



- (21) 申請案號：099141199 (22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 29 日
- (51) Int. Cl. : *A01N43/80 (2006.01)* *C07D413/10 (2006.01)*
- (30) 優先權：2009/12/01 歐洲專利局 09177640.1
2010/10/05 歐洲專利局 10186537.6
- (71) 申請人：先正達合夥公司 (瑞士) SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (CH)
瑞士
- (72) 發明人：卡薩瑞 傑洛米 耶維斯 (FR)；雷諾德 彼得 RENOLD, PETER (CH)；埃爾 魁
克米 麥利姆 EL QACEMI, MYRIEM (FR)；披特爾納 湯瑪士 PITTERNA,
THOMAS (AT)；特格 茱莉 克蕾門坦 TOUEG, JULIE CLEMENTINE (FR)
- (74) 代理人：閻啟泰；林景郁
- (56) 參考文獻：
TW 200536479 TW 200804315
TW 200926983
- 審查人員：謝敏哲
- 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 172 頁

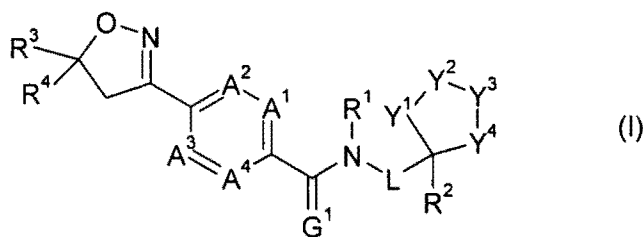
(54) 名稱

以異噁唑啉衍生物為主之殺蟲化合物

INSECTICIDAL COMPOUNDS BASED ON ISOXAZOLINE DERIVATIVES

(57) 摘要

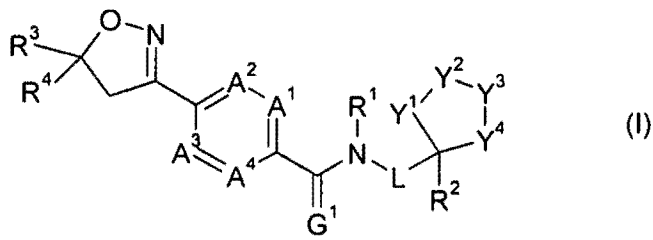
本發明係關於式(I)化合物：



其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如申請專利範圍第 1 項所定義；或其鹽或 N-氧化物。

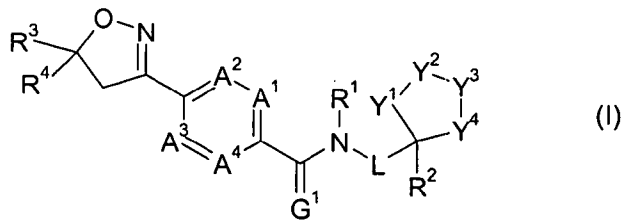
此外，本發明係關於用於製備式(I)化合物的中間產物，包含彼等的組成物以及使用彼等用於對抗及控制蟲、蟎類，線蟲類及軟體動物有害生物的方法。

The present invention relates to compounds of formula (I):



Wherein A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , G^1 , L , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined in claim 1; or a salt or N -oxide thereof.

Furthermore, the present invention relates to intermediates for preparing compounds of formula (I), to compositions comprising them and to methods of using them to combat and control insect, acarine, nematode and mollusc pests.



發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：99141199

A01N 43/80 (2006.01)

※ 申請日：99.11.29

※ IPC 分類：

C07D 413/10 (2006.01)

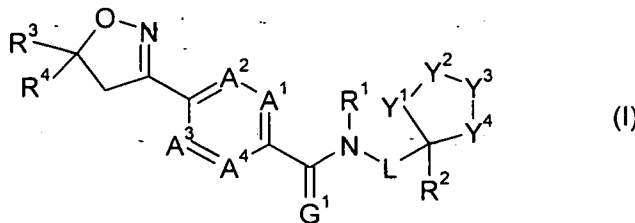
一、發明名稱：(中文/英文)

以異噁唑啉衍生物為主之殺蟲化合物

INSECTICIDAL COMPOUNDS BASED ON
ISOXAZOLINE DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)化合物：

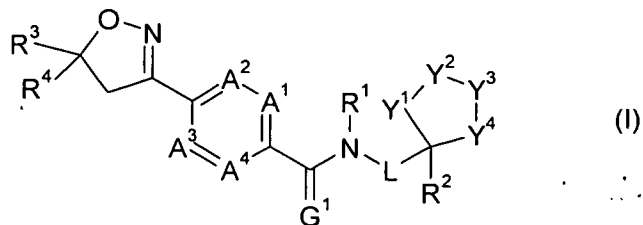


其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如申請專利範圍第 1 項所定義；或其鹽或 N-氧化物。

此外，本發明係關於用於製備式(I)化合物的中間產物，包含彼等的組成物以及使用彼等用於對抗及控制蟲、蟎類，線蟲類及軟體動物有害生物的方法。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to compounds of formula (I):



Wherein A¹, A², A³, A⁴, G¹, L, Y¹, Y², Y³, Y⁴, R¹, R², R³ and R⁴ are as defined in claim 1; or a salt or *N*-oxide thereof.

Furthermore, the present invention relates to intermediates for preparing compounds of formula (I), to compositions comprising them and to methods of using them to combat and control insect, acarine, nematode and mollusc pests.

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於特定苯甲醯胺異噁唑啉，製備彼等之方法及中間產物，包含彼等之殺蟲，殺蟎，殺線蟲殺及軟體動物的組成物和使用彼等對抗及控制蟲，蟎類，線蟲類及軟體動物有害生物。

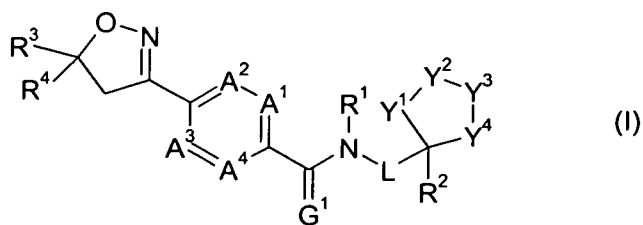
【先前技術】

具有殺蟲性質的特定異噁唑啉衍生物被揭示於，例如於 EP 1,731,512、US 2007/066617、JP 2007/008914、JP 2007/016017、WO 07/026965、JP 2007/106756、WO 07/070606、WO 07/074789 及 WO 07/075459。

【發明內容】

目前驚訝地發現特定異噁唑啉具有殺蟲性質。

因此，本發明係提供一種式(I)化合物，



其中

A^1 、 A^2 、 A^3 及 A^4 係彼此獨立為 C-H、C- R^5 或氮；

G^1 為氧或硫；

L 為單鍵或 C_1 - C_8 伸烷基；

R^1 為氫、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷基羰基-、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基- C_1-C_8 烷基或 C_1-C_8 烷氧基羰基-；

R^2 為氫、 C_1-C_8 鹵烷基或 C_1-C_8 烷基；

R^3 為 C_1-C_8 鹵烷基；

R^4 為芳基或經一至三個 R^6 取代的芳基、或 R^4 係雜環基或經一至三個 R^6 取代的雜環基；

每個 R^5 係獨立為鹵素、氰基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 鹵烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_2-C_8 鹵炔基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 鹵烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基羰基-、或相鄰碳原子上的二個 R^5 一起形成 $-CH=CH-CH=CH-$ 橋接或 $-N=CH-CH=CH-$ 橋接；

每個 R^6 係獨立為鹵素、氰基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、 C_1-C_8 烷氧基、或 C_1-C_8 鹵烷氧基；

Y^1 為 CR^7R^8 或 $C=O$ ；

Y^2 、 Y^3 及 Y^4 係獨立為 CR^7R^8 、 $C=O$ 、 $N-R^9$ 、 O 、 S 、 SO 或 SO_2 ；

其中由 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 形成的環內至少二個的相鄰環原子係雜原子；

每個 R^7 及 R^8 係獨立為氫、鹵素、 C_1-C_8 烷基、或 C_1-C_8 鹵烷基；

每個 R^9 係獨立為氫、氰基、氰基- C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 環烷基，其中一個碳原子被 O 、 S 、 $S(O)$ 或 SO_2 置換、或 C_3-C_8 環烷基- C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 環烷基- C_1-C_8 烷基，其中環烷基內一個碳原子

被 O、S、S(O) 或 SO₂ 置換、或 C₃-C₈ 環烷基-C₁-C₈ 鹵烷基、C₁-C₈ 羥基烷基、C₁-C₈ 烷氧基-C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 鹵烯基、C₂-C₈ 炔基、C₂-C₈ 鹵炔基、苯基、經一至三個 R¹⁰ 取代的苯基、苯基-C₁-C₄ 烷基、苯基-C₁-C₄ 烷基，其中該苯基部分係經一至三個 R¹⁰ 取代的、5-6 員雜芳基-C₁-C₄ 烷基或 5-6 員雜芳基-C₁-C₄ 烷基，其中該雜芳基部分係經一至三個 R¹⁰ 取代的、或 C₁-C₄ 烷基-(C₁-C₄ 烷基-O-N=)C-CH₂-；

每個 R¹⁰ 係獨立為鹵素、氰基、硝基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 鹵烷基、C₁-C₈ 烷氧基、或 C₁-C₈ 鹵烷氧基；

或其鹽或 N-氧化物。

式(I)化合物可能以不同幾何或光學異構物或不同互變異構物形式存在。本發明涵蓋所有此類異構物以及互變異構物以及其所有比例的混合物，以及同位素形式，例如氘化化合物。

本發明化合物可包含一個或多個不對稱碳原子，例如，於 -CR³R⁴- 基團中或在 LR²Y¹Y⁴ 之碳且可以鏡像異構物存在(或以成對非鏡像異構物存在)或此種之混合物存在。此外，其中任何 Y 基團為 SO 時，本發明之化合物為亞砜，其亦可以兩種鏡像異構型式存在。

每一個烷基部分，單獨或作為較大基團的部分(例如烷氧基-、烷基羰基-或烷氧基羰基-)係為直鏈或支鏈且為，例如，甲基、乙基、正-丙基、丙-2-基、正-丁基、丁-2-基、2-甲基-丙-1-基或 2-甲基-丙-2-基。該烷基基團較佳地為 C₁ 至 C₆ 烷基基團，更佳地為 C₁-C₄，最佳地為 C₁-C₃ 烷基基團。

烯基部分可為直鏈或支鏈的形式，且該烯基部分，其中合適者，可為(E)或(Z)構型。實例為乙烯基及烯丙基。該烯基基團較佳為 C₂-C₆，更佳為 C₂-C₄，最佳為 C₂-C₃ 烯基基團。

炔基部分可為直鏈或支鏈的形式。實例為乙炔基及炔丙基。該炔基基團較佳為 C₂-C₆，更佳為 C₂-C₄，最佳為 C₂-C₃ 炔基基團。

鹵素為氟，氯，溴或碘。

鹵烷基基團(單獨或作為較大基團之一部分，例如鹵烷氧基)為經一或多個相同或不同的鹵素原子取代之烷基基團且為，例如，三氟甲基、氯二氟甲基或 2,2,2-三氟-乙基。

鹵烯基基團為個別地經一或多個相同或不同的鹵素原子取代之烯基基團且為，例如，2,2-二氟-乙烯基或 1,2-二氯-2-氟-乙烯基。

鹵炔基基團為個別地經一或多個相同或不同的鹵素原子取代之炔基基團且為，例如，1-氯-丙-2-炔基。

在本案說明書之上下文中，用語“芳基”係關於環系統，其可為單、雙或三環。此種環的實例包括苯基、萘基、蒽基、茚基或菲基。較佳的芳基基團為苯基。

用語“雜芳基”係關於含有至少一個雜原子且由單環或兩個或多個稠合環所組成之芳香環系統。較佳地、單環將含有達三個雜原子且雙環系統達四個雜原子、其較佳地為選自氮、氧及硫。單環基團的實例(5-6 員)包括吡啶基、噻吩基、咪唑基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三

唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基及噻二唑基。雙環基團的實例包括喹啉基、吡啉基、喹噁啉基、苯并咪唑基、苯并苯硫基及苯并噻唑基。單環雜芳基基團為較佳、較佳者為含 1 至 3 個選自氮、氧及硫的雜原子的單環環，例如吡啶基、噻吡基、噻啶基、吡吡基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基，較佳為吡啶基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基，最佳者為吡啶基。

“雜環基”用語被定義為包括雜芳基以及其不飽和或部分飽和的類似物。

較佳的 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{10} 值係如以下所示的任何組合。

較佳者， A^1 、 A^2 、 A^3 及 A^4 其中不超過二個為氮。

較佳者， A^1 為 C-H 或 C- R^5 、最佳者， A^1 為 C- R^5 。

較佳者， A^2 為 C-H 或 C- R^5 、最佳者， A^2 為 C-H。

較佳者， A^3 為 C-H 或 N、最佳者， A^3 為 C-H。

較佳者， A^4 為 C-H 或 N、最佳者， A^4 為 C-H。

較佳者， G^1 為氧。

較佳者， L 為單鍵或 C_1 - C_4 伸烷基。更佳者， L 為單鍵或 CH_2 、最佳者為單鍵。

較佳者， R^1 為氫、甲基、乙基、甲基羰基-、或甲氧基羰基-、更佳者為氫、甲基或乙基、又更佳者，為氫或甲基、最佳者為氫。

較佳者， R^2 為氫或甲基、最佳者為氫。

較佳者， R^3 為氯二氟甲基或三氟甲基、最佳者為三氟甲基。

較佳者， R^4 為芳基或經一至三個 R^6 取代的芳基、更佳者， R^4 為苯基或經一至三個 R^6 取代的苯基、又更佳者， R^4 為或經一至三個 R^6 取代的苯基、又更佳者， R^4 為 3,5-雙-(三氟甲基)-苯基、3-氯-5-三氟甲基-苯基、3-溴-5-三氟甲基-苯基、3,5-二溴-苯基、3,5-二氯-苯基、3,4-二氯-苯基、3-三氟甲基-苯基、4-溴-3,5-二氯苯基、4-氟-3,5-二氯苯基或 3,4,5-三氯-苯基、又更佳者， R^4 為 3,5-二溴-苯基、3,5-二氯-苯基、3,5-雙-(三氟甲基)-苯基、4-溴-3,5-二氯苯基、或 3,4,5-三氯-苯基、最佳者， R^4 為 3,5-二氯-苯基。

較佳者，每個 R^5 係獨立為鹵素、氟基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、 C_2-C_8 烯基、或二個 R^5 在兩個相鄰碳原子上一起形成 $-CH=CH-CH=CH-$ 橋接、更佳者，鹵素、氟基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、又更佳者，溴、氯、氟、氟基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、環丙基、乙烯基、又更佳者，溴、氯、氟、環丙基、三氟甲基、乙烯基、或甲基，最佳者，氯、氟、或甲基。

較佳者，每個 R^6 係獨立為溴、氯、氟、氟基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、更佳者，氯、氟、氟基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、或三氟甲氧基、最佳者，溴、氯或三氟甲基。

較佳者， Y^1 為 CR^7R^8 。

較佳者，組團 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 中的 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 其中二個一起為 $-S-S-$ 、 $-S-SO-$ 、 $-SO-SO-$ 、 $-SO-SO_2-$ 、 $-SO_2-SO_2-$ 、 $-O-N(-R^9)-$ 、 $-O-S-$ 、 $-O-SO-$ 、 $-O-SO_2-$ 、 $-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-S-$ 、 $-N(-R^9)-S(O)-$ 、或 $-N(-R^9)-SO_2-$ 、更佳者， $S-S-$ 、 $-O-N(-R^9)-$ 、 $-O-SO-$ 、 $-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-S$ 、 $-N(-R^9)-S(O)-$ 或 $-N(-R^9)-SO_2$ 。

組團 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 可選自 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-S-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO_2-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-O-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-S-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-SO-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-O-SO_2-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-O-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-S-S-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-SO-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-SO_2-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-SO-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO-O-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-SO-S-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO-SO-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-SO-SO_2-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-N(-R^9)-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-S-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-SO-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-SO_2-$ 、
 $-C(=O)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、
 $-C(=O)-N(-R^9)-S-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-SO-$ 、
 $-C(=O)-N(-R^9)-SO_2-$ 、 $-C(=O)-O-N(-R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-S-$ 、
 $-C(=O)-O-SO-$ 、 $-C(=O)-O-SO_2-$ 、 $-C(=O)-S-N(-R^9)-$ 、
 $-C(=O)-S-O-$ 、 $-C(=O)-S-S-$ 、 $-C(=O)-S-SO-$ 、 $-C(=O)-S-SO_2-$ 、
 $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)$ 、 $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(=O)$ 、

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

-SO-N(-R⁹)-N(-R⁹)- 、 -SO-N(-R⁹)-O- 、 -SO-N(-R⁹)-S- 、
 -SO-N(-R⁹)-SO- 、 -SO-O-C(R⁷)(R⁸)- 、 -SO-O-C(=O)- 、
 -SO-S-C(R⁷)(R⁸)- 、 -SO-S-C(=O)- 、 -SO-S-N(-R⁹)- 、
 -SO₂-N(-R⁹)-C(R⁷)(R⁸)- 、 -SO₂-N(-R⁹)-C(=O)- 、
 -SO₂-N(-R⁹)-N(-R⁹)- 、 -SO₂-N(-R⁹)-O- 、 -SO₂-N(-R⁹)-S- 、
 -SO₂-N(-R⁹)-SO₂- 、 -SO₂-O-C(R⁷)(R⁸)-及 -SO₂-O-C(=O)- 。

較佳者，組團 -Y²-Y³-Y⁴- 為選自
 -C(R⁷)(R⁸)-N(-R⁹)-N(-R⁹)- 、 -C(R⁷)(R⁸)-N(-R⁹)-O- 、
 -C(R⁷)(R⁸)-N(-R⁹)-S- 、 -C(R⁷)(R⁸)-N(-R⁹)-SO₂- 、
 -C(R⁷)(R⁸)-O-N(-R⁹)- 、 -C(R⁷)(R⁸)-O-SO- 、
 -C(R⁷)(R⁸)-O-SO₂- 、 -C(R⁷)(R⁸)-S-N(-R⁹)- 、 -C(R⁷)(R⁸)-S-S- 、
 -C(R⁷)(R⁸)-SO-O- 、 -C(R⁷)(R⁸)-SO₂-N(-R⁹)- 、
 -C(R⁷)(R⁸)-SO₂-O- 、 -C(=O)-N(-R⁹)-N(-R⁹)- 、
 -C(=O)-N(-R⁹)-O- 、 -C(=O)-N(-R⁹)-S- 、 -C(=O)-O-N(-R⁹)- 、
 -C(=O)-S-N(-R⁹)- 、 -N(-R⁹)-N(-R⁹)-C(R⁷)(R⁸)- 、
 -N(-R⁹)-N(-R⁹)-C(=O)- 、 -N(-R⁹)-O-C(R⁷)(R⁸)- 、
 -N(-R⁹)-O-C(=O)- 、 -N(-R⁹)-S-C(R⁷)(R⁸)- 、
 -N(-R⁹)-SO-N(-R⁹)- 、 -N(-R⁹)-SO₂-C(R⁷)(R⁸)- 、
 -N(-R⁹)-SO₂-N(-R⁹)- 、 -N(-R⁹)-SO₂-O- 、
 -O-N(-R⁹)-C(R⁷)(R⁸)- 、 -O-N(-R⁹)-C(=O)- 、 -O-N(-R⁹)-SO- 、
 -O-N(-R⁹)-SO₂- 、 -N(-R⁹)-S-C(R⁷)(R⁸)- 、
 -N(-R⁹)-SO-C(R⁷)(R⁸)- 、 -N(-R⁹)-SO-N(-R⁹)- 、
 -N(-R⁹)-SO-O- 、 -N(-R⁹)-SO₂-C(R⁷)(R⁸)- 、
 -N(-R⁹)-SO₂-N(-R⁹)- 、 -N(-R⁹)-SO₂-O-

$-S-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)$ 、 $-S-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-SO-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-SO_2-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、
 $-SO_2-N(-R^9)-O-$ 及 $-SO_2-O-C(R^7)(R^8)-$ 。更佳者，組團
 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 為選自 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-S-SO-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 、
 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(=O)-N(R^9)-O-$ 、 $-O-SO-O-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO_2$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-O-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$
 及 $-N(-R^9)-SO-O-$ 、又更佳者，為選自 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 、
 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$
 及 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、又更佳者， $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 及
 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 。

在一個具體實例中， Y^2 或 Y^4 為 CR^7R^8 或 $C=O$ 。根據具
 體實例，組團 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 較佳係選自
 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-S-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO_2-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-O-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-SO-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-O-SO_2-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-S-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-SO-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-N(-R^9)-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-O-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、
 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-S-$ 、 $-C(=O)-O-N(-R^9)-$ 、

$-C(=O)-S-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-N(-R^9)-O-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-N(-R^9)-O-C(=O)-$ 、 $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-N(-R^9)-SO-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-S-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)$ 、 $-S-N(-R^9)-C(=O)$ 、 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、及
 $-SO_2-O-C(R^7)(R^8)-$ 。更佳者，組團 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 為選自
 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-S-$ 、
 $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-O-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 及 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 。更佳者，組團
 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 為選自 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 、
 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 及
 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 。更佳者，組團 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 為
 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 或 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 。

在一個具體實例中， Y^2 或 Y^4 為 $C=O$ 。根據具體實例，
 組團 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 為較佳選自 $-C(=O)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、
 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(=O)-N(-R^9)-S-$ 、 $-C(=O)-O-N(-R^9)-$ 、
 $-C(=O)-S-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(=O)-$ 、
 $-N(-R^9)-O-C(=O)-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 及 $-S-N(-R^9)-C(=O)$ 。
 更佳者，組團 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 為選自 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 及
 $-C(=O)-N(-R^9)-O-$ 。

在一個具體實例中， Y^2 或 Y^4 為 CR^7R^8 。根據具體實例，組團 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 為較佳選自 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-S-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-SO_2-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-N(-R^9)-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-O-SO-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-O-SO_2-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-S-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-S-S-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO-O-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-N(-R^9)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-SO_2-O-$ 、
 $-N(-R^9)-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-O-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-S-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-N(-R^9)-SO-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-S-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)$ 、 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-SO_2-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 及 $-SO_2-O-C(R^7)(R^8)-$ 。更佳者，組團 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 為選自 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 、
 $-C(R^7)(R^8)-S-S-$ 、 $-O-N(-R^9)-C(R^7)(R^8)-$ 、
 $-N(-R^9)-O-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 及
 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 。更佳者，組團 $Y^2-Y^3-Y^4-$ 為選自 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 及 $-C(R^7)(R^8)-N(-R^9)-O-$ 。

在一個具體實例中， Y^2 及 Y^4 係獨立為 $N-R^9$ 、 O 、 S 、 SO 或 SO_2 。根據具體實例，基團 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 為較佳選自 $-N(-R^9)-SO-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-O-$ 、
 $-O-N(-R^9)-SO-$ 、 $-O-N(-R^9)-SO_2-$ 、 $-N(-R^9)-SO-N(-R^9)-$ 、
 $-N(-R^9)-SO-O-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-N(-R^9)-$ 、 $-N(-R^9)-SO_2-O-$ 、
 $-SO-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 、 $-SO_2-N(-R^9)-N(-R^9)-$ 及

-SO₂-N(-R⁹)-O-。更佳者，組團 Y²-Y³-Y⁴- 為選自 -N(-R⁹)-SO₂-O-、-O-SO₂-O-、-N(-R⁹)-SO₂-N(-R⁹)-、-O-SO₂-N(-R⁹)-及 -N(-R⁹)-SO₂-O-。更佳者，組團 -Y²-Y³-Y⁴- 為選自 -N(-R⁹)-SO₂-O-、-O-SO₂-O-、-N(-R⁹)-SO₂-N(-R⁹)-、及 -O-SO₂-N(-R⁹)-。

在一個具體實例中，Y¹ 為 CR⁷R⁸ 或 C=O；Y² 及 Y³ 係獨立為 CR⁷R⁸、C=O、N-R⁹、O、S、SO 或 SO₂；Y⁴ 為 CR⁷R⁸、C=O、SO 或 SO₂。較佳者，Y² 及 Y³ 係獨立為 N-R⁹、O、S、SO、SO₂。較佳者，Y² 及 Y³ 係獨立為 N-R⁹、O 或 S。較佳者，Y² 為 O 或 S。更佳者，Y² 為 O。較佳者，Y³ 為 N-R⁹。較佳者，Y⁴ 為 C=O。較佳者，Y³ 為 N-R⁹ Y⁴ 為 C=O。較佳者，Y² 為 O、Y³ 為 N-R⁹ 及 Y⁴ 為 C=O。較佳者，Y¹ 為 CR⁷R⁸、Y² 為 O、Y³ 為 N-R⁹ 及 Y⁴ 為 C=O。

在一個具體實例中，Y¹ 為 CR⁷R⁸、Y² 及 Y³ 係獨立為 N-R⁹、O、S、SO 或 SO₂ 及 Y⁴ 為 CR⁷R⁸、C=O、SO 或 SO₂。

在一個具體實例中，Y¹ 為 CR⁷R⁸、Y² 為 N-R⁹、O、S、SO 或 SO₂、Y³ 為 N-R⁹、及 Y⁴ 為 CR⁷R⁸、C=O、SO 或 SO₂，較佳者，Y¹ 為 CR⁷R⁸、Y² 為 O 或 S、Y³ 為 N-R⁹、及 Y⁴ 為 C=O、較佳者，Y¹ 為 CR⁷R⁸、Y² 為 O、Y³ 為 N-R⁹、及 Y⁴ 為 C=O。

在一個具體實例中，Y¹ 為 CR⁷R⁸、Y² 為 N-R⁹、O、S、SO 或 SO₂、Y³ 為 O 或 S、Y⁴ 為 C=O、SO、或 SO₂。

在一個具體實例中，Y¹ 為 C=O、Y² 為 N-R⁹ 或 O、Y³ 為 N-R⁹、Y⁴ 為 C=O、SO、或 SO₂。

在一個具體實例中， Y^1 為 CR^7R^8 、 $C=O$ 、 Y^2 為 CR^7R^8 、 $C=O$ 、 Y^3 為 $N-R^9$ 、 O 或 S 、及 Y^4 為 SO 、或 SO_2 。

較佳者， Y^4 為 CR^7R^8 或 $C=O$ ，當 L 為鍵結、亦即基團 $-Y^2-Y^3-Y^4-$ 為 $-S-S-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 或 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 、更佳者為 $-SO-O-C(R^7)(R^8)-$ 或 $-O-N(-R^9)-C(=O)-$ 。

較佳者，當 Y^4 為雜原子， L 為 C_1-C_4 伸烷基。

較佳者，當 Y^4 為 NR^9 ， L 為 C_1-C_4 伸烷基，在此情況下， Y^3 較佳為 NR^9 、 O 、 S 、 SO 或 SO_2 。

較佳者，當 Y^4 為 O ， L 為 C_1-C_4 伸烷基，在此情況下， Y^3 較佳為 NR^9 。

在所有具體實例中，在由 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 形成的環內至少二個相鄰環原子為雜原子。較佳者，由 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 形成的環不包含兩個相鄰氧原子。在一些情況下，由 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 形成的環內不含有一個以上的氧環原子。提供 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 值的具體實例可與包含 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{10} 的較佳值的任何組合。

較佳者，每個 R^7 係獨立為氫或 C_1-C_8 烷基，最佳者為氫。

較佳者，每個 R^8 係獨立為氫或 C_1-C_8 烷基，最佳者為氫。

較佳者， R^7 及 R^8 皆為氫。

較佳者，每個 R^9 係獨立為氫、氰基- C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8

烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 環烷基，其中環烷基中的一個碳原子被 O、S、S(O) 或 SO_2 置換、或 C_3-C_8 環烷基- C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 環烷基- C_1-C_8 烷基，其中環烷基中的一個碳原子被 O、S、S(O) 或 SO_2 置換、或 C_1-C_8 鹵烷基、 C_1-C_8 羥基烷基、 C_1-C_8 羥基烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、苯基- C_1-C_4 烷基或苯基- C_1-C_4 烷基，其中該苯基部分經一至三個 R^{10} 取代、5-6 員雜芳基- C_1-C_4 烷基或 5-6 員雜芳基- C_1-C_4 烷基，其中該雜芳基部分經一至三個 R^{10} 取代；更佳者，每個 R^9 係獨立為氫、氰基- C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 環烷基，其中環烷基一個碳原子被 O、S、S(O) 或 SO_2 置換、或 C_1-C_8 鹵烷基、 C_1-C_8 羥基烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、苯基- C_1-C_4 烷基或苯基- C_1-C_4 烷基，其中該苯基部分經一至三個 R^{10} 取代、5-6 員雜芳基- C_1-C_4 烷基或 5-6 員雜芳基- C_1-C_4 烷基，其中該雜芳基部分經一至三個 R^{10} 取代；又更佳者，每個 R^9 係獨立為氫、氰基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 C_3-C_6 環烷基，其中環烷基中一個碳原子被 O、S、S(O) 或 SO_2 置換、或 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥基烷基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、苯基- CH_2 -烷基或苯基- CH_2 -，其中該苯基部分經一至三個 R^{10} 取代、呋喃基或經一至三個 R^{10} 取代的呋喃基、三唑基或視需要經一至三個 R^{10} 取代的三唑基；又更佳者，每個 R^9 係獨立為氫、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_4 鹵烷基、 C_1-C_4 羥基烷基、 C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_4 烷基、苯基- CH_2 -烷基或苯基- CH_2 -，其中該苯基部分經一至三個 R^{10} 取代、呋喃

基或經一至三個 R^{10} 取代的呋喃基、噻坦基(thietanyl)、氧雜環丁烷基(oxetanyl)、側氧基-噻坦基、或側氧基-噻坦基；又更佳者，每個 R^9 係獨立為甲基、乙基、環丙基、環丁基、氧雜環丁烷基、噻坦基、三氟乙基、二氟乙基、烯丙基、炔丙基、氰基甲基、苄基、經一至三個 R^{10} 取代的苄基、或吡啶-甲基-或經一至三個 R^{10} 取代的吡啶-甲基-。特佳為乙基及三氟乙基。較佳者，雜芳基指的是吡啶基、嗒吡基、噻啶基、吡吡基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噁啶基、異噁啶基或噻啶基，更佳者，吡啶基、吡啶基、呋喃基、噻吩基或噻啶基、最佳者為吡啶基。

較佳者，每個 R^{10} 係獨立為鹵素、氰基、 C_1-C_8 鹵烷基、 C_1-C_8 烷氧基或 C_1-C_8 鹵烷氧基，最佳者為氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或甲氧基。

在一個式(I)化合物的具體實例中， A^1 、 A^2 、 A^3 及 A^4 係彼此獨立為 C-H、C- R^5 、或氮；

G^1 為氧或硫；

L 為單鍵或 C_1-C_8 伸烷基；

R^1 為氫、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷基羰基-、或 C_1-C_8 烷氧基羰基-；

R^2 為氫、或 C_1-C_8 烷基；

R^3 為 C_1-C_8 鹵烷基；

R^4 為芳基、經一至三個 R^6 取代的芳基、或 R^4 為雜環基、或經一至三個 R^6 取代的雜環基；

每個 R^5 係獨立為鹵素、氰基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8

環烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 鹵烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_2-C_8 鹵炔基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 鹵烷氧基、 C_1-C_8 烷氧基羰基-、或在相鄰碳原子上的二個 R^5 一起形成 $-CH=CH-CH=CH-$ 橋接；

每個 R^6 係獨立為鹵素、氰基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、 C_1-C_8 烷氧基、或 C_1-C_8 鹵烷氧基；

Y^1 為 CR^7R^8 或 $C=O$ ；

Y^2 及 Y^3 係獨立為 CR^7R^8 、 $C=O$ 、 $N-R^9$ 、 O 、 S 、 SO 或 SO_2 ；

Y^4 為 CR^7R^8 、 $C=O$ 、 SO 或 SO_2 ；

其中由 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 形成的環內的至少二個相鄰環原子係雜原子；

每個 R^7 及 R^8 係獨立為氫、鹵素、 C_1-C_8 烷基、或 C_1-C_8 鹵烷基；

每個 R^9 係獨立為氫、氰基、氰基- C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 環烷基，其中一個碳原子被 O 、 S 、 $S(O)$ 或 SO_2 置換、 C_3-C_8 環烷基- C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 環烷基- C_1-C_8 烷基，其中環烷基的一個碳原子被 O 、 S 、 $S(O)$ 或 SO_2 置換、 C_3-C_8 環烷基- C_1-C_8 鹵烷基、 C_1-C_8 羥基烷基、 C_1-C_8 烷氧基- C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 鹵烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_2-C_8 鹵炔基、苯基- C_1-C_4 烷基、苯基- C_1-C_4 烷基，其中該苯基部分經一至三個 R^{10} 取代、或每個 R^9 係獨立為 5-6 員雜芳基- C_1-C_4 烷基或 5-6 員雜芳基- C_1-C_4 烷基，其中該雜芳基部分經一至三個 R^{10} 取代；

每個 R^{10} 係獨立為鹵素、氰基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、 C_1-C_8 烷氧基、或 C_1-C_8 鹵烷氧基、或其鹽或 N-氧化物。

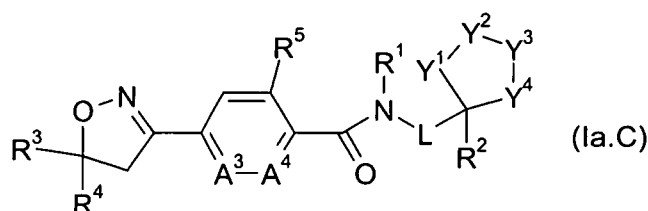
在此具體實例中，每個 R^9 較佳獨立地為氫、氰基- C_1-C_8 環烷基、 C_3-C_8 環烷基- C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、 C_1-C_8 羥基烷基、 C_1-C_8 烷氧基烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、苯基- C_1-C_4 烷基或苯基- C_1-C_4 烷基，其中該苯基部分經一至三個 R^{10} 取代、或每個 R^9 係獨立為雜芳基- C_1-C_4 烷基或雜芳基- C_1-C_4 烷基，其中該雜芳基部分經一至三個 R^{10} 取代、又更佳者，每個 R^9 係獨立為氫、氰基- C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、 C_1-C_8 烷氧基烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、苯基- C_1-C_4 烷基-或苯基- C_1-C_4 烷基，其中該苯基部分經一至三個 R^{10} 取代、或每個 R^9 係獨立為雜芳基- C_1-C_4 烷基或雜芳基- C_1-C_4 烷基，其中該雜芳基部分經一至三個 R^{10} 取代、又更佳者，每個 R^9 係獨立為氫、甲基、乙基、環丙基、環丁基、氧雜環丁烷基、噁呋基、三氟乙基、二氟乙基、烯丙基、炔丙基、氰基甲基、苄基、經一至三個 R^{10} 取代的苄基、或每個 R^9 係獨立為吡啶-甲基-或經一至三個 R^{10} 取代的吡啶-甲基-。在此具體實例中， Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 G^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^{10} 的較佳值係如以上所定義。

較佳的具體實例提供式 (Ia.A) 化合物，其中 A^1 為 $C-R^5$ 、 A^2 、 A^3 、及 A^4 為 $C-H$ 、 R^4 為 3,5-二氯-苯基、L 為鍵、及 G^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 係如對式 (I) 化合物

所定義；或其鹽或 N-氧化物。

較佳的具體實例提供式 (Ia.B) 化合物，其中 A^1 為 C-Me、 A^2 、 A^3 、及 A^4 為 C-H、 R^4 為 3,5-二氯-苯基、L 為鍵、及 G^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 係如對式 (I) 化合物所定義；或其鹽或 N-氧化物。

較佳的具體實例提供式 (Ia.C) 化合物



其中

R^2 為氫或 C_1 - C_4 烷基；

R^3 為 C_1 - C_4 鹵烷基；

R^4 為苯基、或經一至三個 R^6 取代的苯基；

R^5 為鹵素、硝基、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_4 環烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_1 - C_4 鹵烷基；

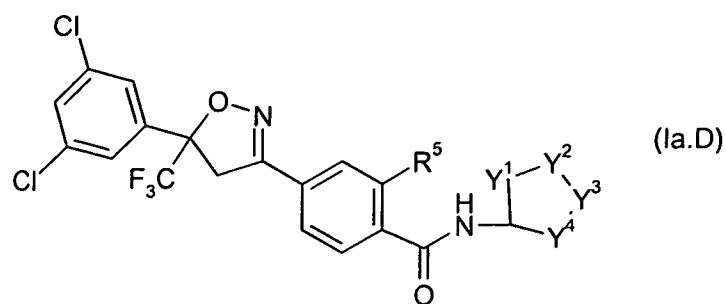
A^3 及 A^4 係獨立為 C-H 或 N；

L 為鍵或亞甲基；

R^1 、 R^6 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及 Y^4 係如式 (I) 所定義；

其中由 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 形成的環內至少二個相鄰環原子為雜原子；或其鹽或 N-氧化物。較佳的 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 A^3 、 A^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 值係如式 (I) 所定義。

較佳的具體實例提供式 (Ia.D) 化合物

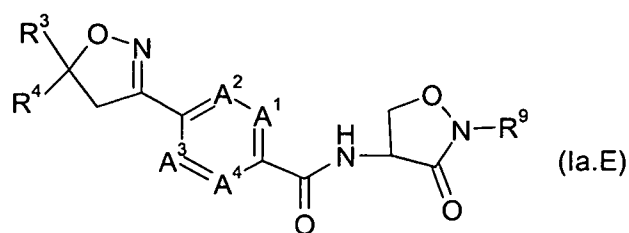


其中

R^5 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 及其較佳值係如式(I)所定義；

其中由 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 形成的環內至少二個相鄰環原子係雜原子；或其鹽或 N-氧化物。

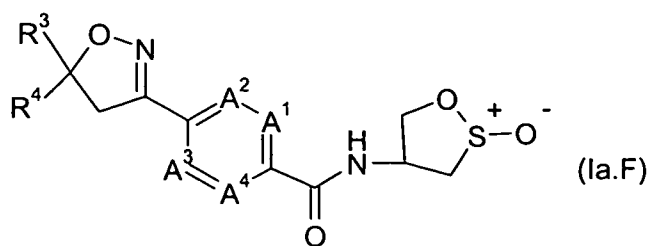
進一步較佳的具體實例提供式(Ia.E)化合物



其中

A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 、 R^4 及 R^9 及其較佳值係如對式(I)化合物所定義；或其鹽或 N-氧化物。特定中間產物為新穎及如此構成本發明另一態樣。

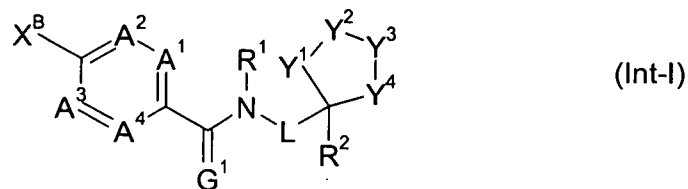
進一步較佳的具體實例提供式(Ia.F)化合物



其中

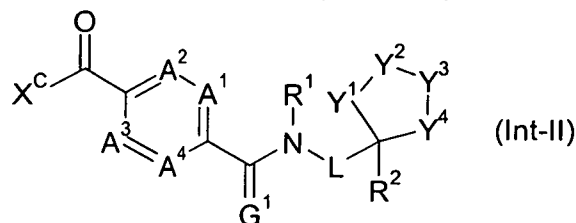
A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^3 及 R^4 及其較佳值係如對式 (I) 化合物所定義；或其鹽或 N-氧化物。

特定中間產物為新穎及如此構成本發明另一態樣。一組新穎中間產物為式 (Int-I) 化合物



其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 係如對式 (I) 化合物所定義及 X^B 為離去基，鹵素、例如溴，或 X^B 為氰基、甲醯基、 $CH=N-OH$ 或乙醯基；或其鹽或 N-氧化物。較佳的 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 係與式 (I) 化合物之相應取代基提出的較佳值相同。例如，較佳的 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 可與式 (Ia.A)、(Ia.B)、(Ia.C)、(Ia.D)、(Ia.E) 或 (Ia.F) 相同。

另一組新穎中間產物為式 (Int-II) 化合物



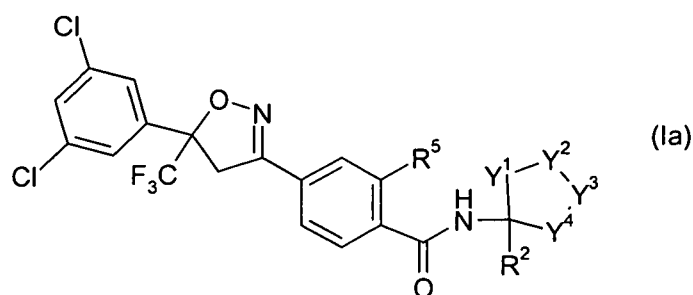
其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 係如對式 (I) 化合物所定義； X^C 為 CH_2 -鹵素，其中鹵素為例如溴或氯、 $CH=C(R^3)R^4$ 或 $CH_2C(OH)(R^3)R^4$ ，其中 R^3 及 R^4 係如對式 (I) 化合物所定義；或其鹽或 N-氧化物。較佳的 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及

Y^4 係與式 (I) 化合物之相應取代基提出的較佳值相同。例如，較佳的 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 可與式 (Ia.A)、(Ia.B)、(Ia.C)、(Ia.D)、(Ia.E) 或 (Ia.F) 相同。

以下表 1 至表 2 的化合物例示本發明化合物。

表 1：

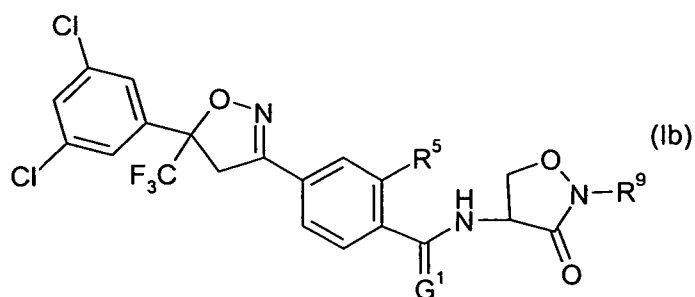
表 1 提供式 (Ia) 化合物，其中 R^2 為氫、 R^5 為甲基、 Y^1 及 Y^4 為 CH_2 、及 R^2 、 Y^2 及 Y^3 具有下表所列示之值。



化合物編號	R^2	Y^2	Y^3
1.01	H	S	S
1.02	H	S(O)	S

表 2：

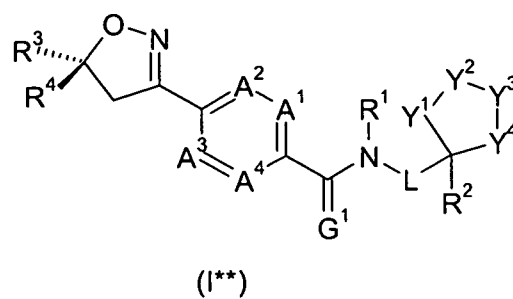
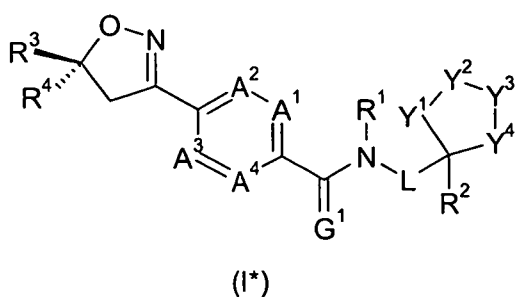
表 2 提供式 (Ib) 化合物，其中 G^1 為氧、及 R^5 及 R^9 具有下表所列示之值。



化合物編號	R ⁵	R ⁹
2.01	甲基	乙基-
2.02	甲基	丁基-
2.03	甲基	丁-2-基-
2.04	甲基	3-溴-丙基-
2.05	甲基	2,2,2-三氟-乙基-
2.06	甲基	3,3,3-三氟-丙基-
2.07	甲基	2-甲氧基-乙基-
2.08	甲基	1-甲氧基-丙-2-基-
2.09	甲基	環丁基-
2.10	甲基	2-甲基-環己-1-基-
2.11	甲基	苯基-甲基-
2.12	甲基	1-苯基-乙-1-基-
2.13	甲基	2-苯基-乙-1-基-
2.14	甲基	(3-氟-苯基)-甲基-
2.15	甲基	(2-氟-苯基)-甲基-
2.16	甲基	(4-甲氧基-苯基)-甲基-
2.17	甲基	(2-三氟甲基-苯基)-甲基-
2.18	甲基	(2-三氟甲氧基-苯基)-甲基-
2.19	甲基	(吡啶-2-基)-甲基-
2.20	甲基	(吡啶-3-基)-甲基-
2.21	甲基	(2-氟-吡啶-5-基)-甲基-
2.22	甲基	(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-甲基-
2.23	甲基	(呋喃-2-基)-甲基-
2.24	甲基	2-(噁吩-2'-基)-乙-1-基-
2.25	甲基	2-(吡啶-3'-基)-乙-1-基-
2.26	甲基	(1 <i>H</i> -苯並咪唑-2-基)-甲基-
2.27	甲基	(氧雜環丁烷-2-基)-甲基-
2.28	甲基	(四氫呋喃-2-基)-甲基-
2.29	甲基	2-([1',3']二側氧基烷-2'-基)-乙-1-基-
2.30	甲基	2-(嗎啶-4'-基)-乙-1-基-
2.31	甲基	2-(苯並[1',3']二側氧基-5'-基)-乙-1-基-
2.32	甲基	(2,3-二氫-苯並[1,4]二氧吡啶-6-基)-甲基-
2.33	甲基	2-氟-苯基-
2.34	甲基	3-氟-苯基-
2.35	甲基	2-甲基-苯基-
2.36	甲基	2-氟-6-甲基-苯基-
2.37	甲基	2-三氟甲基-苯基-
2.38	甲基	2,4-二甲氧基-苯基-
2.39	甲基	3-甲基-吡啶-2-基-
2.40	甲基	1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-5-基-

化合物編號	R ⁵	R ⁹
2.41	甲基	4-甲基-噻唑-2-基-
2.42	甲基	5-甲基-噻二唑-2-基-
2.43	甲基	喹啉-2-基-
2.44	甲基	喹啉-5-基-
2.45	甲基	苯並噻唑-6-基-
2.46	甲基	4-甲基-苯並噻唑-2-基-
2.47	甲基	噻唑-3-基-
2.48	甲基	1-側氧-噻唑-3-基-
2.49	甲基	1,1-二側氧-噻唑-3-基-
2.50	甲基	3-甲基-噻唑-3-基-
2.51	甲基	氧雜環丁烷-3-基
2.52	甲基	四氫呋喃-4-基
2.53	甲基	氫
2.54	甲基	甲基
2.55	甲基	丙基
2.56	甲基	2,2-二氟-乙基-
2.57	甲基	2-氟-乙基-

式 I 化合物包含至少一種對掌中心且可以化合物 I* 或化合物 I** 存在。如果沒有其他對掌中心或另外的差向異構物，化合物 I* 及 I** 為鏡像異構物。



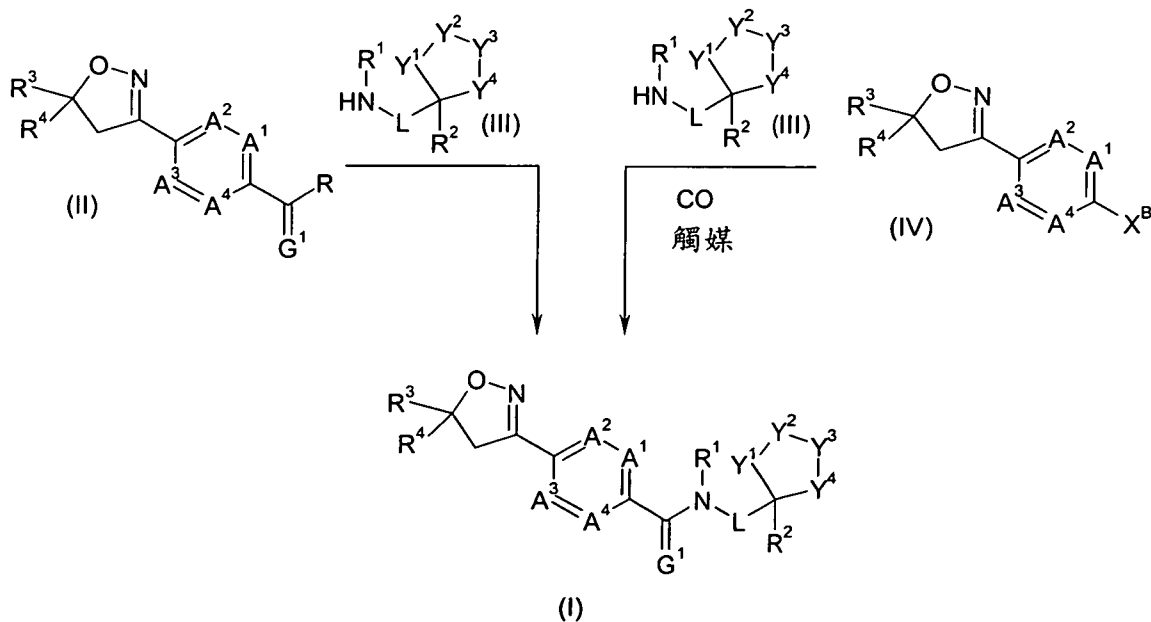
一般而言，式 I** 化合物比式 I* 化合物更具生物活性。本發明包含任何比率的化合物 I* 及 I** 的混合物，例如以 1 : 99 至 99 : 1、例如 10 : 1 至 1 : 10 的莫耳比率，例如以實質上 50 : 50 莫耳比率。在富含鏡像異構物 (或差向異構物) 的式 I** 混合物中，化合物 I** 相較於二種鏡像異構物的總

量之莫耳比例為例如大於 50%、例如至少 55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、或至少 99%。同樣地，在富含鏡像異構物(或差向異構物)的式 I* 混合物中，化合物 I* 相較於二種鏡像異構物的總量之莫耳比例為例如大於 50%，例如至少 55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、或至少 99%。以在富含鏡像異構物(或差向異構物)的式 I** 混合物較佳。

【實施方式】

本發明的化合物可藉由如流程 1 及 2 所示多種方法加以製備。

流程 1



1) 式 (I) 化合物，其中 G^1 為氧，可如流程 1 所示經由將式 (II) 化合物，其中 G^1 為氧且 R 為 OH, C_1-C_6 烷氧基或 Cl,

F 或 Br，與式(III)之胺反應而被製備。當 R 為 OH 時，此類反應一般係在偶合劑(例如 N,N'-二環己基碳二醯亞胺("DCC")，1-乙基-3-(3-二甲基胺基-丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽("EDC")或雙(2-側氧基-3-噁唑烷基)磷醯氯("BOP-Cl"))存在之下，以及鹼存在下，以及視需要在親核性觸媒(例如羥基苯並三唑("HOBT"))存在下進行。當 R 為 Cl 時，此類反應一般係在鹼之存在下，及視需要在親核性觸媒存在下進行。二者擇一地，可以在包括有機溶劑(較佳為乙酸乙酯)、及水性溶劑(較佳為碳酸氫鈉溶液)的雙相系統中進行此反應。當 R 為 C₁-C₆ 烷氧基時，有時可以藉由在熱方法中一起加熱酯類和胺而將酯類直接轉換成為醯胺。合適的鹼包括吡啶，三乙胺，4-(二甲基胺基)-吡啶("DMAP")或二異丙基乙基胺(Hunig 鹼)。較佳的溶劑為 N,N-二甲基乙醯胺，四氫呋喃，二噁烷，1,2-二甲氧基乙烷，乙酸乙酯和甲苯。此反應係在 0°C 至 100°C、較佳自 15°C 至 30°C，特別是在環境溫度下進行。式(III)胺係為文獻中所習知者，或者可使用為此技藝中所習知的方法加以製備。一些此等方法被敘述於製備實施例中。

2) 式(II)之酸鹵化物，其中 G¹ 為氧且 R 為 Cl, F 或 Br，可於標準條件下製備於式(II)之羧酸，其中 G¹ 為氧且 R 為 OH 者，例如於 WO09080250 中所述。

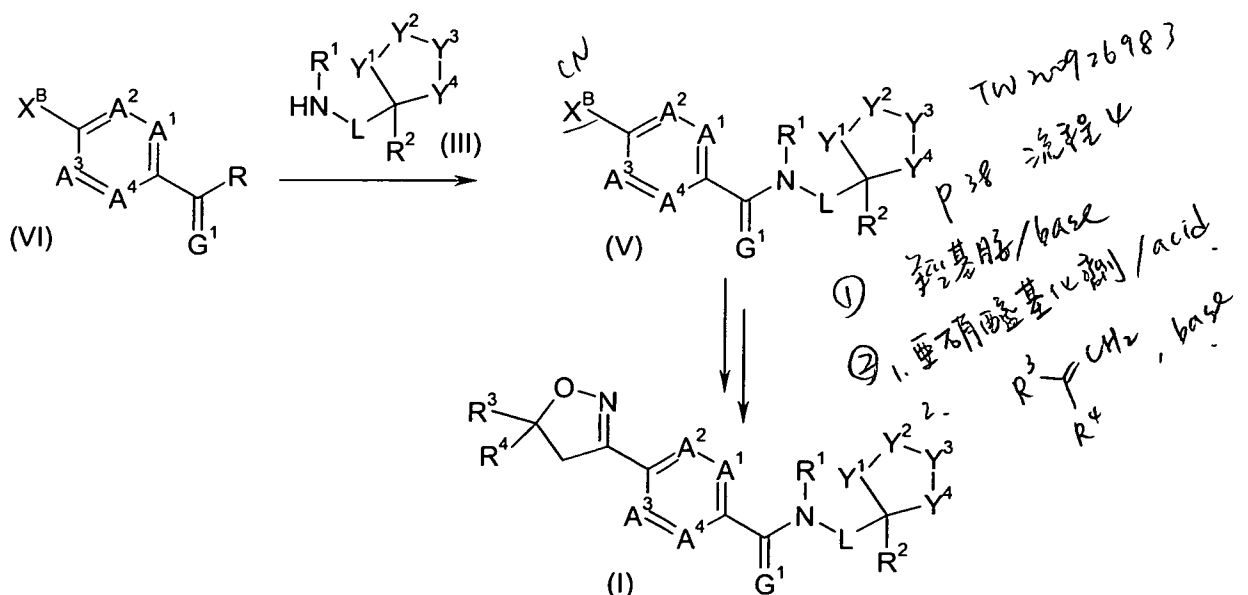
3) 式(II)的羧酸，其中 G¹ 為氧且 R 為 OH 者，可製備於式(II)的酯，其中 G¹ 為氧且 R 為 C₁-C₆ 烷氧基者，例如於 WO09080250 中所述。

4) 式(II)化合物(其中 G^1 為氧)可製備於在觸媒例如乙酸鈮(II)或雙(三苯基膦)鈮(II)二氯化物存在下,視需要配位體例如三苯基膦及鹼例如碳酸鈉、吡啶、三乙胺、4-(二甲基胺基)-吡啶("DMAP")或二異丙基乙胺(Hunig 鹼)存在下,於溶劑例如水、N,N-二甲基甲醯胺或四氫呋喃中,使式(IV)化合物(其中 X^B 為離去基,例如鹵素,例如溴),與一氧化碳和式(III)之胺反應。此反應係在自 50°C 至 200°C ,較佳自 100°C 至 150°C 進行。此反應係在 50 至 200 巴,較佳自 100 至 150 巴的壓力之下進行。

5) 式(IV)化合物(其中 X^B 為離去基,例如鹵素,諸如溴),可藉由各種方法製備,例如於 WO9080250 中所述。

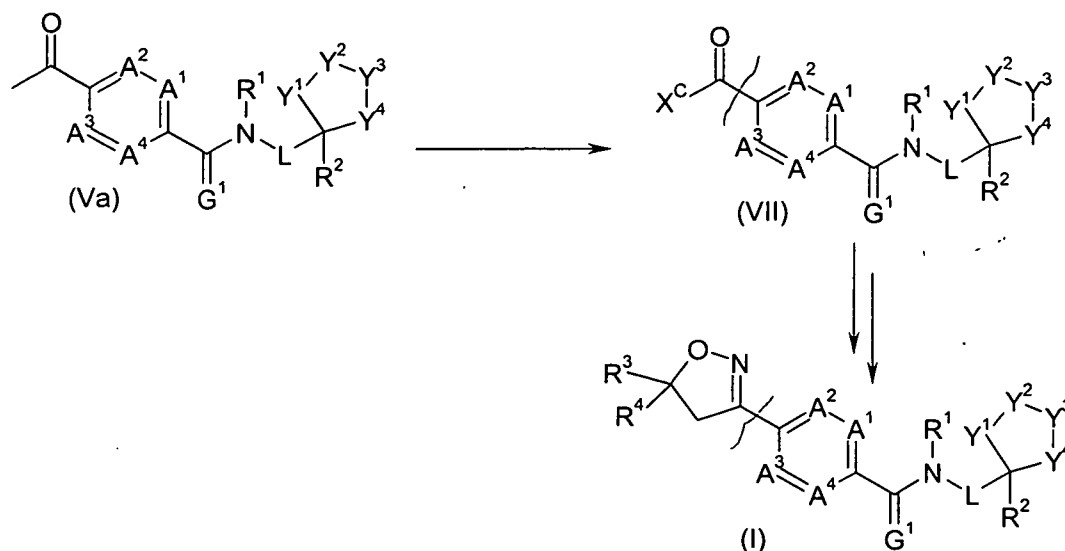
6) 式(I)化合物(其中 G^1 為硫)可製備於在製備成式(I)化合物之前(如在 1)所述者)使用硫-轉換試劑例如 Lawesson 試劑或五硫化磷處理式(II)化合物(其中 G^1 為氧且 R 為 OH, C_1 - C_6 烷氧基或 Cl, F 或 Br)。

流程 2



7)另一種選擇為，式(I)化合物(其中 G^1 為氧)可藉由各種方法製備自如流程 2 所示之式(V)中間產物(其中 G^1 為氧及 X^B 為離去基，例如鹵素，諸如溴，或 X^B 為氰基、甲醯基或乙醯基)，根據類似於 WO09080250 中所述方法。式(V)中間產物可製備自例如在相同參考文獻中所述的式(VI)中間產物。

流程 3



8)另一種選擇為，式(I)化合物(其中 G^1 為氧)可藉由各種方法製備自如流程 3 所示之式(VII)中間產物(其中 G^1 為氧且 X^C 為 $CH=C(R^3)R^4$ 或 $CH_2C(OH)(R^3)R^4$ (其中 R^3 及 R^4 係如對式(I)化合物所定義)，根據類似於 WO09080250 中所述方法。

9)式(VII)化合物(其中 G^1 為氧及 X^C 為 $CH=C(R^3)R^4$ 或 $CH_2C(OH)(R^3)R^4$)可製備自式(Va)化合物(其中 G^1 為氧)或製備自式(VII)化合物(其中 G^1 為氧及 X^C 為 CH_2 -鹵素)，使用

類似於 WO09080250 中所述方法。

10)式(VII)化合物(其中 G^1 為氧及 X^C 為 CH_2 -鹵素，例如溴或氯)可製備於使式(Va)甲基酮(其中 G^1 為氧)與鹵化劑(例如溴或氯)於溶劑(例如乙酸)中於自 $0^\circ C$ 至 $50^\circ C$ 、較佳自環境溫度至 $40^\circ C$ 之溫度反應。

11)式(III)化合物係為習知化合物或者可藉由為此技藝人士所習知的方法加以製備。此類方法的實例可在以下之實施例中發現。

式(I)之化合物可用來對抗及控制蟲有害生物例如鱗翅目(Lepidoptera)、雙翅目(Diptera)、半翅目(Hemiptera)、纓翅目(Thysanoptera)、直翅目(Orthoptera)、蜚蠊目(Dictyoptera)、鞘翅目(Coleoptera)、蚤目(Siphonaptera)、膜翅目(Hymenoptera)和等翅目(Isoptera)的感染以及其他的無脊骨的有害生物，例如，蟎類、線蟲和軟體動物有害生物。蟲、蟎類、線蟲和軟體動物在下文中總稱為有害生物。該等可藉由使用本發明化合物對抗和控制的有害生物包括該等與農業(該術語包括食物、和纖維產物的農作物之生長)、園藝和動物農事、寵物、林產和蔬菜源(例如水果，穀粒和木材)的產物之儲存有關之有害生物；該等與人造結構的損害及人和動物的疾病傳播有關之有害生物；以及討厭的有害生物(例如蒼蠅)。

本發明的化合物可用於例如草坪、觀賞植物如花卉、灌木，闊葉喬木或常綠植物，如松柏類，以及樹木注入，病蟲害管理及類似者。

可被(I)之化合物控制的有害生物種類之實例包括：桃蚜(*Myzus persicae*)(蚜蟲)、棉蚜(*Aphis gossypii*)(蚜蟲)、豆蚜(*Aphis fabae*)(蚜蟲)、盲蝽屬(*Lygus spp.*)(盲蝽)、紅椿屬(*Dysdercus spp.*)(盲蝽)、褐飛蝨(*Nilaparvata lugens*)(飛虱(planthopper))、黑尾葉蟬(*Nephotettix incticeps*)(葉蟬(leafhopper))、綠椿屬(*Nezara spp.*)(椿象(stinkbugs))、褐椿屬(*Euschistus spp.*)(椿象)、緣椿屬(*Leptocorisa spp.*)(椿象)、西方花薊馬(*Frankliniella occidentalis*)(薊馬)、薊馬屬(*Thrips spp.*)(薊馬)、馬鈴薯甲蟲(*Leptinotarsa decemlineata*)(科羅拉多馬鈴薯甲蟲(Colorado potato beetle))、棉象蟲(*Anthonomus grandis*)(棉鈴蟲(bollworm))、介殼蟲屬(*Aonidiella spp.*)(介殼蟲)、粉蝨屬(*trialeurodes spp.*)(白粉蝨(white flies))、菸草粉蝨(*Bemisia tabaci*)(白粉蝨)、歐洲玉米螟(*Ostrinia nubilalis*)(歐洲玉米螟)、海灰翅夜蛾(*Spodoptera littoralis*)(棉葉蟲(cotton leafworm))、菸草青蟲(*Heliothis virescens*)(煙夜蛾(tobacco budworm))、玉米穗蟲(*Helicoverpa armigera*)(棉鈴蟲)、美洲棉鈴蟲(*Helicoverpa zea*)(棉鈴蟲)、棉捲葉螟(*Sylepta derogata*)(棉捲葉蟲)、大菜粉蝶(*Pieris brassicae*)(白粉蝶)、小菜蛾(*Plutella xylostella*)(吊絲蟲(diamond back moth))、地老虎屬(*Agrotis spp.*)(切根蟲)、二化螟蟲(*Chilo suppressalis*)(稻鑽心蟲)、飛蝗(*Locusta migratoria*)(蝗蟲)、澳洲蝗蟲(*Chortiocetes terminifera*)(蝗蟲)、條葉甲屬(*Diabrotica spp.*)(根蟲)、蘋果全爪蹠(*Panonychus ulmi*)(歐

洲紅蟎)、柑橘全爪蟎(*Panonychus citri*)(柑桔葉蟎)、二點葉蟎(*Tetranychus urticae*)(二點葉蟎(two-spotted spider mite))、紅葉蟎(*Tetranychus cinnabarinus*)(紅蜘蛛(carminic spider mite))、柑桔銹蟎(*Phyllocoptruta oleivora*)(柑桔鏽壁蝨(citrus rust mite))、側多食跗線蟎(*polyphagotarsonemus latus*)(細蟎)、短鬚蟎屬(*Brevipalpus* spp.)(平蟎(flat mites))、牛壁蝨(*Boophilus microplus*)(牛蚤)、狗壁蝨(*Dermacentor variabilis*)(美洲狗蚤)、貓蚤(*Ctenocephalides felis*)(貓蚤)、斑潛蠅屬(*Liriomyza* spp.)(潛葉蟲(leafminer))、家蠅(*Musca domestica*)(家蠅)、埃及斑蚊(*Aedes aegypti*)(蚊蟲)、瘧蚊屬(*Anopheles* Spp.)(蚊蟲)、家蚊屬(*Culex* Spp.)(蚊蟲)、綠頭蒼蠅屬(*Lucillia* spp.)(麗蠅(blowflies))、德國蟑螂(*Blattella germanica*)(蟑螂)、美洲蟑螂(*Periplaneta americana*)(蟑螂)、東方蟑螂(*Blatta orientalis*)(蟑螂)、澳白蟻科(*Mastotermitidae*)(例如 *Mastotermes* spp.)、蘋白蟻科(*Kalotermitidae*)(例如新白蟻屬(*Neotermes* spp.))、鼻白蟻科(*Rhinotermitidae*)(例如家白蟻(*Coptotermes formosanus*)、黃胸散白蟻(*Reticulitermes flavipes*)、*R. speratu*、*R. virginicus*、西方犀白蟻(*R. hesperus*)和桑特散白蟻(*R. santonensis*))和白蟻科(*Termitidae*)(例如黃球土白蟻(*Globitermes sulphureus*))之白蟻、熱帶火蟻(*Solenopsis geminata*)(火蟻)、小黃家蟻(*Monomorium pharaonis*)(法老蟻)、毛蟲屬(*Damalinea* spp.)和長顎虱屬(*Linognathus* spp.)(羽虱(biting lice)和血虱(sucking lice))，

根瘤線蟲 (*Meloidogyne* spp.)(根瘤線蟲)、包囊線蟲 (*Globodera* spp.)和包囊線蟲 (*Heterodera* spp.) (囊胞線蟲)、根腐線蟲屬 (*Pratylenchus* spp.)(壞疽線蟲 (lesion nematodes))、*Rhodopholus* spp.(香蕉穿孔線蟲)、半穿刺蟲屬 (*Tylenchulus* spp.)(柑桔線蟲)、捻轉胃蟲 (*Haemonchus* Contortus)(理發標線蟲 (barber pole worm))、克氏蛔蟲 (*Caenorhabditis elegans*)_(醋小線蟲 (vinegar eelworm))、毛圓線蟲屬 (*trichostrongylus* spp.)(消化道線蟲)和庭院灰蛭蟪 (*Deroceras reticulatum*)(蛭蟪)。

因此，本發明提供了一種對抗及/或控制動物有害生物(例如無脊椎動物有害生物)的方法，其包括將除害有效量的式(I)化合物施用至該有害生物、有害生物所在地或至易遭受有害生物攻擊的植物。特別是，本發明提供了一種對抗及/或控制蟲、殺蟎、殺線蟲殺及軟體動物的方法，其包含將殺蟲、殺蟎類、殺線蟲類及殺軟體動物有效量的式(I)化合物或包含式(I)化合物的組成物施用至有害生物、有害生物所在地(較佳為植物)或至易遭受有害生物攻擊的植物。式(I)化合物較佳被用於對抗蟲、蟎類或線蟲類。

如本文所使用的”植物”術語包括種子、幼苗、矮叢樹或樹。

作物應了解為也包括由於繁殖或基因工程的習知方法而對除草劑或除草劑類別(例如 ALS-、GS-、EPSPS-、PPO-和 HPPD-抑制劑)產生耐受性的作物。以習知的繁殖方法而對咪唑啉酮(例如甲氧咪草煙(imazamox))產生耐受性的作

物之例子為 Clearfield® 夏日油菜 (Canola)。以基因工程法而對除草劑產生耐受性的作物之例子包括以商標 RoundupReady® 及 LibertyLink® 商業上可得的抗嘉磷塞 (glyphosate)-及抗固殺草 (glufosinate) 之玉米品種。

也應了解作物為該等藉由基因工程方法已對有害蟲產生抵抗性之作物，例如 Bt 玉米 (抵抗歐洲玉米螟 (European corn borer))、Bt 棉花 (抵抗棉鈴象鼻蟲 (cotton boll weevil)) 以及 Bt 馬鈴薯 (抵抗科羅拉多甲蟲 (Colorado beetle))。Bt 玉米的例子為 NK® 之 Bt-176 玉米雜種 (先正達種子公司 (Syngenta Seeds))。包括一或多種為了抗殺蟲劑性編碼及表現一或多種毒素之基因的基因轉殖植物之例子為 KnockOut® (玉米)、Yield Card® (玉米)、NuCOTIN33B® (棉花)、Bollgard® (棉花)、NewLeaf® (馬鈴薯)、NatureGard® 和 Protexcta®。

植物作物和他們的種子物質可抗除草劑和同時也抗蟲吃食 (“堆疊 (stacked)” 基因轉殖結果)。種子可 (例如) 具有表現殺蟲活性 Cry3 蛋白質和同時耐嘉磷塞 (glyphosate) 之能力。

“作物” 應了解為也包括由於繁殖或基因工程的習知方法而獲得之作物，其包含所謂的產品性狀 (output traits) (例如改良之儲藏穩定性、營養含量及滋味)。

為了將作為殺蟲劑、殺蟎劑、殺線蟲劑或殺軟體動物劑之式 (I) 化合物施用至有害生物、有害生物所在地、或容易受有害生物攻擊的植物，故經常將式 (I) 化合物調配成組

成物，除了式(I)化合物之外，其包含適合的惰性稀釋劑或載體及視需要包含表面活性劑(SFA)。SFA為能夠改良界面特性(例如液體/固體、液體/空氣或液體/液體界面)之化學品，其係藉由降低界面張力及因此導致其它特性的改變(例如分散、乳化及濕潤)。最好使所有的組成物(固體及液體調配物兩種)包含0.0001至95重量%之式(I)化合物，以1至85%更佳，例如5至60%。組成物通常用於控制有害生物，使得式(I)化合物以每公頃計從0.1公斤至10公斤之施用量施用，以每公頃計從1克至6公斤較佳，以每公頃計從1克至1公斤更佳。

當在種子浸敷中使用時，則以每公斤種子計0.0001克至10克(例如0.001克或0.05克)之施用量使用式(I)化合物，以0.005克至10克較佳，以0.005克至4克更佳。

在本發明的另一內容，係提供一種包括殺害有效量之式(I)化合物之組成物，特別是一種包括殺蟲、殺蟎、殺線蟲或殺軟體動物有效量之式(I)化合物及適合的載體或稀釋劑之殺蟲、殺蟎類、殺線蟲或殺軟體動物的組成物。該組成較佳為殺蟲、殺蟎、殺線蟲或殺軟體動物的組成物。

組成物可以選自數種調配物型式，包含可粉化粉劑(DP)、可溶性粉劑(SP)、水溶性粒劑(SG)、水分散性粒劑(W克)、可濕性粉劑(WP)、粒劑(GR)(緩釋型或快釋型)、可溶性濃縮物(SL)、油溶性液劑(OL)、超低容量溶液(UL)、可乳化濃縮物(EC)、可分散濃縮物(DC)、乳液(水包油型(EW)和油包水型(EO)兩種)、微乳液(ME)、懸浮濃縮物(SC)、噴霧

劑、霧化劑/煙霧調配物、膠囊懸浮液(CS)及種子處理調配物。在任何實例中所選擇的調配物型式將依據所面對的特殊目的及式(I)化合物之物理、化學及生物特性而定。

可粉化粉劑(DP)的製備可藉由將式(I)化合物與一或多種固態稀釋劑(例如天然黏土、高嶺土、葉蠟石、膨潤土、氧化鋁、蒙脫土、矽藻岩、白堊土、矽藻土、磷酸鈣、碳酸鈣和碳酸鎂、硫、石灰、麵粉、滑石粉及其它有機和無機固態載體)混合及以機械研磨混合物，形成細粉末。

可溶性粉劑(SP)的製備可藉由將式(I)化合物與一或多種水溶性無機鹽類(如碳酸氫鈉、碳酸鈉或硫酸鎂)或一或多種水溶性有機固體(如多糖類)及視需要與一或多種濕潤劑、一或多種分散劑或該等試劑之混合物混合，以改進水分散度/溶解度。接著將混合物研磨成細粉末。也可將同樣的組成物粒化形成水溶性粒劑(S克)。

可濕性粉劑(WP)的製備可藉由將式(I)化合物與一或多種固態稀釋劑或載體、一或多種濕潤劑及較佳地與一或多種分散劑及視需要與一或多種懸浮劑混合，以促進在液體中的分散。接著將混合物研磨成細粉末。也可將同樣的組成物粒化形成水分散性粒劑(W克)。

粒劑(GR)的形成或藉由將式(I)化合物與一或多種粉末狀固態稀釋劑或載體之混合物粒化，或自預形成之空白顆粒形成，其係藉由將式(I)化合物(或其在適合的試劑中的溶液)吸收在多孔顆粒物質中(如浮石、鎂鋁海泡石黏土、富勒氏(Fuller's)土、矽藻岩、矽藻土或研磨之玉米穗軸)或使式

(I)化合物(或其在適合的試劑中的溶液)吸附在硬核心物質上(如砂、矽酸鹽、無機碳酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽)及若必要時乾燥。常用於輔助吸收或吸附之試劑包含溶劑(如脂肪族和芳香族石油溶劑、醇類、醚類、酮類和酯類)及黏著劑(如聚醋酸乙烯酯、聚乙烯醇、糖精、糖和植物油)。一或多種其它的添加劑(例如乳化劑、濕潤劑或分散劑)也可以包含在粒劑中。

可分散濃縮物(DC)可藉由將式(I)化合物溶解在水或有機溶劑中(如酮、醇或乙二醇醚)而製備。這些溶液可以包含表面活性劑(例如為了改進在噴霧桶中的水稀釋或預防結晶)。

可乳化濃縮物(EC)或水包油型乳液(EW)的製備可藉由將殺害活性成份溶解在有機溶劑中(視需要包含一或多種濕潤劑、一或多種乳化劑或該等試劑之混合物)。適合在 EC 中使用的有機溶劑包含芳香族烴類(如烷基苯或烷基萘，以 SOLVESSO 100、SOLVESSO 150 和 SOLVESSO 200 為實例；SOLVESSO 為登記的商標)、酮類(如環己酮或甲基環己酮)、醇類(如苯甲醇、糠醇或丁醇)、N-烷基吡咯啉酮類(如 N-甲基吡咯啉酮或 N-辛基吡咯啉酮)、脂肪酸之二甲基醯胺類(如 C₈-C₁₀ 脂肪酸二甲基甲醯胺)及氯化烴類。可將 EC 產品在加入水時自發性乳化，產生具有充份穩定性之乳液，允許經由適當的設備噴霧施用。EW 之製備作用包含獲得或成為液體之式(I)化合物(假設其在室溫下不是液體，但是其可在合理的溫度下熔融，典型係小於 70°C)或在溶液中的式

(I)化合物(藉由將其溶解在適當的溶劑中)及接著將所得液體或溶液在高切變下乳化在含有一或多種 SFA 之水中，以產生乳液。適合在 EW 中使用的溶劑包含植物油、氯化烴類(如氯苯)、芳香族溶劑(如烷基苯或烷基萘)及在水中具有低溶解度的其它適當的有機溶劑。

微乳液(ME)的製備可藉由將水與一或多種溶劑與一或多種 SFA 之摻合物混合，以自發性產生熱力學上穩定的等向性液體調配物。式(I)化合物初期存在於或水或溶劑/SFA 摻合劑中。適合在 ME 中使用的溶劑包含那些用於 EC 或 EW 中所述之溶劑。ME 可為或水包油型或油包水型系統(所存在的系統可由導電度測量決定)，並可以適合在相同的調配物中與水溶性及油溶性殺蟲劑混合。ME 適合在水中稀釋，或維持成微乳液或形成慣用的水包油型乳液。

懸浮濃縮物(SC)可以包含細碎的不溶性固體粒子之式(I)化合物的水性或非水性懸浮液。SC 的製備可藉由將式(I)化合物在適合的介質中視需要與一或多種分散劑以球或珠研磨，以產生化合物的細粒子懸浮液。一或多種濕潤劑可以包含在組成物中，並可以含懸浮液，以減低粒子的沉降速度。另一選擇係可將殺害活性成份乾研磨及加入包含上述試劑之水中，以產生所欲的最終產品。

噴霧調配物包含殺害活性成份及適合的推進劑(例如正丁烷)。也可將殺害活性成份溶解或分散在適合的介質中(例如水或水互溶性液體，如正丙醇)，以提供在未施壓之手動式噴霧幫浦中使用的組成物。

可將式(I)化合物以乾燥狀態與爆破混合物混合，形成適合在封閉的空間中產生含有化合物之煙霧的組成物。

膠囊懸浮液(CS)的製備可藉由類似於製備 EW 調配物之方式，但是以額外的聚合階段得以獲得油小滴的水性分散液，其中將每一個油小滴以聚合殼包膠，並包含殺害活性成份及視需要包含其載體或稀釋劑。聚合殼或以界面聚濃縮反應或以凝聚步驟製造。組成物可以提供經控制釋放的式(I)化合物，並可用於種子處理。也可將式(I)化合物調配在生物可降解之聚合物基質中，以提供緩慢且經控制釋放的化合物。

組成物可以包含一或多種添加劑，以改進組成物的生物性能(例如藉由改進濕潤、持著性或在表面上的分布；在處理之表面上的防雨性；或殺害活性成份的吸收或移動性)。這些添加劑包含表面活性劑、以油為主之噴霧添加劑，例如特定的礦物油或天然植物油(如大豆和油菜籽油)及彼等與其它的生物增強佐劑(可以輔助或改良式(I)化合物作用的成分)之摻合劑。

也可將式(I)化合物調配用於種子處理，例如成為粉劑組成物(包含用於乾種子處理(DS)之粉劑、水溶性粉劑(SS)或用於漿料處理之水分散性粉劑(WS))或成為液體組成物(包含可流動濃縮物(FS)、溶液(LS)或膠囊懸浮液(CS))。DS、SS、WS、FS及LS組成物之製備法分別非常類似於上述的DP、SP、WP、SC及DC組成物的那些製備法。用於處理種子之組成物可以包含有助於組成物與種子黏著的試

劑(例如礦物油或膜形成阻劑)。

濕潤劑、分散劑及乳化劑可為陽離子、陰離子、兩性或非離子型 SFA。

適合的陽離子型 SFA 包含四級銨化合物(例如溴化鯨蠟基三甲基銨)、咪唑啉及胺鹽類。

適合的陰離子 SFA 包含脂肪酸之鹼金屬鹽類、硫酸的脂肪族單酯之鹽類(例如月桂基硫酸鈉)、磺酸化芳香族化合物之鹽類(例如十二烷基苯磺酸鈉、十二烷基苯磺酸鈣、丁基萘磺酸鹽及二-異丙基-與三-異丙基-萘磺酸鈉之混合物)、醚硫酸鹽、醇醚硫酸鹽(例如月桂醇聚氧乙烯醚-3-硫酸鈉)、醚羧酸鹽(例如月桂醇聚氧乙烯醚-3-羧酸鈉)、磷酸酯(來自一或多種脂肪醇與磷酸(以單酯優先)或五氧化二磷(以二酯優先)之間反應的產物,例如在月桂醇與四磷酸之間的反應,此外可將這些產物乙氧基化)、磺基琥珀醯胺酸鹽、石蠟或烯烴磺酸鹽、牛脂酸鹽及木質磺酸鹽。

適合的兩性型 SFA 包含甜菜鹼、丙酸鹽及甘胺酸鹽。

適合的非離子型 SFA 包含環氧烷烴(如環氧乙烷、環氧丙烷、環氧丁烷或其混合物)與脂肪醇(如油醇或鯨蠟醇)或與烷基酚(如辛酚、壬酚或辛基甲酚)之濃縮產物、衍生自長鏈脂肪酸或己糖醇酐之部分酯類、該部分酯類與環氧乙烷之濃縮產物、嵌段聚合物(其包含環氧乙烷和環氧丙烷)、烷醇醯胺類、單酯類(例如脂肪酸聚乙二醇酯)、胺氧化物(例如月桂基二甲胺氧化物)及卵磷脂。

適合的懸浮劑包括親脂性膠體(如多糖類、聚乙烯基吡

咯啉酮或羧甲基纖維素鈉)及膨脹黏土(如膨潤土或鎂鋁海泡石)。

可將式(I)化合物以任何已知施用除害化合物的方式施用。例如，可將經調配或未經調配之化合物施用至有害生物或有害生物之區域(例如有害生物住所，或易受有害生物感染之生長植物)或施用至植物的任何部分(包括葉片、梗、分枝或根部)、在種植之前的種子或其它使植物生長或種植之介質(如圍繞根部的土壤，一般為土壤、稻田水或水栽培育系統)，或可將其噴霧或灑粉在土壤中或水性環境上，將其以浸泡施用、以乳膏或糊料調配物施用、以蒸氣施用或經由分配或併入組成物中(如粒劑組成物或包裝在水溶性袋子中的組成物)而施用在土壤中或水性環境中。

也可將式(I)化合物注入植物中或使用電動力學噴霧技術或其它的低容量法噴霧在生長植物上，或以地面或空中灌溉系統施用。

用作水性製劑的組成物(水溶液或分散液)通常以含有高比例的活性成分的濃縮物形式供應，將濃縮物在使用之前加入水中。這些可以包括 DC、SC、EC、EW、ME、SG、SP、WP、WG 及 CS 之濃縮物常需要耐得住長期貯存，並在這樣貯存之後，能夠將其加入水中形成水性製劑，其維持均勻性一段充分時間使彼等能夠以慣用的噴霧設備施用。這些水性製劑可以包含不同的式(I)化合物量(例如 0.0001 至 10 重量%)，其係依據使用彼等的目的而定。

式(I)化合物可以用在與肥料(例如含氮-、鉀-或磷-之肥

料)的混合物中。適合的調配物型式包括肥料粒劑。混合物適合包含達 25 重量%之式(I)化合物。

本發明因此也提供含有肥料及式(I)化合物之肥料組成物。

本發明的組成物可以包含其它具有生物活性之化合物(例如微營養素),或具有殺真菌活性或具有植物生長調節、除草、殺蟲、殺線蟲或殺蟎活性之化合物。

式(I)化合物可為組成物中唯一的活性成分或可與一或多種額外的活性成分摻合,如在適當情況下的殺蟲劑、殺真菌劑、協力劑、除草劑或植物生長調節劑。額外的活性成分可以:提供具有更寬的光譜活性或增加在所在地的持續性之組成物;協乘式(I)化合物的活性或補充其活性(例如以增加作用速度或克服排斥性);或有助於克服或避免個別組份發生抗性。特殊額外的活性成分將依據所希望的組成物應用而定。適當除害劑的例子包括下列:

a) 合成除蟲菊精類(pyrethroid),例如百滅寧(permethrin)、賽滅寧(cypermethrin)、芬化利(fenvalerate)、益化利(esfenvalerate)、第滅寧(deltamethrin)、賽洛寧(cyhalothrin)(特別是 δ -賽洛寧(λ -cyhalothrin))、畢芬寧(bifenthrin)、芬普寧(fenpropathrin)、賽扶寧(cyfluthrin)、太氟寧(tefluthrin)、魚安全合成除蟲菊精類(例如埃索芬普(ethofenprox))、天然除蟲菊精(pyrethrin)、治滅寧(tetramethrin)、右亞列寧(s-bioallethrin)、芬福寧(fenfluthrin)、炔丙菊酯(prallethrin)或5-苯甲基-3-咪喃甲基

-(E)-(1R,3S)-2,2-二甲基-3-(2-亞氧硫雜環戊(側氧基硫雜環戊)-3-基甲基)環丙烷羧酸酯；

b)有機磷酸鹽類，例如，佈飛松(profenofos)、蘇佈松(sulprofos)、毆殺松(acephate)、甲基巴拉松(methyl parathion)、谷速松(azinphos-methyl)、滅賜松(demeton-s-methyl)、飛達松(heptenophos)、硫滅松(thiometon)、芬滅松(fenamiphos)、亞素靈(monocrotophos)、佈飛松(profenofos)、三落松(triazophos)、達馬松(methamidophos)、大滅松(dimethoate)、福賜米松(phosphamidon)、馬拉松(malathion)、陶斯松(chlorpyrifos)、裕必松(phosalone)、托福松(terbufos)、繁福松(fensulfothion)、大福松(fonofos)、福瑞松(phorate)、巴賽松(phoxim)、亞特松(pirimiphos-methyl)、必滅松(pirimiphos-ethyl)、撲滅松(fenitrothion)、福賽絕(fosthiazate)或大利松(diazinon)；

c)胺基甲酸酯類(包括胺基甲酸芳酯)，例如比加普(pirimicarb)、曲紮美特(triazamate)、克索卡(cloethocarb)、加保扶(carbofuran)、呋線威(furathiocarb)、愛殺芬卡(ethiofencarb)、得滅克(aldicarb)、索福羅斯(thiofurox)、丁基加保扶(carbosulfan)、免敵克(bendiocarb)、丁基滅必蝨(fenobucarb)、安丹(propoxur)、納乃得(methomyl)或毆殺滅(oxamyl)；

d)苯甲醯類，例如二福隆(diflubenzuron)、三福隆(triflumuron)、六伏隆(hexaflumuron)、氟芬隆(flufenoxuron)

或克福隆(chlorfluazuron)；

e)有機錫化合物，例如錫蟎丹(cyhexatin)、芬佈賜(fenbutatin oxide)或亞環錫(azocyclotin)；

f)吡唑類，例如替布芬比(tebufenpyrad)和芬普蟎(fenpyroximate)；

g)大環內酯類，例如阿凡曼菌素(ivermectin)或米貝黴素類(milbemycins)，例如阿巴汀(abamectin)、因滅汀(emamectin benzoate)、伊維菌素(ivermectin)、米貝黴素(milbemycin)、賜諾殺(spinosad)、印棟素(azadirachtin)或斯平托姆(spinetoram)；

h)激素類或費洛蒙類；

i)有機氯化合物例如安殺番(endosulfan)(特別是 α -安殺番)、六氯化苯、DDT、克氯丹(chlordane)或地特靈(diieldrin)；

j)脘類，例如氯苯甲脘(chlordimeform)或三亞蟎(amitraz)；

k)薰煙劑，例如氯化苦(chloropicrin)、二氯丙烷、溴甲烷或美坦(metam)；

l)氮菸鹼基化合物例如益達胺(imidacloprid)、賽克培(thiacloprid)、亞滅培(acetamiprid)、耐特必爛(nitenpyram)、達特南(dinotefuran)、賽速安(thiamethoxam)、可尼丁(clothianidin)、硝基亞吡(nithiazine)或氟尼卡麥(flonicamid)；

m)二醯基胼類，例如得芬諾(tebufenozide)、環蟲胼

(chromafenozide)或甲氧芬立(methoxyfenozide)；

n)二苯醚類，例如多芬藍(diofenolan)或派立普斯芬(pyriproxifen)；

o)因得克(Indoxacarb)；

p)克凡派(Chlorfenapyr)；

q)派滅淨(Pymetrozine)；

r)螺蟲乙酯(Spirotetramat)，季酮蟎酯(spirodiclofen)或表螺甲蟎酯(spiromesifen)；

s)二醯胺，例如含氟蟲酰胺(flubendiamide)，氟蟲苯甲醯胺(chlorantraniliprole)(Rynaxypyr®)或氟蟲苯甲醯胺(cyantraniliprole)；

t)蘇福羅(sulfoxaflor)；

u)美氟脞(Metaflumizone)；

v)氟蟲腈(Fipronil)及乙蟲清(Ethiprole)；

w)派氟脞(Pyrifluquinazon)；

x)布芬淨(buprofezin)；或

y)4-[(6-氟-吡啶-3-基甲基)-(2,2-二氟-乙基)-胺基]-5H-呋喃-2-酮(DE 102006015467)

除上列除害劑之主要化學類別之外，其他具有特別目標之除害劑可使用於組成物中，如果對於所欲之組成物的利用性適當的話。例如，可使用於特定作物之選擇性的殺蟲劑，例如鑽心蟲(stemborer)特殊殺蟲劑(例如培丹(cartap))或使用於米的飛蟲特殊殺蟲劑(例如布芬淨(buprofezin))。或者對特定蟲的種類／階段有特異性之殺蟲劑或殺蟎劑也可

包含在組成物中(例如殺蟎卵-幼蟲劑,例如,例如克芬蟎(clofentezine)、氟苯米(flubenzimine)、合賽多(hexythiazox)或得脫蟎(tetradifon);殺蟎運動劑(acaricidal motilicide),例如大克蟎(dicofol)或毆蟎多(propargite);殺蟎劑,例如新殺蟎(bromopropylate)或克氯苯(chlorobenzilate);或生長調節劑,例如愛美松(hydramethylnon)、賽滅淨(cyromazine)、美賜年(methoprene)、克福隆(chlorfluazuron)或二福隆(diflubenzuron))。

可包括在本發明組成物之殺真菌劑的例子為(E)-N-甲基-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)苯基]-2-甲氧基-亞胺基乙醯胺基(SSF-129)、4-溴基-2-氟基-N,N-二甲基-6-三氟甲基苯並咪唑-1-磺醯胺、 α -[N-(3-氟基-2,6-二甲苯基)-2-甲氧基乙醯胺基]- γ -丁內酯、4-氟基-2-氟基-N,N-二甲基-5-對-甲苯基咪唑-1-磺醯胺(IKF-916)、斯美達沙米(cyamidazosulfamid)、3-5-二氟基-N-(3-氟基-1-乙基-1-甲基-2-酮基丙基)-4-甲基苯甲醯胺(RH-7281、佐殺滅(Zoxamide))、N-烯丙基-4,5,-二甲基-2-三甲基甲矽烷基噻吩-3-羧醯胺(MON65500)、N-(1-氟基-1,2-二甲基丙基)-2-(2,4-二氟苯氧基)丙醯胺(AC382042)、N-(2-甲氧基-5-吡啶基)-環丙烷羧醯胺、阿昔貝拉(acibenzolar)(CGA245704)(例如阿昔貝拉-S-甲基)、棉鈴威(alanycarb)、阿地莫非(aldimorph)、敵菌靈(anilazine)、阿扎康唑(azaconazole)、亞托敏(azoxystrobin)、本達樂(benalaxyl)、免賴得(benomyl)、苯噻瓦利(benthiavalicarb)、惡霜靈(biloxazol)、比多農

(bitertanol)、雙昔芬(bixafen)、保米黴素(blasticidin S)、博克利(boscalid)、溴克座(bromuconazole)、布瑞莫(bupirimate)、四氯丹(captafol)、蓋普丹(captan)、貝芬替(carbendazim)、貝芬替(carbendazim)、貝芬替氫氯酸鹽(chlorhydrate)、萎鏽靈(carboxin)、加普胺(carpropamid)、香芹酮(carvone)、CGA41396、CGA41397、甲基克殺蟎(chinomethionate)、四氯異苯(chlorothalonil)、氯諾立那(chlorozolinate)、克拉康(clozylacon)、含銅化合物例如氯氧化銅(copper oxychloride)、氧基氫醌銅(copper oxyquinolate)、硫酸銅、樹脂酸銅(copper tallate)和波爾多(Bordeaux)混合物、環氟菌胺(cyclufenamid)、克絕(cymoxanil)、環克座(cyproconazole)、賽普洛(cyprodinil)、得巴卡(debacarb)、二-2-吡啶基二硫化物 1,1'-二氧化物、益發靈(dichlofluanid)、達滅淨(Diclomezine)、大克爛(dicloran)、鮑滅爾(diethofencarb)、待克利(difenoconazole)、燕麥枯(difenzoquat)、二氟林(diflumetorim)、硫代磷酸 O,O-二-異-丙基-S-苯甲酯、地美福唑(dimefluazole)、地美康唑(dimetconazole)、達滅芬(dimethomorph)、二甲噻酚(dimethirimol)、達克利(diniconazole)、白粉克(dinocap)、腈硫醌(dithianon)、氯化十二基二甲基銨、十二環嗎啉(dodemorph)、多寧(dodine)、多瓜地(dogquadine)、護粒松(edifenphos)、依普座(epoxiconazole)、依瑞莫(ethirimol)、(Z)-N-苯甲基-N([甲基(甲基-硫亞乙基胺氧羰基)胺基]硫基)-β-丙胺酸乙酯、依得

利 (etridiazole) 、 凡 殺 多 (famoxadone) 、 芬 滅 多 (fenamidone)(RPA407213) 、 芬 瑞 莫 (fenarimol) 、 芬 克 座 (fenbuconazole) 、 芬 福 瑞 (fenfuram) 、 芬 海 米 (fenhexamid)(KBR2738) 、 芬 哌 克 尼 (fempiclonil) 、 芬 撲 定 (fenpropidin) 、 芬 必 莫 (fenpropimorph) 、 三 苯 醋 錫 (fentin acetate) 、 三 苯 羥 錫 (fentin hydroxide) 、 富 爾 邦 (ferbarn) 、 噁 菌 脞 (ferimzone) 、 扶 吉 胺 (fluazinam) 、 護 汰 寧 (fludioxonil) 、 氟 美 托 (flumetover) 、 氟 吡 菌 醯 胺 (fluopyram) 、 氟 噁 菌 酯 (fluoxastrobin) 、 氟 美 地 (fluoroimide) 、 氟 喹 康 唑 (fluquinconazole) 、 護 矽 得 (flusilazole) 、 福 多 寧 (flutolanil) 、 護 汰 芬 (flutriafol) 、 氟 派 得 (fluxapyroxad) 、 福 爾 培 (folpet) 、 麥 穗 寧 (fuberidazole) 、 福 拉 斯 (furalaxyl) 、 福 拉 比 (furametpyr) 、 克 熱 淨 (guazatine) 、 菲 克 利 (hexaconazole) 、 羥 基 異 噁 唑 、 殺 紋 寧 (hymexazole) 、 依 滅 列 (imazalil) 、 易 胺 座 (imibenconazole) 、 雙 胍 辛 胺 (iminocadine) 、 雙 胍 辛 胺 三 乙 酸 鹽 、 依 康 唑 (ipconazole) 、 丙 基 喜 樂 松 (iprobenfos) 、 依 普 同 (iprodidone) 、 依 普 瓦 立 (iprovalicarb)(SZX0722) 、 異 丙 基 丁 基 胺 基 甲 酸 酯 、 亞 賜 圃 (isoprothiolane) 、 isopyrazam 、 嘉 賜 黴 素 (kasugamycin) 、 克 收 欣 (kresoxim-methyl) 、 LYI 86054 、 LY211795 、 LY248908 、 鋅 錳 乃 浦 (mancozeb) 、 雙 炔 醯 菌 胺 (mandipropamid) 、 錳 乃 浦 (maneb) 、 甲 霜 靈 (mefenoxam) 、 滅 達 樂 (metalaxyl) 、 滅 派 林 (mepanipyrim) 、 滅 普 寧 (mepronil) 、 滅 達 樂 、 滅 克 座 (metconazole) 、 免 得 爛 (metiram) 、 免 得 爛 - 鋅 、 苯 氧 菌 胺 (metominostrobin) 、 邁 克

尼 (myclobutanil)、尼索立 (neoasozin)、二甲基二硫代胺基
甲酸鎳、尼秋沙 (nitrothal)-異丙基、尼瑞莫 (nuarimol)、歐
福拉 (ofurace)、有機汞化合物、歐殺斯 (oxadixyl)、氧殺福
隆 (oxasulfuron)、歐林索酸 (oxolinic acid)、歐伯克座
(oxpoconazole)、嘉保信 (oxycarboxin)、披扶座
(pefurazoate)、平克座 (penconazole)、賓克隆 (pencycuron)、
本氟芬 (penflufen)、吡噻菌胺 (penthioapyrad)、殺枯淨
(phenazin oxide)、伏捨替 (phosetyl)-Al、磷酸、熱必斯
(phthalide)、吡可斯賓 (picoxystrobin)(ZA1963)、保粒黴素
(polyoxin) D、代森聯 (polyram)、撲殺熱 (probenazole)、撲
克拉 (prochloraz)、撲滅寧 (procymidone)、普拔克
(propamocarb)、普克利 (propiconazole)、甲基鋅乃浦
(propineb)、丙酸、丙硫醇克唑 (prothioconazole)、白粉松
(pyrazophos)、比芬諾 (pyrifenox)、必滅寧 (pyrimethanil)、
百克敏 (pyraclostrobin)、百快隆 (pyroquilon)、彼斯福
(pyroxyfur)、吡咯尼群 (pyrrolnitrin)、四級銨化合物、蟎離
丹 (quinomethionate)、奎諾斯芬 (quinooxyfen)、五氯硝苯
(quintozene)、先達生 (sedaxane)、西克座
(sipconazole)(F-155)、五氯酚鈉、螺殺胺 (spiroxamine)、鏈
黴素 (streptomycin)、硫、得克利 (tebuconazole)、克枯爛
(tecloftalam)、四氯硝基苯 (tecnazene)、四克利
(tetraconazole)、腐絕 (thiabendazole)、塞福滅 (thifluzamid)、
2-(硫氟基甲硫基)苯并噻唑、甲基多保淨
(thiophanate-methyl)、得恩地 (thiram)、替咪苯康唑

(timibenconazole)、脫克松(tolclofos-methyl)、托福寧(tolyfluanid)、三泰芬(triadimefon)、三泰隆(triadimenol)、三布替(triazbutil)、三唑氧(triazoxide)、三賽唑(tricyclazole)、三得芬(tridemorph)、三氟敏(trifloxystrobin)(CGA279202)、賽福寧(triforine)、賽福座(triflumizole)、環菌唑(triticonazole)、維利黴素A(validamycin A)、衛本(vapam)、免克寧(vinclozolin)、鋅乃浦(zineb)和福美鋅(ziram)、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸(4'-甲基磺醯基-聯苯-2-基)-醯胺、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸(2-氯亞甲基-3-乙基-1-甲基-二氫節-4-基)-醯胺、及1,3-二甲基-4H-吡唑-4-羧酸[2-(2,4-二氯-苯基)-2-甲氧基-1-甲基-乙基]-醯胺。

式(I)之化合物可與用於保護植物以抗種子生、土生或葉真菌疾病的土壤、泥煤或其他的生根介質混合。

該等用於組成物中的適當增效劑之例子包括丁氧化胡椒基、斯沙美(sesamex)、沙福羅沙(safroxan)和十二基咪唑。

包括於組合物中的合適除草劑和植物生長調節劑將視所欲目標和所需要效應而定。

可被包括的稻米視需要的除草劑之實例為除草靈(propanil)。用於棉花的植物生長調節劑之實例為PIXTM。

一些混合物可以包含具有明顯不同的物理、化學或生物特性之活性成分，使得彼等不輕易使彼等合乎相同慣用的調配物型式。在這些情況下，可以製備其它的調配物型式。例如，在一種活性成分為不溶於水之固體及其它為不

溶於水之液體時，則因此有可能使每一種活性成分分散在連續的相同水相中，其係藉由使固體活性成分分散成懸浮液(使用類似於 SC 之製備法)，但是使液體活性成分分散成乳液(使用類似於 EW 之製備法)。所得組成物為懸浮乳液(SE)調配物。

本發明化合物亦用於動物健康領域，例如其可用於對抗寄生無脊椎動物有害生物，更佳係用於對抗在動物中或動物上之寄生無脊椎動物有害生物。有害生物的實例包括包括線蟲、吸蟲、條蟲、蒼蠅、蠕蟲、壁蝨、蝨子、跳蚤、臭蟲及蛆。動物可為非人類動物，例如與農業有關係的動物，例如牛、豬、綿羊、山羊、馬或驢，或寵物動物例如狗或貓。

在另一方面，本發明提供用於醫學治療方法的化合物。

在另一方面，本發明係關於用於控制動物中或動物上的寄生無脊椎動物有害生物的方法，其包括投予除害有效量之本發明化合物。該投予例如可為口服投予、非經腸投予或外部投予，例如至動物身體表面。在另一方面，本發明係關於一種用於控制動物中或動物上的寄生無脊椎動物有害生物的本發明化合物。在另一方面，本發明係關於本發明化合物在用於製備用於控制動物中或動物上的寄生無脊椎動物有害生物的藥物的本發明化合物。

在另一方面，本發明係關於一種控制寄生無脊椎動物有害生物的方法，其包括投予除害有效量之本發明化合物至動物所居住的環境。

在另一方面，本發明係關於一種保護動物免於受寄生無脊椎動物有害生物之害的方法，其包括投予動物除害有效量之本發明化合物。在另一方面，本發明係關於用於保護動物免受寄生無脊椎動物有害生物之害的本發明化合物。在另一方面，本發明係關於本發明化合物在用於製備用於保護動物免受寄生無脊椎動物有害生物之害的藥物之用途。

在另一方面，本發明提供一種治療受寄生無脊椎動物有害生物之害之動物之方法，包括投予動物除害有效量之本發明化合物。本發明另一方面，本發明係關於本發明化合物提供在治療受寄生無脊椎動物有害生物之害的動物的用途。在另一方面，本發明係關於本發明化合物在製備用於治療受寄生無脊椎動物有害生物之害的動物的藥物的用途。

在另一方面，本發明提供一種醫藥組成物，其包括本發明化合物及醫藥上合適的賦型劑。

本發明化合物可單獨使用或者與一或多種其他生物上活性的成分組合使用。

本發明一方面提供一組合產物，其包括除害有效量之成分 A 及除害有效量之成分 B，其中成分 A 為本發明化合物及化合物 B 為以下所述之化合物。

本發明化合物可用於與驅蟲藥組合使用。此類驅蟲藥包括的化合物係選自大環內酯類化合物，例如伊維菌素 (ivermectin)、阿凡曼菌素 (avermectin)、阿巴汀 (abamectin)、

因滅汀(emamectin)、依立諾克丁(eprinomectin)、多拉克汀(doramectin)、司拉克汀(selamectin)、莫昔克丁(moxidectin)、奈馬克丁(nemadectin)及米貝黴素衍生物，如在 EP-357460、EP-444964 及 EP-594291 中所述。額外的驅蟲藥包括半合成及生物合成阿凡曼菌/米貝黴素類衍生物，例如在 US-5015630、WO-9415944 及 WO-9522552 中所述。其他驅蟲劑包括苯并咪唑類，諸如阿苯達唑(albendazole)、坎苯達唑(cambendazole)、芬苯達唑(fenbendazole)、氟苯達唑(flubendazole)、甲苯達唑(mebendazole)、奧芬達唑(oxfendazole)、奧苯達唑(oxibendazole)、帕苯達唑(parbendazole)及其他該種類成員。其他驅蟲劑包括咪唑并噻唑類及四氫嘧啶類，諸如四咪唑(tetramisole)、左旋咪唑(levamisole)、噻嘧啶帕莫酸酯(pyrantel pamoate)、奧克太爾(oxantel)或莫倫太爾(morantel)。其他驅蟲劑包括殺吸血蟲劑(flukicide)，諸如三氯苯達唑(triclabendazole)及氯舒隆(clorsulon)；及殺條蟲劑(cestocide)，諸如吡喹酮(praziquantel)及依西太爾(epsiprantel)。

本發明之化合物可與帕拉合胺(paraherquamide)/嗎克福丁(marcfortine)類驅蟲劑之衍生物及類似物以及抗寄生蟲噁唑啉(諸如 US-5478855、US-4639771 及 DE-19520936 中所揭示之抗寄生蟲噁唑啉)組合使用。

本發明之化合物可與如 WO-9615121 中所述之一般種類二側氧基嗎啉抗寄生蟲劑之衍生物及類似物以及驅蟲活性環縮肽(諸如 WO-9611945、WO-9319053、WO-9325543、

EP-626375、EP-382173、WO-9419334、EP-382173 及 EP-503538 中所述之驅蟲活性環縮肽)組合使用。

本發明之化合物可與其他殺外寄生蟲劑(ectoparasiticide)；例如氟蟲腓；合成除蟲菊酯；有機磷酸酯；蟲生長調節劑(諸如祿芬隆)；蛻皮激素(ecdysone)促效劑(諸如得芬諾及其類似物)；新菸鹼類似物(諸如益達胺及其類似物)組合使用。

本發明之化合物可與萜烯類生物鹼組合使用，例如國際專利申請公開案第 WO95/19363 號或第 WO04/72086 號中所述之萜烯類生物鹼，尤其其中所揭示之化合物。

可與本發明化合物組合使用之該等生物活性化合物的其他實例包括(但不限於)以下：

有機磷酸酯：醋磷酸酯(acephate)，氮雜甲西磷斯(azamethiphos)，次偶氮磷斯(azinphos)-乙基，次偶氮磷斯(azinphos)-甲基，溴磷斯(bromophos)，溴磷斯(bromophos)-乙基，卡杜沙弗斯(cadusafos)，氯乙氧磷斯(chlorethoxyphos)，氯吩文磷斯(chlorfenvinphos)，氯美磷斯(chlormephos)，迪美同(demeton)，迪美同(demeton)-S-甲基，迪美同(demeton)-S-甲基磺，二艾里弗斯(dialifos)，二次偶氮翁(diazinon)，二氯維斯(dichlorvos)，二克托磷斯(dicrotophos)，二美西松酸酯(dimethoate)，二磺同(disulfoton)，乙西翁(ethion)，乙普磷斯(ethoprophos)，乙特靈弗斯(etrimfos)，汎弗(famphur)，吩那磷斯(fenamiphos)，吩硝硫翁(fenitriothion)，吩磺硫翁

(fensulfothion) , 吩硫翁 (fenthion) , 吡氟硫磷 (flupyrazofos)、方諾弗斯 (fonofos) , 弗莫硫翁 (formothion) , 弗噠酸酯 (fosthiazate) , 庚諾弗斯 (heptenophos) , 異偶氮磷斯 (isazophos) , 異西松鹽 (isothioate) , 異𠵼硫翁 (isoxathion) , 馬拉硫翁 (malathion) , 美噠克利弗斯 (methacrifos) , 美醯胺磷斯 (methamidophos) , 美西達西松酸酯 (methidathion) , 甲基 - 對硫翁 (parathion) , 美文磷斯 (mevinphos) , 克洛多磷斯 (monocrotophos) , 納利得 (naled) , 歐美西松酸酯 (omethoate) , 氧基迪美同 (氧基 demeton)- 甲基 , 巴拉奧克松 (paraoxon) 、對硫翁 (parathion) , 對硫翁 (parathion)- 甲基 , 苯西松酸酯 (phenthoate) , 磷沙翁 (phosalone) , 磷弗烷 (phosfolan) , 磷卡巴 (phosphocarb) , 磷美特 (phosmet) , 磷醯胺翁 (phosphamidon) , 福瑞松 (phorate) 、弗辛 (phoxim) , 吡利嘮磷斯 (pirimiphos) , 吡利嘮磷斯 (pirimiphos)- 甲基 , 普吩弗斯 (profenfos) , 丙磷斯 (propaphos) , 普乙塔磷斯 (proetamphos) , 普硫弗斯 (prothiofos) , 吡克洛弗斯 (pyraclofos) , 吡達戊硫翁 (pyridapenthion) , 喹納磷斯 (quinalphos) , 沙普弗斯 (sulprofos) , 譚弗斯 (temephos) , 特丁弗斯 (terbufos) , 泰丁吡嘮弗斯 (tebupirimfos) , 四氯文磷斯 (tetrachlorvinphos) , 西美東 (thimeton) 、三偶氮磷斯 (triazophos) , 三氯風 (trichlorphon) , 瓦密多硫翁 (vamidothion) 。

胺基甲酸酯：丙胺酪卡巴 (alanycarb) 、艾迪卡巴 (aldicarb) 、2- 第二 - 丁苯基甲基胺基甲酸酯、苯味卡巴

(benfuracarb)、卡巴利(carbaryl)、卡巴呋喃(carbofuran)、卡巴硫烷(carbosulfan)、克乙卡巴(cloethocarb)、乙硫吩卡巴(ethiofencarb)、呋喃硫卡巴(furathiocarb)、HCN-801,異普卡巴(isoprocarb)、吲哚啉卡(indoxacarb)、美西卡(methiocarb)、美西邁爾(methomyl)、5-甲基-間-枯烯丁炔基(甲基)胺基甲酸酯、草胺基、吡嘧卡巴(pirimicarb)、丙瑟爾(propoxur)、硫二卡巴(thiodicarb)、硫分納斯(thiofanox)、三氮雜美酸酯(triazamate)、UC51717。

合成除蟲菊酯(pyrethroids)：艾克利納塞林(acrinathrin)、艾利塞林(allethrin)、 α -美林(alphamethrin)、5-苄基-3-呋喃甲基(E)-(1R)-順式-2,2-二甲基-3-(2-亞酮硫烷-3-基甲基)環丙烷羧酸酯、比芬林(bifenthrin)、 β -塞弗塞林(cyfluthrin)、氰氟菊酯(cyfluthrin)、 α -氰氟菊酯(cypermethrin)、 β -塞普美塞林(cypermethrin)、生物艾利塞林(bioallethrin)、生物艾利塞林(bioallethrin)((S)-環戊基異構物)、生物利美塞林(bioresmethrin)、二吩塞林(bifenthrin)、NCI-85193、環普塞林(cycloprothrin)、塞鹵塞林(cyhalothrin)、塞西塞林(cythithrin)、塞苯諾塞林(cyphenothrin)、 δ -美塞林(deltamethrin)、安戊塞林(empenthrin)、伊吩戊酸酯(esfenvalerate)、優索芬普羅(ethofenprox)、吩弗塞林(fenfluthrin)、吩丙塞林(fenpropathrin)、吩戊酸酯(fenvalerate)、弗塞林酸酯(flucythrinate)、弗美塞林(flumethrin)、弗顯胺酸酯(fluvalinate)(D 異構物)、伊米普塞林(imiprothrin)、賽洛寧

(cyhalothrin)、 λ -塞鹵塞林、普美塞林(permethrin)、苯諾塞林(phenothrin)、普雷利塞林(prallethrin)、吡利塞林(pyfethrins)(天然產物)、利美塞林(resmethrin)、四美塞林(tetramethrin)、反式弗塞林(transfluthrin)、 θ -塞普美塞林(cypermethrin)、西拉扶芬(silafluofen)、t-福化利(fluvalinate)、得福寧(tefluthrin)、特洛美塞林(tralomethrin)、 ζ -塞普美塞林(cypermethrin)。

節肢動物生長抑制劑：a)甲殼素(chitin)合成抑制劑：苯甲醯脲類：克福隆(chlorfluazuron)、二福隆(diflubenzuron)、氟佐隆(fluzuron)、氟環脲(flucycloxuron)、氟芬隆(flufenoxuron)、六伏隆(hexaflumuron)、祿芬隆(lufenuron)、諾瓦隆(novaluron)、得福隆(teflubenzuron)、三福隆(triflumuron)、布芬淨(buprofezin)、苯蟲醚(diofenolan)、合賽多(hexythiazox)、依殺蟎(etoxazole)、克芬蟎(clofentazin)；b)蛻皮激素拮抗劑：合芬隆(halofenozide)、滅芬諾(methoxyfenozide)、得芬諾(tebufenozide)；c)保幼激素類似物(juvenoid)：百利普芬(pyriproxyfen)、美賜年(methoprene)(包括 S-美賜年)、芬諾克(fenoxycarb)；d)脂質生物合成抑制劑：賜派芬(spirodiclofen)。

其他抗寄生蟲劑：亞醯滿(acequinocyl)、三亞蟎(amitraz)、AKD-1022、ANS-118、印棟素(azadirachtin)、蘇雲金芽孢桿菌(*Bacillus thuringiensis berliner*)、免速達(bensultap)、殺蟲靈(bifenazate)、百蟎克(binapacryl)、新殺

蟎 (bromopropylate) 、 BTG-504 、 BTG-505 、 毒殺芬 (Camphechlor) 、 培丹 (Cartap) 、 克氯苯 (Chlorobenzilate) 、 殺蟲脒 (Chlordimeform) 、 克凡派 (Chlorfenapyr) 、 環蟲醯肼 (Chromafenozide) 、 克塞奈啉 (clothianidine) 、 賽滅淨 (cyromazine) 、 二克洛丹 (diaclofen) 、 二分秋蘭翁 (diafenthiuron) 、 DBI-3204 、 二活菌素 (dinactin) 、 二羥基甲基二羥基 pyrrolidine 、 二諾別冬 (dinobuton) 、 白克粉 (dinocap) 、 安殺番 (endosulfan) 、 乙蟲清 (ethiprole) 、 埃索芬普 (ethofenprox) 、 芬殺蟎 (fenazaquin) 、 氟邁特 (flumite) 、 MTI-800 、 芬普蟎 (fenpyroximate) 、 嘧蟎酯 (fluacrypyrim) 、 氟斑茲密 (flubenzimine) 、 福布賽寧 (flubrocycythrinate) 、 福天淨 (flufenzine) 、 氟菲普思 (flufenprox) 、 氟普氧分 (fluproxyfen) 、 鹵分普洛克 (halofenprox) 、 愛美松 (hydramethylnon) 、 IKI-220 、 肯內麥 (kanemite) 、 NC-196 、 印度薄荷草 (neem guard) 、 尼敵諾特味喃 (nidinorterfuran) 、 吡蟲胺 (nitenpyram) 、 SD-35651 、 WL-108477 、 派達瑞 (pirydaryl) 、 克蟎特 (propargite) 、 普羅芬布特 (protrifenbute) 、 吡美羅井 (pymethrozone) 、 吡達苯 (pyridaben) 、 畢汰芬 (pyrimidifen) 、 NC-1111 、 R-195 、 RH-0345 、 RH-2485 、 RYI-210 、 S-1283 、 S-1833 、 SI-8601 、 矽護芬 (silaflofen) 、 矽羅瑪汀 (silomadine) 、 賜諾殺 (spinosad) 、 吡蟎胺 (tebufenpyrad) 、 得脫蟎 (tetradifon) 、 四活菌素 (tetranactin) 、 噻蟲啉 (thiacloprid) 、 硫賜安 (thiocyclam) 、 賽速安 (thiamethoxam) 、 托芬比拉得

(tolfenpyrad)、啞蚱威(triazamate)、三乙氧基史匹諾辛(triethoxyspinosyn)、曲納汀(trinactin)、波布亭(verbutin)、波塔雷克(vertalec)、YI-5301。

殺真菌劑：阿西本唑、阿迪嗎啉、胺基丙基磷酸(ampropylfos)、安多普(andoprim)、阿紫康唑、亞托敏、苯霜靈(benalaxyl)、苯菌靈(benomyl)、畢拉草(bialaphos)、保米黴素(blasticidin-S)、波爾多液(Bordeaux mixture)、溴克座、布瑞莫(bupirimate)、加普胺(carpropamid)、四氯丹(captafol)、蓋普丹(captan)、貝芬替(carbendazim)、氯芬唑(chlorfenazole)、地茂散(chloroneb)、氯化苦、四氯異苯腈、乙菌利(chlozolate)、氯氧化銅、銅鹽、環氯菌胺、霜脲氯(cymoxanil)、環克座、賽普洛、酯菌胺(cyprofuram)、RH-7281、二氯西莫(diclocymet)、苜氯三唑醇(diclobutrazole)、達滅淨(diclomezine)、氯硝胺(dicloran)、待克利、RP-407213、達滅芬、醚菌胺(domoxystrobin)、達克利、右達克利、多寧(dodine)、護粒松(edifenphos)、依普座、凡殺同(famoxadone)、咪唑菌酮(fenamidone)、芬瑞莫(fenarimol)、芬克座、芬卡咪(fencaramid)、拌種咯、苯銹啞、芬普福、三苯醋錫(fentin acetate)、扶吉胺、護汰寧、氯醯菌胺(flumetover)、氟嗎啉(flumorf/flumorlin)、三苯羥錫(fentin hydroxide)、氟嘜菌酯、氟嗒唑、護砂得、氟多寧(flutolanil)、護汰芬、福爾培(folpet)、三乙膦酸鋁(fosetyl-aluminium)、呋霜靈(furalaxyl)、福拉比(furametapyr)、菲克利、種菌唑、丙基喜樂松(iprobenfos)、

依普同 (iprodone)、稻瘟靈 (isoprothiolane)、春日黴素 (kasugamycin)、克收欣、鋅錳乃浦、錳乃浦 (maneb)、右滅達樂、滅銹胺 (mepronil)、滅達樂、滅特座、苯氧菌胺 (metominostrobin/fenominostrobin)、美曲芬諾、邁克尼、新阿蘇仁 (neo-asozin)、尼可必芬 (nicobifen)、胍醚菌胺、歐殺斯 (oxadixyl)、平克座、賓克隆 (pencycuron)、噻菌靈 (probenazole)、撲克拉、霜黴威 (propamocarb)、丙環唑 (propioconazole)、丙氧喹啉 (proquinazid)、丙硫菌唑、比芬諾 (pyrifenox)、百克敏、派美尼、百快隆 (pyroquilon)、快諾芬 (quinoxifen)、螺環菌胺、硫、得克利、四氟醚唑 (tetraconazole)、腐絕、賽氟滅 (thifluzamide)、甲基多保淨 (thiophanate-methyl)、得恩地 (thiram)、汰敵寧 (tiadinil)、三泰芬、三泰隆、三賽唑、三氟敏、滅菌唑、有效黴素 (validamycin)、乙烯菌核利 (vinclozin)。

生物劑：蘇雲金桿菌亞莎華亞種 (*Bacillus thuringiensis* ssp *aizawai*)、蘇雲金桿菌庫斯塔克亞種 (*kurstaki*)、蘇雲金桿菌 δ 內毒素、桿狀病毒、蟲病原細菌、病毒及真菌。

殺細菌劑：金黴素 (chlortetracycline)、土黴素 (oxytetracycline)、鏈黴素 (streptomycin)。

其他生物劑：恩氟沙星 (enrofloxacin)、非班太爾 (febantel)、噴沙西林 (penethamate)、美洛昔康 (moxifloxacin)、頭孢胺苄 (cefalexin)、卡那黴素 (kanamycin)、匹莫苯 (pimobendan)、克倫特羅 (clenbuterol)、奧美拉唑 (omeprazole)、硫姆林 (tiamulin)、貝那普利 (benazepril)、皮

瑞普 (pyriprole)、頭孢喹肟 (cefquinome)、氟苯尼考 (florfenicol)、布舍瑞林 (buserelin)、頭孢維星 (cefovecin)、托拉菌素 (tulathromycin)、頭孢噻呋 (ceftiour)、卡洛芬 (carprofen)、美氟脞、吡喹酮 (praziquarantel)、三氯苯達唑。

當與其他活性成分組合使用時，本發明之化合物較佳與以下活性成分組合使用：益達胺、恩氟沙星、吡喹酮、噻嘧啶安博酸酯 (pyrantel embonate)、非班太爾、噴沙西林、美洛昔康、頭孢胺苳、卡那黴素、匹莫苳、克侖特羅、氟蟲脞、伊維菌素、奧美拉唑、硫姆林、貝那普利、米貝黴素、賽滅淨、賽速安、皮瑞普、第滅寧、頭孢喹肟、氟苯尼考、布舍瑞林、頭孢維星、托拉菌素、頭孢噻呋、司拉克丁、卡洛芬、美氟脞、莫昔克丁、美賜年 (包括 S-美賜年)、氟舒隆、噻嘧啶、三亞蟎、三氯苯達唑、阿凡曼菌素、阿巴汀、因滅汀、依立諾克丁、多拉克汀、司拉克丁、奈馬克丁、阿苳達唑、坎苳達唑、芬苳達唑、氟苳達唑、甲苳達唑、奧芬達唑、奧苳達唑、帕苳達唑、四咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶帕莫酸酯、奧克太爾、莫侖太爾、三氯苯達唑、依西太爾、氟蟲脞、祿芬隆、蛻皮激素或得芬諾；更佳與以下活性成分組合使用：恩氟沙星、吡喹酮、噻嘧啶安博酸酯、非班太爾、噴沙西林、美洛昔康、頭孢胺苳、卡那黴素、匹莫苳、克侖特羅、奧美拉唑、硫姆林、貝那普利、皮瑞普、頭孢喹肟、氟苯尼考、布舍瑞林、頭孢維星、托拉菌素、頭孢噻呋、司拉克丁、卡洛芬、莫昔克丁、氟舒隆、噻嘧啶、依立諾克丁、多拉克汀、司拉克丁、奈馬克

丁、阿苯達唑、坎苯達唑、芬苯達唑、氟苯達唑、甲苯達唑、奧芬達唑、奧苯達唑、帕苯達唑、四咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶帕莫酸酯、奧克太爾、莫侖太爾、三氯苯達唑、依西太爾、祿芬隆或蛻皮激素；甚至更佳與以下活性成分組合使用：恩氟沙星、吡喹酮、噻嘧啶安博酸酯、非班太爾、噴沙西林、美洛昔康、頭孢胺苄、卡那黴素、匹莫苯、克侖特羅、奧美拉唑、硫姆林、貝那普利、皮瑞普、頭孢喹肟、氟苯尼考、布舍瑞林、頭孢維星、托拉菌素、頭孢噻呋、司拉克丁、卡洛芬、莫昔克丁、氟舒隆或噻嘧啶。

一種組合特別值得注意，其中該其他活性成分具有與式 I 化合物不同的作用部位。在某些情況下，與至少一種具有類似防治範圍但具有不同作用部位之其他寄生無脊椎有害生物防治活性成分之組合將尤其有利於抗性管理。因此，本發明之組合產品可包含除害有效量之式 I 化合物及除害有效量之至少一種其他寄生無脊椎有害生物防治活性成分，該寄生無脊椎有害生物防治活性成分具有類似防治範圍但具有不同作用部位。

熟習此項技術者瞭解由於在環境中及在生理條件下化合物之鹽與其相應非鹽形式處於平衡狀態，故鹽亦具有非鹽形式之生物學效用。因此，本發明化合物(及與本發明之活性成分組合使用之活性成分)之多種鹽可用於防治無脊椎有害生物及動物寄生蟲。鹽包括與以下無機酸或有機酸形成之酸加成鹽，諸如氫溴酸、鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、乙酸、丁酸、反丁烯二酸、乳酸、順丁烯二酸、丙二酸、

草酸、丙酸、水楊酸、酒石酸、4-甲苯磺酸或戊酸。本發明之化合物亦包括 N-氧化物。因此，本發明包含本發明化合物(包括其 N-氧化物及鹽)與其他活性成分(包括其 N-氧化物及鹽)之組合。

用於動物健康之組成物亦可含有熟習此項技術者已知作為調配助劑之調配補充劑及添加劑(其中一些可視為亦充當固體稀釋劑、液體稀釋劑或界面活性劑)。該等調配補充劑及添加劑可控制：pH 值(緩衝劑)、加工期間之泡沫(諸如聚有機矽氧烷之消泡劑)、活性成分之沈降(懸浮劑)、黏度(搖變增稠劑)、容器內微生物生長(抗微生物劑)、產品冷凍(抗凍劑)、顏色(染料/顏料分散液)、洗脫性(成膜劑或黏著劑)、蒸發(蒸發延遲劑)及其他調配物特性。成膜劑包括例如聚乙酸乙烯酯、聚乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙烯醇共聚物及蠟。調配補充劑及添加劑之實例包括 McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner 出版公司出版之 McCutcheon's 第 2 卷：Functional Materials, annual International and North American 版；及 PCT 公開案 WO 03/024222 中列出之調配補充劑及添加劑。

本發明之化合物可在不含其他佐劑的情況下施用，但將最常施用包含一或多種活性成分及合適的載劑、稀釋劑及界面活性劑之調配物且該調配物可能視預期最終用途而定與食物組合。一種施用方法涉及噴霧組合產品之水分散液或精煉油溶液。具有噴霧油、噴霧油濃縮物、黏展劑

(spreader sticker)、佐劑、其他溶劑及增效劑(諸如胡椒基丁氧化物)之組成物常常增強化合物功效。該等噴霧可由噴霧容器(諸如罐、瓶或其他容器)藉助於泵或藉由自加壓容器(例如加壓氣霧劑噴霧罐)釋放來施用。該等噴霧組成物可採用多種形式,例如噴霧、霧狀物、泡沫、煙霧或霧。該等噴霧組成物因此視具體情況而定可進一步包含推進劑、發泡劑等。一種噴霧組成物值得注意,其包含除害有效量之本發明化合物及載劑。該噴霧組成物之一具體實例包含除害有效量之本發明化合物及推進劑。代表性推進劑包括(但不限於)甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、異丁烷、丁烯、戊烷、異戊烷、新戊烷、戊烯、氫氟碳化物、氯氟碳化物、二甲醚及上述物之混合物。一種噴霧組成物(及一種利用自噴霧容器分配之該噴霧組成物的方法)值得注意,其係用於防治至少一種選自由以下組成之群的寄生無脊椎有害生物:蚊子、黑蠅、刺蠅、鹿蠅、馬蠅、黃蜂、小黃蜂、大黃蜂、蜚、蜘蛛、螞蟻、蚋及其類似物,該等寄生無脊椎有害生物個別包括或以組合形式包括。

防治動物寄生蟲包括防治寄生於寄主動物體表(例如肩、腋窩、腹部、大腿內部)之外寄生蟲及寄生於寄主動物體內(例如胃、腸、肺、靜脈、皮下、淋巴組織)之內寄生蟲。外部寄生或疾病傳播有害生物包括(例如)恙蟎、蜚、虱、蚊子、蒼蠅、蟎及跳蚤。內寄生蟲包括犬心絲蟲、鈎蟲及蠕蟲。本發明之化合物可尤其適於對抗外部寄生有害生物。本發明之化合物可適於對動物全身及/或非全身防治寄生蟲

之侵害或感染。

本發明之化合物可適於對抗侵害動物個體之寄生無脊椎有害生物，該等動物個體包括野生動物、家畜及農業勞作動物中之動物個體。家畜為用於指(單數或複數)在農業環境中用於出產諸如食物或纖維或由於其勞動力而有意飼養之家養動物的術語；家畜之實例包括牛、綿羊、山羊、馬、豬、驢、駱駝、水牛、兔、母雞、火雞、鴨及鵝(例如為肉、乳、脂、蛋、毛皮、皮革、羽毛及/或羊毛而養殖)。藉由對抗寄生蟲，致死率及效能下降(就肉、乳、羊毛、皮、蛋等而言)降低，因此施用本發明之化合物使動物飼養業更經濟且簡單。

本發明之化合物可適於對抗侵害伴侶動物及寵物(例如犬、貓、寵物鳥及觀賞魚)、研究及實驗動物(例如倉鼠、天竺鼠、大鼠及小鼠)以及動物園、野生棲息地及/或馬戲團養殖之動物的寄生無脊椎有害生物。

在本發明之一具體實例中，動物較佳為脊椎動物且更佳為哺乳動物、鳥類或魚類。在一特定具體實例中，動物個體為哺乳動物(包括大型類人猿，諸如人類)。其他哺乳動物個體包括靈長類動物(例如猴)、牛科(例如牛或乳牛)、豬科(例如肉豬或豬)、羊科(例如山羊或綿羊)、馬科(例如馬)、犬科(例如犬)、貓科(例如家貓)、駱駝、鹿、驢、水牛、羚羊、兔及齧齒動物(例如天竺鼠、松鼠、大鼠、小鼠、沙鼠及倉鼠)。鳥類包括鴨科(Anatidae)(天鵝、鴨及鵝)、鳩鴿科(Columbidae)(例如鳩及鴿子)、雉科(Phasianidae)(例如鷓

鳩、松雞及火雞)、走禽科(Thesienidae)(例如家養雞)、鸚鵡科(Psittacines)(例如長尾鸚鵡、金剛鸚鵡及鸚鵡)、獵禽及平胸類鳥(例如駝鳥)。

由本發明之化合物所治療或保護之鳥可與商業性或非商業性鳥類飼養有關。此等鳥類尤其包括為寵物市場或收集市場養殖的鴨科，諸如天鵝、鵝及鴨；鳩鴿科，諸如鳩及家鴿；雉科，諸如鷓鴣、松雞及火雞；走禽科，諸如家養雞；及鸚鵡科，諸如長尾鸚鵡、金剛鸚鵡及鸚鵡。

就本發明而言，術語「魚類」理解為包括(不限於)真骨魚類，亦即硬骨魚。鮭目(包括鮭科(Salmonidae))及鱸形目(包括棘臀魚科(Centrarchidae))均包含於真骨魚類中。潛在魚類受體之實例尤其包括鮭科、鮪科(Serranidae)、鯛科(Sparidae)、麗魚科(Cichlidae)及棘臀魚科。

亦預期其他動物受益於本發明之方法，包括有袋動物(諸如袋鼠)、爬行動物(諸如養殖龜)及其他有重要經濟價值之家畜，對於該等動物而言，本發明之方法安全且有效治療或預防寄生蟲感染或侵害。

藉由向欲保護之動物投予除害有效量之本發明化合物所防治之寄生無脊椎有害生物的實例包括外寄生蟲(節肢動物、蟎等)及內寄生蟲(蠕蟲，例如線蟲、吸蟲、條蟲、棘頭蟲等)。

通常描述為蠕蟲病之疾病或疾病組起因於動物寄主感染稱為蠕蟲之寄生蟲。術語「蠕蟲」意欲包括線蟲、吸蟲、條蟲及棘頭蟲。蠕蟲病為關於家養動物(諸如豬、綿羊、馬、

牛、山羊、犬、貓及家禽)之普遍且嚴重的經濟問題。

蠕蟲中描述為線蟲之蠕蟲類別在多種動物物種中造成普遍且有時嚴重的感染。

預期由本發明化合物所治療之線蟲包括(不限於)以下各屬：棘唇線蟲屬 (*Acanthocheilonema*)、貓圓線蟲屬 (*Aelurostrongylus*)、鈎口線蟲屬 (*Ancylostoma*)、管圓線蟲屬 (*Angiostrongylus*)、禽蛔蟲屬 (*Ascaridia*)、蛔蟲屬 (*Ascaris*)、布魯格絲蟲屬 (*Brugia*)、仰口線蟲屬 (*Bunostomum*)、毛細線蟲屬 (*Capillaria*)、夏柏線蟲屬 (*Chabertia*)、古柏線蟲屬 (*Cooperia*)、環體線蟲屬 (*Crenosoma*)、網尾線蟲屬 (*Dictyocaulus*)、膨結線蟲屬 (*Dioctophyme*)、雙板線蟲屬 (*Dipetalonema*)、裂頭條蟲屬 (*Diphyllobothrium*)、惡絲蟲屬 (*Dirofilaria*)、龍線蟲屬 (*Dracunculus*)、蟻蟲屬 (*Enterobius*)、類絲蟲屬 (*Filaroides*)、血矛線蟲屬 (*Haemonchus*)、異刺屬 (*Heterakis*)、兔唇蛔蟲屬 (*Lagochilascaris*)、羅阿絲蟲屬 (*Loa*)、曼森線蟲屬 (*Mansonella*)、苗勒線蟲屬 (*Muellerius*)、板口線蟲屬 (*Necator*)、細頸線蟲屬 (*Nematodirus*)、結節線蟲屬 (*Oesophagostomum*)、胃線蟲屬 (*Ostertagia*)、尖尾線蟲屬 (*Oxyuris*)、副絲蟲屬 (*Parafilaria*)、副蛔蟲屬 (*Parascaris*)、泡翼線蟲屬 (*Physaloptera*)、原圓屬 (*Protostrongylus*)、狗尾草屬 (*Setaria*)、旋尾線蟲屬 (*Spirocerca*)、冠絲蟲屬 (*Stephanofilaria*)、類圓線蟲屬 (*Strongyloides*)、圓線蟲屬 (*Strongylus*)、吸吮線蟲屬 (*Thelazia*)、弓蛔線蟲屬

(*Toxascaris*)、弓蛔蟲屬(*Toxocara*)、旋毛蟲屬(*Trichinella*)、毛樣線蟲屬(*Trichonema*)、毛圓線蟲屬(*Trichostrongylus*)、鞭蟲屬(*Trichuris*)、鉤蟲屬(*Uncinaria*)及吳策線蟲屬(*Wuchereria*)。

以上所述，侵害以上所提及之動物的最常見線蟲屬為血矛線蟲屬、毛圓線蟲屬、胃線蟲屬、細頸線蟲屬、古柏線蟲屬、蛔蟲屬、仰口線蟲屬、結節線蟲屬、夏柏線蟲屬、鞭蟲屬、圓線蟲屬、毛樣線蟲屬、網尾線蟲屬、毛細線蟲屬、異刺屬、弓蛔蟲屬、禽蛔蟲屬、尖尾線蟲屬、鉤口線蟲屬、鉤蟲屬、弓蛔線蟲屬及副蛔蟲屬。某些此等線蟲屬(諸如細頸線蟲屬、古柏線蟲屬及結節線蟲屬)主要侵襲腸道，而其他線蟲屬(諸如血矛線蟲屬及胃線蟲屬)在胃中更普遍，而其他線蟲屬(諸如網尾線蟲屬)見於肺中。剩餘其他寄生蟲可位於其他組織中，諸如心臟及血管、皮下及淋巴組織及其類似組織。

預期由本發明及由本發明方法治療之吸蟲包括(不限於)以下各屬：重翼吸蟲屬(*Alaria*)、片吸蟲屬(*Fasciola*)、侏形吸蟲屬(*Nanophyetus*)、後宰吸蟲屬(*Opisthorchis*)、並殖吸蟲屬(*Paragonimus*)及血吸蟲屬(*Schistosoma*)。

預期由本發明及由本發明方法治療之條蟲包括(不限於)以下各屬：裂頭條蟲屬、複孔屬(*Diplydium*)、疊宮屬(*Spirometra*)及條蟲屬(*Taenia*)。

人類胃腸道之最常見寄生蟲屬為鉤口線蟲屬、板口線蟲屬、蛔蟲屬、類圓線蟲屬、旋毛蟲屬、毛細線蟲屬、鞭

蟲屬及蟻蟲屬。在血液或胃腸道以外之其他組織及器官中所發現之其他醫學上重要的寄生蟲屬為絲蟲，諸如吳策線蟲屬、布魯格絲蟲屬、盤尾屬及羅阿絲蟲屬，以及龍線蟲屬及腸內蠕蟲類圓線蟲屬及旋毛蟲屬之腸道外階段。

許多其他蠕蟲屬及物種為此項技術所已知，且亦預期由本發明之化合物所治療。其極為詳細地列舉於 Textbook of Veterinary Clinical Parasitology, 第 1 卷, Helminths, E. J. L. Soulsby, F. A. Davis 公司, Philadelphia, Pa.; Helminths, Arthropods and Protozoa, (Monnig's Veterinary Helminthology and Entomology 第 6 版), E. J. L. Soulsby, Williams and Wilkins 公司, Baltimore, Md 中。

本發明之化合物可有效抵抗許多動物外寄生蟲(例如哺乳動物及鳥類之節肢動物外寄生蟲)。

蟲及蟎有害生物包括例如咀嚼蟲(諸如蒼蠅及蚊子)、蟎、蟬、虱、跳蚤、蝨蟲、寄生蠅及其類似物。

成蠅包括例如角蠅(horn fly/*Haematobia irritans*)、馬蠅(horse fly/*Tabanus spp.*)、廐蠅(stable fly/*Stomoxys calcitrans*)、黑蠅(black fly/*Simulium spp.*)、鹿蠅(deer fly/*Chrysops spp.*)、虱蠅(louse fly/*Melophagus ovinus*)及舌蠅(tsetse fly/*Glossina spp.*)。寄生蠅蛆包括例如胃蠅(羊鼻蠅(*Oestrus ovis*)及黃蠅屬(*Cuterebra spp.*))、綠蠅(blow fly/*Phaenicia spp.*)、螺旋蠅(screwworm/*Cochliomyia hominivorax*)、牛皮蠅(cattle grub/*Hypoderma spp.*)、羊蠅蛆(fleeceworm)及馬胃蠅(*Gastrophilus*)。蚊子包括例如庫蚊

屬、瘧蚊屬及伊蚊屬 (*Aedes spp.*)。

蟎包括中氣門蟎屬 (*Mesostigmata spp.*)，例如巨刺蟎 (*mesostigmatids*)，諸如雞蟎 (chicken mite)、雞皮刺蟎 (*Dermanyssus gallinae*)；疥蟎，諸如疥蟎屬 (*Sarcoptidae spp.*)，例如人疥蟎 (*Sarcoptes scabiei*)；獸疥蟎，諸如癢蟎屬 (*Psoroptidae spp.*)，包括牛足蟎 (*Chorioptes bovis*)及羊癢蟎 (*Psoroptes ovis*)；恙蟎，例如恙蟎屬 (*Trombiculidae spp.*)，例如北美恙蟎 (*Trombicula alfreddugesi*)。

蜱包括例如軟體蜱，包括軟蜱屬 (*Argasidae spp.*)，例如銳緣蜱屬 (*Argas spp.*)及鈍緣蜱屬 (*Ornithodoros spp.*)；硬體蜱，包括硬蜱屬 (*Ixodidae spp.*)，例如血紅扇頭蜱 (*Rhipicephalus sanguineus*)、美洲犬蜱、安氏革蜱 (*Dermacentor andersoni*)、美洲花蜱 (*Amblyomma americanum*)、肩突硬蜱 (*Ixodes scapularis*)及其他扇頭蜱屬 (*Rhipicephalus spp.*) (包括先前牛蜱 (*Boophilus*) 屬)。

虱包括例如吸虱，例如雞羽虱屬 (*Menopon spp.*)及牛羽虱屬 (*Bovicola spp.*)；咬虱，例如血虱屬 (*Haematopinus spp.*)、長顎虱屬 (*Linognathus spp.*)及管虱屬 (*Solenopotes spp.*)。

跳蚤包括例如櫛頭蚤屬 (*Ctenocephalides spp.*)，諸如犬蚤 (犬櫛頭蚤 (*Ctenocephalides canis*))及貓蚤 (貓櫛頭蚤 (*Ctenocephalides felis*))；客蚤屬 (*Xenopsylla spp.*)，諸如印鼠客蚤 (*Xenopsylla cheopis*)；及蚤屬 (*Pulex spp.*)，諸如人蚤 (*Pulex irritans*)。

蝨蟲包括例如床虱科 (*Cimicidae*) 或例如普通床虱 (*Cimex lectularius*)；錐獵蝨屬 (*Triatominae spp.*)，包括錐蝨，亦稱為獵蝨；例如長紅錐蝨 (*Rhodnius prolixus*) 及錐蝨屬 (*Triatoma spp.*)。

通常，蒼蠅、跳蚤、虱、蚊子、蚋、蟎、蟬及蠕蟲對家畜及伴侶動物界造成巨大損失。節肢動物寄生蟲亦為人類公害且可在人類及動物中作為致病生物之載體。

許多其他寄生無脊椎有害生物為此項技術中已知，且亦預期由本發明之化合物所治療。其非常詳細地列舉於 *Medical and Veterinary Entomology*, D. S. Kettle, John Wiley AND Sons, New York and Toronto；*Control of Arthropod Pests of Livestock: A Review of Technology*, R. O. Drummand, J. E. George 及 S. E. Kunz, CRC Press, Boca Raton, Fla 中。

本發明之化合物亦可有效抗外寄生蟲，包括：蒼蠅，諸如(擾)角蠅 (*Lyperosia irritans*)、黑蠅、舌蠅、頭蠅 (*Hydrotaea irritans/head fly*)、秋家蠅 (*Musca autumnalis/face fly*)、家蠅、簡莫蠅 (*Morellia simplex/sweat fly*)、馬蠅、牛皮蠅 (*Hypoderma bovis*)、紋皮蠅 (*Hypoderma lineatum*)、絲光綠蠅 (*Lucilia sericata*)、銅綠蠅 (*Lucilia cuprina/green blowfly*)、麗蠅 (*Calliphora spp./blowfly*)、原伏蠅屬 (*Protophormia spp.*)、羊鼻蠅 (*Oestrus ovis/nasal botfly*)、庫蠓 (*Culicoides spp./midges*)、馬虱蠅 (*Hippobosca equine*)、馬胃蠅 (*Gastrophilus intestinalis*)、赤尾胃蠅

(*Gastrophilus haemorrhoidalis*) 及鼻胃蠅 (*Gastrophilus nasalis*); 虱, 諸如牛鳥虱 (*Bovicola bovis*)/牛毛虱 (*Damalinia bovis*)、馬毛虱 (*Bovicola equi*)、驢血虱 (*Haematopinus asini*)、貓羽虱 (*Felicola subrostratus*)、狗虱 (*Heterodoxus spiniger*)、棘顎虱 (*Lignonathus setosus*) 及犬鬣毛虱 (*Trichodectes canis*); 蟬蠅, 諸如羊蟬蠅 (*Melophagus ovinus*); 及蟎, 諸如癢蟎屬 (*Psoroptes spp.*)、疥蟎 (*Sarcoptes scabiei*)、牛足蟎、馬脂蟎 (*Demodex equi*)、姬螯蟎屬 (*Cheyletiella spp.*)、貓背肛蟎 (*Notoedres cati*)、恙蟎屬 (*Trombicula spp.*) 及耳癢蟎 (*Otodectes cyanotis*/ear mite)。

本發明之治療為藉由習知方式, 諸如藉由以例如錠劑、膠囊、飲品、浸潤製劑 (drenching preparation)、顆粒劑、糊劑、快速注射 (boli)、貫穿進給程序或栓劑形式之腸內投予; 或藉由非經腸投予, 諸如藉由注射 (包括肌內、皮下、靜脈內、腹膜內) 或植入; 或藉由經鼻投予。

當本發明之化合物與其他生物學活性成分組合施用時, 其可例如以獨立組成物形式單獨投予。在此情況下, 該等生物學活性成分可同時或依次投予。或者, 該等生物學活性成分可為一種組成物之組分。

本發明之化合物可以控制釋放形式投予, 例如以皮下或經口投予之緩釋調配物形式投予。

本發明之殺寄生蟲組成物典型地包含本發明之化合物, 視情況與其他生物學活性成分或其 N-氧化物或鹽、一或多種醫藥學上或獸醫學上可接受之載劑組合, 該等載劑

包含關於預期投藥途徑(例如經口或非經腸投藥, 諸如注射)且根據標準規範所選擇之賦形劑及助劑。另外, 合適載劑係基於與組成物中一或多種活性成分之相容性來選擇, 包括諸如相對於 pH 值及水分含量之穩定性考慮。因此, 保護動物免受寄生無脊椎有害生物侵害之本發明化合物值得注意, 其包含殺寄生蟲有效量之本發明化合物, 視情況與其他生物學活性成分及至少一種載劑組合。

對於包括靜脈內、肌內及皮下注射之非經腸投藥而言, 本發明之化合物可以懸浮液、溶液或乳液形式調配於油性或水性媒劑中, 且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之佐劑。

本發明之化合物亦可經調配用於快速注射或連續輸注。用於注射之醫藥組成物包括水溶性形式活性成分(例如活性化合物之鹽)之水溶液, 較佳於含有如醫藥調配技術中已知之其他賦形劑或助劑的生理學上相容之緩衝液中。另外, 活性化合物之懸浮液可在親脂性媒劑中製備。適合的親脂性媒劑包括脂肪油(諸如芝麻油)、合成脂肪酸酯(諸如油酸乙酯及三酸甘油酯)或材料(諸如脂質體)。

水性注射懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質, 諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或葡聚糖。用於注射之調配物可以單位劑型(例如於安瓿或多劑量容器中)呈現。或者, 活性成分可呈在使用前與合適媒劑(例如無菌無熱原質水)組合的粉末形式。

除前述調配物之外, 本發明之化合物亦可調配成儲槽

式製劑。該等長效調配物可藉由植入(例如皮下或肌內)或藉由肌內或皮下注射投予。

本發明之化合物可與合適的聚合物或疏水性物質(例如以具有藥理學上可接受之油的乳液形式)、與離子交換樹脂,或以微溶性衍生物(諸如(不限於)微溶性鹽)形式經調配用於此投藥途徑。

對於吸入投藥而言,本發明之化合物可使用加壓包裝或霧化器及合適推進劑,例如(不限於)二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷或二氧化碳,以氣霧劑噴霧形式傳遞。在加壓氣霧劑情況下,劑量單位可藉由提供閥門以傳遞經計量之量來控制。用於吸入器或吹入器中的由例如明膠構成之膠囊及濾筒可經調配以含有化合物與合適粉劑主劑(諸如乳糖或澱粉)的粉末混合物。

本發明之化合物可具有有利的藥物動力學及藥效學性質,由經口投予及攝取提供全身可用性。因此,在欲保護之動物攝取後,本發明之化合物在血流中之殺寄生蟲有效濃度可保護所治療之動物免受吸血有害生物(諸如跳蚤、蟬及虱)之侵害。因此,以經口投予形式(亦即除殺寄生蟲有效量之本發明化合物之外,包含一或多種選自黏合劑及適於經口投予之填充劑及濃縮飼料載劑之載劑)保護動物免受寄生無脊椎有害生物侵害之組成物值得注意。

對於溶液(最易於吸收之可用形式)、乳液、懸浮液、糊劑、凝膠、膠囊、錠劑、大丸劑、散劑、顆粒劑、瘤胃滯留(rumen-retention)及飼料/水/舔塊形式之經口投藥,本發

明之化合物可與此項技術中已知適於經口投予組成物之黏合劑/填充劑一起調配，諸如糖及糖衍生物(例如乳糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇)、澱粉(例如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉)、纖維素及衍生物(例如甲基纖維素、羧甲基纖維素、乙基羥基纖維素)、蛋白質衍生物(例如玉米蛋白、明膠)及合成聚合物(例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮)。必要時，可添加潤滑劑(例如硬脂酸鎂)、崩解劑(例如交聯聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂、海藻酸)及染料或顏料。糊劑及凝膠亦常含有膠黏劑(例如阿拉伯膠、海藻酸、膨潤土、纖維素、三仙膠、膠狀矽酸鎂鋁)以幫助使該組成物與口腔保持接觸而非容易噴出。

在一具體實例中，本發明之組成物經調配成可咀嚼及/或可食用之產品(例如可咀嚼治療劑或可食用錠劑)。該產品理想地將具有欲保護之動物所喜愛的口味、口感及/或香味，以便易於經口投予本發明之化合物。

若該殺寄生蟲組成物呈濃縮飼料形式，則載劑典型地選自高效能飼料、穀物飼料或蛋白濃縮物。該等含有濃縮飼料之組成物可除殺寄生蟲活性成分之外，亦包含促進動物健康或生長、改善用於屠宰或以其他方式適用於畜牧業之動物之肉類品質的添加劑。此等添加劑可包括例如維生素、抗生素、化療劑、抑細菌劑、抑真菌劑、球蟲抑制劑及激素。

本發明之化合物亦可使用例如習知栓劑主劑(諸如可可脂或其他甘油酯)調配成直腸組成物(諸如栓劑或保留灌腸

劑)。

用於本發明方法之調配物可包括抗氧化劑，諸如BHT(丁基化羥基甲苯)。該抗氧化劑通常以 0.1-5 百分比(wt/vol)之量存在。一些調配物需要增溶劑(諸如油酸)以溶解活性劑，尤其若包括賜諾殺時。用於此等流浸調配物(pour-on formulation)中之常見展佈劑包括十四烷酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、飽和 C₁₂-C₁₈ 脂肪醇之辛酸/癸酸酯、油酸、油醇酯、油酸乙酯、三酸甘油酯、矽油及二丙二醇甲基醚。用於本發明方法之流浸調配物係根據已知技術製備。當流浸調配物為溶液時，使殺寄生蟲劑/殺蟲劑與載劑或媒劑混合，必要時使用加熱及攪拌。助劑或其他成分可添加至活性劑及載劑之混合物中，或其可與活性劑混合隨後添加載劑。使用已知技術類似地製備呈乳液或懸浮液形式之流浸調配物。

可使用相對疏水性醫藥化合物所用之其他傳遞系統。脂質體及乳液為疏水性藥物所用之傳遞媒劑或載劑之熟知實例。另外，若需要，則可使用諸如二甲亞碲之有機溶劑。

有效防治寄生無脊椎有害生物所需之施用率(例如「除害有效量」)將視諸如以下因素而定：欲防治之寄生無脊椎有害生物物種、有害生物之生命週期、生命階段、其大小、部位、季節(time of year)、寄主作物或動物、攝食行為、交配行為、環境濕度、溫度及其類似因素。熟習此項技術者可容易地確定理想寄生無脊椎有害生物防治程度所需之除害有效量。

一般對於獸醫學用途而言，本發明之化合物以除害有效量投予欲保護而免受寄生無脊椎有害生物侵害之動物，尤其恆溫動物。

除害有效量為達成可觀測程度的減低目標寄生無脊椎有害生物出現率或活性之作用所需活性成分之量。熟習此項技術者應瞭解除害有效量可關於本發明方法適用之多種化合物及組成物、所需除害作用及持續時間、目標寄生無脊椎有害生物物種、欲保護之動物、施用模式及其類似物而變化，且達成特定結果所需之量可經由簡單實驗來確定。

對於經口或非經腸投予動物而言，以合適時間間隔投予之本發明組成物之劑量典型地在每公斤動物體重約 0.01 mg 至約 100 mg 且較佳約 0.01 mg 至約 30 mg 之範圍內。

本發明組成物投予動物之合適時間間隔範圍為約每日一次至約每年一次。範圍為約每週一次至約每 6 個月一次之投藥時間間隔值得注意。每月一次之投藥時間間隔(亦即每月向動物投予化合物一次)特別值得注意。

以下實施例說明(但不限制)本發明。

本節使用以下縮寫：s=單峰；bs=寬峰；d=二重峰；dd=雙二重峰；dt=雙三重峰；t=三重峰；tt=三三重峰；q=四重峰；sept=七重峰；m=多重峰；Me=甲基；Et=乙基；Pr=丙基；Bu=丁基；M.p.=熔點；RT=滯留時間； $[M+H]^+$ = 分子陽離子之分子量； $[M-H]^-$ = 分子陰離子之分子量。

使用以下 LC-MS 方法來表徵化合物：

方法 A

MS	來自 Waters 之 ZQ 質譜儀(單相四極柱質譜儀)，離子化法：電噴灑，極性：正離子化，毛細管(kV)3.00，cone (V)30.00，來源溫度(°C)100，溶媒揮散溫度 250 (°C)，進樣錐氣體流速(L/Hr)50，溶媒揮散流速(L/Hr)400，質量範圍：150 至 1000 Da。			
LC	來自 Agilent 之 HP 1100 HPLC：溶媒除氣裝置，四元幫浦，加熱管柱室及光二極體陣列偵測器。 管柱：Phenomenex Gemini C18，長度(mm)30，內徑(mm)3，粒度(μm)3，溫度(°C) 60，DAD 波長範圍(nm)：200 至 500，溶劑梯度：A = 0.05% v/v 甲酸(於水中)及 B = 0.04% v/v 甲酸(於乙腈/甲醇(4：1)中)。			
	時間(分鐘)	A%	B%	流速(毫升/分鐘)
	0.0	95	5.0	1.7
	2.0	0.0	100	1.7
	2.8	0.0	100	1.7
	2.9	95	5.0	1.7

方法 B

MS	來自 Waters 之 ZMD 質譜儀(單相四極柱質譜儀)，離子化法：電噴灑，極性：正離子化，毛細管(kV)3.00，cone (V) 30.00，萃取器(V) 3.00，來源溫度(°C)150，溶媒揮散溫度(°C)320，進樣錐氣體流速(L/Hr)50，溶媒揮散流速(L/Hr)400，質量範圍：150 至 800 Da。		
LC	來自 Waters 之 Alliance 2795 LC HPLC：四元幫浦，加熱管柱室及光二極體陣列偵測器。		

管柱：Waters Atlantis dc18，長度(mm)20，內徑(mm)3，粒度(μm)3，溫度($^{\circ}\text{C}$)40，DAD 波長範圍(nm)：200 至 500，溶劑梯度：A = 0.1% v/v 甲酸(於水中)及 B = 0.1% v/v 甲酸(於乙腈中)。			
時間(分鐘)	A%	B%	流速(毫升/分鐘)
0.0	80	20	1.7
5.0	0.0	100	1.7
5.6	0.0	100	1.7
6.0	80	20	1.7

方法 C

MS	來自 Waters 之 ZQ 質譜儀(單相四極柱質譜儀)，離子化法：電噴灑，極性：正離子化，毛細管(kV)3.00，cone (V) 30.00，萃取器(V) 3.00，來源溫度($^{\circ}\text{C}$)100，溶媒揮散溫度($^{\circ}\text{C}$)200，進樣錐氣體流速(L/Hr)200，溶媒揮散流速(L/Hr)250，質量範圍：150 至 800 Da。		
LC	來自 Agilent 之 1100er Series HPLC：四元幫浦，加熱管柱室及光二極體陣列偵測器。		
管柱：Waters Atlantis dc18，長度(mm) 20，內徑(mm)3，粒度(μm)3，溫度($^{\circ}\text{C}$)40，DAD 波長範圍(nm)：200 至 500，溶劑梯度：A = 0.1% v/v 甲酸(於水中)及 B = 0.1% v/v 甲酸(於乙腈中)。			
時間(分鐘)	A%	B%	流速(毫升/分鐘)
0.0	90	10	1.7
5.5	0.0	100	1.7
5.8	0.0	100	1.7
5.9	90	10	1.7

方法 D

MS	來自 Waters 之 ZMD 質譜儀(單相四極柱質譜儀)，離子化法：電噴灑，極性：正離子化，毛細管(kV)3.00，cone (V) 30.00，萃取器(V) 3.00，來源溫度(°C)150，溶媒揮散溫度(°C)320，進樣錐氣體流速(L/Hr)50，溶媒揮散流速(L/Hr)400，質量範圍：150 至 800 Da。																				
LC	<p>來自 Waters 之 Alliance 2795 LC HPLC：四元幫浦，加熱管柱室及光二極體陣列偵測器。</p> <p>管柱：Waters Atlantis dc18，長度(mm) 20，內徑(mm) 3，粒度(μm)3，溫度(°C)40，DAD 波長範圍(nm)：200 至 500，溶劑梯度：A = 0.1% v/v 甲酸(於水中)及 B = 0.1% v/v 甲酸(於乙腈中)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>時間(分鐘)</th> <th>A%</th> <th>B%</th> <th>流速(毫升/分鐘)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.0</td> <td>80</td> <td>20</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>2.5</td> <td>0.0</td> <td>100</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>2.8</td> <td>0.0</td> <td>100</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>2.9</td> <td>80</td> <td>20</td> <td>1.7</td> </tr> </tbody> </table>	時間(分鐘)	A%	B%	流速(毫升/分鐘)	0.0	80	20	1.7	2.5	0.0	100	1.7	2.8	0.0	100	1.7	2.9	80	20	1.7
時間(分鐘)	A%	B%	流速(毫升/分鐘)																		
0.0	80	20	1.7																		
2.5	0.0	100	1.7																		
2.8	0.0	100	1.7																		
2.9	80	20	1.7																		

方法 E

MS	來自 Waters 之 ZQ 質譜儀(單相四極柱質譜儀)，離子化法：電噴灑，極性：正離子化，毛細管(kV)3.00，cone (V) 30.00，萃取器(V) 3.00，來源溫度(°C)100，溶媒揮散溫度(°C)200，進樣錐氣體流速(L/Hr)200，溶媒揮散流速(L/Hr)250，質量範圍：150 至 800 Da。
LC	來自 Agilent 之 1100er Series HPLC：四元幫浦，加熱管柱室及光二極體陣列偵測器。

管柱：Waters Atlantis dc18，長度(mm) 20，內徑(mm) 3，粒度(μm)3，溫度($^{\circ}\text{C}$) 40，DAD 波長範圍(nm)：200 至 500，溶劑梯度：A = 0.1% v/v 甲酸(於水中)及 B = 0.1% v/v 甲酸(於乙腈中)。			
時間(分鐘)	A%	B%	流速(毫升/分鐘)
0.0	80	20	1.7
2.5	0.0	100	1.7
2.8	0.0	100	1.7
2.9	80	20	1.7

方法 F

MS	來自 Waters 之 ZQ 質譜儀(單相四極柱質譜儀)，離子化法：電噴灑，極性：負離子化，毛細管(kV)3.00，cone (V) 45.00，來源溫度($^{\circ}\text{C}$)100，溶媒揮散溫度($^{\circ}\text{C}$)250，進樣錐氣體流速(L/Hr)50，溶媒揮散流速(L/Hr)400，質量範圍：150 至 1000 Da。			
LC	來自 Agilent 之 HP 1100 HPLC：溶媒除氣裝置，二元幫浦，加熱管柱室及二極體陣列偵測器。 管柱：Phenomenex Gemini C18，長度(mm) 30，內徑(mm) 3，粒度(μm) 3，溫度($^{\circ}\text{C}$) 60，DAD 波長範圍(nm)：200 至 500，溶劑梯度：A = 0.05% v/v 甲酸(於水中)及 B = 0.04% v/v 甲酸(於乙腈/甲醇(4：1)中)。			
	時間(分鐘)	A%	B%	流速(毫升/分鐘)
	0.0	95	5.0	1.7
	2.0	0.0	100	1.7
	2.8	0.0	100	1.7

2.9	95	5.0	1.7
3.1	95	5	1.7

方法 G

MS	Thermo Finnigan Surveyor MSQ PLUS (單相四極柱質譜儀), 離子化法: 化學離子化, 極性: 正與負同時離子化, 毛細管(kV)4.00, cone (V) 50.00, 來源溫度(°C)350, 質量範圍: 110 至 800 Da。			
LC	Thermo Finnigan Surveyor LC: 溶媒除氣裝置, 四元幫浦, 加熱管柱室及光二極體陣列偵測器。 管柱: XTerra RP18, 長度(mm)50, 內徑(mm)4.6, 粒度(μm) 3.5, 溫度(°C) 30, DAD 波長範圍(nm): 200 至 400, 溶劑梯度: A = 0.05% v/v 甲酸(於水中)及 B = 0.05% v/v 甲酸(於乙腈中)。			
	時間(分鐘)	A%	B%	流速(毫升/分鐘)
	0.0	90.0	10.0	1.7
	3.2	10.0	90.0	1.7
	5.0	10.0	90.0	1.7
	5.2	90.0	10.0	1.7
	6.0	90.0	10.0	1.7

方法 H

對掌 HPLC	來自 Waters 的 Alliance 2695 HPLC: 溶媒除氣裝置, 二元幫浦, 加熱管柱室及二極體陣列偵測器。 管柱: Chiralpak IC, 長度(mm)250, 內徑(mm)4.6, 粒度(μ) 5, 波長(nm): 220 nm, 溫度(°C) 30, 溶劑: 梯度等度異丙醇: 庚烷
---------	--

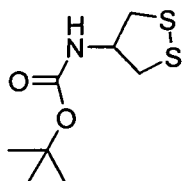
20:80，注射體積 50 uL、流速 (毫升/分鐘) 1。

方法 J

MS	<p>來自 Waters 的 Waters ACQUITY SQD 質譜儀 (Single quadrupole 質譜儀)</p> <p>離子化方法：電噴灑</p> <p>極性：正離子</p> <p>毛細管 (kV) 3.00、錐 (V) 20.00、萃取器(V) 3.00，來源溫度(°C)150，溶媒揮散溫度(°C)400，進樣錐氣體流速(L/Hr)60，溶媒揮散流速(L/Hr)700，質量範圍：210 至 400 Da。</p>																				
LC	<p>具有以下梯度條件的 Waters ACQUITY UPLC (溶劑 A：水/甲醇 9:1, 0.1%甲酸及溶劑 B：乙腈, 0.1%甲酸)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>時間 (分鐘)</th> <th>A (%)</th> <th>B (%)</th> <th>流速 (毫升/分鐘)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>0.75</td> </tr> <tr> <td>2.5</td> <td>0</td> <td>100</td> <td>0.75</td> </tr> <tr> <td>2.8</td> <td>0</td> <td>100</td> <td>0.75</td> </tr> <tr> <td>3.0</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>0.75</td> </tr> </tbody> </table> <p>管柱型態：Waters ACQUITY UPLC HSS T3；管柱長度：30 mm；管柱內徑：2.1 mm；粒徑：1.8 微米；</p> <p>溫度：60°C。</p>	時間 (分鐘)	A (%)	B (%)	流速 (毫升/分鐘)	0	100	0	0.75	2.5	0	100	0.75	2.8	0	100	0.75	3.0	100	0	0.75
時間 (分鐘)	A (%)	B (%)	流速 (毫升/分鐘)																		
0	100	0	0.75																		
2.5	0	100	0.75																		
2.8	0	100	0.75																		
3.0	100	0	0.75																		

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 4.80(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.10(m, 4H), 2.40(s, 6H), 1.40 (s, 9H)。

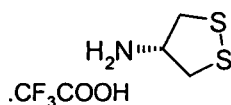
步驟 B: [1,2]二硫雜環戊-4-基-胺甲酸三級-丁酯



在室溫下，硫乙酸 S-(3-乙醯基磺醯基-2 三級-丁氧基羰基胺基-丙基)酯(330 毫克)於乙醇(5 毫升)中的溶液經 2.5 毫升的 1N 氫氧化鈉處理 1 小時。黃色固體變為綠棕色。反應混合物經二氯甲烷(25 毫升)稀釋，然後滴加入 0.1M 碘水溶液(10 毫升)。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時，添加 1M 亞硫酸氫鈉溶液予以驟冷。分離有機層，以水沖洗，經硫酸鈉乾燥，在真空中蒸發溶劑而得到標題產物(170 毫克)。

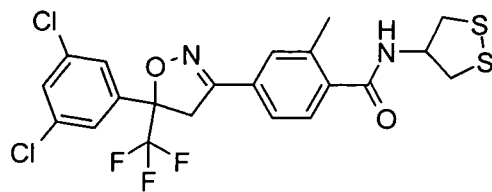
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 5.00(br s, 1H), 4.90(m, 1H), 3.15 (d, 2H), 3.05 (d, 2H), 1.40 (s, 9H)。

步驟 C: [1,2]二硫雜環戊-4-基胺



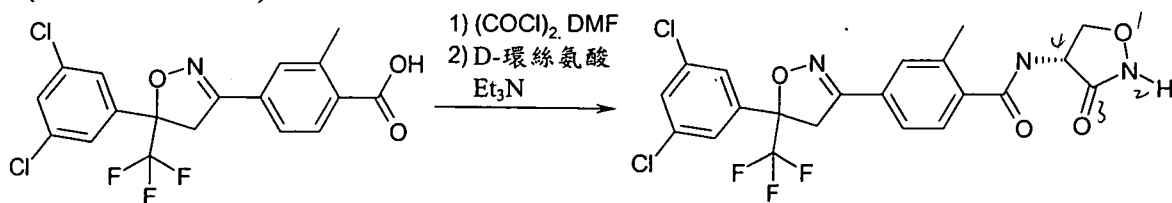
如實施例 3 步驟 B 所述除去 BOC 保護基而得到標題化合物(三氟乙酸鹽)，其直接供下一道步驟使用。

步驟 D: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-N-[1,2]二硫雜環戊-4-基-2-甲基-苯甲醯胺



如實施例 3 步驟 C 所述進行醯胺偶合而提供為固體的標題化合物 (40 毫克)。M.p. 73 °C ; LCMS (方法 F) 2.20 分鐘，M-H 519/521。¹H-NMR (CDCl₃，400 MHz) : 7.50-7.30 (m, 6H), 6.20 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)。

實施例 2 : 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺 (化合物 B1)



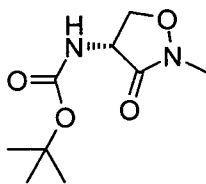
將草醯氯 (0.122 毫升) 加入 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸 (0.5 克) (根據 WO 2009/080250 所述而製備) 於二氯甲烷 (3 毫升) 中的溶液。在添加二滴 *N,N*-二甲醯甲醯胺 (“DMF”) 之後，在環境溫度下攪拌反應混合物 18 小時。使反應混合物濃縮而得到為黃色固體的酸氯化物，其供下一道步驟使用而沒有另外純化。

將 D-環絲氨酸 (21 毫克) 加入酸氯化物 (45 毫克) 及三乙

胺(0.1 毫升)於甲苯(2 毫升)中的溶液。在 50 °C 攪拌反應混合物 16 小時。反應混合物經水及乙酸乙酯稀釋，分離各相。有機相經水沖洗二次，經硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上經層析術純化(沖提液：二氯甲烷/甲乙醇 5%)而得到為無色固體的標題化合物(28 毫克)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.60 (s, br., 1H), 7.60-7.45(m, 6H), 6.40(s, 1H), 5.05(m, 1H), 4.85(m, 1H), 4.20(t, 1H), 4.05(d, 1H), 3.70(d, 1H), 2.50(s, 3H) ppm。

實施例 3：4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-甲基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 B2)

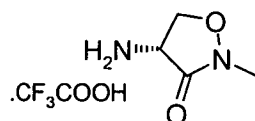
步驟 A：((R)-2-甲基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-胺甲酸三級-丁酯



將(3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-胺甲酸三級-丁酯(1.01 克，如 Chem. Pharm. Bull. 2002, 50(4) 554-557 所述製備於(D)-環絲氨酸)溶於二甲醯甲醯胺(5 毫升)，將溶液冷卻至 0 °C 以及滴入 616 毫克三級丁氧化鉀。在 0 °C 攪拌反應混合物 1 小時，然後加入 710 毫克二碘甲烷，在室溫攪拌反應混合物 3 小時。將反應混合物倒入水中以及用二乙醚予以萃取。然後用水沖洗有機相數次，經硫酸鈉乾燥以及在真

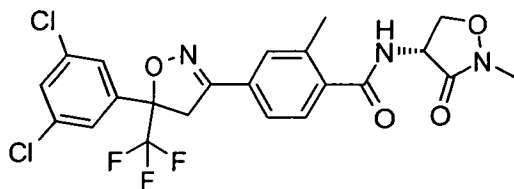
空中除去溶劑。得到為白色固體的粗製((R)-2-甲基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-胺甲酸三級-丁酯(140毫克)。LCMS(方法A) 1.11分鐘, MH^+ 217; 1H -NMR($CDCl_3$, 400 MHz): 5.20(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.55(m, 1H), 4.00(dd, 1H), 3.20(s, 3H), 1.40(s, 9H)。

步驟 B: (R)-4-胺基-2-甲基-異噁唑啉-3-酮



將步驟 A 的((R)-2-甲基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-胺甲酸三級-丁酯(108毫克)溶於二氯甲烷(5毫升)以及用三氟乙酸(0.2毫升)予以處理。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時以及在真空中除去溶劑而得到(R)-4-胺基-2-甲基-異噁唑啉-3-酮(三氟乙酸鹽), 其直接供下一道步驟使用。

步驟 C: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-甲基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺



對 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-苯甲酸(175毫克, 如 WO2009/080250 所述加以製備)在二氯甲烷(5毫升)中的懸浮液加入草醯氯(0.05毫升), 然後加入一滴二甲醯甲醯胺。在室溫下攪拌反應混合物 2 小

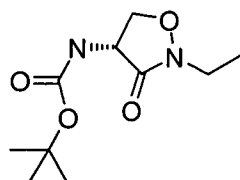
時 30 分鐘，以及在真空下蒸發溶劑而得到粉紅色固體(酸氯化物，170 毫克)。將如此所得酸氯化物溶於二氯甲烷(2 毫升)，以及在室溫及氫氣下將所得到的溶液滴加入三乙胺(0.35 毫升)及(R)-4-胺基-2-甲基-異噁唑啉-3-酮(步驟 B 中所得者)於二氯甲烷(3 毫升)中的溶液。在室溫下使反應攪拌隔夜，經水稀釋以及用乙酸乙酯萃取。用水沖洗有機相二次，經無水硫酸鈉乾燥，過濾及在真空下濃縮。藉層析術純化(沖提液：環己烷/乙酸乙酯)得到為固體的標題化合物(70 毫克)。M.p. 87°C； LCMS (方法 A)1.99 分鐘，MH⁺ 516/518。¹H-NMR (CDCl₃，400 MHz)：7.60-7.40(m,6H)，6.45(m，1H)，5.00(t,1H)，4.87(m,1H)，4.10(m,2H)，3.70(d,1H)，3.25(s,3H)，2.50(s,3H)。

依照類似實施例 3 所述方法製備以下化合物：4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑啉-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-炔丙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 B3) (使用炔丙基溴作為步驟 A 的烷基化劑)；4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑啉-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-苄基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 B4) (使用苄基溴作為步驟 A 的烷基化劑)；4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑啉-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(2,2,2-三氟乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 B5) (使用 2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯作為步驟 A 的烷基化劑)；4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑啉-3-基]-2-甲基-N-((S)-2-甲基-3-側氧基-異噁唑啉

啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 E1) (從(S)-環絲氨酸開始)。

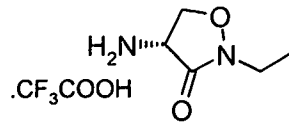
實施例 4：4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑啉-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 B6)

步驟 A：((R)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-胺甲酸三級-丁酯



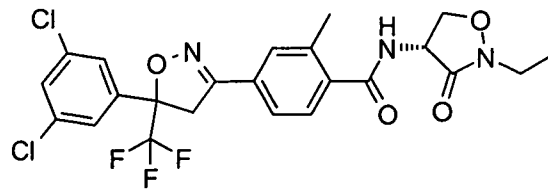
將(3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-胺甲酸三級-丁酯(0.2克，如 Chem. Pharm. Bul. 2002,50(4) 554-557 所述製備自(D)-環絲氨酸)溶於乙腈(20 毫升)中，然後加入碳酸鉀(0.69克)，碘化鉀(0.175 克)及溴乙烷(0.13 克)。在 140°C 使反應物在微波照射下加熱 1 小時。使反應混合物於乙酸乙酯及水之間分層。用水及鹽水沖洗有機層，然後經硫酸鈉乾燥。在真空下除去溶劑，粗製產物經管柱層析術純化(沖提液環己烷/乙酸乙酯)而得到為黃色固體的((R)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-胺甲酸三級-丁酯。LCMS (方法 A) 1.29 分鐘，MH⁺(-BOC) 131；¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)：5.10(m, 1H)，4.75(m, 1H)，4.55 (m, 1H)，3.95(m, 1H)，3.60(m, 2H)，1.50(s, 9H)，1.20(m, 3H)。

步驟 B：(R)-4-胺基-2-乙基-異噁唑啉-3-酮



如實施例 3 步驟 B 所述除去 BOC 保護基而提供 (R)-4-氨基-2-乙基-異噁唑啉-3-酮(三氟乙酸鹽)，其直接供下一道步驟使用。

步驟 C：4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑啉-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺



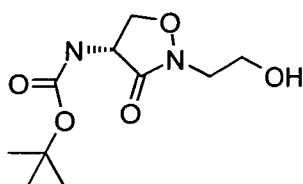
如實施例 3 步驟 C 所述進行醯胺偶合而提供為固體的標題化合物(160 毫克)。M.p. 140°C；LCMS (方法 A) 2.05 分鐘，M-H 528/530。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz)：7.60-7.40(m, 6H)，6.45(br s, 1H)，5.00(t, 1H)，4.85(dt, 1H)，4.10(d, 1H)，4.00(dd, 1H)，3.70 (d, 1H)，3.60(m, 2H)，2.50(s, 3H)，1.25(m, 3H)。

依照類似實施例 1 所述方法製備以下化合物：4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑啉-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(2-甲氧基乙基)-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 B7)(使用步驟 A 作為 2-溴-1-甲氧基-乙烷的烷基化劑)；4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑啉-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-丁基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 B8)(使用丁基溴作為步驟 A 的烷基化劑)；

4-[5-(3,4,5-三氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 C1), 4-[5-(3,5-二氯-4-溴-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 C2); 4-[5-(3,5-二氯-4-氟-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 C3); 4-[5-(3,5-三氟甲基-4-氟-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 C4); 4-[5-(3-氯-5-氟-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 C5); 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((S)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 E2) (自(S)-環絲氨酸開始)。

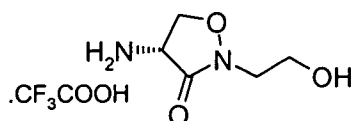
實施例 5: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(2-羥基-乙基)-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 B9)

步驟 A: ((R)-2-(2-羥基-乙基)-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-胺甲酸三級-丁酯



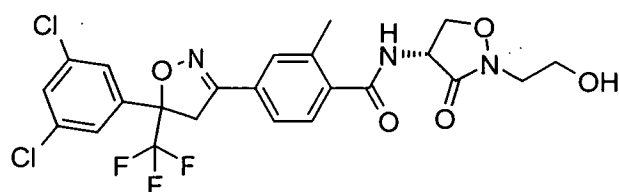
將 (3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-胺甲酸三級-丁酯 (0.2 克, 如 Chem. Pharm. Bull. 2002,50(4) 554-557 所述製備自 (D)-環絲氨酸) 溶於乙腈 (20 毫升), 然後加入碳酸鉀 (0.69 克)、碘化鉀 (0.175 克) 及 2-溴乙醇 (0.137 克)。在室溫下攪拌反應 1 小時。使反應混合物於乙酸乙酯及水之間分層。使用水、鹽水沖洗有機層, 然後使其經硫酸鈉乾燥。在真空下除去溶劑, 粗製產物經管柱層析術純化 (沖提液 環己烷 / 乙酸乙酯) 而提供為黃色固體的 ((R)-2-(2-羥基乙基)-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-胺甲酸三級-丁酯。LCMS (方法 A) 1.05 分鐘, MH^+ 259; 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 5.55 (br s, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.10 (t, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.20 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (m, 3H)。

步驟 B: (R)-4-胺基-2-(2-羥基乙基)-異噁唑啉-3-酮



如實施例 3 步驟 B 所述除去 BOC 保護基而提供 (R)-4-胺基-2-(2-羥基乙基)-異噁唑啉-3-酮 (三氟乙酸鹽), 其直接供下一道步驟使用。

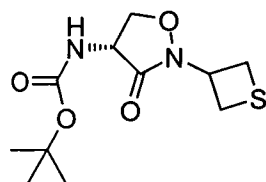
步驟 C: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑啉-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(2-羥基乙基)-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺



如實施例 3 步驟 C 所述進行醯胺偶合而提供為固體的標題化合物(24 毫克)。M.p. 78°C; LCMS (方法 A) 1.94 分鐘, M-H 544/550。

實施例 6: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(噁唑-3-基)-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 B10)

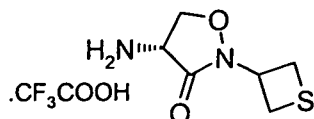
步驟 A: ((R)-2-(噁唑-3-基)-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-胺甲酸三級-丁酯



在氫氣下將三苯基膦(0.79 克)於 THF(22 毫升)中的溶液冷卻至 -10°C。滴加二乙基偶氮二羧酸酯(DEAD, 1.57 克), 然後加入噁唑-3-醇(0.4 克)及(3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-胺甲酸三級-丁酯(0.27 克, 如在 Chem. Pharm. Bull. 2002, 50(4) 554-557 中所述製備自(D)-環絲氨酸)。在室溫下攪拌反應混合物 24 小時, 然後在真空下除去溶劑。粗製產物經管柱層析術純化(沖提液環己烷/乙酸乙酯)而提供為白色固體的標題產物(51 毫克)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 5.45 (q, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.10 (dd, 1H),

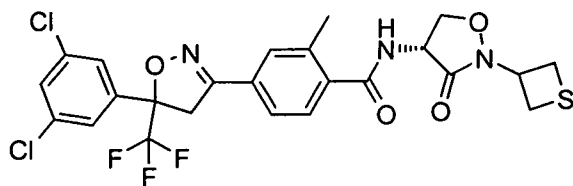
3.55(m,2H), 3.40(m,2H), 1.50(s,9H)。

步驟 B：(R)-4-氨基-2-(噁唑-3-基)-異噁唑啉-3-酮



使用步驟 A 所得到的產物(43 毫克),如實施例 3 步驟 B 所述除去 BOC 保護基而提供標題產物,其直接供下一道步驟使用。LCMS (方法 A)0.17 分鐘, M-H 175。

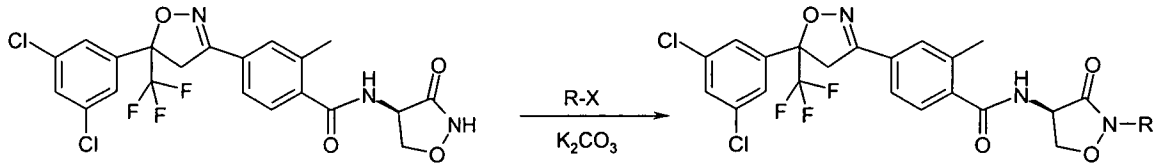
步驟 C：4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑啉-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(噁唑-3-基)-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺



如 A 實施例 3 步驟 C 中所述進行醯胺偶合而提供為黃色樹脂的標題化合物(10 毫克); LCMS(方法 A) 2.13 分鐘, M-H 573/574。

依照類似實施例 6 所述方法製備以下化合物:4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑啉-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(環丁基)-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 B11); 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑啉-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(氧雜環丁烷-3-基)-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 B12)

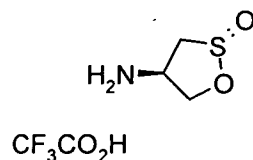
實施例 7：以並行方式製備本發明化合物的一般性方法



對 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺 (30 微莫耳) 於 *N,N*-二甲醯甲醯胺 (“DMF”) (0.5 毫升) 中的溶液加入式 R-X 的烷基鹵化物 (32 微莫耳) 於 *N,N*-二甲醯甲醯胺 (“DMF”) (0.3 毫升) 中的溶液，接著添加碳酸鉀 (80 微莫耳)。在環境溫度下攪拌反應混合物 16 小時。然後，藉 HPLC 分離反應混合物。此方法被用於以並行方式製備多種化合物 (表 B 化合物編號 B13 至 B29)。

實施例 8：4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-(2-側氧基-2 λ⁴-[1,2]噁硫雜環戊-4-基)-苯甲醯胺 (化合物 A2)

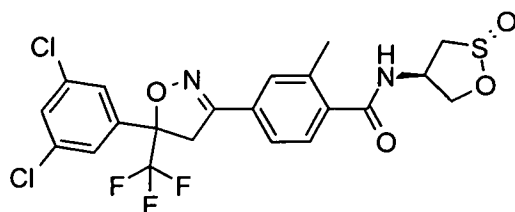
步驟 A：(R)-2-側氧基-2 λ⁴-[1,2]噁硫雜環戊-4-基胺三氟乙酸鹽



將 (2-側氧基-2 λ⁴-[1,2]噁硫雜環戊-4-基)-胺甲酸三級-丁酯 (根據 *J. Org. Chem.* 1981, 46, 5408-5413 製備自 L-胱胺酸的 3 步驟) (345 毫克) 溶於二氯甲烷 (7.8 毫升) 及用三氟乙酸 (0.36 毫升) 予以處理。在室溫下攪拌反應混合物隔夜

及在真空下除去溶劑而提供(R)-2-側氧基-2λ⁴-[1,2]噁硫雜環戊-4-基胺(三氟乙酸鹽)，其直接供下一道步驟使用。
LCMS (方法 E) 0.20 分鐘，M+H 122。

步驟 B：4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-(2-側氧基-2λ⁴-[1,2]噁硫雜環戊-4-基)-
苯甲醯胺



將草醯氯(0.027 毫升)加入 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟
甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(100 毫克)(根
據 WO 2009/080250 加以製備)於二氯甲烷(1.2 毫升)中的溶
液。在添加二滴 *N,N*-二甲醯甲醯胺(“DMF”)之後，在環境
溫度下攪拌反應混合物 18 小時。使反應混合物濃縮而得到
為黃色固體的酸氯化物，其供下一道步驟使用而沒有另外
純化。

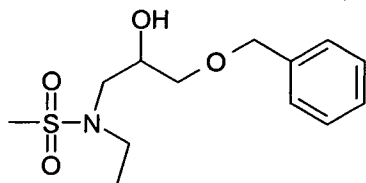
對酸氯化物於二氯甲烷中的溶液加入三乙胺(0.074 毫
升)，接著加入(R)-2-側氧基-2λ⁴-[1,2]噁硫雜環戊-4-基
胺(三氟乙酸鹽)(59 毫克)。然後在室溫下攪拌反應混合物
24 小時。藉添加水使反應驟冷，用乙酸乙酯萃取混合物。
混合的有機層經鹽水沖洗，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。使用逆相
層析術進行純化而提供 16 毫克為油的 2 種非鏡像異構物的
第一混合物，接著為 21 毫克為油的 2 種其他非鏡像異構物

的第二混合物。餾分 1：LCMS (方法 F) 2.04 分鐘。M-H 519/521. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7.56-7.47(m, 4H), 7.46-7.42(m, 1H), 7.41-7.34(m, 1H), 6.24-6.04(m, 1H), 5.23-5.12(m, 1H), 4.99 (dd, 1H), 4.75(dd, 1H), 4.08(d, 1H), 3.70(d, 1H), 3.34(d, 1H), 3.09(d, 1H, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.50(s, 3H)。

餾分 2：LCMS (方法)分鐘，M-H 519/521. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7.58-7.39(m, 6H), 5.48-5.37 (m, 1H), 4.88(d, 1H), 4.62(d, 1H), 4.08(d, 1H), 3.70(d, 1H), 3.63-3.54(m, 1H), 3.31(d, 1H), 2.46 (s, 3H)。

實施例 9：4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-N-(2-乙基-1,1-二側氧基-1 λ *6*-異噻唑啉-4-基甲基)-2-甲基-苯甲醯胺(化合物 D1)

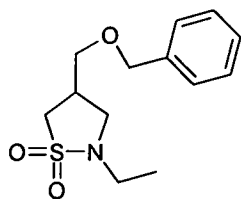
步驟 A：N-(3-苄基氧基-2-羥基-丙基)-N-乙基-甲烷磺醯胺



將三乙胺(0.043 毫升，0.1 當量)加入 N-乙基甲烷磺醯胺(413 毫克，1.1 當量)及根據(*J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 7094-7100)製備的 2-苄基氧基甲基環氧乙烷(500 毫克，3.04 毫莫耳)在無水二噁烷(1 毫升)中的混合物。然後將反應混合物加熱至 50°C 隔夜。因為反應不完全，將其另外加熱至 100°C 5 小時(根據 TLC 反應完全)。然後在真空下除去揮發物。使用快速層析術以環己烷/乙酸乙酯(6/4 然後 1/1)沖提而提

供 836 毫克 (2.91 毫莫耳, 96%)。LCMS (方法 E) 1.44 分鐘, M+H 288. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7.43-7.27(m, 5H), 4.57(s, 2H), 4.11-3.90(m, 1H), 3.62-3.44(m, 2H), 3.43-3.20(m, 4H), 2.90(s, 3H), 1.14-1.33(m, 3H)。

步驟 B: 4-苄基氧基甲基-2-乙基-異噻唑啉 1,1-二氧化物

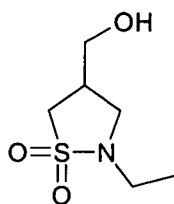


將苯磺醯氯 (0.41 毫升, 1.1 當量) 加入 N-(3-苄基氧基-2-羥基-丙基)-N-乙基-甲磺醯胺 (836 毫克, 2.91 毫莫耳) 於吡啶 (5.8 毫升) 中的溶液。然後加熱反應混合物至 50°C 達 24 小時。加入乙酸乙酯而形成沉澱 (吡啶鹽酸鹽)。其經過濾且殘留物被乙酸乙酯稀釋。然後有機相經 1M HCl 水溶液、水、 CuSO_4 水溶液及 NaHCO_3 飽和水溶液沖洗。然後使有機相乾燥 (Na_2SO_4) 及蒸發。

在 -78°C 將上述殘留物 (2.61 毫莫耳) 在無水四氫呋喃中的溶液加入 *n*-BuLi (5.4 毫升, 2.5 當量)。然後讓反應混合物回溫至 0°C 及在此溫度下攪拌 2 小時。藉添加飽和水性 NH_4Cl 使其驟冷。然後使用乙酸乙酯萃取反應混合物。使用鹽水沖洗混合的有機相, 使其乾燥 (Na_2SO_4) 及蒸發。使用快速層析術以環己烷/乙酸乙酯 (7/3) 沖提而提供 274 毫克 (1.017 毫莫耳, 40%)。LCMS (方法 E) 1.59 分鐘, M+H 270. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7.40-7.27 (m, 5H), 4.60-4.45(m, 2H), 3.54(dd, 2H), 3.37-3.20(m, 2H), 3.17-2.85(m,

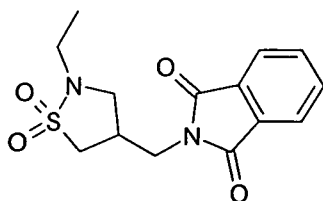
5H), 1.22 (t, 3H)。

步驟 C: (2-乙基-1,1-二側氧基-1λ*6*-異噻唑啉-4-基)-甲醇



4-苄基氧基甲基-2-乙基-異噻唑啉 1,1-二氧化物 (254 毫克) 及在甲醇中的 Pd/C (108 毫克, 0.1 當量) 的混合物被通入 H₂ 及使其在 H₂ 大氣攪拌 24 小時。因 LCMS 顯示反應完全, 讓反應混合物經砂墊過濾 (經 MeOH 潤洗)。使濾液蒸發且得到預期的 162 毫克醇。其純度足以使其以原貌供下一道步驟使用。LCMS (方法 E) 0.25 分鐘, M+H 170。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 3.8-3.70(m, 2H), 3.39-3.25(m, 2H), 3.20-3.01(m, 4H), 2.94-2.78 (m, 1H), 1.24(t, 3H)。

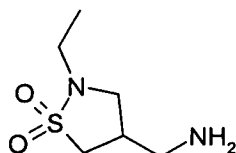
步驟 D: 2-(2-乙基-1,1-二側氧基-1λ*6*-異噻唑啉-4-基)-異吲哚-1,3-二酮



酞醯亞胺 (133 毫克, 1 當量) 在四氫呋喃 (4.5 毫升) 中的溶液於攪拌中被加入三苯基膦 (237 毫克, 1 當量) 及 (2-乙基-1,1-二側氧基-1λ*6*-異噻唑啉-4-基)-甲醇 (0.905 毫莫耳)。將此溶液冷卻至 0°C 供滴加至二異丙基偶氮二羧酸酯 (0.18 毫升, 1 當量)。在室溫下攪拌此反應混合物整個週

末。然後被濃縮及在二乙醚中攪拌 5 小時。在真空中除去揮發物。使用快速層析術以環己烷/乙酸乙酯(7/3)沖提而得到 261 毫克(0.85 毫莫耳, 94%)。LCMS (方法 E) 1.40 分鐘, M+H 309。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.93-7.84(m, 2H), 7.83-7.72(m, 2H), 3.89(dd, 2H), 3.41-3.23(m, 2H), 3.17-2.98(m, 5H), 1.22(t, 3H)。

步驟 E: C-(2-乙基-1,1-二側氧基-1λ⁶-異噻唑啉-4-基)-甲基胺

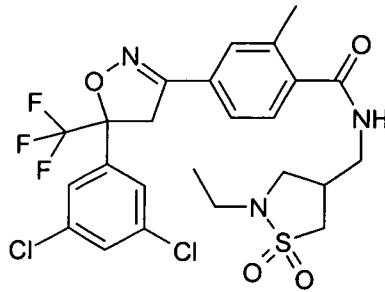


對 2-(2-乙基-1,1-二側氧基-1λ⁶-異噻唑啉-4-基)甲基)-異吲哚-1,3-二酮(261 毫克, 0.85 毫莫耳)於 EtOH (4 毫升)中的溶液加入胍單水合物(0.165 毫升, 4 當量)。然後使反應混合物回流隔夜而形成白色膠。過濾反應混合物(以 EtOH 潤洗數次)以及蒸發濾液而提供 81 毫克預期的被 10% 2,3-二氫-酞吡-1,4-二酮污染的胺。其直接供下一道步驟使用。

¹H-NMR (MeOD, 400 MHz): 3.52-3.36(m, 2H), 3.20-2.97(m, 4H), 2.92-2.83(m, 2H), 2.83-2.69(m, 1H), 1.26(t, 3H)。

步驟 F: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噻唑-3-基]-N-(2-乙基-1,1-二側氧基-1λ⁶-異噻唑啉-4-基)甲

基)-2-甲基-苯甲醯胺

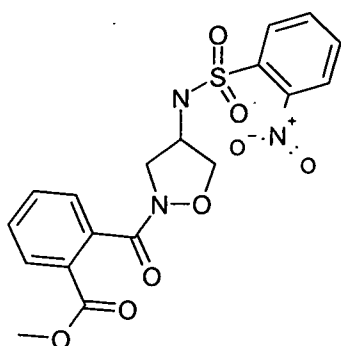


將草醯氯(0.027 毫升)加入 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(100 毫克)(根據 WO 2009/080250 而製備)於二氯甲烷(1.2 毫升)中的溶液。在添加二滴 *N,N*-二甲醯甲醯胺(“DMF”)之後，在環境溫度下攪拌反應混合物 18 小時。使反應混合物濃縮而得到為黃色固體的酸氯化物，其直接供下一步驟使用而未未經另外純化。

對酸氯化物於二氯甲烷中的溶液加入三乙胺(0.037 毫升)，接著加入(C-(2-乙基-1,1-二側氧基-1λ*6*-異噻唑啉-4-基)-甲基胺(45 毫克)。然後在室溫下攪拌反應混合物 24 小時。藉添加水使反應驟冷及使用乙酸乙酯萃取混合物。使用鹽水沖洗經混合的有機層，經乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。使用逆相層析術進行純化而提供 18 毫克為油的二種非鏡像異構物的混合物。LCMS (方法 D) 2.21 分鐘，M+H 578/580。¹H-NMR (CDCl_3 ，400 MHz)：7.56-7.49 (m,4 H)，7.47-7.40(m,2H)，6.23-6.32(m,1H)，4.09 (d,1H)，3.74-3.53(m,3H)，3.46-3.27(m,2H)，3.17-3.00(m,5H)，2.47(s,3H)，1.23(t,3H)。

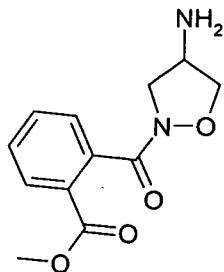
實施例 10：4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]-N-(2-乙基-異噁唑啉-4-基)-2-甲基-苯甲醯胺(化合物 A3)

步驟 A：2-[4-(2-硝基-苯磺醯基 1 胺基)-異噁唑啉-2-羰基]-苯甲酸甲酯



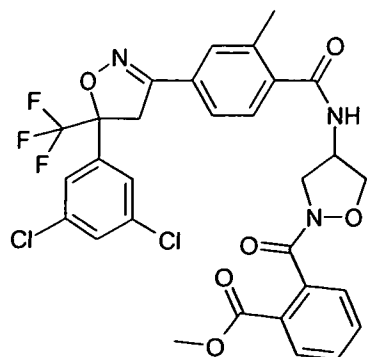
將三乙胺(0.11 毫升，0.1 當量)加入 N-羥基酞醯亞胺(1.13 克，6.9 毫莫耳)及 2-溴甲基-1-(2-硝基-苯磺醯基 1)-氮丙啶(7.6 毫莫耳，1.1 當量)(根據 *Or. Biomole. Chem.* 2008, 6, 1902-1904 而製備)於無水二噁烷(4.5 毫升)中的混合物。然後加熱反應混合物至 50°C 整個週末。然後加入甲醇(2.5 毫升)及三乙胺(1.1 毫升，1 當量)以及在 50°C 另外加熱反應混合物 4 小時。然後在真空中除去揮發物。使用快速層析術以環己烷/乙酸乙酯沖提(1/1 然後 3/7)而提供 2.46 克標題化合物(5.67 毫莫耳，74%)。LCMS (方法 E) 1.55 分鐘，M+H 435。¹H-NMR(CDCl₃，400 MHz)：8.21-8.11(m,1H)，8.00(d,1H)，7.90-7.67 (m,3H)，7.63-7.56(m,1H)，7.55-7.46(m,1H)，7.41 (d,1H)，6.87-6.73(m,1H)，4.77-4.67(m,1H)，4.22-3.95(m,5H)，3.93-3.75(m,2H)。

步驟 B：2-(4-胺基-異噁唑啉-2-羰基)-苯甲酸甲酯



在室溫及氫氣下使用 K_2CO_3 (95 毫克，1.5 當量) 處理 2-[4-(2-硝基-苯磺醯基 1 胺基)-異噁唑啉-2-羰基]-苯甲酸甲酯 (200 毫克，0.46 毫莫耳) 及 PhSH (0.035 毫升，1.1 當量) 於乙腈 (2.3 毫升) 中的溶液。反應混合物變成明亮黃色。使反應攪拌隔夜。當 TLC 顯示起始材料完成消耗時，在真空下除去揮發物。使用快速管柱層析術以二氯甲烷：甲醇 (9/1) 沖提而提供 85 毫克預期的胺 (0.34 毫莫耳，74%)。LCMS (方法 E) 0.55 及 1.41 分鐘， $M+H$ 251。 1H -NMR ($CDCl_3$ ，400 MHz)：7.95(d, 1H)，7.63-7.52(m, 1H)，7.51-7.36 (m, 2H)，4.17-3.92(m, 3H)，3.87(s, 3H)，3.80-3.55 (m, 2H)，2.04-1.75(m, 2H)。

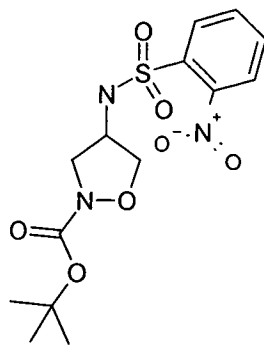
步驟 C：2-(4-{4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲醯基胺基}-異噁唑啉-2-羰基)-苯甲酸甲酯



將草酰氯(0.037 毫升)加入 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(135 毫克)(根據 WO 2009/080250 加以製備)於二氯甲烷(1.6 毫升)中的溶液。在添加二滴 *N,N*-二甲酰甲酰胺(“DMF”)之後，在環境溫度下攪拌反應混合物 18 小時。使反應混合物濃縮而得到為黃色固體的酸氯化物，其供下一道步驟使用而沒有另外純化。

對酸氯化物於二氯甲烷(3.2 毫升)中的溶液加入三乙胺(0.090 毫升)，接著加入 2-(4-氨基-異噁唑啉-2-羧基)-苯甲酸甲酯(85 毫克)。然後在室溫下攪拌反應混合物 24 小時。藉添加水使反應驟冷，使用乙酸乙酯萃取混合物。使用鹽水沖洗經混合的有機層，使其乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。使用快速管柱層析術以環己烷/EtOAc (1/1)沖提而提供 187 毫克預期的為非鏡像異構物之混合物(可分離的)的胺(0.29 毫莫耳，90%)。LCMS (方法 F) 2.11 及 2.15 分鐘，M-H 648/650。¹H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.96 (d, 1H), 7.81-7.68(m, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.60-7.42(m, 8H), 5.39-5.42(m, 1H), 4.57-4.43(m, 1H), 4.31-4.24(m, 1H), 4.08(d, 1H), 4.01-3.88(m, 1H), 3.87-3.78(m, 1H), 3.72(d, 1H), 3.62(s, 3H), 2.52 (s, 3H)。

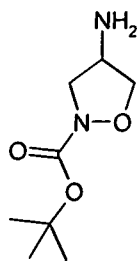
步驟 D: 4-(2-硝基-苯磺酰基氨基)-異噁唑啉-2-羧酸三級丁酯



將 2-[4-(2-硝基-苯磺醯基胺基)-異噁唑啉-2-羧基]-苯甲酸甲酯(2.67 克, 6.14 毫莫耳)懸浮於 20 毫升 2M 水性 HCl, 使混合物回流 48 小時。然後使其過濾且用水沖洗固體。然後使濾液蒸發以及在真空中乾燥。殘留物經 *i*-PrOH 研製。過濾固體以及蒸發濾液。直接使用此濾液(177 毫克)而沒有另外純化。LCMS (方法 E) 0.87 及 0.95 分鐘, M+H 274。

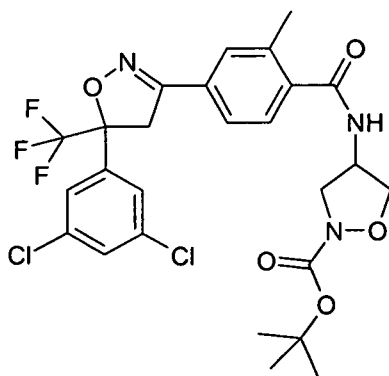
上述殘留物在 MeCN (30 毫升)中的懸浮液經 Et₃N (3.62 毫升, 4.2 當量)處理且反應混合物變成澄清。然後加入 Boc₂O (2.01 克, 1.5 當量)且使反應混合物在氫氣下攪拌 36 小時。藉添加水使其驟冷以及使用 EtOAc 萃取之。使混合的有機萃取物乾燥(Na₂SO₄)及蒸發。使用快速層析術以環己烷/乙酸乙酯(6/4)沖提而提到 1.69 克(4.52 毫莫耳, 74%)。LCMS(方法 D) 1.66 分鐘, M+Na 396。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 8.18-8.13 (m, 1H) , 7.95-7.88(m, 1H) , 8.85-7.74(m, 2H) , 5.78(d, 1H) , 4.54-4.42(m, 1H) , 3.95 (dd, 1H) , 3.91-3.80(m, 2H) , 3.49(dd, 1H) , 1.49(s, 9H)。

步驟 E: 4-胺基-異噁唑啉-2-羧酸三級-丁酯



在室溫及氬氣下使用 K_2CO_3 (386 毫克, 1.5 當量) 處理 4-(2-硝基-苯磺醯基 1 胺基)-異噁唑啉-2-羧酸三級-丁酯 (694 毫克, 1.86 毫莫耳) 及 PhSH (0.142 毫升, 1.1 當量) 於 MeCN (10 毫升) 中的溶液。反應混合物變成明亮黃色。使反應攪拌隔夜。當 TLC 顯示起始材料完全消耗, 在真空中除去揮發物。使用快速管柱層析術以二氯甲烷: 甲醇 (10/0 然後 9/1) 沖提而提供 336 毫克標題胺 (1.8 毫莫耳, 96%)。
 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 4.03-3.92 (m, 3H), 3.89-3.76 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.37 (dd, 1H), 1.51 (s, 9H)。

步驟 F: 4-{4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲醯基胺基}-異噁唑啉-2-羧酸三級-丁酯



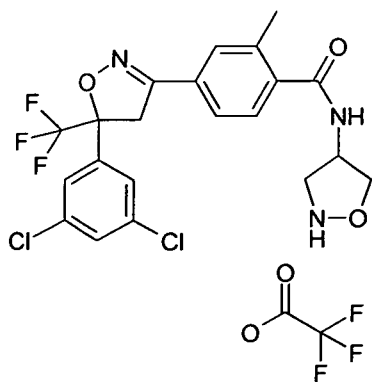
將草醯氯 (0.20 毫升) 加入 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸 (749 毫克) (根據 WO 2009/080250 加以製備) 於二氯甲烷 (9 毫升) 中的溶液。

在添加二滴 *N,N*-二甲醯甲醯胺 (“DMF”) 之後，在環境溫度下攪拌反應混合物 18 小時。使反應混合物濃縮而得到為黃色固體的酸氯化物，其供下一道步驟使用而沒有另外純化。

對酸氯化物於二氯甲烷(18 毫升)中的溶液加入三乙胺(0.30 毫升)，接著添加 4-胺基-異噁唑啉-2-羧酸三級-丁酯(336 毫克)。然後在室溫下攪拌反應混合物 24 小時。藉添加水使反應驟冷，以及使用乙酸乙酯萃取混合物。使用鹽水沖洗經混合的有機層，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。使用快速管柱層析術以環己烷/EtOAc (1/1)沖提而提供 197 毫克為非鏡像異構物之混合物的預期胺。

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

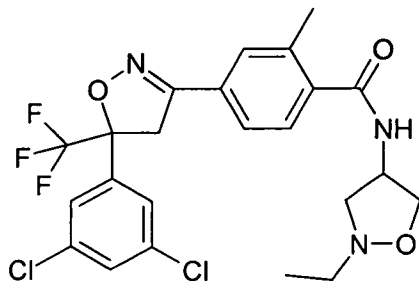
步驟 G : 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑啉-3-基]-*N*-異噁唑啉-4-基-2-甲基-苯甲醯胺三氟乙酸鹽



對 4-{4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁

唑-3-基]-2-甲基-苯甲醯基胺基}-異噁唑啉-2-羧酸三級-丁酯(198 毫克, 0.34 毫莫耳)於二氯甲烷(1.7 毫升)中的溶液加入三氟乙酸(0.15 毫升, 5 當量)。反應混合物立即變為黑色。使用反應混合物攪拌小時。然後在真空中除去揮發物。使用快速管柱層析術以乙酸乙酯/甲醇(10/0 至 9/1) 沖提而提供 92 毫克為非鏡像異構物混合物的預期化合物。LCMS (方法 E) 1.93 分鐘, M+H 488/490。

步驟 H: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-N-(2-乙基-異噁唑啉-4-基)-2-甲基-苯甲醯胺

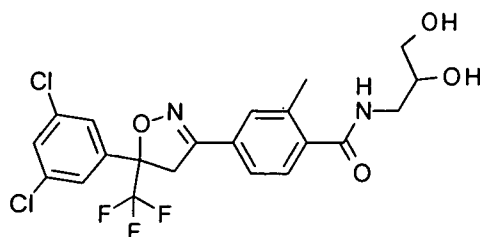


將粗製 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-N-異噁唑啉-4-基-2-甲基-苯甲醯胺三氟乙酸鹽(0.16 毫莫耳)溶於 MeOH(0.8 毫升)。然後在 0°C 及氫氣下加入乙醛(0.090 毫升, 10 當量)。在 0°C 攪拌 1 小時之後, 加入 NaBH₃CN(20 毫克, 2 當量)。使反應混合物攪拌整個週末。然後使其蒸發。使用快速管柱層析術以乙酸乙酯/甲醇(10/0 至 9/1)沖提而提供 7.5 毫克為非鏡像異構物混合物的預期化合物。LCMS (方法 E) 2.02 分鐘, M+H 516/518。
¹H-NMR (MeOD, 400 MHz): 7.70-7.53 (m, 5H), 7.52-7.37(m, 1H), 4.92-4.85(m, 1H), 4.40-4.22(m, 2H),

4.00(d,1H), 3.83-3.62(m,1H), 3.29-2.52(m,4H), 2.43(s,3H), 1.16(t,3H)。

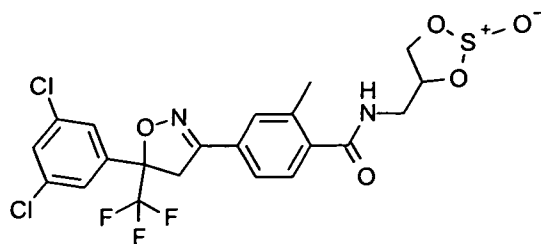
實施例 11: 4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4H-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-[(2-氧負離子基-1,3,2-二氧雜硫雜環戊烷-2-鎗-4-基)甲基]苯甲醯胺(化合物 F5)

步驟 A: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-N-(2,3-二羥基-丙基)-2-甲基苯甲醯胺之製備



在 70°C 對 10% 硫酸 (0.1 毫升) 及 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-N-(2,2-二甲基-[1,3]二氧雜戊環-4-基甲基)-2-甲基苯甲醯胺 (1 克, 1.9 毫莫耳) 於甲醇 (50 毫升) 中的溶液攪拌 4 小時。蒸發溶劑且用乙酸乙酯 (100 毫升) 稀釋粗製混合物, 用飽和碳酸氫鈉水溶液予以沖洗 (20 毫升 X 2) 然後用水 (50 毫升) 沖洗。經混合的有機萃取物經硫酸鈉乾燥以及在真空下濃縮而得到為固體的標題化合物 (0.7 克)。M.p. 98-98°C。LCMS (方法 G) 3.65 分鐘, MH⁺ 491。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.37-7.49 (m, 6H), 6.59 (t, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.60 (m, 4H), 2.41 (s, 3H)。

步驟 B：4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4H-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-[(2-氧負離子基-1,3,2-二氧雜硫雜環戊烷-2-鎗-4-基)甲基]苯甲醯胺之製備



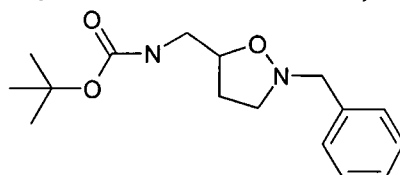
將 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-N-(2,3-二羥基-丙基)-2-甲基苯甲醯胺(100 毫克, 0.2 毫莫耳)於二氯甲烷(10 毫升)中的溶液冷卻至 0°C , 使其經吡啶(0.08 毫升, 1.0 毫莫耳)及亞硫醯氯(0.03, 0.4 毫莫耳)處理以及攪拌 6 小時。混合物經二氯甲烷(50 毫升)稀釋, 經 2N 鹽酸中和及經水(50 毫升)沖洗。分離有機層, 經硫酸鈉乾燥及濃縮而得到為非鏡像異構物混合物的標題化合物(65 毫克)。藉製備性 HPLC 純化而得到非鏡像異構物 1(28 毫克)及非鏡像異構物 2(18 毫克);

非鏡像異構物 1: LCMS(方法 G) 4.07 分鐘, MH^+ 536。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.37-7.50 (m, 6H), 6.26(m, 1H), 5.16(m, 1H), 4.79(m, 1H), 4.32(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.71(m, 2H), 2.45(s, 3H)。

非鏡像異構物 2: LCMS(方法 G) 4.17 分鐘, MH^+ 536。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): 7.47-7.52(m, 5H), 7.42(s, 1H), 6.58(m, 1H), 4.88(m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.47(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.75(m, 2H), 2.45(s, 3H)。

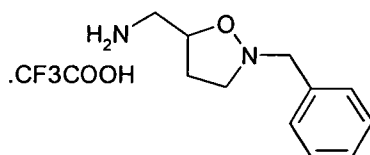
實施例 12：N-(2-苄基-異噁唑啉-5-基甲基)-4-[5-(3,5-二氯-苄基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲醯胺
(化合物 F1)

步驟 A：(2-苄基-異噁唑啉-5-基甲基)-胺甲酸三級-丁酯



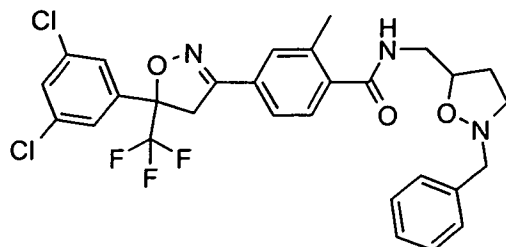
依據 Tetrahedron 55, 1999, 4685-4698 所述程序，將 N-BOC-烯丙基胺(2 克)溶於甲苯 130 毫升)及乙醇(45 毫升)，然後加入苄基羥基胺鹽酸鹽(3.05 克)，聚甲醛(3.16 克)及三乙胺(1.93 克)。使反應混合物在室溫下攪拌 24 小時，然後在真空中蒸發溶劑。所得殘留物經乙酸乙酯稀釋以及濾除三乙胺的鹽酸鹽。在真空中濃縮濾液以及殘留經管柱層析術純化(乙酸乙酯/環己烷 1:1)而提供為無色油的標題化合物(4.37 克)。LCMS (方法 F) 1.53 分鐘，M+H 293。

步驟 B：C-(2-苄基-異噁唑啉-5-基)-甲基胺



用三氟乙酸(1.95 克)處理(2-苄基-異噁唑啉-5-基甲基)-胺甲酸三級-丁酯(步驟 A, 0.5 克)於二氯甲烷(10 毫升)中的溶液。在室溫下攪拌溶液 4 小時，然後在真空中濃縮而提供粗製標題產物，其直接供下一道步驟使用。LCMS (方法 F) 0.20 分鐘，M+H 194。

步驟 C：N-(2-苄基-異噁唑啉-5-基甲基)-4-[5-(3,5-二氯-苄基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲醯胺

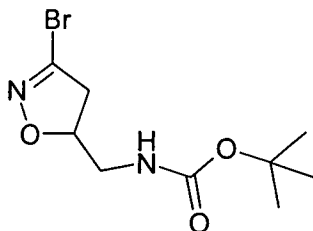


在氮氣大氣之下，對 4-[5-(3,5-二氯-苄基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸 (1.75 克) (根據 WO 2009/080250 加以製備) 於乙腈 (35 毫升) 及三乙胺 (2.04 毫升) 的溶液中於攪拌下加入 TBTU (1.61 克)、AZA.HOBT (0.68 克) 及 C-(2-苄基-異噁唑啉-5-基)-甲基胺 (步驟 B, 1.61 克)。在室溫下攪拌所得溶液 4 小時，然後藉添加飽和氯化銨水溶液使其驟冷。然後使用乙酸乙酯萃取混合物，經硫酸鈉乾燥，過濾，然後在真空中濃縮。殘留物經管柱層析術純化 (乙酸乙酯/環己烷 1:1) 而提供為白色固體的標題化合物 (60 毫克，非鏡像異構物混合物)。LCMS (方法 F) 2.20 分鐘，M+H 636/638。

依照類似實施例 12 所述方法製備以下化合物：N-(2-甲基-異噁唑啉-5-基甲基)-4-[5-(3,5-二氯-苄基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲醯胺 (化合物 F2)。

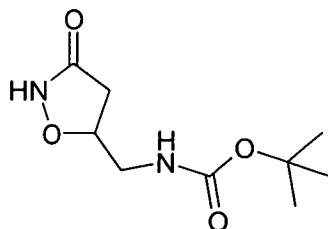
實施例 13：4-[5-(3,5-二氯-苄基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-[3-側氧基-2-乙基-異噁唑啉-5-基甲基]-苯甲醯胺 (化合物 F3)

步驟 A: (3-溴-4,5-二氫-異噁唑-5-基甲基)-胺甲酸三級-丁酯



依照 Tetrahedron 46, 1990, 1975-1986 所述程序，將 N-BOC-烯丙基胺(1.8 克)溶於乙酸乙酯，以及使用碳酸氫鈉(4.38 克)及二溴甲脞(2.55 克)予以處理。在室溫下攪拌反應混合物 4 小時，然後倒入水中，用乙酸乙酯萃取，有機層經硫酸鈉乾燥且在真空下除去溶劑。如此得到為無色油之標題粗製產物(3.16 克)。LCMS(方法 F) 1.48 分鐘，M+H 179/181(M-BOC)。

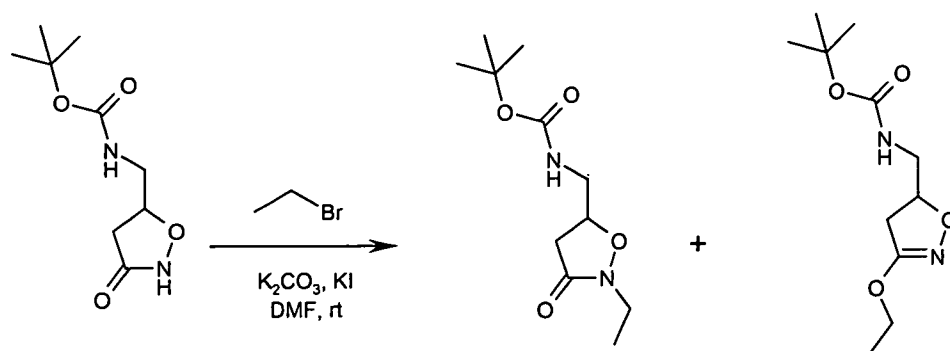
步驟 B: (3-側氧基-異噁唑啉-5-基甲基)-胺甲酸三級-丁酯



依據 Tetrahedron 46, 1990, 1975-1986 所述程序，將步驟 A 所得到粗製產物(1.5 克)溶於 THF 以及在四丁基硫酸銨(0.54 克)存在下用 1N 水性氫氧化鈉(150 毫升)處理。在室溫下攪拌 24 小時之後，再度加入水性氫氧化鈉(1N, 50 毫升)以及在 60°C 另外攪拌反應混合物 48 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫，用二乙醚萃取以及藉添加 2N HCL 將水層的 pH 調整至 1。然後用乙酸乙酯萃取水層，混合有機層，

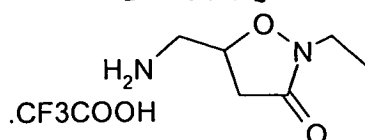
經硫酸鈉乾燥以及在真空下除去溶劑。經管柱層析術(乙酸乙酯/環己烷 1:1)提供為白色固體的標題產物(220 毫克)。LCMS (方法 F)1.06 分鐘, M+H 217。¹HNMR(CDCl₃, 400 MHz): 4.90(m,1H), 4.70(m,1H), 3.40(m,2H), 2.75(dd,1H), 2.60(dd,1H), 1.50(s,9H)。

步驟 C: (2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-5-基甲基)-胺甲酸三級-丁酯



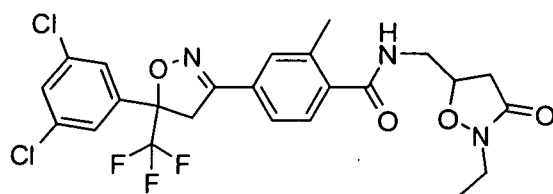
如實施例 4 步驟 A 所述, 用溴乙烷將步驟 B 所得產物(0.1 克)烷基化而提供 O-烷基化產物(18 毫克), ¹HNMR(CDCl₃, 400 MHz): 4.90(m,1H), 4.70(m,1H), 4.2(q,2H), 3.35(m,2H), 3.00(dd,1H), 2.75(dd,1H), 1.50(s,9H), 1.35(t,3H); 及標題 N-烷基化產物(63 毫克)。¹HNMR(CDCl₃, 400 MHz): 4.85(m,1H), 4.55(m,1H), 3.60(m,2H), 3.40(m,2H), 2.80(dd,1H), 2.60(dd,1H), 1.50(s,9H), 1.20(t,3H)。

步驟 D: 5-胺基甲基-2-乙基-異噁唑啉-3-酮



步驟 C 中所得到的產物在二氯甲烷(2 毫升)中的溶液經三氟乙酸(0.15 克)處理。在室溫下攪拌此溶液 4 小時，然後在真空下濃縮而提供粗製標題產物，其係直接供下一道步驟使用。LCMS (方法 F) 0.18 分鐘，M+H 145。

步驟 E：4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-[3-側氧基-2-乙基-異噁唑啉-5-基甲基]-苯甲醯胺

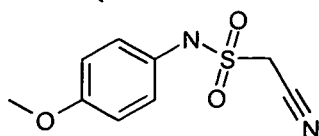


如實施例 12 步驟 C 所述，使 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(0.3 克)(根據 WO 2009/080250 加以製備)與步驟 D 所得胺(0.12 克)進行偶合而提供為淺褐色固體的標題產物(62 毫克，非鏡像異構物混合物)。LCMS (方法 F) 2.02 分鐘，M+H 542/544。

依據類似實施例 13 所述方法製備以下化合物：
4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-[3-側氧基-2-(1,1,1-三氟乙基)-異噁唑啉-5-基甲基]-苯甲醯胺(化合物 F4)。

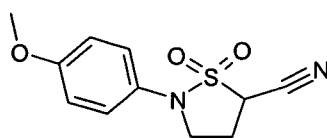
實施例 14：4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-N-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二側氧基-1λ⁶-異噻唑啉-5-基甲基]-2-甲基-苯甲醯胺(化合物 F6)

步驟 A：2-氨基-乙烷磺酸(4-甲氧基-苯基)-醯胺



在 15°C 及氫氣下，對茴香胺(1.95 克)於乙腈(25 毫升)中的溶液加入吡啶(1.25 克)，然後加入氰基甲烷磺醯基氯(2 克)，以及在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。將反應混合物倒 50 毫升水，以及藉添加 1N 水性氫氧化鈉調整 pH 為鹼性。用乙酸乙酯萃取水層，經混合的有機層經硫酸鈉乾燥，然後在真空中濃縮。使用管柱層析術(乙酸乙酯/環己烷 1:1)提供為橙色固體的標題產物(590 毫克)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.30(d,2H), 6.95(d,2H), 6.70 (m,1H), 3.95(s,2H), 3.85(s,3H)。

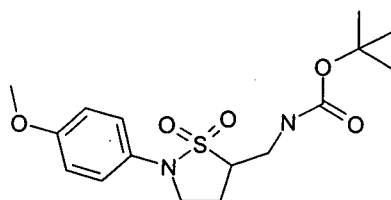
步驟 B：2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二側氧基-1λ⁶-異噻唑啉-5-甲腈



對得自於步驟 A 的化合物(0.59 克)於二甲醯甲醯胺(40 毫升)中的溶液加入碳酸鉀(1.1 克)。然後，在 55°C 添加 1,2-二溴乙烷(0.59 克)於二甲醯甲醯胺(25 毫升)中的溶液。然後在 55°C 攪拌反應混合物在 2 小時，冷卻至室溫，倒入 15 毫升水，以及加入水性 2N 鹽酸至酸性 pH。然後用二氯甲烷萃取水層，用 2%水性鹽酸沖洗經混合的有機層二次，經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮。使用管柱層析術(乙酸乙酯/環己烷 7:3)提供為淺褐色固體的標題產物(310 毫克)。

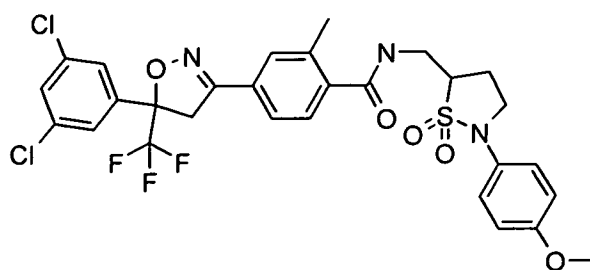
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7.30(d,2H), 6.90(d,2H), 4.25(m,1H), (m,1H), 3.70-3.90(m,5H), 2.95(m, 1H), 2.80(m,1H)。

步驟 C: [2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二側氧基-1 λ *6*-異噻唑啉-5-基甲基]-胺甲酸 三級-丁酯



在 0°C 對步驟 B 中所得產物 (500 毫克) 在甲醇 (15 毫升) 中的溶液加入二三級-丁基碳酸氫酯 (807 毫克) 及氯化鎳 (II) 六水合物 (90 毫克)。滴加氫硼化鈉 (490 毫克)。在室溫下攪拌反應混合物 24 小時。添加二乙基三胺 (190 毫克)，在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘，然後在真空下除去溶劑。紫色固體殘留物被稀釋於乙酸乙酯，然後以水性飽和碳酸氫鹽沖洗。用乙酸乙酯萃取水層，經混合的有機層經硫酸鈉乾燥以及在真空中濃縮。使用 Combi Flash200 進行純化而提供為不純棕色油的標題產物 (80 毫克)，其供下一道步驟直接使用。

步驟 D: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噻唑啉-3-基]-N-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二側氧基-1 λ *6*-異噻唑啉-5-基甲基]-2-甲基-苯甲醯胺



如實施例 4，步驟 B 及 C 中所述，步驟 C 中所得化合物(94 毫克)經 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(0.125 克)(根據 WO 2009/080250 加以製備)去保護及偶合而提供為棕色固體的標題化合物(65 毫克)。LCMS (方法 F) 2.02 分鐘，M-H 654/655。

依照類似實施例 14 所述方法製備以下化合物：
4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-N-[2-(2,2,2-三氟乙基)-1,1-二側氧基-1λ*6*-異噻唑啉-5-基甲基]-2-甲基-苯甲醯胺(化合物 F7)。

實施例 15：4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-(2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺之鏡像異構純的異構物之製備

4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(如 WO 2009/080250 所述加以製備)係經由對掌相製備性 HPLC(管柱：CHIRALPAK® AD-H 5 μm；移動相：80/20 二氧化碳/乙醇+ 1%二乙胺；流速：120 毫升/分鐘；檢測：270 nm；溫度：25°C；出口壓力：150 巴)加以分離而提供 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(S)-三氟甲基-4,5-二氫-

異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸 ($\alpha_D +51.43^\circ$) 及 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(*R*)-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸 ($\alpha_D -51.90^\circ$)。

使用實施例 12 步驟 C 所述程序使 (*R*)-4-胺基-2-乙基-異噁唑啉-3-酮 及 (*S*)-4-胺基-2-乙基-異噁唑啉-3-酮 進行醯胺偶合而提供為 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-(2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺 的 4 個異構物：

4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(*S*)-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((*R*)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺 (化合物 G1) 對掌 HPLC (方法 H) RT 21.30 分鐘，純度 97%。

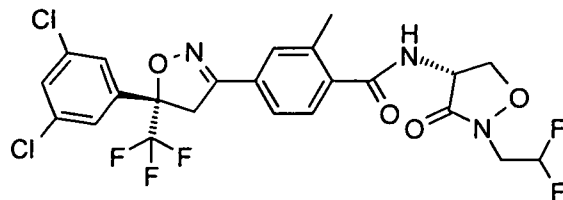
4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(*R*)-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((*R*)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺 (化合物 G2)：對掌 HPLC (方法 H) RT 19.79，純度 82%。

4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(*S*)-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((*S*)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺 (化合物 G3)：對掌 HPLC (方法 H) RT 21.11，純度 91%。

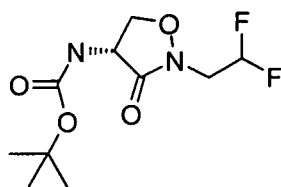
4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(*R*)-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((*S*)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺 (化合物 G4)：對掌 HPLC (方法 H) RT

17.07, 純度 95%。

實施例 16: 4-[(S)-5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-N-[(R)-2-(2,2-二氟-乙基)-3-側氧基-異噁唑啉-4-基]-2-甲基-苯甲醯胺(化合物 G6)

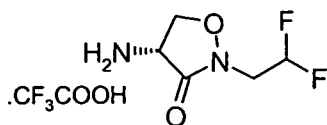


步驟 A: [(R)-2-(2,2-二氟-乙基)-3-側氧基-異噁唑啉-4-基]-胺甲酸三級-丁酯



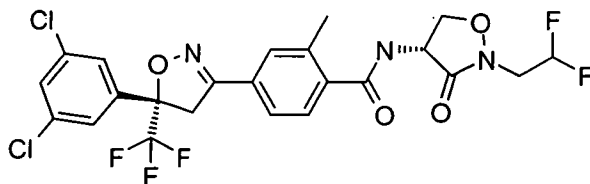
如實施例 4 步驟 A 所述, (3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-胺甲酸三級-丁酯(0.30 克)係經 2,2-二氟乙基三氟甲烷磺酸酯(0.35 克)烷基化而提供為白色固體的標題產物(138 毫克); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 6.05(tt, 1H), 5.10(m, 1H), 4.90(m, 1H), 4.35(dt, 2H), 4.20(dd, 1H), 1.50(s, 9H); 伴隨著 O-烷基化產物(179 毫克): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 5.95(tt, 1H), 4.80(m, 1H), 4.60(m, 1H), 3.80-4.10(m, 3H), 1.50(s, 9H)。

步驟 B: (R)-4-胺基-2-(2,2-二氟乙基)-異噁唑啉-3-酮



如實施例 4 步驟 B 所述除去 BOC 保護基而提供 (R)-4-胺基-2-(2,2-二氟乙基)-異噁唑啉-3-酮(三氟乙酸鹽)，其直接供下一道步驟使用。

步驟 C：4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(S)-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺

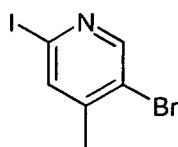


根據實施例 12 步驟 C 所述，使用 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(S)-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸 (0.27 克，根據實施例 15 加以製備) 進行醯胺偶合。得到為白色固體的標題化合物 (158 毫克)。M.p. 77-78°C; LCMS (方法 F) 2.09 分鐘，M+H 564/566。

根據類似實施例 16 所述方法製備以下化合物：
4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-(S)-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-(2,2-二氟乙基)-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺 (化合物 G5)。

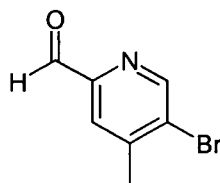
實施例 17：6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-4-甲基-N-[(R)-3-側氧基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-異噁唑啉-4-基]-菸鹼醯胺 (化合物 C6)

步驟 A：5-溴-2-碘-4-甲基-吡啶



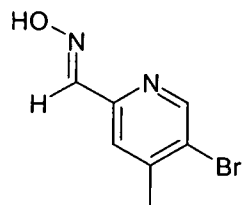
在室溫及氫氣下對 2,5-二溴-4-甲基吡啶(2 克)於乙腈(40 毫升)中的溶液加入碘化鈉(4.8 克)，然後加入乙醯氯(0.94 克)。在室溫下攪拌 3 小時之後，濾除形成的白色固體，用碳酸氫鈉飽和水溶液中中和濾液。有機相經硫酸鈉乾燥以及在真空中濃縮。殘留物經管柱層析術純化(乙酸乙酯/環己烷)而提供為棕色固體的標題產物(2.04 克)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.40 (s,1H), 7.60 (s,1H), 2.30 (s,3H),

步驟 B: 5-溴-4-甲基-吡啶-2-卡巴醛



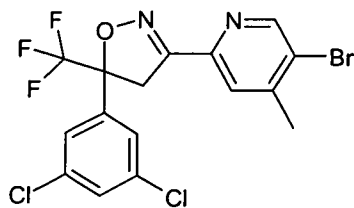
在經烘箱乾燥的燒瓶中將得自於步驟 A 的化合物(4.67 克)溶於四氫呋喃(22 毫升)。將溶液冷卻至 -15°C，然後以保持內部溫度在 -15°C 至 -10°C 之間的速率滴加異丙基溴化鎂(17.2 毫升，15% 溶液於 THF 中)。在此溫度攪拌反應物 1 小時，然後以保持內部溫度低於 0°C 的速率加入無水二甲醯甲醯胺(1.8 毫升)。在此溫度攪拌反應物 1 小時，然後倒入水中以及用二乙醚萃取。有機層經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮。直接使用粗製標題醛產物(2.4 克，棕色固體)供下一道步驟使用。

步驟 C: 5-溴-4-甲基-吡啶-2-卡巴醛肟



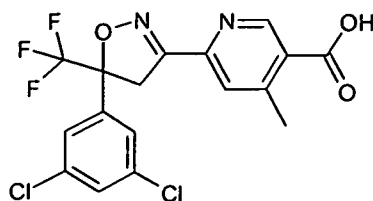
對得自於步驟 B 的化合物 (3.1 克) 在 EtOH (47.5 毫升) 及水 (23 毫升) 中的溶液加入羥基胺鹽酸鹽 (1.4 克) 及乙酸鈉 (1.9 克)。在室溫下攪拌反應物 15 分鐘。濾除白色固體以及在真空中使溶液濃縮而提供粗製標題產物 (2.2 克, 白色固體), 其直接供下一道步驟使用。LCMS (方法 F) 2.09 分鐘, M+H 564/566。

步驟 D: 5-溴-2-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-4-甲基-吡啶



在室溫及氬氣下, 對得自於步驟 C 的化合物 (2.2 克) 於二甲醯甲醯胺 (24 毫升) 中的溶液分三次加入 N-氯琥珀醯亞胺 (1.4 克)。讓反應混合物在室溫下攪拌隔夜, 加入 1,3-二氯-5-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯 (2.7 克, 根據 WO 2009/080250 所述加以製備) 於 DMF (6 毫升) 中的溶液, 接著加入三乙胺 (1.43 毫升) 於 DMF (14 毫升) 中的溶液。然後將在室溫下攪拌 1 小時的反應物倒入冰水中。過濾白色固體沉澱, 以水沖洗以及在真空中乾燥而得到標題產物 (4.1 克)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.60(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.40(s, 1H), 4.20(d, 1H), 3.85(d, 1H), 2.45 (s, 3H),

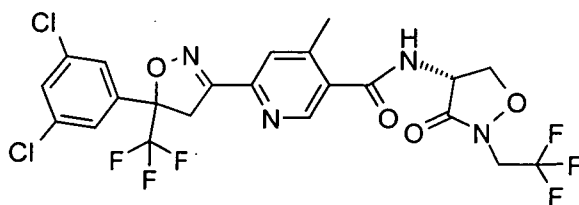
步驟 E：6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-4-甲基-菸鹼酸



在 300 毫升燒瓶中加入正-丁醇(90 毫升)、乙酸鈮(38 毫克)及正-丁基-二金剛烷基膦(184 毫克)。然後，加入四亞甲基二胺(1.93 毫升) 5-溴-2-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-4-甲基-吡啶(7.5 克，如步驟 D 所述製備)。

反應係在室溫、15 巴一氧化碳之下進行 20 分鐘。然後使反應混合物於甲苯中稀釋，以及使懸浮液在 Celite 上過濾及用甲苯沖洗。在減壓下除去溶劑而得到紅色油。殘留物藉管柱層析術純化(乙酸乙酯，環己烷)而得到為液體的標題產物的丁酯(3.45 克)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.03 (s,1H), 7.90(s,1H), 7.50(s,2H), 7.40(s,1H), 4.35(t,2H), 4.25(d,1H), 3.90(d,1H), 2.55(s,3H), 1.80 (q, 2H), 1.50(q,2H), 1.00(t,3H)。將此酯溶於四氫呋喃(8 毫升)，以及滴加於甲醇(8 毫升)及水(16 毫升)中的氫氧化鈉(0.58 克)。在室溫下攪拌反應混合物 3 小時，以乙酸乙酯稀釋以及用 1N 鹽酸酸化。用乙酸乙酯萃取水層以及使混合的有機層經硫酸鈉乾燥，然後在真空中濃縮。殘留物於庚烷中經研製以及經過濾而得到為淺褐色固體的標題產物(2 克)。LCMS (方法 F) 2.22 分鐘，M+H 419/421。

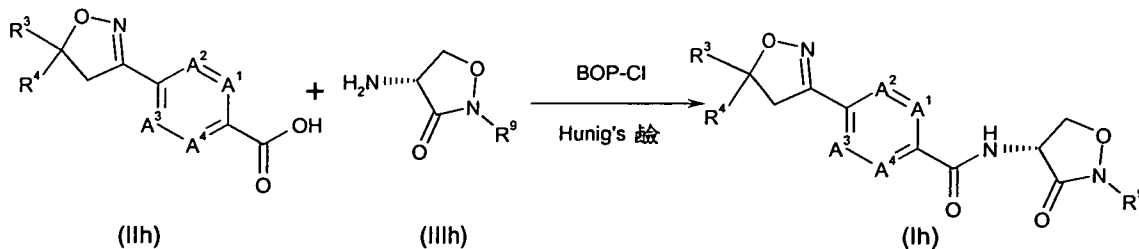
步驟 F：6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-4-甲基-N-[(R)-3-側氧基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-異噁唑啉-4-基]-菸鹼醯胺



標題化合物係得自於偶合步驟 E 所得羧酸 (0.15 克) 與 (R)-4-胺基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-異噁唑啉-3-酮 (0.10 克，如用於製備化合物 B5 的實施例 3 所述加以製得)，如實施例 12 步驟 C 所述。所得標題產物為白色固體 (48 毫克)。M.p. 53-55 °C。LCMS (方法 F) 2.13 分鐘，M+H 583/585。

依照類似於實施例 17 所述方法製備以下化合物：6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-4-甲基-N-[(R)-3-側氧基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-異噁唑啉-4-基]-菸鹼醯胺 (化合物 C7)。

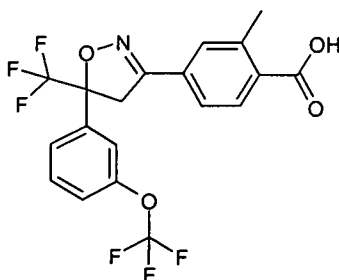
實施例 18：以並行方式製備本發明化合物的一般性方法



連續對式 (IIh) 苯甲酸 (20 微莫耳) 於 *N,N*-二甲基乙醯胺 (“DMA”) (0.4 毫升) 中的溶液加入式 (IIIh) 胺 (26 微莫耳) 於 *N,N*-二甲基乙醯胺 (“DMA”) (0.4 毫升) 中的溶液，二異

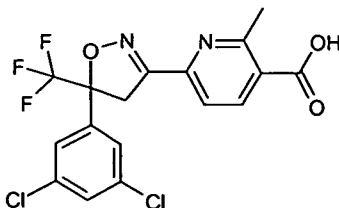
丙乙胺 (Hunig's 鹼) (0.03 毫升) 以及雙(2-側氧基-3-噁唑啉基) 磷醯氯 (“BOP-Cl”) (10.2 毫克) 於 *N,N*-二甲基乙醯胺 (“DMA”) (0.2 毫升) 中的溶液。在 90°C 攪拌反應混合物 16 小時。使反應混合物濃縮以及將粗製混合物再溶於乙腈/*N,N*-二甲基乙醯胺 (4:1) (0.8 毫升) 以及藉 HPLC 純化。此方法被用於並行方式製備多種化合物 (表 H 的化合物編號 H1 至 H26)。用於製備表 H 化合物的起始羧酸係得自如實施例 19 至 31 所述者。

實施例 19: 2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-苯甲酸



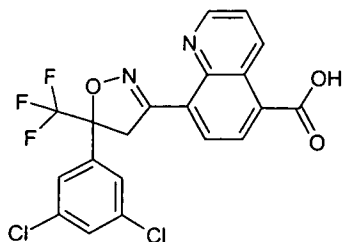
此化合物係依照類似實施例 24 所述途徑加以製備。

實施例 20: 6-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-菸酸



此化合物係依照類似實施例 17 步驟 A-E 所述途徑自 2,5-二溴-6-甲基-吡啶加以製備。

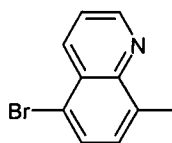
實施例 21: 8-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異喹啉-3-基]-喹啉-5-羧酸



此標題產物係使用與實施例 17 步驟 C-E 所述相同合成途徑自 5-溴-喹啉-8-卡巴醛加以製備。

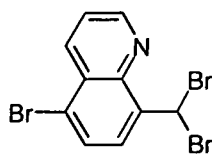
5-溴-喹啉-8-卡巴醛係製備如下：

步驟 A：5-溴-8-甲基-喹啉



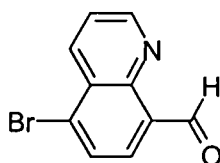
5-溴-2-甲基苯胺(7.44 克)、甘油(7.4 克)、硝基苯(4.9 克)於 75%硫酸(20 毫升)中的溶液在 150°C 被加熱 3 小時。將溶液冷卻至 0°C，然後小心地用水性氫氧化鈉中和。反應混合物變為黑色膠以及，經水稀釋及用乙酸乙酯萃取三次。經混合的有機層被飽和鹽水沖洗，然後用硫酸鈉乾燥，以及在真空中除去溶劑。粗製產物經管柱層析術純化(二氯甲烷)而提供為固體的標題化合物(6 克)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.91(m,1H), 8.51(m,1H), 7.7(m,1H), 7.50(m,1H), 7.4(m,1H), 2.72(s,3H)。

步驟 B：5-溴-8-二溴甲基-喹啉



進行自由基二溴化，使用標準方法於二苯甲醯基過氧化物(245 毫克)存在下，得自於步驟 A 的化合物(4.4 克)在四氯甲烷(200 毫升)中的 N-溴-琥珀醯亞胺(8.9 克)回流 12 小時。在反應終了，濾除琥珀醯亞胺，在真空下除去溶劑，以及粗製產物直接供下一道步驟使用。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.90 (m, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.15(d, 1H), 8.10(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.45(m, 1H)。

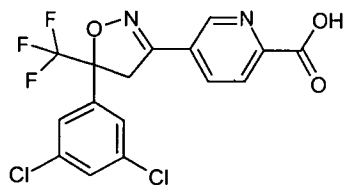
步驟 C：5-溴-喹啉-8-卡巴醛



使用步驟 B 所述方法所得二溴化合物(9 克)的水解係在黑暗室溫下於硝酸銀(9.7 克)存在下於丙酮(138 毫升)及水(23 毫升)中進行 5 小時。經由 Celite 墊濾除銀鹽。濾液經乙酸乙酯(150 毫升)稀釋，轉移至分離式漏斗，然後用飽和水性碳酸氫鈉(100 毫升)、水(3x50 毫升)及鹽水(50 毫升)連續沖洗。有機層經硫酸鈉過濾以及在減壓下蒸發而提供為黃色油的標題產物(4.70 克)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) 11.4 (s, 1H, CHO) 9.05(m, 1H), 8.61(dd, 1H), 8.15(d, 1H), 8.0(d, 1H), 7.60(m, 1H)

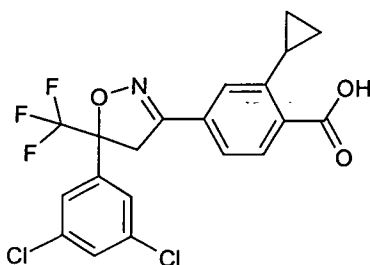
實施例 22：4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異喹

唑-3-基]-吡啶-2-羧酸



此化合物係使用 WO 2009/080250 所述標準合成自 5-甲醯基-吡啶-2-羧酸甲酯加以製備。5-甲醯基-吡啶-2-羧酸甲酯係使用 *Angewandte Chemie, International Edition* (2006), 45(1), 154-158 所述條件藉由 5-溴-吡啶-2-羧酸甲酯的還原甲醯化加以合成。

實施例 23：2-環丙基-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-苯甲酸

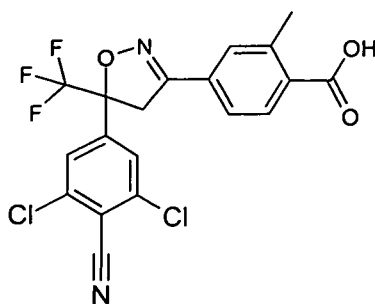


此酸係製備自 2-溴-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-苯甲酸甲酯(實施例 27)，如下所述：

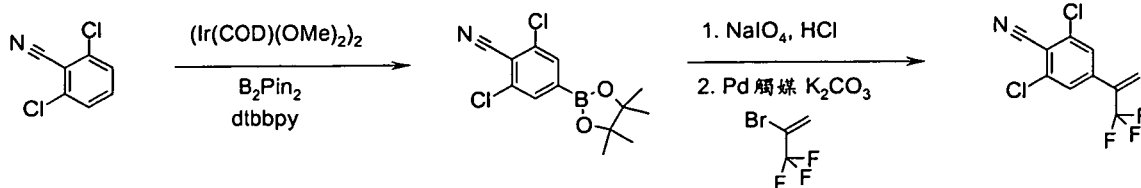
依序將環丙基硼酸(0.67 克)的溶液、2-溴-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-苯甲酸甲酯(3 克)及雙(三苯基膦)氯化鈣(II) (210 毫克)加入除氣甲苯(38 毫升)。在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘，然後加入除氣的 2N 磷酸鉀水溶液以及將所得混合物在 110°C 加熱隔夜。使反應混合物經由 Hyflo 過濾以及使所得溶液在真空下濃縮而得到黃色油，其被倒入乙酸乙酯。用水沖洗有機相，經

硫酸鈉乾燥以及在真空中蒸發溶劑。產物直接用於皂化步驟，如實施例 17 步驟 E 所述，提供為黃色油的標題酸化化合物 (2.5 克)。LCMS (方法 F) 2.15 分鐘，M-H 442/444。

實施例 24: 2-甲基-4-[5-(4-氟基-3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-苯甲酸



步驟 A-C: 2,6-二氯-4-(1-三氟甲基-烯基)-苯甲腈之製備



步驟 A

在氬氣下將雙(1,5-環辛二烯)二甲氧基二銦(35 毫克)於己烷(10 毫升)中的溶液加入 4,4'-二三級-丁基-2,2'-二吡啶(110 毫克)。對此暗棕色懸浮液加入頻哪醇乙硼烷(pinacol diborane) (2.23 克)以及使溶液在室溫攪拌 5 分鐘。對此溶液加入 2,6-二氯-苯甲腈(1 克)以及在 50°C 加熱此混合物 22 小時。然後使溶液於 Celite 墊上過濾以及濃縮濾液。然後使殘留物溶於乙酸乙酯以及用飽和氯化銨萃取。用水沖洗有機層，經硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物直接供下一道反應使用。

步驟 B

對粗製 2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧雜環戊硼烷-2-基)-苯甲腈(2.32 克)於 THF/H₂O 4:1 混合物(63 毫升)中的溶液加入過碘酸鈉(5.01 克)。攪拌溶液 30 分鐘。在室溫下將水性鹽酸(1N, 5.5 毫升)加入懸浮液。在室溫另外攪拌液 6 小時, 然後加入水及二乙醚以及分離各相。用水沖洗有機層, 經硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物直接供下一道反應使用。

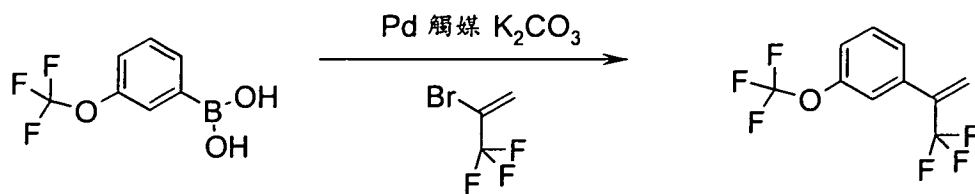
步驟 C

對粗製 2,6-二氯-4-(硼酸)-苯甲腈(1.2 克)於 THF/H₂O 2:1 混合物(27 毫升)中的溶液加入 2-溴-3,3,3-三氟-丙烷(1.2 毫升), 碳酸鉀(1.54 克)以及然後 1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)-咪唑-2-亞基(1,4-萘醌)鈀(438 毫克)。在 60°C 攪拌反應混合物 3 小時。讓溶液冷卻至室溫以及然後在 Celite 墊上過濾。在真空中濃縮濾液以及用二乙醚將殘留物溶解, 用水萃取, 經硫酸鎂乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上經層析術純化而得到 2,6-二氯-4-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯甲腈(1.37 克)。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -64.65 ppm。

以類似方式, 製得 1-氯-3-三氟甲基-5-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -63.00 及 -65.04 ppm。

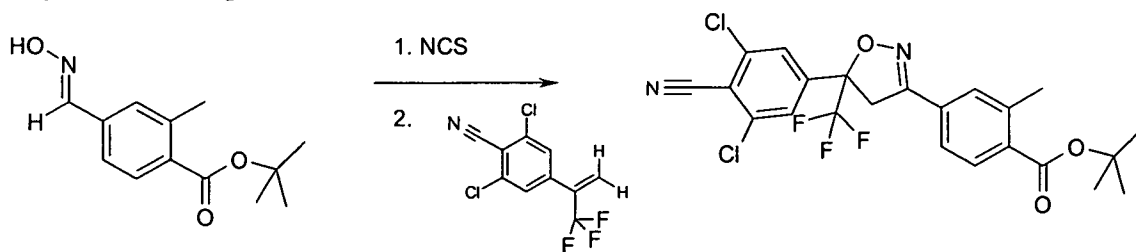
以類似方式, 製得 1-溴-3-氯-5-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -64.95 ppm。

步驟 D: 1-三氟甲氧基-3-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯之製備



對 3-三氟甲氧基-苯硼酸(2.5 克)於 THF/H₂O 之 2:1 混合物(36 毫升)中的溶液加入 2-溴-3,3,3-三氟-丙烯(3.1 毫升), 碳酸鉀(3.35 克), 然後雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)(169 毫克)。在 60°C 攪拌反應混合物 7 小時。讓溶液冷卻至室溫, 然後於 Celite 墊上過濾。在真空濃縮濾液以及用乙酸乙酯溶解殘留物, 用水萃取, 經硫酸鎂乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上經層析術純化而得到 1-三氟甲氧基-3-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯 (1.23 克)。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -57.87 ppm 及 -64.94 ppm。

步驟 E: 4-[5-(3,5-二氯-4-氰基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸三級-丁酯之製備



對 4-(羥基亞胺基-甲基)-2-甲基-苯甲酸三級-丁酯(1.47 克)於 *N,N*-二甲醯甲醯胺(13 毫升)中的溶液加入 *N*-氯琥珀醯亞胺(“NCS”) (832 毫克)。在環境溫度下攪拌反應混合物 2 小時。加入更多 *N*-氯琥珀醯亞胺(“NCS”) (850 毫克)以及在環境溫度下攪拌反應混合物 1 小時。對 2,6-二氯-4-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯甲腈(1.37 克)及三乙胺(0.72 毫升)於

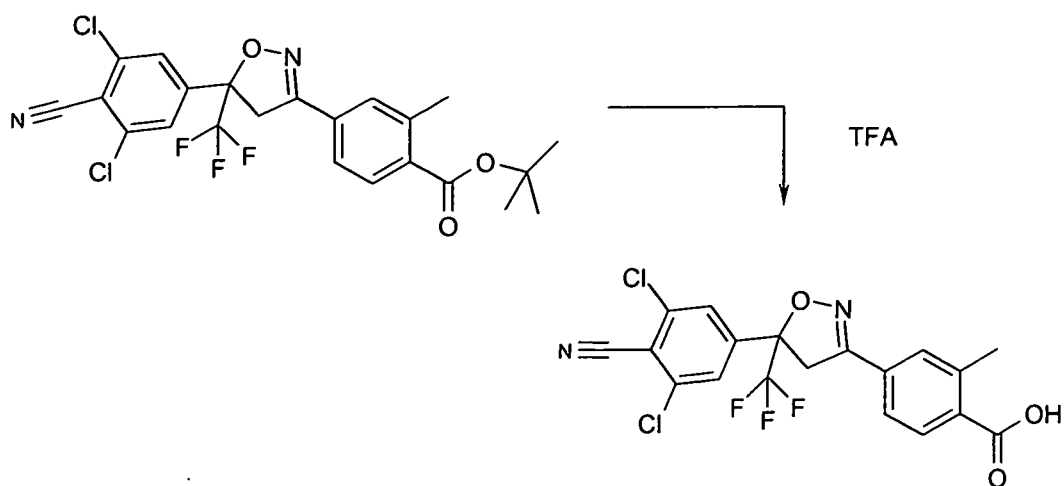
N,N-二甲醯甲醯胺(13 毫升)中的溶液滴加反應混合物。在環境溫度下攪拌反應混合物 17 小時。加入水及乙酸乙酯以及分離各相。用水沖洗有機層，經硫酸鈉乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上經層析術純化而得到 4-[5-(3,5-二氯-4-氟基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸三級-丁酯 (0.902 克)。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -78.93 ppm。

以類似方式，當使用 1-溴-3-氯-5-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯作為試劑時，製得 4-[5-(3-溴-5-氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸三級-丁酯。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -79.49 ppm。

以類似方式，當使用 1-氯-3-三氟甲基-5-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯作為試劑時，製得 4-[5-(3-氯-5-三氟甲基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸三級-丁酯。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -62.83 及 -79.59 ppm。

以類似方式，當使用 1-三氟甲氧基-3-(1-三氟甲基-乙烯基)-苯作為試劑時，製得 2-甲基-4-[5-三氟甲基-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-苯甲酸三級-丁酯。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -57.87 ppm 及 -79.85 ppm。

步驟 F: 4-[5-(3,5-二氯-4-氟基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸之製備



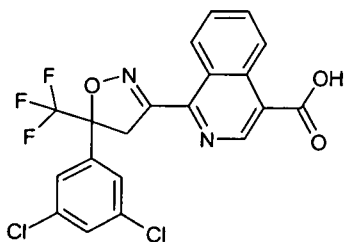
對 4-[5-(3,5-二氯-4-氰基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸三級-丁酯 (763 毫克) 於二氯甲烷 (9 毫升) 中的溶液加入三氟甲基乙酸 (“TFA”) (0.9 毫升)。在環境溫度下攪拌反應混合物 20 小時。加入乙酸乙酯以及用水沖洗混合物，經硫酸鈉乾燥及濃縮而得到 4-[5-(3,5-二氯-4-氰基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -78.91 ppm。

以類似方式，當使用 4-[5-(3-溴-5-氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸三級-丁酯作為起始材料時，製得 4-[5-(3-溴-5-氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -79.46 ppm。

以類似方式，當使用 4-[5-(3-氯-5-三氟甲基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸三級-丁酯作為起始材料時，製得 4-[5-(3-氯-5-三氟甲基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -62.84 及 -79.56 ppm。

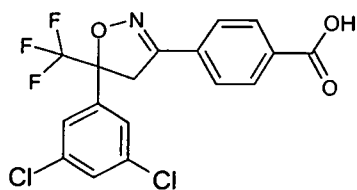
以類似方式，當使用 2-甲基-4-[5-三氟甲基-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-苯甲酸三級-丁酯作為起始材料時，製得 2-甲基-4-[5-三氟甲基-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-苯甲酸。¹⁹F-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -57.87 ppm 及 -79.83 ppm。

實施例 25: 1-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-異喹啉-4-羧酸



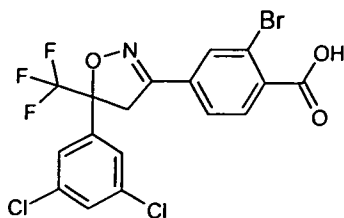
標題產物係依照類似於實施例 21 所述的途徑自 4-溴-1-甲基-異喹啉加以製備。

實施例 26: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-苯甲酸



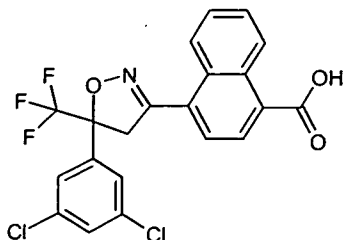
此化合物係如 WO 2005/085216 所述加以製備。

實施例 27: 2-溴-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-苯甲酸



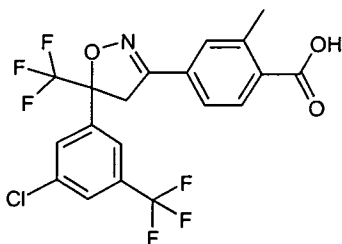
此化合物係如 WO 2009/080250 所述加以製備。

實施例 28：4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-萘-1-羧酸



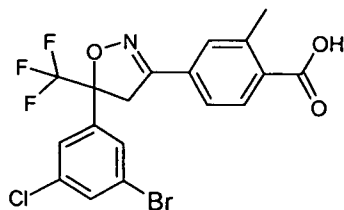
此化合物係如 WO 2010/025998 所述加以製備。

實施例 29：2-甲基-4-[5-(3-氯-5-三氟甲基-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-苯甲酸



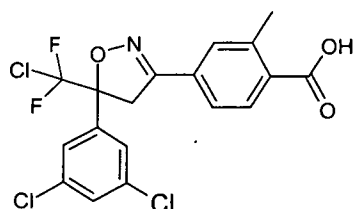
此化合物係依照類似於實施例 24 所述途徑加以製備。

實施例 30：2-甲基-4-[5-(3-氯-5-溴-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-苯甲酸

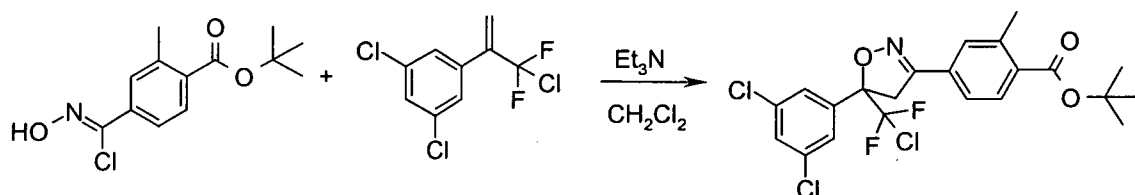


此化合物係依照類似於實施例 24 所述途徑加以製備。

實施例 31：2-甲基-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-氯二氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-苯甲酸

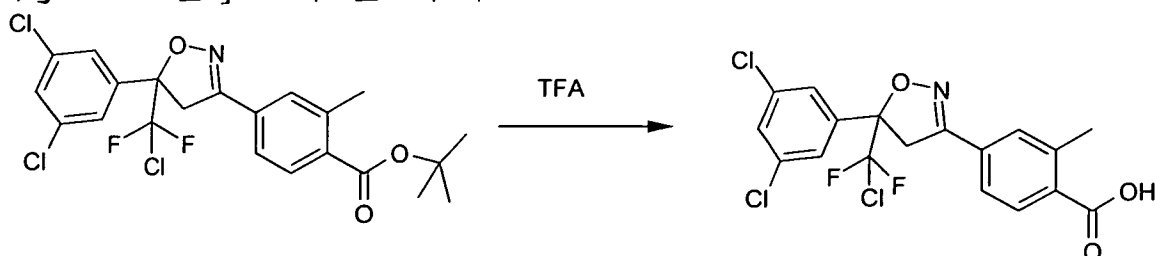


步驟 A：4-[5-(氯-二氟-甲基)-5-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸三級-丁酯之製備



對苯甲酸 4-[氯(羥基亞胺基)甲基]-2-(三氟甲基)三級-丁酯(根據 WO 2009/080250 所述加以製備)(1.25 克)及 1,3-二氯-5-[1-(氯-二氟-甲基)-乙炔基]-苯(1.19 克)(根據 WO 2005/085216 加以製備)於二氯甲烷(30 毫升)中的溶液加入三乙胺(1.9 毫升)。反應混合物經砂塞過濾及濃縮而得到(1.95 克) 4-[5-(氯-二氟-甲基)-5-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸三級-丁酯(1.69 克)，其供下一道步驟使用而無任何另外的純化。

步驟 B：4-[5-(氯-二氟-甲基)-5-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸

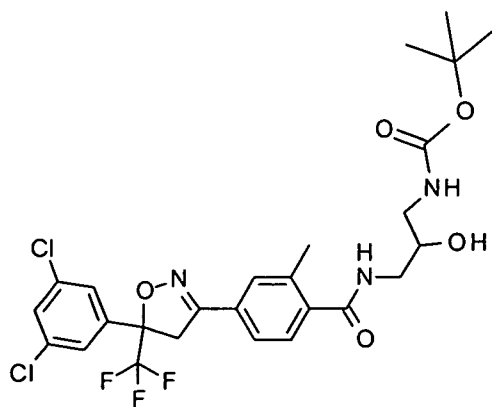


對 4-[5-(氯-二氟-甲基)-5-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸三級-丁酯(1.95 克)於二氯甲烷

(20 毫升)中的溶液加入三氟甲基乙酸(“TFA”)(3 毫升)。在環境溫度下攪拌反應混合物 16 小時。藉蒸餾除去二氯甲烷。在矽膠上純化殘留物(沖提液：乙酸乙酯/庚烷，梯度自 1:1 至 1:0)而得到 4-[5-(氯-二氟-甲基)-5-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-異吡唑-3-基]-2-甲基-苯甲酸(1.37 克)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.10(d,1H), 7.65-7.45(m,5H), 4.15(m,1H), 3.75(d,1H), 2.70(s,3H)。

實施例 32：(5{4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異吡唑-3-基]-2-甲基-苯甲醯基胺基}-甲基-2-側氧基-[1,2,3]吡嗪啶-3-羧酸胺甲酸三級-丁酯(化合物 F8)之製備

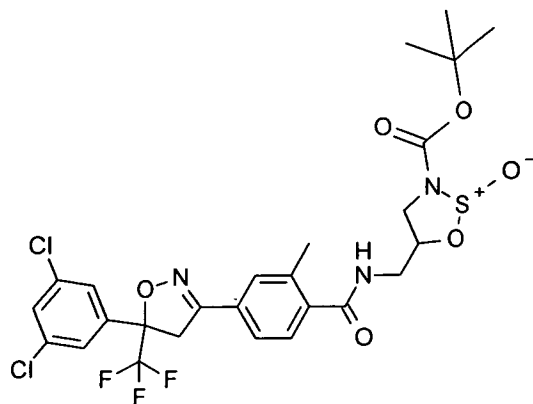
步驟 A：(3{4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異吡唑-3-基]-2-甲基-苯甲醯基胺基}-2-羥基-丙基)-胺甲酸三級-丁酯之製備



將草醯氯(0.9 毫升)滴加入 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4,5-二氫-異吡唑-3-基]-2-甲基苯甲酸(0.9 克)於二氯甲烷(20 毫升)及 1 滴 N,N-二甲醯甲醯胺中的溶液以及在室溫下

及氮氣下攪拌 6 小時。混合物經濃縮且將殘留物溶於乙腈 (50 毫升)，以 (3-胺基-2-羥基-丙基)-胺甲酸三級-丁酯 (0.8 克) (*J. Med. Chem.* 1998, 41, 236-246)，及三乙胺 (0.9 毫升) 於乙腈 (50 毫升) 中的溶液處理以及在氮氣大氣下攪拌 16 小時。反應混合物經濃縮且於矽膠上經層析術純化 (沖提液 己烷/乙酸乙酯 50:50) 而得到標題化合物 (0.51 克)。LCMS (方法 G) 4.00 分鐘， MH^+ 590。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.42-7.51(m, 6H), 6.77(m, 1H), 5.11(t, 1H), 4.09(d, 1H), 3.86(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.72(d, 1H), 3.67(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.26(m, 2H), 2.47(s, 3H), 1.42(s, 9H)。

步驟 B: (5{4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲醯基胺基}-甲基-2-側氧基-[1,2,3]噁嗪啶-3-羧酸胺甲酸三級-丁酯之製備

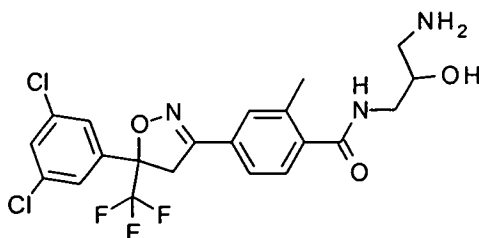


將 (3{4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲醯基胺基}-2-羥基-丙基)-胺甲酸三級-丁酯 (150 克) 於二氯甲烷 (10 毫升) 中的溶液冷卻至 $0^{\circ}C$ ，用吡啶 (0.16 毫升) 及亞硫醯氯 (0.04 毫升) 處理及攪拌 2 小時。混合物經二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋，經 2N 鹽酸中和及經水 (50

毫升)沖洗。分離有機層，以硫酸鈉乾燥及濃縮。於矽膠上進行層析術純化(沖提液己烷/乙酸乙酯 40:60)而得到標題化合物(50 毫克)。LCMS (方法 G) 4.29 分鐘， MH^+ 636。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.13-7.59(m,6H), 5.15(m,1H), 5.45(m,1H), 3.94-4.23 (m,3H), 3.72(m,2H), 3.40(m, 1H), 2.45(s,3H), 1.51(s,9H)。

實施例 33: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-(2-側氧基-[1,2,3] 噁嗪啶-5-基甲基)-苯甲醯胺(化合物 F9)之製備

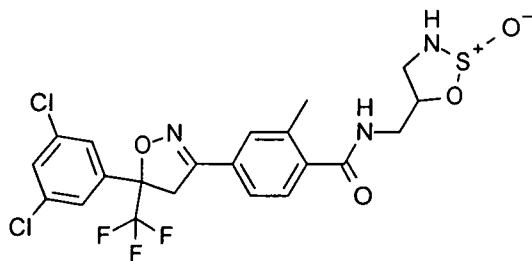
步驟 A: N-(3-胺基-2-羥基-丙基)-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲醯胺之製備



將(3{4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲醯基胺基}-2-羥基-丙基)-胺甲酸三級丁酯(0.2 克)於二氯甲烷(10 毫升)中的溶液冷卻至 $0^{\circ}C$ ，用三氟乙酸(0.5 毫升)處理以及攪拌 10 小時。在真空中濃縮反應混合物以及用二氯甲烷(50 毫升)稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液(20 毫升)沖洗以及最後用(2 x 20 毫升)沖洗。分離有機層，經硫酸鈉乾燥及濃縮而得到標題化合物(0.13 克)。LCMS (方法 G) 2.84 分鐘， MH^+ 490。 1H NMR($CDCl_3$, 400

MHz): 8.05(t,1H), 7.81(m,1H), 7.80(brs, 2H), 7.59(m,4H), 7.48(d,1H), 4.36(dd,2H), 3.85(m,2H), 3.28(m,2H), 2.50(m,1H), 2.37(s,3H)。

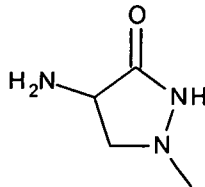
步驟 B: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-N-(2-側氧基-[1,2,3]噁嗪啉-5-基甲基)-苯甲醯胺之製備



將 N-(3-氨基-2-羥基-丙基)-4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基-苯甲醯胺(0.2 克)於二氯甲烷(10 毫升)中的溶液冷卻至 0°C, 用吡啶(0.32 毫升)及亞硫醯氯(0.06 毫升)處理, 以及攪拌 4 小時。用二氯甲烷(50 毫升)稀釋混合物, 用 2N 鹽酸中和混合物以及用水(50 毫升)沖洗。分離有機層, 用硫酸鈉乾燥及濃縮。於矽膠上進行層析術純化(沖提液己烷/乙酸乙酯 40:60)而得到標題化合物(20 毫克)。LCMS (方法 G) 3.88 分鐘, (M-H)⁻ 534. ¹HNMR(CDCl₃, 400 MHz): 7.45-7.52 (m,6H), 6.50(m,1H), 4.05(d,1H), 3.98(m,1H), 3.72(d,1H), 3.62(m,1H), 3.51(m,3H), 2.46,(s,3H)。

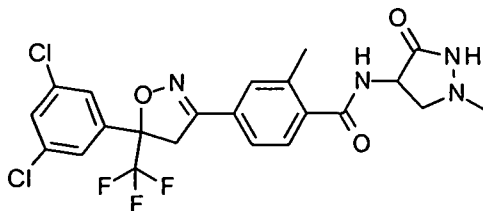
實施例 34: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-N-(1-甲基-3-側氧基-吡唑啉-4-基)-苯甲醯胺(化合物 A4) 之製備

步驟 A: 4-胺基-1-甲基-吡唑啉-3-酮之製備



用 10% Pd/C(24 毫克)處理 4-苄基氧基羰基胺基-1-甲基-吡唑啉-3-酮(240 毫克, 1 毫莫耳) (Tetrahedron 1998, 44(1), 3231-3240)於甲醇(50 毫升)中的溶液以及在 3 巴壓力下氫化 3 小時。懸浮液經由 Celite 過濾且在減壓下使濾液濃縮而得到標題化合物(110 毫克)。LCMS (方法 G)0.42 分鐘, (M-H)⁺ 116。¹HNMR (MeOD, 400 MHz): 2.96 (t, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.72 (t, 1H), 3.85 (bs, 2H)。

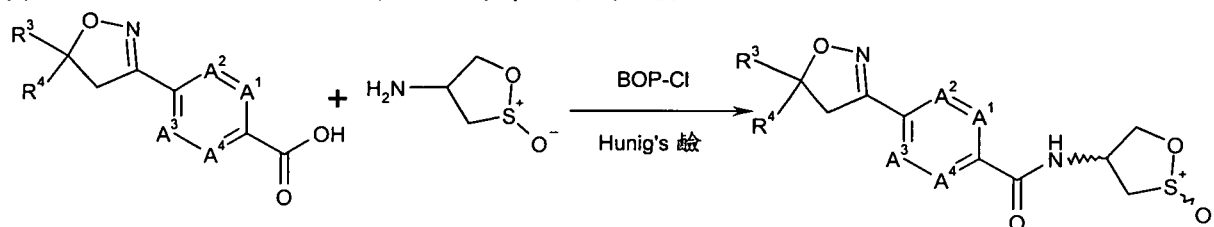
步驟 B: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-N-(1-甲基-3-側氧基-吡唑啉-4-基)-苯甲醯胺之製備



將草醯氯(0.18 毫升)滴加入 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-2-甲基苯甲酸(0.398 克)於二氯甲烷(10 毫升)及 1 滴 N,N-二甲醯甲醯胺及中的溶液以及在室

溫及氮氣下攪拌 6 小時。使混合物濃縮且將殘留物溶於二氯甲烷(30 毫升)，用 4-胺基-1-甲基-吡啶-3-酮(0.11 克)的溶液，三乙胺(0.5 毫升)於四氫呋喃(20 毫升)中的溶液處理，以及在氮氣下攪拌 16 小時。使反應混合物濃縮以及在矽膠上進行層析術純化(沖提液 己烷/乙酸乙酯 60:40)而得到為固體化合物的 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-4,5-二氫-異噁唑-3-基]-N-(1-甲基-3-側氧基-吡啶-4-基)-苯甲醯胺，其係為鏡像異構物的混合物(5 毫克)。¹HNMR(CDC_l₃): 2.42 (s,3H), 3.01 (s,3H), 3.55(t,1H), 3.71(dd,2H), 3.86(m,1H), 4.08(dd,1H), 5.13(m,1H), 6.29(br. d,1H), 7.4-7.6(m,6H)。

實施例 35：以並行方式製備本發明化合物

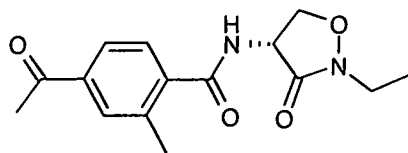


根據實施例 18 中所述一般性程序，以並行方式製備多種式(Ij)化合物(表 J 中的化合物 J1-J32)。每種情況下分離二種鏡像異構物，命名為表 J 中的 A 及 B。

實施例 36：4-[3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氯-丁-2-烯醯基]-N-((R)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-2-甲基-苯甲醯胺之製備

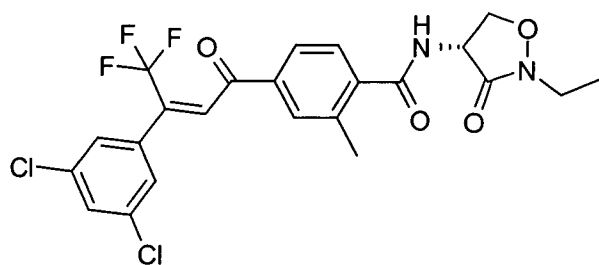
步驟 A：4-乙醯基-N-((R)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-

基)-2-甲基-苯甲醯胺



在氫氣及室溫下，對 4-乙醯基-2-甲基-苯甲酸(1 克，如 WO2009001942 所述加以製備)於二氯甲烷 (200 毫升)及二甲醯甲醯胺(0.2 毫升)中的懸浮液滴加草醯氯(0.53 毫升)，然後使所得混合物在室溫下攪拌 1 小時直到固體溶解為止。在真空下除去溶劑而得粗製的 4-乙醯基-2-甲基-苯甲酸氯化物。在室溫下，對(R)-4-胺基-2-乙基-異噁唑啉-3-酮(1.64 克，實施例 4，步驟 B)於無水二氯甲烷(10 毫升)中的溶液滴加三乙胺(5 毫升)。在室溫下，滴加酸氯化物於二氯甲烷(5 毫升)中的溶液。讓所得到混合物於室溫下攪拌 4 小時，然後用水驟冷。用 1N 鹽酸水溶液沖洗有機相。有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下除去溶劑而得到殘留物，藉由自二乙醚結晶純化而得到淺褐色固體(1 克)。LCMS (方法 A) 1.23 分鐘，(M+H)⁺ 291。Chiral HPLC(方法 H)30.18 分鐘(98.99%)，33.62 分鐘(1.01%)。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.20(t,3H)，2.50(s,3H)，2.60(s,3H)，3.65 (m,2H)，4.05(m,1H)，4.85 (m,1H)，5.0(t,1H)，6.45(bs,1H)，7.50(d,1H)，7.70-7.90(m, 2H)。

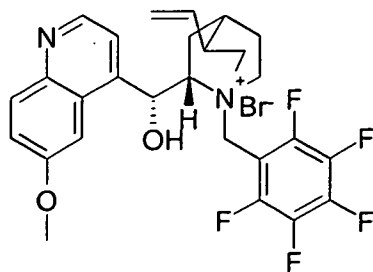
步驟 B：4-[3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯醯基]-N-((R)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-2-甲基-苯甲醯胺



對 4-乙醯基-N-((R)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-2-甲基-苯甲醯胺(1克)於 1,2-二氯乙烷(5 毫升)中的溶液加入 3,5 二氯 2,2,2 三氟苯乙酮(0.92 克), 碳酸鉀(0.48 克), 及三乙胺(35 毫克)。在 100°C 加熱混合物隔夜, 冷卻至室溫, 然後於乙酸乙酯及水之間分層。用乙酸乙酯萃取水層二次以及使合併的有機層經硫酸鈉乾燥且在真空下除去溶劑。殘留物藉管柱層析術純化(乙酸乙酯/環己烷)而得到為黃色固體的標題化合物(1克)。LCMS (方法 A) 2.02 分鐘, $(M+H)^+$ 515/517。 $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 83 : 17 之鏡像異構物((E)及(Z))混合物。主要異構物: 1.25 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.0 (t, 1H), 6.35 (bd, 1H), 7.15-7.65 (m, 6H), 少量異構物: 1.25 (t, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.0 (t, 1H), 6.40 (bd, 1H), 7.15-7.65 (m, 6H)。

實施例 37: 4-[5-(3,5-二氯-苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異噁唑啉-3-基]-2-甲基-N-((R)-2-乙基-3-側氧基-異噁唑啉-4-基)-苯甲醯胺之非對稱製備

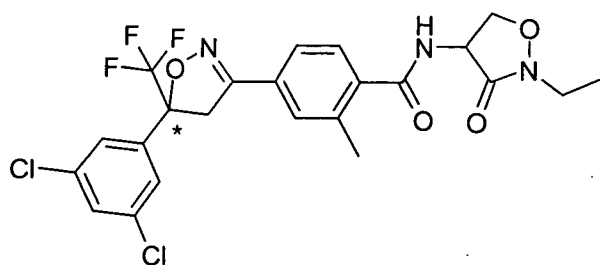
步驟 A: 觸媒製備: 2,3,4,5,6-五氟苯基-甲基奎寧鎂溴化物



在 80°C 加熱 1-溴甲基-2,3,4,5,6-五氟苯(0.52 克)及奎寧(0.5 克)於甲苯(9 毫升)中的溶液達 18 小時。將反應混合物倒入二乙醚以及然後濾液而提供為白色固體的標題產物(0.90 克)。M.p. 162-165°C (分解)。LCMS (方法 G) 1.08 分鐘， M^+ 505； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.78(d,1H)，8.05(d,1H)，7.78(d, 1H)，7.39(dd,1H)，7.18(d, 1H)，6.73(m,1H)，6.41 (d,1H)，6.09(d,1H)，5.50(m,1H)，5.04(d,1H)，4.98(d,1H)，4.70(m,1H)，4.63(d,1H)，3.98(s, 3H)，3.97(m,1H)，3.74(m,2H)，3.10(m,1H)，2.81 (m,1H)，2.30(m,2H)，2.05(m,2H)，1.41(m,1H)。 ^{19}F NMR(376MHz, CDCl_3) -132.67 (s,1F)，-146.60(s,2F)，-158.28(s, 2F)。

以類似方式製備二種觸媒 3,4,5-三甲氧基苄基奎寧鎊溴化物及蔥基-甲基二氫奎寧鎊溴化物。

步驟 B：4-[5-(3,5-二氯-苄基)-5-三氟甲基-4,5-二氫-異喹啉-3-基]-2-甲基-N-(2-乙基-3-側氧基-異喹啉-4-基)-苯甲醯胺

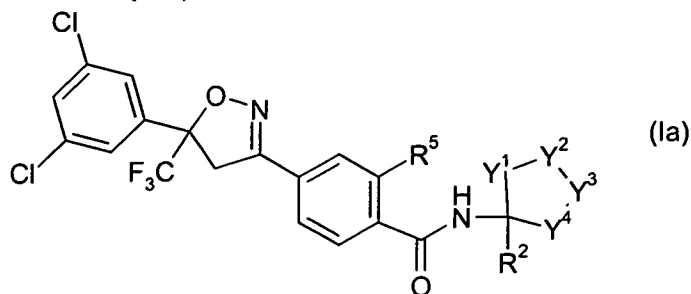


在 5°C(冰浴)將預冷的 5M 氫氧化鈉溶液(0.09 毫升)加入羥基胺溶液(50%在水中, 0.024 毫升)。在 5°C 攪拌溶液 15 分鐘, 然後被加入 4-[3-(3,5-二氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁-2-烯醯基]-N-((R)-2-乙基-3-側氧基-異噶唑啉-4-基)-2-甲基-苯甲醯胺(100 毫克)及蔥-甲基奎寧鎬溴化物(20 毫克)(步驟 A)於二氯乙烷(1 毫升)中於冰-丙酮浴中冷卻且激烈攪拌的溶液中。在 0°C 快速攪拌混合物 4 小時。用二氯甲烷稀釋反應混合物, 通過絕對相分離匣且在真空下濃縮而留下黃色油。殘留物於矽膠上藉層析術純化(沖提液: 庚烷/乙酸乙酯 5%)而得到標題化合物(9 毫克)。產物藉對掌 HPLC 分析(方法 H): 18.7 分鐘(42.5%), 19.6 分鐘(24.2%), 21.4 分鐘(8.5%), 22.8 分鐘(24.8%)。

以類似方式, 使用 3,4,5-三甲氧基苄基奎寧鎬溴化物作為觸媒, 得到以下比例的異構物(38 毫克): 18.5 分鐘(14.9%), 19.5 分鐘(35.9%), 21.2 分鐘(12.5%), 22.7 分鐘(36.7%)。

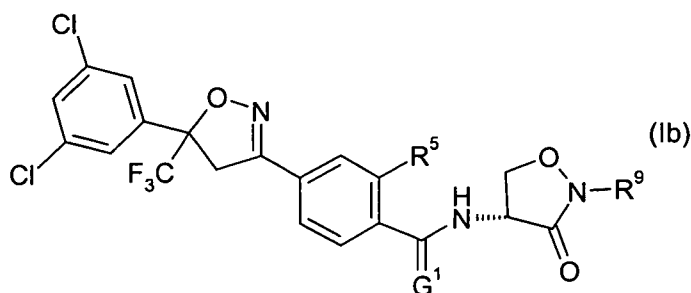
以類似方式, 使用 2,3,4,5,6-五氟苄基-甲基奎寧鎬溴化物作為觸媒, 得到以下比例的異構物(23 毫克): 18.6 分鐘(16.8%), 19.6 分鐘(38.0%), 21.3 分鐘(9.2%), 22.7 分鐘(36.0%)。

表 A：式 (Ia) 化合物：



化合物編號	R ⁵	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	R ²	LCMS 方法	RT (分鐘)	質譜儀
A1	Me	CH ₂	S	S	CH ₂	H	F	2.20	519/521
A2	Me	CH ₂	S(O)	O	CH ₂	H	F	2.04	519/521
A3	Me	CH ₂	O	N-Et	CH ₂	H	E	2.02	516/518
A4	Me	CH ₂	N-Me	N-H	C(O)	H	NMR 參見實施例 34		

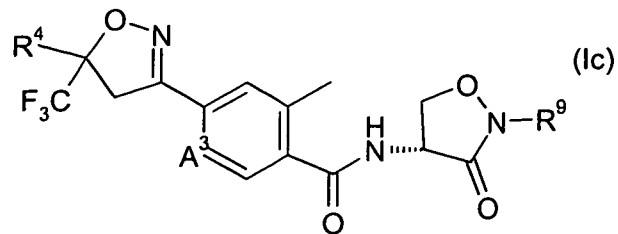
表 B：化合物 式 (Ib)：



化合物編號	R ⁵	G ¹	R ⁹	LCMS 方法	RT (分鐘)	質譜儀
B1	Me	O	H	F	1.99	500/502
B2	Me	O	CH ₃	A	1.99	516/518
B3	Me	O	炔丙基	A	2.06	538/540
B4	Me	O	苄基	F	2.17	590/592
B5	Me	O	2,2,2-三氟乙基	F	2.11	582/584
B6	Me	O	CH ₂ CH ₃	F	2.05	528/530
B7	Me	O	2-甲氧基乙基	F	2.02	558/560
B8	Me	O	正-丁基	F	2.14	556/558
B9	Me	O	2-羥基乙基	F	1.94	544/546
B10	Me	O	噻唑-3-基	F	2.13	572/574
B11	Me	O	環丁基	F	2.16	554/556
B12	Me	O	氧雜環丁烷-3-基	F	2.06	556/558

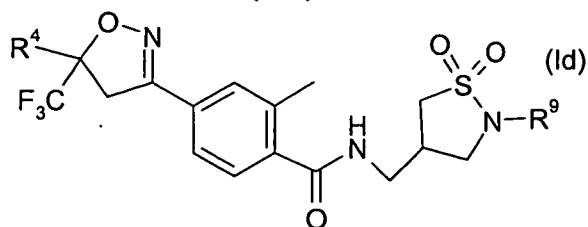
化合物編號	R ⁵	G ¹	R ⁹	LCMS方法	RT(分鐘)	質譜儀
B13	Me	O	3-甲基-丁-2-烯基	J	2.04	570.29
B14	Me	O	4-硝基-苄基	J	1.90	637.28
B15	Me	O	1,1,1-三氟丙烷-3-基	J	1.96	598.24
B16	Me	O	4-氟-苄基	J	2.04	610.27
B17	Me	O	1,1,1-三氟丁烷-4-基	J	2.01	612.27
B18	Me	O	2-氟基乙基	J	1.80	555.24
B19	Me	O	2,6-二氟-苄基	J	2.04	628.29
B20	Me	O	環丙基甲基	J	1.95	556.3
B21	Me	O	2-[1,3]二噁烷-2-基-乙基	J	1.88	616.3
B22	Me	O	5-三氟甲基-咪喃-2-基甲基	J	2.07	650.24
B23	Me	O	2,5-二甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基甲基	J	1.85	611.32
B24	Me	O	環丁基甲基	J	2.05	570.29
B25	Me	O	3-氟基丙基	J	1.82	569.27
B26	Me	O	四氫-吡喃-2-基甲基	J	1.96	600.33
B27	Me	O	3-苯基-丙基	J	2.14	620.33
B28	Me	O	丁-2-炔基	J	1.92	554.25
B29	Me	O	環己基甲基	J	2.18	598.34
B30	Me	O	(丙烷-2-酮-O-甲基-肟)-1-基	J	1.93	587.26

表 C：式 (Ic) 化合物：



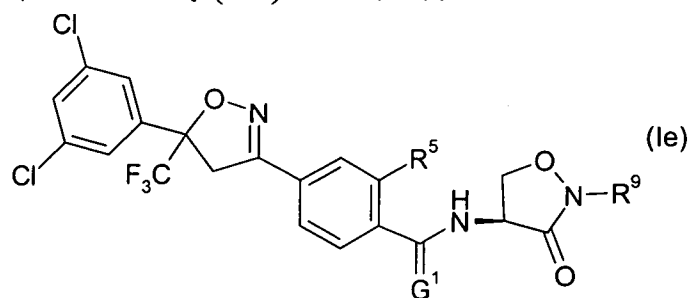
化合物編號。	R ⁴	A ³	R ⁹	LCMS 方法	RT(分鐘)	質譜儀
C1	3,4,5-三氯-苯基	CH	乙基	F	2.09	562/564/566
C2	3,5-二氯-4-溴-苯基	CH	乙基	F	2.09	605/607/609
C3	3,5-二氯-4-氟-苯基	CH	乙基	F	2.04	546/548
C4	3,5-三氟甲基-4-氯-苯基	CH	乙基	F	2.15	630/632
C5	3-氯-5-氟-苯基	CH	乙基	F	1.99	512/514
C6	3,5-二氯苯基	N	2、2、 2-三氟 乙基	F	2.13	583/585
C7	3,5-二氯苯基	N	乙基	F	2.03	529/531

表 D：式 (Id) 化合物：



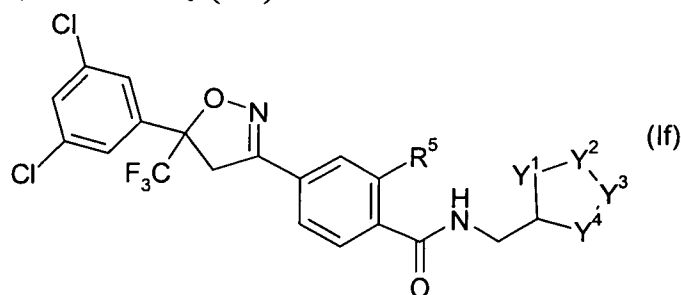
化合物編號.	R ⁴	R ⁹	LCMS 方法	RT(分鐘)	質譜儀
D1	3,5-三氯-苯基	乙基	D	2.21	578/580

表 E：式 (Ie) 化合物：



化合物編號.	R ⁵	G ¹	R ⁹	LCMS方法	RT (分鐘)	質譜儀
E1	Me	O	CH ₃	F	1.98	514/516
E2	Me	O	CH ₂ CH ₃	F	2.06	528/530

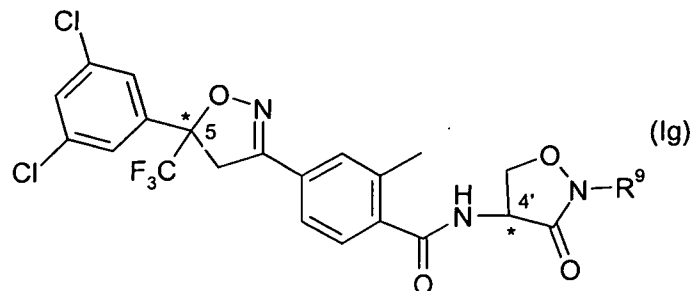
表 F：式 (If) 化合物：



化合物編號.	R ⁵	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	LCMS方法	RT (分鐘)	質譜儀
F1	Me	CH ₂	CH ₂	N-CH ₂ Ph	O	F	2.20	590/591
F2	Me	CH ₂	CH ₂	N-CH ₃	O	F	1.80	514/516
F3	Me	CH ₂	C(O)	N-CH ₂ CH ₃	O	F	2.02	542/544
F4	Me	CH ₂	C(O)	N-CH ₂ CF ₃	O	F	2.11	596/598
F5	Me	CH ₂	O	S(O)	O	G	4.07	536
F6	Me	CH ₂	CH ₂	N-(4-甲氧基-苯基)	SO ₂	F	2.02	654/655
F7	Me	CH ₂	CH ₂	N-(2,2,2-三氟乙基)	SO ₂	F	2.41	630/632
F8	Me	CH ₂	N-CO OtBu	S(O)	O	G	4.29	636

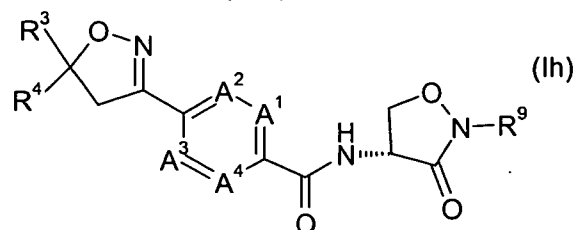
化合物編號.	R ⁵	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	LCMS方法	RT (分鐘)	質譜儀
F9	Me	CH ₂	NH	S(O)	O	G	3.88	534

表 G：式 (Ig) 化合物：



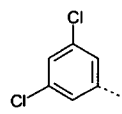
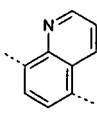
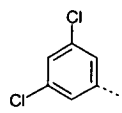

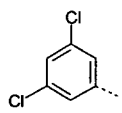
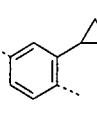
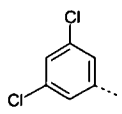
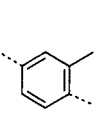
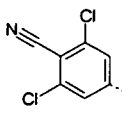
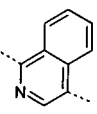
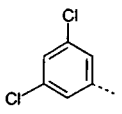

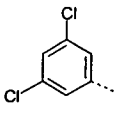

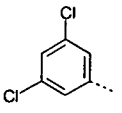
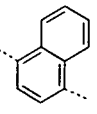
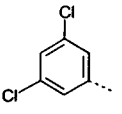

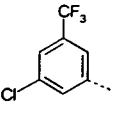

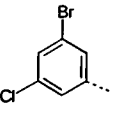

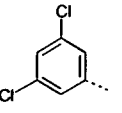


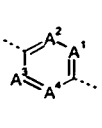
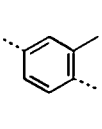
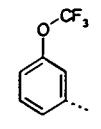
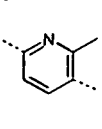
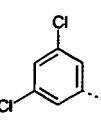
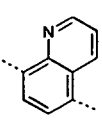
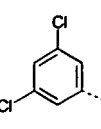
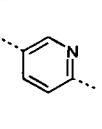
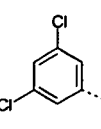
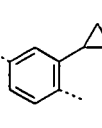
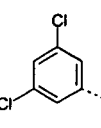
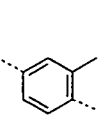
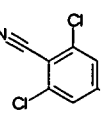
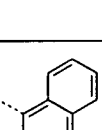
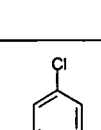
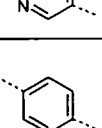
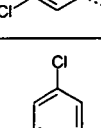
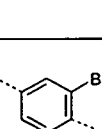
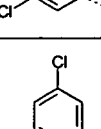
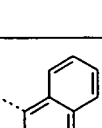
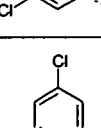
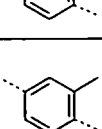
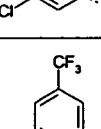
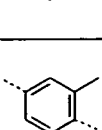
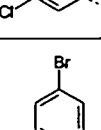
化合物編號.	在 C-5 的立體化學	在 C-4' 的立體化學	R ⁹	HPLC方法	RT (分鐘)	質譜儀
G1	(S)	(R)	乙基	H	213	-
G2	(R)	(R)	乙基	H	19.8	-
G3	(S)	(S)	乙基	H	21.1	-
G4	(R)	(S)	乙基	H	17.1	-
G5	(S)	(R)	2,2,2-三氟乙基	F	2.25	582/584
G6	(S)	(R)	2,2-二氟乙基	F	2.09	564/566

表 H：式 (Ih) 化合物：



化合物編號.		R ⁴	R ³	R ⁹	LCMS方法	RT (分鐘)	MH ⁺
H1			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.78	546.31

化合物編號.		R ⁴	R ³	R ⁹	LCMS方法	RT (分鐘)	MH ⁺
H2			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.85	530.64
H3			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.92	567.25
H4			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.85	517.24
H5			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.94	556.27
H6			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.75	555.26
H7			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	2	567.25
H8			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.82	516.26
H9			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.9	594.14
H10			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.97	566.27
H11			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.89	564.28
H12			CF ₃	CH ₂ CH ₃	J	1.89	574.19
H13			CClF ₂	CH ₂ CH ₃	J	1.9	546.23

化合物編號		R ⁴	R ³	R ⁹	LCMS方法	RT (分鐘)	MH ⁺
H14			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.95	677.26
H15			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.88	600.28
H16			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.95	585.24
H17			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	2.02	621.25
H18			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.95	571.22
H19			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	2.03	610.25
H20			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.85	609.21
H21			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.93	569.83
H22			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.99	648.15
H23			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	2.05	620.25
H24			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.98	618.26
H25			CF ₃	CH ₂ CF ₃	J	1.98	628.2



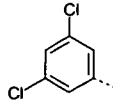
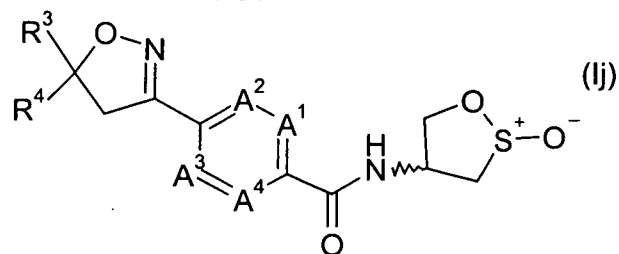


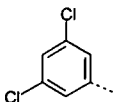

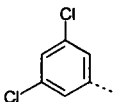

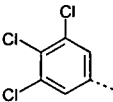

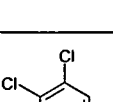

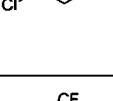

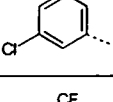

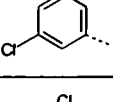
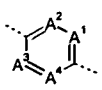
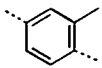
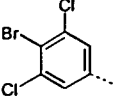
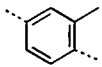
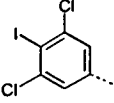
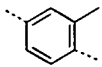
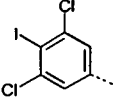
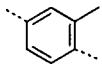
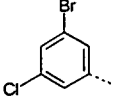
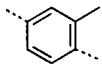
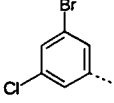
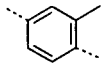
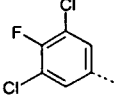
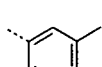
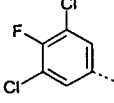
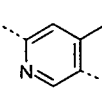
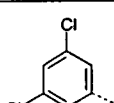
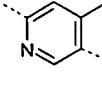
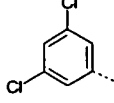
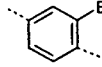
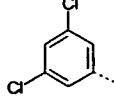
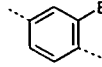
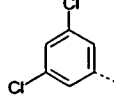
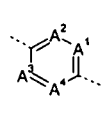
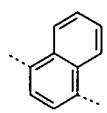
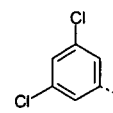
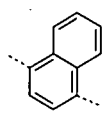
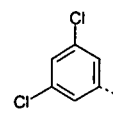
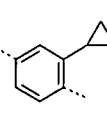
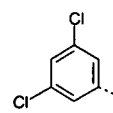
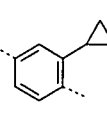
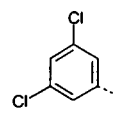
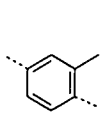
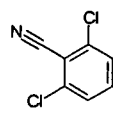
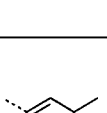
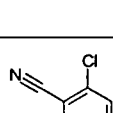
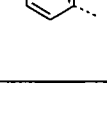
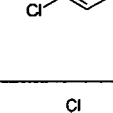
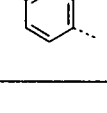
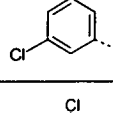
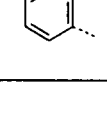
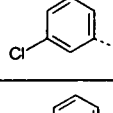
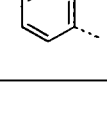
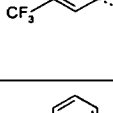
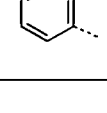
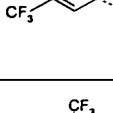
化合物編號.		R ⁴	R ³	R ⁹	LCMS方法	RT (分鐘)	MH ⁺
H26			CClF ₂	CH ₂ CF ₃	J	2	600.22

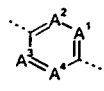
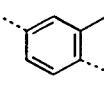
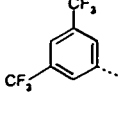
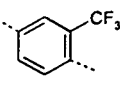
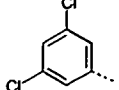
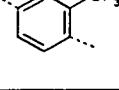
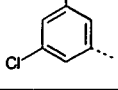
表 J: 式 (Ij) 化合物:



化合物編號.		R ⁴	R ³	非鏡像異構物	LCMS方法	RT (分鐘)	MH ⁺
J1			CClF ₂	A	J	1.82	537.23
J2			CClF ₂	B	J	1.88	537.14
J3			CF ₃	A	J	1.9	555.13
J4			CF ₃	B	J	1.95	555.15
J5			CF ₃	A	J	1.82	555.22
J6			CF ₃	B	J	1.86	555.22
J7			CF ₃	A	J	1.91	599.13

化合物編號.		R ⁴	R ³	非鏡像異構物	LCMS方法	RT (分鐘)	MH ⁺
J8			CF ₃	B	J	1.95	599.17
J9			CF ₃	A	J	1.9	647.07
J10			CF ₃	B	J	1.95	647.09
J11			CF ₃	A	J	1.82	565.14
J12			CF ₃	B	J	1.86	565.14
J13			CF ₃	A	J	1.82	539.19
J14			CF ₃	B	J	1.86	539.16
J15			CF ₃	A	J	1.75	522.19
J16			CF ₃	B	J	1.78	522.19
J17			CF ₃	A	J	1.82	585.12
J18			CF ₃	B	J	1.87	585.09

化合物編號.		R ⁴	R ³	非鏡像異構物	LCMS方法	RT (分鐘)	MH ⁺
J19			CF ₃	A	J	1.9	557.15
J20			CF ₃	B	J	1.94	557.2
J21			CF ₃	A	J	1.86	547.21
J22			CF ₃	B	J	1.92	547.2
J23			CF ₃	A	J	1.68	546.18
J24			CF ₃	B	J	1.72	546.18
J25			CF ₃	A	J	1.77	507.16
J26			CF ₃	B	J	1.81	507.15
J27			CF ₃	A	J	1.66	521.26
J28			CF ₃	B	J	1.71	520.72
J29			CF ₃	A	J	1.85	589.24

化合物編號		R ⁴	R ³	非鏡像異構物	LCMS方法	RT(分鐘)	MH ⁺
J30			CF ₃	B	J	1.89	589.23
J31			CF ₃	A	J	1.86	575.16
J32			CF ₃	B	J	1.91	575.15

生物實施例

此實施例列舉說明式(I)化合物之除害/殺蟲性質。試驗進行如下：

海灰翅夜蛾(*Spodoptera littoralis*)(埃及棉葉蟲(cotton leafworm))

棉花葉圓盤被放置於 24 井微量滴定平盤中的瓊脂上及以 200ppm 的施用率之試驗溶液噴霧。在乾燥之後，將葉片圓盤以 5 隻 L1 期幼蟲感染。在經過處理(DAT)3 天之後，檢視樣品的死亡率、餵食行為和生長調節。

下列化合物對海灰翅夜蛾產生至少 80% 控制：A1、B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8、B9、B10、B11、B12、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、E1、E2、F1、F2、F3、F4、G1、G3、及 G5。

菸草青蟲(*Heliothis virescens*)(煙夜蛾(Tobacco budworm))

將卵(0至24小時大)置於在人造飲食的24井微量滴定平盤上且藉吸液器使其以200ppm(在井中的濃度為18ppm)施用率之試驗溶液處理。在培育4天之後，檢視樣品之卵死亡率、幼蟲死亡率和生長調節。

下列化合物對菸草青蟲產生至少80%控制：A1、B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8、B9、B10、B12、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、D1、E1、E2、F1、F2、F3、F4、G1、G3、及G5。

小菜蛾(*Plutella xylostella*)(吊絲蟲(Diamond back moth))

具有人造飲食的24井微量滴定平盤(MTP)藉吸液器使其以200ppm(在井中的濃度為18ppm)施用率之試驗溶液處理。經過乾燥之後，MTP經L2期幼蟲(每井7至12隻)感染。在培育6天之後，檢視樣品之幼蟲死亡率和生長調節。

下列化合物對小菜蛾產生至少80%控制：A1、B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8、B9、B10、B11、B12、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、D1、E1、E2、F1、F2、F3、F4、G1、G3、及G5。

條葉甲屬(*Diabrotica balteata*)(玉米根蟲)

具有人造飲食的24井微量滴定平盤(MTP)藉吸液器使其以200ppm(在井中的濃度為18ppm)施用率之試驗溶液處理。經過乾燥之後，MTP經L2期幼蟲(每井6至10隻)感染。在培育5天之後，檢視樣品之幼蟲死亡率和生長調節。

下列化合物對條葉甲屬產生至少80%控制：A1、B2、

B3、B4、B5、B6、B7、B8、B9、B10、B11、B12、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、D1、E1、E2、F1、F2、F3、F4、G1、G3、及 G5。

桃蚜 (*Myzus persicae*) (綠桃蚜蟲 (green peach aphid))，系統性試驗：

將經混合年紀的蚜族群感染的豌豆苗的根直接放置於試驗溶液中。置入 6 天之後，檢視樣品的死亡率及對植物的特別效應。

下列化合物對桃蚜產生至少 80% 控制：B2、B3、B5、B6、B7、B8、B11、B12、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、E1、E2、G1、G3、G5。

煙薊馬 (*Thrips tabaci*) (煙薊馬蔥薊 (Onion thrips))

向日葵葉圓盤被放置於 24 井微量滴定平盤中的瓊脂上及以 200ppm 的施用率之試驗溶液噴霧。在乾燥之後，將葉片圓盤以混合年紀的蚜族群感染。在培育 7 天之後，檢視樣品的死亡率。

下列化合物對煙薊馬產生至少 80% 控制：A1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8、B9、B10、B11、B12、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、D1、E1、E2、F1、F2、F3、F4、G1、G3、及 G5。

二點葉蟎 (*Tetranychus urticae*) (二點葉蟎 (two-spotted spider mite))

被放置於 24 井微量滴定平盤中的瓊脂上的豆葉圓盤被以 200ppm 的施用率之試驗溶液噴霧。在乾燥之後，將葉片

圓盤以混合年紀的蟎族群感染。在 8 天之後，檢視圓盤卵的死亡率、幼蟲死亡率和成蟲死亡率。

下列化合物對二點葉蟎產生至少 80% 控制：B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8、B9、B10、B11、B12、C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7、E1、E2、F1、F2、F3、F4、G1、G3、及 G5。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

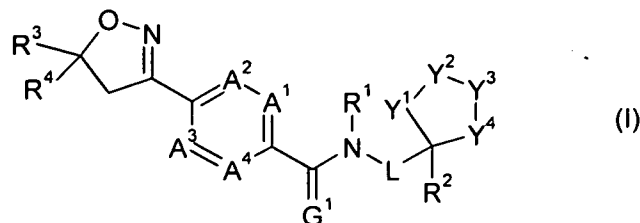
無

103年12月1日修正(更)正本

103年12月1日修正替換

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



其中

A¹、A²、A³及A⁴係彼此獨立為C-H、C-R⁵或氮；G¹為氧或硫；L為單鍵或C₁-C₈伸烷基；R¹為氫、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷基羰基-、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈烷氧基-C₁-C₈烷基或C₁-C₈烷氧基羰基-；R²為氫、C₁-C₈鹵烷基或C₁-C₈烷基；R³為C₁-C₈鹵烷基；R⁴為芳基或經一至三個R⁶取代的芳基或R⁴係雜環基或經一至三個R⁶取代的雜環基；每個R⁵係獨立為鹵素、氰基、硝基、C₁-C₈烷基、C₃-C₈環烷基、C₁-C₈鹵烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈鹵烯基、C₂-C₈炔基、C₂-C₈鹵炔基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈鹵烷氧基、C₁-C₈烷氧基羰基-或相鄰碳原子上的二個R⁵一起形成-CH=CH-CH=CH-橋接或-N=CH-CH=CH-橋接；每個R⁶係獨立為鹵素、氰基、硝基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈鹵烷基、C₁-C₈烷氧基或C₁-C₈鹵烷氧基；Y¹為CR⁷R⁸，Y²為O，Y³為N-R⁹且Y⁴為C=O；

每個 R^7 及 R^8 係獨立為氫、鹵素、 C_1-C_8 烷基或 C_1-C_8 鹵烷基；

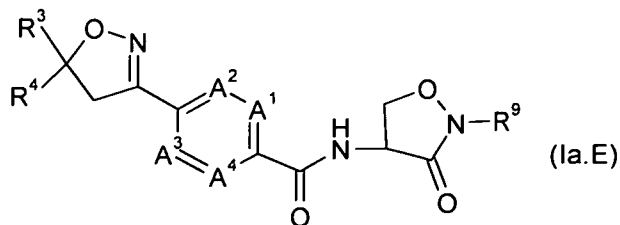
每個 R^9 係獨立為氫、氰基、氰基- C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、 C_3-C_8 環烷基、 C_3-C_8 環烷基，其中一個碳原子被 O、S、S(O) 或 SO_2 置換、或 C_3-C_8 環烷基- C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 環烷基- C_1-C_8 烷基，其中環烷基內一個碳原子被 O、S、S(O) 或 SO_2 置換、或 C_3-C_8 環烷基- C_1-C_8 鹵烷基、 C_1-C_8 羥基烷基、 C_1-C_8 烷氧基- C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 鹵烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_2-C_8 鹵炔基、苯基、經一至三個 R^{10} 取代的苯基、苯基- C_1-C_4 烷基、苯基- C_1-C_4 烷基，其中該苯基部分係經一至三個 R^{10} 取代的、5-6 員雜芳基- C_1-C_4 烷基或 5-6 員雜芳基- C_1-C_4 烷基，其中該雜芳基部分係經一至三個 R^{10} 取代的、或 C_1-C_4 烷基-(C_1-C_4 烷基-O-N=)C- CH_2 -；

每個 R^{10} 係獨立為鹵素、氰基、硝基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 鹵烷基、 C_1-C_8 烷氧基或 C_1-C_8 鹵烷氧基；

或其鹽或 N-氧化物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係式

(Ia.E) 化合物：



3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 A^1 為 $C-R^5$ ， A^2 為 $C-H$ ， A^3 為 $C-H$ ， A^4 為 $C-H$ 。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 為氯二氟

甲基或三氟甲基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^4 為經一至三個 R^6 取代的苯基。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^5 為溴、氯、氟、環丙基、乙烯基、或甲基。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中各 R^6 獨立地為氟、氯、氰基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、或三氟甲氧基。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^9 為氫、氰基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 環烷基、 C_3-C_8 環烷基，其中環烷基中一個碳原子被 O、S、S(O) 或 SO_2 置換、或 C_1-C_8 鹵烷基、 C_1-C_8 羥基烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、苯基- C_1-C_4 烷基或苯基- C_1-C_4 環烷基，其中該苯基部分經一至三個 R^{10} 取代、5-6 員雜芳基- C_1-C_4 烷基或 5-6 員雜芳基- C_1-C_4 環烷基，其中該雜芳基部分經一至三個 R^{10} 取代，及其中該雜芳基為吡啶基、嗒吡基、嘓啶基、吡吡基、吡啶基、咪喃基、噻吩基、噁啶基、異噁啶基或噻啶基。

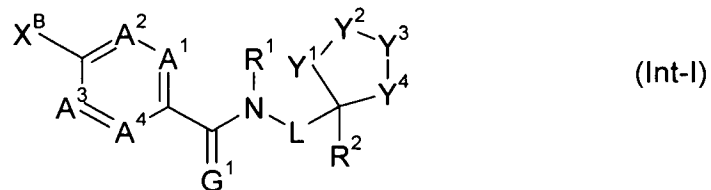
9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^9 為氫、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 C_1-C_4 鹵烷基、 C_1-C_4 羥基烷基、 C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_4 烷基、苯基- CH_2 -烷基-或苯基- CH_2 -，其中該苯基部分經一至三個 R^{10} 取代、咪喃基或經一至三個 R^{10} 取代的咪喃基、噻啶基(thietanyl)、氧雜環丁烷基(oxetanyl)、側氧基-噻啶基、或側氧基-噻啶基。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^9 為甲基、

乙基、環丙基、環丁基、氧雜環丁烷基、噻咁基、三氟乙基、二氟乙基、烯丙基、炔丙基、氰基甲基、苄基、經一至三個 R^{10} 取代的苄基、或吡啶-甲基-或經一至三個 R^{10} 取代的吡啶-甲基-。

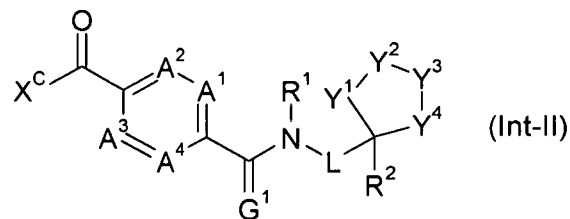
11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^9 為乙基或三氟甲基乙基。

12. 一種式 (Int-1) 化合物，



其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 係如對申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項的式 (I) 化合物所定義且 X^B 為離去基或 X^B 為氰基、甲醯基、 $CH=N-OH$ 或乙醯基；或其鹽或 N-氧化物；或

式 (Int-II) 化合物



其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 G^1 、 L 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 係如對申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項的式 (I) 化合物所定義且 X^C 為 CH_2 -鹵素、 $CH=C(R^3)R^4$ 或 $CH_2C(OH)(R^3)R^4$ ，其中 R^3 及 R^4 係如對申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項的式 (I) 化合物所定義；或其鹽或 N-氧化物。

13. 一種對抗及/或控制無脊椎動物有害生物的方法，其包含將除害有效量之如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項

所定義的式(I)化合物施用至有害生物、有害生物所在地或易遭受有害生物攻擊的植物。

14. 一種組成物，其包含除害有效量之如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所定義的式(I)化合物，其視需要包含額外的除害活性成分。

15. 一種組合產物，其包含除害有效量之成分 A 及除害有效量之成分 B，其中成分 A 為如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所定義的式(I)化合物且成分 B 為益達胺、恩氟沙星、吡喹酮、噻嘧啶安博酸酯、非班太爾、噴沙西林、美洛昔康、頭孢胺苄、卡那黴素、匹莫苯、克侖特羅、氟蟲腈、伊維菌素、奧美拉唑、硫姆林、貝那普利、米貝黴素、賽滅淨、賽速安、皮瑞普、第滅寧、頭孢喹肟、氟苯尼考、布舍瑞林、頭孢維星、托拉菌素、頭孢噻唑、司拉克丁、卡洛芬、美氟脞、莫昔克丁、美賜年(包括 S-美賜年)、氟舒隆、噻嘧啶、三亞蟎、三氟苯達唑、阿維菌素、阿巴汀、因滅汀、依立諾克丁、多拉克汀、司拉克丁、奈馬克丁、阿苯達唑、坎苯達唑、芬苯達唑、氟苯達唑、甲苯達唑、奧芬達唑、奧苯達唑、帕苯達唑、四咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶帕莫酸酯、奧克太爾、莫侖太爾、三氟苯達唑、依西太爾、氟蟲腈、祿芬隆、蛻皮激素或得芬諾。

八、圖式：

無