



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102639529 B

(45) 授权公告日 2015. 08. 19

(21) 申请号 201080054495. 6

代理人 张敏

(22) 申请日 2010. 12. 01

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

09177640. 1 2009. 12. 01 EP

10186537. 6 2010. 10. 05 EP

C07D 413/12(2006. 01)

C07D 413/14(2006. 01)

C07D 419/12(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 06. 01

(56) 对比文件

W0 2009080250 A2, 2009. 07. 02, 权利要求
1、17-18, 说明书第 43-44 页表 A.

EP 1932836 A1, 2008. 06. 18, 权利要求 1.

EP 1731512 A1, 2006. 12. 13, 权利要求 1.

W0 2010086225 A1, 2010. 08. 05, 全文, 尤其
是权利要求 1-14.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/068605 2010. 12. 01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/067272 EN 2011. 06. 09

(73) 专利权人 先正达参股股份有限公司

审查员 于跃

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 J·Y·卡塞尔 P·雷诺

M·艾勒加斯米 T·皮特纳

J·C·托爱格

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

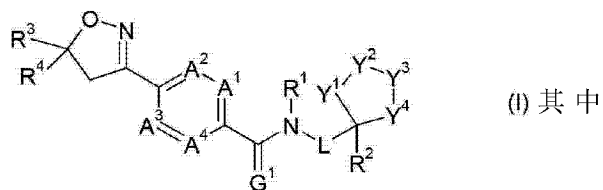
权利要求书2页 说明书86页

(54) 发明名称

基于异噁唑啉衍生物的杀虫化合物

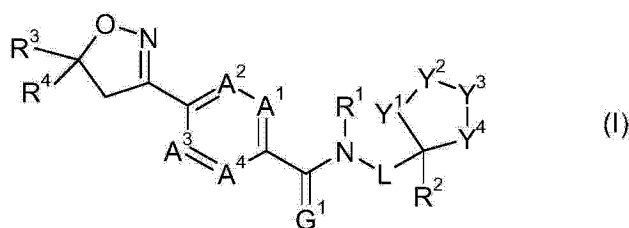
(57) 摘要

本发明涉及具有(I)的化合物:



A¹、A²、A³、A⁴、G¹、L、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、R¹、R²、R³及 R⁴系如
权利要求 1 所定的;或其盐或 N-氧化物。此外,本
发明涉及用于制备式(I)的化合物的中间产物,
包含它们的组合物以及使用它们用于对抗及控制
昆虫、螨类,线虫类及软体动物有害生物的方法。

1. 一种式 (I) 异噁唑啉化合物,



其中

A^1 是 $C-R^5$;

A^2 是 $C-H$ 或氮;

A^3 是 $C-H$ 或氮;

A^4 是 $C-H$;

G^1 为氧;

L 为单键或 CH_2 ;

R^1 为氢;

R^2 为氢;

R^3 为氯二氟甲基或三氟甲基;

R^4 为经一至三个 R^6 取代的苯基或吡啶基;

R^5 是溴、氯、氟、环丙基、甲基、三氟甲基;

或 A^2 是 $C-R^5$ 并且相邻碳原子上的 R^5 一起形成 $-CH=CH-CH=CH-$ 桥或 $-N=CH-CH=CH-$ 桥;

每个 R^6 是独立为溴、氯、氟、氰基、三氟甲基、甲氧基;

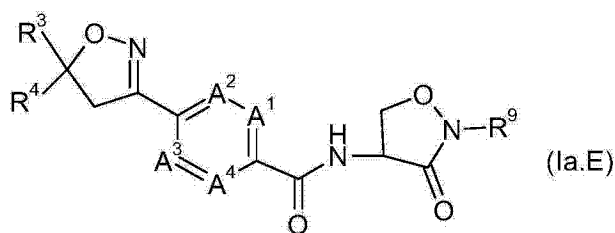
Y^1 为 CR^7R^8 、 Y^2 为 O 、 Y^3 为 $N-R^9$ 、并且 Y^4 为 $C=O$;

R^7 及 R^8 是氢;

R^9 是氢、炔丙基、苄基、甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-甲氧基乙基、正丁基、2-羟基乙基硫杂环丁烷-3-基、环丁基、氧杂环丁烷-3-基、3-甲基-丁-2-烯基、4-硝基-苄基、1,1,1-三氟丙烷-3-基、4-氟-苄基、1,1,1-三氟丁烷-4-基、2-氰基乙基、2,6-二氟-苄基、环丙基甲基、2-[1,3]二氧杂环戊烷-2-基-乙基、5-三氟甲基-呋喃-2-基-甲基、2,5-二甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基-甲基、环丁基甲基、3-氰基丙基、四氢-吡喃-2-基甲基、3-苯基-丙基、丁-2-炔基、环己基甲基、(丙-2-酮, 0-甲基-呋)-1-基,

或其盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中该化合物是具有式 (Ia.E) 的化合物:



3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 A^1 为 $C-R^5$, A^2 为 $C-H$, A^3 为 $C-H$, A^4 为 $C-H$ 。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^4 为经一至三个 R^6 取代的苯基。
5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^5 是溴、氯、环丙基、甲基、或三氟甲基。
6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中每个 R^6 是独立为溴、氯、或三氟甲基。
7. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^9 为乙基、甲基或三氟乙基。

8. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中

A^1 是 $C-R^5$, A^2 是 $C-H$, A^3 是 $C-H$, A^4 是 $C-H$;

R^3 为氯二氟甲基或三氟甲基;

R^4 为经一至三个 R^6 取代的苯基;

R^5 是溴、氯、甲基、或三氟甲基;

每个 R^6 是独立为氯、氟、或三氟甲基;

R^9 是乙基或三氟乙基。

9. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中

A^1 是 $C-R^5$, A^2 是 $C-H$, A^3 是 $C-H$, A^4 是 $C-H$;

R^3 为氯二氟甲基或三氟甲基;

R^4 为 3, 5- 二氯 - 苯基、4- 氟 -3, 5- 二氯苯基、或 3, 4, 5- 三氯 - 苯基;

R^5 是溴、氯、甲基、或三氟甲基;

R^9 是乙基或三氟乙基。

10. 一种对抗和 / 或控制无脊椎动物有害生物的方法, 该方法包含将杀有害生物有效量的如权利要求 1 至 9 中任一项所定义的式 (I) 化合物施用至有害生物、有害生物所在地或易遭受有害生物攻击的植物上。

11. 一种组合物: 包含杀有害生物有效量的如权利要求 1 至 9 中任一项所定义的式 (I) 化合物, 其任选地包含额外的除害活性成分。

基于异噁唑啉衍生物的杀虫化合物

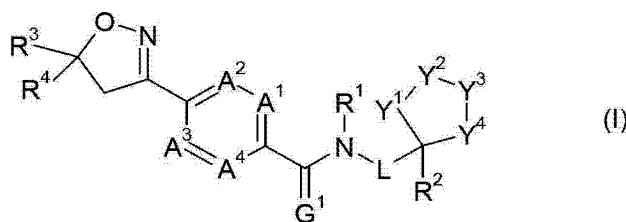
[0001] 本发明涉及某些苯甲酰胺异噁唑啉, 制备它们的方法以及中间产物, 包含它们的杀虫, 杀螨, 杀线虫杀及软体动物的组合物和使用它们对抗以及其控制虫, 螨类, 线虫类及软体动物有害生物的方法。

[0002] 在此揭示了具有杀虫特性的某些异噁唑啉衍生物, 例如在 EP 1, 731, 512、US 2007/066617、JP 2007/008914、JP2007/016017、W007/026965、JP 2007/106756、W007/070606、WO 07/074789 及 W007/075459 中。

[0003] 现在已经出人意料地发现了某些异噁唑啉具有杀虫特性。

[0004] 因此, 本发明提供了一种具有式(I)的化合物,

[0005]



[0006] 其中

[0007] A^1 、 A^2 、 A^3 及 A^4 系彼此独立为C-H、C- R^5 或氮；

[0008] G^1 为氧或硫；

[0009] L 为一个单键或 C_1 - C_8 亚烷基；

[0010] R^1 为氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基羰基-、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基- C_1 - C_8 烷基或 C_1 - C_8 烷氧基羰基-；

[0011] R^2 为氢、 C_1 - C_8 卤烷基或 C_1 - C_8 烷基；

[0012] R^3 为 C_1 - C_8 卤烷基；

[0013] R^4 为芳基或经一至三个 R^6 取代的芳基、或 R^4 系杂环基或经一至三个 R^6 取代的杂环基；

[0014] 每个 R^5 系独立为卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 卤烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 卤烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_2 - C_8 卤炔基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基羰基-、或相邻碳原子上的二个 R^5 一起形成-CH=CH-CH=CH-桥接或-N=CH-CH=CH-桥接；

[0015] 每个 R^6 系独立为卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 卤烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、或 C_1 - C_8 卤烷氧基；

[0016] Y^1 为 CR^7R^8 或C=O；

[0017] Y^2 、 Y^3 及 Y^4 系独立为 CR^7R^8 、C=O、N- R^9 、O、S、SO 或 SO_2 ；

[0018] 其中由 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 形成的环内至少二个的相邻环原子系杂原子；

[0019] 每个 R^7 及 R^8 系独立为氢、卤素、 C_1 - C_8 烷基、或 C_1 - C_8 卤烷基；

[0020] 每个 R^9 系独立为氢；氰基；氰基- C_1 - C_8 烷基； C_1 - C_8 烷基； C_1 - C_8 卤烷基； C_3 - C_8 环烷基； C_3 - C_8 环烷基，其中一个碳原子被O、S、S(O) 或 SO_2 置换；或 C_3 - C_8 环烷基- C_1 - C_8 烷基； C_3 - C_8 环烷基- C_1 - C_8 烷基，其中环烷基内一个碳原子被O、S、S(O) 或 SO_2 置换；或 C_3 - C_8 环烷

基- C_1-C_8 卤烷基; C_1-C_8 羟基烷基; C_1-C_8 烷氧基- C_1-C_8 烷基; C_2-C_8 烯基; C_2-C_8 卤烯基; C_2-C_8 炔基; C_2-C_8 卤炔基;苯基;经一至三个 R^{10} 取代的苯基;苯基- C_1-C_4 烷基;苯基- C_1-C_4 烷基,其中该苯基部分系经一至三个 R^{10} 取代的;5-6 员杂芳基- C_1-C_4 烷基或5-6 员杂芳基- C_1-C_4 烷基,其中该杂芳基部分系经一至三个 R^{10} 取代的;或 C_1-C_4 烷基-(C_1-C_4 烷基-O-N=)C-CH₂-;
[0021] 每个 R^{10} 系独立为卤素、氰基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤烷基、 C_1-C_8 烷氧基、或 C_1-C_8 卤烷氧基;或其盐或N-氧化物。

[0022] 具有式(I)的化合物化合物能以不同几何或光学异构体或不同互变异构体形式存在。本发明涵盖所有此类异构体以及互变异构体以及其所有比例的混合物,连同同位素形式,例如氘化化的合物。

[0023] 本发明的化合物可包含一个或多个不对称碳原子,例如,在- CR^3R^4 -基团中或 $LR^2Y^1Y^4$ 上的碳且能以对映异构体存在(或以成对非对映异构体存在)或此种混合物存在。此外,其中任何Y基团为SO时,本发明的化合物为亚砜,它们还能以两种对映异构型式存在。

[0024] 每一个烷基部分,单独或作为较大基团的部分(例如烷氧基-、烷基羰基-或烷氧基羰基-)是为直链或支链的并且为,例如,甲基、乙基、正-丙基、丙-2-基、正-丁基、丁-2-基、2-甲基-丙-1-基或2-甲基-丙-2-基。该烷基基团优选地为 C_1 至 C_6 烷基基团,更优选地为 C_1-C_4 ,最优选地为 C_1-C_3 烷基基团。

[0025] 烯基部分可为直链或支链的形式,并且该烯基部分,其中合适时,可以为(E)或(Z)构型。实例为乙烯基及烯丙基。该烯基基团优选为 C_2-C_6 ,更优选地为 C_2-C_4 ,最优选地为 C_2-C_3 烯基基团。

[0026] 炔基部分可为直链或支链的形式。实例为乙炔基及炔丙基。该炔基基团优选为 C_2-C_6 ,更优选地为 C_2-C_4 ,最优选地为 C_2-C_3 炔基基团。

[0027] 卤素为氟,氯,溴或碘。

[0028] 卤烷基基团(单独或作为较大基团之一部分,例如卤烷氧基)为经一或多个相同或不同的卤素原子取代之烷基基团且为,例如,三氟甲基、氯二氟甲基、2,2,2-三氟-乙基或2,2-二氟-乙基。

[0029] 卤烯基基团为分别地经一或多个相同或不同的卤素原子取代的烯基基团并且为,例如,2,2-二氟-乙烯基或1,2-二氯-2-氟-乙烯基。

[0030] 卤炔基基团为分别地经一或多个相同或不同的卤素原子取代的炔基基团且为,例如,1-氯-丙-2-炔基。

[0031] 在本案说明书之上下文中,术语“芳基”是指环系统,它可以为单、双或三环的。此种环的实例包括苯基、萘基、蒽基、茚基或菲基。优选的芳基基团为苯基。

[0032] 术语“杂芳基”是指含有至少一个杂原子并且由单环或两个或更多个稠合环所组成的芳香环系统。优选地、单环将含有达三个杂原子并且双环系统达四个杂原子、该杂原子优先选自氮、氧及硫。单环基团的实例(5-6 员)包括吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、苯硫基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基及噻二唑基。双环基团的实例包括喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、苯并咪唑基、苯并苯硫基及苯并噻二唑基。单环杂芳基基团为优选的、优选含1至3个选自氮、氧及硫的杂原子的单环环,例如吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、呋喃基、苯硫基、噁唑基、异噁唑

基、噻唑基,优选为吡啶基、吡唑基、呋喃基、苯硫基、噻唑基,最优选为吡啶基。

[0033] 术语“杂环基”被定义为包括杂芳基以及其不饱和或部分饱和的类似物。

[0034] 优选的 A¹、A²、A³、A⁴、G¹、L、R¹、R²、R³、R⁴、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和 R¹⁰值是如以下所示的任何组合。

[0035] 优选地, A^1 、 A^2 、 A^3 及 A^4 其中不超过二个为氮。

[0036] 优选地, A¹为 C-H 或 C-R⁵、最优选地, A¹为 C-R⁵。

[0037] 优选地, A^2 为 C-H 或 C-R⁵、最优选地, A^2 为 C-H。

[0038] 优选地, A³为 C-H 或 N、最优选地, A³为 C-H。

[0039] 优选地, A^4 为 C-H 或 N、最优选地, A^4 为 C-H。

[0040] 优选地, G^1 为氧。

[0041] 优选地, L 为一个单键或 C₁-C₄亚烷基。更优选地, L 为一个单键或 CH₂、最优选地为一个单键。

[0042] 优选地, R¹为氢、甲基、乙基、甲基羰基-、或甲氧基羰基-, 更优选地为氢、甲基或乙基、甚至更优选地, 为氢或甲基、最优选地为氢。

[0043] 优选地, R^2 为氢或甲基、最优选地为氢。

[0044] 优选地, R^3 为氯二氟甲基或三氟甲基、最优选地为三氟甲基。

[0045] 优选地, R^4 为芳基或经一至三个 R^6 取代的芳基、更优选地, R^4 为苯基或经一至三个 R^6 取代的苯基、甚至更优选地, R^4 为或经一至三个 R^6 取代的苯基、更优选地, R^4 为 3, 5- 双-(三氟甲基)-苯基、3- 氯-5- 三氟甲基-苯基、3- 溴-5- 三氟甲基-苯基、3, 5- 二溴-苯基、3, 5- 二氯-苯基、3, 4- 二氯-苯基、3- 三氟甲基-苯基、4- 溴-3, 5- 二氯苯基、4- 氟-3, 5- 二氯苯基或 3, 4, 5- 三氯-苯基、又更优选地, R^4 为 3, 5- 二溴-苯基、3, 5- 二氯-苯基、3, 5- 双-(三氟甲基)-苯基、4- 溴-3, 5- 二氯苯基、或 3, 4, 5- 三氯-苯基、最优选地, R^4 为 3, 5- 二氯-苯基。

[0046] 优选地, 每个 R^5 是独立为卤素、氰基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_8 卤烷基、 C_2-C_8 烯基、或在两个相邻碳原子上的二个 R^5 一起形成 $-CH=CH-CH=CH-$ 桥、更优选地, 卤素、氰基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_8 卤烷基、甚至更优选地, 溴、氯、氟、氰基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、环丙基、乙烯基、又更优选地, 溴、氯、氟、环丙基、三氟甲基、乙烯基、或甲基, 最优选地, 氯、氟、或甲基。

[0047] 优选地, 每个 R^6 是独立为溴、氯、氟、氰基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、更优选地, 氯、氟、氰基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、或三氟甲氧基、最优选地, 溴、氯或三氟甲基。优选地, Y^1 为 CR^7R^8 。

[0048] 优选地, 组团(grouping)-Y²-Y³-Y⁴- 中的 Y²、Y³和 Y⁴中两个一起为-S-S-、-S-SO-、-SO-SO-、-SO-SO₂-、-SO₂-SO₂-、-O-N(-R⁹)-、-O-S-、-O-SO-、-O-SO₂-、-N(-R⁹)-N(-R⁹)-、-N(-R⁹)-S-、-N(-R⁹)-S(O)-、或 -N(-R⁹)-SO₂-、更优选地, S-S-、-O-N(-R⁹)-、-O-SO-、-N(-R⁹)-N(-R⁹)-、-N(-R⁹)-S-、-N(-R⁹)-S(O)- 或 -N(-R⁹)-SO₂。

[0049] 组团 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 可选自 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-S-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO_2-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-S-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-SO-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-SO_2-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-S-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-SO-$ 、 $-C(R^7)$

$(R^8)-S-SO_2-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO-S-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO-SO-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO-SO_2-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO_3-S-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-SO-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-SO_2-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-S-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-SO-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-SO_2-$ 、 $-C(=O)-O-N(-R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-S-$ 、 $-C(=O)-O-SO-$ 、 $-C(=O)-O-SO_2-$ 、 $-C(=O)-S-N(-R^9)-$ 、 $-C(=O)-S-O-$ 、 $-C(=O)-S-S-$ 、 $-C(=O)-S-SO-$ 、 $-C(=O)-S-SO_2-$ 、 $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)$ 、 $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(=O)$ 、 $-N(-R^9)-N(-R^9)-S-$ 、 $-N(-R^9)-N(-R^9)-SO-$ 、 $-N(-R^9)-N(-R^9)-SO_2-$ 、 $-N(-R^9)-O-C(R^7)(R^8)$ 、 $-N(-R^9)-O-C(=O)-$ 、 $-N(-R^9)-O-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-O-S-$ 、 $-N(-R^9)-O-SO-$ 、 $-N(-R^9)-O-SO_2-$ 、 $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)$ 、 $-N(-R^9)-S-C(=O)-$ 、 $-N(-R^9)-S-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-S-O-$ 、 $-N(-R^9)-S-S-$ 、 $-N(-R^9)-S-SO-$ 、 $-N(-R^9)-S-SO_2-$ 、 $-N(-R^9)-SO-C(R^7)(R^8)$ 、 $-N(-R^9)-SO-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-SO-O-$ 、 $-N(-R^9)-SO-S-$ 、 $-N(-R^9)-SO-SO-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-O-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-S-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-O-N(-R^9)-S-$ 、 $-O-N(-R^9)-SO-$ 、 $-O-N(-R^9)-SO_2-$ 、 $-N(-R^9)-O-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-O-S-$ 、 $-N(-R^9)-O-SO-$ 、 $-N(-R^9)-O-SO_2-$ 、 $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-S-C(=O)-$ 、 $-N(-R^9)-S-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-S-O-$ 、 $-N(-R^9)-S-S-$ 、 $-N(-R^9)-S-SO-$ 、 $-N(-R^9)-S-SO_2-$ 、 $-N(-R^9)-SO-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-SO-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-SO-O-$ 、 $-N(-R^9)-SO-S-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-O-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-S-$ 、 $-S-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-S-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-S-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-S-N(-R^9)-O-$ 、 $-S-N(-R^9)-S-$ 、 $-S-N(-R^9)-SO-$ 、 $-S-N(-R^9)-SO_2-$ 、 $-S-O-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-S-O-C(=O)-$ 、 $-S-O-N(-R^9)-$ 、 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-S-S-C(=O)-$ 、 $-S-S-S-$ 、 $-S-SO-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-S-SO-C(=O)-$ 、 $-S-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-S-SO_2-C(=O)-$ 、 $-SO-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-SO-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-SO-N(-R^9)-O-$ 、 $-SO-N(-R^9)-S-$ 、 $-SO-N(-R^9)-S-O-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO-O-C(=O)-$ 、 $-SO-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO-S-C(=O)-$ 、 $-SO-S-N(-R^9)-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-O-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-S-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-SO_2-$ 、 $-SO_2-O-C(R^7)(R^8)-$ 以及 $-SO_2-O-C(=O)-$ 。

[0050] 优选地, 组团 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 为选自 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-S-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO_2-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-SO-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-SO_2-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-S-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-O-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-S-$ 、 $-C(=O)-O-N(-R^9)-$ 、 $-C(=O)-S-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-N(-R^9)-O-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-O-C(=O)-$ 、 $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-SO-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-O-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-O-N(-R^9)-S-O-$ 、 $-O-N(-R^9)-SO_2-$ 、 $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-SO-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-SO-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-SO-O-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-O-$ 、 $-S-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)$ 、 $-S-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-O-$ 以及 $-SO_2-O-C(R^7)(R^8)-$ 。更优选地, 组团 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 为选自 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-S-SO-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、 $-O-SO-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO_2-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-O-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 以及 $-N(-R^9)-SO-O-$, 甚至

更优选地,为选自 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 以及 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、又更优选地, $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 以及 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 。

[0051] 在一个实施方案中, Y^2 或 Y^4 为 CR^7R^8 或 $C=O$ 。根据这个实施方案, 组团 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 优选是选自 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-S-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO_2-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-SO-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-SO_2-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-S-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-O-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-S-$ 、 $-C(=O)-O-N(-R^9)-$ 、 $-C(=O)-S-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-N(-R^9)-O-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-O-C(=O)-$ 、 $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-SO-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-S-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-S-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、以及 $-SO_2-O-C(R^7)(R^8)-$ 。更优选地, 组团 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 为选自 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-S-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-O-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 及 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 。更优选地, 组团 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 为选自 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 以及 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 。更优选地, 组团 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 为 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 或 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 。

[0052] 在一个实施方案中, Y^2 或 Y^4 为 $C=O$ 。根据这个实施方案, 组团 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 为优选选自 $-C(=O)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-S-$ 、 $-C(=O)-O-N(-R^9)-$ 、 $-C(=O)-S-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-N(-R^9)-O-C(=O)-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 以及 $-S-N(-R^9)-C(=O)$ 。更优选地, 组团 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 为选自 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 及 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 。

[0053] 在一个实施方案中, Y^2 或 Y^4 为 CR^7R^8 。根据这个实施方案, 组团 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 为优选选自 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-S-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO_2-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-SO-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-SO_2-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-S-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-O-$ 、 $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-O-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-SO-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-S-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 及 $-SO_2-O-C(R^7)(R^8)-$ 。更优选地, 组团 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 为选自 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-S-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-O-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 及 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 。更优选地, 组团 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 为选自 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 以及 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 。

[0054] 在一个实施方案中, Y^2 及 Y^4 是独立为 $N-R^9$ 、 O 、 S 、 SO 或 SO_2 。根据这个实施方案, 基团 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 为优选选自 $-N(-R^9)-SO-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-O-$ 、 $-O-N(-R^9)-SO-$ 、 $-O-N(-R^9)-SO_2-$ 、 $-N(-R^9)-SO-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-SO-O-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-N(-R^9)-$ 、

$-N(-R^9)-SO_2-O-$ 、 $-SO-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 及 $-SO_2-N(-R^9)-O-$ 。更优选地, 组团 $Y^2-Y^3-Y^4-$ 为选自 $-N(-R^9)-SO_2-O-$ 、 $-O-SO_2-O-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-N(-R^9)-$ 、 $-O-SO_2-N(-R^9)-$ 以及 $-N(-R^9)-SO_2-O-$ 。更优选地, 组团 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 为选自 $-N(-R^9)-SO_2-O-$ 、 $-O-SO_2-O-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-N(-R^9)-$ 、及 $-O-SO_2-N(-R^9)-$ 。

[0055] 在一个实施方案中, Y^1 为 CR^7R^8 或 $C=O$; Y^2 和 Y^3 是独立为 CR^7R^8 、 $C=O$ 、 $N-R^9$ 、 O 、 S 、 SO 或 SO_2 ; Y^4 为 CR^7R^8 、 $C=O$ 、 SO 或 SO_2 。优选地, Y^2 及 Y^3 是独立为 $N-R^9$ 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 。优选地, Y^2 及 Y^3 是独立为 $N-R^9$ 、 O 或 S 。优选地, Y^2 为 O 或 S 。更优选地, Y^2 为 O 。优选地, Y^3 为 $N-R^9$ 。优选地, Y^4 为 $C=O$ 。优选地, Y^3 为 $N-R^9$ Y^4 为 $C=O$ 。优选地, Y^2 为 O 、 Y^3 为 $N-R^9$ 并且 Y^4 为 $C=O$ 。优选地, Y^1 为 CR^7R^8 、 Y^2 为 O 、 Y^3 为 $N-R^9$ 及 Y^4 为 $C=O$ 。

[0056] 在一个实施方案中, Y^1 为 CR^7R^8 、 Y^2 和 Y^3 是独立为 $N-R^9$ 、 O 、 S 、 SO 或 SO_2 并且 Y^4 为 CR^7R^8 、 $C=O$ 、 SO 或 SO_2 。

[0057] 在一个实施方案中, Y^1 为 CR^7R^8 、 Y^2 为 $N-R^9$ 、 O 、 S 、 SO 或 SO_2 、 Y^3 为 $N-R^9$ 、并且 Y^4 为 CR^7R^8 、 $C=O$ 、 SO 或 SO_2 , 优选地, Y^1 为 CR^7R^8 、 Y^2 为 O 或 S 、 Y^3 为 $N-R^9$ 、并且 Y^4 为 $C=O$ 、优选地, Y^1 为 CR^7R^8 、 Y^2 为 O 、 Y^3 为 $N-R^9$ 、并且 Y^4 为 $C=O$ 。

[0058] 在一个实施方案中, Y^1 为 CR^7R^8 、 Y^2 为 $N-R^9$ 、 O 、 S 、 SO 或 SO_2 、 Y^3 为 O 或 S 、 Y^4 为 $C=O$ 、 SO 、或 SO_2 。

[0059] 在一个实施方案中, Y^1 为 $C=O$ 、 Y^2 为 $N-R^9$ 或 O 、 Y^3 为 $N-R^9$ 、 Y^4 为 $C=O$ 、 SO 、或 SO_2 。

[0060] 在一个实施方案中, Y^1 为 CR^7R^8 、 $C=O$ 、 Y^2 为 CR^7R^8 、 $C=O$ 、 Y^3 为 $N-R^9$ 、 O 或 S 、并且 Y^4 为 SO 、或 SO_2 。

[0061] 优选地, Y^4 为 CR^7R^8 或 $C=O$, 当 L 为一个键时、例如基团 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 为 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 或 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 、更优选地为 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 或 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 。

[0062] 优选地, 当 Y^4 为一个杂原子, L 为 C_1-C_4 亚烷基。

[0063] 优选地, 当 Y^4 为 NR^9 , L 为 C_1-C_4 亚烷基, 在此情况下, Y^3 优选为 NR^9 、 O 、 S 、 SO 或 SO_2 。

[0064] 优选地, 当 Y^4 为 O , L 为 C_1-C_4 亚烷基, 在此情况下, Y^3 优选为 NR^9 。

[0065] 在所有实施方案中, 在由 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 形成的环内至少二个相邻环原子为杂原子。优选地, 由 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 形成的环不包含两个相邻氧原子。在一些情况下, 由 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 形成的环内不含有一个以上的氧环原子。提供 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 值的实施方案可与包含 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 的优选值的任何组合。

[0066] 优选地, 每个 R^7 是独立为氢或 C_1-C_8 烷基, 最优选地为氢。

[0067] 优选地, 每个 R^8 是独立为氢或 C_1-C_8 烷基, 最优选地为氢。

[0068] 优选地, R^7 及 R^8 皆为氢。

[0069] 优选地, 每个 R^9 是独立为氢; 氰基 $-C_1-C_8$ 烷基; C_1-C_8 烷基; C_3-C_8 环烷基; C_3-C_8 环烷基, 其中环烷基中的一个碳原子被 O 、 S 、 $S(O)$ 或 SO_2 置换; 或 C_3-C_8 环烷基 $-C_1-C_8$ 烷基; C_3-C_8 环烷基 $-C_1-C_8$ 烷基, 其中环烷基中的一个碳原子被 O 、 S 、 $S(O)$ 或 SO_2 置换; 或 C_1-C_8 卤烷基; C_1-C_8 羟基烷基; C_1-C_8 羟基烷基; C_2-C_8 烯基; C_2-C_8 炔基; 苯基 $-C_1-C_4$ 烷基或苯基 $-C_1-C_4$ 烷基, 其中该苯基部分经一至三个 R^{10} 取代; 5-6 员杂芳基 $-C_1-C_4$ 烷基或 5-6 员杂芳基 $-C_1-C_4$ 烷基, 其中该杂芳基部分经一至三个 R^{10} 取代; 更优选地, 每个 R^9 是独立为氢; 氰基 $-C_1-C_8$ 烷基; $-C_1-C_8$ 烷基; C_3-C_8 环烷基; C_3-C_8 环烷基, 其中环烷基一个碳原子被 O 、 S 、 $S(O)$ 或 SO_2 置

换 ;或 C_1-C_8 卤烷基 ; C_1-C_8 羟基烷基 ; C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基 ;苯基 - C_1-C_4 烷基或苯基 - C_1-C_4 烷基,其中该苯基部分经一至三个 R^{10} 取代 ;5-6 员杂芳基 - C_1-C_4 烷基或 5-6 员杂芳基 - C_1-C_4 烷基,其中该杂芳基部分经一至三个 R^{10} 取代 ;又更优选地,每个 R^9 是独立为氢 ;氰基 - C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基 ; C_3-C_6 环烷基 ; C_3-C_6 环烷基,其中环烷基中一个碳原子被 O、S、S(O) 或 SO_2 置换 ;或 C_1-C_6 卤烷基 ; C_1-C_6 羟基烷基 ; C_1-C_6 烷氧基 - C_1-C_6 烷基 ; C_2-C_6 烯基 ; C_2-C_6 炔基 ;苯基 - CH_2- 烷基或苯基 - CH_2- ,其中该苯基部分经一至三个 R^{10} 取代 ;呋喃基或经一至三个 R^{10} 取代的呋喃基 ;三唑基或任选地经一至三个 R^{10} 取代的三唑基 ;又更优选地,每个 R^9 是独立为氢 ; C_1-C_4 烷基 ; C_3-C_6 环烷基 ; C_1-C_4 卤烷基 ; C_1-C_4 羟基烷基 ; C_1-C_4 烷氧基 - C_1-C_4 烷基 ;苯基 - CH_2- 烷基 - 或苯基 - CH_2- ,其中该苯基部分经一至三个 R^{10} 取代 ;呋喃基或经一至三个 R^{10} 取代的呋喃基 ;硫杂环丁烷基(thietanyl)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、氧基 - 硫杂环丁烷基、或二氧基 - 硫杂环丁烷基 ;又更优选地,每个 R^9 是独立为甲基、乙基、环丙基、环丁基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、三氟乙基、二氟乙基、烯丙基、炔丙基、氰基甲基、苄基、经一至三个 R^{10} 取代的苄基、或吡啶 - 甲基 - 或经一至三个 R^{10} 取代的吡啶 - 甲基 - 。特别优选为乙基以及三氟乙基。优选地,杂芳基指的是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、呋喃基、苯硫基、噁唑基、异噁唑基或噻唑基,更优选地,吡啶基、吡唑基、呋喃基、苯硫基或噻唑基,最优选地为吡啶基。

[0070] 优选地,每个 R^{10} 是独立为卤素、氰基、 C_1-C_8 卤烷基、 C_1-C_8 烷氧基或 C_1-C_8 卤烷氧基,最优选地为氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或甲氧基。

[0071] 在一个具有式(I)化合物的实施方案中, A^1 、 A^2 、 A^3 及 A^4 是彼此独立为 C-H、C- R^5 、或氮 ;

[0072] G^1 为氧或硫 ;

[0073] L 为一个单键或 C_1-C_8 亚烷基 ;

[0074] R^1 为氢、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷基羰基 -、或 C_1-C_8 烷氧基羰基 - ;

[0075] R^2 为氢、或 C_1-C_8 烷基 ;

[0076] R^3 为 C_1-C_8 卤烷基 ;

[0077] R^4 为芳基、经一至三个 R^6 取代的芳基、或 R^4 为杂环基、或经一至三个 R^6 取代的杂环基 ;

[0078] 每个 R^5 是独立为卤素、氰基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_8 卤烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 卤烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_2-C_8 卤炔基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 卤烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基羰基 -、或在相邻碳原子上的二个 R^5 一起形成 $-CH=CH-CH=CH-$ 桥 ;

[0079] 每个 R^6 是独立为卤素、氰基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤烷基、 C_1-C_8 烷氧基、或 C_1-C_8 卤烷氧基 ;

[0080] Y^1 为 CR^7R^8 或 $C=O$;

[0081] Y^2 及 Y^3 是独立为 CR^7R^8 、 $C=O$ 、N- R^9 、O、S、SO 或 SO_2 ;

[0082] Y^4 为 CR^7R^8 、 $C=O$ 、SO 或 SO_2 ;

[0083] 其中由 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 形成的环内的至少二个相邻环原子是杂原子 ;

[0084] 每个 R^7 及 R^8 是独立为氢、卤素、 C_1-C_8 烷基、或 C_1-C_8 卤烷基 ;

[0085] 每个 R^9 是独立为氢 ;氰基 ;氰基 - C_1-C_8 烷基 ; C_1-C_8 烷基 ; C_1-C_8 卤烷基 ; C_3-C_8 环烷基 ; C_3-C_8 环烷基,其中一个碳原子被 O、S、S(O) 或 SO_2 置换 ; C_3-C_8 环烷基 - C_1-C_8 烷基 ; C_3-C_8

环烷基 $-C_1-C_8$ 烷基, 其中环烷基的一个碳原子被 O、S、S(O) 或 SO_2 置换; C_3-C_8 环烷基 $-C_1-C_8$ 卤烷基; C_1-C_8 羟基烷基; C_1-C_8 烷氧基 $-C_1-C_8$ 烷基; C_2-C_8 烯基; C_2-C_8 卤烯基; C_2-C_8 炔基; C_2-C_8 卤炔基; 苯基 $-C_1-C_4$ 烷基; 苯基 $-C_1-C_4$ 烷基, 其中该苯基部分经一至三个 R^{10} 取代; 或每个 R^9 是独立为 5-6 员杂芳基 $-C_1-C_4$ 烷基或 5-6 员杂芳基 $-C_1-C_4$ 烷基, 其中该杂芳基部分经一至三个 R^{10} 取代;

[0086] 每个 R^{10} 是独立为卤素、氰基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 卤烷基、 C_1-C_8 烷氧基、或 C_1-C_8 卤烷氧基、或其盐或 N- 氧化物。

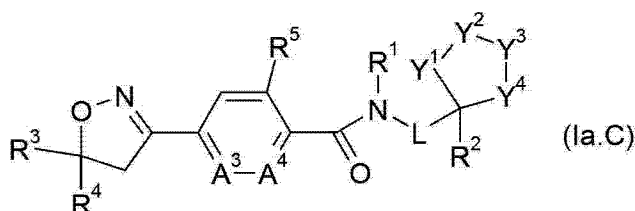
[0087] 在此实施方案中, 每个 R^9 优选地独立地为氢; 氰基 $-C_1-C_8$ 环烷基、 C_3-C_8 环烷基 $-C_1-C_8$ 烷基、 C_1-C_8 卤烷基、 C_1-C_8 羟基烷基、 C_1-C_8 烷氧基烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、苯基 $-C_1-C_4$ 烷基或苯基 $-C_1-C_4$ 烷基, 其中该苯基部分经一至三个 R^{10} 取代、或每个 R^9 是独立为杂芳基 $-C_1-C_4$ 烷基或杂芳基 $-C_1-C_4$ 烷基, 其中该杂芳基部分经一至三个 R^{10} 取代、甚至更优选地, 每个 R^9 是独立为氢、氰基 $-C_1-C_8$ 烷基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_8 卤烷基、 C_1-C_8 烷氧基烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、苯基 $-C_1-C_4$ 烷基 - 或苯基 $-C_1-C_4$ 烷基, 其中该苯基部分经一至三个 R^{10} 取代、或每个 R^9 是独立为杂芳基 $-C_1-C_4$ 烷基或杂芳基 $-C_1-C_4$ 烷基, 其中该杂芳基部分经一至三个 R^{10} 取代、又更优选地, 每个 R^9 是独立为氢、甲基、乙基、环丙基、环丁基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、三氟乙基、二氟乙基、烯丙基、炔丙基、氰基甲基、苄基、经一至三个 R^{10} 取代的苄基、或每个 R^9 是独立为吡啶 - 甲基 - 或经一至三个 R^{10} 取代的吡啶 - 甲基 -。在此实施方案中, Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 G^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^{10} 的优选值是如以上所定义。

[0088] 一个优选的实施方案提供了具有式 (Ia. A) 的化合物, 其中 A^1 为 $C-R^5$ 、 A^2 、 A^3 、和 A^4 为 $C-H$ 、 R^4 为 3, 5- 二氯 - 苯基、L 为一个键、并且 G^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 是如对式 (I) 化合物所定义; 或其盐或 N- 氧化物。

[0089] 优选的实施方案提供了具有式 (Ia. B) 的化合物, 其中 A^1 为 $C-Me$ 、 A^2 、 A^3 、及 A^4 为 $C-H$ 、 R^4 为 3, 5- 二氯 - 苯基、L 为一个键、并且 G^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 是如对式 (I) 化合物所定义; 或其盐或 N- 氧化物。

[0090] 一个优选的实施方案提供式 (Ia. C) 化合物

[0091]



[0092] 其中

[0093] R^2 为氢或 C_1-C_4 烷基;

[0094] R^3 为 C_1-C_4 卤烷基;

[0095] R^4 为苯基、或经一至三个 R^6 取代的苯基;

[0096] R^5 为卤素、硝基、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_4 环烷基、 C_2-C_4 烯基或 C_1-C_4 卤烷基;

[0097] A^3 及 A^4 是独立为 $C-H$ 或 N;

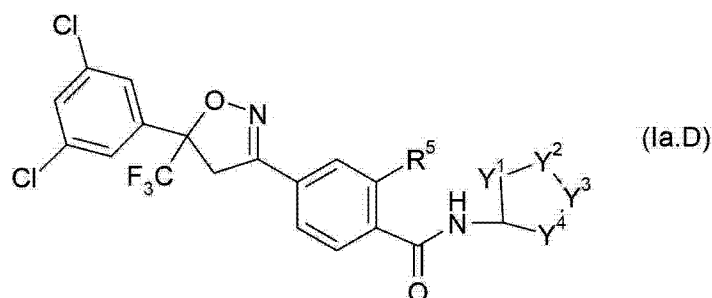
[0098] L 为一个键或亚甲基;

[0099] R^1 、 R^6 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、和 Y^4 是如式 (I) 所定义;

[0100] 其中由 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 形成的环内至少二个相邻环原子为杂原子 ; 或其盐或 N- 氧化物。优选的 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 A^3 、 A^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 值是如式 I 所定义。

[0101] 一个优选的实施方式提供了具有式 (Ia.D) 的化合物

[0102]



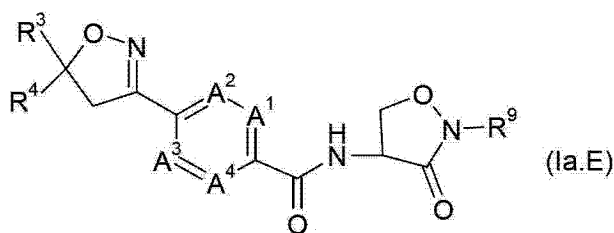
[0103] 其中

[0104] R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 及其优选值是如式 (I) 所定义 ;

[0105] 其中由 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 形成的环内至少二个相邻环原子是杂原子 ; 或其盐或 N- 氧化物。

[0106] 一个进一步优选的实施方式提供了具有式 (Ia.E) 的化合物

[0107]

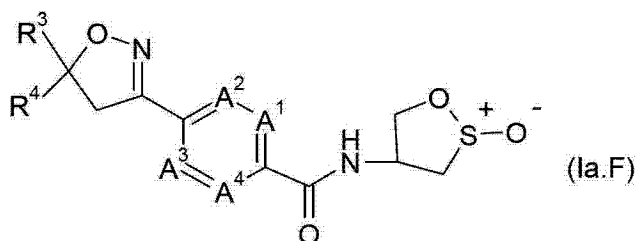


[0108] 其中

[0109] A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 、 R^4 和 R^9 及其优选值是如式 (I) 化合物所定义 ; 或其盐或 N- 氧化物。某些中间产物为新颖的并且如此构成了本发明另一方面。

[0110] 一个进一步优选的实施方式提供的具有式 (Ia.F) 的化合物

[0111]

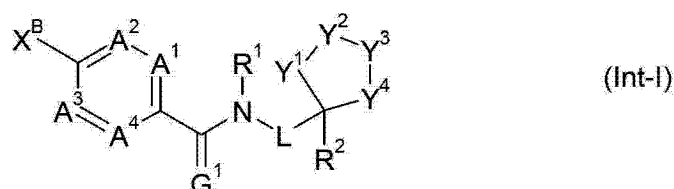


[0112] 其中

[0113] A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 和 R^4 及其优选值是如式 (I) 化合物所定义 ; 或其盐或 N- 氧化物。

[0114] 某些中间产物为新颖及如此构成了本发明另一方面。一组新颖中间产物为具有式 (Int-I) 的化合物

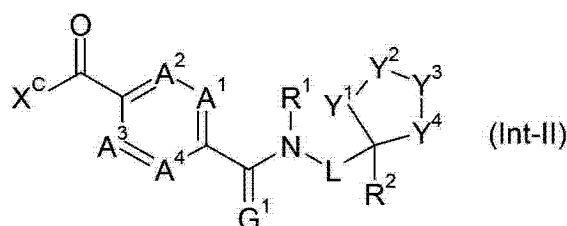
[0115]



[0116] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 是如式 (I) 化合物所定义及 X^B 为一个离去基团, 卤素、例如溴, 或 X^B 为氰基、甲酰基、 $CH=N-OH$ 或乙酰基; 或其盐或 N-氧化物。优选的 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 是与式 (I) 化合物之相应取代基提出的优选值相同。例如, 优选的 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 可与式 (Ia.A)、(Ia.B)、(Ia.C)、(Ia.D)、(Ia.E) 或 (Ia.F) 相同。

[0117] 另一组新颖中间产物为具有式 (Int-II) 的化合物

[0118]



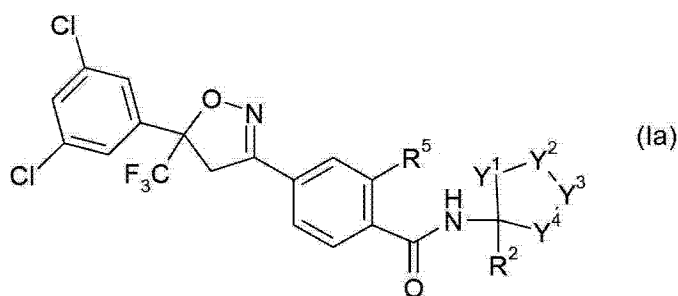
[0119] 其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 是如式 (I) 化合物所定义; X^C 为 CH_2 -卤素, 其中卤素为例如溴或氯、 $CH=C(R^3)R^4$ 或 $CH_2C(OH)(R^3)R^4$, 其中 R^3 和 R^4 是如式 (I) 化合物所定义; 或其盐或 N-氧化物。优选的 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 是与式 (I) 化合物之相应取代基提出的优选值相同。例如, 优选的 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 可与式 (Ia.A)、(Ia.B)、(Ia.C)、(Ia.D)、(Ia.E) 或 (Ia.F) 相同。

[0120] 以下表 1 至表 2 的化合物展示了本发明的化合物。

[0121] 表 1:

[0122] 表 1 提供了具有式 (Ia) 的化合物, 其中 R^2 为氢、 R^5 为甲基、 Y^1 和 Y^4 为 CH_2 、及 R^2 、 Y^2 和 Y^3 具有下表所列示的值。

[0123]



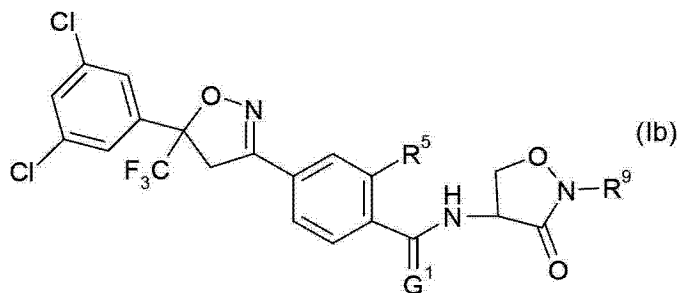
[0124]

化合物编号	R^2	Y^2	Y^3
1. 01	H	S	S
1. 02	H	S(0)	S

[0125] 表 2:

[0126] 表 2 提供了具有式 (Ib) 的化合物, 其中 G^1 为氧, 并且 R^5 及 R^9 具有下表所列出的值。

[0127]



[0128]

化合物编号	R^5	R^9
2.01	甲基	乙基 -
2.02	甲基	丁基 -
2.03	甲基	丁-2-基 -
2.04	甲基	3-溴-丙基 -
2.05	甲基	2,2,2-三氟-乙基 -
2.06	甲基	3,3,3-三氟-丙基 -
2.07	甲基	2-甲氧基-乙基 -
2.08	甲基	1-甲氧基-丙-2-基 -
2.09	甲基	环丁基 -
2.10	甲基	2-甲基-环己-1-基 -
2.11	甲基	苯基-甲基 -
2.12	甲基	1-苯基-乙-1-基 -
2.13	甲基	2-苯基-乙-1-基 -
2.14	甲基	(3-氯-苯基)-甲基 -
2.15	甲基	(2-氟-苯基)-甲基 -
2.16	甲基	(4-甲氧基-苯基)-甲基 -

2.17	甲基	(2- 三氟甲基 - 苯基) - 甲基 -
2.18	甲基	(2- 三氟甲氧基 - 苯基) - 甲基 -
2.19	甲基	(吡啶 -2- 基) - 甲基 -
2.20	甲基	(吡啶 -3- 基) - 甲基 -
2.21	甲基	(2- 氯 - 吡啶 -5- 基) - 甲基 -
2.22	甲基	(1- 甲基 -1H- 咪唑 -4- 基) - 甲基 -
2.23	甲基	(呋喃 -2- 基) - 甲基 -
2.24	甲基	2- (噻吩 -2' - 基) - 乙 -1- 基 -
2.25	甲基	2- (吡咯 -3' - 基) - 乙 -1- 基 -
2.26	甲基	(1H- 苯并咪唑 -2- 基) - 甲基 -
2.27	甲基	(氧杂环丁烷 -2- 基) - 甲基 -
2.28	甲基	(四氢呋喃 -2- 基) - 甲基 -
2.29	甲基	2- ([1' , 3'] 二氧戊环 -2' - 基) - 乙 -1- 基 -
2.30	甲基	2- (吗啉 -4' - 基) - 乙 -1- 基 -

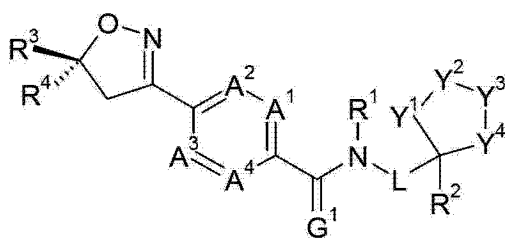
[0129]

化合物编号	R ⁵	R ⁹
2.31	甲基	2- (苯并 [1' , 3'] 二氧戊环 -5' - 基) - 乙 -1- 基 -
2.32	甲基	(2, 3- 二氢 - 苯并 [1, 4] 二噁英 -6- 基) - 甲基 -
2.33	甲基	2- 氯 - 苯基 -
2.34	甲基	3- 氟 - 苯基 -
2.35	甲基	2- 甲基 - 苯基 -
2.36	甲基	2- 氯 -6- 甲基 - 苯基 -
2.37	甲基	2- 三氟甲基 - 苯基 -
2.38	甲基	2, 4- 二甲氧基 - 苯基 -

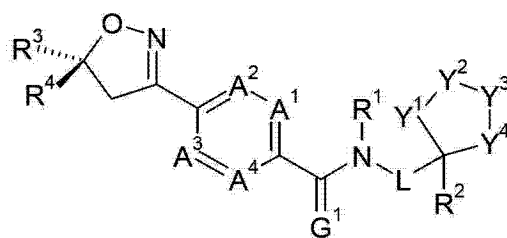
2.39	甲基	3-甲基-吡啶-2-基-
2.40	甲基	1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基-
2.41	甲基	4-甲基-噻唑-2-基-
2.42	甲基	5-甲基-噻二唑-2-基-
2.43	甲基	喹啉-2-基-
2.44	甲基	喹啉-5-基-
2.45	甲基	苯并噻唑-6-基-
2.46	甲基	4-甲基-苯并噻唑-2-基-
2.47	甲基	硫杂环丁烷-3-基-
2.48	甲基	1-氧-硫杂环丁烷-3-基-
2.49	甲基	1,1-二氧-硫杂环丁烷-3-基-
2.50	甲基	3-甲基-硫杂环丁烷-3-基-
2.51	甲基	氧杂环丁烷-3-基
2.52	甲基	四氢吡喃-4-基
2.53	甲基	氢
2.54	甲基	甲基
2.55	甲基	丙基
2.56	甲基	2,2-二氟-乙基-
2.57	甲基	2-氟-乙基-

[0130] 具有式 I 的化合物包含至少一个手性中心并且能以化合物 I* 或化合物 I** 存在。如果没有其他手性中心或另外的差向异构体,化合物 I* 及 I** 为对映异构体。

[0131]



(I*)



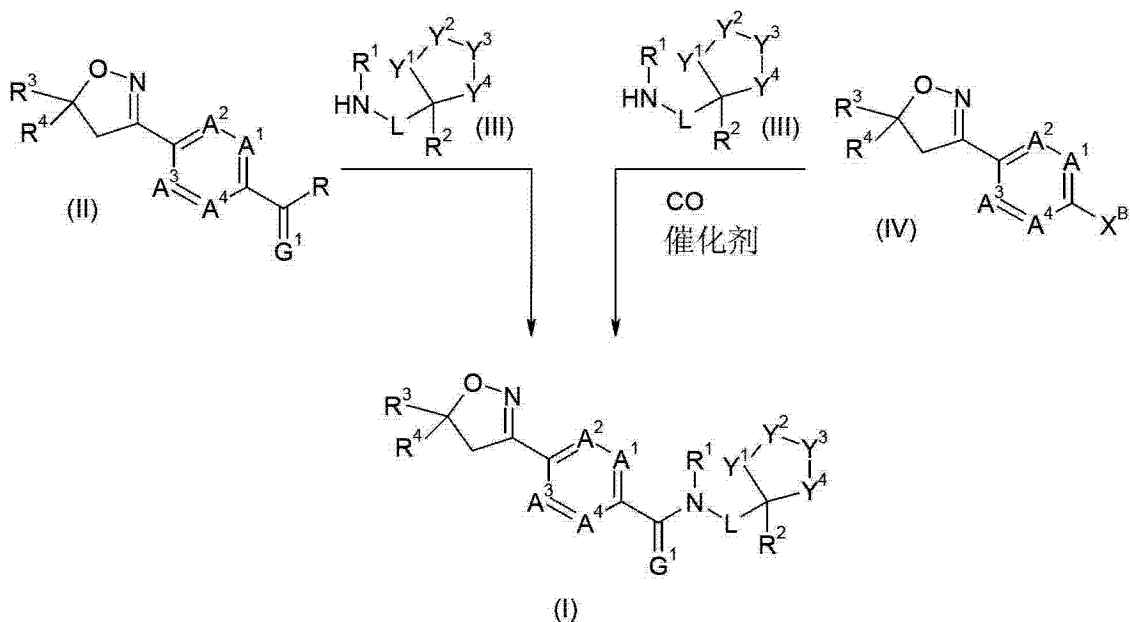
(I**)

[0132] 总体而言,具有式 I** 化合物比具有式 I* 化合物更具生物活性。本发明包含任何比率的化合物 I* 与 I** 的混合物,例如以 1:99 至 99:1、例如 10:1 至 1:10 的摩尔比率,例如以实质上 50:50 摩尔比率。在富含对映异构体(或差向异构体)的式 I** 混合物中,化合物 I** 相较于二种对映异构体的总量之摩尔比例为例如大于 50%,例如至少 55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、或至少 99%。同样地,在富含对映异构体(或差向异构体)的式 I* 混合物中,化合物 I* 相较于二种对映异构体的总量之摩尔比例为例如大于 50%,例如至少 55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、或至少 99%。以在富含对映异构体(或差向异构体)的式 I** 混合物优选。

[0133] 本发明的化合物可通过如方案 1 及 2 所示的多种方法加以制备。

[0134] 方案 1

[0135]



[0136] 1) 式(I)化合物,其中 G^1 为氧,可如方案 1 所示经由将式(II)化合物,其中 G^1 为氧且 R 为 OH, C_1 - C_6 烷氧基或 Cl, F 或 Br, 与式(III)的胺反应而被制备。当 R 为 OH 时,此类反应一般是在偶联剂(例如 N, N' - 二环己基碳二酰亚胺(“DCC”), 1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基 - 丙基) 碳二酰亚胺盐酸盐(“EDC”)或双(2- 氧基 -3- 噁唑烷基) 膦酰氯(“BOP-Cl”)存在之下,以及碱存在下,以及任选地在亲核性催化剂(例如羟基苯并三唑(“HOBT”)存在下进行。当 R 为 Cl 时,此类反应一般是在碱的存在下,及任选地在亲核性催化剂存在下进行。作为替代方案,可以在包括有机溶剂(优选为乙酸乙酯)、及水性溶剂(优选为碳酸氢钠溶液)的双相系统中进行此反应。当 R 为 C_1 - C_6 烷氧基时,有时可以通过在热方法中一起加热酯类和胺而将酯类直接转换为酰胺。合适的碱包括吡啶,三乙胺,4-(二甲基氨基)-吡

啉(“DMAP”)或二异丙基乙基胺(Hunig 碱)。优选的溶剂为 N,N-二甲基乙酰胺,四氢呋喃,二噁烷,1,2-二甲氧基乙烷,乙酸乙酯和甲苯。此反应是在 0° C 至 100° C、优选自 15° C 至 30° C,特别是在环境温度下进行。具有式(III)的胺是为文献中所习知的,或者可使用本领域中熟知的方法加以制备。一些此类方法被叙述于制备实施例中。

[0137] 2) 式(II)的酸卤化物,其中 G¹为氧且 R 为 Cl、F 或 Br,可在标准条件下制备于式(II)的羧酸,其中 G¹为氧且 R 为 OH 的,例如在 W009080250 中所述的。

[0138] 3) 式(II)的羧酸,其中 G¹为氧且 R 为 OH,可制备于式(II)的酯,其中 G¹为氧且 R 为 C₁-C₆烷氧基的,例如在 W009080250 中所述的。

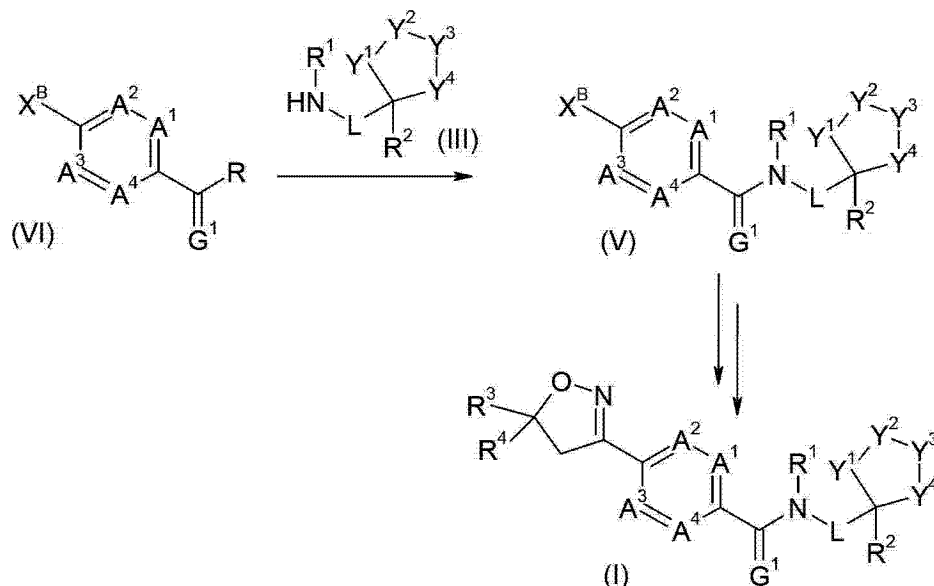
[0139] 4) 式(I)化合物(其中 G¹为氧)可在催化剂例如乙酸铯(II)或双(三苯基膦)铯(II)二氯化物存在下,任选地配位体例如三苯基膦及碱例如碳酸钠、吡啶、三乙胺、4-(二甲基氨基)-吡啶(“DMAP”)或二异丙基乙基胺(Hunig 碱)存在下,于溶剂例如水、N,N-二甲基甲酰胺或四氢呋喃中,使式(IV)化合物(其中 X^B为一个离去基团,例如卤素,如溴),与一氧化碳和式(III)的胺反应而制备。此反应是在自 50° C 至 200° C,优选自 100° C 至 150° C 进行。此反应是在 50 至 200 巴,优选自 100 至 150 巴的压力之下进行。

[0140] 5) 式(IV)的化合物(其中 X^B为一个离去基团,例如卤素,诸如溴),可通过各种方法制备,例如在 W009080250 中所述的。

[0141] 6) 式(I)的化合物(其中 G¹为硫)可制备于在制备成式(I)化合物之前(如在 1)所述的)使用硫-转移剂例如劳森试剂或五硫化磷处理式(II)化合物(其中 G¹为氧且 R 为 OH, C₁-C₆烷氧基或 Cl, F 或 Br)。

[0142] 方案 2

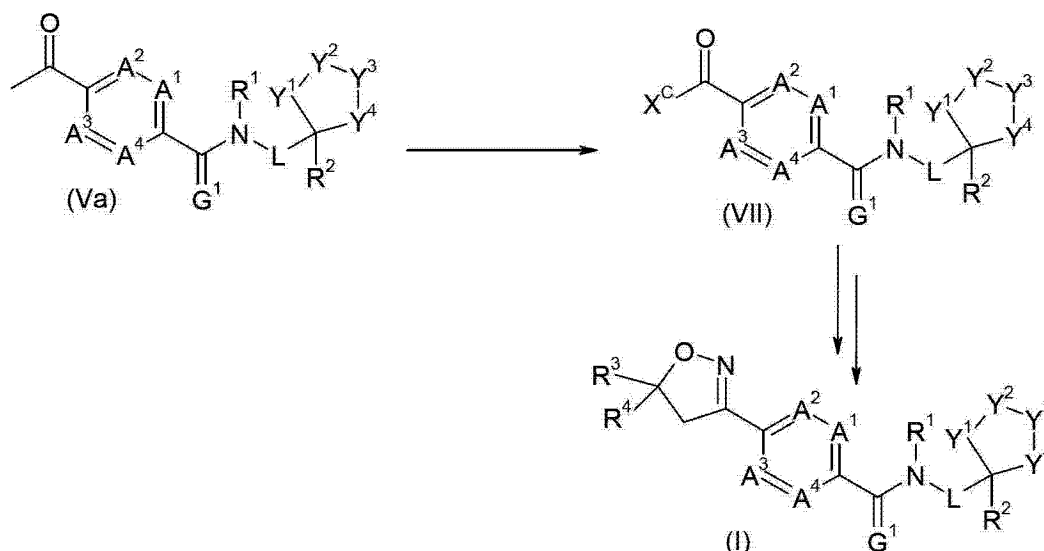
[0143]



[0144] 7) 作为替代方案为,式(I)的化合物(其中 G¹为氧)可通过各种方法制备自方案 2 所示的式(V)中间产物(其中 G¹为氧并且 X^B为一个离去基,例如卤素,诸如溴,或 X^B为氰基、甲酰基或乙酰基),根据类似于 W009080250 中所述方法。式(V)中间产物可制备自例如在相同参考文献中所述的式(VI)中间产物。

[0145] 方案 3

[0146]



[0147] 8) 作为一个替代方案,式(I)化合物(其中 G^1 为氧)可通过各种方法制备自如方案3所示的式(VII)的中间产物(其中 G^1 为氧且 X^C 为 $CH=C(R^3)R^4$ 或 $CH_2C(OH)(R^3)R^4$ (其中 R^3 和 R^4 是如式(I)化合物所定义),根据类似于 W009080250 中所述方法。

[0148] 9) 式(VII)的化合物(其中 G^1 为氧并且 X^C 为 $CH=C(R^3)R^4$ 或 $CH_2C(OH)(R^3)R^4$)可制备自式(Va)化合物(其中 G^1 为氧)或制备自式(VII)化合物(其中 G^1 为氧并且 X^C 为 CH_2 - 卤素),使用类似于 W009080250 中所述方法。

[0149] 10) 式(VII)的化合物(其中 G^1 为氧并且 X^C 为 CH_2 - 卤素,例如溴或氯)可通过使式(Va)的甲基酮(其中 G^1 为氧)与一种卤化剂(例如溴或氯)于溶剂(例如乙酸)中于自 $0^\circ C$ 至 $50^\circ C$ 、优选自环境温度至 $40^\circ C$ 的温度反应进行制备。

[0150] 11) 式(III)的化合物是为已知的化合物或者可通过本领域普通技术人员已知的方法加以制备。此类方法的实例可在以下之实施例中找到。

[0151] 式(I)的化合物可用来对抗并且控制虫有害生物例如鳞翅目(Lepidoptera)、双翅目(Diptera)、半翅目(Hemiptera)、缨翅目(Thysanoptera)、直翅目(Orthoptera)、蜚蠊目(Dictyoptera)、鞘翅目(Coleoptera)、蚤目(Siphonaptera)、膜翅目(Hymenoptera)和等翅目(Isoptera)的侵染以及还有其他的无脊骨的有害生物,例如,螨类、线虫和软体动物有害生物。虫、螨类、线虫和软体动物在下文中总称为有害生物。这些可通过使用本发明化合物对抗并且控制的有害生物包括与农业(该术语包括食物、和纤维产物的农作物的生长)、园艺和动物农事、宠物、林产和蔬菜源(例如水果,谷粒和木材)的产物的储存有关的有害生物;那些与人造结构的损害及人和动物的疾病传播有关的有害生物;以及讨厌的有害生物(例如苍蝇)。

[0152] 本发明的化合物可用于例如草坪、观赏植物如花卉、灌木,阔叶树木或常绿植物,如松类,以及树木注入,病虫害管理及类似者。

[0153] 可被(I)的化合物控制的有害生物种类的实例包括:桃蚜(Myzus persicae)(蚜虫)、棉蚜(Aphis gossypii)(蚜虫)、豆蚜(Aphis fabae)(蚜虫)、盲蝽属(Lygus spp.)(盲蝽)、红椿属(Dysdercus spp.)(盲蝽)、褐飞虱(Nilaparvata lugens)(飞虱)(planthopper)、黑尾叶蝉(Nephotettix incticeps)(叶蝉)(leafhopper)、绿椿属(Nezara spp.)(椿象(stinkbugs))、褐椿属(Euschistus spp.)(椿象)、缘椿属

(*Leptocorisa* spp.) (椿象)、西方花蓟马(*Frankliniella occidentalis*) (蓟马)、蓟马属(*Thrips* spp.) (蓟马)、马铃薯甲虫(*Leptinotarsa decemlineata*) (科罗拉多马铃薯甲虫)(*Colorado potato beetle*)、棉象虫(*Anthonomus grandis*) (棉铃象虫(*boll weevil*))、介壳虫属(*Aonidiella* spp.) (介壳虫)、粉虱属(*Trialeurodes* spp.) (白粉虱(*white flies*))、烟草粉虱(*Bemisia tabaci*) (白粉虱)、欧洲玉米螟(*Ostrinia nubilalis*) (欧洲玉米螟)、海灰翅夜蛾(*Spodoptera littoralis*) (棉叶虫(*cotton leafworm*))、烟草青虫(*Heliothis virescens*) (烟夜蛾(*tobacco budworm*))、玉米穗虫(*Helicoverpa armigera*) (棉铃虫)、谷实夜蛾(*Helicoverpa zea*) (棉铃虫)、棉卷叶螟(*Sylepta derogata*) (棉卷叶虫)、大菜粉蝶(*Pieris brassicae*) (白粉蝶)、小菜蛾(*Plutella xylostella*) (吊丝虫(*diamond back moth*))、地老虎属(*Agrotis* spp.) (切根虫)、二化螟虫(*Chilo suppressalis*) (稻钻心虫)、飞蝗(*Locusta migratoria*) (蝗虫)、澳洲蝗虫(*Chortiocetes terminifera*) (蝗虫)、条叶甲属(*Diabrotica* spp.) (根虫)、苹果全爪螨(*Panonychus ulmi*) (欧洲红螨)、柑橘全爪螨(*Panonychus citri*) (柑桔叶螨)、二点叶螨(*Tetranychus urticae*) (二点叶螨(*two-spotted spider mite*))、朱砂叶螨(*Tetranychus cinnabarinus*) (红蜘蛛螨(*carmine spider mite*))、柑桔锈壁虱(*Phyllocoptruta oleivora*) (柑桔锈壁虱(*citrus rust mite*))、侧多食跗线螨(*polyphagotarsonemus latus*) (细螨)、短须螨属(*Brevipalpus* spp.) (平螨(*flat mites*))、牛壁虱(*Boophilus microplus*) (牛蚤)、狗壁虱(*Dermacentor variabilis*) (美洲狗蚤)、猫蚤(*Ctenocephalides felis*) (猫蚤)、斑潜蝇属(*Liriomyza* spp.) (潜叶虫(*leafminer*))、家蝇(*Musca domestica*) (家蝇)、埃及斑蚊(*Aedes aegypti*) (蚊虫)、疟蚊属(*Anopheles* Spp.) (蚊虫)、家蚊属(*Culex* Spp.) (蚊虫)、绿头苍蝇属(*Lucillia* spp.) (丽蝇(*blowflies*))、德国蟑螂(*Blattella germanica*) (蟑螂)、美洲蟑螂(*Periplaneta americana*) (蟑螂)、东方蟑螂(*Blatta orientalis*) (蟑螂)、澳白蚁科(*Mastotermitidae*) (例如 *Mastotermes* spp.)、苹白蚁科(*Kalotermitidae*) (例如新白蚁属(*Neotermes* spp.))、犀白蚁科(*Rhinotermitidae*) (例如台湾家白蚁(*Coptotermes formosanus*)、黄胸散白蚁(*Reticulitermes flavipes*)、*R. speratu*、*R. virginicus*、西方犀白蚁(*R. hesperus*) 和桑特散白蚁(*R. santonensis*)) 和白蚁科(*Termitidae*) (例如黄球土白蚁(*Globitermes sulphureus*)) 的白蚁、热带火蚁(*Solenopsis geminata*) (火蚁)、小黄家蚁(*Monomorium pharaonis*) (法老蚁)、毛虱属(*Damalinia* spp.) 和长颚虱属(*Linognathus* spp.) (羽虱(*biting lice*) 和血虱(*sucking lice*))、根瘤线虫(*Meloidogyne* spp.) (根瘤线虫)、包囊线虫(*Globodera* spp.) 和包囊线虫(*Heterodera* spp.) (囊胞线虫)、根腐线虫属(*Pratylenchus* spp.) (坏疽线虫(*lesion nematodes*))、穿孔线虫(*Rhodopholus* spp) (香蕉穿孔线虫)、半穿刺虫属(*Tylenchulus* spp.) (柑桔线虫)、捻转血矛线虫(*Haemonchus Contortus*) (捻转胃虫(*barber pole worm*))、克氏蛔虫(*Caenorhabditis elegans*) (醋小线虫(*vinegar eelworm*))、毛圆线虫属(*trichostrongylus* spp.) (消化道线虫) 和网纹野蛞蝓(*Deroceras reticulatum*) (蛞蝓)。

[0154] 因此, 本发明提供了一种对抗和 / 或控制动物有害生物(例如无脊椎动物有害生物) 的方法, 该方法包括将杀虫有效量的式(I) 化合物施用至该有害生物、有害生物所在地或至易遭受有害生物攻击的植物上。特别是, 本发明提供了一种对抗和 / 或控制昆虫、杀

螨、杀线虫或软体动物的方法,该方法包含将杀昆虫、杀螨类、杀线虫类或杀软体动物有效量的式(I)化合物或包含式(I)化合物的组合物施用至有害生物、有害生物所在地(优选为植物)或至易遭受有害生物攻击的植物上。式(I)化合物优选被用于对抗虫、螨类或线虫类。

[0155] 如本文所使用的“植物”术语包括种子、灌木和树。

[0156] 作物应理解为也包括由于繁殖或基因工程的已知方法而对除草剂或除草剂类别(例如 ALS-、GS-、EPSPS-、PPO- 和 HPPD- 抑制剂)产生耐受性的作物。以熟知的繁殖方法而对咪唑啉酮(例如甲氧咪草烟)产生耐受性的作物的例子为**Clearfield®**低芥酸菜籽。以基因工程法而对除草剂产生耐受性的作物的例子包括以商标**Roundup Ready®**和**LibertyLink®**商业上可得的抗草甘膦以及草丁膦的玉米品种。

[0157] 作物还应理解为那些通过基因工程方法已对有害虫产生抵抗性的作物,例如 Bt 玉米(抵抗欧洲玉米螟(European corn borer))、Bt 棉花(抵抗棉铃象鼻虫(cotton boll weevil))以及 Bt 马铃薯(抵抗科罗拉多甲虫(Colorado beetle))。Bt 玉米的例子为**NK®**的 Bt-176 玉米杂种(先正达种子 Syngenta Seeds)。包括一种或多种为了抗杀虫剂性编码及表达一种或多种毒素的基因的基因转殖植物的例子为**KnockOut®**(玉米)、**YieldCard®**(玉米)、**NuCOTIN33B®**(棉花)、**Bollgard®**(棉花)、**NewLeaf®**(马铃薯)、**NatureGard®**和**Protexcta®**。

[0158] 植物作物和他们的种子物质可抗除草剂并且同时也抗虫摄食(“堆栈(stacked)”基因转殖项)。例如,种子可具有表达杀虫活性 Cry3 蛋白质并且同时耐草甘膦的能力。

[0159] “作物”还应理解为包括由于繁殖或基因工程的已知方法而获得的作物,它们包含所谓的产品性状(output traits)(例如改良的储藏稳定性、营养含量及滋味)。

[0160] 为了将作为杀虫剂、杀螨剂、杀线虫剂或杀软体动物剂的式(I)化合物施用至有害生物、有害生物所在地、或容易受有害生物攻击的植物,故经常将式(I)化合物配置成组合物,除了式(I)化合物之外,该组合物包含适合的惰性稀释剂或载体及任选地包含表面活性剂(SFA)。SFA 为能够改良界面特性(例如液体/固体、液体/空气或液体/液体界面)的化学品,这是通过降低界面张力并且因此导致其他特性的改变(例如分散、乳化以及湿润)。优选地,使所有的组合物(固体及液体配制品两种)包含 0.0001 至 95 重量%的式(I)的化合物,更优选 1% 至 85%,例如 5% 至 60%。组合物通常用于控制有害生物,使得式(I)化合物以每公顷计从 0.1g 至 10kg 的施用量施用,优选每公顷计从 1g 至 6kg,更优选每公顷计从 1g 至 1kg。

[0161] 当在种子浸敷中使用,则以每公斤种子计 0.0001g 至 10g(例如 0.001g 或 0.05g)的比率使用式(I)化合物,优选 0.005g 至 10g,更优选 0.005g 至 4g。

[0162] 在另一方面,本发明提供了一种包括杀害有效量的式(I)化合物的组合物,特别是一种包括杀昆虫、杀螨、杀线虫或杀软体动物有效量的式(I)化合物以及适合的载体或稀释剂的杀昆虫、杀螨类、杀线虫或杀软体动物的组合物。该组合物优选为杀昆虫、杀螨、杀线虫或杀软体动物的组合物。

[0163] 这些组合物可以选自多种配置品形式,包含可粉化粉剂(DP)、可溶性粉剂(SP)、水溶性粒剂(SG)、水分散性粒剂(WG)、可湿性粉剂(WP)、粒剂(GR)(缓释型或快释型)、可溶性浓缩物(SL)、油溶性液体(OL)、超低体积液体(UL)、可乳化浓缩物(EC)、可分散浓缩物(DC)、乳液(水包油型(EW)和油包水型(EO)两种)、微乳液(ME)、悬浮浓缩物(SC)、喷雾剂、

雾化剂 / 烟雾配制品、胶囊悬浮液 (CS) 及种子处理配制品。在任何实例中所选择的配制品型式将依赖于所考虑的特殊目的以及式 (I) 的化合物的物理、化学及生物特性。

[0164] 可粉化粉剂 (DP) 的制备可通过将式 (I) 的化合物与一种或多种固体稀释剂 (例如天然黏土、高岭土、叶蜡石、膨润土、氧化铝、蒙脱土、硅藻岩、白垩土、硅藻土、磷酸钙、碳酸钙和碳酸镁、硫、石灰、面粉、滑石粉及其他有机和无机固态载体) 混合并且以机械研磨混合物, 形成细粉末。

[0165] 可溶性粉剂 (SP) 的制备可通过将式 (I) 的化合物与一种或多种水溶性无机盐类 (如碳酸氢钠、碳酸钠或硫酸镁) 或一种或多种水溶性有机固体 (如多糖类) 及任选地与一种或多种湿润剂、一种或多种分散剂或这些试剂的混合物混合, 以改进水分散性 / 溶解度。接着将混合物研磨成细粉末。也可将类似的组合物粒化形成水溶性粒剂 (SG)。

[0166] 可湿性粉剂 (WP) 的制备可通过将式 (I) 的化合物与一种或多种固态稀释剂或载体、一种或多种湿润剂及优选地与一种或多种分散剂及任选地与一种或多种悬浮剂混合, 以促进在液体中的分散。接着将该混合物研磨成细粉末。也可将类似的组合物粒化形成水分散性粒剂 (WG)。

[0167] 粒剂 (GR) 的形成可以通过将式 (I) 化合物与一种或多种粉末状固态稀释剂或载体的混合物粒化, 或自预形成的空白颗粒形成, 其是通过将式 (I) 化合物 (或其在适合的试剂中的溶液) 吸收在多孔颗粒物质中 (如浮石、凹凸棒石黏土、富勒氏 (Fuller' s) 土、硅藻石、硅藻土或研磨的玉米穗轴) 或使式 (I) 的化合物 (或其在适合的试剂中的溶液) 吸附在硬核心物质上 (如砂、硅酸盐、矿物碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐) 及若必要时干燥。常用于辅助吸收或吸附的试剂包含溶剂 (如脂肪族和芳香族石油溶剂、醇类、醚类、酮类和酯类) 及黏着剂 (如聚醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、糊精、糖和植物油)。一种或多种其他的添加剂 (例如乳化剂、湿润剂或分散剂) 也可以包含在粒剂中。

[0168] 可分散浓缩物 (DC) 可通过将式 (I) 化合物溶解在水或有机溶剂中 (如酮、醇或乙二醇醚) 中而制备。这些溶液可以包含表面活性剂 (例如为了改进在喷雾桶中的水稀释或预防结晶)。

[0169] 可乳化浓缩物 (EC) 或水包油型乳液 (EW) 的制备可通过将式 (I) 化合物溶解在有机溶剂中 (任选地包含一种或多种湿润剂、一种或多种乳化剂或所述试剂的混合物)。适合在 EC 中使用的有机溶剂包含芳香族烃类 (如烷基苯或烷基萘, 以 SOLVESS0100、SOLVESS0150 和 SOLVESS0 200 为实例; SOLVESS0 为注册的商标)、酮类 (如环己酮或甲基环己酮)、醇类 (如苯甲醇、糠醇或丁醇)、N- 烷基吡咯烷酮类 (如 N- 甲基吡咯烷酮或 N- 辛基吡咯烷酮)、脂肪酸的二甲基酰胺类 (如 C₈-C₁₀ 脂肪酸二甲基甲酰胺) 以及氯化烃类。可将 EC 产品在加入水时自发性乳化, 产生具有充份稳定性的乳液从而允许经由适当的设备喷雾施用。EW 的制备涉及获得或成为液体的式 (I) 的化合物 (假设它在室温下不是液体, 但是可在合理的温度下熔融, 典型是小于 70° C) 或在溶液中的式 (I) 的化合物 (通过将其溶解在适当的溶剂中) 并且接着将所得液体或溶液在高切变下乳化在含有一种或多种 SFA 之水中, 以产生一种乳液。适合在 EW 中使用的溶剂包含植物油、氯化烃类 (如氯苯)、芳香族溶剂 (如烷基苯或烷基萘) 及在水中具有低溶解度的其他适当的有机溶剂。

[0170] 微乳液 (ME) 的制备可通过将水与一种或多种溶剂与一种或多种 SFA 的共混物混合, 以自发性产生热力学上稳定的各向同性液体配制品。式 (I) 化合物初期存在于或水或溶

剂 /SFA 共混物中。适合在 ME 中使用的溶剂包含以上所述的那些用于 EC 或 EW 中的溶剂。ME 可为或水包油型或油包水型系统(所存在的系统可由导电率测量决定),并可以适合在相同的配制品中与水溶性及油溶性杀虫剂混合。ME 适合在水中稀释,或维持成微乳液或形成惯用的水包油型乳液。

[0171] 悬浮浓缩物(SC)可以包含精细分散的不溶性固体粒子的式(I)的化合物的水性或非水性悬浮液。SC 的制备可通过将式(I)化合物在适合的介质中任选地与一种或多种分散剂以球或珠研磨,以产生化合物的细粒子悬浮液。一种或多种湿润剂可以包含在组合物中,并可以含悬浮液,以降低粒子的沉降速度。作为替代方案,可将式(I)化合物干研磨并加入包含上述试剂的水中,以产生所希望的最终产品。

[0172] 喷雾配制品包含式(I)的化合物以及适合的推进剂(例如正丁烷)。也可将式(I)的化合物溶解或分散在适合的介质中(例如水或水互溶性液体,如正丙醇中),以提供在未施压的手动式喷雾泵中使用的组合物。

[0173] 可将式(I)的化合物以干燥状态与产生烟火的混合物混合,形成适合在封闭的空间中产生含有该化合物的烟雾的组合物。

[0174] 胶囊悬浮液(CS)的制备可通过类似于制备 EW 配制品的方式,但是以额外的聚合阶段得以获得油小滴的水性分散液,其中将每一个油小滴以聚合壳包胶囊,并包含杀害活性成份及任选地包含其载体或稀释剂。聚合壳或以界面聚浓缩反应或以凝聚步骤制造。该组合物可以提供经控制释放的式(I)的化合物,并可用于种子处理。也可将式(I)的化合物配置在生物可降解的聚合物基质中,以提供缓慢且经控制释放的化合物。

[0175] 一种组合物可以包含一种或多种添加剂,以改进组合物的生物性能(例如通过改进湿润、持着性或在表面上的分布;在处理的表面上的防雨性;或式(I)的化合物的吸收或移动性)。这些添加剂包含表面活性剂、基于油的喷雾添加剂,例如某些的矿物油或天然植物油(如大豆和油菜籽油)及这些与其他的生物增强佐剂(可以辅助或改良式(I)化合物作用的成分)的共混物。

[0176] 也可将式(I)化合物配置用于种子处理,例如成为粉剂组合物(包含用于干种子处理(DS)的粉剂、水溶性粉剂(SS)或用于浆料处理的水分散性粉剂(WS))或成为液体组合物(包含可流动浓缩物(FS)、溶液(LS)或胶囊悬浮液(CS))。DS、SS、WS、FS 及 LS 组合物的制备法分别非常类似于上述的 DP、SP、WP、SC 及 DC 组合物的那些制备法。用于处理种子的组合物可以包含有助于组合物与种子黏着的试剂(例如矿物油或膜形成阻剂)。

[0177] 湿润剂、分散剂及乳化剂可为阳离子、阴离子、两性或非离子型表面 SFA。

[0178] 适合的阳离子型 SFA 包含季铵化合物(例如溴化鲸蜡基三甲基铵)、咪唑啉及胺盐类。

[0179] 适合的阴离子 SFA 包含脂肪酸的碱金属盐类、硫酸的脂肪族单酯的盐类(例如月桂基硫酸钠)、磺酸化芳香族化合物的盐类(例如十二烷基苯磺酸钠、十二烷基苯磺酸钙、丁基萘磺酸盐及二-异丙基-与三-异丙基-萘磺酸钠的混合物)、醚硫酸盐、醇醚硫酸盐(例如月桂醇聚氧乙烯醚-3-硫酸钠)、醚羧酸盐(例如月桂醇聚氧乙烯醚-3-羧酸钠)、磷酸酯(来自一种或多种脂肪醇与磷酸(以单酯优先)或五氧化二磷(以二酯优先)之间反应的产物,例如在月桂醇与四磷酸之间的反应,此外可将这些产物乙氧基化)、磺基琥珀酰胺酸盐、石蜡或烯烃磺酸盐、牛脂酸盐及木质磺酸盐。

[0180] 适合的两性型 SFA 包含甜菜碱、丙酸盐及甘氨酸盐。

[0181] 适合的非离子型 SFA 包含环氧烷烃(如环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷或其混合物)与脂肪醇(如油醇或鲸蜡醇)或与烷基酚(如辛酚、壬酚或辛基甲酚)的缩合产物、衍生自长链脂肪酸或己糖醇酐的部分酯类、该部分酯类与环氧乙烷的浓缩产物、嵌段聚合物(其包含环氧乙烷和环氧丙烷)、烷醇酰胺类、单酯类(例如脂肪酸聚乙二醇酯)、胺氧化物(例如月桂基二甲胺氧化物)及卵磷脂。

[0182] 适合的悬浮剂包括亲脂性胶体(如多糖类、聚乙烯基吡咯烷酮或羧甲基纤维素钠)及膨胀黏土(如膨润土或凹凸棒石)。

[0183] 可将式(I)的化合物以任何已知施用杀虫化合物的方式施用。例如,可将经配制或未经配制的化合物直接施用至有害生物或有害生物的区域(例如有害生物住所,或易受有害生物侵染的生长植物)或施用至植物的任何部分(包括叶片、梗、分枝或根部)、在种植之前的种子或其他使植物生长或种植的介质(如围绕根部的土壤,通常为土壤、稻田水或水栽培系统),直接地或可将其喷雾或洒粉在土壤中或水性环境上,将其以浸泡施用、以乳膏或糊料配制品施用、以蒸气施用或经由分配或并入组合物中(如粒剂组合物或包装在水溶性袋子中的组合物)而施用在土壤中或水性环境中。

[0184] 也可将式(I)化合物注入植物中或使用电动力学喷雾技术或其他的低体积法喷雾在生长植物上,或以地面或空中灌溉系统施用。

[0185] 用作水性制剂的组合物(水溶液或分散液)通常以含有高比例的活性成分的浓缩物形式提供,将浓缩物在使用之前加入水中。这些可以包括 DC、SC、EC、EW、ME、SG、SP、WP、WG 及 CS 的浓缩物常需要耐得住长期贮存,并在这样贮存之后,能够将其加入水中形成水性制剂,其维持均匀性一段充分时间使它们能够以惯用的喷雾设备施用。这些水性制剂可以包含不同的式(I)化合物量(例如 0.0001 至 10 重量%),这是依赖于使用它们的目的。

[0186] 式(I)化合物可以用在与肥料(例如含氮-、钾-或磷-的肥料)的混合物中。适合的配制品型式包括肥料粒剂。混合物优选地包含达 25 重量%的式(I)化合物。

[0187] 本发明因此还提供了含有肥料以及式(I)的化合物的肥料组合物。

[0188] 本发明的组合物可以包含其他具有生物活性的化合物(例如微营养素),或具有杀真菌活性或具有植物生长调节、除草、杀昆虫、杀线虫或杀螨活性的化合物。

[0189] 式(I)化合物可为组合物中唯一的活性成分或可与一种或多种额外的活性成分掺合,如在适当情况下的杀虫剂、杀真菌剂、或除草剂、协同剂、植物生长调节剂。额外的活性成分可以:提供具有更宽的光谱活性或增加在所在地的持续性的组合物;增效了式(I)化合物的活性或补充其活性(例如以增加作用速度或克服排斥性);或有助于克服或避免单独组份发生抗性。特殊额外的活性成分将取决于所希望的组合物的应用。适当除害剂的例子包括下列:

[0190] a) 拟除虫菊酯类,例如氯菊酯、氯氰菊酯、氰戊菊酯、高氰戊菊酯、溴氰菊酯、三氯氟氰菊酯(特别是 λ -三氯氟氰菊酯以及 γ -三氯氟氰菊酯)、联苯菊酯、甲氰菊酯、氟氯菊酯、七氟菊酯、鱼安全拟除虫菊酯(例如醚菊酯)、除虫菊酯、胺菊酯、生物烯丙菊酯、芬氟司林、右旋丙炔菊酯或 5-苯甲基-3-呋喃甲基-(E)-(1R,3S)-2,2-二甲基-3-(2-氧硫杂环戊(氧基硫杂环戊)-3-亚基甲基)环丙烷羧酸酯;

[0191] b) 有机磷酸盐类,例如,丙溴磷、硫丙磷、乙酰甲胺磷、甲基对硫磷、谷硫磷、甲基

内吸磷、庚烯磷、甲基乙拌磷、芬灭松苯线磷、久效磷、丙溴磷、三唑磷、甲胺磷、乐果、磷胺、马拉硫磷、氯吡硫磷、伏杀硫磷、特丁磷、丰索磷、地虫磷、甲拌磷、辛硫磷、甲基嘧啶磷、嘧啶磷、杀螟硫磷、噻唑磷或二嗪磷；

[0192] c) 氨基甲酸酯类(包括氨基甲酸芳酯),例如抗蚜威、啞蚜威、地虫威、克百威、呋线威、杀虫丹、涕灭威、特氨叉威、丁硫克百威、噁虫威、仲丁威、残杀威、灭多虫或毆杀灭；

[0193] d) 苯甲酰类,例如伏虫脲、杀虫隆、六伏隆氟铃脲、氟虫脲或定虫隆；

[0194] e) 有机锡化合物,例如杀螨锡(cyhexatin)、苯丁锡(fenbutatin oxide)或三唑锡；

[0195] f) 吡唑类,例如吡螨胺和啞螨酯；

[0196] g) 大环内酯类,例如阿凡曼菌素或米贝霉素类,例如阿巴美汀、因灭汀(emamectin benzoate)、伊维菌素(ivermectin)、米尔倍霉素、多杀菌素、印楝素或乙基多杀菌素；

[0197] h) 激素类或费洛蒙类；

[0198] i) 有机氯化物例如硫丹(特别是 α -硫丹)、六氯化苯、DDT、氯丹或地特灵(dieldrin)；

[0199] j) 脘类,例如氯苯甲脘或双甲脘(amitraz)；

[0200] k) 熏烟剂,例如氯化苦、二氯丙烷、溴甲烷或威百亩；

[0201] l) 氯烟碱基化合物例如吡虫啉(imidacloprid)、噁虫啉、啞虫脘、烯啞虫胺、呋虫胺、噁虫啉、噁虫胺、硝虫噁啉或氟啞虫酰胺；

[0202] m) 二酰基脘类,例如虫酰脘、环虫酰脘或甲氧虫酰脘；

[0203] n) 二苯醚类,例如苯虫醚或蚊蝇醚；

[0204] o) 茛虫威；

[0205] p) 溴虫腈；

[0206] q) 吡甲啉；

[0207] r) 螺虫乙酯、季酮螨酯或表螺甲螨酯；

[0208] s) 二酰胺,例如含氟虫酰胺、氯虫酰胺(Rynaxypyr®)或氰虫酰胺；

[0209] t) 氟啞虫胺腈；或

[0210] u) 氰氟虫腈；

[0211] v) 氟虫腈及乙虫腈；

[0212] w) 派氟啉(Pyrifluquinazon)；

[0213] x) 噁啉酮；或

[0214] y) 4-[(6-氯-吡啶-3-基甲基)-(2,2-二氟-乙基)-氨基]-5H-呋喃-2-酮(DE 102006015467)。除以上列出的除害剂之主要化学类别之外,其他具有特别目的的杀虫剂可使用于组合物中,如果对于所打算的组合物的利用性适当的话。例如,可使用于特定作物选择性的杀虫剂,例如钻心虫(stemborer)特殊杀虫剂(例如杀螟丹)或使用于米的飞虱特殊杀虫剂(例如噁啉酮)。或者对特定虫的种类/阶段有特异性的杀虫剂或杀螨剂也可包含在组合物中(例如杀螨卵-幼虫剂,例如,例如四螨啉、氟苯米(flubenzimine)、噁啉酮或三氯杀螨砜(tetradifon);杀螨运动剂(acaricidal motilicide),例如开乐散或克螨特;杀螨剂,例如溴螨酯或克氯苯;或生长调节剂,例如氟蚁腈、环丙马秦、烯虫酯、定虫隆或二福隆伏虫脲)。

[0215] 可包括在本发明组合物的杀真菌剂的例子为 (E)-N-甲基-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基-亚氨基乙酰氨基 (SSF-129)、4-溴基-2-氰基-N,N-二甲基-6-三氟甲基苯并咪唑-1-磺酰胺、 α -[N-(3-氯-2,6-二甲苯基)-2-甲氧基乙酰氨基]- γ -丁内酯、4-氯-2-氰基-N,N-二甲基-5-对-甲苯基咪唑-1-磺酰胺 (IKF-916、氰唑磺菌胺)、3-5-二氯-N-(3-氯-1-乙基-1-甲基-2-酮基丙基)-4-甲基苯甲酰胺 (RH-7281、苯酰菌胺)、N-烯丙基-4,5-二甲基-2-三甲基甲硅烷基噁吩-3-羧酰胺 (MON65500)、N-(1-氰基-1,2-二甲基丙基)-2-(2,4-二氯苯氧基)丙酰胺 (AC382042)、N-(2-甲氧基-5-吡啶基)-环丙烷羧酰胺、阿拉酸式苯 (acibenzolar) (CGA245704) (例如阿拉酸式苯-S-甲基)、棉铃威、4-十二烷基-2,6-二甲基吗啉、敌菌灵、阿扎康唑、嘧菌酯、苯霜灵、苯菌灵、苯噁菌胺、噁霜灵 (biloxyzol)、联苯三唑醇、双昔芬 (bixafen)、杀稻瘟菌素 S (blastidicin S)、啉酰菌胺、糠菌唑、乙嘧酚磺酸酯、四氯丹 (captafol)、克菌丹、多菌灵、多菌灵、氯化吡哆素 (chlorhydrate)、萎锈灵 (carboxin)、环丙酰菌胺、香芹酮、CGA41396、CGA41397、灭螨猛、百菌清、乙菌利、克拉康 (clozylacon)、含铜化合物例如氯化铜、羟基喹啉铜 (copper oxyquinolate)、硫酸铜、树脂酸铜 (copper tallate) 和波尔多 (Bordeaux) 混合物、环氟菌胺 (cyclufenamid)、霜脲氰、环唑醇、嘧菌环胺、咪菌威、二-2-吡啶基二硫化物 1,1'-二氧化物、苯氟磺胺、啉菌酮、大克烂、乙霉威、苯醚甲环唑、野燕枯、二氟林、硫代磷酸、0,0-二-异-丙基-S-苯甲酯、地美福唑 (dimefluazole)、地美康唑 (dimetconazole)、烯酰吗啉、甲菌定、烯唑醇、敌螨普 (dinocap)、二噁农、十二基二甲基氯化铵、十二环吗啉、多果定、多瓜地 (doguadine)、克瘟散、氟环唑、依瑞莫、乙基-(Z)-N-苯甲基-N-[甲基(甲基-硫亚乙基氨基羧基)氨基]硫基)- β -丙胺酸乙酯、依得利、噁唑菌酮、苯线磷 (RPA407213)、氯苯嘧啶醇、腈苯唑、甲呋酰苯胺、环酰菌胺 (KBR2738)、拌种咯、苯锈啉、丁苯吗啉、三苯基乙酸锡、三苯羟锡 (fentin hydroxide)、富尔邦 (ferbarn)、嘧菌胺、氟啉胺、咯菌腈、氟美托 (flumetover)、氟吡菌酰胺、氟嘧菌酯、唑啉草、氟唑唑 (fluquinconazole)、氟硅唑、福多宁、粉唑醇、氟派得 (fluxapyroxad)、灭菌丹 (folpet)、麦穗宁 (fuberidazole)、呋霜灵、福拉比、双胍盐 (guazatine)、己唑醇、羟基异噁唑、噁霉灵 (hymexazole)、抑霉唑、亚胺唑、双胍辛胺、双胍辛胺三乙酸盐、种菌唑、异稻瘟净、异菌脲、丙森锌 (SZX0722)、异丙基丁基氨基甲酸酯、稻瘟灵、isopyrazam、春日霉素、醚菌酯、LYI86054、LY211795、LY248908、代森锰锌、双炔酰菌胺、代森锰、精甲霜灵、甲霜灵、嘧菌胺、灭锈胺、甲霜灵、叶菌唑、代森联、代森联-锌、苯氧菌胺、腈菌唑、田安、二甲基二硫代氨基甲酸镍、酞菌酯、氟氯苯嘧啶醇、呋酰胺、有机汞化合物、噁霜灵、环氧嘧磺隆、奥索利酸、欧伯克唑 (oxpoconazole)、氧化萎锈灵、稻瘟酯、戊菌唑、戊菌隆、戊苯吡菌胺、吡噻菌胺、叶枯净、phosetyl-Al、磷酸、苯酞、啉氧菌酯 (ZA1963)、多抗霉素 D、普利朗、噁菌灵、丙氯灵、扑灭宁、霜霉威、丙环唑、甲基代森锌、丙酸、丙硫菌唑、定菌磷、啉斑肟、嘧霉胺、唑菌胺酯、乐喹酮、氯吡根呋醚、吡咯尼群、季铵化合物、灭螨猛、奎诺斯芬 (quinooxyfen)、五氯硝苯、sedaxane、西克唑 (sipconazole) (F-155)、五氯酚钠、螺环菌胺 (spiroxamine)、链霉素 (streptomycin)、硫、戊唑醇 (tebuconazole)、叶枯酞 (tecloftalam)、四氯硝基苯、氟醚唑、噁苯达唑、噁呋菌胺、2-(硫氰基甲硫基)苯并噁唑、甲基硫菌灵、塞仑、替咪苯康唑 (timibenconazole)、甲基立枯磷、甲苯氟磺胺、三唑酮、三唑醇、丁三唑、咪唑啉、三环唑、十三吗啉、肟菌酯 (CGA279202)、赛福宁 (triforine)、氟菌唑、灭菌唑、有效霉素 A、威百

亩、乙烯菌核利、代森锌和福美锌、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸(4'-甲基磺酰基-联苯-2-基)-酰胺、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸(2-氯亚甲基-3-乙基-1-甲基-二氢茚-4-基)-酰胺、以及1,3-二甲基-4H-吡唑-4-羧酸[2-(2,4-二氯-苯基)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]-酰胺。

[0216] 式(I)的化合物可与用于保护植物以抗种子生、土生或叶真菌疾病的土壤、泥煤或其他的生根介质混合。

[0217] 这些用于组合物中的适当增效剂的例子包括丁氧化胡椒基、增效菊、增效散和十二烷基咪唑。

[0218] 包括于组合物中的合适除草剂和植物生长调节剂将取决于所打算的目的以及所要求的效果。

[0219] 可被包括的稻米选择性的除草剂的实例为敌稗。用于棉花的植物生长调节剂的实例为PIX™。

[0220] 一些混合物可以包含具有明显不同的物理、化学或生物特性之活性成分，使得它们不轻易使它们合乎相同惯用的配制品型式。在这些情况下，可以制备其他的配制品型式。例如，在一种活性成分为不溶于水的固体及其他为不溶于水的液体时，则因此有可能使每一种活性成分分散在连续的相同水相中，这是通过使固体活性成分分散成悬浮液(使用类似于SC的制备法)，但是使液体活性成分分散成乳液(使用类似于EW的制备法)。所得组合物为悬浮乳液(SE)配制品。

[0221] 本发明化合物还用于动物健康领域，例如可用于对抗寄生无脊椎动物有害生物，更优选用于对抗在动物中或动物上的寄生无脊椎动物有害生物。有害生物的实例包括包括线虫、吸虫、绦虫、苍蝇、螨虫、壁虱(tricks)、虱子、跳蚤、蠕及蛆。动物可为非人类动物，例如与农业有关的是的动物，例如牛、猪、绵羊、山羊、马或驴，或宠物动物例如狗或猫。

[0222] 在另一方面，本发明提供用于医学治疗方法的化合物。

[0223] 在另一方面，本发明涉及用于控制动物中或动物上的寄生无脊椎动物有害生物的方法，该方法包括给予杀虫有效量的本发明化合物。该给予例如可为口服给予、非经肠给予或外部给予，例如至动物身体表面。在另一方面，本发明涉及一种用于控制动物中或动物上的寄生无脊椎动物有害生物的本发明化合物。在另一方面，本发明涉及本发明化合物在用于制备用于控制动物中或动物上的寄生无脊椎动物有害生物的药物中的本发明化合物。

[0224] 在另一方面，本发明涉及一种控制寄生无脊椎动物有害生物的方法，该方法包括给予杀虫有效量的本发明化合物至动物所居住的环境。

[0225] 在另一方面，本发明涉及一种保护动物免于受寄生无脊椎动物有害生物之害的方法，该方法包括给予动物杀虫有效量的本发明化合物。在另一方面，本发明涉及用于保护动物免受寄生无脊椎动物有害生物之害的本发明化合物。在另一方面，本发明涉及本发明化合物在用于制备用于保护动物免受寄生无脊椎动物有害生物之害的药物的用途。

[0226] 在另一方面，本发明提供了一种治疗受寄生无脊椎动物有害生物之害的动物的方法，该方法包括给予动物杀虫有效量的本发明化合物。在另一方面，本发明涉及本发明化合物用于治疗受寄生无脊椎动物有害生物之害的动物的用途。在另一方面，本发明涉及本发明化合物在制备用于治疗受寄生无脊椎动物有害生物之害的动物的药物的用途。

[0227] 在另一方面，本发明提供了一种医药组合物，该组合物包括本发明化合物及医药

上合适的赋型剂。

[0228] 本发明化合物可单独使用或者与一种或多种其他生物上活性的成分组合使用。

[0229] 本发明一方面提供了一种组合产物,包括杀虫有效量的组分 A 以及杀虫有效量的成分 B,其中组分 A 为本发明化合物并且化合物 B 为以下所述之化合物。

[0230] 本发明化合物可用于与驱虫药组合使用。此类驱虫药包括的化合物是选自大环内酯类化合物,例如伊维菌素、阿凡曼菌素、阿巴美汀、依马克丁、依立诺克丁、多拉克汀、司拉克丁、莫昔克丁、奈马克丁及米贝霉素衍生物,如在 EP-357460、EP-444964 及 EP-594291 中所述。额外的驱虫药包括半合成及生物合成阿凡曼菌 / 米贝霉素类衍生物,例如在 US-5015630、W0-9415944 及 W0-9522552 中所述。其他驱虫剂包括苯并咪唑类,诸如阿苯达唑、坎苯达唑、芬苯达唑、氟苯达唑、甲苯达唑、奥芬达唑、奥苯达唑、帕苯达唑及其他该种类成员。其他驱虫剂包括咪唑并噻唑类及四氢嘧啶类,诸如四咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶帕莫酸酯、奥克太尔或莫仑太尔。其他驱虫剂包括杀吸血虫剂(flukicide),诸如三氯苯达唑及氯舒隆;及杀绦虫剂(cestocide),诸如吡喹酮及依西太尔。

[0231] 本发明的化合物可与帕拉合胺副梅花状青霉酰胺 / 吗克福丁(marcfortine)类驱虫剂之衍生物及类似物以及抗寄生虫唑啉(诸如 US-5478855、US-4639771 及 DE-19520936 中所揭示的抗寄生虫噁唑啉)组合使用。

[0232] 本发明的化合物可与如 W0-9615121 中所述的一般种类二氧吗啉抗寄生虫剂的衍生物及类似物以及驱虫活性环缩肽(诸如 W0-9611945、W0-9319053、W0-9325543、EP-626375、EP-382173、W0-9419334、EP-382173 及 EP-503538 中所述的驱虫活性环缩肽)组合使用。

[0233] 本发明的化合物可与其他杀外寄生虫剂(ectoparasiticide);例如氟虫腈;拟除虫菊酯;有机磷酸酯;虫生长调节剂(诸如虱螨脲);蜕皮激素促效剂(诸如虫酰肼及其类似物);新烟碱类似物(诸如吡虫啉及其类似物)组合使用。

[0234] 本发明的化合物可与萜烯类生物碱组合使用,例如国际专利申请公开物第 W095/19363 号或第 W004/72086 号中所述的萜烯类生物碱,尤其其中所揭示的化合物。

[0235] 可与本发明化合物组合使用的该等生物活性化合物的其他实例包括(但不限于)以下:

[0236] 有机磷酸酯:乙酰甲胺磷,甲基吡啶磷,乙基谷硫磷(azinphos-ethyl),甲基谷硫磷(azinphos-methyl),溴硫磷,乙基溴硫磷,硫线磷,四氯乙磷(chlorethoxyphos),氯蜚硫磷,氯芬磷,氯甲磷,内吸磷,内吸磷-S-甲基,内吸磷-S-甲基砒,氯亚胺硫磷,二嗪农,敌敌畏,百治磷,乐果,乙拌磷,乙硫磷,灭线磷,乙嘧硫磷,伐灭磷,苯线磷,吩硝硫翁(fenitriothion),丰索磷,倍硫磷,吡氟硫磷、地虫磷,安硫磷,噻唑磷,庚烯醚,氯唑磷,异拌磷,异噁唑磷,马拉硫磷,虫螨畏,甲胺磷,杀扑磷,对硫磷,速灭磷,久效磷,二溴磷,氧乐果,砒吸磷,对氧磷、对硫磷,甲基对硫磷,稻丰散,伏杀硫磷,硫环磷,磷克,亚胺硫磷,磷胺,甲拌磷、辛硫磷,嘧啶磷,甲基嘧啶磷,丙溴磷,丙虫磷,普乙塔磷斯(proetamphos),丙硫磷,定菌磷,哒嗪硫磷,啶硫磷,硫丙磷,替美磷,特丁磷,丁基嘧啶磷,司替罗磷,西美东(thimeton)、三唑磷,敌百虫,灭蚜硫磷。

[0237] 氨基甲酸酯:棉铃威、涕灭威、2-仲丁苯基甲基氨基甲酸酯、丙硫克百威、甲萘威、克百威、丁硫克百威、地虫威、杀虫丹、苯氧威、苯硫威(fenthioncarb)、呋线威、HCN-801、异

丙威、茚虫威、灭虫威、灭多虫、5-甲基-间-异丙苯基丁炔基(甲基)氨基甲酸酯、草氨基、抗蚜威、残杀威、硫双威、久效威、啉蚜威、UC-51717。

[0238] 拟除虫菊酯(pyrethroids): 氟丙菊酯、烯丙菊酯、 α -美林(alphametrin)、5-苄基-3-呋喃甲基(E)-(1R)-顺式-2,2-二甲基-3-(2-亚酮硫烷-3-基甲基)环丙烷羧酸酯、联苯菊酯、 β -氟氯氰菊酯、氟氯氰菊酯、 α -氯氰菊酯、 β -氯氰菊酯、生物烯丙菊酯、生物烯丙菊酯((S)-环戊基异构体)、除虫菊酯、联苯菊酯、NCI-85193、乙氰菊酯、三氯氟氰菊酯、塞西塞林(cythithrin)、苯醚氰菊酯、 δ -溴氰菊酯、右旋烯炔菊酯、高氰戊菊酯、醚菊酯芬氟司林、甲氰菊酯、氰戊菊酯、氟氰戊菊酯、氟氯苯菊酯、氟胺氰菊酯(D异构体)、炔咪菊酯、三氯氟氰菊酯、 λ -三氯氟氰菊酯、氯菊酯、苯氧司林、右旋丙炔菊酯、吡利塞林(pyfethrins)(天然产物)、苄呋菊酯、胺菊酯、四氟菊酯、 θ -氯氰菊酯、氟硅菊酯、t-氟胺氰菊酯、七氟菊酯、四溴菊酯、 ζ -氯氰菊酯。

[0239] 节肢动物生长抑制剂:a)甲壳素(chitin)合成抑制剂:苯甲酰脲类:定虫隆、伏虫脲、氟佐隆、氟螨脲、氟虫脲、氟铃脲、虱螨脲、双苯氟脲、伏虫脲、杀虫脲、噻嗪酮、苯虫醚、噻螨酮、乙螨唑、克芬螨(clofentazin);b)蜕皮激素拮抗剂:氯虫酰肼、甲氧虫酰肼、虫酰肼;c)保幼激素类似物(juvenoid):吡丙醚、烯虫酯(methoprene)(包括S-烯虫酯)、苯氧威;d)脂质生物合成抑制剂:季酮螨酯。

[0240] 其他抗寄生虫剂:灭螨醌、双甲脒、AKD-1022、ANS-118、印楝素、苏云金芽孢杆菌(*Bacillus thuringiensis berliner*)、杀虫磺、联苯肼酯、乐杀螨、溴螨酯、BTG-504、BTG-505、毒杀芬、杀螟丹、克氯苯、杀虫脒、溴虫腈、环虫酰肼、噻虫胺、环丙马秦、噻虫嗪、杀螨隆、DBI-3204、二活菌素、二羟基甲基二羟基吡咯烷、敌螨通、敌螨普、疏丹、乙虫腈、醚菊酯、喹螨醚、氟螨嗪、MTI-800、啉螨酯、啉螨酯、啉啉螨、福布赛宁(flubrocycythrinate)、氟螨嗪、三氟醚菊酯、苄螨醚、苄螨醚、氟蚁腈、IKI-220、水硅钠石、NC-196、印度薄荷草(neem guard)、尼敌诺特呋喃(nidinortertfuran)、烯啉虫胺、SD-35651、WL-108477、啉虫丙醚、克螨特、普罗芬布特(protrifenbute)、吡蚜酮、啉螨酮、啉螨醚、NC-1111、R-195、RH-0345、RH-2485、RYI-210、S-1283、S-1833、SI-8601、氟硅菊酯、硅罗玛汀(silomadine)、多杀菌素、吡螨胺、三氯杀螨砒、四抗菌素、噻虫啉、杀虫环、噻虫嗪、啉虫酰胺、啉蚜威、三乙多杀菌素、曲纳汀(trinactin)、波布亭(verbutin)、波塔雷克(vertalec)、YI-5301。

[0241] 杀真菌剂:噻二唑素、4-十二烷基-2,6-二甲基吗啉、氨基丙基磷酸、安多普(andoprim)、阿扎康唑、啉菌酯、苯霜灵(benalaxyl)、苯菌灵(benomyl)、双丙氨磷、杀稻瘟菌素-S、波尔多液(Bordeaux mixture)、糠菌唑、乙啉酚磺酸酯、环丙酰菌胺、四氯丹、克菌丹、多菌灵、氯芬唑(chlorfenazole)、地茂散、氯化苦、百菌清、乙菌利、氯化铜、铜盐、环氟菌胺、霜脲氰(cymoxanil)、环唑醇、啉菌环胺、酯菌胺、RH-7281、双氯氰菌胺、苄氯三唑醇、啉菌酮、氯硝胺、苯醚甲环唑、RP-407213、烯酰吗啉、醚菌胺(domoxystrobin)、烯唑醇、烯唑醇-M、多果定、克瘟散、氟环唑、噁唑菌酮、苯线磷、氯苯嘧啶醇、腈苯唑、芬卡咪(fencaramid)、拌种咯、苯锈啉、丁苯吗啉、三苯乙酸锡(fentin acetate)、氟啉胺、咯菌腈、氟酰菌胺(flumetover)、氟吗啉(flum orf/flum orlin)、三苯羟锡(fentin hydroxide)、氟啉菌酯、氟啉唑、氟多宁(flutolanil)、粉唑醇、灭菌丹、福赛得、呋霜灵、福拉比(furametapyr)、己唑醇、种菌唑、异稻瘟净、异菌脲、稻瘟灵、春日霉素、醚菌酯、代森锰锌、代森锰、精甲霜灵、灭锈胺、甲霜灵、叶菌唑、苯氧菌胺(metominostrobin/

fenominostrobin)、苯菌酮、腈菌唑、田安、啉酰菌胺、腈醚菌胺、噁霜灵、戊菌唑、戊菌隆、噁菌灵、丙氯灵、霜霉威(propamocarb)、丙环唑(propioconazole)、丙氧喹啉(proquinazid)、丙硫菌唑、啉斑肟(pyriphenox)、唑菌胺酯、嘧霉胺、乐喹酮、喹氧灵、螺环菌胺、硫、戊唑醇、氟醚唑、噁苯达唑、噁呋菌胺、甲基硫菌灵、塞仑、噁酰菌胺、三唑酮、三唑醇、三环唑、肟菌酯、灭菌唑、有效霉素(validamycin)、乙烯菌核利。

[0242] 生物剂:苏云金杆菌亚沙华亚种(*Bacillus thuringiensis* ssp *aizawai*)、苏云金杆菌库斯塔克亚种(*kurstaki*)、苏云金杆菌 δ 内毒素、杆状病毒、虫病原细菌、病毒及真菌。

[0243] 杀细菌剂:金霉素、土霉素、链霉素。

[0244] 其他生物剂:恩氟沙星(enrofloxacin)、非班太尔(febantel)、喷沙西林(penethamate)、美洛昔康(moloxicam)、头孢氨苄(cefalexin)、卡那霉素(kanamycin)、匹莫苯(pimobendan)、克仑特罗(clenbuterol)、奥美拉唑(omeprazole)、硫姆林(tiamulin)、贝那普利(benazepril)、皮瑞普(pyriprole)、头孢喹肟(cefquinome)、氟苯尼考(flurfenicol)、布舍瑞林(buserelin)、头孢维星(cefovecin)、托拉菌素(tulathromycin)、头孢噻呋(ceftiofur)、卡洛芬(carprofen)、氰氟虫腓、吡啶酮(praziquantel)、三氯苯达唑。

[0245] 当与其他活性成分组合使用时,本发明的化合物优选与以下活性成分组合使用:吡虫啉、恩氟沙星、吡啶酮、噻嘧啉恩波酸酯(pyranter embonate)、非班太尔、喷沙西林、美洛昔康、头孢氨苄、卡那霉素、匹莫苯、克仑特罗、氟虫腓、伊维菌素、奥美拉唑、硫姆林、贝那普利、米贝霉素、环丙马索、噻虫嗪、皮瑞普(pyriprole)、溴氰菊酯、头孢喹肟、氟苯尼考、布舍瑞林、头孢维星(cefovecin)、托拉菌素、头孢噻呋、司拉克丁、卡洛芬、氰氟虫腓、莫昔克丁、烯虫酯(包括S-烯虫酯)、氯舒隆、噻嘧啉、双甲脒、三氯苯达唑、阿维菌素、阿巴美汀、依马克丁、依立诺克丁、多拉克汀、司拉克丁、奈马克丁、阿苯达唑、坎苯达唑、芬苯达唑、氟苯达唑、甲苯达唑、奥芬达唑、奥苯达唑、帕苯达唑、四咪唑、左旋咪唑、噻嘧啉扑酸酯、奥克太尔、莫仑太尔、三氯苯达唑、依西太尔、氟虫腓、虱螨脲、蜕皮激素或虫酰肼;更佳与以下活性成分组合使用:恩氟沙星、吡啶酮、噻嘧啉恩波酸酯、非班太尔、喷沙西林、美洛昔康、头孢氨苄、卡那霉素、匹莫苯、克仑特罗、奥美拉唑、硫姆林、贝那普利、皮瑞普、头孢喹肟、氟苯尼考、布舍瑞林、头孢维星、托拉菌素、头孢噻呋、司拉克丁、卡洛芬、莫昔克丁、氯舒隆、噻嘧啉、依立诺克丁、多拉克汀、司拉克丁、奈马克丁、阿苯达唑、坎苯达唑、芬苯达唑、氟苯达唑、甲苯达唑、奥芬达唑、奥苯达唑、帕苯达唑、四咪唑、左旋咪唑、噻嘧啉帕莫酸酯、奥克太尔、莫仑太尔、三氯苯达唑、依西太尔、虱螨脲或蜕皮激素;甚至更优选与以下活性成分组合使用:恩氟沙星、吡啶酮、噻嘧啉安博酸酯、非班太尔、喷沙西林、美洛昔康、头孢氨苄、卡那霉素、匹莫苯、克仑特罗、奥美拉唑、硫姆林、贝那普利、皮瑞普、头孢喹肟、氟苯尼考、布舍瑞林、头孢维星、托拉菌素、头孢噻呋、司拉克丁、卡洛芬、莫昔克丁、氯舒隆或噻嘧啉。

[0246] 一种组合特别值得注意,其中该其他活性成分具有与式I化合物不同的作用部位。在某些情况下,与至少一种具有类似防治范围但具有不同作用部位的其他寄生无脊椎有害生物防治活性成分之组合将尤其有利于抗性管理。因此,本发明的组合产品可包含杀虫有效量的式I化合物及杀虫有效量的至少一种其他寄生无脊椎有害生物防治活性成分,该寄生无脊椎有害生物防治活性成分具有类似防治范围但具有不同作用部位。

[0247] 本领域普通技术人员了解由于在环境中及在生理条件下化合物的盐与其相应非盐形式处于平衡状态,故盐亦具有非盐形式之生物学效用。因此,本发明化合物(及与本发明的活性成分组合使用的活性成分)的多种盐可用于防治无脊椎有害生物及动物寄生虫。盐包括与以下无机酸或有机酸形成的酸加成盐,诸如氢溴酸、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。本发明的化合物亦包括 N- 氧化物。因此,本发明包含本发明化合物(包括其 N- 氧化物以及盐)与其他活性成分(包括其 N- 氧化物以及盐)的组合。

[0248] 用于动物健康的组合物亦可含有本领域普通技术人员已知作为配制助剂的配制补充剂及添加剂(其中一些可视为亦充当固体稀释剂、液体稀释剂或界面活性剂)。这些配制补充剂以及添加剂可控制:pH 值(缓冲剂)、加工期间的起泡(如聚有机硅氧烷的消泡剂)、活性成分的沉降(悬浮剂)、黏度(触变增稠剂)、容器内微生物生长(抗微生物剂)、产品冷冻(抗冻剂)、颜色(染料/ 颜料分散体)、洗脱性(成膜剂或黏着剂)、蒸发(蒸发延迟剂)及其他配制品特性。成膜剂包括例如聚乙酸乙酯、聚乙酸乙酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮- 乙酸乙酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙烯醇共聚物及蜡。配制补充剂及添加剂的实例包括 McCutcheon' s Division, The Manufacturing Confectioner 出版公司出版的 McCutcheon' s 第 2 卷: 功能材料,年度国际以及北美版本(Functional Materials, annual International and North American)版;及 PCT 公开物 WO 03/024222 中列出的配制补充剂及添加剂。

[0249] 本发明的化合物可在不含其他佐剂的情况下施用,但将最常施用包含一种或多种活性成分及合适的载体、稀释剂及界面活性剂的配制品且该配制品可能视预期最终用途而定与食物组合。一种施用方法涉及喷雾组合产品的水分散体或精炼油溶液。具有喷雾油、喷雾油浓缩物、黏展剂(spreader sticker)、佐剂、其他溶剂及增效剂(诸如胡椒基丁氧化物)的组合物常常增强了化合物功效。此种喷雾可由喷雾容器(诸如罐、瓶或其他容器)通过泵或通过自加压容器(例如加压气雾剂喷雾罐)释放来施用。此种喷雾组合物可采用多种形式,例如喷雾、雾状物、泡沫、烟雾或雾。此种喷雾组合物因此视具体情况而定可进一步包含推进剂、发泡剂等。一种喷雾组合物值得注意,该组合物包含杀虫有效量的本发明化合物及载体。该喷雾组合物的一实施方案包含杀虫有效量之本发明化合物及推进剂。代表性推进剂包括(但不限于)甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、异丁烷、丁烯、戊烷、异戊烷、新戊烷、戊烯、氢氟碳化物、氯氟碳化物、二甲醚及上述物的混合物。一种喷雾组合物(及一种利用自喷雾容器分配的该喷雾组合物的方法)值得注意,它是用于防治至少一种选自以下组成的群组的寄生无脊椎有害生物:蚊子、黑蝇、厩螫蝇、鹿蝇、马蝇、黄蜂、小黄蜂、大黄蜂、蜚、蜘蛛、蚂蚁、蚋及其类似物,该等寄生无脊椎有害生物个别包括或以组合形式包括。

[0250] 防治动物寄生虫包括防治寄生于寄主动物体表(例如肩、腋窝、腹部、大腿内部)的外寄生虫及寄生于寄主动物体内(例如胃、肠、肺、静脉、皮下、淋巴组织)的内寄生虫。外部寄生或疾病传播有害生物包括(例如)恙螨、蜱、虱、蚊子、苍蝇、螨以及跳蚤。内寄生虫包括犬心丝虫、钩虫及蠕虫。本发明的化合物可尤其适于对抗外部寄生有害生物。本发明的化合物可适于对动物全身和/ 或非全身防治寄生虫之侵害或侵染。

[0251] 本发明的化合物可适于对抗侵害动物个体的寄生无脊椎有害生物,这些动物个体包括野生动物、家畜及农业劳作动物中的动物个体。家畜为用于指(单数或复数)在农业环

境中用于出产诸如食物或纤维或由于其劳动力而有意饲养的家养动物的术语；家畜的实例包括牛、绵羊、山羊、马、猪、驴、骆驼、水牛、兔、母鸡、火鸡、鸭及鹅（例如为肉、乳、黄油、蛋、毛皮、皮革、羽毛和 / 或羊毛而养殖）。通过对抗寄生虫，致死率及效能下降（就肉、乳、羊毛、皮、蛋等而言）降低，因此施用本发明的化合物使动物饲养业更经济且简单。

[0252] 本发明的化合物可适于对抗侵害伴侣动物及宠物（例如狗、猫、宠物鸟及观赏鱼）、研究及实验动物（例如仓鼠、豚鼠、大鼠及小鼠）为了 / 在动物园、野生栖息地和 / 或马戏团养殖的动物的寄生无脊椎有害生物。

[0253] 在本发明的一个实施方案中，动物优选为脊椎动物且更优选地为哺乳动物、鸟类或鱼类。在一特定实施方案中，动物受试者为哺乳动物（包括大型猿，诸如人类）。其他哺乳动物受试者包括灵长类动物（例如猴）、牛科（例如牛或乳牛）、猪科（例如家猪或猪）、羊科（例如山羊或绵羊）、马科（例如马）、犬科（例如狗）、猫科（例如家猫）、骆驼、鹿、驴、水牛、羚羊、兔及啮齿动物（例如豚鼠、松鼠、大鼠、小鼠、沙鼠及仓鼠）。鸟类包括鸭科（Anatidae）（天鹅、鸭及鹅）、鸠鸽科（Columbidae）（例如鸠及鸽子）、雉科（Phasianidae）（例如鹌鹑、松鸡及火鸡）、走禽科（Thesienidae）（例如家养鸡）、鸚鵡科（Psittacines）（例如长尾鸚鵡、金刚鸚鵡及鸚鵡）、猎禽及平胸类鸟（例如鸵鸟）。

[0254] 由本发明的化合物所治疗或保护的鸟可与商业性或非商业性鸟类饲养有关。这些鸟类除其他之外包括为宠物市场或收集市场养殖的鸭科，诸如天鹅、鹅及鸭；鸠鸽科，诸如鸠及家鸽；雉科，诸如鹌鹑、松鸡及火鸡；走禽科，诸如家养鸡；及鸚鵡科，诸如长尾鸚鵡、金刚鸚鵡及鸚鵡。

[0255] 为了本发明的目的，术语“鱼类”理解为包括（不限于）真骨鱼类，亦即硬骨鱼。鲑目（包括鲑科（Salmonidae））及鲈形目（包括棘臀鱼科（Centrarchidae））均包含于真骨鱼类中。潜在鱼类受体的实例除其他之外包括鲑科、鲈科（Serranidae）、鲷科（Sparidae）、丽鱼科（Cichlidae）及棘臀鱼科。

[0256] 还预期其他动物受益于本发明的方法，包括有袋动物（诸如袋鼠）、爬行动物（诸如养殖龟）及其他有重要经济价值的家畜，对于这些等动物而言，本发明的方法安全且有效治疗或预防了寄生虫侵染或侵害。

[0257] 通过向欲保护的动物给予杀虫有效量的本发明化合物所防治的寄生无脊椎有害生物的实例包括体外寄生虫（节肢动物、螨等）及内寄生虫（蠕虫，例如线虫、吸虫、绦虫、棘头虫等）。

[0258] 通常描述为蠕虫病的疾病或疾病组起因于动物寄主侵染称为蠕虫的寄生虫。术语“蠕虫”旨在包括线虫、吸虫、绦虫及棘头虫。蠕虫病为关于家养动物（诸如猪、绵羊、马、牛、山羊、犬、猫及家禽）的普遍且严重的经济问题。

[0259] 蠕虫中描述为线虫的蠕虫类别在多种动物物种中造成普遍且有时严重的侵染。预期由本发明化合物所治疗的线虫包括（不限于）以下各属：棘唇线虫属（Acanthocheilonema）、猫圆线虫属（Aelurostrongylus）、钩口线虫属（Ancylostoma）、管圆线虫属（Angiostrongylus）、禽蛔虫属（Ascaridia）、蛔虫属（Ascaris）、布鲁格丝虫属（Bugia）、仰口线虫属（Bunostomum）、毛细线虫属（Capillaria）、夏柏线虫属（Chabertia）、古柏线虫属（Cooperia）、环体线虫属（Crenosoma）、网尾线虫属（Dictyocaulus）、膨结线虫属（Dioctophyme）、双板线虫属（Dipetalonema）、裂头绦虫

属(*Diphyllbothrium*)、噁丝虫属(*Dirofilaria*)、龙线虫属(*Dracunculus*)、蛲虫属(*Enterobius*)、类丝虫属(*Filaroides*)、血矛线虫属(*Haemonchus*)、异刺属(*Heterakis*)、兔唇蛔属(*Lagochilascaris*)、罗阿丝虫属(*Loa*)、曼森线虫属(*Mansonella*)、苗勒线虫属(*Muellerius*)、板口线虫属(*Necator*)、细颈线虫属(*Nematodirus*)、结节线虫属(*Oesophagostomum*)、胃线虫属(*Ostertagia*)、尖尾线虫属(*Oxyuris*)、副丝虫属(*Parafilaria*)、副蛔虫属(*Parascaris*)、泡翼线虫属(*Physaloptera*)、原圆属(*Protostrongylus*)、狗尾草属(*Setaria*)、旋尾线虫属(*Spirocerca*)、冠丝虫属(*Stephanofilaria*)、类圆线虫属(*Strongyloides*)、圆线虫属(*Strongylus*)、吸吮线虫属(*Thelazia*)、弓蛔线虫属(*Toxascaris*)、弓蛔虫属(*Toxocara*)、旋毛虫属(*Trichinella*)、毛样线虫属(*Trichonema*)、毛圆线虫属(*Trichostrongylus*)、鞭虫属(*Trichuris*)、钩虫属(*Uncinaria*)及吴策线虫属(*Wuchereria*)。

[0260] 以上所述,侵害以上所提及的动物的最常见线虫属为血矛线虫属、毛圆线虫属、胃线虫属、细颈线虫属、古柏线虫属、蛔虫属、仰口线虫属、结节线虫属、夏柏线虫属、鞭虫属、圆线虫属、毛样线虫属、网尾线虫属、毛细线虫属、异刺属、弓蛔虫属、禽蛔虫属、尖尾线虫属、钩口线虫属、钩虫属、弓蛔线虫属及副蛔虫属。某些此类线虫属(诸如细颈线虫属、古柏线虫属及结节线虫属)主要侵袭肠道,而其他线虫属(诸如血矛线虫属及胃线虫属)在胃中更普遍,而其他线虫属(诸如网尾线虫属)见于肺中。剩余其他寄生虫可位于其他组织中,诸如心脏及血管、皮下及淋巴组织及其类似组织。

[0261] 预期由本发明及由本发明方法治疗的吸虫包括(不限于)以下各属:重翼吸虫属(*Alaria*)、片吸虫属(*Fasciola*)、侏形吸虫属(*Nanophyetus*)、后睾吸虫属(*Opisthorchis*)、并殖吸虫属(*Paragonimus*)及血吸虫属(*Schistosoma*)。

[0262] 预期由本发明及由本发明方法治疗的绦虫包括(不限于)以下各属:裂头绦虫属、复孔属(*Diplydium*)、迭宫属(*Spirometra*)及绦虫属(*Taenia*)。

[0263] 人类胃肠道的最常见寄生虫属为钩口线虫属、板口线虫属、蛔虫属、类圆线虫属、旋毛虫属、毛细线虫属、鞭虫属及蛲虫属。在血液或胃肠道以外之其他组织及器官中所发现之其他医学上重要的寄生虫属为丝虫,诸如吴策线虫属、布鲁格丝虫属、盘尾属及罗阿丝虫属,以及龙线虫属及肠内蠕虫类圆线虫属及旋毛虫属之肠道外阶段。

[0264] 许多其他蠕虫属及物种为本领域所已知,且亦预期由本发明的化合物所治疗。其极为详细地列举于兽医临床寄生虫学教科书(*Textbook of Veterinary Clinical Parasitology*),第1卷, *Helminths*, E. J. L. Soulsby, F. A. Davis 公司, 美国宾夕法尼亚州费城;蠕虫、节肢动物和原生动物(*Helminths, Arthropods and Protozoa*), 门尼格的兽医寄生虫学和昆虫学(*Monnig's Veterinary Helminthology and Entomology* 第6版), E. J. L. Soulsby, Williams and Wilkins 公司, Baltimore, Md 中。

[0265] 本发明的化合物可有效抵抗许多动物外寄生虫(例如哺乳动物及鸟类的节肢动物外寄生虫)。

[0266] 虫及螨有害生物包括例如咀嚼虫(诸如苍蝇及蚊子)、螨、蜱、虱、跳蚤、蠕虫、寄生蝇及其类似物。

[0267] 成蝇包括例如角蝇(horn fly 或 *Haematobia irritans*)、马蝇(horse fly 或 *Tabanus spp.*)、厩蝇(stable fly 或 *Stomoxys calcitrans*)、黑蝇(black fly 或 *Simulium*

spp.)、鹿蝇(deer fly 或 Chrysops spp.)、虱蝇(louse fly 或 Melophagus ovinus)及舌蝇(tsetse fly 或 Glossina spp.)。寄生蝇蛆包括例如胃蝇(羊鼻蝇(Oestrus ovis)及黄蝇属(Cuterebra spp.)、绿蝇(blow fly 或 Phaenicia spp.)、螺旋蝇(screwworm 或 Cochliomyia hominivorax)、牛皮蝇(cattle grub 或 Hypoderma spp.)、羊蝇蛆(fleeceworm)及马胃蝇(Gastrophilus)。蚊子包括例如库蚊属、疟蚊属及伊蚊属(Aedes spp.)。

[0268] 螨包括中气门螨属(Mesostigmata spp.)，例如巨刺螨(mesostigmatids)，诸如鸡螨(chicken mite)、鸡皮刺螨(Dermanyssus gallinae)；疥螨，诸如疥螨属(Sarcoptidae spp.)，例如人疥螨(Sarcoptes scabiei)；兽疥螨，诸如痒螨属(Psoroptidae spp.)，包括牛足螨(Chorioptes bovis)及羊痒螨(Psoroptes ovis)；恙螨，例如恙螨属(Trombiculidae spp.)，例如北美恙螨(Trombicula alfreddugesi)。

[0269] 蜱包括例如软体蜱，包括软蜱属(Argasidae spp.)，例如锐缘蜱属(Argas spp.)及钝缘蜱属(Ornithodoros spp.)；硬体蜱，包括硬蜱属(Ixodidae spp.)，例如血红扇头蜱(Rhipicephalus sanguineus)、美洲犬蜱(Dermacentor variabilis)、安氏革蜱(Dermacentor andersoni)、美洲花蜱(Amblyomma americanum)、肩突硬蜱(Ixodes scapularis)及其他扇头蜱属(Rhipicephalus spp.) (包括先前牛蜱(Boophilus)属)。

[0270] 虱包括例如吸虱，例如鸡羽虱属(Menopon spp.)及牛羽虱属(Bovicola spp.)；咬虱，例如血虱属(Haematopinus spp.)、长颚虱属(Linognathus spp.)及管虱属(Solenopotes spp.)。

[0271] 跳蚤包括例如栳头蚤属(Ctenocephalides spp.)，诸如犬蚤(犬栳头蚤(Ctenocephalides canis))及猫蚤(猫栳头蚤(Ctenocephalides felis))；客蚤属(Xenopsylla spp.)，诸如印鼠客蚤(Xenopsylla cheopis)；及蚤属(Pulex spp.)，诸如人蚤(Pulex irritans)。

[0272] 蝱虫包括例如床虱科(Cimicidae)或例如普通床虱(Cimex lectularius)；锥猎蝱属(Triatominae spp.)，包括锥蝱，亦称为猎蝱(kissing bugs)；例如长红锥蝱(Rhodnius prolixus)及锥蝱属(Triatoma spp.)。

[0273] 通常，苍蝇、跳蚤、虱、蚊子、蚋、螨、蜱及蠕虫对家畜及伴侣动物界造成巨大损失。节肢动物寄生虫亦为人类公害且可在人类及动物中作为致病生物的载体。

[0274] 许多其他寄生无脊椎有害生物为此项技术中已知，且亦预期由本发明的化合物所治疗。其非常详细地列举于医学和兽医昆虫学(Medical and Veterinary Entomology), D. S. Kettle, John Wiley AND Sons, New York and Toronto；家畜的节肢动物有害物控制(Control of Arthropod Pests of Livestock): A Review of Technology, R. O. Drummand, J. E. George 及 S. E. Kunz, CRC Press, Boca Raton, Fla 中。

[0275] 本发明的化合物亦可有效抗外寄生虫，包括：苍蝇，诸如扰角蝇(Lyperosia irritans) (角蝇)、蚋属(Simulium spp.) (黑蝇)、采采蝇(Glossina spp.) (舌蝇)、(Hydrotaea irritans) 头蝇(head fly)、秋季蝇(Musca autumnalis) 秋家蝇(face fly)、家蝇(Musca domestica) (house fly)、简莫蝇(Morellia simplex) (sweat fly)、马蝇(Tabanus spp. (horse fly))、牛皮蝇(Hypoderma bovis)、纹皮蝇(Hypoderma lineatum)、丝光绿蝇(Lucilia sericata)、铜绿蝇(Lucilia cuprina/green blowfly)、

丽蝇(*Calliphora* spp./blowfly)、原伏蝇属(*Protophormia* spp.)、羊鼻蝇(*Oestrus ovis*/nasal botfly)、库蠅(*Culicoides* spp./midges)、马虱蝇(*Hippobosca equine*)、马胃蝇(*Gastrophilus intestinalis*)、赤尾胃蝇(*Gastrophilus haemorrhoidalis*)及鼻胃蝇(*Gastrophilus nasalis*);虱,诸如牛鸟虱(*Bovicola bovis*)/牛毛虱(*Damalinia bovis*)、马毛虱(*Bovicola equi*)、驴血虱(*Haematopinus asini*)、猫羽虱(*Felicola subrostratus*)、狗虱(*Heterodoxus spiniger*)、棘颚虱(*Lignonathus setosus*)及犬啮毛虱(*Trichodectes canis*);蜱蝇,诸如羊蜱蝇(*Melophagus ovinus*);及螨,诸如痒螨属(*Psoroptes* spp.)、疥螨(*Sarcoptes scabiei*)、牛足螨(*Chorioptes bovis*)、马脂螨(*Demodex equi*)、姬螯螨属(*Cheyletiella* spp.)、猫背肛螨(*Notoedres cati*)、恙螨属(*Trombicula* spp.)及耳痒螨(*Otodectes cyanotis*/ear mite)。

[0276] 本发明的治疗为通过习知方式,诸如通过以例如片剂、胶囊、饮品、浸润制剂(drenching preparation)、颗粒剂、糊剂、大丸药(boli)、贯穿进给程序(feed-through procedures)或栓剂形式的肠内给予;或通过非经肠给予,诸如通过注射(包括肌内、皮下、静脉内、腹膜内)或植入;或通过经鼻给予。

[0277] 当本发明的化合物与其他生物学活性成分组合施用,它可例如以独立组合物形式单独给予。在此情况下,这些生物学活性成分可同时或顺次给予。作为替代方案,这些生物学活性成分可为一种组合物的组分。

[0278] 本发明的化合物可以控制释放形式给予,例如以皮下或经口给予的缓释配制品形式给予。

[0279] 根据本发明的杀寄生虫组合物典型地包含本发明的化合物,任选地与其他生物学活性成分或其N-氧化物或盐、一种或多种医药学上或兽医学上可接受的载体组合,这些载体包含关于预期给药途径(例如经口或非经肠给药,诸如注射)且根据标准规范所选择的赋形剂及助剂。另外,合适载体是基于与组合物中一种或多种活性成分的兼容性来选择,包括诸如相对于pH值及水分含量的稳定性考虑。因此,保护动物免受寄生无脊椎有害生物侵害的本发明化合物值得注意地包含杀寄生虫有效量之本发明化合物,任选地与其他生物学活性成分及至少一种载体组合。

[0280] 对于包括静脉内、肌内及皮下注射的非经肠给药而言,本发明的化合物能以悬浮液、溶液或乳液形式配制于油性或水性运载体中,且可含有诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂的佐剂。

[0281] 本发明的化合物亦可经配制用于快速注射或连续输注。用于注射的医药组合物包括水溶性形式活性成分(例如活性化合物的盐)的水溶液,优选于含有如医药配制技术中已知的其他赋形剂或助剂的生理学上兼容的缓冲液中。另外,活性化合物的悬浮液可在亲脂性媒剂中制备。适合的亲脂性媒剂包括脂肪油(诸如芝麻油)、合成脂肪酸酯(诸如油酸乙酯以及甘油三酸酯)或材料(诸如脂质体)。

[0282] 水性注射悬浮液可含有增加悬浮液黏度的物质,诸如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。用于注射的配制品可以单位剂型(例如于安瓿或多剂量容器中)呈现。作为替代方案,活性成分可呈在使用前与合适媒剂(例如无菌无热原质水)组合的粉末形式。

[0283] 除前述配制品之外,本发明的化合物亦可配制成储槽式制剂。此种长效配制品可通过植入(例如皮下或肌内)或通过肌内或皮下注射给予。

[0284] 本发明的化合物可与合适的聚合物或疏水性物质(例如以具有药理学上可接受的油的乳液形式)、与离子交换树脂,或以微溶性衍生物(诸如(不限于)微溶性盐)形式经配制用于此给药途径。

[0285] 对于吸入给药而言,本发明的化合物可使用加压包装或雾化器及合适推进剂,例如(不限于)二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷或二氧化碳,以气雾剂喷雾形式传递。在加压气雾剂情况下,剂量单位可通过提供阀门以传递经计量的量来控制。用于吸入器或吹入器中的由例如明胶构成的胶囊及滤筒可经配制以含有化合物与合适粉剂主剂(诸如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0286] 本发明的化合物可具有有利的药物动力学及药效学性质,由经口给予以及摄取提供全身可用性。因此,在欲保护的动物摄取后,本发明的化合物在血流中的杀寄生虫有效浓度可保护所治疗的动物免受吸血有害生物(诸如跳蚤、蜱以及虱)的侵害。因此,以经口给予形式(亦即除杀寄生虫有效量的本发明化合物之外,包含一种或多种选自黏合剂及适于经口给予的填充剂以及浓缩饲料载体的载体)保护动物免受寄生无脊椎有害生物侵害的组合物值得注意。

[0287] 对于溶液(最易于吸收的可用形式)、乳液、悬浮液、糊剂、凝胶、胶囊、片剂、大丸剂、散剂、颗粒剂、瘤胃滞留(rumen-retention)及饲料/水/舔块形式的经口给药,本发明的化合物可与此项技术中已知适于经口给予组合物的黏合剂/填充剂一起配制,诸如糖及糖衍生物(例如乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇)、淀粉(例如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉)、纤维素及衍生物(例如甲基纤维素、羧甲基纤维素、乙基羟基纤维素)、蛋白质衍生物(例如玉米蛋白、明胶)及合成聚合物(例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮)。如果希望的话,可添加润滑剂(例如硬脂酸镁)、崩解剂(例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、海藻酸)及染料或颜料。糊剂及凝胶亦常含有胶黏剂(例如阿拉伯胶、海藻酸、膨润土、纤维素、黄原胶、胶状硅酸镁铝)以帮助使该组合物与口腔保持接触而非容易喷出。

[0288] 在一个实施方案中,本发明的组合物经配制成可咀嚼和/或可食用的产品(例如可咀嚼治疗剂或可食用片剂)。该产品理想地将具有欲保护的动物所喜爱的口味、质地(texture)和/或香味,以便易于经口给予本发明的化合物。

[0289] 若该杀寄生虫组合物呈浓缩饲料形式,则载体典型地选自高效能饲料、饲料用谷物或蛋白浓缩物。此种含有浓缩饲料的组合物可除杀寄生虫活性成分之外,亦包含促进动物健康或生长、改善用于屠宰或以其他方式适用于畜牧业之动物的肉类质量的添加剂。这些添加剂可包括例如维生素、抗生素、化疗剂、抑细菌剂、抑真菌剂、球虫抑制剂及激素。

[0290] 本发明的化合物亦可使用例如习知栓剂主剂(诸如可可脂或其他甘油酯)配制成直肠组合物(诸如栓剂或保留灌肠剂)。

[0291] 用于本发明方法的配制品可包括抗氧化剂,诸如BHT(丁基化羟基甲苯)。该抗氧化剂通常以0.1-5百分比(wt/vol)的量存在。一些配制品需要增溶剂(诸如油酸)以溶解活性剂,特别是若包括多杀菌素时。用于这些流浸配制品(pour-on formulation)中的常见铺展剂包括十四烷酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、饱和C₁₂-C₁₈脂肪醇的辛酸/癩酸酯、油酸、油醇酯、油酸乙酯、甘油三酸酯、硅油及二丙二醇甲基醚。用于本发明方法的流浸配制品是根据已知技术制备。当流浸配制品为溶液时,使杀寄生虫剂/杀虫剂与载体或媒剂混合,必要时使用加热及搅拌。助剂或其他成分可添加至活性剂及载体之混合物中,或其可与活性剂

混合随后添加载体。使用已知技术类似地制备呈乳液或悬浮液形式的流浸配制品。

[0292] 可使用相对疏水性医药化合物所用的其他传递系统。脂质体及乳液为疏水性药物所用的传递媒剂或载体的熟知实例。另外,若需要,则可使用诸如二甲亚砜的有机溶剂。

[0293] 有效防治寄生无脊椎有害生物所需的施用率(例如“杀虫有效量”)将视诸如以下因素而定:欲防治的寄生无脊椎有害生物物种、有害生物的生命周期、生命阶段、其大小、部位、季节(time of year)、寄主作物或动物、摄食行为、交配行为、环境湿度、温度及其类似因素。本领域普通技术人员可容易地确定理想寄生无脊椎有害生物防治程度所需的杀虫有效量。

[0294] 一般对于兽医学用途而言,本发明的化合物以杀虫有效量给予欲保护而免受寄生无脊椎有害生物侵害的动物,特别是恒温动物。

[0295] 杀虫有效量为达成可观测程度的减低目的寄生无脊椎有害生物出现率或活性的作用所需活性成分之量。本领域普通技术人员应了解杀虫有效量可关于本发明方法适用的多种化合物及组合物、所需除害作用及持续时间、目标寄生无脊椎有害生物物种、欲保护的动物、施用模式及其类似物而变化,且达成特定结果所需之量可经由简单实验来确定。

[0296] 对于经口或非经肠给予动物而言,以合适时间间隔给予之本发明组合物之剂量典型地在每公斤动物体重约 0.01mg 至约 100mg 且优选约 0.01mg 至约 30mg 之范围内。

[0297] 本发明组合物给予动物之合适时间间隔范围为约每日一次至约每年一次。范围为约每周一次至约每 6 个月一次之给药时间间隔值得注意。每月一次之给药时间间隔(亦即每月向动物给予化合物一次)特别值得注意。

[0298] 以下实例说明(但不限制)本发明。

[0299] 本节使用以下缩写:s=单峰;bs=宽峰;d=二重峰;dd=双二重峰;dt=双三重峰;t=三重峰;tt=三三重峰;q=四重峰;sept=七重峰;m=多重峰;Me=甲基;Et=乙基;Pr=丙基;Bu=丁基;M. p.=熔点;RT=滞留时间; $[M+H]^+$ =分子阳离子的分子量; $[M-H]^-$ =分子阴离子的分子量。

[0300] 使用以下 LC-MS 方法来表征化合物:

[0301] 方法 A

[0302]

MS	来自 Waters 的 ZQ 质谱仪 (单相四极柱质谱仪), 离子化法: 电喷洒, 极性: 正离子化, 毛细管 (kV) 3.00, 锥盘 (cone) (V) 30.00, 源温度 (°C) 100, 溶媒挥发温度 (desolvation temperature) 250 (°C), 进样锥气体流速 (L/Hr) 50, 溶媒挥发流速 (desolvation gas flow) (L/Hr) 400, 质量范围: 150 至 1000 Da。																						
LC	来自 Agilent 的 HP 1100 HPLC: 溶媒除气装置, 四元泵, 加热管柱室及光二极管阵列检测器。 管柱: Phenomenex Gemini C18, 长度 (mm) 30, 内径 (mm) 3, 粒度 (μm) 3, 温度 (°C) 60, DAD 波长范围 (nm): 200 至 500, 溶剂梯度: A = 0.05% v/v 甲酸 (于水中) 及 B = 0.04% v/v 甲酸 (于乙腈/甲醇 (4: 1) 中)。 <table> <tr> <th>时间 (分钟)</th><th>A%</th><th>B%</th><th>流速 (毫升/分钟)</th></tr> <tr> <td>0.0</td><td>95</td><td>5.0</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>2.0</td><td>0.0</td><td>100</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>2.8</td><td>0.0</td><td>100</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>2.9</td><td>95</td><td>5.0</td><td>1.7</td></tr> </table>			时间 (分钟)	A%	B%	流速 (毫升/分钟)	0.0	95	5.0	1.7	2.0	0.0	100	1.7	2.8	0.0	100	1.7	2.9	95	5.0	1.7
时间 (分钟)	A%	B%	流速 (毫升/分钟)																				
0.0	95	5.0	1.7																				
2.0	0.0	100	1.7																				
2.8	0.0	100	1.7																				
2.9	95	5.0	1.7																				

[0303] 方法 B

[0304]

MS	来自 Waters 的 ZMD 质谱仪 (单相四极柱质谱仪), 离子化法: 电喷洒, 极性: 正离子化, 毛细管 (kV) 3.00, 锥盘 (V) 30.00, 萃取器 (V) 3.00, 源温度 (°C) 150, 溶媒挥发温度 (°C) 320, 进样锥气体流速 (L/Hr) 50, 溶媒挥发流速 (L/Hr) 400, 质量范围: 150 至 800 Da。																						
LC	来自 Waters 的 Alliance 2795 LC HPLC: 四元泵, 加热管柱室及光二极管阵列检测器。 管柱: Waters Atlantis dc18, 长度 (mm) 20, 内径 (mm) 3, 粒度 (μm) 3, 温度 (°C) 40, DAD 波长范围 (nm): 200 至 500, 溶剂梯度: A = 0.1% v/v 甲酸 (于水中) 及 B = 0.1% v/v 甲酸 (于乙腈中)。 <table> <tr> <th>时间 (分钟)</th><th>A%</th><th>B%</th><th>流速 (毫升/分钟)</th></tr> <tr> <td>0.0</td><td>80</td><td>20</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>5.0</td><td>0.0</td><td>100</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>5.6</td><td>0.0</td><td>100</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>6.0</td><td>80</td><td>20</td><td>1.7</td></tr> </table>			时间 (分钟)	A%	B%	流速 (毫升/分钟)	0.0	80	20	1.7	5.0	0.0	100	1.7	5.6	0.0	100	1.7	6.0	80	20	1.7
时间 (分钟)	A%	B%	流速 (毫升/分钟)																				
0.0	80	20	1.7																				
5.0	0.0	100	1.7																				
5.6	0.0	100	1.7																				
6.0	80	20	1.7																				

[0305] 方法 C

[0306]

MS	来自 Waters 的 ZQ 质谱仪 (单相四极柱质谱仪), 离子化法: 电喷洒, 极性: 正离子化, 毛细管 (kV) 3.00, 锥盘 (V) 30.00, 萃取器 (V) 3.00, 源温度 (°C) 100, 溶媒挥发温度 (°C) 200, 进样锥气体流速 (L/Hr) 200, 溶媒挥发流速 (L/Hr) 250, 质量范围: 150 至 800 Da。																						
LC	来自 Agilent 的 1100er Series HPLC: 四元泵, 加热管柱室及光二极管阵列检测器。 管柱: Waters Atlantis dc18, 长度 (mm) 20, 内径 (mm) 3, 粒度 (μm) 3, 温度 (°C) 40, DAD 波长范围 (nm): 200 至 500, 溶剂梯度: A = 0.1% v/v 甲酸 (于水中) 及 B = 0.1% v/v 甲酸 (于乙腈中)。 <table> <tr> <th>时间 (分钟)</th><th>A%</th><th>B%</th><th>流速 (毫升/分钟)</th></tr> <tr> <td>0.0</td><td>90</td><td>10</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>5.5</td><td>0.0</td><td>100</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>5.8</td><td>0.0</td><td>100</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>5.9</td><td>90</td><td>10</td><td>1.7</td></tr> </table>			时间 (分钟)	A%	B%	流速 (毫升/分钟)	0.0	90	10	1.7	5.5	0.0	100	1.7	5.8	0.0	100	1.7	5.9	90	10	1.7
时间 (分钟)	A%	B%	流速 (毫升/分钟)																				
0.0	90	10	1.7																				
5.5	0.0	100	1.7																				
5.8	0.0	100	1.7																				
5.9	90	10	1.7																				

[0307] 方法 D

[0308]

MS	来自 Waters 的 ZMD 质谱仪 (单相四极柱质谱仪), 离子化法: 电喷洒, 极性: 正离子化, 毛细管 (kV) 3.00, 锥盘 (V) 30.00, 萃取器 (V) 3.00, 源温度 (°C) 150, 溶媒挥发温度 (°C) 320, 进样锥气体流速 (L/Hr) 50, 溶媒挥发流速 (L/Hr) 400, 质量范围: 150 至 800 Da。																						
LC	来自 Waters 的 Alliance 2795 LC HPLC: 四元泵, 加热管柱室及光二极管阵列检测器。 管柱: Waters Atlantis dc18, 长度 (mm) 20, 内径 (mm) 3, 粒度 (μm) 3, 温度 (°C) 40, DAD 波长范围 (nm): 200 至 500, 溶剂梯度: A = 0.1% v/v 甲酸 (于水中) 及 B = 0.1% v/v 甲酸 (于乙腈中)。 <table> <tr> <th>时间 (分钟)</th><th>A%</th><th>B%</th><th>流速 (毫升/分钟)</th></tr> <tr> <td>0.0</td><td>80</td><td>20</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>2.5</td><td>0.0</td><td>100</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>2.8</td><td>0.0</td><td>100</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>2.9</td><td>80</td><td>20</td><td>1.7</td></tr> </table>			时间 (分钟)	A%	B%	流速 (毫升/分钟)	0.0	80	20	1.7	2.5	0.0	100	1.7	2.8	0.0	100	1.7	2.9	80	20	1.7
时间 (分钟)	A%	B%	流速 (毫升/分钟)																				
0.0	80	20	1.7																				
2.5	0.0	100	1.7																				
2.8	0.0	100	1.7																				
2.9	80	20	1.7																				

[0309]

	时间 (分钟)	A%	B%	流速 (毫升/分钟)
	0.0	80	20	1.7
	2.5	0.0	100	1.7
	2.8	0.0	100	1.7
	2.9	80	20	1.7

[0310] 方法 E

[0311]

MS	来自 Waters 的 ZQ 质谱仪 (单相四极柱质谱仪), 离子化法: 电喷洒, 极性: 正离子化, 毛细管 (kV) 3.00, 锥盘 (V) 30.00, 萃取器 (V) 3.00, 源温度 (°C) 100, 溶媒挥发温度 (°C) 200, 进样锥气体流速 (L/Hr) 200, 溶媒挥发流速 (L/Hr) 250, 质量范围: 150 至 800 Da。																						
LC	来自 Agilent 之 1100er Series HPLC: 四元泵, 加热管柱室及光二极管阵列检测器。 管柱: Waters Atlantis dc18, 长度 (mm) 20, 内径 (mm) 3, 粒度 (μm) 3, 温度 (°C) 40, DAD 波长范围 (nm): 200 至 500, 溶剂梯度: A = 0.1% v/v 甲酸 (于水中) 及 B = 0.1% v/v 甲酸 (于乙腈中)。 <table> <tr> <th>时间 (分钟)</th><th>A%</th><th>B%</th><th>流速 (毫升/分钟)</th></tr> <tr> <td>0.0</td><td>80</td><td>20</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>2.5</td><td>0.0</td><td>100</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>2.8</td><td>0.0</td><td>100</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>2.9</td><td>80</td><td>20</td><td>1.7</td></tr> </table>			时间 (分钟)	A%	B%	流速 (毫升/分钟)	0.0	80	20	1.7	2.5	0.0	100	1.7	2.8	0.0	100	1.7	2.9	80	20	1.7
时间 (分钟)	A%	B%	流速 (毫升/分钟)																				
0.0	80	20	1.7																				
2.5	0.0	100	1.7																				
2.8	0.0	100	1.7																				
2.9	80	20	1.7																				

[0312] 方法 F

[0313]

MS	来自 Waters 的 ZQ 质谱仪 (单相四极柱质谱仪), 离子化法: 电喷洒, 极性: 负离子化, 毛细管 (kV) 3.00, cone (V) 45.00, 源温度 (°C) 100, 溶媒挥发温度 (°C) 250, 进样锥气体流速 (L/Hr) 50, 溶媒挥发流速 (L/Hr) 400, 质量范围: 150 至 1000 Da。																										
LC	来自 Agilent 之 HP 1100 HPLC: 溶媒除气装置, 二元泵, 加热管柱室及二极管阵列检测器。 管柱: Phenomenex Gemini C18, 长度 (mm) 30, 内径 (mm) 3, 粒度 (μm) 3, 温度 (°C) 60, DAD 波长范围 (nm): 200 至 500, 溶剂梯度: A = 0.05% v/v 甲酸 (于水中) 及 B = 0.04% v/v 甲酸 (于乙腈/甲醇 (4: 1) 中)。 <table> <tr> <th>时间 (分钟)</th><th>A%</th><th>B%</th><th>流速 (毫升/分钟)</th></tr> <tr> <td>0.0</td><td>95</td><td>5.0</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>2.0</td><td>0.0</td><td>100</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>2.8</td><td>0.0</td><td>100</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>2.9</td><td>95</td><td>5.0</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>3.1</td><td>95</td><td>5</td><td>1.7</td></tr> </table>			时间 (分钟)	A%	B%	流速 (毫升/分钟)	0.0	95	5.0	1.7	2.0	0.0	100	1.7	2.8	0.0	100	1.7	2.9	95	5.0	1.7	3.1	95	5	1.7
时间 (分钟)	A%	B%	流速 (毫升/分钟)																								
0.0	95	5.0	1.7																								
2.0	0.0	100	1.7																								
2.8	0.0	100	1.7																								
2.9	95	5.0	1.7																								
3.1	95	5	1.7																								

[0314] 方法 G

[0315]

MS	Thermo Finnigan Surveyor MSQ PLUS (单相四极柱质谱仪), 离子化法: 化学离子化, 极性: 正与负同时离子化, 毛细管 (kV) 4.00, cone (V) 50.00,
----	---

[0316]

	源温度 (°C) 350, 质量范围: 110 至 800 Da。																										
LC	Thermo Finnigan Surveyor LC: 溶媒除气装置, 四元泵, 加热管柱室及光二极管阵列检测器。 管柱: XTerra RP18, 长度 (mm) 50, 内径 (mm) 4.6, 粒度 (μm) 3.5, 温度 (°C) 30, DAD 波长范围 (nm): 200 至 400, 溶剂梯度: A = 0.05% v/v 甲酸 (于水中) 及 B = 0.05% v/v 甲酸 (于乙腈中)。 <table> <tr> <th>时间 (分钟)</th><th>A%</th><th>B%</th><th>流速 (毫升/分钟)</th></tr> <tr> <td>0.0</td><td>90.0</td><td>10.0</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>3.2</td><td>10.0</td><td>90.0</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>5.0</td><td>10.0</td><td>90.0</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>5.2</td><td>90.0</td><td>10.0</td><td>1.7</td></tr> <tr> <td>6.0</td><td>90.0</td><td>10.0</td><td>1.7</td></tr> </table>			时间 (分钟)	A%	B%	流速 (毫升/分钟)	0.0	90.0	10.0	1.7	3.2	10.0	90.0	1.7	5.0	10.0	90.0	1.7	5.2	90.0	10.0	1.7	6.0	90.0	10.0	1.7
时间 (分钟)	A%	B%	流速 (毫升/分钟)																								
0.0	90.0	10.0	1.7																								
3.2	10.0	90.0	1.7																								
5.0	10.0	90.0	1.7																								
5.2	90.0	10.0	1.7																								
6.0	90.0	10.0	1.7																								

[0317] 方法 H

[0318]

手性 HPLC	来自 Waters 的 Alliance 2695 HPLC: 溶媒除气装置, 二元泵, 加热管柱室及二极管阵列检测器。 管柱: Chiralpak IC, 长度 (mm) 250, 内径 (mm) 4.6, 粒度 (μ) 5, 波长 (nm): 220 nm, 温度 (°C) 30, 溶剂: 梯度等度异丙醇: 庚烷 20:80, 注射体积 50 uL、流速 (毫升/分钟) 1。
---------	--

[0319] 方法 J

[0320]

MS	来自 Waters 的 Waters ACQUITY SQD 质谱仪 (单相四极质谱仪) 离子化方法: 电喷洒 极性: 正离子 毛细管 (kV) 3.00、锥 (V) 20.00、萃取器 (V) 3.00, 源温度 (°C) 150, 溶媒挥发温度 (°C) 400, 进样锥气体流速 (L/Hr) 60, 溶媒挥发流速 (L/Hr) 700, 质量范围: 210 至 400 Da。			
LC	具有以下梯度条件的 Waters ACQUITY UPLC (溶剂 A: 水/甲醇 9:1, 0.1%甲酸及溶剂 B: 乙腈, 0.1%甲酸)			
	时间 (分钟)	A (%)	B (%)	流速 (毫升/分钟)
	0	100	0	0.75
	2.5	0	100	0.75
	2.8	0	100	0.75
	3.0	100	0	0.75
	管柱型态: Waters ACQUITY UPLC HSS T3; 管柱长度: 30 mm; 管柱内径: 2.1 mm; 粒径: 1.8 微米; 温度: 60°C。			

[0321]

--	--

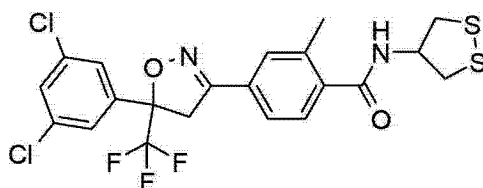
[0322] 方法 K

[0323]

手性 HPLC	来自 Waters 的 Alliance 2695 HPLC: 溶媒除气装置, 二元泵, 加热管柱室及二极管阵列检测器 管柱: Chiralpak IC, 长度 (mm) 250, 内径 (mm) 4.6, 粒度 (μ) 5, 波长 (nm): 220 nm, 温度 ($^{\circ}\text{C}$) 30, 溶剂: 梯度等度异丙醇: 庚烷: 二乙胺 30:70:0.1, 注射体积 50 μL , 流速 (毫升/分钟) 1。
------------	---

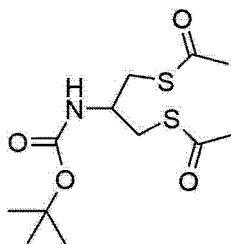
[0324] 实例 1: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-N-[1,2]二硫杂环戊-4-基-2-甲基-苯甲酰胺(化合物 A1)

[0325]



[0326] 步骤 A: 硫乙酸 S-(3-乙酰基磺酰基-2-叔丁氧基羰基氨基-丙基)酯

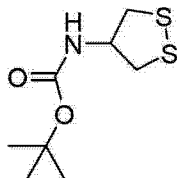
[0327]



[0328] 滴加甲烷磺酸 2-叔丁氧基羰基氨基-3-甲烷磺酰基氧基-丙酯 (Synthesis(1998), (8), 1113-1118) (于二甲基甲酰胺(5 毫升)中) 及硫乙酸钾(685 毫克) (于二甲基甲酰胺(5 毫升)中)。在室温下搅拌该反应隔夜, 然后将反应物倒入水中。过滤沉淀的黄棕色固体并且用水冲洗而得到 220 毫克标题产物。用二乙醚萃取水相, 有机相经硫酸钠干燥, 在真空中予以过滤并且蒸发而得到另外的 110 毫克的标题产物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 4.80 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.40 (s, 6H), 1.40 (s, 9H)。

[0329] 步骤 B: [1,2]二硫杂环戊-4-基-氨基甲酸叔丁酯

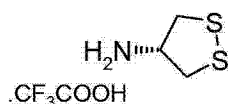
[0330]



[0331] 在室温下, 硫乙酸 S-(3-乙酰基磺酰基-2-叔丁氧基羰基氨基-丙基)酯(330 毫克) 于乙醇(5 毫升)中的溶液经 2.5 毫升的 1N 氢氧化钠处理 1 小时。黄色固体变为绿棕色。反应混合物经二氯甲烷(25 毫升)稀释, 然后滴加入 0.1M 碘水溶液(10 毫升)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时, 将其通过添加 1M 亚硫酸氢钠溶液骤冷。分离有机层, 以水冲洗, 经硫酸钠干燥, 在真空中蒸发溶剂而得到标题产物(170 毫克)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 5.00 (br s, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.15 (d, 2H), 3.05 (d, 2H), 1.40 (s, 9H)。

[0332] 步骤 C : [1, 2] 二硫杂环戊-4-基胺

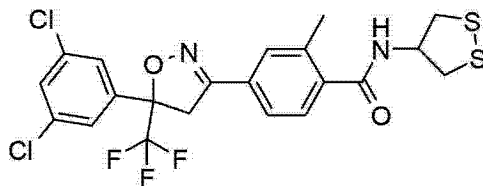
[0333]



[0334] 如实例 3 步骤 B 所述除去 BOC 保护基而得到标题化合物(三氟乙酸盐),其直接供下一步骤使用。

[0335] 步骤 D : 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-2-异噁唑-3-基]-N-[1,2]二硫杂环戊-4-基-2-甲基-苯甲酰胺

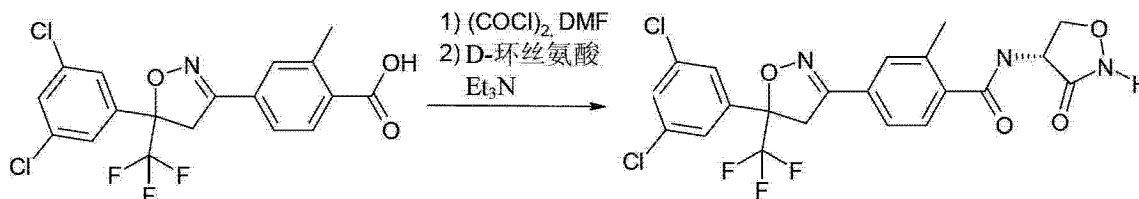
[0336]



[0337] 如实例 3 步骤 C 所述进行酰胺偶合而提供为固体的标题化合物(40 毫克)。M. p. 73° C ;LCMS (方法 F) 2.20 分钟, M-H 519/521。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.50-7.30 (m, 6H), 6.20 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)。

[0338] 实例 2 : 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 B1)

[0339]



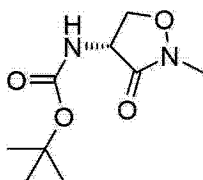
[0340] 将草酰氯(0.122 毫升)加入 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(0.5 克)(根据 WO 2009/080250 所述而制备)于二氯甲烷(3 毫升)中的溶液。在添加二滴 N,N-二甲酰甲酰胺(“DMF”)之后,在环境温度下搅拌反应混合物 18 小时。使反应混合物浓缩而得到为黄色固体的酰基氯,其供下一步骤使用而没有另外纯化。

[0341] 将 D-环丝氨酸(21 毫克)加入酰基氯(45 毫克)及三乙胺(0.1 毫升)于甲苯(2 毫升)中的溶液。在 50° C 搅拌反应混合物 16 小时。反应混合物经水及乙酸乙酯稀释,分离各相。有机相经水冲洗二次,经硫酸钠干燥并且浓缩。残留物于硅胶上经层析法纯化(洗脱液:二氯甲烷/甲醇 5%)而得到为无色固体的标题化合物(28 毫克)。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.60 (s, br., 1H), 7.60-7.45 (m, 6H), 6.40 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.20 (t, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 2.50 (s, 3H) ppm。

[0342] 实例 3 : 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-甲基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 B2)

[0343] 步骤 A : ((R)-2-甲基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-氨基甲酸叔丁酯

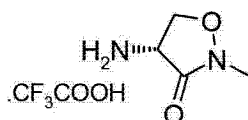
[0344]



[0345] 将 (3-氧基-异噁唑烷-4-基)-氨基甲酸叔丁酯 (1.01 克, 如 Chem. Pharm. Bull. 2002, 50 (4) 554-557 所述制备于 (D)-环丝氨酸) 溶于二甲酰甲酰胺 (5 毫升), 将溶液冷却至 0° C 并且滴入 616 毫克叔丁氧化钾。在 0° C 搅拌反应混合物 1 小时, 然后加入 710 毫克二碘甲烷, 在室温搅拌反应混合物 3 小时。将反应混合物倒入水中以及用二乙醚予以萃取。然后用水冲洗有机相数次, 经硫酸钠干燥以及在真空中除去溶剂。得到为白色固体的粗制 ((R)-2-甲基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-氨基甲酸叔丁酯 (140 毫克)。LCMS (方法 A) 1.11 分钟, MH^+ 217; 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 5.20 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)。

[0346] 步骤 B: (R)-4-氨基-2-甲基-异噁唑啉-3-酮

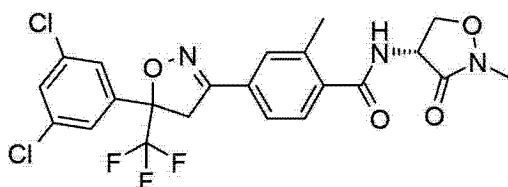
[0347]



[0348] 将步骤 A 的 ((R)-2-甲基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-氨基甲酸叔丁酯 (108 毫克) 溶于二氯甲烷 (5 毫升) 以及用三氟乙酸 (0.2 毫升) 予以处理。在室温下搅拌反应混合物 1 小时以及在真空中除去溶剂而得到 (R)-4-氨基-2-甲基-异噁唑啉-3-酮 (三氟乙酸盐), 其直接供下一步骤使用。

[0349] 步骤 C: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-甲基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺

[0350]



[0351] 对 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-苯甲酸 (175 毫克, 如 WO 2009/080250 所述加以制备) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中的悬浮液加入草酰氯 (0.05 毫升), 然后加入一滴二甲酰甲酰胺。在室温下搅拌反应混合物 2 小时 30 分钟, 以及在真空下蒸发溶剂而得到粉红色固体 (酰基氯, 170 毫克)。将如此所得酰基氯溶于二氯甲烷 (2 毫升), 并且在室温及氩气下将所得到的溶液滴加入三乙胺 (0.35 毫升) 及 (R)-4-氨基-2-甲基-异噁唑啉-3-酮 (步骤 B 中所得到的) 于二氯甲烷 (3 毫升) 中的溶液。在室温下使反应搅拌隔夜, 经水稀释以及用乙酸乙酯萃取。用水冲洗有机相二次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤及在真空下浓缩。通过层析法纯化 (洗脱液: 环己烷 / 乙酸乙酯) 得到为固体的标题化合物 (70 毫克)。M. p. 87° C; LCMS (方法 A) 1.99 分钟, MH^+ 516/518. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 7.60-7.40 (m, 6H), 6.45 (m, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

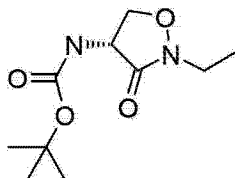
[0352] 依照类似实例 3 所述方法制备以下化合物: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲

基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-炔丙基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物B3)(使用炔丙基溴作为步骤A的烷基化剂);4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-苄基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物B4)(使用苄基溴作为步骤A的烷基化剂);4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(2,2,2-三氟乙基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物B5)(使用2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯作为步骤A的烷基化剂);4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((S)-2-甲基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物E1)(从(S)-环丝氨酸开始)。

[0353] 实例4:4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物B6)

[0354] 步骤A:((R)-2-乙基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-氨基甲酸叔丁酯

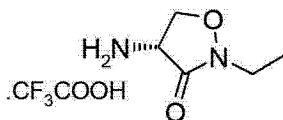
[0355]



[0356] 将(3-氧基-异噁唑烷-4-基)-氨基甲酸叔丁酯(0.2克,如Chem. Pharm. Bul. 2002, 50(4)554-557所述制备自(D)-环丝氨酸)溶于乙腈(20毫升)中,然后加入碳酸钾(0.69克),碘化钾(0.175克)及溴乙烷(0.13克)。在140°C使反应物在微波照射下加热1小时。使反应混合物于乙酸乙酯及水之间分层。用水及盐水冲洗有机层,然后经硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂,粗制产物经管柱层析法纯化(洗脱液环己烷/乙酸乙酯)而得到为黄色固体的((R)-2-乙基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-氨基甲酸叔丁酯。LCMS(方法A)1.29分钟, MH^+ (-BOC) 131; 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 5.10 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (m, 3H)。

[0357] 步骤B:(R)-4-氨基-2-乙基-异噁唑啉-3-酮

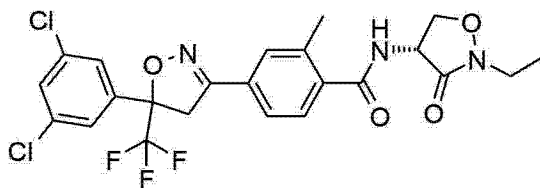
[0358]



[0359] 如实例3步骤B所述除去BOC保护基而提供(R)-4-氨基-2-乙基-异噁唑啉-3-酮(三氟乙酸盐),其直接供下一步骤使用。

[0360] 步骤C:4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺

[0361]



[0362] 如实例3步骤C所述进行酰胺偶合而提供为固体的标题化合物(160毫克)。

M. p. 140° C; LCMS (方法 A) 2.05 分钟, M-H 528/530。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.60-7.40 (m, 6H), 6.45 (br s, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.85 (dt, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.25 (m, 3H)。

[0363] 依照类似实例 1 所述方法制备以下化合物: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(2-甲氧基乙基)-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 B 7)(使用 2-溴-1-甲氧基-乙烷作为步骤 A 的烷基化剂); 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-丁基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 B8)(使用丁基溴作为步骤 A 的烷基化剂); 4-[5-(3,4,5-三氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 C1), 4-[5-(3,5-二氯-4-溴-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 C2); 4-[5-(3,5-二氯-4-氟-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 C3); 4-[5-(3,5-三氟甲基-4-氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 C4); 4-[5-(3-氯-5-氟-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 C5); 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((S)-2-乙基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 E2)(自(S)-环丝氨酸开始)。

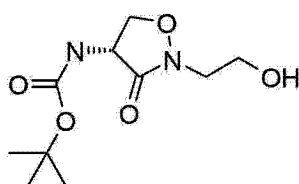
[0364] 当进行该反应以获得 4-[5-(3,4,5-三氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-氧代-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 C1)时,有可能在该操作完成之后通过沉淀分开这两种非对映异构体。将该粗混合物与乙醚一起搅拌并且固体从该溶液中析出。利用手性 HPLC (方法 K) 分析该固体(富含一个非对映体): 9.72 分钟(93.8%), 16.6 分钟(06.17%)。利用手性 HPLC (方法 K) 分析该滤液(富含另一个非对映体) 9.99 分钟(11.53%), 16.6 分钟(85.16%)。

[0365] 类似地,当进行该反应以获得 4-[5-(3,5-二氯-4-氟-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-氧代-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 C3)时,有可能在该操作完成之后通过沉淀分开这两个非对映异构体。将该粗混合物与乙醚一起搅拌并且固体从该溶液中析出。利用手性 HPLC (方法 K) 分析该固体(富含一个非对映体): 8.88 分钟(88.87%), 15.98 分钟(05.95%)。利用手性 HPLC (方法 K) 分析该滤液(富含另一个非对映体): 8.61 分钟(24.10%), 12.25 分钟(74.49%)。

[0366] 实例 5: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(2-羟基-乙基)-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 B9)

[0367] 步骤 A: ((R)-2-(2-羟基-乙基)-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-氨基甲酸叔丁酯

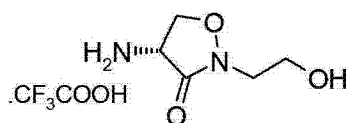
[0368]



[0369] 将 (3-氧基-异噁唑烷-4-基)-氨基甲酸叔丁酯 (0.2 克, 如 Chem. Pharm. Bull. 2002, 50(4) 554-557 所述制备自 (D)-环丝氨酸) 溶于乙腈 (20 毫升), 然后加入碳酸钾 (0.69 克)、碘化钾 (0.175 克) 及 2-溴乙醇 (0.137 克)。在室温下搅拌反应 1 小时。使反应混合物于乙酸乙酯及水之间分层。使用水、盐水冲洗有机层, 然后使其经硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂, 粗制产物经管柱层析法纯化 (洗脱液环己烷 / 乙酸乙酯) 而提供为黄色固体的 ((R)-2-(2-羟基乙基)-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-氨基甲酸叔丁酯。LCMS (方法 A) 1.05 分钟, MH^+ 259; 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 5.55 (brs, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.10 (t, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.20 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (m, 3H)。

[0370] 步骤 B: (R)-4-氨基-2-(2-羟基乙基)-异噁唑啉-3-酮

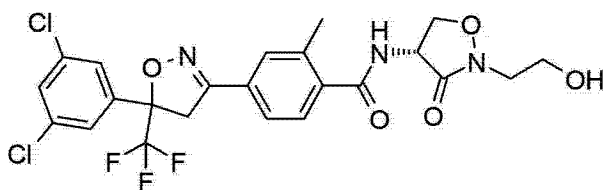
[0371]



[0372] 如实例 3 步骤 B 所述除去 BOC 保护基而提供 (R)-4-氨基-2-(2-羟基乙基)-异噁唑啉-3-酮 (三氟乙酸盐), 其直接供下一步骤使用。

[0373] 步骤 C: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(2-羟基乙基)-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺

[0374]

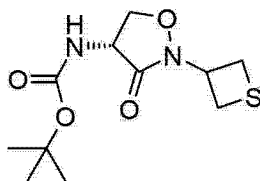


[0375] 如实例 3 步骤 C 所述进行酰胺偶合而提供为固体的标题化合物 (24 毫克)。M. p. 78° C; LCMS (方法 A) 1.94 分钟, $M-H$ 544/550。

[0376] 实例 6: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(硫杂环丁烷-3-基)-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺 (化合物 B10)

[0377] 步骤 A: ((R)-2-(硫杂环丁烷-3-基)-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-氨基甲酸叔丁酯

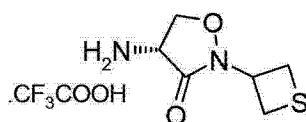
[0378]



[0379] 在氩气下将三苯基膦 (0.79 克) 于 THF (22 毫升) 中的溶液冷却至 -10° C。滴加二乙基偶氮二羧酸酯 (DEAD, 1.57 克), 然后加入硫杂环丁烷-3-醇 (0.4 克) 及 (3-氧基-异噁唑烷-4-基)-氨基甲酸叔丁酯 (0.27 克, 如在 Chem. Pharm. Bull. 2002, 50(4) 554-557 中所述制备自 (D)-环丝氨酸)。在室温下搅拌反应混合物 24 小时, 然后在真空下除去溶剂。粗制产物经管柱层析法纯化 (洗脱液环己烷 / 乙酸乙酯) 而提供为白色固体的标题产物 (51 毫克)。 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 5.45 (q, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

[0380] 步骤 B : (R)-4-氨基-2-(硫杂环丁烷-3-基)-异噁唑啉-3-酮

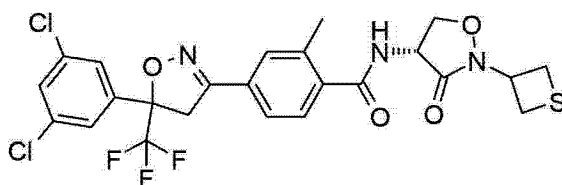
[0381]



[0382] 使用步骤 A 所得到的产物 (43 毫克), 如实例 3 步骤 B 所述除去 BOC 保护基而提供标题产物, 其直接供下一步骤使用。LCMS (方法 A) 0.17 分钟, M-H 175。

[0383] 步骤 C : 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(硫杂环丁烷-3-基)-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺

[0384]

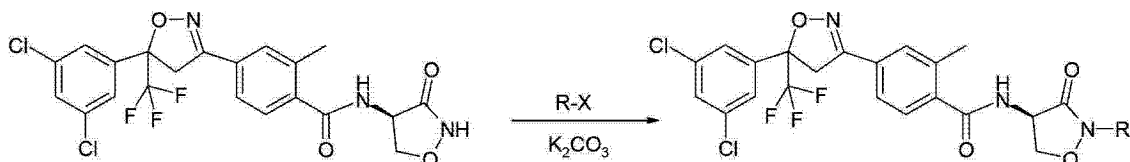


[0385] 如 A 实例 3 步骤 C 中所述进行酰胺偶合而提供为黄色树脂的标题化合物 (10 毫克); LCMS (方法 A) 2.13 分钟, M-H 573/574。

[0386] 依照类似实例 6 所述方法制备以下化合物: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(环丁基)-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺 (化合物 B11); 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺 (化合物 B12)

[0387] 实例 7 : 以并行方式制备本发明化合物的通用方法

[0388]

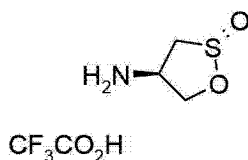


[0389] 对 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺 (30 微摩尔) 于 N,N-二甲酰甲酰胺 (“DMF”) (0.5 毫升) 中的溶液加入式 R-X 的烷基卤化物 (32 微摩尔) 于 N,N-二甲酰甲酰胺 (“DMF”) (0.3 毫升) 中的溶液, 接着添加碳酸钾 (80 微摩尔)。在环境温度下搅拌反应混合物 16 小时。然后, 通过 HPLC 分离反应混合物。此方法被用于以并行方式制备多种化合物 (表 B 化合物编号 B13 至 B29)。

[0390] 实例 8 : 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-(2-氧基-2-λ⁴-[1,2]氧硫杂环戊-4-基)-苯甲酰胺 (化合物 A 2)

[0391] 步骤 A : (R)-2-氧基-2-λ⁴-[1,2]氧硫杂环戊-4-基胺三氟乙酸盐

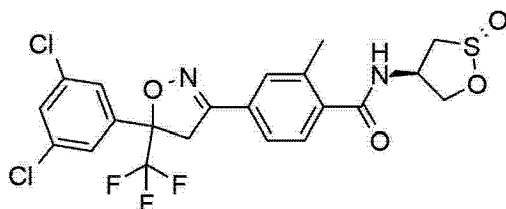
[0392]



[0393] 将(2-氧基-2λ*4*-[1,2]氧硫杂环戊-4-基)-氨基甲酸叔丁酯(根据 J. Org. Chem. 1981, 46, 5408-5413 制备自 L-胱氨酸的 3 步骤)(345 毫克)溶于二氯甲烷(7.8 毫升)及用三氟乙酸(0.36 毫升)予以处理。在室温下搅拌反应混合物隔夜及在真空下除去溶剂而提供(R)-2-氧基-2λ*4*-[1,2]氧硫杂环戊-4-基胺(三氟乙酸盐),其直接供下一步骤使用。LCMS(方法 E)0.20 分钟, M+H 122。

[0394] 步骤 B:4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-(2-氧基-2λ*4*-[1,2]氧硫杂环戊-4-基)-苯甲酰胺

[0395]



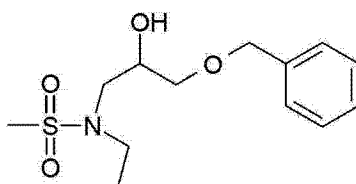
[0396] 将草酰氯(0.027 毫升)加入 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(100 毫克)(根据 W02009/080250 加以制备)于二氯甲烷(1.2 毫升)中的溶液。在添加二滴 N,N-二甲酰甲酰胺(“DMF”)之后,在环境温度下搅拌反应混合物 18 小时。使反应混合物浓缩而得到为黄色固体的酰基氯,其供下一步骤使用而没有另外纯化。

[0397] 对酰基氯于二氯甲烷中的溶液加入三乙胺(0.074 毫升),接着加入(R)-2-氧基-2λ*4*-[1,2]氧硫杂环戊-4-基胺(三氟乙酸盐)(59 毫克)。然后在室温下搅拌反应混合物 24 小时。通过添加水使反应骤冷,用乙酸乙酯萃取混合物。合并的有机层经盐水冲洗,干燥(Na₂SO₄)及蒸发。使用逆相层析法进行纯化而提供 16 毫克为油的 2 种非对映异构体的第一混合物,接着为 21 毫克为油的 2 种其他非对映异构体的第二混合物。馏分 1:LCMS(方法 F)2.04 分钟。M-H 519/521. ¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz):7.56-7.47(m, 4H),7.46-7.42(m, 1H),7.41-7.34(m, 1H),6.24-6.04(m, 1H),5.23-5.12(m, 1H),4.99(d, 1H),4.75(dd, 1H),4.08(d, 1H),3.70(d, 1H),3.34(d, 1H),3.09(d, 1H, J=6.6Hz),2.50(s, 3H)。馏分 2:LCMS(方法)分钟, M-H 519/521. ¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz):7.58-7.39(m, 6H),5.48-5.37(m, 1H),4.88(d, 1H),4.62(d, 1H),4.08(d, 1H),3.70(d, 1H),3.63-3.54(m, 1H),3.31(d, 1H),2.46(s, 3H)。

[0398] 实例 9:4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-N-(2-乙基-1,1-二氧基-1λ*6*-异噁唑烷-4-基甲基)-2-甲基-苯甲酰胺(化合物 D1)

[0399] 步骤 A:N-(3-苄基氧基-2-羟基-丙基)-N-乙基-甲烷磺酰胺

[0400]

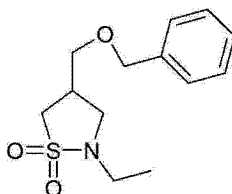


[0401] 将三乙胺(0.043 毫升,0.1 当量)加入 N-乙基甲烷磺酰胺(413 毫克,1.1 当量)及根据(J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 7094-7100)制备的 2-苄基氧基甲基环氧乙烷(500 毫

克, 3.04 毫摩尔) 在无水二噁烷(1 毫升) 中的混合物。然后将反应混合物加热至 50° C 隔夜。因为反应不完全, 将其另外加热至 100° C 再持续 5 小时(根据 TLC 反应完全)。然后在真空下除去挥发物。使用快速层析法以环己烷 / 乙酸乙酯(6/4 然后 1/1) 洗脱而提供 836 毫克(2.91 毫摩尔, 96%)。LCMS (方法 E) 1.44 分钟, M+H 288. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.43-7.27 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 4.11-3.90 (m, 1H), 3.62-3.44 (m, 2H), 3.43-3.20 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 1.14-1.33 (m, 3H)。

[0402] 步骤 B: 4-苄基氧基甲基-2-乙基-异噻唑烷 1,1-二氧化物

[0403]

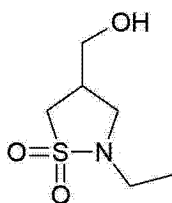


[0404] 将苯磺酰氯(0.41 毫升, 1.1 当量) 加入 N-(3-苄基氧基-2-羟基-丙基)-N-乙基-甲烷磺酰胺(836 毫克, 2.91 毫摩尔) 于吡啶(5.8 毫升) 中的溶液中。然后加热反应混合物至 50° C 持续 24 小时。加入乙酸乙酯而形成沉淀(吡啶鎓盐酸盐)。其经过滤且残留物被乙酸乙酯稀释。然后有机相经 1M HCl 水溶液、水、CuSO₄ 水溶液及 NaHCO₃ 饱和水溶液冲洗。然后使有机相干燥(Na₂SO₄) 及蒸发。

[0405] 在 -78° C 将上述残留物(2.61 毫摩尔) 在无水四氢呋喃中的溶液加入 n-BuLi (5.4 毫升, 2.5 当量)。然后让反应混合物回温至 0° C 及在此温度下搅拌 2 小时。藉添加饱和和水性 NH₄Cl 使其骤冷。然后使用乙酸乙酯萃取反应混合物。使用盐水冲洗混合的有机相, 使其干燥(Na₂SO₄) 及蒸发。使用快速层析法以环己烷 / 乙酸乙酯(7/3) 洗脱而提供 274 毫克(1.017 毫摩尔, 40%)。LCMS (方法 E) 1.59 分钟, M+H 270. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.40-7.27 (m, 5H), 4.60-4.45 (m, 2H), 3.54 (dd, 2H), 3.37-3.20 (m, 2H), 3.17-2.85 (m, 5H), 1.22 (t, 3H)。

[0406] 步骤 C: (2-乙基-1,1-二氧基-1λ*6*-异噻唑烷-4-基)-甲醇

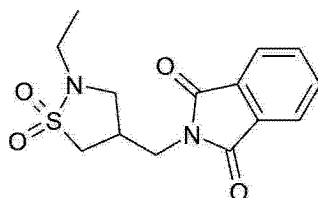
[0407]



[0408] 4-苄基氧基甲基-2-乙基-异噻唑烷 1,1-二氧化物(254 毫克) 及在甲醇中的 Pd/C (108 毫克, 0.1 当量) 的混合物被通入 H₂ 及使其在 H₂ 气氛中搅拌 24 小时。因 LCMS 显示反应完全, 让反应混合物经硅垫过滤(经 MeOH 润洗)。使滤液蒸发且得到预期的 162 毫克醇。其纯度足以使其以原样供下一步骤使用。LCMS (方法 E) 0.25 分钟, M+H 170. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 3.8-3.70 (m, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.20-3.01 (m, 4H), 2.94-2.78 (m, 1H), 1.24 (t, 3H)。

[0409] 步骤 D: 2-(2-乙基-1,1-二氧基-1λ*6*-异噻唑烷-4-基甲基)-异吲哚-1,3-二酮

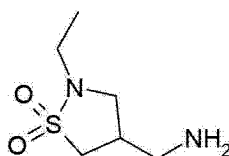
[0410]



[0411] 邻苯二甲酰亚胺(133 毫克,1 当量)在四氢呋喃(4.5 毫升)中的溶液于搅拌中被加入三苯基膦(237 毫克,1 当量)及 (2-乙基-1,1-二氧基-1 λ *6*-异噻唑烷-4-基)-甲醇(0.905 毫摩尔)。将此溶液冷却至 0° C 供滴加至二异丙基偶氮二羧酸酯(0.18 毫升,1 当量)。在室温下搅拌此反应混合物整个周末。然后被浓缩及在二乙醚中搅拌 5 小时。在真空中除去挥发物。使用快速层析法以环己烷/乙酸乙酯(7/3)洗脱而得到 261 毫克(0.85 毫摩尔,94%)。LCMS (方法 E)1.40 分钟,M+H 309。¹H-NMR (CDCl₃,400MHz):7.93-7.84 (m, 2H), 7.83-7.72 (m, 2H),3.89 (d d, 2H),3.41-3.23 (m, 2H),3.17-2.98 (m, 5H),1.22 (t, 3H)。

[0412] 步骤 E :C-(2-乙基-1,1-二氧基-1 λ *6*-异噻唑烷-4-基)-甲基胺

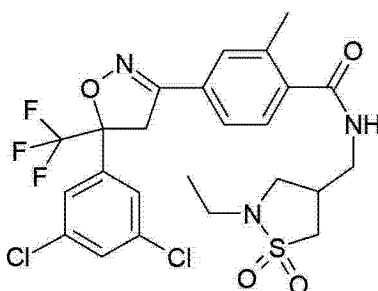
[0413]



[0414] 对 2-(2-乙基-1,1-二氧基-1 λ *6*-异噻唑烷-4-基甲基)-异吲哚-1,3-二酮(261 毫克,0.85 毫摩尔)于 EtOH (4 毫升)中的溶液加入胼单水合物(0.165 毫升,4 当量)。然后使反应混合物回流隔夜而形成白色胶。过滤反应混合物(以 EtOH 润洗数次)以及蒸发滤液而提供 81 毫克预期的被 10%2,3-二氢-酞嗪-1,4-二酮污染的胺。其直接供下一步骤使用。¹H-NMR (MeOD,400MHz):3.52-3.36 (m, 2H),3.20-2.97 (m, 4H),2.92-2.83 (m, 2H), 2.83-2.69 (m, 1H),1.26 (t, 3H)。

[0415] 步骤 F :4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噻唑-3-基]-N-(2-乙基-1,1-二氧基-1 λ *6*-异噻唑烷-4-基甲基)-2-甲基-苯甲酰胺

[0416]



[0417] 将草酰氯(0.027 毫升)加入 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噻唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(100 毫克)(根据 W0 2009/080250 而制备)于二氯甲烷(1.2 毫升)中的溶液。在添加二滴 N,N-二甲酰甲酰胺(“DMF”)之后,在环境温度下搅拌反应混合物 18 小时。使反应混合物浓缩而得到为黄色固体的酰基氯,其直接供下一步骤使用而未经另外纯化。

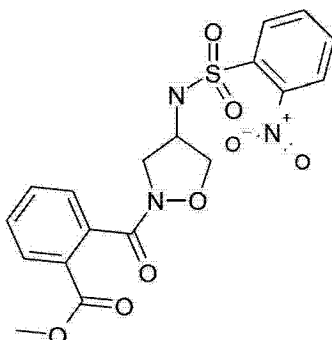
[0418] 对酰基氯于二氯甲烷中的溶液加入三乙胺(0.037 毫升),接着加入 (C-(2-乙基-1,1-二氧基-1 λ *6*-异噻唑烷-4-基)-甲基胺(45 毫克)。然后在室温下搅拌反应混

合物 24 小时。通过添加水使反应骤冷及使用乙酸乙酯萃取混合物。使用盐水冲洗经合并的有机层,经干燥(Na_2SO_4)及蒸发。使用逆相层析法进行纯化而提供 18 毫克为油的二种非对映异构体的混合物。LCMS (方法 D) 2.21 分钟, $\text{M}+\text{H}^+$ 578/580。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): 7.56-7.49 (m, 4H), 7.47-7.40 (m, 2H), 6.23-6.32 (m, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.74-3.53 (m, 3H), 3.46-3.27 (m, 2H), 3.17-3.00 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 1.23 (t, 3H)。

[0419] 实例 10: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-N-(2-乙基-异噁唑烷-4-基)-2-甲基-苯甲酰胺(化合物 A3)

[0420] 步骤 A: 2-[4-(2-硝基-苯磺酰基氨基)-异噁唑烷-2-羰基]-苯甲酸甲酯

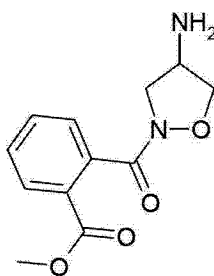
[0421]



[0422] 将三乙胺(0.11 毫升, 0.1 当量)加入 N-羟基邻苯二甲酰亚胺(1.13 克, 6.9 毫摩尔)及 2-溴甲基-1-(2-硝基-苯磺酰基)-氮丙啶(7.6 毫摩尔, 1.1 当量)(根据 *Or. Biomole. Chem.* 2008, 6, 1902-1904 而制备)于无水二噁烷(4.5 毫升)中的混合物。然后加热反应混合物至 50°C 整个周末。然后加入甲醇(2.5 毫升)及三乙胺(1.1 毫升, 1 当量)以及在 50°C 另外加热反应混合物 4 小时。然后在真空中除去挥发物。使用快速层析法以环己烷/乙酸乙酯洗脱(1/1 然后 3/7)而提供 2.46 克标题化合物(5.67 毫摩尔, 74%)。LCMS (方法 E) 1.55 分钟, $\text{M}+\text{H}^+$ 435。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): 8.21-8.11 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90-7.67 (m, 3H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.87-6.73 (m, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.22-3.95 (m, 5H), 3.93-3.75 (m, 2H)。

[0423] 步骤 B: 2-(4-氨基-异噁唑烷-2-羰基)-苯甲酸甲酯

[0424]

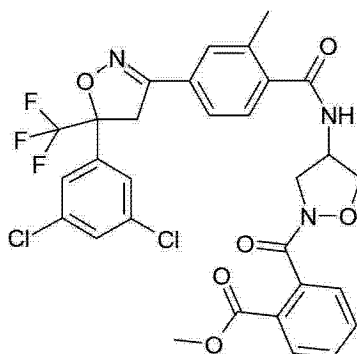


[0425] 在室温及氩气下使用 K_2CO_3 (95 毫克, 1.5 当量)处理 2-[4-(2-硝基-苯磺酰基氨基)-异噁唑烷-2-羰基]-苯甲酸甲酯(200 毫克, 0.46 毫摩尔)及 PhSH (0.035 毫升, 1.1 当量)于乙腈(2.3 毫升)中的溶液。反应混合物变成明亮黄色。使反应搅拌隔夜。当 TLC 显示起始材料完全消耗时,在真空下除去挥发物。使用快速管柱层析法以二氯甲烷:甲醇(9/1)洗脱而提供 85 毫克预期的胺(0.34 毫摩尔, 74%)。LCMS (方法 E) 0.55 及 1.41 分钟, $\text{M}+\text{H}^+$ 251。 ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): 7.95 (d, 1H), 7.63-7.52 (m, 1H), 7.51-7.36 (m, 2H),

4.17-3.92 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80-3.55 (m, 2H), 2.04-1.75 (m, 2H)。

[0426] 步骤 C: 2-(4-{4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酰基氨基}-异噁唑烷-2-羰基)-苯甲酸甲酯

[0427]

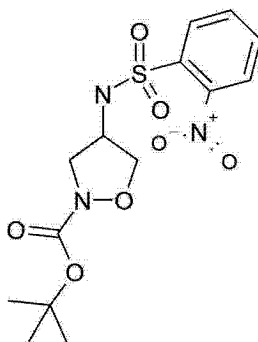


[0428] 将草酰氯(0.037 毫升)加入 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(135 毫克)(根据 WO 2009/080250 加以制备)于二氯甲烷(1.6 毫升)中的溶液。在添加二滴 N,N'-二甲酰甲酰胺(“DMF”)之后,在环境温度下搅拌反应混合物 18 小时。使反应混合物浓缩而得到为黄色固体的酰基氯,其供下一步骤使用而没有另外纯化。

[0429] 对酰基氯于二氯甲烷(3.2 毫升)中的溶液加入三乙胺(0.090 毫升),接着加入 2-(4-氨基-异噁唑烷-2-羰基)-苯甲酸甲酯(85 毫克)。然后在室温下搅拌反应混合物 24 小时。通过添加水使反应骤冷,使用乙酸乙酯萃取混合物。使用盐水冲洗经合并的有机层,使其干燥(Na_2SO_4)及蒸发。使用快速管柱层析法以环己烷/EtOAc(1/1)洗脱而提供 187 毫克预期的为非对映异构体的混合物(可分离的)的胺(0.29 毫摩尔,90%)。LCMS (方法 F) 2.11 及 2.15 分钟, $\text{M}-\text{H}^+$ 648/650。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.96 (d, 1H), 7.81-7.68 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.60-7.42 (m, 8H), 5.39-5.42 (m, 1H), 4.57-4.43 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。

[0430] 步骤 D: 4-(2-硝基-苯磺酰基氨基)-异噁唑烷-2-羧酸叔丁酯

[0431]



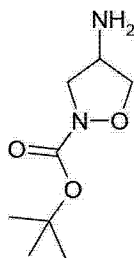
[0432] 将 2-[4-(2-硝基-苯磺酰基氨基)-异噁唑烷-2-羰基]-苯甲酸甲酯(2.67 克, 6.14 毫摩尔)悬浮于 20 毫升 2M 水性 HCl 中,使混合物回流 48 小时。然后使其过滤且用水冲洗固体。然后使滤液蒸发以及在真空中干燥。残留物经 i-PrOH 研制。过滤固体以及蒸发滤液。直接使用此滤液(177 毫克)而没有另外纯化。LCMS (方法 E) 0.87 及 0.95 分钟,

M+H274。

[0433] 上述残留物在 MeCN (30 毫升) 中的悬浮液经 Et₃N (3.62 毫升, 4.2 当量) 处理且反应混合物变成澄清。然后加入 Boc₂O (2.01 克, 1.5 当量) 且使反应混合物在氩气中在室温下搅拌 36 小时。通过添加水使其骤冷以及使用 EtOAc 萃取。使合并的有机萃取物干燥 (Na₂SO₄) 及蒸发。使用快速层析法以环己烷 / 乙酸乙酯 (6/4) 洗脱而提到 1.69 克 (4.52 毫摩尔, 74%)。LCMS (方法 D) 1.66 分钟, M+Na396。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.18-8.13 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 8.85-7.74 (m, 2H), 5.78 (d, 1H), 4.54-4.42 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.49 (dd, 1H), 1.49 (s, 9H)。

[0434] 步骤 E: 4-氨基-异噁唑烷-2-羧酸叔丁酯

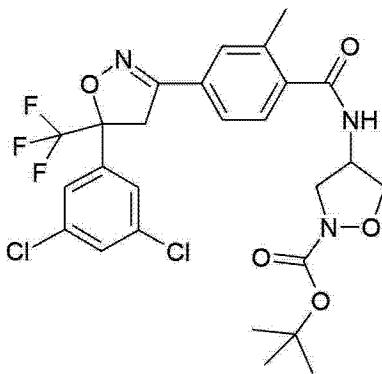
[0435]



[0436] 在室温及氩气下使用 K₂CO₃ (386 毫克, 1.5 当量) 处理 4-(2-硝基-苯磺酰基氨基)-异噁唑烷-2-羧酸叔丁酯 (694 毫克, 1.86 毫摩尔) 及 PhSH (0.142 毫升, 1.1 当量) 于 MeCN (10 毫升) 中的溶液。反应混合物变成明亮黄色。使反应搅拌隔夜。当 TLC 显示起始材料完全消耗, 在真空中除去挥发物。使用快速管柱层析法以二氯甲烷: 甲醇 (10/0 然后 9/1) 洗脱而提供 336 毫克标题胺 (1.8 毫摩尔, 96%)。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 4.03-3.92 (m, 3H), 3.89-3.76 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.37 (dd, 1H), 1.51 (s, 9H)。

[0437] 步骤 F: 4-{4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酰基氨基}-异噁唑烷-2-羧酸叔丁酯

[0438]



[0439] 将草酰氯 (0.20 毫升) 加入 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸 (749 毫克) (根据 W02009/080250 加以制备) 于二氯甲烷 (9 毫升) 中的溶液。在添加二滴 N,N-二甲酰甲酰胺 (“DMF”) 之后, 在环境温度下搅拌反应混合物 18 小时。使反应混合物浓缩而得到为黄色固体的酰基氯, 其供下一步骤使用而没有另外纯化。

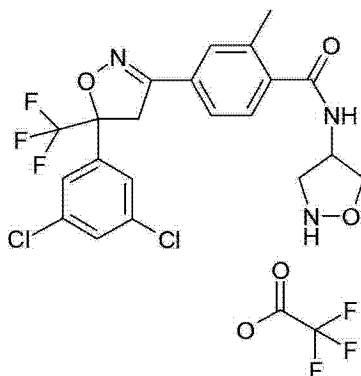
[0440] 对酰基氯于二氯甲烷 (18 毫升) 中的溶液加入三乙胺 (0.30 毫升), 接着添加 4-氨基-异噁唑烷-2-羧酸叔丁酯 (336 毫克)。然后在室温下搅拌反应混合物 24 小时。通过

添加水使反应骤冷,以及使用乙酸乙酯萃取混合物。使用盐水冲洗经合并的有机层,干燥(Na_2SO_4)及蒸发。使用快速管柱层析法以环己烷/EtOAc (1/1)洗脱而提供 197 毫克为非对映异构体的混合物的预期胺。

[0441] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 7.60–7.48 (m, 4H), 7.47–7.36 (m, 2H), 6.23–6.15 (m, 1H), 5.08–4.98 (m, 1H), 4.20–3.94 (m, 4H), 3.70 (d, 1H), 3.66–3.58 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

[0442] 步骤 G: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-N-异噁唑烷-4-基-2-甲基-苯甲酰胺三氟乙酸盐

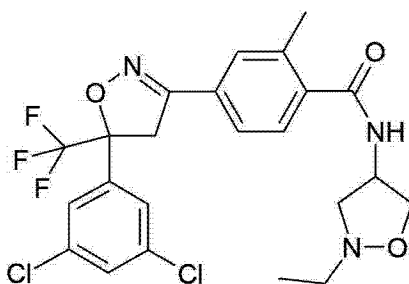
[0443]



[0444] 对 4-[4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酰基氨基]-异噁唑烷-2-羧酸叔丁酯(198 毫克, 0.34 毫摩尔)于二氯甲烷(1.7 毫升)中的溶液加入三氟乙酸(0.15 毫升, 5 当量)。反应混合物立即变为黑色。使用反应混合物搅拌 6 小时。然后在真空中除去挥发物。使用快速管柱层析法以乙酸乙酯/甲醇(10/0 至 9/1)洗脱而提供 92 毫克为非对映异构体混合物的预期化合物。LCMS (方法 E) 1.93 分钟, $\text{M}+\text{H}$ 488/490。

[0445] 步骤 H: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-N-(2-乙基-异噁唑烷-4-基)-2-甲基-苯甲酰胺

[0446]



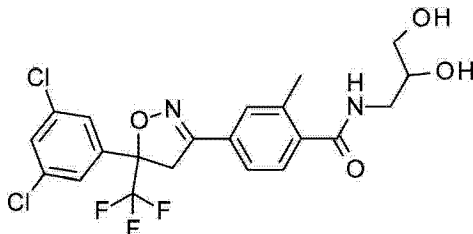
[0447] 将粗制 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-N-异噁唑烷-4-基-2-甲基-苯甲酰胺三氟乙酸盐(0.16 毫摩尔)溶于 MeOH (0.8 毫升)中。然后在 0°C 及氩气下加入乙醛(0.090 毫升, 10 当量)。在 0°C 搅拌 1 小时之后,加入 NaBH_3CN (20 毫克, 2 当量)。使反应混合物搅拌整个周末。然后使其蒸发。使用快速管柱层析法以乙酸乙酯/甲醇(10/0 至 9/1)洗脱而提供 7.5 毫克为非对映异构体混合物的预期化合物。LCMS (方法 E) 2.02 分钟, $\text{M}+\text{H}$ 516/518。 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD , 400MHz): 7.70–7.53 (m, 5H), 7.52–7.37 (m, 1H), 4.92–4.85 (m, 1H), 4.40–4.22 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.83–3.62 (m, 1H),

3. 29-2. 52 (m, 4H), 2. 43 (s, 3H), 1. 16 (t, 3H)。

[0448] 实例 11: 4-[5-(3, 5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4H-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-[(2-环氧(oxido)-1, 3, 2-二氧杂硫杂环戊烷-2-鎗-4-基)甲基]苯甲酰胺(化合物 F5)

[0449] 步骤 A: 4-[5-(3, 5-二氯-苯基)-5-甲基-4, 5-二氢-异噁唑-3-基]-N-(2, 3-二羟基-丙基)-2-甲基苯甲酰胺的制备

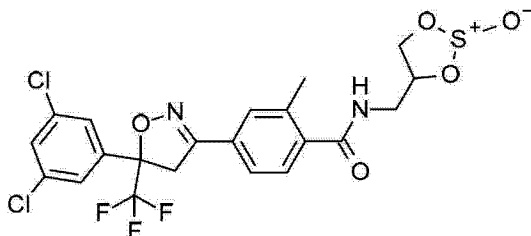
[0450]



[0451] 在 70° C 对 10% 硫酸(0. 1 毫升)及 4-[5-(3, 5-二氯-苯基)-5-甲基-4, 5-二氢-异噁唑-3-基]-N-(2, 2-二甲基-[1, 3]二氧杂戊环-4-基甲基)-2-甲基苯甲酰胺(1 克, 1. 9 毫摩尔)于甲醇(50 毫升)中的溶液搅拌 4 小时。蒸发溶剂且用乙酸乙酯(100 毫升)稀释粗制混合物, 用饱和碳酸氢钠水溶液予以冲洗(20 毫升 × 2)然后用水(50 毫升)冲洗。经合并的有机萃取物经硫酸钠干燥以及在真空下浓缩而得到为固体的标题化合物(0. 7 克)。M. p. 98-98° C。LCMS (方法 G)3. 65 分钟, MH⁺491。¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): 7. 37-7. 49 (m, 6H), 6. 59 (t, 1H), 4. 12 (d, 1H), 3. 88 (m, 1H), 3. 67 (d, 1H), 3. 60 (m, 4H), 2. 41 (s, 3H)。

[0452] 步骤 B: 4-[5-(3, 5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4H-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-[(2-环氧-1, 3, 2-二氧杂硫杂环戊烷-2-鎗-4-基)甲基]苯甲酰胺的制备

[0453]



[0454] 将 4-[5-(3, 5-二氯-苯基)-5-甲基-4, 5-二氢-异噁唑-3-基]-N-(2, 3-二羟基-丙基)-2-甲基苯甲酰胺(100 毫克, 0. 2 毫摩尔)于二氯甲烷(10 毫升)中的溶液冷却至 0° C, 使其经吡啶(0. 08 毫升, 1. 0 毫摩尔)及亚硫酸二氯(0. 03, 0. 4 毫摩尔)处理以及搅拌 6 小时。混合物经二氯甲烷(50 毫升)稀释, 经 2N 盐酸中和及经水(50 毫升)冲洗。分离有机层, 经硫酸钠干燥及浓缩而得到为非对映异构体混合物的标题化合物(65 毫克)。藉制备性 HPLC 纯化而得到非对映异构体 1 (28 毫克)及非对映异构体 2 (18 毫克);

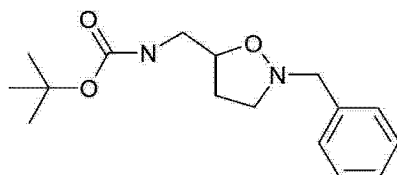
[0455] 非对映异构体 1: LCMS(方法 G)4. 07 分钟, MH⁺536。¹HNMR(CDCl₃, 400MHz): 7. 37-7. 50 (m, 6H), 6. 26 (m, 1H), 5. 16 (m, 1H), 4. 79 (m, 1H), 4. 32 (m, 1H), 4. 10 (m, 2H), 3. 71 (m, 2H), 2. 45 (s, 3H)。

[0456] 非对映异构体 2: LCMS(方法 G)4. 17 分钟, MH⁺536。¹HNMR(CDCl₃, 400MHz): 7. 47-7. 52 (m, 5H), 7. 42 (s, 1H), 6. 58 (m, 1H), 4. 88 (m, 1H), 4. 59 (m, 1H), 4. 47 (m, 1H), 4. 10 (m, 2H), 3. 75 (m, 2H), 2. 45 (s, 3H)。

[0457] 实例 12 :N-(2-苄基-异噁唑烷-5-基甲基)-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酰胺(化合物 F1)

[0458] 步骤 A : (2-苄基-异噁唑烷-5-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯

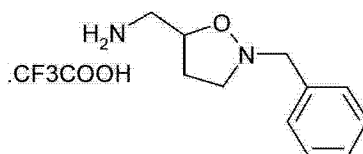
[0459]



[0460] 依据 Tetrahedron 55, 1999, 4685-4698 所述程序, 将 N-BOC-烯丙基胺(2 克)溶于甲苯 130 毫升)及乙醇(45 毫升)中, 然后加入苄基羟基胺盐酸盐(3.05 克), 聚甲醛(3.16 克)及三乙胺(1.93 克)。使反应混合物在室温下搅拌 24 小时, 然后在真空中蒸发溶剂。所得残留物经乙酸乙酯稀释以及滤除三乙胺的盐酸盐。在真空中浓缩滤液以及残留经管柱层析法纯化(乙酸乙酯/环己烷 1:1)而提供为无色油的标题化合物(4.37 克)。LCMS (方法 F) 1.53 分钟, M+H 293。

[0461] 步骤 B : C-(2-苄基-异噁唑啉-5-基)-甲基胺

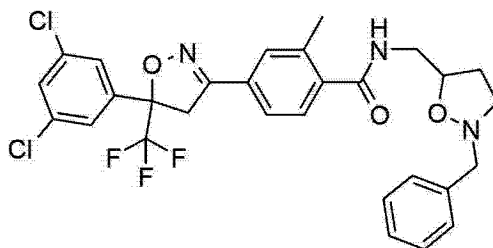
[0462]



[0463] 用三氟乙酸(1.95 克)处理 (2-苄基-异噁唑啉-5-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯(步骤 A, 0.5 克)于二氯甲烷(10 毫升)中的溶液。在室温下搅拌溶液 4 小时, 然后在真空中浓缩而提供粗制标题产物, 其直接供下一步骤使用。LCMS (方法 F) 0.20 分钟, M+H 194。

[0464] 步骤 C : N-(2-苄基-异噁唑烷-5-基甲基)-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酰胺

[0465]



[0466] 在氮气气氛中, 对 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(1.75 克)(根据 W02009/080250 加以制备)于乙腈(35 毫升)及三乙胺(2.04 毫升)的溶液中于搅拌下加 TBTU (1.61 克)、AZA. HOBt (0.68 克)及 C-(2-苄基-异噁唑啉-5-基)-甲基胺(步骤 B, 1.61 克)。在室温下搅拌所得溶液 4 小时, 然后藉添加饱和氯化铵水溶液使其骤冷。然后使用乙酸乙酯萃取混合物, 经硫酸钠干燥, 过滤, 然后在真空中浓缩。残留物经管柱层析法纯化(乙酸乙酯/环己烷 1:1)而提供为白色固体的标题化合物(60 毫克, 非对映异构体混合物)。LCMS (方法 F) 2.20 分钟, M+H 636/638。

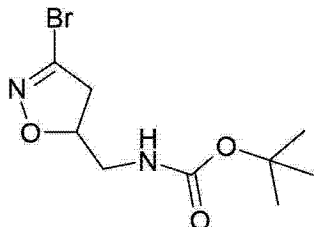
[0467] 依照类似实例 12 所述方法制备以下化合物 :N-(2-甲基-异噁唑烷-5-基甲基)-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲

酰胺(化合物 F2)。

[0468] 实例 13 : 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-[3-氧基-2-乙基-异噁唑烷-5-基甲基]-苯甲酰胺(化合物 F3)

[0469] 步骤 A : (3-溴-4,5-二氢-异噁唑-5-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯

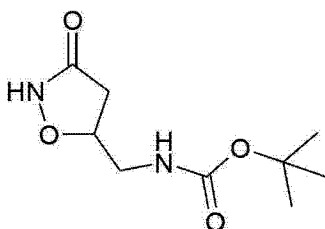
[0470]



[0471] 依照 Tetrahedron 46, 1990, 1975-1986 所述程序, 将 N-BOC-烯丙基胺(1.8 克)溶于乙酸乙酯中, 以及使用碳酸氢钠(4.38 克)及二溴甲醛肟(2.55 克)予以处理。在室温下搅拌反应混合物 4 小时, 然后倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机层经硫酸钠干燥且在真空下除去溶剂。如此得到为无色油的标题粗制产物(3.16 克)。LCMS (方法 F) 1.48 分钟, M+H 179/181 (M-BOC)。

[0472] 步骤 B : (3-氧基-异噁唑烷-5-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯

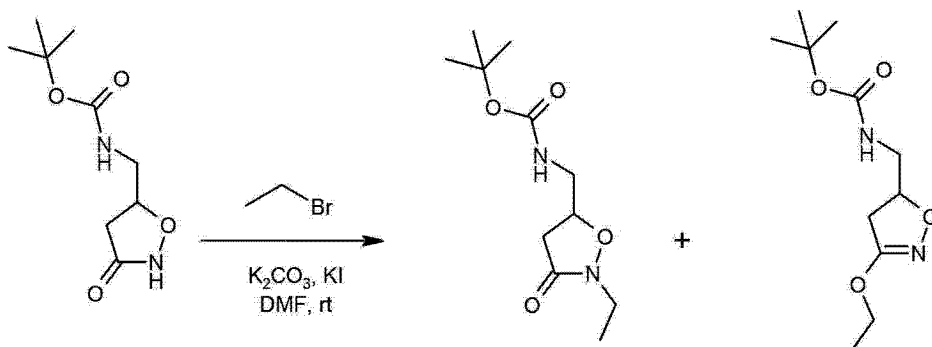
[0473]



[0474] 依据 Tetrahedron 46, 1990, 1975-1986 所述程序, 将步骤 A 所得到粗制产物(1.5 克)溶于 THF 以及在四丁基硫酸铵(0.54 克)存在下用 1N 水性氢氧化钠(150 毫升)处理。在室温下搅拌 24 小时之后, 再度加入水性氢氧化钠(1N, 50 毫升)以及在 60° C 另外搅拌反应混合物 48 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 用二乙醚萃取以及藉添加 2N HCL 将水层的 pH 调整至 1。然后用乙酸乙酯萃取水层, 合并有机层, 经硫酸钠干燥以及在真空下除去溶剂。经管柱层析法(乙酸乙酯/环己烷 1:1)提供为白色固体的标题产物(220 毫克)。LCMS (方法 F) 1.06 分钟, M+H 217。¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): 4.90 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 1.50 (s, 9H)。

[0475] 步骤 C : (2-乙基-3-氧基-异噁唑烷-5-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯

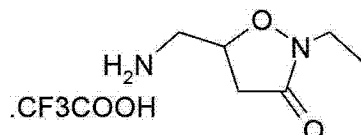
[0476]



[0477] 如实例 4 步骤 A 所述,用溴乙烷将步骤 B 所得产物(0.1 克)烷基化而提供 O-烷基化产物(18 毫克),¹HNMR (CDCl₃,400MHz):4.90 (m, 1H),4.70 (m, 1H),4.2 (q, 2H),3.35 (m, 2H),3.00 (dd, 1H),2.75 (d d, 1H),1.50 (s, 9H),1.35 (t, 3H);及标题 N-烷基化产物(63 毫克)。¹HNMR (CDCl₃,400MHz):4.85 (m, 1H),4.55 (m, 1H),3.60 (m, 2H),3.40 (m, 2H),2.80 (dd, 1H),2.60 (dd, 1H),1.50 (s, 9H),1.20 (t, 3H)。

[0478] 步骤 D:5-氨基甲基-2-乙基-异噁唑啉-3-酮

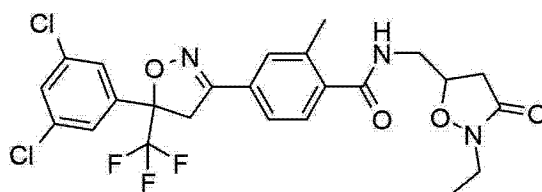
[0479]



[0480] 步骤 C 中所得到的产物在二氯甲烷(2 毫升)中的溶液经三氟乙酸(0.15 克)处理。在室温下搅拌此溶液 4 小时,然后在真空下浓缩而提供粗制标题产物,其是直接供下一步骤使用。LCMS (方法 F) 0.18 分钟, M+H 145。

[0481] 步骤 E:4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-[3-氧基-2-乙基-异噁唑啉-5-基甲基]-苯甲酰胺

[0482]



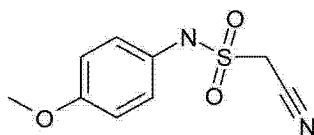
[0483] 如实例 12 步骤 C 所述,使 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(0.3 克)(根据 W02009/080250 加以制备)与步骤 D 所得胺(0.12 克)进行偶合而提供为浅褐色固体的标题产物(62 毫克,非对映异构体混合物)。LCMS (方法 F) 2.02 分钟, M+H 542/544。

[0484] 依据类似实例 13 所述方法制备以下化合物:4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-[3-氧基-2-(1,1,1-三氟乙基)-异噁唑烷-5-基甲基]-苯甲酰胺(化合物 F4)。

[0485] 实例 14:4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-N-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二氧基-1λ*6*-异噁唑烷-5-基甲基]-2-甲基-苯甲酰胺(化合物 F6)

[0486] 步骤 A:2-氨基-乙烷磺酸(4-甲氧基-苯基)-酰胺

[0487]

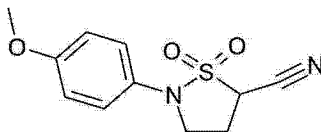


[0488] 在 15° C 及氩气下,向对茴香胺(1.95 克)于乙腈(25 毫升)中的溶液加入吡啶(1.25 克),然后加入氰基甲烷磺酰基氯(2 克),以及在室温下搅拌反应混合物 1 小时。将反应混合物倒入 50 毫升水中,以及藉添加 1N 水性氢氧化钠调整 pH 为碱性。用乙酸乙酯萃取水层,经混合的有机层经硫酸钠干燥,然后在真空中浓缩。使用管柱层析法(乙酸乙酯/环

己烷 1:1) 提供为橙色固体的标题产物(590 毫克)。¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): 7.30 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.70 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

[0489] 步骤 B: 2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二氧基-1λ⁶-异噻唑啉-5-甲腈

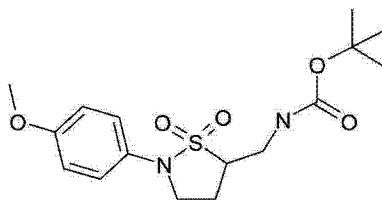
[0490]



[0491] 对得自于步骤 A 的化合物(0.59 克)于二甲酰甲酰胺(40 毫升)中的溶液加入碳酸钾(1.1 克)。然后,在 55° C 添加 1,2-二溴乙烷(0.59 克)于二甲酰甲酰胺(25 毫升)中的溶液。然后在 55° C 搅拌反应混合物 2 小时,冷却至室温,倒入 15 毫升水中,以及加入水性 2N 盐酸氢至酸性 pH。然后用二氯甲烷萃取水层,用 2% 水性盐酸冲洗经合并的有机层二次,经硫酸钠干燥及在真空下浓缩。使用管柱层析法(乙酸乙酯/环己烷 7:3)提供为浅褐色固体的标题产物(310 毫克)。¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): 7.30 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 4.25 (m, 1H), (m, 1H), 3.70-3.90 (m, 5H), 2.95 (m, 1H), 2.80 (m, 1H)。

[0492] 步骤 C: [2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二氧基-1λ⁶-异噻唑啉-5-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯

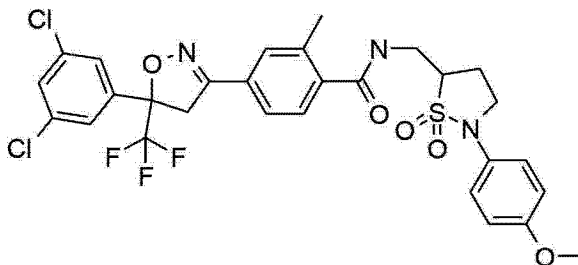
[0493]



[0494] 在 0° C 对步骤 B 中所得产物(500 毫克)在甲醇(15 毫升)中的溶液加入二叔丁基二碳酸酯(807 毫克)及氯化镍(II)六水合物(90 毫克)。滴加硼氢化钠(490 毫克)。在室温下搅拌反应混合物 24 小时。添加二乙基三胺(190 毫克),在室温下搅拌反应混合物 30 分钟,然后在真空下除去溶剂。紫色固体残留物被稀释于乙酸乙酯中,然后以水性饱和碳酸氢盐冲洗。用乙酸乙酯萃取水层,经合并的有机层经硫酸钠干燥以及在真空中浓缩。使用 Combi Flash200 进行纯化而提供为不纯棕色油的标题产物(80 毫克),其供下一道步骤直接使用。

[0495] 步骤 D: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噻唑-3-基]-N-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二氧基-1λ⁶-异噻唑啉-5-基甲基]-2-甲基-苯甲酰胺

[0496]



[0497] 如实例 4, 步骤 B 及 C 中所述, 步骤 C 中所得化合物(94 毫克)经 4-[5-(3,5-二

氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噻唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(0.125克)(根据 WO 2009/080250 加以制备)脱保护及偶合而提供为棕色固体的标题化合物(65毫克)。LCMS (方法 F) 2.02 分钟, M-H 654/655。

[0498] 依照类似实例 14 所述方法制备以下化合物:4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噻唑-3-基]-N-[2-(2,2,2-三氟乙基)-1,1-二氧基-1 λ *6*-异噻唑烷-5-基甲基]-2-甲基-苯甲酰胺(化合物 F7)。

[0499] 实例 15:4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噻唑-3-基]-2-甲基-N-(2-乙基-3-氧基-异噻唑烷-4-基)-苯甲酰胺的对映异构纯的异构体的制备

[0500] 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噻唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(如 WO2009/080250 所述加以制备)是经由手性相制备性 HPLC(管柱:CHIRALPAK® AD-H5 μ m;流动相:80/20 二氧化碳/乙醇+1%二乙胺;流速:120 毫升/分钟;检测:270nm;温度:25°C;出口压力:150 巴)加以分离而提供 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(S)-三氟甲基-4,5-二氢-异噻唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(α_D +51.43°)及 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(R)-三氟甲基-4,5-二氢-异噻唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(α_D -51.90°)。

[0501] 使用实例 12 步骤 C 所述程序使 (R)-4-氨基-2-乙基-异噻唑啉-3-酮及 (S)-4-氨基-2-乙基-异噻唑啉-3-酮进行酰胺偶合而提供为 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噻唑-3-基]-2-甲基-N-(2-乙基-3-氧基-异噻唑烷-4-基)-苯甲酰胺的 4 个异构体:

[0502] 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(S)-三氟甲基-4,5-二氢-异噻唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-氧基-异噻唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 G1)手性 HPLC (方法 H) RT21.30 分钟,纯度 97%。

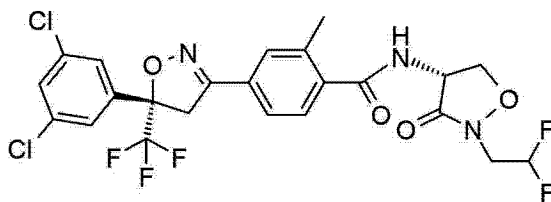
[0503] 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(R)-三氟甲基-4,5-二氢-异噻唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-氧基-异噻唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 G 2):手性 HPLC (方法 H) RT 19.79,纯度 82%。

[0504] 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(S)-三氟甲基-4,5-二氢-异噻唑-3-基]-2-甲基-N-((S)-2-乙基-3-氧基-异噻唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 G3):手性 HPLC (方法 H) RT21.11,纯度 91%。

[0505] 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(R)-三氟甲基-4,5-二氢-异噻唑-3-基]-2-甲基-N-((S)-2-乙基-3-氧基-异噻唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 G 4):手性 HPLC (方法 H) RT 17.07,纯度 95%。

[0506] 实例 16:4-[(S)-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噻唑-3-基]-N-[(R)-2-(2,2-二氟-乙基)-3-氧基-异噻唑烷-4-基]-2-甲基-苯甲酰胺(化合物 G6)

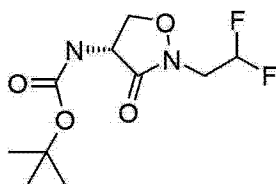
[0507]



[0508] 步骤 A: [(R)-2-(2,2-二氟-乙基)-3-氧基-异噻唑烷-4-基]-氨基甲酸叔丁

酯

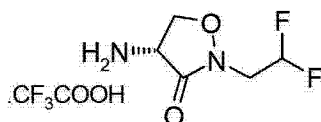
[0509]



[0510] 如实例 4 步骤 A 所述, (3-氧基-异噁唑烷-4-基)-氨基甲酸叔丁酯(0.30 克)是经 2,2-二氟乙基三氟甲烷磺酸酯(0.35 克)烷基化而提供为白色固体的标题产物(138 毫克);¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 6.05 (tt, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.35 (dt, 2H), 4.20 (dd, 1H), 1.50 (s, 9H); 伴随着 O-烷基化产物(179 毫克):¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 5.95 (tt, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.80-4.10 (m, 3H), 1.50 (s, 9H)。

[0511] 步骤 B: (R)-4-氨基-2-(2,2-二氟乙基)-异噁唑啉-3-酮

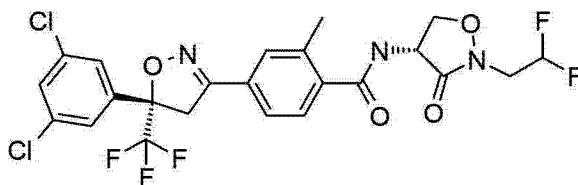
[0512]



[0513] 如实例 4 步骤 B 所述除去 BOC 保护基而提供 (R)-4-氨基-2-(2,2-二氟乙基)-异噁唑啉-3-酮(三氟乙酸盐), 其直接供下一步骤使用。

[0514] 步骤 C: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(S)-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺

[0515]



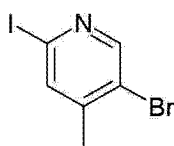
[0516] 根据实例 12 步骤 C 所述, 使用 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(S)-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(0.27 克, 根据实例 15 加以制备) 进行酰胺偶合。得到为白色固体的标题化合物(158 毫克)。M.p. 77-78° C; LCMS (方法 F) 2.09 分钟, M+H 564/566。

[0517] 根据类似实例 16 所述方法制备以下化合物: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(S)-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺(化合物 G5)。

[0518] 实例 17: 6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-4-甲基-N-[(R)-3-氧基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-异噁唑烷-4-基]-烟酰胺(化合物 C6)

[0519] 步骤 A: 5-溴-2-碘-4-甲基-吡啶

[0520]

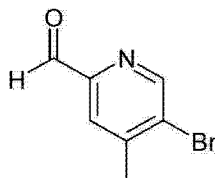


[0521] 在室温及氩气下对 2,5-二溴-4-甲基吡啶(2 克)于乙腈(40 毫升)中的溶液加入

碘化钠(4.8 克),然后加入乙酰氯(0.94 克)。在室温下搅拌 3 小时之后,滤除形成的白色固体,用碳酸氢钠饱和水溶液中中和滤液。有机相经硫酸钠干燥以及在真空中浓缩。残留物经管柱层析法纯化(乙酸乙酯/环己烷)而提供为棕色固体的标题产物(2.04 克)。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 2.30 (s, 3H),

[0522] 步骤 B: 5-溴-4-甲基-吡啶-2-甲醛

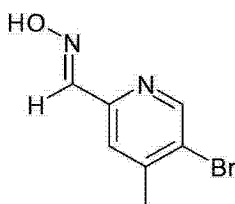
[0523]



[0524] 在经烘箱干燥的烧瓶中将得自于步骤 A 的化合物(4.67 克)溶于四氢呋喃(22 毫升)。将溶液冷却至 -15° C,然后以保持内部温度在 -15° C 至 -10° C 之间的速率滴加异丙基溴化镁(17.2 毫升, 15% 溶液于 THF 中)。在此温度搅拌反应物 1 小时,然后以保持内部温度低于 0° C 的速率加入无水二甲酰甲酰胺(1.8 毫升)。在此温度搅拌反应物 1 小时,然后倒入水中以及用二乙醚萃取。有机层经硫酸钠干燥及在真空中浓缩。直接使用粗制标题醛产物(2.4 克,棕色固体)供下一步骤使用。

[0525] 步骤 C: 5-溴-4-甲基-吡啶-2-肟

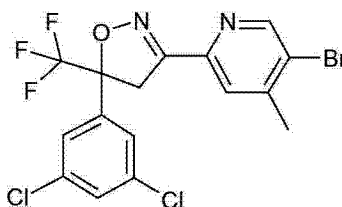
[0526]



[0527] 对得自于步骤 B 的化合物(3.1 克)在 EtOH (47.5 毫升)及水(23 毫升)中的溶液加入羟基胺盐酸盐(1.4 克)及乙酸钠(1.9 克)。在室温下搅拌反应物 15 分钟。滤除白色固体以及在真空中使溶液浓缩而提供粗制标题产物(2.2 克,白色固体),其直接供下一步骤使用。LCMS (方法 F) 2.09 分钟, M+H 564/566。

[0528] 步骤 D: 5-溴-2-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-4-甲基-吡啶

[0529]

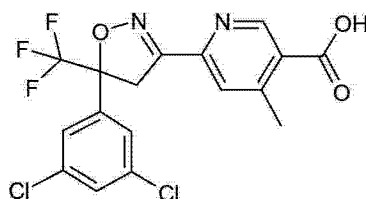


[0530] 在室温及氩气下,对得自于步骤 C 的化合物(2.2 克)于二甲酰甲酰胺(24 毫升)中的溶液分三次加入 N-氯琥珀酰亚胺(1.4 克)。让反应混合物在室温下搅拌隔夜,加入 1,3-二氯-5-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯(2.7 克,根据 W02009/080250 所述加以制备)于 DMF (6 毫升)中的溶液,接着加入三乙胺(1.43 毫升)于 DMF (14 毫升)中的溶液。然后将在室温下搅拌 1 小时的反应物倒入冰水中。过滤白色固体沉淀,以水冲洗以及在真空中干燥而得到标题产物(4.1 克)。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.60 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50

(s, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 2.45 (s, 3H),

[0531] 步骤E: 6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-4-甲基-烟酸

[0532]



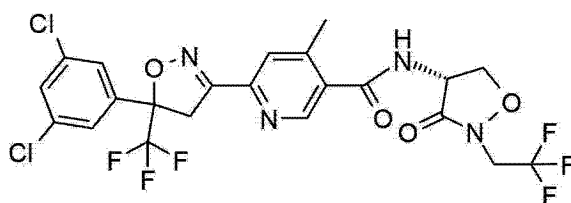
[0533] 在 300 毫升烧瓶中加入正-丁醇(90 毫升)、乙酸钡(38 毫克)及正-丁基-二金刚烷基膦(184 毫克)。然后,加入四亚甲基二胺(1.93 毫升)以及 5-溴-2-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-4-甲基-吡啶(7.5 克,如步骤D所述制备)。

[0534] 反应是在室温、15 巴一氧化碳之下进行 20 分钟。然后使反应混合物于甲苯中稀释,以及使悬浮液在 Celite 上过滤及用甲苯冲洗。在减压下除去溶剂而得到红色油。残留物藉管柱层析法纯化(乙酸乙酯,环己烷)而得到为液体的标题产物的丁酯(3.45 克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 9.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.25 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.80 (q, 2H), 1.50 (q, 2H), 1.00 (t, 3H)。将此酯溶于四氢呋喃(8 毫升),以及滴加于甲醇(8 毫升)及水(16 毫升)中的氢氧化钠(0.58 克)。在室温下搅拌反应混合物 3 小时,以乙酸乙酯稀释以及用 1N 盐酸酸化。用乙酸乙酯萃取水层以及使合并的有机层经硫酸钠干燥,然后在真空中浓缩。残留物于庚烷中经研制以及经过滤而得到为浅褐色固体的标题产物(2 克)。LCMS (方法 F) 2.22 分钟, $\text{M}+\text{H}$ 419/421。

[0535] 步骤F: 6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-4-甲基-N-[(R)-3-氧基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-异噁唑烷-4-基]-烟酰胺

[0536]



[0537] 标题化合物是得自于偶合步骤E所得羧酸(0.15 克)与(R)-4-氨基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-异噁唑啉-3-酮(0.10 克,如用于制备化合物 B 5 的实例 3 所述加以制得),如实例 12 步骤 C 所述。所得标题产物为白色固体(48 毫克)。M. p. 53° C-55° C。LCMS (方法 F) 2.13 分钟, $\text{M}+\text{H}$ 583/585。

[0538] 依照类似于实例 17 所述方法制备以下化合物: 6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-4-甲基-N-[(R)-3-氧基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-异噁唑烷-4-基]-烟酰胺(化合物 C7)。

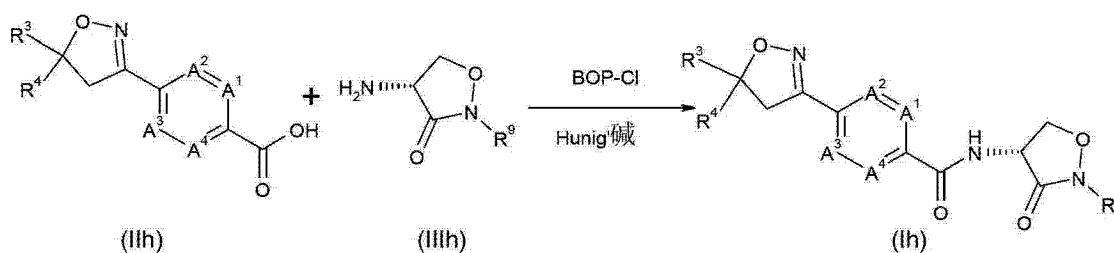
[0539] 类似地,当进行该反应以获得 2-甲基-N-[(R)-3-氧代-2-(2,2,2-三氟-乙基)-异噁唑烷-4-基]-4-[5-(3,4,5-三氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-苯甲酰胺(化合物 C8)时,有可能在利用柱层析纯化之后通过沉淀分开这两种非对映异构体。因此将柱层析后获得的该产物与乙醚一起搅拌并且固体从该溶液中析出。利用手性 HPLC (方法 K) 分析该固体(富含一个非对映体): 8.90 分钟(91.02%), 11.97 分钟

(08.98%)。利用手性 HPLC(方法 K)分析该滤液(富含另一个非对映体):8.66 分钟(17.50%), 11.02 分钟(69.38%)。

[0540] 类似地,当进行该反应以获得 4-[5-(3,5-二氯-4-氟-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-[(R)-3-氧代-2-(2,2,2-三氟-苯基)-异噁唑烷-4-基]-苯甲酰胺(化合物 C9)时,有可能在利用柱层析纯化之后通过沉淀分开这两个非对映异构体。将该残余物与乙醚一起搅拌并且固体从该溶液中析出。利用手性 HPLC(方法 K)分析该固体(富含一个非对映体):8.31 分钟(87.79%)。利用手性 HPLC(方法 K)分析该滤液(富含另一个非对映体):8.28 分钟(18.15%),10.75 分钟(81.85%)。<0>

[0541] 实例 18:以并行方式制备本发明化合物的通用方法

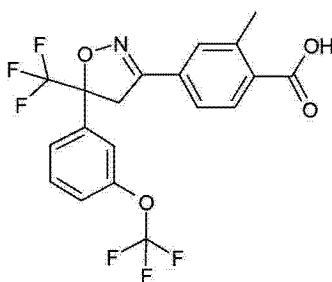
[0542]



[0543] 连续对式 (IIh) 苯甲酸(20 微摩尔)于 N,N-二甲基乙酰胺(“DMA”)(0.4 毫升)中的溶液加入式 (IIIh) 胺(26 微摩尔)于 N,N-二甲基乙酰胺(“DMA”)(0.4 毫升)中的溶液,二异丙乙胺(Hunig's 碱)(0.03 毫升)以及双(2-氧基-3-噁唑烷基)膦酰氯(“BOP-Cl”)(10.2 毫克)于 N,N-二甲基乙酰胺(“DMA”)(0.2 毫升)中的溶液。在 90°C 搅拌反应混合物 16 小时。使反应混合物浓缩以及将粗制混合物再溶于乙腈/N,N-二甲基乙酰胺(4:1)(0.8 毫升)以及藉 HPLC 纯化。此方法被用于并行方式制备多种化合物(表 H 的化合物编号 H1 至 H26)。用于制备表 H 化合物的起始羧酸是得自如实例 19 至 31 所述的。

[0544] 实例 19:2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-苯甲酸

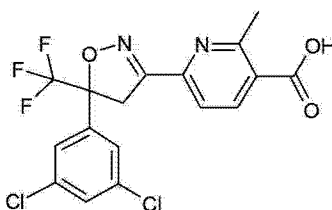
[0545]



[0546] 此化合物是依照类似实例 24 所述途径加以制备。

[0547] 实例 20:6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-烟酸

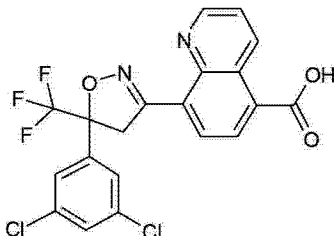
[0548]



[0549] 此化合物是依照类似实例 17 步骤 A-E 所述途径自 2, 5- 二溴 -6- 甲基 - 吡啶加以制备。

[0550] 实例 21 :8-[5-(3, 5- 二氯 - 苯基)-5- 三氟甲基 -4, 5- 二氢 - 异噁唑 -3- 基]- 喹啉 -5- 羧酸

[0551]

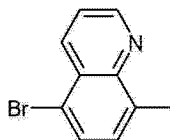


[0552] 此标题产物是使用与实例 17 步骤 C-E 所述相同合成途径自 5- 溴 - 喹啉 -8- 甲醛加以制备。

[0553] 5- 溴 - 喹啉 -8- 甲醛是制备如下：

[0554] 步骤 A :5- 溴 -8- 甲基 - 喹啉

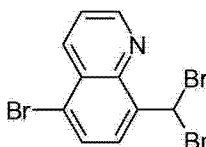
[0555]



[0556] 5- 溴 -2- 甲基苯胺 (7.44 克)、甘油 (7.4 克)、硝基苯 (4.9 克) 于 75% 硫酸 (20 毫升) 中的溶液在 150° C 被加热 3 小时。将溶液冷却至 0° C, 然后小心地用水性氢氧化钠中和。反应混合物变为黑色胶以及, 经水稀释及用乙酸乙酯萃取三次。经合并的有机层被饱和盐水冲洗, 然后用硫酸钠干燥, 以及在真空中除去溶剂。粗制产物经管柱层析法纯化 (二氯甲烷) 而提供为固体的标题化合物 (6 克)。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 8.91 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 2.72 (s, 3H)。

[0557] 步骤 B :5- 溴 -8- 二溴甲基 - 喹啉

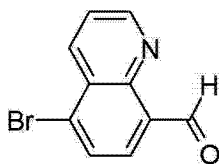
[0558]



[0559] 进行自由基二溴化, 使用标准方法于二苯甲酰基过氧化物 (245 毫克) 存在下, 得自于步骤 A 的化合物 (4.4 克) 在四氯甲烷 (200 毫升) 中的 N- 溴 - 琥珀酰亚胺 (8.9 克) 回流 12 小时。在反应终了, 滤除琥珀酰亚胺, 在真空下除去溶剂, 以及粗制产物直接供下一步骤使用。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 8.90 (m, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.45 (m, 1H)。

[0560] 步骤 C :5- 溴 - 喹啉 -8- 甲醛

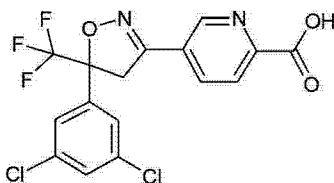
[0561]



[0562] 使用步骤B所述方法所得二溴化合物(9克)的水解是在黑暗室温下于硝酸银(9.7克)存在下于丙酮(138毫升)及水(23毫升)中进行5小时。经由Celite垫滤除银盐。滤液经乙酸乙酯(150毫升)稀释,转移至分液漏斗,然后用饱和水性碳酸氢钠(100毫升)、水(3x50毫升)及盐水(50毫升)顺序冲洗。有机层经硫酸钠干燥,过滤以及在减压下蒸发而提供为黄色油的标题产物(4.70克)。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 11.4 (s, 1H, CHO) 9.05 (m, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.60 (m, 1H)

[0563] 实例 22 :4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-吡啶-2-羧酸

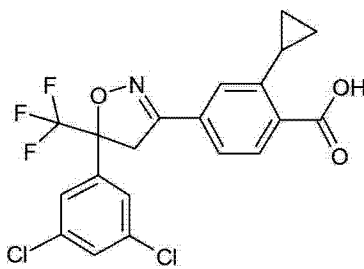
[0564]



[0565] 此化合物是使用 WO 2009/080250 所述标准合成自 5-甲酰基-吡啶-2-羧酸甲酯加以制备。5-甲酰基-吡啶-2-羧酸甲酯是使用 Angewandte Chemie, International Edition(2006), 45 (1), 154-158 所述条件通过 5-溴-吡啶-2-羧酸甲酯的还原甲酰化加以合成。

[0566] 实例 23 :2-环丙基-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-苯甲酸

[0567]



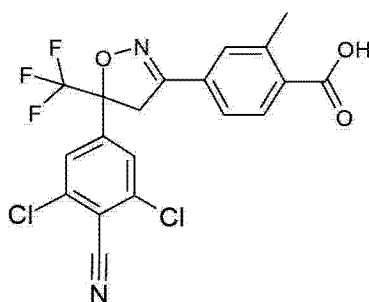
[0568] 此酸是制备自 2-溴-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-苯甲酸甲酯(实例 27),如下所述:

[0569] 依序将环丙基硼酸(0.67克)的溶液、2-溴-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-苯甲酸甲酯(3克)及双(三苯基膦)氯化钯(II)(210毫克)加入除气甲苯(38毫升)中。在室温下搅拌反应混合物30分钟,然后加入除气的2N磷酸钾水溶液以及将所得混合物在110°C加热隔夜。使反应混合物经由Hyflo过滤以及使所得溶液在真空下浓缩而得到黄色油,其被倒入乙酸乙酯中。用水冲洗有机相,经硫酸钠干燥以及在真空中蒸发溶剂。产物直接用于皂化步骤,如实例17步骤E所述,提供为黄色油的标题酸化合物(2.5克)。LCMS(方法F)2.15分钟,M-H 442/444。

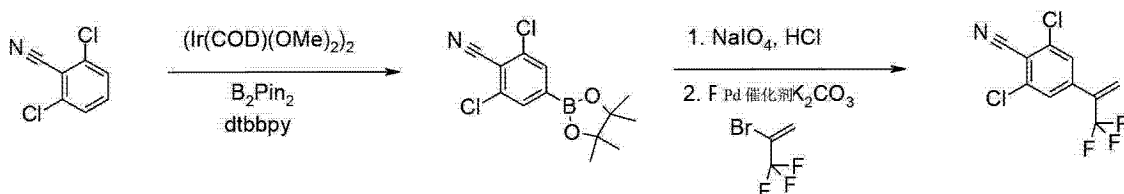
[0570] 实例 24 :2-甲基-4-[5-(4-氰基-3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异

咪唑-3-基]-苯甲酸

[0571]

[0572] 步骤 A-C :2, 6-二氯-4-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯甲腈的制备

[0573]

[0574] 步骤 A

[0575] 在氩气下将双(1,5-环辛二烯)二甲氧基二铱(35 毫克)于己烷(10 毫升)中的溶液加入 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶(110 毫克)。对此暗棕色悬浮液加入频哪醇二硼烷(pinacol diborane)(2.23 克)以及使溶液在室温搅拌 5 分钟。对此溶液加入 2,6-二氯-苯甲腈(1 克)以及在 50° C 加热此混合物 22 小时。然后使溶液于 Celite 垫上过滤以及浓缩滤液。然后使残留物溶于乙酸乙酯以及用饱和氯化铵萃取。用水冲洗有机层,经硫酸钠干燥及浓缩。残留物直接供下一道反应使用。

[0576] 步骤 B

[0577] 对粗制 2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯甲腈(2.32 克)于 THF/H₂O 4:1 混合物(63 毫升)中的溶液加入过碘酸钠(5.01 克)。搅拌溶液 30 分钟。在室温下将水性盐酸(1N,5.5 毫升)加入悬浮液中。在室温另外搅拌液 6 小时,然后加入水及二乙醚以及分离各相。用水冲洗有机层,经硫酸钠干燥及浓缩。残留物直接供下一道反应使用。

[0578] 步骤 C

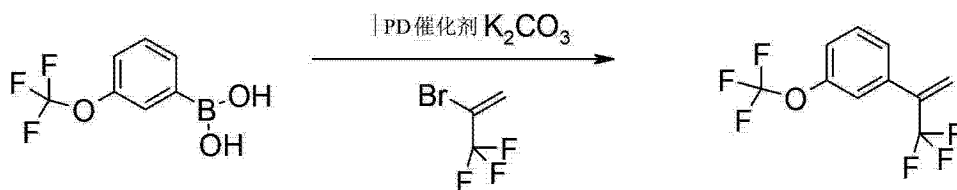
[0579] 对粗制 2,6-二氯-4-(硼酸)-苯甲腈(1.2 克)于 THF/H₂O 2:1 混合物(27 毫升)中的溶液加入 2-溴-3,3,3-三氟-丙烯(1.2 毫升),碳酸钾(1.54 克)以及然后 1,3-双(2,6-二异丙基苯基)-咪唑-2-亚基(1,4-萘醌)钯(438 毫克)。在 60° C 搅拌反应混合物 3 小时。让溶液冷却至室温以及然后在 Celite 垫上过滤。在真空中浓缩滤液以及用二乙醚将残留物溶解,用水萃取,经硫酸镁干燥及浓缩。残留物于硅胶上经层析法纯化而得到 2,6-二氯-4-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯甲腈(1.37 克)。¹⁹F-NMR (CDCl₃,75MHz):-64.65ppm。

[0580] 以类似方式,制得 1-氯-3-三氟甲基-5-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯。¹⁹F-NMR (CDCl₃,75MHz):-63.00 及 -65.04ppm。

[0581] 以类似方式,制得 1-溴-3-氯-5-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯。¹⁹F-NMR (CDCl₃,75MHz):-64.95ppm。

[0582] 步骤 D :1-三氟甲氧基-3-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯的制备

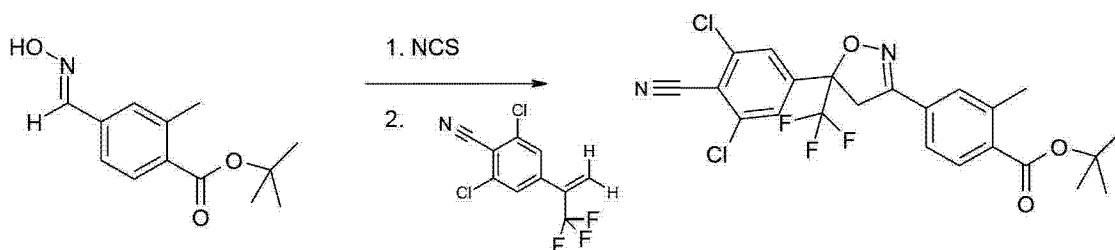
[0583]



[0584] 对 3-三氟甲氧基-苯硼酸(2.5 克)于 THF/H₂O 的 2:1 混合物(36 毫升)中的溶液加入 2-溴-3,3,3-三氟-丙烯(3.1 毫升),碳酸钾(3.35 克),然后双(三苯基膦)二氯化钯(II)(169 毫克)。在 60° C 搅拌反应混合物 7 小时。让溶液冷却至室温,然后于 Celite 垫上过滤。在真空浓缩滤液以及用乙酸乙酯溶解残留物,用水萃取,经硫酸镁干燥及浓缩。残留物于硅胶上经层析法纯化而得到 1-三氟甲氧基-3-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯(1.23 克)。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75MHz): -57.87ppm 及 -64.94ppm。

[0585] 步骤 E: 4-[5-(3,5-二氯-4-氰基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯的制备

[0586]



[0587] 对 4-(羟基亚氨基-甲基)-2-甲基-苯甲酸叔丁酯(1.47 克)于 N,N-二甲酰甲酰胺(13 毫升)中的溶液加入 N-氯琥珀酰亚胺(“NCS”)(832 毫克)。在环境温度下搅拌反应混合物 2 小时。加入更多 N-氯琥珀酰亚胺(“NCS”)(850 毫克)以及在环境温度下搅拌反应混合物 1 小时。对 2,6-二氯-4-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯甲腈(1.37 克)及三乙胺(0.72 毫升)于 N,N-二甲酰甲酰胺(13 毫升)中的溶液滴加反应混合物。在环境温度下搅拌反应混合物 17 小时。加入水及乙酸乙酯以及分离各相。用水冲洗有机层,经硫酸钠干燥及浓缩。残留物于硅胶上经层析法纯化而得到 4-[5-(3,5-二氯-4-氰基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯(0.902 克)。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75MHz): -78.93ppm。

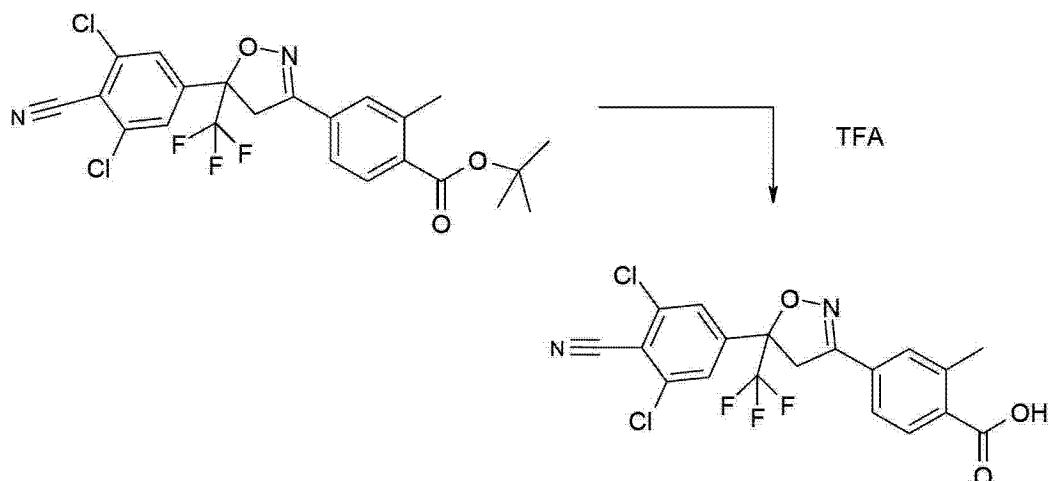
[0588] 以类似方式,当使用 1-溴-3-氯-5-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯作为试剂时,制得 4-[5-(3-溴-5-氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75MHz): -79.49ppm。

[0589] 以类似方式,当使用 1-氯-3-三氟甲基-5-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯作为试剂时,制得 4-[5-(3-氯-5-三氟甲基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75MHz): -62.83 及 -79.59ppm。

[0590] 以类似方式,当使用 1-三氟甲氧基-3-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯作为试剂时,制得 2-甲基-4-[5-三氟甲基-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-苯甲酸叔丁酯。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75MHz): -57.87ppm 及 -79.85ppm。

[0591] 步骤 F: 4-[5-(3,5-二氯-4-氰基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸的制备

[0592]



[0593] 对 4-[5-(3,5-二氯-4-氰基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯(763 毫克)于二氯甲烷(9 毫升)中的溶液加入三氟乙酸(“TFA”)(0.9 毫升)。在环境温度下搅拌反应混合物 20 小时。加入乙酸乙酯以及用水冲洗混合物,经硫酸钠干燥及浓缩而得到 4-[5-(3,5-二氯-4-氰基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75MHz): -78.91ppm。

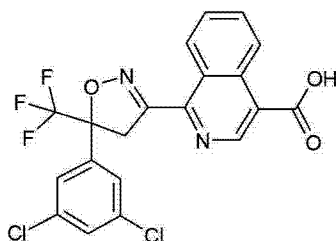
[0594] 以类似方式,当使用 4-[5-(3-溴-5-氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯作为起始材料时,制得 4-[5-(3-溴-5-氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸。¹⁹F-NMR(CDCl₃, 75MHz): -79.46ppm。

[0595] 以类似方式,当使用 4-[5-(3-氯-5-三氟甲基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯作为起始材料时,制得 4-[5-(3-氯-5-三氟甲基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75MHz): -62.84 及 -79.56ppm。

[0596] 以类似方式,当使用 2-甲基-4-[5-三氟甲基-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-苯甲酸叔丁酯作为起始材料时,制得 2-甲基-4-[5-三氟甲基-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-苯甲酸。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75MHz): -57.87ppm 及 -79.83ppm。

[0597] 实例 25: 1-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-异喹啉-4-羧酸

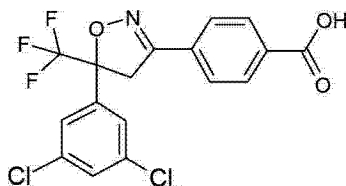
[0598]



[0599] 标题产物是依照类似于实例 21 所述的途径自 4-溴-1-甲基-异喹啉加以制备。

[0600] 实例 26: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-苯甲酸

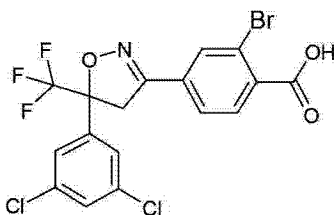
[0601]



[0602] 此化合物是如 W02005/085216 所述加以制备。

[0603] 实例 27 : 2-溴-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-苯甲酸

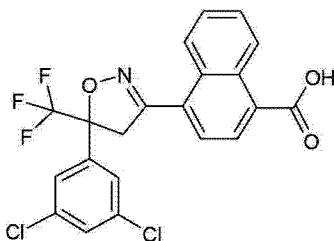
[0604]



[0605] 此化合物是如 W02009/080250 所述加以制备。

[0606] 实例 28 : 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-萘-1-羧酸

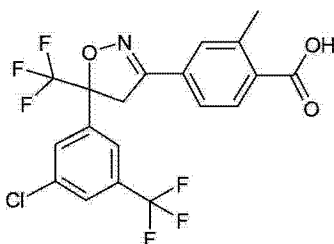
[0607]



[0608] 此化合物是如 W02010/025998 所述加以制备。

[0609] 实例 29 : 2-甲基-4-[5-(3-氯-5-三氟甲基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-苯甲酸

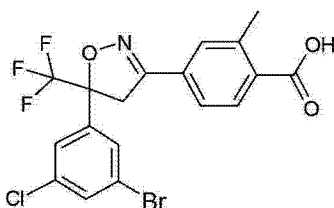
[0610]



[0611] 此化合物是依照类似于实例 24 所述途径加以制备。

[0612] 实例 30 : 2-甲基-4-[5-(3-氯-5-溴-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-苯甲酸

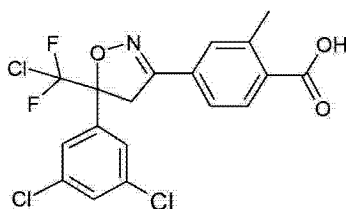
[0613]



[0614] 此化合物是依照类似于实例 24 所述途径加以制备。

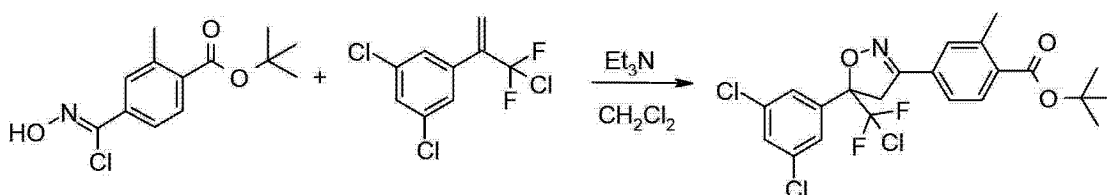
[0615] 实例 31: 2-甲基-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-氯二氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-苯甲酸

[0616]



[0617] 步骤 A: 4-[5-(氯-二氟-甲基)-5-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯的制备

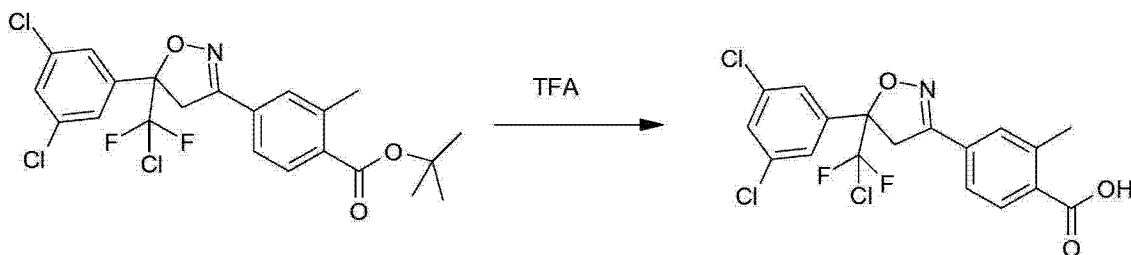
[0618]



[0619] 对苯甲酸 4-[氯(羟基亚氨基)甲基]-2-(三氟甲基)叔丁酯(根据 W0 2009/080250 所述加以制备)(1.25 克)及 1,3-二氯-5-[1-(氯-二氟-甲基)-乙烯基]-苯(1.19 克)(根据 W02005/085216 加以制备)于二氯甲烷(30 毫升)中的溶液加入三乙胺(1.9 毫升)。反应混合物经硅藻过滤及浓缩而得到(1.95 克)4-[5-(氯-二氟-甲基)-5-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯(1.69 克),其供下一步骤使用而无任何另外的纯化。

[0620] 步骤 B: 4-[5-(氯-二氟-甲基)-5-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸

[0621]



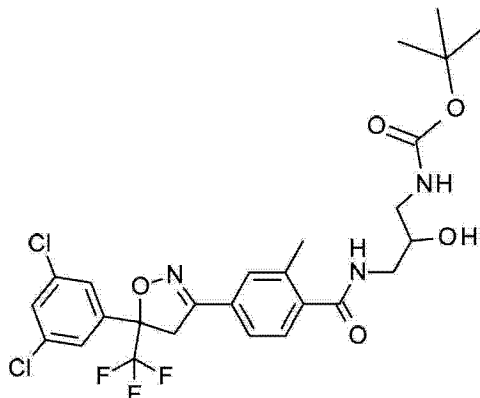
[0622] 对 4-[5-(氯-二氟-甲基)-5-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸叔丁酯(1.95 克)于二氯甲烷(20 毫升)中的溶液加入三氟乙酸(“TFA”)(3 毫升)。在环境温度下搅拌反应混合物 16 小时。藉蒸馏除去二氯甲烷。在硅胶上纯化残留物(洗脱液:乙酸乙酯/庚烷,梯度自 1:1 至 1:0)而得到 4-[5-(氯-二氟-甲基)-5-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(1.37 克)。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.10 (d, 1H), 7.65-7.45 (m, 5H), 4.15 (m, 1H), 3.75 (d, 1H), 2.70 (s, 3H)。

[0623] 实例 32: (5[4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酰基氨基]-甲基-2-氧基-[1,2,3]噁嗪啉

(oxathiazolidine)-3-羧酸氨基甲酸叔丁酯(化合物F8)的制备

[0624] 步骤A:(3{4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酰基氨基}-2-羟基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯的制备

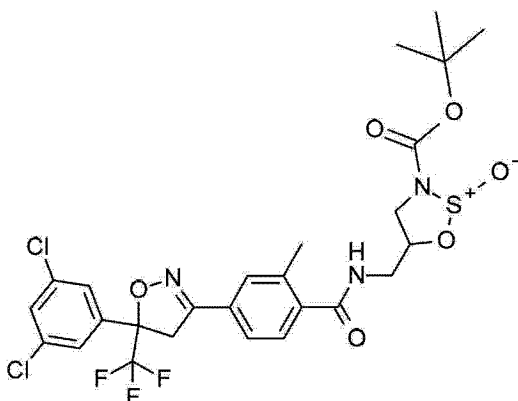
[0625]



[0626] 将草酰氯(0.9毫升)滴加入4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基苯甲酸(0.9克)于二氯甲烷(20毫升)及1滴N,N-二甲酰甲酰胺中的溶液以及在室温下及氮气下搅拌6小时。混合物经浓缩且将残留物溶于乙腈(50毫升),以(3-氨基-2-羟基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯(0.8克)(J. Med. Chem. 1998, 41, 236-246),及三乙胺(0.9毫升)于乙腈(50毫升)中的溶液处理以及在氮气气氛下搅拌16小时。反应混合物经浓缩且于硅胶上经层析法纯化(洗脱液己烷/乙酸乙酯50:50)而得到标题化合物(0.51克)。LCMS(方法G)4.00分钟, MH^+ 590。 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz): 7.42-7.51(m, 6H), 6.77(m, 1H), 5.11(t, 1H), 4.09(d, 1H), 3.86(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.72(d, 1H), 3.67(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.26(m, 2H), 2.47(s, 3H), 1.42(s, 9H)。

[0627] 步骤B:(5{4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酰基氨基}-甲基-2-氧基-[1,2,3]噁噻唑啉-3-羧酸氨基甲酸叔丁酯的制备

[0628]



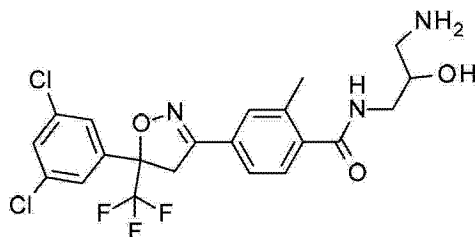
[0629] 将(3{4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酰基氨基}-2-羟基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯(150克)于二氯甲烷(10毫升)中的溶液冷却至0°C,用吡啶(0.16毫升)及亚硫酰氯(0.04毫升)处理及搅拌2小时。混合物经二氯甲烷(50毫升)稀释,经2N盐酸中和及经水(50毫升)冲洗。分离有机层,以硫酸钠干燥及浓缩。于硅胶上进行层析法纯化(洗脱液己烷/乙酸乙酯40:60)而得到标题化合物

(50 毫克)。LCMS (方法 G) 4.29 分钟, MH^+ 636。 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 7.13–7.59 (m, 6H), 5.15 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 3.94–4.23 (m, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。

[0630] 实例 33: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-(2-氧基-[1,2,3]噁唑啉-5-基甲基)-苯甲酰胺(化合物 F9) 的制备

[0631] 步骤 A: N-(3-氨基-2-羟基-丙基)-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酰胺的制备

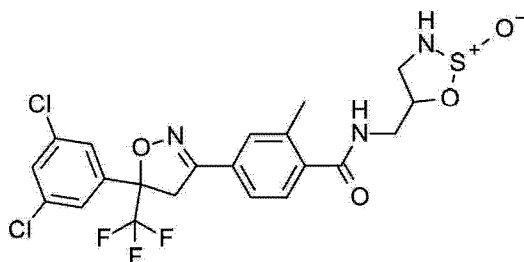
[0632]



[0633] 将 (3{4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酰基氨基}-2-羟基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯 (0.2 克) 于二氯甲烷 (10 毫升) 中的溶液冷却至 $0^\circ C$, 用三氟乙酸 (0.5 毫升) 处理以及搅拌 10 小时。在真空中浓缩反应混合物以及用二氯甲烷 (50 毫升) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 毫升) 冲洗以及最后用水 (2x20 毫升) 冲洗。分离有机层, 经硫酸钠干燥及浓缩而得到标题化合物 (0.13 克)。LCMS (方法 G) 2.84 分钟, MH^+ 490。 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 8.05 (t, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.80 (brs, 2H), 7.59 (m, 4H), 7.48 (d, 1H), 4.36 (dd, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.37 (s, 3H)。

[0634] 步骤 B: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-(2-氧基-[1,2,3]噁唑啉-5-基甲基)-苯甲酰胺的制备

[0635]

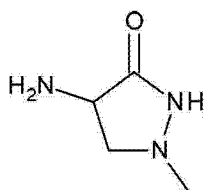


[0636] 将 N-(3-氨基-2-羟基-丙基)-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酰胺 (0.2 克) 于二氯甲烷 (10 毫升) 中的溶液冷却至 $0^\circ C$, 用吡啶 (0.32 毫升) 及亚硫酸二氯 (0.06 毫升) 处理, 以及搅拌 4 小时。用二氯甲烷 (50 毫升) 稀释混合物, 用 2N 盐酸中和混合物以及用水 (50 毫升) 冲洗。分离有机层, 用硫酸钠干燥及浓缩。于硅胶上进行层析法纯化 (洗脱液己烷 / 乙酸乙酯 40:60) 而得到标题化合物 (20 毫克)。LCMS (方法 G) 3.88 分钟, (M-H) $^-$ 534。 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 7.45–7.52 (m, 6H), 6.50 (m, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.51 (m, 3H), 2.46, (s, 3H)。

[0637] 实例 34: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-N-(1-甲基-3-氧基-吡啶啉-4-基)-苯甲酰胺(化合物 A4) 之制备

[0638] 步骤 A :4-氨基-1-甲基-吡唑啉-3-酮的制备

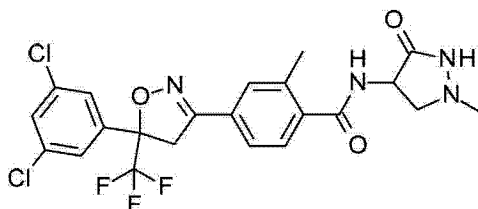
[0639]



[0640] 用 10%Pd/C (24 毫克) 处理 4-苄基氧基羰基氨基-1-甲基-吡唑啉-3-酮(240 毫克, 1 毫摩尔) (Tetrahedron 1998, 44 (1), 3231-3240) 于甲醇(50 毫升)中的溶液以及在 3 巴压力下氢化 3 小时。悬浮液经由 Celite 过滤且在减压下使滤液浓缩而得到标题化合物(110 毫克)。LCMS (方法 G) 0.42 分钟, (M-H)⁺116。¹H NMR (MeOD, 400 MHz): 2.96 (t, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.72 (t, 1H), 3.85 (bs, 2H)。

[0641] 步骤 B :4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-N-(1-甲基-3-氧基-吡唑啉-4-基)-苯甲酰胺的制备

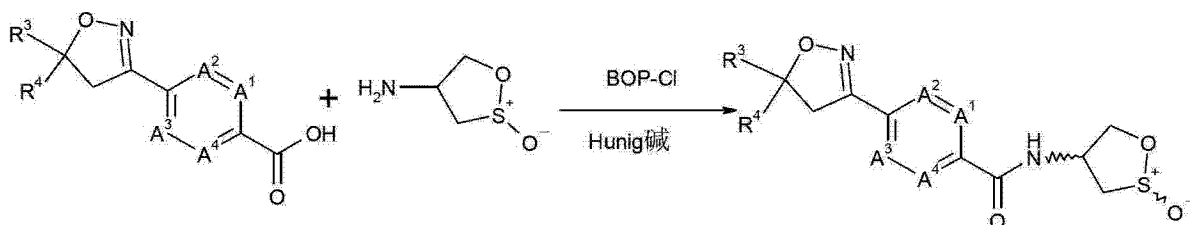
[0642]



[0643] 将草酰氯(0.18 毫升)滴加入 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基苯甲酸(0.398 克)于二氯甲烷(10 毫升)及 1 滴 N,N-二甲酰甲酰胺及中的溶液以及在室温及氮气下搅拌 6 小时。使混合物浓缩且将残留物溶于二氯甲烷(30 毫升),用 4-氨基-1-甲基-吡唑啉-3-酮(0.11 克)的溶液,三乙胺(0.5 毫升)于四氢呋喃(20 毫升)中的溶液处理,以及在氮气下搅拌 16 小时。使反应混合物浓缩以及在硅胶上进行层析法纯化(洗脱液己烷/乙酸乙酯 60:40)而得到为固体化合物的 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-N-(1-甲基-3-氧基-吡唑啉-4-基)-苯甲酰胺,其是对映异构体的混合物(5 毫克)。¹H NMR (CDCl₃): 2.42 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.55 (t, 1H), 3.71 (dd, 2H), 3.86 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 5.13 (m, 1H), 6.29 (br. d, 1H), 7.4-7.6 (m, 6H)。

[0644] 实例 35 :以并行方式制备本发明化合物

[0645]

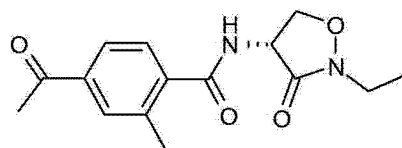


[0646] 根据实例 18 中所述的通用程序,以并行方式制备多种式(Ij)化合物(表 J 中的化合物 J1-J32)。每种情况下分离二种对映异构体,命名为表 J 中的 A 及 B。

[0647] 实例 36 :4-[3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酰基]-N-((R)-2-乙基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-2-甲基-苯甲酰胺的制备

[0648] 步骤 A: 4-乙酰基-N-((R)-2-乙基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-2-甲基-苯甲酰胺

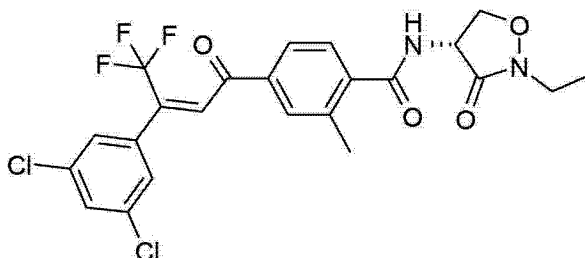
[0649]



[0650] 在氩气及室温下,对 4-乙酰基-2-甲基-苯甲酸(1 克,如 W02009001942 所述加以制备)于二氯甲烷(200 毫升)及二甲酰甲酰胺(0.2 毫升)中的悬浮液滴加草酰氯(0.53 毫升),然后使所得混合物在室温下搅拌 1 小时直到固体溶解为止。在真空下除去溶剂而得粗制的 4-乙酰基-2-甲基-苯甲酸氯化物。在室温下,对 (R)-4-氨基-2-乙基-异噁唑啉-3-酮(1.64 克,实例 4,步骤 B)于无水二氯甲烷(10 毫升)中的溶液滴加三乙胺(5 毫升)。在室温下,滴加酰基氯于二氯甲烷(5 毫升)中的溶液。让所得混合物于室温下搅拌 4 小时,然后用水骤冷。用 1N 盐酸水溶液冲洗有机相。有机层经硫酸钠干燥且在减压下除去溶剂而得到残留物,通过自二乙醚结晶纯化而得到浅褐色固体(1 克)。LCMS(方法 A)1.23 分钟, (M+H)⁺291。手性 HPLC (方法 H) 30.18 分钟(98.99%), 33.62 分钟(1.01%)。¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): 1.20 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.0 (t, 1H), 6.45 (bs, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.70-7.90 (m, 2H)。

[0651] 步骤 B: 4-[3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯酰基]-N-((R)-2-乙基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-2-甲基-苯甲酰胺

[0652]

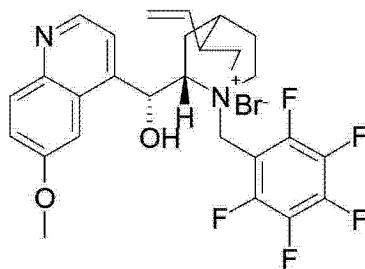


[0653] 对 4-乙酰基-N-((R)-2-乙基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-2-甲基-苯甲酰胺(1 克)于 1,2-二氯乙烷(5 毫升)中的溶液加入 3,5-二氯-2,2,2-三氟苯乙酮(0.92 克),碳酸钾(0.48 克),及三乙胺(35 毫克)。在 100° C 加热混合物隔夜,冷却至室温,然后于乙酸乙酯及水之间分层。用乙酸乙酯萃取水层二次以及使合并的有机层经硫酸钠干燥且在真空下除去溶剂。残留物藉管柱层析法纯化(乙酸乙酯/环己烷)而得到为黄色固体的标题化合物(1 克)。LCMS (方法 A) 2.02 分钟, (M+H)⁺515/517。¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): 83:17 的对映异构体((E) 及 (Z)) 混合物。主要异构体: 1.25 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.0 (t, 1H), 6.35 (b d, 1H), 7.15-7.65 (m, 6H), 少量异构体: 1.25 (t, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.0 (t, 1H), 6.40 (bd, 1H), 7.15-7.65 (m, 6H)。

[0654] 实例 37: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-氧基-异噁唑烷-4-基)-苯甲酰胺之非对称制备

[0655] 步骤 A: 催化剂制备: 2,3,4,5,6-五氟苯基-甲基奎宁鎓溴化物

[0656]

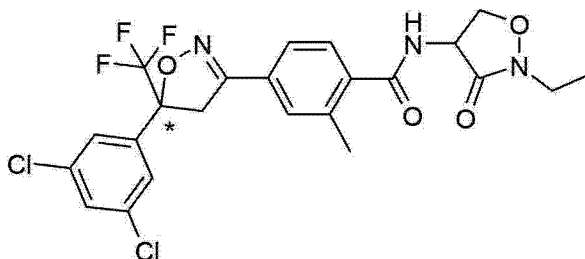


[0657] 在 80° C 加热 1- 溴甲基 -2, 3, 4, 5, 6- 五氟苯 (0.52 克) 及奎宁 (0.5 克) 于甲苯 (9 毫升) 中的溶液达 18 小时。将反应混合物倒入二乙醚以及然后滤液而提供为白色固体的标题产物 (0.90 克)。M. p. 162-165° C (分解)。LCMS (方法 G) 1.08 分钟, M^+ 505; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.78 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.39 (d d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.09 (d, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.63 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.41 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) -132.67 (s, 1F), -146.60 (s, 2F), -158.28 (s, 2F)。

[0658] 以类似方式制备二种催化剂 3, 4, 5- 三甲氧基苄基奎宁鎧溴化物及苄基 - 甲基二氢奎宁鎧溴化物。

[0659] 步骤 B: 4-[5-(3, 5- 二氯 - 苄基)-5- 三氟甲基 -4, 5- 二氢 - 异噁唑 -3- 基]-2- 甲基 -N-(2- 乙基 -3- 氧基 - 异噁唑烷 -4- 基) - 苯甲酰胺

[0660]



[0661] 在 5° C (冰浴) 将预冷的 5M 氢氧化钠溶液 (0.09 毫升) 加入羟基胺溶液 (50% 在水中, 0.024 毫升) 中。在 5° C 搅拌溶液 15 分钟, 然后被加入 4-[3-(3, 5- 二氯 - 苄基)-4, 4, 4- 三氟 - 丁 -2- 烯酰基]-N-(R)-2- 乙基 -3- 氧基 - 异噁唑烷 -4- 基)-2- 甲基 - 苯甲酰胺 (100 毫克) 及苄基 - 甲基奎宁鎧溴化物 (20 毫克) (步骤 A) 于二氯乙烷 (1 毫升) 中于冰 - 丙酮浴中冷却且激烈搅拌的溶液中。在 0° C 快速搅拌混合物 4 小时。用二氯甲烷稀释反应混合物, 通过绝对相分离筒 (isolute phase separating cartridge) 且在真空下浓缩而留下黄色油。残留物于硅胶上藉层析法纯化 (洗脱液: 庚烷 / 乙酸乙酯 5%) 而得到标题化合物 (9 毫克)。产物藉手性 HPLC 分析 (方法 H): 18.7 分钟 (42.5%), 19.6 分钟 (24.2%), 21.4 分钟 (8.5%), 22.8 分钟 (24.8%)。

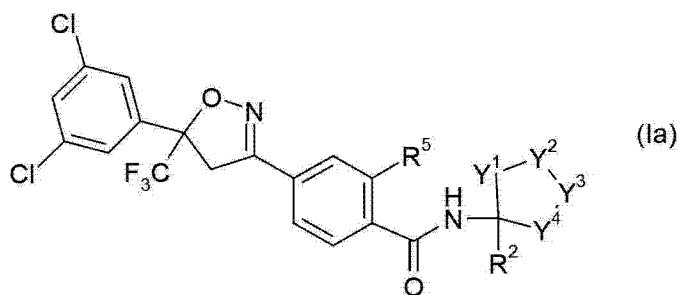
[0662] 以类似方式, 使用 3, 4, 5- 三甲氧基苄基奎宁鎧溴化物作为催化剂, 得到以下比例的异构体 (38 毫克): 18.5 分钟 (14.9%), 19.5 分钟 (35.9%), 21.2 分钟 (12.5%), 22.7 分钟 (36.7%)。

[0663] 以类似方式, 使用 2, 3, 4, 5, 6- 五氟苄基 - 甲基奎宁鎧溴化物作为催化剂, 得到以下比例的异构体 (23 毫克): 18.6 分钟 (16.8%), 19.6 分钟 (38.0%), 21.3 分钟 (9.2%), 22.7

分钟 (36.0%)。

[0664] 表 A : 式 (Ia) 化合物 :

[0665]



[0666]

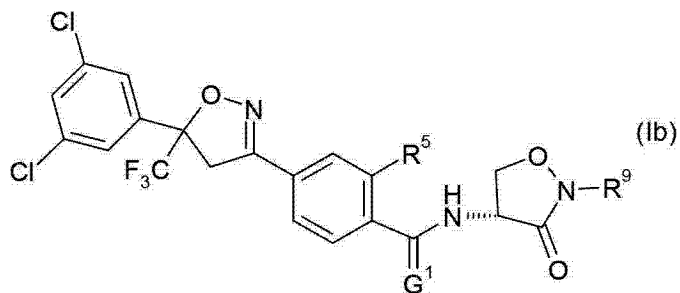
化合物编号	R ⁵	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ²	LCMS 方法	RT (分钟)	质谱
A1	Me	CH ₂	S	S	CH ₂	H	F	2.20	519/521

[0667]

化合物编号	R ⁵	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ²	LCMS 方法	RT (分钟)	质谱
A2	Me	CH ₂	S (O)	O	CH ₂	H	F	2.04	519/521
A3	Me	CH ₂	O	N-Et	CH ₂	H	E	2.02	516/518
A4	Me	CH ₂	N-Me	N-H	C(O)	H	NMR 参见实例 34		

[0668] 表 B : 式 (Ib) 化合物 :

[0669]



[0670]

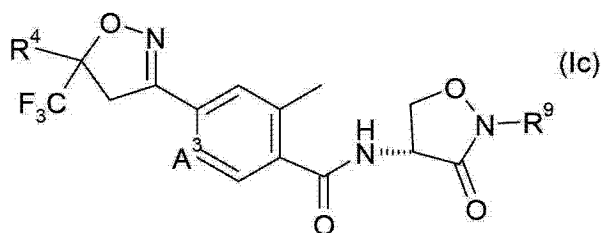
化合物编号	R ⁵	G ¹	R ⁹	LCMS方法	RT (分钟)	质谱
B1	Me	O	H	F	1.99	500/502
B2	Me	O	CH ₃	A	1.99	516/518
B3	Me	O	炔丙基	A	2.06	538/540
B4	Me	O	苄基	F	2.17	590/592
B5	Me	O	2,2,2-三氟乙基	F	2.11	582/584
B6	Me	O	CH ₂ CH ₃	F	2.05	528/530
B7	Me	O	2-甲氧基乙基	F	2.02	558/560
B8	Me	O	正-丁基	F	2.14	556/558
B9	Me	O	2-羟基乙基	F	1.94	544/546
B10	Me	O	硫杂环丁烷-3-基	F	2.13	572/574
B11	Me	O	环丁基	F	2.16	554/556
B12	Me	O	氧杂环丁烷-3-基	F	2.06	556/558
B13	Me	O	3-甲基-丁-2-烯基	J	2.04	570.29
B14	Me	O	4-硝基-苄基	J	1.90	637.28
B15	Me	O	1,1,1-三氟丙烷-3-基	J	1.96	598.24
B16	Me	O	4-氟-苄基	J	2.04	610.27
B17	Me	O	1,1,1-三氟丁烷-4-基	J	2.01	612.27
B18	Me	O	2-氟基乙基	J	1.80	555.24
B19	Me	O	2,6-二氟-苄基	J	2.04	628.29
B20	Me	O	环丙基甲基	J	1.95	556.3

[0671]

化合物编号	R ⁵	G ¹	R ⁹	LCMS方法	RT (分钟)	质谱
B21	Me	O	2-[1,3]二噁烷-2-基-乙基	J	1.88	616.3
B22	Me	O	5-三氟甲基-呋喃-2-基甲基	J	2.07	650.24
B23	Me	O	2,5-二甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基甲基	J	1.85	611.32
B24	Me	O	环丁基甲基	J	2.05	570.29
B25	Me	O	3-氟基丙基	J	1.82	569.27
B26	Me	O	四氢-吡喃-2-基甲基	J	1.96	600.33
B27	Me	O	3-苯基-丙基	J	2.14	620.33
B28	Me	O	丁-2-炔基	J	1.92	554.25
B29	Me	O	环己基甲基	J	2.18	598.34
B30	Me	O	(丙烷-2-酮 O-甲基-肟)-1-基	J	1.93	587.26

[0672] 表 C :式(Ic) 化合物:

[0673]



[0674]

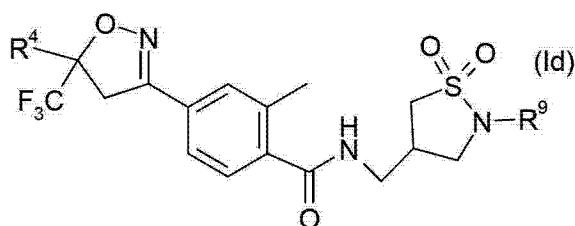
化合物编号	R ⁴	A ³	R ⁹	LCMS 法	RT (分钟)	质谱
C1	3,4,5-三氯-苯基	CH	乙基	F	2.09	562/564/566
C2	3,5-二氯-4-溴-苯基	CH	乙基	F	2.09	605/607/609
C3	3,5-二氯-4-氟-苯基	CH	乙基	F	2.04	546/548
C4	3,5-三氟甲基-4-氯-苯基	CH	乙基	F	2.15	630/632
C5	3-氯-5-氟-苯基	CH	乙基	F	1.99	512/514

[0675]

化合物编号	R ⁴	A ³	R ⁹	LCMS 法	RT (分钟)	质谱
C6	3,5-二氯苯基	N	2,2,2-三氟乙基	F	2.13	583/585
C7	3,5-二氯苯基	N	乙基	F	2.03	529/531
C8	3,4,5-三氯苯基	CH	2,2,2-三氟乙基	F	2.18	616/618/620
C9	3,5-二氯-4-氟-苯基	CH	2,2,2-三氟乙基	F	2.13	600/602

[0676] 表 D :式(Id) 化合物:

[0677]

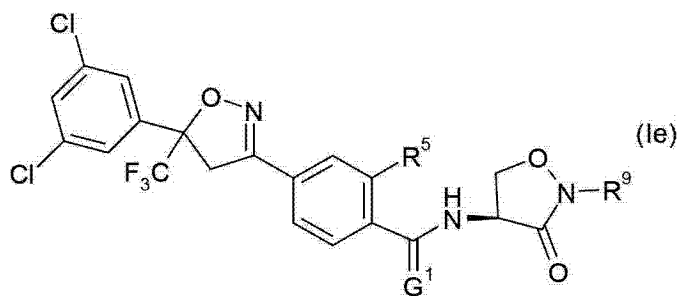


[0678]

化合物编号	R ⁴	R ⁹	LCMS 方法	RT (分钟)	质谱
D1	3,5-三氯-苯基	乙基	D	2.21	578/580

[0679] 表 E :式(Ie) 化合物:

[0680]

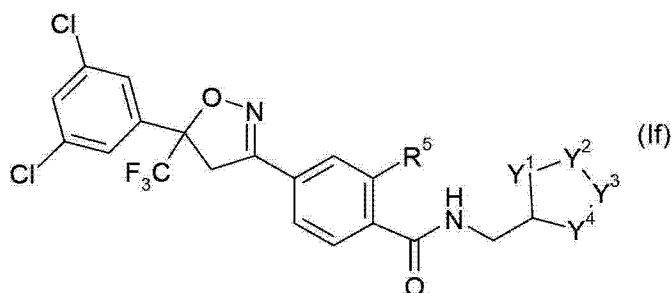


[0681]

化合物编号	R ⁵	G ¹	R ⁹	LCMS 方法	RT (分钟)	质谱
E1	Me	O	CH ₃	F	1.98	514/516
E2	Me	O	CH ₂ CH ₃	F	2.06	528/530

[0682] 表 F :式(If) 化合物:

[0683]

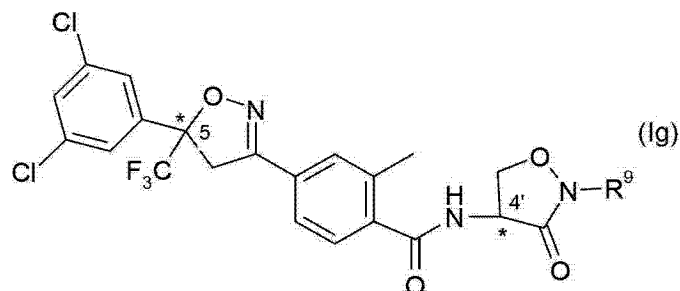


[0684]

化合物编号	R ⁵	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	LCMS 方法	RT (分钟)	质谱
F1	Me	CH ₂	CH ₂	N-CH ₂ Ph	O	F	2.20	590/591
F2	Me	CH ₂	CH ₂	N-CH ₃	O	F	1.80	514/516
F3	Me	CH ₂	C(O)	N-CH ₂ CH ₃	O	F	2.02	542/544
F4	Me	CH ₂	C(O)	N-CH ₂ CF ₃	O	F	2.11	596/598
F5	Me	CH ₂	O	S(O)	O	G	4.07	536
F6	Me	CH ₂	CH ₂	N-(4-甲氧基-苯基)	SO ₂	F	2.02	654/655
F7	Me	CH ₂	CH ₂	N-(2,2,2-三氟乙基)	SO ₂	F	2.41	630/632
F8	Me	CH ₂	N-COOtBu	S(O)	O	G	4.29	636
F9	Me	CH ₂	NH	S(O)	O	G	3.88	534

[0685] 表 G : 式 (Ig) 化合物:

[0686]



[0687]

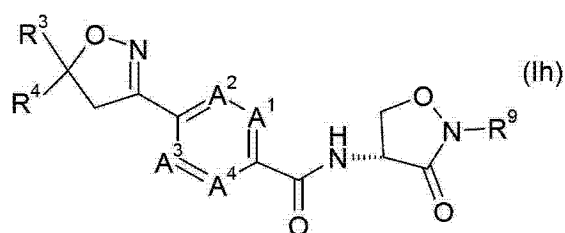
化合物编号	在 C-5 的立体化学	在 C-4' 的立体化学	R ⁹	HPLC 方法	RT (分钟)	质谱
G1	(S)	(R)	乙基	H	213	-

[0688]

化合物编号	在 C-5 的立体化学	在 C-4' 的立体化学	R ⁹	HPLC 方法	RT (分钟)	质谱
G2	(R)	(R)	乙基	H	19.8	-
G3	(S)	(S)	乙基	H	21.1	-
G4	(R)	(S)	乙基	H	17.1	-
G5	(S)	(R)	2,2,2-三氟乙基	F	2.25	582/584
G6	(S)	(R)	2,2-二氟乙基	F	2.09	564/566

[0689] 表 H: 式 (Ih) 化合物:

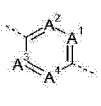
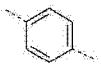
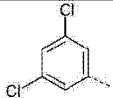
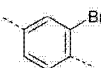
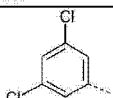
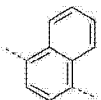
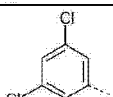
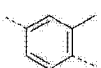
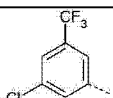
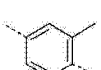
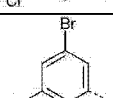
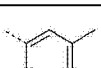
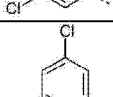
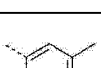
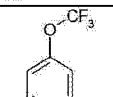
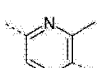
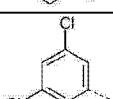
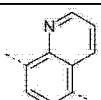
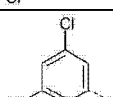
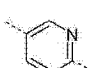
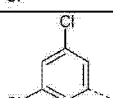
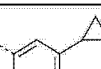
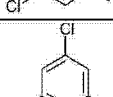
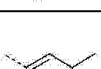
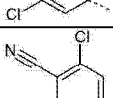
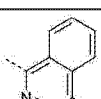
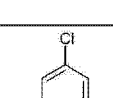
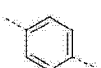
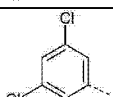
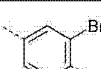
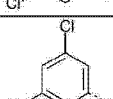
[0690]



[0691]

化合物编号		R ⁴	R ³	R ⁹	LCMS 方法	RT (分钟)	MH ⁺
H1			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.78	546.31
H2			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.85	530.64
H3			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.92	567.25
H4			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.85	517.24
H5			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.94	556.27
H6			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.75	555.26
H7			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	2	567.25

[0692]

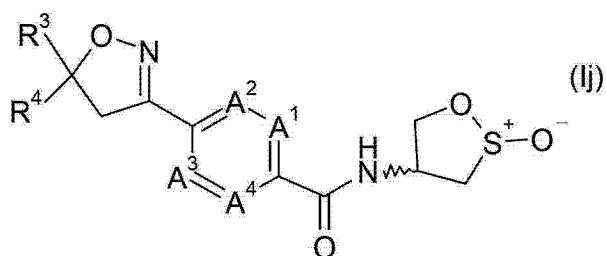
化合物编号		R ⁴	R ³	R ⁹	LCMS方法	RT (分钟)	MH ⁺
H8			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.82	516.26
H9			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.9	594.14
H10			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.97	566.27
H11			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.89	564.28
H12			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.89	574.19
H13			CClF ₂	CH ₂ CH ₃	J	1.9	546.23
H14			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.95	677.26
H15			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.88	600.28
H16			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.95	585.24
H17			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	2.02	621.25
H18			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.95	571.22
H19			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	2.03	610.25
H20			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.85	609.21
H21			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.93	569.83
H22			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.99	648.15

[0693]

化合物编号		R ⁴	R ³	R ⁹	LCMS 方法	RT (分钟)	MH ⁺
H23			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	2.05	620.25
H24			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.98	618.26
H25			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.98	628.2
H26			CClF ₂	CH ₂ CF ₃	J	2	600.22

[0694] 表J:式(Ij)化合物:

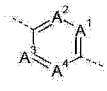
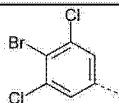
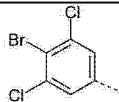
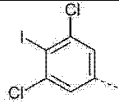
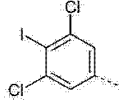
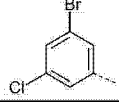
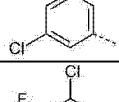
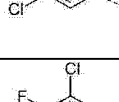
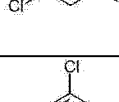
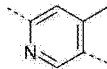
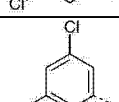
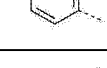
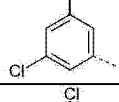
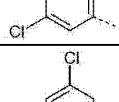
[0695]



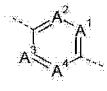
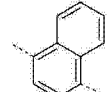
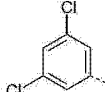
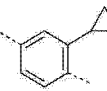
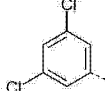
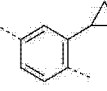
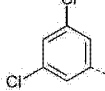
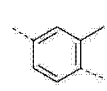
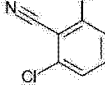
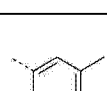
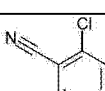
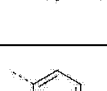
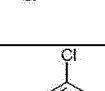
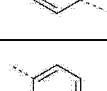
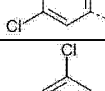
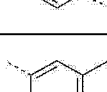
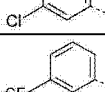
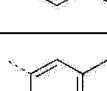
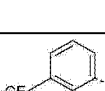
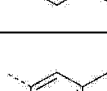
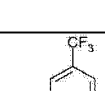
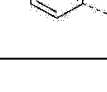
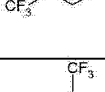
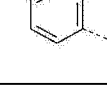
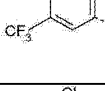
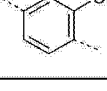
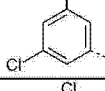
[0696]

化合物编号		R ⁴	R ³	非对映异构体	LCMS 方法	RT (分钟)	MH ⁺
J1			CClF ₂	A	J	1.82	537.23
J2			CClF ₂	B	J	1.88	537.14
J3			CF ₃	A	J	1.9	555.13
J4			CF ₃	B	J	1.95	555.15
J5			CF ₃	A	J	1.82	555.22
J6			CF ₃	B	J	1.86	555.22

[0697]

化合物编号		R ⁴	R ³	非对映异构体	LCMS 方法	RT (分钟)	MH ⁺
J7			CF ₃	A	J	1.91	599.13
J8			CF ₃	B	J	1.95	599.17
J9			CF ₃	A	J	1.9	647.07
J10			CF ₃	B	J	1.95	647.09
J11			CF ₃	A	J	1.82	565.14
J12			CF ₃	B	J	1.86	565.14
J13			CF ₃	A	J	1.82	539.19
J14			CF ₃	B	J	1.86	539.16
J15			CF ₃	A	J	1.75	522.19
J16			CF ₃	B	J	1.78	522.19
J17			CF ₃	A	J	1.82	585.12
J18			CF ₃	B	J	1.87	585.09
J19			CF ₃	A	J	1.9	557.15

[0698]

化合物编号		R ⁴	R ³	非对映异构体	LCMS 方法	RT (分钟)	MH ⁺
J20			CF ₃	B	J	1.94	557.2
J21			CF ₃	A	J	1.86	547.21
J22			CF ₃	B	J	1.92	547.2
J23			CF ₃	A	J	1.68	546.18
J24			CF ₃	B	J	1.72	546.18
J25			CF ₃	A	J	1.77	507.16
J26			CF ₃	B	J	1.81	507.15
J27			CF ₃	A	J	1.66	521.26
J28			CF ₃	B	J	1.71	520.72
J29			CF ₃	A	J	1.85	589.24
J30			CF ₃	B	J	1.89	589.23
J31			CF ₃	A	J	1.86	575.16
J32			CF ₃	B	J	1.91	575.15

[0699] 生物实例

[0700] 此实例列举说明式(I)化合物的除害/杀虫性质。试验进行如下：

[0701] 海灰翅夜蛾(*Spodoptera littoralis*) (埃及棉叶虫(cotton leafworm))：

[0702] 棉花叶圆盘被放置于24孔微量滴定平盘中的琼脂上及以200ppm的施用率的试验

溶液喷雾。在干燥之后,将叶盘以 5 只 L1 期幼虫侵染。在经过处理(DAT)3 天之后,检查样品的死亡率、喂食行为和生长调节。

[0703] 下列化合物对海灰翅夜蛾产生至少 80% 控制 :A1、A3、B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8、B9、B10、B11、B12、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、D1、E1、E2、F1、F2、F3、F4、F5、F6、G1、G3、G5、G6、H1、H2、H3、H5、H6、H7、H8、H9、H10、H11、H12、H13、H14、H15、H16、H18、H19、H20、H21、H22、H23、H24、H25 及 H26。

[0704] 烟草青虫(*Heliothis virescens*) (烟夜蛾(*Tobacco budworm*)):

[0705] 将卵(0 至 24 小时大)置于在人造饮食的 24 孔微量滴定平盘上且藉移液管使其以 200ppm (在井中的浓度为 18ppm)施用率的试验溶液处理。在培育 4 天之后,检查样品的卵死亡率、幼虫死亡率和生长调节。

[0706] 下列化合物对烟草青虫产生至少 80% 控制:

[0707] A1、A3、B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8、B9、B10、B12、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、D1、E1、E2、F1、F2、F3、F4、F5、F6、G1、G3、G5、G6、H1、H2、H3、H5、H6、H7、H8、H9、H10、H11、H12、H13、H14、H15、H16、H18、H19、H20、H21、H22、H23、H24、H25、H26、J10 及 J16。

[0708] 小菜蛾(*Plutella xylostella*) (吊丝虫(*Diamond back moth*)):

[0709] 具有人造饮食的 24 孔微量滴定平盘(MTP)藉移液管使其以 200ppm (在井中的浓度为 18ppm)施用率的试验溶液处理。经过干燥之后,MTP 经 L2 期幼虫(每井 7 至 12 只)侵染。在培育 6 天之后,检查样品之幼虫死亡率和生长调节。

[0710] 下列化合物对小菜蛾产生至少 80% 控制:

[0711] A1、A3、B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8、B9、B10、B11、B12、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、D1、E1、E2、F1、F2、F3、F4、F5、F6、G1、G3、G5、G6、H1、H5、H6、H7、H8、H9、H10、H11、H12、H13、H14、H15、H16、H18、H19、H20、H21、H22、H23、H24、H25、H26、J1、J10 及 J13。

[0712] 条叶甲属(*Diabrotica balteata*) (玉米根虫):

[0713] 具有人造饮食的 24 孔微量滴定平盘(MTP)藉移液管使其以 200ppm (在井中的浓度为 18ppm)施用率的试验溶液处理。经过干燥之后,MTP 经 L2 期幼虫(每井 6 至 10 只)侵染。在培育 5 天之后,检查样品之幼虫死亡率和生长调节。

[0714] 下列化合物对条叶甲属产生至少 80% 控制:

[0715] A1、A3、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8、B9、B10、B11、B12、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、D1、E1、E2、F1、F2、F3、F4、F5、F6、G1、G3、G5、G6、H1、H5、H6、H7、H8、H9、H10、H11、H12、H13、H14、H15、H16、H18、H19、H20、H21、H22、H23、H24、H25、H26、J4 及 J20。桃蚜(*Myzus persicae*) (绿桃蚜虫(*green peach aphid*)),系统性试验:将经混合年纪的蚜族群侵染的豌豆苗的根以 12.5ppm 的施用率直接放置于试验溶液中。置入 6 天之后,检查样品的死亡率及对植物的特别效应。下列化合物对桃蚜产生至少 80% 控制:

[0716] A3、B2、B3、B5、B6、B7、B8、B11、B12、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、D1、E1、E2、G1、G3、G5、G6、H1、H5、H6、H9、H10、H11、H12、H13、H14、H18、H19、H20、H24、H25 及 H26。

[0717] 烟蓟马(*Thrips tabaci*) (烟蓟马葱蓟(*Onion thrips*)):

[0718] 向日葵叶圆盘被放置于 24 孔微量滴定平盘中的琼脂上及以 200ppm 的施用率的试验溶液喷雾。在干燥之后,将叶盘以混合年纪的蚜族群侵染。在培育 7 天之后,检查样品的死亡率。

[0719] 下列化合物对烟蓟马产生至少 80% 控制：

[0720] A1、A3、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8、B9、B10、B11、B12、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、D1、E1、E2、F1、F2、F3、F4、F5、G1、G3、G5、G6、H1、H2、H3、H5、H6、H7、H8、H9、H10、H11、H12、H13、H14、H15、H18、H19、H20、H21、H22、H23、H24、H25、H26、J3、J6、J8、J10、J19 及 J20。

[0721] 二点叶螨(*Tetranychus urticae*) (二点叶螨(two-spotted spider mite))：

[0722] 被放置于 24 孔微量滴定平盘中的琼脂上的豆叶圆盘被以 200ppm 的施用率的试验溶液喷雾。在干燥之后，将叶盘以混合年纪的螨族群侵染。在 8 天之后，检查圆盘卵的死亡率、幼虫死亡率和成虫死亡率。

[0723] 下列化合物对二点叶螨产生至少 80% 控制：A3、B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8、B9、B10、B11、B12、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、D1、E1、E2、F1、F2、F3、F4、F5、F6、G1、G3、G5、G6、H1、H2、H5、H6、H7、H8、H9、H10、H11、H12、H13、H14、H15、H18、H19、H20、H21、H22、H23、H24、H25 及 H26。