

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03809965.9

C07D 307/42 (2006.01)
C07D 307/58 (2006.01)
C07D 333/16 (2006.01)
C07D 333/28 (2006.01)
C07D 333/32 (2006.01)
C07D 333/56 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 4 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1309715C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 33/14 (2006.01)

A01N 43/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.5.21 [21] 申请号 03809965.9

[30] 优先权

[32] 2002.5.22 [33] CH [31] 0855/02

[86] 国际申请 PCT/EP2003/005334 2003.5.21

[87] 国际公布 WO2003/097036 英 2003.11.27

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.2

[73] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 P·迪克雷 T·格贝尔

J·鲍威尔 C·杜拉诺

[56] 参考文献

CN1234177A 1999.11.10

US3719759A 1973.3.6

US3457294A 1969.7.22

CN1192735A 1998.9.9

US5209769A 1993.5.11

CN1198154A 1998.11.4

审查员 谢蓉

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

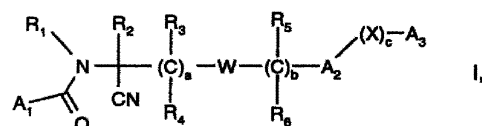
权利要求书 2 页 说明书 48 页

[54] 发明名称

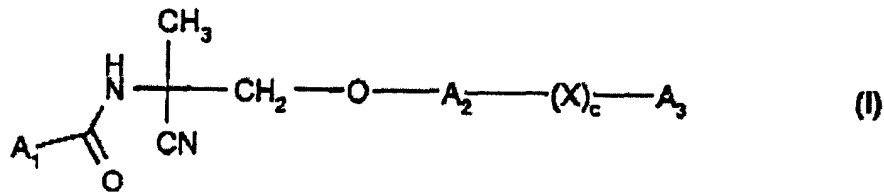
N-酰氨基乙腈衍生物及其用于制备控制寄生虫的药物中的用途

[57] 摘要

本发明涉及下列通式化合物和它们的任何对映体, 在该式中, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、W、X、A₁、A₂、a、b 和 c 如权利要求 1 所定义。这些活性成分具有优良的杀虫性质, 所以特别适于控制温血动物寄生虫。



1. 式 I 化合物



其中

A₁ 为被卤素、卤代-C₁-C₂ 烷基或卤代-C₁-C₂ 烷氧基取代的苯基；

A₂ 为被卤素取代的苯基；

X 为 O, c 为 0 或 1; 并且

A₃ 为未取代的噻吩基或被 C₁-C₂ 烷基取代的噻吩基, 或者为苯并噻吩基或咪喃基。

2. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中

A₁ 为被氟、三氟甲基或三氟甲氧基单取代的苯基;

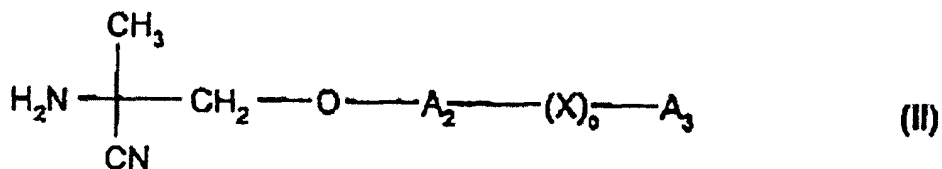
A₂ 为被氟或氟单取代或二取代的苯基;

X 为 O, c 为 0 或 1; 并且

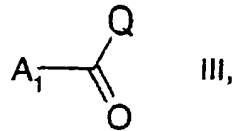
A₃ 为未取代的噻吩基或被甲基取代的噻吩基, 或者为苯并噻吩基或咪喃基。

3. 权利要求 1 的式(I)化合物, 该化合物为 N-[2-氟基-1-(4,5-二氟代-2-噻吩-3-基苯氧基)-2-丙基]-4-三氟代甲氧基苯甲酰胺。

4. 制备其中 c 为 1 的权利要求 1 所述的式 I 化合物的方法, 该方法包括使式 II 化合物:



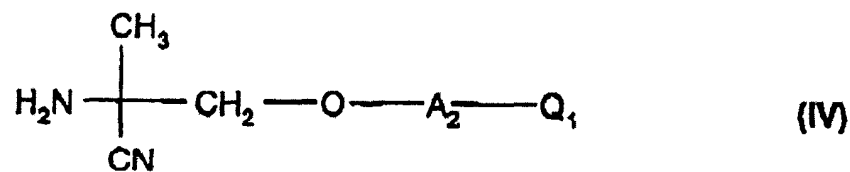
其中 X、A₂ 和 A₃ 与权利要求 1 中定义相同, 且 c 为 1, 与式 III 化合物反应:



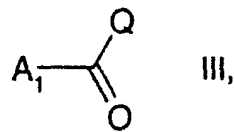
其中 A_1 与权利要求 1 中定义相同，且 Q 为离去基团，如果需要在碱催化剂存在下反应。

5. 制备其中 c 为 0 的权利要求 1 所述的式 I 化合物的方法，该方法包括

(a) 使式 IV 化合物：

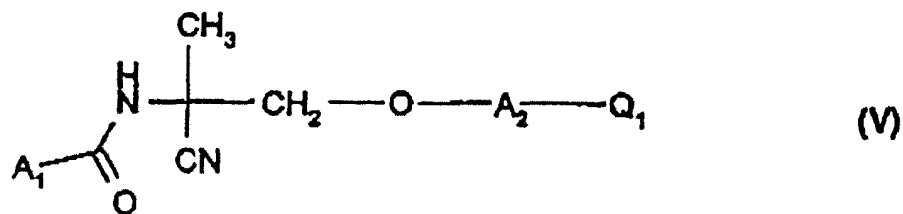


其中 A_2 与权利要求 1 中定义相同， Q_1 为离去基团，与式 III 化合物反应：



其中 A_1 与权利要求 1 中定义相同，且 Q 为离去基团，如果需要在碱催化剂存在下反应；并且

(b) 使步骤(a)获得的式(V)中间体：



其中 A_1 和 A_2 与权利要求 1 中定义相同，且 Q 为离去基团，与式 VI 化合物反应：

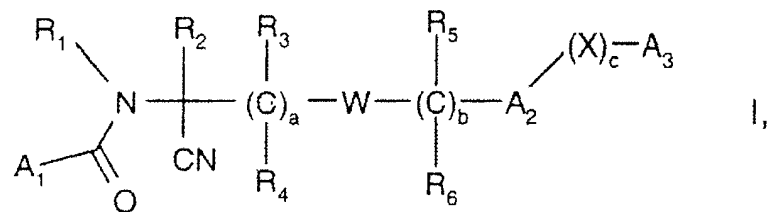


其中 A_3 与权利要求 1 中定义相同，且 Q 为离去基团，如果需要在碱催化剂存在下反应。

6. 权利要求 1 的式 I 化合物在制备控制温血动物寄生虫的药用组合物中的用途。

N-酰氨基乙腈衍生物及其用于制备控制寄生虫的药物中的用途

本发明涉及新的下式的酰氨基乙腈化合物：



其中

A_1 和 A_2 彼此互相独立，为未取代的或单-或多取代的芳基，其中 A_1 和 A_2 的取代基彼此互相独立，选自下列基团：卤素、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、卤代- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代- C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 链烯基、卤代- C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_6 链烯基氧基、卤代- C_2 - C_6 链烯基氧基、 C_1 - C_6 烷基硫基、卤代- C_1 - C_6 烷基硫基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基氧基、卤代- C_1 - C_6 烷基磺酰基氧基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、卤代- C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、卤代- C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_2 - C_6 链烯基硫基、卤代- C_2 - C_6 链烯基硫基、 C_2 - C_6 链烯基亚磺酰基、卤代- C_2 - C_6 链烯基亚磺酰基、 C_2 - C_6 链烯基磺酰基、卤代- C_2 - C_6 链烯基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基氨基、二- C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基氨基、卤代- C_1 - C_6 烷基磺酰基氨基、 C_1 - C_6 烷基羰基、卤代- C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷基氨基羰基和二- C_1 - C_6 烷基氨基羰基；未取代的或单-或多取代的苯基氨基；未取代的或单-或多取代的苯基羰基；未取代的或单-或多取代的苯基甲氧基亚氨基；未取代的或单-或多取代的苯基羟基甲基；未取代的或单-或多取代的1-苯基-1-羟基乙基；未取代的或单-或多取代的苯基氯代甲基；未取代的或单-或多取代的苯基氰基甲基；未取代的或单-或多取代的苯基；未取代的或单-或多取代

的苯氧基；未取代的或单-或多取代的苯基乙炔基；和未取代的或单-或多取代的吡啶基氧基，其中在每一种情况下，所述取代基均互相独立且选自下列基团：卤素、硝基、氰基、C₁-C₆烷基、卤代-C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤代-C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆链烯基、卤代-C₂-C₆链烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆环烷基氧基、C₃-C₆环烷基氨基、C₃-C₆环烷基硫基、C₂-C₆链烯基氧基、卤代-C₂-C₆链烯基氧基、C₁-C₆烷基硫基、卤代-C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基磺酰基氧基、卤代-C₁-C₆烷基磺酰基氧基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、卤代-C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、卤代-C₁-C₆烷基磺酰基、C₂-C₆链烯基硫基、卤代-C₂-C₆链烯基硫基、C₂-C₆链烯基亚磺酰基、卤代-C₂-C₆链烯基亚磺酰基、C₂-C₆链烯基磺酰基、卤代-C₂-C₆链烯基磺酰基、C₁-C₆烷基氨基、二-C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷基磺酰基氨基、卤代-C₁-C₆烷基磺酰基氨基、C₁-C₆烷基羰基、卤代-C₁-C₆烷基羰基、C₁-C₆烷氧基羰基、C₁-C₆烷基氨基羰基和二-C₁-C₆烷基氨基羰基；或者

通过一个环碳原子相连的未取代的或单-或多取代的杂芳基，其中A₁和A₂的取代基可以互相独立且选自下列基团：卤素、硝基、氰基、C₁-C₆烷基、卤代-C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤代-C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆链烯基、卤代-C₂-C₆链烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆环烷基氧基、C₃-C₆环烷基氨基、C₃-C₆环烷基硫基、C₂-C₆链烯基氧基、卤代-C₂-C₆链烯基氧基、C₁-C₆烷基硫基、卤代-C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基磺酰基氧基、卤代-C₁-C₆烷基磺酰基氧基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、卤代-C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、卤代-C₁-C₆烷基磺酰基、C₂-C₆链烯基硫基、卤代-C₂-C₆链烯基硫基、C₂-C₆链烯基亚磺酰基、卤代-C₂-C₆链烯基亚磺酰基、C₂-C₆链烯基磺酰基、卤代-C₂-C₆链烯基磺酰基、C₁-C₆烷基氨基、二-C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷基磺酰基氨基、卤代-C₁-C₆烷基磺酰基氨基、C₁-C₆烷基羰基、卤代-C₁-C₆烷基羰基、C₁-C₆烷氧基羰基、C₁-C₆烷基氨基羰基和二-C₁-C₆烷基氨基羰基；

A₃为未取代的或单-或多取代的嘧啶基、s-三嗪基、1,2,4-三嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、三唑基、噁唑基、噻二唑基、噻二唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、吲哚基、吲唑基或喹啉基，所述基团通过一个环碳原子相连，其中在每一情况下，所述取代基彼此互相独立且选自下列基团：卤素、硝基、氰基、C₁-C₆烷基、卤代-C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤代-C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆链烯基、卤代-C₂-C₆链烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆环烷氧基、C₂-C₆链烯基氧基、卤代-C₂-C₆链烯基氧基、C₁-C₆烷基硫基、卤代-C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基磺酰基氧基、卤代-C₁-C₆烷基磺酰基氧基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、卤代-C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、卤代-C₁-C₆烷基磺酰基、C₂-C₆链烯基硫基、卤代-C₂-C₆链烯基硫基、C₂-C₆链烯基亚磺酰基、卤代-C₂-C₆链烯基亚磺酰基、C₂-C₆链烯基磺酰基、卤代-C₂-C₆链烯基磺酰基、C₁-C₆烷基氨基、C₃-C₆环烷基氨基、二-C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷基磺酰基氨基、卤代-C₁-C₆烷基磺酰基氨基、C₁-C₆烷基羰基、卤代-C₁-C₆烷基羰基、C₁-C₆烷氧基羰基、C₁-C₆烷基氨基羰基和二-C₁-C₆烷基氨基羰基；

R₁为氢、C₁-C₆烷基、卤代-C₁-C₆烷基、烯丙基或C₁-C₆烷氧基甲基；

R₂、R₃、R₄、R₅和R₆也彼此互相独立为氢、卤素、未取代的或单-或多取代的C₁-C₆烷基、未取代的或单-或多取代的C₂-C₆链烯基、未取代的或单-或多取代的C₂-C₆炔基、未取代的或单-或多取代的C₁-C₆烷氧基，其中在每一种情况下，所述取代基均互相独立且选自下列基团：卤素、C₁-C₆烷氧基和卤代-C₁-C₆烷氧基；未取代的或单-或多取代的C₃-C₆环烷基，其中所述取代基互相独立且选自下列基团：卤素和C₁-C₆烷基；或未取代的或单-或多取代的苯基，其中所述取代基互相独立且选自下列基团：卤素、硝基、氰基、C₁-C₆烷基、卤代-C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤代-C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基硫基、卤代-C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆

烷基亚磺酰基、卤代-C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、卤代-C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆烷基氨基和二-C₁-C₆烷基氨基;

或者R₂和R₃共同为C₂-C₆亚烷基;

W为O、S、S(O)₂或N(R₇);

X为O、S或N(R₇);

R₇为氢或C₁-C₆烷基;

a为1、2、3或4;

b为0、1、2、3或4;且

c为0或1。

如果需要,本发明还涉及它们的非对映异构体、E/Z异构体、E/Z异构体和/或互变异构体的混合物,在每种情况下均可为游离形式或盐形式。另外,本发明还涉及它们的制备方法以及它们在温血动物(特别是生产家畜和家畜)和植物体外或体内控制内-和外寄生虫(特别是蠕虫)中的用途,本发明还涉及含有这些化合物中至少一种的杀虫剂。

具有杀虫作用的取代的氨基乙腈化合物公开于例如EP-0 953 565 A2中。然而,在该文献中特别指出的活性成分的强度和活性谱并不能完全令人满意。因此,仍然需要具有更高的杀虫性质的活性成分。申请人发现,式I的氨基乙腈化合物具有显著的杀虫性质,特别是在温血动物和植物的内-和外寄生虫的防治中的作用更加明显。

烷基-其本身或作为其他基团和化合物的构成要素如卤代烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基和烷基磺酰基-或者为(在每一情况下适当考虑所述基团或化合物的特定碳原子数)直链的(如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)或者为支链的(如异丙基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、异戊基、新戊基或异己基)。

链烯基-其本身或作为其他基团和化合物的构成要素-或者为(在每一情况下适当考虑所述基团或化合物中的碳原子数以及共轭或单独的双键)直链的(如烯丙基、2-丁烯基、3-戊烯基、1-己烯基或1,3-己二

烯基)或者为支链(如异丙烯基、异丁烯基、异戊二烯基、叔-戊烯基或异己烯基)。

炔基 - 其本身或作为其他基团和化合物的构成要素-或者为(在每一情况下适当考虑所述基团或化合物中的碳原子数以及共轭或单独的双键)直链的(如丙炔基、2-丁炔基、3-戊炔基、1-己炔基、1-庚炔基或3-己烯-1-炔基)或者为支链的(如 3-甲基丁-1-炔基、4-乙基戊-1-炔基或4-甲基己-2-炔基)。

环烷基 - 其本身或作为其他基团和化合物的构成要素如卤代环烷基、环烷氧基和环烷硫基-为(在每一情况下适当考虑所述基团或化合物中的碳原子数)环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

芳基为苯基或萘基。

杂芳基为吡啶基、嘧啶基、s-三嗪基、1,2,4-三嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、三唑基、噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、吲哚基、吲唑基或喹啉基。

卤素-其本身或作为其他基团和化合物的构成要素如卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、卤代烷基亚磺酰基和卤代烷基磺酰基-为氟、氯、溴或碘，特别是氟、氯或溴，更特别是氟或氯。

含有卤素取代的碳的基团和化合物如卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、卤代烷基亚磺酰基和卤代烷基磺酰基，可以被部分卤化或全部卤化，在多重卤化的情况下，该卤素取代基可以相同或不同。卤代烷基的实例-其本身或作为其他基团和化合物的构成要素(如卤代烷氧基或卤代烷硫基)-为被氟、氯和/或溴多至三取代的甲基(如 CHF_2 或 CF_3)；被氟、氯和/或溴多至五取代的乙基(如 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、 CF_2CCl_3 、 CF_2CHCl_2 、 CF_2CHF_2 、 CF_2CFCl_2 、 CF_2CHBr_2 、 CF_2CHClF 、 CF_2CHBrF 或 CClFCHClF)；被氟、氯和/或溴多至七取代的丙基或异丙基(如 $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$ 、 $\text{CF}_2\text{CHF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 或 $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$)；

被氟、氯和/或溴多至九取代的丁基或它的一个异构体(如 $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CHF}\text{CF}_3$ 或 $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$); 被氟、氯和/或溴多至十一取代的戊基或它的一个异构体(如 $\text{CF}(\text{CF}_3)(\text{CHF})_2\text{CF}_3$ 或 $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$); 和被氟、氯和/或溴多至十三取代的己基或它的一个异构体(如 $(\text{CH}_2)_4\text{CHBrCH}_2\text{Br}$ 、 $\text{CF}_2(\text{CHF})_4\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$ 或 $\text{C}(\text{CF}_3)_2(\text{CHF})_2\text{CF}_3$)。

烷氧基基团优选具有长度为 1 至 6 个碳原子的链。烷氧基为例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、n-丁氧基、异丁氧基、仲-丁氧基和叔-丁氧基, 以及戊氧基和己氧基的异构体; 优选甲氧基和乙氧基。卤代烷氧基基团优选具有长度为 1 至 6 个碳原子的链。卤代烷氧基为例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2,2-二氟乙氧基和 2,2,2-三氟乙氧基; 优选二氟甲氧基、2-氯乙氧基和三氟甲氧基。

本发明范围内的优选的实施方案为:

(1)式 I 化合物, 其中 A_1 和 A_2 彼此互相独立, 为未取代的或单-或多取代的芳基, 其中 A_1 和 A_2 的取代基彼此互相独立, 选自下列基团: 卤素、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、卤代- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代- C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_6 链烯基氧基、卤代- C_2 - C_6 链烯基氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、卤代- C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、卤代- C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基氨基、二- C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基羰基、卤代- C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、未取代的或单-或多取代的苯基氨基; 未取代的或单-或多取代的苯基羰基; 未取代的或单-或多取代的苯基; 未取代的或单-或多取代的苯氧基; 以及未取代的或单-或多取代的吡啶基氧基, 其中在每一种情况下, 所述取代基均互相独立且选自下列基团: 卤素、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、卤代- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代- C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、 C_3 - C_6 环烷基氨基、 C_3 - C_6 环烷基硫基、 C_1 - C_6 烷硫基、卤代- C_1 - C_6 烷硫基、

C₁-C₆烷基磺酰基、卤代-C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆烷基氨基、二-C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷基羰基、卤代-C₁-C₆烷基羰基和 C₁-C₆烷氧基羰基；或者

通过一个环碳原子相连的未取代的或单-或多取代的杂芳基，其中 A₁ 和 A₂ 的取代基可以互相独立且选自下列基团：卤素、硝基、氰基、C₁-C₆烷基、卤代-C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤代-C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆环烷基氧基、C₃-C₆环烷基氨基、C₃-C₆环烷基硫基、C₁-C₆烷硫基、卤代-C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷基磺酰基、卤代-C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆烷基氨基、二-C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷基羰基、卤代-C₁-C₆烷基羰基和 C₁-C₆烷氧基羰基；

特别是彼此互相独立的未取代的或单-或多取代的芳基，其中 A₁ 和 A₂ 的取代基彼此互相独立，选自下列基团：卤素、硝基、氰基、C₁-C₄烷基、卤代-C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、卤代-C₁-C₄烷氧基、C₃-C₅环烷基、C₁-C₄烷硫基、卤代-C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷基羰基、卤代-C₁-C₄烷基羰基、C₁-C₄烷氧基羰基、未取代的或单-或多取代的苯基；未取代的或单-或多取代的苯氧基；以及未取代的或单-或多取代的吡啶基氧基，其中在每一种情况下，所述取代基均互相独立且选自下列基团：卤素、硝基、氰基、C₁-C₄烷基、卤代-C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、卤代-C₁-C₄烷氧基、C₃-C₅环烷基、C₃-C₅环烷基氧基、C₃-C₅环烷基氨基、C₃-C₅环烷基硫基、C₁-C₄烷硫基、卤代-C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷基氨基、二-C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄烷基羰基、卤代-C₁-C₄烷基羰基和 C₁-C₄烷氧基羰基；或者

通过一个环碳原子相连的未取代的或单-或多取代的杂芳基，其中 A₁ 和 A₂ 的取代基可以互相独立且选自下列基团：卤素、硝基、氰基、C₁-C₄烷基、卤代-C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、卤代-C₁-C₄烷氧基、C₃-C₅环烷基、C₃-C₅环烷基氧基、C₃-C₅环烷基氨基、C₃-C₅环烷基硫基、C₁-C₄烷硫基、卤代-C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷基氨基、二-C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄

烷基羰基、卤代- C_1-C_4 烷基羰基和 C_1-C_4 烷氧基羰基；

更特别的是彼此互相独立的未取代的或单-或多取代的芳基，其中 A_1 和 A_2 的取代基彼此互相独立，选自下列基团：卤素、硝基、氰基、 C_1-C_2 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、卤代- C_1-C_4 烷氧基、 C_3-C_5 环烷基、 C_1-C_2 烷硫基、卤代- C_1-C_2 烷硫基、 C_1-C_2 烷基羰基、卤代- C_1-C_2 烷基羰基、 C_1-C_2 烷氧基羰基以及未取代的或单-或多取代的苯基，其中在每一种情况下，所述取代基均互相独立且选自下列基团：卤素、硝基、氰基、 C_1-C_2 烷基、卤代- C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 烷氧基、卤代- C_1-C_2 烷氧基、 C_3-C_4 环烷基、 C_3-C_4 环烷基氧基、 C_3-C_4 环烷基氨基、 C_3-C_4 环烷硫基、 C_1-C_2 烷硫基、卤代- C_1-C_2 烷硫基、 C_1-C_2 烷基氨基、二- C_1-C_2 烷基氨基、 C_1-C_2 烷基羰基、卤代- C_1-C_2 烷基羰基和 C_1-C_2 烷氧基羰基；(2)式 I 化合物，其中 A_3 为未取代的或单-或多取代的嘧啶基、s-三嗪基、1,2,4-三嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、三唑基、噁唑基、噻二唑基或噁二唑基，所述基团通过一个环碳原子相连，其中在每一情况下，所述取代基彼此互相独立且选自下列基团：卤素、硝基、氰基、 C_1-C_6 烷基、卤代- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代- C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷硫基、卤代- C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、卤代- C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_1-C_6 烷基氨基、二- C_1-C_6 烷基氨基、 C_1-C_6 烷基羰基、卤代- C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 C_1-C_6 烷基氨基羰基和二- C_1-C_6 烷基氨基羰基；

特别是未取代的或单-或多取代的嘧啶基、s-三嗪基、1,2,4-三嗪基、噻吩基、呋喃基或吡咯基，所述基团通过一个环碳原子相连，其中在每一情况下，所述取代基彼此互相独立且选自下列基团：卤素、硝基、氰基、 C_1-C_4 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、卤代- C_1-C_4 烷氧基、 C_3-C_5 环烷基、 C_1-C_5 烷硫基、卤代- C_1-C_5 烷硫基、 C_1-C_4 烷基氨基、二- C_1-C_4 烷基氨基、 C_1-C_4 烷基羰基、卤代- C_1-C_4 烷基羰基以及 C_1-C_4 烷氧基羰基；

更特别是未取代的或单-或多取代的噻吩基或呋喃基,所述基团通过一个环碳原子相连,其中在每一情况下,所述取代基彼此互相独立且选自下列基团:卤素、氰基、 C_1-C_2 烷基、卤代- C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 烷氧基、卤代- C_1-C_2 烷氧基、 C_3-C_4 环烷基、 C_1-C_2 烷硫基、卤代- C_1-C_2 烷硫基、 C_1-C_2 烷基氨基、二- C_1-C_2 烷基氨基、 C_1-C_2 烷基羰基、卤代- C_1-C_2 烷基羰基以及 C_1-C_2 烷氧基羰基;

(3)式 I 化合物,其中 R_1 为氢、 C_1-C_4 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基甲基;

特别是氢、 C_1-C_2 烷基或卤代- C_1-C_2 烷基;

更特别是氢或 C_1-C_2 烷基;

(4)式 I 化合物,其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 彼此互相独立,为氢、卤素、未取代的或单-或多取代的 C_1-C_4 烷基,其中所述取代基互相独立且选自下列基团:卤素和 C_1-C_4 烷氧基; C_3-C_5 环烷基或未取代的或单-或多取代的苯基,其中所述取代基互相独立且选自下列基团:卤素、 C_1-C_4 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基和卤代- C_1-C_4 烷氧基;

特别是,彼此互相独立,为氢、未取代的或单-或多取代的 C_1-C_4 烷基,其中所述取代基互相独立且选自下列基团:卤素和 C_1-C_2 烷氧基;或 C_3-C_5 环烷基;

更特别是,彼此互相独立为氢、 C_1-C_2 烷基或 C_3-C_5 环烷基;

(5)式 I 化合物,其中 W 为 O 或 S;

特别是 O;

(6)式 I 化合物,其中 X 为 O 或 S;

特别是 O;

(7)式 I 化合物,其中 a 为 1、2 或 3;

特别是 1 或 2;

更特别是 1;

(8)式 I 化合物,其中 b 为 0、1 或 2;

特别是 0 或 1;

更特别是 0;

(9)式 I 化合物, 其中 c 为 0;

(10)式 I 化合物, 其中 A_1 和 A_2 彼此互相独立, 为未取代的或单-或多取代的芳基, 其中 A_1 和 A_2 的取代基彼此互相独立, 选自下列基团: 卤素、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、卤代- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代- C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_6 链烯基氧基、卤代- C_2 - C_6 链烯基氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、卤代- C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、卤代- C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基氨基、二- C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基羰基、卤代- C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、未取代的或单-或多取代的苯基氨基; 未取代的或单-或多取代的苯基羰基; 未取代的或单-或多取代的苯基; 未取代的或单-或多取代的苯氧基; 以及未取代的或单-或多取代的吡啶基氧基, 其中在每一种情况下, 所述取代基均互相独立且选自下列基团: 卤素、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、卤代- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代- C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、 C_3 - C_6 环烷基氨基、 C_3 - C_6 环烷基硫基、 C_1 - C_6 烷硫基、卤代- C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、卤代- C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基氨基、二- C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基羰基、卤代- C_1 - C_6 烷基羰基和 C_1 - C_6 烷氧基羰基; 或者

通过一个环碳原子相连的未取代的或单-或多取代的杂芳基, 其中 A_1 和 A_2 的取代基可以互相独立且选自下列基团: 卤素、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、卤代- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代- C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、 C_3 - C_6 环烷基氨基、 C_3 - C_6 环烷基硫基、 C_1 - C_6 烷硫基、卤代- C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、卤代- C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基氨基、二- C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基羰基、卤代- C_1 - C_6 烷基羰基和 C_1 - C_6 烷氧基羰基;

A_3 为未取代的或单-或多取代的嘧啶基、s-三嗪基、1,2,4-三嗪基、

噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、三唑基、噁唑基、噻二唑基或噁二唑基，并且通过一个环碳原子相连，其中在每一种情况下，所述取代基彼此互相独立且选自下列基团：卤素、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、卤代- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代- C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷硫基、卤代- C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、卤代- C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基氨基、二- C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基羰基、卤代- C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷基氨基羰基和二- C_1 - C_6 烷基氨基羰基；

R_1 为氢、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 烷氧基甲基；

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 彼此互相独立，为氢、卤素、未取代的或单-或多取代的 C_1 - C_4 烷基，其中所述取代基互相独立且选自下列基团：卤素和 C_1 - C_4 烷氧基； C_3 - C_5 环烷基或未取代的或单-或多取代的苯基，其中所述取代基互相独立且选自下列基团：卤素、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和卤代- C_1 - C_4 烷氧基；

W 为 O 或 S；

X 为 O 或 S；

a 为 1、2 或 3；

b 为 0、1 或 2；且

c 为 0；

(11)式 I 化合物，其中 A_1 和 A_2 彼此互相独立，为未取代的或单-或多取代的芳基，其中 A_1 和 A_2 的取代基彼此互相独立，选自下列基团：卤素、硝基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_5 环烷基、 C_1 - C_4 烷硫基、卤代- C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷基羰基、卤代- C_1 - C_4 烷基羰基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基、未取代的或单-或多取代的苯基；未取代的或单-或多取代的苯氧基；以及未取代的或单-或多取代的吡啶基氧基，其中在每一种情况下，所述取代基均互相独立且选自下列基团：卤素、硝基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4

烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_5 环烷基、 C_3 - C_5 环烷基氧基、 C_3 - C_5 环烷基氨基、 C_3 - C_5 环烷基硫基、 C_1 - C_4 烷基硫基、卤代- C_1 - C_4 烷基硫基、 C_1 - C_4 烷基氨基、二- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_1 - C_4 烷基羰基、卤代- C_1 - C_4 烷基羰基和 C_1 - C_4 烷氧基羰基；或

通过一个环碳原子相连的未取代的或单-或多取代的杂芳基，其中 A_1 和 A_2 的取代基可以互相独立且选自下列基团：卤素、硝基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_5 环烷基、 C_3 - C_5 环烷基氧基、 C_3 - C_5 环烷基氨基、 C_3 - C_5 环烷基硫基、 C_1 - C_4 烷基硫基、卤代- C_1 - C_4 烷基硫基、 C_1 - C_4 烷基氨基、二- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_1 - C_4 烷基羰基、卤代- C_1 - C_4 烷基羰基和 C_1 - C_4 烷氧基羰基；

A_3 为未取代的或单-或多取代的嘧啶基、s-三嗪基、1,2,4-三嗪基、噻吩基、呋喃基或吡咯基，所述基团通过一个环碳原子相连，其中在每一情况下，所述取代基彼此互相独立且选自下列基团：卤素、硝基、氰基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_5 环烷基、 C_1 - C_5 烷基硫基、卤代- C_1 - C_5 烷基硫基、 C_1 - C_4 烷基氨基、二- C_1 - C_4 烷基氨基、 C_1 - C_4 烷基羰基、卤代- C_1 - C_4 烷基羰基和 C_1 - C_4 烷氧基羰基；

R_1 为氢、 C_1 - C_2 烷基或卤代- C_1 - C_2 烷基；

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 彼此互相独立，为氢、未取代的或单-或多取代的 C_1 - C_4 烷基，其中所述取代基互相独立且选自下列基团：卤素和 C_1 - C_2 烷氧基；或者 C_3 - C_5 环烷基；

W 和 X 为 O；

a 为 1 或 2；

b 为 0 或 1；且

c 为 0；

(12)式 I 化合物，其中 A_1 和 A_2 彼此互相独立，为未取代的或单-或多取代的芳基，其中 A_1 和 A_2 的取代基彼此互相独立，选自下列基团：

卤素、硝基、氰基、 C_1-C_2 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、卤代- C_1-C_4 烷氧基、 C_3-C_5 环烷基、 C_1-C_2 烷基硫基、卤代- C_1-C_2 烷基硫基、 C_1-C_2 烷基羰基、卤代- C_1-C_2 烷基羰基、 C_1-C_2 烷氧基羰基和未取代的或单-或多取代的苯基，其中在每一种情况下，所述取代基均互相独立且选自下列基团：卤素、硝基、氰基、 C_1-C_2 烷基、卤代- C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 烷氧基、卤代- C_1-C_2 烷氧基、 C_3-C_4 环烷基、 C_3-C_4 环烷基氧基、 C_3-C_4 环烷基氨基、 C_3-C_4 环烷基硫基、 C_1-C_2 烷基硫基、卤代- C_1-C_2 烷基硫基、 C_1-C_2 烷基氨基、二- C_1-C_2 烷基氨基、 C_1-C_2 烷基羰基、卤代- C_1-C_2 烷基羰基和 C_1-C_2 烷氧基羰基；

A_3 为未取代的或单-或多取代的噻吩基或呋喃基，所述基团通过一个环碳原子相连，其中在每一情况下，所述取代基彼此互相独立且选自下列基团：卤素、氰基、 C_1-C_2 烷基、卤代- C_1-C_2 烷基、 C_1-C_2 烷氧基、卤代- C_1-C_2 烷氧基、 C_3-C_4 环烷基、 C_1-C_2 烷基硫基、卤代- C_1-C_2 烷基硫基、 C_1-C_2 烷基氨基、二- C_1-C_2 烷基氨基、 C_1-C_2 烷基羰基、卤代- C_1-C_2 烷基羰基和 C_1-C_2 烷氧基羰基；

R_1 为氢或 C_1-C_2 烷基；

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 彼此互相独立，为氢、 C_1-C_2 烷基或 C_3-C_5 环烷基；

W 和 X 为 O ；

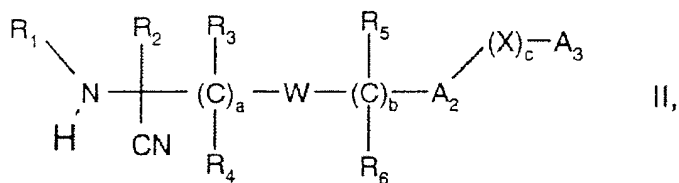
a 为 1；且

b 和 c 为 0。

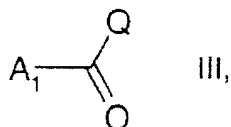
在本发明的上下文中，特别优选的式 I 化合物在表 1 中列出，并且最优选的式 I 化合物在合成实施例中列出。

本发明的另一个目的是制备分别为游离形式或盐形式的式 I 化合物的方法，该方法包括例如

a)制备其中 c 为 1 的式 I 化合物时，使式 II 化合物：

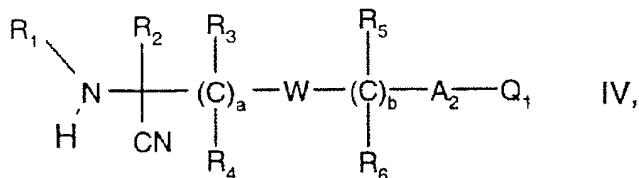


式 II 化合物是已知的或可以根据与已知相应化合物类似的方法制备，且其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 W 、 X 、 A_2 、 A_3 、 a 和 b 如式 I 定义给出，且 c 为 1，与式 III 化合物反应：

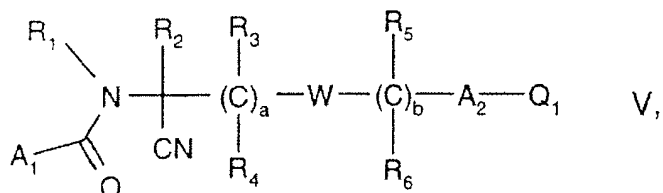


式 III 化合物是已知的或可以根据与已知相应化合物类似的方法制备，且其中 A_1 如式 I 定义给出，且 Q 为离去基团，如果需要在碱催化剂存在下反应，或

b) 制备其中 c 为 0 的式 I 化合物时，使式 IV 化合物：



式 IV 化合物是已知的或可以根据与已知相应化合物类似的方法制备，且其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 W 、 A_2 、 a 和 b 如式 I 定义给出且 Q_1 为离去基团，与式 III 化合物反应，式 III 化合物是已知的或可以根据与已知相应化合物类似的方法制备，且其中 A_1 如式 I 定义给出，且 Q 为离去基团，如果需要在碱催化剂存在下反应，并且使这样产生的中间体：



与式 VI 化合物反应：

Q₂-A₃

VI

式 VI 化合物是已知的或可以根据与已知相应化合物类似的方法制备, 且其中 A₃ 如式 I 定义给出且 Q₂ 为离去基团, 如果需要在金属催化剂存在下反应, 并且在每种情况下, 如果需要, 将根据该方法或其他方法得到的游离形式或盐形式的式 I 化合物转化为另一式 I 化合物, 将根据该方法得到的异构体的混合物分离并将根据该方法分离的所需的异构体和/或得到的游离的式 I 化合物转化为盐, 或将根据该方法得到的式 I 化合物的盐转化为游离的式 I 化合物或另一种盐。

上文有关式 I 化合物的盐的描述也适用于上下文中列出的起始原料的盐。

所述反应物可以采用它们原有的形式相互反应, 即不需加入溶剂或稀释剂(如以熔融形式)。然而, 在大部分情况下, 优选加入惰性溶剂或稀释剂或它们的混合物。这些溶剂或稀释剂的实例有: 芳族、脂族和脂环族烃和卤化烃, 例如苯、甲苯、二甲苯、1,3,5-三甲基苯、萘满、氯苯、二氯苯、溴苯、石油醚、己烷、环己烷、二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、二氯乙烷、三氯乙烯或四氯乙烯; 醚, 如乙醚、二丙醚、二异丙醚、二丁醚、叔-丁基甲基醚、乙二醇单甲醚、乙二醇单乙醚、乙二醇二甲基醚、二甲氧基二乙基醚、四氢呋喃或二噁烷; 酮如丙酮、甲基乙基酮或甲基异丁基酮; 酰胺, 如 N,N-二甲酰胺、N,N-二乙酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷酰胺; 腈, 如乙腈或丙腈; 以及亚砷, 如二甲基亚砷。

优选的离去基团 Q 为卤素、甲苯磺酸根、甲磺酸根和三氟甲磺酸根, 特别优选卤素, 特别是氯。

优选的离去基团 Q₁ 为卤素, 特别是溴。

优选的离去基团 Q₂ 为硼酸。

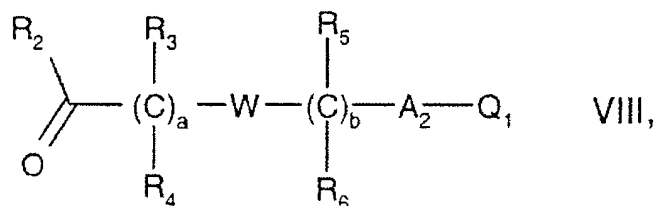
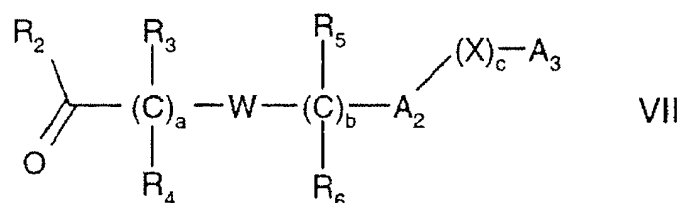
有利于反应的适当的碱为如碱金属或碱土金属氢氧化物、氢化物、氮化物、烷醇化物、乙酸盐、碳酸盐、二烷基氮化物或烷基甲硅烷基

氯化物；烷基胺、亚烷基二胺、任选 N-烷基化的和饱和的或未饱和的环烷基胺、碱性杂环、铵氢氧化物以及碳环胺。可提到的实例有氢氧化钠、氯化钠、氟化钠、甲醇化钠、乙酸钠、碳酸钠、叔-丁醇化钾、氢氧化钾、碳酸钾、氯化钾、二异丙基氯化锂、双(三甲基甲硅烷基)氯化钾、氯化钙、三乙胺、二异丙基乙胺、三亚乙基二胺、环己胺、N-环己基-N,N-二甲基胺、N,N-二乙基苯胺、吡啶、4-(N,N-二甲基氨基)吡啶、奎宁环、N-甲基吗啉、苄基三甲基铵氢氧化物以及 1,5-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-5-烯(DBU)。优选二异丙基乙胺和 4-(N,N-二甲基氨基)吡啶。

优选的金属催化剂为钨络合物，特别优选四(三苯膦)钨。

该反应优选在温度约 0°C 至约 +100°C 范围内进行，优选约 10°C 至约 +40°C。

本发明的另一个目的是制备分别为游离形式或盐形式的式 II 和 IV 化合物的方法，该方法包括例如分别使式 VII 化合物和式 VIII 化合物：



式 VII 和 VIII 化合物是已知的或可以根据与已知相应化合物类似的方法制备，且其中 R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、W、X、A₂、A₃、a、b 和 c 如式 I 定义中给出且 Q₁ 为离去基团，与无机或有机氰化物和式 R₁-NH₂ 化合物反应，式 R₁-NH₂ 化合物是已知的或可以根据与已知相应化合物类似的方法制备，且其中 R₁ 如式 I 定义中给出，并且在每种情况下，

如果需要, 将根据该方法或其他方法得到的游离形式或盐形式的式 II 和 IV 化合物转化为另一式 II 和 IV 化合物, 将根据该方法得到的异构体的混合物分离并将根据该方法分离的所需的异构体和/或得到的游离的式 II 和 IV 化合物转化为盐, 或将根据该方法得到的式 II 和 IV 化合物的盐转化为游离的式 II 和 IV 化合物或另一种盐。

适当的氰化物为氰化钠、氰化钾、三甲基甲硅烷基氰化物和丙酮氰醇。

羰基化合物(例如式 IV)与氰化物和胺(如式 R_6-NH_2)的反应的通用方法已知为 Strecker 反应, 如在 *Organic Synthesis Coll. Vol. 3, 88 (1973)* 中有描述。

化合物 I 的盐可以采用已知的常规方法制备。因此, 例如, 用适当的酸或适当的离子交换剂处理化合物 I 得到酸加成盐, 而用适当的碱或适当的离子交换剂处理则可得到碱加成盐。

化合物 I 的盐可以采用常用方法转化为游离化合物 I, 例如, 用适当的碱性试剂或适当的离子交换剂处理得到酸加成盐, 而用适当的碱或适当的离子交换剂处理则可得到碱加成盐。

化合物 I 的盐可以采用已知的方法转化为其他化合物 I 的盐; 例如, 酸加成盐可以转化为其他酸加成盐, 如用无机酸处理, 如盐酸盐, 采用适当的酸的金属盐(如钠、钡或银盐)处理, 如乙酸银, 该处理在适当的溶剂中进行, 得到不溶性无机盐(如氯化银), 由此可从反应混合物中沉淀出来。

基于所述方法和/或反应条件, 具有盐形成性质的化合物 I 可以以游离形式或盐形式获得。

化合物 I 也可以以它们的水合物的形式获得和/或也可以包括其他溶剂, 例如使化合物以固体形式结晶时使用的溶剂。

如果需要, 化合物 I 可以以光学和/或几何学异构体或它们的混合物的形式存在。本发明不仅涉及纯异构体, 也涉及所有可能的异构混

合物，并且尽管没有在每一立体化学描述中特别指出，但在上下文中均为此含义。

可以通过上述方法或其他方法得到化合物 I 的非对映异构体混合物，并且可以采用已知的方法并基于它们的组分的物理-化学差异，将它们分离为纯的非对映异构体，例如通过分级结晶、蒸馏和/或层析。

因此，根据已知的方法可以将获得的对映体混合物拆分为纯异构体，例如通过自光学活性溶剂中重结晶，在手性吸附剂上层析，例如在适当的微生物帮助下、于乙酰纤维素上进行高压液相层析(HPLC)，用特定的固定酶裂解，通过包合物形成(例如采用手性冠醚)，在此只有一个对映体络合。

根据本发明，除分离相应的异构体混合物外，也可以采用通常已知的非对映选择或对映选择合成方法得到纯的非对映异构体或对映体，如采用本发明方法使用具有相应的适当的立体化学的离析物。

优选分离或合成生物学上更具活性的异构体，如对映体，前提是单一成分具有不同的生物效能。

在本发明的方法中，使用的起始原料和中间体优选为可以生成说明书开始所述的特别有用的化合物 I 的那些起始原料和中间体。

本发明特别涉及实施例所描述的制备方法。

本发明的目的还包括新的可以根据本发明的方法用于制备化合物 I 的起始原料和中间体，以及它们的使用和制备它们的方法。

本发明化合物 I 的特征是其具有特别宽的活性谱，因此是害虫控制领域的有价值的活性成分，另外这些化合物对温血动物、鱼类和植物而言都有很好的耐受性，它们可以用于控制温血动物(特别是生产家畜和家畜)以及植物内-和外寄生虫(特别是蠕虫)。

在本发明文中，术语“外寄生虫”可以被理解为特别是昆虫、螨和蛛。包括的昆虫如下：鳞翅目、鞘翅目、同翅目、半翅目、双翅目、缨翅目、直翅目、吸虱目、蚤目、食毛目、缨尾目、等翅目、啮虫目

和膜翅目。然而，特别可提及的外寄生虫是指那些困扰人类或动物并携带病原体的外寄生虫，例如蝇(如家蝇、*Musca vetustissima*、秋家蝇、小毛厕蝇、肉蝇、铜绿蝇、牛皮蝇、纹皮下蝇(*Hypoderma lineatum*)、金蝇(*Chrysomya chloropyga*)、人皮蝇(*Dermatobia hominis*)、美洲锥蝇、普通马蝇(*Gasterophilus intestinalis*)、羊狂蝇、厩螫蝇、扰血蝇(*Haematobia irritans*)和蚊(长角亚目)(如蚊科、蚋科、毛蚋科)，另外还指吸血寄生虫，例如蚤(如猫蚤和狗蚤(猫和狗蚤)、印鼠客蚤、致痒蚤、穿皮潜蚤(*Dermatophilus penetrans*)、虱子(如羊啮虱(*Damalina ovis*)、*Pediculus humanis*、螫蝇和马蝇(horseflies)(虻科))、*Haematopota* spp.(如 *Haematopota pluvialis*)、*Tabanidea* spp.(如 *Tabanus nigrovittatus*)、*Chrysopsinae* spp.(如 *Chrysops caecutiens*)、采采蝇(如采采蝇属)、biting 昆虫，特别是蟑螂(如德国蜚蠊(*Blatella germanica*)、东方蜚蠊、美洲蜚蠊)、螨(如鸡皮刺螨、疥螨、羊痒螨和 *Psorergates* spp.)，另外还包括蜱。后者属于蜱螨亚纲。已知的典型的蜱有，例如牛蜱属、花蜱属、暗眼蜱属、革蜱属、血蜱属、眼蜱属、硬蜱属、扇革蜱属 (*Rhipicephalus*)、巨肢蜱属 (*Margaropus*)、扇头蜱属 (*Phipicephalus*)、锐缘蜱属(*Argas*)、耳蜱属(*Otobius*)和钝缘蜱属及其他，优选寄生于温血动物的蜱，所述温血动物包括畜禽(如牛、猪、绵羊和山羊)、家禽(如鸡、火鸡和鹅)、带毛动物(fur-bearing animal)(如貂、狐狸、栗鼠、兔及其他)，以及宠物(如猫和狗)，还有人。

本发明的化合物 I 也用于对抗动物害虫的所有或单一的发展阶段，并具有通常的敏感性和对抗性，例如昆虫和螨目的成员。本发明活性物质的杀虫、杀卵和/或杀螨作用可以通过自身直接证明，即直接或于使用后一定时间杀死害虫(如蜕皮时)或破坏它们的卵，或间接地，如减少孵化数量和/或孵化率，杀虫率(死亡率)至少为 50-60%。

化合物 I 也可以用于防治卫生害虫，特别是双翅目的麻蝇科、*Anophilidae* 和蚊科家族；直翅目、网翅目(如蜚蠊科家族)和膜翅目(如

蚁科家族)。

化合物 I 也对防治寄生螨和植物昆虫具有较好的功效。它们对防治螨类的蜘蛛螨的卵、蛹和叶螨科(叶螨属和全爪螨属)的成虫也是有效的。

它们对防治同翅目 sucking 昆虫(特别是防治蚜科、飞虱科、叶蝉科、木虱科、Loccidae、盾蚧科和 Eriophyidae(如柑橘类的水果的锈螨)家族的害虫); 半翅目、异翅亚目和缨翅目, 以及鳞翅目、鞘翅目、双翅目和直翅目的食植物昆虫具有很高的活性。

它们也类似地适于用作土壤杀虫剂以防治土壤中的害虫。

因此, 式 I 化合物对防治所有农作物(如谷物、棉花、大米、玉米、大豆、马铃薯、蔬菜、水果、烟草、蛇麻草、柑橘、鳄梨和其它农作物)上所有发展阶段的吸作物(sucking)昆虫和食作物(feeding)昆虫均有效。

式 I 化合物也对防治根结线虫属、胞囊线虫属、短体线虫属、茎线虫属、穿孔线虫属、Rizoglyphus 等类的植物线虫有效。

具体而言, 这些化合物对防治蠕虫有效, 其中内寄生线虫和吸虫可以引发哺乳动物和家禽的严重疾病, 所述哺乳动物和家禽为例如绵羊、猪、山羊、牛、马、驴、狗、猫、豚鼠和奇异鸟(ornamental bird)。此处所指的典型的线虫为: 血矛线虫属、毛圆线虫属、奥斯他胃虫属(ostertagia)、细颈线虫属(nematodirus)、库柏丝、蛔虫、仰口线虫属(bunostomum)、细节线虫属(oesophagostomum)、Charbertia、鞭虫属、如圆属(strongylus)、Trichonema、网尾属(dictyocaulus)、毛细线虫属、异刺属、弓蛔虫属(toxocara)、禽蛔属、尖尾线虫属(oxyuris)、钩虫属(ancylostoma)、钩虫属(uncinaria)、弓蛔线虫属(toxascaris)和副蛔虫属(parascaris)。吸虫包括, 特别是, Fasciolidae 家族, 特别是肝片形吸虫。惊人地和出人意料地, 这些式 I 化合物也显示出对抗线虫的超长活性, 而这些线虫原本对许多活性物质有抵抗力。这可以通过体外

LDA 试验以及例如在蒙古沙土鼠和绵羊体内试验来证实。已经证实，可以杀灭捻转血矛线虫 (*Haemonchus contortus*) 或毛园线虫 (*Trichostrongylus colubriformis*) 的敏感类害虫的活性物质的量也具有充分的活性以控制相应的对苯并咪唑、左旋咪唑和大环内酯(如伊维菌素)具有抗性的一类害虫。

细颈线虫属、库柏丝和细节线虫属的某些害虫侵害宿主动物的肠道，然而，其他血矛属和奥斯他胃虫属的害虫在胃中寄生，网尾属的害虫则在肺中寄生。丝虫科和 Setariidae 家族的寄生虫可在内细胞组织和器官(如心脏、血管、淋巴管和皮下组织)中发现。特别值得注意的寄生虫是寄生于狗体内的犬心虫，犬恶丝虫。式 I 化合物对这些寄生虫具有很好的控制效果。

可被式 I 化合物控制的害虫也包括绦虫纲，如中殖孔绦虫科 (mesocestoidae)，特别是中殖孔绦虫属，特别是有线绦虫 (*M. lineatus*)；囊宫绦虫 (dilepididae)，特别是犬复孔绦虫，*Joyeuxiella* spp.，特别是 *Joyeuxiella pasquali*，以及 *Diplopylidium* spp.，以及带科，特别是豆状绦虫 (*taenia pisiformis*)、獐绦虫 (*taenia cervi*)、羊绦虫 (*Taenia ovis*)、泡状带缘虫 (*Taenia hydatigena*)、多头绦虫 (*Multiceps multiceps*)、猫绦虫 (*taenia taeniaeformis*)、连节绦虫 (*taenia serialis*) 和 *Echinococcus* spp.，最优选泡状带缘虫、羊绦虫、多头绦虫、连节绦虫；细粒棘球绦虫和多房棘球绦虫，以及成虫多头绦虫。

最特别的，在狗和猫中，同时控制了泡状带缘虫、豆状绦虫、羊绦虫、连节绦虫、成虫多头绦虫、*Joyeuxiella pasquali*、犬复孔绦虫、中殖孔绦虫属、细粒棘球绦虫和多房棘球绦虫以及犬恶丝虫、钩虫属、弓首虫属和/或犬鞭虫。另外的优选的方面，也同时用上文所述线虫和绦虫控制猫蚤和/或狗蚤。

另外，式 I 化合物适于控制人类致病的寄生虫。包括在消化道内出现的典型寄生虫钩虫属、板口线虫属、蛔线虫属、粪杆线虫属

(Strongyloides)、毛线虫属(Trichinella)、毛细线虫属、毛首线虫属和住肠线虫属(Enterobius)等。本发明的化合物也对控制丝虫科的吴策线虫属(Wuchereria)、布氏丝虫属(Brugia)、盘尾丝虫属(Onchocerca)和罗阿丝虫属(Loa)的寄生虫有效,这些寄生虫在血液、组织和各种器官中均可发现,本发明的化合物也对控制 Dracunculus 和粪杆线虫属和毛线虫属寄生虫有效,这些寄生虫则特别是在胃肠道内感染。

另外,式 I 化合物也对控制植物、人类和动物体内有害和致病的真菌有效。

本发明式 I 化合物的优良的杀虫活性相应于杀灭所述害虫的死亡率为至少 50-60%。特别地,式 I 化合物的特征是其超长效作用。

式 I 化合物优选以其原有形式或优选与用于制剂领域的传统辅助剂一起使用,并且可以采用已知的方法进行加工从而得到,例如,可乳化的浓缩物、可直接稀释的溶液、稀释的乳剂、可溶粉剂、颗粒或聚合物中的微囊。就组合物而言,其使用方法则可依照所要达到的目的和具体情况来选择。

制剂(即包含式 I 活性成分或这些活性成分与其他活性成分的组合,并且任选还含有固体或液体辅助剂的药物、制剂或组合物)可以以已知的常规方法生产,例如将活性成分与其他分散组分充分混合和/或一起研磨(例如与溶剂、固体载体和任选表面活性化合物(表面活性剂))。

所述的溶剂可以为:醇(如乙醇、丙醇或丁醇)、二醇以及它们的醚和酯(如丙二醇、双丙甘醇醚、乙二醇、乙二醇单甲基或-乙基醚)、酮(如环己酮、异佛乐酮或 diacetone 醇)、强极性溶剂(如 N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砷、二甲酰胺或水)、植物油(如油菜籽油、蓖麻油、椰子油或大豆油等),并且如果需要,也可以用硅油。

优选的用于温血动物控制寄生虫的药物应用形式包括溶液、乳液、悬浮液(液体药剂)、食品添加剂、粉剂、片剂(包括泡腾片剂)、大丸剂

(boluses)、胶囊、微囊和喷淋剂(pour-on formulation), 在此必须考虑到制剂赋形剂的生理相容性。

片剂和大丸剂的粘合剂可以为化学改性的聚合天然物质, 该物质可溶于水或醇, 例如淀粉、纤维素或蛋白质衍生物(如甲基纤维素、羧甲基纤维素、乙基羟乙基纤维素、蛋白质(如玉米蛋白、明胶等)以及合成聚合物(如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮等)。该片剂也可包含填充剂(如淀粉、微晶纤维素、糖、乳糖等)、助流剂和崩解剂。

如果该驱虫剂组合物以饲料浓缩物的形式提供, 则使用的载体为如性能饲料(performance feed)、饲料杂粮(feed cereals)或蛋白质浓缩物。除了活性成分外, 这些饲料的浓缩物或组合物还可以包括添加剂、维生素、抗生素、化疗剂或其他杀虫剂, 主要是抑菌剂、抑真菌剂、抑制球虫剂, 甚至还可以包括激素制剂、具有合成代谢作用的物质或促进生长的物质, 这些会影响屠宰的动物肉的质量, 但另一方面却对生物体有益。如果该组合物或将式 I 的活性成分直接加入饲料或饮水槽中, 则该配制的包含活性成分的饲料或饮水的浓度优选为约 0.0005 至 0.02 % 的体重(5-200ppm)。

本发明的式 I 化合物可以单独或其它生物杀灭剂联合使用。它们可以与具有类似活性的杀灭剂联合使用, 如用来增加活性, 或与具有其它活性的物质联合使用, 如用来增加活性的范围。也可以加入所称的驱虫剂。如果需要增加控制寄生虫如蠕虫的活性谱, 可以适当地将式 I 化合物与具有杀虫性质的物质联合使用。当然, 它们也可以与抗菌组合物联合使用。因为式 I 化合物为杀成虫药, 即因为它们对于成熟期的目标寄生虫特别有效, 所以加入杀灭幼寄生虫的杀虫剂十分有效。以这种方法, 可以对抗造成巨大经济损失的大部分寄生虫。另外, 该方法也可以充分避免抗性的形成。多种物质的组合也可以产生协同作用, 即可以减少活性成分的总量, 这符合生态学的要求。优选的和特别优选的组合化合物如下文所述, 其中除式 I 化合物外, 所述

组合还可以包括一个或多个这样的化合物。

在所述混合物中存在的化合物可以为适当的杀生物剂，如具有各种活性机制的杀虫剂和杀螨剂，其名称如下文所述，并且早已为本领域技术人员所知，如几丁质合成抑制剂、生成调节剂；作为保幼激素的活性成分；作为杀成虫药的活性成分；广谱杀虫剂、广谱杀螨剂和杀线虫剂；还有人们熟知的驱虫和昆虫-和/或螨-抑制物质、所述驱虫剂或剥离剂。

非限定性的适当的杀虫剂和杀螨剂的实例为：

1. 阿维菌素	25. 噻嗪酮	49. 内吸磷 S
2. AC 303 630	26. 丁叉威	50. 甲基-O五九
3. 高灭磷	27. 丁基吡啶酮 (butylpyridaben)	51. 除线磷
4. 氟酯菊酯	28. 硫线磷	52. Dicliphos
5. 棉铃威	29. 胺甲萘	53. 乙硫磷
6. 涕灭威	30. 克百威	54. 氟脲杀
7. α -氟氰菊酯	31. 三硫磷	55. 乐果
8. 甲体氟氰菊酯	32. 杀螟丹	56. 甲基毒虫畏
9. 虫螨脎	33. 除线威	57. 敌杀磷
10. 阿维菌素 B ₁	34. 壤虫氯磷	58. 克瘟散
11. AZ 60541	35. 氟唑虫清	59. 敌瘟磷
12. 谷硫磷 E	36. 定虫隆	60. 依马菌素
13. 谷硫磷 M	37. 氯甲磷	61. 硫丹
14. 唑环锡	38. 毒死蜱	62. 高氟戊菊酯
15. 枯草杆菌毒素 (Bacillus subtil. toxin)	39. 顺式-灭虫菊 酯	63. 苯虫威
16. 噁虫威	40. Clocythrin	64. 乙硫磷
17. 丙硫克百威	41. 四螨嗪	65. 醚菊酯
18. 杀虫磺	42. 杀螟腈	66. 灭克磷
19. β -氟氰菊酯	43. 乙氟菊酯	67. 氧嘧啶磷
20. 联苯菊酯	44. 氟氟菊酯	68. 克线磷
21. 丁苯威	45. 三环锡	69. 喹螨醚
22. Brofenprox	46. D 2341	70. 杀螨锡
23. 溴硫磷 E	47. 溴氟菊酯	71. 杀螟硫磷
24. 合杀威	48. 内吸磷 M	72. 丁苯威
		73. 苯硫威
		74. 双氧威

75. 甲氰菊酯	98. 昆虫 - 活性线虫类 (insect-active nematode)	(moxidectin)
76. 吡 螨 胺 (fenpyrad)	99. 昆虫 - 活 性 病 毒 (insect-active virus)	119. 二溴磷
77. 唑螨酯	100. 异稻瘟净	120. NC 184
78. 倍硫磷	101. 丙胺磷	121. NI-25, 吡虫清
79. 杀灭菊酯	102. 异丙威	122. 硝胺烯啶
80. 锐劲特	103. 异噁唑磷	123. 甲氧叉威
81. 氟啶胺	104. 伊维菌素	124. 杀线威
82. 氟啶蜱脲	105. λ -氯氟氰菊酯	125. oxyde methon M
83. 氟环脲	106. 氯丙氧脲	126. 异砒磷
84. 氟氰戊菊酯	107. 马拉硫磷	127. 对硫磷
85. 氟虫脲	108. 灭蚜磷	128. 甲基对硫磷
86. 氟丙苄脲	109. 甲亚砒磷	129. 氯菊酯
87. 地虫磷	110. 蜗牛敌	130. 稻丰散
88. 安果	111. 甲胺磷	131. 甲拌磷
89. 噻唑酮磷	112. 灭虫威	132. 伏杀磷
90. Fubfenprox	113. 灭多虫	133. 亚胺硫磷
91. 六六六	114. 蒙五一五	134. 辛硫磷
92. 庚虫磷	115. 速灭威	135. 抗蚜威
93. 氟铃脲	116. 速灭磷	136. 嘧啶磷 E
94. 噻螨酮	117. 米尔螨素	137. 嘧啶磷 M
95. 烯虫乙酯	118. 莫西菌素	138. 猛杀威
96. 吡虫啉		139. 丙虫磷
97. 昆虫 - 活 性 真 菌 (insect-active fungi)		140. 残杀威
		141. 丙硫磷
		142. 发果
		143. Pyrachlopos

144. Pyradaphent hion
145. 反灭虫菊
146. 除虫菊
147. 哒螨酮
148. 噻胺苯醚
149. 蚊蝇醚
150. 双苯酰肼
151. 甲氧基酰肼
152. 蔬果磷
153. 硫线磷
154. 灭虫硅醚
155. 艾克敌
156. 治螟磷
157. 乙丙硫磷
158. 虫酰肼

159. 吡螨胺
160. 噻丙磷
161. 伏虫隆
162. 七氟菊酯
163. 双硫磷
164. 叔丁威
165. 特丁磷
166. 杀虫畏
167. Thiafenox
168. 硫双威
169. 特氨威
170. 硫磷嗪
171. 敌贝特
172. 四溴菊酯
173. 苯赛螨

174. 唑蚜威
175. 三唑磷
176. Triazuron
177. 敌百虫
178. 杀虫隆
179. 混杀威
180. 蚜灭多
181. 二甲威(3, 5- 二甲苯基甲基氨基 基甲酸酯)
182. 灭杀威
183. YI 5301/5302
184. γ -氯氰菊酯
185. Zetamethrin

非限制性的适当的驱虫剂名称的实例如下文所述，某些代表性的驱虫剂除具有驱虫活性外，还具有杀虫和杀螨活性，部分已在上文中列出。

- (A1) 吡喹酮 = 2-环己基羰基-4-氧代-1,2,3,6,7,11b-六氢-4H-吡嗪并[2,1- α]异喹啉
- (A2) 氯氟碘柳胺 = 3,5-二碘代-N-[5-氯-2-甲基-4-(α -氰基-4-氯苄基)苯基]-水杨基酰胺
- (A3) 三氯苯哒唑 = 5-氯-6-(2,3-二氯苯氧基)-2-甲硫基-1H-苯并咪唑
- (A4) 左旋咪唑 = L-(-)-2,3,5,6-四氢-6-苯并咪唑[2,1b]噻唑
- (A5) 甲苯哒唑 = 5-苯甲酰基-1H-苯并咪唑-2-基氨基甲酸甲酯
- (A6) Omphalotin = 在 WO 97/20857 中描述的真菌发光脐菇的大环发酵产物
- (A7) 阿维菌素 = 阿维菌素 B1
- (A8) 伊维菌素 = 22,23-二氢阿维菌素 B1
- (A9) 莫西菌素 = 5-O-脱甲基-28-脱氧基-25-(1,3-二甲基-1-丁烯基)-6,28-环氧基-23-(甲氧基亚氨基)-犬心安 B
- (A10) 多拉菌素 = 25-环己基-5-O-脱甲基-25-脱(1-甲基丙基)-阿维菌素 A1a
- (A11) 米尔螨素 = 犬心安 A3 和犬心安 A4 的混合物
- (A12) Milbemycineoxim = 米尔螨素 5-肟

非-限制性的适当的驱虫物质(驱虫剂和剥离剂)的实例有:

- (R1) DEET (N, N-二乙基-m-甲苯酰胺)
- (R2) KBR 3023 N-丁基-2-氧基羰基-(2-羟基)-哌啶
- (R3) Cymiazole = N-2,3-二氢-3-甲基-1,3-噻唑-2-叉基-2,4-二甲苯胺

所述混合物的组合对本领域的技术人员来讲非常熟悉。大部分在各种版本的 The Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, 伦敦, 其他的各种版本的 The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, 新泽西州, USA 中有描述或专利文献中有描述。因此, 下文所列的文献仅作为示例, 而不用于限制。

- (I) 2-甲基-2-(甲硫基)丙醛-O-甲基氨基甲酰肼 (涕灭威), The Pesticide

- Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 26 页;
- (II) *S*-(3,4-二氢-4-氧代苯并[*d*]-[1,2,3]-三嗪-3-基甲基)O,O-二甲基-二硫逐磷酸酯(甲基谷硫磷), The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 67 页;
- (III) *N*-[2,3-二氢-2,2-二甲基苯并咪唑-7-基氧基羰基-(甲基)氨基硫代]-*N*-异丙基-β-丙氨酸乙基酯(丙硫克百威), The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 96 页;
- (IV) (*Z*)-(1*RS*)-顺式-3-(2-氯-3,3,3-三氟丙-1-烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸 2-甲基联苯-3-基甲基酯(联苯菊酯), The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 118 页;
- (V) 2-叔-丁基亚氨基-3-异丙基-5-苯基-1,3,5-噻二嗪-4-酮(噻嗪酮), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 157 页;
- (VI) 2,3-二氢-2,2-二甲基苯并咪唑-7-基-甲基氨基甲酸酯(克百威), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 186 页;
- (VII) 2,3-二氢-2,2-二甲基苯并咪唑-7-基-(二丁基氨基硫代)甲基氨基甲酸酯(好安威), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 188 页;
- (VIII) *S,S'*-(2-二甲基氨基三亚甲基)-双(硫代氨基甲酸酯)(杀螟丹), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 193 页;
- (IX) 1-[3,5-二氯-4-(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)苯基]-3-(2,6-二氟苯甲酰基)-脲(定虫隆), The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 213 页;
- (X) *O*-3,5,6-三氯-2-吡啶基-硫逐磷酸 *O,O*-二乙基酯(毒死蜱), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 235 页;

- (XI) (1*RS*, 3*RS*; 1*RS*, 3*RS*)-3-(2,2-二氯乙烯基)-2,2-二-甲基环丙烷甲酸(*RS*)- α -氰基-4-氟-3-苯氧基苄基酯(氟氟氰菊酯), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 293 页;
- (XII) (*Z*)-(1*R*,3*R*)-3-(2-氯-3,3,3-三氟丙烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸(*S*)- α -氰基-3-苯氧基苄基酯和(*Z*)-(1*S*,3*S*)-3-(2-氯-3,3,3-三氟丙烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸(*R*)- α -氰基-3-苯氧基苄基酯(氯氟氰菊酯)的混合物, The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 300 页;
- (XIII) 包含(1*R*,3*R*)-3-(2,2-二氯乙烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸(*S*)- α -氰基-3-苯氧基苄基酯和(1*S*,3*S*)-3-(2,2-二氯乙烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸(*R*)- α -氰基-3-苯氧基苄基酯的外消旋物(α -氯氟菊酯), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 308 页;
- (XIV) (1*RS*,3*RS*,1*RS*,3*RS*)-3-(2,2-二氯乙烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸(*S*)- α -氰基-3-苯氧基苄基酯的立体异构体的混合物(ζ -氯氟菊酯), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 314 页;
- (XV) (1*R*,3*R*)-3-(2,2-二溴乙烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸(*S*)- α -氰基-3-苯氧基苄基酯(溴氟菊酯), The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 344 页;
- (XVI) 1-(4-氯苯基)-3-(2,6-二氟苯甲酰基)脲(氟脲杀), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 395 页;
- (XVII) (1,4,5,6,7,7-六氯-8,9,10-三降冰-5-烯-2,3-亚基双亚甲基)-亚硫酸酯(硫丹), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 459 页;
- (XVIII) α -乙硫基-*o*-甲苯基-甲基氨基甲酸酯(苯虫威), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 479 页;

- (XIX) *O,O*-二甲基-*O*-4-硝基-*m*-甲苯基-硫逐磷酸酯(杀螟硫磷), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 514 页;
- (XX) 2-*sec*-丁基苯基-甲基氨基甲酸酯(丁苯威), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 516 页;
- (XXI) (*RS*)-2-(4-氯苯基)-3-甲基丁酸(*RS*)- α -氰基-3-苯氧基苄基酯(杀灭菊酯), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 539 页;
- (XXII) *S*-[甲酰基(甲基)氨基甲酰甲基]-*O,O*-二甲基-二硫逐磷酸酯(安果), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 625 页;
- (XXIII) 4-甲硫基-3,5-二甲苯基-甲基氨基甲酸酯(灭虫威), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 813 页;
- (XXIV) 7-氯双环[3.2.0]庚-2,6-二烯-6-基-二甲基磷酸酯(庚虫磷), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 670 页;
- (XXV) 1-(6-氯-3-吡啶基甲基)-*N*-硝基亚咪唑烷-2-基胺(吡虫啉), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 706 页;
- (XXVI) 2-异丙基苯基-甲基氨基甲酸酯(异丙威), The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 729;
- (XXVII) *O,S*-二甲基-硫代磷酰胺(甲胺磷), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 808 页;
- (XXVIII) *S*-甲基-*N*-(甲基氨基甲酰氧基)硫代亚氨基逐乙酸酯 (灭多虫), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 815 页;
- (XXIX) 3-(二甲氧基磷酰基氧代)丁-2-烯酸甲基酯(速灭磷), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第

- 844 页;
- (XXX) *O*-4-硝基苯基-硫逐磷酸 *O,O*-二乙基酯(对硫磷), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 926 页;
- (XXXI) *O*-4-硝基苯基-硫逐磷酸 *O,O*-二甲基酯(甲基对硫磷), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 928 页;
- (XXXII) *O,O*-二乙基-二硫逐磷酸 *S*-6-氯-2,3-二氢-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3-基甲基酯(伏杀磷), The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 963 页;
- (XXXIII) 2-二甲基氨基-5,6-二甲基嘧啶-4-基-二甲基氨基甲酸酯(抗蚜威), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 985 页;
- (XXXIV) 2-异丙氧基苯基-甲基氨基甲酸酯 (残杀威), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 1036 页;
- (XXXV) 1-(3,5-二氯-2,4-二氟苯基)-3-(2,6-二氟苯甲酰基)脲(伏虫隆), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 1158 页;
- (XXXVI) *O,O*-二乙基-二硫逐磷酸 *S*-叔-丁硫基甲基酯(特丁磷), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 1165 页;
- (XXXVII) (3-叔-丁基-1-二甲基氨基甲酰-1*H*-1, 2,4-三唑-5-基-硫代)-乙酸乙酯, (Triazamate), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 1224 页;
- (XXXVIII) 阿维菌素, The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 3 页;
- (XXXIX) 2-仲-丁基苯基-甲基氨基甲酸酯 (丁苯威), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第

- 516 页;
- (XL) *N*-叔-丁基-*N'*-(4-乙基苯甲酰基)-3,5-二甲基苯甲酰肼 (虫酰肼), *The Pesticide Manual*, 11thEd.(1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 1147 页;
- (XLI) (±)-5-氨基-1-(2,6-二氯- α,α,α -三氟-*p*-甲苯基)-4-三氟甲基-亚磺酰基吡唑-3-甲腈(锐劲特), *The Pesticide Manual*, 11thEd. (1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 545 页;
- (XLII) (1*RS*,3*RS*;1*RS*,3*SR*)-3-(2,2-二氯乙烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸(*RS*)- α -氰基-4-氟-3-苯氧基苄基酯(β -氟氰菊酯), *The Pesticide Manual*, 11thEd.(1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 295 页;
- (XLIII) (4-乙氧基苯基)-[3-(4-氟-3-苯氧基苯基)丙基](二甲基)硅烷(灭虫硅醚), *The Pesticide Manual*, 11thEd.(1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 1105 页;
- (XLIV) (*E*)- α -(1,3-二甲基-5-苯氧基吡唑-4-基-亚甲基氨基-氧基)-*p*-甲苯甲酸叔-丁酯(啞螨酯), *The Pesticide Manual*, 11thEd. (1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 530 页;
- (XLV) 2-叔-丁基-5-(4-叔-丁基苄硫基)-4-氯吡嗪-3(2*H*)-酮(速螨酮), *The Pesticide Manual*, 11thEd.(1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 1161 页;
- (XLVI) 4-[[4-(1,1-二甲基苯基)苯基]乙氧基]-喹唑啉(啞螨醚), *The Pesticide Manual*, 11thEd.(1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 507 页;
- (XLVII) 4-苯氧基苯基-(*RS*)-2-(吡啶基氧基)丙基-醚(比普塞芬), *The Pesticide Manual*, 11thEd.(1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 1073 页;
- (XLVIII) 5-氯-*N*-{2-[4-(2-乙氧基乙基)-2,3-二甲基苯氧基]乙基}-6-乙基-嘧啶-4-胺(啞胺苯醚), *The Pesticide Manual*, 11thEd. (1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 1070 页;

- (XLIX) (*E*)-*N*-(6-氯-3-吡啶基甲基)-*N*-乙基-*N'*-甲基-2-硝基亚乙烯基二胺(硝胺烯啶), *The Pesticide Manual*, 11thEd.(1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 880 页;
- (L) (*E*)-*N*¹-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-*N*²-氰基-*N*¹-甲基乙脒(NI-25, 吡虫清), *The Pesticide Manual*, 11thEd.(1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 9 页;
- (LI) 阿维菌素 B₁, *The Pesticide Manual*, 11thEd.(1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 3 页;
- (LII) 植物的昆虫-活性提取物, 特别是(2*R*, 6*aS*, 12*aS*)-1, 2, 6, 6*a*, 12, 12*a*-六氢-2-异丙烯基-8,9-二甲氧基-苯并吡喃并[3,4-*b*]呋喃并[2,3-*h*]苯并吡喃-6-酮(鱼藤酮), *The Pesticide Manual*, 11thEd.(1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 1097 页; 以及印度苦楝的提取物, 特别是印楝素, *The Pesticide Manual*, 11thEd.(1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 59 页;
- (LIII) 包含昆虫-活性的线虫类的制剂, 优选 *Heterorhabditis bacteriophora* 和 *Heterorhabditis megidis*, *The Pesticide Manual*, 11thEd.(1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 671 页; *Steinernema feltiae*, *The Pesticide Manual*, 11thEd.(1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 1115 页以及 *Steinernema scapterisci*, *The Pesticide Manual*, 11thEd.(1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 1116 页;
- (LIV) 得自枯草杆菌的制剂, *The Pesticide Manual*, 11thEd. (1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 72 页; 或得自苏云金杆菌株(除了分离自 GC91 或 NCTC11821 的化合物)的制剂; *The Pesticide Manual*, 11thEd.(1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 73 页;
- (LV) 包含昆虫-活性真菌的制剂, 优选蜡阶轮枝菌, *The Pesticide Manual*, 11thEd.(1997), *The British Crop Protection Council*, 伦敦, 第 1266 页; *Beauveria brogniartii*, *The Pesticide Manual*, 11thEd. (1997), *The British*

Crop Protection Council, 伦敦, 第 85 页以及白僵菌, The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 83 页;

(LVI) 包含昆虫-活性病毒的制剂, 优选 *Neodipridon Sertifer NPV*, The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 1342 页; *Mamestra brassicae NPV*, The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 759 页以及 *Cydia pomonella granulosis* 病毒, The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 291 页;

(CLXXXI) 7-氯-2,3,4a,5-四氢-2-[甲氧基羰基(4-三氟甲氧基苯基)氨基甲酰]吡啶并[1,2e]噁唑啉-4a-甲酸甲基酯(DPX-MP062, 克瘟散), The Pesticide Manual, 11thEd.(1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 453 页;

(CLXXXII) *N'*-叔-丁基-*N'*-(3,5-二甲基苯甲酰基)-3-甲氧基-2-甲基苯甲酰肼(RH-2485, 甲氧虫酰肼), The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, 伦敦, 第 1094 页;

(CLXXXIII) (*N'*-[4-甲氧基-联苯-3-基]-肼甲酸异丙酯(D 2341), Brighton Crop Protection Conference, 1996, 487- 493; 和

(R2) Book of Abstracts, 212th ACS National Meeting, Orlando, FL, August 25-29 (1996), AGRO-020. 出版商: American Chemical Society, 华盛顿, D.C. CONEN: 63BFAF.

因此,本发明的另一个主要目的涉及控制温血动物寄生虫的联合制剂,该制剂除了包括式 I 化合物外,还包含至少另外一种具有相同或不同活性范围的活性成分及至少一种生理学上可接受的载体。本发明不仅限于两种化合物的组合。

通常,本发明的驱虫组合物含有 0.1-99%重量、特别是 0.1-95%重量的式 I 或它们的混合物作为活性成分,并且含有 99.9-1%重量、特别是 99.8-5%重量的固体或液体添加剂,包括 0-25%重量、特别是 0.1-25%重量的表面活性剂。

本发明组合物可以通过局部、经口、胃肠外或皮下的方式应用于所治疗的动物，该组合物可以为溶液、乳剂、混悬剂(兽用顿服药)、散剂、片剂、大丸剂、胶囊剂和喷淋剂(pour-on)溶液的形式。

该喷淋或喷洒(spot-on)方法包含在皮肤或表皮的特定位置给予式 I 化合物，优选在动物的颈部或背部。如通过药棉或喷淋或喷洒制剂至表皮的相对小的范围来给予化合物，由此，借助于制剂中活性成分的扩散特性和动物的运动，所述活性物质几乎可以自动分散至大范围的毛皮。

喷淋或喷洒制剂最好包含载体，该载体可迅速促进药物在宿主动物的皮肤表面或表皮分散，并通常为可分散的油。适当的载体为如油溶液；醇和异丙醇的溶液，例如 2-辛基十二醇或油醇溶液；单甲酸酯溶液，例如十四酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、草酸月桂酸酯、油酸油酯、油酸癸酯、月桂酸己酯、油酸癸酯、C₁₂-C₁₈ 长链饱和脂肪醇的癸酸酯；二羧酸酯溶液，例如邻苯二甲酸二丁酯、异邻苯二甲酸二异丙酯、己二酸二异丙酯或己二酸二-n-丁酯或也可以为脂肪酸酯溶液，例如二醇。最好加入药学或化妆品工业已知的那些分散剂。实例如 2-吡咯烷酮、2-(N-烷基)吡咯烷酮、丙酮、聚乙二醇和它们的醚和酯、丙二醇或合成甘油三酯。

该油状溶液可以包括例如植物油，例如橄榄油、花生油、芝麻油、松香、亚麻籽油或蓖麻油。植物油也可以以环氧化的形式存在。

也可以采用石蜡和硅油。

通常喷淋或喷洒制剂含有 1-20%重量的式 I 化合物，0.1-50%重量的分散剂以及 45-98.9%的溶剂。

喷淋或喷洒方法也特别优选用于畜禽例如牛、马、绵羊或猪，其中采用口服或注射治疗所有动物是困难并且耗时的。由于喷淋或喷洒方法操作简单，所以这些方法必然也可以用于所有其它动物，包括个体家畜或宠物，并且由于这些可以不在兽医专家在场的情况下使用，所以它们备受动物饲养者所推宠。

尽管优选以浓缩物的方式制备该商品，但是最终的消费者通常使用其稀组合物。

为了获得特别的效果，这样的组合物还可以包含其他添加剂，例如稳

定剂、消泡剂、粘性调节剂、粘合剂或增粘剂以及其它活性成分。

本发明还包括消费者最终使用的类型的驱虫组合物。

在本发明的每一用于控制害虫的方法或本发明的每一害虫控制组合物中，式 I 的活性成分可以所有的空间构型或它们的混合物形式使用。

本发明也包括预防保护温血动物(特别是生产家畜、家畜和宠物)对抗寄生虫的方法，该方法包括将式 I 活性成分或由该活性成分制备的制剂作为饲料添加剂、饮料添加剂、或也可以以固体或液体形式采用口服、注射或胃肠外形式给予所述动物。本发明也包括本发明的式 I 化合物用于所述方法的用途。

下述实施例仅是用于说明本发明、而不是用于限制本发明的范围，术语活性成分代表表 1 中所列出的物质。

具体而言，优选的制剂以下列方式配制：

(% = 重量百分比)

制剂实施例

<u>1. 散剂</u>	a)	b)
活性成分	5 %	10 %
高岭土	94 %	-
高分散性硅胶	1 %	-
硅镁土	-	90 %

将所述活性成分溶于二氯甲烷，喷洒至载体上并随后将溶剂减压蒸发。这样的颗粒可以与动物饲料混合在一起。

2. 散剂

活性成分	3 %
聚乙二醇(mw 200)	3 %
高岭土	94 %

(mw = 分子量)

将精细研磨活性成分均匀地在混和器中与用聚乙二醇润湿的高岭土混合。通过该方法，可得到无尘包衣颗粒。

3. 片剂或大丸剂

I	活性成分	33.00 %
	甲基纤维素	0.80 %
	高分散硅胶	0.80 %
	玉米淀粉	8.40 %
II	乳糖晶体	22.50 %
	玉米淀粉	17.00 %
	微晶纤维素	16.50 %
	硬脂酸镁	1.00 %

I 将甲基纤维素在水中搅拌。当该物质膨胀后，与硅胶一同搅拌，并使混合物均匀悬浮。将活性成分和玉米淀粉混合。将水悬浮液加入该混合物并揉成团。通过 12M 筛粒化得到的物质并干燥。

II 将所有 4 种赋形剂充分混合。

III 混合由 I 和 II 得到的预混合物并压制成片剂或大丸剂。

4. 注射剂

A. 油性载体(缓释)

1. 活性成分	0.1-1.0 g
花生油	加至 100 ml
2. 活性成分	0.1-1.0 g
芝麻油	加至 100 ml

制备：将活性成分溶于部分油，同时搅拌，并且如果需要，轻微加热，随后冷却，补加油至所需体积后，通过适当的 0.22 μ m 孔的滤膜无菌过滤。

B 水可混溶的溶剂(中等释放)

活性成分	0.1-1.0 g
4-羟基甲基-1,3-二氧戊环(甘油缩甲醛 (glycerol formal))	40 g
1,2-丙二醇	加至 100 ml
活性成分	0.1-1.0 g
甘油二甲缩酮	40 g
1,2-丙二醇	加至 100 ml

制备：将活性成分溶于部分溶剂，同时搅拌，加入溶剂至所需的体积

并通过适当的 0.22 μ m 孔的滤膜无菌过滤。

C. 水溶剂(迅速释放)

1. 活性成分	0.1-1.0 g
聚乙氧基蓖麻油(40 个氧化乙烯单位)	10 g
1,2-丙二醇	20 g
苜醇	1 g
注射用水	加至 100 ml
2. 活性成分	0.1-1.0 g
聚乙氧基脱水山梨糖醇单油酸酯 (20 个氧化乙烯单位)	8 g
4-羟基甲基-1,3-二氧戊环(甘油缩甲醛)	20 g
苜醇	1 g
注射用水	加至 100 ml

制备：将活性成分溶于溶剂和表面活性剂，并用水制成所需体积。通过适当的 0.22 μ m 孔的滤膜无菌过滤。

5. 喷淋剂

A.

活性成分	5 g
十四酸异丙酯	10 g
异丙醇	加至 100 ml

B

活性成分	2 g
月桂酸己酯	5 g
中链甘油三酯	15 g
乙醇	加至 100 ml

C.

活性成分	2 g
油酸油酯	5 g
N-甲基-吡咯烷酮	40 g
异丙醇	加至 100 ml

含水体系也可以优选以口服和/或胃内(intraruminal)形式给药。

组合物也可以包含另外的添加剂,例如稳定剂(如适当的环氧化或非环氧化植物油(环氧化椰子油、油菜油或大豆油))、消泡剂(如硅油)、防腐剂、粘性调节剂、粘合剂、增粘剂以及养料或其它活性成分以达到特定的效果。

所述组合物也可以加入另外的生物活性物质或添加剂(这些物质对式 I 化合物没有不良影响,并且对所治疗的宿主动物无副作用),以及无机盐或维生素。

下述实施例是用于说明本发明,而不是用于限制本发明。字母“h”代表小时。

制备实施例

实施例 1: N-[2-氰基-1-(4,5-二氟代-2-(噻吩-3-基)苯氧基)-2-丙基]-4-三氟代甲氧基苯甲酰胺

a)将 2.5g 氟代丙酮、3g 碳酸钾和 0.3g 碘化钾加至 4g 的 2-溴代-4,5-二氟代苯酚的 40ml 丙酮溶液中，并于室温下搅拌 3h。

过滤后，蒸发溶液，产生 1-(2-溴代-4,5-二氟代苯氧基)丙-2-酮，为粗品产物，可以不经进一步纯化使用。

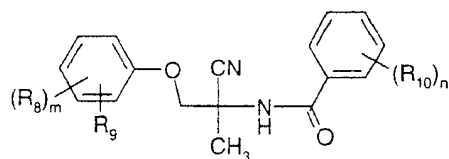
b)将 5.1g 的 1-(2-溴代-4,5-二氟代苯氧基)丙-2-酮、1.1g 氰化钠和 1.5g 氯化铵加至 19ml 的 25%氨水溶液中，并于室温下搅拌过夜。然后用乙酸乙酯提取反应混合物，有机层用水和饱和氯化钠溶液洗涤并用硫酸镁干燥。过滤并真空蒸发，得到 2-氨基-3-(2-溴代-4,5-二氟代苯氧基)-2-甲基丙腈，为粗品产物，可以不经进一步纯化使用。

c)于室温下，将 300mg 的 2-氨基-3-(2-溴代-4,5-二氟代苯氧基)-2-甲基丙腈、129mg 乙基二异丙胺、270mg 的 4-二氟代甲氧基苯甲酰氯和 12mg 的 4-二甲基氨基吡啶的混合物在 10ml 二氯甲烷中搅拌 12h。随后将反应混合物加入乙酸乙酯稀释并顺次用下述溶液洗涤 2 次：饱和的碳酸氢钠溶液、1N 盐酸水溶液和饱和的氯化钠溶液，过滤有机层后蒸发，残留物经快速层析纯化，得到 N-[2-氰基-1-(2-溴代-4,5-二氟代苯氧基)-2-丙基]-4-三氟代甲氧基苯甲酰胺。

d)将 120mg 的 N-[2-氰基-1-(2-溴代-4,5-二氟代苯氧基)-2-丙基]-4-三氟代甲氧基苯甲酰胺、160mg 噻吩-3-硼酸和 3ml 饱和碳酸氢钠水溶液溶于 4ml 甲苯，并用氮气流脱气 15 分钟。然后，加入 9mg 四(三苯膦)钯并将混合物于回流下搅拌 20h。随后将混合物用乙酸乙酯稀释并用水和饱和的氯化钠溶液洗涤。有机层用硫酸镁干燥、过滤并蒸发。经 HPLC 纯化后，得到目标化合物，熔点 128-30°C。

下表中提到的物质也可以类似于上文所述方法制备。熔点值以°C给出。

表 1



No.	(R ₈) _m	R ₉	(R ₁₀) _n	物理数据
1.1	4-F	2-(2-噻吩基)	4-F	
1.2	4-F	2-(2-噻吩基)	4-CF ₃	
1.3	4-F	2-(2-噻吩基)	4-OCF ₃	
1.4	4-F	2-(3-噻吩基)	4-F	
1.5	4-F	2-(3-噻吩基)	4-CF ₃	
1.6	4-F	2-(3-噻吩基)	4-OCF ₃	
1.7	4-F	2-(3-甲基-2-噻吩基)	4-F	
1.8	4-F	2-(3-甲基-2-噻吩基)	4-CF ₃	
1.9	4-F	2-(3-甲基-2-噻吩基)	4-OCF ₃	
1.10	4-F	2-(4-甲基-2-噻吩基)	4-F	
1.11	4-F	2-(4-甲基-2-噻吩基)	4-CF ₃	
1.12	4-F	2-(4-甲基-2-噻吩基)	4-OCF ₃	
1.13	4-F	2-(5-甲基-2-噻吩基)	4-F	
1.14	4-F	2-(5-甲基-2-噻吩基)	4-CF ₃	
1.15	4-F	2-(5-甲基-2-噻吩基)	4-OCF ₃	
1.16	4-F	2-(3-Cl-2-噻吩基)	4-F	
1.17	4-F	2-(3-Cl-2-噻吩基)	4-CF ₃	
1.18	4-F	2-(3-Cl-2-噻吩基)	4-OCF ₃	
1.19	4-F	2-(5-Cl-2-噻吩基)	4-F	
1.20	4-F	2-(5-Cl-2-噻吩基)	4-CF ₃	
1.21	4-F	2-(5-Cl-2-噻吩基)	4-OCF ₃	
1.22	4-F	2-(2-咪喃基)	4-F	
1.23	4-F	2-(2-咪喃基)	4-CF ₃	
1.24	4-F	2-(2-咪喃基)	4-OCF ₃	
1.25	4-F	2-(3-咪喃基)	4-F	

1.26	4-F	2-(3-呋喃基)	4-CF ₃	
1.27	4-F	2-(3-呋喃基)	4-OCF ₃	
1.28	4-F	2-(2-噻吩氧基)	4-F	
1.28	4-F	2-(2-噻吩氧基)	4-CF ₃	
1.30	4-F	2-(2-噻吩氧基)	4-OCF ₃	
1.31	4-F	2-(3-噻吩氧基)	4-F	
1.32	4-F	2-(3-噻吩氧基)	4-CF ₃	
1.33	4-F	2-(3-噻吩氧基)	4-OCF ₃	
1.34	4-F	2-(2-呋喃基氧基)	4-F	
1.35	4-F	2-(2-呋喃基氧基)	4-CF ₃	
1.36	4-F	2-(2-呋喃基氧基)	4-OCF ₃	
1.37	4-F	2-(3-呋喃基氧基)	4-F	
1.38	4-F	2-(3-呋喃基氧基)	4-CF ₃	
1.39	4-F	2-(3-呋喃基氧基)	4-OCF ₃	
1.40	4-F	2-(3-苯并噻吩基)	4-F	
1.41	4-F	2-(3-苯并噻吩基)	4-CF ₃	
1.42	4-F	2-(3-苯并噻吩基)	4-OCF ₃	
1.43	5-Cl	2-(2-噻吩基)	4-F	
1.44	5-Cl	2-(2-噻吩基)	4-CF ₃	
1.45	5-Cl	2-(2-噻吩基)	4-OCF ₃	
1.46	5-Cl	2-(3-噻吩基)	4-F	
1.47	5-Cl	2-(3-噻吩基)	4-CF ₃	
1.48	5-Cl	2-(3-噻吩基)	4-OCF ₃	
1.49	5-Cl	2-(3-甲基-2-噻吩基)	4-F	
1.50	5-Cl	2-(3-甲基-2-噻吩基)	4-CF ₃	
1.51	5-Cl	2-(3-甲基-2-噻吩基)	4-OCF ₃	
1.52	5-Cl	2-(4-甲基-2-噻吩基)	4-F	
1.53	5-Cl	2-(4-甲基-2-噻吩基)	4-CF ₃	
1.54	5-Cl	2-(4-甲基-2-噻吩基)	4-OCF ₃	
1.55	5-Cl	2-(5-甲基-2-噻吩基)	4-F	

1.56	5-Cl	2-(5-甲基-2-噻吩基)	4-CF ₃	
1.57	5-Cl	2-(5-甲基-2-噻吩基)	4-OCF ₃	
1.58	5-Cl	2-(3-Cl-2-噻吩基)	4-F	
1.59	5-Cl	2-(3-Cl-2-噻吩基)	4-CF ₃	
1.60	5-Cl	2-(3-Cl-2-噻吩基)	4-OCF ₃	
1.61	5-Cl	2-(5-Cl-2-噻吩基)	4-F	
1.62	5-Cl	2-(5-Cl-2-噻吩基)	4-CF ₃	
1.63	5-Cl	2-(5-Cl-2-噻吩基)	4-OCF ₃	
1.64	5-Cl	2-(2-呋喃基)	4-F	
1.65	5-Cl	2-(2-呋喃基)	4-CF ₃	
1.66	5-Cl	2-(2-呋喃基)	4-OCF ₃	
1.67	5-Cl	2-(3-呋喃基)	4-F	
1.68	5-Cl	2-(3-呋喃基)	4-CF ₃	
1.69	5-Cl	2-(3-呋喃基)	4-OCF ₃	
1.70	5-Cl	2-(2-噻吩氧基)	4-F	
1.71	5-Cl	2-(2-噻吩氧基)	4-CF ₃	
1.72	5-Cl	2-(2-噻吩氧基)	4-OCF ₃	
1.73	5-Cl	2-(3-噻吩氧基)	4-F	
1.74	5-Cl	2-(3-噻吩氧基)	4-CF ₃	
1.75	5-Cl	2-(3-噻吩氧基)	4-OCF ₃	
1.76	5-Cl	2-(2-呋喃基氧基)	4-F	
1.77	5-Cl	2-(2-呋喃基氧基)	4-CF ₃	
1.78	5-Cl	2-(2-呋喃基氧基)	4-OCF ₃	
1.79	5-Cl	2-(3-呋喃基氧基)	4-F	
1.80	5-Cl	2-(3-呋喃基氧基)	4-CF ₃	
1.81	5-Cl	2-(3-呋喃基氧基)	4-OCF ₃	
1.82	5-Cl	2-(3-苯并噻吩基)	4-F	
1.83	5-Cl	2-(3-苯并噻吩基)	4-CF ₃	
1.84	5-Cl	2-(3-苯并噻吩基)	4-OCF ₃	
1.85	4,5-F ₂	2-(2-噻吩基)	4-F	

1.86	4,5-F ₂	2-(2-噻吩基)	4-CF ₃	
1.87	4,5-F ₂	2-(2-噻吩基)	4-OCF ₃	131-2°
1.88	4,5-F ₂	2-(3-噻吩基)	4-F	
1.89	4,5-F ₂	2-(3-噻吩基)	4-CF ₃	
1.90	4,5-F ₂	2-(3-噻吩基)	4-OCF ₃	128-30 °C
1.91	4,5-F ₂	2-(3-甲基-2-噻吩基)	4-F	
1.92	4,5-F ₂	2-(3-甲基-2-噻吩基)	4-CF ₃	
1.93	4,5-F ₂	2-(3-甲基-2-噻吩基)	4-OCF ₃	
1.94	4,5-F ₂	2-(4-甲基-2-噻吩基)	4-F	
1.95	4,5-F ₂	2-(4-甲基-2-噻吩基)	4-CF ₃	
1.96	4,5-F ₂	2-(4-甲基-2-噻吩基)	4-OCF ₃	136-8 °C
1.97	4,5-F ₂	2-(5-甲基-2-噻吩基)	4-F	
1.98	4,5-F ₂	2-(5-甲基-2-噻吩基)	4-CF ₃	
1.99	4,5-F ₂	2-(5-甲基-2-噻吩基)	4-OCF ₃	
1.100	4,5-F ₂	2-(3-Cl-2--噻吩基)	4-F	
1.101	4,5-F ₂	2-(3-Cl-2--噻吩基)	4-CF ₃	
1.102	4,5-F ₂	2-(3-Cl-2--噻吩基)	4-OCF ₃	
1.103	4,5-F ₂	2-(5-Cl-2--噻吩基)	4-F	
1.104	4,5-F ₂	2-(5-Cl-2--噻吩基)	4-CF ₃	
1.105	4,5-F ₂	2-(5-Cl-2--噻吩基)	4-OCF ₃	
1.106	4,5-F ₂	2-(2-呋喃基)	4-F	
1.107	4,5-F ₂	2-(2-呋喃基)	4-CF ₃	
1.108	4,5-F ₂	2-(2-呋喃基)	4-OCF ₃	134-5 °C
1.109	4,5-F ₂	2-(3-呋喃基)	4-F	
1.110	4,5-F ₂	2-(3-呋喃基)	4-CF ₃	
1.111	4,5-F ₂	2-(3-呋喃基)	4-OCF ₃	60-3 °C
1.112	4,5-F ₂	2-(2-噻吩氧基)	4-F	
1.113	4,5-F ₂	2-(2-噻吩氧基)	4-CF ₃	
1.114	4,5-F ₂	2-(2-噻吩氧基)	4-OCF ₃	
1.115	4,5-F ₂	2-(3-噻吩氧基)	4-F	

1.116	4,5-F ₂	2-(3-噻吩氧基)	4-CF ₃	
1.117	4,5-F ₂	2-(3-噻吩氧基)	4-OCF ₃	
1.118	4,5-F ₂	2-(2-咪喃基氧基)	4-F	
1.119	4,5-F ₂	2-(2-咪喃基氧基)	4-CF ₃	
1.120	4,5-F ₂	2-(2-咪喃基氧基)	4-OCF ₃	
1.121	4,5-F ₂	2-(3-咪喃基氧基)	4-F	
1.122	4,5-F ₂	2-(3-咪喃基氧基)	4-CF ₃	
1.123	4,5-F ₂	2-(3-咪喃基氧基)	4-OCF ₃	
1.124	4,5-F ₂	2-(3-苯并噻吩基)	4-F	
1.125	4,5-F ₂	2-(3-苯并噻吩基)	4-CF ₃	
1.126	4,5-F ₂	2-(3-苯并噻吩基)	4-OCF ₃	m.p. 121-2 °C

生物学实施例:

1. 经口给药治疗蒙古种沙土鼠(长爪沙土鼠)的毛圆线虫和捻转血矛线虫的体内测定

通过人工喂养采用约 2000 个第三期的幼虫蛇形毛圆线虫和捻转血矛线虫使 6-8 周大的蒙古种沙土鼠感染。感染 6 天后, 将该沙土鼠用 N₂O 轻微麻醉, 并经口给予所试化合物, 所述化合物溶于 2 份的 DMSO 和 1 份的聚乙二醇(PEG 300)混合物中, 给药量分别为 100、32 和 10-0.1 mg/kg。于第 9 天(治疗 3 天后), 当仍存在的大部分捻转血矛线虫为第四期后期的幼虫以及大部分毛圆线虫为不成熟的成虫时, 杀死沙土鼠以计数寄生虫的数量。其治疗效果以每一沙土鼠中的寄生虫与 8 个感染寄生虫但未治疗的沙土鼠中寄生虫的几何平均数相比的减少数量的%表示。

在该测试中, 采用式 I 化合物治疗沙土鼠的线虫感染有大量减少。

为测定式 I 化合物在动物和植物体内的杀虫和/或杀螨活性, 可以采用下述试验方法。

2. 丝光绿蝇 L₁ 幼虫活性

于约 50 °C, 将 1ml 所试活性物质的水悬浮液与 3ml 特别的幼虫生长培养液混合, 从而得到含有 250 或 125ppm 活性成分的均匀混合物。在每一

测试试管样本中，均使用约 30 个绿蝇幼虫(L₁)。4 天后，测定死亡率。

3. 对微小牛蜱(Biarra strain)的杀螨活性

将一片粘性胶带水平地连接至 PVC 板上，以便使 10 个饱食的雌性微小牛蜱(Biarra strain)的背部粘附在上面，并排成一列。采用注射针，将 1 μ l 液体注射入每一蜱中。该液体为 1:1 的聚乙二醇和丙酮混合物，并且包含溶于其中的一定量的选自 1、0.1 或 0.01 μ g 每蜱的活性成分。给予对照组动物注射不含活性成分的液体。治疗后，将该动物在通常条件下喂养(如在昆虫馆，于约 28 $^{\circ}$ C 和 80%的相对湿度下)至产卵，并且自对照组动物卵中产出幼虫为止。所试物质的活性以 IR₉₀ 确定，即以 30 天后，9/10 的雌性蜱(=90%)产的卵仍是不育的活性成分的量评价。

4. 对饱食的雌性微小牛蜱(Biarra)的体外效果

将 4 \times 10OP 抗性的 Biarra strain 饱食的雌性蜱粘附于粘性带上并用吸满所试化合物的乳液或悬浮液(浓度分别为 500、125、31 和 8ppm 的绵-毛球覆盖 1 小时)。于 28 天后，以死亡率、产卵和孵化幼虫来评价所试化合物的效果。

所试化合物的活性以具有下列行为的雌性蜱的数量表示：

- 产卵前迅速死亡，
- 存活一段时间，未产卵，
- 产卵，但未形成晶胚，
- 产卵且形成晶胚，但无幼虫孵化，以及
- 产卵且形成晶胚，通常于 26-27 天孵化幼虫。

5. 对花蜱属(Amblyomma) hebraeum 若虫的体外效果

将约 5 个禁食的若虫置于含有 2ml 的所试化合物的溶液、悬浮液或乳液的聚苯乙烯试管中。

浸泡 10 分钟后，在旋转混合器上摇晃 2 \times 10 秒，将一厚棉毛塞入试管并倒置。当所有的液体被棉毛球吸收后，将棉毛球推至仍旧倒置的试管中间，以使大部分液体压出棉毛球并流入下面的皮氏培养皿中。

随后于室温下，将该试管置于光照的室内待测。14 天后，将试管浸入装有沸水的烧杯中。如果蜱对温度有反应且开始移动，则所试物质在测试

的浓度下无活性，否则认为蝉已经死亡，即认为所试物质在测试的浓度下有活性。所有测试物质的浓度范围为 0.1 至 100ppm。

6. 抗鸡皮刺螨活性

将 2 至 3ml 含有 10ppm 活性成分和约 200 个在不同发育时期的螨(鸡皮刺螨)的溶液加至于顶部开口的玻璃容器中。随后用一块棉毛密封该容器，摇晃 10 分钟至螨完全湿透，然后快速倒置以使剩余的测试溶液被棉毛吸收。3 天后，通过计数死亡个体以确定螨的死亡率，并以百分比表示。

7. 抗家蝇活性

用试验物质的溶液处理方糖以使所试验物质在糖中的浓度(干燥过夜后)为 250ppm。将以此方法处理后的方糖置于放有湿润的棉毛和 10 个 OP 抗性株的成熟家蝇的铝碟中，用烧杯覆盖并于 25℃ 培养。24 小时后测定死亡率。