



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105294668 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 03

(21) 申请号 201510685828. X

代理人 徐达

(22) 申请日 2009. 07. 24

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

0815437. 9 2008. 08. 22 GB

0900561. 2 2009. 01. 14 GB

0904868. 7 2009. 03. 20 GB

0910771. 5 2009. 06. 22 GB

C07D 413/12(2006. 01)

C07D 261/02(2006. 01)

A01N 43/80(2006. 01)

A01P 7/02(2006. 01)

A01P 7/04(2006. 01)

A01P 5/00(2006. 01)

A01P 9/00(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200980132502. 7 2009. 07. 24

(71) 申请人 先正达参股股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

申请人 辛根塔有限公司

(72) 发明人 T·皮特纳 M·埃尔卡塞米

V·博博希克 P·雷诺

J·Y·卡赛雷 P·J·M·容

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

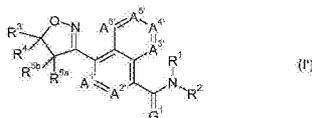
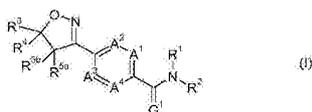
权利要求书1页 说明书53页

(54) 发明名称

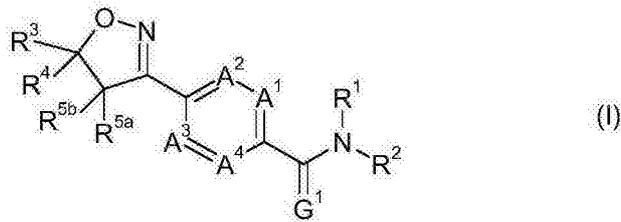
杀虫化合物

(57) 摘要

式 (I) 化合物 :其中 A¹, A², A³, A⁴, A^{1'}, A^{2'}, A^{3'}, A^{4'}, A⁵, A⁶, G¹, R¹, R², R³, R⁴, R^{5a} 和 R^{5b} 如权利要求 1 中所定义 ;或者其盐或 N- 氧化物。另外, 本发明涉及制备式 (I) 化合物或式 (I') 化合物的方法和中间体, 涉及杀昆虫、杀螨、杀线虫和杀软体动物的包含式 (I) 化合物或式 (I') 化合物的组合物, 并且涉及用式 (I) 化合物或式 (I') 化合物来抗击和防治昆虫、螨、线虫和软体动物病虫害的方法。



1. 式 (I) 化合物



其中

A^1 , A^2 , A^3 和 A^4 相互独立地是 C-H 或 C- R^6 ;

G^1 是氧;

R^1 是氢, C_1 - C_8 烷基, C_1 - C_8 烷氧基, C_1 - C_8 烷基羰基-, 或 C_1 - C_8 烷氧羰基-;

R^2 是硫杂环丁烷基, 氧代硫杂环丁烷基或二氧代硫杂环丁烷基;

R^3 是 C_1 - C_8 卤代烷基;

R^4 是芳基或被一至五个 R^9 取代的芳基, 或者杂芳基或被一至五个 R^9 取代的杂芳基;

R^{5a} 是卤素, C_1 - C_8 烷基磺基-, C_1 - C_8 卤代烷基磺基-, C_1 - C_8 烷基亚磺酰基-, C_1 - C_8 卤代烷基亚磺酰基-, C_1 - C_8 烷基磺酰基-, C_1 - C_8 卤代烷基磺酰基-, C_1 - C_8 烷基, C_2 - C_8 烯基, C_2 - C_8 炔基, C_1 - C_8 卤代烷基, 或 C_2 - C_8 卤代烯基;

R^{5b} 是卤素或氢;

各 R^6 和 R^9 独立地是卤素, 氰基, 硝基, C_1 - C_8 烷基, C_1 - C_8 卤代烷基;

或者其盐。

2. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物, 其中 R^1 是氢, 甲基, 乙基, 甲基羰基-, 或甲氧羰基-。

3. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物, 其中 R^3 是氯二氟甲基或三氟甲基。

4. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物, 其中 R^4 是芳基或被一至五个 R^9 取代的芳基。

5. 抗击和防治昆虫, 螨类, 线虫或软体动物的方法, 其包括向病虫害、病虫害处所或者向易受病虫害侵袭的植物施用杀昆虫、杀螨、杀线虫或杀软体动物有效量的如权利要求 1 所定义的式 (I) 化合物。

6. 杀昆虫、杀螨、杀线虫或杀软体动物的组合物, 其包含杀昆虫、杀螨、杀线虫或杀软体动物有效量的如权利要求 1 所定义的式 (I) 化合物, 并且其还能包含其它具有生物活性的化合物。

[0013] R^4 是芳基或被一至五个 R^9 取代的芳基,或者杂芳基或被一至五个 R^9 取代的杂芳基;

[0014] R^{5a} 和 R^{5b} 相互独立地是氢,氰基,卤素, C_1 - C_8 烷基硫基-, C_1 - C_8 卤代烷基硫基-, C_1 - C_8 烷基亚磺酰基-, C_1 - C_8 卤代烷基亚磺酰基-, C_1 - C_8 烷基磺酰基-, C_1 - C_8 卤代烷基磺酰基-, 芳硫基- 或其中芳基部分被一至五个 R^{10} 取代的芳硫基-, 芳基亚磺酰基- 或其中芳基部分被一至五个 R^{10} 取代的芳基亚磺酰基-, 芳基磺酰基- 或其中芳基部分被一至五个 R^{10} 取代的芳基磺酰基-, 杂环基硫基- 或其中杂环基部分被一至五个 R^{10} 取代的杂环基硫基-, 杂环基亚磺酰基- 或其中杂环基部分被一至五个 R^{10} 取代的杂环基亚磺酰基-, 或者杂环基磺酰基- 或其中杂环基部分被一至五个 R^{10} 取代的杂环基磺酰基-, C_1 - C_8 烷基, C_2 - C_8 烯基, C_2 - C_8 炔基, C_1 - C_8 卤代烷基, C_2 - C_8 卤代烯基, 羟基, C_1 - C_8 烷氧基, C_3 - C_8 烯氧基, C_3 - C_8 炔氧基, 或 C_1 - C_8 卤代烷氧基, 条件是 R^{5a} 和 R^{5b} 中至少一个不是氢;

[0015] R^{5a} 和 R^{5b} 还可以是被一至五个 R^7 取代的 C_1 - C_8 烷基;

[0016] 各 R^7 独立地是卤素, 氰基, 硝基, C_3 - C_{10} 环烷基, C_3 - C_{10} 卤代环烷基, 羟基, C_1 - C_8 烷氧基, C_1 - C_8 卤代烷氧基, 巯基, C_1 - C_8 烷基硫基-, C_1 - C_8 卤代烷基硫基-, C_1 - C_8 烷基亚磺酰基-, C_1 - C_8 卤代烷基亚磺酰基-, C_1 - C_8 烷基磺酰基-, 或 C_1 - C_8 卤代烷基磺酰基-; 和

[0017] 各 R^6 , R^8 , R^9 和 R^{10} 独立地是卤素, 氰基, 硝基, C_1 - C_8 烷基, C_1 - C_8 卤代烷基, C_3 - C_{10} 环烷基, C_3 - C_{10} 卤代环烷基, C_2 - C_8 烯基, C_2 - C_8 卤代烯基, C_2 - C_8 炔基, C_2 - C_8 卤代炔基, 羟基, C_1 - C_8 烷氧基, C_1 - C_8 卤代烷氧基, 巯基, C_1 - C_8 烷基硫基-, C_1 - C_8 卤代烷基硫基-, C_1 - C_8 烷基亚磺酰基-, C_1 - C_8 卤代烷基亚磺酰基-, C_1 - C_8 烷基磺酰基-, C_1 - C_8 卤代烷基磺酰基-, C_1 - C_8 烷基羰基-, C_1 - C_8 烷氧羰基-, 芳基或本身由一至五个独立选自卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 卤代烷氧基的取代基取代的芳基, 或杂环基或本身由一至五个独立选自卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 卤代烷氧基的取代基取代的杂环基;

[0018] 或者其盐或 N- 氧化物。

[0019] 所述式 (I) 化合物可以以不同的几何或旋光异构体或者互变异构形式存在。本发明涵盖全部这样的异构体和互变异构体及其所有比例的混合物以及同位素形式比如氘化的化合物。

[0020] 本发明化合物可以含有一个或多个不对称碳原子, 例如, 在 $-CR^3R^4-$ 基团和 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 基团处, 或在 $LR^2Y^1Y^3$ 基团处 (如下所述) 并且可以作为对映异构体 (或非对映异构体对) 或作为它们的混合物存在。

[0021] 各烷基部分单独或作为较大基团 (比如烷氧基, 烷基硫基, 烷基羰基或烷氧羰基) 的一部分是直链或支化的链, 并且是例如甲基, 乙基, 正-丙基, 丙-2-基, 正丁基, 丁-2-基, 2-甲基-丙-1-基或 2-甲基-丙-2-基。所述烷基优选是 C_1 至 C_6 烷基, 更优选 C_1 - C_4 而最优选 C_1 - C_3 烷基。在提及烷基部分被取代时, 该烷基部分优选被一至四个取代基, 最优选被一至三个取代基取代。

[0022] 各亚烷基部分是直链或支化的链, 并且是例如 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H}_2)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, 或 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 。所述亚烷基优选是 C_1 至 C_3 亚烷基, 更优选 C_1 - C_2 , 最优选 C_1 亚烷基。

[0023] 烯基部分可以是直链或支化的链形式, 并且所述烯基部分酌情可以是 (E)- 或 (Z)- 构型。实例是乙烯基和烯丙基。烯基优选是 C_2 - C_6 , 更优选 C_2 - C_4 , 最优选 C_2 - C_3 烯基。

[0024] 炔基部分可以是直链或支化的链形式。实例是乙炔基和炔丙基。炔基优选是 C_2-C_6 ，更优选 C_2-C_4 ，最优选 C_2-C_3 炔基。

[0025] 卤素是氟、氯、溴或碘。

[0026] 卤代烷基（单独或作为较大基团比如卤代烷氧基或卤代烷硫基的一部分）是被一个或多个相同或不同的卤素原子取代的烷基并且是例如二氟甲基，三氟甲基，氯二氟甲基或 2, 2, 2-三氟-乙基。

[0027] 卤代烯基各自是被一个或多个相同或不同的卤素原子取代的烯基，并且是例如 2, 2-二氟-乙烯基或 1, 2-二氯-2-氟-乙烯基。

[0028] 卤代炔基各自是被一个或多个相同或不同的卤素原子取代的炔基，并且是例如 1-氯-丙-2-炔基。

[0029] 环烷基能够是单-或双-环形式并且可以任选地由一个或多个甲基取代。所述环烷基优选含有 3 至 8 个碳原子，更优选 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的实例是环丙基，环丁基，环己基和 2-甲基-环己-1-基。双环环烷基的实例是二环 [2. 2. 1] 庚-2-基。

[0030] 卤代环烷基是被一个或多个、相同或不同的卤素原子取代的并且可以任选地被一个或多个甲基取代的环烷基。单环卤代环烷基的实例是 2, 2-二氯-环丙基，2, 2-二氯-1-甲基-环丙基和 2-氯-4-氟-环己基。

[0031] 在本说明书的上下文中术语“芳基”是指可以是单-、双-或三环的环系。这样的环的实例包括苯基、萘基、蒽基、茚基或菲基。优选的芳基是苯基和萘基，苯基是最优选的。在提及芳基部分被取代时，该芳基部分优选被一至四个取代基，最优选被一至三个取代基取代。

[0032] 术语“杂芳基”是指含有至少一个杂原子且由单环或由两个或多个稠环构成的芳族环系。优选地，单环含有多至三个杂原子而双环系含有多至四个杂原子，所述杂原子优选选自氮、氧和硫。单环基团的实例包括吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，吡咯基，吡唑基，咪唑基，三唑基，呋喃基，噻吩基，噁唑基，异噁唑基，噁二唑基，噻唑基，异噻唑基和噻二唑基。双环基团的实例包括喹啉基，噌啉基，喹喔啉基，吲哚基，吲唑基，苯并咪唑基，苯并噻吩基和苯并噻唑基。优选单环杂芳基，最优选吡啶基。在提及杂芳基部分被取代时，该杂芳基部分优选被一至四个取代基，最优选被一至三个取代基取代。

[0033] 术语“杂环基”被定义为包括杂芳基以及它们的不饱和或部分不饱和类似物。单环基团的实例包括硫杂环丁烷基，吡咯烷基，四氢呋喃基，[1, 3] 二氧杂环戊基，哌啶基，哌嗪基，[1, 4] 二噁烷基，和吗啉基或它们的氧化形式，比如 1-氧代硫杂环丁烷基和 1, 1-二氧代硫杂环丁烷基。双环基团的实例包括 2, 3-二氢-苯并呋喃基，苯并 [1, 3] 二氧杂环戊基，和 2, 3-二氢-苯并 [1, 4] 二氧杂环己二烯基。在提及杂环基部分被取代时，该杂环基部分优选被一至四个取代基，最优选被一至三个取代基取代。

[0034] 任意组合的 $A^1, A^2, A^3, A^4, A^{1'}, A^{2'}, A^{3'}, A^{4'}, A^{5'}, A^{6'}, G^1, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, R^7, R^8, R^9$ ，和 R^{10} 的优选含义描述之下。

[0035] 优选 A^1, A^2, A^3 和 A^4 中不超过两个是氮。

[0036] 优选 A^1 是 C-H 或 C- R^6 ，最优选 A^1 是 C- R^6 。

[0037] 优选 A^2 是 C-H 或 C- R^6 ，最优选 A^2 是 C-H。

[0038] 优选 A^3 是 C-H 或 C- R^6 ，最优选 A^3 是 C-H。

- [0039] 优选 A^4 是 C-H 或 $C-R^6$, 最优选 A^4 是 C-H。
- [0040] 优选 $A^{1'}$, $A^{2'}$, $A^{3'}$, $A^{4'}$, $A^{5'}$ 和 $A^{6'}$ 中不超过两个是氮。
- [0041] 优选 $A^{1'}$ 是 C-H 或 $C-R^6$, 最优选 $A^{1'}$ 是 C-H。
- [0042] 优选 $A^{2'}$ 是 C-H 或 $C-R^6$, 最优选 $A^{2'}$ 是 C-H。
- [0043] 优选 $A^{3'}$ 是 C-H 或 $C-R^6$, 最优选 $A^{3'}$ 是 C-H。
- [0044] 优选 $A^{4'}$ 是 C-H 或 $C-R^6$, 最优选 $A^{4'}$ 是 C-H。
- [0045] 优选 $A^{5'}$ 是 C-H 或 $C-R^6$, 最优选 $A^{5'}$ 是 C-H。
- [0046] 优选 $A^{6'}$ 是 C-H 或 $C-R^6$, 最优选 $A^{6'}$ 是 C-H。
- [0047] 优选 G^1 是氧。
- [0048] 优选 R^1 是氢, 甲基, 乙基, 甲基羰基- 或甲氧羰基-, 更优选氢, 甲基或乙基, 甚至更优选氢或甲基, 最优选氢。
- [0049] 优选 R^2 是 C_1-C_8 烷基或被一至五个 R^7 取代的 C_1-C_8 烷基, 苯基- C_1-C_4 亚烷基- 或其中苯基部分被一至五个 R^8 取代的苯基- C_1-C_4 亚烷基-, 吡啶基- C_1-C_4 亚烷基- 或其中吡啶基部分被一至五个 R^8 取代的吡啶基- C_1-C_4 亚烷基-, C_3-C_{10} 环烷基, C_3-C_{10} 卤代环烷基, 氧杂环丁烷基或被一至五个 R^8 取代的氧杂环丁烷基, 硫杂环丁烷基或被一至五个 R^8 取代的硫杂环丁烷基, 氧代硫杂环丁烷基或被一至五个 R^8 取代的氧代硫杂环丁烷基, 或二氧代硫杂环丁烷基或被一至五个 R^8 取代的二氧代硫杂环丁烷基, 更优选 C_1-C_8 烷基或被一至三个卤素原子取代的 C_1-C_8 烷基, 苯基- C_1-C_4 亚烷基- 或其中苯基部分被一至五个 R^8 取代的苯基- C_1-C_4 亚烷基-, 吡啶基- C_1-C_4 亚烷基- 或其中吡啶基部分被一至五个 R^8 取代的吡啶基- C_1-C_4 亚烷基-, C_3-C_{10} 环烷基, 硫杂环丁烷基, 氧代硫杂环丁烷基或二氧代硫杂环丁烷基, 最优选丁基-, 1- 苯基- 乙-1- 基-, 苯基- 甲基-, (吡啶-2- 基)- 甲基-, 环丁基-, 硫杂环丁烷基-, 氧代硫杂环丁烷基- 或二氧代硫杂环丁烷基-。特别优选硫杂环丁烷基、氧代硫杂环丁烷基或二氧代硫杂环丁烷基环经由 3- 位连接。
- [0050] 一组优选化合物是那些, 其中 R^2 是 C_1-C_6 烷基或被一至五个 R^7 取代的 C_1-C_6 烷基, 例如乙基-, 正丁基-, 丁-2- 基-, 3- 溴- 丙基-, 2, 2, 2- 三氟- 乙基-, 3, 3, 3- 三氟- 丙基-, 2- 甲氧基- 乙基-, 和 1- 甲氧基- 丙-2- 基-。
- [0051] 一组优选化合物是那些, 其中 R^2 是芳基- C_1-C_2 亚烷基- 或其中芳基部分被一至五个 R^8 取代的芳基- C_1-C_2 亚烷基-, 例如苯基- 甲基-, 1- 苯基- 乙-1- 基-, 2- 苯基- 乙-1- 基-, (3- 氯- 苯基)- 甲基-, (2- 氟- 苯基)- 甲基-, (4- 甲氧基- 苯基)- 甲基-, (2- 三氟甲基- 苯基)- 甲基-, 和 (2- 三氟甲氧基- 苯基)- 甲基-。
- [0052] 一组优选化合物是那些, 其中 R^2 是杂环基- C_1-C_2 亚烷基- 或其中杂环基部分被一至五个 R^8 取代的杂环基- C_1-C_2 亚烷基-, 例如 (吡啶-2- 基)- 甲基-, (吡啶-3- 基)- 甲基-, (2- 氯- 吡啶-5- 基)- 甲基-, (1- 甲基-1H- 咪唑-4- 基)- 甲基-, (呋喃-2- 基)- 甲基-, 2-(噻吩-2'- 基)- 乙-1- 基-, 2-(吡咯-3'- 基)- 乙-1- 基-, (1H- 苯并咪唑-2- 基)- 甲基-, (氧杂环丁烷-2- 基)- 甲基-, (四氢呋喃-2- 基)- 甲基-, 2-([1', 3'] 二氧杂环戊-2'- 基)- 乙-1- 基-, 2-(吗啉-4'- 基)- 乙-1- 基-, 2-(苯并 [1', 3'] 二氧杂环戊烯-5'- 基)- 乙-1- 基-, 和 (2, 3- 二氢- 苯并 [1, 4] 二氧杂环己二烯-6- 基)- 甲基-, 更优选 R^2 是杂芳基- C_1-C_2 亚烷基- 或其中杂芳基部分被一至五个 R^8 取代的杂芳基- C_1-C_2 亚烷基-。

[0053] 一组优选化合物是那些,其中 R^2 是 C_3 - C_8 环烷基或 C_3 - C_8 卤代环烷基,例如环丁基-,和 2-甲基-环己-1-基-。

[0054] 一组优选化合物是那些,其中 R^2 是芳基或被一至五个 R^8 取代的芳基,例如 2-氯-苯基-,3-氟-苯基-,2-甲基-苯基-,2-氯-6-甲基-苯基-,2-三氟甲基-苯基-,和 2,4-二甲氧基-苯基-。

[0055] 一组优选化合物是那些,其中 R^2 是杂环基或被一至五个 R^8 取代的杂环基,例如 3-甲基-吡啶-2-基-,1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基-,4-甲基-噁唑-2-基-,5-甲基-噁二唑-2-基-,喹啉-2-基-,喹啉-5-基-,苯并噁唑-6-基-,4-甲基-苯并噁唑-2-基-,硫杂环丁烷-3-基-,1-氧代硫杂环丁烷-3-基-,1,1-二氧代硫杂环丁烷-3-基-,和 3-甲基-硫杂环丁烷-3-基-,更优选 R^2 是硫杂环丁烷基、氧代硫杂环丁烷基或二氧代硫杂环丁烷基,各自任选由一至五个 R^8 取代,例如 R^2 是氧代硫杂环丁烷基或二氧代硫杂环丁烷基,各自任选由一至五个 R^8 取代。特别优选硫杂环丁烷基,氧代硫杂环丁烷基或二氧代硫杂环丁烷基环是经由 3-位连接的。

[0056] 优选 R^3 是氯二氟甲基或三氟甲基,最优选三氟甲基。

[0057] 一组优选化合物是那些,其中 R^4 是芳基或被一至五个 R^9 取代的芳基,更优选 R^4 是被二至三个 R^9 取代的芳基,甚至更优选 R^4 是 3,5-二溴-苯基-,3,5-二氯-苯基-,3,4-二氯-苯基-,和 3,4,5-三氯-苯基-,最优选 R^4 是 3,5-二氯-苯基-。

[0058] 一组优选化合物是那些,其中 R^4 是杂芳基或被一至五个 R^9 取代的杂芳基,最优选 R^4 是被二至三个 R^9 取代的杂芳基。

[0059] 优选 R^{5a} 是卤素, C_1 - C_8 烷硫基-, C_1 - C_8 卤代烷硫基-, C_1 - C_8 烷基亚磺酰基-, C_1 - C_8 卤代烷基亚磺酰基-, C_1 - C_8 烷基磺酰基-, C_1 - C_8 卤代烷基磺酰基-, C_1 - C_8 烷基, C_2 - C_8 烯基, C_2 - C_8 炔基, C_1 - C_8 卤代烷基, C_2 - C_8 卤代烯基,最优选卤素, C_1 - C_8 烷硫基-或 C_1 - C_8 烷基。 R^{5a} 还可以是羟基。

[0060] 优选 R^{5b} 是卤素或氢,最优选氢。

[0061] 优选各 R^6 独立地是溴、氯、氟、氰基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基,更优选溴、氯、氟、硝基或甲基,最优选氯、氟或甲基。

[0062] 优选各 R^7 独立地是卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、巯基、 C_1 - C_8 烷硫基-, C_1 - C_8 卤代烷硫基-,更优选溴、氯、氟、甲氧基或甲硫基,最优选氯、氟或甲氧基。

[0063] 优选各 R^8 独立地是溴、氯、氟、氰基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基,更优选溴、氯、氟、硝基或甲基、甚至更优选氯、氟或甲基,最优选甲基。

[0064] 优选各 R^9 独立地是溴、氯、氟、三氟甲基、甲氧基或甲硫基,更优选溴、氯、氟、甲氧基或甲硫基,最优选溴或氯。

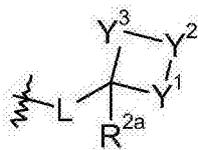
[0065] 优选各 R^{10} 独立地是溴、氯、氟、氰基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基,更优选溴、氯、氟、硝基或甲基,最优选氯、氟或甲基。

[0066] 优选实施方式是式 (I) 化合物;或者其盐或 N-氧化物。

[0067] 优选实施方式是式 (Ia) 化合物,其中 A^1 是 C-Me, A^2 、 A^3 和 A^4 是 C-H, G^1 是氧, R^3 是三氟甲基, R^4 是 3,5-二氯-苯基, R^{5a} 是溴, R^{5b} 是氢,而 R^1 和 R^2 如式 (I) 化合物所定义;或者其盐或 N-氧化物。

[0068] 优选 R^2 是基团 (z) :

[0069]



(z)

[0070] 其中 L 是单键或 C_1-C_6 亚烷基 ;

[0071] R^{2a} 是氢, 或 C_1-C_8 烷基 ;

[0072] Y^1, Y^2 和 Y^3 相互独立地是 $CR^{7a}R^{8a}, C=O, C=N-OR^{9a}, N-R^{9a}, O, S, SO, SO_2, S=N-R^{9a}$, 或 $SO=N-R^{9a}$, 条件是 Y^1, Y^2 或 Y^3 中至少一个不是 $CR^{7a}R^{8a}$;

[0073] R^{7a} 和 R^{8a} 相互独立地是氢, 卤素, C_1-C_8 烷基, 或 C_1-C_8 卤代烷基 ;

[0074] 各 R^{9a} 独立地是氢, 氰基, 硝基, C_1-C_8 烷基, C_1-C_8 卤代烷基, C_1-C_8 烷基羰基 -, C_1-C_8 卤代烷基羰基 -, C_1-C_8 烷氧羰基 -, C_1-C_8 卤代烷氧羰基 -, C_1-C_8 烷基磺酰基 -, C_1-C_8 卤代烷基磺酰基 -, 芳基 - C_1-C_4 烷基 - 或其中各芳基部分被一至三个 R^{11a} 取代的芳基 - C_1-C_4 烷基 -, 或者是杂芳基 - C_1-C_4 烷基 - 或其中各杂芳基部分被一至三个 R^{11a} 取代的杂芳基 - C_1-C_4 烷基 - ;

[0075] R^{11a} 独立地是卤素, 氰基, 硝基, C_1-C_8 烷基, C_1-C_8 卤代烷基, C_1-C_8 烷氧基, C_1-C_8 卤代烷氧基, 或 C_1-C_8 烷氧羰基 - ;

[0076] 优选 L 是单键或 C_1-C_2 烷基, 还甚至更优选单键或甲基, 最优选单键。

[0077] 优选 R^{2a} 是氢或甲基, 最优选氢。

[0078] 优选 Y^1, Y^2 和 Y^3 相互独立地是 $CR^{7a}R^{8a}, C=O, C=N-OR^{9a}, N-R^{9a}, O, S, SO, SO_2, S=N-R^{9a}$, 或 $SO=N-R^{9a}$, 条件是 Y^1, Y^2 或 Y^3 中仅一个不是 $CR^{7a}R^{8a}$ 。

[0079] 更优选 Y^1, Y^2 和 Y^3 相互独立地是 $CR^{7a}R^{8a}, N-R^{9a}, O, S, SO, SO_2, S=N-R^{9a}$, 或 $SO=N-R^{9a}$, 条件是 Y^1, Y^2 或 Y^3 中仅一个不是 $CR^{7a}R^{8a}$ 。

[0080] 更优选 Y^1, Y^2 和 Y^3 相互独立地是 $CR^{7a}R^{8a}, O, S, SO, SO_2, S=N-R^{9a}$, 或 $SO=N-R^{9a}$, 条件是 Y^1, Y^2 或 Y^3 中仅一个不是 $CR^{7a}R^{8a}$ 。

[0081] 甚至更优选 Y^1, Y^2 和 Y^3 相互独立地是 $CR^{7a}R^{8a}, O, S, SO$, 或 SO_2 , 条件是 Y^1, Y^2 或 Y^3 中仅一个不是 $CR^{7a}R^{8a}$ 。

[0082] 甚至更优选 Y^2 是 O, S, SO , 或 SO_2 , 而 Y^1 和 Y^3 相互独立地是 $CR^{7a}R^{8a}$ 。

[0083] 最优选, Y^2 是 S, SO , 或 SO_2 , 而 Y^1 和 Y^3 相互独立地是 $CR^{7a}R^{8a}$ 。

[0084] 在一种实施方式中 Y^1 是 $C=O, C=N-OR^{9a}, N-R^{9a}, O, S, SO, SO_2, S=N-R^{9a}$, 或 $SO=N-R^{9a}$, 而 Y^2 和 Y^3 相互独立地是 $CR^{7a}R^{8a}$ 。

[0085] 在一种实施方式中 Y^2 是 $C=O, C=N-OR^{9a}, N-R^{9a}, O, S, SO, SO_2, S=N-R^{9a}$, 或 $SO=N-R^{9a}$, 而 Y^1 和 Y^3 相互独立地是 $CR^{7a}R^{8a}$ 。

[0086] 在一种实施方式中 Y^2 是 $C=O, C=N-OR^{9a}, O, S, SO, SO_2, S=N-R^{9a}$, 或 $SO=N-R^{9a}$, 而 Y^1 和 Y^3 相互独立地是 $CR^{7a}R^{8a}$ 。

[0087] 优选各 R^{7a} 和 R^{8a} 独立地是氢或甲基, 最优选氢。

[0088] 优选各 R^{9a} 独立地是氢, 氰基, 甲基, 三氟甲基, 甲基羰基 -, 三氟甲基羰基 -, 甲氧羰基 -

基-,三氟甲氧基羰基-,甲磺酰基-,三氟甲基磺酰基-,或者苄基或其中苯基部分被一至三个 R^{10a} 取代的苄基,最优选各 R^{9a} 独立地是氢,甲基,三氟甲基,或者苄基或其中苯基部分被一至三个 R^{10a} 取代的苄基。

[0089] 优选各 R^{10a} 独立地是溴,氯,氟,氰基,硝基,甲基,乙基,三氟甲基,甲氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,或甲氧羰基-,更优选氯,氟,氰基,硝基,甲基,乙基,三氟甲基,甲氧基,或三氟甲氧基,最优选各 R^{10a} 独立优选是溴,氯,或氟。

[0090] 优选各 R^{11a} 独立地是溴,氯,氟,氰基,硝基,甲基,乙基,三氟甲基,甲氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,或甲氧羰基-,更优选氯,氟,氰基,硝基,甲基,乙基,三氟甲基,甲氧基,或三氟甲氧基,最优选各 R^{11a} 独立优选是溴,氯,或氟。

[0091] 优选,L是单键;

[0092] Y^1, Y^2 和 Y^3 相互独立地是 $CR^{7a}R^{8a}, N-R^{9a}, O, S, SO, SO_2, S = N-R^{9a}$,或 $SO = N-R^{9a}$,条件是 Y^1, Y^2 或 Y^3 之一不是 $CR^{7a}R^{8a}$;

[0093] R^{2a} 是氢或甲基;

[0094] R^{7a} 和 R^{8a} 相互独立地是氢,卤素, C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基;并且

[0095] R^{9a} 是氢,卤素, C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基。

[0096] 优选实施方式是式(Ib)化合物,其中 A^1 是C-Me, A^2, A^3 和 A^4 是C-H, G^1 是氧, R^3 是三氟甲基, R^4 是3,5-二氯-苯基, R^{5a} 是氯, R^{5b} 是氢,而 R^1 和 R^2 如对式(I)化合物所定义;或者其盐或N-氧化物。

[0097] 优选实施方式是式(Ic)化合物,其中 A^1 是C-Me, A^2, A^3 和 A^4 是C-H, G^1 是氧, R^3 是三氟甲基, R^4 是3,5-二氯-苯基, R^{5a} 和 R^{5b} 是氟,而 R^1 和 R^2 如对式(I)化合物所定义,优选其中 R^2 是基团(z);或者其盐或N-氧化物。

[0098] 优选实施方式是式(Id.1化合物),其中 A^1 是C-Me, A^2, A^3 和 A^4 是C-H, G^1 是氧, R^3 是三氟甲基, R^4 是3,5-二氯-苯基, R^{5a} 是甲硫基-, R^{5b} 是氢,而 R^1 和 R^2 如对式(I)化合物所定义,优选其中 R^2 是基团(z);或者其盐或N-氧化物。

[0099] 优选实施方式是式(Id.2化合物),其中 A^1 是C-Me, A^2, A^3 和 A^4 是C-H, G^1 是氧, R^3 是三氟甲基, R^4 是3,5-二氯-苯基, R^{5a} 是甲磺酰基-, R^{5b} 是氢,而 R^1 和 R^2 如对式(I)化合物所定义,优选其中 R^2 是基团(z);或者其盐或N-氧化物。

[0100] 优选实施方式是式(Ie)化合物,其中 A^1 是C-Me, A^2, A^3 和 A^4 是C-H, G^1 是氧, R^3 是三氟甲基, R^4 是3,5-二氯-苯基, R^{5a} 是甲基, R^{5b} 是氢,而 R^1 和 R^2 如对式(I)化合物所定义,优选其中 R^2 是基团(z);或者其盐或N-氧化物。

[0101] 优选实施方式是式(Ig)化合物,其中 A^1 是C-Me, A^2, A^3 和 A^4 是C-H, G^1 是氧, R^3 是三氟甲基, R^4 是3,5-二氯-苯基, R^{5a} 是氟, R^{5b} 是氢,而 R^1 和 R^2 如对式(I)化合物所定义,优选其中 R^2 是基团(z);或者其盐或N-氧化物。

[0102] 优选实施方式是式(Ih)化合物,其中 A^1 是C-Me, A^2, A^3 和 A^4 是C-H, G^1 是氧, R^3 是三氟甲基, R^4 是3,5-二氯-苯基, R^{5a} 是羟基, R^{5b} 是氢,而 R^1 和 R^2 如对式(I)化合物所定义,优选其中 R^2 是基团(z);或者其盐或N-氧化物。

[0103] 优选实施方式是式(I')化合物;或者其盐或N-氧化物。

[0104] 优选实施方式是式(I'a)化合物,其中 A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 和 A^6 是C-H, G^1 是氧, R^3 是三氟甲基, R^4 是3,5-二氯-苯基, R^{5a} 是溴, R^{5b} 是氢,而 R^1 和 R^2 如对式(I')化合物所

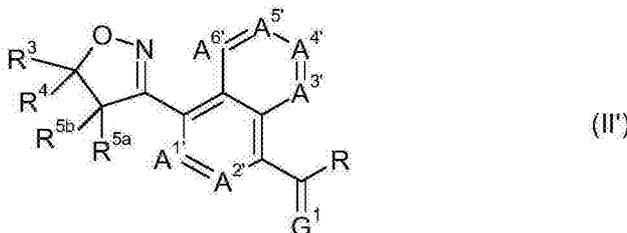
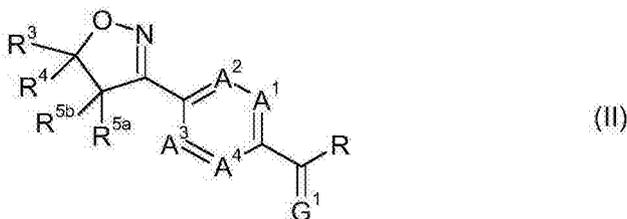
定义, 优选其中 R^2 是基团 (z); 或者其盐或 N- 氧化物。

[0105] 在一种实施方式中本发明提供式 (I) 化合物

[0106] 在一种实施方式中本发明提供式 (I') 化合物。

[0107] 某些中间体形成本发明又一方面。一组中间体是式 (II) 化合物或式 (II') 化合物

[0108]



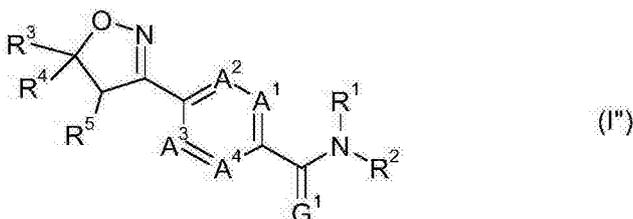
[0109] 其中 $A^1, A^2, A^3, A^4, A^1', A^2', A^3', A^4', A^5', A^6', R^3, R^4, R^{5a}$ 和 R^{5b} 如对式 (I) 化合物所定义, G^1 是氧, 而 R 是羟基, C_1-C_6 烷氧基或卤素, 比如溴、氯或氟; 或者其盐或 N- 氧化物。 $A^1, A^2, A^3, A^4, A^1', A^2', A^3', A^4', A^5', A^6', R^3, R^4, R^{5a}$ 和 R^{5b} 的优选含义与对式 (I) 化合物相应取代基所描述的优选含义相同。 优选 R 是羟基, C_1-C_6 烷氧基或氯。

[0110] 在一种实施方式中本发明提供式 (II) 化合物。

[0111] 在又一实施方式中本发明提供式 (II') 化合物。

[0112] 因此, 本发明另外提供式 (I'') 化合物

[0113]



[0114] 其中

[0115] A^1, A^2, A^3 和 A^4 相互独立地是 C-H, $C-R^6$, 或氮;

[0116] G^1 是氧或硫;

[0117] R^1 是氢, C_1-C_8 烷基, C_1-C_8 烷基羰基-, 或 C_1-C_8 烷氧羰基-;

[0118] R^2 是 C_1-C_8 烷基或被一至五个 R^7 取代的 C_1-C_8 烷基, 芳基- C_1-C_4 亚烷基- 或其中芳基部分被一至五个 R^8 取代的芳基- C_1-C_4 亚烷基-, 杂环基- C_1-C_4 亚烷基- 或其中杂环基部分被一至五个 R^8 取代的杂环基- C_1-C_4 亚烷基-, C_3-C_{10} 环烷基, C_3-C_{10} 卤代环烷基, 芳基或被一至五个 R^8 取代的芳基, 或者杂环基或被一至五个 R^8 取代的杂环基;

[0119] R^3 是 C_1-C_8 卤代烷基;

[0120] R^4 是芳基或被一至五个 R^9 取代的芳基, 或杂芳基或被一至五个 R^9 取代的杂芳基;

[0121] R^5 是卤素, C_1-C_8 烷基硫基-, C_1-C_8 卤代烷基硫基-, C_1-C_8 烷基亚磺酰基-, C_1-C_8 卤代烷基亚磺酰基-, C_1-C_8 烷基磺酰基-, C_1-C_8 卤代烷基磺酰基-, 芳硫基- 或其中芳基部分被一至五个 R^{10} 取代的芳硫基-, 芳基亚磺酰基- 或其中芳基部分被一至五个 R^{10} 取代的芳基亚磺酰基-, 芳基磺酰基- 或其中芳基部分被一至五个 R^{10} 取代的芳基磺酰基-, 杂环基硫基- 或其中杂环基部分被一至五个 R^{10} 取代的杂环基硫基-, 杂环基亚磺酰基- 或其中杂环基部分被一至五个 R^{10} 取代的杂环基亚磺酰基-, 或杂环基磺酰基- 或其中杂环基部分被一至五个 R^{10} 取代的杂环基磺酰基-;

[0122] R^5 还可以是羟基;

[0123] 各 R^6 独立地是卤素, 氰基, 硝基, C_1-C_8 烷基, C_1-C_8 卤代烷基, C_2-C_8 烯基, C_2-C_8 卤代烯基, C_2-C_8 炔基, C_2-C_8 卤代炔基, 羟基, C_1-C_8 烷氧基, C_1-C_8 卤代烷氧基, 巯基, C_1-C_8 烷基硫基-, C_1-C_8 卤代烷基硫基-, C_1-C_8 烷基亚磺酰基-, C_1-C_8 卤代烷基亚磺酰基-, C_1-C_8 烷基磺酰基-, C_1-C_8 卤代烷基磺酰基-, C_1-C_8 烷基羰基-, C_1-C_8 烷氧羰基-, 芳基或本身由一至五个独立选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 卤代烷氧基的取代基取代的芳基, 或者杂环基或本身由一至五个独立选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 卤代烷氧基的取代基取代的杂环基;

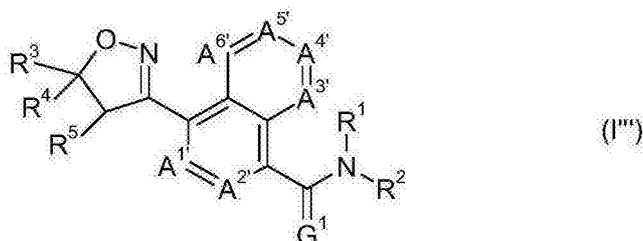
[0124] 各 R^7 独立地是卤素, 氰基, 硝基, C_3-C_{10} 环烷基, C_3-C_{10} 卤代环烷基, 羟基, C_1-C_8 烷氧基, C_1-C_8 卤代烷氧基, 巯基, C_1-C_8 烷基硫基-, C_1-C_8 卤代烷基硫基-, C_1-C_8 烷基亚磺酰基-, C_1-C_8 卤代烷基亚磺酰基-, C_1-C_8 烷基磺酰基-, 或 C_1-C_8 卤代烷基磺酰基-; 并且

[0125] 各 R^6 , R^8 , R^9 和 R^{10} 独立地是卤素, 氰基, 硝基, C_1-C_8 烷基, C_1-C_8 卤代烷基, C_2-C_8 烯基, C_2-C_8 卤代烯基, C_2-C_8 炔基, C_2-C_8 卤代炔基, 羟基, C_1-C_8 烷氧基, C_1-C_8 卤代烷氧基, 巯基, C_1-C_8 烷基硫基-, C_1-C_8 卤代烷基硫基-, C_1-C_8 烷基亚磺酰基-, C_1-C_8 卤代烷基亚磺酰基-, C_1-C_8 烷基磺酰基-, C_1-C_8 卤代烷基磺酰基-, C_1-C_8 烷基羰基-, C_1-C_8 烷氧羰基-, 芳基或本身由一至五个独立选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 卤代烷氧基的取代基取代的芳基, 或者杂环基或本身由一至五个独立选自卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 卤代烷氧基的取代基取代的杂环基; 或者其盐或 N-氧化物。 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , 和 R^{10} 的优选含义与上文对式 (I) 化合物的描述相同。 优选 R^5 是卤素, C_1-C_8 烷基硫基-, C_1-C_8 卤代烷基硫基-, C_1-C_8 烷基亚磺酰基-, C_1-C_8 卤代烷基亚磺酰基-, C_1-C_8 烷基磺酰基-, 或 C_1-C_8 卤代烷基磺酰基-, 更优选卤素, 最优选溴。

[0126] 优选, R^2 是硫杂环丁烷基、氧代硫杂环丁烷基或二氧代硫杂环丁烷基, 各自任选由 1 至 5 个 R^8 取代; 优选, R^2 是硫杂环丁烷基、氧代硫杂环丁烷基或二氧代硫杂环丁烷基, 各自经由 3- 位连接。

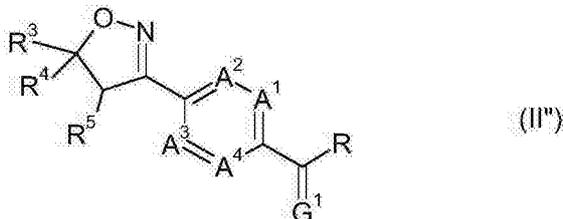
[0127] 因此, 本发明另外提供式 (I''') 化合物

[0128]



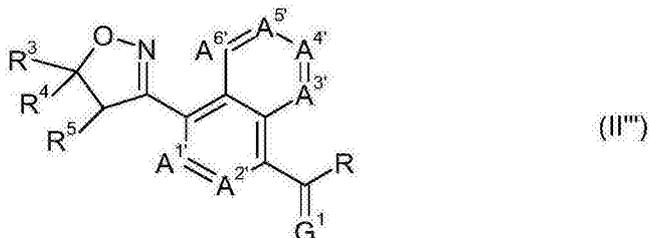
[0129] 其中 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , 和 A^6 相互独立地是 C-H, C-R⁶, 或氮;

- [0130] 并且其中 G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵和 R⁶如对式 (I'') 化合物所定义。
 [0131] 在一种实施方式中本发明提供式 (I'') 化合物。
 [0132] 在一种实施方式中本发明提供式 (I'') 化合物。
 [0133] 因此,本发明另外提供式 (II'') 化合物或式 (II'') 化合物
 [0134]



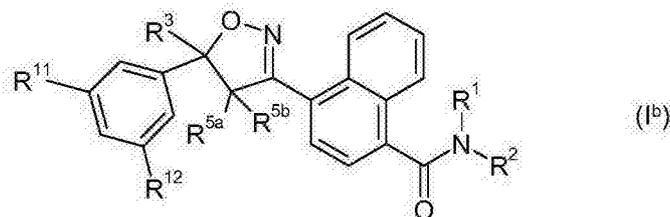
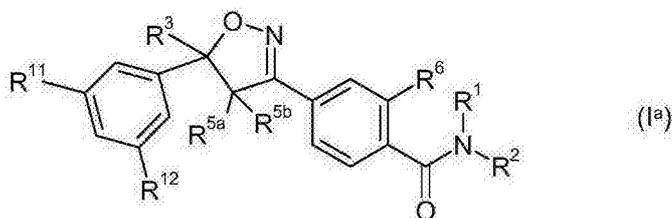
[0135] 其中 A¹, A², A³, A⁴, R³, R⁴和 R⁵如对式 (I'') 化合物所定义, G¹是氧,而 R 是羟基, C₁-C₆烷氧基或卤素 ;或者其盐或 N- 氧化物。A¹, A², A³, A⁴, R³, R⁴, 和 R⁵的优选含义与对式 (I'') 化合物相应取代基所描述的优选含义相同。R 优选是氯。

- [0136] 因此,本发明另外提供式 (II'') 化合物
 [0137]



[0138] 其中 A^{1'}, A^{2'}, A^{3'}, A^{4'}, A^{5'}, A^{6'}, R³, R⁴和 R⁵如对式 (I''') 化合物所定义, G¹是氧,而 R 是羟基, C₁-C₆烷氧基或卤素 ;或者其盐或 N- 氧化物。A^{1'}, A^{2'}, A^{3'}, A^{4'}, A^{5'}, A^{6'}, R³, R⁴和 R⁵的优选含义与对式 (I''') 化合物相应取代基所描述的优选含义相同。R 优选是氯。

- [0139] 在一种实施方式中本发明提供式 (II'') 化合物
 [0140] 在一种实施方式中本发明提供式 (II'') 化合物
 [0141] 另外,本发明提供式 (I^a) 或 (I^b) 化合物 :
 [0142]



[0143] 其中

[0144] R^1 是氢、甲基或乙基；

[0145] R^2 是硫杂环丁烷基、氧代硫杂环丁烷基或二氧代硫杂环丁烷基，各自经由 3- 位连接至氮原子，并且各自任选由卤素， C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基取代；

[0146] R^3 是氯二氟甲基或三氟甲基；

[0147] R^{5a} 是卤素，羟基， C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 卤代烷基， C_1-C_4 烷硫基， C_1-C_4 卤代烷硫基， C_1-C_4 烷基磺酰基， C_1-C_4 卤代烷基磺酰基， C_1-C_4 烷基亚磺酰基，或 C_1-C_4 卤代烷基亚磺酰基；和

[0148] R^{5b} 是氢或卤素。

[0149] R^{11} 和 R^{12} 独立地是氢，卤素， C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基。

[0150] 优选，本发明提供式 (I^a) 或 (I^b) 化合物，其中

[0151] R^1 是氢；

[0152] R^2 是硫杂环丁烷基、氧代硫杂环丁烷基或二氧代硫杂环丁烷基，各自经由 3- 位连接，并且各自任选在 3 位被甲基取代；

[0153] R^3 是三氟甲基；

[0154] R^{5a} 是卤素，羟基，甲基，甲硫基，甲基亚磺酰基或甲磺酰基；

[0155] R^{5a} 是氢或卤素；

[0156] R^{11} 和 R^{12} 独立地是氟，氯或溴。

[0157] 在一种实施方式中本发明提供式 (I^a) 化合物。

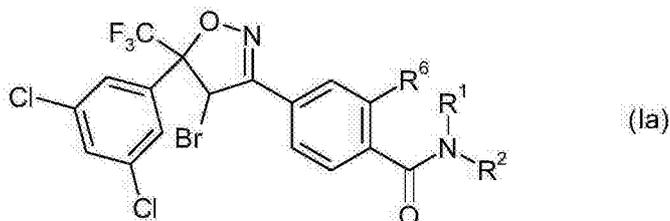
[0158] 在一种实施方式中本发明提供式 (I^b) 化合物。

[0159] 下表 1 至 9 中的化合物举例说明本发明的化合物。

[0160] 表 1：

[0161] 表 1 提供 50 种式 (Ia) 化合物，其中 R^6 是甲基，而 R^1 和 R^2 具有列于下表的含义。

[0162]



[0163]

化合物编号	R^1	R^2
1.01	H	乙基 -
1.02	H	正丁基 -
1.03	H	丁 -2- 基 -
1.04	H	3- 溴 - 丙基 -
1.05	H	2, 2, 2- 三氟 - 乙基 -

1.06	H	3, 3, 3- 三氟 - 丙基 -
1.07	H	2- 甲氧基 - 乙基 -
1.08	H	1- 甲氧基 - 丙 -2- 基 -
1.09	H	苯基 - 甲基 -
1.10	H	1- 苯基 - 乙 -1- 基 -
1.11	H	2- 苯基 - 乙 -1- 基 -
1.12	H	(3- 氯 - 苯基) - 甲基 -
1.13	H	(2- 氟 - 苯基) - 甲基 -
1.14	H	(4- 甲氧基 - 苯基) - 甲基 -
1.15	H	(2- 三氟甲基 - 苯基) - 甲基 -
1.16	H	(2- 三氟甲氧基 - 苯基) - 甲基 -
1.17	H	(吡啶 -2- 基) - 甲基 -
1.18	H	(吡啶 -3- 基) - 甲基 -
1.19	H	(2- 氯 - 吡啶 -5- 基) - 甲基 -
1.20	H	(1- 甲基 -1H- 咪唑 -4- 基) - 甲基 -
1.21	H	(呋喃 -2- 基) - 甲基 -
1.22	H	2-(噻吩 -2'- 基) - 乙 -1- 基 -
1.23	H	2-(吡咯 -3'- 基) - 乙 -1- 基 -
1.24	H	(1H- 苯并咪唑 -2- 基) - 甲基 -
1.25	H	(氧杂环丁烷 -2- 基) - 甲基 -
1.26	H	(四氢呋喃 -2- 基) - 甲基 -
1.27	H	2-([1', 3'] 二氧杂环戊 -2'- 基) - 乙 -1- 基 -
1.28	H	2-(吗啉 -4'- 基) - 乙 -1- 基 -
1.29	H	2-(苯并 [1', 3'] 二氧杂环戊烯 -5'- 基) - 乙 -1- 基 -

1.30	H	(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己二烯-6-基)-甲基-
1.31	H	环丁基-
1.32	H	2-甲基-环己-1-基-
1.33	H	2-氯-苯基-
1.34	H	3-氟-苯基-
1.35	H	2-甲基-苯基-
1.36	H	2-氯-6-甲基-苯基-
1.37	H	2-三氟甲基-苯基-

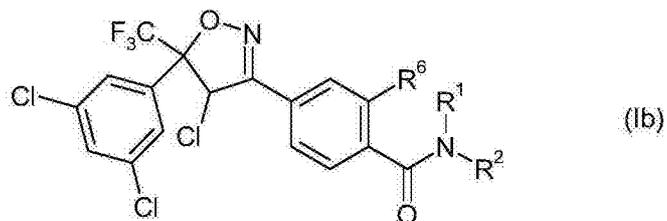
[0164]

化合物编号	R ¹	R ²
1.38	H	2,4-二甲氧基-苯基-
1.39	H	3-甲基-吡啶-2-基-
1.40	H	1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基-
1.41	H	4-甲基-噁唑-2-基-
1.42	H	5-甲基-噁二唑-2-基-
1.43	H	喹啉-2-基-
1.44	H	喹啉-5-基-
1.45	H	苯并噁唑-6-基-
1.46	H	4-甲基-苯并噁唑-2-基-
1.47	H	硫杂环丁烷-3-基-
1.48	H	1-氧代硫杂环丁烷-3-基-
1.49	H	1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基-
1.50	H	3-甲基-硫杂环丁烷-3-基-

[0165] 表 2 :

[0166] 表 2 提供 50 种式 (Ib) 化合物, 其中 R⁶ 是甲基, 和 R¹ 和 R² 具有列于下表的含义。

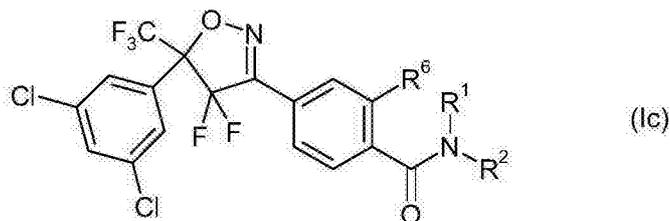
[0167]



[0168] 表 3 :

[0169] 表 3 提供 50 种式 (Ic) 化合物, 其中 R⁶ 是甲基, 而 R¹ 和 R² 具有列于表 1 的含义。

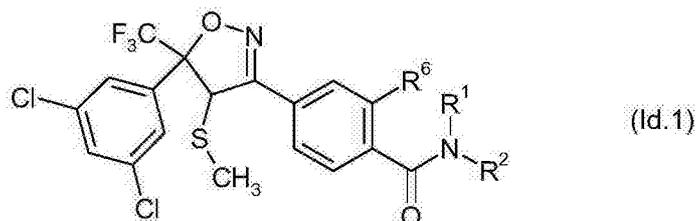
[0170]



[0171] 表 4 :

[0172] 表 4 提供 50 种式 (Id. 1) 化合物, 其中 R⁶ 是甲基, 而 R¹ 和 R² 具有列于表 1 的含义。

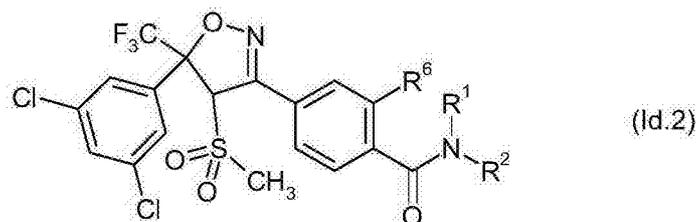
[0173]



[0174] 表 5 :

[0175] 表 5 提供 50 种式 (Id. 2) 化合物, 其中 R⁶ 是甲基, 而 R¹ 和 R² 具有列于表 1 的含义。

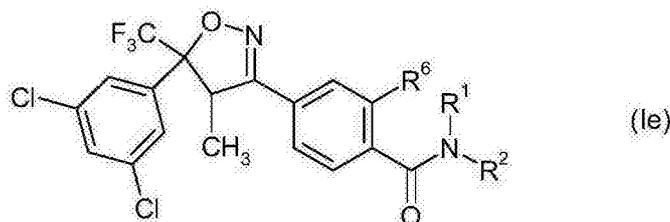
[0176]



[0177] 表 6 :

[0178] 表 6 提供 50 种式 (Ie) 化合物, 其中 R⁶ 是甲基, 而 R¹ 和 R² 具有列于表 1 的含义。

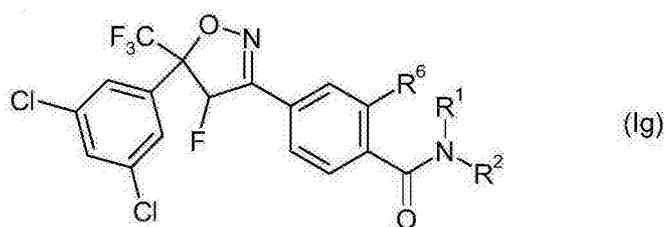
[0179]



[0180] 表 7 :

[0181] 表 7 提供 50 种式 (I_g) 化合物, 其中 R⁶ 是甲基, 而 R¹ 和 R² 具有列于下表的含义。

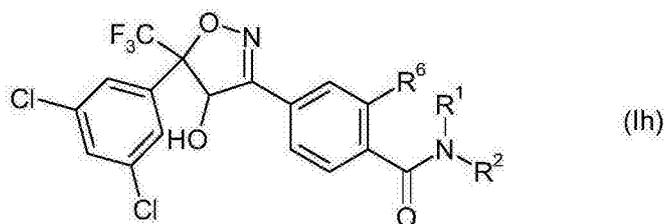
[0182]



[0183] 表 8 :

[0184] 表 8 提供 50 种式 (I_h) 化合物, 其中 R⁶ 是甲基, 而 R¹ 和 R² 具有列于下表的含义。

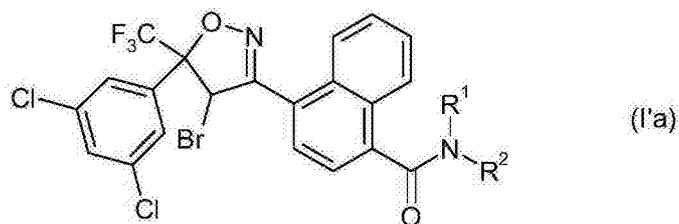
[0185]



[0186] 表 9 :

[0187] 表 9 提供 50 种式 (I' a) 化合物, 其中 R¹ 和 R² 具有列于表 1 的含义。

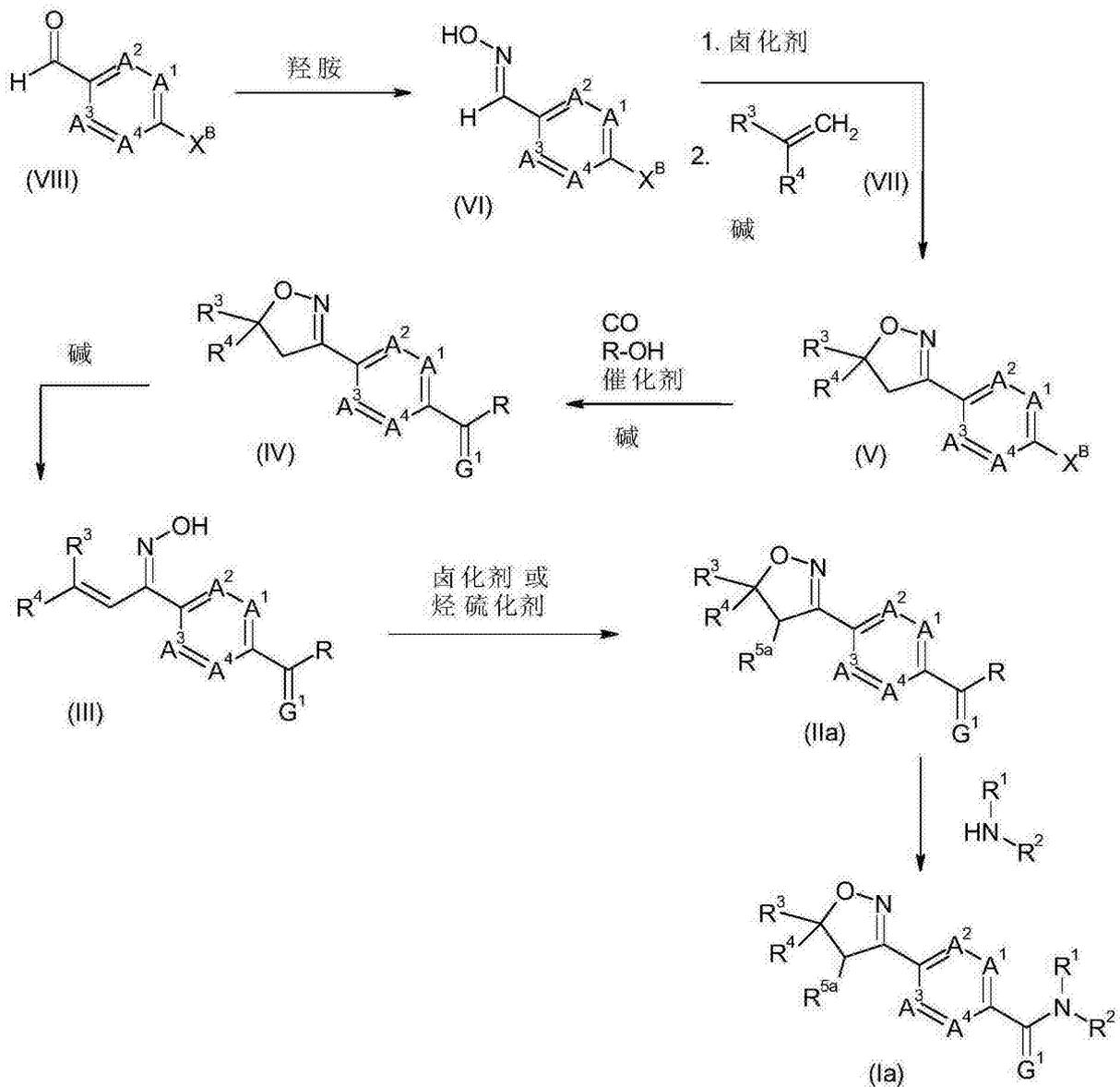
[0188]



[0189] 式 (I) 化合物可以通过示于方案 1 至 8 的各种方法来制备。式 (I') 化合物也可以通过示于方案 1 至 8 的各种方法来制备, 但是用适当双环替换单环。

[0190] 方案 1

[0191]



[0192] 1) 式 (Ia) 化合物, 也即式 (I) 化合物, 其中 R^{5a}不是氢而 R^{5b}是氢, 其中 G¹是氧, 能够这样制备: 如方案 1 中所示, 将式 (IIa) 化合物, 也即式 (II) 化合物, 其中 R^{5a}不是氢而 R^{5b}是氢, 其中 G¹是氧而 R 是 OH, C₁-C₆烷氧基或者 Cl、F 或 Br, 与式 HNR¹R²胺反应。当 R 是 OH 时, 通常在偶联试剂比如 N,N'-二环己基碳二亚胺 (“DCC”)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (“EDC”) 或二(2-氧代-3-噁唑烷基)膦酰氯 (“BOP-Cl”) 存在下, 在碱存在下, 和任选在亲核催化剂比如羟基苯并三唑 (“HOBT”) 存在下进行上述反应。当 R 是 Cl 时, 该反应通常在碱存在下, 并且任选在亲核催化剂存在下进行。另选地, 该反应可以在双相体系中进行, 所述体系包含优选乙酸乙酯的有机溶剂和优选碳酸氢钠溶液的含水溶液。当 R 是 C₁-C₆烷氧基时, 有时可以通过在热过程中将该酯和胺一起加热来将该酯直接转化为酰胺。适宜的碱包括吡啶, 三乙胺, 4-(二甲氨基)-吡啶 (“DMAP”) 或二异丙基乙胺 (Hunig 碱)。优选的溶剂是 N,N-二甲基乙酰胺, 四氢呋喃, 二噁烷, 1,2-二甲氧基乙烷, 乙酸乙酯和甲苯。反应在 0°C 至 100°C, 优选 15°C 至 30°C 的温度, 尤其是环境温度下进行。式 HNR¹R²胺是可商购的或者能够用本领域技术人员已知的方法制备。

[0193] 2) 式 (IIa) 酰卤, 其中 G¹是氧而 R 是 Cl、F 或 Br, 可以在标准条件比如用亚硫酸

氯或草酰氯处理下制备自式 (IIa) 羧酸, 其中 G^1 是氧而 R 是 OH。优选的溶剂是二氯甲烷。反应在 0°C 至 100°C , 优选 15°C 至 30°C 的温度下, 尤其是在环境温度下进行。

[0194] 3) 式 (IIa) 羧酸, 其中 G^1 是氧而 R 是 OH, 可以形成自式 (IIa) 酯, 其中 G^1 是氧而 R 是 C_1 - C_6 烷氧基。本领域技术人员已知, 根据烷氧基的性质有许多水解这样的酯的方法。实现上述转化所广泛使用的一种方法是在溶剂比如乙醇或四氢呋喃中, 在水存在下将酯用碱金属氢氧化物比如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾进行处理。又一种转化是在溶剂比如二氯甲烷中将酯用酸比如三氟乙酸进行处理, 随后加水。反应在 0°C 至 150°C , 优选 15°C 至 100°C , 尤其是 50°C 的温度下进行。

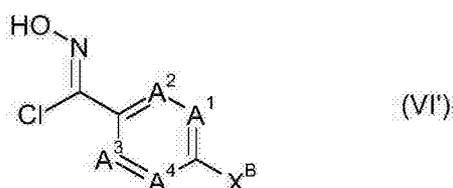
[0195] 4) 式 (IIa) 化合物, 也即式 (II) 化合物, 其中 R^{5a} 不是氢而 R^{5b} 是氢, 其中 G^1 是氧而 R 是 OH, C_1 - C_6 烷氧基或者 Cl、F 或 Br, 能够这样制备: 在适宜的溶剂例如极性溶剂比如 N, N-二甲基甲酰胺存在下, 将式 (III) 化合物, 其中 G^1 是氧而 R 是 OH, C_1 - C_6 烷氧基或者 Cl、F 或 Br, 与卤化剂或烃硫化剂进行反应。适宜的卤化剂是例如 4-二氟化碘甲苯 (CAS RN 371-11-9) 或 N-氟苯磺酰亚胺 (“NFSI”), N-氯代琥珀酰亚胺 (“NCS”), N-溴代琥珀酰亚胺 (“NBS”), 和 N-碘琥珀酰亚胺 (“NIS”), 其分别用于制备其中 R^{5a} 是 F, Cl, Br, 或 I 的化合物。适宜的烃硫化剂是例如甲硫基氯 (MeS-Cl), S-硫代甲磺酸甲酯 (MeSO₂-SMe) 或二甲二硫化物 (MeS-SMe), 其用于制备其中 R^{5a} 是甲硫基-的化合物。反应在 -20°C 至 $+200^\circ\text{C}$, 优选 0°C 至 150°C 的温度下进行。

[0196] 5) 式 (III) 化合物, 其中 G^1 是氧而 R 是 OH, C_1 - C_6 烷氧基或者 Cl、F 或 Br, 能够这样制备: 通过在溶剂比如四氢呋喃存在下用碱比如二异丙氨基锂 (“LDA”) 处理, 将式 (IV) 异噁唑啉, 其中 G^1 是氧而 R 是 OH, C_1 - C_6 烷氧基或者 Cl、F 或 Br, 进行反应。反应在 -150°C 至 $+30^\circ\text{C}$, 优选 -100°C 至 0°C 的温度下进行。

[0197] 6) 式 (IV) 化合物, 其中 G^1 是氧而 R 是 C_1 - C_6 烷氧基, 能够这样制备: 在催化剂比如二氯化二(三苯基膦)合钨 (II), 和碱比如吡啶、三乙胺、4-(二甲基氨基)-吡啶 (“DMAP”) 或二异丙基乙胺 (Hunig 碱) 存在下, 将式 (V) 化合物, 其中 X^B 是离去基团, 例如卤素比如溴, 与一氧化碳和式 R-OH 醇比如乙醇反应。该反应在 50°C 至 200°C , 优选 100°C 至 150°C , 尤其是 115°C 的温度下进行。该反应在 50 至 200 巴, 优选 100 至 150 巴, 尤其是 120 巴的压力下进行。

[0198] 7) 式 (V) 化合物, 其中 X^B 是如在 6) 中所定义的离去基团, 能够这样制备: 将式 (VI) 肟, 其中 X^B 是如在 6) 中所定义的离去基团, 和式 (VII) 乙烯基化合物以两步进行反应。在第一步中, 在适宜的溶剂, 例如极性溶剂比如 N, N-二甲基甲酰胺存在下, 将式 (VI) 肟与卤化剂, 例如琥珀酰亚胺比如 N-氯代琥珀酰亚胺 (“NCS”) 进行反应。第一步在 0°C 至 100°C , 优选 15°C 至 30°C 的温度下, 尤其是环境温度下进行。

[0199]



[0200] 在第二步中, 在碱例如有机碱, 比如三乙胺, 或无机碱比如碳酸氢钠存在下, 在适宜的溶剂例如极性溶剂, 比如 N, N-二甲基甲酰胺或异丙醇存在下, 将式 (VI') 氯羟基亚胺

中间体与式 (VII) 乙烯基化合物反应。可以分开进行上述两个步骤并任选分离氯羟基亚胺中间体,或者更方便地在同一个反应容器中依次进行上述两个步骤,并不分离中间体。第二步在 0°C 至 100°C,优选 15°C 至 30°C 的温度下,尤其是环境温度下进行。式 (VII) 乙烯基化合物是可商购的或能够通过本领域技术人员已知的方法制备。

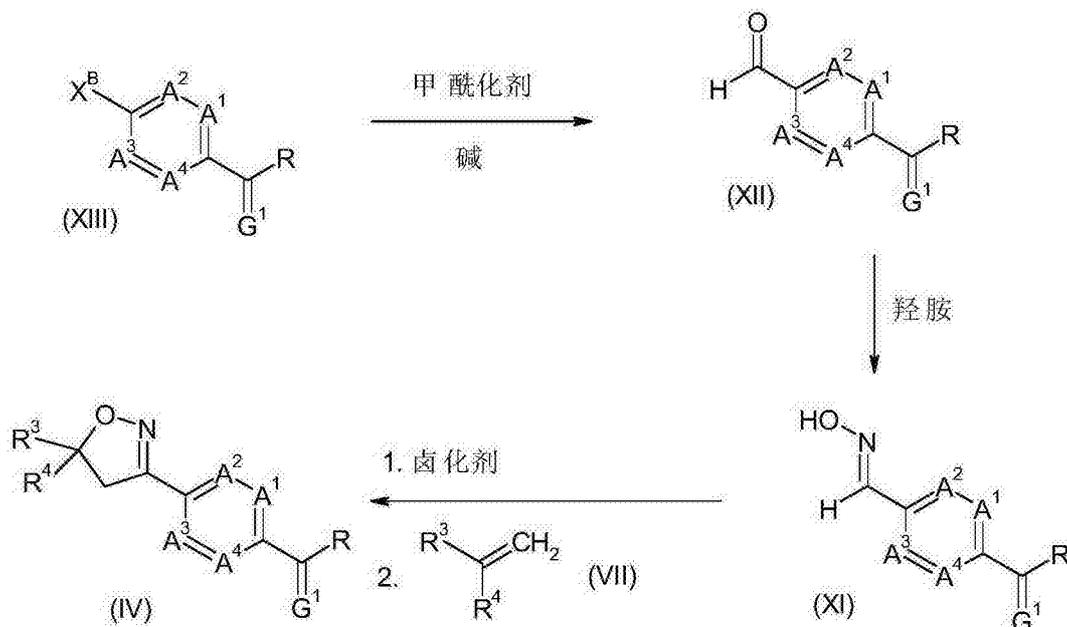
[0201] 8) 式 (VI) 化合物,其中 X^B 是如在 6) 中所定义的离去基团,能够这样制备:将式 (VIII) 醛,其中 X^B 是如在 6) 中所定义的离去基团,与羟胺比如盐酸羟胺进行反应。上述反应任选在碱例如有机碱,比如三乙胺或乙酸钠,或无机碱,比如碳酸氢钠存在下,任选在溶剂例如醇,比如甲醇或乙醇,或水,或其混合物存在下进行。反应在 0°C 至 100°C,优选 15°C 至 30°C 的温度下,尤其是在环境温度下进行。式 (VIII) 醛是可商购的或能够通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0202] 9) 式 (Ia) 化合物,也即式 (I) 化合物,其中 R^{5a} 不是氢而 R^{5b} 是氢,其中 G^1 是硫,可以这样制备:将式 (IIa) 化合物,也即式 (II) 化合物,其中 R^{5a} 不是氢而 R^{5b} 是氢,其中 G^1 是氧而 R 是 OH, C_1 - C_6 烷氧基或者 Cl、F 或 Br,用硫转移试剂比如 Lawesson 试剂或五硫化二磷进行处理,随后按 1) 中的描述制为式 (Ia) 化合物。

[0203] 10) 具有亚砷基团或砷基团的式 (I) 化合物能够这样制备自在相应位置具有硫化物基团(或亚砷基团)的式 (I) 化合物:用氧化剂比如高锰酸钾,3-氯过氧苯甲酸(“MCPBA”),高碘酸钠(任选地在氧化钨(II)存在下),过氧化氢,过一硫酸氢钾和次氯酸钠进行处理。需要 1 当量氧化剂来将硫化物转化为亚砷,或将亚砷转化为砷。需要 2 当量氧化剂来将硫化物转化为砷。优选的溶剂是四氢呋喃,二噁烷,1,2-二甲氧基乙烷,乙酸乙酯,甲苯,二氯甲烷和水,或其混合物。反应任选在碱例如碳酸盐,比如碳酸氢钠存在下进行。反应在 0°C 至 100°C,优选 15°C 至 30°C 的温度下,尤其是在环境温度下进行。

[0204] 方案 2

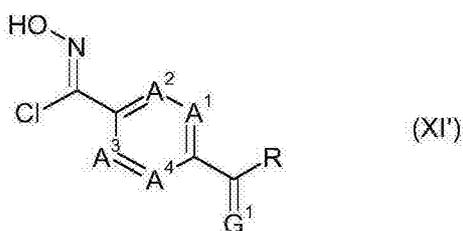
[0205]



[0206] 11) 另选地,式 (IV) 化合物,其中 G^1 是氧而 R 是 C_1 - C_6 烷氧基比如甲氧基或叔丁氧基,能够按 7) 的描述进行两步反应来制备:将式 (XI) 肟,其中 G^1 是氧而 R 是 C_1 - C_6 烷氧基比如甲氧基或叔丁氧基,与卤化剂反应,随后与式 (VII) 乙烯基化合物和碱反应。可任选分

离子式 (XI') 中间体, 其中 G^1 是氧而 R 是 C_1-C_6 烷氧基比如甲氧基或叔丁氧基。

[0207]

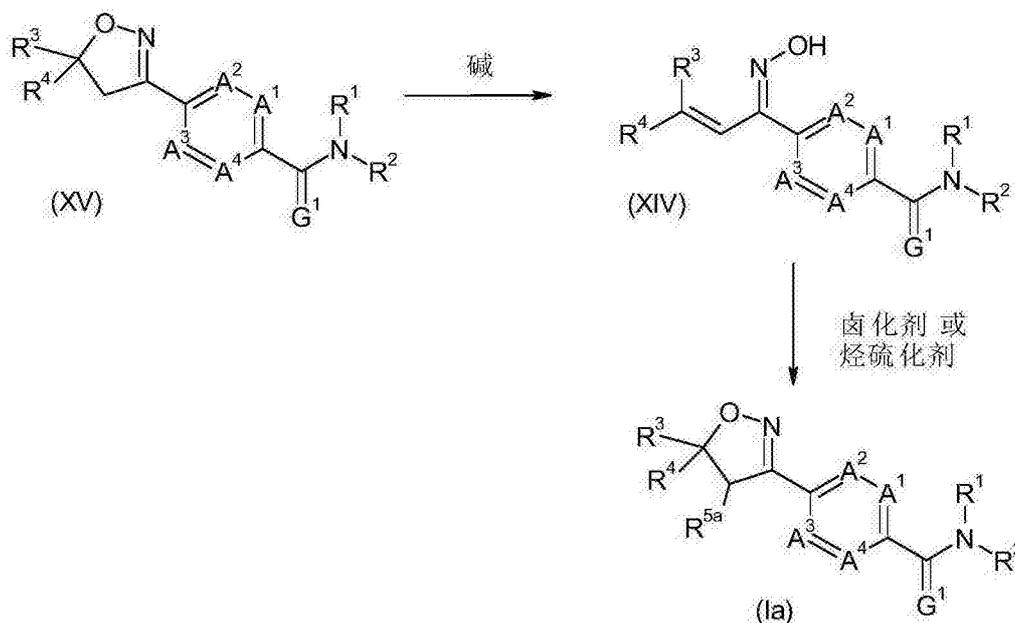


[0208] 12) 式 (XI) 化合物, 其中 G^1 是氧而 R 是 C_1-C_6 烷氧基比如甲氧基或叔丁氧基, 能够按 8) 的描述来制备: 将式 (XII) 醛, 其中 G^1 是氧而 R 是 C_1-C_6 烷氧基例如甲氧基或叔丁氧基, 与羟胺和任选的碱反应。

[0209] 13) 式 (XII) 化合物, 其中 G^1 是氧而 R 是 C_1-C_6 烷氧基比如甲氧基或叔丁氧基, 能够这样制备: 将式 (XIII) 化合物, 其中 G^1 是氧而 R 是 C_1-C_6 烷氧基例如甲氧基或叔丁氧基, 并且其中 X^b 是如在 6) 中所定义的离去基团, 与甲酰化剂比如 N,N-二甲基甲酰胺进行反应。上述反应在碱, 例如含锂碱比如正丁基锂存在下, 在适宜的溶剂例如极性溶剂, 比如四氢呋喃或过量 N,N-二甲基甲酰胺存在下进行。式 (XIII) 化合物, 其中 G^1 是氧而 R 是 C_1-C_6 烷氧基比如甲氧基或叔丁氧基, 是可商购的或能够通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0210] 方案 3

[0211]

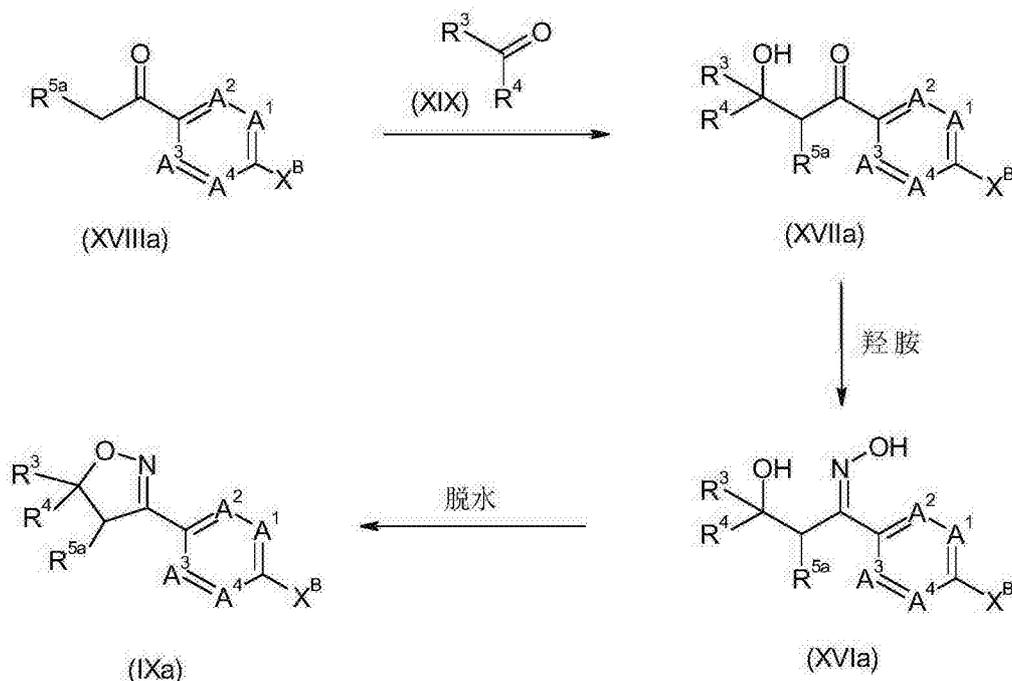


[0212] 14) 另选地, 式 (Ia) 化合物, 也即式 (I) 化合物, 其中 R^{5a} 不是氢而 R^{5b} 是氢, 其中 G^1 是氧, 能够按 4) 的描述来制备: 如方案 3 中所示, 将式 (XIV) 化合物, 其中 G^1 是氧, 与卤化剂或烃硫化剂反应。

[0213] 15) 式 (XIV) 化合物, 其中 G^1 是氧, 能够按 5) 的描述来制备: 将式 (XV) 异噁唑啉, 其中 G^1 是氧, 与碱反应。式 (XV) 化合物, 其中 G^1 是氧, 能够通过例如 EP 1, 731, 512 中描述的方法来制备。

[0214] 方案 4

[0215]



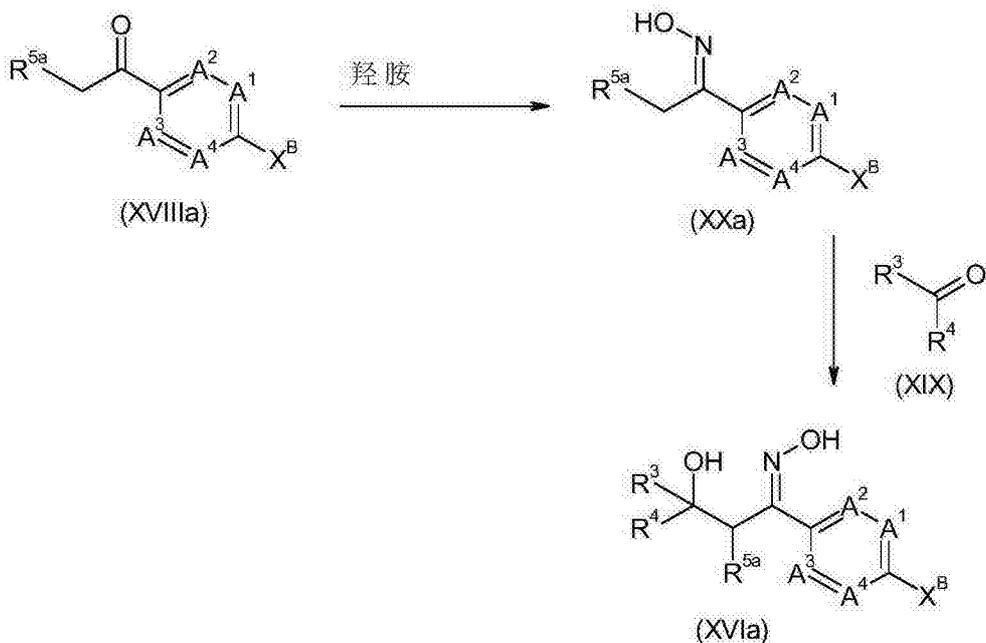
[0216] 16) 式 (IXa) 化合物, 也即式 (IX) 化合物, 其中 R^{5a} 不是氢而 R^{5b} 是氢, 其中 X^B 是如在 6) 中所定义的离去基团, 能够这样制备: 如方案 4 所示, 环化式 (XVIa) 化合物, 其中 X^B 是如在 6) 中所定义的离去基团。还可以将式 (XVIa) 化合物的环化称为式 (XVIa) 化合物的脱水。上述反应通常在酸例如无机酸, 比如盐酸或硫酸, 或磺酸比如甲磺酸存在下, 任选地在溶剂比如水、乙醇或四氢呋喃, 或其混合物中进行。反应在 0°C 至 100°C , 优选 40°C 至 80°C 的温度下进行。该转化的代表性实验条件描述于 *Synthetic Communications* 2003, 23, 4163-4171。另选地, 可以如 *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1990, 27, 275 中的描述, 在 -20°C 至 50°C , 优选 0°C 的温度下, 在溶剂比如氯仿中, 用脱水试剂比如五氧化二磷进行脱水。另选地, 环化能够在 Mitsunobu 条件下进行, 其牵涉在 0°C 至 80°C , 优选 0°C 至环境温度下, 在溶剂比如四氢呋喃中, 用膦比如三苯基膦, 和偶氮二羧酸酯试剂比如偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二异丙酯或偶氮二羧酸二环己酯处理式 (XVIa) 化合物。

[0217] 17) 式 (XVIa) 化合物, 其中 X^B 是如在 6) 中所定义的离去基团, 能够按 8) 的描述来制备: 将式 (XVIIa) β -羟基酮, 其中 X^B 是如在 6) 中所定义的离去基团, 与羟胺和任选的碱进行反应。

[0218] 18) 式 (XVIIa) 化合物, 其中 X^B 是如在 6) 中所定义的离去基团, 能够这样制备: 将式 (XVIIIa) 取代甲基酮, 其中 X^B 是如在 6) 中所定义的离去基团, 与式 (XIX) 酮进行醇醛缩合类反应。上述反应通常在 -78°C 至 $+100^\circ\text{C}$, 优选 0°C 至 $+80^\circ\text{C}$ 的温度下, 在碱比如氢氧化钠、氯化锂、二异丙基氨基锂或六甲基二硅基氨基锂存在下, 在溶剂比如四氢呋喃中进行。另选地, 可在 -78°C 至环境温度, 优选 -78°C 的温度下, 在溶剂比如二氯甲烷中, 用路易斯酸比如四氯化钛, 和胺比如三乙胺、二异丙基乙胺、四甲基乙二胺 (“TMEDA”) 或三丁胺进行该反应。上述转化的代表性条件描述于 *Tetrahedron Letters* 1997, 38, 8727-8730。式 (XIX) 酮是可商购的或能够通过本领域技术人员已知的方法制备。式 (XVIIIa) 取代甲基酮已知于文献中或能够例如制备自相应的未经取代的酮。

[0219] 方案 5

[0220]

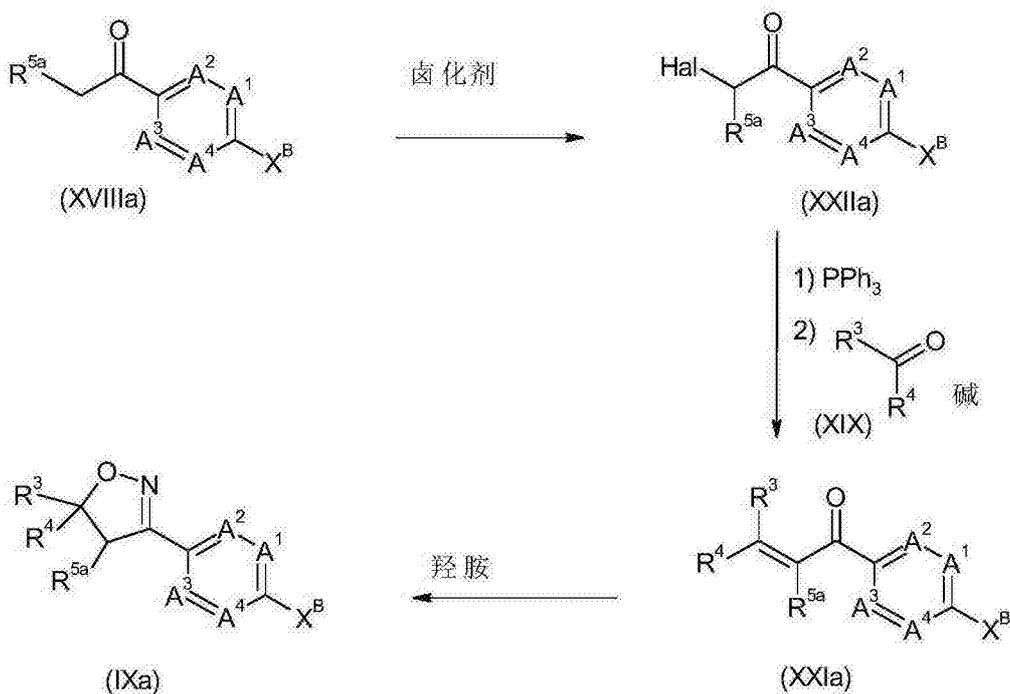


[0221] 20) 另选地, 式 (XVIa) 化合物, 其中 X^B 是如在 (6) 中所定义的离去基团, 能够这样制备: 如方案 5 中所示, 将式 (XXa) 取代甲基脒, 其中 X^B 是如在 (6) 中所定义的离去基团, 与式 (XIX) 酮进行醇醛缩合类反应。上述反应通常这样进行: 在 -78°C 至环境温度, 优选 -20°C 至 0°C 的温度下, 在溶剂比如四氢呋喃中, 用碱比如正丁基锂、二异丙基氨基锂或六甲基二硅基氨基锂处理式 (XXa) 取代甲基脒, 随后在 -78°C 至 0°C , 优选 0°C 的温度下加入式 (XIX) 酮。上述转化的代表性条件可以参见 *Synthetic Communications*, 2003, 23, 4163-4171。

[0222] 21) 式 (XXa) 化合物, 其中 X^B 是如在 (6) 中所定义的离去基团, 能够按 (8) 的描述来制备: 将式 (XVIIIa) 取代甲基酮, 其中 X^B 是如在 (6) 中所定义的离去基团, 与羟胺和任选的碱反应。

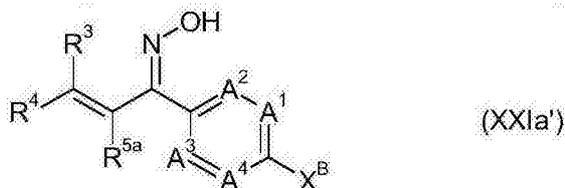
[0223] 方案 6

[0224]



[0225] 22) 另选地, 式 (IXa) 化合物, 也即式 (IX) 化合物, 其中 R^{5a} 不是氢而 R^{5b} 是氢, 其中 X^B 是如在 (6) 中所定义的离去基团, 能够这样获得: 如方案 6 所示, 将式 (XXIa) 不饱和酮, 其中 X^B 是如在 (6) 中所定义的离去基团, 与羟胺比如盐酸羟胺反应。能够在 0°C 至 100°C , 优选环境温度至 80°C 的温度下, 任选在碱比如氢氧化钠或氢氧化钾存在下, 在溶剂比如甲醇、乙醇或水, 或其混合物中进行上述反应。所述条件描述于例如 *J. Indian Chemistry Society* 1988, 65 (9), 640-2。上述反应可以任选获得式 (XXIa') 中间体, 其中 X^B 是如在 (6) 中所定义的离去基团

[0226]



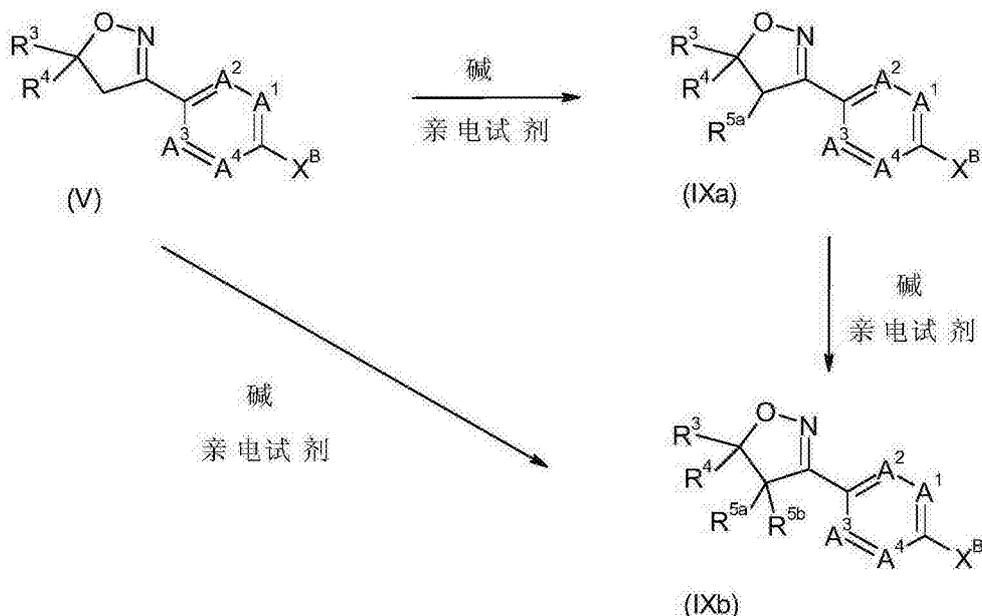
[0227] 该中间体能够在 0°C 至 100°C 的温度下, 在酸比如盐酸或乙酸, 或其混合物, 或者碱比如甲醇钠存在下, 任选在溶剂比如甲醇或二乙基醚中, 转化为式 (IXa) 化合物。该反应的代表性程序描述于 *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 第 1919 页。

[0228] 23) 能够通过各种方法获得式 (XXIa) 化合物, 其中 X^B 是如在 (6) 中所定义的离去基团。例如, 它们能够这样制备: 在第一步中将式 (XXIIa) 化合物, 其中 X^B 是如在 (6) 中所定义的离去基团而 Hal 是卤素比如溴或氯, 与膦比如三苯基膦反应。上述反应通常在环境温度至 150°C , 优选 80°C 至 120°C 的温度下, 在溶剂比如甲苯中, 进行。在第二步中, 在 -78°C 至 $+100^\circ\text{C}$, 优选环境温度至 $+80^\circ\text{C}$ 的温度下, 在溶剂比如四氢呋喃中, 用式 (XIX) 酮和碱比如正丁基锂或三乙胺处理中间体。上述条件描述于例如 *Journal of Organic Chemistry* 2006, 71 (9), 3545-3550。

[0229] 24) 式 (XXIIa) 化合物, 其中 X^B 是如在 (6) 中所定义的离去基团而 Hal 是卤素比如溴或氯, 能够这样制备: 在 0°C 至 50°C , 优选环境温度至 40°C 的温度下, 在溶剂比如乙酸中, 将式 (XVIIIa) 取代甲基酮, 其中 X^B 是如在 (6) 中所定义的离去基团, 与卤化剂比如溴或氯反应。

[0230] 方案 7

[0231]

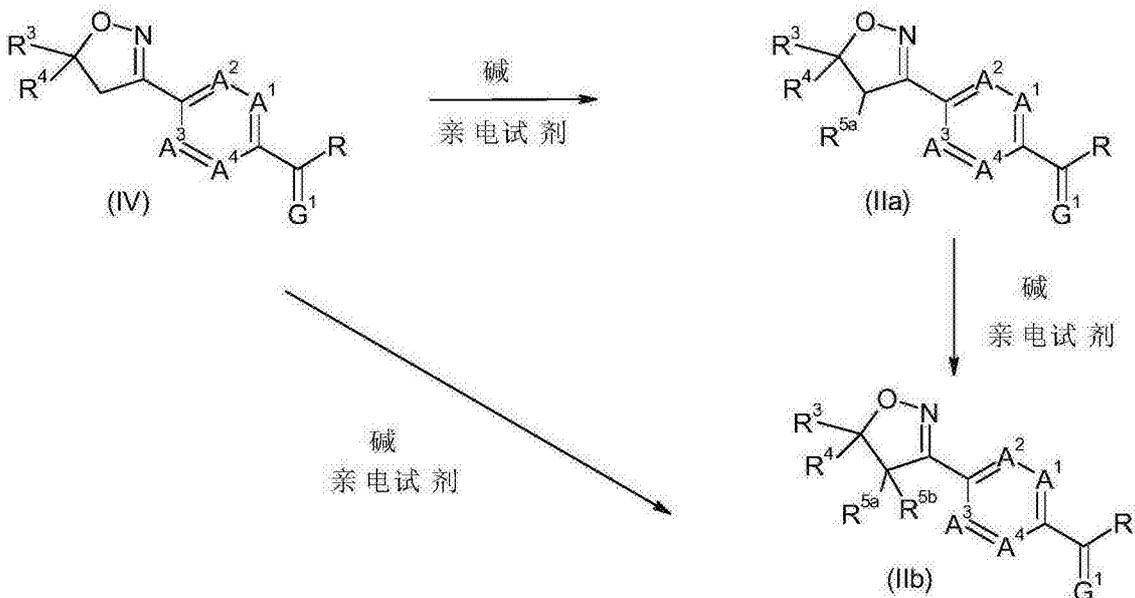


[0232] 25) 式 (IXa) 化合物, 也即式 (IX) 化合物, 其中 R^{5a} 不是氢而 R^{5b} 是氢, 其中 X^B 是如在 (6) 中所定义的离去基团, 能够这样制备: 如方案 7 中所示, 在适宜的溶剂比如四氢呋喃存在下, 用碱比如二异丙氨基锂 (“LDA”) 处理式 (V) 化合物, 其中 X^B 是如在 (6) 中所定义的离去基团, 随后加入亲电试剂, 例如卤化剂、烃硫化剂或烷基化剂。适宜的卤化剂是例如 (6) 中描述的那些。适宜的烃硫化剂是例如 (6) 中描述的那些。适宜的烷基化剂是例如烷基卤, 比如碘甲烷 (Me-I), 用于制备其中 R^{5a} 是 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基尤其是甲基的化合物, 而氰化剂比如溴化氰、1- 氰基苯并三唑、氰酸苯酯 (“PhOCN”) 或对甲苯磺酰氰, 用于制备其中 R^{5a} 是氰基的化合物。适宜的羟基化剂是例如氧氮丙啶 (例如, N- 磺酰基氧氮丙啶) 或氧二过氧基钼 (吡啶)-(六甲基磷酸三酰胺) (“MoOPH”), 用于其中 R^{5a} 是羟基的化合物。反应在 -120°C 至 $+30^\circ\text{C}$, 优选 -100°C 至 0°C 的温度下进行。

[0233] 26) 式 (IXb) 化合物, 也即式 (IX) 化合物, 其中 R^{5a} 和 R^{5b} 都不是氢, 其中 X^B 是如在 (6) 中所定义的离去基团, 能够这样制备: 同时或依次用 2 当量碱和 2 当量如 25) 所定义的亲电试剂处理式 (V) 化合物, 其中 X^B 是如在 (6) 中所定义的离去基团。在 R^{5a} 和 R^{5b} 相同的情况下, 优选同时进行反应, 而不分离中间体。在 R^{5a} 和 R^{5b} 不同的情况下, 优选依次进行反应, 任选分离中间体。另选地, 式 (IXb) 化合物可以制备自其本身用例如示于方案 4 或方案 6 的方法获得的式 (IXa) 化合物。

[0234] 方案 8

[0235]

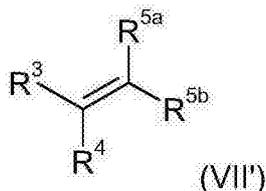


[0236] 27) 另选地, 式 (IIa) 化合物, 也即式 (II) 化合物, 其中 R^{5a} 不是氢而 R^{5b} 是氢, 其中 G^1 是氧而 R 是 C_1-C_6 烷氧基比如甲氧基或叔丁氧基, 能够这样制备: 如方案 8 中所示, 将式 (IV) 异噁唑啉, 其中 G^1 是氧而 R 是 C_1-C_6 烷氧基比如甲氧基叔丁氧基, 与碱和如 25) 所定义的亲电试剂进行反应。

[0237] 28) 式 (IIb) 化合物, 也即式 (II) 化合物, 其中 R^{5a} 和 R^{5b} 都不是氢, 能够这样制备: 同时或依次用 2 当量碱和 2 当量如 25) 所定义的亲电试剂处理式 (IV) 化合物。在 R^{5a} 和 R^{5b} 相同的情况下, 优选同时进行反应而不分离中间体。在 R^{5a} 和 R^{5b} 不同的情况下, 优选依次进行反应, 任选分离中间体。另选地, 式 (IIb) 化合物, 能制备自其本身用例如示于方案 1 或方案 2 的方法获得的式 (IIa) 化合物。

[0238] 29) 另选地, 式 (I) 化合物能够用方案 1 和 2 描述的方法制备, 其中用式 (VII') 烯烃化合物替换式 (VII) 乙烯基化合物:

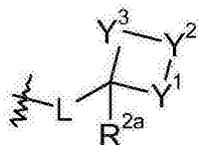
[0239]



[0240] 其中 R^{5a} 和 R^{5b} 不都是氢。

[0241] WO 2009/080250 公开含有下述基团的化合物的制备:

[0242]



[0243] 式 (I) 或式 (I') 化合物可以被用来对抗和防治昆虫病虫害的侵染, 所述昆虫病虫害是比如鳞翅目 (Lepidoptera)、双翅目 (Diptera)、半翅目 (Hemiptera)、缨翅目 (Thysanoptera)、直翅目 (Orthoptera)、网翅目 (Dictyoptera)、鞘翅目 (Coleoptera)、蚤

目 (Siphonaptera)、膜翅目 (Hymenoptera) 和等翅目 (Isoptera), 以及其它无脊椎动物病虫害, 例如螨类、线虫和软体动物病虫害。文中从此处开始, 将昆虫、螨类、线虫和软体动物一起称为病虫害。可以通过使用本发明化合物来对抗或防治的病虫害包括与农业 (该术语包括栽培食用作物和纤维产品)、园艺和畜牧业、伴侣动物、林业以及贮藏植物来源产品 (比如果实、谷物和木材) 相关的那些病虫害; 与人工建筑物的损坏以及人类和动物的疾病传播有关的那些病虫害; 还有滋扰病虫害 (比如蝇类)。

[0244] 可以用所述式 (I) 或 (I') 化合物来防治的病虫害种类的实例包括: 桃蚜 (*Myzus persicae*), 棉蚜 (*Aphis gossypii*), 豆豨矛蚜 (*Aphis fabae*), 草盲蝽属 (*Lygus* spp.), 棉红蝽属 (*Dysdercus* spp.), 褐飞虱 (*Nilaparvata lugens*), 黑尾叶蝉 (*Nephotettix incticeps*), 绿蝽属 (*Nezara* spp.), 美洲蝽属 (*Euschistus* spp.), 稻缘蝽属 (*Leptocorisa* spp.), 西花蓟马 (*Frankliniella occidentalis*), 蓟马属 (*Thrips* spp.), 马铃薯叶甲 (*Leptinotarsa decemlineata*), 棉铃象 (*Anthonomus grandis*), 肾圆盾蚧属 (*Aonidiella* spp.), 粉虱属 (*Trialeurodes* spp.), 甘薯粉虱 (*Bemisia tabaci*), 欧洲玉米螟 (*Ostrinia nubilalis*), 棉贪夜蛾 (*Spodoptera littoralis*), 烟芽夜蛾 (*Heliothis virescens*), 美洲棉铃虫 (*Helicoverpa armigera*), 谷实夜蛾 (*Helicoverpa zea*), 棉卷叶野螟 (*Sylepta derogata*), 欧洲粉蝶 (*Pieris brassicae*), 小菜蛾 (*Plutella xylostella*), 地夜蛾属 (*Agrotis* spp.), 二化螟 (*Chilo suppressalis*), 亚洲飞蝗 (*Locusta migratoria*), 澳洲草栖蝗 (*Chortiocetes terminifera*), 叶甲属 (*Diabrotica* spp.), 苹果全爪螨 (*Panonychus ulmi*), 柑橘全爪螨 (*Panonychus citri*), 二斑叶螨 (*Tetranychus urticae*), 朱砂叶螨 (*Tetranychus cinnabarinus*), 柑橘皱叶刺瘿螨 (*Phyllocoptruta oleivora*), 侧多食跗线螨 (*Polyphagotarsonemus latus*), 短须螨属 (*Brevipalpus* spp.), 微小牛蜱 (*Boophilus microplus*), 变异革蜱 (*Dermacentor variabilis*), 猫栉首蚤 (*Ctenocephalides felis*), 斑潜蝇属 (*Liriomyza* spp.), 家蝇 (*Musca domestica*), 埃及伊蚊 (*Aedes aegypti*), 按蚊属 (*Anopheles* spp.), 库蚊属 (*Culex* spp.), 绿蝇属 (*Lucillia* spp.), 德国小蠊 (*Blattella germanica*), 美洲大蠊 (*Periplaneta americana*), 东方蜚蠊 (*Blatta orientalis*), 澳白蚁科 (*Mastotermitidae*) (例如澳白蚁属 (*Mastotermes* spp.)), 木白蚁科 (*Kalotermitidae*) (例如新白蚁属 (*Neotermes* spp.)), 鼻白蚁科 (*Rhinotermitidae*) (例如台湾乳白蚁 (*Coptotermes formosanus*), 欧美散白蚁 (*Reticulitermes flavipes*), 栖北散白蚁 (*R. speratu*), 美小黑散白蚁 (*R. virginicus*), 西美散白蚁 (*R. hesperus*) 和桑特散白蚁 (*R. santonensis*)) 和白蚁科 (*Termitidae*) (例如黄球白蚁 (*Globitermes sulfureus*)) 的白蚁, 火蚁 (*Solenopsis geminata*), 小家蚁 (*Monomorium pharaonis*), 畜虱属 (*Damalinea* spp.) 和长颚虱属 (*Linognathus* spp.), 根结线虫属 (*Meloidogyne* spp.), 球异皮线虫属 (*Globodera* spp.) 和异皮线虫属 (*Heterodera* spp.), 短体线虫属 (*Pratylenchus* spp.), 钻孔线虫属 (*Rhizopholus* spp.), 小垫刃线虫属 (*Tylenchulus* spp.), 捻转血矛线虫 (*Haemonchus contortus*), 秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*), 毛圆线虫属 (*Trichostrongylus* spp.) 和 *Deroceras reticulatum*。

[0245] 因此, 本发明提供抗击和防治昆虫、螨类、线虫或软体动物的方法, 其包括将杀昆虫、杀螨、杀线虫或杀软体动物有效量的式 (I) 或式 (I') 化合物, 或含有式 (I) 或式 (I') 化合物的组合物施用至病虫害, 病虫害处所优选植物, 或至易受病虫害侵袭的植物。式 (I)

或式 (I') 化合物优选用于对抗昆虫、螨类或线虫。

[0246] 文中所用的术语“植物”包括幼苗、灌木和树。

[0247] 作物还被理解为包括通过常规育种方法或通过基因工程使其耐受除草剂或多类除草剂 (例如 ALS-、GS-、EPSPS-、PPO- 和 HPPD- 抑制剂) 的那些作物。已通过常规育种方法使其耐受咪唑啉酮类如甲氧咪草烟的作物的实例是 **Clearfield®** 夏季油菜 (canola)。通过基因工程方法使之耐受除草剂的作物实例包括抗草甘膦和抗草铵膦的玉米品种, 该品种可根据商品名 **RoundupReady®** 和 **LibertyLink®** 购得。

[0248] 作物还被理解为通过基因工程方法使其对有害昆虫有抗性的那些, 例如 Bt 玉米 (对欧洲玉米螟有抗性)、Bt 棉花 (对棉铃象有抗性) 以及 Bt 马铃薯 (对马铃薯叶甲有抗性)。Bt 玉米的实例是 **NK®** (Syngenta Seeds) 的 Bt 176 玉米杂交种。包含编码杀虫抗性并表达一种或多种毒素的一个或多个基因的转基因植物实例是 **KnockOut®** (玉米)、**Yield Gard®** (玉米)、**NuCOTIN33B®** (棉花)、**Bollgard®** (棉花)、**NewLeaf®** (马铃薯)、**NatureGard®** 和 **Protexcta®**。

[0249] 植物作物或其种子材料两者都可以对除草剂有抗性, 而且同时对昆虫取食有抗性 (“叠加的”转基因事件)。例如, 种子可以具有在表达杀虫 Cry3 蛋白的同时还耐受草甘膦的能力。

[0250] 作物还被理解为是通过常规育种方法或基因工程方法得到并包含所谓的输出特性 (例如经改善的贮藏稳定性、更高的营养价值和经改善的风味) 的那些。

[0251] 为了将式 (I) 或式 (I') 化合物作为杀昆虫剂、杀螨剂、杀线虫剂或杀软体动物剂施用至病虫害、病虫害处所或易受病虫害侵袭的植物, 通常将式 (I) 或式 (I') 化合物配制成组合物, 其除式 (I) 或式 (I') 化合物外还包括适宜的惰性稀释剂或载体, 以及任意的表面活性剂 (SFA)。SFA 是可以通过降低界面张力并由此引起其它性质 (例如分散、乳化和湿润) 改变来使界面 (例如, 液 / 固、液 / 气或者液 / 液界面) 性质改变的化学物质。优选全部组合物 (固体和液体配制剂) 包含 0.0001 到 95% 重量, 更优选 1 到 85% 重量, 例如 5 到 60% 重量的式 (I) 或式 (I') 化合物。该组合物一般这样用于防治病虫害: 以 0.1g 到 10kg 每公顷, 优选 1g 到 6kg 每公顷, 更优选 1g 到 1kg 每公顷的比率施用式 (I) 化合物。

[0252] 当用于拌种时, 式 (I) 或式 (I') 化合物的用量为每千克种子 0.0001g 至 10g (例如 0.001g 或 0.05g), 优选 0.005g 至 10g, 更优选 0.005g 至 4g。

[0253] 本发明的另一方面提供杀昆虫、杀螨、杀线虫或杀软体动物的组合物, 其包含杀昆虫、杀螨、杀线虫或杀软体动物有效量的式 (I) 或式 (I') 化合物和对此适宜的载体或稀释剂。该组合物优选是杀虫、杀螨、杀线虫或杀软体动物组合物。

[0254] 该组合物可以选自多种配制剂类型, 包括粉剂 (DP)、可溶性粉剂 (SP)、可溶剂剂 (SG)、水分散粒剂 (WG)、可湿性粉剂 (WP)、颗粒剂 (GR) (缓慢或快速释放)、可溶液剂 (SL)、油剂 (OL)、超低容量液剂 (UL)、乳油 (EC)、可分散液剂 (DC)、乳剂 (水乳剂 (EW) 和油乳剂 (EO))、微乳剂 (ME)、浓悬浮剂 (SC)、气雾剂、发雾 / 发烟配制剂、微囊悬浮剂 (CS) 和种子处理配制剂。在任意情况下所选的配制剂类型将取决于特定预期目的和式 (I) 或式 (I') 化合物的物理、化学和生物学特性。

[0255] 粉剂 (DP) 可以通过将式 (I) 或式 (I') 化合物与一种或多种固体稀释剂 (例如天然粘土、高岭土、叶蜡石、膨润土、矾土、蒙脱石、硅藻土 (kieselguhr)、白垩、硅藻土 (diatomaceous earths)、磷酸钙、碳酸钙和碳酸镁、硫、石灰、面粉、滑石以及其它有机和无机固体载体) 混合并将该混合物机械研磨成细粉来制备。

[0256] 可溶性粉剂 (SP) 可以这样制备:将式 (I) 或式 (I') 化合物与一种或多种水溶性无机盐 (比如碳酸氢钠、碳酸钠或硫酸镁) 或者一种或多种水溶性有机固体 (比如多糖), 以及任选地, 一种或多种润湿剂、一种或多种分散剂或者用来改善水分散性 / 溶解性的所述试剂的混合物混合。然后将该混合物磨成细粉。也可以使类似的组合物颗粒化以形成可溶剂 (SG)。

[0257] 可湿性粉剂 (WP) 可以这样制备:将式 (I) 或式 (I') 化合物与一种或多种固体稀释剂或载体, 一种或多种润湿剂, 以及优选地, 一种或多种分散剂, 以及任选地, 一种或多种用来促进在液体中分散的助悬剂混合。然后将该混合物磨成细粉。也可以使类似的组合物颗粒化以形成水分散剂 (WG)。

[0258] 颗粒剂 (GR) 可以这样形成:将式 (I) 或式 (I') 化合物与一种或多种粉状固体稀释剂或载体的混合物一起造粒;或者预先形成空白颗粒剂, 然后将式 (I) 或式 (I') 化合物 (或其在适宜试剂中的溶液) 吸收入多孔粒状材料 (比如浮石, 凹凸棒石粘土, 漂白土, 硅藻土 (kieselguhr), 硅藻土 (diatomaceous earths) 或玉米芯粉) 中, 或将式 (I) 或式 (I') 化合物 (或其在适宜试剂中的溶液) 吸附至硬核材料 (比如沙、硅酸盐、碳酸矿物质盐、硫酸盐或磷酸盐) 上, 并且根据需要加以干燥。通常用来帮助吸收或吸附的试剂包括溶剂 (比如脂族和芳族石油溶剂、醇类、醚类、酮类和酯类) 和粘着剂 (比如聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇、糊精、糖类和植物油)。一种或多种其它添加剂也可以包括在颗粒剂 (例如乳化剂、润湿剂或分散剂) 中。

[0259] 可分散液剂 (DC) 可以这样制备:将式 (I) 或式 (I') 化合物溶于水或有机溶剂比如酮、醇或二醇醚中。这些溶剂可以包含表面活性试剂 (例如用来在喷雾槽中改善水稀释性或防止结晶)。

[0260] 乳油 (EC) 或水包油乳液 (EW) 可以这样制备:将式 (I) 或式 (I') 化合物溶于有机溶剂 (任选含有一种或多种润湿剂、一种或多种乳化剂或所述试剂的混合物)。用于 EC 的适宜的有机溶剂包括芳族烃 (比如烷基苯或烷基萘, 诸如 SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 和 SOLVESSO 200; SOLVESSO 是注册商标), 酮 (比如环己酮或甲基环己酮) 和醇 (比如苄醇, 糠醇或丁醇), N- 烷基吡咯烷酮 (比如 N- 甲基吡咯烷酮或 N- 辛基吡咯烷酮), 脂肪酸的二甲基酰胺 (比如 C₈-C₁₀ 脂肪酸二甲基酰胺) 和氯化烃。EC 产品可以在加入水中时自发乳化, 产生具有足够稳定性以允许通过合适设备喷雾施用的乳液。EW 的制备牵涉以液体 (如果其在室温下不是液体, 则可以在通常低于 70°C 的合理温度下熔化) 形式或以溶液 (通过将其溶于合适的溶剂) 形式得到式 (I) 或式 (I') 化合物, 然后在高剪切下将所得液体或溶液在含有一种或多种 SFA 的水中乳化, 产生乳剂。适宜用于 EW 的溶剂包括植物油、氯化烃 (比如氯苯)、芳族溶剂 (比如烷基苯或烷基萘) 以及其它在水中具有低溶解度的合适有机溶剂。

[0261] 微乳剂 (ME) 可以这样制备:将水与一种或多种溶剂和一种或多种 SFA 的共混物混合以自发产生热力学稳定的各向同性的液体配制剂。式 (I) 或式 (I') 化合物最初存在于

水或溶剂/SFA 共混物中。适宜用于 ME 的溶剂包括本文前述用于 EC 或 EW 中的那些。ME 可以是水包油体系或油包水体系（可以通过电导率测试测定该体系的存在），因此可以适用于在同一配制剂中混合水溶性的和油溶性的农药。ME 适于在水中稀释，此时其仍是微乳剂或者形成常规水包油乳液。

[0262] 浓悬浮剂 (SC) 可以包含式 (I) 或式 (I') 化合物的细分不溶固体颗粒的水性或非水悬浮液。SC 可以这样制备：在适宜介质中球磨或珠磨固体式 (I) 或式 (I') 化合物，任选地使用一种或多种分散剂，以产生所述化合物的细颗粒悬浮液。组合物中可以包括一种或多种润湿剂，还可以包括助悬剂以降低颗粒沉降速率。另选地，可以干磨式 (I) 或式 (I') 化合物并加入含有前文所述试剂的水以产生所希望的最终产品。

[0263] 气雾配制剂包含式 (I) 或式 (I') 化合物和适宜的推进剂（例如正丁烷）。还可以将式 (I) 或式 (I') 化合物溶于或分散于适宜介质（例如水或可与水混溶的液体，如正丙醇）中以提供在不加压的、手动的喷雾泵中使用的组合物。

[0264] 可以将式 (I) 或式 (I') 化合物在干燥状态下与烟火混合物混合以形成适于在封闭空间中产生包含所述化合物的烟雾的组合物。

[0265] 微囊悬浮剂 (CS) 可以按与制备 EW 配制剂类似但有一个增加的聚合阶段的方式制备，如此得到油滴的含水分散体，其中每个油滴被聚合物壳层包裹并且包含式 (I) 或式 (I') 化合物以及任选的用于其中的载体或稀释剂。可以通过界面缩聚反应或通过凝聚过程产生上述聚合物壳层。该组合物可以提供式 (I) 或式 (I') 化合物的受控释放，并且其可用于种子处理。式 (I) 或式 (I') 化合物还可以在生物可降解的高分子基质中进行配制，提供化合物的缓慢的受控释放。

[0266] 组合物可以包括一种或多种添加剂以改善该组合物的生物学性能（例如通过改善表面上的湿润、保持或分布；在经处理表面上对雨水的抗性；式 (I) 或式 (I') 化合物的吸收和移动）。这样的添加剂包括表面活性试剂，基于油的喷雾添加剂，例如某些矿物质油或天然植物油（比如大豆或油菜籽油），以及这些试剂与其它生物-增强助剂（可以辅助或改变式 (I) 或式 (I') 化合物作用的成分）的共混物。

[0267] 还可以配制式 (I) 或式 (I') 化合物以用作种子处理剂，例如作为粉末组合物，其包括种子处理干粉剂 (DS)、种子处理可溶粉剂 (SS) 或种子处理可分散粉剂 (WS)，或作为液态组合物，其包括种子处理悬浮剂 (FS)、种子处理液剂 (LS) 或微囊悬浮剂 (CS)。DS、SS、WS、FS 和 LS 组合物的制备分别与上述 DP、SP、WP、SC 和 DC 组合物的制备非常类似。用来处理种子的组合物可以包括帮助所述组合物粘着于种子的试剂（例如矿物质油或成膜屏障）。

[0268] 湿润剂、分散剂和乳化剂可以是阳离子、阴离子、两性或非离子型的表面 SFA。

[0269] 适宜的阳离子型 SFA 包括季铵化合物（例如十六烷基三甲基溴化铵）、咪唑啉类和胺的盐。

[0270] 适宜的阴离子 SFA 包括脂肪酸的碱金属盐、硫酸脂族单酯的盐（例如十二烷基硫酸钠）、磺化芳族化合物的盐（例如十二烷基苯磺酸钠、十二烷基苯磺酸钙、丁基萘磺酸盐和二异丙基萘磺酸钠和三异丙基萘磺酸钠的混合物）、醚硫酸盐、醇醚硫酸盐（例如月桂醇聚醚硫酸酯钠 (sodium laureth-3-sulfate)、醚羧酸盐（例如月桂醇聚醚羧酸酯钠 (sodium laureth-3-carboxylate)、磷酸酯（一种或多种脂肪醇和磷酸的反应产物（主要是单酯）或者和五氧化二磷的反应产物（主要是二酯），例如十二烷醇和四磷酸

(tetraphosphoric acid) 反应;此外这些产物还可以被乙氧化)、磺基琥珀酰胺酸酯、烷烃或烯烃磺酸盐、牛磺酸盐和木质素磺酸盐。

[0271] 适宜的两性型 SFA 包括甜菜碱、丙酸类和甘氨酸类。

[0272] 适宜的非离子型 SFA 包括如环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷或其混合物的环氧烷烃与脂肪醇(比如油醇或辛醇)或与烷基酚(比如辛基苯酚、壬基苯酚或辛基甲苯酚)的缩合产物;衍生自长链脂肪酸或己糖醇酐混合物的偏酯;所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物;嵌段聚合物(包含环氧乙烷和环氧丙烷);烷醇酰胺;简单酯(例如脂肪酸聚乙二醇酯);胺氧化物(例如十二烷基二甲基胺氧化物);和卵磷脂。

[0273] 适宜的助悬剂包括亲水胶体(如多糖类、聚乙烯基吡咯烷酮或羧甲基纤维素钠)和膨胀性粘土(如斑脱土或凹凸棒石)。

[0274] 式(I)或式(I')化合物可以通过施用农药化合物的任意已知方法来进行施用。例如,其可以以制剂或未制剂形式直接施用至病虫害或者施用至病虫害处所(比如病虫害的生境或易受病虫害侵染的栽培植物)或者施用至包括叶、茎、枝或根的任何植物部分,在栽培前施用至种子或者施用至其中栽培着植物或将要栽培植物的其它介质(比如根周围的土壤、一般意义上的土壤、稻田水或无土栽培系统)或者在土壤或含水环境中喷雾、喷粉、通过浸渍施用、作为霜剂或膏剂施用、作为蒸气施用或者通过组合物(比如颗粒组合物或包装在水溶性袋中的组合物)的分布或掺入来施用。

[0275] 式(I)或式(I')化合物还可以注入植物中或用电动喷雾技术或其它低容量方法喷雾到植被上或通过土地灌溉或空中灌溉系统施用。

[0276] 用作含水制剂(水溶液或分散液)的组合物通常以浓缩物的形式提供,所述浓缩物包含高比例的活性成分,所述浓缩物在使用前加入水中。这些可包括 DC、SC、EC、EW、ME、SG、SP、WP、WG 和 CS 的浓缩物经常被要求能经受住旷日持久的储存,并且在这样的储存后能够加入水中以形成保持均质足够时间的含水制剂以使得它们能够通过传统的喷雾设备施用。取决于它们待使用的目的,这样的含水制剂可以包含变化量的式(I)或式(I')化合物(例如 0.0001-10 重量%)。

[0277] 式(I)或式(I')化合物可以用于与肥料(例如含氮、钾或磷的肥料)的混合物中。适宜的配制剂类型包括肥料颗粒剂。上述混合物优选含有多至 25%重量的式(I)或式(I')化合物。

[0278] 因此,本发明也提供包含肥料和式(I)或式(I')化合物的肥料组合物。

[0279] 本发明的组合物可以包含其它具有生物活性的化合物,例如微量营养素,或者具有杀真菌活性的化合物或者具有植物生长调节、除草、杀虫、杀线虫或杀螨活性的化合物。

[0280] 所述式(I)或式(I')化合物可以是所述组合物的唯一活性成分或者适当时可以一种或多种额外的活性成分如杀虫剂、杀真菌剂、增效剂、除草剂或植物生长调节剂相混合。附加活性成分可以:提供具有更广谱活性或者在所在地具有增加的持久性的组合物;增效式(I)或式(I')化合物的活性或补充式(I)或式(I')化合物的活性(例如通过增加起效速度或克服驱避性来进行);或者帮助克服或预防发展出针对单个成分的抗性。具体的额外活性成分将取决于所述组合物的目标用途。适宜农药的实例包括下列:

[0281] a) 拟除虫菊酯类,比如氯菊酯,氯氰菊酯,氰戊菊酯,S-氰戊菊酯,溴氰菊酯,氯氟氰菊酯(尤其是高效氯氟氰菊酯),联苯菊酯,甲氰菊酯,氟氯氰菊酯,七氟菊酯,对鱼类

安全的拟除虫菊酯类（例如醚菊酯），天然除虫菊素，胺菊酯，S-生物烯丙菊酯，五氟苯菊酯，炔丙菊酯或5-苄基-3-呋喃基甲基-(E)-(1R,3S)-2,2-二甲基-3-(2-氧代硫杂环戊-3-亚基甲基)环丙烷羧酸酯；

[0282] b) 有机磷酸酯类，比如丙溴磷，硫丙磷，乙酰甲胺磷，甲基对硫磷，保棉磷，内吸磷-s-甲酯，庚烯磷，甲基乙拌磷，苯线磷，久效磷，丙溴磷，三唑磷，甲胺磷，乐果，磷胺，马拉硫磷，毒死蜱，伏杀硫磷，特丁硫磷，丰索磷，地虫硫磷，甲拌磷，辛硫磷，甲基嘧啶磷，嘧啶磷，杀螟硫磷，噻唑磷或二嗪磷；

[0283] c) 氨基甲酸酯类（包括芳基氨基甲酸酯类），比如抗蚜威、啞蚜威、除线威、克百威、呋线威、乙硫苯威、涕灭威、thiofurox、丁硫克百威、噁虫威、仲丁威、残杀威、灭多威或杀线威；

[0284] d) 苯甲酰脲类，比如除虫脲、杀铃脲、氟铃脲、氟虫脲或氟啶脲；

[0285] e) 有机锡化合物，比如三环锡、苯丁锡或三唑锡；

[0286] f) 吡唑类，比如吡蚜胺和啞蚜酯；

[0287] g) 大环内酯类，比如阿维菌素类(ivermectins)或密比霉素类(milbemycins)，例如阿维菌素，甲氨基阿维菌素苯甲酸盐，依维菌素，密比霉素(milbemycin)，多杀霉素，印楝素或乙基多杀菌素；

[0288] h) 激素类或信息素类；

[0289] i) 有机氯化物，比如硫丹（尤其是 α -硫丹），六六六，滴滴涕，氯丹或狄氏剂；

[0290] j) 脘类，比如氯苯甲脘或双甲脘；

[0291] k) 熏蒸剂，比如氯化苦、二氯丙烷、溴甲烷或百亩；

[0292] l) 新烟碱类化合物，比如吡虫啉，噻虫啉，啞虫脒，烯啞虫胺，呋虫胺，噻虫嗪，噻虫胺，nithiazine 或氟啞虫酰胺；

[0293] m) 二酰基胍类，比如虫酰胍、环虫酰胍或甲氧虫酰胍；

[0294] n) 二苯基醚类，比如苯虫醚或吡丙醚；

[0295] o) 茛虫威；

[0296] p) 溴虫腈；

[0297] q) 吡蚜酮；

[0298] r) 螺虫乙酯，螺螨酯或 spiromesifen；

[0299] s) 二酰胺类，比如氟苯虫酰胺、氯虫苯甲酰胺(**Rynaxypyr®**)或氰虫苯甲酰胺(cyantraniliprole)；

[0300] t) Sulfoxafloz；或

[0301] u) 氰氟虫腙。

[0302] 除上面列出的主要化学分类的农药外，如果对组合物的希望用途合适，可以在该组合物中使用具有特定目标的农药。例如，可以使用用于特定作物的选择性杀虫剂，如用于稻中的蛀茎虫(stemborer)特异性杀虫剂（比如杀螟丹）或小蝗虫特异性杀虫剂（比如噻嗪酮）。任选地，组合物中也可以包括用于特定昆虫种类/阶段的特异性杀虫剂或杀螨剂（例如杀螨的杀卵-幼虫剂，比如四螨嗪、氟螨噻、噻螨酮或三氯杀螨砒；杀螨的杀运动剂(motilicide)，比如三氯杀螨醇或炔螨特；杀螨剂，比如溴螨酯或乙酯杀螨醇；或生长调节剂，比如伏蚁脲、灭蝇胺、烯虫酯、氟啶脲或除虫脲）。

[0303] 可以包括在本发明组合物中的杀真菌化合物的实例是(E)-N-甲基-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基-亚氨基乙酰胺(SSF-129), 4-溴-2-氰基-N,N-二甲基-6-三氟甲基苯并咪唑-1-磺酰胺, α -[N-(3-氯-2,6-二甲苯基)-2-甲氧基乙酰胺基]- γ -丁内酯, 4-氯-2-氰基-N,N-二甲基-5-对-甲苯基咪唑-1-磺酰胺(IKF-916, cyamidazosulfamid),

[0304] 3-5-二氯-N-(3-氯-1-乙基-1-甲基-2-氧代丙基)-4-甲基苯甲酰胺(RH-7281, 苯酰菌胺), N-烯丙基-4,5-二甲基-2-三甲基甲硅烷基噻吩-3-甲酰胺(MON65500), N-(1-氰基-1,2-二甲基丙基)-2-(2,4-二氯苯氧基)丙酰胺(AC382042), N-(2-甲氧基-5-吡啶基)-环丙烷甲酰胺, 活化酸(acibenzolar)(CGA245704), 棉铃威, aldimorph, 敌菌灵, 氧环唑, 嘧菌酯, 苯霜灵, 苯菌灵, biloxazol, 联苯三唑醇, 灭瘟素, 糠菌唑, 乙嘧酚磺酸酯, 敌菌丹, 克菌丹, 多菌灵, 多菌灵盐酸化物, 萎锈灵, 环丙酰菌胺, 香芹酮, CGA41396, CGA41397, 灭螨猛, 百菌清, 乙菌利(chlorozolinate), clozylacon, 含铜化合物比如王铜, 羟基喹啉酸铜, 硫酸铜, 妥尔铜和波尔多液, 霜脲氰, 环丙唑醇, 嘧菌环胺, 咪菌威, 二-2-吡啶基二硫化物, 1,1'-二氧化物, 苯氟磺胺, 吡菌酮, 氯硝胺, 乙霉威, 苯醚甲环唑, 野燕枯, 氟嘧菌胺, 0,0-二-异丙基-S-苄基硫代磷酸酯, dimefluazole, dimetconazole, 烯酰吗啉, 二甲嘧酚, 烯唑醇, 二硝基巴豆酸酯, 二氰葱醌, 十二烷基二甲基氯化铵, 十二环吗啉, 多果定(dodine), 多果定(doguadine), 敌瘟磷, 氟环唑, 乙嘧酚, 乙基-(Z)-N-苄基-N-([甲基(甲基-硫代亚乙基氨基氧基羰基)氨基]硫基)- β -丙氨酸酯, 土菌灵, 噁唑菌酮, 咪唑菌酮(RPA407213), 氯苯嘧啶醇, 腈苯唑, 甲呋酰胺, 环酰菌胺(KBR2738), 拌种咯, 苯锈啉, 丁苯吗啉, 三苯基乙酸锡, 三苯基氢氧化锡, 福美铁, 嘧菌脲, 氟啶胺, 咯菌腈, 氟酰菌胺, 氟氯菌核利, 氟唑唑, 氟硅唑, 氟酰胺, 粉唑醇, 灭菌丹, 麦穗宁, 呋霜灵, 呋吡菌胺, 双胍辛, 己唑醇, 羟基异噁唑, 噁霉灵(hymexazole), 抑霉唑, 亚胺唑, 双胍辛胺, 双胍辛胺乙酸盐, 种菌唑, 异稻瘟净, 异菌脲, 缙霉威(SZX0722), 丁基氨基甲酸异丙基酯(isopropanyl butyl carbamate), 稻瘟灵, 春雷霉素, 醚菌酯, LY186054, LY211795, LY248908, 代森锰锌, 代森锰, 精甲霜灵, 嘧菌胺, 灭锈胺, 甲霜灵, 叶菌唑, 代森联, 代森联-锌盐, 苯氧菌胺, 腈菌唑, neasozin, 二甲基二硫代氨基甲酸镍, 酞菌酯, 氟苯嘧啶醇, 呋酰胺, 有机汞化合物, 噁霜灵, 环氧嘧磺隆, 啞菌酮, 噁咪唑(oxpoconazole), 氧化萎锈灵, 稻瘟酯, 戊菌唑, 戊菌隆, 叶枯净(phenazin oxide), 三乙膦酸铝, 含磷的酸类(phosphorus acids), 四氯苯酞, 啞氧菌酯(ZA1963), 多抗霉素D, polyram, 烯丙苯噻唑, 咪鲜胺, 腐霉利, 霜霉威, 丙环唑, 丙森锌, 丙酸, 吡菌磷, 啞斑脲, 嘧霉胺, 咯唑酮, 氯吡呋醚, 硝吡咯菌素, 季铵化合物, quinomethionate, 苯氧喹啉(quinoxyfen), 五氯硝基苯, sipconazole(F-155), 五氯酚钠, 螺环菌胺, 链霉素, 硫, 戊唑醇, 叶枯酞, 四氯硝基苯, 四氟醚唑, 噻菌灵, 噻呋酰胺, 2-(氰硫基甲硫基)苯并噻唑, 甲基硫菌灵, 福美双, timibenconazole, 甲基立枯磷, 甲苯氟磺胺, 三唑酮, 三唑醇, 叶锈特, 咪唑嗪, 三环唑, 十三吗啉, 脲菌酯(CGA279202), 噻氨灵, 氟菌唑, 灭菌唑, 有效霉素A, vapam, 乙烯菌核利, 代森锌和福美锌。

[0305] 可以将所述式(I)或式(I')的化合物与土壤、泥炭或其它生根介质混合以保护植物对抗种子传播的、土壤传播的或叶片真菌的病害。

[0306] 用于组合物中的适宜增效剂的实例包括胡椒基丁醚, 增效散, safroxan 和十二烷基咪唑。

[0307] 包括在组合物中的适宜除草剂和植物生长调节剂取决于希望目标和所需效果。

[0308] 可包括的稻选择性除草剂的实例是敌稗。用于棉花中的植物生长调节剂的实例是 PIX™。

[0309] 某些混合物可以包含具有显著不同物理、化学或生物学性质的活性成分，以致它们不易用在同一常规制剂类型中。在这种情况下，可以制备其它配制剂类型。例如，当一种活性成分是水溶性固体而另一种活性成分是水不溶性液体时，通过将所述固体活性成分作为悬浮液分散（使用与 SC 类似的制备方法）并将所述液体活性成分作为乳液分散（使用与 EW 类似的制备方法）仍然可以将每种活性成分分散在同一连续水相中。所得组合物是悬乳剂 (SE) 配制剂。

[0310] 下述实施例举例说明而不是限制本发明。

[0311] 制备实施例

[0312] 该部分中使用下述缩写：s = 单峰；bs = 宽单峰；d = 二重峰；dd = 双二重峰；dt = 双三重峰；t = 三重峰，tt = 三三重峰，q = 四重峰，sept = 七重峰；m = 多重峰；Me = 甲基；Et = 乙基；Pr = 丙基；Bu = 丁基；M. p. = 熔点；RT = 保留时间，[M+H]⁺ = 分子阳离子的分子质量，[M-H] = 分子阴离子的分子质量。

[0313] 用下述 LC-MS 方法来表征化合物：

[0314] 方法 B

[0315]

MS	Waters 的 ZMD 质谱仪(单四极杆质谱)，离子化方法：电喷雾，极性：正离子化，毛细管(kV) 3.00，锥孔(V) 30.00，提取锥孔(V) 3.00，来源温度(°C) 150，去溶剂化温度(°C) 320，锥孔气体流速(L/Hr) 50，去溶剂化气体流速(L/Hr) 400，质量范围：150 至 800 Da。			
LC	Waters 的 Alliance 2795 LC HPLC：四元泵，加热柱室和二极管阵列检测器。柱：Waters Atlantis dc18，长度(mm) 20，内径(mm) 3，颗粒尺寸(μm) 3，温度(°C) 40，DAD 波长范围(nm)：200 至 500，溶剂梯度：A = 含 0.1% v/v 甲酸的水和 B = 含 0.1% v/v 甲酸的乙腈。			
	时间(分)	A%	B%	流速(ml/分)
	0.0	80	20	1.7
	5.0	0.0	100	1.7
	5.6	0.0	100	1.7
	6.0	80	20	1.7

[0316] 方法 E

[0317]

MS	Waters 的 ZQ 质谱仪(单四极杆质谱), 离子化方法: 电喷雾, 极性: 正离子化, 毛细管(kV) 3.00, 锥孔(V) 30.00, 提取锥孔(V) 3.00, 来源温度(°C) 100, 去溶剂化温度(°C) 200, 锥孔气体流速(L/Hr) 200, 去溶剂化气体流速(L/Hr) 250, 质量范围: 150 至 800 Da.			
LC	Agilent 的 1100er 系列 HPLC: 四元泵, 加热柱室和二极阵列检测器. 柱: Waters Atlantis dc18, 长度(mm) 20, 内径(mm) 3, 颗粒尺寸(μm) 3, 温度(°C) 40, DAD 波长范围(nm): 200 至 500, 溶剂梯度: A = 含 0.1% v/v 甲酸的水和 B = 含 0.1% v/v 甲酸的乙腈.			
	时间(分)	A%	B%	流速(ml/分)
	0.0	80	20	1.7
	2.5	0.0	100	1.7
	2.8	0.0	100	1.7
	2.9	80	20	1.7

[0318] 方法 F

[0319]

MS	Waters 的 ZQ 质谱仪(单四极杆质谱), 离子化方法: 电喷雾, 极性: 负离子化, 毛细管(kV) 3.00, 锥孔(V) 45.00, 来源温度(°C) 100, 去溶剂化温度(°C) 250, 锥孔气体流速(L/Hr) 50, 去溶剂化气体流速(L/Hr) 400, 质量范围: 150 至 1000 Da.			
LC	Agilent 的 HP 1100 HPLC: 溶剂脱气装置, 二元泵, 加热柱室和二极阵列检测器. 柱: Phenomenex Gemini C18, 长度(mm) 30, 内径(mm) 3, 颗粒尺寸(μm) 3, 温度(°C) 60, DAD 波长范围(nm): 200 至 500, 溶剂梯度: A = 含 0.05% v/v 甲酸的水和 B = 含 0.04% v/v 甲酸的乙腈/甲醇(4:1).			
	时间(分)	A%	B%	流速(ml/分)
	0.0	95	5.0	1.7
	2.0	0.0	100	1.7
	2.8	0.0	100	1.7
	2.9	95	5.0	1.7
	3.1	95	5	1.7

[0320] 1. 方案 1 涵盖的反应

[0321] 实施例 1.1 : 制备 4- 溴 -3- 甲基 - 苯甲醛

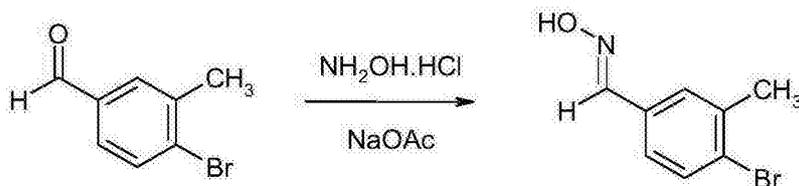
[0322]



[0323] 在 0°C, 将 4- 溴 -3- 甲基 - 苯腈 (可商购) (500mg) 的二氯甲烷 (7.5ml) 溶液加至二异丁基氢化铝 (“DIBAL-H”) (2.6. ml) 的己烷 (1M) 溶液中。反应混合物在 0°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物倾倒入冰 (10g) 与氢溴酸水溶液 (6M) (10ml) 的混合物中。让混合物温热至环境温度, 然后用二氯甲烷萃取两次。用水洗涤经合并的有机相, 在硫酸钠上干燥, 浓缩, 提供 4- 溴 -3- 甲基 - 苯甲醛 (0.419g), 是无色油状物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 9.95 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 2.50 (s, 3H) ppm。

[0324] 实施例 1.2 : 制备 4- 溴 -3- 甲基 - 苯甲醛肟

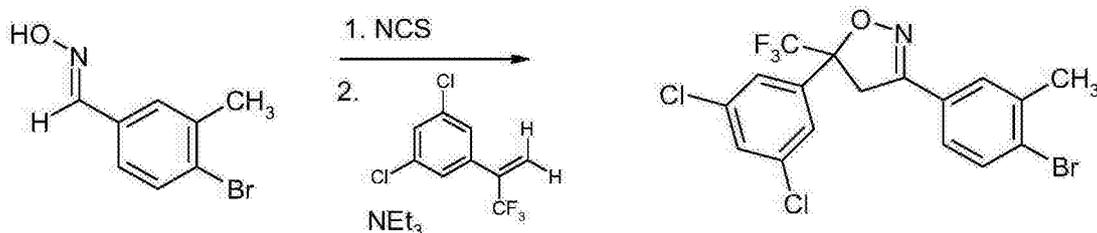
[0325]



[0326] 在环境温度,向 4-溴-3-甲基-苯甲醛 (4.3g) (实施例 1.1) 的乙醇 (50ml) 溶液加入盐酸羟胺 (1.75g)、乙酸钠 (2.07g) 和水 (15ml)。反应混合物在环境温度下搅拌 3 小时。浓缩反应混合物,残余物在乙酸乙酯与氢氧化钠水溶液 (2M) 间分配。分相,有机相用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥,浓缩。残余物通过色谱法 (洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 4:1) 在硅胶上纯化,提供 4-溴-3-甲基-苯甲醛肟 (3.65g),是白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.05 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 2.40 (s, 3H) ppm。

[0327] 实施例 1.3:制备 3-(4-溴-3-甲基-苯基)-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑

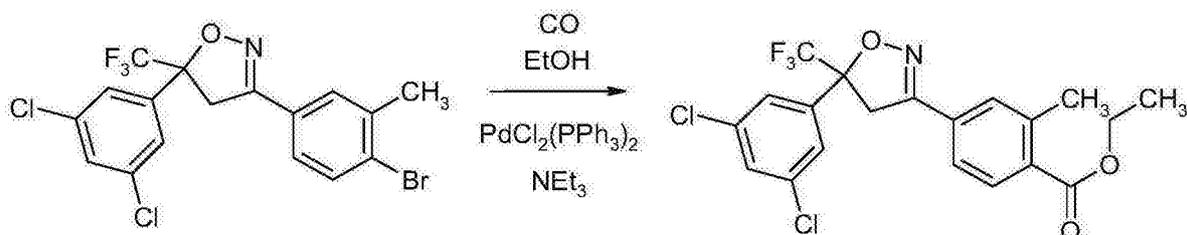
[0328]



[0329] 将 4-溴-3-甲基-苯甲醛肟 (1.3g) (实施例 1.2) 和 N-氯代琥珀酰亚胺 (“NCS”) (1.8g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (15ml)。在环境温度下搅拌反应混合物 90 分钟。加入 1,3-二氯-5-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯 (1.3g) (根据 WO 2005/085216 制备) 和三乙胺 (1.9ml) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (15ml) 溶液,在环境温度搅拌反应混合物 18 小时。用水和乙酸乙酯稀释反应混合物,分相。将有机相用水洗涤两次,将水相用乙酸乙酯萃取两次。经合并的有机相在硫酸钠上干燥,浓缩。残余物通过色谱法 (洗脱液:环己烷/二氯甲烷 4:1) 在硅胶上纯化,提供 3-(4-溴-3-甲基-苯基)-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑 (1.57g)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.40 (m, 6H), 4.05 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 2.40 (s, 3H) ppm。

[0330] 实施例 1.4:制备 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸乙酯

[0331]

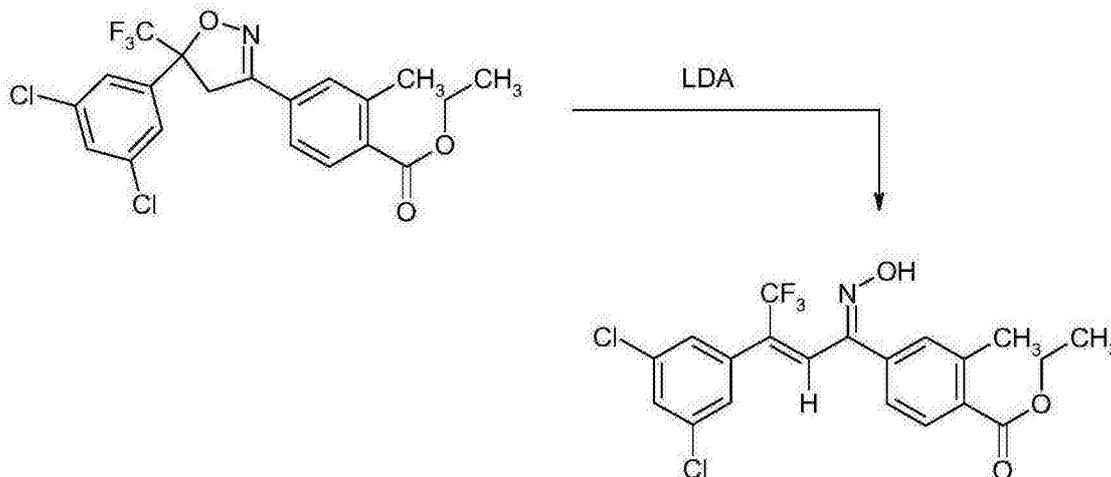


[0332] 在环境温度,将三乙胺 (1.2ml) 加至 3-(4-溴-3-甲基-苯基)-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑 (1.2g) (实施例 1.3) 的乙醇 (45ml) 溶液。加入二氯化二(三苯基膦)合钯 (II) (“ $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ”) (0.185g),在 115°C 在压力反应器中于一氧化碳

(120 巴) 气氛下搅拌反应混合物 8 小时。将反应混合物冷却至环境温度, 过滤通过 C 盐[®], 浓缩。残余物通过制备型 HPLC 纯化, 提供 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸乙酯 (0.85g), 是黄色油状物。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.95(d, 1H), 7.55(m, 4H), 7.45(s, 1H), 4.40(q, 2H), 4.10(d, 1H), 3.7(d, 1H), 2.60(s, 3H), 1.40(t, 3H) ppm。

[0333] 实施例 1.5: 制备 4-[3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-1-羟基亚氨基-丁-2-烯基]-2-甲基-苯甲酸乙酯

[0334]

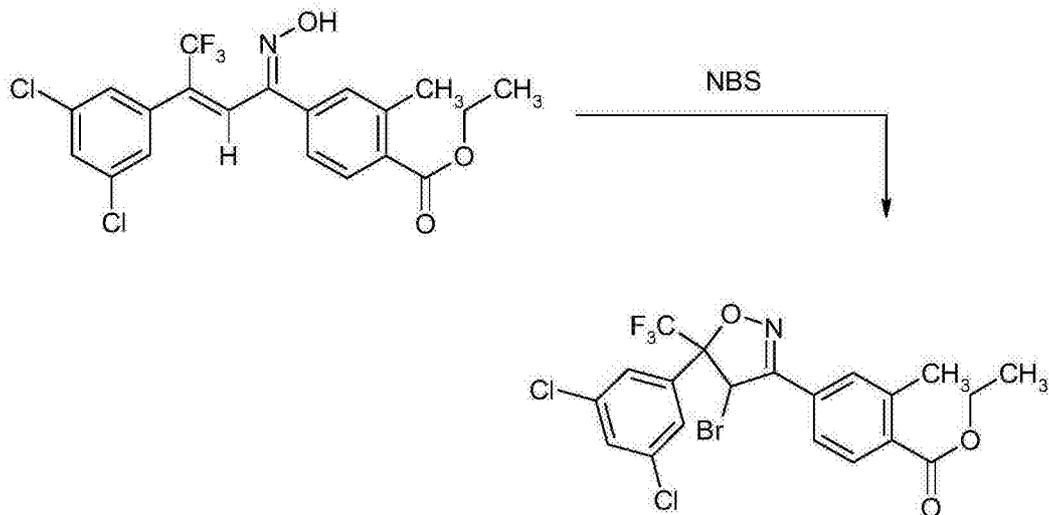


[0335] 4-[3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-1-羟基亚氨基-丁-2-烯基]-2-甲基-苯甲酸乙酯用类似实施例 2.1 所描述的程序得自 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸乙酯 (实施例 1.4)。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 7.86-7.44(m, 6H), 6.78(s, 1H), 4.38(q, 2H), 2.64(s, 3H), 1.40(t, 3H) ppm。

[0336] 类似地, 4-[3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-1-羟基亚氨基-丁-2-烯基]-萘-1-羧酸甲酯得自 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-萘-1-羧酸甲酯 (根据 WO 2007/079162 制备)。¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz): 8.93(d, 1H), 8.35(d, 1H), 8.18-8.14(m, 2H), 7.70-7.55(m, 3H), 7.52(d, 1H), 7.44(t, 1H), 7.36(t, 1H), 7.13(s, 1H), 4.15(s, 3H) ppm。

[0337] 实施例 1.6: 制备 4-[4-溴-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸乙酯

[0338]

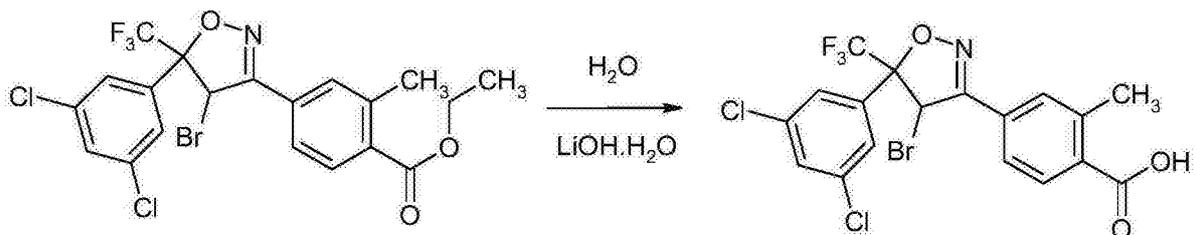


[0339] 4-[4-溴-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸乙酯用类似于实施例 2.2 所描述的程序得自 4-[3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-1-羟基亚氨基-丁-2-烯基]-2-甲基-苯甲酸乙酯 (实施例 1.5)。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) :8.02-7.47(m, 6H), 5.87(s, 1H), 4.39(q, 2H), 2.66(s, 3H), 1.42(t, 3H) ppm。

[0340] 类似地, 4-[4-溴-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-萘-1-羧酸甲酯得自 4-[3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-1-羟基亚氨基-丁-2-烯基]-萘-1-羧酸甲酯 (实施例 1.5)。¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) :8.96-8.88(m, 1H), 8.48-8.42(m, 1H), 8.18(d, 1H), 7.74-7.64(m, 3H), 7.56(m, 2H), 7.49(t, 1H), 6.07(s, 1H), 4.03(s, 3H) ppm。

[0341] 实施例 1.7: 制备 4-[4-溴-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸

[0342]

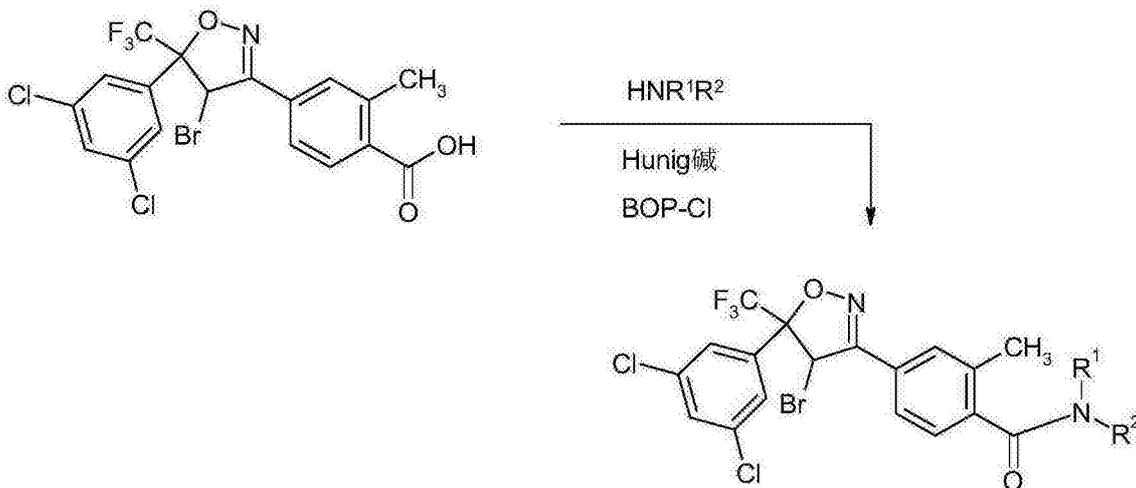


[0343] 在环境温度, 将 4-[4-溴-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸乙酯 (0.71g, 1.35mmol) (实施例 1.6)、氢氧化锂一水合物 (0.17g, 4mmol)、甲醇 (25ml) 和水 (5ml) 的混合物搅拌 60 小时。将混合物浓缩, 将残余物溶于水。加入盐酸水溶液 (1N) 酸化上述溶液。过滤分离沉淀, 在真空下干燥, 提供 4-[4-溴-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸 (0.59g, 88% 收率), 是白色粉末。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) :8.05-7.45(m, 6H), 5.87(s, 1H), 2.65(s, 3H) ppm。

[0344] 用此处描述的方法将实施例 1.6, 实施例 3.1, 实施例 3.2 和实施例 3.3 中获得的苯甲酸甲酯转化为相应苯甲酸。

[0345] 实施例 1.8: 平行制备本发明化合物的一般方法

[0346]

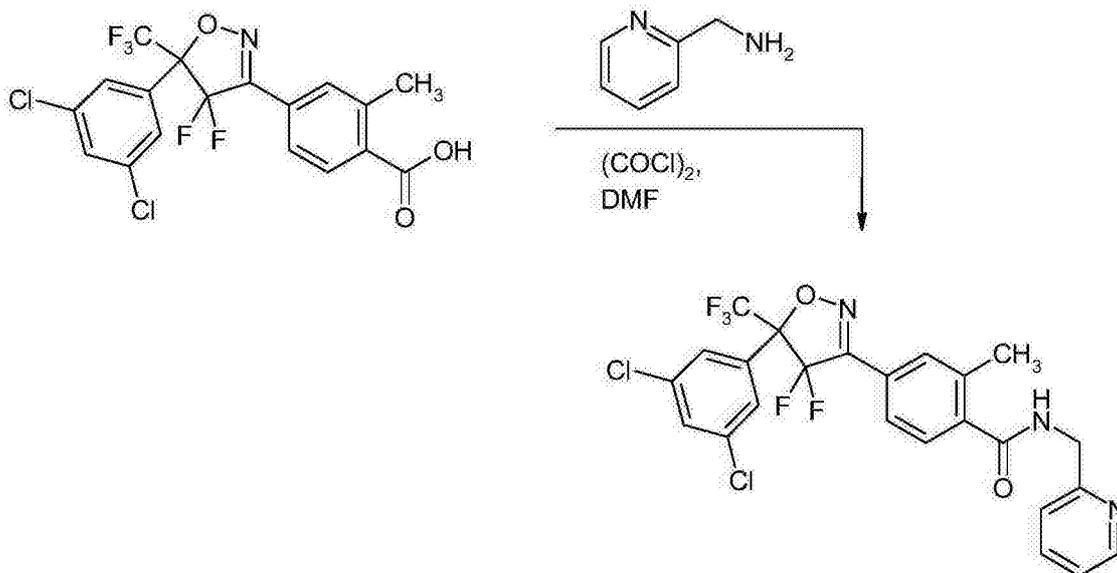


[0347] 该一般方法用来平行地制备许多化合物（表 A 化合物编号 A1 至 A24）。向羧酸（30 μ mol），比如对于表 A 化合物编号 A1 的情况为 4-[4-溴-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸（实施例 1.7），的 N,N-二甲基乙酰胺（“DMA”）（0.4ml）溶液加入胺（30 μ mol），比如对于表 A 化合物编号 A1 的情况为正丁胺，的 N,N-二甲基乙酰胺（“DMA”）（0.145ml）溶液，随后加入二异丙基乙胺（Hunig 碱）（0.02ml，100 μ mol）和二（2-氧代-3-噁唑烷基）膦酰氯（“BOP-Cl”）（15.3mg）的 N,N-二甲基乙酰胺（“DMA”）（0.2ml）溶液。在 80°C 搅拌反应混合物 16 小时。然后用乙腈（0.6ml）稀释混合物，将样品用于 LC-MS 分析。再用乙腈/二甲基甲酰胺（4:1）（0.8ml）稀释剩余的混合物并通过 HPLC 纯化提供所希望的化合物。

[0348] 类似地，表 B 化合物编号 B1-B23 制备自 4-[4-氯-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸（实施例 1.7）。类似地，表 F 化合物编号 F1-F22 制备自 4-[4-溴-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-萘-1-羧酸（实施例 1.7）。类似地，表 G 化合物编号 G1-G4 制备自 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-氟-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸（实施例 1.11）。类似地，表 H 化合物编号 H1-H4 制备自 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸（实施例 1.11）。

[0349] 实施例 1.9：制备 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4,4-二氟-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-吡啶-2-基甲基-苯甲酰胺（表 C 化合物编号 C1）

[0350]



[0351] 向4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4,4-二氟-5-甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(实施例1.7)(0.024g)的二氯甲烷(2ml)溶液加入草酰氯(0.01ml)。在加入N,N-二甲基甲酰胺(“DMF”)(2滴)之后在环境温度搅拌反应混合物15分钟。向该反应混合物缓慢加入2-皮考啉基胺(0.1ml)。反应混合物在环境温度下搅拌2小时。用水和二氯甲烷稀释反应混合物,分相。将有机相用水洗涤两次,在硫酸钠上干燥,浓缩。残余物通过色谱法(洗脱液:庚烷/乙酸乙酯1:0至0:1)在硅胶上纯化,提供表C化合物编号C1(20mg),是白色沫状物。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):8.52(bs,1H),7.72-7.67(m,2H),7.59-7.51(m,4H),7.33(d,1H),7.25-7.21(m,2H),4.75(2H,d),2.52(s,3H)ppm。

[0352] 类似地,N-丁基-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-甲硫基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酰胺(表D化合物编号D1)得自4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-甲硫基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯(实施例1.7)和正丁胺。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):7.75-7.71(m,2H),7.56-7.40(m,4H),5.75-5.72(m,1H),4.95(s,1H),3.45(q,2H),2.48(s,3H),1.64-1.33(m,4H),1.42(s,3H),0.96(t,3H)ppm。

[0353] 类似地,N-丁基-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-甲磺酰基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酰胺(表D化合物编号D2)得自4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-甲磺酰基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯(实施例1.7)和正丁胺。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):7.67-7.43(m,6H),5.79-5.73(m,1H),5.26(s,1H),3.45(q,2H),2.49(3,3H),2.47(s,3H),1.63-1.38(m,4H),0.96(t,3H)ppm。

[0354] 类似地,4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-甲硫基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-硫杂环丁烷-3-基-苯甲酰胺(表D化合物编号D3)得自4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-甲硫基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯(实施例1.7)和硫杂环丁烷-3-基-胺。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):7.76-7.73(m,2H),7.56-7.42(m,4H),6.22-6.20(m,1H),5.45-5.39(m,1H),4.95(s,1H),3.51-3.33(m,4H),2.48(s,3H),1.42(s,3H)ppm。

[0355] 类似地,4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-甲磺酰基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-硫杂环丁烷-3-基-苯甲酰胺(表D化合物编号D4)得自4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-甲磺酰基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲

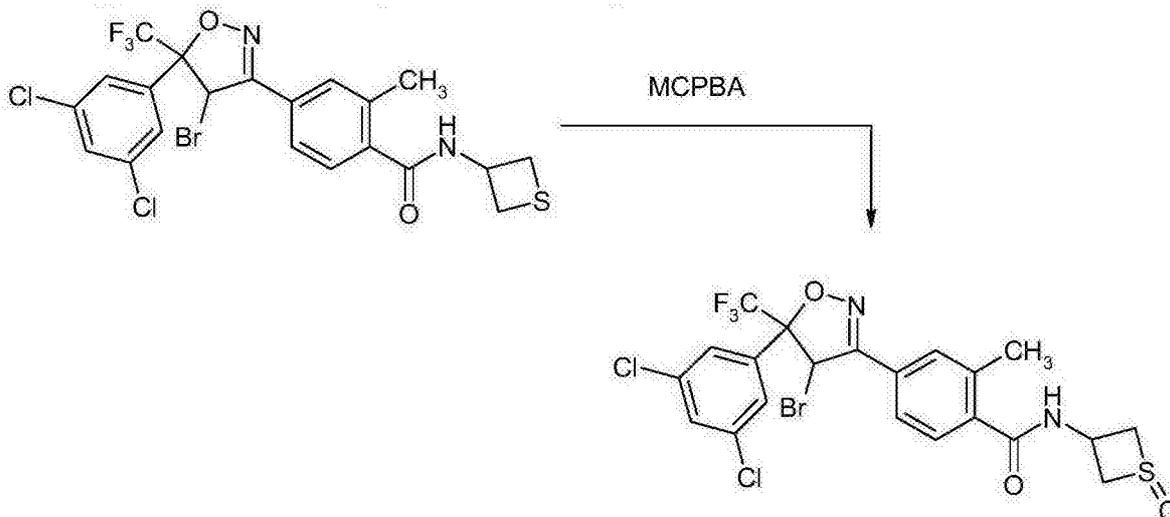
基-苯甲酸甲酯(实施例 1.7)和硫杂环丁烷-3-基-胺。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz): 7.69-7.61(m,4H),7.53(t,1H),7.45(d,1H),6.26(d,1H),5.44-5.38(m,1H),5.26(m,1H),3.51-3.46(m,2H),3.39-3.35(m,2H),2.49(s,3H),2.47(s,3H)ppm。

[0356] 类似地,N-丁基-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-甲基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酰胺(表 E 化合物编号 E1) 得自 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-甲基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 1.7)和正丁胺。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):7.54-7.38(m,6H),5.72-5.67(m,1H),4.19-4.02(m,1H),3.47-3.41(m,2H),2.48和2.45(s,3H),1.63-1.37(m,4H),0.98-0.91(m,6H)ppm。

[0357] 类似地,4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-甲基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-硫杂环丁烷-3-基-苯甲酰胺(表 E 化合物编号 E2) 得自 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-甲基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 1.7)和硫杂环丁烷-3-基-胺。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):7.53-7.38(m,6H),6.34-6.26(m,1H),5.45-5.36(m,1H),4.19-4.03(m,1H),3.49-3.34(m,4H),2.45和2.42(s,3H),1.56-1.54和0.92-0.90(m,3H)ppm。

[0358] 实施例 1.10:制备 4-[4-溴-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-(1-氧代硫杂环丁烷-3-基)-苯甲酰胺,异构体 A 和异构体 B(表 A 化合物编号 A25 和 A26)

[0359]



[0360] 向 4-[4-溴-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-硫杂环丁烷-3-基-苯甲酰胺(145mg)(实施例 A22)的二氯甲烷(8ml)溶液加入碳酸氢钠(128mg)的水(4ml)溶液。滴加 3-氯过氧苯甲酸(“MCPBA”)(48mg)的二氯甲烷(1ml)溶液。反应混合物在环境温度下搅拌 4 小时。蒸发二氯甲烷,残余物在碳酸钠水溶液(1M)与乙酸乙酯间分配。分相,水相用乙酸乙酯萃取两次。经合并的有机相在硫酸钠上干燥,浓缩。残余物通过制备型 HPLC 纯化,提供表 A 化合物编号 A25(101mg)和表 A 化合物编号 A26(17mg),是无色固体。

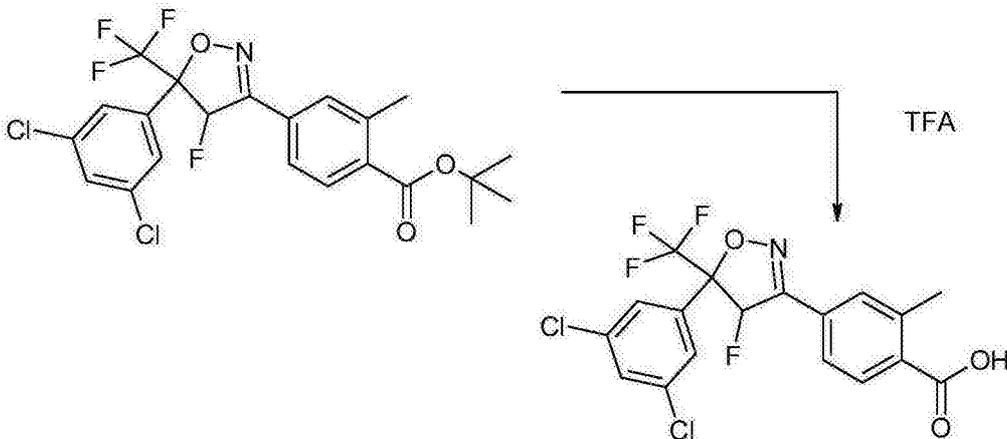
[0361] 表 A 化合物编号 A25。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):7.70-7.40(m,6H),6.55(d,1H),5.85(s,1H),4.70(m,1H),4.15(m,2H),3.25(m,2H),2.50(s,3H)ppm。

[0362] 表 A 化合物编号 A26。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):7.75-7.40(m,6H),6.58(d,1H),

5.90 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.50 (s, 3H) ppm.

[0363] 实施例 1.11: 制备 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-氟-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸

[0364]



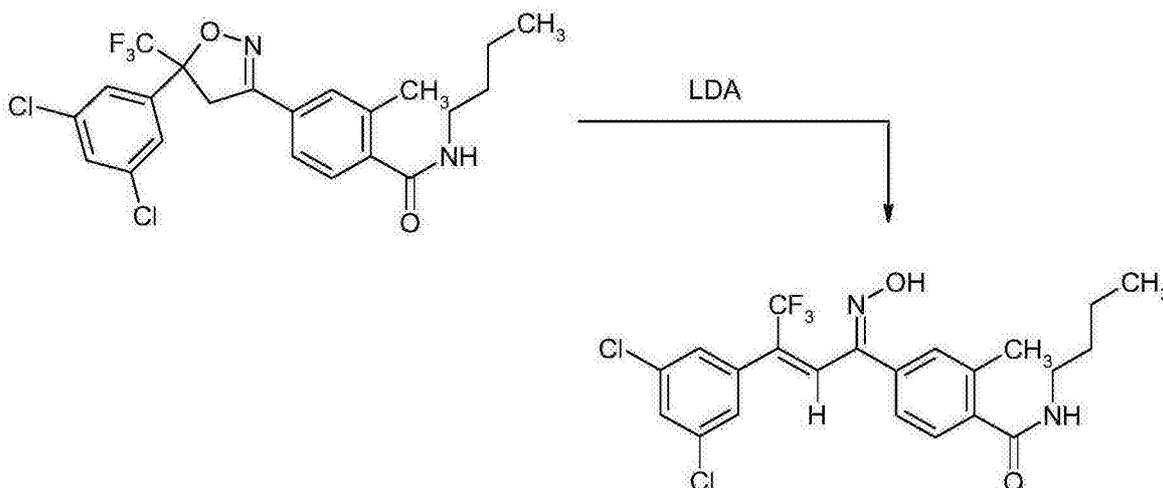
[0365] 向 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-氟-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯 (实施例 3.4) (310mg) 的二氯甲烷 (3.1ml) 溶液加入三氟乙酸 (“TFA”) (0.62ml)。反应混合物在环境温度下搅拌 16 小时。浓缩反应混合物, 将残余物分散于二氯甲烷和水。分相, 有机层依次用水和盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 浓缩, 提供 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-氟-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸 (255mg) 的 1:1 非对映异构体混合物, 是白色固体。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.13 (2x d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.60 (2x s, 1H), 7.52 (2x s, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.48 和 6.35 (2x d, 1H), 2.70 和 2.68 (2x s, 3H)。

[0366] 类似地, 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸得自 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯 (实施例 3.5)。熔点 215-217°C。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.98 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.61 (s, 3H)。

[0367] 2. 方案 3 涵盖的反应

[0368] 实施例 2.1: 制备 N-丁基-4-[3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-1-羟基亚氨基-丁-2-烯基]-2-甲基-苯甲酰胺

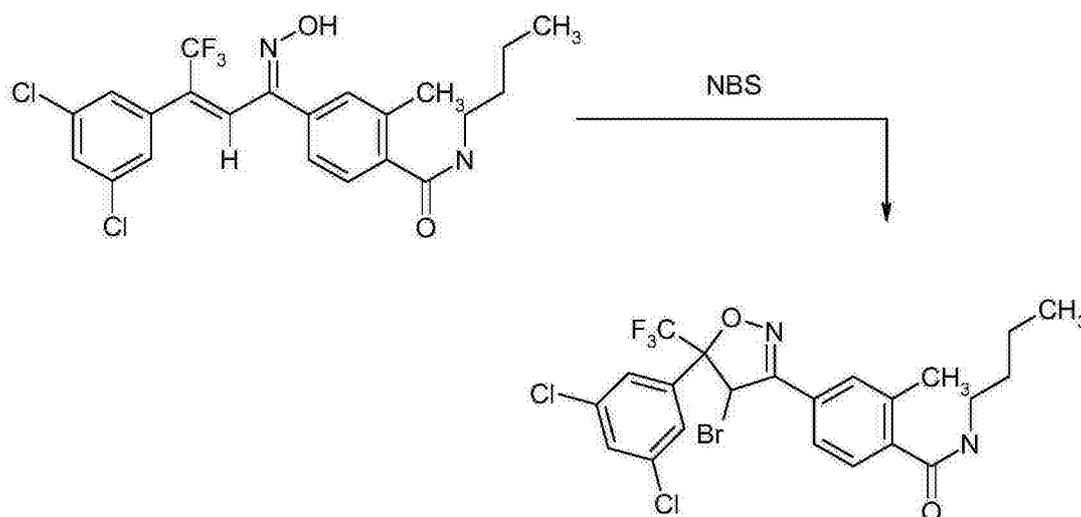
[0369]



[0370] 在 -90°C ，向 *N*-丁基-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酰胺（按 EP 1,731,512 的描述制备）(1670mg, 4.13mmol) 和 *N,N*-二异丙胺 (880mg, 8.69mmol) 的无水四氢呋喃 (10ml) 溶液加入正丁基锂 (“*n*-BuLi”) (1.55M 己烷溶液) (5.6ml, 8.69mmol)。让反应混合物在 2 小时期间内温热至 0°C ，加入氯化铵水溶液（饱和）猝灭。混合物用二乙基醚萃取数次。经合并的有机萃取物在硫酸镁上干燥，浓缩。残余物通过色谱法（洗脱液：己烷 / 乙酸乙酯 2:1）在硅胶上纯化，提供 *N*-丁基-4-[3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-1-羟基亚氨基-丁-2-烯基]-2-甲基-苯甲酰胺 (1180mg, 70% 收率)，是黄色树脂。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) : 8.52 (bs, 1H), 7.45-7.36 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 5.81 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.54-1.39 (m, 4H), 0.97 (t, 3H) ppm。

[0371] 实施例 2.2：另选制备 4-[4-溴-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-*N*-丁基-2-甲基-苯甲酰胺（表 A 化合物编号 A1）

[0372]



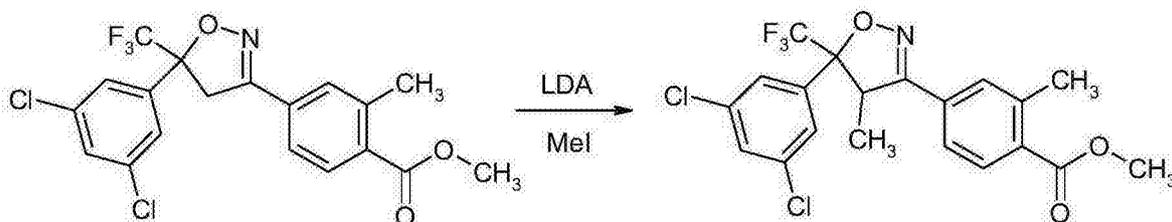
[0373] 在 120°C ，将 *N*-丁基-4-[3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-1-羟基亚氨基-丁-2-烯基]-2-甲基-苯甲酰胺（实施例 3.1）(380mg, 0.94mmol) 和 *N*-溴代琥珀酰亚胺 (200mg, 1.12mmol) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2ml) 中加热 7 分钟。让反应混合物冷却至环境温度，然后用二乙基醚萃取。经合并的有机萃取物在硫酸镁上干燥，浓缩。残余物通过

色谱法(洗脱液:己烷/乙酸乙酯4:1)在硅胶上纯化,提供表A化合物编号A1(210mg,40%收率),是固体沫状物。

[0374] 3. 方案8涵盖的反应

[0375] 实施例3.1:制备4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-甲基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯

[0376]



[0377] 在0℃,向在氩下搅拌的N,N-二异丙胺(0.24ml)的无水四氢呋喃(8ml)溶液加入正丁基锂(“n-BuLi”(2.5M己烷溶液)(0.74ml)。在0℃搅拌溶液30分钟,然后冷却至-85℃。向该溶液加入4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯(按例如EP1,731,512的描述制备)(500mg)的无水四氢呋喃(3ml)溶液。在-85℃搅拌反应混合物直至通过薄层色谱监测到完成脱质子化。然后,向该溶液加入碘甲烷(0.14ml),在-85℃搅拌反应混合物1小时。加入额外的碘甲烷(0.08ml),在-85℃再搅拌反应混合物30分钟。然后,通过在-85℃加入氯化铵水溶液(饱和)猝灭反应。让混合物温热至环境温度,然后用二氯甲烷萃取。经合并的有机萃取物在硫酸镁上干燥,浓缩。残余物通过色谱法(洗脱液:庚烷/乙酸乙酯85:15)在硅胶上纯化,提供4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-甲基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯(290mg),是白色沫状物。

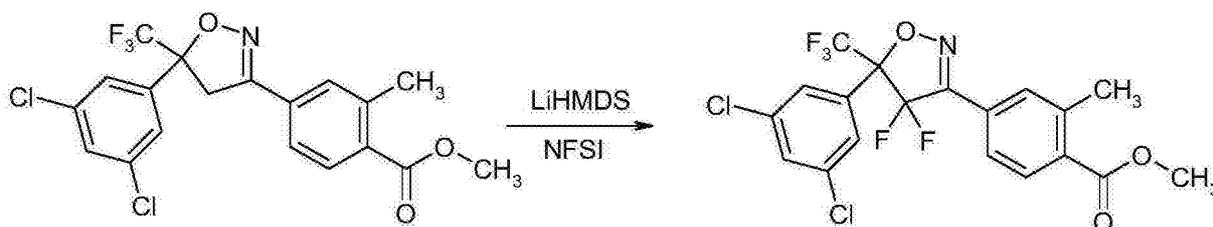
[0378] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,400MHz):7.98-7.92(m,1H),7.58-7.38(m,5H)4.22-4.05(m,1H),3.90(s,3H),3.89(s,3H),2.63(s,3H),2.60(s,3H),1.58-1.56(m,3H),0.94-0.92(m,3H)ppm。

[0379] 类似地,用2当量N-氯代琥珀酰亚胺(“NCS”)作亲电试剂获得4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-氯-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯。

[0380] 类似地,用1.7当量S-硫代甲磺酸甲酯作亲电试剂获得4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-甲硫基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,400MHz):7.99-7.46(m,6H),4.96(s,1H),4.79(s,1H),3.91(s,3H),3.89(s,3H),2.64(s,3H),2.60(s,3H),1.43(s,3H)ppm。

[0381] 实施例3.2:制备4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4,4-二氟-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯

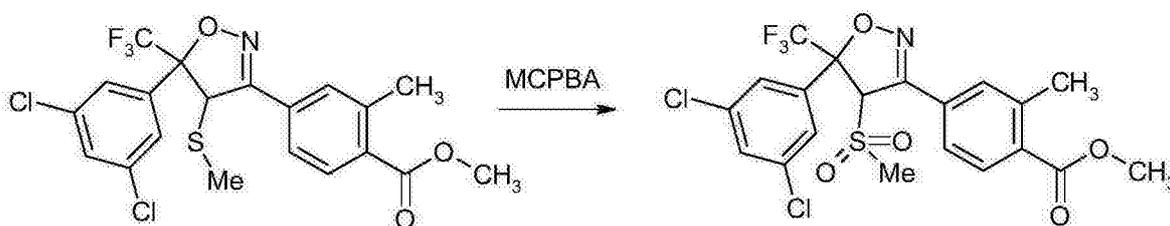
[0382]



[0383] 在 0°C, 向在氩下搅拌的 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯 (按 EP 1,731,512 的描述制备) (519mg) 和 N-氟苯磺酰亚胺 (“NFSI”) (1.145g) 的无水四氢呋喃 (10ml) 溶液加入二(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (“LiHMDS”) (1M 己烷溶液) (3.6ml)。在 0°C 搅拌溶液 4 小时, 然后将其在环境温度搅拌 3 天。然后, 加入氯化铵水溶液 (饱和) 猝灭反应混合物, 用二氯甲烷萃取。经合并的有机萃取物在硫酸镁上干燥, 浓缩。残余物通过色谱法 (洗脱液: 庚烷 / 乙酸乙酯 9:1) 在硅胶上纯化, 提供 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4,4-二氟-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯 (140mg), 是黄色油状物。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 8.00-7.98(d, 1H), 7.72-7.51(m, 5H), 3.92(s, 3H), 2.64(s, 3H) ppm。

[0384] 实施例 3.3: 制备 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-甲磺酰基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯

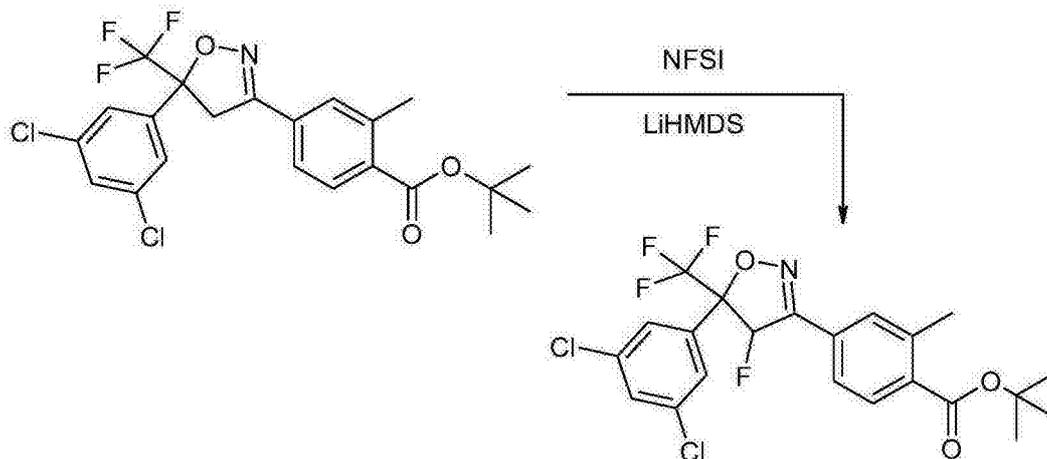
[0385]



[0386] 在环境温度, 向 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4-甲硫基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯 (428mg) 的二氯甲烷 (15ml) 溶液滴加 3-氯过氧苯甲酸 (“MCPBA”) (500mg)。搅拌反应混合物 5 小时然后滴加额外的 3-氯过氧苯甲酸 (“MCPBA”) (300mg)。让反应混合物在环境温度放置 3 天。然后滴加额外的 3-氯过氧苯甲酸 (“MCPBA”) (100mg)。让反应混合物在环境温度又放置一天。然后用焦亚硫酸钠水溶液 (饱和) 处理反应混合物, 用二氯甲烷萃取两次。经合并的有机相用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 浓缩。残余物通过色谱法 (洗脱液: 庚烷 / 二乙基醚 6:4) 在硅胶上纯化, 提供 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-甲磺酰基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸甲酯 (300mg), 是白色沫状物。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 8.01-7.52(m, 6H), 5.28(s, 1H), 3.91(s, 3H), 2.65(s, 3H), 2.47(s, 3H) ppm。

[0387] 实施例 3.4: 制备 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-氟-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯

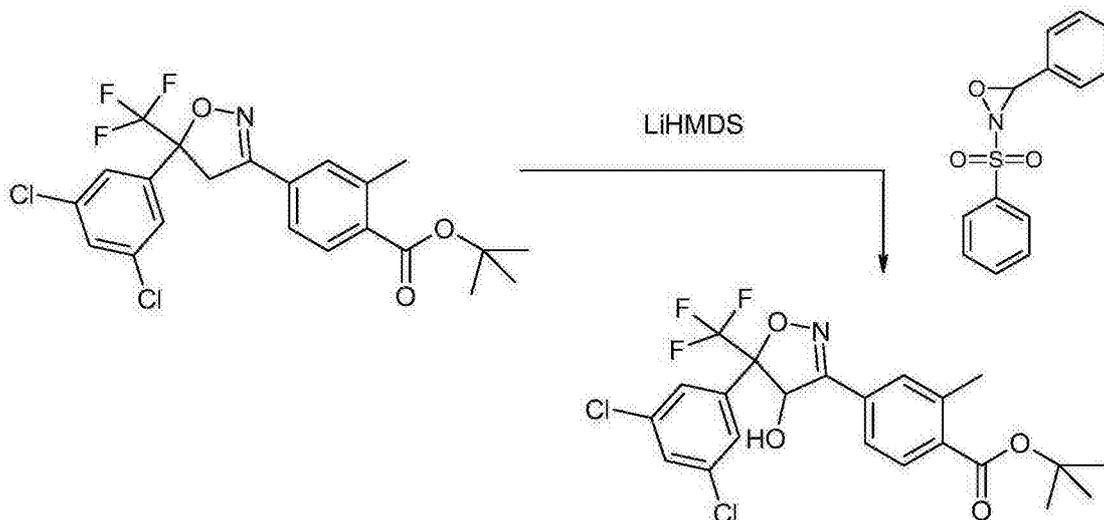
[0388]



[0389] 向在 -78°C 于氩下搅拌 15 分钟的 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯 (相似化合物的制备描述于例如 EP 1,731,512) (500mg) 的四氢呋喃 (6ml) 溶液缓慢加入二(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (“LiHMDS”) (1M 己烷溶液) (1.1ml)。在 -78°C 搅拌反应混合物 1.5 小时。然后快速加入 N-氟苯磺酰亚胺 (“NFSI”) (433mg), 在 -78°C 搅拌反应混合物 2 小时。在 -78°C 加入氯化铵水溶液 (饱和) 猝灭反应。加入叔丁基甲基醚 (“TBME”), 分相。有机层依次用氯化铵水溶液 (饱和) 和盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 浓缩。残余物通过柱色谱法 (洗脱液: 二氯甲烷/庚烷 1:2) 在硅胶上纯化, 提供 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-氟-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯 (200mg), 是无色油状物。

[0390] 实施例 3.5: 制备 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯

[0391]

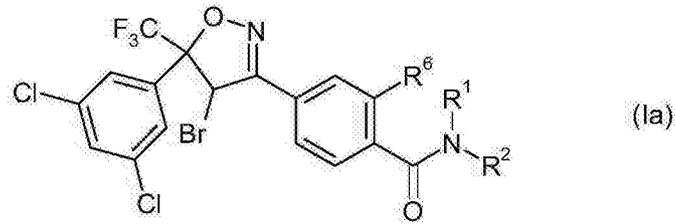


[0392] 向在 -78°C 于氩下搅拌 5 分钟的 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯 (相似化合物的制备描述于例如 EP 1,731,512) (2.83g) 的四氢呋喃 (25ml) 溶液缓慢加入二(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (“LiHMDS”) (1M 己烷溶液) (6.9ml)。在 -78°C 经过 3 小时之后, 快速加入冷 (-20°C) 的 2-苯磺酰基-3-苯基-氧氮丙啶 (可商购) (2.34g) 的四氢呋喃 (10ml) 溶液。将温度保持在 -65°C 以下 4 小时 30 分钟。在 -78°C 加入氯化铵水溶液 (饱和) 猝灭反应。加入叔丁

基甲基醚 (“TBME”), 分相。有机层依次用氯化铵和盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥, 浓缩。残余物通过柱色谱法 (洗脱液: 庚烷 /TBME 9:1) 在硅胶上纯化, 提供 4-[5-(3, 5-二氯-苯基)-4-羟基-5-三氟甲基-4, 5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯 (738mg), 是白色固体。

[0393] 表 A :式 (Ia) 化合物 :

[0394]



[0395]

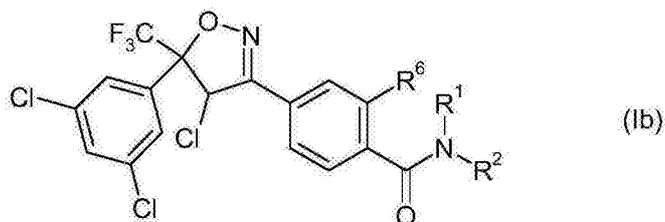
化合物编号	R ¹	R ²	R ⁶	RT (分)	[M+H] ⁺	LC-MS 方法
A1	H	正丁基-	Me	1.94	550	E
A2	H	2,2,2-三氟乙基-	Me	2.09	576	E
A3	H	乙基-	Me	2.09	555	E
A4	H	1-甲氧基-丙-2-基-	Me	1.95	566	E
A5	H	(1H-苯并咪唑-2-基)-甲基-	Me	1.65	624	E
A6	H	3,3,3-三氟丙基-	Me	2.05	590	E
A7	H	丁-2-基-	Me	2.05	550	E
A8	H	(四氢-咪唑-2-基)-甲基-	Me	1.95	578	E
A9	H	苯基-甲基-	Me	2.16	584	E
A10	H	(2-氟-苯基)-甲基-	Me	2.10	602	E
A11	H	1-苯基-乙-1-基-	Me	2.17	598	E
A12	H	(4-甲氧基-苯基)-甲基-	Me	2.07	614	E
A13	H	[4-(1H-吡唑-1-基)-苯基]-甲基-	Me	2.12	650	E
A14	H	(2-氟-吡啶-5-基)-甲基-	Me	1.95	619	E
A15	H	3-氟-苯基-	Me	2.16	589	E
A16	H	4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-苯基-	Me	2.06	677	E
A17	H	1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基-	Me	1.95	589	E
A18	H	4-甲基-噻唑-2-基-	Me	2.10	591	E
A19	H	3-甲基-硫杂环丁烷-3-基-	Me	2.06	580	E
A20	H	2-甲基-1-甲硫基-丙-2-基-	Me	2.15	596	E
A21	H	(氧杂环丁烷-2-基)-甲基-	Me	2.00	564	E
A22	H	硫杂环丁烷-3-基-	Me	1.95	566	E
A23	H	二环 [2.2.1] 庚烷-2-基-	Me	2.16	588	E
A24	H	环丁基-	Me	2.07	548	E
A25	H	1-氧代硫杂环丁烷-3-基- (异构体 A)	Me	2.05	585	E

[0396]

化合物编号	R ¹	R ²	R ⁶	RT (分)	[M+H] ⁺	LC-MS 方法
A26	H	1-氧代硫杂环丁烷-3-基- (异构体 B)	Me	2.04	585	E

[0397] 表 B :式 (Ib) 化合物 :

[0398]



[0399]

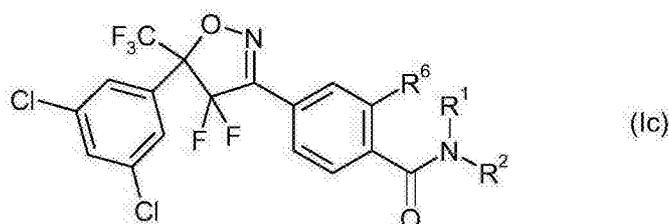
化合物编号	R ¹	R ²	R ⁶	RT (分)	[M+H] ⁺	LC-MS 方法
B1	H	正丁基-	Me	4.06	507	E
B2	H	2,2,2-三氟乙基-	Me	3.99	533	E
B3	H	乙基-	Me	3.69	479	E
B4	H	(1H-苯并咪唑-2-基)-甲基-	Me	2.91	581	E
B5	H	3,3,3-三氟丙基-	Me	3.98	547	E
B6	H	丁-2-基-	Me	4.01	507	E
B7	H	(四氢-咪喃-2-基)-甲基-	Me	3.74	535	E
B8	H	苯基-甲基-	Me	4.08	541	E
B9	H	(2-氟-苯基)-甲基-	Me	4.13	559	E
B10	H	1-苯基-乙-1-基-	Me	4.19	555	E
B11	H	(4-甲氧基-苯基)-甲基-	Me	4.07	571	E
B12	H	1,1-二氧代硫杂环丁烷-3-基-	Me	3.53	555	E
B13	H	(2-氟-吡啶-5-基)-甲基-	Me	3.91	576	E
B14	H	3-氟-苯基-	Me	3.81	545	E
B15	H	4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-苯基-	Me	4.18	634	E
B16	H	1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基-	Me	3.72	545	E
B17	H	4-甲基-噻唑-2-基-	Me	4.12	548	E
B18	H	3-甲基-硫杂环丁烷-3-基-	Me	4.06	537	E
B19	H	2-甲基-1-甲硫基-丙-2-基-	Me	4.27	553	E

[0400]

化合物编号	R ¹	R ²	R ⁶	RT (分)	[M+H] ⁺	LC-MS 方法
B20	H	1-氧代硫杂环丁烷-3-基-	Me	3.3	539	E
B21	H	硫杂环丁烷-3-基-	Me	3.91	523	E
B22	H	二环 [2.2.1] 庚烷-2-基-	Me	4.27	545	E
B23	H	环丁基-	Me	3.97	505	E

[0401] 表 C : 式 (Ic) 化合物 :

[0402]

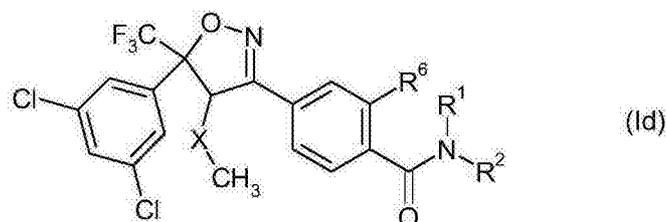


[0403]

化合物编号	R ¹	R ²	R ⁶	RT (分)	[M+H] ⁺	LC-MS 方法
C1	H	(吡啶-2-基)-甲基-	Me	2.17	542 / 544	E

[0404] 表 D : 式 (Id) 化合物 :

[0405]

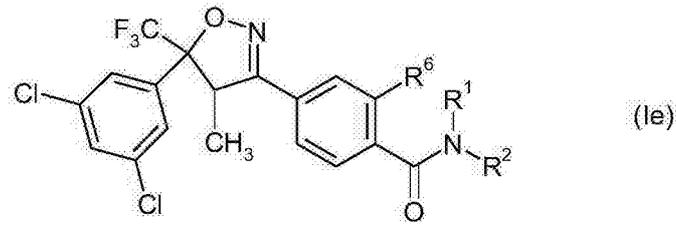


[0406]

化合物编号	R ¹	R ²	R ⁶	X	RT (分)	[M+H] ⁺	LC-MS 方法
D1	H	正丁基-	Me	S	2.23	563 / 565	F
D2	H	正丁基-	Me	SO ₂	2.10	549 / 551	F
D3	H	硫杂环丁烷-3-基-	Me	S	2.16	579 / 581	F
D4	H	硫杂环丁烷-3-基-	Me	SO ₂	2.05	565 / 567	F

[0407] 表 E : 式 (Ie) 化合物 :

[0408]

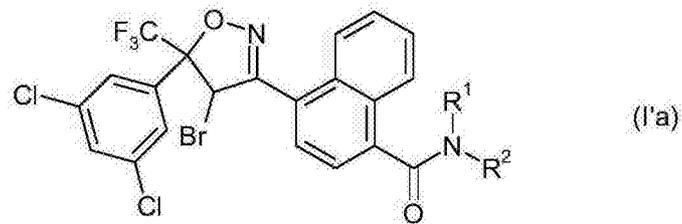


[0409]

化合物号	R ¹	R ²	R ⁶	RT (分)	[M+H] ⁺	LC-MS 方法
E1	H	正丁基-	Me	2.24	487 / 489	F
E2	H	硫杂环丁烷-3-基-	Me	2.14	547 / 549	F

[0410] 表 F : 式 (I' a) 化合物 :

[0411]



[0412]

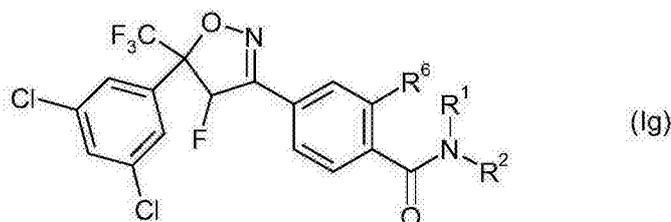
化合物编号	R ¹	R ²	RT (分)	[M+H] ⁺	LC-MS 方法
F1	H	2,2,2-三氟-乙基-	2.27	613 / 615	E
F2	H	乙基-	2.16	559 / 561	E
F3	H	正丁基-	2.3	587 / 589	E
F4	H	1-甲氧基-丙-2-基-	2.19	603 / 605	E
F5	H	(1H-苯并咪唑-2-基)-甲基-	1.7	661 / 663	E
F6	H	丁-2-基-	2.29	587 / 589	E
F7	H	(四氢呋喃-2-基)-甲基-	2.15	615 / 617	E
F8	H	苯基-甲基-	2.36	621 / 623	E
F9	H	(2-氟-苯基)-甲基-	2.37	639 / 641	E
F10	H	1-苯基-乙-1-基-	2.41	635 / 637	E
F11	H	(4-甲氧基-苯基)-甲基-	2.35	651 / 653	E
F12	H	1,1-二氧代硫杂环丁烷-3-基-	2.06	635 / 637	E

[0413]

化合物编号	R ¹	R ²	RT (分)	[M+H] ⁺	LC-MS 方法
F13	H	(2-氯-吡啶-5-基)-甲基-	2.27	656 / 658	E
F14	H	3-氟-苯基-	2.43	625 / 627	E
F15	H	4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-苯基-	2.31	714 / 716	E
F16	H	1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基-	2.16	625 / 627	E
F17	H	4-甲基-噻唑-2-基-	2.34	628 / 630	E
F18	H	3-甲基-硫杂环丁烷-3-基-	2.35	617 / 619	E
F19	H	2-甲基-1-甲硫基-丙-2-基-	2.38	633 / 635	E
F20	H	1-氧代硫杂环丁烷-3-基-	1.94	619 / 621	E
F21	H	硫杂环丁烷-3-基-	2.15	603 / 605	E
F22	H	二环[2.2.1]庚烷-2-基-	2.46	625 / 627	E

[0414] 表 G :式 (Ig) 化合物 :

[0415]

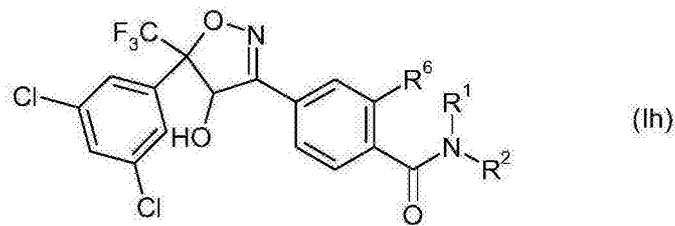


[0416]

化合物编号	R ¹	R ²	R ⁶	RT (分)	[M+H] ⁺	LC-MS 方法
G1	H	1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基-	Me	2.85	580	B
G2	H	3-甲基-硫杂环丁烷-3-基-	Me	3.4	521	B
G3	H	硫杂环丁烷-3-基-	Me	3.22	507	B
G4	H	1-氧代硫杂环丁烷-3-基-	Me	2.55	523	B

[0417] 表 H:式 (Ih) 化合物:

[0418]



[0419]

化合物号	R ¹	R ²	R ⁶	RT (分)	[M+H] ⁺	LC-MS 方法
H1	H	1,1-二氧化硫杂环丁烷-3-基-	Me	2.43	537	B
H2	H	3-甲基-硫杂环丁烷-3-基-	Me	2.93	519	B
H3	H	1-氧代硫杂环丁烷-3-基-	Me	2.17	521	B
H4	H	硫杂环丁烷-3-基-	Me	2.75	505	B

[0420] 生物实施例

[0421] 该实施例说明式 (I) 或式 (I') 化合物的农药特性 / 杀虫特性。

[0422] 试验如下进行:

[0423] 棉贪夜蛾 (*Spodoptera littoralis*):

[0424] 将棉花叶碟置于 24-孔微滴定板中的琼脂上,并以 200ppm 的施用率用测试溶液喷雾。干燥后,用 5 只 L1 幼虫侵染所述叶碟。处理 3 天后 (DAT) 检查样本的死亡率、取食行为或生长调节。

[0425] 下述化合物提供至少 80% 的棉贪夜蛾防治: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, C1, D1, D2, D3, E1, E2, F1, F3, F4, F5, F6, F7, F8, F9, F10, F11, F12, F13, F14, F15, F16, F17, F18, F19, F20, F21, F22, G1, G2, G3, G4, H1, H3, H4。

[0426] 烟芽夜蛾 (*Heliothis virescens*):

[0427] 将卵 (0-24 小时龄) 置于 24-孔微滴定板中的人工饵料上,并通过移液以 200ppm (孔内浓度 18ppm) 的施用率用测试溶液处理。4 天的温育期后,检查样本的卵死亡率、幼虫死亡率和生长调节。

[0428] 下述化合物提供至少 80% 的烟芽夜蛾防治: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, C1, D1, D3, D4, E1, E2, F1, F3, F4, F5, F6, F7, F8, F9, F10, F11, F12, F13, F14, F15, F16, F17, F18, F19, F20, F21, F22, G1, G2, G3, G4, H1。

[0429] 小菜蛾 (*Plutella xylostella*) :

[0430] 通过移液以 200ppm(孔内浓度 18ppm) 的施用率用测试溶液处理盛有人工饵料的 24-孔微滴定板 (MTP)。干燥后,用 L2 幼虫 (7-12 每孔) 侵染所述 MTP。6 天的温育期后,检查样本的幼虫死亡率和生长调节。

[0431] 下述化合物提供至少 80% 的小菜蛾防治 :A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, C1, D1, D2, D3, E1, E2, F1, F3, F4, F5, F6, F7, F8, F9, F10, F11, F12, F13, F14, F15, F16, F17, F18, F19, F20, F21, F22, G1, G2, G3, G4, H1, H2, H3, H4。

[0432] 带斑黄瓜叶甲 (*Diabrotica balteata*) :

[0433] 通过移液以 200ppm(孔内浓度 18ppm) 的施用率用测试溶液处理有人工饵料的 24-孔微滴定板 (MTP)。干燥后,用 L2 幼虫 (6-10 每孔) 侵染所述 MTP。5 天的温育期后,检查样本的幼虫死亡率和生长调节。

[0434] 下述化合物提供至少 80% 的带斑黄瓜叶甲防治 :A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, C1, D1, D3, E1, E2, F1, F2, F4, F5, F6, F7, F8, F9, F10, F11, F12, F13, F14, F15, F16, F17, F18, F19, F20, F21, F22, G1, G2, G3, G4。

[0435] 烟蓟马 (*Thrips tabaci*) :

[0436] 将向日葵叶碟置于 24-孔微滴定板中的琼脂上,并以 200ppm 的施用率用测试溶液喷雾。干燥后,用混龄蚜虫种群侵染所述叶碟。7 天的温育期后,检查样本的死亡率。

[0437] 下述化合物提供至少 80% 的烟蓟马防治 :A2, A3, A4, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A19, A21, A22, A23, A24, A25, A26, B1, B2, B3, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B18, B19, B20, B21, B22, B23, E1, E2, F3, F4, F6, F7, F8, F9, F10, F11, F12, F14, F17, F18, F19, F20, F21, F22, G1, G2, G3, G4, H1, H3, H4。

[0438] 二斑叶螨 (*Tetranychus urticae*) :

[0439] 将菜豆叶碟置于 24-孔微滴定板中的琼脂上,并以 200ppm 的施用率用测试溶液喷雾。干燥后,用混龄叶螨种群侵染所述叶碟。8 天后,检查叶碟的卵死亡率、幼虫死亡率和成虫死亡率。

[0440] 下述化合物提供至少 80% 的二斑叶螨防治 :A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B16, B18, B19, B20, B21, B22, B23, C1, D3, D4, E1, E2, F4, F5, F7, F10, F11, F12, F13, F18, F19, F20, F21, G1, G2, G3, G4, H1, H3, H4。