



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I511966 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：101104306

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07D413/04 (2006.01)

A61K31/422 (2006.01)

A61P33/14 (2006.01)

(30)優先權：2011/02/10 瑞士

00247/11

(71)申請人：諾華動物健康股份公司 (瑞士) NOVARTIS TIERGESUNDHEIT AG (CH)
瑞士

(72)發明人：高菲 努樂 (FR)；南賀 史帝夫 NANCHEN, STEVE (CH)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2010/070068A2

審查人員：李家旭

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 69 頁

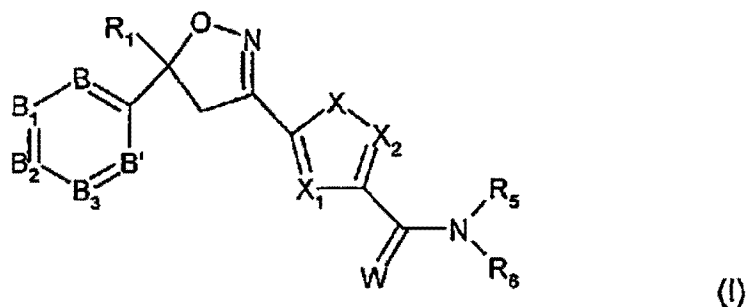
(54)名稱

有機化合物

ORGANIC COMPOUNDS

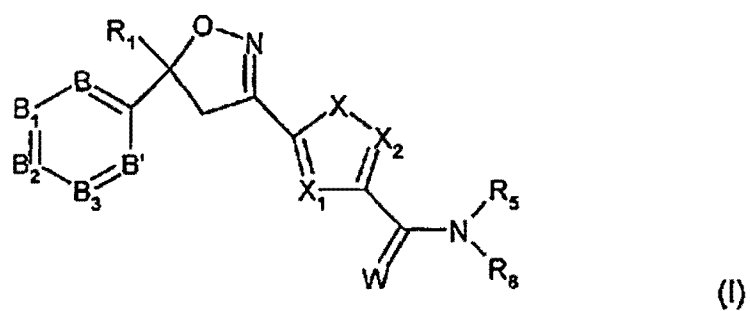
(57)摘要

本發明係關於下式之新穎異噁唑啉化合物，

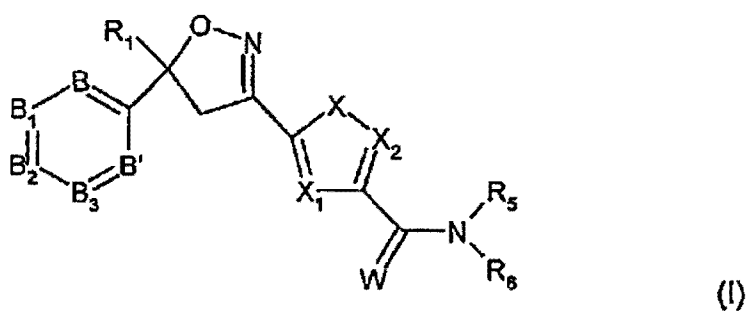


其中變數具有如申請專利範圍中所指示之含義；該等化合物呈游離形式及呈鹽形式；及視情況存在之其對映異構體及幾何異構體。該等式(I)化合物適用於控制溫血動物體內及其上之寄生物，尤其外寄生物。

The invention relates to new isoxazoline compounds of formula



wherein the variables have the meaning as indicated in the claims; in free form and in salt form; and optionally the enantiomers and geometrical isomers thereof. The compounds of formula (I) are useful in the control of parasites, in particular ectoparasites, in and on warm-blooded animals.



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101104306

※申請日：101.2.10

※IPC 分類：C07D413/04 (2006.01)

A61K31/422 (2006.01)

A61P33/14 (2006.01)

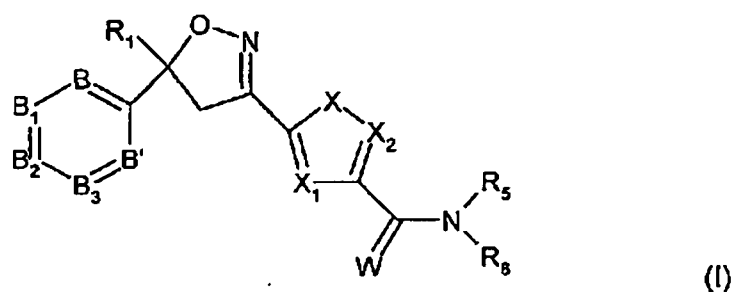
一、發明名稱：(中文/英文)

有機化合物

ORGANIC COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

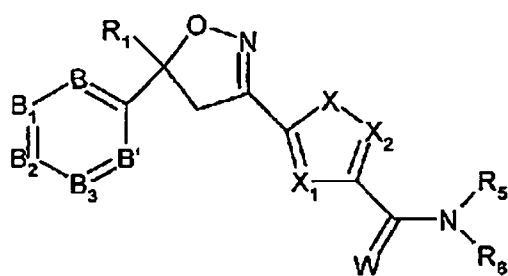
本發明係關於下式之新穎異噁唑啉化合物，



其中變數具有如申請專利範圍中所指示之含義；該等化合物呈游離形式及呈鹽形式；及視情況存在之其對映異構體及幾何異構體。該等式 (I) 化合物適用於控制溫血動物體內及其上之寄生物，尤其外寄生物。

三、英文發明摘要：

The invention relates to new isoxazoline compounds of formula



(I)

wherein the variables have the meaning as indicated in the claims; in free form and in salt form; and optionally the enantiomers and geometrical isomers thereof. The compounds of formula (I) are useful in the control of parasites, in particular ectoparasites, in and on warm-blooded animals.

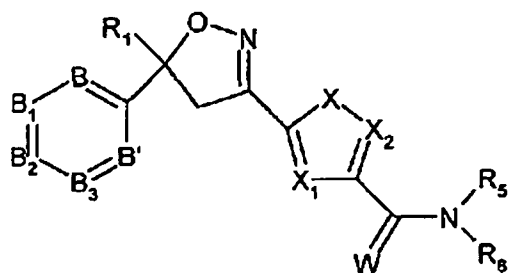
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

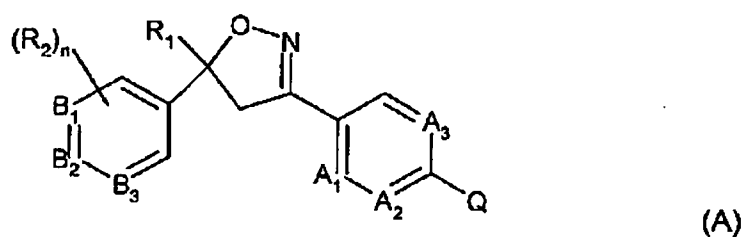
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎異噁唑啉、其 N-氧化物及鹽，其製造方法，其用於控制非人類動物、尤其產畜及家畜上之外寄生物、尤其昆蟲及壁虱之用途，及此外含有一或多種此等化合物之殺有害生物組成物。

【先前技術】

PCT 專利公開案 WO 2007/075459 揭示作為植物殺昆蟲劑之式 (A) 之異噁唑啉衍生物，

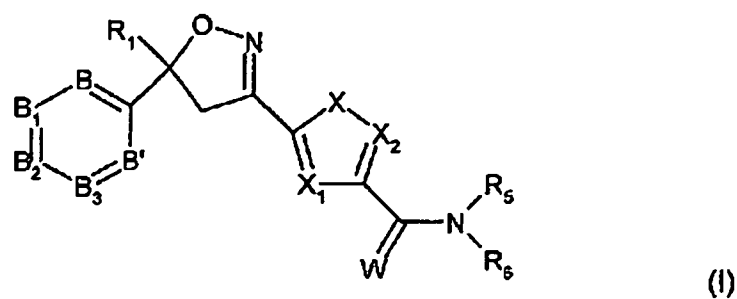


其中 A_1 、 A_2 及 B_1 - B_3 各為 $C(R_3)$ ， A_3 為 N， R_1 為鹵烷基且 Q 為雜環基。

該等化合物主要用於控制農藝環境中之無脊椎有害生物。許多市售產品可用於此等目的，但仍舊需要更有效、更低成本、更低毒性、環境上更安全或具有不同作用模式之新穎化合物。現已驚訝地發現，具有經修飾之雜環側鏈的新穎衍生物在控制有害生物方面具有優良性質。

【發明內容】

本發明係有關一種下式化合物，



包括其所有幾何及立體異構體、N-氧化物及鹽，及含有其之組成物，及其用於控制寄生物之用途，其中

X 為 $S(O)_m$ 、O 或 NR_4 且 X_1 及 X_2 各彼此獨立地為 CR_3 或 N，

m 為 0 至 2 之整數；

B 及 B' 各獨立地為基團 CR_2' ；

B_1 、 B_2 及 B_3 各獨立地選自由 CR_2' 及 N 組成之群；

R_2' 為 H 或 R_2 ；

各 R_2 彼此獨立地為鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 鹵烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺基、 C_1 - C_6 鹵烷基亞磺基、 C_1 - C_6 烷基磺基、 C_1 - C_6 鹵烷基磺基、N-單- C_1 - C_6 烷基胺基或 N,N-二- C_1 - C_6 烷基胺基、 C_1 - C_6 烷氧羰基、氰基 ($-CN$) 或硝基 ($-NO_2$)；

R_1 為鹵素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 鹵烷氧基；

各 R_3 獨立地為 H、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 鹵環烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 鹵烷硫基、 C_1 - C_6 烷基-亞磺

鹽基、 C_1-C_6 鹵烷基亞磺鹽基、 C_1-C_6 烷基磺鹽基、 C_1-C_6 鹵烷基磺鹽基、胺基、 N -單- C_1-C_6 烷基胺基或 N,N -二- C_1-C_6 烷基胺基、 C_1-C_6 烷氧羰基、氰基、硝基、或未經取代或經鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、羥基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷氧基、胺基、氰基或硝基取代之苯基、吡啶基或嘧啶基；

R_4 為 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基、 C_4-C_7 烷基環烷基、 C_4-C_7 環烷基烷基、 C_2-C_8 烷氧基烷基、 C_1-C_6 烷基羰基或 C_1-C_6 烷氧羰基；

R_5 及 R_6 各彼此獨立地為 H 、氰基、羥基、硝基、胺基、胺基羰基、基團 $-N=CR_7R_8$ 或磺鹽胺基；或為 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基、 C_4-C_7 烷基環烷基、 C_4-C_7 環烷基烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 N -單- C_1-C_6 烷基胺基或 N,N -二- C_1-C_6 烷基胺基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基亞磺鹽基、 C_1-C_6 烷基磺鹽基、 C_1-C_6 烷氧基-羰基、 C_2-C_6 烷鹽基、 C_1-C_6 烷基羰基胺基、 N -單- C_1-C_6 烷基胺基-羰基或 N,N -二- C_1-C_6 烷基胺基-羰基、或 N -單- C_1-C_4 烷基磺鹽胺基或 N,N -二- C_1-C_4 烷基磺鹽胺基，其各未經取代或在烷基、烯基或炔基部分中經鹵素、羥基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 鹵烷硫基、 C_1-C_6 烷基亞磺鹽基、 C_1-C_6 烷基磺鹽基、氰基、硝基、胺基、 N -單- C_1-C_6 烷基胺基或 N,N -二- C_1-C_6 烷基胺基、 C_3-C_6 環烷基胺基、 $COOH$ 、 C_1-C_6 烷氧羰基、 C_2-C_6 烷鹽基、 C_1-C_6 烷基羰基胺基、磺鹽胺基、 N -單- C_1-C_4 烷基磺鹽胺基或 N,N -二- C_1-C_4 烷基磺鹽胺基、

基團 $-C(W')NR_7R_8$ 或基團 Q' 取代；或為基團 Q ；

或 R_5 與 R_6 一起為基團 $=C-NR_7R_8$ 或 $=C-NR_7(OR_8)$ ；或

R_5 及 R_6 連同其所連接之 N 原子一起形成 3 至 7 員環，其視情況含有另一選自由 N 、 S 及 O 組成之群的雜原子，且該環進一步未經取代或經 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、羥基、鹵素、氰基或硝基單取代或多取代；

Q 及 Q' 各獨立地為 4、5 或 6 員雜環，或 C_6 - C_{10} 碳環系統，或 8、9 或 10 員稠合雜雙環系統，其各為芳族或不為芳族，且其各未經取代或經鹵素、羥基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、氰基、硝基、胺基、 N -單- C_1 - C_6 烷基胺基或 N,N -二- C_1 - C_6 烷基胺基、 C_3 - C_6 環烷基胺基、 $COOH$ 、 C_1 - C_6 烷氧羰基、 C_2 - C_6 烷醯基、 C_1 - C_6 烷基羰基-胺基、胺基羰基、 N -單- C_1 - C_6 烷基胺基羰基或 N,N -二- C_1 - C_6 烷基胺基羰基、磺醯胺基、 N -單- C_1 - C_4 烷基磺醯胺基或 N,N -二- C_1 - C_4 烷基磺醯胺基、基團 $-C(W')NR_7R_8$ 或基團 Q'' 單取代或多取代；

Q'' 為 4、5 或 6 員雜環或 C_6 - C_{10} 碳環系統，其各為芳族或不為芳族，且其各未經取代或經鹵素、羥基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、氰基、硝基、胺基、 N -單- C_1 - C_6 烷基胺基或 N,N -二- C_1 - C_6 烷基胺基、 C_3 - C_6 環烷基胺基、

COOH、 C_1 - C_6 烷氧羰基、 C_2 - C_6 烷酯基、 C_1 - C_6 烷基羰基-胺基、磺醯胺基、N-單- C_1 - C_4 烷基磺醯胺基或 N,N-二- C_1 - C_4 烷基磺醯胺基、或基團 $-C(W')NR_7R_8$ 單取代或多取代；

R_7 及 R_8 彼此獨立地為 H、氰基、羥基、胺基、胺基羰基、磺醯胺基或硝基；或為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_4 - C_7 烷基環烷基或 C_4 - C_7 環烷基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、N-單- C_1 - C_6 烷基胺基或 N,N-二- C_1 - C_6 烷基胺基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 烷氧羰基、 C_2 - C_6 烷酯基、 C_1 - C_6 烷基羰基胺基、N-單- C_1 - C_6 烷基胺基羰基或 N,N-二- C_1 - C_6 烷基胺基羰基、或 N-單- C_1 - C_4 烷基磺醯胺基或 N,N-二- C_1 - C_4 烷基磺醯胺基，其可各未經取代或在烷基、烯基或炔基部分中經鹵素、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 鹵烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、氰基、硝基、胺基、N-單- C_1 - C_6 烷基胺基或 N,N-二- C_1 - C_6 烷基胺基、 C_3 - C_6 環烷基胺基、COOH、 C_1 - C_6 烷氧羰基、 C_2 - C_6 烷酯基、 C_1 - C_6 烷基羰基胺基、胺基羰基、N-單- C_1 - C_6 烷基胺基羰基或 N,N-二- C_1 - C_6 烷基胺基羰基、磺醯胺基、N-單- C_1 - C_4 烷基磺醯胺基或 N,N-二- C_1 - C_4 烷基磺醯胺基、或基團 Q'' 取代；

且 W 及 W' 各彼此獨立地為 O 或 S。

本發明亦提供一種組成物，其包含式 (I) 化合物、其 N-氧化物或鹽及至少一種選自由界面活性劑、固體稀釋劑及液體稀釋劑組成之群的其他組分。

在一個具體實例中，本發明亦提供一種用於控制寄生

物、尤其外寄生物之組成物，其包含生物有效量之式 (I) 化合物、其 N-氧化物或鹽及至少一種選自由界面活性劑、固體稀釋劑及液體稀釋劑組成之群的其他組分，該組成物視情況進一步包含生物有效量之至少一種其他生物活性化合物或藥劑。

本發明進一步提供呈餌料組成物形式之上述組成物，其中該固體稀釋劑及/或該液體稀釋劑包含一或多種食物物質，該組成物視情況包含引誘劑及/或保濕劑。

本發明進一步提供一種用於控制寄生物、尤其外寄生物之誘捕裝置，其包含該餌料組成物及適合於接收該餌料組成物之套殼，其中該套殼具有至少一個開口，該開口具有允許寄生物穿過該開口之尺寸，因此無脊椎有害生物可自套殼外部之位置接近該餌料組成物，且其中該套殼進一步適合於置於具有寄生物有害生物之潛在或已知活動性的所在地或附近。

本發明亦提供一種用於控制寄生物之方法，其包含使該等寄生物或其環境與生物有效量之式 (I) 化合物、其 N-氧化物或鹽（例如本文所述之組成物）接觸。本發明亦關於該方法，其中該等寄生物或其環境與組成物接觸，該組成物包含生物有效量之式 (I) 化合物、其 N-氧化物或鹽及至少一種選自由界面活性劑、固體稀釋劑及液體稀釋劑組成之群的其他組分，該組成物視情況進一步包含生物有效量之至少一種其他生物活性化合物或藥劑。

本發明亦提供一種用於保護動物以抵抗寄生有害生物

之組成物，其包含殺寄生物有效量之式 (I) 化合物、其 N-氧化物或鹽及至少一種載劑。本發明進一步提供呈用於經口投藥形式之上述組成物。本發明亦提供一種用於保護動物以抵抗寄生有害生物之方法，其包含向該動物投予殺寄生物有效量之式 (I) 化合物、其 N-氧化物或鹽。

【實施方式】

在上文敘述中，單獨使用或在諸如「烷硫基(alkylthio)」或「鹵烷基(haloalkyl)」之複合詞中使用的術語「烷基(alkyl)」包括直鏈或分支鏈烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基或不同的丁基、戊基或己基異構體。

基團(alk)表示例如直鏈或分支鏈 C_1 - C_6 伸烷基，例如亞甲基、1,1-或 1,2-伸乙基或直鏈或分支鏈伸丙基、伸丁基、伸戊基或伸己基。(alk)較佳為直鏈或分支鏈 C_1 - C_4 伸烷基，更佳為 C_1 - C_2 伸烷基，最佳為亞甲基或 1,2-伸乙基，尤其為亞甲基。

「烯基(alkenyl)」包括直鏈或分支鏈烯烴，諸如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基及不同之丁烯基、戊烯基及己烯基異構體。「烯基」亦包括多烯，諸如 1,2-丙二烯基及 2,4-己二烯基。

「炔基(alkynyl)」包括直鏈或分支鏈炔烴，諸如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基及不同之丁炔基、戊炔基及己炔基異構體。「炔基」亦可包括包含多個參鍵之部分，諸如 2,5-己二炔基。

「烷氧基(alkoxy)」包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧

基、異丙氧基及不同之丁氧基、戊氧基及己氧基異構體。「烷基硫基 (alkylthio)」包括分支鏈或直鏈烷基硫基部分，諸如甲基硫基、乙硫基及不同之丙硫基、丁硫基、戊硫基及己硫基異構體。

「烷基亞磺醯基 (alkylsulfinyl)」包括烷基亞磺醯基之兩種對映異構體。「烷基亞磺醯基」之實例包括 $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})-$ 及不同之丁基亞磺醯基、戊基亞磺醯基及己基亞磺醯基異構體。

「烷基磺醯基 (alkylsulfonyl)」之實例包括 $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})_2-$ 及不同之丁基磺醯基、戊基磺醯基及己基磺醯基異構體。

「N-烷基胺基 (N-alkylamino)」、「N,N-二-烷基胺基 (N,N-di-alkylamino)」及其類似基團類似於上述實例加以定義。

「環烷基 (cycloalkyl)」包括例如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。術語「烷基環烷基 (alkylcycloalkyl)」表示環烷基部分上之烷基取代且包括例如乙基環丙基、異丙基環丁基、3-甲基環戊基及 4-甲基環己基。術語「環烷基烷基 (cycloalkylalkyl)」表示烷基部分上之環烷基取代。「環烷基烷基」之實例包括環丙基甲基、環戊基乙基及鍵結於直鏈或分支鏈烷基之其他環烷基部分。

單獨或在諸如「鹵烷基 (haloalkyl)」之複合詞中的術語「鹵素 (halogen)」包括氟、氯、溴或碘。此外，當在諸如「鹵烷基」之複合詞中使用時，該烷基可部分或完全經

可相同或不同之鹵素原子取代。「鹵烷基」之實例包括 $\text{F}_3\text{C}-$ 、 ClCH_2- 、 CF_3CH_2- 及 CF_3CCl_2- 。術語「鹵環烷基 (halocycloalkyl)」、「鹵烷氧基 (haloalkoxy)」、「鹵烷硫基 (haloalkylthio)」及其類似基團類似於術語「鹵烷基」加以定義。「鹵烷氧基」之實例包括 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 及 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}-$ 。「鹵烷硫基」之實例包括 $\text{CCl}_3\text{S}-$ 、 $\text{CF}_3\text{S}-$ 、 $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{S}-$ 及 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ 。「鹵烷基亞磺基」之實例包括 $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{CCl}_3\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ 及 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(\text{O})-$ 。「鹵烷基磺基」之實例包括 $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $\text{CCl}_3\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ 及 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(\text{O})_2-$ 。

「烷基羰基 (alkylcarbonyl)」表示鍵結於 $\text{C}(=\text{O})$ 部分之直鏈或分支鏈烷基部分。「烷基羰基」之實例包括 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 及 $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})-$ 。「烷氧羰基 (alkoxycarbonyl)」之實例包括 $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})-$ 及不同之丁氧羰基或戊氧羰基異構體，例如第三丁氧羰基 (Boc)。

在取代基中碳原子之總數由「 C_i-C_j 」字首指示，其中 i 及 j 為整數。舉例而言， C_1-C_4 烷基磺基表示甲基磺基至丁基磺基； C_2 烷氧基烷基表示 CH_3OCH_2 ； C_3 烷氧基烷基表示例如 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)$ 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 或 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ；且 C_4 烷氧基烷基表示含有總共四個碳原子之經烷氧基取代之烷基的各種異構體，實例包括 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 及 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 。

當化合物經帶有下列之取代基取代，該下標指示該等取代基之數目可超過 1 時，該等取代基（當其超過 1 個）獨立地選自所定義之取代基之群，例如 $(R_2)_n$ ， n 為 1 或 2。「芳族 (aromatic)」指示各環原子基本上在同一平面內且具有垂直於環平面之 ap 軌域，且其中 $(4n + 2)$ 個 π 電子（其中 n 為正整數）與該環結合以符合休克耳定則 (Hückel's rule)。

術語「雜環 (heterocyclic ring/heterocycle)」表示形成環主鏈之至少一個原子不為碳（例如氮、氧或硫）之環。典型地，雜環含有不超過 4 個氮、不超過 2 個氧及不超過 2 個硫。除非另有指示，否則雜環可為飽和、部分不飽和或完全不飽和環。當完全不飽和雜環滿足休克耳定則時，則該環亦稱為「雜芳環」、「芳族雜環」。除非另有指示，否則雜環及環系統可經由任何可用的碳或氮藉由置換該碳或氮上之氫來連接。

R_1 較佳為 C_1 - C_4 鹵烷基或 C_1 - C_4 鹵烷氧基，更佳為 C_1 - C_3 鹵烷基，甚至更佳為經 F 取代之 C_1 - C_2 烷基，尤其為 CF_3 。

各 R_2 彼此獨立地較佳為鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基或氰基，更佳為鹵素、 CF_3 、 OCF_3 或氰基，尤其為鹵素，例如氯或氟，尤其為氯。

B 及 B' 各獨立地較佳為基團 CH 或 CR_2 ，其中 R_2 為鹵素，尤其各為基團 CH 。

B_1 、 B_2 及 B_3 各彼此獨立地較佳為基團 CR_2' ，其中 R_2' 為 H 或 R_2 ，且對於 R_2 而言，上文給出之含義及偏好適用。一個較佳具體實例係關於一種式 (I) 化合物，其中基團 B_1 、

B_2 及 B_3 中之一者為 CH 且另外兩者各獨立地為基團 CR_2 ，其中 R_2 為鹵素，例如氯或氟，尤其為氯；在此具體實例中，尤其較佳地， B_2 為 CH 且 B_1 及 B_3 各獨立地為 CCl 或 CF 。另一較佳具體實例係關於一種式 (I) 化合物，其中所有三個基團 B_1 、 B_2 及 B_3 均獨立地為基團 CR_2 ，其中 R_2 為鹵素，例如氯或氟，尤其為氯。

各 R_3 彼此獨立地較佳為 H 、鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、 N -單- C_1 - C_6 烷基胺基或 N,N -二- C_1 - C_6 烷基胺基、氰基或硝基，更佳為 H 、鹵素、羥基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、環丙基或 C_1 - C_2 烷氧基，甚至更佳為 H 、羥基、 C_1 - C_2 烷基或 C_1 - C_2 烷氧基，最佳為 H 或 C_1 - C_2 烷基，例如 H 或甲基，尤其為甲基。

R_4 較佳為 H 、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷基羰基，更佳為 H 、 C_1 - C_2 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_2 烷基或 C_1 - C_2 烷基羰基，尤其為 H 、 C_1 - C_2 烷基、乙烯基、乙炔基、環丙基、 C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_2 烷基、乙醯基或丙醯基。

變數 m 為例如 0、1 或 2，尤其為 0。

變數 X 較佳為 S 或 O ，例如 S ，尤其為 O 。

X_1 或 X_2 各彼此獨立地較佳為基團 CR_3 ，其中對於 R_3 而言，上文給出之含義及偏好適用。 X_1 最佳為基團 CH 。 X_2 最佳為基團 $C(CH_3)$ 。

較佳地，X 為 S 或 O，且 X_1 及 X_2 各獨立地為基團 CR_3 ，其中對於 R_3 而言，以上給出之含義及偏好適用。更佳地，X 為 S 或 O， X_1 為 CH，且 X_2 為 CR_3 ，其中對於 R_3 而言，上文給出之含義及偏好適用。詳言之，X 為 O， X_1 為 CH 且 X_2 為 $C(CH_3)$ 。

W 及 W' 各彼此獨立地較佳為 O。

R_5 較佳為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烷酯基羰基或 C_2 - C_6 烷氧羰基，更佳為 H、 C_1 - C_2 烷基、 C_2 - C_4 烷酯基羰基或 C_2 - C_4 烷氧羰基，尤其為 H。

R_7 及 R_8 各彼此獨立地較佳為 H； C_2 - C_4 烯基； C_2 - C_4 炔基； C_3 - C_6 環烷基；或 C_1 - C_6 烷基，其未經取代或經鹵素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、氰基、硝基、胺基、N-單- C_1 - C_4 烷基胺基或 N,N-二- C_1 - C_4 烷基胺基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、或各經鹵素、氰基、 C_1 - C_2 烷基或 C_1 - C_2 鹵烷基單取代或雙取代之吡啶基、嘧啶基或噻唑基取代。 R_7 及 R_8 各彼此獨立地尤其較佳為 H； C_1 - C_6 烷基，其未經取代或經鹵素、 C_1 - C_2 烷氧基、氰基、硝基、胺基、N-單- C_1 - C_2 烷基胺基或 N,N-二- C_1 - C_2 烷基胺基、吡啶基、嘧啶基或噻唑基取代； C_2 - C_4 烯基； C_2 - C_4 炔基；或 C_3 - C_6 環烷基。

R_7 最佳為 H 或 C_1 - C_4 烷基，尤其為 H、甲基或乙基。

R_8 最佳為 C_1 - C_4 烷基，其未經取代或經鹵素、氰基或吡啶基取代，或為 C_2 - C_4 炔基或 C_3 - C_4 環烷基。 R_8 之尤其較佳含義為環丙基、 C_2 - C_4 炔基或 C_1 - C_4 烷基，其未經取代或經鹵素或氰基取代，尤其為環丙基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷

基、 C_1-C_2 氰基烷基或丙炔基。

根據本發明之一個具體實例， Q 及 Q' 各可為 C_6-C_{10} 碳環系統，例如苯基、萘基、四氫萘基、二氫茚基、茚基、八氫茚基 (hydrindanyl) 或八氫并環戊二烯 (octahydropentalen)，尤其為苯基，其各未經取代或經一或多個選自如上文所提及之取代基之群的相同或不同取代基取代。作為碳環基團之 Q 及 Q' 各較佳為苯基，其經 1 至 4 個、較佳 1 至 3 個、尤其 1 或 2 個選自由以下組成之群的相同或不同取代基取代：鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 鹵烷氧基、 C_1-C_4 烷基硫基、 C_1-C_4 鹵烷基硫基、 C_1-C_4 烷基亞磺基、 C_1-C_4 鹵烷基亞磺基、 C_1-C_4 烷基磺基、 C_1-C_4 鹵烷基磺基、氰基、硝基、 C_1-C_4 烷氧羰基、磺醯胺基、 C_2-C_3 烷醯基、及未經取代或經鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 鹵烷氧基、氰基或硝基取代之苯基、苯甲基、苯甲醯基及苯氧基。作為碳環基團之 Q 及 Q' 各更佳為苯基，其經 1 至 3 個、尤其 1 或 2 個選自由以下組成之群的相同或不同取代基取代：鹵素、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 鹵烷氧基、 C_1-C_2 鹵烷基硫基、氰基、硝基、及未經取代或經鹵素、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 鹵烷氧基、氰基或硝基取代之苯基及苯氧基。

根據本發明之另一具體實例， Q 及 Q' 各為 4、5 或 6 員雜環，其可為飽和的或較佳為不飽和的，且其未經取代或經一或多個選自如前文所定義之取代基之群的取代基取

代。

雜環 Q 及 Q' 之較佳取代基為例如 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、C₁-C₄ 烷硫基、C₁-C₄ 烷基亞磺醯基、C₁-C₄ 烷基-磺醯基、氰基、硝基、C₁-C₄ 烷氧羰基、磺醯胺基、N-單-C₁-C₄ 烷基胺基或 N,N-二-C₁-C₄ 烷基胺基、C₂-C₃ 烷醯基及未經取代。雜環 Q 及 Q' 之甚至更佳取代基各選自由以下組成之群：鹵素、C₁-C₂ 烷基、C₁-C₂ 鹵烷基、C₁-C₂ 烷氧基、C₁-C₂ 鹵烷氧基、氰基、硝基及 C₁-C₄ 烷氧羰基，尤其為 C₁-C₂ 烷基、C₁-C₂ 鹵烷基及 C₁-C₄ 烷氧羰基。

適合之雜環 Q 及 Q' 為例如具有 1 至 4 個、較佳 1 至 3 個選自由 N、O 及 S 組成之群的相同或不同雜原子之 5 或 6 員雜芳環，其進一步未經取代或經一或多個如前文對於 Q 及 Q' 所定義之取代基取代，包括由此給出之偏好。雜環基 Q 及 Q' 各獨立地較佳經 0 至 3 個、尤其 0、1 或 2 個來自如前文對於 Q 及 Q' 所定義之群的取代基取代。

5 或 6 員不飽和芳族雜環基團 Q 及 Q' 之實例為噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基及三嗪基，其各未經取代或如前文所提及經取代，包括偏好。

較佳不飽和芳族雜環基團 Q 及 Q' 為 1-吡咯基、2-吡咯基或 3-吡咯基、1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基或 5-咪唑基、1-吡唑基或 4-吡唑基、2-噻唑基、4-噻唑基或 5-噻唑基、

1,2,4-三唑-3-基或 1,2,4-三唑-4-基、1,2,3-三唑-1-基或 1,2,3-三唑-2-基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基或 4-嘧啶基或 5-嘧啶基，各未經取代或經鹵素、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 鹵烷氧基、氰基、硝基及 C_1-C_4 烷氧羰基取代。

尤其較佳之芳族雜環基團 Q 及 Q' 為 2-噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基或 4-嘧啶基或 5-嘧啶基，各未經取代或經 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基及 C_1-C_4 烷氧羰基取代。

另一群適合之雜環基 Q 及 Q' 包含例如具有 1 至 4 個、較佳 1 至 3 個選自由 N、O 及 S 組成之群的相同或不同雜原子之 4、5 或 6 員雜脂族基，其進一步未經取代或經一或多個如前文對於 Q 及 Q' 所定義之取代基取代，包括由此給出之偏好。

雜脂族環 Q 及 Q' 之實例包括噻咁基、四氫呋喃基、四氫-噻吩基、吡咯啶基、1,3-二氧戊環基 (1,3-dioxolanyl)、1,2-噁唑啶基或 1,3-噁唑啶基、四氫哌喃基、哌啶基、四氫硫代哌喃基、嗎啉基、1,3-二噁基 (1,3-dioxanyl) 或 1,4-二噁基，其可如前文對於 Q 及 Q' 所提及經取代，包括偏好。

較佳雜脂族環基團 Q 及 Q' 為噻咁基或四氫呋喃基，其未經取代或經鹵素、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 鹵烷氧基、氰基、硝基或 C_1-C_4 烷氧羰基取代。

尤其較佳之雜脂族環基團 Q 及 Q' 為噻咁-3-基、四氫呋喃-2-基及四氫呋喃-3-基。

根據本發明之一較佳具體實例，Q 及 Q' 各為 1-吡咯基、

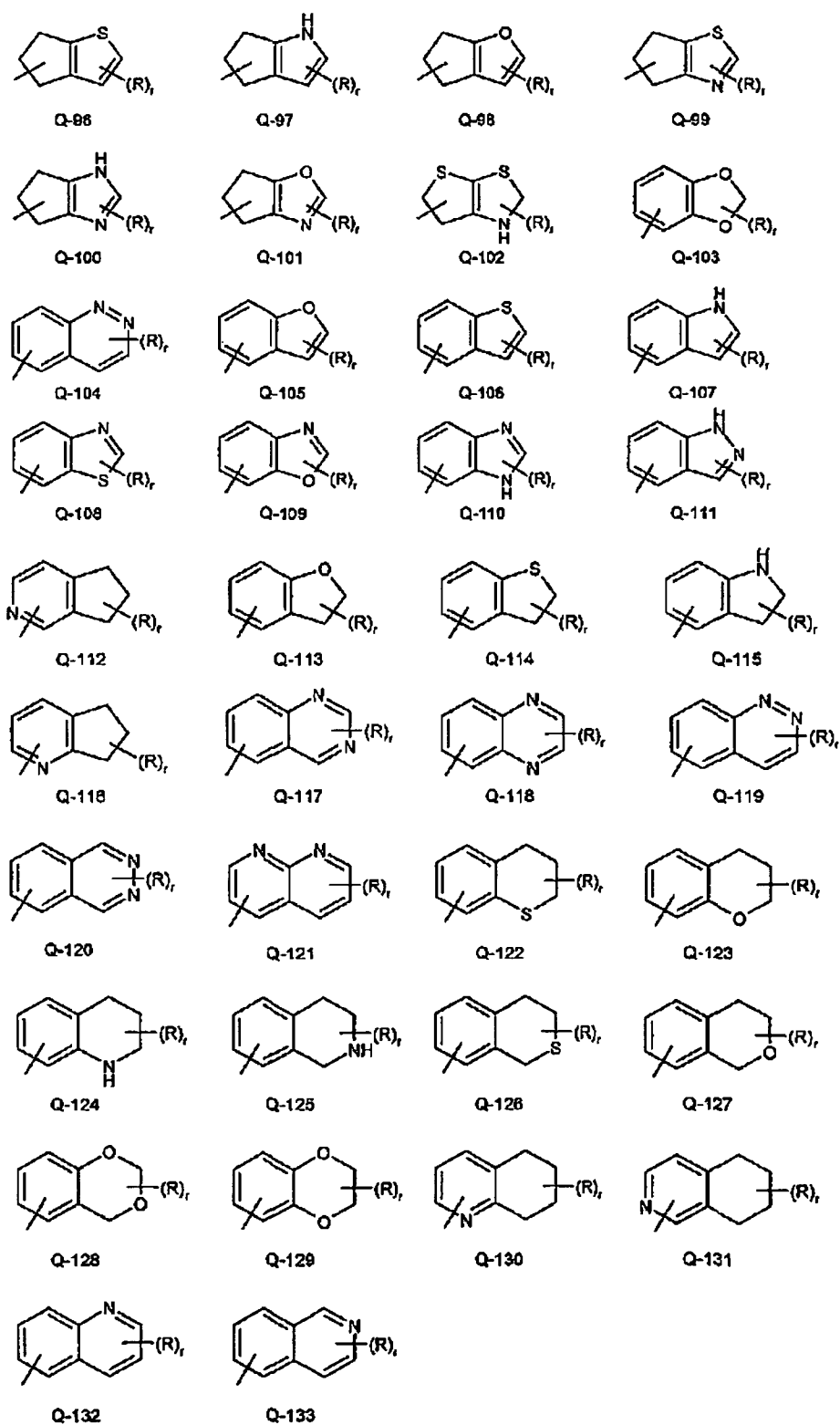
2-吡咯基或 3-吡咯基、1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基或 5-咪唑基、1-吡唑基或 4-吡唑基、2-噻唑基、4-噻唑基或 5-噻唑基、1,2,4-三唑-3-基或 1,2,4-三唑-4-基、1,2,3-三吡啶-1-基或 1,2,3-三吡啶-2-基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基、4-嘧啶基或 5-嘧啶基、噻呋基或四氫呋喃基，其各未經取代或經鹵素、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 鹵烷氧基、氰基、硝基或 C_1 - C_4 烷氧羰基取代。

尤其較佳之基團 Q 及 Q' 為 2-噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基、4-嘧啶基或 5-嘧啶基、噻呋-3-基、四氫呋喃-2-基或四氫呋喃-3-基，其各未經取代或經 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 鹵烷基及 C_1 - C_4 烷氧羰基取代。

適合之稠合雜雙環系統包含例如具有 1 至 4 個、較佳 1 至 3 個選自由 N、O 及 S 組成之群的相同或不同雜原子之 5 或 6 員雜環，輪狀環與其連接；另外，該稠合雙環系統進一步未經取代或經一或多個如前文對於 Q 所定義之取代基取代，包括給出之偏好。彼等環可為飽和環或不飽和環。

稠合雜雙環系統 Q 及 Q' 之實例在以下陳列 3 中說明。

陳列 3



其中 R 為如前文對於 Q 及 Q' 所定義之任何取代基，包括給出之偏好，且 r 為 0 至 4 之整數，其受各 Q 基團上之可用位置的數目限制。另外，當 (R)_r 與 Q 基團之間的連接

點以浮點說明時， $(R)_r$ 可連接於 Q 基團之任何可用的碳原子或氮原子。

Q''獨立地具有 Q'作為雜環或 C_6-C_{10} 碳環系統之含義，除了 Q''不經另一基團 Q''取代，包括上文給出之偏好。

R_6 較佳為 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基、 C_4-C_7 烷基環烷基或 C_4-C_7 環烷基烷基，其各未經取代或在烷基、烯基或炔基部分中經鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 鹵烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 鹵烷硫基、氰基、胺基、N-單- C_1-C_4 烷基胺基或 N,N-二- C_1-C_4 烷基胺基、 $COOH$ 、 C_1-C_4 烷氧羰基、N- C_1-C_4 烷基羰基胺基、磺醯胺基、N-單- C_1-C_4 烷基磺醯胺基或 N,N-二- C_1-C_4 烷基磺醯胺基、基團 $-C(O)NR_7R_8$ 或基團 Q'取代；或為基團 Q；

或 R_6 連同 R_5 一起為基團 $=C-NR_7R_8$ 或 $=C-NR_7(OR_8)$ ；其中 R_7 為 H 或 C_1-C_4 烷基； R_8 為 H； C_2-C_4 烯基； C_2-C_4 炔基； C_3-C_6 環烷基；或 C_1-C_6 烷基，其未經取代或經鹵素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基、氰基、硝基、胺基、N-單- C_1-C_4 烷基胺基或 N,N-二- C_1-C_4 烷基胺基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、或各經鹵素、氰基、 C_1-C_2 烷基或 C_1-C_2 鹵烷基單取代或雙取代之吡啶基、嘧啶基或噻唑基取代；且 Q 及 Q'各為噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基及三嗪基、噻唑基或四氫呋喃基，其各未經取代或經鹵素、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 鹵烷氧基、氰基、硝基或 C_1-C_4

烷氧羰基取代。

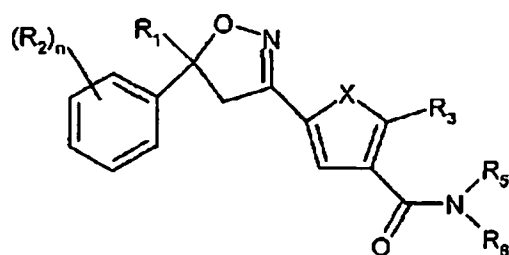
R_6 甚至更佳為 C_1-C_4 烷基，其未經取代或在烷基部分中經鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 鹵烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 鹵烷硫基、氰基、 $COOH$ 、 C_1-C_4 烷氧羰基、基團 $-C(O)NR_7R_8$ 或基團 Q' 取代；或為基團 Q ；或 R_6 連同 R_5 一起為基團 $=C-NR_7R_8$ 或 $=C-NR_7(OR_8)$ ，其中 R_7 為 H 或 C_1-C_2 烷基； R_8 為 C_2-C_4 烯基； C_2-C_4 炔基； C_3-C_6 環烷基；或 C_1-C_4 烷基，其未經取代或經鹵素、氰基或吡啶基取代；且 Q 及 Q' 各為 1-吡咯基、2-吡咯基或 3-吡咯基、1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基或 5-咪唑基、1-吡唑基或 4-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基或 5-噁唑基、1,2,4-三唑-3-基或 1,2,4-三唑-4-基、1,2,3-三吡啶-1-基或 1,2,3-三吡啶-2-基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基、4-嘧啶基或 5-嘧啶基、噁唑基或四氫呋喃基，其各未經取代或經鹵素、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 鹵烷氧基、氰基、硝基或 C_1-C_4 烷氧羰基取代。

R_6 最佳為 C_1-C_4 烷基，其未經取代或在烷基部分中經鹵素、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基、氰基、 $COOH$ 、 C_1-C_2 烷氧羰基、基團 $-C(O)NR_7R_8$ 或基團 Q' 取代；或為基團 Q ；或 R_6 連同 R_5 一起為基團 $=C-N(C_1-C_2-烷基)_2$ 或 $=C-NH(OC_1-C_2-烷基)$ ，其中 R_7 為 H ， R_8 為 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_4 環烷基或 C_1-C_4 烷基，其未經取代或經鹵素或氰基取代，且 Q 及 Q' 各為 2-噁唑基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基、4-嘧啶基或 5-嘧啶基、3-噁唑基或 2-四氫呋喃基或 3-四氫呋喃基，其各未經取代或經 C_1-C_2 烷基或 C_1-C_2 鹵烷基取代。

本發明之一較佳具體實例係關於一種上述式 (I) 化合物，其中 B 及 B' 各為 CH，B₁ 及 B₃ 各獨立地為 CCl 或 CF，B₂ 為 CH、CCl 或 CF，R₁ 為 CF₃，X 為 O 或 S，尤其為 O，X₁ 為 CH，X₂ 為 C(CH₃)，且對於 R₅ 及 R₆ 每一者而言，上文給出之含義及偏好適用。

本發明之另一較佳具體實例係關於一種上述式 (I) 化合物，其中 B 及 B' 各為 CH，B₁ 及 B₃ 各獨立地為 CCl 或 CF，B₂ 為 CH、CCl 或 CF，R₁ 為 CF₃，X 為 O，X₁ 為 CH，X₂ 為 C(CH₃)，R₅ 為 H，且 R₆ 為 C₁-C₄ 烷基，其未經取代或在烷基部分中經鹵素、C₁-C₂ 烷氧基、C₁-C₂ 烷硫基、氰基、COOH、C₁-C₂ 烷氧羰基、基團 -C(O)NR₇R₈ 或基團 Q' 取代；或為基團 Q；或 R₆ 連同 R₅ 一起為基團 =C-N(C₁-C₂ 烷基)₂ 或 =C-NH(OC₁-C₂ 烷基)，其中 R₇ 為 H，R₈ 為 C₂-C₄ 炔基、C₃-C₄ 環烷基或 C₁-C₄ 烷基，其未經取代或經鹵素或氰基取代，且 Q 及 Q' 各為 2-噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基、4-嘧啶基或 5-嘧啶基、3-噻呋基或 2-四氫呋喃基或 3-四氫呋喃基，其各未經取代或經 C₁-C₂ 烷基或 C₁-C₂ 鹵烷基取代。

根據本發明之另一較佳具體實例，提供一種下式化合物，



(Ia)

包括其所有幾何及立體異構體、N-氧化物及鹽，其中對於 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 及 X 每一者而言，上文給出之含義及偏好適用，且 n 為 0 至 4、較佳 1 至 3、尤其為 2 或 3 之整數。

詳言之， n 為 1 至 3 之整數； R_1 為 C_1 - C_3 鹵烷基；各 R_2 獨立地選自由鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基及氰基組成之群； X 為 S 或 O； R_3 為 H 或 C_1 - C_2 烷基； R_5 為 H 或 C_1 - C_2 烷基； R_6 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_4 - C_7 烷基環烷基或 C_4 - C_7 環烷基烷基，其各未經取代或在烷基、烯基或炔基部分中經鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 鹵烷硫基、氰基、胺基、N-單- C_1 - C_4 烷基胺基或 N,N-二- C_1 - C_4 烷基胺基、COOH、 C_1 - C_4 烷氧羰基、N- C_1 - C_4 烷基羰基胺基、磺醯胺基、N-單- C_1 - C_4 烷基磺醯胺基或 N,N-二- C_1 - C_4 烷基磺醯胺基、基團 $-C(O)NR_7R_8$ 或基團 Q' 取代；或 R_6 為基團 Q ；或 R_6 連同 R_5 一起為基團 $=C-NR_7R_8$ 或 $=C-NR_7(OR_8)$ ； R_7 為 H 或 C_1 - C_4 烷基； R_8 為 H； C_2 - C_4 烯基； C_2 - C_4 炔基； C_3 - C_6 環烷基；或 C_1 - C_6 烷基，其未經取代或經鹵素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、氰基、硝基、胺基、N-單- C_1 - C_4 烷基胺基或 N,N-二- C_1 - C_4 烷基胺基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、或各經鹵素、氰基、 C_1 - C_2 烷基或 C_1 - C_2 鹵烷基單取代或雙取代之吡啶基、嘧啶基或噻唑基取代；且 Q 及 Q' 各為噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、

吡唑基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、
 嗒咭基、嘧啶基、吡咭基及三咭基、噻咭基或四氫呋喃基，
 其各未經取代或經鹵素、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、 C_1-C_2
 烷氧基、 C_1-C_2 鹵烷氧基、氰基、硝基或 C_1-C_4 烷氧羰基取
 代。

本發明之一尤其較佳具體實例係關於一種上述式 (Ia)
 化合物，其中 n 為整數 2 或 3； R_1 為 CF_3 ；各 R_2 獨立地為
 鹵素； X 為 S 或 O； R_3 為 H 或 C_1-C_2 烷基； R_5 為 H；且 R_6
 為 C_1-C_4 烷基，其未經取代或在烷基部分中經鹵素、羥基、
 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 鹵烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 鹵烷
 硫基、氰基、 $COOH$ 、 C_1-C_4 烷氧羰基、基團 $-C(O)NR_7R_8$ 或
 基團 Q' 取代；或 R_6 為基團 Q ；或 R_6 連同 R_5 一起為基團
 $=C-NR_7R_8$ 或 $=C-NR_7(OR_8)$ ； R_7 為 H 或 C_1-C_2 烷基； R_8 為 C_2-C_4
 烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_6 環烷基或 C_1-C_4 烷基，其未經取代
 或經鹵素、氰基或吡啶基取代；且 Q 及 Q' 各為 1-吡咯基、
 2-吡咯基或 3-吡咯基、1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基或 5-
 咪唑基、1-吡唑基或 4-吡唑基、2-噻唑基、4-噻唑基或 5-
 噻唑基、1,2,4-三唑-3-基或 1,2,4-三唑-4-基、1,2,3-三咭-1-
 基或 1,2,3-三咭-2-基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基、4-
 嘧啶基或 5-嘧啶基、噻咭基或四氫呋喃基，其各未經取代
 或經鹵素、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2
 鹵烷氧基、氰基、硝基或 C_1-C_4 烷氧羰基取代。

本發明之另一尤其較佳具體實例係關於一種上述式
 (Ia) 化合物，其中 n 為整數 2 或 3； R_1 為 CF_3 ；各 R_2 獨立

地為鹵素；X為S或O； R_3 為H或 C_1-C_2 烷基； R_5 為H； R_6 為 C_1-C_4 烷基，其未經取代或在烷基部分中經鹵素、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基、氰基、COOH、 C_1-C_2 烷氧羰基、基團 $-C(O)NR_7R_8$ 或基團Q'取代；或 R_6 為基團Q；或 R_6 連同 R_5 一起為基團 $=C-N(C_1-C_2\text{ 烷基})_2$ 或 $=C-NH(OC_1-C_2\text{ 烷基})$ ； R_7 為H； R_8 為 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_4 環烷基或 C_1-C_4 烷基，其未經取代或經鹵素或氰基取代；且Q及Q'各為2-噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基、4-嘧啶基或5-嘧啶基、3-噻唑基或2-四氫呋喃基或3-四氫呋喃基，其各未經取代或經 C_1-C_2 烷基或 C_1-C_2 鹵烷基取代。

本發明之又一較佳具體實例係關於一種上述式(Ia)化合物，其中n為整數2或3； R_1 為 CF_3 ；各 R_2 獨立地為鹵素；X為O； R_3 為甲基；且對於 R_5 及 R_6 每一者而言，上文給出之含義及偏好適用。本發明之一尤其較佳具體實例係關於一種上述式(Ia)化合物，其中n為整數2或3； R_1 為 CF_3 ；各 R_2 獨立地為鹵素；X為O； R_3 為甲基； R_5 為H； R_6 為 C_1-C_4 烷基，其未經取代或在烷基部分中經鹵素、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基、氰基、COOH、 C_1-C_2 烷氧羰基、基團 $-C(O)NR_7R_8$ 或基團Q'取代；或 R_6 為基團Q；或 R_6 連同 R_5 一起為基團 $=C-N(C_1-C_2\text{ 烷基})_2$ 或 $=C-NH(OC_1-C_2\text{ 烷基})$ ； R_7 為H； R_8 為 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_4 環烷基或 C_1-C_4 烷基，其未經取代或經鹵素或氰基取代；且Q及Q'各為2-噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基、4-嘧啶基或5-嘧啶基、3-噻唑基或2-四氫呋喃基或3-四氫呋喃基，其各未經取代或

經 C_1-C_2 烷基或 C_1-C_2 鹵烷基取代。

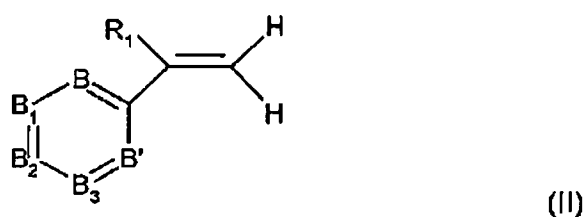
本發明之化合物可以一或多種立體異構體形式存在。各種立體異構體包括對映異構體、非對映異構體、構型異構體 (atropisomers) 及幾何異構體。熟習此項技術者應瞭解，當相對於其他立體異構體增濃時或當與其他立體異構體分離時，一種立體異構體可更具活性及/或可展現有益作用。另外，熟習此項技術者已知如何分離、增濃及/或選擇性地製備該等立體異構體。本發明之化合物可以立體異構體之混合物、個別立體異構體形式或以光學活性形式存在。

熟習此項技術者應瞭解，並非所有含氮雜環均可形成 N-氧化物，因為氮需要可用未共電子對來氧化為氧化物；熟習此項技術者應認識可形成 N-氧化物之彼等含氮雜環。熟習此項技術者亦應認識到三級胺可形成 N-氧化物。用於製備雜環及三級胺之 N-氧化物的合成方法為熟習此項技術者極熟知，包括用諸如過氧乙酸及間氯過苯甲酸 (MCPBA) 之過氧酸、過氧化氫、諸如第三丁基氫過氧化物之烷基氫過氧化物、過硼酸鈉及諸如二甲基雙環氧乙烷之雙環氧乙烷氧化雜環及三級胺。此等用於製備 N-氧化物之方法已廣泛地描述及評述於文獻中。

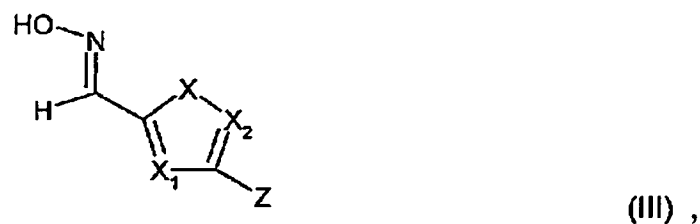
熟習此項技術者認識到，由於環境及在生理條件下，化合物之鹽與其相應非鹽形式平衡，鹽具有非鹽形式之生物效用。因此，式 (I) 化合物之各種鹽適用於控制無脊椎有害生物（亦即在獸醫學上或農業上為適合的）。式 (I) 化合物之鹽包括與無機酸或有機酸形成之酸加成鹽，該等酸

諸如為氫溴酸、鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、乙酸、丁酸、反丁烯二酸、乳酸、順丁烯二酸、丙二酸、乙二酸、丙酸、水楊酸、酒石酸、4-甲苯磺酸或戊酸。當式 (I) 化合物含有諸如羧酸或酚之酸性部分時，鹽亦包括與有機鹼或無機鹼形成之鹽，該等鹼諸如為吡啶、三乙胺或氨，或鈉、鉀、鋰、鈣、鎂或鋇之胺化物、氫化物、氫氧化物或碳酸鹽。因此，本發明包含選自式 (I) 之化合物、其 N-氧化物及獸醫學上可接受且農業上適合之鹽。

本發明之化合物可例如類似於如 WO 2007/75459 第 29-31 頁中所概述之方法來製備。因此，式 (I) 或 (Ia) 之化合物可例如藉由下式化合物



與衍生自下式之肟的腈氧化物之環加成來製備：

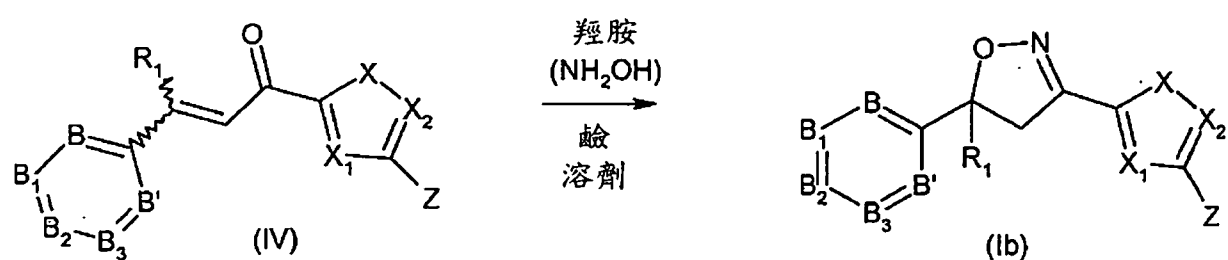


其中 B、B'、B₁-B₃、R₁、X、X₁ 及 X₂ 各具有上文給出之含義，Z 為 Br、I、COOH、COOC₁-C₆ 烷基或 -C(W)-NR₅R₆，其中 W、R₅ 及 R₆ 各具有上文給出之含義，且若 Z 為 Br、I、

COOH 或 $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ 烷基，則該基團轉化為基團 $-\text{C}(\text{W})-\text{NR}_5\text{R}_6$ 。

反應典型地經由當場產生之肟鹽氣之中間性進行。在典型程序中，在苯乙烯存在下將諸如次氯酸鈉、N-氯丁二醯亞胺或氯胺-T 之氯化劑與肟組合。視條件而定，諸如吡啶或三乙胺之胺鹼可能為必需的。反應可在包括四氫呋喃、乙醚、二氯甲烷、二噁烷及甲苯在內之各種溶劑中，以介於室溫至該溶劑之回流溫度範圍內之最佳溫度操作。

式(I)或(Ia)之化合物亦可藉由類似於 WO2009/025983 之方法來製備，其中使式(VI)化合物與羥胺及鹼接觸以形成式(I)之異噁唑，



其中 B、B'、 $\text{B}_1\text{-B}_3$ 、 R_1 、X、 X_1 及 X_2 各具有上文給出之含義，Z 為 Br、I、COOH、 $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $-\text{C}(\text{W})-\text{NR}_5\text{R}_6$ ，其中 W、 R_5 及 R_6 各具有上文給出之含義，且若 Z 為 Br、I、COOH 或 $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ 烷基，則該基團轉化為基團 $-\text{C}(\text{W})-\text{NR}_5\text{R}_6$ 。

反應可如 WO2009/025983 第 29-31 頁中所述進行。另外，製備式(IV)中間物之合成途徑同樣揭示於 WO2009/025983 第 31-34 頁中。

用於製備上述式 (Ib) 化合物 (其中 Z 為 COOH 或 $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ 烷基) 之另一方法包括自相應式 (Ib) 化合物 (其中 Z 為 Br 或 I) 進行官能基轉化, 如此項技術中已知; 適合之方法包含鹵素-金屬交換 (金屬為例如 Li 或 Mg), 隨後分別用 CO_2 或 $(\text{CN})\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 中止。反應典型地在低溫下, 例如在 -80°C 至 0°C 之溫度下, 在諸如乙醚或 THF 之溶劑中進行。

製備式 (Ib) 化合物 (其中 Z 為基團 COOH) 之另一方法為相應式 (Ib) 化合物 (其中 Z 為 $\text{COOC}_1\text{-C}_6$ 烷基或 CN) 之水解或皂化; 後一化合物可獲自相應式 (Ib) 化合物 (其中 Z 為 Br 或 I), 例如在有或無鈀催化劑之情況下使用氰化鋅或氰化銅來進行該水解或皂化。

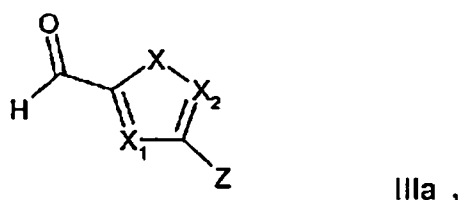
製備式 (I) 或 (Ia) 之化合物 (其中 Z 為基團 $-\text{C}(\text{W})\text{-NR}_5\text{R}_6$) 的另一方法包括自相應式 (Ib) 化合物 (其中 Z 為 Br 或 I) 進行熟知官能基轉化, 諸如使用胺基化合物 HNR_5R_6 及 CO 進行胺基羰基化。反應典型地在鈀催化劑存在下在 CO 氛圍下進行。許多催化劑適用於此類型之轉化, 典型催化劑為肆(三苯基膦)鈀(0)。諸如 1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基乙醯胺或甲苯之溶劑為適合的。該方法可在各種溫度下進行, 例如在約 25°C 至約 150°C 、尤其 60°C 至 110°C 下進行。

製備式 (I) 或 (Ia) 之化合物 (其中 Z 為基團 $-\text{C}(\text{W})\text{-NR}_5\text{R}_6$) 的另一方法包括自相應式 (Ib) 化合物 (其中 Z 為 COOH) 進行熟知官能基轉化, 如使用熟知試劑 (例

如 EDCI、HOBT、PyBOP、PyBrOP) 與胺基化合物 HNR_5R_6 之醯胺偶合或 COOH 活化為醯基鹵 (Cl, 例如使用乙二醯氯或亞硫醯氯) 及隨後與胺基化合物 HNR_5R_6 偶合。

式 (II) 化合物例如自 WO 2006/49459 已知或可類似於其中所揭示之方法來製備。

式 (III) 化合物可例如藉由如下步驟來製備：首先保護下式化合物之醛基



其中 X 、 X_1 及 X_2 各如上文所述且 Y 為離去基，諸如鹵素、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基或硝基，例如藉由將其轉化為環狀縮醛來進行，接著藉由自有機化學教科書已知之方法引入適合之基團 Z 來置換 Y ，隨後脫除醛保護基並以如自 WO 2007/75459 已知之方式將其轉化為式 III 之羥基亞胺基化合物。

本發明之式 (I) 化合物以其廣泛活性範圍而著稱且為用於有害生物控制之有價值活性成分。其尤其適合於控制外寄生物且在某種程度上亦適合於控制動物上及體內以及衛生區域中之內寄生物，同時對於溫血動物而言耐受性良好。

在本發明之情形下，動物應理解為包括溫血動物，包

括農畜，諸如牛、馬、豬、綿羊及山羊；家禽，諸如雞、火雞、珠雞及鵝；毛皮動物，諸如貂、狐狸、絨鼠、兔子及其類似動物；以及伴侶動物，諸如雪貂、天竺鼠、大鼠、倉鼠、貓及狗；以及人類。

在本發明之情形下，外寄生物應理解為尤其為昆蟲、壁虱（蟎類及蜱類）及甲殼動物（海虱）。此等昆蟲包括以下各目之昆蟲：鱗翅目（*Lepidoptera*）、鞘翅目（*Coleoptera*）、同翅目（*Homoptera*）、半翅目（*Hemiptera*）、異翅目（*Heteroptera*）、雙翅目（*Diptera*）、網翅目（*Dictyoptera*）、纓翅目（*Thysanoptera*）、直翅目（*Orthoptera*）、虱目（*Anoplura*）、蚤目（*Siphonaptera*）、食毛目（*Mallophaga*）、纓尾目（*Thysanura*）、等翅目（*Isoptera*）、齧蟲目（*Psocoptera*）及膜翅目（*Hymenoptera*）。然而，可特別提及之外寄生物為困擾人類或動物且帶有病原體之外寄生物，例如蠅類，諸如家蠅（*Musca domestica*）、灌木叢蠅（*Musca vetustissima*）、秋家蠅（*Musca autumnalis*）、黃腹廢蠅（*Fannia canicularis*）、嗜屍性麻蠅（*Sarcophaga carnaria*）、銅綠蠅（*Lucilia cuprina*）、絲光綠蠅（*Lucilia sericata*）、牛皮蠅（*Hypoderma bovis*）、紋皮蠅（*Hypoderma lineatum*）、綠尾金蠅（*Chrysomya chloropyga*）、人膚蠅（*Dermatobia hominis*）、對旋麗蠅（*Cochliomyia hominivorax*）、大馬胃蠅（*Gasterophilus intestinalis*）、羊狂蠅（*Oestrus ovis*）；叮咬蠅類，諸如西方角蠅（*Haematobia irritans irritans*）、東方角蠅（*Haematobia*

irritans exigua)、廢螫蠅 (*Stomoxys calcitrans*)；馬蠅 (虻)，及虻科 (*Tabanidae*) 之亞科，諸如麻虻屬 (*Haematopota* spp.) (例如高額麻虻 (*Haematopota pluvialis*)) 及虻屬 (*Tabanus* spp.) (例如黑紋虻 (*Tabanus nigrovittatus*))，及斑虻亞科 (*Chrysopsinae*)，諸如斑虻屬 (*Chrysops* spp.) (例如黑尾斑虻 (*Chrysops caecutiens*))；虱蠅科 (*Hippoboscids*)，諸如羊蜱蠅 (*Melophagus ovinus*) (綿羊虱蠅 (*sheep ked*))；舌蠅，諸如 (*Glossinia* spp.)；其他叮咬昆蟲，如蠓類，諸如蠓科 (*Ceratopogonidae*) (蠓 (*biting midges*))、蚋科 (*Simuliidae*) (黑蠅 (*Blackflies*))、毛蠓科 (*Psychodidae*) (白蛉 (*Sandflies*))；以及吸血昆蟲，例如蚊子，諸如瘧蚊屬 (*Anopheles* spp.)、伊蚊屬 (*Aedes* spp.) 及庫蚊屬 (*Culex* spp.)；跳蚤，諸如貓櫛頭蚤 (*Ctenocephalides felis*) 及犬蚤 (*Ctenocephalides canis*) (貓狗跳蚤 (*cat and dog fleas*))、印度鼠蚤 (*Xenopsylla cheopis*)、人蚤 (*Pulex irritans*)、雞蚤 (*Ceratophyllus gallinae*)、穿皮潛蚤 (*Dermatophilus penetrans*)；吸血虱 (虱目 (*Anoplura*))，諸如長顎虱屬 (*Linognathus* spp.)、血虱屬 (*Haematopinus* spp.)、管虱屬 (*Solenopotes* spp.)、人虱 (*Pediculus humanis*)；以及羽虱 (食毛目 (*Mallophaga*))，諸如綿羊虱 (*Bovicola/Damalinia ovis*)、牛毛虱 (*Bovicola/Damalinia bovis*) 及其他毛虱屬物種 (*Bovicola* spp.)。外寄生物亦包括蜱蟎目 (*Acarina*) 之成員，諸如蟎類 (例如牛足蟎 (*Chorioptes bovis*)、攪蟎屬 (*Cheyletiella* spp.)、雞皮刺蟎 (*Dermanyssus gallinae*)、

(Ortnithonyssus spp.)、犬蠕形蟎 (Demodex canis)、疥蟎 (Sarcoptes scabiei)、羊癢蟎 (Psoroptes ovis) 及瘡蟎屬 (Psorergates spp.)) 及蜱類。蜱類之已知代表為例如方頭蜱屬 (Boophilus)、花蜱屬 (Amblyomma)、暗眼蜱屬 (Anocentor)、矩頭蜱屬 (Dermacentor)、血蜱屬 (Haemaphysalis)、玻眼蜱屬 (Hyalomma)、Ixodes、扇革蜱屬 (扇革蜱屬)、巨肢蜱屬 (Margaropus)、扇頭蜱屬 (Rhipicephalus)、銳緣蜱屬 (Argas)、殘喙蜱屬 (Otobius) 及鈍緣蜱屬 (Ornithodoros) 及其類似蜱類，其較佳寄生於溫血動物，包括農畜，諸如牛、馬、豬、綿羊及山羊；家禽，諸如雞、火雞、珠雞及鵝；毛皮動物，諸如貂、狐狸、絨鼠、兔子及其類似動物；以及伴侶動物，諸如雪貂、天竺鼠、大鼠、倉鼠、貓及狗；以及人類。

本發明之式 (I) 化合物亦具有抵抗顯示正常敏感性之動物有害生物以及顯示對廣泛使用之殺寄生物劑的抗性之有害生物之所有或個別發育階段的活性。此對於抗性昆蟲及蜱蟎目 (Acarina) 成員尤其有效。本發明之活性物質的殺昆蟲、殺卵及/或殺蟎作用可自身直接顯示，亦即立即或經過一段時間之後（例如當進行蛻皮時）殺死有害生物，或藉由破壞卵來殺死有害生物，或間接顯示，例如減少所產卵之數目及/或降低孵化率，其良好功效對應於至少 50% 至 60% 之殺有害生物率（死亡率）。式 (I) 化合物亦可用於抵抗衛生有害生物，尤其蠅科 (Muscidae)、麻蠅科 (Sarcophagidae)、Anophilidae 及蚊科 (Culicidae) 的雙翅

目；直翅目、網翅目（例如蜚蠊科（*Blattidae*）（蟑螂），諸如德國小蠊（*Blatella germanica*）、東方蜚蠊（*Blatta orientalis*）、美洲蟑螂（*Periphaneta americana*））及膜翅目（例如蟻科（*Formicidae*）（螞蟻）及胡蜂科（*Vespidae*）（黃蜂））。

令人驚訝地，式（I）化合物亦有效抵抗魚類之外寄生物，尤其橈腳（*Copepoda*）亞綱（例如管口目（*Siphonostomatoida*）（海虱）），同時對於魚類而言耐受性良好。

式（I）化合物亦可用於抵抗衛生有害生物，尤其麻蠅科、*Anophilidae* 及蚊科的雙翅目；直翅目、網翅目（例如蜚蠊科）及膜翅目（例如蟻科）。

式（I）化合物亦對植物之寄生蟎及昆蟲具有可持續功效。在蜱蟎目之蛛蟎（spider mites）情況下，其有效抵抗葉蟎科（*Tetranychidae*）（葉蟎屬（*Tetranychus spp.*）及全爪蟎屬（*Panonychus spp.*））之卵、蛹及成蟲。

其具有抵抗同翅目之刺吸式昆蟲的高活性，尤其抵抗蚜科（*Aphididae*）、飛虱科（*Delphacidae*）、葉蟬科（*Cicadellidae*）、木虱科（*Psyllidae*）、蚧科（*Loccidae*）、盾蚧科（*Diaspididae*）及瘿蟎科（*Eriophyidae*）（例如柑橘類水果上之銹蟎）之有害生物；半翅目、異翅目及纓翅目，及鱗翅目、鞘翅目、雙翅目及直翅目之植食性昆蟲。

其同樣適合用作抵抗土壤中之有害生物的土壤殺昆蟲劑。

因此，式（1）化合物有效抵抗作物上之刺吸式昆蟲及攝食性昆蟲的所有發育階段，該等作物諸如穀類、棉花、水稻、玉米、大豆、馬鈴薯、蔬菜、水果、煙草、啤酒花、柑橘、鱈梨及其他作物。

式 I 化合物亦有效抵抗根結線蟲屬（*Meloidogyne*）、異皮線蟲屬（*Heterodera*）、短體線蟲屬（*Pratylenchus*）、莖線蟲屬（*Ditylenchus*）、穿孔線蟲屬（*Radopholus*）、根蟎屬（*Rizoglyphus*）等物種之植物線蟲。

某些式（I）化合物似乎亦有效抵抗某些蠕蟲物種。

蠕蟲在商業上很重要，因為其會引起哺乳動物及家禽之嚴重疾病，例如綿羊、豬、山羊、牛、馬、驢、駱駝、狗、貓、兔子、天竺鼠、倉鼠、雞、火雞、珠雞及其他農場養殖的鳥類，以及外來鳥類。典型線蟲為：血矛線蟲屬（*Haemonchus*）、毛樣線蟲屬（*Trichostrongylus*）、牛胃絲蟲屬（*Ostertagia*）、細頸線蟲屬（*Nematodirus*）、庫柏毛樣線蟲屬（*Cooperia*）、蛔蟲屬（*Ascaris*）、仰口線蟲屬（*Bunostomum*）、結節線蟲屬（*Oesophagostomum*）、*Charbertia*、鞭蟲屬（*Trichuris*）、圓蟲屬（*Strongylus*）、毛樣線蟲屬（*Trichonema*）、網尾線蟲屬（*Dictyocaulus*）、毛細線蟲屬（*Capiliaria*）、異刺屬（*Heterakis*）、蛔蟲屬（*Toxocara*）、禽蛔蟲屬（*Ascaridia*）、蟯蟲屬（*Oxyuris*）、鉤口屬（*Ancylostoma*）、鉤蟲屬（*Uncinaria*）、弓蛔線蟲屬（*Toxascaris*）、副蛔蟲屬（*Parascaris*）及心絲蟲屬（*Dirofilaria*）。吸蟲尤其包括片形科（*Fasciolidae*），尤其

為肝片吸蟲 (*Fasciola hepatica*)。

本發明之式 (I) 化合物的良好殺有害生物活性對應於所提及有害生物之至少 50-60% 的死亡率，更佳為超過 90% 之死亡率，最佳為 95-100%。式 (I) 化合物較佳以未改質形式或較佳連同調配技術中通常所用之佐劑一起內用及外用且因此可以已知方式加工以產生例如液體調配物（例如點塗劑 (spot-on)、澆潑劑 (pour-on)、噴塗劑 (spray-on)、乳液、懸浮液、溶液、可乳化濃縮物、溶液濃縮物）、半固體調配物（例如乳膏、軟膏、糊劑、凝膠、脂質體製劑）及固體製劑（例如食品添加劑錠劑，包括例如膠囊、散劑（包括可溶性散劑）、顆粒或活性成分於聚合物中之包埋物（如植入物及微粒））。如同組成物一般，根據所欲目標及主要情況選擇施用方式。調配物（亦即含有式 (I) 活性成分或此等活性成分與其他活性成分之組合及視情況存在之固體、半固體或液體佐劑的製劑）以本身已知之方式產生，例如藉由將活性成分與賦形劑組成物緊密地混合、捏合或分散來產生，藉此必須考慮調配賦形劑之生理學相容性。

所述溶劑可為：醇（脂族及芳族），諸如苯甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇或丁醇；脂肪醇，諸如油醇及二醇及其醚及酯，諸如甘油、丙二醇、二丙二醇醚、乙二醇、乙二醇單甲醚或乙二醇單乙醚及二乙二醇單丁醚 (butyl dioxytol)；碳酸酯，諸如碳酸伸丙酯；酮，諸如環己酮、異佛爾酮或 diacetanol alcohol；及聚乙二醇，諸如 PEG 300。另外，組成物可包含強極性溶劑，諸如 N-甲基-2-吡咯啉酮、二甲亞

礬或二甲基甲醯胺；或水；脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或棕櫚酸異丙酯；植物油，諸如菜籽油、蓖麻油、椰子油或大豆油；合成單酸甘油酯、二酸甘油酯、三酸甘油酯，例如單硬脂酸甘油酯及中鏈三酸甘油酯；以及（若適當）聚矽氧油。所提及之成分亦可充當用於微粒應用形式之載劑。

作為軟膏基質個別結構構建成分，可使用以下賦形劑：

基於石油之物質，諸如凡士林（Vaseline）或石蠟；由羊毛脂（wool fat）製成之基質，例如羊毛脂（lanolin）或羊毛脂醇；聚乙二醇（polyethylene glycol），例如聚乙二醇（macrogol）；及脂質基質，例如磷脂或三酸甘油酯，諸如氫化植物油。

亦可需要使用乳化劑、濕潤劑及展佈劑，一般為卵磷脂，如大豆卵磷脂；脂肪酸與鹼土金屬及鹼金屬形成之鹽；烷基硫酸鹽，如十六基十八基硫酸鈉；膽酸鹽；脂肪醇，如十六醇；固醇，如膽固醇；聚氧乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯，如聚山梨醇酯 20；脫水山梨糖醇脂肪酸酯，如脫水山梨糖醇單月桂酯；聚氧乙烯之脂肪酸酯及脂肪醇醚，如聚乙二醇油醚（poloxyl oleyl ether）；聚氧丙烯聚氧乙烯嵌段共聚物，例如 Pluronic™；蔗糖酯，如蔗糖二硬脂酸酯；聚甘油基脂肪酸酯，如聚甘油油酸酯；及脂肪酸酯，例如油酸乙酯或十四烷酸異丙酯。

調配物亦可包括膠化劑及硬化劑，例如聚丙烯酸衍生物、纖維素醚、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮及精細分散二氧化矽。

作為具有控制釋放性質之聚合藥劑，所施用之衍生物可藉由例如聚乳酸、聚乳酸共乙醇酸、聚原酸酯、聚碳酸伸乙酯、聚酞及澱粉及基於 PVC 之基質來製備。

可能有必要添加如酮、亞砷、醯胺、脂肪酸酯及脂肪醇之滲透增強劑。

又，可添加如山梨酸、苯甲醇及對羥基苯甲酸酯之防腐劑及例如 α 生育酚之抗氧化劑。

活性成分或活性成分之組合亦可施用於膠囊中，如硬明膠膠囊或軟膠囊。

用於錠劑及 boli 之黏合劑可為經化學修飾之聚合天然物質，其可溶於水或醇中，諸如澱粉、纖維素或蛋白質衍生物（例如甲基纖維素、羧甲基纖維素、乙基羥乙基纖維素、諸如玉米蛋白之蛋白質、明膠及其類似物），以及合成聚合物（諸如聚乙醇醇、聚乙醇吡咯啉酮等）。錠劑亦含有填充劑（例如澱粉、微晶纖維素、糖、乳糖等）、潤滑劑（例如硬脂酸鎂）、助流劑（例如膠態二氧化矽）及崩解劑（例如纖維素衍生物）及耐酸包衣（例如丙烯酸酯）。

本發明之式 (I) 化合物可單獨使用或與其他殺生物劑組合使用。其可與具有相同活性範圍之農藥組合以例如增加活性，或與具有另一活性範圍之物質組合以例如擴大活性範圍。其亦可對添加所謂拒避劑敏感。舉例而言，在具有作為殺成蟲劑 (adulticide) 之特定功效的式 (I) 化合物之情況下，亦即因為其尤其有效抵抗目標寄生物之成蟲期，添加改為攻擊寄生物之幼蟲期的農藥可極為有利，或

反之亦然。以此方式，將覆蓋產生巨大經濟損失之彼等寄生物的最大一部分。此外，此舉將實質上有助於避免形成抗性。許多組合亦可導致協同作用，亦即可減少活性成分之總量，自生態學觀點來看此為所需的。組合搭配物及尤其較佳組合搭配物之較佳群列舉如下，藉此除式 (I) 化合物外，組合亦可含有一或多種此等搭配物。混合物中之適合搭配物可為殺生物劑，例如具有不同活性機制之殺昆蟲劑及殺蟎劑，其列舉如下且早已為熟習此項技術者已知，例如甲殼素合成抑制劑、生長調節劑；充當保幼激素之活性成分；充當殺成蟲劑之活性成分；廣譜殺昆蟲劑、廣譜殺蟎劑及殺線蟲劑；以及熟知驅蟲藥及昆蟲及/或蟎阻礙物質，諸如拒避劑或脫離劑。適合之殺昆蟲劑及殺蟎劑之非限制性實例在 WO 2009/071500 第 18-21 頁中之化合物第 1-284 號中提及。適合之驅蟲藥的非限制性實例在 WO 2009/071500 第 21 頁中之化合物 (A1) - (A31) 中提及。適合之拒避劑及脫離劑的非限制性實例在 WO 2009/071500 第 21 及 22 頁中之化合物 (R1) - (R3) 中提及。適合之協同劑的非限制性實例在 WO 2009/071500 第 22 頁中之化合物 (S1) - (S3) 中提及。

混合物中之該等搭配物為此領域之專業人員所熟知。大部分搭配物描述於各種版本之 Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, London 中且其他搭配物描述於各種版本之 Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, USA 或專利文獻中。

由於上述詳情，本發明之另一態樣係關於一種用於控制溫血動物上之寄生物的組合製劑，其特徵在於除式 (I) 化合物外，其亦含有至少一種具有相同或不同活性範圍之其他活性成分及至少一種生理學上可接受之載劑。本發明不侷限於兩倍組合。按照慣例，本發明之殺昆蟲及殺蟎組成物含有 0.1 重量%至 99 重量%、尤其 0.1 重量%至 95 重量%之一或多種式 (I) 活性成分，99.9 重量%至 1 重量%、尤其 99.8 重量%至 5 重量%之固體或液體混合物，包括 0 重量%至 25 重量%、尤其 0.1 重量%至 25 重量%之界面活性劑。將本發明之組成物施用於待治療之動物可在表面、經口、非經腸或皮下進行，該組成物例如以溶液、乳液、懸浮液、(浸液)、散劑、錠劑、boli、膠囊、可咀嚼治療物、項圈、耳簽及澆潑調配物形式存在。較佳表面調配物應理解為指呈點塗、澆潑或噴塗調配物形式之即用溶液，通常由活性成分與展佈助劑之分散液或懸乳劑或組合組成。表述點塗或澆潑方法應理解為指意欲表面及局部施用於動物身上之即用濃縮物。此類調配物意欲直接施用於動物身上相對較小的區域，較佳為動物背部及臀部或沿背面及臀部線之一個或若干位置。其以每公斤約 0.05 ml 至 1 ml、較佳每公斤約 0.1 ml 之低容量施用，總容量為每個動物 0.1 ml 至 100 ml，較佳限於約 50 ml 之最大值。然而，不言而喻，總容量必須適合於需要治療之動物且顯然將不同，例如在幼貓及牛中。此等澆潑及點塗調配物經設計成展佈於動物全身，從而給予動物幾乎任何部分之保護或治療。儘管如此，藉

由將澆潑或點塗調配物之藥簽或噴霧施用於皮毛上相對較小的區域來進行投予，但觀察到活性物質由於調配物中組分之展佈性質而幾乎自動地分散於毛皮之廣泛區域並藉由動物之移動加以促進。

澆潑或點塗調配物適當地含有載劑，其促進快速分散於皮膚表面上或宿主動物皮毛內，且一般被視為展佈油。適合之載劑為例如油性溶液；醇性及異丙醇性溶液，諸如 2-辛基十二烷醇或油醇溶液；單羧酸酯溶液，諸如十四烷酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、月桂酸草酸酯、油酸油酯、油酸癸酯、月桂酸己酯、油醇油酸酯、油酸癸酯、鏈長度 C_{12} - C_{18} 之飽和脂肪醇的癸酸酯；二羧酸酯溶液，諸如鄰苯二甲酸二丁酯、間苯二甲酸二異丙酯、己二酸二異丙酯、己二酸二正丁酯；或脂族酸酯溶液，例如二醇。宜另外存在分散劑，諸如自醫藥或化妝品工業已知者。實例為 2-吡咯啉酮、2-(N-烷基)吡咯啉酮、丙酮、聚乙二醇及其醚及酯、丙二醇或合成三酸甘油酯。油性溶液包括例如植物油，諸如橄欖油、花生油、芝麻油、松油、亞麻仁油或蓖麻油。植物油亦可以環氧化形式存在。亦可使用石蠟及聚矽氧油。

澆潑或點塗調配物一般含有 1 重量%至 98.9 重量%式 (I) 化合物、0.1 重量%至 80 重量%分散劑及 1 重量%至 98.9 重量%溶劑。澆潑或點塗方法尤其有利於用於群居動物，諸如牛、馬、綿羊或豬，其中經口或藉由注射治療所有動物為困難或耗時的。此方法由於其簡單性，當然亦可用於所有其他動物，包括個別家畜或寵物，且受到動物管理者的

極大喜愛，因為其通常可在無獸醫專家存在之情況下進行。

然而，較佳將市售產品調配為濃縮物，最終使用者通常將使用稀調配物。然而，此視投藥方式而定。經口投予之產品最通常以稀釋形式或以飼料添加劑形式使用，而商業澆潑及點塗調配物通常為即用濃縮物。

該等組成物亦可含有其他添加劑，諸如穩定劑、消泡劑、黏度調節劑、黏合劑或增黏劑，以及其他活性成分，以達成特殊作用。

此類型之殺昆蟲及殺蟎組成物（其由最終使用者使用）同樣形成本發明之組分。

在本發明之用於有害生物控制的各方法或本發明之各有害生物控制組成物中，式（I）之活性成分可以其所有空間組態或其混合物形式使用。

本發明亦包括一種預防性保護動物、尤其產畜、家畜及寵物以抵抗寄生蠕蟲之方法，其特徵在於式（I）之活性成分或由其製備之活性成分調配物以飼料或飲料之添加劑形式或亦以固體或液體形式經口或藉由注射或非經腸投予動物。本發明亦包括用於該等方法之一中的本發明之式（I）化合物。

以下實施例僅用於說明本發明而不對其加以限制，術語活性成分表示如製備實施例中所述之任何物質。詳言之，較佳調配物構成如下：

（% = 重量%）

調配物實施例

1. 顆粒	a)	b)
(i) 活性成分	5%	10%
高嶺土	94%	-
高度分散矽酸	1%	-
鎂鋁海泡石	-	90%

將活性成分溶解於二氯甲烷中，噴霧於載劑上且隨後藉由在真空下蒸發來濃縮溶劑。此類顆粒可與動物飼料混合。

(ii) 活性成分	3%
聚乙二醇 (mw 200)	3%
高嶺土	94%

(mw = 分子量)

將細粉狀活性成分在混合器中均勻地施加於已經聚乙二醇潤濕之高嶺土上。以此方式，獲得無塵經塗佈顆粒。

2. 錠劑或 boli

I 活性成分	33.00%
甲基纖維素	0.80%
高度分散矽酸	0.80%
玉米澱粉	8.40%
II 結晶乳糖	22.50%
玉米澱粉	17.00%
微晶纖維素	16.50%
硬脂酸鎂	1.00%

I 將甲基纖維素攪拌至水中。物質溶脹後，攪拌入矽酸

且使混合物均勻懸浮。混合活性成分及玉米澱粉。將水性懸浮液加入此混合物中並捏成團狀物。經由 12 M 篩子使所得塊狀物粒化並乾燥。

II 充分混合所有 4 種賦形劑。

III 混合根據 I 及 II 所獲得之初級混合物且壓成錠劑或 boli。

3. 可注射劑

A. 油性媒劑 (緩慢釋放)

(i) 活性成分 0.1-1.0 g

花生油 添加至 100 ml

(ii) 活性成分 0.1-1.0 g

芝麻油 添加至 100 ml

製備：將活性成分溶解於一部分油中，同時攪拌，且若需要則使用溫和加熱，接著在冷卻後，補足至所需體積並經由孔徑為 0.22 μm 之適合膜過濾器進行無菌過濾。

B 水混溶性溶劑 (平均釋放速率)

(i) 活性成分 0.1-1.0 g

4-羥基甲基-1,3-二氧戊環 (甘油形式) 40 g

1,2-丙二醇 添加至 100 ml

(ii) 活性成分 0.1-1.0 g

甘油二甲基縮酮 40 g

1,2-丙二醇 添加至 100 ml

製備：將活性成分溶解於一部分溶劑中，同時攪拌，補足至所需體積並經由孔徑為 0.22 μm 之適合膜過濾器進

行無菌過濾。

C.水性增溶物 (solubilisate) (快速釋放)

(i) 活性成分 0.1-1.0 g

聚乙氧基化蓖麻油 (40 個氧化乙烯單元) 10 g

1,2-丙二醇 20 g

苯甲醇 1 g

注射用水 (aqua ad inject) 添加至 100 ml

(ii) 活性成分 0.1-1.0 g

聚乙氧基化脫水山梨糖醇單油酸酯 (20 個氧化乙烯單元) 8 g

4-羥基甲基-1,3-二氧戊環 (甘油形式) 20 g

苯甲醇 1 g

注射用水 添加至 100 ml

製備：將活性成分溶解於溶劑及界面活性劑中，且用水補足至所需體積。經由 0.22 μ m 孔徑之適當膜過濾器進行無菌過濾。

4.澆發劑

(i) 活性成分 5 g

十四烷酸異丙酯 10 g

異丙醇 添加至 100 ml

(ii) 活性成分 2 g

月桂酸己酯 5 g

中鏈三酸甘油酯 15 g

乙醇 添加至 100 ml

(iii) 活性成分	2 g
油醇油酸酯	5 g
N-甲基-吡咯啉酮	40 g
異丙醇	添加至 100 ml

5. 點塗劑

(i) 活性成分	0-15 g
二乙二醇單乙醚	添加至 100 ml
(ii) 活性成分	10-15 g
棕櫚酸辛酯	10 g
異丙醇	添加至 100 ml

(iii) 活性成分	10-15 g
異丙醇	20 g
苯甲醇	添加至 100 ml

6. 噴塗劑

(i) 活性成分	1 g
異丙醇	40 g
碳酸伸丙酯	添加至 100 ml
(ii) 活性成分	1 g
丙二醇	10 g
異丙醇	添加至 100 ml

水性系統亦可較佳用於經口及/或瘤胃內施用。組成物亦可含有其他添加劑，諸如穩定劑，例如（適當時）環氧化植物油（環氧化椰子油、菜籽油或大豆油）；消泡劑，例如聚矽氧油；防腐劑；黏度調節劑；黏合劑；增黏劑；以

及達成特殊作用之肥料或其他活性成分。

其他生物活性物質或添加劑亦可添加至所述組成物中，其對於式 (I) 化合物呈中性且對待治療之宿主動物不具有有害作用。

以下實施例用以說明本發明。字母『h』表示小時。起始物質為已知且部分市售的或可類似於本身已知之方法來製備。

在各種情況下，經純化樣品之分析係使用來自 Bischoff (Leonberg, Germany) 之具有逆相管柱 (Daisogel SP-120-ODS-AP 5 μm , 150 $\times$ 3 mm) 的 Waters Autopurification (HPLC/MS) 系統進行。藉由 m/z 及滯留時間特性化樣品。在各種情況下，上文給出之滯留時間與包含兩種不同溶劑 (溶劑 A: H_2O + 0.01% HCOOH ，及溶劑 B: CH_3CN + 0.01% HCOOH) 之溶劑系統的使用有關。該兩種溶劑 A 及 B 以 2.00 ml/min 之流速及如下表中所給出之時間依賴性梯度使用：

方法 A：來自 Bischoff (Leonberg, Germany) 之管柱 (Daisogel SP-120-ODS-AP 5 μm , 150 $\times$ 3 mm)，2.00 mL/min 之流速，及如下表中所給出之時間依賴性梯度：

時間[min]	A [%]	B [%]
0.5	90	10
1.0	74	26
1.5	60	40
2.0	47	53
2.5	36	64
3.0	26	74
3.5	19	81
4.0	13	87
4.25	10	90
4.5	8	92

4.75	7	93
5.0	6	94
5.5	5	95
6.5	5	95

方法 B：管柱 Waters XTerra MS C18 5 μm ，50 $\times$ 4.6 mm (Waters)，3.00 mL/min 之流速，及如下表中所給出之時間依賴性梯度：

時間[min]	A [%]	B [%]
0	90	10
0.5	90	10
2.5	5	95
2.8	5	95
2.9	90	10
3.0	90	10

實施例 1

此實施例說明 *N*-(2-((氰基甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基)-2-甲基噻吩-3-甲醯胺之製備。(表 1 中之化合物 1.32)

步驟 A：在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下將 DIPEA (80 mL) 及胺基乙腈鹽酸鹽 (11.6 g) 添加至 *N*-(第三丁氧羰基)甘胺酸 (20.0 g) 及 TBTU (40.3 g) 於二氯甲烷 (350 mL) 中之溶液中。在室溫下 18 小時後，用水使反應物中止且用二氯甲烷萃取三次。用飽和 NaHCO_3 溶液及飽和 NaCl 水溶液洗滌合併之有機相，經 MgSO_4 脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯/庚烷，3:2，接著 2:1) 純化粗產物，得到(2-((氰基甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯 (22.2 g)。

步驟 B：將甲烷磺酸 (2.9 mL) 逐滴添加至(2-((氰基甲

基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯中(8.73 g)於二氯甲烷(360 mL)及 THF(90 mL)中之溶液中。在室溫下 4 小時後，在真空中濃縮反應混合物。將粗固體懸浮於乙醚中並過濾，得到呈白色固體狀之 2-胺基-N-(氰基甲基)乙醯胺甲烷磺酸鹽(7.9 g)。

步驟 C：將溴(9.7 mL)逐滴添加至 1-(5-甲基噻吩-2-基)乙酮(26.6 g)及乙酸鈉(17.2 g)於水(100 mL)中之溶液中。在室溫下 18 小時後，用硫代硫酸鈉(1 M)使反應混合物中止且用乙酸乙酯萃取三次。用飽和 NaCl 水溶液洗滌合併之有機相，經 MgSO_4 脫水且在真空中濃縮，得到呈淡棕色油狀物之 1-(4-溴-5-甲基噻吩-2-基)乙酮(41.3 g)。粗產物不經進一步純化即可使用。

步驟 D：將 LiH(3.20 g)添加至 3',5'-二氯-2,2,2-三氟苯乙酮(56.0 g)及 1-(4-溴-5-甲基噻吩-2-基)乙酮(41.0 g)於 THF(500 mL)中之溶液中。在 60°C 下 5 小時後，添加 MTBE(500 mL)且在 0°C 下將反應混合物緩慢傾倒於水(500 mL)上。分離各相且用 MTBE 萃取水相兩次。用飽和 NaCl 水溶液洗滌合併之有機相，經 MgSO_4 脫水且在真空中濃縮，得到 110 g 1-(4-溴-5-甲基噻吩-2-基)-3-(3,5-二氯苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基丁-1-酮。粗產物不經進一步純化即可使用。

步驟 E：在 0°C 下將三氟乙酸酐(38.0 mL)逐滴添加至 1-(4-溴-5-甲基噻吩-2-基)-3-(3,5-二氯苯基)-4,4,4-三氟-3-羥基丁-1-酮(87.0 g)及三乙胺(53.0 mL)於二氯甲烷(1000

mL) 中之溶液中。在室溫下 18 小時後，用飽和 NaHCO_3 水溶液稀釋反應物且用二氯甲烷萃取三次。用水洗滌合併之有機相，經 MgSO_4 脫水且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀物之 (*E/Z*)-1-(4-溴-5-甲基噻吩-2-基)-3-(3,5-二氯苯基)-4,4,4-三氟丁-2-烯-1-酮 (95.0 g)。粗產物不經進一步純化即可使用。

步驟 F：將 NaOH (18.0 g) 及羥胺鹽酸鹽 (13.0 g) 添加至 (*E/Z*)-1-(4-溴-5-甲基噻吩-2-基)-3-(3,5-二氯苯基)-4,4,4-三氟丁-2-烯-1-酮 (84.0 g) 於乙醇 (1000 mL) 中之溶液中。在室溫下 18 小時後，在真空中濃縮反應混合物且添加乙醚及水。分離各相且用乙醚萃取水相兩次。用飽和 NaCl 水溶液洗滌合併之有機相，經 MgSO_4 脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析 (二氯甲烷/庚烷，1:9，1:4) 純化粗產物，得到呈米色固體狀之 3-(4-溴-5-甲基噻吩-2-基)-5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氫異噁唑 (47.0 g)。M.p.: 110-112°C。

步驟 G：將氰化鋅 (1.2 g) 添加至含 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.2 g) 及 3-(4-溴-5-甲基噻吩-2-基)-5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氫異噁唑 (4.6 g) 之 DMF (12 mL) 中。在 120°C 下在密封管中在微波爐中加熱反應混合物 1 小時，接著使其冷卻至室溫。添加水及乙酸乙酯且藉由矽藻土墊過濾懸浮液。分離各相且用乙酸乙酯萃取水層兩次。用飽和 NaCl 水溶液洗滌合併之有機相，經 MgSO_4 脫水且在真空中濃縮。在半製備型 HPLC 上純化粗產物，得到呈米色固體狀之

5-(5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基)-2-甲基噻吩-3-甲腈 (2.2 g)。

步驟 H：將 KOH 8 M (4.1 mL) 添加至 5-(5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基)-2-甲基噻吩-3-甲腈 (2.2 g) 於乙二醇 (14 mL) 中之溶液中。在 100°C 下在密封管中在微波爐中加熱反應混合物 1 小時。冷卻至室溫後，用水稀釋混合物且小心地添加 HCl 2 M (20 mL)。用乙酸乙酯萃取混合物三次。用飽和 NaCl 水溶液洗滌合併之有機相，經 MgSO₄ 脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析 (乙酸乙酯) 純化粗產物，接著用二異丙醚結晶，得到呈米色固體狀之 5-(5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基)-2-甲基噻吩-3-甲酸 (1.7 g)。

步驟 I：將亞硫醯氯 (0.1 mL) 添加至 5-(5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基)-2-甲基噻吩-3-甲酸 (170 mg) 於甲苯 (1.7 mL) 中之溶液中。在回流下 30 分鐘後，冷卻反應混合物且在真空中濃縮。將粗產物溶解於二氯甲烷 (3 mL) 中且添加 2-胺基-*N*-(氰基甲基)乙醯胺甲烷磺酸鹽 (100 mg) 及 DIPEA (*N,N*-二異丙基乙胺, 0.2 mL)。在室溫下 18 小時後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物。用水及用飽和 NaCl 水溶液洗滌有機相，經 MgSO₄ 脫水且在真空中濃縮。用乙酸乙酯使殘餘物結晶，得到呈無色固體狀之 *N*-(2-((氰基甲基)胺基)-2-側氧基乙基)-5-(5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基)-2-甲基噻吩-3-甲醯胺 (130 mg)。MS (HPLC/MS): 519 (MH⁺)。滯留時間：1.81

分鐘。M.p. : 158-161°C。

實施例 2

此實施例說明 5-(5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基)-2-甲基-N-(2-側氧基-2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)呋喃-3-甲醯胺之製備。(表 1 中之化合物 1.19)

步驟 A：將 DIPEA (15 ml) 添加至 N-(第三丁氧羰基)甘胺酸 (5.0 g)、PYBOP (六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶鎂, 16.3 g) 及 2,2,2-三氟乙胺 (2.47 ml) 於二氯甲烷 (48 ml) 中之溶液中。在室溫下 24 小時後，用水使反應物中止且用二氯甲烷萃取三次。用 HCl (2 M)、Na₂CO₃ (1 M) 及飽和 NaCl 水溶液洗滌合併之有機相，經 MgSO₄ 脫水且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (450 g) 用乙酸乙酯與己烷 (2:3 至 3:2) 之混合物洗提來純化粗產物，得到 [(2,2,2-三氟-乙基胺甲醯基)-甲基]-胺基甲酸第三丁酯 (3.89 g)。

步驟 B：將三氟乙酸 (23.4 ml) 逐滴添加至 [(2,2,2-三氟-乙基胺甲醯基)-甲基]-胺基甲酸第三丁酯 (3.89 g) 於二氯甲烷 (75 ml) 中之溶液中。在室溫下 18 小時後，在真空中濃縮反應混合物。藉由在乙醚中結晶來純化粗油狀物，得到呈白色固體狀之三氟乙酸(2,2,2-三氟-乙基胺甲醯基)-甲基-胺 (4.12 g)。

步驟 C：將羥胺 (50% H₂O 溶液, 1.82 mL) 添加至 5-甲醯基-2-甲基呋喃-3-甲酸甲酯 (5.0 g) 於甲醇 (75 mL) 中之溶液中。在室溫下 3 小時後，在真空中濃縮反應物。將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。用乙酸乙酯萃取水相

三次。用水及用飽和 NaCl 水溶液洗滌合併之有機相，經 MgSO_4 脫水且在真空中濃縮，得到 5-((羥基亞胺基)甲基)-2-甲基呋喃-3-甲酸甲酯。粗產物不經進一步純化即可使用。

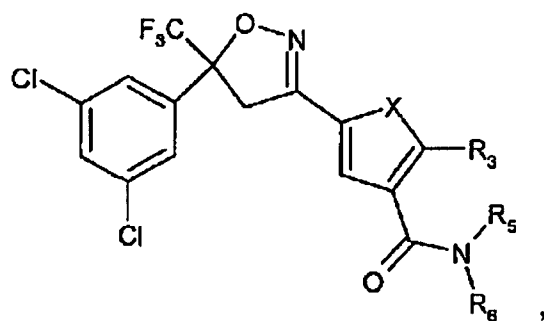
步驟 D：在 0°C 下將 5-((羥基亞胺基)甲基)-2-甲基呋喃-3-甲酸甲酯 (3.0 g) 於二氯甲烷 (18 mL) 之溶液添加至 1,3-二氯-5-(1-三氟甲基-乙基)-苯 (3.95 g)、克羅斯 (chlorox) (4%, 44 mL) 及三乙胺 (0.23 mL) 於二氯甲烷 (70 mL) 中之溶液中。2 小時後，過濾反應混合物且添加水。分離各相且用二氯甲烷萃取水相兩次。合併有機相，經 MgSO_4 脫水且在真空中濃縮。在半製備型 HPLC 上純化粗產物，得到呈淡黃色固體狀之 5-(5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基)-2-甲基呋喃-3-甲酸甲酯 (3.13 g)。MS (HPLC/MS): 422 (MH^+)。滯留時間：2.19 分鐘。

步驟 E：將 LiOH (1.06 g) 添加至 5-(5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基)-2-甲基呋喃-3-甲酸甲酯 (3.1 g) 於 THF 與水之混合物 (75 mL, 1:1) 中的溶液中。在室溫下 18 小時後，將水及 HCl (2 N) 添加至反應混合物中直至獲得 pH 1-2。接著用乙酸乙酯萃取混合物三次。合併有機相，用水及飽和 NaCl 水溶液洗滌，經 MgSO_4 脫水且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之 5-(5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基)-2-甲基呋喃-3-甲酸 (2.8 g)。粗產物不經進一步純化即可使用。

步驟 F：在 0°C 下將 DIPEA (0.12 mL) 添加至三氟乙酸 (2,2,2-三氟-乙基胺甲鹽基)-甲基-銨 (100 mg，來自上述步

驟 B)、PYBOP (150 mg) 及 5-(5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基)-2-甲基呋喃-3-甲酸 (100 mg) 於二氯甲烷 (2 mL) 中之溶液中。在室溫下 18 小時後，在真空中濃縮反應混合物。在半製備型逆相 HPLC 上純化粗產物，得到呈米色固體狀之 5-(5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基)-2-甲基-N-(2-側氧基-2-((2,2,2-三氟乙基)胺基)乙基)呋喃-3-甲醯胺 (63 mg)。MS (HPLC/MS): 546 (MH⁺)。滯留時間：1.84 分鐘。M.p.: 172-174°C。

類似於上述方法製備下表 1 中所列舉之物質。該等化合物具有下式：



其中 X、R₃、R₅ 及 R₆ 之含義在表 1 中給出。

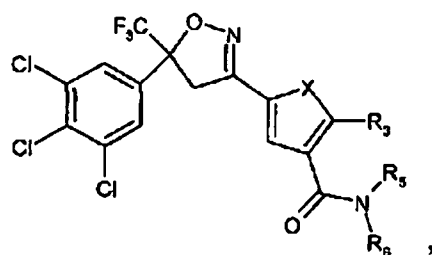
表 1:

化合物編號	X	R ₃	R ₅	R ₆	分析方法	EM 計算	m/z	R _t [min]	M.p. [°C]
1.1	S	Me	H		A	561	562	4.04	197-199
1.2	S	Me	H		A	506	507	2.26	油狀物
1.3	S	Me	H		A	573	572	5.17	油狀物
1.4	S	Me	H		A	499	500	3.63	166-168

1.5	S	Me	H		A	513	514	3.60	212-214
1.6	S	Me	H		A	534	535	4.13	油狀物
1.7	S	Me	H	H	A	422	423	2.79	油狀物
1.8	S	Me	-	=C-N(Me)2	A	477	478	4.15	油狀物
1.9	S	Me	-	=C-NH(OMe)	A	479	478	4.61	油狀物
1.10	O	Me	H	-CH2CF3	A	488	489	4.26	油狀物
1.11	O	Me	H		A	497	498	3.83	171-173
1.12	O	Me	H		B	501	502	1.74	148-150
1.13	O	Me	H		B	502	5.3	1.71	98-100
1.14	O	Me	H		B	490	-	1.02	樹脂
1.15	O	Me	H		B	483	484	1.03	樹脂
1.16	O	Me	H		B	503	504	1.87	泡沫
1.17	O	Me	H		B	476	477	1.83	130-132
1.18	O	Me	H		B	483	484	1.35	樹脂
1.19	O	Me	H		B	545	546	1.84	172-174
1.20	O	Me	H	Me	B	420	421	2.25	油狀物
1.21	O	Me	H		B	478	479	2.02	泡沫
1.22	O	Me	H		B	497	498	1.33	樹脂
1.23	O	Me	H	CH2CO2Me	B	478	479	1.85	樹脂
1.24	O	Me	H		B	484	485	1.84	樹脂
1.25	O	Me	H		B	497	498	1.42	樹脂
1.26	O	Me	H	-CH2CO2H	B	464	463	1.69	泡沫
1.27	O	Me	H		B	557	558	1.90	樹脂
1.28	O	Me	H	-CH2CH2SMe	B	480	481	1.98	樹脂
1.29	O	Me	H	-CH2CONHEt	B	491	492	1.71	樹脂
1.30	O	Me	H	-CH2CONHMe	B	477	478	1.63	樹脂

1.31	O	Me	H		B	503	504	1.71	泡沫
1.32	S	Me	H		B	518	519	1.81	158-161
1.33	S	Me	H		B	517	518	1.85	170-172
1.34	S	Me	H		B	492	493	1.96	161-166
1.35	S	Me	H	-CH ₃	B	436	437	1.93	143-145
1.36	S	Me	H		B	499	500	1.44	泡沫
1.37	S	Me	H	-CH ₂ CH ₂ SMe	B	496	497	2.12	134-136
1.38	S	Me	H		B	494	495	2.15	樹脂
1.39	S	Me	H	-CH ₂ CONHEt		507			
1.40	S	Me	H	-CH ₂ CONHMe		493			

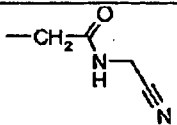
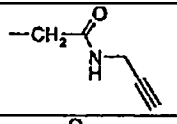
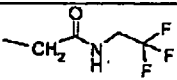
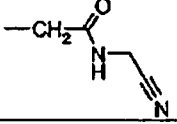
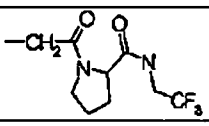
類似於上述方法製備下表 2 中所列舉之物質。該等化合物具有下式：



其中 X、R₃、R₅ 及 R₆ 之含義在表 2 中給出。

表 2：

化合物編號	X	R ₃	R ₅	Re	分析方法	EM 計算	m/z	R _t [min]	M.p.[°C]
2.1	S	Me	H		A	551	552	3.96	
2.2	S	Me	H			595			

2.3	S	Me	H			552			
2.4	S	Me	H	-CH ₂ CONHEt		541			
2.5	O	Me	H	-CH ₂ CONHMe		527			
2.6	O	Me	H		B	535	536	1.87	117-122
2.7	O	Me	H		B	579	580	1.96	122-128
2.8	O	Me	H		B	536	537	1.82	117-122
2.9	O	Me	H	-CH ₂ CONHEt	B	525	526	1.82	n/d
2.10	O	Me	H	-CH ₂ CONHMe		511			
2.11	O	Me	H	-OH	B	456	457	1.78	泡沫
2.12	O	Me		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	B	494	495	2.09	泡沫
2.13	O	Me		-CH ₂ CH ₂ N(Me)CH ₂ CH ₂ -	B	523	524	1.40	泡沫
2.14	O	Me		-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	B	510	511	1.97	油狀物
2.15	O	Me	H	-NHCOC ^t Bu	B	555	556	2.06	n/d
2.16	O	Me	H			619	620	4.60	泡沫
2.17	O	Me	H	-OMe	B	470	471	1.95	泡沫
2.18	O	Me	H	-OCH ₂ CHCH ₂	B	496	497	2.06	泡沫

生物實施例：

1. 試管內抵抗貓櫛頭蚤（貓蚤（Cat flea））之活性。

將混合跳蚤成蟲群體置於具有適當格式之 96 孔盤中，經由人工餵食系統使得跳蚤接近經處理之血液並以其為食。跳蚤以經處理之血液為食 24 小時，隨後記錄化合物作用。基於自餵食系統回收之死亡跳蚤的數目測定殺昆蟲活性。化合物 1.1、1.2、1.7、1.10-1.14、1.16-1.22、1.24、1.25、1.28、1.34、1.37、2.6-2.9、2.12、2.15、2.16、2.18 顯示在 10 ppm 下功效大於 80% (EC₈₀)。

2. 試管內抵抗血色扇頭壁虱（*Rhipicephalus*

sanguineus) (犬蜱 (*Dog tick*)) 之活性。

使用乾淨成年蜱群體接種含有待評估抗寄生物活性之測試物質的具有適當格式之 96 孔盤。藉由連續稀釋測試各化合物以測定其最低有效劑量 (MED)。使蜱與測試化合物接觸 10 分鐘，接著在 28°C 及 80% 相對濕度下培育 7 天，在此期間監測測試化合物作用。若成年蜱死亡，則證實殺蟎活性。

在此測試中，以下實施例顯示在 640 ppm 下功效大於 80% (EC_{80}): 1.2、1.11-1.15、1.17、1.19-1.22、1.24、1.25、1.27-1.30、1.32、1.35、1.37、2.6-2.9、2.12、2.14 及 2.16。

3. 活體內抵抗蒙古沙土鼠 (*Mongolian gerbils*) (長爪沙鼠 (*Meriones unguiculatus*)) 身上之血紅扇頭壁虱蛹的活性 (噴霧施用)

第 0 天，藉由噴霧施用用既定劑量之測試化合物處理沙鼠。第 +1 (+2) 天，使血色扇頭壁虱之蛹寄生於動物上。使蜱留在動物身上直至完全飽足。寄生後七天，收集完全飽食而落下之蛹並計數。使用愛伯特公式 (Abbot's formula) 以與安慰劑處理組相比之蜱數目減少表示殺死功效。

在此測試中，以下實施例顯示在表 3 中所指示之劑量下功效大於 80% (EC_{80})。

表 3：

化合物編號	劑量 (mg/kg)	殺死功效%
1.12	3.2	97
1.13	3.2	94
1.19	10	100
1.29	3.2	91
1.30	3.2	92
1.32	100	85

2.6	3.2	99
2.7	3.2	90
2.8	3.2	99

4.活體內抵抗蒙古沙土鼠（長爪沙鼠）身上之貓櫛頭蚤（貓蚤）的活性（經口施用）

第 0 天，藉由管飼法用以既定劑量調配之測試化合物經口處理沙鼠。處理後立即使混合貓蚤成蟲群體寄生於其上。寄生 48 小時，藉由計數自沙鼠回收之活跳蚤數目進行功效評估。使用愛伯特公式與安慰劑處理組相比來表示功效。

在此測試中，以下實施例顯示在表 4 中所指示之劑量下功效大於 80% (EC_{80})。

表 4：

化合物編號	劑量 (mg/kg)	殺死功效%
1.1	32	100
1.12	1.0	98
1.19	3.2	99

5.活體內抵抗蒙古沙土鼠（長爪沙鼠）身上之貓櫛頭蚤（貓蚤）的活性（噴霧施用）

第 0 天，藉由噴霧施用用既定劑量之測試化合物處理沙鼠。第+1 天，使混合貓蚤成蟲群體寄生於動物上。寄生 24 小時及 48 小時，藉由計數自沙鼠回收之活跳蚤數目進行功效評估。使用愛伯特公式與安慰劑處理組相比來表示功效。

在此測試中，以下實施例顯示在表 5 中所指示之劑量

下功效大於 80% (EC_{80})。

表 5：

化合物編號	劑量 (mg/kg)	殺死功效%
1.12	3.2	96
1.13	10	100
1.19	10	94
1.29	10	89
1.30	3.2	85
1.32	32	96
2.6	1.0	90
2.7	3.2	84
2.9	3.2	97

【圖式簡單說明】

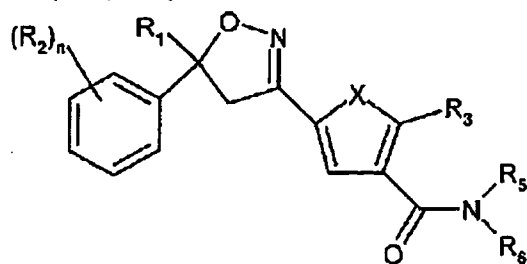
無

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1. 一種下式之化合物，



(Ia),

或其立體異構物或其鹽，其中

n 為 1 至 3 之整數； R_1 為 C_1 - C_3 鹵烷基；各 R_2 獨立地選自由鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基及氰基組成之群； X 為 S 或 O； R_3 為 H 或 C_1 - C_2 烷基； R_5 為 H 或 C_1 - C_2 烷基； R_6 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_4 - C_7 烷基環烷基或 C_4 - C_7 環烷基烷基，其各未經取代或在烷基、烯基或炔基部分中經鹵素、羥基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 鹵烷硫基、氰基、胺基、N-單- C_1 - C_4 烷基胺基或 N,N-二- C_1 - C_4 烷基胺基、 $COOH$ 、 C_1 - C_4 烷氧羰基、N- C_1 - C_4 烷基羰基胺基、磺醯胺基、N-單- C_1 - C_4 烷基磺醯胺基或 N,N-二- C_1 - C_4 烷基磺醯胺基、基團 $-C(O)NR_7R_8$ 或基團 Q' 取代；或 R_6 為基團 Q ；或 R_6 連同 R_5 一起為基團 $=C-NR_7R_8$ 或 $=C-NR_7(OR_8)$ ； R_7 為 H 或 C_1 - C_4 烷基； R_8 為 H； C_2 - C_4 烯基； C_2 - C_4 炔基； C_3 - C_6 環烷基；或 C_1 - C_6 烷基，其未經取代或經鹵素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、氰基、硝基、胺基、N-單- C_1 - C_4 烷基胺基或 N,N-二- C_1 - C_4 烷基胺基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、或各經鹵素、氰基、 C_1 - C_2 烷基或 C_1 - C_2 鹵烷基單取代或雙取代之吡啶

基、嘧啶基或噻唑基取代；且 Q 及 Q' 各為噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基及三嗪基、噻坦基(thietanyl)或四氫呋喃基，其各未經取代或經鹵素、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 鹵烷氧基、氰基、硝基或 C_1-C_4 烷氧羰基取代。

2. 如請求項 1 之式 (Ia) 化合物，其中 n 為整數 2 或 3； R_1 為 CF_3 ；各 R_2 獨立地為鹵素；X 為 S 或 O； R_3 為 H 或 C_1-C_2 烷基； R_5 為 H；且 R_6 為 C_1-C_4 烷基，其未經取代或在烷基部分中經鹵素、羥基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 鹵烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基、 C_1-C_4 鹵烷硫基、氰基、 $COOH$ 、 C_1-C_4 烷氧羰基、基團 $-C(O)NR_7R_8$ 或基團 Q' 取代；或 R_6 為基團 Q；或 R_6 連同 R_5 一起為基團 $=C-NR_7R_8$ 或 $=C-NR_7(OR_8)$ ； R_7 為 H 或 C_1-C_2 烷基； R_8 為 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_6 環烷基或 C_1-C_4 烷基，其未經取代或經鹵素、氰基或吡啶基取代；且 Q 及 Q' 各為 1-吡咯基、2-吡咯基或 3-吡咯基、1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基或 5-咪唑基、1-吡唑基或 4-吡唑基、2-噻唑基、4-噻唑基或 5-噻唑基、1,2,4-三唑-3-基或 1,2,4-三唑-4-基、1,2,3-三吡-1-基或 1,2,3-三吡-2-基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基、4-嘧啶基或 5-嘧啶基、噻坦基或四氫呋喃基，其各未經取代或經鹵素、 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 鹵烷基、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 鹵烷氧基、氰基、硝基或 C_1-C_4 烷氧羰基取代。

3.如請求項 1 之式 (Ia) 化合物，其中 n 為整數 2 或 3； R_1 為 CF_3 ；各 R_2 獨立地為鹵素； X 為 S 或 O ； R_3 為 H 或 C_1-C_2 烷基； R_5 為 H ； R_6 為 C_1-C_4 烷基，其未經取代或在烷基部分中經鹵素、 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_2 烷硫基、氰基、 $COOH$ 、 C_1-C_2 烷氧羰基、基團 $-C(O)NR_7R_8$ 或基團 Q' 取代；或 R_6 為基團 Q ；或 R_6 連同 R_5 一起為基團 $=C-N(C_1-C_2 \text{ 烷基})_2$ 或 $=C-NH(OC_1-C_2 \text{ 烷基})$ ； R_7 為 H ； R_8 為 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_4 環烷基或 C_1-C_4 烷基，其未經取代或經鹵素或氰基取代；且 Q 及 Q' 各為 2-噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基、4-嘧啶基或 5-嘧啶基、3-噻唑基或 2-四氫呋喃基或 3-四氫呋喃基，其各未經取代或經 C_1-C_2 烷基或 C_1-C_2 鹵烷基取代。

4.如請求項 1 之式 (Ia) 化合物，其中 X 為 O 。

5.如請求項 4 之式 (Ia) 化合物，其中 R_3 為甲基。

6.一種用於控制寄生物之組成物，其除載劑及/或分散劑外亦包含作為活性成分之至少一種如請求項 1 至 5 中任一項之式 (Ia) 化合物。

7.一種如請求項 1 至 5 中任一項之式 (Ia) 化合物的用途，其用於製備抵抗溫血動物體內及其上之寄生物的醫藥組成物。