



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117355217 A

(43) 申请公布日 2024. 01. 05

(21) 申请号 202280011907.0

(22) 申请日 2022.01.26

(30) 优先权数据

21153641.2 2021.01.27 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.07.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/051784 2022.01.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/162016 EN 2022.08.04

(71) 申请人 英特威国际有限公司荷兰疫苗厂

地址 荷兰博克斯梅尔

申请人 科迪华农业科技有限责任公司

(72) 发明人 J·E·亨特 L·K·劳勒

T·K·特鲁林格 M·J·沃尔什

H·施密特 A·R·赫克罗特

J·卢茨 M·D·法辛 H·佐勒

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

A01N 53/00 (2006.01)

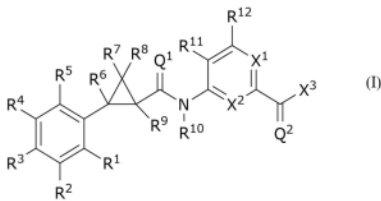
权利要求书6页 说明书81页 附图79页

(54) 发明名称

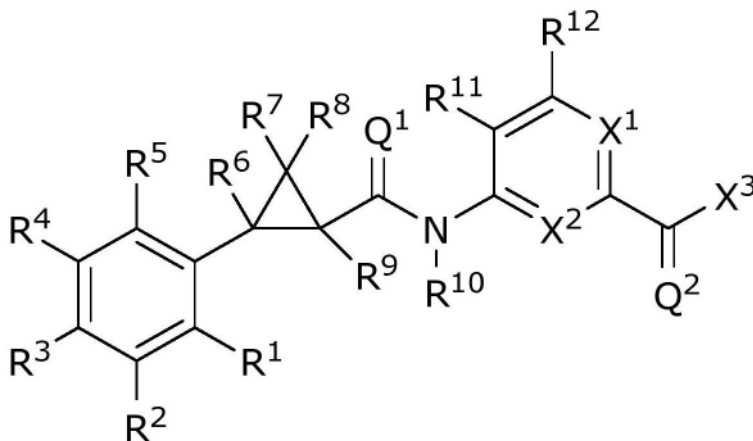
对抗鱼类中寄生虫的环丙基酰胺化合物

(57) 摘要

本发明涉及环丙基酰胺化合物,其可用于治疗鱼类的寄生虫侵染。这些化合物具有式(I)。



1. 一种具有式(I)的化合物



式 (I)

以及N-氧化物、兽医学上可接受的酸加成盐、盐衍生物、溶剂化物、酯衍生物、晶体多晶型物、同位素、立体异构体和互变异构体,用于在控制鱼类中寄生虫侵染的方法中使用,其中

R¹选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₃-C₆)环烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₃-C₆)卤代环烷基、(C₂-C₆)卤代烯基、(C₃-C₆)卤代环烯基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、S(C₁-C₆)烷基、S(O)(C₁-C₆)烷基、S(O)₂(C₁-C₆)烷基、S(C₁-C₆)卤代烷基、S(O)(C₁-C₆)卤代烷基、S(O)₂(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)烷基-S(O)₂NH₂和(C₁-C₆)卤代烷基-S(O)₂NH₂;

R²选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₃-C₆)环烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₃-C₆)卤代环烷基、(C₂-C₆)卤代烯基、(C₃-C₆)卤代环烯基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、S(C₁-C₆)烷基、S(O)(C₁-C₆)烷基、S(O)₂(C₁-C₆)烷基、S(C₁-C₆)卤代烷基、S(O)(C₁-C₆)卤代烷基、S(O)₂(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)烷基-S(O)₂NH₂、(C₁-C₆)卤代烷基-S(O)₂NH₂和S-(卤基)₅;

R³选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₃-C₆)环烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₃-C₆)卤代环烷基、(C₂-C₆)卤代烯基、(C₃-C₆)卤代环烯基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、S(C₁-C₆)烷基、S(O)(C₁-C₆)烷基、S(O)₂(C₁-C₆)烷基、S(C₁-C₆)卤代烷基、S(O)(C₁-C₆)卤代烷基、S(O)₂(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)烷基-S(O)₂NH₂、(C₁-C₆)卤代烷基-S(O)₂NH₂和S-(卤基)₅;

R⁴选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₃-C₆)环烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₃-C₆)卤代环烷基、(C₂-C₆)卤代烯基、(C₃-C₆)卤代环烯基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、S(C₁-C₆)烷基、S(O)(C₁-C₆)烷基、S(O)₂(C₁-C₆)烷基、S(C₁-C₆)卤代烷基、S(O)(C₁-C₆)卤代烷基、S(O)₂(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)烷基-S(O)₂NH₂、(C₁-C₆)卤代烷基-S(O)₂NH₂和S-(卤基)₅;

R⁵选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₃-C₆)环烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₃-C₆)卤代环烷基、(C₂-C₆)卤代烯基、(C₃-C₆)卤代环烯基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、S(C₁-C₆)烷基、S(O)(C₁-C₆)烷基、S(O)₂(C₁-C₆)烷基、S(C₁-C₆)卤代烷基、S(O)(C₁-C₆)卤代烷基、S(O)₂(C₁-C₆)卤代烷基、

(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NH₂和(C₁-C₆) 卤代烷基-S(O)₂NH₂;

R⁶选自由H和(C₁-C₆) 烷基组成的组;

R⁷选自由H、F、Cl、Br和I组成的组;

R⁸选自由F、Cl、Br和I组成的组;

R⁹选自由H和(C₁-C₆) 烷基组成的组;

Q¹选自由O和S组成的组;

Q²选自由O和S组成的组;

R¹⁰选自由以下组成的组:H、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷基(C₁-C₆) 烷氧基、C(=O) (C₁-C₆) 烷基和(C₁-C₆) 烷氧基C(=O) (C₁-C₆) 烷基;

R¹¹选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₃-C₆) 环烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₃-C₆) 卤代环烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基、(C₃-C₆) 卤代环烯基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、S(C₁-C₆) 烷基、S(O) (C₁-C₆) 烷基、S(O)₂ (C₁-C₆) 烷基、S(C₁-C₆) 卤代烷基、S(O) (C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)₂ (C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NH₂和(C₁-C₆) 卤代烷基-S(O)₂NH₂;

R¹²选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₃-C₆) 环烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₃-C₆) 卤代环烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基、(C₃-C₆) 卤代环烯基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、S(C₁-C₆) 烷基、S(O) (C₁-C₆) 烷基、S(O)₂ (C₁-C₆) 烷基、S(C₁-C₆) 卤代烷基、S(O) (C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)₂ (C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NH₂和(C₁-C₆) 卤代烷基-S(O)₂NH₂;

X¹选自由N、NO和CR¹³组成的组,

其中R¹³选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、CHO、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₃-C₆) 环烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₃-C₆) 卤代环烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基、(C₃-C₆) 卤代环烯基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、S(C₁-C₆) 烷基、S(O) (C₁-C₆) 烷基、S(O)₂ (C₁-C₆) 烷基、S(C₁-C₆) 卤代烷基、S(O) (C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)₂ (C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NH₂、(C₁-C₆) 卤代烷基-S(O)₂NH₂和三唑基;

X²选自由N、NO和CR¹⁴组成的组,

其中R¹⁴选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₃-C₆) 环烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₃-C₆) 卤代环烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基、(C₃-C₆) 卤代环烯基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、S(C₁-C₆) 烷基、S(O) (C₁-C₆) 烷基、S(O)₂ (C₁-C₆) 烷基、S(C₁-C₆) 卤代烷基、S(O) (C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)₂ (C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NH₂和(C₁-C₆) 卤代烷基-S(O)₂NH₂;

X³选自由N(R¹⁵) (取代或未取代的苯基)、N(R¹⁵) (取代或未取代的杂环基)和取代或未取代的杂环基组成的组,

其中所述R¹⁵选自由以下组成的组:H、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷基(C₁-C₆) 烷氧基、C(=O) (C₁-C₆) 烷基和(C₁-C₆) 烷氧基C(=O) (C₁-C₆) 烷基,

其中所述取代的苯基和取代的杂环基具有一个或多个选自由以下组成的组的取代基:

F、Cl、Br、I、H、CN、CHO、NHOH、NO、NO₂、OH、NH₂、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基、(C₃-C₆) 环烯基、(C₃-

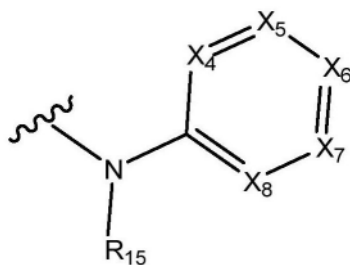
C_6 环烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烯基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_1-C_6) 烷基苯基、 $N=CH-$ 苯基、 (C_1-C_6) 烷基- $S(O)_2NH_2$ 、 (C_1-C_6) 卤代烷基- $S(O)_2NH_2$ 、 (C_1-C_6) 烷基((C_1-C_6) 烷基)($=NO(C_1-C_6)$ 烷基)、 $C(=NO(C_1-C_6)$ 烷基)(C_1-C_6 烷基)、 $C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH$ 苯基、 $C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $CH(=NO(C_1-C_6)$ 烷基)、 $NR^{x1}C(O)R^{x2}$ 、 $N((C_1-C_6)$ 烷基)($C(O)(C_1-C_6)$ 烷基)、 $N((C_1-C_6)$ 烷基)($C(O)(C_1-C_6)$ 烷基)- $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $N((C_1-C_6)$ 烷基)($C(O)(C_1-C_6)$ 卤代烷基)、 $N((C_1-C_6)$ 烷基)($C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基)、 $N((C_1-C_6)$ 烷基) $_2$ 、 $N(C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基) $_2$ 、 $NH((C_1-C_6)$ 烷基) $C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $NH(C_1-C_6)$ 烯基、 $NH(C_1-C_6)$ 炔基、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基苯基、 $NH(S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基)、 $S(=NCN)((C_1-C_6)$ 烷基)、 $S(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)(=NCN)((C_1-C_6)$ 烷基)、 $S(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 SCN 、咪唑基、噁唑基、苯基、吡唑基、吡啶基、噻唑基、噻吩基、吡咯并吡啶基、和三唑基，

其中每个烷氧基、烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、烯基、炔基、卤代烯基、环烯基、环烷基、卤代环烯基、卤代环烷基、咪唑基、苯基、吡唑基、吡啶基、噻唑基、噻吩基和三唑基可任选地被选自以下组成的组的一个或多个取代基取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $NH(C_3-C_6)$ 环烷基、 $CH_2O(C_1-C_6)$ 烷基、 $NH(C_3-C_6)$ 环烷基、 $CH_2O(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $NHCH_2(C_3-C_6)$ 环烷基、 NH_2 、 NO_2 、氧代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和 $C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基；

R^{x1} 选自自由 H 和 (C_1-C_3) 烷基组成的组；

R^{x2} 选自自由以下组成的组： (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_3-C_6) 环烯基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烯基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_1-C_6) 烷基苯基、卤代 (C_1-C_6) 烷基苯基、 (C_1-C_6) 烷基- $O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基- $O-(C_1-C_6)$ 卤代烷基、异噁唑基、异噻唑基、呋喃基、四氢呋喃基、噁唑基和吡唑基。

2. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物，其中 X^3 是



其中

R^{15} 选自自由 H 和 (C_1-C_6) 烷基组成的组；

X^4 是 N 或 CR^{16} ，其中 R^{16} 选自自由以下组成的组： H 、 F 、 Cl 、 NH_2 、 CN 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和 (C_1-C_6) 卤代烷氧基；

X^5 是 N 或 CR^{17} ，其中 R^{17} 选自自由以下组成的组： H 、 F 、 Cl 、 NH_2 、 CN 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和 (C_1-C_6) 卤代烷氧基；

X^6 是 N 或 CR^{18} ，其中 R^{18} 选自自由以下组成的组： H 、 F 、 Cl 、 NH_2 、 CN 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和 (C_1-C_6) 卤代烷氧基；

X^7 是 N 或 CR^{19} ，其中 R^{19} 选自自由以下组成的组： H 、 F 、 I 、 Br 、 Cl 、 NH_2 、 CN 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和 (C_1-C_6) 卤代烷氧基；

X^8 是N或 CR^{20} ,其中 R^{20} 选自由以下组成的组:H、F、Cl、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和 (C_1-C_6) 卤代烷氧基

或其中 R^{18} 和 R^{19} 或 R^{17} 和 R^{18} 与它们参与组成的环一起形成选自由以下组成的组的二环:吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基和氮杂吲哚基,

或其中 X^7 是N并且与 R^{18} 一起形成4至6元环,其中由 R^{18} 形成的环包含0、1或2个选自由O、N和S组成的组的杂原子。

3. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物,其中 X^1 是 CR^{13} 并且

R^{13} 选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、S (C_1-C_6) 烷基、S(O) (C_1-C_6) 烷基、S(O) $_2(C_1-C_6)$ 烷基和三唑基。

4. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物,其中 X^2 是 CR^{14} 并且

R^{14} 选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基和 (C_1-C_6) 卤代烷氧基。

5. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物,其中 R^1 选自由H、F和Cl组成的组,优选地是H。

6. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物,其中 R^5 和 R^6 各自是H。

7. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物,其中 R^7 和 R^8 各自选自由Cl和Br组成的组,优选地 R^7 和 R^8 各自是Cl。

8. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物,其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自是H。

9. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物,其中 R^{12} 选自由H和F组成的组。

10. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物,其中 R^{13} 选自由以下组成的组:H、F、Cl和 CH_3 。

11. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物,其中 R^{14} 是H或F。

12. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物,其中 R^{15} 选自由H和 CH_3 组成的组。

13. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物,其中Q1和Q2是O。

14. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物,其中 R^2 选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、 CH_3 、 OCH_3 和 CF_3 ,优选地 R^2 是Cl、F或H。

15. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物,其中 R^3 选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、和 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 。

16. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物,其中 R^4 选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、CN、 CH_3 和 CF_3 ,优选地 R^4 是Cl。

17. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物,其中

R^1 选自由H、F和Cl组成的组;

R^2 选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、 CH_3 、 OCH_3 和 CF_3 ;

R^3 选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、和 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 ;

R^4 选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、CN、 CH_3 和 CF_3 ;

R^5 是H;

R^6 是H;

R⁷选自自由Cl和Br组成的组；
R⁸选自自由Cl和Br组成的组；
R⁹、R¹⁰和R¹¹是H；
R¹²选自自由H和F组成的组；
R¹³选自自由以下组成的组：H、F、Cl和CH₃；
R¹⁴是H或F；
R¹⁵选自自由H和CH₃组成的组；
Q1和Q2是0。

18. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物，其中

R¹是H；
R²选自自由F和Cl组成的组；
R³选自自由H、F和Cl组成的组；
R⁴选自自由H、F和Cl组成的组；
R⁵是H；
R⁶是H；
R⁷是Cl；
R⁸是Cl；
R⁹、R¹⁰和R¹¹是H；
R¹²选自自由H和F组成的组；
R¹³选自自由F、Cl和CH₃组成的组；
R¹⁴是H；
R¹⁵是H；
Q1和Q2是0。

19. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物，其中所述寄生虫侵染是海虱侵染。

20. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物，其中所述寄生虫是鲑疮痂鱼虱 (*Lepeophtheirus salmonis*)、*Caligus celmensi*、短鱼虱 (*Caligus curtus*)、杜氏鱼虱 (*Caligus dussumieri*)、伸长鱼虱 (*Caligus elongates*)、长尾鱼虱 (*Caligus longicaudatus*)、智利鱼虱 (*Caligus rogercresseyi*) 或 *Caligus stromii* 中的至少一种。

21. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物，其中所述寄生虫侵染是被桡足幼体、拟成虫、或成虫海虱侵染或被各个阶段混合侵染。

22. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物，其中所述鱼类的侵染率在鱼类设施中平均每条鱼0.5至3个寄生虫，优选地其中所述寄生虫是成虫雌性海虱。

23. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物，其中所述方法包括通过口服施用、或通过局部施用诸如通过浴治疗或通过腹膜内或肌肉注射向鱼类施用如权利要求1至18中任一项所定义的具有式 (I) 的化合物。

24. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物，其中所述方法包括通过口服施用向鱼类施用如权利要求1至18中任一项所定义的具有式 (I) 的化合物，其中所述口服施用包括施用包含治疗有效量的所述化合物和鱼类饲料的加药鱼类饲料。

25. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物,其中所述方法包括通过浴治疗来施用如权利要求1至18中任一项所定义的具有式(I)的化合物,其中所述浴治疗包括将鱼类浸入具有治疗有效量的化合物的水中。

26. 用于根据前述权利要求中任一项所述使用的化合物,其中所述鱼类是鲑科鱼。

27. 一种预混合物,其包含如权利要求1至4中任一项所定义的具有式(I)的化合物,其中所述预混合物进一步包含营养素。

28. 根据权利要求27所述的预混合物,其中所述预混合物包含呈丸粒形式的营养素,其中所述丸粒用包含如权利要求1至18中任一项所定义的具有式(I)的化合物的组合物包覆。

29. 一种加药鱼类饲料,其包含如权利要求27至28中任一项所定义的预混合物和鱼类饲料。

对抗鱼类中寄生虫的环丙基酰胺化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及治疗或预防动物的寄生虫感染。

背景技术

[0002] 寄生虫对鱼类的感染是商业鱼类养殖的主要问题。面临寄生虫问题的养鱼户通常遭受重大的经济损失并且承担额外的费用。

[0003] 海虱是属于桡足亚纲的体外寄生虫,海虱以鱼类宿主的黏液、皮肤、组织和血液为食,会对鱼类(特别是养殖鲑科鱼)产生负面影响。海虱会对宿主鱼造成严重伤害(即,严重的鳍损伤、皮肤糜烂、出血和开放性伤口)。此外,海虱还会引起鱼的慢性应激反应,进而使鱼类容易患其他疾病。此外,海虱似乎对宿主鱼类具有免疫调节作用,并且可以作为传播其他鱼类疾病的媒介。海虱引起的寄生虫感染造成的损害会导致严重的动物福祉问题、鱼类损失和费用增加。海虱感染被认为是鲑科鱼(尤其是大西洋鲑鱼(*Salmo salar*)和虹鳟鱼(*Oncorhynchus mykiss*))养殖中最重要的疾病问题之一。

[0004] 海虱感染也可能发生在其他鱼类物种中,例如海鲈鱼、罗非鱼、鲤鱼等。除了与治疗相关的成本之外,屠宰鱼的分类等级降低和由于饲料摄入量减少导致的生长率降低也造成经济损失。

[0005] 与此同时,海虱非常普遍并且在所有养鱼场都会遇到。严重的感染会杀死鱼类。根据挪威养鱼场的报告,由于海虱感染,鱼死亡率超过50%。损害的程度取决于一年中的时间和环境因素,例如水的盐度和平均水温。在第一阶段,海虱感染见于附着至鱼类的寄生虫的外观以及后来-甚至更清楚地-见于对皮肤和组织造成的损害。最严重的损害在刚刚处于它们从淡水改变为海水的阶段的二龄鲑中可观察到。养鱼场中的特定条件使得情况更糟糕:其中不同年龄组但重量级别相同的鲑鱼被放在一起;其中使用缠结网或笼子;其中将发现盐浓度高;其中通过网和笼子的流量很小,并且鱼类被置于非常狭窄的空间里。

[0006] 市场上已经有许多用于控制海虱的治疗,包括浴治疗,诸如有机磷酸盐(例如,敌敌畏和甲基吡啶磷)和除虫菊素(例如,氯氰菊酯和溴氰菊酯),以及饲用治疗(in-feed-treatment),诸如阿维菌素(例如,依维菌素和甲氨基阿维菌素苯甲酸盐)和生长调节剂(例如,虱螨脲和氟苯脲)。然而,已经观察到对许多这些治疗的抗性,并且因此仍然需要新的治疗,特别是具有长作用持续时间的治疗。

[0007] 因此,仍然需要新的治疗方案来控制海虱对鱼类、特别是在养殖鱼类群体中的感染,这种新的治疗方案是安全的且对目标寄生虫有选择性的,并且能够治疗对当前产品显示出抗性或降低的敏感性的海虱群体。本发明提供了一种新的治疗方案,以用于控制鱼类上的海虱。

[0008] 国际专利申请WO 2016/168056、WO 2016/168058、WO 2016/168059和WO 2018/071327披露了某些芳香族化合物具有杀昆虫和杀螨活性,因此可用于控制农业植物有害生物。然而,这些引文均未例示或描述它们在水产养殖中的用途。

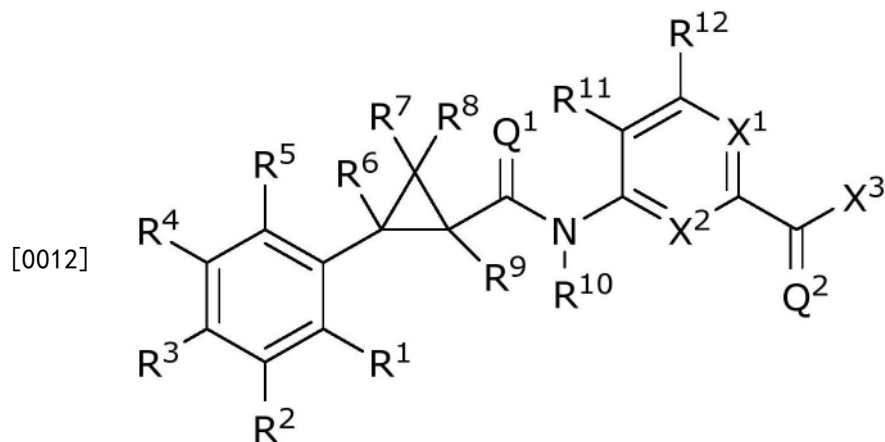
[0009] 出人意料地发现,具有式(I)的芳香族环丙基酰胺化合物可有效控制鱼类的寄生

虫侵染,尤其是海虱侵染。

发明内容

[0010] 本发明提供了一种控制鱼类寄生虫的新方法和组合物。

[0011] 本发明涉及具有式 (I) 的化合物



式 (I)

[0013] 以及N-氧化物、兽医学上可接受的酸加成盐、盐衍生物、溶剂化物、酯衍生物、晶体多晶型物、同位素、立体异构体和互变异构体,用于在控制鱼类中寄生虫侵染的方法中使用,其中

[0014] R¹选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₃-C₆) 环烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₃-C₆) 卤代环烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基、(C₃-C₆) 卤代环烯基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、S (C₁-C₆) 烷基、S (O) (C₁-C₆) 烷基、S(O)₂ (C₁-C₆) 烷基、S (C₁-C₆) 卤代烷基、S (O) (C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)₂ (C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷基-S (O)₂NH₂和 (C₁-C₆) 卤代烷基-S (O)₂NH₂;

[0015] R²选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₃-C₆) 环烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₃-C₆) 卤代环烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基、(C₃-C₆) 卤代环烯基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、S (C₁-C₆) 烷基、S (O) (C₁-C₆) 烷基、S(O)₂ (C₁-C₆) 烷基、S (C₁-C₆) 卤代烷基、S (O) (C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)₂ (C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷基-S (O)₂NH₂、(C₁-C₆) 卤代烷基-S (O)₂NH₂和S- (卤基)₅;

[0016] R³选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₃-C₆) 环烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₃-C₆) 卤代环烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基、(C₃-C₆) 卤代环烯基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、S (C₁-C₆) 烷基、S (O) (C₁-C₆) 烷基、S(O)₂ (C₁-C₆) 烷基、S (C₁-C₆) 卤代烷基、S (O) (C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)₂ (C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷基-S (O)₂NH₂、(C₁-C₆) 卤代烷基-S (O)₂NH₂和S- (卤基)₅;

[0017] R⁴选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₃-C₆) 环烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₃-C₆) 卤代环烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基、(C₃-C₆) 卤代环烯基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、S (C₁-C₆) 烷基、S (O) (C₁-C₆) 烷基、S(O)₂ (C₁-C₆) 烷基、S (C₁-C₆) 卤代烷基、S (O) (C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)₂ (C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷基-S (O)₂NH₂、(C₁-C₆) 卤代烷基-S (O)₂NH₂和S- (卤基)₅;

[0018] R^5 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_3-C_6) 环烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_3-C_6) 卤代环烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、S (C_1-C_6) 烷基、S(O) (C_1-C_6) 烷基、S(O)₂ (C_1-C_6) 烷基、S (C_1-C_6) 卤代烷基、S(O) (C_1-C_6) 卤代烷基、S(O)₂ (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基-S(O)₂ NH_2 和 (C_1-C_6) 卤代烷基-S(O)₂ NH_2 ;

[0019] R^6 选自由H和 (C_1-C_6) 烷基组成的组;

[0020] R^7 选自由H、F、Cl、Br和I组成的组;

[0021] R^8 选自由F、Cl、Br和I组成的组;

[0022] R^9 选自由H和 (C_1-C_6) 烷基组成的组;

[0023] Q^1 选自由O和S组成的组;

[0024] Q^2 选自由O和S组成的组;

[0025] R^{10} 选自由以下组成的组: H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_1-C_6) 烷氧基、C(=O) (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基C(=O) (C_1-C_6) 烷基;

[0026] R^{11} 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_3-C_6) 环烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_3-C_6) 卤代环烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、S (C_1-C_6) 烷基、S(O) (C_1-C_6) 烷基、S(O)₂ (C_1-C_6) 烷基、S (C_1-C_6) 卤代烷基、S(O) (C_1-C_6) 卤代烷基、S(O)₂ (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基-S(O)₂ NH_2 和 (C_1-C_6) 卤代烷基-S(O)₂ NH_2 ;

[0027] R^{12} 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_3-C_6) 环烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_3-C_6) 卤代环烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、S (C_1-C_6) 烷基、S(O) (C_1-C_6) 烷基、S(O)₂ (C_1-C_6) 烷基、S (C_1-C_6) 卤代烷基、S(O) (C_1-C_6) 卤代烷基、S(O)₂ (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基-S(O)₂ NH_2 和 (C_1-C_6) 卤代烷基-S(O)₂ NH_2 ;

[0028] X^1 选自由N、NO和CR¹³组成的组,

[0029] 其中 R^{13} 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、CHO、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_3-C_6) 环烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_3-C_6) 卤代环烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、S (C_1-C_6) 烷基、S(O) (C_1-C_6) 烷基、S(O)₂ (C_1-C_6) 烷基、S (C_1-C_6) 卤代烷基、S(O) (C_1-C_6) 卤代烷基、S(O)₂ (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基-S(O)₂ NH_2 、 (C_1-C_6) 卤代烷基-S(O)₂ NH_2 和三唑基;

[0030] X^2 选自由N、NO和CR¹⁴组成的组,

[0031] 其中 R^{14} 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_3-C_6) 环烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_3-C_6) 卤代环烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、S (C_1-C_6) 烷基、S(O) (C_1-C_6) 烷基、S(O)₂ (C_1-C_6) 烷基、S (C_1-C_6) 卤代烷基、S(O) (C_1-C_6) 卤代烷基、S(O)₂ (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基-S(O)₂ NH_2 和 (C_1-C_6) 卤代烷基-S(O)₂ NH_2 ;

[0032] X^3 选自由N(R^{15}) (取代或未取代的苯基)、N(R^{15}) (取代或未取代的杂环基)和取代或未取代的杂环基组成的组,

[0033] 其中所述 R^{15} 选自由以下组成的组: H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_1-C_6) 烷氧基、C(=O) (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基C(=O) (C_1-C_6)

C₆) 烷基,

[0034] 其中所述取代的苯基和取代的杂环基具有一个或多个选自以下组成的组的取代基:

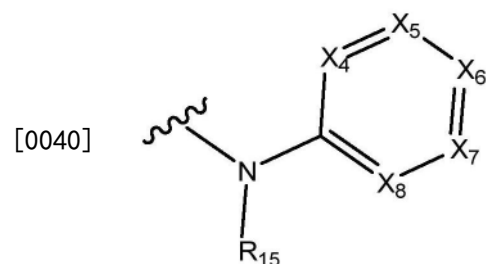
[0035] F、Cl、Br、I、H、CN、CHO、NHOH、NO、NO₂、OH、NH₂、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基、(C₃-C₆) 环烯基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₃-C₆) 卤代环烯基、(C₃-C₆) 卤代环烷基、(C₁-C₆) 烷基苯基、N=CH-苯基、(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NH₂、(C₁-C₆) 卤代烷基-S(O)₂NH₂、(C₁-C₆) 烷基((C₁-C₆) 烷基)(=NO(C₁-C₆) 烷基)、C(=NO(C₁-C₆) 烷基)(C₁-C₆) 烷基、C(O)(C₁-C₆) 烷基、C(O)NH(C₁-C₆) 烷基、C(O)NH苯基、C(O)O(C₁-C₆) 烷基、CH(=NO(C₁-C₆) 烷基)、NR^{x1}C(O)R^{x2}、N((C₁-C₆) 烷基)(C(O)(C₁-C₆) 烷基)、N((C₁-C₆) 烷基)(C(O)(C₁-C₆) 烷基-O(C₁-C₆) 烷基)、N((C₁-C₆) 烷基)(C(O)(C₁-C₆) 卤代烷基)、N((C₁-C₆) 烷基)(C(O)O(C₁-C₆) 烷基)、N((C₁-C₆) 烷基)₂、N(C(O)O(C₁-C₆) 烷基)₂、NH((C₁-C₆) 烷基C(O)(C₁-C₆) 烷基)、NH(C₁-C₆) 烷基、NH(C₁-C₆) 烯基、NH(C₁-C₆) 炔基、NH(C₁-C₆) 烷基苯基、NH(S(O)₂(C₁-C₆) 烷基)、S(=NCN)((C₁-C₆) 烷基)、S(C₁-C₆) 烷基、S(C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)(=NCN)((C₁-C₆) 烷基)、S(O)(C₁-C₆) 烷基、S(O)(C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)₂(C₁-C₆) 烷基、S(O)₂(C₁-C₆) 卤代烷基、SCN、咪唑基、噁唑基、苯基、吡唑基、吡啶基、噻唑基、噻吩基、吡咯并吡啶基、和三唑基,

[0036] 其中每个烷氧基、烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、烯基、炔基、卤代烯基、环烯基、环烷基、卤代环烯基、卤代环烷基、咪唑基、苯基、吡唑基、吡啶基、噻唑基、噻吩基和三唑基可任选地被选自以下组成的组的一个或多个取代基取代:F、Cl、Br、I、CN、OH、NH(C₁-C₆) 烷基、NH(C₃-C₆) 环烷基CH₂O(C₁-C₆) 烷基、NH(C₃-C₆) 环烷基CH₂O(C₁-C₆) 卤代烷基、NHCH₂(C₃-C₆) 环烷基、NH₂、NO₂、氧代、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和C(O)O-(C₁-C₆) 烷基;

[0037] R^{x1}选自自由H和(C₁-C₃) 烷基组成的组;

[0038] R^{x2}选自自由以下组成的组:(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基、(C₃-C₆) 环烯基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₃-C₆) 卤代环烯基、(C₃-C₆) 卤代环烷基、(C₁-C₆) 烷基苯基、卤代(C₁-C₆) 烷基苯基、(C₁-C₆) 烷基-O-(C₁-C₆) 烷基、O(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷基-O-(C₁-C₆) 卤代烷基、异噁唑基、异噻唑基、呋喃基、四氢呋喃基、噁唑基和吡唑基。

[0039] 适当地,根据本发明和实施例使用的化合物是这样的化合物,其中X³是



[0041] 其中

[0042] R¹⁵选自自由H和(C₁-C₆) 烷基组成的组;

[0043] X⁴是N或CR¹⁶,其中R¹⁶选自自由以下组成的组:H、F、Cl、NH₂、CN、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和(C₁-C₆) 卤代烷氧基;

[0044] X⁵是N或CR¹⁷,其中R¹⁷选自自由以下组成的组:H、F、Cl、NH₂、CN、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-

C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和 (C₁-C₆) 卤代烷氧基;

[0045] X⁶是N或CR¹⁸,其中R¹⁸选自由以下组成的组:H、F、Cl、NH₂、CN、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和 (C₁-C₆) 卤代烷氧基;

[0046] X⁷是N或CR¹⁹,其中R¹⁹选自由以下组成的组:H、F、I、Br、Cl、NH₂、CN、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和 (C₁-C₆) 卤代烷氧基;

[0047] X⁸是N或CR²⁰,其中R²⁰选自由以下组成的组:H、F、Cl、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和 (C₁-C₆) 卤代烷氧基

[0048] 或其中R¹⁸和R¹⁹或R¹⁷和R¹⁸与它们参与组成的环一起形成选自由以下组成的组的二环:吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基和氮杂吡啶基,

[0049] 或其中X⁷是N并且与R¹⁸一起形成4至6元环,其中由R¹⁸形成的环包含0、1或2个选自由O、N和S组成的组的杂原子。

[0050] 适当地,根据本发明和实施例使用的化合物是这样的化合物,其中:

[0051] R¹选自由H、F和Cl组成的组;

[0052] R²选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、CH₃、OCH₃和CF₃;

[0053] R³选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、和CHF₂、CF₃、OCF₃;

[0054] R⁴选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、CN、CH₃和CF₃;

[0055] R⁵是H;

[0056] R⁶是H;

[0057] R⁷选自由Cl和Br组成的组;

[0058] R⁸选自由Cl和Br组成的组;

[0059] R⁹、R¹⁰和R¹¹是H;

[0060] R¹²选自由H和F组成的组;

[0061] R¹³选自由以下组成的组:H、F、Cl和CH₃;

[0062] R¹⁴是H或F;

[0063] R¹⁵选自由H和CH₃组成的组;

[0064] Q1和Q2是O。

[0065] 适当地,根据本发明和实施例使用的化合物是这样的化合物,其中:

[0066] R¹是H;

[0067] R²选自由F和Cl组成的组;

[0068] R³选自由H、F和Cl组成的组;

[0069] R⁴选自由H、F和Cl组成的组;

[0070] R⁵是H;

[0071] R⁶是H;

[0072] R⁷是Cl;

[0073] R⁸是Cl;

[0074] R⁹、R¹⁰和R¹¹是H;

[0075] R¹²选自由H和F组成的组;

[0076] R¹³选自由F、Cl和CH₃组成的组;

[0077] R¹⁴是H;

[0078] R¹⁵是H;

[0079] Q1和Q2是O。

[0080] 在本发明和/或其任何实施例的合适用途中,寄生虫侵染是海虱侵染。

[0081] 在本发明和/或其任何实施例的合适用途中,寄生虫是鲑疮痂鱼虱(*Lepeophtheirus salmonis*)、*Caligus celmensi*、短鱼虱(*Caligus curtus*)、杜氏鱼虱(*Caligus dussumieri*)、伸长鱼虱(*Caligus elongates*)、长尾鱼虱(*Caligus longicaudatus*)、智利鱼虱(*Caligus rogercresseyi*)或*Caligus stromii*中的至少一种。

[0082] 在本发明和/或其任何实施例的合适用途中,寄生虫侵染是被桡足幼体、拟成虫、或成虫海虱侵染或被各个阶段混合侵染。

[0083] 在本发明和/或其任何实施例的合适用途中,鱼类的侵染率在鱼类设施中平均每条鱼0.5至3个寄生虫,优选地其中寄生虫是成虫雌性海虱。

[0084] 在本发明和/或其任何实施例的合适用途中,该方法包括通过口服施用、或通过局部施用诸如通过浴治疗或通过腹膜内或肌肉注射向鱼类施用如权利要求1至4中任一项中所定义的具有式(I)的化合物。

[0085] 在本发明和/或其任何实施例的合适用途中,该方法包括通过口服施用向鱼类施用如权利要求1至4中任一项中所定义的具有式(I)的化合物,其中所述口服施用包括施用包含治疗有效量的所述化合物和鱼类饲料的加药鱼类饲料。

[0086] 在本发明和/或其任何实施例的合适用途中,该方法包括通过浴治疗来施用如权利要求1至4中任一项中所定义的具有式(I)的化合物,其中所述浴治疗包括将鱼类浸入具有治疗有效量的化合物的水中。

[0087] 在本发明和/或其任何实施例的合适用途中,鱼类是鲑科鱼。

[0088] 本发明还涉及一种预混合物,其包含如本文所描述的任何实施例中所定义的具有式(I)的化合物,其中预混合物进一步包含营养素。

[0089] 适当地,预混合物包含呈丸粒形式的营养素,其中丸粒用包含如本文所描述的任何实施例中所定义的具有式(I)的化合物的组合物包覆。

[0090] 在合适的实施例中,提供了包含如本文所定义的预混合物和鱼类饲料的加药鱼类饲料。

[0091] 在优选实施例中,寄生虫侵染是海虱侵染。

[0092] 在一个实施例中,本发明提供了一种组合物,该组合物包含一种或多种如本文任何实施例所述的具有式(I)的化合物和兽医学上可接受的配制品辅助剂,用于控制鱼类群体中的寄生虫侵染。

[0093] 另一个实施例是包含营养素、配制品辅助剂和至少一种如本文任何实施例所述的具有式(I)的化合物的预混合物。

[0094] 另一个实施例是包含如本文任何实施例所述的此类组合物或预混合物和营养鱼类饲料的加药鱼类饲料。

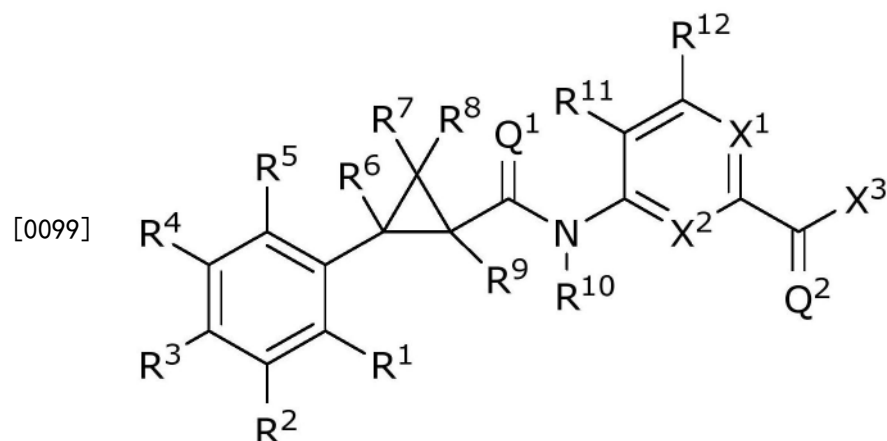
[0095] 另外的实施例涉及试剂盒,包含如本文任何实施例所述的此类化合物或组合物以及向鱼施用组合物的说明书。

[0096] 优选的实施例涉及一种试剂盒,包含预混合物和制备加药鱼类饲料的说明书和/或向鱼类群体施用如本文任何实施例所述的加药鱼类饲料用于控制海虱侵染的说明书。

[0097] 另一个优选的实施例涉及一种试剂盒,包含含有如本文任何实施例所述的化合物或组合物的储备溶液和制备用于浴治疗的药水的说明书和/或浸洗鱼用于控制海虱侵染的说明书。

具体实施方式

[0098] 本发明的诸位发明人发现,通过施用有效量的具有式 (I) 的化合物



[0100] 式 (I)

[0101] 以及N-氧化物、兽医学上可接受的酸加成盐、盐衍生物、溶剂化物、酯衍生物、晶体多晶型物、同位素、立体异构体和互变异构体,用于在控制鱼类中寄生虫侵染的方法中使用,可以治疗或预防鱼类的寄生虫,尤其是海虱侵染。

[0102] 在本发明和/或其实施例的实施例中,R¹选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₃-C₆) 环烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₃-C₆) 卤代环烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基、(C₃-C₆) 卤代环烯基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、S(C₁-C₆) 烷基、S(O)(C₁-C₆) 烷基、S(O)₂(C₁-C₆) 烷基、S(C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)(C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)₂(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NH₂和(C₁-C₆) 卤代烷基-S(O)₂NH₂;

[0103] R²选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₃-C₆) 环烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₃-C₆) 卤代环烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基、(C₃-C₆) 卤代环烯基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、S(C₁-C₆) 烷基、S(O)(C₁-C₆) 烷基、S(O)₂(C₁-C₆) 烷基、S(C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)(C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)₂(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NH₂、(C₁-C₆) 卤代烷基-S(O)₂NH₂和S-(卤基)₅;

[0104] R³选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₃-C₆) 环烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₃-C₆) 卤代环烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基、(C₃-C₆) 卤代环烯基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、S(C₁-C₆) 烷基、S(O)(C₁-C₆) 烷基、S(O)₂(C₁-C₆) 烷基、S(C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)(C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)₂(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NH₂、(C₁-C₆) 卤代烷基-S(O)₂NH₂和S-(卤基)₅;

[0105] R⁴选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₃-C₆) 环烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₃-C₆) 卤代环烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基、(C₃-C₆) 卤代环烯基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、S(C₁-C₆) 烷基、S(O)(C₁-

C_6 烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基- $S(O)_2NH_2$ 、 (C_1-C_6) 卤代烷基- $S(O)_2NH_2$ 和 $S^-(\text{卤基})_5$;

[0106] R^5 选自自由以下组成的组: H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_3-C_6) 环烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_3-C_6) 卤代环烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 $S(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基- $S(O)_2NH_2$ 和 (C_1-C_6) 卤代烷基- $S(O)_2NH_2$;

[0107] R^6 选自自由 H 和 (C_1-C_6) 烷基组成的组;

[0108] R^7 选自自由 H 、 F 、 Cl 、 Br 和 I 组成的组;

[0109] R^8 选自自由 F 、 Cl 、 Br 和 I 组成的组;

[0110] R^9 选自自由 H 和 (C_1-C_6) 烷基组成的组;

[0111] Q^1 选自自由 O 和 S 组成的组;

[0112] Q^2 选自自由 O 和 S 组成的组;

[0113] R^{10} 选自自由以下组成的组: H 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基- (C_1-C_6) 烷氧基、 $C(=O)(C_1-C_6)$ 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基 $C(=O)(C_1-C_6)$ 烷基;

[0114] R^{11} 选自自由以下组成的组: H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_3-C_6) 环烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_3-C_6) 卤代环烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 $S(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基- $S(O)_2NH_2$ 和 (C_1-C_6) 卤代烷基- $S(O)_2NH_2$;

[0115] R^{12} 选自自由以下组成的组: H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_3-C_6) 环烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_3-C_6) 卤代环烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 $S(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基- $S(O)_2NH_2$ 和 (C_1-C_6) 卤代烷基- $S(O)_2NH_2$;

[0116] X^1 选自自由 N 、 NO 和 CR^{13} 组成的组,

[0117] 其中 R^{13} 选自自由以下组成的组: H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 CHO 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_3-C_6) 环烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_3-C_6) 卤代环烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 $S(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基- $S(O)_2NH_2$ 、 (C_1-C_6) 卤代烷基- $S(O)_2NH_2$ 和三唑基;

[0118] X^2 选自自由 N 、 NO 和 CR^{14} 组成的组,

[0119] 其中 R^{14} 选自自由以下组成的组: H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_3-C_6) 环烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_3-C_6) 卤代环烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 $S(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基- $S(O)_2NH_2$ 和 (C_1-C_6) 卤代烷基- $S(O)_2NH_2$;

[0120] X^3 选自自由 $N(R^{15})$ (取代或未取代的苯基)、 $N(R^{15})$ (取代或未取代的杂环基)和取代或未取代的杂环基组成的组,

[0121] 其中所述 R^{15} 选自由以下组成的组:H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_1-C_6) 烷氧基、 $C(=O)$ (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基 $C(=O)$ (C_1-C_6) 烷基,

[0122] 其中所述取代的苯基和取代的杂环基具有一个或多个选自由以下组成的组的取代基:

[0123] F、Cl、Br、I、H、CN、CHO、NHOH、NO、NO₂、OH、NH₂、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_3-C_6) 环烯基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烯基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_1-C_6) 烷基苯基、 $N=CH-$ 苯基、 (C_1-C_6) 烷基-S(O)₂NH₂、 (C_1-C_6) 卤代烷基-S(O)₂NH₂、 (C_1-C_6) 烷基 $((C_1-C_6)$ 烷基) $(=NO(C_1-C_6)$ 烷基)、 $C(=NO(C_1-C_6)$ 烷基) (C_1-C_6) 烷基、 $C(O)$ (C_1-C_6) 烷基、 $C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH$ 苯基、 $C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $CH(=NO(C_1-C_6)$ 烷基)、 $NR^{x1}C(O)R^{x2}$ 、 $N((C_1-C_6)$ 烷基) $C(O)$ (C_1-C_6) 烷基、 $N((C_1-C_6)$ 烷基) $C(O)$ (C_1-C_6) 烷基-O (C_1-C_6) 烷基、 $N((C_1-C_6)$ 烷基) $C(O)$ (C_1-C_6) 卤代烷基、 $N((C_1-C_6)$ 烷基) $C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $N((C_1-C_6)$ 烷基)₂、 $N(C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基)₂、 $NH((C_1-C_6)$ 烷基) $C(O)$ (C_1-C_6) 烷基、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $NH(C_1-C_6)$ 烯基、 $NH(C_1-C_6)$ 炔基、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基苯基、 $NH(S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基)、 $S(=NCN)((C_1-C_6)$ 烷基)、 $S(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)(=NCN)((C_1-C_6)$ 烷基)、 $S(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 卤代烷基、SCN、咪唑基、噁唑基、苯基、吡唑基、吡啶基、噻唑基、噻吩基、吡咯并吡啶基、和三唑基,

[0124] 其中每个烷氧基、烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、烯基、炔基、卤代烯基、环烯基、环烷基、卤代环烯基、卤代环烷基、咪唑基、苯基、吡唑基、吡啶基、噻唑基、噻吩基和三唑基可任选地被选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代:F、Cl、Br、I、CN、OH、NH (C_1-C_6) 烷基、 $NH(C_3-C_6)$ 环烷基 $CH_2O(C_1-C_6)$ 烷基、 $NH(C_3-C_6)$ 环烷基 $CH_2O(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $NHCH_2(C_3-C_6)$ 环烷基、NH₂、NO₂、氧代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和 $C(O)O-$ (C_1-C_6) 烷基;

[0125] R^{x1} 选自由H和 (C_1-C_3) 烷基组成的组;

[0126] R^{x2} 选自由以下组成的组: (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_3-C_6) 环烯基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烯基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_1-C_6) 烷基苯基、卤代 (C_1-C_6) 烷基苯基、 (C_1-C_6) 烷基-O (C_1-C_6) 烷基、O (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基-O (C_1-C_6) 卤代烷基、异噁唑基、异噻唑基、呋喃基、四氢呋喃基、噁唑基和吡唑基。

[0127] 这种方法的优点在于,既能有效治疗现有的海虱侵染,也能防止新的侵染,从而防止成虫海虱群落的建立,而这是危害最大的阶段。此类化合物的抗性阻断特性是非常有利的。

[0128] 出人意料地,已发现如本文任何实施例所述的具有式(I)的环丙基酰胺化合物是有效的并且可以成功地用于防治鱼体上的幼虫和成虫阶段的海虱,同时对鱼体具有低毒性。

[0129] 如本文任何实施例所述的具有式(I)的化合物的另一个有利特性是,在所建议的浓度下,其他海洋动物例如龙虾、牡蛎、甲壳类动物(海虱除外)、鱼和海洋植物不会受到伤害。

[0130] 如实例中所示,口服施用本申请所述的具有式(I)的芳香族环丙基酰胺化合物可

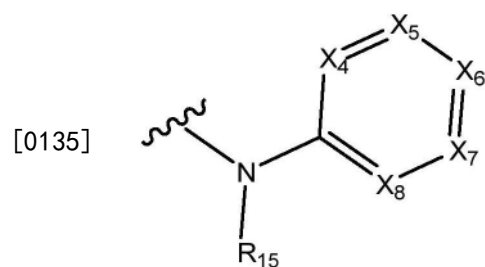
有效控制海虱侵染,尤其是在施用包含本发明的化合物和鱼类饲料的加药饲料时。此外,已证明本文所述的具有式(I)的化合物可以有效地用于控制鱼类寄生虫的抗性群体。

[0131] 因此,本发明将是控制鱼类寄生虫,尤其是海虱方面的一个进步,允许有效控制鱼类群体中的海虱。

[0132] 如本文任何实施例所述的具有式(I)的环丙基酰胺化合物或其兽医学上可接受的盐可用于控制鱼中的寄生虫侵染。下文更详细地描述了根据本发明的用途。

[0133] 具有式(I)的芳香族环丙基酰胺化合物在下面的描述中有时称为具有式(I)的化合物、或化合物或根据本发明的化合物或分子。

[0134] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X^3 是



[0136] 其中所述 R^{15} 选自由以下组成的组:H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷基 (C_1-C_6) 烷氧基、 $C(=O)$ (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 烷氧基 $C(=O)$ (C_1-C_6) 烷基,

[0137] X^4 选自由N、NO和 CR^{16} 组成的组,

[0138] 其中 R^{16} 选自由以下组成的组:F、Cl、Br、I、H、CN、CHO、NHOH、NO、NO₂、OH、NH₂、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_3-C_6) 环烯基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烯基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_1-C_6) 烷基苯基、 $N=CH$ -苯基、 (C_1-C_6) 烷基-S(O)₂NH₂、 (C_1-C_6) 卤代烷基-S(O)₂NH₂、 (C_1-C_6) 烷基 $((C_1-C_6)$ 烷基) $(=NO(C_1-C_6)$ 烷基)、 $C(=NO(C_1-C_6)$ 烷基) (C_1-C_6) 烷基、 $C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH$ 苯基、 $C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $CH(=NO(C_1-C_6)$ 烷基)、 $NR^x1C(O)R^x2$ 、 $N((C_1-C_6)$ 烷基) $(C(O)(C_1-C_6)$ 烷基)、 $N((C_1-C_6)$ 烷基) $(C(O)(C_1-C_6)$ 烷基-O (C_1-C_6) 烷基)、 $N((C_1-C_6)$ 烷基) $(C(O)(C_1-C_6)$ 卤代烷基)、 $N((C_1-C_6)$ 烷基) $(C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基)、 $N((C_1-C_6)$ 烷基)₂、 $N(C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基)₂、 $NH((C_1-C_6)$ 烷基) $C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $NH(C_1-C_6)$ 烯基、 $NH(C_1-C_6)$ 炔基、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基苯基、 $NH(S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基)、 $S(=NCN)((C_1-C_6)$ 烷基)、 $S(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)(=NCN)((C_1-C_6)$ 烷基)、 $S(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $S(O)_2(C_1-C_6)$ 卤代烷基、SCN、咪唑基、噁唑基、苯基、吡唑基、吡啶基、噻唑基、噻吩基和三唑基;

[0139] X^5 选自由N、NO和 CR^{17} 组成的组,

[0140] 其中 R^{17} 选自由以下组成的组:F、Cl、Br、I、H、CN、CHO、NHOH、NO、NO₂、OH、NH₂、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_3-C_6) 环烯基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烯基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_1-C_6) 烷基苯基、 $N=CH$ -苯基、 (C_1-C_6) 烷基-S(O)₂NH₂、 (C_1-C_6) 卤代烷基-S(O)₂NH₂、 (C_1-C_6) 烷基 $((C_1-C_6)$ 烷基) $(=NO(C_1-C_6)$ 烷基)、 $C(=NO(C_1-C_6)$ 烷基) (C_1-C_6) 烷基、 $C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $C(O)NH$ 苯基、 $C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $CH(=NO(C_1-C_6)$ 烷基)、 $NR^{x1}C(O)$

R^{x2} 、 $N((C_1-C_6) \text{ 烷基}) (C(O) (C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $N((C_1-C_6) \text{ 烷基}) (C(O) (C_1-C_6) \text{ 烷基}-O(C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $N((C_1-C_6) \text{ 烷基}) (C(O) (C_1-C_6) \text{ 卤代烷基})$ 、 $N((C_1-C_6) \text{ 烷基}) (C(O) O(C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $N((C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $N(C(O) O(C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $NH((C_1-C_6) \text{ 烷基}) C(O) (C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $NH(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $NH(C_1-C_6) \text{ 烯基}$ 、 $NH(C_1-C_6) \text{ 炔基}$ 、 $NH(C_1-C_6) \text{ 烷基苯基}$ 、 $NH(S(O)_2 (C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $S(=NCN) ((C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $S(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $S(C_1-C_6) \text{ 卤代烷基}$ 、 $S(O) (C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $S(O) (C_1-C_6) \text{ 卤代烷基}$ 、 $S(O)_2 (C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $S(O)_2 (C_1-C_6) \text{ 卤代烷基}$ 、 SCN 、咪唑基、噁唑基、苯基、吡唑基、吡啶基、噻唑基、噻吩基、和三唑基；

[0141] X^6 选自自由 N 、 NO 和 CR^{18} 组成的组，

[0142] 其中 R^{18} 选自自由以下组成的组： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 H 、 CN 、 CHO 、 $NHOH$ 、 NO 、 NO_2 、 OH 、 NH_2 、 $(C_1-C_6) \text{ 烷氧基}$ 、 $(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $(C_2-C_6) \text{ 烯基}$ 、 $(C_2-C_6) \text{ 炔基}$ 、 $(C_1-C_6) \text{ 卤代烷氧基}$ 、 $(C_1-C_6) \text{ 卤代烷基}$ 、 $(C_2-C_6) \text{ 卤代烯基}$ 、 $(C_3-C_6) \text{ 环烯基}$ 、 $(C_3-C_6) \text{ 环烷基}$ 、 $(C_3-C_6) \text{ 卤代环烯基}$ 、 $(C_3-C_6) \text{ 卤代环烷基}$ 、 $(C_1-C_6) \text{ 烷基苯基}$ 、 $N=CH$ -苯基、 $(C_1-C_6) \text{ 烷基}-S(O)_2NH_2$ 、 $(C_1-C_6) \text{ 卤代烷基}-S(O)_2NH_2$ 、 $(C_1-C_6) \text{ 烷基} ((C_1-C_6) \text{ 烷基}) (=NO (C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $C(=NO (C_1-C_6) \text{ 烷基}) (C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $C(O) (C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $C(O) NH (C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $C(O) NH$ 苯基、 $C(O) O (C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $CH(=NO (C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $NR^{x1}C(O) R^{x2}$ 、 $N((C_1-C_6) \text{ 烷基}) (C(O) (C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $N((C_1-C_6) \text{ 烷基}) (C(O) (C_1-C_6) \text{ 烷基}-O(C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $N((C_1-C_6) \text{ 烷基}) (C(O) (C_1-C_6) \text{ 卤代烷基})$ 、 $N((C_1-C_6) \text{ 烷基}) (C(O) O(C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $N((C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $N(C(O) O(C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $NH((C_1-C_6) \text{ 烷基}) C(O) (C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $NH(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $NH(C_1-C_6) \text{ 烯基}$ 、 $NH(C_1-C_6) \text{ 炔基}$ 、 $NH(C_1-C_6) \text{ 烷基苯基}$ 、 $NH(S(O)_2 (C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $S(=NCN) ((C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $S(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $S(C_1-C_6) \text{ 卤代烷基}$ 、 $S(O) (C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $S(O) (C_1-C_6) \text{ 卤代烷基}$ 、 $S(O)_2 (C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $S(O)_2 (C_1-C_6) \text{ 卤代烷基}$ 、 SCN 、咪唑基、噁唑基、苯基、吡唑基、吡啶基、噻唑基、噻吩基、和三唑基；

[0143] X^7 选自自由 N 、 NO 和 CR^{19} 组成的组，

[0144] 其中 R^{19} 选自自由以下组成的组： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 H 、 CN 、 CHO 、 $NHOH$ 、 NO 、 NO_2 、 OH 、 NH_2 、 $(C_1-C_6) \text{ 烷氧基}$ 、 $(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $(C_2-C_6) \text{ 烯基}$ 、 $(C_2-C_6) \text{ 炔基}$ 、 $(C_1-C_6) \text{ 卤代烷氧基}$ 、 $(C_1-C_6) \text{ 卤代烷基}$ 、 $(C_2-C_6) \text{ 卤代烯基}$ 、 $(C_3-C_6) \text{ 环烯基}$ 、 $(C_3-C_6) \text{ 环烷基}$ 、 $(C_3-C_6) \text{ 卤代环烯基}$ 、 $(C_3-C_6) \text{ 卤代环烷基}$ 、 $(C_1-C_6) \text{ 烷基苯基}$ 、 $N=CH$ -苯基、 $(C_1-C_6) \text{ 烷基}-S(O)_2NH_2$ 、 $(C_1-C_6) \text{ 卤代烷基}-S(O)_2NH_2$ 、 $(C_1-C_6) \text{ 烷基} ((C_1-C_6) \text{ 烷基}) (=NO (C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $C(=NO (C_1-C_6) \text{ 烷基}) (C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $C(O) (C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $C(O) NH (C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $C(O) NH$ 苯基、 $C(O) O (C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $CH(=NO (C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $NR^{x1}C(O) R^{x2}$ 、 $N((C_1-C_6) \text{ 烷基}) (C(O) (C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $N((C_1-C_6) \text{ 烷基}) (C(O) (C_1-C_6) \text{ 烷基}-O(C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $N((C_1-C_6) \text{ 烷基}) (C(O) (C_1-C_6) \text{ 卤代烷基})$ 、 $N((C_1-C_6) \text{ 烷基}) (C(O) O(C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $N((C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $N(C(O) O(C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $NH((C_1-C_6) \text{ 烷基}) C(O) (C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $NH(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $NH(C_1-C_6) \text{ 烯基}$ 、 $NH(C_1-C_6) \text{ 炔基}$ 、 $NH(C_1-C_6) \text{ 烷基苯基}$ 、 $NH(S(O)_2 (C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $S(=NCN) ((C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $S(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $S(C_1-C_6) \text{ 卤代烷基}$ 、 $S(O) (C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $S(O) (C_1-C_6) \text{ 卤代烷基}$ 、 $S(O)_2 (C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $S(O)_2 (C_1-C_6) \text{ 卤代烷基}$ 、 SCN 、咪唑基、噁唑基、苯基、吡唑基、吡啶基、噻唑基、噻吩基、和三唑基；

[0145] X^8 选自自由 N 、 NO 和 CR^{20} 组成的组，

[0146] 其中 R^{20} 选自自由以下组成的组： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 H 、 CN 、 CHO 、 $NHOH$ 、 NO 、 NO_2 、 OH 、 NH_2 、 $(C_1-C_6) \text{ 烷氧基}$ 、 $(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $(C_2-C_6) \text{ 烯基}$ 、 $(C_2-C_6) \text{ 炔基}$ 、 $(C_1-C_6) \text{ 卤代烷氧基}$ 、 $(C_1-C_6) \text{ 卤代烷基}$ 、 $(C_2-C_6) \text{ 卤代烯基}$ 、 $(C_3-C_6) \text{ 环烯基}$ 、 $(C_3-C_6) \text{ 环烷基}$ 、 $(C_3-C_6) \text{ 卤代环烯基}$ 、 $(C_3-C_6) \text{ 卤代环烷基}$ 、

(C₁-C₆) 烷基苯基、N=CH-苯基、(C₁-C₆) 烷基-S(O)₂NH₂、(C₁-C₆) 卤代烷基-S(O)₂NH₂、(C₁-C₆) 烷基((C₁-C₆) 烷基)(=NO(C₁-C₆) 烷基)、C(=NO(C₁-C₆) 烷基)(C₁-C₆) 烷基、C(O)(C₁-C₆) 烷基、C(O)NH(C₁-C₆) 烷基、C(O)NH苯基、C(O)O(C₁-C₆) 烷基、CH(=NO(C₁-C₆) 烷基)、NR^{x1}C(O)R^{x2}、N((C₁-C₆) 烷基)(C(O)(C₁-C₆) 烷基)、N((C₁-C₆) 烷基)(C(O)(C₁-C₆) 烷基)-O(C₁-C₆) 烷基)、N((C₁-C₆) 烷基)(C(O)(C₁-C₆) 卤代烷基)、N((C₁-C₆) 烷基)(C(O)O(C₁-C₆) 烷基)、N((C₁-C₆) 烷基)₂、N(C(O)O(C₁-C₆) 烷基)₂、NH((C₁-C₆) 烷基)C(O)(C₁-C₆) 烷基、NH(C₁-C₆) 烷基、NH(C₁-C₆) 烯基、NH(C₁-C₆) 炔基、NH(C₁-C₆) 烷基苯基、NH(S(O)₂(C₁-C₆) 烷基)、S(=NCN)((C₁-C₆) 烷基)、S(C₁-C₆) 烷基、S(C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)(=NCN)((C₁-C₆) 烷基)、S(O)(C₁-C₆) 烷基、S(O)(C₁-C₆) 卤代烷基、S(O)₂(C₁-C₆) 烷基、S(O)₂(C₁-C₆) 卤代烷基、SCN、咪唑基、噁唑基、苯基、吡唑基、吡啶基、噻唑基、噻吩基、和三唑基；

[0147] 其中每个烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代环烷基、卤代烯基、卤代环烯基和卤代烷氧基可任选地被选自以下组成的组的一个或多个取代基取代：F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、NO₂、氧代、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和C(O)O-(C₁-C₆) 烷基；

[0148] 或其中R¹⁸和R¹⁹或R¹⁷和R¹⁸与它们参与组成的环一起形成选自以下组成的组的二环：吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、茛基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮杂吲哚基、苯并异噁唑基、和苯并噻唑基；

[0149] 或其中X⁵是N并且与R¹⁸一起形成4至6元环，其中由R¹⁸形成的环包含0、1或2个选自由O、N和S组成的组的杂原子；

[0150] 或其中X⁶是N并且与R¹⁷一起形成4至6元环，其中由R¹⁷形成的环包含0、1或2个选自由O、N和S组成的组的杂原子；

[0151] 或其中X⁶是N并且与R¹⁹一起形成4至6元环，其中由R¹⁹形成的环包含0、1或2个选自由O、N和S组成的组的杂原子；

[0152] 或其中X⁷是N并且与R¹⁸一起形成4至6元环，其中由R¹⁸形成的环包含0、1或2个选自由O、N和S组成的组的杂原子；

[0153] R^{x1}选自由H和(C₁-C₃) 烷基组成的组；

[0154] R^{x2}选自由以下组成的组：(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基、(C₃-C₆) 环烯基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₃-C₆) 卤代环烯基、(C₃-C₆) 卤代环烷基、(C₁-C₆) 烷基苯基、卤代(C₁-C₆) 烷基苯基、(C₁-C₆) 烷基-O-(C₁-C₆) 烷基、O(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷基-O-(C₁-C₆) 卤代烷基、异噁唑基、异噻唑基、呋喃基、四氢呋喃基、噁唑基和吡唑基。

[0155] 在本发明和/或其实施例的实施例中，Q¹是0或Q²是0或者Q¹和Q²各自是0。

[0156] 在本发明和/或其实施例的实施例中，R¹选自由以下组成的组：H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₃-C₆) 卤代环烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基和(C₁-C₆) 卤代烷氧基。

[0157] 在本发明和/或其实施例的实施例中，R¹选自由以下组成的组：H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基和(C₁-C₆) 卤代烷氧基。

[0158] 在本发明和/或其实施例的实施例中，R¹选自由以下组成的组：H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基和(C₁-C₆) 卤代烷氧基。

[0159] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^1 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷基。

[0160] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^1 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷基。

[0161] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^1 选自由以下组成的组: H、F、Cl、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷基。

[0162] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^1 选自由H、F和Cl组成的组。

[0163] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^1 选自由H和F组成的组。

[0164] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^1 是H。

[0165] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^2 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基-S(O)₂ NH_2 和S-(卤基)₅。

[0166] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^2 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基和S-(卤基)₅。

[0167] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^2 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 烷氧基和 (C_1-C_6) 卤代烷基。

[0168] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^2 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和 (C_1-C_6) 卤代烷基。

[0169] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^2 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、CN、 NH_2 、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷基。

[0170] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^2 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷基。

[0171] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^2 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CHF_2 和 CF_3 。

[0172] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^2 选自由H、F和Cl组成的组, 优选地 R^2 是F或Cl。

[0173] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^3 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基-S(O)₂ NH_2 和S-(卤基)₅。

[0174] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^3 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基和S-(卤基)₅。

[0175] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^3 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷氧基。

[0176] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^3 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷基。

[0177] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^3 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷基。

[0178] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^3 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CHF_2 和 CF_3 , 优选地 R^3 选自由 H、F、Cl、Br 和 CHF_2 组成的组。

[0179] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^3 选自由 H、F、Cl 组成的组。

[0180] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^4 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_3-C_6) 环烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_3-C_6) 卤代环烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_3-C_6) 卤代环烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基-S(O)₂NH₂ 和 S-(卤基)₅。

[0181] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^4 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基和 S-(卤基)₅。

[0182] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^4 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷氧基。

[0183] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^4 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷基。

[0184] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^4 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CHF_2 和 CF_3 , 优选地 R^4 选自由 H、F 和 Cl 组成的组, 更优选地 R^4 是 Cl。

[0185] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^5 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_2-C_6) 卤代烷基、 (C_2-C_6) 卤代烯基和 (C_1-C_6) 卤代烷氧基。

[0186] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^5 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、 NH_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷氧基。

[0187] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^5 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷基。

[0188] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^5 选自由 H、F 和 Cl 组成的组。

[0189] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^5 是 H。

[0190] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^6 和 R^9 各自选自由 H、 CH_3 和 CH_2CH_3 组成的组。

[0191] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^6 和 R^9 各自是 H。

[0192] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^7 和 R^8 各自选自由 Cl 和 Br 组成的组。

[0193] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^7 和 R^8 各自是 Cl。

[0194] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^{10} 选自由以下组成的组: H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基和 (C_1-C_6) 卤代烷基。

[0195] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^{10} 选自由 H、 (C_1-C_6) 烷基组成的组。

[0196] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^{10} 选自由 H 和 CH_3 组成的组。

[0197] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^{10} 是 H。

[0198] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^{11} 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、 NH_2 、 NO_2 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷基和 (C_1-C_6) 卤代烷氧基。

[0199] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R^{11} 选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、 $(C_1-$

C₆) 烷基和 (C₁-C₆) 卤代烷基。

[0200] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹¹选自由以下组成的组: H、F、Cl、(C₁-C₆) 烷基和 (C₁-C₆) 卤代烷基。

[0201] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹¹选自由以下组成的组: H、F、Cl、CH₃和CF₃。

[0202] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹¹是H。

[0203] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹²选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基和 (C₁-C₆) 卤代烷氧基。

[0204] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹²选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基和 (C₁-C₆) 卤代烷氧基。

[0205] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹²选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、(C₁-C₆) 烷基和 (C₁-C₆) 卤代烷基。

[0206] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹²选自由以下组成的组: H、F、Cl、CH₃和CF₃。

[0207] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹²是H或F。

[0208] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X¹是CR¹³。

[0209] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹³选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、S(C₁-C₆) 烷基、S(O)(C₁-C₆) 烷基、S(O)₂(C₁-C₆) 烷基和三唑基。

[0210] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹³选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、CHO、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基和 (C₁-C₆) 卤代烷氧基。

[0211] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹³选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、NH₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基和 (C₁-C₆) 卤代烷氧基。

[0212] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹³选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、CH₃、OCH₃和CF₃。

[0213] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹³选自由以下组成的组: H、Cl、F、CH₃和OCH₃。

[0214] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹³选自由H、Cl、F和CH₃组成的组, 优选地R¹³选自由Cl、F和CH₃组成的组。

[0215] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X²是CR¹⁴。

[0216] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹⁴选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₂-C₆) 卤代烯基和 (C₁-C₆) 卤代烷氧基。

[0217] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹⁴选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、I、NH₂、(C₁-C₆) 烷基和 (C₁-C₆) 卤代烷基。

[0218] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹⁴选自由以下组成的组: H、F、Cl、CH₃和CF₃。

[0219] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹⁴选自由H、F或Cl组成的组。

[0220] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹⁴是H或F, 优选地是H。

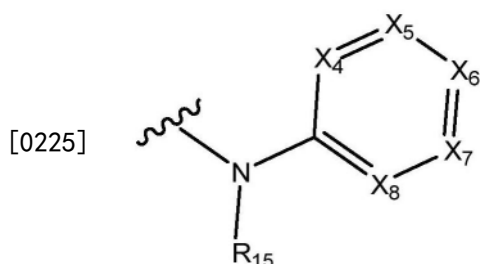
[0221] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹⁵选自由以下组成的组: H、(C₁-C₆) 烷基和

(C₂-C₆) 烯基。

[0222] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹⁵选自由H和(C₁-C₆) 烷基组成的组。

[0223] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹⁵选自由H和CH₃组成的组。

[0224] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X³是



[0226] 其中

[0227] R¹⁵选自由H和(C₁-C₆) 烷基组成的组；

[0228] X⁴是N或CR¹⁶, 其中R¹⁶选自由以下组成的组: H、F、Cl、NH₂、CN、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和(C₁-C₆) 卤代烷氧基；

[0229] X⁵是N或CR¹⁷, 其中R¹⁷选自由以下组成的组: H、F、Cl、NH₂、CN、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和(C₁-C₆) 卤代烷氧基；

[0230] X⁶是N或CR¹⁸, 其中R¹⁸选自由以下组成的组: H、F、Cl、NH₂、CN、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和(C₁-C₆) 卤代烷氧基；

[0231] X⁷是N或CR¹⁹, 其中R¹⁹选自由以下组成的组: H、F、I、Br、Cl、NH₂、CN、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和(C₁-C₆) 卤代烷氧基；

[0232] X⁸是N或CR²⁰, 其中R²⁰选自由以下组成的组: H、F、Cl、CN、NH₂、NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和(C₁-C₆) 卤代烷氧基

[0233] 或其中R¹⁸和R¹⁹或R¹⁷和R¹⁸与它们参与组成的环一起形成选自由以下组成的组的二环: 吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基和氮杂吡啶基,

[0234] 或其中X⁷是N并且与R¹⁸一起形成4至6元环, 其中由R¹⁸形成的环包含0、1或2个选自由O、N和S组成的组的杂原子。

[0235] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X⁴是N或CR¹⁶, 其中R¹⁶选自由以下组成的组: H、F、Cl、CN、(C₁-C₆) 烷基和(C₁-C₆) 卤代烷基。

[0236] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X⁵是N或CR¹⁷, 其中R¹⁷选自由以下组成的组: H、F、Cl、NH₂、(C₁-C₆) 烷基和(C₁-C₆) 卤代烷基。

[0237] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X⁶是N或CR¹⁸, 其中R¹⁸选自由以下组成的组: H、F、Cl、NH₂、CN、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和(C₁-C₆) 卤代烷氧基。

[0238] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X⁷是N或CR¹⁹, 其中R¹⁹选自由以下组成的组: H、F、I、Br、Cl、NH₂、CN、(C₁-C₆) 烷基和(C₁-C₆) 卤代烷基。

[0239] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X⁸是N或CR²⁰, 其中R²⁰选自由以下组成的组: H、F、Cl、CN、(C₁-C₆) 烷基和(C₁-C₆) 卤代烷基。

[0240] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹⁸和R¹⁹或R¹⁷和R¹⁸与它们参与组成的环一起形成选自由以下组成的组的二环: 吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基和氮杂吡啶基。

[0241] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X⁷是N并且与R¹⁸一起形成4至6元环, 其中由

R¹⁸形成的环包含0、1或2个是N的杂原子。

[0242] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X⁴是N或CR¹⁶, 其中R¹⁶选自由以下组成的组: H、F、CN和(C₁-C₆) 烷基。

[0243] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X⁵是N或CR¹⁷, 其中R¹⁷选自由以下组成的组: H、F、Cl、NH₂和(C₁-C₆) 烷基。

[0244] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X⁶是N或CR¹⁸, 其中R¹⁸选自由以下组成的组: H、F、Cl、NH₂、CN、(C₁-C₆) 卤代烷基和(C₁-C₆) 烷氧基。

[0245] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X⁷是N或CR¹⁹, 其中R¹⁹选自由以下组成的组: H、F、I、Br、Cl、NH₂、CN、(C₁-C₆) 烷基和(C₁-C₆) 卤代烷基。

[0246] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X⁸是N或CR²⁰, 其中R²⁰选自由以下组成的组: H、F、CN和(C₁-C₆) 烷基。

[0247] 在本发明和/或其实施例的实施例中, R¹⁸和R¹⁹或R¹⁷和R¹⁸与它们参与组成的环一起形成选自由以下组成的组的二环: 吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基和氮杂吲哚基。

[0248] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X⁷是N并且与R¹⁸一起形成4至6元环, 其中由R¹⁸形成的环包含0、1或2个是N的杂原子。

[0249] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X⁴是N或CR¹⁶, 其中R¹⁶选自由H和F组成的组。

[0250] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X⁵是N或CR¹⁷, 其中R¹⁷是H。

[0251] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X⁶是N或CR¹⁸, 其中R¹⁸选自由H和F组成的组。

[0252] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X⁷是N或CR¹⁹, 其中R¹⁹选自由H和(C₁-C₆) 烷基组成的组。

[0253] 在本发明和/或其实施例的实施例中, X⁸是N或CR²⁰, 其中R²⁰选自由以下组成的组: H、F和(C₁-C₆) 烷基。

[0254] 在本发明和/或其实施例的实施例中,

[0255] R¹选自由H、F和Cl组成的组;

[0256] R²选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、CH₃、OCH₃和CF₃;

[0257] R³选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、和CHF₂、CF₃、OCF₃;

[0258] R⁴选自由以下组成的组: H、F、Cl、Br、CN、CH₃和CF₃;

[0259] R⁵是H;

[0260] R⁶是H;

[0261] R⁷选自由Cl和Br组成的组;

[0262] R⁸选自由Cl和Br组成的组;

[0263] R⁹、R¹⁰和R¹¹是H;

[0264] R¹²选自由H和F组成的组;

[0265] R¹³选自由以下组成的组: H、F、Cl和CH₃; R¹⁴是H或F;

[0266] R¹⁵选自由H和CH₃组成的组;

[0267] Q1和Q2是O。

[0268] 在本发明和/或其实施例的实施例中,

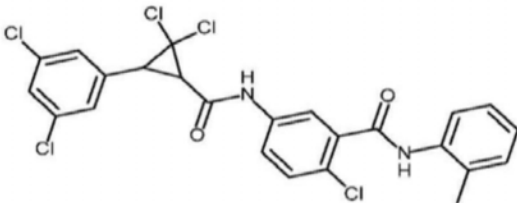
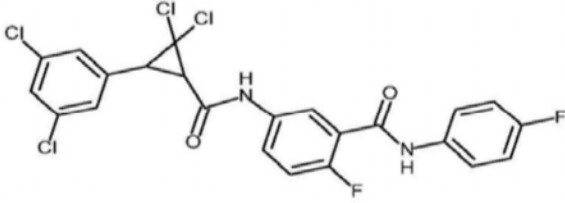
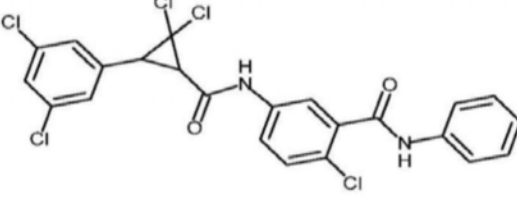
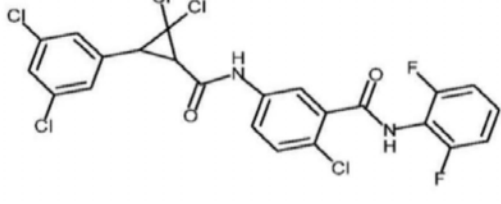
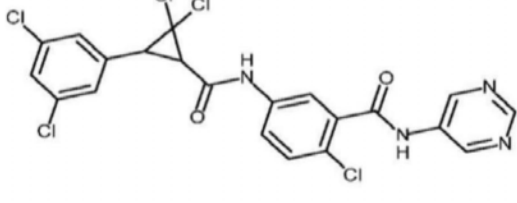
[0269] R¹是H;

[0270] R²选自由H、F和Cl组成的组;

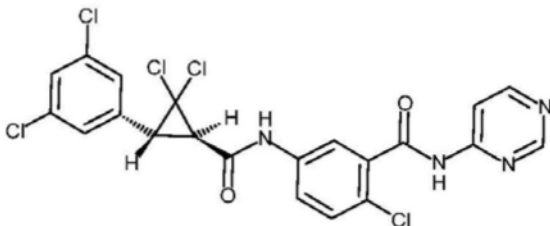
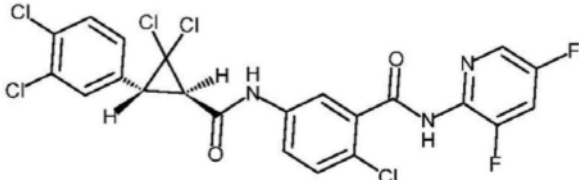
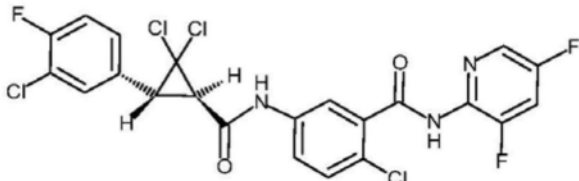
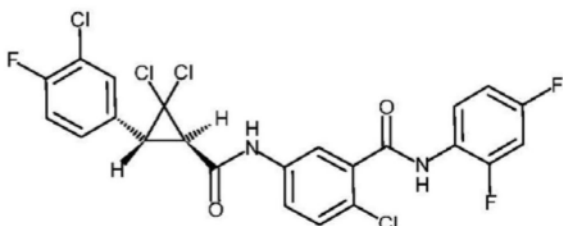
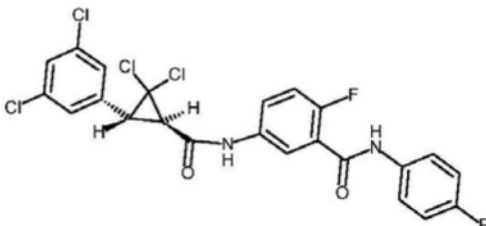
- [0271] R^3 选自由H、F和Cl组成的组；
[0272] R^4 选自由H、F和Cl组成的组；
[0273] R^5 是H；
[0274] R^6 是H；
[0275] R^7 是Cl；
[0276] R^8 是Cl；
[0277] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 是H；
[0278] R^{12} 选自由H和F组成的组；
[0279] R^{13} 选自由F、Cl和 CH_3 组成的组；
[0280] R^{14} 是H或F；
[0281] R^{15} 选自由H和 CH_3 组成的组；
[0282] Q1和Q2是O。
[0283] 在本发明和/或其实施例的实施例中，
[0284] R^1 是H；
[0285] R^2 选自由F和Cl组成的组；
[0286] R^3 选自由H、F和Cl组成的组；
[0287] R^4 选自由H、F和Cl组成的组；
[0288] R^5 是H；
[0289] R^6 是H；
[0290] R^7 是Cl；
[0291] R^8 是Cl；
[0292] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 是H；
[0293] R^{12} 选自由H和F组成的组；
[0294] R^{13} 选自由F、Cl和 CH_3 组成的组；
[0295] R^{14} 是H；
[0296] R^{15} 是H；
[0297] Q1和Q2是O。
[0298] 在本发明和/或其实施例的实施例中，满足以下条件中的至少一个：
[0299] R^1 选自由H、F和Cl组成的组；
[0300] R^2 选自由以下组成的组：H、F、Cl、Br、 CH_3 、 OCH_3 和 CF_3 ；
[0301] R^3 选自由以下组成的组：H、F、Cl、Br、和 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 ；
[0302] R^4 选自由以下组成的组：H、F、Cl、Br、CN、 CH_3 和 CF_3 ；
[0303] R^5 是H；
[0304] R^6 是H；
[0305] R^7 选自由Cl和Br组成的组；
[0306] R^8 选自由Cl和Br组成的组；
[0307] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 是H；
[0308] R^{12} 选自由H和F组成的组；
[0309] R^{13} 选自由以下组成的组：H、F、Cl和 CH_3 ；

- [0310] R^{14} 是H或F;
- [0311] R^{15} 选自由H和 CH_3 组成的组;
- [0312] Q1和Q2是O。
- [0313] 在本发明和/或其实施例的实施例中,满足以下条件中的至少一个:
- [0314] R^1 是H;
- [0315] R^5 是H;
- [0316] R^6 是H;
- [0317] R^7 是Cl;
- [0318] R^8 是Cl;
- [0319] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 是H;
- [0320] R^{15} 选自由H和 CH_3 组成的组;
- [0321] Q1和Q2是O。
- [0322] 在本发明和/或其实施例的实施例中,满足以下条件中的至少一个:
- [0323] R^2 选自由H、F和Cl组成的组;
- [0324] R^3 选自由H、F和Cl组成的组;
- [0325] R^4 选自由H、F和Cl组成的组;
- [0326] R^{12} 选自由H和F组成的组;
- [0327] R^{13} 选自由F、Cl和 CH_3 组成的组;
- [0328] R^{14} 是H或F;
- [0329] R^{15} 选自由H和 CH_3 组成的组;
- [0330] 在本发明和/或其实施例的实施例中,
- [0331] R^1 是H;
- [0332] R^5 是H;
- [0333] R^6 是H;
- [0334] R^7 是Cl;
- [0335] R^8 是Cl;
- [0336] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 是H;
- [0337] R^{15} 选自由H和 CH_3 组成的组;
- [0338] Q1和Q2是O。
- [0339] 在本发明和/或其实施例的实施例中,
- [0340] R^2 选自由H、F和Cl组成的组;
- [0341] R^3 选自由H、F和Cl组成的组;
- [0342] R^4 选自由H、F和Cl组成的组;
- [0343] R^{12} 选自由H和F组成的组;
- [0344] R^{13} 选自由F、Cl和 CH_3 组成的组;
- [0345] R^{14} 是H或F。
- [0346] 合适的化合物是如下所列的任何化合物:

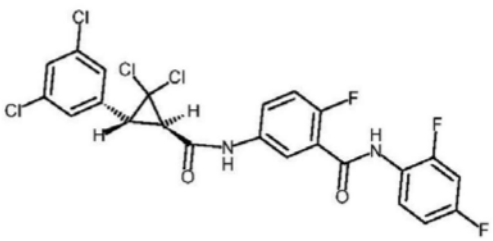
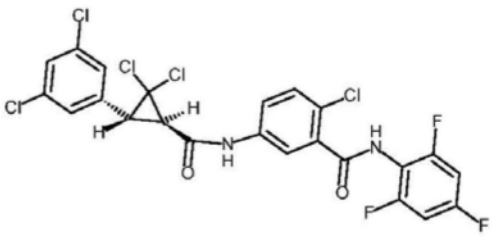
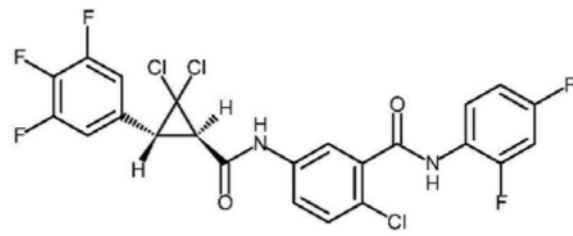
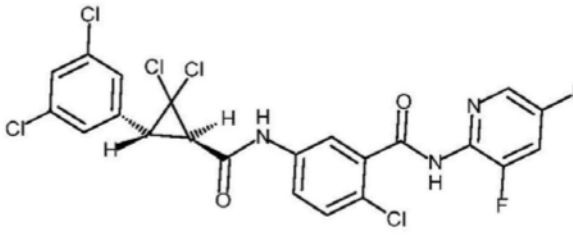
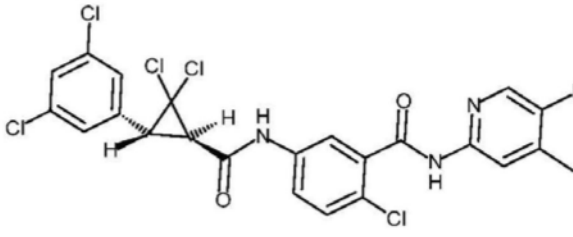
[0347]

#	结构
1000	
1003	
1004	
1007	
1038	

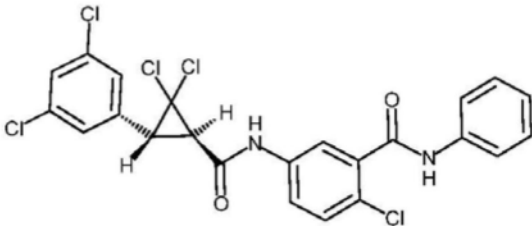
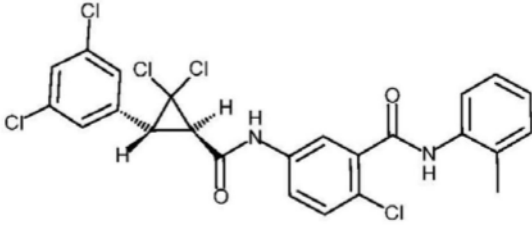
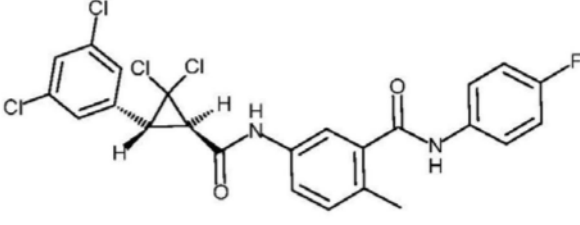
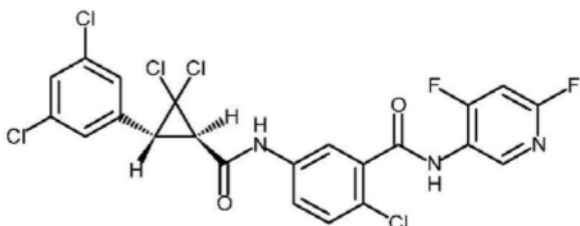
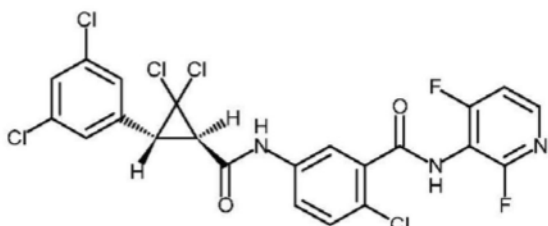
[0348]

1039	
1041	
1042	
1087	
1090	

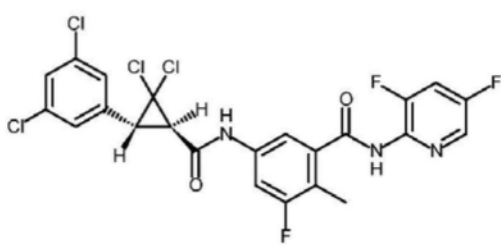
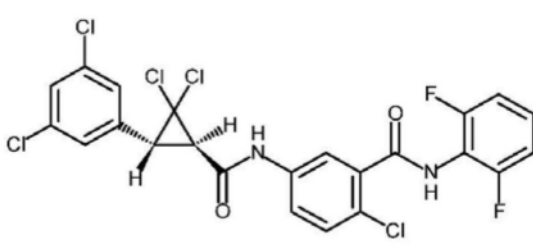
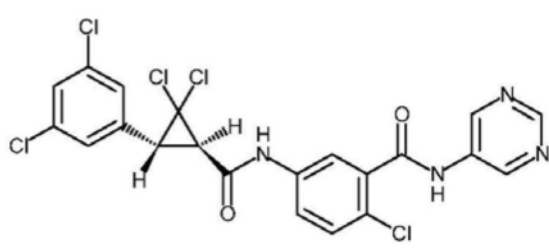
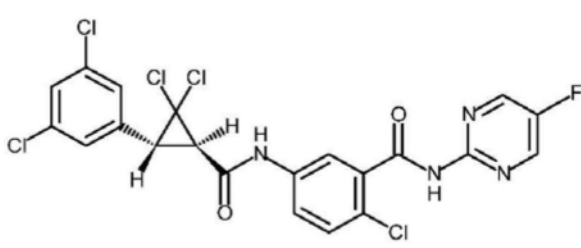
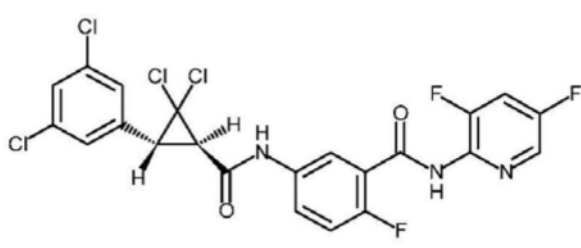
[0349]

1091	
1092	
1094	
1097	
1098	

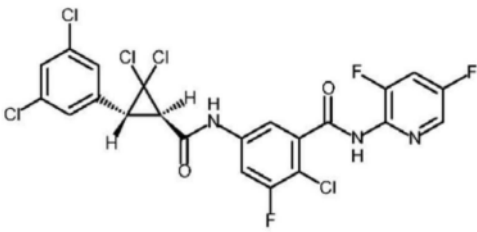
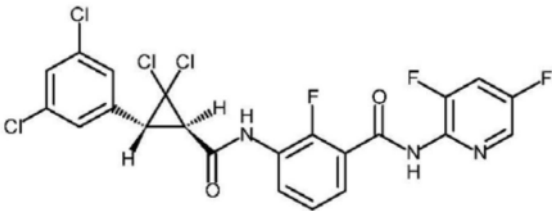
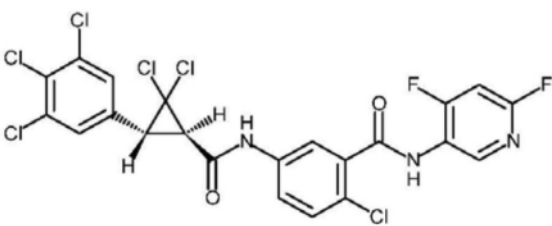
[0350]

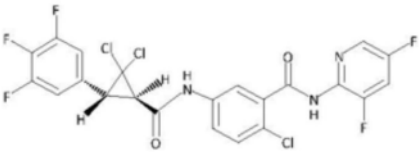
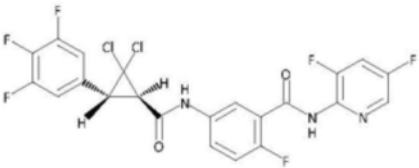
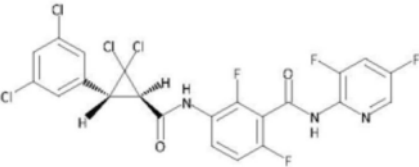
1099	
1100	
1101	
1366	
1367	

[0351]

1368	
1370	
1371	
1372	
1376	

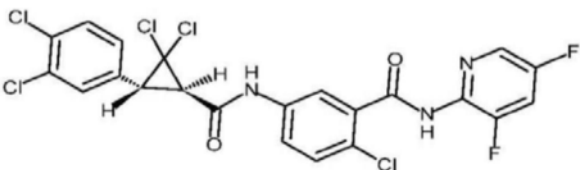
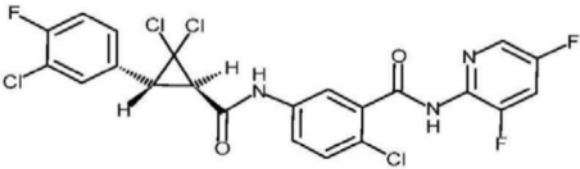
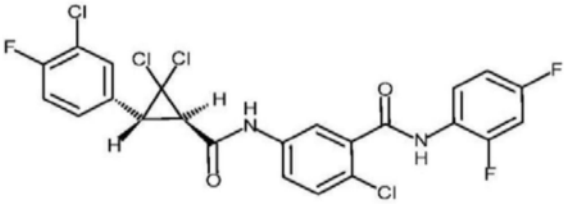
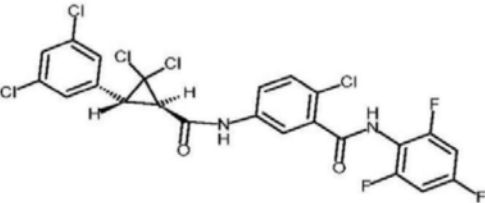
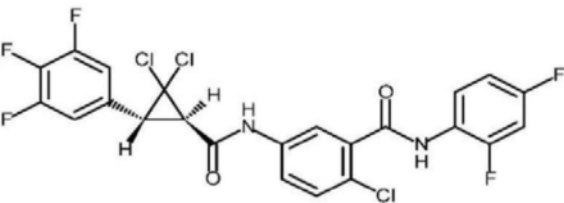
[0352]

1378	
1379	
1380	

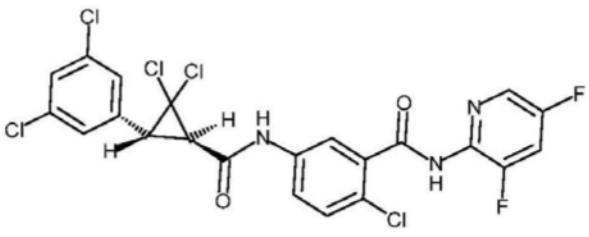
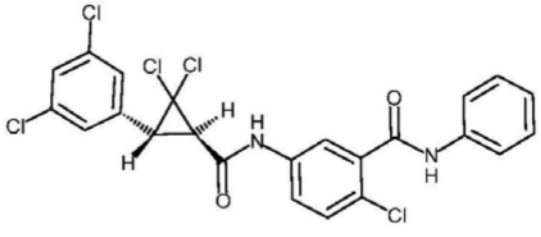
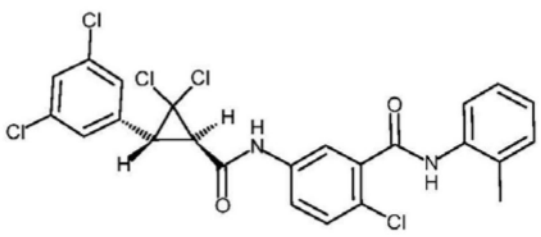
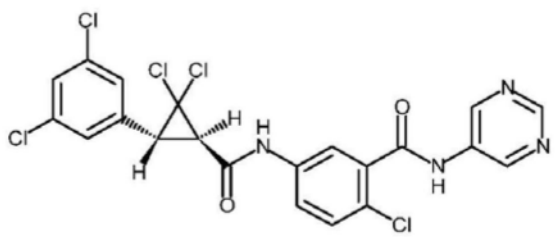
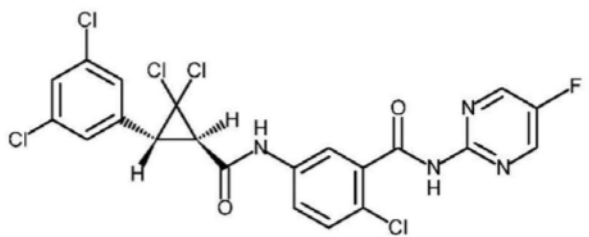
1392	
1393	
1394	

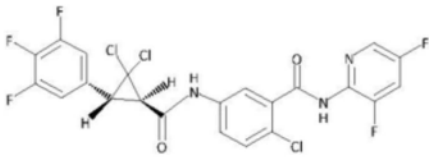
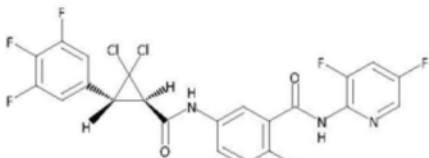
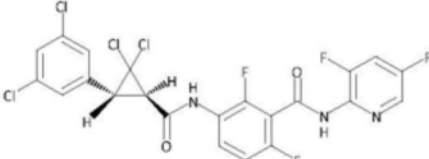
[0353] 此外,具有有利特性的合适化合物如下所列:

[0354]

#	结构
1041	
1042	
1087	
1092	
1094	

[0355]

1097	
1099	
1100	
1371	
1372	

1392	
[0356] 1393	
1394	

[0357] 盐、溶剂化物、N-氧化物和前药

[0358] 具有式(I)的环丙基酰胺化合物或另一种化合物的盐可能是有利的,因为该盐的一种或多种物理特性,诸如在不同温度和湿度下的药物稳定性;结晶特性;和/或在水、油、或其他溶剂中的期望溶解度。在一些情况下,盐可以用作化合物的分离、纯化、和/或拆分的助剂。酸盐和碱盐通常可以通过例如使用本领域各种已知的方法分别将化合物与酸或碱混合而形成。如果化合物的盐旨在体内施用(即,施用于动物)以获得治疗益处,则该盐是药学上可接受的。

[0359] 盐在根据本发明的化合物的合成中也可能是有利的。例如,在根据本发明的化合物的制备过程中,某些中间体可以有利地以其盐的形式使用。

[0360] 通常,酸加成盐可以通过使游离碱化合物与近似化学计量的无机或有机酸反应来制备。通常适合制造(药学上可接受的)盐的无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。通常适合制造(药学上可接受的)盐的有机酸的实例通常包括例如脂肪族、脂环族、芳香族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类有机酸。通常合适的有机酸的具体实例包括胆碱、山梨酸、月桂酸、乙酸、三氟乙酸、甲酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、双葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、芳基羧酸(例如,苯甲酸)、邻氨基苯甲酸、甲磺酸(mesylic)、硬脂酸、水杨酸、对羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、帕莫酸(pamoic)、烷基磺酸(例如,乙烷磺酸)、芳基磺酸(例如,苯磺酸)、泛酸、2-羟基乙烷磺酸、磺胺苯酸、环己基氨基磺酸、 β -羟基丁酸、半乳糖二酸、半乳糖醛酸、己二酸、海藻酸、丁酸、樟脑酸、樟脑磺酸、环戊烷丙酸、十二烷基硫酸、糖庚酸(glycoheptanoic)、甘油磷酸、庚酸、己酸、烟酸、2-萘磺酸、草酸、棕榈酸(palmoic)、果胶酯酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、硫氰酸、甲苯磺酸(tosylic)和十一烷酸。在一些此类实施例中,例如,盐包含三氟乙酸盐、甲磺酸盐、或甲苯磺酸盐。在其他实施例中,盐包含盐酸盐。

[0361] 一般而言,碱加成盐可以通过使游离酸化合物与近似化学计量的无机或有机碱反

应来制备。碱加成盐的实例可能包括例如金属盐和有机盐。金属盐例如包括碱金属 (Ia族) 盐、碱土金属 (IIa族) 盐和其他生理学上可接受的金属盐。此类盐可以由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制成。例如,可以将游离酸化合物与氢氧化钠混合以形成此种碱加成盐。有机盐可以由胺,例如三甲胺、二乙胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、乙醇胺、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺 (N-甲基葡糖胺) 和普鲁卡因制成。碱性含氮组可以用诸如C₁-C₆烷基卤化物 (例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸盐 (例如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐)、长链卤化物 (例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物)、芳基烷基卤化物 (例如苄基和苯乙基溴化物) 等试剂季铵化。

[0362] 具有式 (I) 的环丙基酰胺化合物或另一种化合物的溶剂化物可以通过将所述的具有式 (I) 的化合物与水、醇类 (乙醇)、芳香族溶剂 (如甲苯)、醚类、卤化有机溶剂 (如二氯甲烷) 等溶剂分子优选地以确定的重量比聚合而形成。

[0363] 具有式 (I) 的化合物或另一种化合物的N-氧化物可以通过氧化剂例如过氧化氢、过酸或单过硫酸钾 (臭氧) 等无机氧化剂氧化胺或N-杂环 (如吡啶) 中的N-原子而形成。

[0364] 本发明还涵盖具有式 (I) 的环丙基酰胺化合物的前药衍生物。术语前药是指在体内转化产生具有式 (I) 的母体化合物的化合物。体内意指在例如治疗寄生虫侵染的情况下,这种转化可以发生在宿主生物体和/或寄生虫中。前药的各种形式是本领域中熟知的。例如,如果具有式 (A) 的基团代表吡啶,则可能形成吡啶鎓盐,例如酰氧基烷基吡啶鎓盐,其可以在肠胃外剂型的更高溶解度方面提供优势,其描述于S.K.Davidsen等人,J.of Med.Chem.[药物化学杂志]37 4423-4429 (1994)。

[0365] 异构体

[0366] 根据本发明的化合物或其中间体可能以多种异构形式存在。提及根据本发明的化合物、其中间体总是包括此类化合物的所有可能异构形式。

[0367] 在一些实施例中,此类化合物可以具有两种或更多种异构体,诸如光学异构体或构象异构体。在一些优选实施例中,此种化合物具有 (E) 构型,在其他实施例中,化合物具有 (Z) 构型。在优选实施例中,化合物具有 (E) 构型。

[0368] 除非另有说明,否则不指示特定构象的化合物结构旨在包括化合物的所有可能的构象异构体,以及包含少于所有可能的构象异构体。具有两个手性中心的化合物具有四种异构体:RR-、SS-、RS-和SR-异构体。此类化合物可以呈多种形式 (即,呈纯RR或SS或RS或SR异构体形式,或作为混合物) 存在,后文称为RR/SS或RS/SR的“对映异构体对”。T

[0369] 环丙基酰胺化合物也可以作为所有四种异构体 (RR+SS+RS+SR) 的外消旋混合物或呈对映异构体对 (RR/SS) 或 (RS/SR) 的外消旋混合物的形式存在。异构体 (RR) 和 (SS) 是彼此的镜像并且因此是对映异构体,它们具有相同的化学特性和熔点。(RS) 和 (SR) 类似地是对映异构体对。然而,(RR) 和 (SS) 的镜像在 (RS) 和 (SR) 上并不是可叠加的。该关系被称为非对映异构,并且 (RR) 是 (RS) 的非对映异构体。

[0370] 尽管结构上相同,但异构体在生物系统中可具有不同的效应:一种异构体可以具有特定的治疗活性,而另一种异构体可以没有治疗活性或可以具有完全不同形式的生物活性。

[0371] 现在出人意料地发现,通过施用纯的或基本上纯的化合物的RR-异构体、其药学上可接受的盐,可以极大地改善参数,例如有效性,同时可以基本上避免副作用。因此,申请人

发现,通过施用治疗有效量的纯的或基本上纯的化合物的RR-异构体、其药学上可接受的盐。

[0372] 术语如“纯RR-环丙基酰胺化合物”、“环丙基酰胺化合物的纯RR-异构体”等,是指具有光学纯度的式(I)的RR-环丙基酰胺化合物的环丙基酰胺化合物,即98重量%或更高,这意指基于存在的环丙基酰胺化合物的总量,RR-异构体以98重量%或更高的浓度存在,而相应的RS-、SR-和SS-异构体的总浓度(即总和)是2重量%或更低。

[0373] 术语“基本上纯的RR-环丙基酰胺化合物”、“环丙基酰胺化合物的基本上纯的RR-异构体”等,是指RR-环丙基酰胺化合物的光学纯度为80重量%或更高,这意指基于存在的环丙基酰胺化合物的总量,RR-环丙基酰胺化合物的浓度为80重量%或更高,对应的RS-、SR-和SS-异构体总和为20重量%或更低。在更优选的实施例中,“基本上纯的RR-环丙基酰胺化合物含有90重量%或更多的RR-环丙基酰胺化合物和10重量%或更少的环丙基酰胺化合物的RS和SR和SS-异构体的总和。

[0374] 在本发明的实施例和/或其实施例的实施例中,寄生虫侵染是海虱侵染。

[0375] 在本发明和/或其实施例的实施例中,寄生虫是鲑疮痂鱼虱、*Caligus celmensi*、短鱼虱、杜氏鱼虱(*Caligus dussumieri*)、伸长鱼虱、长尾鱼虱、智利鱼虱(*Caligus rogercresseyi*)或*Caligus stromii*中的至少一种。

[0376] 在本发明和/或其实施例的实施例中,寄生虫侵染是被桡足幼体、拟成虫、或成虫海虱侵染或被各个阶段混合侵染。

[0377] 在本发明和/或其实施例的实施例中,治疗鱼类群体中现有的寄生虫侵染。

[0378] 在本发明和/或其实施例的实施例中,寄生虫是成虫海虱。

[0379] 在本发明和/或其实施例的实施例中,寄生虫是幼虫海虱。

[0380] 在本发明和/或其实施例的实施例中,鱼类群体的侵染率为平均每条鱼0.5至3个寄生虫,优选地其中寄生虫是成虫雌性海虱。

[0381] 在本发明和/或其实施例的实施例中,方法包括向鱼施用有效量的如本文任何实施例中所定义的具有式(I)的化合物,以保护鱼免受寄生虫侵染和/或再侵染,优选地其中寄生虫是处于拟成虫或成虫阶段的海虱。

[0382] 在本发明和/或其实施例的实施例中,方法包括向鱼施用有效量的如本文任何实施例中所定义的具有式(I)的化合物,其中施用之间的时间为2-8周,优选地为3-6周,更优选地为约4周。

[0383] 在本发明和/或其实施例的实施例中,寄生虫对大环内酯、有机磷酸酯和/或拟除虫菊酯抗寄生虫剂有抗性,优选地其中寄生虫是海虱。

[0384] 在本发明和/或其实施例的实施例中,方法包括将如本文任何实施例中所定义的具有式(I)的化合物和生理活性剂一起施用于鱼类。

[0385] 在本发明和/或其实施例的实施例中,方法包括将如本文任何实施例中所定义的具有式(I)的化合物以及抗原一起施用于鱼类,任选地该化合物和抗原与佐剂一起施用。

[0386] 在本发明和/或其实施例的实施例中,方法包括将如本文任何实施例中所定义的具有式(I)的化合物和另外的抗寄生虫剂一起施用于鱼类。

[0387] 在本发明和/或其实施例的实施例中,方法包括通过口服施用、或通过局部施用、或通过浴治疗或通过腹膜内或肌肉注射向鱼施用如本文任何实施例中所定义的具有式(I)

的化合物。优选地是通过将鱼浸入药水中进行浴治疗。

[0388] 在本发明和/或其实施例的实施例中,方法包括通过口服施用向鱼施用如本文所述的任何实施例中所定义的具有式(I)的化合物,其中口服施用包括施用包含化合物和鱼类饲料的加药鱼类饲料。

[0389] 在本发明和/或其实施例的实施例中,每日施用加药鱼类饲料,持续3至7天的时间段。

[0390] 在本发明和/或其实施例的实施例中,其中方法包括通过浴治疗施用如本文所述的任何实施例中所定义的具有式(I)的化合物,其中浴治疗包括将鱼浸入含有治疗有效量的化合物的水中。

[0391] 本发明还涉及包含如本文所述的任一实施例中所定义的具有式(I)的化合物和兽医医学上可接受的配制品辅助剂的组合物。

[0392] 在本发明和/或其实施例的实施例中,组合物包含溶剂,以及任选地增溶剂。

[0393] 在本发明和/或其实施例的实施例中,组合物是储备溶液的形式,用于形成包含有效量的化合物的药水。

[0394] 在本发明和/或其实施例的实施例中,药水中的有效量的化合物为约2ppb至约500ppb。

[0395] 在本发明和/或其实施例的实施例中,方法包括通过浴浸鱼向鱼施用化合物。

[0396] 在本发明和/或其实施例的实施例中,方法包括经饲料通过口服施用向鱼施用组合物。

[0397] 本发明进一步涉及一种预混合物。该预混合物包含如本文所述的任一实施例中所定义的具有式(I)的化合物和/或如本文所述的任一实施例中所定义的组合物,其中预混合物进一步包含营养素。

[0398] 在本发明和/或其实施例的实施例中,预混合物包含丸粒形式的营养素,其中丸粒用包含如本文所描述的任何实施例中所定义的具有式(I)的化合物的组合物包覆或用如本文所描述的任何实施例中所定义的组合物包覆。

[0399] 在本发明和/或其实施例的实施例中,预混合物包含丸粒形式的营养素,丸粒与包含如本文所述的任何实施例中所定义的具有式(I)的化合物的组合物或如本文所述的任何实施例中所定义的组合物混合。

[0400] 本发明进一步涉及一种加药鱼类饲料。本发明及其任何实施例的加药饲料包含如本文所述的任何实施例中所定义的组合物或本文所述的实施例中所定义的预混合物和鱼类饲料。

[0401] 本文实施例中所所述的加药鱼类饲料可用于本文实施例中所所述的方法。

[0402] 本发明进一步涉及一种试剂盒。本发明的试剂盒包含如本文所述的任何实施例中所定义的组合物以及向鱼施用组合物以控制寄生虫侵染的说明书。

[0403] 试剂盒还可以包含如本文所述的预混合物和制备本文所述的加药鱼类饲料的说明书以及向鱼施用加药鱼类饲料以控制寄生虫侵染的说明书。

[0404] 试剂盒还可以包含如本文所述的储备溶液和制备用于浴治疗的药水的说明书以及浸洗鱼以控制寄生虫侵染的说明书。

[0405] 定义

[0406] 以下定义与本发明的实施例相关。

[0407] 定义

[0408] “寄生虫”，寄生虫是指生活在另一种生物体(通常称为宿主)身上或体内的生物体，会对宿主造成伤害。除非另有说明，否则本文所用的寄生虫是指体内寄生虫和体外寄生虫。体内寄生虫是生活在其宿主体内的寄生虫，并且包括蠕虫(例如，吸虫、绦虫和线虫)和原生动物。体外寄生虫是通过其宿主皮肤或在其宿主皮肤上进食的生物体。在本发明中，宿主动物是鱼类。

[0409] 除非另有说明，否则如本文所使用的“鱼类”是指生活在水中、具有用于呼吸的鳃或黏液覆盖的皮肤、鳍并且可以具有鳞的分类学类别软骨鱼纲(Chondrichthyes)(软骨鱼类，例如，鲨鱼和鳐鱼)和硬骨鱼纲(Osteichthyes)(硬骨鱼类)。这包括在淡水、海水(例如，海洋)和咸水中出现的所有年龄的食用鱼类、产卵鱼类和水族馆鱼类、塘鱼类和养殖鱼类。

[0410] 食用鱼类的非限制性实例包括鲤鱼、鳊鱼、鳙鱼、白鲢鱼、鲢鱼、斜齿鳊、赤睛鱼、鲢鱼、北极鲑、鲟鱼、鲈鱼、大比目鱼、大菱鲆、牙鲆、条纹鲈、黄尾鲈、石斑鱼、鳕鱼、鲷、金枪鱼、真鲷、海鲈鱼、灰鲯鱼、鲳鲆、金头海鲷(gilthead seabream)、罗非鱼和鲶鱼。

[0411] 本发明更具体地涉及海洋鱼类，并且更具体地涉及海洋食用鱼类，尤其是鲑鱼。

[0412] 在本发明的范围内，术语“鲑鱼”应理解为包含鲑科的所有代表，尤其是以下物种：大西洋鲑(*Salmo salar*) (大西洋鲑鱼(Atlantic salmon))；海鳟(*Salmo trutta*) (褐鳟或海鳟)；虹鳟(*Salmon gairdneri*) (虹鳟(rainbow trout))；和太平洋鲑鱼(太平洋鲑(*Oncorhynchus*))：驼背大马哈鱼(*O. gorbuscha*)；普通大马哈鱼(*O. keta*)；红大马哈鱼(*O. nekra*)；银大马哈鱼(*O. kisutch*)、大鳞大马哈鱼(*O. tshawytscha*)和马苏大马哈鱼(*O. mason*)；还包含人工繁殖的物种，诸如红点鲑属物种(*Salvelinus* spp.)和克氏鲑(*Salmo clarkia*)。

[0413] 本发明的优选宿主是大西洋鲑鱼和太平洋鲑鱼以及海鳟。

[0414] 在另一实施例中，宿主鱼类是地中海鲈鱼和/或海鲷。在另一实施例中，宿主鱼类是淡水鱼，诸如鲤鱼和/或淡水鳊鱼。在另一实施例中，鱼类是罗非鱼。

[0415] 鱼类种群意指置于封闭区域诸如海水箱、笼子、或渔网中的个体鱼类的群组。笼子和渔网停泊在海水入口中，使得每日潮汐水流通过它们以确保足够的氧气和清洁水供应。

[0416] 对于水箱，海水不断进出水箱或至少定期冲洗淡海水以确保足够的水质和氧气来维持鱼类健康。在该人工环境中，喂养鱼类，并且如果必要的话提供药物，直到它们足够成熟用于作为食用鱼类销售或选择用于进一步繁殖。

[0417] 在本发明的一个实施例中，将具有式(I)的化合物或其盐、对映异构体、或前药在鱼类养殖中的淡水阶段结束或海水阶段开始时施用于鱼类种群。

[0418] 根据另一实施例，在将(鲑鱼或海鳟)鱼类置于海水中的同时进行治理。

[0419] 海虱

[0420] 根据本发明，具有式(I)的化合物尤其适合用于控制鱼类甲壳纲寄生虫，例如海虱。因此，在一个实施例中，具有式(I)的化合物用于控制鱼类甲壳纲寄生虫，尤其是海虱感染。

[0421] 海虱是一组鱼类甲壳纲寄生虫的常用名，属于影响盐水中鱼类的体外寄生虫桡足类。除非另有说明，否则本文所用的“海虱”是指甲壳纲寄生虫(桡足类)，其通过其宿主的黏

液、皮肤和组织或在其上取食,并且在管口水蚤目内。

[0422] 这些包括鱼虱科和人形鱼虱科。鱼虱科的以下两个代表对鲑科鱼养殖造成重大损失:疮痂鱼虱属物种和鱼虱属物种(C)。疮痂鱼虱属物种(L)内的物种包括例如 *Lepeophtheirus salmonis oncorhynchi*、鲑疮痂鱼虱、克氏人形鱼虱 (*Lernanthropus kroyeri*),以及鱼虱 (*Caligus*) 属物种内的物种包括例如 *Caligus clemensi*、短鱼虱 (*Caligus curtus*)、杜氏鱼虱 (*Caligus dussumieri*)、伸长鱼虱 (*Caligus elongatus*)、长尾鱼虱 (*Caligus longicaudatus*)、智利鱼虱 (*Caligus rogercresseyi*) 和 *Caligus stromii* 以及 *Caligus minimus*

[0423] 鲑疮痂鱼虱 (*L. salmonis*) 仅在北半球发现。智利鱼虱 (*C. rogercresseyi*) 是在智利影响鲑鱼产业的最重要的海虱物种。

[0424] 人形鱼虱科的一个代表主要在地中海养鱼业中受到关注:人形鱼虱属物种。人形鱼虱属物种内的物种包括例如,克氏人形鱼虱 (*Lernanthropus kroyeri*)、*Lernanthropus callinomyicola*、*Lernanthropus indefinitus*、*Lernanthropus cynoscicola* 和 *Lernanthropus gisleri*。

[0425] 在一个实施例,化合物用于控制海虱侵染,海虱至少是鲑疮痂鱼虱、*Caligus clemensi*、短鱼虱、杜氏鱼虱、伸长鱼虱、长尾鱼虱、智利鱼虱或 *Caligus stromii*、*Caligus minimus* 或克氏人形鱼虱 (*Lernanthropus kroyeri*) 中的一种。

[0426] 在另一实施例中,将化合物用于控制鱼类甲壳纲寄生虫侵染,鱼类甲壳纲寄生虫是克氏疮痂鱼虱 (*Lepeophtheirus kroyeri*) 和 *Caligus minimus* 中的至少一种。

[0427] 已发现具有式(I)的化合物可控制鱼类甲壳纲寄生虫,尤其是海虱的不同阶段。

[0428] 在一个实施例中,将具有式(I)的化合物用于控制鱼类-寄生甲壳类动物(尤其是海虱)被桡足幼体、拟成虫或成虫海虱侵染或被各个阶段混合侵染。

[0429] 鱼类甲壳纲寄生虫,例如海水鱼鱼虱 (*caligid sea lice*),具有自由游动(浮游)和寄生生命阶段两者,均由蜕皮隔开。

[0430] 卵孵化成无节幼体I,然后蜕皮至第二个无节幼体阶段;两个无节幼体阶段都不进食,这取决于卵黄的能量储备,并且适合于游动。下一个生命周期阶段,即桡足幼体阶段,是感染阶段,它可能通过化学和机械感觉线索寻找合适的宿主。

[0431] 海水鱼鱼虱 (*caligid sea lice*) 的传播发生在桡足类浮游阶段(幼体)期间。桡足幼体一旦附着至合适的宿主进食持续一段时间,然后蜕皮至稚虫 (*chalmus*) I阶段。海虱通过蜕皮持续发育到四个稚虫阶段。所有稚虫阶段的一个典型特征是它们通过一种称为额丝的结构物理附着到宿主。在不同种类的海虱之间观察到额丝在产生时间、方法和物理结构方面存在差异。

[0432] 除在蜕皮过程中的短暂时间外,拟成虫阶段和成虫阶段可以在鱼身上移动,并且在某些情况下,可以在宿主鱼之间移动。成年雌性较大,占据后腹中线和背中线和头部区域上相对平坦的体表。

[0433] 在找到宿主之前,无节幼体和桡足幼体阶段不进食,靠内源性食物储备生存。一旦附着到宿主上,桡足幼体阶段就开始摄食并开始发育成第一个稚虫阶段。桡足和稚虫阶段具有发育的胃肠道,并以其附着范围内的宿主黏液和组织为食(固着阶段)。拟成虫和成虫海虱,尤其是妊娠雌性,是侵略性摄食者,在某些情况下,除组织和黏液外,还以血液为食。

[0434] 如本文所用的“幼虫海虱”是个体成熟为拟成虫和成虫阶段之前的阶段,并且包括海虱的桡足幼体和稚虫寄生阶段。

[0435] 本文所用的术语“固着阶段”是指幼虫阶段以及“移动”阶段-拟成虫阶段和成虫阶段。

[0436] 在一个实施例中,治疗鱼类群体中现有的移动阶段(例如成虫海虱阶段和/或拟成虫阶段)侵染。这一点尤其重要,因为这些寄生虫阶段在以鱼体为食时会造成最严重的损害。

[0437] 鱼类受侵染意味着在鱼类的表面上可看到寄生虫阶段的至少一个成员。在特定情况下,可以采用自动海虱计数方法以通过计数寄生虫来检测侵染和海虱侵染的扩展。

[0438] 在替代性优选实施例中,如通过海虱计数方法所确定的,对具有幼体海虱(固着阶段)的鱼类群体的现有侵染进行治疗。此种对幼体海虱侵染的控制是期望的,因为对幼体阶段的控制提供了延长的效果,因为其保护鱼类免受鱼类上海虱的拟成虫或成虫阶段的发育,尤其是免受成虫雌性海虱的发育。

[0439] 在另一个实施例中,治疗鱼类群体中现有的幼虫海虱(固着阶段)和成虫阶段(移动阶段)侵染。

[0440] 在一个实施例中,单次施用具有式(I)的化合物可在4周内保护鱼类群体免受寄生虫,尤其是海虱再侵染,因此治疗间隔为4周(即,施用间隔为4周)。

[0441] 在一个实施例中,施用之间的时间是2-8周、优选地3-6周并且更优选地约4周。再侵染是指个体受到某种寄生虫的侵染,随后在同一只动物上建立了另一种来自环境或被侵染的鱼或设备接触的寄生虫侵染。

[0442] 在另一个实施例中,寄生虫是属于甲壳纲动物的虱(Argulus)属物种虱(鲤虱)、锚头蚤(Lernaea)和蚤(Ergasilus),这些被认为是鱼类的重要体外寄生虫。寄生桡足类虱和锚头蚤附着在鱼体上,其身体埋在鳞片袋中,成对的卵囊自由伸出。虱属物种特别通过吸盘和钩子附着在鱼体上,但也可以在水中自由游动。

[0443] 对照

[0444] 如本文所使用,术语“控制”是指减少寄生虫(尤其是鱼类甲壳纲寄生虫,尤其是海虱)的数量、消除寄生虫(尤其是鱼类甲壳纲寄生虫,尤其是海虱)和/或预防进一步侵染,尤其是鱼类甲壳纲寄生虫(尤其是海虱)的拟成虫阶段和成虫阶段的侵染。

[0445] “治疗”是指预防性或反应性治疗,如控制、消除、保护和/或预防鱼或鱼类群体中的鱼类寄生虫(例如海虱)侵染或病症。这些术语涵盖减少侵染鱼类群体中每条鱼的寄生虫(例如海虱)的平均数量;或防止目前侵染鱼类群体中每条鱼的平均寄生虫的数量增加;即治疗现有的寄生虫侵染,或另外地或可替代地防止寄生虫(诸如海虱)侵染的发作,或防止与寄生虫侵染相关的症状的发作,包括减少与侵染相关的障碍或病症或症状的严重程度。这些术语还涵盖防止鱼类中寄生虫侵染或与之相关的症状再发,以及提及“控制”(例如,杀死、驱除、驱逐、丧失能力、阻止、消除、缓解、尽可能减少和根除)。

[0446] 在大多数国家/地区,鲑鱼生产者必须定期报告其海虱水平和治疗数据。地区法规要求,例如,当水温高于5°C时,每周从至少6个围网中采集至少5条鱼的样本。在所有情况下,报告不同寄生虫生命阶段的鱼体水平海虱计数;稚虫、拟成虫雄性和雌性连同成虫雄性(PAAM)和成虫雌性(AF;妊娠和非妊娠两者)一起。在挪威,当在水产养殖设施(即养鱼的实

体,也称为养鱼场)中检测到每条鱼体上平均有超过0.5条成年雌虱时,即对鱼类群体进行治疗。在苏格兰,规定如果在任何养鱼场每周计数时发现每条鱼体上平均有3只成年雌性海虱,则必须报告这一情况。

[0447] 一个优选的实施例,当水产养殖设施中鱼类群体的侵染率为平均每条鱼0.5至3只成年雌性海虱时,使用具有式(I)的化合物控制海虱侵染。

[0448] 有效量和施用途径

[0449] 如本文所用,术语“有效量”是指具有式(I)的化合物或其盐在对鱼或鱼类群体单次或多次施用时提供预期效果的量或剂量。

[0450] 在确定有效量时,考虑了许多因素,包括但不限于鱼的物种;寄生虫侵染程度;鱼类群体的响应;施用的模式;所施用的制剂的生物利用度特征;所选定的剂量方案;伴随药物的使用;以及其他相关情况。

[0451] 除非另有说明,否则本文所用的“治疗有效量”是指(I)治疗特定寄生虫侵染,(ii)减轻、改善或消除特定寄生虫侵染的一种或多种症状,或(iii)防止或延迟本文所述的特定寄生虫侵染的一种或多种症状发生的量。

[0452] 具有式(I)的化合物或其盐可通过具有预期效果的任何途径施用于鱼,包括但不限于口服施用、通过腹膜内或肌内注射的肠胃外施用、或者局部施用,例如,以浴形式。

[0453] 因此,在一个实施例中,通过向鱼口服施用、通过局部施用例如通过浴治疗(其中浴治疗包括将鱼浸入包含治疗有效量化合物的水(加药水)中)、或者通过腹膜内或肌内注射而注射到鱼中将化合物施用于鱼。

[0454] 在一个实施例中,通过口服施用,例如经由它们的饲料来治疗鱼。可替代地,通过局部浴治疗,例如在“浴”中,将鱼放置在其中并将它们保持一段时间(几分钟至几个小时),例如当从一个育种池转移到另一个育种池时。

[0455] 在特定情况下,也可通过肠胃外途径进行治疗,例如通过腹膜内注射或肌内注射。还可以暂时或连续治疗鱼类的群落生境,例如网笼、整个池塘、水族箱、水槽或养鱼池。

[0456] 本发明的一方面是包含一种或多种具有式(I)的化合物和兽医学上可接受的配制品辅助剂的组合物,用于控制鱼类群体中的寄生虫侵染。

[0457] 除非另有说明,否则本文所用的“兽医学上可接受的”表示组分必须在化学和/或毒理学上与包含组合物的其他成分、组合物和/或用其治疗的鱼相容。术语“药学上”可接受的具有与“兽医学上”可接受的术语所述的相同的含义。

[0458] 这些组合物包括适合用于前述施用途径的那些。这些组合物可以方便地以单位剂型呈现,并且可以通过兽医学领域中熟知的任何方法制备。通常,这些组合物通过将活性成分与液体载剂或精细分割的固体载剂或两者均匀且紧密地结合,以及然后如果必要的话成形产品来制备。

[0459] 化合物以根据应用进行调整的组合物施用。用于口服施用的组合物是例如作为饲料添加剂与饲料均匀混合的粉末、颗粒、溶液、可乳化浓缩物或悬浮液浓缩物,或呈丸剂(其外层可以由例如完全覆盖活性化合物的鱼类饲料组合物组成)形式施用的粉末、颗粒、溶液、可乳化浓缩物或悬浮液浓缩物。

[0460] 用于浴应用或用于治疗群落生境的组合物是粉末、颗粒、溶液、乳液或悬浮液、片剂、或活性化合物本身。

[0461] 以本身已知的方式制备组合物,典型地通过将活性化合物与固体或液体载剂混合、造粒和/或压实,在适当情况下添加另外的佐剂,例如乳化剂或分散剂、增溶剂、着色剂、抗氧化剂和/或防腐剂。

[0462] 在实践中,还可以使用例如那些施用形式,其中活性化合物包含在易溶于水的膜基质中,或包含在膜中,其在施用期间扩散。

[0463] 本发明的经稀释组合物的制备方法是通过逐步混合和/或研磨将具有式(I)的化合物与液体和/或固体组合物助剂接触,从而实现符合施用的组合物抗寄生虫活性的最佳开发。

[0464] 可以将本发明的组合物浴施用于待控制的寄生虫,例如,将组合物以溶液、乳剂、悬浮液、粉末或片剂的形式置于笼中,其中它们通过鱼的运动和水流的流动迅速溶解和分散。

[0465] 浴治疗

[0466] 具有式(I)的化合物可以通过浴治疗施用于鱼,例如将鱼类置于“浴”中并将其在其中保持一段时间(几分钟至几个小时),例如,当从一个围网或育种池转移至另一个围网或育种池时。

[0467] 因此,在一个实施例中,通过局部施用,优选地通过将鱼浸入含有治疗有效量的一种或多种具有式(I)化合物的水中,向鱼施用有效量的至少一种具有式(I)的化合物。用作浴治疗时,可以将具有式(I)的化合物或包含至少一种具有式(I)的化合物的组合物溶解或悬浮于含鱼和/或寄生虫的水中,从而形成药水。

[0468] 本发明的另一方面是包含至少一种具有式(I)的化合物的组合物,用于稀释以用作浴浸治疗,以控制鱼体上的海虱寄生侵染。

[0469] 在一个实施例中,这样的组合物包含一种或多种具有式(I)的化合物和兽医学上可接受的配制品辅助剂,其为储备溶液形式,用于稀释在一定体积的水中形成用作浴浸治疗的药水。优选地,加药水中的有效量是约2ppb至约500ppb。

[0470] 在一个实施例中,使用储备溶液,即一种或多种化合物在包含溶剂和增溶剂的液体载剂中的浓缩溶液,其可以用大量水稀释。

[0471] 在本发明的又另一方面中,组合物是具有式(I)的化合物的储备溶液,用于稀释在一定体积的水中用作浴浸治疗,以控制寄生性海虱对鱼的侵染。

[0472] 在本发明的又另一方面,具有式(I)的化合物的储备溶液包含溶剂,且任选地包含增溶剂。

[0473] 溶剂可以是非水极性溶剂,例如甲醇、乙醇、苯甲醇、异丙醇、丙酮、二氯甲烷、丁基二甘醇、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、聚氧乙烯醚、丙二醇、乙二醇及其混合物。在本发明的又另一方面,非水极性溶剂选自乙醇、苯甲醇、异丙醇、丙酮、丁基二甘醇、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷及其混合物。在本发明的又另一方面,非水极性溶剂选自苯甲醇、异丙醇、丁基二甘醇、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺、二甲基亚砷及其混合物。

[0474] 该组合物可以进一步包含增溶剂,例如聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚山梨酯、辛酸/癸酸甘油酯、泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、聚氧甘油酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯化12-羟基硬脂酸、丙二醇酯、聚甘油酯、聚乙烯吡咯烷酮、环糊精、聚乙二醇、硬脂酸甘油酯、辛酸甘油酯、单油酸甘油酯、癸酸甘油酯、乙醇乙氧基化物及其混合物。

[0475] 具有式(I)的化合物可以用于制备具有不同浓度的具有式(I)的化合物的浸浴,以达到所需的给药浓度。在混入水中之前,储备溶液可以至少稀释一次,或者可以直接倒入用于治疗鱼的水中。

[0476] 向鱼施用期间化合物的浓度取决于治疗方式和持续时间,还取决于治疗的鱼年龄和病症。典型的浸泡时间范围从约15分钟至约4小时,优选地约15分钟至2小时、并且更优选地约30分钟至约1小时。

[0477] 具有式(I)的化合物可以以约2ppb至约500ppb的治疗有效量或浓度用于浴中;或约5ppb至约500ppb;或约5ppb至约250ppb;或约5ppb至约200ppb;或约5ppb至约100ppb;或约5ppb至约90ppb;或约5ppb至约80ppb;或约5ppb至约60ppb;或约5ppb至约50ppb;或约5ppb至约40ppb;或约5ppb至约25ppb于水中,基于总水体积。

[0478] 所有有效浓度均为在一定体积的水(淡水、盐水、咸水)中测量的ppb,用于治疗鱼以对抗桡足类甲壳纲物种,特别是海虱。通过将一定体积的具有式(I)的化合物浓缩储备溶液(例如50mg/ml或100mg/ml)添加至含鱼的围栏中实现该浓度。本领域技术人员可根据含鱼围栏的体积和储备溶液的浓度确定应添加多少化合物储备溶液。

[0479] 加药饲料、预混合物

[0480] 这些组合物中的活性化合物以纯的形式使用,例如以特定粒度的固体活性化合物,或优选地与组合物技术中常规使用的至少一种佐剂一起使用,例如填充剂、典型的溶剂或固体载剂、或表面活性化合物(表面活性剂)。

[0481] 该化合物可通过常规方法添加至饲料中,简单地作为纯化合物(例如粉末)混合,或与可食用、无毒的兽医学上可接受的赋形剂(兽用组合物形式)混合,并包括作为预混合物(以溶液或混悬液、颗粒、丸粒形式)。

[0482] 在本发明的一个实施例中,具有式(I)的化合物或其盐在加药鱼类饲料中施用。

[0483] 因此,另一个实施例是包含一种或多种具有式(I)的化合物和兽医学上可接受的配制品辅助剂的组合物,用于通过饲料口服施用。

[0484] 特定的组合物是“预混合物”,有助于将相对少量的活性成分均匀地混合在鱼类饲料中/上(以吨计)。

[0485] 因此,本发明的一方面是预混合物,其包含营养素、配制品辅助剂和至少一种具有式(I)的化合物。

[0486] 在一个实施例中,营养鱼类饲料呈丸粒形式,将这些丸粒与包含一种或多种如权利要求1中所定义的式(I)的化合物的组合物混合或被其包覆。这样的组合物可以包括作为溶液或颗粒形式的具有式(I)化合物。

[0487] 本发明的另一方面是加药鱼类饲料,其包含组合物或预混合物和营养鱼类饲料。此种饲料由商业饲料厂根据兽医的指示或基于标签制备并且运送至养鱼场。可替代地,在养鱼场制备这样的加药饲料。

[0488] 在一个实施例中,每天施用加药鱼类饲料持续3至14天的时间段。

[0489] 在本发明的一个实施例中,具有式(I)的化合物或其盐以1至10mg/kg鱼类生物质的日剂量口服施用,优选地以3至7mg/kg鱼类生物质的日剂量口服施用,以及最优选地以约5mg/kg鱼类生物质的日剂量口服施用。

[0490] 在一个实施例中,施用具有式(I)的化合物或其盐的总治疗期为3至14天(约2周),

在一个实施例中为3至7天,在另一个实施例中为5至14天,在另一个实施例中为5至10天(约1周半),以及优选地为7天。在总治疗期间,具有式(I)的化合物或其盐可例如每天或每两天施用一次。优选地,将其每天施用。在优选实施例中,每天施用持续7天的时间段。

[0491] 在优选的实施例中,具有式(I)的化合物或其盐以1至10mg/kg鱼类生物物质的日剂量口服施用,持续3至14天(约2周)。在另一个优选的实施例中,具有式(I)的化合物或其盐以3至7mg/kg鱼类生物物质的日剂量口服施用,持续5至10天。在更优选的实施例中,具有式(I)的化合物或其盐以约5mg/kg鱼类生物物质的日剂量口服施用,持续7天周期。

[0492] 应理解,由于化合物具有良好的无毒特性,为达到预期效果而向鱼施用的化合物的量可以变化。在一个实施例中,化合物以约0.005至5000mg/kg口服施用,特别是0.01至500mg/kg(即,mg化合物/kg鱼体重/天)。此外,化合物可以以相对高剂量施用,例如超过(即,大于)0.01mg/kg、0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg或甚至大于100mg/kg。施用的持续时间可以从数小时或数天最高达数年。

[0493] 因此,口服施用包括向鱼类群体施用包含具有式(I)的化合物的加药鱼类饲料。鱼类饲料典型地呈颗粒或丸粒的形式。所述鱼类饲料颗粒或丸粒的常见成分包括鱼粉、鱼油、植物蛋白、糖类和多糖(包括甘露聚糖、葡聚糖和海藻酸盐)。此外,还可以包括赋形剂,例如色素、维生素、矿物质和粘合剂。

[0494] 可以在造粒之前将具有式(I)的化合物、或其盐掺入饲料中,或者可替代地,可以将具有式(I)的化合物、或其盐以其自身或以呈预混合物的形式包覆到颗粒或丸粒上。除活性化合物外,预混合物还可以含有一种或多种兽医学上可接受的赋形剂,例如淀粉、烟雾硅胶、微晶纤维素、乳糖和防腐剂。

[0495] 该化合物可以在丸粒化之前掺入饲料混合物中。然而,优选具有式(I)的化合物包覆丸粒或颗粒。例如,使用兽医学上可接受的溶剂中的溶液或可替代地悬浮于载剂中的溶液,用具有式(I)的化合物,或者用含有具有式(I)的化合物和一种或多种兽医学上可接受的赋形剂例如淀粉、烟雾硅胶(Aerosil®)、微晶纤维素、乳糖等的预混合物包覆市售鱼类丸粒或颗粒。另外,可以存在典型的防腐剂。

[0496] 可以在宽范围内选择预混合物中具有式(I)的化合物的浓度;例如,在每种情况下基于预混合物的总重量,经证实具有式(I)的化合物的浓度为0.001%w/w至90%w/w,优选地为1%w/w至50%w/w,更优选地为5%w/w至15%w/w,根据另一实施例为0.001%w/w至10%w/w,优选地为0.05%w/w至5%w/w,特别是0.15%w/w至2.5%w/w是有价值的。

[0497] 可以通过干式表面包覆法用预混合物包覆饲料丸粒。为此,将预混合物添加至丸粒中,并搅拌/混合所得混合物以将具有式(I)的化合物均匀分布至丸粒上。根据使用另外油处理的替代表面包覆方法,向上述表面包覆方法的产物中添加鱼油或植物油并继续混合,直至丸粒被彻底包覆。根据还另一实施例,称为真空包覆法,首先将预混合物溶解/悬浮在鱼油或植物油中,然后在真空下喷到丸粒上。优选的是溶液。

[0498] 在将活性成分添加到鱼类饲料中之后,基于鱼类饲料的总重量,丸粒或颗粒包含例如约0.0005%(w/w)至约5%(w/w),优选地约0.001%(w/w)至约2.5%(w/w),特别是约0.0025%(w/w)至约1.25%(w/w)具有式(I)的化合物。

[0499] 在本发明的一个实施例中,在每种情况下基于预混合物的整体重量,在鱼类饲料预混合物组合中存在的具有式(I)的化合物或其盐的量为约5%(w/w)至约20%(w/w),优

选地为约10% (w/w) 至约15% (w/w), 最优选地为约12.5% (w/w)。

[0500] 组合

[0501] 该化合物和组合物还可以与一种或多种其他生理活性剂组合使用。

[0502] 因此, 在一个实施例中, 该化合物与另外的生理学活性剂联合施用。此类组合基于有待治疗的病症、成分的交叉反应性和组合的药理学特性来选择。例如, 多功能剂, 如多价疫苗在鱼类治疗中是优选的, 因此该组合物可与靶向细菌或病毒性疾病的抗原一起施用。在一个实施例中, 具有式(I)的化合物与一种或多种抗原联合施用, 任选地, 该化合物与抗原与佐剂一起施用。

[0503] 可以将这些化合物和组合物与本文所描述的化合物和组合物一起或在相同的治疗历程中施用。联合施用是指组合物的各个组分可以在单独或组合的兽用组合物中依序地或同时地施用。

[0504] 虽然单独施用具有式(I)的化合物一般可长时间控制海虱侵染, 但在某些情况下, 可通过将具有式(I)的化合物与另一种生理活性剂组合使用来进一步改善所述控制。

[0505] 这样的生理活性剂是另一种抗寄生虫剂, 尤其是海虱控制剂; 抗生素或疫苗组分, 包括免疫增强剂; 或含有免疫调节剂的饲料成分。

[0506] 如果鱼已被寄生虫(在具有式(I)的化合物治疗前已成熟)侵染, 或如果期望快速清除寄生虫, 则可能需要这样的组合治疗。

[0507] 因此, 在一个实施例中, 具有式(I)的化合物与至少一种另外的生理活性剂联合施用。

[0508] 合适的抗寄生虫剂是例如过氧化氢; 甲醛; 有机磷酸盐, 诸如敌百虫、马拉硫磷、敌敌畏或甲基吡啶磷; 大环内酯, 诸如依维菌素、甲氨基阿维菌素苯甲酸盐或莫西菌素; 除虫菊素, 诸如氯氰菊酯、或溴氰菊酯; 新烟碱, 诸如吡虫啉、烯啶虫胺、噻虫嗪或噻虫啉; 多杀霉素(spinosyn), 诸如多杀霉素(spinosad); IGR, 诸如保幼醚、烯虫硫酯、烯虫酯或虱螨脲或氨基甲酸酯诸如苯氧威。

[0509] 如果具有式(I)的化合物与在控制海虱方面具有活性的另一化合物组合使用, 则所述组合配偶物优选地是有机磷酸酯、拟除虫菊酯例如氯氰菊酯或溴氰菊酯、大环内酯例如甲氨基阿维菌素苯甲酸盐; 过氧化氢; 或新烟碱类, 例如吡虫啉或噻虫啉。

[0510] 在另一个实施例中, 组合配偶物是本领域已知的一种或多种异噁唑啉化合物。异噁唑啉活性剂对多种体外寄生虫非常有效, 与具有式(I)的化合物组合将扩大针对这些寄生虫的有效性范围。可与化合物组合的特别有用的异噁唑啉活性剂包括阿福拉纳(包括基本上纯的活性对映异构体)、沙罗拉纳(sarolaner)、氟雷拉纳(fluralaner)(包括基本上纯的活性对映异构体)和洛替拉纳。

[0511] 这些活性剂描述于以下中: 美国专利号7,964,204、US2010/0254960 A1、US2011/0159107、US2012/0309620、US2012/0030841、US2010/0069247、WO 2007/125984、WO 2012/086462、美国专利号8,318,757、8,466,115、8,618,126、8,822,466、8,383,659、8,853,186、9,221,835、US2011/0144349、美国专利号8,053,452; US2010/0137612、美国专利号8,410,153、US2011/152081、WO 2012/089623、WO 2012/089622、美国专利号8,119,671; 7,947,715; WO 2102/120135、WO 2012/107533、WO 2011/157748、US 2011/0245274、US 2011/0245239、US2012/0232026、US2012/0077765、US 2012/0035122、US 2011/0251247、WO

2011/154433、WO 2011/154434、US 2012/0238517、US 2011/0166193、WO 2011/104088、WO 2011/104087、WO 2011/104089、US 2012/015946、US2009/0143410、WO 2007/123855 A2、US 2011/0118212、美国专利号7,951,828和美国专利号7,662,972、US 2010/0137372 A1、US 2010/0179194 A2、US 2011/0086886 A2、US 2011/0059988 A1、US 2010/0179195 A1、US 2015/0126523、WO 2010/003923、WO 2010/003877、WO 2010/072602、WO 2014/134236、WO 2017/147352、美国专利号7,897,630和7,951,828,所有这些均通过引用以其全文并入本文。

[0512] 另一种组合配偶物是2-氯-N-(1-氰基环丙基)-5-[1-[2-甲基-5-(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4-(三氟甲基)吡唑-3-基]吡唑-4-基]苯甲酰胺(CAS RN 1621436)。这种化合物被称为替戈拉纳(tigolaner)。

[0513] 用具有式(I)的化合物和另一种海虱控制剂的合适的组合治疗可以例如通过以下进行:首先用具有式(I)的化合物根据如以上所提及的饲用方法和方案治疗鱼类、特别是鲑鱼,并且其后,例如在具有式(I)的化合物饲用治疗结束后3个月、优选地5个月、更优选地6个月并且特别是9个月用另外的海虱控制剂进行治疗;所述第二治疗可以是局部施用诸如浴治疗、或口服施用诸如饲用治疗或优选地通过向鱼类注射另外的海虱控制剂的治疗。根据该组合治疗的优选实施例,在鲑鱼发育的淡水阶段结束时或在其海水阶段开始时用具有式(I)的化合物进行饲用治疗。

[0514] 另外的组合治疗包括首先用另外的海虱控制剂治疗鱼类、特别是鲑鱼,并且其后,例如其后1小时至2个月、优选地其后1小时至1个月或特别是其后1周至1个月,进行如以上所描述的根据本发明的具有式(I)的化合物饲用治疗。根据该组合治疗的优选实施例,用另外的海虱控制剂进行的治疗是在海水阶段开始时(例如1小时至3个月,优选地6小时至2个月)进行的浴治疗、饲用治疗或可注射治疗。

[0515] 根据本发明的另外的实施例,将用具有式(I)的化合物进行的饲用治疗与针对典型细菌或病毒感染的鱼类疫苗接种组合。通过疫苗接种治疗的细菌性病害是,例如弧菌病、疳病、创伤性疾病、非典型杀鲑气单胞菌、鲑鱼立克次体病或ERM/耶尔森菌病。有待治疗的病毒性疾病的实例是胰腺疾病/PDV、传染性胰腺坏死/IPNV或传染性鲑鱼贫血/ISAV。疫苗通常通过浴或饲用治疗或优选地通过注射应用。可以在对鱼进行具有式(I)的化合物饲用治疗之前不久、期间或之后进行接种疫苗。

[0516] 根据该组合治疗的方面,第一治疗是用具有式(I)的化合物进行浴治疗,然后将可提供对抗海虱的持久保护的氟铃脲或虱螨脲、具有式(I)的化合物、或者甲氨基阿维菌素进行的饲用治疗。根据该组合治疗的另一方面,第一治疗是用可以提供对抗海虱的持久保护的氟铃脲或虱螨脲、具有式(I)的化合物、或甲氨基阿维菌素进行的饲用治疗,随后用具有式(I)的化合物进行的浴治疗。

[0517] 在另一个实施例中,将具有式(I)的化合物与改善动物健康的维生素组合施用。

[0518] 世界各地有大量证据表明海虱对化学治疗剂具有抗性。

[0519] 出人意料地发现,具有式(I)化合物可有效控制海虱群体,已鉴定出海虱群体对来自有机磷酸酯类、大环内酯类、尤其是阿凡曼菌素类和拟除虫菊酯类的市售海虱化疗药物具有抗性,如实例***所示。

[0520] 本文所用的“抗性”是指与未经治疗的寄生虫(特别是海虱)相比,化合物的效力降

低。该现象的首次发生报道于挪威,在那里,对有机磷酸盐、特别是甲基吡啶磷的耐受性增加,到20世纪90年代中期已经完全失去了其效果。随后,挪威、苏格兰和爱尔兰报告了与拟除虫菊酯相关的治疗失败的情况。基于生物测定的后续分析证实对溴氰菊酯和氯氰菊酯的敏感性降低。最近一项基于生物测定的研究证实了智利鱼虱对拟除虫菊酯的敏感性较低。因此,尤其重要的是,有新的有效化合物可以用于有效控制此类抗性寄生虫群体。

[0521] 因此,在一个实施例中,控制对大环内酯、有机磷酸盐和/或除虫菊素示出抗性的寄生虫海虱侵染,并且已经发现海虱对大环内酯、有机磷酸盐和/或除虫菊素抗寄生虫剂具有抗性。在一个实施例中,此类海虱群体对甲氨基阿维菌素、溴氰菊酯、或有机磷酸盐中的一种或多种具有抗性。

[0522] 试剂盒

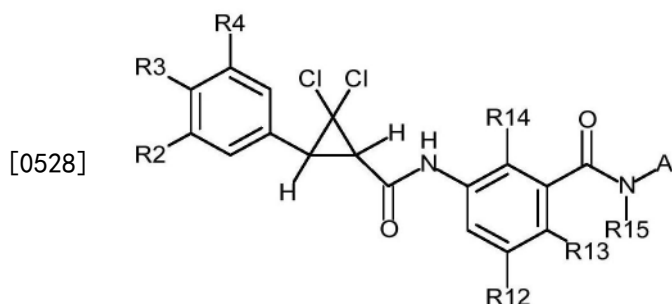
[0523] 本发明的另一个方面是包含具有式(I)的化合物或如上所述包含此类化合物的组合物和用于向鱼施用组合物的说明书的试剂盒。

[0524] 在一个实施例中,试剂盒包含如以上所描述的预混合物和用于制备加药鱼类饲料的说明书和/或用于向鱼类群体施用加药鱼类饲料以控制如以上更详细地描述的海虱侵染的说明书。

[0525] 在另一个实施例中,试剂盒包含如上所述的储备溶液和用于浴治疗的药水制备说明,和/或如上文更详细描述地用于浸泡鱼以控制海虱侵染的说明书。

[0526] 实例

[0527] 制备了以下化合物。根据WO 2016168059和WO 2018073127中所述的方法合成了化合物



[0529]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1000	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	邻甲苯基
1001	Rac	Cl	H	Cl	H	CH ₃	H	H	4-氟苯基
1002	Rac	Cl	Cl	H	H	Cl	H	H	4-氟苯基
1003	Rac	Cl	H	Cl	H	F	H	H	4-氟苯基
1004	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	苯基
1005	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	3-氰基苯基
1006	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	2,4,6-三氟苯基
1007	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	2,6-二氟苯基
1008	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	3-吡啶基
1009	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	2-氯-3-吡啶基
1010	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	6-氯-3-吡啶基

[0530]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1011	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	6-氟基-3-吡啶基
1012	Rac	Cl	H	Cl	H	F	H	H	2,4-二氟苯基
1013	Rac	Cl	Cl	Cl	H	F	H	CH ₃	2,4-二氟苯基
1014	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	2-吡啶基
1015	Rac	H	OCF ₃	Cl	H	Cl	H	H	4-氟苯基
1016	Rac	Cl	H	CH ₃	H	Cl	H	H	4-氟苯基
1017	Rac	Cl	H	CH ₃	H	Cl	H	CH ₃	4-氟苯基
1018	Rac	Cl	H	CH ₃	H	Cl	H	H	2,6-二氟苯基
1019	Rac	CH ₃	Cl	Cl	H	Cl	H	H	4-氟苯基
1020	Rac	CH ₃	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,6-二氟苯基
1021	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	4-氟苯基
1022	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	CH ₃	4-氟苯基
1023	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基
1024	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	5-氯-2-吡啶基
1025	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基
1026	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	2-氟基-4-氟-苯基
1027	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	5-氟基-2-吡啶基
1028	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	5-氟嘧啶-2-基
1029	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	1-甲基吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基
1030	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	6-氟-2-吡啶基

[0531]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1031	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	5-氟-3-甲基-2-吡啶基
1032	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基
1033	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基
1034	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	1-甲基咪唑并[3,4-b]吡啶-5-基
1035	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基
1036	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	6-乙酰胺基-2-吡啶基
1037	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	6-氨基-5-氟基-2-吡啶基
1038	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	嘧啶-5-基
1039	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	嘧啶-4-基
1040	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	2-氟基-6-氟-苯基
1041	1R, 3R	Cl	Cl	H	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1042	1R, 3R	Cl	F	H	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1043	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	6-(叔丁氧基羰基氨基)-2-吡啶基
1044	Rac	H	F	Cl	H	Cl	H	H	6-(叔丁氧基羰基氨基)-2-吡啶基

[0532]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1045	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	6-氨基-2-吡啶基
1046	Rac	Cl	F	H	H	Cl	H	H	6-氨基-2-吡啶基
1047	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	6-氨基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基
1048	Rac	Cl	H	CN	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1049	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	4-氨基-3,5-二氟-2-吡啶基
1050	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	5-溴-6-氟-2-吡啶基
1051	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	5-硝基-3-吡啶基
1052	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	4-(苄氨基)-3,5-二氟-2-吡啶基
1053	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	5-(羟氨基)-3-吡啶基
1054	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	5-氨基-3-吡啶基
1055	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	2-氯-4-吡啶基
1056	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2-氯-4-吡啶基
1057	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	4-氨基-3,5-二氟-2-吡啶基
1058	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	4-氨基-3,5-二氟-2-吡啶基

[0533]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1059	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	4-氨基-3,5-二氟-2-吡啶基
1060	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	3,5-二氟-4-碘-2-吡啶基
1061	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	3,5-二氟-4-乙烯基-2-吡啶基
1062	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	3,5-二氟-4-(1-氟乙烯基)-2-吡啶基
1063	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	5-溴-6-氟-3-吡啶基
1064	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	6-氟-5-甲基-3-吡啶基
1065	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	6-氟-5-乙烯基-2-吡啶基
1066	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	6-氟-5-(1-氟乙烯基)-2-吡啶基
1067	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	6-氟-5-乙烯基-3-吡啶基
1068	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	6-氟-5-(1-氟乙烯基)-3-吡啶基
1069	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	2-甲氧基-4-吡啶基
1070	Rac	Cl	F	H	H	Cl	H	H	2-甲氧基-4-吡啶基
1071	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	3-氯-2-甲氧基-4-吡啶基

[0534]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1072	Rac	Cl	F	H	H	Cl	H	H	3-氯-2-甲氧基-4-吡啶基
1073	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	5-溴-2-甲氧基-4-吡啶基
1074	Rac	Cl	F	H	H	Cl	H	H	5-溴-2-甲氧基-4-吡啶基
1075	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	6-甲氧基-3-吡啶基
1076	Rac	Cl	F	H	H	Cl	H	H	6-甲氧基-3-吡啶基
1077	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	2-氯-6-甲氧基-3-吡啶基
1078	Rac	Cl	F	H	H	Cl	H	H	2-氯-6-甲氧基-3-吡啶基
1079	Rac	Cl	H	CH F ₂	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1080	Rac	H	Cl	CH F ₂	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1081	Rac	F	H	CH F ₂	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1082	Rac	H	F	CH F ₂	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1083	Rac	H	CHF ₂	Cl	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1084	Rac	H	CHF ₂	F	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1085	Rac	H	H	CH F ₂	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基

[0535]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1086	Rac	H	CHF ₂	H	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1087	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟苯基
1088	Rac	乙烯基	Cl	H	H	Cl	H	H	2,4-二氟苯基
1089	1S, 3S	Cl	H	Cl	H	F	H	H	4-氟苯基
1090	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	F	H	H	4-氟苯基
1091	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	F	H	H	2,4-二氟苯基
1092	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	2,4,6-三氟苯基
1093	1S, 3S	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	2,4,6-三氟苯基
1094	1R, 3R	F	F	F	H	Cl	H	H	2,4-二氟苯基
1095	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,6-二氟苯基
1096	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,6-二氟苯基
1097	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基

[0536]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1098	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	5-氟-4-甲基-2-吡啶基
1099	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	苯基
1100	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	邻甲苯基
1101	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	CH ₃	H	H	4-氟苯基
1102	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[[2-(三氟甲氧基)乙酰基]氨基]苯基
1103	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	3-(2-乙氧基丙酰氨基)-2,4-二氟苯基
1104	1R, 3R	H	Cl	CF ₃	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1105	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-[(2-氟基乙酰基)氨基]-2,4-二氟-苯基
1106	1R, 3R	Br	H	H	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1107	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(3,3,3-三氟丙酰氨基)苯基

[0537]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1108	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-5-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1109	1R, 3R	Cl	H	Cl	F	Cl	H	H	5-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1110	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,6-二氟-苯基
1111	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	2-乙酰胺基-3,5-二氟-苯基
1112	Rac	Cl	F	H	H	Cl	H	H	3-氨基-4-氯-苯基
1113	1R, 3R	H	F	CF ₃	H	F	H	H	3-乙酰胺基-2,6-二氟-苯基
1114	1R, 3R	Cl	Cl	H	CH ₃	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1115	Rac	Cl	F	H	H	Cl	H	H	4-氨基-3-(三氟甲基)苯基
1116	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	F	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,6-二氟苯基
1117	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(戊酰氨基)苯基
1118	1R, 3R	H	Cl	CF ₃	H	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基

[0538]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1119	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(2-氟丙基-2-烯酰氨基)苯基
1120	1R, 3R	CF ₃	F	H	CH ₃	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,6-二氟苯基
1121	1R, 3R	H	F	CF ₃	F	F	H	H	5-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1122	Rac	Br	Cl	H	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1123	1R, 3R	Cl	Cl	H	CH ₃	Cl	H	H	2,4-二氟-5-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1124	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	4-氨基-2,3-二甲基-苯基
1125	1R, 3R	Cl	Cl	H	H	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,6-二氟-苯基
1126	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)-甲基-氨基]-2,4-二氟-苯基
1127	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[[2-(三氟甲氧基)乙酰基]氨基]苯基
1128	1R, 3R	H	F	CF ₃	H	F	H	H	2,4-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基

[0539]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1129	Rac	Cl	F	H	H	Cl	H	H	4-氨基-3,5-二氯-苯基
1130	1R, 3R	H	F	CF ₃	H	Cl	H	H	2,4-二氟 -5-(2,2,3,3-四氟丙酰氨基)苯基
1131	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	3-(4,4-二氟戊酰氨基)-2,4-二氟苯基
1132	1R, 3R	CF ₃	H	F	H	Cl	H	H	3-氨基-2,4-二氟-苯基
1133	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟 -3-(4,4,5,5,5-五氟戊酰氨基)苯基
1134	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	5-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1135	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟 -3-(2,2,3,3,4,4,4-七氟丁酰氨基)苯基
1136	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	2,3-二甲基 -4-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1137	1R, 3R	Cl	H	Cl	F	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,6-二氟-苯基
1138	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	2-甲基-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1139	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	4-[(4-羟苯基)甲氨基]-2-甲基-苯基

[0540]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1140	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)-甲基-氨基]-2,4-二氟-苯基
1141	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[(2-甲氧基乙酰基)-甲基-氨基]苯基
1142	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	F	H	H	2,6-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1143	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-[(2-氟基乙酰基)氨基]-2,4-二氟-苯基
1144	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-(丁-3-烯酰氨基)-2,4-二氟-苯基
1145	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(3,3,3-三氟丙酰氨基)苯基
1146	1R, 3R	Cl	F	H	H	Cl	F	H	苯基
1147	1R, 3R	H	F	CF ₃	F	F	H	H	2,4-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1148	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	5-氨基-2,4-二氟-3-甲基-苯基
1149	1R, 3R	H	F	CF ₃	H	F	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基

[0541]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1150	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	2,6-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1151	1R, 3R	CF ₃	F	H	CH ₃	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1152	1R, 3R	Cl	Cl	H	CH ₃	Cl	H	H	5-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1153	Rac	Br	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1154	1R, 3R	H	Cl	Br	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1155	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	CH ₃	2,4-二氟-3-[[2-(三氟甲氧基)乙酰基]氨基]苯基
1156	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)-甲基-氨基]-2,4-二氟-苯基
1157	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	F	H	H	2,4-二氟-5-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1158	1R, 3R	H	F	CF ₃	F	Cl	H	H	2,4-二氟-5-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基

[0542]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1159	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	F	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1160	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-(2-乙氧基丙酰氨基)-2,4-二氟苯基
1161	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	4-氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1162	1R, 3R	H	Cl	Cl	F	F	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1163	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	F	H	H	2,4-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1164	1R, 3R	Cl	F	H	H	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,4,6-三氟-苯基
1165	1R, 3R	Cl	F	H	H	Cl	F	H	4-氟苯基
1166	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	Cl	H	H	5-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1167	Rac	Cl	F	H	H	Cl	H	H	4-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基

[0543]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1168	Rac	H	F	I	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1169	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	CH ₃	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,6-二氟-苯基
1170	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(四氢呋喃-2-羰基氨基)苯基
1171	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-[2-乙氧基丙酰基(甲基)氨基]-2,4-二氟-苯基
1172	1R, 3R	H	Cl	Cl	F	F	H	H	2,4-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1173	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[2-(三氟甲氧基)丙酰氨基]苯基
1174	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-[(2-乙氧基-2-甲基-丙酰基)氨基]-2,4-二氟-苯基
1175	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1176	1R, 3R	H	Cl	CF ₃	H	Cl	H	H	3-(丁酰氨基)-2,4-二氟-苯基
1177	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,4,6-三氟-苯基

[0544]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1178	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1179	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,6-二氟苯基
1180	Rac	H	Cl	H	H	Cl	H	H	3-氨基-2,4-二氟-苯基
1181	Rac	Br	H	Cl	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1182	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(2-氟丙基-2-烯酰氨基)苯基
1183	1R, 3R	H	F	CF ₃	H	F	H	H	2,6-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1184	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[(2-苯乙酰基)氨基]苯基
1185	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(丙酰氨基)苯基
1186	Rac	H	F	H	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1187	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	3-氨基-2,6-二氟-苯基

[0545]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1188	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-[(2R)-2-乙氧基丙酰]氨基]-2,4-二氟-苯基
1189	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	Cl	H	H	2,4-二氟-5-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1190	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	CH ₃	Cl	H	H	2,4-二氟-5-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1191	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	2,4-二氟-5-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1192	1R, 3R	CF ₃	H	F	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(四氢呋喃-2-羰基氨基)苯基
1193	Rac	Cl	F	H	H	Cl	H	H	3-氯-4-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1194	1R, 3R	Cl	H	Cl	F	F	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1195	Rac	H	Cl	H	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1196	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-(丁酰氨基)-2,4-二氟-苯基

[0546]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1197	1R, 3R	H	F	Cl	F	Cl	H	H	5-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1198	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟-2-苯基-乙酰基)氨基]-2,4-二氟-苯基
1199	Rac	H	Br	H	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1200	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	F	H	H	5-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1201	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[甲基(2,2,3,3,3-五氟丙酰基)氨基]苯基
1202	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	F	H	H	3-乙酰胺基-2,6-二氟-苯基
1203	1R, 3R	H	F	CF ₃	H	F	H	H	5-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1204	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,6-二氟-苯基
1205	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(四氢呋喃-2-羰基氨基)苯基
1206	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(四氢呋喃-3-羰基氨基)苯基

[0547]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1207	1R, 3R	Br	F	H	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[2-(三氟甲氧基)丙酰氨基]苯基
1208	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,4,6-三氟-苯基
1209	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[甲基-(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1210	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-[[2S]-2-乙氧基丙酰]氨基]-2,4-二氟-苯基
1211	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(丙酰氨基)苯基
1212	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-[(2-氟基乙酰基)-甲基-氨基]-2,4-二氟-苯基
1213	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(四氢呋喃-2-羰基氨基)苯基
1214	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	4-氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1215	1R, 3R	H	Cl	Cl	F	F	H	H	3-乙酰胺基-2,6-二氟-苯基
1216	1R, 3R	H	Cl	CF ₃	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基

[0548]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1217	1R, 3R	H	F	CF ₃	H	F	H	H	3-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1218	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	F	H	H	5-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1219	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	F	H	H	2,6-二氟-3-(2,2,3,3,4,4,4-七氟丁酰氨基)苯基
1220	1R, 3R	H	F	CF ₃	F	F	H	H	3-乙酰胺基-2,6-二氟-苯基
1221	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-(4,4-二氟戊酰氨基)-2,4-二氟苯基
1222	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	F	H	H	3-(丁-3-烯酰氨基)-2,6-二氟-苯基
1223	1R, 3R	Cl	H	Cl	F	Cl	H	H	2,4-二氟-5-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1224	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	F	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,6-二氟苯基
1225	1R, 3R	H	F	Cl	F	Cl	H	H	2,4-二氟-5-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1226	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	3-(丁-3-烯酰氨基)-2,4-二氟-苯基
1227	Rac	F	H	H	H	Cl	H	H	3-氨基-2,4-二氟-苯基

[0549]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1228	1R, 3R	H	Cl	Cl	F	Cl	H	H	5-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1229	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	F	H	H	2,4-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1230	Rac	Br	Cl	H	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1231	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,6-二氟-苯基
1232	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	F	H	H	5-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1233	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	5-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1234	1R, 3R	CF ₃	H	H	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1235	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(4,4,4-三氟丁酰氨基)苯基
1236	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(2,2,3,3,4,4,4-七氟丁酰氨基)苯基
1237	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	3-氨基-4-溴-2-甲基-苯基

[0550]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1238	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-(3-乙氧基丙酰氨基)-2,4-二氟-苯基
1239	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	F	H	H	2,4-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1240	1R, 3R	CF ₃	H	F	H	Cl	H	H	3-(丁-3-烯酰氨基)-2,4-二氟-苯基
1241	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-(2-乙氧基丙酰氨基)-2,4-二氟苯基
1242	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-(丁酰氨基)-2,4-二氟-苯基
1243	1R, 3R	CF ₃	H	H	H	Cl	H	H	3-氨基-2,4-二氟-苯基
1244	1R, 3R	H	Cl	Cl	F	F	H	H	2,6-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1245	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(4,4,4-三氟丁酰氨基)苯基
1246	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,6-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1247	1R, 3R	Cl	Cl	H	CH ₃	Cl	H	H	2,6-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基

[0551]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1248	Rac	Cl	H	H	H	Cl	H	H	3-氨基-2,4-二氟-苯基
1249	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(3,3,3-三氟丙酰氨基)苯基
1250	1R, 3R	H	Cl	Cl	F	F	H	H	3-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1251	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	F	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1252	Rac	Cl	H	H	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1253	1R, 3R	H	Cl	Cl	F	F	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,6-二氟苯基
1254	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	CH ₃	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1255	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	3-(丁酰氨基)-2,4-二氟-苯基
1256	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-[(2-氯-2,2-二氟-乙酰基)氨基]-2,4-二氟-苯基
1257	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(异噁唑-5-羰基氨基)苯基

[0552]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1258	1R, 3R	CF ₃	H	H	H	Cl	H	H	3-(2-乙氧基丙酰 氨基)-2,4-二氟苯 基
1259	1R, 3R	H	F	CF ₃	F	F	H	H	5-[(2,2-二氟乙酰 基)氨基]-2,4-二氟 苯基
1260	1R, 3R	H	Cl	Cl	F	Cl	H	H	2,4-二氟-5-[(2,2,2- 三氟乙酰基)氨基] 苯基
1261	1R, 3R	Cl	Cl	H	F	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,6-二 氟-苯基
1262	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(丙酰 氨基)苯基
1263	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	CH ₃	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[(2,2,2- 三氟乙酰基)氨基] 苯基
1264	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	CH ₃	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰 基)氨基]-2,4-二氟 苯基
1265	1R, 3R	Br	F	H	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[[2-(三 氟甲氧基)乙酰基] 氨基]苯基
1266	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[(2-甲 氧基乙酰基)氨基] 苯基

[0553]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1267	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	CH ₃	Cl	H	H	2,6-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1268	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	F	H	H	5-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1269	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	5-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1270	1R, 3R	Cl	Cl	H	H	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,4,6-三氟-苯基
1271	1R, 3R	H	F	CF ₃	F	F	H	H	2,4-二氟-5-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1272	1R, 3R	CF ₃	H	H	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(四氢呋喃-2-羰基氨基)苯基
1273	1R, 3R	CF ₃	H	F	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(丙酰氨基)苯基
1274	Rac	Cl	F	H	H	Cl	H	H	4-氨基-3-氟基-苯基
1275	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-碘-苯基
1276	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	F	H	H	5-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基

[0554]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1277	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	F	H	H	2,6-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1278	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	5-乙酰胺基-2,3,4-三氟-苯基
1279	1R, 3R	CF ₃	H	F	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(2,2,3,3-四氟丙酰氨基)苯基
1280	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氯乙酰基)氨基]-2,4-二氟-苯基
1281	1R, 3R	Cl	Cl	H	H	H	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1282	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	F	H	H	3-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1283	1R, 3R	H	F	CF ₃	F	F	H	H	2,6-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1284	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	CH ₃	2,4-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1285	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	CH ₃	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,6-二氟苯基

[0555]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1286	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	F	H	H	2,6-二氟-3-(四氢呋喃-2-羰基氨基)苯基
1287	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1288	1R, 3R	H	Cl	CF ₃	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(四氢呋喃-2-羰基氨基)苯基
1289	Rac	Cl	F	H	H	Cl	H	H	4-氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1290	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酰基]氨基]苯基
1291	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	4-氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1292	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(4,4,5,5,5-五氟戊酰氨基)苯基
1293	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,6-二氟苯基
1294	1R, 3R	CF ₃	H	H	H	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基

[0556]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1295	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[(4,4,4-三氟-2-甲基-丁酰基)氨基]苯基
1296	Rac	F	H	H	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1297	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	F	H	H	2,6-二氟-3-[[2-(三氟甲氧基)乙酰基]氨基]苯基
1298	1R, 3R	Cl	Cl	H	CH ₃	Cl	H	H	5-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1299	1R, 3R	H	Cl	Cl	F	F	H	H	2,4-二氟-5-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1300	Rac	Cl	F	H	H	Cl	H	H	4-氨基-3-氯-苯基
1301	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1302	1R, 3R	CF ₃	H	H	H	Cl	H	H	3-(丁-3-烯酰氨基)-2,4-二氟-苯基
1303	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酰基]氨基]苯基

[0557]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1304	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	F	H	H	5-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1305	1R, 3R	CF ₃	H	F	H	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1306	1R, 3R	CF ₃	F	H	CH ₃	Cl	H	H	2,6-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1307	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(2,2,3,3-四氟丙酰氨基)苯基
1308	1R, 3R	H	F	CF ₃	H	F	H	H	2,4-二氟-5-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1309	1R, 3R	H	F	CF ₃	H	Cl	H	H	4-氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1310	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[[3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙酰基]氨基]苯基
1311	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	F	H	H	3-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1312	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	CH ₃	3-(2-乙氧基丙酰氨基)-2,4-二氟苯基

[0558]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1313	Rac	H	Br	H	H	Cl	H	H	3-氨基-2,4-二氟-苯基
1314	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	F	H	H	3-氨基-2,6-二氟-苯基
1315	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(异噻唑-5-羰基氨基)苯基
1316	1R, 3R	Cl	Cl	H	CH ₃	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1317	1R, 3R	H	F	CF ₃	F	F	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1318	1R, 3R	H	Cl	CF ₃	H	Cl	H	H	3-[(2-氟-2,2-二氟-乙酰基)氨基]-2,4-二氟-苯基
1319	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(甲氨基)苯基
1320	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(呋喃-2-羰基氨基)苯基
1321	Rac	Cl	F	H	H	Cl	H	H	3,5-二氟-4-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1322	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(呋喃-2-羰基氨基)苯基

[0559]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1323	1R, 3R	H	F	CF ₃	F	F	H	H	3-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1324	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	2-乙酰胺基-4,5-二氟-苯基
1325	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	3-[(2-氟基乙酰基)氨基]-2,4-二氟-苯基
1326	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	F	H	H	2,6-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1327	1R, 3R	H	Cl	Cl	F	F	H	H	5-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1328	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	F	H	H	2,6-二氟-3-硝基-苯基
1329	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	F	H	H	2,4-二氟-5-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1330	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	F	H	H	2,4-二氟-5-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1331	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	4-溴-2-甲基-3-硝基-苯基
1332	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	5-(叔丁氧基羰基氨基)-2,3,4-三氟-苯基

[0560]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1333	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(2-甲基丙酰氨基)苯基
1334	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-5-(2,2,3,3-四氟丙酰氨基)苯基
1335	1R, 3R	CF ₃	H	F	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(3,3,3-三氟丙酰氨基)苯基
1336	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	5-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1337	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	CH ₃	Cl	H	H	5-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1338	1R, 3R	CF ₃	H	H	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(2,2,3,3-四氟丙酰氨基)苯基
1339	1R, 3R	H	F	CF ₃	F	Cl	H	H	5-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1340	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(2,2,3,3-四氟丙酰氨基)苯基
1341	1R, 3R	CF ₃	H	H	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(丙酰氨基)苯基
1342	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(2,2,3,3-四氟丙酰氨基)苯基

[0561]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1343	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	3-[(2-氯-2,2-二氟-乙酰基)氨基]-2,4-二氟-苯基
1344	1R, 3R	Cl	Cl	H	CH ₃	Cl	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,6-二氟苯基
1345	1R, 3R	Br	F	H	H	Cl	H	H	3-(丁-3-烯酰氨基)-2,4-二氟-苯基
1346	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	CH ₃	Cl	H	H	5-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1347	1R, 3R	H	F	CF ₃	H	F	H	H	5-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1348	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	5-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,3,4-三氟-苯基
1349	1R, 3R	CF ₃	F	H	CH ₃	Cl	H	H	2,4-二氟-5-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1350	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(2,2,3,3,4,4,4-七氟丁酰氨基)苯基
1351	1R, 3R	CF ₃	H	H	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[[2-(三氟甲氧基)乙酰基]氨基]苯基

[0562]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1352	1R, 3R	CF ₃	H	H	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(3,3,3-三氟丙酰氨基)苯基
1353	1R, 3R	Cl	Cl	H	CH ₃	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,6-二氟-苯基
1354	1R, 3R	CF ₃	H	H	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-[2-(三氟甲氧基)丙酰氨基]苯基
1355	1R, 3R	H	F	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-(2,2,3,3,3-五氟丙酰氨基)苯基
1356	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	F	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,6-二氟苯基
1357	1R, 3R	H	Cl	CF ₃	H	Cl	H	H	3-(2-乙氧基丙酰氨基)-2,4-二氟苯基
1358	1R, 3R	CF ₃	F	H	H	Cl	H	H	2,6-二氟-3-(2,2,3,3-四氟丙酰氨基)苯基
1359	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	F	H	H	3-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1360	1R, 3R	H	Cl	Cl	F	F	H	H	5-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1361	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	F	H	H	3-乙酰胺基-2,6-二氟-苯基

[0563]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1362	1R, 3R	Cl	Cl	H	H	Cl	H	H	2,6-二氟-3-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]苯基
1363	1R, 3R	H	F	CF ₃	H	F	H	H	3-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,6-二氟苯基
1364	1R, 3R	CF ₃	F	H	CH ₃	Cl	H	H	5-[(2,2-二氟乙酰基)氨基]-2,4-二氟苯基
1365	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	F	Cl	H	H	3-乙酰胺基-2,4-二氟-苯基
1366	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	4,6-二氟-3-吡啶基
1367	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟-3-吡啶基
1368	1R, 3R	Cl	H	Cl	F	CH ₃	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1369	1S, 3S	Cl	Cl	H	H	CH ₃	F	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1370	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	2,6-二氟苯基
1371	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	嘧啶-5-基
1372	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	5-氟嘧啶-2-基
1373	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基

[0564]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1374	1R, 3R	Cl	H	Cl					2,4-二氟吡啶基
1375	1S, 3S	Cl	Cl	H	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1376	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	F	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1377	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	2,4-二氟吡啶基
1378	1R, 3R	Cl	H	Cl	F	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1379	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	H	F	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1380	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	4,6-二氟-3-吡啶基
1381	Rac	Cl	H	Cl	H	Cl	F	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1382	1R, 3R	H	Cl	Cl	H	CH ₃	F	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1383	1R, 3R	Cl	F	Cl	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1384	1R, 3R	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1385	1R, 3R	CF ₃	H	CF ₃	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1386	1R, 3R	CF ₃	H	CF ₃	H	Cl	H	H	2,4-二氟苯基
1387	1R, 3R	CF ₃	H	CF ₃	H	F	H	H	2,4-二氟苯基

[0565]

#	立体异构	R2	R3	R4	R12	R13	R14	R15	A
1388	1R, 3R	CF ₃	H	CF ₃	F	F	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1389	1R, 3R	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1390	1S, 3S	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1391	1R, 3R	Cl	H	Cl	F	F	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1392	1R, 3R	F	F	F	H	Cl	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1393	1R, 3R	F	F	F	H	F	H	H	3,5-二氟-2-吡啶基
1394	1R, 3R	Cl	H	Cl	H	F	F	H	3,5-二氟-2-吡啶基

[0566] 图1示出了化合物1000-1394的结构

[0567] 色谱系统:

[0568] 柱:Xbridge BEH C18 Waters, 2.1x 50mm, 2.5μ

[0569] 柱温箱:40℃

[0570] 洗脱液:溶剂A:水/HCO₂H(0.05%);溶剂B:乙腈/HCO₂H(0.05%)

[0571] 流量:0.8ml/min

[0572] 梯度:

时间[min]	溶剂 A [%]	溶剂 B [%]
0.0	98	2
1.2	0	100
1.7	0	100
2.2	98	2

[0573]

[0574] 运行时间:2.2min+0.5min平衡时间

	HPLC Rt	质量 信号	MW	电离	#
[0575]	1.320	597.7	600.1	负极	1380
	1.256	549.9	549.2	正极	1376
	1.222	548.8	548.6	正极	1372

[0576] 实例

[0577] 实例1幼虫海虱接触测定

[0578] 将桡足幼体(鲑疮痂海虱(*Lepeophtheirus salmonis*)的幼体海虱阶段)暴露于掺杂有下降的浓度的测试化合物(溶解在DMSO海水混合物中)的海水。在连续暴露大约24小时之后评估海虱抑制(死亡+受损桡足幼体的%)。在阴性(溶剂)对照组中确认了所使用的寄生虫的活力。

[0579] 结果:以下化合物在100nM的测试浓度下示出 $\geq 80\%$ 的抑制:

[0580] (*表示100%抑制)

[0581] 1001*,1003,1005*,1008*,1010*,1016*,1018*,1020*,1021*,1022,1026*,1028*,1030,1031*,1034*,1039*,1040*,1045*,1046*,1047*,1048*,1049*,1051*,1055,1057*,1058*,1060*,1064*,1069*,1075*,1076,1079*,1080*,1081*,1082*,1083*,1085*,1095*,1098*,1101*,1109*,1124*,1126*,1132*,1139*,1156*,1161*,1168,1179,1181*,1194*,1204*,1207*,1213*,1214*,1216*,1223*,1225*,1227*,1243*,1246,1248*,1291*,1340,1349,1373*,1379*,1380*,1381*,1382*,1384*,1387*,1388*,1394*。

[0582] 以下化合物在10nM的测试浓度下示出 $\geq 80\%$ 的抑制:

[0583] (*表示100%抑制)

[0584] 1000*,1004,1007,1011*,1038,1041*,1042*,1091*,1092*,1099*,1100*,1366*,1367*,1368*,1370*,1371*,1372*,1378*,1383*,1385*,1386,1389*,1391,1392*,1393*。

[0585] 以下化合物在1nM的测试浓度下示出 $\geq 80\%$ 的抑制:

[0586] (*表示100%抑制)

[0587] 1087*,1090*,1094*,1097*。

[0588] 在0.1nM和0.01nM的检测浓度下,以下化合物显示 $\geq 80\%$ 抑制

[0589] (*表示100%抑制):1376*。

[0590] 实例2:成虫海虱接触测定

[0591] 将可移动阶段的海虱(即,鲑疮痂海虱(*Lepeophtheirus salmonis*)的拟成虫、成虫)暴露于掺杂有下降的浓度的测试化合物(溶解在PEG海水混合物中)的海水。与阴性(溶剂)对照组相比,在连续暴露大约1小时和24小时之后评估海虱抑制(死亡+受损海虱的%)。

[0592] 结果:以下化合物的 $EC_{50} \leq 25nM$ 且 $> 10nM$:

[0593] 1003,1007,1039,1087,1092,1378,1379。

[0594] 以下化合物的 $EC_{50} \leq 10nM$ 且 $> 1nM$:

[0595] 1041,1042,1090,1091,1094,1097,1098,1099,1100,1101,1366,1367,1368,1370,1371,1372,1380,1383,1385,1387,1388,1391,1394。

[0596] 以下化合物的 $EC_{50} \leq 1nM$:

[0597] 1006,1376,1389,1392,1393。

[0598] 实例3:成虫智利鱼虱海虱接触测定

[0599] 将移动阶段的海虱(即,(拟)成虫智利鱼虱)暴露于加标浓度逐渐降低的供试化合物(溶于PEG海水混合物)的海水中。在连续暴露约24和48小时后,与阴性(溶剂)和未处理对照组进行比较,评估海虱抑制(死亡+受损海虱%)。

[0600] 结果:化合物1097在24小时和48小时后的 EC_{50} 为0.072ppb和0.035ppb。

[0601] 实例4:海虱抗性测定

[0602] 使用具有已知抗性特征(即:完全敏感,对甲基吡啶磷(OP)、甲氨基阿维菌素苯甲酸盐(ML)、溴氰菊酯(SP)具有抗性)的几种鲑疮痂鱼虱分离株的移动海虱阶段(即,拟成虫、成虫)进行海虱抗性测定。将海虱暴露于掺杂有下降的浓度的测试化合物(溶解在PEG300/海水混合物中)的海水。与阴性(溶剂)对照组相比,在连续暴露大约24小时和48小时之后评估海虱抑制(死亡+受损海虱的%)。

[0603] 结果:化合物1097对敏感分离株(24小时后 EC_{50} 为1.20ppb,48小时后为0.29ppb)和多重抗性分离株(24小时后 EC_{50} 为1.96ppb,48小时后为0.64ppb)同样有效。

[0604] 鲑鱼-对抗海虱的体内功效

[0605] 实例5:使用管饲法施用的功效试验

[0606] 将鲑鱼(大西洋鲑)以5mg/kg体重/鱼的剂量口服管饲一次(第0天)。作为配制品,使用DMSO 5%/鱼油95%。阴性对照组的鲑鱼仅接受配制品的赋形剂。

[0607] 在治疗之前(即,约第-28天和第-3天)和一旦治疗之后(即,第17天),用鲑疮痂海虱侵染鱼类。

[0608] 在第7天,在镇静状态下检查鱼类,并且对每条鱼的(拟)成虫海虱进行计数和去除(评估从第-28天侵染对抗(拟)成虫海虱的治疗功效)。

[0609] 在约第28天(动物阶段结束),处死鱼类,并且对每条鱼的海虱进行分类((拟)成虫或幼体阶段)并且计数。使用对应于各自侵染时间点的(拟)成虫和幼体寄生虫阶段的数目进行功效计算,即,从第-3天侵染评估对抗幼体海虱的治疗功效,以及从第17天再侵染评估预防功效。

[0610] 使用Abbott's公式,将功效表示为治疗组相对于对照组中海虱的%减少。

[0611] 结果:以下化合物具有对抗(拟)成虫海虱的 $\geq 80\%$ 的功效:

[0612] (*表示100%功效)

[0613] 1039,1041*,1042*,1087,1092,1094,1097*,1099,1100*,1366*,1367,1368,1370*,1371*,1372*,1376*,1378*,1380,1392*,1393*,1394*。

[0614] 以下化合物具有对抗幼体海虱的 $\geq 80\%$ 的功效:

[0615] (*表示100%功效)

[0616] 1039,1041*,1042*,1092,1099*,1100*,1366*,1367*,1368*,1370*,1371*,1372*,1376*,1378*,1380,1392,1393,1394*。

[0617] 以下化合物在第17天再侵染时的预防性功效 $\geq 80\%$:

[0618] (*表示100%功效)

[0619] 1097*,1367,1370,1378*。

[0620] 实例6:使用饲用施用的功效试验

[0621] 使用四个鱼类研究组(一组用于评估治疗功效,一组用于评估预防功效及其各自的对照)。用配制的测试化合物包覆商业鱼类饲料丸粒。作为配制品,使用DMSO 5%/鱼油95%。将鲑鱼(大西洋鲑)经由包覆的饲料用1mg/kg鱼类生物质口服治疗持续7个连续天。阴性对照组的鲑鱼仅接受用配制品的赋形剂包覆的饲料。

[0622] 在治疗之前(约第-28天和第-3天),用鲑疮痂海虱侵染治疗组的鱼类。

[0623] 第8天左右,在镇静状态下对鱼进行检查,对每条鱼上的(拟)成虫海虱进行计数并去除(评估对从第-28天左右开始侵染的(拟)成虫海虱的治疗功效)。

[0624] 在约第25天,处死鱼类,并且对每条鱼的(拟)成虫海虱进行计数(评估从约第-3天侵染对抗幼体海虱的治疗功效)。

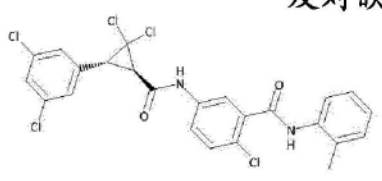
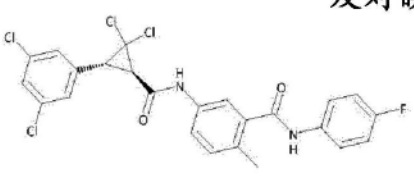
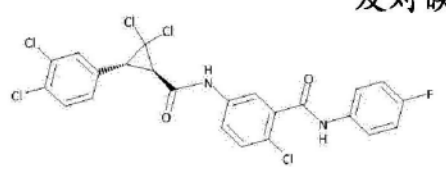
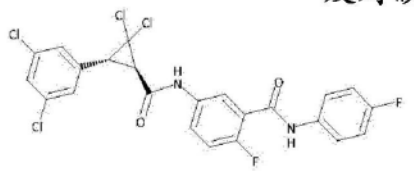
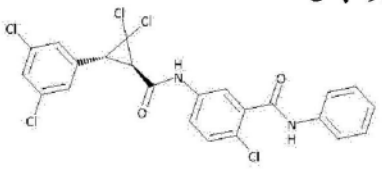
[0625] 将预防组的鱼类在治疗之后的几个时间点以2周的间隔侵染。

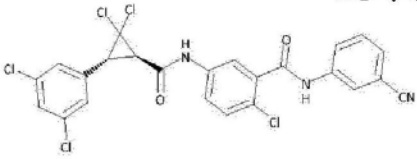
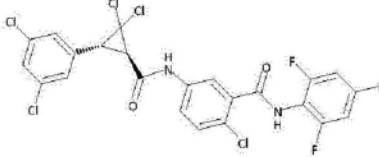
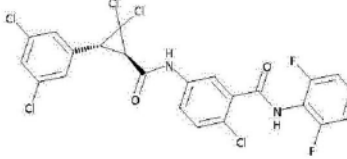
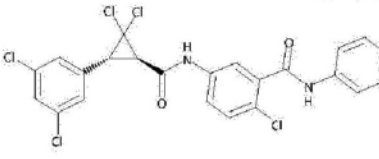
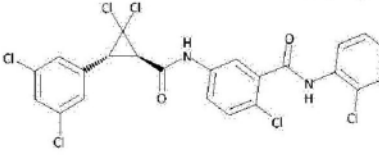
[0626] 在每次再侵染之后大约3周对鱼类进行(拟)成虫海虱评估。在每次评估时,从鱼类中去除所有(拟)成虫海虱。

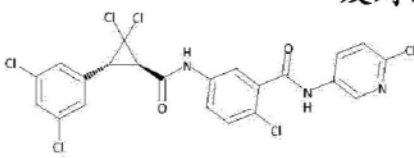
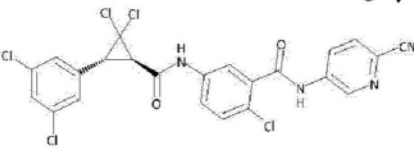
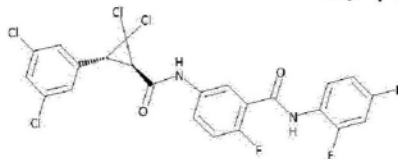
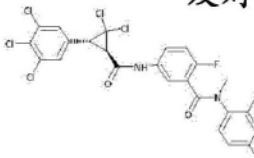
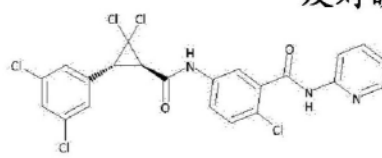
[0627] 使用鱼类上与各自再侵染时间点对应的海虱数目用于预防功效计算。

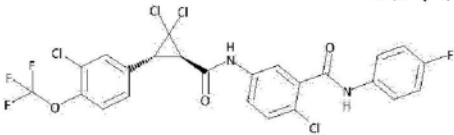
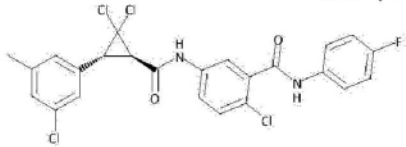
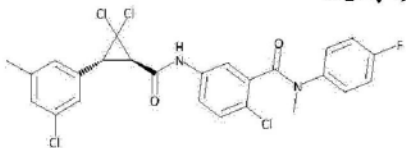
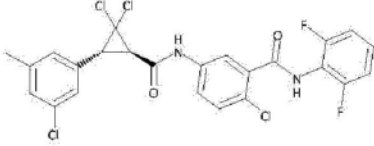
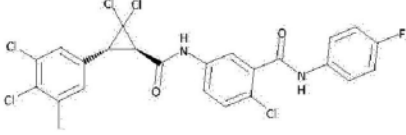
[0628] 使用Abbott's公式,将功效表示为治疗组相对于对照组中海虱的%减少。

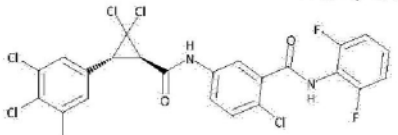
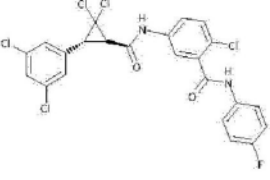
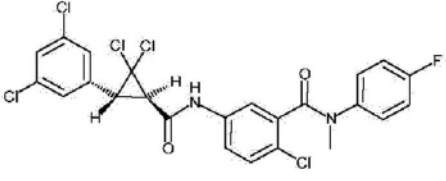
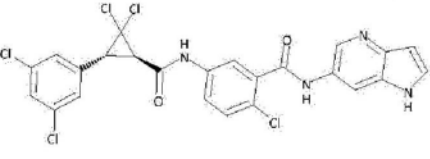
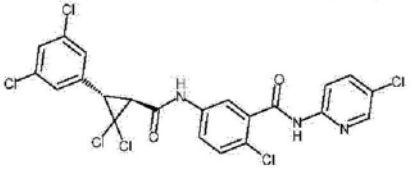
[0629] 结果:对于化合物1097,针对(拟)成虫和幼虫海虱实现了100%的治疗功效。治疗后再侵染的预防性功效分别为100%(D14)、99.9%(D28)和86.0%(D42)。

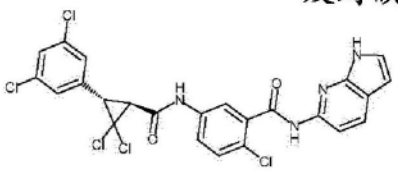
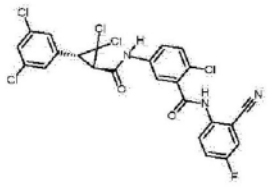
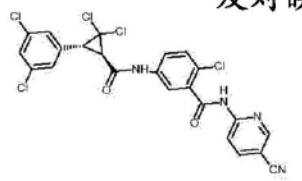
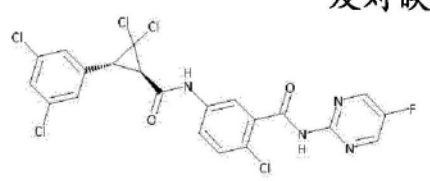
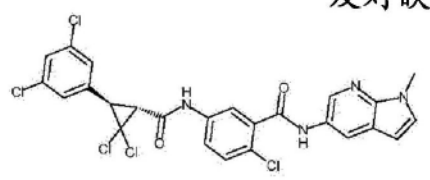
#		立体异构
1000	及对映异构体 	外消旋体
1001	及对映异构体 	外消旋体
1002	及对映异构体 	外消旋体
1003	及对映异构体 	外消旋体
1004	及对映异构体 	外消旋体

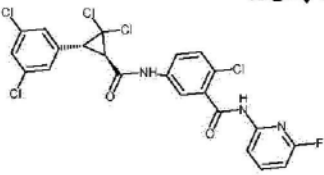
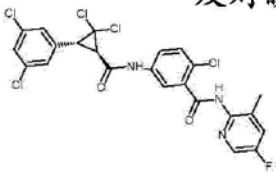
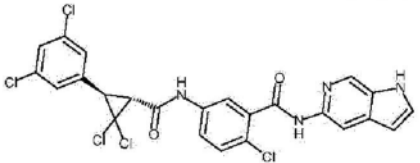
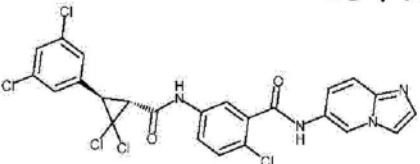
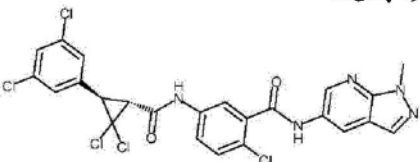
1005	及对映异构体 	外消旋体
1006	及对映异构体 	外消旋体
1007	及对映异构体 	外消旋体
1008	及对映异构体 	外消旋体
1009	及对映异构体 	外消旋体

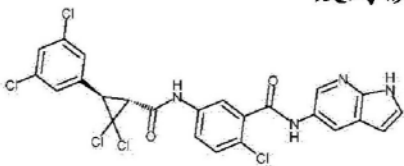
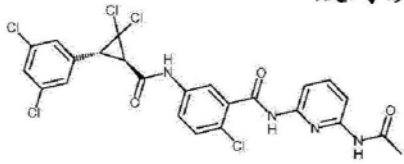
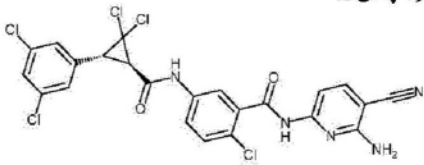
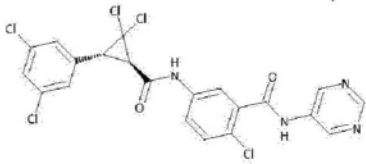
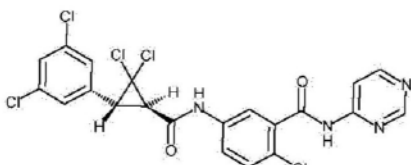
1010	及对映异构体 	外消旋体
1011	及对映异构体 	外消旋体
1012	及对映异构体 	外消旋体
1013	及对映异构体 	外消旋体
1014	及对映异构体 	外消旋体

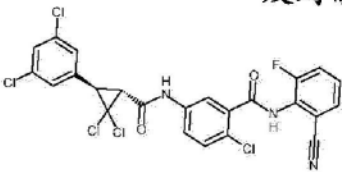
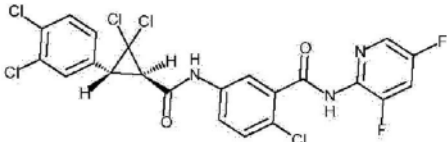
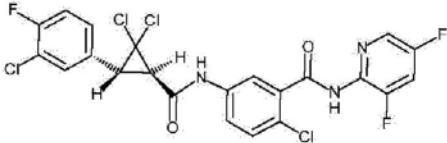
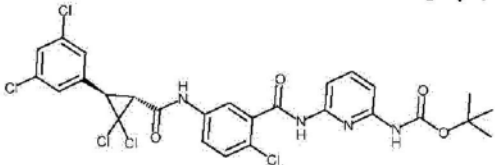
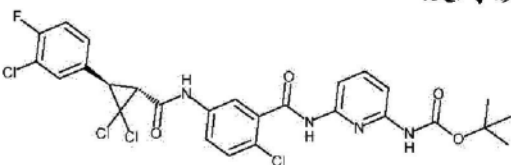
1015	及对映异构体 	外消旋体
1016	及对映异构体 	外消旋体
1017	及对映异构体 	外消旋体
1018	及对映异构体 	外消旋体
1019	及对映异构体 	外消旋体

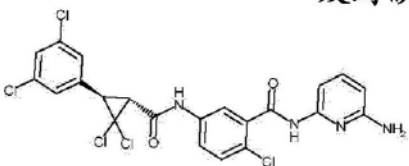
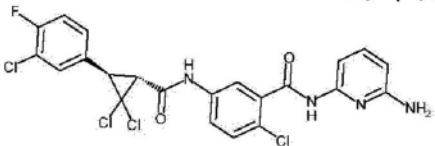
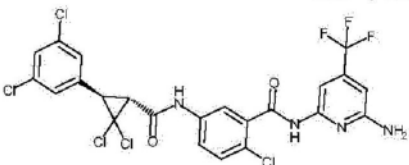
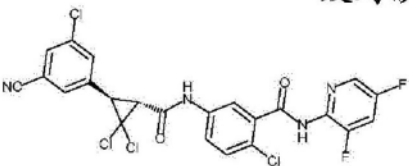
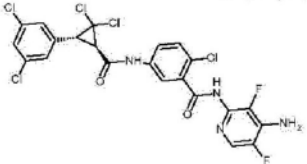
1020	及对映异构体 	外消旋体
1021		1R,3R
1022		1R,3R
1023	及对映异构体 	外消旋体
1024	及对映异构体 	外消旋体

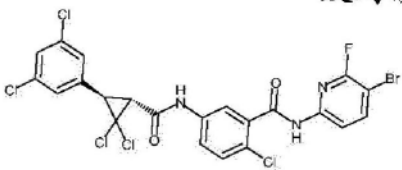
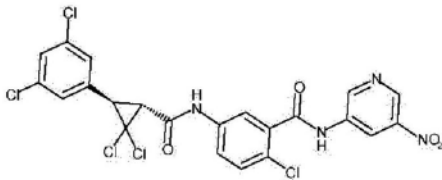
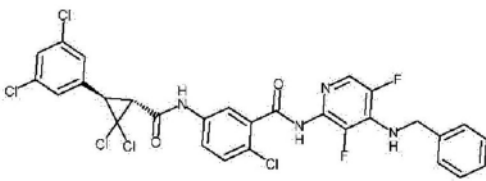
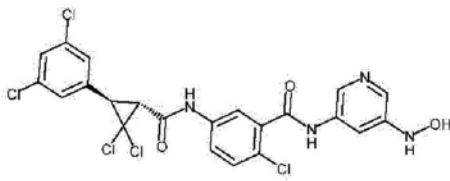
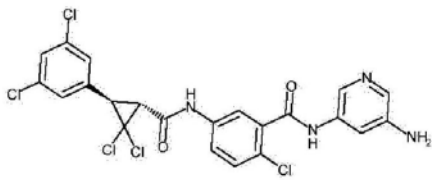
1025	及对映异构体 	外消旋体
1026		1R,3R
1027	及对映异构体 	外消旋体
1028	及对映异构体 	外消旋体
1029	及对映异构体 	外消旋体

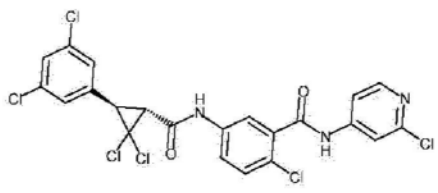
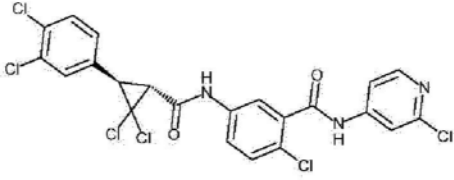
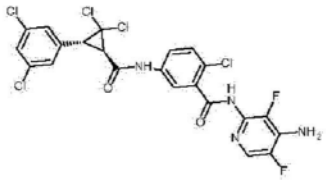
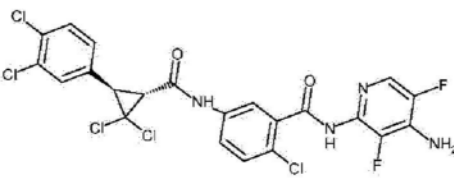
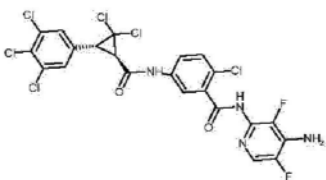
1030	及对映异构体 	外消旋体
1031	及对映异构体 	外消旋体
1032	及对映异构体 	外消旋体
1033	及对映异构体 	外消旋体
1034	及对映异构体 	外消旋体

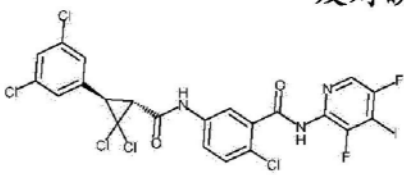
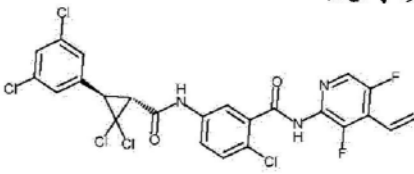
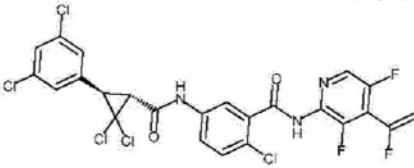
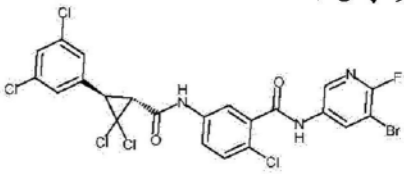
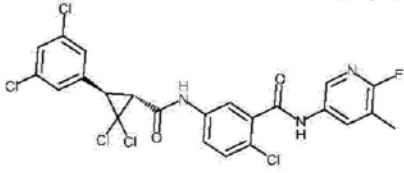
1035	及对映异构体 	外消旋体
1036	及对映异构体 	外消旋体
1037	及对映异构体 	外消旋体
1038	及对映异构体 	外消旋体
1039		1R,3R

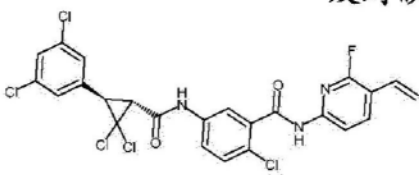
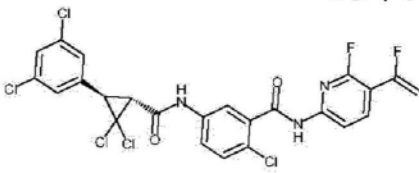
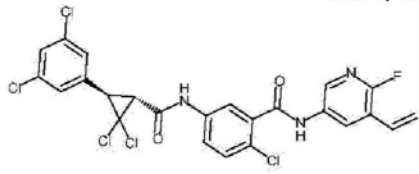
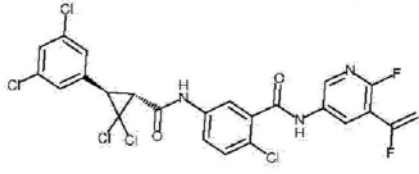
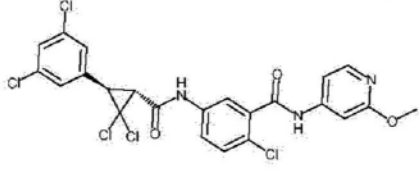
1040	及对映异构体 	外消旋体
1041		1R,3R
1042		1R,3R
1043	及对映异构体 	外消旋体
1044	及对映异构体 	外消旋体

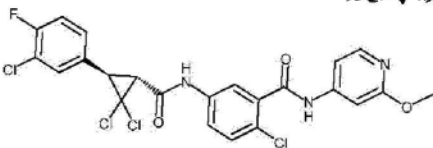
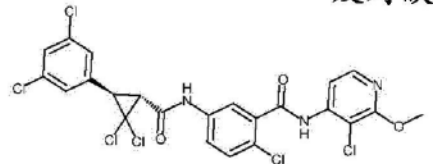
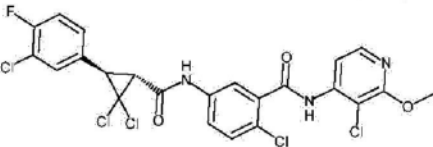
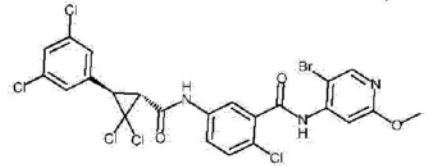
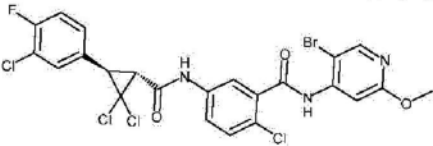
1045	及对映异构体 	外消旋体
1046	及对映异构体 	外消旋体
1047	及对映异构体 	外消旋体
1048	及对映异构体 	外消旋体
1049	及对映异构体 	外消旋体

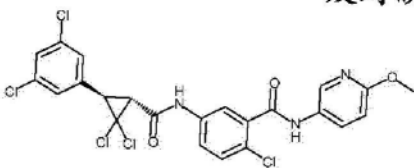
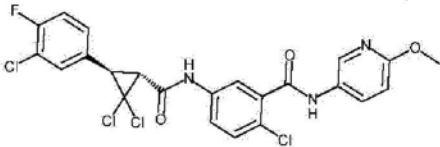
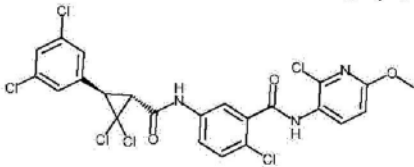
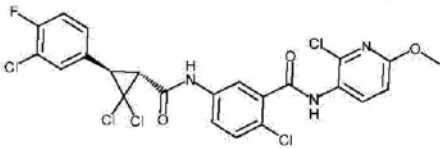
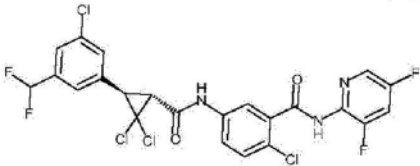
1050	及对映异构体 	外消旋体
1051		1R,3R
1052		1R,3R
1053		1R,3R
1054		1R,3R

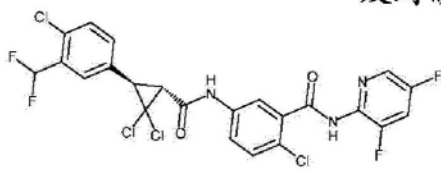
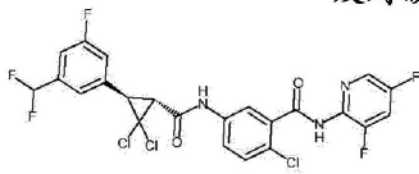
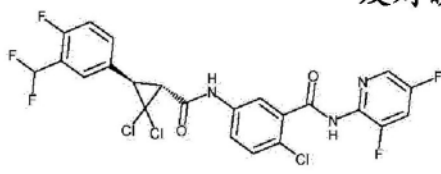
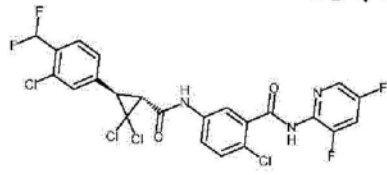
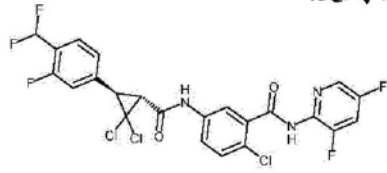
1055		1R,3R
1056		1R,3R
1057		1R,3R
1058		1R,3R
1059		1R,3R

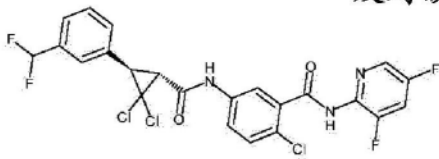
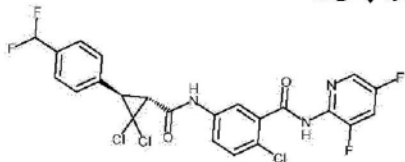
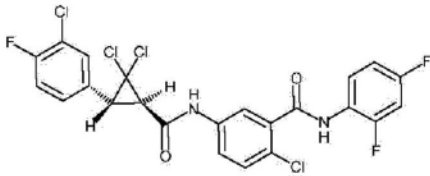
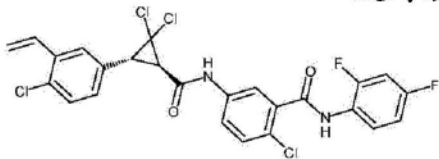
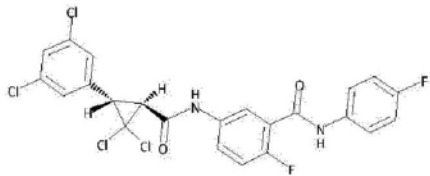
1060	及对映异构体 	外消旋体
1061	及对映异构体 	外消旋体
1062	及对映异构体 	外消旋体
1063	及对映异构体 	外消旋体
1064	及对映异构体 	外消旋体

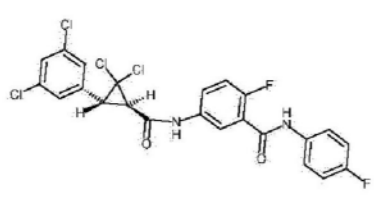
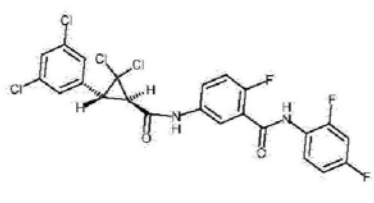
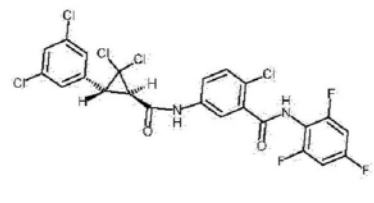
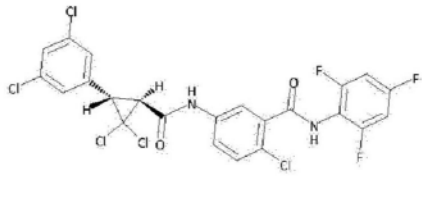
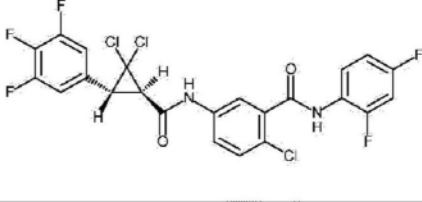
1065	及对映异构体 	外消旋体
1066	及对映异构体 	外消旋体
1067	及对映异构体 	外消旋体
1068	及对映异构体 	外消旋体
1069	及对映异构体 	外消旋体

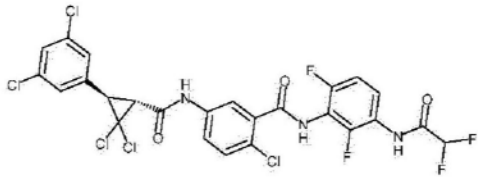
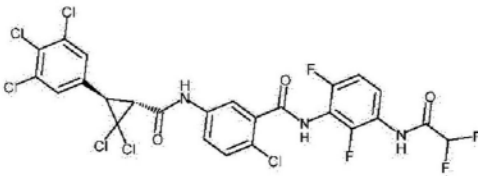
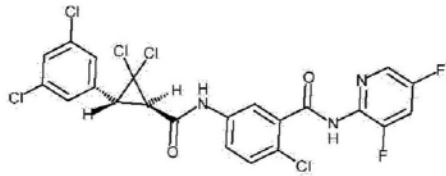
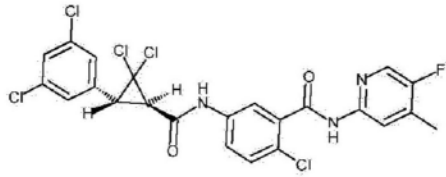
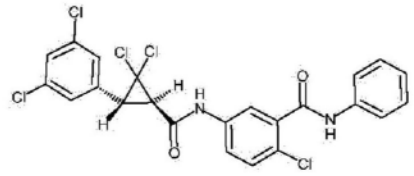
1070	及对映异构体 	外消旋体
1071	及对映异构体 	外消旋体
1072	及对映异构体 	外消旋体
1073	及对映异构体 	外消旋体
1074	及对映异构体 	外消旋体

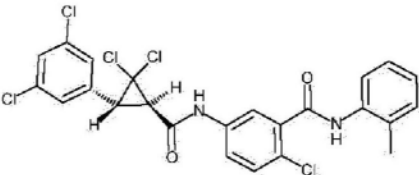
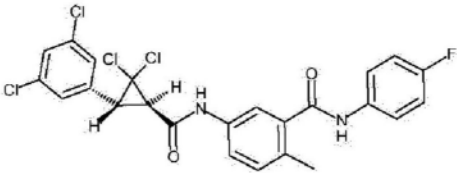
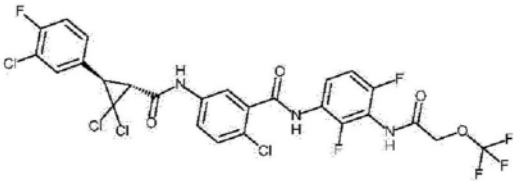
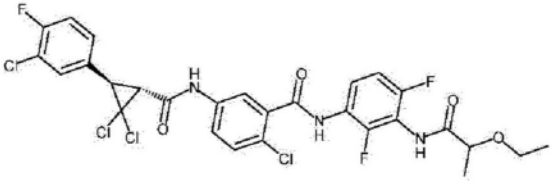
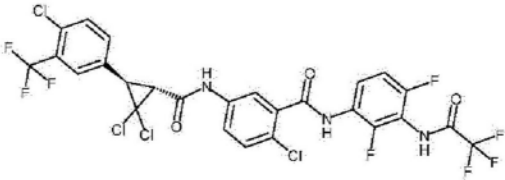
1075	及对映异构体 	外消旋体
1076	及对映异构体 	外消旋体
1077	及对映异构体 	外消旋体
1078	及对映异构体 	外消旋体
1079	及对映异构体 	外消旋体

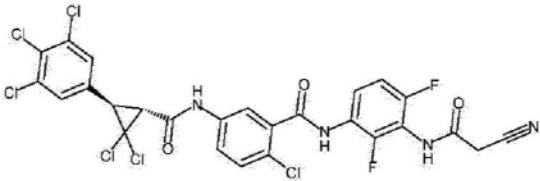
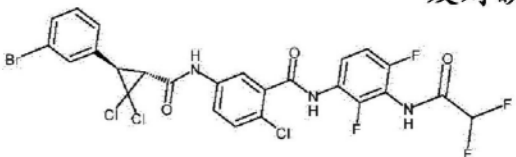
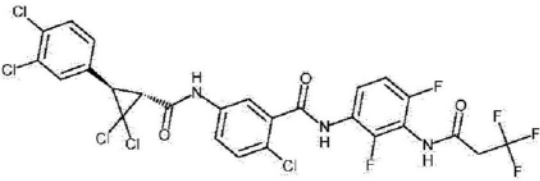
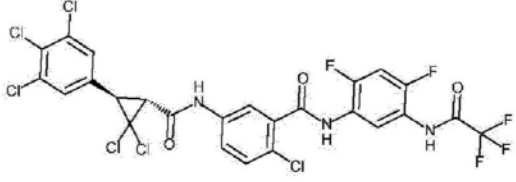
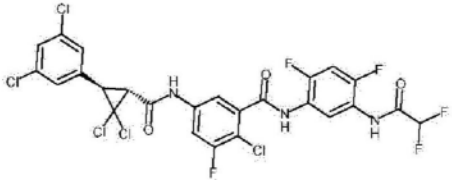
1080	及对映异构体 	外消旋体
1081	及对映异构体 	外消旋体
1082	及对映异构体 	外消旋体
1083	及对映异构体 	外消旋体
1084	及对映异构体 	外消旋体

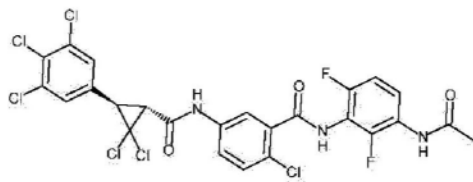
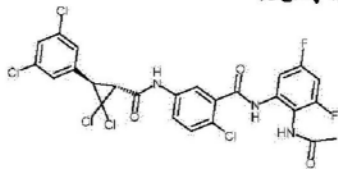
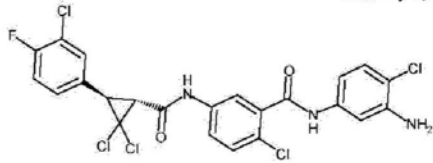
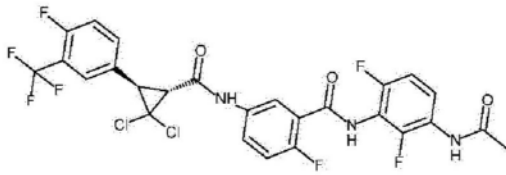
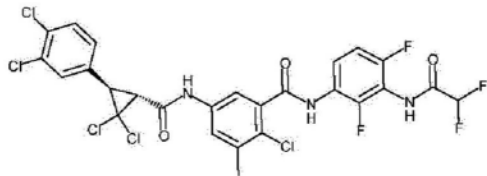
1085	及对映异构体 	外消旋体
1086	及对映异构体 	外消旋体
1087		1R,3R
1088	及对映异构体 	外消旋体
1089		1S,3S

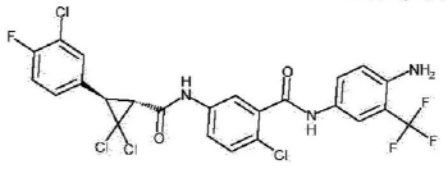
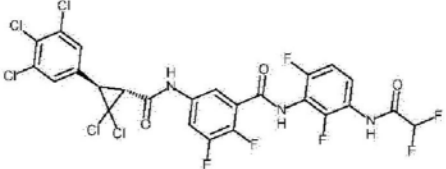
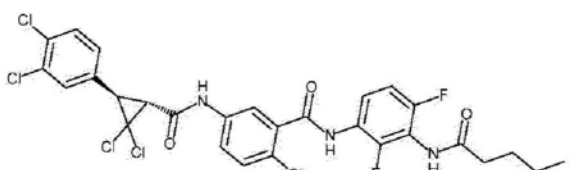
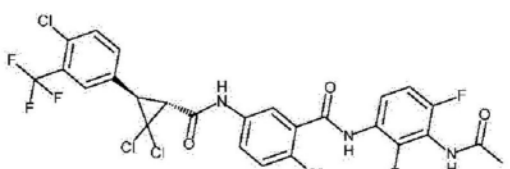
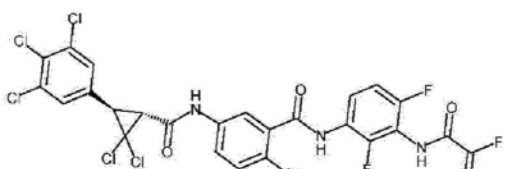
1090		1R,3R
1091		1R,3R
1092		1R,3R
1093		1S,3S
1094		1R,3R

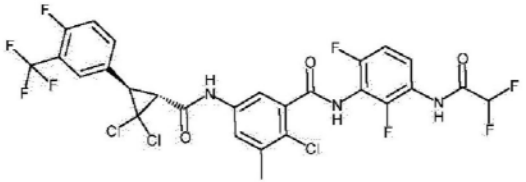
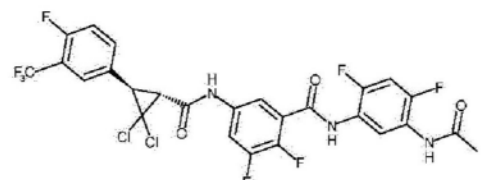
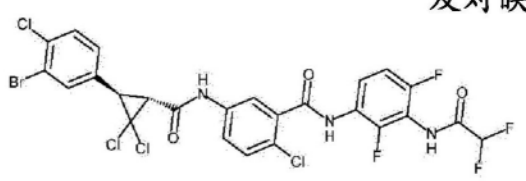
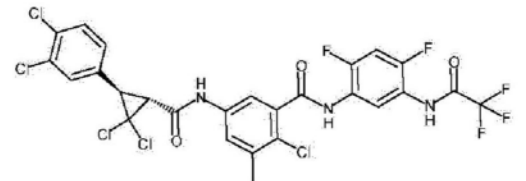
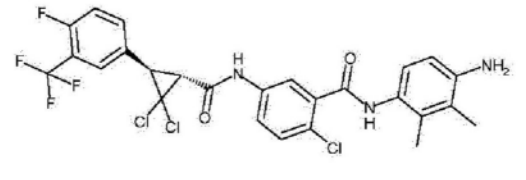
1095		1R,3R
1096		1R,3R
1097		1R,3R
1098		1R,3R
1099		1R,3R

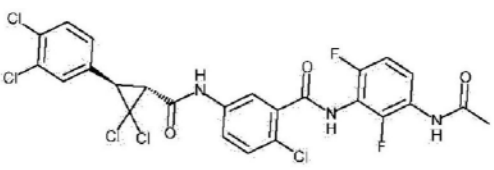
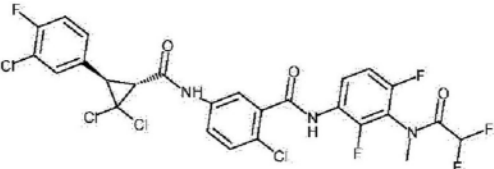
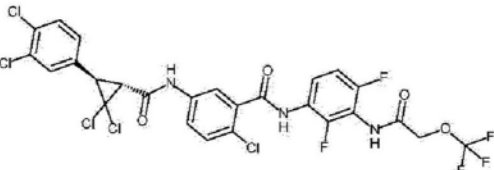
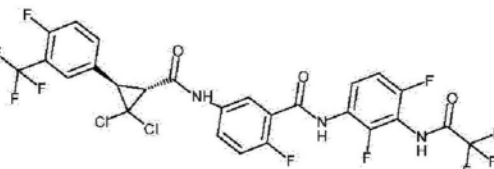
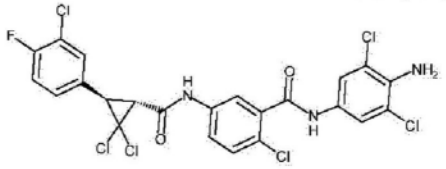
1100		1R,3R
1101		1R,3R
1102		1R, 3R
1103		1R, 3R
1104		1R, 3R

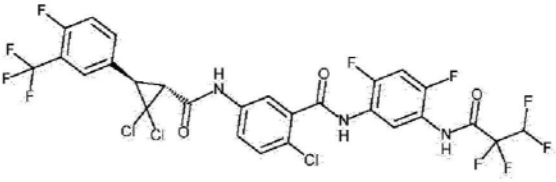
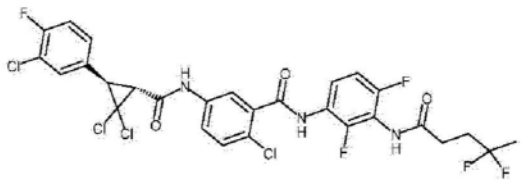
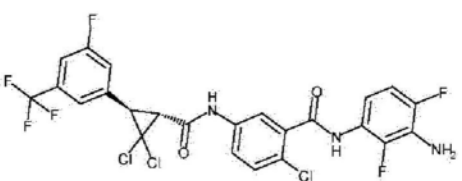
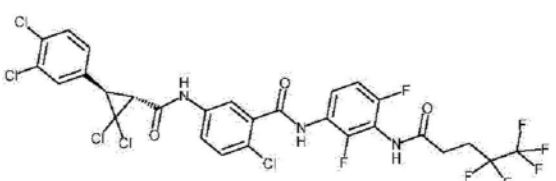
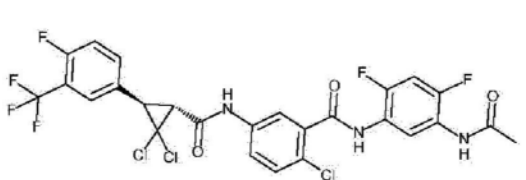
1105		1R, 3R
1106	及对映异构体 	1R, 3R
1107		1R, 3R
1108		1R, 3R
1109		1R, 3R

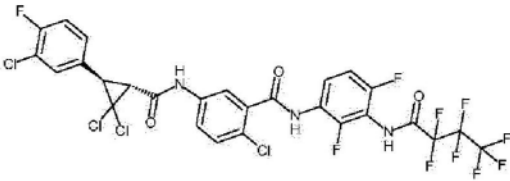
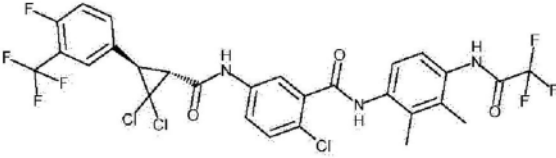
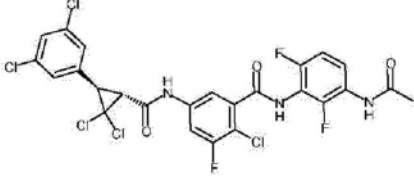
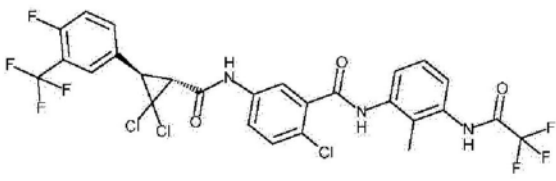
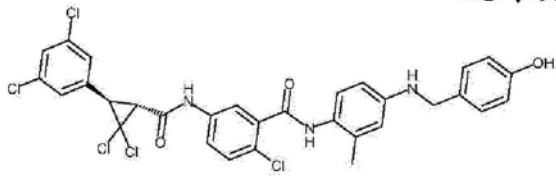
1110		1R, 3R
1111	及对映异构体 	外消旋体
1112	及对映异构体 	外消旋体
1113		1R, 3R
1114		1R, 3R

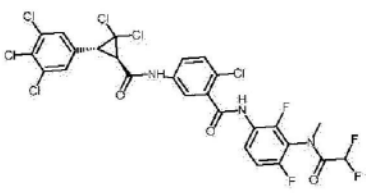
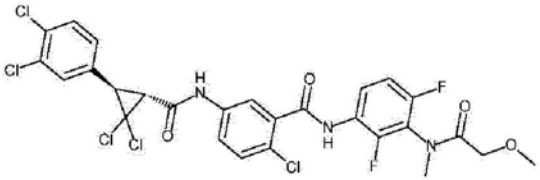
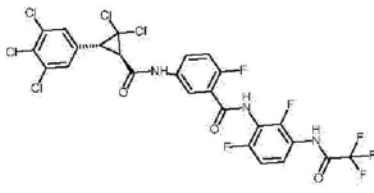
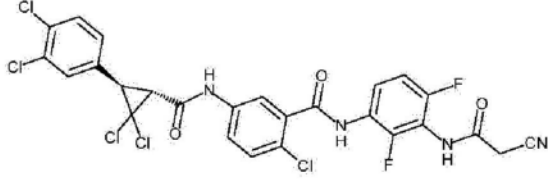
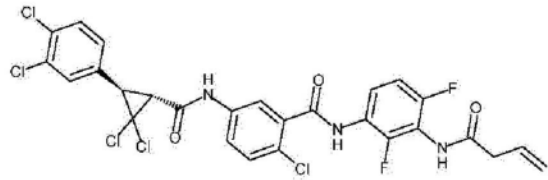
1115	及对映异构体 	外消旋体
1116		1R, 3R
1117		1R, 3R
1118		1R, 3R
1119		1R, 3R

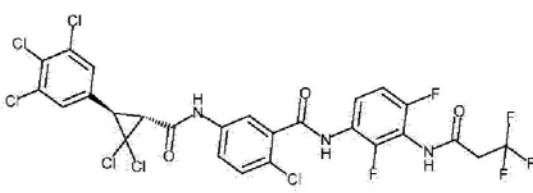
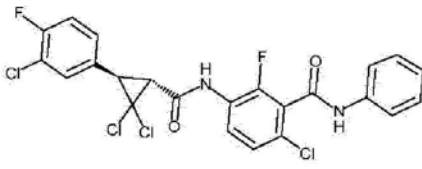
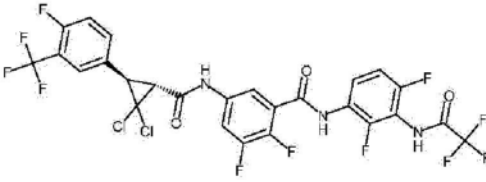
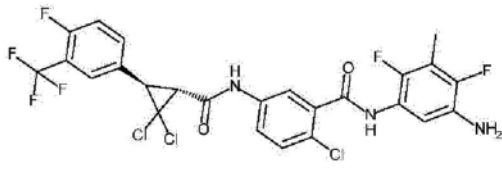
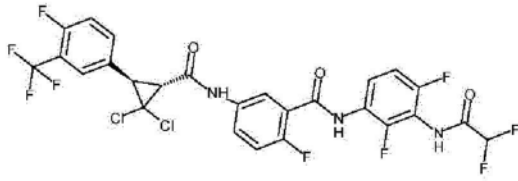
1120		1R, 3R
1121		1R, 3R
1122	及对映异构体 	外消旋体
1123		1R, 3R
1124		1R, 3R

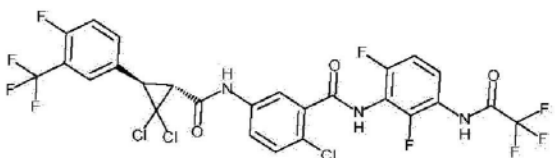
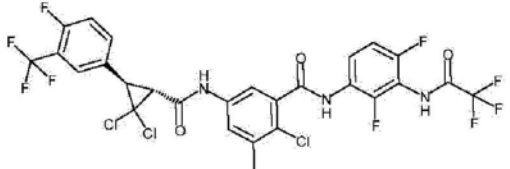
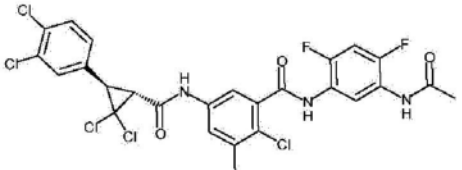
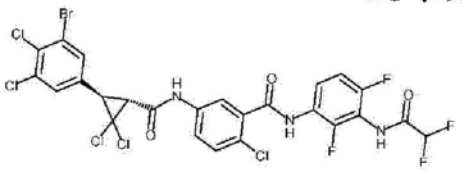
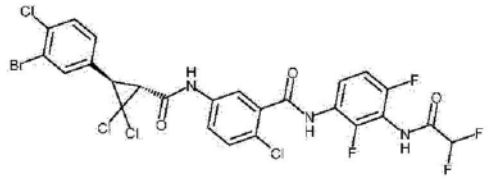
1125		1R, 3R
1126		1R, 3R
1127		1R, 3R
1128		1R, 3R
1129	及对映异构体 	外消旋体

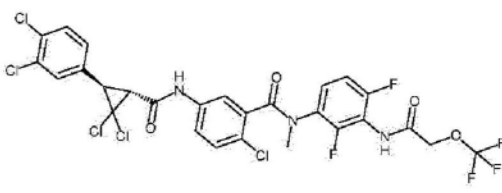
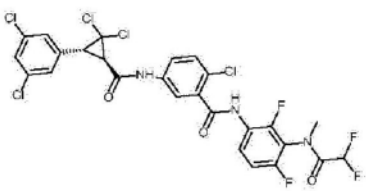
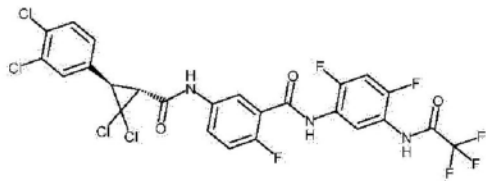
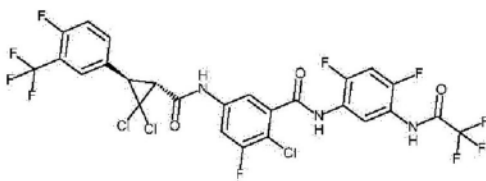
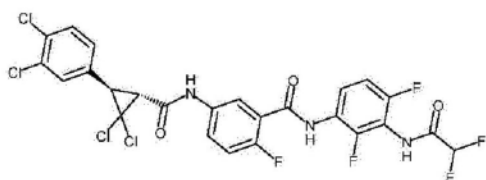
1130		1R, 3R
1131		1R, 3R
1132		1R, 3R
1133		1R, 3R
1134		1R, 3R

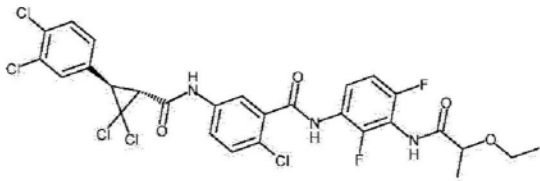
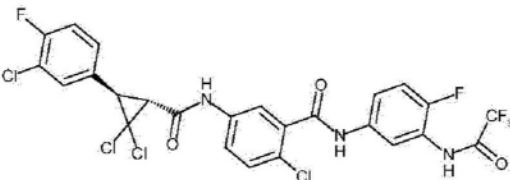
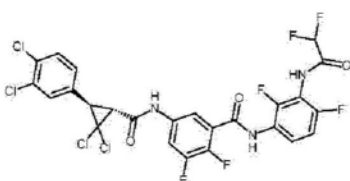
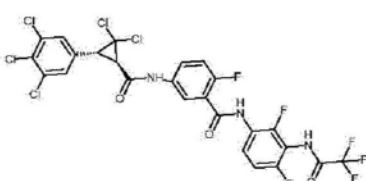
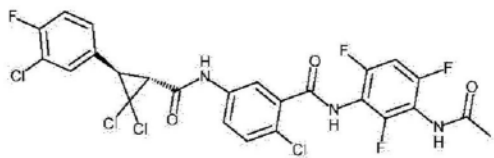
1135		1R, 3R
1136		1R, 3R
1137		1R, 3R
1138		1R, 3R
1139	及对映异构体 	外消旋体

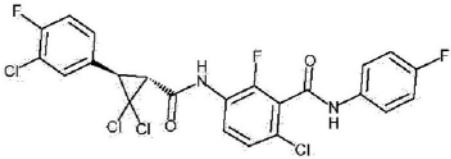
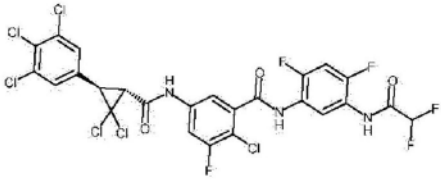
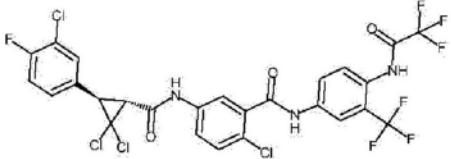
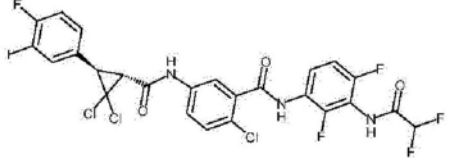
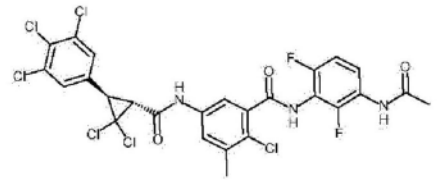
1140		1R, 3R
1141		1R, 3R
1142		1R, 3R
1143		1R, 3R
1144		1R, 3R

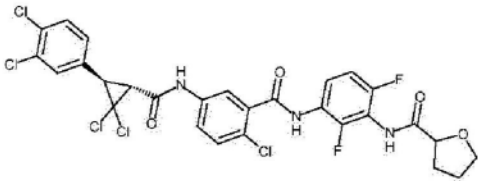
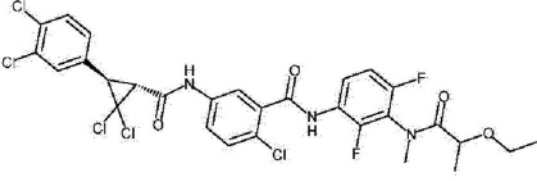
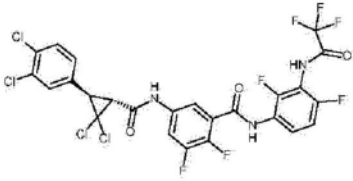
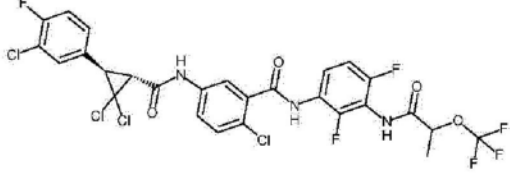
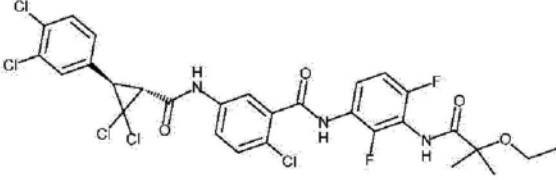
1145		1R, 3R
1146		1R, 3R
1147		1R, 3R
1148		1R, 3R
1149		1R, 3R

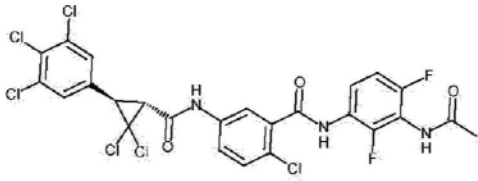
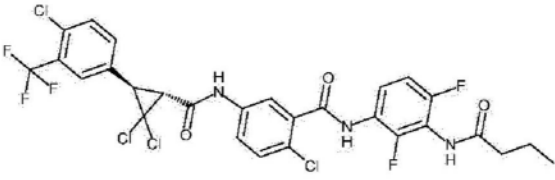
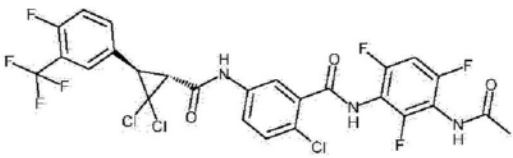
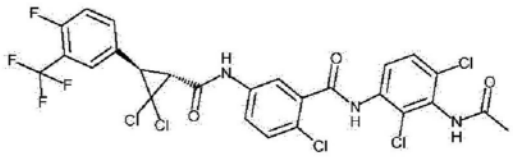
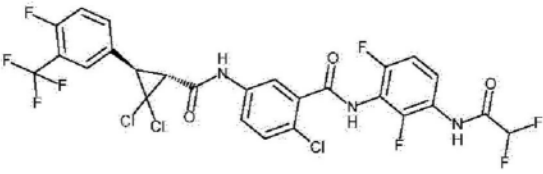
1150		1R, 3R
1151		1R, 3R
1152		1R, 3R
1153	及对映异构体 	外消旋体
1154		1R, 3R

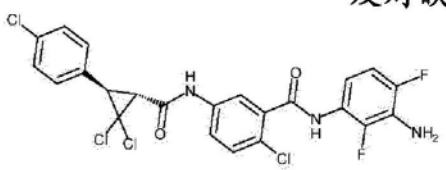
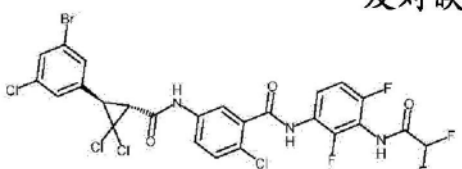
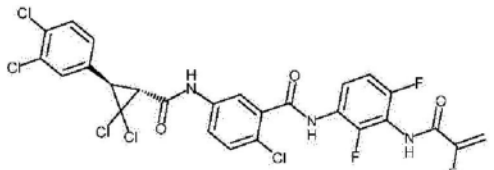
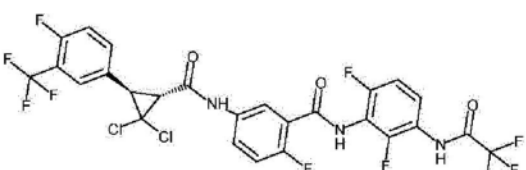
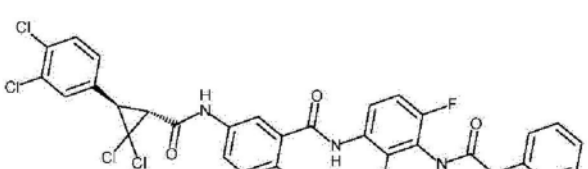
1155		1R, 3R
1156		1R, 3R
1157		1R, 3R
1158		1R, 3R
1159		1R, 3R

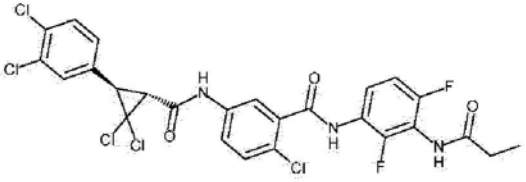
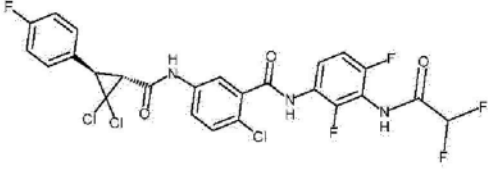
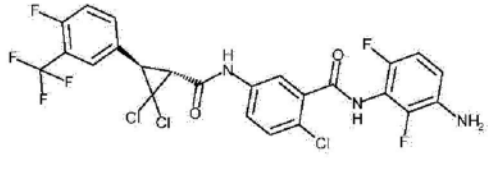
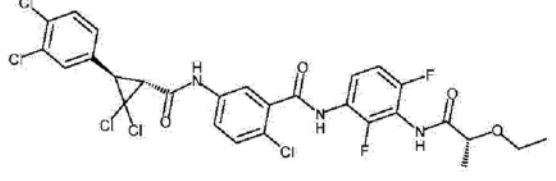
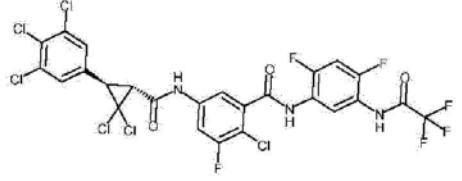
1160		1R, 3R
1161		1R, 3R
1162		1R, 3R
1163		1R, 3R
1164		1R, 3R

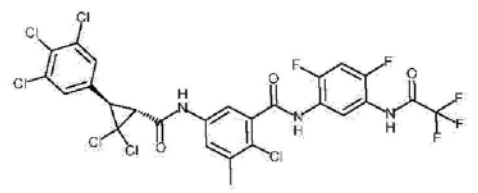
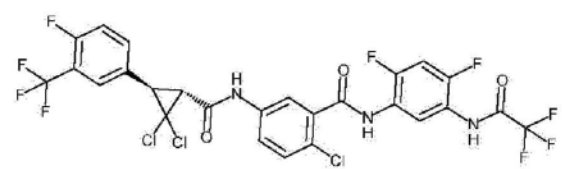
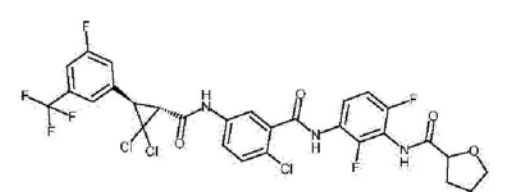
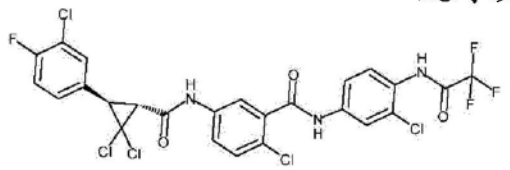
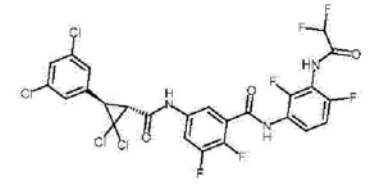
1165		1R, 3R
1166		1R, 3R
1167	及对映异构体 	外消旋体
1168	及对映异构体 	外消旋体
1169		1R, 3R

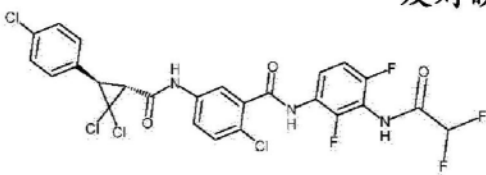
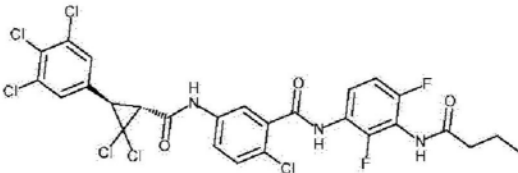
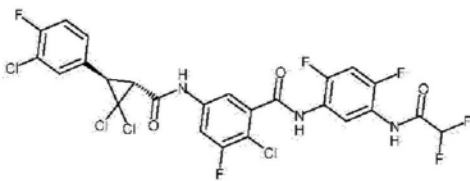
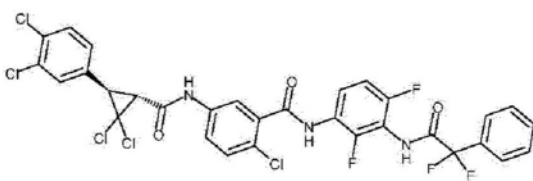
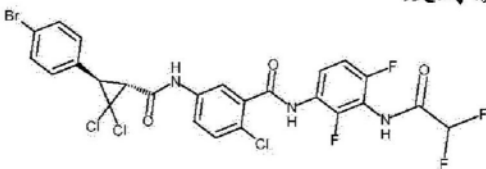
1170		1R, 3R
1171		1R, 3R
1172		1R, 3R
1173		1R, 3R
1174		1R, 3R

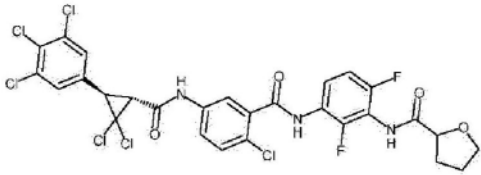
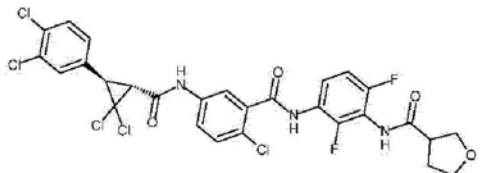
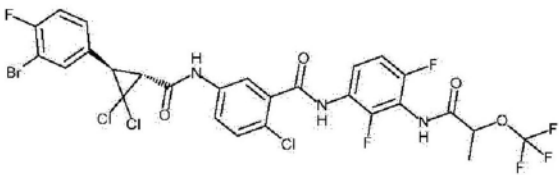
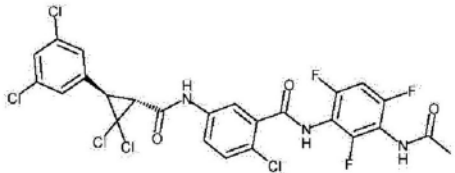
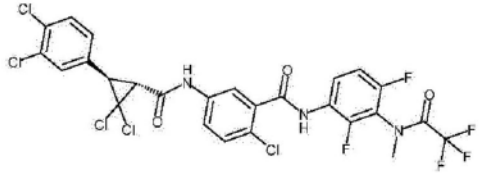
1175		1R, 3R
1176		1R, 3R
1177		1R, 3R
1178		1R, 3R
1179		1R, 3R

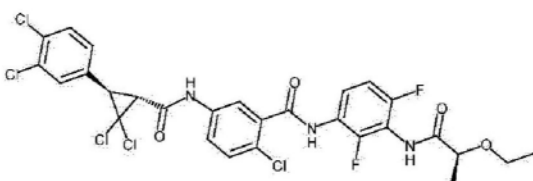
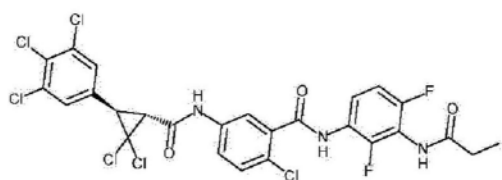
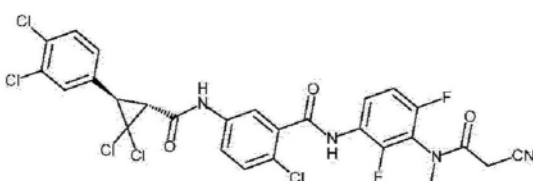
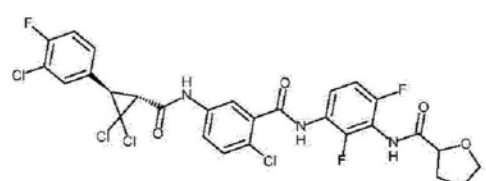
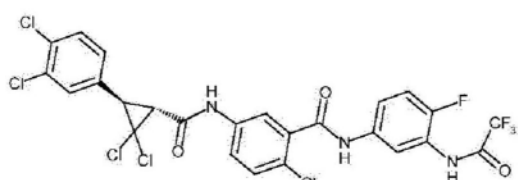
1180	及对映异构体 	外消旋体
1181	及对映异构体 	外消旋体
1182		1R, 3R
1183		1R, 3R
1184		1R, 3R

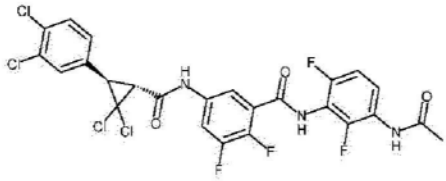
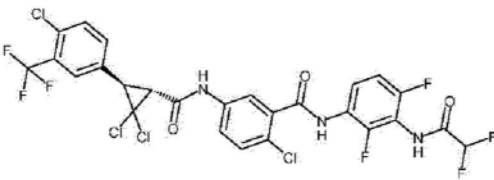
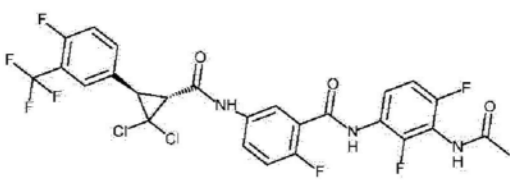
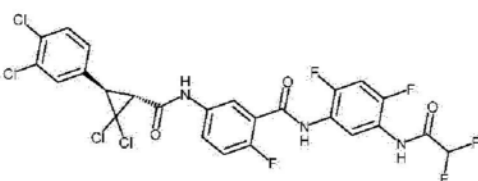
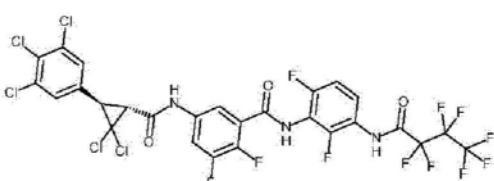
1185		1R, 3R
1186	及对映异构体 	外消旋体
1187		1R, 3R
1188		1R, 3R
1189		1R, 3R

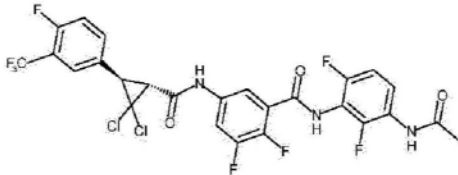
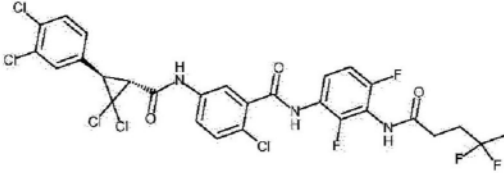
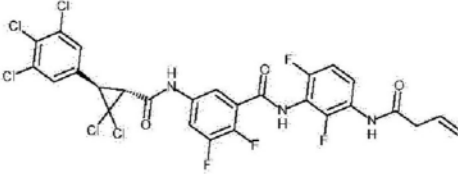
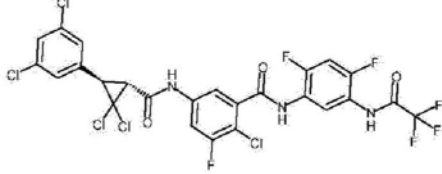
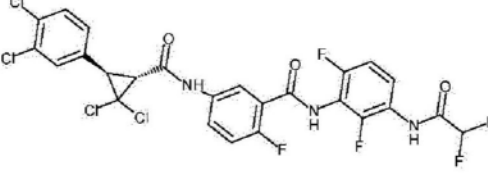
1190		1R, 3R
1191		1R, 3R
1192		1R, 3R
1193	及对映异构体 	外消旋体
1194		1R, 3R

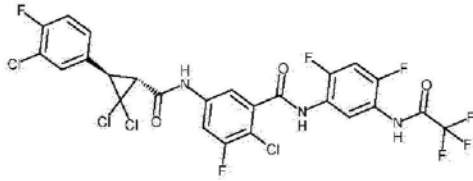
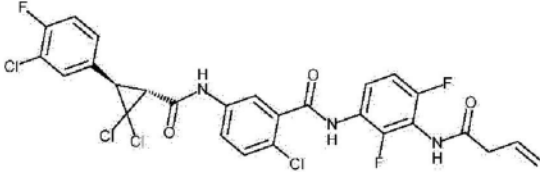
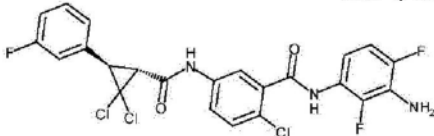
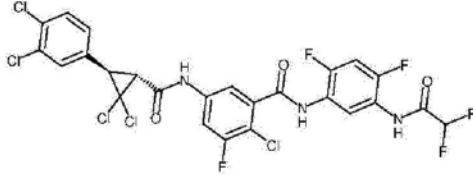
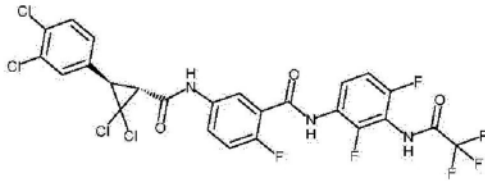
1195	及对映异构体 	外消旋体
1196		1R, 3R
1197		1R, 3R
1198		1R, 3R
1199	及对映异构体 	外消旋体

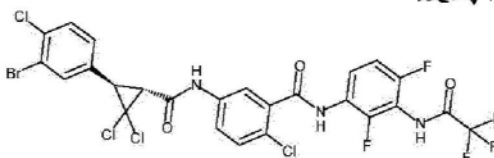
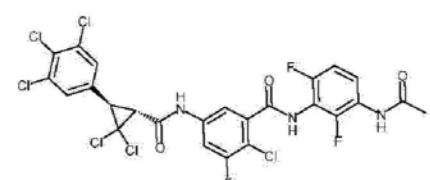
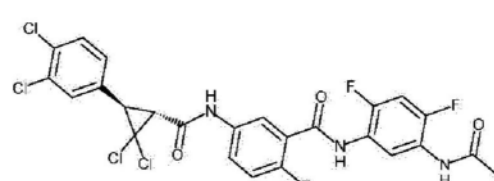
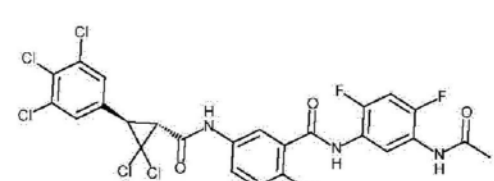
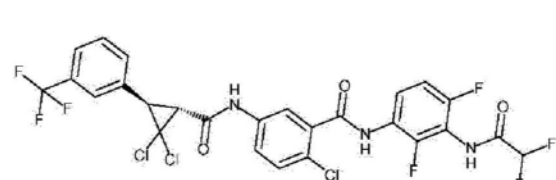
1205		1R, 3R
1206		1R, 3R
1207		1R, 3R
1208		1R, 3R
1209		1R, 3R

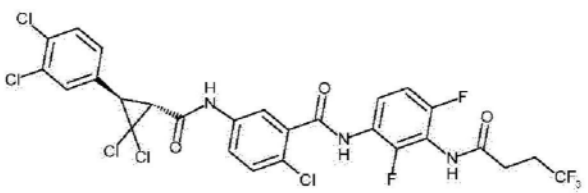
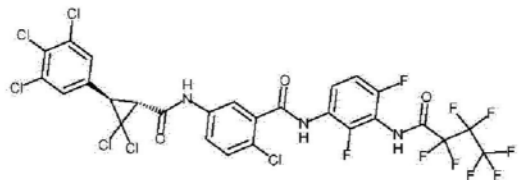
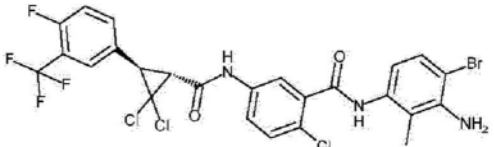
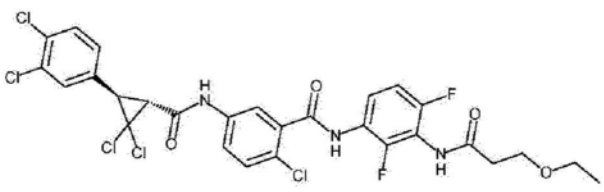
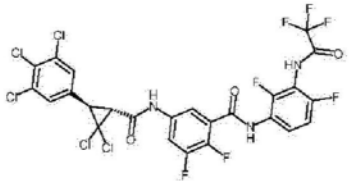
1210		1R, 3R
1211		1R, 3R
1212		1R, 3R
1213		1R, 3R
1214		1R, 3R

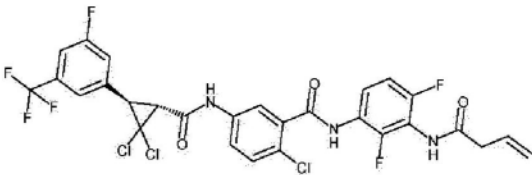
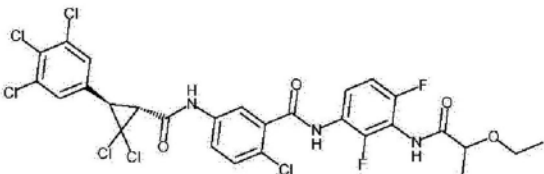
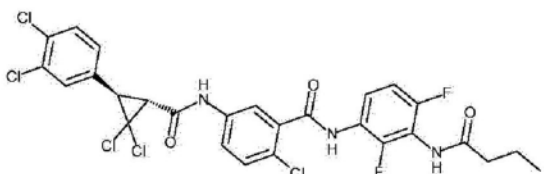
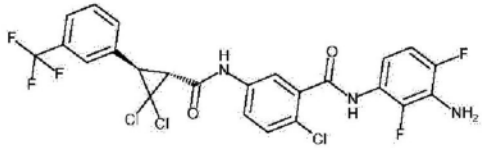
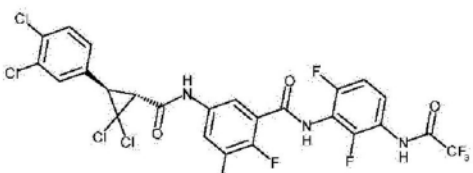
1215		1R, 3R
1216		1R, 3R
1217		1R, 3R
1218		1R, 3R
1219		1R, 3R

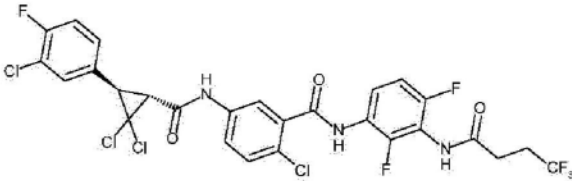
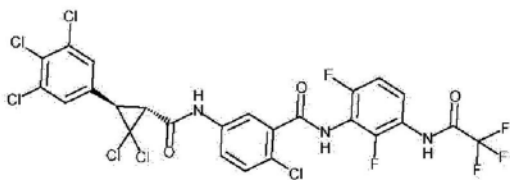
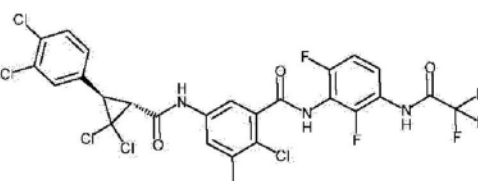
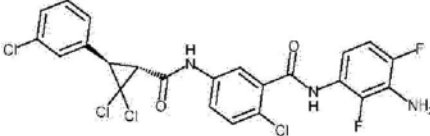
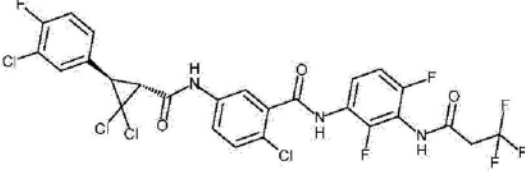
1220		1R, 3R
1221		1R, 3R
1222		1R, 3R
1223		1R, 3R
1224		1R, 3R

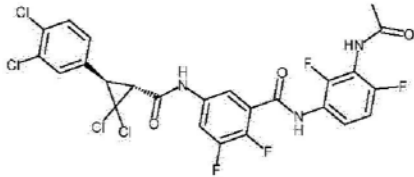
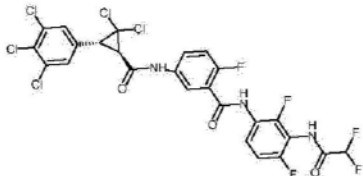
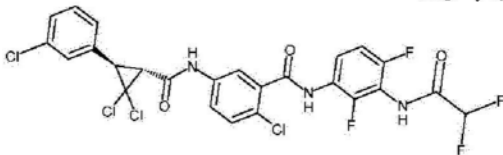
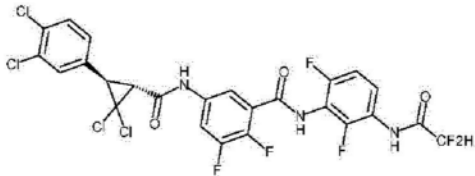
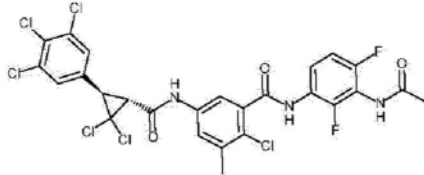
1225		1R, 3R
1226		1R, 3R
1227	及对映异构体 	外消旋体
1228		1R, 3R
1229		1R, 3R

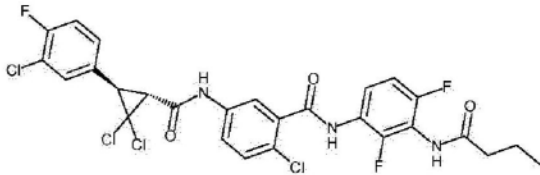
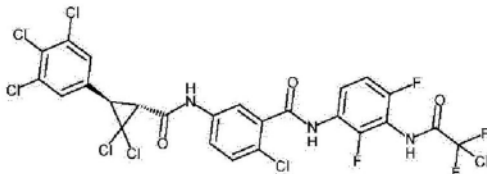
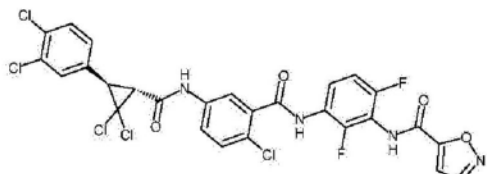
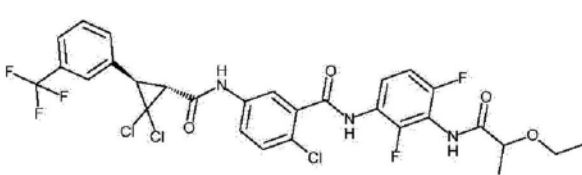
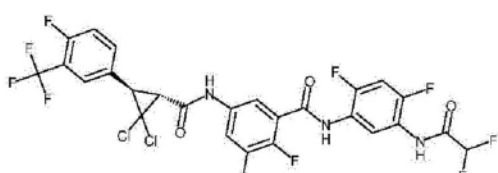
1230	及对映异构体 	外消旋体
1231		1R, 3R
1232		1R, 3R
1233		1R, 3R
1234		1R, 3R

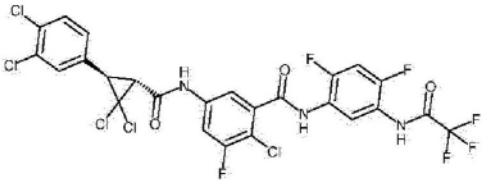
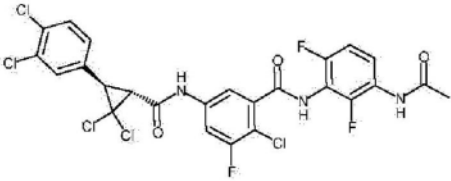
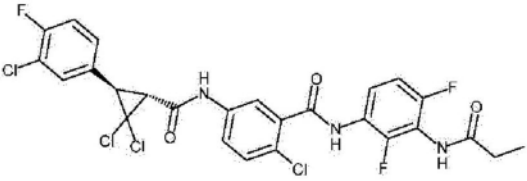
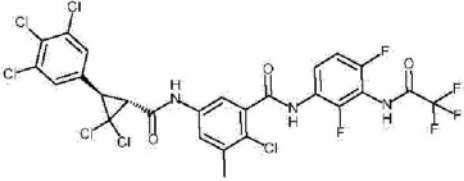
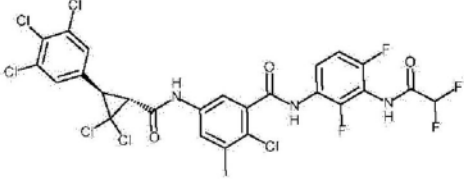
1235		1R, 3R
1236		1R, 3R
1237		1R, 3R
1238		1R, 3R
1239		1R, 3R

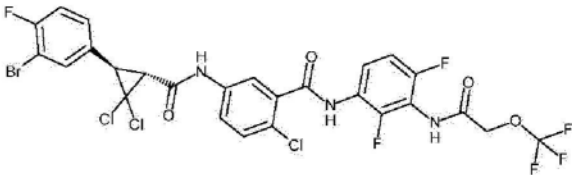
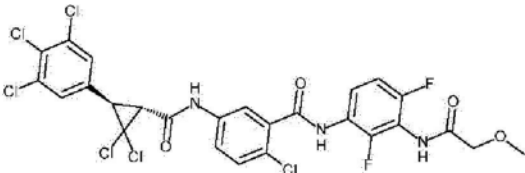
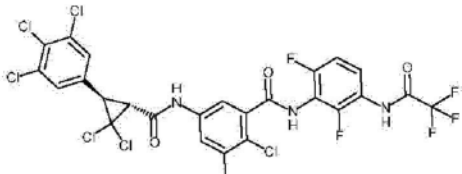
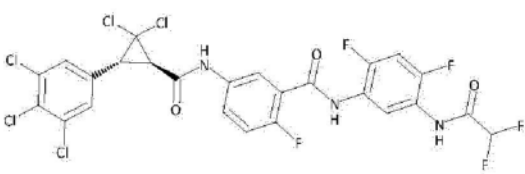
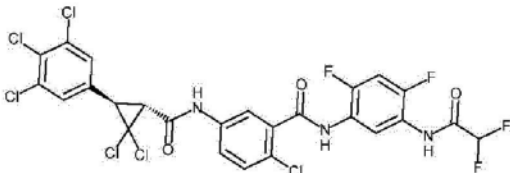
1240		1R, 3R
1241		1R, 3R
1242		1R, 3R
1243		1R, 3R
1244		1R, 3R

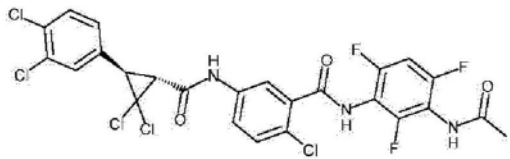
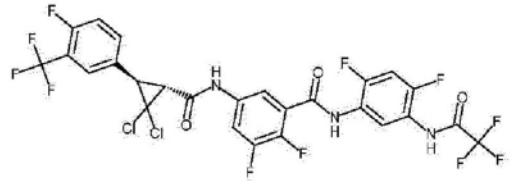
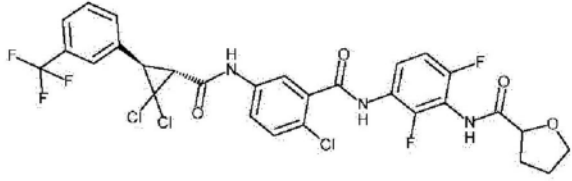
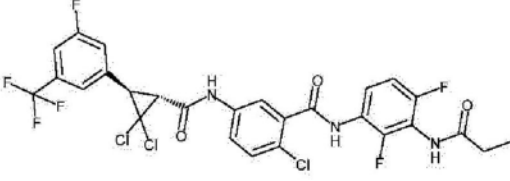
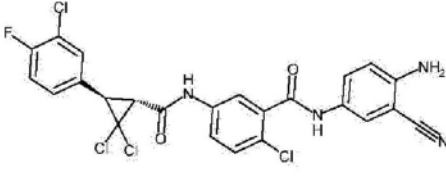
1245		1R, 3R
1246		1R, 3R
1247		1R, 3R
1248	及对映异构体 	外消旋体
1249		1R, 3R

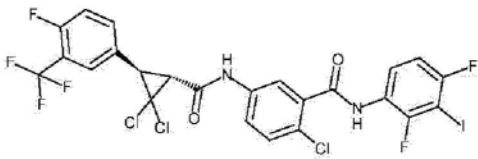
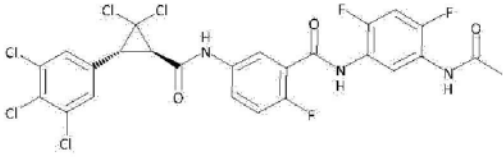
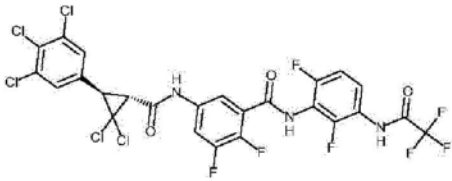
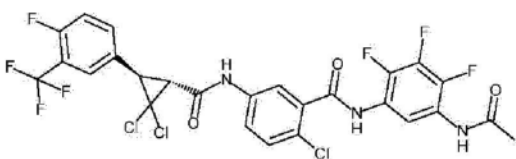
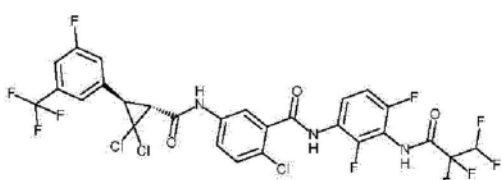
1250		1R, 3R
1251		1R, 3R
1252	及对映异构体 	外消旋体
1253		1R, 3R
1254		1R, 3R

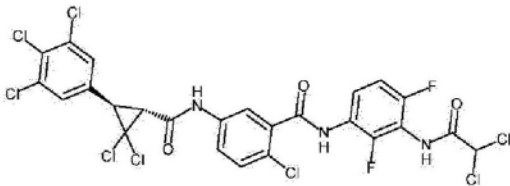
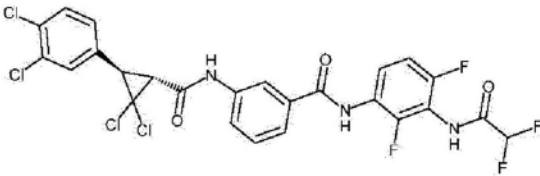
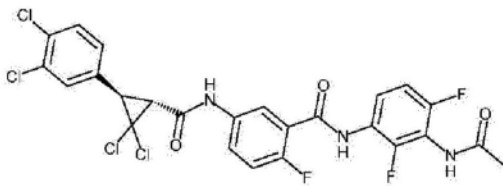
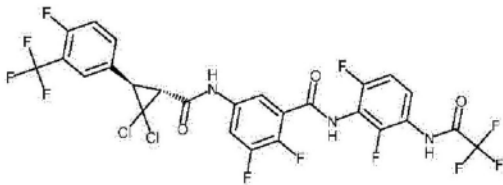
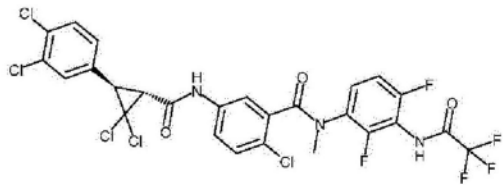
1255		1R, 3R
1256		1R, 3R
1257		1R, 3R
1258		1R, 3R
1259		1R, 3R

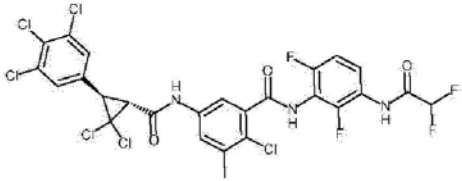
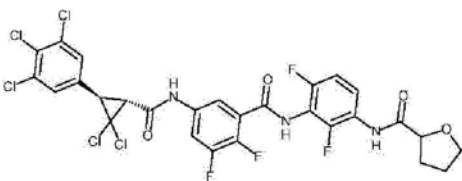
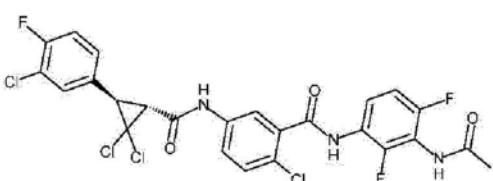
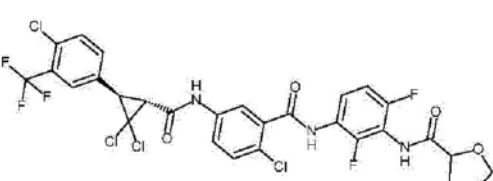
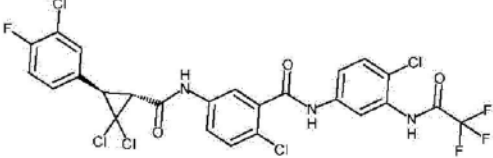
1260		1R, 3R
1261		1R, 3R
1262		1R, 3R
1263		1R, 3R
1264		1R, 3R

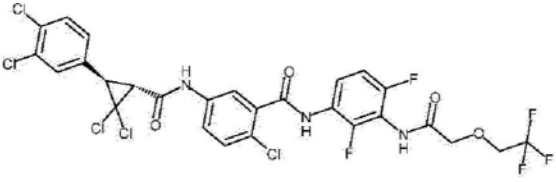
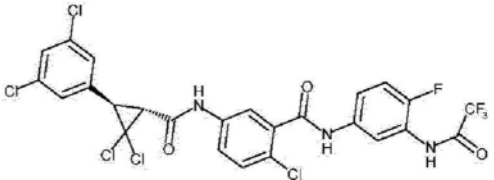
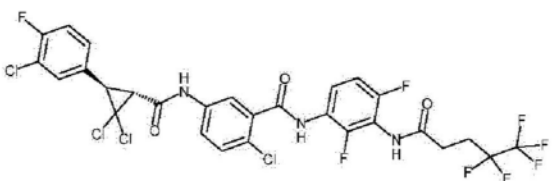
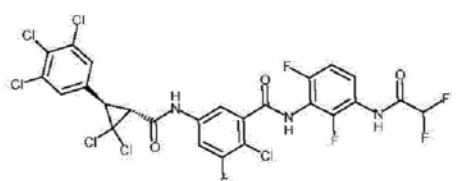
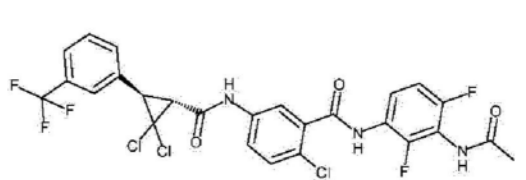
1265		1R, 3R
1266		1R, 3R
1267		1R, 3R
1268		1R, 3R
1269		1R, 3R

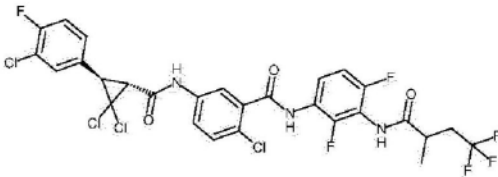
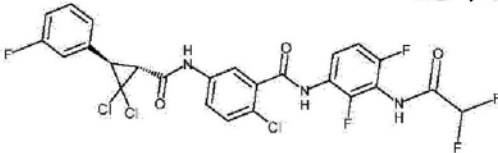
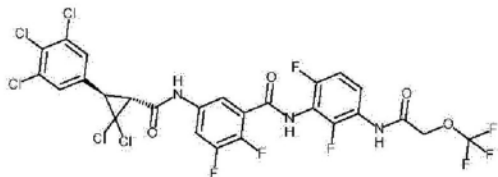
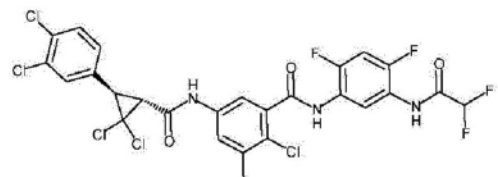
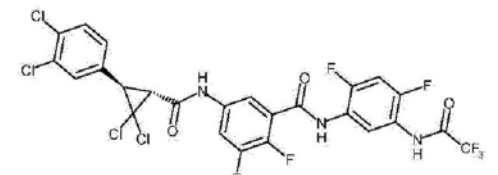
1270		1R, 3R
1271		1R, 3R
1272		1R, 3R
1273		1R, 3R
1274	及对映异构体 	外消旋体

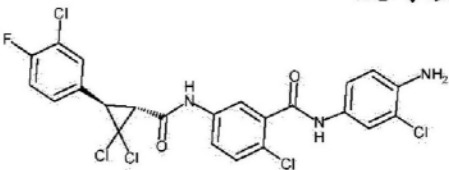
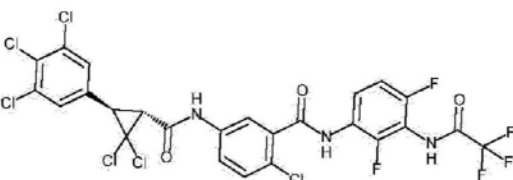
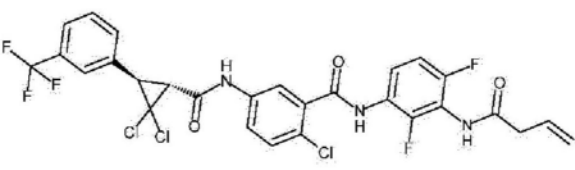
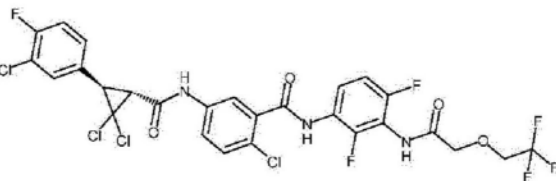
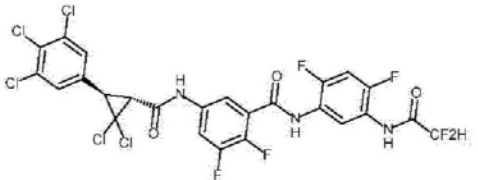
1275		1R, 3R
1276		1R, 3R
1277		1R, 3R
1278		1R, 3R
1279		1R, 3R

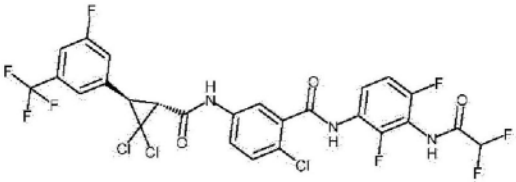
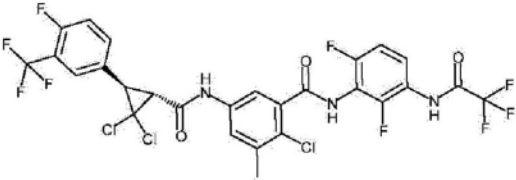
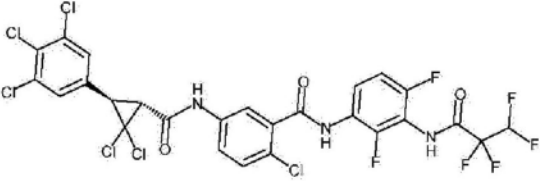
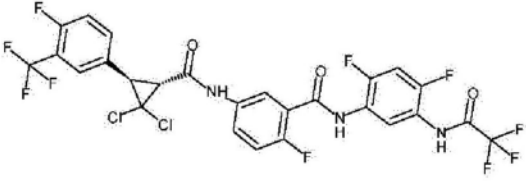
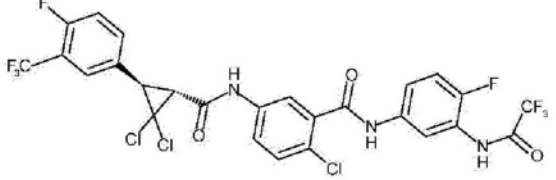
1280		1R, 3R
1281		1R, 3R
1282		1R, 3R
1283		1R, 3R
1284		1R, 3R

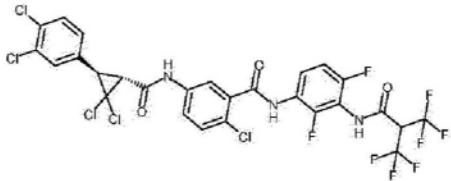
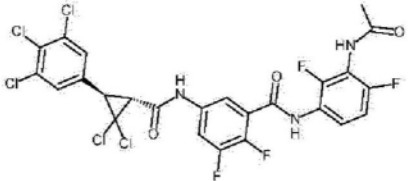
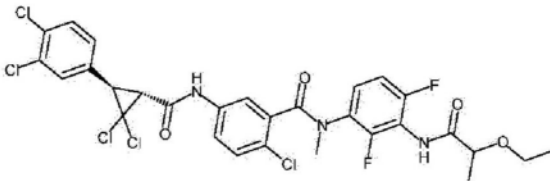
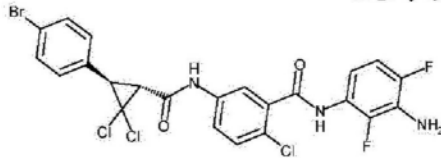
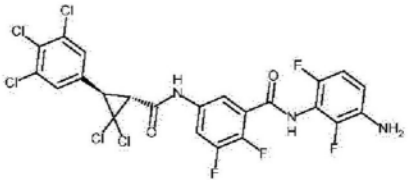
1285		1R, 3R
1286		1R, 3R
1287		1R, 3R
1288		1R, 3R
1289	及对映异构体 	外消旋体

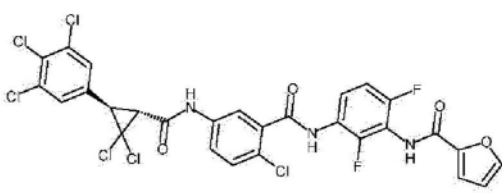
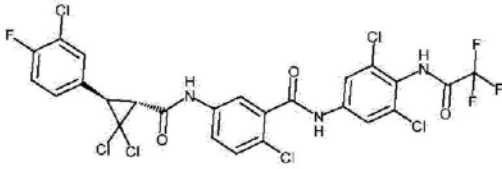
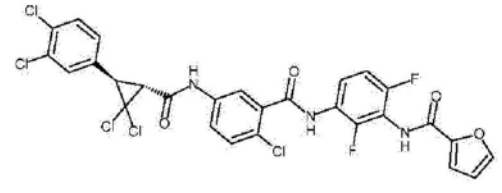
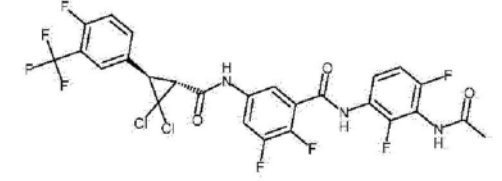
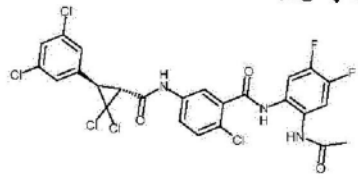
1290		1R, 3R
1291		1R, 3R
1292		1R, 3R
1293		1R, 3R
1294		1R, 3R

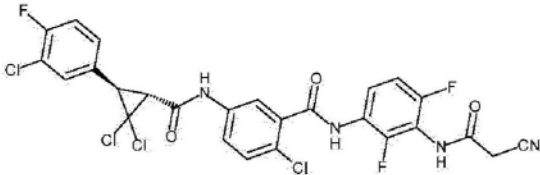
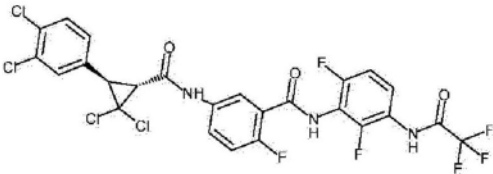
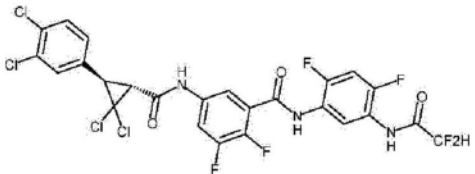
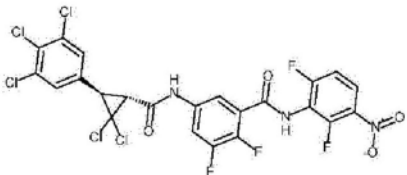
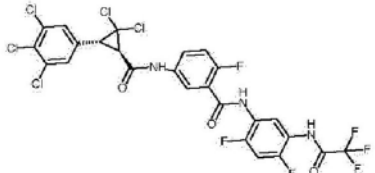
1295		1R, 3R
1296	及对映异构体 	外消旋体
1297		1R, 3R
1298		1R, 3R
1299		1R, 3R

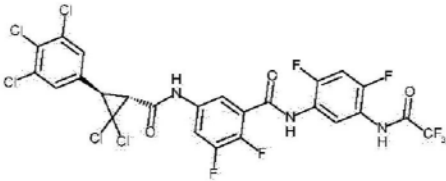
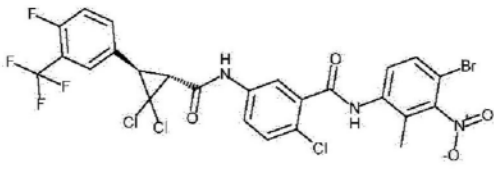
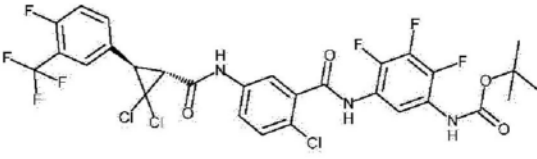
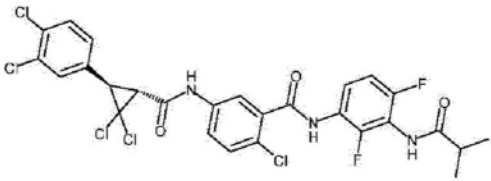
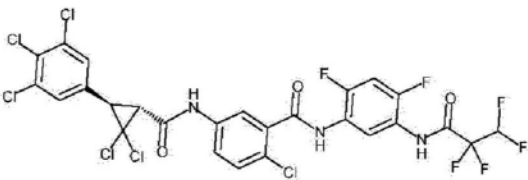
1300	及对映异构体 	外消旋体
1301		1R, 3R
1302		1R, 3R
1303		1R, 3R
1304		1R, 3R

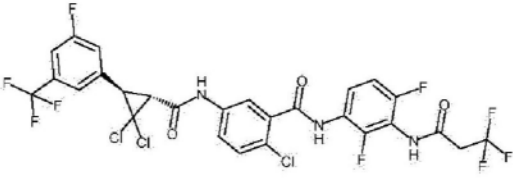
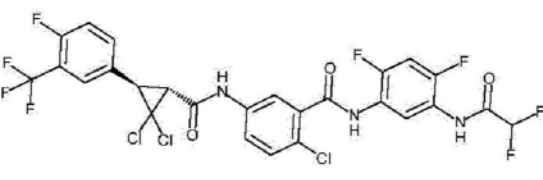
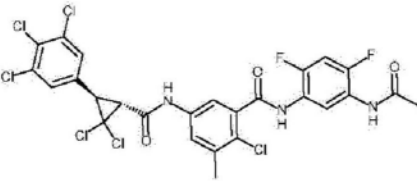
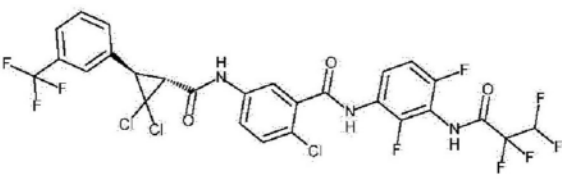
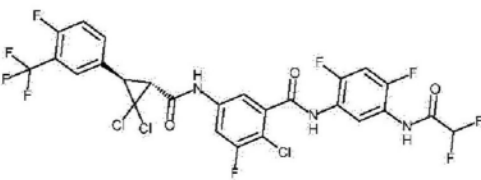
1305		1R, 3R
1306		1R, 3R
1307		1R, 3R
1308		1R, 3R
1309		1R, 3R

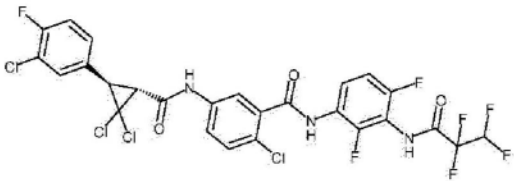
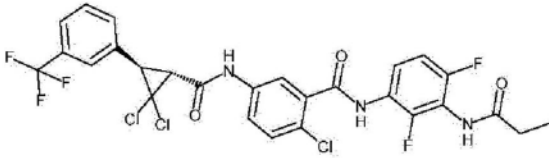
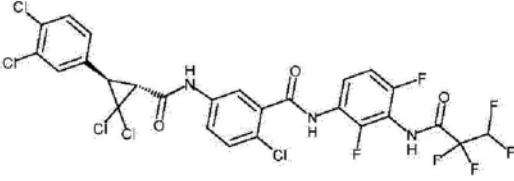
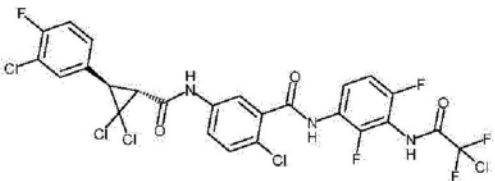
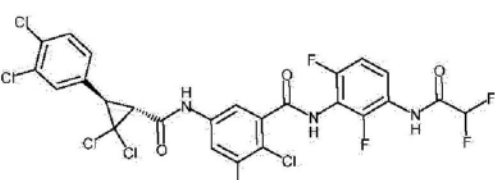
1310		1R, 3R
1311		1R, 3R
1312		1R, 3R
1313	及对映异构体 	外消旋体
1314		1R, 3R

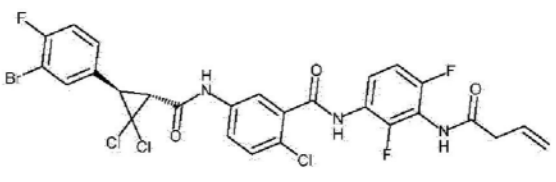
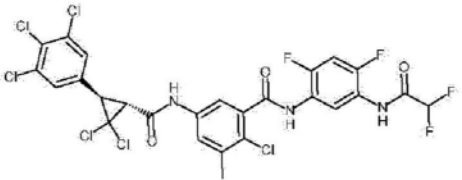
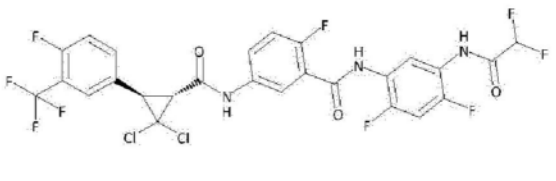
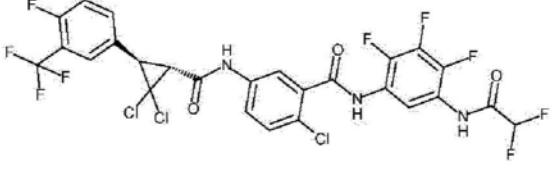
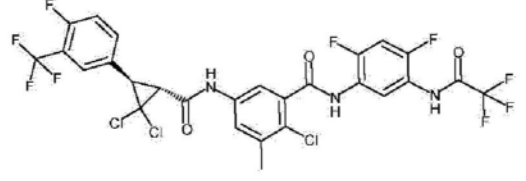
1320		1R, 3R
1321	及对映异构体 	外消旋体
1322		1R, 3R
1323		1R, 3R
1324	及对映异构体 	外消旋体

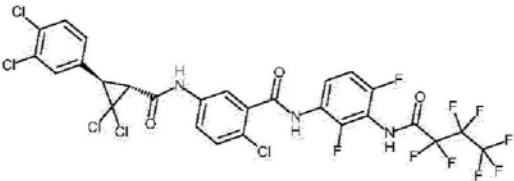
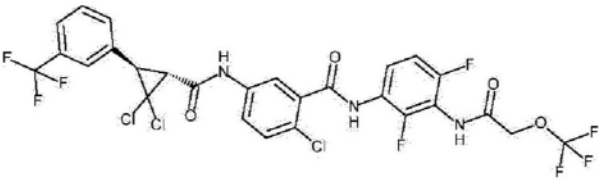
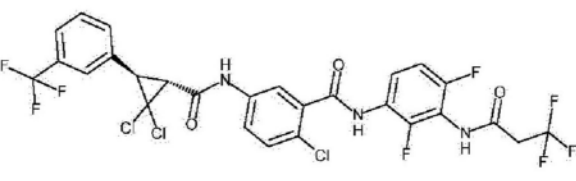
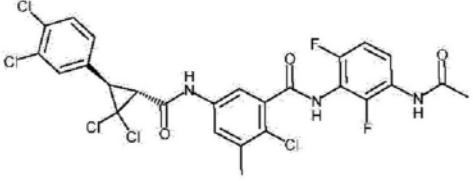
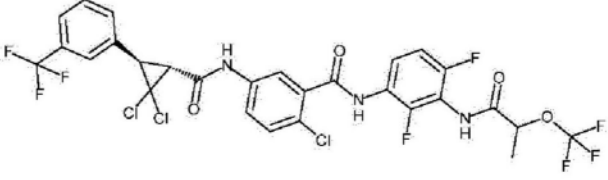
1325		1R, 3R
1326		1R, 3R
1327		1R, 3R
1328		1R, 3R
1329		1R, 3R

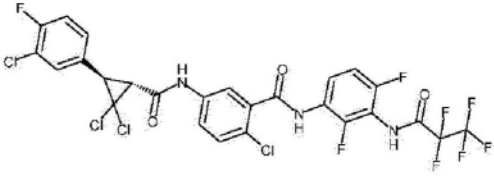
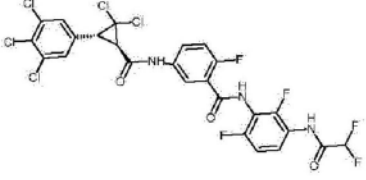
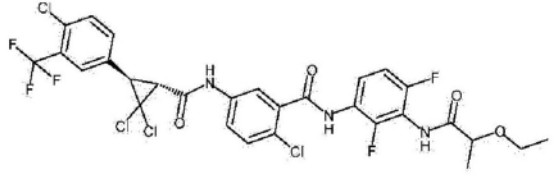
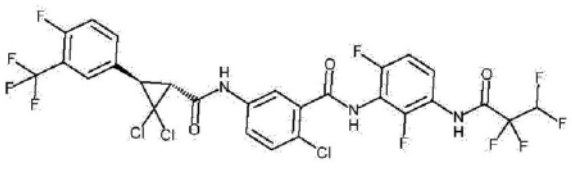
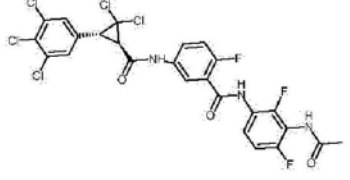
1330		1R, 3R
1331		1R, 3R
1332		1R, 3R
1333		1R, 3R
1334		1R, 3R

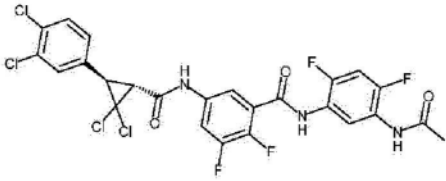
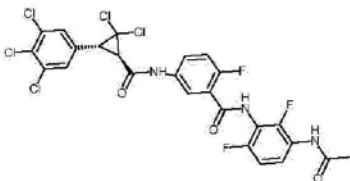
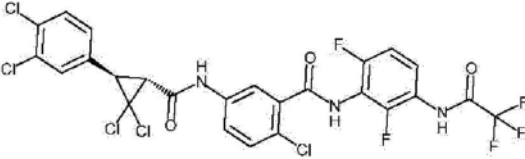
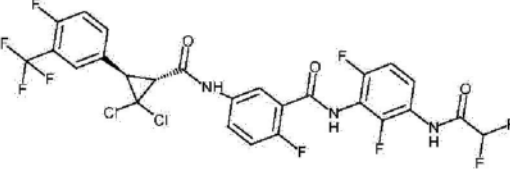
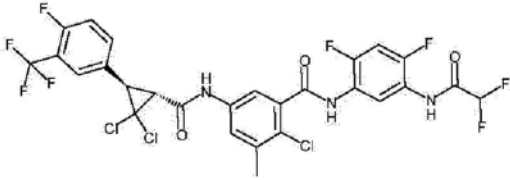
1335		1R, 3R
1336		1R, 3R
1337		1R, 3R
1338		1R, 3R
1339		1R, 3R

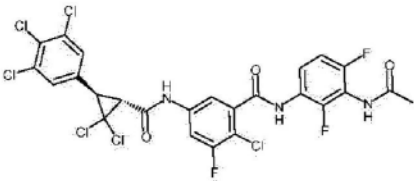
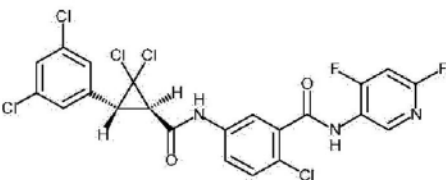
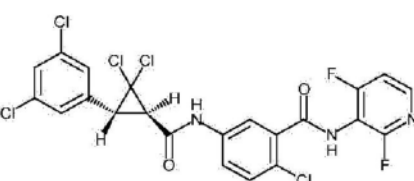
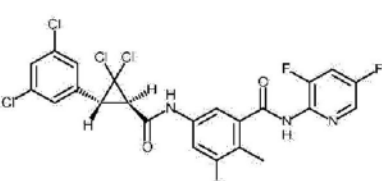
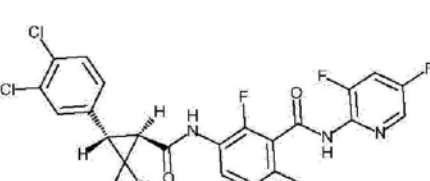
1340		1R, 3R
1341		1R, 3R
1342		1R, 3R
1343		1R, 3R
1344		1R, 3R

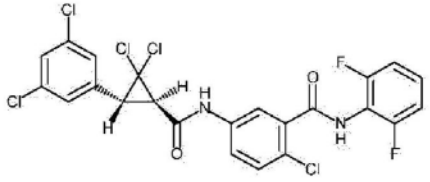
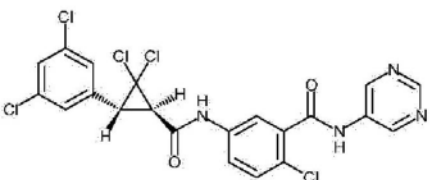
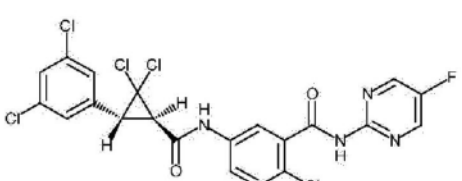
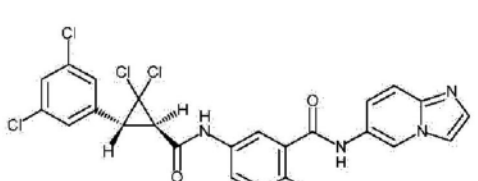
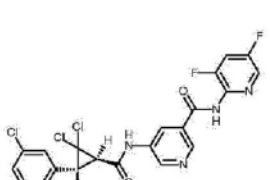
1345		1R, 3R
1346		1R, 3R
1347		1R, 3R
1348		1R, 3R
1349		1R, 3R

1350		1R, 3R
1351		1R, 3R
1352		1R, 3R
1353		1R, 3R
1354		1R, 3R

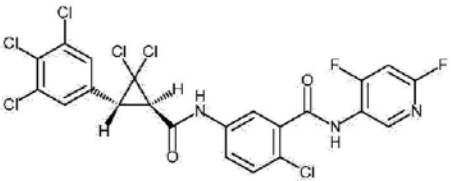
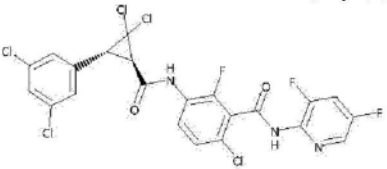
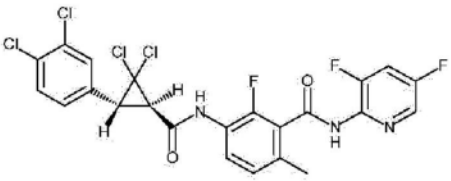
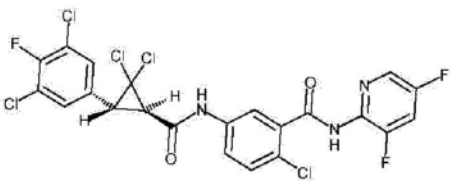
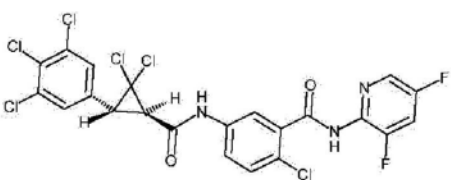
1355		1R, 3R
1356		1R, 3R
1357		1R, 3R
1358		1R, 3R
1359		1R, 3R

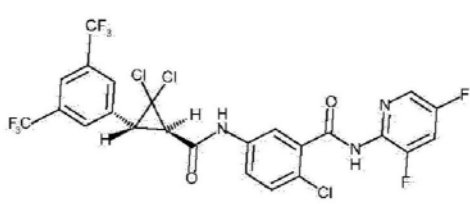
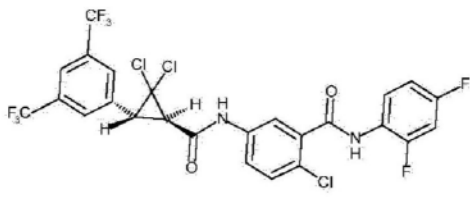
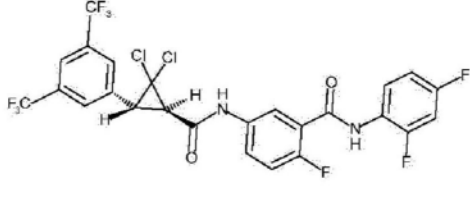
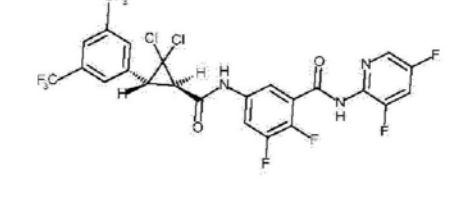
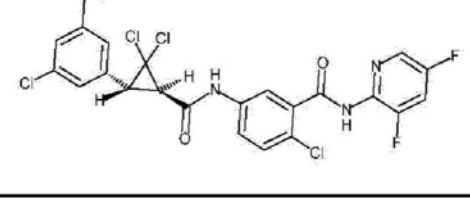
1360		1R, 3R
1361		1R, 3R
1362		1R, 3R
1363		1R, 3R
1364		1R, 3R

1365		1R, 3R
1366		1R,3R
1367		1R,3R
1368		1R,3R
1369		1S,3S

1370		1R,3R
1371		1R,3R
1372		1R,3R
1373		1R,3R
1374		1R,3R

1375		1S,3S
1376		1R,3R
1377		1R,3R
1378		1R,3R
1379		1R,3R

1380		1R,3R
1381	及对映异构体 	外消旋体
1382		1R,3R
1383		1R,3R
1384		1R,3R

1385		1R,3R
1386		1R,3R
1387		1R,3R
1388		1R,3R
1389		1R,3R

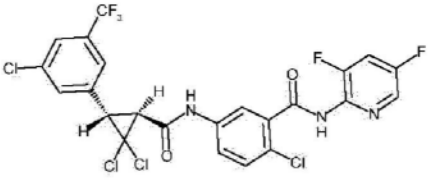
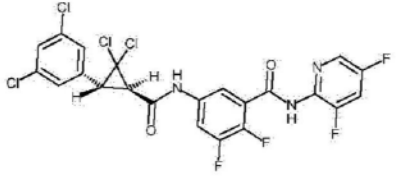
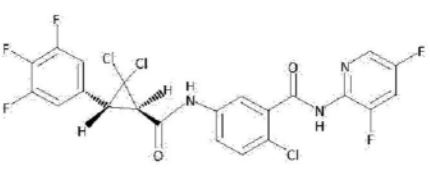
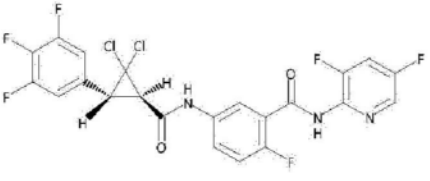
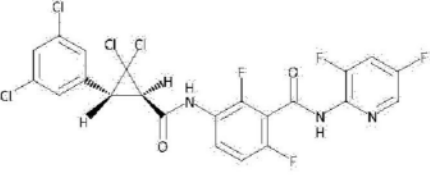
1390		1S,3S
1391		1R,3R
1392		1R,3R
1393		1R,3R
1394		1R,3R

图1