

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D273/04

C07D413/06

C07D498/04 A01N 43/88

C07C281/02

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97193474.6

[45] 授权公告日 2001 年 10 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1073090C

[22] 申请日 1997.3.17

[21] 申请号 97193474.6

[30] 优先权

[32] 1996.3.29 [33] DE [31] 19612644.4

[86] 国际申请 PCT/EP97/01325 1997.3.17

[87] 国际公布 WO97/36883 德 1997.10.9

[85] 进入国家阶段日期 1998.9.29

[73] 专利权人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72] 发明人 H·戴克 A·普兰特 J·谢尔肯贝克

C·埃尔德伦 A·哈德

审查员 周胡斌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝 杨厚昌

权利要求书 12 页 说明书 60 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 1,3,4-噁二嗪衍生物及其作为杀虫剂的应用

[57] 摘要

本发明涉及新的式(I)(1,3,4)-噁二嗪衍生物,

其中 R¹和 R²各自独立地代表氢,各自任选被卤素取代的烷基,羟基烷基,烷酰氧基烷基,烷氧基烷基,芳基烷氧基烷基,巯基烷基,烷硫基烷基,烷基亚磺酰基烷基,烷基磺酰基烷基,羧基烷基,烷氧羰基烷基,芳基氧基羰基烷基,芳基烷基氧基羰基烷基,氨基甲酰基烷基,氨基烷基,烷基氨基烷基,二烷基氨基烷基,烷基羰基,环烷基羰基,或者代表各自任选被取代的环烷基,环烷基烷基,芳基,芳基烷基,芳基羰基,杂环基烷基,杂芳基或杂芳基烷基,或者

R¹, R²和两个连接氮原子代表任选被取代的杂环,

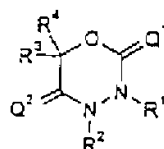
R³和 R⁴各自独立地代表氢,各自任选被卤素取代的烷基,链烯基,羟基烷基,烷酰氧基烷基,烷氧基烷基,芳基烷氧基烷基,巯基烷基,烷硫基烷基,烷基亚磺酰基烷基,烷基磺酰基烷基,烷氧羰基烷基,芳基氧基羰基烷基,芳基烷基氧基羰基烷基,氨基甲酰基烷基,氨基烷基,烷基氨基烷基,二烷基氨基烷基,烷基羰基,环烷基羰基,或者代表各自任选被取代的环烷基,环烷基烷基,芳基,芳基烷基,杂芳基或杂芳基烷基,或者

R³和 R⁴一起代表亚烷基或者残基(a)

其中 R⁵和 R⁶各自独立地代表氢,各自任选被卤素取代的烷基,链烯基,羟基烷基,烷酰氧基烷基,烷氧基烷基,芳基烷氧基烷基,巯基烷基,烷硫基烷基,烷基亚磺酰基烷基,烷基磺酰基烷基,烷氧羰基烷基,芳基氧基羰基烷基,氨基烷基,烷基氨基烷基,二烷基氨基烷基,烷基羰基,或者代表各自任选被取代的环烷基,环烷基烷基,芳基,芳基烷基,杂芳基或杂芳基烷基,

Q¹和 Q²各自独立地代表氧或硫,

除了 6,6-二苯基-(1,3,4)-噁二嗪烷-2,5-二酮。本发明还涉及其制备方法,以及其作为杀虫剂和杀内寄生虫剂的用途。



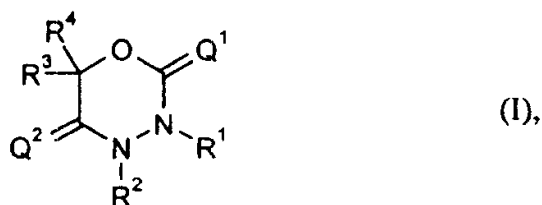
(I).



(a)

权 利 要 求 书

1. 式(I)的噁二嗪衍生物



5 其中

R^1 和 R^2 各自独立地代表氢, 各自任选被卤素取代的烷基, 羟基烷基, 烷酰氧基烷基, 烷氧基烷基, 芳基烷氧基烷基, 巯基烷基, 烷硫基烷基, 烷基亚磺酰基烷基, 烷基磺酰基烷基, 羧基烷基, 烷氧羰基烷基, 芳基氧基羰基烷基, 芳基烷基氧基羰基烷基, 氨基甲酰基烷基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 烷氧羰基氨基烷基, 烷基羰基, 环烷基羰基, 或者代表各自任选被卤素, 羟基, 硝基, 氰基, 氨基, C₁-C₄-烷基氨基, 二-(C₁-C₄-)烷基氨基, 苄基氨基, 二苄基氨基, 保护的氨基, C₁-C₆-烷基, C₁-C₄-卤代烷基, C₁-C₄-烷氧基或 C₁-C₄-卤代烷氧基取代的环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳基烷基, 芳基羰基, 杂环基烷基, 杂芳基或杂芳基烷基, 或者

R^1 , R^2 和两个连接氮原子代表任选被卤素-, 羟基-, 硝基-, 氰基-, C₁-C₄-烷基-, C₁-C₄-卤代烷基-, C₁-C₄-烷氧基-或 C₁-C₄-卤代烷氧基-取代的杂环,

R^3 和 R^4 各自独立地代表氢, 各自任选被卤素取代的烷基, 链烯基, 羟基烷基, 烷酰氧基烷基, 烷氧基烷基, 芳基烷氧基烷基, 巯基烷基, 烷硫基烷基, 烷基亚磺酰基烷基, 烷基磺酰基烷基, 烷氧羰基烷基, 芳基氧基羰基烷基, 芳基烷基氧基羰基烷基, 氨基甲酰基烷基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 烷基羰基, 环烷基羰基, 或者代表各自任选被卤素, 羟基, 氰基, C₁-C₆-烷基, C₁-C₄-卤代烷基, C₁-C₄-烷氧基, C₁-C₄-卤代烷氧基, 苄氧基或被 C₁-C₄-烷基和/或苯基三取代的甲硅烷基氧基取代的环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基或杂芳基烷基, 或者

R^3 和 R^4 一起代表亚烷基或者残基 (a)



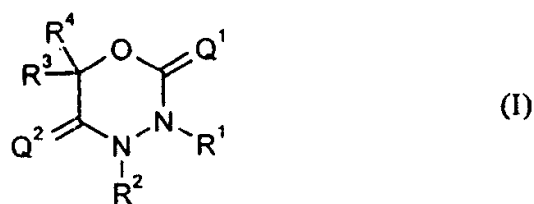
其中

- 5 R^5 和 R^6 各自独立地代表氢, 各自任选被卤素取代的烷基, 链烯基, 羟基烷基, 烷酰氧基烷基, 烷氧基烷基, 芳基烷氧基烷基, 巯基烷基, 烷硫基烷基, 烷基亚磺酰基烷基, 烷基磺酰基烷基, 烷氧羰基烷基, 芳基氧基羰基烷基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 烷基羰基, 或者代表各自任选被卤素-, 羟基-, 硝基-, C₁-C₆-烷基-, C₁-C₄-
- 10 卤代烷基-, C₁-C₄-烷氧基-, C₁-C₄-卤代烷氧基-, 苯氧基-, 氨基-, C₁-C₄-烷基氨基或二-(C₁-C₄)-烷基氨基-取代的环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基或杂芳基烷基,

Q^1 和 Q^2 各自独立地代表氧或硫,

除了 6, 6-二苯基-(1, 3, 4)-噁二嗪烷-2, 5-二酮。

- 15 2. 制备权利要求 1 的式 (I) 噁二嗪衍生物的方法,



其中

- 20 R^1 和 R^2 各自独立地代表氢, 各自任选被卤素取代的烷基, 羟基烷基, 烷酰氧基烷基, 烷氧基烷基, 芳基烷氧基烷基, 巯基烷基, 烷硫基烷基, 烷基亚磺酰基烷基, 烷基磺酰基烷基, 羧基烷基, 烷氧羰基烷基, 芳基氧基羰基烷基, 芳基烷基氧基羰基烷基, 氨基甲酰基烷基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 烷氧羰基氨基烷基, 烷基羰基, 环烷基羰基, 或者代表各自任选被卤素, 羟基, 硝基, 氰基,

氨基, C₁-C₄-烷基氨基, 二-(C₁-C₄-)烷基氨基, 苄基氨基, 二苄基氨基, 保护的氨基, C₁-C₆-烷基, C₁-C₄-卤代烷基, C₁-C₄-烷氧基或 C₁-C₄-卤代烷氧基取代的环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳基烷基, 芳基羰基, 杂环基烷基, 杂芳基或杂芳基烷基, 或者

5 R^1 , R^2 和两个连接氮原子代表任选被卤素-, 羟基-, 硝基-, 氰基-, C₁-C₄-烷基-, C₁-C₄-卤代烷基-, C₁-C₄-烷氧基-或 C₁-C₄-卤代烷氧基-取代的杂环,

R^3 和 R^4 各自独立地代表氢, 各自任选被卤素取代的烷基, 链烯基, 羟基烷基, 烷酰氧基烷基, 烷氧基烷基, 芳基烷氧基烷基, 巯基烷基, 10 烷硫基烷基, 烷基亚磺酰基烷基, 烷基磺酰基烷基, 烷氧羰基烷基, 芳基氧羰基烷基, 芳基烷基氧羰基烷基, 氨基甲酰基烷基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 烷基羰基, 环烷基羰基, 或者代表各自任选被卤素, 羟基, 氰基, C₁-C₆-烷基, C₁-C₄-卤代烷基, C₁-C₄-烷氧基, C₁-C₄-卤代烷氧基, 苄氧基或被 C₁-C₄-烷基和/或苯基 15 三取代的甲硅烷基氧基取代的环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基或杂芳基烷基, 或者

R^3 和 R^4 一起代表亚烷基或者残基 (a)



20 其中

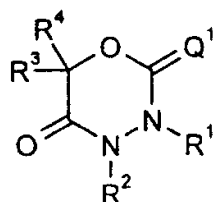
R^5 和 R^6 各自独立地代表氢, 各自任选被卤素取代的烷基, 链烯基, 羟基烷基, 烷酰氧基烷基, 烷氧基烷基, 芳基烷氧基烷基, 巯基烷基, 烷硫基烷基, 烷基亚磺酰基烷基, 烷基磺酰基烷基, 烷氧羰基烷基, 芳基氧羰基烷基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 烷 25 基羰基, 或者代表各自任选被卤素-, 羟基-, 硝基-, C₁-C₆-烷基-, C₁-C₄-卤代烷基-, C₁-C₄-烷氧基-, C₁-C₄-卤代烷氧基-, 苄氧基-, 氨基-, C₁-C₄-烷基氨基或二-(C₁-C₄-)烷基氨基-取代的环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基或杂芳基烷基,

Q^1 和 Q^2 各自独立地代表氧或硫,

除了 6, 6-二苯基-(1, 3, 4)-噁二嗪烷-2, 5-二酮,

特征在于

A) 式(I-a)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物



(I-a),

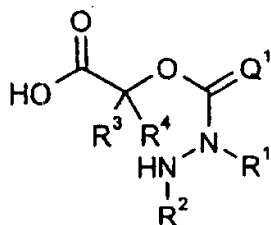
5

其中

R¹ 至 R⁴ 和 Q¹ 各自如上定义,

通过在反应助剂和稀释剂的存在下, 如果合适, 在碱的存在下使式(II)的胍基甲酸酯类反应来制备,

10



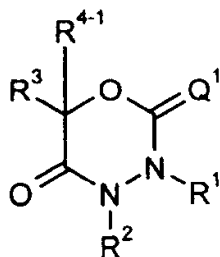
(II),

其中

R¹ 至 R⁴ 和 Q¹ 各自如上定义,

B) 式(I-b)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物

15



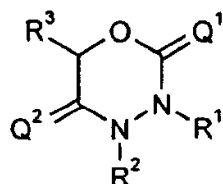
(I-b),

其中

R¹ 至 R³, Q¹ 和 Q² 各自如上定义, R⁴-¹ 代表和 R⁴ 一样的除了氢

以外的基团,

通过如果适当在稀释剂存在下, 和如果适当在反应助剂存在下使式(I-c)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物与式(III)化合物反应来制备,



(I-c),

5

其中

R^1 和 R^2 具有除了氢以外的定义,

R^3 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义,

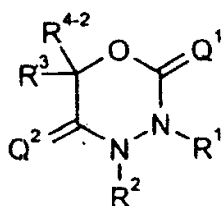


10 其中

R^{4-1} 如上定义,

和 E 代表吸电子的离去基团,

C) 式(I-d)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物

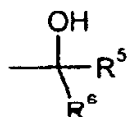


(I-d),

15

其中

R^1 至 R^3 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义, R^{4-2} 代表残基(b)



(b)

20 其中

R^5 和 R^6 各自独立地代表氢, 任选被卤素取代的烷基或任选被卤素-, 羟基-, 硝基-, C_1 - C_6 -烷基-, C_1 - C_4 -卤代烷基-, C_1 - C_4 -烷氧基-, C_1 - C_4 -卤代烷氧基-, 苯氧基-, 氨基-, C_1 - C_4 -烷基氨基或二-(C_1 - C_4)-烷基氨基-取代的芳基, 或者,

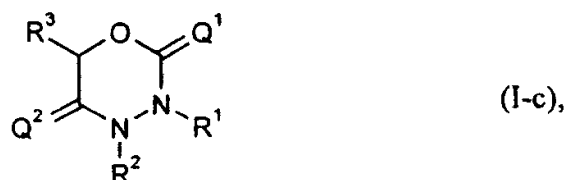
5 R^3 和 R^{4-2} 一起代表残基 (a)



其中

R^5 和 R^6 如上定义,

10 通过如果适当在稀释剂存在下, 和如果合适, 在反应助剂存在下使式 (I-c) 的 (1, 3, 4)-噁二嗪衍生物与式 (IV) 酮或醛反应, 随后如果适当, 除去水来制备,



15 其中

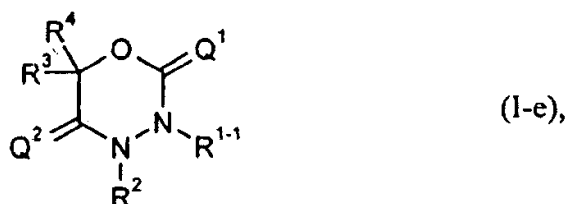
R^1 至 R^3 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义,



其中

R^5 和 R^6 如上定义,

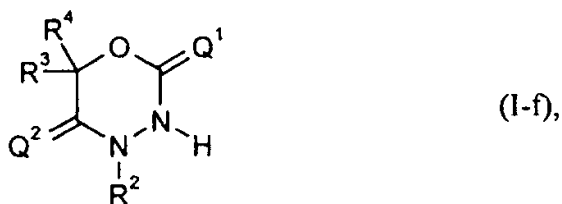
20 D) 式 (I-e) 的 (1, 3, 4)-噁二嗪衍生物



其中

5 R^{1-1} 代表和 R^1 一样的除了氢以外的基团, R^2 至 R^4 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义,

通过如果适当在稀释剂存在下, 和如果适当在反应助剂存在下使式 (I-f) 的 (1, 3, 4)-噁二嗪衍生物与式 (V) 化合物反应来制备,



10 其中

R^2 至 R^4 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义,

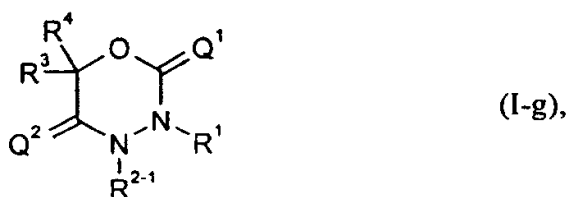


其中

R^{1-1} 如上定义, 和

15 E 代表吸电子离去基团,

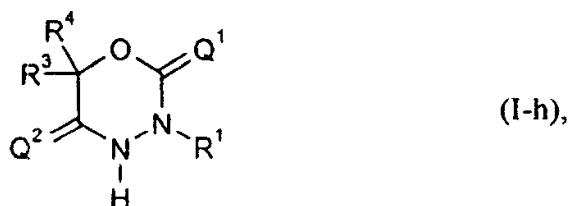
E) 式 (I-g) 的 (1, 3, 4)-噁二嗪衍生物



其中

R^1 , R^3 , R^4 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义, R^{2-1} 代表和 R^2 一样的除了氢以外的基团,

通过如果适当在稀释剂存在下, 和如果适当在反应助剂存在下使
5 式(I-h)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物与式(VI)化合物反应来制备,



其中

R^1 , R^3 , R^4 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义,

10

$R^{2-1}-E$ (VI),

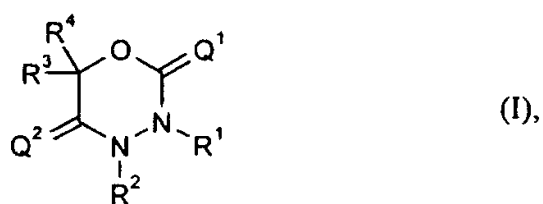
其中

R^{2-1} 如上定义,

和 E 代表吸电子离去基团,

F) 式(I)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物

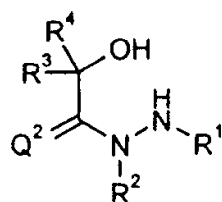
15



其中

R^1 至 R^4 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义,

通过如果适当在稀释剂存在下, 和如果适当在反应助剂存在下,
20 使式(VII)化合物与式(VIII)化合物反应并环缩合来制备,

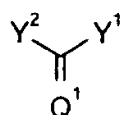


(VII),

其中

R^1 至 R^4 , 和 Q^2 各自如上定义,

5



(VIII),

其中

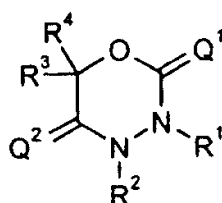
Y^1 代表氯, 三氯甲氧基, C_1 - C_4 -烷氧基, 苯氧基, 1-咪唑基或 1, 2, 4-三唑基和

10

Y^2 代表氯, 三氯甲氧基, 1-咪唑基或 1, 2, 4-三唑基,

Q^1 如上定义,

G) 式(I)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物

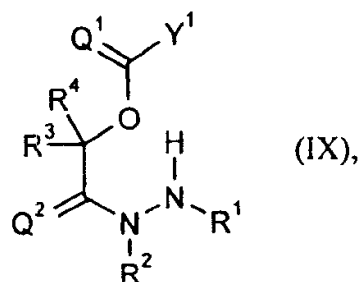


(I),

15 其中

R^1 至 R^4 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义,

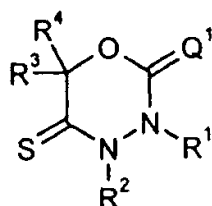
通过如果适当在稀释剂存在下, 和如果适当在反应助剂存在下, 使式(IX)化合物进行环缩合来制备,



其中

R¹ 至 R⁴, Q¹, Q² 和 Y¹ 各自如上定义,

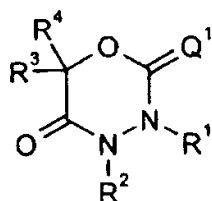
5 H) 式 (I-i) 的 (1, 3, 4)-噁二嗪衍生物



其中

R¹ 至 R⁴, 和 Q¹ 各自如上定义,

10 通过如果适当在稀释剂存在下使式 (I-a) 的 (1, 3, 4)-噁二嗪衍生物与亚硫酸化试剂反应来制备,

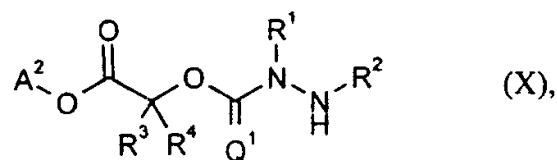


其中

15 R¹ 至 R⁴, 和 Q¹ 各自如上定义.

3. 根据权利要求 2 的方法, 特征在于, 方法 A) 中的原料式 (II) 肼基甲酸酯通过下述方法制备:

a) 用本身已知的方法从式(X)的 C-末端保护的胍基甲酸酯裂解保护基团 A^2



5 其中

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 Q^1 各如权利要求 2 所定义,

A^2 代表 C-末端保护基,

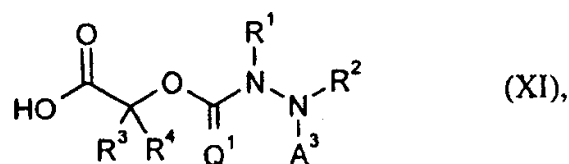
除了下列式(X)化合物, 其中, 同时地, R^2 和 R^4 代表氢, R^1 代表 C1-C5-烷基, 和 R^3 甲基或苄基; 以及

10 除了下列式(X)化合物, 其中, R^1 代表甲基, R^2 代表氢, Q^1 代表氧, R^3 代表苄基, R^4 代表氢, 和 A^2 代表叔丁基; 以及

还除了下列式(X)化合物, 其中, R^1 代表甲基, R^2 代表苄基羧基, R^3 代表甲基或苄基, R^4 代表氢, Q^1 代表氧, 和 A^2 代表苄基;

或者

15 b) 用本身已知的方法从式(XI)的 N-末端保护的胍基甲酸酯裂解保护基团 A^3

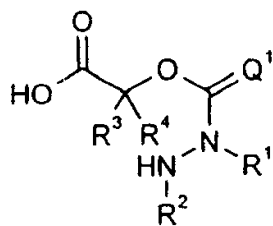


其中

20 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 Q^1 各如权利要求 2 所定义,

A^3 代表 N-末端保护基。

4. 式(II)的胍基甲酸酯



(II),

其中

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 Q^1 各如权利要求 2 所定义,

5 除了下列式 (II) 化合物, 其中, 同时地, R^2 和 R^4 各代表氢, R^1 代表氢或 C1-C5-烷基, 和 R^3 甲基或苄基; 以及

除了下列化合物, 其中, 同时地, R^1 代表甲基, R^2 代表苯基羰基, R^3 代表苯基, R^4 代表氢, 和 Q^1 代表硫; 以及

10 还除了下列化合物, 其中, R^1 代表甲基, R^2 代表苯基羰基, R^3 代表甲基或苯基, R^4 代表氢, 和 Q^1 代表氧。

5. 杀虫剂组合物, 其特征在于它们含有至少一种权利要求 1 的式 (I) 的 1, 3, 4-噁二嗪衍生物。

6. 权利要求 1 的式 (I) 的 1, 3, 4-噁二嗪衍生物防治害虫的用途。

15 7. 防治害虫的方法, 特征在于使权利要求 1 的式 (I) 的 1, 3, 4-噁二嗪衍生物作用于害虫和/或其栖生地。

8. 权利要求 1 的式 (I) 的 1, 3, 4-噁二嗪衍生物用于制备杀虫剂和杀内寄生虫剂的用途。

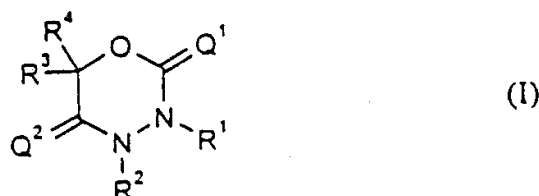
说明书

1, 3, 4-噁二嗪衍生物及其作为杀虫剂的应用

本发明涉及新的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物, 其多种制备方法和中间体, 以及其作为杀虫剂的用途, 特别是作为驱虫药, 杀昆虫剂, 杀螨剂和杀线虫剂的用途。

迄今为止只是已知2, 5-二硫属化(dichalkogeno)-(1, 3, 4)-噁二嗪烷类的唯一的代表化合物, 6, 6-二苯基-(1, 3, 4)-噁二嗪烷-2, 5-二酮(参见Liebig's Ann. Chem. 1981, 1433)。

因此本发明涉及新的式(I)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物,



其中

R^1 和 R^2 各自独立地代表氢, 各自任选被卤素取代的烷基, 羟基烷基, 烷酰氧基烷基, 烷氧基烷基, 芳基烷氧基烷基, 巯基烷基, 烷基硫代烷基, 烷基亚磺酰基烷基, 烷基磺酰基烷基, 羧基烷基, 烷氧羰基烷基, 芳基氧基羰基烷基, 芳基烷基氧基羰基烷基, 氨基甲酰基烷基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 烷氧羰基氨基烷基, 烷基羰基, 环烷基羰基, 或者代表各自任选被取代的环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳基烷基, 芳基羰基, 杂环基烷基, 杂芳基或杂芳基烷基, 或者

R^1 , R^2 和两个连接氮原子代表任选被取代的杂环,

R^3 和 R^4 各自独立地代表氢, 各自任选被卤素取代的烷基, 链烯基, 羟基烷基, 烷酰氧基烷基, 烷氧基烷基, 芳基烷氧基烷基, 巯基烷基, 烷硫基烷基, 烷基亚磺酰基烷基, 烷基磺酰基烷基, 烷氧羰基烷基, 芳基氧基羰基烷基, 芳基烷基氧基羰基烷基, 氨基甲酰基烷基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 烷基羰基, 环烷基羰基, 或者代表各自任选被取代的环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基或杂芳基烷基, 或者

R^3 和 R^4 一起代表亚烷基或者残基(a)



其中

R^5 和 R^6 各自独立地代表氢, 各自任选被卤素取代的烷基, 链烯基, 羟基烷基, 烷酰氧基烷基, 烷氧基烷基, 芳基烷氧基烷基, 巯基烷基, 烷硫基烷基, 烷基亚磺酰基烷基, 烷基磺酰基烷基, 烷氧羰基烷基, 芳基氧基羰基烷基, 氨基烷基, 烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 烷基羰基, 或者代表各自任选被取代的环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基或杂芳基烷基,

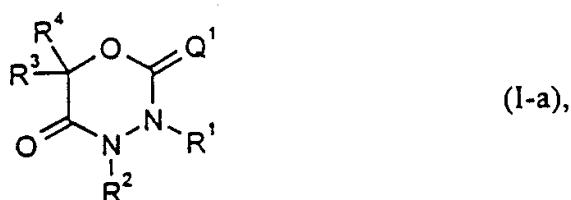
Q^1 和 Q^2 各自独立地代表氧或硫,

除了6, 6-二苯基-(1, 3, 4)-噁二嗪烷-2, 5-二酮。

特别是根据取代基的性质, 式(I)化合物可以可以作为几何异构体和/或旋光异构体或各种组成的异构体混合物而存在, 如果需要, 可以用常规的方法分离异构体混合物。本发明提供纯的异构体和异构体混合物, 其制备方法, 用途, 以及含有它们的组合物。下文中为了简化起见, 只用式(I)化合物表示, 但是包括两种纯的异构体, 而且如果合适, 也指具有各种比例的异构化合物的混合物。

此外, 发现新的式(I)化合物通过下列方法之一获得。

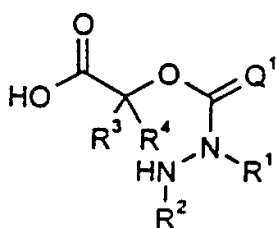
A) 式(I-a)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物



其中

R^1 至 R^4 和 Q^1 各自如上定义,

可以通过在反应助剂和稀释剂的存在下, 如果合适, 在碱的存在下, 使式(II)的胍基甲酸酯类反应来制备,

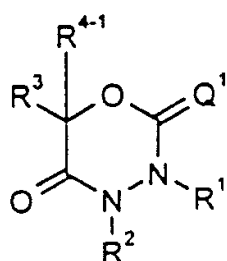


(II),

其中

R^1 至 R^4 和 Q^1 各自如上定义。

B) 式(I-b)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物

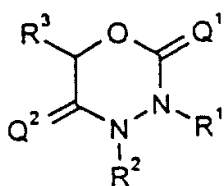


(I-b),

其中

R^1 至 R^3 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义, R^{4-1} 代表和 R^4 一样的除了氢以外的基团,

可以通过如果适当于稀释剂存在下, 和如果适当在反应助剂存在下, 使式(I-c)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物与式(III)化合物反应来制备,



(I-c),

其中

R^1 和 R^2 具有除了氢以外的定义,

R^3 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义,

$R^{4-1}-E$

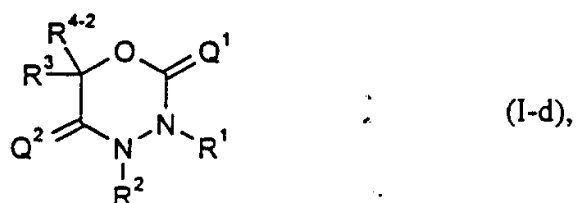
(III),

其中

R^{4-1} 如上定义,

和E代表吸电子的离去基团。

C) 式(I-d)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物



5

其中

R^1 至 R^3 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义, R^{4-2} 代表残基(b)



10

其中

R^5 和 R^6 各自独立地代表氢, 任意被取代的烷基或芳基, 或者,
 R^3 和 R^{4-2} 一起代表残基(a)

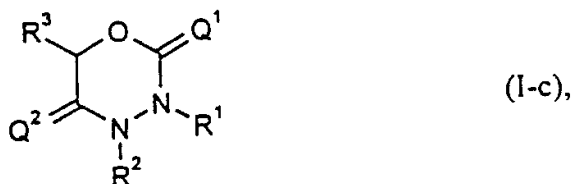
15



其中

R^5 和 R^6 如上定义,

20 可以通过如果适当于稀释剂存在下, 和如果合适, 在反应助剂存在下, 使式(I-c)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物与式(IV)的酮或醛反应, 随后如果适当, 除去水来制备,



25

其中

R^1 至 R^3 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义,

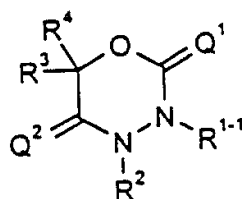


30

其中

R^5 和 R^6 如上定义,

D) 式(I-e)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物



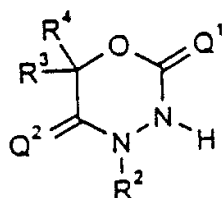
(I-e),

5

其中

R^{1-1} 代表和 R^1 一样的除了氢以外的基团, R^2 至 R^4 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义,

10 可以通过如果适当在稀释剂存在下, 和如果适当在反应助剂存在下, 使式(I-f)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物, 与式(V)的化合物反应来制备,



(I-f),

15

其中

R^2 至 R^4 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义,

$R^{1-1}-E$

(V),

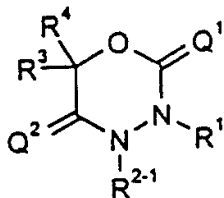
20

其中

R^{1-1} 如上定义, 和

E代表吸电子的离去基团.

E) 式(I-g)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物



(I-g),

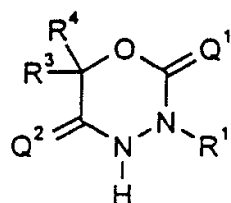
25

其中

30 R^1 , R^3 , R^4 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义, R^{2-1} 代表和 R^2 一样的除了氢以外的基团,

可以通过如果适当在稀释剂存在下, 和如果适当在反应助剂存在下,

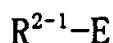
使式(I-h)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物与式(VI)化合物反应来制备,



(I-h),

其中

R^1 , R^3 , R^4 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义,



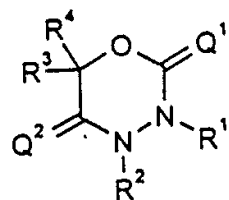
(VI),

其中

R^{2-1} 如上定义,

和E代表吸电子离去基团.

F) 式(I)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物

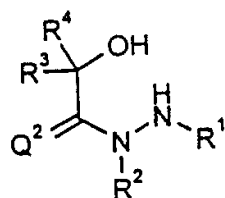


(I),

其中

R^1 至 R^4 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义,

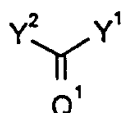
可以通过如果适当在稀释剂存在下, 和如果适当在反应助剂存在下, 使式(VII)化合物与式(VIII)化合物反应并环缩合来制备,



(VII),

其中

R^1 至 R^4 , 和 Q^2 各自如上定义,



(VIII),

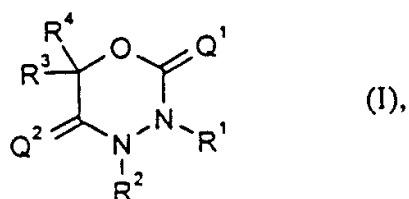
其中

Y^1 代表氯, 三氯甲氧基, C_1-C_4 -烷氧基, 任选被取代的苯氧基, 1-咪唑基或1, 2, 4-三唑基和

Y^2 代表氯, 三氯甲氧基, 1-咪唑基或1, 2, 4-三唑基,

Q^1 如上定义.

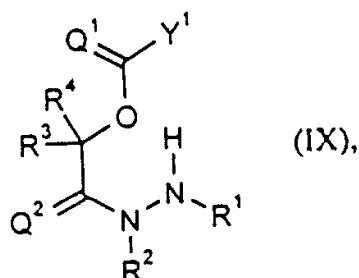
G) 式(I)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物



其中

R^1 至 R^4 , Q^1 和 Q^2 各自如上定义,

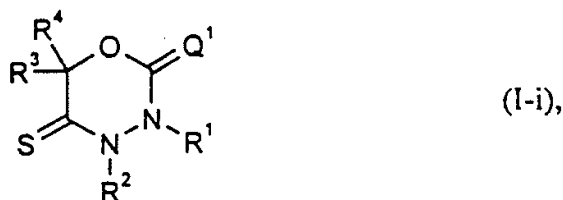
可以通过如果适当在稀释剂存在下, 和如果适当在反应助剂存在下, 使式(IX)化合物进行环缩合来制备,



其中

R^1 至 R^4 , Q^1 , Q^2 和 Y^1 各自如上定义.

H) 式(I-i)的(1, 3, 4)-噁二嗪衍生物

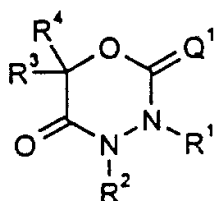


其中

R^1 至 R^4 , 和 Q^1 各自如上定义,

可以通过如果适当在稀释剂存在下, 使式(I-a)的(1, 3, 4)-噁二

噻衍生物与亚硫酸化试剂反应来制备,



其中

R^1 至 R^4 , 和 Q^1 各自如上定义。

此外发现式(I)的新化合物作为杀虫剂具有非常高的活性, 优选用于控制有益动物内寄生虫和用于控制农业, 林业, 储藏物和材料保护以及卫生领域所遇到的昆虫, 螨虫和线虫。

式(I)提供了本发明化合物的一般定义。上述和下述结构式中列出的基团和优选取代基和范围在下文中详细说明。

R^1 和 R^2 各自独立地优选代表氢, C₁-C₁₅-烷基, 特别也是3, 7, 11-三甲基十二烷基, 代表各自任选被氟-, 氯-或溴取代的C₁-C₈-烷基, C₃-C₇-环烷基, C₃-C₇-环烷基-C₁-C₄-烷基, C₁-C₆-羟基烷基, C₁-C₄-烷酰基氧基-C₁-C₆-烷基, C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₆-烷基, 芳基-C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₆-烷基, C₁-C₆-巯基烷基, 特别是巯基甲基, C₁-C₄-烷硫基-C₁-C₆-烷基, 特别是甲硫基乙基, C₁-C₄-烷基亚磺酰基-C₁-C₆-烷基, 特别是甲基亚磺酰基乙基, C₁-C₄-烷基磺酰基-C₁-C₆-烷基, 特别是甲基磺酰基乙基, 羧基-C₁-C₆-烷基, 特别是羧甲基或羧乙基, C₁-C₄-烷氧羰基-C₁-C₆-烷基, 特别是甲氧羰基甲基或乙氧羰基乙基, 芳基氧羰基-C₁-C₆-烷基, 特别是苯氧羰基甲基, 芳基-C₁-C₄-烷基氧羰基-C₁-C₆-烷基, 特别是苄氧羰基甲基, 氨基甲酰基-C₁-C₆-烷基, 特别是氨基甲酰基甲基或氨基甲酰基乙基, 氨基-C₁-C₆-烷基, 特别是氨基丙基或氨基丁基, C₁-C₄-烷基氨基-C₁-C₆-烷基, 特别是甲基氨基丙基或甲基氨基丁基, 二-(C₁-C₄)-烷基氨基-C₁-C₆-烷基, 特别是二甲基氨基丙基或二甲基氨基丁基, C₁-C₄-烷氧羰基氨基-C₁-C₆-烷基, C₁-C₆-烷基羰基, C₃-C₇-环烷基羰基, 或代表芳基, 芳基-C₁-C₄-烷基, 芳基羰基, 芳基-C₁-C₄-烷基羰基, 杂芳基或杂芳基-C₁-C₄-烷基, 其中任选地杂环中一个NH官能团可以通过氨基保护基团衍生, 氨基保护

基团例如上面提到的那些基团，并且其中的每一个都可以任选被下面的基团取代：卤素，羟基，硝基，氰基，氨基，C₁-C₄-烷基氨基，二-(C₁-C₄-)烷基氨基，苄基氨基，二苄基氨基，保护的氨基，例如乙酰基-，叔丁氧羰基-，苄氧羰基-或Fmoc-氨基，C₁-C₆-烷基，C₁-C₄-卤代烷基，C₁-C₄-烷氧基或C₁-C₄-卤代烷氧基，和任选被C₁-C₄-烷基取代的杂环-C₁-C₄-烷基，例如二氧戊环甲基。

R¹和R²与两个连接的氮原子一起优选代表任选被卤素-，羟基-，硝基-，氰基-，C₁-C₄-烷基-，C₁-C₄-卤代烷基-，C₁-C₄-烷氧基，或C₁-C₄-卤代烷氧基-取代的5-至8-元饱和的或不饱和的杂环。

R³和R⁴各自独立地优选代表氢，C₁-C₁₆-烷基，代表各自任选被氟-，氯-，或溴-取代的C₁-C₆-烷基，C₂-C₈-链烯基，C₃-C₇-环烷基，C₃-C₇-环烷基-C₁-C₄-烷基，C₁-C₆-羟基烷基，C₁-C₄-烷酰基氧基-C₁-C₆-烷基，特别是乙酰氧基甲基或1-乙酰氧基乙基，C₁-C₄-烷氧基氧基-C₁-C₆-烷基，特别是甲氧基甲基或1-甲氧基甲基，芳基-C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₆-烷基，C₁-C₆-巯基烷基，特别是巯基甲基，C₁-C₄-烷硫基-C₁-C₆-烷基，特别是甲硫基乙基，C₁-C₄-烷基亚磺酰基-C₁-C₆-烷基，特别是甲基亚磺酰基乙基，C₁-C₄-烷基磺酰基-C₁-C₆-烷基，特别是甲磺酰基乙基，C₁-C₄-烷氧羰基-C₁-C₆-烷基，芳基氧羰基-C₁-C₆-烷基，特别是苯氧羰基甲基，芳基-C₁-C₄-烷基氧羰基-C₁-C₆-烷基，氨基甲酰基-C₁-C₆-烷基，特别是氨基甲酰基甲基或氨基甲酰基乙基，氨基-C₁-C₆-烷基，C₁-C₄-烷基氨基-C₁-C₆-烷基，二-(C₁-C₄-)烷基氨基-C₁-C₆-烷基，C₁-C₆-烷基羰基，C₃-C₇-环烷基羰基，或代表芳基，芳基-C₁-C₄-烷基，芳基羰基，杂芳基或杂芳基-C₁-C₄-烷基，其中每一个都任选被下面的基团取代：卤素，羟基，氰基，C₁-C₆-烷基，C₁-C₄-卤代烷基，C₁-C₄-烷氧基，C₁-C₄-卤代烷氧基，C₁-C₄-烷氧基，C₁-C₄-卤代烷氧基，苄氧基或被C₁-C₄-烷基和/或苯基三取代的甲硅烷基氧基。

R³和R⁴一起优选代表C₂-C₇-亚烷基或基团 (a)



其中

R⁵和R⁶各自独立地代表氢，各自任选被氟-，氯-或溴-取代的C₁-C₆-

烷基, C₂-C₄-链烯基或C₃-C₇-环烷基, 或者代表各自任选被卤素-, 羟基-, 硝基-, C₁-C₆-烷基-, C₁-C₄-卤代烷基-, C₁-C₄-烷氧基, C₁-C₄-卤代烷氧基-, 苯氧基-, 氨基-, C₁-C₄-烷基氨基或二-(C₁-C₄)-烷基氨基-取代的苯基, 苯基-C₁-C₄-烷基或5-或6-元杂环。

5 Q¹和Q²各自独立地优选代表氧或硫。

优选的范围中排除6, 6-二苯基-(1, 3, 4)-噁二嗪烷-2, 5-二酮。

R¹和R²各自独立地特别优选代表氢, C₁-C₁₀-烷基, 代表各自任选被氟-, 氯-或溴取代的C₁-C₄-烷基, C₃-C₇-环烷基, 特别是环戊基, 环己基或环庚基, C₃-C₇-环烷基-C₁-C₄-烷基, C₁-C₆-羟基烷基, 特别是羟基甲基或1-羟基乙基, C₁-C₄-烷酰基氧基-C₁-C₆-烷基, 特别是乙酰氧甲基或1-乙酰氧乙基, C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₆-烷基, 特别是甲氧基甲基或1-甲氧基乙基, 苯基-C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₆-烷基, 特别是苄基氧基甲基或1-苄基氧基乙基, C₁-C₄-烷氧羰基氨基-C₁-C₆-烷基, 特别是叔丁氧羰基氨基丙基或叔丁氧羰基氨基丁基, C₁-C₆-烷基羰基, 特别是乙酰基, 丙酰基或丁酰基, C₃-C₇-环烷基羰基, 特别是环丙基羰基或环己基羰基, 或代表苯基, 苯基-C₁-C₄-烷基, 苯基羰基, 5-或6-元杂环, 特别是噻吩基, 噻唑基或吡啶基, 5-或6-元杂环-C₁-C₄-烷基或吡啶基-C₁-C₄-烷基, 其各自可以任选被下面的基团取代: 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 硝基, 氰基, 氨基, C₁-C₄-烷基氨基, 二-(C₁-C₄)-烷基氨基, 苄基氨基, 二苄基氨基, 保护的氨基例如乙酰基-, 叔丁氧羰基-, 苄氧羰基-或FMOC-氨基, C₁-C₄-烷基, C₁-C₄-卤代烷基, C₁-C₄-烷氧基或C₁-C₂-卤代烷氧基。

25 R¹和R²与两个连接的氮原子一起特别优选代表任选被氟-, 氯-, 溴-, 羟基-, 硝基-, 氰基-, C₁-C₄-烷基-, C₁-C₄-卤代烷基-, C₁-C₄-烷氧基-或C₁-C₂-卤代烷氧基-取代的5-至8-元饱和的或不饱和的杂环。

30 R³和R⁴各自独立地特别优选代表氢, C₁-C₁₂-烷基, 代表各自任选被氟-, 氯-或溴-取代的C₁-C₄-烷基, C₂-C₆-链烯基, C₃-C₇-环烷基, 特别是环戊基, 环己基或环庚基, C₃-C₇-环烷基-C₁-C₄-烷基, C₁-C₆-羟基烷基, 苯基-C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₆-烷基, 特别是苄氧基甲基或1-苄氧基乙基, C₁-C₄-烷硫基-C₁-C₆-烷基, 特别是甲硫基乙基, C₁-C₄-烷氧羰基-C₁-C₆-烷基, 特别是甲氧羰基甲基或乙氧羰基乙基, 苯基-

C₁-C₄-烷氧基羰基-C₁-C₆-烷基，特别是苄氧羰基甲基，氨基-C₁-C₆-烷基，特别是氨基丙基或氨基丁基，C₁-C₄-烷基氨基-C₁-C₆-烷基，特别是甲基氨基丙基或甲基氨基丁基，二-(C₁-C₄)-烷基氨基-C₁-C₆-烷基，特别是二甲基氨基丙基或二甲基氨基丁基，C₁-C₆-烷基羰基，特别是乙酰基，丙酰基或丁酰基，C₃-C₇-环烷基羰基，特别是环丙基羰基或环己基羰基，或者代表苯基，苯基-C₁-C₄-烷基，萘基甲基，苯基羰基，5-或6-元杂环，特别是噻吩基，噻唑基或吡啶基，吡啶基，苯并-1, 3-二氧杂环戊烯基，5-或6-元杂环基-C₁-C₄-烷基，特别是噻吩基甲基，噻唑基甲基，咪唑基甲基或吡啶基甲基或吡啶基-C₁-C₄-烷基，其各自任选被下面的基团取代：氟，氯，溴，碘，羟基，氰基，C₁-C₆-烷基，C₁-C₄-卤代烷基，C₁-C₄-烷氧基，C₁-C₄-卤代烷氧基，苄氧基或被C₁-C₄-烷基和/或苯基三取代的甲硅烷基氧基。

R³和R⁴一起特别优选代表C₂-C₆-亚烷基或基团(a)



其中

R⁵和R⁶各自独立地代表氢，各自任选被氟-，氯-或溴-取代的C₁-C₄-烷基或C₃-C₆-环烷基，特别是环丙基，环戊基或环己基，或者代表任选被氟-，氯-，溴-，羟基-，硝基-，C₁-C₄-烷基-，C₁-C₄-卤代烷基-，C₁-C₄-烷氧基，或C₁-C₄-卤代烷氧基-，苯氧基-，氨基-，C₁-C₄-烷基氨基，特别是甲基氨基-或乙基氨基-，或二-(C₁-C₄)-烷基氨基-，特别是二甲基氨基-或二乙基氨基-取代的苯基，苯基-C₁-C₄-烷基或5-或6-元杂环。

Q¹特别优选代表氧或硫。

Q²特别优选代表氧。

特别优选的范围中排除6, 6-二苯基-(1, 3, 4)-噁二嗪烷-2, 5-二酮。

R¹和R²各自独立地非常特别优选代表氢，C₁-C₁₀-烷基，特别是甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，异戊基，仲戊基，叔戊基，正己基，异己基，仲己基，正庚基，异庚基，仲庚基，辛基，异辛基，仲辛基或3, 7-二甲基辛基，代表C₃-C₇-

环烷基-C₁-C₄-烷基，特别是环戊基甲基，环己基甲基或环庚基甲基，代表各自任选被氟-，氯-，溴-，碘-，羟基-，氨基-，甲基-，乙基-，正丙基-，异丙基-，正丁基-，异丁基-，仲丁基-，叔丁基-，三氟甲基-，三氯甲基-，甲氧基-，二氟甲氧基-，三氟甲氧基-或苄基氧基-取代的苯基，苄基，苯乙基，5-或6-元杂芳基甲基，特别是噻吩基甲

基，噻唑基甲基，呋喃基甲基或吡啶基甲基或代表吡啶基甲基。
R¹和R²与两个连接的氮原子一起非常特别优选代表5-或6-元饱和的或不饱和的杂环，特别是-(CH₂)₃-和-(CH₂)₄-。

R³和R⁴各自独立地非常特别优选代表氢，C₁-C₁₂-烷基，特别是甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，异戊基，仲戊基，叔戊基，正己基，异己基，仲己基，正庚基，异庚基，仲庚基，辛基，异辛基，仲辛基，正癸基或正十二烷基，代表各自任选被氟-或氯-取代的C₁-C₄-烷基，特别是氟甲基，三氟甲基或三氯甲基，代表C₂-C₆-链烯基，特别是乙烯基或烯丙基，代表环戊基或环己基，代表C₃-C₇-环烷基-C₁-C₄-烷基，特别是环丙基甲基，代表甲硫基乙基或代表各自任选被氟-，氯-，溴-，碘-，羟基-，氨基-，甲基-，乙基-，正丙基-，异丙基-，正丁基-，异丁基-，仲丁基-，叔丁基-，三氟甲基-，三氯甲基-，甲氧基-，二氟甲氧基-，三氟甲氧基-或苄基氧基-取代的苯基，苄基-C₁-C₄-烷基，特别是苄基，3-萘基甲基，苯并-1, 3-二氧杂环戊烯-5-基，噻吩基甲基，咪唑基甲基或吡啶基甲基。

R³和R⁴一起非常特别优选代表 -(CH₂)₂-， -CH(CH₃)CH₂-， -C(CH₃)₂CH₂-， -(CH₂)₃-， -(CH₂)₄-， -(CH₂)₅-， 或基团(a)



其中

R⁵和R⁶各自独立地代表氢，各自任选被氟-或氯-取代的甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基或叔丁基，或者代表各自任选被氟-，氯-，溴-，硝基-，氨基-，甲基-，乙基-，三氟甲基-，甲氧基-，二氟甲氧基-或三氟甲氧基-取代的苯基，苄基或吡啶基。

非常特别优选的范围中排除6, 6-二苯基-(1, 3, 4)-噁二嗪烷-2,

5-二酮。

上面所列出的一般或优选的基团定义或说明可以根据需要相互组合，即给定的范围和优选的范围之间的组合是可能的。这些基团定义或说明适用于终产物，并且以相应的方式适用于起始物和中间体。

5 本发明对于式(I)化合物给定的优选方案包括上述优选定义的组合。

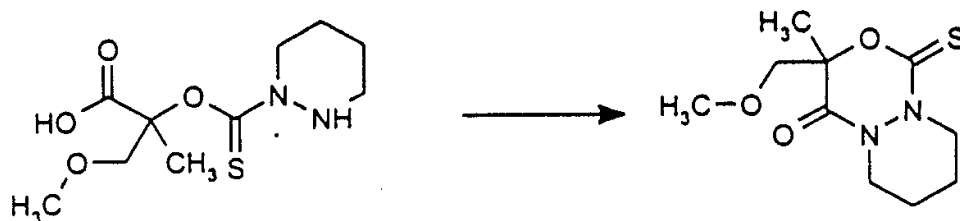
本发明对于式(I)化合物给定的特别优选方案包括上述特别优选定义的组合。

本发明对于式(I)化合物给定的非常特别优选方案包括上述非常特别优选定义的组合。

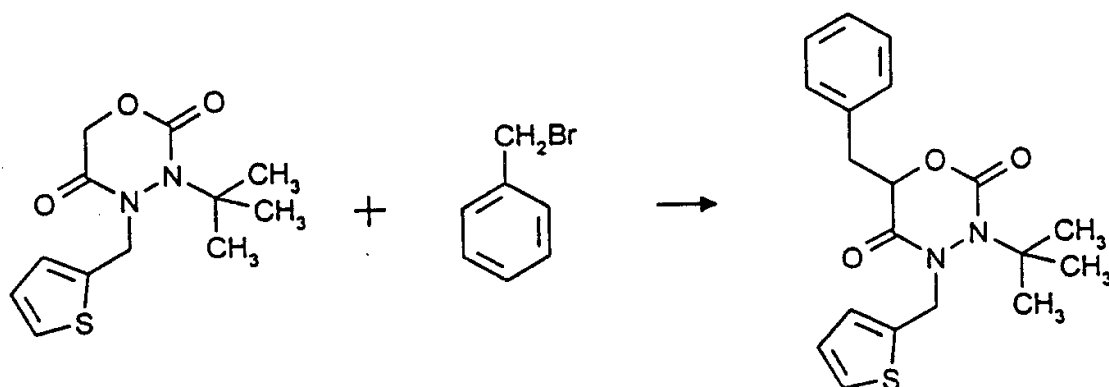
10 饱和的或不饱和的烃基例如烷基和链烯基，包括与杂原子的组合，例如在烷氧基中，只要有可能，在各种情况下可以是直链或支链的。

任选取代的基团可以是一或多取代的，多取代的情况下取代基可以是相同或不同的。

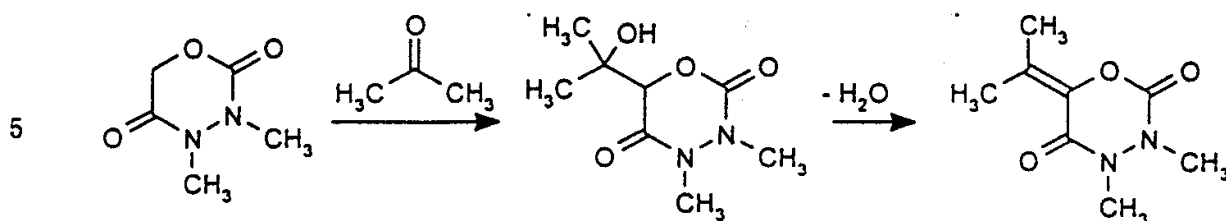
15 使用例如3-甲氧基-2-甲基-2-(四氢吡嗪-1-硫代羰基氧基)-丙酸为起始物，则本发明方法(A)的反应过程可以通过下面的反应式表示：



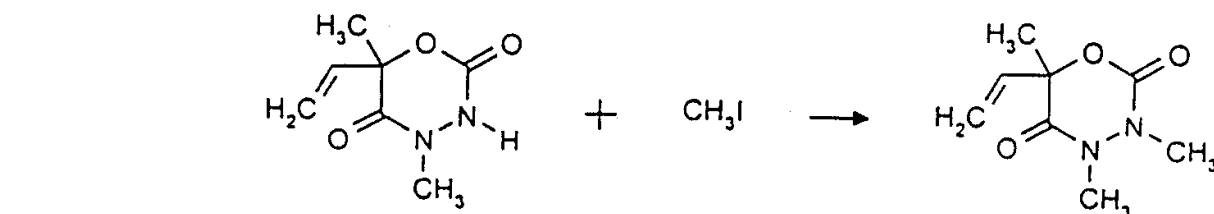
25 使用例如3-叔丁基-4-(2-噻吩基甲基)-2,5-二氧代-(1,3,4)-噁二嗪和苄基溴为起始物，则本发明方法(B)的反应过程可以通过下面的反应式表示：



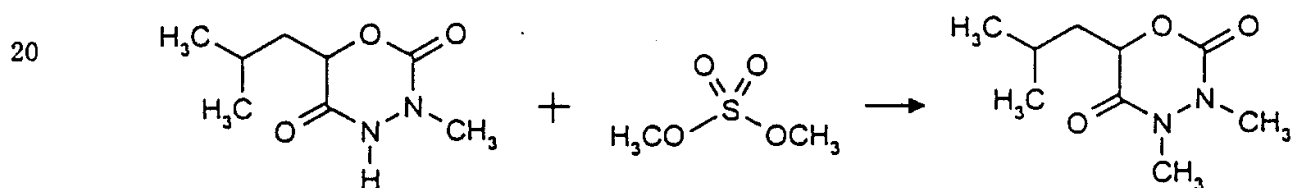
使用例如3, 4-二甲基-2, 5-二氧代-(1, 3, 4)-噁二嗪和丙酮为起始物, 则本发明方法(C)的反应过程可以通过下面的反应式表示:



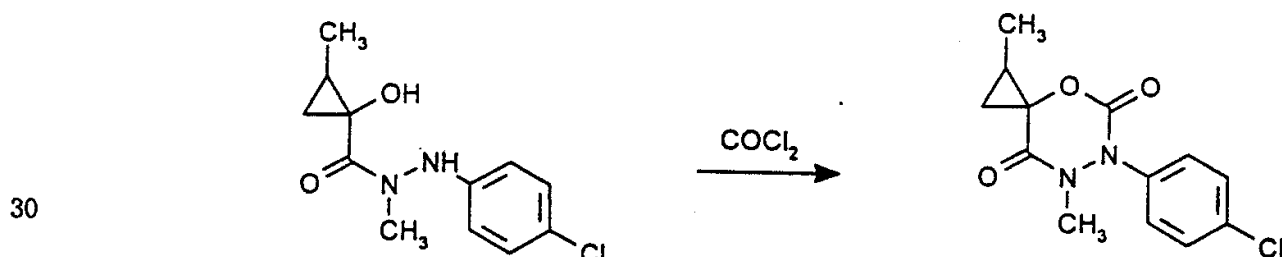
使用例如4, 6-二甲基-6-乙烯基-2, 5-二氧代-(1, 3, 4)-噁二嗪和碘甲烷为起始物, 则本发明方法(D)的反应过程可以通过下面的反应式表示:



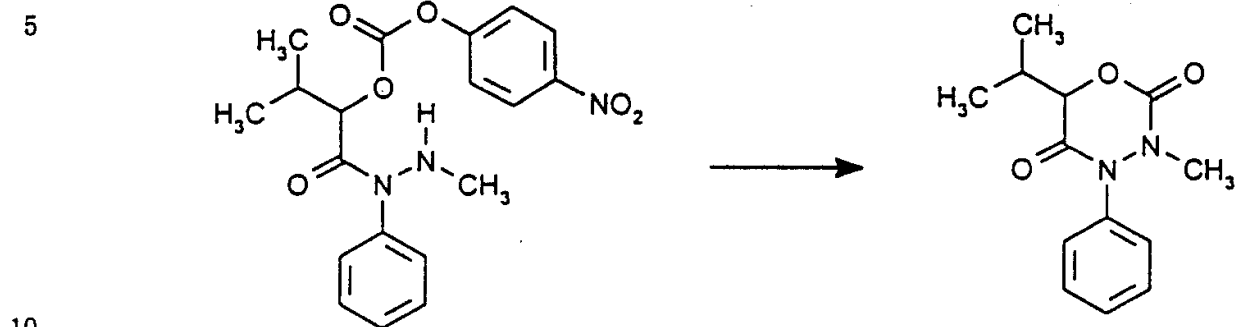
使用例如3-甲基-6-(2-甲基丙基)-2, 5-二氧代-(1, 3, 4)-噁二嗪和硫酸二甲酯为起始物, 则本发明方法(E)的反应过程可以通过下面的反应式表示:



使用例如2'-(4-氯代苯基)-1'-甲基-(1-羟基-2-甲基-环丙烷)碳酰肼和光气为起始物, 则本发明方法(F)的反应过程可以通过下面的反应式表示:

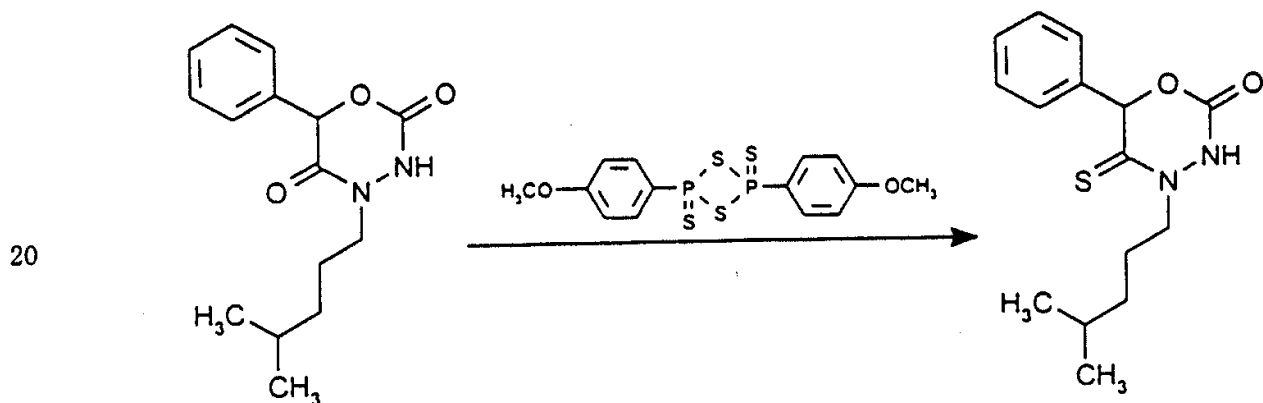


使用例如1'-苯基-2'-甲基-[3-甲基-2-(4-硝基苯氧羰基氧基)]丁酰肼为起始物，则本发明方法(G)的反应过程可以通过下面的反应式表示：



使用例如4-(4-甲基戊基)-3-甲基-6-苯基-2, 5-二氧代-(1, 3, 4)-噁二嗪和2, 4-双(4-甲氧基苯基)-1, 3, 2, 4-dithia diphosphetan-2, 4-二硫酮(Lawesson's试剂)为起始物，则本发明方法(H)的反应过程可以通过下面的反应式表示：

15

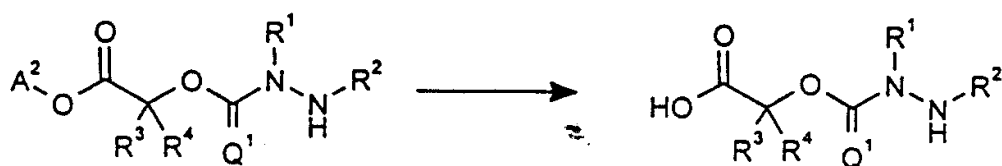


式(II)提供了进行本发明方法(A)所需要的胍基甲酸酯的一般定义。在该式中， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 和 Q^1 各自优选代表上文已经提到的，与描述式(I)噁二嗪衍生物相关的，作为优选取代基的那些基团。除了其中 R^2 和 R^4 同时代表氢， R^1 代表 C_1 - C_5 -烷基和 R^3 代表甲基或苄基的化合物(参见DE-OS(德国公开说明书)2658254)外，式(II)胍基甲酸酯是新的。

25

例如通过从下式的方法(A. a)中的式(X)的C-末端保护的胍基甲酸酯裂解保护基团 A^2 ，可以制备式(II)胍基甲酸酯：

30



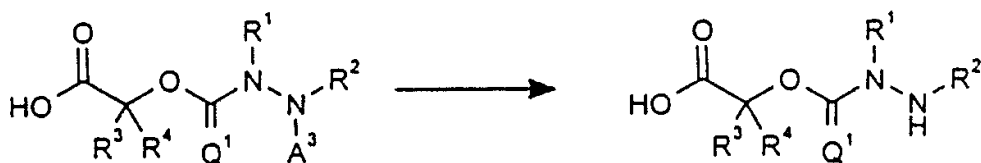
(X)

(II)

在式(X)中, A^2 代表C-末端保护基团, 例如叔丁基或苄基(参见例如T. W. Greene, P. G. M. Wuts, 有机合成中的保护基团(Protective Group in Organic Synthesis), 第二版, John Wiley & Sons, 纽约1991)。

该反应通过C-末端脱保护的常规方法来进行, 例如酸解, 例如在叔丁基酯情况下的酸解, 或催化氢化, 例如苄基酯情况下的氢化。

例如通过从下式的方法(A. b)中的式(XI)的N-末端保护的胍基甲酸酯裂解保护基团 A^3 , 也可以制备式(II)胍基甲酸酯:



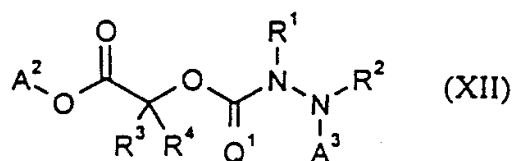
(XI)

(II)

在式(XI)中, A^3 代表N-末端保护基团, 例如叔丁氧羰基(BOC), 苄氧羰基(Cbz)或苄基(Bzl)(参见例如T. W. Greene, P. G. M. Wuts, 有机合成中的保护基团(Protective Group in Organic Synthesis), 第二版, John Wiley & Sons, 纽约1991)。

该反应通过N-末端脱保护的常规方法来进行, 例如酸解, 例如在BOC情况下的酸解, 或催化氢化, 例如苄基酯情况下的氢化。

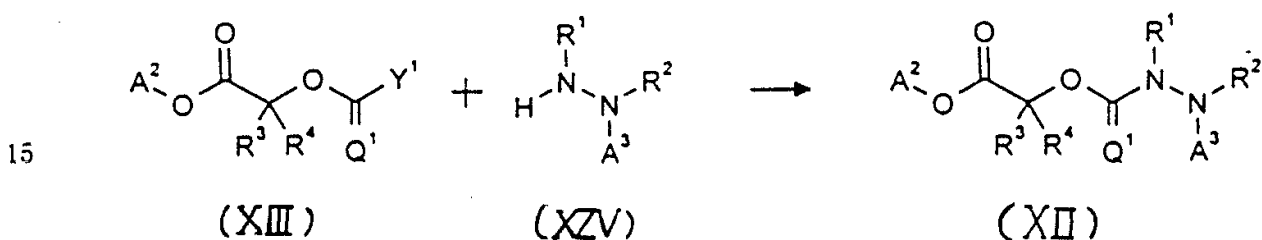
进行方法(A. a)需要的式(X)的O-末端保护的胍基甲酸酯或进行方法(A. b)需要的式(XI)的N-末端保护的胍基甲酸酯可以从式(XII)的N-末端和O-末端保护的胍基甲酸酯通过类似于(A. b)的方法(A. a. b)裂解N-末端保护基团或者通过类似于(A. a)的方法(A. b. a)裂解O-末端保护基团来制备:



5

根据保护基团的特性, 在该方法的一个具体的实施方案中, 也可能在一个步骤中裂解两个保护基团, 并且将式(XII)化合物直接转化为式(II)化合物(方法A. a/b).

例如, 根据下面的反应式, 如果适当在稀释剂存在下, 通过使式(XIII)化合物与式(XIV)胍基甲酸酯或胍反应, 可以制备式(XII)化合物:



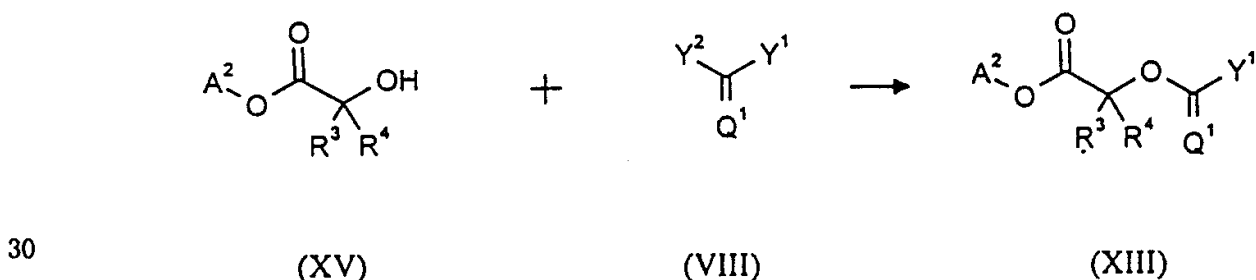
15

在式(XIII)中, Y^1 代表氯, 三氯甲氧基, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基, 任选被取代的苯氧基, 1-咪唑基或1, 2, 4-三唑基.

式(XIV)胍基甲酸酯或胍中的一些是已知的或者可以通过已知的方法制备(参见例如J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1975, 1712).

除了其中 R^2 , R^4 各自代表氢, R^1 代表 $\text{C}_1\text{-C}_5$ -烷基且 R^3 代表甲基或苄基的化合物外, 式(X)和(XII)化合物是新的.

例如根据下面的反应式, 通过使式(XV)保护的 α -羟基羧酸与式(VIII)化合物反应来制备式(XIII)化合物:



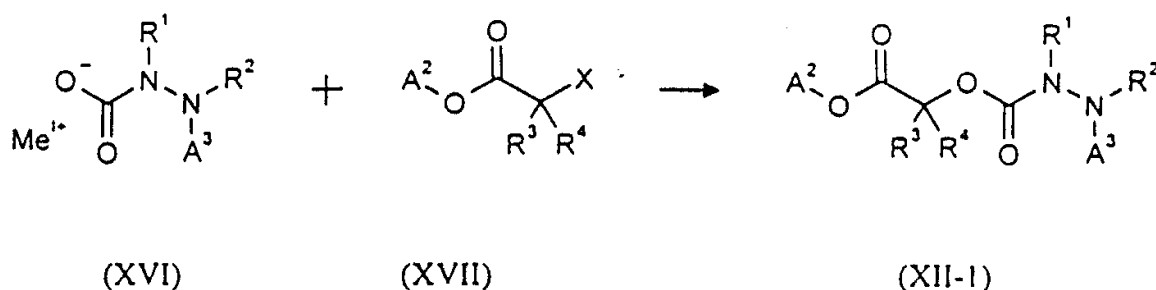
30

在式(VIII)中, Y^2 代表氯, 三氯甲氧基, 1-咪唑基或1, 2, 4-三

唑基。式(VIII)化合物一般是已知的(硫代)光气化试剂(参见例如 Org. Syntheses Coll. Vol. 5, 201(1973))。

一般通过已知的方法(例如在碳酸铯的存在下使用卤代烷或苄基卤的酯化反应, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1993, 11)由游离的羧酸来制备式(XV)保护的 α -羟基羧酸。 α -羟基羧酸可以商购或者可以例如从 α -氨基酸通过脱氨化作用来制备(例如参见Tetrahedron Letters 28, 1873(1987)和26, 5257(1985); Compr. Org. Chem. Vol. 2, 739-778(1979); Ullmanns Encyclopädie Techn. Chem. 第4版(1977), 13卷, 163)。

其中 Q^1 代表氧的式(XII)化合物(XII-1)也可以例如通过根据下面的反应式, 如果适当在稀释剂存在下, 使式(XVI)化合物与式(XVII)化合物反应来制备:



在式(XVI)中, Me^1 代表碱金属, 优选钾或铯。在式(XVII)中, X代表氯, 溴, 烷磺酰基, 特别是甲磺酰基或三氟甲磺酰基或芳烃磺酰基, 特别是苯磺酰基或对甲苯磺酰基。

式(XVI)化合物可以通过如果适当在二氧化碳存在下使上述式(XIV)胍基甲酸酯或胍与碱金属碳酸盐优选碳酸钾或碳酸铯反应来制备。

式(XVII)化合物可以例如通过一般已知方法由上述 α -羟基羧酸衍生物来制备。此外, 其中X代表溴或氯的式(XVII)化合物可以例如通过最初将 α -氨基酸转化为 α -氯-或溴-羧酸(参见美国化学学会会刊(J. Am. Chem. Soc.) 76, 6054(1954); 蛋白质化学进展(Advances in Protein Chemistry) Vol. IV, M. L. Anson, J. T. Edsall(编著)1948, 33), 并且通过一般已知的方法将其保护来制备。

进行本发明方法(B)和(C)所需要的式(I-c)的噁二嗪构成一小组本发明通式(I)化合物, 而且可以例如通过方法(A)和(D)至(H)来制备。

式(III)提供了进行方法(B)也需要的化合物的一般定义。在该式

中, R^{4-1} 优选代表上文已经指出的, 与描述式 (I) 噁二嗪衍生物相关的与除了氢以外的优选的 R^4 相同的基团. E 优选代表卤素, 特别是氯或溴, 在 R^{4-1} 代表任选取代的烷基之一的情况下, 也代表甲磺酰基氧基, 甲

5 苯磺酰基氧基或三氟甲基磺酰基氧基, 或在 R^{4-1} 代表羰基的情况下, E 优选代表基团 $-OR^{4-1}$.

式 (III) 烷基化试剂或酰化试剂一般是已知的有机化学试剂和/或可以通过已知的方法制备.

式 (IV) 提供了进行本发明方法 (C) 所需要的醛或酮的一般定义. 在该式中, R^5 和 R^6 各自优选代表上文已经提到的, 与描述式 (I) 噁二嗪衍

10 生物相关的, 作为优选的取代基的那些基团.

式 (IV) 的醛或酮一般是已知的和/或可以通过已知的方法制备.

进行本发明方法 (D) 和 (E) 所需要的式 (I-e) 和 (I-f) 噁二嗪分别构成一小组本发明通式 (I) 化合物, 而且可以例如通过方法 (A) 至 (C) 和 (F) 至 (H) 来制备.

式 (V) 和式 (VI) 提供了进行方法 (D) 和 (E) 也需要的化合物的一般定义. 在该式中, R^{1-1} 和 R^{2-1} 分别优选代表上文已经指出的, 与描述式 (I) 噁二嗪衍生物相关的、与除了氢以外的优选的 R^1 和 R^2 相同的基团, 而 E 相应地

15 优选代表在描述式 (III) 化合物时提到的基团. 相应地意味着对于式 (V) 和式 (VI) 的羧酸酐, 基团 $-OR^{1-1}$ 和 $-OR^{2-1}$ 分别可以置换 R^{4-1} .

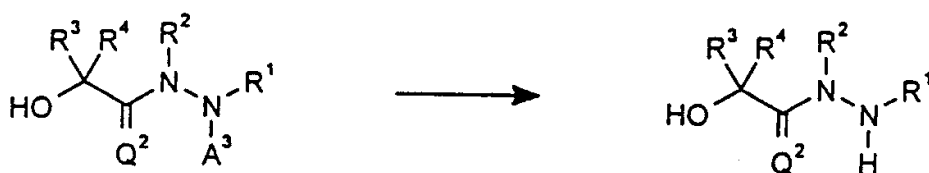
式 (V) 和 (VI) 烷基化试剂或酰化试剂一般是已知的有机化学试剂和/或可以通过已知的方法制备.

20

式 (VII) 提供进行本发明方法 (F) 所需要的化合物的一般定义. 在该式中, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 Q^2 各自优选代表上文已经提到的, 与描述式 (I) 噁二嗪衍生物相关的, 作为优选取代基的那些基团.

例如通过根据下式的、上文进一步提到的常规方法裂解式 (XVIII) 化合物的 N-末端保护基团 A^3 , 可以制备式 (VII) 化合物:

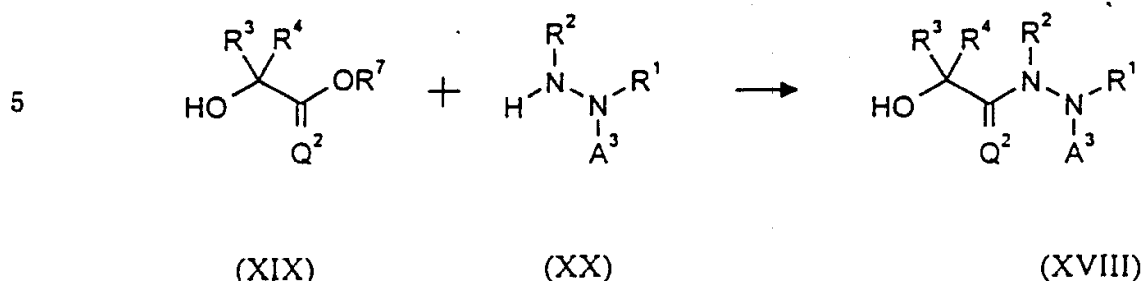
25



(XVIII)

(VII)

式 (XVIII) α -羟基(硫代)碳酸酐可以例如通过根据下面的反应式使式 (XIX) 的 α -羟基(硫代)羧酸酯与式 (XX) 肼反应来制备:

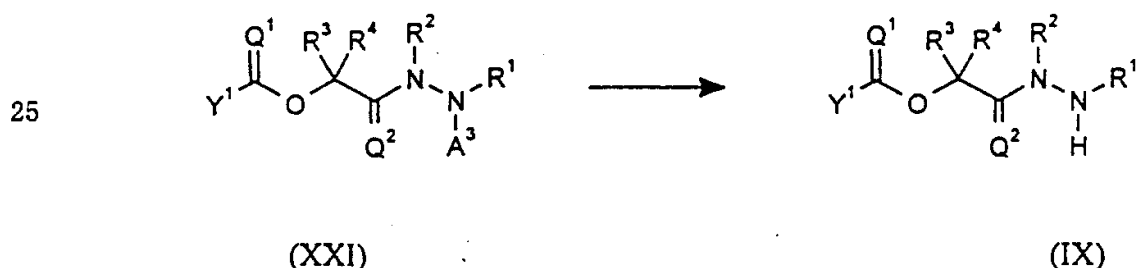


在式 (XIX) 中, R^7 代表任选被取代的烷基或芳基. 式 (XIX) 的 α -羟基(硫代)羧酸酯可以商购或者可以例如从 α -氨基酸通过脱氨化作用来制备 (例如参见 Tetrahedron Letters 28, 1873(1987) 和 26, 5257(1985); Compr. Org. Chem. Vol. 2, 739-778(1979); Ullmanns Encyclopadie Techn. Chem. 第4版(1977), 13卷, 163).

式 (XX) 中的一些肼是已知的, 或者其可以通过已知的方法获得 (参见例如 J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1975, 1712).

式 (IX) 提供了进行本发明方法 (G) 所需要的化合物的一般定义. 在该式中, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Q^1 和 Q^2 各自优选代表上文已经提到的, 与描述式 (I) 噁二嗪衍生物相关的, 作为优选取代基的那些基团. Y^1 优选代表氯, 三氯甲氧基, 1-咪唑基, 1, 2, 4-三唑基或 Z-取代的芳基氧基, 特别是五氟苯基, 4-硝基或 2, 4-二硝基苯基.

例如通过根据下式的、上文进一步提到的方法裂解式 (XXI) 化合物的 N-末端保护基团 A^3 , 可以制备式 (IX) 化合物:



例如通过使上述式 (XVIII) 的 α -羟基(硫代)碳酸酐与上述式 (VIII) 的(硫代)光气化试剂反应, 而且, 如果合适, 使得到的其中 Y^1 不代表 Z-取代的芳基氧基的式 (XXI) 产物与合适的酚或酚盐例如 2, 4-二硝基苯酚反应, 可以制备式 (XXI) 化合物.

进行本发明方法(H)所需要的式(I-a)噁二嗪构成一些小组的本发明式(I)化合物, 并且可以例如通过方法(A)至(G)来制备。

进行本发明方法(H)还需要的优选的亚硫酸化试剂是五硫化二磷或2, 4-双(4-甲氧基苯基)-1, 3, 2, 4-dithiadiphosphetan-2, 4-二硫酮(Lawesson's试剂)。

进行本发明方法(A)的合适的反应助剂是适合生成酰胺键的所有化合物(参见, 例如Houben-Weyl, 有机化学方法(Methoden der Organischen Chemie), 15/2卷; Bodensky等, 肽合成(Peptide Synthesis)第2版, Wiley & Sons, 纽约1976)。优选下面的方法: 使用五氟苯酚(PfP), N-羟基琥珀酰亚胺, 1-羟基苯并三唑的活化酯的方法, 用碳化二亚胺例如二环己基碳化二亚胺或N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳化二亚胺(EBC)的偶联如同混合酸酐方法, 或者用磷鎓试剂例如1-苯并三唑基氧基-三(二甲基氨基磷鎓)六氟磷酸盐(BOP), 双-(2-氧代-3-噁唑烷基)-磷酸氯(BOP-Cl)偶联, 或者使用膦酸酯试剂例如氧基膦酸二乙酯(DEPC)和二苯基磷酸基叠氮化物(DPPA)。特别优选的是在1-羟基苯并三唑(HOBt)存在下用双-(2-氧代-3-噁唑烷基)-磷酸氯(BOP-Cl)和N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳化二亚胺(EDC)偶联。

进行本发明方法(A)合适的稀释剂是有机溶剂和其任何混合物。例子包括脂肪族, 脂环族或芳香族烃, 例如石油醚, 己烷, 庚烷, 环己烷, 甲基环己烷, 苯, 甲苯, 二甲苯或萘烷; 卤化烃, 例如氯苯, 二氯苯, 二氯甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 二氯-, 三氯乙烷或四氯乙烯; 醚类, 例如二乙醚, 二异丙基醚, 甲基叔丁基醚, 甲基叔戊基醚, 二噁烷, 四氢呋喃, 1, 2-二甲氧基乙烷, 1, 2-二乙氧基乙烷, 或二甘醇二甲基醚或茴香醚; 酮类, 例如丙酮, 丁酮, 甲基异丁基酮或环己酮; 腈类, 例如乙腈, 丙腈, 正-或异-丁腈或苄腈; 酰胺类, 例如甲酰胺, N, N-二甲基甲酰胺, N, N-二甲基乙酰胺, N-甲基-N-甲酰苯胺, N-甲基-吡咯烷酮, 1, 3-二甲基-四氢-2-嘧啶酮(DMPU), 1, 3-二甲基-2-咪唑烷酮, 四甲基脲或六甲基磷酸三酰胺; N-氧化物, 例如N-甲基吗啉 N-氧化物; 酯类, 例如乙酸甲酯, 乙酸乙酯或乙酸丁酯; 亚砷类, 例如二甲亚砷; 砷类, 例如环丁砷。

环化反应优选在碱的存在下进行。合适的碱是无机碱或有机碱。优选包括碱土金属或碱金属氢氧化物, 烷氧化物, 乙酸盐, 碳酸盐或

碳酸氢盐，例如氢氧化钠，氢氧化钾或氢氧化胺，甲醇钠，乙醇钠，叔丁醇钾，乙酸钠，乙酸钾，乙酸钙或乙酸胺，碳酸钠，碳酸钾或碳酸铵，碳酸氢钠或碳酸氢钾，还有季胺类，例如三甲胺，三乙胺，三丁基胺，乙基-二异丙基胺，N, N, -二甲基苯胺，N, N, -二甲基-苄基胺，吡啶，甲基吡啶，N-甲基吡啶，N-甲基吗啉，N, N-二甲基氨基吡啶，二氮杂双环辛烷 (DABCO)，二氮杂双环壬烯 (DBN) 或二氮杂双环十一烯 (DBU)。

进行本发明方法 (A) 的反应温度可以在相当宽的范围内变化。一般情况下，环化反应在 -40℃ 和 +150℃ 之间的温度，优选 -20℃ 和 +100℃ 之间的温度，特别优选是在 0℃ 至室温下进行。

当进行本发明方法 (A) 时，一般情况下，以 1: 1 至 1: 3 摩尔比，优选 1: 2 摩尔比使用式 (II) 化合物和碱。

本发明方法 (B) 可以在稀释剂存在下进行。合适的稀释剂是水，有机溶剂和其任何混合物。例子包括脂肪族，脂环族或芳香族烃，例如石油醚，己烷，庚烷，环己烷，甲基环己烷，苯，甲苯，二甲苯或萘烷；卤代烃，例如氯苯，二氯苯，二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯-，三氯乙烷或四氯乙烯；醚类，例如二乙醚，二异丙基醚，甲基叔丁基醚，甲基叔戊基醚，二噁烷，四氢呋喃，1, 2-二甲氧基乙烷，1, 2-二乙氧基乙烷，或二甘醇二甲醚或茴香醚；酰胺类，例如甲酰胺，N, N-二甲基甲酰胺，N, N-二甲基乙酰胺，N-甲基-N-甲酰苯胺，N-甲基-吡咯烷酮或六甲基磷酸三酰胺；N-氧化物，例如N-甲基吗啉 N-氧化物；酯类，例如乙酸甲酯，乙酸乙酯或乙酸丁酯；亚砷类，例如二甲亚砷；砷类，例如环丁砷；醇类，例如甲醇，乙醇，正丙醇或异丙醇，正-，异-，仲-或叔-丁醇，乙二醇，1, 2-丙二醇，乙氧基乙醇，甲氧基乙醇，二甘醇一甲醚或二甘醇一乙基醚；水。

本发明方法 (B) 优选在合适的反应助剂存在下进行。合适的反应助剂是所有常规的无机碱或有机碱。优选包括碱土金属或碱金属氢氧化物，氢氧化物，氨基化物，烷氧化物，乙酸盐，碳酸盐或碳酸氢盐，例如氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化钾或氢氧化胺，甲醇钠，乙醇钠，叔丁醇钾，氨基钠，二异丙基氨基锂，双(三甲基甲硅烷基)氨基锂，双(三甲基甲硅烷基)氨基钠，双(三甲基甲硅烷基)氨基钾，乙酸钠，乙酸钾，乙酸钙或乙酸胺，碳酸钠，碳酸钾，碳酸胺，碳酸氢钠或碳酸氢钾；

烷基锂，例如甲基-，正丁基-，仲丁基-或叔丁基-锂，还有季胺类，例如三甲胺，三乙胺，三丁基胺，N，N，-二甲基苯胺，N，N-二甲基-苄基胺，吡啶，N-甲基吡啶，N-甲基吗啉，N，N-二甲基氨基吡啶，二氮杂双环辛烷 (DABCO)，二氮杂双环壬烯 (DBN) 或二氮杂双环十一烯 (DBU)。

进行本发明方法 (B) 的反应温度可以在相当宽的范围内变化。一般情况下，反应在 -100°C 和 $+150^{\circ}\text{C}$ 之间的温度，优选 -78°C 和 $+100^{\circ}\text{C}$ 之间的温度下进行。

当进行本发明方法 (B) 时，一般在各种情况下，以大约等摩尔量使用式 (I-c) 噁二嗪衍生物，式 (III) 试剂和碱。但是也可以使用相对大过量 (最多 50mol) 的试剂和碱。

本发明方法 (C) 可以在稀释剂存在下进行。合适的稀释剂优选是对方法 (B) 列出的那些稀释剂。

本发明方法 (C) 优选在合适的反应助剂存在下进行。合适的反应助剂优选是对方法 (B) 中列出的所有的碱。

进行本发明方法 (C) 的反应温度可以在相当宽的范围内变化。一般情况下，反应在 -100°C 和 $+120^{\circ}\text{C}$ 之间的温度，优选 -78°C 和 $+100^{\circ}\text{C}$ 之间的温度下进行。

如果没有帮助不能除去水的话，为了除去水，可以使用酸。合适的酸是所有无机酸和有机质子酸以及路易斯酸，以及所有的聚合物酸。包括例如盐酸，硫酸，磷酸，甲酸，乙酸，三氟乙酸，甲磺酸，三氟甲磺酸，甲苯磺酸，三氯化硼 (也可以作为乙醚化物)，三溴化硼，三氯化铝，氯化锌，氯化铁 (III)，五氯化锑，酸性离子交换剂，酸性氧化铝和酸性硅胶。

当进行本发明方法 (C) 时，一般在各种情况下，以大约等摩尔量使用式 (I-c) 噁二嗪衍生物，式 (IV) 羰基化合物和碱。但是也可以使用相对大过量 (最多 50mol) 的试剂和碱。

本发明方法 (D) 和 (E) 可以在稀释剂存在下进行。优选的稀释剂是对方法 (B) 列出的那些稀释剂。

本发明方法 (D) 和 (E) 优选在合适的反应助剂存在下进行。合适的反应助剂是对方法 (B) 列出的所有的碱。另外它们也包括催化剂，例如 4-(N，N-二甲基氨基)-吡啶。

本发明方法(D)和(E)的反应温度可以在相当宽的范围内变化。一般情况下,反应在-40℃和+120℃之间的温度,优选-10℃和+100℃之间的温度下进行。

5 当进行本发明方法(D)和(E)时,一般在各种情况下,以大约等摩尔量使用式(I-g)或(I-h)噁二嗪衍生物,式(V)或(VI)化合物和碱。但是也可以使用相对大过量(最多50mol)的试剂和碱。如果合适,对于每摩尔噁二嗪衍生物使用0.001至0.1摩尔催化剂。

本发明方法(F)可以在稀释剂存在下进行。优选的稀释剂是对方法(A)列出的那些稀释剂。

10 本发明方法(F)可以在合适的反应助剂存在下进行。合适的反应助剂是对方法(A)列出的所有的碱。

15 本发明方法(F)的反应温度可以在相当宽的范围内变化。一般情况下,反应在-20℃和+150℃之间的温度,优选+20℃和+120℃之间的温度下进行,环化反应任选地通过在两种反应物反应之后提高温度来起始。

当进行本发明方法(F)时,对于每摩尔式(VII)化合物使用1.0-2.0mol,优选1.0-1.2mol化合物(VIII)和任选地1.0-5mol反应助剂。

本发明方法(G)可以在稀释剂存在下进行。优选的稀释剂是对方法(A)列出的那些稀释剂。

20 本发明方法(G)可以在合适的反应助剂存在下进行。合适的反应助剂是对方法(A)列出的所有的碱。

本发明方法(G)的反应温度可以在相当宽的范围内变化。一般情况下,反应在-20℃和+150℃之间的温度,优选+20℃和+120℃之间的温度下进行。

25 当进行本发明方法(G)时,一般以1: 1-1: 3摩尔比,优选以等摩尔量使用式(II)化合物和碱。

30 本发明方法(H)可以在稀释剂存在下进行。合适的稀释剂是有机溶剂及其任何混合物。例子包括脂肪族,脂环族或芳香族烃,例如石油醚,己烷,庚烷,环己烷,甲基环己烷,苯,甲苯,二甲苯或萘烷;卤代烃,例如氯苯,二氯苯,二氯甲烷,氯仿,四氯化碳,二氯-,三氯乙烷或四氯乙烯;醚类,例如二乙醚,二异丙基醚,甲基叔丁基醚,甲基叔戊基醚,二噁烷,四氢呋喃,1,2-二甲氧基乙烷,1,2-二乙

氧基乙烷，二甘醇二甲基醚或茴香醚；脲类，例如1, 3-二甲基-四氢-2-嘧啶酮 (DMPU)，1, 3-二甲基-2-咪唑烷酮，四甲基脲；六甲基磷酸三酰胺；亚砷类，例如二甲亚砷；砷类，例如环丁砷。

5 本发明方法 (H) 的反应温度可以在相当宽的范围内变化。一般情况下，反应在0℃和+150℃之间的温度，优选+20℃和+100℃之间的温度下进行。

当进行本发明方法 (H) 时，对于每摩尔式 (I-a) 化合物一般使用1-20mol，优选1-5mol硫化剂。

10 本发明的方法的反应在大气压或加压下进行，优选在大气压下进行。通过有机化学常规方法进行后处理，优选通过结晶，色谱纯化，或者通过去除挥发性成分，如果合适，在减压下去除，来进行纯化终产物。

15 这些活性化合物适于防治人和畜牧业和家禽饲养，生产家禽，家畜，动物园动物，实验室动物，试验所使用的动物，和宠物所遇到的病原性内寄生虫，并且对温血动物有低毒性。其对于抗性和一般性敏感品种和害虫生长的所有或部分阶段都是有活性的。通过防治这些病原性内寄生虫，可以减少家畜死亡并且避免产品产量的减少 (产品例如肉，奶，毛，皮革，蛋，蜂蜜等)，以便通过使用本发明活性化合物可以实现更经济更简单的动物的科学管理。病原性内寄生虫包括绦虫，20 吸虫，线虫，特别是：

假叶目 (Pseudophyllidea) 例如裂头绦虫属 (*Diphyllbothrium* spp.)，裂头绦虫属 (*Spirometra* spp.)，裂首绦虫属 (*Schistocephalus* spp.)，舌状绦虫属 (*Ligula* spp.)，沟槽绦虫属 (*Bothridium* spp.)，*Diphlogonorus* spp..

25 圆叶目 (Cyclophyllidea)，例如中殖孔绦虫属 (*Mesocetoides* spp.)，拟裸头绦虫属 (*Anoplocephala* spp.)，副裸头绦虫属 (*Paranoplocephala* spp.)，蒙尼绦虫属 (*Moniezia* spp.)，燧体绦虫属 (*Thysanosoma* spp.)，*Thysaniezia* spp.，无卵黄线绦虫属 (*Avitellina* spp.)，斯泰绦虫属 (*Stilesia* spp.)，锡带绦虫属 (*Cittotaenia* spp.)，*Anhyra* spp.，伯特绦虫属 (*Bertiella* spp.)，带绦虫属 (*Taenia* spp.)，棘球绦虫属 (*Echinococcus* spp.)，*Hydratigera* spp. 戴维绦虫属 (*Davainea* spp.)，瑞利绦虫属

30

(Raillietina spp.), 膜壳绦虫属 (Hymenolepsis spp.), Echinolepsis spp., Echinocotyl spp., 双睾绦虫属 (Diorchis spp.), Dipylidium spp., Joyeuxiella spp., Diplopylidium spp..

单殖亚纲 (Monogenea), 例如 Cyrodactylus spp., 指环虫属 (Dactylogyrus spp.), 多盘吸虫属 (Polystoma spp.).

复殖亚纲 (Digenea), 例如双穴吸虫属 (Diplostomum spp.), 茎双穴吸虫属 (Posthodiplostomum spp.), 血吸虫属 (Schistosoma spp.), 毛毕吸虫属 (Trichobilharzia spp.), 鸟毕吸虫属 (Ornithobilharzia spp.), 澳毕吸虫属 (Austroilharzia spp.), 巨毕吸虫属 (Gigantobilharzia spp.), 彩蚴吸虫属 (Leucochloridium spp.), 短咽吸虫属 (Brachylaima spp.), 棘口吸虫属 (Echinostoma spp.), 棘缘吸虫属 (Echinoparyphium spp.), 棘隙吸虫属 (Echinochasmus spp.), 寡肉吸虫属 (Hypoderaeum spp.), 肝片吸虫属 (Fasciola spp.), Fasciolides spp., 姜片吸虫属 (Fasciolopsis spp.), 环肠吸虫属 (Cyclocoelum spp.), 盲腔属 (Typhlocelum spp.), 同端盘吸虫属 (Paramphistomum spp.), 杯殖吸虫属 (Calicophoron spp.), 殖盘吸虫属 (Cotylphoron spp.), 巨盘吸虫属 (Gigantocotyle spp.), 菲策吸虫属 (Fischöderius spp.), 腹袋吸虫属 (Gastrothylacus spp.), 背孔吸虫属 (Notocotylus spp.), 下弯吸虫属 (Catantropis spp.), 斜睾吸虫属 (Plagiorchis spp.), 前殖吸虫属 (Prosthogonimus spp.), 双腔吸虫属 (Dicrocoelium spp.), 肛瘤吸虫属 (Collyriclum spp.), 小叶吸虫属 (Nanophyetus spp.), 后睾吸虫属 (Opisthorchis spp.), Clonorchis spp., 次睾吸虫属 (Metorchis spp.), Heterophyes spp., Metagonimus spp..

嘴刺目 (Enoplida), 例如鞭虫属 (Trichuris spp.), 毛细线虫属 (Capillaria spp.), Trichlomosoides spp., 毛线虫 (Trichinella spp.).

小杆亚纲 (Rhabditia), 例如 Micronema spp., 类圆线虫属 (Strongyloides spp.).

圆线目 (Strongylida), 例如圆线虫 (Strongylus spp.), 三齿线虫 (Triodontophorus spp.), 食道齿线虫属 (Oesophagodontus spp.), 毛线线虫属 (Trichonema spp.), Gyalocephalus spp.,

Cylindropharynx spp., 杯口线虫属 (Poteriostomum spp.),
Cyclococercus spp., Cylicostephanus spp., 结节线虫属
(Oesophagostomum spp.), 夏柏线虫属 (Chabertia spp.), 肾线虫属
(Stephanurus spp.), Acylostoma spp., 弯口线虫属 (Uncinaria
5 spp.), Bunostomum spp., 球头线虫属 (Globocephalus spp.), 比翼
线虫属 (Syngamus spp.), 杯口线虫属 (Cyathostoma spp.), 后圆线
虫属 (Metastrongylus spp.), 网尾线虫属 (Dictyocaulus spp.), 缪
氏线虫属 (Muellerius spp.), 原圆肺虫 (Protostrongylus spp.),
Neoststrongylus spp., 囊尾线虫属 (Cystocaulus spp.), 肺圆线虫属
10 (Pneumoststrongylus spp.), 尖尾线虫属 (Spicocaulus spp.),
Elaphoststrongylus spp., Parelaphoststrongylus spp., 环棘属
(Crenosoma spp.), Paracrenosoma spp., 鼠肺线虫属
(Angiostrongylus spp.), Aelurostrongylus spp., Filaroides
spp., Parafilaroides spp., 毛圆属 (Trichostrongylus spp.), 血
15 矛属 (Haemonchus spp.), 奥斯特属 (Ostertagia spp.), 马歇尔属
(Marshallagia spp.), 古伯属 (Cooperia spp.), 细颈属 (Nematodirus
spp.), 猪圆属 (Hyoststrongylus spp.), 若剑属 (Obeliscoides spp.),
Amidostomum spp., 壶肛属 (Ollulanus spp.).

尖尾目 (Oxyurida), 例如尖尾属 (Oxyuris spp.), 住肠属
20 (Enterobius spp.), 钉尾属 (Passalurus spp.), 管线属 (Syphacia
spp.), 无刺属 (Aspiculuris spp.), 异刺属 (Heterakis spp.).

蛔虫目 (Ascaridia), 例如蛔属 (Ascaris spp.), 弓蛔属
(Toxascaris spp.), 弓首属 (Toxoscaris spp.), 副蛔属 (Parascaris
spp.), 无饰属 (Anisakis spp.), 蛔型属 (Ascaridia spp.).

25 旋尾属 (Spirurida), 例如顎口属 (Gnathostoma spp.), 泡翼属
(Physaloptera spp.), 雄突属 (Thelazia spp.), 筒线属 (Gongylonema
spp.), 柔线属 (Habronema spp.), 副柔线属 (Parabronema spp.),
德拉西属 (Draschia spp.), 龙线属 (Dracunculus spp.).

线虫目 (Filariida), 例如 Stephanofilaria spp., 副丝虫属
30 (Parafilaria spp.), 丝状属 (Setaria spp.), 罗阿属 (Loa spp.),
恶丝虫属 (Dirofilaria spp.), Litomosoides spp., Brugia spp.,
吴策属 (Wuchereria spp.), 盘尾属 (Onchocerca spp.).

巨吻棘头虫族(Gigantohynchida), 例如Filicollis spp., 捻珠棘虫属(Moniliformis spp.), Macracanthorhynchus spp., 前巨辜棘头虫属(Prosthenorchis spp.).

5 例如它们对线虫例如捻转血矛线虫(Haemonchus contortus)具有出色的活性。

家畜和饲养牲口包括哺乳动物, 例如牛, 绵羊, 山羊, 马, 猪, 驴, 骆驼, 水牛, 兔子, 驯鹿, 鹿, 毛皮动物, 例如水貂, 灰鼠或浣熊, 鸟类, 例如鸡, 火鸡, 鸭或鹅, 淡水鱼和海水鱼, 例如真鲷, 鲤鱼和鳗鲡, 爬行动物和昆虫, 例如蜜蜂和蚕。

10 实验室和试验用动物包括金色仓鼠, 豚鼠, 大鼠和小鼠, 狗和猫。宠物, 包括狗和猫。

给药可以起预防性作用以及治疗性作用。

15 活性物质可以直接给药或者以合适的制剂形式, 通过肠, 肠胃外, 皮肤, 鼻给药处理寄生处或者借助于含有活性化合物的成形物品, 例如条, 盘, 带, 颈圈, 耳饰, 腿带或标记物。

本发明活性化合物可经肠给药, 例如以可以口服的粉剂, 栓剂, 片剂, 胶囊, 糊剂, 饮剂, 颗粒剂, 溶液, 混悬剂和乳剂, 巨丸剂, 含药饲料或饮用水来口服进行。皮肤施用例如以浸渍、喷洒、浸浴、洗涤或倾施和点施以及喷粉的形式进行。肠胃外给药例如以注射液形式(肌内, 皮下, 静脉内或腹膜内)或者通过植入物进行。

合适的制剂包括:

溶液, 例如注射液, 口服液, 用于稀释后口服给药的浓缩液, 用于皮肤或在体腔中使用的溶液, 倾施(Pour-on)制剂, 凝胶;

用于口服或皮肤给药和用于注射的乳剂和混悬剂; 半固体制剂;

25 其中活性化合物掺入到乳膏基质或者水包油或油包水乳剂基质中的制剂;

固体制剂, 例如粉剂, 预混剂或浓缩液, 颗粒剂, 丸剂, 片剂, 巨丸剂, 胶囊; 气雾剂和吸入剂, 含有活性化合物的成形物品。

注射液是静脉内, 肌内和皮下给药。

30 通过将活性化合物溶解于合适的溶剂中, 并且如果需要, 加入添加剂, 例如增溶剂, 酸, 碱, 缓冲盐, 抗氧化剂, 或防腐剂来制备注射液。将溶液灭菌过滤并倒入容器中。

合适的溶剂包括：生理上可接受溶剂，例如水，醇，例如乙醇，丁醇，苯甲醇，甘油，烃类，丙二醇，聚乙二醇和N-甲基吡咯烷酮，及其混合物。

5 如果合适，活性化合物也可以溶解于生理上可接受的适于注射的植物油或合成油中。

合适的增溶剂包括：促进活性化合物溶解于主要溶剂的或者防止活性化合物沉淀的溶剂。增溶剂的例子是聚乙烯吡咯烷酮，多乙氧化蓖麻油和多乙氧基化脱水山梨糖醇酯。

下面是防腐剂：苯甲醇，三氯丁醇，对羟基苯甲酸酯或正丁醇。

10 口服液直接给药。浓缩物首先稀释到给药浓度后再口服给药。根据上述注射液情况下的说明制备口服液和浓缩液。不需要灭菌过程。

对皮肤施用的溶液是逐滴施用，平敷，擦揉，泼涂或喷施，或者通过浸渍，浸浴或洗用。这些溶液根据上文有关注射液情况下的说明来制备。

15 在制备过程中加入增稠剂是有利的。

下面是增稠剂：无机增稠剂，例如膨润土，胶体二氧化硅，单硬脂酸铝，或有机增稠剂，例如纤维素衍生物，聚乙烯醇及其共聚物，丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯。

20 凝胶被施用到皮肤或平敷到皮肤上或者施用到体腔内。通过向对注射液所述的那样已制备的溶液中加入增稠剂来制备凝胶。加入增稠剂的量使得能形成具有类软膏稠度的透明组合物。使用的增稠剂是上文指出的增稠剂。

倾施和点施制剂是将制剂倾施或泼涂到有限面积的皮肤上。活性化合物渗透皮肤而在全身起作用，或者遍涂全身表面。

25 通过将活性化合物溶解，悬浮或乳化在合适的为皮肤所耐受的溶剂或溶剂混合物中来制备倾施和点施制剂。如果合适，加入其它助剂，例如着色剂，促吸收剂，抗氧化剂，光稳定剂或增粘剂。

30 合适的溶剂包括：水，醇类，二醇类，聚乙二醇类，聚丙二醇类，甘油，芳香醇，例如苯甲醇，苯基乙醇或苯氧基乙醇，酯类，例如乙酸乙酯，乙酸丁酯或苯甲酸苯甲酯，醚类，例如亚烷基二醇烷基醚，例如二丙二醇一甲醚或二甘醇一丁基醚，酮类，例如丙酮或甲基乙基酮，芳烃和/或脂肪烃，植物油或合成油，DMF，二甲基乙酰胺，N-甲

基吡咯烷酮, 2, 2-二甲基-4-氧基-亚甲基-1, 3-二氧戊环。

着色剂是能溶解或悬浮的并且批准适用于动物的所有着色剂。

促吸收剂的例子是DMSO, 涂敷油, 例如十四烷酸异丙酯, 壬酸二丙二醇酯, 硅油, 脂肪酸酯, 三甘油酯或脂肪醇。

5 下面是抗氧化剂: 亚硫酸盐或偏亚硫酸氢盐, 例如焦硫酸钾, 抗坏血酸, 丁基羟基甲苯, 丁基羟基苯甲醚或生育酚。

光稳定剂的例子是二苯甲酮类化合物或novantisolic acid。

增粘剂是例如纤维素衍生物, 淀粉衍生物, 聚丙烯酸酯或天然聚合物例如藻酸盐或明胶。

10 乳剂可以口服, 皮肤给药或作为注射剂给药。

乳剂可以是油包水型或水包油型。

通过将活性化合物溶解于疏水或亲水相, 并且通过借助于合适的乳化剂, 和如果合适其它助剂, 例如着色剂, 促吸收剂, 防腐剂, 抗氧化剂, 光稳定剂和增粘物质, 用另一相的溶剂将该相匀化来制备乳剂。

15 合适的疏水相(油)包括: 石蜡油, 硅油, 天然植物油, 例如芝麻油, 杏仁油或蓖麻油, 合成的三甘油酯, 例如正辛酸/正癸酸二甘油酯, 与C8-12链长植物脂肪酸或其它特定选择的天然脂肪酸的三甘油酯混合物, 也可以包含羟基的饱和的或不饱和的脂肪酸的部分甘油酯的混合物, 和C8/C10-脂肪酸一和二甘油酯。

20 脂肪酸酯是例如硬脂酸乙酯, 己二酸二正丁酰基酯, 月桂酸己酯, 壬酸二丙二醇酯, 具有中等链长支链脂肪酸与C16-C18-链长饱和脂肪醇的酯, 十四烷酸异丙酯, 十六烷酸异丙酯, C12-C18-链长饱和脂肪醇的正辛酸/正癸酸的酯, 硬脂酸异丙酯, 油酸油酯, 油酸癸酯, 油酸乙酯, 乳酸乙酯, 蜡脂肪酸酯, 例如人工的轻帆布uropygial脂肪, 苯二甲酸二丁酯, 己二酸二异丙酯, 与后者相关的酯混合物等。

25 脂肪醇是例如异十三醇, 2-辛基十二烷醇, 十六烷基十八烷基醇或油醇。

脂肪酸是例如油酸及其混合物。

30 合适的亲水相包括: 水, 醇, 例如丙二醇, 甘油, 山梨糖醇及其混合物。

合适的乳化剂包括: 非离子表面活性剂, 例如多乙氧基化蓖麻油,

多乙氧基化脱水山梨糖醇一油酸酯，脱水山梨糖醇一硬脂酸酯，甘油一硬脂酸酯，多氧乙基硬脂酸酯或烷基苯酚聚乙二醇醚；两性表面活性剂，例如N-月桂基- β -亚氨基二丙酸二钠或卵磷脂；阴离子表面活性剂，例如月桂基硫酸钠，脂肪醇醚硫酸盐，及单/二烷基聚乙二醇醚正磷酸酯的一乙醇胺盐；阳离子表面活性剂，例如十六烷基三甲基氯化铵。

合适的其它助剂包括：提高粘度和稳定乳剂的物质，例如羧甲基纤维素，甲基纤维素和其它纤维素和淀粉衍生物，聚丙烯酸酯，藻酸盐，明胶，阿拉伯胶，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙烯醇，甲基乙烯基醚/马来酸酐共聚物，聚乙二醇，蜡，胶体二氧化硅，或者所列物质的混合物。

混悬剂可以口服给药，皮肤给药或作为注射剂给药。其通过将活性化合物悬浮于液体赋形剂来制备，如果需要，加入其它助剂，例如湿润剂，着色剂，促吸收剂，防腐剂，抗氧化剂和光稳定剂。

合适的液体赋形剂包括所有均匀溶剂和溶剂混合物。

合适的湿润剂(分散剂)包括上文进一步指出的表面活性剂。

合适的其它助剂包括上文进一步指出的那些助剂。

半固体制剂可以口服给药或皮肤给药。其只是根据其较高的粘度区别于上述混悬剂和乳化剂。

为了制备固体制剂，将活性化合物与合适的赋形剂混合，如果合适，加入助剂，并且根据需要配制混合物。

合适的赋形剂包括所有的生理上可接受的固体惰性物质。适于该目的的是无机和有机物质。无机物质是例如普通的盐，碳酸盐，例如碳酸钙，碳酸氢盐，氧化铝类，二氧化硅，粘土，沉积的或胶体二氧化硅，和磷酸盐。

有机物质是例如糖，纤维素，食料和动物饲料，例如奶粉，动物粉，谷粉，粗谷粉和淀粉。

助剂是上文已经提到的防腐剂，抗氧化剂和着色剂。

其它合适的助剂是润滑剂和滑动剂，例如硬脂酸镁，硬脂酸，滑石，膨润土，崩解剂，例如淀粉或交联的聚乙烯吡咯烷酮，粘合剂，例如淀粉，明胶或线性聚乙烯吡咯烷酮，和干粘合剂，例如微晶纤维素。

在制剂中，活性化合物也可以与增效剂或对病原性内寄生物有活性的其它活性化合物以混合物存在。这样的活性化合物的例子是L-2, 3, 5, 6-四氢-6-苯基-咪唑基噻唑，苯并咪唑氨基甲酸酯，吡嗪酮，噻嘧啶或苯硫氨酯。

5 即用型制剂含有10ppm至20%重量，优选0.1-10%重量浓度的活性化合物。

使用前稀释的制剂含有0.5-90%重量，优选5-50%重量浓度活性化合物。

10 一般情况下，证明每天每千克体重大约1-100mg活性化合物施用量有利于获得有效结果。

此外，这些活性化合物适于防治农业，林业，储藏品保护和材料保护，以及卫生领域所遇到的动物害虫，特别是昆虫，螨虫和线虫，并且具有好的植物耐受性，且对温血动物毒性低。它对一般敏感性和抗性品种有效，并且在害虫发育的所有阶段或某些阶段有效。上述害虫包括：

15 等足目 (Isopoda)，例如 *Oniscus asellus*，鼠妇和 *Porcellio scaber*。

多足纲目 (Diplopoda)，例如 *Blaniulus guttulatus*。

20 唇足亚纲目 (Chilopoda)，例如 *Geophilus carpophagus* 和 蜘蛛目种 (*Scutigera spec.*)。

综合纲目 (Symphyla)，例如 *Scutigera immaculata*。

缨尾目 (Thysanura)，例如西洋衣鱼 (*Lepisma saccharina*)。

弹尾目 (Collembola)，例如 *Onychiurus armatus*。

25 直翅目 (Orthoptera)，例如东方非蠊 (*Blatta orientalis*)，美洲大蠊 (*Periplaneta americana*)，马德拉非蠊 (*Leucophaea maderae*)，德国小蠊 (*Blattella germanica*)，灶马 (*Acheta domesticus*)，蝼蛄属 (*Gryllotalpa spp.*)，热带飞蝗 (*Locusta migratoria migratorioides*)，长额负蝗 (*Melanoplus differentialis*) 和 *Schistocerca gregaria*。

30 革翅目 (Dermaptera)，例如欧洲球蝻 (*Forficula auricularia*)。

等翅目 (Isoptera)，例如白蚁属 (*Reticulitermes spp.*)。

虱目 (Anoplura)，例如头虱 (*Pediculus humanus corporis*)，盲

虱属(*Haematopinus* spp.)和长额虱(*Linognathus* spp.).

食毛目(Mallophaga), 例如羽虱属(*Trichodectes* spp.)和
Damalinea spp..

缨翅目(Thysanoptera), 例如温室条蓟马(*Hercinothrips*
5 *femoralis*)和棉蓟马(*Thrips tabaci*).

异翅亚目(Heteroptera), 例如褐盾蝽属(*Eurygaster* spp.),
Dysdercus intermedius, 甜菜拟网蝽(*Piesma quadrata*), 臭虫(*Cimex*
lectularius), *Rhodnius prolixus*和吸血猎蝽属(*Triatoma* spp.).

同翅亚目(Homoptera), 例如*Aleurodes brassicae*, 棉粉虱
10 (*Bemisia tabaci*), 温室白粉虱(*Trialeurodes vaporariorum*), 棉
蚜(*Aphis gossypii*), 甘蓝蚜(*Brevicoryne brassicae*), 茶鹿隐瘤
蚜(*Cryptomyzus ribis*), 蚕豆蚜(*Aphis fabae*), 苹果蚜(*Aphis*
pomi), 苹果绵蚜(*Eriosoma lanigerum*), 桃大尾蚜(*Hyalopterus*
arundinis), *Phylloxera vastatrix*, 瘿棉蚜属(*Pemphigus* spp.),
15 *Macrosiphum avenae*, 瘤蚜(*Myzus* spp.), 忽布瘤蚜(*Phorodon*
humuli), 粟缢管蚜(*Rhopasiphum padi*), 叶蝉属(*Empoasca* spp.),
Euscelis bilobatus, 黑尾叶蝉(*Nephotettix cincticeps*), 李蜡蚧
(*Lecanium corni*), 油橄榄蝽(*Saissetia oleae*), 稻灰飞虱
(*Laodelphax striatellus*), 褐稻虱(*Nilaparvata lugens*), 红圆蚧
20 (*Aonidiella aurantii*), *Aspidiotus hederae*, 粉蚧属(*Pseudococcus*
spp.)和木虱属(*Psylla* spp.).

鳞翅目(Lepidoptera), 例如, 红铃虫(*Pectinophora*
gossypiella), 松尺蠖(*Bupalus piniarius*), *Cheimatobia brumata*,
Lithocolletis blancardella, 樱桃巢蛾(*Hyponomeuta padella*),
25 小菜蛾(*Plutella maculipennis*), 天幕毛虫(*Malacosoma neustria*),
Euproctis chrysorrhoea, 毒蛾属(*Lymantria* spp.), 棉叶穿孔潜蛾
(*Bucculatrix thurberiella*), *Phyllocnistis citrella*, 地老虎
(*Agrotis* spp.), 切根虫(*Euxoa* spp.), 褐夜蛾(*Feltia* spp.), 埃
及金剛钻(*Earias insulana*), 夜蛾属(*Heliothis* spp.), 甜菜夜蛾
30 (*Laphygma exigua*), 甘蓝夜蛾(*Mamestra brassicae*), *Panolis*
flammea, 斜纹夜蛾(*Spodoptera litura*), 夜蛾属(*Spodoptera* spp.),
粉纹夜蛾(*Trichoplusia ni*), 苹果蠹蛾(*Carpocapsa pomonella*),

粉蝶属(*Pieris* spp.), 螟虫(*Chilo* spp.), *Pyrausta nubilalis*,
Ephestia kuehniella, 大黃螟(*Galleria mellonella*), 袋衣蛾
(*Tineola bisselliella*), 网衣蛾(*Tinea pellionella*), 褐织叶蛾
(*Hofmannophila pseudospretella*), *Cacoecia podana*, *Capua*
5 *reticulana*, 云杉卷叶蛾(*Choristoneura fumiferana*), 葡萄果蠹蛾
(*Clysia ambiguella*), 茶黄卷叶蛾(*Homona magnanima*)和栎绿卷叶
蛾(*Tortrix viridana*).

鞘翅目(Coleoptera), 例如, 家具窃蠹(*Anobium punctatum*),
Rhizopertha dominica, *Bruchidius obtectus*, 大豆象
10 (*Acanthoscelides obtectus*), 家天牛(*Hylotrupes bajulus*),
Agelastica alni, 甲铃薯甲虫(*Leptinotarsa decemlineata*), *Phaedon*
cochleariae, 叶甲属(*Diabrotica* spp.), 油菜兰跳甲(*Psylliodes*
chrysocephala), 墨西哥豆瓢虫(*Epilachna varivestis*), *Atomaria*
spp., 锯胸谷盗(*Oryzaephilus surinamensis*), 象甲属(*Anthonomus*
15 spp.), 米象属(*Sitophilus* spp.), *Otiorrhynchus sulcatus*, 香蕉
蛛基象甲(*Cosmopolites sordidus*), *Ceuthorrhynchus assimilis*,
苜宿叶象甲(*Hypera posttica*), 皮蠹属(*Dermestes* spp.), 皮蠹属
(*Trogoderma* spp.), 皮蠹属(*Anthrenus* spp.), 黑皮蠹(*Attagene*
spp.), 粉蠹(*Lyctus* spp.), *Meligethes aeneus*, 蛛甲属(*Ptinus*
20 spp.), 金黄蛛甲(*Niptus hroleucus*), 麦蛛甲(*Gibbium psylliodes*),
拟谷稻属(*Tribolium* spp.), 黄粉甲(*Tenebrio molitor*), 扣甲属
(*Agriotes* spp.), 金针虫属(*Conoderus* spp.), *Melolontha*
melolontha, 六月金龟子(*Amphimallon solstitialis*)和*Costelytra*
zealandica.

25 膜翅属(Hymenoptera), 例如锯角叶蜂属(*Diprion* spp.), 叶蜂
属(*Hoplocampa* spp.), 蚁(*Lasius* spp.), 厨蚁(*Monomorium*
pharaonis), 和胡蜂(*Vespa* spp.).

双翅属(Diptera), 例如, 啮蚊(*Aedes* spp.), 斑接蚊属(*Anopheles*
spp.), 库蚊(*Culex* spp.), 黄猩猩果蝇(*Drosophila melanogaster*),
30 家蝇(*Musca* spp.), 厩蝇(*Fannia* spp.), 红头丽蝇(*Calliphora*
erythrocephala), 丝光绿蝇(*Lucilia* spp.), *Chrysomyia* spp., 疽
蝇属(*Cuterebra* spp.), *Gastrophilus* spp., *Hyppobosca* spp., 螫

蝇属(*Stomoxys* spp.), 鼻蝇属(*Oestrus* spp.), 皮蝇属(*Hydoderma* spp.), 牛虻属(*Tabanus* spp.), *Tannia* spp., *Bibio hortulanus*, 瑞典麦杆蝇(*Oscinella frit*), 麦蝇(*Phorbia* spp.), 甜菜潜叶花蝇(*Pegomyia hyoscyami*), 地中海实蝇(*Ceratitis capitata*), 油橄榄实蝇(*Dacus oleae*)和欧洲大蚊(*Tipula paludosa*).

5 蚤目(*Siphonaptera*), 例如, 东方鼠蚤(*Xenopsylla cheopis*), 和角叶蚤属(*Ceratophyllus* spp.).

蛛形纲(*Arachnida*), 例如 *Scorpio maurus*, 黑寡妇球腹蛛(*Latrodectus mactans*).

10 螨目(*Acarina*), 例如, 粗脚粉螨(*Acarus siro*), 隐喙蚧(*Argas* spp.), 喙螨属(*Ornithodoros* spp.), 鸡皮刺螨(*Dermanyssus gallinae*), *Eriophyes ribis*, 橘锈螨(*Phyllocoptruta oleivora*), 牛螨属(*Boophilus* spp.), 头螨属(*Rhipicephalus* spp.), 花螨属(*Amblyomma* spp.), *Hyalomma* spp., 硬蚧(*Ixodes* spp.), 蜱螨属(*Psoroptes* spp.), 恙螨属(*Chorioptes* spp.), 疥螨(*Sarcoptes* spp.), 线螨属(*Tarsonemus* spp.), 苜蓿苔螨(*Bryobia praetiosa*), 红蜘蛛(*Panonychus* spp.), 和红叶螨属(*Tetranychus* spp.).

15 寄生植物线虫包括, 短体线虫属(*Pratylenchus* spp.), *Radopholus similis*, 起线草茎线虫(*Ditylenchus dipsasi*), 半穿刺线虫(*Tylenchus semipenetrans*), 异皮线虫属(*Heterodera* spp.), 根结线虫属(*Meloidogyne* spp.), 滑刃线虫属(*Apelenchiodes* spp.), 长针线虫属(*Longidorus* spp.), 剑线虫(*Xiphinema* spp.), 和毛刺线虫属(*Trichodorus* spp.).

20 本发明活性化合物特别对于小菜蛾(*Plutella maculipennis*)毛虫具有非常强的作用.

活性化合物可以配制成常规制剂, 例如溶液、乳剂、可湿性粉剂、悬浮剂、粉剂、细粉剂、糊剂、可溶性粉末、颗粒剂、混悬乳油、和浸有活性化合物的天然的和合成的材料以及包裹在聚合物中的细微胶囊.

30 这些型剂可以用已知的方式生产, 例如, 将活性化合物与扩充剂即液体溶剂和/或固体载体混合, 如果适当, 使用表面活性剂, 即乳化剂和/或分散剂和/或起泡剂.

如果用水作扩充剂时，也可以用例如有机溶剂作助溶剂。合适的液体溶剂主要有：芳香族化合物，如二甲苯，甲苯或烷基苯，氯代芳香族化合物或氯代脂肪烃，如氯代苯类、氯乙烯类或二氯甲烷，脂族烃，如环己烷或石蜡，例如矿物油馏份，矿物油和植物油，醇类，如丁醇或乙二醇以及其醚和酯，酮类，如丙酮、甲乙酮、甲基异丁基酮或环己酮，强极性溶剂，如二甲基甲酰胺和二甲基亚砷，以及还有水。

适合的固体载体有例如：铵盐，磨碎的天然矿物质如高岭土、粘土、滑石、白垩、石英、硅镁土、蒙脱石或硅藻土，和磨碎的合成矿物质，如高分散二氧化硅、矾土和硅酸盐；用于颗粒剂的适合的固体载体有：例如压碎和破碎的天然矿物质如方解石、大理石、浮石、海泡石和白云石，以及有机和无机粉的合成颗粒，和如下有机物的颗粒：例如锯木屑、椰壳、玉米穗轴和烟茎；适合的乳化剂和/或起泡剂有：例如非离子和阴离子乳化剂，如聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚，例如，烷基芳基聚乙二醇醚，烷基磺酸盐，烷基硫酸盐，芳基磺酸盐以及白蛋白水解产物；适合的分散剂有：例如，木素亚硫酸盐废液和甲基纤维素。

制剂中，可以使用增粘剂如羧甲基纤维素、天然和合成粉状、颗粒或乳胶形式的聚合物，如阿拉伯胶、聚乙烯醇和聚乙酸乙烯酯，以及天然磷脂，如脑磷脂和卵磷脂，和合成磷脂。其它可能的添加剂是矿物油和植物油。

也可能使用着色剂，如无机颜料，例如氧化铁、氧化钛和普鲁士蓝，和有机染料，如茜素染料、偶氮染料和金属酞菁染料，和微量营养素如铁、锰、硼、铜、钴、钼和锌的盐。

一般情况下，制剂含有0.1 - 95%重量的活性化合物，优选0.5 - 90%。

本发明活性化合物可以以其商售制剂以及由这些制剂制备的使用形式作为与其它活性化合物，例如杀虫剂、引诱剂、杀菌剂、杀螨剂、杀线虫剂、杀真菌剂，生长调节剂或除草剂的混合物存在。杀虫剂包括例如磷酸酯，氨基甲酸酯，羧酸酯，氯代烃，苯基脲和尤其通过微生物的物质。

特别有用的混合成分的例子如下：

杀真菌剂：

2-氨基丁烷; 2-苯胺基-4-甲基-6-环丙基-嘧啶; 2', 6'-二溴-2-甲基-三氟甲氧基-4'-三氟甲基-1, 3-噻唑-5-甲酰苯胺; 2, 6-二氯-N-(4-三氟甲基苄基) 甲酰苯胺; (E)-2-甲氧基亚胺基-N-甲基-2-(2-苯氧基苄基)-乙酰胺; 8-羟基喹啉硫酸盐; (E)-2-{2-[6-(2-氟基苯氧基)-嘧啶-4-基氧基]-苄基}-3-甲氧基丙烯酸甲酯; (E)-甲氧基亚胺基[α -(邻甲苄基氧基)-邻-甲苄基]乙酸乙酯; 2-苯基苯酚(OPP), aldimorph, 氯丙磷酸, 敌菌灵, 戊环唑,

苯霜灵, 邻碘酰苯胺, 苯菌灵, 乐杀螨, 联苯, 双苯三唑醇, 灭瘟素, 糠菌唑, 乙嘧酚磺酸酯, 丁赛特,

石硫合剂, 敌菌丹, 克菌丹, 多菌灵, 萎锈灵, 灭螨猛, 地茂散, 氯化苦, 百菌消, 乙菌利, 代森锰, 霜脲氰, 环唑醇, 酯菌胺,

双氯酚, 苄氯三唑醇, diclofluanid, 哒菌清, 氯硝胺, 乙霉威, 噁醚唑, 二甲嘧吩, 烯酸吗啉, 烯唑醇, 二硝巴豆酸酯, 二苯胺, 吡菌硫, 灭菌磷, 二嗪农, 多果定, 氯噁唑酮,

克瘟散, epoxyconazole, 乙嘧酚, 土菌灵

氯苯嘧啶醇, fenbuconazole, 甲呋酰苯胺, 种衣酯, 拌种咯, 苯锈啉, 丁苯吗啉, 三苯基醋酸锡, 三苯基氢氧化锡, 福美铁, 嘧菌胺, 氟啉胺, fludioxonil, 氟氯菌核利, fluquinconazole, 氟硅唑, 磺菌胺, 氟酰胺, 粉唑醇, 灭菌丹, 乙磷铝, 四氯苯酞, 麦穗宁, 呋霜灵, 拌种胺,

谷种定,

六氯苯, 己唑醇, 噁霉灵,

抑霉唑, 酰胺唑, 双瓣醋酸盐, 异稻瘟净(IBP), 异菌脲, 稻瘟灵,

春雷霉素, 铜制剂, 例如: 氢氧化铜, 环烷酸铜, 氯氧化铜, 硫

酸铜, 氧化铜, 8-羟基喹啉铜, 和波尔多液,

代森锰铜, 代森锰, 代森锰锌, 嘧菌胺, 灭锈胺, 甲霜灵, metconazole, 磺菌威, 呋菌胺, 代森联, 噻菌胺, 腈菌唑,

二甲基二硫氨基甲酸镍, nitrothal-isopropyl, 氯苯嘧啶醇,

甲呋酰胺, 噁霜灵, oxamocarb, 氧化萎锈灵,

稻瘟酯, 戊菌唑, 戊菌隆, 稻瘟磷, 2-苯并[c]呋喃酮, 多马霉素, 病花灵, 聚氨基甲酸酯, 多氧霉素, 烯病异噻唑, 味鲜安, 腐霉利, 丙酰胺, 环丙唑, 丙森锌, 吡嘧磷, 啉斑肟, pyrimethanil, 咯嗪酮,

五氯硝基苯(PCNB),

硫和硫制剂, 戊唑醇, 叶枯酞, 四氯硝基苯, 氟嘧啶, 噻菌灵, 噻菌腈, 甲基硫菌灵, 福美双, 甲基立枯磷, 甲基氟磺胺, 三唑酮, 三唑醇, 唑菌嗪, 杨菌胺, 三环唑, 十三吗啉, 氟菌唑, 噻菌灵,

5 triticonazole,

稻纹散, 乙烯菌核利,

代森锌, 福美锌.

杀细菌剂:

bronopol, 双氯酚, 氯甲基吡啶, 二甲基二硫氨基甲酸镍, 春雷
10 霉素, 异噻唑酮, 呋喃羧酸, oxytetracycline, 烯异丙噻唑, 链霉素, 叶枯酞, 硫酸铜和其它铜制剂.

杀昆虫剂/杀螨剂/杀线虫剂:

齐墩螨素, AC303630, 乙酰甲胺磷, 氟酯菊酯, 棉铃威, 涕灭威, 甲体氯菊酯, 双虫脒, avermectin, AZ60541, azadirachtin,
15 azinphos-A, 保棉磷, 三唑锡,

苏云金杆菌, 噁虫威, 丙硫克百威, 杀虫磺, 氟氯菊酯, 氟氯菊酯, BPMC, brofenprox, 溴硫磷, 合杀威, 噻嗪酮, 丁酮威, butylpyridaben,

硫线磷, 甲萘威, 克百威, 三硫磷, 丁硫克百威, 杀螟丹, GA157419,
20 CGA184699, chloethocarb, chlorethoxyfos, 毒虫畏, 定虫隆, 氯甲硫磷, 甲基毒死蜱, 顺式-苄呋菊酯, clopyrifos, 四螨嗪, 杀螟腈, 乙氧菊酯, 氟氯菊酯- β , cyhalothrin, 三环锡, 氟氯菊酯, 灭蝇胺,

溴氯菊酯, 内吸磷-M, 内吸磷-S, 甲基内吸磷, 杀螨隆, 二嗪
25 磷, 酚线磷, 敌敌畏, dicliphos, 百治磷, 乙硫磷, 除虫脲, 乐果, 甲基毒虫畏, 敌噁磷, 乙拌磷,

克瘟散, emamectin, 高氯戊菊酯, 乙硫苯威, 乙硫磷, 醚菊酯, 灭线磷, 乙噻硫磷,

虫胺磷, 啞螨醚, 苯丁锡, 杀螟硫磷, 仲丁威, 苯硫威, 双氧威,
30 甲氧菊酯, fenpyrad, 啞螨酯, 倍硫磷, 氯戊菊酯, fipronil, 吡氯禾草灵, 氯螨脲, 氟氯戊菊酯, 氯虫脲, flufenprox, 氟胺菊酯, 地虫硫磷, 安果, 噻唑啉, fubfenprox, 呋线威,

HCH, 庚烯磷, 氯铃脲, 噻螨酮,

吡虫磷, 异稻瘟净, 氯唑磷, 异丙胺磷, 叶蝉散, 噁唑啉, mectin,
氯氟氯菊酯, lufenuron,

马拉硫磷, 灭蚜唑, 速灭磷, mesulfenphos, 蜗牛敌, 虫螨畏,
5 甲胺磷, 杀扑磷, 灭梭威, 灭多虫, metolcarb, milbemectin, 久效
磷, moxidectin,

二溴磷, NC184, NI25, nitenpyram,

氧乐果, 杀线威, 亚砷吸磷, 异砷磷,

对硫磷-A, 对硫磷-M, 氯菊酯, 稻丰散, 甲拌磷, 氯杀硫磷, 亚
10 胺硫磷, 磷胺, 辛硫磷, 抗芽威, 甲基嘧啶磷, 嘧啶磷-A, 丙溴磷
(profenofos), 猛杀威, 丙虫磷, 残杀威, 丙硫磷(prothiofos), 发
果, pymetrozin, 吡啶硫磷(pyrachlophos), pyradaphenthion,
pyresmethrin, 除虫菊酯, 哒螨酮, pyrimidifen, 蚊蝇醚,

啶硫磷,

15 RH5992,

蔬果磷, sebufos, silafluofen, 治螟硫磷, 甲丙硫磷,

tebufenozid, tebufenpyrad, tebupirimiphos, 伏草隆, 七氯
菊酯, 双硫磷, 特灭威, 特丁磷, 杀虫畏, thiafenox, 硫双威, 久效
磷, 二甲硫吸磷, 虫线磷, thuringiensin, 四溴菊酯, 苯噻螨, 三唑
20 磷, triazuron, 敌百虫, 杀虫隆, 混灭威, 芽灭多, XMC, 灭杀威,
YI5301/5302, zetamethrin.

也可能是与其它已知的活性化合物例如除草剂或者与化肥和植物
生长调节剂的混合物。

本发明活性化合物还可以以其商售制剂和以由这些制剂制备的使
25 用形式作为与增效剂的混合物存在。增效剂是提高活性化合物作用而
其自身没有活性的化合物。

由商售制剂制备的使用形式的活性化合物含量可以在宽范围内变
化。使用形式中的活性化合物的浓度是0.0000001-95%重量活性化合
物, 优选0.0001-1%重量。

30 以适于这些使用形式的常规方式应用这些化合物。

当用来抗卫生领域害虫和储存产品害虫时, 这些活性化合物的特
征在于对木材和粘土的极好的残留作用, 以及对用石灰处理过的物质

上的碱的好的稳定性。

此外，还发现本发明式(I) 活性化合物对破坏工业材料的昆虫具有强的杀昆虫作用。

优选的但是不是限制性的例子可以提到下面的昆虫。

5 甲虫，例如

家天牛(*Hylotrupes bajulus*), *Chlorophorus pilosis*, 家具窃囊(*Anobium punctatum*), *Xestobium rufovillosum*, *Ptilinus pecticornis*, *Dendrobium pertinex*, *Ernobius mollis*, *Priobium carpini*, 欧洲竹粉囊(*Lyctus brunneus*), *Lyctus africanus*, 平颈粉囊(*Lyctus planicollis*), *Lyctus linearis*, *Lyctus pubescens*, *Trogoxylon aequale*, *Minthes rugicollis*, 小囊虫种(*Xyleborus spec.*), *Tryptodendron spec.*, *Apate monachus*, *Bostrychus capucins*, *Heterobostrychus branneus*, *Simoxylon spec.*, 和竹长囊(*Dinoderus minutus*).

15 膜翅目(Dermapterans), 例如

钢青小树蜂(*Sirex juvencus*), 枞大树蜂(*Urocerus gigas*), *Urocerus gigas taignus*和*Urocerus augur*.

白蚁(Termite), 例如

20 *Kaloterme flavicollis*, *Cryptoterme brevis*, *Heteroterme indicola*, *Reticuliterme flavipes*, *Reticuliterme santonensis*, *Reticuliterme lucifugus*, 澳洲白蚁(*Mastoterme darwiniensis*), *Zootermopsis nevadensis*和台湾家白蚁(*Coptoterme formosanus*).

Bristle-tail, 例如西洋衣鱼(*Lepisma saccharina*).

25 本发明中所涉及的工业材料理解为非生命材料，例如优选合成材料，粘合剂，胶料，纸，纸板，皮革，木材和木材加工产品以及涂料。

要非常特别优选保护使不受昆虫侵袭的材料是木材和木材加工产品。

30 可以用本发明成分和含有这样一种成分的混合物保护的木材和木材加工产品理解为是，例如建筑木材加工品，木梁，铁轨枕木，建桥木料，码头，木制运载工具，箱子，制模板，容器，电线杆，木桶，木窗，木门，胶合板，刨花板，细木工人的制品，或者在房屋建筑或细木工行业很普通使用的木产品。

本发明活性化合物可以照原样、以乳油形式或者一般的常规制剂使用，例如粉剂，颗粒剂，溶液，混悬剂，乳剂或糊剂。

提到的制剂可以以本身已知的方法制备，例如通过混合活性化合物和至少一种溶剂或稀释剂，乳化剂，分散剂和/或粘合剂或固定剂，防水剂，如果合适，干燥剂和UV稳定剂和，如果合适，着色剂和颜料和其它加工助剂来制备。

用于保护木料和木制品的杀虫剂组合物或乳油以0.0001-95%重量浓度含有本发明活性化合物，优选0.001-60%重量。

使用的组合物或乳油的量取决于害虫的种类和存在情况，并取决于基质。施用的最佳比例可以通过试验系列根据每种情况下的使用来决定。但是，一般情况下，使用以要保护的材料为基础的0.0001-20%重量，优选0.001-10%重量的活性化合物足够了。

使用的溶剂和/或稀释剂是有机化学溶剂或溶剂混合物和/或油或油型有机化学溶剂或低挥发性溶剂混合物和/或极性有机化学溶剂或溶剂混合物和/或水和，如果合适，乳化剂和/或湿润剂。

优选使用的有机化学溶剂是具有大于35的挥发度和高于30℃，优选高于45℃的闪点的油或类油溶剂。作为具有低挥发性并且在水中不溶解的这类油或类油溶剂而使用的物质是合适的矿物油或其芳香馏分，或者含有矿物油的溶剂混合物，优选石油溶剂，石油和/或烷基苯。

优选使用的物质是沸点范围是170-220℃的矿物油，沸点范围是170-220℃的石油溶剂，沸点范围是250-350℃的锭子油，沸点范围是160-280℃的石油或芳香烃，松节油等。

在一个优选的实施方案中，使用沸点范围是180-210℃的液体脂肪烃或者沸点范围是180-220℃的芳香烃和脂肪烃的高沸点混合物和/或锭子油和/或一氯代萘，优选 α -一氯代萘。

具有大于35的挥发度和高于30℃，优选高于45℃的闪点的低挥发性有机油或类油溶剂可以部分替换成高挥发性或中等挥发性的有机化学溶剂，前提是该溶剂混合物也具有大于35的挥发度和高于30℃，优选高于45℃的闪点，并且杀虫剂/杀真菌剂混合物在该溶剂混合物中是可溶解的或可乳化的。

在一个优选的实施方案中，部分有机化学溶剂或溶剂混合物替换成脂肪族极性有机化学溶剂或溶剂混合物。优选使用的物质是具有羟

基和/或酯基和/或醚基的脂肪族有机化学溶剂，例如乙二醇醚，酯等。

本发明范围内使用的有机化学粘合剂是本身已知的合成树脂和/或粘合干燥油，并且可以用水稀释和/或在使用的有机化学溶剂中是可溶解的或可分散的或可乳化的，特别是粘合剂由下面的物质组成或者含有下面的物质：丙烯酸树脂，乙烯树脂，例如聚乙酸乙烯酯，聚酯树脂，缩聚或加聚树脂，聚尿烷树脂，醇酸树脂或改性的醇酸树脂，苯酚树脂，烃类树脂，例如茚/苯并呋喃树脂，硅氧烷树脂，干燥植物油和/或干燥油和/或以天然和/或合成树脂为基础的物理干燥粘合剂。

作为粘合剂使用的合成树脂可以以乳液，分散液或溶液的形式使用。最多10%重量的沥青或沥青状物质也可以作为粘合剂使用。另外，还可以使用本身已知的着色剂，颜料，防水剂，气味掩蔽物质和抑制剂或防腐蚀剂等。

根据本发明，组合物或乳油优选含有至少一种醇酸树脂或改性的醇酸树脂，和/或干燥植物油作为有机化学粘合剂。根据本发明，优选使用的是油含量大于45%重量，优选50-68%重量的醇酸树脂。

上面提到的粘合剂的所有或部分可以替换成固定剂(混合物)或增塑剂(混合物)。这些添加剂是为了防止活性化合物的挥发和结晶或沉淀。优选替换0.01-30%的粘合剂(以使用的100%粘合剂为基础)。

增塑剂来自邻苯二甲酸酯类，例如邻苯二甲酸二丁酯，邻苯二甲酸二辛酯或邻苯二甲酸苄酯丁酯，磷酸酯，例如磷酸三丁酯，己二酸酯，例如己二酸二-(2-乙基己基)酯，硬脂酸酯，例如硬脂酸丁酯或硬脂酸戊酯，油酸酯，例如油酸丁酯，甘油醚或较高分子量的乙二醇醚，甘油酯和对甲苯磺酸酯。

固定剂的化学基础是聚乙烯基烷基醚，例如，聚乙烯基甲基醚，或酮类，例如二苯酮或亚乙基二苯酮。

作为溶剂或稀释剂特别合适的是水，如果合适，作为与一种或几种上述有机化学溶剂或稀释剂，乳化剂和分散剂的混合物。

特别有效的木材保护作用是通过大量的工业化浸渍方法实现的，例如真空，双倍真空或加压方法。

如果合适，即用型组合物还可以含有其它的杀虫剂和，如果合适，另外一种或几种杀真菌剂。

可以混合的合适的附加成分优选是W094/29268中提到的杀虫剂和

杀真菌剂。该文献中提到的化合物明确地引入本申请作为参考。

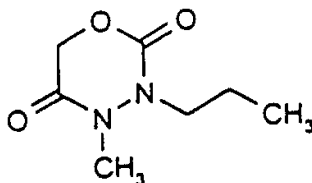
可以混合的非常特别优选的成分是杀虫剂，例如毒死稗，辛硫磷，silaflofin，甲体氯氟菊酯，氯氯氯菊酯，氯氯菊酯，溴氯菊酯，氯菊酯，吡虫啉，NI-25，氟虫脲，氟铃脲和杀虫隆，和杀真菌剂，例如
5 epoxyconazole，己唑醇，戊环唑，环丙唑，戊唑醇，环唑醇，metconazole，抑霉唑，苯氧磺胺，甲苯氧磺胺，氨基甲酸3-碘代-2-丙炔基丁酯，N-辛基-异噻唑啉-3-酮和4，5-二氯-N-辛基异噻唑啉-3-酮。

本发明活性化合物的制备和应用可以从下面的实施例中看到。

10 制备实施例

实施例I-1

(方法A)



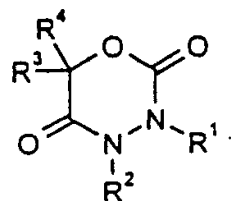
0℃下，向750ml 无水二氯甲烷中3.0g (2-甲基-1-丙基偕肟肼)-羧基氧基-乙酸 (例如来自实施例II-1) 的溶液加入5.49g 乙基二丙基胺，
20 一会儿之后接着加入5.19g 双-(2-氧代-3-噁唑烷基)-磷酰氯。混合物在0℃下搅拌2小时后升至室温过夜。浓缩溶液，残余物溶解于300ml 乙酸乙酯。溶液用半饱和氯化铵溶液和饱和的氯化钠溶液洗涤，并用硫酸钠干燥。过滤干燥剂，浓缩溶液，并通过柱色谱纯化产物 (固定相：硅胶；流动相为环己烷：乙酸乙酯=2: 1)。得到1.70g (理论值的71%) 3-
25 丙基-4-甲基-1, 3, 4-噁二嗪-2, 5-二酮，为黄棕色油状物。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.97 (t, 3H, CH₂CH₃); 1.62 (sx, 2H, CH₂CH₃); 3.23 (s, 3H, NCH₃); 3.68 (t, 2H, NH₂); 4.59 (s, 2H, OCH₂)

30 实施例I-2至I-15

类似于实施例I-1，得到下面表1列出的式(I-j)化合物。

表 1

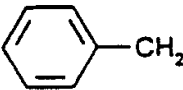
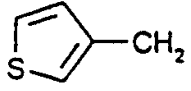
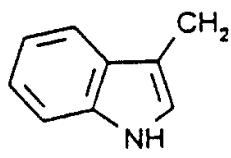
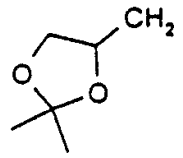


(I-j)

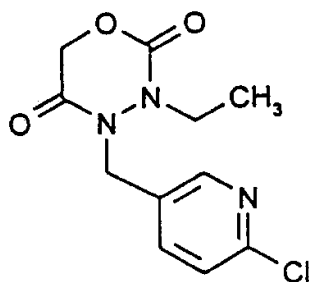
$R^2 = \text{CH}_3$

$R^4 = \text{H}$

实施例号	R^1	R^3	物理数据 : M.p. o. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]
I-2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	75 - 77°C
I-3	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	27 - 28°C
I-4	$\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$	H	45 - 47°C
I-5		H	82 - 83°C
I-6	CH_3	H	41 - 43°C
I-7		H	0.71 (q 2H); 0.73 (q 2H); 1.05 (m 1H); 3.25 (s 3H); 3.58 (d 2H); 4.62 (s 2H)
I-8		H	66 - 69°C
I-9		H	30 - 32°C
I-10	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$	H	92 - 93°C

实施例号	R ¹	R ³	物理数据 : M.p. o. ¹ H-NMR - (CDCl ₃): δ [ppm]
I-11	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		70 - 71°C
I-12	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	66 - 67°C
I-13		H	86 - 88°C
I-14		H	156-158°C
I-15		H	70-72°C

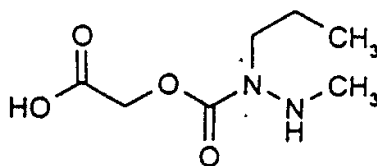
实施例 I-16



类似于实施例 I-1, 5.0g [2-(2-氯-5-吡啶基)-甲基-1-乙基脒脒]-羧基氧基-乙酸] (例如来自实施例 II-16) 得到 3.33g (理论值的 79%) 4-(2-氯-5-吡啶基甲基)-3-乙基-1, 3, 4-噁二嗪-2, 5-二酮, 熔点 125-128°C.

实施例 II-1

(方法 A. a)



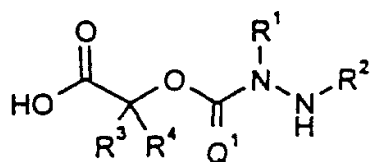
4.36g (2-甲基-1-丙基脒脒)-羧基氧基-乙酸苄酯 (例如来自实施例 III-1) 溶解于 100ml 乙酸乙酯. 加入催化剂 100mg Pd/C (10%), 并在 1 巴氢气压力下将反应溶液氢化. 反应结束后, 向溶液中通入氮气, 接着通过硅藻土 (Celite®) 过滤从溶液中除去催化剂. 减压浓缩, 得到 3.0g (理论值的 100%) (2-甲基-1-丙基脒脒)-羧基氧基-乙酸, 为棕色粘稠状油状物. 粗产物不用任何纯化可根据实施例 I-1 进一步反应.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.90 (t, 3H, CH_2CH_3); 1.65 (m, 2H CH_2CH_3); 2.65 (br s, 3H; NCH_3); 3.37 (t, 2H, NCH_2); 4.68 (br s, 2H, OCH_2); 6.65 (br s, 2H, NH , CO_2H)

实施例 II-2 至 II-12

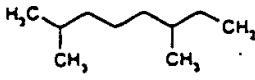
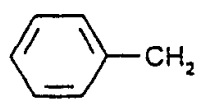
类似于实施例 II-1, 得到下面表 2 列出的式 (II) 化合物.

表 2



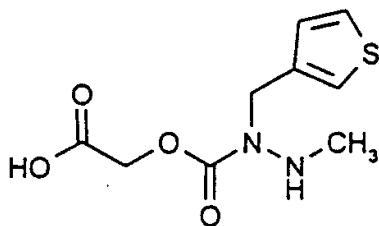
(II) $R^2 = \text{CH}_3$ $R^4 = \text{H}$ $Q^1 = \text{O}$

实施 例号	R^1	R^3	物理数据 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]
II-2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	0.90 (s 2H); 2.05 (m 1H); 2.63 (br s 3H); 3.22 (d 2H); 4.68 (br s 2H)
II-3	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	
II-4	$\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$	H	1.17 (d 6H); 2.64 (br s 3H); 4.28 (m 1H); 4.69 (s 2H); 6.0 (br s 2H)
II-5			2.55 (br s 3H); 4.63 (s 2H); 4.71 (s 2H); 6.76 (br s 2H); 7.30 (m 5H)
II-6	CH_3	H	2.63 (br s 3H); 3.12 (br s 3H); 3.90 (br s 2H); 4.69 (s 2H)
II-7		H	0.30 (m 2H); 0.50 (m 2H); 1.13 (br m 1H); 2.668 (br s 3H); 3.32 (d 2H); 4.70 (br s 2H)
II-8		H	2.60 (br s 3H); 3.20 (br s 2H); 4.75 (s 2H); 7.35 (m 4H)

实施例号	R ^I	R ^J	物理数据 : ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ [ppm]
II-9		H	0.85 (2d 9H); 1.05-1.70 (ms 10H); 2.63 (br s 3H); 3.42 (t 2H); 4.67 (s 2H); 5.40 (br s 2H)
II-10	(CH ₃) ₃ CCH ₂	H	0.95 (s 9H); 2.60 (br s 3H); 3.20 (s 2H); 4.0 (br 2H); 4.68 (br s 2H)
II-11	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		0.80 (m 6H); 1.90 (br m 1H); 2.50 (br s 3H); 3.10 (m 4H); 4.0 (br 2H); 7.28 (m 5H)
II-12	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	0.95 (m 9H); 1.55 (m 1H); 2.80 (br s 3H); 3.35 (m 2H); 5.10 (m 1H); 5.75 (br s, 2H)

实施例II-13

(方法A. a/b)

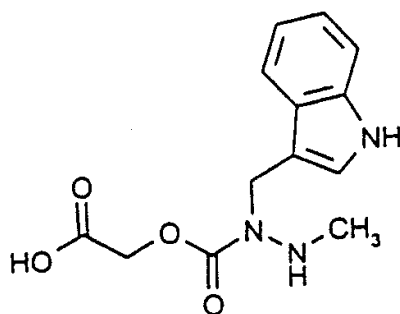


0℃下, 向100ml 无水二氯甲烷中的10g (2-叔丁氧羰基-2-甲基-1-(3-噻吩基甲基)-吡咯啉)-羧基氧基-乙酸叔丁酯(例如来自实施例IV-13)的溶液中滴加50.5g 三氟乙酸。2小时后, 使混合物升至室温, 并通过TLC检测反应完全(硅胶, 环己烷: 乙酸乙酯=2: 1)。减压下, 溶液加入二氯甲烷, 反复浓缩以去除酸(最后在高真空下)。得到12.56g 2-甲基-1-(3-噻吩基甲基)-吡咯啉-羧基氧基-乙酸, 为棕色粘稠油状物。粗产物不用纯化可根据实施例I-13进一步反应。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.83 (br s, 3H NCH_3); 4.80 and 4.90 (2s, $2 \times 2\text{H}$, NCH_2 , OCH_2); 7.10 (m, 1H, arom); 7.35 (m, 1H, arom); 7.40 (m, 1H, arom.); 7.63 (br s, 2H, NH, CO_2H)

实施例II-14

(方法A. a/b)

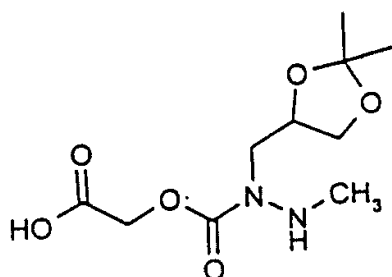


2.5g (2-苄氧羰基-2-甲基-1-(3-吲哚基甲基)-吡咯啉)-羧基氧基-乙酸苄酯(例如来自实施例IV-14)溶解于30ml 乙醇中。加入催化剂50mg Pd/C (10%), 然后在1巴氢气压力下将反应溶液氢化。反应结束后, 向溶液中通入氮气, 接着通过硅藻土(Celite[®])过滤从溶液中除去催化剂。减压浓缩混合物, 得到1.3g (理论值的95%) [1-(3-吲哚基)-2-甲基-吡咯啉]-羧基氧基-乙酸, 熔点50-53℃。粗产物不用纯化可根据实

施例I-14进一步反应。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.65 (br s, 3H, NCH_3); 4.80 (2s, 4H, OCH_2 , NCH_2); 7.0-8.2 (m, 6H, NH, arom)

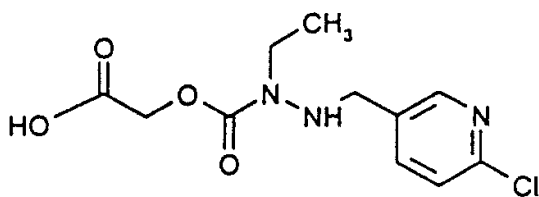
5 实施例II-15



通过实施例II-14的方法, (2-苄氧羰基-2-甲基-1-(2,2-二甲基1,3-二氧代-4-基)-甲基-2-甲基-偕胺肼)-羧基氧基-乙酸苄酯(例如来自
15 实施例IV-15)得到[1-(2,2-二甲基1,3-二氧代-4-基)-甲基-2-甲基-偕胺肼]-羧基氧基-乙酸。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.35 u. 1.43 (2s, $2 \times 3\text{H}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2.63 (br s, 3H, NCH_3); 3.60 (br m, 2H, NCH_2); 3.84 (br m, 1H, OCH_2CH_2); 4.08 u. 4.37 (2 br m, $2 \times 1\text{H}$, OCH_2CH); 4.68 (br m, 2H, $\text{CO}-\text{CH}_2\text{O}$); 6.0 (br s, 2H, NH, CO_2H).

20 实施例II-16

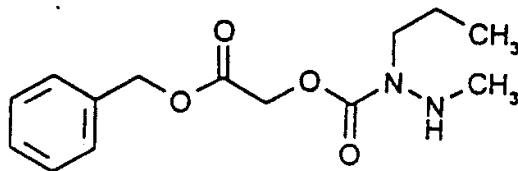


通过实施例II-13的方法, 7.52g [2-叔丁氧羰基-2-(2-氯-5-吡啶基)-甲基-1-乙基-偕胺肼]-羧基氧基-乙酸叔丁酯(例如来自实施例IV-16)得到4.9g(理论值的100%) [2-(2-氯-5-吡啶基)-甲基-1-乙基-偕胺肼]-羧基氧基-乙酸。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.10 (br t, 3H, CH_2CH_3); 3.30 (br s, 2H, NCH_2); 4.10 (br s, 2H, NCH_2); 4.72 (s, 2H, OCH_2); 7.43 / 7.89 / 8.38 (3 m, $3 \times 1\text{H}$, arom).

实施例III-1

(方法A. a. b)



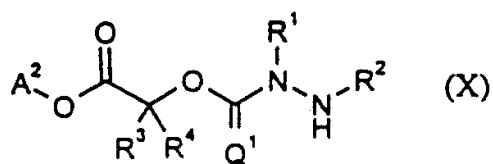
0℃下，向在50ml 无水二氯甲烷中的6.65g (2-叔丁氧羰基-2-甲基-1-丙基哌啶)-羧基氧基-乙酸苄酯 (例如来自实施例IV-1) 的溶液中滴加16.9g 三氟乙酸。溶液在0℃下搅拌2-3小时后升至室温过夜。减压浓缩反应溶液，残余物溶解于300ml 乙酸乙酯。溶液用饱和碳酸氢钠溶液和饱和的氯化钠溶液洗涤，并用硫酸钠干燥有机相。过滤干燥剂，减压浓缩滤液。得到4.76g (理论值的100%) (2-甲基-1-丙基哌啶)-羧基氧基-乙酸苄酯，为棕色粘稠油状物。粗产物不用纯化可根据实施例II-1进一步反应。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.88 (t, 3H, CH_2CH_3); 1.64 (sx, 2H, CH_2CH_3); 2.60 (br s, 3H, NCH_3); 3.35 (t, 2H, CH_2CH_3); 4.69 (br s, 2H, CH_2Ph); 5.20 (s, 2H, OCH_2), 7.37 (m, 5H, arom.)

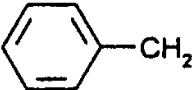
实施例III-2至III-12

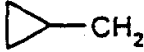
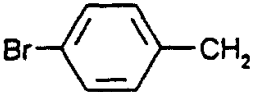
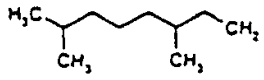
通过实施例III-1的方法，得到下面表3列出的式(X)化合物。

表 3

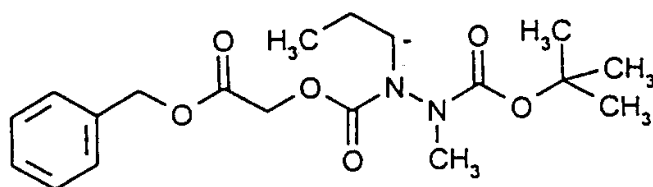


$\text{A}^2 = \text{苄基}$ $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ $\text{R}^4 = \text{H}$ $\text{Q}^1 = \text{O}$

实施例号	R^1	R^3	物理数据 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]
III-2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	0.88 (d 6H); 1.55 (br s 1H); 2.03 (sp 1H); 2.60 (br s 3H); 3.20 (d 2H); 4.70 (m 2H); 5.20 (s 2H); 7.35 (m 5H)
III-3	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	0.92 (t 3H); 1.30 (m 2H); 1.58 (qn 2H); 2.60 (br s 3H); 3.48 (t 2H); 4.70 (br s 2H); 5.20 (s 2H); 7.35 (m 5H)
III-4	$\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$	H	1.15 (d 6H); 1.55 (br s 1H); 2.62 (br s 3H); 4.25 (br s 1H); 4.70 (s 2H); 5.19 (s 2H); 7.35 (m 5H)
III-5		H	1.55 (br s 1H); 2.53 (br s 3H); 4.10 (s 2H); 4.24 (s 2H); 5.21 (s 2H); 7.30 (m 10H)
III-6	CH_3	H	2.60 (br s 3H); 2.90 (br s 1H); 3.10 (br s 3H); 4.69 (s 2H); 5.20 (s 2H); 7.35 (m 5H)

实施例号	R ¹	R ³	物理数据 : ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ [ppm]
III-7		H	0.28 (m 2H); 0.47 (m 2H); 1.12 (m 1H); 2.65 (br s 3H); 3.28 (d 2H); 4.70 (br s 2H); 5.20 (br s 2H); 7.35 (m 5H)
III-8		H	2.54 (br s 3H); 4.30 (br s 1H); 4.53 (s 2H); 4.73 (s 2H); 5.22 (s 2H); 7.35 (m 9H)
III-9		H	
III-10	(CH ₃) ₃ CCH ₂	H	0.93 (s 9H); 2.57 (br s 3H); 3.19 (s 2H); 4.68 (br m 2H); 5.20 (s 2H); 7.35 (m 5H)
III-12	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	0.90 (2d 6H); 1.53 (d 3H); 2.70 (br s 3HH); 3.27 (m 2H); 5.18 (m 3H); 7.35 (m 5H)

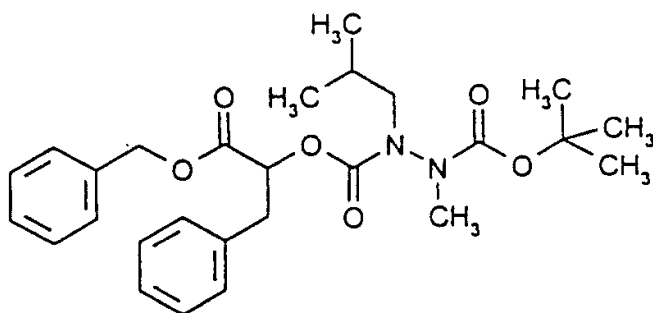
实施例 IV-1



用大约1小时，将二氧化碳气体通入到22.80g 碳酸铯和6.55g 1-叔丁氧羰基-1-甲基-2-丙基-哌在140ml 无水二甲基甲酰胺中的悬浮液中。然后以滴加的方式缓慢加入8.02g 溴乙酸苄酯，再通入二氧化碳30-45分钟。反应混合物搅拌过夜后倒入300ml 半饱和的氯化钠溶液中，并用3 × 150ml 乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸钠干燥，过滤出干燥剂，在不高于50℃的温度下减压浓缩滤液。产物通过柱色谱纯化(硅胶；环己烷：乙酸乙酯=5: 1)。得到8.9g(理论值的67%)(2-叔丁氧羰基-2-甲基-1-丙基哌啶)-羧基氧基-乙酸苄酯，为淡黄色粘稠油状物。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.93 (t, 3H, CH_2CH_3); 1.47 (ms, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.63 (m, 2H, CH_2CH_3); 2.90-3.55 (ms, 5H, NCH_2 , NCH_3); 4.40-5.25 (ms, 4H, CH_2Ph , OCH_2); 7.36 (m, 5H, C_6H_5)

实施例 IV-2



在0-5℃，经1小时，向19.8g光气在100ml 甲苯中的溶液中滴加25.63g D-苯基乳酸苄酯和11.13g 三乙胺于130ml 无水四氢呋喃中的溶液。在0℃下搅拌大约30分钟，并在室温下搅拌1小时，过滤沉淀出的固体，减压浓缩滤液。得到的粗氯甲酸酯溶于50ml 无水四氢呋喃，并用1-2小时滴加到已经冷却到0℃的20.24g 1-叔丁氧羰基-1-甲基-2-仲丁基-哌和10.12g三乙胺于70ml无水四氢呋喃的溶液中。然后将混合物升至室温并搅拌过夜。将反应混合物加入到200ml 半饱和的氯化钠

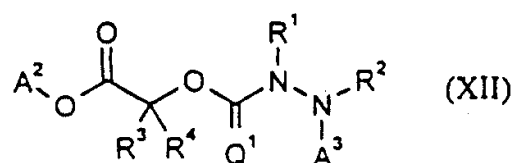
溶液中，并用3×150ml乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸钠干燥，过滤出干燥剂，减压浓缩滤液。产物通过柱色谱纯化(硅胶；环己烷：乙酸乙酯=10：1)。得到36.83g(理论值的76%)1-(2-叔丁氧羰基-2-甲基-1-仲丁基偕胺肼)-羧基氧基-2-苯基丙酸苄酯，为淡黄色粘稠油状物。

5 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.90 (ms, 6H, CH(CH₃)₂); 1.30-1.75 (ms, 10H, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃); 2.60-3.40 (ms, 6H, OCH, NCH₂, NCH₃); 5.0-5.40 (ms, 4H, 2 CH₂Ph); 7.25 (m, 10H, 2 C₆H₅)

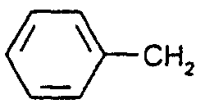
实施例IV-3至IV-12

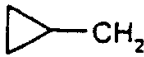
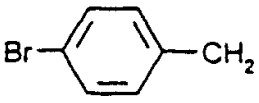
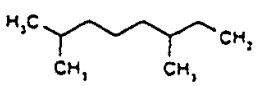
10 通过实施例IV-1和IV-2的方法，得到下面表4列出的式(XII)化合物。

表 4

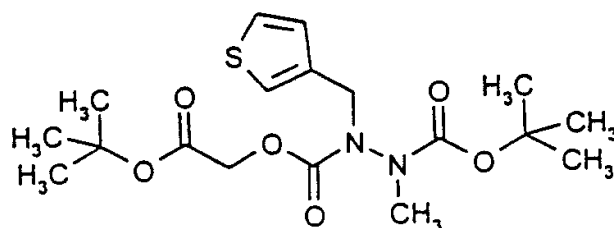


$\text{A}^2 = \text{苄基}$ $\text{A}^3 = \text{BOC}$ $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ $\text{R}^4 = \text{H}$ $\text{Q}^1 = \text{O}$

实施 例号	R^1	R^3	物理数据 : M.p. o. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]
IV-3	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	0.95 (2d 6H); 1.45 (4s 9H); 1.95 (m 1H); 3.0-3.4 (ms 5H); 4.4-5.25 (ms 4H); 7.35 (m, 5H)
IV-4	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	0.95 (m 3H); 1.30-1.60 (m 13H); 3.05-3.65 (m 5H); 4.4-5.3 (m 4H); 7.35 (m 5H)
IV-5	$\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$	H	1.20 (2d 6H); 1.45 (ms 9H); 3.08 (m 3H); 4.3-5.25 (ms 5H); 7.35 (m 5H)
IV-6		H	1.35-1.55 (ms 9H); 2.80 (ms 3H) 4.30-5.30 (ms 6H); 7.35 (ms 10H)
IV-7	CH_3	H	1.45 (ms 9H); 3.0-3.20 (ms 6H); 4.40-5.30 (ms 4H); 7.35 (ms 5H)

实施例号	R ¹	R ²	物理数据 : M.p. o. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ [ppm]
IV-8		H	0.25 (m; 2H); 0.55 (m 2H); 1.05 (m 1H); 1.45 (ms 9H); 3.10-3.65 (ms 5H); 4.40-5.30 (ms 4H); 7.35 (m 5H)
IV-9		H	1.45 (ms 9H); 2.85 (ms 3H); 4.25-5.30 (ms 6H); 7.15-7.50 (m 9H)
IV-10		H	0.88 (ms 9H); 1.05-1.70 (ms 19H); 3.07 (m 3H); 3.35-3.70 (m 2H); 4.40-5.30 (ms 4H); 7.35 (m 5H)
IV-11	(CH ₃) ₃ CCH ₂	H	0.95 (s 9H); 1.45 (ms 9H); 3.0-3.5 (ms 5H); 4.35-5.25 (ms 4H); 7.35 (m 5H)
IV-12	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	0.9-1.15 (ms 6H); 1.50 (m 12H); 1.90 (m 1H); 3.0-3.45 (ms 5H); 5.0-5.25 (ms 3H); 7.45 (m 5H)

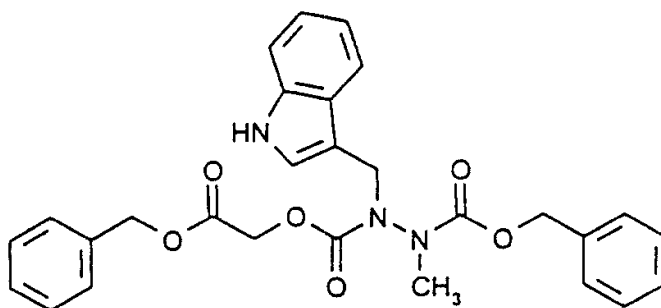
实施例IV-13



将二氧化碳气体通入到22.80g 碳酸铯在140ml 无水二甲基甲酰胺的悬浮液中大约20分钟。然后缓慢滴加8.47g 1-叔丁氧羰基-1-甲基-2-(3-噻吩基甲基)-胍，再通入二氧化碳60分钟，然后缓慢滴加6.83g 溴乙酸叔丁酯，再通入二氧化碳30-45分钟。反应混合物搅拌过夜后倒入200ml 半饱和的氯化钠溶液中，并用3×150ml 乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸钠干燥，过滤干燥剂，在不高于50℃的温度下减压浓缩滤液。产物通过柱色谱纯化(硅胶；环己烷：乙酸乙酯=5:1)。得到14.1g(理论值的100%) [2-叔丁氧羰基-2-甲基-1-(3-噻吩基甲基)-脒胍]-羧基氧基-乙酸叔丁酯。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.35-1.55 (m, 18H, $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.87 (m, 3H, NCH_3); 4.25-5.05 (ms, 4H, OCH_2 , NCH_2); 7.20 (m, 3H, arom.)

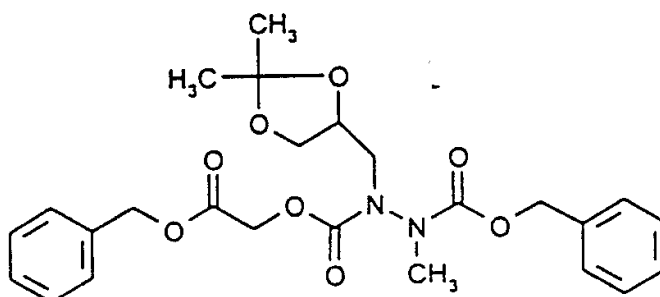
实施例IV-14



通过实施例IV-1的方法，10.8g 1-苄氧羰基-1-甲基-2-(3-吲哚基甲基)-胍和8.02g 溴乙酸苄酯分三部分得到6.41g 纯的和7.04g 有少量杂质的(理论值的76%) [2-苄氧羰基-2-甲基-1-(3-吲哚基甲基)-脒胍]-羧基氧基-乙酸苄酯。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.83 (m, 3H, NCH_3); 4.10-5.35 (ms 6H, NH_2 , OCH_2 , CH_2Ph); 7.35 (m, 15H, arom); 8.05 (br s, 1H, NH)

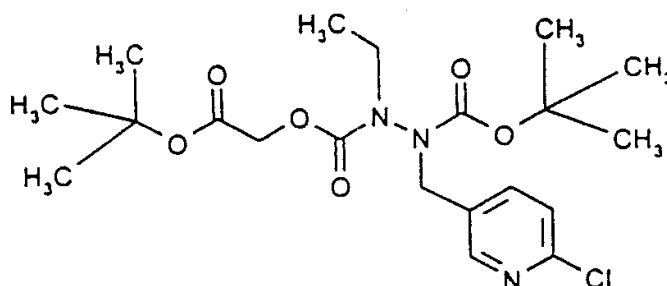
实施例 IV - 15



通过实施例 IV-1 的方法, 1-苄氧羰基-1-甲基-2-(2, 2-二甲基-1, 3-二氧代-4-基)-甲基-胍和溴乙酸苄酯给出 [2-苄氧羰基-2-甲基-1-(2, 2-二甲基-1, 3-二氧代-4-基)-甲基-2-甲基-1,3-二氧代-4-基]-羧基氧基-乙酸苄酯。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.23 to 1.43 (m, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 3.12-3.20 (m 3H, NCH_3); 3.25-4.97 (m, 7H, OCH_2 , NCH_2 , NCH_2CH , OCHCH_2O); 5.17 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$); 7.35 (m, 1H, arom).

实施例 IV - 16



通过实施例 IV-13 的方法, 7.13g 1-叔丁氧羰基-1-(2-氯-5-吡啶基)-甲基-2-乙基-胍和 4.87g 溴乙酸叔丁酯得到 955g (理论值的 86%) [2-叔丁氧羰基-2-(2-氯-5-吡啶基)-甲基-1-乙基-1,3-二氧代-4-基]-羧基氧基-乙酸叔丁酯。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.0 (m, 3H, CH_3CH_2); 1.47 (ms, 18H, $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.15-3.45 (ms, 2H, NCH_2); 4.05-5.0 (ms, 4H, NCH_2 , OCH_2); 7.30 / 7.75 / 8.40 (3m, $3 \times 1\text{H}$, arom).

应用实施例

实施例 A

捻转血矛线虫 (*Haemonchus contortus*)/绵羊

捻转血矛线虫感染的绵羊在寄生虫潜伏期满后进行治疗。

活性化合物作为纯的活性化合物在明胶胶囊中口服给药。

通过定量计数处理前和处理后粪便中排泄的线虫卵数来测定药

5 效。

处理后产卵完全停止意味着线虫已经被排除，或者被杀伤不能再产卵(有效剂量)

得到下面的结果：

活性化合物实施例序号	有效剂量mg/kg
I-2	5
I-3	5
I-11	5

10

实施例B

菜蛾 (*Plutella*) 试验

溶剂： 7份重量二甲基甲酰胺

乳化剂： 1份重量烷基芳基聚乙二醇醚

15 为了制备活性化合物的合适制剂，将1份重量活性化合物与所述量溶剂和所述量乳化剂混合，用水将乳油稀释到需要的浓度。

通过浸入到期望浓度的活性化合物的制剂中来处理甘蓝叶 (*Brassica oleracea*)，并在叶子还湿润的时候用小菜蛾 (*Plutella maculipennis*) 毛虫侵染。

20 一定时间后，测定杀伤百分率。100%表示所有的毛虫都已经被杀死；0%表示没有杀死任何毛虫。

在该项试验中，例如以0.1%例举的活性化合物浓度的制备实施例 I-2的化合物在7天后产生100%杀伤率。