

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103641826 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 19

(21) 申请号 201310642995. 7

A01P 5/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 07. 11

(30) 优先权数据

60/962, 217 2007. 07. 27 US

(62) 分案原申请数据

200880100706. 8 2008. 07. 11

(71) 申请人 陶氏益农公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 本杰明·纽金特 安·拜西

乔纳森·巴布科克 马赛厄斯·奥伯

蒂莫西·马丁

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 封新琴

(51) Int. Cl.

C07D 417/12 (2006. 01)

A01N 43/78 (2006. 01)

A01P 7/04 (2006. 01)

A01P 7/02 (2006. 01)

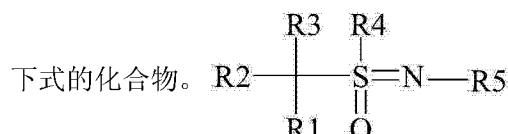
权利要求书2页 说明书65页

(54) 发明名称

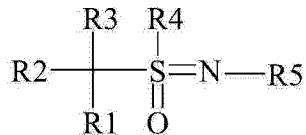
杀虫剂及其用途

(57) 摘要

在该文件中披露的发明涉及杀虫剂领域及其在防治害虫中的用途。具体地，本发明披露了具有

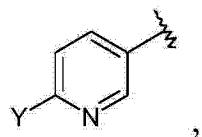


## 1. 具有下式的化合物



其中

R1 为



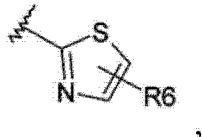
其中 Y 为卤素或 C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> 卤代烷基；

R2 为 H、烷基、卤素或卤代烷基；

R3 为 H、烷基、卤素或卤代烷基；

R4 为 C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> 烷基；以及

R5 为具有一个或多个 R6 的以下基团

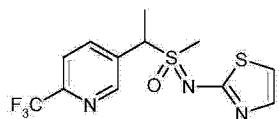


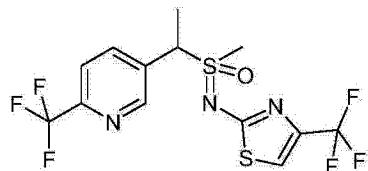
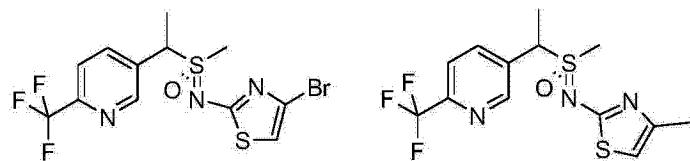
其中 R6 为 H、卤素、卤代烷基或硝基。

2. 防治害虫的方法，所述方法包括将权利要求 1 的化合物施用到期望进行害虫防治的区域，所述区域选自蔬菜作物、水果树和坚果树、葡萄藤、观赏植物、建筑物的内或外表面以及建筑物周围的土壤。

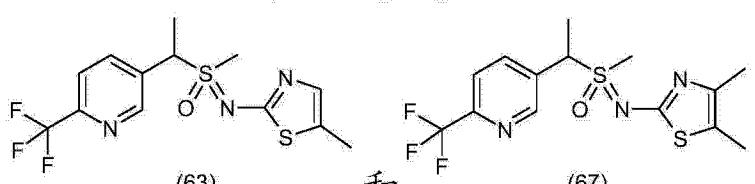
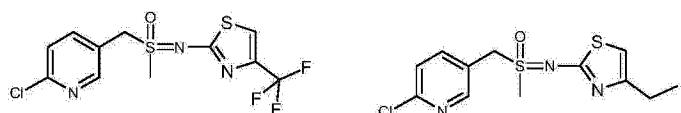
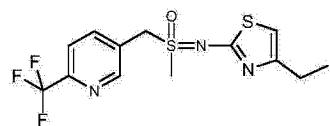
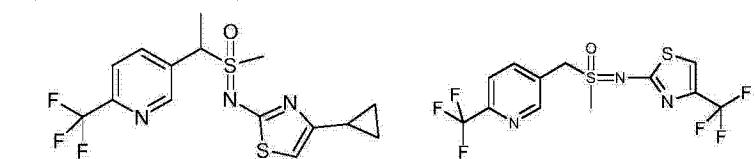
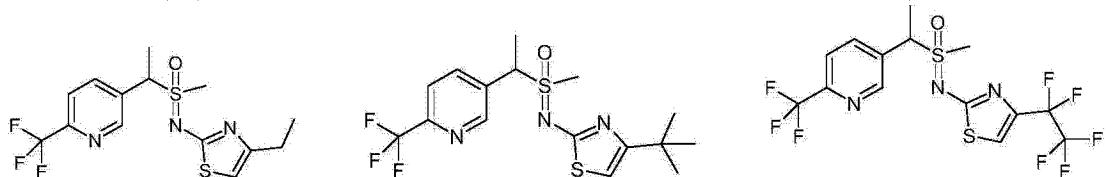
3. 一种组合物，其包含权利要求 1 的化合物与至少一种除草剂的混合物、与至少一种杀真菌剂的混合物或与至少一种除草剂和杀真菌剂的混合物。

4. 化合物，其选自：





(26)



(63)

和

(67)

。

## 杀虫剂及其用途

[0001] 本申请是基于申请日为 2008 年 7 月 11 日,优先权日为 2007 年 7 月 27 日,申请号为 200880100706.8 (PCT/US2008/069722),发明名称为:“杀虫剂及其用途”的专利申请的分案申请。

[0002] 对相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求 2007 年 7 月 27 提交的美国临时申请 60/962,217 的优先权,将其全部内容引入本申请作为参考。

### 技术领域

[0004] 在该文件中披露的发明涉及杀虫剂领域及其在防治害虫中的用途。

### 背景技术

[0005] 每年在世界各地害虫导致数百万人死亡。此外,存在一万种以上导致农业损失的害虫物种。这些农业损失每年总计达到几十亿美元。白蚁 (termite) 导致对各种结构如房屋的破坏。这些白蚁破坏损失每年总计达到几十亿美元。最终注意到的是,贮存的食物 (stored food) 中的多种害虫吃掉贮存食物并掺杂到这些贮存食物中。这些贮存食物损失每年总计达到几十亿美元,但更重要的是,这剥夺了人们所需要的食物。

[0006] 人们急需新的杀虫剂。昆虫对目前使用的杀虫剂形成耐药。数百种昆虫物种对一种或多种杀虫剂耐药。对一些较老的杀虫剂(例如 DDT、氨基甲酸酯类和有机磷酸酯类)形成耐药是公知的。但是,甚至对一些较新的杀虫剂也已经形成耐药。因此,需要新的杀虫剂,特别是需要具有新作用模式的杀虫剂。

[0007] 取代基(非穷举性列出)

[0008] 针对取代基(除了针对卤素)给出的实例是非穷举性的,并且不能解释为对本文件披露的本发明进行限制。

[0009] “烯基”表示由碳和氢组成的非环状的不饱和(至少一个碳-碳双键)的文化或非文化的取代基,例如,乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基和癸烯基。

[0010] “烯基氧基”表示进一步包含碳-氧单键的烯基,例如烯丙基氧基、丁烯基氧基、戊烯基氧基、己烯基氧基、庚烯基氧基、辛烯基氧基、壬烯基氧基和癸烯基氧基。

[0011] “烷基氧基”表示进一步包含碳-氧单键的烷基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、1-丁氧基、2-丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、壬氧基和癸氧基。

[0012] “烷基”表示由碳和氢组成的非环状的饱和的文化或非文化的取代基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、1-丁基、2-丁基、异丁基、叔丁基、戊基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。

[0013] “炔基”表示由碳和氢组成的非环状的不饱和(至少一个碳-碳三键和任何双键)的文化或非文化的取代基,例如,乙炔基、炔丙基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、

壬炔基和癸炔基。

[0014] “炔基氧基”表示进一步包含碳 – 氧单键的炔基,例如戊炔基氧基、己炔基氧基、庚炔基氧基、辛炔基氧基、壬炔基氧基和癸炔基氧基。

[0015] “芳基”表示由碳和氢组成的环状芳族取代基,例如苯基、萘基和联苯基。

[0016] “环烯基”表示由碳和氢组成的单环或多环不饱和(至少一个碳 – 碳双键)的取代基,例如,环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环癸烯基、降冰片烯基、二环[2.2.2]辛烯基、四氢萘基、六氢萘基和八氢萘基。

[0017] “环烯基氧基”表示进一步包含碳 – 氧单键的环烯基,例如,环丁烯基氧基、环戊烯基氧基、环己烯基氧基、环庚烯基氧基、环辛烯基氧基、环癸烯基氧基、降冰片烯基氧基和二环[2.2.2]辛烯基氧基。

[0018] “环烷基”表示由碳和氢组成的单环或多环饱和取代基,例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、降冰片基、二环[2.2.2]辛基和十氢萘基。

[0019] “环烷基氧基”表示进一步包含碳 – 氧单键的环烷基,例如,环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、环庚基氧基、环辛基氧基、环癸基氧基、降冰片基氧基和二环[2.2.2]辛基氧基。

[0020] “卤素”表示氟、氯、溴和碘。

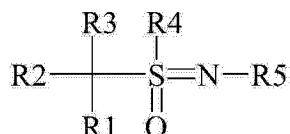
[0021] “卤代烷基”表示进一步包含一至最大可能数目的相同或不同的卤素的烷基,例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氯甲基、三氯甲基和1,1,2,2-四氟乙基。

[0022] “杂环基”表示可以是全部饱和、部分饱和或全部不饱和的环状取代基,其中所述环状结构含有至少一个碳和至少一个杂原子,其中所述杂原子为氮、硫或氧,例如,苯并呋喃基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基(benzoxo1y1)、苯并噻吩基、苯并噻唑基、噌啉基、呋喃基、吲哚基、咪唑基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啉基、噁唑基、酞嗪基、吡嗪基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基、1,2,3,4-四唑基、噻唑啉基、噻唑并苯并噁二唑基、噻唑基、噻吩基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-三唑基和1,2,4-三唑基。

## 发明内容

[0023] 本发明的化合物的通式如下

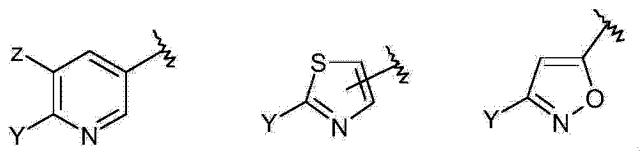
[0024]



[0025] 其中

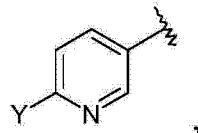
[0026]  $\text{R}^1$  为未取代的杂环基或取代的杂环基,其中所述未取代的杂环基或取代的杂环基,其中所述取代的杂环基具有一个或多个独立选自以下的取代基:烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基和杂环基;

- [0027]  $R^2$  为 H、烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基或杂环基；
- [0028]  $R^3$  为 H、烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基或杂环基；或者
- [0029]  $R^2$  和  $R^3$  可形成含有 3 个或更多个环原子的环，所述环任选包括 O 或 N 原子；
- [0030]  $R^2$  和  $R^4$  可形成含有 3 个或更多个环原子的环，所述环任选包括 O 或 N 原子；或者
- [0031]  $R^4$  为 H、烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基或杂环基；以及
- [0032]  $R^5$  为未取代的杂环基或取代的杂环基，其中所述取代的杂环基具有一个或多个独立选自以下的取代基：烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基、杂环基、 $-O^-$ （如  $\begin{array}{c} \text{N}^+ \\ \diagup \\ \diagdown \end{array} - \text{O}^-$ ）、CN、 $C_1-C_6$  烷基  $-O-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $C_1-C_6$  烷基  $-O-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基  $-$ 、 $C_1-C_6$  烷基硫基  $-C_1-\text{C}_6$  烷基  $-$  和  $\text{NO}_2$ ，
- [0033] 任选地，取代的杂环基上的取代基（其是可进一步被取代的）还被一个或多个独立选自以下的取代基取代：烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基、杂环基、CN、 $C_1-C_6$  烷基  $-O-\text{C}(=\text{O})-$  和  $\text{NO}_2$ 。
- [0034] 在本申请化合物的一个实施方案中， $R^1$  为取代的吡啶基。
- [0035] 在另一个实施方案中， $R^1$  为取代的吡啶基，其被一个或多个卤素取代。
- [0036] 在另一个实施方案中， $R^1$  为取代的吡啶基，其被一个或多个  $C_1-C_6$  卤代烷基取代。
- [0037] 在另一个实施方案中， $R^2$  为  $C_1-C_6$  烷基。
- [0038] 在另一个实施方案中， $R^2$  为 H。
- [0039] 在另一个实施方案中， $R^2$  和  $R^4$  形成  $C_3-C_6$  烷基桥。
- [0040] 在另一个实施方案中， $R^3$  为 H。
- [0041] 在另一个实施方案中， $R^4$  为  $C_1-C_6$  烷基。
- [0042] 在另一个实施方案中， $R^5$  为（单或多）取代的或未取代的苯并噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑基、噻唑基、噻唑并苯并噁二唑基和噻吩基，其中所述取代基独立选自卤素、 $\text{NO}_2$ 、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、芳基、苄基、CN、 $C_1-C_6$  烷基  $-O-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $C_1-C_6$  烷基氧基、 $-O^-$ 、取代的芳基、 $C_1-C_6$  烷基  $-O-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基  $-$ 、 $C_1-C_6$  环烷基、取代的杂环基、杂环基和  $C_1-C_6$  烷基硫基  $-C_1-\text{C}_6$  烷基  $-$ 。
- [0043] 在本发明的另一个实施方案中，
- [0044]  $R^1$  为
- [0045]

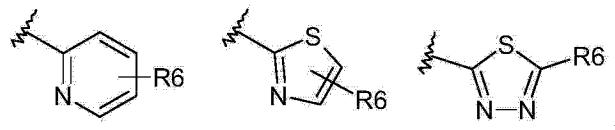


- [0046] 其中 Y 为烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基和杂环基，以及 Z 为 H、卤素、叠氮基、烷基、烷基氧基、卤代烷基、卤代烷基氧基、芳基或杂环基，

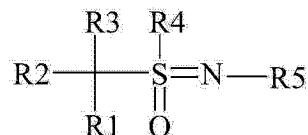
- [0047]  $R^2$  为 H、烷基、卤素或卤代烷基；  
 [0048]  $R^3$  为 H、烷基、卤素或卤代烷基；或者  
 [0049]  $R^2$  和  $R^3$  可形成含有 3 个或更多个环原子的环，所述环任选包括 O 或 N 原子；  
 [0050]  $R^4$  为 H、烷基、卤素或卤代烷基；以及  
 [0051]  $R^5$  为未取代的杂环基或取代的杂环基，其中所述取代的杂环基具有一个或多个独立选自以下的取代基：烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基和杂环基。  
 [0052] 在本发明的另一个实施方案中，  
 [0053]  $R^1$  为  
 [0054]



- [0055] 其中 Y 为卤素或  $C_1-C_4$  卤代烷基；  
 [0056]  $R^2$  为 H、烷基、卤素或卤代烷基；  
 [0057]  $R^3$  为 H、烷基、卤素或卤代烷基；  
 [0058]  $R^4$  为  $C_1-C_4$  烷基；以及  
 [0059]  $R^5$  为具有一个或多个  $R_6$  的以下基团  
 [0060]



- [0061] 其中  $R_6$  为 H、卤素、卤代烷基或硝基。  
 [0062] 在以上实施方案中，碳原子的数目可发生宽泛的变化，例如， $C_1-C_{20}$ 、 $C_1-C_{10}$ 、 $C_1-C_6$ 、 $C_1-C_3$ 、 $C_2-C_{20}$ 、 $C_2-C_{10}$ 、 $C_2-C_6$ 、 $C_3-C_6$ 、 $C_3-C_8$ ，以及这些范围内的每个数。  
 [0063] 本发明包括以下内容：  
 [0064] 实施方式 1. 具有下式的化合物  
 [0065]



- [0066] 其中  
 [0067]  $R^1$  为未取代的杂环基或取代的杂环基，其中所述取代的杂环基具有一个或多个独立选自以下的取代基：烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基和杂环基；  
 [0068]  $R^2$  为氢、烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基或杂环基；  
 [0069]  $R^3$  为氢、烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基或杂环基；或者

[0070]  $R^2$  和  $R^3$  可形成含有 3 个或更多个环原子的环, 所述环任选包括 0 或 N 原子;

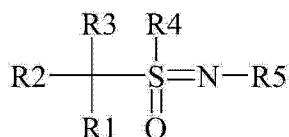
[0071]  $R^4$  为氢、烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基、杂环基, 或当  $R^4$  和  $R^1$  连在一起形成 4、5 或 6 元环时,  $R^4$  为  $-(CH_2)-$ ;

[0072]  $R^5$  为未取代的杂环基或取代的杂环基, 其中所述取代的杂环基具有一个或多个独立选自以下的取代基: 烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基、杂环基和  $-O^-$ 。

[0073] 实施方式 2. 防治害虫的方法, 所述方法包括将实施方式 1 的化合物施用到期望进行害虫防治的区域。

[0074] 实施方式 3. 具有下式的化合物

[0075]



[0076] 其中

[0077]  $R^1$  为未取代的杂环基或取代的杂环基, 其中所述取代的杂环基具有一个或多个独立选自以下的取代基: 烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基和杂环基;

[0078]  $R^2$  为 H、烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基或杂环基;

[0079]  $R^3$  为 H、烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基或杂环基; 或者

[0080]  $R^2$  和  $R^3$  可形成含有 3 个或更多个环原子的环, 所述环任选包括 0 或 N 原子;

[0081]  $R^2$  和  $R^4$  可形成含有 3 个或更多个环原子的环, 所述环任选包括 0 或 N 原子; 或者

[0082]  $R^4$  为 H、烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基或杂环基; 以及

[0083]  $R^5$  为未取代的杂环基或取代的杂环基, 其中所述取代的杂环基具有一个或多个独立选自以下的取代基: 烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基、杂环基、 $-O^-$ 、CN、 $C_1-C_6$  烷基  $-O-C(=O)-$ 、 $C_1-C_6$  烷基  $-O-C_1-C_6$  烷基  $-$ 、 $C_1-C_6$  烷基硫基  $-C_1-C_6$  烷基  $-$  和  $NO_2$ ,

[0084] 任选地, 取代的杂环基上的取代基(其是可进一步被取代的)还被一个或多个独立选自以下的取代基取代: 烯基、烯基氧基、烷基氧基、烷基、炔基、炔基氧基、芳基、环烯基、环烯基氧基、环烷基、环烷基氧基、卤素、卤代烷基、杂环基、CN、 $C_1-C_6$  烷基  $-O-C(=O)-$  和  $NO_2$ 。

[0085] 实施方式 4. 防治害虫的方法, 所述方法包括将实施方式 3 的化合物施用到期望进行害虫防治的区域。

[0086] 实施方式 5. 一种方法, 其包括将实施方式 3 的化合物施用到场所以便对线虫门或节肢动物门的害虫进行防治。

[0087] 实施方式 6. 一种方法, 其包括将实施方式 3 的化合物施用到场所以便对蛛形纲、综合纲或昆虫纲的害虫进行防治。

[0088] 实施方式 7. 一种方法,其包括将实施方式 3 的化合物施用到场所以便对以下种类的害虫进行防治:鞘翅目、革翅目、脉翅目、双翅目、半翅目、同翅目、膜翅目、等翅目、鳞翅目、食毛目、直翅目、虱目、蚤目、缨翅目、缨尾目、螨目、线虫纲或综合纲。

[0089] 实施方式 8. 一种组合物,其包含实施方式 3 的化合物与至少一种杀虫剂的混合物。

[0090] 实施方式 9. 一种组合物,其包含实施方式 1 的化合物与至少一种除草剂的混合物、与至少一种杀真菌剂的混合物或与至少一种除草剂和杀真菌剂的混合物。

[0091] 实施方式 10. 一种组合物,其包含实施方式 3 的化合物,以及至少一种以下物质:抗菌剂、杀菌剂、落叶剂、安全剂、增效剂、杀藻剂、引诱剂、干燥剂、信息素、防护剂、杀鸟剂、消毒剂、化学信息素或杀软体动物剂。

[0092] 实施方式 11. 一种组合物,其包含实施方式 3 的化合物,以及至少一种以下物质:乙酰胆碱酯酶抑制剂;钠通道调节剂;壳多糖生物合成抑制剂;GABA 门控氯化物通道拮抗剂;GABA 和谷氨酸门控氯化物通道激动剂;乙酰胆碱受体激动剂;MET I 抑制剂;Mg 刺激的 ATP 酶抑制剂;烟碱性乙酰胆碱受体;中肠膜破裂剂;或氧化磷酸化中断剂。

[0093] 实施方式 12. 一种组合物,其包含实施方式 3 的化合物,以及至少一种以下物质:胡椒基丁醚、增效醛、增效酯、增效菊、芝麻啉或亚砜。

[0094] 实施方式 13. 一种组合物,其包含呈以下形式的实施方式 3 的化合物:诱饵、浓缩乳液、粉剂、乳油、熏蒸剂、凝胶、颗粒、微囊形式、种子处理剂、悬浮浓缩物、悬浮乳液、片剂、水溶性液体、水可分散颗粒、可润湿粉末或超低体积溶液。

[0095] 实施方式 14. 将实施方式 3 的化合物施用于种子的方法。

[0096] 实施方式 15. 将实施方式 3 的化合物施用于种子的方法,所述种子已进行遗传转化以表达一种或多种特定属性。

[0097] 实施方式 16. 将实施方式 3 的化合物施用于经遗传转化的植物的方法,所述植物已进行遗传转化以表达一种或多种特定属性。

[0098] 实施方式 17. 将实施方式 3 的化合物口服给予或施用于动物的方法。

[0099] 实施方式 18. 一种方法,其包括将与实施方式 3 的化合物相关的数据提交至政府当局,以便得到有关包含实施方式 3 的化合物的产品的产品注册批准。

[0100] 这些化合物可通过本领域已知的任何方法制备,其实例表示于下文。

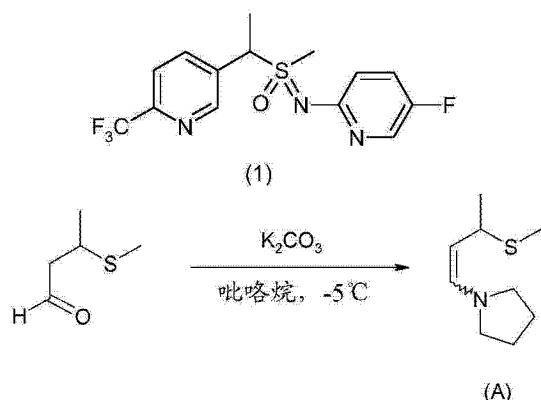
## 具体实施方式

[0101] 实施例

[0102] 所述实施例是出于阐述目的,而不应该被解释为将本文件披露的本发明限制为仅是在这些实施例中披露的实施方案。

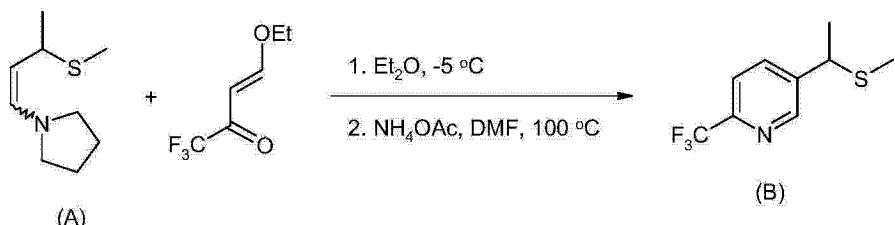
[0103] 实施例 I:3-[1-乙基(N-((5-氟)吡啶-2-基)-磺基肟基)(甲基)]-6-三氟甲基吡啶(1)的制备

[0104]



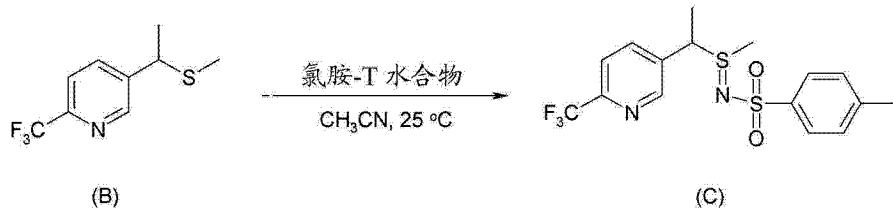
[0105] 在氮气下在-5℃历时10分钟向磁力搅拌的6.9g(0.05mol)无水碳酸钾于20ml新蒸馏的吡咯烷中的混悬液中滴加11.8g(0.01mol)3-甲硫基丁醛。历时3小时将反应混合物温热至室温,然后通过烧结玻璃漏斗过滤,用150ml无水乙醚充分洗涤残余物。在旋转蒸发仪上除去溶剂后,以90-95℃/1mm进行库格尔若蒸馏(Kugelrohr distillation),得到1-吡咯烷基-3-甲硫基-1-丁烯(A),其为几乎无色的液体,收率96%。

[0106]



[0107] 在-5℃在氮气下历时2分钟向磁力搅拌的1.68g(0.01mol)(E)-乙氧基-1,1,1-三氟-丁-3-烯-2-酮(EFTBO)于10ml无水乙醚中的溶液中滴加1.71g(0.01mol)1-吡咯烷基-3-甲硫基-1-丁烯(A)于2ml乙醚中的溶液。历时3小时将反应混合物温热至室温,其变为黄色。在旋转蒸发仪上除去溶剂后,加入10ml二甲基甲酰胺(DMF)和1.54g(0.02mol)乙酸铵。将反应混合物加热至100℃并保持2小时,使其冷却至室温,然后加到100ml乙醚和25ml饱和NaCl中。有机层用3x25ml饱和NaCl洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),然后除去溶剂,得到1.75g橙色油状物。进行柱色谱,用5%EtOAc/己烷洗脱,得到2-三氟甲基-5-(1-甲基硫基)乙基吡啶(B),41.4%收率。<sup>1</sup>H NMR 1.62(d, 3H, J=7), 1.94(s, 3H), 3.93(q, 1H, J=7), 7.67(d, 1H, J=8.2), 7.89(dd, 1H, J=8.2, 1.8), 8.66(d, 1H, J=1.8)。针对C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NS的计算值:C, 48.86; H, 4.56; N, 6.33; S, 14.49。观测值:C, 49.43; H, 4.69; N, 5.97; S, 15.47。

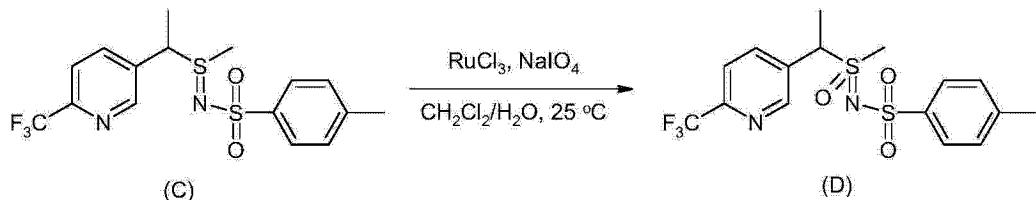
[0108]



[0109] 向 2-三氟甲基-5-(1-甲基硫基)乙基吡啶(B)(10g, 45mmol)于乙腈(350mL)中的溶液中加入氯胺-T(13.4g, 47mmol)。混合物搅拌过夜,然后加入乙酸乙酯(200mL)。粗

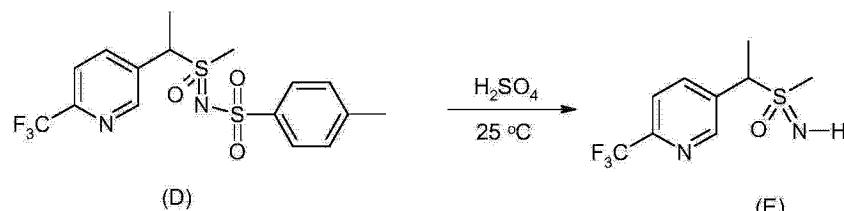
反应混合物然后通过硅胶填料(丙酮洗脱剂)并浓缩,得到硫亚胺(C),其为白色绒状固体,40%收率。LC-MS(ESI):针对 $C_{16}H_{17}F_3N_2O_2S_2$ 的计算值 $[M]^+$ ,390,观测值390.。

[0110]



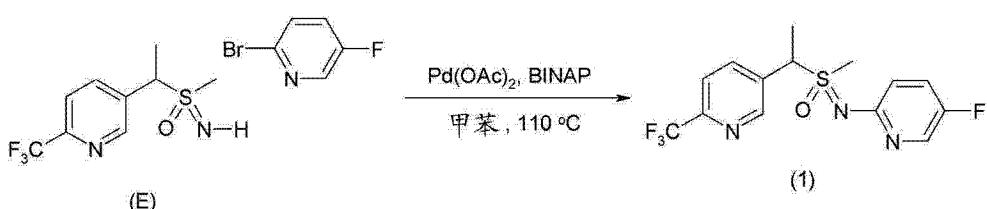
[0111] 在 $25\text{ }^\circ C$ 向 $NaIO_4$ (2.2g, 10mmol)于 $H_2O$ (18mL)中的溶液中先后加入 $CH_2Cl_2$ (18mL)和 $RuCl_3$ (29mg, 0.13mmol)。然后向深褐色混合物中加入硫亚胺(C)(2.0g, 5.1mmol)于 $CH_2Cl_2$ (16mL)中的溶液。将混合物搅拌3h,然后停止搅拌,使反应混合物静置,直到各层都确定。除去有机层,然后通过填充有沙子和氧化铝和硅藻土的多孔漏斗过滤(丙酮洗脱剂)。将滤液浓缩,得到碘基肟(D),其为白色固体,40%收率。LC-MS(ESI):针对 $C_{16}H_{18}F_3N_2O_3S_2$ 的计算值 $[M+H]^+$ ,407,观测值407。

[0112]



[0113] 将碘基肟(D)(1.0g, 2.5mmol)溶于浓 $H_2SO_4$ (15mL)中,然后搅拌6h。然后将粗反应混合物倒入含有冰的烧瓶中,缓慢加入固体 $NaHCO_3$ ,直到水层成为中性。水层用 $CH_2Cl_2$ 萃取,合并的有机萃取物经 $MgSO_4$ 干燥,并浓缩,得到5-[1-(甲基碘基肟基)乙基]-2-三氟甲基吡啶(E),其为白色固体,84%收率。LC-MS(ESI):针对 $C_9H_{11}F_3N_2OS$ 的计算值 $[M]^+$ ,252,观测值252。

[0114]

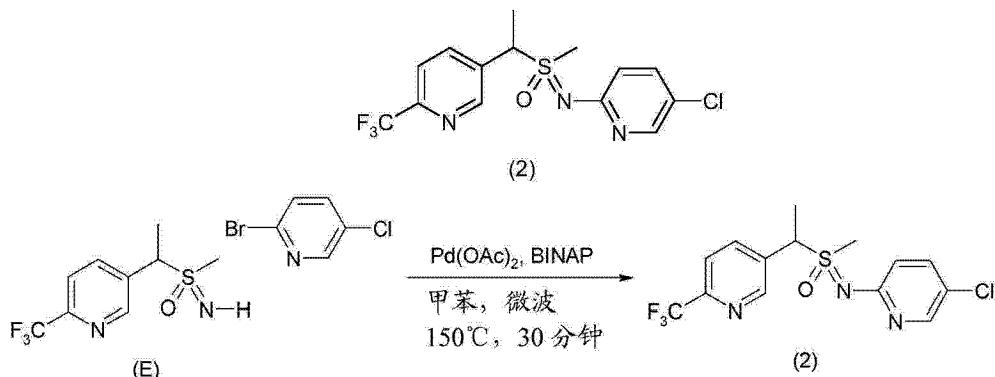


[0115] 向乙酸钯(II)(7mg, 0.03mmol)和rac-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘(30mg, 0.05mmol)于甲苯(3mL)中的混合物中加入2-溴-5-氟吡啶(119mg, 0.67mmol)、5-[1-(甲基碘基肟基)乙基]-2-三氟甲基吡啶(E)(200mg, 0.8mmol)和碳酸铯(310mg, 0.95mmol)。将混合物加热至 $110\text{ }^\circ C$ 过夜,然后将粗反应混合物通过硅藻土过滤,浓缩,然后经柱色谱(40%丙酮/60%己烷)纯化,得到3-[1-乙基(N-(5-氟)吡啶-2-基)-碘基肟基](甲基)-6-三氟-甲基吡啶(1),其为橙色油状物,52%收率,为1:1的非对映异构体的混合物。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (非对映异构体的混合物) 8.79(d, 1H), 8.78(d, 1H), 8.02-8.09(m, 4H), 7.74(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.24-7.29(m, 2H), 6.78(dd, 1H), 6.72(dd, 1H), 5.16(q, 1H), 5.07(q, 1H), 3.14(s, 3H), 3.06(s, 3H), 1.92(d, 3H), 1.89(d, 3H); LC-MS(ES

I) : 针对  $C_{14}H_{13}F_4N_3OS$  的计算值  $[M]^+$ , 348, 观测值 348。

[0116] 实施例 II : 3-[1-乙基(N-(5-氯)吡啶-2-基)-磺基肟基](甲基)-6-三氟甲基吡啶(2)的制备

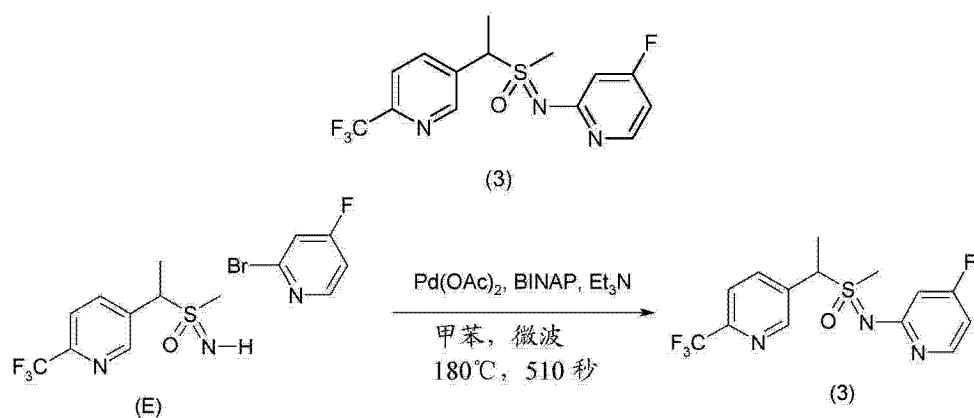
[0117]



[0118] 向乙酸钯(II)(2mg, 0.01mmol)和rac-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘(7.5mg, 0.01mmol)于甲苯(1mL)中的混合物中加入2-氯-5-氟吡啶(32mg, 0.17mmol)、5-[1-(甲基磺基肟基)乙基]-2-三氟甲基吡啶(E)(50mg, 0.2mmol)和碳酸铯(77mg, 0.24mmol)。将混合物在微波中在150°C加热30分钟,然后将粗反应混合物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)稀释,通过硅藻土过滤,浓缩并经柱色谱(SiO<sub>2</sub>, 40%丙酮/60%己烷)纯化,得到3-[1-乙基(N-(5-氯)吡啶-2-基)-磺基肟基](甲基)-6-三氟甲基吡啶(2),其为橙色油状物,99%收率,为1:1的非对映异构体的混合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(非对映异构体的混合物)8.75–8.80(m, 2H), 8.06–8.15(m, 4H), 7.74(m, 2H), 7.48(dd, 1H), 7.45(dd, 1H), 6.76(d, 1H), 6.70(d, 1H), 5.18(q, 1H), 5.08(q, 1H), 3.16(s, 3H), 3.08(s, 3H), 1.93(d, 3H), 1.90(d, 3H); LC-MS(ESI) : 针对  $C_{14}H_{14}ClF_3N_3OS$  的计算值  $[M+H]^+$ , 365, 观测值 365。

[0119] 实施例 III : 3-[1-乙基(N-(4-氟)吡啶-2-基)-磺基肟基](甲基)-6-三氟甲基吡啶(3)的制备

[0120]



[0121] 向甲苯(3ml)、乙酸钯(II)(0.007g, 0.032mmol)和rac-2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.029g, 0.048mmol)的溶液中加入5-[1-(甲基磺基肟基)乙基]-2-三氟甲基吡啶(E)(0.2g, 0.793mmol)、2-溴-4-氟吡啶(0.088g, 0.674mmol)、碳酸铯(0.309g, 0.951mol)和三乙胺(0.110ml, 0.793mmol)。将反应混合物在微波中在180°C加热510秒。将溶液浓缩至干,将深色固体悬浮于水中,然后用EtOAc(3x100ml)萃取。合并EtOAc

层, 干燥 ( $MgSO_4$ ), 过滤并浓缩至干。粗产物经硅胶柱色谱 (洗脱剂 : 50–60%  $EtOAc/己烷$ ) 纯化, 得到 3-[1-乙基 (N-(4-氟) 吡啶-2-基)-磺基肟基] (甲基)]-6-三氟甲基-吡啶 (3) 3:2 的非对映异构体的混合物, 其为黄色油状物 (0.036g, 15%)。 $^1H\ NMR(\delta, CDCl_3)$  : 8.8 (m, 2H), 8.1 (m, 4H), 7.7 (m, 2H), 6.5 (m, 4H), 5.1 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 1.9 (m, 6H);  $M+2H=349.2$ .

[0122] 表 1- 化合物

[0123]	化合物编号	结构	途径	鉴定

4		A	1:1 的两种非对映异构体混合物 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.79 (d, 2H), 8.07-8.19 (m, 4H), 7.72 (dd, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 6.82 (m, 4H), 5.31 (q, 1H), 5.18 (q, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.93 (d, 3H), 1.89 (d, 3H); LC-MS (ESI): 针对 C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> OS 的计算值, [M] <sup>+</sup> 329, 观测值 329.
5		A	1:1 的两种非对映异构体混合物 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.84 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.48 (dd, 2H), 8.28 (dd, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 6.82 (m, 2H), 4.99 (q, 1H), 4.95 (q, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.01 (d, 3H), 1.98 (d, 3H); LC-MS (ESI): 针对 C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> OS 的计算值 [M] <sup>+</sup> , 331, 观测值 331.
6		A	1:1 的两种非对映异构体混合物 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.81 (dd, 2H), 8.09-8.11 (m, 2H), 7.72-7.81 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 2H), 6.74-6.77 (m, 2H), 5.27 (q, 1H), 5.16 (q, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.97 (d, 3H), 1.93 (d, 3H); LC-MS (ESI) : 针对 C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub> 的计算值 [M] <sup>+</sup> , 335, 观测值 335.
[0124]			
7		B	1:1 的两种非对映异构体混合物 <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.10 (dd, 2H), 8.83 (dd, 2H), 8.30 (m, 2H), 8.12 (m, 2H), 7.79 (dd, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.11 (q, 1H), 5.08 (q, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 1.99 (d, 3H), 1.95 (d, 3H); LC-MS (ESI) : 针对 C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S 的计算值 [M] <sup>+</sup> , 375, 观测值 375.
8		A	3:2 非对映异构体的混合物 <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.81 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.3 (m, 4H), 8.1 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 6.8 (m, 2H), 4.6 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.9 (s, 3H), 2.9 (m, 3H); M+H=330.24.
9		C	3:2 非对映异构体的混合物 <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.8 (m, 2H), 8.1 (m, 4H), 7.7 (m, 2H), 6.5 (m, 4H), 5.2 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 2.0 (m, 6H); M+H=347.9

[0125]

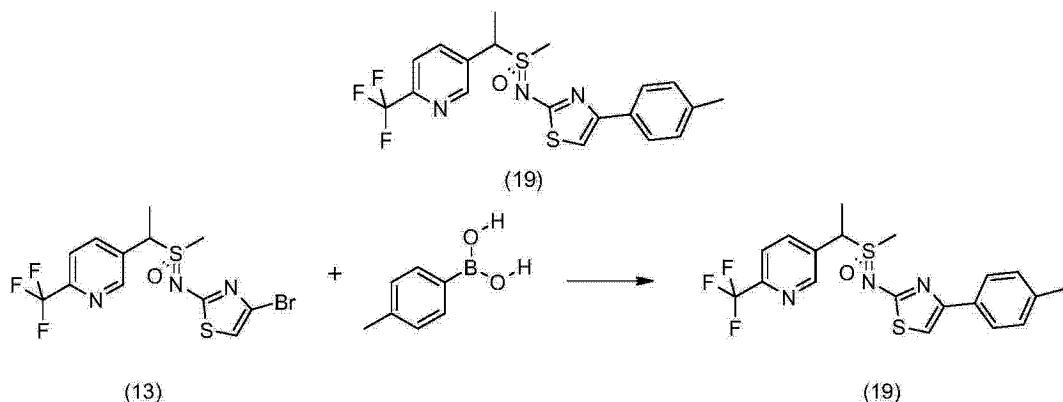
10		C	1:1 非对映异构体的混合物 $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.8 (d, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 6.6 (m, 2H), 6.4 (m, 2H), 5.1 (m, 2H), 3.1 (m, 6H), 1.8 (m, 6H); $\text{M}+\text{H}=348.2$ .
11		C	3:2 非对映异构体的混合物 $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.8 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.7 (m, 4H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 5.4 (m, 2H), 3.3 (s, 3H); 3.1 (s, 1H), 2.0 (d, 3H), 1.9 (s, 3H); $\text{M}+\text{H}=398.2$ .
12		B	1:1 的两种非对映异构体混合物 $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.81 (dd, 2H), 8.46 (dd, 2H), 8.11 (m, 2H), 7.68-7.79 (m, 4H), 7.18-7.27 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.19 (q, 1H), 5.12 (q, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.97 (d, 3H), 1.93 (d, 3H); LC-MS (ESI): 针对 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_3\text{OS}$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 398, 观测值 398.
13		B	1:1 的两种非对映异构体混合物 $^1\text{H}$ NMR (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.85 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.2 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 5.4 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 1.95 (d, 3H), 1.9 (d, 3H); LC-MS (ESI) : 针对 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ 的计算值 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ , 416, 观测值 416.
14		B	1:1 的两种非对映异构体混合物 $^1\text{H}$ NMR (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.81 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.1 (m, 6H), 7.78 (m, 1H), 3.2 (s, 1H), 3.1 (s, 1H), 2.3 (d, 3H), 2.29 (d, 3H), 1.96 (d, 3H), 1.95 (d, 3H); LC-MS (ESI): 针对 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ 的计算值 $[\text{M}+2\text{H}]^+$ , 351, 观测值 351.
15		B	1:1 的两种非对映异构体混合物 $^1\text{H}$ NMR (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.81 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.78 (m, 6H), 7.36 (m, 6H), 6.9 (d, 2H), 5.4 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 2.0 (d, 3H), 1.9 (d, 3H); LC-MS (ESI) : 针对 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ 的计算值 $[\text{M}]^+$ , 411, 观测值 411. $\text{Mp} = 88-93^\circ\text{C}$ .
16		B	1:1 的两种非对映异构体混合物 $^1\text{H}$ NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.81 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.04 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.97 (d, 3H), 1.93 (d, 3H); LC-MS (ESI) : 针对

			$C_{13}H_{12}F_3N_4OS_2$ 的计算值 $[M+H]^+$ , 361.1, 观测值 361.1.
17 [0126]		B	1:1 的两种非对映异构体混合物 $^1H$ NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.0 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.03 (d, 3H), 1.97 (d, 3H); LC-MS (ESI) : 针对 $C_{13}H_{15}F_3N_3O_3S_2$ 的计算值 $[M+H]^+$ , 380.1, 观测值 380.1.
18		B	1:1 的两种非对映异构体混合物 $^1H$ NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.8 (d, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.1 (dd, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.35 (m, 4H), 3.3 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.96 (d, 3H), 1.88 (d, 3H), 1.39 (m, 6H); LC-MS (ESI): 针对 $C_{15}H_{17}F_3N_3O_3S_2$ 的计算值 $[M+H]^+$ , 408.1, 观测值 408.1.

[0127] A= 实施例 I 中使用的途径 ;B= 实施例 II 中使用的途径 ;C= 实施例 III 中使用的途径。

[0128] 实施例 IV:5-{1-[甲基(4-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-2-基)磺基肟基]乙基}-2-(三氟甲基)吡啶(19)的制备

[0129]



[0130] 将 5-{1-[甲基(4-溴-1,3-噻唑-2-基)磺基肟基]乙基}-2-(三氟甲基)吡啶(13) (0.055g, 0.133mmol)、4-甲基苯基硼酸 (0.027g, 0.199mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (0.006g, 0.005mmol) 于二氧杂环己烷 (0.9ml) 和 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.070g, 于 0.33ml 水中) 中的混悬液加热回流 2 小时。将反应混合物冷却并过滤。滤液真空蒸发, 将残余物溶于 EtOAc 中, 随后用水和盐水洗涤。合并的有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩至干。粗产物经柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 用 50%EtOAc/己烷的梯度洗脱) 纯化, 得到 5-{1-[甲基(4-(4-甲基苯基)-1,3-噻

唑-2-基) 磺基肟基]乙基}-2-(三氟甲基)吡啶(19), 其为深黄色半固体(0.039g, 70%)。1:1的两种非对映异构体混合物。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.85(d, 1H), 8.75(d, 1H), 8.1(m, 2H), 7.7(m, 6H), 7.2(m, 4H), 6.9(d, 2H), 5.4(m, 1H), 5.2(m, 1H), 3.3(s, 3H), 3.1(s, 3H), 2.4(d, 6H), 2.0(d, 3H), 1.9(d, 3H); LC-MS(ESI): 针对C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>的计算值[M+H]<sup>+</sup>, 426, 观测值426。

[0131] 表 2- 化合物

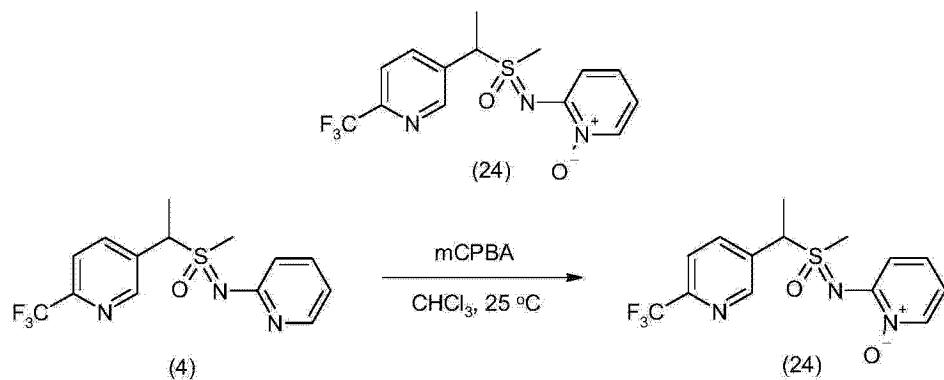
化合物编号	结构	途径	鉴定
20		D	1:1 的两种非对映异构体混合物 <sup>1</sup> H NMR(300MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.85(d, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.9 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 6.95 (s, 2H), 5.1 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 2.0 (m, 6H); LC-MS (ESI): 针对C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub> 的计算值 [M] <sup>+</sup> , 480, 观测值 480.
21		D	1:1 的两种非对映异构体混合物 <sup>1</sup> H NMR(300MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.81(s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.7 (m, 6H), 7.3 (m, 4H), 7.9 (s, 2H), 5.2 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 2.0 (d, 3H), 1.9 (d, 3H); 针对 C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub> 的质谱计算值, [M+H] <sup>+</sup> 445, 观测值 446.
22		D	1:1 的两种非对映异构体混合物 <sup>1</sup> H NMR(300MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.81(s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.75 (m, 6H), 7.4 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.2 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 2.0 (d, 3H), 1.9 (d, 3H); 针对 C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub> 的质谱计算值 [M+H] <sup>+</sup> , 445, 观测值 446.
23		D	2:1 的两种非对映异构体混合物 <sup>1</sup> H NMR(300MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.81(s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.7 (m, 6H), 6.9 (m, 4H), 6.8 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.4 (m, 2H), 3.8 (s, 3Hx2), 3.3 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 2.0 (d, 3H), 1.9 (d, 3H); 针对 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 的质谱计算值 [M+H] <sup>+</sup> , 442, 观测值 442.

[0132]

[0133] D= 实施例 IV 中使用的途径

[0134] 实施例 V :3-[1-乙基(N-(1-氧基-吡啶-2-基)-磺基肟基)(甲基)]-6-三氟甲基吡啶(24)的制备

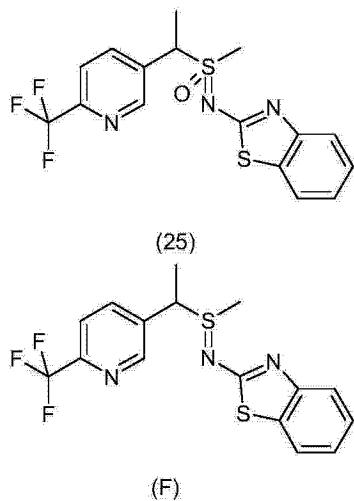
[0135]



[0136] 向 3-[1-乙基(N-(2-吡啶)-磺基肟基)(甲基)]-6-三氟甲基吡啶(4) (100mg, 0.3mmol) 于  $\text{CHCl}_3$ (2mL) 中的溶液中加入间氯过氧苯甲酸(mCPBA) (70% 纯度, 105mg, 0.6mmol)。一旦加入溶液立即从橙色变为黄色。1h 后, 粗反应混合物用亚硫酸氢钠水溶液和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗涤, 干燥并浓缩, 得到 3-[1-乙基(N-(1-氨基-2-基)-磺基肟基)(甲基)]-6-三氟-甲基吡啶(24), 其为黄色固体, 23% 收率, 为 1:1 的非对映异构体的混合物。 $\text{Mp}=43\text{--}47^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (非对映异构体的混合物) 8.86 (dd, 2H), 8.20 (dd, 1H), 8.06–8.12 (m, 3H), 7.73 (d, 2H), 7.09–7.15 (m, 2H), 6.98 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.79–6.85 (m, 2H), 5.21 (q, 1H), 5.11 (q, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.99 (d, 3H), 1.95 (d, 3H); LC-MS (ESI) : 针对  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  的计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 346, 观测值 346。

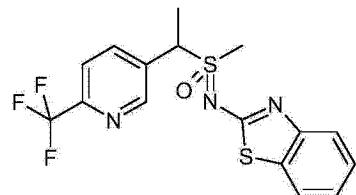
[0137] 实施例 VI :3-[1-乙基(N-(苯并噻唑-2-基)-磺基肟基)(甲基)]-6-三氟甲基吡啶(25)的制备

[0138]



[0139] 向冷却至  $-25^\circ\text{C}$  的 5-(1-甲基硫基-乙基)2-三氟甲基吡啶 (0.5g, 2.25mmol) 和 2-苯并噻唑 (0.37g, 2.48mmol) 于二氯甲烷 (8ml) 中的溶液中缓慢加入 N-氯琥珀酰胺 (0.33g, 2.48mmol), 同时维持反应混合物的内部温度在  $-22^\circ\text{C}$  和  $-28^\circ\text{C}$  之间。将反应混合物缓慢温热至室温, 然后再搅拌一小时。反应混合物用水洗涤, 二氯甲烷层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩至干。粗产物经硅胶柱色谱 (洗脱剂: 50%  $\text{EtOAc}/\text{己烷}$ , 100%  $\text{EtOAc}$ ) 纯化, 得到 3-[1-乙基(N-(2-苯并噻唑)-亚硫酰基)(甲基)]-6-三氟甲基吡啶(F), 其为黄色固体 (0.37g, 45%);  $\text{M}+\text{H}=371.1$ 。

[0140]

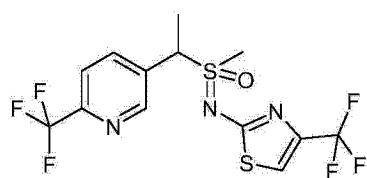


(25)

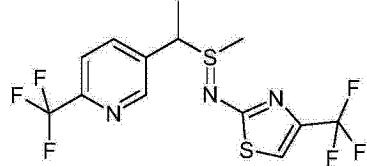
[0141] 在 0 ℃ 向 77% mCPBA (0.34g, 1.5mmol) 于 EtOH (5ml) 中的溶液中加入碳酸钾 (0.42g, 3.0mmol) 于水 (5ml) 中的溶液, 然后搅拌 20 分钟。向其中加入 3-[1-乙基 (N-(2-苯并噻唑)-亚硫酰基) (甲基)]-6-三氟甲基吡啶 (F) (0.37g, 1.0mmol) 于 EtOH (5ml) 中的溶液, 然后在 0℃ 搅拌 1 小时。反应混合物浓缩至干, 将白色固体悬浮于二氯甲烷 (100ml) 中, 并过滤以除去固体。收集滤液并浓缩至干。粗产物经硅胶柱色谱 (洗脱剂: 30-50% EtOAc/己烷) 纯化, 得到 3-[1-乙基 (N-(2-苯并噻唑)-磺基肟基) (甲基)]-6-三氟甲基吡啶 (25) 的 3:2 非对映异构体的混合物, 其为黄色半固体 (0.073g, 18%)。<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 8.81 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.7 (m, 6H), 7.3 (m, 4H), 5.3 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 2.0 (m, 6H)。

[0142] 实施例 VII :3-[1-乙基 (N-((4-三氟甲基) 嘧唑-2-基)-磺基肟基) (甲基)]-6-三氟甲基吡啶 (26) 的制备

[0143]



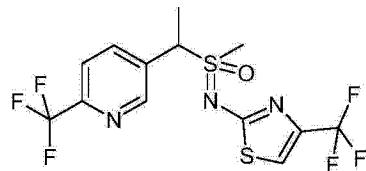
(26)



(G)

[0144] 向冷却至 -25℃ 的 5-(1-甲基硫基-乙基)2-三氟甲基吡啶 (0.5g, 2.25mmol) 和 2-氨基-4-三氟甲基噻唑 (0.42g, 2.48mmol) 于二氯甲烷 (8ml) 中的溶液中缓慢加入 N-氯琥珀酰胺 (0.33g, 2.48mmol), 同时维持反应混合物的内部温度在 -22℃ 和 -28℃ 之间。将反应混合物缓慢温热至室温, 然后再搅拌一小时。反应混合物用水洗涤, 二氯甲烷层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩至干。粗产物经硅胶柱色谱 (洗脱剂: 50% EtOAc/己烷, 100% EtOAc) 纯化, 得到 3-[1-乙基 (N-((4-三氟甲基) 嘙唑-2-基)-亚硫酰基) (甲基)]-6-三氟甲基吡啶 (G), 其为黄色固体 (0.81g, 93%) ; M+H=288.1。

[0145]

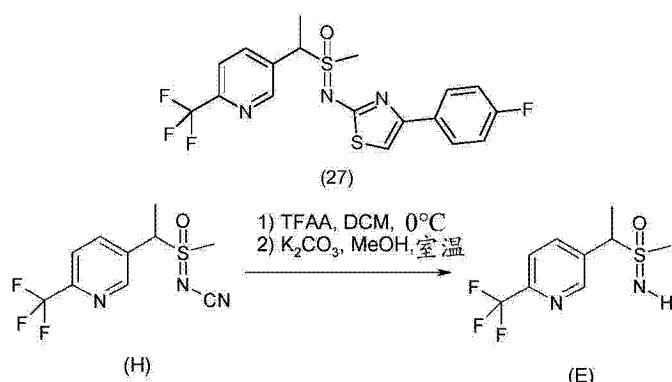


(26)

[0146] 在 0 ℃ 向 77% mCPBA (0.69g, 3.14mmol) 于 EtOH(5ml) 中的溶液中加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.87g, 6.3mmol) 于水 (5ml) 中的溶液, 然后搅拌 20 分钟。向其中加入 3-[1-乙基 (N-((4-三氟甲基) 嘧唑-2-基)-亚硫酰基)(甲基)]-6-三氟甲基吡啶 (G) (0.81g, 2.1mmol) 于 EtOH(5ml) 中的溶液, 然后在 0℃ 搅拌 1 小时。反应混合物浓缩至干, 将白色固体悬浮于二氯甲烷 (100ml) 中, 并过滤以除去固体。收集滤液并浓缩至干。粗产物经硅胶柱色谱 (洗脱剂 : 30-50% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到 3-[1-乙基 (N-((4-三氟甲基) 嘙唑-2-基)-磺基肟基)(甲基)]-6-三氟甲基吡啶 (26) 的 3:2 非对映异构体的混合物, 其为黄色半固体 (0.073g, 18%)。<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 8.6 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 5.1 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 1.9 (m, 6H); M+H=404.1。

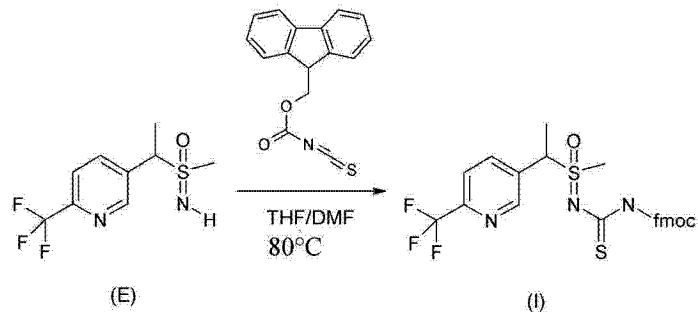
[0147] 实施例 VIII : 5-{1-[甲基 (4-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-2-基) 磺基肟基]乙基}-2-(三氟甲基) 吡啶 (27) 的制备

[0148]



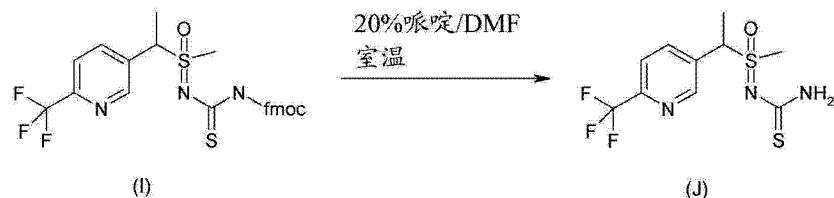
[0149] [1-(6-三氟甲基吡啶-3-基)乙基](甲基)-氧化-λ<sup>4</sup>-硫亚氨基 (H) 如专利 WO2007095229 (实施例 II) 中所述制备。在 0℃ 向搅拌的磺基肟 (H) (5.0g, 18mmol) 于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300mL) 中的溶液中三氟乙酸酐 (7.5mL, 54mmol)。使混合物在室温反应直到原料全部消耗 (经 TLC 监测为 2h)。将反应混合物真空浓缩, 溶于甲醇 (125mL) 中, 然后用 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12.5g, 90mmol) 处理。使混合物在室温搅拌直到原料消耗 (经 TLC 监测为 2h)。粗反应混合物过滤, 浓缩, 然后经色谱 (丙酮 : 己烷) 纯化, 得到 5-[1-(甲基磺基肟基)乙基]-2-三氟甲基吡啶 (E), 其为白色固体 (3.5g, 77%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 丙酮-D<sub>6</sub>)  $\delta$  (非对映异构体的混合物) 8.9 (s, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.9 (d, 1H), 4.6 (q, 1H), 2.8 (s, 3H), 1.8 (d, 3H); LC-MS (ESI) : 观测值 [M]<sup>+</sup>252。针对 C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS 的计算值 = 252。

[0150]



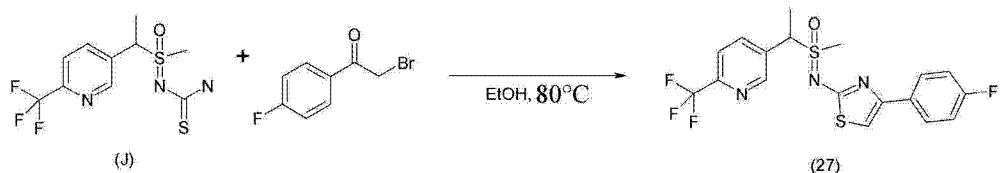
[0151] 在装有磁力搅拌棒的 50mL 圆底烧瓶 (RBF) 中, 在室温将 5-[1-(甲基磺基肟基) 乙基]-2-三氟甲基吡啶 (E) (0.236g, 0.937mmol) 溶于 5:1 THF:DMF (21mL) 中。接着将异硫氰酸酯 (0.368g, 1.31mmol) 加到反应烧瓶中, 然后将反应混合物温热至 80℃ 并保持 12h。一旦加入结束, 将混合物倒入分液漏斗中, 先后用 EtOAc 和盐水稀释。水层用 EtOAc 萃取。合并有机物, 用盐水洗涤, 经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 然后真空浓缩。粗物质经色谱纯化, 得到磺基肟 (I), 其为黄色固体 (0.297g, 59%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (非对映异构体的混合物) 8.84 (s, 1H), 8.36 (q, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.69 (q, 4H), 7.75 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.34 (t, 2H), 5.04&4.80 (m, 1H), 4.49&4.26 (m, 3H), 3.50&3.43 (s, 3H), 1.97 (m, 3H); LC-MS (ESI) : 观测值  $[\text{M}+\text{H}]^+$  534。针对  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$  的计算值 = 533。

[0152]



[0153] 在装有磁力搅拌棒的 5mL RBF 中,在室温将磺基肟 (I) (0.100g, 0.187mmol) 溶于 2mL 呋喃 /DMF 中同时进行搅拌。一旦加入结束,混合物真空浓缩。粗物质经色谱纯化,得到 硫脲 (J),其为灰白色固体 (0.043g, 74%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (非对映异构体的混合物) 8.86 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 6.09&5.94 (m, 1H), 3.52&3.24 (s, 3H), 1.88 (d, 3H); LC-MS (ESI) : 观测值  $[\text{M}+\text{H}]^+$  312.1。针对  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_2$  的计算值 =311.

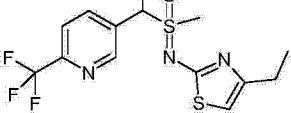
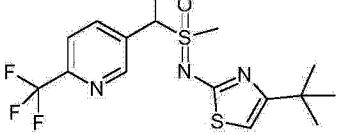
[0154]



[0155] 向碘基肟 (J) (50mg, 0.2mmol) 于乙醇 (1mL) 中的混悬液中加入溴-4-氟苯乙酮 (40 μL, 0.2mmol), 然后将反应混合物在 70°C 搅拌 4 小时。然后将反应混合物浓缩, 然后经色谱纯化, 得到 5-{1-[甲基(4-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-2-基)碘基肟基]乙基}-2-(三氟甲基)吡啶 (27), 其为白色固体 =29mg (42%)。mp=89–94°C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (1:1 的两种非对映异构体的混合物) 8.83 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.73–7.80 (m, 6H), 7.05–7.11 (m, 4H), 6.86 (d, 2H), 5.28 (q, 1H), 5.17 (q, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.00 (d, 3H), 1.94 (d, 3H); LC-MS (ESI) : 针对 C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> 的计算值 [M+1]<sup>+</sup>, 430, 观测值 430。

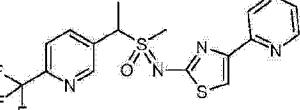
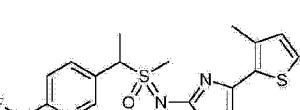
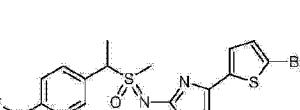
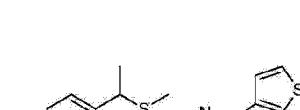
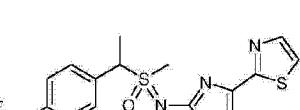
[0156] 表 3- 化合物

[0157]

化合物编号	结构	途径	鉴定
28		E	棕色油状物。1:1 的两种非对映异构体的混合物; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.79 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.74 (m, 2H), 6.28 (d, 2H), 5.25 (q, 1H), 5.14 (q, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 1.96 (d, 3H), 1.90 (d, 3H), 1.26 (m, 6H); LC-MS (ESI): 针对 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ 的计算值 $[\text{M}+1]^+$ , 364, 观测值 364.
29		E	褐色固体, mp = 144-148 °C. 1:1 的两种非对映异构体的混合物; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 6.29 (d, 2H), 5.37 (q, 1H), 5.24 (q, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.96 (d, 3H), 1.87 (d, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.30 (s, 9H); LC-MS (ESI): 针对 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ 的计算值 $[\text{M}+1]^+$ , 392, 观测值 392.

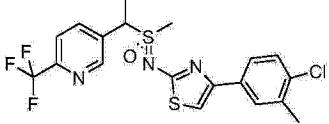
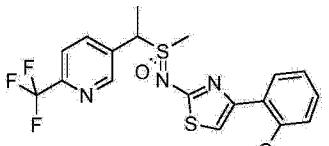
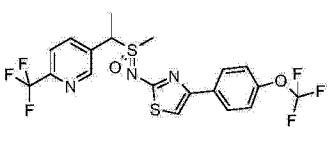
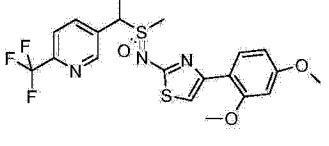
[0158]

30		E	白色固体, mp = 95-100 °C. 1:1 的两种非对映异构体的混合物; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 5.29 (q, 1H), 5.19 (q, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.97 (d, 3H), 1.87 (d, 3H); LC-MS (ESI) : 针对 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_8\text{N}_3\text{OS}_2$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 454, 观测值 454.
31		E	黄色油状物。1:1 的两种非对映异构体的混合物; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 6.54 (d, 2H), 5.33 (q, 1H), 5.25 (q, 1H), 3.30-3.36 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.96 (d, 3H), 1.87 (d, 3H), 1.55 (s, 12H), 1.17 (m, 6H); LC-MS (ESI) : 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ 的计算值 $[\text{M}]^+$ , 421, 观测值 421.
32		E	白色固体, mp = 102-106 °C. 1:1 的两种非对映异构体的混合物; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.78 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.20 (q, 1H), 5.09 (q, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.94 (d, 6H), 1.84-1.90 (m, 2H), 0.81-0.90 (m, 8H); LC-MS (ESI) : 针对 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 375, 观测值 375.
33		E	灰白色固体, mp = 178-182 °C. 1:1 的两种非对映异构体的混合物; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9.09 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.07-8.12 (m, 4H), 7.76 (dd, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.23 (q, 1H), 5.17 (q, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.01 (d, 3H), 1.96 (d, 3H); LC-MS (ESI) : 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}_2$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 413, 观测值 413.
34		E	棕色油状物。1:1 的两种非对映异构体的混合物; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.84 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.62 (s, 4H), 8.11 (m, 2H), 7.74-7.79 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.18 (q, 1H), 5.09 (q, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.00 (d, 3H), 1.97 (d, 3H); LC-MS (ESI) : 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}_2$ 的计算值 $[\text{M}]^+$ , 412, 观测值 412.

[0159] 35		E	棕色固体, mp = 134-141°C. 1:1 的两种非对映异构体的混合物; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.85 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.12 (dd, 2H), 7.95 (dd, 2H), 7.73-7.79 (m, 4H), 7.57 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 5.27 (q, 1H), 5.20 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.00 (d, 3H), 1.94 (d, 3H); LC-MS (ESI): 针对 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 413, 观测值 413.
36		E	黄色油状物. 1:1 的两种非对映异构体的混合物; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.73 (dd, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 5.42 (q, 1H), 5.31 (q, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.278 (s, 3H), 2.275 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.94 (d, 3H), 1.87 (d, 3H); LC-MS (ESI): 针对 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_3$ 的计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 446, 观测值 446.
37		E	白色固体, mp = 160-165°C. 1:1 的两种非对映异构体的混合物; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.86 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.97-7.00 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.40 (q, 1H), 5.25 (q, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.99 (d, 3H), 1.80 (d, 3H); LC-MS (ESI): 针对 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{OS}_3$ 的计算值 $[\text{M}]^-$ , 496, 观测值 496.
38		E	白色固体, mp = 168-173°C. 1:1 的两种非对映异构体的混合物; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.83 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.33 (q, 1H), 5.20 (q, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.99 (d, 3H), 1.92 (d, 3H); LC-MS (ESI): 针对 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_3$ 的计算值 $[\text{M}]^+$ , 417, 观测值 417.
39		E	棕色固体, mp = 163-167°C. 1:1 的两种非对映异构体的混合物; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.88 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 5.41 (q, 1H), 5.23 (q, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.00 (d, 3H), 1.91 (d, 3H);

			LC-MS (ESI) : 针对 C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>3</sub> 的计算值 [M+H] <sup>+</sup> , 419, 观测值 419.
40		E	黄色油状物。1:1的两种非对映异构体的混合物; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.82 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (dd, 2H), 8.11 (dd, 2H), 7.90 (dd, 2H), 7.73-7.78 (m, 4H), 7.37-7.46 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.32 (q, 1H), 5.24 (q, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.99 (d, 3H), 1.95 (d, 3H); LC-MS (ESI) : 针对 C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>3</sub> 的计算值 [M+H] <sup>+</sup> , 468, 观测值 468.
41		E	褐色固体, mp = 124-128 °C. 1:1的两种非对映异构体的混合物; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.88 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.10 (dd, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.42 (q, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.01 (d, 3H), 1.91 (d, 3H); LC-MS (ESI): 针对 C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>3</sub> 的计算值 [M+H] <sup>+</sup> , 452, 观测值 452.
42		E	黄色油状物。1:1的两种非对映异构体的混合物; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.84 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75-7.81 (m, 6H), 7.44-7.46 (m, 4H), 7.31 (d, 2H), 6.80 (s, 2H), 5.13 (q, 1H), 5.05 (q, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.00 (d, 3H), 1.97 (d, 3H); LC-MS (ESI): 针对 C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 的计算值 [M+H] <sup>+</sup> , 513, 观测值 513.
43		E	1:1的两种非对映异构体混合物 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.84 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.90 (m, 4H), 7.77 (m, 2H), 7.65 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.0 (d, 3H), 1.96 (d, 3H); 针对 C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub> 的质谱计算值 [M+H] <sup>+</sup> , 437, 观测值 437. Mp = 78-80 °C
44		E	3:2的两种非对映异构体混合物 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.84 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.84 (m, 6H), 6.95 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.98 (d, 3H),

			1.90 (d, 3H); 针对 $C_{19}H_{18}F_3N_3O_2S_2$ 的质谱计算值 $[M+H]^+$ , 442, 观测值 442. Mp = 107-110°C.	
45		E	1:1 的两种非对映异构体混合物 $^1H$ NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.83 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.91 (m, 4H), 7.75 (m, 2H), 7.63 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (m, 3H), 1.99 (d, 3H), 1.95 (d, 3H); 针对 $C_{19}H_{15}F_6N_3OS_2$ 的质谱计算值 $[M+H]^+$ , 480, 观测值 480. Mp = 124-127°C.	
46		E	1:1 的两种非对映异构体混合物 $^1H$ NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.83 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.75 (m, 6H), 6.91 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.07 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.98 (d, 3H), 1.90 (d, 3H), 1.41 (m, 6H); 针对 $C_{20}H_{20}F_3N_3O_2S_2$ 的质谱计算值 $[M+H]^+$ , 456, 观测值 456. Mp = 105-110°C.	
[0161]	47		E	1:1 的两种非对映异构体混合物 $^1H$ NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.83 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.61 (m, 4H), 6.83 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.98 (s, 2H), 5.81 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.98 (d, 3H), 1.91 (d, 3H); 针对 $C_{19}H_{16}F_3N_3O_3S_2$ 的质谱计算值 $[M+H]^+$ , 456, 观测值 456.
	48		E	1:1 的两种非对映异构体混合物 $^1H$ NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.83 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.84 (s, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.98 (d, 3H), 1.92 (d, 3H); 针对 $C_{20}H_{20}F_3N_3O_3S_2$ 的质谱计算值 $[M+H]^+$ , 472, 观测值 472. Mp = 153-160.
	49		E	1:1 的两种非对映异构体混合物 $^1H$ NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.84 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.24 (m, 4H), 8.12 (m, 2H), 7.95 (m, 4H), 7.77 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.14 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.01 (d, 3H), 1.98 (d, 3H); 针对 $C_{18}H_{15}F_3N_4O_3S_2$ 的质谱计算值

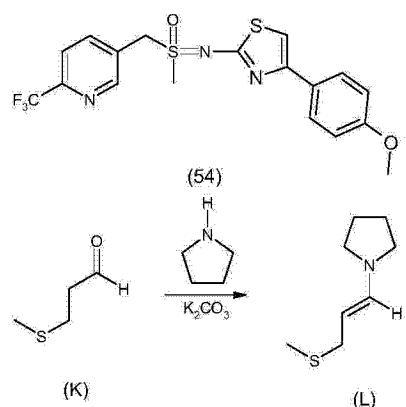
			[M+H] <sup>+</sup> , 457, 观测值 457.
50		E	1:1 的两种非对映异构体混合物 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.83 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.11 (m, 6H), 1.98 (d, 3H), 1.93 (d, 3H); 针对 C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub> 的质谱计算值 [M+H] <sup>+</sup> , 460, 观测值 460.
51		E	1:1 的两种非对映异构体混合物 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.83 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.10 (m, 4H), 7.75 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.00 (m, 4H), 5.13 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 1.97 (d, 3H), 1.89 (d, 3H); 针对 C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 的质谱计算值 [M+H] <sup>+</sup> , 442, 观测值 442. Mp = 72-77°C.
52		E	1:1 的两种非对映异构体混合物 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.83 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.79 (m, 6H), 7.23 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.99 (d, 3H), 1.94 (d, 3H); 针对 C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 的质谱计算值 [M+H] <sup>+</sup> , 496, 观测值 496. Mp = 90-95°C.
53		E	1:1 的两种非对映异构体混合物 <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.83 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.55 (m, 4H), 5.42 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.96 (d, 3H), 1.89 (d, 3H); 针对 C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 的质谱计算值 [M+H] <sup>+</sup> , 472, 观测值 472.

[0162]

[0163] E= 实施例 VIII 中使用的途径

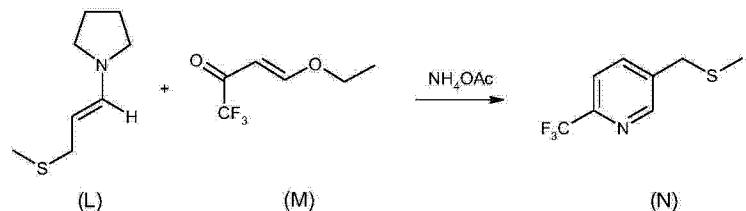
[0164] 实施例 IX. 5-[甲基[4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噁唑-2-基]磺基肟基]甲基}-2-(三氟甲基)吡啶(54)的制备：

[0165]



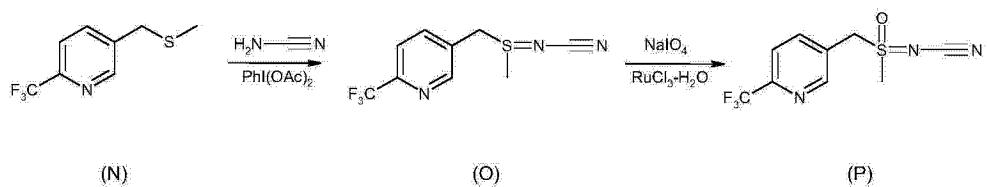
[0166] 向配备磁力搅拌棒、滴液漏斗、温度计和氮气入口的干燥 1L 圆底烧瓶中加入碳酸钾 (33.2g, 240mmol) 和吡咯烷 (136.5g, 160mL, 1.92mol), 然后将得到的混悬液在冰浴中冷却至 0°C。通过滴液漏斗滴加 3-(甲基硫基)丙醛 (K) (50g, 480mmol), 滴加速率为维持反应温度在 0-7°C 的速率。将得到的淡黄色混合物温热至室温并搅拌 16 小时。经过滤除去残余的碳酸钾, 滤饼用 Et<sub>2</sub>O 洗涤, 滤液在旋转蒸发仪上浓缩, 得到粗制的烯胺, 其为粘稠的淡黄色油状物。分馏 (108-110°C, 4mm Hg) 得到 63.3g (83.8%) 1-[3-(甲基硫基)丙-1-烯基]吡咯烷 (L), 其为无色液体。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.29 (d, 1H), 4.06 (dt, 1H), 3.16 (d, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.85 (m, 4H). GC-MS (EI) m/z 157 (M<sup>+</sup>)。

[0167]



[0168] 向配备磁力搅拌棒、滴液漏斗、温度计和氮气入口的干燥 1L 圆底烧瓶中加入 4-乙氧基-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-酮 (M) (67.4g, 401mmol) 和 133ml 无水乙腈, 然后将得到的溶液在冰浴中冷却至 0℃。向该溶液中通过滴液漏斗滴加 1-[3-(甲基硫基)丙-1-烯基]吡咯烷 (L) (63.0g, 401mmol, 于 50ml 无水乙腈中的溶液), 滴加速率为维持反应温度在 0-7℃ 的速率。移除冰浴, 将得到的暗红色 (burgundy) 溶液温热至室温并搅拌 2 小时。加入乙酸铵 (46.3g, 601mmol), 然后将反应混合物加热至回流并搅拌 5 小时, 然后在室温搅拌 16 小时。乙腈在旋转蒸发仪上蒸发, 将残余物溶于 1LEt<sub>2</sub>O 中, 用水 (3x200mL) 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 然后在旋转蒸发仪上除去 Et<sub>2</sub>O, 得到 83.4g 粗吡啶, 其为深红色油状物。进行快速色谱 (SiO<sub>2</sub>, 25 → 70%EtOAc/己烷), 得到 70.8g (85%) 5-[(甲基硫基)甲基]-2-(三氟甲基)吡啶 (N), 其为橙色油状物。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.02 (s, 3H). GC-MS (EI) m/z 207 (M<sup>+</sup>)。

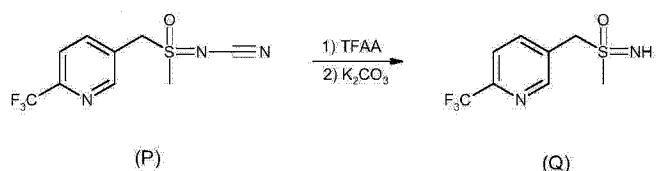
[0169]



[0170] 向配备磁力搅拌棒和氮气入口的干燥 1L 圆底烧瓶中加入 5-[(甲基硫基)甲基]-2-(三氟甲基)吡啶 (N) (50.0g, 241mmol)、氨腈 (10.1g, 241mmol) 和 500ml 无水乙腈, 然后将得到的溶液在冰浴中冷却至 0℃。一次性加入二乙酸碘苯 (77.7g, 241mmol), 将得到的黄-橙色混合物温热至室温并搅拌 16 小时。将反应混合物用己烷 (4x200mL) 洗涤, 然后在旋转蒸发仪上浓缩, 得到 78.3g 粗硫亚胺, 其为橙色油状物。油状物用温热的己烷 (55℃) 洗涤, 然后溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (650mL) 中。经真空过滤除去得到的橙色沉淀, 将滤液在旋转蒸发仪上浓缩, 得到硫亚胺 (O), 其为橙色油状物, 其不经进一步纯化就使用。

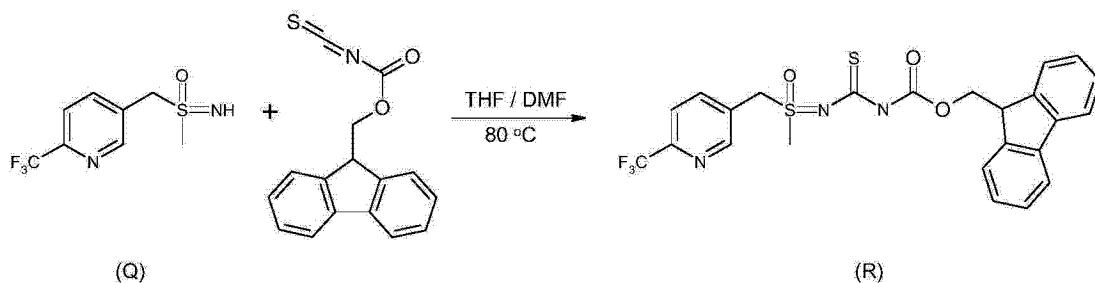
[0171] 将硫亚胺中间体(O)(59.6g, 241mmol)溶于250ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,然后滴加到配备磁力搅拌棒、滴液漏斗、温度计和氮气入口的2L圆底烧瓶中,所述烧瓶中预先装入了高碘酸钠(77.3g, 362mmol)、水(500mL)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(500mL)和氯化钌-H<sub>2</sub>O(1.36g, 6.0mmol)。将两相系统在室温剧烈搅拌16小时,然后将得到的淡褐色混合物通过布氏漏斗过滤。将滤液转移到分液漏斗中,分离各相。水溶液用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x200mL)萃取,合并的有机萃取物用水(2x250mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),并过滤。深色溶液用中性氧化铝(150g)处理,然后在室温搅拌15分钟。经过滤除去氧化铝,得到的无色溶液在旋转蒸发仪上浓缩,得到粗产物,其为粘性淡黄色固体。用Et<sub>2</sub>O研磨,得到13.1g(21%)甲基(氧化){[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}-λ<sup>4</sup>-硫亚氨基(P),其为粒状白色固体。Mp=137–140°C. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.83(s, 1H), 8.20(dd, 1H), 8.05(d, 1H), 5.27(s, 2H), 3.49(s, 3H). LC-MS(ESI)m/z 264[M+H]<sup>+</sup>, m/z 262[M-H]<sup>-</sup>。

[0172]



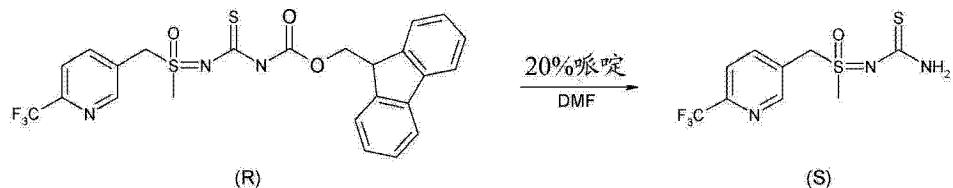
[0173] 化合物 (Q) 根据实施例 VIII 中所述的操作合成。分离为白色固体。 $M_p = 108-110^\circ\text{C}$ 。  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.76 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 4.58 (q, 2H), 3.92 (s, 1H), 2.85 (s, 3H). LC-MS (ESI)  $m/z$  239 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$  237 [ $\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0174]



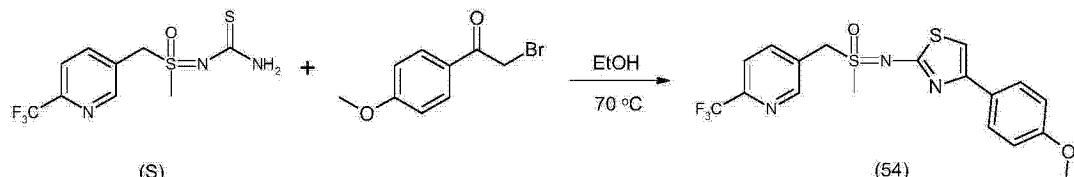
[0175] 化合物(R)根据实施例VIII中所述的操作合成。分离为淡黄色泡沫。Mp=92–97°C。  
 $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.18(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.29(d, 1H), 7.98(d, 1H), 7.91(d, 2H), 7.83(d, 2H), 7.43(t, 2H), 7.34(dt, 2H), 5.21(d, 2H), 4.33–4.24(m, 3H), 3.66(s, 3H). LC-MS(ESI) m/z 520 [M+H] $^+$ , m/z 518 [M-H] $^-$ 。

[0176]



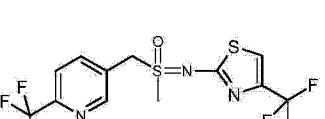
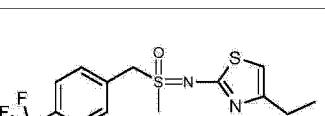
[0177] 化合物 (S) 根据实施例 VIII 中所述的操作合成。分离为白色固体。 $M_p = 107\text{--}109^\circ\text{C}$ 。  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.82 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.36 (bs, 1H), 6.19 (bs, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.06 (d, 1H), 3.39 (s, 3H). LC-MS (ESI)  $m/z$  298 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z$  296 [ $\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0178]



[0179] 5-{[甲基[4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]磺基肟基]甲基}-2-(三氟甲基)吡啶(54)根据实施例VIII中所述的操作合成。分离为泡沫状白色固体。  
 $M_p=158\text{--}161\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。  
 ${}^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  δ 8.73(d, 1H), 7.99(dd, 1H), 7.76(d, 2H), 7.74(d, 1H), 6.92(dd, 2H), 6.83(s, 1H), 5.09(d, 1H), 5.01(d, 1H), 3.84(s, 3H), 3.24(s, 3H)。  
 $\text{LC-MS}(\text{ESI})m/z 428[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z 426[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

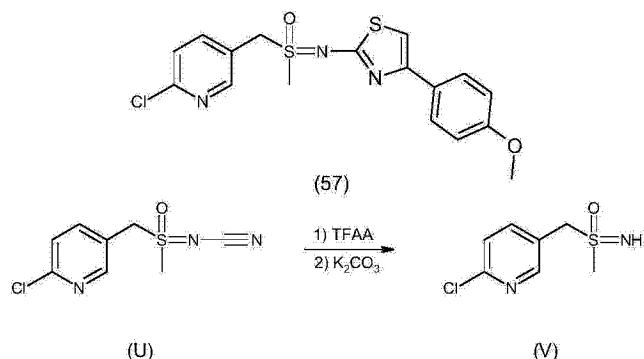
[0180] 表 4- 化合物

化合物编号	结构	途径	鉴定
[0181]			
55		F	白色泡沫. MP 126-128°C. $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.70 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.88 (d, 1H), 3.26 (s, 3H). LC-MS (ESI) $m/z$ 390 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ , $m/z$ 388 [ $\text{M}-\text{H}]^-$ .
[0182]			
56		F	白色固体. MP 114-116°C. $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.82 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.56 (q, 2H), 1.16 (s, 3H). LC-MS (ESI) $m/z$ 350 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ , $m/z$ 348 [ $\text{M}-\text{H}]^-$ .

[0183] F= 实施例 IX 中使用的途径

[0184] 实施例 X. 5-[ [ 甲基 [4-(4- 甲氧基苯基 )-1,3- 嘻唑 -2- 基 ] 硼基肟基 ] 甲基 }-2- 氯吡啶 (57) 的制备：

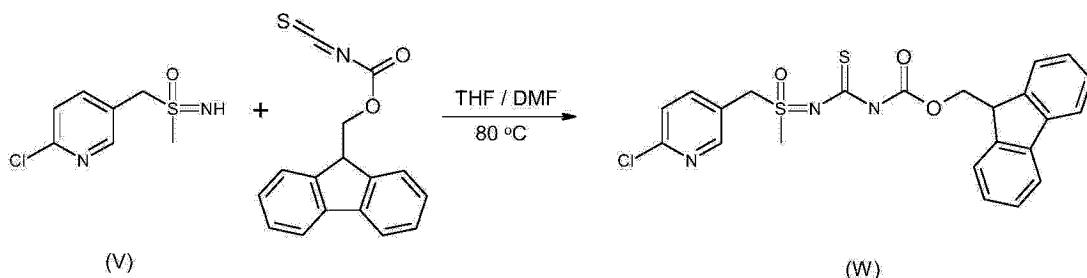
[0185]



[0186] 化合物(V)根据实施例VIII中所述的操作合成。分离为白色固体。Mp=132–135°C。

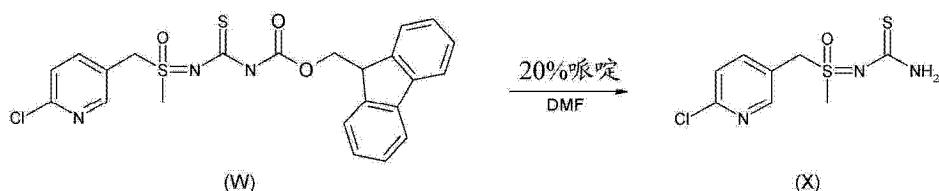
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.43 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.81 (s, 3H)。 LC-MS (ESI)m/z203[M-H]<sup>-</sup>。

[0187]



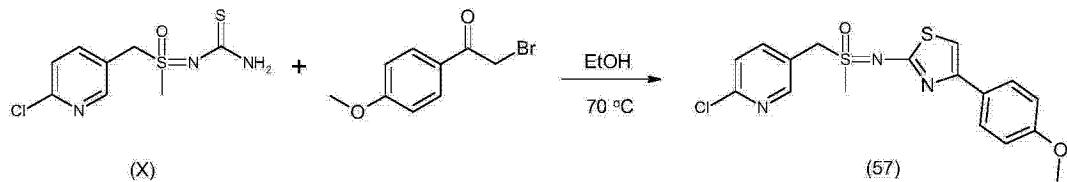
[0188] 化合物 (W) 根据实施例 VIII 中所述的操作合成。分离为淡黄色泡沫。  
 $M_p = 98-101^\circ\text{C}$ 。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.15 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.34 (dt, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.32-4.26 (m, 3H), 3.61 (s, 3H)。  
 $\text{LC-MS (ESI)}$   $m/z 486 [\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $m/z 484 [\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0189]



[0190] 化合物(X)根据实施例VIII中所述的操作合成。分离为淡橙色固体。  
 $M_p = 155-158^\circ\text{C}$ 。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51(d, 1H), 8.12(bs, 1H), 7.99(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.61(d, 1H), 5.21(s, 2H), 3.36(s, 3H)。  
 LC-MS(ESI) m/z 264 [M+H]<sup>+</sup>, m/z 262 [M-H]<sup>-</sup>。

[0191]



[0192] 5-{[甲基[4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噁唑-2-基]磺基肟基]甲基}-2-氯吡啶(57)根据实施例VIII中所述的操作合成。分离为淡黄色固体。 $M_p=160-163\text{ }^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.39(d, 1H), 7.78-74(m, 3H), 7.38(d, 1H), 6.92(d, 2H), 6.82(s, 1H), 4.94(s, 2H), 3.84(s, 3H), 3.21(s, 3H)。LC-MS(ESI)  $m/z$  394 [M+H] $^+$ ,  $m/z$  392 [M-H] $^-$ 。

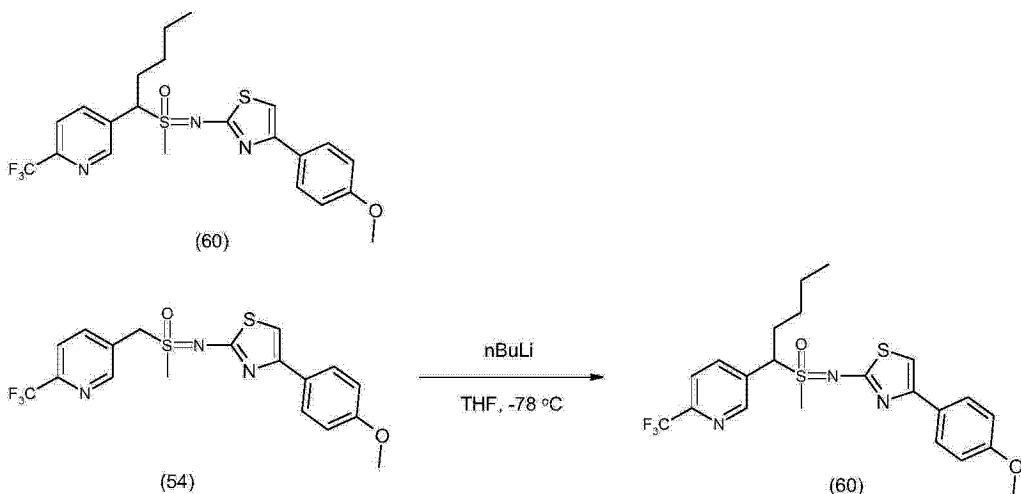
[0193] 表 5- 化合物

化合物编号	结构	途径	鉴定
58		G	淡黄色固体, MP 122-125°C. <sup>1</sup> H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.36 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 3.22 (s, 3H). LC-MS (ESI) $m/z$ 356 [M+H] <sup>+</sup> , $m/z$ 354 [M-H] <sup>-</sup> .
59		G	白色泡沫, MP 114-116°C. <sup>1</sup> H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.36 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.63 (dq, 2H), 1.25 (s, 3H). LC-MS (ESI) $m/z$ 316 [M+H] <sup>+</sup> , $m/z$ 314 [M-H] <sup>-</sup> .

[0195] G= 实施例 X 中使用的途径

[0196] 实施例 XI. 5-{1-[甲基(4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)磺基]丙基}-2-(三氟甲基)吡啶(60)的制备:

[0197]

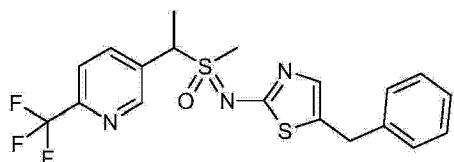


[0198] 在  $-78^\circ\text{C}$  向磁力搅拌的 5-{[甲基(4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)磺基]丙基}-2-(三氟甲基)吡啶(54) (0.125g, 0.29mmol) 于无水 THF (2mL) 中的溶液中加入正丁基锂 (0.13mL 2.5M 的己烷溶液, 0.32mmol), 然后将得到的橙色溶液在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌 20 分钟。加入碘甲烷 (0.046g, 0.32mmol), 然后将反应混合物温热至室温。LC-MS 分析显示仅形成 13% 的期望的单甲基中间体。将反应混合物冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 加入另一批正丁基锂 (0.13mL 2.5M 的己烷溶液, 0.32mmol), 将反应混合物搅拌 20 分钟。加入另一批碘甲烷 (0.046g, 0.32mmol), 将反应混合物温热至室温。LC-MS 显示形成 65% 期望的单甲基化合物, 以及 35% 单丁基化合物, 所述单丁基化合物是由正丁基锂与碘甲烷反应生成的丁基碘产生的。将反应混合物用氯化铵水溶液淬灭, 用 EtOAc (2x10mL) 萃取, 有机萃取物干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤, 并浓缩得到橙色油状物。进行快速色谱 ( $\text{SiO}_2$ , 0 至 100% EtOAc / 己烷), 得到

24mg 5-[1-[甲基(4-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)磺基]戊基]-2-(三氟甲基)吡啶(60)的55:45的两种非对映异构体混合物，其为橙色油状物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.80(s, 0.45H), 8.73(s, 0.55H), 8.11(t, 1H), 7.78-7.72(m, 3H), 6.96-6.87(m, 2H), 6.81(s, 0.45H), 6.78(s, 0.55H), 5.26-5.21(m, 0.45H), 4.96-4.91(m, 0.55H), 3.85(s, 1.4H), 3.84(s, 1.6H), 3.27(s, 1.5H), 3.10(s, 1.4H), 2.51-2.04(m, 2H), 1.43-1.14(m, 4H), 0.92-0.79(m, 3H). LC-MS(ESI)m/z 484[M+H]<sup>+</sup>, m/z 482[M-H]<sup>-</sup>。

[0199] 实施例 XII. 5-[1-[5-苄基-1,3-噻唑-2-基](甲基)磺基]乙基]-2-(三氟甲基)吡啶(61)的制备：

[0200]



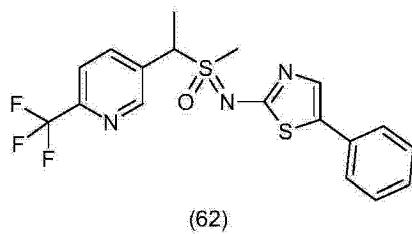
(61)

[0201] (1) 2-溴-3-苯基丙醛的制备：将二溴巴比妥酸(1.43g, 5mmol)溶于乙醚(40mL)中，然后加入苯基丙醛(1.34g, 1.33mL, 10mmol)。在室温搅拌5天后，观测到巴比妥酸的沉淀。对反应混合物进行过滤，然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>(1×40mL)和盐水(2×40mL)洗涤。混合物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤，减压除去溶剂。浓缩物的GC-MS分析显示2-溴-3-苯基丙醛为唯一的产物。(2) (61)的制备：N-(甲基(氧代){1-[6-(三氟甲基)-吡啶-3-基]乙基}-λ<sup>6</sup>-亚硫基)硫脲(J)(100mg, 0.321mmol)悬浮于EtOH(1mL)中，然后加入2-溴-3-苯基丙醛(82mg, 0.385mmol, 1.2当量)于EtOH(0.6mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌1h，然后加热至回流并保持30分钟。减压除去溶剂，残余物经制备性反相柱色谱(水/乙腈)纯化。获得5-[1-[5-苄基-1,3-噻唑-2-基](甲基)磺基]乙基]-2-(三氟甲基)吡啶(61)，呈微黄色油状物形式(26mg, 0.061mmol, 19%)，其为外消旋体和1:1非对映异构体的混合物。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)：δ=1.89(d, J=7.2Hz, 1.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体1); 1.92(d, J=7.2Hz, 1.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体2); 3.09(s, 1.5H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体1); 3.20(s, 1.5H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体2); 3.94(s, 1H, CH<sub>2</sub>Ph, 非对映异构体1), 3.97(s, 1H, CH<sub>2</sub>Ph, 非对映异构体2); 5.14(q, J=7.2Hz, 0.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体1); 5.21(q, J=7.2Hz, 0.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体2); 6.90(s, 0.5H, 噻唑, 非对映异构体1); 6.92(s, 0.5H, 噻唑, 非对映异构体2); 7.15-7.37(m, 5H, Ph); 7.71(d, J=8.2Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体1), 7.72(d, J=8.2Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体2); 8.09(dd, <sup>3</sup>J=8.2Hz, <sup>4</sup>J=1.8Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>4</sub>-H, 非对映异构体1); 8.12(d, <sup>3</sup>J=8.2Hz, <sup>4</sup>J=1.7Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>4</sub>-H, 非对映异构体2); 8.75(d, <sup>4</sup>J=1.8Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体1); 8.79(d, <sup>4</sup>J=1.8Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体2); <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)：δ=13.8, 14.2(CHCH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体); 33.2, 33.3(CH<sub>2</sub>Ph, 两种非对映异构体); 36.5, 36.8(S-CH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体); 60.8, 61.6(CHCH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体); 119.5, 119.6(吡啶-C, 两种非对映异构体); 125.6, 125.7(Ph, 两种非对映异构体), 127.2, 127.3(Ph, 两种非对映异构体), 127.5(Ph, 两种非对映异构体), 130.1, 130.2(吡啶-C, 两种非对映异构体), 131.1, 131.5,(吡啶-C, 两种非对映异构体)。

异构体), 132.7, 133.2( 嘧唑, 两种非对映异构体), 137.3, 137.6( 吡啶-C, 2 种非对映异构体); 137.9, 138.0( 嘙唑, 两种非对映异构体); 149.2, 149.4( 吡啶-C, 2 种非对映异构体); 165.6, 165.8( 嘙唑, 两种非对映异构体); CF<sub>3</sub>, 未检测。UPLC-MS(ESI<sup>+</sup>): 针对 C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> 的质量计算值: (M+H<sup>+</sup>) : 426.1, 观测值 426.1, UPLC-MS(ESI<sup>-</sup>): 针对 C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> 的质量计算值: (M-H<sup>+</sup>) : 424.1, 观测值 424.1。

[0202] 实施例 XIII. 5-{1-[甲基(5-苯基-1,3-噻唑-2-基)磺基肟基]乙基}-2-(三氟甲基)吡啶(62)的制备

[0203]

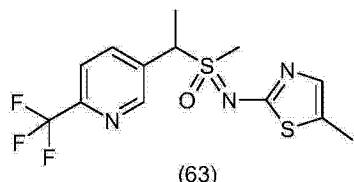


[0204] (1) 2-溴-2-苯基乙醛的制备: 将二溴巴比妥酸(1.43g, 5mmol)溶于乙醚(40mL)中, 然后加入苯基乙醛(1.20g, 10mmol)。在室温搅拌过夜后, 观测到巴比妥酸的沉淀。对反应混合物进行过滤, 然后用饱和 NaHCO<sub>3</sub>(1×40mL)和盐水(2×40mL)洗涤。混合物经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 减压除去溶剂。浓缩物的 GC-MS 分析显示 2-溴-2-苯基乙醛为唯一的产物。(2) (62) 的制备: 将 N-(甲基(氧代){1-[6-(三氟甲基)-吡啶-3-基]乙基}-λ<sup>6</sup>-亚硫基)硫脲(J)(100mg, 0.321mmol)悬浮于 EtOH(1mL)中, 然后加入 2-溴-2-苯基乙醛(64mg, 0.321mmol, 1.0 当量)于 EtOH(0.6mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 2h, 然后加热至回流并保持 30 分钟。减压除去溶剂。粗残余物的 UPLC-ESI/MS 分析显示 (62) 几乎定量形成。为了除去痕量的原料, 残余物经制备性反相柱色谱(水 / 乙腈)纯化。获得 5-{1-[甲基(5-苯基-1,3-噻唑-2-基)磺基肟基]乙基}-2-(三氟甲基)吡啶(62), 呈黄色油状物形式(66mg, 0.161mmol, 50%), 其为外消旋体和 1:1 非对映异构体的混合物。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 1.92(d, J=7.2Hz, 1.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1); 1.96(d, J=7.2Hz, 1.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2); 3.11(s, 1.5H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1); 3.21(s, 1.5H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2); 5.14(q, J=7.2Hz, 0.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1); 5.24(q, J=7.2Hz, 0.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2); 7.29–7.48(m, 5H, Ph); 7.73(d, J=7.7Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体 1), 7.75(d, J=7.8Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体 2); 8.05–8.12(m, 1H 吡啶-C<sub>4</sub>-H, 非对映异构体 1, 2); 8.78(d, <sup>4</sup>J=1.6Hz, 0.5H 吡啶-C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体 1); 8.81(d, <sup>4</sup>J=1.6Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体 2); 噻唑-H 隐藏在 CHCl<sub>3</sub>-峰下面。<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ = 13.8, 14.3(CHCH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体); 36.3, 36.4(S-CH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体); 60.6, 61.3(CHCH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体); 119.4, 119.6(吡啶-C, 两种非对映异构体); 124.8(Ph), 126.20, 126.21(Ph, 两种非对映异构体); 127.7, 127.8(Ph, 两种非对映异构体); 130.9(吡啶-C); 131.2, 131.3;(吡啶-C, 两种非对映异构体); 133.0(噻唑); 137.2, 137.3(吡啶-C, 2 种非对映异构体); 149.2, 149.3(吡啶-C, 2 种非对映异构体); 161.0(噻唑); 165.6, 165.8(噻唑, 两种非对映异构体); CF<sub>3</sub>, 未检测。UPLC-MS(ESI<sup>+</sup>): 针对 C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> 的质量计算值 (M+H<sup>+</sup>): 412.1, 观测值 411.8, UPLC-MS(ESI<sup>-</sup>): 针对 C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> 的质量计算值 (M-H<sup>+</sup>): 410.1, 观测

值 410.1。

[0205] 实施例 XIV. 5-{1-[甲基(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)磺基肟基]乙基}-2-(三氟甲基)吡啶(63)

[0206]

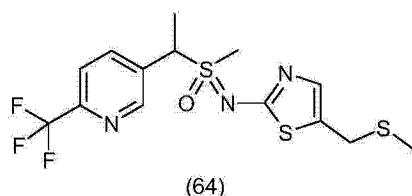


[0207] (1) 2-溴-丙醛的制备: 将二溴巴比妥酸(1.43g, 5mmol)溶于乙醚(40mL)中, 然后加入丙醛(581mg, 0.72mL, 10mmol)。在室温搅拌48h后, 观测到巴比妥酸的沉淀。对反应混合物进行过滤, 然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1×40mL)和盐水(2×40mL)洗涤。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥后, 浓缩物的GC-MS分析证实2-溴-丙醛作为主要产物存在于溶液中。(2) (63)的制备: 在配备与利比希冷凝器(Liebig condenser)连接的维格罗分馏柱(Vigreux column)的25mL圆底烧瓶中, 将N-(甲基(氧化){1-[6-(三氟甲基)-吡啶-3-基]乙基}-λ<sup>6</sup>-亚硫基)硫脲(J)(100mg, 0.321mmol)悬浮于EtOH(1mL)中, 然后加入过量的2-溴-丙醛于乙醚(5mL, 在第一步中获得)中的溶液。经分馏在3h内完全除去乙醚。冷却后, 将蒸馏桥(distillation bridge)替换为回流冷凝器, 将剩余的混合物加热至回流并保持30分钟。最后减压除去溶剂和剩余的2-溴-丙醛。粗残余物的UPLC-ELSD/MS分析显示(63)几乎定量形成。为了除去痕量的原料, 残余物经制备性反相柱色谱(水/乙腈)纯化。获得5-{1-[甲基(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)磺基肟基]乙基}-2-(三氟甲基)吡啶(63), 其呈黄色油状物形式(65mg, 0.186mmol, 58%), 其为外消旋体和3:5非对映异构体的混合物。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ=1.88(d, J=7.2Hz, 1.12H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体1); 1.92(d, J=7.2Hz, 1.88H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体2); 2.29(d, <sup>4</sup>J=1.2Hz, 1.88H, 噻唑-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体2); 2.31(d, <sup>4</sup>J=1.2Hz, 1.12H, 噻唑-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体1); 3.03(s, 1.12H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体1); 3.15(s, 1.88H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体2); 5.13(q, J=7.2Hz, 0.63H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体2); 5.24(q, J=7.2Hz, 0.37H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体1); 6.83(q, <sup>4</sup>J=1.2Hz, 0.63H, 噻唑-H, 非对映异构体2); 6.86(q, <sup>4</sup>J=1.2Hz, 0.37H, 噻唑-H, 非对映异构体1); 7.71(d, J=8.0Hz, 0.63H, 吡啶-C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体2), 7.73(d, J=8.0Hz, 0.37H, 吡啶-C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体1); 8.04-8.09(m, 1H 吡啶-C<sub>4</sub>-H, 非对映异构体1, 2); 8.73(d, <sup>4</sup>J=1.8Hz, 0.63H, 吡啶-C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体2); 8.78(d, <sup>4</sup>J=1.8Hz, 0.37H, 吡啶-C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体1). <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100MHz): δ=12.0(噻唑-CH<sub>3</sub>); 13.8, 14.3(CHCH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体); 36.1, 36.3(S-CH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体); 60.4, 61.0(CHCH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体); 119.4, 119.5(吡啶-C, 两种非对映异构体); 131.5(芳香碳), 132.1(芳香碳), 134.5(芳香碳), 134.6(芳香碳), 137.1, 137.3(吡啶-C, 2种非对映异构体); 149.2, 149.3(吡啶-C, 2种非对映异构体); 164.7, 165.0(噻唑, 两种非对映异构体); CF<sub>3</sub>, 未检测。UPLC-MS(ESI<sup>+</sup>): 针对C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>的质量计算值(M+H<sup>+</sup>): 350.1, 观测值350.4, UPLC-MS(ESI<sup>-</sup>): 针对C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>的质量计算值(M-H<sup>+</sup>): 348.1, 观测值348.0。

[0208] 实施例 XV. 5-[1-(甲基{5-[((甲基硫基)甲基]-1,3-噻唑-2-基)磺基肟基})

乙基]-2-(三氟甲基)吡啶(64)

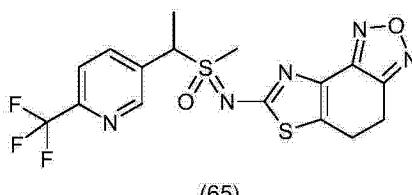
[0209]



[0210] (1) 2-溴-3-(甲基硫基)丙醛的制备：将二溴巴比妥酸(715mg, 2.5mmol)溶于乙醚(20mL)中，然后加入3-(甲基硫基)丙醛(521mg, 5.0mmol)。在室温搅拌过夜后，观测到巴比妥酸的沉淀。对反应混合物进行过滤，然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1×20mL)和盐水(2×40mL)洗涤。混合物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤。浓缩物的GC-MS分析显示2-溴-3-(甲基硫基)丙醛为唯一的产物。减压除去溶剂。分离的2-溴-3-(甲基硫基)丙醛在5-10分钟内聚合；其立即用于之后的反应。(2) (64)的制备：将N-(甲基(氧化){1-[6-(三氟甲基)-吡啶-3-基]乙基}-λ<sup>6</sup>-亚硫基)硫脲(J)(100mg, 0.321mmol)悬浮于EtOH(1mL)中，然后加入2-溴-3-(甲基硫基)丙醛(约65mg, 0.35mmol, 1.1当量)于EtOH(0.6mL)中的溶液。将反应混合物加热至回流并保持1h。减压除去溶剂，剩余的残余物经制备性反相柱色谱(水/乙腈)纯化。获得5-[1-(甲基{5-[(甲基硫基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}磺基肟基)乙基]-2-(三氟甲基)吡啶(64)，呈无色油状物形式(7mg, 0.018mmol, 5.5%)，其为外消旋体和1:1非对映异构体的混合物。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)：δ=1.90(d, J=7.2Hz, 1.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体1); 1.93(d, J=7.2Hz, 1.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体2); 2.05(s, 1.5H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体1); 2.07(s, 1.5H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体2); 3.08(s, 1.5H, SO-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体1); 3.17(s, 1.5H, SO-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体2); 3.70, 3.72(2H, S-CH<sub>2</sub>); 5.08(q, J=7.2Hz, 0.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体1); 5.17(q, J=7.2Hz, 0.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体2); 6.97(s, 0.5H, 噻唑, 非对映异构体1); 7.00(s, 0.5H, 噻唑, 非对映异构体2); 7.71(d, J=8.2Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体1), 7.74(d, J=8.2Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体2); 8.04-8.10(m, 1H, 吡啶-C<sub>4</sub>-H, 非对映异构体1, 2); 8.75(d, <sup>4</sup>J=1.8Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体1); 8.79(d, <sup>4</sup>J=1.8Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体2); UPLC-MS(ESI<sup>+</sup>)：针对C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>3</sub>的质量计算值(M+H<sup>+</sup>)：396.1，观测值396.1; UPLC-MS(ESI<sup>-</sup>)：针对C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>的质量计算值(M-H<sup>+</sup>)：394.0，观测值394.1。

[0211] 实施例 XVI. 7-{(甲基(氧化){1-[6-(三氟甲基)-吡啶-3-基]乙基}-λ<sup>6</sup>-亚硫基)氨基}-4,5-二氯[1,3]噻唑并[4,5-e][2,1,3]苯并噁二唑(65)

[0212]

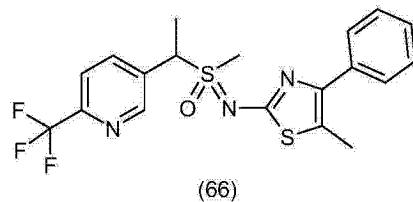


[0213] 将N-(甲基(氧化){1-[6-(三氟甲基)-吡啶-3-基]乙基}-λ<sup>6</sup>-亚硫基)硫脲(J)(100mg, 0.321mmol)和5-溴-6,7-二氢苯并[c][1,2,5]噁二唑-4(5H)-酮(76.6mg, 0.353mmol, 1.1当量)悬浮于EtOH(1.6mL)中。将反应混合物在室温搅拌2h，

然后加热至回流并保持 1h。热溶液经由 0.45 μm 尼龙注射器滤器过滤，滤液在 -20 °C 贮存过夜。获得 7-[ ( 甲基 ( 氧代 ) {1-[6-( 三氟甲基 )- 吡啶 -3- 基 ] 乙基 }-λ⁶- 亚硫基 ) 氨基 ]-4,5- 二氢 [1,3] 嘻唑并 [4,5-e][2,1,3] 苯并噁二唑 (65) , 呈浅黄色晶体的形式 (70mg, 0.163mmol, 51%) , 为 1:1 的非对映异构体的混合物 ( 外消旋体 ) , 经过滤将其分离, 用少量冷的乙醇洗涤, 然后高真空干燥。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : δ = 1.87(d, J=6.9Hz, 1.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1); 1.89(d, J=6.9Hz, 1.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2); 3.06-3.27(m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, 非对映异构体 1, 2); 3.42(s, 1.5H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1); 3.43(s, 1.5H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2); 5.34(q, J=6.9Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1, 2); 7.96(d, J=7.7Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体 1), 7.98(d, J=7.8Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体 2); 8.21-8.26(m, 1H, 吡啶-C<sub>4</sub>-H, 非对映异构体 1, 2); 8.85(d, 0.5H, <sup>4</sup>J=1.6Hz, 吡啶-C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体 1); 8.86(d, 0.5H, <sup>4</sup>J=1.6Hz, 吡啶-C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体 2). <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 100MHz) : δ = 13.3, 13.6(CHCH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体); 17.9(双峰, CH<sub>2</sub>, 两种非对映异构体); 20.4(双峰, CH<sub>2</sub>, 两种非对映异构体); 36.4, 36.5(S-CH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体); 60.8, 60.9(CHCH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体); 119.4, 119.5(吡啶-C, 两种非对映异构体); 120.3(q, <sup>2</sup>J(C-F)=271.5Hz, CF<sub>3</sub>, 两种非对映异构体), 131.6, 131.9; (吡啶-C, 两种非对映异构体); 132.0, 132.1(芳香碳, 两种非对映异构体), 132.4, 132.5(芳香碳, 两种非对映异构体); 138.0, 138.1(吡啶-C, 两种非对映异构体); 145.0(双峰, Ar, 两种非对映异构体); 145.0, 145.1(芳香碳, 两种非对映异构体); 149.9(双峰, 吡啶-C, 两种非对映异构体); 151.2(双峰, Ar, 两种非对映异构体); 166.3, 166.6(噻唑, 两种非对映异构体). UPLC-MS(ESI<sup>+</sup>) : 针对 C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 的质量计算值 (M+H<sup>+</sup>) : 430.1, 观测值 430.1, UPLC-MS(ESI<sup>-</sup>) : 针对 C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 的质量计算值 (M-H<sup>+</sup>) : 428.1, 观测值 428.1。

[0214] 实施例 XVII. 5-{1-[ 甲基 (5- 甲基 -4- 苯基 -1,3- 嘻唑 -2- 基 ) 硒基肟基 ] 乙基 }-2-( 三氟甲基 ) 吡啶 (66) 的制备

[0215]

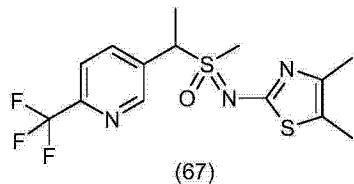


[0216] 在微波卷曲管 (crimp tube) 中, 将 N-( 甲基 ( 氧代 ) {1-[6-( 三氟甲基 )- 吡啶 -3- 基 ] 乙基 }-λ⁶- 亚硫基 ) 硫脲 (J) (200mg, 0.642mmol) 悬浮于 EtOH(3mL) 中, 然后经由注射器加入 2- 溴 -1- 苯基丙 -1- 酮 (137mg, 87 μL, 0.642mmol) , 同时搅拌。将反应混合物密封, 然后加热至 85 °C 并在微波中保持 15 分钟。随后在旋转蒸发仪上除去溶剂, 剩余的残余物经制备性反相色谱 (水 / 乙腈) 纯化。分离到两种级份, 其含有不同比例的非对映异构体混合物。级份 1 含有 5-{1-[ 甲基 (5- 甲基 -4- 苯基 -1,3- 嘻唑 -2- 基 ) 硒基肟基 ] 乙基 }-2-( 三氟甲基 ) 吡啶 (66) (45mg, 0.106mmol, 16%) , 呈微黄色泡沫形式 (2:1- 非对映异构体的混合物 1 和 2, 外消旋体)。级份 2 含有 (66) (88mg, 0.207mmol, 32%) , 呈无色油状物形式 (1:3- 非对映异构体的混合物 1 和 2( 外消旋体 ))。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ = 1.88(d, J=7.2Hz, 0.75H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1); 1.95(d, J=7.2Hz, 2.25H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2); 3.06-3.27(m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, 非对映异构体 1, 2); 3.42(s, 1.5H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1); 3.43(s, 1.5H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2); 5.34(q, J=6.9Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1, 2); 7.96(d, J=7.7Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体 1), 7.98(d, J=7.8Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体 2); 8.21-8.26(m, 1H, 吡啶-C<sub>4</sub>-H, 非对映异构体 1, 2); 8.85(d, 0.5H, <sup>4</sup>J=1.6Hz, 吡啶-C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体 1); 8.86(d, 0.5H, <sup>4</sup>J=1.6Hz, 吡啶-C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体 2). <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 100MHz) : δ = 13.3, 13.6(CHCH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体); 17.9(双峰, CH<sub>2</sub>, 两种非对映异构体); 20.4(双峰, CH<sub>2</sub>, 两种非对映异构体); 36.4, 36.5(S-CH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体); 60.8, 60.9(CHCH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体); 119.4, 119.5(吡啶-C, 两种非对映异构体); 120.3(q, <sup>2</sup>J(C-F)=271.5Hz, CF<sub>3</sub>, 两种非对映异构体), 131.6, 131.9; (吡啶-C, 两种非对映异构体); 132.0, 132.1(芳香碳, 两种非对映异构体), 132.4, 132.5(芳香碳, 两种非对映异构体); 138.0, 138.1(吡啶-C, 两种非对映异构体); 145.0(双峰, Ar, 两种非对映异构体); 145.0, 145.1(芳香碳, 两种非对映异构体); 149.9(双峰, 吡啶-C, 两种非对映异构体); 151.2(双峰, Ar, 两种非对映异构体); 166.3, 166.6(噻唑, 两种非对映异构体). UPLC-MS(ESI<sup>+</sup>) : 针对 C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 的质量计算值 (M+H<sup>+</sup>) : 430.1, 观测值 430.1, UPLC-MS(ESI<sup>-</sup>) : 针对 C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 的质量计算值 (M-H<sup>+</sup>) : 428.1, 观测值 428.1。

映异构体 2) ; 2.41(s, 2.25H, 嘧唑 -CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2) ; 2.44(s, 0.75H, 嘙唑 -CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1) ; 3.09(s, 0.75H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1) ; 3.24(s, 2.25H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2) ; 5.25(q, J=7.2Hz, 0.75H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2) ; 5.37(q, J=7.2Hz, 0.25H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1) ; 7.26-7.34(m, 1H, p-H, Ph, 两种非对映异构体) ; 7.35-7.44(m, 2H, Ph, 两种非对映异构体) ; 7.54-7.62(m, 2H, Ph, 两种非对映异构体) ; 7.70(d, J=8.2Hz, 0.75H, 吡啶 -C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体 2), 7.74(d, J=8.2Hz, 0.25H, 吡啶 -C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体 1) ; 8.07(d, J=8.2Hz, 4J=2.0Hz, 0.75H, 吡啶 -C<sub>4</sub>-H, 非对映异构体 2), 8.10(dd, J=8.2Hz, 4J=2.0Hz, 吡啶 -C<sub>4</sub>-H, 0.25H, 非对映异构体 1) ; 8.72(d, J=2.0Hz, 0.75H, 吡啶 -C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体 2) ; 8.78(d, J=2.0Hz, 0.25H, 吡啶 -C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体 1). <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) : δ = 12.28( 嘙唑 -CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2) ; 12.43( 嘙唑 -CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1) ; 13.6(CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1) ; 14.4(CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2) ; 36.4(S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1) ; 36.6(S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2) ; 60.2(CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1) ; 60.9(CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2) ; 119.4( 吡啶 -C, 非对映异构体 2) ; 119.6( 吡啶 -C, 非对映异构体 1) ; 120.5( 芳香碳, 非对映异构体 2) ; 121.5( 芳香碳, 非对映异构体 1) ; 126.0( 双峰, Ph, 两种非对映异构体) ; 127.07( 芳香碳, 非对映异构体 2) ; 127.13( 芳香碳, 非对映异构体 1) ; 127.18( 芳香碳, 非对映异构体 1) ; 127.28( 芳香碳, 非对映异构体 2) ; 131.3; ( 吡啶 -C, 非对映异构体 2; 未检测到相应的非对映异构体) ; 134.0( 芳香碳, 非对映异构体 2; 未检测到相应的非对映异构体) ; 137.1( 吡啶 -C, 非对映异构体 1) ; 137.3( 吡啶 -C, 非对映异构体 2) ; 149.3( 吡啶 -C, 非对映异构体 2) ; 149.4( 吡啶 -C, 非对映异构体 1) ; 161.9( 嘙唑, 非对映异构体 2) ; 162.2( 嘙唑, 非对映异构体 1) ; 164.4( 嘙唑, 非对映异构体 2, 未检测到相应的非对映异构体) ; 1 四重峰芳香碳 ; CF<sub>3</sub>, 未检测。UPLC-MS(ESI<sup>+</sup>) : 针对 C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> 的质量计算值 (M+H<sup>+</sup>) : 426.1, 观测值 425.9, UPLC-MS(ESI<sup>-</sup>) : 针对 C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> 的质量计算值 (M-H<sup>+</sup>) : 424.1, 观测值 424。

[0217] 实施例 XVIII. 5-{1-[ (4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)(甲基)磺基肟基]乙基}-2-(三氟甲基)吡啶 (67)

[0218]

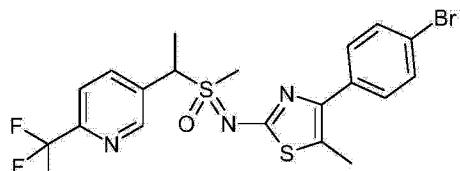


[0219] 在微波卷曲管中, 将 N-(甲基(氧代){1-[6-(三氟甲基)-吡啶-3-基]乙基}-λ<sup>6</sup>-亚硫基)硫脲 (J) (200mg, 0.642mmol) 悬浮于 EtOH(3mL) 中, 然后经由注射器加入 3-溴丁-2-酮 (151mg, 69 μL, 0.642mmol), 同时搅拌。将反应混合物密封, 然后加热至 85°C 并在微波中保持 15 分钟。随后在旋转蒸发仪上除去溶剂, 剩余的残余物经制备性反相色谱 (水 / 乙腈) 纯化。获得 5-{1-[ (4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)(甲基)磺基肟基]乙基}-2-(三氟甲基)吡啶 (67), 呈浅黄色油状物形式为 1:1 的非对映异构体的混合物 (67mg, 0.185mmol, 29%)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ = 1.89(d, J=7.2Hz, 1.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1) ; 1.93(d, J=7.2Hz, 1.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2) ; 2.15(s, 1.5H, 嘙唑-CH<sub>3</sub>, 一种非对映异构体) ; 2.17(s, 1.5H, 嘙唑-CH<sub>3</sub>, 一种非对映异构体) ; 2.18(s, 1.5H, 嘙唑-CH<sub>3</sub>, 一种非对映异构体) ; 2.20(s, 1.5H, 嘙唑-CH<sub>3</sub>, 一种非对映异构体) ; 3.04(s, 1.5H, S-CH<sub>3</sub>,

非对映异构体 1) ; 3.15(s, 1.5H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2) ; 5.11(q, J=7.2Hz, 0.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1) ; 5.22(q, J=7.2Hz, 0.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2) ; 7.71(d, J=8.1Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体 1), 7.73(d, J=8.1Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体 2) ; 8.08(dd, <sup>3</sup>J=8.1Hz, <sup>4</sup>J=2.0Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>4</sub>-H, 非对映异构体 1) ; 8.10(dd, <sup>3</sup>J=8.1Hz, <sup>4</sup>J=2.0Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>4</sub>-H, 非对映异构体 2) ; 8.72(d, <sup>4</sup>J=2.0Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体 1) ; 8.78(d, <sup>4</sup>J=2.0Hz, 0.5H, 吡啶-C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体 2). <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) : δ = 10.9, 11.0(噻唑-CH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体) ; 13.8, 14.4(CHCH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体) ; 14.4(双峰, 噻唑-CH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体) ; 36.3, 36.5(S-CH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体) ; 60.5, 61.2(CHCH<sub>3</sub>, 两种非对映异构体) ; 117.9, 118.0(芳香碳, 两种非对映异构体) ; 119.4, 119.5(吡啶-C, 两种非对映异构体) ; 131.4, 132.1(芳香碳, 两种非对映异构体), 137.1, 137.4(吡啶-C, 2种非对映异构体) ; 141.7, 141.9(芳香碳, 两种非对映异构体) ; 149.3, 149.4(吡啶-C, 2种非对映异构体) ; 161.4, 161.7(噻唑, 两种非对映异构体) ; CF<sub>3</sub>, 未检测。HPLC-MS(ESI<sup>+</sup>) : 针对 C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> 的质量计算值 (M+H<sup>+</sup>) : 364.1, 观测值 364.5, HPLC-MS(ESI<sup>-</sup>) : 针对 C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> 的质量计算值 (M-H<sup>+</sup>) : 362.1, 观测值 361.8。

[0220] 实施例 XIX. 5-[1-[4-(4-溴苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-2-基](甲基)磺基肟基]乙基}-2-(三氟甲基)吡啶(68)

[0221]



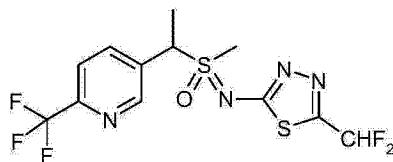
(68)

[0222] 在微波卷曲管中, 将 N-(甲基(氧代){1-[6-(三氟甲基)-吡啶-3-基]乙基}-λ<sup>6</sup>-亚硫基)硫脲(J)(200mg, 0.642mmol)悬浮于EtOH(3mL)中, 然后加入2-溴-1-(4-溴苯基)丙-1-酮(187mg, 0.642mmol), 同时搅拌。将反应混合物密封, 然后加热至85℃并在微波中保持15分钟。随后在旋转蒸发仪上除去溶剂, 剩余的残余物经制备性反相色谱(水/乙腈)纯化。分离到两种级份, 其含有不同比例的非对映异构体混合物。级份1含有5-[1-[4-(4-溴苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-2-基](甲基)磺基肟基]乙基}-2-(三氟甲基)吡啶(68)(43mg, 0.085mmol, 13%), 呈白色泡沫的形式(1:3-非对映异构体的混合物1和2, 外消旋体)。级份2含有(68)(77mg, 0.153mmol, 24%), 呈灰白色晶体形式(2:1-非对映异构体的混合物1和2(外消旋体)):<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ = 1.90(d, J=7.2Hz, 2H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体1); 1.95(d, J=7.2Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体2); 2.39(s, 1H, 噻唑-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体2); 2.42(s, 2H, 噻唑-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体1); 3.07(s, 2H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体1); 3.22(s, 1H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体2); 5.14(q, J=7.2Hz, 0.33H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体2); 5.25(q, J=7.2Hz, 0.67H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体1); 7.42-7.54(m, 4H, Ph, 两种非对映异构体); 7.71(d, J=8.0Hz, 0.33H, 吡啶-C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体2), 7.74(d, J=8.0Hz, 0.67H, 吡啶-C<sub>3</sub>-H, 非对映异构体1); 8.06(dd, <sup>3</sup>J=8.0Hz, <sup>4</sup>J=2.0Hz, (1-x)H, 吡啶-C<sub>4</sub>-H, 一种非对映异构体), 8.08(dd, <sup>3</sup>J=8.2Hz, <sup>4</sup>J=2.0Hz, xH, 吡啶-C<sub>4</sub>-H, 一种非对映异构体); 8.72(d, <sup>4</sup>J=2.0Hz, 0.33H, 吡啶-C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体)。

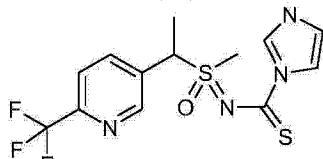
体 2); 8.78(d,  $^4J=2.0\text{Hz}$ , 0.67H, 吡啶-C<sub>6</sub>-H, 非对映异构体 1).  $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) :  $\delta=12.41$ (噻唑-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2); 12.43(噻唑-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1); 13.7(CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1); 14.4(CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2); 36.4(S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1); 36.6(S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2); 60.5(CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1); 61.1(CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2); 119.4(吡啶-C, 非对映异构体 2); 119.6(吡啶-C, 非对映异构体 1); 120.0(芳香碳, 非对映异构体 1); 120.9(芳香碳, 非对映异构体 1); 121.1(芳香碳, 非对映异构体 2); 128.7(Ph, 非对映异构体 1); 128.8(Ph, 非对映异构体 2); 130.16(Ph, 非对映异构体 2); 130.22(Ph, 非对映异构体 1); 131.3(吡啶-C, 非对映异构体 2); 132.0(吡啶-C, 非对映异构体 1); 133.1(芳香碳, 两种非对映异构体); 137.0(吡啶-C, 非对映异构体 1); 137.2(吡啶-C, 非对映异构体 2); 143.9(芳香碳, 两种非对映异构体); 149.3(吡啶-C, 非对映异构体 2); 149.4(吡啶-C, 非对映异构体 1); 162.0(噻唑, 非对映异构体 2); 162.3(噻唑, 非对映异构体 1); 1 四重峰芳香碳; CF<sub>3</sub>, 未检测。UPLC-MS(ESI<sup>+</sup>): 针对 C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> 的质量计算值 (M+H<sup>+</sup>) : 504.0, 506.0, 观测值 404.1, 506.1 UPLC-MS(ESI<sup>-</sup>): 针对 C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> 的质量计算值 (M-H<sup>+</sup>) : 502.0, 504.0, 观测值 502.1, 504.1。

**[0223] 实施例 XX. 5-{1-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基](甲基)磺基肟基}乙基}-2-(三氟甲基)吡啶(69)的制备**

[0224]



(69)

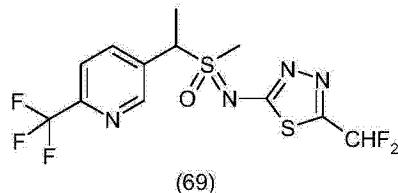


(Y)

[0225] 向 5-[1-(甲基磺基肟基)乙基]-2-(三氟甲基)吡啶(E)(400mg, 1.59mmol)于乙腈(5mL)中的溶液中, 加入 1,1'-硫羰基二咪唑(353mg, 1.59mmol, 1当量), 然后搅拌过夜。加入另一等份 1,1'-硫羰基二咪唑(71mg, 0.317mmol, 0.2当量), 然后将混合物加热至 60°C 并保持两小时。减压除去溶剂, 将残余物溶于 CHCl<sub>3</sub> 中, 然后用水洗涤五次。有机相干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 然后减压除去氯仿。获得 N-(甲基(氧化){1-[6-(三氟甲基)-吡啶-3-基]乙基}-λ<sup>6</sup>-亚硫基)-1H-咪唑-1-硫代羰酰胺(carbothioamide)(Y), 其为橙-棕色残余物, 将其在高真空干燥过夜(371mg, 1.02mmol, 64%)。由 UPLC-UV/ELSD 和 NMR 观测到 1:1 非对映异构体的混合物, 纯度为 94%, 其足以用于随后的转化。更高的纯度通过将残余物通过硅胶填料(7.5%MeOH 的 CHCl<sub>3</sub> 溶液)来获得。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) :  $\delta=1.83$ (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1); 1.86(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2); 2.86(s, 1.5H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1); 2.89(s, 1.5H, S-CH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2); 4.32(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 0.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 1); 4.37(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 0.5H, CHCH<sub>3</sub>, 非对映异构体 2); 7.68-7.85(m, 2H, Ar), 7.97-8.14(m, 2H, Ar), 8.67-8.82(m, 2H, Ar), UPLC-MS(E

$\text{SI}^+$  : 针对  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}_2$  的质量计算值 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) : 363.0, 观测值 363.1, UPLC-MS ( $\text{ESI}^-$ ) : 针对  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}_2$  的质量计算值 ( $\text{M}-\text{H}^+$ ) : 361.0, 观测值 361.1。

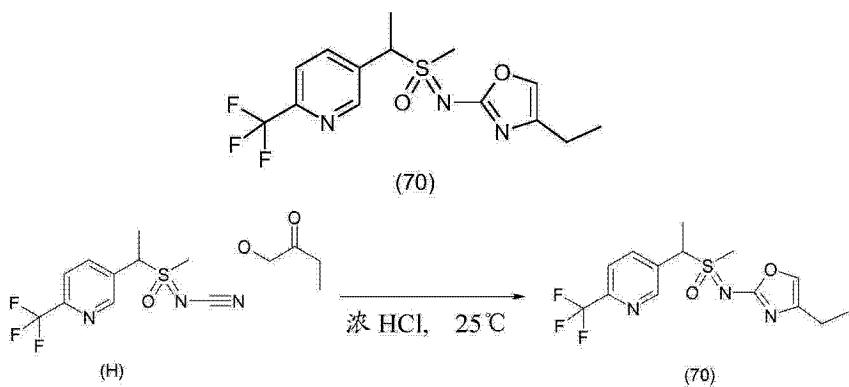
[0226]



[0227] 将 N-(甲基(氧代){1-[6-(三氟甲基)-吡啶-3-基]乙基}-λ<sup>6</sup>-亚硫基)-1H-咪唑-1-硫代羰酰胺 (Y) (300mg, 0.83mmol) 溶于乙腈 (10mL) 中, 然后冷却至 0°C。一边搅拌, 一边通过注射器加入肼 (64–65% 水溶液, 30.8 μL, 31.9mg, 0.64mmol)。10 分钟后, 将混合物倒入饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (100mL) 中, 将其用  $\text{CHCl}_3$  (100mL) 萃取一次。有机相用几等份的饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液洗涤, 直到水相稍微呈酸性, 然后经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。过滤后, 将二氟乙酸酐 (154 μL, 216mg, 1.24mmol) 滴加到有机相中, 然后将其在室温搅拌 20 分钟。减压除去溶剂。粗浓缩物含有期望的二氟乙酰氨基脲 (41%, 不稳定) 和作为主要产物的二氟乙酰亚胺 (54%)。将粗浓缩物溶于 1, 2-二氯乙烷 (10mL) 中, 滴加  $\text{POCl}_3$  (2mL), 同时搅拌。混合物在微波中加热至 75°C 并保持 5 分钟, 然后缓慢加到 150mL 饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液中。磷酰氯分解后, 将混合物用  $\text{CHCl}_3$  (3 × 50mL) 萃取。合并的有机相用饱和  $\text{NH}_4\text{OH}$  水溶液 (4 × 50mL)、饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (50mL 等份, 直到中性) 洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 然后减压除去溶剂。5-{1-[5-(二氟甲基)-1, 3, 4-噻二唑-2-基](甲基)磺基肟基}乙基}-2-(三氟甲基)吡啶 (69) 通过制备性反相色谱分离。获得纯的 (69) (1:1 非对映异构体的混合物, 外消旋体), 其为无色油状物 (12mg, 0.031mmol, 3.7%)。<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : δ = 1.89 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1.5H,  $\text{CHCH}_3$ , 非对映异构体 1); 1.97 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1.5H,  $\text{CHCH}_3$ , 非对映异构体 2); 3.18 (s, 1.5H,  $\text{S}-\text{CH}_3$ , 非对映异构体 1); 3.31 (s, 1.5H,  $\text{S}-\text{CH}_3$ , 非对映异构体 2); 5.21 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 0.5H,  $\text{CHCH}_3$ , 非对映异构体 1); 5.27 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 0.5H,  $\text{CHCH}_3$ , 非对映异构体 2); 6.79 (t,  $J=53.8\text{Hz}$ , 0.5H,  $\text{CHF}_2$ , 非对映异构体 1); 6.80 (t,  $J=53.8\text{Hz}$ , 0.5H,  $\text{CHF}_2$ , 非对映异构体 2); 7.74 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 0.5H, 吡啶- $\text{C}_3-\text{H}$ , 非对映异构体 1), 7.78 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 0.5H, 吡啶- $\text{C}_3-\text{H}$ , 非对映异构体 2); 8.04 (dd,  ${}^3J=8.2\text{Hz}$ ,  ${}^4J=2.0\text{Hz}$ , 0.5H, 吡啶- $\text{C}_4-\text{H}$ , 非对映异构体 1); 8.09 (dd,  ${}^3J=8.2\text{Hz}$ ,  ${}^4J=2.0\text{Hz}$ , 0.5H, 吡啶- $\text{C}_4-\text{H}$ , 非对映异构体 2); 8.73 (d,  ${}^4J=2.0\text{Hz}$ , 0.5H, 吡啶- $\text{C}_6-\text{H}$ , 非对映异构体 1); 8.82 (d,  ${}^4J=2.0\text{Hz}$ , 0.5H, 吡啶- $\text{C}_6-\text{H}$ , 非对映异构体 2)。<sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz) : δ = 13.5, 14.3 ( $\text{CHCH}_3$ , 两种非对映异构体); 36.4, 36.5 ( $\text{S}-\text{CH}_3$ , 两种非对映异构体); 60.8, 61.4 ( $\text{CHCH}_3$ , 两种非对映异构体); 109.5 (t,  ${}^2J=236.2\text{Hz}$ ,  $\text{CHF}_2$ ); 119.6, 119.8 (吡啶-C, 两种非对映异构体); 130.3 (吡啶-C); 131.1 (吡啶-C), 137.2, 137.3 (吡啶-C, 2 种非对映异构体); 148.2 (dd,  ${}^3J=20.1\text{Hz}$ ,  ${}^2J=35.2\text{Hz}$ ,  $\text{CCF}_2\text{H}$ ); 149.2, 149.4 (吡啶-C, 2 种非对映异构体); 169.4, 169.5 (噻二唑-2'-C);  $\text{CF}_3$ , 未检测。UPLC-MS ( $\text{ESI}^+$ ) : 针对  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}_2$  的质量计算值 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) : 387.0, 观测值 387.1, UPLC-MS ( $\text{ESI}^-$ ) : 针对  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{OS}_2$  的质量计算值 ( $\text{M}-\text{H}^+$ ) : 385.0, 观测值 385.1。

[0228] 实施例 XXI. 5-{1-[甲基(4-乙基-1, 3-噻唑-2-基)磺基肟基]乙基}-2-(三氟甲基)吡啶 (70) 的制备

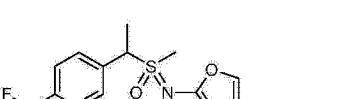
[0229]



[0230] 向碘基肟 (H) (200mg, 0.7mmol) 于 1-羟基-2-丁酮 (0.6mL, 7mmol) 中的溶液中加入浓 HCl (3 滴)。使其搅拌过夜, 然后反应混合物用 1M NaOH 萃取直到变为中性。用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 然后经反相色谱纯化, 得到 5-{1-[甲基 (4-乙基-1,3-𫫇唑-2-基) 碘基肟基]乙基}-2-(三氟甲基) 吡啶 (70), 其为棕色油状物 =75mg (30%)。1:1 的两种非对映异构体混合物 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.77 (dd, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.15 (q, 1H), 5.04 (q, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.46 (m, 4H), 1.97 (m, 6H), 1.21 (m, 6H); LC-MS (ESI) : 针对 C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 的计算值 [M-H]<sup>+</sup>, 346, 观测值 346。

[0231] 表 6- 化合物

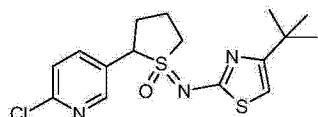
化合物编号	结构	途径	鉴定
71		H	棕色油状物。1:1 的两种非对映异构体的混合物； <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.78 (m, 2H), 8.14 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.12 (q, 1H), 5.02 (q, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.06-2.08 (m, 6H), 1.93-1.97 (m, 6H); LC-MS (ESI): 针对 C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 的计算值 [M-H] <sup>+</sup> , 332, 观测值 332.
72		H	棕色油状物。1:1 的两种非对映异构体的混合物； <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.74 (m, 2H), 5.13 (q, 1H), 5.01 (q, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.12-2.14 (m, 6H), 1.93-2.01 (m, 12H); LC-MS (ESI): 针对 C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 的计算值 [M+H] <sup>+</sup> , 348, 观测值 348.
[0232]			
73		H	黄色油状物。1:1 的两种非对映异构体的混合物； <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.83 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 4H), 7.37 (m, 4H), 5.16 (q, 1H), 5.08 (q, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.96-2.00 (m, 6H); LC-MS (ESI): 针对 C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 的计算值 [M+H] <sup>+</sup> , 489, 观测值 489.
74		H	黄色油状物。1:1 的两种非对映异构体的混合物； <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.12-8.15 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.29 (m, 2H), 5.26 (q, 1H), 5.15 (q, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.00 (d, 3H),

[0233]				1.96 (d, 3H); LC-MS (ESI): 针对 C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 的计算值 [M+H] <sup>+</sup> , 396, 观测值 396.
75		H		白色固体, mp = 134-137 °C, 2:1 的两种非对映异构体的混合物.; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.83 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.11-8.14 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.47-7.58 (m, 10H), 5.16 (q, 1H), 5.07 (q, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.01 (d, 3H), 1.98 (d, 3H); LC-MS (ESI) : 针对 C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S 的计算值 [M] <sup>+</sup> , 474, 观测值 474.

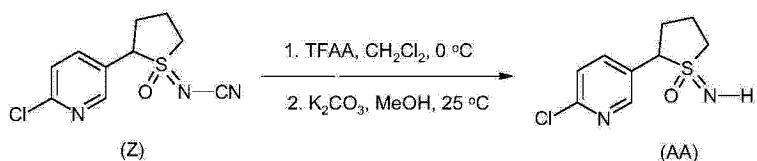
[0234] H= 实施例 XXI 中使用的途径。

[0235] 实施例 XXII :2-[2-(6-氯吡啶-3-基)-1-氧化-四氢-1H-1λ<sup>4</sup>-噻吩-1-亚基]-4-叔丁基-1,3-噻唑(76)的制备

[0236]

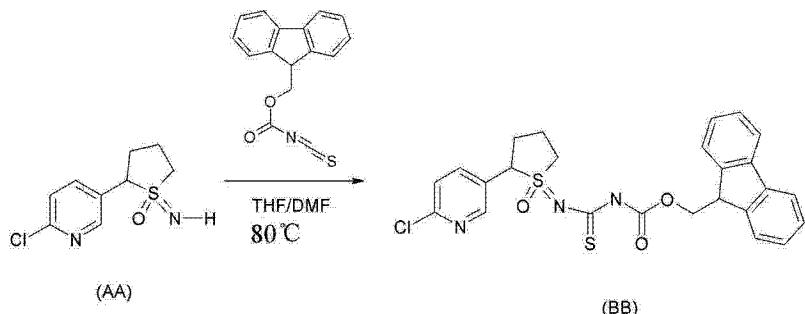


(76)



[0237] 2-(6-氯吡啶-3-基)-1-氧化-四氢-1H-1 $\lambda$ <sup>4</sup>-噻吩-1-亚基氨基腈 (Z) 如专利 WO2007149134 (实施例 VI) 中所述制备。2-(6-氯吡啶-3-基)-1-氧化-四氢-1H-1 $\lambda$ <sup>4</sup>-噻吩-1-亚胺-1-氧化物 (AA) 根据实施例 VIII 中所述的操作从 (Z) 合成。分离为棕色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (非对映异构体的混合物) 8.39 (dd, 2H), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.24-3.48 (m, 4H), 2.24-2.60 (m, 8H); LC-MS (ESI) : 观测值 [M+H]<sup>+</sup>231。针对 C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>C1N<sub>2</sub>OS 的计算值 =231。

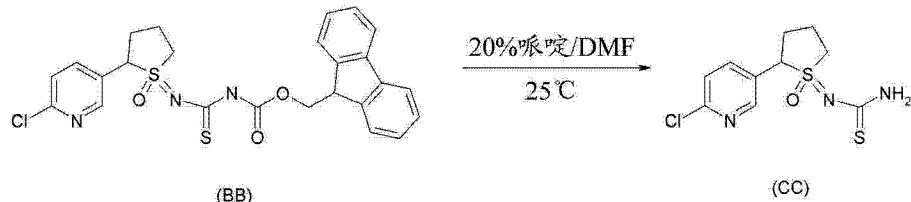
[0238]



[0239] 化合物(BB)根据实施例VIII中所述的操作从化合物(AA)合成。分离为灰白色

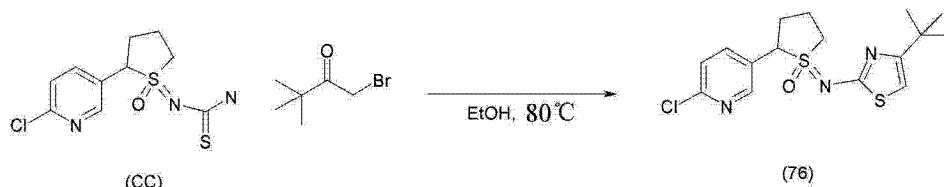
固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (非对映异构体的混合物) 8.47 (dd, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.07–8.12 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.78 (d, 4H), 7.58 (d, 4H), 7.30–7.45 (m, 8H), 4.91–4.97 (m, 1H), 4.54–4.65 (m, 1H), 4.43–4.50 (m, 5H), 4.25 (m, 3H), 3.49–3.72 (m, 2H), 2.23–2.71 (m, 8H); LC-MS (ESI) : 观测值  $[\text{M}]^+ = 512$ 。针对  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$  的计算值 = 512.

[0240]



[0241] 硫脲 (CC) 根据实施例 VIII 中所述的操作从 (BB) 合成。分离为灰白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (非对映异构体的混合物) 8.94 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.41 (dd, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.13 (br d, 4H), 5.56–5.62 (m, 1H), 5.00–5.11 (m, 1H), 4.67–4.75 (m, 1H), 3.91–4.26 (m, 3H), 2.65–3.16 (m, 8H); LC-MS (ESI) : 观测值  $[\text{M}+\text{H}]^+$  290。针对  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{OS}_2$  的计算值 = 290。

[0242]



[0243] 2-[2-(6-氯吡啶-3-基)-1-氧化-四氢-1H-1λ<sup>4</sup>-噻吩-1-亚基]-4-叔丁基-1,3-噻唑(76)根据实施例VIII中所述的操作从(CC)合成。分离为灰白色固体。Mp=77-81°C; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(非对映异构体的混合物)8.70(dd, 1H), 8.48(d, 1H), 8.40(d, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.38(d, 2H), 6.25(s, 1H), 6.09(s, 1H), 5.44-5.51(m, 1H), 4.62-4.70(m, 1H), 4.18(m, 2H), 3.51-3.73(m, 2H), 2.36-3.12(m, 8H), 1.44(s, 9H), 1.42(s, 9H); LC-MS(ESI): 观测值 [M+H]<sup>+</sup>370。针对 C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>C1N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> 的计算值 =370。

化合物编号	结构	途径	鉴定
77 [0244]		I	灰白色固体, mp = 67-71°C. 1:1 的两种非对映异构体的混合物; $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.47 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.86 (dd, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.22-5.28 (m, 1H), 4.66-4.72 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 1H), 3.89-3.99 (m, 1H), 3.55-3.74 (m, 2H), 2.48-2.88 (m, 12H), 1.31 (t, 6H). LC-MS (ESI) : 针对

			$C_{14}H_{16}ClN_3OS_2$ 的计算值 $[M]^+$ , 341, 观测值 341.
78 [0245]		I	白色固体, mp = 88-94°C. 1:1 的两种非对映异构体的混合物; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.49 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.84-7.99 (m, 6H), 7.39 (d, 2H), 6.94-7.01 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.39-5.45 (m, 1H), 4.62-4.70 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.52-3.71 (m, 2H), 2.50-2.88 (m, 8H). LC-MS (ESI) : 针对 $C_{19}H_{19}ClN_3O_2S_2$ 的计算值 $[M+H]^+$ , 420, 观测值 420.
79		I	白色固体。一种非对映异构体 isolated; $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.41 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.93-5.00 (m, 1H), 3.94-4.02 (m, 1H), 3.25-3.36 (m, 1H), 2.70-2.79 (m, 1H), 2.37-2.62 (m, 3H). LC-MS (ESI) : 针对 $C_{13}H_{12}ClF_3N_3OS_2$ 的计算值 $[M+H]^+$ , 382, 观测值 382.

[0246] I= 实施例 XXII 中使用的途径

[0247] 实施例 XXIII. 杀虫试验

[0248] 利用下面描述的方法, 对上述实施例所确认的化合物进行抗棉蚜 (cotton aphid) 试验。

[0249] 在叶喷雾测定中针对棉蚜 (*Aphis gossypii*) 的杀虫试验

[0250] 将具有充分伸展的子叶的南瓜幼苗修剪为每株植物一个子叶, 然后用棉蚜 (无翅成虫和若虫) 进行侵害 1 天, 然后进行化学品施用。在进行化学品施用前对每株植物进行检查以确保均匀侵害 (每株植物约 30-70 个蚜虫)。将化合物 (2mg) 溶于 2ml 丙酮: 甲醇 (1:1) 溶剂中, 形成 1000ppm 的储备溶液。将储备溶液用 0.025% 吐温 20/ $H_2O$  稀释 5 倍, 从而获得 200ppm 的溶液。手持 Devilbiss 吸气型喷雾器 (hand-held Devilbiss aspirator type sprayer) 用于将喷雾溶液施用至南瓜子叶的两侧直到形成径流。针对每种化合物使用四株植物 (一式四份)。将对照植物 (溶剂对照 (solvent check)) 仅用稀释剂喷洒。将所处理的植物在保温室中在约 23°C 和 40%RH 保持 3 天, 然后记录每株植物上活蚜虫的数目。杀虫活性通过使用 Abbott 校正公式由校正的防治百分数 (%) 测量, 并表示于“表 1- 活性”中:

[0251] 校正的防治百分数 (%) =  $100 * (X - Y) / X$

[0252] 其中 X= 溶剂对照植物上的活蚜虫的数目

[0253] Y= 经处理植物上的活蚜虫的数目

[0254] 结果示于表 7 中。

[0255] 在叶喷雾测定中针对桃蚜 (*green peach aphid, Myzus persicae*) 的杀虫试验

[0256] 将在 3 英寸罐 (pot) 中生长的卷心菜幼苗 (具有 2-3 片小的 (3-5cm) 真叶 (true leaf)) 用作试验底物。用 20-50 个桃蚜 (无翅成虫和若虫) 对所述幼苗进行侵害 1 天, 然后进行化学施用。每种处理使用四株幼苗。将化合物 (2mg) 溶于 2ml 丙酮 : 甲醇 (1:1) 溶剂中, 形成 1000ppm 的储备溶液。将储备溶液用 0.025% 吐温 20/H<sub>2</sub>O 稀释 5 倍, 从而获得 200ppm 的溶液。使用手持 Devilbiss 吸气型喷雾器来将溶液喷雾到卷心菜叶子的两面, 直到形成径流 (runoff)。对照植物 (溶剂对照) 仅用稀释剂喷雾。将经处理的植物在保温室内在约 23℃ 和 40%RH 条件下保持三天, 然后评级。通过在显微镜下计数每株植物上的活蚜虫的数目来进行评估。通过使用 Abbott's 校正公式来测量杀虫活性 :

[0257] 校正的防治百分数 (%) = 100 \* (X - Y) / X

[0258] 其中 X= 溶剂对照植物上的活蚜虫的数目

[0259] Y= 经处理的植物上的活蚜虫的数目。

[0260] 表 7- 活性

[0261]

	对抗南瓜上棉蚜的等级(叶喷雾)	对抗卷心菜上桃蚜的等级(叶喷雾)
化合物	200 ppm	200 ppm
1	A	A
2	A	A
3	C	A
4	A	B
5	B	C
6	A	A
7	A	A
8	B	B
9	C	A
10	C	B
11	C	B
12	B	C
13	A	B
14	C	B
15	C	A
16	C	A
17	C	B

18	C	A
19	C	A
20	C	A
21	C	A
22	C	A
23	C	A
24	A	B
25	C	B
26	C	A
27	C	A
28	C	A
29	C	A
30	C	A
31	C	A
32	C	B
33	C	A
34	C	A
35	C	A
36	C	A
37	C	A
38	C	A
39	C	A
40	C	A
41	C	A
42	C	A
43	C	A
44	C	A
45	C	A
46	C	A
47	C	A
48	C	A
49	C	A
50	C	A
51	C	A
52	C	A
53	C	A
54	C	B
55	C	A
56	C	A

[0262]

[0263]

57	C	B
58	C	A
59	C	A
60	C	B
61	C	A
62	C	A
63	C	A
64	C	A
65	C	A
66	C	A
67	C	A
68	C	A
69	C	A
70	C	A
71	C	A
72	C	B
73	C	A
74	C	B
75	C	B
76	C	A
77	C	A
78	C	B
79	C	A

[0264] 表 7 的各种情形中等级量表 (rating scale) 如下：

[0265]

防治百分数 (或死亡率)	等级
80-100	A
小于 80	B
未测试	C

[0266] 酸和盐衍生物以及溶剂化物

[0267] 本发明披露的化合物可以呈可杀虫用的 (pesticidally acceptable) 酸加成盐形式。

[0268] 通过非限制性实例, 胺官能团可与以下酸形成盐: 盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、苯甲酸、枸橼酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、乳酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、马来酸、天冬氨酸、苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、羟基甲磺酸和羟基乙磺酸。

[0269] 此外,通过非限制性实例,酸官能团可形成盐,包括从碱金属或碱土金属得到的那些盐和从氨和胺得到的那些盐。优选的阳离子的实例包括钠阳离子、钾阳离子、镁阳离子和铵阳离子。

[0270] 所述盐如下制备:使游离碱形式与足量所期望的酸接触,从而得到盐。游离碱形式可如下重新得到:所述盐用合适的稀碱水溶液例如稀 NaOH 水溶液、稀碳酸钾水溶液、稀氨水溶液和稀碳酸氢钠水溶液处理。

[0271] 举例来说,在多种情况下,将杀虫剂修饰成更溶于水的形式 (more water soluble form),例如 2,4-二氯苯氧基乙酸二甲胺盐是公知除草剂 2,4-二氯苯氧基乙酸的更溶于水的形式。

[0272] 本发明披露的化合物还可与溶剂分子形成稳定的复合物 (complex),所述复合物在非复合的溶剂分子从化合物中除去后保持完整。这些复合物通常称为“溶剂化物”。

### [0273] 立体异构体

[0274] 本发明披露的某些化合物可按一种或多种立体异构体的形式存在。各种立体异构体包括几何异构体、非对映异构体和对映异构体。因此,本发明披露的化合物包括外消旋混合物、单一立体异构体和光学活性混合物。

[0275] 本领域技术人员应该理解的是,一种立体异构体可能比其它立体异构体更具活性。单一立体异构体和光学活性混合物可如下得到:选择性的合成方法、使用拆分起始原料的常规合成方法或常规的拆分方法。

### [0276] 害虫

[0277] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治害虫。

[0278] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治线虫门 (Phylum Nematoda) 的害虫。

[0279] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治节肢动物门 (Phylum Arthropoda) 的害虫。

[0280] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治有螯肢亚门 (Subphylum Chelicerata) 的害虫。

[0281] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治蛛形纲 (Class Arachnida) 的害虫。

[0282] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治多足亚门 (Subphylum Myriapoda) 的害虫。

[0283] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治综合纲 (Class Symphyla) 的害虫。

[0284] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治六足亚门 (Subphylum Hexapoda) 的害虫。

[0285] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治昆虫纲 (Class Insecta) 的害虫。

[0286] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治鞘翅目 (Coleoptera) (甲虫 (beetle))。这些害虫的非穷举性列举包括但不限于豆象属种 (Acanthoscelides spp.) (象虫 (weevil))、菜豆象 (Acanthoscelides obtectus) (common bean weevil)、

白蜡窄吉丁 (*Agrilus planipennis*) (emerald ash borer)、叩头虫属种 (*Agriotes* spp.) (线虫 (wireworm))、光肩星天牛 (*Anoplophora glabripennis*) (亚洲天牛 (Asian longhorned beetle))、花象属种 (*Anthonomus* spp.) (象虫)、棉铃象 (*Anthonomus grandis*) (boll weevil)、蚜茧蜂属种 (*Aphidius* spp.)、梨象属种 (*Apion* spp.) (象虫)、金龟属种 (*Apogonia* spp.) (蛴螬 (grub))、黑绒金龟 (*Ataenius spretulus*) (Black Turgrass Ataenius)、甜菜隐食甲 (*Atomaria linearis*) (pygmy mangold beetle)、守瓜属种 (*Aulacophore* spp.)、甜菜象 (*Bothynoderes punctiventris*) (甜菜根象虫 (beet root weevil))、豆象属种 (*Bruchus* spp.) (象虫)、豌豆象 (*Bruchus pisorum*) (豌豆象虫 (pea weevil))、*Cacoecia* spp.、四纹豆象 (*Callosobruchus maculatus*) (南方豇豆象虫 (southern cow pea weevil))、黄斑露尾甲 (*Carpophilus hemipteras*) (干果甲虫 (dried fruit beetle))、甜菜龟甲 (*Cassida vittata*)、天牛属种 (*Cerosterna* spp.)、*Cerotoma* spp. (金滴虫 (chrysomelid))、*Cerotoma trifurcata* (豆叶甲虫 (bean leaf beetle))、龟象属种 (*Ceutorhynchus* spp.) (象虫)、白菜籽龟象 (*Ceutorhynchus assimilis*) (cabbage seedpod weevil)、芫菁龟象 (*Ceutorhynchus napi*) (卷心菜象虫 (cabbage curculio))、跳甲属种 (*Chaetocnema* spp.) (金滴虫)、*Colaspis* spp. (土壤甲虫 (soil beetle))、*Conoderus scalaris*、*Conoderus stigmatus*、李象 (*Conotrachelus nenuphar*) (plum curculio)、*Cotinus nitidis* (Green June beetle)、石刁柏负泥虫 (*Crioceris asparagi*) (石刁柏甲虫)、锈赤扁谷盗 (*Cryptolestes ferrugineus*) (rusty grain beetle)、长角扁谷盗 (*Cryptolestes pusillus*) (flat grain beetle)、土耳其扁谷盗 (*Cryptolestes turcicus*) (Turkish grain beetle)、*Ctenicera* spp. (线虫)、象虫属种 (*Curculio* spp.) (象虫)、圆头犀金龟属种 (*Cyclocephala* spp.) (蛴螬)、密点细枝象 (*Cylindroctonus adspersus*) (sunflower stem weevil)、芒果剪叶象 (*Deporaus marginatus*) (mango leaf-cutting weevil)、火腿皮蠹 (*Dermestes lardarius*) (larder beetle)、白腹皮蠹 (*Dermestes maculatus*) (hide beetle)、叶甲属种 (*Diabrotica* spp.) (chrysomelid)、墨西哥豆瓢虫 (*Epilachna varivestis*) (Mexican bean beetle)、蛀茎象甲 (*Faustinus cubae*)、苍白根颈象 (*Hylobius pales*) (pales weevil)、叶象属种 (*Hypera* spp.) (象虫)、紫苜蓿叶象 (*Hypera postica*) (alfalfa weevil)、*Hyperdoes* spp. (*Hyperodes* weevil)、咖啡果小蠹 (*Hypothenemus hampei*) (coffee berry beetle)、齿小蠹属种 (*Ips* spp.) (engraver)、烟草甲 (*Lasioderma serricorne*) (cigarette beetle)、马铃薯甲虫 (*Leptinotarsa decemlineata*) (Colorado potato beetle)、*Liogenys fuscus*、*Liogenys suturalis*、稻水象甲 (*Lissorhoptrus oryzophilus*) (rice water weevil)、粉蠹属种 (*Lyctus* spp.) (wood beetle/ 粉蠹甲虫 (powder post beetle))、*Maecolaspis joliveti*、*Megascelis* spp.、玉米叩甲 (*Melanotus communis*)、*Meligethes* spp.、油菜花露尾甲 (*Meligethes aeneus*) (blossom beetle)、五月金龟子 (*Melolontha melolontha*) (common European cockchafer)、*Oberea brevis*、线性筒天牛 (*Oberea linearis*)、椰蛀犀金龟 (*Oryctes rhinoceros*) (date palm beetle)、贸易锯谷盗 (*Oryzaephilus mercator*) (merchant grain beetle)、锯谷盗 (*Oryzaephilus surinamensis*) (sawtoothed grain beetle)、鸟喙象属种 (*Otiorhynchus* spp.) (象虫)、黑角负泥虫 (*Oulema melanopus*) (cereal leaf beetle)、水稻负泥虫 (*Oulema oryzae*)、玫瑰短喙象属种 (*Pantomorus*

spp.) (象虫)、食叶鳃金龟属种 (*Phyllophaga* spp.) (May/June beetle)、*Phyllophaga cuyabana*、黄条跳甲属种 (*Phyllotreta* spp.) (金滴虫)、莘虎象属种 (*Phynchites* spp.)、日本弧丽金龟 (*Popillia japonica*) (Japanese beetle)、大谷蠹 (*Prostephanus truncates*) (larger grain borer)、谷蠹 (*Rhizopertha dominica*) (lesser grain borer)、根鳃金龟属种 (*Rhizotrogus* spp.) (Eurpoean chafer)、隐颓象属种 (*Rhynchophorus* spp.) (象虫)、小蠹属种 (*Scolytus* spp.) (wood beetle)、*Shenophorus* spp. (Billbug)、豌豆叶象 (*Sitona lineatus*) (pea leaf weevil)、米象属种 (*Sitophilus* spp.) (grain weevil)、谷象 (*Sitophilus granaries*) (granary weevil)、米象 (*Sitophilus oryzae*) (rice weevil)、药材甲 (*Stegobium paniceum*) (drugstore beetle)、拟谷盗属种 (*Tribolium* spp.) (flour beetle)、赤拟谷盗 (*Tribolium castaneum*) (red flour beetle)、杂拟谷盗 (*Tribolium confusum*) (confused flour beetle)、花斑皮蠹 (*Trogoderma variabile*) (warehouse beetle) 和 *Zabrus tenebrioides*。

[0287] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治革翅目 (Dermaptera) (蠼螋 (earwig))。

[0288] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治脉翅目 (Dictyoptera) (蟑螂 (cockroach))。这些害虫的非穷举性列举包括但不限于德国小蠊 (*Blattella germanica*) (German cockroach)、东方蜚蠊 (*Blatta orientalis*) (oriental cockroach)、宾夕法尼亚木蠊 (*Parcoblatta pennsylvanica*)、美洲大蠊 (*Periplaneta americana*) (American cockroach)、澳洲大蠊 (*Periplaneta australasiae*) (Australian cockroach)、褐色大蠊 (*Periplaneta brunnea*) (brown cockroach)、烟色大蠊 (*Periplaneta fuliginosa*) (smokybrown cockroach)、蔗绿蜚蠊 (*Pyncoselus suninamensis*) (Surinam cockroach) 和长须蜚蠊 (*Supella longipalpa*) (brownbanded cockroach)。

[0289] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治双翅目 (Diptera) (true fly)。这些害虫的非穷举性列举包括但不限于伊蚊属种 (*Aedes* spp.) (蚊)、紫苜蓿潜蝇 (*Agromyza frontella*) (alfalfa blotch leafminer)、潜蝇属种 (*Agromyza* spp.) (leaf miner fly)、按实蝇属种 (*Anastrepha* spp.) (果蝇)、加勒比按实蝇 (*Anastrepha suspensa*) (Caribbean fruit fly)、疟蚊属种 (*Anopheles* spp.) (蚊)、果实蝇属种 (*Bactrocera* spp.) (果蝇)、瓜实蝇 (*Bactrocera cucurbitae*) (melon fly)、桔小实蝇 (*Bactrocera dorsalis*) (oriental fruit fly)、小条实蝇属种 (*Ceratitis* spp.) (果蝇)、地中海小条实蝇 (*Ceratitis capitata*) (Mediterranean fruit fly)、斑虻属种 (*Chrysops* spp.) (斑虻 (deer fly))、锥蝇属种 (*Cochliomyia* spp.) (螺旋蛆 (screwworm))、瘿蚊属种 (*Contarinia* spp.) (Gall midge)、库蚊属种 (*Culex* spp.) (蚊)、叶瘿蚊属种 (*Dasineura* spp.) (gall midge)、油菜叶瘿蚊 (*Dasineura brassicae*) (cabbage gall midge)、地种蝇属种 (*Delia* spp.)、灰地种蝇 (*Delia platura*) (seedcorn maggot)、果蝇属种 (*Drosophila* spp.) (醋蝇 (vinegar fly))、厕蝇属种 (*Fannia* spp.) (家蝇 (filth fly))、黄腹厕蝇 (*Fannia canicularis*) (little house fly)、灰腹厕蝇 (*Fannia scalaris*) (latrine fly)、肠胃蝇 (*Gasterophilus intestinalis*) (horse bot fly)、*Gracillia perseae*、扰血蝇 (*Haematobia irritans*) (角蝇 (horn fly))、黑蝇属种 (*Hylemyia* spp.) (root maggot)、

纹皮蝇 (*Hypoderma lineatum*) (common cattle grub)、斑潜蝇属种 (*Liriomyza* spp.) (leafminer fly)、甘蓝斑潜蝇 (*Liriomyza brassica*) (serpentine leafminer)、绵羊虱蝇 (*Melophagus ovinus*) (sheep ked)、蝇属种 (*Musca* spp.) (muscid fly)、秋家蝇 (*Musca autumnalis*) (face fly)、家蝇 (*Musca domestica*) (house fly)、羊狂蝇 (*Oestrus ovis*) (sheep bot fly)、欧洲麦秆蝇 (*Oscinella frit*) (frit fly)、甜菜泉蝇 (*Pegomya betae*) (beet leafminer)、*Phorbia* spp.、胡萝卜茎蝇 (*Psila rosae*) (carrot rust fly)、樱桃果蝇 (*Rhagoletis cerasi*) (cherry fruit fly)、苹果实蝇 (*Rhagoletis pomonella*) (apple maggot)、麦红吸浆虫 (*Sitodiplosis mosellana*) (orange wheat blossom midge)、厩螯蝇 (*Stomoxys calcitrans*) (stable fly)、牛虻属种 (*Tabanus* spp.) (horse fly) 和大蚊属种 (*Tipula* spp.) (crane fly)。

[0290] 在另一个实施方案中, 本文件披露的本发明可用于防治半翅目 (Hemiptera) (true bug)。这些害虫的非穷举性列举包括但不限于拟绿蝽 (*Acrosternum hilare*) (green stink bug)、美洲谷长蝽 (*Blissus leucopterus*) (chinch bug)、马铃薯俊盲蝽 (*Calocoris norvegicus*) (potato mirid)、热带臭虫 (*Cimex hemipterus*) (tropical bed bug)、臭虫 (*Cimex lectularius*) (bed bug)、*Dagbertus fasciatus*、*Dichelops furcatus*、美棉红蝽 (*Dysdercus suturellus*) (cotton stainer)、*Edessa meditabunda*、欧扁盾蝽 (*Eurygaster maura*) (cereal bug)、*Euschistus heros*、褐美洲蝽 (*Euschistus servus*) (brown stink bug)、安氏角盲蝽 (*Helopeltis antonii*)、茶角盲蝽 (*Helopeltis theivora*) (tea blight plantbug)、蝽属种 (*Lagynotomus* spp.) (蝽 (stink bug))、大稻缘蝽 (*Leptocoris oratorius*)、异稻缘蝽 (*Leptocoris varicornis*)、草盲蝽属种 (*Lygus* spp.) (plant bug)、豆荚草盲蝽 (*Lygus hesperus*) (western tarnished plant bug)、木槿曼粉蚧 (*Maconellicoccus hirsutus*)、*Neurocolpus longirostris*、稻绿蝽 (*Nezara viridula*) (southern green stink bug)、植盲蝽属种 (*Phytocoris* spp.) (plant bug)、*Phytocoris californicus*、*Phytocoris relativus*、*Piezodorus guildingii*、四蚊盲蝽 (*Poecilocapsus lineatus*) (fourlined plant bug)、*Psallus vaccinicola*、*Pseudacysta perseae*、*Scaptocoris castanea* 和锥蝽属种 (*Triatoma* spp.) (bloodsucking conenose bug/kissing bug)。

[0291] 在另一个实施方案中, 本文件披露的本发明可用于防治同翅目 (Homoptera) (蚜虫、蚧 (scale)、粉虱、叶蝉 (leafhopper))。这些害虫的非穷举性列举包括但不限于豌豆蚜 (*Acrythosiphon pisum*) (pea aphid)、球蚜属种 (*Adelges* spp.) (adelpid)、甘蓝粉虱 (*Aleurodes proletella*) (cabbage whitefly)、螺旋粉虱 (*Aleurodinus disperses*)、丝绒粉虱 (*Aleurothrixus floccosus*) (woolly whitefly)、白轮盾蚧属种 (*Aluacaspis* spp.)、*Amrasca biguttella* biguttella、沫蝉属种 (*Aphrophora* spp.) (叶蝉)、红圆蚧 (*Aonidiella aurantii*) (California red scale)、蚜虫属种 (*Aphis* spp.) (蚜虫)、棉蚜 (*Aphis gossypii*) (cotton aphid)、苹果蚜 (*Aphis pomi*) (apple aphid)、马铃薯长须蚜 (*Aulacorthum solani*) (foxglove aphid)、粉虱属种 (*Bemisia* spp.) (粉虱)、银叶粉虱 (*Bemisia argentifolii*)、甘薯粉虱 (*Bemisia tabaci*) (sweetpotato whitefly)、麦双尾蚜 (*Brachycolus noxius*) (Russian aphid)、天门冬小管蚜 (*Brachycorynella asparagi*) (asparagus aphid)、*Brevennia rehi*、甘蓝蚜 (*Brevicoryne brassicae*) (cabbage aphid)、

蜡蚧属种 (*Ceroplastes* spp.) (蚧)、红蜡蚧 (*Ceroplastes rubens*) (red wax scale)、雪盾蚧属种 (*Chionaspis* spp.) (蚧)、圆盾蚧属种 (*Chrysomphalus* spp.) (蚧)、软蜡蚧属种 (*Coccus* spp.) (蚧)、车前圆尾蚜 (*Dysaphis plantaginea*) (rosy apple aphid)、绿小叶蝉属种 (*Empoasca* spp.) (叶蝉)、苹果棉蚜 (*Eriosoma lanigerum*) (woolly apple aphid)、吹棉蚧 (*Icerya purchasi*) (cottony cushion scale)、芒果黄线叶蝉 (*Idioscopus nitidulus*) (mango leafhopper)、灰飞虱 (*Laodelphax striatellus*) (smaller brown planthopper)、蛎盾蚧属种 (*Lepidosaphes* spp.)、长管蚜属种 (*Macrosiphum* spp.)、大戟长管蚜 (*Macrosiphum euphorbiae*) (potato aphid)、麦长管蚜 (*Macrosiphum granarium*) (English grain aphid)、蔷薇长管蚜 (*Macrosiphum rosae*) (rose aphid)、*Macrosteles quadrilineatus* (aster leafhopper)、*Mahanarva frimbiolata*、麦无网蚜 (*Metopolophium dirhodum*) (rose grain aphid)、*Mictis longicornis*、桃蚜 (*Myzus persicae*) (green peach aphid)、黑尾叶蝉属种 (*Nephrotettix* spp.) (叶蝉)、黑尾叶蝉 (*Nephrotettix cinctipes*) (green leafhopper)、褐飞虱 (*Nilaparvata lugens*) (brown planthopper)、糠片盾蚧 (*Parlatoria pergandii*) (chaff scale)、黑片盾蚧 (*Parlatoria ziziphi*) (ebony scale)、玉米花翅飞虱 (*Peregrinus maidis*) (corn delphacid)、沫蝉属种 (*Philaenus* spp.) (spittle bug)、葡萄根瘤蚜 (*Phylloxera vitifoliae*) (grape phylloxera)、去杉球蚧 (*Physokermes piceae*) (spruce bud scale)、臀纹粉蚧属种 (*Planococcus* spp.) (粉蚧)、粉蚧属种 (*Pseudococcus* spp.) (粉蚧)、菠萝洁粉蚧 (*Pseudococcus brevipes*) (pineapple mealybug)、梨园盾蚧 (*Quadrapsidiotus perniciosus*) (San Jose scale)、蚜属种 (*Rhapisiphum* spp.) (蚜虫)、玉米蚜 (*Rhapisiphum maida*) (corn leaf aphid)、禾谷缢管蚜 (*Rhapisiphum padi*) (oat bird-cherry aphid)、珠蜡蚧属种 (*Saissetia* spp.) (蚧)、榄珠蜡蚧 (*Saissetia oleae*) (black scale)、麦二叉蚜 (*Schizaphis graminum*) (greenbug)、麦长管蚜 (*Sitobion avenae*) (English grain aphid)、白背飞虱 (*Sogatella furcifera*) (white-backed planthopper)、彩斑蚜属种 (*Theroaphis* spp.) (蚜虫)、*Toumeyella* spp. (蚧)、声蚜属种 (*Toxoptera* spp.) (蚜虫)、*Trialeurodes* spp. (粉虱)、温室粉虱 (*Trialeurodes vaporariorum*) (greenhouse whitefly)、结翅粉虱 (*Trialeurodes abutiloneus*) (bandedwing whitefly)、尖盾蚧属种 (*Unaspis* spp.) (蚧)、矢尖蚧 (*Unaspis yanonensis*) (arrowhead scale) 和 *Zulia entreriana*。

[0292] 在另一个实施方案中，本文件披露的本发明可用于防治膜翅目 (Hymenoptera) (蚂蚁、黄蜂和蜜蜂)。这些害虫的非穷举性列举包括但不限于切叶蚁属种 (*Acromyrmex* spp.)、新疆菜叶蜂 (*Athalia rosae*)、叶蚁属种 (*Atta* spp.) (leafcutting ant)、黑蚁属种 (*Camponotus* spp.) (carpenter ant)、松叶蜂属种 (*Diprion* spp.) (锯蜂)、蚁属种 (*Formica* spp.) (蚂蚁)、阿根廷蚁 (*Iridomyrmex humilis*) (Argentine ant)、厨蚁属种 (*Monomorium* spp.)、小家蚁 (*Monomorium minimum*) (little black ant)、厨蚁 (*Monomorium pharaonis*) (Pharaoh ant)、新松叶蜂属种 (*Neodiprion* spp.) (锯蜂)、收获蚁属种 (*Pogonomyrmex* spp.) (harvester ant)、马蜂属种 (*Polistes* spp.) (paper wasp)、火蚁属种 (*Solenopsis* spp.) (fire ant)、香家蚁 (*Tapoinoma sessile*) (odorous house ant)、铺道蚁属种 (*Tetramorium* spp.) (pavement ant)、黄胡蜂属种 (*Vespula* spp.) (胡蜂 (yellow jacket)) 和木蜂属种 (*Xylocopa* spp.) (木蜂 (carpenter bee))。

[0293] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治等翅目 (Isoptera) (白蚁)。这些害虫的非穷举性列举包括但不限于乳白蚁属种 (*Coptotermes* spp.)、曲颚白蚁 (*Coptotermes curvignathus*)、新西兰乳白蚁 (*Coptotermes frenchii*)、台湾乳白蚁 (*Coptotermes formosanus*) (*Formosan subterranean termite*)、角白蚁属种 (*Cornitermes* spp.) (*nasute termite*)、砂白蚁属种 (*Cryptotermes* spp.) (干木白蚁)、异白蚁属种 (*Heterotermes* spp.) (*desert subterranean termite*)、金黄异白蚁 (*Heterotermes aureus*)、木白蚁属种 (*Kalotermes* spp.) (干木白蚁 (*drywood termite*))、榼白蚁属种 (*Incisitermes* spp.) (干木白蚁)、大白蚁属种 (*Macrotermes* spp.) (*fungus growing termite*)、缘木白蚁属种 (*Marginitermes* spp.) (干木白蚁)、锯白蚁属种 (*Microcerotermes* spp.) (*harvester termite*)、稻麦小白蚁 (*Microtermes obesi*)、原角白蚁属种 (*Procornitermes* spp.)、散白蚁属种 (*Reticulitermes* spp.) (*subterranean termite*)、*Reticulitermes banyulensis*、*Reticulitermes grassei*、黄肢散白蚁 (*Reticulitermes flavipes*) (*eastern subterranean termite*)、美小黄散白蚁 (*Reticulitermes hageni*)、西方散白蚁 (*Reticulitermes hesperus*) (*western subterranean termite*)、桑特散白蚁 (*Reticulitermes santonensis*)、栖北散白蚁 (*Reticulitermes speratus*)、美黑胫散白蚁 (*Reticulitermes tibialis*)、美小黑散白蚁 (*Reticulitermes virginicus*)、长鼻白蚁属种 (*Schedorhinotermes* spp.) 和古白蚁属种 (*Zootermopsis* spp.) (*rotten-wood termite*)。

[0294] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治鳞翅目 (Lepidoptera) (蛾和蝶)。这些害虫的非穷举性列举包括但不限于 *Achoea janata*、褐带卷蛾属种 (*Adoxophyes* spp.)、棉褐带卷蛾 (*Adoxophyes orana*)、地虎属种 (*Agrotis* spp.) (切根虫)、小地蚕 (*Agrotis epsilon*) (black cutworm)、棉叶波纹夜蛾 (*Alabama argillacea*) (cotton leafworm)、*Amorbia cuneana*、*Amyelosis transitella* (navel orangeworm)、*Anacampodes defectaria*、桃条麦蛾 (*Anarsia lineatella*) (peach twig borer)、黄麻桥夜蛾 (*Anomis sabulifera*) (jute looper)、黎豆夜蛾 (*Anticarsia gemmatalis*) (velvetbean caterpillar)、果树卷叶蛾 (*Archips argyrospila*) (fruittree leafroller)、玫瑰卷叶蛾 (*Archips rosana*) (rose leaf roller)、卷蛾属种 (*Argyrotaenia* spp.) (tortricid moth)、桔带卷蛾 (*Argyrotaenia citrana*) (orange tortrix)、*Autographa gamma*、*Bonagota cranaodes*、籼弄蝶 (*Borbo cinnara*) (rice leaf folder)、*Bucculatrix thurberiella* (cotton leafperforator)、细蛾属种 (*Caloptilia* spp.) (潜叶虫 (leaf miner))、*Capua reticulana*、桃蛀果蛾 (*Carposina niponensis*) (peach fruit moth)、禾草螟属种 (*Chilo* spp.)、芒果横线尾夜蛾 (*Chlumetia transversa*) (mango shoot borer)、玫瑰色卷蛾 (*Choristoneura rosaceana*) (obliquebanded leafroller)、夜蛾属种 (*Chrysodeixis* spp.)、稻纵卷叶野螟 (*Cnaphalocerus medinalis*) (grass leafroller)、豆粉蝶属种 (*Colias* spp.)、荔枝爻纹细蛾 (*Conpomorpha cramerella*)、芳香木蠹蛾 (*Cossus cossus*) (carpenter moth)、草螟属种 (*Crambus* spp.) (Sod webworms)、李小食心虫 (*Cydia funebrana*) (plum fruit moth)、梨小食心虫 (*Cydia molesta*) (oriental fruit moth)、*Cydia nigrana* (pea moth)、苹果小卷蛾 (*Cydia pomonella*) (codling moth)、*Darna diduct*、绢野螟属种 (*Diaphania* spp.) (stem borer)、螟属种 (*Diatraea* spp.)

(stalk borer)、小蔗螟 (*Diatraea saccharalis*) (sugarcane borer)、西南玉米杆草螟 (*Diatraea graniosella*) (southwester corn borer)、金刚钻属种 (*Earias* spp.) (棉铃虫)、埃及金刚钻 (*Earias insulata*) (Egyptian bollworm)、翠纹金刚钻 (*Earias vitella*) (rough northern bollworm)、*Ecdytopopha aurantianum*、南美玉米苗斑螟 (*Elasmopalpus lignosellus*) (lesser cornstalk borer)、*Epiphysias postruttana* (light brown apple moth)、粉斑螟属种 (*Ephestia* spp.) (flour moth)、粉斑螟 (*Ephestia cautella*) (almond moth)、烟草粉斑螟 (*Ephestia elutella*) (tobacco moth)、地中海粉螟 (*Ephestia kuehniella*) (Mediterranean flour moth)、*Epimeces* spp.、夜小卷蛾 (*Epinotia aporema*)、香蕉弄蝶 (*Erionota thrax*) (banana skipper)、女贞细卷蛾 (*Eupoecilia ambiguella*) (grape berry moth)、*Euxoa auxiliaris* (army cutworm)、*Feltia* spp. (切根虫)、角剑夜蛾属种 (*Gortyna* spp.) (stemborers)、东方蛀果蛾 (*Grapholita molesta*) (oriental fruit moth)、三纹螟蛾 (*Hedylepta indicata*) (bean leaf webber)、青虫属种 (*Helicoverpa* spp.) (夜蛾)、棉铃虫 (*Helicoverpa armigera*) (cotton bollworm)、谷实夜蛾 (*Helicoverpa zea*) (bollworm/corn earworm)、实夜蛾属种 (*Heliothis* spp.) (夜蛾)、烟芽夜蛾 (*Heliothis virescens*) (tobacco budworm)、菜心野螟 (*Hellula undalis*) (cabbage webworm)、*Indarbela* spp. (root borers)、番茄蠹蛾 (*Keiferia lycopersicella*) (tomato pinworm)、茄白翅野螟 (*Leucinodes orbonalis*) (eggplant fruit borer)、旋纹潜蛾 (*Leucoptera malifoliella*)、细蛾属种 (*Lithocollectis* spp.)、葡萄小卷叶蛾 (*Lobesia botrana*) (grape fruit moth)、*Loxagrotis* spp. (夜蛾)、*Loxagrotis albicosta* (western bean cutworm)、舞毒蛾 (*Lymantria dispar*) (gypsy moth)、桃潜蛾 (*Lyonetia clerkella*) (apple leaf miner)、*Mahasena corbetti* (oil palm bagworm)、天幕毛虫属种 (*Malacosoma* spp.) (tent caterpillar)、甘蓝夜蛾 (*Mamestra brassicae*) (cabbage armyworm)、豆荚野螟 (*Maruca testulalis*) (bean pod borer)、袋蛾 (*Metisa plana*) (bagworm)、*Mythimna unipuncta* (true armyworm)、*Neoleucinodes elegantalis* (small tomato borer)、三点水螟 (*Nymphula depunctalis*) (rice caseworm)、冬尺蠖 (*Operophtera brumata*) (winter moth)、玉米螟 (*Ostrinia nubilalis*) (European corn borer)、*Oxydia vesulia*、*Pandemis cerasana* (common currant tortrix)、苹褐卷蛾 (*Pandemis heparana*) (brown apple tortrix)、非洲达摩凤蝶 (*Papilio demodocus*)、红铃麦蛾 (*Pectinophora gossypiella*) (pink bollworm)、*Peridroma* spp. (切根虫)、杂色地老虎 (*Peridroma saucia*) (variegated cutworm)、咖啡潜叶蛾 (*Perileucoptera coffeella*) (white coffee leafminer)、马铃薯块茎蛾 (*Phthorimaea operculella*) (potato tuber moth)、柑桔叶潜蛾 (*Phyllocnisitis citrella*)、细蛾属种 (*Phyllonorycter* spp.) (leafminer)、菜粉蝶 (*Pieris rapae*) (imported cabbageworm)、苜蓿绿夜蛾 (*Plathypena scabra*)、印度谷斑蛾 (*Plodia interpunctella*) (Indian meal moth)、菜蛾 (*Plutella xylostella*) (diamondback moth)、*Polychrosis viteana* (grape berry moth)、桔果巢蛾 (*Prays endocarpa*)、油橄榄巢蛾 (*Prays oleae*) (olive moth)、*Pseudaleletia* spp. (夜蛾)、*Pseudaleletia unipunctata* (armyworm)、大豆夜蛾 (*Pseudoplusia includens*) (soybean looper)、尺蠖 (*Rachiplusia nu*)、三化螟 (*Scirpophaga incertulas*)、蛀茎夜蛾属种 (*Sesamia* spp.) (stemborers)、稻蛀茎夜蛾 (*Sesamia inferens*) (pink rice stem

borer)、粉茎螟 (Sesamia nonagrioides)、铜斑褐刺蛾 (Setora nitens)、麦蛾 (Sitotroga cerealella) (Angoumois grain moth)、葡萄长须卷蛾 (Sparganothis pilleriana)、灰翅夜蛾属种 (Spodoptera spp.) (粘虫)、甜菜夜蛾 (Spodoptera exigua) (beet armyworm)、草地贪夜蛾 (Spodoptera fugiperda) (fall armyworm)、南部灰翅夜蛾 (Spodoptera oridania) (southern armyworm)、兴透翅蛾属种 (Synanthesdon spp.) (root borers)、Thecla basilides、Thermisia gemmatalis、衣蛾 (Tineola bisselliella) (webbing clothes moth)、粉斑夜蛾 (Trichoplusia ni) (cabbage looper)、番茄斑潜蝇 (Tuta absoluta)、巢蛾属种 (Yponomeuta spp.)、咖啡豹蠹蛾 (Zeuzera coffeae) (red branch borer) 和梨豹蠹蛾 (Zeuzera pyrina) (leopard moth)。

[0295] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治食毛目 (Mallophaga) (羽虱 (chewing lice))。这些害虫的非穷举性列举包括但不限于和绵羊虱 (Bovicola ovis) (sheep biting louse)、火鸡短角鸟虱 (Menacanthus stramineus) (chicken body louse) 和鸡羽虱 (Menopon gallinea) (common hen house)。

[0296] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治直翅目 (Orthoptera) (蚱蜢、蝗虫和蟋蟀)。这些害虫的非穷举性列举包括但不限于黑斑阿纳螽 (Anabrus simplex) (Mormon cricket)、蝼蛄 (Gryllotalpidae) (mole cricket)、东亚飞蝗 (Locusta migratoria)、蚱蜢属种 (Melanoplus spp.) (蚱蜢)、纲翅细刺螽 (Microcentrum retinerve) (angularwinged katydid)、Pterophylla spp. (kaydids)、沙漠蝗 (Schistocerca gregaria)、叉尾斯奎螽 (Scudderia furcata) (forktailed bush katydid) 和黑角隆脊蝗 (Valanga nigricorni)。

[0297] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治虱目 (Phthiraptera) (吸吮虱 (sucking lice))。这些害虫的非穷举性列举包括但不限于吸血虱属种 (Haematopinus spp.) (牛虱和猪虱)、绵羊颤虱 (Linognathus ovillus) (sheep louse)、头虱 (Pediculus humanus capitis) (human body louse)、体虱 (Pediculus humanus humanus) (human body lice) 和阴虱 (Pthirus pubis) (crab louse)。

[0298] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治蚤目 (Siphonaptera) (跳蚤)。这些害虫的非穷举性列举包括但不限于犬栉头蚤 (Ctenocephalides canis) (dog flea)、猫栉头蚤 (Ctenocephalides felis) (cat flea) 和人蚤 (Pulex irritans) (human flea)。

[0299] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治缨翅目 (Thysanoptera) (蓟马)。这些害虫的非穷举性列举包括但不限于烟褐蓟马 (Frankliniella fusca) (tobacco thrips)、西方花蓟马 (Frankliniella occidentalis) (western flower thrips)、Frankliniella shultzei、威廉期花蓟马 (Frankliniella williamsi) (corn thrips)、温室蓟马 (Heliothrips haemorrhoidalis) (greenhouse thrips)、Ripiphorothrips cruentatus、硬蓟马属种 (Scirtothrips spp.)、桔硬蓟马 (Scirtothrips citri) (citrus thrips)、茶黄蓟马 (Scirtothrips dorsalis) (yellow tea thrips)、Taeniothrips rhopalantennalis 和蓟马属种 (Thrips spp.)。

[0300] 在另一个实施方案中,本文件披露的本发明可用于防治缨尾目 (Thysanura) (蠹虫 (bristletail))。这些害虫的非穷举性列举包括但不限于衣鱼属种 (Lepisma spp.)

(silverfish) 和小灶衣鱼属种 (*Thermobia* spp.) (firebrat)。

[0301] 在另一个实施方案中, 本文件披露的本发明可用于防治螨目 (Acarina) (螨 (mite) 和蜱 (tick))。这些害虫的非穷举性列举包括但不限于伍氏蜂盾螨 (*Acarapsis woodi*) (tracheal mite of honeybees)、粉螨属种 (*Acarus* spp.) (食物螨)、粗脚粉螨 (*Acarus siro*) (grain mite)、*Aceria mangiferae* (mango bud mite)、刺皮瘿螨属种 (*Aculops* spp.)、番茄刺皮瘿螨 (*Aculops lycopersici*) (tomato russet mite)、*Aculops pelekasi*、桔刺皮瘿螨 (*Aculus pelekassi*)、斯氏刺瘿螨 (*Aculus schlechtendali*) (apple rust mite)、*Amblyomma americanum* (lone star tick)、牛蜱属种 (*Boophilus* spp.) (蜱)、卵形短须螨 (*Brevipalpus obovatus*) (privet mite)、紫红短须螨 (*Brevipalpus phoenicis*) (red and black flat mite)、脂螨属种 (*Demodex* spp.) (mange mite)、革蜱属种 (*Dermacentor* spp.) (硬蜱)、美洲狗蜱 (*Dermacentor variabilis*) (american dog tick)、屋尘螨 (*Dermatophagoides pteronyssinus*) (house dust mite)、始叶螨属种 (*Eotetranychus* spp.)、鹅耳枥始叶螨 (*Eotetranychus carpini*) (yellow spider mite)、上瘿螨属种 (*Epitimerus* spp.)、瘿螨属种 (*Eriophyes* spp.)、硬蜱属种 (*Ixodes* spp.) (蜱)、全爪螨属种 (*Metatetranychus* spp.)、猫耳螨 (*Notoedres cati*)、小爪螨属种 (*Oligonychus* spp.)、咖啡小爪螨 (*Oligonychus coffee*)、冬青小爪螨 (*Oligonychus ilicus*) (southern red mite)、全爪螨属种 (*Panonychus* spp.)、柑桔全爪螨 (*Panonychus citri*) (citrus red mite)、苹果全爪螨 (*Panonychus ulmi*) (European red mite)、桔皱叶刺瘿螨 (*Phyllocoptura oleivora*) (citrus rust mite)、食跗线螨属种 (*Polyphagotarsonemun latus*) (broad mite)、血红扇头蜱 (*Rhipicephalus sanguineus*) (brown dog tick)、根螨属种 (*Rhizoglyphus* spp.) (bulb mite)、疥螨 (*Sarcoptes scabiei*) (itch mite)、鳄梨顶冠瘿螨 (*Tegolophus perseaflorae*)、叶螨属种 (*Tetranychus* spp.)、二点叶螨 (*Tetranychus urticae*) (twospotted spider mite) 和狄氏瓦螨 (*Varroa destructor*) (honey bee mite)。

[0302] 在另一个实施方案中, 本文件披露的本发明可用于防治线虫纲 (Nematoda) (线虫)。这些害虫的非穷举性列举包括但不限于滑刃线虫属种 (*Aphelenchoides* spp.) (bud and leaf&pine wood nematode)、刺线虫属种 (*Belonolaimus* spp.) (sting nematode)、小环线虫属种 (*Criconemella* spp.) (ring nematode)、犬恶丝虫 (*Dirofilaria immitis*) (dog heartworm)、茎线虫属种 (*Ditylenchus* spp.) (stem and bulb nematode)、棘皮线虫属种 (*Heterodera* spp.) (cyst nematode)、玉米胞囊线虫 (*Heterodera zae*) (corn cyst nematode)、潜根线虫属种 (*Hirschmanniella* spp.) (root nematode)、纽带线虫属种 (*Hoplolaimus* spp.) (lance nematode)、根结线虫属种 (*Meloidogyne* spp.) (root knot nematode)、南方根结线虫 (*Meloidogyne incognita*) (root knot nematode)、旋盘尾丝虫 (*Onchocerca volvulus*) (hook-tail worm)、短体线虫属种 (*Pratylenchus* spp.) (lesion nematode)、穿孔线虫属种 (*Radopholus* spp.) (burrowing nematode) 和香蕉肾状线虫 (*Rotylenchus reniformis*) (kidney-shaped nematode)。

[0303] 在另一个实施方案中, 本文件披露的本发明可用于防治综合纲 (Symphyla) (symphylan)。这些害虫的非穷举性列举包括但不限于白松虫 (*Scutigerella immaculata*)。

[0304] 更详细的信息参见“Handbook of Pest Control-The Behavior, Life History, and Control of Household Pests” by Arnold Mallis, 9<sup>th</sup> Edition, copyright 2004 by GIE Media Inc.

[0305] 混合物

[0306] 可有益地与本文件披露的本发明组合使用的一些杀虫剂包括但不限于以下杀虫剂：

[0307] 1, 2-二氯丙烷、1, 3-二氯丙烯、

[0308] 阿维菌素 (abamectin)、高灭磷 (acephate)、灭螨酮 (acequinocyl)、吡虫清 (acetamiprid)、家蝇磷 (acethion)、acetoprole、氟酯菊酯 (acrinathrin)、丙烯腈 (acrylonitrile)、棉铃威 (alanycarb)、涕灭威 (aldicarb)、砜灭威 (aldoxycarb)、艾氏剂 (aldrin)、丙烯除虫菊 (allethrin)、阿洛氨菌素 (allosamidin)、除害威 (allyxycarb)、α - 氯氰菊酯 (alpha cypermethrin)、α - 蜕皮素 (alpha ecdysone)、赛果 (amidithion)、amidoflumet、灭害威 (aminocarb)、胺吸磷 (amiton)、虫螨脒 (amitraz)、新烟碱 (anabasine)、三氧化二砷 (arsenous oxide)、艾噻达松 (athidathion)、艾扎丁 (azadirachtin)、唑啶磷 (azamethiphos)、益棉磷 (azinphos ethyl)、保棉磷 (azinphos methyl)、偶氮苯 (azobenzene)、唑环锡 (azocyclotin)、偶氮磷 (azothoate)、

[0309] 六氟硅酸钡 (barium hexafluorosilicate)、熏虫菊 (barthrin)、benclothiaz、噁虫威 (bendiocarb)、丙硫克拜威 (benfuracarb)、苯菌灵 (benomy1)、苯噁磷 (benoxafos)、杀虫磺 (bensultap)、苯螨特 (benzoximate)、苯甲酸苄酯 (benzyl benzoate)、β - 氟氯氰菊酯 (beta cyfluthrin)、β - 氯氰菊酯 (beta cypermethrin)、联苯肼酯 (bifenazate)、联苯菊酯 (bifenthrin)、乐杀螨 (binapacryl)、反式丙烯除虫菊 (bioallethrin)、bioethanomethrin、生物氯菊酯 (biopermethrin)、双二氟虫脲 (bistrifluron)、硼砂 (borax)、硼酸 (boric acid)、溴苯烯磷 (bromfenvinfos)、溴DDT、溴烯杀 (bromocyclen)、溴硫磷 (bromophos)、乙基溴硫磷 (bromophos ethyl)、溴螨酯 (bromopropylate)、合杀威 (bufencarb)、噻嗪酮 (buprofezin)、畜虫威 (butacarb)、特噬硫磷 (butathiofos)、丁叉威 (butocarboxim)、丁酯磷 (butonate)、氧丁叉威 (butoxycarboxim)、

[0310] 硫线磷 (cadusafos)、砷酸钙 (calcium arsenate)、石硫合剂 (calcium polysulfide)、毒杀芬 (camphechlor)、氯灭杀威 (carbanolate)、甲萘威 (carbaryl)、虫螨威 (carbofuran)、二硫化碳 (carbon disulfide)、四氯化碳 (carbon tetrachloride)、三硫磷 (carbophenothon)、丁硫克百威 (carbosulfan)、巴丹 (cartap)、灭螨猛 (chinomethionat)、氯虫酰胺 (chlorantraniliprole)、氯杀螨 (chlorbenside)、冰片丹 (chlorbicyclen)、氯丹 (chlordan)、开蓬 (chlordecone)、氯苯脒 (chlordimeform)、壤土氯磷 (chlorethoxyfos)、氟唑虫清 (chlorfenapyr)、杀螨醇 (chlorfenethol)、杀螨酯 (chlorfenson)、敌螨丹 (chlorfensulphide)、毒虫畏 (chlorfenvinphos)、(chlorfluazuron)、氯甲磷 (chlormephos)、乙酯杀螨醇 (chlorobenzilate)、氯仿 (chloroform)、伊托明 (chloromebuform)、螟蛉畏 (chloromethiuron)、氯化苦 (chloropicrin)、丙酯杀螨醇 (chloropropylate)、氯腈肟磷 (chlorphoxim)、氯吡唑磷 (chlorprazophos)、毒死蜱 (chlorpyrifos)、甲基毒死蜱 (chlorpyrifos methyl)、

氯甲硫磷(chlorthiophos)、环虫酰胺(chromafenozide)、瓜菊酯I(cinerin I)、瓜菊酯II(cinerin II)、左旋反灭虫菊酯(cismethrin)、除线威(cloethocarb)、四螨嗪(clofentezine)、氯氰碘柳胺(closantel)、噻虫胺(clothianidin)、乙酰亚砷酸铜(copper acetoarsenite)、砷酸铜(copper arsenate)、环烷酸铜(copper naphthenate)、油酸酮(copper oleate)、(coumaphos)、畜虫磷(coumithoate)、克罗米通(crotamiton)、丁烯磷(crotoxyphos)、cruentaren A&B、育畜磷(crufomate)、氟铝酸钠(cryolite)、苯腈磷(cyanofenphos)、杀螟磷(cyanophos)、果虫磷(cyanthroate)、环戊烯菊酯(cyclethrin)、乙氰菊酯(cycloprothrin)、cyenopyrafen、丁氟螨酯(cyflumetofen)、氟氯氰菊酯(cyfluthrin)、三氟氯氰菊酯(cyhalothrin)、三环锡(cyhexatin)、氯氰菊酯(cypermethrin)、苯醚氰菊酯(cyphenothrin)、灭蝇胺(cyromazine)、赛灭磷(cythioate)、

[0311] 右旋柠檬烯(d-limonene)、棉隆(dazomet)、二溴氯丙烷(DBCP)、二氯异丙醚(DCIP)、滴滴涕(DDT)、一甲吠喃丹(decarbofuran)、溴氰菊酯(deltamethrin)、田乐磷(demephion)、田乐磷0(demephion 0)、田乐磷S(demephion S)、内吸磷(demeton)、甲基内吸磷(demeton methyl)、内吸磷0(demeton 0)、内吸磷-0-甲基(demeton 0 methyl)、内吸磷S(demeton S)、内吸磷-S-甲基(demeton S methyl)、内吸磷-S-甲基硫(demeton S methylsulphon)、杀螨硫隆 diafenthuron)、氯亚磷(dialifos)、除线特(diamidafos)、二嗪农(diazinon)、异氯硫磷(dicapthon)、除线磷(dichlofenthion)、苯氟磺胺(dichlofluanid)、敌敌畏(dichlorvos)、开乐散(dicofol)、N-(3-甲基苯基)氨基甲酸甲酯(dicresyl)、百治磷(dicrotophos)、环虫腈(dicyclanil)、狄氏剂(dieldrin)、除螨灵(dienochlor)、diflovidazin、氟脲杀(diflubenzuron)、dilor、四氟甲醚菊酯(dimefluthrin)、甲氟磷(dimefox)、地麦威(dimetan)、乐果(dimethoate)、苄菊酯(dimethrin)、甲基毒虫畏(dimethylvinphos)、敌蝇威(dimetilan)、消螨酚(dinex)、消螨通(dinobuton)、敌螨普(dinocap)、敌螨普4(dinocap4)、敌螨普6(dinocap6)、敌螨通(dinocton)、硝戊酯(dinopenton)、硝丙酚(dinoprop)、戊硝酚(dinosam)、硝辛酯(dinosulfon)、(dinotefuran)、硝丁酯(dinoterbon)、噁茂醚(diofenolan)、杀抗松(dioxabenzofos)、二氧化威(dioxacarb)、敌噁磷(dioxathion)、二苯砜(diphenyl sulfone)、双硫仑(disulfiram)、乙拌磷(disulfoton)、噻喃磷(dithicrofos)、二硝甲酚(DNOC)、苯氧炔螨(dofenapyn)、多拉克汀(doramectin)、

[0312] 促蜕皮甾酮(ecdysterone)、甲氨基阿维菌素(emamectin)、多杀威(EMPC)、烯炔菊酯(empenthrin)、硫丹(endosulfan)、因毒磷(endothion)、异狄氏剂(endrin)、苯硫磷(EPN)、保幼醚(epofenonane)、爱普瑞菌素(eprinomectin)、高氰戊菊酯(esfenvalerate)、etaphos、苯虫威(ethiofencarb)、乙硫磷(ethion)、乙虫腈(ethiprole)、益果(ethoate methyl)、灭克磷(ethoprophos)、乙滴滴滴(ethyl DDD)、甲酸乙酯(ethyl formate)、1,2-二溴乙烷(ethylene dibromide)、1,2-二氯乙烷(ethylene dichloride)、环氧乙烷(ethylene oxide)、醚菊酯(etofenprox)、特苯噁唑(etoxazole)、乙嘧硫磷(etrimfos)、草必散(EXD)、

[0313] 氨磺磷(famphur)、克线磷(fenamiphos)、抗螨唑(fenazaflor)、喹螨

醚 (fenazaquin)、杀螨锡 (fenbutatin oxide)、皮蝇磷 (fenchlorphos)、乙苯威 (fenethacarb)、五氟苯菊酯 (fenfluthrin)、杀螟硫磷 (fenitrothion)、丁苯威 (fenobucarb)、苯硫威 (fenothiocarb)、fenoxacrim、双氧威 (fenoxy carb)、毗氯氰菊酯 (fenpirithrin)、甲氰菊酯 (fenpropathrin)、唑螨酯 (fenpyroximate)、除螨酯 (fenson)、丰索磷 (fensulfothion)、倍硫磷 (fenthion)、乙基倍硫磷 (fenthion ethyl)、氟硝二苯胺 (fentrifanil)、氰戊菊酯 (fenvalerate)、锐劲特 (fipronil)、氟啶虫酰胺 (flonicamid)、嘧螨酯 (fluacrypyrim)、氟佐隆 (fluazuron)、氟虫酰胺 (flubendiamide)、噻唑螨 (flubenzimine)、氟氯双苯隆 (flucofuron)、氟螨脲 (flucycloxuron)、氟氰菊酯 (flucythrinate)、联氟螨 (fluenetil)、flufenerim、氟虫脲 (flufenoxuron)、氟丙苄醚 (flufenprox)、氟氯苯菊酯 (flumethrin)、氟杀螨 (fluorbenside)、氟胺氰菊酯 (fluvalinate)、地虫磷 (fonofos)、伐虫脒 (formetanate)、安果 (formothion)、胺甲威 (formparanate)、丁苯硫磷 (fosmethilan)、甲基毒死蜱 (fospirate)、噻唑酮磷 (fosthiazate)、伐线丹 (fosthietan)、伐线丹 (fosthietan)、呋线威 (furathiocarb)、糠醛菊酯 (furethrin)、糠醛 (furfural)、

[0314]  $\gamma$ -三氟氯氰菊酯 (gamma cyhalothrin)、 $\gamma$ -六六六 (gamma HCH)、

[0315] 卤醚菊酯 (halfenprox)、特丁苯酰肼 (halofenozide)、六六六 (HCH)、狄氏剂 (HEOD)、七氯 (heptachlor)、庚虫磷 (heptenophos)、速杀硫磷 (heterophos)、氟铃脲 (hexaflumuron)、噻螨酮 (hexythiazox)、艾氏剂 (HHDN)、灭蚁腙 (hydramethylnon)、氰化氢 (hydrogen cyanide)、蒙五一二 (hydroprene)、喹啉威 (hyquincarb)、

[0316] 新烟碱类 (imicyafos)、吡虫啉 (imidacloprid)、咪炔菊酯 (imiprothrin)、茚虫威 (indoxacarb)、碘甲烷 (iodomethane)、丰丙磷 (IPSP)、isamidofofos、氯唑磷 (isazofos)、碳氯灵 (isobenzan)、水胺硫磷 (isocarbophos)、异艾氏剂 (isodrin)、丙胺磷 (isofenphos)、异丙威 (isoprocarb)、稻瘟灵 (isoprothiolane)、叶蚜磷 (isothioate)、噁唑磷 (isoxathion)、齐墩螨素 (ivermectin)、

[0317] 茉莉菊酯 I (jasmolin I)、茉莉菊酯 II (jasmolin II)、碘硫磷 (jodfenphos)、保幼激素 I (juvenile hormone I)、保幼激素 II (juvenile hormone II)、保幼激素 III (juvenile hormone III)、

[0318] 克来范 (kelevan)、蒙七七七 (kinoprene)、

[0319]  $\lambda$ -三氟氯氰菊酯 (lambda cyhalothrin)、砷酸铅 (lead arsenate)、lepi mectin、溴苯磷 (leptophos)、林丹 (lindane)、啶虫磷 (lirimfos)、氟丙氧脲 (lufenuron)、噻唑磷 (lythidathion)、

[0320] 马拉硫磷 (malathion)、芊丙二腈 (malonoben)、叠氮磷 (mazidox)、灭蚜磷 (mecarbam)、甲基灭蚜磷 (mecarphon)、灭蚜松 (menazon)、二噻磷 (mephosfolan)、氯化亚汞 (mercurous chloride)、灭芥 (mesulfen)、甲亚砜磷 (mesulfenfos)、氰氟虫腙 (metaflumizone)、威百亩 (metam)、虫螨畏 (methacrifos)、甲胺磷 (methamidophos)、杀扑磷 (methidathion)、灭虫威 (methiocarb)、丁烯胺磷 (methocrotophos)、灭多虫 (methomyl)、蒙五一五 (methoprene)、甲氧滴滴涕 (methoxychlor)、甲氧苯酰肼 (methoxyfenozide)、溴甲烷 (methyl bromide)、异硫氰酸甲酯 (methyl isothiocyanate)、三氯乙烷 (methylchloroform)、二氯甲烷 (methylene chloride)、氧卞氟菊酯

(metofluthrin)、速灭威 (metolcarb)、噁虫酮 (metoxadiazone)、速灭磷 (mevinphos)、自克威 (mexacarbate)、米尔螨素 (milbemectin)、米尔贝肟 (milbemycin oxime)、丙胺氟磷 (mipafox)、灭蚊灵 (mirex)、MNAF、久效磷 (monocrotophos)、茂果 (morphothion)、莫西克丁 (moxidectin)、

[0321] 萍脉磷 (naftalofos)、二溴磷 (naled)、萘 (naphthalene)、尼古丁 (nicotine)、氟蚁灵 (nifluridide)、华光霉素 (nikkomycin)、硝胺烯啶 (nitenpyram)、硝虫噻嗪 (nithiazine)、腈叉威 (nitrilacarb)、双苯氟脲 (novaluron)、多氟脲 (noviflumuron)、

[0322] 氧乐果 (omethoate)、甲氨叉威 (oxamyl)、砜吸磷 (oxydemeton methyl)、异砜磷 (oxydeprofos)、砜拌磷 (oxydisulfoton)、

[0323] 对二氯苯 (paradichlorobenzene)、对硫磷 (parathion)、甲基对硫磷 (parathion methyl)、氟幼脲 (penfluron)、五氯酚 (pentachlorophenol)、(permethrin)、芬硫磷 (phenkapton)、苯醚菊酯 (phenoxyfen)、稻丰散 (phentoate)、甲拌磷 (phorate)、伏杀磷 (phosalone)、棉安磷 (phosfolan)、亚胺硫磷 (phosmet)、对氯硫磷 (phosnichlor)、磷胺 (phosphamidon)、磷化氢 (phosphine)、乙丙磷威 (phosphocarb)、肟硫磷 (phoxim)、甲基肟硫磷 (phoxim methyl)、甲胺嘧磷 (pirimetaphos)、抗蚜威 (pirimicarb)、乙基虫螨磷 (pirimiphos ethyl)、甲基虫螨磷 (pirimiphos methyl)、亚砷酸钾 (potassium arsenite)、硫氰酸钾 (potassium thiocyanate)、pp' DDT、炔酮菊酯 (prallethrin)、早熟素 I (precocene I)、早熟素 II (precocene II)、早熟素 III、酰胺嘧啶啉 (primidophos)、灭螨醇 (proclonol)、丙溴磷 (profenofos)、profluthrin、蜱虱威 (promacyl)、猛杀威 (promecarb)、丙虫磷 (propaphos)、克螨特 (propargite)、烯虫磷 (propetamphos)、残杀威 (propoxur)、乙噻唑磷 (prothidathion)、丙硫磷 (prothiofos)、发果 (protoxate)、protrifenbuta、吡唑硫磷 (pyraclofos)、嘧啶威 (pyrafluprole)、吡菌磷 (pyrazophos)、反灭虫菊 (pyresmethrin)、除虫菊酯 I (pyrethrin I)、除虫菊酯 II (pyrethrin II)、哒螨酮 (pyridaben)、啶虫丙醚 (pyridalyl)、打杀磷 (pyridaphenthion)、pyrifluquinazon、嘧胺苯醚 (pyrimidifen)、嘧啶磷 (pyrimitate)、吡啶醇 (pyriproxyfen)、

[0324] 苦木 (quassia)、喹噁啉 (quinalphos)、喹噁啉 (quinalphos)、甲基喹噁啉 (quinalphos methyl)、喹塞昂 (quinothion)、quantifies、

[0325] 碘醚柳胺 (rafoxanide)、苄呋菊酯 (resmethrin)、鱼藤酮 (rotenone)、鱼泥汀 (ryania)、

[0326] 沙巴草 (sabadilla)、八甲磷 (schradan)、赛拉菌素 (selamectin)、灭虫硅醚 (silafluofen)、亚砷酸钠 (sodium arsenite)、氟化钠 (sodium fluoride)、六氟硅酸钠 (sodium hexafluorosilicate)、硫氰酸钠 (sodium thiocyanate)、苏果 (sophamide)、多虫菌素、艾克敌、螺螨酯 (spirodiclofen)、螺甲螨酯 (spiromesifen)、螺虫乙酯 (spirotetramat)、磺苯醚隆 (sulcofuron)、舒非仑 (sulfiram)、氟虫胺 (sulfluramid)、硫特普 (sulfotep)、硫黄 (sulfur)、硫酰氟 (sulfuryl fluoride)、乙丙硫磷 (sulprofos)、

[0327]  $\tau$ -氟胺氟菊酯 (tau fluvalinate)、噁螨威 (tazimcarb)、滴滴滴 (TDE)、双苯酰肼 (tebufenozide)、吡螨胺 (tebufenpyrad)、嘧丙磷 (tebupirimfos)、伏虫隆 (teflubenzuron)、七氟菊酯 (tefluthrin)、双硫磷 (temephos)、特普 (TEPP)、环戊

烯丙菊酯 (terallethrin)、特丁磷 (terbufos)、四氯乙烷 (tetrachloroethane)、杀虫畏 (tetrachlorvinphos)、三氯杀螨砜 (tetradifon)、胺菊酯 (tetramethrin)、杀螨霉素 (tranactin)、杀螨好 (tetrasul)、θ - 氯氰菊酯 (theta cypermethrin)、噻虫啉 (thiacloprid)、噻虫嗪 (thiamethoxam)、噻氯磷 (thicrofos)、抗虫威 (thiocarboxime)、硫环杀 (thiocyclam)、硫双灭多威 (thiodicarb)、特氨叉 (thiofanox)、甲基乙拌磷 (thiometon)、硫磷嗪 (thionazin)、克杀螨 (thioquinox)、杀虫双 (thiosultap)、敌贝特 (thuringiensin)、唑虫酰胺 (tolfenpyrad)、四溴菊酯 (tralomethrin)、四氟菊酯 (transfluthrin)、反氯菊酯 (transpermethrin)、苯螨噻 (triarathene)、醚苯磺隆 (triazamate)、三唑磷 (triazophos)、敌百虫 (trichlorfon)、异皮蝇磷 (trichlormetaphos3)、壤虫磷 (trichloronat)、氯苯乙丙磷 (trifenofos)、杀虫隆 (triflumuron)、混杀威 (trimethacarb)、硫烯酸酯 (triprene)、

[0328] 蚜灭多 (vamidothion)、蚜灭多 (vamidothion)、氟吡唑虫 (vaniliprole)、氟吡唑虫 (vaniliprole)、

[0329] 二甲威 (XMC)、灭杀威 (xylylcarb)、

[0330] ζ - 氯氰菊酯 (zeta cypermethrin) 和 zolaprofos。

[0331] 此外,可使用上述杀虫剂的任何组合。

[0332] 出于经济和协同作用的原因,本文件披露的本发明也可与除草剂和杀真菌剂一起使用。

[0333] 出于经济和协同作用的原因,本文件披露的本发明可与抗菌剂 (antimicrobial)、杀菌剂 (bactericide)、落叶剂 (defoliant)、安全剂 (safener)、增效剂 (synergist)、杀藻剂 (algaecide)、引诱剂 (attractant)、干燥剂 (desiccant)、信息素 (pheromone)、防护剂 (repellant)、动物浸泡剂 (animal dip)、杀鸟剂 (avicide)、消毒剂 (disinfectants)、化学信息素 (semiochemical) 和杀软体动物剂 (molluscicide) (这些类别未必是互相排斥的) 一起使用。

[0334] 更多信息参见本文件提交日期之前的“Compendium of Pesticide Common Names”(位于 <http://www.alanwood.net/pesticides/index.html>)。还参见“The Pesticide Manual”14<sup>th</sup> Edition, edited by C D S Tomlin, copyright 2006 by British Crop Production Council。

[0335] 协同性混合物 (SYNERGISTIC MIXTURE)

[0336] 本文件披露的本发明可与其它化合物 (如在标题“混合物”下提及的化合物) 一起使用以形成协同性混合物,其中所述混合物中各化合物的作用模式是相同、相似或不同的。

[0337] 作用模式的实例包括但不限于:乙酰胆碱酯酶抑制剂;钠通道调节剂;壳多糖生物合成抑制剂 (chitin biosynthesis inhibitor);GABA 门控氯化物通道拮抗剂 (GABA-gated chloride channel antagonist);GABA 和谷氨酸门控氯化物通道激动剂 (GABA and glutamate-gated chloride channel agonist);乙酰胆碱受体激动剂;MET I 抑制剂;Mg 刺激的 ATP 酶抑制剂 (Mg-stimulated ATPase inhibitor);烟碱乙酰胆碱受体;中肠膜破裂剂 (midgut membrane disrupter);和氧化磷酸化中断剂 (oxidative phosphorylation disrupter)。

[0338] 此外,已知以下化合物为增效剂并可与本文件披露的本发明一起使用:胡椒

基丁醚 (piperonyl butoxide)、增效醛 (piprotal)、增效酯 (propyl isome)、增效菊 (sesamex)、芝麻琳 (sesamolin) 和亚砜 (sulfoxide)。

[0339] 制剂

[0340] 杀虫剂几乎不适于以其纯形式来施用。通常需要加入其它物质,从而使杀虫剂可按所需的浓度和适当的形式来使用,由此易于施用、处理、运输、贮存和使杀虫剂活性最大化。因此,将杀虫剂配制成例如诱饵 (bait)、浓缩乳液 (concentrated emulsion)、粉剂 (dust)、乳油 (emulsifiable concentrate)、熏蒸剂 (fumigant)、凝胶、颗粒、微囊形式 (microencapsulation)、种子处理剂 (seed treatment)、悬浮浓缩物、悬浮乳液 (suspoemulsion)、片剂、水溶性液体、水可分散颗粒或干燥可流动物 (dry flowable)、可润湿粉末 (wettable powder) 和超低体积溶液 (ultra low volume solution)。

[0341] 有关制剂类型进一步信息参见“Catalogue of pesticide formulation types and international coding system” Technical Monograph n° 2, 5<sup>th</sup> Edition by CropLife International (2002)。

[0342] 杀虫剂最通常以由所述杀虫剂的浓缩制剂制备的含水悬浮液或乳液的形式来施用。这样的水溶性制剂、水可悬浮制剂或可乳化制剂为固体 (通常已知为可润湿粉末或水可分散颗粒) 或液体 (通常已知为乳油或含水悬浮液)。可润湿粉末 (其可以被压制以形成水可分散颗粒) 包含杀虫剂、载体和表面活性剂的充分混合物 (intimate mixture)。杀虫剂的浓度通常为约 10wt% (重量百分比) 至约 90wt%。所述载体通常选自硅镁土 (attapulgite clay)、蒙脱土 (montmorillonite clay)、硅藻土 (diatomaceous earth) 或精制硅酸盐 (purified silicate)。有效的表面活性剂 (占可润湿粉末的约 0.5% 至约 10%) 选自磺酸化的木质素、浓缩的萘磺酸盐、萘磺酸盐、烷基苯磺酸盐、烷基硫酸盐和非离子表面活性剂 (例如烷基酚的氧化乙烯加成物)。

[0343] 杀虫剂的乳油包含溶解在载体 (所述载体为水可混合溶剂或水不可混合有机溶剂和乳化剂的混合物) 中的合适浓度的杀虫剂 (例如每升液体约 50 至约 500 克)。有用的有机溶剂包括芳香族溶剂 (特别是二甲苯) 和石油馏分 (特别是石油的高沸点萘部分和烯烃部分例如重芳香族石脑油)。也可使用其它有机溶剂,例如萜类溶剂 (包括松香衍生物)、脂肪族酮 (例如环己酮) 和复杂的醇 (例如 2-乙氧基乙醇)。用于乳油的合适乳化剂选自常见的阴离子表面活性剂和非离子表面活性剂。

[0344] 含水悬浮液包括水不溶性杀虫剂分散在含水载体中的悬浮液,其浓度为约 5wt% 至约 50wt%。悬浮液如下制备:精细研磨所述杀虫剂并将其剧烈混合到载体中,所述载体包含水和表面活性剂。也可加入像无机盐和合成胶或天然胶那样的成分,以增加含水载体的密度和粘度。通常最有效的是通过在设备例如砂磨机 (sand mill)、球磨机 (ball mill) 或活塞式匀化器 (piston-type homogenizer) 中制备含水混合物并对其进行匀化来同时研磨和混合杀虫剂。

[0345] 杀虫剂也可按颗粒组合物的形式来施用,所述颗粒组合物特别可用于施用到土壤中。颗粒组合物通常含有分散在载体中的约 0.5wt% 至约 10wt% 的所述杀虫剂,所述载体包含粘土 (clay) 或相似的物质。上述组合物通常如下制备:将所述杀虫剂溶解在合适的溶剂中并将其施用到颗粒载体上,所述颗粒载体已经被预先制成合适的粒度 (范围为约 0.5 至 3mm)。上述组合物也可如下制备:将所述载体和化合物制成面团状或糊状,然后压碎并干

燥,从而得到所需颗粒粒度。

[0346] 含有杀虫剂的粉剂如下制备:对粉末状的杀虫剂与合适的粉尘状农用载体(例如高岭粘土、研碎的火山石等)进行充分混合。粉剂可合适地含有约1%至约10%杀虫剂。它们可用于拌种(seed dressing)或与粉尘鼓风机一起用于叶面施用(foliage application)。

[0347] 同样可行的是施用溶液形式的杀虫剂(在广泛用于农业化学的合适有机溶剂(通常为石油(petroleum oil)例如喷雾油)中)。

[0348] 杀虫剂也可按气溶胶组合物的形式来施用。在这样的组合物中,将杀虫剂溶解或分散在载体中,所述载体为可产生压力的推进剂混合物。将所述气溶胶组合物包装在容器中,通过雾化阀使所述混合物从所述容器中分散出来。

[0349] 当将杀虫剂与食物或引诱剂混合或与食物和引诱剂混合时,形成了杀虫剂诱饵。当害虫吃掉诱饵时,它们也消耗了杀虫剂。诱饵可呈颗粒、凝胶、可流动粉末、液体或固体的形式。它们用在害虫藏身处。

[0350] 熏蒸剂是具有相对高蒸汽压的杀虫剂,因此可按气体形式存在,其以足够的浓度杀死土壤或密闭空间中的害虫。熏蒸剂的毒性与其浓度和暴露时间成比例。它们的特征在于具有良好的扩散能力,并通过渗透到害虫的呼吸系统中或通过害虫的表皮被吸收来发挥作用。施用熏蒸剂以便在气密房间或气密建筑物中或在专门腔室中对防气片(gas proof sheet)下的储藏产品害虫(stored product pest)进行防治。

[0351] 可通过将杀虫剂粒子或小滴悬浮在各种类型的塑料聚合物(plastic polymer)中来对杀虫剂进行微囊化。通过改变聚合物的化学性质或通过改变处理中的因素,可形成各种大小、各种溶解度、各种壁厚度和各种渗透度的微囊。这些因素控制其中活性成分的释放速度,而释放速度本身又影响产品的残留性能、作用速度和气味。

[0352] 通过将杀虫剂溶于使杀虫剂保持为溶液形式的溶剂中来制备油溶液浓缩物。由于溶剂本身具有杀虫作用以及体被(integument)蜡质覆盖物(waxy covering)的溶解增加了杀虫剂的摄取速度,杀虫剂的油溶液通常提供比其它制剂更快的击倒及杀死害虫作用。油溶液的其它优点包括更好的贮藏稳定性、更好的裂缝渗透性和更好的油腻表面粘附性。

[0353] 另一个实施方案是水包油型乳剂,其中所述乳剂包含油性小球(oily globule),所述油性小球各自提供有层状液晶包衣(lamellar liquid crystal coating),并分散在水相中,其中每个油性小球包含至少一种具有农业活性的化合物,并各自包衣有单层的层或几层的层,所述层包含(1)至少一种非离子性亲脂性表面活性剂、(2)至少一种非离子性亲水性表面活性剂和(3)至少一种离子性表面活性剂,其中所述小球具有小于800纳米的平均粒径。有关该实施方案的进一步信息披露在美国专利公开文本20070027034(公开日期为2007年2月1日并且专利申请号为11/495,228)中。为了易于使用,将该实施方案称作“OIWE”。

[0354] 进一步信息参见“Insect Pest Management”2<sup>nd</sup> Edition by D. Dent, copyright CAB International(2000)。此外,更多详细信息参见“Handbook of Pest Control-The Behavior, Life Histroy, and Control of Household Pests”by Arnold Mallis, 9<sup>th</sup> Edition, copyright 2004 by GIE Media Inc.

[0355] 其它制剂组分

[0356] 一般地,当本文件披露的本发明在制剂中使用时,所述制剂也可含有其它组

分。这些组分包括但不限于（这是非穷举性并且非相互排斥性的列举）润湿剂、展布剂 (spreader)、粘着剂、渗透剂、缓冲剂、隔离剂 (sequestering agent)、防飘移剂 (drift reduction agent)、相容剂 (compatibility agent)、消泡剂、清洁剂和乳化剂。接下来描述了几种组分。

[0357] 润湿剂是这样的物质，当将其加到液体中时，所述物质通过降低液体和液体在其上展布的表面之间的界面张力来增加液体的展布或渗透能力。润湿剂在农用化学制剂中发挥两种主要功能：在处理和制造期间增加粉末在水中的润湿速率从而制备在可溶性液体中的浓缩物或悬浮浓缩物；和在将产品与水在喷雾罐中混合期间降低可润湿粉末的润湿时间并改善水向水分散颗粒中的渗透。用于可润湿粉末、悬浮浓缩物和水分散颗粒制剂中的润湿剂的实例有月桂基硫酸钠、二辛基碘基琥珀酸钠 (sodium dioctyl sulphosuccinate)、烷基酚乙氧基化物和脂肪醇乙氧基化物。

[0358] 分散剂是这样的物质，其吸附到粒子的表面上并有助于保持粒子的分散状态以及防止粒子重新聚集。将分散剂加到农用化学制剂中以有助于制造期间的分散和悬浮，并且有助于确保粒子在喷雾罐中重新分散到水中。它们广泛用于可润湿粉末、悬浮浓缩物和水分散颗粒中。用作分散剂的表面活性剂具有牢固吸附到粒子表面上的能力，并提供对抗粒子重新聚集的荷电屏障或立体屏障。最常用的表面活性剂是阴离子型表面活性剂、非离子型表面活性剂或这两种类型的混合物。对于可润湿粉末制剂而言，最常见的分散剂为木质素磺酸钠 (sodium lignosulphonate)。对于悬浮浓缩物而言，使用聚电解质 (polyelectrolyte) 如萘磺酸钠甲醛缩合物 (sodium naphthalene sulphonate formaldehyde condensate) 来得到非常好的吸附和稳定作用。也使用三苯乙烯基苯酚乙氧基化物磷酸酯 (tristyrylphenol ethoxylate phosphate ester)。非离子型表面活性剂（如烷基芳基氧化乙烯缩合物 (alkylarylethylene oxide condensate) 和 EO-PO 嵌段共聚物）有时与阴离子型表面活性剂组合起来作为用于悬浮浓缩物的分散剂。近年来，已经开发了分子量非常高的聚合物表面活性剂的新类型作为分散剂。这些分散剂具有非常长的疏水性“骨架”和形成“梳”状表面活性剂的“齿”的很多个氧化乙烯链。这些高分子量聚合物可赋予悬浮浓缩物非常好的长期稳定性，这是因为疏水性骨架具有固定到粒子表面上的多个锚点。用于农用化学制剂中的分散剂的实例有木质素磺酸钠、萘磺酸钠甲醛缩合物、三苯乙烯基苯酚乙氧基化物磷酸酯、脂肪醇乙氧基化物、烷基乙氧基化物、EO-PO 嵌段共聚物和接枝共聚物。

[0359] 乳化剂是使一种液相的小滴于另一种液相中的悬浮液稳定的物质。在没有乳化剂的情况下，两种液体会分离成两种不可混合的液相。最常用的乳化剂共混物含有具有 12 个或更多个氧化乙烯单元的烷基酚或脂肪醇以及十二烷基苯磺酸的油溶性钙盐。范围为 8 至 18 的亲水亲油平衡（“HLB”）值通常将提供良好的稳定乳剂。乳剂稳定性有时可通过加入少量 EO-PO 嵌段共聚物表面活性剂来改善。

[0360] 增溶剂是在浓度超过临界胶束浓度时在水中形成胶束的表面活性剂。然后胶束能够在胶束的疏水部分内溶解或增溶水不溶性物质。通常用于增溶的表面活性剂类型是非离子型表面活性剂：去水山梨糖醇单油酸酯 (sorbitan monooleate)、去水山梨糖醇单油酸酯乙氧基化物 (sorbitan monooleate ethoxylate) 和油酸甲酯 (methyl oleate ester)。

[0361] 表面活性剂有时单独使用，或有时与其它添加剂（如作为喷雾罐混合物辅

料的矿物油或植物油)一起使用以改善杀虫剂对靶标的生物性能。用于生物增强(bioenhancement)的表面活性剂类型通常取决于杀虫剂的性质和作用模式。然而,它们通常是非离子型的,如烷基乙氧基化物、线性脂肪醇乙氧基化物、脂肪族胺乙氧基化物。

[0362] 农业制剂中的载体或稀释剂是加到杀虫剂中以得到所需强度产品的物质。载体通常是具有高吸收能力(absorptive capacity)的物质,而稀释剂通常是具有低吸收能力的物质。载体和稀释剂用在粉剂制剂、可润湿粉末制剂、颗粒制剂和水分散颗粒制剂中。

[0363] 有机溶剂主要用在乳油制剂和ULV制剂中以及以较小的程度用在颗粒制剂中。有时使用溶剂的混合物。第一主要组的溶剂有脂肪族石蜡基油(paraffinic oil),如煤油或精炼石蜡。第二主要组以及最常见的溶剂包括芳香族溶剂,如二甲苯和分子量较高的馏分即C<sub>9</sub>和C<sub>10</sub>芳香族溶剂。氯代烃可用作共溶剂以便当将制剂乳化到水中时防止杀虫剂的结晶。有时醇类用作共溶剂以增加溶剂能力(solvent power)。

[0364] 增稠剂或胶凝剂主要用在悬浮浓缩物制剂、乳剂制剂和悬浮乳剂制剂中以改变液体的流变学或流动性并防止经分散的颗粒或小滴发生分离或沉降。增稠剂、胶凝剂和抗沉降剂通常分为两类即水不溶性粒子和水溶性聚合物。使用粘土和硅石来产生悬浮浓缩物制剂是可能的。这些类型的物质的实例包括但不限于蒙脱石,如膨润土;硅酸镁铝;和活性白土(attapulgite)。水溶性多糖已用作增稠-胶凝剂多年。最常用的多糖的类型为种子或海藻的天然提取物或为纤维素的合成衍生物。这些类型的物质的实例包括但不限于瓜尔胶、豆角胶(locust bean gum)、角叉菜胶(carrageenan)、藻酸盐、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠(SCMC)、羟乙基纤维素(HEC)。其它类型的抗沉降剂基于变性淀粉、聚丙烯酸酯、聚乙烯醇和聚氧化乙烯。另一种良好的抗沉降剂为黄原胶。

[0365] 微生物引起所配制产品的酸败(spoilage)。因此防腐剂用于消除或减小微生物的作用。这些试剂的实例包括但不限于丙酸及其钠盐、山梨酸及其钠盐或钾盐、苯甲酸及其钠盐、对羟基苯甲酸钠盐、对羟基苯甲酸甲酯和1,2-苯并异噻唑啉-3-酮(BIT)。

[0366] 降低界面张力的表面活性剂的存在通常导致水基制剂当生产和通过喷雾罐施用时在混合操作期间起泡。为了减小起泡倾向,通常在生产阶段或在装入瓶中前加入消泡剂。一般而言,有两种类型的消泡剂即硅氧烷和非硅氧烷。硅氧烷通常为聚二甲基硅氧烷的水性乳剂,而非硅氧烷消泡剂为水不溶性油如辛醇和壬醇。在这两种情况下,消泡剂的功能都是从空气-水界面中置换表面活性剂。

[0367] 进一步信息参见“Chemistry and Technology of Agrochemical Formulations”edited by D. A. Knowles, copyright 1998 by Kluwer Academic Publishers。还参见“Insecticides in Agriculture and Environment—Retrospects and Prospects”by A. S. Perry, I. Yamamoto, I. Ishaaya, and R. Perry, copyright 1998 by Springer-Verlag。

#### [0368] 施用

[0369] 施用到有害虫的位置的杀虫剂的实际量通常不是关键的,并且其可容易地由本领域技术人员来确定。通常,预期浓度为每公顷约0.01克的杀虫剂至浓度为每公顷约5000克的杀虫剂能提供好的防治。

[0370] 杀虫剂施用到的位置可以是害虫占据的任何位置,例如蔬菜作物、水果树和坚果树、葡萄藤、观赏植物、家畜、建筑物的内或外表面以及建筑物周围的土壤。防治害虫通常意

味着在场所中害虫种群降低、活性降低或种群和活性同时降低。当出现以下情况时这可以发生：害虫种群从一个场所中被击退；害虫在场所中或在场所周围部分或完全地、暂时或永久地失去能力；或害虫在场所中或在场所周围被全部或部分消灭。当然可发生这些结果的组合。一般地，期望的是害虫种群、活性，或种群和活性同时降低超过百分之五十，优选超过90%，甚至更优选为99%。

[0371] 一般而言，就诱饵而言，将诱饵置于例如白蚁可与诱饵发生接触的场所。也可将诱饵施用到例如蚂蚁、白蚁、蟑螂和苍蝇可与诱饵发生接触的建筑物表面（水平表面、垂直表面或倾斜表面）。

[0372] 由于一些害虫的卵具有抗杀虫剂作用的独特能力，因此可能需要重复施用以防治新出现的幼虫。

[0373] 杀虫剂在植物中的系统移动可用于通过将所述杀虫剂施用到所述植物的不同部位而对所述植物的另一个部位或施用到植物的根系可摄取杀虫剂的位置，从而进行害虫防治。例如，防治食叶昆虫可以通过滴注灌溉施用或沟槽施用或者通过种植前处理种子来防治。种子处理可以应用于所有类型的种子，包括可生长成遗传转化为表达特定属性的植物的种子。代表性的实例包括表达对无脊椎害虫（例如苏芸金杆菌 (*Bacillus thuringiensis*)）有毒的蛋白质或其它杀虫毒素的种子、表达除草剂抵抗性的种子（例如“Roundup Ready”种子）或具有“叠加”外源基因的种子（所述“叠加”外源基因表达杀虫毒素、除草剂抵抗性、营养提高特性或任何其它有益特性）。此外，用本文件披露的本发明进行的所述种子处理可进一步增强植物更好经受应激生长条件的能力。这导致更健康更旺盛的植物，由此可在收获时得到更高的产量。

[0374] 应该显而易见的是，本发明可与遗传转化为表达特定属性 (specialized traits) 例如苏芸金杆菌或其它杀虫毒素的植物一起使用，或与表达除草剂抵抗性的植物一起使用，或与具有“叠加”外源基因（所述“叠加”外源基因表达杀虫毒素、除草剂抵抗性、营养提高特性或任何其它有益特性）的植物一起使用。所述用途的一个实例是用本文件披露的本发明喷洒所述植物。

[0375] 本文件披露的本发明适于在兽医学方面或在动物饲养领域防治内寄生物 (endoparasite) 和外寄生物 (ectoparasite)。本发明化合物在此以已知的方式来施用，如以例如片剂、胶囊剂、饮用剂、颗粒剂的形式来口服给药，以例如浸蘸、喷雾、倾倒、点样和撒粉的形式来进行皮肤施用，以及以例如注射剂的形式来进行肠胃外给药。

[0376] 本文件披露的本发明也可有利地用于家畜饲养（例如牛、羊、猪、鸡和鹅）。将合适的制剂与饮用水或饲料一起口服给予动物。合适的剂量和制剂取决于物种。

[0377] 在杀虫剂可被使用或商业销售前，所述杀虫剂经历各种政府当局（当地、地区、州、国家、国际）的漫长评价过程。大量数据要求 (voluminous data requirement) 由管理当局来规定，并且必须通过数据生成 (data generation) 来给出，以及由产品注册人或由代表产品注册人的其他人来提交。然后这些政府当局评价所述数据，并且若作出安全性的决定，则将产品注册批准 (product registration approval) 提供给潜在的使用者或销售者。之后，在产品注册被授权和支持的地方，所述使用者或销售者可使用或销售这些杀虫剂。

[0378] 本文件中的标题仅是为了方便，而决不是用于解释本文件中的任何部分。