



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102770419 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 07

(21) 申请号 201180010425. 5

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

(22) 申请日 2011. 01. 31

代理人 张敏

(30) 优先权数据

10154297. 5 2010. 02. 22 EP

10154301. 5 2010. 02. 22 EP

(51) Int. Cl.

C07D 307/20 (2006. 01)

C07D 307/28 (2006. 01)

C07D 307/30 (2006. 01)

C07D 307/32 (2006. 01)

C07D 307/58 (2006. 01)

C07D 405/04 (2006. 01)

C07D 405/10 (2006. 01)

C07D 407/12 (2006. 01)

C07D 409/12 (2006. 01)

C07D 409/14 (2006. 01)

C07D 413/12 (2006. 01)

A01N 43/08 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 08. 22

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/051284 2011. 01. 31

(87) PCT申请的公布数据

W02011/101229 EN 2011. 08. 25

(71) 申请人 先正达参股股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 M·艾尔卡瑟米 J·Y·卡塞尔

J·C·托爱格 P·雷诺 T·皮特纳

权利要求书 6 页 说明书 80 页

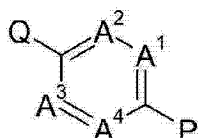
(54) 发明名称

作为杀虫化合物的二氢呋喃衍生物

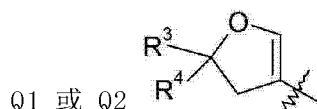
螨、杀线虫及杀软体动物的组合物和使用式 (I) 化合物控制昆虫、螨类、线虫类及软体动物有害生物的方法。

(57) 摘要

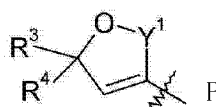
本发明涉及一种式 (I) 化合物,



(I) 其中 Q 是



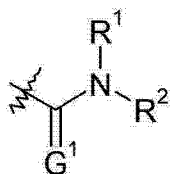
Q1 或 Q2



Q1

Q2

是 P1、杂环基或经 1 至 5 个 Z 取代的杂环基;

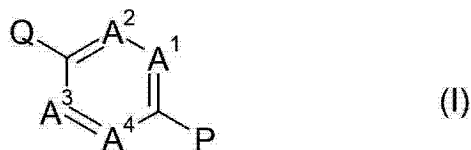


P1

并且其中 A¹、A²、A³、A⁴、G¹、Y¹、Z、R¹、

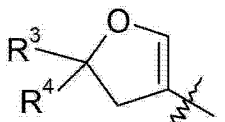
R²、R³及 R⁴是如权利要求 1 所定义;或其盐或 N-氧化物。此外,本发明涉及用于制备式 (I) 化合物的方法及中间产物、包含式 (I) 化合物的杀虫、杀

1. 一种式 (I) 化合物,

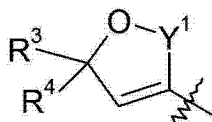


其中

Q 是 Q1 或 Q2

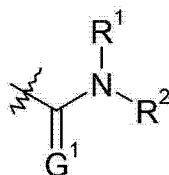


Q1



Q2

P 是 P1、杂环基或经 1 至 5 个 Z 取代的杂环基;



P1

A¹、A²、A³ 及 A⁴ 是彼此独立地为 C-H、C-R⁵ 或氮;

G¹ 是氧或硫;

Y¹ 是 CH₂ 或 C=O;

R¹ 是氢、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基-、C₁-C₈ 烷基羰基-或 C₁-C₈ 烷氧基羰基-;

R² 是 C₁-C₈ 烷基或经 1 至 5 个 R⁶ 取代的 C₁-C₈ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基或经 1 至 5 个 R⁷ 取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、芳基-C₁-C₄ 亚烷基-或芳基-C₁-C₄ 亚烷基-其中芳基部分是经 1 至 5 个 R⁸ 取代、杂环基-C₁-C₄ 亚烷基-或杂环基-C₁-C₄ 亚烷基-其中杂环基部分是经 1 至 5 个 R⁸ 取代、芳基或经 1 至 5 个 R⁸ 取代的芳基、杂环基或经 1 至 5 个 R⁸ 取代的杂环基、C₁-C₈ 烷基氨基羰基-C₁-C₄ 亚烷基、C₁-C₈ 卤烷基氨基羰基-C₁-C₄ 亚烷基、C₃-C₈ 环烷基-氨基羰基-C₁-C₄ 亚烷基、C₁-C₆ 烷基-O-N=CH-、C₁-C₆ 卤烷基-O-N=CH-;

R³ 是 C₁-C₈ 卤烷基;

R⁴ 是芳基或经 1 至 5 个 R⁹ 取代的芳基或杂芳基或经 1 至 5 个 R⁹ 取代的杂芳基;

每个 R⁵ 是独立为卤素、氰基、硝基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 卤烷基、C₁-C₈ 烯基、C₁-C₈ 卤烯基、C₁-C₈ 炔基、C₁-C₈ 卤炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₁-C₈ 烷氧基-、C₁-C₈ 卤烷氧基-、C₁-C₈ 烷硫基-、C₁-C₈ 卤烷硫基-、C₁-C₈ 烷基亚磺酰基-、C₁-C₈ 卤烷基亚磺酰基-、C₁-C₈ 烷基磺酰基-或 C₁-C₈ 卤烷基磺酰基-;

每个 R⁶ 是独立为卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、C₁-C₈ 烷基氨基、(C₁-C₈ 烷基)₂ 氨基、C₁-C₈ 烷基羰基氨基、C₁-C₈ 卤烷基羰基氨基、C₁-C₈ 烷氧基-、C₁-C₈ 卤烷氧基-、芳基氧基或经 1 至 5 个 R¹⁰ 取代的芳基氧基、芳基氧基-C₁-C₄ 亚烷基或芳基氧基-C₁-C₄ 亚烷基其中芳基部分是经 1 至 5 个 R¹⁰ 取代、C₁-C₈ 烷基羰基-、C₁-C₈ 烷氧基羰基-、氢硫基、C₁-C₈ 烷硫基-、C₁-C₈ 卤烷硫基-、C₁-C₈ 烷基亚磺酰基-、C₁-C₈ 卤烷基亚磺酰基-、C₁-C₈ 烷基磺酰基-、C₁-C₈ 卤烷基

磺酰基-、芳基-C₁-C₄ 烷硫基或芳基-C₁-C₄ 烷硫基其中芳基部分是经 1 至 5 个 R¹⁰ 取代；

每个 R⁷ 是独立为卤素、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烯基、C₁-C₈ 炔基、C₁-C₈ 烷基-O-N=、C₁-C₈ 卤烷基-O-N=；C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷氧基羰基；

每个 R⁸ 是独立为卤素、氰基、硝基、氧基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 卤烷基、C₁-C₈ 氰基烷基、C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 卤烯基、C₂-C₈ 炔基、C₂-C₈ 卤炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₃-C₁₀ 环烷基-C₁-C₄ 亚烷基、羟基、C₁-C₈ 烷氧基-、C₁-C₈ 卤烷氧基-、氢硫基、C₁-C₈ 烷硫基-、C₁-C₈ 卤烷硫基-、C₁-C₈ 烷基亚磺酰基-、C₁-C₈ 卤烷基亚磺酰基-、C₁-C₈ 烷基磺酰基-、C₁-C₈ 卤烷基磺酰基-、C₁-C₈ 烷基氨基磺酰基、(C₁-C₈ 烷基)₂ 氨基磺酰基-、C₁-C₈ 烷基羰基-、C₁-C₈ 烷氧基羰基-、芳基或经 1 至 5 个 R¹⁰ 取代的芳基、杂环基或经 1 至 5 个 R¹⁰ 取代的杂环基、芳基-C₁-C₄ 亚烷基或芳基-C₁-C₄ 亚烷基其中芳基部分是经 1 至 5 个 R¹⁰ 取代、杂环基-C₁-C₄ 亚烷基或杂环基-C₁-C₄ 亚烷基其中杂环基部分是经 1 至 5 个 R¹⁰ 取代、芳基氧基或经 1 至 5 个 R¹⁰ 取代的芳基氧基、芳基氧基-C₁-C₄ 亚烷基或芳基氧基-C₁-C₄ 亚烷基其中芳基部分是经 1 至 5 个 R¹⁰ 取代；

每个 R⁹ 是独立为卤素、氰基、硝基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 卤烷基、C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 卤烯基、C₂-C₈ 炔基、C₂-C₈ 卤炔基、羟基、C₁-C₈ 烷氧基-、C₁-C₈ 卤烷氧基-、氢硫基、C₁-C₈ 烷硫基-、C₁-C₈ 卤烷硫基-、C₁-C₈ 烷基亚磺酰基-、C₁-C₈ 卤烷基亚磺酰基-、C₁-C₈ 烷基磺酰基-、C₁-C₈ 卤烷基磺酰基-、C₁-C₈ 烷基羰基-、C₁-C₈ 烷氧基羰基-、芳基或经 1 至 5 个 R¹⁰ 取代的芳基或杂环基或经 1 至 5 个 R¹⁰ 取代的杂环基；

每个 R¹⁰ 是独立为卤素、氰基、硝基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 卤烷基、C₁-C₄ 烷氧基-或 C₁-C₄ 卤烷氧基-；

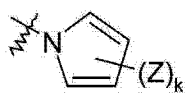
每个 Z 是独立为卤素、C₁-C₁₂ 烷基或经 1 至 5 个 R⁶ 取代的 C₁-C₁₂ 烷基、硝基、C₁-C₁₂ 烷氧基或经 1 至 5 个 R⁶ 取代的 C₁-C₁₂ 烷氧基、氰基、C₁-C₁₂ 烷基亚磺酰基、C₁-C₁₂ 烷基磺酰基、C₁-C₁₂ 卤烷基亚磺酰基、C₁-C₁₂ 卤烷基磺酰基、羟基或硫醇；

或其盐或 N-氧化物。

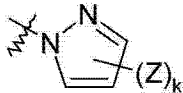
2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 A¹ 是 C-R⁵、A² 是 C-H、A³ 是 C-H 或氮且 A⁴ 是 C-H 或氮。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 G¹ 是氧。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物，其中 P 是 P1 或选自 H1 至 H9 的一个杂环



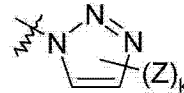
H1



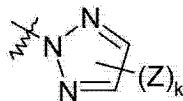
H2



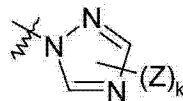
H3



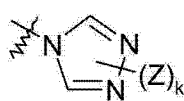
H4



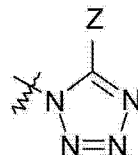
H5



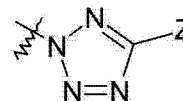
H6



H7



H8



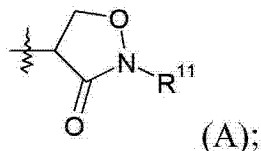
H9

k 是 0、1 或 2。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物，其中 R¹ 是氢、甲基、乙基、甲基羰基-或

甲氧基羰基-。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中 R^2 是 C_1-C_8 烷基或经1至5个 R^6 取代的 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基或经1至5个 R^7 取代的 C_3-C_{10} 环烷基、芳基- C_1-C_4 亚烷基-或芳基- C_1-C_4 亚烷基-其中芳基部分是经1至5个 R^8 取代、杂环基- C_1-C_4 亚烷基-或杂环基- C_1-C_4 亚烷基-其中杂环基部分经1至5个 R^8 取代、芳基或经1至5个 R^8 取代的芳基、杂环基或经1至5个 R^8 取代的杂环基、 C_1-C_8 烷基氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基、 C_1-C_8 卤烷基氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基、 C_3-C_8 环烷基-氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基或基团A

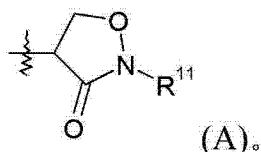


其中 R^{11} 是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、环丙基、环丙基-甲基、环丁基、环丁基-甲基、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、硫杂环丁基(thietanyl)、三氟乙基、二氟乙基、烯丙基、炔丙基、氰基甲基、苄基、经1至3个 R^{12} 取代的苄基或 R^{11} 是吡啶基-甲基-或经1至3个 R^{12} 取代的吡啶基-甲基-;

每个 R^{12} 是独立为氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或甲氧基;

其中每个芳基是苯基且每个杂环基是独立选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四氢苯硫基、四唑基、呋喃基、苯硫基、恶唑基、异恶唑基、恶二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并苯硫基、苯并噻唑基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁基、氧基-硫杂环丁基、二氧基-硫杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、[1,3]二氧戊环基、哌啶基、哌嗪基、[1,4]二氧杂环己基以及吗啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、苯并[1,3]二氧戊环基以及2,3-二氢-苯并[1,4]二恶英基。

7. 根据权利要求6所述的化合物,其中 R^2 是 C_1-C_8 烷基或经1至5个 R^6 取代的 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基或经1至5个 R^7 取代的 C_3-C_{10} 环烷基、苯基- C_1-C_4 亚烷基-或苯基- C_1-C_4 亚烷基-其中苯基部分是经1至5个 R^8 取代、吡啶基- C_1-C_4 亚烷基-或经1至4个 R^8 取代的吡啶基- C_1-C_4 亚烷基-、氧杂环丁烷基或经1至5个 R^8 取代的氧杂环丁烷基、硫杂环丁基- C_1-C_4 亚烷基或经1至5个 R^8 取代的硫杂环丁基- C_1-C_4 亚烷基、氧基-硫杂环丁基- C_1-C_4 亚烷基或经1至5个 R^8 取代的氧基-硫杂环丁基- C_1-C_4 亚烷基、二氧基-硫杂环丁基- C_1-C_4 亚烷基或经1至5个 R^8 取代的二氧基-硫杂环丁基- C_1-C_4 亚烷基、硫杂环丁基或经1至5个 R^8 取代的硫杂环丁基、氧基-硫杂环丁基或经1至5个 R^8 取代的氧基-硫杂环丁基、二氧基-硫杂环丁基或经1至5个 R^8 取代的二氧基-硫杂环丁基、 C_1-C_8 烷基氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基、 C_1-C_8 卤烷基氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基、或 C_3-C_8 环烷基-氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基或基团A



8. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中 R^3 是氯二氟甲基或三氟甲基。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中 R^4 是芳基或经1至5个 R^9 取代

的芳基。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

P 是 P1 ;

Q 是 Q 或 Q2 ;

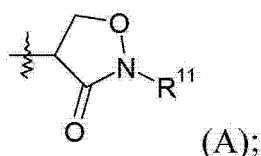
A¹ 是 C-R⁵、A² 是 C-H、A³ 是 C-H 且 A⁴ 是 C-H ;

G¹ 是氧 ;

Y¹ 是 CH₂ ;

R¹ 是氢 ;

R² 是 C₁-C₈ 烷基或经 1 至 3 个卤素原子取代的 C₁-C₈ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基或经选自一或二个独立选自氟及甲基基团取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、苯基 -C₁-C₄ 亚烷基 - 或苯基 -C₁-C₄ 亚烷基 - 其中苯基部分是经 1 至 5 个 R⁸ 取代、吡啶基 -C₁-C₄ 亚烷基 - 或吡啶基 -C₁-C₄ 亚烷基 - 其中吡啶基部分是经 1 至 4 个 R⁸ 取代、硫杂环丁基、氧基 - 硫杂环丁基、二氧基 - 硫杂环丁基、C₁-C₄ 烷基氨基羰基 -C₁-C₄ 亚烷基、C₁-C₄ 卤烷基氨基羰基 -C₁-C₄ 亚烷基、C₃-C₆ 环烷基 - 氨基羰基 -C₁-C₄ 亚烷基或基团 A



R³ 是三氟甲基 ;

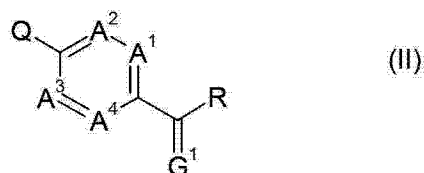
R⁴ 是 3,5-二氯 - 苯基 ;

R⁵ 是甲基 ;

每个 R⁸ 是独立为溴、氯、氟、氰基或甲基 ;

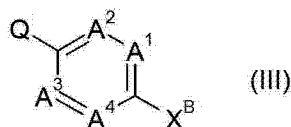
R¹¹ 是甲基、乙基或三氟乙基。

11. 一种式 (II) 化合物,



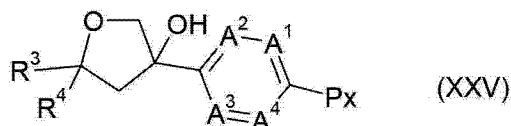
其中 Q、A¹、A²、A³ 及 A⁴ 是定义如权利要求 1 至 10 中任一项所述的一种式 (I) 化合物, G¹ 是氧且 R 是羟基、C₁-C₁₅ 烷氧基或卤素 ; 或其盐或 N- 氧化物 ;

或一种式 III 化合物



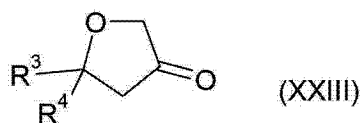
其中 Q、A¹、A²、A³、A⁴ 是定义如权利要求 1 至 10 中任一项所述的一种式 (I) 化合物且 X^B 是一个离去基团 ; 或其盐或 N- 氧化物 ;

或一种式 XXV 化合物



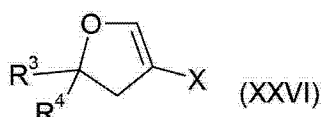
其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 是定义如权利要求 1 至 10 中任一项所述的式 (I) 化合物, P_x 是如权利要求 1 定义的 P、一个离去基团或 $C(O)R$ 其中 R 是卤素、OH 或 C_1 - C_{15} 烷氧基或其盐或 N-氧化物;

或一种式 XXIII 化合物



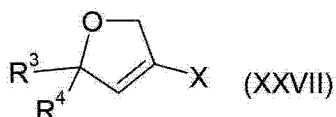
其中 R^3 及 R^4 是定义如权利要求 1 至 10 中任一项所述的一种式 (I) 化合物或其盐或 N-氧化物;

或一种式 XXVI 化合物



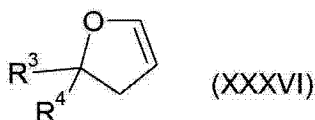
其中 R^3 及 R^4 是定义如权利要求 1 至 10 中任一项所述的一种式 (I) 化合物且 X 是锡衍生物、硼衍生物、一个离去基团或 $C(O)R$ 其中 R 是卤素、OH 或 C_1 - C_{15} 烷氧基或其盐或 N-氧化物;

或一种式 XXVII 化合物



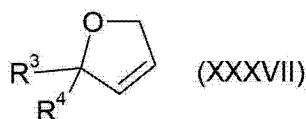
其中 R^3 及 R^4 是定义如权利要求 1 至 10 中任一项所述的一种式 (I) 化合物且 X 是一种锡衍生物、硼衍生物、一个离去基团或 $C(O)R$ 其中 R 是卤素、OH 或 C_1 - C_{15} 烷氧基或其盐或 N-氧化物;

或一种式 XXXVI 化合物



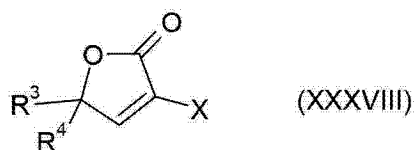
其中 R^3 及 R^4 是定义如权利要求 1 至 10 中任一项所述的一种式 (I) 化合物或其盐或 N-氧化物;

或一种式 XXXVII 化合物



其中 R^3 及 R^4 是定义如权利要求 1 至 10 中任一项所述的式 (I) 化合物或其盐或 N-氧化物;

或一种式 XXXVIII 化合物



其中 R^3 及 R^4 是定义如权利要求 1 至 10 中任一项所述的一种式 (I) 化合物且 X 是一

种锡衍生物、硼衍生物、一个离去基团或 C(O)R 其中 R 是卤素、OH 或 C₁-C₁₅ 烷氧基或其盐或 N-氧化物。

12. 一种控制昆虫、螨类、线虫类或软体动物的方法,该方法包含向一种有害生物、有害生物所在地或易遭受有害生物攻击的植物施用杀虫、杀螨、杀线虫或杀软体动物有效量的如权利要求 1 至 10 中任一项所定义的一种式 (I) 化合物。

13. 一种杀虫、杀螨、杀线虫或杀软体动物组合物,该组合物包含杀虫、杀螨、杀线虫或杀软体动物有效量的如权利要求 1 至 10 中任一项所定义的一种式 (I) 化合物。

14. 根据权利要求 13 所述的杀虫、杀螨、杀线虫或杀软体动物组合物,该组合物包含至少一种额外的具有生物活性的化合物。

15. 一种组合产物,包含杀虫有效量的成分 A 及杀虫有效量的成分 B,其中成分 A 为如权利要求第 1 至 10 项中任一项所定义的一种式 (I) 化合物且化合物 B 为吡虫啉、恩氟沙星、吡啶酮、噻嘧啶安博酸酯、非班太尔、喷沙西林、美洛昔康、头孢氨苄、卡那霉素、匹莫苯、克仑特罗、氟虫腈、伊维菌素、奥美拉唑、硫姆林、贝那普利、米贝霉素、赛灭净、赛速安、皮瑞普、第灭宁、头孢喹肟、氟苯尼考、布舍瑞林、头孢维星、托拉菌素、头孢噻唑、司拉克丁、卡洛芬、美氟脞、莫昔克丁、烯虫酯(包括 S-烯虫酯)、氯舒隆、噻嘧啶、双甲脒、三氯苯达唑、阿维菌素、阿巴美汀、依马克丁、依立诺克丁、多拉克汀、司拉克丁、奈马克丁、阿苯达唑、坎苯达唑、芬苯达唑、氟苯达唑、甲苯达唑、奥芬达唑、奥苯达唑、帕苯达唑、四咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶帕莫酸酯、奥克太尔、莫仑太尔、三氯苯达唑、依西太尔、氟虫腈、禄芬隆、蜕皮激素或虫酰肼。

作为杀虫化合物的二氢呋喃衍生物

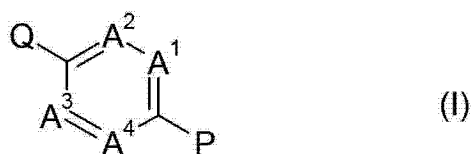
[0001] 本发明涉及某些二氢呋喃衍生物、用于制备这些衍生物的方法及中间产物、包含这些衍生物的杀虫、杀螨、杀线虫及杀软体动物的组合物以及使用这些衍生物对抗以及控制昆虫、螨类、线虫类及软体动物有害生物的方法。

[0002] 具有杀虫性质的特定异恶唑啉衍生物披露于,例如 EP1, 731, 512 中。

[0003] 目前出人意料地发现某些二氢呋喃衍生物具有杀虫特性。

[0004] 因此,本发明提供了一种式 (I) 化合物,

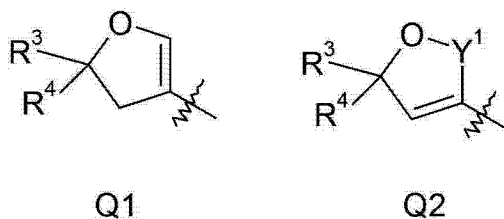
[0005]



[0006] 其中

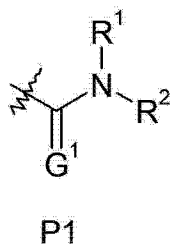
[0007] Q 是 Q1 或 Q2

[0008]



[0009] P 是 P1、杂环基或经 1 至 5 个 Z 取代的杂环基；

[0010]



[0011] A¹、A²、A³ 及 A⁴ 是彼此独立地为 C-H、C-R⁵ 或氮；

[0012] G¹ 是氧或硫；

[0013] Y¹ 是 CH₂ 或 C=O；

[0014] R¹ 是氢、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基 -、C₁-C₈ 烷基羰基 - 或 C₁-C₈ 烷氧基羰基 -；

[0015] R² 是 C₁-C₈ 烷基或经 1 至 5 个 R⁶ 取代的 C₁-C₈ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基或经 1 至 5 个 R⁷ 取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、芳基 -C₁-C₄ 亚烷基 - 或芳基 -C₁-C₄ 亚烷基 - 其中芳基部分是经 1 至 5 个 R⁸ 取代、杂环基 -C₁-C₄ 亚烷基 - 或杂环基 -C₁-C₄ 亚烷基 - 其中杂环基部分是经 1 至 5 个 R⁸ 取代、芳基或经 1 至 5 个 R⁸ 取代的芳基、杂环基或经 1 至 5 个 R⁸ 取代的杂环基、C₁-C₈ 烷基氨基羰基 -C₁-C₄ 亚烷基、C₁-C₈ 卤烷基氨基羰基 -C₁-C₄ 亚烷基、C₃-C₈ 环烷基 - 氨基羰基 -C₁-C₄ 亚烷基、C₁-C₆ 烷基 -O-N=CH-、C₁-C₆ 卤烷基 -O-N=CH-，

[0016] R³ 是 C₁-C₈ 卤烷基；

[0017] R^4 是芳基或经 1 至 5 个 R^9 取代的芳基或杂芳基或经 1 至 5 个 R^9 取代的杂芳基；

[0018] 每个 R^5 是独立为卤素、氰基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤烷基、 C_1-C_8 烯基、 C_1-C_8 卤烯基、 C_1-C_8 炔基、 C_1-C_8 卤炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_8 烷氧基-、 C_1-C_8 卤烷氧基-、 C_1-C_8 烷硫基-、 C_1-C_8 卤烷硫基-、 C_1-C_8 烷基亚磺酰基-、 C_1-C_8 卤烷基-亚磺酰基-、 C_1-C_8 烷基磺酰基-或 C_1-C_8 卤烷基磺酰基-；

[0019] 每个 R^6 是独立为卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、 C_1-C_8 烷基氨基、 $(C_1-C_8 \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_1-C_8 烷基羰基氨基、 C_1-C_8 卤烷基羰基氨基、 C_1-C_8 烷氧基-、 C_1-C_8 卤烷氧基-、芳基氧基或经 1 至 5 个 R^{10} 取代的芳基氧基、芳基氧基- C_1-C_4 亚烷基或芳基氧基- C_1-C_4 亚烷基其中芳基部分是经 1 至 5 个 R^{10} 取代、 C_1-C_8 烷基羰基-、 C_1-C_8 烷氧基羰基-、氢硫基、 C_1-C_8 烷硫基-、 C_1-C_8 卤烷硫基-、 C_1-C_8 烷基亚磺酰基-、 C_1-C_8 卤烷基-亚磺酰基-、 C_1-C_8 烷基磺酰基-、 C_1-C_8 卤烷基磺酰基-、芳基- C_1-C_4 烷硫基或芳基- C_1-C_4 烷硫基其中芳基部分是经 1 至 5 个 R^{10} 取代；

[0020] 每个 R^7 是独立为卤素、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烯基、 C_1-C_8 炔基、 C_1-C_8 烷基- $O-N=$ 、 C_1-C_8 卤烷基- $O-N=$ ； C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基羰基；

[0021] 每个 R^8 是独立为卤素、氰基、硝基、氧基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤烷基、 C_1-C_8 氰基烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 卤烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_2-C_8 卤炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基- C_1-C_4 亚烷基、羟基、 C_1-C_8 烷氧基-、 C_1-C_8 卤烷氧基-、氢硫基、 C_1-C_8 烷硫基-、 C_1-C_8 卤烷硫基-、 C_1-C_8 烷基亚磺酰基-、 C_1-C_8 卤烷基亚磺酰基-、 C_1-C_8 烷基磺酰基-、 C_1-C_8 卤烷基磺酰基-、 C_1-C_8 烷基氨基磺酰基、 $(C_1-C_8 \text{ 烷基})_2$ 氨基磺酰基-、 C_1-C_8 烷基羰基-、 C_1-C_8 烷氧基羰基-、芳基或经 1 至 5 个 R^{10} 取代的芳基、杂环基或经 1 至 5 个 R^{10} 取代的杂环基、芳基- C_1-C_4 亚烷基或芳基- C_1-C_4 亚烷基其中芳基部分是经 1 至 5 个 R^{10} 取代、杂环基- C_1-C_4 亚烷基或杂环基- C_1-C_4 亚烷基其中杂环基部分是经 1 至 5 个 R^{10} 取代、芳基氧基或经 1 至 5 个 R^{10} 取代的芳基氧基、芳基氧基- C_1-C_4 亚烷基或芳基氧基- C_1-C_4 亚烷基其中芳基部分是经 1 至 5 个 R^{10} 取代；

[0022] 每个 R^9 是独立为卤素、氰基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 卤烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_2-C_8 卤炔基、羟基、 C_1-C_8 烷氧基-、 C_1-C_8 卤烷氧基-、氢硫基、 C_1-C_8 烷硫基-、 C_1-C_8 卤烷硫基-、 C_1-C_8 烷基亚磺酰基-、 C_1-C_8 卤烷基亚磺酰基-、 C_1-C_8 烷基磺酰基-、 C_1-C_8 卤烷基磺酰基-、 C_1-C_8 烷基羰基-、 C_1-C_8 烷氧基羰基-、芳基或经 1 至 5 个 R^{10} 取代的芳基或杂环基或经 1 至 5 个 R^{10} 取代的杂环基；

[0023] 每个 R^{10} 是独立为卤素、氰基、硝基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤烷基、 C_1-C_4 烷氧基-或 C_1-C_4 卤烷氧基-；

[0024] 每个 Z 是独立为卤素、 C_1-C_{12} 烷基或经 1 至 5 个 R^6 取代的 C_1-C_{12} 烷基、硝基、 C_1-C_{12} 烷氧基或经 1 至 5 个 R^6 取代的 C_1-C_{12} 烷氧基、氰基、 C_1-C_{12} 烷基亚磺酰基、 C_1-C_{12} 烷基磺酰基、 C_1-C_{12} 卤烷基亚磺酰基、 C_1-C_{12} 卤烷基磺酰基、羟基或硫醇；或其盐或 N -氧化物。

[0025] 式 (I) 化合物能以不同几何或光学异构物或不同互变异构物形式存在。本发明涵盖所有此类异构物以及互变异构物以及其所有比例的混合物，以及同位素形式，例如氘化合物。

[0026] 本发明化合物可包含一个或多个不对称碳原子，例如，于 $-CR^3R^4-$ 基团中，且可以对映异构体存在(或以成对非对映异构体存在)或此种之混合物存在。

[0027] 烷基(单独或作为较大基团的部分，例如烷氧基-、烷硫基-、烷基亚磺酰基-、烷基

磺酰基-、烷基羰基-或烷氧基羰基-)可为直链或支链形式且为,例如甲基、乙基、丙基、丙-2-基、丁基、丁-2-基、2-甲基-丙-1-基或2-甲基-丙-2-基。烷基优选为 C_1-C_6 烷基、更优选为 C_1-C_4 烷基、最优选 C_1-C_3 烷基。其中烷基部分据述被取代,烷基部分优选被1至4个取代基取代,最优选被1至3个取代基取代。

[0028] 亚烷基可为直链或支链形式且为,例如 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 或 $-CH(CH_2CH_3)-$ 。亚烷基优选为 C_1-C_3 亚烷基、更优选为 C_1-C_2 亚烷基、最优选为 C_1 亚烷基。

[0029] 烯基部分可为直链或支链的形式,且该烯基部分,其中合适者,可为(E)或(Z)构型。实例为乙烯基及烯丙基。该烯基基团优选为 C_2-C_6 ,更优选为 C_2-C_4 ,最优选为 C_2-C_3 烯基。

[0030] 炔基部分可为直链或支链的形式。实例为乙炔基及炔丙基。该炔基基团优选为 C_2-C_6 ,更优选为 C_2-C_4 ,最优选为 C_2-C_3 炔基基团。

[0031] 卤素为氟,氯,溴或碘。

[0032] 卤烷基(单独或作为较大基团的部分,例如卤烷氧基-、卤烷硫基-、卤烷基亚磺酰基-或卤烷基磺酰基-)是经1或多个相同或不同卤素取代的烷基且为例如二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基或2,2,2-三氟-乙基。

[0033] 卤烯基为经一或多个相同或不同的卤素原子取代的烯基且为,例如2,2-二氟-乙烯基或1,2-二氯-2-氟-乙烯基。

[0034] 卤炔基为经一或多个相同或不同的卤素原子取代的炔基且为,例如,1-氯-丙-2-炔基。

[0035] 环烷基或碳环的环可为单环或二环形式且为,例如环丙基、环丁基、环己基及二环[2.2.1]庚-2-基。环烷基优选为 C_3-C_8 环烷基,更优选为 C_3-C_6 环烷基。其中环烷基部分据述被取代,环烷基部分优选被1至4个取代基、最优选被1至3个取代基取代。

[0036] 芳基(单独或作为较大基团的部分,例如芳基-亚烷基-)是可为单环、二环或三环形式的芳香环系统。此环的实例包括苯基、萘基、蒽基、茚基或菲基。优选的芳基是苯基及萘基,最优选为苯基。其中芳基部分据述被取代,芳基部分优选被1至4个取代基取代,最优选被1至3个取代基取代。

[0037] 杂芳基(单独或作为较大基团的部分,例如杂芳基-亚烷基-)是含有至少一个杂原子且由单环或两个或多个稠合环所组成的芳香环系统。优选地,单环将含有多达三个杂原子且双环系统多达四个杂原子,这些杂原子优选地为选自氮、氧及硫。单环基团的实例包括吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基(例如1,2,4三唑基)、呋喃基、苯硫基、恶唑基、异恶唑基、恶二唑基、噻唑基、异噻唑基及噻二唑基。双环基团的实例包括嘌呤基、喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并苯硫基及苯并噻唑基。以单环杂芳基为优选,以吡啶基最优选。其中杂芳基部分据述被取代,杂芳基部分优选被1至4个取代基取代,最优选被1至3个取代基取代。

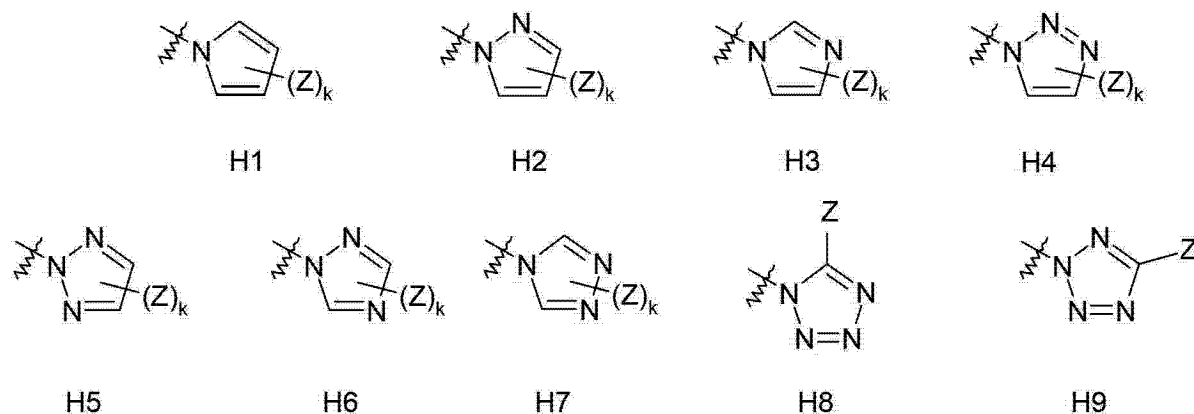
[0038] 杂环基或杂环的环(单独或作为较大基团的部分,例如杂环基-亚烷基-)被定义为包括杂芳基以及除此之外其不饱和或部分饱和类似物。单环基的实例包括异恶唑基、硫杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、[1,3]二氧戊环基([1,3]dioxolanyl)、哌啶基、哌嗪基、[1,4]二氧杂环己基(dioxanyl)、及吗啉基或其氧化种类例如1-氧基-硫杂环丁基及

1,1-二氧基-硫杂环丁基。二环基的实例包括 2,3-二氢-苯并二呋喃基、苯并[1,4]二氧戊环基、苯并[1,3]二氧戊环基、色满基(chromenyl)、及 2,3-二氢-苯并[1,4]二恶英基。其中杂环基部分据述被取代,杂环基部分优选被 1 至 4 个取代基取代,最优选被 1 至 3 个取代基取代。

[0039] 优选的 P、A¹、A²、A³、A⁴、Y¹、G¹、Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 及 R¹⁰ 之值是为如以下所列的任何组合。

[0040] 优选地, P 是 P1 或选自 H1 至 H9 的杂环

[0041]



[0042] k 是 0、1 或 2。

[0043] 优选地, A¹、A²、A³ 及 A⁴ 中不超过 2 个为氮, 优选地, A¹、A²、A³ 及 A⁴ 中不超过 1 个为氮。

[0044] 优选地, A¹ 是 C-H 或 C-R⁵, 最优选地, A¹ 是 C-R⁵。

[0045] 优选地, A² 是 C-H 或 C-R⁵, 最优选地, A² 是 C-H。

[0046] 优选地, A³ 是 C-H 或 C-R⁵, 最优选地, A³ 是 C-H。

[0047] 优选地, A⁴ 是 C-H 或 C-R⁵, 最优选地, A⁴ 是 C-H。

[0048] 在优选的化合物组群中, A¹ 是 C-R⁵、A² 是 C-H、A³ 是 C-H 或氮且 A⁴ 是 C-H 或氮。

[0049] 在另一优选的化合物组群中, A¹ 是 C-R⁵、A² 是 C-H、A³ 是 C-H 且 A⁴ 是 C-H。

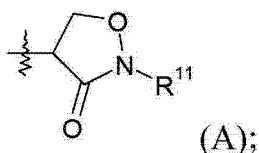
[0050] 优选地, G¹ 是氧。

[0051] 优选地, Y¹ 是 CH₂。

[0052] 优选地, R¹ 是氢、甲基、乙基、甲基羰基-或甲氧基羰基-, 更优选地, 为氢、甲基或乙基, 最优选地为氢。

[0053] 优选地, R² 是 C₁-C₈ 烷基或经 1 至 5 个 R⁶ 取代的 C₁-C₈ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基或经 1 至 5 个 R⁷ 取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、芳基-C₁-C₄ 亚烷基-或芳基-C₁-C₄ 亚烷基-其中芳基部分是经 1 至 5 个 R⁸ 取代、杂环基-C₁-C₄ 亚烷基-或杂环基-C₁-C₄ 亚烷基-其中杂环基部分经 1 至 5 个 R⁸ 取代、芳基或经 1 至 5 个 R⁸ 取代的芳基、杂环基或经 1 至 5 个 R⁸ 取代的杂环基、C₁-C₈ 烷基氨基羰基-C₁-C₄ 亚烷基、C₁-C₈ 卤烷基氨基羰基-C₁-C₄ 亚烷基、C₃-C₈ 环烷基-氨基羰基-C₁-C₄ 亚烷基或基团 A

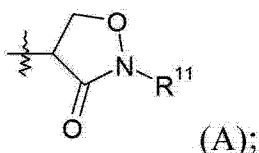
[0054]



[0055] 其中 R^{11} 是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、环丙基、环丙基-甲基、环丁基、环丁基-甲基、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、硫杂环丁基(thietanyl)、三氟乙基、二氟乙基、烯丙基、炔丙基、氰基甲基、苄基、经1至3个 R^{12} 取代的苄基或 R^{11} 是吡啶基-甲基-或经1至3个 R^{12} 取代的吡啶基-甲基-;及每个 R^{12} 是独立为氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或甲氧基。

[0056] 更优选地, R^2 是 C_1-C_8 烷基或经1至5个 R^6 取代的 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基或经1至5个 R^7 取代的 C_3-C_{10} 环烷基、芳基- C_1-C_4 亚烷基-或芳基- C_1-C_4 亚烷基-其中芳基部分是经1至5个 R^8 取代、杂环基- C_1-C_4 亚烷基-或杂环基- C_1-C_4 亚烷基-其中杂环基部分是经1至5个 R^8 取代、芳基或经1至5个 R^8 取代的芳基、杂环基或经1至5个 R^8 取代的杂环基、 C_1-C_8 烷基氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基、 C_1-C_8 卤烷基氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基、 C_3-C_8 环烷基-氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基或基团A

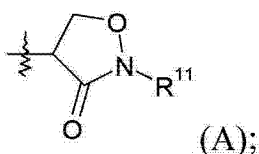
[0057]



[0058] 其中每个芳基是苯基且每个杂环基是独立选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四氢苯硫基、四唑基、呋喃基、苯硫基、恶唑基、异恶唑基、恶二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并苯硫基、苯并噻唑基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁基、氧基-硫杂环丁基、二氧基-硫杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、[1,3]二氧戊环基、哌啶基、哌嗪基、[1,4]二氧杂环己基以及吗啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、苯并[1,3]二氧戊环基以及2,3-二氢-苯并[1,4]二恶英基。

[0059] 更优选地, R^2 是 C_1-C_8 烷基或经1至5个 R^6 取代的 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基或经1至5个 R^7 取代的 C_3-C_{10} 环烷基、芳基- C_1-C_4 亚烷基-或芳基- C_1-C_4 亚烷基-其中芳基部分是经1至5个 R^8 取代、杂环基- C_1-C_4 亚烷基-或杂环基- C_1-C_4 亚烷基-其中杂环基部分经1至5个 R^8 取代、芳基或经1至5个 R^8 取代的芳基、杂环基或经1至5个 R^8 取代的杂环基、 C_1-C_8 烷基氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基、 C_1-C_8 卤烷基氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基、 C_3-C_8 环烷基-氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基或基团A

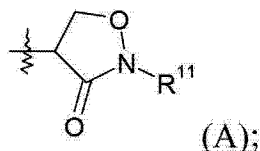
[0060]



[0061] 其中每个芳基是苯基且每个杂环基是选自1,2,3三唑基、1,2,4三唑基、四唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、四氢苯硫基、异恶唑基、吡啶基、四氢呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁基、氧基-硫杂环丁基以及二氧基-硫杂环丁基。

[0062] 更优选地, 依然 R^2 是 C_1-C_8 烷基或经 1 至 5 个 R^6 取代的 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基或经 1 至 5 个 R^7 取代的 C_3-C_{10} 环烷基、芳基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 或芳基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 其中芳基部分是经 1 至 5 个 R^8 取代、杂环基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 或杂环基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 其中杂环基部分是经 1 至 5 个 R^8 取代、芳基或经 1 至 5 个 R^8 取代的芳基、杂环基或经 1 至 5 个 R^8 取代的杂环基、 C_1-C_8 烷基氨基羰基 $-C_1-C_4$ 亚烷基、 C_1-C_8 卤烷基氨基羰基 $-C_1-C_4$ 亚烷基、 C_3-C_8 环烷基 - 氨基羰基 $-C_1-C_4$ 亚烷基或基团 A

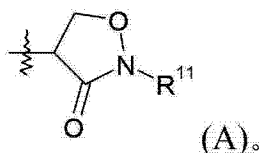
[0063]



[0064] 其中每个芳基是苯基且每个杂环基是选自吡啶基、四氢呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁基、氧基 - 硫杂环丁基以及二氧基 - 硫杂环丁基。

[0065] 更优选地, 仍然 R^2 是 C_1-C_8 烷基或经 1 至 5 个 R^6 取代的 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基或经 1 至 5 个 R^7 取代的 C_3-C_{10} 环烷基、苯基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 或苯基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 其中苯基部分是经 1 至 5 个 R^8 取代、吡啶基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 或吡啶基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 其中吡啶基部分是经 1 至 4 个 R^8 取代、四氢呋喃基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 或四氢呋喃基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 其中四氢呋喃基部分是经 1 至 5 个 R^8 取代、咪唑基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 或咪唑基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 其中咪唑基部分是经 1 至 3 个 R^8 取代、吡唑基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 或吡唑基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 其中吡唑基部分是经 1 至 3 个 R^8 取代、吡咯基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 或吡咯基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 其中吡咯基部分是经 1 至 4 个 R^8 取代、噻唑基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 或噻唑基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 其中噻唑基部分是经 1 至 4 个 R^8 取代、氧杂环丁烷基 $-C_1-C_4$ 亚烷基或氧杂环丁烷基 $-C_1-C_4$ 亚烷基其中氧杂环丁烷基部分是经 1 至 5 个 R^8 取代、硫杂环丁基 $-C_1-C_4$ 亚烷基或硫杂环丁基 $-C_1-C_4$ 亚烷基其中硫杂环丁基部分是经 1 至 5 个 R^8 取代、氧基 - 硫杂环丁基 $-C_1-C_4$ 亚烷基或氧基 - 硫杂环丁基 $-C_1-C_4$ 亚烷基其中氧基 - 硫杂环丁基部分经 1 至 5 个 R^8 取代、二氧基 - 硫杂环丁基 $-C_1-C_4$ 亚烷基或二氧基 - 硫杂环丁基 $-C_1-C_4$ 亚烷基其中二氧基 - 硫杂环丁基部分经 1 至 5 个 R^8 取代、氧杂环丁烷基或经 1 至 5 个 R^8 取代的氧杂环丁烷基、硫杂环丁基或经 1 至 5 个 R^8 取代的硫杂环丁基、氧基 - 硫杂环丁基或经 1 至 5 个 R^8 取代的氧基 - 硫杂环丁基、二氧基 - 硫杂环丁基或经 1 至 5 个 R^8 取代的二氧基 - 硫杂环丁基、 C_1-C_8 烷基氨基羰基 $-C_1-C_4$ 亚烷基、 C_1-C_8 卤烷基氨基羰基 $-C_1-C_4$ 亚烷基、 C_3-C_8 环烷基 - 氨基羰基 $-C_1-C_4$ 亚烷基或基团 A

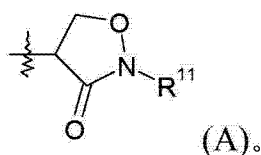
[0066]



[0067] 甚至更优选地, R^2 是 C_1-C_8 烷基或经 1 至 5 个 R^6 取代的 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基或经 1 至 5 个 R^7 取代的 C_3-C_{10} 环烷基、苯基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 或苯基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 其中苯基部分是经 1 至 5 个 R^8 取代、吡啶基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 或吡啶基 $-C_1-C_4$ 亚烷基 - 其中吡啶基部分是经 1 至 4 个 R^8 取代、氧杂环丁烷基或经 1 至 5 个 R^8 取代的氧杂环丁烷基、硫杂环丁

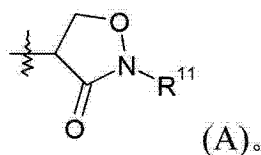
基 -C₁-C₄ 亚烷基或硫杂环丁基 -C₁-C₄ 亚烷基其中硫杂环丁基部分是经 1 至 5 个 R⁸ 取代、氧基 - 硫杂环丁基 -C₁-C₄ 亚烷基或氧基 - 硫杂环丁基 -C₁-C₄ 亚烷基其中氧基 - 硫杂环丁基部分是经 1 至 5 个 R⁸ 取代、二氧基 - 硫杂环丁基 -C₁-C₄ 亚烷基或二氧基 - 硫杂环丁基 -C₁-C₄ 亚烷基其中二氧基 - 硫杂环丁基部分是经 1 至 5 个 R⁸ 取代、硫杂环丁基或经 1 至 5 个 R⁸ 取代的硫杂环丁基、氧基 - 硫杂环丁基或经 1 至 5 个 R⁸ 取代的氧基 - 硫杂环丁基、二氧基 - 硫杂环丁基或经 1 至 5 个 R⁸ 取代的二氧基 - 硫杂环丁基、C₁-C₈ 烷基氨基羰基 -C₁-C₄ 亚烷基、C₁-C₈ 卤烷基氨基羰基 -C₁-C₄ 亚烷基或 C₃-C₈ 环烷基 - 氨基羰基 -C₁-C₄ 亚烷基或基团 A

[0068]



[0069] 又更优选地, R² 是 C₁-C₈ 烷基或经 1 至 3 个卤素原子取代的 C₁-C₈ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基或经 1 或 2 个独立地选自氟和甲基之基团取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、苯基 -C₁-C₄ 亚烷基 - 或苯基 -C₁-C₄ 亚烷基 - 其中苯基部分是 1 至 5 个 R⁸ 取代、吡啶基 -C₁-C₄ 亚烷基 - 或吡啶基 -C₁-C₄ 亚烷基 - 其中吡啶基部分是经 1 至 4 个 R⁸ 取代、硫杂环丁基、氧基 - 硫杂环丁基、二氧基 - 硫杂环丁基、C₁-C₈ 烷基氨基羰基 - 亚甲基、C₁-C₈ 卤烷基氨基羰基 - 亚甲基、C₃-C₈ 环烷基 - 氨基羰基 - 亚甲基或基团 A

[0070]



[0071] 优选的化合物组是为那些其中 R² 是 C₁-C₆ 烷基或经 1 至 5 个 R⁶ 取代的 C₁-C₆ 烷基, 例如乙基 -、丁基 -、丁 -2- 基 -、3- 溴 - 丙基 -、2, 2, 2- 三氟 - 乙基 -、3, 3, 3- 三氟 - 丙基 -、2- 甲氧基 - 乙基 -、以及 1- 甲氧基 - 丙 -2- 基 -。

[0072] 优选的化合物组为那些其中 R² 是 C₃-C₈ 环烷基或经 1 至 5 个 R⁷ 取代的 C₃-C₈ 环烷基, 例如环丁基 -、2- 氟 - 环丙基以及 2- 甲基 - 环己 -1- 基 -。

[0073] 优选的化合物组为那些其中 R² 是芳基 -C₁-C₂ 亚烷基 - 或芳基 -C₁-C₂ 亚烷基 - 其中芳基部分是经 1 至 5 个 R⁸ 取代, 例如苯基 - 甲基 -、1- 苯基 - 乙 -1- 基 -、2- 苯基 - 乙 -1- 基 -、(3- 氯 - 苯基) - 甲基 -、(2- 氟 - 苯基) - 甲基 -、(4- 甲氧基 - 苯基) - 甲基 -、(2- 三氟甲基 - 苯基) - 甲基 -、以及 (2- 三氟甲氧基 - 苯基) - 甲基 -。

[0074] 优选的化合物组为那些其中 R² 是杂环基 -C₁-C₂ 亚烷基 - 或杂环基 -C₁-C₂ 亚烷基 - 其中杂环基部分是经 1 至 5 个 R⁸ 取代, 例如 (吡啶 -2- 基) - 甲基 -、(吡啶 -3- 基) - 甲基 -、(2- 氯 - 吡啶 -5- 基) - 甲基 -、(1- 甲基 -1H- 咪唑 -4- 基) - 甲基 -、(呋喃 -2- 基) - 甲基 -、2-(噻吩 -2'- 基) - 乙 -1- 基 -、2-(吡咯 -3'- 基) - 乙 -1- 基 -、(1H- 苯并咪唑 -2- 基) - 甲基 -、(氧杂环丁烷 -2- 基) - 甲基 -、(四氢呋喃 -呋喃 -2- 基) - 甲基 -、2-([1', 3'] 二氧杂环戊烷 -2'- 基) - 乙 -1- 基 -、2-(吗啉 -4'- 基) - 乙 -1- 基 -、2-(苯并 [1', 3'] 二氧基 -5'- 基) - 乙 -1- 基 -、(2, 3- 二氢 - 苯并 [1, 4] 二恶英 -6- 基) - 甲基 -、硫杂环丁烷 -2- 基 - 甲基 -、1- 氧基 - 硫杂环丁烷 -2- 基 - 甲基 -、1, 1- 二氧基 - 硫

杂环丁烷-2-基-甲基-、硫杂环丁烷-3-基-甲基-、1-氧基-硫杂环丁烷-3-基-甲基-、1,1-二氧基-硫杂环丁烷-3-基-甲基-、硫杂环丁烷-3-基-乙基-、1-氧基-硫杂环丁烷-3-基-乙基-、以及1,1-二氧基-硫杂环丁烷-3-基-乙基-，优选为硫杂环丁烷-2-基-甲基-、1-氧基-硫杂环丁烷-2-基-甲基-、1,1-二氧基-硫杂环丁烷-2-基-甲基-、硫杂环丁烷-3-基-甲基-、1-氧基-硫杂环丁烷-3-基-甲基-、1,1-二氧基-硫杂环丁烷-3-基-甲基-、硫杂环丁烷-3-基-乙基-、1-氧基-硫杂环丁烷-3-基-乙基-以及1,1-二氧基-硫杂环丁烷-3-基-乙基-。

[0075] 优选的化合物组为那些其中 R^2 是杂环基- C_1-C_2 亚烷基-或杂环基- C_1-C_2 亚烷基-其中杂环基部分是经1至5个 R^8 取代，其中杂环基是选自1,2,3三唑基、1,2,4三唑基、四唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、四氢呋喃苯硫基、异恶唑啉基、吡啶基、四氢呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁基、氧基-硫杂环丁基以及二氧基-硫杂环丁基，优选地，杂环基是选自硫杂环丁基、氧基-硫杂环丁基以及二氧基-硫杂环丁基。

[0076] 优选的化合物组为那些其中 R^2 是杂芳基- C_1-C_2 亚烷基-或杂芳基- C_1-C_2 亚烷基-其中杂芳基部分是经1至5个 R^8 取代。

[0077] 优选的化合物组为那些其中 R^2 是芳基或经1至5个 R^8 取代的芳基，例如2-氯-苯基-、3-氟-苯基-、2-甲基-苯基-、2-氯-6-甲基-苯基-、2-三氟甲基-苯基-、以及2,4-二甲氧基-苯基-。

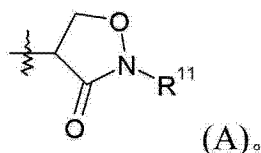
[0078] 优选的化合物组为那些其中 R^2 是杂环基或经1至5个 R^8 取代的杂环基，例如3-甲基-吡啶-2-基-、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基-、4-甲基-噻唑-2-基-、5-甲基-噻唑-2-基-、喹啉-2-基-、喹啉-5-基-、苯并噻唑-6-基-、4-甲基-苯并噻唑-2-基-、硫杂环丁烷-3-基-、1-氧基-硫杂环丁烷-3-基-、1,1-二氧基-硫杂环丁烷-3-基-、以及3-甲基-硫杂环丁烷-3-基-，更优选地， R^2 是氧杂环丁烷基、硫杂环丁基、氧基-硫杂环丁基或二氧基-硫杂环丁基，每个任选地是经1至5个 R^8 取代，最优选地， R^2 是硫杂环丁基、氧基-硫杂环丁基或二氧基-硫杂环丁基，每个任选地经1至5个 R^8 取代。特佳者为氧杂环丁烷基、硫杂环丁基、氧基-硫杂环丁基或二氧基-硫杂环丁基环是经由3-位置链接。

[0079] 优选的化合物组为那些其中 R^2 是杂环基-或经1至5个 R^8 取代的杂环基，其中杂环基是选自1,2,3三唑基、1,2,4三唑基、四唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、四氢呋喃苯硫基、异恶唑啉基、吡啶基、四氢呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁基、氧基-硫杂环丁基以及二氧基-硫杂环丁基，优选地，杂环基是选自硫杂环丁基、氧基-硫杂环丁基以及二氧基-硫杂环丁基。

[0080] 优选的化合物组为那些其中 R^2 是 C_1-C_8 烷基氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基-、 C_1-C_8 卤烷基氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基-或 C_3-C_8 环烷基-氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基-，更优选地， C_1-C_4 烷基氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基-、 C_1-C_4 卤烷基氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基-或 C_3-C_6 环烷基-氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基-，最优选地为 C_1-C_4 烷基氨基羰基- C_1-C_2 亚烷基-或 C_1-C_4 卤烷基氨基羰基- C_1-C_2 亚烷基-。

[0081] 优选的化合物组为那些其中 R^2 是基团 A

[0082]



[0083] 优选地, R^3 是氯二氟甲基或三氟甲基, 最优选为三氟甲基。

[0084] 优选地, R^4 是芳基或经 1 至 5 个 R^9 取代的芳基, 更优选地, 经 1 至 3 个 R^9 取代的芳基, 更优选地, 经 1 至 3 个 R^9 取代的苯基, 又更优选地, 3, 5-二溴-苯基-、3, 5-二氯-苯基-、3, 5-双-(三氟甲基)-苯基-、3, 4-二氯-苯基-、3, 4, 5-三氯-苯基-3-三氟甲基-苯基-、4-溴-3, 5-二氯-苯基或 3-氯-5-三氟甲基-苯基, 更优选地, R^4 是 3, 5-二氯-苯基。

[0085] 优选地, 每个 R^5 是独立为卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 卤烷基、 C_1 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 卤-烯基、 C_1 - C_8 烷氧基-或 C_1 - C_8 卤烷氧基-, 更优选地, 溴、氯、氟、氰基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、乙烯基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基, 最优选地为甲基。

[0086] 优选地, 每个 R^6 是独立为卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基-、 C_1 - C_8 卤烷氧基-、 C_1 - C_8 烷基羰基-、 C_1 - C_8 烷氧基羰基-、氢硫基、 C_1 - C_8 烷硫基-、 C_1 - C_8 卤烷硫基-、 C_1 - C_8 烷基亚磺酰基-、 C_1 - C_8 卤烷基-亚磺酰基-、 C_1 - C_8 烷基磺酰基-、或 C_1 - C_8 卤烷基磺酰基-, 更优选地, 每个 R^6 是独立为卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基-、 C_1 - C_8 卤烷氧基-、氢硫基、 C_1 - C_8 烷硫基-、 C_1 - C_8 卤烷硫基-, 更优选地为溴、氯、氟、甲氧基或甲硫基、最优选地为氯、氟或甲氧基。

[0087] 优选地, 每个 R^7 是独立为卤素或 C_1 - C_8 烷基, 更优选地, 每个 R^7 是独立为氯、氟或甲基, 更优选地为氟或甲基。

[0088] 优选地, 每个 R^8 是独立为卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 卤烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 卤烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_2 - C_8 卤炔基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基-、 C_1 - C_8 卤烷氧基-、氢硫基、 C_1 - C_8 烷硫基-、 C_1 - C_8 卤烷硫基-、 C_1 - C_8 烷基亚磺酰基-、 C_1 - C_8 卤烷基亚磺酰基-、 C_1 - C_8 烷基磺酰基-、 C_1 - C_8 卤烷基磺酰基-、 C_1 - C_8 烷基羰基-、 C_1 - C_8 烷氧基羰基-、芳基或经 1 至 5 个 R^{10} 取代的芳基或杂环基或经 1 至 5 个 R^{10} 取代的杂环基, 更优选地, 每个 R^8 是独立为卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 卤烷基、 C_1 - C_8 烷氧基-、 C_1 - C_8 卤烷氧基-, 更优选地, 溴、氯、氟、氰基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基, 最优选地, 溴、氯、氟、氰基或甲基。

[0089] 优选地, 每个 R^9 是独立为卤素、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 卤烷基、 C_1 - C_8 烷氧基-、 C_1 - C_8 卤烷氧基-、 C_1 - C_8 烷硫基-或 C_1 - C_8 卤烷硫基-, 更优选地, 溴、氯、氟、三氟甲基、甲氧基或甲硫基, 最优选地, 溴或氯。

[0090] 优选地, 每个 R^{10} 是独立为溴、氯、氟、氰基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基, 更优选地, 溴、氯、氟、硝基或甲基, 最优选地, 氯、氟或甲基。

[0091] 优选地, R^{11} 是甲基、乙基或三氟乙基。

[0092] 优选地, 每个 Z 是独立为卤素、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 卤烷氧基, 更优选地, 每个 Z 是独立为氢、卤素、甲基、卤甲基、甲氧基或卤甲氧基。

[0093] 在优选式 (I) 化合物组群中

[0094] P 是 P1 ;

[0095] Q 是 Q1 或 Q2 ;

[0096] Y^1 是 CH_2 ;

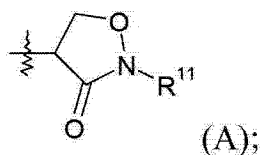
[0097] A^1 、 A^2 、 A^3 及 A^4 是彼此独立地为 C-H、C- R^5 或氮 ;

[0098] G^1 是氧或硫 ;

[0099] R^1 是氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基 -、 C_1 - C_8 烷基羰基 - 或 C_1 - C_8 烷氧基羰基 - ;

[0100] R^2 是 C_1 - C_8 烷基或经 1 至 5 个 R^6 取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基或经 1 至 5 个 R^7 取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、芳基 - C_1 - C_4 亚烷基 - 或芳基 - C_1 - C_4 亚烷基 - 其中芳基部分是经 1 至 5 个 R^8 取代、杂环基 - C_1 - C_4 亚烷基 - 或杂环基 - C_1 - C_4 亚烷基 - 其中杂环基部分是经 1 至 5 个 R^8 取代、芳基或是经 1 至 5 个 R^8 取代的芳基、杂环基或经 1 至 5 个 R^8 取代的杂环基、 C_1 - C_8 烷基氨基羰基 - C_1 - C_4 亚烷基、 C_1 - C_8 卤烷基氨基羰基 - C_1 - C_4 亚烷基、 C_3 - C_8 环烷基 - 氨基羰基 - C_1 - C_4 亚烷基或基团 A

[0101]



[0102] R^3 是 C_1 - C_8 卤烷基 ;

[0103] R^4 是芳基或经 1 至 5 个 R^9 取代的芳基或杂芳基或经 1 至 5 个 R^9 取代的杂芳基 ;

[0104] 每个 R^5 是独立为卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 卤烷基、 C_1 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 卤烯基、 C_1 - C_8 炔基、 C_1 - C_8 卤炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基 -、 C_1 - C_8 卤烷氧基 -、 C_1 - C_8 烷硫基 -、 C_1 - C_8 卤烷硫基 -、 C_1 - C_8 烷基亚磺酰基 -、 C_1 - C_8 卤烷基亚磺酰基 -、 C_1 - C_8 烷基磺酰基 - 或 C_1 - C_8 卤烷基磺酰基 - ;

[0105] 每个 R^6 是独立为卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基 -、 C_1 - C_8 卤烷氧基 -、 C_1 - C_8 烷基羰基 -、 C_1 - C_8 烷氧基羰基 -、氢硫基、 C_1 - C_8 烷硫基 -、 C_1 - C_8 卤烷硫基 -、 C_1 - C_8 烷基亚磺酰基 -、 C_1 - C_8 卤烷基亚磺酰基 -、 C_1 - C_8 烷基磺酰基 -、或 C_1 - C_8 卤烷基磺酰基 - ;

[0106] 每个 R^7 是独立为卤素或 C_1 - C_8 烷基 ;

[0107] 每个 R^8 及 R^9 是独立为卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 卤烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 卤烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_2 - C_8 卤炔基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基 -、 C_1 - C_8 卤烷氧基 -、氢硫基、 C_1 - C_8 烷硫基 -、 C_1 - C_8 卤烷硫基 -、 C_1 - C_8 烷基亚磺酰基 -、 C_1 - C_8 卤烷基亚磺酰基 -、 C_1 - C_8 烷基磺酰基 -、 C_1 - C_8 卤烷基磺酰基 -、 C_1 - C_8 烷基羰基 -、 C_1 - C_8 烷氧基羰基 -、芳基或经 1 至 5 个 R^{10} 取代的芳基或杂环基或经 1 至 5 个 R^{10} 取代的杂环基 ;

[0108] 每个 R^{10} 是独立为卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤烷基、 C_1 - C_4 烷氧基 - 或 C_1 - C_4 卤烷氧基 - ;

[0109] R^{11} 是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、环丙基、环丙基 - 甲基、环丁基、环丁基 - 甲基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁基、三氟乙基、二氟乙基、烯丙基、炔丙基、氰基甲基、苄基、经 1 至 3 个 R^{12} 取代的苄基或 R^{11} 是吡啶基 - 甲基 - 或经 1 至 3 个 R^{12} 取代的吡啶基 - 甲基 - ;

[0110] 每个 R^{12} 是独立为氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或甲氧基 ; 或其盐或 N-氧化物。

[0111] 优选的化合物组为那些其中

[0112] A^1 是 C- R^5 、 A^2 是 C-H、 A^3 是 C-H 或氮且 A^4 是 C-H 或氮 ;

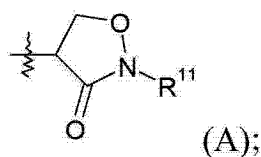
[0113] G^1 是氧；

[0114] Y^1 是 CH_2 ；

[0115] R^1 是氢、甲基、乙基、甲基羰基 - 或甲氧基羰基 -；

[0116] R^2 是 C_1-C_8 烷基或经 1 至 5 个 R^6 取代的 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基或经 1 至 5 个 R^7 取代的 C_3-C_{10} 环烷基、芳基 - C_1-C_4 亚烷基 - 或芳基 - C_1-C_4 亚烷基 - 其中芳基部分是经 1 至 5 个 R^8 取代、杂环基 - C_1-C_4 亚烷基 - 或杂环基 - C_1-C_4 亚烷基 - 其中杂环基部分是经 1 至 5 个 R^8 取代、芳基或经 1 至 5 个 R^8 取代的芳基、杂环基或经 1 至 5 个 R^8 取代的杂环基、 C_1-C_8 烷基氨基羰基 - C_1-C_4 亚烷基、 C_1-C_8 卤烷基氨基羰基 - C_1-C_4 亚烷基、 C_3-C_8 环烷基 - 氨基羰基 - C_1-C_4 亚烷基或基团 A

[0117]



[0118] 其中每个芳基是苯基且每个杂环基是选自吡啶基、四氢呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁基、氧基 - 硫杂环丁基以及二氧基 - 硫杂环丁基；

[0119] R^3 是 C_1-C_8 卤烷基；

[0120] R^4 是经 1 至 3 个 R^9 取代的苯基；

[0121] R^5 是独立为卤素、氰基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤烷基、 C_1-C_8 烯基、 C_1-C_8 卤烯基、 C_1-C_8 烷氧基 - 或 C_1-C_8 卤烷氧基 -；

[0122] 每个 R^6 是独立为卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_8 烷氧基 -、 C_1-C_8 卤烷氧基 -、氢硫基、 C_1-C_8 烷硫基 -、 C_1-C_8 卤烷硫基 -；

[0123] 每个 R^7 是独立为氯、氟或甲基；

[0124] 每个 R^8 是独立为卤素、氰基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤烷基、 C_1-C_8 烷氧基 -、 C_1-C_8 卤烷氧基 -；

[0125] 每个 R^9 是独立为卤素、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤烷基、 C_1-C_8 烷氧基 -、 C_1-C_8 卤烷氧基 -、 C_1-C_8 烷硫基 - 或 C_1-C_8 卤烷硫基 -；

[0126] 另一优选的化合物组为那些其中

[0127] A^1 是 $C-R^5$ 、 A^2 是 $C-H$ 、 A^3 是 $C-H$ 且 A^4 是 $C-H$ ；

[0128] G^1 是氧；

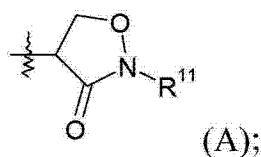
[0129] Y^1 是 CH_2 ；

[0130] R^1 是氢、甲基或乙基；

[0131] R^2 是 C_1-C_8 烷基或经 1 至 5 个 R^6 取代的 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基或经 1 至 5 个 R^7 取代的 C_3-C_{10} 环烷基、苯基 - C_1-C_4 亚烷基 - 或苯基 - C_1-C_4 亚烷基 - 其中苯基部分是经 1 至 5 个 R^8 取代、吡啶基 - C_1-C_4 亚烷基 - 或吡啶基 - C_1-C_4 亚烷基 - 其中吡啶基部分是经 1 至 4 个 R^8 取代、氧杂环丁烷基或经 1 至 5 个 R^8 取代的氧杂环丁烷基、硫杂环丁基 - C_1-C_4 亚烷基或硫杂环丁基 - C_1-C_4 亚烷基其中硫杂环丁基部分是经 1 至 5 个 R^8 取代、氧基 - 硫杂环丁基 - C_1-C_4 亚烷基或氧基 - 硫杂环丁基 - C_1-C_4 亚烷基其中氧基 - 硫杂环丁基部分是经 1 至 5 个 R^8 取代、二氧基 - 硫杂环丁基 - C_1-C_4 亚烷基或二氧基 - 硫杂环丁基 - C_1-C_4 亚烷基其中二氧基 - 硫杂环丁基部分是经 1 至 5 个 R^8 取代、硫杂环丁基或经 1 至 5 个 R^8 取代的硫杂环丁

基、氧基-硫杂环丁基或经 1 至 5 个 R^8 取代的氧基-硫杂环丁基、二氧基-硫杂环丁基或经 1 至 5 个 R^8 取代的二氧基-硫杂环丁基、 C_1-C_8 烷基氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基、 C_1-C_8 卤烷基氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基、 C_3-C_8 环烷基-氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基或基团 A

[0132]



[0133] R^3 是氯二氟甲基或三氟甲基；

[0134] R^4 是 3,5-二溴-苯基-、3,5-二氯-苯基-、3,5-双-(三氟甲基)-苯基-、3,4-二氯-苯基-、3,4,5-三氯-苯基-、3-三氟甲基-苯基-、4-溴-3,5-二氯-苯基或 3-氯-5-三氟甲基-苯基；

[0135] R^5 是独立为溴、氯、氟、氰基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、乙烯基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

[0136] 每个 R^6 是独立为溴、氯、氟、甲氧基或甲硫基；

[0137] 每个 R^7 是独立为氟或甲基；

[0138] 每个 R^8 是独立为溴、氯、氟、氰基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

[0139] R^{11} 是氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、环丙基、环丙基-甲基、环丁基、环丁基-甲基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁基、三氟乙基、二氟乙基、烯丙基、炔丙基、氰基甲基、苄基、经 1 至 3 个 R^{12} 取代的苄基或 R^{11} 是吡啶基-甲基-或经 1 至 3 个 R^{12} 取代的吡啶基-甲基-；

[0140] 每个 R^{12} 是独立为氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或甲氧基。

[0141] 另一优选的化合物组为那些其中

[0142] P 是 P1；

[0143] A^1 是 $C-R^5$ 、 A^2 是 $C-H$ 、 A^3 是 $C-H$ 且 A^4 是 $C-H$ ；

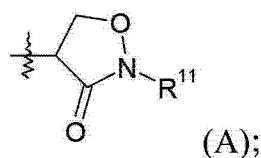
[0144] G^1 是氧；

[0145] Y^1 是 CH_2 ；

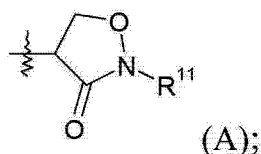
[0146] R^1 是氢；

[0147] R^2 是 C_1-C_8 烷基或经 1 至 3 个卤素原子取代的 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基或经选自一或二个独立选自氟及甲基基团取代的 C_3-C_{10} 环烷基、苯基- C_1-C_4 亚烷基-或苯基- C_1-C_4 亚烷基-其中苯基部分是经 1 至 5 个 R^8 取代、吡啶基- C_1-C_4 亚烷基-或吡啶基- C_1-C_4 亚烷基-其中吡啶基部分是经 1 至 4 个 R^8 取代、硫杂环丁基、氧基-硫杂环丁基、二氧基-硫杂环丁基、 C_1-C_4 烷基氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基、 C_1-C_4 卤烷基氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基、 C_3-C_6 环烷基-氨基羰基- C_1-C_4 亚烷基或基团 A

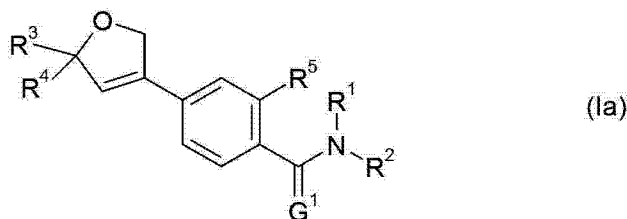
[0148]



- [0149] R^3 是三氟甲基；
 [0150] R^4 是 3,5-二氯-苯基；
 [0151] R^5 是甲基；
 [0152] 每个 R^8 是独立为溴、氯、氟、氰基或甲基；
 [0153] R^{11} 是甲基、乙基或三氟乙基。
 [0154] 另一优选的化合物组为那些其中
 [0155] P 是 P1；
 [0156] A^1 是 C- R^5 、 A^2 是 CH、 A^3 是 CH 且 A^4 是 CH；
 [0157] G^1 是氧；
 [0158] Y^1 是 CH_2 ；
 [0159] R^1 是氢；
 [0160] R^2 是 C_2-C_6 烷基或经 1 至 3 个卤素原子取代的 C_2-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基或经选自一或二个独立选自氟及甲基基团取代的 C_3-C_8 环烷基、苯基- C_1-C_2 亚烷基-或苯基- C_1-C_2 亚烷基-其中苯基部分是经 1 至 5 个 R^8 取代、吡啶基- C_1-C_2 亚烷基-或吡啶基- C_1-C_2 亚烷基-其中吡啶基部分是经 1 至 4 个 R^8 取代、硫杂环丁基、氧基-硫杂环丁基、二氧基-硫杂环丁基、 C_1-C_4 烷基氨基羰基- C_1-C_2 亚烷基或 C_1-C_4 卤烷基氨基羰基- C_1-C_2 亚烷基或基团 A
 [0161]

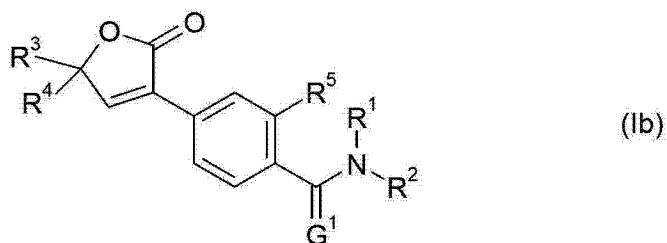


- [0162] R^3 是三氟甲基；
 [0163] R^4 是 3,5-二氯-苯基；
 [0164] R^5 是甲基；
 [0165] 每个 R^8 是独立为溴、氯、氟、氰基或甲基；
 [0166] R^{11} 是甲基、乙基或三氟乙基。
 [0167] 在一个实施方案中，本发明提供了一种式 (Ia) 化合物
 [0168]



- [0169] 其中 G^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 是如式 (I) 化合物所定义；或其盐或 N-氧化物。 G^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。
 [0170] 在另一组群的式 (I) 化合物中，P 是 P1，Q 是 Q1 或 Q2 且 Y^1 是 CH_2 。以上优选取代基定义亦适用于以上在优选取代基定义较小的情况下的式 (I) 化合物的优选基团的取代基。

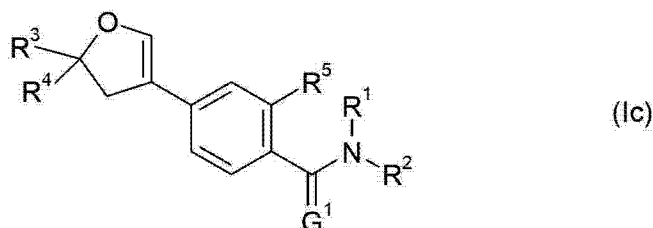
- [0171] 在另一个实施方案中，本发明提供了一种式 (Ib) 化合物
 [0172]



[0173] 其中 G^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 是定义如式 (I) 化合物；或其盐或 N-氧化物。 G^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。

[0174] 在另一实施方案中,本发明提供了一种式 (Ic) 化合物

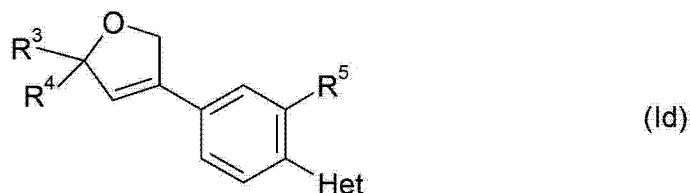
[0175]



[0176] 其中 G^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 是定义如式 (I) 化合物；或其盐或 N-氧化物。 G^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。

[0177] 在另一实施方案中,本发明提供了一种式 (Id) 化合物

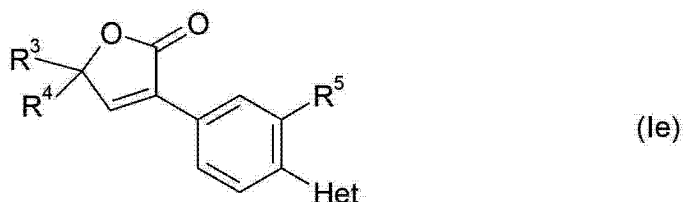
[0178]



[0179] 其中 R^3 、 R^4 及 R^5 是如式 (I) 化合物所定义且 Het 是选自如式 I 化合物所定义的 H1 至 H9；或其盐或 N-氧化物。 R^3 、 R^4 及 R^5 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。

[0180] 在另一实施方案中,本发明提供了一种式 (Ie) 化合物

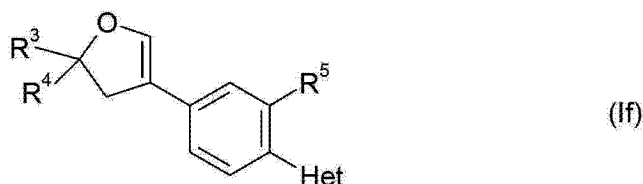
[0181]



[0182] 其中 R^3 、 R^4 及 R^5 是如式 (I) 化合物所定义且 Het 是选自如式 I 化合物所定义的 H1 至 H9；或其盐或 N-氧化物。 R^3 、 R^4 及 R^5 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。

[0183] 在另一实施方案中,本发明提供了一种式 (If) 化合物

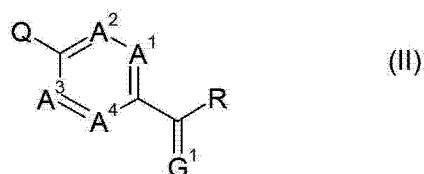
[0184]



[0185] 其中 R^3 、 R^4 及 R^5 是如式 (I) 化合物所定义且 Het 是选自如式 I 化合物所定义的 H1 至 H9 ;或其盐或 N-氧化物。 R^3 、 R^4 及 R^5 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。

[0186] 某些中间产物是新颖的并且如此构成本发明另一方面。一组新颖中间产物是式 (II) 化合物

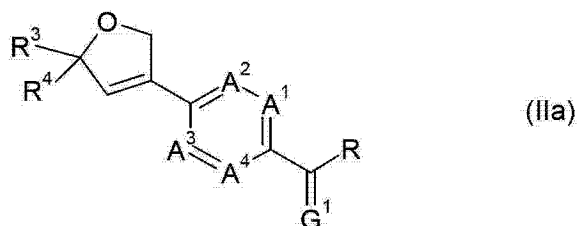
[0187]



[0188] 其中 Q、 A^1 、 A^2 、 A^3 及 A^4 是如式 (I) 化合物所定义, G^1 是氧、且 R 是羟基、 C_1 - C_{15} 烷氧基或卤素,例如溴、氯或氟 ;或其盐或 N-氧化物。Q、 A^1 、 A^2 、 A^3 及 A^4 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。优选地, R 是羟基、 C_1 - C_6 烷氧基或氯。

[0189] 一组式 II 化合物是式 IIa 化合物

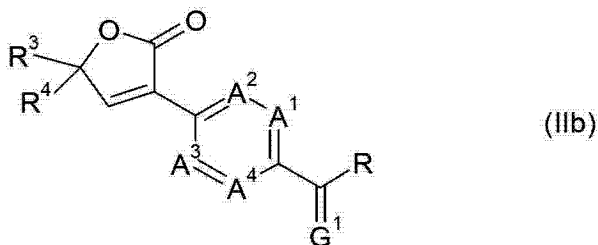
[0190]



[0191] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 是如式 (I) 化合物所定义, G^1 是氧、且 R 是羟基、 C_1 - C_6 烷氧基或卤素,例如溴、氯或氟 ;或其盐或 N-氧化物。 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。优选地, R 是羟基、 C_1 - C_6 烷氧基或氯。

[0192] 另一组式 II 化合物是式 IIb 化合物

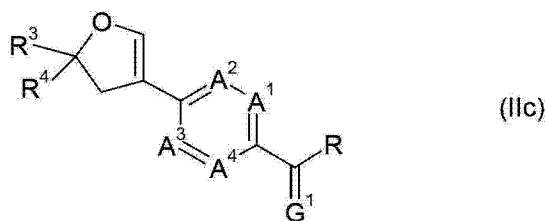
[0193]



[0194] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 是如式 (I) 化合物所定义, G^1 是氧、且 R 是羟基、 C_1 - C_6 烷氧基或卤素,例如溴、氯或氟 ;或其盐或 N-氧化物。 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。优选地, R 是羟基、 C_1 - C_6 烷氧基或氯。

[0195] 另一组式 II 化合物是式 IIc 化合物

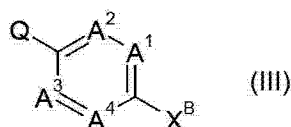
[0196]



[0197] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 是如式 (I) 化合物所定义, G^1 是氧、且 R 是羟基、 C_1 - C_6 烷氧基或卤素, 例如溴、氯或氟; 或其盐或 N -氧化物。 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。 优选地, R 是羟基、 C_1 - C_6 烷氧基或氯。

[0198] 另一组新颖中间产物是式 III 化合物

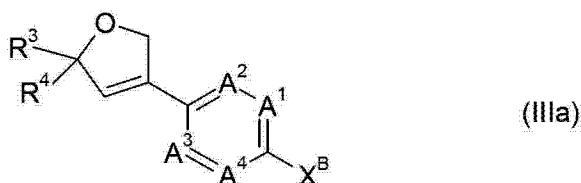
[0199]



[0200] 其中 Q 、 A^1 、 A^2 、 A^3 及 A^4 是如式 (I) 化合物所定义, 且 X^B 是一个离去基团例如卤素、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷基磺酰基氧基、 C_1 - C_8 卤烷基磺酰基氧基、 C_1 - C_8 芳基磺酰基氧基、任选地经取代的 C_1 - C_8 芳基磺酰基氧基 (芳基优选是苯基)、重氮鎓盐 (diazonium salts) (例如 X^B 是 $-N_2^+Cl^-$ 、 $-N_2^+BF_4^-$ 、 $-N_2^+Br^-$ 、 $-N_2^+PF_6^-$)、磷酸酯 (例如 $-OP(O)(OR)_2$, 其中 R 是甲基或乙基), 优选地, 溴、碘、氯、三氟甲基磺氧基 (trifluoromethylsulfoxy)、对-甲苯磺氧基 (p-toluenesulfoxy)、重氮鎓氯; 或其盐或 N -氧化物。 Q 、 A^1 、 A^2 、 A^3 及 A^4 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。

[0201] 另一组式 II 化合物是式 IIIa 化合物

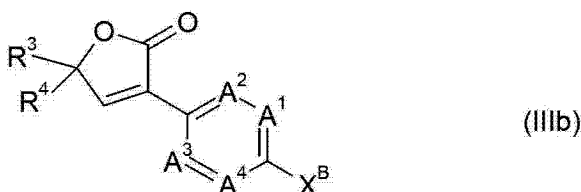
[0202]



[0203] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 是如式 (I) 化合物所定义, 且 X^B 是如式 III 化合物所定义。 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。

[0204] 另一组式 III 化合物是式 IIIb 化合物

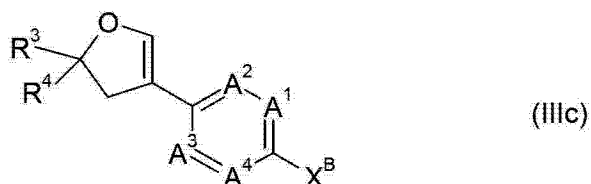
[0205]



[0206] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 是如式 (I) 化合物所定义, 且 X^B 是如式 III 化合物所定义。 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。

[0207] 另一组式 III 化合物是式 IIIc 化合物

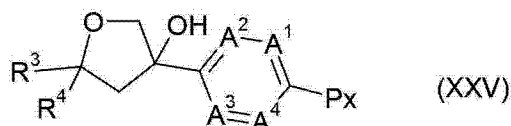
[0208]



[0209] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 是如式 (I) 化合物所定义, 且 X^B 是如式 III 化合物所定义。 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。

[0210] 另一组新颖中间产物是式 XXV 化合物

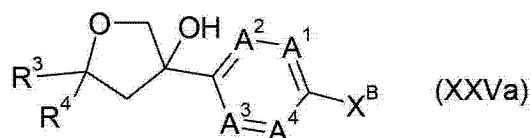
[0211]



[0212] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 是如式 (I) 化合物所定义, 且 Px 是如以上所定义的 P , 离去基团例如卤素、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷基磺酰基氧基、 C_1-C_8 卤烷基磺酰基氧基、 C_1-C_8 芳基磺酰基氧基、任选地被取代的 C_1-C_8 芳基磺酰基氧基 (芳基优选是苯基)、重氮鎓盐 (例如 X^B 是 $-N_2^+Cl^-$ 、 $-N_2^+BF_4^-$ 、 $-N_2^+Br^-$ 、 $-N_2^+PF_6^-$)、磷酸酯 (例如 $-OP(O)(OR)_2$, 其中 R 是甲基或乙基), 优选地, 溴、碘、氯、三氟甲基硫氧基、对-甲苯硫氧基、重氮鎓氯或 $C(O)R$ 其中 R 是卤素、 OH 或 C_1-C_{15} 烷氧基或其盐或 N -氧化物。 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 (在 Px 位置, 当 Px 是 P 或杂环) 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。

[0213] 一组式 XXV 化合物是式 XXVa 化合物

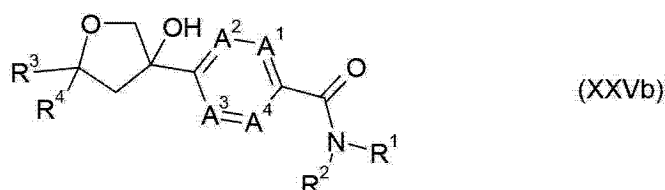
[0214]



[0215] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 是如式 (I) 化合物所定义且 X^B 是如式 XXV 化合物所定义。 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。

[0216] 另一组式 XXV 化合物是式 XXVb 化合物

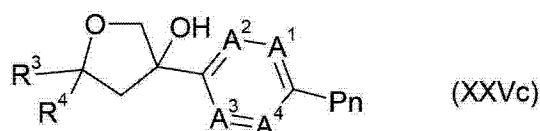
[0217]



[0218] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 是如式 (I) 化合物所定义。 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。

[0219] 另一组式 XXV 化合物是式 XXVc 化合物

[0220]

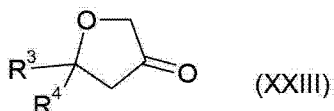


[0221] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 是如式 (I) 化合物所定义且 Pn 是杂环基或经 1 至 5 个

Z 所取代的杂环基,如式 I 化合物所定义。 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 、 R^4 及杂环基的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。

[0222] 另一组新颖中间产物是式 XXIII 化合物

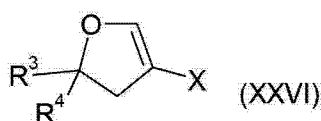
[0223]



[0224] 其中 R^3 及 R^4 是如式 I 化合物所定义,或其 N-氧化物。 R^3 及 R^4 的优选情况是与式 (I) 化合物的相应取代基所提出的相同。优选的式 XXIII 化合物组是这些其中 R^3 是 CF_3 且 R^4 是经 1 至 5 个 R^9 取代的苯基。

[0225] 另一组新颖的中间产物是式 XXVI 化合物

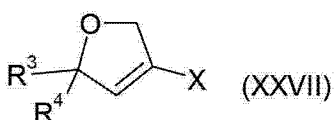
[0226]



[0227] 其中 R^3 及 R^4 是如式 I 化合物所定义且 X 是一种锡衍生物,例如 SnR^{13}_3 其中每个 R^{13} 是独立为 C_1-C_6 烷基、一种硼衍生物例如 BF_3 、 $B(OH)_2$ 或 $B(OR)_2$ 、其中每个 R 是独立为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 环烷基或任选地经取代的 C_1-C_6 环烷基、例如任选地经卤素、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤烷基取代、离去基团例如卤素、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷基磺酰基氧基、 C_1-C_8 卤烷基磺酰基氧基、 C_1-C_8 芳基磺酰基氧基、任选地经取代的 C_1-C_8 芳基磺酰基氧基(芳基优选是苯基)、重氮鎓盐(例如 X^B 是 $-N_2^+Cl^-$ 、 $-N_2^+BF_4^-$ 、 $-N_2^+Br^-$ 、 $-N_2^+PF_6^-$)、磷酸酯(例如 $-OP(O)(OR)_2$),其中 R 是甲基或乙基)、优选地,溴、碘、氯、三氟甲基硫氧基、对-甲苯硫氧基、重氮鎓氯或 $C(O)R$ 其中 R 是卤素、OH 或 C_1-C_{15} 烷氧基或其盐或 N-氧化物。优选的式 XXVI 化合物组为那些其中 R^3 是 CF_3 且 R^4 是经 1 至 5 个 R^9 取代的苯基。

[0228] 另一组新颖的中间产物是式 XXVII 化合物

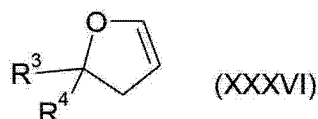
[0229]



[0230] 其中 R^3 及 R^4 是如式 I 化合物所定义,且 X 是如式 XXVI 化合物所定义,或其 N-氧化物。优选的式 XXVII 化合物组是这些其中 R^3 是 CF_3 且 R^4 是经 1 至 5 个 R^9 取代的苯基。

[0231] 另一组新颖的中间产物是式 XXXVI 化合物

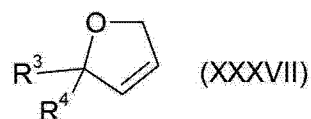
[0232]



[0233] 其中 R^3 及 R^4 是如式 I 化合物所定义,或其 N-氧化物。优选的式 XXXVI 化合物组是这些其中 R^3 是 CF_3 且 R^4 是经 1 至 5 个 R^9 取代的苯基。

[0234] 另一组新颖的中间产物是式 XXXVII 化合物

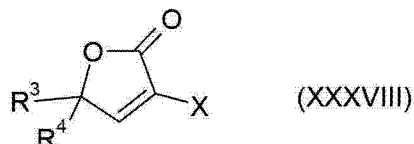
[0235]



[0236] 其中 R^3 及 R^4 是如式 I 化合物所定义,或其 N-氧化物。优选的式 XXXVII 化合物组是这些其中 R^3 是 CF_3 且 R^4 是经 1 至 5 个 R^9 取代的苯基。

[0237] 另一组新颖的中间产物是式 XXXVIII 化合物

[0238]



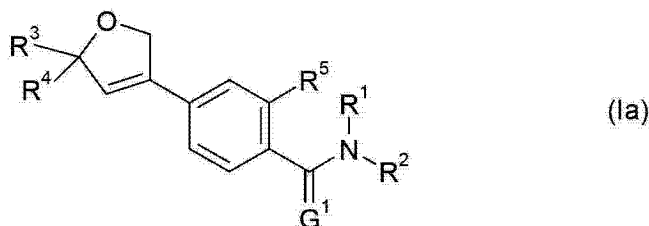
[0239] 其中 R^3 及 R^4 是如式 I 化合物所定义,且 X 是如式 XXVI 化合物所定义,或其 N-氧化物。优选的式 XXXVIII 化合物组是这些其中 R^3 是 CF_3 且 R^4 是经 1 至 5 个 R^9 取代的苯基。

[0240] 下表中的化合物例示本发明的化合物。

[0241] 表 1:

[0242] 表 1 提供了 117 种式 (Ia) 化合物,其中 G^1 是氧、 R^3 是三氟甲基、 R^4 是 3,5-二氯-苯基-、 R^5 是甲基、且 R^1 及 R^2 具有列于下表中的值。

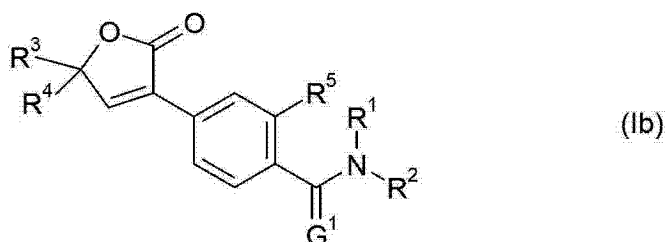
[0243]



[0244] 表 2:

[0245] 表 2 提供了 117 种式 (Ib) 化合物,其中 G^1 是氧、 R^3 是三氟甲基、 R^4 是 3,5-二氯-苯基-、 R^5 是甲基、且 R^1 及 R^2 具有列于下表中的值。

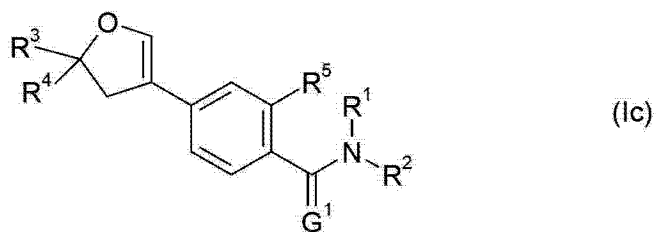
[0246]



[0247] 表 3:

[0248] 表 3 提供了 117 种式 (Ic) 化合物,其中 G^1 是氧、 R^3 是三氟甲基、 R^4 是 3,5-二氯-苯基-、 R^5 是甲基、且 R^1 及 R^2 具有列于下表中的值。

[0249]



[0250] 表 X 代表表 1 (当 X 是 1)、表 2 (当 X 是 2) 及表 3 (当 X 是 3)。

[0251]

化合物编号	R ¹	R ²
X.01	H	乙基-
X.02	H	丁基-
X.03	H	丁-2-基-
X.04	H	3-溴-丙基-
X.05	H	2,2,2-三氟-乙基-
X.06	H	3,3,3-三氟-丙基-

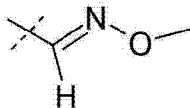
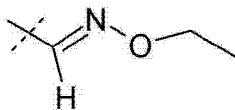
[0252]

化合物编号	R ¹	R ²
X.07	H	2-甲氧基-乙基-
X.08	H	1-甲氧基-丙-2-基-
X.09	H	环丁基-
X.10	H	2-甲基-环己-1-基-
X.11	H	苯基-甲基-
X.12	H	1-苯基-乙-1-基-
X.13	H	2-苯基-乙-1-基-
X.14	H	(3-氯-苯基)-甲基-
X.15	H	(2-氟-苯基)-甲基-
X.16	H	(4-甲氧基-苯基)-甲基-
X.17	H	(2-三氟甲基-苯基)-甲基-
X.18	H	(2-三氟甲氧基-苯基)-甲基-
X.19	H	(吡啶-2-基)-甲基-
X.20	H	(吡啶-3-基)-甲基-
X.21	H	(2-氯-吡啶-5-基)-甲基-
X.22	H	(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-甲基-
X.23	H	(呋喃-2-基)-甲基-
X.24	H	2-(噻吩-2'-基)-乙-1-基-
X.25	H	2-(吡咯-3'-基)-乙-1-基-
X.26	H	(1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-基)-甲基-
X.27	H	(氧杂环丁烷-2-基)-甲基-
X.28	H	(四氢呋喃呋喃-2-基)-甲基-
X.29	H	2-([1',3']二氧杂环戊烷-2'-基)-乙-1-基-
X.30	H	2-(吗啉-4'-基)-乙-1-基-
X.31	H	2-(苯并[1',3']二氧基-5'-基)-乙-1-基-
X.32	H	(2,3-二氢-苯并[1,4]二恶英-6-基)-甲基-
X.33	H	2-氯-苯基-
X.34	H	3-氟-苯基-
X.35	H	2-甲基-苯基-
X.36	H	2-氯-6-甲基-苯基-
X.37	H	2-三氟甲基-苯基-
X.38	H	2,4-二甲氧基-苯基-
X.39	H	3-甲基-吡啶-2-基-
X.40	H	1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基-
X.41	H	4-甲基-噻唑-2-基-
X.42	H	5-甲基-噻二唑-2-基-
X.43	H	喹啉-2-基-

[0253]

化合物编号	R ¹	R ²
X.44	H	喹啉-5-基-
X.45	H	苯并噻唑-6-基-
X.46	H	4-甲基-苯并噻唑-2-基-
X.47	H	硫杂环丁烷-3-基-
X.48	H	1-氧基-硫杂环丁烷-3-基-
X.49	H	1,1-二氧基-硫杂环丁烷-3-基-
X.50	H	3-甲基-硫杂环丁烷-3-基-
X.51	H	N-(2,2,2-三氟-乙基)-乙酰胺-2-基
X.52	H	硫杂环丁烷-2-基-甲基-
X.53	H	1-氧基-硫杂环丁烷-2-基-甲基-
X.54	H	1,1-二氧基-硫杂环丁烷-2-基-甲基-
X.55	H	硫杂环丁烷-3-基-甲基-
X.56	H	1-氧基-硫杂环丁烷-3-基-甲基-
X.57	H	1,1-二氧基-硫杂环丁烷-3-基-甲基-
X.58	H	硫杂环丁烷-3-基-乙基-
X.59	H	1-氧基-硫杂环丁烷-3-基-乙基-
X.60	H	1,1-二氧基-硫杂环丁烷-3-基-乙基-
X.61	H	2-氟-环丙基
X.62	H	正-丁基
X.63	H	2-甲氧基-1-甲基-乙基
X.64	H	1-氧基-硫杂环丁烷-3-基
X.65	H	2-乙基-异恶唑烷-3-酮-4-基
X.66	H	二氢-噻吩-2-酮-3-基
X.67	H	6-乙氧基羰基-环己-3-烯基
X.68	H	2-苄基硫基-乙基
X.69	H	4-甲磺酰基-苄基
X.70	H	N',N'-二甲基氨基-乙基
X.71	H	仲丁基
X.72	H	丁-1-醇-2-基
X.73	H	2,2-二氟-乙基
X.74	H	乙炔-环己基
X.75	H	2-吗啉-4-基-乙基
X.76	H	3-吡咯烷-1-基-丙基
X.77	H	3-哌啶-1-基-丙基
X.78	H	[3-(4-氟-苯基)-异恶唑-5-基]-甲基
X.79	H	苄乙基
X.80	H	1,2,2,6,6-五甲基-哌啶-4-基

[0254]

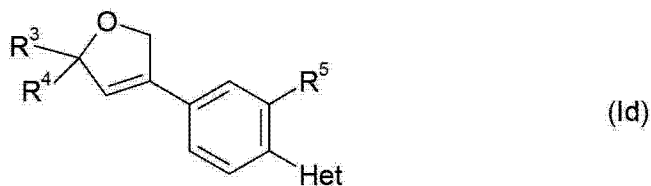
化合物编号	R ¹	R ²
X.81	H	2-苯氧基-乙基
X.82	H	3-氯-苄基
X.83	H	2-乙酰基氨基-乙基
X.84	H	4-吡唑-1-基-苄基
X.85	H	2-甲基硫基-乙基
X.86	H	2-哌啶-1-基-苄基
X.87	H	4-苯氧基-苄基
X.88	H	(6-氯-吡啶-3-基)-甲基
X.89	H	1-苄基-吡咯烷-3-基
X.90	H	2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-乙基
X.91	H	呋喃-2-基-甲基
X.92	H	1H-吡唑-5-基
X.93	H	4-吡咯-1-基-苯基
X.94	H	4-哌啶-1-基-苯基
X.95	H	2-甲基硫基-苯基
X.96	H	4-甲基-2-氧基-2H-色满-7-基
X.97	H	4-二甲基氮磺酰基-苯基
X.98	H	2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基
X.99	H	5-甲基硫基-1H-[1,2,4]三唑基-3-基
X.100	H	4-羟基-6-甲基-嘧啶-2-基
X.101	H	喹啉-2-基
X.102	H	5-甲基-3-苯基-异恶唑-4-基
X.103	H	9H-嘌呤-6-基
X.104	H	5-乙酰基-4-甲基-噻唑-2-基
X.105	H	4-甲基-苯并噻唑-2-基
X.106	H	5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基
X.107	H	4、6-二甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基
X.108	H	3-(2,2,2-三氟-乙氧基亚氨基)-环丁基
X.109	H	2-硫杂环丁烷-3-基-乙基
X.110	H	2-(1,1-二氧基-硫杂环丁烷-3-基)-乙基
X.112	H	3-氧基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-异恶唑烷-4-基
X.113	H	
X.114	H	

	化合物编号	R ¹	R ²
[0255]	X.115	H	2-(2,2,2-三氟-乙基)-异恶唑烷-3-酮-4-基
	X.116	H	2-(2,2-二氟-乙基)-异恶唑烷-3-酮-4-基
	X.117	H	2-(2-氟-乙基)-异恶唑烷-3-酮-4-基

[0256] 表 4:

[0257] 表 4 提供 24 种式 (Id) 化合物, 其中 R³ 是三氟甲基、且 R⁴、R⁵ 及 Het 具有下表中所列的值。

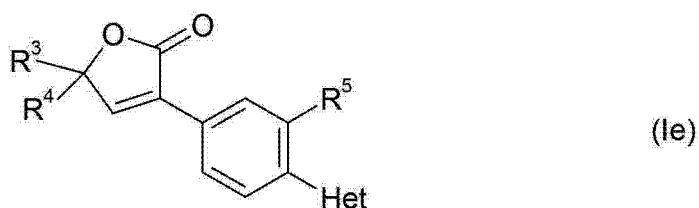
[0258]



[0259] 表 5:

[0260] 表 5 提供 24 种式 (Ie) 化合物, 其中 R³ 是三氟甲基、且 R⁴、R⁵ 及 Het 具有下表中所列的值。

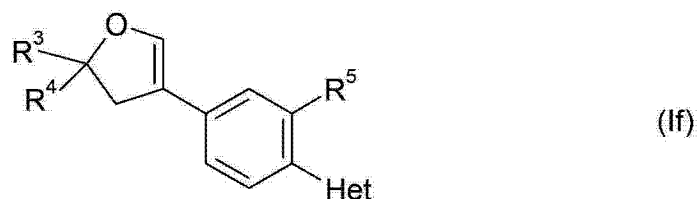
[0261]



[0262] 表 6:

[0263] 表 6 提供 24 种式 (If) 化合物, 其中 R³ 是三氟甲基、且 R⁴、R⁵ 及 Het 具有下表中所列的值。

[0264]

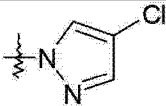
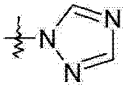
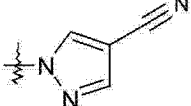
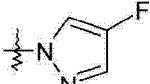
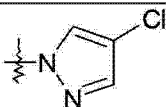
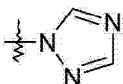
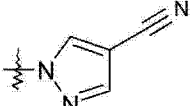
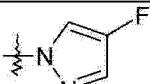
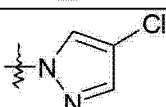


[0265] 表 Y 代表表 4 (当 Y 是 4)、表 5 (当 Y 是 5)、且表 6 (当 Y 是 6)。

[0266]

编号	R ²	R ⁵	Het
Y.1	3,5-二氯-苯基	CN	
Y.2	3,5-二氯-苯基	CN	
Y.3	3,5-二氯-苯基	CN	
Y.4	3,5-二氯-苯基	CN	
Y.5	3,5-双三氟甲基-苯基	CN	
Y.6	3,5-双三氟甲基-苯基	CN	
Y.7	3,5-双三氟甲基-苯基	CN	
Y.8	3,5-双三氟甲基-苯基	CN	
Y.9	3,4,5-三氯-苯基	CN	
Y.10	3,4,5-三氯-苯基	CN	
Y.11	3,4,5-三氯-苯基	CN	
Y.12	3,4,5-三氯-苯基	CN	
Y.13	3,5-二氯-4-氟-苯基	CN	
Y.14	3,5-二氯-4-氟-苯基	CN	
Y.15	3,5-二氯-4-氟-苯基	CN	

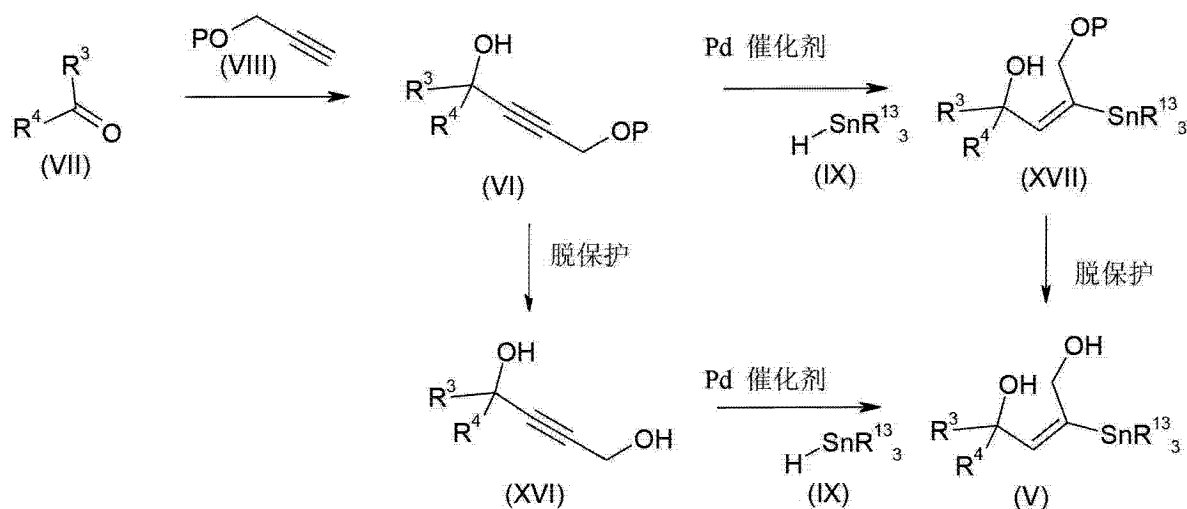
[0267]

编号	R ²	R ⁵	Het
Y.16	3,5-二氯-4-氟-苯基	CN	
Y.17	3-氯-5-三氟甲基-苯基	CN	
Y.18	3-氯-5-三氟甲基-苯基	CN	
Y.19	3-氯-5-三氟甲基-苯基	CN	
Y.20	3-氯-5-三氟甲基-苯基	CN	
Y.21	3-氯-5-溴-苯基	CN	
Y.22	3-氯-5-溴-苯基	CN	
Y.23	3-氯-5-溴-苯基	CN	
Y.24	3-氯-5-溴-苯基	CN	

[0268] 本发明的化合物可通过各种如以下反应流程所示方法加以制备。

[0269] 反应方案 1

[0270]



[0273] 1) 式 (V) 化合物 (其中 R¹³ 是 C₁-C₆ 烷基) 可通过式 (XVII) 化合物

[0274] (其中 R¹³ 是 C₁-C₆ 烷基且其中 P 是一种醇的保护基) 的脱保护而加以制备。可使用不同保护基, 例如在这些在 T. W. Green, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis [有机合成中的保护基] 中所述的。视所用保护基而定, 可使用不同方法达到脱保护, 如同在前述参考文献中所述的。例如, 如果此保护基是三甲基甲硅烷基, 这些反应通常在一种合适的氟化物离子源 (例如四丁基铵氟化物) 存在下、任选地于溶剂 (例如乙醇或四氢呋喃或其混合物) 中进行。反应是在自 0° C 至 100° C 的温度、优选在自 0° C 至环境温度下进行。醇脱保护反应在文献中是已知的并且可使用本领域普通技术人员所已知方法实现。

[0275] 2) 式 (XVII) 化合物 (其中 R¹³ 是 C₁-C₆ 烷基) 可通过一种式 (VI) 化合物 (其中 P 是保护基 (例如三甲基甲硅烷基)) 与一种式 (IX) 化合物 (其中 R¹³ 是 C₁-C₆ 烷基) 于一种催化剂 (例如肆 (三苯基膦) 钯或 PdCl₂(PPh₃)₂) 存在下反应而制备。这些反应通常在一种合适溶剂 (例如甲苯、二氯甲烷或氯甲苯) 存在下进行。此反应是在自 -78° C 至 100° C 的温度、优选自 0° C 至环境温度下进行。作为替代方案, 锡氢化反应可在自由基条件下或者在铜盐存在下进行。烯炔类的锡化反应是为文献中所已知的 (参见在 Pancrazi and al. J. Org. Chem [有机化学杂志]. 1997. 62. 7768-7780 的参考文献) 且可使用本领域普通技术人员所已知方法实现。

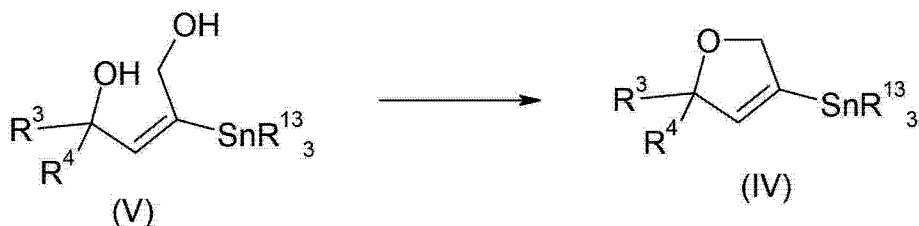
[0276] 3) 式 (VI) 化合物可通过一种式 (VIII) 化合物 (其中 P 是一种保护基团, 例如三甲基甲硅烷基) 与一种式 (VII) 化合物以逐步方法反应而加以制备。首先, 式 (VIII) 化合物 (其中 P 是一种保护基团, 例如三甲基甲硅烷基) 经金属化剂例如丁基锂或格氏试剂例如乙基溴化镁反应而形成一种中间产物, 该中间产物然后与式 (VII) 化合物反应。这些反应通常是在一种合适溶剂例如甲苯、二氯甲烷或四氢呋喃存在下进行。反应是在自 -40° C 至 100° C 的温度、优选自 0° C 至环境温度下进行。酮类的烷基化是为在文献中是已知的且可使用本领域普通技术人员所已知方法实现。

[0277] 4) 式 (V) 化合物 (其中 R¹³ 是 C₁-C₆ 烷基) 可通过使用 2) 中所述方法自式 (XVI) 化合物加以制备。

[0278] 5) 式 (XVI) 化合物可使用 1) 中所述方法自式 (VI) 化合物加以制备。

[0279] 反应方案 3

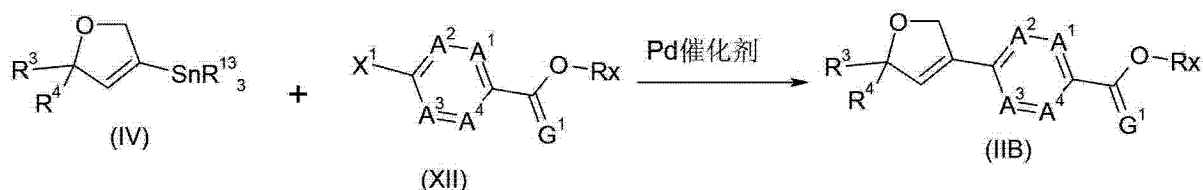
[0280]



[0281] 6) 式 (IV) 化合物(其中 R^{13} 是 C_1-C_6 烷基)可通过一种化合物式 (V) (其中 R^{13} 是 C_1-C_6 烷基)的脱氢化反应而加以制备。此类反应通常是在一种酸(例如无机酸,例如氢氯酸或硫酸或磺酸例如甲磺酸)存在下、任选地在一种溶剂(例如水、乙醇或四氢呋喃或其混合物)中进行。此反应是在自 0°C 至 100°C 的温度、优选自 40°C 至 80°C 的温度下进行。作为替代方案,脱氢化可在使用一种脱氢化剂例如五氧化二磷、于一种溶剂(例如氯仿)中、于自 -20°C 至 50°C 的温度、优选在 0°C 进行。作为替代方案,环化反应可在 Mitsunobu 条件下进行,其是涉及使用膦(例如三苯基膦)及偶氮二羧酸酯剂(例如二乙基偶氮二羧酸酯、二异丙基偶氮二羧酸酯或二环己基偶氮二羧酸酯)、于一种溶剂(例如四氢呋喃)中、在自 0°C 至 80°C 的温度、优选在自 0°C 至环境温度下处理式 (V) 化合物。

[0282] 反应方案 4

[0283]



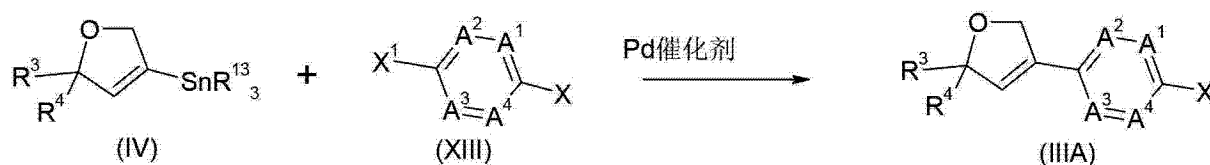
[0284] 7) 式 (IIB) 化合物(其中 Rx 是 C_1-C_{15} 烷氧基)可通过使一种式 (XII) 化合物(其中 X^1 是一个离去基团,例如卤素、诸如溴且其中 Rx 是 C_1-C_{15} 烷氧基)与一种式 (IV) 化合物(其中 R^{13} 是 C_1-C_6 烷基)、于一种催化剂(例如肆(三苯基膦)钯或 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)、配体(例如三苯基膦)以及添加剂(例如氯化锂或碘化铜)存在下反应而制备。此反应是在一种合适溶剂(例如甲苯)中、在自 50°C 至 200°C 的温度、优选自 100°C 至 150°C 的温度、特别在 115°C 之下进行。此 Stille 偶合反应文献中是已知的且可使用在为此技艺中已知的方法实现(参见 S. P. H. Mee, V. Lee, J. E. Baldwin, Angew. Chem. Int. Ed[德国应用化学]., 2004, 43, 1132-1136。)

[0285]

2004, 43, 1132-1136。)

[0286] 反应方案 5

[0287]

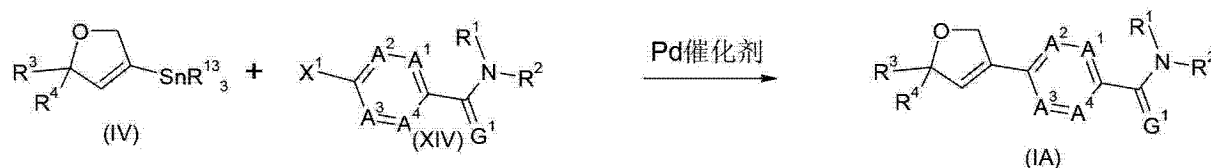


[0288] Pd 催化剂

[0289] 8) 式 (IIIA) 化合物可在使使用如 7) 中所述相同方法使一种式 (XIII) 化合物(其中 X^1 及 X 是离去基团,例如卤素,诸如溴)与一种式 (IV) 化合物(其中 R^{13} 是 C_1-C_6 烷基)反应而制备。

[0290] 反应方案 6

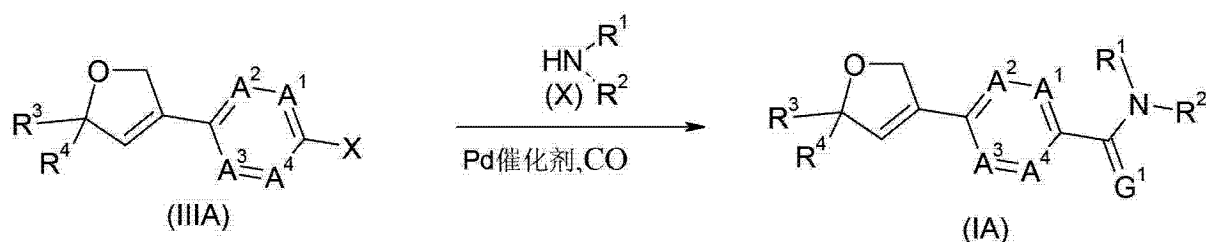
[0291]



[0292] 9) 式 (IA) 化合物可在使用如 7) 中所述相同方法通过使一种式 (XIV) 的化合物 (其中 X¹ 是一个离去基团, 例如卤素, 诸如溴) 与一种式 (IV) 化合物 (其中 R¹³ 是 C₁-C₆ 烷基) 反应而制备。

[0293] 反应方案 7

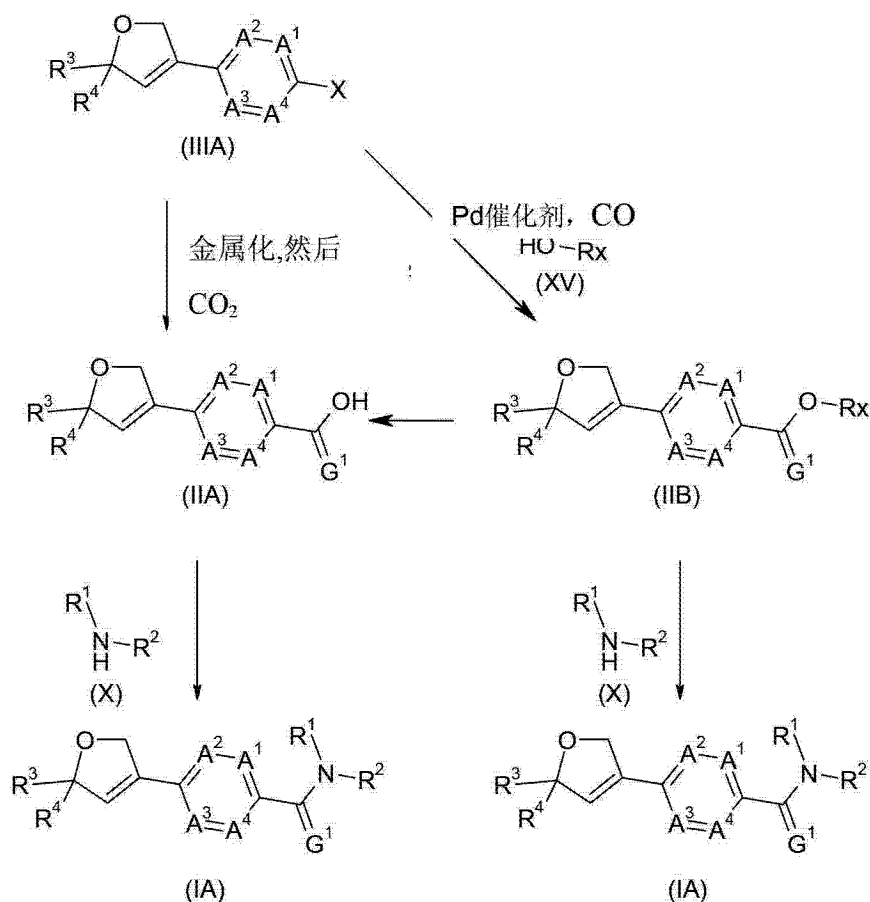
[0294]



[0295] 10) 式 (IA) 化合物可通过使一种式 (IIIA) 化合物 (其中 X 是一个离去基团, 例如卤素, 诸如溴) 与一氧化碳及式 (X) 胺、于催化剂 (例如二乙酸钯 (II))、配体 (例如膦配体, 例如叔丁基膦) 及一种碱 (例如碳化铯) 或二异丙基乙胺 (Hunig' s 碱) 存在下反应而制备。此反应是在一种合适溶剂 (例如甲苯)、于自 50° C 至 200° C 的温度、优选自 100° C 至 150° C 的温度、特别在 115° C 下进行。此反应是在自 50 至 200 巴的压力、优选自 100 至 150 巴的压力、特别在 120 巴之下进行。

[0296] 反应方案 8

[0297]



[0298] 11) 式 (IA) 化合物可通过使用式 (X) 化合物用一种脱水剂处理式 (IIA) 化合物而制备。作为替代方案, 将羧酸 (IIA) 转变成活化的衍生物例如酸氯化物, 例如通过亚硫酸酐或混合酸酐处理、例如通过氯甲酸乙酯处理以及使该活化衍生物与一种式 (X) 化合物反应、任选地在一种碱存在下且在合适溶剂例如、诸如四氢呋喃中进行。此反应是在自 -120°C 至 $+130^{\circ}\text{C}$ 的温度、优选自 -100°C 至 100°C 的温度下进行。

[0299] 12) 作为替代方案, 式 (IA) 化合物可制备于一种式 (IIB) 化合物 (其中 R_x 是 C_1 - C_{15} 烷氧基), 是通过使该酯与一种式 (X) 胺一起在热方法中加热而制备。式 (X) 胺是为在文献中已知的或可使用本领域普通技术人员所已知方法加以制备。

[0300] 13) 式 (IIA) 化合物可通过使一种式 (IIIA) 化合物 (其中 X 是卤素, 例如溴) 经一种金属化剂 (例如金属诸如镁, 或有一种机金属化合物诸如丁基锂) 处理、接着经二氧化碳处理而制备。此反应是在自 -120°C 至 $+130^{\circ}\text{C}$ 的温度、优选自 -100°C 至 100°C 的温度下进行。

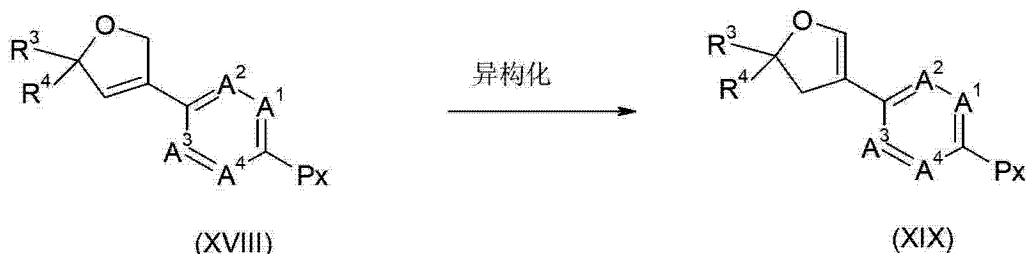
[0301] 14) 式 (IIA) 化合物可通过使一种式 (IIB) 化合物 (且 R_x 是 C_1 - C_{15} 烷基、例如甲基或叔丁基) 水解而制备。例如, 如果其中 R_x 是甲基或乙基, 该水解是可在使用水及一种碱例如氢氧化钾、于有或无溶剂 (例如、诸如四氢呋喃或甲醇) 存在下进行。如果其中 R_x 是例如叔丁基, 该水解是在酸 (例如三氟乙酸或氢氯酸) 存在下进行。此反应是在自 -120°C 至 $+130^{\circ}\text{C}$ 的温度、优选自 -100°C 至 100°C 的温度下进行。

[0302] 15) 式 (IIB) 化合物 (其中 R_x 是 C_1 - C_{15} 烷氧基) 可通过使一种式 (IIIA) 化合物 (其中 X 是一个离去基团, 例如卤素、诸如溴) 与一氧化碳及一种式 R_x -OH 醇 (例如乙醇)、于催化剂 (例如双 (三苯基膦) 二氯化钯 (II)) 及碱 (例如吡啶、三乙胺、4-(二甲基氨基)-吡啶

(“DMAP”)或二异丙基乙胺(Hunig's碱))存在下反应来制备。此反应是在自 50° C 至 200° C 的温度、优选自 100° C 至 150° C 的温度、特别在 115° C 的温度下进行。此反应是在自 50 至 200 巴的压力、优选自 100 至 150 巴的压力、特别在 120 巴的压力下进行。

[0303] 反应方案 9

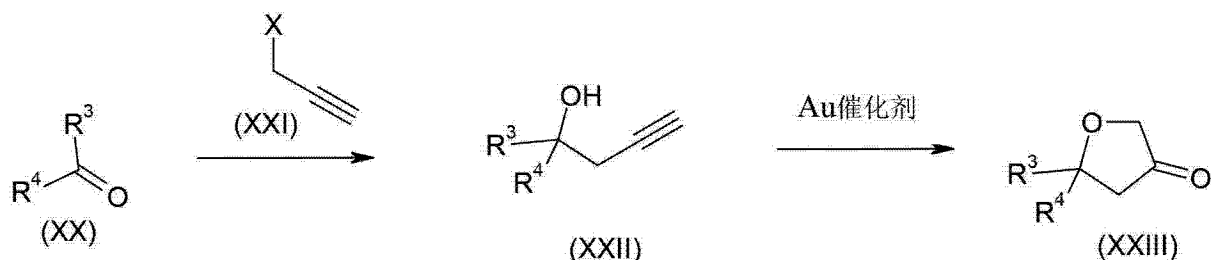
[0304]



[0305] 16) 式 (XIX) 2, 3-二氢呋喃化合物(其中 Px 是如权利要求中所定义的 P(酰胺或杂环)、一种离去基团例如卤素、例如溴或 C(O)R, 其中 R 是卤素、OH 或 C₁-C₁₅ 烷氧基)可通过式 (XVIII) 2, 5-二氢呋喃(其中 Px 是如权利要求中所定义的 P、一个离去基团例如卤素、例如溴或 C(O)R, 其中 R 是卤素、OH 或 C₁-C₁₅ 烷氧基)的异构化而制备、该制备是使用一种金属催化剂例如 RhCl(PPh₃)₃、RhH(PPh₃)₄、H₂Ru(CO)(PPh₃)₃、HClRu(CO)(PPh₃)₃ 或 H₂Ru(PPh₃)₄ 于溶剂(例如甲苯或醇溶剂例如乙醇)中、于室温及 150° C 之间的温度、优选在 80° C 及 120° C 温度之间进行。此 2, 5-二氢呋喃化合物的异构化条件已记载于 Chem. Eur. J. [欧洲化学杂志]2003, 9, 4442-4451, 使用记载于 M. Mori 等人 J. Org. Chem. [有机化学杂志]2000, 65, 3966-3970 或 M. Bartok 等人 J. Organomet. Chem [有机金属化学杂志]. 1985, 297, C37-C40 的一般催化剂异构化。作为替代方案, 该异构化可在例如 K. Tanabe 的 Chem. Lett. [化学快报]1981, 341-342 中所述用于 2, 5-二氢呋喃的异构化的 MgO、CaO、SrO 或 La₂O₃ 的碱性氧化物金属催化剂存在下进行。

[0306] 反应方案 10

[0307]



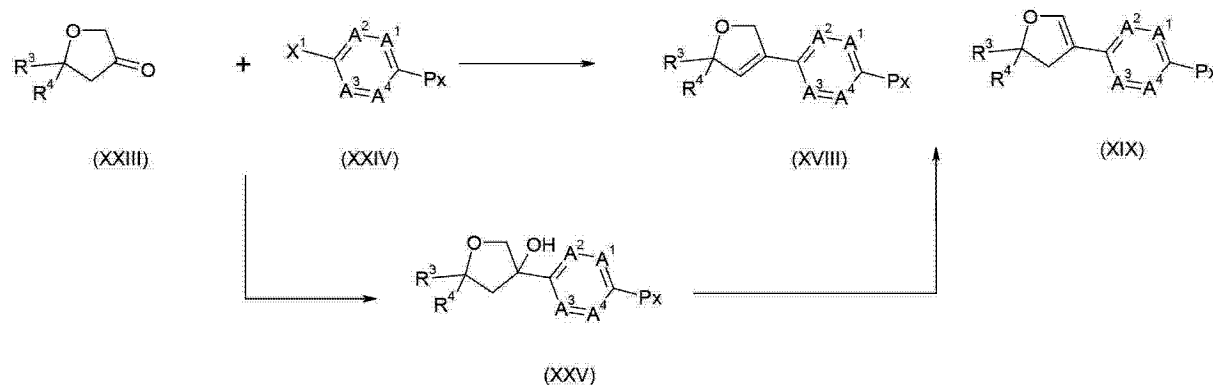
[0308] 17) 式 (XXIII) 化合物可通过一种式 (XXII) 化合物的水合环化制备。这些反应通常是在一种合适路易斯酸(例如金催化剂)存在下进行, 如在 J. Am. Chem. Soc [美国化学会志]., 2010, 132(10), pp3258 - 3259 中所述。此反应是通常在使用(三苯基膦)金(I)双(三氟甲烷磺酰基)酰亚胺酸盐、于吡啶 N-氧化物(例如 5-溴-1-氧基-烟酸甲酯)及酸(例如甲烷磺酸)存在下、于一种非质子溶剂(例如 1, 2-二氯乙烷)中进行。此反应是在自 0° C 至 100° C 的温度、优选自 0° C 至 40° C 的温度下进行。

[0309] 18) 式 (XXII) 化合物可通过使一种式 (XX) 化合物与一种式 (XXI) 化合物(其中 X 是卤素)反应而制备。这些反应是通常是在一种金属(例如镁、锂、铜、铈或锌)存在下、于一种合适溶剂(例如四氢呋喃、二乙醚或 N, N-二甲基甲酰胺)中进行。此反应是在自 -78° C

至 100° C 的温度、优选自 -78° C 至环境温度下进行。作为替代方案,式 (XXII) 化合物可通过一种式 (XX) 化合物与一种式 (XXI) 化合物(其中 X 是三烷基甲硅烷基)反应而制备。这些反应是通常在一种强碱(例如二异丙基酰胺锂)存在下、于一种合适溶剂(例如四氢呋喃、二乙醚或 N,N-二甲基甲酰胺)中进行。此反应是在自 -78° C 至 100° C 的温度、优选自 -78° C 至环境温度下进行。

[0310] 反应方案 11

[0311]



[0312] 19) 式 (XVIII) 及 (XIX) 化合物(其中 Px 是如权利要求中所定义的 P、一种离去基团例如卤素诸如溴或 C(O)R, 其中 R 是卤素、OH 或 C₁-C₁₅ 烷氧基)可通过一种式 (XXIV) 化合物(其中 X¹ 是一个离去基团、例如卤素诸如碘或溴且其中 Px 是如权利要求中所定义的 P、一种离去基团例如卤素诸如溴或 C(O)R, 其中 R 是卤素、OH 或 C₁-C₁₅ 烷氧基)与一种式 (XXIII) 化合物、于一种金属(例如催化剂, 例如镁、锂、铟、铈或锌)存在下、于合适溶剂(例如四氢呋喃、二乙醚或 N,N-二甲基甲酰胺)中反应而制备。此反应是在自 -78° C 至 100° C 的温度、优选自 -78° C 至环境温度下进行。

[0313] 20) 式 (XXV) 化合物可通过一种式 (XXIV) 化合物(其中 X¹ 是一个离去基团、例如卤素诸如碘或溴且其中 Px 是如权利要求中所定义的 P、一个离去基团例如卤素诸如溴或 C(O)R, 其中 R 是卤素、OH 或 C₁-C₁₅ 烷氧基)与一种式 (XXIII) 化合物、于一种金属(例如镁、铟、铈或锌)或有机锂剂(例如正丁基锂)存在下、于合适溶剂(例如四氢呋喃、二乙醚或 N,N-二甲基甲酰胺)中反应而制备。此反应是在自 -100° C 至 100° C 的温度、优选自 -100° C 至环境温度下进行。

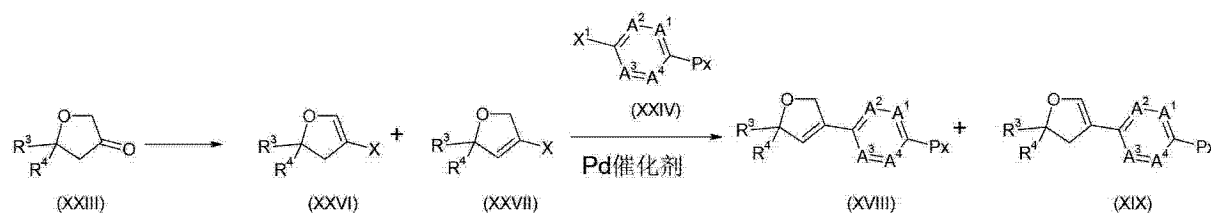
[0314] 21) 式 (XVIII) 及 (XIX) 化合物(其中 Px 是如权利要求中所定义的 P、一个离去基团例如卤素、例如溴或 C(O)R, 其中 R 是卤素、OH 或 C₁-C₁₅ 烷氧基)可通过一种式 (XXV) 化合物(其中 Px 是如权利要求中所定义的 P、一个离去基团例如卤素、例如溴或 C(O)R, 其中 R 是卤素、OH 或 C₁-C₁₅ 烷氧基)、于一种酸(例如对-甲苯磺酸或硫酸)存在下、或于脱水剂(例如 POCl₃)存在下、于合适溶剂(例如四氢呋喃、二乙醚或二氯甲烷)中反应而制备。此反应是在自 -78° C 至 100° C 的温度、优选自 -40° C 至环境温度下进行。

[0315] 作为替代方案,式 (XVIII) 及 (XIX) 化合物(其中 Px 是如权利要求中所定义的 P、一个离去基团例如卤素、例如溴或 C(O)R, 其中 R 是卤素、OH 或 C₁-C₁₅ 烷氧基)可通过一种式 (XXV) 化合物(其中 Px 是如权利要求中所定义的、一个离去基团例如卤素、例如溴或 C(O)R, 其中 R 是卤素、OH 或 C₁-C₁₅ 烷氧基)、于一种氯化剂(例如亚硫酰氯或草酰氯)或乙酰化剂(例如乙酸酐)存在下、于碱(例如三乙胺、碳酸钾或吡啶)存在下、于合适溶剂(例如四氢呋喃)

喃、二乙醚或二氯甲烷)存在下反应而制备。此反应是在自 -78°C 至 100°C 的温度、优选自 -40°C 至环境温度下进行。

[0316] 反应方案 12

[0317]

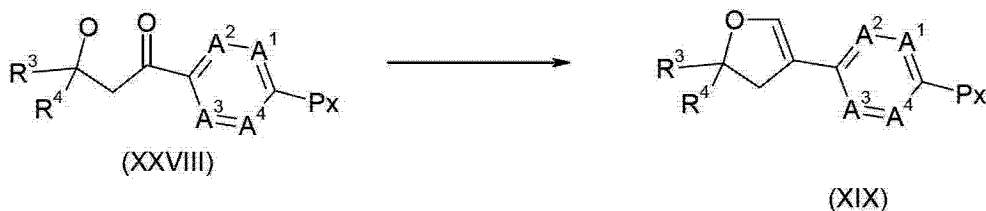


[0318] 22) 式 (XVIII) 化合物(以及式 (XIX) 化合物)(其中 Px 是如权利要求中所定义的 P、一个离去基团例如卤素、诸如溴或 $\text{C}(\text{O})\text{R}$, 其中 R 是卤素、OH 或 $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ 烷氧基)可通过一种式 (XXVI) 化合物(分别与式 (XXVII) 化合物)(其中 X 是一个离去基团、例如卤素、诸如溴或三氟甲磺酸盐)与一种式 (XXIV) 化合物(其中 Px 是如权利要求中所定义的 P、一个离去基团例如卤素、诸如溴或 $\text{C}(\text{O})\text{R}$, 其中 R 是卤素、OH 或 $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ 烷氧基, 其中 X^1 是一种硼衍生物, 例如硼酸(boronic acid)、频哪醇硼酸盐或三氟硼酸盐)、于 Suzuki 偶合反应中、于钯催化剂(例如乙酸钯或肆(三苯基膦)钯)存在下、于合适溶剂(例如 1,4-二恶烷、甲苯、乙腈或 N,N-二甲基甲酰胺)中反应而制备。此反应是在自 -20°C 至 150°C 的温度、优选自环境温度至 100°C 的温度下进行。另一选择是, 式 (XVIII) 化合物(与式 (XIX) 化合物)(其中 Px 是如权利要求中所定义的 P、一个离去基团例如卤素、例如溴或 $\text{C}(\text{O})\text{R}$, 其中 R 是卤素、OH 或 $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ 烷氧基)可通过一种式 (XXVI) 化合物(分别与式 (XXVII) 化合物)(其中 X 是一个离去基团, 例如卤素, 例如溴或三氟甲磺酸盐且其中 Px 是如权利要求中所定义的 P、一个离去基团例如卤素, 例如溴或 $\text{C}(\text{O})\text{R}$, 其中 R 是卤素、OH 或 $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ 烷氧基)与一种式 (XXIV) 化合物(其中 X^1 是三烷基锡烷衍生物, 例如三丁基锡或对应地有机锌衍生物)于 Stille 或 Negishi 偶合反应中、于钯催化剂(例如乙酸钯或肆(三苯基膦)钯)、于合适溶剂(例如 1,4-二恶烷、甲苯、乙腈或 N,N-二甲基甲酰胺)中反应而制备。

[0319] 23) 式 (XXVI) 化合物(以及式 (XXVII) 化合物)(其中 X 是卤素, 例如溴)可通过式 (XXIII) 化合物与溴化剂(例如三溴化磷)、于合适溶剂(例如四氢呋喃或氯仿、二氯甲烷)中反应而制备。此反应是在自 -40°C 至 100°C 的温度、优选自 -40°C 至环境温度下进行。作为替代方案, 式 (XXVI) 化合物(与式 (XXVII) 化合物)(其中 X 是三氟甲磺酸盐)可通过式 (XXIII) 化合物与一种三氟磺酰化剂(例如三氟磺酰酐或 N,N-双(三氟甲烷磺酰基)苯胺)、于一种碱(例如 4-甲基吡啶、六甲基二硅烷基酰胺钠或六甲基二硅烷基酰胺钠钾、二异丙基酰胺锂、三乙胺或 2,6-二甲基吡啶)存在下、于合适溶剂(例如四氢呋喃、氯仿或二氯甲烷)中反应而制备。此反应是在自 -100°C 至 150°C 的温度、优选自 -40°C 至 100°C 温度下进行。

[0320] 反应方案 13

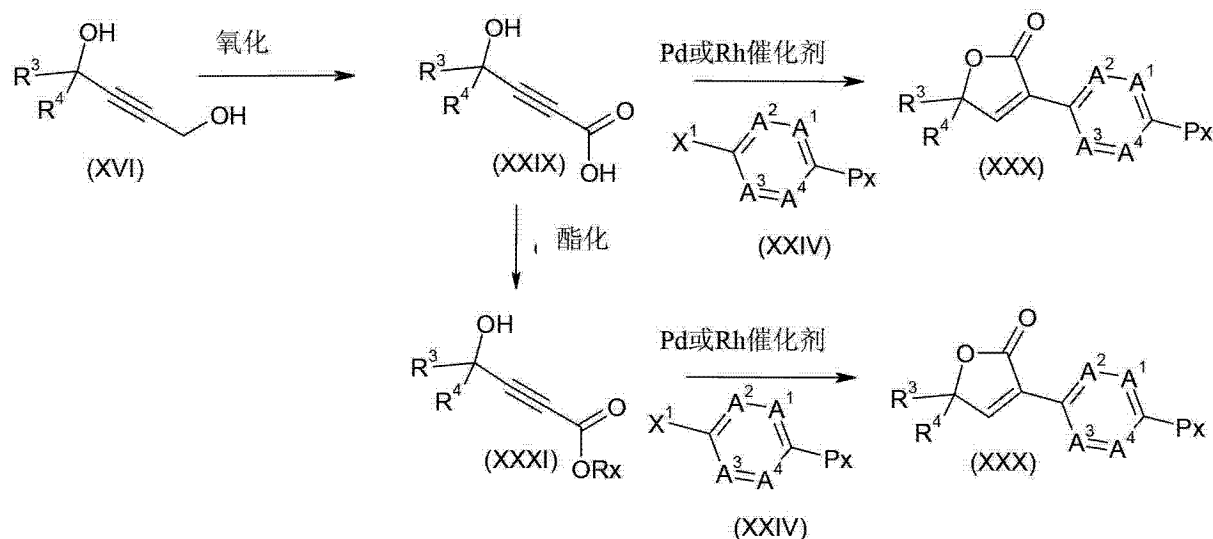
[0321]



[0322] 24) 式 (XIX) 化合物(其中 Px 是如权利要求中所定义的 P、一个离去基团例如卤素,例如溴或 C(O)R,其中 R 是卤素,OH 或 C₁-C₁₅ 烷氧基)可通过一种式 (XXVIII) 化合物(其中 Px 是如权利要求中所定义的 P、一个离去基团例如卤素,例如溴或 C(O)R,其中 R 是卤素、OH 或 C₁-C₁₅ 烷氧基)与三甲基甲硅烷基重氮甲烷、于有机金属剂(例如甲基锂)存在下、于合适溶剂(例如四氢呋喃、二乙醚、N,N-二甲基甲酰胺或二甲氧基乙烷)中反应而制备。此反应是在自 -78° C 至 100° C 的温度、优选自 -78° C 至环境温度下进行。

[0323] 反应方案 14

[0324]



[0325] 25) 式 (XXX) 化合物可通过一种式 (XXIV) 化合物(其中 X¹ 是卤素,例如溴或碘或硼衍生物例如硼酸、频哪醇硼酸盐或三氟酸盐且其中 Px 是如权利要求中所定义的 P、一个离去基团例如卤素,例如溴或 C(O)R,其中 R 是卤素、OH 或 C₁-C₁₅ 烷氧基)与一种式 (XXXI) 化合物(其中 Rx 是 C₁-C₁₅ 烷氧基(或与式 (XXIX) 化合物))反应而制备。此反应是通常在钯或铑催化剂(例如乙酸钯)存在下、于配体(例如三苯基膦、三环己基膦或三(叔丁基)膦)以及在酸(例如乙酸或甲酸)存在下进行。这些反应是通常在一种合适的溶剂(例如甲苯、二氯甲烷或氯苯)存在下进行。此反应是在自 -78° C 至 150° C 的温度、优选自 -0° C 至 100° C 的温度下进行。

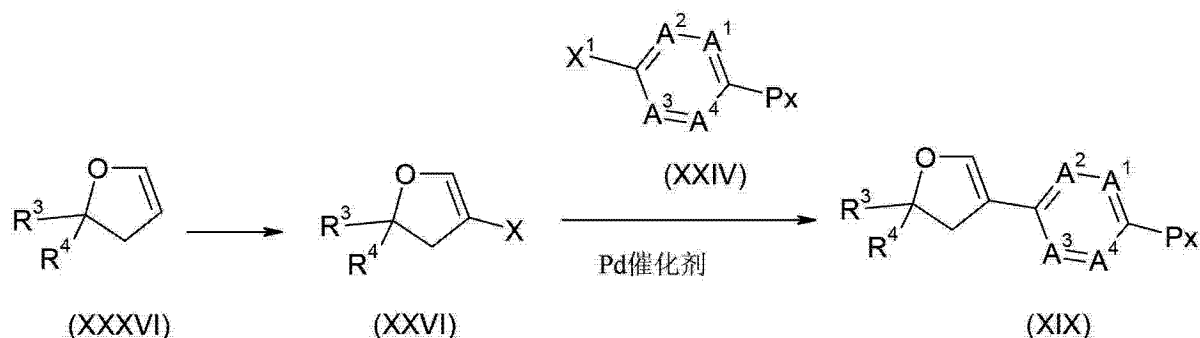
[0326] 26) 式 (XXXI) 化合物(其中 Rx 是 C₁-C₁₅ 烷氧基)可通过将式 (XXIX) 化合物转变成活化的衍生物例如酸氯化物制备,例如通过用亚硫酸氯或混合酸酐处理,例如通过用甲酸乙基氯处理且使活化的衍生物与一种式 RxOH 的醇反应,任选地在一种碱存在下且在一种合适溶剂例如、诸如四氢呋喃中进行。此反应是在自 -120° C 至 +130° C 的温度、优选自 -100° C 至 100° C 的温度下进行。

[0327] 27) 式 (XXIX) 化合物可通过使用氧化剂(例如铬衍生物)及在一种合适溶剂(例如二氯甲烷)中将一种式 (XVI) 化合物氧化成为羧酸来制造。此反应是在自 -120° C 至

+130° C 的温度、优选自 -100° C 至 100° C 的温度下进行。此类将醇转变成羧酸的氧化反应是为文献中所已知的且可使用本领域普通技术人员已知方法实现。

[0328] 反应方案 15

[0329]



[0330] 28) 式 (XXVI) 化合物(当 X 是硼衍生物,例如硼酸、频哪醇硼酸盐或三氟硼酸盐)可从式 (XXXVI) 化合物(例如通过死循环置换法制备,如在 Journal of Organic Chemistry[有机化学杂志](2004),69(22),7672-7687 中所述或使用本领域普通技术人员已知的方法,例如在 Chemistry--A European Journal[化学-一种欧洲杂志],7(11),2349-2369;2001 中所述),是使用二硼衍生物(例如频哪醇二硼烷)、于合适催化剂(例如铱)中、于合适配体(例如 4,4'-二-叔丁基二吡啶,例如在 Chemistry--An Asian Journal[化学-一种亚洲杂志](2008),3(12),2082-2090 中所述)中进行。

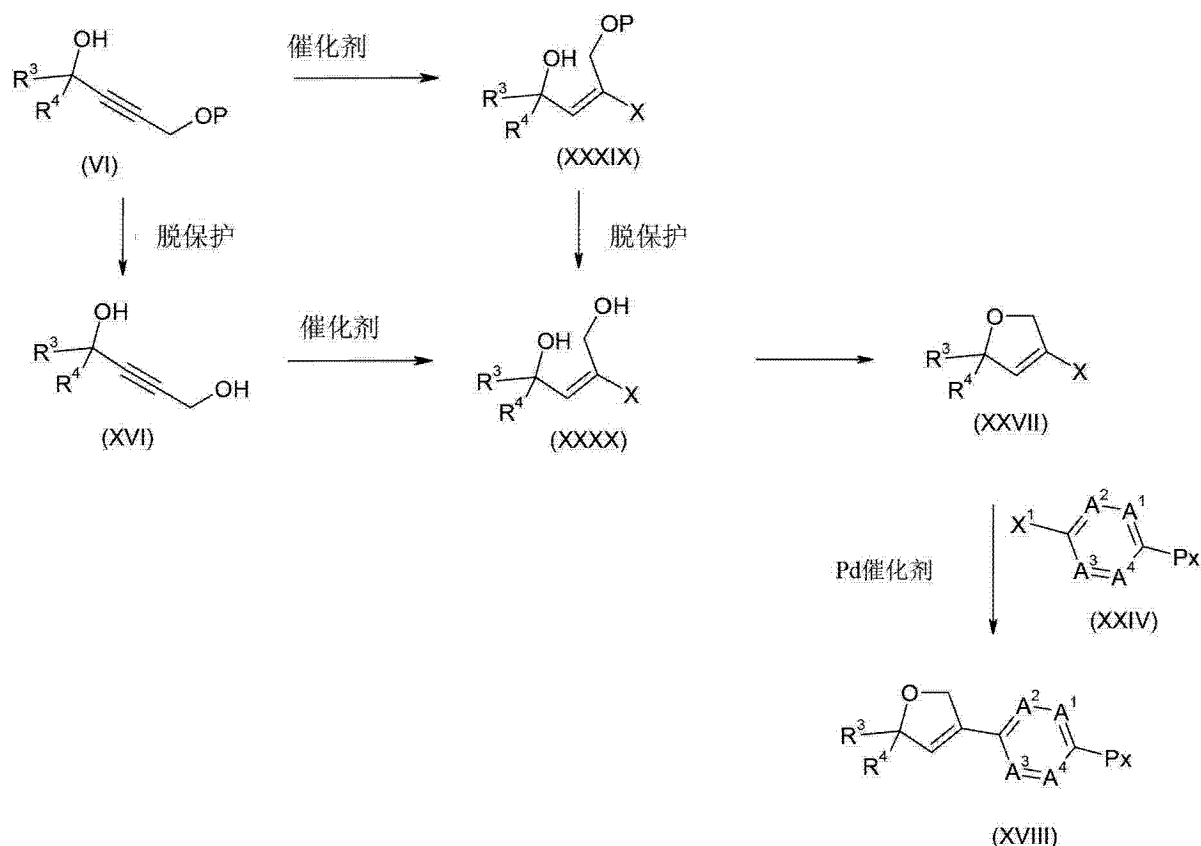
[0331] 29) 式 (XIX) 化合物可从式 (XXIV) 及 (XXVI) 化合物(当 X 是硼衍生物且 X¹ 是离去基例如卤素,例如溴或 C(O)R,其中 R 是卤素、OH 或 C₁-C₁₅ 烷氧基)使用例如在 22) 中所述的 Suzuki 反应制备。

[0332] 30) 式 (XXVI) 化合物(当 X 是锡衍生物,例如 SnR¹³₃,其中 R¹³ 是 C₁-C₆ 烷基,例如三丁基锡)可从式 (XXXVI) 化合物,使用三烷基锡氢化物制备,例如在 Journal of Organic Chemistry[有机化学杂志],69(1),72-78;2004 中所述的。

[0333] 31) 式 (XIX) 化合物可通过式 (XXIV) 与 (XXVI) 化合物(当 X 是锡衍生物且 X¹ 是一个离去基团,例如卤素,例如溴)使用 7) 中所述方法制备。

[0334] 反应方案 16

[0335]



[0336] 32) 式 (XXVII) 化合物 (当 X 是一种硼衍生物, 例如硼酸、频哪醇硼酸盐或三氟硼酸盐) 可从一种式 (XXXX) 化合物制备, 如在 6) 中所述的。

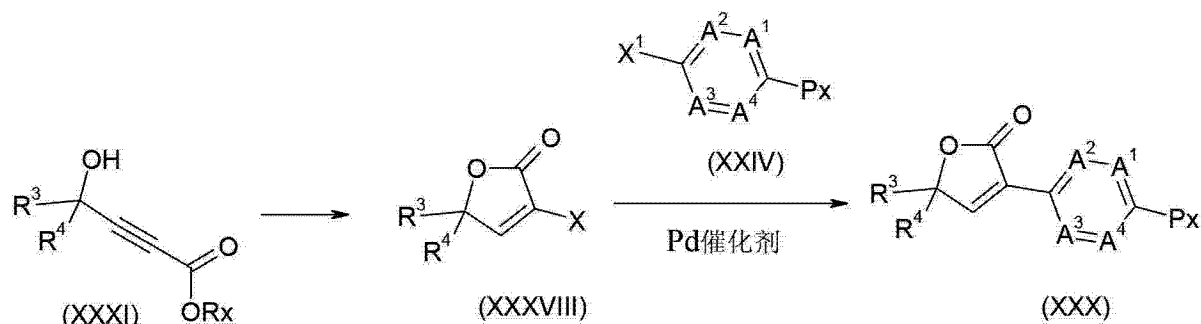
[0337] 33) 式 (XVIII) 化合物可从一种式 (XXIV) 与 (XXVII) 化合物 (当 X 是硼衍生物且 X^1 是一个离去基团例如卤素, 例如溴或 $C(O)R$, 其中 R 是卤素、OH 或 C_1-C_{15} 烷氧基), 使用如在 22) 中所述的 Suzuki 反应制备。

[0338] 34) 式 (XXXX) 化合物 (当 X 是一种硼衍生物, 例如硼酸、频哪醇硼酸盐或三氟硼酸盐) 可在合适溶剂 (例如四氢呋喃或二氯甲烷) 中使用硼烷衍生物例如频哪醇硼烷或儿茶酚硼烷处理式 (XVI) 化合物制备。作为替代方案, 式 (XXXX) 化合物 (当 X 是一种硼衍生物, 例如硼酸、频哪醇硼酸盐或三氟硼酸盐) 可在一种合适催化剂 (例如铜、镍之钯) 存在下用二一种硼衍生物 (例如频哪醇二硼烷) 处理一种式 (XVI) 化合物制备, 例如在 Chemical Communications [化学通讯], 2008, 6, 733-734 以及 Angewandte Chemie, International Edition [德国应用化学], 47 (52), 10183-10186 ; 2008 中所述的。

[0339] 用于从式 (XXXIX) 化合物 (当 X 是一种硼衍生物, 例如硼酸、频哪醇硼酸盐或三氟硼酸盐) 制备式 (XXXX) 化合物 (当 X 是硼衍生物, 例如硼酸、频哪醇硼酸盐或三氟硼酸盐) 的方法描述于反应方案 1) 中。

[0340] 反应方案 17

[0341]



[0342] 35) 式 (XXXVIII) 化合物(当 X 是一种硼衍生物) 可从一种式 (XXXI) 化合物(参见反应方案 14), 使用与如反应方案 2) 中所述相同程序, 使用硼烷衍生物(例如频哪醇硼烷或儿茶酚硼烷) 于一种合适溶剂(例如四氢呋喃或二氯甲烷)、于氢化铜存在下进行制备, 例如在 *Angewandte Chemie, International Edition* [德国应用化学] (2008), 47(52), 10183-10186 中所述的。作为替代方案, 式 (XXXVIII) 化合物(当 X 是一种硼衍生物) 可从一种式 (XXXI) 化合物, 使用与反应方案 2) 中所述相同的程序, 使用二硼烷衍生物(例如频哪醇二硼烷)、于一种合适催化剂(例如铜、镍之钯) 制备, 例如在 *Angewandte Chemie, International Edition* [德国应用化学] (2009), 48(12), 2192-2195 中所述者。

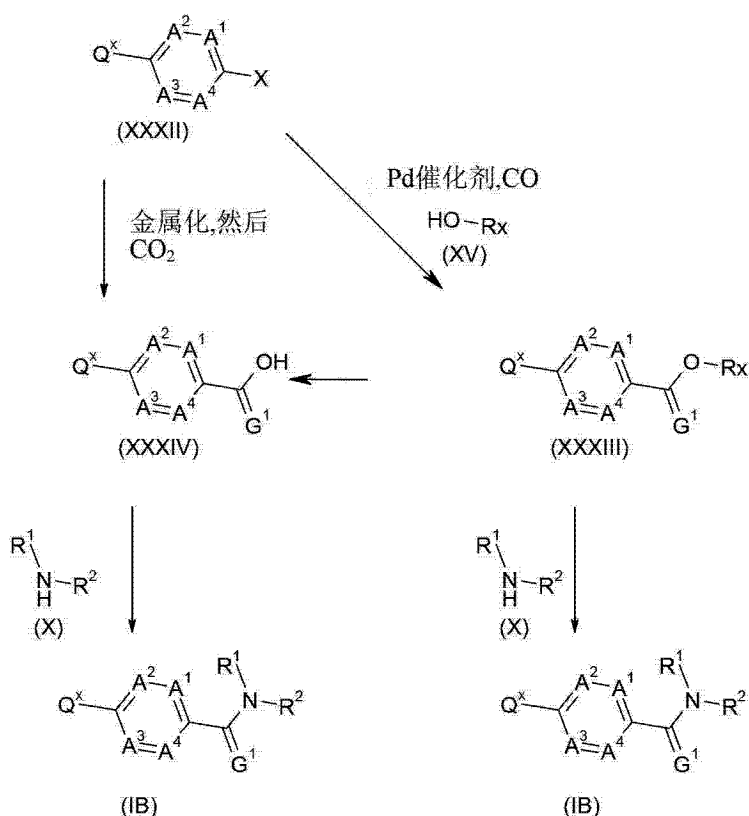
[0343] 36) 式 (XXX) 化合物可从一种式 (XXIV) 化合物与一种 (XXXVIII) 化合物(当 X 是一种硼烷衍生物且 X¹ 是一个离去基团例如卤素, 例如溴或 C(O)R, 其中 R 是卤素、OH 或 C₁-C₁₅ 烷基), 使用如在 22) 中所述的 Suzuki 反应制备。

[0344] 37) 式 (XXXVIII) 化合物(当 X 是锡衍生物) 可从一种式 (XXXI) 化合物(参见反应方案 14), 使用与 2) 中所述的相同的程序, 例如是使用式 (IX) 的三烷基锡氢化物化合物于一种钯催化剂或铜催化剂存在下进行制备, 如在 *Organic Letters* [有机学报] (2005), 7(23), 5249-5252 中所述的。

[0345] 38) 式 (XXX) 化合物可从式 (XXIV) 与 (XXXVIII) 化合物(当 X 是一种锡衍生物且 X¹ 是离去基, 例如卤素诸如溴), 其是使用在 7) 中所述的方法制备。

[0346] 反应方案 18

[0347]



[0348] 39) 式 (IB) 化合物可使用与 11) 中所述相同的方法用式 (X) 化合物处理式 (XXXIV) 化合物而制备。

[0349] 40) 作为替代方案, 式 (IB) 化合物可从一种式 (XXXIII) 化合物 (其中 Rx 是 C₁-C₆ 烷氧基), 通过使该酯与一种式 (X) 胺一起在热方法中加热而制备。式 (X) 胺是为在文献中是已知的并且可使用本领域普通技术人员所已知方法制备。

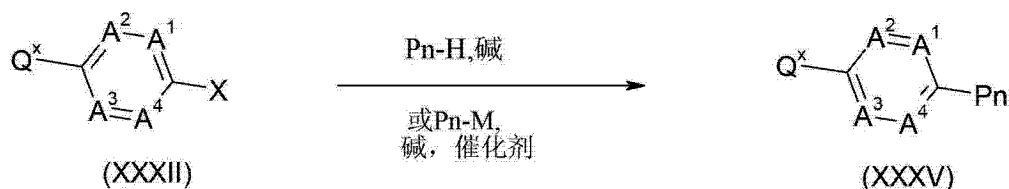
[0350] 41) 式 (XXXIV) 化合物可使用与 13) 中所述相同的方法处理一种式 (XXXII) 化合物 (其中 X 是卤素, 例如溴) 而制备。

[0351] 42) 式 (XXXIV) 化合物可通过水解一种式 (XXXIII) 化合物且 Rx 是 C₁-C₆ 烷基例如甲基或叔丁基, 使用与 14) 中所述相同的方法制备。

[0352] 43) 式 (XXXIII) 化合物 (其中 Rx 是 C₁-C₆ 烷氧基) 可通过使用与 15) 中所述的相同的方法使一种式 (XXXII) 化合物 (其中 X 是一个离去基团, 例如卤素诸如溴) 与一种式 Rx-OH 的醇的反应来制备。

[0353] 反应方案 19

[0354]



[0355] 44) 例如, 如果当杂环是经由氮原子而连接, 式 (XXXV) 化合物 (其中 Pn 是任选地经取代的杂环) 可通过用杂环化合物 Pn-H 及一种合适碱 (例如碳酸钾) 处理一种化合物 (XXXII) (其中 X 是卤素, 例如氟) 而制备。作为替代方案, 例如, 如果当杂环是经由碳原子而连接, 式 (XXXV) 化合物 (其中 Pn 是任选地经取代的杂环) 可通过使一种化合物 (XXXII)

(其中 X 是卤素,例如溴)经杂环化合物 $Pn-M$ (其中 M 是氢或金属,例如硼、镁或锌,在该情况下 M 可任选地被取代)处理、用碱及合适催化剂(例如钯或铜催化剂)处理、于合适的催化剂配体(例如,诸如二胺配体或膦配体)存在下进行制造。此反应是在自 -120°C 至 $+130^{\circ}\text{C}$ 的温度、优选自 -100°C 至 100°C 的温度下进行。

[0356] 在以上关于离去基的叙述包括离去基例如卤素、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷基磺酰基氧基、 C_1-C_8 卤烷基磺酰基氧基、 C_1-C_8 芳基磺酰基氧基,任选地经取代的 C_1-C_8 芳基磺酰基氧基(芳基优选是苯基)、重氮鎓盐(例如离去基可选自 $-N_2^+Cl^-$ 、 $-N_2^+BF_4^-$ 、 $-N_2^+Br^-$ 、 $-N_2^+PF_6^-$)以及膦酸酯(例如 $-OP(O)(OR)_2$,其中 R 是甲基或乙基)。

[0357] 式(I)的化合物可用来控制昆虫有害生物(例如鳞翅目、双翅目、半翅目、缨翅目、直翅目、网翅目、鞘翅目、蚤目、膜翅目和等翅目)以及其他的无脊椎动物害虫(例如,螨、线虫和软体动物害虫)的侵染。昆虫类、螨类、线虫类和软体动物类在下文中总称为害虫。这些可通过使用本发明化合物控制的害虫包括与农业(该术语包括食物和纤维产物的农作物的培育)、园艺和畜牧、宠物、林业和蔬菜源(例如水果,谷粒和木材)的产物的储存有关的害虫;那些与人造结构的损害及人和动物的疾病传播有关的害虫;以及公害害虫(例如苍蝇)。

[0358] 本发明的化合物可用于例如草坪、观赏植物如花卉、灌木,阔叶乔木或常绿植物,如松柏类,以及树木注入,病虫害管理等等。

[0359] 可被(I)的化合物控制的有害生物种类之实例包括:桃蚜(蚜虫)、棉蚜(蚜虫)、黑豆蚜(蚜虫)、草盲蝽属(盲蝽)、棉红蝽属(盲蝽)、稻褐飞虱(飞虱)、黑尾叶蝉(叶蝉)、绿蝽属(臭蝽)、美洲蝽属(臭蝽)、稻缘蝽属(臭蝽)、西花蓟马(蓟马)、蓟马属(蓟马)、马铃薯甲虫(马铃薯甲虫)、墨西哥棉铃象(棉铃象甲)、肾圆盾蚧属(介壳虫)、粉虱属(粉虱)、烟粉虱(粉虱)、欧洲玉米螟(欧洲玉米螟)、海灰翅夜蛾(棉树叶虫)、烟芽夜蛾(烟夜蛾)、棉铃虫(棉铃虫)、谷实夜蛾(棉铃虫)、棉大卷叶螟(棉卷叶螟)、大菜粉蝶(粉蝶)、小菜蛾(小菜蛾)、地老虎属(地老虎)、二化螟(二化螟)、非洲飞蝗(蝗虫)、澳大利亚瘟疫蝗虫(蝗虫)、根萤叶甲属(根虫)、苹果全爪螨(苹果红蜘蛛)、桔全爪螨(柑橘红蜘蛛)、二点叶螨(二斑叶螨)、朱砂叶螨(红蜘蛛)、桔芸锈螨(柑橘锈螨)、侧多食跗线螨(茶细螨)、短须螨属(葡萄短须螨)、微小牛蜱(具环牛蜱)、变异革蜱(美洲犬蜱)、猫栉头蚤(猫蚤)、斑潜蝇属(潜叶虫)、家蝇(家蝇)、埃及伊蚊(蚊)、按蚊属(蚊)、库蚊属(蚊)、绿蝇属(丽蝇)、德国小蠊(蟑螂)、美洲大蠊(蟑螂)、东方蜚蠊(蟑螂)、澳白蚁科的白蚁(例如澳白蚁属)、木白蚁科(例如新白蚁属)、犀白蚁科(例如台湾家白蚁、黄肢散白蚁、黄胸散白蚁、南方散白蚁、西方散白蚁和桑特散白蚁)以及白蚁科(例如黄球白蚁)、热带火蚁(火蚁)、小黄家蚁(法老蚁)、畜虱属和毛虱属(咬虱和吸吮虱)、根结线虫属(根结线虫)、球异皮线虫属和异皮线虫属(胞囊线虫)、短体线虫属(腐线虫)、粉褶羣属(香蕉穿孔线虫)、小垫刃线虫属(柑橘线虫)、捻转血矛线虫(捻转胃虫)、秀丽隐杆线虫(醋线虫)、毛圆线虫属(胃肠线虫)和网纹野蛭蛄(蛭蛄)。

[0360] 因此,本发明提供了一种控制昆虫、螨类、线虫或软体动物的方法,包含将杀虫、杀螨类、杀线虫类或杀软体动物有效量的式(I)化合物或包含式(I)化合物的组合物施用至有害生物、有害生物所在地(优选为植物)或至易遭受有害生物攻击的植物。式(I)化合物优选被用于对抗虫或螨类。

[0361] 如本文所使用的“植物”术语包括苗、灌木和树木。

[0362] 作物应被理解为还包括已经通过常规的育种或通过基因工程的方法被赋予对除

草剂或多种类别的除草剂(例如 ALS-、GS-、EPSPS-、PPO- 以及 HPPD- 抑制剂) 耐受性的那些作物。通过常规的育种方法已经赋予其对咪唑啉酮(例如, 甲氧咪草烟) 的抗药性的作物的例子是 Clearfield® 夏季油菜(卡罗拉)。由于常规育种方法或遗传工程方法而被赋予了多种除草剂的耐受性的作物的实例包括草甘膦和草丁膦抗性玉米品种, 这些玉米品种在 RoundupReady® 和 LibertyLink® 商标名下是可商购的。

[0363] 作物还应理解为是已经通过遗传工程方法被赋予对有害昆虫的抗性的那些, 例如 Bt 玉米(抗欧洲玉米螟)、Bt 棉花(抗棉花棉铃象甲) 以及还有 Bt 马铃薯(抗科罗拉多甲虫)。Bt 玉米的实例是 NK® 的 Bt176 玉米杂交体(先正达种子子公司(Syngenta Seeds))。包含有一个或多个编码杀虫剂抗性和表达一种或多种毒素的基因的转基因植物的例子是 KnockOut®(玉米)、YieldGard®(玉米)、NuCOTIN33B®(棉花)、Bollgard®(棉花)、NewLeaf®(马铃薯)、NatureGard® 和 Protexcta®。

[0364] 其植物作物或种子可以均是抗除草剂的并且同时是抗昆虫摄食(“叠加的”转基因结果)。例如, 种子可以具有表达杀昆虫的 Cry3 蛋白能力同时是耐草甘膦的。

[0365] 作物还应理解为是通过常规的育种或基因工程的方法获得的那些并且包括所谓的输出型性状(output traits)(例如改进的存储能力、更高的营养价值以及改进的香味)。

[0366] 为了将作为杀虫剂、杀螨剂、杀线虫剂或杀软体动物剂的式(I) 化合物施用到有害生物、有害生物所在地、或容易受有害生物攻击的植物上, 故经常将一种式(I) 化合物配制成一种组合物, 该组合物除了式(I) 化合物之外, 包含一种适合的惰性稀释剂或载体以及任选地包含一种表面活性剂(SFA)。SFA 为能够改良界面特性(例如液体/固体、液体/空气或液体/液体界面) 的化学品, 是通过降低界面张力并且因此导致其他特性的改变(例如分散、乳化及湿润)。优选使所有的组合物(固体及液体配制品两种) 包含按重量计 0.0001% 至 95% 的式(I) 化合物, 更优选 1% 至 85%, 例如 5% 至 60%。该组合物通常用于控制有害生物, 使得式(I) 化合物以每公顷计从 0.1g 至 10kg 的比率施用, 优选每公顷从 1g 至 6kg, 更优选每公顷从 1g 至 1kg。

[0367] 当用于拌种时, 该式(I) 化合物以每千克种子 0.0001g 至 10g(例如 0.001g 或 0.05g)、优选 0.005g 至 10g、更优选 0.005g 至 4g 的比率使用。

[0368] 在另一方面, 本发明提供了一种杀虫、杀螨类、杀线虫或杀软体动物的组合物, 该组合物包括杀虫、杀螨、杀线虫或杀软体动物有效量的式(I) 化合物以及适合的载体或稀释剂。该组合物优选的是杀虫或杀螨组合物。

[0369] 这些组合物可以选自多种配制品类型, 包括粉剂(DP)、可溶粉末(SP)、水溶颗粒(SG)、水可分散的颗粒(WG)、可粉尘化的粉剂(WP)、颗粒(GR)(慢或快释的)、可溶的浓缩物(SL)、油易混合的液体(OL)、超低体积液体(UL)、可乳化的浓缩物(EC)、可分散的浓缩物(DC)、乳液(水包油(EW) 和油包水(EO) 两者)、微乳液(ME)、胶悬剂(SC)、气溶胶、雾/烟配制品、胶囊悬浮液(CS) 以及种子处理的配制品。在任何情况下, 所选择的配制品类型将取决于所打算的具体目的以及式(I) 的化合物的物理、化学和生物学特性。

[0370] 可粉尘化的粉剂(DP) 可通过将式(I) 的化合物与一种或多种固体稀释剂(例如, 天然粘土、高岭土、叶蜡石、膨润土、氧化铝、蒙脱石、硅藻土(kieselguhr)、白垩土、硅藻土(diatomaceous earths)、磷酸钙、碳酸钙和碳酸镁、硫、石灰、面粉、滑石和其他有机和无机的固体载体) 混合并将该混合物机械地碾磨成细粉末来制备。

[0371] 可溶性粉剂(SP)可以通过将式(I)的化合物与一种或多种水溶性无机盐(如碳酸氢钠、碳酸钠或硫酸镁)或一种或多种水溶性有机固体(如多糖)以及可任选地的一种或多种润湿剂、一种或多种分散剂或所述试剂的混合物进行混合来制备以改进水分散性/水溶性。然后将该混合物研磨成细粉末。也可以将类似的组合物颗粒化以形成水溶性颗粒剂(SG)。

[0372] 可湿性粉剂(WP)可以如下进行制备,即将式(I)的化合物与一种或多种固体稀释剂或载体、一种或多种润湿剂以及优选地一种或多种分散剂以及可任选地一种或多种悬浮剂混合,以促进在液体中的分散。随后将该混合物研磨成细粉。也可以将类似的组合物颗粒化以形成水可分散的颗粒剂(WG)。

[0373] 颗粒剂(GR)可通过使式(I)的化合物与一或多种粉末状固体稀释剂或载剂粒化来形成,或通过将式(I)的化合物(或其在一合适试剂中的溶液)吸收进多孔颗粒材料(诸如浮石、绿坡缕石土、漂白土、硅藻土(kieselguhr)、硅藻土(diatomaceous earth)或碎玉米穗轴)中或通过将式(I)的化合物(或其在一合适试剂中的溶液)吸附到硬核材料(诸如砂子、硅酸盐、矿物碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐)上并且如果必要的话干燥而自预先形成的空白颗粒来形成。通常用来帮助吸收或吸附的试剂包括溶剂(例如脂肪族和芳香族的石油溶剂、醇、醚、酮和酯)以及粘着剂(例如聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇、糊精、糖和植物油)。也可以在颗粒中包括一种或多种其他添加剂(例如乳化剂、湿润剂或分散剂)。

[0374] 可分散浓缩剂(DC)可通过将式(I)的化合物溶解于水或有机溶剂(诸如酮、醇或二醇醚)中来制备。这些溶液可包含表面活性剂(例如用来在喷雾槽中改进水稀释性或防止结晶)。

[0375] 可乳化的浓缩物(EC)或水包油乳液(EW)可以通过将式(I)的一种化合物溶于一种有机溶剂(任选地包含一种或多种湿润剂、一种或多种乳化剂或者所述试剂的混合物)中来制备。在EC中使用的合适的有机溶剂包括芳族烃(例如烷基苯或烷基萘,例如 SOLVESSO 100、SOLVESSO 150 和 SOLVESSO 200;SOLVESSO 是注册商标)、酮(例如环己酮或甲基环己酮)和醇(例如苯甲醇、糠基醇或丁醇)、N-烷基吡咯烷酮(例如 N-甲基吡咯烷酮或 N-辛基吡咯烷酮)、脂肪酸的二甲基酰胺(例如 C₈-C₁₀ 脂肪酸二甲基酰胺)和氯代烃。EC 产品可以在加入水中时自发地乳化,产生具有足够稳定性以便允许通过适当设备喷雾施用的乳液。制备 EW 涉及获得呈液体状(如果其在室温下不是液体,其可以在典型地低于 70° C 的合理温度下被熔化)或呈溶液形式(通过将其溶解于适当溶剂中)式(I)的化合物,然后在高剪切下将所得液体或溶液乳化于含有一或多种 SFA 之水中,产生乳液。在 EW 中使用的合适的溶剂包括植物油、氯代烃(例如氯苯)、芳香族溶剂(例如烷基苯或烷基萘)及其他在水中具有低溶解度的合适的有机溶剂。

[0376] 微乳液(ME)可以通过将水与一种或多种溶剂和一种或多种 SFA 的共混物混合来制备,以自发地产生一种热力学稳定的各向同性的液体配制品。式(I)的化合物起初存在于水或溶剂/SFA 共混物中。适用于 ME 的溶剂包括以上所述用于 EC 或 EW 中的那些。ME 可以是水包油体系或油包水体系(存在哪种体系可以通过传导率测试来测定)并且可以适用于在同一配制品中混合水溶性的和油溶性的杀虫剂。ME 适于稀释进入水中,保持为微乳液或者形成常规的水包油乳液。

[0377] 悬浮体浓缩物(SC)可以包含式(I)的化合物的细分散的不溶固体颗粒的水性或

非水性悬浮液。SC 的制备可以通过在适宜的介质中(可任选地与一种或多种分散剂)球磨或珠磨该式(I)的化合物的固体化合物进行制备,以产生该化合物的细粒悬浮液。在该组合物中可以包括一种或多种湿润剂,并且可以包括悬浮剂以降低颗粒的沉降速度。可替代地,可以将式(I)的化合物干磨并将其加入包含以上所述试剂的水中,以产生所希望的最终产品。

[0378] 气雾剂配制品包含式(I)的化合物以及一种合适推进剂(例如正丁烷)。式(I)的化合物亦可溶解或分散于一种合适介质(例如水或水混溶性液体,诸如正丙醇)中以提供用于非加压手致动喷雾泵中的组合物。

[0379] 式(I)的化合物可在干燥状态下与烟火混合物(pyrotechnic mixture)混合,形成适于在封闭空间中产生含有该化合物的烟的组合物。

[0380] 胶囊悬浮液(CS)可以通过一种类似于 EW 配制品的制备的方法进行制备,但是具有另外的聚合反应阶段,因而获得油滴的水性分散液,其中每个油滴被一种聚合物壳包裹并且包含式(I)的化合物以及可任选地该化合物的一种载体或稀释剂。该聚合物壳可通过界面聚缩合反应或通过凝聚程序产生。这些组合物可提供式(I)的化合物的控制释放且其可用于种子处理。式(I)的化合物亦可配制于可生物降解聚合物基质中,以提供该化合物的缓慢的、受控的释放。

[0381] 组合物可以包括一种或多种添加剂以改进该组合物的生物学性能(例如通过改进表面上的湿润性、保留或分布;在处理过的表面上的防雨性;式(I)的化合物的吸收或迁移性)。这样的添加剂包括表面活性剂、基于油的喷雾添加剂,例如某些矿物油或天然植物油(例如大豆和油菜籽油),以及这些与其他生物增强助剂(可帮助或改变式(I)的化合物的作用的成分)的共混物。

[0382] 式(I)的化合物还可以配制为用作种子处理剂,例如作为一种粉末组合物,包括一种用于干种子处理的粉剂(DS)、一种水溶性粉剂(SS)或一种用于淤浆处理的水可分散性粉剂(WS),或作为一种液体组合物,包括一种可流动浓缩物(FS)、一种溶液(LS)或一种胶囊悬浮液(CS)。DS、SS、WS、FS 和 LS 组合物的制剂分别与以上描述的 DP、SP、WP、SC 和 DC 组合物的那些非常类似。用于处理种子的组合物可以包括一种用于协助该组合物附着到种子上的试剂(例如一种矿物油或一种成膜阻挡物)。

[0383] 湿润剂、分散剂和乳化剂可以是阳离子、阴离子、两性的或非离子类型的表面 SFA。

[0384] 适当的阳离子型的 SAF 包括季胺类化合物(例如十六烷基三甲基溴化铵)、咪唑啉和胺盐。

[0385] 适当的阴离子的 SFA 包括脂肪酸的碱金属盐、硫酸脂肪族单酯的盐(例如,月桂基硫酸钠)、磺化的脂肪族化合物的盐(例如,十二烷基苯磺酸钠、十二烷基苯磺酸钙、丁基萘磺酸盐以及钠的二异丙基和三异丙基萘的磺酸盐混合物)、醚硫酸盐、醇醚硫酸盐(例如,十二烷基醚-3-硫酸钠)、醚的羧酸盐(例如十二烷基醚-3-羧酸钠)、磷酸酯(一种或多种脂肪醇与磷酸反应的产物(主要是单酯))或五氧化二磷(主要是二酯)、例如月桂基醇与四磷酸之间的反应;此外这些产物可以是乙氧基化的)、磺基琥珀酰胺、石蜡或链烯烃磺酸盐、氨基乙磺酸盐和木素磺酸盐。

[0386] 两性类型的适当的 SFA 包括甜菜碱、丙酸盐和甘氨酸盐。

[0387] 适当的非离子类型的 SFA 包括环氧烷(例如环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷或其混

合物)与脂肪醇(例如油烯基醇或鲸蜡醇)或与烷基酚(例如辛基酚、壬基酚或辛基甲酚)的缩合产物;衍生自长链脂肪酸或己糖醇酐的部分酯;所述部分酯与环氧乙烷的缩合产物;嵌段聚合物(含有环氧乙烷和环氧丙烷);烷醇酰胺;单酯(如脂肪酸聚乙二醇酯);胺氧化物(如月桂基二甲基氧化胺);以及卵磷脂。

[0388] 适当的悬浮剂包括亲水胶体(如多糖类、聚乙烯吡咯烷酮或羧甲基纤维素钠)和膨化粘土(如膨润土或凹凸棒石)。

[0389] 式(I)的化合物可以通过任何已知的施用杀虫化合物的方法来施用。例如,它可以施用于(配制的或未配制的)害虫或害虫的场所(如害虫的栖息地,或易受害虫侵染的种植植物),或施用于植物的任何部分,包括叶、茎、枝或根,施用于种植前的种子,或植物正在生长或被种植的其他介质(如根周的土壤,普通土壤,稻田水或水栽的种植体系),直接地进行或喷雾、撒粉、通过浸渍施用,作为乳脂或糊剂配方施用,作为蒸气施用或通过将组合物(如颗粒组合物或包在水溶袋中的组合物)分散或混入土中或水环境中来施用。

[0390] 式(I)的化合物还可以被注入植物中或用电动喷雾技术或其他低容量方法喷雾到植物上,或通过土地灌溉或空中灌溉系统施用。

[0391] 用作水性制剂(水溶液或分散体)的组合物总体上以含高比例的活性成分的浓缩物的形式来提供,该浓缩物在使用之前加入到水中。这些浓缩物(可以包括DC、SC、EC、EW、ME、SG、SP、WP、WG和CS)经常被要求经受长期的存储并且此种存储之后能够加入到水中以形成水性制剂,该制剂保持均质状态足够长的时间在使它们能通过常规的喷雾设备施用。此种水性制剂可以包含变化量值的式(I)的化合物(例如,按重量计0.0001%至10%),这取决于使用它们所为目的。

[0392] 式(I)的化合物能与肥料(例如含氮、钾、或磷的肥料)混合使用。适当的配制品类型包括肥料颗粒。这些混合物优选地包括高达按重量计25%的式(I)的化合物。

[0393] 本发明因此还提供了一种含肥料与式(I)的化合物的肥料组合物。

[0394] 本发明的组合物可以包含其他的具有生物活性的化合物,例如微量营养素,或具有杀真菌活性的化合物,或具有调节植物生长、除草、杀昆虫、杀线虫或杀螨活性的化合物。

[0395] 式(I)的化合物可以是组合物的单独的活性成分,或者它可以与一种或多种额外的活性成分(例如杀虫剂、杀真菌剂、增效剂、除草剂或适当时植物生长调节剂)混合。另外的活性成分可以:提供在一个场所具有更宽的活性谱或增加的保留时间的一种组合物;增效或补充式(I)的化合物的活性(例如通过增加作用速度或克服排斥性);或者帮助克服或预防对单个组分的抗性的发展。具体的另外的活性成分将取决于该组合物的所预期的应用。适当的杀虫剂的例子包括以下各项:

[0396] a) 拟除虫菊酯,例如氯菊酯、氯氰菊酯、氰戊菊酯、高氰戊菊酯、溴氰菊酯、三氯氟氰菊酯(特别是 λ -三氯氟氰菊酯)、联苯菊酯、甲氰菊酯、氟氯氰菊酯、七氟菊酯、鱼安全拟除虫菊酯(例如醚菊酯)、天然除虫菊酯、胺菊酯、S-生物烯丙菊酯、五氟苯菊酯、右旋丙炔菊酯或5-苄基-3-呋喃基甲基-(E)-(1R,3S)-2,2-二甲基-3-(2-氧硫杂环戊-3-亚烷基甲基)环丙烷羧酸盐;

[0397] b) 有机磷酸酯类,如丙溴磷、硫丙磷、乙酰甲胺磷、甲基对硫磷、谷硫磷-甲基、内吸磷-s-甲基、庚烯磷、甲基乙拌磷、苯线磷、久效磷、丙溴磷、三唑磷、甲胺磷、乐果、磷胺、马拉硫磷、毒死蜱、伏杀硫磷、特丁磷、丰索磷、地虫磷、甲拌磷、辛硫磷、甲基虫螨磷、乙基虫

螨磷、杀螟硫磷、噻唑酮磷或二嗪磷；

[0398] c) 氨基甲酸酯类(包括芳基氨基甲酸酯),如抗蚜威、啞蚜威、除线威、克百威、呋线威、乙硫苯威、涕灭威、久效威、丁硫克百威、噁虫威、仲丁威、残杀威、灭多威、或杀线威；

[0399] d) 苯甲酰脲类,如伏虫脲、杀虫隆、氟铃脲、氟虫脲或定虫隆；

[0400] e) 有机锡化合物,如三环锡、苯丁锡或三唑锡；

[0401] f) 吡唑类,如吡螨胺和唑啉酯；

[0402] g) 大环内酯类,比如阿凡曼菌素类或米尔倍霉素类,例如阿巴美丁、阿维菌素苯甲酸盐、伊维菌素、米尔倍霉素、多杀菌素、印楝素或乙基多杀菌素(spinetoram)；

[0403] h) 激素或信息素；

[0404] i) 有机氯化物,如硫丹(特别是 α -硫丹)、六氯化苯、DDT、氯丹或狄氏剂；

[0405] j) 脘类,如杀虫脘或双甲脘；

[0406] k) 熏蒸剂,如氯化苦、二氯丙烷、溴甲烷或威百亩；

[0407] l) 新烟碱类化合物,如吡虫啉、噻虫啉、啉虫脒、烯啶虫胺、呋虫胺、噻虫嗪、噻虫胺、硝虫噻嗪或氟啶虫酰胺；

[0408] m) 二酰肼类,如虫酰肼、环虫酰肼或甲氧虫酰肼；

[0409] n) 二苯醚类,如苯虫醚或蚊蝇醚；

[0410] o) 茛虫威；

[0411] p) 溴虫腈；

[0412] q) 吡甲啉；

[0413] r) 螺虫乙酯,螺螨酯或螺甲螨酯；

[0414] s) 脘类,如氟虫酰胺、氯虫酰胺或氰虫酰胺；

[0415] t) 氟啶虫胺腈

[0416] u) 氰氟虫腙

[0417] v) 氟虫腈和乙虫腈；或

[0418] w) Pyriproxyfen；

[0419] x) 噻嗪酮；或

[0420] y) 4-[(6-氯-吡啶-3-基甲基)-(2,2-二氟-乙基)-氨基]-5H-呋喃-2-酮(DE102006015467)。

[0421] 除了上面所列的主要化学农药种类外,如果对该混合物的预期用途适合,也可在混合物中采用具有特种靶标的其他农药。例如对于具体作物的选择性杀虫剂,可以采用例如在水稻中使用的螟虫(stemborer)特异性杀虫剂(如杀螟丹)或跳虫动物特异性杀虫剂(如噻嗪酮)。可替代地,针对具体害虫种类/阶段的其他杀昆虫剂或杀螨剂也可包括在这些组合物中(例如,杀螨的杀卵-幼虫剂(ovo-larvicides),例如四螨嗪、氟螨嗪、噻螨酮或三氯杀螨砒；杀螨的 motilicids,例如开乐散或克螨特；杀螨剂,例如溴螨酯(bromopropylate)或乙酯杀螨醇；或生长调节剂如氟蚁腈、环丙马酮、烯虫酯、定虫隆或除虫脲)。

[0422] 可包括在本发明组合物中的杀真菌化合物的例子为(E)-N-甲基-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基-亚氨基乙酰氨(SSF-129)、4-溴基-2-氰基-N,N-二甲基-6-三氟甲基苯并咪唑-1-磺酰胺、 α -[N-(3-氯-2,6-二甲苯基)-2-甲氧基乙酰氨

基]-γ-丁内酯、4-氯-2-氰基-N,N-二甲基-5-对-甲苯基咪唑-1-磺酰胺 (IKF-916、氰唑磺菌胺),

[0423] 3-5-二氯-N-(3-氯-1-乙基-1-甲基-2-酮基丙基)-4-甲基苯甲酰胺 (RH-7281、苯酰胺菌胺)、N-烯丙基-4,5-二甲基-2-三甲基甲硅烷基噻吩-3-羧酰胺 (MON65500)、N-(1-氰基-1,2-二甲基丙基)-2-(2,4-二氯苯氧基)丙酰胺 (AC382042)、N-(2-甲氧基-5-吡啶基)-环丙烷羧酰胺、活化酯 (CGA245704)、棉铃威、4-十二烷基-2,6-二甲基吗啉、敌菌灵、阿扎康唑、嘧菌酯、苯霜灵、苯噻菌胺、恶霜灵、联苯三唑醇、杀稻瘟菌素 S、糠菌唑、乙嘧酚磺酸酯、敌菌丹、克菌丹、多菌灵、多菌灵盐酸盐 (chlorhydrate)、萎锈灵、环丙酰胺菌胺、香芹酮、CGA41396、CGA41397、灭螨猛、百菌清、乙菌利、克拉康 (clozylacon)、含铜化合物以给出组合物例如氯化铜、羟基喹啉铜 (copper oxyquinolate)、硫酸铜、树脂酸铜 (copper tallate) 和波尔多液混合物、霜脲氰、环唑醇、嘧菌环胺、咪菌威、二-2-吡啶基二硫化物 1,1'-二氧化物、苯氟磺胺、哒菌酮、大克烂、乙霉威、苯醚甲环唑、野燕枯、二氟林、硫代磷酸 0,0-二-异-丙基-S-苯甲酯、地美福唑 (dimefluazole)、地美康唑 (dimetconazole)、烯酰吗啉、甲菌定、烯唑醇、敌螨普、二噻农、十二基二甲基氯化铵、吗菌灵、十二烷基胍醋酸盐、十二烷基胍醋酸盐、克瘟散、氟环唑、依瑞莫、(Z)-N-苯甲基-N([甲基(甲基-硫亚乙基氨氧羰基)氨基]硫基)-β-丙氨酸乙酯、土菌灵、恶唑菌酮、苯线磷 (RPA407213)、氯苯嘧啶醇、腈苯唑、甲呋酰苯胺、环酰胺菌胺 (KBR2738)、拌种咯、苯锈啉、丁苯吗啉、三苯基乙酸锡、毒菌锡 (fentin hydroxide)、富尔邦 (ferbarn)、嘧菌胺、咯菌腈、氟美托 (flumetover)、唑啉草、氟唑唑、氟硅唑、福多宁、粉唑醇、灭菌丹、麦穗宁、呋霜灵、福拉比、双胍盐、己唑醇、羟基异恶唑、恶霉灵、抑霉唑、亚胺唑、双胍辛胺、双胍辛胺三乙酸盐、种菌唑、异稻瘟净、异菌脲、丙森锌 (SZX0722)、异丙基丁基氨基甲酸酯、稻瘟灵、春日霉素、醚菌酯、LY186054、LY211795、LY248908、代森锰锌、代森锰、精甲霜灵、嘧菌胺、灭锈胺、甲霜灵、叶菌唑、代森联、代森联-锌、苯氧菌胺、腈菌唑、田安、二甲基二硫代氨基甲酸镍、酞菌酯、氟氯苯嘧啶醇、呋酰胺、有机汞化合物、恶霜灵、环氧嘧磺隆、奥索利酸、欧伯克座 (oxpoconazole)、氧化萎锈灵、稻瘟酯、戊菌唑、戊菌隆、叶枯净、phosetyl-Al、磷酸、苯酞、啉氧菌酯 (ZA1963)、多抗霉素 D、普利朗、噻菌灵、丙氯灵、扑灭宁、霜霉威、丙环唑、甲基代森锌、丙酸、定菌磷、啉斑肟、嘧霉胺、乐喹酮、氯吡根呋醚、吡咯尼群、季铵化合物、灭螨猛、奎诺斯芬 (quinooxyfen)、五氯硝苯、西克唑 (sipconazole) (F-155)、五氯酚钠、螺环菌胺、链霉素、硫、戊唑醇、叶枯酞、四氯硝基苯、氟醚唑、噻苯达唑、噻呋菌胺、2-(硫氰基甲硫基)苯并噻唑、甲基硫菌灵、塞仑、替咪苯康唑 (timibenconazole)、甲基立枯磷、甲苯氟磺胺、三唑酮、三唑醇、丁三唑、咪唑嗪、三环唑、十三吗啉、肟菌酯 (CGA279202)、噻氮灵、氟菌唑、灭菌唑、井冈霉素 A、威百亩、乙烯菌核利、代森锌和福美锌;1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (4'-甲基硫烷基-联苯基-2-基)-酰胺、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (2-二氯亚甲基-3-乙基-1-甲基-二氢茚-4-基)-酰胺、以及 1,3-二甲基-4H-吡唑-4-羧酸 [2-(2,4-二氯-苯基)-2-甲氧基-1-甲基-ethyl]-酰胺。

[0424] 式 (I) 的化合物可与土壤、泥煤或其他的生根介质混合用于保护植物抵抗种子生、土生或叶真菌疾病。

[0425] 用以在这些组合物中使用的适当的协同剂的例子包括胡椒基丁醚、增效菊、丙基增效散和十二烷基咪唑。

[0426] 用以包括在这些组合物中的合适的除草剂和植物生长调节剂将取决于所打算的目的以及所要求的效果。

[0427] 可被包括的水稻选择性除草剂的实例为敌稗。用以在棉花中使用的植物生长调节剂的实例为 PIX™。

[0428] 一些混合物可以包括多种活性成分,这些活性成分具有显著不同的物理、化学或生物特性从而使得它们不容易使自身用于同一种常规的配制品类型。在这些情况下,可以制备其他的配制品类型。例如,当一种活性成分是一种水不溶的固体而另一种是水不溶的液体时,仍然有可能通过将该固体活性成分作为一种悬浮液进行分散(使用类似于 SC 的制备法)而将该液体活性成分作为一种乳液进行分散(使用类似于 EW 的制备法)从而将每种活性成分分散到同一连续的液相中。产生的组合物是一种悬乳剂(SE)配制品。

[0429] 本发明化合物还用于动物健康领域,例如它们可用于对抗寄生无脊椎动物害虫,更优选用于对抗在动物体内或动物体表的寄生无脊椎动物害虫。害虫的实例包括包括线虫、吸虫、绦虫、苍蝇、螨虫、壁虱(tricks)、虱子、跳蚤、蠕及蛆。该动物可为非人类动物,例如与农业有关的动物,例如牛、猪、绵羊、山羊、马或驴,或宠物动物例如狗或猫。

[0430] 在另一方面,本发明提供用以在医疗处理方法中使用的化合物。

[0431] 在另一方面,本发明涉及一种用于控制动物体内或动物体表的寄生无脊椎动物害虫的方法,该方法包括给予杀虫有效量的本发明化合物。该给予例如可为口服给予、非经肠给予或外部给予,例如至动物身体表面。在另一方面,本发明涉及用于控制动物体内或动物体表的寄生无脊椎动物害虫的本发明的化合物。在另一方面,本发明涉及在制备一种药剂以控制动物体内或动物体表的寄生无脊椎动物害虫中本发明的化合物的用途。

[0432] 在另一方面,本发明涉及一种控制寄生无脊椎动物害虫的方法,该方法包括给予杀虫有效量的本发明的化合物至动物所栖息的环境。

[0433] 在另一方面,本发明涉及一种保护动物免受寄生无脊椎动物害虫之害的方法,该方法包括给予动物杀虫有效量的本发明化合物。在另一方面,本发明涉及用以在保护动物免受寄生无脊椎动物害虫之害中使用的本发明的化合物。在另一方面,本发明涉及在制备一种药剂以保护动物免受寄生无脊椎动物害虫之害中本发明的化合物的用途。

[0434] 在另一方面,本发明提供了一种处理受寄生无脊椎动物害虫之害的动物的方法,该方法包括给予该动物杀虫有效量的本发明的化合物。在另一方面,本发明涉及用以在处理受寄生无脊椎动物害虫之害的动物中使用的本发明的化合物。在另一方面,本发明涉及在制备一种药剂以处理受寄生无脊椎动物害虫之害的动物中本发明的化合物的用途。

[0435] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,该组合物包括本发明的化合物以及药学上合适的赋型剂。

[0436] 本发明的化合物可单独使用或者与一种或多种其他生物活性成分组合使用。

[0437] 一方面,本发明提供了一种组合产物,该组合产物包括杀虫有效量的一种组分 A 以及杀虫有效量的一种组分 B,其中组分 A 为本发明的一种化合物并且化合物 B 为以下所述的一种化合物。

[0438] 本发明的这些化合物可用于与驱虫药组合使用。此类驱虫药包括的选自大环内酯类化合物的化合物,例如伊维菌素、阿维菌素、阿巴美汀、依马克丁、依立诺克丁、多拉克汀、司拉克丁、莫昔克丁、奈马克丁及米尔倍霉素衍生物,如在 EP-357460、EP-444964 及

EP-594291 中所述。其他驱虫药包括半合成及生物合成阿维菌素 / 米尔倍霉素类衍生物, 例如在 US-5015630、W0-9415944 及 W0-9522552 中所述的那些。其他驱虫药包括苯并咪唑类, 诸如阿苯达唑、坎苯达唑、芬苯达唑、氟苯达唑、甲苯达唑、奥芬达唑、奥苯达唑、帕苯达唑及其他该类别的成员。其他驱虫药包括咪唑并噻唑类及四氢嘧啶类, 诸如四咪唑、左旋咪唑、噻烯氢嘧啶、奥克太尔或莫仑太尔。其他驱虫药包括杀吸血虫剂 (flukicide), 诸如三氯苯达唑和氯舒隆, 以及杀绦虫剂, 诸如吡喹酮及依西太尔。

[0439] 本发明的化合物可与帕拉合胺副梅花状青霉酰胺 / 吗克福丁 (marcfortune) 类驱虫药的衍生物及类似物以及抗寄生虫噁唑啉 (比如在 US-5478855、US-4639771 及 DE-19520936 中所公开的) 组合使用。

[0440] 本发明的化合物可与如 W0-9615121 中所述的一般种类二氧吗啉抗寄生虫剂的衍生物及类似物以及还与驱虫活性的环状缩酚肽 (诸如 W0-9611945、W0-9319053、W0-9325543、EP-626375、EP-382173、W0-9419334、EP-382173 及 EP-503538 中所述的那些) 组合使用。

[0441] 本发明的化合物可与其他杀体外寄生虫药, 例如氟虫腈; 拟除虫菊酯; 有机磷酸酯; 昆虫生长调节剂 (诸如虱螨脲); 蜕皮激素促效剂 (诸如虫酰肼及其类似物); 新烟碱 (诸如吡虫啉及其类似物) 组合使用。

[0442] 本发明的化合物可与萜烯生物碱类组合使用, 例如国际专利申请公开物第 W095/19363 号或第 W004/72086 号中所述的那些萜烯生物碱类, 特别是其中所公开的化合物。

[0443] 可与本发明化合物组合使用的此类生物活性化合物的其他实例包括 (但不限于) 以下:

[0444] 有机磷酸酯: 乙酰甲胺磷, 甲基吡啶磷, 乙基谷硫磷, 甲基谷硫磷, 溴硫磷, 乙基溴硫磷, 硫线磷, 四氯乙磷 (chlorethoxyphos), 毒死蜱, 氯芬磷, 氯甲磷, 内吸磷, 内吸磷-S-甲基, 内吸磷-S-甲基砒, 氯亚胺硫磷, 二嗪磷, 敌敌畏, 百治磷, 乐果, 乙拌磷, 乙硫磷, 灭线磷, 氧嘧啶磷, 伐灭磷, 苯线磷, 杀螟硫磷, 丰索磷, 倍硫磷, 吡氟硫磷、地虫磷, 安果, 噻唑磷, 庚烯磷, 氯唑磷, 异丙磷, 异噁唑磷, 马拉硫磷, 虫螨畏, 甲胺磷, 杀扑磷, 甲基对硫磷, 速灭磷, 久效磷, 二溴磷, 氧乐果, 甲基氧代内吸磷, 对氧磷, 对硫磷, 甲基对硫磷, 稻丰散, 伏杀硫磷, 硫环磷, 磷克, 亚胺硫磷, 磷胺, 甲拌磷、胥硫磷, 虫螨磷, 甲基虫螨磷, 丙溴磷, 丙虫磷, 普乙塔磷斯 (proetamphos), 丙硫磷, 吡唑硫磷, 哒嗪硫磷, 啞硫磷, 硫灭克磷, 替美磷, 特丁磷, 丁基嘧啶磷, 司替罗磷, 西美东 (thimeton), 三唑磷, 敌百虫, 灭蚜硫磷。

[0445] 氨基甲酸酯: 棉铃威、涕灭威、2-仲丁苯基甲基氨基甲酸酯、丙硫克百威、甲萘威、克百威、丁硫克百威、地虫威、乙硫苯威、苯氧威、芬硫克、呋线威、HCN-801、异丙威、茚虫威、灭虫威、灭多虫、5-甲基-间-异丙苯基丁炔基(甲基)氨基甲酸酯、杀线威、抗蚜威、残杀威、硫双威、久效威、啞蚜威、UC51717。

[0446] 拟除虫菊酯: 氟丙菊酯、烯丙菊酯、 α -美林 (alphametrin)、5-苄基-3-呋喃甲基 (E)-(1R)-顺式-2,2-二甲基-3-(2-亚酮硫烷-3-基甲基) 环丙烷羧酸酯、联苯菊酯、 β -氟氯氰菊酯、氟氯氰菊酯、 α -氯氰菊酯、 β -氯氰菊酯、生物烯丙菊酯、生物烯丙菊酯 ((S)-环戊基异构体)、除虫菊酯、联苯菊酯、NCI-85193、乙氰菊酯、三氯氟氰菊酯、塞西塞林 (cythithrin)、苯醚氰菊酯、 δ -溴氰菊酯、烯炔菊酯、高氰戊菊酯、醚菊酯、芬氟司林、甲

氰菊酯、氰戊菊酯、氟氰戊菊酯、氟氯苯菊酯、氟胺氰菊酯(D 异构体)、炔咪菊酯、三氯氟氰菊酯、 λ -三氯氟氰菊酯、氯菊酯、苯氧司林、右旋丙炔菊酯、除虫菊酯(天然产物)、苄呋菊酯、胺菊酯、四氟菊酯、 θ -氯氰菊酯、氟硅菊酯、*t*-氟胺氰菊酯、七氟菊酯、四溴菊酯、 ζ -氯氰菊酯。

[0447] 节肢动物生长调节剂:a) 甲壳质合成抑制剂:苯甲酰脲:定虫隆、除虫脲、氟佐隆、氟螨脲、氟虫脲、氟铃脲、虱螨脲、双苯氟脲、伏虫脲、杀虫脲、噻嗪酮、苯虫醚、噻螨酮、乙螨唑、四螨嗪(clofentazin);b) 蜕皮激素拮抗剂:氯虫酰肼、甲氧虫酰肼、虫酰肼;c) 保幼激素类似物:吡丙醚、烯虫酯(包括 S-烯虫酯)、苯氧威;d) 脂质生物合成抑制剂:季酮螨酯。

[0448] 其他抗寄生虫剂:灭螨醌、双甲脒、AKD-1022、ANS-118、印楝素、苏云金芽孢杆菌、杀虫磺、联苯肼酯、乐杀螨、溴螨酯、BTG-504、BTG-505、毒杀芬、杀螟丹、敌螨酯、杀虫脒、溴虫腈、环虫酰肼、噻虫胺、环丙马秦、敌克隆登(diacloden)、杀螨隆、DBI-3204、二活菌素、二羟基甲基二羟基吡咯烷、敌螨通、敌螨普、硫丹、乙虫腈、醚菊酯、啞螨醚、氟螨嗪(flumite)、MTI-800、啞螨酯、啞螨酯、氟螨嗪、溴氟菊酯、氟螨嗪、三氟醚、苄螨醚(fluproxyfen)、苄螨醚(halofenprox)、氟蚁腓、IKI-220、水硅钠石、NC-196、印度薄荷草(neem guard)、尼敌诺特呋喃(nidinortefuran)、烯啶虫胺、SD-35651、WL-108477、啞虫丙醚、克螨特、普罗芬布特(protrifenbute)、吡蚜酮、啞螨酮、啞螨醚、NC-1111、R-195、RH-0345、RH-2485、RYI-210、S-1283、S-1833、SI-8601、氟硅菊酯、硅罗玛汀(silomadine)、多杀菌素、吡螨胺、三氯杀螨砒、四抗菌素、噻虫啉、杀虫环、噻虫嗪、啞虫酰胺、啞蚜威、三乙多杀菌素、三活菌素、增效炔醚、波塔雷克(vertalec)、YI-5301。

[0449] 杀真菌剂:活化酯、4-十二烷基-2,6-二甲基吗啉、1-氨基丙基磷酸、胺扑灭、阿扎康唑、啞菌酯、苯霜灵、苯菌灵、双丙氨磷、杀稻瘟菌素-S、波尔多液、糠菌唑、乙嘧啶磺酸酯、环丙酰菌胺、敌菌丹、克菌丹、多菌灵、氯芬唑(chlorfenazole)、地茂散、氯化苦、百菌清、乙菌利、碱式氯化铜、铜盐、环氟菌胺、霜脲氰、环唑醇、啞菌环胺、酯菌胺、RH-7281、双氯氰菌胺、苄氯三唑醇、啞菌酮、氯硝胺、苯醚甲环唑、RP-407213、烯酰吗啉、醚菌胺、烯唑醇、烯唑醇-M、多果定、克瘟散、氧唑菌、恶唑菌酮、咪唑菌酮、氯苯嘧啶醇、腈苯唑、芬卡咪(fencaramid)、拌种咯、苯锈啉、丁苯吗啉、乙酸三苯锡、氟啶胺、咯菌腈、氟美托、氟吗啉(flumorf/flumorlin)、毒菌锡、氟啞菌酯、氟啞唑、氟硅唑、氟酰胺、粉唑醇、灭菌丹、磷乙铝、呋霜灵、福拉比、己唑醇、种菌唑、异稻瘟净、异菌脲、稻瘟灵、春日霉素、醚菌酯、代森锰锌、代森锰、精甲霜灵、灭锈胺、甲霜灵、叶菌唑、苯氧菌胺(metominostrobin/fenominostrobin)、苯菌酮、腈菌唑、甲拌铁铵、啞酰菌胺、肟醚菌胺、噁霜灵、戊菌唑、戊菌隆、噻菌灵、丙氯灵、霜霉威、丙环唑、丙氧啞啉、丙硫菌唑、啞斑肟、啞菌胺酯、啞霉胺、咯啞酮、啞氧灵、螺环菌胺、硫、戊唑醇、氟醚唑、噻苯达唑、噻呋菌胺、甲基硫菌灵、塞仑、噻酰菌胺、三唑酮、三唑醇、三环唑、肟菌酯、灭菌唑、井冈霉素、乙烯菌核利。

[0450] 生物剂:苏云金杆菌亚莎华亚种(*Bacillus thuringiensis* ssp *aizawai*)、苏云金杆菌库斯塔克亚种(*kurstaki*)、苏云金杆菌靛内毒素、杆状病毒、虫病原细菌、病毒及真菌。

[0451] 杀细菌剂:金霉素、土霉素、链霉素。

[0452] 其他生物剂:恩氟沙星、非班太尔、喷沙西林、美洛昔康、头孢氨苄、卡那霉素、匹莫苯、克仑特罗、奥美拉唑、硫姆林、贝那普利、皮瑞普(pyriprole)、头孢喹肟、氟苯尼考、布舍

瑞林、头孢维星、托拉菌素、头孢噻呋、卡洛芬、氰氟虫腙、吡啶酮、三氯苯达唑。

[0453] 当与其他活性成分组合使用时,本发明的化合物优选与以下活性成分组合使用:吡虫啉、恩氟沙星、吡啶酮、双羟萘酸噻嘧啶、非班太尔、喷沙西林、美洛昔康、头孢氨苄、卡那霉素、匹莫苯、克仑特罗、氟虫腈、伊维菌素、奥美拉唑、硫磺林、贝那普利、米尔倍霉素、环丙马秦、噻虫嗪、皮瑞普、溴氰菊酯、头孢喹肟、氟苯尼考、布舍瑞林、头孢维星、托拉菌素、头孢噻呋、司拉克丁、卡洛芬、氰氟虫腙、莫昔克丁、烯虫酯(包括S-烯虫酯)、氯舒隆、噻嘧啶、双甲脒、三氯苯达唑、阿维菌素、阿巴美汀、依马克丁、依立诺克丁、多拉克汀、司拉克丁、奈马克丁、阿苯达唑、坎苯达唑、芬苯达唑、氟苯达唑、甲苯达唑、奥芬达唑、奥苯达唑、帕苯达唑、四咪唑、左旋咪唑、噻烯氢嘧啶、奥克太尔、莫仑太尔、三氯苯达唑、依西太尔、氟虫腈、虱螨脲、蜕皮激素或虫酰肼;更优选地:恩氟沙星、吡啶酮、双羟萘酸噻嘧啶、非班太尔、喷沙西林、美洛昔康、头孢氨苄、卡那霉素、匹莫苯、克仑特罗、奥美拉唑、硫磺林、贝那普利、皮瑞普、头孢喹肟、氟苯尼考、度(触变增稠剂)、容器内微生物生长(抗微生物剂)、产品冷冻(抗冻剂)、颜色(染料/颜料分散体)、洗脱性(成膜剂或黏着剂)、蒸发(蒸发延迟剂)及其他配制品特性。成膜剂包括例如聚乙酸乙烯酯、聚乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙烯醇共聚物及蜡。配制品助剂及添加剂的实例包括McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner 出版公司出版的McCutcheon's 第2卷:功能材料,年度国际以及北美版本(Functional Materials, annual International and North American)版;及PCT公开物W003/024222中列出的配制品助剂及添加剂。

[0454] 本发明的化合物可在不含其他佐剂的情况下施用,但将最常施用将是这样一种配制品,该配制品包含一种或多种活性成分连同合适的载体、稀释剂及界面活性剂并且视预期最终用途可能与食物组合。一种施用方法涉及这些组合产品的水分散体或精炼油溶液。具有喷雾油、喷雾油浓缩物、黏展剂(spreader sticker)、佐剂、其他溶剂及增效剂(诸如胡椒基丁氧化物)的组合物常常增强了化合物功效。此种喷雾可由喷雾容器(诸如罐、瓶或其他容器)借助于泵或通过自加压容器(例如加压气雾剂喷雾罐)释放来施用。此类喷雾组合物可采用多种形式,例如喷雾、雾状物、泡沫、烟雾或雾。此类喷雾组合物因此视具体情况而定可进一步包含推进剂、发泡剂等。值得注意的是一种喷雾组合物,该组合物包含杀虫有效量的本发明的一种化合物及一种载体。此喷雾组合物的一个实施方案包含杀虫有效量的本发明的一种化合物及一种推进剂。代表性的推进剂包括(但不限于)甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、异丁烷、丁烯、戊烷、异戊烷、新戊烷、戊烯、氢氟碳化物、氯氟碳化物、二甲醚及上述物的混合物。值得注意的是一种喷雾组合物(及一种利用由喷雾容器配置的该喷雾组合物的方法),它是用于控制至少一种选自以下项组成的组的寄生无脊椎害虫,该组的组成是:蚊子、黑蝇、厩螫蝇、鹿蝇、马蝇、黄蜂、小黄蜂、大黄蜂、蜚、蜘蛛、蚂蚁、蚋及其类似物,包括个别或组合形式。

[0455] 控制动物寄生虫包括防治寄生于宿主动物体表(例如肩、腋窝、腹部、大腿内部)的外寄生虫及寄生于宿主动物体内(例如胃、肠、肺、静脉、皮下、淋巴组织)的内寄生虫。外部寄生或疾病传播害虫包括(例如)恙螨、蜱、虱、蚊子、苍蝇、螨以及跳蚤。内寄生虫包括犬心丝虫、钩虫及蠕虫。本发明的化合物可尤其适于对抗外部寄生害虫。本发明的化合物可适于对动物全身和/或非全身控制寄生虫的侵害或侵染。

[0456] 本发明的化合物可适于对抗侵害动物对象的寄生无脊椎害虫,这些动物包括野生

动物、家畜及农业劳作动物中的那些。家畜为用于指(单数或复数)有意在农业环境中饲养的用于出产诸如食物或纤维或其劳动力的家养动物的术语;家畜的实例包括牛、绵羊、山羊、马、猪、驴、骆驼、水牛、兔、母鸡、火鸡、鸭及鹅(例如为肉、乳、黄油、蛋、毛皮、皮革、羽毛和/或羊毛而养殖)。通过对抗寄生虫,致死率及效能下降(就肉、乳、羊毛、皮、蛋等而言)降低,因此施用本发明的化合物允许动物饲养业更经济且简单。

[0457] 本发明的化合物可适于对抗侵害伴侣动物及宠物(例如狗、猫、宠物鸟及观赏鱼)、研究及实验动物(例如仓鼠、豚鼠、大鼠及小鼠)为了/在动物园、野生栖息地和/或马戏团养殖的动物的寄生无脊椎害虫。

[0458] 在本发明的一个实施方案中,该动物优选为一种脊椎动物且更优选地作为一种哺乳动物、鸟类或鱼类。在一个特别实施方案中,动物对象为一种哺乳动物(包括大型猿,诸如人类)。其他哺乳动物对象包括灵长类(例如猴)、牛科(例如牛或乳牛)、猪科(例如家猪或猪)、羊科(例如山羊或绵羊)、马科(例如马)、犬科(例如狗)、猫科(例如家猫)、骆驼、鹿、驴、水牛、羚羊、兔及啮齿动物(例如豚鼠、松鼠、大鼠、小鼠、沙鼠及仓鼠)。鸟类包括鸭科(天鹅、鸭及鹅)、鸠鸽科(例如鸠及鸽子)、雉科(例如鹌鹑、松鸡及火鸡)、走禽科(Thesienidae)(例如家养鸡)、鸚鵡科(Psittacines)(例如长尾鸚鵡、金刚鸚鵡及鸚鵡)、猎禽及平胸类鸟(例如鸵鸟)。

[0459] 由本发明的化合物所处理或保护的鸟可与商业性或非商业性鸟类饲养有关。这些鸟类除其他之外包括为宠物市场或收集市场养殖的鸭科,诸如天鹅、鹅及鸭;鸠鸽科,诸如鸠及家鸽;雉科,诸如鹌鹑、松鸡及火鸡;走禽科,诸如家养鸡;及鸚鵡科,诸如长尾鸚鵡、金刚鸚鵡及鸚鵡。

[0460] 为了本发明的目的,术语“鱼类”理解为包括(不限于)真骨鱼类,亦即硬骨鱼。鲑目(包括鲑科)及鲈形目(包括棘臀鱼科)均包含于真骨鱼类中。潜在鱼类受体的实例除其他之外包括鲑科、鮭科、鲷科、丽鱼科及棘臀鱼科。

[0461] 预期其他动物也受益于本发明的方法,包括有袋动物(诸如袋鼠)、爬行动物(诸如养殖龟)及其他有重要经济价值的家畜,对于这些动物而言,本发明的方法安全且有效处理或预防了寄生虫侵染或侵害。

[0462] 通过向欲保护的动物给予杀虫有效量的本发明生的化合物所控制的寄生无脊椎害虫的实例包括体外寄生虫(节肢动物、螨等)及内寄生虫(蠕虫,例如线虫、吸虫、绦虫、棘头虫等)。

[0463] 通常描述为蠕虫病的疾病或疾病组是由于动物宿主受到被称为蠕虫的寄生虫的侵染。术语“蠕虫”旨在包括线虫、吸虫、绦虫及棘头虫。蠕虫病为关于家养动物(诸如猪、绵羊、马、牛、山羊、犬、猫及家禽)的普遍且严重的经济问题。

[0464] 蠕虫中描述为线虫的蠕虫类别在多种动物物种中造成普遍且有时严重的侵染。

[0465] 预期由本发明化合物所处理的线虫包括(不限于)以下属:棘唇线虫属、猫圆线虫属、钩口线虫属、血管圆线虫属、禽蛔虫属、蛔虫属、布鲁格氏丝虫属、仰口线虫属、毛细线虫属、夏氏线虫属、古柏线虫属、环体线虫属、网尾线虫属、膨结线虫属、棘唇线虫属、裂头属、恶丝虫属、龙线虫属、蛲虫属、类丝线虫属、血矛线虫属、异刺线虫属、兔唇蛔虫属、罗阿丝虫属、曼森线虫属、繆勒线虫属、板口线虫属、细颈线虫属、结节线虫属、胃线虫属、尖尾线虫属、副丝虫属、副蛔虫属、泡翼线虫属、原圆线虫属、鬃丝虫属、尾旋属、冠丝虫属、类圆线虫

属、圆线虫属、吸吮线虫属、弓蛔线虫属、弓蛔虫属、毛形线虫属、毛线线虫属、毛圆线虫属、鞭虫属、钩虫属以及吴策线虫属。

[0466] 在上述中,在感染上述这些动物的线虫中最常见的属是血矛线虫属、毛圆线虫属、胃线虫属、细颈线虫属、古柏线虫属、蛔虫属、仰口线虫属、结节线虫属、夏氏线虫属、鞭虫属、圆线虫属、毛线线虫属、网尾线虫属、毛细线虫属、异刺线虫属、弓蛔虫属、禽蛔虫属、尖尾线虫属、钩口线虫属、钩虫属、弓蛔线虫属以及副蛔虫属。这些线虫中的某些(比如细颈线虫属、古柏线虫属及结节线虫属)主要侵袭肠道,而其他(诸如血矛线虫属及胃线虫属)在胃中更普遍,而其他(诸如网尾线虫属)见于肺中。另外其他寄生虫可位于其他组织中,诸如心脏及血管、皮下及淋巴组织及其类似组织。

[0467] 预期由本发明及由本发明方法处理的吸虫包括(不限于)以下各属:重翼吸虫属(Alaria)、片吸虫属、侏形吸虫属、后睾吸虫属、并殖吸虫属及血吸虫属。

[0468] 预期由本发明及本发明的方法进行处理绦虫包括(不限于)以下各属:裂头属、复孔绦虫属、迭宫绦虫属及绦虫属。

[0469] 人类胃肠道中最常见的寄生虫属为钩口线虫属、板口线虫属、蛔虫属、类圆线虫属、毛形线虫属、毛细线虫属、鞭虫属及蛲虫属。在血液或胃肠道以外的其他组织及器官中所发现的其他医学上重要的寄生虫属为丝虫,诸如吴策线虫属、布鲁格丝虫属、盘尾属及罗阿丝虫属,以及龙线虫属及肠内蠕虫类圆线虫属及旋毛虫属的肠道外阶段。

[0470] 许多其他蠕虫属及种为本领域所已知,且也预期由本发明的化合物所处理。这些被极为详细地列举于《兽医临床寄生虫学教科书》(Textbook of Veterinary Clinical Parasitology)(第1卷, Helminths, E. J. L. Soulsby, F. A. Davis 公司, 美国宾夕法尼亚州费城);《蠕虫、节肢动物和原生动物的》(Helminths, Arthropods and Protozoa)(《门尼格的兽医寄生虫学和昆虫学》布舍瑞林、头孢维星、托拉菌素、头孢噻呋、司拉克丁、卡洛芬、莫昔克丁、氯舒隆、噻嘧啶、依立诺克丁、多拉克汀、司拉克丁、奈马克丁、阿苯达唑、坎苯达唑、芬苯达唑、氟苯达唑、甲苯达唑、奥芬达唑、奥苯达唑、帕苯达唑、四咪唑、左旋咪唑、噻烯氢噻啶、奥克太尔、莫仑太尔、三氯苯达唑、依西太尔、虱螨脲或蜕皮激素;甚至更优选地:恩氟沙星、吡喹酮、双羟萘酸噻嘧啶、非班太尔、喷沙西林、美洛昔康、头孢氨苄、卡那霉素、匹莫苯、克仑特罗、奥美拉唑、硫胺林、贝那普利、皮瑞普、头孢喹肟、氟苯尼考、布舍瑞林、头孢维星、托拉菌素、头孢噻呋、司拉克丁、卡洛芬、莫昔克丁、氯舒隆或噻嘧啶。

[0471] 一种组合特别值得注意,其中该其他活性成分具有与化学式 I 的化合物不同的作用部位。在某些情况下,与至少一种具有类似防治范围但具有不同作用部位的其他寄生无脊椎害虫防治活性成分的组合将尤其有利于抗性管理。因此,本发明的组合产品可包含杀虫有效量的化学式 I 的化合物及杀虫有效量的至少一种其他的寄生无脊椎害虫防治活性成分,该寄生无脊椎害虫防治活性成分具有类似防治范围但具有不同作用部位。

[0472] 本领域普通技术人员了解由于在环境中及在生理条件下化合物的盐与其相应非盐形式处于平衡状态,故盐亦具有非盐形式之生物学效用。因此,本发明的化合物(及与本发明的活性成分组合使用的活性成分)的多种盐可用于防治无脊椎害虫及动物寄生虫。盐包括与以下无机酸或有机酸形成的酸加成盐,诸如氢溴酸、盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、乙酸、丁酸、富马酸、乳酸、马来酸、丙二酸、草酸、丙酸、水杨酸、酒石酸、4- 甲苯磺酸或戊酸。本发明的化合物亦包括 N- 氧化物。因此,本发明包含本发明的化合物(包括其 N- 氧化物以及盐)

与其他活性成分(包括其 N- 氧化物以及盐)的组合。

[0473] 用于动物健康的组合物也可以含有本领域普通技术人员已知作为配制品辅助的配制助剂及添加剂(其中一些可视为也充当固体稀释剂、液体稀释剂或界面活性剂)。这些配制品助剂以及添加剂可控制:pH 值(缓冲剂)、加工期间的起泡(消泡剂如聚有机硅氧烷)、活性成分的沉降(悬浮剂)、黏第 6 版(6th Monnig's Veterinary Helminthology and Entomology))(E. J. L. Soulsby, Williams 和 Wilkins 公司, 美国麻里兰州巴尔的摩)中。

[0474] 本发明的这些化合物可以有效地抵抗一些动物体外寄生虫(例如,哺乳动物或鸟类的节肢动物体外寄生虫)。

[0475] 昆虫及螨害虫包括例如咀嚼虫(诸如苍蝇及蚊子)、螨、蜱、虱、跳蚤、蠕虫、寄生蝇及其类似物。

[0476] 成蝇包括例如角蝇或扰血蝇、马蝇或虻属、螫蝇或厩螫蝇、黑蝇或蚋属、鹿蝇或斑虻属、虱蝇或绵羊虱蝇及采采蝇或舌蝇属。寄生蝇蛆包括例如肤蝇或羊狂蝇及黄蝇属、丽蝇或绿蝇属、螺旋蛆或锥形蛆蝇、纹皮蝇或皮蝇属、羊毛虫及马胃蝇。蚊包括例如库蚊属、疟蚊属及伊蚊属。

[0477] 螨包括中气门目属,例如,巨刺螨属,比如鸡螨、鸡皮刺螨;痒螨或疥螨,比如疥螨科属,例如人疥螨(*Salpharcoptes scaphabiei*);兽疥螨,比如痒螨属,包括牛痒螨及羊痒螨;恙螨,例如恙螨属,例如北美恙螨、阿氏真恙螨。

[0478] 蜱包括例如软体蜱,包括隐喙蜱属,例如锐缘蜱属及钝缘蜱属;硬体蜱,包括硬蜱属,例如血红扇头蜱、变异革蜱、安德逊氏革蜱、美洲钝眼蜱、肩突硬蜱及其他扇头蜱属(包括先前的牛蜱属)。

[0479] 虱包括例如吸吮虱,例如禽虱属及牛羽虱属;咬虱,例如血虱属、长颚虱属及管虱属。

[0480] 跳蚤包括例如栲头蚤属,诸如犬蚤(犬栲头蚤)及猫蚤(猫栲头蚤);客蚤属,诸如东方鼠蚤(印鼠客蚤);以及蚤属,诸如人蚤(致痒蚤)。

[0481] 蠕虫包括例如臭虫科或例如普通床虱蠕(温带臭虫);锥猎蠕属,包括锥猎蠕,亦称为猎蠕;例如长红锥蠕及锥蠕属。

[0482] 通常,苍蝇、跳蚤、虱、蚊子、蚋、螨、蜱及蠕虫对家畜及伴侣动物领域造成巨大损失。节肢动物寄生虫还是人类公害且可在人类及动物中作为致病生物的载体。

[0483] 许多其他寄生无脊椎害虫为本领域中已知,并且也考虑由本发明的化合物进行处理。这些被非常详细地列举于《医学和兽医昆虫学》(Medical and Veterinary Entomology)(纽约和多伦多,约翰威立出版社(John Wiley and Sons),D. S. 科特尔(D. S. Kettle));《家畜的节肢动物害虫控制:技术综述(Control of Arthropod Pests of Livestock:A Review of Technology)(美国佛罗里达州布卡拉顿(Boca Raton, FL), CRC 出版社(CRC Press), R. O. 德鲁曼(R. O. Drummand)、J. E. 乔治(J. E. George)及 S. E. 昆兹(S. E. Kunz))中。

[0484] 本发明的化合物还可以有效地抵抗体外寄生虫包括:蝇比如扰血蝇(扰角蝇)(角蝇)、蚋属(黑蝇)、舌蝇属(采采蝇)、刺激齿股蝇(头蝇)、秋家蝇(秋家蝇)、家蝇(居家蝇)、简莫蝇(汗蝇)、虻属(马蝇)、牛皮蝇、纹皮蝇、丝光绿蝇、铜绿蝇(绿丽蝇)、丽蝇属(丽蝇)、原伏蝇属、羊狂蝇(鼻狂蝇)、库蠓属(蠓)、马虱蝇、肠胃蝇、赤尾胃蝇以及鼻胃蝇;虱比如牛毛虱(牛畜虱)、马毛虱、驴血虱、铲吻猫羽虱、具刺袋鼠虱(*Heterodoxus spiniger*)、棘颚虱以及

犬啮毛虱；羊蜱蝇比如绵羊虱蝇；以及螨比如痒螨属、人疥螨、牛痒螨、马脂螨、姬螯螨属、猫耳螨、恙螨属以及耳疥虫(耳螨)。

[0485] 本发明的处理通过已知的方式,诸如通过以例如片剂、胶囊、饮品、浸润制剂、颗粒剂、糊剂、大丸药、饲入方法(feed-through procedures)或栓剂形式的肠内给药;或诸如通过注射(包括肌内、皮下、静脉内、腹膜内)或植入肠胃外给药;或通过鼻腔给药。

[0486] 当本发明的化合物与其他生物学活性成分结合施用,它们可例如以独立组合物形式单独给药。在此情况下,这些生物学活性成分可同时或顺序给予。可替代地,这些生物学活性成分可为一种组合物的组分。

[0487] 本发明的化合物能以受控释放形式给予,例如以皮下或经口给药的缓释配制品形式给予。

[0488] 典型地,根据本发明的杀虫组合物包含本发明的化合物,可任选地与其他生物学活性成分或其N-氧化物或盐、一种或多种医药学上或兽医学上可接受的载体组合,这些载体包含关于所打算的给药途径(例如经口或肠胃外给药,诸如注射)且根据标准规范所选择的赋形剂及助剂。另外,合适载体是基于与组合物中一种或多种活性成分的兼容性来选择,包括诸如相对于pH值及水分含量的稳定性考虑。因此,值得注意的是保护动物免受寄生无脊椎动物害虫侵害的本发明的多种化合物,这些化合物杀寄生虫有效量的本发明化合物,可任选地与其他生物学活性成分及至少一种载体组合。

[0489] 对于包括静脉内、肌内及皮下注射的肠胃外给药而言,本发明的化合物能以悬浮液、溶液或乳液形式配制于油性或水性媒介物中,且可含有诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂的佐剂。

[0490] 本发明的化合物还可以配制为用于弹丸注射或持续输注。用于注射的医药组合物包括水溶性形式活性成分(例如活性化合物的盐)的水溶液,优选于含有如医药配制品领域内已知的其他赋形剂或助剂的生理学上兼容的缓冲液中。另外,这些活性化合物的悬浮液可在亲脂性媒介物中制备。适合的亲脂性媒介物包括脂肪油(诸如芝麻油)、合成脂肪酸酯(诸如油酸乙酯以及甘油三酸酯)或材料(诸如脂质体)。

[0491] 水性注射悬浮液可含有增加悬浮液黏度的物质,诸如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。用于注射的配制品可以单位剂型(例如于安瓿或多剂量容器中)呈现。可替代地,该活性成分在使用前可处于粉末形式以与合适的媒介物(例如无菌无热原质水)组构。

[0492] 除前述配制品之外,本发明的化合物还可配制成长效制剂。此类长效配制品可通过植入(例如皮下或肌内)或通过肌内或皮下注射给药。

[0493] 本发明的化合物可与合适的聚合物或疏水性材料(例如以具有药理学上可接受的油的乳液形式)、与离子交换树脂,或以略微可溶的衍生物(诸如(不限于)微溶性盐)形式经配制用于此给药途径。

[0494] 对于吸入给药而言,本发明的化合物可使用加压包装或雾化器及合适推进剂,以气雾剂喷雾形式例如(不限于)二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷或二氧化碳来递送。在加压气雾剂情况下,剂量单位可通过提供阀门以传递经计量的量来控制。

[0495] 用于在吸入器或吹入器中使用的例如明胶构成的胶囊及筒可配制为含有该化合物与合适粉剂基料(诸如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0496] 本发明的化合物可具有有利的药物代谢动力学及药效学特性,由经口给予以及摄

取而提供全身可用性。因此,在欲保护的动物摄取后,本发明的化合物在血流中的杀寄生虫有效浓度可保护所治疗的动物免受吸血害虫(诸如跳蚤、蜱以及虱)的侵害。因此,以经口给药形式(即除杀寄生虫有效量的本发明化合物之外,包含一种或多种选自黏合剂及适于经口给药的填充剂以及浓缩饲料载体的载体)保护动物免受寄生无脊椎害虫侵害的组合物是值得注意的。

[0497] 对于溶液(最易于吸收的可用形式)、乳液、悬浮液、糊剂、凝胶、胶囊、片剂、大丸剂、粉剂、颗粒剂、瘤胃滞留(rumen-retention)及饲料/水/舔块形式的经口给药,本发明的化合物可与本领域中已知的适于经口给予组合物的黏合剂/填充剂一起配制,诸如糖及糖衍生物(例如乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇)、淀粉(例如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉)、纤维素及衍生物(例如甲基纤维素、羧甲基纤维素、乙基羟基纤维素)、蛋白质衍生物(例如玉米素、明胶)及合成聚合物(例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮)。如果希望的话,可添加润滑剂(例如硬脂酸镁)、崩解剂(例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、海藻酸)及染料或颜料。糊剂及凝胶通常也含有胶黏剂(例如阿拉伯胶、海藻酸、膨润土、纤维素、黄原胶、胶状硅酸镁铝)以帮助使该组合物与口腔保持接触而非容易喷出。

[0498] 在一个实施方案中,本发明的组合物经配制成可咀嚼和/或可食用的产品(例如可咀嚼治疗剂或可食用片剂)。该产品将理想地具有所保护的动物所喜爱的口味、质地和/或香味,以便易于经口给予本发明的化合物。

[0499] 若该杀虫组合物呈浓缩饲料形式,则该载体典型地选自高性能饲料、饲料用谷物或蛋白浓缩物。此类含有浓缩饲料的组合物除杀寄生虫活性成分之外,还可包含促进动物健康或生长、改善用于屠宰或以其他方式对畜牧业有用的动物的肉类质量的添加剂。这些添加剂可包括例如维生素、抗生素、化疗剂、抑细菌剂、抑真菌剂、球虫抑制剂及激素。

[0500] 本发明的化合物还可使用例如常规的栓剂基质(诸如可可脂或其他甘油酯)配制成直肠组合物(诸如栓剂或保留灌肠剂)。

[0501] 用于本发明方法的配制品可以包括一种抗氧化剂,诸如BHT(丁基化羟基甲苯)。该抗氧化剂总体上以0.1-5百分比(wt/vol)的量存在。一些配制品要求一种增溶剂(诸如油酸)以溶解该活性试剂,特别是若包括多杀菌素时。用于这些倾倒入配制品中的常见铺展剂包括十四烷酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、饱和C₁₂-C₁₈脂肪醇的辛酸/癸酸酯、油酸、油醇酯、油酸乙酯、甘油三酯、硅油及二丙二醇甲基醚。用于本发明方法的倾倒入配制品是根据已知技术制备的。当这种倾倒入物为溶液时,使驱虫剂/杀虫剂与载体或媒介物混合,若需要时使用加热以及搅拌。助剂或其他成分可添加到活性剂与载体的混合物中,或它们可在添加该载体之前与该活性剂混合。处于乳液或悬浮液形式的倾倒入配制品类似地使用已知技术来制备。

[0502] 可以采用针对相对疏水性药物化合物的其他传递系统。脂质体及乳液是疏水性药物所用的传递媒介物或载体的熟知实例。另外,若需要,则可使用有机溶剂,诸如二甲亚砜。

[0503] 有效控制寄生无脊椎害虫所需的施用率(例如“杀虫有效量”)将取决于以下因素:有待控制的寄生无脊椎动物害虫的物种、害虫的生命周期、生命阶段、其大小、场所、季节(time of year)、宿主作物或动物、摄食行为、交配行为、环境湿度、温度及其类似因素。本领域普通技术人员可容易地确定所希望的寄生无脊椎害虫控制程度所需的杀虫有效量。

[0504] 总体上对于兽医学用途而言,本发明的化合物以杀虫有效量给予有待保护而免受寄生无脊椎害虫侵害的动物,特别是恒温动物。

[0505] 杀虫有效量是实现可观测程度的减低目标寄生无脊椎害虫出现率或活力的效果所需的活性成分的量值。本领域普通技术人员应了解杀虫有效量可关于对本发明的方法有用的多种化合物及组合物、所希望的杀虫效果及持续时间、目标寄生无脊椎害虫物种、有待保护的动物、施用模式及其类似物而变化,并且实现特定结果所需的量可经由简单实验来确定。

[0506] 对于经口或肠胃外为动物给药,以合适时间间隔给予的本发明组合物的剂量典型地在约 0.01mg/kg 至约 100mg/kg 且优选约 0.01mg/kg 至约 30mg/kg 动物体重的范围内。

[0507] 本发明的组合物给予动物的合适时间间隔范围为约每日一次至约每年一次。范围为约每周一次至约每 6 个月一次的给药时间间隔是值得注意的。每月一次的给药时间间隔(即每月向动物给予化合物一次)是特别值得注意的。

[0508] 以下实例说明(但不限制)本发明。

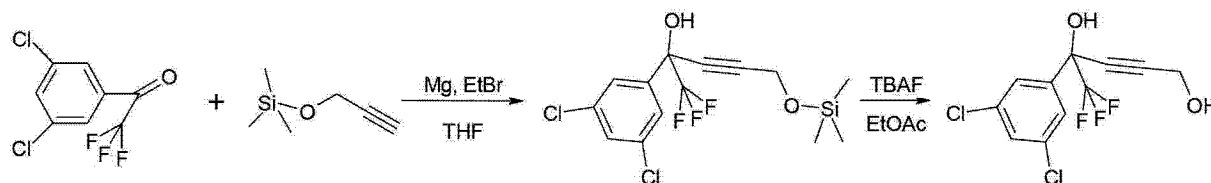
[0509] 本节使用以下缩写:s=单峰;bs=宽峰;d=二重峰;dd=双二重峰;dt=双三重峰;t=三重峰;tt=三三重峰;q=四重峰;sept=七重峰;m=多重峰;Me=甲基;Et=乙基;Pr=丙基;Bu=丁基;RT=滞留时间;MH⁺=分子阳离子。

[0510] 制备实例

[0511] 以下制备实例叙述式 I 化合物及其中间产物的合成。

[0512] 实例 P1: 4-(3,5-二氯-苯基)-5,5,5-三氟-戊-2-炔-1,4-二醇

[0513]

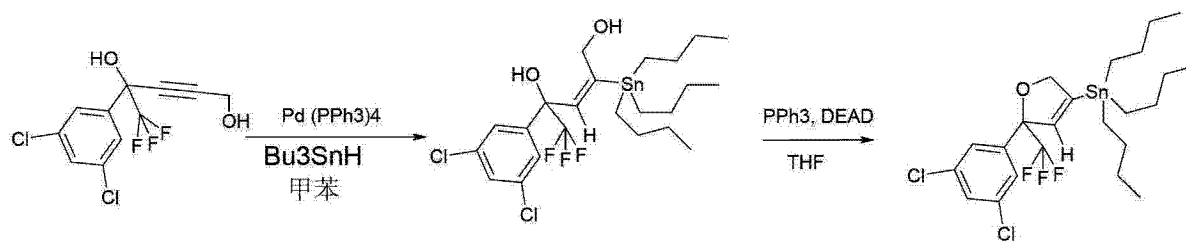


[0514] 在氩气下及在室温下,镁(520 毫克)在无水的四氢呋喃(50 毫升)中的溶液在搅拌中被加入乙基溴(1.7 毫升)。在室温下搅拌 2 小时之后,将溶液冷却至 0° C 且加入三甲基-丙-2-炔氧基-硅烷(3.1 毫升)。允许溶液加温至室温,然后在 40 分钟后,将其再度冷却至 0° C。对此冷却的溶液加入 1-(3,5-二氯-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮(5 克)(Journal of Physical Organic Chemistry[物理有机化学](1989),2(4),363-6)。在 0° C 搅拌溶液 1 小时。将混合物用饱和的氯化铵骤冷并且然后用二乙醚萃取。合并的有机萃取物经硫酸镁干燥并浓缩。然后将残留物溶于乙酸乙酯(60 毫升)中并且在氩气下及室温下搅拌溶液。加入溶液四丁基铵氟化物(21 毫升的在四氢呋喃中的 1M 溶液)。搅拌溶液 1 小时,然后允许其在室温下静置 21 小时。用饱和氯化铵使混合物骤冷,然后用二乙醚萃取。混合的有机萃取物经硫酸镁干燥并且浓缩。残留物于硅胶上经色谱法纯化(洗脱液:庚烷/乙酸乙酯 1:0 至 7:3)而得到为无色油的 4-(3,5-二氯-苯基)-5,5,5-三氟-戊-2-炔-1,4-二醇(3.798 克)。

[0515] ¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.61 (m, 2H)、7.43 (t, J=1.83Hz, 1H)、4.44 (m, 2H)、3.45 (s, 1H) ppm。

[0516] 实例 P2: 三丁基-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢-呋喃-3-基]-锡烷

[0517]

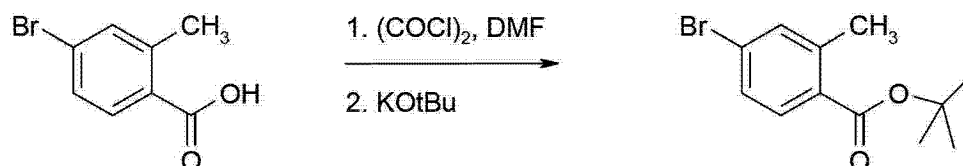


[0518] 在氩气下对 4-(3,5-二氯-苯基)-5,5,5-三氟-戊-2-炔-1,4-二醇(2.5 克)于甲苯中的溶液加入肆(三苯基膦)钯(190 毫克)及三丁基锡氢化物(2.25 毫升)。搅拌反应混合物 45 分钟,然后在真空下蒸发溶剂。然后将残留物与三苯基膦(2.19 克)溶解到无水四氢呋喃(50 毫升)中,在 0° C 及在氩气下搅拌溶液。慢慢将偶氮二羧酸二乙酯(1.31 毫升)加入溶液中。在 0° C 搅拌混合物 90 分钟,然后在真空下蒸发溶剂。使残留物于乙腈及庚烷间分层,用庚烷冲洗乙腈部分两次。经合并的庚烷萃取物被合并且蒸发而得到一种残留物,将残留物于硅胶上经色谱法纯化(洗脱液:庚烷)而得到为无色油的三丁基-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢-呋喃-3-基]-锡烷(1.587 克)。

[0519] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.43 (m, 2H)、7.34 (d, $J=1.83\text{Hz}$, 1H)、5.93 (t, $J=2.57\text{Hz}$, 1H)、5.02-4.89 (2xdd, $J=2.6$ 及 13.6 及 1.8Hz , 2H)、1.52-1.46 (m, 6H)、1.34-1.28 (m, 6H)、1.03-0.99 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 6H)、0.89 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 9H) ppm。

[0520] 实例 P3:4-溴-2-甲基-苯甲酸叔丁酯的制备

[0521]

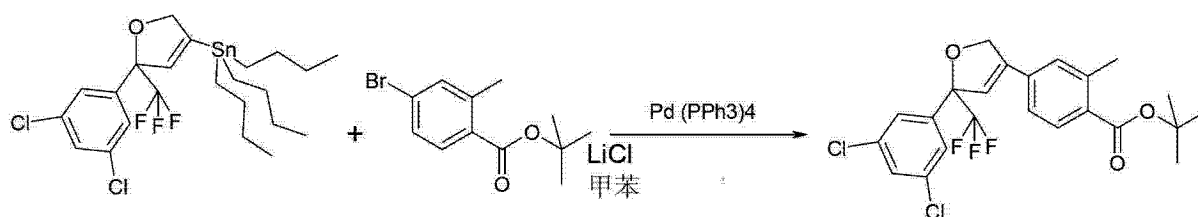


[0522] 将 4-溴-2-甲基-苯甲酸(商购的)(50 克)悬浮于二氯甲烷(500 毫升)。将催化剂量的 N,N-二甲基甲酰胺(“DMF”)及草酰氯(23 毫升)加入该悬浮液中。在环境温度搅拌反应混合物 3 小时。使反应混合物浓缩且将残留物溶于无水四氢呋喃(800 毫升)中。将溶液冷却至 2° C 且在 5-10° C 滴加入叔丁氧化钾(39.2 克)于无水四氢呋喃(300 毫升)中的溶液内。在环境温度搅拌反应混合物 30 分钟,然后倒入冰与水混合物中。用乙酸乙酯萃取混合物。用水冲洗有机萃取物,经硫酸钠干燥并且浓缩而得到黄色油的 4-溴-2-甲基-苯甲酸叔丁酯(65.3 克)。

[0523] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.70 (d, 1H)、7.40 (s, 1H)、7.35 (d, 1H)、2.58 (s, 3H)、1.60 (s, 9H)。

[0524] 实例 P4:4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢-呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯

[0525]

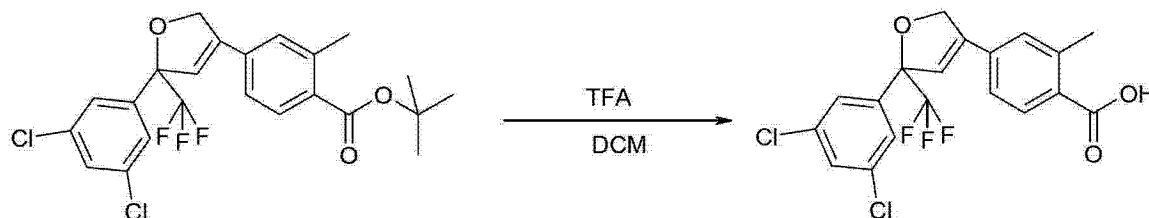


[0526] 在氩气下对三丁基-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢-呋喃-3-基]-锡烷(1.587克)于甲苯(15毫升)中的溶液内顺序地加入4-溴-2-甲基-苯甲酸叔丁酯(630毫克)、氯化锂(600毫克),然后加入肆(三苯基膦)钯(110毫克)。在100°C及在氩气下使反应回流3小时30分钟。允许反应冷却至室温,然后再3小时,加入更多的肆(三苯基膦)钯(45毫克)。使溶液再回流1小时45分钟,然后停止反应。将混合物冷却至室温,然后在真空中蒸发溶剂而得到残留物,残留物于硅胶上经色谱法纯化(洗脱液:庚烷\二乙醚自1:0至9:1)而得到为白色固体之4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢-呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯(704毫克)。于庚烷/乙酸乙酯中再结晶而提供白色结晶,熔点=160-162°C。

[0527] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.83(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、7.50(m, 2H)、7.38(t, $J=1.4\text{Hz}$, 1H)、7.22(m, 2H)、6.39(m, 1H)、5.32(dd, $J=2.2$ 及 12.5Hz , 1H)、5.20(m, 1H)、2.59(s, 3H)、1.61(s, 9H) ppm。

[0528] 实例 P5: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢-呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸

[0529]

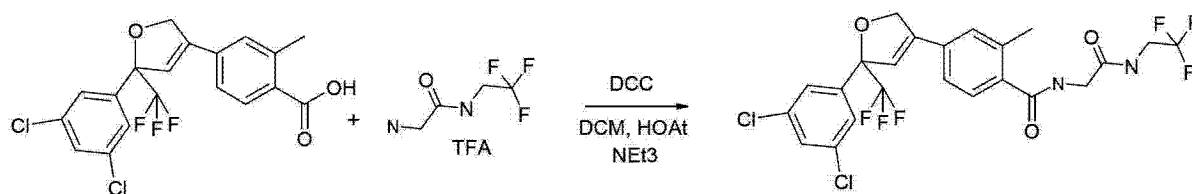


[0530] 对4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢-呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯(322毫克)于二氯甲烷(8毫升)中的溶液加入三氟乙酸(0.5毫升)。在室温下搅拌反应混合物3小时30分钟,然后在真空中浓缩溶液而得到为白色泡沫的4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢-呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸(200毫克)。

[0531] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 8.07(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H)、7.49(m, 2H)、7.39(t, $J=1.4\text{Hz}$, 1H)、7.3-7.26(m, 2H)、6.46(m, 1H)、5.34(dd, $J=2.2$ 及 12.5Hz , 1H)、5.22(m, 1H)、2.67(s, 3H) ppm。

[0532] 实例 P6 (来自表 A 的化合物 A1): 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-N-[(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-乙基]-苯甲酰胺

[0533]



[0534] 在环境温度下,将4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢-呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸(50毫克)于二氯甲烷(2毫升)中的溶液在经过搅拌后被加入三乙胺(0.04毫升)中。然后在氩气下搅拌溶液5分钟且加入2-氨基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-乙酰胺之三氟乙酸盐(39毫克,根据JP2009173621制备)。对此溶液加入1-羟基氮杂苯并三唑(18毫克),然后加入N,N'-二环己基碳二亚胺(27毫克)。搅拌溶液80分钟,然

后允许其在环境温度下静置 3 天。在真空中浓缩溶液,然后使粗制残留物先于硅胶上经色谱法纯化(洗脱液:庚烷/乙酸乙酯,自 1:0 至 6:4)。进一步使残留物再结晶并且通过制备性 HPLC 再纯化而得到为白色固体的 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-N-[(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基]-苯甲酰胺(30 毫克)。

[0535] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.49 (m, 2H)、7.44 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$)、7.38 (m, 1H)、7.26-7.22 (m, 2H)、7.00 (m, 1H)、6.69 (m, 1H)、6.39 (m, 1H)、5.32 (dd, $J=2.2$ 及 12.5Hz , 1H)、5.19 (m, 1H)、4.22 (d, $J=5.14\text{Hz}$, 2H)、4.00-3.92 (m, 2H)、2.47 (s, 3H) ppm。

[0536] 以类似方式,使用三氟乙酸盐(S)-4-氨基-2-乙基-异恶唑烷-3-酮及 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐及 1-羟基氮杂苯并三唑作为偶联剂,可制备 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-N-((S)-2-乙基-3-氧基-异恶唑烷-4-基)-2-甲基-苯甲酰胺(来自表 A 的化合物 A16)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.49-7.48 (m, 3H)、7.38 (m, 1H)、7.27-7.21 (m, 2H)、6.43 (s, 1H)、6.39 (s, 1H)、5.32 (dd, $J=2.2$ 及 12.4Hz , 1H)、5.18 (bd, 1H, $J=12.2\text{Hz}$)、5.00 (t, 1H, $J=8.07\text{Hz}$)、4.88-4.82 (m, 1H)、4.08-4.03 (m, 1H)、3.75-3.62 (m, 2H)、2.49 (s, 3H)、1.27 (m, 3H) ppm。 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376MHz): -78.13 ppm。

[0537] 以类似方式,使用 2-氯-6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-烟酸作为起始材料以及 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐及 1-羟基氮杂苯并三唑作为偶联剂,可以制备 2-氯-6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-N-[(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基]-烟碱酰胺(来自表 F 的化合物 F1)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 8.16 (d, 1H, $J=7.70\text{Hz}$)、7.49 (m, 2H)、7.46-7.43 (m, 2H)、7.39 (t, 1H, $J=1.83\text{Hz}$)、6.81 (m, 1H)、6.69 (m, 1H)、5.40 (dd, $J=2.2$ 及 13.2Hz , 1H)、5.27 (bd, 1H, $J=13.2\text{Hz}$)、4.26 (d, 2H, $J=5.14\text{Hz}$)、4.02-3.94 (m, 2H) ppm。 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376MHz): -77.88 及 -72.44 ppm。

[0538] 以类似方式,使用 2-氯-6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-烟酸作为起始材料,以 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐及 1-羟基氮杂苯并三唑作为偶联剂,可制备 1,1-二氧基-1 λ *6*-硫杂环丁烷-3-基胺、2-氯-6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-N-(1,1-二氧基-1 λ *6*-硫杂环丁烷-3-基)-烟碱酰胺的三氟乙酸盐(来自表 F 的化合物 F2)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 8.20 (d, 1H, $J=8.07\text{Hz}$)、7.50-7.46 (m, 3H)、7.40-7.37 (m, 2H)、6.82 (m, 1H)、5.40 (dd, $J=2.2$ 及 13.2Hz , 1H)、5.28 (bd, 1H, $J=13.2\text{Hz}$)、4.96-4.90 (m, 1H)、4.67-4.61 (m, 2H)、4.12-4.09 (m, 2H) ppm。 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376MHz): -77.87 ppm。

[0539] 实例 P7: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酰胺

[0540]

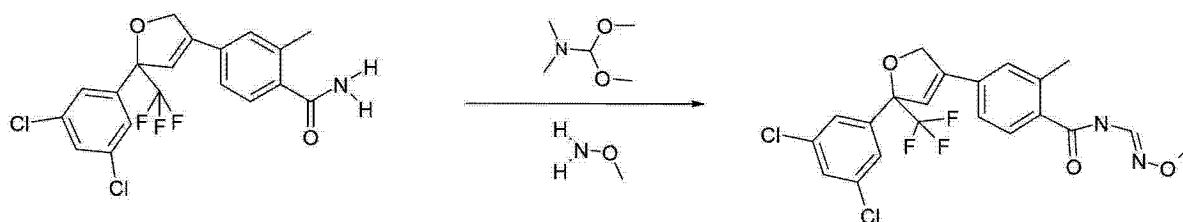


[0541] 将 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲

酸(330毫克)溶液悬浮于二氯甲烷(4毫升)。将催化剂量的N,N-二甲基甲酰胺(“DMF”)及草酰氯(0.08毫升)加入该悬浮液中。在环境温度下搅拌反应混合物1小时。浓缩反应混合物,将残留物溶于无水四氢呋喃(4毫升)。向该溶液加入一种氢氧化铵溶液(2毫升,25%)。在环境温度下搅拌反应混合物1小时。然后通过添加水而骤冷且用乙酸乙酯萃取。用水冲洗有机萃取物,用硫酸钠干燥并且在真空中浓缩。用二异丙醚(约0.1毫升)及戊烷(1毫升)处理粗制残留物。在室温下搅拌混合物30分钟,然后过滤沉淀,用戊烷冲洗两次并且在真空中干燥而得到呈亮红色固体的标题化合物(308毫克)。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.49(m, 3H)、7.48(m, 1H)、7.27-7.21(m, 2H)、6.38(s, 1H)、5.74(bs, 2H)、5.32(dd, J=2.2及12.4Hz, 1H)、5.20(bd, 1H, J=12.2Hz)、2.53(s, 3H)ppm。¹⁹F-NMR(CDCl₃, 376MHz): -78.14ppm。

[0542] 实例P8(来自表A的化合物A86): (E)-4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-N-[(甲氧基亚氨基)甲基]-2-甲基苯甲酰胺

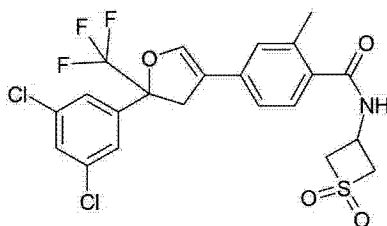
[0543]



[0544] 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酰胺(100毫克)及N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(4.2毫升)的溶液在氩气下回流30分钟,然后使该溶液在真空中浓缩。使残留物溶于1,4-二恶烷(2毫升),加入甲氧基胺盐酸盐(56毫克)及氢氧化钠(58毫克)于水(1.6毫升)与乙酸(1.6毫升)中的溶液内。使溶液在室温下搅拌1小时。然后藉通过加水予以骤冷且用甲基叔丁醚萃取。用水冲洗混合的有机萃取物,使其干燥(Na₂SO₄)及予以蒸发。进行快速色谱法(以环己烷:EtOAc冲提)提供了78毫克标题化合物。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 8.5(m, 1H)、7.8(m, 1H)、7.55-7.48(m, 3H)、7.40(m, 1H)、7.32-7.25(m, 3H)、6.42(m, 1H)、5.32(dd, 1H)、5.20(bd, 1H)、3.9(s, 3H)、2.53(s, 3H)ppm。

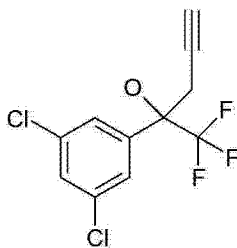
[0545] 实例P9(来自表D的化合物D24): 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢呋喃-3-基]-N-(1,1-二氧基-1λ⁶-硫杂环丁烷-3-基)-2-甲基-苯甲酰胺

[0546]



[0547] 步骤A: 2-(3,5-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-戊-4-炔-2-醇

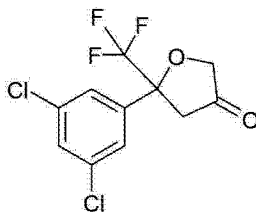
[0548]



[0549] 在 0° C 及在氩气下,将 n-BuLi(15.7 毫升,1.5 当量)滴加入二异丙基胺(2.62 毫升,1.5 当量)于四氢呋喃(40 毫升)中的溶液内。搅拌反应混合物 10 分钟,冷却至 -20° C。然后,滴加三甲基甲硅烷基丙炔(2.21 毫升,1.2 当量)。然后在 -20° C 搅拌反应混合物 90 分钟。允许反应混合物冷却至 -78° C,并且滴加 1-(3,5-二氯-苯基)-2,2,2-三氟乙酮(3 克,12.35 毫摩尔)于四氢呋喃(20 毫升)中的溶液。允许反应混合物加温至室温并且搅拌两小时 30 分钟。然后通过添加饱和含水氯化铵进行骤冷并且用乙酸乙酯萃取。用盐水冲洗合并的有机萃取物,进行干燥 (Na₂SO₄) 并且蒸发。然后将粗制残留物再溶于甲醇(60 毫升)中,用碳酸钾(3.4 克,2 当量)处理。搅拌反应混合物 3 小时,然后过滤并且蒸发。进行快速色谱法(以环己烷:EtOAc (9/1) 洗脱)而提供 1.896 克(54%)标题化合物。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.51-7.468 (m, 2H)、7.45-7.38 (m, 1H)、3.18-2.96 (m, 3H)、2.16-2.11 (m, 1H) ppm。¹⁹F-NMR(CDCl₃, 376MHz): -79.02ppm。

[0550] 步骤 B: 5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-二氢呋喃-3-酮

[0551]

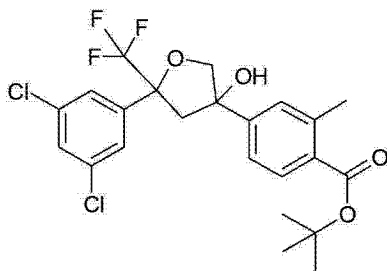


[0552] 在氩气下,依序将 5-溴-1-氧基-烟酸甲酯(3.00 克,1.5 当量)(根据 AstraZenecaSB; AstraZenecaUK Ltd Patent W02005/26149 加以制备)、三氟甲磺酰亚胺(triflimide)(2.66 克,1.1 当量)及 Ph₃PAuNTf₂(338 毫克,2.5 摩尔%)加入 2-(3,5-二氯-苯基)-1,1,1-三氟-戊-4-炔-2-醇(2.44 克,8.6 毫摩尔)于 1,2-二氯乙烷(86 毫升)中的溶液。在室温下搅拌反应混合物过夜。然后将其在真空中浓缩。进行柱色谱洗脱(用环己烷:乙酸乙酯(92/8)洗脱)提供了 952 毫克预期的化合物(37%)。

[0553] ¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.46-7.40 (m, 3H)、4.37 (d, 1H)、4.24 (d, 1H)、3.26 (d, 1H)、2.87 (d, 1H) ppm。¹⁹F-NMR(CDCl₃, 376MHz): -79.42ppm。

[0554] 步骤 C: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-3-羟基-5-三氟甲基-四氢呋喃-呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯

[0555]

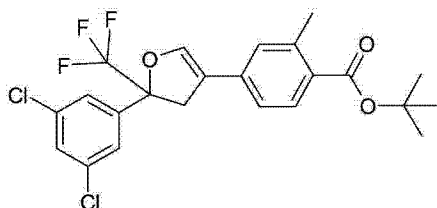


[0556] 在氩气下及 -100°C ，对 4-溴-2-甲基-苯甲酸叔丁酯 (234 毫克, 1.2 当量) 于四氢呋喃 (2.6 毫升) 中的溶液内于 5 分钟内滴加入 $n\text{-BuLi}$ (0.62 毫升, 1.2 当量)。允许反应混合物于 -100°C 静置 20 分钟。滴加 5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-二氢呋喃-3-酮 (215 毫克, 0.72 毫摩尔) 于 1.0 毫升四氢呋喃中的溶液。在此温度搅拌 1 小时。使用水使反应混合物骤冷并且用乙酸乙酯萃取。然后用盐水冲洗混合的有机萃取物, 干燥 (Na_2SO_4) 并且蒸发。进行柱色谱洗脱 (用环己烷: 乙酸乙酯 (9/1) 冲提) 提供了 62 毫克 (17%) 的预期的化合物。

[0557] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.77 (d, 1H)、7.52–7.32 (m, 3H)、7.22 (s, 1H)、7.15 (dd, 1H)、4.26 (d, 1H)、4.00 (d, 1H)、3.16 (dd, 1H)、2.95 (s, 1H)、2.81 (d, 1H)、2.54 (s, 3H)、1.58 (bs, 9H) ppm。

[0558] 步骤 D: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基苯甲酸叔丁酯

[0559]



[0560] 在氩气下及 -78°C ，对 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-3-羟基-5-三氟甲基-四氢呋喃-呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯 (62 毫克, 0.12 毫摩尔) 于二氯甲烷 (1.2 毫升) 中的溶液用亚硫酸氯 (26 μL , 3 当量) 处理, 继而用三乙胺 (0.13 毫升, 7.5 当量) 处理。在 -78°C 搅拌反应混合物, 直到完全消耗起始材料为止。用水使反应混合物骤冷且用 EtOAc 萃取。然后, 用盐水冲洗合并的有机萃取物, 干燥 (Na_2SO_4) 并且蒸发。进行柱色谱洗脱 (以环己烷: 乙酸乙酯 (95/5) 洗脱) 而提供标题化合物与其异构物以 3:2 比率的混合物。

[0561] 步骤 D': 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢呋喃-3-基]-2-乙基苯甲酸叔丁酯

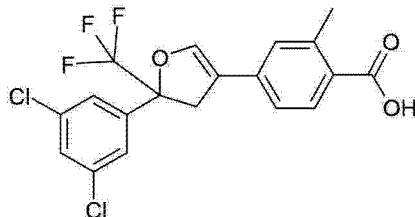
[0562] 在氩气下及 -78°C ，三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (0.74 毫升, 于 Et₂O 中 2.0M, 2.2 当量) 于二甲氧基乙烷 (4 毫升) 中的溶液用 MeLi (0.92 毫升, 于 Et₂O 中 1.6M, 2.2 当量) 处理。在 -78°C 经过 15 分钟之后, 将 4-[3-(3,5-二氯苯基)-4,4,4-三氟-3-羟基丁酰基]-2-甲基苯甲酸叔丁酯 (321 毫克, 0.67 毫摩尔) 于二甲氧基乙烷 (2+0.7 毫升) 中的溶液加入反应混合物, 将其在 -78°C 搅拌 1 小时, 然后加温至室温。让反应混合物在此温度下搅拌 2 小时。然后通过添加 AcOH (85 μL , 2.2 当量) 使反应混合物骤冷并且加入 TBAF 于 THF 中的 1M 溶液 (2 毫升, 3 当量)。让反应混合物静置过夜。通过添加水使反应混合物骤

冷并且用乙酸乙酯萃取。将经合并的有机层干燥 (Na_2SO_4) 并且蒸发。进行快速色谱法 (使用环己烷: 乙酸乙酯 (98/2) 冲提) 而提供呈浅黄色油的 85 毫克标题化合物 (27%), 静置时会固化。

[0563] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.79 (d, 1H)、7.52-7.45 (m, 2H)、7.43-7.37 (m, 1H)、7.08 (dd, 1H)、7.05 (s, 1H)、7.01 (s, 1H)、3.74 (dd, 1H)、3.31 (dd, 1H)、2.56 (s, 3H)、1.60 (bs, 9H) ppm。 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376MHz): -80.85 ppm。

[0564] 步骤 E: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸

[0565]

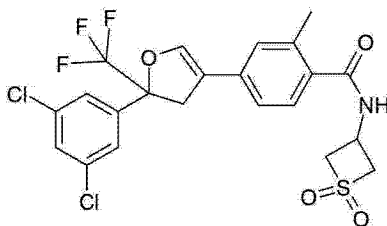


[0566] 在室温下, 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯 (35 毫克, 0.074 毫摩尔) 于二氯甲烷 (0.4 毫升) 中的溶液经三氟乙酸 (0.055 毫升, 10 当量) 处理。搅拌反应混合物 6 小时。在真空中除去挥发物。进行快速色谱法 (以环己烷: 乙酸乙酯 (7/3) 冲提) 而提供 23 毫克标题化合物 (74%)。

[0567] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 8.03 (d, 1H)、7.52-7.46 (m, 2H)、7.45-7.39 (m, 1H)、7.16 (dd, 1H)、7.11 (s, 1H)、7.08 (s, 1H)、3.77 (dd, 1H)、3.33 (dd, 1H)、2.65 (s, 3H) ppm。 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376MHz): -80.82 ppm。

[0568] 步骤 F: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢呋喃-3-基]-N-(1,1-二氧基-1 λ -6*-硫杂环丁烷-3-基)-2-甲基-苯甲酰胺

[0569]



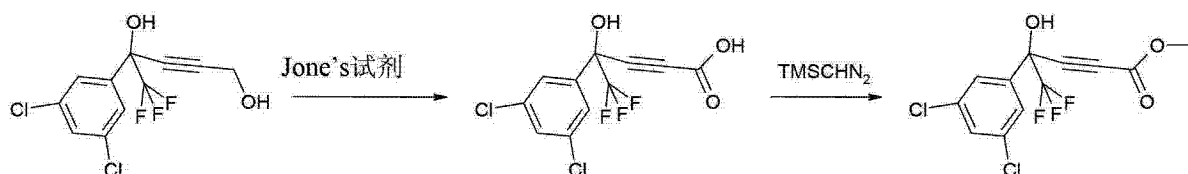
[0570] 将 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸 (23 毫克, 0.055 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (0.6 毫升) 中, 并且加入草酰氯 (22 μL , 5 当量)。加入一滴二甲基甲酰胺作为催化剂, 并且在室温下搅拌反应混合物 18 小时。蒸发挥发物而提供预期的酸氯化物。将残留物溶于二氯甲烷中。加入三乙胺 (17 μL , 2.2 当量), 继而加入 1,1-二氧基-1 λ -6*-硫杂环丁烷-3-基胺的三氟乙酸盐 (14 毫克, 1.05 当量)。然后在室温下搅拌反应混合物 5 小时。通过添加水使反应骤冷并且用乙酸乙酯萃取。经合并的有机层经盐水冲洗, 干燥 (Na_2SO_4) 并且蒸发。进行快速色谱法 (以环己烷: 乙酸乙酯 (7/3) 冲提) 而提供标题化合物。

[0571] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.51-7.47 (m, 2H)、7.42 (t, 1H)、7.36 (d, 1H)、7.13-7.07 (m, 2H)、7.03-6.98 (m, 1H)、6.46 (d, 1H)、4.94-4.74 (m, 1H)、4.63-4.58 (m,

2H)、4.07-3.98(m, 2H)、3.74(dd, 1H)、3.31(dd, 1H)、2.46(s, 3H) ppm。 ^{19}F -NMR(CDCl_3 , 376MHz): -80.87 ppm。m. p. = 211-213 $^{\circ}$ C。

[0572] 实例 P10: 4-(3,5-二氯-苯基)-5,5,5-三氟-4-羟基-戊-2-炔酸甲酯

[0573]



[0574] 步骤 A:

[0575] 在 0 $^{\circ}$ C 及在氩气下, 将 4-(3,5-二氯-苯基)-5,5,5-三氟-戊-2-炔-1,4-二醇 (1.8 克) 于丙酮 (90 毫升) 中的溶液缓慢加入 Jones' 试剂的溶液 (9 毫升) 中。溶液变成棕色, 并且 90 分钟后于 0 $^{\circ}$ C 加入更多 Jones' 试剂 (0.8 毫升)。搅拌溶液再 4 小时, 然后用水稀释。用乙酸乙酯萃取混合物, 用偏亚硫酸氢钠溶液冲洗混合物, 用硫酸镁干燥并且浓缩而得到呈无色油的 4-(3,5-二氯-苯基)-5,5,5-三氟-4-羟基-戊-2-炔酸 (1.839 克)。 ^{19}F -NMR(CDCl_3 , 376MHz): -79.61 ppm。

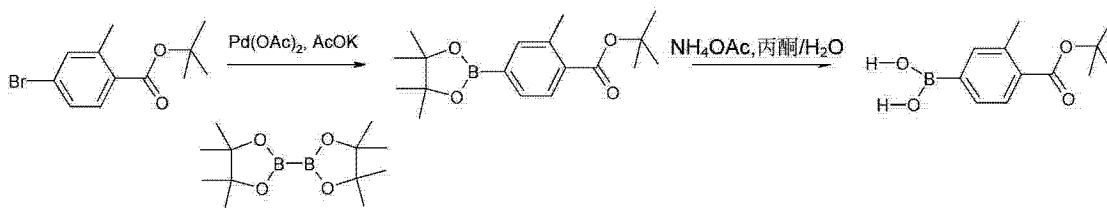
[0576] 步骤 B:

[0577] 在氩气下及 0 $^{\circ}$ C 下, 对 4-(3,5-二氯-苯基)-5,5,5-三氟-4-羟基-戊-2-炔酸 (1.345 克) 于甲苯/MeOH(27 及 9 毫升) 中的溶液缓慢加入 TMSCHN₂ (3.3 毫升, 2M 于己烷中) 溶液。反应是放热反应且观察到释出一些气体。0 $^{\circ}$ C 搅拌溶液 4 小时, 然后加入乙酸 (2 毫升)。然后在真空下蒸发溶剂而得到粗制残留物。残留物于硅胶上经色谱法纯化 (洗脱液: 庚烷/乙酸乙酯 1:0 至 8:2) 而得到呈白色固体的 4-(3,5-二氯-苯基)-5,5,5-三氟-4-羟基-戊-2-炔酸甲酯 (1.2 克)。 ^1H -NMR(CDCl_3 , 400MHz): 7.60(m, 2H)、7.46(s, 1H)、3.87(s, 3H) ppm。

[0578] 实例 P11: 2-甲基-4-(硼酸)-苯甲酸叔丁酯

[0579] 步骤 1 及 2:

[0580]



[0581] 步骤 A:

[0582] 对 4-溴-2-甲基-苯甲酸叔丁酯 (5 克) 于 DMF (70 毫升) 中的溶液顺序加入 4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']二[[1,3,2]二氧杂硼杂环戊基] (4.68 克)、乙酸钾 (5.43 克) 以及乙酸钡 (124 毫克)。在室温下搅拌反应混合物 2 天, 然后加入更多乙酸钡 (124 毫克), 在 80 $^{\circ}$ C 搅拌混合物。6 小时之后, 加入更多乙酸钡 (124 毫克), 在 80 $^{\circ}$ C 搅拌反应混合物 18 小时。然后, 再度将 4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']二[[1,3,2]二氧杂硼杂环戊基] (2.35 克)、乙酸钾 (2.7 克) 以及乙酸钡 (124 毫克) 加入该反应混合物中。在 80 $^{\circ}$ C 搅拌 6 小时后, 再添加乙酸钡 (250 毫克), 在 80 $^{\circ}$ C 搅拌反应混合物 18 小时。然后让反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释。用盐水及 HCl (1N) 冲洗有机层。然

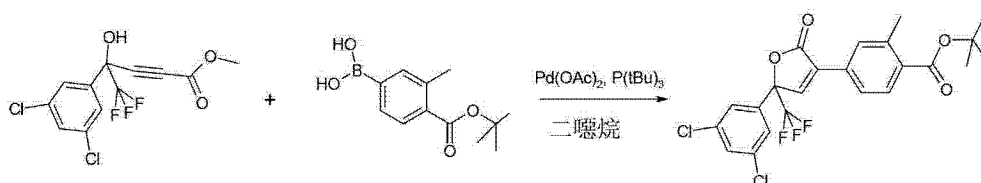
后用硫酸镁干燥、过滤、在真空下浓缩而获得粗制残留物,直接供下一道步骤使用。

[0583] 步骤 B:

[0584] 在室温下对 2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊基-2-基)-苯甲酸叔丁酯(1.6克)于水/丙酮(16/32毫升)中的溶液加入乙酸铵(1.02克),然后加入过碘酸钠(3.1克)。在室温下搅拌反应5小时,然后用乙酸乙酯及1NHCl溶液稀释。用乙酸乙酯萃取水溶液。用硫酸钠干燥混合的有机溶液,予以过滤及在真空中浓缩。粗制残留物于硅胶上经色谱法纯化(洗脱液:庚烷/乙酸乙酯,1:1)而得到呈白色固体之2-甲基-4-(硼酸)-苯甲酸叔丁酯(750毫克)。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):7.82(d, J=7.70Hz,1H)、7.59-7.57(m,2H)、2.59(s,3H)、1.60(s,9H)ppm。

[0585] 实例 P12:4-[5-(3,5-二氯-苯基)-2-氧基-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯

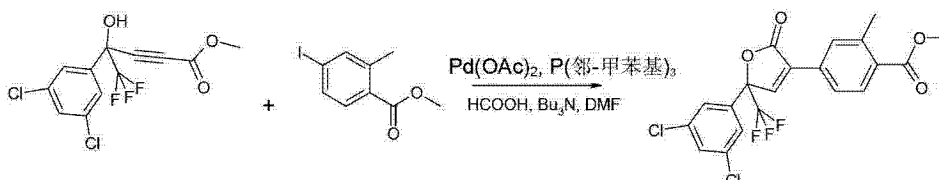
[0586]



[0587] 在氩气下对 4-(3,5-二氯-苯基)-5,5,5-三氟-4-羟基-戊-2-炔酸甲酯(690毫克)及 2-甲基-4-(硼酸)-苯甲酸叔丁酯(750毫克)于 1,4-二恶烷(10毫升)中的溶液顺序加入乙酸(0.01毫升)、乙酸钡(16毫克)以及三(叔丁基)膦(0.03毫升)。在氩气下使反应回流1小时,然后在室温下搅拌18小时。然后加入更多乙酸钡(17毫克)、三(叔丁基)膦(0.03毫升)及乙酸(0.04毫升)。使反应回流4小时,然后再加入更多乙酸钡(20毫克)。加入三环己基膦溶液(0.18毫升,20wt.%于甲苯中),使溶液回流45分钟。再加入更多2-甲基-4-(硼酸)-苯甲酸叔丁酯(200毫克),并且将该反应在室温下搅拌18小时。然后回流2小时,并且允许其冷却至室温。在真空中浓缩反应。粗制残留物于硅胶上经色谱法纯化(洗脱液:庚烷/二氯甲烷7:3)而得到呈无色油的4-[5-(3,5-二氯-苯基)-2-氧基-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯(499毫克)。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):7.89(d, J=8.07Hz,1H)、7.80(s,1H)、7.76(m,2H)、7.54(m,2H)、7.49(m,1H)、2.62(s,3H)、1.61(s,9H)。

[0588] 实例 P13:4-[5-(3,5-二氯-苯基)-2-氧基-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯

[0589]

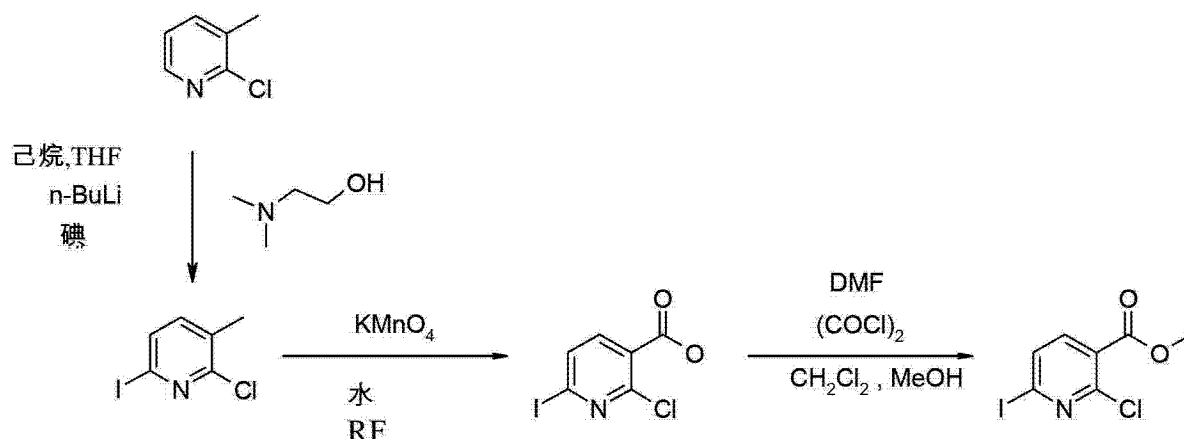


[0590] 在氩气下,对 4-(3,5-二氯-苯基)-5,5,5-三氟-4-羟基-戊-2-炔酸甲酯(200毫克)及三丁基胺(0.49毫升)于 DMF(1.2毫升)中的溶液顺序加入 4-碘-2-甲基-苯甲酸甲酯(404毫克)、乙酸钡(14毫克)、三(邻-甲苯基)膦(36毫克)。30分钟之后,加入甲酸(0.06毫升)。在氩气下搅拌反应,然后在 70°C 加热1小时。通过添加水及 EtOAc 使反

应骤冷。将该混合物用二乙醚、水萃取,用硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。粗制残留物于硅胶上经色谱法纯化(洗脱液:庚烷/二乙醚 7:3)而获到呈橙色油的 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-2-氧基-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯(84 毫克)。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.99(d, J=8.80Hz, 1H)、7.83(s, 1H)、7.76(m, 2H)、7.54(m, 2H)、7.49(m, 1H)、3.93(s, 3H)、2.66(s, 3H)ppm。

[0591] 实例 P14: 2-氯-6-碘-烟酸甲酯的制备

[0592]



[0593] 步骤 A:

[0594] 将 2-(二甲基氨基)-乙醇(20.5 毫升)溶于己烷(150 毫升),在氩气下搅拌溶液且将其冷却至 -5° C。在 -5° C 滴加正-丁基锂(184 毫升, 2.5M 于己烷中),并且进一步在 0° C 搅拌 45 分钟。然后将溶液冷却至 -75° C,滴加 2-氯-3-甲基-吡啶(9.78 克)于己烷(150 毫升)中的溶液。在 -75° C 下搅拌橙色溶液 2 小时,然后在 -75° C 滴加碘(78 克)于四氢呋喃(540 毫升)中的溶液。在搅拌 2 小时之后,允许溶液在室温下缓慢加温并且搅拌过夜。然后允许反应混合物冷却至 0° C,滴加 50 毫升水。然后用二乙醚萃取溶液。将有机层合并,用硫酸镁干燥,过滤并且在真空中浓缩。粗制残留物于硅胶上经色谱法纯化(洗脱液:庚烷\二氯甲烷 3:1)而获得呈棕色固体的 2-氯-6-碘-3-甲基-吡啶(16 克)。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.53(d, J=7.70Hz, 1H)、7.19(d, J=7.34Hz, 1H)、2.33(s, 3H)ppm。

[0595] 步骤 B:

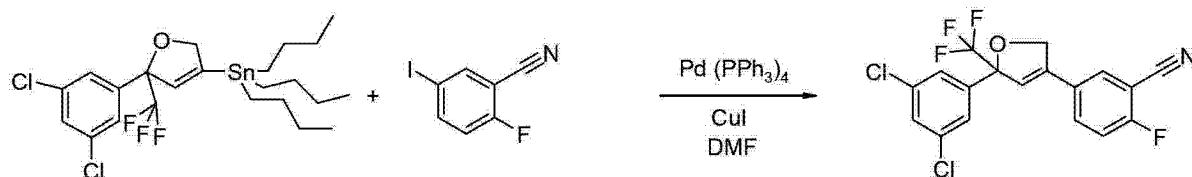
[0596] 将 2-氯-6-碘-3-甲基-吡啶(12 克)悬浮于水(250 毫升)中,然后加入高锰酸钾(18 克)。使溶液回流 18 小时,然后将混合物冷却至室温,经 Hyflo 过滤。用甲基叔丁醚萃取混合物。然后用 HCl(1M)酸化水层至 pH2,用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用硫酸镁干燥,过滤并且浓缩而获得呈白色固体的 2-氯-6-碘-烟酸(4.32 克)。¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz): 7.91(d, J=7.70Hz, 1H)、7.87(d, J=8.07Hz, 1H)ppm。

[0597] 步骤 C:

[0598] 将 2-氯-6-碘-烟酸(3 克)悬浮于二氯甲烷(40 毫升)。将催化剂量之 N,N-二甲基甲酰胺(“DMF”)及草酰氯(1.1 毫升)加入悬浮液。在环境温度下搅拌反应混合物 1.5 小时,然后加入甲醇(2 毫升)。搅拌反应混合物 30 分钟,然后加水加入反应。用甲基叔丁醚萃取混合物。用盐水冲洗有机层,用硫酸钠干燥并且浓缩而得到呈棕色固体的 2-氯-6-碘-烟酸甲酯(3.1 克)。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.78(m, 2H)、3.96(s, 3H)ppm。

[0599] 实例 P15: 5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-氟-苄腈

[0600]



[0601] 在氩气下, 对三丁基-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-锡烷(300毫克)于N,N-二甲基甲酰胺(12毫升)中的溶液顺序加入2-氟-5-碘-苄腈(630毫克)、碘化铜(20毫克), 然后加入肆(三苯基膦)钯(42毫克)。将反应在100°C及在氩气下加热20小时。允许反应冷却至室温, 然后加入水并且用乙酸乙酯萃取混合物。用水冲洗有机萃取物, 用硫酸钠干燥并且在真空中浓缩而获得残留物, 残留物于硅胶上经色谱法纯化(洗脱液: 庚烷/二氯甲烷2:1)而获得呈棕色固体的5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-氟-苄腈(182毫克)。

[0602] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.65-7.63 (m, 2H)、7.47 (m, 2H)、7.40 (m, 1H)、7.29 (m, 1H)、6.40 (bs, 1H)、5.30 (dd, $J=2.2$ 及 12.8Hz, 1H)、5.17 (m, 1H) ppm。 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376MHz): -78.11 及 -104.17 ppm。

[0603] 以类似的方式, 使用2-氯-6-碘-烟酸甲酯作为偶联配对物, 可制备2-氯-6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-烟酸甲酯。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 8.21 (d, 1H, $J=8.07\text{Hz}$)、7.49 (m, 2H)、7.39-7.37 (m, 2H)、6.82 (m, 1H)、5.40 (dd, $J=2.57$ 及 13.2Hz, 1H)、5.28 (m, 1H)、3.97 (s, 3H) ppm。 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376MHz): -77.87 ppm

[0604] 以类似的方式, 使用6-溴-2-甲基-烟酸乙酯作为偶联配对物, 可制备6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-烟酸乙酯。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 8.21 (d, 1H, $J=8.07\text{Hz}$)、7.50 (m, 2H)、7.38 (m, 1H)、7.31 (m, 1H)、6.73 (m, 1H)、5.42 (dd, $J=2.57$ 及 13.2Hz, 1H)、5.30 (m, 1H)、4.39 (q, $J=6.97\text{Hz}$, 2H)、2.82 (s, 3H)、1.42 (t, $J=6.97\text{Hz}$, 3H) ppm。 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376MHz): -77.94 ppm

[0605] 以类似的方式, 使用2-氯-4-碘-1-甲基-苯作为偶联配对物, 可制备4-(3-氯-4-甲基-苯基)-2-(3,5-二氯-苯基)-2-三氟甲基-2,5-二氢呋喃。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.48 (m, 2H)、7.37 (m, 2H)、7.25 (m, 1H)、7.16 (m, 1H)、6.31 (m, 1H)、5.28 (dd, $J=2.57$ 及 12.47Hz, 1H)、5.16 (m, 1H)、2.40 (s, 3H) ppm。 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376MHz): -78.19 ppm。

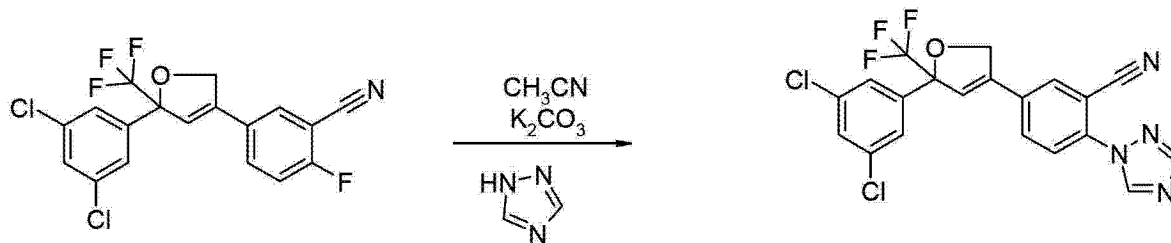
[0606] 以类似的方式, 使用5-溴-2-碘-4-甲基-吡啶作为偶联配对物, 可制备5-溴-2-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-4-甲基-吡啶。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 8.61 (s, 1H)、7.49 (m, 2H)、7.38 (m, 1H)、7.32 (m, 1H)、6.64 (m, 1H)、5.38 (dd, $J=2.20$ 及 13.2Hz, 1H)、5.27 (m, 1H)、2.43 (s, 3H) ppm。 $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376MHz): -78.07 ppm

[0607] 以类似的方式, 使用6-溴-烟酸甲酯作为偶联配对物, 可制备6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-烟酸甲酯。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,

400MHz): 9.18 (m, 1H)、8.31 (m, 1H)、7.54 (m, 1H)、7.50 (m, 2H)、7.38 (m, 1H)、6.78 (m, 1H)、5.45 (dd, J=2.20 及 13.2Hz, 1H)、5.32 (m, 1H)、3.98 (s, 3H) ppm。 ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 376MHz): -77.94ppm

[0608] 实例 P16: (来自表 G 的化合物 G1): 5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-[1,2,4]三唑-1-基-苄腈

[0609]



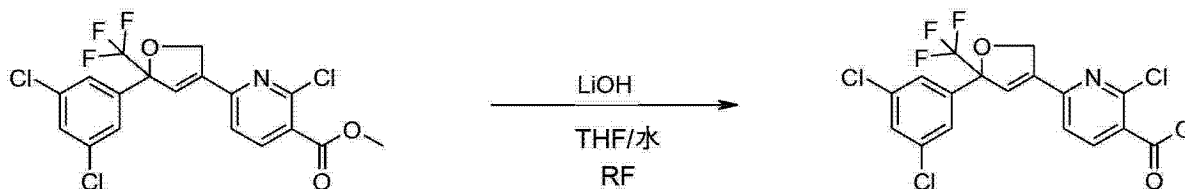
[0610] 对 5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-氟-苄腈 (82 毫克) 于乙腈 (3 毫升) 中的溶液顺序加入碳酸钾 (62 毫克) 及 1H-[1,2,4]三唑 (40 毫克)。在 80°C 加热反应 5 小时。允许反应冷却至室温,然后过滤悬浮液。在真空中使滤液浓缩而获得残留物,残留物于硅胶上经色谱法纯化 (洗脱液: 乙酸乙酯/二氯甲烷 4:1) 而得到呈白色泡沫的 5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-[1,2,4]三唑-1-基-苄腈 (74 毫克)。

[0611] ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): 8.86 (bs, 1H)、8.22 (bs, 1H)、7.88 (d, J=8.44Hz, 1H)、7.82 (bs, 1H)、7.77 (m, 1H)、7.49 (s, 2H)、7.41 (m, 1H)、6.54 (bs, 1H)、5.37 (dd, J=2.2 及 12.8Hz, 1H)、5.24 (d, J=12.4Hz, 1H) ppm。 ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 376MHz): -78.00ppm。

[0612] 以类似的方式,使用 4-溴-1H-吡唑作为亲核剂,得到 2-(4-溴-吡唑-1-基)-5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-苄腈 (来自表 G 的化合物)。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): 8.86 (bs, 1H)、8.22 (bs, 1H)、7.88 (d, J=8.44Hz, 1H)、7.82 (bs, 1H)、7.77 (m, 1H)、7.49 (s, 2H)、7.41 (m, 1H)、6.54 (bs, 1H)、5.37 (dd, J=2.2 及 12.8Hz, 1H)、5.24 (d, J=12.4Hz, 1H) ppm。 ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 376MHz): -78.03ppm。

[0613] 实例 P17: 2-氯-6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-烟酸

[0614]



[0615] 对 2-氯-6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-烟酸甲酯 (280 毫克) 于四氢呋喃/水 (每个 1.4 毫升) 中的溶液加入氢氧化锂 (30 毫克)。在室温下搅拌反应混合物 24 小时。然后通过添加水稀释溶液,并且用甲基叔丁醚萃取。用氢氯酸溶液 (1M) 酸化水性萃取物,用二氯甲烷萃取。收集所有有机相,用硫酸钠干燥并且在真空中浓缩而获得呈白色泡沫的 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸 (190 毫克)。

[0616] ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): 8.37 (d, J=8.08Hz, 1H)、7.50 (m, 2H)、7.44 (d, J=8.07Hz,

1H)、7.39(t, J=1.4Hz, 1H)、6.87(m, 1H)、5.42(dd, J=2.2 及 13.2Hz, 1H)、5.29(m, 1H) ppm。

[0617] 以类似的方式, 由 6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-烟酸乙酯的水解, 得到 6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-烟酸。 ^{19}F -NMR(CDCl_3 , 376MHz): -77.91ppm。

[0618] 以类似的方式, 由 6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-烟酸甲酯的水解, 得到 6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-烟酸。 ^{19}F -NMR(CDCl_3 , 376MHz): -77.92ppm。

[0619] 以类似的方式, 由 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-2-氧基-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯的水解, 得到 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-2-氧基-5-三氟甲基-2,5-二氢呋喃-3-基]-2-甲基-苯甲酸。 ^{19}F -NMR(CDCl_3 , 376MHz): -76.42ppm。

[0620] LC/MS 方法 A

[0621]

MS	来自Waters的ACQUITY SQD质谱仪(Single quadrupole质谱仪) 离子化方法: 电喷洒 极性: 正离子 毛细管(kV) 3.00、锥孔(V) 20.00、萃取器(V) 3.00, 源温度(°C) 150, 去溶剂化温度(°C) 400, 锥孔气体流速(L/Hr) 60, 去溶剂化气体流量(L/Hr) 700, 质量范围: 100至800 Da DAD波长范围(nm):210至400																				
LC	具有以下梯度条件的 Method Waters ACQUITY UPLC (溶剂A: 水/甲醇9: 1, 0.1%甲酸及溶剂B: 乙腈, 0.1%甲酸) <table><tr><td>时间 (分钟)</td><td>A (%)</td><td>B (%)</td><td>流速 (毫升/分钟)</td></tr><tr><td>0</td><td>100</td><td>0</td><td>0.75</td></tr><tr><td>2.5</td><td>0</td><td>100</td><td>0.75</td></tr><tr><td>2.8</td><td>0</td><td>100</td><td>0.75</td></tr><tr><td>3.0</td><td>100</td><td>0</td><td>0.75</td></tr></table> 柱类型: Waters ACQUITY UPLC HSS T3; 柱长度: 30 mm; 柱内径: 2.1 mm; 粒径: 1.8微米; 温度: 60°C。	时间 (分钟)	A (%)	B (%)	流速 (毫升/分钟)	0	100	0	0.75	2.5	0	100	0.75	2.8	0	100	0.75	3.0	100	0	0.75
时间 (分钟)	A (%)	B (%)	流速 (毫升/分钟)																		
0	100	0	0.75																		
2.5	0	100	0.75																		
2.8	0	100	0.75																		
3.0	100	0	0.75																		

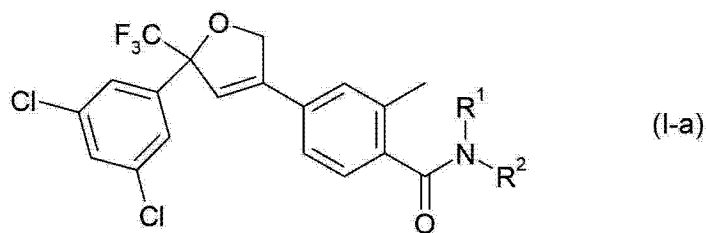
[0622] LC/MS :方法 B

[0623]

MS	来自Waters的ZQ质谱仪(单四极柱质谱仪), 离子化法: 电喷洒, 极性: 负离子化, 毛细管(kV) 3.00, 锥孔 (V) 45.00, 源温度(°C) 100, 去溶剂化温度(°C) 250, 锥孔气体流速(L/Hr) 50, 去溶剂化气体流量(L/Hr) 400, 质量范围: 150至1000 Da。																								
LC	来自Agilent的HP 1100 HPLC: 溶剂脱气器, 二元泵, 加热柱室及二极管阵列检测器。 柱: Phenomenex Gemini C18, 长度(mm) 30, 内径(mm) 3, 粒度(μm) 3, 温度(°C) 60, DAD波长范围(nm): 200至500, 溶剂梯度: A = 0.05% v/v 甲酸(于水中)及B = 0.04% v/v甲酸(于乙腈/甲醇(4: 1)中)。 <table><tr><td>时间(分钟)</td><td>A%</td><td>B%</td><td>流速(毫升/分钟)</td></tr><tr><td>0.0</td><td>95</td><td>5.0</td><td>1.7</td></tr><tr><td>2.0</td><td>0.0</td><td>100</td><td>1.7</td></tr><tr><td>2.8</td><td>0.0</td><td>100</td><td>1.7</td></tr><tr><td>2.9</td><td>95</td><td>5.0</td><td>1.7</td></tr><tr><td>3.1</td><td>95</td><td>5</td><td>1.7</td></tr></table>	时间(分钟)	A%	B%	流速(毫升/分钟)	0.0	95	5.0	1.7	2.0	0.0	100	1.7	2.8	0.0	100	1.7	2.9	95	5.0	1.7	3.1	95	5	1.7
时间(分钟)	A%	B%	流速(毫升/分钟)																						
0.0	95	5.0	1.7																						
2.0	0.0	100	1.7																						
2.8	0.0	100	1.7																						
2.9	95	5.0	1.7																						
3.1	95	5	1.7																						

[0624] 表 A

[0625]



[0626]

化合物编号	R ¹	R ²	RT (分钟)	MH ⁺	方法
A1	H	(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基	1.96	555	A
A2	H	硫杂环丁烷-3-基	2.09	488	A
A3	H	2,2,2-三氟-乙基	2.10	498	A
A4	H	乙基	2.02	444	A
A5	H	正-丁基	2.18	472	A
A6	H	2-甲氧基-1-甲基-乙基	2.05	488	A
A7	H	(四氢-呋喃-2-基)-甲基	2.04	500	A
A8	H	苄基	2.18	506	A
A9	H	2-氟-苄基	2.19	524	A
A10	H	4-甲氧基-苄基	2.16	536	A
A11	H	4-甲基-噻唑-2-基	2.20	513	A

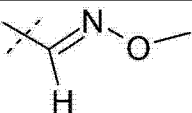
[0627]

化合物编号	R ¹	R ²	RT (分钟)	MH ⁺	方法
A12	H	3-甲基-硫杂环丁烷-3-基	2.19	502	A
A13	H	1-氧基-硫杂环丁烷-3-基	1.81	504	A
A14	H	环丁基	2.14	470	A
A15	H	1,1-二氧基-硫杂环丁烷-3-基	1.91	520	A
A16	H	(S)-2-乙基-异恶唑烷-3-酮-4-基	2.11	527/529 (M-H ⁺)	B
A17	H	(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-甲基	1.98	510	A
A18	H	(1H-苯并咪唑-2-基)-甲基	1.66	546	A
A19	H	3-溴-丙基	2.07	536	A
A20	H	3,3,3-三氟-丙基	2.09	512	A
A21	H	二氢-噻吩-2-酮-3-基	2.01	516	A
A22	H	6-乙氧基羰基-环己-3-烯基	2.24	568	A
A23	H	2-苯并[1,3]二氧基-5-基-乙基	2.14	564	A
A24	H	2-苄基硫基-乙基	2.26	566	A
A25	H	4-甲磺酰基-苄基	1.95	584	A
A26	H	N',N'-二甲基氨基-乙基	1.49	487	A
A27	H	仲丁基	2.13	472	A
A28	H	丁-1-醇-2-基	1.90	488	A
A29	H	2,2-二氟-乙基	2.01	480	A
A30	H	1-乙炔基-环己基	2.26	522	A
A31	H	2-[1,3]二氧杂环戊烷-2-基-乙基	1.97	516	A
A32	H	2-甲基-环己基	2.29	512	A
A33	H	2-吗啉-4-基-乙基	1.44	529	A
A34	H	3-吡咯烷-1-基-丙基	1.47	527	A
A35	H	(吡啶-3-基)-甲基	1.67	507	A
A36	H	3-哌啶-1-基-丙基	1.50	541	A
A37	H	[3-(4-氯-苯基)-异恶唑-5-基]-甲基	2.27	607	A
A38	H	1-苯基-乙基	2.19	520	A
A39	H	苯乙基	2.19	520	A
A40	H	1,2,2,6,6-五甲基-哌啶-4-基	1.54	569	A
A41	H	2-噻吩-2-基-乙基	2.17	526	A
A42	H	2-苯氧基-乙基	2.18	536	A
A43	H	3-氯-苄基	2.23	540	A
A44	H	(2,3-二氢苯并[1,4]二恶英-6-基)-甲基	2.10	564	A

[0628]

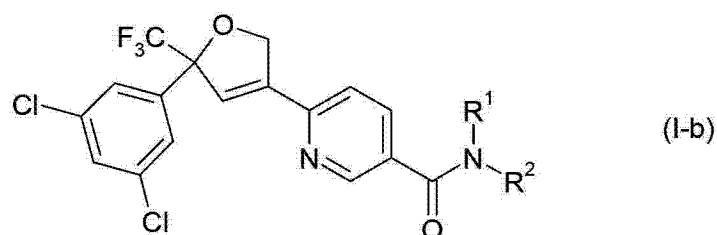
化合物编号	R ¹	R ²	RT (分钟)	MH ⁺	方法
A45	H	2-乙酰基氨基-乙基	1.77	501	A
A46	H	4-吡唑-1-基-苄基	2.10	572	A
A47	H	2-(1H-吡唑-3-基)-乙基	2.12	559	A
A48	H	2-三氟甲基-苄基	2.26	574	A
A49	H	2-甲基硫基-乙基	2.06	490	A
A50	H	2-哌啶-1-基-苄基	1.95	589	A
A51	H	4-苯氧基-苄基	2.33	598	A
A52	H	(6-氯-吡啶-3-基)-甲基	2.06	541	A
A53	H	1-苄基-吡咯烷-3-基	1.62	575	A
A54	H	2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-乙基	1.61	618	A
A55	H	呋喃-2-基-甲基	2.06	496	A
A56	H	2-氯-苄基	2.32	526	A
A57	H	喹啉-5-基	1.95	543	A
A58	H	2,4-二甲氧基-苄基	2.24	552	A
A59	H	3-氟-苄基	2.23	510	A
A60	H	1H-吡唑-5-基	1.96	532	A
A61	H	4-吡唑-1-基-苄基	2.29	557	A
A62	H	4-哌啶-1-基-苄基	1.86	575	A
A63	H	2-甲基硫基-苄基	2.33	538	A
A64	H	苯并噻唑-6-基	2.13	549	A
A65	H	4-甲基-2-氧基-2H-色满-7-基	2.16	574	A
A66	H	4-二甲基氨基磺酰基-苄基	2.14	599	A
A67	H	2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基	1.98	510	A
A68	H	5-甲基硫基-1H-[1,2,4]三唑-3-基	2.15	529	A
A69	H	4-羟基-6-甲基-嘧啶-2-基	1.94	524	A
A70	H	喹啉-2-基	2.30	543	A
A71	H	5-甲基-3-苄基-异恶唑-4-基	2.17	573	A
A72	H	9H-嘌呤-6-基	1.84	534	A
A73	H	5-乙酰基-4-甲基-噻唑-2-基	2.17	555	A
A74	H	4-甲基-苯并噻唑-2-基	2.42	563	A
A75	H	5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基	2.05	514	A
A76	H	4,6-二甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基	1.98	561	A
A77	H	1-氧基-硫杂环丁烷-3-基	1.78	504	A
A78	H	硫杂环丁烷-3-基-甲基	2.07	502	A
A79	H	3-(2,2,2-三氟-乙氧基亚氨基)-环	2.14	581	A

[0629]

化合物编号	R ¹	R ²	RT (分钟)	MH ⁺	方法
		丁基			
A80	H	硫杂环丁烷-2-基-甲基	2.09	502	A
A81	H	(1,1-二氧基-硫杂环丁烷-2-基)-甲基	1.88	534	A
A82	H	2-硫杂环丁烷-3-基-乙基	2.12	516	A
A83	H	2-(1,1-二氧基-硫杂环丁烷-3-基)-乙基	1.87	548	A
A84	H	3-氧基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-异恶唑烷-4-基	2.03	583	A
A85	H	H	参见 NMR	参见 NMR	参见 NMR
A86	H		参见 NMR	参见 NMR	参见 NMR

[0630] 表 B

[0631]



[0632]

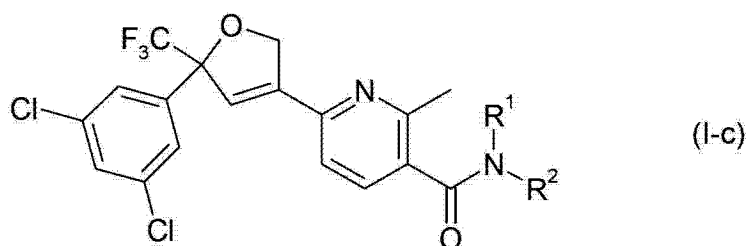
化合物编号	R ¹	R ²	RT (分钟)	MH ⁺	方法
B1	H	2,2,2-三氟-乙基	1.99	485	A
B2	H	乙基	1.87	431	A
B3	H	正-丁基	2.05	459	A
B4	H	2-甲氧基-1-甲基-乙基	1.91	475	A
B5	H	(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基	1.82	542	A
B6	H	3,3,3-三氟-丙基	2.00	499	A
B7	H	仲丁基	2.03	459	A
B8	H	(四氢-呋喃-2-基)-甲基	1.89	487	A
B9	H	苄基	2.06	493	A
B10	H	2-氟-苄基	2.07	511	A
B11	H	1-苯基-乙基	2.10	507	A

[0633]

化合物编号	R ¹	R ²	RT (分钟)	MH ⁺	方法
B12	H	4-甲氧基-苄基	2.04	523	A
B13	H	1,1-二氧基-硫杂环丁烷-3-基	1.77	507	A
B14	H	(6-氯-吡啶-3-基)-甲基	1.96	528	A
B15	H	3-氟-苄基	2.15	497	A
B16	H	(吡啶-2-基)-甲基	1.72	494	A
B17	H	2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基	1.87	497	A
B18	H	4-甲基-噻唑-2-基	2.07	500	A
B19	H	3-甲基-硫杂环丁烷-3-基	2.05	489	A
B20	H	1,1-二甲基-2-甲基硫基-乙基	2.14	505	A
B21	H	硫杂环丁烷-3-基	1.96	475	A
B22	H	二环[2.2.1]庚-2-基	2.17	497	A
B23	H	环丁基	2.00	457	A
B24	H	1-氧基-硫杂环丁烷-3-基	1.69	491	A

[0634] 表 C

[0635]



[0636]

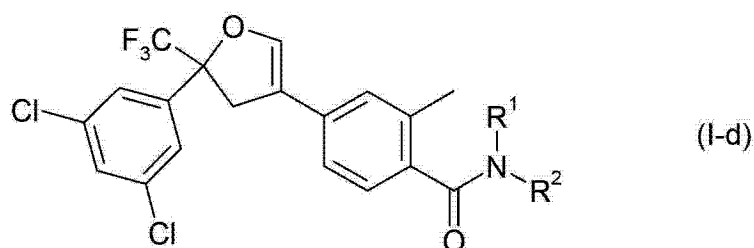
化合物编号	R ¹	R ²	RT (分钟)	MH ⁺	方法
C1	H	2,2,2-三氟-乙基	2.07	499	A
C2	H	乙基	1.94	445	A
C3	H	正-丁基	2.12	473	A
C4	H	2-甲氧基-1-甲基-乙基	1.99	489	A
C5	H	(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基	1.90	556	A
C6	H	3,3,3-三氟-丙基	2.07	513	A
C7	H	仲丁基	2.10	473	A
C8	H	(四氢-呋喃-2-基)-甲基	1.97	501	A
C9	H	苄基	2.13	507	A
C10	H	2-氟-苄基	2.14	525	A
C11	H	1-苄基-乙基	2.17	521	A

[0637]

化合物编号	R ¹	R ²	RT (分钟)	MH ⁺	方法
C12	H	4-甲氧基-苄基	2.10	537	A
C13	H	1,1-二氧基-硫杂环丁烷-3-基	1.85	521	A
C14	H	(6-氯-吡啶-3-基)-甲基	2.04	542	A
C15	H	3-氟-苄基	2.22	511	A
C16	H	2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基	1.96	511	A
C17	H	3-甲基-硫杂环丁烷-3-基	2.12	503	A
C18	H	1,1-二甲基-2-甲基硫基-乙基	2.21	519	A
C19	H	硫杂环丁烷-3-基	2.03	489	A
C20	H	二环[2.2.1]庚-2-基	2.23	511	A
C21	H	环丁基	2.06	471	A
C22	H	1-氧基-硫杂环丁烷-3-基	1.76	505	A

[0638] 表 D

[0639]



[0640]

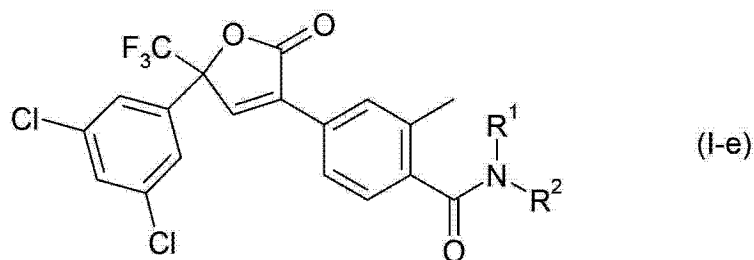
化合物编号	R ¹	R ²	RT (分钟)	MH ⁺	方法
D1	H	2,2,2-三氟-乙基	2.10	498	A
D2	H	乙基	1.99	444	A
D3	H	正-丁基	2.16	472	A
D4	H	2-甲氧基-1-甲基-乙基	2.04	488	A
D5	H	(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基	1.95	555	A
D6	H	3,3,3-三氟-丙基	2.10	512	A
D7	H	仲丁基	2.15	472	A
D8	H	(四氢-呋喃-2-基)-甲基	2.02	500	A
D9	H	苄基	2.16	506	A
D10	H	2-氟-苄基	2.17	524	A
D11	H	1-苄基-乙基	2.21	520	A
D12	H	4-甲氧基-苄基	2.14	536	A
D13	H	(6-氯-吡啶-3-基)-甲基	2.07	541	A

[0641]

化合物编号	R ¹	R ²	RT (分钟)	MH ⁺	方法
D14	H	3-氟-苯基	2.29	510	A
D15	H	(吡啶-2-基)-甲基	1.85	507	A
D16	H	2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基	1.99	510	A
D17	H	4-甲基-噻唑-2-基	2.19	513	A
D18	H	3-甲基-硫杂环丁烷-3-基	2.16	502	A
D19	H	1,1-二甲基-2-甲基硫基-乙基	2.27	518	A
D20	H	1-氧基-硫杂环丁烷-3-基	1.80	504	A
D21	H	硫杂环丁烷-3-基	2.07	488	A
D22	H	二环[2.2.1]庚-2-基	2.29	510	A
D23	H	环丁基	2.11	470	A
D24	H	1,1-二氧基-硫杂环丁烷-3-基	1.90	520	A

[0642] 表E

[0643]



[0644]

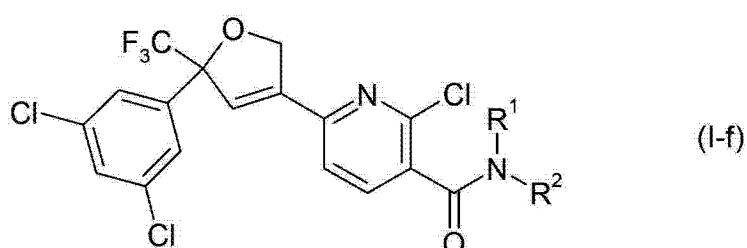
化合物编号	R ¹	R ²	RT (分钟)	MH ⁺	方法
E1	H	2,2,2-三氟-乙基	2.01	512	A
E2	H	乙基	1.91	458	A
E3	H	正-丁基	2.07	486	A
E4	H	2-甲氧基-1-甲基-乙基	1.96	502	A
E5	H	(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基	1.88	569	A
E6	H	3,3,3-三氟-丙基	2.03	526	A
E7	H	(四氢-呋喃-2-基)-甲基	1.93	514	A
E8	H	苄基	2.10	520	A
E9	H	2-氟-苄基	2.11	538	A
E10	H	1-苯基-乙基	2.15	534	A
E11	H	4-甲氧基-苄基	2.06	550	A
E12	H	(6-氟-吡啶-3-基)-甲基	2.00	555	A
E13	H	(吡啶-2-基)-甲基	1.78	521	A

[0645]

化合物编号	R ¹	R ²	RT (分钟)	MH ⁺	方法
E14	H	2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基	1.92	524	A
E15	H	4-甲基-噻唑-2-基	2.10	527	A
E16	H	3-甲基-硫杂环丁烷-3-基	2.10	516	A
E17	H	硫杂环丁烷-3-基	2.02	502	A
E18	H	环丁基	2.04	484	A
E19	H	1-氧基-硫杂环丁烷-3-基	1.73	518	A

[0646] 表 F

[0647]

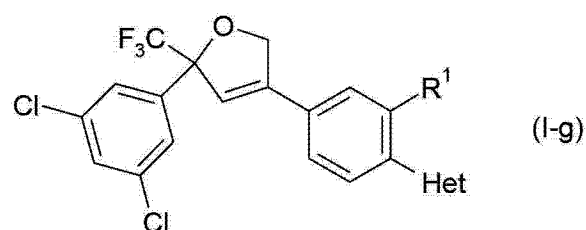


[0648]

化合物编号	R ¹	R ²	RT (分钟)	MH ⁺	方法
F1	H	(2,2,2-三氟-乙基氨甲酰基)-甲基	参见 NMR	参见 NMR	参见 NMR
F2	H	1,1-二氧基-硫杂环丁烷-3-基	参见 NMR	参见 NMR	参见 NMR

[0649] 表 G

[0650]



[0651]

化合物编号	R ¹	Het	RT (分钟)	MH ⁺	方法
G1	CN	[1,2,4]三唑-1-基	参见 NMR	参见 NMR	参见 NMR
G2	CN	4-溴-吡唑-1-基	参见 NMR	参见 NMR	参见 NMR

[0652] 生物实例

[0653] 海灰翅夜蛾 (*Spodoptera littoralis*) (系统性) (埃及棉叶虫 (cotton leafworm))

[0654] 用吸液器将试验化合物置于 24 孔板中并且与琼脂混合。将色拉种子置该于琼脂上且将多孔板用另一亦含有琼脂的板封密。7 天后,根部已吸收该化合物且色拉已生长入顶盖板中。现将色拉叶切入顶盖板。经由塑料模具将夜蛾卵吸入潮湿凝胶吸水纸和板并且用该板封闭。感染 5 天之后,检查样品的死亡率、驱避作用、喂食行为和生长调节。施用率: 12.5ppm。下列化合物对海灰翅夜蛾产生至少 80% 控制: A1、A2、A13、A15、A16、C5、C13、A77、D24、F1、D1、D24、D5、D8、D15、D20、D21。

[0655] 海灰翅夜蛾 (*Spodoptera littoralis*) (埃及棉叶虫 (cotton leafworm))

[0656] 将棉花叶圆片被放置于 24 孔微量滴定板中的琼脂上并且用 200ppm 的施用率的试验溶液喷雾。在干燥之后,将叶片圆片以 5 只 L1 期幼虫感染。在经过处理 (DAT) 3 天之后,检查样品的死亡率、喂食行为和生长调节。

[0657] 下列化合物对海灰翅夜蛾产生至少 80% 控制: A1、A2、A3、A4、A5、A6、A7、A8、A9、A10、A11、A12、A13、A14、A15、A16、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C17、C18、C19、C20、C21、C22、A86、G1、G2、A17、A19、A20、A21、A25、A26、A27、A28、A29、A31、A35、A38、A42、A43、A44、A49、A52、A53、A55、A57、A59、A60、A64、A67、A72、A77、A78、A79、A80、A81、A82、A83、A84、D24、F1、D1、D24、D3、D4、D5、D6、D7、D8、D9、D10、D11、D12、D13、D14、D15、D16、D17、D18、D19、D20、D21、D23、F2、E5、E6、E8、E13、E15、E19。

[0658] 烟芽夜蛾 (*Heliothis virescens*) (烟夜蛾 (Tobacco budworm))

[0659] 将卵 (0 至 24 小时大) 置于在人造饮食的 24 孔微量滴定板上且通过吸液器使其以 200ppm (在孔中的浓度为 18ppm) 施用率的试验溶液处理。在培育 4 天之后,检查样品的卵死亡率、幼虫死亡率和生长调节。

[0660] 下列化合物对烟芽夜蛾产生至少 80% 控制: A1、A2、A3、A4、A5、A6、A7、A8、A9、A10、A11、A12、A13、A14、A15、A16、B5、B14、C1、C3、C5、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C20、C21、C22、A86、G1、A17、A18、A19、A20、A21、A25、A27、A29、A35、A38、A39、A42、A44、A46、A49、A52、A54、A55、A56、A57、A58、A59、A60、A64、A66、A67、A69、A77、A78、A79、A80、A81、A82、A83、A84、D24、F1、D1、D24、D3、D4、D5、D6、D7、D8、D9、D10、D11、D12、D13、D14、D15、D16、D17、D18、D19、D20、D21、D23、F2、E5。

[0661] 小菜蛾 (*Plutella xylostella*) (菱纹背蛾 (Diamond back moth))

[0662] 具有人造饮食的 24 孔微量滴定板 (MTP) 通过吸液器使其以 200ppm (在孔中的浓度为 18ppm) 施用率的试验溶液处理。经过干燥之后, MTP 经 L2 期幼虫 (每孔 7 至 12 只) 感染。在培育 6 天之后,检查样品的幼虫死亡率和生长调节。

[0663] 下列化合物对小菜蛾产生至少 80% 控制 :A1、A2、A3、A4、A5、A6、A7、A8、A9、A10、A11、A12、A13、A14、A15、A16、B1、B7、B8、B9、B23、C1、C2、C3、C5、C6、C7、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C19、C20、C21、C22、A86、G1、A17、A18、A19、A20、A21、A25、A27、A29、A30、A31、A32、A35、A38、A39、A41、A44、A46、A49、A52、A55、A56、A57、A58、A59、A60、A63、A64、A67、A69、A77、A78、A79、A80、A81、A82、A83、A84、D24、F1、D1、D24、D3、D4、D5、D6、D7、D8、D9、D10、D11、D12、D13、D14、D15、D16、D17、D18、D19、D20、D21、D22、D23、F2、E3、E5、E6、E9、E11、E13。

[0664] 黄瓜条叶甲(*Diabrotica balteata*) (玉米根虫)

[0665] 具有人造饮食的 24 孔微量滴定板(MTP)通过吸液器使其以 200ppm (在孔中的浓度为 18ppm)施用率的试验溶液处理。经过干燥之后, MTP 经 L2 期幼虫(每孔 6 至 10 只)感染。在培育 5 天之后, 检查样品的幼虫死亡率和生长调节。

[0666] 下列化合物对黄瓜条叶甲产生至少 80% 控制 :A1、A2、A3、A4、A5、A6、A7、A8、A9、A10、A11、A12、A13、A14、A15、A16、B2、B6、B12、B19、C1、C2、C3、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C17、C18、C19、C20、C21、C22、A86、G1、A17、A18、A19、A20、A21、A25、A27、A29、A30、A31、A32、A35、A38、A39、A41、A42、A43、A44、A46、A48、A49、A50、A52、A53、A54、A55、A56、A57、A58、A59、A60、A61、A63、A64、A65、A66、A67、A69、A75、A77、A78、A79、A80、A81、A82、A83、A84、D24、F1、D1、D24、D3、D4、D5、D6、D7、D8、D9、D10、D11、D12、D13、D14、D15、D16、D17、D18、D19、D20、D21、D22、D23、E5、E13、E15、E17。

[0667] 桃蚜(*Myzus persicae*) (香囊) (绿桃蚜虫(*green peach aphid*)) 混合种群

[0668] 用吸液器将试验化合物置于 24 孔板中与蔗糖溶液混合。该板用伸展的石蜡膜封闭。将具有 24 孔的塑料模具置于该板上且将被感染的豌豆苗直接放在石蜡膜上。用凝胶吸水纸和塑料模具封该被感染的板, 然后使其倒置。在感染 5 天之后, 检查样品的死亡率。施用率 :12.5ppm。

[0669] 下列化合物对桃蚜产生至少 80% 控制 :A1、A2、A8、A13、A15、A16、C5、C13、C22、A25、A77、A78、A82、A83、A84、D24、F1、D24、D3、D4、D5、D6、D7、D8、D9、D10、D11、D12、D13、D14、D15、D16、D17、D18、D19、D20、D21、D23。

[0670] 烟蓟马(*Thrips tabaci*) (洋烟葱蓟马(*Onion thrips*))

[0671] 将向日葵叶圆片放置于 24 孔微量滴定板中的琼脂上并且以 200ppm 的施用率的试验溶液喷雾。在干燥之后, 将叶片圆片以混合年纪的蚜族群感染。在培育 7 天之后, 检查样品的死亡率。

[0672] 下列化合物对烟蓟马产生至少 80% 控制 :A1、A2、A4、A5、A6、A7、A12、A13、A14、A15、A16、C2、C4、C5、C7、C13、C17、C19、C20、C21、C22、A86、A17、A19、A20、A27、A29、A30、A31、A59、A77、A78、A79、A82、A84、D24、F1、D1、D24、D3、D4、D5、D6、D8、D9、D10、D11、D12、D14、D15、D16、D18、D20、D21、D22、D23、E18。

[0673] 二点叶螨(*Tetranychus urticae*) (二斑叶螨(*two-spotted spider mite*))

[0674] 将放置于 24 孔微量滴定板中的琼脂上的豆叶圆片以 200ppm 的施用率的试验溶液喷雾。在干燥之后, 将叶片圆片以混合年纪的螨族群感染。在 8 天之后, 检视圆片卵的死亡率、幼虫死亡率和成虫死亡率。

[0675] 下列化合物对二点叶螨产生至少 80% 控制 :A1、A2、A3、A4、A5、A6、A7、A8、A9、A10、

A11、A12、A13、A14、A15、A16、B9、C2、C5、C13、C14、C17、C19、C22、A86、A17、A18、A19、A20、A25、A27、A28、A29、A30、A31、A35、A38、A40、A43、A45、A46、A49、A52、A56、A57、A58、A63、A77、A78、A79、A80、A81、A82、A83、A84、D24、F1、D24、D3、D4、D5、D6、D8、D9、D10、D11、D12、D13、D14、D15、D18、D19、D20、D21、D23、F2、E5、E16。