



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104903303 B

(45)授权公告日 2016.11.16

(21)申请号 201380068070.4

(22)申请日 2013.12.26

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104903303 A

(43)申请公布日 2015.09.09

(30)优先权数据
2012-284302 2012.12.27 JP
2013-015197 2013.01.30 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.06.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2013/085339 2013.12.26

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/104407 EN 2014.07.03

(73)专利权人 住友化学株式会社
地址 日本国东京都

(72)发明人 高桥政树 田边贵将 伊藤舞衣
岩田淳 野仓吉彦

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021
代理人 陈平

(51)Int.Cl.
C07D 263/57(2006.01)
C07D 498/04(2006.01)
A01N 43/76(2006.01)

(56)对比文件
W0 2012086848 A1,2012.06.28,
W0 2013018928 A1,2013.02.07,
W0 2011049221 A1,2011.04.28,
审查员 徐建国

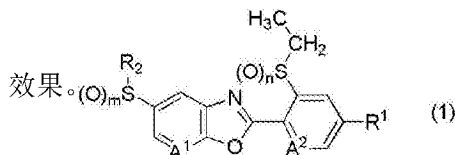
权利要求书2页 说明书84页

(54)发明名称

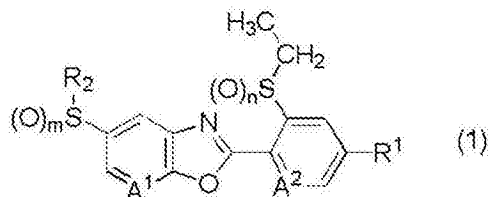
稠环噁唑化合物和其用于害虫防治的用途

(57)摘要

本发明公开了一种由式(1)表示的化合物：
其中A¹表示N(O)_p或CH；A²表示N(O)_q；R¹表示三氟
甲基，卤素原子或氢原子；R²表示C1-C3全氟烷
基，p表示0或1；q表示0或1；n表示0,1或2；并且m
表示0,1或2，所述化合物对害虫具有优异的防治



1. 一种由式(1)表示的稠合杂环化合物:



其中

A¹表示CH,

A²表示N(O)_q,

R¹表示氢原子,

R²表示三氟甲基,

q表示0,

n表示2,

m表示0、1或2。

2. 一种害虫防治剂,所述害虫防治剂包含根据权利要求1所述的化合物和惰性载体。

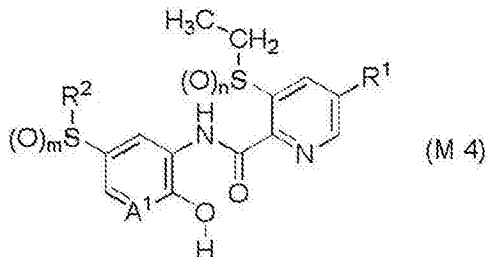
3. 根据权利要求2所述的害虫防治剂,其中所述惰性载体是水,并且根据权利要求1所述的化合物被分散在含有表面活性剂的所述水中。

4. 根据权利要求2所述的害虫防治剂,其中所述惰性载体是食用载体。

5. 根据权利要求2所述的害虫防治剂,其中所述惰性载体是溶剂和推进剂气体。

6. 根据权利要求2所述的害虫防治剂,其中所述惰性载体是气体形成剂。

7. 一种由式(M4)表示的化合物:



其中

A¹表示CH,

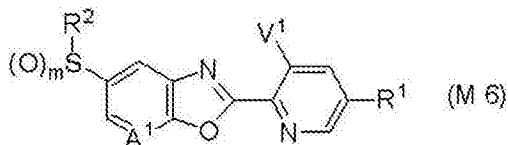
R¹表示氢原子,

R²表示三氟甲基,

n表示2,

m表示0、1或2。

8. 一种由式(M6)表示的化合物:



其中

A¹表示CH,

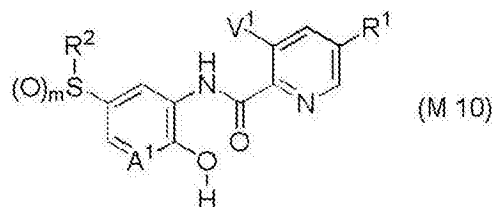
V^1 表示氟原子或氯原子，

R^1 表示氢原子，

R^2 表示三氟甲基，

m 表示0、1或2。

9.一种由式(M10)表示的化合物：



其中

A^1 表示CH，

V^1 表示氟原子或氯原子，

R^1 表示氢原子，

R^2 表示三氟甲基，

m 表示0、1或2。

稠环噁唑化合物和其用于害虫防治的用途

技术领域

[0001] 提交本申请,要求日本专利申请号2012-284302和2013-015197的优先权,其全部内容在此通过引用并入。

[0002] 本发明涉及稠合杂环化合物和其用于害虫防治的用途。

背景技术

[0003] 为了防治害虫,已经开发了多种化合物并在实践上应用。

[0004] 此外,已知一些稠合杂环化合物(参见,专利文献1)。

[0005] 引用列表

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:JP 2004-34438 A

[0008] 发明概述

[0009] 技术问题

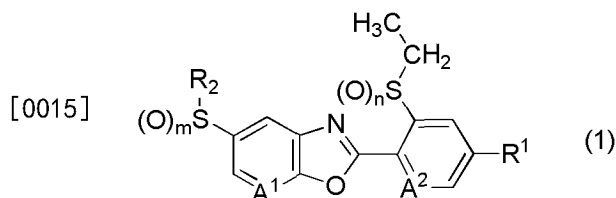
[0010] 本发明的一个目的在于提供一种对害虫具有优异的防治效果的化合物,以及提供一种通过使用所述化合物防治害虫的方法。

[0011] 针对问题的方案

[0012] 本发明的发明人深入研究,并且作为结果,他们发现,由以下式(1)表示的稠合杂环化合物对害虫具有优异的防治效果。因此,完成了本发明。

[0013] 本发明包括以下各项:

[0014] [1]一种由式(1)表示的稠合杂环化合物:



[0016] 其中

[0017] A^1 表示 $N(O)_p$ 或CH,

[0018] A^2 表示 $N(O)_q$,

[0019] R^1 表示三氟甲基、卤素原子或氢原子,

[0020] R^2 表示C1-C3全氟烷基,

[0021] p表示0或1,

[0022] q表示0或1,

[0023] n表示0、1或2,

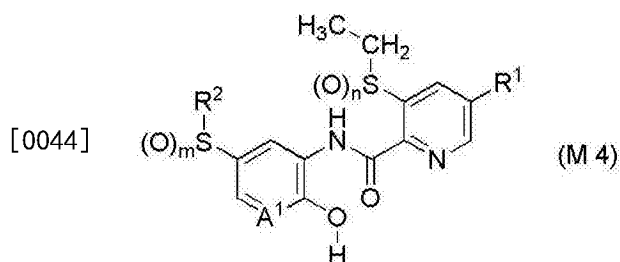
[0024] m表示0、1或2,

[0025] 条件是当 A^1 是NO和/或 A^2 是NO时,n表示2并且m表示2。

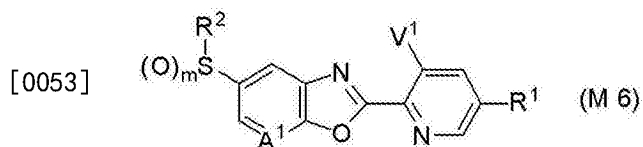
[0026] (下文称为“本发明的化合物”)。

[0027] [2]根据上述[1]所述的化合物,其中 A^1 是CH。

- [0028] [3]根据上述[1]所述的化合物,其中 A^1 是N。
- [0029] [4]根据上述[1]-[3]任一项所述的化合物,其中 R^1 是氢原子。
- [0030] [5]根据上述[1]-[3]任一项所述的化合物,其中 R^1 是三氟甲基。
- [0031] [6]根据上述[1]-[5]任一项所述的化合物,其中 R^2 是三氟甲基。
- [0032] [7]根据上述[1]-[6]任一项所述的化合物,其中p是0并且q是0。
- [0033] [8]一种害虫防治剂,所述害虫包括根据上述[1]至[7]任一项所述的化合物和惰性载体。
- [0034] [9]根据上述[8]所述的害虫防治剂,其中所述惰性载体是水,并且根据上述[1]-[7]任一项所述的化合物分散在含有表面活性剂的所述水中。
- [0035] [10]一种防治害虫的方法,所述方法包括施用有效量的根据上述[1]至[7]任一项所述的化合物。
- [0036] [11]根据上述[10]所述的方法,所述方法包括向植物的茎和叶或种植植物的土壤施用有效量的根据上述[1]至[7]任一项所述的化合物。
- [0037] [12]根据上述[8]所述的害虫防治剂,其中所述惰性载体是食用载体。
- [0038] [13]根据上述[8]所述的害虫防治剂,其中所述惰性载体是溶剂和推进剂气体。
- [0039] [14]根据上述[10]所述的方法,所述方法包括向害虫和/或害虫栖息地喷洒根据上述[13]所述的害虫防治剂。
- [0040] [15]根据上述[8]所述的害虫防治剂,其中所述惰性载体是气体形成剂。
- [0041] [16]根据上述[10]所述的方法,所述方法包括向被害虫寄生的动物体表施用根据上述[1]至[7]任一项所述的化合物。
- [0042] [17]根据上述[10]所述的方法,所述方法包括向被害虫寄生的动物口服给药根据上述[1]至[7]任一项所述的化合物。
- [0043] [18]一种由式(M4)表示的化合物:



- [0045] 其中
- [0046] A^1 表示N或CH,
- [0047] R^1 表示三氟甲基、卤素原子或氢原子,
- [0048] R^2 表示C1-C3全氟烷基,
- [0049] n表示0、1或2,
- [0050] m表示0、1或2。
- [0051] (下文称为“中间体化合物(M4)”)。
- [0052] [19]由式(M6)表示的化合物:



[0054] 其中

[0055] A¹表示N或CH,

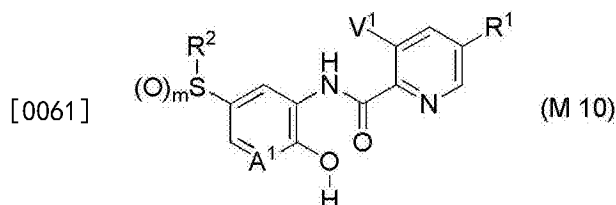
[0056] V¹表示氟原子或氯原子,

[0057] R²表示C1-C3全氟烷基,

[0058] m表示0、1或2。

[0059] (下文称为“中间体化合物(M6)”)。

[0060] [20]由式(M10)表示的化合物:



[0062] 其中

[0063] A¹表示N或CH,

[0064] V¹表示氟原子或氯原子,

[0065] R²表示C1-C3全氟烷基,

[0066] m表示0、1或2。

[0067] (下文称为“中间体化合物(M10)”)。

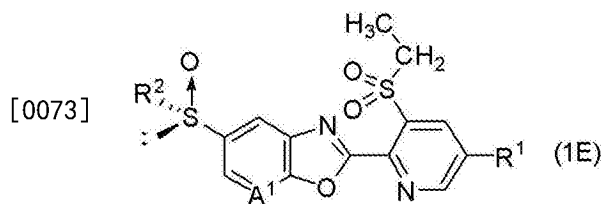
[0068] 发明效果

[0069] 本发明化合物对害虫具有优异的防治效果并且因此可用作害虫防治剂的活性成分。

[0070] 其中n是1和/或m是1的由式(1)表示的化合物,包括立体异构体。各个立体异构体对害虫具有优异的防治效果。

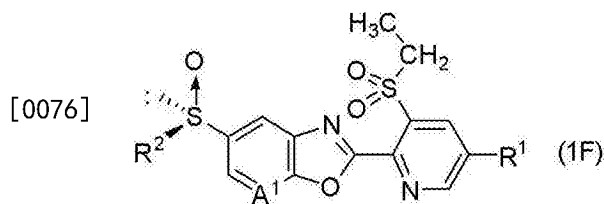
[0071] 这些立体异构体的实例包括以下化合物:

[0072] 由式(1E)表示的化合物:



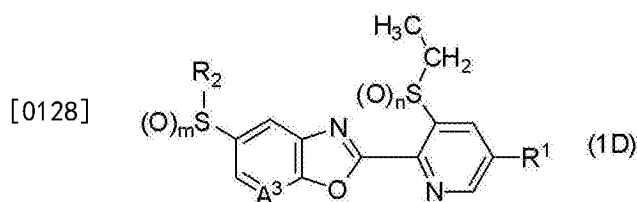
[0074] 其中A¹表示N或CH,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0075] 由式(1F)表示的化合物:



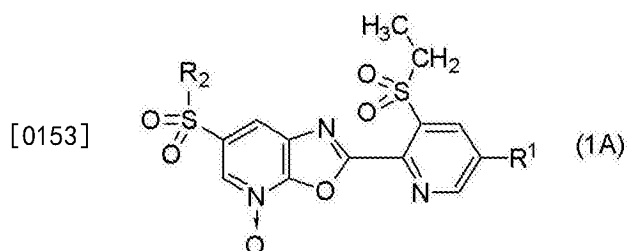
- [0077] 其中 A^1 表示N或CH,并且其它符号如在式(1)中所限定。
- [0078] 进行本发明的方式
- [0079] 本文使用的基团将通过实例的方式详细说明。
- [0080] 本发明化合物中的“卤素原子”包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。
- [0081] 本文使用的“Ca-Cb全氟烷基”是指具有a-b个碳原子的直链或支链烷基,连接于其上的所有氢原子被氟原子取代。
- [0082] “C1-C3全氟烷基”的实例包括三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基、和七氟异丙基。
- [0083] 本发明化合物的实例包括以下化合物:
- [0084] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是N;
- [0085] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是CH;
- [0086] 由式(1)表示的化合物,其中 A^2 是N;
- [0087] 由式(1)表示的化合物,其中 R^1 是三氟甲基;
- [0088] 由式(1)表示的化合物,其中 R^1 是氟原子;
- [0089] 由式(1)表示的化合物,其中 R^1 是氯原子;
- [0090] 由式(1)表示的化合物,其中 R^1 是溴原子;
- [0091] 由式(1)表示的化合物,其中 R^1 是碘原子;
- [0092] 由式(1)表示的化合物,其中 R^1 是氢原子;
- [0093] 由式(1)表示的化合物,其中 R^2 是三氟甲基;
- [0094] 由式(1)表示的化合物,其中 R^2 是五氟乙基;
- [0095] 由式(1)表示的化合物,其中 R^2 是七氟丙基;
- [0096] 由式(1)表示的化合物,其中 R^2 是七氟异丙基;
- [0097] 由式(1)表示的化合物,其中n是0;
- [0098] 由式(1)表示的化合物,其中n是1;
- [0099] 由式(1)表示的化合物,其中n是2;
- [0100] 由式(1)表示的化合物,其中m是0;
- [0101] 由式(1)表示的化合物,其中m是1;
- [0102] 由式(1)表示的化合物,其中m是2;
- [0103] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是N, A^2 是N, R^1 是三氟甲基,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0104] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是N, A^2 是N, R^1 是氯原子,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0105] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是N, A^2 是N, R^1 是溴原子,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0106] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是N, A^2 是N, R^1 是氢原子,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0107] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是CH, A^2 是N, R^1 是三氟甲基,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0108] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是CH, A^2 是N, R^1 是氯原子,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0109] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是CH, A^2 是N, R^1 是溴原子,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0110] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是CH, A^2 是N, R^1 是氢原子,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0111] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是N, A^2 是N, R^1 是三氟甲基, R^2 是三氟甲基,并且n是2;
- [0112] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是N, A^2 是N, R^1 是氯原子, R^2 是三氟甲基,并且n是2;
- [0113] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是N, A^2 是N, R^1 是溴原子, R^2 是三氟甲基,并且n是2;

- [0114] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是N, A^2 是N, R^1 是氢原子, R^2 是三氟甲基,并且 n 是2;
- [0115] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是CH, A^2 是N, R^1 是三氟甲基, R^2 是三氟甲基,并且 n 是2;
- [0116] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是CH, A^2 是N, R^1 是氯原子, R^2 是三氟甲基, n 是2;
- [0117] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是CH, A^2 是N, R^1 是溴原子, R^2 是三氟甲基, n 是2;
- [0118] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是CH, A^2 是N, R^1 是氢原子, R^2 是三氟甲基, n 是2;
- [0119] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是N, A^2 是N, R^1 是三氟甲基, R^2 是三氟甲基, n 是2,并且 m 是1或2;
- [0120] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是N, A^2 是N, R^1 是氯原子, R^2 是三氟甲基, n 是2,并且 m 是1或2;
- [0121] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是N, A^2 是N, R^1 是溴原子, R^2 是三氟甲基, n 是2,并且 m 是1或2;
- [0122] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是N, A^2 是N, R^1 是氢原子, R^2 是三氟甲基, n 是2,并且 m 是1或2;
- [0123] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是CH, A^2 是N, R^1 是三氟甲基, R^2 是三氟甲基, n 是2,并且 m 是1或2;
- [0124] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是CH, A^2 是N, R^1 是氯原子, R^2 是三氟甲基, n 是2,并且 m 是1或2;
- [0125] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是CH, A^2 是N, R^1 是溴原子, R^2 是三氟甲基, n 是2,并且 m 是1或2;
- [0126] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是CH, A^2 是N, R^1 是氢原子, R^2 是三氟甲基, n 是2,并且 m 是1或2;
- [0127] 其中 p 是0并且 q 是0的本发明化合物的具体实例包括由式(1D)表示的化合物(下文称为“本发明化合物(1D)”):

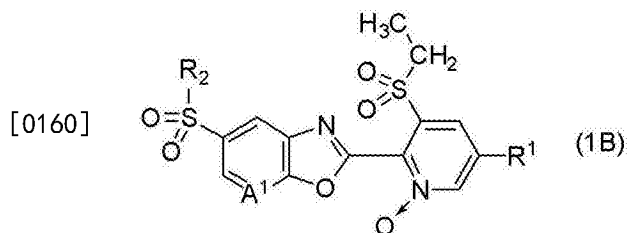


- [0129] 其中 A^3 表示N或CH,并且 R^1 、 R^2 、 n 和 m 如式(1)中所限定。
- [0130] 由式(1D)表示的化合物,其中 A^3 是N;
- [0131] 由式(1D)表示的化合物,其中 A^3 是CH;
- [0132] 由式(1D)表示的化合物,其中 R^1 是三氟甲基;
- [0133] 由式(1D)表示的化合物,其中 R^1 是氟原子;
- [0134] 由式(1D)表示的化合物,其中 R^1 是氯原子;
- [0135] 由式(1D)表示的化合物,其中 R^1 是溴原子;
- [0136] 由式(1D)表示的化合物,其中 R^1 是碘原子;
- [0137] 由式(1D)表示的化合物,其中 R^1 是氢原子;
- [0138] 由式(1D)表示的化合物,其中 R^2 是三氟甲基;

- [0139] 由式(1D)表示的化合物,其中 R^2 是五氟乙基;
- [0140] 由式(1D)表示的化合物,其中 R^2 是七氟丙基;
- [0141] 由式(1D)表示的化合物,其中 R^2 是七氟异丙基;
- [0142] 由式(1D)表示的化合物,其中 A^3 是N, R^1 是三氟甲基,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0143] 由式(1D)表示的化合物,其中 A^3 是N, R^1 是氢原子,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0144] 由式(1D)表示的化合物,其中 A^3 是CH, R^1 是三氟甲基,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0145] 由式(1D)表示的化合物,其中 A^3 是CH, R^1 是氢原子,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0146] 由式(1D)表示的化合物,其中 A^3 是N或CH, R^1 是氢原子或三氟甲基,并且 R^2 是C1-C3全氟烷基;
- [0147] 由式(1D)表示的化合物,其中 A^3 是N或CH, R^1 是氢原子或三氟甲基,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0148] 由式(1D)表示的化合物,其中 A^3 是N, R^1 是氢原子或三氟甲基, R^2 是C1-C3全氟烷基, m 是0或1,并且 n 是0或2;
- [0149] 由式(1D)表示的化合物,其中 A^3 是N, R^1 是氢原子或三氟甲基, R^2 是三氟甲基, m 是0或1,并且 n 是0或2;
- [0150] 由式(1D)表示的化合物,其中 A^3 是CH, R^1 是氢原子或三氟甲基,并且 R^2 是C1-C3全氟烷基;
- [0151] 由式(1D)表示的化合物,其中 A^3 是CH, R^1 是氢原子或三氟甲基,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0152] 其中 p 是1并且 q 是0的本发明化合物的具体实例包括由式(1A)表示的化合物(下文称为“本发明化合物(1A)”):

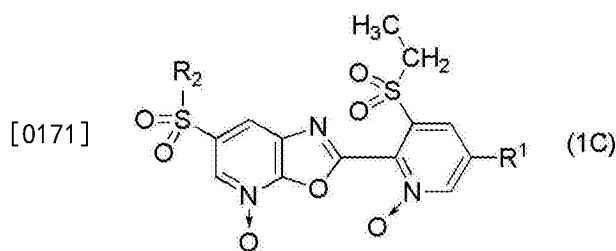


- [0154] 其中 R^1 并且 R^2 如式(1)中所限定。
- [0155] 由式(1A)表示的化合物,其中 R^1 是三氟甲基,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0156] 由式(1A)表示的化合物,其中 R^1 是氯原子,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0157] 由式(1A)表示的化合物,其中 R^1 是溴原子,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0158] 由式(1A)表示的化合物,其中 R^1 是氢原子,并且 R^2 是三氟甲基;
- [0159] 其中 p 是0并且 q 是1的本发明化合物的具体实例包括由式(1B)表示的化合物(下文称为“本发明化合物(1B)”):



- [0161] 其中 A^1 表示N或CH,并且 R^1 并且 R^2 如式(1)中所限定。

- [0162] 由式(1B)表示的化合物,其中 A^1 是N, R^1 是三氟甲基,并且 R^2 是三氟甲基;
 [0163] 由式(1B)表示的化合物,其中 A^1 是N, R^1 是氯原子,并且 R^2 是三氟甲基;
 [0164] 由式(1B)表示的化合物,其中 A^1 是N, R^1 是溴原子,并且 R^2 是三氟甲基;
 [0165] 由式(1B)表示的化合物,其中 A^1 是N, R^1 是氢原子,并且 R^2 是三氟甲基;
 [0166] 由式(1B)表示的化合物,其中 A^1 是CH, R^1 是三氟甲基,并且 R^2 是三氟甲基;
 [0167] 由式(1B)表示的化合物,其中 A^1 是CH, R^1 是氯原子,并且 R^2 是三氟甲基;
 [0168] 由式(1B)表示的化合物,其中 A^1 是CH, R^1 是溴原子,并且 R^2 是三氟甲基;
 [0169] 由式(1B)表示的化合物,其中 A^1 是CH, R^1 是氢原子,并且 R^2 是三氟甲基;
 [0170] 其中p是1并且q是1的本发明化合物的具体实例包括由式(1C)表示的化合物(下文称为“本发明化合物(1C)”):

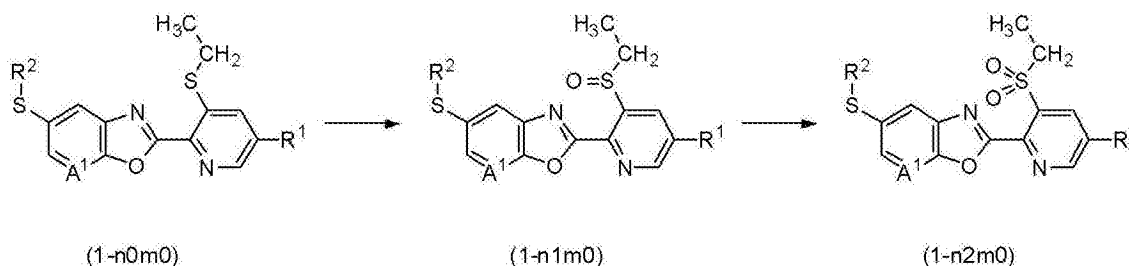


- [0172] 其中 R^1 并且 R^2 如式(1)中所限定。
 [0173] 由式(1C)表示的化合物,其中 A^1 是N, R^1 是三氟甲基,并且 R^2 是三氟甲基;
 [0174] 由式(1C)表示的化合物,其中 A^1 是N, R^1 是氯原子,并且 R^2 是三氟甲基;
 [0175] 由式(1C)表示的化合物,其中 A^1 是N, R^1 是溴原子,并且 R^2 是三氟甲基;
 [0176] 由式(1C)表示的化合物,其中 A^1 是N, R^1 是氢原子,并且 R^2 是三氟甲基;
 [0177] 由式(1C)表示的化合物,其中 A^1 是CH, R^1 是三氟甲基,并且 R^2 是三氟甲基;
 [0178] 由式(1C)表示的化合物,其中 A^1 是CH, R^1 是氯原子,并且 R^2 是三氟甲基;
 [0179] 由式(1C)表示的化合物,其中 A^1 是CH, R^1 是溴原子,并且 R^2 是三氟甲基;
 [0180] 由式(1C)表示的化合物,其中 A^1 是CH, R^1 是氢原子,并且 R^2 是三氟甲基;
 [0181] 由式(1)表示的化合物,其中 A^1 是CH, R^1 是氢原子或三氟甲基,并且 R^2 是三氟甲基;
 [0182] 由式(1)表示的化合物,其中 A^2 是NO, n 是2并且 m 是2;
 [0183] 制备本发明化合物的方法如下文所述。
 [0184] 本发明化合物和其中间体化合物可以通过,例如,以下(制备方法1)至(制备方法17)制备。

[0185] (制备方法1)

[0186] 由式(1)表示的本发明化合物(其中 A^1 是N或CH, A^2 是N, m 是0,并且 n 是1或2)可以通过氧化本发明化合物(其中 A^1 是N或CH, A^2 是N, m 是0,并且 n 是0)来制备。

[0187]



[0188] 其中 A^1 表示N或CH,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0189] 由式(1)表示的本发明化合物(1-n1m0)(其中 A^1 是N或CH, A^2 是N,m是0,并且n是1)可以通过氧化本发明化合物(1-n0m0)(其中 A^1 是N或CH, A^2 是N,m是0,并且n是0)来制备。

[0190] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0191] 用于反应的溶剂的实例包括脂肪族卤代烃,比如二氯甲烷和氯仿;醇,比如甲醇和乙醇;乙酸;水;及其混合物。

[0192] 用于反应的氧化剂的实例包括高碘酸钠和间氯过苯甲酸。

[0193] 相对于1摩尔的本发明化合物(1-n0m0),用于反应的氧化剂的量通常是1至3摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n0m0),氧化剂的量优选为1至1.2摩尔。

[0194] 反应的反应温度通常在-50℃至50℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至12小时的范围内。

[0195] 反应完成后,本发明化合物(1-n1m0)可以通过后处理分离,所述后处理例如,用有机溶剂萃取反应混合物,用任选地还原剂(例如,亚硫酸钠和硫代硫酸钠)的水溶液,接着用碱(例如,碳酸氢钠)的水溶液洗涤有机层,并且随后干燥和浓缩有机层。分离的本发明化合物(1-n1m0)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0196] 由式(1)表示的本发明化合物(1-n2m0)(其中 A^1 是N或CH, A^2 是N,m是0,并且n是2)可以通过将本发明化合物(1-n1m0)(其中 A^1 是N或CH, A^2 是N,m是0,并且n是1)在氧化剂的存在下反应来制备。

[0197] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0198] 用于反应的溶剂的实例包括脂肪族卤代烃,比如二氯甲烷和氯仿;醇,比如甲醇和乙醇;乙酸;水;及其混合物。

[0199] 用于反应的氧化剂的实例包括间氯过苯甲酸、过氧化氢溶液和Oxone®。

[0200] 反应可以在催化剂的存在下进行。

[0201] 用于反应的催化剂的实例包括钨酸、钨酸钠和钨酸钾。

[0202] 相对于1摩尔的本发明化合物(1-n1m0),用于反应的氧化剂的量通常是1至4摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n1m0),用于反应的催化剂的量通常是0.01至0.5摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n1m0),氧化剂的量优选为1至2摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n1m0),催化剂的量优选为0.05至0.2摩尔。

[0203] 反应的反应温度通常在-50℃至100℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至12小时的范围内。

[0204] 反应完成后,本发明化合物(1-n2m0)可以通过后处理分离,例如,用有机溶剂萃取反应混合物,用任选地还原剂(例如,亚硫酸钠和硫代硫酸钠)的水溶液,接着用碱(例如,碳酸氢钠)的水溶液洗涤有机层,并且随后干燥和浓缩有机层。本发明化合物(1-n2m0)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0205] 由式(1)表示的本发明化合物(1-n2m0)(其中 A^1 是N或CH, A^2 是N,m是0,并且n是2)可以通过将本发明化合物(1-n0m0)(其中 A^1 是N或CH, A^2 是N,m是0,并且n是0)在氧化剂的存在下反应一步(一锅(one pot))制备。

[0206] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0207] 用于反应的溶剂的实例包括脂肪族卤代烃,比如二氯甲烷和氯仿;醇比如甲醇和

乙醇;乙酸;水;及其混合物。

[0208] 用于反应的氧化剂的实例包括间氯过苯甲酸、过氧化氢溶液和 Oxone®。

[0209] 反应可以在催化剂的存在下进行。

[0210] 用于反应的催化剂的实例包括钨酸、钨酸钠和钨酸钾。

[0211] 相对于1摩尔的本发明化合物(1-n0m0),用于反应的氧化剂的量通常是2至5摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n0m0),用于反应的催化剂的量通常是0.01至0.5摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n0m0),氧化剂的量优选为2至3摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n0m0),催化剂的量优选为0.05至0.2摩尔。

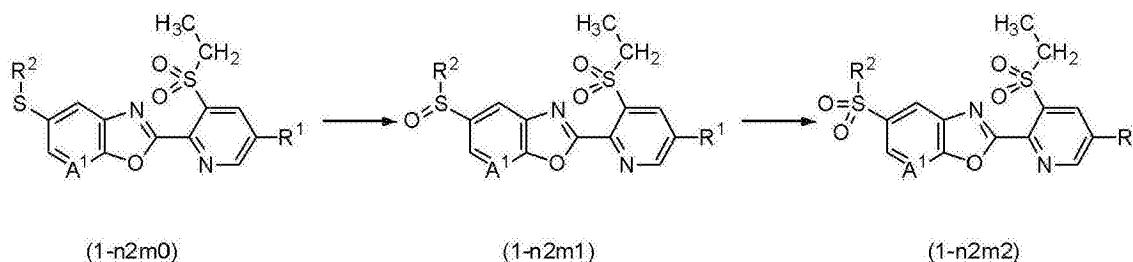
[0212] 反应的反应温度通常在0℃至120℃的范围内。反应的反应时间通常是在0.1至12小时的范围内。

[0213] 反应完成后,本发明化合物(1-n2m0)可以通过后处理分离,例如,用有机溶剂萃取反应混合物,用任选地还原剂(例如,亚硫酸钠和硫代硫酸钠)的水溶液,接着用碱(例如,碳酸氢钠)的水溶液洗涤有机层,并且随后干燥和浓缩有机层。分离的本发明化合物(1-n2m0)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0214] (制备方法2)

[0215] 由式(1)表示的本发明化合物(1-n2m1)和/或(1-n2m2)(其中A¹是N或CH,A²是N,n是2,并且m是1或2)可以通过氧化本发明化合物(1-n2m0)(其中A¹是N或CH,A²是N,n是2,并且m是0)来制备。

[0216]



[0217] 其中A¹表示N或CH,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0218] 由式(1)表示的本发明化合物(1-n2m1)(其中A¹是N或CH,A²是N,n是2,并且m是1)可以通过氧化本发明化合物(1-n2m0)(其中A¹是N或CH,A²是N,n是2,并且m是0)来制备。

[0219] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0220] 用于反应的溶剂的实例包括脂肪族卤代烃,比如二氯甲烷和氯仿;醇比如甲醇和乙醇;乙酸;水;及其混合物。

[0221] 用于反应的氧化剂的实例包括高碘酸钠、间氯过苯甲酸、过氧化氢溶液和 Oxone®。

[0222] 反应可以在催化剂的存在下进行。

[0223] 用于反应的催化剂的实例包括钨酸、钨酸钠和钨酸钾。

[0224] 相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m0),用于反应的氧化剂的量通常是1至3摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m0),用于反应的催化剂的量通常是0.01至0.5摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m0),氧化剂的量优选为1至1.2摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m0),催化剂的量优选为0.05至0.2摩尔。

[0225] 反应的反应温度通常在 -50°C 至 100°C 的范围内。反应的反应时间通常在0.1至12小时的范围内。

[0226] 反应完成后,本发明化合物(1-n2m1)可以通过后处理分离,例如,用有机溶剂萃取反应混合物,用任选地还原剂(例如,亚硫酸钠和硫代硫酸钠)的水溶液,接着用碱(例如,碳酸氢钠)的水溶液洗涤有机层,并且随后干燥和浓缩有机层。分离的本发明化合物(1-n2m1)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0227] 由式(1)表示的本发明化合物(1-n2m2)(其中 A^1 是N或CH, A^2 是N,n是2,并且m是2)可以通过将本发明化合物(1-n2m1)(其中 A^1 是N或CH, A^2 是N,n是2,并且m是1)在氧化剂的存在下反应来制备。

[0228] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0229] 用于反应的溶剂的实例包括脂肪族卤代烃,比如二氯甲烷和氯仿;醇比如甲醇和乙醇;乙酸;水;及其混合物。

[0230] 用于反应的氧化剂的实例包括间氯过苯甲酸、过氧化氢溶液和Oxone®。

[0231] 反应可以在催化剂的存在下进行。

[0232] 用于反应的催化剂的实例包括钨酸、钨酸钠和钨酸钾。

[0233] 相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m1),用于反应的氧化剂的量通常是1至4摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m1),用于反应的催化剂的量通常是0.01至0.5摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m1),氧化剂的量优选为1至2摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m1),催化剂的量优选为0.05至0.2摩尔。

[0234] 反应的反应温度通常在 -50°C 至 100°C 的范围内。反应的反应时间通常在0.1至12小时的范围内。

[0235] 反应完成后,本发明化合物(1-n2m2)可以通过后处理分离,例如,用有机溶剂萃取反应混合物,用任选地还原剂(例如,亚硫酸钠和硫代硫酸钠)的水溶液,接着用碱(例如,碳酸氢钠)的水溶液洗涤有机层,并且随后干燥和浓缩有机层。本发明化合物(1-n2m2)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0236] 由式(1)表示的本发明化合物(1-n2m2)(其中 A^1 是N或CH, A^2 是N,n是2,并且m是2)可以通过将本发明化合物(1-n2m0)(其中 A^1 是N或CH, A^2 是N,n是2,并且m是0)在氧化剂的存在下反应,以一步(一锅)制备。

[0237] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0238] 用于反应的溶剂的实例包括脂肪族卤代烃,比如二氯甲烷和氯仿;醇比如甲醇和乙醇;乙酸;水;及其混合物。

[0239] 用于反应的氧化剂的实例包括间氯过苯甲酸、过氧化氢溶液和Oxone®。

[0240] 反应可以在催化剂的存在下进行。

[0241] 用于反应的催化剂的实例包括钨酸、钨酸钠和钨酸钾。

[0242] 相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m0),用于反应的氧化剂的量通常是2至5摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m0),用于反应的催化剂的量通常是0.01至0.5摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m0),氧化剂的量优选为2至3摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m0),催化剂的量优选为0.05至0.2摩尔。

[0243] 反应的反应温度通常在 0°C 至 120°C 的范围内。反应的反应时间通常在0.1至12小

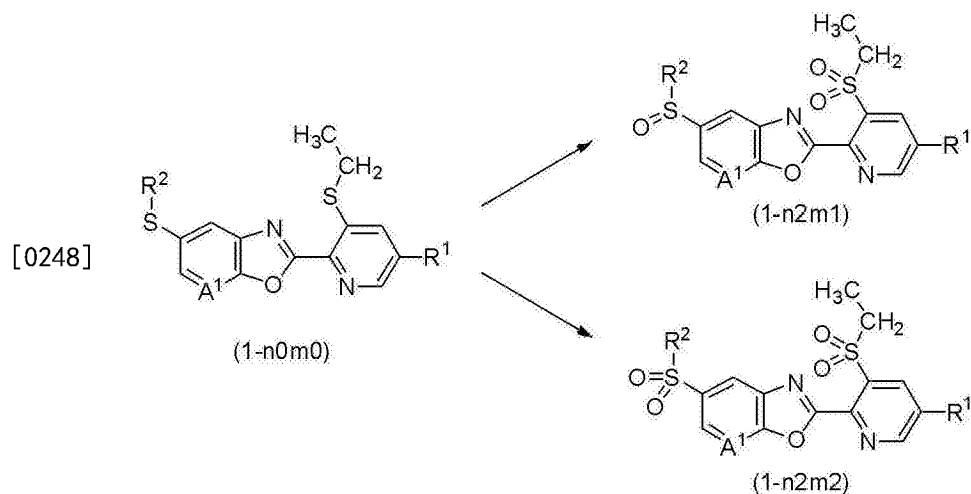
时的范围内。

[0244] 反应完成后,本发明化合物(1-n2m2)可以通过后处理分离,例如,用有机溶剂萃取反应混合物,用任选地还原剂(例如,亚硫酸钠和硫代硫酸钠)的水溶液,接着用碱(例如,碳酸氢钠)的水溶液洗涤有机层,并且随后干燥和浓缩有机层。分离的本发明化合物(1-n2m2)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0245] 在本发明化合物(1-n2m2)(其中A¹是N或CH,A²是N,n是2,并且m是2)的制备过程中,也可以制备本发明化合物(1A)和/或(1B)和/或(1C)。

[0246] (制备方法3)

[0247] 由式(1)表示的本发明化合物(1-n2m1)和/或(1-n2m2)(其中A¹是N或CH,A²是N,n是2,并且m是1或2)可以通过氧化本发明化合物(1-n0m0)(其中A¹是N或CH,A²是N,n是0,并且m是0)来制备。



[0249] 其中A¹表示N或CH,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0250] 由式(1)表示的本发明化合物(1-n2m1)(其中A¹是N或CH,A²是N,n是2,并且m是1)可以通过将本发明化合物(1-n0m0)(其中A¹是N或CH,A²是N,n是0,并且m是0)在氧化剂的存在下反应,以一步(一锅)制备。

[0251] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0252] 用于反应的溶剂的实例包括脂肪族卤代烃,比如二氯甲烷和氯仿;醇比如甲醇和乙醇;乙酸;水;及其混合物。

[0253] 用于反应的氧化剂的实例包括间氯过苯甲酸、过氧化氢溶液和 Oxone®。

[0254] 反应可以在催化剂的存在下进行。

[0255] 用于反应的催化剂的实例包括钨酸、钨酸钠和钨酸钾。

[0256] 相对于1摩尔的本发明化合物(1-n0m0),用于反应的氧化剂的量通常是3至10摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n0m0),用于反应的催化剂的量通常是0.01至0.5摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n0m0),氧化剂的量优选为3至5摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n0m0),催化剂的量优选为0.05至0.2摩尔。

[0257] 反应的反应温度通常在0℃至120℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至12小时的范围内。

[0258] 反应完成后,本发明化合物(1-n2m1)可以通过后处理分离,例如,用有机溶剂萃取

反应混合物,用任选地还原剂(例如,亚硫酸钠和硫代硫酸钠)的水溶液,接着用碱(例如,碳酸氢钠)的水溶液洗涤有机层,并且随后干燥和浓缩有机层。分离的本发明化合物(1-n2m1)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0259] 由式(1)表示的本发明化合物(1-n2m2)(其中A¹是N或CH,A²是N,n是2,并且m是2)可以通过将本发明化合物(1-n0m0)(其中A¹是N或CH,A²是N,n是0,并且m是0)在氧化剂的存在下反应,以一步(一锅)制备。

[0260] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0261] 用于反应的溶剂的实例包括脂肪族卤代烃, 比如二氯甲烷和氯仿; 醇比如甲醇和乙醇; 乙酸; 水; 及其混合物。

[0262] 用于反应的氧化剂的实例包括间氯过苯甲酸、过氧化氢溶液和 Oxone®。

[0263] 反应可以在催化剂的存在下进行。

[0264] 用于反应的催化剂的实例包括钨酸、钨酸钠和钨酸钾。

[0265] 相对于1摩尔的本发明化合物(1-n0m0),用于反应的氧化剂的量通常是4至15摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n0m0),用于反应的催化剂的量通常是0.01至0.5摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n0m0),氧化剂的量优选为4至5摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n0m0),催化剂的量优选为0.05至0.2摩尔。

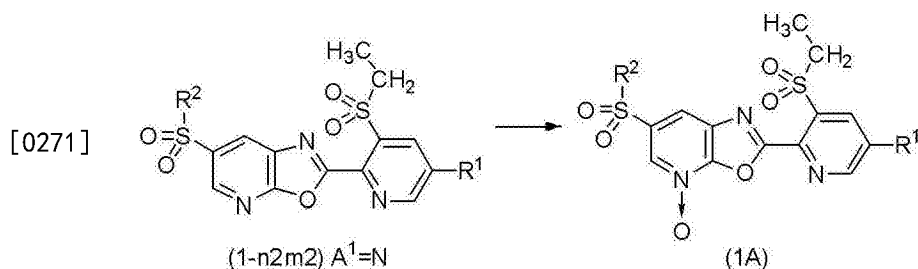
[0266] 反应的反应温度通常在0℃至120℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至12小时的范围内。

[0267] 反应完成后,本发明化合物(1-n2m2)可以通过后处理分离,例如,用有机溶剂萃取反应混合物,用任选地还原剂(例如,亚硫酸钠和硫代硫酸钠)的水溶液,接着用碱(例如,碳酸氢钠)的水溶液洗涤有机层,并且随后干燥和浓缩有机层。分离的本发明化合物(1-n2m2)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0268] 在本发明化合物(1-n2m2)(其中A¹是N或CH,A²是N,n是2,并且m是2)的制备过程中,也可以制备本发明化合物(1A)和/或(1B)和/或(1C)。

[0269] (制备方法4-1)

[0270] 本发明化合物(1A)可以通过氧化本发明化合物(1-n2m2)(其中A¹是N,A²是N,n是2,并且m是2)来制备。



[0272] 其中符号如式(1)中所限定。

[0273] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0274] 用于反应的溶剂的实例包括脂肪族卤代烃, 比如二氯甲烷和氯仿; 醇比如甲醇和乙醇; 乙酸; 水; 及其混合物。

[0275] 用于反应的氧化剂的实例包括间氯过苯甲酸、过氧化氢溶液和 Oxone®。

[0276] 反应可以在催化剂的存在下进行。

[0277] 用于反应的催化剂的实例包括钨酸、钨酸钠和钨酸钾。

[0278] 相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m2),用于反应的氧化剂的量通常是1至10摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m2),用于反应的催化剂的量通常是0.01至0.5摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m2),氧化剂的量优选为2至5摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m2),催化剂的量优选为0.05至0.2摩尔。

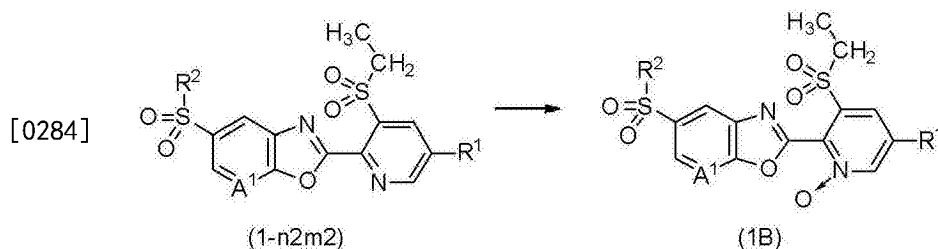
[0279] 反应的反应温度通常在20℃至120℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至48小时的范围内。

[0280] 反应完成后,本发明化合物(1A)可以通过后处理分离,例如,用有机溶剂萃取反应混合物,用任选地还原剂(例如,亚硫酸钠和硫代硫酸钠)的水溶液,接着用碱(例如,碳酸氢钠)的水溶液洗涤有机层,并且随后干燥和浓缩有机层。分离的本发明化合物(1A)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0281] 在本发明化合物(1A)的制备过程,也可以制备本发明化合物(1B)和/或(1C)。

[0282] (制备方法4-2)

[0283] 本发明化合物(1B)可以通过氧化本发明化合物(1-n2m2)(其中A¹是N或CH,A²是N,n是2,并且m是2)来制备。



[0285] 其中A¹表示N或CH,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0286] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0287] 用于反应的溶剂的实例包括脂肪族卤代烃,比如二氯甲烷和氯仿;醇比如甲醇和乙醇;乙酸;水;及其混合物。

[0288] 用于反应的氧化剂的实例包括间氯过苯甲酸、过氧化氢溶液和Oxone®。

[0289] 反应可以在催化剂的存在下进行。

[0290] 用于反应的催化剂的实例包括钨酸、钨酸钠和钨酸钾。

[0291] 相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m2),用于反应的氧化剂的量通常是1至10摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m2),用于反应的催化剂的量通常是0.01至0.5摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m2),氧化剂的量优选为2至5摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m2),催化剂的量优选为0.05至0.2摩尔。

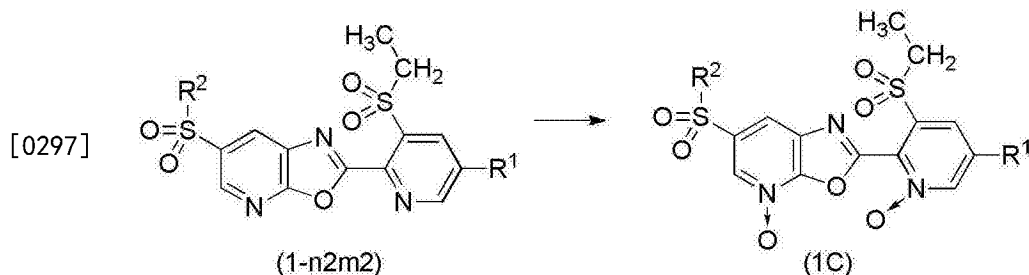
[0292] 反应的反应温度通常在20℃至120℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至48小时的范围内。

[0293] 反应完成后,本发明化合物(1B)可以通过后处理分离,例如,用有机溶剂萃取反应混合物,用任选地还原剂(例如,亚硫酸钠和硫代硫酸钠)的水溶液,接着用碱(例如,碳酸氢钠)的水溶液洗涤有机层,并且随后干燥和浓缩有机层。分离的本发明化合物(1B)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0294] 在本发明化合物(1B)的制备过程中,也可以制备本发明化合物(1A)和/或(1C)。

[0295] (制备方法4-3)

[0296] 本发明化合物(1C)可以通过氧化本发明化合物(1-n2m2)(其中A¹是N,A²是N,n是2,并且m是2)来制备。



[0298] 其中符号如式(1)中所限定。

[0299] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0300] 用于反应的溶剂的实例包括脂肪族卤代烃,比如二氯甲烷和氯仿;醇比如甲醇和乙醇;乙酸;水;及其混合物。

[0301] 用于反应的氧化剂的实例包括间氯过苯甲酸、过氧化氢溶液和 Oxone®。

[0302] 反应可以在催化剂的存在下进行。

[0303] 用于反应的催化剂的实例包括钨酸、钨酸钠和钨酸钾。

[0304] 相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m2),用于反应的氧化剂的量通常是2至20摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m2),用于反应的催化剂的量通常是0.01至0.5摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m2),氧化剂的量优选为3至10摩尔。相对于1摩尔的本发明化合物(1-n2m2),催化剂的量优选为0.05至0.2摩尔。

[0305] 反应的反应温度通常在50℃至150℃的范围内。反应的反应时间通常在1至48小时的范围内。

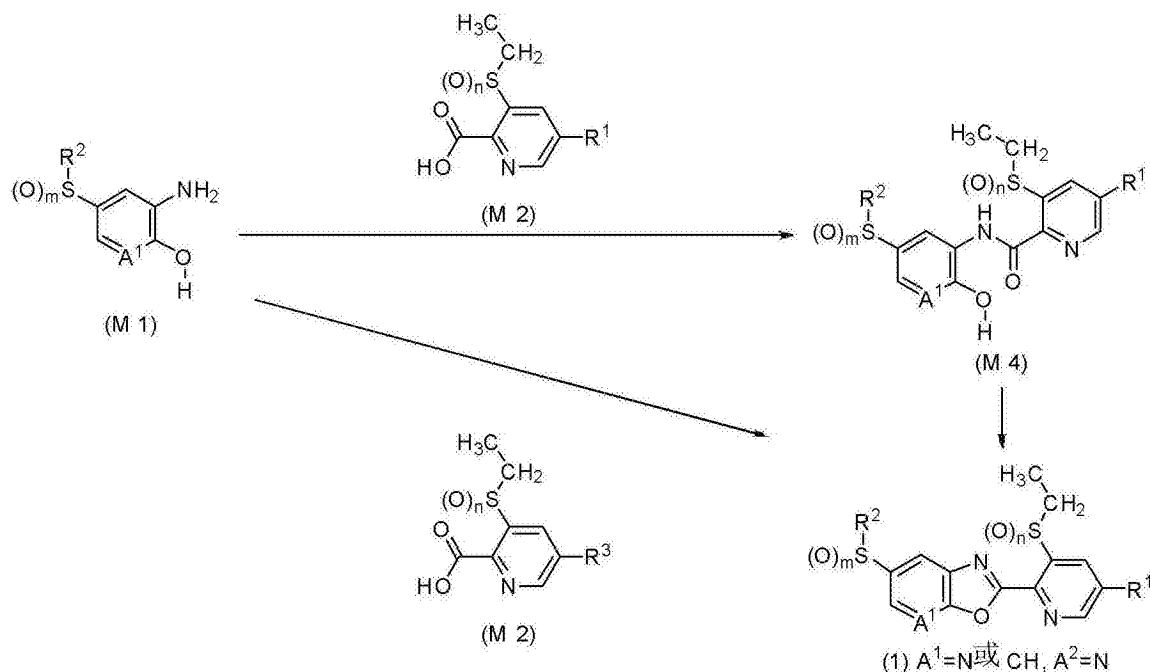
[0306] 反应完成后,本发明化合物(1C)可以通过后处理分离,例如,用有机溶剂萃取反应混合物,用任选地还原剂(例如,亚硫酸钠和硫代硫酸钠)的水溶液,接着用碱(例如,碳酸氢钠)的水溶液洗涤有机层,并且随后干燥和浓缩有机层。分离的本发明化合物(1C)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0307] 在本发明化合物(1C)的制备过程中,也可以制备本发明化合物(1A)和/或(1B)。

[0308] (制备方法5-1)

[0309] 本发明化合物(其中A¹是N或CH,并且A²是N)可以通过将中间体化合物(M1)和中间体化合物(M2)反应获得中间体化合物(M4),并且随后将得到的中间体化合物(M4)进行分子内缩合来制备。

[0310]



[0311] 其中 A^1 表示N或CH,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0312] 中间体化合物(M4)可以通过将中间体化合物(M1)和中间体化合物(M2)在缩合剂的存在下反应来制备。

[0313] 通常在溶剂的存在下进行反应。用于反应的溶剂的实例包括醚比如1,4-二噁烷、二乙醚、四氢呋喃(下文称为“THF”)、和叔丁基甲基醚;卤代烃比如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷和氯苯;芳香烃比如甲苯、苯、和二甲苯;酯比如乙酸乙酯和乙酸丁酯;腈比如乙腈;非质子极性溶剂比如N,N-二甲基甲酰胺(下文称为“DMF”)、N-甲基吡咯烷酮(下文称为“NMP”)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、和二甲亚砜(下文称为“DMSO”);含氮芳香族化合物比如吡啶和喹啉;及其混合物。

[0314] 用于反应的缩合剂的实例包括碳二亚胺类比如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(下文称为“EDCI盐酸盐”)和1,3-二环己基碳二亚胺。

[0315] 反应可以在催化剂的存在下进行。

[0316] 用于反应的催化剂的实例包括1-羟基苯并三唑(下文称为“HOBt”)。

[0317] 相对于1摩尔的中间体化合物(M1),用于反应的中间体化合物(M2)的量通常是0.5至2摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M1),用于反应的缩合剂的量通常是1至5摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M1),用于反应的催化剂的量通常是0.01至1摩尔。

[0318] 反应的反应温度通常在0℃至120℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至24小时的范围内。

[0319] 反应完成后,中间体化合物(M4)可以通过后处理分离,例如,将水倒入反应混合物中,用有机溶剂萃取反应混合物,并浓缩有机层;将水倒入反应混合物中,并通过过滤收集固体;或通过过滤收集在反应混合物中形成的固体。分离的中间体化合物(M4)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0320] 本发明化合物(1)(其中 A^1 是N或CH,并且 A^2 是N)可以通过将中间体化合物(M4)进行分子内缩合来制备。

[0321] 通常在溶剂的存在下进行反应。用于反应的溶剂的实例包括醚比如1,4-二噁烷、二乙醚、THF和叔丁基甲基醚；卤代烃比如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷和氯苯；芳香烃比如甲苯、苯和二甲苯；酯比如乙酸乙酯和乙酸丁酯；腈比如乙腈；非质子极性溶剂比如DMF、NMP、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮和DMSO；含氮芳香族化合物比如吡啶和喹啉；及其混合物。

[0322] 反应可以在缩合剂、酸、碱或氯化剂的存在下进行。

[0323] 用于反应的缩合剂的实例包括乙酸酐，三氟乙酸酐，EDCI盐酸盐，三苯基膦、碱和四氯化碳或四溴化碳的混合物，三苯基膦和偶氮二酯比如偶氮二甲酸二乙酯的混合物。

[0324] 用于反应的酸的实例包括磺酸比如对甲苯磺酸和甲磺酸；羧酸比如乙酸；硫酸；磷酸；多磷酸；等。

[0325] 用于反应的碱的实例包括含氮杂环化合物比如吡啶、皮考啉、2,6-二甲基吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一烯(下文称为“DBU”)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯；叔胺比如三乙胺和N,N-二异丙基乙胺；无机碱比如磷酸三钾、碳酸钾和氢氧化钠。

[0326] 用于反应的氯化剂的实例包括三氯氧化磷；等。

[0327] 当缩合剂用于反应时，相对于1摩尔的中间体化合物(M4)，缩合剂的量通常是1至5摩尔。当酸用于反应时，相对于1摩尔的中间体化合物(M4)，酸的量通常是0.1至5摩尔。当碱用于反应时，相对于1摩尔的中间体化合物(M4)，碱的量通常是1至5摩尔。当氯化剂用于反应时，相对于1摩尔的中间体化合物(M4)，氯化剂的量通常是1至5摩尔。

[0328] 反应的反应温度通常在0℃至200℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至24小时的范围内。

[0329] 反应完成后，本发明化合物(1)(其中A¹是N或CH，并且A²是N)可以通过后处理分离，例如，将水倒入反应混合物中，用有机溶剂萃取反应混合物，并浓缩有机层；将水倒入反应混合物中，并通过过滤收集固体；或通过过滤收集在反应混合物中形成的固体。分离的本发明化合物(1)(其中A¹是N或CH，并且A²是N)可以通过重结晶，色谱，等进一步纯化。

[0330] 本发明化合物(1)(其中A¹是N或CH，并且A²是N)也可以通过将中间体化合物(M1)与中间体化合物(M2)在缩合剂的存在下反应，以一步(一锅)制备。

[0331] 通常在溶剂的存在下进行反应。用于反应的溶剂的实例包括醚比如1,4-二噁烷、二乙醚、THF和叔丁基甲基醚；卤代烃比如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷和氯苯；芳香烃比如甲苯、苯和二甲苯；酯比如乙酸乙酯和乙酸丁酯；腈比如乙腈；非质子极性溶剂比如DMF、NMP、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮和DMSO；含氮芳香族化合物比如吡啶和喹啉；及其混合物。

[0332] 用于反应的脱水缩合剂的实例包括碳二亚胺类比如EDCI盐酸盐，1,3-二环己基碳二亚胺和硼酸。

[0333] 反应可以在催化剂的存在下进行。

[0334] 用于反应的催化剂的实例包括1-羟基苯并三唑。

[0335] 相对于1摩尔的中间体化合物(M1)，用于反应的中间体化合物(M2)的量通常是0.5至2摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M1)，用于反应的缩合剂的量通常是1至5摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M1)，用于反应的催化剂的量通常是0.01至1摩尔。

[0336] 反应的反应温度通常在0℃至200℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至24小

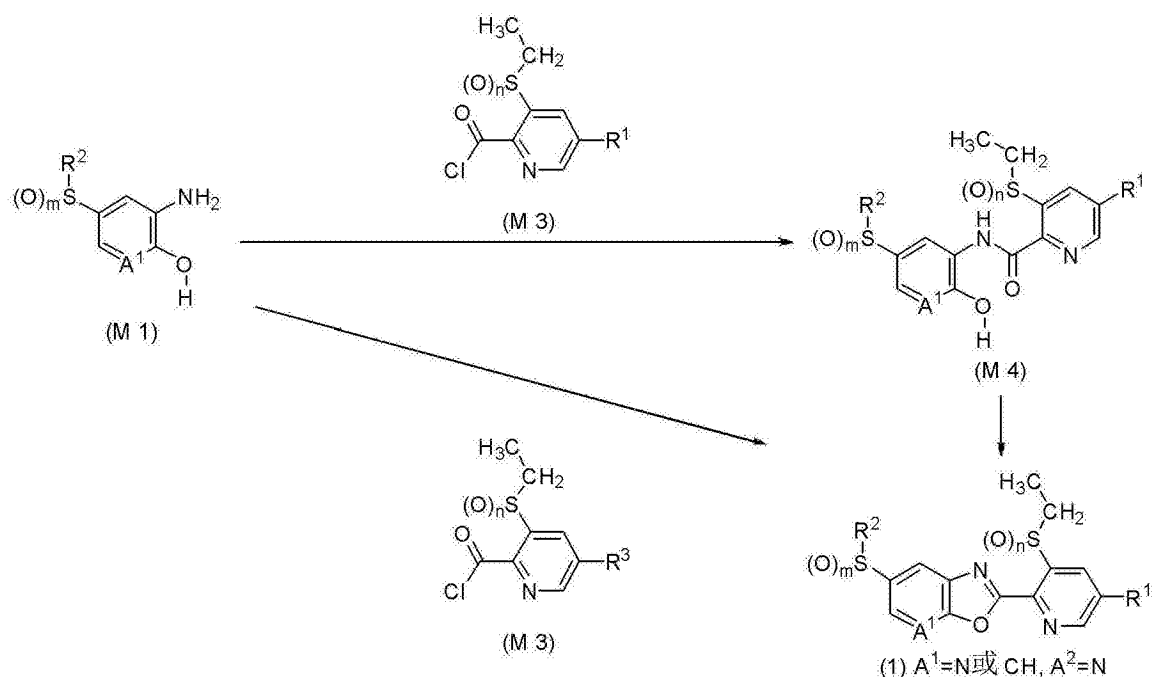
时的范围内。

[0337] 反应完成后,本发明化合物(1)(其中 A^1 是N或CH,并且 A^2 是N)可以通过后处理分离,例如,将水倒入反应混合物中,用有机溶剂萃取反应混合物,并浓缩有机层;将水倒入反应混合物中,并通过过滤收集固体;或通过过滤收集在反应混合物中形成的固体。分离的本发明化合物(1)(其中 A^1 是N或CH,并且 A^2 是N)可以进一步通过重结晶,色谱,等纯化。

[0338] (制备方法5-2)

[0339] 本发明化合物(其中 A^1 是N或CH,并且 A^2 是N)可以通过将中间体化合物(M1)与中间体化合物(M3)反应获得中间体化合物(M4),然后将得到的中间体化合物(M4)进行分子内缩合来制备。

[0340]



[0341] 其中 A^1 表示N或CH,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0342] 中间体化合物(M4)可以通过将中间体化合物(M1)与中间体化合物(M3)反应来制备。

[0343] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0344] 用于反应的溶剂的实例包括醚比如THF、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、和1,4-二噁烷;脂肪族烃比如己烷、庚烷和辛烷;芳香族比如甲苯和二甲苯;卤代烃比如氯苯;酯比如乙酸乙酯和乙酸丁酯;腈比如乙腈;非质子极性溶剂比如DMF、NMP和DMSO;及其混合物。

[0345] 反应可以在碱的存在下进行。

[0346] 用于反应的碱的实例包括碱金属碳酸盐比如碳酸钠和碳酸钾;叔胺比如三乙胺和N,N-二异丙基乙胺;和含氮芳香族化合物比如吡啶和4-二甲基氨基吡啶。

[0347] 相对于1摩尔的中间体化合物(M1),用于反应的中间体化合物(M3)的量通常是1至3摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M1),用于反应的碱的量通常是1至10摩尔。

[0348] 反应的反应温度通常在 $-20^{\circ}C$ 至 $100^{\circ}C$ 的范围内。反应的反应时间通常在0.1至24小时的范围内。

[0349] 反应完成后,中间体化合物(M4)可以通过后处理分离,例如,将水倒入反应混合物中,用有机溶剂萃取反应混合物,并干燥和浓缩有机层。分离的中间体化合物(M4)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0350] 本发明化合物(1)(其中A¹是N或CH,并且A²是N)可以通过根据制备方法5-1将中间体化合物(M4)进行分子内缩合来制备。

[0351] 分离的本发明化合物(1)(其中A¹是N或CH,并且A²是N)也可以通过将中间体化合物(M1)与中间体化合物(M3)在缩合剂的存在下反应,以一步(一锅)制备。

[0352] 反应通常在存在或不存在溶剂下进行。

[0353] 用于反应的溶剂的实例包括醚比如THF、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚和1,4-二噁烷;脂肪族烃比如己烷、庚烷和辛烷;芳香族比如甲苯和二甲苯;卤代烃比如氯苯;酯比如乙酸乙酯和乙酸丁酯;腈比如乙腈;非质子极性溶剂比如DMF、NMP和DMSO;及其混合物。

[0354] 反应可以在碱的存在下进行。

[0355] 用于反应的碱的实例包括碱金属碳酸盐比如碳酸钠和碳酸钾;叔胺比如三乙胺和N,N-二异丙基乙胺;和含氮芳香族化合物比如吡啶和4-二甲基氨基吡啶。

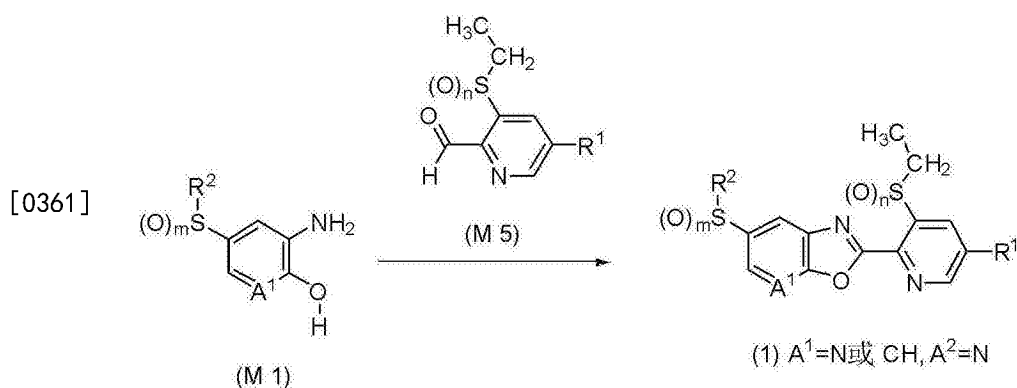
[0356] 相对于1摩尔的中间体化合物(M1),用于反应的中间体化合物(M3)的量通常是1至3摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M1),用于反应的碱的量通常是1至10摩尔。

[0357] 反应的反应温度通常在20℃至200℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至24小时的范围内。

[0358] 反应完成后,本发明化合物(1)(其中A¹是N或CH,并且A²是N)可以通过后处理分离,例如,将水倒入反应混合物中,用有机溶剂萃取反应混合物,并且干燥和浓缩有机层。分离的本发明化合物(1)(其中A¹是N或CH,并且A²是N)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0359] (制备方法6)

[0360] 分离的本发明化合物(1)(其中A¹是N或CH,并且A²是N)也可以通过将中间体化合物(M1)与中间体化合物(M5)在氧化剂的存在下反应来制备。



[0362] 其中A¹表示N或CH,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0363] 通常在溶剂的存在下进行反应。用于反应的溶剂的实例包括醇比如甲醇和乙醇;醚比如1,4-二噁烷、二乙醚、THF和叔丁基甲基醚;卤代烃比如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷和氯苯;芳香族比如甲苯、苯和二甲苯;酯比如乙酸乙酯和乙酸丁酯;腈比如乙腈;非质子极性溶剂比如DMF、NMP、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮和DMSO;含氮芳香族化合物比如吡啶和喹啉;及其混合物。

[0364] 用于反应的氧化剂的实例包括氧、氯化铜(II),2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌(下文

称为“DDQ”);等。

[0365] 反应可以在酸的存在下进行。

[0366] 用于反应的酸的实例包括磺酸比如对甲苯磺酸;羧酸比如乙酸;多磷酸;等。

[0367] 反应可以在亚硫酸盐的存在下进行。

[0368] 用于反应的亚硫酸盐的实例包括亚硫酸氢钠、和亚硫酸二钠。

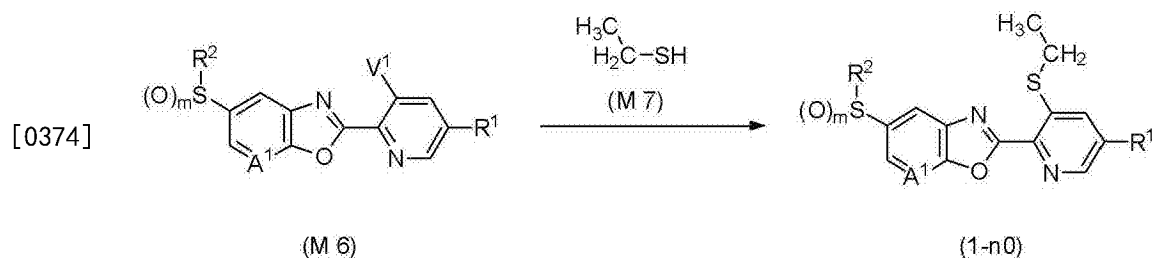
[0369] 相对于1摩尔的中间体化合物(M1),用于反应的中间体化合物(M5)的量通常是1至2摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M1),用于反应的氧化剂的量通常是1至5摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M1),用于反应的酸的量通常是0.1至2摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M1),用于反应的亚硫酸盐的量通常是1至5摩尔。

[0370] 反应的反应温度通常在0℃至200℃的范围内。

[0371] 反应完成后,本发明化合物(1)(其中A¹是N或CH,并且A²是N)可以通过后处理分离,例如,将水倒入反应混合物中,用有机溶剂萃取反应混合物,并浓缩有机层;将水倒入反应混合物中,并通过过滤收集固体;或通过过滤收集在反应混合物中形成的固体。分离的本发明化合物(1)(其中A¹是N或CH,并且A²是N)可以进一步通过重结晶、色谱等纯化。

[0372] (制备方法7)

[0373] 本发明化合物(1-n0)(其中A¹是N或CH,A²是N,并且n是0)还可以通过将中间体化合物(M6)与中间体化合物(M7)在碱的存在下反应来制备。



[0375] 其中A¹表示N或CH,V¹表示卤素原子并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0376] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0377] 用于反应的溶剂的实例包括醚比如THF、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、和1,4-二噁烷;芳香烃比如甲苯和二甲苯;腈比如乙腈;非质子极性溶剂比如DMF、NMP和DMSO;水;及其混合物。

[0378] 用于反应的碱的实例包括碱金属碳酸盐比如碳酸钠和碳酸钾;和碱金属氢化物比如氢化钠。

[0379] 相对于1摩尔的中间体化合物(M6),用于反应的中间体化合物(M7)的量通常是1至10摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M6),用于反应的碱的量通常是1至10摩尔。

[0380] 反应的反应温度通常在-50℃至100℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至12小时的范围内。

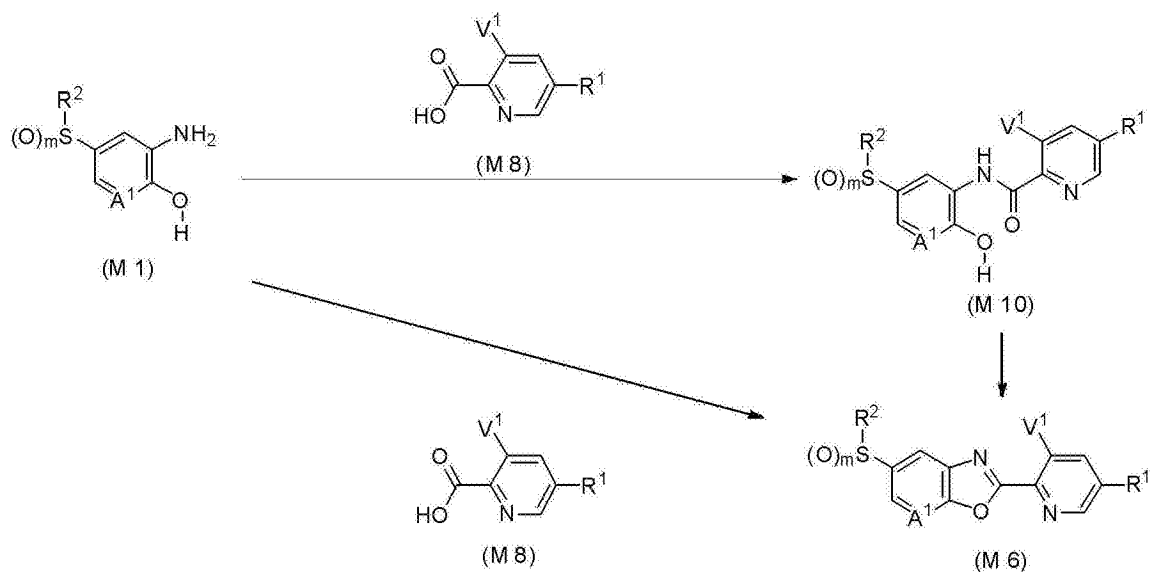
[0381] 反应完成后,本发明化合物(1-n0)(其中A¹是N或CH,A²是N并且n是0)可以通过后处理分离,例如,用有机溶剂萃取反应混合物,并且干燥和浓缩有机层。分离的本发明化合物(1-n0)(其中A¹是N或CH,A²是N并且n是0)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0382] 在反应中,V¹优选为氟原子或氯原子。

[0383] (制备方法8-1)

[0384] 中间体化合物(M6)可以通过将中间体化合物(M1)与中间体化合物(M8)反应获得中间体化合物(M10),并且随后将得到的中间体化合物(M10)进行分子内缩合来制备。

[0385]



[0386] 其中 A^1 表示N或CH, V^1 表示卤素原子,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0387] 中间体化合物(M10)可以以与制备方法5-1相同的方式通过使用中间体化合物(M8)代替中间体化合物(M2)来制备。

[0388] 中间体化合物(M6)可以以与制备方法5-1或5-2相同的方式通过使用中间体化合物(M10)代替中间体化合物(M4)来制备。

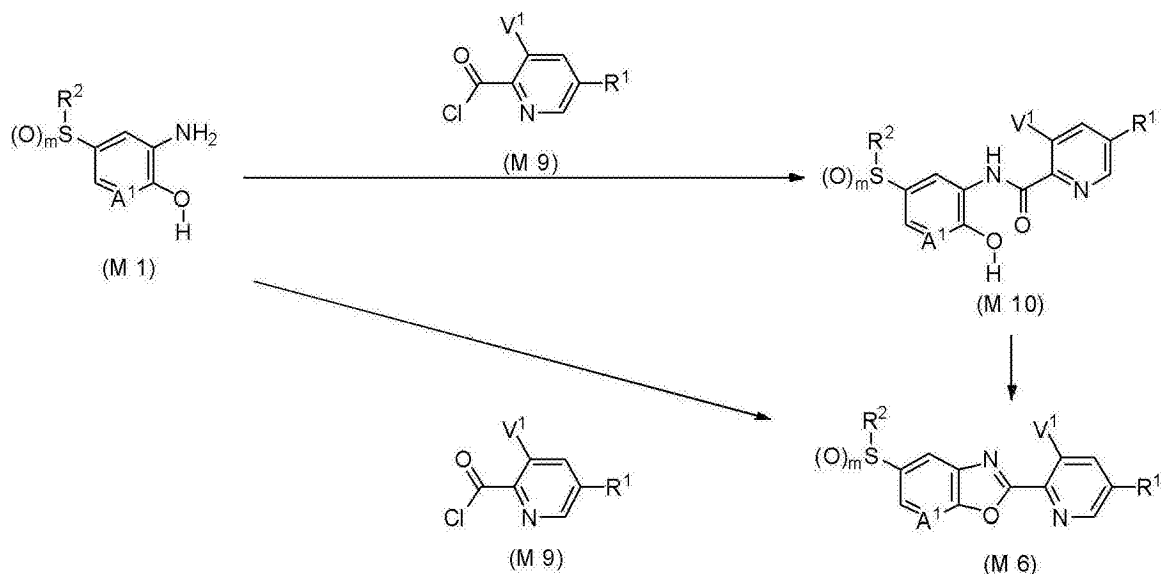
[0389] 中间体化合物(M6)也可以通过使用中间体化合物(M8)代替中间体化合物(M2)根据制备方法5-1,以一步(一锅)制备。

[0390] 在反应中, V^1 优选为氟原子或氯原子。

[0391] (制备方法8-2)

[0392] 中间体化合物(M6)可以通过将中间体化合物(M1)和中间体化合物(M9)反应,从而获得中间体化合物(M10),并且随后将得到的中间体化合物(M10)进行分子内缩合来制备。

[0393]



[0394] 其中 A^1 表示N或CH, V^1 表示卤素原子,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0395] 中间体化合物(M10)可以以与制备方法5-2相同的方式通过使用中间体化合物(M9)代替中间体化合物(M3)来制备。

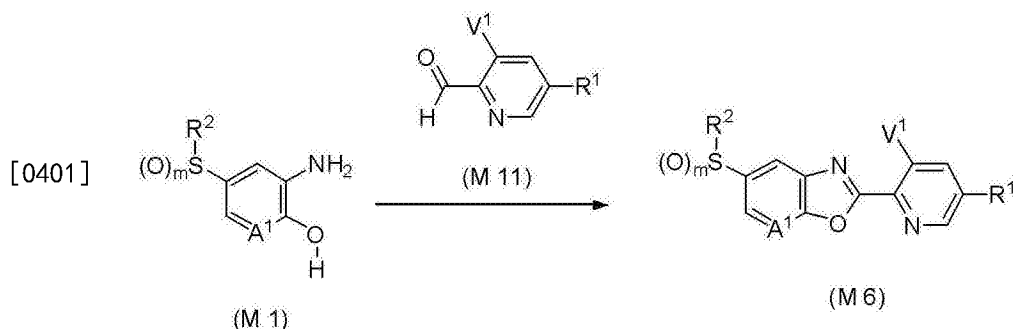
[0396] 中间体化合物(M6)可以以与制备方法5-1或5-2相同的方式通过使用中间体化合物(M10)代替中间体化合物(M4)来制备。

[0397] 中间体化合物(M6)还可以根据制备方法5-2通过使用中间体化合物(M9)代替中间体化合物(M2),以一步(一锅)制备。

[0398] 在反应中, V^1 优选为氟原子或氯原子。

[0399] (制备方法9)

[0400] 中间体化合物(M6)可以通过将中间体化合物(M1)和中间体化合物(M11)反应来制备。

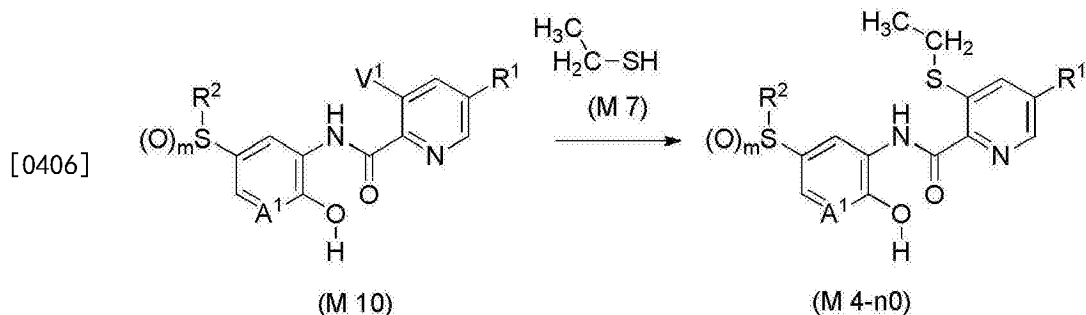


[0402] 其中 A^1 表示N或CH,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0403] 中间体化合物(M6)可以以与制备方法6相同的方式通过使用中间体化合物(M11)代替中间体化合物(M5)来制备。

[0404] (制备方法10)

[0405] 中间体化合物(M4-n0)(其中n是0)可以通过将中间体化合物(M10)和中间体化合物(M7)反应来制备。



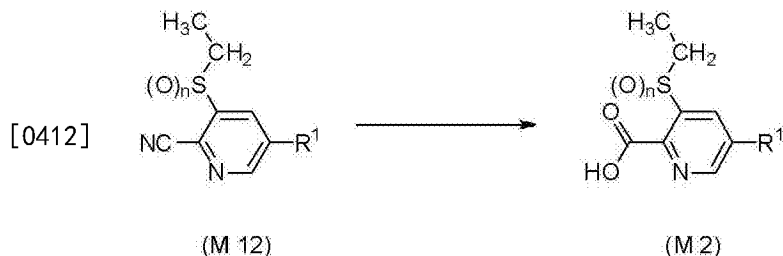
[0407] 其中A¹表示N或CH, V¹表示卤素原子,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0408] 中间体化合物(M4-n0)(其中n是0)可以以与制备方法7相同的方式通过使用中间体化合物(M10)代替中间体化合物(M6)来制备。

[0409] 在反应中, V¹优选为氟原子或氯原子。

[0410] (制备方法11)

[0411] 中间体化合物(M2)可以通过水解中间体化合物(M12)来制备。



[0413] 其中符号如式(1)中所限定。

[0414] 当通过使用酸进行水解,酸的水溶液通常用作反应中的溶剂。

[0415] 用于反应的酸的实例包括无机酸比如盐酸、硝酸、磷酸和硫酸;和羧酸比如乙酸和三氟乙酸。

[0416] 反应的反应温度通常在0℃至150℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至24小时的范围内。

[0417] 反应完成后,中间体化合物(M2)可以通过后处理分离,例如,用有机溶剂萃取反应混合物,并干燥和浓缩有机层。分离的中间体化合物(M2)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0418] 当通过使用碱进行水解时,通常在溶剂的存在下进行反应。

[0419] 用于反应的溶剂的实例包括醚比如THF、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、和1,4-二噁烷;醇比如甲醇和乙醇;水;及其混合物。

[0420] 用于反应的碱的实例包括碱金属氢氧化物比如氢氧化钠和氢氧化钾。

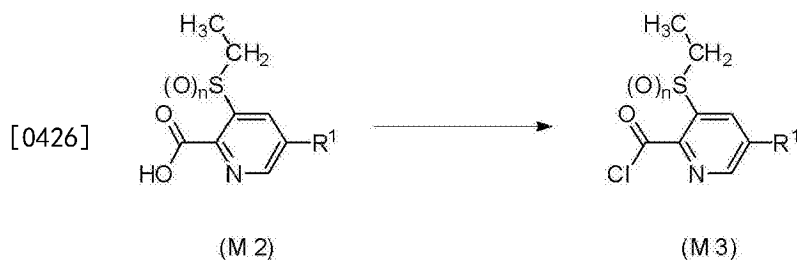
[0421] 相对于1摩尔的中间体化合物(M12),用于反应的碱的量通常是1至10摩尔。

[0422] 反应的反应温度通常在0℃至150℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至24小时的范围内。

[0423] 反应完成后,中间体化合物(M2)可以通过后处理分离,例如,酸化反应溶液,用有机溶剂萃取反应混合物,并干燥和浓缩有机层。分离的中间体化合物(M2)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0424] (制备方法12)

[0425] 中间体化合物(M3)可以通过将中间体化合物(M2)与氯化剂反应来制备。



[0427] 其中符号如式(1)中所限定。

[0428] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0429] 用于反应的溶剂的实例包括醚比如THF,乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、和1,4-二噁烷;芳香烃比如甲苯和二甲苯;脂肪族卤代烃比如二氯甲烷和氯仿;及其混合物。

[0430] 用于反应的氯化剂的实例包括亚硫酸酐、草酰二氯、三氯化磷;等。

[0431] 相对于1摩尔的中间体化合物(M2),用于反应的氯化剂的量通常是1至5摩尔。

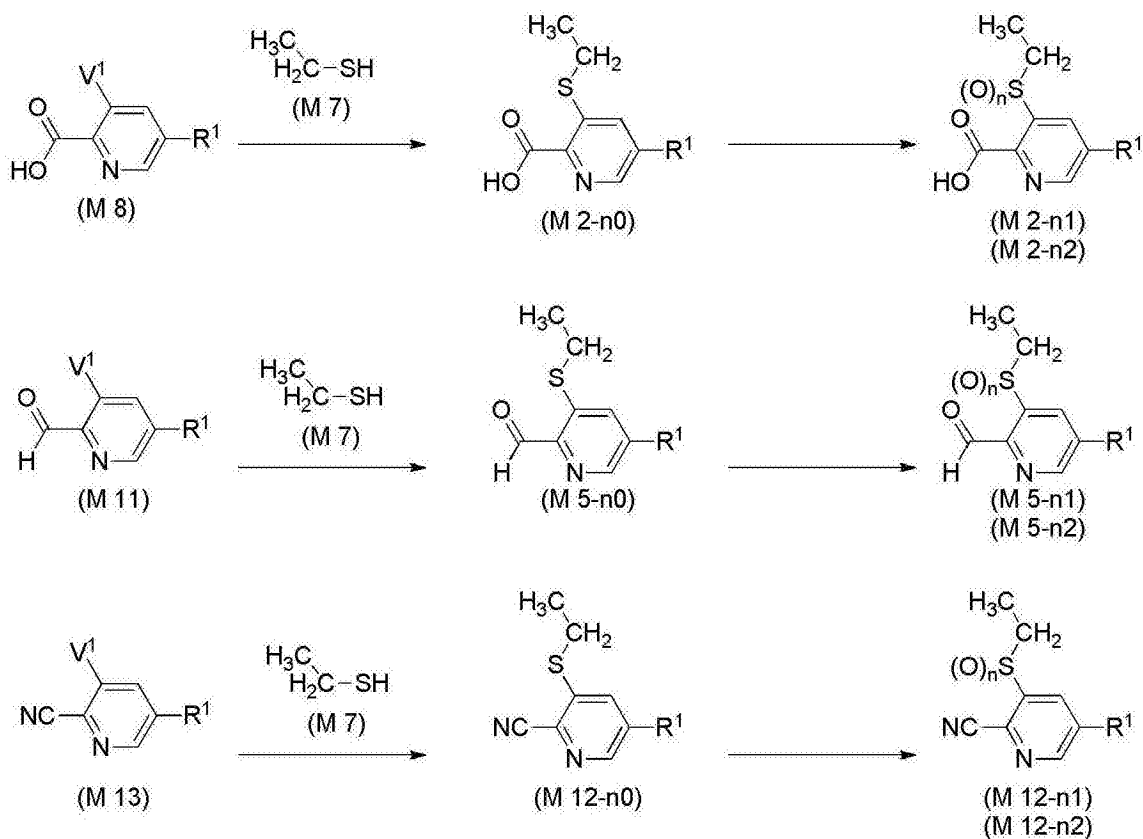
[0432] 反应的反应温度通常在0℃至100℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至24小时的范围内。

[0433] 反应完成后,中间体化合物(M3)可以通过从反应混合物去除溶剂来分离。

[0434] (制备方法13)

[0435] 中间体化合物(M2),中间体化合物(M5)或中间体化合物(M12)可以通过分别将中间体化合物(M7)与中间体化合物(M8),中间体化合物(M11)或中间体化合物(M13)反应,并且任选地氧化得到的化合物来制备。

[0436]



[0437] 其中 V^1 表示卤素原子,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0438] 中间体化合物(M2)(其中n是0)可以以与制备方法7相同的方式通过使用中间体化合物(M8)代替中间体化合物(M6)来制备。

[0439] 中间体化合物(M5)(其中n是0)可以以与制备方法7相同的方式通过使用中间体化合物(M11)代替中间体化合物(M6)来制备。

[0440] 中间体化合物(M12)(其中n是0)可以以与制备方法7相同的方式通过使用中间体化合物(M13)代替中间体化合物(M6)来制备。

[0441] 中间体化合物(M2-n1)(其中n是1)或中间体化合物(M2-n2)(其中n是2)可以以与制备方法1相同的方式通过使用中间体化合物(M2)(其中n是0)代替本发明化合物(1)(其中n是0)来制备。

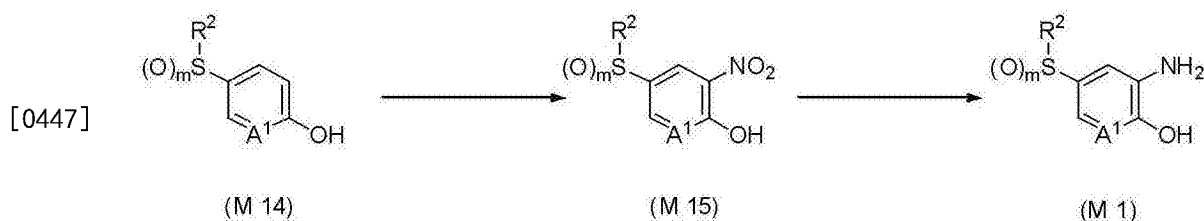
[0442] 中间体化合物(M5-n1)(其中n是1)或中间体化合物(M5-n2)(其中n是2)可以以与制备方法1相同的方式通过使用中间体化合物(M5)(其中n是0)代替本发明化合物(1)(其中n是0)来制备。

[0443] 中间体化合物(M12-n1)(其中n是1)或中间体化合物(M12-n2)(其中n是2)可以以与制备方法1相同的方式通过使用中间体化合物(M12)(其中n是0)代替本发明化合物(1)(其中n是0)来制备。

[0444] 在反应中, V^1 优选为氟原子或氯原子。

[0445] (制备方法14)

[0446] 中间体化合物(M1)可以通过硝化中间体化合物(M14)获得中间体化合物(M15),并且还原得到的中间体化合物(M15)来制备。



[0448] 其中 A^1 表示N或CH,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0449] 中间体化合物(M15)可以通过将中间体化合物(M14)与硝化剂反应来制备。

[0450] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0451] 用于反应的溶剂的实例包括脂肪族卤代烃比如二氯甲烷和氯仿;乙酸、浓硫酸、浓硝酸、水;及其混合物。

[0452] 用于反应的硝化剂的实例包括浓硝酸;等。

[0453] 相对于1摩尔的中间体化合物(M14),用于反应的硝化剂的量通常是1至3摩尔。

[0454] 反应的反应温度通常在 -10°C 至 100°C 的范围内。反应的反应时间通常在0.1至24小时的范围内。

[0455] 反应完成后,中间体化合物(M15)可以通过后处理分离,例如,将水倒入反应混合物中,用有机溶剂萃取反应混合物,并且干燥和浓缩有机层。分离的中间体化合物(M15)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0456] 中间体化合物(M1)可以通过将中间体化合物(M15)与氢在氢化催化剂的存在下反应来制备。

[0457] 通常在溶剂的存在下在1至100atm的氢气氛下进行反应。

[0458] 用于反应的溶剂的实例包括醚比如THF,乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、和1,4-二噁烷;酯比如乙酸乙酯和乙酸丁酯;醇比如甲醇和乙醇;水;及其混合物。

[0459] 用于反应的氢化催化剂的实例包括过渡金属化合物比如披钨碳、氢氧化钨、拉尼镍和氧化钨。

[0460] 相对于1摩尔的中间体化合物(M15),用于反应的氢的量通常是3摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M15),用于反应的氢化催化剂的量通常是0.001至0.5摩尔。

[0461] 反应的反应温度通常在-20℃至100℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至24小时的范围内。

[0462] 反应完成后,中间体化合物(M1)可以通过后处理分离,例如,将反应混合物过滤,任选地用有机溶剂萃取反应混合物,并且干燥和浓缩有机层。分离的中间体化合物(M1)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0463] 中间体化合物(M1)可以通过将中间体化合物(M15)与还原剂反应来制备。

[0464] 还原反应可以在例如,还原剂;酸比如盐酸和乙酸;和水的存在下进行。

[0465] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0466] 用于反应的溶剂的实例包括醚比如THF、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚和1,4-二噁烷;酯比如乙酸乙酯和乙酸丁酯;醇比如甲醇和乙醇;非质子极性溶剂比如DMF、NMP和DMSO;及其混合物。

[0467] 用于反应的还原剂的实例包括金属粉末,比如铁粉、锌粉和二氯化锡粉。

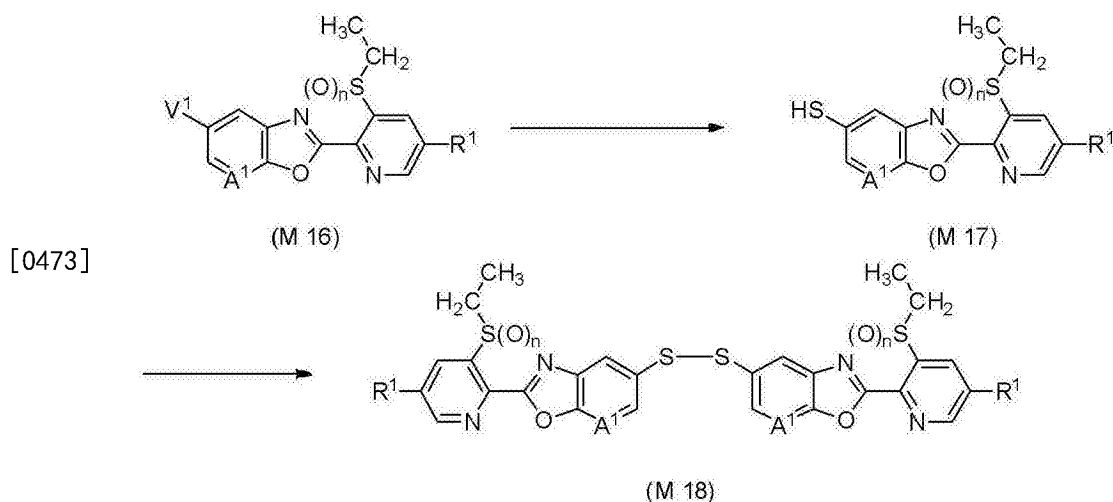
[0468] 相对于1摩尔的中间体化合物(M15),用于反应的还原剂的量通常是3至10摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M15),用于反应的酸的量通常是0.01至0.5摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M15),用于反应的水的量通常是3摩尔或更多。

[0469] 反应的反应温度通常在0℃至100℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至24小时的范围内。

[0470] 反应完成后,中间体化合物(M1)可以通过后处理分离,例如,将水倒入反应混合物中,用有机溶剂萃取反应混合物,并且干燥和浓缩有机层。分离的中间体化合物(M1)还可以通过色谱、重结晶、等纯化。

[0471] (制备方法15)

[0472] 中间体化合物(M17)可以通过将中间体化合物(M16)与硫化剂反应来制备。中间体化合物(M18),是中间体化合物(M17)的二硫醚,可以通过氧化两分子的中间体化合物(M17)来制备。



[0474] 其中 A^1 表示N或CH, V^1 表示卤素原子并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0475] 中间体化合物(M17)可以通过将中间体化合物(M16)在硫化剂和催化剂的存在下反应来制备。

[0476] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0477] 用于反应的溶剂的实例包括芳香烃比如甲苯和二甲苯;非质子极性溶剂比如DMF、NMP和DMSO;及其混合物。

[0478] 用于反应的硫化剂包括亚硫酸钠、9-水合亚硫酸钠、和硫脲。

[0479] 用于反应的催化剂的实例包括氯化铜(I)、溴化铜(I)和碘化铜(I)。

[0480] 反应可以在配体的存在下进行。

[0481] 用于反应的配体的实例包括乙酰丙酮、沙仑(salen)、菲咯啉;等。

[0482] 反应可以在碱的存在下进行。

[0483] 用于反应的碱的实例包括无机碱比如碳酸钾、碳酸铯、和磷酸三钾;和有机碱三乙胺。

[0484] 相对于1摩尔的中间体化合物(M16),用于反应的硫化剂的量通常是1至10摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M16),用于反应的催化剂的量通常是0.1至5摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M16),用于反应的配体的量通常是0.1至5摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M16),用于反应的碱的量通常是1至2摩尔。

[0485] 反应的反应温度通常在50℃至200℃的范围内。反应的反应时间通常在0.5至24小时的范围内。

[0486] 反应完成后,中间体化合物(M17)可以通过后处理分离,例如,用有机溶剂萃取反应混合物,并且干燥和浓缩有机层。分离的中间体化合物(M17)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0487] 在反应中, V^1 优选为溴原子和碘原子。

[0488] 在反应中,从中间体化合物(M17)到中间体化合物(M18)的反应容易进行,并且因此中间体化合物(M18)可以在本发明化合物(M17)的合成过程中制备。

[0489] 中间体化合物(M18)可以通过将两分子的中间体化合物(M17)在氧化剂的存在下反应来制备。

[0490] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0491] 用于反应的溶剂的实例包括水；醇比如甲醇和乙醇；醚比如THF、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚和1,4-二噁烷；芳香烃比如甲苯和二甲苯；腈比如乙腈；非质子极性溶剂比如DMF、NMP和DMSO；羧酸比如乙酸；及其混合物。

[0492] 用于反应的氧化剂的实例包括氧、碘、过氧化氢溶液、铁氰化钾、等。

[0493] 相对于1摩尔的中间体化合物(M17)，用于反应的氧化剂的量通常是0.5至10摩尔。

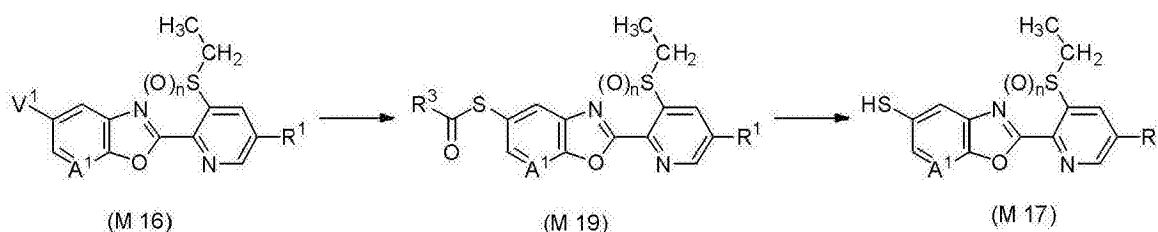
[0494] 反应的反应温度通常在0至100℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至24小时的范围内。

[0495] 反应完成后，中间体化合物(M18)可以通过后处理分离，例如，用有机溶剂萃取反应混合物，并且干燥和浓缩有机层。分离的中间体化合物(M18)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0496] (制备方法16)

[0497] 中间体化合物(M17)可以通过硫酯化中间体化合物(M16)获得中间体化合物(M19)，并且随后水解得到的中间体化合物(M19)来制备。

[0498]



[0499] 其中A¹表示N或CH，R³表示具有一个以上卤素原子的苯基并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0500] 中间体化合物(M19)可以通过将中间体化合物(M16)在硫酯化剂、碱和催化剂的存在下反应来制备。

[0501] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0502] 用于反应的溶剂的实例包括芳香烃比如甲苯和二甲苯；非质子极性溶剂比如DMF、NMP和DMSO；及其混合物。

[0503] 用于反应的硫酯化剂的实例包括硫代苯甲酸。

[0504] 用于反应的催化剂的实例包括氯化铜(I)、溴化铜(I)和碘化铜(I)。

[0505] 反应可以在配体的存在下进行。

[0506] 用于反应的配体的实例包括乙酰丙酮、沙仑、菲咯啉；等。

[0507] 用于反应的碱的实例包括无机碱比如碳酸钾、碳酸铯和磷酸三钾；和有机碱三乙胺。

[0508] 相对于1摩尔的中间体化合物(M16)，用于反应的硫酯化剂的量通常是1至10摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M16)，用于反应的催化剂的量通常是0.1至5摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M16)，用于反应的配体的量通常是0.1至5摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M16)，用于反应的碱的量通常是1至2摩尔。

[0509] 反应的反应温度通常在50℃至200℃的范围内。反应的反应时间通常在0.5至24小时的范围内。

[0510] 反应完成后，中间体化合物(M19)可以通过后处理分离，例如，用有机溶剂萃取反

应混合物,并且干燥和浓缩有机层。分离的中间体化合物(M19)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0511] 在反应中, V^1 优选为溴原子和碘原子。

[0512] 中间体化合物(M17)可以通过水解中间体化合物(M19)来制备。

[0513] 当通过使用酸进行水解时,酸的水溶液通常用作反应中的溶剂。

[0514] 用于反应的酸的实例包括无机酸比如盐酸、硝酸、磷酸和硫酸;和羧酸比如乙酸和三氟乙酸。

[0515] 反应的反应温度通常在0℃至100℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至24小时的范围内。

[0516] 反应完成后,中间体化合物(M17)可以通过后处理分离,例如,用有机溶剂萃取反应混合物,并且干燥和浓缩有机层。分离的中间体化合物(M17)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0517] 当通过使用碱进行水解时,通常在溶剂的存在下进行反应。

[0518] 用于反应的溶剂的实例包括醚比如THF、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚和1,4-二噁烷;醇比如甲醇和乙醇;水;及其混合物。

[0519] 用于反应的碱的实例包括碱金属氢氧化物,比如氢氧化钠和氢氧化钾。

[0520] 相对于1摩尔的中间体化合物(M19),用于反应的碱的量通常是1至10摩尔。

[0521] 反应的反应温度通常在0℃至120℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至24小时的范围内。

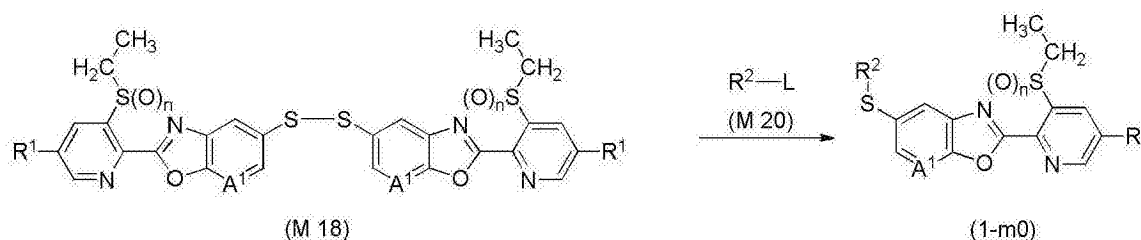
[0522] 反应完成后,中间体化合物(M17)可以通过后处理分离,例如,将反应溶液酸化,用有机溶剂萃取反应混合物,并且干燥和浓缩有机层。分离的中间体化合物(M17)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0523] 在反应中,从中间体化合物(M17)到中间体化合物(M18)的反应容易进行,并且因此中间体化合物(M18)可以在本发明化合物(M17)的合成过程中制备。

[0524] (制备方法17)

[0525] 本发明化合物(1-m0)(其中m是0)可以通过将中间体化合物(M18)与中间体化合物(M20)在还原剂的存在下制备。

[0526]



[0527] 其中A¹表示N或CH, L表示溴原子或碘原子,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0528] 通常在溶剂的存在下进行反应。

[0529] 用于反应的溶剂的实例包括醚比如THF、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚、和1,4-二噁烷;芳香烃比如甲苯和二甲苯;腈比如乙腈;非质子极性溶剂比如DMF、NMP和DMSO;及其混合物。

[0530] 用于反应的还原剂的实例包括四(二甲基氨基)乙烯、肼、一水合肼,等。

[0531] 用于反应的中间体化合物(M20)的实例包括碘化三氟甲烷、碘化五氟乙烷、七氟-2-碘代丙烷,等。

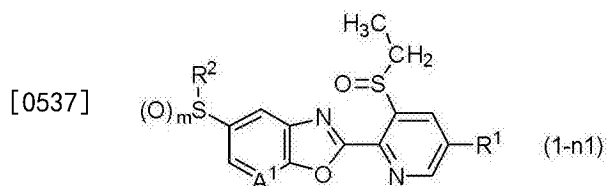
[0532] 相对于1摩尔的中间体化合物(M18),用于反应的中间体化合物(M20)的量通常是2至10摩尔。相对于1摩尔的中间体化合物(M18),用于反应的还原剂的量通常是1至5摩尔。

[0533] 反应的反应温度通常在-80℃至50℃的范围内。反应的反应时间通常在0.1至24小时的范围内。

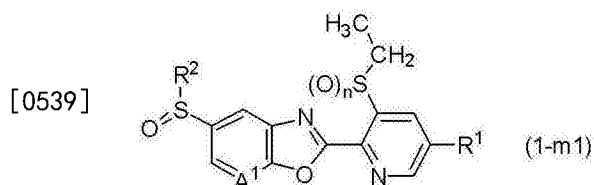
[0534] 反应完成后,本发明化合物(1-m0)(其中m是0)可以通过后处理分离,例如,用有机溶剂萃取反应混合物,并且干燥和浓缩有机层。分离的本发明化合物(1-m0)可以通过色谱、重结晶等进一步纯化。

[0535] (制备方法18)

[0536] 由式(1-n1)表示的化合物:



[0538] 其中m表示0或2,并且其它符号如在式(1)中所限定,和由式(1-m1)表示的化合物:



[0540] 其中n表示0或2,并且其它符号如在式(1)中所限定,包括立体异构体,并且可以将它们进行光学拆分以产生其对映异构体。

[0541] 也就是说,由式(1-n1)或(1-m1)表示的化合物可以通过用于光学拆分柱的HPLC被分为(+)-对映异构体和(-)-对映异构体。

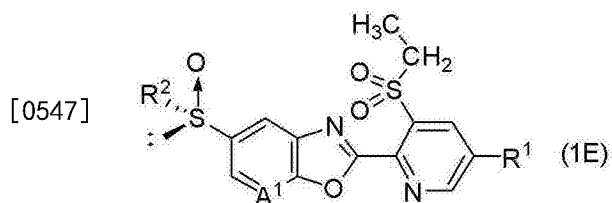
[0542] 光学拆分柱的实例包括可市购的那些,例如,由Daicel Corporation制造的CHIRALPAK IC®和CHIRALPAK AD®。

[0543] 用于光学拆分的流动相的实例包括脂肪族烃比如己烷、庚烷和辛烷;醇比如甲醇、乙醇和2-丙醇;脂肪族卤代烃比如二氯甲烷和氯仿;醚比如THF、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚和1,4-二噁烷;酯比如乙酸乙酯和乙酸丁酯;腈比如乙腈;羧酸比如乙酸和甲酸;水;及其混合物。

[0544] 光学拆分的温度通常是-20℃至60℃。

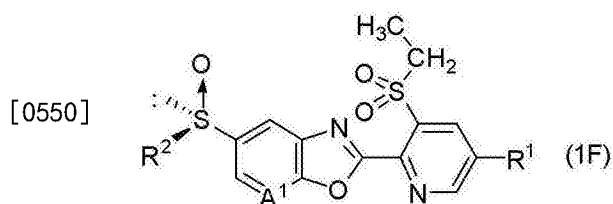
[0545] 本发明中对映异构体的实例包括以下本发明化合物(1E)和本发明化合物(1F)。

[0546] 由式(1E)表示的化合物:



[0548] 其中A¹表示N或CH,并且其它符号如在式(1)中所限定。

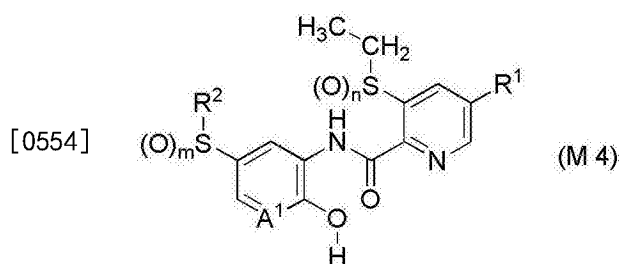
[0549] 由式(1F)表示的化合物:



[0551] 其中A¹表示N或CH,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0552] 中间体化合物的实例包括以下化合物:

[0553] 由式(M4)表示的化合物:



[0555] 其中A¹表示N或CH,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0556] 中间体化合物(M4)的实例包括以下化合物:

[0557] 由式(M4)表示的化合物,其中A¹是N,R¹是三氟甲基,并且R²是三氟甲基;

[0558] 由式(M4)表示的化合物,其中A¹是N,R¹是氯原子,并且R²是三氟甲基;

[0559] 由式(M4)表示的化合物,其中A¹是N,R¹是溴原子,并且R²是三氟甲基;

[0560] 由式(M4)表示的化合物,其中A¹是N,R¹是氢原子,并且R²是三氟甲基;

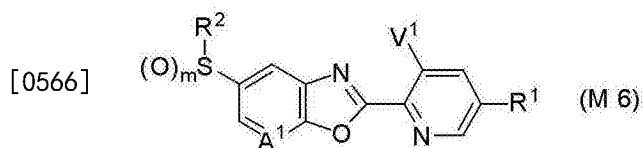
[0561] 由式(M4)表示的化合物,其中A¹是CH,R¹是三氟甲基,并且R²是三氟甲基;

[0562] 由式(M4)表示的化合物,其中A¹是CH,R¹是氯原子,并且R²是三氟甲基;

[0563] 由式(M4)表示的化合物,其中A¹是CH,R¹是溴原子,并且R²是三氟甲基;

[0564] 由式(M4)表示的化合物,其中A¹是CH,R¹是氢原子,并且R²是三氟甲基;

[0565] 由式(M6)表示的化合物:



[0567] 其中A¹表示N或CH,V¹表示氟原子或氯原子,并且其它符号如在式(1)中所限定。

[0568] 中间体化合物(M6)的实例包括以下化合物:

[0569] 由式(M6)表示的化合物,其中V¹是氟原子;

[0570] 由式(M6)表示的化合物,其中V¹是氯原子;

[0571] 由式(M6)表示的化合物,其中A¹是N,R¹是三氟甲基,并且R²是三氟甲基;

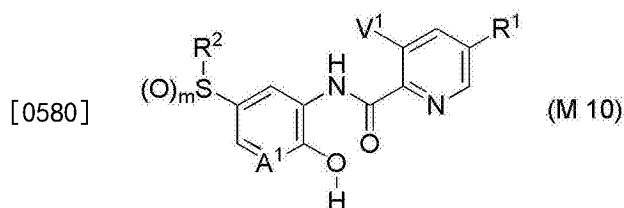
[0572] 由式(M6)表示的化合物,其中A¹是N,R¹是氯原子,并且R²是三氟甲基;

[0573] 由式(M6)表示的化合物,其中A¹是N,R¹是溴原子,并且R²是三氟甲基;

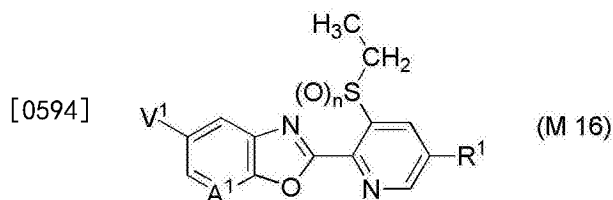
[0574] 由式(M6)表示的化合物,其中A¹是N,R¹是氢原子,并且R²是三氟甲基;

[0575] 由式(M6)表示的化合物,其中A¹是CH,R¹是三氟甲基,并且R²是三氟甲基;

- [0576] 由式(M6)表示的化合物,其中A¹是CH,R¹是氯原子,并且R²是三氟甲基;
 [0577] 由式(M6)表示的化合物,其中A¹是CH,R¹是溴原子,并且R²是三氟甲基;
 [0578] 由式(M6)表示的化合物,其中A¹是CH,R¹是氢原子,并且R²是三氟甲基;
 [0579] 由式(M10)表示的化合物:



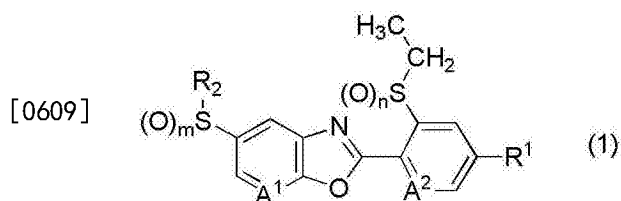
- [0581] 其中A¹表示N或CH,V¹表示氟原子或氯原子,并且其它符号如在式(1)中所限定。
 [0582] 中间体化合物(M10)的实例包括以下化合物:
 [0583] 由式(M10)表示的化合物,其中V¹是氟原子;
 [0584] 由式(M10)表示的化合物,其中V¹是氯原子;
 [0585] 由式(M10)表示的化合物,其中A¹是N,R¹是三氟甲基,并且R²是三氟甲基;
 [0586] 由式(M10)表示的化合物,其中A¹是N,R¹是氯原子,并且R²是三氟甲基;
 [0587] 由式(M10)表示的化合物,其中A¹是N,R¹是溴原子,并且R²是三氟甲基;
 [0588] 由式(M10)表示的化合物,其中A¹是N,R¹是氢原子,并且R²是三氟甲基;
 [0589] 由式(M10)表示的化合物,其中A¹是CH,R¹是三氟甲基,并且R²是三氟甲基;
 [0590] 由式(M10)表示的化合物,其中A¹是CH,R¹是氯原子,并且R²是三氟甲基;
 [0591] 由式(M10)表示的化合物,其中A¹是CH,R¹是溴原子,并且R²是三氟甲基;
 [0592] 由式(M10)表示的化合物,其中A¹是CH,R¹是氢原子,并且R²是三氟甲基;
 [0593] 由式(M16)表示的化合物:



- [0595] 其中A¹表示N或CH,V¹表示溴原子或碘原子,并且其它符号如在式(1)中所限定(中间体化合物(M16)”)。
 [0596] 中间体化合物(M16)的实例包括以下化合物:
 [0597] 由式(M16)表示的化合物,其中V¹是溴原子;
 [0598] 由式(M16)表示的化合物,其中V¹是碘原子;
 [0599] 由式(M16)表示的化合物,其中A¹是N,并且R¹是三氟甲基;
 [0600] 由式(M16)表示的化合物,其中A¹是N,并且R¹氯原子;
 [0601] 由式(M16)表示的化合物,其中A¹是N,并且R¹溴原子;
 [0602] 由式(M16)表示的化合物,其中A¹是N,并且R¹氢原子;
 [0603] 由式(M16)表示的化合物,其中A¹是CH,并且R¹是三氟甲基;
 [0604] 由式(M16)表示的化合物,其中A¹是CH,并且R¹氯原子;
 [0605] 由式(M16)表示的化合物,其中A¹是CH,并且R¹溴原子;
 [0606] 由式(M16)表示的化合物,其中A¹是CH,并且R¹氢原子;

[0607] 接着,本发明化合物的具体实例在下文描述。

[0608] 由式(1)表示的化合物:



[0610] 其中n是0,m是0,A²是N,并且R¹,R²和A¹表示表1至表2中所列组合中的任意一个。

[0611] 表1

[0612]

R ¹	R ²	A ¹
H	CF ₃	N
H	CF ₃	CH
CF ₃	CF ₃	N
CF ₃	CF ₃	CH
F	CF ₃	N
F	CF ₃	CH
Cl	CF ₃	N
Cl	CF ₃	CH
Br	CF ₃	N
Br	CF ₃	CH
I	CF ₃	N
I	CF ₃	CH
H	CF ₂ CF ₃	N
H	CF ₂ CF ₃	CH
CF ₃	CF ₂ CF ₃	N
CF ₃	CF ₂ CF ₃	CH
F	CF ₂ CF ₃	N
F	CF ₂ CF ₃	CH
Cl	CF ₂ CF ₃	N
Cl	CF ₂ CF ₃	CH
Br	CF ₂ CF ₃	N
Br	CF ₂ CF ₃	CH
I	CF ₂ CF ₃	N
I	CF ₂ CF ₃	CH

[0613] 表2

[0614]

R ¹	R ²	A ¹
H	CF(CF ₃) ₂	N
H	CF(CF ₃) ₂	CH

CF ₃	CF(CF ₃) ₂	N
CF ₃	CF(CF ₃) ₂	CH
F	CF(CF ₃) ₂	N
F	CF(CF ₃) ₂	CH
Cl	CF(CF ₃) ₂	N
Cl	CF(CF ₃) ₂	CH
Br	CF(CF ₃) ₂	N
Br	CF(CF ₃) ₂	CH
I	CF(CF ₃) ₂	N
I	CF(CF ₃) ₂	CH
H	CF ₂ CF ₂ CF ₃	N
H	CF ₂ CF ₂ CF ₃	CH
CF ₃	CF ₂ CF ₂ CF ₃	N
CF ₃	CF ₂ CF ₂ CF ₃	CH
F	CF ₂ CF ₂ CF ₃	N
F	CF ₂ CF ₂ CF ₃	CH
Cl	CF ₂ CF ₂ CF ₃	N
Cl	CF ₂ CF ₂ CF ₃	CH
Br	CF ₂ CF ₂ CF ₃	N
Br	CF ₂ CF ₂ CF ₃	CH
I	CF ₂ CF ₂ CF ₃	N
I	CF ₂ CF ₂ CF ₃	CH

[0615] 由式(1)表示的本发明化合物,其中n是1,m是0,A²是N,并且R¹,R²和A¹表示表1和表2中所列组合中的任一种。

[0616] 由式(1)表示的本发明化合物,其中n是2,m是0,A²是N,并且R¹,R²和A¹表示表1和表2中所列组合中的任一种。

[0617] 由式(1)表示的本发明化合物,其中n是0,m是1,A²是N,并且R¹,R²和A¹表示表1和表2中所列组合中的任一种。

[0618] 由式(1)表示的本发明化合物,其中n是1,m是1,A²是N,并且R¹,R²和A¹表示表1和表2中所列组合中的任一种。

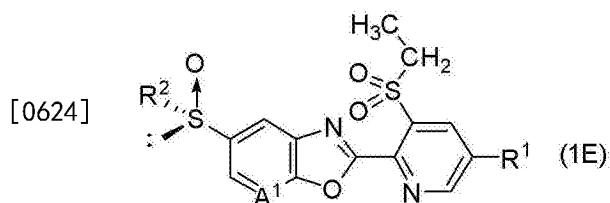
[0619] 由式(1)表示的本发明化合物,其中n是2,m是1,A²是N,并且R¹,R²和A¹表示表1和表2中所列组合中的任一种。

[0620] 由式(1)表示的本发明化合物,其中n是0,m是2,A²是N,并且R¹,R²和A¹表示表1和表2中所列组合中的任一种。

[0621] 由式(1)表示的本发明化合物,其中n是1,m是2,A²是N,并且R¹,R²和A¹表示表1和表2中所列组合中的任一种。

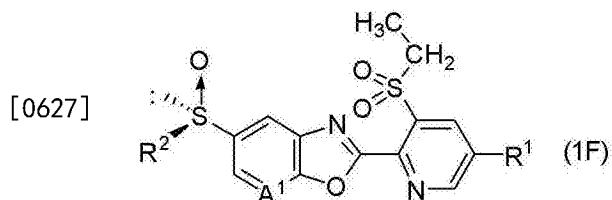
[0622] 由式(1)表示的本发明化合物,其中n是2,m是2,A²是N,并且R¹,R²和A¹表示表1和表2中所列组合中的任一种。

[0623] 由式(1E)表示的本发明化合物:



[0625] 其中R¹, R²和A¹表示表1和表2中所列组合中的任一种。

[0626] 由式(1F)表示的本发明化合物:



[0628] 其中R¹, R²和A¹表示表1和表2中所列组合中的任一种。

[0629] 本发明化合物呈现出防治效果的害虫的实例包括节肢动物害虫,比如有害的昆虫和有害的螨虫和线虫。更具体地,包括以下害虫。

[0630] 半翅目(Hemiptera): 飞虱科(Delphacidae)如灰飞虱(*Laodelphax striatella*)、褐飞虱(*Nilaparvata lugens*)和白背稻飞虱(*Sogatella furcifera*); 角顶叶蝉科(Deltocephalidae)如黑尾叶蝉(*Nephotettix cincticeps*)、二点黑尾叶蝉(*Nephotettix virescens*)和茶绿叶蝉(*Empoasca onukii*); 蚜科(Aphididae)如棉蚜(*Aphis gossypii*)、桃蚜(*Myzus persicae*)、甘蓝蚜(*Brevicoryne brassicae*)、异绣线菊蚜(*Aphis spiraeicola*)、马铃薯长管蚜(*Macrosiphum euphorbiae*)、土豆沟无网蚜(*Aulacorthum solani*)、禾谷缢管蚜(*Rhopalosiphum padi*)、褐橘声蚜(*Toxoptera citricidus*)和梅大尾蚜(*Hyalopterus pruni*); 蝽科(Pentatomidae)如花角绿蝽(*Nezara antennata*)、尖角二星蝽(*Eysarcoris parvus*)和混茶翅蝽(*Halyomorpha mista*); 蛛缘蝽科(Alydidae)如豆蜂缘蝽(*Riptortus clavatus*)、中稻缘蝽(*Leptocoris chinensis*); 同蝽科(Kirkaldy)如稻叶害虫(*Trigonotylus caelestialium*)、赤条盲蝽(*Stenotus rubrovittatus*); 粉虱科(Aleyrodidae)如温室粉虱(*Trialeurodes vaporariorum*)、甘薯粉虱(*Bemisia tabaci*)、柑橘粉虱(*Dialeurodes citri*)、橘刺粉虱(*Aleurocanthus spiniferus*); 蚧科(Coccidea)如红肾圆盾蚧(*Aonidiella aurantii*)、圣琼斯康盾蚧(*Comstockaspis perniciosus*)、柑橘尖盾蚧(*Unaspis citri*)、红龟蜡蚧(*Ceroplastes rubens*)、澳洲吹绵蚧(*Icerya purchasi*)、紫藤臀纹粉蚧(*Planococcus kraunhiae*)、长尾粉蚧(*Pseudococcus longispinis*)和桑白盾蚧(*Pseudaulacaspis pentagona*); 木虱科(Psyllidae)如柑桔木虱(*Diaphorina citri*)、梨木虱(*Psylla pyrisuga*)、和Bactericerca cockerelli; 网蝽科(Tingidae)如Stephanitis nasi; 臭虫科(Cimicidae)如温带臭虫(*Cimex lectularius*)。

[0631] 鳞翅目(Lepidoptera): 螟蛾科(Pyralidae)如二化螟(*Chilo suppressalis*)、三化螟(*Tryporyza incertulas*)、稻纵卷叶野螟(*Cnaphalocrosis medinalis*)、棉卷叶野螟(*Notarcha derogata*)、印度谷斑螟(*Plodia interpunctella*)、亚洲玉米螟(*Ostrinia furnacalis*)、菜心野螟(*Hellula undalis*)和蓝草螟蛾(*Pediasia teterrellus*); 夜蛾科(Noctuidae)如斜纹贪夜蛾(*Spodoptera litura*)、贪夜蛾(*Spodoptera exigua*)、粘虫(*Pseudaletia separata*)、甘蓝夜蛾(*Mamestra brassicae*)、小地老虎(*Agrotis*

ipsilon)、黑点弧翅夜蛾(*Plusia nigrisigna*)、粉夜蛾属(*Trichoplusia* spp.)、实夜蛾属(*Heliothis* spp.)和铃夜蛾属(*Helicoverpa* spp.);粉蝶科(*Pieridae*)如菜粉蝶(*Pieris rapae*);Torsuch如褐带卷蛾属(*Adoxophyes* spp.)、梨小食心虫(*Grapholita molesta*)、大豆食心虫(*Leguminivora glycinivorella*)、日豆小卷蛾(*Matsumuraeses azukivora*)、棉褐带卷蛾(*Adoxophyes orana fasciata*)、茶小卷蛾(*Adoxophyes honmai.*)、茶长卷蛾(*Homona magnanima*)、苹果黄卷蛾(*Archips fuscocupreanus*)和苹果皮小卷蛾(*Cydia pomonella*);细蛾科(*Gracillariidae*)如茶细蛾(*Caloptilia theivora*)和金纹小潜细蛾(*Phyllonorycter ringoneella*);蛀果蛾科(*Carposinidae*)如桃柱果蛾(*Carposina niponensis*)等;潜蛾科(*Lyonetiidae*)如潜蛾属(*Lyonetia* spp.);毒蛾科(*Lymantriidae*)如毒蛾属(*Lymantria* spp.)和黄毒蛾属(*Euproctis* spp.);巢蛾科(*Yponomeutidae*)如小菜蛾(*Plutella xylostella*);麦蛾科(*Gelechiidae*)如红铃麦蛾(*Pectinophora gossypiella*)和马铃薯麦蛾(*Phthorimaea operculella*);灯蛾科(*Arctiidae*)如美国白蛾(*Hyphantria cunea*);和谷蛾科(*Tineidae*)如衣蛾(*Tinea translucens*)和幕谷蛾(*Tineola bisselliella*)。

[0632] 缨翅目(*Thysanoptera*):蓟马科(*Thripidae*)如西花蓟马(*Frankliniella occidentalis*)、南黄蓟马(*Thrips parvi*)、茶黄硬蓟马(*Scirtothrips dorsalis*)、烟蓟马(*Thrips tabaci*)和丽花蓟马(*Frankliniella intonsa*)。

[0633] 双翅目(*Diptera*):库蚊属(*Culices*)如淡色库蚊(*Culex pipiens pallens*)、三带喙库蚊(*Culex tritaeniorhynchus*)和致倦库蚊(*Culex quinquefasciatus*);伊蚊属(*Aedes* spp.)如埃及伊蚊(*Aedes aegypti*)和白纹伊蚊(*Aedes albopictus*);按蚊属(*Anopheles* spp.)如中华按蚊(*Anopheles sinensis*);摇蚊科(*Chironomidae*);蝇科(*Muscidae*)如家蝇(*Musca domestica*)和厩腐蝇(*Muscina stabulans*);丽蝇科(*Calliphoridae*);麻蝇科(*Sarcophagidae*);丽蝇科(*Fanniidae*);花蝇科(*Anthomyiidae*)如灰地种蝇(*Delia platura*)和葱地种蝇(*Delia antiqua*);潜蝇科(*Agromyzidae*)如日本稻潜蝇(*Agromyza oryzae*)、大麦毛眼水蝇(*Hydrellia griseola*)、蔬菜斑潜蝇(*Liriomyza sativae*)、三叶草斑潜蝇(*Liriomyza trifolii*)和豌豆彩潜蝇(*Chromatomyia horticola*);秆蝇科(*Chloropidae*)如稻秆蝇(*Chlorops oryzae*);实蝇科(*Tephritidae*)如瓜寡鬃实蝇(*Dacus cucurbitae*)和地中海实蝇(*Ceratitis capitata*);果蝇科(*Drosophilidae*);蚤蝇科(*Phoridae*)如东亚异蚤蝇(*Megaselia spiracularis*);毛蠓科(*Psychodidae*)如毛蠓(*Clogmia albipunctata*);蚋科(*Simuliidae*);虻科(*Tabanidae*)如三膝虻(*Tabanus trigonus*);虱蝇科(*Hippoboscidae*);和螫蝇族(*Stomoxyni*)。

[0634] 鞘翅目(*Coleoptera*):根萤叶甲属(*Diabrotica* spp.)如玉米根萤叶甲(*Diabrotica virgifera virgifera*)、黄瓜十一星叶甲(*Diabrotica undecimpunctata howardi*)、水稻负泥虫(*Oulema oryzae*)、黄守瓜(*Aulacophora femoralis*)、黄曲条跳甲(*Phyllotreta striolata*)和马铃薯甲虫(*Leptinotarsa decemlineata*);金龟科(*Scarabaeidae*)如古铜异丽金龟(*Anomala cuprea*)、多色异丽金龟(*Anomala rufocuprea*)和日本弧丽金龟(*Popillia japonica*);象属(*Sitophilini*)如玉米象(*Sitophilus zeamais*)、稻象甲(*Echinocnemus squameus*)、稻水象(*Lissorhoptrus oryzophilus*)、和猎象甲(*Sphenophorus venatus*);象甲总科(*Curculionoidea*)如棉铃象甲(*Anthonomus*

grandis);叶甲科(Bruchinae)比如绿豆象(*Callosobruchus chinenensis*);异附节类(Heteromera)如黄粉甲(*Tenebrio molitor*)和赤拟谷盗(*Tribolium castaneum*);皮蠹科(Dermestidae)如小圆皮蠹(*Anthrenus verbasci*)和白腹皮蠹(*Dermestes maculatus*);窃蠹科(Anobiidae)如烟草窃蠹(*Lasioderma serricornis*);食植瓢虫属(*Epilachna*)如茄二十八星瓢虫(*Epilachna vigintioctopunctata*);小蠹科(Scolytidae)如褐粉蠹(*Lyctus brunneus*)和纵坑切梢小蠹(*Tomicus piniperda*);长蠹科(Bostrychidae);蛛甲科(Ptinidae);天牛科(Cerambycidae)如白斑星天牛(*Anoplophora malasiaca*);叩甲科(Agriotes spp.)如细胸金叶虫(*Agriotes ogurae fuscicollis*);和隐翅虫科(Staphylinidae)如毒隐翅虫(*Paederus fuscipes*)。

[0635] 直翅目(Orthoptera):东亚飞蝗(*Locusta migratoria*)、非洲蝼蛄(*Gryllotalpa affricana*)、北海道稻蝗(*Oxya yezoensis*)、日本稻蝗(*Oxya japonica*)和蟋蟀科(Gryllidae)。

[0636] 蚤目(Siphonaptera):猫蚤(*Ctenocephalides felis*)、犬栉首蚤(*Ctenocephalides canis*)、致痒蚤(*Pulex irritans*)、印鼠客蚤(*Xenopsylla cheopis*)等。

[0637] 虱目(Anoplura):体虱(*Pediculus humanus corporis*)、人体虱(*Pediculus humanus humanus*)、阴虱(*Phthirus pubis*)、牛血虱(*Haematopinus eurysternus*)、绵羊虱(*Dalmanella ovis*)、猪血虱(*Haematopinus suis*)、棘颚虱(*Linognathus setosus*)等。

[0638] 食毛目(Mallophage):绵羊虱(*Dalmanella ovis*)、牛毛虱(*Dalmanella bovis*)、咬虱(*Menopon gallinae*)、犬啮毛虱(*Trichodectes canis*)、猫毛虱(*Felicola subrostrata*)等。

[0639] 膜翅目(Hymenoptera):蚁科(Formicidae)如小家蚁(*Monomorium pharaonis*)、黑蚁(*Formica fusca japonica*)、无毛凹鼻蚁(*Ochetellus glaber*)、双针蚁(*Pristomyrmex pungens*)、宽结大头蚁(*Pheidole noda*)、切叶蚁属(*Acromyrmex* spp.)、火蚁属(*Solenopsis* spp.)和阿根廷蚁(*Linepithema humile*);胡蜂科(Vespidae),肿腿蜂科(Bethylidae),和广腰亚目(Symphyta)如新疆菜叶蜂(*Athalia rosae*)和日本菜叶蜂(*Athalia japonica*)。

[0640] 线虫动物门(Nematoda):水稻干尖线虫(*Aphelenchoides besseyi*)、草莓芽线虫(*Nothotylenchus acris*)、南方根结线虫(*Meloidogyne incognita*)、北方根结线虫(*Meloidogyne hapla*)、爪哇根结线虫(*Meloidogyne javanica*)、大豆异皮线虫(*Heterodera glycines*)、马铃薯金线虫(*Globodera rostochiensis*)、咖啡短体线虫(*Pratylenchus coffeae*)、落选短体线虫(*Pratylenchus neglectus*)等。

[0641] 蜚蠊目(Blattodea):德国小蠊(*Blattella germanica*)、黑胸大蠊(*Periplaneta fuliginosa*)、美洲大蠊(*Periplaneta americana*)、褐斑大蠊(*Periplaneta brunnea*)、东方蜚蠊(*Blatta orientalis*)等。

[0642] 白蚁科(Termitidae):对栖北散白蚁(*Reticulitermes speratus*)、台湾乳白蚁(*Coptotermes formosanus*)、小楹白蚁(*Incisitermes minor*)、截头堆砂白蚁(*Cryptotermes domesticus*)、黑翅土白蚁(*Odontotermes formosanus*)、恒春新白蚁(*Neotermes koshunensis*)、赤树白蚁(*Glyptotermes satsumensis*)、拉卡吉米树白蚁

(*Glyptotermes nakajimai*)、黑树白蚁(*Glyptotermes fuscus*)、柯达美树白蚁(*Glyptotermes kodamai*)、古希美树白蚁(*Glyptotermes kushimensis*)、日本湿木蚁(*Hodotermopsis japonica*)、贵州家白蚁(*Coptotermes guangzhoensis*)、奄散白蚁(*Reticulitermes miyatakei*)、黄肢散白蚁(*Reticulitermes flaviceps amamianus*)、散白蚁属(*Reticulitermes* sp.)、高山象白蚁(*Nasutitermes takasagoensis*)、新渡户歪白蚁(*Pericapritermes nitobei*)、闽华歪白蚁(*Sinocapritermes mushae*)等。

[0643] 蜱螨亚纲(Acari):叶螨科(Tetranychidae)如二斑叶螨(*Tetranychus urticae*)、神泽氏叶螨(*Tetranychus kanzawai*)、柑橘全爪螨(*Panonychus citri*)、苹果全爪螨(*Panonychus ulmi*)和小爪螨属(*Oligonychus* spp.);瘿螨科(Eriophyidae)如橘刺皮瘿螨(*Aculops pelekassi*)、柑橘瘿螨(*Phyllocoptruta citri*)、番茄刺皮瘿螨(*Aculops lycopersici*)、龙首丽瘿螨(*Calacarus carinatus*)、茶尖叶瘿螨(*Acaphylla theavagrans*)、中国瘿螨(*Eriophyes chibaensis*)和斯氏针刺瘿螨(*Aculus schlechtendali*);跗线螨科(Tarsonemidae)如侧多食跗线螨(*Polyphagotarsonemus latus*);细须螨科(Tenuipalpidae)如紫红短须螨(*Brevipalpus phoenicis*);杜克螨科(Tuckerellidae);硬蜱科(Ixodidae)如长角血蜱(*Haemaphysalis longicornis*)、褐黄血蜱(*Haemaphysalis flava*)、台湾革蜱(*Dermacentor taiwanicus*)、美洲狗蜱(*Dermacentor variabilis*)、卵形硬蜱(*Ixodes ovatus*)、全沟硬蜱(*Ixodes persulcatus*)、黑腿硬蜱(*Ixodes scapularis*)、美洲钝眼蜱(*Amblyomma americanum*)、微小牛蜱(*Boophilus microplus*)和血红扇头蜱(*Rhipicephalus sanguineus*);粉螨科(Acaridae)如腐食酪螨(*Tyrophagus putrescentiae*)和似食酪螨(*Tyrophagus similis*);麦食螨科(Pyroglyphidae)如粉尘螨(*Dermatophagoides farinae*)和屋尘螨(*Dermatophagoides pteronyssus*);肉食螨科(Cheyletidae)如普通肉食螨(*Cheyletus eruditus*)、马六甲肉食螨(*Cheyletus malaccensis*)和莫瑞肉食螨(*Cheyletus moorei*)、和牙氏姬螯螨(*Cheyletiella yasguri*);疥螨科(Sarcoptidae)如犬猫耳螨(*Octodectes cynotis*)、和人疥螨(*Sarcoptes scabiei*);蠕形螨属(*Demodex*)如犬脂螨(*Demodex canis*);Listrophoridae;甲螨目(Oribatida);皮刺螨科(Dermanyssidae)如柏氏禽刺螨(*Ornithonyssus bacoti*)、林禽刺螨(*Ornithonyssus sylvarum*)和鸡皮刺螨(*Dermanyssus gallinae*);和恙螨科(Trombiculidae)如红纤恙螨(*Leptotrombidium akamushi*)。

[0644] 蜘蛛目(Araneae):背突蛛亚目(Opisthothelae)如日本红螯蛛(*Chiracanthium japonicum*)和红背蜘蛛(*Latrodectus hasseltii*)等。

[0645] 唇足纲(Chilopoda):家蚰蜒(*Thereuonema hilgendorfi*)和少棘蜈蚣(*Scolopendra subspinipes*)。

[0646] 倍足亚纲(Diplopoda):温室马陆(*Oxidus gracilis*)、路(*Nedyopus tambanus*)等。

[0647] 等足目(Isopoda):鼠妇(*Armadillidium vulgare*)等。

[0648] 腹足纲(Gastropoda):*Limax marginatus*, 蛞蝓(*Limax flavus*)等。

[0649] 本发明的害虫防治剂包含本发明的化合物和惰性载体。本发明的害虫防治剂通常包含与固体载体、液体载体和/或气体载体,和如果需要,表面活性剂或其它制剂添加剂组

合的本发明化合物,并且采用可乳化浓缩物、油溶液、粉剂、颗粒剂、可湿性粉剂、混悬剂浓缩物、微胶、气溶胶、发烟剂、毒饵、树脂制剂、洗涤制剂、糊剂、泡沫、二氧化碳气体制剂、片剂等的形式。本发明的害虫防治剂可以加工成蚊香、电蚊香片、电蚊香液、发烟剂、薰剂、片(sheet)、喷滴(spot-on)杀虫剂、或口服杀虫剂,并且随后使用。

[0650] 本发明的害虫防治剂通常含有0.01至95重量%的本发明化合物。

[0651] 包含本发明化合物1-1至1-98中的任一种和惰性载体的本发明的害虫防治剂(其中所述惰性载体是水,并且所述化合物分散在含有表面活性剂的水中),通常可以通过混合本发明化合物1-1至1-98中的任一种、表面活性剂和水,任选地向其中加入其它制剂添加剂,形成制剂比如混悬剂浓缩物或微胶囊来制备。

[0652] 所述本发明的害虫防治剂通常含有0.01至95重量%的本发明化合物1-1至1-98中的任一种。

[0653] 本文使用的“化合物分散在水中”的情形包括本发明化合物1-1至1-98中的任一种在水中乳化或悬浮在水中的那些。

[0654] 表面活性剂的实例包括非离子表面活性剂和/或阴离子表面活性剂。非离子表面活性剂的实例包括聚氧化烯烷基醚、聚氧化烯烷基芳基醚、聚乙二醇脂肪酸酯等。阴离子表面活性剂的实例包括烷基磺酸盐、烷基苯磺酸盐、烷基硫酸盐、聚氧化烯芳基苯基醚硫酸盐、聚氧化烯芳基苯基醚磷酸盐等。

[0655] 其它制剂添加剂的实例包括固定剂、分散剂、着色剂、增稠剂、防腐剂、消泡剂、防冻剂和稳定剂等,并且具体实例包括酪蛋白、明胶、淀粉、阿拉伯胶、纤维素衍生物、藻酸、木质素衍生物、合成的水溶性聚合物(聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸等)、PAP(酸性磷酸异丙酯),BHT(2,6-二-叔丁基-4-甲基苯酚)和BHA(2-叔丁基-4-甲氧基苯酚和3-叔丁基-4-甲氧基酚的混合物)。

[0656] 在农业中,本发明防治害虫的方法包括这样的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物1-1至1-98中的任一种施用至植物的茎和叶或种植植物的土壤,具体地,例如,施用于植物的茎和叶比如叶面施用,和施用于植物种植的区域比如土壤施用和浸没施用土壤处理。所述施用通常进行一次或多次。

[0657] 施用于植物的茎和叶的具体实例包括施用在植物表面比如叶面施用和喷洒到树干上。

[0658] 土壤施用的具体实例包括喷洒到土壤上、与土壤混合、将试剂液体灌流入土壤(灌溉试剂液体、注射入土壤、滴出试剂液体)。要施用的位置的实例包括植穴、犁沟、植穴周围、栽植沟周围、种植区域的整个表面、土壤和植物中间的部分、根间区域、树干以下区域、主犁沟、种植土壤、秧苗种植盒、秧苗种植盘和苗床。施用时间安排的实例包括播撒前、播撒时、播撒后立即、在秧苗的培养期间、稳定种植前、稳定种植时和稳定种植后的生长时期。

[0659] 浸没施用的实例包括注射入灌溉设备(灌溉导管(tube)、灌溉管道(pipe)、喷洒器等),混合入犁沟之间的灌溉液体(flooding liquid)中,和混合如培养基中。

[0660] 在本发明的防治害虫的方法,本发明化合物典型作为本发明的害虫防治剂施用。

[0661] 当本发明的害虫防治剂用于在农田中防治害虫时,就本发明化合物而言,量通常在每10,000m²为1至10,000g的范围内。当将本发明的害虫防治剂配制为可乳化浓缩物、可湿性粉剂、流动剂等时,所述害虫防治剂通常在用水稀释后施用,从而活性成分的浓度为

0.01至10,000ppm,并且颗粒剂或粉剂通常以原样施用。

[0662] 当本发明的害虫防治剂用于在稻田中防治害虫时,就本发明化合物而言,量通常在每秧苗种植盒为0.1至10g的范围内。当将本发明的害虫防治剂配制为可乳化浓缩物、可湿性粉剂、流动剂等时,所述害虫防治剂通常在用水稀释后施用,从而活性成分的浓度为0.01至10,000ppm,并且颗粒剂或粉剂通常以1至500g的量原样施用。

[0663] 这些制剂或所述制剂的水稀释物可以直接喷洒在害虫或植物比如要保护免受害虫侵害的作物植株上,或可以用于土壤处理以防治栖居在耕地土壤中的害虫。

[0664] 施用也可以通过直接将形成片状的树脂制剂或绳索状制剂缠绕在植物周围,将制剂放置在植物附近,或将制剂分散在植物根的土壤表面的方法来进行。

[0665] 含有本发明化合物1-1至1-98中的任一种和食用载体的本发明的害虫防治剂(下文称为“本发明的毒饵”)通常可以通过将本发明化合物1-1至1-98中的任一种与食用载体(例如,水或营养物质比如碳水化合物、蛋白、脂等)混合来制备。

[0666] 食用载体的实例包括糖,比如蔗糖、葡萄糖、粒状糖、果糖、乳糖、麦芽糖、混糖、红糖、软红糖、糊精、阿拉伯糖、半乳糖、山梨糖、糖浆、蜂蜜,等;乳制品比如脱脂乳、脱脂奶粉、奶酪;来自玉米、土豆、甘薯等的淀粉;谷物粉末比如小麦粉、米粉、玉米粉、土豆粉等;动物粉末或昆虫粉末比如牛、猪、鱼和贝类动物、昆虫等;植物油比如棕榈油、可可油、玉米油、芝麻油、花生油、和色拉油;动物油比如体脂(哺乳动物油)、乳脂(butter fat)、源自鸟、爬行动物、两栖动物、昆虫等的油;调味剂比如酱汁、酱油等。本发明的毒饵还可以含有抗氧化剂比如二丁基羟基甲苯、去甲二氢愈创木酸等;防腐剂比如脱氢乙酸;防止儿童或宠物误食的试剂比如辣椒粉;昆虫害虫-引诱剂比如奶酪调味剂、洋葱香味剂、花生油等;等。

[0667] 本发明的毒饵组合物的形式不特别限于,但包括,例如,颗粒剂、聚集体、片剂、液体、糊剂、凝胶等。

[0668] 在疫病防治中本发明的防治害虫的方法包括(1)将固体形式比如粉末、颗粒、聚集体和片剂的本发明的毒饵组合物散布于害虫可能聚集的地方,或将所述组合物放置于开放的容器中,并且随后将该容器放在害虫可能聚集的地方,(2)将液体形式的本发明的毒饵组合物施用在昆虫可能聚集的地方,或(3)通过使用饵喷洒器等将凝胶或糊剂形式的本发明的毒饵组合物注射或贴附在害虫可能聚集的缺口中,以给害虫喂食所述组合物。

[0669] 含有本发明化合物1-1至1-98中的任一种、溶剂和推进剂气体的本发明的害虫防治剂(下文称为“本发明的气溶胶”)通常可以通过将本发明化合物1-1至1-98中的任一种和溶剂装入气溶胶罐中,在其上安装气溶胶阀,向其中引入推进剂气体,并且随后在其上安装致动器来制备。

[0670] 溶剂的实例包括水,醇(甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、己醇、苄醇、乙二醇、丙二醇、苯氧基乙醇等),酮(丙酮、甲基乙基酮、环己酮等),芳香烃(甲苯、二甲苯、乙苯、十二烷基苯、苯基二甲苯基乙烷、甲基萘等),脂肪族烃(己烷、环己烷、煤油、汽油等),酯(乙酸乙酯、乙酸丁酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸乙酯、己二酸二异丙酯、己二酸二异丁酯、丙二醇单甲醚乙酸酯等),腈(乙腈、异丁腈等),醚(二异丙醚(*prpyl ether*)、1,4-二噁烷、乙二醇二甲醚、二甘醇二甲醚、二甘醇单甲醚、丙二醇单甲醚、二丙二醇单甲醚、3-甲氧基-3-甲基-1-丁醇等),酰胺(N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等),卤代烃(二氯甲烷、三氯乙烷、四氯化碳等),亚砷(二甲亚砷等),碳酸异丙烯酯和植物油(大豆油、棉花籽油等)。

[0671] 推进剂气体的实例包括碳氟化合物、丁烷气体、LPG(液化石油气)、二甲醚和二氧化碳。

[0672] 所述气溶胶阀不特别受限,但包括,例如,下推型气溶胶阀。

[0673] 含有本发明化合物1-1至1-98中的任一种和气体形成剂的本发明的害虫防治剂(下文称为“本发明的发烟剂”)通常可以通过将本发明化合物1-1至1-98中的任一种与气体形成剂混合来制备。

[0674] 气体形成剂的实例包括偶氮二甲酰胺、4,4'-氧基双(苯磺酰肼)、二亚硝基五亚甲基四胺、2,2'-偶氮双异丁腈、对甲苯磺酰肼等。

[0675] 当本发明的害虫防治剂用于病害防治时,施用量通常是,在平面施用的情况下每 1m^2 为0.01至1,000mg的本发明化合物,和在空间施用的情况下每 1m^3 为0.01至500mg的本发明化合物。当本发明的害虫防治剂是乳状液、可湿性粉剂、或流动剂时,它们通常在用水稀释至具有0.1至10,000ppm浓度的活性成分后施用。当本发明的害虫防治剂是油溶液、气溶胶、发烟剂和毒饵制剂时,它们通常以其本身施用。当将本发明的害虫防治剂喷在害虫或害虫的栖息地上时,施用量通常是,在平面施用的情况下每 1m^2 为0.01至1,000mg的本发明化合物,和在空间施用的情况下每 1m^3 为0.01至500mg的本发明化合物。

[0676] 当本发明的害虫防治剂用于病害防治时,可以将害虫防治剂施用在被害虫寄生的动物的体表,或对被害虫寄生的动物口服给药。具体地,所述害虫防治剂可以通过兽医领域的已知方法用于防治家畜比如牛、马、猪、绵羊、山羊、鸡或小动物比如狗、猫、大鼠和小鼠中的外寄生虫。具体地,当意在动物中全身防治时,将害虫防治剂以片剂、与饲料的混合物或栓剂给药,或通过注射(包括肌肉内、皮下、静脉内和腹膜内注射)给药。另一方面,当意在非全身防治时,可以通过喷洒油溶液或水溶液、浇注(pour on)或喷滴处理、或用洗涤剂清洗动物的方式,或通过给动物带由树脂蒸腾制剂制备的项标或耳标将害虫防治剂施用于动物。当给药于动物体表时,本发明化合物的量通常在0.1至1,000mg/kg动物体重的范围内。当口服给药于动物时,本发明化合物的量通常在0.1至1,000mg/kg动物体重的范围内。

[0677] 本发明的害虫防治剂可以用于在其上种植有下文所示的“作物”的耕地。

[0678] 农作物:玉米、稻、小麦、大麦、黑麦、燕麦、高粱、棉花、大豆、花生、荞麦、糖用甜菜、油菜籽、向日葵、糖用甘蔗、烟草等;

[0679] 蔬菜:茄科(Solanaceae)蔬菜(茄子、番茄、青椒、辣椒、土豆等)、葫芦科(Cucurbitaceae)蔬菜(黄瓜、南瓜、西葫芦、西瓜、甜瓜等)、十字花科(Cruciferae)蔬菜(白萝卜Japanese radish)、芜菁、辣根、擘菜、大白菜、甘蓝、芥菜、西兰花、花椰菜等)、菊科(Compositae)蔬菜(牛蒡、茼蒿、洋蓟、莴苣等)、百合科(Liliaceae)蔬菜(大葱、洋葱、蒜、芦笋)、伞形科(Umbelliferae)蔬菜(胡萝卜、欧芹、芹菜、欧防风等)、藜科(Chenopodiaceae)蔬菜(菠菜、厚皮菜等)、唇形科(Labiatae)蔬菜(紫苏、薄荷和罗勒)、草莓、甘薯、山药、天南星科蔬菜等;

[0680] 果树:梨果类(苹果、西洋梨、沙梨、木瓜、榲桲等)、核果类(桃、洋李、桃驳李、日本梅、樱桃、杏、李等)、柑果类(温州蜜柑、橘、柠檬、来檬、葡萄柚等)、坚果类(栗、胡桃、榛、扁桃、阿月浑子(开心果)、腰果、澳洲坚果等)、浆果类(越橘、蔓越莓、黑莓、覆盆子等)、葡萄、柿、橄榄、枇杷、香蕉、咖啡、海枣、椰子、油棕等;

[0681] 除果树外的其他树:茶、桑、开花树木(杜鹃花、山茶花、绣球、茶梅、莽草实、樱桃、

郁金香属植物、紫薇、丹桂等)、行道树(如桤、桦木、榉木、桉、银杏、丁香、枫树、栎、杨、紫荆、枫香、悬铃木、榉树、日本香柏、冷杉、日本铁杉、刺柏、松、云杉、红豆杉、榆、七叶树等)、珊瑚树、罗汉松、雪松、日本柳杉、巴豆、冬青卫矛、光叶石楠(*Photinia glabra*)等;

[0682] 草坪:结缕草(结缕草、马尼拉结缕草(*Zoysia matrella*)等)、狗牙根(*Bermuda grasses*)(狗牙根(*Cynodon dactylon*)等)、剪股颖(*Agrostis alba*、匍匐剪股颖、*hiland bent*等)、蓝草(*bluegrasses*)(草地早熟禾(*meadow grass*)、*bird grass*等)、羊茅草(高羊茅、邱氏羊茅(*chewings fescue*)、匍匐紫羊茅(*creeping red fescue*)等)、黑麦草(毒麦、黑麦草等)、野茅、猫尾草等;

[0683] 其他:花(蔷薇、康乃馨、菊、*prairie gentian*、丝石竹、扶郎花、金盏花、鼠尾草、碧冬茄、马鞭草、郁金香、羽衣甘蓝、龙胆、百合、三色堇、仙客来、红门兰、铃兰草、薰衣草、紫罗兰、芸薹、报春花、一品红、唐菖蒲、卡特兰、雏菊、兰、秋海棠等)、生物燃料植物(麻风树(*Jatropha*)、红花、亚麻荠(*camelina*)、柳枝稷、芒(*miscanthus*)、藜草、芦竹、洋麻、木薯、柳等)、和观赏叶植物等。

[0684] 所述“作物”包括遗传修饰的作物。

[0685] 本发明的害虫防治剂可以作为与其他杀昆虫剂,杀螨剂、杀线虫剂、杀真菌剂、植物生长调节剂、除草剂和增效剂的混合物被使用,或与它们一起使用。杀昆虫剂,杀螨剂、杀线虫剂、杀真菌剂、除草剂和增效剂的活性成分的实例如下所示。

[0686] 杀昆虫剂的活性成分的实例包括:

[0687] (1)有机磷化合物:

[0688] 乙酰甲胺磷(*acephate*)、磷化铝(*Aluminium phosphide*)、脱甲基丁噻啉磷(*butathiofos*)、硫线磷(*cadusafos*)、氯氧磷(*chlorethoxyfos*)、毒虫畏(*chlorfenvinphos*)、毒死蜱(*chlorpyrifos*)、甲基毒死蜱(*chlorpyrifos-methyl*)、杀螟腈(*cyanophos:CYAP*)、二嗪磷(*diazinon*)、DCIP(二氯异丙醚(*dichlorodiisopropyl ether*))、除线磷(*dichlofenthion:ECP*)、敌敌畏(*dichlorvos:DDVP*)、乐果(*dimethoate*)、甲基毒虫畏(*dimethylvinphos*)、乙拌磷(*disulfoton*)、苯硫磷(*EPN*)、乙硫磷(*ethion*)、灭线磷(*ethoprophos*)、乙噻硫磷(*etrimfos*)、倍硫磷(*fenthion:MPP*)、杀螟硫磷(*fenitrothion:MEP*)、噻唑磷(*fosthiazate*)、安硫磷(*formothion*)、磷化氢(*Hydrogen phosphide*)、异柳磷(*isofenphos*)、噁唑磷(*isoxathion*)、马拉硫磷(*malathion*)、倍硫磷亚砷(*mesulfenfos*)、杀扑磷(*methidathion:DMTP*)、久效磷(*monocrotophos*)、二溴磷(*naled:BRP*)、异砷磷(*oxydeprofos:ESP*)、对硫磷(*parathion*)、伏杀硫磷(*phosalone*)、亚胺硫磷(*phosmet:PMP*)、甲基噻啉磷(*pirimiphos-methyl*)、吡啶硫磷(*pyridafenthion*)、喹硫磷(*quinalphos*)、稻丰散(*phenthoate:PAP*)、丙溴磷(*profenofos*)、丙虫磷(*propaphos*)、丙硫磷(*prothiofos*)、吡啶硫磷(*pyraclofos*)、蔬果磷(*salithion*)、硫丙磷(*sulprofos*)、丁基噻啉磷(*tebupirimfos*)、双硫磷(*temephos*)、杀虫畏(*tetrachlorvinphos*)、特丁硫磷(*terbufos*)、甲基乙拌磷(*thiometon*)、敌百虫(*trichlorphon:DEP*)、蚜灭磷(*vamidothion*)和甲拌磷(*phorate*)。

[0689] (2)氨基甲酸酯化合物:

[0690] 棉铃威(*alanycarb*)、噁虫威(*bendiocarb*)、丙硫克百威(*benfuracarb*)、仲丁威(*BPMC*)、甲萘威(*carbaryl*)、克百威(*carbofuran*)、丁硫克百威(*carbosulfan*)、除线威

(cloethocarb)、乙硫苯威(ethiofencarb)、仲丁威(fenobucarb)、苯硫威(fenothiocarb)、苯氧威(fenoxycarb)、呋线威(furathiocarb)、异丙威(isoprocarb:MIPC)、速灭威(metolcarb)、灭多威(methomyl)、甲硫威(methiocarb)、甲萘威(NAC)、杀线威(oxamyl)、抗蚜威(pirimicarb)、残杀威(propoxur:PHC)、灭除威(XMC)、硫双威(thiodicarb)、灭杀威(xylylcarb)和涕灭威(aldicarb)。

[0691] (3)拟除虫菊酯化合物:

[0692] 氟丙菊酯(acrinathrin)、烯丙菊酯(allethrin)、四氟苯菊酯(benfluthrin)、高效氟氯氰菊酯(beta-cyfluthrin)、联苯菊酯(bifenthrin)、乙氰菊酯(cycloprothrin)、氟氯氰菊酯(cyfluthrin)、氯氟氰菊酯(cyhalothrin)、氯氰菊酯(cypermethrin)、溴氰菊酯(deltamethrin)、S-氰戊菊酯(esfenvalerate)、醚菊酯(ethofenprox)、甲氰菊酯(fenpropathrin)、氰戊菊酯(fenvalerate)、氟氰戊菊酯(flucythrinate)、三氟醚菊酯(flufenoprox)、氟氯苯菊酯(flumethrin)、氟胺氰菊酯(fluvalinate)、苄螨醚(halfenprox)、炔咪菊酯(imiprothrin)、氯菊酯(permethrin)、右旋炔丙菊酯(prallethrin)、除虫菊素(pyrethrins)、苄呋菊酯(resmethrin)、高效氯氰菊酯(sigma-cypermethrin)、氟硅菊酯(silafluofen)、七氟菊酯(tefluthrin)、四溴菊酯(tralomethrin)、四氟苯菊酯(transfluthrin)、胺菊酯(tetramethrin)、苯醚菊酯(phenothrin)、苯醚氰菊酯(cyphenothrin)、顺式氯氰菊酯(alpha-cypermethrin)、ζ-氯氰菊酯(zeta-cypermethrin)、高效氯氟氰菊酯(lambda-cyhalothrin)、精高效氯氟氰菊酯(gamma-cyhalothrin)、炔呋菊酯(furamethrin)、氟胺氰菊酯(tau-fluvalinate)、甲氧苄氟菊酯(metofluthrin)、丙氟菊酯(profluthrin)、四氟甲醚菊酯(dimefluthrin)、(EZ)-(1RS,3RS;1RS,3SR)-2,2-二甲基-3-丙-1-烯基环丙烷甲酸[2,3,5,6-四氟-4-(甲氧基甲基)苄基]酯、(EZ)-(1RS,3RS;1RS,3SR)-2,2-二甲基-3-丙-1-烯基环丙烷甲酸(2,3,5,6-四氟-4-甲基苄基)酯和(1RS,3RS;1RS,3SR)-2,2-二甲基-3-(2-甲基-1-丙烯基)环丙烷甲酸[2,3,5,6-四氟-4-(甲氧基甲基)苄基]酯、(EZ)-(1RS,3RS;1RS,3SR)-2,2-二甲基-3-(2-氰基-1-丙烯基)环丙烷甲酸[2,3,5,6-四氟-4-(甲氧基甲基)苄基]酯。

[0693] (4)沙蚕毒素(Nereistoxin)化合物:

[0694] 杀螟丹(cartap)、杀虫磺(bensultap)、杀虫环(thiocyclam)、杀虫单(monosultap)和杀虫双(bisultap)。

[0695] (5)新烟碱类化合物:

[0696] 吡虫啉(imidacloprid)、烯啶虫胺(nitenpyram)、啉虫脒(acetamiprid)、噻虫嗪(thiamethoxam)、噻虫啉(thiacloprid)、呋虫胺(dinotefuran)和噻虫胺(clothianidin)。

[0697] (6)苯甲酰基脲化合物:

[0698] 氟啶脲(chlorfluazuron)、双二氟虫脲(bistrifluron)、丁醚脲(diafenthiuron)、除虫脲(diflubenzuron)、啉蝼脲(flauazuron)、氟环脲(flucycloxuron)、氟虫脲(flufenoxuron)、氟铃脲(hexaflumuron)、虱螨脲(lufenuron)、氟酰脲(novaluron)、多氟脲(noviflumuron)、氟苯脲(teflubenzuron)、杀铃脲(triflumuron)和啉蚜威(triazuron)。

[0699] (7)苯基吡唑化合物:

[0700] 乙酰虫腈(acetoprole)、乙虫腈(ethiprole)、氟虫腈(fipronil)、甲烯氟虫腈

(vaniliprole)、吡啶氟虫腈(pyriprole)和吡嗪氟虫腈(pyrafluprole)。

[0701] (8)Bt毒素:

[0702] 得自苏云金杆菌(*Bacillus thuringiensis*)的活孢子和由苏云金杆菌制备的晶体毒素,以及它们的混合物;

[0703] (9)肼化合物:

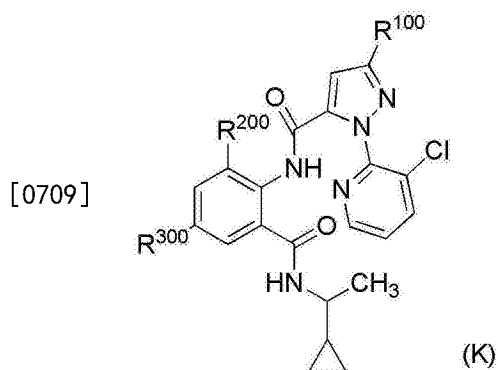
[0704] 环虫酰肼(chromafenozide)、氯虫酰肼(halofenozide)、甲氧虫酰肼(methoxyfenozide)和虫酰肼(tebufenozide)。

[0705] (10)有机氯化合物:

[0706] 艾氏剂(aldrin)、狄氏剂(dieldrin)、遍地克(dienochlor)、硫丹(endosulfan)和甲氧滴滴涕(methoxychlor)。

[0707] (11)其它杀昆虫剂:

[0708] 机油(machine oil)、硫酸烟碱(nicotine-sulfate);阿维菌素(avermectin-B)、溴螨酯(bromopropylate)、噁嗪酮(buprofezin)、虫螨腈(chlorphenapyr)、灭蝇胺(cyromazine)、D-D(1,3-二氯丙烯)、甲氨基阿维菌素苯甲酸盐(emamectin-benzoate)、喹螨醚(fenazaquin)、吡氟硫磷(flupyrzofos)、烯虫乙酯(hydroprene)、烯虫酯(methoprene)、茚虫威(indoxacarb)、噁虫酮(metoxadiazole)、弥拜菌素(milbemycin-A)、吡蚜酮(pymetrozine)、啉虫醚(pyridalyl)、吡丙醚(pyriproxyfen)、多杀霉素(spinosad)、氟虫胺(sulfluramid)、唑虫酰胺(tolfenpyrad)、啉蚜威(triazamate)、林皮没丁(lepimectin)、砷酸、异噁虫唑(benclothiaz)、氰氨化钙、多硫化钙、氯丹(chlordane)、滴滴涕(DDT)、DSP、噁虫胺(flufenimer)、氟啉虫酰胺(flonicamid)、噁虫胺(flurimfen)、伐虫脒(formetanate)、安百亩(metam-ammonium)、威百亩(metam-sodium)、溴甲烷(Methyl bromide)、油酸钾、丙苯炔菊酯(protrifenbute)、螺甲螨酯(spiromesifen)、氟吡氰胺(sulfoxaflor)、硫磺、氰氟虫腈(metaflumizone)、螺虫乙酯(spirotetramat)、氟虫吡啶(pyriproxyfen)、乙基多杀菌素(spinetoram)、溴螺腈(tralopyril)、flupyradifurone、氯虫苯甲酰胺(chlorantraniliprole)、溴氰虫酰胺(cyantraniliprole)、氟虫双酰胺(flubendiamide)、由式(K)表示的化合物:



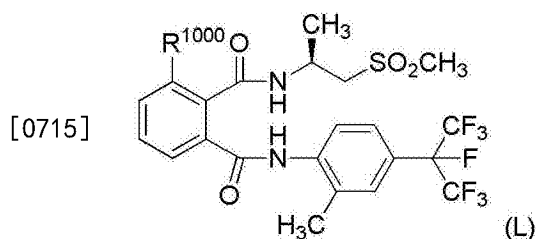
[0710] 其中

[0711] R^{100} 表示氯、溴或三氟甲基,

[0712] R^{200} 表示氯、溴或甲基,并且

[0713] R^{300} 表示氯、溴或氰基,和

[0714] 由式(L)表示的化合物:



[0716] 其中

[0717] R^{1000} 表示氯、溴或碘。

[0718] 杀螨剂的活性成分的实例包括：灭螨醌(acequinocyl)、双甲脒(amitraz)、苯螨特(benzoximate)、联苯肼酯(bifenazate)、溴螨酯(bromopropylate)、灭螨猛(chinomethionat)、乙酯杀螨醇(chlorobenzilate)、杀螨酯(CPCBS(chlorfenson))、四螨嗪(clofentezine)、丁氟螨酯(cyflumetofen)、三氯杀螨醇(dicofol)、乙螨唑(etoxazole)、苯丁锡(fenbutatin oxide)、苯硫威(fenothiocarb)、唑螨酯(fenpyroximate)、啞螨酯(flucacrypyrim)、苄螨醚(fluproxyfen)、噁螨酮(hexythiazox)、炔螨特(propargite:BPPS)、浏阳霉素(polynactins)、吡螨灵(pyridaben)、啞螨醚(Pyrimidifen)、吡螨胺(tebufenpyrad)、三氯杀螨砜(tetradifon)、螺螨酯(spirodiclofen)、螺甲螨酯(spiromesifen)、螺虫乙酯(spirotetramat)、胺氟螨酯(amidoflumet)和苯腈吡螨酯(cyenopyrafen)。

[0719] 杀线虫剂的活性成分的实例包括：DCIP、噁唑硫磷(fosthiazate)、左旋咪唑(levamisol)、异硫氰酸甲酯(methyisothiocyanate)、酒石酸莫仑太尔(morantel tartarate)和烟碱硫磷(imicyafos)。

[0720] 杀真菌剂的活性成分的实例包括：

[0721] (1)唑化合物：

[0722] 噻氨灵(triforine)、抑霉唑(imazalil)、稻瘟酯(pefurazoate)、扑克拉杀虫剂(prochloraz)、特富灵(triflumizole)、联苯三唑醇(bitertanol)、糠菌唑(bromuconazole)、环唑醇(cyproconazole)、苯醚甲环唑(difenoconazole)、R-烯唑醇(diniconazole-M)、氟环唑(epoxiconazole)、腈苯唑(fenbuconazole)、氟唑唑(fluquinconazole)、氟硅唑(flusilazole)、粉唑醇(flutriafol)、己唑醇(hexaconazole)、种菌唑(ipconazole)、灭特唑(metconazole)、腈菌唑(myclobutanil)、戊菌唑(penconazole)、丙环唑(propiconazole)、丙硫菌唑(prothioconazole)、戊唑醇(tebuconazole)、四氟醚唑(tetraconazole)、三唑醇(triadimenol)、灭菌唑(triticonazole)、等；

[0723] (2)Strobilurin化合物：

[0724] 啞菌酯(azoxystrobin)、醚菌酯(kresoxim-methyl)、苯氧菌胺(metominostrobin)、肟菌酯(trifloxystrobin)、啞氧菌酯(picoxystrobin)、吡唑醚菌酯(pyraclostrobin)、烯肟菌酯(enestrobin)、醚菌胺(dimoxystrobin)、肟醚菌胺(orysastrobin)、氟啞菌酯(fluxastrobin)、唑菌酮(famoxadone)、咪唑菌酮(fenamidone)、吡菌苯威(pyribencarb)等；

[0725] (3)杀真菌剂的其他活性成分：

[0726] 多菌灵(carbendazim)、苯菌灵(benomyl)、涕必灵(thiabendazole)、甲基托布津

(thiophanate-methyl)、苯酰菌胺(zoxamide)、乙霉威(diethofencarb)、戊菌隆(pencycuron)、氟啉酰菌胺(flupicolide)、萎锈灵(carboxin)、frutolanil、frametpyr、噻氟菌胺(thi fluzamide)、啉酰菌胺(boscalid)、吡噻菌胺(penthiopyrad)、氟吡菌酰胺(flupyram)、必杀芬(bixafen)、吡唑萘菌胺(isopyrazam)、氟唑菌苯胺(penflufen)、氟唑环菌胺(sedaxan)、氟唑菌酰胺(fluxapyroxad)、氟啉胺(fluzinam)、噻菌胺(ferimzone)、硅噻菌胺(silthiofam)、腐霉利(procymidone)、异丙二酮(iprodione)、烯菌酮(vinclozolin)、甲霜林(metalaxyl)、苯霜灵(benalaxyl)、嘧霉胺(pyrimethanil)、嘧菌胺(mepanipyrim)、嘧菌环胺(cyprodinil)、喹氧灵(quinoxifen)、丙氧喹啉(proquinazid)、拌种咯(fenpiclonil)、咯菌腈(fludioxonil)、环酰菌胺(fenhexamid)、丁苯吗啉(fenpropimorph)、十三烷吗啉(tridemorph)、苯锈啉(fenpropidin)、螺环菌胺(spiroxamine)、福美联(thiuram)、福美锌(ziram)、代森锰锌(mancozeb)、百菌清(chlorothalonil)、抑菌灵(dichlofluanid)、克菌丹(captan)、灭菌丹(folpet)、双胍辛胺(iminoctadine)、噻唑菌胺(ethaboxam)、苯菌酮(metrafenone)、十二烷胍(dodine)、稻瘟酞(fthalide)、三环唑(tricyclazole)、: 咯嗪酮(pyroquilon)、环丙酰菌胺(carpropamid)、双氯氰菌胺(diclocymet)、氰菌胺(fenoxanil)、烯酰吗啉(dimethomorph)、丙森锌(iprovalicarb)、苯噻菌胺(benthiavalicarb)、双炔酰菌胺(mandipropamid)、甲基立枯磷(tolclofos-methyl)、五氯硝基苯(quintozene)、氰唑磺菌胺(cyazofamid)、吡唑磺菌胺(amisulbrom)、唑啉菌胺(ametoctradin)、环氟菌胺(cyflufenamid)、有效霉素(validamycin)A、多氧菌素(polyoxin)B、杀稻瘟菌素(blastcidin)-S、春雷霉素(kasugamycin)、喹酸(oxolinic acid)、等;

[0727] (4)抗性诱导化合物:

[0728] 苯并噻二唑(acibenzolar-S-methyl)、噻菌灵(probenazole)、异噻菌胺(isotianil)和噻酰菌胺(tiadinil)。

[0729] 除草剂的活性成分的实例包括:

[0730] (1)苯氧基脂肪酸除莠化合物:

[0731] 2,4-二氯苯氧乙酸(2,4-PA)、2甲4氯(MCP)、2甲4氯丁酸(MCPB)、2甲4氯硫代乙酯(phenothiol)、2甲4氯丙酸(mecoprop)、氟氯吡氧乙酸(fluroxypyr)、三氯吡氧乙酸(triclopyr)、氯甲酰草胺(clomeprop)和萘丙胺(naproanilide)。

[0732] (2)苯甲酸除莠化合物:

[0733] 草芽畏(2,3,6-TBA)、麦草畏(dicamba)、二氯吡啉酸(clopyralid)、氨基吡啉酸(picloram)、氯氨基吡啉酸(aminopyralid)、二氯喹啉酸(quinclorac)和氯甲喹啉酸(quinmerac)。

[0734] (3)脲除莠化合物:

[0735] 敌草隆(diuron)、利谷隆(linuron)、绿麦隆(chlortoluron)、异丙隆(isoproturon)、氟草隆(flumeturon)、异噁隆(isouron)、丁噁隆(tebuthiuron)、甲基苯噁隆(methabenzthiazuron)、苄草隆(cumyluron)、杀草隆(daimuron)和甲基杀草隆(methyl-daimuron)。

[0736] (4)三嗪除莠化合物:

[0737] 莠去津(atrazine)、莠灭净(ametoryn)、氰草津(cyanazine)、西玛津(simazine)、

扑灭津(propazine)、西草净(simetryn)、异戊净(dimethametryn)、扑草净(prometryn)、噻草酮(metribuzin)、三嗪氟草胺(triaziflam)和三嗪茛草胺(indaziflam)。

[0738] (5)联吡啶鎓除莠化合物:

[0739] 百草枯(paraquat)和敌草快(diquat)。

[0740] (6)羟基苯甲腈除莠化合物:

[0741] 溴苯腈(bromoxynil)和碘苯腈(ioxynil)。

[0742] (7)二硝基苯胺除莠化合物:

[0743] 二甲戊灵(pendimethalin)、氨氟乐灵(prodiamine)和氟乐灵(trifluralin)。

[0744] (8)有机磷除莠化合物:

[0745] 甲基胺草磷(amiprofos-methyl)、抑草磷(butamifos)、地散磷(bensulide)、哌草磷(piperophos)、莎稗磷(anilofos)、草甘膦(glyphosate)、草铵膦(glufosinate)、拆分草铵膦(glufosinate-P)和双丙氨膦(bialaphos)。

[0746] (9)氨基甲酸酯除莠化合物:

[0747] 燕麦敌(di-allate)、野麦畏(tri-allate)、茵草敌(EPTC)、丁草敌(butylate)、禾草丹(benthiocarb)、戊草丹(esprocarb)、禾草敌(molinate)、哌草丹(dimepiperate)、灭草灵(swep)、氯苯胺灵(chlorpropham)、甜菜宁(phenmedipham)、棉胺宁(phenisopham)、稗草丹(pyributicarb)和磺草灵(asulam)。

[0748] (10)酰胺除莠化合物:

[0749] 敌稗(propanil)、炔苯酰草胺(propyzamide)、溴丁酰草胺(bromobutide)和乙氧苯草胺(etobenzanid)。

[0750] (11)乙酰氯苯胺除莠化合物:

[0751] 乙草胺(acetochlor)、甲草胺(alachlor)、丁草胺(butachlor)、二甲吩草胺(dimethenamid)、毒草胺(propachlor)、吡草胺(metazachlor)、异丙甲草胺(metolachlor)、丙草胺(pretilachlor)、噻吩草胺(thenylchlor)和烯草胺(pethoxamid)。

[0752] (12)二苯醚除莠化合物:

[0753] 三氟羧草醚(acifluorfen-sodium)、甲羧除草醚(bifenox)、乙氧氟草醚(oxyfluorfen)、乳氟禾草灵(lactofen)、氟磺胺草醚(fomesafen)、甲氧除草醚(chlormethoxynil)和苯草醚(aclonifen)。

[0754] (13)环状亚胺除莠化合物:

[0755] 噁草酮(oxadiazon)、吲哚酮草酯(cinidon-ethyl)、唑草酯(carfentrazone-ethyl)、甲磺草胺(surfentrazone)、氟烯草酸(flumiclorac-pentyl)、丙炔氟草胺(flumioxazin)、吡草醚(pyraflufen-ethyl)、丙炔噁草酮(oxadiargyl)、环戊噁草酮(pentoxazone)、噻草酸甲酯(fluthiacet-methyl)、氟丙嘧草酯(butafenacil)、双苯嘧草酮(benzfendizone)、酰苯草酮(bencarbazon)和嘧啶肟草醚(saflufenacil)。

[0756] (14)吡唑除莠化合物:

[0757] 吡草酮(benzofenap)、吡唑特(pyrazolate)、苄草唑(pyrazoxyfen)、苯唑草酮(topramezone)和磺酰草吡唑(pyrasulfotole)。

[0758] (15)三酮除莠化合物:

[0759] 异噁唑草酮(isoxaflutole)、双环磺草酮(benzobicyclon)、磺草酮

(sulcotrione)、甲基磺草酮(mesotrione)、环磺草酮(tembotrione)和双环磺草酮(tefuryltrione)。

[0760] (16)芳氧基苯氧基丙酸除莠化合物：

[0761] 炔草酸(clodinafop-propargyl)、氰氟草酯(cyhalofop-butyl)、禾草灵(diclofop-methyl)、噁唑禾草灵(fenoxaprop-ethyl)、吡氟禾草灵(fluzifop-butyl)、氟吡甲禾灵(haloxifop-methyl)、喹禾灵(quizalofop-ethyl)和噁唑酰草胺(metamifop)。

[0762] (17)三酮肟除莠化合物：

[0763] 禾草灭(alloxydim-sodium)、烯禾定(sethoxydim)、丁苯草酮(butroxydim)、烯草酮(clethodim)、氯丙草酮(cloproxydim)、噁草酮(cycloxydim)、吡喃草酮(tepraloxym)、三甲苯草酮(tralkoxydim)和环苯草酮(profoxydim)。

[0764] (18)磺酰胺除莠化合物：

[0765] 氯磺隆(chlorosulfuron)、甲嘧磺隆(sulfometuron-methyl)、甲磺隆(metsulfuron-methyl)、氯嘧磺隆(chlorimuron-ethyl)、苯磺隆(tribenuron-methyl)、醚苯磺隆(triasulfuron)、苄嘧磺隆(bensulfuron-methyl)、噁吩磺隆(thifensulfuron-methyl)、吡嘧磺隆(pyrazosulfuron-ethyl)、氟嘧磺隆(primisulfuron-methyl)、烟嘧磺隆(nicosulfuron)、酰胺磺隆(amidosulfuron)、醚磺隆(cinosulfuron)、唑吡嘧磺隆(imazosulfuron)、砒嘧磺隆(rimsulfuron)、氯吡嘧磺隆(halosulfuron-methyl)、氟磺隆(prosulfuron)、胺苯磺隆(ethametsulfuron-methyl)、氟胺磺隆(triflusulfuron-methyl)、啶嘧磺隆(flazasulfuron)、环丙嘧磺隆(cyclosulfamuron)、氟啶嘧磺隆(flupyr-sulfuron)、磺酰胺磺隆(sulfosulfuron)、四唑嘧磺隆(azimsulfuron)、乙氧磺隆(ethoxysulfuron)、环氧嘧磺隆(oxasulfuron)、甲基碘磺隆钠盐(iodosulfuron-methyl-sodium)、甲酰胺嘧磺隆(foramsulfuron)、甲基二磺隆(mesosulfuron-methyl)、三氟啶磺隆(trifloxysulfuron)、三氟甲磺隆(tritosulfuron)、嘧苯胺磺隆(orthosulfamuron)、氟吡磺隆(flucetosulfuron)和噻咪唑嘧磺隆(propyrisulfuron)。

[0766] (19)咪唑啉酮除莠化合物：

[0767] 咪草酸(imazamethabenz-methyl)、甲基咪草烟(imazamethapyr)、甲氧咪草烟(imazamox)、咪唑烟酸(imazapyr)、咪唑喹啉酸(imazaquin)和咪唑乙烟酸(imazethapyr)。

[0768] (20)亚磺基酰胺除莠化合物：

[0769] 唑嘧磺草胺(flumetsulam)、磺草唑胺(metosulam)、双氯磺草胺(diclosulam)、双氟磺草胺(florasulam)、氯酯磺草胺(cloransulam-methyl)、五氟磺草胺(penoxsulam)和啶磺草胺(pyroxulam)。

[0770] (21)嘧啶基氧基苯甲酸除莠化合物：

[0771] 嘧草硫醚(pyri-thiobac-sodium)、双草醚(bispyribac-sodium)、嘧草醚(pyriminobac-methyl)、嘧啶肟草醚(pyribenzoxim)、环酯草醚(pyriftalid)和嘧磺草胺(pyrimisulfan)。

[0772] (22)其他除莠化合物：

[0773] 灭草松(bentazon)、除草定(bromacil)、特草定(terbacil)、氯硫酰草胺(chlorthiamid)、异噁酰草胺(isoxaben)、地乐酚(dinoseb)、杀草强(amitrole)、环庚草醚(cinmethylin)、灭草环(tridiphane)、茅草枯(dalapon)、氟吡草胺钠(diflufenzopyr-

sodium)、氟硫草定(dithiopyr)、噻唑烟酸(thiazopyr)、氟唑磺隆(flucarbazone-sodium)、丙苯磺隆钠(propoxycarbazon-sodium)、苯噻酰草胺(mefenacet)、氟噻草胺(flufenacet)、四唑酰草胺(fentrazamide)、唑草胺(cafenstrole)、茚草酮(indanofan)、噁嗪草酮(oxaziclomefone)、呋草黄(benfuresate)、2-氨基-3-氯-1,4-萘醌(ACN)、吡草特(pyridate)、氯草敏(chloridazon)、吡草伏(norflurazon)、呋草酮(flurtamone)、吡氟酰草胺(diflufenican)、氟吡酰草胺(picolinafen)、氟丁草胺(beflubutamid)、异噁草松(clomazone)、氨唑草酮(amicarbazone)、唑啉草酯(pinoxaden)、双唑草腈(pyraclonil)、吡噁杀草砒(pyroxasulfone)、唑酮磺吩酸甲酯(thienicarbazone-methyl)、环丙嘧啶酸(aminocyclopyrachlor)、卤苯胺唑(ipfencarbazone)和异噁噻草醚(methiozolin)。

[0774] 增效剂的活性成分的实例包括:胡椒基丁醚、增效菊、亚砒、N-(2-乙基己基)-8,9,10-三降冰片-5-烯-2,3-二甲酰亚胺(MGK 264)、N-十二烷基咪唑(N-decylimidazole)、WARF-抗阻剂、TBPT、TPP、IBP、PSCP、甲基碘(CH₃I)、苯基叔丁烯酮、马来酸二乙酯、DMC、FDMC、ETP和ETN。

实施例

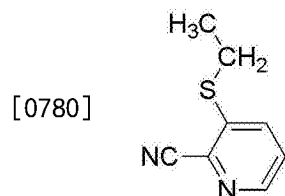
[0775] 下文中,将参考制备实施例、制剂实施例和测试实施例来详细描述本发明,但不限制于其中。

[0776] 首先,本发明化合物的制备实施例描述如下。

[0777] 制备实施例1(1)

[0778] 在冰冷却下向3-氯-2-氰基吡啶(1.39g),乙硫醇(0.9ml)和DMF(10ml)的混合物加入氢化钠(60%,油)(0.52g),并且随后在室温将混合物搅拌一小时。之后,将水加入反应混合物中,并且将混合物用乙酸乙酯萃取。将得到的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,接着用饱和盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱,以获得2-氰基-3-乙硫基吡啶(1.52g)。

[0779] 2-氰基-3-乙硫基吡啶:

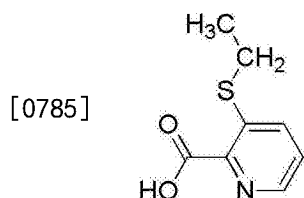


[0781] ¹H-NMR(CDCl₃)δ:8.49(1H,dd),7.75(1H,dd),7.43(1H,dd),3.06(2H,q),1.38(3H,t)。

[0782] 制备实施例1(2)

[0783] 向浓硫酸(15ml)和水(5ml)的混合物加入2-氰基-3-乙硫基吡啶(1.4g),并且随后将混合物在130℃搅拌2小时。在让反应混合物冷却至室温后,向反应混合物加入氢氧化钾水溶液,并且随后将混合物用乙酸乙酯萃取。向得到的水层加入浓盐酸,并且随后将混合物用氯仿萃取,在无水硫酸钠上干燥,并且在减压下浓缩,以获得3-乙硫基皮考啉酸(1.15g)。

[0784] 3-乙硫基皮考啉酸:

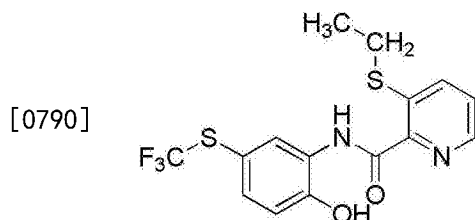


[0786] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.31(1H, d), 7.75(1H, d), 7.49(1H, dd), 2.97(2H, q), 1.44(3H, t)。

[0787] 制备实施例1(3)

[0788] 将2-氨基-4-(三氟甲硫基)苯酚(1.0g)(其已经由W02009-131237中描述的方法合成), 3-乙硫基吡啶(0.87g), EDCI盐酸盐(1.10g)和氯仿(10ml)的混合物在室温搅拌30分钟。向反应混合物中加入水, 并且将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 接着用饱和盐水洗涤, 并且在无水硫酸镁上干燥, 并且随后在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱, 以获得3-乙硫基-N-[2-羟基-5-(三氟甲硫基)苯基]吡啶酰胺(下文称为“中间体化合物M4-6”)(1.32g)。

[0789] 中间体化合物M4-6:

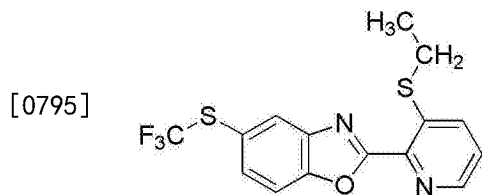


[0791] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 10.40(1H, brs), 9.63(1H, s), 8.36(1H, dd), 7.75(1H, dd), 7.53(1H, d), 7.45(1H, dd), 7.41(1H, dd), 7.08(1H, d), 2.97(2H, q), 1.44(3H, t)。

[0792] 制备实施例1(4)

[0793] 将中间体化合物M4-6(1.23g), 偶氮二甲酸二-2-甲氧基乙酯(下文称为“DMEAD”)(1.28g), 三苯基膦(1.39g)和THF(30ml)的混合物在室温搅拌一小时, 接着在50℃搅拌一小时。在让反应混合物冷却至室温后, 将反应混合物在减压下浓缩。将水倒在混合物中, 并且随后将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 接着用饱和盐水洗涤, 并且在无水硫酸镁上干燥, 并且随后在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱, 以获得2-(3-乙硫基吡啶-2-基)-5-(三氟甲硫基)苯并噁唑(下文称为“本发明化合物1-6”)(1.21g)。

[0794] 本发明化合物1-6:



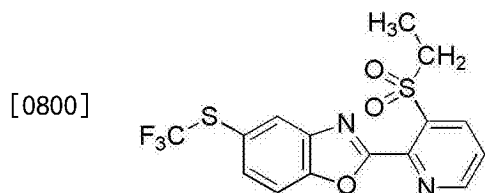
[0796] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.59(1H, dd), 8.27(1H, s), 7.78(1H, dd), 7.75-7.69(2H, m), 7.42(1H, dd), 3.07(2H, q), 1.47(3H, t)。

[0797] 制备实施例2

[0798] 在冰冷却下向本发明化合物1-6(1.06g)和氯仿(30ml)的混合物加入间氯过苯甲

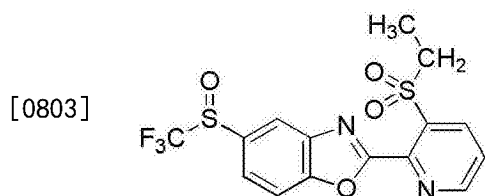
酸(纯度:65%以上,1.47g),并且随后将混合物在室温搅拌6小时。向反应混合物加入10%亚硫酸钠水溶液,并且随后将混合物用氯仿萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并且在无水硫酸镁上干燥,并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱,以获得2-(3-乙基磺酰基吡啶-2-基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯并噁唑(下文称为“本发明化合物1-8”)(0.87g)和2-(3-乙基磺酰基吡啶-2-基)-5-(三氟甲基亚磺酰基)苯并噁唑(下文称为“本发明化合物1-9”)(0.17g)。

[0799] 本发明化合物1-8:



[0801] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9.03(1H, dd), 8.60(1H, dd), 8.19(1H, d), 7.80-7.71(3H, m), 4.02(2H, q), 1.43(3H, t)。

[0802] 本发明化合物1-9:

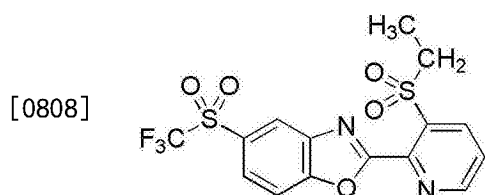


[0804] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9.04(1H, dd), 8.61(1H, dd), 8.35(1H, d), 7.96-7.86(2H, m), 7.77(1H, dd), 4.01(2H, q), 1.44(3H, t)。

[0805] 制备实施例3

[0806] 在冰冷却下向本发明化合物1-8(0.35g)和氯仿(8ml)的混合物加入间氯过苯甲酸(纯度:65%以上,0.43g),并且随后将混合物在40℃搅拌6小时。在让反应混合物冷却至室温后,向反应混合物加入10%亚硫酸钠水溶液,并且随后将混合物用氯仿萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并且在无水硫酸镁上干燥,并且随后在减压下浓缩。向得到的残留物中加入乙腈(4ml),二水合钨酸钠(30mg)和30%过氧化氢溶液(4ml),并且随后将混合物在80℃搅拌6小时。在让反应混合物冷却至室温后,向反应混合物加入水,通过过滤收集沉淀的固体。然后,将10%亚硫酸钠水溶液加入沉淀固体中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和饱和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱,以获得2-(3-乙基磺酰基吡啶-2-基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯并噁唑(下文称为“本发明化合物1-10”)(0.35g)。

[0807] 本发明化合物1-10:



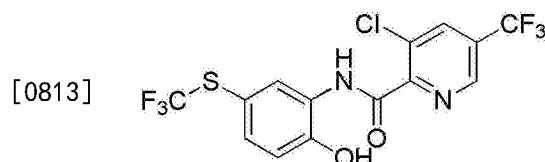
[0809] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9.05(1H, dd), 8.61(1H, dd), 8.59(1H, d), 8.17(1H, dd), 7.96(1H,

d), 7.80(1H, dd), 3.98(2H, q), 1.45(3H, t)。

[0810] 制备实施例4(1)

[0811] 将2-氨基-4-(三氟甲硫基)苯酚(1.0g), 3-氯-5-三氟甲基吡啶(1.08g), EDCI 盐酸盐(1.10g)和氯仿(10ml)的混合物在室温搅拌一小时。向反应混合物加入水, 并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤, 在无水硫酸镁上干燥, 并且在减压下浓缩, 以获得3-氯-5-三氟甲基-N-[2-羟基-5-(三氟甲硫基)苯基]吡啶酰胺(下文称为“中间体化合物M10-40”)(1.94g)。

[0812] 中间体化合物M10-40:

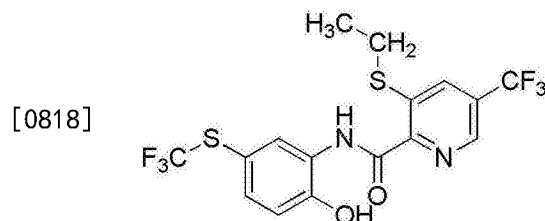


[0814] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.78(1H, d), 8.15(1H, d), 8.09(1H, d), 7.37(1H, dd), 7.04(1H, d)。

[0815] 制备实施例4(2)

[0816] 在冰冷却下向中间体化合物M10-40(1.93g), DMF(6ml), THF(1ml)和乙硫醇(0.38ml)的混合物加入叔丁醇钾(0.62g), 并且随后将混合物在室温搅拌2小时。向反应混合物加入水, 并且将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和饱和盐水洗涤, 在无水硫酸镁上干燥, 并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱, 以获得3-乙硫基-5-三氟甲基-N-[2-羟基-5-(三氟甲硫基)苯基]吡啶酰胺(下文称为“中间体化合物M4-16”)(1.45g)。

[0817] 中间体化合物M4-16



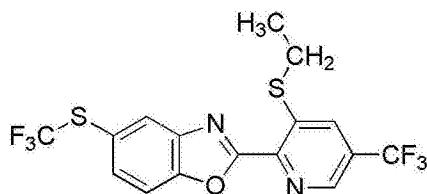
[0819] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 10.31(1H, s), 8.96(1H, brs), 8.58(1H, d), 7.91(1H, d), 7.70(1H, d), 7.43(1H, dd), 7.07(1H, d), 3.00(2H, q), 1.47(3H, t)。

[0820] 制备实施例4(3)

[0821] 将中间体化合物M4-16(1.45g), DMEAD(1.19g), 三苯基膦(1.29g)和THF(30ml)的混合物在室温搅拌一小时, 接着在50℃搅拌一小时。在让反应混合物冷却至室温后, 将反应混合物在减压下浓缩并且向其中加入水。然后, 将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 接着用饱和盐水洗涤, 在无水硫酸镁上干燥, 并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱, 以获得2-(3-乙硫基-5-三氟甲基吡啶-2-基)-5-(三氟甲硫基)苯并噁唑(下文称为“本发明化合物1-16”)(1.31g)。

[0822] 本发明化合物1-16

[0823]



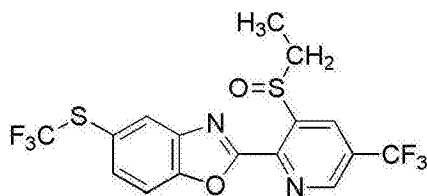
[0824] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.78(1H, d), 8.30(1H, s), 7.94(1H, d), 7.77–7.75(2H, m), 3.11(2H, q), 1.51(3H, t)。

[0825] 制备实施例5

[0826] 在冰冷却下向本发明化合物1-16(1.13g)和氯仿(25ml)的混合物加入间氯过苯甲酸(纯度:65%以上, 0.56g), 并且随后将混合物在0℃搅拌40分钟。向反应混合物加入10%亚硫酸钠水溶液, 并且随后将混合物用氯仿萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 并且在无水硫酸镁上干燥, 并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱, 以获得2-(3-乙基亚磺酰基-5-三氟甲基吡啶-2-基)-5-(三氟甲硫基)苯并噁唑(下文称为“本发明化合物1-17”)(1.01g)。

[0827] 本发明化合物1-17

[0828]



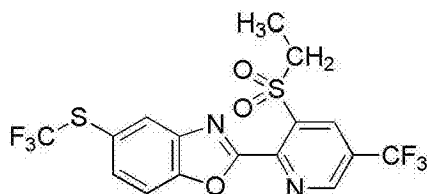
[0829] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9.13(1H, d), 8.91(1H, d), 8.25(1H, s), 7.85–7.79(2H, m), 3.60–3.49(1H, m), 3.13–3.02(1H, m), 1.44(3H, t)。

[0830] 制备实施例6

[0831] 在冰冷却下向本发明化合物1-17(1.01g)和氯仿(20ml)的混合物加入间氯过苯甲酸(纯度:65%以上, 0.56g), 并且随后将混合物在室温搅拌6小时。进一步, 将间氯过苯甲酸(纯度:65%以上, 0.20g)加入反应混合物中, 并且随后将混合物在室温搅拌3小时。向反应混合物加入10%亚硫酸钠水溶液, 并且随后将混合物用氯仿萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 并且在无水硫酸镁上干燥, 并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱, 以获得2-(3-乙基磺酰基-5-三氟甲基吡啶-2-基)-5-(三氟甲硫基)苯并噁唑(下文称为“本发明化合物1-18”)(0.53g)和2-(3-乙基磺酰基-5-三氟甲基吡啶-2-基)-5-(三氟甲基亚磺酰基)苯并噁唑(下文称为“本发明化合物1-19”)(0.48g)。

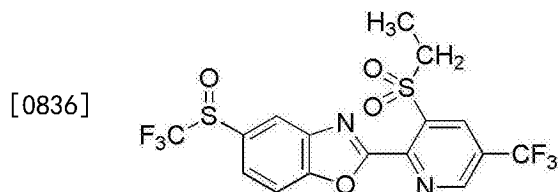
[0832] 本发明化合物1-18:

[0833]



[0834] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9.25(1H, d), 8.84(1H, d), 8.22(1H, d), 7.82(1H, dd), 7.77(1H, d), 4.11(2H, q), 1.47(3H, t)。

[0835] 本发明化合物1-19:

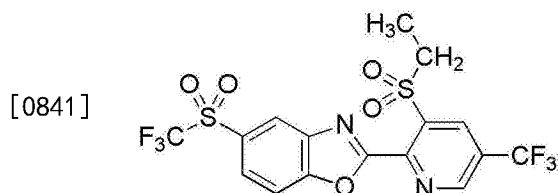


[0837] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9.27(1H, d), 8.85(1H, d), 8.39(1H, s), 7.96(1H, d), 7.92(1H, d), 4.09(2H, q), 1.48(3H, t)。

[0838] 制备实施例7

[0839] 将本发明化合物1-19(0.26g), 乙腈(4ml), 二水合钨酸钠(18mg)和30%过氧化氢溶液(3.5ml)的混合物在85℃搅拌5小时。在让反应混合物冷却至室温后, 向反应混合物加入30%过氧化氢溶液(0.5ml), 并且随后将混合物在85℃搅拌3小时。在让反应混合物冷却至室温后, 向反应混合物加入水, 通过过滤收集沉淀的固体。向该固体加入10%亚硫酸钠水溶液, 并且将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和饱和盐水洗涤, 在无水硫酸镁上干燥, 并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱, 以获得2-(3-乙基磺酰基-5-三氟甲基吡啶-2-基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯并噁唑(下文称为“本发明化合物1-20”)(0.24g)。

[0840] 本发明化合物1-20:

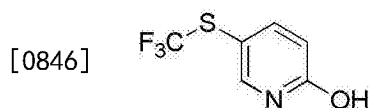


[0842] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9.28(1H, d), 8.84(1H, d), 8.62(1H, d), 8.21(1H, dd), 8.00(1H, d), 4.05(2H, q), 1.49(3H, t)。

[0843] 制备实施例8(1)

[0844] 将叔丁醇(27ml)和氢氧化钾(3.15g)的混合物在回流下伴随加热搅拌一小时。用滴液漏斗向混合物中加入2-氯-5-三氟甲基硫基吡啶(6.0g)(其已经通过W02012-086848中描述的方法合成), 和叔丁醇(3ml)。将混合物在回流下伴随加热搅拌5小时。在让反应混合物冷却至室温后, 向反应混合物加入浓盐酸。将沉淀的固体过滤并且用乙醇洗涤。将得到的滤出液在减压下浓缩, 并且向其中加入1N盐酸。然后, 通过过滤收集沉淀的固体, 用水洗涤, 接着用己烷洗涤, 并且随后干燥, 以获得2-羟基-5-三氟甲基硫基吡啶(4.42g)。

[0845] 2-羟基-5-三氟甲基硫基吡啶:



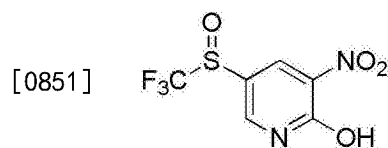
[0847] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 7.73(1H, d), 7.62(1H, dd), 6.61(1H, d)。

[0848] 制备实施例8(2)

[0849] 在冰冷却下向2-羟基-5-三氟甲基硫基吡啶(2g)和浓硫酸(10mL)的混合物中加入发烟硝酸(0.74mL), 并且随后将混合物在60℃搅拌2小时。在让反应混合物冷却至室温后, 将反应混合物倒入冰水(50mL)中, 并将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并且在减压下浓缩。将得到的固体用叔丁基甲基醚洗涤, 以获得2-羟

基-3-硝基-5-三氟甲基亚磺酰基吡啶(2.13g)。

[0850] 2-羟基-3-硝基-5-三氟甲基亚磺酰基吡啶:

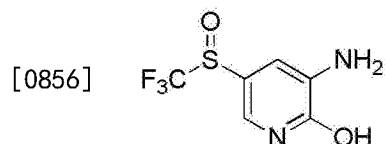


[0852] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ :8.67(1H, brs), 8.59(1H, brs)。

[0853] 制备实施例8(3)

[0854] 将铁粉(4.6g),乙酸(0.5mL),乙醇(20mL)和水(15mL)的混合物在70℃搅拌,并且随后向其中加入2-羟基-3-硝基-5-三氟甲基亚磺酰基吡啶(2g)并且将混合物在70℃搅拌2小时。在让反应混合物冷却至室温后,将反应混合物经Celite®过滤。将得到的滤出液在减压下浓缩,向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并且将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层在无水硫酸钠上干燥,并且在减压下浓缩。将得到的固体用叔丁基甲基醚洗涤,以获得3-氨基-2-羟基-5-三氟甲基亚磺酰基吡啶(1.45g)。

[0855] 3-氨基-2-羟基-5-三氟甲基亚磺酰基吡啶:

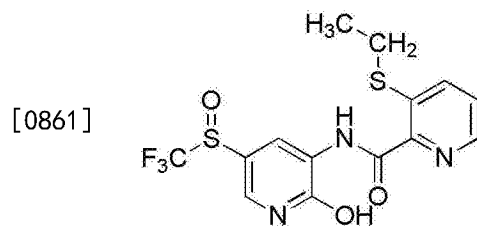


[0857] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ :12.23(1H, brs), 7.49(1H, s), 6.68(1H, s), 5.72(2H, brs)。

[0858] 制备实施例8(4)

[0859] 将3-氨基-2-羟基-5-三氟甲基亚磺酰基吡啶(0.63g),3-乙硫基皮考啉酸(0.55g),EDCI盐酸盐(0.68g)和吡啶(20mL)的混合物在室温搅拌3小时。将水倒入反应混合物中,并将混合物在室温搅拌30分钟。将沉淀的固体通过过滤收集,并在减压下干燥,以获得3-乙硫基-N-[2-羟基-5-三氟甲基亚磺酰基吡啶-3-基]吡啶酰胺(下文称为“中间体化合物M4-61”)(0.73g)。

[0860] 中间体化合物M4-61:



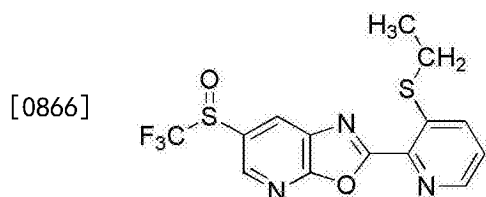
[0862] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ :10.83(1H, s), 8.71(1H, s), 8.48(1H, dd), 8.09(1H, d), 7.98(1H, d), 7.65(1H, dd), 2.99(2H, q), 1.31(3H, t)。

[0863] 制备实施例8(5)

[0864] 将中间体化合物M4-61(0.67g),DMEAD(0.64g),三苯基膦(0.68g)和THF(40mL)的混合物在50℃搅拌3小时。在让反应混合物冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩并且向其中加入水。然后,将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化铵水溶液和饱和盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱,以获得2-(3-乙硫基吡啶-2-基)-6-(三氟甲基亚磺酰基)噁唑并[5,4-b]吡啶(下文称为“本发明化合物1-

61”)(0.59g)。

[0865] 本发明化合物1-61:

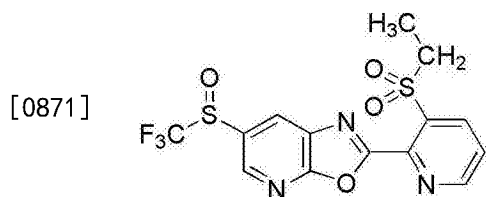


[0867] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.76(1H, d), 8.70(1H, d), 8.64(1H, dd), 7.82(1H, dd), 7.47(1H, dd), 3.09(2H, q), 1.47(3H, q)。

[0868] 制备实施例9

[0869] 在冰冷却下向本发明化合物1-61(0.43g)和氯仿(30ml)的混合物加入间氯过苯甲酸(纯度:65%以上, 0.53g), 并且随后将混合物在室温搅拌5小时。向反应混合物加入10%亚硫酸钠水溶液, 并且随后将混合物用氯仿萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 并且在无水硫酸钠上干燥, 并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱, 以获得2-(3-乙基磺酰基吡啶-2-基)-6-(三氟甲基磺酰基)噁唑并[5,4-b]吡啶(下文称为“本发明化合物1-4”)(0.34g)。

[0870] 本发明化合物1-4:

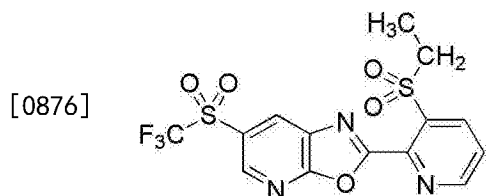


[0872] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9.08(1H, dd), 8.80(1H, d), 8.69(1H, d), 8.60(1H, dd), 7.81(1H, dd), 3.91(2H, q), 1.45(3H, t)。

[0873] 制备实施例10

[0874] 将本发明化合物1-4(0.17g), 乙腈(4ml), 二水合钨酸钠(14mg)和30%过氧化氢溶液(4ml)的混合物在80℃搅拌4小时。在让反应混合物冷却至室温后, 向其中加入水。通过过滤收集沉淀的固体, 并且将10%亚硫酸钠水溶液加入所述固体中。然后, 将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和饱和盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱, 以获得2-(3-乙基磺酰基吡啶-2-基)-6-(三氟甲基磺酰基)噁唑并[5,4-b]吡啶(下文称为“本发明化合物1-5”)(0.09g)。

[0875] 本发明化合物1-5:

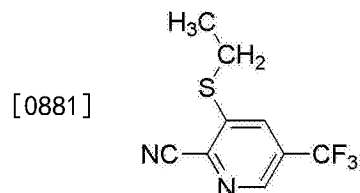


[0877] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9.13(1H, d), 9.09(1H, dd), 8.79(1H, d), 8.60(1H, dd), 7.83(1H, dd), 3.88(2H, q), 1.46(3H, t)。

[0878] 制备实施例11(1)

[0879] 在冰冷却下向3-氯-2-氰基-5-三氟甲基吡啶(10.0g),乙硫醇(4.38ml)和DMF(40ml)的混合物加入氢化钠(60%,oil)(2.53g),并且随后将混合物在室温搅拌2小时。向反应混合物加入水,并且将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,接着用饱和盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱,以获得2-氰基-3-乙硫基-5-三氟甲基吡啶(9.25g)。

[0880] 2-氰基-3-乙硫基-5-三氟甲基吡啶:

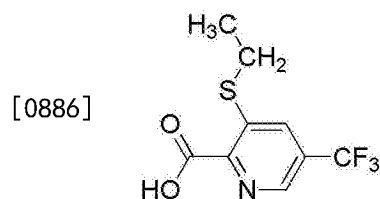


[0882] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.68(1H, s), 7.88(1H, s), 3.13(2H, q), 1.44(3H, t)。

[0883] 制备实施例11(2)

[0884] 向浓硫酸(30ml)和水(10ml)的混合物中加入2-氰基-3-乙硫基-5-三氟甲基吡啶(6.0g),并且随后将混合物在130℃搅拌2小时。在让反应混合物冷却至室温后,将反应混合物用冰冷却,向其中加入水(200ml)并且随后将混合物在室温搅拌30分钟。将沉淀的固体通过过滤收集,用水洗涤,并且在减压下干燥,以获得3-乙硫基-5-三氟甲基皮考啉酸(6.74g)。

[0885] 3-乙硫基-5-三氟甲基皮考啉酸:

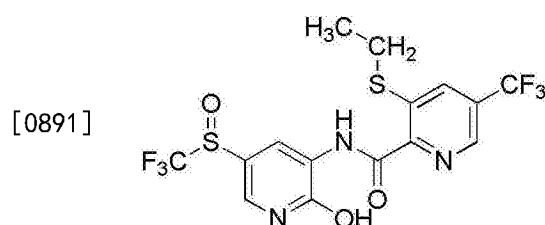


[0887] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.55(1H, s), 7.92(1H, s), 3.02(2H, d), 1.47(3H, t)。

[0888] 制备实施例11(3)

[0889] 将3-氨基-2-羟基-5-三氟甲基亚磺酰基吡啶(0.67g),3-乙硫基-5-三氟甲基皮考啉酸(0.75g),EDCI盐酸盐(0.68g)和吡啶(20ml)的混合物在室温搅拌1.5小时。将水倒入反应混合物中,并且随后将混合物在室温搅拌15分钟。通过过滤收集沉淀的固体,并且在减压下干燥,以获得3-乙硫基-5-三氟甲基-N-[2-羟基-5-三氟甲基亚磺酰基吡啶-3-基]吡啶酰胺(下文称为“中间体化合物M4-65”)(1.28g)。

[0890] 中间体化合物M4-65:

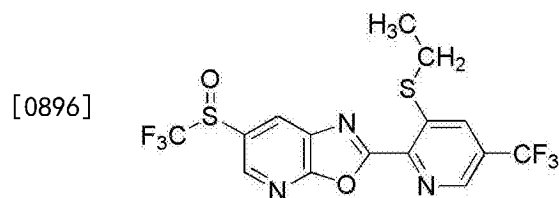


[0892] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 10.99(1H, s), 8.90(1H, s), 8.68(1H, s), 7.91(1H, s), 7.81(1H, s), 3.02(2H, q), 1.48(3H, t)。

[0893] 制备实施例11(4)

[0894] 将中间体化合物M4-65(1.24g), DMEAD(1.01g), 三苯基膦(1.06g)和THF(40ml)的混合物在50℃搅拌3小时。在让反应混合物冷却至室温后, 将反应混合物在减压下浓缩并且向其中加入水。然后, 将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化铵水溶液和饱和盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱, 以获得2-(3-乙硫基-5-三氟甲基吡啶-2-基)-6-(三氟甲基亚磺酰基)噁唑并[5,4-b]吡啶(下文称为“本发明化合物1-65”)(0.94g)。

[0895] 本发明化合物1-65:

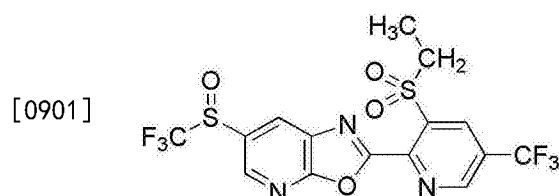


[0897] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.83(1H, d), 8.81(1H, d), 8.75(1H, d), 7.97(1H, d), 3.13(2H, q), 1.51(3H, t)。

[0898] 制备实施例12

[0899] 在冰冷却下向本发明化合物1-65(0.74g)和氯仿(30ml)的混合物中加入间氯过苯甲酸(纯度:65%以上, 0.77g), 并且随后将混合物在室温搅拌4小时。向反应混合物加入10%亚硫酸钠水溶液, 并且随后将混合物用氯仿萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 并且在无水硫酸钠上干燥, 并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱, 以获得2-(3-乙基磺酰基-5-三氟甲基吡啶-2-基)-6-(三氟甲基亚磺酰基)噁唑并[5,4-b]吡啶(下文称为“本发明化合物1-14”)(0.75g)。

[0900] 本发明化合物1-14:

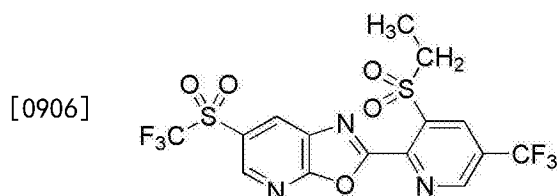


[0902] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9.31(1H, d), 8.84-8.81(2H, m), 8.73(1H, d), 3.98(2H, q), 1.49(3H, t)。

[0903] 制备实施例13

[0904] 将本发明化合物1-14(0.38g), 乙腈(4ml), 二水合钨酸钠(27mg)和30%过氧化氢溶液(4ml)的混合物在80℃搅拌4.5小时。在让反应混合物冷却至室温后, 向其中加入水。然后, 通过过滤收集沉淀的固体, 向其中加入10%亚硫酸钠水溶液, 并且随后将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和饱和盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱, 以获得2-(3-乙基磺酰基-5-三氟甲基吡啶-2-基)-6-(三氟甲基磺酰基)噁唑并[5,4-b]吡啶(下文称为“本发明化合物1-15”)(0.21g)。

[0905] 本发明化合物1-15:

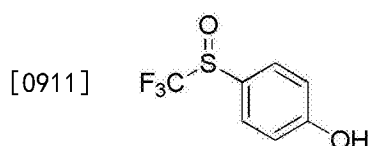


[0907] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9.32(1H, d), 9.17(1H, d), 8.85–8.82(2H, m), 3.95(2H, q), 1.50(3H, t)。

[0908] 制备实施例14(1)

[0909] 在冰冷却下向4-(三氟甲磺基)苯酚(4.85g)和氯仿(100ml)的混合物中加入间氯过苯甲酸(纯度:65%以上, 6.33g), 并且随后将混合物在冰冷却下搅拌4小时。向反应混合物加入10%亚硫酸钠水溶液, 并且随后将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 并且在无水硫酸镁上干燥, 并且在减压下浓缩。将得到的固体通过过滤收集, 用己烷洗涤, 以获得4-(三氟甲基亚磺酰基)苯酚(5.16g)。

[0910] 4-(三氟甲基亚磺酰基)苯酚:



[0912] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 7.70(2H, d), 7.06(2H, d)。

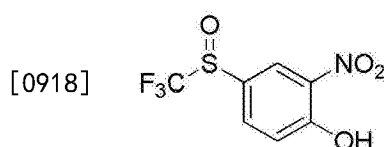
[0913] 4-(三氟甲基亚磺酰基)苯酚也可以通过以下方法制备:

[0914] 在70℃向4-(三氟甲磺基)苯酚(5.0g)和50%硫酸(10.1g)的混合物中加入35%过氧化氢溶液(1.26g), 并且随后将混合物在70℃搅拌1小时。在70℃向反应混合物加入35%过氧化氢溶液(0.50g), 并且随后将混合物在70℃搅拌1小时。向反应混合物加入35%过氧化氢溶液(0.26g) at 70℃, 并且随后将混合物在70℃搅拌1小时。在70℃向反应混合物加入35%过氧化氢溶液(0.6g), 并且随后将混合物在70℃搅拌30分钟。在让反应混合物冷却至室温后, 向其中加入碳酸氢钠溶液。并且随后将混合物用乙酸乙酯萃取, 并且在无水硫酸镁上干燥, 并且在减压下浓缩。将得到的固体通过过滤收集, 用己烷洗涤, 以获得4-(三氟甲基亚磺酰基)苯酚(4.62g, 纯度:93.6%, 通过LC的面积百分数计算)。

[0915] 制备实施例14(2)

[0916] 向4-(三氟甲基亚磺酰基)苯酚(0.42g)和乙酸(4ml)的混合物加入硝酸(0.29g)和浓硫酸(160μl), 并且随后将混合物在室温搅拌8小时。将冰水倒入反应混合物中, 并且通过过滤收集沉淀的固体。将固体用水洗涤并且在减压下干燥, 以获得2-硝基-4-(三氟甲基亚磺酰基)苯酚(0.28g)。

[0917] 2-硝基-4-(三氟甲基亚磺酰基)苯酚:

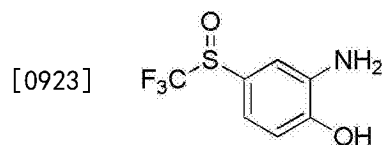


[0919] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 10.97(1H, s), 8.59(1H, d), 8.00(1H, dd), 7.45(1H, d)。

[0920] 制备实施例14(3)

[0921] 将2-硝基-4-(三氟甲基亚磺酰基)苯酚(5.0g), 钯碳(Pd 5%)(0.50g)和乙醇(65ml)的混合物在35℃在氢气氛围下搅拌6小时。在让反应混合物冷却至室温后, 将反应混合物经Celite®过滤。将水加入滤出液中, 并且随后将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并且在减压下浓缩。将得到的固体用氯仿洗涤, 以获得2-氨基-4-(三氟甲基亚磺酰基)苯酚(3.87g)。

[0922] 2-氨基-4-(三氟甲基亚磺酰基)苯酚:

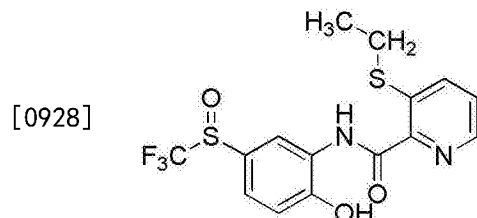


[0924] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 10.30(1H, brs), 7.06(1H, d), 6.91(1H, dd), 6.87(1H, d), 5.18(2H, brs)。

[0925] 制备实施例14(4)

[0926] 在冰冷却下向3-乙硫基吡啶(1.0g), 甲苯(12ml)和DMF(0.1ml)的混合物加入亚硫酸氯(0.8ml), 并且随后将混合物在100℃搅拌4小时。在让反应混合物冷却至室温后, 将反应混合物在减压下浓缩。将THF(8ml)加入反应混合物中, 并且将混合物加入到2-氨基-4-(三氟甲基亚磺酰基)苯酚(1.23g)和THF(12ml)的混合物中, 并且在室温搅拌2小时。将水加入反应混合物中, 并且将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并且在减压下浓缩, 以获得3-乙硫基-N-[2-羟基-5-(三氟甲基亚磺酰基)苯基]吡啶酰胺(下文称为“中间体化合物M4-63”)(2.07g)。

[0927] 中间体化合物M4-63:

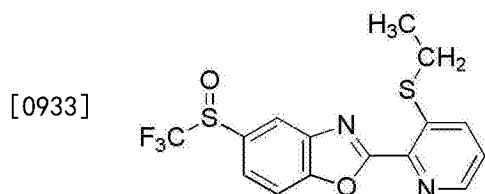


[0929] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 10.67(1H, s), 8.90(1H, d), 8.48(1H, dd), 7.97(1H, dd), 7.64(1H, dd), 7.52(1H, dd), 7.22(1H, d), 2.98(2H, q), 1.31(3H, t)。

[0930] 制备实施例14(5)

[0931] 将中间体化合物M4-63(0.60g), DMEAD(0.52g), 三苯基膦(0.56g)和THF(12ml)的混合物在50℃搅拌2.5小时。在让反应混合物冷却至室温后, 将反应混合物在减压下浓缩并且向其中加入水。然后, 将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化铵水溶液和饱和盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱, 以获得2-(3-乙硫基吡啶-2-基)-5-(三氟甲基亚磺酰基)苯并噁唑(下文称为“本发明化合物1-63”)(0.51g)。

[0932] 本发明化合物1-63:

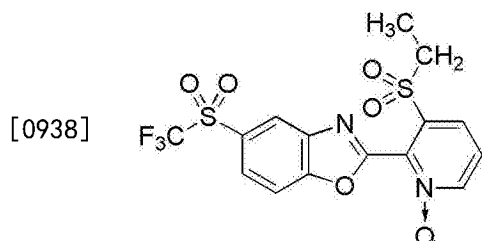


[0934] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.61(1H, dd), 8.39(1H, s), 7.93(1H, d), 7.88(1H, d), 7.81(1H, dd), 7.45(1H, dd), 3.08(2H, q), 1.48(3H, t)。

[0935] 制备实施例15

[0936] 向本发明化合物1-8(915mg)和氯仿(8.5ml)的混合物加入间氯过苯甲酸(纯度: 65%以上, 1.42g), 并且随后将混合物在室温搅拌4天。向反应混合物加入10%硫代硫酸钠水溶液并且随后将混合物在室温搅拌10分钟。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 接着用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 在无水硫酸镁上干燥, 并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱, 以获得2-(3-乙基磺酰基-氧基吡啶-2-基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯并噁唑(下文称为“本发明化合物1-76”)(117mg)。

[0937] 本发明化合物1-76:

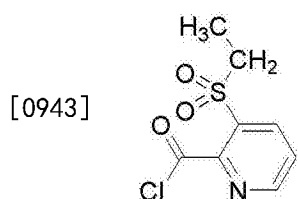


[0939] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.58(1H, d), 8.54(1H, dd), 8.18(1H, dd), 7.99-7.93(2H, m), 7.73(1H, dd), 3.56(2H, q), 1.38(3H, t)。

[0940] 制备实施例16(1)

[0941] 向3-乙基磺酰基皮考啉酸(1.00g)在甲苯(5ml)中的悬浮液加入DMF(0.003g), 并且随后在室温向其中逐滴加入亚硫酸氯(1.12g)。之后, 将混合物在75℃搅拌一小时, 并且随后通过蒸发将溶剂去除, 以获得3-乙基磺酰基吡啶甲酰氯(1.06g)。

[0942] 3-乙基磺酰基吡啶甲酰氯:

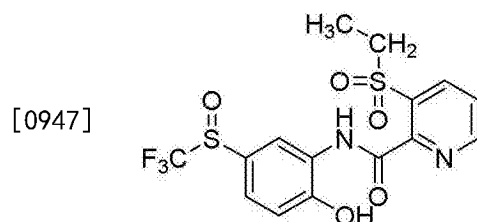


[0944] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.94(1H, dd), 8.42(1H, dd), 7.73(1H, dd), 3.47(2H, q), 1.37(3H, t)。

[0945] 在冰冷却下向2-氨基-4-(三氟甲基亚磺酰基)苯酚(0.93g)在THF(5ml)中的溶液逐滴加入3-乙基磺酰基吡啶甲酰氯在THF(2ml)中的溶液, 并且随后将混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物用水猝灭, 通过饱和碳酸氢钠水溶液中和, 并且随后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 接着用水和饱和盐水洗涤, 并且随后将混合物在无水硫酸镁上干燥, 并且在减压下浓缩。将得到的残留物进行硅胶柱色谱, 以获得3-乙基磺酰基

基-N-[2-羟基-5-(三氟甲基磺酰基)苯基]吡啶酰胺(下文称为“中间体化合物M4-9”)(1.50g)。

[0946] 中间体化合物M4-9:



[0948] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :10.29(1H,s),8.95(1H,d),8.67(1H,s),8.44(1H,d),7.87(1H,dd),7.56(1H,d),7.21(1H,d),3.70(2H,q),1.19(3H,t)。

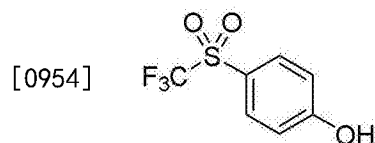
[0949] 制备实施例16(2)

[0950] 向中间体化合物M4-9(0.50g)在二甲苯(5ml)中的悬浮液加入一水合对甲苯磺酸(0.45g)。通过使用迪安-斯达克(Dean-Stark)设备将混合物在回流下搅拌8小时。在让反应混合物冷却后,向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并且随后将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,接着用水和饱和盐水洗涤。随后,将混合物在无水硫酸镁上干燥,并且在减压下浓缩。将得到的残留物进行硅胶柱色谱,以获得本发明化合物1-9(0.38g)。

[0951] 制备实施例17(1)

[0952] 在70℃向4-(三氟甲基磺基(sulfanyl))苯酚(10.0g)和二水合钨酸钠(0.86g)的混合物中加入35%过氧化氢溶液(4.99g),并且随后将混合物在70℃搅拌30分钟。在70℃向反应混合物加入35%过氧化氢溶液(5.0g),并且随后将混合物在80℃搅拌1小时。在80℃向反应混合物加入35%过氧化氢溶液(2.0g),并且随后将混合物在80℃搅拌3小时。在80℃向反应混合物加入35%过氧化氢溶液(1.0g),并且随后将混合物在80℃搅拌3小时。在让反应混合物冷却至室温后,向其中加入亚硫酸钠水溶液。通过过滤收集沉淀的固体,并且在减压下浓缩,以获得4-(三氟甲基磺酰基)苯酚(10.81g)。

[0953] 4-(三氟甲基磺酰基)苯酚:

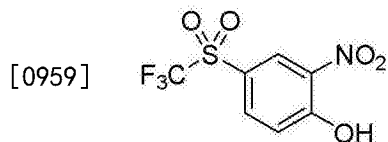


[0955] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ :7.95-7.91(2H,m),7.08-7.04(2H,m),6.34(1H,s)。

[0956] 制备实施例17(2)

[0957] 在50℃向4-(三氟甲基磺酰基)苯酚(5.0g)和乙酸(20ml)的混合物加入65%硝酸(1.90ml),并且随后将混合物在50℃搅拌9小时,并且在60℃搅拌2小时。在60℃向反应混合物加入65%硝酸(1.26ml),并且随后将混合物在60℃搅拌1小时,并且在70℃搅拌8小时。将冰水倒入反应混合物中,并且通过过滤收集沉淀的固体。将固体用水洗涤并且在减压下干燥,以获得2-硝基-4-(三氟甲基磺酰基)苯酚(4.98g)。

[0958] 2-硝基-4-(三氟甲基磺酰基)苯酚:

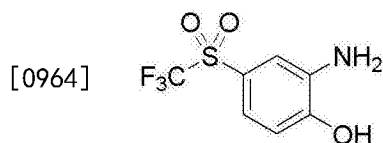


[0960] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 11.22(1H, s), 8.85(1H, d), 8.18(1H, dd), 7.47(1H, d)。

[0961] 制备实施例17(3)

[0962] 将2-硝基-4-(三氟甲基磺酰基)苯酚(4.5g), 披钯碳(Pd 5%)(1.37g), 乙酸(0.05ml)和乙醇(45.6ml)的混合物在氢气氛下在40℃搅拌9小时。在让反应混合物冷却至室温后, 将反应混合物经 Celite® 过滤, 并且将滤出液在减压下浓缩。将得到的固体用甲苯洗涤, 以获得2-氨基-4-(三氟甲基磺酰基)苯酚(3.78g)。

[0963] 2-氨基-4-(三氟甲基磺酰基)苯酚:

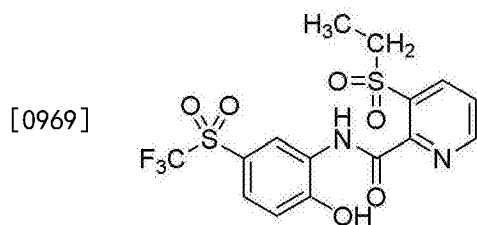


[0965] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta$: 11.11(1H, brs), 7.25-7.14(2H, m), 6.98-6.93(1H, m), 5.38(2H, brs)。

[0966] 制备实施例17(4)

[0967] 在THF(4.22g)中溶解2-氨基-4-(三氟甲基磺酰基)苯酚(0.60g), 并且随后在20至25℃将溶解于THF(3.63g)的3-乙基磺酰基吡啶甲酰氯(0.59g)逐滴加入其中。之后, 将混合物在室温搅拌2小时, 并且随后将溶剂通过蒸发去除。通过过滤收集沉淀的固体, 并且在减压下干燥, 以获得3-乙基磺酰基-N-[2-羟基-5-(三氟甲基磺酰基)苯基]吡啶酰胺(下文称为“中间体化合物M4-10”)(1.09g, 纯度: 86%, 通过 $^1\text{H-NMR}$ 计算)。

[0968] 中间体化合物M4-10:



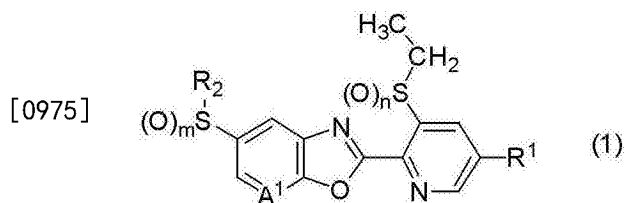
[0970] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta$: 12.35(1H, br. s), 10.44(1H, s), 8.96(1H, dd), 8.85(1H, d), 8.44(1H, dd), 7.87(1H, dd), 7.81(1H, dd), 7.31(1H, d), 3.68(2H, q), 1.19(3H, t)。

[0971] 制备实施例17(5)

[0972] 向中间体化合物M4-10(0.60g)中加入一氯苯(7.23g)和一水合对甲苯磺酸(0.52g), 并且随后通过加热17小时将混合物回流。在让反应混合物冷却至室温后, 向其中加入水。向混合物中加入乙酸乙酯(40mL), 并且随后将有机层用水洗涤两次, 接着用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤。将有机层在无水硫酸镁上干燥, 并且在减压下浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱, 以获得本发明化合物1-10(0.35g)。

[0973] 制备实施例中所述化合物和以与制备实施例相同的方式制备的化合物如下文所示表中所列。

[0974] 由式(1)表示的化合物:



[0976] 其中A¹, R¹, R², n和m为表3至表5中所列的组合中的任一种。

[0977] 表3

[0978]

本发明化合物	A ¹	R ¹	R ²	n	m
1-1	N	H	CF ₃	0	0
1-2	N	H	CF ₃	1	0
1-3	N	H	CF ₃	2	0
1-4	N	H	CF ₃	2	1
1-5	N	H	CF ₃	2	2
1-6	CH	H	CF ₃	0	0
1-7	CH	H	CF ₃	1	0
1-8	CH	H	CF ₃	2	0
1-9	CH	H	CF ₃	2	1
1-10	CH	H	CF ₃	2	2
1-11	N	CF ₃	CF ₃	0	0
1-12	N	CF ₃	CF ₃	1	0
1-13	N	CF ₃	CF ₃	2	0
1-14	N	CF ₃	CF ₃	2	1
1-15	N	CF ₃	CF ₃	2	2
1-16	CH	CF ₃	CF ₃	0	0
1-17	CH	CF ₃	CF ₃	1	0
1-18	CH	CF ₃	CF ₃	2	0
1-19	CH	CF ₃	CF ₃	2	1
1-20	CH	CF ₃	CF ₃	2	2
1-21	N	Cl	CF ₃	0	0
1-22	N	Cl	CF ₃	1	0
1-23	N	Cl	CF ₃	2	0
1-24	N	Cl	CF ₃	2	1
1-25	N	Cl	CF ₃	2	2

[0979] 表4

[0980]

本发明化合物	A ¹	R ¹	R ²	n	m
1-26	CH	Cl	CF ₃	0	0
1-27	CH	Cl	CF ₃	1	0

1-28	CH	Cl	CF ₃	2	0
1-29	CH	Cl	CF ₃	2	1
1-30	CH	Cl	CF ₃	2	2
1-31	N	Br	CF ₃	0	0
1-32	N	Br	CF ₃	1	0
1-33	N	Br	CF ₃	2	0
1-34	N	Br	CF ₃	2	1
1-35	N	Br	CF ₃	2	2
1-36	CH	Br	CF ₃	0	0
1-37	CH	Br	CF ₃	1	0
1-38	CH	Br	CF ₃	2	0
1-39	CH	Br	CF ₃	2	1
1-40	CH	Br	CF ₃	2	2
1-41	N	H	CF ₂ CF ₃	0	0
1-42	N	H	CF ₂ CF ₃	1	0
1-43	N	H	CF ₂ CF ₃	2	0
1-44	N	H	CF ₂ CF ₃	2	1
1-45	N	H	CF ₂ CF ₃	2	2
1-46	CH	H	CF ₂ CF ₃	0	0
1-47	CH	H	CF ₂ CF ₃	1	0
1-48	CH	H	CF ₂ CF ₃	2	0
1-49	CH	H	CF ₂ CF ₃	2	1
1-50	CH	H	CF ₂ CF ₃	2	2

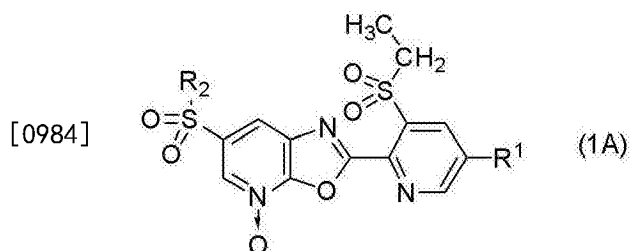
[0981] 表5

[0982]

本发明化合物	A ¹	R ¹	R ²	n	m
1-51	N	CF ₃	CF ₂ CF ₃	0	0
1-52	N	CF ₃	CF ₂ CF ₃	1	0
1-53	N	CF ₃	CF ₂ CF ₃	2	0
1-54	N	CF ₃	CF ₂ CF ₃	2	1
1-55	N	CF ₃	CF ₂ CF ₃	2	2
1-56	CH	CF ₃	CF ₂ CF ₃	0	0
1-57	CH	CF ₃	CF ₂ CF ₃	1	0
1-58	CH	CF ₃	CF ₂ CF ₃	2	0
1-59	CH	CF ₃	CF ₂ CF ₃	2	1
1-60	CH	CF ₃	CF ₂ CF ₃	2	2
1-61	N	H	CF ₃	0	1
1-62	N	H	CF ₃	0	2
1-63	CH	H	CF ₃	0	1

1-64	CH	H	CF ₃	0	2
1-65	N	CF ₃	CF ₃	0	1
1-66	N	CF ₃	CF ₃	0	2
1-67	CH	CF ₃	CF ₃	0	1
1-68	CH	CF ₃	CF ₃	0	2
1-93	CH	Cl	CF ₃	1	1
1-94	CH	Cl	CF ₃	0	1
1-95	CH	F	CF ₃	0	0
1-96	CH	F	CF ₃	2	0
1-97	CH	F	CF ₃	2	2
1-98	CH	H	CF ₃	1	2

[0983] 由式(1A)表示的化合物:



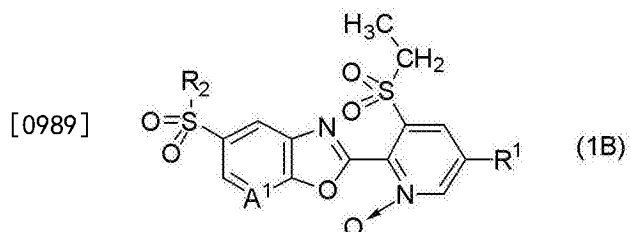
[0985] 其中R¹和R²为表6中所列组合的任一种。

[0986] 表6

[0987]

本发明化合物	R ¹	R ²
1-69	H	CF ₃
1-70	CF ₃	CF ₃
1-71	Cl	CF ₃
1-72	Br	CF ₃
1-73	H	CF ₂ CF ₃
1-74	CF ₃	CF ₂ CF ₃

[0988] 由式(1B)表示的化合物:



[0990] 其中A¹, R¹和R²为表7中所列组合的任一种。

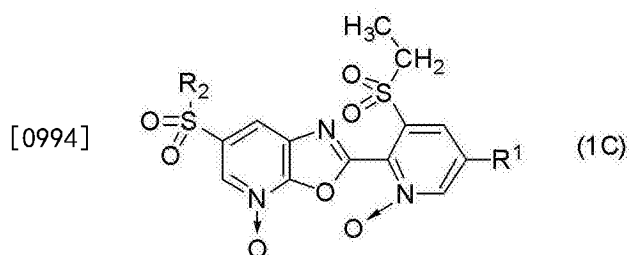
[0991] 表7

[0992]

本发明化合物	A ¹	R ¹	R ²
1-75	N	H	CF ₃

1-76	CH	H	CF ₃
1-77	N	CF ₃	CF ₃
1-78	CH	CF ₃	CF ₃
1-79	N	Cl	CF ₃
1-80	CH	Cl	CF ₃
1-81	N	Br	CF ₃
1-82	CH	Br	CF ₃
1-83	N	H	CF ₂ CF ₃
1-84	CH	H	CF ₂ CF ₃
1-85	N	CF ₃	CF ₂ CF ₃
1-86	CH	CF ₃	CF ₂ CF ₃

[0993] 由式(1C)所示的化合物:



[0995] 其中R¹和R²为表8中所列组合的任一种。

[0996] 表8

[0997]

本发明化合物	R ¹	R ²
1-87	H	CF ₃
1-88	CF ₃	CF ₃
1-89	Cl	CF ₃
1-90	Br	CF ₃
1-91	H	CF ₂ CF ₃
1-92	CF ₃	CF ₂ CF ₃

[0998] 下文中,显示表3至表8中所列的本发明化合物的¹H-NMR数据。

[0999] 本发明化合物1-26:

[1000] ¹H-NMR(CDCl₃)δ:8.50(1H,dd),8.26(1H,s),7.74-7.70(3H,m),3.07(2H,q),1.50(3H,t)。

[1001] 本发明化合物1-28:

[1002] ¹H-NMR(CDCl₃)δ:8.96(1H,d),8.59(1H,d),8.19(1H,d),7.79(1H,dd),7.74(1H,d),4.08(2H,q),1.46(3H,t)。

[1003] 本发明化合物1-29:

[1004] ¹H-NMR(CDCl₃)δ:8.97(1H,dd),8.60(1H,dd),8.36(1H,s),7.94(1H,d),7.89(1H,d),4.07(2H,q),1.47(3H,t)。

[1005] 本发明化合物1-30:

[1006] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.99(1H, d), 8.60(1H, d), 8.59(1H, d), 8.18(1H, dd), 7.98(1H, dd), 4.04(2H, q), 1.47(3H, t)。

[1007] 本发明化合物1-46:

[1008] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.59(1H, dd), 8.26(1H, d), 7.79(1H, dd), 7.74(1H, d), 7.70(1H, dd), 7.43(1H, dd), 3.07(2H, q), 1.48(3H, t)。

[1009] 本发明化合物1-48:

[1010] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9.03(1H, dd), 8.61(1H, dd), 8.18(1H, s), 7.79-7.71(3H, m), 4.04(2H, q), 1.43(3H, t)。

[1011] 本发明化合物1-49:

[1012] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9.05(1H, dd), 8.62(1H, dd), 8.36(1H, d), 7.94(1H, dd), 7.88(1H, d), 7.78(1H, dd), 4.02(2H, q), 1.44(3H, t)。

[1013] 本发明化合物1-50:

[1014] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9.06(1H, dd), 8.62(1H, dd), 8.58(1H, d), 8.17(1H, dd), 7.97(1H, d), 7.80(1H, dd), 3.99(2H, q), 1.45(3H, t)。

[1015] 本发明化合物1-64:

[1016] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.66(1H, d), 8.61(1H, dd), 8.12(1H, dd), 7.98-7.92(1H, m), 7.82(1H, dd), 7.47(1H, dd), 3.09(2H, q), 1.49(3H, t)。

[1017] 本发明化合物1-94:

[1018] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.52(1H, d), 8.39(1H, d), 7.93(1H, d), 7.88(1H, dd), 7.74(1H, d), 3.08(2H, q), 1.51(3H, t)。

[1019] 本发明化合物1-95:

[1020] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.42(1H, d), 8.26(1H, s), 7.73-7.71(2H, m), 7.48(1H, dd), 3.05(2H, q), 1.50(3H, t)。

[1021] 本发明化合物1-96:

[1022] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.88(1H, d), 8.34(1H, dd), 8.19(1H, d), 7.78(1H, dd), 7.74(1H, d), 4.08(2H, q), 1.45(3H, t)。

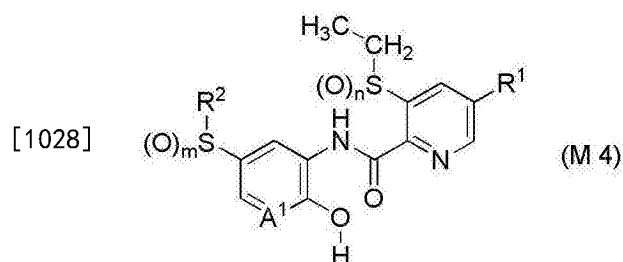
[1023] 本发明化合物1-97:

[1024] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.90(1H, d), 8.59(1H, d), 8.35(1H, dd), 8.18(1H, dd), 7.97(1H, d), 4.04(2H, q), 1.47(3H, t)。

[1025] 本发明化合物1-98:

[1026] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.96(1H, dd), 8.70(1H, dd), 8.61(1H, d), 8.18(1H, dd), 8.10-7.96(1H, m), 7.82(1H, dd), 3.62-3.45(1H, m), 3.17-2.99(1H, m), 1.43(3H, t)。

[1027] 由式(M4)表示的化合物:



[1029] 其中 A^1 , R^1 , R^2 , n 和 m 为如表9至表11中所列组合的任一种。

[1030] 表9

[1031]

中间体化合物	A^1	R^1	R^2	n	m
M4-1	N	H	CF_3	0	0
M4-2	N	H	CF_3	1	0
M4-3	N	H	CF_3	2	0
M4-4	N	H	CF_3	2	1
M4-5	N	H	CF_3	2	2
M4-6	CH	H	CF_3	0	0
M4-7	CH	H	CF_3	1	0
M4-8	CH	H	CF_3	2	0
M4-9	CH	H	CF_3	2	1
M4-10	CH	H	CF_3	2	2
M4-11	N	CF_3	CF_3	0	0
M4-12	N	CF_3	CF_3	1	0
M4-13	N	CF_3	CF_3	2	0
M4-14	N	CF_3	CF_3	2	1
M4-15	N	CF_3	CF_3	2	2
M4-16	CH	CF_3	CF_3	0	0
M4-17	CH	CF_3	CF_3	1	0
M4-18	CH	CF_3	CF_3	2	0
M4-19	CH	CF_3	CF_3	2	1
M4-20	CH	CF_3	CF_3	2	2
M4-21	N	Cl	CF_3	0	0
M4-22	N	Cl	CF_3	1	0
M4-23	N	Cl	CF_3	2	0
M4-24	N	Cl	CF_3	2	1
M4-25	N	Cl	CF_3	2	2

[1032] 表10

[1033]

中间体化合物	A^1	R^1	R^2	n	m
M4-26	CH	Cl	CF_3	0	0
M4-27	CH	Cl	CF_3	1	0
M4-28	CH	Cl	CF_3	2	0
M4-29	CH	Cl	CF_3	2	1
M4-30	CH	Cl	CF_3	2	2
M4-31	N	Br	CF_3	0	0
M4-32	N	Br	CF_3	1	0

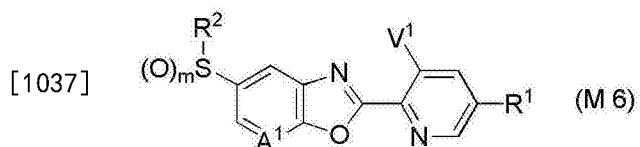
M4-33	N	Br	CF ₃	2	0
M4-34	N	Br	CF ₃	2	1
M4-35	N	Br	CF ₃	2	2
M4-36	CH	Br	CF ₃	0	0
M4-37	CH	Br	CF ₃	1	0
M4-38	CH	Br	CF ₃	2	0
M4-39	CH	Br	CF ₃	2	1
M4-40	CH	Br	CF ₃	2	2
M4-41	N	H	CF ₂ CF ₃	0	0
M4-42	N	H	CF ₂ CF ₃	1	0
M4-43	N	H	CF ₂ CF ₃	2	0
M4-44	N	H	CF ₂ CF ₃	2	1
M4-45	N	H	CF ₂ CF ₃	2	2
M4-46	CH	H	CF ₂ CF ₃	0	0
M4-47	CH	H	CF ₂ CF ₃	1	0
M4-48	CH	H	CF ₂ CF ₃	2	0
M4-49	CH	H	CF ₂ CF ₃	2	1
M4-50	CH	H	CF ₂ CF ₃	2	2

[1034] 表11

[1035]

中间体化合物	A ¹	R ¹	R ²	n	m
M4-51	N	CF ₃	CF ₂ CF ₃	0	0
M4-52	N	CF ₃	CF ₂ CF ₃	1	0
M4-53	N	CF ₃	CF ₂ CF ₃	2	0
M4-54	N	CF ₃	CF ₂ CF ₃	2	1
M4-55	N	CF ₃	CF ₂ CF ₃	2	2
M4-56	CH	CF ₃	CF ₂ CF ₃	0	0
M4-57	CH	CF ₃	CF ₂ CF ₃	1	0
M4-58	CH	CF ₃	CF ₂ CF ₃	2	0
M4-59	CH	CF ₃	CF ₂ CF ₃	2	1
M4-60	CH	CF ₃	CF ₂ CF ₃	2	2
M4-61	N	H	CF ₃	0	1
M4-62	N	H	CF ₃	0	2
M4-63	CH	H	CF ₃	0	1
M4-64	CH	H	CF ₃	0	2
M4-65	N	CF ₃	CF ₃	0	1
M4-66	N	CF ₃	CF ₃	0	2
M4-67	CH	CF ₃	CF ₃	0	1
M4-68	CH	CF ₃	CF ₃	0	2

[1036] 由式(M6)表示的化合物:



[1038] 其中A¹, R¹, R², m和V¹为表12至表14中所列组合的任一种。

[1039] 表12

[1040]

中间体化合物	A ¹	R ¹	R ²	m	V ¹
M6-1	N	H	CF ₃	0	F
M6-2	N	H	CF ₃	1	F
M6-3	N	H	CF ₃	2	F
M6-4	CH	H	CF ₃	0	F
M6-5	CH	H	CF ₃	1	F
M6-6	CH	H	CF ₃	2	F
M6-7	N	CF ₃	CF ₃	0	F
M6-8	N	CF ₃	CF ₃	1	F
M6-9	N	CF ₃	CF ₃	2	F
M6-10	CH	CF ₃	CF ₃	0	F
M6-11	CH	CF ₃	CF ₃	1	F
M6-12	CH	CF ₃	CF ₃	2	F
M6-13	N	Cl	CF ₃	0	F
M6-14	N	Cl	CF ₃	1	F
M6-15	N	Cl	CF ₃	2	F
M6-16	CH	Cl	CF ₃	0	F
M6-17	CH	Cl	CF ₃	1	F
M6-18	CH	Cl	CF ₃	2	F
M6-19	N	Br	CF ₃	0	F
M6-20	N	Br	CF ₃	1	F
M6-21	N	Br	CF ₃	2	F
M6-22	CH	Br	CF ₃	0	F
M6-23	CH	Br	CF ₃	1	F
M6-24	CH	Br	CF ₃	2	F
M6-25	N	H	CF ₂ CF ₃	0	F

[1041] 表13

[1042]

中间体化合物	A ¹	R ¹	R ²	m	V ¹
M6-26	N	H	CF ₂ CF ₃	1	F
M6-27	N	H	CF ₂ CF ₃	2	F
M6-28	CH	H	CF ₂ CF ₃	0	F

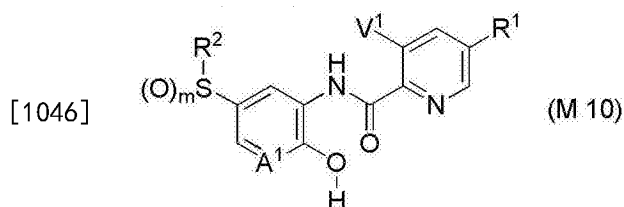
M6-29	CH	H	CF ₂ CF ₃	1	F
M6-30	CH	H	CF ₂ CF ₃	2	F
M6-31	N	H	CF ₃	0	Cl
M6-32	N	H	CF ₃	1	Cl
M6-33	N	H	CF ₃	2	Cl
M6-34	CH	H	CF ₃	0	Cl
M6-35	CH	H	CF ₃	1	Cl
M6-36	CH	H	CF ₃	2	Cl
M6-37	N	CF ₃	CF ₃	0	Cl
M6-38	N	CF ₃	CF ₃	1	Cl
M6-39	N	CF ₃	CF ₃	2	Cl
M6-40	CH	CF ₃	CF ₃	0	Cl
M6-41	CH	CF ₃	CF ₃	1	Cl
M6-42	CH	CF ₃	CF ₃	2	Cl
M6-43	N	Cl	CF ₃	0	Cl
M6-44	N	Cl	CF ₃	1	Cl
M6-45	N	Cl	CF ₃	2	Cl
M6-46	CH	Cl	CF ₃	0	Cl
M6-47	CH	Cl	CF ₃	1	Cl
M6-48	CH	Cl	CF ₃	2	Cl
M6-49	N	Br	CF ₃	0	Cl
M6-50	N	Br	CF ₃	1	Cl

[1043] 表14

[1044]

中间体化合物	A ¹	R ¹	R ²	m	V ¹
M6-51	N	Br	CF ₃	2	Cl
M6-52	CH	Br	CF ₃	0	Cl
M6-53	CH	Br	CF ₃	1	Cl
M6-54	CH	Br	CF ₃	2	Cl
M6-55	N	H	CF ₂ CF ₃	0	Cl
M6-56	N	H	CF ₂ CF ₃	1	Cl
M6-57	N	H	CF ₂ CF ₃	2	Cl
M6-58	CH	H	CF ₂ CF ₃	0	Cl
M6-59	CH	H	CF ₂ CF ₃	1	Cl
M6-60	CH	H	CF ₂ CF ₃	2	Cl
M6-61	CH	F	CF ₃	0	F
M6-62	CH	F	CF ₃	2	F

[1045] 由式(M10)表示的化合物:



[1047] 其中A¹, R¹, R², m和V¹为表15至表17中所列组合的任一种。

[1048] 表15

[1049]

中间体化合物	A ¹	R ¹	R ²	m	V ¹
M10-1	N	H	CF ₃	0	F
M10-2	N	H	CF ₃	1	F
M10-3	N	H	CF ₃	2	F
M10-4	CH	H	CF ₃	0	F
M10-5	CH	H	CF ₃	1	F
M10-6	CH	H	CF ₃	2	F
M10-7	N	CF ₃	CF ₃	0	F
M10-8	N	CF ₃	CF ₃	1	F
M10-9	N	CF ₃	CF ₃	2	F
M10-10	CH	CF ₃	CF ₃	0	F
M10-11	CH	CF ₃	CF ₃	1	F
M10-12	CH	CF ₃	CF ₃	2	F
M10-13	N	Cl	CF ₃	0	F
M10-14	N	Cl	CF ₃	1	F
M10-15	N	Cl	CF ₃	2	F
M10-16	CH	Cl	CF ₃	0	F
M10-17	CH	Cl	CF ₃	1	F
M10-18	CH	Cl	CF ₃	2	F
M10-19	N	Br	CF ₃	0	F
M10-20	N	Br	CF ₃	1	F
M10-21	N	Br	CF ₃	2	F
M10-22	CH	Br	CF ₃	0	F
M10-23	CH	Br	CF ₃	1	F
M10-24	CH	Br	CF ₃	2	F
M10-25	N	H	CF ₂ CF ₃	0	F

[1050] 表16

[1051]

中间体化合物	A ¹	R ¹	R ²	m	V ¹
M10-26	N	H	CF ₂ CF ₃	1	F
M10-27	N	H	CF ₂ CF ₃	2	F

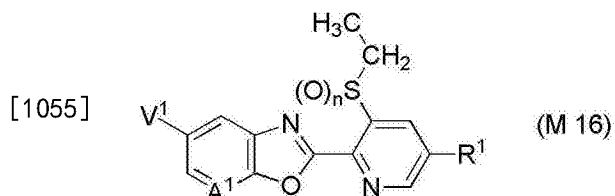
M10-28	CH	H	CF ₂ CF ₃	0	F
M10-29	CH	H	CF ₂ CF ₃	1	F
M10-30	CH	H	CF ₂ CF ₃	2	F
M10-31	N	H	CF ₃	0	Cl
M10-32	N	H	CF ₃	1	Cl
M10-33	N	H	CF ₃	2	Cl
M10-34	CH	H	CF ₃	0	Cl
M10-35	CH	H	CF ₃	1	Cl
M10-36	CH	H	CF ₃	2	Cl
M10-37	N	CF ₃	CF ₃	0	Cl
M10-38	N	CF ₃	CF ₃	1	Cl
M10-39	N	CF ₃	CF ₃	2	Cl
M10-40	CH	CF ₃	CF ₃	0	Cl
M10-41	CH	CF ₃	CF ₃	1	Cl
M10-42	CH	CF ₃	CF ₃	2	Cl
M10-43	N	Cl	CF ₃	0	Cl
M10-44	N	Cl	CF ₃	1	Cl
M10-45	N	Cl	CF ₃	2	Cl
M10-46	CH	Cl	CF ₃	0	Cl
M10-47	CH	Cl	CF ₃	1	Cl
M10-48	CH	Cl	CF ₃	2	Cl
M10-49	N	Br	CF ₃	0	Cl
M10-50	N	Br	CF ₃	1	Cl

[1052] 表17

[1053]

中间体化合物	A ¹	R ¹	R ²	m	V ¹
M10-51	N	Br	CF ₃	2	Cl
M10-52	CH	Br	CF ₃	0	Cl
M10-53	CH	Br	CF ₃	1	Cl
M10-54	CH	Br	CF ₃	2	Cl
M10-55	N	H	CF ₂ CF ₃	0	Cl
M10-56	N	H	CF ₂ CF ₃	1	Cl
M10-57	N	H	CF ₂ CF ₃	2	Cl
M10-58	CH	H	CF ₂ CF ₃	0	Cl
M10-59	CH	H	CF ₂ CF ₃	1	Cl
M10-60	CH	H	CF ₂ CF ₃	2	Cl
M10-61	CH	F	CF ₃	0	F
M10-62	CH	F	CF ₃	2	F

[1054] 由式(M16)表示的化合物:



[1056] 其中A¹, R¹, n和V¹为表18至表19中所列组合的任一种。

[1057] 表18

[1058]

中间体化合物	A ¹	R ¹	n	V ¹
M16-1	N	H	0	Br
M16-2	N	H	1	Br
M16-3	N	H	2	Br
M16-4	CH	H	0	Br
M16-5	CH	H	1	Br
M16-6	CH	H	2	Br
M16-7	N	CF ₃	0	Br
M16-8	N	CF ₃	1	Br
M16-9	N	CF ₃	2	Br
M16-10	CH	CF ₃	0	Br
M16-11	CH	CF ₃	1	Br
M16-12	CH	CF ₃	2	Br
M16-13	N	Cl	0	Br
M16-14	N	Cl	1	Br
M16-15	N	Cl	2	Br
M16-16	CH	Cl	0	Br
M16-17	CH	Cl	1	Br
M16-18	CH	Cl	2	Br
M16-19	N	Br	0	Br
M16-20	N	Br	1	Br
M16-21	N	Br	2	Br
M16-22	CH	Br	0	Br
M16-23	CH	Br	1	Br
M16-24	CH	Br	2	Br
M16-25	N	H	0	I

[1059] 表19

[1060]

中间体化合物	A ¹	R ¹	n	V ¹
M16-26	N	H	1	I
M16-27	N	H	2	I
M16-28	CH	H	0	I

M16-29	CH	H	1	I
M16-30	CH	H	2	I
M16-31	N	CF ₃	0	I
M16-32	N	CF ₃	1	I
M16-33	N	CF ₃	2	I
M16-34	CH	CF ₃	0	I
M16-35	CH	CF ₃	1	I
M16-36	CH	CF ₃	2	I
M16-37	N	Cl	0	I
M16-38	N	Cl	1	I
M16-39	N	Cl	2	I
M16-40	CH	Cl	0	I
M16-41	CH	Cl	1	I
M16-42	CH	Cl	2	I
M16-43	N	Br	0	I
M16-44	N	Br	1	I
M16-45	N	Br	2	I
M16-46	CH	Br	0	I
M16-47	CH	Br	1	I
M16-48	CH	Br	2	I

[1061] 下文显示表9至表19]中所列中间体化合物的¹H-NMR数据。

[1062] M4-8

[1063] ¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 11.05(1H, s), 10.15(1H, s), 8.95(1H, d), 8.47(1H, s), 8.43(1H, d), 7.87(1H, dd), 7.38(1H, d), 7.06(1H, d), 3.71(2H, q), 1.19(3H, t)。

[1064] M4-46

[1065] ¹H-NMR(CDC1₃)δ: 10.42(1H, s), 8.37(1H, dd), 7.75(1H, dd), 7.53(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.40(1H, dd), 7.08(1H, d), 2.97(2H, q), 1.45(3H, t)。

[1066] M4-64

[1067] ¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 12.54(1H, s), 10.69(1H, s), 9.07(1H, s), 8.48(1H, d), 7.98(1H, d), 7.77(1H, d), 7.65(1H, dd), 7.31(1H, d), 2.99(2H, q), 1.31(3H, t)。

[1068] M6-34

[1069] ¹H-NMR(CDC1₃)δ: 8.77(1H, dd), 8.26(1H, s), 7.98(1H, dd), 7.77-7.72(2H, m), 7.47(1H, dd)。

[1070] M6-35

[1071] ¹H-NMR(DMSO-D₆)δ: 8.82(1H, dd), 8.52(1H, s), 8.30-8.24(2H, m), 8.07(1H, d), 7.75(1H, dd)。

[1072] M6-36

[1073] ¹H-NMR(CDC1₃)δ: 8.79(1H, dd), 8.65(1H, d), 8.16(1H, dd), 8.01(1H, dd), 7.97(1H, d), 7.53(1H, dd)。

[1074] M6-46

[1075] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.71(1H, dd), 8.25(1H, s), 8.00(1H, dd), 7.79-7.72(2H, m)。

[1076] M6-61

[1077] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.61(1H, d), 8.23(1H, s), 7.79-7.72(2H, m), 7.54-7.47(1H, m)。

[1078] M10-34

[1079] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 10.29(1H, s), 9.45(1H, brs), 8.58(1H, dd), 7.94(1H, dd), 7.54(1H, d), 7.51(1H, dd), 7.44(1H, dd), 7.10(1H, d)。

[1080] M10-35

[1081] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)\delta$: 11.59(1H, s), 10.47(1H, s), 8.83(1H, d), 8.69(1H, dd), 8.15(1H, dd), 7.69(1H, dd), 7.55(1H, dd), 7.22(1H, d)。

[1082] M10-36

[1083] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)\delta$: 12.48(1H, br. s), 10.56(1H, s), 9.01(1H, d), 8.70(1H, dd), 8.16(1H, dd), 7.79(1H, dd), 7.70(1H, dd), 7.31(1H, d)。

[1084] M10-46

[1085] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)\delta$: 11.64(1H, brs), 10.36(1H, s), 8.80-8.77(2H, m), 8.46(1H, d), 7.54(1H, d), 7.21(1H, d)。

[1086] M10-61

[1087] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9.91(1H, brs), 9.42(1H, s), 8.42(1H, d), 7.54(1H, d), 7.48-7.43(2H, m), 7.10(1H, d)。

[1088] M16-25

[1089] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.63(1H, d), 8.61(1H, dd), 8.51(1H, d), 7.78(1H, dd), 7.43(1H, dd), 3.05(2H, q), 1.45(3H, t)。

[1090] M16-28

[1091] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.57(1H, dd), 8.27(1H, d), 7.77(1H, dd), 7.71(1H, dd), 7.46(1H, d), 7.40(1H, dd), 3.05(2H, q), 1.46(3H, t)。

[1092] M16-29

[1093] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.91(1H, d), 8.64(1H, d), 8.26-8.20(1H, m), 7.80-7.70(2H, m), 7.50(1H, d), 3.53-3.42(1H, m), 3.06-2.96(1H, m), 1.41(3H, t)。

[1094] M16-30

[1095] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 9.02(1H, dd), 8.59(1H, dd), 8.20(1H, d), 7.76(1H, dd), 7.72(1H, dd), 7.47(1H, d), 4.02(2H, q), 1.42(3H, t)。

[1096] M16-31

[1097] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 8.80(1H, s), 8.67(1H, d), 8.56(1H, d), 7.93(1H, s), 3.10(2H, q), 1.49(3H, t)。

[1098] 接下来, 将描述制剂实施例。本文中, 术语“份”意为“重量份”。

[1099] 制剂实施例1

[1100] 将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(10份)溶解在二甲苯(35份)和N,N-二甲基甲酰胺(35份)的混合物中, 并且向该混合物中加入聚氧乙烯苯乙烯基苯基醚(14份)和十二烷基苯磺酸钙(6份), 并搅拌, 以获得各种化合物的可乳化浓缩物。

[1101] 制剂实施例2

[1102] 将月桂基硫酸钠(4份),木质素磺酸钙(2份),二氧化硅细粉(20份)和硅藻土(54份)混合,然后向该混合物加入本发明化合物1-1至1-98中的任一种(20份),并且混合,以获得各种化合物的可湿性粉剂。

[1103] 制剂实施例3

[1104] 向本发明化合物1-1至1-98中的任一种(2份)加入二氧化硅细粉(1份)、木质素磺酸钙(2份)、膨润土(30份)、和高岭土(65份),并混合。然后,向该混合物加入适量水,进一步搅拌,用制粒机制粒,并且通风干燥(draft-dried),以获得各种化合物的颗粒剂。

[1105] 制剂实施例4

[1106] 将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(1份)溶解在适量丙酮中。向该混合物中加入二氧化硅细粉(5份),PAP(0.3份),和叶蜡石(93.7份),并且充分搅拌。然后,通过蒸发去除丙酮,以获得各种化合物的粉剂。

[1107] 制剂实施例5

[1108] 将聚氧乙烯烷基醚硫酸铵盐和白碳的混合物(重量比=1:1)(35份)、本发明化合物1-1至1-98中的任一种(10份)和水(55份)混合,通过湿磨方法磨成粉,以获得各种化合物的混悬剂浓缩物。

[1109] 制剂实施例6

[1110] 将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(0.1份)溶解在二甲苯(5份)和三氯乙烷(5份)中,并与脱臭煤油(89.9份)混合,以获得各种化合物的油溶液。

[1111] 制剂实施例7

[1112] 将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(10mg)溶解在丙酮(0.5ml)中。将混合物加入到动物粉末状固体饲料(用于饲养的粉末状固体饲料,CE-2,来自CLEA Japan, Inc.)(5g)中并且均匀混合。然后,通过蒸发去除丙酮,以获得各种化合物的毒饵。

[1113] 制剂实施例8

[1114] 将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(0.1份)和Neothiosol(Chuo Kasei Co.Ltd.)(49.9份)装载如气溶胶容器中。在气溶胶阀连接于所述容器后,将二甲醚(25份)和LPG(25份)装载入容器中。抖动容器,并且连上致动器,以获得各种化合物的油状气溶胶。

[1115] 制剂实施例9

[1116] 将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(0.6份),BHT(2,6-二-叔丁基-4-甲基苯酚)(0.01份),二甲苯(5份),脱臭煤油(3.39份),和乳化剂(RHEODOL M0-60,由Kao Corporation制造)(1份)混合并且溶解。将该混合物和蒸馏水(50份)装载入气溶胶容器中,并且连接阀。然后,将推进剂(LPG)(40份)通过阀增压装载入容器,以获得各种化合物的水性气溶胶。

[1117] 制剂实施例10

[1118] 将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(0.1g)溶解在丙二醇(2ml)中,并且将该溶液浸渍入多孔陶瓷板(4.0x 4.0cm,1.2cm厚)中,以获得加热型发烟剂。

[1119] 制剂实施例11

[1120] 通过密封的加压捏合机(由Moriyama Co.,Ltd.制造)将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(5份)和乙烯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(共聚物中甲基丙烯酸甲酯的比例:10重

量%,Acryft WD301,由住友化学株式会社(Sumitomo Chemical Co.,Ltd)制造)(95份)熔融混合。将得到的混合物从成型机通过成型模头挤出,以获得杆状模制品(15cm长,3mm直径)。

[1121] 制剂实施例12

[1122] 通过密封的加压捏合机(由Moriyama Co.,Ltd.制造)将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(5份)和软氯乙烯树脂(95份)熔融混合。通过将得到的混合物从成型机通过成型模头挤出,以获得杆状模制品(15cm长,3mm直径)。

[1123] 制剂实施例13

[1124] 将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(100mg),乳糖(68.75mg),玉米淀粉(237.5mg),微晶纤维素(43.75mg),聚乙烯吡咯烷酮(18.75mg),羧甲基淀粉钠(28.75mg),和硬脂酸镁(2.5mg)混合,并且将得到的混合物压制为适当尺寸,以获得片剂。

[1125] 制剂实施例14

[1126] 将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(25mg),乳糖(60mg),玉米淀粉(25mg),羧甲基纤维素钙(6mg),和5%羟基丙基甲基纤维素(适量)混合,并且将得到的混合物包装于硬壳明胶胶囊或羟基丙基甲基纤维素胶囊中,以获得胶囊。

[1127] 制剂实施例15

[1128] 向本发明化合物1-1至1-98中的任一种(1000mg),富马酸(500mg)、氯化钠(2000mg)、羟苯甲酯(150mg),羟苯丙酯(50mg),粒状糖(25000mg),70%山梨糖醇溶液(13000mg),VeegumK(VanderbiltCo)(100mg),香料(35mg),和着色剂(500mg)的混合物中加入蒸馏水至终体积为100ml,并且充分混合,获得用于口服给药的混悬剂。

[1129] 制剂实施例16

[1130] 将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(5重量%)溶解在失水山梨醇聚氧乙烯(20)醚三油酸酯(5重量%),苧醇(3重量%),和丙二醇(30重量%)中,并且将磷酸盐缓冲液加入其中以至pH变为6.0-6.5,并且向其中加入水至终体积,以获得用于口服给药的液体。

[1131] 制剂实施例17

[1132] 通过加热将二硬脂酸铝(5重量%)分散在分馏椰子油(57重量%)和失水山梨醇聚氧乙烯(20)醚三油酸酯(3重量%)中。冷却至室温后,将糖精(25重量%)分散在该油性赋形剂中。然后,将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(10重量%)加入混合物中,以获得用于口服给药的糊剂。

[1133] 制剂实施例18

[1134] 将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(5重量%)和石灰石粉(95重量%)混合,并且随后将混合物进行湿法制粒方法,以获得用于口服给药的颗粒剂。

[1135] 制剂实施例19

[1136] 将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(5份)溶解在二甘醇单乙醚(80份)中,并且随后将碳酸丙二酯(15份)与其混合,以获得喷滴(spot-on)液体。

[1137] 制剂实施例20

[1138] 本发明化合物1-1至1-98中的任一种(10份)溶解在二甘醇单乙醚(70份)中,并且随后将2-辛基十二烷醇(20份)混合,以获得浇注(pour-on)液体。

[1139] 制剂实施例21

[1140] 向本发明化合物1-1至1-98中的任一种(0.5份)中加入Nikkol TEALS-42(Nikko Chemicals Co.,Ltd.,42%三乙醇胺硫酸月桂酯水溶液)(60份)和丙二醇(20份)。搅拌并混合足以形成均质溶液后,将水(19.5份)加入其中,并且将混合物充分搅拌并混合,以获得均质洗涤制剂。

[1141] 制剂实施例22

[1142] 将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(0.15重量%),动物饲料(95重量%),和磷酸二钙、硅藻土、二氧化硅气凝胶、和碳酸盐(或白垩)的混合物(4.85重量%)充分搅拌并混合,以获得用于动物饲料的预混料。

[1143] 制剂实施例23

[1144] 将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(7.2g)和Vosco S-55(由Maruishi Pharmaceutical Co.,Ltd.制造)(92.8g)在100℃溶解并混合。然后,将混合物倒在栓剂模中,并且冷却和固化,以获得栓剂。

[1145] 制剂实施例24

[1146] 将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(10份),聚氧化烯芳基苯基醚磷酸盐,丙二醇(5份),硅氧烷消泡剂(0.2份)和水(58.5份)混合,并且通过湿磨方法磨成粉,以获得悬浮液。向得到的悬浮液中,将硅酸镁铝(0.4份),黄原胶(0.2份),防腐剂(0.2份)和水(23.5份)的混合物加入并混合,以获得各种化合物的混悬剂浓缩物。

[1147] 制剂实施例25

[1148] 向通过将聚乙烯醇(3份)溶解在水(43.5份)中获得的聚乙烯醇的水溶液中,加入本发明化合物1-1至1-98中的任一种(10份),并且将芳香烃(Solvesso 200ND,由ExxonMobil Chemical制造)(20份)加入并通过搅拌器将混合物搅拌,以获得悬浮液。向得到的悬浮液,加入硅酸镁铝(0.3份),黄原胶(0.15份),防腐剂(0.2份)和水(17.65份)和丙二醇(5份)和硅氧烷消泡剂(0.2份)的混合物,并且混合,以获得各种化合物的混悬剂浓缩物。

[1149] 制剂实施例26

[1150] 将本发明化合物1-1至1-98中的任一种(3.6份)与丙酮(14.3份)混合,以获得溶液。向该溶液中加入氧化锌(0.2份), α -淀粉(1.0份)和偶氮二甲酰胺(42.8份)。在向其中加入水(38.1份)之后,通过使用挤出机将混合物捏合并形成颗粒形状,并且随后干燥。将得到的含有本发明化合物的颗粒置于在其中间部分具有由铝制成的隔断的容器的上部空间中,并且将氧化钙(50g)置于容器的下部空间,以获得发烟剂。

[1151] 制剂实施例27

[1152] 将氧化锌(0.5份), α -淀粉(2份),和偶氮二甲酰胺(97.5份)混合并将水加入其中。通过使用挤出机将混合物捏合并形成颗粒形状,并且随后干燥,以获得颗粒。将颗粒(2g)均匀地用本发明化合物1-1至1-98中的任一种(0.58g)在丙酮中的溶液浸渍并且随后干燥,以获得含有本发明化合物1-1至1-98中任一种的颗粒。将得到的含有本发明化合物的颗粒置于在其中间部分具有由铝制成的隔断的容器的上部空间中,并且将氧化钙(50g)置于容器的下部空间,以获得发烟剂。

[1153] 以下将参考测试实施例证明本发明化合物对害虫的防治效果。

[1154] 测试实施例1

[1155] 通过用水稀释制剂实施例5中所获得的含有本发明化合物1-4,1-5,1-6,1-8,1-9,1-10,1-18,1-19,1-20,1-29,1-46,1-48,1-49,1-50,1-63,1-65和1-76中任一种的制剂制备各个测试溶液,从而得到500ppm浓度的活性成分。

[1156] 另一方面,在种植在塑料杯中的黄瓜秧苗(第一真叶期)上用约30只棉蚜(*Aphis gossypii*)(全期(whole stage))接种,并且将其放置一天。将二十(20)ml的各个测试溶液喷在秧苗上。

[1157] 喷洒之后六(6)天,检查寄生在黄瓜叶上的存活的棉蚜数量,并且根据以下等式计算防治值:

[1158] $\text{防治值}(\%) = \{1 - (\text{Cb} \times \text{Tai}) / (\text{Cai} \times \text{Tb})\} \times 100$

[1159] 其中上述等式中的符号表示如下:

[1160] Cb:处理前未处理部分中的昆虫数量

[1161] Cai:观察到的未处理部分中的昆虫数量

[1162] Tb:处理前处理部分中的昆虫数量

[1163] Tai:观察到的未处理部分中的昆虫数量

[1164] 其中所述未处理部分表示使用通过用处理部分相同的水量稀释如在制剂实施例5中没有本发明化合物的制剂来制备的测试稀释溶液的部分。

[1165] 结果,在使用含有本发明化合物1-4,1-5,1-6,1-8,1-9,1-10,1-18,1-19,1-20,1-29,1-46,1-48,1-49,1-50,1-63,1-65和1-76中的每一种的各个测试溶液的处理部分中,防治值为90%以上。

[1166] 测试实施例2

[1167] 通过用水稀释制剂实施例5中所获得的含有本发明化合物1-4,1-5,1-8,1-9,1-10和1-76中的任一种的制剂来制备各个测试溶液,从而得到500ppm浓度的活性成分。

[1168] 另一方面,将种植在塑料杯中的黄瓜秧苗(第二真叶期)在其基部用5ml的各个测试溶液浸湿,并在25℃的温室中保持7天。在黄瓜叶表面用约30只棉蚜(全期)接种,并进一步在温室中保持6天,然后检查寄生在黄瓜叶上的活棉蚜的昆虫数量,并且根据以下等式计算防治值:

[1169] $\text{防治值}(\%) = \{1 - (\text{Cb} \times \text{Tai}) / (\text{Cai} \times \text{Tb})\} \times 100$

[1170] 其中上述等式中的符号表示如下:

[1171] Cb:处理前未处理部分中的昆虫数量

[1172] Cai:观察到的未处理部分中的昆虫数量

[1173] Tb:处理前处理部分中的昆虫数量

[1174] Tai:观察到的未处理部分中的昆虫数量

[1175] 其中所述未处理部分表示使用通过用与处理部分相同的水量稀释如在制剂实施例5中没有本发明化合物的制剂来制备的测试稀释溶液的部分。

[1176] 结果,在使用含有本发明化合物1-4,1-5,1-8,1-9,1-10和1-76中的每一种的各个测试溶液的处理部分中,防治值为90%以上。

[1177] 测试实施例3

[1178] 通过用水稀释制剂实施例5中所获得的含有本发明化合物1-4,1-6,1-8,1-9,1-10,1-18,1-19,1-48,1-49和1-76中任一种的制剂来制备各个测试溶液,从而得到500ppm浓

度的活性成分。

[1179] 另一方面,将种植在聚乙烯杯中的稻秧苗(第二叶期)用10ml的各个测试溶液喷洒。空气干燥后,释放20只第三-第四龄幼虫的褐飞虱(*Nilaparvata lugens*),并在25℃的温室保持。6天后,检查寄生在稻上的活褐飞虱昆虫数量,并且根据以下等式计算防治值:

[1180] $\text{防治值}(\%) = \{1 - (\text{Cb} \times \text{Tai}) / (\text{Cai} \times \text{Tb})\} \times 100$

[1181] 其中上述等式中的符号表示如下:

[1182] Cb:处理前未处理部分中的昆虫数量

[1183] Cai:观察到的未处理部分中的昆虫数量

[1184] Tb:处理前处理部分中的昆虫数量

[1185] Tai:观察到的未处理部分中的昆虫数量

[1186] 其中所述未处理部分表示使用通过用与处理部分相同的水量稀释如在制剂实施例5中没有本发明化合物的制剂来制备的测试稀释溶液的部分。

[1187] 结果,在使用含有本发明化合物1-4,1-6,1-8,1-9,1-10,1-18,1-19,1-48,1-49和1-76中的每一种的各个测试溶液的处理部分中,防治值为90%以上。

[1188] 测试实施例4

[1189] 通过用水稀释制剂实施例5中所获得的含有本发明化合物1-4,1-6,1-8,1-9,1-10,1-19,1-48,1-49,1-63和1-76中的任一种的制剂来制备各个测试溶液,从而得到500ppm浓度的活性成分。

[1190] 另一方面,将种植在塑料杯中的稻秧苗(播种后2周,第二叶期)在其基部用5ml的各个测试溶液浸湿,并且在25℃的温室保持7天。释放二十(20)只第三-第四龄幼虫褐飞虱,并且进一步在温室中保持6天,然后检查寄生在稻上的活褐飞虱的昆虫数量,并且根据以下等式计算防治值:

[1191] $\text{防治值}(\%) = \{1 - (\text{Cb} \times \text{Tai}) / (\text{Cai} \times \text{Tb})\} \times 100$

[1192] 其中上述等式中的符号表示如下:

[1193] Cb:处理前未处理部分中的昆虫数量

[1194] Cai:观察到的未处理部分中的昆虫数量

[1195] Tb:处理前处理部分中的昆虫数量

[1196] Tai:观察到的未处理部分中的昆虫数量

[1197] 其中所述未处理部分表示使用通过用与处理部分相同的水的量稀释如在制剂实施例5中没有本发明化合物的制剂来制备的测试稀释溶液的部分。

[1198] 结果,在使用含有本发明化合物1-4,1-6,1-8,1-9,1-10,1-19,1-48,1-49,1-63和1-76中的每一种的各个测试溶液的处理部分中,防治值为90%以上。

[1199] 测试实施例5

[1200] 通过用水稀释制剂实施例5中所获得的含有本发明化合物中的任一种的制剂来制备各个测试溶液,从而得到500ppm浓度的活性成分。

[1201] 另一方面,将甘薯粉虱(*Bemisia tabaci*)成体释放到种植在聚乙烯杯中的番茄秧苗(第三真叶期)上,并且使其产卵约72小时。将番茄秧苗在温室保持8天。当第一龄幼虫从卵中孵出时,将上述测试喷洒溶液以20ml/杯的量喷洒。将杯保持在25℃的温室中。保持7天后,检查番茄叶上的存活的幼虫数量,并且根据以下等式计算防治值:

[1202] 防治值(%) = $\{1 - (C_b \times T_{ai}) / (C_{ai} \times T_b)\} \times 100$

[1203] 其中上述等式中的符号表示如下:

[1204] C_b : 处理前未处理部分中的昆虫数量

[1205] C_{ai} : 观察到的未处理部分中的昆虫数量

[1206] T_b : 处理前处理部分中的昆虫数量

[1207] T_{ai} : 观察到的未处理部分中的昆虫数量

[1208] 其中所述未处理部分表示使用通过用与处理部分相同的水量稀释如在制剂实施例5中没有本发明化合物的制剂来制备的测试稀释溶液的部分。

[1209] 测试实施例6

[1210] 通过用水稀释制剂实施例5中所获得的含有本发明化合物1-4, 1-5, 1-6, 1-8, 1-9, 1-10, 1-16, 1-18, 1-19, 1-20, 1-29, 1-46, 1-48, 1-49, 1-50, 1-63和1-76中任一种的制剂来制备各个测试溶液, 从而得到500ppm浓度的活性成分。

[1211] 另一方面, 将种植在聚乙烯杯中的卷心菜(第三叶期)用20mL/杯的各个测试溶液喷洒。在测试溶液干燥后, 切去地上部分, 并且随后置于50mL体积的杯中。将五(5)只第二龄幼虫的小菜蛾(*Plutella xylostella*)释放到杯中, 并将杯用盖密封。在将杯在25°C保持5天后, 计数活昆虫的数量。根据以下等式计算死亡率:

[1212] 死亡率(%) = $(\text{死亡昆虫的数量} / \text{测试昆虫的数量}) \times 100$

[1213] 结果, 在使用含有本发明化合物1-4, 1-5, 1-6, 1-8, 1-9, 1-10, 1-16, 1-18, 1-19, 1-20, 1-29, 1-46, 1-48, 1-49, 1-50, 1-63和1-76中的每一种的各个测试溶液的处理部分中, 死亡率为80%以上。

[1214] 测试实施例7

[1215] 通过用水稀释制剂实施例5中所获得的含有本发明化合物1-4, 1-5, 1-6, 1-8, 1-9, 1-10, 1-16, 1-18, 1-19, 1-20, 1-46, 1-48, 1-49, 1-50, 1-63和1-76中的任一种的制剂来制备各个测试喷洒溶液, 从而得到500ppm浓度的活性成分。

[1216] 另一方面, 将苹果种子(seeding)种植在塑料杯中, 并且生长直到伸出第七-第八片叶。将苹果植株用20mL/杯的各个测试溶液喷洒。在测试溶液干燥后, 释放60只第一龄棉褐带卷蛾(*Adoxophyes orana fasciata*), 并且将杯用倒置的塑料杯(其底部被切去)覆盖并且将滤纸置于其上。7天后, 计数活昆虫数量。根据以下等式计算死亡率:

[1217] 死亡率(%) = $(\text{死亡昆虫的数量} / \text{测试昆虫的数量}) \times 100$

[1218] 结果, 在使用含有本发明化合物1-4, 1-5, 1-6, 1-8, 1-9, 1-10, 1-16, 1-18, 1-19, 1-20, 1-46, 1-48, 1-49, 1-50, 1-63和1-76中的每一种的各个测试溶液的处理部分中, 死亡率为90%以上。

[1219] 测试实施例8

[1220] 通过用水稀释制剂实施例5中所获得的含有本发明化合物1-4, 1-6, 1-8, 1-9, 1-10, 1-63和1-95中任一种的制剂来制备各个测试溶液, 从而得到500ppm浓度的活性成分。

[1221] 将直径为5.5cm的滤纸铺展在直径为5.5cm的聚乙烯杯的底部上并且将各个测试溶液(0.7ml)逐滴加在滤纸上。作为饵, 将蔗糖(30mg)均匀地置于滤纸上。在聚乙烯杯中, 释放10只雌性家蝇(*Musca domestica*)成虫并且将杯用盖密封。24小时以后, 检查存活的家蝇的数量并且根据以下等式计算害虫的死亡率:

[1222] 死亡率(%)=(死亡昆虫的数量/测试昆虫的数量) $\times$ 100

[1223] 结果,在使用含有本发明化合物1-4,1-6,1-8,1-9,1-10,1-63和1-95中任一种的各个测试溶液的处理中,死亡率为100%。

[1224] 测试实施例9

[1225] 通过用水稀释制剂实施例5中所获得的含有本发明化合物1-9和1-19中的任一种的制剂来制备各个测试溶液,从而得到500ppm浓度的活性成分。

[1226] 将具有直径为5.5cm的滤纸铺展在直径为5.5cm的聚乙烯杯的底部上并且将各个测试溶液(0.7ml)逐滴加在滤纸上。将蔗糖(30mg)作为饵均匀放置在滤纸上。向聚乙烯杯中,释放2只雄性德国小蠊(*Blattella germanica*)成虫并且将杯用盖密封。6小时后,检查存活的德国小蠊的数量并且根据以下等式计算害虫的死亡率:

[1227] 死亡率(%)=(死亡昆虫的数量/测试昆虫的数量) $\times$ 100

[1228] 结果,在使用含有本发明化合物1-9和1-19中任一种的各个测试溶液的处理中,死亡率为100%。

[1229] 测试实施例10

[1230] 通过用水稀释制剂实施例5中所获得的含有本发明化合物1-5,1-6,1-8,1-9,1-10,1-18,1-19,1-20,1-29,1-46,1-48,1-49,1-50,1-61,1-63和1-76中任一种的制剂来制备各个测试溶液,从而得到500ppm浓度的活性成分。

[1231] 向离子交换水(100mL)中加入各个测试溶液(0.7ml)(活性成分浓度:3.5ppm)。向该溶液中释放20只淡色库蚊(*Culex pipiens*)的末龄幼虫。一天后,检查存活的淡色库蚊的数量并且根据以下等式计算害虫死亡率:

[1232] 死亡率(%)=(死亡昆虫的数量/测试昆虫的数量) $\times$ 100

[1233] 结果,在使用含有本发明化合物1-5,1-6,1-8,1-9,1-10,1-18,1-19,1-20,1-29,1-46,1-48,1-49,1-50,1-61,1-63和1-76中任一种的各个测试溶液的处理中,死亡率为95%以上。

[1234] 测试实施例11

[1235] 将各2mg的本发明化合物置于螺纹管(Maruemu® No.5; 27x55mm)中。将丙酮(0.2ml)加入其中并且用盖密封。将该化合物溶解于丙酮中之后,将螺纹管旋转并颠倒至溶液被均匀涂布到管的内壁上。去除帽之后,将溶液空气干燥约2小时。然后,将不吸血幼蜱,即长角血蜱(*Haemaphysalis longicornis*)(5只蜱/组)释放到管中,并且将管用帽密封。2天后,计数死亡蜱数量,并且根据以下等式计算死亡率:

[1236] 死亡率(%)=(死亡蜱数量/测试蜱数量) $\times$ 100

[1237] 结果,在使用含有各个本发明化合物的各个测试溶液的处理中,死亡率为100%。

[1238] 测试实施例12

[1239] 将本发明化合物1-6,1-8,1-9和1-10中的任一种(10mg)溶解在二甲苯,DMF和Sorpel® 3005X(由Toho Chemical Industry Co.,Ltd.制造)以4:4:1比例混合的溶液(0.1ml)中,以获得制剂。将各个制剂用水稀释从而得到50ppm浓度的活性成分。

[1240] 另一方面,将种植在聚乙烯杯中的稻秧苗(2.5叶期)用10ml的各个测试溶液喷洒。空气干燥秧苗后,释放10只第三龄幼虫的灰飞虱(*Laodelphax striatella*),并且在25℃的

温室保持。5天后,对活昆虫数量计数。根据以下等式计算死亡率:

[1241] 死亡率(%) = {10 - (5天后活昆虫数量)/10} × 100

[1242] 结果,在使用含有本发明化合物1-6,1-8,1-9和1-10中的每一种的各个测试溶液的处理部分中,防治值为100%。

[1243] 测试实施例13

[1244] 将本发明化合物1-6,1-8,1-9和1-10(10mg)中的任一种溶解在二甲苯,DMF和 Sorpol® 3005X(由Toho Chemical Industry Co.,Ltd.制造)以4:4:1比例混合的溶液(0.1ml)中,获得制剂。将各个制剂用水稀释从而得到50ppm浓度的活性成分。

[1245] 另一方面,将种植在聚乙烯杯中的稻秧苗(2.5叶期)用10ml的各个测试溶液喷洒。空气干燥秧苗后,释放10只第三龄幼虫的白背稻飞虱(*Sogatella furcifera*),并且在25℃的温室中保持。5天后,计数活昆虫数量。根据以下等式计算死亡率:

[1246] 死亡率(%) = {10 - (5天后活昆虫的数量)/10} × 100

[1247] 结果,在使用含有本发明化合物1-6,1-8,1-9和1-10中的每一种的各个测试溶液的处理部分中,防治值为100%。

[1248] 工业实用性

[1249] 本发明化合物对害虫具有防治效果并且因此用作害虫防治剂的活性成分。