



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102947296 B

(45) 授权公告日 2015. 08. 26

(21) 申请号 201180029703. 1

C07D 417/14(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 06. 15

A01N 43/80(2006. 01)

(30) 优先权数据

985/10 2010. 06. 17 CH

(56) 对比文件

WO 2007075459 A2, 2007. 07. 05, 全文.

CN 1498213 A, 2004. 05. 19, 全文.

WO 2005085216 A1, 2005. 09. 15, 全文.

US 20050250822 A1, 2005. 11. 10, 全文.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 12. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/059938 2011. 06. 15

陈亮, 等. “2, 4- 二苯基 -1, 3- 噁唑啉类对棉红蜘蛛杀卵活性的QSAR研究”. 《世界农药》. 2007, 第 29 卷 (第 4 期), 第 17-23 页.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/157748 EN 2011. 12. 22

审查员 郭冰洁

(73) 专利权人 瑞士诺华动物保健有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 S · 南申 N · 高维里 T · 格贝尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 沈晓书 黄革生

(51) Int. Cl.

C07D 413/04(2006. 01)

C07D 413/14(2006. 01)

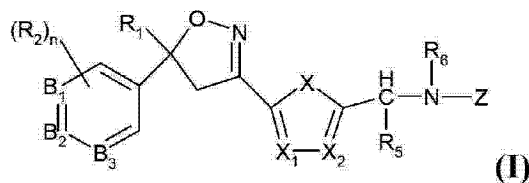
权利要求书1页 说明书37页

(54) 发明名称

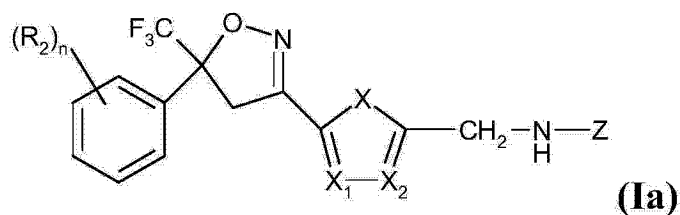
用于防治害虫的 5- 芳基异噁唑啉

(57) 摘要

本发明涉及新的式 (I) 的异噁唑啉化合物, 其中变量具有权利要求中所示的含义; 其是游离形式和盐形式; 以及任选其对映异构体和几何异构体。式 (I) 化合物可用于防治脊椎动物体内和体表的寄生虫, 特别是外寄生虫。



1. 下式化合物或其盐



其中

n 是整数 1 至 3；

X 是 S 或 O； X_1 是 CH； X_2 是 CR_3' ；

R_2 各自独立地是卤素；

R_3' 是甲基；

Z 是基团 $-C(O)-Q$ 或基团 $-S(O)_2-C_1-C_2-$ 烷基；

Q 是 C_1-C_6- 烷硫基； C_1-C_6- 烷基，其是未取代的或者被以下基团取代：卤素、氰基、 C_1-C_6- 烷氧基、 C_1-C_6- 烷硫基、 C_1-C_6- 烷基磺酰基或 $NHCOR_7$ ； C_2-C_6- 炔基； C_3-C_6- 环烷基；苯基，其是未取代的或者被卤素取代；或者噻唑基、吡啶基、四氢呋喃基、哌啶基、吗啉基、四氢吡喃基或四氢噻喃基；并且

R_7 是 C_1-C_6- 烷基或 C_1-C_6- 卤代烷基。

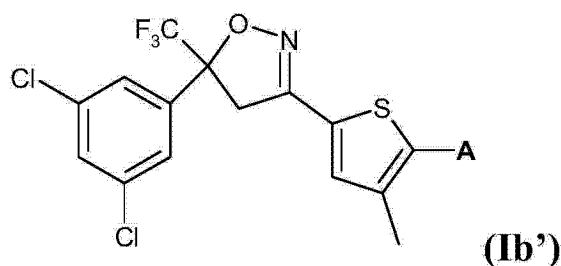
2. 权利要求 1 的化合物，其中 X 是 S。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 n 是整数 2 或 3。

4. 权利要求 3 的化合物，其中 Z 是基团 $-C(O)-Q$ 。

5. 权利要求 4 的化合物，其中 Q 是直链或支链 C_1-C_4- 烷基、 C_1-C_3- 卤代烷基、氰基 $-C_1-C_2-$ 烷基、 C_1-C_2- 烷氧基 $-C_1-C_2-$ 烷基、 C_1-C_2- 烷硫基 $-C_1-C_2-$ 烷基或 C_1-C_2- 烷基磺酰基 $-C_1-C_2-$ 烷基。

6. 权利要求 1 的化合物，其是下式



其中 A 是基团 $-CH_2-NH-Z$ ，并且 Z 如权利要求 1 定义的。

7. 用于防治寄生虫的组合物，其除了载体和 / 或分散剂之外，还包含作为活性成分的至少一种权利要求 1 至 6 中任意一项的化合物或其盐。

8. 权利要求 1 至 6 中任意一项的化合物或其盐在制备对抗脊椎动物体内和体表的寄生虫的药物组合物中的用途。

用于防治害虫的 5-芳基异噁唑啉

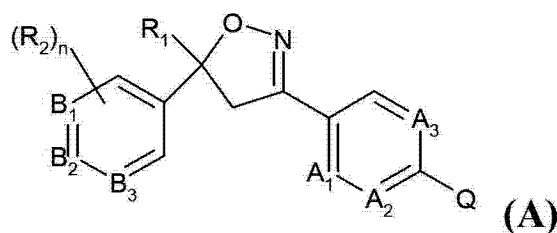
发明领域

[0001] 本发明涉及新的异噁唑啉, 它们的 N-氧化物、S-氧化物和盐, 它们的制备方法, 它们在防治非人动物、特别是产生性家畜和家养动物的外寄生虫 (特别是昆虫和蜱螨) 中的用途, 以及包含一种或多种这些化合物的杀虫组合物。

[0002] 发明背景

[0003] PCT 专利公布 W02007/075459 公开了式 (A) 的异噁唑啉衍生物, 作为植物杀虫剂

[0004]



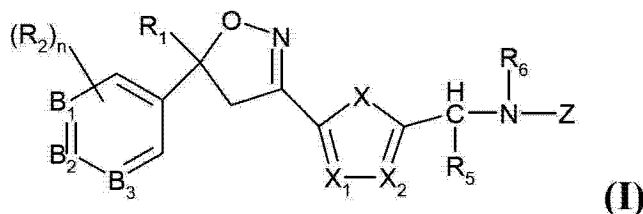
[0005] 其中, 特别是每个 A_1 、 A_2 和 B_1 - B_3 是 $C(R_3)$, A_3 是 N, R_1 是卤代烷基并且 Q 是杂环基。

[0006] 这些化合物主要用于防治农业环境中的无脊椎害虫。很多产品是可以商购用于这些目的, 但是仍需新的化合物, 这些化合物更有效、低花费、低毒性、环境上更安全或具有不同作用模式。现在令人惊讶地发现具有修饰的杂环侧链的新衍生物在防治害虫中具有优异的性质。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明涉及下式化合物

[0009]



[0010] 包括其所有的几何异构体和立体异构体、N-氧化物、S-氧化物和盐, 以及包含它们的组合物和它们在防治寄生虫中的用途, 其中

[0011] X 是 $S(O)_m$ 、O 或 NR_5' , 并且 X_1 和 X_2 各自独立地是 CR_3' 或 N,

[0012] n 是 0 至 4 的整数; m 是 0 至 2 的整数;

[0013] R_5' 是 H、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_1 - C_6 -烷基羰基或 C_1 - C_6 -烷氧基羰基;

[0014] B_1 、 B_2 和 B_3 各自独立地选自 CR_2' 和 N;

[0015] 每个 R_2' 各自独立地是 H 或 R_2 ;

[0016] 每个 R_3' 各自独立地是 H 或 R_3 ;

[0017] R_1 是 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_4 - C_7 -烷基环烷基或 C_4 - C_7 -环烷基烷基, 各自是未取代的或被一个或多个独立地选自 R_4 的取代基取代;

[0018] R_4 是卤素、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷硫基、 C_1 - C_6 -烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 -烷基磺酰基、氰基或硝基;

[0019] 每个 R_2 独立地是卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -卤代烷硫基、 C_1-C_6 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -卤代烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、 C_1-C_6 -卤代烷基磺酰基、N-单-或 N, N-二- C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -烷氧基羰基、氰基 (-CN) 或硝基 (-NO₂) ;

[0020] 每个 R_3 独立地是 H、卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -卤代环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -卤代烷硫基、 C_1-C_6 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -卤代烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、 C_1-C_6 -卤代烷基磺酰基、氨基、N-单-或 N, N-二- C_1-C_6 -烷基氨基、 C_1-C_6 -烷氧基羰基、氰基、硝基或者未取代的或卤素-、 C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -卤代烷基-、 C_1-C_6 -烷氧基-、 C_1-C_6 -卤代烷氧基-、氨基-、氰基-或硝基-取代的苯基、吡啶基或嘧啶基 ;

[0021] R_5 是 H、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、卤素或氰基 ; 或者 R_5 和 X_2 与中间 C- 原子一起形成 5- 或 6- 元碳环 ;

[0022] R_6 是 H ; C_1-C_6 -烷基, 其是未取代的或者被 C_1-C_4 -烷氧基、氰基、苯基、乙烯基或乙炔基取代 ; C_2-C_7 -烷基羰基 ; C_2-C_7 -卤代烷基羰基 ; C_2-C_7 -烷氧基羰基 ;

[0023] Z 是 C_1-C_6 -烷基、基团 -C(O)-Q、基团 -C(S)-Q 或基团 -S(O)_t-Q ;

[0024] t 是 1 或 2 ;

[0025] Q 是 C_1-C_6 -烷氧基 ; C_1-C_6 -卤代烷氧基 ; C_1-C_6 -烷硫基 ; C_1-C_6 -卤代烷硫基 ; NR_7R_8 ; CO_2R_7 ; COR_7 ; C_1-C_6 -烷基, 其是未取代的或者被以下基团取代 : C_3-C_6 -环烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -卤代烷硫基、 C_1-C_6 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -卤代烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、 C_1-C_6 -卤代烷基磺酰基、 $NHCOR_7$ 、 C_1-C_6 -烷氧基羰基、亚磺酰氨基、N-单-或 N, N-二- C_1-C_4 -烷基亚磺酰氨基、 $CONR_7R_8$ 、 C_2-C_6 烷酰基、未取代的或者 C_1-C_2 -烷基-、 C_1-C_2 -卤代烷基-、 C_1-C_2 -烷氧基-、 C_1-C_2 -卤代烷氧基-、卤素-、氰基-或 C_1-C_4 -烷氧基羰基-取代的 C_6-C_{10} -芳基或者未取代的或者 C_1-C_2 -烷基-、 C_1-C_2 -卤代烷基-、 C_1-C_2 -烷氧基-、 C_1-C_2 -卤代烷氧基-、卤素-、氰基-或 C_1-C_4 -烷氧基羰基-取代的 4- 至 6- 元杂环基 ; C_2-C_6 -链烯基 ; C_2-C_6 -炔基 ; C_3-C_6 -环烷基, 其是未取代的或者被卤素、 C_1-C_2 -烷基或 C_1-C_2 -卤代烷基取代 ; C_6-C_{10} -芳基, 其是未取代的或者被 C_1-C_2 -烷基、 C_1-C_2 -卤代烷基、 C_1-C_2 -烷氧基、 C_1-C_2 -卤代烷氧基、卤素、氰基或 C_1-C_4 -烷氧基羰基取代 ; 或 4- 至 6- 元杂环基, 其是未取代的或者被 C_1-C_2 -烷基、 C_1-C_2 -卤代烷基、 C_1-C_2 -烷氧基、 C_1-C_2 -卤代烷氧基、卤素、氰基或 C_1-C_4 -烷氧基羰基取代 ; 并且

[0026] R_7 和 R_8 各自独立地是 H、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基或 C_3-C_6 -环烷基、烷基环烷基、 C_2-C_6 -链烯基或 C_2-C_6 -炔基。

[0027] 本发明的优选实施方案涉及上面给出的式 (I) 化合物, 包括其所有的几何异构体和立体异构体、N-氧化物、S-氧化物和盐, 以及包含它们的组合物和它们在防治寄生虫中的用途, 其中

[0028] B_1 、 B_2 、 B_3 、 R_1 、 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 、 X 、 X_1 、 X_2 、Z、m、n 和 t 各自如上面定义的,

[0029] Q 是 C_1-C_6 -烷氧基 ; C_1-C_6 -卤代烷氧基 ; C_1-C_6 -烷硫基 ; C_1-C_6 -卤代烷硫基 ; NR_7R_8 ; CO_2R_7 ; COR_7 ; C_1-C_6 -烷基, 其是未取代的或者被以下基团取代 : C_3-C_6 -环烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -卤代烷硫基、 C_1-C_6 -烷

基亚磺酰基、 C_1-C_6 - 卤代烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 - 烷基磺酰基、 C_1-C_6 - 卤代烷基磺酰基、 C_1-C_6 - 烷基羰基氨基、 C_1-C_6 - 卤代烷基羰基氨基、 C_1-C_6 - 烷氧基羰基、亚磺酰氨基、N- 单 - 或 N, N- 二 - C_1-C_4 - 烷基亚磺酰氨基、N- 单 - 或 N, N- 二 - C_1-C_6 - 烷基氨基羰基、N- 单 - 或 N, N- 二 - 卤素 - C_1-C_6 - 烷基氨基羰基、 C_2-C_6 烷酰基、未取代的或者 C_1-C_2 - 烷基 -、 C_1-C_2 - 卤代烷基 -、 C_1-C_2 - 烷氧基 -、 C_1-C_2 - 卤代烷氧基 -、卤素 -、氰基 - 或 C_1-C_4 - 烷氧基羰基 - 取代的 C_6-C_{10} - 芳基或者未取代的或者 C_1-C_2 - 烷基 -、 C_1-C_2 - 卤代烷基 -、 C_1-C_2 - 烷氧基 -、 C_1-C_2 - 卤代烷氧基 -、卤素 -、氰基 - 或 C_1-C_4 - 烷氧基羰基 - 取代的 4- 至 6- 元杂环基 ; C_2-C_6 - 链烯基 ; C_2-C_6 - 炔基 ; C_3-C_6 - 环烷基, 其是未取代的或者被卤素、 C_1-C_2 - 烷基或 C_1-C_2 - 卤代烷基取代 ; C_6-C_{10} - 芳基, 其是未取代的或者被 C_1-C_2 - 烷基、 C_1-C_2 - 卤代烷基、 C_1-C_2 - 烷氧基、 C_1-C_2 - 卤代烷氧基、卤素、氰基或 C_1-C_4 - 烷氧基羰基取代 ; 或 4- 至 6- 元杂环基, 其是未取代的或者被 C_1-C_2 - 烷基、 C_1-C_2 - 卤代烷基、 C_1-C_2 - 烷氧基、 C_1-C_2 - 卤代烷氧基、卤素、氰基或 C_1-C_4 - 烷氧基羰基取代 ;

[0030] 并且 R_7 和 R_8 各自独立地是 H、 C_1-C_6 - 烷基、 C_1-C_6 - 卤代烷基或 C_3-C_6 - 环烷基。

[0031] 本发明还提供了包含式 (I) 化合物、其 N- 氧化物或盐以及至少一种选自表面活性剂、固体稀释剂和液体稀释剂的另外的组分的组合物。

[0032] 在一个实施方案中, 本发明还提供了用于防治寄生虫、特别是外寄生虫的组合物, 该组合物包含生物有效量的式 (I) 化合物、其 N- 氧化物、S- 氧化物或盐以及至少一种选自表面活性剂、固体稀释剂和液体稀释剂的另外的组分, 所述的组合物任选进一步包含生物有效量的至少一种另外的生物活性化合物或试剂。

[0033] 本发明进一步提供了诱饵组合物形式的上述组合物, 其中固体稀释剂和 / 或液体稀释剂包括一种或多种食物材料, 所述的组合物任选包含引诱剂和 / 或湿润剂。

[0034] 本发明进一步提供了防治寄生虫、特别是外寄生虫的捕捉装置, 其包括所述的诱饵组合物和适合容纳所述诱饵组合物的外壳 (housing), 其中外壳具有至少一个开口, 其大小容许寄生虫通过开口, 从而无脊椎害虫能从外壳的外面的位置接近所述的诱饵组合物, 并且其中外壳进一步适合放在或接近寄生虫害虫可能或已知的活动场所。

[0035] 本发明还提供了防治寄生虫的方法, 该方法包括将寄生虫或它们的环境与生物有效量的式 (I) 化合物、其 N- 氧化物、S- 氧化物或盐 (例如本文描述的组合物) 接触。本发明还涉及该方法, 其中将寄生虫或它们的环境与包含生物有效量的式 (I) 化合物、其 N- 氧化物、S- 氧化物或盐以及至少一种选自表面活性剂、固体稀释剂和液体稀释剂的另外组分的组合物接触, 所述的组合物任选进一步包含生物有效量的至少一种另外的生物活性化合物或试剂。

[0036] 本发明还提供了用于保护动物免遭寄生虫的组合物, 该组合物包含杀寄生虫有效量的式 (I) 化合物、其 N- 氧化物或盐以及至少一种载体。本发明进一步提供了口服施用形式的上述组合物。本发明还提供了保护动物免遭寄生虫的方法, 该方法包括给动物施用杀寄生虫有效量的式 (I) 化合物、其 N- 氧化物或盐。

[0037] 发明详述

[0038] 在上面描述中, 单独使用或在复合词例如“烷硫基”或“卤代烷基”中应用的术语“烷基”包括直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或不同的丁基、戊基或己基异构体。

[0039] 基团 (alk) 表示例如直链或支链 C_1-C_6 - 亚烷基, 例如亚甲基、1, 1- 或 1, 2- 亚乙基或者直链或支链亚丙基、亚丁基、亚戊基或亚己基。(alk) 优选是直链或支链 C_1-C_4 - 亚烷基, 更优选 C_1-C_2 - 亚烷基, 最优选亚甲基或 1, 2- 亚乙基, 并且特别是亚甲基。

[0040] “链烯基”包括直链或支链烯, 例如乙烯基、1- 丙烯基、2- 丙烯基和不同的丁烯基、戊烯基和己烯基异构体。“链烯基”还包括多烯, 例如 1, 2- 丙二烯基和 2, 4- 己二烯基。

[0041] “炔基”包括直链或支链炔, 例如乙炔基、1- 丙炔基、2- 丙炔基和不同的丁炔基、戊炔基和己炔基异构体。“炔基”还可以包括由多个三键构成的基团, 例如 2, 5- 己二炔基。

[0042] “烷氧基”包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和不同的丁氧基、戊氧基和己氧基异构体。“烷硫基”包括支链或直链烷硫基, 例如甲硫基、乙硫基和不同的丙硫基、丁硫基、戊硫基和己硫基异构体。

[0043] “烷基亚磺酰基”包括烷基亚磺酰基的对映异构体。“烷基亚磺酰基”的实例包括 $CH_3S(O)-$ 、 $CH_3CH_2S(O)-$ 、 $CH_3CH_2CH_2S(O)-$ 、 $(CH_3)_2CHS(O)-$ 和不同的丁基亚磺酰基、戊基亚磺酰基和己基亚磺酰基异构体。

[0044] “烷基磺酰基”的实例包括 $CH_3S(O)_2-$ 、 $CH_3CH_2S(O)_2-$ 、 $CH_3CH_2CH_2S(O)_2-$ 、 $(CH_3)_2CHS(O)_2-$ 和不同的丁基磺酰基、戊基磺酰基和己基磺酰基异构体。

[0045] “N- 烷基氨基”和“N, N- 二- 烷基氨基”等类似于上面实例所定义的。

[0046] “环烷基”包括例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。术语“烷基环烷基”表示环烷基上的烷基取代, 并且包括例如乙基环丙基、异丙基环丁基、3- 甲基环戊基和 4- 甲基环己基。术语“环烷基烷基”表示烷基上的环烷基取代。“环烷基烷基”的实例包括环丙基甲基、环戊基乙基和键合至直链和支链烷基上的其它环烷基。

[0047] 单独使用或在复合词例如“卤代烷基”中使用的术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。此外, 当在复合词例如“卤代烷基”中使用时, 所述的烷基可以是部分或全部被相同的或不同的卤素原子取代。“卤代烷基”的实例包括 F_3C- 、 $ClCH_2-$ 、 CF_3CH_2- 和 CF_3CCl_2- 。术语“卤代环烷基”、“卤代烷氧基”、“卤代烷硫基”等类似于术语“卤代烷基”所定义的。“卤代烷氧基”的实例包括 CF_3O- 、 CCl_3CH_2O- 、 $HCF_2CH_2CH_2O-$ 和 CF_3CH_2O- 。“卤代烷硫基”的实例包括 CCl_3S- 、 CF_3S- 、 CCl_3CH_2S- 和 $ClCH_2CH_2CH_2S-$ 。“卤代烷基亚磺酰基”的实例包括 $CF_3S(O)-$ 、 $CCl_3S(O)-$ 、 $CF_3CH_2S(O)-$ 和 $CF_3CF_2S(O)-$ 。“卤代烷基磺酰基”的实例包括 $CF_3S(O)_2-$ 、 $CCl_3S(O)_2-$ 、 $CF_3CH_2S(O)_2-$ 和 $CF_3CF_2S(O)_2-$ 。

[0048] “烷基羰基”表示键合至 $C(=O)$ 基团上的直链或支链烷基。“烷基羰基”的实例包括 $CH_3C(=O)-$ 、 $CH_3CH_2CH_2C(=O)-$ 和 $(CH_3)_2CHC(=O)-$ 。“烷氧基羰基”的实例包括 $CH_3OC(=O)-$ 、 $CH_3CH_2OC(=O)-$ 、 $CH_3CH_2CH_2OC(=O)-$ 、 $(CH_3)_2CHOC(=O)-$ 和不同的丁氧基- 或戊氧基羰基异构体, 例如叔丁氧基羰基 (Boc)。

[0049] 取代基中碳原子的总数是以“ C_i-C_j ”前缀表示的, 其中 i 和 j 是整数。例如, C_1-C_4 烷基磺酰基表示甲基磺酰基至丁基磺酰基; C_2- 烷氧基烷基表示 CH_3OCH_2- ; C_3- 烷氧基烷基表示, 例如 $CH_3CH(OCH_3)$ 、 $CH_3OCH_2CH_2-$ 或 $CH_3CH_2OCH_2-$; C_4- 烷氧基烷基表示总共含有 4 个碳原子的被烷氧基取代的烷基的多种异构体, 例如包括 $CH_3CH_2CH_2OCH_2-$ 和 $CH_3CH_2OCH_2CH_2-$ 。

[0050] 当化合物被含有下标的取代基取代时, 所述的下标表示所述取代基的数目可以超过 1, 所述的取代基 (当它们超过 1 时) 独立地选自所定义的取代基, 例如 $(R_2)_n$, n 为 1 或 2。

[0051] “芳族的”表示每个环原子基本上在相同平面并且含有垂直于环平面的 p 轨道,并且其中 $(4n+2)\pi$ 电子 (其中 n 是正整数) 与环有关,以符合 **Hückel's** 规则。

[0052] 术语“杂环”或“杂环基”表示其中形成环骨架的至少一个原子不是碳 (例如氮、氧或硫) 的环。通常杂环含有不多于 4 个氮、不多于 2 个氧和不多于 2 个硫。除非另外说明,否则杂环可以是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的环。当完全不饱和的杂环满足 **Hückel's** 规则时,那么所述的环还称为“杂芳环”、“芳族杂环”。除非另外说明,否则杂环和环系可以借助任何可用的碳或氮通过代替所述碳或氮上的氢相连。

[0053] 当 Q 是 4- 至 6- 元含氮杂环时,除非另外说明,否则其可以借助任何可用的碳或氮环原子连接至式 (I) 的剩余部分上。

[0054] R_2 各自独立地优选是卤素、 C_1-C_6 - 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基或氰基,更优选卤素、 CF_3 、 OCF_3 或氰基,并且特别是卤素。

[0055] 变量 n 表示概述 6- 元环中所有基团 R_2 。n 优选是 0 至 4 的整数,更优选 1 至 3 的整数,并且特别是 2 或 3。

[0056] B_1 、 B_2 和 B_3 各自独立地优选是基团 CR_2' , 其中 R_2' 是 H 或 R_2 , 并且对于 R_2 , 适用上面给出的含义和优选。 R_2' 最优选是 H 或卤素。

[0057] R_1 优选是任选被一个或多个独立地选自 R_4 的取代基取代的 C_1-C_6 - 烷基,更优选是任选被卤素取代的 C_1-C_3 - 烷基,甚至更优选是卤素 $-C_1-C_3$ - 烷基,特别优选被 F 取代的 C_1-C_2 - 烷基,并且特别是 CF_3 。

[0058] R_4 优选是卤素、 C_1-C_2 - 烷基、 C_1-C_2 - 烷氧基、氰基或硝基,更优选是卤素、氰基或硝基,并且特别是卤素。

[0059] R_3 各自独立地优选是卤素、 C_1-C_4 - 烷基、 C_1-C_4 - 卤代烷基、 C_3-C_6 - 环烷基、 C_1-C_4 - 烷氧基、 C_1-C_4 - 卤代烷氧基、N- 单- 或 N, N- 二- C_1-C_6 - 烷基氨基、氰基或硝基,更优选是卤素、 C_1-C_2 - 烷基、 C_1-C_2 - 卤代烷基、环丙基、 C_1-C_2 - 烷氧基、氰基或硝基,甚至更优选是卤素、 C_1-C_2 - 烷基、 C_1-C_2 - 烷氧基、氰基或硝基,并且特别是 C_1-C_2 - 烷基。

[0060] 根据本发明进一步优选的实施方案, R_3 是苯基、吡啶基或嘧啶基,其是未取代的或者被卤素、 C_1-C_6 - 烷基、 C_1-C_6 - 卤代烷基、 C_1-C_6 - 烷氧基、 C_1-C_6 - 卤代烷氧基、氨基、氰基或硝基取代;优选是苯基、吡啶基或嘧啶基,其是未取代的或者被氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、氨基、氰基或硝基取代;并且特别是苯基,其是未取代的或者被氯、氟、甲基或三氟甲基取代。

[0061] 如果 X_1 或 X_2 表示基团 CR_3' , R_3' 是 H 或 R_3 , 其中对于 R_3 , 适用上面给出的含义和优选。 R_3' 优选是 H、 C_1-C_2 - 烷基、卤素或氰基,最优选是 H 或 C_1-C_2 - 烷基。

[0062] 如果 X 优选 $S(O)_m$ 、O 或 NR_5' , 并且 X_1 和 X_2 各自独立地是 CR_3' 或 N, 其中 R_5' 如上面所定义的或优选是 H。更优选 X 是 $S(O)_m$ 、O 或 NR_5' , X_1 和 X_2 之一是 CR_3' , 并且另一个是 N 或独立地是另一个 CR_3' 。甚至更优选 X 是 $S(O)_m$, X_1 和 X_2 之一是 CR_3' , 并且另一个是 N 或独立地是另一个 CR_3' 。m 是例如 0、1 或 2, 特别是 0。

[0063] 根据本发明的优选实施方案, X 是 $S(O)_m$, m 是 0、1 或 2, X_1 和 X_2 之一是 CR_3' , 并且另一个是 N 或独立地是另一个 CR_3' , 并且 R_3' 是 H、甲基、卤素、氰基或苯基。根据本发明的特别优选的实施方案, X 是 S, X_1 是 CH, 并且 X_2 是 CH 或 $C(CH_3)$, 特别是 $C(CH_3)$ 。

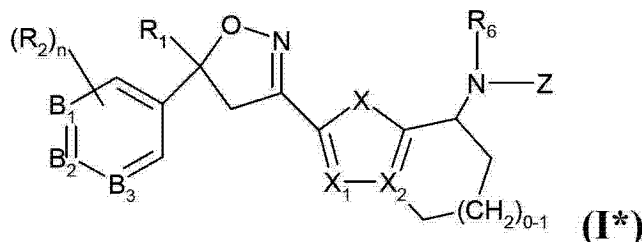
[0064] 根据本发明的进一步优选的实施方案, X 是 O, X_1 和 X_2 之一是 CR_3' , 并且另一个是

N 或独立地是另一个 CR_3' , 并且 R_3' 是 H、甲基、卤素、氰基或苯基。根据本发明的特别优选的实施方案, X 是 O, X_1 是 CH, 并且 X_2 是 CH 或 $\text{C}(\text{CH}_3)$, 特别是 $\text{C}(\text{CH}_3)$ 。

[0065] R_5 优选是 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_2$ - 烷基或氰基, 更优选是 H 或甲基, 并且特别是 H。

[0066] 根据本发明的进一步的实施方案, R_5 、 X_2 和中间 C- 碳原子形成饱和的、部分饱和的或不饱和的 5- 或 6- 元碳环。该实施方案的化合物是例如下式化合物

[0067]



[0068] 其中变量具有上面和下面所示的含义和优选。

[0069] R_6 优选是 H、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ - 烷基、氰基甲基、苄基、丙烯基或丙炔基, 特别是 H。

[0070] Z 优选是基团 $-\text{C}(\text{O})-\text{Q}$ 、基团 $-\text{C}(\text{S})-\text{Q}$ 或基团 $-\text{S}(\text{O})_t-\text{Q}$, 特别是基团 $-\text{C}(\text{O})-\text{Q}$, 其中对于 Q, 适用每个上面给出的含义和下面给出的优选。

[0071] 作为烷氧基的 Q 优选是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ - 烷氧基, 特别是甲氧基、乙氧基和正或异丙氧基。

[0072] 作为卤代烷氧基的 Q 优选是 $\text{C}_1\text{-C}_2$ - 卤代烷基, 特别是 2, 2, 2- 三氟乙氧基或三氟甲氧基。

[0073] 作为烷硫基的 Q 优选是甲硫基或乙硫基。

[0074] 作为卤代烷硫基的 Q 优选是三氟甲硫基。

[0075] 作为基团 $-\text{NR}_7\text{R}_8$ 的 Q 优选是 N- 单 - 或 N, N- 二 - $\text{C}_1\text{-C}_4$ - 烷基氨基、N- $\text{C}_1\text{-C}_2$ - 卤代烷基氨基、N- $\text{C}_3\text{-C}_6$ - 环烷基氨基或 N- $\text{C}_1\text{-C}_2$ - 烷基、N- $\text{C}_3\text{-C}_6$ - 环烷基氨基, 特别是 N- 单 - 或 N, N- 二 - $\text{C}_1\text{-C}_2$ - 烷基氨基或 N- $\text{C}_3\text{-C}_6$ - 环烷基氨基。

[0076] 如果 Q 是被 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ - 芳基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ - 烷基, 所述的芳基是例如苯基、萘基、四氢萘基、茚满基或茚基, 特别是苯基。 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ - 芳基各自是未取代的或者被一个或多个相同或不同的取代基取代, 所述的取代基例如选自 $\text{C}_1\text{-C}_2$ - 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ - 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ - 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ - 卤代烷氧基、卤素、氰基和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ - 烷氧基羰基。对于基团 Q, $\text{C}_1\text{-C}_6$ - 烷基的优选的芳基取代基是苯基, 所述的苯基被 1 至 3 个、特别是 1 或 2 个相同或不同的取代基取代, 所述的取代基选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ - 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ - 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ - 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ - 卤代烷氧基、氰基和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ - 烷氧基羰基。

[0077] 如果 Q 是被 4- 至 6- 元杂环基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ - 烷基, 所述的杂环基是例如杂芳族或杂脂肪族环基, 其是未取代的或进一步被取代的。

[0078] 杂环基的优选取代基是例如卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ - 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ - 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ - 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ - 卤代烷氧基、氰基和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ - 烷氧基羰基。

[0079] 对于基团 Q, $\text{C}_1\text{-C}_6$ - 烷基的适合的杂环取代基是例如具有 1 至 4 个、优选 1 至 3 个相同或不同的选自 N、O 和 S 的杂原子的 5- 或 6- 元杂芳基, 其是未取代的或者进一步被一个或多个上面杂环中所定义的取代基 (包括其中给出的优选) 取代。杂芳基优选被 0 至 3 个、特别是 0、1 或 2 个上面定义的取代基取代。

[0080] 对于基团 Q, $\text{C}_1\text{-C}_6$ - 烷基的 5- 或 6- 元杂芳族取代基的实例包括噻吩基、呋喃基、

噁唑基、噻唑基、吡啶基或嘧啶基,其是未取代的或者被 C_1-C_2 -烷基、 C_1-C_2 -卤代烷基或 C_1-C_4 -烷氧基羰基取代。对于基团 Q, C_1-C_6 -烷基的特别优选的杂芳族取代基是 2-、3- 或 4-吡啶基、2- 或 4-嘧啶基、2-噻唑基或 2-噁吩基。

[0081] 对于基团 Q, C_1-C_6 -烷基的进一步适合的杂环取代基是例如具有 1 至 4 个、优选 1 至 3 个相同或不同的选自 N、O 或 S 的杂原子的 4- 至 6- 元杂脂肪族环,其是未取代的或者进一步被一个或多个上面杂环中所定义的取代基(包括其中给出的优选)取代。

[0082] 对于基团 Q, C_1-C_6 -烷基的杂脂肪族环取代基的实例包括硫杂环丁基,例如硫杂环丁-3-基、氧代-硫杂环丁基、二氧化-硫杂环丁基、氧杂环丁基,例如氧杂环丁-3-基、氮杂环丁基,吡咯烷基,四氢呋喃基,四氢噻吩基,哌啶基,哌嗪基,吗啉基,四氢吡喃基或四氢噻喃基(thianyl),其各自是未取代的或者被 C_1-C_2 -烷基、 C_1-C_2 -卤代烷基或 C_1-C_4 -烷氧基羰基取代。对于基团 Q, C_1-C_6 -烷基的优选的杂脂肪族取代基包括吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基或四氢噻喃基,其各自是未取代的或者被 C_1-C_2 -烷基、 C_1-C_2 -卤代烷基或 C_1-C_4 -烷氧基羰基取代,并且特别是吡咯烷-1-基、四氢呋喃-2-基、哌啶-1-基、吗啉-4-基或四氢噻喃-4-基。

[0083] 作为任选取代的烷基的 Q 优选是直链或支链 C_1-C_4 -烷基,其各自是未取代的或者被 C_3-C_6 -环烷基、卤素、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_2 -卤代烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_2 -卤代烷硫基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 -卤代烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_1-C_4 -卤代烷基磺酰基、 C_1-C_2 -烷基羰基氨基或 C_1-C_2 -卤代烷基羰基氨基取代。对于基团 Q,特别优选的烷基是直链或支链 C_1-C_4 -烷基或者被环丙基、卤素、氰基、 C_1-C_2 -烷氧基、 C_1-C_2 -烷硫基、 C_1-C_2 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_2 -烷基磺酰基或 C_1-C_2 -卤代烷基羰基氨基取代的 C_1-C_4 -烷基。对于基团 Q,特别优选的烷基是直链或支链 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基或者被氰基、 C_1-C_2 -烷氧基、 C_1-C_2 -烷硫基或 C_1-C_2 -烷基磺酰基取代的 C_1-C_2 -烷基。

[0084] 作为烷基的 Q 特别优选是直链或支链 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_3 -卤代烷基、环丙基甲基、氰基- C_1-C_2 -烷基、 C_1-C_2 -烷氧基- C_1-C_2 -烷基、 C_1-C_2 -烷硫基- C_1-C_2 -烷基、 C_1-C_2 -烷基亚磺酰基- C_1-C_2 -烷基或 C_1-C_2 -烷基磺酰基- C_1-C_2 -烷基。

[0085] 对于基团 Q,优选的链烯基是 2-丙烯基。对于基团 Q,优选的炔基是 2-丙炔基。

[0086] 对于基团 Q,优选的环烷基优选是环丙基、环丁基、环戊基或环己基,其在每种情况中是未取代的或者例如被 C_1-C_2 -烷基或卤素、特别是被一个或多个甲基取代。作为 C_3-C_6 -环烷基的 Q 优选是环丙基。

[0087] 如果 Q 表示 C_6-C_{10} -芳基,适用上面对于基团 Q 的 C_1-C_6 -烷基的 C_6-C_{10} -芳基取代基中所给的含义和优选。

[0088] 如果 Q 表示杂环基,适用上面对于基团 Q 的 C_1-C_6 -烷基的杂环取代基中所给的含义和优选。

[0089] Q 优选是直链或支链 C_1-C_4 -烷基,其各自是未取代的或者被 C_3-C_6 -环烷基、卤素、氰基、羟基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -卤代烷硫基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_1-C_2 -烷基羰基氨基或 C_1-C_2 -卤代烷基羰基氨基取代;未取代的或甲基取代的 C_3-C_6 -环烷基;苯基,其是未取代的或者被卤素、 C_1-C_2 -烷基、 C_1-C_2 -卤代烷基、 C_1-C_2 -烷氧基、 C_1-C_2 -卤代烷氧基、氰基或 C_1-C_4 -烷氧基羰基取代;噻吩基、呋喃基、噁唑基、噻唑基、吡啶基或嘧啶基,其各自是未取代的或者被 C_1-C_2 -烷基、 C_1-C_2 -卤代烷基或

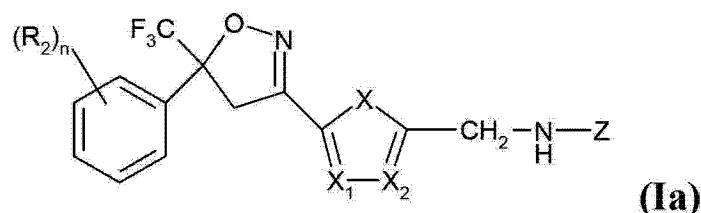
C₁-C₄- 烷氧基羰基取代 ;或吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基或四氢噻喃基,其各自是未取代的或者被 C₁-C₂- 烷基、C₁-C₂- 卤代烷基或 C₁-C₄- 烷氧基羰基取代。

[0090] Q 特别是直链或支链 C₁-C₄- 烷基、卤素 -C₁-C₃- 烷基、环丙基甲基、氰基 -C₁-C₂- 烷基、C₁-C₂- 烷氧基 -C₁-C₂- 烷基、C₁-C₂- 烷硫基 -C₁-C₂- 烷基、C₁-C₂- 烷基亚磺酰基 -C₁-C₂- 烷基或 C₁-C₂- 烷基磺酰基 -C₁-C₂- 烷基。

[0091] 如果 Z 是基团 -S(O)_t-Q, 那么 t 优选是整数 2 ;此外,适用上面对于 Q 所给出的所有含义和优选。根据优选的实施方案, Z 是基团 -S(O)_t-Q, t 是 2 并且 Q 是 C₁-C₄- 烷基,特别是甲基或乙基。

[0092] 根据本发明的优选的实施方案,提供了下式化合物

[0093]

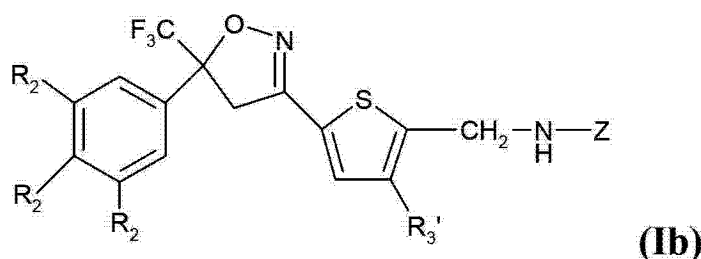


[0094] 包括其所有几何异构体和立体异构体、N- 氧化物、S- 氧化物和盐,其中对于 R₂、X、X₁、X₂、Z 和 n,各自适用上面给出的含义和优选。

[0095] 特别是, n 是 1 至 3 的整数 ;每个 R₂独立地选自卤素、C₁-C₆- 卤代烷基、C₁-C₆- 卤代烷氧基和氰基 ;X 是 S(O)_m、O 或 NR₅' ;m 是 0 至 2 的整数 ;R₅' 是 H 或 C₁-C₂- 烷基 ;X₁和 X₂之一是 CR₃' ,另一个是 N 或独立地是 CR₃' ;R₃' 是 H 或 C₁-C₂- 烷基 ;Z 是基团 -S(O)₂-C₁-C₂- 烷基或基团 -C(O)-Q ;并且 Q 是直链或支链 C₁-C₄- 烷基,其各自是未取代的或者被 C₃-C₆- 环烷基、卤素、氰基、C₁-C₄- 烷氧基、C₁-C₄- 卤代烷氧基、C₁-C₄- 烷硫基、C₁-C₄- 卤代烷硫基、C₁-C₄- 烷基亚磺酰基、C₁-C₄- 烷基磺酰基、C₁-C₂- 烷基羰基氨基或 C₁-C₂- 卤代烷基羰基氨基取代 ;未取代的或甲基取代的 C₃-C₆- 环烷基 ;苯基,其是未取代的或者被卤素、C₁-C₂- 烷基、C₁-C₂- 卤代烷基、C₁-C₂- 烷氧基、C₁-C₂- 卤代烷氧基、氰基或 C₁-C₄- 烷氧基羰基取代 ;呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、吡啶基或嘧啶基,其各自是未取代的或者被 C₁-C₂- 烷基、C₁-C₂- 卤代烷基或 C₁-C₄- 烷氧基羰基取代 ;或吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基或四氢噻喃基,其各自是未取代的或者被 C₁-C₂- 烷基、C₁-C₂- 卤代烷基或 C₁-C₄- 烷氧基羰基取代。

[0096] 根据本发明的特别优选的实施方案,提供了下式化合物

[0097]

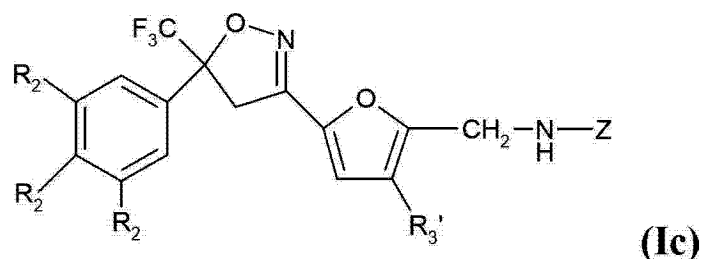


[0098] 包括其所有的几何异构体和立体异构体、N- 氧化物、S- 氧化物和盐,其中对于每个 R₂独立地和对于 X、X₁、X₂、Z 和 n,各自适用上面给出的含义和优选。特别是,每个基团

R_2 独立地是 H、卤素或三氟甲基； R_3' 是氢或甲基； Z 是基团 $-C(O)-Q$ ；并且 Q 是直链或支链 C_1-C_4 -烷基、卤素 $-C_1-C_3$ -烷基、环丙基甲基、氰基 $-C_1-C_2$ -烷基、 C_1-C_2 -烷氧基 $-C_1-C_2$ -烷基、 C_1-C_2 -烷硫基 $-C_1-C_2$ -烷基、 C_1-C_2 -烷基亚磺酰基 $-C_1-C_2$ -烷基或 C_1-C_2 -烷基磺酰基 $-C_1-C_2$ -烷基。

[0099] 根据本发明的进一步优选的实施方案，提供了下式化合物

[0100]



[0101] 包括其所有的几何异构体和立体异构体、N-氧化物、S-氧化物和盐，其中对于每个 R_2 独立地和对于 X 、 X_1 、 X_2 、 Z 和 n ，各自适用上面给出的含义和优选。特别是，每个基团 R_2 独立地是 H、卤素或三氟甲基； R_3' 是氢或甲基； Z 是基团 $-C(O)-Q$ ；并且 Q 是直链或支链 C_1-C_4 -烷基、卤素 $-C_1-C_3$ -烷基、环丙基甲基、氰基 $-C_1-C_2$ -烷基、 C_1-C_2 -烷氧基 $-C_1-C_2$ -烷基、 C_1-C_2 -烷硫基 $-C_1-C_2$ -烷基、 C_1-C_2 -烷基亚磺酰基 $-C_1-C_2$ -烷基或 C_1-C_2 -烷基磺酰基 $-C_1-C_2$ -烷基。

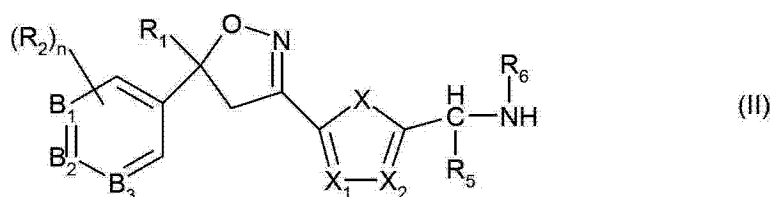
[0102] 本发明的化合物可以作为一种或多种立体异构体存在。不同的立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、阻转异构体和几何异构体。本领域技术人员认为当相对于其它立体异构体富集时或当从其它立体异构体分离时，一种立体异构体可以更具活性和 / 或可以表现出有益的效果。此外，技术人员知道如何分离、富集和 / 或选择性制备所述的立体异构体。本发明化合物可以作为立体异构体的混合物、单个立体异构体或作为旋光活性形式存在。

[0103] 本领域技术人员认为不是所有含氮的杂环都能形成 N-氧化物，因为对于氧化成氧化物氮需要一个可用的孤电子对；本领域技术人员知道能形成 N-氧化物的那些含氮杂环。本领域技术人员还知道叔胺可以形成 N-氧化物。制备杂环和叔胺的 N-氧化物的合成方法是本领域技术人员熟知的，包括杂环和叔胺与过氧酸例如过乙酸和间-氯过氧苯甲酸 (MCPBA)、过氧化氢、烷基过氧化氢如叔丁基过氧化氢、过硼酸钠和双环氧乙烷如二甲基双环氧乙烷的氧化。制备 N-氧化物的这些方法已经被广泛描述并且在文献中有评述。以类似的方法使用例如上述 N-氧化物所提及的相同类型的氧化剂进行适合的 S-氧化物的制备。

[0104] 本领域技术人员认为由于环境和在生理条件下化合物的盐处于与它们相应的非盐形式的平衡状态，盐共享非盐形式的生物功效。因此，式 (I) 化合物的很多盐可用于防治无脊椎害虫（即可适合兽用和农业）。式 (I) 化合物的盐包括与无机或有机酸的酸加成盐，所述的酸例如氢溴酸、盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、乙酸、丁酸、富马酸、乳酸、马来酸、丙二酸、草酸、丙酸、水杨酸、酒石酸、4-甲苯磺酸或戊酸。当式 (I) 化合物含有酸性基团例如羧酸和酚时，盐还包括与有机或无机碱形成的那些，所述的碱例如吡啶、三乙胺或氨，或酰胺、氢化物、氢氧化物或者钠、钾、锂、钙、镁或钡的碳酸盐。因此，本发明包括选自式 (I) 的化合物、其 N-氧化物和兽用可接受的和农业适合的盐。

[0105] 本发明化合物可以例如通过将式 (II) 化合物

[0106]

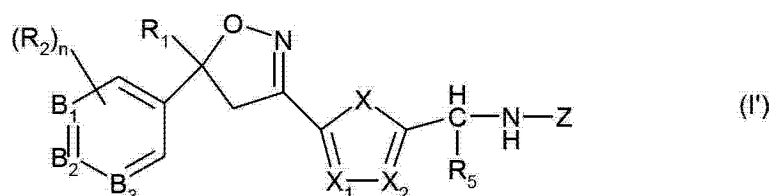


[0107] 与式 (III) 化合物反应而制备,

[0108] $Z-LG$ (III)

[0109] 其中 Z 是 C_1-C_6 -烷基或基团 $C(O)-Q$ 或 $S(O)_t-Q$, LG 是离去基团, 例如卤素、羟基或 C_1-C_4 -烷氧基, 并且其它变量如上面所定义的, 并且如果式 (II) 中的 R_6 是氢, 那么任选将产生的式 (I') 化合物

[0110]



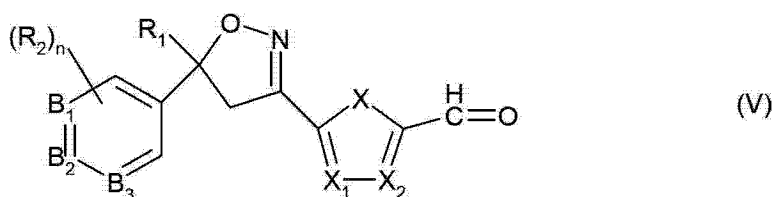
[0111] 与式 (IV) 化合物反应

[0112] R_6-LG' (IV)

[0113] 其中 R_6 如上面所定义的, 除了 H, 并且 LG' 是离去基团, 例如卤素。一方面式 (II) 和 (III) 的化合物的反应, 另一方面式 (I') 和 (IV) 的化合物的反应各自可以通过本身已知的方法进行, 例如有机化学教科书。

[0114] 对于式 (I') 化合物 (其中 Z 是基团 $C(O)Q$) 的制备, 进一步的合成路线包括将式 (V) 化合物

[0115]



[0116] 与式 (VI) 化合物进行三乙基硅烷促进的还原氨基化

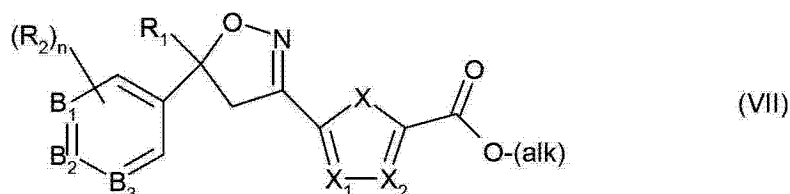
[0117]



[0118] 其中 Q 如上面所定义的。式 (V) 和 (VI) 的化合物的反应例如在升高的温度下、在惰性溶剂 (例如甲苯等) 中、在强酸 (例如三氟乙酸) 的存在下进行。典型的反应条件参见 Tetrahedron Letters 1999, 2295。

[0119] 式 (V) 化合物可以由式 (VII) 化合物制备

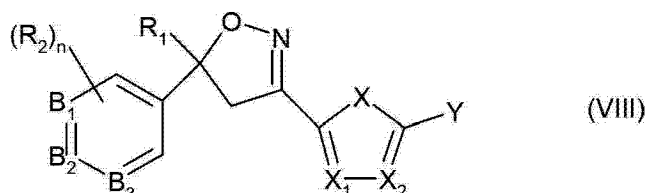
[0120]



[0121] 通过将所述的化合物转化为各自的式 (V) 的醛。可以先将式 (VII) 化合物还原成各自的醇 ($\sim\text{CH}_2\text{-OH}$), 然后例如用 MnO_2 将所述的醇氧化成式 (V) 的醛。

[0122] 式 (VII) 化合物可以由式 (VIII) 化合物制备

[0123]

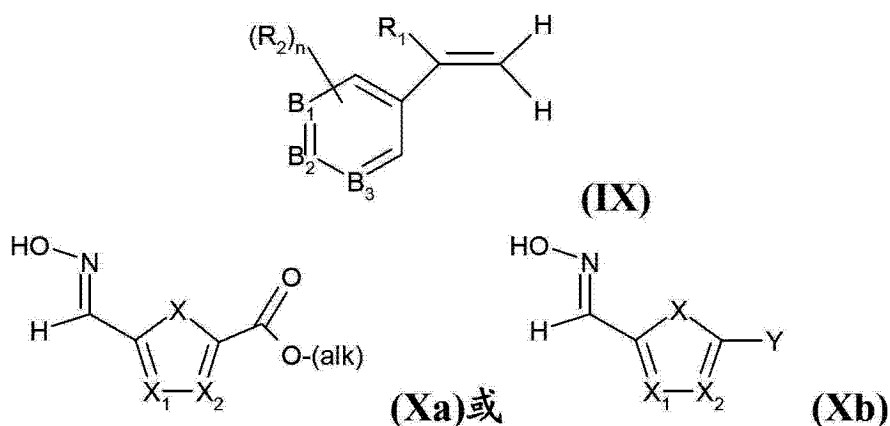


[0124] 其中 Y 是卤素, 特别是溴或碘。式 (VIII) 化合物的还原例如通过锂卤素交换来进行, 或者通过将式 (VIII) 化合物转化为格氏试剂, 并且进一步与氰基甲酸烷基酯或 CO_2 反应, 再用醇 (alk)-OH 处理来进行。

[0125] 式 (VII) 化合物的另一种制备方法包括上面式 (VIII) 的芳基溴化物或碘化物与醇 (alk)-OH 和一氧化碳的烷氧基羰基化, 在式 (VIII) 化合物中, Y 是 Br 或 I。该反应通常是在钯催化剂的存在下在 CO 气氛下进行的。很多催化剂可用于该类型的转化; 典型的催化剂是四(三苯基膦)钯 (0)。溶剂例如 1, 2-二甲氧基乙烷、N, N-二甲基乙酰胺或甲苯是适合的。该方法可以在宽泛的温度范围下进行, 例如从约 25°C 至约 150°C , 特别是从 60 至 110°C 。

[0126] 式 (VII) 和 (VIII) 化合物还可以例如通过式 (IX) 化合物与式 (Xa) 或 (Xb) 的肟衍生的氧化肟的环加成而制备

[0127]



[0128] 其中 $\text{B}_1\text{-B}_3$ 、 R_1 、 R_2 、X、 X_1 、 X_2 、Y 和 (alk) 各自具有上面给出的含义, 分别获得式 (VII) 或 (VIII) 化合物。

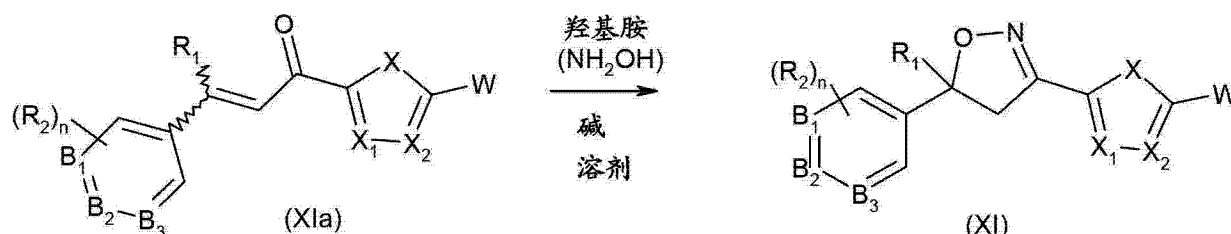
[0129] 该反应通常通过原位产生的氧肟酰氯 (hydroxamyl chloride) 的中间性进行。在典型的方法中, 氯化试剂例如次氯酸钠、N-氯琥珀酰亚胺或氯胺-T 是在苯乙烯的存在下与肟结合。取决于条件, 胺碱例如吡啶或三乙胺可能是必需的。该反应可以在宽泛的溶剂中在范围从室温至溶剂回流温度的最适温度下进行, 所述的溶剂包括四氢呋喃、乙醚、二氯甲

烷、二噁烷和甲苯。

[0130] 式 (IX) 化合物是已知的, 例如来自 W02007/079162, 或者可以类似于其中公开的方法制备。同样, 式 (Xa) 和 (Xb) 化合物是已知的, 或者可以通过本身已知的方法制备。

[0131] 式 (VII) 和 (VIII) 化合物分别还可以通过类似于 W02009/025983 的方法制备, 其中下式 (XIa) 化合物是与羟基胺和碱接触, 形成式 (XI) 的异噁唑

[0132]

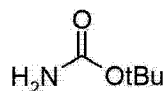


[0133] 其中 B_1 - B_3 、 R_1 、 R_2 、 X 、 X_1 、 X_2 和 n 各自具有上面给出的含义, 并且 W 是基团 $-C(O)-(alk)$ 或 Y 。该反应如 W02009/025983 第 29-31 页中所描述的那样进行。此外, 制备式 (XIa) 的中间体的合成路线同样公开于 W02009/025983 第 31-34 页。

[0134] 上面式 (II) 化合物可以例如由上面式 (VIII) 化合物制备, 其中 Y 是卤素, 特别是 Br , 通过将卤素基团 Y 适合地转化为氰基基团 Y , 随后还原为氨基 $-CH_2NH_2$ 。

[0135] 制备式 (II) 化合物 (其中 R_5 和 R_6 是氢) 的另一条合成路线包括将式 (V) 的醛化合物与下式化合物反应

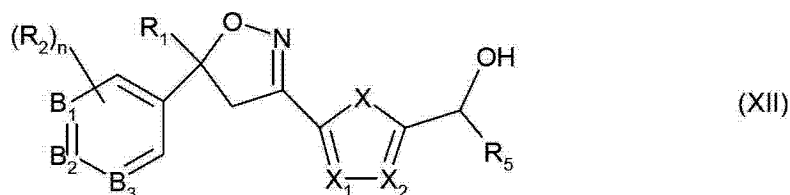
[0136]



[0137] 然后将产生的化合物通过文献中本身已知的方法脱保护, 例如用强酸如三氟乙酸, 形成式 (II) 的胺, 其中 R_5 和 R_6 是氢。

[0138] 制备式 (II) 化合物的进一步的合成路线包括将式 (V) 的醛化合物与化合物 R_5MgHal 进行 Grignard 反应, 其中 R_5 如上面所定义的, Hal 是卤素, 特别是溴, 并且通过本身已知的方法将产生的式 (XII) 化合物中的 OH 基团转化为各自的氨基化合物。

[0139]



[0140] 式 (V) 的醛化合物在无机氰化物 (例如 KCN)、氨水和氯化铵介质中的反应得到上面式 (XII) 化合物, 其中 R_5 是氰基, 其反过来可以进一步转化为相应的氨基甲基基团。

[0141] 上面式 (III) 化合物是已知的并且部分可以商购获得或根据本领域熟知的方法制备。

[0142] 本发明的式 (I) 化合物具有显著的宽的活性谱, 并且是有价值的活性成分, 用于害虫防治。它们特别适合于防治外寄生虫, 并且在一定程度上还用于防治动物体表和体内以及卫生学领域中的内寄生虫, 同时被脊椎动物例如温血动物和鱼很好地耐受。

[0143] 本发明上下文中的动物应当理解为包括脊椎动物。上下文中术语脊椎动物应当理

解为包括例如鱼、两栖动物、爬行动物、鸟和哺乳动物包括人。本发明的脊椎动物的一个优选组包括温血动物,包括农场动物,例如牛、马、猪、绵羊和山羊,家禽例如鸡、火鸡、珠鸡和鹅,毛皮动物例如貂、狐狸、毛丝鼠、兔子等,以及宠物例如雪貂、豚鼠、大鼠、仓鼠、猫和狗,以及还有人。本发明的优选的脊椎动物的组包括鱼,包括鲑鱼。

[0144] 在本发明的上下文中,外寄生虫应当理解为特别是昆虫、蜱螨 (acari) (螨 (mites) 和 蜱 (ticks)) 和 介 虫 (crustaceans) (海 虱 (sea lice))。这些包括下列目的昆虫:鳞翅目 (Lepidoptera)、鞘翅目 (Coleoptera)、同翅目 (Homoptera)、半翅目 (Hemiptera)、异翅目 (Heteroptera)、双翅目 (Diptera)、网翅目 (Dictyoptera)、缨翅目 (Thysanoptera)、直翅目 (Orthoptera)、虱目 (Anoplura)、蚤目 (Siphonaptera)、食毛目 (Mallophaga)、缨尾目 (Thysanura)、等翅目 (Isoptera)、啮虫目 (Psocoptera) 和膜翅目 (Hymenoptera)。但是,可以特别提及的外寄生虫是困扰人和动物并且携带病原体的那些,例如蝇例如家蝇 (*Musca domestica*)、灌木丛蝇 (*Muscavetustissima*)、秋蝇 (*Musca autumnalis*)、黄腹厕蝇 (*Fannia canicularis*)、麻蝇 (*Sarcophaga carnaria*)、铜绿蝇 (*Lucilia cuprina*)、丝光绿蝇 (*Luciliasericata*)、牛皮蝇 (*Hypoderma bovis*)、纹皮蝇 (*Hypoderma lineatum*)、金蝇 (*Chrysomya chloropyga*)、人皮蝇 (*Dermatobia hominis*)、嗜人锥蝇 (*Cochliomyia hominivorax*)、肠胃蝇 (*Gasterophilus intestinalis*)、羊狂蝇 (*Oestrus ovis*)、螫蝇 (biting flies) 例如扰血蝇 (*Haematobia irritans irritans*)、东方扰血蝇 (*Haematobia irritans exigua*)、厩螫蝇 (*Stomoxys calcitrans*)、虻科 (Tabanidae) 亚科的马蝇 (horse-flies) (虻 (Tabanids)) 例如麻虻属物种 (*Haematopota* spp.) (例如 *Haematopota pluvialis*) 和 虻 虫 物 种 (*Tabanus* spp.) (例如 *Tabanus nigrovittatus*) 以及 Chrysopsinae 例如斑虻属物种 (*Chrysops* spp.) (例如盲斑虻 (*Chrysops caecutiens*)) ;Hippoboscids 例如羊 蜱 (*Melophagus ovinus*) (羊 蜱 蝇 (sheep ked)) ;采采蝇 (tsetse flies),例如舌蝇属物种 (*Glossinia* spp.) ;其它螫蝇如蠓 (midges),例如蠓科 (Ceratopogonidae) (咬 蠓 (biting midges))、蚋科 (Simuliidae) (黑 蝇 (Blackflies))、毛蠓科 (Psychodidae) (白 蛉 (Sandflies)) ;还有吸血昆虫,例如蚊子,例如按蚊属物种 (*Anopheles* spp.)、伊蚊属物种 (*Aedes* spp.) 和库蚊属物种 (*Culex* spp.),跳蚤,例如猫栳头蚤 (*Ctenocephalides felis*) 和犬栳头蚤 (*Ctenocephalides canis*) (猫 和 狗 跳 蚤)、鼠疫蚤 (*Xenopsylla cheopis*)、人蚤 (*Pulex irritans*)、鸡角叶蚤 (*Ceratophyllus gallinae*)、穿皮潜蚤 (*Dermatophilus penetrans*)、吸血虱 (虱目 (Anoplura)) 例如毛虱属物种 (*Linognathus* spp.)、血虱属物种 (*Haematopinus* spp.)、盲虱属物种 (*Solenopotes* spp.)、人虱属 (*Pediculus humanis*) ;还有嚼虱 (食毛目 (Mallophaga)) 例如羊牛羽虱 (*Bovicola ovis*) (牛 羽 虱 属 (*Damalinia*))、牛牛羽虱 (*Bovicola bovis*) (牛 羽 虱 属 (*Damalinia*)) 和其它牛羽虱属物种 (*Bovicolas* spp.)。外寄生虫还包括蜱螨目 (Acarina) 的成员,例如螨 (例如牛足螨 (*Chorioptes bovis*)、姬螯螨属物种 (*Cheyletiella* spp.)、鸡皮刺螨 (*Dermanyssus gallinae*)、Ortnithonyssus 物种、犬蠕螨 (*Demodex canis*)、疥螨 (*Sarcoptes scabiei*)、羊痒螨 (*Psoroptes ovis*) 和疮螨属物种 (*Psorergatesspp.*) 以及蜱。已知的蜱的代表是例如牛蜱属 (*Boophilus*)、钝眼蜱属 (*Amblyomma*)、暗眼蜱属 (*Anocentor*)、革蜱属 (*Dermacentor*)、血蜱属 (*Haemaphysalis*)、璃眼蜱属 (*Hyalomma*)、硬蜱属 (*Ixodes*)、扇革蜱属 (*Rhipicentor*)、巨肢蜱属 (*Margaropus*)、

扇头蜱属 (*Rhipicephalus*)、锐缘蜱属 (*Argas*)、耳蜱属 (*Otobius*) 和钝缘蜱属 (*Ornithodoros*) 等,其优选感染脊椎动物,例如温血动物,包括农场动物,例如牛、马、猪、绵羊和山羊,家禽例如鸡、火鸡、珠鸡和鹅,毛皮动物例如貂、狐狸、毛丝鼠、兔子等,以及宠物例如雪貂、豚鼠、大鼠、仓鼠、猫和狗,还有人和鱼。

[0145] 本发明的式 (I) 化合物还有效对抗所有或个体发育阶段的具有正常敏感性的动物害虫,以及对广泛使用的杀寄生虫药具有抗性的那些。这对于有抗性的昆虫和蜱螨目成员特别有效。本发明的活性物质的杀昆虫、杀卵和 / 或杀蜱螨效果可以自身直接显示,即立即或经过一段时候后杀死害虫,例如当出现蜕皮时,或通过破坏它们的卵,或间接显示,例如减少产卵的数量和 / 或孵化速度,良好的功效相应于至少 50 至 60% 的杀虫率 (死亡率)。

[0146] 式 (I) 化合物还可以用于对抗卫生学害虫,特别是双翅目 (Diptera) 的蝇科 (Muscidae)、麻蝇科 (Sarcophagidae)、Anophilidae 和蚊科 (Culicidae);直翅目 (Orthoptera)、网翅目 (Dictyoptera) (例如蜚蠊科 (Blattidae) (蟑螂 (cockroaches)),例如德国蜚蠊 (*Blatella germanica*)、东方蜚蠊 (*Blattaorientalis*)、美洲大蠊 (*Periplaneta americana*)) 和膜翅目 (Hymenoptera) (例如蚁科 (Formicidae) (蚂蚁) 和胡蜂科 (Vespidae) (黄蜂))。

[0147] 令人惊讶地,式 (I) 化合物还有效对抗鱼的外寄生虫,特别是挠足亚纲 (Copepoda),例如管口目 (Siphonostomatoida) (海虱),同时被鱼较好地耐受。

[0148] 式 (I) 化合物还可以用于对抗卫生学害虫,特别是双翅目 (Diptera) 的麻蝇科 (Sarcophagidae)、Anophilidae 和蚊科 (Culicidae);直翅目 (Orthoptera)、网翅目 (Dictyoptera) (例如蜚蠊科 (Blattidae)) 和膜翅目 (Hymenoptera) (例如蚁科 (Formicidae))。

[0149] 式 (I) 化合物还对植物的寄生螨和昆虫具有可持续的功效。在蜱螨目 (Acarina) 的革螨 (spider mites) 的情况下,它们有效对抗叶螨科 (Tetranychidae) (叶螨属物种 (*Tetranychus* spp.) 和全爪螨属物种 (*Panonychus* spp.)) 的卵、稚虫 (nymph) 和成虫。

[0150] 它们对抗同翅目 (Homoptera) 的吸吮昆虫具有高的活性,特别是对抗蚜科 (Aphididae)、飞虱科 (Delphacidae)、大叶蝉科 (Cicadellidae)、木虱科 (Psyllidae)、Loccidae、盾蚧科 (Diaspididae) 和瘿螨科 (Eriophydidae) (柑桔类水果上的锈螨) 的害虫;半翅目 (Hemiptera)、异翅目 (Heteroptera) 和缨翅目 (Thysanoptera),以及鳞翅目 (Lepidoptera)、鞘翅目 (Coleoptera)、双翅目 (Diptera) 和直翅目 (Orthoptera) 的侵蚀植物的昆虫。

[0151] 它们同样适合作为土壤杀虫剂,对抗土壤中的害虫。

[0152] 因此,式 (I) 化合物有效对抗所有发育阶段的吸吮昆虫和在农作物上侵蚀的昆虫,所述的农作物例如谷物、棉花、稻、玉蜀黍、大豆、马铃薯、植物、水果、烟草、蛇麻草、柑桔、鳄梨和其它农作物。

[0153] 式 (I) 化合物还有效对抗根结线虫属 (*Meloidogyne*)、异皮线虫属 (*Heterodera*)、短体线虫属 (*Pratylenchus*)、双垫刃线虫属 (*Ditylenchus*)、内侵线虫属 (*Radopholus*)、*Rizoglyphus* 等植物线虫物种。

[0154] 某些式 (I) 化合物似乎还有效对抗某些物种的蠕虫。蠕虫在商业上是重要的,因为它们在哺乳动物和家禽中导致严重的疾病,所述的哺乳动物和家禽例如绵羊、猪、山羊、

牛、马、驴、骆驼、狗、猫、兔子、豚鼠、仓鼠、鸡、火鸡、珠鸡和其它饲养的禽类以及外来的禽类。代表性的线虫是：血矛线虫属 (*Haemonchus*)、毛圆线虫属 (*Trichostrongylus*)、胃线虫属 (*Ostertagia*)、细颈线虫属 (*Nematodirus*)、古柏线虫属 (*Cooperia*)、蛔虫属 (*Ascaris*)、仰口线虫属 (*Bunostomum*)、结节线虫属 (*Oesophagostomum*)、夏柏特线虫属 (*Charbertia*)、鞭虫属 (*Trichuris*)、圆线虫属 (*Strongylus*)、毛线线虫属 (*Trichonema*)、网尾线虫属 (*Dictyocaulus*)、毛细线虫属 (*Capillaria*)、异刺线虫属 (*Heterakis*)、弓蛔虫属 (*Toxocara*)、鸡蛔虫属 (*Ascaridia*)、尖尾线虫属 (*Oxyuris*)、钩口线虫属 (*Ancylostoma*)、钩虫属 (*Uncinaria*)、弓蛔线虫属 (*Toxascaris*) 和副蛔虫属 (*Parascaris*)。吸虫特别包括拟片吸虫属 (*Fasciolidae*)，特别是肝片形吸虫 (*Fasciola hepatica*)。

[0155] 本发明的式 (I) 化合物的良好杀虫活性对应于所提及的害虫至少 50-60% 的死亡率，更优选死亡率超过 90%，最优选 95-100%。式 (I) 化合物优选以未修饰的形式或优选与本领域配方中常规使用的佐剂一起内部和外部应用，因此可以以已知的方法处理，得到例如液体制剂（例如倾点剂 (spot-on)、倾倒剂 (pour-on)、喷射剂 (spray-on)、乳剂、混悬剂、溶液剂、可乳化的浓缩物、溶液浓缩物）、半固体制剂（例如乳膏剂、软膏剂、贴剂、凝胶剂、脂质体制剂）和固体制剂（例如食品添加剂片剂包括例如胶囊剂，散剂包括可溶性散剂，颗粒剂，或活性成分包埋在聚合物中，如植入剂和微粒剂）。与组合物一样，应用方法是根据预期目的和流行情况而选择的。制剂，即含有式 (I) 的活性成分的制剂或这些活性成分与其它活性成分以及任选固体、半固体或液体佐剂的组合，是以本身已知的方法制备的，例如通过直接混合、揉搓或分散活性成分和赋形剂组合物，由此必须考虑制剂赋形剂的生理相容性。

[0156] 所述的溶剂可以是：醇（脂肪族和芳族），例如苯甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或丁醇，脂肪醇，例如油醇，以及二醇和它们的醚和酯，例如甘油、丙二醇、双丙二醇醚、乙二醇、乙二醇一甲基或 - 乙基醚和 butyl dioxytol，碳酸酯，例如碳酸丙烯酯，酮，例如环己酮、异佛尔酮或 diacetanol alcohol 和聚乙二醇，例如 PEG300。此外，组合物可以包含强极性溶剂，例如 N- 甲基 -2- 吡咯烷酮、二甲亚砜或二甲基甲酰胺，或水、脂肪酸酯，例如油酸乙酯或棕榈酸异丙酯，植物油，例如菜油、蓖麻油、椰子油或大豆油，合成的单 -、二 -、三甘油酯，例如单硬脂酸甘油酯和中链甘油三酯，如果合适，还有硅油。所提及的成分还可以用作载体用于颗粒应用形式。

[0157] 作为软膏剂基质各自结构构成成分，可以使用下列赋形剂：基于石油的物质，例如凡士林或石蜡，由羊毛脂 (wool fat)（例如羊毛脂或羊毛脂醇）制成的基质，聚乙二醇例如聚乙二醇 (macrogols)，以及脂质基质例如磷脂或甘油三酯，例如氢化植物油。

[0158] 还需要使用乳化剂、润湿剂和铺展剂，通常为卵磷脂例如大豆卵磷脂，脂肪酸与碱土金属和碱金属的盐，烷基硫酸盐如鲸蜡硬脂基硫酸钠，胆酸盐，脂肪醇如鲸蜡醇，甾醇如胆甾醇，聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯如聚山梨酯 20，脱水山梨醇脂肪酸酯如脱水山梨醇单月桂酸酯，聚氧乙烯的脂肪酸酯和脂肪醇醚如聚氧乙烯油醇醚，聚氧丙烯聚氧乙烯嵌段共聚物如 Pluronic™，蔗糖酯如蔗糖二硬脂酸酯，聚甘油脂肪酸酯如聚甘油油酸酯和脂肪酸酯如油酸乙酯或肉豆蔻酸异丙酯。

[0159] 制剂还可以包含凝胶剂 (gelifying agent) 和硬化剂，例如聚丙烯酸衍生物、纤维素醚、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮和细微分散的二氧化硅。

[0160] 作为具有可控释放性质的聚合物，可以使用由例如聚乳酸、聚乳酸 - 乙醇酸共聚

物、聚原酸酯、聚乙烯碳酸酯、聚酸酐和基于淀粉和 PVC 的基质制成的衍生物。

[0161] 可能需要添加渗透增强剂例如酮、亚砷、酰胺、脂肪酸酯和脂肪醇。

[0162] 还可以添加防腐剂例如山梨酸、苯甲醇和对羟基苯甲酸酯,以及抗氧化剂例如 α 生育酚。

[0163] 活性成分或活性成分的组合还可以用于胶囊剂,例如硬明胶胶囊剂或软胶囊剂。

[0164] 用于片剂和 bolus 的粘合剂可以是化学修饰的聚合的天然物质,其可以溶于水或醇中,例如淀粉、纤维素或蛋白质衍生物(例如甲基纤维素、羧甲基纤维素、乙基羟基乙基纤维素、蛋白质如玉米醇溶蛋白、明胶等)以及合成的聚合物,例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮等。片剂还含有填充剂(例如淀粉、微晶纤维素、糖、乳糖等)、润滑剂(例如硬脂酸镁)、助流剂(例如胶体二氧化硅)和崩解剂(例如纤维素衍生物)和抗酸包衣,例如丙烯酸酯。

[0165] 本发明的式 (I) 化合物可以单独使用或与其它杀生物剂组合使用。它们可以与具有相同范围活性的杀虫剂组合,例如增强活性,或与具有另一个范围活性的物质组合,例如拓宽活性范围。还可以合理地添加所谓的防护剂。例如,在作为杀成虫剂的具有特定功效的式 (I) 化合物的情况下,即因为它特别有效地对抗成年期的目标寄生虫,添加替代攻击幼年期寄生虫的杀虫剂可能非常有利,反之亦然。在这种方式中,将涵盖最大部分的那些寄生虫,所述的寄生虫产生很大经济损失。而且,这种作用将基本上有助于避免抗性的形成。很多组合还可以产生协同作用,即可以减少活性成分的总量,从生态观点来看这是需要的。下面描述了组合伴侣(partner)的优选组,并且特别是优选的组合伴侣,由此除了式 (I) 化合物之外组合还可以包含一种或多种这些伴侣。

[0166] 混合物中适合的伴侣可以是杀生物剂,例如具有不同活性机制的杀昆虫剂和杀蜚蠊剂,其在下面描述并且本领域技术人员已经了解很久,例如壳多糖合成抑制剂、生长调节剂;用作保幼激素的活性成分;用作杀成虫剂的活性成分;广谱杀昆虫剂、广谱杀蜚蠊剂和杀线虫剂;还有熟知的抗蠕虫剂和制止昆虫-和/或蜚蠊的物质,所述的防护剂或剥离剂。适合的杀昆虫剂和杀蜚蠊剂的非限制性实例是 W02009/071500 中所提及的第 18-21 页的化合物 1-284。适合的抗蠕虫剂的非限制性实例是 W02009/071500 中所提及的第 21 页的化合物 (A1)-(A31)。适合的防护剂或剥离剂的非限制性实例是 W02009/071500 中所提及的第 21 和 22 页的化合物 (R1)-(R3)。适合的协同剂的非限制性实例是 W02009/071500 中所提及的第 22 页的化合物 (S1)-(S3)。

[0167] 化合物中所述的伴侣是本领域专家所熟知的。大多数在不同版本的 Pesticide Manual(杀虫剂手册),The British Crop Protection Council,London 和其它不同版本的 The Merck Index,Merck&Co.,Inc.,Rahway,New Jersey,USA 或专利文献中有描述。

[0168] 基于上面细节,本发明的进一步的方面涉及防治脊椎动物(特别是温血动物)或鱼的寄生虫的组合制剂,其特征在于除了式 (I) 化合物之外,其还包含至少一种具有相同或不同范围活性的进一步的活性化合物和至少一种生理学可接受的载体。本发明不限于双重组合。

[0169] 通常,本发明的杀昆虫剂和杀蜚蠊剂组合物包含 0.1 至 99% 重量、特别是 0.1 至 95% 重量的一种或多种式 (I) 的活性成分,99.9% 至 1% 重量、特别是 99.8 至 5% 重量的固体或液体混合物,包括 0 至 25% 重量、特别是 0.1 至 25% 重量的表面活性剂。

[0170] 本发明的组合物可以局部、经口、非肠道或皮下应用于所处理的动物，组合物是例如以溶液剂、乳剂、混悬剂、（顿服剂（drenches））、散剂、片剂、boli、胶囊剂、可咀嚼的食物、颈圈、耳标和倾剂的形式存在。

[0171] 优选的局部制剂应当理解为表示倾点、倾剂或喷射剂形式的即用溶液，所述的制剂通常包括分散液或悬乳液（suspoemulsion）或活性成分和铺展辅料的组合。倾点或倾剂方法的表述应当理解为表示旨在局部应用于动物的即用浓缩物。这种类型的制剂旨在直接应用于动物的相对小区域，优选在动物的背上和臀部或沿着背和臀部的线的一个或数个点。其是以小体积约 0.05 至 1mL/kg，优选约 0.1mL/kg，每只动物总体积 0.1 至 100mL，优选限制在最大约 50mL 应用。然而，不言而喻的是总体积必须适合需要处理的动物，总体积例如在小猫和牛中显然是不同的。这些倾剂或倾点制剂设计为散布在动物周围，保护或处理动物的几乎任何部分。即使施用是通过将倾剂或倾点制剂的拭子或喷雾剂应用于外部的相对小区域而进行的，然而观察到由于制剂中组分的扩散性质，活性物质几乎自动扩散至毛皮的广阔区域，并且随动物移动而加速（assisted）。

[0172] 倾剂或倾点制剂适合地包含载体，所述的载体促进快速分散在宿主动物的皮肤表面或毛皮上，并且通常被称为铺展油。适合的载体是例如油溶液；醇或异丙醇溶液例如 2-辛基十二烷醇或油醇的溶液；单羧酸酯的溶液，例如肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、月桂酸草酸酯、油酸油酯、油酸癸酯、月桂酸己酯、油酸油酯、油酸癸酯、链长 C_{12} - C_{18} 的饱和脂肪醇的癸酸酯；二羧酸酯的溶液，例如邻苯二甲酸二丁酯、异邻苯二甲酸二异丙酯、己二酸二异丙酯、己二酸二正丁酯、或脂肪酸酯溶液，例如二醇。另外存在分散剂是有利的，例如已知来自制药业或化妆品业的一种。实例是 2-吡咯烷酮、2-(N-烷基)吡咯烷酮、丙酮、聚乙二醇和其醚和酯、丙二醇或合成的甘油三酯。

[0173] 油溶液包括例如植物油如橄榄油、花生油、芝麻油、松油、亚麻籽油或蓖麻油。植物油还可以以环氧化的形式存在。还可以使用石蜡和硅油。

[0174] 倾剂或倾点制剂通常含有 1 至 98.0% 重量的式 (I) 化合物，0.1 至 80% 重量的分散剂和 1 至 98.9% 重量的溶剂。

[0175] 倾剂或倾点方法特别有利地用于群集动物例如牛、马、绵羊或猪，其中口服或注射处理所有动物是困难的或费时的。由于其简单，因此该方法当然还能用于所有其它动物，包括单独的家养动物或宠物，并且非常便于动物饲养者，因为无需兽医专家即可经常实施。

[0176] 然而优选将商业产品配制成浓缩物，终端用户将通常使用稀释制剂。然而，这取决于施用模式。口服施用的产品最常使用稀释的形式或作为喂食添加剂，而商业倾剂或倾点制剂通常是即用浓缩物。

[0177] 此类组合物还可以包含进一步的添加剂，例如稳定剂、消泡剂、粘度调节剂、粘合剂或增粘剂，以及其它活性成分，以获得特别的效果。

[0178] 终端用户所用的这种类型的杀昆虫和杀螨组合物类似形成本发明的组成。

[0179] 在每个用于害虫防治的本发明的方法中或在每个本发明的害虫防治组合物中，式 (I) 的活性成分可以以它们所有的空间构型或其混合物使用。

[0180] 本发明还包括预防保护动物（特别是生产性家畜、家养动物和宠物）对抗寄生蠕虫的方法，其特征在于将式 (I) 的活性成分或由其制备的活性成分制剂施用于动物，作为添加剂添加到饲料中或饮水中，或还以固体或液体形式，口服或注射或非肠道施用。本发明

还包括在一种所述的方法中使用的本发明的式 (I) 化合物。

[0181] 下列实施例仅用作解释说明本发明,而不是限制它,术语活性成分表示制剂实施例中所述的任何物质。

[0182] 特别是,如下配制优选的制剂:

[0183] (%= 重量百分数)

[0184] 制剂实施例

[0185]

1. 颗粒剂	a)	b)
(i) 活性成分	5%	10%
高岭土	94%	-
高分散的硅酸	1%	-
绿坡缕石	-	90%

[0186] 将活性成分溶于二氯甲烷中,喷雾在载体上,随后通过真空蒸发浓缩溶剂。这种颗粒剂可以与动物饲料混合。

[0187] (ii) 活性成分 3%

[0188] 聚乙二醇 (mw 200) 3%

[0189] 高岭土 94%

[0190] (mw = 分子量)

[0191] 将精细磨碎的活性成分均匀地放入含有用聚乙二醇润湿的高岭土的混合器中。如此获得不含粉尘的包衣的颗粒剂。

[0192] 2. 片剂或 boli

[0193]

I 活性成分	33.00%
甲基纤维素	0.80%
高分散的硅酸	0.80%
玉米淀粉	8.40%
II 晶状乳糖	22.50%
玉米淀粉	17.00%
微晶纤维素	16.50%
硬脂酸镁	1.00%

[0194] I 将甲基纤维素在水中搅拌。待物质膨胀后,在搅拌下放入硅酸,将混合物均匀地悬浮。将活性成分和玉米淀粉混合。将水悬浮液倒入该混合物中,并且揉搓成团。将产生的团块通过 12M 筛子制粒并且干燥。

[0195] II 将所有 4 种赋形剂充分混合。

[0196] III 将 I 和 II 获得的初步的混合物混合并且压制成片剂或 boli

[0197] 3. 注射剂

[0198] A. 油介质（缓慢释放）

[0199] (i) 活性成分 0.1-1.0g

[0200] 花生油 加至 100mL

[0201] (ii) 活性成分 0.1-1.0g

[0202] 芝麻油 加至 100mL

[0203] 制备：将活性成分溶于部分油中并且搅拌，如果需要，轻微加热，然后冷却，补足至所需的体积，并且通过孔径为 0.22 μm 的适合的膜过滤器过滤除菌。

[0204] B. 水易混的溶剂（平均释放速率）

[0205] (i) 活性成分 0.1-1.0g

[0206] 4-羟基甲基-1,3-二氧戊环（甘油形式） 40g

[0207] 1,2-丙二醇 加至 100mL

[0208] (ii) 活性成分 0.1-1.0g

[0209] 甘油二甲基缩酮 40g

[0210] 1,2-丙二醇 加至 100mL

[0211] 制备：在搅拌下，将活性成分溶于部分溶剂中，补足至所需的体积，并且通过孔径为 0.22 μm 的适合的膜过滤器过滤除菌。

[0212] C. 含水加溶物（快速释放）

[0213]

(i) 活性成分	0.1-1.0 g
聚乙氧基化的蓖麻油(40 个环氧乙烷单元)	10 g
1,2-丙二醇	20 g
苯甲醇	1 g
注射用水	加至 100 mL
(ii) 活性成分	0.1-1.0 g
聚乙氧基化的脱水山梨醇单油酸酯 (20 个环氧乙烷单元)	8 g
4-羟基甲基-1,3-二氧戊环(甘油形式)	20 g
苯甲醇	1 g
注射用水	加至 100 mL

[0214] 制备：将活性成分溶于溶剂和表面活性剂中，并且用水补足至所需的体积。通过孔径为 0.22 μm 的适合的膜过滤器过滤除菌。

[0215] 4. 倾倒剂

[0216] (i) 活性成分 5g

[0217] 肉豆蔻酸异丙酯 10g

[0218] 异丙醇 加至 100mL

[0219]

(ii) 活性成分	2 g
月桂酸己酯	5 g
中链甘油三酯	15 g
乙醇	加至 100 mL

[0220]

(iii) 活性成分	2 g
-------------------	------------

[0221]

油酸油酯	5 g
N-甲基-吡咯烷酮	40 g
异丙醇	加至 100 mL

[0222] 5. 倾点剂

[0223] (i) 活性成分	0-15g
[0224] 二乙二醇单乙醚	加至 100mL
[0225] (ii) 活性成分	10-15g
[0226] 棕榈酸辛酯	10g
[0227] 异丙醇	加至 100mL
[0228] (iii) 活性成分	10-15g
[0229] 异丙醇	20g
[0230] 苯甲醇	加至 100mL

[0231] 6. 喷射剂

[0232] (i) 活性成分	1g
[0233] 异丙醇	40g
[0234] 碳酸丙烯酯	加至 100mL
[0235] (ii) 活性成分	1g
[0236] 丙二醇	10g
[0237] 异丙醇	加至 100mL

[0238] 水体系还可以优选用于口服和 / 或瘤胃内 (intraruminal) 应用。

[0239] 组合物还可以包含进一步的添加剂,例如稳定剂,例如适合的环氧化的植物油(环氧化的椰子油、菜籽油或大豆油);消泡剂,例如硅油,防腐剂、粘度调节剂、粘合剂、增粘剂以及肥料或其它活性成分,以获得特别的效果。

[0240] 对式(I)化合物无作用并且对所处理的宿主动物没有危害的进一步的生物活性物质或添加剂以及矿物质盐或维生素也可以添加到所述的组合物中。

[0241] 下列实施例用作解释说明本发明。字母“h”表示小时。原料是已知的并且部分是可商购获得的或可以以类似于本身已知的方法制备。

[0242] 使用配有反相柱(XTerra[®], MS C185 μ m, 50 $\times$ 4.6mm, 来自 Waters, Milford, Massachusetts, USA) 的 Waters Autopurification(HPLC/MS) 系统分析每种情况下纯化的样

品。样品是通过 m/z 和保留时间来表征的。上面给出的保留时间在每种情况下涉及使用包含两种不同溶剂的溶剂系统,溶剂 A : $H_2O+0.01\%HCOOH$,和溶剂 B : $CH_3CN+0.01\%HCOOH$ 。所述的两种溶剂 A 和 B 在 2.00mL/min 的流速和表中给出的时间依赖性梯度下应用:

[0243]

时间 [min]	A[%]	B[%]
0	70	30
0.5	70	30
2.5	5	95
2.8	5	95
2.9	70	30
3.0	70	30

[0244] 实施例 1

[0245] (i) 5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噻吩-2-甲酸乙酯的制备

[0246] 步骤A:将乙酰氯 (7.09g) 在 0℃ 下加入到 $AlCl_3$ (11.53g) 的二氯甲烷 (310mL) 悬浮液中。在 0℃ 下 45 分钟后,滴加 2-溴-3-甲基噻吩 (5.0g)。在 0℃ 下 1 小时后,通过加入水 (100mL) 猝灭反应。将混合物用二氯甲烷萃取三次。合并有机相,经 $MgSO_4$ 干燥并且真空浓缩。粗产物通过硅胶 (180g) 色谱纯化,用乙酸乙酯和庚烷 (1:6) 的混合物洗脱,得到 1-(5-溴-4-甲基-噻吩-2-基)-乙酮 (3.5g),为棕色固体。

[0247] 步骤B:将 LiH (2.06g) 加入到 3',5'-二氯-2,2,2-三氟苯乙酮 (48.0g) 和 1-(5-溴-4-甲基-噻吩-2-基)-乙酮 (30.3g) 的 THF (1000mL) 溶液中。在 60℃ 下 2 小时后,加入 MTBE (300mL),并且将反应混合物在 0℃ 下倒入水 (500mL) 中。将有机相用水和饱和 $NaCl$ 水溶液萃取,经 Na_2SO_4 干燥并且真空浓缩,得到 71.2g 的 1-(5-溴-4-甲基-噻吩-2-基)-3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-3-羟基-丁-1-酮。粗产物无需进一步纯化而使用。

[0248] 步骤C:将三氟醋酐 (27.1mL) 滴加到 1-(5-溴-4-甲基-噻吩-2-基)-3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-3-羟基-丁-1-酮 (63.9g) 和三乙胺 (38.5mL) 的二氯甲烷 (900mL) 溶液中。在室温下 2 小时后,用水稀释反应物。将反应混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机相用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤 1 次,并且用饱和 $NaCl$ 水溶液洗涤 1 次,经 Na_2SO_4 干燥并且真空浓缩,得到 72.3g 的 (E/Z)-1-(5-溴-4-甲基-噻吩-2-基)-3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯-1-酮。粗产物无需进一步纯化而使用。

[0249] 步骤D:将 $NaOH$ (13.6g) 和盐酸羟胺 (9.8g) 加入到 (E/Z)-1-(5-溴-4-甲基-噻吩-2-基)-3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯-1-酮 (62.7g) 的乙醇 (500mL) 溶液中。在室温下 2 小时后,真空浓缩反应混合物。在残留物中加入乙酸乙酯。将有机

相用饱和 NaCl 水溶液萃取,经 Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将粗产物通过硅胶 (2000g) 色谱纯化,用庚烷和乙酸乙酯 (100:0 至 95:5) 的混合物洗脱,得到 3-(5-溴-4-甲基-噁吩-2-基)-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑 (41.6g),为棕色固体。

[0250] 步骤 E: 历经 30 分钟,将乙基氯化镁 (10.9mL, 2M 在 THF 中) 在 0℃ 下加入到 3-(5-溴-4-甲基-噁吩-2-基)-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑 (10.0g, 实施例 1, 步骤 D) 的 THF (15mL) 溶液中。在室温下 1 小时后,在反应混合物中加入氰基甲酸乙酯 (2.81g) 的 THF (15mL) 溶液。40 分钟后,用饱和的 NH₄Cl 水溶液猝灭反应。将混合物用 MTBE 萃取 3 次。合并有机相,经 Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将粗产物在半制备 HPLC 上纯化,得到 5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噁吩-2-甲酸乙酯 (5.6g),为淡黄色油状物。

[0251] (ii) N-[5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噁吩-2-基甲基]-丙酰胺的制备 (表 1 中化合物 1.5)

[0252] 步骤 A: 将二异丁基氢化铝 (DIBAL-H, 28.4mL, 1M 在甲苯中) 在氮气、-5℃ 下加入到 5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噁吩-2-甲酸乙酯 (6.42g) 的乙醚 (120mL) 溶液中。在 -5℃ 下 15 分钟后,移去冷浴。在室温下 3 小时后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用饱和 NaHCO₃ 溶液猝灭。分离有机相并且用乙酸乙酯萃取水相 1 次。将合并的有机相用饱和 NaHCO₃ 溶液萃取,并且用饱和 NaCl 水溶液萃取,经 Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将粗产物在半制备 HPLC 上纯化,得到 {5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噁吩-2-基}-甲醇 (4.63g),为淡黄色泡沫状物。MS (HPLC/MS): 410 (MH⁺)。保留时间: 1.90 分钟。

[0253] 步骤 B: 将二氧化锰 (12.0g) 分批加入到 {5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噁吩-2-基}-甲醇 (4.63g) 的二氯甲烷 (80mL) 溶液中。在室温下 2 小时后,将反应混合物通过硅藻土填料过滤,并且用二氯甲烷洗涤滤饼。真空浓缩滤液,得到 5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噁吩-2-甲醛 (4.25g),为淡黄色固体。获得的粗产物无需进一步纯化而使用。MS (HPLC/MS): 408 (MH⁺)。保留时间: 2.16 分钟。

[0254] 步骤 C: 将 5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噁吩-2-甲醛 (120mg)、丙酰胺 (66mg)、三氟乙酸 (68 μL) 和三乙基硅烷 (144 μL) 在甲苯 (2mL) 中的混合物回流过夜。20 小时后,将反应混合物真空浓缩。将粗产物在半制备 HPLC 上纯化,得到 N-[5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噁吩-2-基甲基]-丙酰胺 (68mg, 表 1 中化合物 1.5),为白色泡沫状物。MS (HPLC/MS): 465 (MH⁺)。保留时间 1.98 分钟。

[0255] 实施例 2

[0256] N-[5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噁吩-2-基甲基]-2-甲硫基-乙酰胺的制备 (表 1 中化合物 1.10)

[0257] 步骤 A: 将 5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噁吩-2-甲醛 (实施例 1, (ii) 步骤 B, 1.5g)、氨基甲酸叔丁酯

(1.32g)、三氟乙酸 (0.57mL) 和三乙基硅烷 (1.81mL) 在乙腈 (15mL) 中的混合物在室温下搅拌 20 小时。加入另外的氨基甲酸叔丁酯 (1.32g)、三氟乙酸 (0.57mL) 和三乙基硅烷 (1.81mL), 并且将反应混合物在室温下再搅拌 24 小时。用乙酸乙酯稀释后, 用饱和的 NaHCO_3 溶液猝灭反应混合物。分离有机相并且用乙酸乙酯萃取水相 1 次。将合并的有机相用饱和的 NaHCO_3 溶液和用饱和的 NaCl 水溶液萃取, 经 Na_2SO_4 干燥并且真空浓缩。将粗产物在半制备 HPLC 上纯化, 得到 {5-[5-(3, 5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4, 5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噻吩-2-基甲基}-氨基甲酸叔丁酯 (1.28g), 为淡黄色泡沫状物。MS (HPLC/MS) : 509 (MH^+)。保留时间 : 2.32 分钟。

[0258] **步骤 B:** 将三氟乙酸 (3.9mL) 加入到 {5-[5-(3, 5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4, 5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噻吩-2-基甲基}-氨基甲酸叔丁酯 (1.28g) 的二氯甲烷 (12mL) 溶液中。在室温下 30 分钟后, 加入 NaOH 水溶液 (2M) 直至达到 $\text{pH}=12$, 并且将反应混合物用二氯甲烷萃取 3 次。将合并的有机相用饱和的 NaCl 溶液萃取, 经 Na_2SO_4 干燥并且真空浓缩, 得到 C-{5-[5-(3, 5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4, 5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噻吩-2-基}-甲胺 (1.01g, 表 1 中化合物 1.6), 为米色泡沫状物。获得的粗产物无需进一步纯化而使用。MS (HPLC/MS) : 392 (MH^+)。保留时间 : 1.37 分钟。

[0259] **步骤 C:** 将 (甲硫基) 乙酸 (29 μL)、PyBOP (126mg) 和 Hünig 碱 (115 μL) 加入到 C-{5-[5-(3, 5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4, 5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噻吩-2-基}-甲胺 (90mg) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液中。在室温下 1 小时后, 用水猝灭反应。将反应混合物用二氯甲烷萃取 3 次。将合并的有机相用饱和的 NaHCO_3 溶液和用饱和的 NaCl 水溶液萃取, 经 Na_2SO_4 干燥并且真空浓缩。将粗产物在半制备 HPLC 上纯化, 得到 N-{5-[5-(3, 5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4, 5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噻吩-2-基甲基}-2-甲硫基-乙酰胺 (82mg, 表 1 中化合物 1.10), 为白色泡沫状物。MS (HPLC/MS) : 497 (MH^+)。保留时间 : 2.00 分钟。

[0260] 实施例 3

[0261] N-(1-{5-[5-(3, 5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4, 5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噻吩-2-基}-乙基)-丙酰胺的制备 (表 1 中化合物 1.49)

[0262] **步骤 A:** 将甲基溴化镁 (1.80mL, 3M 在乙醚中) 在氮气、0°C 下加入到 5-[5-(3, 5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4, 5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噻吩-2-甲醛 (实施例 1, (ii) 步骤 B, 2g) 的四氢呋喃 (39mL) 溶液中。将混合物缓慢温至室温并且搅拌过夜。21 小时后, 用饱和的 NH_4Cl 水溶液猝灭反应。将混合物用乙酸乙酯萃取 2 次。合并有机相, 经 MgSO_4 干燥并且真空浓缩, 得到 1-{5-[5-(3, 5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4, 5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噻吩-2-基}-乙醇 (2.1g), 为淡黄色泡沫状物。获得的粗产物无需进一步纯化而使用。MS (HPLC/MS) : 424 (MH^+)。保留时间 : 2.03 分钟。

[0263] **步骤 B:** 将叠氮磷酸二苯酯 (0.53mL) 和二氮杂双环-[5.4.0]-十一-7-烯 (DBU, 0.40mL) 加入到 1-{5-[5-(3, 5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4, 5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噻吩-2-基}-乙醇 (0.87g) 的甲苯 (9mL) 溶液中。在室温下 19 小时后, 用饱和的 NH_4Cl 水溶液猝灭反应。将反应混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机相, 经 MgSO_4 干燥并且真空浓缩。将粗产物在半制备 HPLC 上纯化, 得到 3-[5-(1-叠氮基-乙基)-4-甲基-噻吩-2-基]-5-(3, 5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4, 5-二氢-异噁唑

(0.64g), 为黄色油状物。MS (HPLC/MS) : 449 (MH⁺)。保留时间 : 2.45 分钟。

[0264] 步骤 C: 将水 (2mL) 加入到 3-[5-(1-叠氮基-乙基)-4-甲基-噁吩-2-基]-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑 (0.80g) 和三苯基膦 (0.93g) 在四氢呋喃 (9mL) 中的混合物中。在 50℃ 下 18 小时后, 真空浓缩反应混合物。将粗产物在半制备 HPLC 上纯化, 得到 1-{5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噁吩-2-基}-乙胺 (0.284g), 为橙色固体。

[0265] 步骤 D: 将丙酰氯 (20mg) 和 Hünig 碱 (70 μL) 加入到 1-{5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噁吩-2-基}-乙胺 (60mg) 的二氯甲烷 (1mL) 溶液中。在室温下 19 小时后, 用水猝灭反应。将反应混合物用二氯甲烷萃取 3 次。将合并的有机相经 MgSO₄ 干燥并且真空浓缩。将粗产物在半制备 HPLC 上纯化, 得到 N-(1-{5-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-3-甲基-噁吩-2-基}-乙基)-丙酰胺 (21mg, 表 1 中化合物 1.49), 为淡黄色油状物。MS (HPLC/MS) : 479 (MH⁺)。保留时间 : 2.01 分钟。

[0266] 实施例 4

[0267] 环丙烷甲酸 {3-甲基-5-[5-(3,4,5-三氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-呋喃-2-基甲基}-酰胺 (表 3 中化合物 3.1) 的制备

[0268] 步骤 A: 将氯化锡 (IV) (2.5mL) 在 0℃ 下加入到 3-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯 (1.0g) 和醋酸酐 (3.2mL) 的二氯甲烷 (8mL) 溶液中。在 0℃ 下 1 小时 30 分钟后, 将反应混合物倾倒入冷的 10%Na₂CO₃ 水溶液中。将反应混合物通过硅藻土填料过滤, 并且用二氯甲烷洗涤滤饼。将水相用二氯甲烷萃取 2 次。将合并的有机相用水和饱和的 NaCl 水溶液洗涤 1 次, 经 MgSO₄ 干燥并且真空浓缩。将粗产物在半制备 HPLC 上纯化, 得到 5-乙酰基-3-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯 (0.5g), 为白色固体。MS (HPLC/MS) : 183 (MH⁺)。保留时间 : 1.09 分钟。

[0269] 步骤 B: 将 LiH (0.41g) 加入到 2,2,2-三氟-1-(3,4,5-三氯-苯基)-乙酮 (6.76g) 和 5-乙酰基-3-甲基-呋喃-2-甲酸甲酯 (4.46g) 的 THF (50mL) 溶液中。在 60℃ 下 3 小时后, 加入甲基叔丁基醚 (MTBE, 20mL), 将反应混合物在 0℃ 下倾倒入水 (20mL) 中。将有机相用水和饱和的 NaCl 水溶液萃取 1 次, 经 MgSO₄ 干燥并且真空浓缩, 得到 11.9g 的 3-甲基-5-[4,4,4-三氟-3-羟基-3-(3,4,5-三氯-苯基)-丁酰基]-呋喃-2-甲酸甲酯。粗产物无需进一步纯化而使用。MS (HPLC/MS) : 459 (MH⁺)。保留时间 : 2.01 分钟。

[0270] 步骤 C: 将三氟醋酐 (4.8mL) 滴加到 3-甲基-5-[4,4,4-三氟-3-羟基-3-(3,4,5-三氯-苯基)-丁酰基]-呋喃-2-甲酸甲酯 (11.22g) 和三乙胺 (6.8mL) 的二氯甲烷 (150mL) 溶液中。在室温下 17 小时后, 滴加另外的三乙胺 (3.4mL) 和三氟醋酐 (2mL)。将反应混合物在室温下进一步搅拌 2 小时。用水稀释反应, 并且将有机相用水和饱和的 NaCl 水溶液洗涤 1 次, 经 MgSO₄ 干燥并且真空浓缩。将粗产物在半制备 HPLC 上纯化, 得到 (E/Z)-3-甲基-5-[(4,4,4-三氟-3-(3,4,5-三氯-苯基)-丁-2-烯酰基)-呋喃-2-甲酸甲酯 (2.21g), 为淡黄色固体。MS (HPLC/MS) : 441 (MH⁺)。保留时间 : 2.25 分钟。

[0271] 步骤 D: 将氢氧化铯一水合物 (1.48g) 和盐酸羟胺 (0.57g) 在 0℃ 下加入到 (E/Z)-3-甲基-5-[(4,4,4-三氟-3-(3,4,5-三氯-苯基)-丁-2-烯酰基)-呋喃-2-甲酸甲酯 (1.80g) 的二氯甲烷 (40mL) 溶液中。将混合物缓慢温至室温并且搅拌过夜。然后用 HCl2M 猝灭反应混合物。将有机相用 HCl2M 萃取, 第二次用 HCl2M 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并

且真空浓缩,得到 3-甲基-5-[5-(3,4,5-三氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-呋喃-2-甲酸甲酯 (1.86g),为白色泡沫状物。获得的粗产物无需进一步纯化而使用。MS(HPLC/MS):456(MH⁺)。保留时间:2.32 分钟。

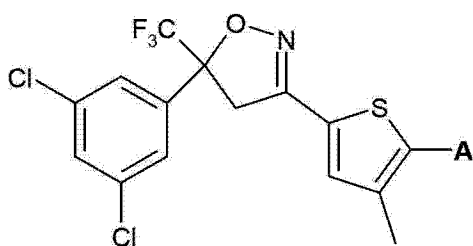
[0272] 步骤E:将二异丁基氢化铝(DIBAL-H,12.1mL,1M在甲苯中)在氮气、-5℃下加入到 3-甲基-5-[5-(3,4,5-三氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-呋喃-2-甲酸甲酯(1.84g)的乙醚(30mL)溶液中。在-5℃下20分钟后,用乙酸乙酯稀释反应混合物,并且用饱和的NaHCO₃溶液猝灭。过滤产生的精细白色沉淀物,并且分离水相。将有机相用饱和的NaHCO₃溶液和饱和的NaCl水溶液洗涤,经MgSO₄干燥并且真空浓缩。将粗产物在半制备HPLC上纯化,得到{3-甲基-5-[5-(3,4,5-三氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-呋喃-2-基}-甲醇(1.78g),为淡黄色泡沫状物。

[0273] 步骤F:将MnO₂(1.75g)分批加入到{3-甲基-5-[5-(3,4,5-三氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-呋喃-2-基}-甲醇(1.72g)的二氯甲烷(40mL)溶液中。在室温下16小时后,分批加入另外的MnO₂(4.37g),并且将反应混合物在室温下进一步搅拌3小时。将反应混合物通过硅藻土填料过滤,并且将滤饼用二氯甲烷洗涤。真空浓缩滤液,得到 3-甲基-5-[5-(3,4,5-三氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-呋喃-2-甲醛(1.28g),为淡黄色泡沫状物。获得的粗产物无需进一步纯化而使用。MS(HPLC/MS):426(MH⁺)。保留时间:2.21 分钟。

[0274] 步骤G:将 3-甲基-5-[5-(3,4,5-三氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-呋喃-2-甲醛(100mg)、环丙烷甲酰胺(61mg)、三氟乙酸(54μL)和三乙基硅烷(112μL)在甲苯(2mL)中的混合物在110℃下回流。4小时30分钟后,真空浓缩反应混合物。将粗产物在半制备HPLC上纯化,得到环丙烷甲酸{3-甲基-5-[5-(3,4,5-三氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-呋喃-2-基甲基}-酰胺(91mg,表3中化合物3.1),为白色固体。MS(HPLC/MS):495(MH⁺)。保留时间:2.08 分钟。

[0275] 下表1中命名的物质是类似于上述方法制备的。化合物是下式的化合物

[0276]

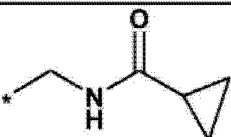
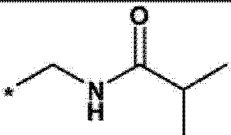
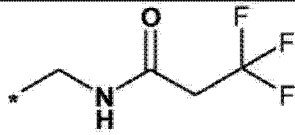
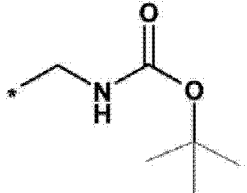
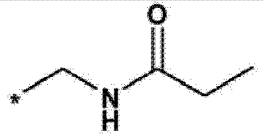


[0277] 其中表1给出了A的含义。

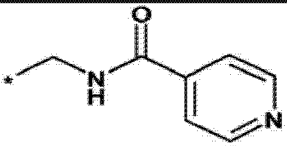
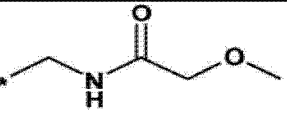
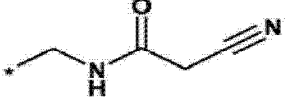
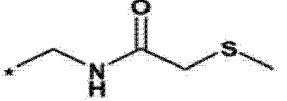
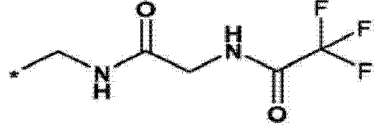
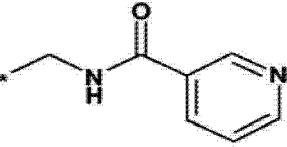
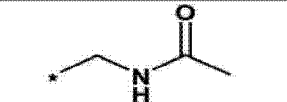
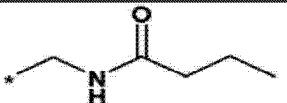
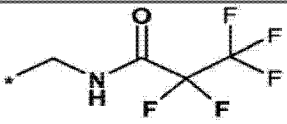
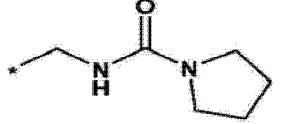
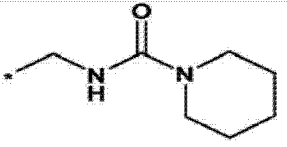
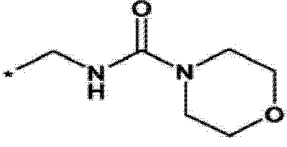
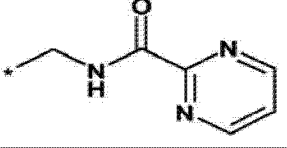
[0278] 下列物理数据是根据上述HPLC/MS表征方法获得的。熔点的数值是以℃表示。

[0279] 表1:

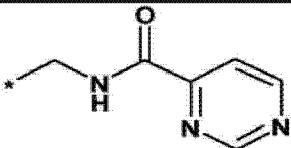
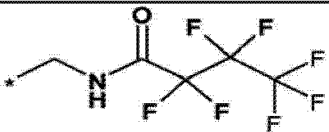
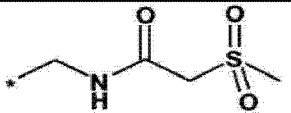
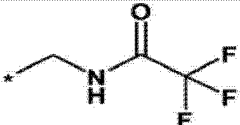
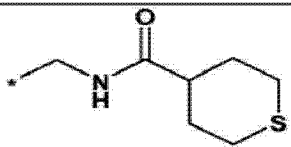
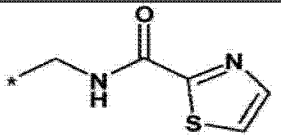
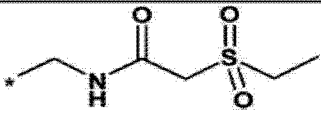
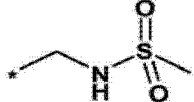
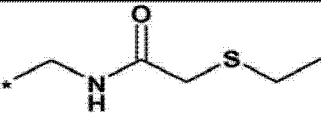
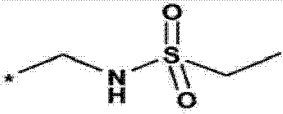
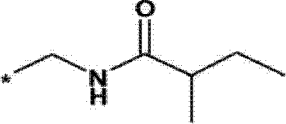
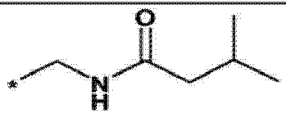
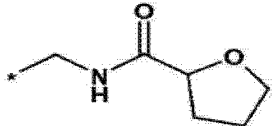
[0280]

化合物 编号	A	EM _{计算值}	m/z	R _t ^{*b} [分钟]	M.p. [°C]
1.1		476	477	2.01	泡沫状物
1.2		478	479	2.05	133-135
1.3		518	519	2.08	泡沫状物
1.4		508	509	2.35	泡沫状物
1.5		464	465	1.98	泡沫状物
1.6		408	392	1.37	泡沫状物

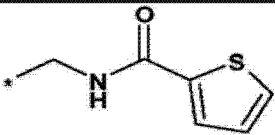
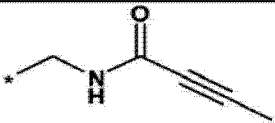
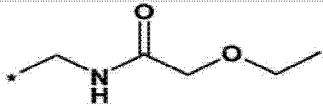
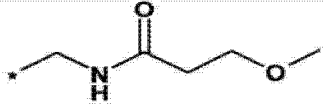
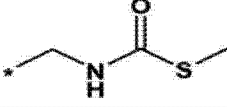
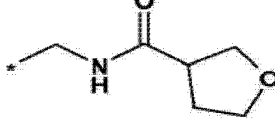
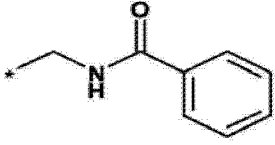
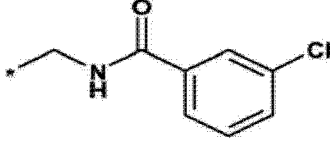
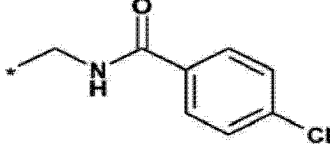
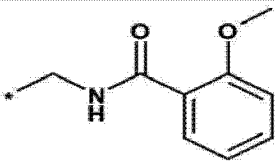
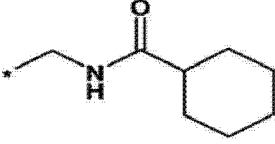
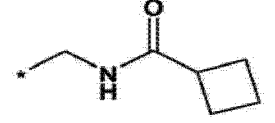
[0281]

1.7		513	514	1.88	泡沫状物
1.8		480	481	1.97	树脂
1.9		475	476	1.94	泡沫状物
1.10		496	497	2.00	泡沫状物
1.11		561	562	1.98	泡沫状物
1.12		513	514	1.89	泡沫状物
1.13		450	451	1.89	油状物
1.14		478	479	2.03	泡沫状物
1.15		554	555	2.29	油状物
1.16		505	506	1.96	油状物
1.17		519	520	2.09	油状物
1.18		521	522	1.86	油状物
1.19		514	515	1.86	泡沫状物

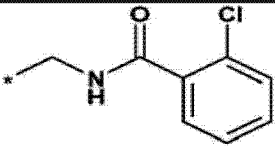
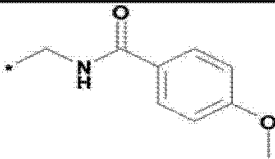
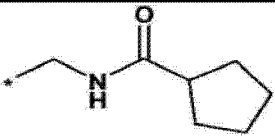
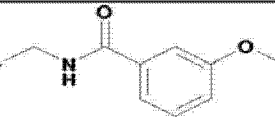
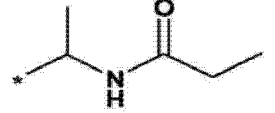
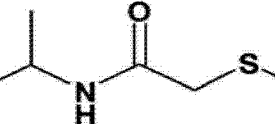
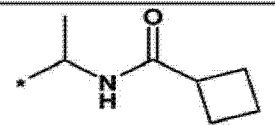
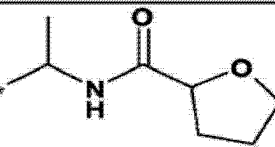
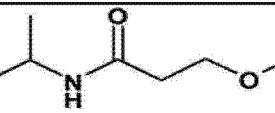
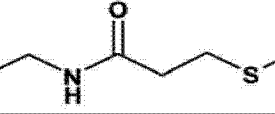
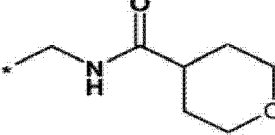
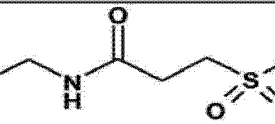
[0282]

1.20		514	515	2.00	泡沫状物
1.21		604	605	2.33	泡沫状物
1.22		528	529	1.84	泡沫状物
1.23		504	505	2.14	泡沫状物
1.24		536	537	2.07	202-204
1.25		519	520	2.12	泡沫状物
1.26		542	543	1.89	泡沫状物
1.27		486	487	1.94	泡沫状物
1.28		510	511	2.07	泡沫状物
1.29		500		1.99	泡沫状物
1.30		492	493	2.09	泡沫状物
1.31		492	493	2.09	泡沫状物
1.32		506	507	1.98	泡沫状物

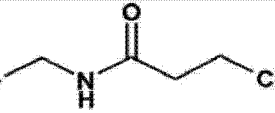
[0283]

1.33		518	519	2.10	油状物
1.34		474	475	1.98	泡沫状物
1.35		494	495	2.02	泡沫状物
1.36		494	495	1.88	油状物
1.37		482	483	2.11	泡沫状物
1.38		506	507	1.87	泡沫状物
1.39		512	513	2.08	油状物
1.40		546	547	2.28	油状物
1.41		546	547	2.27	油状物
1.42		542	543	2.19	油状物
1.43		518	519	2.23	油状物
1.44		490	491	2.05	泡沫状物

[0284]

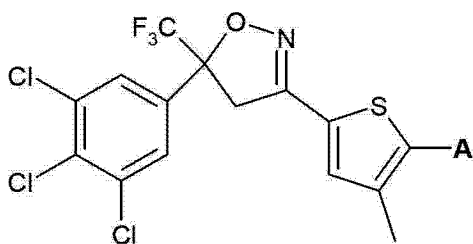
1.45		546	547	2.09	202-203
1.46		542	543	2.10	181-184
1.47		504	505	2.15	油状物
1.48		542	543	2.13	泡沫状物
1.49		478	479	2.01	油状物
1.50		510	511	2.05	油状物
1.51		504	505	2.14	油状物
1.52		520	521	1.94	油状物
1.53		508	509	1.96	树脂
1.54		510	511	2.00	油状物
1.55		520	n/a	2.06	油状物
1.56		542	543	1.80	油状物

[0285]

1.57		489	490	1.88	泡沫状物
------	---	-----	-----	------	------

[0286] 下表 2 中命名的物质是类似于上述方法制备的。化合物是下式的化合物

[0287]



[0288] 其中表 2 给出了 A 的含义。

[0289] 下列物理数据是根据上述 HPLC/MS 表征方法获得的。熔点的数值是以℃表示。

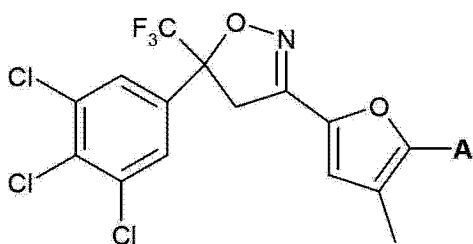
[0290] 表 2：

[0291]

化合物 编号	A	EM _{计算值}	m/z	R _t ^a [分钟]	M.p. [°C]
2.1		498	499	2.06	n/a
2.2		510	511	2.11	n/a

[0292] 下表 3 中命名的物质是类似于上述方法制备的。化合物是下式的化合物

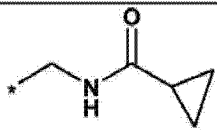
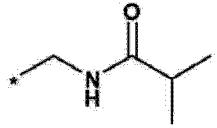
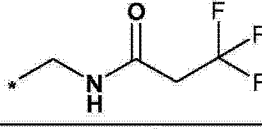
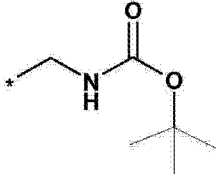
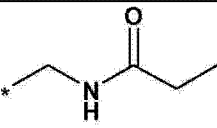
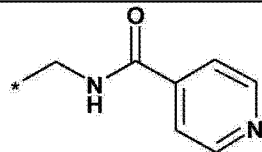
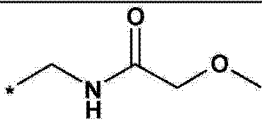
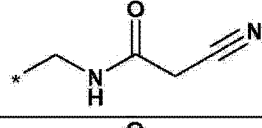
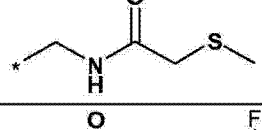
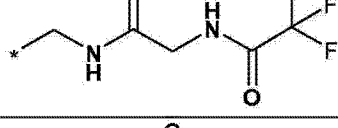
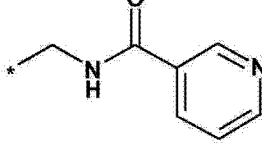
[0293]



[0294] 其中表 3 给出了 A 的含义。

[0295] 下列物理数据是根据上述 HPLC/MS 表征方法获得的。熔点的数值是以℃表示。

[0296] 表 3：

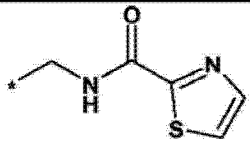
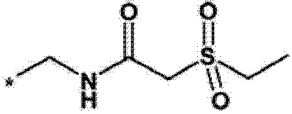
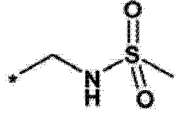
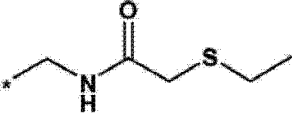
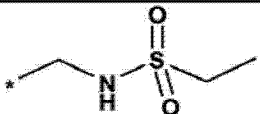
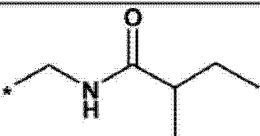
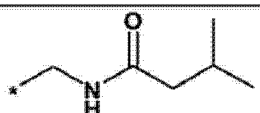
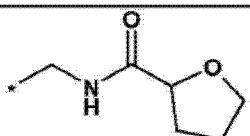
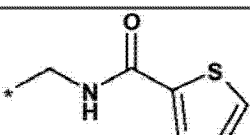
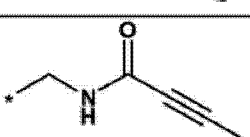
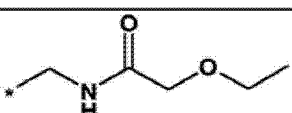
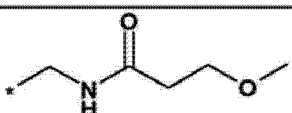
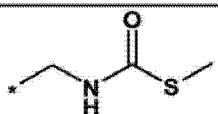
化合物 编号	A	EM _{计算值}	m/z	R _t ^{a,b} [分钟]	M.p. [°C]
3.1		494	495	2.08	81-85
3.2					
3.3					
3.4					
3.5		482	483	2.05	70-75
3.6					
3.7					
3.8					
3.9					
3.10					
3.11					
3.12					

[0297]

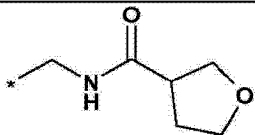
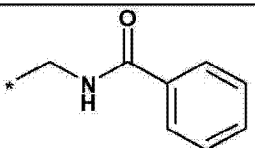
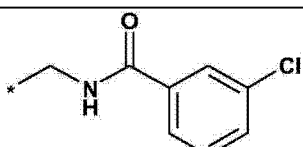
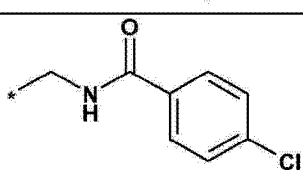
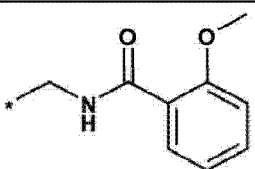
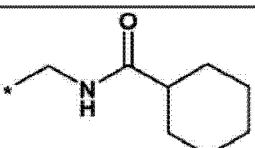
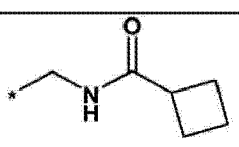
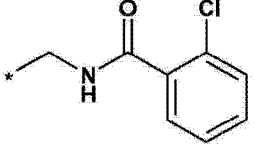
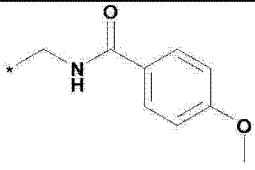
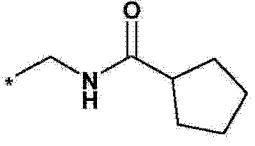
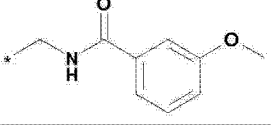
[0298]

3.13		468	469	1.95	泡沫状物
3.14		496	497	2.11	泡沫状物
3.15					
3.16					
3.17					
3.18					
3.19					
3.20					
3.21					
3.22					
3.23					
3.24					

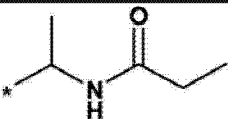
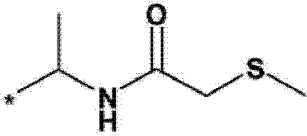
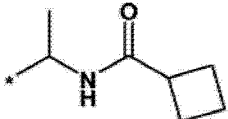
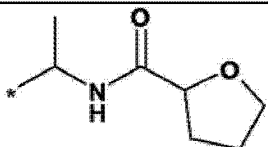
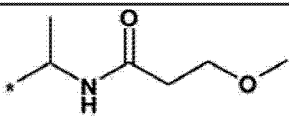
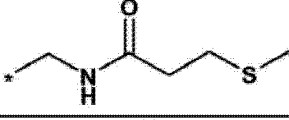
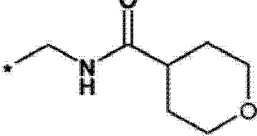
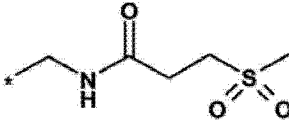
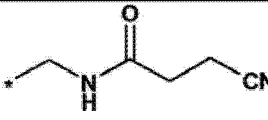
[0299]

3.25	 <chem>*CCNC(=O)C1=CN=C(S)C1</chem>				
3.26	 <chem>*CCNC(=O)CS(=O)(=O)CC</chem>				
3.27	 <chem>*CCNC(=O)CS(=O)(=O)C</chem>				
3.28	 <chem>*CCNC(=O)CSCC</chem>				
3.29	 <chem>*CCNC(=O)S(=O)(=O)CC</chem>				
3.30	 <chem>*CCNC(=O)CC(C)CC</chem>				
3.31	 <chem>*CCNC(=O)CC(C)CC</chem>				
3.32	 <chem>*CCNC(=O)C1CCOC1</chem>				
3.33	 <chem>*CCNC(=O)c1ccsc1</chem>				
3.34	 <chem>*CCNC(=O)C#CC</chem>				
3.35	 <chem>*CCNC(=O)CCOCC</chem>				
3.36	 <chem>*CCNC(=O)CCOC</chem>				
3.37	 <chem>*CCNC(=O)SC</chem>				

[0300]

3.38					
3.39					
3.40					
3.41					
3.42					
3.43					
3.44		508	509	2.16	泡沫状物
3.45					
3.46					
3.47					
3.48					

[0301]

3.49					
3.50					
3.51					
3.52					
3.53					
3.54					
3.55					
3.56					
3.57					

[0302] 生物学实施例：[0303] 1. 体外抗猫栉头蚤 (Ctenocephalides felis) (猫蚤) 的活性

[0304] 将混合的成年群体的蚤放入适合格式化的 96-孔板中, 允许蚤进入并且通过人工喂养系统喂食处理的血。给蚤喂食处理的血 24 小时, 之后记录化合物效果。杀虫活性是根据喂养系统回收的死亡蚤的数量来测定的。

[0305] 100ppm 的化合物 1.1、1.2、1.3、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、1.10、1.11、1.13、1.14、1.15、1.17、1.18、1.19、1.22、1.23、1.24、1.26、1.27、1.28、1.29、1.30、1.31、1.34、1.35、1.36、1.37、1.38、1.43、1.44、1.47、1.49、1.50、1.53、1.54、1.55、1.56、1.57、2.1、2.2、3.1 和 3.5 表现出超过 80% (EC₈₀) 的功效。

[0306] 2. 体外抗血红扇头蜱 (Rhipicephalus sanguineus) (犬蜱) 的活性

[0307] 将干净的成年蜱群体用于接种在含有用于评价抗寄生虫活性的测试物的适合格式化的 96-孔板中。通过系列稀释测试每个化合物, 以测定它的最小有效剂量 (MED)。将蜱与测试化合物接触 10 分钟, 然后在 28°C 和 80% 相对湿度下温育 7 天, 期间监测测试化合物

的作用。如果成年蜱死亡则证实了杀蜱活性。

[0308] 在本测试中,640ppm 的下列实施例表现出超过 80%(EC₈₀) 的功效:1.1、1.2、1.3、1.5、1.8、1.9、1.10、1.13、1.14、1.22、1.25、1.26、1.28、1.29、1.30、1.31、1.34、1.36、1.37、1.38、1.39、1.40、1.41、1.44、1.47、1.49、1.50、1.53、1.54、1.55、1.56、1.57、2.1、2.2、3.1 和 3.5。

[0309] 3. 体内抗蒙古沙鼠 (Mongolian gerbils) (长爪沙鼠 (Merionesunguiculatus)) 上的血红扇头蜱稚虫的活性 (口服应用)

[0310] 处理前一天,用血红扇头蜱稚虫感染沙鼠。第 0 天,动物通过管饲口服以给定剂量配制的测试化合物进行处理。将蜱留在动物身上直至完全饱满。感染后 7 天,收集并且计数完全充血掉落的稚虫。杀虫功效是以相比安慰剂处理组蜱数量减少来表示的,使用 Abbot's 公式。

[0311] 在本测试中,100mg/kg 的下列实施例表现出超过 90%(EC₉₀) 的功效:1.1、1.5、1.10、1.22。

[0312] 4. 体内抗蒙古沙鼠 (长爪沙鼠) 上的血红扇头蜱稚虫的活性 (喷雾应用)

[0313] 第 0 天,用给定剂量的测试化合物通过喷雾应用处理沙鼠。第 +1(+2) 天,用血红扇头蜱稚虫感染动物。将蜱留在动物身上直至完全饱满。感染后 7 天,收集并且计数完全充血掉落的稚虫。杀虫功效是以相比安慰剂处理组蜱数量减少来表示的,使用 Abbot's 公式。

[0314] 在本测试中,100mg/kg 的下列实施例表现出超过 80%(EC₈₀) 的功效:1.1、1.5、1.10、1.14、1.22、1.28、1.38、1.44、1.49、1.50、1.53、1.54、1.57、2.1 和 2.2。

[0315] 5. 体内抗蒙古沙鼠 (长爪沙鼠) 上的猫栳头蚤 (猫蚤) 的活性 (口服应用)

[0316] 第 0 天,用以给定剂量配制的测试化合物口服管饲处理沙鼠。处理后立即用混合的成年群体的猫蚤感染动物。功效的评估是在感染 48 小时后通过计数从沙鼠回收的活的蚤的数量来进行的。功效是与安慰剂处理组的比较表示的,使用 Abbot's 公式。

[0317] 在本测试中,100mg/kg 的下列实施例表现出超过 90%(EC₉₀) 的功效:1.1、1.5、1.10、1.22 和 1.57。