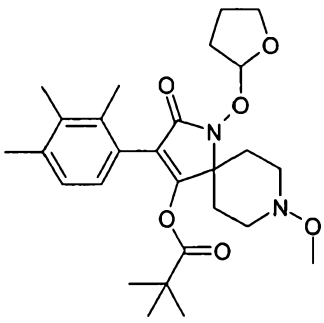
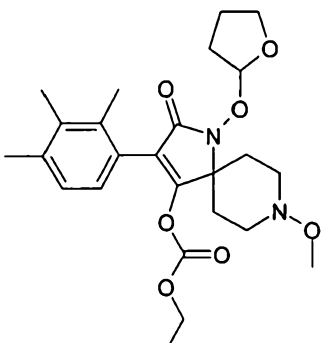
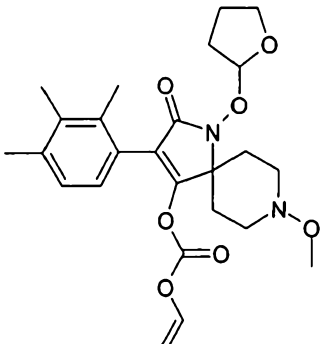
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P1ii.72		凝膠	LC/MS : 527/529 (M+H) ⁺ R _t = 1.97 分鐘
P1ii.73		凝膠	LC/MS : 449 (M+H) ⁺ R _t = 1.84 分鐘
P1ii.74		凝膠	LC/MS : 405 (M+H) ⁺ R _t = 1.81 分鐘
P1ii.75		凝膠	LC/MS : 543/545 (M+H) ⁺ R _t = 1.97 分鐘

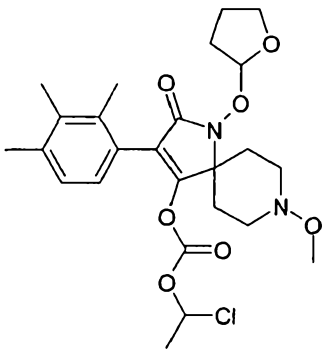
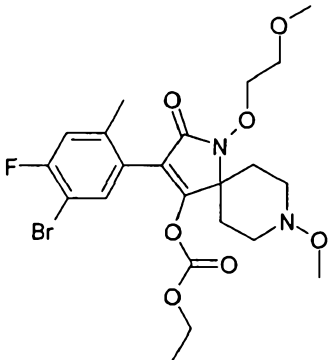
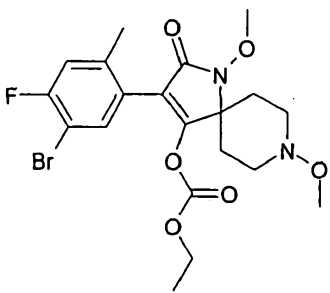
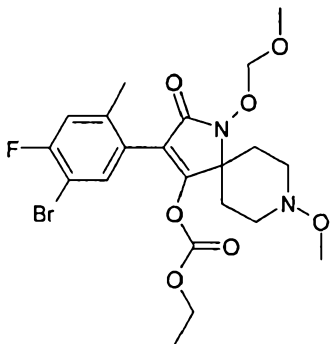
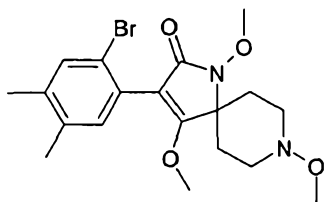
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P1ii.76		凝膠	LC/MS : 489 (M+H) ⁺ R _t = 1.93 分鐘
P1ii.77		凝膠	LC/MS : 485 (M+H) ⁺ R _t = 2.02 分鐘
P1ii.78		凝膠	LC/MS : 489 (M+H) ⁺ R _t = 1.95 分鐘
P1ii.79		凝膠	LC/MS : 461 (M+H) ⁺ R _t = 1.87 分鐘

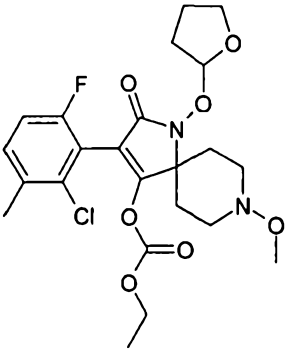
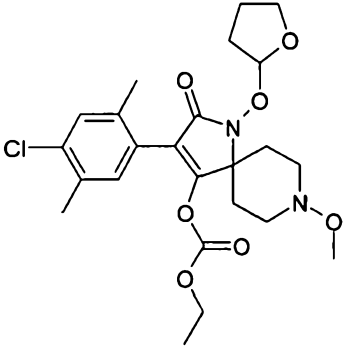
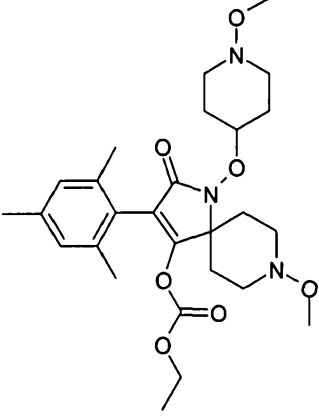
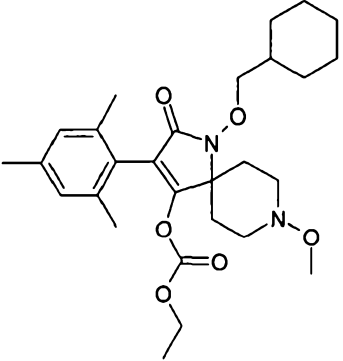
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P1ii.80		凝膠	LC/MS : 519 (M+H) ⁺ R _t =2.14 分鐘
P1ii.81		凝膠	LC/MS : 485 (M+H) ⁺ R _t =2.03 分鐘
P1ii.82		凝膠	LC/MS : 503 (M+H) ⁺ R _t =1.98 分鐘
P1ii.83		凝膠	LC/MS : 487 (M+H) ⁺ R _t =2.23 分鐘

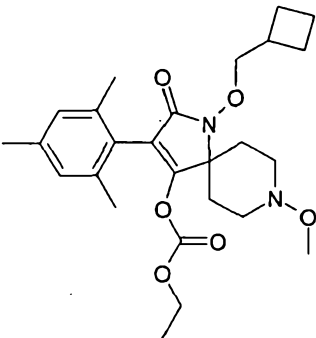
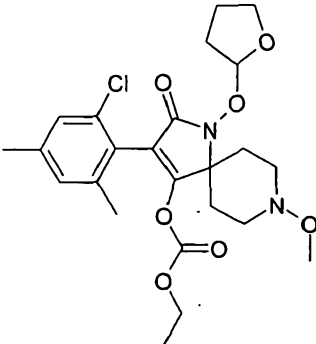
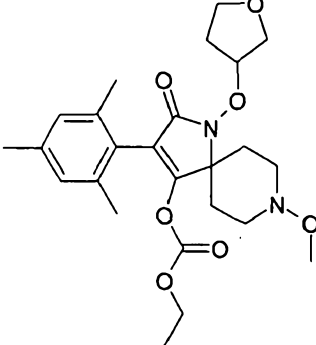
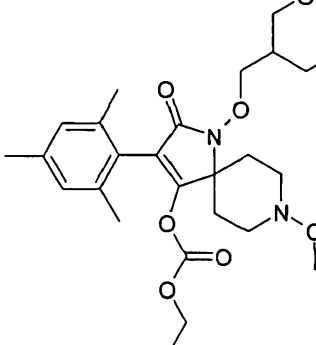
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.84		105-107°C	LC/MS : 503 (M+H) ⁺ R _t =2.03 分鐘
Plii.85		凝膠	LC/MS : 539/541 (M+H) ⁺ R _t =2.03 分鐘
Plii.86		凝膠	LC/MS : 483/485 (M+H) ⁺ R _t =1.94 分鐘
Plii.87		凝膠	LC/MS : 513/515 (M+H) ⁺ R _t =1.95 分鐘
Plii.88		113-116°C	LC/MS : 483/485 (M+H) ⁺ R _t =1.96 分鐘

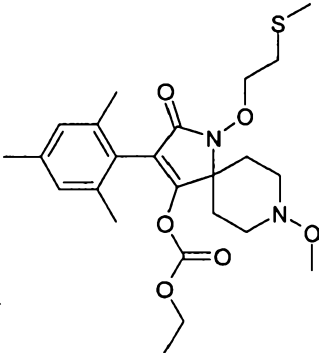
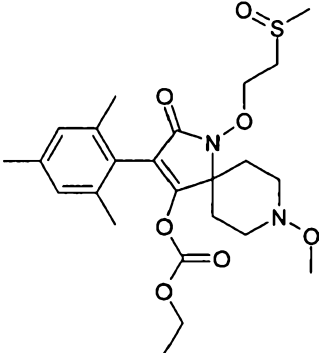
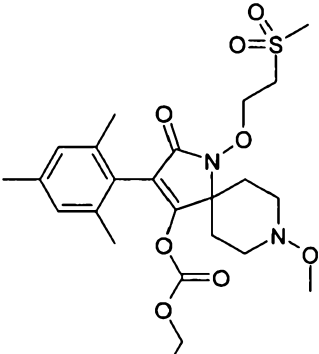
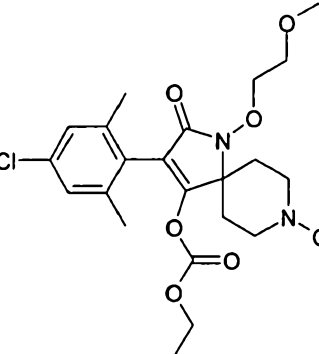
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.89		凝膠	LC/MS : 527/529 (M+H) ⁺ R _t = 1.98 分鐘
Plii.90		凝膠	LC/MS : 475 (M+H) ⁺ R _t = 2.05 分鐘
Plii.91		凝膠	LC/MS : 463 (M+H) ⁺ R _t = 1.89 分鐘
Plii.92		固體	LC/MS : 461 (M+H) ⁺ R _t = 1.95 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.93		凝膠	LC/MS : 497/499 (M+H) ⁺ R _t =1.97 分鐘
Plii.94		凝膠	LC/MS : 487 (M+H) ⁺ R _t =2.12 分鐘
Plii.95		凝膠	LC/MS : 475 (M+H) ⁺ R _t =1.95 分鐘
Plii.96		凝膠	LC/MS : 473 (M+H) ⁺ R _t =2.00 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.97		凝膠	LC/MS : 509/511 (M+H) ⁺ R _t = 2.02 分鐘
Plii.98		凝膠	LC/MS : 531/533 (M+H) ⁺ R _t = 1.92 分鐘
Plii.99		凝膠	LC/MS : 487/489 (M+H) ⁺ R _t = 1.93 分鐘
Plii.100		凝膠	LC/MS : 517/519 (M+H) ⁺ R _t = 1.94 分鐘
Plii.101		凝膠	LC/MS : 425/427 (M+H) ⁺ R _t = 1.83 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.102		134-138°C	LC/MS : 499/501 (M+H) ⁺ R _t =1.90 鐘
Plii.103		凝膠	LC/MS : 495/497 (M+H) ⁺ R _t =2.03 分鐘
Plii.104		凝膠	LC/MS : 518 (M+H) ⁺ R _t =1.97 分鐘
Plii.105		凝膠	LC/MS : 501 (M+H) ⁺ R _t =2.26 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.106		凝膠	LC/MS : 473 (M+H) ⁺ R _t = 2.15 分鐘
Plii.107		凝膠	LC/MS : 495/497 (M+H) ⁺ R _t = 1.95 分鐘
Plii.108		凝膠	LC/MS : 475 (M+H) ⁺ R _t = 1.94 分鐘
Plii.109		凝膠	LC/MS : 503 (M+H) ⁺ R _t = 2.04 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.110		凝膠	LC/MS : 479 (M+H) ⁺ R _t = 2.03 分鐘
Plii.111	 施例 22	凝膠	LC/MS : 495 (M+H) ⁺ R _t = 1.74 分鐘
Plii.112			
Plii.113		凝膠	LC/MS : 483/485 (M+H) ⁺ R _t = 1.94 分鐘

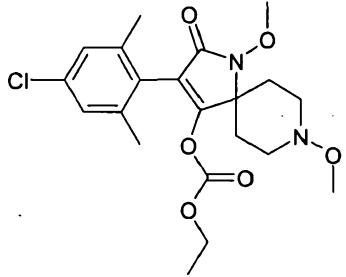
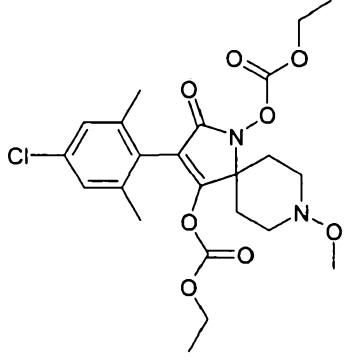
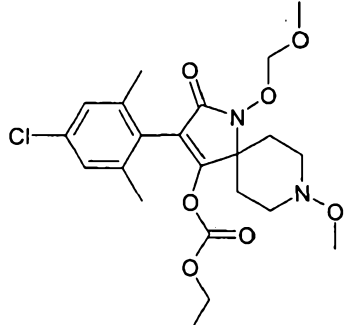
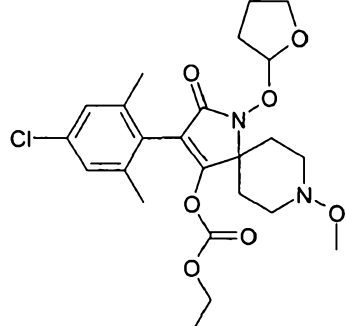
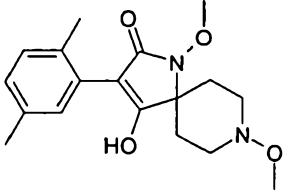
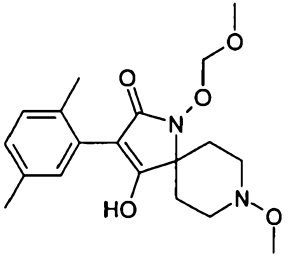
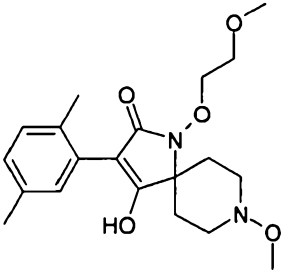
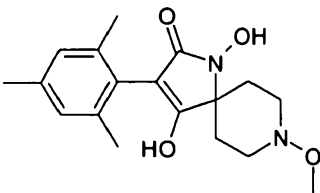
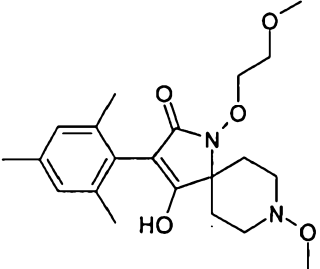
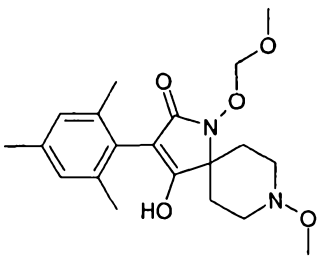
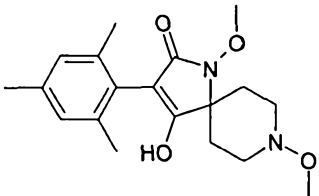
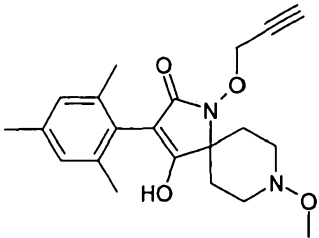
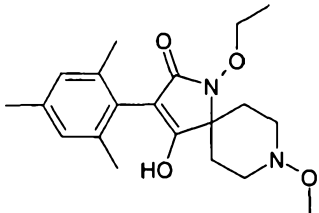
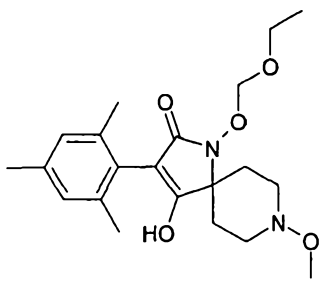
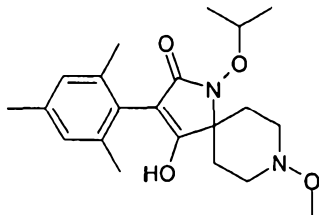
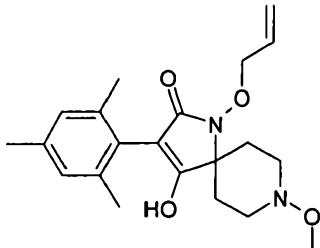
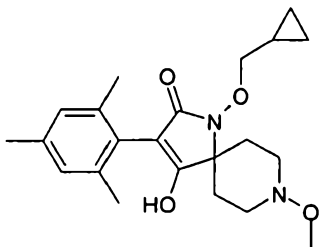
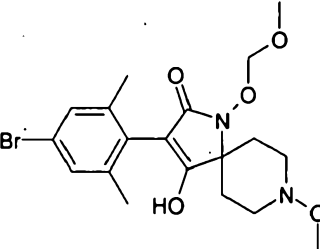
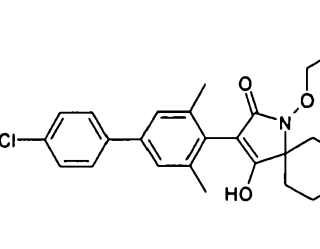
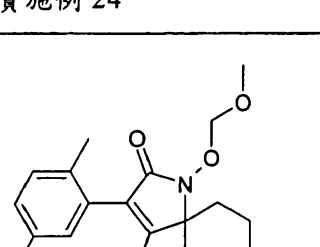
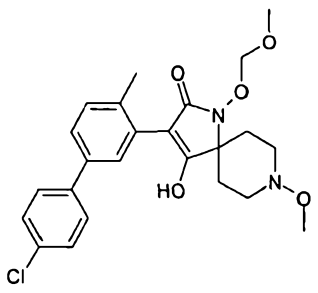
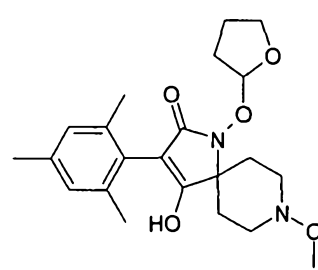
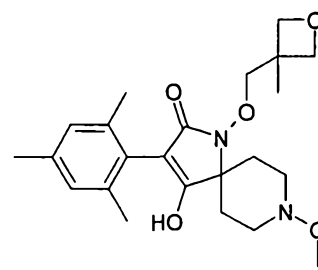
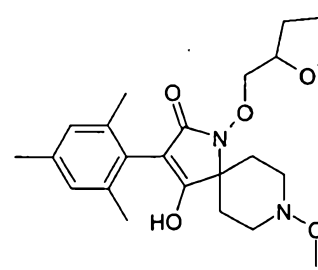
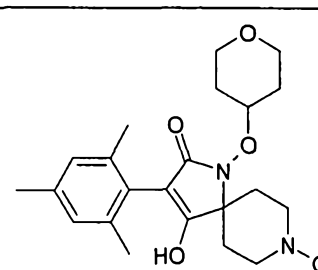
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
Plii.114		122-125°C	LC/MS : 439/441 (M+H) ⁺ R _t =1.92 分鐘
Plii.115	 實 施例 20、步驟 3	凝膠	LC/MS : 497/499 (M+H) ⁺ R _t =2.02 分鐘
Plii.116		凝膠	LC/MS : 469/471 (M+H) ⁺ R _t =1.97 分鐘
Plii.117		凝膠	LC/MS : 495/497 (M+H) ⁺ R _t =2.02 分鐘

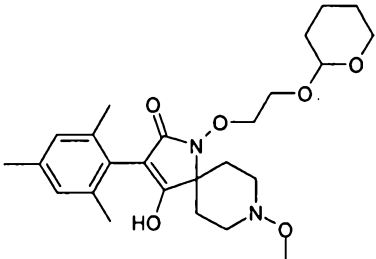
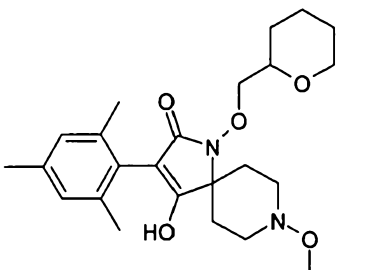
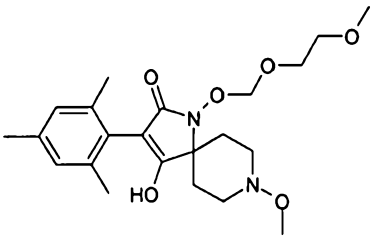
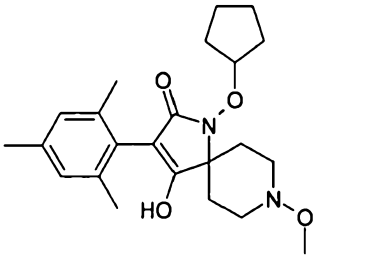
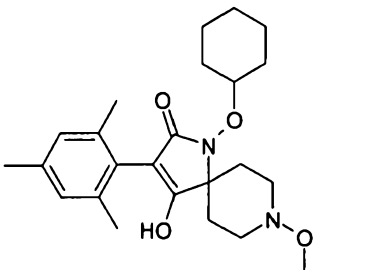
表 P2ii：式 II 化合物的物理數據

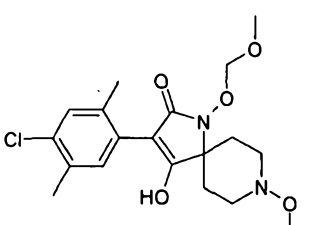
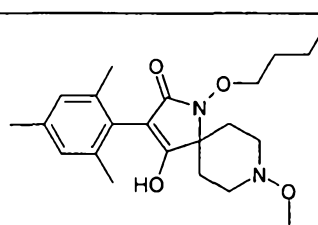
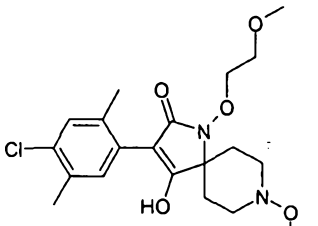
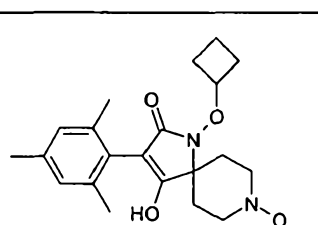
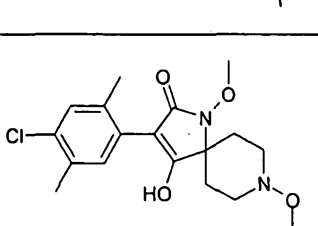
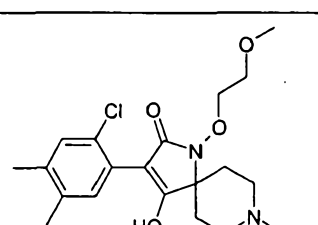
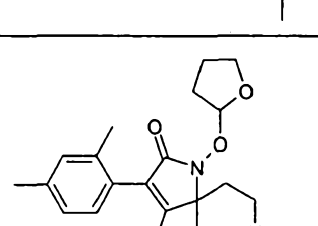
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.1		凝膠	LC/MS : 333(M+H) ⁺ R _t = 1.54 分鐘
P2ii.2	 實施例 11、步驟 5	136-138°C	LC/MS : 363 (M+H) ⁺ R _t = 1.55 分鐘
P2ii.3		凝膠	LC/MS : 377 (M+H) ⁺ R _t = 1.58 分鐘
P2ii.4	 實施例 14	152-154°C	LC/MS : 333 (M+H) ⁺ R _t = 1.40 分鐘
P2ii.5		139-142°C	LC/MS : 391 (M+H) ⁺ R _t = 1.61 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.6		163-165°C	LC/MS : 377(M+H) ⁺ R _t = 1.64 分鐘
P2ii.7		70°C (dec)	LC/MS : 347 (M+H) ⁺ R _t = 1.60 分鐘
P2ii.8	 實施例 12、步驟 2	167-169°C	LC/MS : 371 (M+H) ⁺ R _t = 1.66 分鐘
P2ii.9		168-170°C	LC/MS : 361 (M+H) ⁺ R _t = 1.67 分鐘
P2ii.10		凝膠	LC/MS : 391 (M+H) ⁺ R _t = 1.71 分鐘
P2ii.11		153-156°C	LC/MS : 375 (M+H) ⁺ R _t = 1.78 分鐘

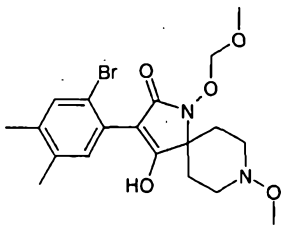
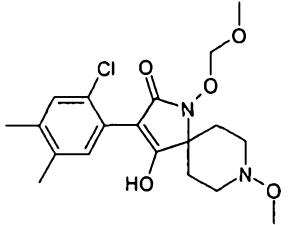
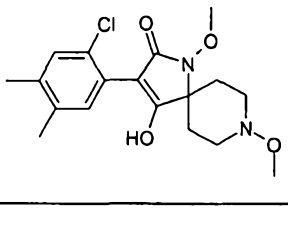
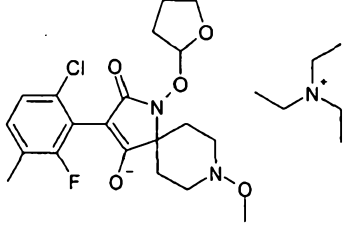
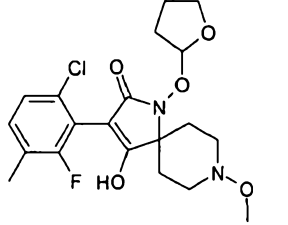
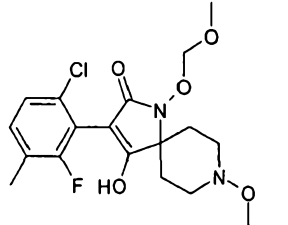
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.12		162-164°C	LC/MS : 373 (M+H) ⁺ R _t = 1.73 分鐘
P2ii.13		150-153°C	LC/MS : 387 (M+H) ⁺ R _t = 1.81 分鐘
P2ii.14		190-191°C	LC/MS : 441/443 (M+H) ⁺ R _t = 1.62 分鐘
P2ii.15	 實施例 24	128°C (dec)	LC/MS : 473/475 (M+H) ⁺ R _t = 1.97 分鐘
P2ii.16		凝膠	LC/MS : 427/429 (M+H) ⁺ R _t = 1.63 分鐘

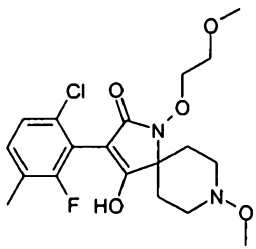
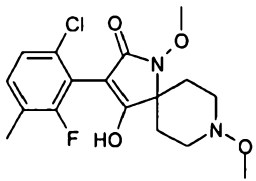
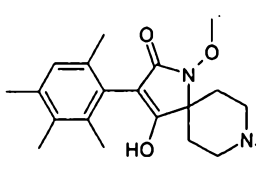
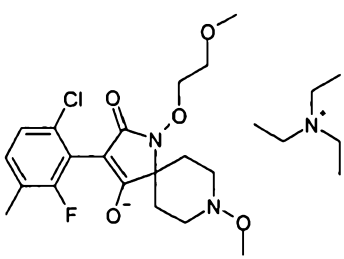
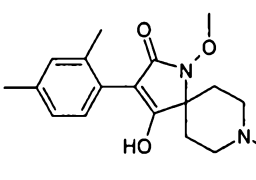
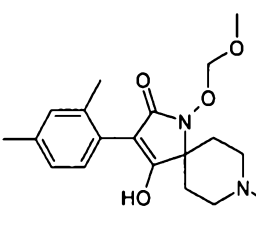
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.17		68-71°C	LC/MS : 459/461 (M+H) ⁺ R _t = 1.93 分鐘
P2ii.18	 實施例 17、步驟 2	144-146°C	LC/MS : 403 (M+H) ⁺ R _t = 1.66 分鐘
P2ii.19		108-111°C	LC/MS : 417 (M+H) ⁺ R _t = 1.68 分鐘
P2ii.20		凝膠	LC/MS : 417 (M+H) ⁺ R _t = 1.72 分鐘
P2ii.21		124-126°C	LC/MS : 417 (M+H) ⁺ R _t = 1.62 分鐘

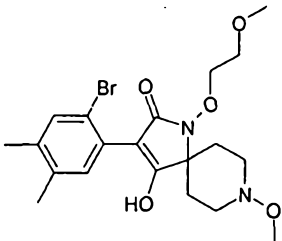
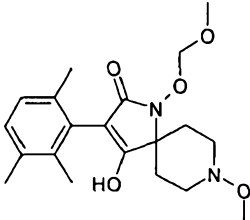
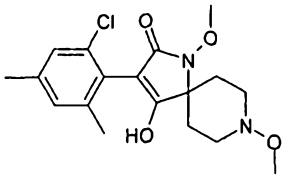
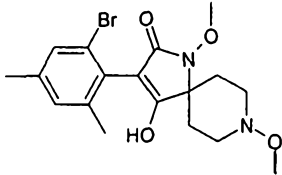
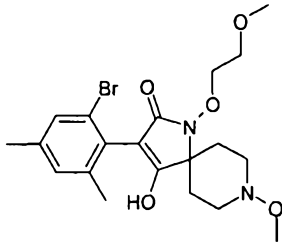
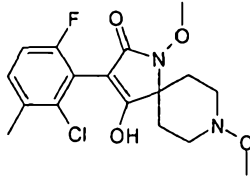
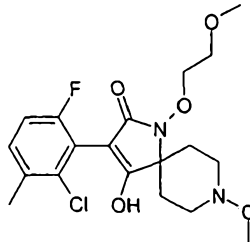
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.22		135-137°C	LC/MS : 461 (M+H) ⁺ R _t = 1.87 分鐘
P2ii.23		90-93°C	LC/MS : 431 (M+H) ⁺ R _t = 1.81 分鐘
P2ii.24		98-100°C	LC/MS : 421 (M+H) ⁺ R _t = 1.62 分鐘
P2ii.25		144-147°C	LC/MS : 401 (M+H) ⁺ R _t = 1.92 分鐘
P2ii.26	 實施例 18、步驟 2	115-118°C	LC/MS : 415 (M+H) ⁺ R _t = 1.98 分鐘

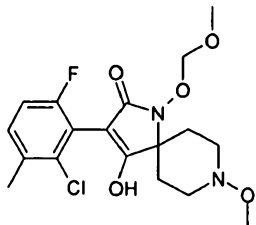
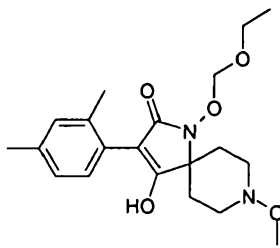
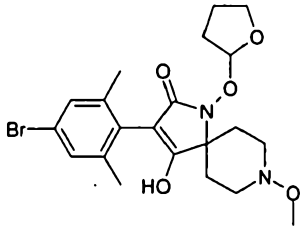
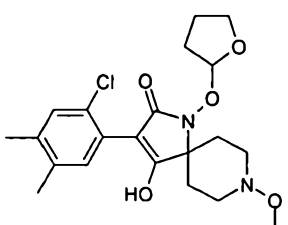
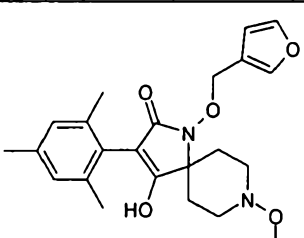
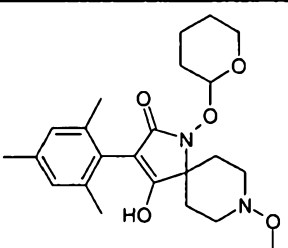
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.27		139-143°C	LC/MS : 397/399 (M+H) ⁺ R _t = 1.67 分鐘
P2ii.28		128-130°C	LC/MS : 405 (M+H) ⁺ R _t = 1.69 分鐘
P2ii.29		49-54°C	LC/MS : 411/413 (M+H) ⁺ R _t = 1.68 分鐘
P2ii.30		凝膠	LC/MS : 387 (M+H) ⁺ R _t = 1.82 分鐘
P2ii.31		92-95°C	LC/MS : 367/369 (M+H) ⁺ R _t = 1.64 分鐘
P2ii.32		固體	LC/MS : 411/413 (M+H) ⁺ R _t = 1.66 分鐘
P2ii.33		固體	LC/MS : 389 (M+H) ⁺ R _t = 1.63 分鐘

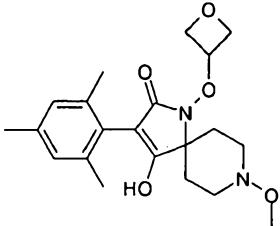
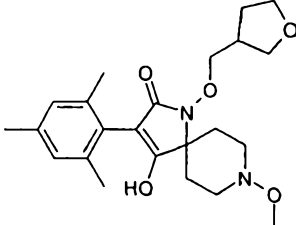
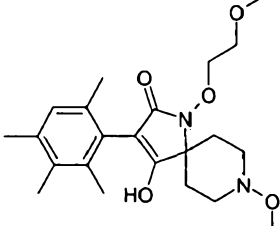
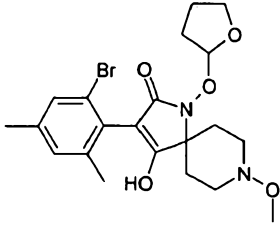
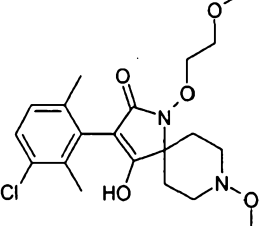
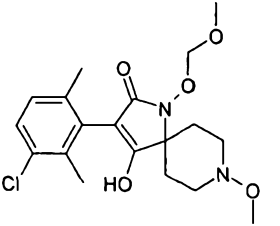
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.34		79-82°C	LC/MS : 397/399 (M+H) ⁺ R _t = 1.55 分鐘
P2ii.35		161-163°C	LC/MS : 411/413 (M+H) ⁺ R _t = 1.55 分鐘
P2ii.36		凝膠	LC/MS : 347 (M+H) ⁺ R _t = 1.59 分鐘
P2ii.37		凝膠	LC/MS : 391 (M+H) ⁺ R _t = 1.65 分鐘
P2ii.38		凝膠	LC/MS : 377 (M+H) ⁺ R _t = 1.60 分鐘
P2ii.39		凝膠	LC/MS : 403 (M+H) ⁺ R _t = 1.72 分鐘
P2ii.40		凝膠	LC/MS : 367/369 (M+H) ⁺ R _t = 1.58 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.41		固體	LC/MS : 441/443 (M+H) ⁺ R _t = 1.64 分鐘
P2ii.42		固體	LC/MS : 395/397 (M-H) ⁻ R _t = 1.64 分鐘
P2ii.43		固體	LC/MS : 367/369 (M+H) ⁺ R _t = 1.64 分鐘
P2ii.44		凝膠	¹ H-NMR(CD ₃ OD、僅選 定之訊號) : 1.29 (t、9H、 N(CH ₂ CH ₃) ₃)、2.23 (d、 ⁴ J(H、F) = 1.9Hz、3H、三 甲基 CH ₃)、3.17 (q、6H、 N(CH ₂ CH ₃) ₃)、3.54 (s、3H、 NOCH ₃)、5.62(br m、1H、 四氫呋喃基 CH)。
P2ii.45		固體	LC/MS : 427/429(M+H) ⁺ R _t = 1.62 分鐘
P2ii.46		固體	LC/MS : 401/403(M+H) ⁺ R _t = 1.54 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.47		凝膠	LC/MS : 415/417 (M+H) ⁺ R _t = 1.57 分鐘
P2ii.48		固體	LC/MS : 371/373 (M+H) ⁺ R _t = 1.55 分鐘
P2ii.49		凝膠	LC/MS : 361(M+H) ⁺ R _t = 1.63 分鐘
P2ii.50		凝膠	¹ H-NMR (CD ₃ OD、僅選 定之訊號) : 1.29 (t、9H、 N(CH ₂ CH ₃) ₃)、2.22 (d、 ⁴ J(H、F) = 2.2Hz、3H、三 甲基 CH ₃)、3.17(q、6H、 N(CH ₂ CH ₃) ₃)、3.39 (s、3H、 H ₂ CH ₂ OCH ₃)、3.54 (s、3H、 NOCH ₃).
P2ii.51		粉末	LC/MS : 333(M+H) ⁺ R _t = 1.53 分鐘
P2ii.52		133-136°C	

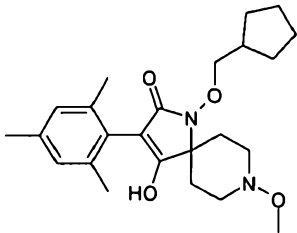
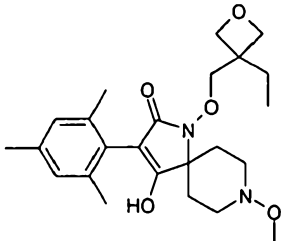
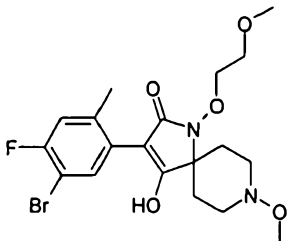
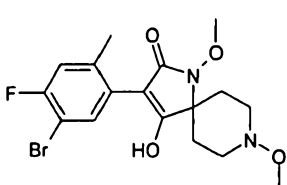
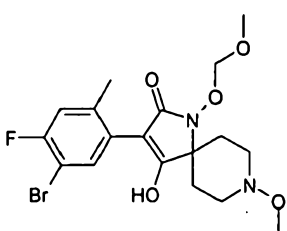
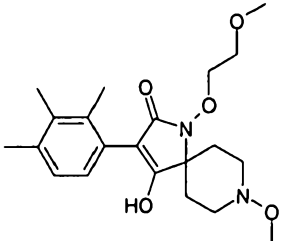
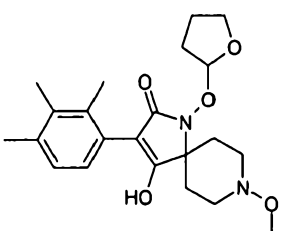
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.53		固體	LC/MS : 455/457(M+H) ⁺ R _t = 1.67 分鐘
P2ii.54		凝膠	LC/MS : 377(M+H) ⁺ R _t = 1.57 分鐘
P2ii.55		176-180°C	LC/MS : 367/369(M+H) ⁺ R _t = 1.55 分鐘
P2ii.56		185-190°C	LC/MS : 411/413(M+H) ⁺ R _t = 1.56 分鐘
P2ii.57		148-153°C	LC/MS : 455/457(M+H) ⁺ R _t = 1.60 分鐘
P2ii.58		83-86°C	LC/MS : 371/373 (M+H) ⁺ R _t = 1.52 分鐘
P2ii.59		55-57°C	LC/MS : 415/417 (M+H) ⁺ R _t = 1.53 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.60		155-158°C	LC/MS : 401/403 (M+H) ⁺ R _t = 1.51 分鐘
P2ii.61		粉末	LC/MS : 377 (M+H) ⁺ R _t = 1.66 分鐘
P2ii.62		91-92°C	LC/MS : 467/469 (M+H) ⁺ R _t = 1.71 分鐘
P2ii.63		84-85°C	LC/MS : 423/425 (M+H) ⁺ R _t = 1.71 分鐘
P2ii.64		154-157°C	LC/MS : 413 (M+H) ⁺ R _t = 1.77 分鐘
P2ii.65		103-106°C	LC/MS : 417 (M+H) ⁺ R _t = 1.77 分鐘

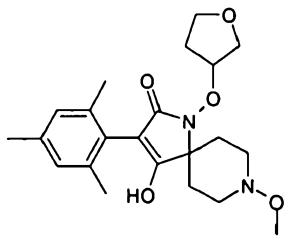
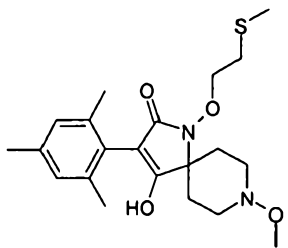
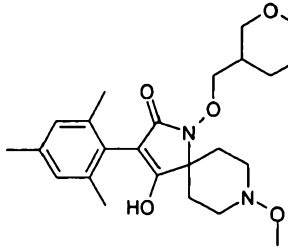
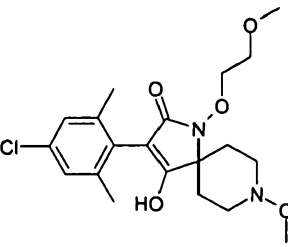
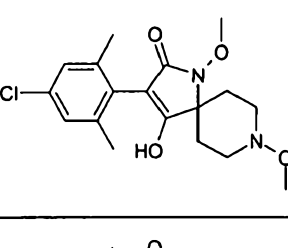
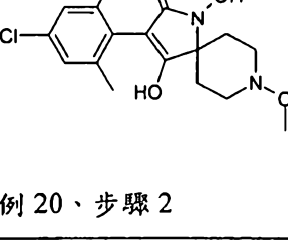
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.66		88-91°C	LC/MS : 389 (M+H) ⁺ R _t = 1.54 分鐘
P2ii.67		69-72°C	LC/MS : 417 (M+H) ⁺ R _t = 1.64 分鐘
P2ii.68		凝膠	LC/MS : 405 (M+H) ⁺ R _t = 1.65 分鐘
P2ii.69		凝膠	LC/MS : 467/469 (M+H) ⁺ R _t = 1.66 分鐘
P2ii.70		凝膠	LC/MS : 411/413 (M+H) ⁺ R _t = 1.61 分鐘
P2ii.71		凝膠	LC/MS : 397/399 (M+H) ⁺ R _t = 1.60 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.72		167-171°C	LC/MS : 441/443 (M+H) ⁺ R _t = 1.58 分鐘
P2ii.73		63-64°C	LC/MS : 455/457 (M+H) ⁺ R _t = 1.72 分鐘
P2ii.74		79-80°C	LC/MS : 441/443 (M+H) ⁺ R _t = 1.70 分鐘
P2ii.75		86-87°C	LC/MS : 411/413 (M+H) ⁺ R _t = 1.69 分鐘
P2ii.76		96-97°C	LC/MS : 467/469 (M+H) ⁺ R _t = 1.78 分鐘
P2ii.77		141-144°C	LC/MS : 377 (M+H) ⁺ R _t = 1.49 分鐘
P2ii.78		153-155°C	LC/MS : 333 (M+H) ⁺ R _t = 1.44 分鐘

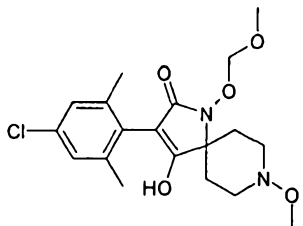
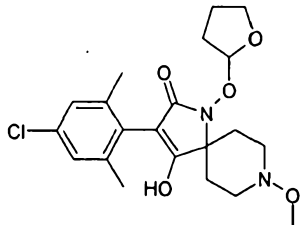
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.79		188-191°C	LC/MS : 411/413 (M+H) ⁺ R _t = 1.63 分鐘
P2ii.80		163-167°C	LC/MS : 455/457 (M+H) ⁺ R _t = 1.67 分鐘
P2ii.81		凝膠	LC/MS : 471/473 (M+H) ⁺ R _t = .70 分鐘
P2ii.82		95-98°C	LC/MS : 447 (M+H) ⁺ R _t = 1.89 分鐘
P2ii.83		155-157°C	LC/MS : 413 (M+H) ⁺ R _t = 1.75 分鐘
P2ii.84		100-103°C	LC/MS : 431 (M+H) ⁺ R _t = 1.70 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.85		74-77°C	LC/MS : 415 (M+H) ⁺ R _t = 1.98 分鐘
P2ii.86		88-91°C	LC/MS : 431 (M+H) ⁺ R _t = 1.62 分鐘
P2ii.87		71-74°C	LC/MS : 459/461(M+H) ⁺ R _t = 1.66 分鐘
P2ii.88		固體	LC/MS : 415/417 (M+H) ⁺ R _t = 1.63 分鐘
P2ii.89		64-67°C	LC/MS : 445/447 (M+H) ⁺ R _t = 1.65 分鐘
P2ii.90		固體	LC/MS : 391 (M+H) ⁺ R _t = 1.62 分鐘
P2ii.91		發泡體	LC/MS : 403 (M+H) ⁺ R _t = 1.68 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.92		86-89°C	LC/MS : 427/429 (M+H) ⁺ R _t = 1.61 分鐘
P2ii.93		88-91°C	LC/MS : 423/425 (M+H) ⁺ R _t = 1.74 分鐘
P2ii.94		84-88°C	LC/MS : 423/425 (M+H) ⁺ R _t = 1.63 分鐘
P2ii.95		固體	LC/MS : 446 (M+H) ⁺ R _t = 1.62 分鐘
P2ii.96		169-172°C	LC/MS : 429 (M+H) ⁺ R _t = 2.05 分鐘
P2ii.97		113-115°C	LC/MS : 401 (M+H) ⁺ R _t = 1.89 分鐘

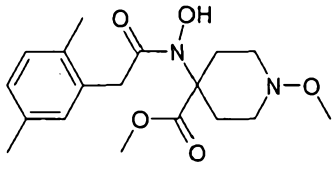
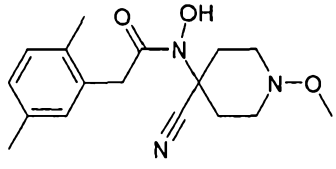
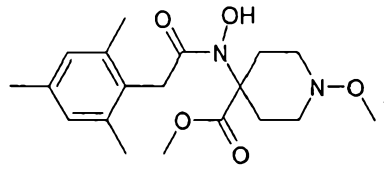
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.98		135-138℃	LC/MS : 403 (M+H) ⁺ R _t = 1.57 分鐘
P2ii.99		113-115℃	LC/MS : 407 (M+H) ⁺ R _t = 1.72 分鐘
P2ii.100		98-101℃	LC/MS : 431 (M+H) ⁺ R _t = 1.72 分鐘
P2ii.101		161-164℃	LC/MS : 411/413 (M+H) ⁺ R _t = 1.63 分鐘
P2ii.102		88-92℃	LC/MS : 367/369 (M+H) ⁺ R _t = 1.58 分鐘
P2ii.103	 實施 例 20、步驟 2	固體	LC/MS : 353/355 (M+H) ⁺ R _t = 1.37 分鐘

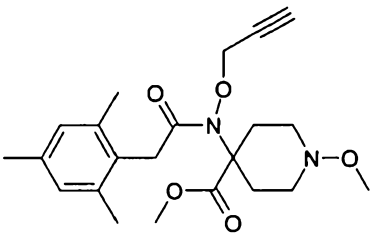
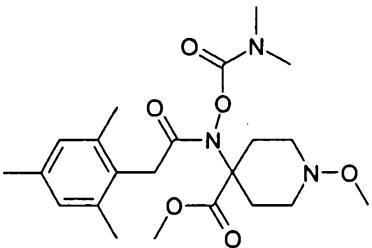
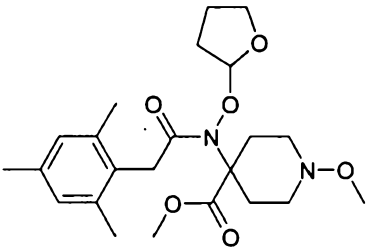
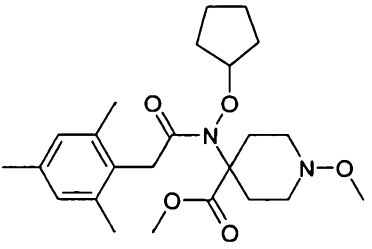
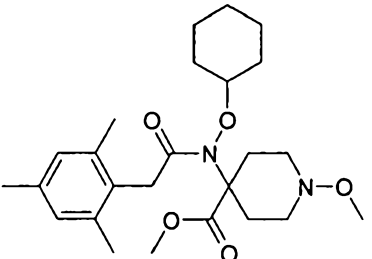
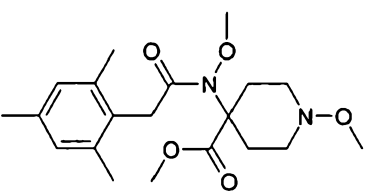


化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P2ii.104		176-178°C	LC/MS : 397/399 (M+H) ⁺ R _t = 1.64 分鐘
P2ii.105		137-139°C	LC/MS : 421/423 (M-H) ⁻ R _t = 1.69 分鐘

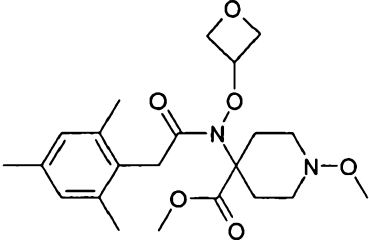
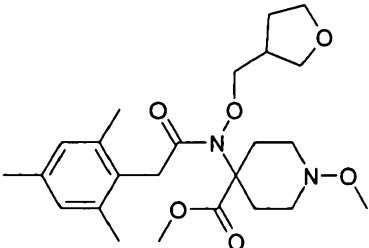
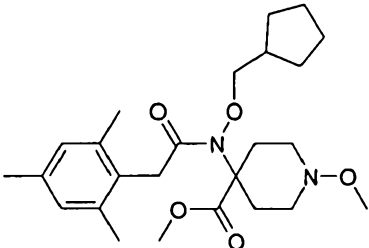
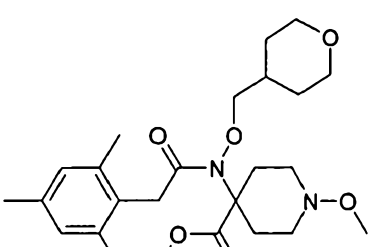
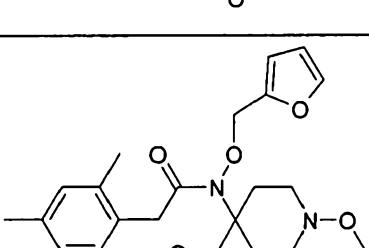
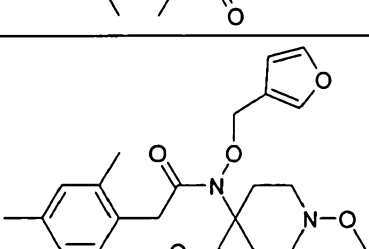
來自表 P3ii 之中間物可依類似程序加以製備。

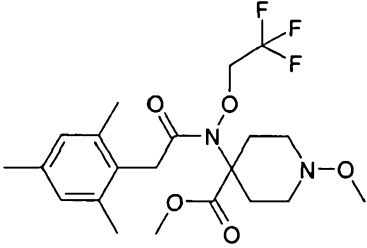
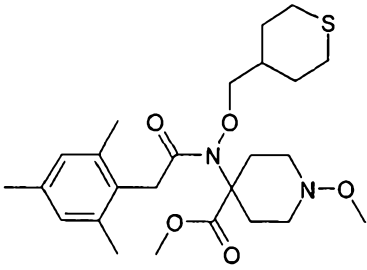
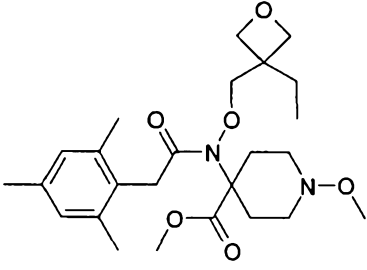
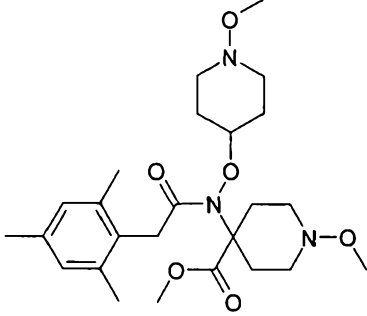
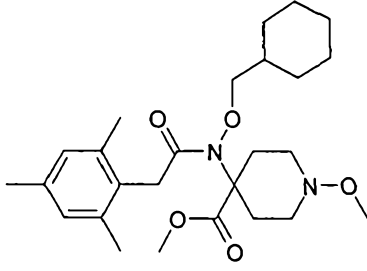
表 P3ii：中間物之物理數據

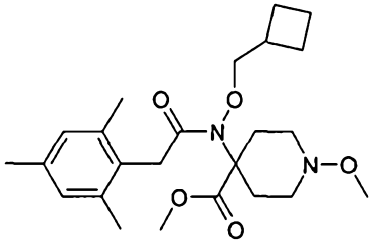
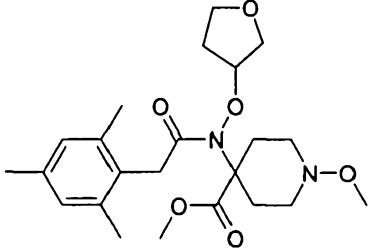
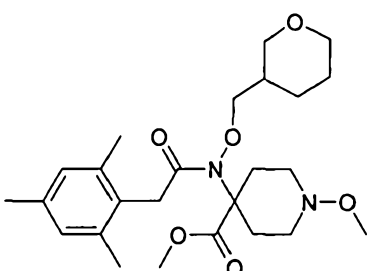
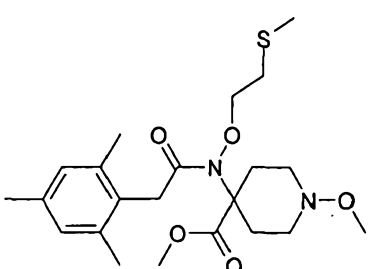
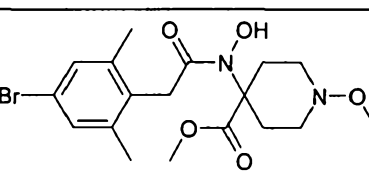
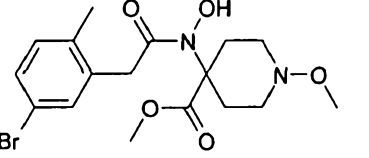
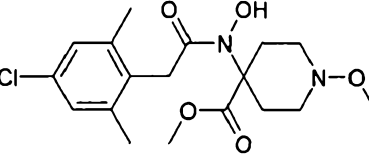
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P3ii.1	 實施例 11、步驟 4 實施例 16、步驟 2	140-142°C	LC/MS : 351 (M+H) ⁺ R _t = 1.59 分鐘
P3ii.2	 實施例 16、步驟 1	153-156°C	LC/MS : 318 (M+H) ⁺ R _t = 1.66 分鐘
P3ii.3		199-200°C	LC/MS : 365 (M+H) ⁺ R _t = 1.68 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P3ii.4	 實施例 12、步驟 1	108-110°C	LC/MS : 403 (M+H) ⁺ R _t = 1.98 分鐘
P3ii.5		凝膠	LC/MS : 436 (M+H) ⁺ R _t = 1.91 分鐘
P3ii.6	 實施例 17、步驟 1	107-109°C	LC/MS : 435 (M+H) ⁺ R _t = 2.03 分鐘
P3ii.7		凝膠	LC/MS : 433 (M+H) ⁺ R _t = 2.19 分鐘
P3ii.8	 實施例 18、步驟 1	凝膠	LC/MS : 447 (M+H) ⁺ R _t = 2.23 分鐘
P3ii.9		凝膠	LC/MS : 379 (M+H) ⁺ R _t = 1.89 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P3ii.10		凝膠	LC/MS : 449 (M+H) ⁺ R _t = 1.89 分鐘
P3ii.11		55-57°C	LC/MS : 437 (M+H) ⁺ R _t = 1.95 分鐘
P3ii.12		凝膠	LC/MS : 419 (M+H) ⁺ R _t = 2.09 分鐘
P3ii.13		凝膠	LC/MS : 437 (M+H) ⁺ R _t = 1.86 分鐘
P3ii.14		固體	LC/MS : 351 (M+H) ⁺ R _t = 1.59 分鐘
P3ii.15		166-167°C	LC/MS : 429/431 (M+H) ⁺ R _t = 1.71 分鐘
P3ii.16		凝膠	LC/MS : 449 (M+H) ⁺ R _t = 2.08 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P3ii.17		凝膠	LC/MS : 421 (M+H) ⁺ R _t = 1.80 分鐘
P3ii.18		凝膠	LC/MS : 449 (M+H) ⁺ R _t = 1.88 分鐘
P3ii.19		凝膠	LC/MS : 447 (M+H) ⁺ R _t = 2.25 分鐘
P3ii.20		凝膠	LC/MS : 463 (M+H) ⁺ R _t = 1.93 分鐘
P3ii.21		凝膠	LC/MS : 445 (M+H) ⁺ R _t = 2.05 分鐘
P3ii.22		凝膠	LC/MS : 445 (M+H) ⁺ R _t = 1.98 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P3ii.23		凝膠	LC/MS : 447 (M+H) ⁺ R _t = 2.03 分鐘
P3ii.24		凝膠	LC/MS : 479 (M+H) ⁺ R _t = 2.10 分鐘
P3ii.25		凝膠	LC/MS : 463 (M+H) ⁺ R _t = 1.94 分鐘
P3ii.26	 實施例 19、步驟 2	凝膠	LC/MS : 478 (M+H) ⁺ R _t = 1.97 分鐘
P3ii.27		凝膠	LC/MS : 461 (M+H) ⁺ R _t = 2.31 分鐘

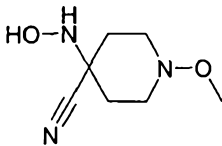
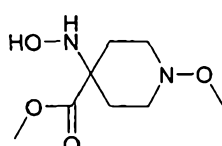
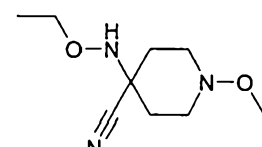
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P3ii.28		凝膠	LC/MS : 433 (M+H) ⁺ R _t = 2.17 分鐘
P3ii.29		115-117°C	LC/MS : 435 (M+H) ⁺ R _t = 1.85 分鐘
P3ii.30		凝膠	LC/MS : 463 (M+H) ⁺ R _t = 2.01 分鐘
P3ii.31		凝膠	LC/MS : 439 (M+H) ⁺ R _t = 2.03 分鐘
P3ii.32		固體	LC/MS : 429/431 (M+H) ⁺ R _t = 1.73 分鐘
P3ii.33		固體	LC/MS : 415/417 (M+H) ⁺ R _t = 1.67 分鐘
P3ii.34	 實施例 20、步驟 1	228-231°C	LC/MS : 385/387 (M+H) ⁺ R _t = 1.71 分鐘

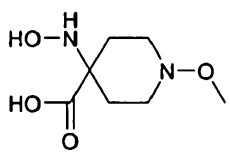
化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P3ii.35			LC/MS : 385/387 (M+H) ⁺ R _t = 1.86 分鐘
P3ii.36			LC/MS : 389/391 (M+H) ⁺ R _t = 1.59 分鐘
P3ii.37			LC/MS : 379 (M+H) ⁺ R _t = 1.91 分鐘
P3ii.38		162-163°C	LC/MS : 429/431 (M+H) ⁺ R _t = 1.76 分鐘
P3ii.39			LC/MS : 385/387 (M+H) ⁺ R _t = 1.67 分鐘
P3ii.40			LC/MS : 433/435 (M+H) ⁺ R _t = 1.69 分鐘
P3ii.41			LC/MS : 385/387 (M+H) ⁺ R _t = 1.69 分鐘
P3ii.42			LC/MS : 365 (M+H) ⁺ R _t = 1.67 分鐘
P3ii.43			LC/MS : 351 (M+H) ⁺ R _t = 1.55 分鐘
P3ii.44			LC/MS : 389/391 (M+H) ⁺ R _t = 1.62 分鐘

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P3ii.45			LC/MS : 365 (M+H) ⁺ R _t = 1.66 分鐘
P3ii.46			LC/MS : 429/431 (M+H) ⁺ R _t = 1.67 分鐘
P3ii.47			LC/MS : 385/387 (M+H) ⁺ R _t = 1.71 分鐘
P3ii.48			LC/MS : 365 (M+H) ⁺ R _t = 1.65 分鐘
P3ii.49	 實施例 23、步驟 3	100-103°C	LC/MS : 380/382 (M+H) ⁺ R _t = 1.99 分鐘

來自表 P4ii 的中間物可依類似程序加以製備。

表 P4ii：中間物之物理數據

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P4ii.1	 實施例 11、步驟 2	130-131°C	¹ H-NMR (CDCl ₃) : 1.55-2.35(br 訊號、總計 4H)、2.60-3.45(br 訊號、總計 4H)、3.52 (s、3H)、5.19 (br s、1H)、5.42(br s、1H). IR (CN) : 2227.8 cm ⁻¹ . LC/MS (ES+) : 172 (M+H) ⁺ ; R _t = 0.31 分鐘.
P4ii.2	 實施例 11、步驟 3	油	¹ H-NMR (CDCl ₃) : 1.50-2.40 (br 訊號、總計 4H)、2.76 (br m、2H)、3.01-3.32 (br m、2H)、3.52 (s、3H)、3.76 (s、3H)、5.58 (br s、2H). IR (COOMe) : 1731.3 cm ⁻¹ . LC/MS (ES+) : 205 (M+H) ⁺ ; R _t = 0.31 分鐘.
P4ii.3	 實施例 23、步驟 2	油	¹ H-NMR (CDCl ₃) : 1.19 (t、3H)、1.59-2.29 (br 訊號、總計 4H)、2.64-3.43 (br 訊號、總計 4H)、3.52 (s、3H)、3.80 (q、2H)、5.37 (br s、1H). IR (CN) : 2235.3 cm ⁻¹ . LC/MS (ES+) : 200 (M+H) ⁺ ; R _t = 1.21 分鐘.

化合物編號	結構	熔點	MS/NMR
P4ii.4	 實施例 25、步驟 1	180°C	¹ H-NMR (CD ₃ OD) : 1.54-2.29 (br 訊號、總計 4H)、2.82 (br m、2H)、 3.07-3.26 (br 訊號、總計 2H)、3.49 (s、3H). LC/MS (ES+) : 191 (M+H) ⁺ ; R _t = 0.22 分鐘.

式 I 化合物之實例 (其中 Q 係 iii 者) 係揭示於 WO2009/049851。

生物實施例

實施例 B1：抗頸狀蚜 (*Rhopalosiphum padi*) (穀類蚜蟲) 及作物安全的活性

將實驗分為二部分，使用一半植物供蚜蟲生物評估而另一半未經蚜蟲感染且保持用於植物生長評估。

一複製品係由每瓶 4 株小麥植物組成。播種 6 天後，5 個複製品被混合族群穀類蚜蟲感染。播種 9 天後，所有小麥植物 (10 個複製品) 被噴個別試驗溶液。試驗溶液含有經調配的試驗化合物 (25ppm)，佐劑 Mero (0.1% v/v) 以及安全劑氯喹特。評估投用 6 天之後蚜蟲死亡率及植物毒性。在 Abbott's 式子的輔助下計算功效。對植物毒性之評估係藉由計數每瓶由於壞死而下彎的葉子數而進行。此外，測量每個複製品的平均植物高度。

表 B1-1：抗穀類蚜蟲(頸狀蚜)的 功效(%死亡率)

%死亡率		
比率 AI: 安全劑	表 P1 的 化合物 P1.2	表 P1 的 化合物 P1.29
	97.4	97.0
1:2	94.4	96.9
1:1	93.4	96.6

安全劑氯喹特與此等殺蟲劑之槽混合不會負面地影響試驗化合物的褐飛虱控制。

表 B1-2：對小麥植物安全(投用 6 天後)

平均莖高度
(公分)

比率 AI :安全劑	檢查	表 P1 的化合物 P1.2	表 P1 的化合物 P1.29
	24.2	14.8	19.8
1:2	23.8	23.4	20.8
1:1	23.4	22.8	23.0

下彎葉子數目(壞死)

比率 AI :安全劑	檢查	表 P1 的化合物 P1.2	表 P1 的化合物 P1.29
	0	3.8	1.3
1:2	0	0	0
1:1	0	0	0

與安全劑氯喹特併用，發生在經處理植物之壞死葉子

數目及阻礙作用會減少而造成正常高度之植物。

實施例 B2：抗褐飛虱(褐飛虱，BPH)以及作物安全性的活性。將實驗分為二部分，使用一半植物供褐飛虱生物評估而另一半未經蟲感染且保持用於植物生長評估。八個複製品(具有稻米植物之瓶)被噴灑個別試驗溶液。試驗溶液含有不同比率之經調配之化合物及安全劑氯喹特及 *N*-(2-甲氧基苯甲醯基)-4-[(甲胺基羰基)胺基]-苯磺醯胺。施用後立即用褐飛虱若蟲感染 4 瓶。施用 7 天後，評估 BPH 死亡率及植物安全。在 Abbott' s 式子的輔助下計算功效。對植物安全之評估係藉由量測每個複製品之平均植物高度來進行。

表 B2-1：抗褐飛虱(稻褐飛虱)的功效(%死亡率)

%死亡率, corr.

			WO2009/049851 表 1 之化合物 T1.067 (其中 G 係 COOCH ₂ CH ₃)	
比率 AI :安全劑	ppm AI	表 P1 的化合物 P1.2	表 P1 的化合物 P1.29	
氯喹特	200	90	100	100
	100	80	100	98
	50	62	100	100
	25	37	98	97
	12.5	65	98	98
	15 : 1	93	100	100
	7.5 : 1	78	100	100
	1.25 : 1	57	98	100
	1.9 : 1	30	100	100
	0.9 : 1	5	98	98
安全劑 2	15 : 1	85	100	100
	7.5 : 1	68	100	100
	1.25 : 1	42	100	98
	1.9 : 1	3	95	100
	0.9 : 1	0	65	100

安全劑 2 =N-(2-甲氧基苯甲醯基)-4-[(甲胺基羰基)胺基]-苯磺醯胺

此等殺蟲劑與此等安全劑以不同混合物比率之槽混合不會對試驗化合物的褐飛虱控制造成負面影響。

表 B2-2：對稻米之植物安全莖高度(4個複製品之平均)
平均植物高度[公分]

比率 AI: 安全劑		ppm AI	表 P1 的 化合物 P1.2	表 P1 的 化合物 P1.29	WO2009/049851 表 1 之化合物 T1.067 (其中 G 係 COOCH ₂ CH ₃)	檢查
		200	17	19	17	29
		100	18	19	17	
		50	20	25	19	
		25	27	27	23	
		12.5	29	29	29	
氣嗒特	15:1	200	18	19	18	28
	7.5:1	100	18	22	18	
	1.25:1	50	22	29	19	
	1.9:1	25	27	30	20	
	0.9:1	12.5	27	28	24	
安全劑 2	15:1	200	18	20	20	30
	7.5:1	100	18	23	20	
	1.25:1	50	22	31	20	
	1.9:1	25	28	29	20	
	0.9:1	12.5	31	30	29	

安全劑 2 =N-(2-甲氧基苯甲醯基)-4-[(甲胺基羰基)胺基]-苯磺醯胺

數據證實試驗化合物造成對植物生長與功效有關之劑量。以各種混合物比率混合試驗化合物與安全劑據此造成

不同程度之減少阻礙作用。

實施例 B3：抗頸狀蚜(*Rhopalosiphum padi*) (穀類蚜蟲) 及作物安全的活性

將實驗分為二部分，使用一半植物供蚜蟲生物評估(一個 AI 比率)而另一半未經蚜蟲感染且保持用於植物生長評估(二個 AI 比率)。一複製品係由每瓶 4 株小麥植物組成。播種 6 天後，5 個複製品被混合族群穀類蚜蟲感染。播種 9 天後，所有小麥植物(10 個複製品)被噴個別試驗溶液。試驗溶液含有不同混合物比率之經調配的試驗化合物，佐劑 Mero (0.1% v/v)以及選定之安全劑。評估投用 7 天之後蚜蟲死亡率。

在 Abbott' s 式子的輔助下計算功效。對植物毒性之評估係藉由投用 14 天之後評量證實每瓶萎黃損害葉子的百分比而進行。此外，測量每個複製品的平均植物高度。

表 B3-1：投用 7 天後抗褐飛虱(稻褐飛虱)的功效(%死亡率)

AI 比率: 12.5ppm		表 P1 的 化合物 P1.2	WO2009/049851 表 1 之 化合物 T1.067 (其中 G 係 COOCH ₂ CH ₃)
比率 AI: 安全劑			
		98	98
氣嗒特	1:2	94	98
	1:4	91	98
	1:8	91	99
美芬派-二乙基	1:2	97	98
	1:4	92	97
	1:8	92	97
安全劑 2	1:2	97	98
	1:4	95	99
	1:8	97	98

安全劑 2 =N-(2-甲氧基苯甲醯基)-4-[(甲胺基羰基)胺基]-苯磺醯胺

表 B3-2：對小麥植物安全(%植物毒性)(投用 14 天後)

			WO2009/049851 表 1 之化合物 T1.067(其中 G 係 COOCH ₂ CH ₃)	
AI 比率	安全劑	比率 AI: 安全劑	表 P1 的 化合物 P1.2	
12.5ppm	氯喹特		5	66
		1:2	0	36
		1:4	0	20
		1:8	0	10
	美芬派-二乙基	1:2	0	30
		1:4	0	20
		1:8	0	20
	安全劑 2	1:2	0	50
		1:4	0	42
		1:8	0	30
25ppm	氯喹特		12	80
		1:1	0	50
		1:2	0	46
		1:4	0	34
	美芬派-二乙基	1:1	0	50
		1:2	0	42
		1:4	0	38
	安全劑 2	1:1	0	70
		1:2	0	60
		1:4	0	60

安全劑 2 =N-(2-甲氧基苯甲醯基)-4-[(甲胺基羰基)胺基]-苯磺醯胺

結果證實與安全劑併用減少植物毒性。減少程度係與安全劑及之型態及 AI:安全劑混合物之比率有關。

實施例 B4：藉使用作為種子處理投用之安全劑與式 I 化合物減少對小麥的植物毒性

試驗化合物：根據表 P1 的化合物 P1.2，為 SC 050；安全劑 1 = 氯喹特，為 WP 25，安全劑 2 = 美芬派-二乙基，為 WP 25，安全劑 3 = *N*-(2-甲氧基苯甲醯基)-4-[(甲胺基羰基)胺基]-苯磺醯胺，為 SC 100。

植物：小麥，硬粒小麥(*Triticum durum*) (Poaceae) var. Arina

種子處理：在玻璃瓶中用淤漿搖晃種子 30 秒而處理種子。處理經 10%過度劑量以補足黏附至燒瓶的物質。在第一步驟，用化合物 P1.2 處理種子。之後，用安全劑處理乾燥之種子。添加率：化合物 P1.2 添加率為 0.1 毫克活性成分/種子。安全劑的添加率為 0.5、0.1 及 0.025 毫克活性成分/種子。土壤：“濕透土壤”，壤質砂土，預先以 1 克/升 Landor 13.1.3.21 之土壤施肥。

程序：9 公分之瓶經填入 330 毫升濕透土壤壤質砂土以及將種子置入該土壤表面下約 5 毫米之土壤中。

條件：在生長期間，以隨機方式將植物於白天期間保持在 25°C，在夜間保持在 23°C、50-60%相對濕度，14 小時光期間以及當自然光低於 20 kLux 之人造光。在曝光期間，使評估保持在 22°C。

評估：發芽後 14 天，記錄植物毒性。種子安全之結果記載於表 2 中。

表 2：化合物 P2.1 與安全劑對小麥的植物毒性(%)

毫克 安全劑/種子	1 毫克化合物 P1.2 + 安全劑 1	1 毫克化合物 P1.2 + 安全劑 2	1 毫克化合物 P1.2 + 安全劑 3
0.025	35.7	7.1	28.6
0.1	14.3	14.3	42.9
0.5	7.1	0	64.3

控制組：投用 1 毫克化合物 P1.2 而不含安全劑造成 64.3%植物毒性

安全劑保護植物在所有三種處理中不受化合物 P1.2 之負面效應所害。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：100118464

※ 申請日：100.5.26

※IPC 分類：

A01N 43/90 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

殺有害生物組成物

PESTICIDAL COMPOSITIONS

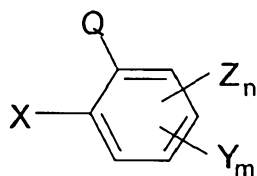
C07D 471/10 (2006.01)

A01P 5/00 (2006.01)

A01P 9/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

一種殺有害生物組成物，其包含殺有害生物有效量之至少一種式 I 化合物

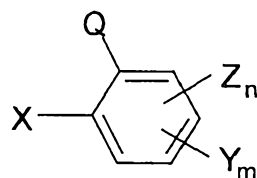


(I),

其中取代基係如申請專利範圍第 1 項所定義，以及安全劑。

三、英文發明摘要：

A pesticidal composition comprising a pesticidal effective amount of at least one compound of formula I



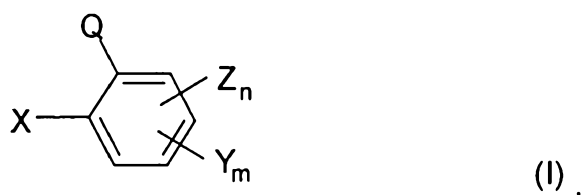
(I),

in which the substituents are as defined as in claim 1,
and a safener.

七、申請專利範圍：

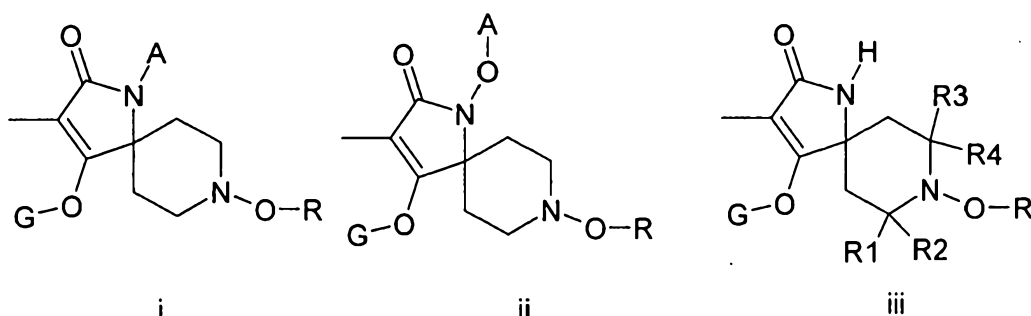
1. 一種殺有害生物組成物，其包括

(a) 殺有害生物有效量之至少一種式 I 化合物



其中 Q 係

i 或 ii 或 iii



X、Y 及 Z 彼此獨立為 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 烷氧基、鹵素、苯基或經 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、鹵素或氰基取代的苯基；

m 及 n 彼此獨立為 0、1、2 或 3 且 m+n 係 0、1、2 或 3；

G 係氫、金屬、銨、銻或潛伏化基團 (latentating group)；

R 係氫、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 氰基烷基、苄基、C₁₋₄ 烷氧基 (C₁₋₄) 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 (C₁₋₄) 烷氧基 (C₁₋₄) 烷基或選自 G 之基團；

A 係 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 (C_{1-4}) 烷基或 C_{3-6} 環烷基- (C_{1-4}) 烷基，其中在環烷基部分中，亞甲基基團係被 O、S 或 NR_0 取代，其中 R_0 係 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，或 A 係 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 鹵烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{1-6} 氰基烷基、苄基、 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4}) 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4}) 烷氧基 (C_{1-4}) 烷基、氧雜環丁烷基 (oxetanyl)、四氫呋喃基、四氫吡喃基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{3-6} 環烷基羰基、N-二 (C_{1-6} 烷基) 胺甲鹽基、苯甲鹽基、 C_{1-6} 烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、 C_{1-4} 烷基硫基 (C_{1-4}) 烷基、 C_{1-4} 烷基亞磺鹽基 (C_{1-4}) 烷基或 C_{1-4} 烷基磺鹽基 (C_{1-4}) 烷基；以及當 Q 係 ii 時，A 亦可為氫、呋喃基- (C_{1-4}) 烷基、四氫-硫呋喃基、四氫-硫吡喃基或 1- (C_{1-4}) 烷氧基-六氫吡啶-4-基；以及

R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 彼此獨立為氫或甲基；

或其農業上可接受鹽或其 N-氧化物，以及

(b) 安全劑，其中式 I 化合物對安全劑之比率係 20 : 1 至 0.5 : 15。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該安全劑係氯喹特 (cloquintocet-mexyl)、氯喹特酸 (cloquintocet acid) 及其鹽類、美芬派 (mefenpyr)-二乙基、美芬派二酸、異地芬 (isoxadifen)-乙基、異地芬酸、環丙磺草胺 (cyprosulfamide) 或 N-(2-甲氧基苯甲鹽基)-4-[(甲胺基羰基)胺基]-苯磺鹽胺。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之組成物，其中該安全劑係氯喹特、氯喹特酸及其鹽類、美芬派-二乙基、美芬派二酸或 N-(2-甲氧基苯甲鹽基)-4-[(甲胺基羰基)胺基]-苯磺鹽胺。

4.根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中式 I 化合物對安全劑之比例係自 15 : 1 至 1 : 10。

5.一種對抗及控制有害生物之方法，其包含用殺蟲、殺線蟲或殺軟體動物有效量之根據申請專利範圍第 1 項之組成物處理有害生物或有害生物所在地或易遭受有害生物攻擊的植物或其種子。

八、圖式：

無

4.根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其中式 I 化合物對安全劑之比例係自 15 : 1 至 1 : 10。

5.一種對抗及控制有害生物之方法，其包含用殺蟲、殺線蟲或殺軟體動物有效量之根據申請專利範圍第 1 項之組成物處理有害生物或有害生物所在地或易遭受有害生物攻擊的植物或其種子。

八、圖式：

無

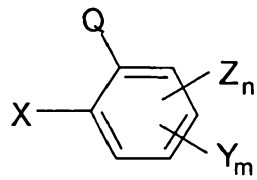
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I) ,