



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117769551 A

(43) 申请公布日 2024. 03. 26

(21) 申请号 202280052421.1

(22) 申请日 2022.07.28

(30) 优先权数据

21189099.1 2021.08.02 EP

22154772.2 2022.02.02 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.01.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/071295 2022.07.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/012044 EN 2023.02.09

(71) 申请人 先正达农作物保护股份公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 A·埃德蒙兹 C·C·斯卡伯勒

S·威廉斯 P·J·M·容

P·芬克贝纳 M·波略特

D·格罗舍娃 L·苏斯

G·布吕诺 D·邦瓦洛

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 张敏

(51) Int. Cl.

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

A01N 43/80 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A01N 43/82 (2006.01)

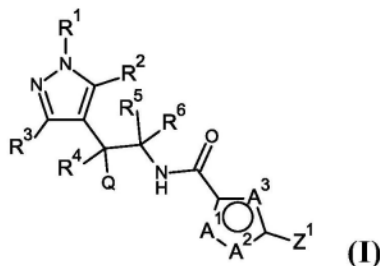
权利要求书4页 说明书101页

(54) 发明名称

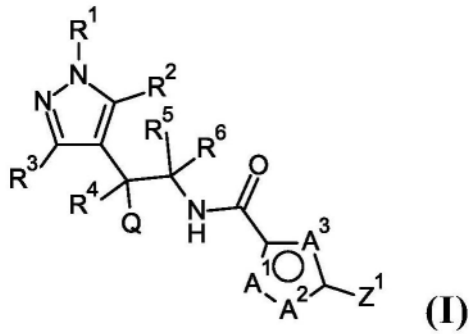
杀微生物的吡啶衍生物

(57) 摘要

一种具有式(I)的化合物,其中取代基是如在权利要求1中所定义的,以及那些化合物的农用化学上可接受的盐、立体异构体、对映异构体、互变异构体和N-氧化物,其可以用作杀真菌剂。



1. 一种具有式(I)的化合物:



其中

R<sup>1</sup>选自由以下组成的组:氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基;

R<sup>2</sup>选自由以下组成的组:氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-碳酰亚胺基、N-羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-碳酰亚胺基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基;

R<sup>3</sup>选自由以下组成的组:氢、卤素和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

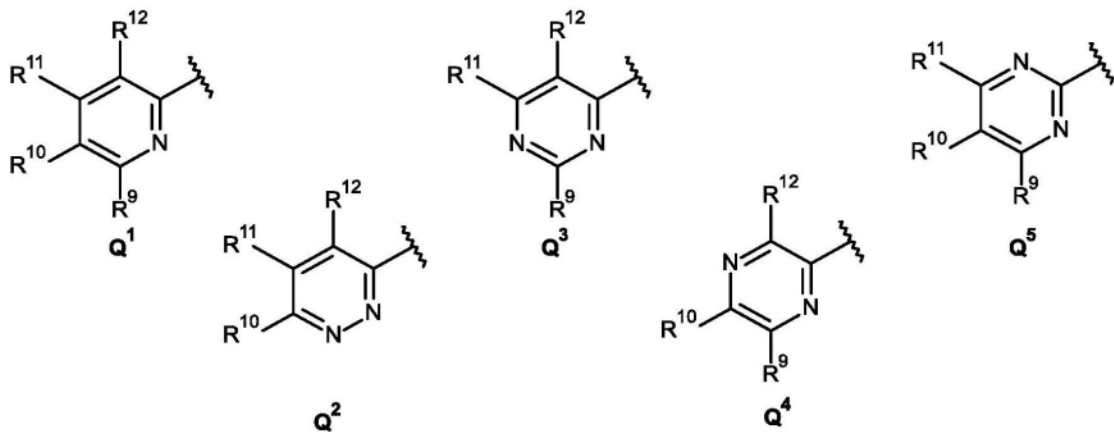
R<sup>4</sup>选自由以下组成的组:氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基羰基和二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基)羰基;

R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自由以下组成的组:氢和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>和A<sup>3</sup>独立地选自由CR<sup>7</sup>、N、NR<sup>8</sup>、O和S组成的组,其前提是A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>和A<sup>3</sup>中的至少一个选自N、O和S,并且A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>和A<sup>3</sup>中不超过一个是O或S;

R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>独立地选自由以下组成的组:氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基和C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基;

Q选自由以下组成的组:Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup>和Q<sup>5</sup>:



其中

R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、氨基、羟基、羧酸、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、N,N-二C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-碳酰亚胺基、N-羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-碳酰亚胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基羰基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基)羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰基氨基、三氟甲基磺酰基氧基、苯基、5元或6元杂芳基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基,其中该5元或6元杂芳基包含1、2、3或4个单独地选自N、O和S的杂原子,并且其中所述苯

基、5元或6元杂芳基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基中的任一者任选地被1、2或3个独立地选自卤素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的取代基取代；并且

Z<sup>1</sup>选自由以下组成的组：C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、苯基、5元或6元杂芳基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基，其中该5元或6元杂芳基包含1、2、3或4个单独地选自N、O和S的杂原子，并且其中所述苯基、5元或6元杂芳基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基中的任一者任选地被1、2或3个独立地选自卤素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰基和C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基的取代基取代；

或其农用化学上可接受的盐、立体异构体、对映异构体、互变异构体或N-氧化物。

2. 根据权利要求1所述的具有式(I)的化合物，其中，R<sup>1</sup>是甲基、乙基或异丙基。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的具有式(I)的化合物，其中，R<sup>2</sup>选自由以下组成的组：氢、氟、氯和甲基。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的具有式(I)的化合物，其中，R<sup>3</sup>选自由以下组成的组：氢、氟、氯和甲基。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的具有式(I)的化合物，其中，R<sup>4</sup>选自由以下组成的组：氢、甲基、乙基、异丙基和氰基。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的具有式(I)的化合物，其中，R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自由以下组成的组：氢、甲基和乙基。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的具有式(I)的化合物，其中，Q选自由以下组成的组：Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>和Q<sup>3</sup>。

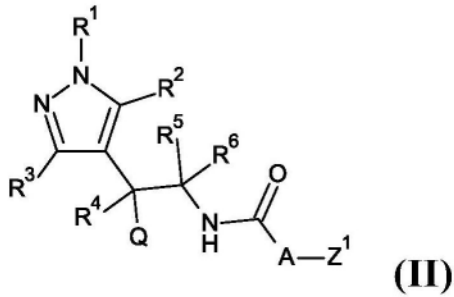
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的具有式(I)的化合物，其中，

R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、氨基、羟基、羧基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>卤代烷氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基硫烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、N-C<sub>1-4</sub>烷基氨基、N,N-二C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基羰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-碳酰亚胺基、N-羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-碳酰亚胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基氨基羰基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基氨基)羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基磺酰基氨基、三氟甲基磺酰基氧基、苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-氯吡咯-1-基、4-(三氟甲基)吡唑-1-基、3-(三氟甲基)吡唑-1-基、3-氰基吡唑-1-基、4-氰基吡唑-1-基、5-氯吡唑-1-基、4-氯吡唑-1-基、3-氯吡唑-1-基、5-氟吡唑-1-基、4-氟吡唑-1-基、3-氟吡唑-1-基、3,5-二甲基吡唑-1-基、5-甲基吡唑-1-基、4-甲基吡唑-1-基、3-甲基吡唑-1-基、吡唑-1-基、环丙基和1-氰基环丙基；

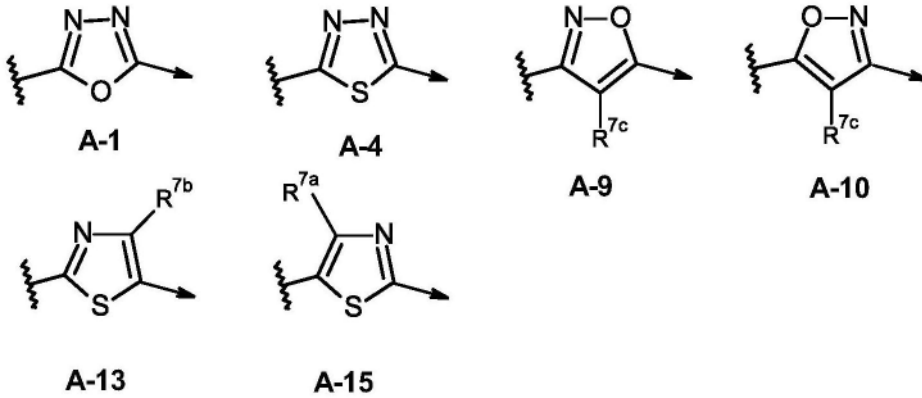
R<sup>11</sup>选自由以下组成的组：氢、卤素、羟基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基；并且

R<sup>12</sup>选自由以下组成的组：氢、卤素和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

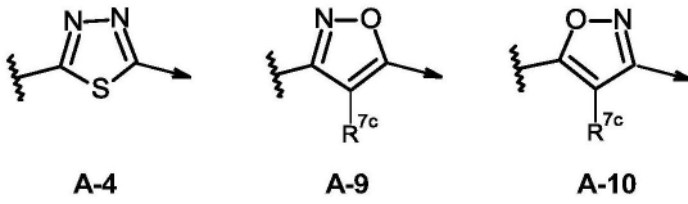
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的具有式(I)的化合物，其中，该具有式(I)的化合物是具有式(II)的化合物：



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Q$ 和 $Z^1$ 对应于与对于根据权利要求1至8中任一项所述的具有式(I)的化合物相同的定义,并且A选自由以下组成的组:

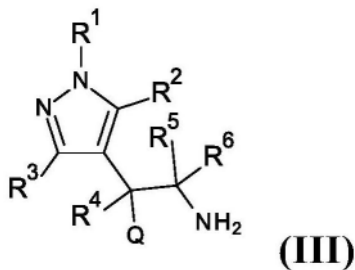


10. 根据权利要求9所述的具有式(I)的化合物,其中,A选自由以下组成的组:



11. 根据权利要求1至10中任一项所述的具有式(I)的化合物,其中, $Z^1$ 选自由以下组成的组:1-甲基吡唑-4-基、2,3,4-三氟苯基、2,3-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,4,6-三氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氟-4-甲氧基-苯基、2-氟-4-甲基磺酰基-苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-乙炔基-2-氟-苯基、4-氟-2-甲氧基-苯基、环丙基、1-甲基环丙基、环丁基、环己基、环戊基、甲基、正丙基和苯基。

12. 一种具有式(III)的中间体化合物或其盐:



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $Q$ 对应于与对于根据权利要求1至8中任一项所述的具有式(I)的化合物相同的定义。

13. 一种农用化学组合物,其包含杀真菌有效量的如权利要求1至11中任一项所定义的具有式(I)的化合物。

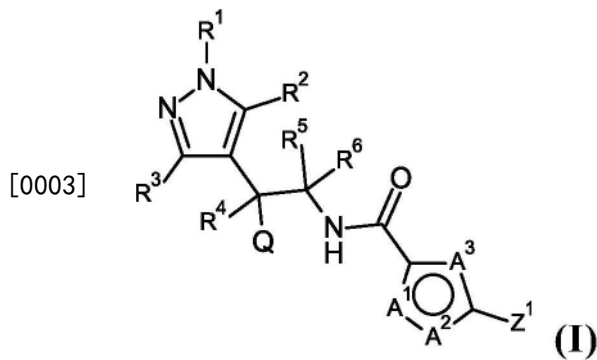
14. 一种控制或预防有用植物被植物病原性微生物侵染的方法,其中将杀真菌有效量的如权利要求1至11中任一项所定义的具有式(I)的化合物或包含该具有式(I)的化合物的组合物施用至这些植物、其部分或其场所。

15. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物作为杀真菌剂的用途。

## 杀微生物的吡唑衍生物

[0001] 本发明涉及杀微生物的吡唑衍生物,例如作为活性成分,其具有杀微生物活性、特别是杀真菌活性。本发明还涉及这些吡唑衍生物的制备,涉及在这些吡唑衍生物的制备中有用的中间体,涉及这些中间体的制备,涉及包括这些吡唑衍生物中的至少一种的农用化学组合物,涉及这些组合物的制备并且涉及这些吡唑衍生物或组合物在农业或园艺中用于控制或防止植物、收获的粮食作物、种子或非生命材料被植物病原性微生物、特别是真菌感染的用途。

[0002] 根据本发明的第一方面,提供了一种具有式(I)的化合物:



[0004] 其中

[0005]  $R^1$ 选自由以下组成的组:氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基和 $C_3$ - $C_6$ 环烷基;

[0006]  $R^2$ 选自由以下组成的组:氢、卤素、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基羰基、 $N$ - $C_1$ - $C_4$ 烷氧基- $C_1$ - $C_4$ 烷基-碳酰亚胺基、 $N$ -羟基- $C_1$ - $C_4$ 烷基-碳酰亚胺基和 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基羰基;

[0007]  $R^3$ 选自由以下组成的组:氢、卤素和 $C_1$ - $C_4$ 烷基;

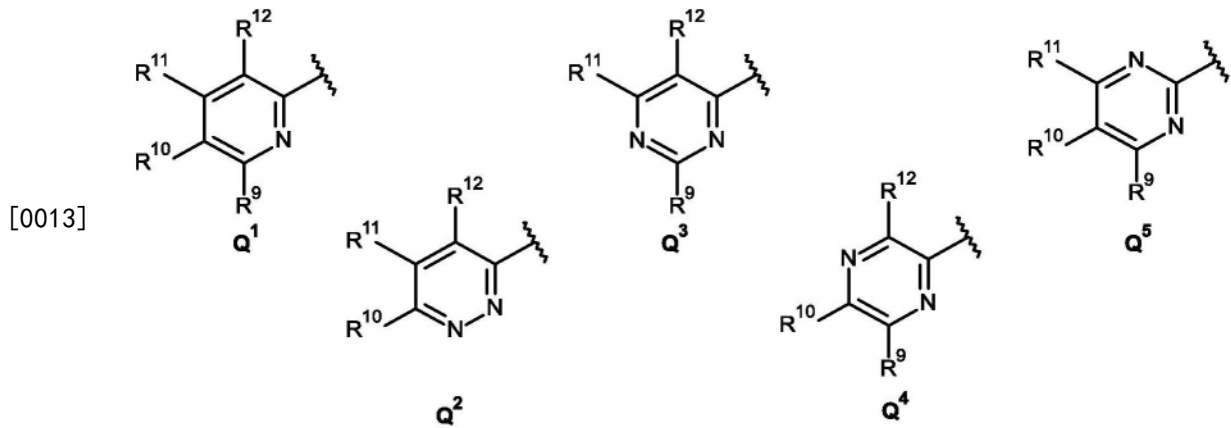
[0008]  $R^4$ 选自由以下组成的组:氢、卤素、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、氰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基羰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基羰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基氨基羰基和二( $C_1$ - $C_4$ 烷基氨基)羰基;

[0009]  $R^5$ 和 $R^6$ 独立地选自由以下组成的组:氢和 $C_1$ - $C_4$ 烷基;

[0010]  $A^1$ 、 $A^2$ 和 $A^3$ 独立地选自由 $CR^7$ 、 $N$ 、 $NR^8$ 、 $O$ 和 $S$ 组成的组,其前提是 $A^1$ 、 $A^2$ 和 $A^3$ 中的至少一个选自 $N$ 、 $O$ 和 $S$ ,并且 $A^1$ 、 $A^2$ 和 $A^3$ 中不超过一个是 $O$ 或 $S$ ;

[0011]  $R^7$ 和 $R^8$ 独立地选自由以下组成的组:氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基和 $C_2$ - $C_4$ 炔基;

[0012]  $Q$ 选自由以下组成的组: $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 和 $Q^5$ ;



[0014] 其中

[0015]  $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、氨基、羟基、羧酸、氰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷氧基、 $C_2$ - $C_4$ 烯氧基、 $C_2$ - $C_4$ 炔氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基硫烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基- $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $N$ - $C_1$ - $C_4$ 烷基氨基、 $N,N$ -二- $C_1$ - $C_4$ 烷基氨基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基羰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基羰基、 $N$ - $C_1$ - $C_4$ 烷氧基- $C_1$ - $C_4$ 烷基-碳酰亚胺基、 $N$ -羟基- $C_1$ - $C_4$ 烷基-碳酰亚胺基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基氨基羰基、二( $C_1$ - $C_4$ 烷基氨基)羰基)、 $C_1$ - $C_4$ 烷基羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰基氨基、三氟甲基磺酰基氧基、苯基、5元或6元杂芳基和 $C_3$ - $C_6$ 环烷基，其中该5元或6元杂芳基包含1、2、3或4个单独地选自N、O和S的杂原子，并且其中所述苯基、5元或6元杂芳基和 $C_3$ - $C_6$ 环烷基中的任一者任选地被1、2或3个独立地选自卤素、氰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基和 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基的取代基取代；并且

[0016]  $Z^1$ 选自由以下组成的组： $C_1$ - $C_4$ 烷基、苯基、5元或6元杂芳基和 $C_3$ - $C_6$ 环烷基，其中该5元或6元杂芳基包含1、2、3或4个单独选自N、O和S的杂原子，并且其中所述苯基、5元或6元杂芳基和 $C_3$ - $C_6$ 环烷基中的任一者任选地被1、2或3个独立地选自卤素、氰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基硫烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰基和 $C_2$ - $C_4$ 炔基的取代基取代；

[0017] 或其农用化学上可接受的盐、立体异构体、对映异构体、互变异构体或N-氧化物。

[0018] 出人意料地，已经发现了，出于实际目的，具有式(I)的化合物具有非常有利水平的用来保护植物免受由真菌引起的疾病的生物活性。

[0019] 根据本发明的第二方面，提供了一种包含杀真菌有效量的根据本发明的具有式(I)的化合物的农用化学组合物。此种农业组合物可以进一步包含至少一种另外的活性成分和/或农用化学上可接受的稀释剂或载体。

[0020] 根据本发明的第三方面，提供了一种控制或预防有用植物被植物病原性微生物侵染的方法，其中将杀真菌有效量的根据本发明的具有式(I)的化合物、或包含该具有式(I)的化合物的组合物施用于该植物、其部分或其场所。

[0021] 根据本发明的第四方面，提供了根据本发明的具有式(I)的化合物作为杀真菌剂的用途。根据本发明的这个特定方面，该用途可以不包括通过手术或疗法来治疗人体或动物体的方法。

[0022] 如本文使用的，术语“卤素(halogen或halo)”是指氟(fluorine, fluoro)、氯(chlorine, chloro)、溴(bromine, bromo)或碘(iodine, iodo)，优选氟、氯或溴。

[0023] 如本文使用的，氨基意指-NH<sub>2</sub>基团。

- [0024] 如本文使用的, 氰基意指-CN基团。
- [0025] 如本文使用的, 术语“羟基(hydroxyl)”或“羟基(hydroxy)”意指-OH基团。
- [0026] 如本文使用的, 术语“羧酸”意指-COOH基团。
- [0027] 如本文使用的, 氧代意指=O基团, 例如, 亚磺酰基(-S(O)-)或磺酰基(-S(O)<sub>2</sub>-)氧。
- [0028] 如本文使用的, 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链的或支链的烃链基团, 该烃链基团不含不饱和度、具有从一至四个碳原子、并且通过单键附接至分子的其余部分。术语“C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基”和“C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基”应被相应地解释。C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基和1,1-二甲基乙基(叔丁基)。“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基”基团是指C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基的相应定义, 不同之处在于此种基团是通过两个单键附接至分子的其余部分。C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基的实例是-CH<sub>2</sub>-和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。
- [0029] 如本文使用的, 术语“C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链的烃链基团, 该烃链基团含有至少一个可以具有(E)或(Z)构型的双键、具有从二至四个碳原子、通过单键附接至分子的其余部分。术语“C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>烯基”应相应地解释。C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基的实例包括但不限于乙烯基和丙-1-烯基。
- [0030] 如本文使用的, 术语“C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链的烃链基团, 该烃链基团含有至少一个三键、具有从二至四个碳原子、并且通过单键附接至分子的其余部分。术语“C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>炔基”应相应地解释。C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙-1-炔基、炔丙基(丙-2-炔基)、丁-1-炔基和3-甲基-丁-1-炔基。
- [0031] 如本文使用的, 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基”是指被一个或多个相同的或不同的卤素原子取代的如上通常定义的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基基团。C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、氟乙基、氯乙基、二氟甲基、二氯乙基、三氟甲基、氟丙基、氯丙基、二氟丙基、二氯丙基、三氟丙基、三氯丙基、2,2-二氟乙基、2,2-二氯乙基、2,2,2-三氟乙基、和3,3,3-三氟丙基。
- [0032] 如本文使用的, 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基”是指具有式R<sub>a</sub>O-的基团, 其中R<sub>a</sub>是如上通常定义的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基基团。术语“C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基”和“C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基”应相应地解释。C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、和叔丁氧基。
- [0033] 如本文使用的, 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基”是指具有式R<sub>b</sub>-O-R<sub>a</sub>-的基团, 其中R<sub>b</sub>是如上通常定义的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基基团, 并且R<sub>a</sub>是如上通常定义的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基基团。
- [0034] 如本文使用的, 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基”是指具有式-C(O)R<sub>a</sub>的基团, 其中R<sub>a</sub>是如上通常定义的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基基团。
- [0035] 如本文使用的, 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基”是指具有式-C(O)OR<sub>a</sub>的基团, 其中R<sub>a</sub>是如上通常定义的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基基团。
- [0036] 如本文使用的, 术语“N-C<sub>1-4</sub>烷基氨基”是指具有式-NH-R<sub>a</sub>的基团, 其中R<sub>a</sub>是如上定义的C<sub>1-4</sub>烷基基团。
- [0037] 如本文使用的, 术语“N,N-二C<sub>1-4</sub>烷基氨基”是指具有式-N(R<sub>a</sub>)R<sub>a</sub>的基团, 其中每个R<sub>a</sub>是如上定义的可以相同或不同的C<sub>1-4</sub>烷基基团。
- [0038] 如本文使用的, 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基羰基”是指具有式-C(O)NHR<sub>a</sub>的基团, 其中R<sub>a</sub>是如上通常定义的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基基团。
- [0039] 如本文使用的, 术语“二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基)羰基”是指具有式-C(O)NR<sub>a</sub>(R<sub>a</sub>)的基团,



其中每个 $R_a$ 是如上通常定义的可以相同或不同的 $C_1$ - $C_4$ 烷基基团。

[0040] 如本文使用的,术语“ $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰基氨基”是指具有式 $-NH-S(O)_2R_a$ 的基团,其中 $R_a$ 是如上通常定义的 $C_1$ - $C_4$ 烷基基团。

[0041] 如本文使用的,术语“ $C_2$ - $C_4$ 烯氧基”是指具有式 $-OR_a$ 的基团,其中 $R_a$ 是如上通常定义的 $C_2$ - $C_4$ 烯基基团。

[0042] 如本文使用的,术语“ $C_2$ - $C_4$ 炔氧基”是指具有式 $-OR_a$ 的基团,其中 $R_a$ 是如上通常定义的 $C_2$ - $C_4$ 炔基基团。

[0043] 如本文使用的,术语“ $N$ - $C_1$ - $C_4$ 烷氧基- $C$ - $C_1$ - $C_4$ 烷基-碳酰亚胺基”是指具有式 $-C(R_a)=NO(R_b)$ 的基团,其中 $R_a$ 是如上通常定义的 $C_1$ - $C_4$ 烷基基团,并且 $R_b$ 是如上通常定义的 $C_1$ - $C_4$ 烷基基团。

[0044] 如本文使用的,术语“ $N$ -羟基- $C$ - $C_1$ - $C_4$ 烷基-碳酰亚胺基”是指具有式 $-C(R_a)=NOH$ 的基团,其中 $R_a$ 是如上通常定义的 $C_1$ - $C_4$ 烷基基团。

[0045] 如本文使用的,术语“ $C_3$ - $C_6$ 环烷基”是指饱和或部分不饱和并且含有3至6个碳原子的稳定的单环基团。术语“ $C_3$ - $C_4$ 环烷基”和“ $C_3$ - $C_5$ 环烷基”应相应地解释。 $C_3$ - $C_6$ 环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯-1-基、环戊烯-3-基、和环己烯-3-基。

[0046] 如本文使用的,术语“ $C_3$ - $C_6$ 环烷基 $C_1$ - $C_4$ 烷基”是指通过如上定义的 $C_1$ - $C_4$ 亚烷基基团附接至分子的剩余部分的如上定义的 $C_3$ - $C_6$ 环烷基环。 $C_3$ - $C_6$ 环烷基 $C_1$ - $C_4$ 烷基的实例包括但不限于环丙基-甲基、环丁基-乙基、和环戊基-甲基。

[0047] 包含1至4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5元或6元杂芳基环的实例包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡嗪基、哒嗪基和三嗪基。

[0048] 当取代基被指示为“任选取代的”时,这意指它们可以带有或不带有一个或多个相同或不同的取代基,例如一个、两个或三个 $R^x$ 取代基。例如,被1、2或3个卤素取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基可以包括但不限于 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 或 $-CF_2CH_3$ 基团。作为另一个实例,被1、2或3个卤素取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基可以包括但不限于 $CH_2ClO-$ 、 $CHCl_2O-$ 、 $CCl_3O-$ 、 $CH_2FO-$ 、 $CHF_2O-$ 、 $CF_3O-$ 、 $CF_3CH_2O-$ 或 $CH_3CF_2O-$ 基团。

[0049] 具有至少一个碱性中心的根据本发明的具有式(I)的化合物或者具有式(III)的中间体化合物可以例如与以下形成例如酸加成盐:强无机酸(如矿物酸,例如高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸或氢卤酸),强有机羧酸(如未经取代的或例如被卤素取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷羧酸,例如乙酸,如饱和或不饱和的二羧酸,例如草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸或邻苯二甲酸,如羟基羧酸,例如抗坏血酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸,或如苯甲酸),或有机磺酸(如未经取代的或例如被卤素取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷磺酸或芳基磺酸,例如甲烷磺酸或对甲苯磺酸)。

[0050] 具有至少一个酸性基团的根据本发明的具有式(I)的化合物或者具有式(III)的中间体化合物可以例如与碱形成盐,例如矿物盐,如碱金属或碱土金属盐,例如钠盐、钾盐或镁盐;或与氨或有机胺(如吗啉,哌啶,吡咯烷,单、二或三低级烷基胺,例如乙胺、二乙胺、三乙胺或二甲基丙基胺,或单、二或三羟基低级烷基胺,例如单乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺)形成盐。

[0051] 在根据本发明的具有式(I)的化合物中一个或多个可能的不对称碳原子的存在意

味着这些化合物可以以手性异构体形式存在,即,对映异构体或非对映异构体的形式。作为围绕单键的受限旋转的结果,还可能存在阻转异构体。式(I)旨在包括所有那些可能的异构体形式及其混合物。本发明包括根据本发明的具有式(I)的化合物的所有那些可能的异构体形式及其混合物。同样地,具有式(I)的化合物旨在包括所有可能的互变异构体(包括内酰胺-内酰亚胺互变异构和酮-烯醇互变异构)(当存在时)。本发明包括根据本发明的具有式(I)的化合物的所有可能的互变异构体形式。

[0052] 在每种情况下,根据本发明的具有式(I)的化合物是呈游离形式、氧化形式(作为N-氧化物)、共价水合形式、或盐形式(例如农艺学上可用的或农用化学上可接受的盐形式)。N-氧化物是叔胺的氧化形式或含氮杂芳香族化合物的氧化形式。例如,A.Albini和S.Pietra于1991年在博卡拉顿(Boca Raton)CRC出版社出版的名为“Heterocyclic N-oxides[杂环N-氧化物]”一书中描述了它们。可以通过使具有式(I)的化合物与合适的氧化剂(例如 $H_2O_2$ /尿素加合物)在酸酐(例如,三氟乙酸酐)存在下反应制备N-氧化物。此类氧化从文献,例如从J.Med.Chem.[药物化学杂志],1989,32(12),2561-73或WO 2000/15615已知。根据本发明的具有式(I)的化合物还包括在盐形成期间可以形成的水合物。

[0053] 以下清单提供了关于本发明的具有式(I)的化合物的取代基 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $Q(Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 和 $Q^5)$ 和 $Z^1$ 的定义,包括优选的定义。对于这些取代基中的任何一个,以下给出的任何定义都可以结合以下或在本文件中的其他地方给出的任何其他取代基的任何定义。

[0054] 在本发明的实施例中, $R^1$ 是 $C_1$ - $C_4$ 烷基。优选地, $R^1$ 是甲基、乙基或异丙基。更优选地, $R^1$ 是甲基。

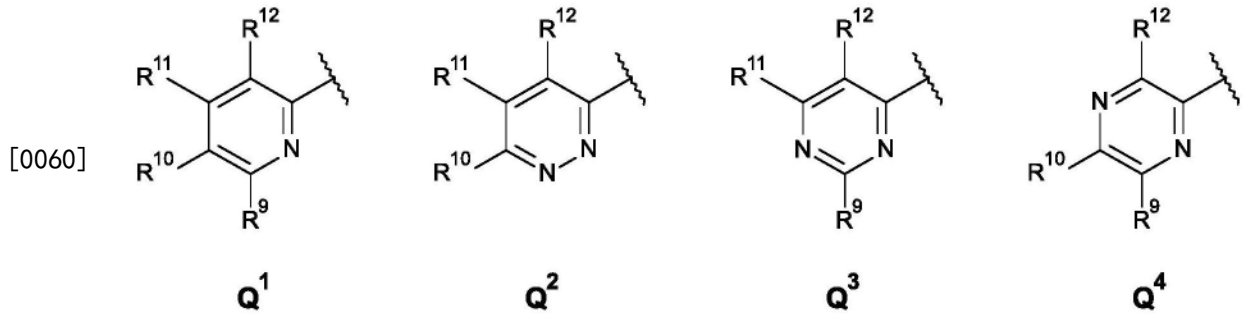
[0055] 在本发明的实施例中, $R^2$ 选自由以下组成的组:氢、卤素、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基羰基、N- $C_1$ - $C_4$ 烷氧基- $C_1$ - $C_4$ 烷基-碳酰亚胺基和N-羟基- $C_1$ - $C_4$ 烷基-碳酰亚胺基。优选地, $R^2$ 选自由以下组成的组:氢、卤素、甲基、乙基、环丙基、 $C_1$ - $C_2$ 烷基羰基、N- $C_1$ - $C_2$ 烷氧基- $C_1$ - $C_2$ 烷基-碳酰亚胺基和N-羟基- $C_1$ - $C_2$ 烷基-碳酰亚胺基。更优选地, $R^2$ 选自由以下组成的组:氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、环丙基、乙酰基、 $-C(CH_3)=NOCH_3$ 、 $-C(CH_3)=NOCH_2CH_3$ 和 $-C(CH_3)=NOH$ 。甚至更优选地, $R^2$ 选自由以下组成的组:氢、氟、氯和甲基。

[0056] 在本发明的实施例中, $R^3$ 选自由以下组成的组:氢、氟、氯和甲基。更优选地, $R^3$ 是氢。

[0057] 在本发明的实施例中, $R^4$ 选自由以下组成的组:氢、卤素、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、氰基和 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基羰基。优选地, $R^4$ 选自由以下组成的组:氢、氯、氟、甲基、乙基、异丙基、氰基和 $-CO_2Me$ 。更优选地, $R^4$ 选自由以下组成的组:氢、氰基或 $C_1$ - $C_4$ 烷基。甚至更优选地, $R^4$ 选自由以下组成的组:氢、甲基、乙基、异丙基和氰基。甚至更优选地, $R^4$ 是氢或甲基。

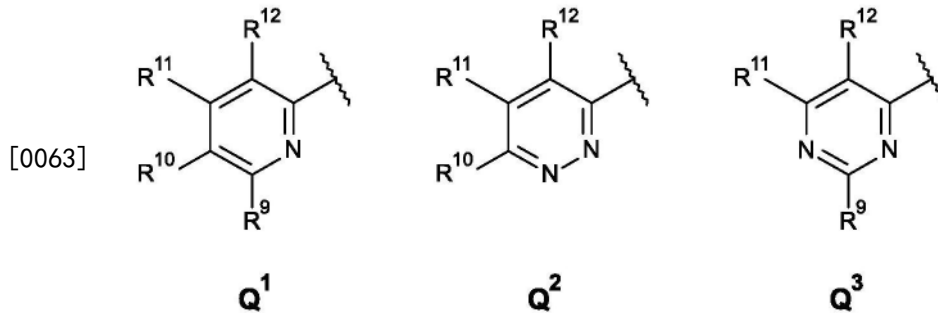
[0058] 在本发明的实施例中, $R^5$ 和 $R^6$ 独立地选自由以下组成的组:氢、甲基和乙基。优选地, $R^5$ 和 $R^6$ 独立地选自由以下组成的组:氢和甲基。更优选地, $R^5$ 和 $R^6$ 是氢。

[0059] 在本发明的实施例中,Q选自由以下组成的组: $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 和 $Q^4$ :



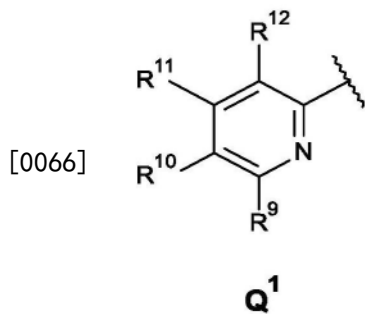
[0061] 其中R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>是如上所定义的。

[0062] 优选地，Q选自自由以下组成的组：Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>和Q<sup>3</sup>：



[0064] 其中R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>是如上所定义的。

[0065] 更优选地，Q是Q<sup>1</sup>：



[0067] 其中R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>是如上所定义的。

[0068] 在本发明的实施例中，R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地选自自由以下组成的组：氢、卤素、氨基、羟基、羧酸、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>卤代烷氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>烯氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>炔氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基硫烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、N-C<sub>1-4</sub>烷基氨基、N,N-二C<sub>1-4</sub>烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基羰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-碳酰亚胺基、N-羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-碳酰亚胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基氨基羰基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基氨基)羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基磺酰基氨基、三氟甲基磺酰基氧基、苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-氯吡咯-1-基、4-(三氟甲基)吡唑-1-基、3-(三氟甲基)吡唑-1-基、3-氰基吡唑-1-基、4-氰基吡唑-1-基、5-氯吡唑-1-基、4-氯吡唑-1-基、3-氯吡唑-1-基、5-氟吡唑-1-基、4-氟吡唑-1-基、3-氟吡唑-1-基、3,5-二甲基吡唑-1-基、5-甲基吡唑-1-基、4-甲基吡唑-1-基、3-甲基吡唑-1-基、吡唑-1-基、环丙基和1-氰基环丙基。

[0069] 在本发明的另一个实施例中，R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地选自自由以下组成的组：氢、卤素、氨基、羧酸、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>烷基磺酰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基氨基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基)羰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基-C-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-碳酰亚胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基氨基、5元或6元杂芳基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基,其中该5元或6元杂芳基包含1、2、3或4个单独地选自N、O和S的杂原子,并且其中所述苯基、5元或6元杂芳基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基中的任一者任选地被1、2或3个独立地选自卤素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的取代基取代。

[0070] 在本发明的又一个实施例中,R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、氨基、羧酸、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基氨基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基)羰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基-C-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-碳酰亚胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基氨基、5元或6元杂芳基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基,其中该5元或6元杂芳基包含1或2个单独地选自N、O和S的杂原子,并且其中所述5元或6元杂芳基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基中的任一者任选地被1、2或3个独立地选自卤素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基的取代基取代。优选地,R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地选自由以下组成的组:氢、氯、氟、溴、氨基、羧酸、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、二氟甲氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、烯丙氧基、丙-2-炔氧基、甲基硫烷基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、乙基磺酰基、二甲基氨基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、乙酰基、丙酰基、-C(CH<sub>3</sub>)=NOCH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=NOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=NOH、甲基氨基羰基、二(甲基氨基)羰基、甲基羰基氨基、甲基磺酰基氨基、三氟甲基磺酰基氧基、苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-氯吡咯-1-基、4-(三氟甲基)吡唑-1-基、3-(三氟甲基)吡唑-1-基、3-氰基吡唑-1-基、4-氰基吡唑-1-基、5-氯吡唑-1-基、4-氯吡唑-1-基、3-氯吡唑-1-基、5-氟吡唑-1-基、4-氟吡唑-1-基、3-氟吡唑-1-基、3,5-二甲基吡唑-1-基、5-甲基吡唑-1-基、4-甲基吡唑-1-基、3-甲基吡唑-1-基、吡唑-1-基、环丙基和1-氰基环丙基。

[0071] 更优选地,R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地选自由以下组成的组:氢、氯、氟、溴、氨基、羧酸、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、二氟甲氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、烯丙氧基、丙-2-炔氧基、甲基硫烷基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、乙基磺酰基、二甲基氨基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、乙酰基、丙酰基、-C(CH<sub>3</sub>)=NOCH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=NOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=NOH、甲基氨基羰基、二(甲基氨基)羰基、甲基羰基氨基、甲基磺酰基氨基和三氟甲基磺酰基氧基。

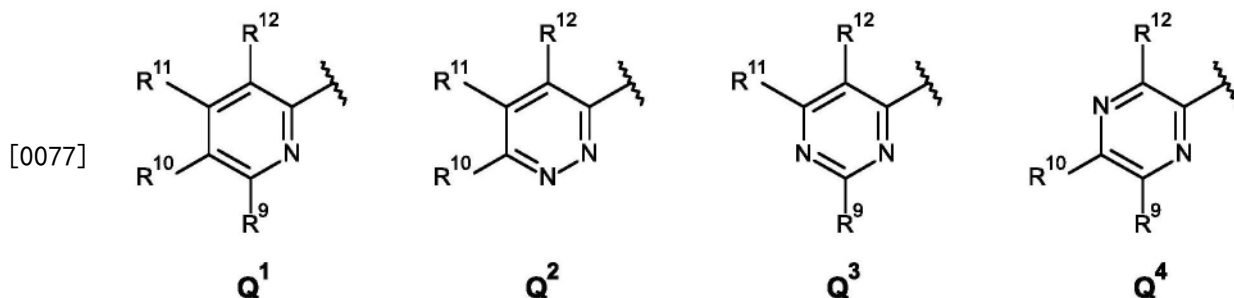
[0072] 在本发明的一个实施例中,R<sup>11</sup>选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基和N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-碳酰亚胺基。

[0073] 在本发明的另一个实施例中,R<sup>11</sup>选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基。优选地,R<sup>11</sup>选自由以下组成的组:氢、氯、氟、溴、羟基、氰基、甲基和甲氧基。

[0074] 在一个实施例中,R<sup>12</sup>选自由以下组成的组:氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基和N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-碳酰亚胺基。

[0075] 在另一个实施例中,R<sup>12</sup>选自由以下组成的组:氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基。在本发明的还另一个实施例中,R<sup>12</sup>选自由以下组成的组:氢、卤素和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。优选地,R<sup>12</sup>选自由以下组成的组:氢、氯、氟、溴和甲基。

[0076] 在本发明的实施例中,Q选自由以下组成的组:Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>和Q<sup>4</sup>:



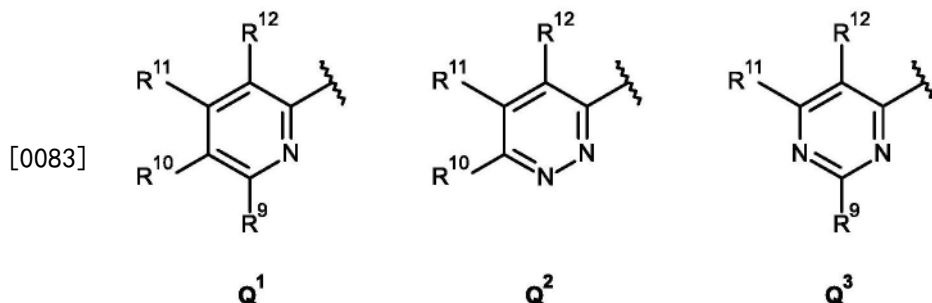
[0078] 其中

[0079]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、氨基、羟基、羧酸、氰基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_2$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷氧基、 $C_2$ - $C_3$ 烯氧基、 $C_2$ - $C_3$ 炔氧基、 $C_1$ - $C_2$ 烷基硫烷基、 $C_1$ - $C_2$ 烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_2$ 烷基磺酰基、 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基- $C_1$ - $C_2$ 烷基、 $N$ - $C_{1-4}$ 烷基氨基、 $N,N$ -二- $C_{1-4}$ 烷基氨基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基羰基、 $C_1$ - $C_2$ 烷基羰基、 $N$ - $C_1$ - $C_2$ 烷氧基- $C_1$ - $C_2$ 烷基-碳酰亚胺基、 $N$ -羟基- $C_1$ - $C_2$ 烷基-碳酰亚胺基、 $C_1$ - $C_2$ 烷基氨基羰基、二( $C_1$ - $C_2$ 烷基氨基)羰基、 $C_1$ - $C_2$ 烷基羰基氨基、 $C_1$ - $C_2$ 烷基磺酰基氨基、三氟甲基磺酰基氧基、苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-氯吡咯-1-基、4-(三氟甲基)吡唑-1-基、3-(三氟甲基)吡唑-1-基、3-氰基吡唑-1-基、4-氰基吡唑-1-基、5-氯吡唑-1-基、4-氯吡唑-1-基、3-氯吡唑-1-基、5-氟吡唑-1-基、4-氟吡唑-1-基、3-氟吡唑-1-基、3,5-二甲基吡唑-1-基、5-甲基吡唑-1-基、4-甲基吡唑-1-基、3-甲基吡唑-1-基、吡唑-1-基、环丙基和1-氰基环丙基;

[0080]  $R^{11}$ 选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基和 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基;并且

[0081]  $R^{12}$ 选自由以下组成的组:氢、卤素和 $C_1$ - $C_4$ 烷基。

[0082] 优选地,  $Q$ 选自由以下组成的组: $Q^1$ 、 $Q^2$ 和 $Q^3$ :



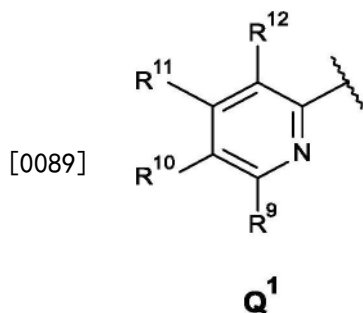
[0084] 其中

[0085]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 独立地选自由以下组成的组:氢、氯、氟、溴、氨基、羧酸、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、二氟甲氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、烯丙氧基、丙-2-炔氧基、甲基硫烷基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、乙基磺酰基、二甲基氨基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、乙酰基、丙酰基、 $-C(CH_3)=NOCH_3$ 、 $-C(CH_3)=NOCH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)=NOH$ 、甲基氨基羰基、二(甲基氨基)羰基、甲基羰基氨基、甲基磺酰基氨基和三氟甲基磺酰基氧基。

[0086]  $R^{11}$ 选自由以下组成的组:氢、氯、氟、溴、羟基、氰基、甲基和甲氧基;并且

[0087]  $R^{12}$ 选自由以下组成的组:氢、氯、氟、溴和甲基。

[0088] 更优选地,  $Q$ 是 $Q^1$ :



[0090] 其中

[0091]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 独立地选自由以下组成的组:氢、氯、氟、溴、氨基、羧酸、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、二氟甲氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、烯丙氧基、丙-2-炔氧基、甲基硫烷基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、乙基磺酰基、二甲基氨基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、乙酰基、丙酰基、 $-C(CH_3)=NOCH_3$ 、 $-C(CH_3)=NOCH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)=NOH$ 、甲基氨基羰基、二(甲基氨基)羰基、甲基羰基氨基、甲基磺酰基氨基和三氟甲基磺酰基氧基。

[0092]  $R^{11}$ 选自由以下组成的组:氢、氯、氟、溴、羟基、氰基、甲基和甲氧基;并且

[0093]  $R^{12}$ 选自由以下组成的组:氢、氯、氟、溴和甲基。

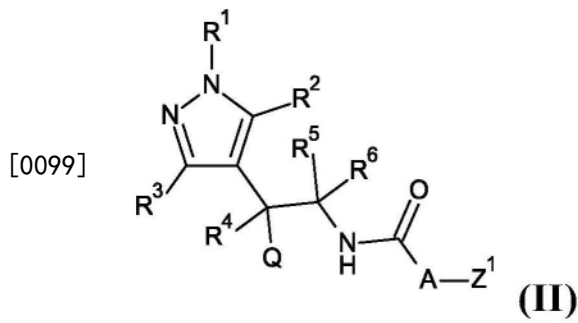
[0094] 在本发明的实施例中, $A^1$ 、 $A^2$ 和 $A^3$ 独立地选自由 $CR^7$ 、N、O和S组成的组,其前提是 $A^1$ 、 $A^2$ 和 $A^3$ 中的至少一个选自N、O和S,并且 $A^1$ 、 $A^2$ 和 $A^3$ 中不超过一个是O或S。

[0095] 在本发明的实施例中, $R^7$ 是氢或甲基。

[0096] 在本发明的实施例中, $R^8$ 是氢或甲基。

[0097] 在本发明的实施例中, $Z^1$ 选自由以下组成的组:1-甲基吡唑-4-基、2,3,4-三氟苯基、2,3-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,4,6-三氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氟-4-甲氧基-苯基、2-氟-4-甲基磺酰基-苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-甲氧基苯基、4-乙炔基-2-氟-苯基、4-氟-2-甲氧基-苯基、环丙基、1-甲基环丙基、环丁基、环己基、环戊基、甲基、正丙基和苯基。优选地, $Z^1$ 选自由以下组成的组:1-甲基吡唑-4-基、2,4,6-三氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2-氯苯基、2-氟苯基、2-呋喃基、2-甲基苯基、2-噻吩基、3,4-二氟苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、3-甲基苯基、3-噻吩基、4-氟-2-甲氧基-苯基、4-氟苯基、4-甲基苯基、环丁基、环己基、环戊基、甲基和苯基。更优选地, $Z^1$ 选自由以下组成的组:1-甲基吡唑-4-基、2,4,6-三氟苯基、2,4-二氟苯基、2-氟苯基、2-呋喃基、2-甲基苯基、2-噻吩基、3,4-二氟苯基、3-氯苯基、3-噻吩基、4-氟-2-甲氧基-苯基、4-氟苯基、环丁基、环己基、环戊基和甲基。甚至更优选地, $Z^1$ 选自由以下组成的组:2,4-二氟苯基、2-氟苯基、4-氟苯基和苯基。

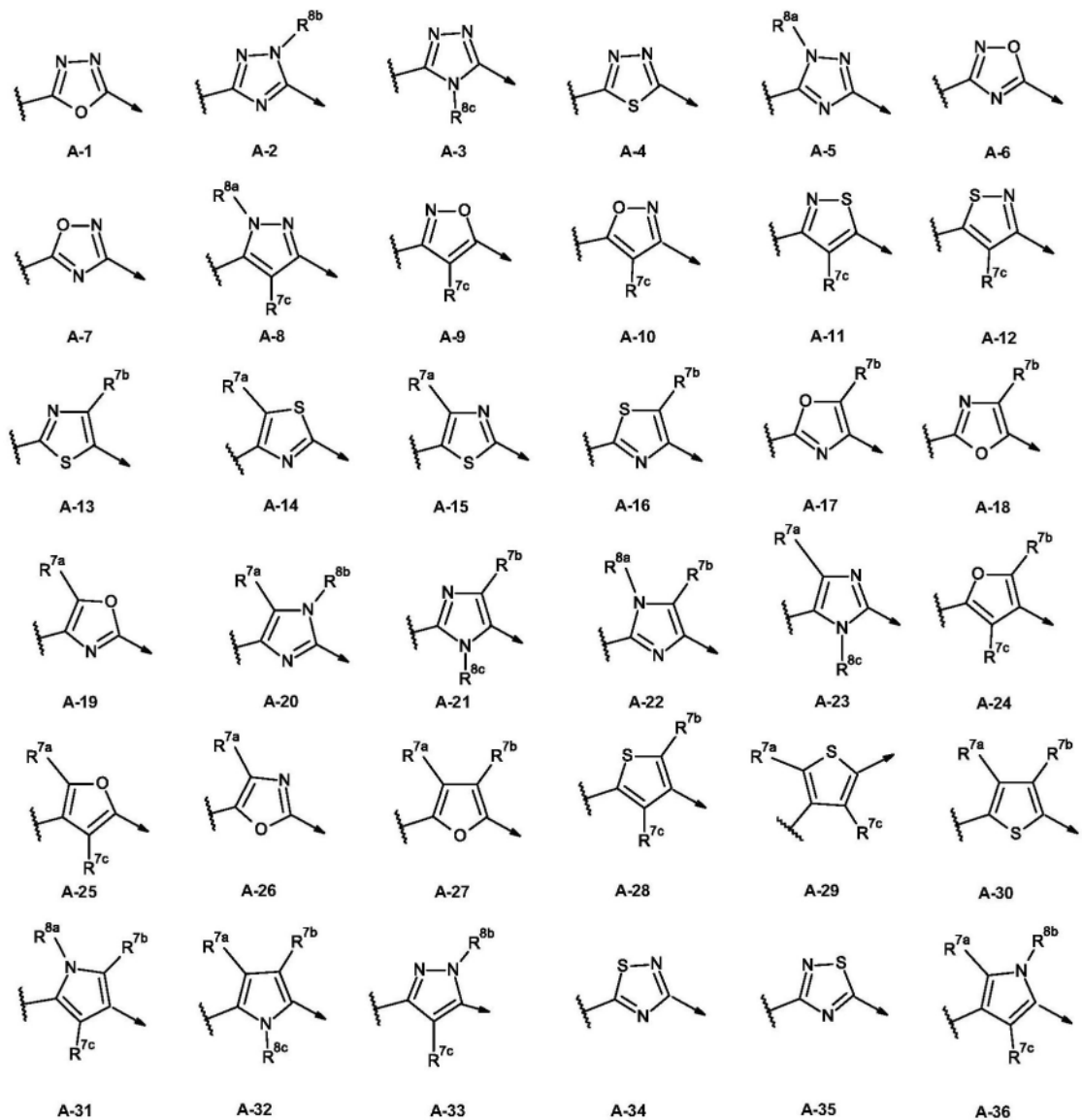
[0098] 在本发明的实施例中,具有式(I)的化合物可以是具有式(II)的化合物:



[0100] 其中

[0101]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Q$  ( $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 和 $Q^5$ )和 $Z^1$ 是如对于根据本发明的具有式(I)的化合物所定义的,并且

[0102] A选自由以下组成的组:



[0104] 其中 指示至C(=O)基团的键,并且箭头指示至 $Z^1$ 基团的键,并且 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 和 $R^{8c}$ 独立地选自由以下组成的组:氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基和 $C_2$ - $C_4$ 炔基。

[0105] 在本发明的实施例中, $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 和 $R^{8c}$ 独立地选自由以下组成的组:氢和

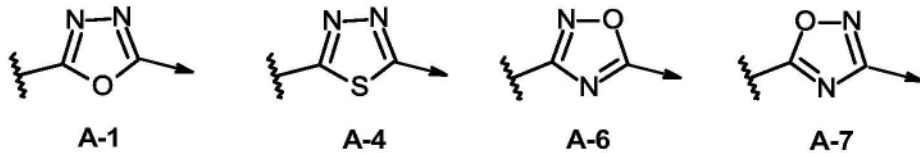
甲基。

[0106] 在本发明的另一个实施例中,  $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 和 $R^{8c}$ 是氢。

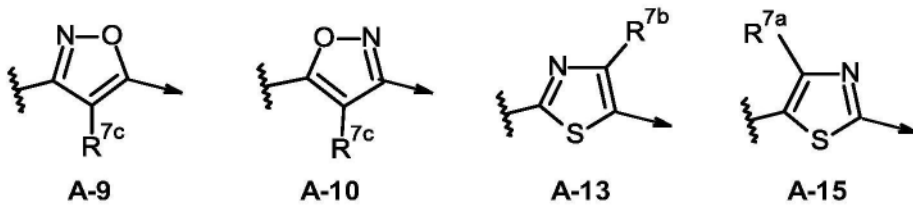
[0107] 在本发明的另一个实施例中,  $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 和 $R^{8c}$ 是甲基。

[0108] 优选地, 在具有式 (II) 的化合物中,  $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 和 $R^{7c}$ 各自是氢并且 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 和 $R^{8c}$ 各自是甲基。

[0109] 在本发明的实施例中, 在具有式 (II) 的化合物中, A选自由以下组成的组:

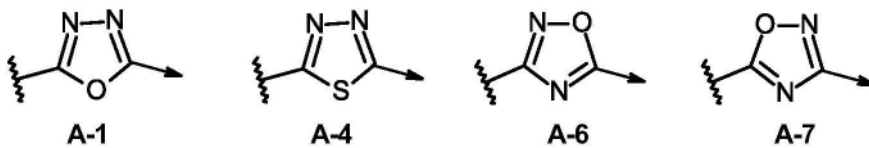


[0110]

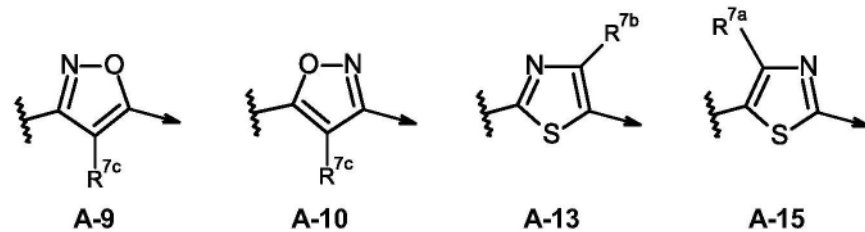


[0111] 其中 指示至C(=O)基团的键, 并且箭头指示至 $Z^1$ 基团的键, 并且 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 和 $R^{7c}$ 独立地选自氢和甲基。

[0112] 在本发明的另一个实施例中, 在具有式 (II) 的化合物中, A选自由以下组成的组:

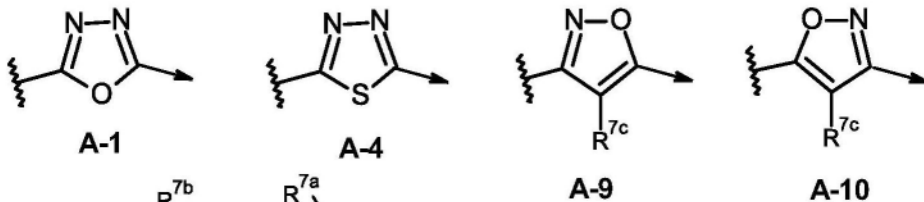


[0113]

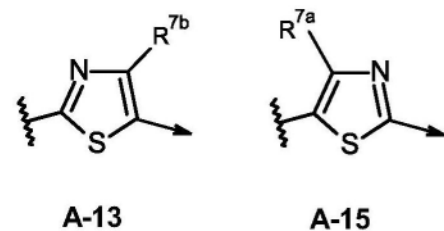


[0114] 其中 指示至C(=O)基团的键, 并且箭头指示至 $Z^1$ 基团的键, 并且 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 和 $R^{7c}$ 是氢。


[0115] 在本发明的另一个实施例中, 在具有式 (II) 的化合物中, A选自由以下组成的组:



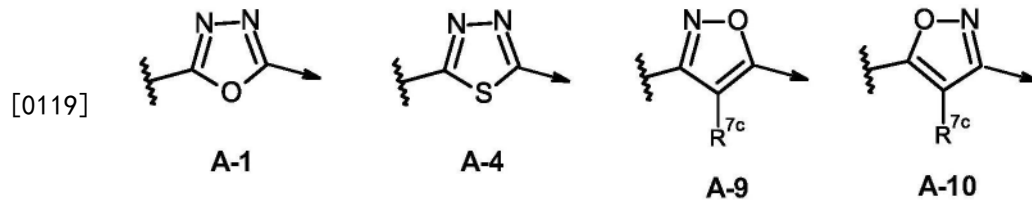
[0116]






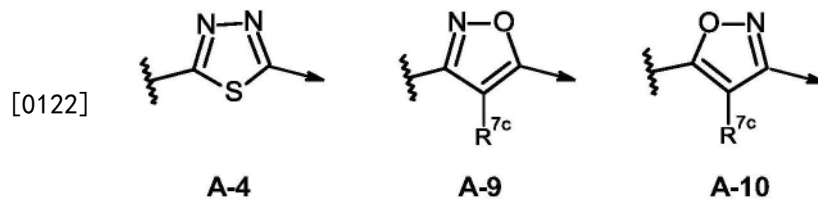
[0117] 其中  指示至C(=O)基团的键,并且箭头指示至Z<sup>1</sup>基团的键,并且R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>和R<sup>7c</sup>是氢。


[0118] 在本发明的另一个实施例中,在具有式(II)的化合物中,A选自由以下组成的组:



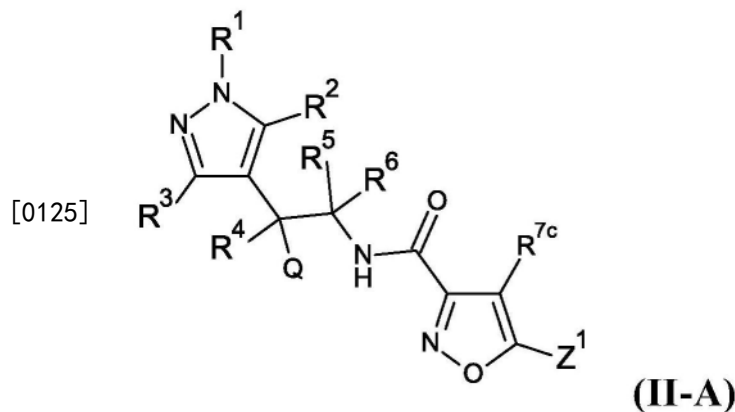
[0120] 其中  指示至C(=O)基团的键,并且箭头指示至Z<sup>1</sup>基团的键,并且R<sup>7c</sup>是氢。

[0121] 在本发明的另一个实施例中,在具有式(II)的化合物中,A选自由以下组成的组:



[0123] 其中  指示至C(=O)基团的键,并且箭头指示至Z<sup>1</sup>基团的键,并且R<sup>7c</sup>是氢。

[0124] 在本发明的实施例中,具有式(II)的化合物可以是具有式(II-A)的化合物,其中A是A-9:



[0126] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7c</sup>、Q和Z<sup>1</sup>是如对于根据本发明的具有式(I)的化合物所定义的。

[0127] 在本发明的该实施例的变体中,具有式(II)的化合物可以是具有式(II-A)的化合物,其中Q是Q<sup>1</sup>。

[0128] 优选地,在本发明的具有式(II-A)的化合物中,

[0129] R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,优选甲基、乙基或异丙基,

[0130] R<sup>2</sup>选自由以下组成的组:氢、氟、氯和甲基,

[0131] R<sup>3</sup>选自由以下组成的组:氢、氟、氯和甲基,

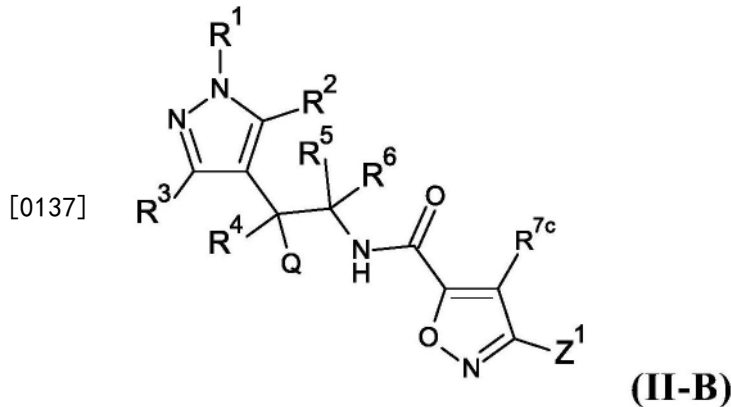
[0132] R<sup>4</sup>选自由以下组成的组:氢、甲基、乙基、异丙基和氰基,

[0133] R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自由以下组成的组:氢、甲基和乙基,

[0134] R<sup>7c</sup>是氢或甲基,并且

[0135] Q和Z<sup>1</sup>是如对于根据本发明的具有式(I)的化合物所定义的。

[0136] 在本发明的另一个实施例中,具有式(II)的化合物可以是具有式(II-B)的化合物,其中A是A-10:



[0138] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7c</sup>、Q和Z<sup>1</sup>是如对于根据本发明的具有式(I)的化合物所定义的。

[0139] 在本发明的该实施例的变体中,具有式(II)的化合物可以是具有式(II-B)的化合物,其中Q是Q<sup>1</sup>。

[0140] 优选地,在本发明的具有式(II-B)的化合物中,

[0141] R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,优选甲基、乙基或异丙基,

[0142] R<sup>2</sup>选自由以下组成的组:氢、氟、氯和甲基,

[0143] R<sup>3</sup>选自由以下组成的组:氢、氟、氯和甲基,

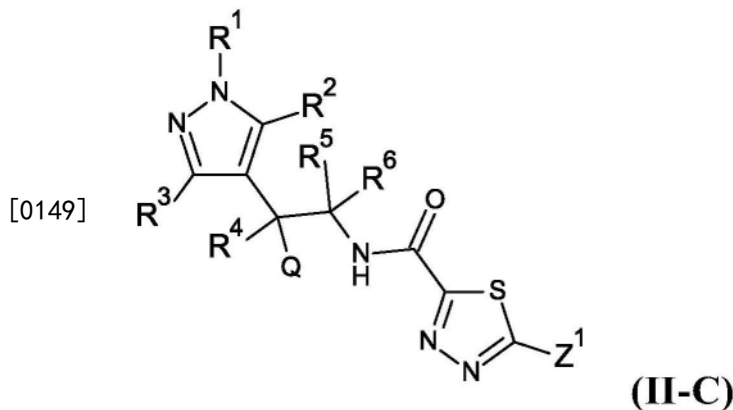
[0144] R<sup>4</sup>选自由以下组成的组:氢、甲基、乙基、异丙基和氰基,

[0145] R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>独立地选自由以下组成的组:氢、甲基和乙基,

[0146] R<sup>7c</sup>是氢或甲基,并且

[0147] Q和Z<sup>1</sup>是如对于根据本发明的具有式(I)的化合物所定义的。

[0148] 在本发明的另一个实施例中,具有式(II)的化合物可以是具有式(II-C)的化合物,其中A是A-4:



[0150] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Q和Z<sup>1</sup>是如对于根据本发明的具有式(I)的化合物所定义的。

[0151] 在本发明的该实施例的变体中,具有式(II)的化合物可以是具有式(II-C)的化合物,其中Q是Q<sup>1</sup>。

[0152] 优选地,在本发明的具有式 (II-C) 的化合物中,

[0153]  $R^1$  是  $C_1$ - $C_4$  烷基, 优选甲基、乙基或异丙基,

[0154]  $R^2$  选自自由以下组成的组: 氢、氟、氯和甲基,

[0155]  $R^3$  选自自由以下组成的组: 氢、氟、氯和甲基,

[0156]  $R^4$  选自自由以下组成的组: 氢、甲基、乙基、异丙基和氰基,

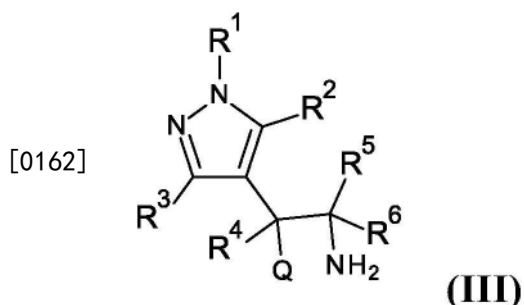
[0157]  $R^5$  和  $R^6$  独立地选自自由以下组成的组: 氢、甲基和乙基, 并且

[0158] Q 和  $Z^1$  是如对于根据本发明的具有式 (I) 的化合物所定义的。

[0159] 在根据本发明的具有式 (I)、(II)、(II-A)、(II-B) 和 (II-C) 的化合物的任一者中一个或多个可能的不对称碳原子的存在意味着这些化合物可以以手性异构体形式存在, 即, 对映异构体或非对映异构体的形式。

[0160] 更优选地, 根据本发明的具有式 (I) 的化合物选自表 C-1 至 C-23 的任一项中或表 T1 中所列出的化合物。

[0161] 根据本发明的第五方面, 提供了一种具有式 (III) 的中间体化合物或其盐:



[0163] 其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和 Q 对应于与对于根据本发明的具有式 (I) 的化合物相同的定义。

[0164] 具有式 (III) 的中间体化合物具有与对于根据本发明的具有式 (I) 的化合物和它们的对应的优选情况的  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和 Q 的相同的定义。

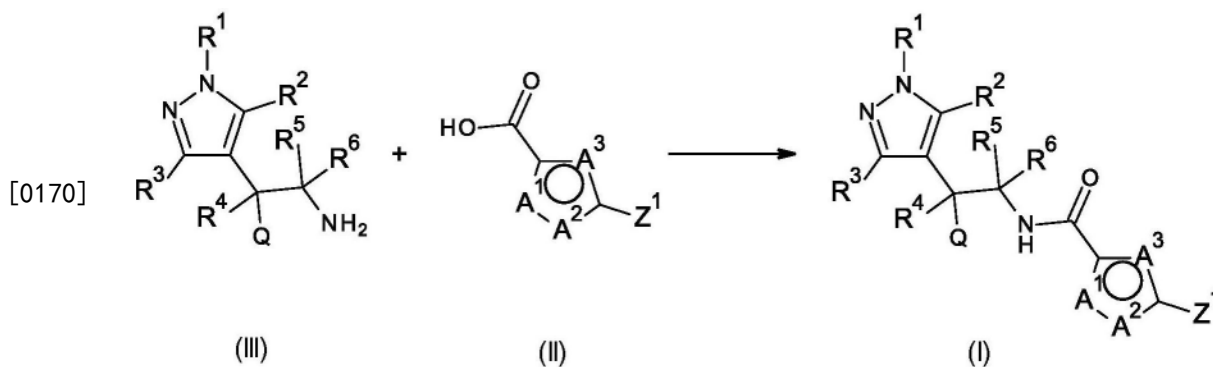
[0165] 在根据本发明的具有式 (III) 的化合物中一个或多个可能的不对称碳原子的存在意味着这些化合物可以以手性异构体形式存在, 即, 对映异构体或非对映异构体的形式。

[0166] 根据本发明的具有式 (I) 的化合物可以如在以下方案 1 至 10 中所示来制备, 其中, 除非另外说明, 否则每一变量的定义是如以上对于具有式 (I) 的化合物所定义的。

[0167] 在以下方案 1 至 10 的任一项中, 在根据本发明的具有式 (I) 的化合物中一个或多个可能的不对称碳原子的存在意味着这些化合物能以手性异构体形式存在, 即, 对映异构体或非对映异构体的形式。

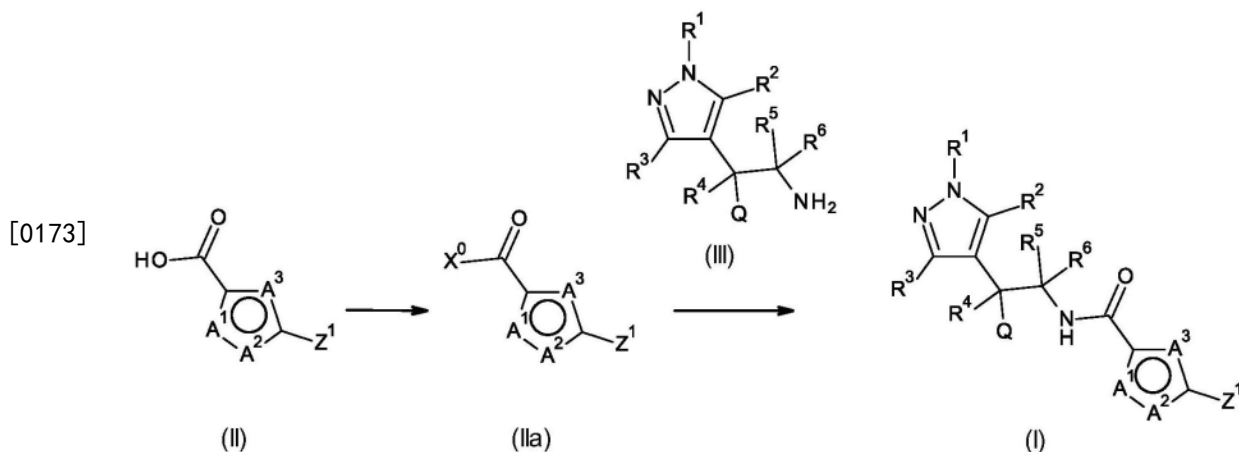
[0168] 如在本发明的任何实施例中所定义的化合物可以如在以下方案 1 至 10 中所示来制备, 其中 (除非另外说明) 每一变量的定义是如上针对根据本发明的任何实施例中所定义的。

[0169] 具有式 (I) 的化合物可以由通过使具有式 (III) 的化合物与具有式 (II) 的化合物反应, 使用二环己基碳二亚胺 (DCC)、二异丙基碳二亚胺 (DIC) 或 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺 (EDAC · HCl) 连同添加剂 (如 1-羟基苯并三唑 (HOBt)、羟基-3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪 (HODhbt)、N-羟基丁二酰亚胺 (HOSu)、1-羟基-7-氮杂-1H-苯并三唑 (HOAt) 或 4-(N,N-二甲基氨基) 吡啶 (DMAP)) 一起来制备。此反应示于方案 1 中。



## [0171] 方案1

[0172] 可替代地,具有式(I)的化合物可以通过使具有式(IIa)的化合物与具有式(III)的化合物在惰性溶剂(如四氢呋喃(THF)、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲苯等)中,任选地在无机碱(例如氢氧化钠或碳酸钾水溶液的存在下,或在有机碱(如三甲胺或二异丙胺)的存在下)反应来制备。后一种与有机碱的反应可以任选地在催化剂如DMAP的存在下进行。具有式(IIa)的化合物(其中X<sup>0</sup>是卤素、优选氯)可以由具有式(II)的化合物通过在如上所述的惰性溶剂中,任选地通过催化量的N,N-二甲基甲酰胺的存在来介导,用卤化剂如亚硫酸氯(SOCl<sub>2</sub>)或草酰氯(COCl<sub>2</sub>)处理来制备。此反应示于方案2中。



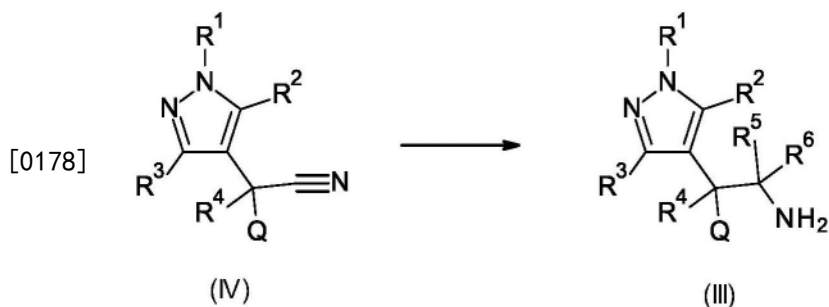
## [0174] 方案2

[0175] 羧酸(如具有式(II)的化合物)与胺(如具有式(III)的化合物)的酰化反应是本领域技术人员熟知的,并且描述在例如Eur. J. Org. Chem. [欧洲有机化学]2020, 4641-4651以及其中引用的参考文献中。

[0176] 具有式(II)的化合物是可商购的或可以根据或类似于在文献中描述的程序制备。例如,WO 2018/019929、Org. Proc. Res. Dev. [有机过程研究与开发], 2020, 24(2), 228-234、WO 2018/019929、Lett. Org. Chem. [有机化学通信], 2010, 7(7), 502-507以及J. Het. Chem. [杂环化学杂志], 2015, 52(6), 1823-1833。

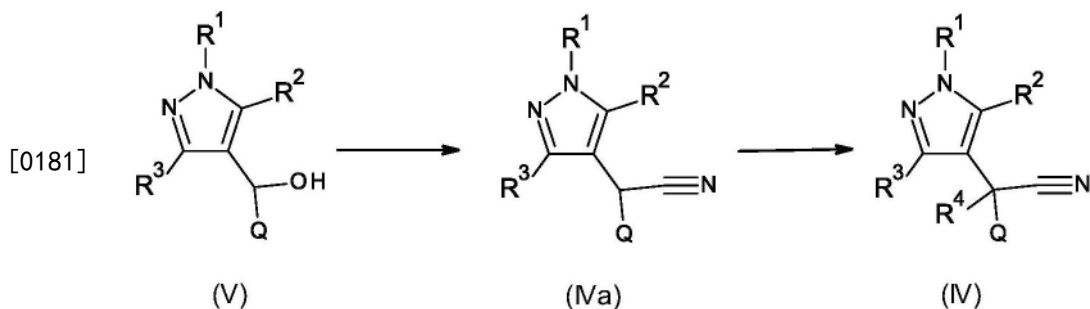
[0177] 具有式(III)的化合物或其盐(其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和Q是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的)可以由本领域技术人员通过具有式(IV)的脒(其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和Q是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的)与合适的亲核体(如二甲基硫醚)二氢硼(BMS)在合适的非质子溶剂(如四氢呋喃)中的反应来制备,例如如The Journal of Organic Chemistry [有机化学杂志]1981 47, 3153中所描述的。可替代地,格氏试剂R<sup>5</sup>MgBr或R<sup>6</sup>MgBr

(其中 $R^5$ 和 $R^6$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的) 可以作为亲核体依次地或同时地添加至具有式(IV)的化合物中,以允许制备更高度取代的具有式(III)的胺。在路易斯酸(如 $Ti(O-^iPr)_4$ )的存在下,在惰性溶剂(如乙醚、叔丁基甲基醚和环戊基甲基醚)中进行此类向腈的格氏加成(参见Synlett[合成快报](2007), (4), 652-654)。此反应示于方案3中。



[0179] 方案3

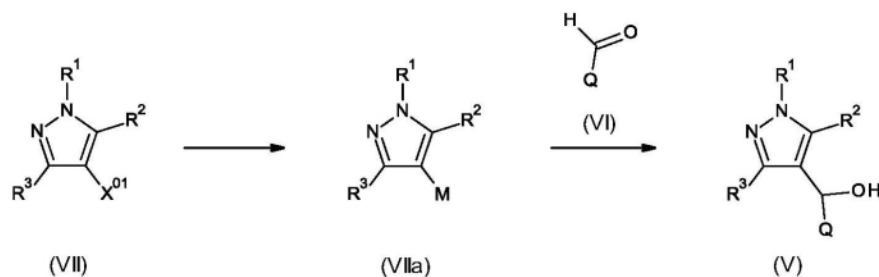
[0180] 具有式(IV)的化合物(其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $Q$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的)可以由本领域技术人员按照已知方法制备。更具体地,具有式(IV)的化合物及其中间体可以由具有式(V)的化合物制备,如方案4中所示出的。



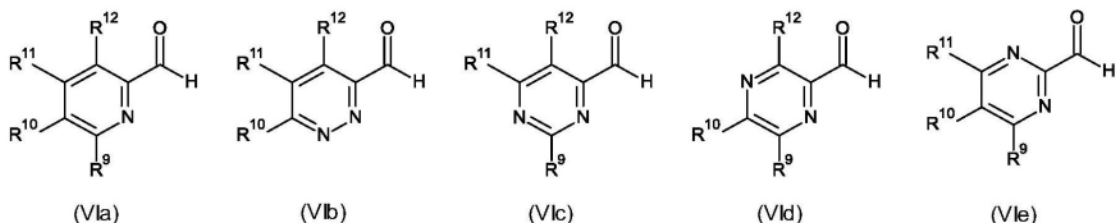
[0182] 方案4

[0183] 例如,具有式(IV)的化合物(其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $Q$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的,并且 $R^4$ 不是氢)可以由本领域技术人员通过在低温下在惰性溶剂(如四氢呋喃)中使用强碱(如正丁基锂或氢化钠)、随后添加合适的烷基化试剂 $R^4-X^0$ (其中 $X^0$ 是卤素)(例如碘甲烷)将具有式(IVa)的化合物(其中 $R^4$ 是氢,并且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $Q$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的)去质子化来制备。具有式(IVa)的化合物(其中 $R^4$ 是氢,并且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $Q$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的)可以由具有式(V)的醇通过在碱(如碳酸锂)的存在下在非极性溶剂(如二氯甲烷)中在 $0^\circ C$ 与反应混合物的沸点之间的温度下用氰基三甲基硅烷(TMCSN)处理来制备。此类转化在文献中在各种条件下是众所周知的,例如如在Organic Letters[有机化学快报]2008 10, 4570和其中的参考文献中所描述的。此反应示于方案4中。

[0184] 具有式(V)的化合物可以由具有式(VI)的化合物制备,分别由具有式(VIa)、(VIb)、(VIc)、(VI d)或(VI e)的化合物中的任一种制备,如方案5中所示出的。



[0185]

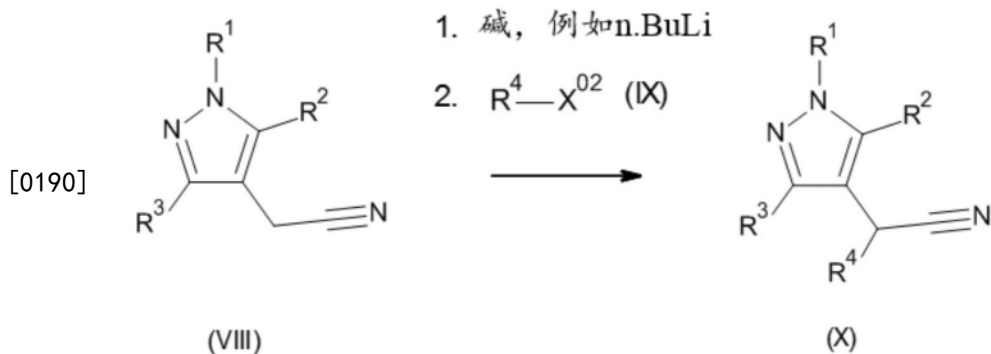


[0186] 方案5

[0187] 如方案5中所示,将具有式(VII)的化合物(其中 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的,并且 $X^{01}$ 是溴或碘)用合适的试剂如turbo格氏试剂(异丙基氯化镁-氯化锂络合物)或烷基锂(如正丁基锂)金属化,得到中间体格氏试剂或烷基锂试剂(M是 $MgX^{01}$ 或锂)。此类金属插入到C- $X^{01}$ 键中是本领域技术人员熟知的,并且通常在 $-78^\circ\text{C}$ 至室温之间的温度下,在惰性溶剂如醚(例如叔丁基甲基醚或四氢呋喃等)中进行。然后用具有式(VI)的化合物,分别用(VIa)、(VIb)、(VIc)、(VI d)或(VIe)处理金属化的物质(VIIa)的溶液,得到具有式(V)的化合物。这些类型的类似反应已经描述在例如WO 2012/102297和Bio.Med.Chem.Lett. [生物有机与药物化学快报], 2017, 27 (17), 4044-4050 ( $X^{01}$ 是Br、正丁基锂)以及Ang.Chem., Int.Ed. [应用化学国际版], 2016, 55 (17), 5332-5336、US2014/0349990、WO 2002/004424、WO 2021/009068 ( $X^{01}$ 是I、Turbo格氏试剂)中。

[0188] 具有式(VI)和(VII)的化合物是可商购的或者容易通过本领域的技术人员已知的方法来制备。

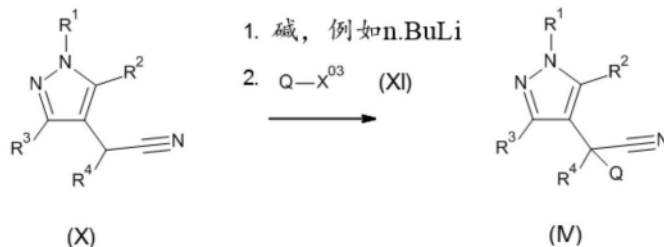
[0189] 具有式(I)的化合物的进一步合成包括在惰性溶剂(如四氢呋喃)中,用碱(如氢氧化钠或正丁基锂)处理具有式(VIII)化合物,并且随后用具有式(IX)的化合物(其中 $R^4$ 是如式(I)所述的,并且 $X^{02}$ 是离去基团如卤素、甲磺酸根或甲苯磺酸根)烷基化,以产生具有式(X)的化合物。此反应示于方案6中。



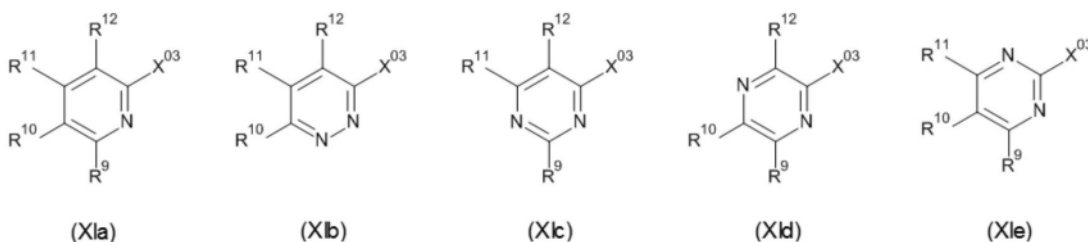
[0191] 方案6

[0192] 然后在惰性溶剂(如四氢呋喃或叔丁基甲基醚)中,在 $-78^\circ\text{C}$ 至室温之间的温度下,

用强碱(如氢氧化钠或烷基锂碱如正丁基锂)处理具有式(X)的化合物(其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的),随后添加具有式(XI)的化合物,分别是具有式(XIa)、(XIb)、(XIc)、(XIId)或(XIe)的化合物中的任一种(其中 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的,并且 $X^{03}$ 是离去基团如卤素、优选F、Cl或Br),得到具有式(IV)的化合物。此反应示于方案7中。



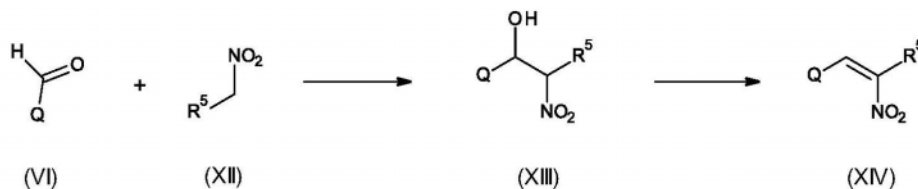
[0193]



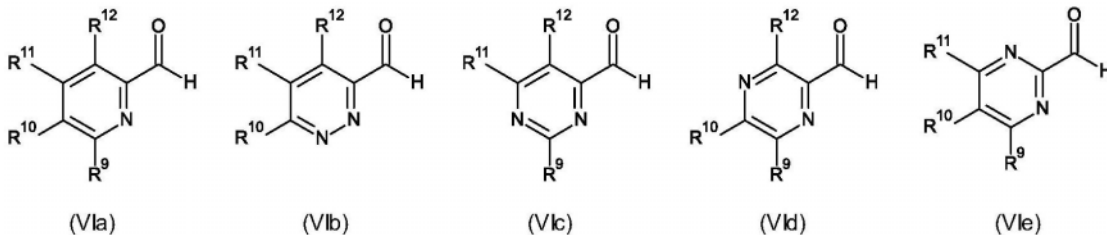
[0194] 方案7

[0195] 如先前在方案1、2和3中所描述的,将具有式(IV)的化合物转化为具有式(I)的化合物。本领域技术人员将认识到,化合物(VIII)转化为具有式(IV)的化合物可以依次地进行或在同一个反应容器中进行,使得具有式(VIII)的化合物能够精简转化为具有式(IV)的化合物。这在制备实例中进行了更详细地描述。

[0196] 具有式(Ia)的化合物(其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $Q$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 和 $Z^1$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所述的,并且 $R^4$ 和 $R^6$ 是氢)也可以通过在碱(如三乙胺)的存在下,任选地在惰性溶剂(如乙醇或甲醇)中,用具有式(XII)的化合物(其中 $R^5$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所述的)处理具有式(VI)的化合物,分别是具有式(VIa)、(VIb)、(VIc)、(VIId)或(VIe)的化合物中的任一种,得到具有式(XIII)的化合物。这些化合物可以通过在惰性溶剂(如二氯甲烷)中,在碱(例如三乙胺)的存在下,用酸酐(如三氟乙酸酸酐)处理而分离并转化为具有式(XIV)的化合物。此反应示于方案8中。

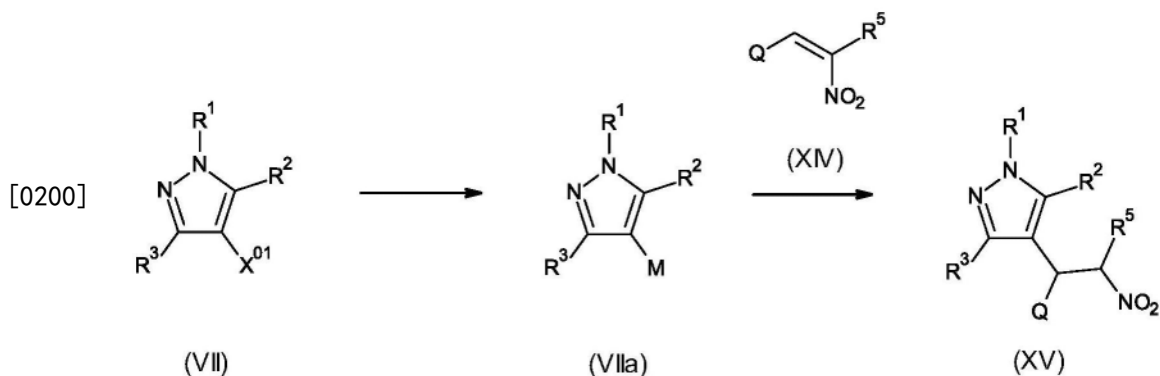


[0197]



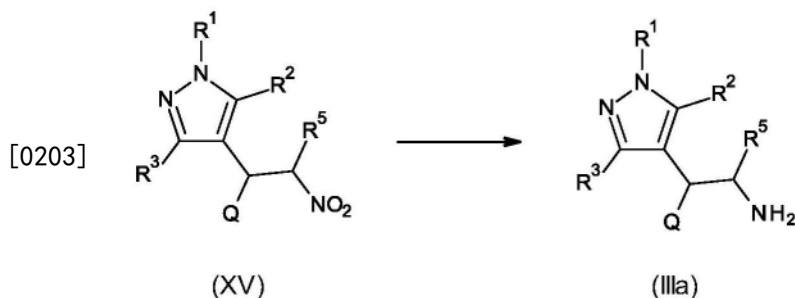
## [0198] 方案8

[0199] 本领域技术人员将理解,具有式(VI)的化合物可以转化为具有式(XIV)的化合物,而无需分离具有式(XIII)的中间体。此类反应(称为亨利反应)在文献中有很好的描述,如在Tetrahedron.[四面体],2001,57(6),915-945和其中引用的参考文献中所证明的。具有式(XIV)的化合物可以通过在惰性溶剂(如四氢呋喃)中用具有式(VIIa)的化合物处理(参见方案5)转化为具有式(XV)的化合物。此反应示于方案9中。



## [0201] 方案9

[0202] 有机金属化合物与硝基烯烃的类似迈克尔加成已报道于例如Org.Lett.[有机化学通讯],2007,9,85-87中。将具有式(XV)的化合物中的硝基还原成胺,得到具有式(IIIa)的化合物(其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>和Q是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的,并且R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>是氢),这可以通过本领域技术人员通常已知的多种方法实现,如贝尚还原,或在金属催化剂的存在下用氢还原。此反应示于方案10中。

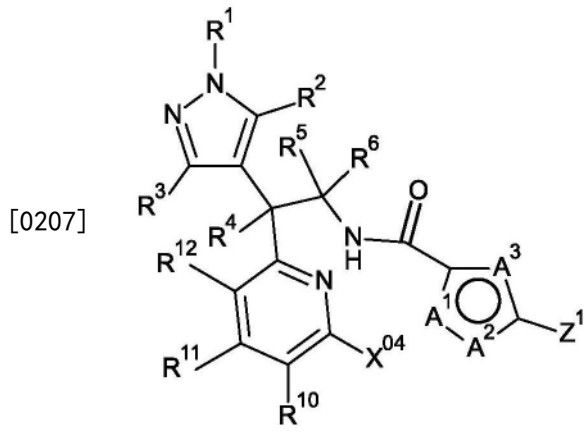


## [0204] 方案10

[0205] 通过在方案1和2中所描述的方法将具有式(IIIa)的化合物转化为具有式(Ia)的化合物。

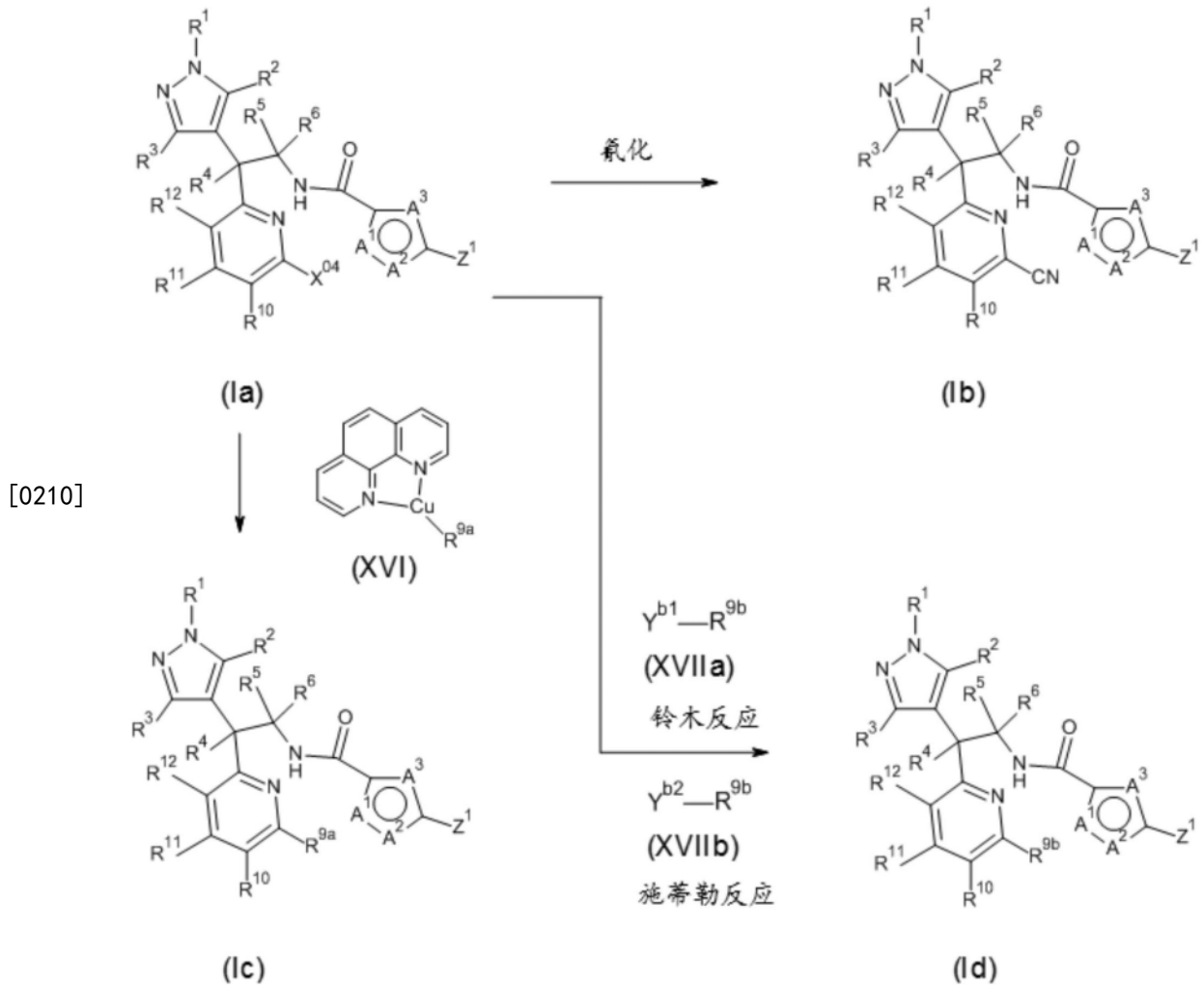
[0206] 根据本发明的另外的化合物可以通过在合成的后续阶段使用关键的中心中间体进行衍生来制备。例如,具有式(I)的化合物,其中Q是Q<sup>1</sup>,并且R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>和Z<sup>1</sup>是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的,并且X<sup>04</sup>是卤素、优选溴或氯,即具有式(Ia)的化合物:





[0208] 允许进行进一步的化学反应,如钯催化的羰基化,铃木反应,施蒂勒偶联,铜催化的磺酰基、卤代烷基和氰基部分的引入,以及与各种亲核体的 $S_NAr$ 反应。

[0209] 此类反应的实例示于方案11中。



[0211] 方案11

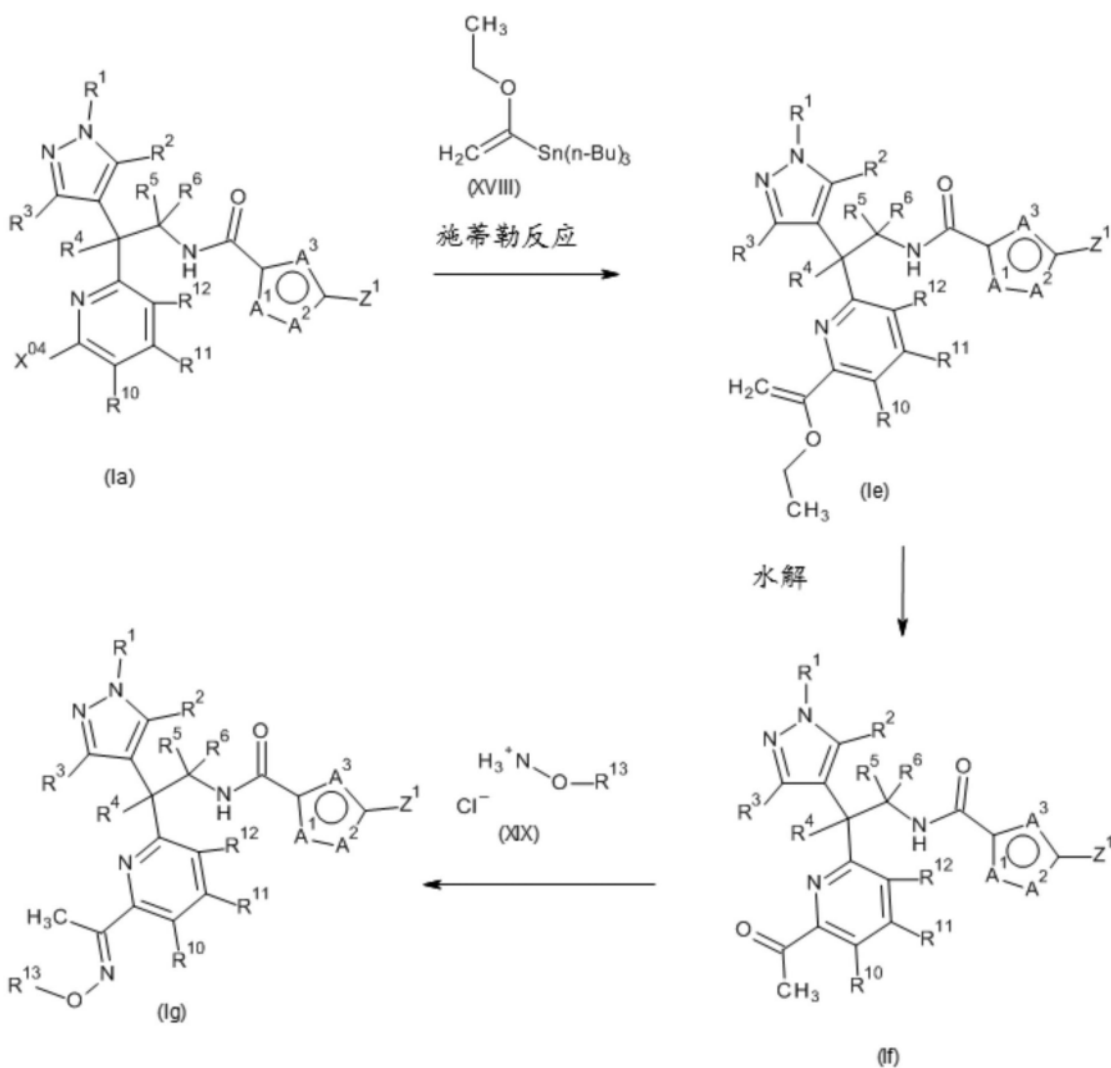
[0212] 如方案11中所示,具有式(I)的化合物(其中Q是 $Q^1$ ,并且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 和 $Z^1$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的,并且 $R^9$ 是氰基,即具有式(Ib)的化合物)可以通过在惰性溶剂(如二甲基甲酰胺(DMF)或N-甲基-2-吡咯烷酮)中,在 $0^\circ\text{C}$ 与

150°C之间的温度下用无机氰化物源(如CuCN)处理具有式(Ia)的化合物而获得。此类反应在文献中是熟知的,例如在J.Het.Chem.[杂环化学杂志],(1987),24(2),373-6、Liebig's Ann.Chem.[利比希化学纪事],(1994),(10),1049-53以及Org.Prep.Proc.Int.[国际有机物制备与程序],(1985),17(6),391-9中。通过取代卤素原子引入氰基的其他方法是本领域已知的。参见,例如,Science of Synthesis[合成科学](2004),19,173-195。

[0213] 具有式(I)的化合物(其中Q是 $Q^1$ ,并且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 和 $Z^1$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的,并且 $R^{9a}$ 是 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基,即具有式(Ic)的化合物)可以通过在惰性溶剂(如DMF或N-甲基-2-吡咯烷酮)中,在室温与150°C之间的温度下用具有式(XVI)的化合物(其中 $R^{9a}$ 是 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基)处理具有式(Ia)的化合物(其中Q是 $Q^1$ ,并且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 和 $Z^1$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的,并且 $X^{04}$ 是卤素、优选溴)来制备。此类反应在文献(Org.Lett.[有机化学通讯],(2014),16(6),1744-1747)中是已知的。具有式(I)的化合物(其中Q是 $Q^1$ ,并且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 和 $Z^1$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的,并且 $R^{9b}$ 是苯基、5元或6元杂芳基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基,其中该5元或6元杂芳基包含1、2、3或4个单独选自N、O和S的杂原子,并且其中所述苯基、5元或6元杂芳基和 $C_3$ - $C_6$ 环烷基中的任一者任选地被1、2或3个独立地选自卤素、氰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基和 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基的取代基取代,即具有式(Id)的化合物)可以通过铃木反应制备(如方案11所示),该反应包括例如使具有式(Ia)的化合物(其中 $X^{04}$ 是离去基团,像例如氯、溴或碘)与具有式(XVIIa)的化合物(其中 $Y_{b1}$ 可以是硼衍生的官能团,如例如 $B(OH)_2$ 或 $B(OR_{b1})_2$ ,其中 $R_{b1}$ 可以是 $C_1$ - $C_4$ 烷基或者两个基团 $OR_{b1}$ 可以与硼原子一起形成五元环,如例如频哪醇硼酸酯)反应。该反应通过基于钯的催化剂(例如四(三苯基膦)-钯或(1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁)二氯化钯-二氯甲烷(1:1络合物)),在碱(像碳酸钠或氟化铯)的存在下,在溶剂或溶剂混合物(像例如1,2-二甲氧基乙烷和水、或二噁烷和水、或甲基四氢呋喃和水的混合物)中,优选地在惰性气氛下进行催化。反应温度的范围可以优选是从室温至反应混合物的沸点。此类铃木反应是本领域技术人员熟知的,并且已经综述于例如J.Organomet.Chem.[有机金属化学杂志],576,1999,147-168中。

[0214] 可替代地,具有式(Ic)的化合物可以通过具有式(XVIIb)的化合物(其中 $Y_{b2}$ 是三烷基锡衍生物,优选三正丁基锡)与具有式(Ia)的化合物的施蒂勒反应来制备。此类施蒂勒反应在钯催化剂(例如四(三苯基膦)钯(0)、或(1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁)二氯化钯-二氯甲烷(1:1复合物))的存在下、在惰性溶剂(如DMF、乙腈、或二噁烷)中、任选地在添加剂(如氟化铯或氯化锂)的存在下、并且任选地在另外的催化剂例如碘化铜(I)的存在下进行。此类施蒂勒偶联也是本领域技术人员众所周知的,并且已经描述于例如J.Org.Chem.[有机化学杂志],2005,70,8601-8604,J.Org.Chem.[有机化学杂志],2009,74,5599-5602,和Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版],2004,43,1132-1136中。大量的具有式(XVIIa)和(XVIIb)的化合物是可商购的或可以由本领域技术人员制备。

[0215] 由具有式(Ia)的化合物可获得的另外的化合物示于方案12中。



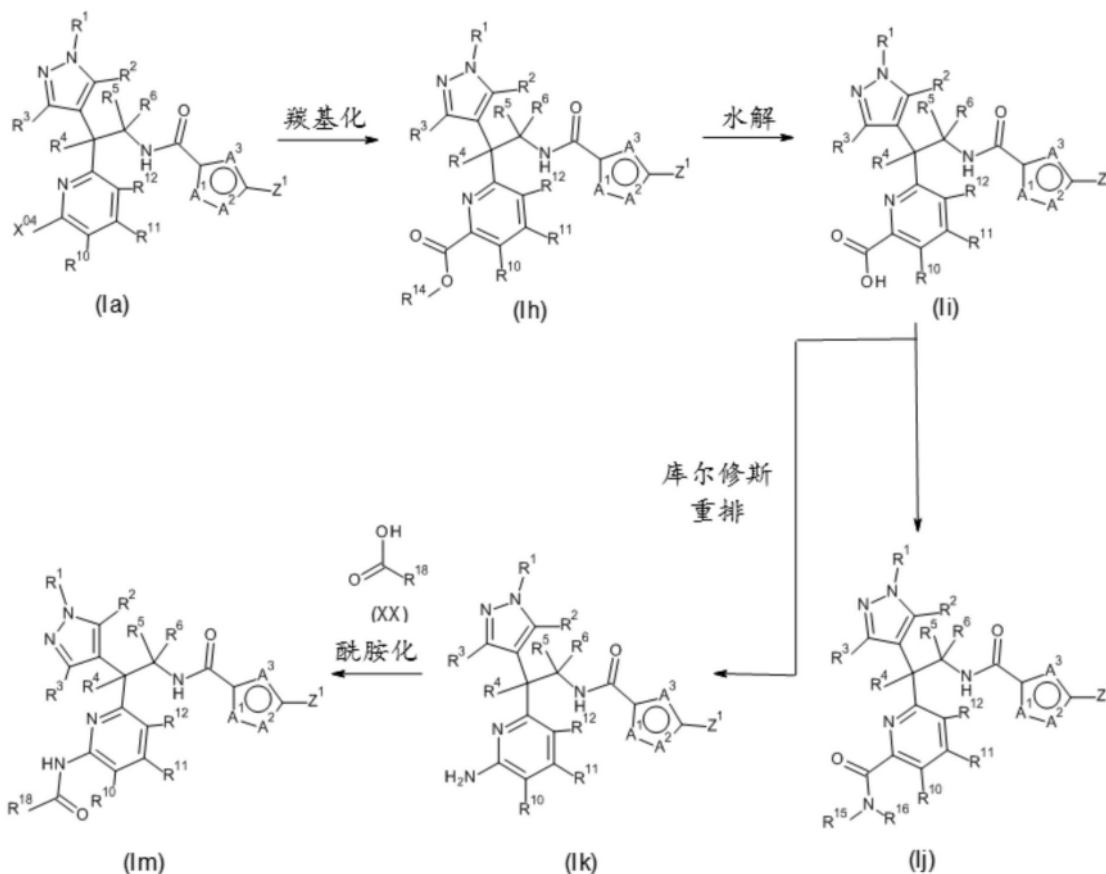
[0216]

[0217] 方案12

[0218] 如方案12中所示,具有式(I)的化合物(其中Q是 $\text{Q}^1$ ,并且 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{A}^1$ 、 $\text{A}^2$ 、 $\text{A}^3$ 和 $\text{Z}^1$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的,并且 $\text{X}^{04}$ 是离去基团像例如氯、溴或碘,即具有式(Ia)的化合物)可以在施蒂勒反应条件下用具有式(XVIII)的化合物处理得到具有式(Ie)的化合物。具有式(Ie)的化合物可以被分离,或在含水酸性条件下直接水解,得到具有式(If)的化合物。此类反应在文献中是已知的,并且已经描述于例如Synthesis[合成](2001), (10), 1551-1555和Tetrahedron[四面体](2001), 57(13), 2507-2514中。通过在惰性溶剂(如甲醇、乙醇、四氢呋喃、甲基)中,任选地在无机碱(如碳酸钠或碳酸钾)或有机碱(如三乙胺等)的存在下用具有式(XIX)的化合物(或其盐)(其中 $\text{R}^{13}$ 是氢或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)处理具有式(If)的化合物,可以将具有式(If)的化合物转化为具有式(Ig)的化合物(其中Q是 $\text{Q}^1$ ,并且 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{A}^1$ 、 $\text{A}^2$ 、 $\text{A}^3$ 和 $\text{Z}^1$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的,并且 $\text{R}^{13}$ 是氢或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)。用于制备此类肟的许多实例在文献中是已知的(参见,例如,Molecules[分子]2019, 24, 2470和其中引用的参考文献),并且是本领域技术人员熟知的。

[0219] 另外的化合物可以由具有式(I)的化合物(其中Q是 $\text{Q}^1$ ,并且 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{A}^1$ 、 $\text{A}^2$ 、 $\text{A}^3$ 和 $\text{Z}^1$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的,并且 $\text{X}^{04}$ 是离去基团像例

如氯、溴或碘,即具有式 (Ia) 的化合物) 来制备,示于方案13中。



[0220]

[0221] 方案13

[0222] 如方案13中所示,具有式 (Ia) 的化合物可以被羰基化得到具有式 (I) 的化合物(其中Q是Q<sup>1</sup>,并且R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>和Z<sup>1</sup>是如以上对于具有式 (I) 的化合物所定义的,并且R<sup>14</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,即具有式 (Ih) 的化合物)。在此类烷氧基羰基化中,通常在压力下,在金属催化剂(如钯催化剂(例如:乙酸钯(II);[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>;双(三苯基膦基)二氯化钯(II)PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或双(二苯基膦基)丙烷]钯(II)PdCl<sub>2</sub>(dipp)))的存在下,任选地在膦配体(如三苯基膦或1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)存在下,在醇R<sup>14</sup>OH溶剂(通常在甲醇或乙醇)(其中R<sup>14</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)中,任选地在共溶剂(例如甲苯、二噁烷或N,N-二甲基甲酰胺)的存在下,并且优选地在碱(例如像三甲胺)的存在下,在20℃与200℃之间、优选在50℃与180℃之间的温度下,具有式 (Ia) 的化合物与一氧化碳反应。此类羰基化反应是本领域技术人员熟知的,并且在文献(参见J.Org.Chem.[有机化学期刊]2008,73,7102-7107和其中引用的参考文献)中也是熟知的。此类具有式 (Ih) 的化合物可以在本领域技术人员已知的条件(例如像在室温下或直到回流条件下,在甲醇、乙醇、四氢呋喃或二噁烷中的氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂水溶液的条件下)容易地皂化成具有式 (Ii) 的化合物。可替代地,在溶剂(如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或N-甲基-2-吡咯烷酮)中用卤化物阴离子(优选氯离子,例如源自氯化锂(或可替代地氯化钠或氯化钾))处理具有式 (Ih) 的酯化合物也可以产生具有式 (Ii) 的羧酸化合物。这种O-脱甲基化的反应温度范围优选地从20℃至反应混合物的沸点,或者该反应可以在微波辐射下进行。具有式 (Ii) 的化合物可以转化为具有式 (Ij) 的酰胺,其中Q是Q<sup>1</sup>,并且

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 和 $Z^1$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的,并且 $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地是氢或 $C_1$ - $C_4$ 烷基,即具有式(Ij)的化合物。此类反应通常包括活化羧基,随后用化合物 $R^{15}R^{16}NH$ 处理或使用偶联剂在用具有式 $R^{15}R^{16}NH$ 的化合物处理后将酸直接转化为酰胺。这些方法已经在前面的方案1和2中讨论过。

[0223] 具有式(Ii)的化合物可以通过所谓的库尔修斯重排转化为具有式(I)的化合物,其中Q是 $Q^1$ ,并且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 和 $Z^1$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的,并且 $R^9$ 是氨基,即具有式(Ik)的化合物。在库尔修斯重排中,在合适的碱的存在下、并且任选地在路易斯酸存在或不存在下,在惰性溶剂中,在 $50^\circ\text{C}$ 与 $200^\circ\text{C}$ 之间的温度下,用有机叠氮化物处理具有式(Ij)的化合物。有机叠氮化物的实例包括 $\text{TMSN}_3$ 、叠氮化钠、二苯基磷酰基叠氮化物或甲苯磺酰基叠氮化物并且合适的溶剂可以是甲苯、二甲苯、THF或乙腈。合适的路易斯酸的实例可以包括尤其 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 。重排中形成的异氰酸酯与水反应形成氨基甲酸酯,该氨基甲酸酯在反应条件下脱羧成相应的具有式(1k)的胺。可替代地,该反应可以在醇例如叔丁醇中进行,从而允许分离出氨基甲酸叔丁酯。这些进而可以在单独的步骤中通过本领域技术人员已知的方法用酸(如三氟乙酸)裂解以产生具有式(Ik)的化合物。此类库尔修斯反应的实例已报道于例如Org. Lett. [有机化学通讯], 2005, 7, 4107-4110、Journal of Medicinal Chemistry [药物化学杂志], 2006, 49 (12), 3614-3627和Tetrahedron [四面体], 1974, 30, 2151-2157中。根据上文所述的酰胺化方法,通过用具有式(XX)的化合物处理可以将如此获得的具有式(Ik)的化合物酰胺化为具有式(Im)的化合物,其中Q是 $Q^1$ ,并且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 和 $Z^1$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的,并且 $R^{18}$ 是 $C_1$ - $C_4$ 烷基。本领域技术人员将认识到,这种化学反应可以应用于任何具有式(I)的化合物,其中Q是 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 或 $Q^5$ ,位于具有式Q的杂环的任何位置(即 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 或 $R^{12}$ )上,当后面的基团是离去基团如卤素原子时。

[0224] 通过以常规方式将该起始化合物的一个或多个取代基用根据本发明的另一个或其他的取代基替换可以将如在本发明的任何实施例中所定义的具有式(I)的化合物按本身已知的方法转化为如在本发明的任何实施例中所定义的另一化合物。本领域技术人员还将理解,具有式(I)的化合物可以通过例如烷基化、亲核取代、消除、在金属催化剂的存在下的C-C键形成反应、在金属催化剂的存在下的杂原子-碳键形成、氧化和还原进一步转化为具有式(I)的另外的衍生物。

[0225] 取决于所选的适合各自情况的反应条件以及起始材料,有可能例如,在一个反应步骤中仅将一个取代基用根据本发明的另一个取代基替代,或者在同一个反应步骤中可以将多个取代基用根据本发明的其他取代基来替代。

[0226] 具有式(I)的化合物的盐可以以本身已知的方式制备。因此,例如,具有式(I)的化合物的酸加成盐是通过用适合的酸或合适的离子交换试剂进行处理来获得的,并且与碱的盐是通过用适合的碱或用合适的离子交换试剂进行处理来获得的。

[0227] 具有式(I)的化合物的盐能以常规方式转化为游离的化合物(I)、酸加成盐(例如通过用适合的碱性化合物或用合适的离子交换试剂试剂进行处理)以及与碱的盐(例如通过用适合的酸或用合适的离子交换试剂试剂进行处理)。

[0228] 具有式(I)的化合物的盐能以本身已知的方式转化为具有式(I)的化合物的其他盐、酸加成盐,例如转化成其他酸加成盐,例如通过在适合的溶剂中用酸的适合的金属盐

(如钠、钡或银的盐,例如用乙酸银)来处理无机酸的盐(如盐酸盐),在所述溶剂中,所形成的无机盐(例如氯化银)是不溶的并且因此从所述反应混合物中沉淀出。

[0229] 取决于程序或反应条件,具有成盐特性的具有式(I)的化合物能以游离形式或盐的形式获得。

[0230] 具有式(I)的化合物和适当时其互变异构体(在每种情况下呈游离形式或呈盐形式)能够以可能的异构体之一的形式或以这些异构体的混合物的形式,例如以纯异构体(如对映体和/或非对映异构体)形式或以异构体混合物(如对映异构体混合物,例如外消旋体;非对映异构体混合物或外消旋体混合物)形式存在,取决于分子中存在的不对称碳原子的数目、绝对和相对构型和/或取决于分子中存在的非芳香族双键的构型;本发明涉及纯异构体以及还有可能的所有异构体混合物,并且在上下文的每种情况下,甚至在没有具体提及立体化学细节的每种情况下,都应该从这层意义上来理解。

[0231] 呈游离形式或呈盐形式的具有式(I)的化合物的非对映异构体混合物或外消旋体混合物(它们的获得可以取决于已选定的起始材料和程序)能够在这些组分的物理化学差异的基础上,例如通过分步结晶、蒸馏和/或色谱法以已知的方式分离成纯的非对映异构体或外消旋体。

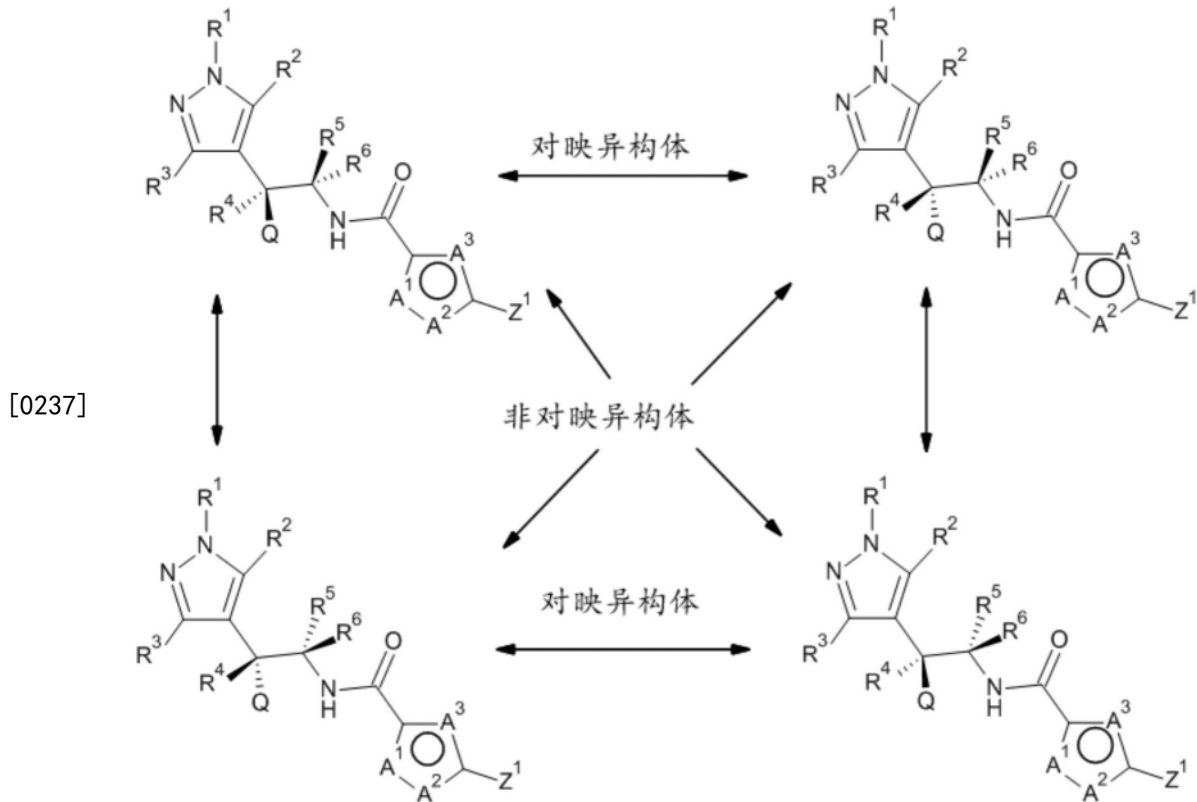
[0232] 能够以类似方式获得的对映异构体混合物(如外消旋体)可以通过已知方法拆分成光学对映体,例如通过从光学活性溶剂再结晶;通过在手性吸附剂上的色谱法,例如在乙酰纤维素上的高效液相色谱法(HPLC);借助于适合的微生物,通过用特异性固定化酶裂解;通过形成包含化合物,例如使用手性冠醚,其中仅一个对映异构体被络合;或通过转化成非对映异构体的盐,例如通过使碱性最终产物外消旋体与光学活性酸(如羧酸,例如樟脑酸、酒石酸或苹果酸,或磺酸,例如樟脑磺酸)反应,并且分离能够以此方式获得的非对映异构体混合物,例如基于其不同溶解度通过分步结晶,从而获得非对映异构体,从所述非对映异构体可以通过适合的试剂(例如碱性试剂)的作用使所希望的对映异构体变成游离的。

[0233] 纯的非对映异构体或对映异构体可以根据本发明来获得,不仅是通过分离适合的异构体混合物,还可以是通过普遍已知的非对映立体选择性或对映选择性合成的方法,例如通过根据本发明用具有适合的立体化学的起始材料进行该方法。

[0234] 如果单个组分具有不同的生物活性,有利的是在每一情况下分离或合成生物学上更有效的异构体,例如对映异构体或非对映异构体或异构体混合物,例如对映异构体混合物或非对映异构体混合物。

[0235] 作为实例,具有多于一个不对称碳原子的化合物可以以非对映异构体形式存在,其可以任选地使用例如具有手性柱的超临界流体色谱法(SFC)色谱法来分离。此类非对映异构体可以示出不同的杀真菌活性特征,但所有异构体和非对映异构体形成本发明的一部分。

[0236] 本发明的具有式(I)的化合物展现出两个不对称碳原子。具有式(I)的化合物的对映异构体与非对映异构体之间的关系如下所示。



[0238] 本领域技术人员很好地意识到上述具有式(I)的非对映异构体和对映异构体(其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $Q$ 和 $Z^1$ 是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的)在本发明的范围内。

[0239] 具有式(I)的化合物和适当时其互变异构体(在每种情况下呈游离形式或呈盐形式)如果适当的话还能以水合物的形式获得和/或包括其他溶剂,例如可以用于使以固体形式存在的化合物结晶的那些。

[0240] 如已指示的,出人意料地,现在已经发现,为实际目的,本发明的具有式(I)的化合物具有非常有利水平的用来保护植物免受由真菌引起的疾病的生物活性。

[0241] 根据本发明的具有式(I)的化合物可以在农业部门和相关使用领域中用作例如用于控制植物有害生物的活性成分,或者在非生命材料上用于控制腐败微生物或对人潜在有害的有机体。这些新颖化合物的特征是在低施用比率下具有优异的活性,植物耐受良好以及对环境安全。它们有非常有用的治疗性的、预防性的和系统性的特性并且可以用于保护很多栽培植株。具有式(I)的化合物可以用于抑制或破坏在不同的有用植物作物的植物或植物部分(果实、花、叶子、茎、块茎、根)上出现的有害生物,同时还保护了稍后生长的那些植物部分免于例如植物病原性微生物的侵害。

[0242] 本发明进一步涉及一种用于通过处理植物或植物繁殖材料和/或收获的粮食作物来控制或预防易受微生物侵袭的植物或植物繁殖材料和/或收获的粮食作物被侵染的方法,其中将有效量的根据本发明的具有式(I)的化合物施用于该植物、其部分或其场所。

[0243] 还能够使用根据本发明的具有式(I)的化合物作为杀真菌剂。如本文使用的,术语“杀真菌剂”意指控制、改变或预防真菌生长的化合物。术语“杀真菌有效量”在使用时意指能够对真菌生长产生影响的这样一种化合物或这样的化合物的组合的量。控制或改变的影响包括所有从自然发育的偏离,如杀死、阻滞等,并且预防包括在植物内或植物上形成屏障

或其他防御以预防真菌侵染。

[0244] 还可以能够使用根据本发明的具有式 (I) 的化合物作为用于处理植物繁殖材料 (例如, 种子, 如果实、块茎或谷粒) 或植物插条根据本发明的拌种剂, 用于保护对抗真菌感染连同对抗土壤里存在的植物病原性真菌。可以在种植前用包含具有式 (I) 的化合物的组合物处理繁殖材料: 例如可以在播种前拌种。还可以通过在液体配制品中浸渍种子或通过用固体配制品包衣它们, 将具有式 (I) 的活性化合物施用至谷物 (包衣)。还可以在种植繁殖材料时, 将组合物施用至种植位点, 例如在播种期间施用至种子的犁沟。本发明还涉及处理植物繁殖材料的此类方法, 并且涉及如此处理的植物繁殖材料。

[0245] 此外, 根据本发明的具有式 (I) 的化合物可以用于控制有关领域的真菌, 例如在工业材料 (包括木材以及与木材有关的技术产品) 的保护中、在食品储存中、在卫生管理中。

[0246] 此外, 本发明可以用于保护非生命材料 (例如木料、墙板和涂料) 免受真菌侵袭。

[0247] 根据本发明的具有式 (I) 的化合物例如针对疾病的真菌和真菌载体以及植物病原性细菌和病毒是有效的。这些疾病的真菌和真菌载体以及植物病原性的细菌和病毒是例如:

[0248] 伞枝梨头霉、链格孢属物种、丝囊霉属物种、壳二孢属物种、曲霉属物种 (包括黄曲霉、烟曲霉、构巢曲霉、黑曲霉、土曲霉)、短梗霉属物种 (包括出芽短梗霉 (*A. pullulans*))、皮炎芽生菌、小麦白粉病菌、莴苣盘梗霉 (*Bremia lactucae*)、葡萄座腔菌属物种 (包括葡萄溃疡病菌 (*B. dothidea*)、树花地衣葡萄座腔菌 (*B. obtusa*))、葡萄孢属物种 (包括灰葡萄孢 (*B. cinerea*))、念珠菌属物种 (包括白色念珠菌、光滑球念珠菌 (*C. glabrata*)、克鲁斯念珠菌 (*C. krusei*)、葡萄牙念珠菌 (*C. lusitaniae*)、近平滑念珠菌 (*C. parapsilosis*)、热带念珠菌 (*C. tropicalis*))、Cephalosporium fragrans、长喙壳属物种、尾孢属物种 (包括褐斑病菌 (*C. arachidicola*))、晚斑病菌 (*Cercosporidium personatum*)、枝孢霉属物种、麦角菌、粗球孢子菌、旋孢腔菌属物种、炭疽菌属物种 (包括香蕉炭疽病菌 (*C. musae*))、新型隐球菌、间座壳属 (*Diaporthe*) 物种、亚隔孢壳属物种、内脐蠕孢属物种、痂囊腔菌属物种、表皮癣菌属物种、梨火疫病菌、白粉菌属物种 (包括菊科白粉菌 (*E. cichoracearum*))、葡萄顶枯病菌 (*Eutypa lata*)、镰刀菌属物种 (包括大刀镰刀菌、禾谷镰刀菌、*F. langsethiae*、串珠镰刀菌、胶孢镰刀菌、茄病镰刀菌、尖孢镰刀菌、层出镰刀菌)、小麦全蚀病菌 (*Gaeumannomyces graminis*)、藤仓赤霉菌 (*Gibberella fujikuroi*)、煤烟病菌 (*Gloeodes pomigena*)、香蕉炭疽盘长孢菌 (*Gloeosporium musarum*)、苹果炭疽病菌 (*Glomerella cingulate*)、葡萄球座菌 (*Guignardia bidwellii*)、植物受桧胶锈菌 (*Gymnosporangium juniperi-virginianae*)、长蠕孢属物种、驼孢锈菌属物种、组织胞浆菌属物种 (包括荚膜组织胞浆菌 (*H. capsulatum*))、红线病菌、*Leptographium lindbergi*、辣椒白粉病菌 (*Leveillula taurica*)、松针散盘壳 (*Lophodermium seditiosum*)、雪霉叶枯菌 (*Microdochium nivale*)、小孢子菌属物种、链核盘菌属物种、毛霉属物种、球腔菌属物种 (包括禾生球腔菌、苹果黑点病菌 (*M. pomi*))、树梢枯病菌、云杉病菌、副球孢子菌属物种、青霉属物种 (包括指状青霉、意大利青霉)、霉样真霉属物种、指霜霉属物种 (包括玉蜀黍指霜霉、菲律宾霜指霉和高粱指霜霉)、霜霉属物种、颖枯壳针孢、豆薯层锈菌、桑黄火木针层孔菌 (*Phellinus igniarius*)、瓶霉属物种、茎点霉属物种、葡萄生拟茎点菌 (*Phomopsis viticola*)、疫霉菌属物种 (包括致病疫霉菌)、单轴霉属物种 (包括霍尔单轴霉菌、葡萄霜霉病菌 (*P. viticola*))、格孢腔



菌属物种、叉丝单囊壳属物种(包括白叉丝单囊壳(*P.leucotricha*))、禾谷多粘菌(*Polymyxa graminis*)、甜菜多粘菌(*Polymyxa betae*)、小麦基腐病菌(*Pseudocercospora herpotrichoides*)、假单胞菌属物种、假霜霉属物种(包括黄瓜霜霉病菌、蓼草假霜霉)、*Pseudopeziza tracheiphila*、霜霉属物种(包括大麦柄锈菌(*P.hordei*)、小麦叶锈病菌(*P.recondita*)、条形柄锈菌(*P.Striiformis*)、小麦褐锈菌(*P.triticina*))、埋核盘菌属物种、核腔菌属物种、梨孢属物种(包括稻瘟病菌(*P.oryzae*))、腐霉属物种(包括终极腐霉菌)、柱隔孢属物种、丝核菌属物种、微小根毛霉(*Rhizomucor pusillus*)、少根根霉、喙孢属物种、丝孢菌属物种(包括尖端赛多孢子菌和多育赛多孢子菌)、煤点病(*Schizothyrium pomi*)、核盘菌属物种、小核菌属物种、壳针孢属物种(包括颖枯壳针孢(*S.nodorum*)、小麦壳针孢(*S.tritici*))、草莓白粉病菌(*Sphaerotheca macularis*)、棕丝单囊壳(*Sphaerotheca fusca*) (黄瓜白粉病菌(*Sphaerotheca fuliginea*))、孢子丝菌属(*Sporothrix*)物种、颖枯壳多孢(*Stagonospora nodorum*)、匍柄霉属(*Stemphylium*)物种、毛韧革菌(*Stereum hirsutum*)、水稻枯纹病菌(*Thanatephorus cucumeris*)、根串珠霉(*Thielaviopsis basicola*)、腥黑粉菌属物种、木霉属物种(包括哈茨木霉、拟康氏木霉、绿色木霉)、毛癣菌属物种、核瑚菌属物种、葡萄钩丝壳、条黑粉菌属(*Urocystis*)物种、黑粉菌属(*Ustilago*)物种、黑星菌属物种(包括苹果黑星菌(*V.inaequalis*))、轮枝孢属物种、以及黄单胞菌属物种。

[0249] 根据本发明的具有式(I)的化合物可以用于例如草坪,观赏植物例如花卉、灌木、阔叶树木或常绿植物,如松类,以及树木注入,有害生物管理等。

[0250] 在本发明的范围内,有待保护的目标作物和/或有用植物典型地包括多年生和一年生作物,如浆果植物,例如黑莓、蓝莓、蔓越莓、树莓以及草莓;谷物,例如大麦、玉米(maize, corn)、粟、燕麦、水稻、黑麦、高粱、黑小麦以及小麦;纤维植物,例如棉花、亚麻、大麻、黄麻以及剑麻;大田作物,例如糖甜菜和饲料甜菜、咖啡豆、啤酒花、芥菜、油菜(卡诺拉)、罌粟、甘蔗、向日葵、茶以及烟草;果树,例如苹果、杏、鳄梨、香蕉、樱桃、柑橘、油桃、桃、梨以及李子;草,例如百慕达草、蓝草、本特草、蜈蚣草、牛毛草、黑麦草、圣奥古斯丁草以及结缕草;药草,如罗勒、琉璃苣、细香葱、胡荽、薰衣草、独活草、薄荷、牛至、荷兰芹、迷迭香、鼠尾草以及百里香;豆类,例如菜豆、小扁豆、豌豆以及大豆;坚果,例如杏仁、腰果、落花生、榛子、花生、山核桃、开心果以及核桃;棕榈植物,例如油棕榈;观赏植物,例如花、灌木以及树;其他树木,例如可可树、椰子树、橄榄树以及橡胶树;蔬菜,例如芦笋、茄子、西兰花、卷心菜、胡萝卜、黄瓜、大蒜、莴苣、西葫芦、甜瓜、秋葵、洋葱、胡椒、马铃薯、南瓜、大黄、菠菜以及番茄;和葡萄藤,例如葡萄。

[0251] 术语“有用植物”应当理解为还包括由于常规育种方法或基因工程致使其对除草剂(像溴草腈)或除草剂类(例如像HPPD抑制剂、ALS抑制剂,例如氟嘧磺隆、氟丙磺隆和三氟啶磺隆、EPSPS(5-烯醇-丙酮-莽草酸-3-磷酸-合成酶)抑制剂、GS(谷氨酰胺合成酶)抑制剂或PPO(原卟啉原氧化酶)抑制剂)耐受的有用植物。已经通过常规育种方法(诱变)致使对咪唑啉酮(例如甲氧咪草烟)耐受的作物的实例是**Clearfield®**夏季油菜(卡诺拉)。已经通过基因工程方法致使对除草剂或除草剂类耐受的作物的实例包括抗草甘膦和抗草铵膦的玉米品种,这些玉米品种是以**RoundupReady®**、**Herculex I\***和**LibertyLink®**商标名可商购的。

[0252] 术语“有用植物”应当理解为还包括已经通过使用重组DNA技术而被这样转化使其能够合成一种或多种选择性作用毒素的有用植物,这些毒素是如已知例如来自于产毒素细菌,尤其是芽孢杆菌属的那些细菌。

[0253] 此类植物的实例是:**YieldGard®**(玉米品种,表达CryIA(b)毒素);**YieldGard®**Rootworm(玉米品种,表达CryIIIB(b1)毒素);**YieldGard®**Plus(玉米品种,表达CryIA(b)和CryIIIB(b1)毒素);**Starlink™**(玉米品种,表达Cry9(c)毒素);**Herculex®**I(玉米品种,表达CryIF(a2)毒素和获得对除草剂草铵膦铵盐耐受性的酶膦丝菌素N-乙酰基转移酶(PAT));**NuCOTN 33B®**(棉花品种,表达CryIA(c)毒素);**Bollgard®**I(棉花品种,表达CryIA(c)毒素);**Bollgard®**II(棉花品种,表达CryIA(c)和CryIIA(b)毒素);**VipCot®**(棉花品种,表达VIP毒素);**NewLeaf®**(马铃薯品种,表达CryIIIA毒素);**Agrisure®**GT Advantage(GA21耐草甘膦性状)、**Agrisure®**CB Advantage(Bt11玉米螟(CB)性状)、**Agrisure®**RW(玉米根虫性状)、**RoundupReady®**(具有草甘膦除草剂耐受性的玉米品种)以及**LibertyLink®**(草铵膦抗性玉米品种)。

[0254] 术语“作物”应当理解为还包括已经通过使用重组DNA技术而被这样转化使其能够合成一种或多种选择性作用毒素的作物植物,这些毒素是如已知例如来自于产毒素细菌,尤其是芽孢杆菌属的那些细菌。

[0255] 可由此类转基因植物表达的毒素包括例如,来自蜡样芽孢杆菌或日本金龟子芽孢杆菌的杀昆虫蛋白;或者来自苏云金芽孢杆菌的杀昆虫蛋白,如 $\delta$ -内毒素,例如Cry1Ab、Cry1Ac、Cry1F、Cry1Fa2、Cry2Ab、Cry3A、Cry3Bb1或Cry9C,或者营养期杀昆虫蛋白(Vip),例如Vip1、Vip2、Vip3或Vip3A;或细菌定植线虫的杀昆虫蛋白,例如光杆状菌属物种(Photorhabdus spp.)或致病杆菌属物种(Xenorhabdus spp.),如发光杆菌(Photorhabdus luminescens)、嗜线虫致病杆菌(Xenorhabdus nematophilus);由动物产生的毒素,如蝎毒素、蛛毒素、蜂毒素和其他昆虫特异性神经毒素;由真菌产生的毒素,如链霉菌毒素,植物凝集素类(lectin),如豌豆凝集素、大麦凝集素或雪花莲凝集素;凝集素(agglutinin);蛋白酶抑制剂,如胰蛋白酶抑制剂、丝蛋白酶抑制剂、马铃薯糖蛋白、胰抑素、木瓜蛋白酶抑制剂;核糖体失活蛋白(RIP),如蓖麻毒素、玉蜀黍-RIP、相思豆毒素、丝瓜籽毒蛋白、皂草毒素蛋白或异株泻根毒蛋白;类固醇代谢酶,如3羟基类固醇氧化酶、蜕化类固醇-UDP-糖基-转移酶、胆固醇氧化酶、蜕化素抑制剂、HMG-CoA-还原酶、离子通道阻断剂如钠通道或钙通道阻断剂、保幼激素酯酶、利尿激素受体、芪合成酶、联苄合成酶、几丁质酶和葡聚糖酶。

[0256] 进一步,在本发明背景下, $\delta$ -内毒素(例如Cry1Ab、Cry1Ac、Cry1F、Cry1Fa2、Cry2Ab、Cry3A、Cry3Bb1或Cry9C)或营养期杀昆虫蛋白(Vip)(例如Vip1、Vip2、Vip3或Vip3A)应理解为显然还包括混合型毒素、截短的毒素和经修饰的毒素。混合型毒素是通过那些蛋白的不同结构域的新组合重组产生的(参见例如,WO 2002/15701)。截短的毒素,例如截短的Cry1Ab是已知的。在经修饰的毒素的情况下,天然存在的毒素的一个或多个氨基酸被置换。在此类氨基酸置换中,优选将非天然存在的蛋白酶识别序列插入毒素中,例如像在Cry3A055的情况下,一种组织蛋白酶-G-识别序列被插入Cry3A毒素中(参见WO 2003/

018810)。

[0257] 此类毒素或能够合成此类毒素的转基因植物的实例披露于例如EP0374753、W01993/07278、W01995/34656、EP0427529、EP0451878以及W02003/052073中。

[0258] 用于制备这样的转基因植物的方法通常是本领域技术人员已知的并且描述在例如以上提及的公开物中。CryI型脱氧核糖核酸及其制备例如从W01995/34656、EP0367474、EP0401979和W01990/13651中已知。

[0259] 包括在转基因植物中的毒素使得植物对有害昆虫有耐受性。此类昆虫可以存在于任何昆虫分类群,但尤其常见于甲虫(鞘翅目)、双翅昆虫(双翅目)和蛾(鳞翅目)。

[0260] 包含一种或多种编码杀昆虫剂抗性并且表达一种或多种毒素的基因的转基因植物是已知的并且其中一些是可商购的。此类植物的实例是:**YieldGard®**(玉米品种,表达CryIA(b)毒素);**YieldGard® Rootworm**(玉米品种,表达CryIIIB(b1)毒素);**YieldGard® Plus**(玉米品种,表达CryIA(b)和CryIIIB(b1)毒素);**Starlink™**(玉米品种,表达Cry9(c)毒素);**Herculex® I**(玉米品种,表达CryIF(a2)毒素和获得对除草剂草铵膦按盐耐药性的酶磷丝菌素N-乙酰基转移酶(PAT));**NuCOTN 33B®**(棉花品种,表达CryIA(c)毒素);**Bollgard® I**(棉花品种,表达CryIA(c)毒素);**Bollgard® II®**(棉花品种,表达CryIA(c)和CryIIA(b)毒素);**VipCot®**(棉花品种,表达VIP毒素);**NewLeaf®**(马铃薯品种,表达CryIIIA毒素);**Agrisure® GT Advantage**(GA21耐草甘膦性状)、**Agrisure® CB Advantage**(Bt11玉米螟(CB)性状)、**Agrisure® RW**(玉米根虫性状)、**RoundupReady®**(具有草甘膦除草剂耐受性的玉米品种)以及**LibertyLink®**(草铵膦抗性玉米品种)。

[0261] 此类转基因作物的另外的实例是:

[0262] 1. Bt11玉米,来自先正达种子子公司(Syngenta Seeds SAS),霍比特路(Chemin de l'Hobit)27,F-31 790圣苏维尔(St.Sauveur),法国,登记号C/FR/96/05/10。遗传修饰的玉蜀黍,通过转基因表达截短的Cry1Ab毒素,使之能抵抗欧洲玉米螟(玉米螟和粉茎螟)的侵袭。Bt11玉米还转基因表达PAT酶以获得对除草剂草铵膦按盐的耐受性。

[0263] 2. Bt176玉米,来自先正达种子子公司(Syngenta Seeds SAS),霍比特路(Chemin de l'Hobit)27,F-31 790圣苏维尔(St.Sauveur),法国,登记号C/FR/96/05/10。遗传修饰的玉蜀黍,通过转基因表达Cry1Ab毒素,使之能抵抗欧洲玉米螟(玉米螟和粉茎螟)的侵袭。Bt176玉米还转基因表达PAT酶以获得对除草剂草铵膦按盐的耐受性。

[0264] 3. MIR604玉米,来自先正达种子子公司(Syngenta Seeds SAS),霍比特路(Chemin de l'Hobit)27,F-31 790圣苏维尔(St.Sauveur),法国,登记号C/FR/96/05/10。通过转基因表达经修饰的Cry3A毒素使之具有昆虫抗性的玉米。此毒素是通过插入组织蛋白酶-G-蛋白酶识别序列而经修饰的Cry3A055。此类转基因玉米植物的制备描述于W02003/018810中。

[0265] 4. MON 863玉米,来自孟山都欧洲公司(Monsanto Europe S.A.),270-272特弗伦大道(Avenue de Tervuren),B-1150布鲁塞尔,比利时,登记号C/DE/02/9。MON 863表达Cry3Bb1毒素,并且对某些鞘翅目昆虫有抗性。

[0266] 5. IPC 531棉花,来自孟山都欧洲公司,270-272特弗伦大道,B-1150布鲁塞尔,比利时,登记号C/ES/96/02。

[0267] 6.1507玉米,来自先锋海外公司(Pioneer Overseas Corporation),特德斯科大道(Avenue Tedesco),7B-1160布鲁塞尔,比利时,登记号C/NL/00/10。遗传修饰的玉米,表达蛋白质Cry1F以获得对某些鳞翅目昆虫的抗性,并且表达PAT蛋白质以获得对除草剂草丁膦铵的耐受性。

[0268] 7.NK603×MON 810玉米,来自孟山都欧洲公司270-272特弗伦大道,B 1150布鲁塞尔,比利时,登记号C/GB/02/M3/03。通过将遗传修饰的品种NK603和MON 810杂交,由常规育种的杂交玉米品种构成。NK603×MON 810玉米转基因地表达由土壤杆菌属菌株CP4获得的蛋白质CP4 EPSPS,使之耐除草剂**Roundup®**(含有草甘膦),以及还有由苏云金芽孢杆菌库尔斯塔克亚种获得的Cry1Ab毒素,使之耐某些鳞翅目昆虫,包括欧洲玉米螟。

[0269] 根据本发明的具有式(I)的化合物可用于控制或预防植物病原性疾病,特别是植物病原性真菌,如在水果、蔬菜和马铃薯上的链格孢菌;在草莓、番茄、向日葵、豆类作物、蔬菜以及葡萄上的灰葡萄孢菌;在马铃薯和蔬菜上的立枯丝核菌;在葡萄上的葡萄钩丝壳;在瓜类上的枝孢霉、苔藓虫、白粉病菌和瓜球病菌;在瓜类和茄果类作物上的牛尾线虫;在谷物上的镰刀菌属物种;在谷物上的小球腔菌属物种(*Leptosphaeria* spp.);以及在谷物上的酵母属物种。

[0270] 如本文使用的,术语“场所”意指植物在其中或其上生长的地方,或栽培植物的种子被播种的地方,或者种子将要被置于土壤中的地方。它包括土壤、种子以及幼苗,连同建立的植被。

[0271] 术语“植物”是指植物的所有有形部分,包括种子、幼苗、幼树、根、块茎、茎、秆、叶子和果实。

[0272] 术语“植物繁殖材料”应理解为表示植物的生殖部分,如种子(其可以用于植物的繁殖),以及营养性材料,如插条或块茎(例如马铃薯)。可以提及例如种子(在严格意义上)、根、果实、块茎、球茎、根茎以及植物的部分。还可以提及在发芽后或在出苗后将被移植的发芽植物和幼小植物。这些幼小植物可以通过浸渍进行完全或部分处理而在移植之前进行保护。优选地,“植物繁殖材料”应理解为表示种子。

[0273] 根据本发明的具有式(I)的化合物可以以未修饰的形式使用,或者优选地,连同配制领域常规使用的辅助剂一起使用。为此目的,它们可以按已知方式便利地配制为可乳化浓缩物、可包衣的糊剂、直接可喷雾的或可稀释的溶液或悬浮液、稀释乳液、可湿性粉剂、可溶性粉剂、粉尘剂、颗粒以及还有封装物,例如在聚合物的物质中。对于这些组合物的类型,根据预期的目的以及当时环境来选择施用方法,例如喷洒、雾化、撒粉、播散、包衣或倾倒。组合物还可以含有另外的辅助剂,如稳定剂、消泡剂、粘度调节剂、粘合剂或增粘剂,连同肥料、微量营养素供体或其他用于获得特殊效果的配制品。

[0274] 合适的载体以及辅助剂,例如对于农业用途,可以是固体或液体的并且是在配制技术中有用的物质,例如天然或再生的矿物物质,溶剂、分散体、湿润剂、增粘剂、增稠剂、粘合剂或肥料类。此类载体例如描述在W01997/33890中。

[0275] 悬浮液浓缩物是活性化合物的精细分散的固体颗粒悬浮于其中的水性配制品。此类配制品包括抗沉降剂和分散剂,并且可以进一步包括湿润剂以增强活性,以及消泡剂和

晶体生长抑制剂。在使用时,将这些浓缩物稀释在水中,并且通常作为喷雾剂施用至有待处理的区域。活性成分的量的范围可以是该浓缩物的0.5%至95%。

[0276] 可湿性粉剂是呈在水中或其他液态载体中容易分散的精细分散的颗粒形式。这些颗粒含有保留在固体基质中的活性成分。典型的固体基质包括漂白土、高岭土、硅石和其他容易湿化的有机或无机固体。可湿性粉剂通常含有从5%到95%的活性成分加上少量的润湿剂、分散剂或乳化剂。

[0277] 可乳化浓缩物是在水中或其他液体中可分散的均匀的液体组合物并且可以完全由活性化合物与液体或固体乳化剂组成,或者还可以含有液态载体,如二甲苯、重芳烃石脑油、异佛尔酮和其他不挥发有机溶剂。在使用时,将这些浓缩物分散在水中或其他液体中,并且通常作为喷雾剂施用至有待处理的区域。活性成分的量的范围可以是该浓缩物的0.5%至95%。

[0278] 颗粒配制品包括挤出物和较粗颗粒两者,并且通常不用稀释地施用至需要处理的区域。用于颗粒配制品的典型载体包括砂、漂白土、凹凸棒石粘土、膨润土、蒙脱土、蛭石、珍珠岩、碳酸钙、砖、浮石、叶蜡石、高岭土、白云石、灰泥、木粉、碎玉米穗轴、碎花生壳、糖、氯化钠、硫酸钠、硅酸钠、硼酸钠、氧化镁、云母、氧化铁、氧化锌、氧化钛、氧化锑、冰晶石、石膏、硅藻土、硫酸钙以及其他有机或无机的吸收活性化合物或可被活性化合物包衣的材料。颗粒配制品通常含有5%至25%的活性成分,这些活性成分可包括表面活性剂如重芳烃石脑油、煤油和其他石油馏分,或植物油;和/或粘着剂如糊精、胶或合成树脂。

[0279] 粉尘剂是活性成分与精细分散的固体(如滑石、粘土、面粉以及其他有机与无机的作为分散剂和载体的固体)的自由流动的混合物。

[0280] 微囊典型地是包裹在惰性多孔壳内的活性成分的微滴或颗粒,该惰性多孔壳允许以可控的速率让包住的材料逃逸到环境中。包裹的微滴的直径典型地为1至50微米。包裹的液体典型地占胶囊的重量的50%至95%并且除了活性化合物外还可以包括溶剂。包裹的颗粒通常是多孔颗粒,其中多孔膜将颗粒孔口密封,将活性物种以液体形式保留在颗粒孔内部。颗粒的直径的范围典型地是从1毫米至1厘米并且优选地1毫米至2毫米。颗粒通过挤出、凝聚或成球形成,或者是天然存在的。此类材料的实例是蛭石、烧结粘土、高岭土、凹凸棒石粘土、锯屑和碳精粒。壳或膜材料包括天然和合成橡胶、纤维材料、苯乙烯-丁二烯共聚物、聚丙烯腈、聚丙烯酸酯、聚酯、聚酰胺、聚脲、聚氨酯和淀粉黄原酸酯。

[0281] 用于农用化学应用的其他有用配制品包括活性成分在溶剂(如丙酮、烷基化萘、二甲苯和其他有机溶剂)中的简单溶液,在该溶剂中活性成分以所希望的浓度完全溶解。也可以使用加压的喷雾剂,其中由于低沸点分散剂溶剂载体的蒸发活性成分以精细分散的形式分散。

[0282] 在上述配制品类型中对于配制本发明的组合物有用的合适的农业辅助剂和载体是本领域技术人员熟知的。

[0283] 可以利用的液态载体包括例如水、甲苯、二甲苯、石脑油、作物油、丙酮、甲基乙基酮、环己酮、乙酸酐、乙腈、乙酰苯、乙酸戊酯、2-丁酮、氯苯、环己烷、环己醇、乙酸烷基酯、二丙酮醇、1,2-二氯丙烷、二乙醇胺、对二甲基苯、二甘醇、松香酸二甘醇酯、二甘醇丁醚、二甘醇乙醚、二甘醇甲醚、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、1,4-二噁烷、二丙二醇、二丙二醇甲醚、二丙二醇二苯甲酸酯、二丙二醇(diproxitol)、烷基吡咯烷酮、乙酸乙酯、2-乙基己醇、

碳酸亚乙酯、1,1,1-三氯乙烷、2-庚酮、 $\alpha$ -蒎烯、d-蒎烯、乙二醇、乙二醇丁醚、乙二醇甲醚、 $\gamma$ -丁内酯、甘油、甘油二乙酸酯、甘油单乙酸酯、甘油三乙酸酯、十六烷、己二醇、乙酸异戊酯、乙酸异冰片酯、异辛烷、异佛尔酮、异丙苯、肉豆蔻酸异丙酯、乳酸、月桂胺、异丙叉丙酮、甲氧基丙醇、甲基异戊酮、甲基异丁基酮、月桂酸甲酯、辛酸甲酯、油酸甲酯、二氯甲烷、间二甲苯、正己烷、正辛胺、十八酸、乙酸辛胺酯、油酸、油胺、邻二甲苯、苯酚、聚乙二醇(PEG400)、丙酸、丙二醇、丙二醇单甲醚、对二甲苯、甲苯、磷酸三乙酯、三甘醇、二甲苯磺酸、石蜡、矿物油、三氯乙烯、全氯乙烯、乙酸乙酯、乙酸戊酯、乙酸丁酯、甲醇、乙醇、异丙醇、以及更高分子量的醇类(如戊醇、四氢糠醇、己醇、辛醇等)、乙二醇、丙二醇、甘油以及N-甲基-2-吡咯烷酮。水通常是用以稀释浓缩物的选用载剂。

[0284] 合适的固体载体包括例如滑石、二氧化钛、叶腊石粘土、硅石、凹凸棒石粘土、硅藻土(kieselguhr)、白垩、硅藻土(diatomaceous earth)、石灰、碳酸钙、膨润土、漂白土、棉子壳、小麦粉、大豆粉、浮石、木粉、核桃壳粉以及木质素。

[0285] 在所述液体和固体组合物中可有利地采用广泛的表面活性剂,尤其是被设计为可在施用前用载体稀释的那些。这些试剂在使用时通常按重量计组成配制品的从0.1%到15%。它们在性质上可以是阴离子的、阳离子的、非离子的或聚合的并且可以作为乳化剂、润湿剂、悬浮剂或以其他目的采用。典型的表面活性剂包括烷基硫酸盐如月桂基硫酸二乙醇铵;烷基芳基磺酸盐,如十二烷基苯磺酸钙;烷基酚-环氧烷加成产物,如壬基苯酚-C18乙氧基化物;醇-环氧烷加成产物,如十三烷醇-C16乙氧基化物;皂,如硬脂酸钠;烷基萘磺酸盐,如二丁基萘磺酸钠;磺基琥珀酸二烷基酯的盐,如二(2乙基己基)磺基琥珀酸钠;山梨糖醇酯,如山梨糖醇油酸酯;季胺,如月桂基三甲基氯化铵;脂肪酸的聚乙二醇酯,如聚乙二醇硬脂酸酯;环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物;以及磷酸单和二烷基酯的盐。

[0286] 通常在农业组合物中使用的其他辅助剂包括结晶抑制剂、粘度调节剂、悬浮剂、喷雾液滴调节剂、颜料、抗氧化剂、发泡剂、防泡剂、遮光剂、相容性试剂、消泡剂、掩蔽剂、中和剂和缓冲剂、腐蚀抑制剂、染料、增味剂、铺展剂、渗透助剂、微量营养素、柔润剂、润滑剂以及固着剂。

[0287] 此外,进一步地,其他杀生物的活性成分或组合物可以与本发明的组合物组合,并且用于本发明的方法中并且与本发明的组合物同时地或顺序地施用。当同时施用时,这些另外的活性成分可以连同本发明的组合物一起配制或混合于例如喷雾罐中。这些另外的杀生物的活性成分可以是杀真菌剂、除草剂、杀昆虫剂、杀细菌剂、杀螨剂、杀线虫剂和/或植物生长调节剂。

[0288] 本文提及的使用其俗名的杀有害生物剂是,例如,从“The Pesticide Manual[杀有害生物剂手册]”,第15版,英国作物保护委员会(British Crop Protection Council)2009已知的。

[0289] 此外,本发明的组合物还可以与一种或多种系统获得性抗性诱导剂(“SAR”诱导剂)一起施用。SAR诱导剂是已知的并且描述于例如美国专利号US 6,919,298中,并且包括例如水杨酸盐以及商用的SAR诱导剂阿拉酸式苯-S-甲基。

[0290] 根据本发明的具有式(I)的化合物通常以农用化学组合物的形式使用并且可以与另外的化合物同时地或顺序地施用至作物区域或有待处理的作物。例如,这些另外的化合物可以是影响植物生长的肥料或微量营养素供体或其他制剂。它们还可以是选择性除草剂

或非选择性除草剂,连同杀昆虫剂、杀真菌剂、杀细菌剂、杀线虫剂、杀软体动物剂或这些制剂中的若干种的混合物,如果希望的话连同配制领域通常使用的另外的载体、表面活性剂或促进施用的辅助剂一起。

[0291] 根据本发明的具有式(I)的化合物可以按控制或保护对抗植物病原性微生物的(杀真菌的)组合物的形式使用,所述组合物包含作为活性成分的至少一种具有式(I)的化合物或至少一种优选的如本文所定义的单独化合物(处于游离形式或处于农用化学上可用的盐形式)和至少一种上述辅助剂。

[0292] 因此,本发明提供了包含至少一种根据本发明的具有式(I)的化合物、农业上可接受的载体和任选地辅助剂的组合物、优选地杀真菌组合物。农业上可接受的载体是例如适合农业用途的载体。农业载体在本领域是熟知的。优选地,除了包含具有式(I)的化合物,所述组合物可以包含至少一种或多种杀有害生物活性化合物,例如另外的杀真菌活性成分。

[0293] 根据本发明的具有式(I)的化合物可以是组合物的唯一活性成分,或者适当时它可以与一种或多种另外的活性成分(如杀有害生物剂、杀真菌剂、增效剂、除草剂或植物生长调节剂)混合。在一些情况下,另外的活性成分可以产生出乎意料的协同活性。

[0294] 合适的另外的活性成分的实例包括以下:无环氨基酸(acycloamino acid)杀真菌剂、脂肪族氮杀真菌剂、酰胺杀真菌剂、苯胺杀真菌剂、抗生素杀真菌剂、芳香族杀真菌剂、含砷杀真菌剂、芳基苯基酮杀真菌剂、苯甲酰胺杀真菌剂、苯甲酰苯胺杀真菌剂、苯并咪唑杀真菌剂、苯并噻唑杀真菌剂、植物杀真菌剂、桥联苯基杀真菌剂、氨基甲酸酯杀真菌剂、苯基甲酸酯杀真菌剂、康唑杀真菌剂、铜杀真菌剂、二甲酰亚胺杀真菌剂、二硝基苯酚杀真菌剂、二硫代氨基甲酸酯杀真菌剂、二硫戊环杀真菌剂、糠酰胺杀真菌剂、糠苯胺杀真菌剂、酰肼杀真菌剂、咪唑杀真菌剂、汞杀真菌剂、吗啉杀真菌剂、有机磷杀真菌剂、有机锡杀真菌剂、氧硫杂环己二烯(oxathiin)杀真菌剂、噁唑杀真菌剂、苯硫酰胺杀真菌剂、多硫化物杀真菌剂、吡唑杀菌剂、吡啶杀真菌剂、嘧啶杀真菌剂、吡咯杀真菌剂、季铵杀真菌剂、喹啉杀真菌剂、醌杀真菌剂、喹啉杀真菌剂、嗜球果伞素杀真菌剂、磺酰苯胺(sulfonanilide)杀真菌剂、噻二唑杀真菌剂、噻唑杀真菌剂、噻唑烷杀真菌剂、硫代氨基甲酸酯杀真菌剂、噻吩杀真菌剂、三嗪杀真菌剂、三唑杀真菌剂、三唑并嘧啶杀真菌剂、尿素杀真菌剂、缬氨酰胺(valinamide)杀真菌剂、以及锌杀真菌剂。

[0295] 合适的另外的活性成分的实例包括以下:石油、1,1-双(4-氯苯基)-2-乙氧基乙醇、2,4-二氯苯基苯磺酸酯、2-氟-N-甲基-N-1-萘乙酰胺、4-氯苯基苯基砷、乙酰虫脒、涕灭砷威、赛果、果满磷、胺吸磷、草酸氢胺吸磷、双甲脒、杀螨特、三氧化二砷、偶氮苯、偶氮磷、苯菌灵、苯诺沙磷(benoxafos)、苯甲酸苄酯、联苯吡菌胺、溴灭菊酯、溴烯杀、溴硫磷、溴螨酯、噻嗪酮、丁酮威、丁酮砷威、丁基哒螨灵、多硫化钙、八氯茨烯、氯灭杀威、三硫磷、螨婢胺、灭螨猛、杀螨醚、杀虫脒、杀虫脒盐酸盐、杀螨醇、杀螨酯、敌螨特、乙酯杀螨醇、灭螨脒(chloromebuform)、灭虫脒、丙酯杀螨醇、虫螨磷、瓜菊酯I、瓜菊酯II、瓜菊酯、克罗散泰、蝇毒磷、克罗米通、巴毒磷、硫杂灵、果虫磷、DCPM、DDT、田乐磷、田乐磷-0、田乐磷-S、内吸磷-甲基、内吸磷-0、内吸磷-0-甲基、内吸磷-S、内吸磷-S-甲基、磺吸磷(demeton-S-methylsulfon)、抑菌灵、敌敌畏、二氯磷(dicliphos)、除螨灵、甲氟磷、消螨酚(dinex)、消螨酚(dinex-diclexine)、敌螨普-4、敌螨普-6、邻敌螨消、硝戊酯、硝辛酯、硝丁酯、敌杀磷、磺基二苯、戒酒硫、DNOC、苯氧炔螨(dofenapyn)、多拉克汀、因毒磷、依立诺克丁、益硫磷、乙

噻硫磷、抗螨唑、苯丁锡、苯硫威、必螨立克(fenpyrad)、啞螨酯、胺苯吡菌酮、除螨酯、氟硝二苯胺(fentrifanil)、氟螨噻、氟螨脲、联氟螨、氟杀螨、FMC 1137、伐虫脞、伐虫脞盐酸盐、胺甲威(formparanate)、 $\gamma$ -HCH、果绿定、苜螨醚、十六烷基环丙烷羧酸酯、水胺硫磷、茉莉菊酯I、茉莉菊酯II、碘硫磷、林丹、丙螨氰、灭蚜磷、二噻磷、甲硫芬、虫螨畏、溴甲烷、速灭威、自克威、米尔贝肟、丙胺氟、久效磷、茂果、莫昔克丁、二溴磷(naled)、4-氯-2-(2-氯-2-甲基-丙基)-5-[(6-碘-3-吡啶基)甲氧基]哒嗪-3-酮、氟蚁灵、尼可霉素、戊氰威、戊氰威1:1氯化锌络合物、氧乐果、亚异砒磷、砒拌磷、pp'-DDT、对硫磷、苜氯菊酯、芬硫磷、伏杀磷、硫环磷、磷胺、氯化松节油(polychloroterpenes)、杀螨素(polynactins)、丙氯诺、蜚虱威、残杀威、乙噻唑磷、发疏磷、除虫菊酯I、除虫菊酯II、除虫菊酯、哒嗪硫磷、噻硫磷、喹硫磷(quinalphos)、喹硫磷(quintiofos)、R-1492、甘氨硫磷、鱼藤酮、八甲磷、克线丹、司拉克丁、苏硫磷、SSI-121、舒非仑、氟虫胺、硫特普、硫、氟螨嗪、 $\tau$ -氟胺氰菊酯、TEPP、叔丁威、四氯杀螨砒、杀螨好、噻吩诺(thiafenox)、抗虫威、久效威、甲基乙拌磷、克杀螨、苏力菌素、威菌磷、苯螨噻、三唑磷、灭蚜唑(triazuron)、三氯丙氧磷、三活菌素、蚜灭多、甲烯氟虫脞(vaniliprole)、百杀辛(bethoxazin)、二辛酸铜、硫酸、环丙沙星(cybutryne)、二氯萘醌、双氯酚、茵多酸、三苯锡、熟石灰、代森钠、灭藻醌、醌苄胺、西玛津、三苯基乙酸锡、三苯基氢氧化锡、育畜磷、哌嗪、托布津、氯醛糖、倍硫磷、吡啶-4-胺、土的宁、1-羟基-1H-吡啶-2-硫酮、4-(喹啉-2-基氨基)苯磺酰胺、8-羟基喹啉硫酸盐、溴硝醇、氢氧化铜、甲酚、双吡硫翁、多地辛、敌磺钠、甲醛、汞加芬、春雷霉素、春雷霉素盐酸盐水合物、二(二甲基二硫代氨基甲酸)镍、三氯甲基吡啶、辛噻酮、奥索利酸、土霉素、羟基喹啉硫酸钾、噻菌灵、链霉素、链霉素倍半硫酸盐、叶枯酞、硫柳汞、棉褐带卷蛾GV、放射形土壤杆菌、钝绥螨属物种(Amblyseius spp.)、芹菜夜蛾NPV、原樱翅缨小蜂(Anagrus atomus)、短距蚜小蜂(Aphelinus abdominalis)、棉蚜寄生蜂(Aphidius colemani)、食蚜瘦蚊(Aphidoletes aphidimyza)、苜蓿银纹夜蛾NPV、球形芽孢杆菌(Bacillus sphaericus Neide)、布氏白僵菌(Beauveria brongniartii)、普通草蛉(Chrysoperla carnea)、孟氏隐唇瓢虫(Cryptolaemus montrouzieri)、苹果蠹蛾GV、西伯利亚离颚茧蜂(Dacnusa sibirica)、豌豆潜叶蝇姬小蜂(Diglyphus isaea)、丽蚜小蜂(Encarsia formosa)、桨角蚜小蜂(Eretmocerus eremicus)、嗜菌异小杆线虫(Heterorhabditis bacteriophora)和大异小杆线虫(H. megidis)、斑长足瓢虫(Hippodamia convergens)、橘粉介壳虫寄生蜂(Leptomastix dactylopii)、盲蝽(Macrolophus caliginosus)、甘蓝夜蛾NPV、黄阔柄跳小蜂(Metaphycus helvolus)、黄绿绿僵菌(Metarhizium anisopliae var. acridum)、金龟子绿僵菌小孢变种(Metarhizium anisopliae var. anisopliae)、欧洲新松叶蜂(Neodiprion sertifer) NPV和红头新松叶蜂(N. lecontei) NPV、小花蝽属物种、玫烟色拟青霉(Paecilomyces fumosoroseus)、智利小植绥螨(Phytoseiulus persimilis)、毛蚊线虫(Steinernema bibionis)、小卷蛾斯氏线虫(Steinernema carpocapsae)、夜蛾斯氏线虫、格氏线虫(Steinernema glaseri)、锐比斯氏线虫(Steinernema riobrave)、Steinernema riobravus、蝼蛄斯氏线虫(Steinernema scapterisci)、斯氏线虫属物种(Steinernema spp.)、赤眼蜂属物种、西方盲走螨(Typhlodromus occidentalis)、蜡蚧轮枝菌(Verticillium lecanii)、啞磷嗪(apholate)、双(氮丙啶)甲氨基膦硫化物(bisazir)、白消安、迪麦替夫(dimatif)、六甲蜜胺(hemel)、六甲磷(hempa)、甲基涕巴(metepa)、甲硫涕



巴(methiotepa)、甲基唑磷嗪(methyl apholate)、不孕啉(morzid)、氟幼脲(penfluron)、涕巴(tepa)、硫代六甲磷(thiohempa)、硫涕巴、曲他胺、尿烷亚胺、(E)-癸-5-烯-1-基乙酸酯与(E)-癸-5-烯-1-醇、(E)-十三碳-4-烯-1-基乙酸酯、(E)-6-甲基庚-2-烯-4-醇、(E,Z)-十四碳-4,10-二烯-1-基乙酸酯、(Z)-十二碳-7-烯-1-基乙酸酯、(Z)-十六碳-11-烯醛、(Z)-十六碳-11-烯-1-基乙酸酯、(Z)-十六碳-13-烯-11-炔-1-基乙酸酯、(Z)-二十-13-烯-10-酮、(Z)-十四碳-7-烯-1-醛、(Z)-十四碳-9-烯-1-醇、(Z)-十四碳-9-烯-1-基乙酸酯、(7E,9Z)-十二碳-7,9-二烯-1-基乙酸酯、(9Z,11E)-十四碳-9,11-二烯-1-基乙酸酯、(9Z,12E)-十四碳-9,12-二烯-1-基乙酸酯、14-甲基十八碳-1-烯、4-甲基壬-5-醇与4-甲基壬-5-酮、 $\alpha$ -多纹素、西部松小蠹集合信息素、十二碳二烯醇(codlure)、可得蒙(codlemone)、诱蝇酮(cuelure)、环氧十九烷、十二碳-8-烯-1-基乙酸酯、十二碳-9-烯-1-基乙酸酯、十二碳-8,10-二烯-1-基乙酸酯、多米尼克鲁尔(dominicalure)、4-甲基辛酸乙酯、丁香酚、南部松小蠹集合信息素(frontalin)、诱杀烯混剂(grandlure)、诱杀烯混剂I、诱杀烯混剂II、诱杀烯混剂III、诱杀烯混剂IV、己诱剂(hexalure)、齿小蠹二烯醇(ipsdienol)、小蠹烯醇(ipsenol)、金龟子性诱剂(japonilure)、三甲基二氧三环壬烷(lineatin)、利特鲁尔(litlure)、粉纹夜蛾性诱剂(looplure)、诱杀酯(medlure)、巨甲酸(megatomoic acid)、诱虫醚(methyl eugenol)、诱虫烯(muscalure)、十八碳-2,13-二烯-1-基乙酸酯、十八碳-3,13-二烯-1-基乙酸酯、贺康彼(orfralure)、椰蛀犀金龟聚集信息素(oryctalure)、非乐康(ostramone)、诱虫环(siglure)、索尔丁(sordidin)、食菌甲诱醇(sulcatol)、十四碳-11-烯-1-基乙酸酯、地中海实蝇引诱剂(trimedlure)、地中海实蝇引诱剂A、地中海实蝇引诱剂B1、地中海实蝇引诱剂B2、地中海实蝇引诱剂C、庚二烯酸酯(trunc-call)、2-(辛基硫代)乙醇、避蚊酮(butopyronoxyl)、丁氧基(聚丙二醇)、己二酸二丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、丁二酸二丁酯、避蚊胺、驱蚊灵(dimethyl carbate)、邻苯二甲酸二甲酯、乙基己二醇、己脲(hexamide)、甲喹丁(methoquin-butyl)、甲基新癸酰胺(methylneodecanamide)、草氨酸盐(oxamate)、派卡瑞丁(picaridin)、1-二氯-1-硝基乙烷、1,1-二氯-2,2-二(4-乙基苯基)乙烷、1,2-二氯丙烷与1,3-二氯丙烯、1-溴-2-氯乙烷、2,2,2-三氯-1-(3,4-二氯苯基)乙基乙酸酯、2,2-二氯乙烯基2-乙基亚磺酰基乙基甲基磷酸酯、2-(1,3-二硫戊环-2-基)苯基二甲基氨基甲酸酯、2-(2-丁氧基乙氧基)乙基硫氰酸酯、2-(4,5-二甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基甲基氨基甲酸酯、2-(4-氯-3,5-二甲苯基氧基)乙醇、2-氯乙烯基二乙基磷酸酯、2-咪唑啉酮、2-异戊酰茛满-1,3-二酮、2-甲基(丙-2-炔基)氨基苯基甲基氨基甲酸酯、2-氰硫基乙基月桂酸酯、3-溴-1-氯丙-1-烯、3-甲基-1-苯基吡唑-5-基二甲基氨基甲酸酯、4-甲基(丙-2-炔基)氨基-3,5-二甲苯基甲基氨基甲酸酯、5,5-二甲基-3-氧代环己-1-烯基二甲基氨基甲酸酯、阿赛硫磷、丙烯腈、艾氏剂、阿洛氨基菌素、除害威、 $\alpha$ -蜕化素、磷化铝、灭害威、新烟碱、乙基杀扑磷(athidathion)、甲基吡啶磷、苏云金芽孢杆菌 $\delta$ -内毒素、六氟硅酸钡、多硫化钡、熏菊酯、拜耳22/190、拜耳22408、 $\beta$ -氟氯氰菊酯、 $\beta$ -氯氰菊酯、戊环苄呋菊酯(bioethanomethrin)、生物氯菊酯、双(2-氯乙基)醚、硼砂、溴苯烯磷、溴-DDT、合杀威、畜虫威、特噻硫磷(butathiofos)、丁酯磷、磷酸钙、氰化钙、二硫化碳、四氯化碳、巴丹盐酸盐、瑟瓦定(cevadine)、冰片丹、氯丹、十氯酮、氯仿、氯化苦、氯腈肟磷、氯吡唑磷(chlorprazophos)、顺式苄呋菊酯(cis-resmethrin)、顺式苄呋菊酯(cismethrin)、氰菊酯(clocythrins)(别名)、乙酰亚砷酸铜、砷酸铜、油酸铜、畜虫磷(coumithoate)、冰晶石、CS

708、苯腈磷、杀螟腈、环虫菊、赛灭磷、d-胺菊酯、DAEP、棉隆、脱甲基克百威(decarbofuran)、除线特(diamidafos)、异氯磷、除线磷、敌来死(dicresyl)、环虫腈、狄氏剂、二乙基5-甲基吡唑-3-基磷酸醋、喘定(dior)、四氟甲醚菊酯、地麦威、苜菊酯、甲基毒虫畏、敌蝇威、丙硝酚、戊硝酚、地乐酚、苯虫醚、蔬果磷、噻喃磷、DSP、脱皮甾酮、EI 1642、EMPC、EPBP、依他伏杀(etaphos)、乙硫苯威、甲酸乙酯、二溴乙烷、二氯乙烷、环氧乙烷、EXD、皮蝇磷、乙苯威、杀螟硫磷、氧嘧酰胺(fenoxacrim)、吡氯氰菊酯、丰索磷、乙基倍硫磷、氟氯双苯隆(flucofuron)、丁苯硫磷、磷砒酯、丁环硫磷、呋线威、抗虫菊、双胍辛盐、双胍辛乙酸盐、四硫代碳酸钠、苜螨醚(halfenprox)、HCH、HEOD、七氯、速杀硫磷、HHDN、氰化氢、喹啉威、IPSP、氯唑磷、碳氯灵、异艾氏剂、异柳磷、移栽灵、稻瘟灵、恶唑磷、保幼激素I、保幼激素II、保幼激素III、氯戊环、烯虫炔酯、砷酸铅、溴苯磷、啉虫磷、噻唑磷、间异丙苯基甲基氨基甲酸酯、磷化镁、叠氮磷、甲基减蚜磷、灭蚜硫磷、氯化亚汞、甲亚砷磷、威百亩、威百亩钾盐、威百亩钠盐、甲基磺酰氟、丁烯胺磷、甲氧普林、甲醚菊酯、甲氧滴滴涕、异硫氰酸甲酯、甲基氯仿、二氯甲烷、恶虫酮、灭蚁灵、奈肽磷、萘、NC-170、烟碱、硫酸烟碱、硝虫噻啉、原烟碱、0-5-二氯-4-碘代苯基0-乙基乙基硫代膦酸酯、0,0-二乙基0-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-7-基硫代膦酸酯、0,0-二乙基0-6-甲基-2-丙基嘧啶-4-基硫代膦酸酯、0,0,0',0'-四丙基二硫代焦磷酸酯、油酸、对-二氯苯、甲基对硫磷、五氯苯酚、月桂酸五氯苯酯、PH 60-38、芬硫磷、对氯硫磷、磷化氢、甲基辛硫磷、甲胺嘧啶、多氯二环戊二烯异构体、亚砷酸钾、硫氰酸钾、早熟素I、早熟素II、早熟素III、酰胺嘧啶磷、丙氟菊酯、猛杀威、丙硫磷、吡菌磷、反灭虫菊、苦木提取物(quassia)、喹硫磷-甲基、畜宁磷、碘柳胺、苜呋菊脂、鱼藤酮、噻啉菊酯、鱼尼汀、利阿诺定、沙巴藜芦(sabadilla)、八甲磷、克线丹、SI-0009、噻丙腈、亚砷酸钠、氰化钠、氟化钠、六氟硅酸钠、五氯苯酚钠、硒酸钠、硫氰酸钠、磺苯醚隆(sulcofuron)、磺苯醚隆钠盐(sulcofuron-sodium)、硫酰氟、硫丙磷、焦油、噻螨威、TDE、丁基嘧啶磷、双硫磷、环戊烯丙菊酯、四氯乙烷、噻氯磷、杀虫环、杀虫环草酸盐、虫线磷、杀虫单、杀虫单钠、四溴菊酯、反氯菊酯、啉蚜威、异皮蝇磷-3(trichlormetaphos-3)、毒壤磷、混杀威、三氟甲氧威(tolprocarb)、氯啉菌酯、烯虫硫酯、藜芦定、藜芦碱、XMC、泽他米林(zetamethrin)、磷化锌、啉虫磷、氯氟醚菊酯、四氟醚菊酯、双(三丁基锡)氧化物、溴乙酰胺、磷酸铁、氯硝柳胺-乙醇胺、三丁基氧化锡、吡吗啉、蜗螺杀、1,2-二溴-3-氯丙烷、1,3-二氯丙烯、3,4-二氯四氢噻吩1,1-二氧化物、3-(4-氯苯基)-5-甲基罗丹宁、5-甲基-6-硫代-1,3,5-噻二嗪-3-基乙酸、6-异戊烯基氨基嘌呤、茴香苷、苯氯噻(benclothiaz)、细胞分裂素、DCIP、糠醛、异酰胺磷(isamidofos)、激动素、疣孢漆斑菌组合物、四氯噻吩、二甲苯酚、玉米素、乙基黄原酸钾、阿拉酸式苯、阿拉酸式苯-S-甲基、大虎杖(Reynoutria sachalinensis)提取物、 $\alpha$ -氯代醇、安妥、碳酸钡、双鼠脲、溴鼠隆、溴敌隆、溴鼠胺、氯鼠酮、胆钙化醇、氯杀鼠灵、克灭鼠、杀鼠萘、杀鼠嘧啶、鼠得克、噻鼠灵、敌鼠、钙化醇、氟鼠灵、氟乙酰胺、氟鼠啉、氟鼠啉盐酸盐、鼠特灵、毒鼠磷、磷、杀鼠酮、灭鼠优、海葱糖苷、氟乙酸钠、硫酸铊、杀鼠灵、2-(2-丁氧基乙氧基)乙基胡椒酸酯、5-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-3-己基环己-2-烯酮、具有橙花叔醇的法呢醇、增效炔醚、MGK 264、增效醚、增效醛、增效酯(propyl isomer)、S421、增效散、芝麻林素(sesasmolin)、亚砷、葱醌、环烷酸铜、王铜、二环戊二烯、塞仑、环烷酸锌、福美锌、衣马宁、利巴韦林、氯吡啉酰肼、氧化汞、甲基托布津、阿扎康唑、联苯三唑醇、糠菌唑、环唑醇、苯醚甲环唑、烯唑醇、氟环唑、腈苯唑、氟啉唑、氟硅唑、粉唑醇、呋吡菌胺、己唑醇、抑霉唑、

酰胺唑、种菌唑、叶菌唑、腈菌唑、多效唑、稻瘟酯、戊菌唑、丙硫菌唑、啉斑肟、咪鲜胺、丙环唑、啉菌恶唑、硅氟唑、戊唑醇、氟醚唑、三唑酮、三唑醇、氟菌唑、灭菌唑、嘧啶醇、氯苯嘧啶醇、氟苯嘧啶醇、乙嘧酚磺酸酯(bupirimate)、甲菌定(dimethirimol)、乙菌定(ethirimol)、十二环吗啉、苯锈啉(fenpropidin)、丁苯吗啉、螺环菌胺、十三吗啉、嘧菌环胺、嘧菌胺、嘧霉胺(pyrimethanil)、拌种咯、咯菌腈、苯霜灵(benalaxyl)、呋霜灵(furalaxyl)、甲霜灵、R-甲霜灵、呋酰胺、恶霜灵(oxadixyl)、多菌灵、咪菌威(debacarb)、麦穗宁、噻苯达唑、乙菌利(chlozolinat)、菌核利(dichlozoline)、甲菌利(myclozoline)、腐霉利(procymidone)、乙烯菌核利(vinclozoline)、啉酰菌胺(boscalid)、萎锈灵、甲呋酰胺、氟酰胺(flutolanil)、灭锈胺、氧化萎锈灵、吡噻菌胺(penthiopyrad)、噻呋酰胺、多果定、双胍辛胺、嘧菌酯、醚菌胺、烯炔菌酯、烯炔菌胺、氟菌螯酯、氟嘧菌酯、醚菌酯、苯氧菌胺、肟菌酯、肟醚菌胺、啉氧菌酯、唑菌胺酯、唑胺菌酯、唑菌酯、福美铁、代森锰锌、代森锰、代森联、甲代森锌(propineb)、代森锌、敌菌丹(captafol)、克菌丹、啉啉草(fluoroimide)、灭菌丹、对甲抑菌灵、波尔多(bordeaux)混合物、氧化铜(copper oxide)、代森锰铜(mancopper)、喹啉铜(oxine-copper)、酞菌酯(nitrothal-isopropyl)、克瘟散、异稻瘟净(iprobenphos)、氯瘟磷(phosdiphen)、甲基立枯磷(tolclofos-methyl)、敌菌灵、苯噻菌胺、灭瘟素(blasticidin)-S、地茂散(chloroneb)、百菌清、环氟菌胺、霜脲氰、环丁氟菌胺、双氯氰菌胺(diclocymet)、啉菌酮(diclomezine)、氯硝胺(dicloran)、乙霉威(diethofencarb)、烯炔吗啉、氟吗啉、二噻农(dithianon)、噻唑菌胺(ethaboxam)、土菌灵(etridiazole)、恶唑菌酮、咪唑菌酮(fenamidone)、稻瘟酰胺(fenoxanil)、嘧菌脞(ferimzone)、氟啉胺(fluzinam)、flumetylsulforim、氟吡菌胺(fluopicolide)、fluoxytioconazole、磺菌胺(flusulfamide)、氟唑菌酰胺、环酰菌胺、三乙膦酸铝(fosetylaluminium)、恶霉灵(hymexazol)、丙森锌、赛座灭(cyazofamid)、磺菌威(methasulfocarb)、苯菌酮、戊菌隆(pencycuron)、苯酞、多氧霉素(polyoxins)、霜霉威(propamocarb)、吡菌苯威、碘啉唑啉(proquinazid)、咯啉酮(pyroquilon)、苯啉菌酮(pyriofenone)、啉氧灵、五氯硝基苯、噻酰菌胺、咪唑啉(triazoxide)、三环唑、啉氨灵、有效霉素、缬菌胺、苯酰菌胺(zoxamide)、双炔酰菌胺(mandipropamid)、氟苯醚酰胺、吡啉萘菌胺(isopyrazam)、氟唑环菌胺(sedaxane)、苯并烯氟菌唑、氟唑菌酰羟胺、3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡啉-4-甲酸(3',4',5'-三氟-联苯-2-基)-酰胺、异氟环丙胺、异噻菌胺、二吡米曲尼(dipymetitrone)、6-乙基-5,7-二氧化代-吡咯并[4,5][1,4]二噻英并[1,2-c]异噻唑-3-甲脞、2-(二氟甲基)-N-[3-乙基-1,1-二甲基-茛满-4-基]吡啉-3-甲酰胺、4-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-5-苯基-啉啉-3-甲脞、(R)-3-(二氟甲基)-1-甲基-N-[1,1,3-三甲基茛满-4-基]吡啉-4-甲酰胺、4-(2-溴-4-氟-苯基)-N-(2-氯-6-氟-苯基)-2,5-二甲基-吡啉-3-胺、4-(2-溴-4-氟苯基)-N-(2-氯-6-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡啉-5-胺、氟茛唑菌胺、甲香菌酯(jiexiangjunzhi)、利本米昔安、二氯苯噻唑、曼德斯宾(mandestrobin)、3-(4,4-二氟-3,4-二氢-3,3-二甲基异喹啉-1-基)啉诺酮、2-[2-氟-6-[(8-氟-2-甲基-3-喹啉基)氧基]苯基]丙-2-醇、噻派菌灵(oxathiapiprolin)、N-[6-[[[(1-甲基四唑-5-基)-苯基-亚甲基]氨基]氧基甲基]-2-吡啉基]氨基甲酸叔丁酯、联苯吡啉菌胺(pyraziflumid)、氟虫胺(inpyrfluxam)、氨基甲酸酯类杀菌剂(trolprocarb)、氯氟醚菌唑、一苯三氟康唑(ipfentrifluconazole)、2-(二氟甲基)-N-[(3R)-3-乙基-1,1-二甲基-茛满-4-基]吡啉-

3-甲酰胺、N'-(2,5-二甲基-4-苯氧基-苯基)-N-乙基-N-甲基-甲脒、N'-[4-(4,5-二氯噻唑-2-基)氧基-2,5-二甲基-苯基]-N-乙基-N-甲基-甲脒、[2-[3-[2-[1-[2-[3,5-双(二氟甲基)吡唑-1-基]乙酰基]-4-哌啶基]噻唑-4-基]-4,5-二氢异噁唑-5-基]-3-氯-苯基]甲磺酸盐、N-[6-[[Z)-[(1-甲基四唑-5-基)-苯基-亚甲基]氨基]氧基甲基]-2-吡啶基]氨基甲酸丁-3-炔酯、N-[[5-[4-(2,4-二甲基苯基)三唑-2-基]-2-甲基-苯基]甲基]氨基甲酸甲酯、3-氯-6-甲基-5-苯基-4-(2,4,6-三氟苯基)哒嗪、吡啶甲酰氯(pyridachlometyl)、3-(二氟甲基)-1-甲基-N-[1,1,3-三甲基茛满-4-基]吡唑-4-甲酰胺、1-[2-[[1-(4-氯苯基)吡唑-3-基]氧基甲基]-3-甲基-苯基]-4-甲基-四唑-5-酮、1-甲基-4-[3-甲基-2-[[2-甲基-4-(3,4,5-三甲基吡唑-1-基)苯氧基]甲基]苯基]四唑-5-酮、氨基吡芬(aminopyrifen)、唑啉菌胺、吡啶菌胺、氟唑菌胺、(Z,2E)-5-[1-(4-氯苯基)吡唑-3-基]氧基-2-甲氧基亚氨基-N,3-二甲基-戊-3-烯胺、吡啶菌酰胺、苯吡克咪德(fenpicoxamid)、甲基吡虫胺、异丁乙氧喹啉、伊氟芬喹、奎富马林、异丙噻菌胺、1-[[4-[[2-(三氟甲基)-1,3-二氧戊环-2-基]甲氧基]苯基]甲基]吡唑-3-甲酸乙酯(可以由W02020/056090中描述的方法制备)、1-[[4-[(Z)-2-乙氧基-3,3,3-三氟-丙-1-烯氧基]苯基]甲基]吡唑-3-甲酸乙酯(可以由W02020/056090中描述的方法制备)、N-[[4-[1-(4-环丙基-2,6-二氟-苯基)吡唑-4-基]-2-甲基-苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(可以由W02020/097012中描述的方法制备)、N-[[4-[1-(2,6-二氟-4-异丙基-苯基)吡唑-4-基]-2-甲基-苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(可以由W02020/097012中描述的方法制备)、6-氯-3-(3-环丙基-2-氟-苯氧基)-N-[2-(2,4-二甲基苯基)-2,2-二氟-乙基]-5-甲基-哒嗪-4-甲酰胺(可以由W02020/109391中描述的方法制备)、6-氯-N-[2-(2-氯-4-甲基-苯基)-2,2-二氟-乙基]-3-(3-环丙基-2-氟-苯氧基)-5-甲基-哒嗪-4-甲酰胺(可以由W02020/109391中描述的方法制备)、6-氯-3-(3-环丙基-2-氟-苯氧基)-N-[2-(3,4-二甲基苯基)-2,2-二氟-乙基]-5-甲基-哒嗪-4-甲酰胺(可以由W02020/109391中描述的方法制备)、N-[2-[2,4-二氯-苯氧基]苯基]-3-(二氟甲基)-1-甲基-吡唑-4-甲酰胺、N-[2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(二氟甲基)-1-甲基-吡唑-4-甲酰胺、苯噻菌酯、氟烯菌酯、5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-硫醇锌盐(2:1)、氟吡菌酰胺、氟虫胺啉、氟噻唑菌腈、氟醚菌酰胺、吡丙炔、哌碳唑(picarbutrazox)、2-(二氟甲基)-N-(3-乙基-1,1-二甲基-茛满-4-基)吡啶-3-甲酰胺、2-(二氟甲基)-N-((3R)-1,1,3-三甲基茛满-4-基)吡啶-3-甲酰胺、4-[[6-[2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1,2,4-三唑-1-基)丙基]-3-吡啶基]氧基]苯甲腈、甲基四脯氨酸、2-(二氟甲基)-N-((3R)-1,1,3-三甲基茛满-4-基)吡啶-3-甲酰胺、 $\alpha$ -(1,1-二甲基乙基)- $\alpha$ -[4'-(三氟甲氧基)[1,1'-二苯基]-4-基]-5-噻啶甲醇、氟沙普罗林、烯肟菌酯(enoxastrobin)、(Z)-3-甲氧基-2-[2-甲基-5-[4-(三氟甲基)三唑-2-基]苯氧基]丙-2-烯酸甲酯、(Z)-3-甲氧基-2-[2-甲基-5-(4-丙基三唑-2-基)苯氧基]丙-2-烯酸甲酯、(Z)-2-[5-(3-异丙基吡唑-1-基)-2-甲基-苯氧基]-3-甲氧基-丙-2-烯酸甲酯、(Z)-3-甲氧基-2-[2-甲基-5-(3-丙基吡唑-1-基)苯氧基]丙-2-烯酸甲酯、(Z)-3-甲氧基-2-[2-甲基-5-[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]苯氧基]丙-2-烯酸甲酯(这些化合物可以由W02020/079111中描述的方法制备)、(Z)-2-(5-环己基-2-甲基-苯氧基)-3-甲氧基-丙-2-烯酸甲酯、(Z)-2-(5-环戊基-2-甲基-苯氧基)-3-甲氧基-丙-2-烯酸甲酯(这些化合物可以由W02020/193387中描述的方法制备)、4-[[6-[2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1,2,4-三唑-1-基)丙基]-3-吡啶基]氧基]苯甲

脞、4-[[6-[2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(5-硫烷基-1,2,4-三唑-1-基)丙基]-3-吡啶基]氧基]苯甲脞、4-[[6-[2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(5-硫代-4H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]-3-吡啶基]氧基]苯甲脞、抗倒酯、丁香菌酯、中生菌素、噻菌铜、噻唑锌、阿米托林、异菌脲、辛菌胺、N'-[5-溴-2-甲基-6-[(1S)-1-甲基-2-丙氧基-乙氧基]-3-吡啶基]-N-乙基-N-甲基-甲脞、N'-[5-溴-2-甲基-6-[(1R)-1-甲基-2-丙氧基-乙氧基]-3-吡啶基]-N-乙基-N-甲基-甲脞、N'-[5-溴-2-甲基-6-(1-甲基-2-丙氧基-乙氧基)-3-吡啶基]-N-乙基-N-甲基-甲脞、N'-[5-氯-2-甲基-6-(1-甲基-2-丙氧基-乙氧基)-3-吡啶基]-N-乙基-N-甲基-甲脞、N'-[5-溴-2-甲基-6-(1-甲基-2-丙氧基-乙氧基)-3-吡啶基]-N-异丙基-N-甲基-甲脞(这些化合物可以由W02015/155075中描述的方法制备);N'-[5-溴-2-甲基-6-(2-丙氧基丙氧基)-3-吡啶基]-N-乙基-N-甲基-甲脞(此化合物可以由IPCOM000249876D中描述的方法制备);N-异丙基-N'-[5-甲氧基-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-苯基-乙基)苯基]-N-甲基-甲脞、N'-[4-(1-环丙基-2,2,2-三氟-1-羟基-乙基)-5-甲氧基-2-甲基-苯基]-N-异丙基-N-甲基-甲脞(这些化合物可以由W02018/228896中描述的方法制备);N-乙基-N'-[5-甲氧基-2-甲基-4-[(2-三氟甲基)氧杂环丁烷-2-基]苯基]-N-甲基-甲脞、N-乙基-N'-[5-甲氧基-2-甲基-4-[(2-三氟甲基)四氢呋喃-2-基]苯基]-N-甲基-甲脞(这些化合物可以由W02019/110427中描述的方法制备);N-[(1R)-1-苄基-3-氯-1-甲基-丁-3-烯基]-8-氟-喹啉-3-甲酰胺、N-[(1S)-1-苄基-3-氯-1-甲基-丁-3-烯基]-8-氟-喹啉-3-甲酰胺、N-[(1R)-1-苄基-3,3,3-三氟-1-甲基-丙基]-8-氟-喹啉-3-甲酰胺、N-[(1S)-1-苄基-3,3,3-三氟-1-甲基-丙基]-8-氟-喹啉-3-甲酰胺、N-[(1R)-1-苄基-1,3-二甲基-丁基]-7,8-二氟-喹啉-3-甲酰胺、N-[(1S)-1-苄基-1,3-二甲基-丁基]-7,8-二氟-喹啉-3-甲酰胺、8-氟-N-[(1R)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1,3-二甲基-丁基]喹啉-3-甲酰胺、8-氟-N-[(1S)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1,3-二甲基-丁基]喹啉-3-甲酰胺、N-[(1R)-1-苄基-1,3-二甲基-丁基]-8-氟-喹啉-3-甲酰胺、N-[(1S)-1-苄基-1,3-二甲基-丁基]-8-氟-喹啉-3-甲酰胺、N-((1R)-1-苄基-3-氯-1-甲基-丁-3-烯基)-8-氟-喹啉-3-甲酰胺、N-((1S)-1-苄基-3-氯-1-甲基-丁-3-烯基)-8-氟-喹啉-3-甲酰胺(这些化合物可以由W02017/153380中描述的方法制备);1-(6,7-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-4,4,5-三氟-3,3-二甲基-异喹啉、1-(6,7-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-4,4,6-三氟-3,3-二甲基-异喹啉、4,4-二氟-3,3-二甲基-1-(6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)异喹啉、4,4-二氟-3,3-二甲基-1-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)异喹啉、1-(6-氯-7-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-4,4-二氟-3,3-二甲基-异喹啉(这些化合物可以由W02017/025510中描述的方法制备);1-(4,5-二甲基苯并咪唑-1-基)-4,4,5-三氟-3,3-二甲基-异喹啉、1-(4,5-二甲基苯并咪唑-1-基)-4,4-二氟-3,3-二甲基-异喹啉、6-氯-4,4-二氟-3,3-二甲基-1-(4-甲基苯并咪唑-1-基)异喹啉、4,4-二氟-1-(5-氟-4-甲基-苯并咪唑-1-基)-3,3-二甲基-异喹啉、3-(4,4-二氟-3,3-二甲基-1-异喹啉基)-7,8-二氢-6H-环戊二烯并[e]苯并咪唑(这些化合物可以由W02016/156085中描述的方法制备);N-甲氧基-N-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]环丙烷甲酰胺、N,2-二甲氧基-N-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]丙酰胺、N-乙基-2-甲基-N-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]丙酰胺、1-甲氧基-3-甲基-1-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]脞、1,3-二甲氧基-1-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]

甲基]脲、3-乙基-1-甲氧基-1-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]脲、N-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]丙酰胺、4,4-二甲基-2-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]异噁唑烷-3-酮、5,5-二甲基-2-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]异噁唑烷-3-酮、1-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]吡唑-4-甲酸乙酯、N,N-二甲基-1-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]-1,2,4-三唑-3-胺(这些化合物可以由W02017/055473、W02017/055469、W02017/093348和W02017/118689中描述的方法制备);2-[6-(4-氯苯氧基)-2-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-(1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇(此化合物可以由W02017/029179中描述的方法制备);2-[6-(4-溴苯氧基)-2-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-(1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇(此化合物可以由W02017/029179中描述的方法制备);3-[2-(1-氯环丙基)-3-(2-氟苯基)-2-羟基-丙基]咪唑-4-甲腈(此化合物可以由W02016/156290中描述的方法制备);3-[2-(1-氯环丙基)-3-(3-氯-2-氟-苯基)-2-羟基-丙基]咪唑-4-甲腈(此化合物可以由W02016/156290中描述的方法制备);2-氨基-6-甲基-吡啶-3-甲酸(4-苯氧基苯基)甲酯(此化合物可以由W02014/006945中描述的方法制备);2,6-二甲基-1H,5H-[1,4]二噻英并[2,3-c:5,6-c']二吡咯-1,3,5,7(2H,6H)-四酮(此化合物可以由W02011/138281中描述的方法制备)、N-甲基-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]硫代苯甲酰胺;N-甲基-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰胺;(Z,2E)-5-[1-(2,4-二氯苯基)吡唑-3-基]氧基-2-甲氧基亚氨基-N,3-二甲基-戊-3-烯胺(此化合物可以由W02018/153707中描述的方法制备);N'-(2-氯-5-甲基-4-苯氧基-苯基)-N-乙基-N-甲基-甲脒;N'-[2-氯-4-(2-氟苯氧基)-5-甲基-苯基]-N-乙基-N-甲基-甲脒(此化合物可以由W02016/202742中描述的方法制备);2-(二氟甲基)-N-[(3S)-3-乙基-1,1-二甲基-茛满-4-基]吡啶-3-甲酰胺(此化合物可以由W02014/095675中描述的方法制备);(5-甲基-2-吡啶基)-[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲酮、(3-甲基异噁唑-5-基)-[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲酮(这些化合物可以由W02017/220485中描述的方法制备);2-氧代-N-丙基-2-[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]乙酰胺(此化合物可以由W02018/065414中描述的方法制备);1-[[5-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-噻吩基]甲基]吡唑-4-甲酸乙酯(此化合物可以由W02018/158365中描述的方法制备);2,2-二氟-N-甲基-2-[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]乙酰胺、N-[(E)-甲氧基亚氨基甲基]-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰胺、N-[(Z)-甲氧基亚氨基甲基]-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰胺、N-[N-甲氧基-甲基-碳酰亚胺基]-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰胺(这些化合物可以由W02018/202428中描述的方法制备)。

[0296] 本发明的化合物也可以与驱蠕虫药剂组合使用。此类驱蠕虫药剂包括选自大环内酯类化合物的化合物,如伊维菌素、阿维菌素、阿巴美丁、埃玛菌素、依立诺克丁、多拉克汀、司拉克丁、莫昔克丁、奈马克丁以及米尔倍霉素衍生物,如在EP0357460、EP0444964以及EP0594291中所述。另外的驱蠕虫药剂包括半合成及生物合成阿维菌素/米尔倍霉素衍生物,如US5015630、W09415944以及W09522552中所述的那些。另外的驱蠕虫药剂包括苯并咪唑类,如阿苯达唑、坎苯达唑、芬苯达唑、氟苯达唑、甲苯达唑、奥芬达唑、奥苯达唑、帕苯达唑以及该类别的其他成员。另外的驱蠕虫药剂包括咪唑并噻唑类以及四氢嘧啶类,如四咪唑、左旋咪唑、双羟萘酸噻嘧啶、奥克太尔或莫仑太尔。另外的驱蠕虫药剂包括杀吸虫剂(如

三氯苯达唑和氯舒隆)以及杀绦虫剂(如吡喹酮和依西太尔)。

[0297] 本发明的化合物可以与对郝喹酰胺/马可氟汀类驱蠕虫药剂的衍生物及类似物以及抗寄生虫噁唑啉(如US5478855、US4639771和DE19520936中所披露的那些)组合使用。

[0298] 本发明的化合物可以与如W09615121中所述的一般种类二氧吗啉抗寄生虫剂的衍生物和类似物以及还与驱蠕虫活性的环状缩酚肽(如W09611945、W09319053、W09325543、EP0626375、EP0382173、W09419334、EP0382173、以及EP0503538中所述的那些)组合使用。

[0299] 本发明的化合物可以与其他杀外寄生虫药组合使用;例如,氟虫腈;拟除虫菊酯;有机磷酸酯;昆虫生长调节剂如氯芬奴隆;蜕皮激素激动剂如虫酰肼等;新烟碱类如吡虫啉等。

[0300] 本发明的化合物可以与萜烯生物碱类组合使用,例如W095/19363或W004/72086中所述的那些,特别是其中所披露的化合物。

[0301] 可以与本发明的化合物组合使用的此类生物活性化合物的其他实例包括但不限于以下:

[0302] 有机磷酸酯:乙酰甲胺磷、甲基吡啶磷、乙基谷硫磷、甲基谷硫磷、溴硫磷、乙基溴硫磷、硫线磷、四氯乙磷(chlorethoxyphos)、毒死蜱、氯芬磷、氯甲磷、内吸磷、内吸磷-S-甲基、内吸磷-S-甲基砒、氯亚胺硫磷、二嗪磷、敌敌畏、百治磷、乐果、乙拌磷、乙硫磷、灭线磷、氧嘧啶磷、伐灭磷、苯线磷、杀螟硫磷、丰索磷、倍硫磷、吡氟硫磷、地虫磷、安果、噻唑磷、庚烯磷、氯唑磷、异丙磷、异噁唑磷、马拉硫磷、虫螨畏、甲胺磷、杀扑磷、甲基对硫磷、速灭磷、久效磷、二溴磷、氧乐果、甲基氧代内吸磷、对氧磷、对硫磷、甲基对硫磷、稻丰散、伏杀硫磷、硫环磷、磷克、亚胺硫磷、磷胺、甲拌磷、肟硫磷、虫螨磷、虫螨磷-甲基、丙溴磷、丙虫磷、proetamphos、丙硫磷、吡唑硫磷、哒嗪硫磷、啶硫磷、硫灭克磷、替美磷、特丁磷、丁基嘧啶磷、司替罗磷、二甲硫吸磷(thimeton)、三唑磷、敌百虫、灭蚜硫磷。

[0303] 氨基甲酸酯:棉铃威、涕灭威、2-仲丁苯基甲基氨基甲酸酯、丙硫克百威、甲萘威、克百威、丁硫克百威、地虫威、乙硫苯威、苯氧威、芬硫克、呋线威、HCN-801、异丙威、茚虫威、灭虫威、灭多虫、5-甲基-间-异丙苯基丁炔基(甲基)氨基甲酸酯、杀线威、抗蚜威、残杀威、硫双威、久效威、啞蚜威、UC-51717。

[0304] 拟除虫菊酯:氟丙菊酯、丙烯除虫菊酯、顺式氯氰菊酯(alphamethrin)、5-苄基-3-呋喃基甲基(E)-(1R)-顺式-2,2-二甲基-3-(2-氧硫杂环戊-3-亚基甲基)环丙烷甲酸酯、联苯菊酯、 $\beta$ -氟氯氰菊酯、氟氯氰菊酯、顺式氯氰菊酯( $\alpha$ -cypermethrin)、 $\beta$ -氯氰菊酯、生物烯丙菊酯、生物烯丙菊酯((S)-环戊基异构体)、生物苄呋菊酯、联苯菊酯、NCI-85193、拟除虫菊酯、三氟氯氰菊酯、氯氰菊酯(cythithrin)、苯氰菊酯、溴氰菊酯、右旋烯炔菊酯、高氰戊菊酯、醚菊酯、五氟苯菊酯、甲氰菊酯、氰戊菊酯、氟氰戊菊酯、氟氯苯菊酯、氟胺氰菊酯(D-异构体)、炔咪菊酯、三氟氯氰菊酯、 $\lambda$ -三氟氯氰菊酯、苄氯菊酯、苯醚菊酯、炔丙菊酯、除虫菊酯(天然产物)、苄呋菊酯、胺菊酯、四氟苯菊酯、 $\theta$ -氯氰菊酯、氟硅菊酯、t-氟胺氰菊酯、七氟菊酯、四溴菊酯、 $\zeta$ -氯氰菊酯。

[0305] 节肢动物生长调节剂:a)甲壳质合成抑制剂:苯甲酰脲:定虫隆、除虫脲、啞蜉脲、氟蜉脲、氟虫脲、氟铃脲、氯芬奴隆、双苯氟脲、伏虫脲、杀虫脲、噻嗪酮、苯虫醚、噻蜉酮、乙蜉唑、四蜉嗪(chlorfentazine);b)蜕皮激素拮抗剂:氯虫酰肼、甲氧虫酰肼、虫酰肼;c)保幼激素类似物:吡丙醚、烯虫酯(包括S-烯虫酯)、苯氧威;d)脂质生物合成抑制剂:螺蜉酯。

[0306] 其他抗寄生虫药:灭螨醌、双甲脒、AKD-1022、ANS-118、印楝素、苏云金杆菌、杀虫磺、联苯胍酯、乐杀螨、溴螨酯、BTG-504、BTG-505、毒杀芬、杀螟丹、敌螨酯、杀虫脒、溴虫腈、环虫酰肼、噻虫胺、赛灭净、敌克隆登(diaclofen)、杀螨隆、DBI-3204、二活菌素、二羟基甲基二羟基吡咯烷、敌螨通、敌螨普、硫丹、乙虫腈、醚菊酯、啶螨醚、氟螨啉(flumite)、MTI-800、啉螨酯、啉螨酯、氟螨啉、溴氟菊酯、氟螨啉、三氟醚、苜螨醚(fluproxyfen)、苜螨醚(halofenprox)、氟蚁腓、IKI-220、水硅钠石、NC-196、印度薄荷草(neem guard)、尼敌诺特呋喃(nidinortefuran)、烯啉虫胺、SD-35651、WL-108477、啉虫丙醚、克螨特、普罗芬布特(protrifenbute)、吡蚜酮、啉啉酮、啉啉醚、NC-1111、R-195、RH-0345、RH-2485、RYI-210、S-1283、S-1833、SI-8601、氟硅菊酯、硅罗玛汀(silomadin)、多杀菌素、吡啉胺、三氯杀螨砒、四抗菌素、噻虫啉、杀虫环、噻虫啉、啉虫酰胺、啉虫威、三乙多杀菌素、三活菌素、增效炔醚、波塔雷克(vertalec)、YI-5301。

[0307] 生物剂:苏云金芽孢杆菌亚莎华亚种(*Bacillus thuringiensis* ssp *aizawai*)、苏云金芽孢杆菌库斯塔克亚种(*kurstaki*)、苏云金芽孢杆菌 $\delta$ 内毒素、杆状病毒、昆虫病原细菌、病毒以及真菌。

[0308] 杀细菌剂:金霉素、土霉素、链霉素。

[0309] 其他生物剂:恩氟沙星、非班太尔、喷沙西林、美洛昔康、头孢氨苄、卡那霉素、匹莫苯、克仑特罗、奥美拉唑、硫咪林、贝那普利、皮瑞普(pyriprole)、头孢喹肟、氟苯尼考、布舍瑞林、头孢维星、托拉菌素、头孢噻唑、卡洛芬、美氟啉、吡啉酮、三氯苯达唑。

[0310] 具有式(I)的化合物与活性成分的以下混合物是优选的。缩写“TX”意指选自由如在表C1-C23或(下)表T1中所示的化合物组成的组中的一种化合物:

[0311] 选自由以下组成的物质组的化合物:石油+TX、1,1-双(4-氯苯基)-2-乙氧基乙醇+TX、2,4-二氯苯基苯磺酸酯+TX、2-氟-N-甲基-N-1-萘乙酰胺+TX、4-氯苯基苯基砒+TX、乙酰虫腈+TX、涕灭威+TX、赛果+TX、果螨磷+TX、胺吸磷+TX、胺吸磷杀虫环+TX、双甲脒+TX、杀螨特+TX、三氧化二砷+TX、偶氮苯+TX、偶氮磷+TX、苯菌灵+TX、苯诺沙磷(benoxafos)+TX、苯甲酸苄酯+TX、联苯吡菌胺+TX、溴灭菊酯+TX、溴烯杀+TX、溴硫磷+TX、溴螨酯+TX、噻啉酮+TX、丁酮威+TX、丁酮砒威+TX、丁基啉啉灵+TX、多硫化钙+TX、毒杀芬+TX、氯灭杀威+TX、三硫磷+TX、螨啉胺+TX、灭螨猛+TX、氯杀螨+TX、杀虫脒+TX、杀虫脒盐酸盐+TX、杀螨醇+TX、杀螨酯+TX、敌螨丹+TX、乙酯杀螨醇+TX、伊托明(chloromebuform)+TX、灭虫脒+TX、丙酯杀螨醇+TX、虫螨磷+TX、瓜菊酯I+TX、瓜菊酯II+TX、瓜菊酯+TX、氯氰碘柳胺+TX、蝇毒磷+TX、克罗米通+TX、丁烯磷+TX、硫杂灵+TX、果虫磷+TX、DCPM+TX、DDT+TX、田乐磷+TX、田乐磷-0+TX、田乐磷-S+TX、内吸磷-甲基+TX、内吸磷-0+TX、内吸磷-0-甲基+TX、内吸磷-S+TX、内吸磷-S-甲基+TX、磺吸磷(demeton-S-methylsulfon)+TX、抑菌灵+TX、敌敌畏+TX、二氯磷+TX、除螨灵+TX、甲氟磷+TX、消螨酚(dinex)+TX、消螨酚(dinex-diclexine)+TX、敌螨普-4+TX、敌螨普-6+TX、邻敌螨消+TX、硝戊酯+TX、硝辛酯+TX、硝丁酯+TX、敌杀磷+TX、磺基二苯+TX、戒酒硫+TX、DNOC+TX、苯氧炔啉(dofenapyn)+TX、多拉克汀+TX、因毒磷+TX、依立诺克丁+TX、益硫磷+TX、乙啉硫磷+TX、抗螨唑+TX、苯丁锡+TX、苯硫威+TX、必螨立克+TX、啉啉酯+TX、胺苯吡菌酮+TX、除螨酯+TX、氟硝二苯胺(fentrifanil)+TX、氟螨啉+TX、氟螨脒+TX、联氟螨+TX、氟杀螨+TX、FMC 1137+TX、伐虫脒+TX、伐虫脒盐酸盐+TX、胺甲威(formparanate)+TX、 $\gamma$ -HCH+TX、果绿定+TX、苜螨醚+TX、十六烷基环丙烷羧酸酯+TX、水胺硫磷+TX、茉莉菊酯I+TX、茉莉菊酯II



+TX、碘硫磷+TX、林丹+TX、丙螨氰+TX、灭蚜磷+TX、二噻磷+TX、甲硫芬+TX、虫螨畏+TX、溴甲烷+TX、速灭威+TX、自克威+TX、米尔贝肟+TX、丙胺氟+TX、久效磷+TX、茂果+TX、莫昔克丁+TX、二溴磷(naled)+TX、4-氯-2-(2-氯-2-甲基-丙基)-5-[ (6-碘-3-吡啶基) 甲氧基] 哒嗪-3-酮+TX、氟蚁灵+TX、尼可霉素+TX、戊氰威+TX、戊氰威1:1氯化锌络合物+TX、氧乐果+TX、亚异砒磷+TX、砒拌磷+TX、pp'-DDT+TX、对硫磷+TX、苄氯菊酯+TX、芬硫磷+TX、伏杀磷+TX、硫环磷+TX、磷胺+TX、氯化松节油(polychloroterpenes)+TX、杀螨素(polynactins)+TX、丙氯诺+TX、蜚虱威+TX、残杀威+TX、乙噻唑磷+TX、发疏磷+TX、除虫菊酯I+TX、除虫菊酯II+TX、除虫菊酯+TX、哒嗪硫磷+TX、啞硫磷+TX、喹硫磷(quinalphos)+TX、喹硫磷(quintiofos)+TX、R-1492+TX、甘氨硫磷+TX、鱼藤酮+TX、八甲磷+TX、克线丹+TX、司拉克丁+TX、苏硫磷+TX、SSI-121+TX、舒非仑+TX、氟虫胺+TX、硫特普+TX、硫+TX、氟螨啉+TX、 $\tau$ -氟胺氰菊酯+TX、TEPP+TX、叔丁威+TX、四氯杀螨砒+TX、杀螨好+TX、噻酚诺+TX、抗虫威+TX、久效威+TX、甲基乙拌磷+TX、克杀螨+TX、苏力菌素+TX、威菌磷+TX、苯螨噻+TX、三唑磷+TX、灭蚜唑(triazuron)+TX、三氯丙氧磷+TX、三活菌素+TX、蚜灭多+TX、甲烯氟虫腈(vaniliprole)+TX、百杀辛(bethoxazin)+TX、二辛酸铜+TX、硫酸铜+TX、环丙沙星+TX、二氯萘醌+TX、双氯酚+TX、茵多酸+TX、三苯锡+TX、熟石灰+TX、代森钠+TX、灭藻醌+TX、醌苄胺+TX、西玛津+TX、三苯基乙酸锡+TX、三苯基氢氧化锡+TX、育畜磷+TX、哌嗪+TX、托布津+TX、氯醛糖+TX、倍硫磷+TX、吡啶-4-胺+TX、士的宁+TX、1-羟基-1H-吡啶-2-硫酮+TX、4-(喹啉-2-基氨基) 苯磺酰胺+TX、8-羟基喹啉硫酸盐+TX、溴硝醇+TX、氢氧化铜+TX、甲酚+TX、双吡硫翁+TX、多地辛+TX、敌磺钠+TX、甲醛+TX、汞加芬+TX、春雷霉素+TX、春雷霉素盐酸盐水合物+TX、二(二甲基二硫代氨基甲酸) 镍+TX、三氯甲基吡啶+TX、辛噻酮+TX、奥索利酸+TX、土霉素+TX、羟基喹啉硫酸钾+TX、噻菌灵+TX、链霉素+TX、链霉素倍半硫酸盐+TX、叶枯酞+TX、硫柳汞+TX、棉褐带卷蛾GV+TX、放射形土壤杆菌+TX、钝绥螨属物种(Amblyseius spp.)+TX、芹菜夜蛾NPV+TX、原樱翅缨小蜂(Anagrus atomus)+TX、短距蚜小蜂(Aphelinus abdominalis)+TX、棉蚜寄生蜂(Aphidius colemani)+TX、食蚜瘿蚊(Aphidoletes aphidimyza)+TX、苜蓿银纹夜蛾NPV+TX、球形芽孢杆菌(Bacillus sphaericus Neide)+TX、布氏白僵菌(Beauveria brongniartii)+TX、普通草蛉(Chrysoperla carnea)+TX、孟氏隐唇瓢虫(Cryptolaemus montrouzieri)+TX、苹果蠹蛾GV+TX、西伯利亚离颚茧蜂(Dacnusa sibirica)+TX、豌豆潜叶蝇姬小蜂(Diglyphus isaea)+TX、丽蚜小蜂(Encarsia formosa)+TX、桨角蚜小蜂(Eretmocerus eremicus)+TX、嗜菌异小杆线虫(Heterorhabditis bacteriophora) 和大异小杆线虫(H.megidis)+TX、斑长足瓢虫(Hippodamia convergens)+TX、橘粉介壳虫寄生蜂(Leptomastix dactylopii)+TX、盲蝽(Macrolophus caliginosus)+TX、甘蓝夜蛾NPV+TX、黄阔柄跳小蜂(Metaphycus helvolus)+TX、黄绿绿僵菌(Metarhizium anisopliae var.acridum)+TX、金龟子绿僵菌小孢变种(Metarhizium anisopliae var.anisopliae)+TX、欧洲新松叶蜂(Neodiprion sertifer) NPV和红头新松叶蜂(N.lecontei) NPV+TX、小花蝽属物种+TX、玫烟色拟青霉(Paecilomyces fumosoroseus)+TX、智利小植绥螨(Phytoseiulus persimilis)+TX、毛蚊线虫(Steinernema bibionis)+TX、小卷蛾斯氏线虫(Steinernema carpocapsae)+TX、夜蛾斯氏线虫+TX、格氏线虫(Steinernema glaseri)+TX、锐比斯氏线虫(Steinernema riobrave)+TX、Steinernema riobrave+TX、螻蛄斯氏线虫(Steinernema scapterisci)+TX、斯氏线虫属物种(Steinernema spp.)+TX、赤眼蜂属物

种+TX、西方盲走螨 (*Typhlodromus occidentalis*)+TX、蜡蚧轮枝菌 (*Verticillium lecanii*)+TX、唑磷嗪 (apholate)+TX、双(氮丙啶)甲氨基磷硫化物 (bisazir)+TX、白消安+TX、迪麦替夫 (dimatif)+TX、六甲蜜胺 (hemel)+TX、六甲磷 (hempa)+TX、甲基涕巴 (metepa)+TX、甲硫涕巴 (methiotepa)+TX、甲基唑磷嗪 (methyl apholate)+TX、不孕啶 (morzid)+TX、氟幼脲 (penfluron)+TX、涕巴 (tepa)+TX、硫代六甲磷 (thiohempa)+TX、硫涕巴+TX、曲他胺+TX、尿烷亚胺+TX、(E)-癸-5-烯-1-基乙酸酯与(E)-癸-5-烯-1-醇+TX、(E)-十三碳-4-烯-1-基乙酸酯+TX、(E)-6-甲基庚-2-烯-4-醇+TX、(E,Z)-十四碳-4,10-二烯-1-基乙酸酯+TX、(Z)-十二碳-7-烯-1-基乙酸酯+TX、(Z)-十六碳-11-烯醛+TX、(Z)-十六碳-11-烯-1-基乙酸酯+TX、(Z)-十六碳-13-烯-11-炔-1-基乙酸酯+TX、(Z)-二十-13-烯-10-酮+TX、(Z)-十四碳-7-烯-1-醛+TX、(Z)-十四碳-9-烯-1-醇+TX、(Z)-十四碳-9-烯-1-基乙酸酯+TX、(7E,9Z)-十二碳-7,9-二烯-1-基乙酸酯+TX、(9Z,11E)-十四碳-9,11-二烯-1-基乙酸酯+TX、(9Z,12E)-十四碳-9,12-二烯-1-基乙酸酯+TX、14-甲基十八碳-1-烯+TX、4-甲基壬-5-醇与4-甲基壬-5-酮+TX、 $\alpha$ -多纹素+TX、西部松小蠹集合信息素+TX、十二碳二烯醇 (codlelure)+TX、可得蒙 (codlemone)+TX、诱蝇酮 (cuelure)+TX、环氧十九烷+TX、十二碳-8-烯-1-基乙酸酯+TX、十二碳-9-烯-1-基乙酸酯+TX、十二碳-8+TX、10-二烯-1-基乙酸酯+TX、多米尼克鲁尔+TX、4-甲基辛酸乙酯+TX、丁香酚+TX、南部松小蠹集合信息素 (frontalin)+TX、诱杀烯混剂 (grandlure)+TX、诱杀烯混剂I+TX、诱杀烯混剂II+TX、诱杀烯混剂III+TX、诱杀烯混剂IV+TX、己诱剂 (hexalure)+TX、齿小蠹二烯醇 (ipsdienol)+TX、小蠹烯醇 (ipsenol)+TX、金龟子性诱剂 (japonilure)+TX、三甲基二氧三环壬烷 (lineatin)+TX、利特鲁尔+TX、粉纹夜蛾性诱剂 (looplure)+TX、诱杀酯 (medlure)+TX、巨甲酸+TX、诱虫醚 (methyl eugenol)+TX、诱虫烯 (muscalure)+TX、十八碳-2,13-二烯-1-基乙酸酯+TX、十八碳-3,13-二烯-1-基乙酸酯+TX、贺康彼 (orfralure)+TX、椰蛀犀金龟聚集信息素 (oryctalure)+TX、非乐康 (ostramone)+TX、诱虫环 (siglure)+TX、索尔丁+TX、食菌甲诱醇 (sulcatol)+TX、十四碳-11-烯-1-基乙酸酯+TX、地中海实蝇引诱剂 (trimedlure)+TX、地中海实蝇引诱剂A+TX、地中海实蝇引诱剂B1+TX、地中海实蝇引诱剂B2+TX、地中海实蝇引诱剂C+TX、庚二烯酸酯+TX、2-(辛基硫代)乙醇+TX、避蚊酮 (butopyronoxyl)+TX、丁氧基(聚丙二醇)+TX、己二酸二丁酯+TX、邻苯二甲酸二丁酯+TX、丁二酸二丁酯+TX、避蚊胺+TX、驱蚊灵 (dimethyl carbate)+TX、邻苯二甲酸二甲酯+TX、乙基己二醇+TX、己脲 (hexamide)+TX、甲喹丁 (methoquin-butyl)+TX、甲基新癸酰胺 (methylneodecanamide)+TX、草氨酸盐 (oxamate)+TX、派卡瑞丁 (picaridin)+TX、1-二氯-1-硝基乙烷+TX、1,1-二氯-2,2-二(4-乙基苯基)乙烷+TX、1,2-二氯丙烷与1,3-二氯丙烯+TX、1-溴-2-氯乙烷+TX、2,2,2-三氯-1-(3,4-二氯苯基)乙基乙酸酯+TX、2,2-二氯乙烯基2-乙基亚磺酰基乙基甲基磷酸酯+TX、2-(1,3-二硫戊环-2-基)苯基二甲基氨基甲酸酯+TX、2-(2-丁氧基乙氧基)乙基硫氰酸酯+TX、2-(4,5-二甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基甲基氨基甲酸酯+TX、2-(4-氯-3,5-二甲苯基氧基)乙醇+TX、2-氯乙烯基二乙基磷酸酯+TX、2-咪唑啉酮+TX、2-异戊酰茛满-1,3-二酮+TX、2-甲基(丙-2-炔基)氨基苯基甲基氨基甲酸酯+TX、2-氰硫基乙基月桂酸酯+TX、3-溴-1-氯丙-1-烯+TX、3-甲基-1-苯基吡唑-5-基二甲基氨基甲酸酯+TX、4-甲基(丙-2-炔基)氨基-3,5-二甲苯基甲基氨基甲酸酯+TX、5,5-二甲基-3-氧代环己-1-烯基二甲基氨基甲酸酯+TX、阿赛硫磷+TX、丙烯腈+TX、艾氏剂+TX、阿洛氨菌素+TX、除害威+TX、 $\alpha$ -蜕化素+TX、磷化铝+TX、灭害威+TX、新烟碱+TX、乙

基杀扑磷(athidathion)+TX、甲基吡啶磷+TX、苏云金芽孢杆菌 $\delta$ -内毒素+TX、六氟硅酸钡+TX、多硫化钡+TX、熏菊酯+TX、拜耳22/190+TX、拜耳22408+TX、 $\beta$ -氟氯氰菊酯+TX、 $\beta$ -氯氰菊酯+TX、戊环苄呋菊酯(bioethanomethrin)+TX、生物氯菊酯+TX、双(2-氯乙基)醚+TX、硼砂+TX、溴苯烯磷+TX、溴-DDT+TX、合杀威+TX、畜虫威+TX、特噻硫磷(butathiofos)+TX、丁酯磷+TX、砷酸钙+TX、氰化钙+TX、二硫化碳+TX、四氯化碳+TX、巴丹盐酸盐+TX、瑟瓦定(cevadine)+TX、冰片丹+TX、氯丹+TX、十氯酮+TX、氯仿+TX、氯化苦+TX、氯腈肟磷+TX、氯吡唑磷(chlorprazophos)+TX、顺式苄呋菊酯(cis-resmethrin)+TX、顺式苄呋菊酯(cismethrin)+TX、氰菊酯(clocythrins)(别名)+TX、乙酰亚砷酸铜+TX、砷酸铜+TX、油酸铜+TX、畜虫磷(coumithoate)+TX、冰晶石+TX、CS 708+TX、苯腈磷+TX、杀螟腈+TX、环虫菊+TX、赛灭磷+TX、d-胺菊酯+TX、DAEP+TX、棉隆+TX、脱甲基克百威(decarbofuran)+TX、除线特(diamidafos)+TX、异氯磷+TX、除线磷+TX、dicresyl+TX、环虫腈+TX、狄氏剂+TX、二乙基5-甲基吡啶-3-基磷酸酯+TX、喘定(dior)+TX、四氟甲醚菊酯+TX、地麦威+TX、苄菊酯+TX、甲基毒虫畏+TX、敌蝇威+TX、丙硝酚+TX、戊硝酚+TX、地乐酚+TX、苯虫醚+TX、蔬果磷+TX、噻喃磷+TX、DSP+TX、脱皮甾酮+TX、EI 1642+TX、EMPC+TX、EPBP+TX、etaphos+TX、乙硫苯威+TX、甲酸乙酯+TX、二溴乙烷+TX、二氯乙烷+TX、环氧乙烷+TX、EXD+TX、皮蝇磷+TX、乙苯威+TX、杀螟硫磷+TX、氧嘧酰胺(fenoxacrim)+TX、吡氯氰菊酯+TX、丰索磷+TX、乙基倍硫磷+TX、氟氯双苯隆(flucofuron)+TX、丁苯硫磷+TX、磷砒酯+TX、丁环硫磷+TX、呋线威+TX、抗虫菊+TX、双胍辛盐+TX、双胍辛乙酸盐+TX、四硫代碳酸钠+TX、苄螨醚(halfenprox)+TX、HCH+TX、HEOD+TX、七氯+TX、速杀硫磷+TX、HHDN+TX、氰化氢+TX、啉啉威+TX、IPSP+TX、氯唑磷+TX、碳氯灵+TX、异艾氏剂+TX、异柳磷+TX、移栽灵+TX、稻瘟灵+TX、恶唑磷+TX、保幼激素I+TX、保幼激素II+TX、保幼激素III+TX、氯戊环+TX、烯虫炔酯+TX、砷酸铅+TX、溴苯磷+TX、啉虫磷+TX、噻唑磷+TX、间异丙苯基甲基氨基甲酸酯+TX、磷化镁+TX、叠氮磷+TX、甲基减蚜磷+TX、灭蚜硫磷+TX、氯化亚汞+TX、甲亚砷磷+TX、威百亩+TX、威百亩钾盐+TX、威百亩钠盐+TX、甲基磺酰氟+TX、丁烯胺磷+TX、甲氧普林+TX、甲醚菊酯+TX、甲氧滴滴涕+TX、异硫氰酸甲酯+TX、甲基氯仿+TX、二氯甲烷+TX、恶虫酮+TX、灭蚁灵+TX、奈肽磷+TX、萘+TX、NC-170+TX、烟碱+TX、硫酸烟碱+TX、硝虫噻嗪+TX、原烟碱+TX、0-5-二氯-4-碘代苯基0-乙基乙基硫代膦酸酯+TX、0,0-二乙基0-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-7-基硫代膦酸酯+TX、0,0-二乙基0-6-甲基-2-丙基嘧啶-4-基硫代膦酸酯+TX、0,0,0',0'-四丙基二硫代焦磷酸酯+TX、油酸+TX、对-二氯苯+TX、甲基对硫磷+TX、五氯苯酚+TX、月桂酸五氯苯酯+TX、PH 60-38+TX、芬硫磷+TX、对氯硫磷+TX、磷化氢+TX、甲基辛硫磷+TX、甲胺嘧磷+TX、多氯二环戊二烯异构体+TX、亚砷酸钾+TX、硫氰酸钾+TX、早熟素I+TX、早熟素II+TX、早熟素III+TX、酰胺嘧啶磷+TX、丙氟菊酯+TX、猛杀威+TX、丙硫磷+TX、吡菌磷+TX、反灭虫菊+TX、苦木提取物(quassia)+TX、啉硫磷-甲基+TX、畜宁磷+TX、碘柳胺+TX、苄呋菊酯+TX、鱼藤酮+TX、噻恩菊酯+TX、鱼尼汀+TX、利阿诺定+TX、沙巴藜芦(sabadilla)+TX、八甲磷+TX、克线丹+TX、SI-0009+TX、噻丙腈+TX、亚砷酸钠+TX、氰化钠+TX、氟化钠+TX、六氟硅酸钠+TX、五氯苯酚钠+TX、硒酸钠+TX、硫氰酸钠+TX、磺苯醚隆(sulcofuron)+TX、磺苯醚隆钠盐(sulcofuron-sodium)+TX、硫酰氟+TX、硫丙磷+TX、焦油+TX、噻螨威+TX、TDE+TX、丁基嘧啶磷+TX、双硫磷+TX、环戊烯丙菊酯+TX、四氯乙烷+TX、噻氯磷+TX、杀虫环+TX、杀虫环草酸盐+TX、虫线磷+TX、杀虫单+TX、杀虫单钠+TX、四溴菊酯+TX、反氯菊酯+TX、啉蚜威+TX、异皮蝇磷-3(trichlormetaphos-3)+TX、毒壤磷+TX、混杀威+TX、

三氟甲氧威(tolprocarb)+TX、氯啉菌酯+TX、烯虫硫酯+TX、藜芦定+TX、藜芦碱+TX、XMC+TX、泽他米林+TX、磷化锌+TX、啉虫磷+TX、以及氯氟醚菊酯+TX、四氟醚菊酯+TX、双(三丁基锡)氧化物+TX、溴乙酰胺+TX、磷酸铁+TX、氯硝柳胺-乙醇胺+TX、三丁基氧化锡+TX、吡吗啉+TX、蜗螺杀+TX、1,2-二溴-3-氯丙烷+TX、1,3-二氯丙烯+TX、3,4-二氯四氢噻吩1,1-二氧化物+TX、3-(4-氯苯基)-5-甲基罗丹宁+TX、5-甲基-6-硫代-1,3,5-噻二嗪-3-基乙酸+TX、6-异戊烯基氨基嘌呤+TX、2-氟-N-(3-甲氧基苯基)-9H-嘌呤-6-胺+TX、苯氯噻(benclothiaz)+TX、细胞分裂素+TX、DCIP+TX、糠醛+TX、异酰胺磷(isamidofos)+TX、激动素+TX、疣孢漆斑菌组合物+TX、四氯噻吩+TX、二甲苯酚+TX、玉米素+TX、乙基黄原酸钾+TX、阿拉酸式苯+TX、阿拉酸式苯-S-甲基+TX、大虎杖(Reynoutria sachalinensis)提取物+TX、 $\alpha$ -氯代醇+TX、安妥+TX、碳酸钡+TX、双鼠脲+TX、溴鼠隆+TX、溴敌隆+TX、溴鼠胺+TX、氯鼠酮+TX、胆钙化醇+TX、氯杀鼠灵+TX、克灭鼠+TX、杀鼠萘+TX、杀鼠啉啉+TX、鼠得克+TX、噻鼠灵+TX、敌鼠+TX、钙化醇+TX、氟鼠灵+TX、氟乙酰胺+TX、氟鼠啉+TX、氟鼠啉盐酸盐+TX、鼠特灵+TX、毒鼠磷+TX、磷+TX、杀鼠酮+TX、灭鼠优+TX、海葱糖苷+TX、氟乙酸钠+TX、硫酸铊+TX、杀鼠灵+TX、2-(2-丁氧基乙氧基)乙基胡椒酸酯+TX、5-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-3-己基环己-2-烯酮+TX、具有橙花叔醇的法呢醇+TX、增效炔醚+TX、MGK 264+TX、增效醚+TX、增效醛+TX、增效酯(propyl isomer)+TX、S421+TX、增效散+TX、芝麻林素(sesasmolin)+TX、亚砷+TX、葱醌+TX、环烷酸铜+TX、王铜+TX、二环戊二烯+TX、塞仑+TX、环烷酸锌+TX、福美锌+TX、衣马宁+TX、利巴韦林+TX、氧化汞+TX、甲基托布津+TX、阿扎康唑+TX、联苯三唑醇+TX、糠菌唑+TX、环唑醇+TX、苯醚甲环唑+TX、烯唑醇+TX、氟环唑+TX、腈苯唑+TX、氟唑唑+TX、氟硅唑+TX、粉唑醇+TX、呋吡菌胺+TX、己唑醇+TX、抑霉唑+TX、亚胺唑+TX、种菌唑+TX、叶菌唑+TX、腈菌唑+TX、多效唑+TX、稻瘟酯+TX、戊菌唑+TX、丙硫菌唑+TX、啉斑肟(pyrifenoxy)+TX、咪鲜胺+TX、丙环唑+TX、啉菌唑+TX、硅氟唑(simeconazole)+TX、戊唑醇+TX、氟醚唑+TX、三唑酮+TX、三唑醇+TX、氟菌唑+TX、灭菌唑+TX、啉啉醇+TX、氯苯啉啉醇+TX、氟苯啉啉醇+TX、乙啉啉磺酸酯(bupirimate)+TX、甲菌定(dimethirimol)+TX、乙菌定(ethirimol)+TX、十二环吗啉+TX、苯锈啉(fenpropidin)+TX、丁苯吗啉+TX、螺环菌胺+TX、十三吗啉+TX、啉菌环胺+TX、啉菌胺+TX、啉霉胺(pyrimethanil)+TX;拌种咯+TX、咯菌腈+TX、苯霜灵(benalaxyl)+TX、呋霜灵(furalaxyl)+TX、甲霜灵+TX、R-甲霜灵+TX;呋酰胺+TX;恶霜灵(oxadixyl)+TX、多菌灵+TX、咪菌威(debacarb)+TX、麦穗宁+TX、噻苯达唑+TX、乙菌利(chlozoline)+TX、菌核利(dichlozoline)+TX、甲菌利(myclozoline)+TX、腐霉利(procymidone)+TX、乙烯菌核利(vinclozoline)+TX、啉酰菌胺(boscalid)+TX、萎锈灵+TX、甲呋酰胺+TX、氟酰胺(flutolanil)+TX、灭锈胺+TX、氧化萎锈灵+TX、吡噻菌胺(penthiopyrad)+TX、噻呋酰胺+TX、多果定+TX、双胍辛胺+TX、啉菌酯+TX、醚菌胺+TX、烯肟菌酯(enestroburin)+TX、烯肟菌胺+TX、氟菌唑酯+TX、氟啉菌酯+TX、醚菌酯+TX、苯氧菌胺+TX、肟菌酯+TX、肟醚菌胺+TX、啉氧菌酯+TX、啉菌胺酯+TX、啉胺菌酯+TX、啉菌酯+TX、福美铁+TX、代森锰锌+TX、代森锰+TX、代森联+TX、甲基代森锌+TX、代森锌+TX、敌菌丹+TX、克菌丹+TX、啉呋草+TX、灭菌丹+TX、对甲啉菌灵+TX、波尔多混合剂+TX、氧化铜+TX、代森锰铜+TX、啉啉铜+TX、啉菌酯+TX、克瘟散+TX、异稻瘟净+TX、氯瘟磷+TX、甲基立枯磷+TX、敌菌灵+TX、苯噻菌胺+TX、灭瘟素(blasticidin)+TX、地茂散(chloroneb)+TX、百菌清+TX、环氟菌胺+TX、霜脲氟+TX、环丁氟菌胺+TX、双氯氟菌胺(diclocymet)+TX、啉菌酮(diclomezine)+TX、氯硝胺(dicloran)+TX、

乙霉威(diethofencarb)+TX、烯酰吗啉+TX、氟吗啉+TX、二噻农(dithianon)+TX、噻唑菌胺(ethaboxam)+Tx、土菌灵(etridiazole)+TX、恶唑菌酮+Tx、咪唑菌酮(fenamidon)+TX、稻瘟酰胺(fenoxanil)+TX、啞菌脲(ferimzone)+TX、氟啶胺(fluazinam)+TX、氟吡菌胺(fluopicolide)+TX、磺菌胺(flusulfamide)+TX、氟唑菌酰胺+TX、环酰菌胺+TX、三乙膦酸铝(fosetyl-aluminium)+TX、恶霉灵(hymexazol)+TX、丙森锌+TX、赛座灭(cyazofamid)+TX、磺菌威(methasulfocarb)+TX、苯菌酮+TX、戊菌隆(pencycuron)+TX、苯酞+TX、多氧霉素(polyoxins)+TX、霜霉威(propamocarb)+TX、吡菌苯威+TX、碘啶唑酮(proquinazid)+TX、咯嗪酮(pyroquilon)+TX、苯啶菌酮(pyriofenone)+TX、啞氧灵+TX、五氯硝基苯+TX、噻唑菌胺+TX、咪唑嗪(triazoxide)+TX、三环唑+TX、啞氨灵+TX、有效霉素+TX、缬菌胺+TX、苯酰菌胺(zoxamide)+TX、双炔酰菌胺(mandipropamid)+TX、氟苯醚酰胺+TX、吡啶萘菌胺(isopyrazam)+TX、氟唑环菌胺(sedaxane)+TX、苯并烯氟菌唑+TX、氟唑菌酰羟胺+TX、3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(3',4',5'-三氟-联苯-2-基)-酰胺+TX、异氟环丙胺+TX、异噻菌胺+TX、二吡米曲尼(dipymetitrone)+TX、6-乙基-5,7-二氧化-吡咯并[4,5][1,4]二噻英并[1,2-c]异噻唑-3-甲脒+TX、2-(二氟甲基)-N-[3-乙基-1,1-二甲基-茛满-4-基]吡啶-3-甲酰胺+TX、4-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-5-苯基-啞嗪-3-甲脒+TX、(R)-3-(二氟甲基)-1-甲基-N-[1,1,3-三甲基茛满-4-基]吡唑-4-甲酰胺+TX、4-(2-溴-4-氟-苯基)-N-(2-氯-6-氟-苯基)-2,5-二甲基-吡唑-3-胺+TX、4-(2-溴-4-氟苯基)-N-(2-氯-6-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺+TX、氟茛唑菌胺+TX、甲香菌酯(jiaxiangjunzhi)+TX、利本米昔安(lvbenmixianan)+TX、二氯苯噻唑(dichlobentiazox)+TX、曼德斯宾(mandestrobin)+TX、3-(4,4-二氟-3,4-二氢-3,3-二甲基异喹啉-1-基)啞诺酮+TX、2-[2-氟-6-[(8-氟-2-甲基-3-喹啉基)氧基]苯基]丙-2-醇+TX、噻派菌灵(oxathiapiprolin)+TX、N-[6-[[[(1-甲基四唑-5-基)-苯基-亚甲基]氨基]氧基甲基]-2-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯+TX、联苯吡啶菌胺(pyraziflumid)+TX、氟虫胺(inpyrfluxam)+TX、氨基甲酸酯类杀菌剂(trolprocarb)+TX、氯氟醚菌唑+TX、一苯三氟康唑(ipfentrifluconazole)+TX、2-(二氟甲基)-N-[(3R)-3-乙基-1,1-二甲基-茛满-4-基]吡啶-3-甲酰胺+TX、N'-(2,5-二甲基-4-苯氧基-苯基)-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX、N'-[4-(4,5-二氯噻唑-2-基)氧基-2,5-二甲基-苯基]-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX、[2-[3-[2-[1-[2-[3,5-双(二氟甲基)吡唑-1-基]乙酰基]-4-哞啶基]噻唑-4-基]-4,5-二氢异噻唑-5-基]-3-氯-苯基]甲磺酸盐+TX、N-[6-[[[(Z)-[(1-甲基四唑-5-基)-苯基-亚甲基]氨基]氧基甲基]-2-吡啶基]氨基甲酸丁-3-炔酯+TX、N-[5-[4-(2,4-二甲基苯基)三唑-2-基]-2-甲基-苯基]甲基]氨基甲酸甲酯+TX、3-氯-6-甲基-5-苯基-4-(2,4,6-三氟苯基)啞嗪+TX、吡啶甲酰氯(pyridachlometryl)+TX、3-(二氟甲基)-1-甲基-N-[1,1,3-三甲基茛满-4-基]吡唑-4-甲酰胺+TX、1-[2-[[1-(4-氯苯基)吡唑-3-基]氧基甲基]-3-甲基-苯基]-4-甲基-四唑-5-酮+TX、1-甲基-4-[3-甲基-2-[[2-甲基-4-(3,4,5-三甲基吡唑-1-基)苯氧基]甲基]苯基]四唑-5-酮+TX、氨基吡芬(aminopyrifen)+TX、啞啞菌胺+TX、吡啶磺菌胺+TX、氟唑菌苯胺+TX、(Z,2E)-5-[1-(4-氯苯基)吡唑-3-基]氧基-2-甲氧基亚氨基-N,3-二甲基-戊-3-烯胺+TX、吡啶菌酰胺+TX、苯吡克咪德(fenpicoxamid)+TX、异丁乙氧啞啉+TX、伊氟芬啞(ipflufenquin)+TX、奎富马林(quinofumelin)+TX、异丙噻菌胺+TX、N-[2-[2,4-二氯-苯氧基]苯基]-3-(二氟甲基)-1-甲基-吡唑-4-甲酰胺+TX、N-[2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(二氟甲基)-1-甲基-吡唑-4-甲酰胺+TX、苯噻菌酯+TX、氟烯

菌酯+TX、5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-硫醇锌盐(2:1)+TX、氟吡菌酰胺+TX、氟噻唑菌腈+TX、氟醚菌酰胺+TX、吡丙炔(pyrapropoyne)+TX、哌碳唑(picarbutrazox)+TX、2-(二氟甲基)-N-(3-乙基-1,1-二甲基-茛满-4-基)吡啶-3-甲酰胺+TX、2-(二氟甲基)-N-((3R)-1,1,3-三甲基茛满-4-基)吡啶-3-甲酰胺+TX、4-[[6-[2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1,2,4-三唑-1-基)丙基]-3-吡啶基]氧基]苯甲腈+TX、甲基四脯氨酸(metyltetraprole)+TX、2-(二氟甲基)-N-((3R)-1,1,3-三甲基茛满-4-基)吡啶-3-甲酰胺+TX、 $\alpha$ -(1,1-二甲基乙基)- $\alpha$ -[4'-(三氟甲氧基)[1,1'-联苯基]-4-基]-5-噻啉甲醇+TX、氟沙普罗林(fluxapiprolin)+TX、烯肟菌酯(enoxastrobin)+TX、4-[[6-[2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1,2,4-三唑-1-基)丙基]-3-吡啶基]氧基]苯甲腈+TX、4-[[6-[2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(5-硫烷基-1,2,4-三唑-1-基)丙基]-3-吡啶基]氧基]苯甲腈+TX、4-[[6-[2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(5-硫代-4H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]-3-吡啶基]氧基]苯甲腈+TX、抗倒酯+TX、丁香菌酯+TX、中生菌素+TX、噻菌铜+TX、噻啉锌+TX、阿米托林(amectotractin)+TX、异菌脲+TX、N-辛基-N'-[2-(辛基氨基)乙基]乙烷-1,2-二胺+TX;N'-[5-溴-2-甲基-6-[(1S)-1-甲基-2-丙氧基-乙氧基]-3-吡啶基]-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX、N'-[5-溴-2-甲基-6-[(1R)-1-甲基-2-丙氧基-乙氧基]-3-吡啶基]-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX、N'-[5-溴-2-甲基-6-(1-甲基-2-丙氧基-乙氧基)-3-吡啶基]-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX、N'-[5-氯-2-甲基-6-(1-甲基-2-丙氧基-乙氧基)-3-吡啶基]-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX、N'-[5-溴-2-甲基-6-(1-甲基-2-丙氧基-乙氧基)-3-吡啶基]-N-异丙基-N-甲基-甲脒+TX(这些化合物可以由W02015/155075中描述的方法制备);N'-[5-溴-2-甲基-6-(2-丙氧基丙氧基)-3-吡啶基]-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX(此种化合物可以由IPCOM000249876D中描述的方法制备);N-异丙基-N'-[5-甲氧基-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-苯基-乙基)苯基]-N-甲基-甲脒+TX、N'-[4-(1-环丙基-2,2,2-三氟-1-羟基-乙基)-5-甲氧基-2-甲基-苯基]-N-异丙基-N-甲基-甲脒+TX(这些化合物可以由W02018/228896中描述的方法制备);N-乙基-N'-[5-甲氧基-2-甲基-4-[2-三氟甲基]氧杂环丁烷-2-基]苯基]-N-甲基-甲脒+TX、N-乙基-N'-[5-甲氧基-2-甲基-4-[2-三氟甲基]四氢呋喃-2-基]苯基]-N-甲基-甲脒+TX(这些化合物可以由W02019/110427中描述的方法制备);N-[(1R)-1-苄基-3-氯-1-甲基-丁-3-烯基]-8-氟-喹啉-3-甲酰胺+TX、N-[(1S)-1-苄基-3-氯-1-甲基-丁-3-烯基]-8-氟-喹啉-3-甲酰胺+TX、N-[(1R)-1-苄基-3,3,3-三氟-1-甲基-丙基]-8-氟-喹啉-3-甲酰胺+TX、N-[(1S)-1-苄基-3,3,3-三氟-1-甲基-丙基]-8-氟-喹啉-3-甲酰胺+TX、N-[(1R)-1-苄基-1,3-二甲基-丁基]-7,8-二氟-喹啉-3-甲酰胺+TX、N-[(1S)-1-苄基-1,3-二甲基-丁基]-7,8-二氟-喹啉-3-甲酰胺+TX、8-氟-N-[(1R)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1,3-二甲基-丁基]喹啉-3-甲酰胺+TX、8-氟-N-[(1S)-1-[(3-氟苯基)甲基]-1,3-二甲基-丁基]喹啉-3-甲酰胺+TX、N-[(1R)-1-苄基-1,3-二甲基-丁基]-8-氟-喹啉-3-甲酰胺+TX、N-((1R)-1-苄基-3-氯-1-甲基-丁-3-烯基)-8-氟-喹啉-3-甲酰胺+TX、N-((1S)-1-苄基-3-氯-1-甲基-丁-3-烯基)-8-氟-喹啉-3-甲酰胺+TX(这些化合物可以由W02017/153380中描述的方法制备);

[0312] 1-(6,7-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-4,4,5-三氟-3,3-二甲基-异喹啉+TX、1-(6,7-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-4,4,6-三氟-3,3-二甲基-异喹啉+TX、4,4-二

氟-3,3-二甲基-1-(6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)异喹啉+TX、4,4-二氟-3,3-二甲基-1-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)异喹啉+TX、1-(6-氯-7-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-4,4-二氟-3,3-二甲基-异喹啉+TX(这些化合物可以由W02017/025510中描述的方法制备);1-(4,5-二甲基苯并咪唑-1-基)-4,4,5-三氟-3,3-二甲基-异喹啉+TX、1-(4,5-二甲基苯并咪唑-1-基)-4,4-二氟-3,3-二甲基-异喹啉+TX、6-氯-4,4-二氟-3,3-二甲基-1-(4-甲基苯并咪唑-1-基)异喹啉+TX、4,4-二氟-1-(5-氟-4-甲基-苯并咪唑-1-基)-3,3-二甲基-异喹啉+TX、3-(4,4-二氟-3,3-二甲基-1-异喹啉基)-7,8-二氢-6H-环戊二烯并[e]苯并咪唑+TX(这些化合物可以由W02016/156085中描述的方法制备);N-甲氧基-N-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]环丙烷甲酰胺+TX、N,2-二甲氧基-N-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]丙酰胺+TX、N-乙基-2-甲基-N-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]丙酰胺+TX、1-甲氧基-3-甲基-1-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]脒+TX、1,3-二甲氧基-1-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]脒+TX、3-乙基-1-甲氧基-1-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]脒+TX、N-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]丙酰胺+TX、4,4-二甲基-2-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]异噁唑烷-3-酮+TX、5,5-二甲基-2-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]异噁唑烷-3-酮+TX、1-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]吡唑-4-甲酸乙酯+TX、N,N-二甲基-1-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]-1,2,4-三唑-3-胺+TX。此段落中的化合物可以由W02017/055473、W02017/055469、W02017/093348和W02017/118689中描述的方法制备;2-[6-(4-氯苯氧基)-2-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-(1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇+TX(此化合物可以由W02017/029179中描述的方法制备);2-[6-(4-溴苯氧基)-2-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-(1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇+TX(此化合物可以由W02017/029179中描述的方法制备);3-[2-(1-氯环丙基)-3-(2-氟苯基)-2-羟基-丙基]咪唑-4-甲腈+TX(此化合物可以由W02016/156290中描述的方法制备);3-[2-(1-氯环丙基)-3-(3-氯-2-氟-苯基)-2-羟基-丙基]咪唑-4-甲腈+TX(此化合物可以由W02016/156290中描述的方法制备);2-氨基-6-甲基-吡啶-3-甲酸(4-苯氧基苯基)甲酯+TX(此化合物可以由W02014/006945中描述的方法制备);2,6-二甲基-1H,5H-[1,4]二噻英并[2,3-c:5,6-c']二吡咯-1,3,5,7(2H,6H)-四酮+TX(此化合物可以由W02011/138281中描述的方法制备);N-甲基-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]硫代苯甲酰胺+TX;N-甲基-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰胺+TX;(Z,2E)-5-[1-(2,4-二氯苯基)吡唑-3-基]氧基-2-甲氧基氨基-N,3-二甲基-戊-3-烯胺+TX(此化合物可以由W02018/153707中描述的方法制备);N'-(2-氯-5-甲基-4-苯氧基-苯基)-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX;N'-[2-氯-4-(2-氟苯氧基)-5-甲基-苯基]-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX(此化合物可以由W02016/202742中描述的方法制备);2-(二氟甲基)-N-[(3S)-3-乙基-1,1-二甲基-茛满-4-基]吡啶-3-甲酰胺+TX(此化合物可以由W02014/095675中描述的方法制备);(5-甲基-2-吡啶基)-[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲酮+TX、(3-甲基异噁唑-5-基)-[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲酮+TX(这些化合物可以由W02017/220485中描述的方法制备);2-氧代-N-丙基-2-[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]乙酰胺+TX(此化合物可以由W02018/065414中描述的方法制备);1-[[5-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-噻吩

基]甲基]吡唑-4-甲酸乙酯+TX(此化合物可以由W02018/158365中描述的方法制备);2,2-二氟-N-甲基-2-[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]乙酰胺+TX、N-[(E)-甲氧基亚氨基甲基]-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰胺+TX、N-[(Z)-甲氧基亚氨基甲基]-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰胺+TX、N-[N-甲氧基-C-甲基-碳酰亚胺基]-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰胺+TX(这些化合物可以由W02018/202428中描述的方法制备)、氯吡啶酮+TX、嘧啶类杀菌剂(flumetysulfurim)+TX、氟康唑(flucanazole)+TX、氟虫胺嘧啶(flufenoxadiazam)+TX、甲基吡虫胺(metarylpicoxamid)+TX。

[0313] 在活性成分之后的括号中的参考例如[3878-19-1]是指化学文摘登记号。上文描述的混合配伍物是已知的。在活性成分包括在“The Pesticide Manual[杀有害生物剂手册]”[The Pesticide Manual-AWorld Compendium[杀有害生物剂手册-全球概览];第13版;编辑:C.D.S.Tomlin;The British Crop Protection Council[英国农作物保护委员会]]中的情况下,它们在其中以上文对于特定化合物的圆括号中所给出的条目编号来描述;例如化合物“阿巴美丁”以条目编号(1)来描述。在“[CCN]”在上文添加到特定化合物的情况下,所述的化合物包括在“Compendium of Pesticide Common Names[杀有害生物剂通用名纲要]”中,其可以在互联网[A.Wood;Compendium of Pesticide Common Names, Copyright © 1995-2004]上获得;例如,化合物“乙酰虫脒”描述于互联网地址<http://www.alanwood.net/pesticides/acetoprole.html>。

[0314] 多数活性成分通过上文中所谓的“通用名”来表示,在不同的情形中使用相应的“ISO通用名”或其它“通用名”。若名称不是“通用名”,则所使用的名称种类以特定化合物的圆括号中所给出的名称来代替;在这种情况下,使用IUPAC名称、IUPAC/化学文摘名、“化学名称”、“惯用名”、“化合物名称”或“开发代码”,或若既不使用那些名称之一也不使用“通用名”,则使用“别名”。“CAS登记号”意指化学文摘登记号。

[0315] 选自如表C1至C-23或(下)表T1中所示的一种化合物的具有式(I)的化合物的活性成分混合物的混合比率优选为从100:1至1:100、尤其是从50:1至1:50、更尤其是从20:1至1:20的比率、甚至更尤其是从10:1至1:10、还更优选从2:1至1:2。那些混合比率是按重量计的。

[0316] 如上所述的混合物可以被用于控制有害生物的方法中,该方法包括将包含如上所述的混合物的组合物施用于有害生物或其环境中,通过手术或疗法用于处理人或动物体的方法以及在人或动物体上实施的诊断方法除外。

[0317] 包含如表C-1至C-23或(下)表T1中所示的化合物以及一种或多种如上所述的活性成分的混合物可以例如以单一的“掺水即用”的形式施用,以组合的喷雾混合物(其由单一活性成分组分的单独配制品构成)(如“桶混制剂”)施用,以及当以顺序方式(即,一个接着另一个地,在适度短时期内,如几小时或几天)施用组合使用单一活性成分施用。施用如表C-1至C-23或(下)表T1中所示的化合物和一种或多种如上所述的活性成分的顺序对于实施本发明并不是至关重要的。

[0318] 根据本发明的组合物还可以包含其他固体或液体辅助剂,如稳定剂,例如未环氧化的或环氧化的植物油(例如环氧化的椰子油、菜籽油或大豆油),消泡剂(例如硅酮油),防腐剂,粘度调节剂,粘合剂和/或增粘剂,肥料或其他用于获得特定效果的活性成分,例如杀



细菌剂、杀真菌剂、杀线虫剂、植物活化剂、杀软体动物剂或除草剂。

[0319] 根据本发明的组合物是以本身已知的方式,在不存在助剂的情况下,例如通过研磨、筛选和/或压缩固体活性成分;和在至少一种助剂的存在下,例如通过紧密混合活性成分与一种或多种助剂和/或将活性成分与一种或多种助剂一起研磨来制备。用于制备组合物的这些方法和用于制备这些组合物的化合物(I)的用途也是本发明的主题。

[0320] 本发明的另一方面涉及根据本发明的具有式(I)的化合物的或优选的如本文所定义的各种化合物的、包含至少一种具有式(I)的化合物或至少一种优选的如本文所定义的各种化合物的组合物的、或包含至少一种具有式(I)的化合物或至少一种优选的如本文所定义的各种化合物(与如以上所描述的其他杀真菌剂或杀昆虫剂混合)的杀真菌或杀昆虫混合物的用于控制或预防植物(例如有用植物(如作物植物))、其繁殖材料(例如种子)、收获的作物(例如收获的粮食作物)、或非生命材料被昆虫或植物病原性微生物(优选地真菌有机体)侵染的用途。

[0321] 本发明的另一方面涉及一种控制或预防植物(例如有用植物(如作物植物))、其繁殖材料(例如种子)、收获的作物(例如收获的粮食作物)、或非生命材料被植物病原性微生物或腐败微生物或对人潜在有害的有机体(尤其是真菌有机体)侵染的方法,该方法包括将根据本发明的具有式(I)的化合物或优选的如本文所定义的各种化合物作为活性成分施用至这些植物、这些植物的部分或其场所、其繁殖材料、或这些非生命材料的任何部分。

[0322] 控制或预防意指将被昆虫或植物病原性微生物或腐败微生物或对人潜在有害的有机体(尤其是真菌有机体)的侵染减少至这样一个被证明改进的水平。

[0323] 控制或预防作物植物被植物病原性微生物(尤其是真菌有机体)或昆虫侵染的优选的方法是叶面施用,该方法包括施用根据本发明的具有式(I)的化合物、或含有至少一种具有式(I)的化合物的农用化学组合物。施用频率和施用比率将取决于受相应的病原体或昆虫侵染的风险。然而,根据本发明的具有式(I)的化合物还可以通过用液体配制品浸泡植物的场所或者通过将处于固体形式的化合物例如以颗粒形式施用到土壤(土壤施用)而经由土壤通过根(内吸作用)渗透植物。在水稻作物中,可以将此类颗粒施用到灌水的稻田中。具有式(I)的化合物还可以通过用杀真菌剂的液体配制品浸渍种子或块茎,或通过用固体配制品对它们进行包衣而施用到种子(包衣)。

[0324] 配制品(例如含有根据本发明的具有式(I)的化合物、以及(如果需要)固体或液体辅助剂或用于封装具有式(I)的化合物的单体的组合物)可以按已知方式制备,典型地通过将化合物与补充剂(例如溶剂、固体载体以及任选地表面活性化合物(表面活性剂))密切地混合和/或研磨。

[0325] 有利的施用比率通常是从5g至2kg的活性成分(a.i.)/公顷(ha),优选从10g至1kg a.i./ha,最优选从20g至600g a.i./ha。当作为种子浸泡试剂使用时,适当的剂量是从10mg至1g活性物质/kg种子。

[0326] 当本发明的组合用于处理种子时,0.001至50g具有式(I)的化合物/kg种子、优选从0.01至10g/kg种子的比率总体上是足够的。

[0327] 适当地,预防性(意指在病害发展之前)或治疗性(意指在病害发展之后)施用根据本发明的包含具有式(I)的化合物的组合物。

[0328] 本发明的组合物可以以任何常规形式使用,例如,具有双包装、干种子处理用的粉

剂(DS)、种子处理用的乳液(ES)、种子处理用的可流动性浓缩剂(FS)、种子处理用的溶液(LS)、种子处理用的水分散性粉剂(WS)、种子处理用的胶囊悬浮剂(CF)、种子处理用的凝胶(GF)、乳液浓缩剂(EC)、悬浮液浓缩物(SC)、悬浮乳液(SE)、胶囊悬浮剂(CS)、水分散性粒剂(WG)、可乳化性粒剂(EG)、油包水型乳液(EO)、水包油型乳液(EW)、微乳液(ME)、分散性油悬剂(OD)、油悬剂(OF)、油溶性液剂(OL)、可溶性浓缩剂(SL)、超低容量悬浮剂(SU)、超低容量液剂(UL)、母药(TK)、可分散性浓缩剂(DC)、可湿性粉剂(WP)或与农业上可接受的辅助剂组合的任何技术上可行的配制品形式。

[0329] 可以按常规方式制备此类组成物,例如通过混合活性成分与适当的配制惰性剂(稀释剂、溶剂、填充剂及任选地其他配制成分,如表面活性剂、杀生物剂、防冻剂、粘着剂、增稠剂及提供辅助效果的化合物)。还可以使用旨在长期持续效力的常规缓释配制品。特别地,有待以喷雾形式施用的配制品(如水分散性浓缩物(例如EC、SC、DC、OD、SE、EW、EO等)、可湿性粉剂及颗粒剂)可以含有表面活性剂(如润湿剂和分散剂)及提供辅助效果的其他化合物,例如甲醛与萘磺酸盐、烷基芳基磺酸盐、木质素磺酸盐、脂肪烷基硫酸盐及乙氧基化烷基酚和乙氧基化脂肪醇的缩合产物。

[0330] 使用本发明的组合及稀释剂,以适合的拌种配制品形式,例如具有对种子的良好粘着性的水性悬浮液或干粉剂形式,用本身已知的方式将拌种配制品施用至种子。此类拌种配制品在本领域是已知的。拌种配制品可以含有包囊形式的单一活性成分或活性成分的组合,例如作为缓释胶囊或微胶囊。

[0331] 通常,这些配制品包括按重量计从0.01%至90%的活性剂、从0至20%的农业上可接受的表面活性剂和10%至99.99%的固体或液体配制惰性剂以及一种或多种辅助剂,该活性剂由至少根据本发明的具有式(I)的化合物任选地连同其他活性剂(特别是杀微生物剂或防腐剂等)一起组成。组合物的浓缩形式通常含有按重量计在约2%与80%之间、优选在约5%与70%之间的活性剂。配制品的施用形式可以例如含有按重量计从0.01%至20%、优选按重量计从0.01%至5%的活性剂。然而商用的产品将优选地被配制为浓缩物,最终使用者将通常使用稀释的配制品。

[0332] 然而优选的是将商用的产品配制为浓缩物,最终使用者将通常使用稀释的配制品。

[0333] 优选的配制品可以具有以下组成(重量%):

[0334] 可乳化浓缩物:

[0335] 活性成分:1%至95%,优选60%至90%

[0336] 表面活性剂:1%至30%,优选5%至20%

[0337] 液体载体:1%至80%,优选1%至35%

[0338] 粉尘剂:

[0339] 活性成分:0.1%至10%,优选0.1%至5%

[0340] 固体载体:99.9%至90%,优选99.9%至99%

[0341] 悬浮液浓缩物:

[0342] 活性成分:5%至75%,优选10%至50%

[0343] 水:94%至24%,优选88%至30%

[0344] 表面活性剂:1%至40%,优选2%至30%

[0345] 可湿性粉剂:

[0346] 活性成分:0.5%至90%,优选1%至80%

[0347] 表面活性剂:0.5%至20%,优选1%至15%

[0348] 固体载体:5%至95%,优选15%至90%

[0349] 颗粒剂:

[0350] 活性成分:0.1%至30%,优选0.1%至15%

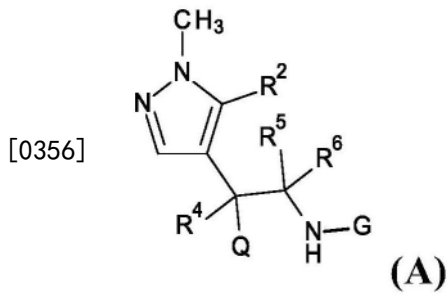
[0351] 固体载体:99.5%至70%,优选97%至85%

[0352] 本申请的披露内容使得可获得在本文中披露的实施例的每种组合。

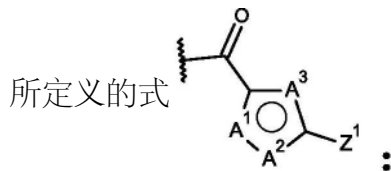
[0353] 根据以下表C-1至C-23的化合物可以根据上述方法制备。随后的这些实例旨在说明本发明并且展示优选的具有式(I)的化合物。在以下表C-1至C-23的任一项中,在根据本发明的具有式(I)的化合物中一个或多个可能的不对称碳原子的存在意味着这些化合物能以手性异构体形式存在,即,对映异构体或非对映异构体的形式。

[0354] 表A

[0355] 此表披露了12种具有式(A)的化合物:



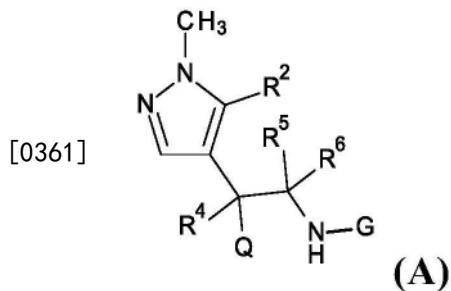
[0357] 其中R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和Q是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的,并且G是如以下



索引	G	索引	G
G1	[5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-羰基]	G7	[5-(4-氟苯基)异噁唑-3-羰基]
G2	[5-(2,4-二氯苯基)异噁唑-3-羰基]	G8	[5-(4-氯苯基)异噁唑-3-羰基]
[0358] G3	[3-(2,4-二氟苯基)异噁唑-5-羰基]	G9	[3-(4-氟苯基)异噁唑-5-羰基]
G4	[3-(2,4-二氯苯基)异噁唑-5-羰基]	G10	[3-(4-氯苯基)异噁唑-5-羰基]
G5	[5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-羰基]	G11	[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-羰基]
G6	[5-(2,4-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-羰基]	G12	[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-羰基]

[0359] 表B

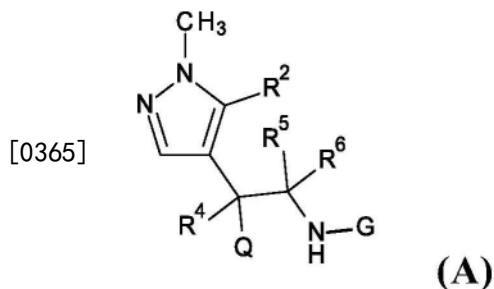
[0360] 此表披露了33种具有式(A)的化合物:



[0362] 其中 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 和G是如以上对于具有式(I)的化合物所定义的,并且Q是如以下所定义的:

索引	Q	索引	Q
Q1	2-吡啶基	Q18	[4-(4-氯吡唑-1-基)-2-吡啶基]
Q2	(6-氯-2-吡啶基)	Q19	[4-(4-氯苯基)-2-吡啶基]
Q3	(6-甲氧基-2-吡啶基)	Q20	(6-溴-2-吡啶基)
Q4	(6-甲基磺酰基-2-吡啶基)	Q21	(6-氟-2-吡啶基)
Q5	[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]	Q22	(5-氯-2-吡啶基)
Q6	[6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)-2-吡啶基]	Q23	(3-氯-2-吡啶基)
Q7	[6-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]	Q24	哒嗪-3-基
Q8	[6-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]	Q25	(6-氯哒嗪-3-基)
[0363] Q9	[6-(4-氯吡唑-1-基)-2-吡啶基]	Q26	嘧啶-4-基
Q10	[6-(4-氯苯基)-2-吡啶基]	Q27	(6-氯嘧啶-4-基)
Q11	(4-氯-2-吡啶基)	Q28	(2-氯嘧啶-4-基)
Q12	(4-甲氧基-2-吡啶基)	Q29	(5-氯吡嗪-2-基)
Q13	(4-甲基磺酰基-2-吡啶基)	Q30	(6-氯吡嗪-2-基)
Q14	[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]	Q31	吡嗪-2-基
Q15	[4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)-2-吡啶基]	Q32	(4-氯嘧啶-2-基)
Q16	[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]	Q33	嘧啶-2-基
Q17	[4-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]		

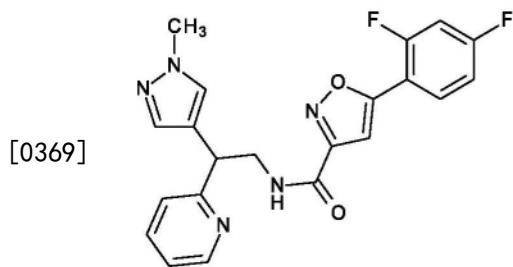
[0364] 表C-1至C-23披露了特定的具有式(A)的化合物:



[0366] 其中R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>是如表C-1至C-23中任一项所定义的,并且G和Q取代基分别是如表A和B中所定义的。

[0367] 表C-1:此表提供了12种具有式(A)的化合物C-1.01至C-1.012,其中 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H,Q是Q1,并且G是如表A中所定义的。

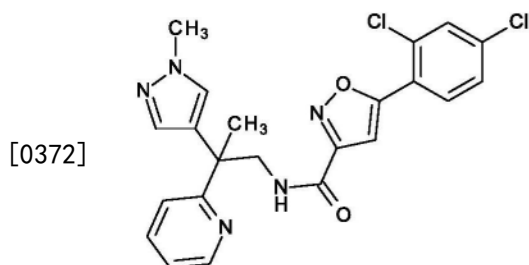
[0368] 例如,化合物C-1.01具有以下结构:



**化合物 C-1.01**

[0370] 表C-2:此表提供了12种具有式(A)的化合物C-2.01至C-2.012,其中 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^4$ 是 $CH_3$ ,Q是Q1,并且G是如表A中所定义的。

[0371] 例如,化合物C-2.02具有以下结构:



**化合物 C-2.02**

[0373] 表C-3:此表提供了12种具有式(A)的化合物C-3.01至C-3.012,其中 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H,Q是Q2,并且G是如表A中所定义的。

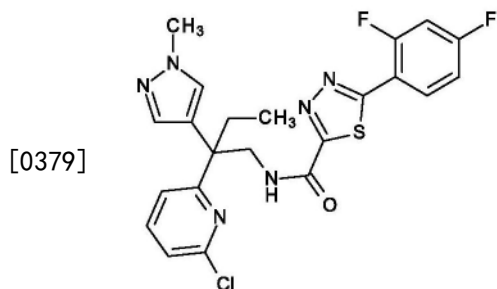
[0374] 表C-4:此表提供了12种具有式(A)的化合物C-4.01至C-4.012,其中 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^4$ 是 $CH_3$ ,Q是Q2,并且G是如表A中所定义的。

[0375] 表C-5:此表提供了12种具有式(A)的化合物C-5.01至C-5.012,其中 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^2$ 和 $R^4$ 是 $CH_3$ ,Q是Q2,并且G是如表A中所定义的。

[0376] 表C-6:此表提供了12种具有式(A)的化合物C-6.01至C-6.012,其中 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^2$ 是氟, $R^4$ 是 $CH_3$ ,Q是Q2,并且G是如表A中所定义的。

[0377] 表C-7:此表提供了12种具有式(A)的化合物C-7.01至C-7.012,其中 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^4$ 是 $CH_2CH_3$ ,Q是Q2,并且G是如表A中所定义的。

[0378] 例如,化合物C-7.05具有以下结构:



**化合物 C-7.05**

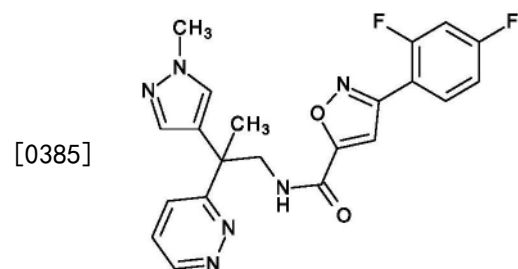
[0380] 表C-8:此表提供了12种具有式(A)的化合物C89.01至C-8.012,其中 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^4$ 是 $CH(CH_3)_2$ ,Q是Q2,并且G是如表A中所定义的。

[0381] 表C-9:此表提供了12种具有式(A)的化合物C-9.01至C-9.012,其中 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^4$ 是CN,Q是Q2,并且G是如表A中所定义的。

[0382] 表C-10:此表提供了12种具有式(A)的化合物C-10.01至C-10.012,其中 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^4$ 是 $CH_2OCH_3$ ,Q是Q2,并且G是如表A中所定义的。

[0383] 表C-11:此表提供了6种具有式(A)的化合物C-11.01至C-11.06,其中 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^4$ 是 $CH_3$ ,Q是Q24,并且G是如表A中所定义的。

[0384] 例如,化合物C-11.03具有以下结构:



化合物 C-11.03

[0386] 表C-12:此表提供了6种具有式(A)的化合物C-12.01至C-12.06,其中 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^4$ 是 $CH_3$ ,Q是Q25,并且G是如表A中所定义的。

[0387] 表C-13:此表提供了6种具有式(A)的化合物C-13.01至C-13.06,其中 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^4$ 是 $CH_3$ ,Q是Q26,并且G是如表A中所定义的。

[0388] 表C-14:此表提供了6种具有式(A)的化合物C-14.01至C-14.06,其中 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^4$ 是 $CH_3$ ,Q是Q27,并且G是如表A中所定义的。

[0389] 表C-15:此表提供了6种具有式(A)的化合物C-15.01至C-15.06,其中 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^4$ 是 $CH_3$ ,Q是Q28,并且G是如表A中所定义的。

[0390] 表C-16:此表提供了6种具有式(A)的化合物C-16.01至C-16.06,其中 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^4$ 是 $CH_3$ ,Q是Q29,并且G是如表A中所定义的。

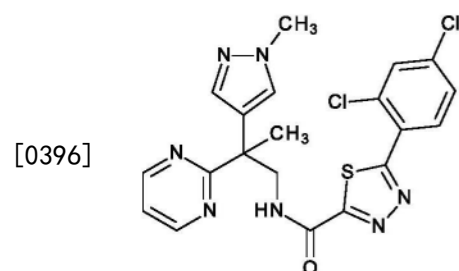
[0391] 表C-17:此表提供了6种具有式(A)的化合物C-17.01至C-17.06,其中 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^4$ 是 $CH_3$ ,Q是Q30,并且G是如表A中所定义的。

[0392] 表C-18:此表提供了6种具有式(A)的化合物C-18.01至C-18.06,其中 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^4$ 是 $CH_3$ ,Q是Q31,并且G是如表A中所定义的。

[0393] 表C-19:此表提供了6种具有式(A)的化合物C-19.01至C-19.06,其中 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^4$ 是 $CH_3$ ,Q是Q32,并且G是如表A中所定义的。

[0394] 表C-20:此表提供了6种具有式(A)的化合物C-20.01至C-20.06,其中 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是H, $R^4$ 是 $CH_3$ ,Q是Q33,并且G是如表A中所定义的。

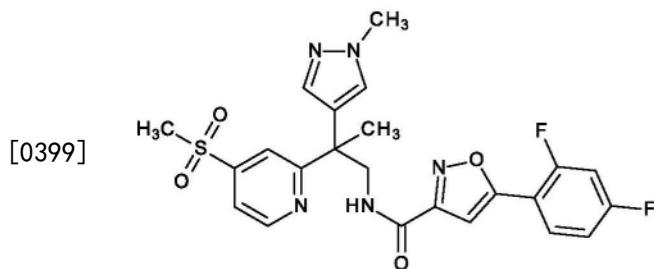
[0395] 例如,化合物C-20.06具有以下结构:



化合物 C-20.06

[0397] 表C-21:此表提供了31种具有式(A)的化合物C-21.03至C-21.033,其中R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>是H,R<sup>4</sup>是CH<sub>3</sub>,Q是G1,并且Q是如表B中所定义的。

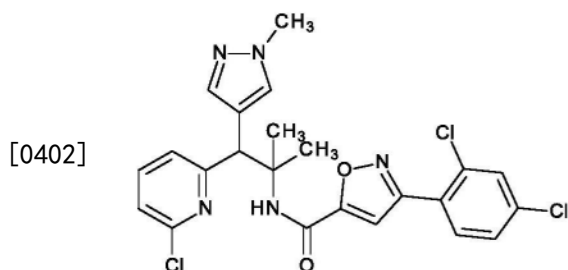
[0398] 例如,化合物C-21.013具有以下结构:



**化合物 C-21.013**

[0400] 表C-22:此表提供了6种具有式(A)的化合物C-22.01至C-22.06,其中R<sup>2</sup>和R<sup>4</sup>是H,R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>是甲基,Q是Q2,并且G是如表A中所定义的。

[0401] 例如,化合物C-22.04具有以下结构:



**化合物 C-22.04**

[0403] 表C-23:此表提供了6种具有式(A)的化合物C-23.01至C-23.06,其中R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>是H,R<sup>6</sup>是甲基,Q是Q2,并且G是如表A中所定义的。

[0404] 实例

[0405] 以下的实例用于说明本发明,并且不意味着以任何方式限制本发明。

[0406] 本发明的化合物与已知化合物的区别可以在于在低施用率下更大的疗效,这可以由本领域的普通技术人员使用在实例中概述的实验程序,使用更低的施用率(如果必要的话)例如,60ppm、20ppm或2ppm来证实。

[0407] 具有式(I)的化合物可以具有许多益处,尤其包括针对保护植物抵抗由真菌引起的疾病的有利水平的生物活性或对于用作农用化学品活性成分的优越特性(例如,更高的生物活性、有利的活性谱、增加的安全性(包括改善的作物耐受性)、改善的物理-化学特性、或增加的生物可降解性)。

[0408] 贯穿本说明书,以摄氏度给出温度并且“m.p.”意指熔点。LC/MS意指液相色谱-质谱,并且装置和方法的描述如下。

[0409] 在Bruker 400MHz光谱仪上记录<sup>1</sup>H NMR和<sup>19</sup>F NMR测量值,化学位移相对于TMS(<sup>1</sup>H)和CFC13(<sup>19</sup>F)标准物以ppm给出。光谱在如指定的氘代溶剂中测量。用以下LCMS方法中的任一种来表征这些化合物。对于每种化合物获得的特征性LCMS值是保留时间(“Rt”,以分钟记录)和测得的分子离子(M+H)<sup>+</sup>或(M-H)<sup>-</sup>。

[0410] 方法A

[0411] 在来自沃特斯公司(Waters Corporation)的质谱仪(SQD、SQDII或QDA单四极杆质谱仪)上记录光谱,其装备有电喷射源(极性:正离子和负离子),毛细管电压:0.8-3.00kV,



锥孔:5-30V,源温度:120℃-150℃,去溶剂化温度:350℃-600℃,锥孔气体流量:50-150l/h,去溶剂化气体流量:650-1000l/h,质量范围:50至900Da和来自沃特斯公司的Acquity UPLC:二元泵、经加热的柱室、二极管阵列检测器和ELSD。柱:Waters UPLC HSS T3,1.8 $\mu$ m,30x 2.1mm,温度:60℃,DAD波长范围(nm):210至400,运行时间:1.5min;溶剂:A=水+5% MeOH+0.05% HCOOH,B=乙腈+0.05% HCOOH;流量(ml/min)0.85,梯度:10%B等度持续0.2min,然后在1.0min内10%-100%B,100%B等度持续0.2min,在0.05min内100%-10%B,10%B等度持续0.05min。

[0412] 方法B

[0413] 在来自沃特斯公司的质谱仪(SQD、SQDII或QDA单四极杆质谱仪)上记录光谱,其装备有电喷射源(极性:正离子和负离子),毛细管电压:0.8-3.00kV,锥孔:5-30V,源温度:120℃-150℃,去溶剂化温度:350℃-600℃,锥孔气体流量:50-150l/h,去溶剂化气体流量:650-1000l/h,质量范围:50至900Da和来自沃特斯公司的Acquity UPLC:二元泵、经加热的柱室、二极管阵列检测器和ELSD。柱:Waters UPLC HSS T3,1.8 $\mu$ m,30x 2.1mm,温度:60℃,DAD波长范围(nm):210至400,运行时间:3.0min;溶剂:A=水+5% MeOH+0.05% HCOOH,B=乙腈+0.05% HCOOH;流量(ml/min)0.85,梯度:10%B等度持续0.2min,然后在2.5min内10%-100%B,100%B等度持续0.3min。

[0414] 方法C

[0415] 在来自沃特斯公司的质谱仪(SQD、SQDII或QDA单四极杆质谱仪)上记录光谱,其装备有电喷射源(极性:正离子和负离子),毛细管电压:0.8-3.00kV,锥孔:5-30V,源温度:120℃-150℃,去溶剂化温度:350℃-600℃,锥孔气体流量:50-150l/h,去溶剂化气体流量:650-1000l/h,质量范围:50至900Da和来自沃特斯公司的Acquity UPLC:二元泵、经加热的柱室、二极管阵列检测器和ELSD。柱:Waters UPLC HSS T3,1.8 $\mu$ m,30x 2.1mm,温度:60℃,DAD波长范围(nm):210至400,运行时间:3.0min;溶剂:A=水+5% MeOH+0.05% HCOOH,B=乙腈+0.05% HCOOH;流量:0-2.5min:0.85,然后1ml/min,梯度:0%B等度持续0.2min,然后在2.3min内0%-10%B,在0.05min内10%-100%B流量1ml/min,100%B等度持续0.2min,在0.05min内100%-0%B,0%B等度持续0.2min。

[0416] 方法D

[0417] 在来自沃特斯公司的质谱仪(SQD、SQDII或QDA单四极杆质谱仪)上记录光谱,其装备有电喷射源(极性:正离子和负离子),毛细管电压:0.8-3.00kV,锥孔:5-30V,源温度:120℃-150℃,去溶剂化温度:350℃-600℃,锥孔气体流量:50-150l/h,去溶剂化气体流量:650-1000l/h,质量范围:50至900Da和来自沃特斯公司的Acquity UPLC:二元泵、经加热的柱室、二极管阵列检测器和ELSD。柱:Waters UPLC HSS T3,1.8 $\mu$ m,30x 2.1mm,温度:60℃,DAD波长范围(nm):210至400,运行时间:1.5min;溶剂:A=水+5% MeOH+0.05% HCOOH,B=乙腈+0.05% HCOOH;流量(ml/min)0.85,梯度:在1.0min内10%-40%B,40%B等度持续0.1min,然后在1.0min内40%-100%B,100%B等度持续0.2min,在0.05min内100%-10%B,10%B等度持续0.1min。

[0418] 方法安捷伦

[0419] 在来自安捷伦科技公司(Agilent Technologies)的质谱仪(6410三重四极杆MS, Agilent 1200Series HPLC)上记录光谱,其装备有电喷射源(ESI,正和负极性转换,扫描类

型:MS2),毛细管:7.00kV,碎裂电压:120.00V,气体温度350℃,气体流量(L/min):11,喷雾器气体(psi):40,质量范围:110至650Da,VWD波长:254nm。优化的色谱参数如下:柱:KINETEX EVO C18,柱长:50mm,柱内径:4.6mm,粒度:2.6 $\mu$ ,柱温箱温度:40℃。梯度条件:溶剂A:含0.1%甲酸的水:乙腈=95:5v/v,溶剂B:含0.1%甲酸的乙腈

	时间 (分钟)	A (%)	B (%)	流速 (ml/min)
	0	90	10	1.8
[0420]	0.9	0	100	1.8
	1.8	0	100	1.8
	2.2	90	10	1.8
[0421]	2.5	90	10	1.8

[0422] 方法SQD

[0423] 在来自沃特斯公司的Acquity SQD质谱仪(HPLC:UPLC'H'级)上记录光谱,其装备有电喷射源(ESI,正和负极性转换,扫描类型:全部扫描),毛细管(kV):3.00,锥孔电压(V):41.00,源温度(℃):150,去溶剂化气体流量(L/Hr):1000,去溶剂化温度(℃):500,锥孔气体流量(L/Hr):50,质量范围:110至800Da,PDA波长范围:210nm至400nm。柱:Acquity UPLC HSS T3 C18,柱长:30mm,柱内径:2.1mm,粒度:1.8 $\mu$ ,柱温箱温度:40℃。优化的色谱参数如下:梯度条件:溶剂A:含0.1%甲酸的水:乙腈=95:5v/v,溶剂B:含0.05%甲酸的乙腈

	时间 (分钟)	A (%)	B (%)	流速 (ml/min)
	0.0	90	10	0.6
	0.2	90	10	0.6
[0424]	0.3	50	50	0.6
	0.6	0	100	0.6
	1.3	0	100	0.6
	1.4	90	10	0.6
	1.6	90	10	0.6

[0425] 方法QDA

[0426] 在来自沃特斯公司的Acquity QDA质谱仪(HPLC:UPLC'H'级)上记录光谱,其装备有电喷射源(ESI,正和负极性转换,扫描类型:全部扫描),毛细管(kV):0.8,锥孔电压(V):25.00,源温度(℃):120,去溶剂化气体流量(L/Hr):1000,去溶剂化温度(℃):600,锥孔气体流量(L/Hr):50,质量范围:110至850Da,PDA波长范围:230nm至400nm。优化的色谱参数如下:柱:Acquity UPLC HSS T3 C18,柱长:30mm,柱内径:2.1mm,粒度:1.8 $\mu$ ,柱温箱温度:40℃,梯度条件:溶剂A:含0.1%甲酸的水:乙腈=95:5v/v,溶剂B:含0.05%甲酸的乙腈

	时间 (分钟)	A (%)	B (%)	流速 (ml/min)
	0	90	10	0.6
	0.2	90	10	0.6
[0427]	0.3	50	50	0.6
	0.6	0	100	0.6
	1.3	0	100	0.6
	1.4	90	10	0.6
	1.6	90	10	0.6

## [0428] 方法HSS

[0429] 光谱记录在来自沃特斯公司的ACQUITY质谱仪 (SQD或SQDII单四极杆质谱仪) 上, 其装备有电喷射源 (极性: 正离子或负离子), 毛细管: 3.0kV, 锥孔: 30V, 萃取器: 3.00V, 源温度: 150°C, 去溶剂化温度: 400°C, 锥孔气体流量: 60L/hr, 去溶剂化气体流量: 700L/hr, 质量范围: 140至800Da) 和来自沃特斯公司的ACQUITY UPLC, 其具有溶剂脱气装置、二元泵、经加热的柱室以及二极管阵列检测器。柱: Waters UPLC HSS T3, 1.8 $\mu$ m, 30x 2.1mm, 温度: 60°C, DAD波长范围 (nm): 210至400, 溶剂梯度: A=水/甲醇9:1+0.1%甲酸, B=乙腈+0.1%甲酸, 梯度: 0%-100%B, 在2.5min内; 流量 (ml/min) 0.75。

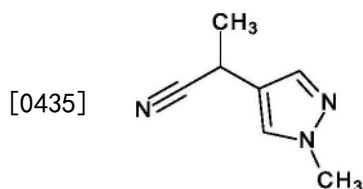
## [0430] 制备实例

[0431] 根据本发明的具有式 (I) 的化合物可以使用以上和以下所描述的合成技术制备。

[0432] 实例P1: N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺 (化合物P-10, 表T1) 的制备

[0433]  (化合物P-10, 表T1)

[0434] 步骤1: 2-(1-甲基吡唑-4-基)丙腈的制备



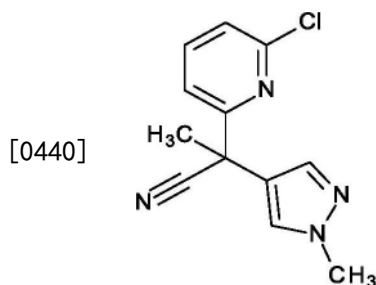
[0436] 在氩气下, 将2-(1-甲基-1h-吡唑-4-基)乙腈样品 (10.00g, 78.42mmol) 溶解在四氢呋喃 (314mL) 中, 并且将淡黄色溶液冷却至-78°C。向该溶液中逐滴添加正丁基锂 (31mL, 78.42mmol) 并且将所得的淡棕色悬浮液在该温度下搅拌25分钟。在此时间之后, 逐滴添加碘甲烷 (11.24g, 4.93mL, 78.42mmol)。将所得的棕色溶液在-78°C下搅拌5分钟, 使其升温至

室温并在氩气下搅拌30分钟。将反应混合物倾倒入水中,并且用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤一次,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以给出呈浅棕色液体的2-(1-甲基吡唑-4-基)丙腈。

[0437] LC/MS(方法A);136[M+H]<sup>+</sup>;保留时间:0.43min,0.44min,0.55min。

[0438] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.64(d,J=6.90Hz,3H)3.86-3.93(m,4H)7.40(s,1H)7.46(s,1H)。

[0439] 步骤2:2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙腈的制备

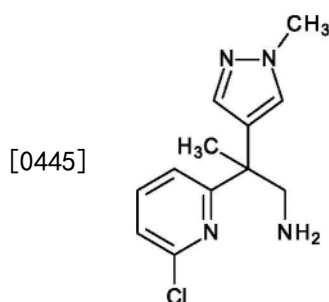


[0441] 在氩气下,将2-(1-甲基吡唑-4-基)丙腈样品(2.00g,14.80mmol)溶解在四氢呋喃(59.18mL)中以给出淡黄色溶液。将溶液冷却至-78℃,并且然后滴加正丁基锂(5.90mL,14.80mmol)进行处理。在分批添加2,6-二氯吡啶(2.23g,14.80mmol)之前,将所得的淡棕色悬浮液在此温度下搅拌10分钟。将所得的棕色悬浮液在-78℃下搅拌5分钟,使其达到室温并在氩气下搅拌30分钟以给出浅棕色溶液。将反应混合物倾倒入水中并且用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤一次,经无水硫酸钠干燥,过滤并在60℃下在真空下浓缩以给出3.68g的深棕色液体。将粗产物用在环己烷中的乙酸乙酯洗脱液通过快速色谱法来纯化以产生呈淡黄色油状物的2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙腈(2.71g,74.2%产率)。

[0442] LC/MS(方法A);247[M+H]<sup>+</sup>;保留时间:0.82min。

[0443] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 2.12(s,3H)3.90(s,3H)7.27-7.32(m,1H)7.45(s,1H)7.46-7.54(m,2H)7.62-7.74(m,1H)。

[0444] 步骤3:2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙-1-胺的制备

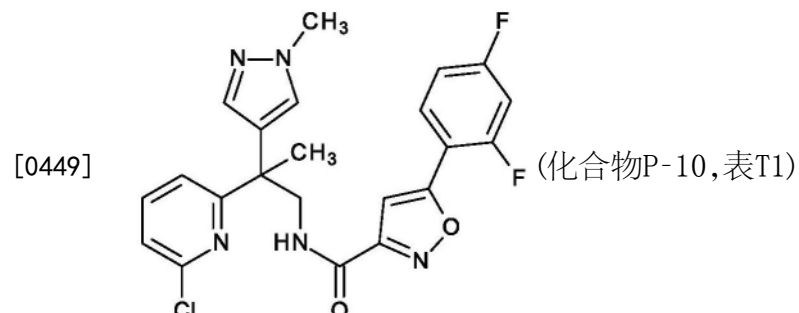


[0446] 在室温下在氩气下,将2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙腈(2.71g,11.0mmol)在四氢呋喃(33.0mL)中的溶液用BMS(2.50g,3.13mL,33.0mmol)逐滴地处理,并且将所得的淡黄色溶液在65℃下搅拌4小时。将反应混合物冷却至0℃,然后逐滴添加浓盐酸(7.36mL,44.2mmol)。然后将反应混合物在50℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却并用水处理。将反应混合物用NaOH 6N中和至pH12并且用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤一次,经无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩以给出呈淡黄色油状物的2-(6-氯-2-

吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙-1-胺,其不经进一步纯化而可以用于下一步骤中。

[0447]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO  $d_6$ )  $\delta$ ppm 1.57 (s, 3H) 2.98 (d,  $J=12.72\text{Hz}$ , 1H) 3.16 (d,  $J=12.72\text{Hz}$ , 1H) 3.77 (s, 3H) 7.20-7.35 (m, 3H) 7.50 (s, 1H) 7.75 (t,  $J=7.81\text{Hz}$ , 1H)。

[0448] 步骤4:N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺(化合物P-10,表T1)的制备

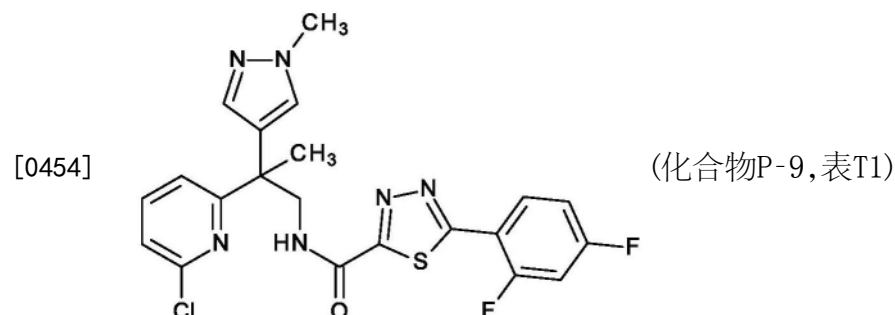


[0450] 在氩气下,将(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳鎓-六氟磷酸盐(COMU) (0.10g, 0.23mmol) 添加到2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙-1-胺(0.05g, 0.20mmol)、5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酸(0.05g, 0.22mmol, 如W02018/019929中所描述的制备)和N,N-二异丙基乙胺(0.05g, 0.07mL, 0.40mmol)在2-MeTHF(2.0mL)中的白色悬浮液中。反应完成后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并且将分离的乙酸乙酯相用10mL 0.05M HCl水溶液洗涤一次,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次,并且然后经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空下浓缩,以给出淡棕色油状粉末。将粗混合物首先用在环己烷中的乙酸乙酯洗脱通过快速色谱法来纯化并且然后在水中的乙腈洗脱通过快速色谱法来纯化,以给出呈白色粉末的N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺。

[0451] LC/MS(方法A); 458[M+H] $^+$ ; 保留时间:1.08min。

[0452]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1.74 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 4.01-4.15 (m, 2H) 6.96-7.16 (m, 4H) 7.23-7.31 (m, 3H) 7.60 (t,  $J=7.81\text{Hz}$ , 1H) 7.94 (qd,  $J=8.90, 6.36\text{Hz}$ , 2H)。

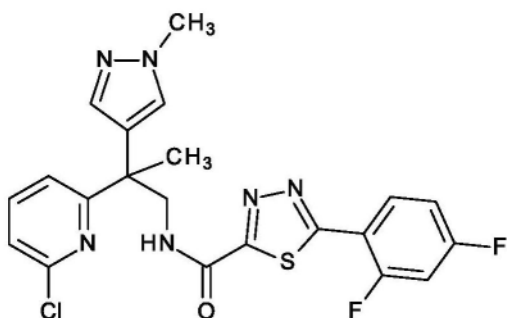
[0453] 实例P2:N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物P-9,表T1)的制备



[0455] 步骤1-3与实例1相同。

[0456] 步骤4:N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物P-9,表T1)的制备

[0457]



(化合物P-9,表T1)

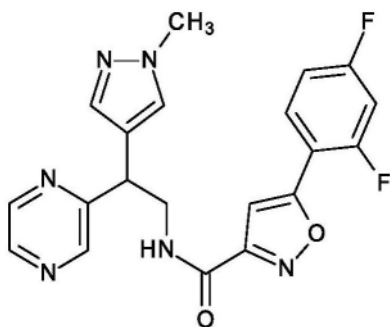
[0458] 在氩气气氛下,将三甲基铝(0.20mL,0.40mmol)逐滴添加到5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯(0.070g,0.26mmol,如W02019/014308中所描述的制备)在0.4ml甲苯中的淡米色悬浮液中(气体逸出和放热添加)。将所得的淡棕色溶液在室温下搅拌15分钟。然后在室温下逐滴添加2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙-1-胺(0.05g,0.20mmol)在0.4ml甲苯中的淡棕色溶液(气体逸出)。将所得的黄色溶液在氩气下在90°C下搅拌2小时。将反应混合物冷却至0°C并通过添加HCl 1M(0.25mL)小心地淬灭。将混合物用饱和的NaHCO<sub>3</sub>稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤一次,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以给出粗产物,将其在水中的乙腈洗脱通过快速色谱法来纯化以给出呈白色粉末的标题化合物。

[0459] LC/MS(方法A);475[M+H]<sup>+</sup>;保留时间:1.08min。

[0460] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.75(s,3H)3.89(s,3H)4.05-4.20(m,2H)7.00-7.18(m,3H)7.24-7.30(m,3H)7.60(t,J=7.81Hz,1H)8.31(br t,J=6.18Hz,1H)8.45(td,J=8.54,6.54Hz,1H)。

[0461] 实例P3:5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-(1-甲基吡唑-4-基)-2-吡嗪-2-基-乙基]异噁唑-3-甲酰胺(化合物P-8,表T1)的制备

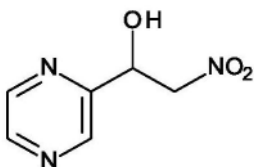
[0462]



(化合物P-8,表T1)

[0463] 步骤1:2-硝基-1-吡嗪-2-基-乙醇的制备

[0464]

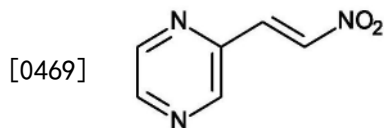


[0465] 向圆底烧瓶中添加在10mL硝基甲烷中的2-吡嗪甲醛(770mg,7.12mmol),随后添加三乙胺(721mg,7.12mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。然后在真空下浓缩反应混合物,并将残余物装载到快速色谱柱上。将柱用在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的0%-5%甲醇洗脱。将产物馏分收集并浓缩,以得到2-硝基-1-吡嗪-2-基-乙醇。

[0466] LC/MS(方法A);170[M+H]<sup>+</sup>;保留时间:0.26min。

[0467]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 3.81 (br s, 1H) 4.69-4.82 (m, 1H) 4.96 (dd,  $J=13.62$ , 3.45Hz, 1H) 5.61 (dd,  $J=8.36$ , 3.27Hz, 1H) 8.55-8.62 (m, 2H) 8.88 (s, 1H)。

[0468] 步骤2: 2-[(E)-2-硝基乙烯基]吡嗪的制备

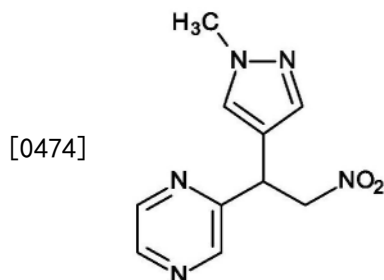


[0470] 将2-硝基-1-吡嗪-2-基-乙醇 (0.80g, 4.69mmol) 在无水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10mL) 中的溶液冷却至 $-20^\circ\text{C}$ 。添加三氟乙酸酐 (0.38mL, 5.85mmol), 保持温度低于 $-10^\circ\text{C}$ 。添加三氟乙酸酐后, 将溶液搅拌两分钟。然后逐滴添加三乙胺 (TEA, 1.49mL, 10.64mmol), 同时将溶液保持低于 $-10^\circ\text{C}$ 。添加碱后, 溶液变得均匀, 并且呈橙色/棕色。添加TEA后, 将溶液搅拌15分钟。将该溶液用更多的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 稀释并用饱和的氯化铵溶液洗涤。将水层用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 50\text{mL}$ ) 萃取并且将合并的有机层用盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并在真空下浓缩。将粗棕色固体残余物悬浮在300mL热乙酸乙酯中并过滤。在真空下浓缩滤液。将残余物通过快速色谱法纯化, 并且用在环己烷中的50%乙酸乙酯洗脱, 以产生呈亮黄色固体的2-[(E)-2-硝基乙烯基]吡嗪。

[0471] LC/MS (方法A); 152[M+H]<sup>+</sup>; 保留时间: 0.52min。

[0472]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 7.98 (d,  $J=1.00\text{Hz}$ , 1H) 8.07 (d,  $J=1.00\text{Hz}$ , 1H) 8.68 (s, 2H) 8.75 (s, 1H)。

[0473] 步骤3: 2-[1-(1-甲基吡唑-4-基)-2-硝基-乙基]吡嗪的制备



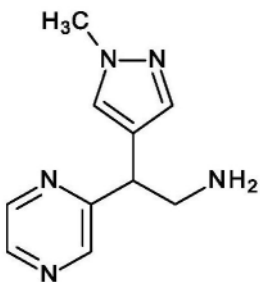
[0475] 在氩气下, 将4-碘-1-甲基-1H-吡唑 (0.19g, 0.89mmol) 和四氢呋喃 (0.89mL) 装入配备有磁力搅拌棒的圆底烧瓶中以给出无色的溶液。在 $0^\circ\text{C}$ 下逐滴添加异丙基氯化镁氯化锂络合物 (0.68mL, 0.89mmol)。在氩气下, 将所得的白色混浊溶液在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌20分钟。向该溶液中添加2-[(E)-2-硝基乙烯基]吡嗪 (0.13g, 0.89mmol), 并将所得的淡黄色溶液在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌10分钟, 并且然后使其升温至室温, 并在氩气下搅拌1小时。将反应混合物倾倒入60ml的水中并且用30ml的乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤一次、经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空下浓缩。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶, 梯度: 在环己烷中的乙酸乙酯) 纯化以得到2-[1-(1-甲基吡唑-4-基)-2-硝基-乙基]吡嗪。

[0476] LC/MS (方法A); 234[M+H]<sup>+</sup>; 保留时间: 0.56min。

[0477]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 3.88 (s, 3H) 4.84 (dd,  $J=13.81$ , 6.54Hz, 1H) 5.00 (dd,  $J=8.17$ , 6.72Hz, 1H) 5.27 (dd,  $J=13.44$ , 8.36Hz, 1H) 7.30 (s, 1H) 7.42 (s, 1H) 8.49-8.60 (m, 3H)。

[0478] 步骤4: 2-(1-甲基吡唑-4-基)-2-吡嗪-2-基-乙胺的制备

[0479]

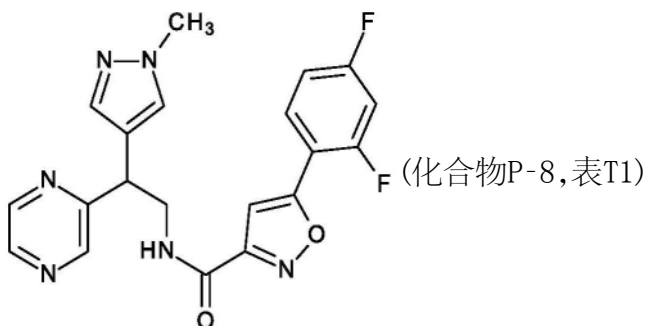


[0480] 将2-[1-(1-甲基咪唑-4-基)-2-硝基-乙基]吡啶(0.11g, 0.47mmol)、氯化铵(0.51g, 9.43mmol)和锌(0.62g, 9.43mmol)在四氢呋喃(0.47mL)和甲醇(0.47mL)中的混合物在室温下搅拌4.5小时。将混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释并通过硅藻土过滤。将滤液在真空下浓缩,并且作为粗品用于下一步骤中。

[0481] LC/MS(方法A); 204[M+H]<sup>+</sup>; 保留时间: 0.16min。

[0482] 步骤5: 5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-(1-甲基咪唑-4-基)-2-吡啶-2-基-乙基]异噁唑-3-甲酰胺(化合物P-8, 表T1)的制备

[0483]



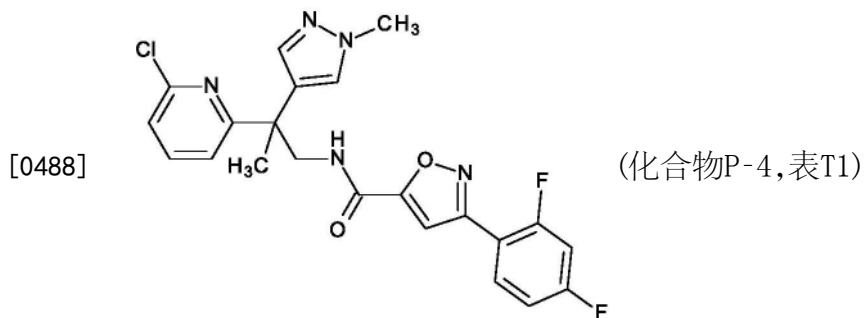
[0484] 将2-[(E)-2-硝基乙烯基]吡啶(0.10g, 0.49mmol)、乙酸乙酯(4.92mL)、N,N-二异丙基乙胺(0.25mL, 1.48mmol)和5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酸(0.12g, 0.54mmol)装入配备有磁力搅拌棒的圆底烧瓶中。然后在室温下逐滴添加丙磷酸酐(0.87mL, 1.48mmol),并将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液淬灭并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将粗产物使用环己烷和乙酸乙酯作为洗脱液(梯度在环己烷中的1%至100%乙酸乙酯)通过快速色谱法来纯化,以产生呈淡黄色固体的标题化合物。

[0485] LC/MS(方法A); 211[M+H]<sup>+</sup>; 保留时间: 0.85min。

[0486] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3.89(s, 3H) 4.09-4.19(m, 2H) 4.51(dd, J=7.81, 6.36Hz, 1H) 6.95-7.11(m, 3H) 7.35(s, 1H) 7.38-7.48(m, 2H) 7.93(td, J=8.54, 6.18Hz, 1H) 8.51(dd, J=8.90, 2.00Hz, 2H) 8.61(dd, J=2.54, 1.45Hz, 1H)。

[0487] 实例P4: N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基咪唑-4-基)丙基]-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑-5-甲酰胺(化合物P-4, 表T1)的制备





[0489] 步骤1-3与实例1相同。

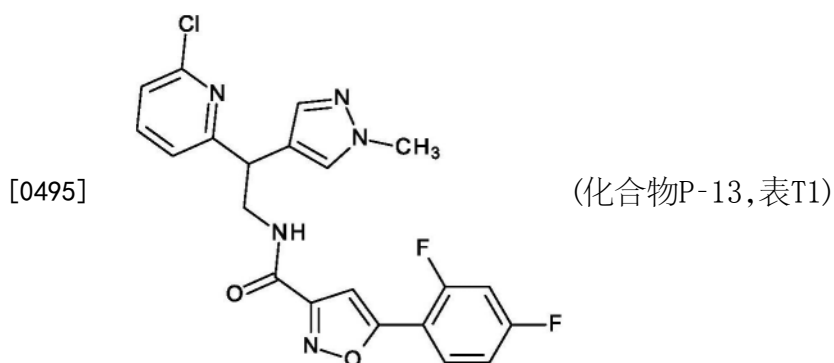
[0490] 步骤4:N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑-5-甲酰胺(化合物P-4,表T1)的制备

[0491] 在氩气下,将COMU(0.14g,0.32mmol)添加到2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙-1-胺(0.070g,0.28mmol)、3-(2,4-二氟苯基)-1,2-噁唑-5-羧酸(0.073g,0.31mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.073g,0.098mL,2.0,0.56mmol)在2-MeTHF(2.8mL)中的无色溶液中。将所得的黄色悬浮液在室温下搅拌30分钟以给出浅黄色溶液。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并且将分离的有机相用10mL0.05M HCl水溶液洗涤,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并且然后经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩,以给出淡黄色油状粉末。将粗产物用在环己烷中的乙醇/乙酸乙酯梯度通过快速色谱法纯化,并且然后在水中的乙腈梯度通过快速色谱法进一步纯化,以给出呈无色油状粉末的标题化合物。

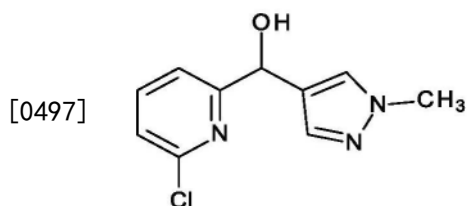
[0492] LC/MS(方法A);458[M+H]<sup>+</sup>;保留时间:1.03min。

[0493] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm 1.73(s,3H)3.89(s,3H)4.00-4.11(m,2H)6.94-7.06(m,2H)7.13(dd,J=7.63,0.73Hz,1H)7.24-7.34(m,4H)7.62(t,J=7.81Hz,1H)7.97-8.04(m,1H)8.08(br t,J=5.99Hz,1H)。

[0494] 实例P5:N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)乙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺(化合物P-13,表T1)的制备



[0496] 步骤1:(6-氯-2-吡啶基)-(1-甲基吡唑-4-基)甲醇的制备



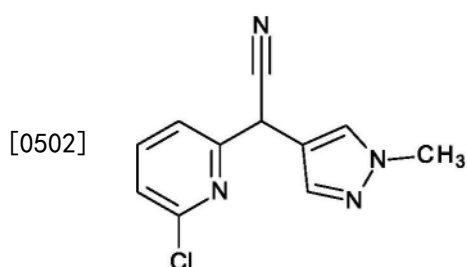
[0498] 在氩气下,将4-碘-1-甲基-1h-吡唑(3.20g,15.1mmol)和四氢呋喃(54.8mL)装入

配备有磁力搅拌棒的3颈圆底烧瓶中以给出无色的溶液。在0℃下逐滴添加异丙基氯化镁氯化锂络合物(17mL, 21.9mmol)。在氩气下,将所得的白色混浊溶液在0℃下搅拌20分钟。向该溶液中添加6-氯吡啶-2-甲醛(2.00g, 13.7mmol),并将所得的黄色悬浮液在0℃下搅拌10分钟,并且然后使其升温至室温,并在氩气下搅拌4小时。将反应混合物倾倒入60ml的水中并且用30ml的乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤一次、经无水硫酸钠干燥、过滤并在真空下浓缩以给出粗化合物。将粗产物用在环己烷中的乙酸乙酯梯度通过快速色谱法纯化以给出呈淡黄色油状物的标题化合物。

[0499] LC/MS(方法A); 224[M+H]<sup>+</sup>; 保留时间:0.58min。

[0500] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3.45-3.79(br s, 1H) 3.90(s, 3H) 5.80(s, 1H) 7.25-7.30(m, 2H) 7.36(s, 1H) 7.46(s, 1H) 7.67(t, J=7.81Hz, 1H)。

[0501] 步骤2: 2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)乙腈的制备

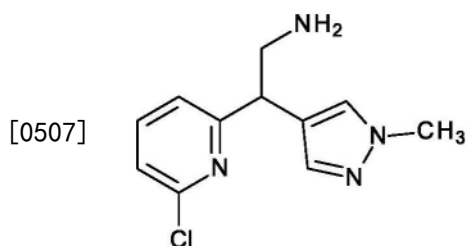


[0503] 将(6-氯-2-吡啶基)-(1-甲基吡唑-4-基)甲醇(2.35g, 10.5mmol)溶解在二氯甲烷(168mL)中并且然后用碳酸锂(0.16g, 2.10mmol)处理。在室温下依次添加三甲基甲硅烷基氰化物(6.10mL, 47.3mmol)和碘(4.85g, 18.9mmol)。将所得的深浅棕色溶液在35℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,并倾倒入饱和的Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液中,并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,以给出2.54g的棕色油状固体。将粗产物用乙酸乙酯洗脱液通过快速色谱法纯化以给出呈淡棕色油状物的标题化合物。

[0504] LC/MS(方法A); 233[M+H]<sup>+</sup>; 保留时间:0.73min。

[0505] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3.94(s, 3H) 5.24(s, 1H) 7.34(d, J=7.99Hz, 1H) 7.42(d, J=7.63Hz, 1H) 7.52(d, J=6.90Hz, 2H) 7.73(t, J=7.81Hz, 1H)。

[0506] 步骤3: 2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)乙胺的制备

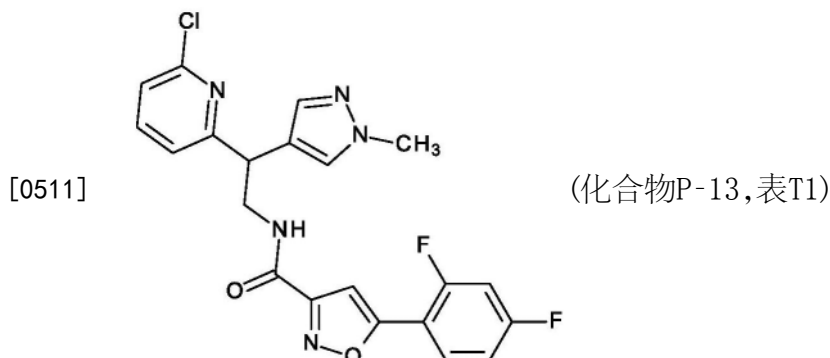


[0508] 在室温下在氩气下,将2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)乙腈(0.79g, 3.38mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液用BMS(5.07mL, 10.1mmol)处理,并且将所得的浅棕色溶液在65℃下搅拌1小时以给出浅红色悬浮液。将反应混合物冷却至0℃,然后逐滴添加盐酸(2.26mL, 13.6mmol)。将所得淡橙色悬浮液在65℃下搅拌1小时。添加一些水。然后将其用NaOH 6N中和至pH 12并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤一次,经无水硫酸钠干燥,并且在60℃下在真空下浓缩以给出呈淡棕色油状物的有少量杂质的2-(6-氯-2-

吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)乙胺(0.40g,50%产率)。

[0509] LC/MS(方法A);237[M+H]<sup>+</sup>;保留时间:0.16min和0.26min。

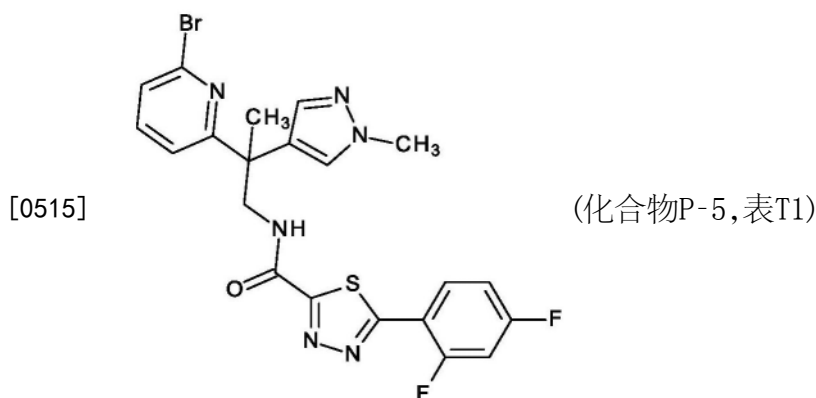
[0510] 步骤4:N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)乙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺(化合物P-13,表T1)的制备



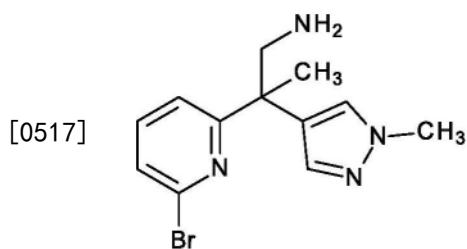
[0512] 将5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酸(0.024g,0.10mmol)添加到2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)乙胺(0.022g,1.0,0.09mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.46mL)中的淡棕色溶液中。然后缓慢地添加N,N-二异丙基乙胺(0.049g,0.065mL,0.37mmol)和(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(0.043g,0.11mmol)以给出浅棕色溶液(稍微放热添加)。将其在室温下搅拌1小时。将反应混合物用水进行稀释,并且然后用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤一次,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩以给出呈淡棕色油状物的粗产物。将粗产物用在环己烷中的乙酸乙酯洗脱通过快速色谱法来纯化以给出呈淡黄色油状物的N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)乙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺。

[0513] LC/MS(方法A);444[M+H]<sup>+</sup>;保留时间:1.00min。

[0514] 实例P6:N-[2-(6-溴-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物P-5,表T1)的制备



[0516] 步骤1:2-(6-溴-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙-1-胺的制备



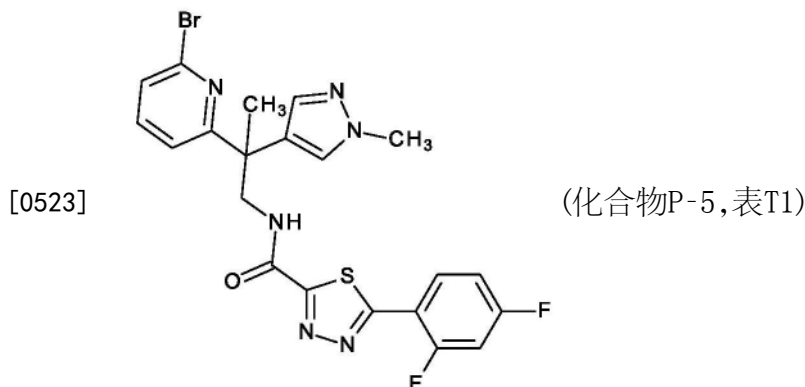
[0518] 在氩气下,将2-(1-甲基吡唑-4-基)丙腈(0.10g,0.74mmol,如先前在实例1,步骤1中所描述的制备)溶解在四氢呋喃(3.00mL)中,并将淡黄色溶液冷却至-78℃。向该溶液中逐滴添加正丁基锂(0.30mL,0.74mmol),并且将所得的淡棕色悬浮液在该温度下搅拌10分钟,然后添加2,6-二溴吡啶(0.18g,0.74mmol)。将所得的棕色悬浮液在-78℃下搅拌5分钟,使其升温至室温,并在氩气下搅拌30分钟以给出呈黄色溶液的在THF中的2-(6-溴-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙腈。

[0519] LC/MS(方法A);291[M+H]<sup>+</sup>;保留时间:0.83min。

[0520] 在室温下在氩气下,向该溶液中添加BMS(0.38mL,4.03mmol),并将所得的无色溶液在65℃下搅拌1小时。然后将反应混合物冷却至0℃,并且逐滴添加浓盐酸(0.90mL,5.40mmol)。将反应混合物在65℃下搅拌30分钟。将反应混合物用水稀释,并且然后用NaOH6N处理,以将混合物调节至pH 10。将混合物用乙酸乙酯萃取三次,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩,以给出呈无色油状物的2-(6-溴-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙-1-胺。

[0521] LC/MS(方法A);295[M+H]<sup>+</sup>;保留时间:0.47min。

[0522] 步骤2:N-[2-(6-溴-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物P-5,表T1)的制备

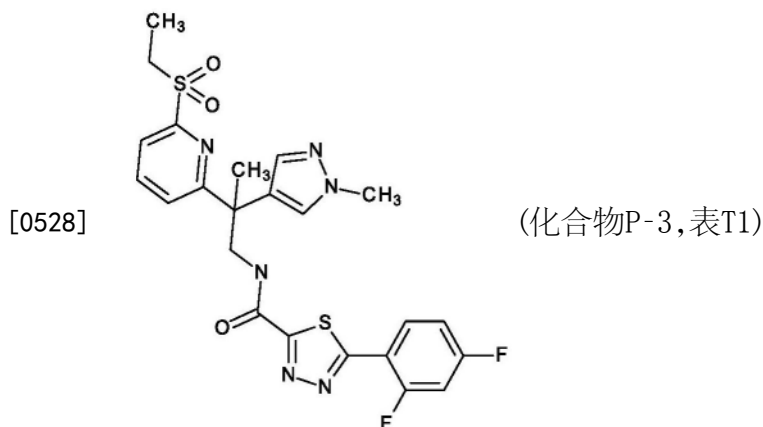


[0524] 在氩气下,将三甲基铝(0.86mL,1.73mmol)逐滴添加到2-(6-溴-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙-1-胺(0.26g,0.86mmol)和5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯(0.30g,1.12mmol)在甲苯(3.46mL)中的浅棕色悬浮液中。将所得的深浅棕色溶液在90℃下在氩气下搅拌1小时。将反应混合物冷却至0℃并通过添加HCl 1M(1mL)小心地淬灭。将混合物用一些饱和的NaHCO<sub>3</sub>稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤一次,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以给出呈浅棕色油状物的粗产物。将其用在环己烷中的乙醇/乙酸乙酯洗脱液通过使用快速色谱法来纯化以给出呈黄色粉末的N-[2-(6-溴-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺。

[0525] LC/MS(方法A);419[M+H]<sup>+</sup>;保留时间:1.08min。

[0526] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.75(s,3H)3.89(s,3H)4.04-4.20(m,2H)7.00-7.13(m,2H)7.17(d,J=7.63Hz,1H)7.25-7.31(m,1H)7.35(s,1H)7.37-7.44(m,1H)7.46-7.53(m,1H)8.32(br t,J=6.18Hz,1H)8.45(td,J=8.45,6.36Hz,1H)。

[0527] 实例P7:5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-(6-乙基磺酰基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(化合物P-3,表T1)的制备



[0529] 在氩气下,将乙亚磺酸钠(0.04g,0.31mmol)添加到N-[2-(6-溴-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺(0.04g,0.08mmol)和碘化铜(i)(0.016g,0.09mmol)在二甲基亚砷(DMSO,0.39mL)中的淡绿黄色溶液中。将所得的淡棕绿色溶液在氩气下在90℃下搅拌20小时以给出浅棕色溶液。将混合物用乙酸乙酯和水萃取。将有机层用盐水洗涤一次,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在60℃下在真空下蒸发以给出40mg的淡棕色油状物。将粗产物用在环己烷中的乙醇/乙酸乙酯洗脱液通过使用快速色谱法来纯化以给出呈淡棕色油状物的5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-(6-乙基磺酰基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺(5.5mg,13%产率)。

[0530] LC/MS标准533[M+H]<sup>+</sup>;保留时间:0.94min。

[0531] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.39-1.51(t,3H) 1.80(s,3H) 3.68(q,J=7.63Hz,2H) 3.91(s,3H) 4.10-4.25(m,2H) 7.01-7.14(m,2H) 7.29(s,1H) 7.34(s,1H) 7.48(dd,J=7.99,0.73Hz,1H) 7.87-7.97(m,1H) 8.05(dd,J=7.63,1.09Hz,1H) 8.25(br t,J=6.54Hz,1H) 8.43(td,J=8.54,6.18Hz,1H)。

[0532] 合成的化合物的另外的实例示出于表T1中。

[0533] 表T1:合成的化合物以及光谱和物理化学数据

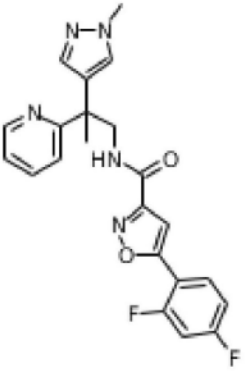
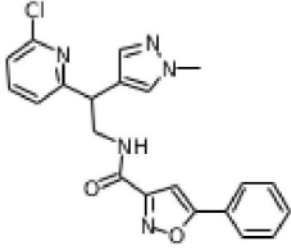
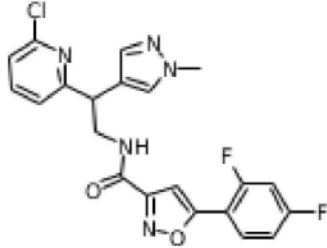
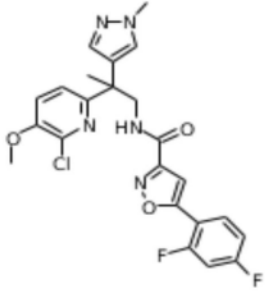
[0534]

条目	IUPAC 名称	结构	RT [min]	[M+H] (测量的)	方法	MP [°C]
P-1	N-[2-(3-氟-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		1.07	475	A	
P-2	N-[2-(3-氟-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.07	458	A	
P-3	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-(6-乙基磺酰基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		0.94	533	A	
P-4	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑-5-甲酰胺		0.94	533	A	
P-5	N-[2-(6-溴-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		1.08	419	A	

[0535]

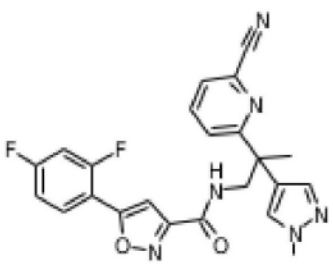
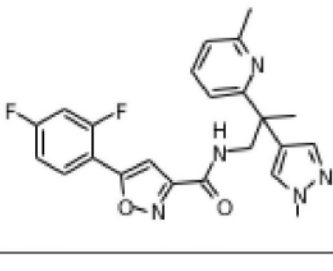
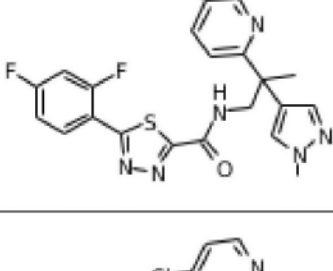
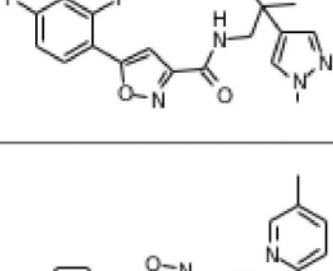
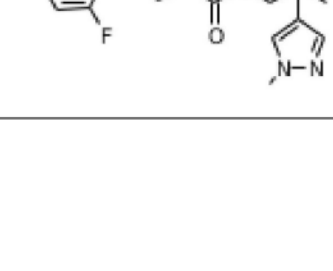
P-6	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-(1-甲基吡唑-4-基)-2-(2-吡啶基)丙基]-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		0.96	441	A	
P-7	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-(4-甲氧基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		0.77	454	A	
P-8	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-(1-甲基吡唑-4-基)-2-吡嗪-2-基-乙基]异噁唑-3-甲酰胺		0.86	411	A	
P-9	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		1.08	475	A	
P-10	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.08	458	A	139 - 141

[0536]

P-11	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-(1-甲基吡唑-4-基)-2-(2-吡啶基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		0.96	424	A	
P-12	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)乙基]-5-苯基-异噁唑-3-甲酰胺		0.97	408	A	
P-13	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)乙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.00	444	A	
P-14	N-[2-(6-氯-5-甲氧基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.07	488	A	196 - 199

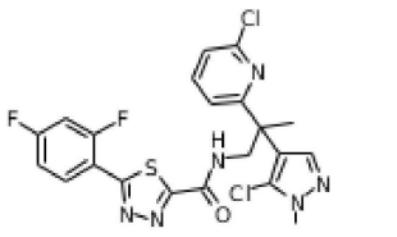
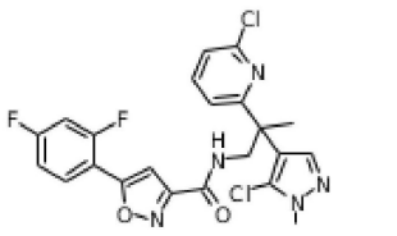
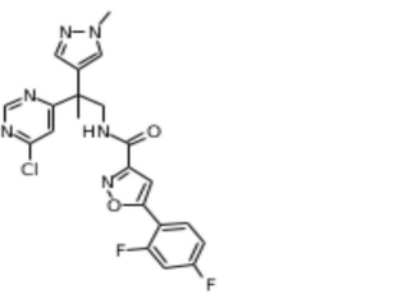
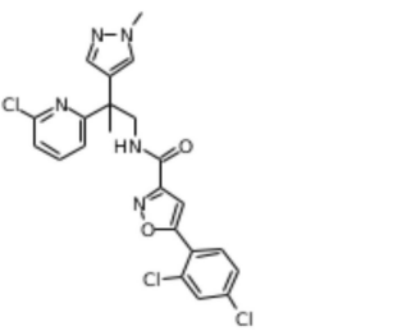
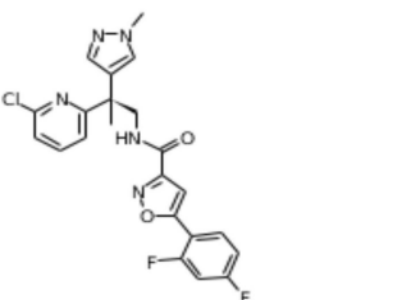


[0537]

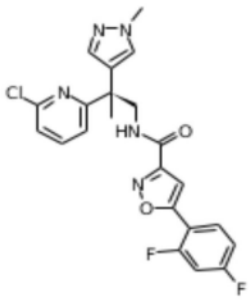
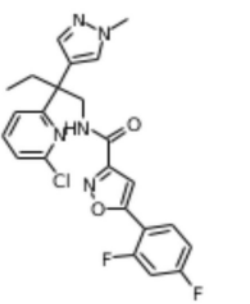
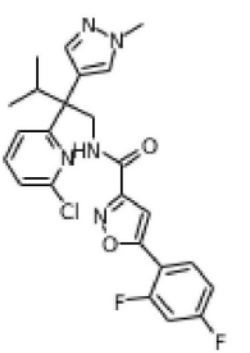
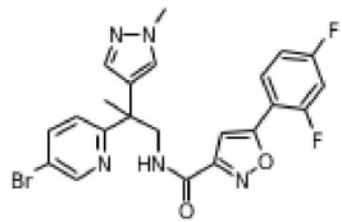
P-15	N-[2-(6-氟基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡啶-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		0.97	449	A	128 - 131
P-16	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-(1-甲基吡啶-4-基)-2-(6-甲基-2-吡啶基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.02	438	A	
P-17	N-[2-(5-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡啶-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		1.09	475	A	
P-18	N-[2-(4-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡啶-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.07	458	A	
P-19	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-(1-甲基吡啶-4-基)-2-(5-甲基-2-吡啶基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		0.98	438	A	

[0538]

P-20	N-[2-(5-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.09	458	A	
P-21	N-[2-(6-氯吡嗪-2-基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.01	459	A	
P-22	N-[2-(6-氯吡嗪-3-基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		0.96	459	A	
P-23	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-(1-甲基吡唑-4-基)-2-嘧啶-4-基-丙基]异噁唑-3-甲酰胺		0.90	425	A	
P-24	N-[2-(6-溴-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.08	504	A	141 - 143

P-25	N-[2-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-2-(6-氯-2-吡啶基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		1.15	509	A	
P-26	N-[2-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-2-(6-氯-2-吡啶基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.14	492	A	
P-27	N-[2-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.00	459	A	
P-28	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氯苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.17	490	A	
P-29	N-[(2S)-2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.07	458	A	

[0539]

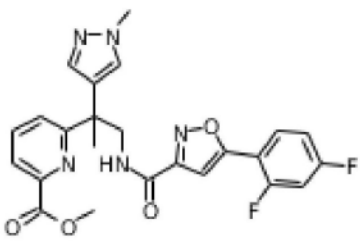
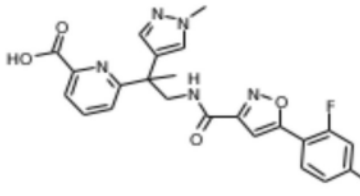
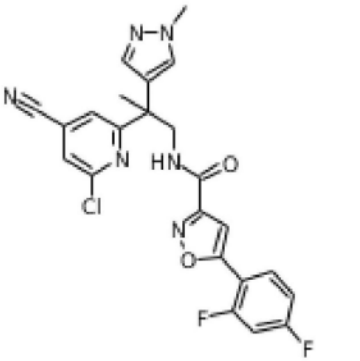
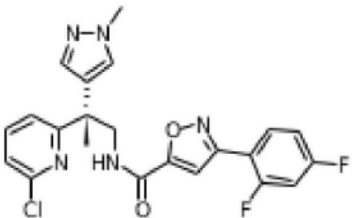
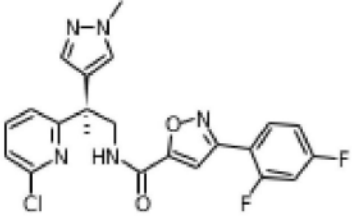
P-30	N-[(2S)-2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.07	458	A	
P-31	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丁基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.12	472	A	
P-32	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-3-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)丁基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.16	486	A	
P-33	N-[2-(5-溴-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.10	504	A	

[0540]

[0541]

P-34	N-[(2S)-2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		1.08	475	A	
P-35	N-[(2R)-2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		1.08	475	A	
P-36	N-[2-(6-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺	14	1.09	488	A	157 - 159
P-37	5-(2,4-二甲氧基苯基)-N-[2-(6-甲氧基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.09	478	A	
P-38	N-[2-(6-氯-4-羟基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.00	474	A	

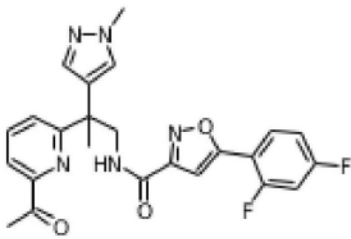
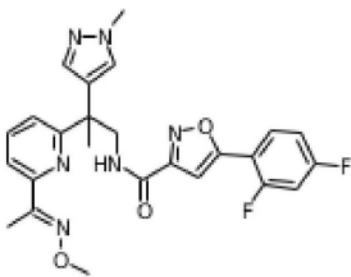
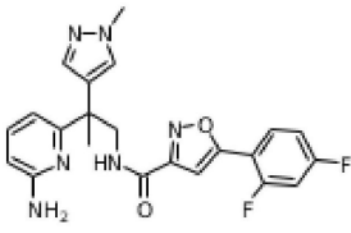
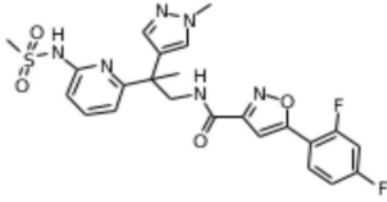
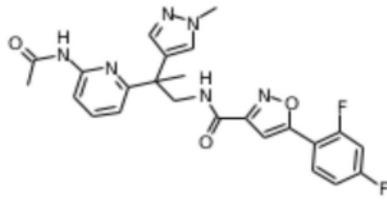
[0542]

P-39	6-[2-[[5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-羰基]氨基]-1-甲基-1-(1-甲基吡唑-4-基)乙基]吡啶-2-甲酸甲酯		1.02	482	A	
P-40	6-[2-[[5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-羰基]氨基]-1-甲基-1-(1-甲基吡唑-4-基)乙基]吡啶-2-甲酸		0.9	468	A	
P-41	N-[2-(6-氯-4-氨基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.06	483	A	
P-42	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑-5-甲酰胺		1.04	458	A	126 - 128
P-43	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑-5-甲酰胺		1.04	458	A	126 - 128

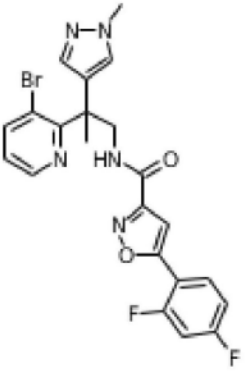
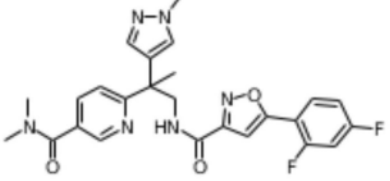
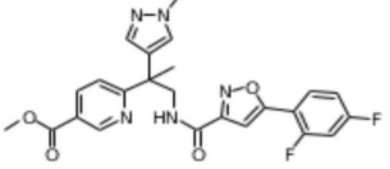
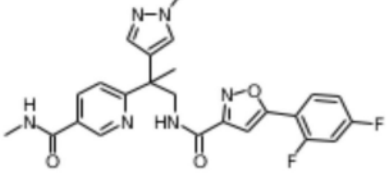
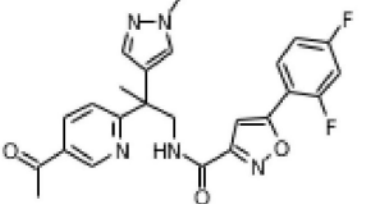
[0543]

P-44	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[6-(二甲基氨基甲酰基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		0.92	495	A	
P-45	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[6-(甲基氨基甲酰基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		0.92	479 (M-H)	A	
P-46	N-[(2R)-2-(6-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑-5-甲酰胺		1.09	488	A	
P-47	N-[(2S)-2-(6-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-3-(2,4-二氟苯基)异噁唑-5-甲酰胺		1.09	488	A	

[0544]

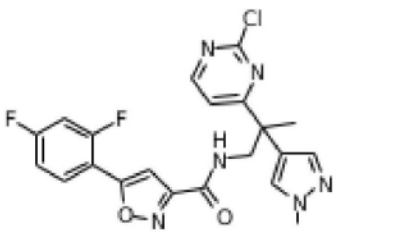
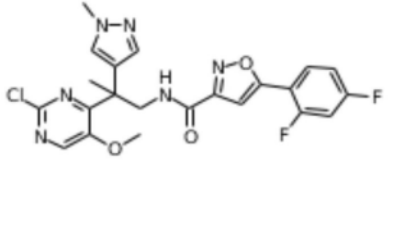
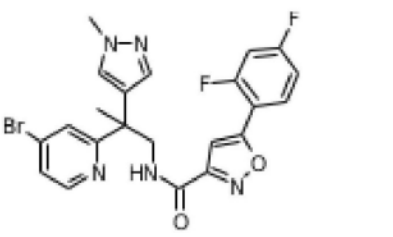
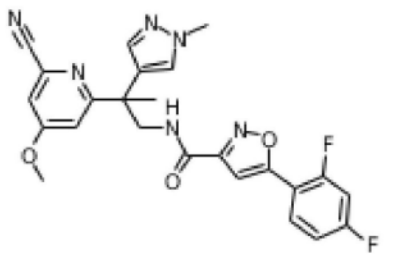
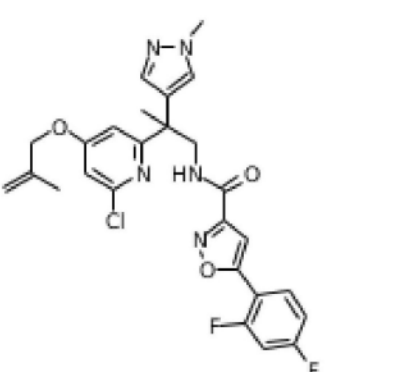
P-48	N-[2-(6-乙酰基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡啶-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.03	466	A	
P-49	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[6-[(E)-N-甲氧基-C-甲基-碳酰亚胺基]-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡啶-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.15	495	A	
P-50	N-[2-(6-氨基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡啶-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		0.72	439	A	
P-51	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[6-(甲磺酰胺基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡啶-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		0.90	517	A	
P-52	N-[2-(6-乙酰氨基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡啶-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		0.94	481	A	



P-53	N-[2-(3-溴-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.11	504	A		
P-54	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[5-(二甲基氨基甲酰基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		0.93	495	A		
[0545]	P-55	6-[2-[5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-羰基]氨基]-1-甲基-1-(1-甲基吡唑-4-基)乙基吡啶-3-甲酸甲酯		1.02	482	A	
P-56	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[5-(甲基氨基甲酰基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		0.91	481	A		
P-57	N-[2-(5-乙酰基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		0.98	466	A		

[0546]

P-58	N-[2-(5-氨基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		0.75	439	A	
P-59	N-[2-(5-乙酰氨基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		0.90	481	A	
P-60	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[5-(甲磺酰胺基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		0.90	517	A	
P-61	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[5-[(Z)-N-甲氧基-C-甲基-碳酰亚胺基]-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.10	495	A	
P-62	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-(6-甲氧基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.05	454	A	
P-63	N-[2-(4-氟基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		0.96	449	A	156 - 158

P-64	N-[2-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		0.97	459	A	
P-65	N-[2-(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.00	489	A	145 - 151
P-66	N-[2-(4-溴-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.05	502	A	
P-67	N-[2-(6-氟基-4-甲氧基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		0.98	479	A	
P-68	N-[2-[6-氯-4-(2-甲基烯丙氧基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.15	528	A	

[0547]

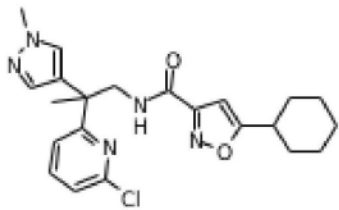
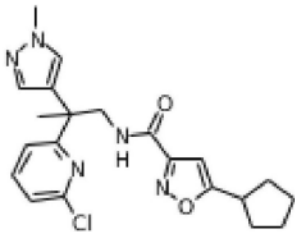
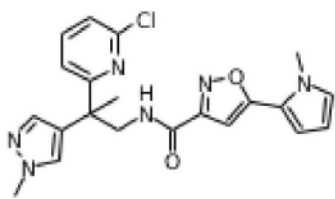
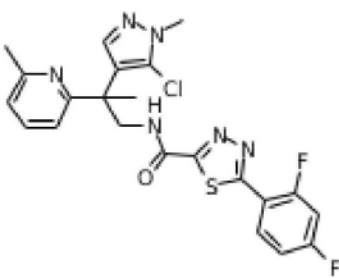
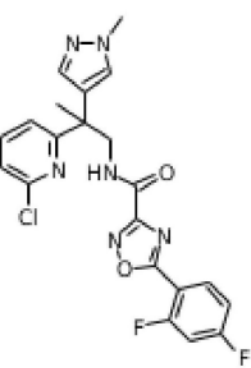
[0548]

P-69	N-[2-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-2-(6-氯-2-吡啶基)乙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.05	478	A	113 - 115
P-70	N-[2-(3-乙酰基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		0.97	466	A	
P-71	N-[2-(4-乙酰基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		0.95	466	A	
P-72	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[4-[(E)-N-甲氧基-C-甲基-碳酰亚胺基]-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.07	495	A	88 - 90
P-73	N-[2-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-2-(6-甲基-2-吡啶基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.08	472	A	

[0549]

P-74	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[3-[(Z)-N-甲氧基-C-甲基-碳酰亚胺基]-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡啶-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.06	495	A	
P-75	N-[2-(5-氟基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡啶-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		0.98	449	A	
P-76	N-[2-(6-氨基甲酰基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡啶-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		0.85	467	A	
P-77	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡啶-4-基)丙基]-5-甲基-异噁唑-3-甲酰胺		1.02	360	SQD	
P-78	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡啶-4-基)丙基]-5-环丙基-异噁唑-3-甲酰胺		1.11	386	QDA	

[0550]

P-79	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡啶-4-基)丙基]-5-环己基-异噁唑-3-甲酰胺		1.60	428	安捷伦	
P-80	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡啶-4-基)丙基]-5-环戊基-异噁唑-3-甲酰胺		1.56	414	安捷伦	
P-81	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡啶-4-基)丙基]-5-(1-甲基吡咯-2-基)异噁唑-3-甲酰胺		1.48	425	安捷伦	111 - 113
P-82	N-[2-(5-氯-1-甲基-吡啶-4-基)-2-(6-甲基-2-吡啶基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		1.11	489	A	
P-83	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡啶-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺		1.49	459	安捷伦	

[0551]

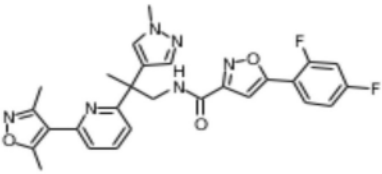
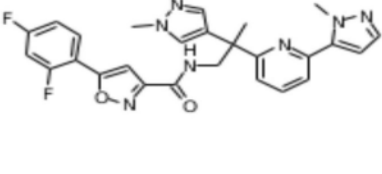
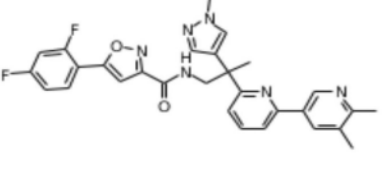
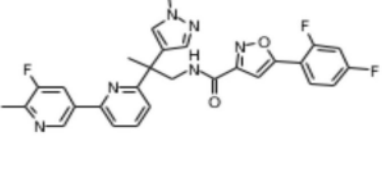
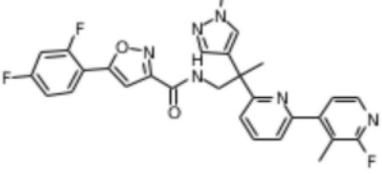
P-84	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-3-(2,4-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺		1.53	459	安捷伦	
P-85	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,5-二甲基吡唑-3-基)异噁唑-3-甲酰胺		1.42	440	安捷伦	182 - 184
P-86	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[6-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.54	532	HSS	
P-87	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[6-(2,6-二甲基-3-吡啶基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.08	529	HSS	
P-88	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[6-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.65	562	HSS	

[0552]

P-89	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-(1-甲基吡唑-4-基)-2-[6-(2-甲基-4-吡啶基)-2-吡啶基]丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.11	515	HSS	
P-90	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[6-(2,5-二甲基-3-吡啶基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.14	529	HSS	
P-91	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-(1-甲基吡唑-4-基)-2-[6-(5-甲基-3-吡啶基)-2-吡啶基]丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.32	515	HSS	
P-92	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[6-(4,5-二甲基-3-吡啶基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.18	529	HSS	
P-93	N-[2-[6-(2-氟基-4-吡啶基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.59	526	HSS	



[0553]

P-94	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.6	519	HSS	
P-95	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-(1-甲基吡唑-4-基)-2-[6-(2-甲基吡唑-3-基)-2-吡啶基]丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.5	504	HSS	
P-96	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[6-(5,6-二甲基-3-吡啶基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.18	529	HSS	
P-97	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[6-(5-氟-6-甲基-3-吡啶基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.67	533	HSS	
P-98	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[6-(2-氟-3-甲基-4-吡啶基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.67	533	HSS	

[0554]

P-99	5-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-N-[2-(6-甲氧基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.10	466	A	
P-100	5-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-N-[2-(6-甲氧基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.08	466	A	
P-101	N-[2-(6-氯-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺		3.07	459	SQD	
P-102	N-[2-(6-环丙基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.12	464	A	
P-103	5-(2,4-二氟苯基)-N-[2-[6-(异丙基氨基)-2-吡啶基]-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]异噁唑-3-甲酰胺		1.31	480	HSS	

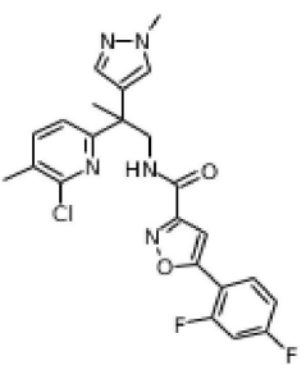
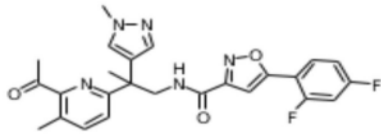
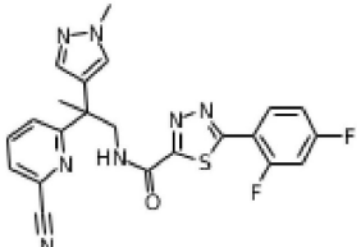
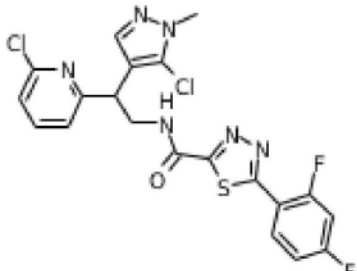
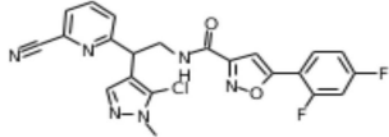
[0555]

P-10 4	N-[2-[6-(1-氟基 环丙基)-2-吡啶 基]-2-(1-甲基吡 啶-4-基)丙 基]-5-(2,4-二氟苯 基)异噁唑-3-甲酰胺		1.05	489	A	
P-10 5	5-(2,4-二氟苯 基)-N-[2-(6-甲氧 基吡嗪-3- 基)-2-(1-甲基吡 啶-4-基)丙基]异 噁唑-3-甲酰胺		0.95	455	A	
P-10 6	5-(2,4-二氟苯 基)-N-[2-(1-甲基 吡啶-4- 基)-2-[6-(三氟甲 基)-2-吡啶基]丙 基]异噁唑-3-甲酰胺		1.09	492	A	160 - 165
P-10 7	5-(2,4-二氟苯 基)-N-[2-(1-甲基 吡啶-4- 基)-2-[6-(三氟甲 基)-2-吡啶基]丙 基]-1,3,4-噻二唑 -2-甲酰胺		1.10	509	A	162 - 163
P-10 8	5-丁基-N-[2-(6- 氯-2-吡啶 基)-2-(1-甲基吡 啶-4-基)丙 基]-1,3,4-噻二唑 -2-甲酰胺		1.15	419	QDA	

[0556]

P-109	N-[2-(6-溴-5-甲氧基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.10	532	A	
P-110	N-[2-(6-溴-5-甲氧基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.13	518	A	
P-111	N-[2-(6-氯-3-甲基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.13	472	A	
P-112	N-[2-(6-乙酰基-3-甲氧基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.02	497	A	

[0557]

P-11 3	N-[2-(6-氯-5-甲基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.12	472	A	
P-11 4	N-[2-(6-乙酰基-5-甲基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.07	481	A	
P-11 5	N-[2-(6-氟基-2-吡啶基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		0.99	466	A	169 - 170
P-11 6	N-[2-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-2-(6-氯-2-吡啶基)乙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		1.08	495	A	150 - 151
P-11 7	N-[2-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-2-(6-氟基-2-吡啶基)乙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.00	469	A	

	P-11 8	N-[2-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-2-(6-氟基-2-吡啶基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺		1.06	500	A	
[0558]	P-11 9	N-[2-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-2-(6-氟基-2-吡啶基)丙基]-5-(2,4-二氟苯基)异噁唑-3-甲酰胺		1.05	483	A	

[0559] 生物学实例[0560] 实例B1:茄链格孢菌/番茄/叶圆片(早枯病)

[0561] 将番茄叶圆片栽培品种cv. Baby置于多孔板(24孔规格)中的琼脂上,并且用在水中稀释的配制的测试化合物喷雾。在施用后2天,将叶圆片用真菌的孢子悬浮液接种。在气候室中在12/12h(光照/黑暗)的光方案下,在23°C/21°C(白天/夜晚)和80%rh下温育接种的叶圆片,并且化合物的活性被评估为,在未处理的检验叶圆片上出现适当水平的疾病损害时(施用后5-7天),与未处理的相比的疾病控制百分比。当与在相同条件下显示出广泛的疾病发展的未处理的对照相比时,以下化合物在200ppm处对茄链格孢菌给出至少80%的控制:

[0562] P-4、P-5、P-6、P-7、P-9、P-10、P-11、P-15、P-19、P-22、P-23、P-24、P-25、P-26、P-29、P-30、P-31、P-32、P-34、P-35、P-42、P-43、P-44、P-48、P-49、P-61、P-64、P-73、P-75、P-80、P-82、P-83、P-84、P-101、P-105、P-106、P-107和P-110。

[0563] 实例B2:富克葡萄孢盘菌(Botryotinia fuckeliana)(灰葡萄孢菌(Botrytis cinerea))/液体培养(灰霉病)

[0564] 将来自冷冻储存的真菌分生孢子直接混入营养肉汤(沃格尔(Vogels)肉汤)中。在将测试化合物的(DMSO)溶液置于微量滴定板(96孔规格)中之后,添加含有真菌孢子的营养肉汤。将测试板在24°C下进行培育并且在施用后3-4天通过光度法确定对生长的抑制。当与在相同条件下显示出广泛的病害发展的未处理的对照相比时,以下化合物在20ppm下对灰葡萄孢菌给出至少80%的控制:P-1、P-2、P-4、P-5、P-6、P-9、P-10、P-11、P-13、P-15、P-16、P-19、P-21、P-24、P-25、P-26、P-29、P-30、P-31、P-32、P-34、P-35、P-36、P-38、P-39、P-41、P-42、P-43、P-46、P-47、P-48、P-49、P-50、P-55、P-64、P-68、P-69、P-73、P-80、P-81、P-82、P-83、P-84、P-88、P-101、P-102、P-106、P-107、P-108、P-110、P-115、P-116、P-117、P-118和P-119

[0565] 实例B3:瓜小丛壳菌(Glomerella lagenarium)(瓜类炭疽菌(Colletotrichum

lagenarium)/液体培养(炭疽病)

[0566] 将来自冷冻储存的真菌分生孢子直接混入营养肉汤(PDB-马铃薯右旋糖肉汤)中。在将测试化合物的(DMSO)溶液置于微量滴定板(96孔规格)中之后,添加含有真菌孢子的营养肉汤。将测试板在24℃下进行培育并且在施用后3-4天通过光度法测量对生长的抑制。当与在相同条件下显示出广泛的病害发展的未处理的对照相比时,以下化合物在20ppm下对瓜小丛壳菌给出至少80%的控制:

[0567] P-4、P-5、P-6、P-7、P-9、P-10、P-11、P-15、P-16、P-17、P-19、P-20、P-24、P-25、P-26、P-28、P-29、P-30、P-31、P-33、P-34、P-35、P-36、P-39、P-42、P-43、P-46、P-48、P-49、P-50、P-55、P-57、P-61、P-64、P-68、P-69、P-73、P-79、P-80、P-81、P-82、P-83、P-84、P-85、P-101、P-102、P-106、P-107、P-108、P-110、P-115、P-116、P-117、P-118和P-119

[0568] 实例B4:小麦白粉病菌(Blumeria graminis f.sp.tritici)(小麦白粉菌(Erysiphe graminis f.sp.Tritici))/小麦/叶圆片预防性(小麦上的白粉病)

[0569] 将小麦叶段栽培品种坎斯勒(cv.Kanzler)置于多孔板(24孔规格)中的琼脂上,并且用在水中稀释的配制的测试化合物喷雾。在施用后1天,通过在这些测试板之上摇动白粉病感染的植物来接种叶圆片。在气候室中在24h黑暗、随后是12h光照/12h黑暗的光方案下,在20℃和60%rh下温育接种的叶圆片,并且化合物的活性被评估为,在未处理的对照叶段上出现适当水平的疾病损害时(施用后6-8天),与未处理的相比的疾病控制百分比。当与在相同条件下显示出广泛的疾病发展的未处理的对照相比时,以下化合物在200ppm下对小麦白粉病菌给出至少80%的控制:

[0570] P-4、P-5、P-6、P-8、P-9、P-10、P-11、P-15、P-16、P-19、P-21、P-24、P-25、P-26、P-29、P-30、P-31、P-34、P-35、P-36、P-42、P-43、P-49、P-59、P-64、P-69、P-73、P-82、P-83、P-84、P-85、P-101、P-107和P-110

[0571] 实例B5:黄色镰刀菌/液体培养(赤霉病)

[0572] 将来自冷冻储存的真菌分生孢子直接混入营养肉汤(PDB-马铃薯右旋糖肉汤)中。在将测试化合物的(DMSO)溶液置于微量滴定板(96孔规格)中之后,添加含有真菌孢子的营养肉汤。将测试板在24℃下进行培育并且在施用后3-4天通过光度法确定对生长的抑制。当与在相同条件下显示出广泛的病害发展的未处理的对照相比时,以下化合物在20ppm下给出对黄色镰刀菌的至少80%的控制:

[0573] P-4、P-5、P-9、P-10、P-15、P-16、P-24、P-25、P-26、P-29、P-30、P-31、P-34、P-35、P-36、P-42、P-43、P-46、P-49、P-73、P-80、P-82、P-83、P-84、P-102、P-106、P-107、P-108、P-110、P-115、P-116、P-118、P-119

[0574] 实例B6:黄色镰刀菌/小麦/小穗预防性(赤霉病)

[0575] 将小麦小穗栽培品种Monsoon置于多孔板(24孔规格)中的琼脂上,并且用在水中稀释的配制的测试化合物喷雾。在施用后1天,用真菌的孢子悬浮液对小穗进行接种。在气候室中在72h半黑暗随后是12h光照/12h黑暗的光方案下,将接种的小穗在20℃和60%相对湿度下进行培育,并且在未处理的比较小穗上出现适当水平的病害损害时(施用后6-8天),作为与未处理的相比时的病害控制百分比来评估化合物的活性。当与在相同条件下显示出广泛的疾病发展的未处理的对照相比时,以下化合物在200ppm处对黄色镰刀菌给出至少80%的控制:

[0576] P-4、P-5、P-10、P-16、P-29、P-31、P-34、P-35、P-36、P-42、P-46、P-49和P-73

[0577] 实例B7:玉米赤霉(黄色镰刀菌(*Fusarium graminearum*))/小麦/小穗预防性(赤霉病)

[0578] 将小麦小穗栽培品种Monsoon置于多孔板(24孔规格)中的琼脂上,并且用在水中稀释的配制的测试化合物喷雾。施用后一天,将小穗用真菌的孢子悬浮液接种。在人工气候室中在72h半黑暗随后是12h光照/12h黑暗的一个光方案下,在20°C和60%rh孵育接种的测试叶圆片,在未处理的对照小穗上出现适当水平的疾病损害时(施用后6-8天),作为与未处理的相比时的疾病控制百分比来评估化合物的活性。当与在相同条件下显示出广泛的疾病发展的未处理的对照相比时,以下化合物在200ppm处对玉米赤霉给出至少80%的控制:

[0579] P-4、P-5、P-9、P-16、P-24、P-26、P-30、P-35、P-36、P-42、P-46、P-73、P-80和P-82

[0580] 实例B8:小麦颖枯病菌(*Phaeosphaeria nodorum*)(颖枯壳针孢(*Septoria nodorum*))/小麦/叶圆片预防性(颖斑枯病)

[0581] 将小麦叶段栽培品种坎斯勒(cv.Kanzler)置于多孔板(24孔规格)中的琼脂上,并且用在水中稀释的配制的测试化合物喷雾。在施用后2天,将叶圆片用真菌的孢子悬浮液接种。在气候室中在12h光照/12h黑暗的光方案下,在20°C和75%rh下温育接种的测试叶圆片,并且化合物的活性被评估为,在未处理的检验叶圆片上出现适当水平的疾病损害时(施用后5-7天),与未处理的相比的疾病控制百分比。当与在相同条件下显示出广泛的疾病发展的未处理的对照相比时,以下化合物在200ppm处对颖枯壳针孢给出至少80%的控制:

[0582] P-4、P-5、P-6、P-9、P-10、P-11、P-15、P-24、P-25、P-26、P-29、P-30、P-31、P-32、P-34、P-35、P-39、P-42、P-43、P-44、P-48、P-49、P-61、P-64、P-69、P-73、P-82、P-83、P-84、P-101、P-102和P-110 实例B9:雪腐明梭孢(*Monographella nivalis*)(雪霉叶枯菌(*Microdochium nivale*))/液体培养(谷类根腐病)

[0583] 将来自冷冻储存的真菌分生孢子直接混入营养肉汤(PDB-马铃薯右旋糖肉汤)中。在将测试化合物的(DMSO)溶液置于微量滴定板(96孔规格)中之后,添加含有真菌孢子的营养肉汤。将这些测试板在24°C下进行孵育并且施用之后4-5天通过光度法测定对生长的抑制。当与在相同条件下显示出广泛的疾病发展的未处理的对照相比时,以下化合物在20ppm下对雪腐明梭孢给出至少80%的控制:

[0584] P-1、P-2、P-4、P-5、P-6、P-7、P-9、P-10、P-11、P-13、P-15、P-16、P-17、P-18、P-19、P-20、P-22、P-24、P-25、P-26、P-28、P-29、P-30、P-31、P-32、P-33、P-34、P-35、P-36、P-39、P-42、P-43、P-46、P-47、P-48、P-49、P-50、P-53、P-55、P-57、P-58、P-61、P-64、P-67、P-68、P-69、P-72、P-73、P-75、P-78、P-79、P-80、P-81、P-82、P-83、P-84、P-88、P-89、P-91、P-94、P-95、P-101、P-102、P-103、P-104、P-106、P-107、P-108、P-110、P-115、P-116、P-117、P-118和P-119 实例B10:落花生球腔菌(*Mycosphaerella arachidis*)(落花生尾孢菌(*Cercospora arachidicola*))/液体培养(早期叶斑病)

[0585] 将来自冷冻储存的真菌分生孢子直接混入营养肉汤(PDB-马铃薯右旋糖肉汤)中。在将测试化合物的(DMSO)溶液置于微量滴定板(96孔规格)中之后,添加含有真菌孢子的营养肉汤。将这些测试板在24°C下进行孵育并且施用之后4-5天通过光度法测定对生长的抑制。当与在相同条件下显示出广泛的疾病发展的未处理的对照相比时,以下化合物在20ppm下对落花生球腔菌给出至少80%的控制:



[0586] P-4、P-5、P-9、P-10、P-15、P-16、P-17、P-24、P-25、P-26、P-29、P-30、P-31、P-34、P-35、P-36、P-42、P-43、P-46、P-48、P-49、P-50、P-61、P-68、P-69、P-73、P-78、P-79、P-80、P-81、P-82、P-83、P-84、P-101、P-102、P-106、P-107、P-108、P-110、P-115、P-116、P-117、P-118和P-119

[0587] 实例B11:小麦隐匿柄锈菌 (*Puccinia recondita* f.sp.*tritici*)/小麦/叶圆片疗法(褐锈病)

[0588] 将小麦叶段栽培品种Kanzler置于多孔板(24孔规格)内的琼脂上。用真菌的孢子悬浮液接种这些叶碎片。在19°C和75%rh下,在黑暗中储存板。在接种后1天,施用于水中稀释的配制的测试化合物。在气候室中,在12h光照/12h黑暗的光照方案下,在19°C和75%rh下孵育叶段,并且在未处理的对照叶段中出现适当水平的疾病损害时(施用后6-8天),作为与未处理的相比的疾病控制百分比来评估化合物的活性。当与在相同条件下显示出广泛的疾病发展的未处理的对照相比时,以下化合物在200ppm下给出对小麦隐匿柄锈菌至少80%的控制:

[0589] P-19

[0590] 实例B12:小麦隐匿柄锈菌 (*Puccinia recondita* f.sp.*tritici*)/小麦/叶圆片预防性(褐锈病)

[0591] 将小麦叶段栽培品种坎斯勒置于多孔板(24孔规格)中的琼脂上,并且用于水中稀释的配制的测试化合物喷雾。在施用后1天,用真菌的孢子悬浮液接种所述叶圆片。在气候室中在12h光照/12h黑暗的光方案下,在19°C和75%rh下温育接种的叶段,并且化合物的活性被评估为,在未处理的检验叶段中出现适当水平的疾病损害时(施用后7-9天),与未处理的相比的疾病控制百分比。当与在相同条件下显示出广泛的疾病发展的未处理的对照相比时,以下化合物在200ppm下给出对小麦隐匿柄锈菌至少80%的控制:

[0592] P-10、P-20

[0593] 实例B13:稻瘟病菌 (*Magnaporthe grisea*) (稻梨孢 (*Pyricularia oryzae*))/稻/叶圆片预防性(稻瘟病)

[0594] 将稻叶段栽培品种Ballila置于多孔板(24孔规格)中的琼脂上,并且用于水中稀释的配制的测试化合物喷雾。在施用后2天,用真菌的孢子悬浮液接种所述叶段。在气候箱中在24h黑暗,随后是12h光照/12h黑暗的光方案下,在22°C和80%rh下温育接种的叶段,并且化合物的活性被评估为,在未处理的对照叶段上出现适当水平的疾病损害时(施用后5-7天),与未处理的相比的疾病控制百分比。当与在相同条件下显示出广泛的疾病发展的未处理的对照相比时,以下化合物在200ppm下对稻瘟病菌给出至少80%的控制:

[0595] P-8、P-10、P-15、P-26、P-39、P-42、P-49、P-103、P-110

[0596] 实例B14:圆核腔菌 (*Pyrenophora teres*)/大麦/叶圆片预防性(网斑病)

[0597] 将大麦叶段栽培品种Hasso置于多孔板(24孔规格)的琼脂上,并且用于水中稀释的配制的测试化合物喷雾。在施用后2天之后用真菌的孢子悬浮液接种所述叶片段。在气候箱中在12h光照/12h黑暗的光方案下,在20°C和65%rh下温育接种的叶段,并且化合物的活性被评估为,在未处理的对照叶段上出现适当水平的疾病损害时(施用后5-7天),与未处理的相比的疾病控制。当与在相同条件下显示出广泛的疾病发展的未处理的对照相比时,以下化合物在200ppm处对圆核腔菌给出至少80%的控制:

[0598] P-2、P-3、P-4、P-5、P-6、P-8、P-9、P-10、P-11、P-15、P-16、P-19、P-20、P-21、P-22、P-23、P-24、P-25、P-26、P-29、P-30、P-31、P-32、P-34、P-35、P-36、P-42、P-43、P-44、P-45、P-48、P-49、P-50、P-52、P-53、P-56、P-61、P-63、P-64、P-69、P-73、P-75、P-79、P-80、P-82、P-83、P-84、P-85、P-101、P-102、P-105、P-107、P-110

[0599] 实例B15:核盘菌 (*Sclerotinia sclerotiorum*)/液体培养 (棉状腐病)

[0600] 将真菌的新生长的液体培养物的菌丝体片段直接混入营养肉汤 (PDB (马铃薯右旋糖肉汤)) 中。在将测试化合物的 (DMSO) 溶液置于微量滴定板 (96孔规格) 中之后, 添加含有真菌材料的营养肉汤。将测试板在24℃下进行培育并且在施用后3-4天通过光度法确定对生长的抑制。当与在相同条件下显示出广泛的疾病发展的未处理的对照相比时, 以下化合物在20ppm下对核盘菌给出至少80%的控制:

[0601] P-4、P-9、P-10、P-16、P-24、P-25、P-26、P-29、P-30、P-31、P-34、P-35、P-42、P-43、P-49、P-73、P-82、P-84、P-101、P-102、P-106、P-107、P-110、P-118和P-119

[0602] 实例B16:禾生球腔菌 (*Mycosphaerella graminicola*) (小麦壳针孢 (*Septoria tritici*))/液体培养 (叶枯病 (*Septoria blotch*))

[0603] 将来自冷冻储存的真菌分生孢子直接混入营养肉汤 (PDB- 马铃薯右旋糖肉汤) 中。在将测试化合物的 (DMSO) 溶液置于微量滴定板 (96孔规格) 中之后, 添加含有真菌孢子的营养肉汤。将这些测试板在24℃下进行孵育并且施用之后4-5天通过光度法测定对生长的抑制。当与在相同条件下显示出广泛的疾病发展的未处理的对照相比时, 以下化合物在20ppm下对禾生球腔菌给出至少80%的控制:

[0604] P-1、P-2、P-4、P-5、P-6、P-7、P-9、P-10、P-11、P-13、P-14、P-15、P-16、P-17、P-18、P-19、P-20、P-21、P-24、P-25、P-26、P-28、P-29、P-30、P-31、P-32、P-33、P-34、P-35、P-36、P-38、P-39、P-41、P-42、P-43、P-46、P-47、P-48、P-49、P-50、P-55、P-57、P-61、P-63、P-64、P-66、P-67、P-68、P-69、P-73、P-75、P-77、P-78、P-79、P-80、P-81、P-82、P-83、P-84、P-85、P-88、P-89、P-91、P-94、P-95、P-97、P-98、P-99、P-101、P-102、P-103、P-104、P-106、P-107、P-108、P-109、P-110、P-112、P-115、P-116、P-117、P-118和P-119