



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105130900 B

(45)授权公告日 2018.05.22

(21)申请号 201510578968.7

(22)申请日 2011.08.31

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105130900 A

(43)申请公布日 2015.12.09

(30)优先权数据

61/379159 2010.09.01 US

(62)分案原申请数据

201180042397.5 2011.08.31

(73)专利权人 纳幕尔杜邦公司

地址 美国特拉华州威尔明顿

(72)发明人 J.K.龙 M.A.哈纳根 E.A.马歇尔

P.L.夏普 A.X.丁

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 马蔚钧 李炳爱

(51)Int.Cl.

C07D 231/10(2006.01)

C07D 231/12(2006.01)

C07D 231/18(2006.01)

C07D 231/38(2006.01)

A01N 43/56(2006.01)

A01P 1/00(2006.01)

(56)对比文件

EP 0556396 A1,1993.08.25,

US 5189040 A,1993.02.23,

CN 101687845 A,2010.03.31,

JP S59148782 A,1984.08.25,

审查员 史博颖

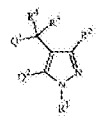
权利要求书2页 说明书89页

(54)发明名称

杀真菌吡唑类

(57)摘要

本发明涉及杀真菌吡唑类,特别公开了式(1)和式(1A)的化合物,所述化合物包括所有的立体异构体、其N-氧化物及其盐,



(I)

和

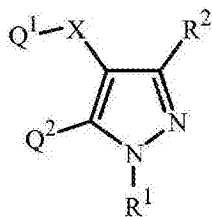


(IA)

其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、

R^2 、 R^4 、 R^5 和X为如公开中所定义。本发明还公开了包含式(1)或式(1A)的组合物以及防治由真菌病原体引起的植物病害的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物或组合物。

1. 化合物, 所述化合物选自式1A及其盐,



1A

其中

Q¹为被1至3个独立地选自R³ᵃ的取代基取代的苯环;

Q²为被1至3个独立地选自R³ᵃ的取代基取代的苯环;

X为O、S、N(R⁶)或C(=O);

R¹为甲基;

R²为Br、Cl、甲基或甲氧基;

每个R³ᵃ独立地为卤素、氰基或甲氧基;

R⁶为H;

前提条件是:

(a) 当Q²为在任一邻位上未被R³ᵃ取代的苯环时, Q¹在邻位上被至少一个R³ᵃ取代。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

每个R³ᵃ独立地为Br、Cl、F、氰基或甲氧基; 并且

Q¹和Q²中的一个被2至3个取代基取代, 并且Q¹和Q²中的另一个被1至2个取代基取代。

3. 化合物, 所述化合物选自:

5-(2-氯-4-甲氧基苯基)-4-(2,4-二氟苯氧基)-1,3-二甲基-1H-吡唑;

4-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(2-氯-4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑;

3-氯-4-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈;

4-[[5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基]氨基]-3,5-二氟苯甲腈;

N,5-双(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺;

3-氯-4-[[5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈;

5-(2-氯-4-氟苯基)-N-(2,4-二氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺;

5-(2-氯-4-氟苯基)-N-(4-氯-2-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺;

4-(2-氯-4-氟苯甲酰基)-5-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈;

N-(2-溴-4-氟苯基)-5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺;

N-(2,4-二氯苯基)-5-(2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺;

和

[5-(2,4-二氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基](2,4-二氟苯基)甲酮。

4. 杀真菌组合物, 包含 (a) 权利要求1的化合物; 和 (b) 至少一种其它杀真菌剂。

5. 杀真菌组合物, 包含 (a) 权利要求1的化合物; 和 (b) 至少一种附加组分, 所述附加组分选自表面活性剂、固体稀释剂和液体稀释剂。

6. 防治由真菌植物病原体引起的植物病害的方法, 包括向植物或其部分或者向植物种

子施用杀真菌有效量的权利要求1的化合物。

杀真菌吡唑类

[0001] 本申请是一项发明专利申请的分案申请,其母案的申请日为2011年8月31日、申请号为201180042397.5 (PCT/US2011/049908)、发明名称为“杀真菌吡唑类”。

技术领域

[0002] 本发明涉及某些吡唑类、它们的N-氧化物、盐和组合物、以及它们作为杀真菌剂的使用方法。

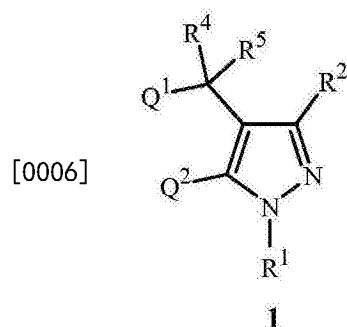
背景技术

[0003] 为获得高农作物效率,防治由真菌植物病原体引起的植物病害是极其重要的。对观赏作物、蔬菜作物、大田作物、谷类作物和果树作物有损害的植物病害会造成产量显著降低,从而导致消费成本上升。为此目的,有许多产品可商购获得,但是持续需要更有效、更经济、对环境更安全或者具有不同作用位点的新型化合物。

[0004] PCT专利公布WO 2009/007098 A1公开了某些吡唑衍生物作为杀真菌剂。

发明内容

[0005] 本发明涉及式1的化合物(包括所有立体异构体)、其N-氧化物及其盐、包含它们的农学组合物、以及它们作为杀真菌剂的用途:



[0007] 其中

[0008] Q¹为被1至5个独立地选自R³ᵃ的取代基取代的苯环;

[0009] Q²为被1至5个独立地选自R³ᵃ的取代基取代的苯环;或者为5元至6元的完全不饱和杂环,各环包含选自碳原子和1至3个杂原子的环成员,所述杂原子独立地选自至多2个O原子、至多2个S原子和至多3个N原子,其中至多2个碳环成员独立地选自C(=O)和C(=S),各环任选地被至多5个取代基取代,所述取代基独立地选自碳原子环成员上的R³ᵃ和氮原子环成员上的R³ᵇ;

[0010] R¹为C₁-C₂烷基、卤代甲基、氰基甲基或环丙基;

[0011] R²为H、卤素、氰基、C₁-C₂烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₂卤代烷基、C₂-C₃氰基烷基、C₁-C₂羟烷基、环丙基、卤代环丙基、C₂-C₃烷氧基烷基、C₁-C₂烷硫基、C₁-C₂烷氧基或C₁-C₂卤代烷氧基;

[0012] 每个R³ᵃ独立地为卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、C₁-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、

C₁-C₃卤代烷基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆卤代环烷基、C₄-C₆烷基环烷基、C₄-C₆环烷基烷基、C₁-C₃烷硫基、C₁-C₃卤代烷硫基、C₁-C₃烷基亚磺酰基、C₁-C₃卤代烷基亚磺酰基、C₁-C₃烷基磺酰基、C₁-C₃卤代烷基磺酰基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃卤代烷氧基、C₃-C₆环烷氧基、C₁-C₃烷基磺酰氧基、C₁-C₃卤代烷基磺酰氧基、C₂-C₄烷基羰氧基、C₂-C₄烷基羰基、C₁-C₃烷氨基、C₂-C₄二烷基氨基、C₂-C₄烷基羰基氨基、-CH(=O)、-NHCH(=O)、-SF₅、-SC≡N或-U-V-T;

[0013] 每个R^{3b}独立地为氰基、C₁-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₄烷氧基烷基、C₂-C₄烷基氨基烷基、C₃-C₄二烷基氨基烷基、C₁-C₃烷氧基、C₂-C₄烷基羰基或C₂-C₄烷氧基羰基;

[0014] R⁴为卤素、-OR⁷或-SC≡N;

[0015] R⁵为H或C₁-C₄烷基;

[0016] R⁷为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆氰基烷基、C₂-C₆烷氧基烷基、-CH(=O)、-S(=O)₂OM¹或-C(=W)R⁹;

[0017] R⁹为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烷氧基烷基、C₂-C₆烷基氨基烷基、C₃-C₆二烷基氨基烷基、C₂-C₆烷硫基烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆烷硫基;

[0018] 每个U独立地为O、S(=O)_n、N(R¹⁰)或直键;

[0019] 每个V独立地为C₁-C₆亚烷基、C₂-C₆亚烯基、C₃-C₆亚炔基、C₃-C₆亚环烷基或C₃-C₆亚环烯基,其中至多3个碳原子独立地选自C(=O),各自任选地被至多5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆卤代烷氧基;

[0020] 每个T独立地为氰基、N(R^{11a})(R^{11b})、OR¹²或S(=O)_nR¹²;

[0021] 每个R¹⁰独立地为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烷基羰基、C₂-C₆烷氧基羰基、C₂-C₆(烷硫基)羰基、C₂-C₆烷氧基(硫代羰基)、C₄-C₈环烷基羰基、C₄-C₈环烷氧基羰基、C₄-C₈(环烷硫基)羰基或C₄-C₈环烷氧基(硫代羰基);

[0022] 每个R^{11a}和R^{11b}独立地为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆卤代环烷基、C₂-C₆烷基羰基、C₂-C₆烷氧基羰基、C₂-C₆(烷硫基)羰基、C₂-C₆烷氧基(硫代羰基)、C₄-C₈环烷基羰基、C₄-C₈环烷氧基羰基、C₄-C₈(环烷硫基)羰基或C₄-C₈环烷氧基(硫代羰基);或者

[0023] 一对R^{11a}和R^{11b}与它们所连接的氮原子合在一起形成3元至6元杂环,所述环任选地被至多5个独立地选自R¹³的取代基取代;

[0024] 每个R¹²独立地为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆卤代环烷基、C₂-C₆烷基羰基、C₂-C₆烷氧基羰基、C₂-C₆(烷硫基)羰基、C₂-C₆烷氧基(硫代羰基)、C₄-C₈环烷基羰基、C₄-C₈环烷氧基羰基、C₄-C₈(环烷硫基)羰基或C₄-C₈环烷氧基(硫代羰基);

[0025] 每个R¹³独立地为卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、或C₁-C₆烷氧基;

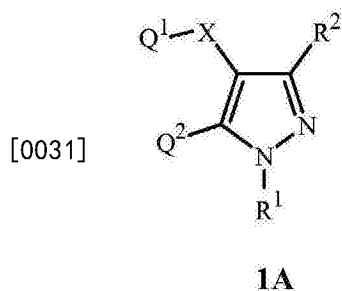
[0026] W为O或S;

[0027] M¹为K、Na或Li;并且

[0028] 每个n独立地为0、1或2;

[0029] 前提条件是,当Q²为在任一邻位上未被R^{3a}取代的苯环时,Q¹在邻位上被至少一个R^{3a}取代。

[0030] 本发明还涉及式1A的化合物(包括所有立体异构体)、其N-氧化物及其盐、包含它们的农学组合物、以及它们作为杀真菌剂的用途:



[0032] 其中

[0033] Q^1 为被1至5个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环;

[0034] Q^2 为被1至5个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环;或者为5元至6元的完全不饱和杂环,各环包含选自碳原子和1至3个杂原子的环成员,所述杂原子独立地选自至多2个O原子、至多2个S原子和至多3个N原子,其中至多2个碳环成员独立地选自C(=O)和C(=S),各环任选地被至多5个取代基取代,所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^{3a} 和氮原子环成员上的 R^{3b} ;

[0035] X为O、S(O)_n、N(R⁶)或C(=O);

[0036] R^1 为C₁-C₂烷基、卤代甲基、氰基甲基或环丙基;

[0037] R^2 为H、卤素、氰基、C₁-C₂烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₂卤代烷基、C₂-C₃氰基烷基、C₁-C₂羟烷基、环丙基、卤代环丙基、C₂-C₃烷氧基烷基、C₁-C₂烷硫基、C₁-C₂烷氧基或C₁-C₂卤代烷氧基;

[0038] 每个 R^{3a} 独立地为卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、C₁-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₃卤代烷基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆卤代环烷基、C₄-C₆烷基环烷基、C₄-C₆环烷基烷基、C₁-C₃烷硫基、C₁-C₃卤代烷硫基、C₁-C₃烷基亚磺酰基、C₁-C₃卤代烷基亚磺酰基、C₁-C₃烷基磺酰基、C₁-C₃卤代烷基磺酰基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃卤代烷氧基、C₃-C₆环烷氧基、C₁-C₃烷基磺酰氧基、C₁-C₃卤代烷基磺酰氧基、C₂-C₄烷基羰氧基、C₂-C₄烷基羰基、C₁-C₃烷氨基、C₂-C₄二烷基氨基、C₂-C₄烷基羰基氨基、-CH(=O)、-NHCH(=O)、-SF₅、-SC≡N或-U-V-T;

[0039] 每个 R^{3b} 独立地为氰基、C₁-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₄烷氧基烷基、C₂-C₄烷基氨基烷基、C₃-C₄二烷基氨基烷基、C₁-C₃烷氧基、C₂-C₄烷基羰基或C₂-C₄烷氧基羰基;

[0040] R^6 为H、羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆烷氧基烷基、C₂-C₆氰基烷基、NH₂、-CH(=O)、-OR⁷、-OS(=O)₂M¹、-S(=O)_nR⁸或-C(=W)R⁹;

[0041] R^7 为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆氰基烷基、C₂-C₆烷氧基烷基、-CH(=O)、-S(=O)₂OM¹或-C(=W)R⁹;

[0042] R^8 为C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

[0043] R^9 为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烷氧基烷基、C₂-C₆烷基氨基烷基、C₃-C₆二烷基氨基烷基、C₂-C₆烷硫基烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆烷硫基;

[0044] 每个U独立地为O、S(=O)_n、N(R¹⁰)或直键;

[0045] 每个V独立地为C₁-C₆亚烷基、C₂-C₆亚烯基、C₃-C₆亚炔基、C₃-C₆亚环烷基或C₃-C₆亚

环烯基,其中至多3个碳原子独立地选自C(=O),各自任选地被至多5个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆卤代烷氧基;

[0046] 每个T独立地为氰基、N(R^{11a})(R^{11b})、OR¹²或S(=O)_nR¹²;

[0047] 每个R¹⁰独立地为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烷基羰基、C₂-C₆烷氧基羰基、C₂-C₆(烷硫基)羰基、C₂-C₆烷氧基(硫代羰基)、C₄-C₈环烷基羰基、C₄-C₈环烷氧基羰基、C₄-C₈(环烷硫基)羰基或C₄-C₈环烷氧基(硫代羰基);

[0048] 每个R^{11a}和R^{11b}独立地为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆卤代环烷基、C₂-C₆烷基羰基、C₂-C₆烷氧基羰基、C₂-C₆(烷硫基)羰基、C₂-C₆烷氧基(硫代羰基)、C₄-C₈环烷基羰基、C₄-C₈环烷氧基羰基、C₄-C₈(环烷硫基)羰基或C₄-C₈环烷氧基(硫代羰基);或者

[0049] 一对R^{11a}和R^{11b}与它们所连接的氮原子合在一起形成3元至6元杂环,所述环任选地被至多5个独立地选自R¹³的取代基取代;

[0050] 每个R¹²独立地为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆卤代环烷基、C₂-C₆烷基羰基、C₂-C₆烷氧基羰基、C₂-C₆(烷硫基)羰基、C₂-C₆烷氧基(硫代羰基)、C₄-C₈环烷基羰基、C₄-C₈环烷氧基羰基、C₄-C₈(环烷硫基)羰基或C₄-C₈环烷氧基(硫代羰基);

[0051] 每个R¹³独立地为卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、或C₁-C₆烷氧基;

[0052] W为O或S;

[0053] M¹为K、Na或Li;

[0054] m为0、1或2;并且

[0055] 每个n独立地为0、1或2;

[0056] 前提条件是:

[0057] (a) 当Q²为在任一邻位上未被R^{3a}取代的苯环时,Q¹在邻位上被至少一个R^{3a}取代;并且

[0058] (b) 所述化合物不是1-[2-[4-(2,4-二氯苯甲酰基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基]苯基]乙酮。

[0059] 更具体地,本发明涉及选自式1的化合物(包括所有立体异构体)、其N-氧化物或其盐的化合物;或者为选自式1A的化合物(包括所有立体异构体)、其N-氧化物或其盐的化合物。

[0060] 本发明还涉及杀真菌组合物,所述杀真菌组合物包含(a)本发明的化合物(即,以杀真菌有效量);和(b)至少一种选自表面活性剂、固体稀释剂和液体稀释剂的附加组分。

[0061] 本发明还涉及杀真菌组合物,所述杀真菌组合物包含(a)本发明的化合物;和(b)至少一种其它杀真菌剂(例如,至少一种具有不同作用位点的其它杀真菌剂)。

[0062] 本发明还涉及防治由真菌植物病原体引起的植物病害的方法,所述方法包括向植物或其部分或者向植物种子施用杀真菌有效量的本发明的化合物(例如本文所述的组合物)。

具体实施方式

[0063] 如本文所用,术语“包括”(comprises,comprising,includes,including)、“包含”(comprises,comprising)、“具有”(has,having)、“含有”(contains,containing)、“其特征在于”或者其任何其它变型旨在涵盖非排他性的包括,以任何明确指明的限定为条件。例如,包含一系列元素的组合物、混合物、工艺、方法、制品、或设备不必仅限于那些元素,而是可包括其它未明确列出的元素,或者为此类组合物、混合物、工艺、方法、制品或设备固有的元素。

[0064] 连接短语“由...组成”不包括任何未指定的元素、步骤或成分。如果是在权利要求中,此类词限制权利要求,以不包含除了通常与之伴随的杂质以外不是所述那些的物质。当短语“由...组成”出现在权利要求主体的条款中,而非紧接前言之后,其仅限制此条款中提到的元素;其它元素总体上不从权利要求中被排除。

[0065] 连接短语“基本上由...组成”用于限定组合物、方法或设备,其除了字面公开的那些以外,还包括物质、步骤、部件、组分或元素,前提条件是,这些附加的物质、步骤、部件、组分或元素未实质上影响受权利要求书保护的本发明的基本特征和新颖特征。术语“基本上由...组成”居于“包含”和“由...组成”的中间。

[0066] 当申请人已经用开放式术语(例如“包含”)来限定本发明或其一部分,应当易于理解(除非另外指明),该说明书应被解释为也使用了术语“基本上由...组成”或“由...组成”描述这一发明。

[0067] 此外,除非有相反明确说明,“或”是指包含性的“或”,而不是指排他性的“或”。例如,以下任何一个均表示满足条件A或B:A是真的(或存在的)且B是假的(或不存在的)、A是假的(或不存在的)且B是真的(或存在的)、以及A和B都是真的(或存在的)。

[0068] 同样,涉及元素或组分例证(即出现)次数的位于本发明元素或组分前的不定冠词“一个”或“一种”旨在是非限制性的。因此,应将“一个”或“一种”理解为包括一个或至少一个,并且元素或组分的词语单数形式也包括复数形式,除非有数字明显表示单数。

[0069] 如本发明公开和权利要求中所述,“植物”包括所有生命阶段的植物界成员,尤其是种子植物(裸子植物),所述生命阶段包括植物幼体阶段(例如发芽的种子发育成秧苗)和成熟繁殖阶段(例如开花和结种的植物)。植物部分包括通常生长在成长介质(例如土壤)表面下的向地性部分诸如根、块茎、鳞茎和球茎,以及在成长介质上生长的部分诸如叶子(包括叶茎和叶片)、花、果实和种子。

[0070] 如本文所述,单独使用或与词语组合使用的术语“秧苗”是指由种子胚胎发育的植物幼体。

[0071] 如本文所指,术语“阔叶”可单独使用或以词语诸如“阔叶作物”形式使用,是指双子叶或双子叶植物,双子叶植物是用于描述一类被子植物的术语,其以具有两个子叶的胚芽为特征。

[0072] 如本文所用,术语“烷化剂”是指其中含碳基团通过碳原子与离去基团如卤素或磺酸酯键合的化学化合物,所述离去基团可通过亲核物质与所述碳原子键合而被置换。除非另外指明,术语“烷化剂”不限于烷基含碳基团;烷化剂中的含碳基团包括各种碳键合的取代基,例如指定为 R^1 和 Q^1 。

[0073] 在上述表述中,单独使用或在复合词如“烷硫基”或“卤代烷基”中使用的术语“烷基”包括直链或支化的烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基或不同的丁基、戊基或己基异构

体。“烯基”包括直链或支化烯烃,如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、以及不同的丁烯基、戊烯基和己烯基异构体。“烯基”还包括聚烯如1,2-丙二烯基和2,4-己二烯基。“炔基”包括直链或支化的炔烃,如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、以及不同的丁炔基、戊炔基和己炔基异构体。“炔基”还可包括由多个三键构成的部分,如2,5-己二炔基。“亚烷基”表示直链或支化的烷二基。“亚烷基”的例子包括 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ 以及不同的丁烯、戊烯或己烯异构体。“亚烯基”表示包含一个烯键的直链或支化的烯二基。“亚烯基”的例子包括 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ 和 $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$ 。“亚炔基”表示包含一个三键的直链或支链炔二基。“亚炔基”的例子包括 $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ 、 $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ 和不同的亚丁炔基、亚戊炔基或亚己炔基异构体。

[0074] 术语“环烷基”表示由3至7个彼此通过单键连接的碳原子构成的饱和碳环。“环烷基”例子包括环丙基、环丁基、环戊基、和环己基。术语“烷基环烷基”表示烷基取代在环烷基部分上,并且包括例如乙基环丙基、异丙基环丙基和甲基环戊基。术语“环烷基烷基”表示烷基部分上的环烷基取代。“环烷基烷基”的例子包括环丙基甲基、环戊基乙基和其它环烷基部分键合到直链或支化的烷基。术语“环烷基环烷基”表示环烷基取代在另一个环烷基环上,其中各环烷基环独立地具有3至7个碳原子环成员。环烷基环烷基的例子包括环丙基环丙基(如1,1'-联环丙基-1-基、1,1'-联环丙基-2-基)、环己基环戊基(如4-环戊基环己基)和环己基环己基(如1,1'-联环己基-1-基)、以及不同的顺式-和反式-环烷基环烷基异构体(如(1R,2S)-1,1'-联环丙基-2-基和(1R,2R)-1,1'-联环丙基-2-基)。术语“环烷氧基”表示连接在氧原子上并且通过氧原子连接的环烷基,包括,例如环戊氧基和环己氧基。“环烷基羰基”表示与 $\text{C}(=\text{O})$ 基团键合的环烷基,包括例如环丙基羰基和环戊基羰基。术语“环烷氧基羰基”是指与 $\text{C}(=\text{O})$ 基团键合的环烷氧基,例如环丙氧基羰基和环戊氧基羰基。术语“亚环烷基”表示环烷二基环。“亚环烷基”的例子包括亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基和亚环己基。术语“亚环烯基”表示包含一个烯键的环烷二基环。“亚环烯基”的例子包括亚环丙基、亚环丁基和亚环戊基。

[0075] “烷氧基”包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、以及不同的丁氧基、戊氧基和己氧基异构体。“烷氨基”包括被直链或支链烷基取代的 NH 基团。“烷氨基”的例子包括 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 、和 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{NH}$ 。“烷硫基”包括支化的或直链的烷硫基部分,如甲硫基、乙硫基和不同的丙硫基、丁硫基、戊硫基和己硫基异构体。“烷基亚磺酰基”包括烷基亚磺酰基的两种对映体。“烷基亚磺酰基”的例子包括 $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(=\text{O})$ 以及不同的乙基亚磺酰基丙基亚磺酰基异构体。“烷基磺酰基”的例子包括 $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(=\text{O})_2$ 以及不同的乙基磺酰基或丙基磺酰基异构体。术语“烷基磺酰氧基”表示连接到氧原子并且通过氧原子连接的烷基磺酰基。“烷基磺酰氧基”的例子包括 $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})_2\text{O}$ 和 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{O}$ 。

[0076] “烷氧基烷基”表示在烷基上取代的烷氧基。“烷氧基烷基”的例子包括 CH_3OCH_2 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 和 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 。“烷硫基烷基”表示在烷基上取代的烷硫基。“烷硫基烷基”的例子包括 CH_3SCH_2 、 $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2$ 和 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$ 。“烷基氨基烷基”表示在烷基上取代的烷氨基。“烷基氨基烷基”的例子包括 CH_3NHCH_2 、 $\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ 和 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ 。“二烷基氨基烷基”的例子包括 $(\text{CH}_3\text{CH})_2\text{NCH}_2$ 和 $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{NCH}_2\text{CH}_2$ 。

[0077] “氰基烷基”表示被一个氰基取代的烷基。“氰基烷基”的例子包括 NCCH_2 (本文中还可

被称为“氰基甲基”) NCCH_2CH_2 和 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CN})\text{CH}_2$ 。“羟基烷基”表示被一个羟基取代的烷基。“羟烷基”的例子包括 HOCH_2 (本文中还被称为“羟甲基”) 和 HOCH_2CH_2 。

[0078] “烷基羰基”表示键合到 $\text{C}(=\text{O})$ 部分的直链或支化的烷基。“烷基羰基”的例子包括 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ 和 $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})$ 。“烷氧基羰基”的例子包括 $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})$ 、以及不同的戊氧基异构体或己氧基羰基异构体。术语“烷基羰氧基”表示键合到 $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 部分的直链或支化的烷基。“烷基羰氧基”的例子包括 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 和 $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})\text{O}$ 。“烷氧基(硫代羰基)”表示键合到 $\text{C}(=\text{S})$ 部分的直链或支化的烷氧基。“烷氧基(硫代羰基)”的例子包括 $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{S})$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{S})$ 和 $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{S})$ 。“(烷硫基)羰基”表示键合到 $\text{C}(=\text{O})$ 部分的直链或支化的烷硫基。“(烷硫基)羰基”的例子包括 $\text{CH}_3\text{SC}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}(=\text{O})$ 和 $(\text{CH}_3)_2\text{CHSC}(=\text{O})$ 。术语“烷基酰氨基”表示键合到 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ 部分的烷基。“烷基酰氨基”的例子包括 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ 和 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ 。

[0079] 术语“卤素”，单独地或在复合词如“卤代甲基”、“卤代烷基”中或者当在描述如“用卤素取代的烷基”中使用时，包括氟、氯、溴或碘。此外，当用于复合词如“卤代甲基”、“卤代烷基”中时，或者当用于描述如“被卤素取代的烷基”中时，所述甲基或烷基可以是被卤原子(其可以是相同的或不同的)部分地或完全地取代的。“卤代烷基”或“被卤素取代的烷基”的例子包括 F_3C 、 ClCH_2 、 CF_3CH_2 和 CF_3CCl_2 。术语“卤代烷氧基”、“卤代烷硫基”、“卤代烷基亚磺酰基”、“卤代烷基磺酰基”和“卤代环烷基”类似于术语“卤代烷基”被定义。“卤代烷氧基”的例子包括 CF_3O 、 $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{F}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 和 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 。“卤代烷硫基”的例子包括 CF_3S 、 CCl_3S 和 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}$ 。“卤代烷基亚磺酰基”的例子包括 $\text{CF}_3\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{CCl}_3\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})$ 和 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(=\text{O})$ 。“卤代烷基磺酰基”的例子包括 $\text{CF}_3\text{S}(=\text{O})_2$ 、 $\text{CCl}_3\text{S}(=\text{O})_2$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2$ 和 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(=\text{O})_2$ 。“卤代环烷基”的例子包括氯代环丙基、氟代环丁基和氯代环己基。

[0080] 取代基中的碳原子总数由“ $\text{C}_i\text{--C}_j$ ”前缀表示，其中 i 和 j 为 1 至 8 的数。例如， $\text{C}_1\text{C--}_4$ 烷基磺酰基表示甲磺酰基至丁磺酰基； C_2 烷氧基烷基表示 CH_3OCH_2 ； C_3 烷氧基烷基表示例如， $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 或 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ；并且 C_4 烷氧基烷基表示包含共四个碳原子的被烷氧基取代的烷基的各种异构体，例子包括 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 和 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 。

[0081] 与诸如环的基团相关的术语“未取代的”是指所述基团不具有任何不是其与式 1 或式 1A 的其余部分的一个或多个连接基的取代基。术语“任选地取代的”是指取代基的数目可为零。除非另外指明，通过在任何可得碳或氮原子上被非氢取代基替代氢原子，任选地取代的基团可被能够容纳数目的任选取代基取代。通常，任选取代基(如果存在的话)的数目在 1 至 3 的范围内。如本文所用，术语“任选地取代的”与短语“取代或未取代的”或术语“(未取代的)”互换使用。

[0082] 任选取代基的数目可能受指定限制的约束。例如，短语“任选地被至多 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^{3a} ”是指可存在 0、1、2 或 3 个取代基(如果可能的连接点数允许)。类似地，短语“任选地被至多 5 个取代基取代，所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^{3a} ”是指如果可得连接点数允许，可存在 0、1、2、3、4 或 5 个取代基。当指定的取代基数目范围(例如示例 1 中， r 为 0 至 4 的整数)超出环上可得的取代基位置数(例如对于示例 1 中 A-11 上的 $(\text{R})^r$ ，仅有 2 个可得位置)时，实际较高的范围端点被认为是可得位置数。

[0083] 当化合物被带有下标(其表示所述取代基的数目可超过 1)的取代基取代时，所述

取代基(当它们超过1时)所定义的取代基, (例如示例1中的 $(R^v)_r$, 其中 r 为1、2、3或4)。当示出可变基团被任选地连接时, 例如 $(R^v)_r$ (其中 r 可为0), 即使未在可变基团定义中所述的, 氢也可以处于所述位置上。当基团中的一个或多个位置被称为“没有取代的”或“未取代的”时, 连接氢原子以占据任何自由价。

[0084] 除非另外指明, 作为式1或式1A (例如 Q^2) 的组分的“环”为碳环 (例如苯基) 或杂环 (例如, 吡啶基)。术语“环成员”是指形成环主链的原子 (例如C、O、N或S) 或其它部分 (例如, C(=O) 或C(=S))。

[0085] 术语“非芳族”包括为完全饱和的, 以及部分或完全不饱和的环, 前提条件是, 没有一个环为芳族。术语“芳族”表示完全不饱和环的各环原子基本上在同一平面上, 并且具有与所述环平面垂直的 p -轨道, 并且 $(4n+2)\pi$ 个电子 (其中 n 为正整数) 与所述环关联, 以符合休克尔法则。术语“完全不饱和杂环”包括芳族和非芳族完全不饱和杂环两者。

[0086] 术语“碳环”或“碳原子环”表示其中形成环主链的原子仅选自碳的环。当完全不饱和的碳环满足休克尔法则时, 所述环还被称为“芳族碳环”。术语“饱和的碳环”是指具有的主链由彼此通过单键连接的碳原子组成的环; 除非另外指明, 剩余的碳价被氢原子占据。

[0087] 术语“杂环的环”或“杂环”表示其中至少一个形成环主链的原子不是碳的环 (例如, N、O或S)。通常杂环包含不超过3个N原子, 不超过2个O原子和不超过2个S原子。除非另外指明, 杂环可以是饱和的、部分不饱和的、或完全不饱和的环。当完全不饱和杂环满足休克尔规则时, 所述环也可被称为“杂芳环”或“芳族杂环”。除非另外指明, 杂环可通过替代所述碳或氮上的氢而连接到任何可获得的碳或氮。

[0088] 在本发明的上下文中, 当 Q^1 或 Q^2 的例子包含苯基或6元的完全不饱和杂环时, 各环的邻位、间位和对位相对于环连接到式1的其余部分。

[0089] 如上所述, Q^1 和 Q^2 可特别是任选地被1至5个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯基。在当 Q^1 或 Q^2 的例子包含被4个或更少个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环时的情况下, 连接氢原子以占用任何自由的化合价。

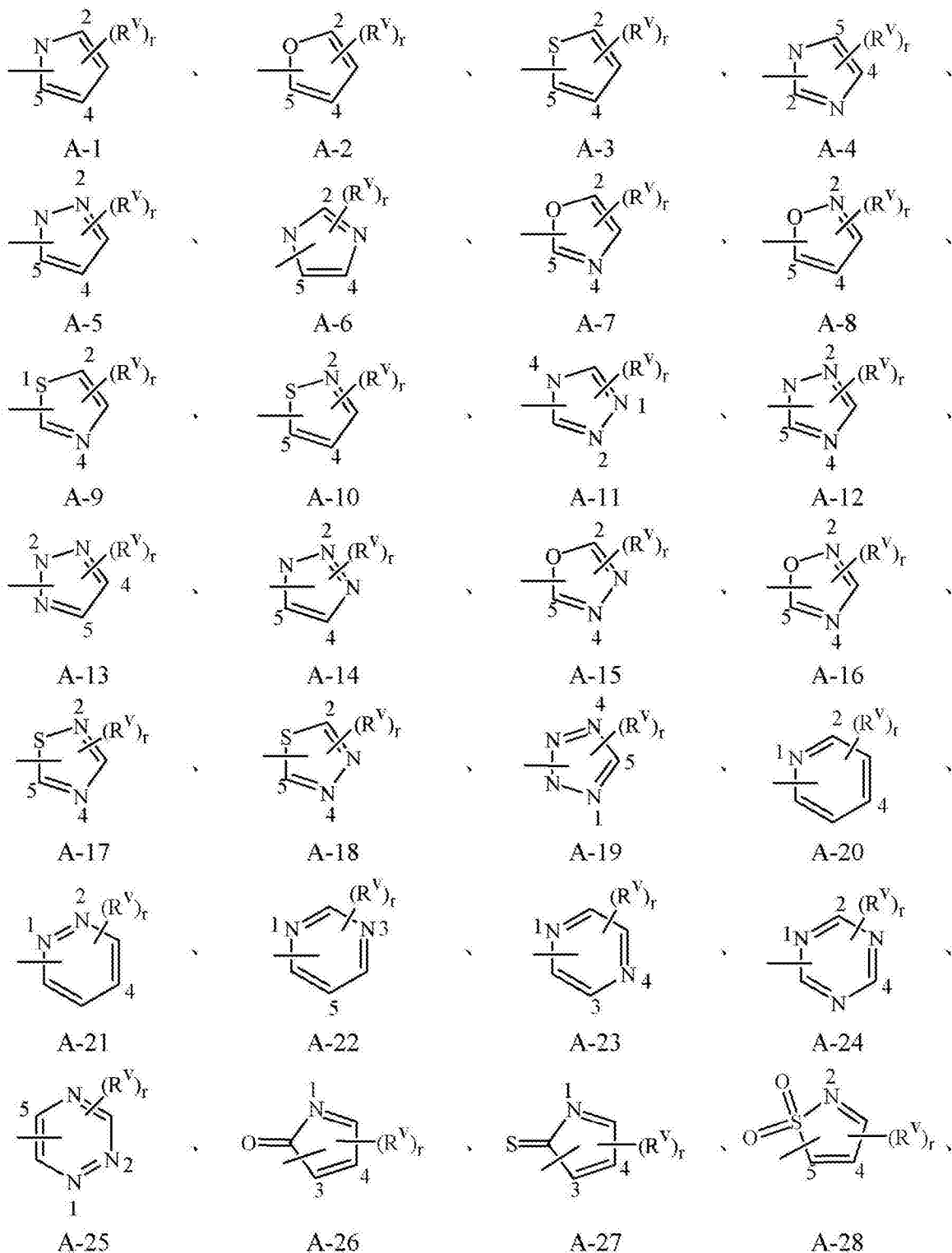
[0090] 如上所述, 连接到式1或式1A的 Q^2 特别是5元至6元的完全不饱和杂环, 各环包含选自碳原子和至多3个杂原子的环成员, 所述杂原子独立地选自至多2个O原子、至多2个S原子和至多3个N原子, 其中至多2个碳原子环成员独立地选自C(=O) 和C(=S), 各环任选地被至多5个取代基取代, 所述取代基独立地选自在发明内容中对于 Q^2 所定义的任何取代基 (即 R^{3a} 在碳原子环成员上并且 R^{3b} 在氮原子环成员上)。由于取代基是任选的, 因此可存在0至5个取代基, 这仅受限于可得连接点数。在该定义中, 选自至多2个O原子、至多2个S原子和至多3个N原子所述环成员为任选的, 前提条件是, 至少一个环成员不是碳 (例如N、O或S)。氮原子环成员可被氧化成N-氧化物, 因为与式1或式1A相关的化合物还包括N-氧化物衍生物。除了至多3个杂原子以外, 还有至多2个选自C(=O) 和C(=S) 的碳原子环成员, 所述杂原子选自至多2个O原子、至多2个S原子和至多3个N原子。5元至6元的完全不饱和杂环的例子包括在示例1中举例说明的环A-1至A-31。在示例1中, 变量 R^v 为如在发明内容中对于 Q^2 所定义的任何取代基 (即 R^{3a} 在碳原子环成员上并且 R^{3b} 在氮原子环成员上), 并且 r 为0至4的整数, 这受限于每个所述环上的可得位置数。

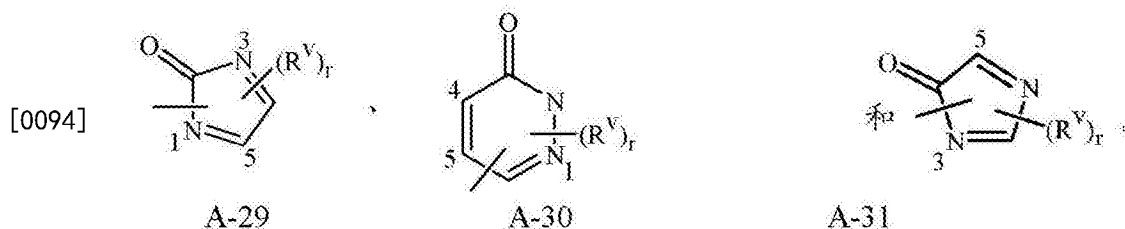
[0091] 虽然 R^v 基团在结构A-1至A-31中显示, 但是应注意到, 因为它们是任选的取代基, 因此它们不必须存在。需要取代以填充其化合价的氮原子可被H或 R^v 取代。注意到, 当 $(R^v)_r$

与所述环间的连接点显示为浮置时, $(R^V)_r$ 可连接到所述环的任何可得碳或氮原子。既然当所述环与式1或1A的其余部分的连接点显示为浮置时, 所述环可通过替代氢原子, 经由所述环的任何可得碳或氮原子, 连接到式1或1A的其余部分。

[0092] 示例1

[0093]

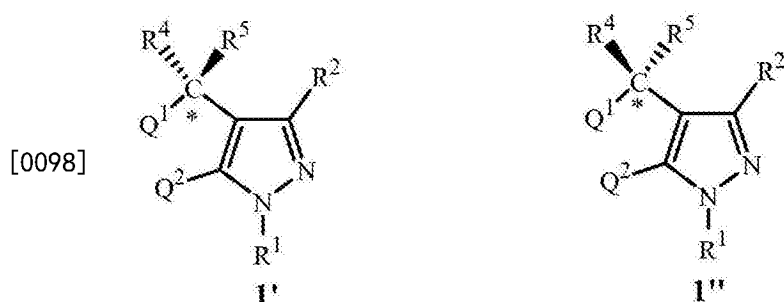




[0095] 本领域已知有多种合成方法能够制备芳族杂环；大量的综述参见八卷集的 *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A.R.Katritzky 和 C.W.Rees 编辑, Pergamon Press, Oxford, 1984 和十二卷集的 *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A.R.Katritzky, C.W.Rees 和 E.F.V.Scriven 编辑, Pergamon Press, Oxford, 1996。

[0096] 本发明的化合物可作为一种或多种立体异构体存在。多种立体异构体包括对映体、非对映体、阻转异构体和几何异构体。本领域的技术人员将会知道,当一种立体异构体相对于其他立体异构体富集时,或当与其他立体异构体分离时,其可能更有活性和/或可能表现出有益的效果。另外,本领域的技术人员知道如何分离、富集和/或选择性地制备所述立体异构体。本发明的化合物可作为立体异构体的混合物、单独的立体异构体或作为旋光活性的形式存在。值得注意的是阻转异构体,它是分子的立体异构构象,当围绕单键旋转受限,使得互变足够缓慢以允许分离时,存在所述阻转异构体。一个或多个键的受限旋转是与分子其它部分空间相互作用的结果。在本发明中,当围绕非对称单键自由旋转的能垒足够高,使得异构体分离成为可能时,式1和式1A的化合物可表现出阻转异构现象。当所述异构体具有至少1000秒的半衰期时,定义存在阻转异构现象,这是约20℃下至少约22.3 kcal mol⁻¹自由能垒 (Oki, *Topics in Stereochemistry* 第14卷, John Wiley & Sons, Inc., 1983)。本领域的技术人员将会知道,当一种阻转异构体相对于其它阻转异构体富集时,或者当与其它阻转异构体分离时,其可能更有活性和/或可能表现出有益效果。另外,本领域的技术人员知道如何分离、富集和/或选择性地制备所述阻转异构体。阻转异构体的进一步描述可见于 March 的 “*Advanced Organic Chemistry*”, 101-102, 第4版, 1992; Oki, *Topics in Stereochemistry*, 第14卷, John Wiley & Sons, Inc., 1983 和 Gawronski 等人的 “*Chirality*”, 2002, 14, 689-702。本发明包括与外消旋的混合物相比富含式1或式1A的阻转异构体的化合物。还包括的是式1或式1A的基本上纯阻转异构体。

[0097] 还值得注意的是式1和式1A的对映体。例如,式1的两个可能的对映体作为式1'和式1''描述于下文,其中手性中心以星号(*)标识,并且取代基R⁴和R⁵是不同的。



[0099] 本文绘制的分子描述依照描述立体化学的标准规则。为指明立体构型,从绘图平面上伸出并且朝向观察者的键由实楔形表示,其中楔形粗端连接到从朝向观察者的绘图平面上伸出的原子上。从绘图平面下方伸出并且背离观察者的键由虚楔形表示,其中楔形窄

端连接到进一步背离观察者的原子。等宽线表示相对于用实楔形或虚楔形示出的键方向相反或不确定的键；等宽线还可描述其中不旨在确定具体立体构型的分子或分子部分内的键。

[0100] 本发明包括外消旋混合物，例如等量的式1'和1''的对映体。此外，本发明包括与外消旋混合物相比富集式1或1A的对映体的化合物。还包括的是式1或1A例如式1'和式1''的化合物的基本上纯对映体。

[0101] 当对映体富集时，一种对映体的含量比另一种大，并且富集程度可由对映体过量(“ee”)的表达进行定义，其被定义为 $(2x-1) \cdot 100\%$ ，其中x为混合物中主要对映体的摩尔分数(例如20%的ee相应于60:40的对映体比率)。

[0102] 值得注意的是具有至少50%，或至少75%，或至少90%，或至少94%对映体过量的异构体的本发明组合物。尤其值得注意的是光学纯的实施例。

[0103] 式1或式1A的化合物可包含附加的手性中心。例如，诸如R^{3a}的取代基可自身包含手性中心。

[0104] 本领域的技术人员认识到，由于在环境和生理条件下化合物的盐与它们相应的非盐形式处于平衡，因此盐与非盐形式具有共同的生物用途。因此，式1和式1A的化合物的各种盐防治由真菌植物病原体引起的植物病害(即为农学适用的)。式1和式1A的化合物的盐包括与无机酸或有机酸形成的酸加成盐，所述酸如氢溴酸、盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、乙酸、丁酸、富马酸、乳酸、马来酸、丙二酸、草酸、丙酸、水杨酸、酒石酸、4-甲苯磺酸或戊酸。

[0105] 选自式1或式1A、其立体异构体、其N-氧化物和盐的化合物通常以一种以上的形式存在，因此式1和式1A包括式1和式1A表示的化合物的所有晶体和非晶体形式。非晶体形式包括为固体的实施例如蜡和树胶，以及为液体的实施例如溶液和熔融物。晶体形式包括代表基本上单一晶型体的实施例，和代表多晶型体(即不同晶型)混合物的实施例。术语“多晶型体”涉及可以不同晶型结晶的化合物具体晶型，这些晶型在晶格中具有不同的分子排列和/或构象。虽然多晶型体可具有相同的化学组成，但是它们也可具有不同的组成，这应归因于是否存在微弱或强力键合于晶格内的共结晶的水或其它分子。多晶型体可具有不同的化学、物理和生物性质，如晶形、密度、硬度、颜色、化学稳定性、熔点、吸湿性、可悬浮性、溶解率和生物利用度。本领域的技术人员将会知道，相对于由式1或式1A表示的相同化合物的另一种多晶型体或多晶型体混合物，由式1或式1A表示的化合物的多晶型体可显示出有益效果(例如制备可用制剂的合适性，改善的生物性能)。由式1或式1A表示的化合物的具体多晶型体的制备和分离可通过本领域技术人员已知的方法实现，包括例如采用所选溶剂和温度进行结晶。

[0106] 如发明内容中所述的本发明实施例包括下述那些。在下列实施例中，式1包括其立体异构体、其N-氧化物及其盐，并且除非在实施例中另外定义，涉及“式1的化合物”的描述包括发明内容中对指定取代基的定义。

[0107] 实施例1:式1的化合物，其中Q¹为被1至3个独立地选自R^{3a}的取代基取代的苯环。

[0108] 实施例2:实施例1的化合物，其中Q¹为被2至3个独立地选自R^{3a}的取代基取代的苯环。

[0109] 实施例3:实施例1的化合物，其中Q¹为被1个独立地选自R^{3a}的取代基取代的苯环。

[0110] 实施例4:实施例1的化合物，其中Q¹为被2个独立地选自R^{3a}的取代基取代的苯环。

- [0111] 实施例5:实施例1的化合物,其中 Q^1 为被3个选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环。
- [0112] 实施例6:式1或实施例1至5中任一项的化合物,其中 Q^1 为被至少一个 R^{3a} 取代基取代的苯环,所述取代基连接在所述邻位上(相对于 Q^1 环连接到式1的其余部分)。
- [0113] 实施例6a:式1实施例1至6中任一项的化合物,其中 Q^1 为被两个 R^{3a} 取代基取代的苯环,所述取代基连接在邻位和对位上(相对于 Q^1 环连接到式1的其余部分)。
- [0114] 实施例6b:式1实施例1至6中任一项的化合物,其中 Q^1 为被两个 R^{3a} 取代基取代的苯环,所述取代基连接在两个邻位上(相对于 Q^1 环连接到式1的其余部分)。
- [0115] 实施例6c:式1实施例1至6中任一项的化合物,其中 Q^1 为被三个 R^{3a} 取代基取代的苯环,所述取代基连接在两个邻位和对位上(相对于 Q^1 环连接到式1的其余部分)。
- [0116] 实施例7:式1实施例1至6c中任一项的化合物,其中 Q^2 为被1至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环;或者为吡唑基环、咪唑基环、吡啶基环、哒嗪基环、吡嗪基环或嘧啶基环,各环任选地被至多3个取代基取代,所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^{3a} 和氮原子环成员上的 R^{3b} 。
- [0117] 实施例8:实施例7的化合物,其中 Q^2 为被2至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环;或者为吡唑基环、咪唑基环或吡啶基环,各环任选地被1至3个取代基取代,所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^{3a} 和氮原子环成员上的 R^{3b} 。
- [0118] 实施例9:实施例8的化合物,其中 Q^1 为被2至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环。
- [0119] 实施例9a:实施例9的化合物,其中 Q^2 为被2至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环。
- [0120] 实施例9b:实施例9的化合物,其中 Q^2 为被1个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环。
- [0121] 实施例9c:实施例9的化合物,其中 Q^2 为被2个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环。
- [0122] 实施例9d:实施例9的化合物,其中 Q^2 为苯环,其被3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代。
- [0123] 实施例9e:式1实施例1至9中任一项的化合物,其中 Q^2 为被两个 R^{3a} 取代基取代的苯环,所述取代基连接在邻位和对位上(相对于 Q^2 环连接到式1的其余部分)。
- [0124] 实施例9f:式1或实施例1至9中任一项的化合物,其中 Q^2 为被两个 R^{3a} 取代基取代的苯环,所述取代基连接在两个邻位上(相对于 Q^2 环连接到式1的其余部分)。
- [0125] 实施例9g:式1实施例1至9中任一项的化合物,其中 Q^2 为被三个 R^{3a} 取代基取代的苯环,所述取代基连接在两个邻位和对位上(相对于 Q^2 环连接到式1的其余部分)。
- [0126] 实施例10:实施例8的化合物,其中 Q^2 为任选地被至多3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的吡啶基环。
- [0127] 实施例11:实施例10的化合物,其中 Q^1 为被2至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的吡啶基环。
- [0128] 实施例12:式1或实施例1至11中任一项的化合物,其中当 Q^2 为6元的完全不饱和杂环时(例如吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基), Q^2 被至少一个 R^{3a} 取代基取代,所述取代基连接在邻位上(相对于 Q^2 环连接到式1的其余部分)。
- [0129] 实施例13:式1或实施例1至12中任一项的化合物,其中当 Q^1 和 Q^2 各自为被1至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯基时,一个环被2至3个取代基取代,并且所述环被1至3个取

代基取代。

[0130] 实施例14:式1或实施例1至12中任一项的化合物,其中当 Q^1 和 Q^2 各自为被1至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环时,一个环被2至3个取代基取代,并且另一个环被1至2个取代基取代。

[0131] 实施例14a:式1或实施例1至12中任一项的化合物,其中当 Q^1 和 Q^2 各自为被1至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环时,一个环被3个取代基取代,并且另一个环被2个取代基取代。

[0132] 实施例14b:式1或实施例1至12中任一项的化合物,其中 Q^1 和 Q^2 均为被2个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环。

[0133] 实施例15:式1或实施例1至14b中任一项的化合物,其中 R^1 为 C_1 - C_2 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 或环丙基。

[0134] 实施例16:实施例15的化合物,其中 R^1 为甲基、 $-CH_2F$ 或 $-CH_2Cl$ 。

[0135] 实施例17:实施例16的化合物,其中 R^1 为甲基。

[0136] 实施例18:式1或实施例1至17中任一项的化合物,其中 R^2 为H、卤素、氰基、 C_1 - C_2 烷基、 C_2 - C_4 烯基、卤代甲基、氰基甲基、羟甲基、 C_2 - C_3 烷氧基烷基、 C_1 - C_2 烷氧基或 C_1 - C_2 卤代烷氧基。

[0137] 实施例18a:实施例18的化合物,其中 R^2 为卤素、氰基、 C_1 - C_2 烷基、卤代甲基、氰基甲基、羟甲基、 C_1 - C_2 烷氧基或 C_1 - C_2 卤代烷氧基。

[0138] 实施例18b:实施例18的化合物,其中 R^2 为卤素、氰基、 C_1 - C_2 烷基、卤代甲基、氰基甲基、羟甲基或甲氧基。

[0139] 实施例19:实施例18b的化合物,其中 R^2 为卤素、氰基、甲基、卤代甲基或甲氧基。

[0140] 实施例20:实施例19的化合物,其中 R^2 为Br、Cl、F、氰基、甲基或甲氧基。

[0141] 实施例20a:实施例20的化合物,其中 R^2 为Br、Cl、甲基或甲氧基。

[0142] 实施例20b:实施例20a的化合物,其中 R^2 为Br、Cl或甲氧基。

[0143] 实施例21:实施例20a的化合物,其中 R^2 为甲基。

[0144] 实施例22:式1或实施例1至21中任一项的化合物,其中每个 R^{3a} 独立地为卤素、氰基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 卤代烷基、环丙基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、 C_2 - C_3 烷基羰基或-U-V-T。

[0145] 实施例23:实施例22的化合物,其中每个 R^{3a} 独立地为卤素、氰基、甲基、卤代甲基、环丙基、甲氧基、甲硫基、甲基羰基或-U-V-T。

[0146] 实施例24:实施例23的化合物,其中每个 R^{3a} 独立地为卤素、氰基、甲基、卤代甲基或甲氧基。

[0147] 实施例25:实施例24的化合物,其中每个 R^{3a} 独立地为卤素、氰基或甲氧基。

[0148] 实施例26:实施例25的化合物,其中每个 R^{3a} 独立地Br、Cl、F、氰基或甲氧基。

[0149] 实施例27:实施例26的化合物,其中每个 R^{3a} 独立地Cl或F。

[0150] 实施例28:式1或实施例1至27中任一项的化合物,其中每个U独立地为O、N(R^{10})或直键。

[0151] 实施例29:实施例28的化合物,其中每个 R^{10} 独立地为H或甲基。

[0152] 实施例30:实施例28的化合物,其中每个U独立地为O、NH或直键。

[0153] 实施例31:式1或实施例1至30中任一项的化合物,其中每个V独立地为 C_1 - C_4 亚烷

基,其中至多1个碳原子选自C(=O)。

[0154] 实施例32:实施例31的化合物,其中每个V独立地为C₁-C₃亚烷基。

[0155] 实施例33:式1或实施例1至32中任一项的化合物,其中每个T独立地为N(R^{11a})(R^{11b})或OR¹²。

[0156] 实施例34:式1或实施例1至33中任一项的化合物,其中每个R^{11a}和R^{11b}独立地为H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0157] 实施例35:实施例34的化合物,其中每个R^{11a}和R^{11b}独立地为H或甲基。

[0158] 实施例36:式1或实施例1至35中任一项的化合物,其中每个R¹²独立地为H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0159] 实施例37:实施例36的化合物,其中每个R¹²独立地为H、甲基或卤代甲基。

[0160] 实施例38:式1或实施例1至37中任一项的化合物,其中每个R^{3b}独立地为氰基、C₁-C₂烷基、环丙基或C₂-C₃烷氧基烷基。

[0161] 实施例39:实施例38的化合物,其中每个R^{3b}为甲基。

[0162] 实施例40:式1或实施例1至39中任一项的化合物,其中R⁴为卤素或-SC≡N。

[0163] 实施例41:实施例40的化合物,其中R⁴为-SC≡N。

[0164] 实施例42:实施例40的化合物,其中R⁴为卤素。

[0165] 实施例43:实施例42化合物,其中R⁴为Br、Cl或F。

[0166] 实施例44:式1或实施例1至39中任一项的化合物,其中R⁴为-OR⁷。

[0167] 实施例45:式1或实施例1至44中任一项的化合物,其中R⁴为Br、Cl、F、-OR⁷或-SC≡N。

[0168] 实施例46:实施例45的化合物,其中R⁴为Br、Cl、F或-OR⁷。

[0169] 实施例47:式1或实施例1至46中任一项的化合物,其中R⁵为H或甲基。

[0170] 实施例48:实施例47的化合物,其中R⁵为H。

[0171] 实施例49:式1或实施例1至48中任一项的化合物,其中R⁷为H、C₁-C₃烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₃卤代烷基、环丙基、C₂-C₃氰基烷基、C₂-C₆烷氧基烷基、-S(=O)₂OM¹或-C(=W)R⁹。

[0172] 实施例50:实施例49的化合物,其中R⁷为H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、环丙基、C₂-C₃氰基烷基、-S(=O)₂OM¹或-C(=W)R⁹。

[0173] 实施例51:实施例50的化合物,其中R⁷为H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、-S(=O)₂OM¹或-C(=W)R⁹。

[0174] 实施例52:实施例51的化合物,其中R⁷为H、甲基或-C(=W)R⁹。

[0175] 实施例53:实施例52的化合物,其中R⁷为H或甲基。

[0176] 实施例54:实施例53的化合物,其中R⁷为H。

[0177] 实施例55:式1或实施例1至54中任一项的化合物,其中R⁹为甲基或甲氧基。

[0178] 实施例56:实施例55的化合物,其中R⁹为甲基。

[0179] 实施例57:式1或实施例1至56中的任一项的化合物,其中W为O。

[0180] 实施例58:式1或实施例1至57中任一项的化合物,其中M¹为Na或K。

[0181] 实施例59:实施例58的化合物,其中M¹为Na。

[0182] 本发明的实施例,包括上文实施例1-59以及本文所述的任何其它实施例,可以任何方式组合,并且实施例中的变量描述不仅涉及式1的化合物,还涉及可用于制备式1的化

合物的起始化合物和中间体化合物。此外,本发明的实施例,包括以上的实施例1-59以及本文所述的任何其它实施例,以及它们的任何组合,适用于本发明的组合物和方法。

[0183] 实施例1-59的组合可由以下示出:

[0184] 实施例A:式1的化合物,其中

[0185] Q^1 为被1至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环;

[0186] Q^2 为被1至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环;或者为吡唑基环、咪唑基环、吡啶基环、哒嗪基环、吡嗪基环或嘧啶基环,各环任选地被至多3个取代基取代,所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^{3a} 和氮原子环成员上的 R^{3b} ;

[0187] R^1 为 C_1 - C_2 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 或环丙基;

[0188] R^2 为H、卤素、氰基、 C_1 - C_2 烷基、 C_2 - C_4 烯基、卤代甲基、氰基甲基、羟甲基、 C_2 - C_3 烷氧基烷基、 C_1 - C_2 烷氧基或 C_1 - C_2 卤代烷氧基;

[0189] 每个 R^{3a} 独立地为卤素、氰基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 卤代烷基、环丙基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、 C_2 - C_3 烷基羰基或-U-V-T;

[0190] 每个 R^{3b} 独立地为氰基、 C_1 - C_2 烷基、环丙基或 C_2 - C_3 烷氧基烷基;

[0191] R^4 为Br、Cl、F、 $-OR^7$ 或 $-SC\equiv N$;

[0192] R^5 为H或甲基;

[0193] R^7 为H、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_3 卤代烷基、环丙基、 C_2 - C_3 氰基烷基、 C_2 - C_6 烷氧基烷基、 $-S(=O)_2OM^1$ 或 $-C(=W)R^9$;

[0194] R^9 为甲基或甲氧基;

[0195] 每个U独立地为O、N(R^{10})或直键;

[0196] 每个 R^{10} 独立地为H或甲基;

[0197] 每个V独立地为 C_1 - C_3 亚烷基,其中至多1个碳原子选自 $C(=O)$;

[0198] 每个T独立地为N(R^{11a})(R^{11b})或 OR^{12} ;

[0199] 每个 R^{11a} 和 R^{11b} 独立地为H或甲基;

[0200] 每个 R^{12} 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0201] W为O;并且

[0202] M^1 为Na或K。

[0203] 实施例B:实施例A的化合物,其中

[0204] Q^2 为被1至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环;或者为吡唑基环、咪唑基环或吡啶基环,各环任选地被1至3个取代基取代,所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^{3a} 和氮原子环成员上的 R^{3b} ;

[0205] R^1 为甲基、 $-CH_2F$ 或 $-CH_2Cl$;

[0206] R^2 为卤素、氰基、 C_1 - C_2 烷基、卤代甲基、氰基甲基、羟甲基、 C_1 - C_2 烷氧基或 C_1 - C_2 卤代烷氧基;

[0207] 每个 R^{3a} 独立地为卤素、氰基、甲基、卤代甲基、环丙基、甲氧基、甲硫基、甲基羰基或-U-V-T;

[0208] 每个 R^{3b} 为甲基;

[0209] R^4 为Br、Cl、F或 $-OR^7$;

[0210] R^7 为H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 $-S(=O)_2OM^1$ 或 $-C(=W)R^9$;

- [0211] 每个U独立地为O、NH或直键；
- [0212] 每个V为C₁-C₃亚烷基；并且
- [0213] 每个R¹²独立地为H、甲基或卤代甲基。
- [0214] 实施例C：实施例B的化合物，其中
- [0215] Q²为被1至3个独立地选自R^{3a}的取代基取代的苯环；
- [0216] R¹为甲基；
- [0217] R²为卤素、氰基、甲基、卤代甲基或甲氧基；
- [0218] 每个R^{3a}独立地为卤素、氰基、甲基、卤代甲基或甲氧基；
- [0219] R⁴为-OR⁷；
- [0220] R⁵为H；
- [0221] R⁷为H、甲基或-C(=W)R⁹；以及
- [0222] R⁹为甲基。
- [0223] 实施例D：实施例C的化合物，其中
- [0224] R²为Br、Cl、甲基或甲氧基；
- [0225] 每个R^{3a}独立地为卤素、氰基或甲氧基；并且
- [0226] R⁷为H。
- [0227] 实施例E：实施例D的化合物，其中
- [0228] R²为甲基；
- [0229] 每个R^{3a}独立地为Br、Cl、F、氰基或甲氧基；并且
- [0230] Q¹和Q²中的一个被2至3个取代基取代，并且Q¹和Q²中的另一个被1至2个取代基取代。
- [0231] 具体的实施例包括式1的化合物，所述化合物选自：
- [0232] α-(2-氯-4-氟苯基)-5-(2-氯-6-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇；
- [0233] (αS)-α-(2-氯-4-氟苯基)-5-(2-氯-6-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇；
- [0234] (αR)-α-(2-氯-4-氟苯基)-5-(2-氯-6-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇；
- [0235] α-(2-氯-4-氟苯基)-5-(2,6-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇；
- [0236] (αS)-α-(2-氯-4-氟苯基)-5-(2,6-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇；
- [0237] (αR)-α-(2-氯-4-氟苯基)-5-(2,6-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇；
- [0238] α,5-双(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇；
- [0239] 5-(2-溴苯基)-α-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇；
- [0240] α-(2-氯-4-氟苯基)-5-(2,6-二氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇；
- [0241] α-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-5-(2,4,6-三氟苯基)-1H-吡唑-4-甲醇；
- [0242] α-(2-溴-4-氟苯基)-5-(2,6-二氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇；
- [0243] α-(2-溴-4-氟苯基)-5-(2-氯-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇；
- [0244] 3-溴-5-(2-氯-4-氟苯基)-α-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇；
- [0245] 5-(2-氯-4-氟苯基)-α-(2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇；
- [0246] 5-(2,4-二氯苯基)-α-(2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇；
- [0247] 5-(2-氯-6-氟苯基)-α-(2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇；
- [0248] α-(2,4-二氟苯基)-5-(2,6-二氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇；

- [0249] 4-[4-[(2,4-二氟苯基)羟甲基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基]-3,5-二氟苯甲腈;
- [0250] 5-(2-氯-6-氟苯基)- α -(2,4-二氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇;
- [0251] 5-(2-氯-6-氟苯基)- α -(2,6-二氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇;
- [0252] 5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基- α -(2,4,6-三氟苯基)-1H-吡唑-4-甲醇;
- [0253] 5-(2-溴-4-氟苯基)-1,3-二甲基- α -(2,4,6-三氟苯基)-1H-吡唑-4-甲醇;
- [0254] 5-(2-氯-6-氟苯基)- α -(2-氯-4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇;
- [0255] 3-溴- α -(2-氯-4-氟苯基)-5-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇;
- [0256] 3-氯- α -(2-氯-4-氟苯基)-5-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇;
- [0257] α -(2-氯-4-氟苯基)-5-(2,6-二氟苯基)-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇;
- [0258] α -(2-氯-4-氟苯基)-5-(2-氯-6-氟苯基)-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇;
- [0259] 5-(2,6-二氟苯基)- α -(4-氟-2-甲基苯基)-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇;
- [0260] α -(2-氯-4-甲氧基苯基)-5-(2,6-二氟苯基)-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇;
- [0261] 5-(2,6-二氟苯基)-3-甲氧基- α -(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇;
- [0262] 5-(2-氯-6-氟苯基)- α -(2-氯-4-甲氧基苯基)-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇;
- [0263] 3-氯-5-(2,6-二氟苯基)- α -(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇;
- [0264] 3-氯-5-(2,6-二氟苯基)- α -(2-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇;
- [0265] 3-氯- α -(2-氯-4-甲氧基苯基)-5-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇;和
- [0266] 3-溴-5-(2,6-二氟苯基)- α -(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇。
- [0267] 如在发明内容中所述,本发还涉及式1A的化合物。式1A的实施例包括描述于本发明内容以及下文实施例中的那些。在下列实施例中,式1A包括立体异构体、其N-氧化物及其盐,并且除非在实施例中另外定义,涉及“式1A的化合物”的描述包括发明内容中对指定取代基的定义。
- [0268] 实施例A1:式1A的化合物,其中Q¹为被1至3个独立地选自R^{3a}的取代基取代的苯环。
- [0269] 实施例A2:实施例A1的化合物,其中Q¹为被2至3个独立地选自R^{3a}的取代基取代的苯环。
- [0270] 实施例A3:实施例A1的化合物,其中Q¹为被1个独立地选自R^{3a}的取代基取代的苯环。
- [0271] 实施例A4:实施例A1的化合物,其中Q¹为被2个独立地选自R^{3a}的取代基取代的苯环。
- [0272] 实施例A5:实施例A1的化合物,其中Q¹为被3个选自R^{3a}的取代基取代的苯环。
- [0273] 实施例A6:式1A或实施例A1至A5中任一项的化合物,其中Q¹为被至少一个R^{3a}取代基取代的苯环,所述取代基连接在所述邻位上(相对于Q¹环连接到式1A的其余部分)。
- [0274] 实施例A7:式1A或实施例A1至A6中任一项的化合物,其中Q¹为被两个R^{3a}取代基取代的苯环,所述取代基连接在邻位和对位上(相对于Q¹环连接到式1A的其余部分)。
- [0275] 实施例A8:式1A或实施例A1至A6中任一项的化合物,其中Q¹为被两个R^{3a}取代基取代的苯环,所述取代基连接在两个邻位上(相对于Q¹环连接到式1A的其余部分)。

[0276] 实施例A9:式1A或实施例A1至A6中任一项的化合物,其中 Q^1 为被三个 R^{3a} 取代基取代的苯环,所述取代基连接在两个邻位和对位上(相对于 Q^1 环连接到式1A的其余部分)。

[0277] 实施例A10:式1A或实施例A1至A9中任一项的化合物,其中 Q^2 为被1至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环;或者为吡唑基环、咪唑基环、吡啶基环、哒嗪基环、吡嗪基环或嘧啶基环,各环任选地被至多3个取代基取代,所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^{3a} 和氮原子环成员上的 R^{3b} 。

[0278] 实施例A11:实施例A10的化合物,其中 Q^1 为被2至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代;或者为吡唑基环、咪唑基环或吡啶基环,各环任选地被1至3个取代基取代,所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^{3a} 和氮原子环成员上的 R^{3b} 。

[0279] 实施例A12:实施例A11的化合物,其中 Q^2 为被1至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环。

[0280] 实施例A13:实施例A12的化合物,其中 Q^2 为被2至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环。

[0281] 实施例A14:实施例A13的化合物,其中 Q^2 为被1个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环。

[0282] 实施例A15:实施例A13的化合物,其中 Q^2 为被2个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环。

[0283] 实施例A16:实施例A13的化合物,其中 Q^2 为被3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环。

[0284] 实施例A17:式1A或实施例A1至A16中任一项的化合物,其中 Q^2 为被两个 R^{3a} 取代基取代的苯环,所述取代基连接在邻位和对位上(相对于 Q^2 环连接到式1A的其余部分)。

[0285] 实施例A18:式1A或实施例A1至A17中任一项的化合物,其中 Q^2 为被两个 R^{3a} 取代基取代的苯环,所述取代基连接在两个邻位上(相对于 Q^2 环连接到式1A的其余部分)。

[0286] 实施例A19:式1A或实施例A1至A18中任一项的化合物,其中 Q^2 为被三个 R^{3a} 取代基取代的苯环,所述取代基连接在两个邻位和对位上(相对于 Q^2 环连接到式1A的其余部分)。

[0287] 实施例A20:实施例A11的化合物,其中 Q^2 为任选地被至多3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的吡啶基环。

[0288] 实施例A21:实施例A20的化合物,其中 Q^1 为被2至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的吡啶基环。

[0289] 实施例A22:式1A或实施例A1至A21中任一项的化合物,其中当 Q^2 为6元的完全不饱和和杂环时(例如吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基), Q^2 被至少一个 R^{3a} 取代基取代,所述取代基连接在邻位上(相对于 Q^2 环连接到式1A的其余部分)。

[0290] 实施例A23:式1A或实施例A1至A22中任一项的化合物,其中当 Q^1 和 Q^2 各自为被1至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环时,一个环被2至3个取代基取代,并且另一个环被2至2个取代基取代。

[0291] 实施例A24:式1A或实施例A1至A23中任一项的化合物,其中当 Q^1 和 Q^2 各自为被1至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环时,一个环被2至3个取代基取代,并且另一个环被1至2个取代基取代。

[0292] 实施例A25:式1A或实施例A1至A24中任一项的化合物,其中当 Q^1 和 Q^2 各自为被1至3

个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环时,一个环被3个取代基取代,并且另一个环被2个取代基取代。

[0293] 实施例A26:式1A或实施例A1至A25中任一项的化合物,其中 Q^1 和 Q^2 均为被2个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环。

[0294] 实施例A27:式1A或实施例A1至A26中任一项的化合物,其中X为O、S、N(R^6)或C(=O)。

[0295] 实施例A28:实施例A27的化合物,其中X为O、NH或C(=O)。

[0296] 实施例A29:实施例A27的化合物,其中X为N(R^6)。

[0297] 实施例A29a:实施例A29的化合物,其中X为NH。

[0298] 实施例A30:实施例A28的化合物,其中X为O。

[0299] 实施例A31:实施例A28的化合物,其中X为C(=O)。

[0300] 实施例A32:式1A或实施例A1至A31中任一项的化合物,其中 R^1 为 C_1 - C_2 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 或环丙基。

[0301] 实施例A33:实施例A32的化合物,其中 R^1 为甲基、 $-CH_2F$ 或 $-CH_2Cl$ 。

[0302] 实施例A34:实施例A33的化合物,其中 R^1 为甲基。

[0303] 实施例A35:式1A或实施例A1至A34中任一项的化合物,其中 R^2 为H、卤素、氰基、 C_1 - C_2 烷基、 C_2 - C_4 烯基、卤代甲基、氰基甲基、羟甲基、 C_2 - C_3 烷氧基烷基、 C_1 - C_2 烷氧基或 C_1 - C_2 卤代烷氧基。

[0304] 实施例A36:实施例A35的化合物,其中 R^2 为卤素、氰基、 C_1 - C_2 烷基、卤代甲基、氰基甲基、羟甲基、 C_1 - C_2 烷氧基或 C_1 - C_2 卤代烷氧基。

[0305] 实施例A37:实施例A36的化合物,其中 R^2 为卤素、氰基、 C_1 - C_2 烷基、卤代甲基、氰基甲基、羟甲基或甲氧基。

[0306] 实施例A38:实施例A37的化合物,其中 R^2 为卤素、氰基、甲基、卤代甲基或甲氧基。

[0307] 实施例A39:实施例A38的化合物,其中 R^2 为Br、Cl、F、氰基、甲基或甲氧基。

[0308] 实施例A40:实施例A39的化合物,其中 R^2 为Br、Cl、甲基或甲氧基。

[0309] 实施例A41:实施例A40的化合物,其中 R^2 为甲基。

[0310] 实施例A42:式1A或实施例A1至A41中任一项的化合物,其中每个 R^{3a} 独立地为卤素、氰基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 卤代烷基、环丙基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、 C_2 - C_3 烷基羰基或-U-V-T。

[0311] 实施例A43:实施例A42的化合物,其中每个 R^{3a} 独立地为卤素、氰基、甲基、卤代甲基、环丙基、甲氧基、甲硫基、甲基羰基或-U-V-T。

[0312] 实施例A44:实施例A43的化合物,其中每个 R^{3a} 独立地为卤素、氰基、甲基、卤代甲基或甲氧基。

[0313] 实施例A45:实施例A44的化合物,其中每个 R^{3a} 独立地为卤素、氰基或甲氧基。

[0314] 实施例A46:实施例A45的化合物,其中每个 R^{3a} 独立地为Br、Cl、F、氰基或甲氧基。

[0315] 实施例A47:实施例A46的化合物,其中每个 R^{3a} 独立地为Cl或F。

[0316] 实施例A48:式1A或实施例A1至A47中任一项的化合物,其中每个U独立地为O、N(R^{10})或直键。

[0317] 实施例A49:实施例A48的化合物,其中每个 R^{10} 独立地为H或甲基。

- [0318] 实施例A50:实施例A48的化合物,其中每个U独立地为O、NH或直键。
- [0319] 实施例A51:式1A或实施例A1至A50中任一项的化合物,其中每个V独立地为C₁-C₄亚烷基,其中至多1个碳原子选自C(=O)。
- [0320] 实施例A52:实施例A51的化合物,其中每个V独立地为C₁-C₃亚烷基。
- [0321] 实施例A53:式1A或实施例A1至A52中任一项的化合物,其中每个T独立地为N(R^{11a})(R^{11b})或OR¹²。
- [0322] 实施例A54:式1A或实施例A1至A53中任一项的化合物,其中每个R^{11a}和R^{11b}独立地为H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。
- [0323] 实施例A55:实施例A54的化合物,其中每个R^{11a}和R^{11b}独立地为H或甲基。
- [0324] 实施例A56:式1A或实施例A1至A55中任一项的化合物,其中每个R¹²独立地为H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。
- [0325] 实施例A57:实施例A56的化合物,其中每个R¹²独立地为H、甲基或卤代甲基。
- [0326] 实施例A58:式1A或实施例A1至A57中任一项的化合物,其中每个R^{3b}独立地为氰基、C₁-C₂烷基、环丙基或C₂-C₃烷氧基烷基。
- [0327] 实施例A59:实施例A58的化合物,其中每个R^{3b}为甲基。
- [0328] 实施例A60:式1A或实施例A1至A59中任一项的化合物,其中R⁶为H、羟基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₂-C₃烷氧基烷基、-CH(=O)、-OR⁷、-OS(=O)₂M¹、-S(=O)_nR⁸或-C(=W)R⁹。
- [0329] 实施例A61:实施例A60的化合物,其中R⁶为H、甲基、卤代甲基或-OR⁷。
- [0330] 实施例A62:实施例A61的化合物,其中R⁶为H。
- [0331] 实施例A63:式1A或实施例A1至A62中任一项的化合物,其中R⁷为H、C₁-C₃烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₃卤代烷基、环丙基、C₂-C₃氰基烷基、C₂-C₆烷氧基烷基、-S(=O)₂OM¹或-C(=W)R⁹。
- [0332] 实施例A64:实施例A63的化合物,其中R⁷为H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、环丙基、C₂-C₃氰基烷基、-S(=O)₂OM¹或-C(=W)R⁹。
- [0333] 实施例A65:实施例A64的化合物,其中R⁷为H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、-S(=O)₂OM¹或-C(=W)R⁹。
- [0334] 实施例A66:实施例A65的化合物,其中R⁷为H、甲基或-C(=W)R⁹。
- [0335] 实施例A67:实施例A66的化合物,其中R⁷为H或甲基。
- [0336] 实施例A68:实施例A67的化合物,其中R⁷为H。
- [0337] 实施例A69:式1A或实施例A1至A68中任一项的化合物,其中R⁸为甲基。
- [0338] 实施例A70:式1A或实施例A1至A69中任一项的化合物,其中R⁹为甲基或甲氧基。
- [0339] 实施例A71:实施例A70的化合物,其中R⁹为甲基。
- [0340] 实施例A72:式1A或实施例A1至A72中任一项的化合物,其中W为氧。
- [0341] 实施例A73:式1A或实施例A1至A72中任一项的化合物,其中M¹为Na或K。
- [0342] 实施例A74:实施例A73的化合物,其中M¹为Na。
- [0343] 本发明的实施例,包括上文实施例A1-A74以及本文所述的任何其它实施例可以任何方式组合,并且实施例中的变量描述不仅涉及式1A的化合物,还涉及可用于制备式1A的化合物的起始化合物和中间体化合物。此外,本发明的实施例,包括上文实施例A1-A74以及本文所述的任何其它实施例,以及它们的任何组合,适用于本发明的组合物和方法。

- [0344] 实施例A1-A74的组合可由以下示出：
- [0345] 实施例F：式1A的化合物，其中
- [0346] Q^1 为被1至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环；
- [0347] Q^2 为被1至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环；或者为吡唑基环、咪唑基环、吡啶基环、哒嗪基环、吡嗪基环或嘧啶基环，各环任选地被至多3个取代基取代，所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^{3a} 和氮原子环成员上的 R^{3b} ；
- [0348] X为O、S、N(R^6)或C(=O)；
- [0349] R^1 为 C_1 - C_2 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 或环丙基；
- [0350] R^2 为H、卤素、氰基、 C_1 - C_2 烷基、 C_2 - C_4 烯基、卤代甲基、氰基甲基、羟甲基、 C_2 - C_3 烷氧基烷基、 C_1 - C_2 烷氧基或 C_1 - C_2 卤代烷氧基；
- [0351] 每个 R^{3a} 独立地为卤素、氰基、 C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 卤代烷基、环丙基、 C_1 - C_2 烷氧基、 C_1 - C_2 烷硫基、 C_2 - C_3 烷基羰基或-U-V-T；
- [0352] 每个 R^{3b} 独立地为氰基、 C_1 - C_2 烷基、环丙基或 C_2 - C_3 烷氧基烷基；
- [0353] R^6 为H、羟基、 $-CH(=O)$ 、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_2 - C_3 烷氧基烷基、 $-OR^7$ 、 $-S(=O)_2OM^1$ 、 $-S(=O)_nR^8$ 或 $-C(=W)R^9$ ；
- [0354] R^7 为H、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_3 卤代烷基、环丙基、 C_2 - C_3 氰基烷基、 C_2 - C_6 烷氧基烷基、 $-S(=O)_2OM^1$ 或 $-C(=W)R^9$ ；
- [0355] R^8 为甲基；
- [0356] R^9 为甲基或甲氧基；
- [0357] 每个U独立地为O、N(R^{10})或直键；
- [0358] 每个 R^{10} 独立地为H或甲基；
- [0359] 每个V独立地为 C_1 - C_3 亚烷基，其中至多1个碳原子选自C(=O)；
- [0360] 每个T独立地为N(R^{11a}) (R^{11b})或 OR^{12} ；
- [0361] 每个 R^{11a} 和 R^{11b} 独立地为H或甲基；
- [0362] 每个 R^{12} 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基；
- [0363] W为O；以及
- [0364] M^1 为Na或K。
- [0365] 实施例G：实施例F的化合物，其中
- [0366] Q^2 为被1至3个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环；或者为吡唑基环、咪唑基环或吡啶基环，各环任选地被1至3个取代基取代，所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^{3a} 和氮原子环成员上的 R^{3b} ；
- [0367] R^1 为甲基、 $-CH_2F$ 或 $-CH_2Cl$ ；
- [0368] R^2 为卤素、氰基、 C_1 - C_2 烷基、卤代甲基、氰基甲基、羟甲基、 C_1 - C_2 烷氧基或 C_1 - C_2 卤代烷氧基；
- [0369] 每个 R^{3a} 独立地为卤素、氰基、甲基、卤代甲基、环丙基、甲氧基、甲硫基、甲基羰基或-U-V-T；
- [0370] 每个 R^{3b} 为甲基；
- [0371] R^6 为H、甲基、卤代甲基或 $-OR^7$ ；
- [0372] R^7 为H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 $-S(=O)_2OM^1$ 或 $-C(=W)R^9$ ；

- [0373] 每个U独立地为O、NH或直键；
- [0374] 每个V为C₁-C₃亚烷基；并且
- [0375] 每个R¹²独立地为H、甲基或卤代甲基。
- [0376] 实施例H：实施例G的化合物，其中
- [0377] Q²为被1至3个独立地选自R^{3a}的取代基取代的苯环；
- [0378] R¹为甲基；
- [0379] R²为卤素、氰基、甲基、卤代甲基或甲氧基；
- [0380] 每个R^{3a}独立地为卤素、氰基、甲基、卤代甲基或甲氧基；
- [0381] R⁷为H、甲基、或-C(=W)R⁹；并且
- [0382] R⁹为甲基。
- [0383] 实施例I：实施例H的化合物，其中
- [0384] X为O、S、NH或C(=O)；
- [0385] R²为Br、Cl、甲基或甲氧基；并且
- [0386] 每个R^{3a}独立地为卤素、氰基或甲氧基。
- [0387] 实施例J：实施例I的化合物，其中
- [0388] R²为甲基；
- [0389] 每个R^{3a}独立地为Br、Cl、F、氰基或甲氧基；并且
- [0390] Q¹和Q²中的一个被2至3个取代基取代，并且Q¹和Q²中的另一个被1至2个取代基取代。
- [0391] 具体的实施例包括式1A的的化合物，所述化合物选自：
- [0392] 5-(2-氯-4-甲氧基苯基)-4-(2,4-二氟苯氧基)-1,3-二甲基-1H-吡唑；
- [0393] 4-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(2-氯-4-甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑；
- [0394] 3-氯-4-[4-(2-氯-4-氟苯氧基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基]苯甲腈；
- [0395] 4-[[5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基]氨基]-3,5-二氟苯甲腈；
- [0396] N,5-双(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺；
- [0397] 3-氯-4-[[5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0398] 5-(2-氯-4-氟苯基)-N-(2,4-二氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺；
- [0399] 5-(2-氯-4-氟苯基)-N-(4-氯-2-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺；
- [0400] 4-(2-氯-4-氟苯甲酰基)-5-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈；
- [0401] N-(2-溴-4-氟苯基)-5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺；
- [0402] N-(2,4-二氯苯基)-5-(2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺；和
- [0403] [5-(2,4-二氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基](2,4-二氟苯基)甲酮。
- [0404] 值得注意的是式1和式1A的化合物(包括所有的立体异构体)、其N-氧化物及其盐(包括但不限于上文实施例1-59和A1-A74)，其中R²为卤素、氰基、C₁-C₂烷基、卤代甲基、氰基甲基、羟甲基、环丙基、卤代环丙基、甲硫基或甲氧基。
- [0405] 还值得注意的是式1和式1A的化合物(包括所有的立体异构体)、其N-氧化物及其盐(包括但不限于上文实施例1-59和A1-A74)，其中R⁷为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₆氰基烷基、-CH(=O)、-S(=O)₂OM¹或-C(=W)R⁹。
- [0406] 此外，值得注意的是式1和式1A的化合物(包括所有的立体异构体)、其N-氧化物及

其盐(包括但不限于上文实施例1-59和A1-A74),其中当每个 Q^1 和 Q^2 为被1至5个独立地选自 R^{3a} 的取代基取代的苯环时, Q^2 被至少一个 R^{3a} 取代基在邻位取代。

[0407] 还值得注意的是式1的化合物(包括所有的立体异构体)、其N-氧化物及其盐(包括但不限于上文实施例1-59),其中 R^4 为卤素、 $-OR^7$ 。

[0408] 本发明提供了杀真菌组合物,所述杀真菌组合物包含式1或式1A的化合物(包括所有的立体异构体、其N-氧化物及其盐)和至少一种其它杀真菌剂。作为此类组合物的实施例,值得注意的是包含/包括符合上述任何化合物实施例的化合物的组合物。

[0409] 本发明提供了杀真菌组合物,所述杀真菌组合物包含式1或式1A的化合物(包括所有的立体异构体、其N-氧化物及其盐)(即杀真菌有效量)和至少一种附加组分,所述附加组分选自表面活性剂、固体稀释剂和液体稀释剂。作为此类组合物的实施例,值得注意的是包含/包括符合上述任何化合物实施例的化合物的组合物。

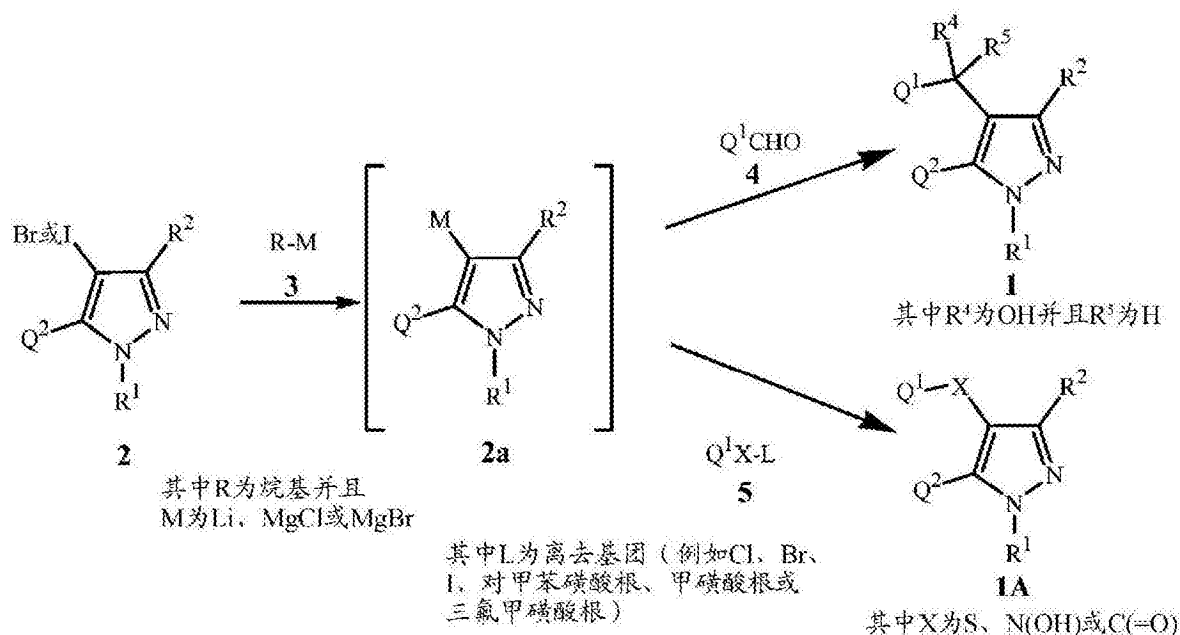
[0410] 本发明提供了控制由真菌植物病原体引起的植物病害的方法,所述方法包括向所述植物或其部分或者向植物种子施用杀真菌有效量的式1或式1A的化合物(包括所有的立体异构体、其N-氧化物及其盐)。作为此类方法的实施例,值得注意的是包括施用杀真菌有效量化合物的方法,所述化合物符合上述任何化合物实施例。尤其值得注意的是其中所述化合物作为本发明组合物施用的实施例。

[0411] 可使用如方案1-9中所述的一种或多种下列方法和变型,来制备式1的化合物或式1A的化合物。除非另外指明,下文式1-17化合物中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和X的定义为如上文发明内容中所定义的。

[0412] 式1和式1A的某些化合物可如方案1中所示的制备。在该方法中,式2的化合物首先用式3的有机金属试剂处理,如烷基锂碱(例如正丁基锂、仲丁基锂或二异丙氨基锂)或格式试剂,在诸如甲苯、乙醚、四氢呋喃或二甲氧基甲烷的溶剂中,在约 -78°C 至环境温度的温度范围内处理。然后式2a的阴离子(即,原位产生的式2的金属化中间体)与式4或5的亲电试剂接触。式4或5的适当的亲电试剂的使用和选择将取决于所期望的式1或式1A的化合物,并对化学合成的技术员来讲将是显而易见的。例如,式 $Q^1\text{CHO}$ 的醛提供式1的化合物,其中 R^4 为OH并且 R^5 为H;式 $Q^1\text{C}(=\text{O})\text{Cl}$ 的苯甲酰氯或式 $Q^1\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Me})\text{OMe}$ 的苯甲酰胺提供式1A的化合物,其中X为 $\text{C}(=\text{O})$,式 $Q^1\text{SCl}$ 的氯化硫或式 $Q^1\text{S}-\text{S}-Q^1$ 的二硫化物提供式1A的化合物,其中X为S,并且式 $Q^1\text{N}(=\text{O})$ 的亚硝基苯提供式1A的化合物,其中X为 $\text{N}(\text{OH})$ 。在其中亲电试剂为 $Q^1\text{C}(=\text{O})\text{Cl}$ 的情况下,在加入亲电试剂之前,加入第二种有机金属试剂,如氯化锌、溴化锌或一价铜盐,如碘化铜(I)或氰化铜(I)促进反应性。有很多一般的方法描述于关于金属化/烷化反应的合成文献中,所述方法可容易地适于制备本发明的化合物。在本公开中,实例4的步骤D,实例6和实例9的步骤E示出了方案1的方法。

[0413] 方案1

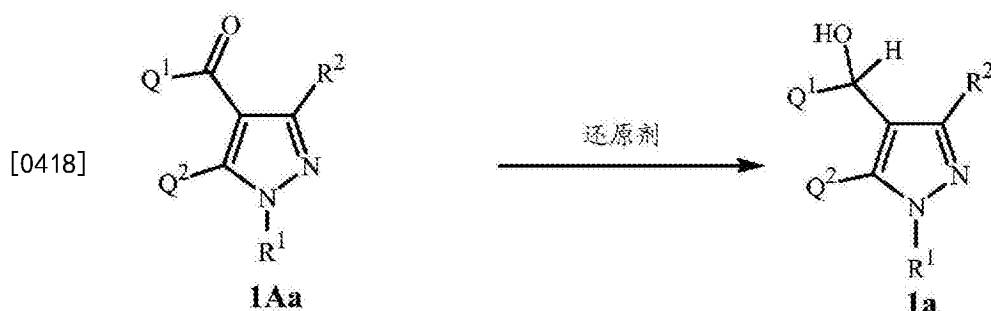
[0414]



[0415] 式4和5的亲电试剂可商购获得,并且可通过本领域已知的方法制备。式2的化合物为已知的,并且可通过在下文方案3中所公开的方法以及通过化学文献中所公开的多种方法制备。

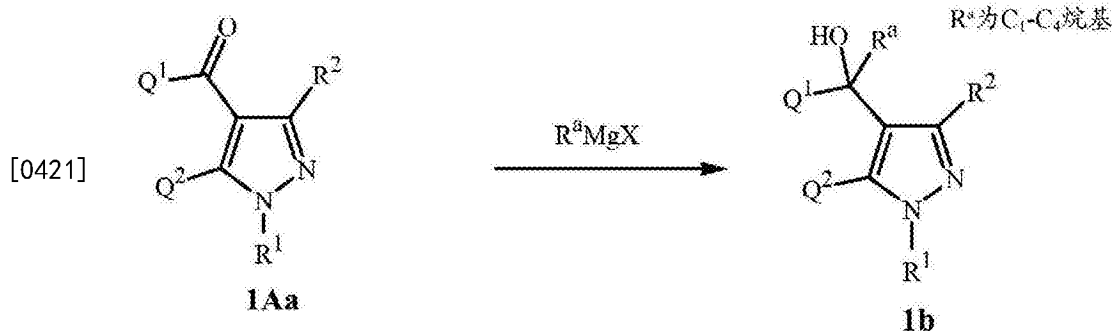
[0416] 如方案2中所示,式1a的化合物(即式1,其中R⁴为OH并且R⁵为H)可使用标准的还原技术被还原以提供式1Aa的酮基化合物(即,式1A,其中X为C(=O))。典型的反应条件涉及基于硼的还原剂,如硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠与式1Aa的化合物在诸如低级醇或四氢呋喃的溶剂中接触。也可使用对本领域的技术人员已知的其它技术。对于相关的文献,参见例如,Organic Letters 2009,11,1659-1662,Journal of the American Chemical Society 2006,128,9998-9999,和Acta Chemica Scandinavica 1991,45,925-929。另外,实例8和11示出了由式1Aa对应的酮制备式1a的化合物。

[0417] 方案2



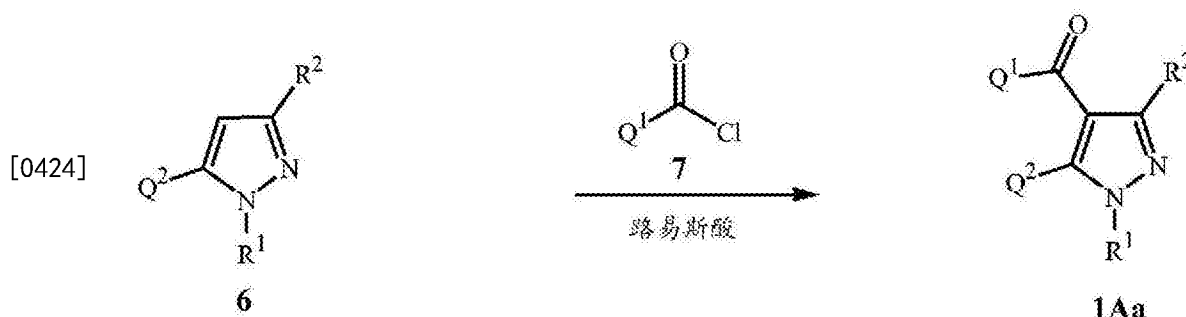
[0419] 如方案3中所示,式1Aa的酮基化合物(即,式1A,其中X为C(=O))还可用烷基卤化镁处理以提供式1b的化合物(即,式1,其中R⁴为OH并且R⁵为C₁-C₄烷基)。通常,反应在氯化锌存在的情况下并在诸如乙醚或四氢呋喃的溶剂中,在约0-100℃的温度下进行(对于文献,参见例如Organic Lett. 2009,11,1659-1662, J. Am. Chem. Soc. 2006,128,9998-9999,以及Acta Chemica Scandinavica 1991,45,925-929)。

[0420] 方案3



[0422] 在可供选择接近方案1的方法中,式1Aa的吡唑(即,式1A,其中X为C(=O))可由式6的化合物,使用Friedel-Crafts酰化条件制备,如方案4中所示。在该方法中,式6的化合物与式7的酰氯在路易斯酸(例如氯化铝、三氟化硼二乙醚或四氯化锡存在的情况下,在诸如二氯甲烷、四氯乙烷或硝基苯的溶剂中,在介于约0至200℃之间的温度范围内接触。本实例7和实例10的步骤C示出了方案4的方法。

[0423] 方案4



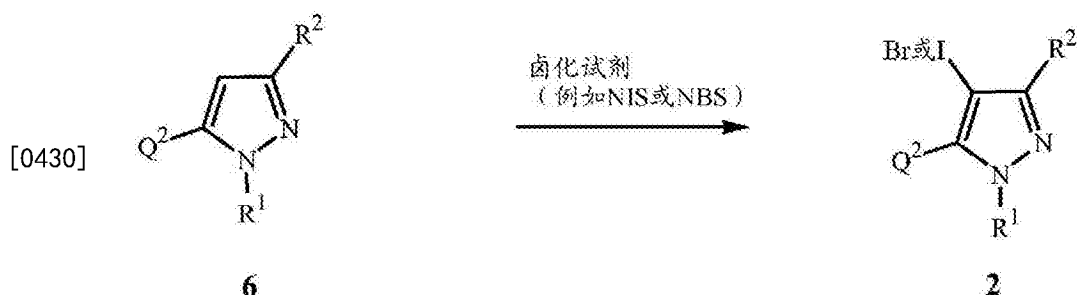
[0425] 如方案5中所示,式1c的化合物(即式1,其中R⁴为OH)可用在化学文献中公布的多重条件被转变成式1d的化合物(即,式1,其中R⁴为卤素)。例如,用氟化剂(例如双(2-甲氧基乙基)氨基硫(Deoxo-Fluor[®])、二乙基三氟化氨基硫(DAST)、HF-吡啶(Olah试剂)或四氟化硫)处理式1c提供了式1d的化合物,其中R⁴为F。对于反应条件,参见C.J.wang, Organic Reactions 2005, 第34卷(Wiley, New York, 1951)第2章,第319-321页;同样地,本实例5示出了其中R⁴为F并且R⁵为H的式1d的化合物的制备。其中R⁴为Br的式1d的化合物可通过用氢溴酸在诸如冰醋酸的溶剂中,使用由Beukers等人在Journal of Medicinal Chemistry 2004, 47 (15), 3707-3709中所述的方法处理对应的式1c的化合物来制备。其中R⁴为Cl的式1d的化合物可通过用亚硫酸酐或五氯化磷,在诸如三乙胺或吡啶的碱存在的情况下,在诸如二氯甲烷或吡啶的溶剂中,在25-110℃下,处理对应的式1c化合物来制备。其中R⁴为I的式1d的化合物可通过将对应的式1c的化合物在BF₃·Et₂O存在的情况下以及诸如1,4-二氧六环的醚溶剂中与碘化钠或碘化钾反应来制备,或在诸如乙腈的溶剂中,在25-70℃下,根据在Tetrahedron Letters 2001, 42, 951-953和Journal of the American Chemical Society 1965, 87, 539-42中所述的一般方法与氢碘酸反应来制备。

[0426] 方案5



[0428] 如方案6中所示, 式2的吡唑中间体由对应的式6吡唑通过用卤化剂处理容易地制备。对于该方法适宜的卤化剂包括N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)、N-碘琥珀酰亚胺(NIS)、溴、亚溴酸钠、亚硫酸氯、草酰氯、苯磷酰二氯或光气。尤其有用的是N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)和N-碘琥珀酰亚胺(NIS)。对于该方法适宜的溶剂包括例如, N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二氯甲烷、氯仿、氯丁烷、苯、二甲苯、氯苯、四氢呋喃、对二氧六环、乙腈等等。任选地, 可加入有机碱, 如三乙胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺等。典型的反应温度在约环境温度至200℃的范围内。代表性的方法参见Czarnocki等人的Synthesis 2006, 17, 2855-2864; Brana等人的“Journal of Medicinal Chemistry”, 2005, 48, 6843-6854; Liu等人的“Journal of Medicinal Chemistry”, 2007, 50, 3086-3100; 以及Chan等人的“Journal of Medicinal Chemistry”, 2005, 48, 4420-4431。方案6的方法还在实例4的步骤C, 实例3的步骤C和实例9的步骤D中示出。

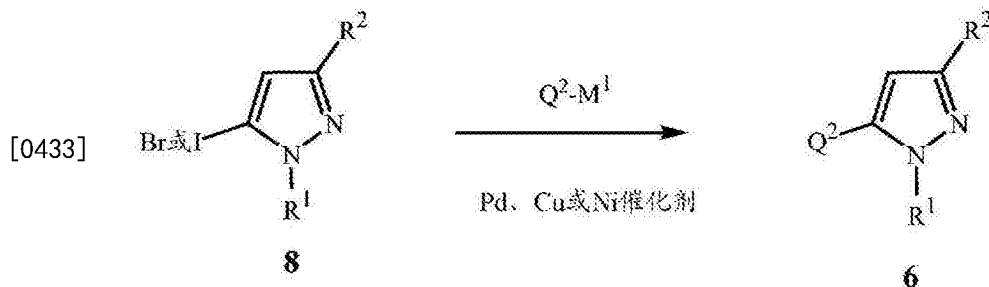
[0429] 方案6



[0431] 如方案7中所示, 式6的化合物可通过式8的4-溴吡唑或4-碘吡唑在过渡金属催化交叉偶联反应条件下的反应来制备。在该方法中, 式8的吡唑与式Q²-M¹的化合物在适宜的钯、铜或镍催化剂存在的情况下反应提供对应的式6的化合物。在该方法中, 式Q²-M¹的化合物为有机硼酸(例如, M¹为B(OH)₂)、有机硼酸酯(例如, M¹为B(-OC(CH₃)₂CH(CH₃)₂O-))、有机三氟硼酸盐(例如, M¹为BF₃K)、有机锡试剂(例如M为Sn(n-Bu)₃、Sn(Me)₃)、格氏试剂(例如, M¹为MgBr或MgCl)或有机锌试剂(例如, M¹为ZnBr或ZnCl)。适宜的金属催化剂包括但不限于: 乙酸钯(II)、氯化钯(II)、四(三苯基膦)合钯(0)、双(三苯基膦)-二氯化钯(II)、[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)、双(三苯基膦)二氯化镍(II)和铜(I)盐(例如碘化铜(I)、溴化铜(I)、氯化铜(I)、氰化铜(I)或三氟甲磺酸铜(I))。如本领域技术人员所知道的, 每个反应的最佳条件将取决于所用的催化剂以及连接到偶联试剂的抗衡离子(即M¹)。在一些情况下, 加入配体如取代的膦或取代的二膦基烷烃, 会促进反应性。另外, 涉及式Q²-M¹的

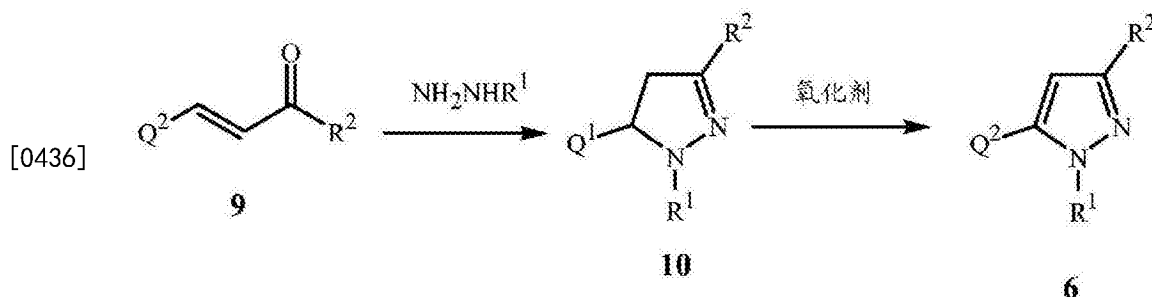
有机硼试剂的一些反应通常需要存在碱,如碱金属碳酸盐、叔胺或碱金属氟化物。此类反应的综述,参见:E.Negishi的“Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis”(John Wiley and Sons, Inc., New York, 2002); N.Miyaura的“Cross-Coupling Reactions.: A Practical Guide”(Springer, New York, 2002); H.C.Brown等人的Organic Synthesis via Boranes, 第3卷, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, 2002; Suzuki等人的Chemical Review 1995, 95, 2457-2483以及Molander等人的Accounts of Chemical Research 2007, 40, 275-286。另外,实例9的步骤C示出了使用方案7的方法合成式6的化合物。

[0432] 方案7



[0434] 作为另外一种选择,如方案8中所示,式6的化合物可通过将式9的不饱和羰基化合物与式 NH_2NHR^1 适当取代的肼的环化,并随后氧化式10的吡唑啉来制备。任选地在诸如乙酸钴的金属催化剂存在的情况下(对于条件,参见例如Tetrahedron 2006, 62 (11), 2492-2496, Chinese Chemical Letters 2008, 19 (9), 1013-1016), 使用氧化剂,包括溴(对于条件,参见例如Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 2001, 11 (1), 21-26)、元素硫、二氧化锰、2,3-二氯-5,6-二氰苯醌(DDQ)、四氯对醌(对于条件,参见例如Russian Journal of Organic Chemistry 2006, 42 (8), 1113-1119)和氧气。对于该反应可用的溶剂包括N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲苯、水、二氯甲烷、四氯乙烷以及这些的混合物或类似的溶剂,在环境至200℃的温度。肼与不饱和羰基化合物的反应以及不饱和羰基化合物的制备在本领域是熟知的(参见,例如Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft [Abteilung] B: Abhandlungen 1925, 58B, 1974-86, 和Journal of the American Chemical Society 1958, 80, 5524-7)。另外,实例4的步骤B示出了通过方案8的方法合成式6的化合物。

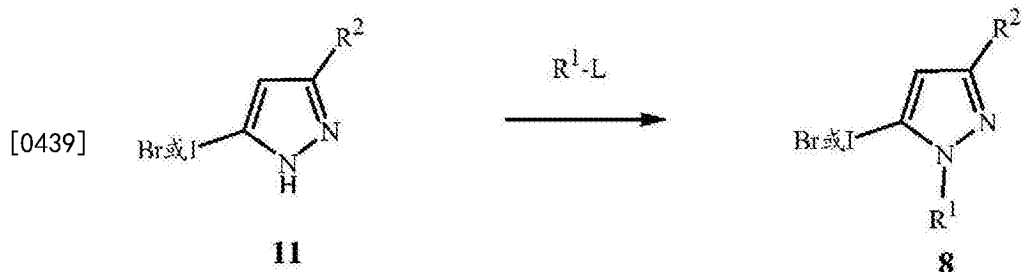
[0435] 方案8



[0437] 如方案9中所示,式8的化合物可通过对应的式11吡唑与式 $\text{R}^1\text{-L}$ 的烷基化剂的烷基化反应来制备,其中L为离去基团如卤素或(卤)烷基磺酸盐(例如Cl、Br、I、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐或三氟甲磺酸盐)。对于该类型烷基化的一般方法在本领域为人们所熟知,并且可容易

地适合于制备本发明的化合物。用于制备其中R¹为甲基的式8的化合物尤其有用的烷化剂为重氮甲烷或碘甲烷,使用本领域已知的一般方法,如描述于Journal of Heterocyclic Chemistry 1988,1307-1310中的那些。实例9的步骤B示出了方案9的方法用于制备其中R¹为甲基的式8的化合物。

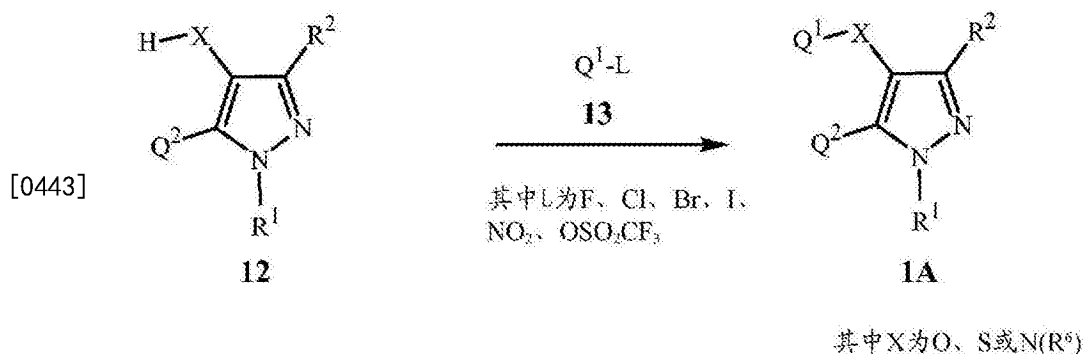
[0438] 方案9



[0440] 式11的起始化合物式已知的,并且可通过在化学文献中所公开的多种方法来制备。对于具体实例,参见实例9的步骤A。

[0441] 如方案10中所示,配方1A的化合物还可通过式12的化合物(例如对于X为N(R⁶)的式12的4-氨基吡唑,对于X为O的式12的4-羟基吡唑(4-吡唑酮)以及对于X为S的式12的4-巯基吡唑)与式13的化合物任选地在金属催化剂存在的条件下,并且一般在碱和极性非质子溶剂,如N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷存在的情况下的反应来制备,其中L为离去基团,如卤素或(卤)烷基磺酸盐(例如Cl、Br、I、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐或三氟甲磺酸盐)。其中Q¹为被吸电子取代基取代的苯环的式13的化合物与式12的化合物通过离去基团L由Q¹环的直接取代以提供式1A的化合物。通常对于这些类型的反应,L为F或Cl。其中Q¹为未被吸电子取代基取代的苯基的式13的化合物,或一般来讲,为了改善反应速率、收率或产品纯度,以催化量至多过当量的范围使用金属催化剂(例如金属或金属盐)可有利于期望的反应。通常对于这些条件,L为Br或I或磺酸盐,如-OS(O)₂CF₃或-OS(O)₂(CF₂)₃CF₃。例如,所述反应可在金属催化剂如铜盐复合物(例如CuI与N,N'-二甲基乙二胺、脯氨酸或吡啶)、钯复合物(例如三(二亚苄基丙酮)二钯(0))或钯盐(例如乙酸钯)与配体如4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽、2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯或2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘,与碱如碳酸钾、碳酸铯、苯氧化钠或叔丁醇钠存在的情况下,在任选地包含醇诸如乙醇的溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、1,2-二甲氧基乙烷、二甲基亚砷、1,4-二氧六环或甲苯中进行。方案10的方法示于实例1的步骤C和实例2的步骤C中。

[0442] 方案10

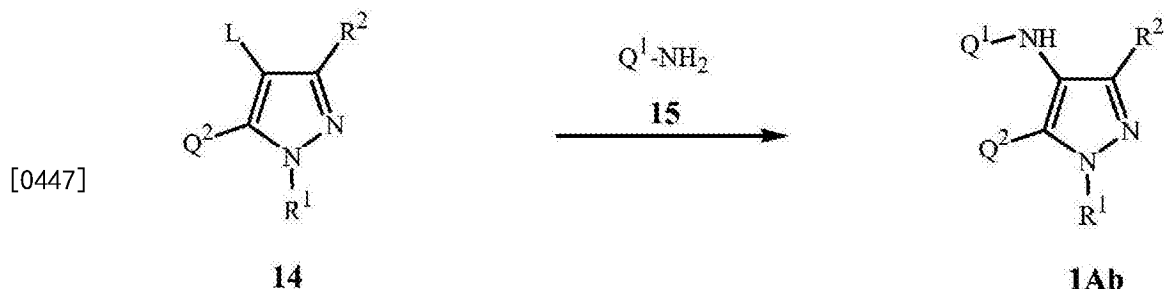


[0444] 式12的化合物可商购获得,并且它们的制备是本领域已知的;参见,例如Journal

für Praktische Chemie (Liepzig) 1911, 83, 171-182 和 Journal of the American Chemical Society 1954, 76, 501-503。另外, 本实例1的步骤A至B和实例2的步骤A至F示出了用于制备式12的4-氨基吡唑的方法。

[0445] 如方案11中所示, 式1Ab的化合物(即式1A, 其中X为NH)还可通过式14的化合物与式15的化合物在类似于上文对于方案7所述的那些金属催化条件下的反应来制备。

[0446] 方案11

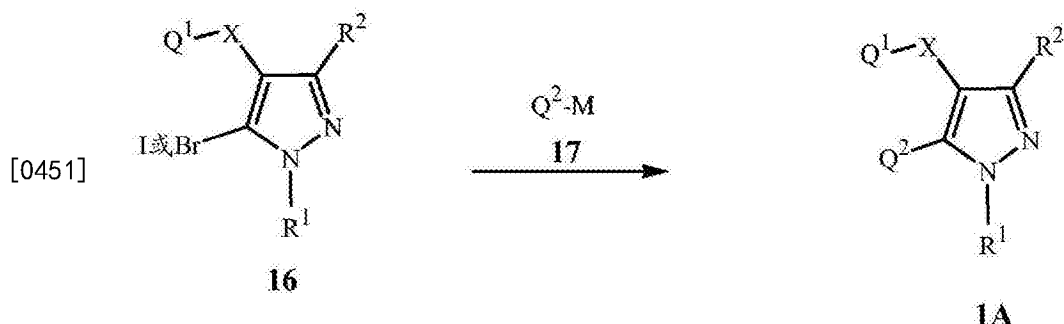


其中L为Br、I、 $\text{SOS}_2\text{C}_6\text{F}_5$ 等

[0448] 式14的化合物是已知的, 并且可通过在下文方案6中所公开的方法以及通过在化学文献中所公开的多种方法来制备。

[0449] 如方案12中所示, 式1A的化合物还可通过式16的5-溴吡唑或5-碘吡唑与式17的有机金属化合物在类似于对于方案7所述的那些过渡金属催化交叉偶联反应条件下的反应来制备。式16的吡唑与硼酸、三烷基锡、锌或式16的有机镁试剂在钯或镍催化剂和任选地配体(例如三苯基膦、二亚苄基丙酮、二环己基(2', 6'-二甲氧基[1, 1'-联苯]-2-基)膦)以及碱(如果需要的话)存在的情况下的反应提供对应的式1A的化合物。例如, 式17的化合物, 其中M为 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O})$ 、 $\text{B}(\text{O}-i\text{-Pr})_3\text{Li}$ 与式16的5-溴吡唑或5-碘吡唑在双(三苯基膦)二氯化钯(II)和含水碱如碳酸钠或氢氧化钾存在的情况下, 在溶剂如1, 4-二氧六环、1, 2-二甲氧基乙烷、甲苯或乙醇中, 或在无水条件下, 随着使用配体如氧化膦或亚磷酸盐配体(例如二苯基膦氧化物)和氟化钾, 在溶剂如1, 4-二氧六环中反应以提供对应的式1A的化合物(对于文献, 参见Angewandte Chemie, International Edition 2008, 47 (25), 4695-4698 和 Journal of the American Chemical Society 2010, 132 (40), 14073-14075)。方案12中的方法示于实例3的步骤D中。

[0450] 方案12



[0452] 式16的化合物可经由类似于对于方案6所述的那些卤化方法制备, 并示出于实例3的步骤C中。

[0453] 本领域的技术人员将认识到, 各种官能基可被转化成其它的以提供不同的式1或

式1A的化合物。例如,其中 R^2 为甲基、乙基或环丙基的式1或式1A的化合物可通过自由基卤化而被改性形成式1或式1A的化合物,其中 R^2 为卤代甲基或卤代环丙基。所述卤代甲基化合物可被用作中间体以制备式1或式1A的化合物,其中 R^2 为羟甲基或氰基甲基。对于它们的制备,式1、式1A的化合物或中间体可包含芳族硝基,其可被还原成氨基,然后经由本领域熟知的反应,如Sandmeyer反应转换成各种卤化物,提供式1或式1A的其它化合物。通过类似已知的反应,芳族胺(苯胺)可经由重氮盐转变成酚,然后其可被烷基化以制备具有烷氧基取代基的式1或式1A的化合物。类似地,通过Sandmeyer反应制备的芳族卤化物,如溴化物或碘化物可与醇在铜催化条件下,如Ullmann反应或其已知的改性形式反应以提供包含烷氧基取代基的式1或式1A的化合物。此外,某些卤素基团,如氟或氯,可在碱性条件下被醇取代以提供包含相应的烷氧基取代基的式1或式1A的化合物。所得烷氧基化合物自身可被用于进一步反应以制备式1或1A的化合物,其中 R^{3a} 为-U-V-T(参见,例如PCT公开WO 2007/149448A2)。其中 R^2 为卤化物,优选溴化物或碘化物的式1、式1A的化合物或其前体为尤其有用的中间体以用于过渡金属催化交叉偶联反应以制备式1或式1A的化合物。这些类型的反应在文献中详细地记录;参见例如,Tsuii in *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Chichester, 2002; Tsuji in *Palladium in Organic Synthesis*, Springer, 2005; 以及Miyaura和Buchwald于Cross Coupling Reactions: A Practical Guide, 2002中的;以及其中所引用的参考文献。

[0454] 应认识到,上述用于制备式1或式1A的化合物的某些试剂和反应条件可能与中间体中存在的某些官能团不相容。在这些情况下,将保护/去保护序列或官能团互变体引入合成中将有助于获得所期望的产物。保护基团的使用和选择对化学合成领域的技术人员来讲将是显而易见的(参见例如Greene, T.W. Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第二版; Wiley: New York, 1991)。本领域的技术人员将认识到,在一些情况下,在按照任何单独方案中的描述引入指定试剂后,可能需要实施未详细描述及附加常规合成步骤以完成式1和式1A的化合物的合成。本领域的技术人员还将认识到,需要以与制备式1和或式1A的化合物时呈现的具体序列不相同的次序来实施上文方案中示出的步骤的组合。

[0455] 本领域的技术人员还将认识到,本文所述的式1、式1A的化合物和中间体可经历各种亲电反应、亲核反应、自由基反应、有机金属反应、氧化反应和还原反应,以引入取代基或修饰现有的取代基。

[0456] 无需进一步详尽说明,据信本领域的技术人员使用以上所述内容可将本发明利用至最大限度。因此以下实例应理解为仅是例证性的,并不以任何方式限制本发明的公开内容。以下实例中的步骤示出了整个合成转化中每个步骤的过程,并且用于每个步骤的原料不必由其过程描述于其他实例或步骤中的具体制备步骤制得。百分比均按重量计,除了色谱溶剂混合物或除非另外指明之外。除非另外指明,色谱溶剂混合物的份数和百分比均按体积计。MPLC是指在硅胶上的中压液相色谱。以距四甲基硅烷的低场ppm数为单位记录 ^1H NMR光谱;“s”表示单峰,“d”表示双重峰,“t”表示三重峰,“m”表示多重峰,“dd”表示两个双重峰,“dt”表示两个三重峰以及“br s”表示宽单峰。

[0457] 实例1

[0458] 制备4-[[5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基]氨基]-3,5-二氟苯甲腈(化合物40)

[0459] 步骤A:制备5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-4-硝基-1H-吡唑

[0460] 将5-氯-1,3-二甲基-4-硝基-1H-吡唑(2.50g,14.3mmol)、2-氯-4-氟苯基硼酸(2.98g,17.2mmol)、碳酸铯(5.58g,17.2mmol)和二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷复合(1:1)(1.16g,1.43mmol)于二氧六环(50mL)中的混合物在100℃下加热大约2.5天。冷却至室温后,反应混合物通过在烧结玻璃料漏斗上的Celite®(硅藻土)垫过滤,并且将滤液减压浓缩。所得材料溶解于乙酸乙酯中,并通过在烧结玻璃料漏斗上的二氧化硅滤塞过滤,并且将滤液减压浓缩。所得材料通过硅胶柱层析(5至40%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂)纯化以提供标题化合物(0.32g)。

[0461] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.32-7.26 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

[0462] 步骤B:制备5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺

[0463] 将5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-4-硝基-1H-吡唑(即,步骤A的产物)(0.2g,0.74mmol),铁粉(0.2g,3.6mmol)和饱和氯化铵水溶液(1mL)于乙醇(5mL)中的混合物在80℃下加热4h。冷却至室温后,反应混合物用乙酸乙酯稀释,并且通过在烧结玻璃料漏斗上的Celite®(硅藻土)垫过滤。将滤液减压浓缩,并且所得材料通过硅胶柱层析(乙酸乙酯作为洗脱剂)纯化以提供标题化合物(0.14g)。

[0464] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.36-7.20 (m, 2H), 7.17-7.05 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.66 (br s, 2H), 2.24 (s, 3H)。

[0465] 步骤C:制备4-[[5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基]氨基]-3,5-二氟苯甲腈

[0466] 将5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺(即,步骤B的产物)(0.25g,1.0mmol)、3,4,5-三氟苯甲腈(0.188g,1.2mmol)和碳酸铯(0.390g,1.2mmol)于乙腈(3mL)中的混合物在210℃下,在Biotage Initiator™微波设备中加热2h。冷却至室温后,反应混合物用乙酸乙酯稀释并通过烧结玻璃料漏斗上的硅胶垫过滤。将滤液减压浓缩,并且所得材料通过硅胶色谱法(30%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂)纯化以提供标题化合物,固体状本发明的化合物(0.065g)。

[0467] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.34-7.16 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 5.27 (br s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

[0468] 实例2

[0469] 制备4-(4-氯-2-氟苯基)-5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺(化合物45)

[0470] 步骤A:制备3-(甲基氨基)-2-丁烯酸甲酯

[0471] 在10℃下,向乙酰乙酸甲酯(23.2g,0.2mol)于水(15mL)中的混合物中滴加甲胺(40%水溶液,18.6g,0.24mol)。使反应混合物升温至室温并搅拌2h。通过过滤收集所得固体沉淀,并用冰水(2x)洗涤,然后在真空炉中在55℃下干燥过夜以提供白色固体状标题化合物(20.9g)。

[0472] ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.45 (br s, 1H, NH), 4.47 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.91 (d, 3H), 1.92 (s, 3H)。

[0473] 步骤B:制备2-氯-4-氟- α -[1-(甲基氨基)亚乙基]- β -氧代苯丙酸甲酯

[0474] 在0℃下,在30分钟内向3-(甲基氨基)-2-丁烯酸甲酯(即,步骤A的产物)(10.25g,

79.43mmol) 和三乙胺 (13.26mL, 9.63g, 95.31mmol) 于甲苯 (125mL) 中的混合物中滴加2-氯-4-氟苯甲酰氯 (15.25g, 79.48mmol) 的甲苯 (25mL) 溶液, 同时保持反应混合物的温度介于约0至5℃之间。使反应混合物升温至室温, 并且搅拌过夜。过滤反应混合物, 并且将滤液减压浓缩。所得深黄色油用己烷磨碎, 并过滤以提供白色固体状标题化合物 (15.91g)。

[0475] ^1H NMR (CDCl_3): δ 12.60 (s, 1H), 7.20–6.90 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

[0476] 步骤C: 制备5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯

[0477] 将2-氯-4-氟- α -[1-(甲基氨基)亚乙基]- β -氧代苯丙酸甲酯 (即, 步骤B的产物) (15.91g, 55.82mmol) 和甲基胍 (3mL, 56mmol) 于乙醚 (150mL) 中的混合物在室温下搅拌48h。将反应混合物减压浓缩以提供无色油状标题化合物 (15g)。

[0478] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.32–7.25 (m, 2H), 7.10 (dt, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。

[0479] 步骤D: 制备5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸

[0480] 将5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯 (即, 步骤C的产物) (12.33g, 43.7mmol) 和氢氧化钠 (1N, 70mL) 于甲醇 (70mL) 中的混合物在回流下加热2h。将反应混合物冷却至约0℃, 然后通过加入盐酸水溶液 (1N) 将反应混合物的pH调节至3。用乙酸乙酯 (3×70mL) 萃取反应混合物, 并且混合的萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤, 经过硫酸镁干燥并过滤。将滤液减压浓缩以提高白色固体状标题化合物 (11.14g)。

[0481] ^1H NMR (CDCl_3): δ 12.00 (br s, 1H), 7.70–7.45 (m, 2H), 7.35 (dt, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[0482] 步骤E: 制备N-[5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基]氨基甲酸甲酯

[0483] 将5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (即, 步骤D的产物) (10.14g, 37.8mmol), 二苯基磷酰基叠氮化物 (8.15mL, 10.4g, 37.8mmol) 和三乙胺 (6.32mL, 4.59g, 45.4mmol) 于甲苯 (100mL) 中的混合物在室温下搅拌2h。2h后, 将反应混合物滴加到甲苯 (100mL) 中并在回流下加热2h。将反应混合物冷却至约70℃, 滴加甲醇 (30mL), 并且将所述混合物在回流下再次加热附加的40分钟。用水 (100mL) 稀释反应混合物, 用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取, 并且混合的萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤, 经过硫酸镁干燥并过滤。将滤液减压浓缩以提供淡黄色固体状标题化合物 (9.77g)。

[0484] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.42–7.26 (m, 2H), 7.08 (dt, 1H), 5.68 (br s, 1H, NH), 3.66 (br s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

[0485] 步骤F: 制备5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺

[0486] 将N-[5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基]氨基甲酸甲酯 (即, 步骤E的产物) (7.07g, 23.8mmol) 和氢氧化钠水溶液 (1N, 70mL) 于甲醇 (70mL) 中的混合物在回流下加热20h。将反应混合物减压浓缩, 用水稀释并用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。用盐酸 (1N, 2×30mL) 萃取合并的有机层, 并且合并的含水提取物的pH随着氢氧化钠 (1N) 的加入而被调节至10。用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取含水混合物。用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机提取物, 经过硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩以提供粘稠的黄色油状标题化合物 (4.36g)。

[0487] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.35–7.28 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.60 (br s, 2H, NH₂), 2.23 (s, 3H)。

[0488] 步骤G:制备4-(4-氯-2-氟苯基)-5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺
[0489] 将5-(2-氯-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-胺(即,步骤F的产物)(7.07g, 23.8mmol)、4-氯-2-氟碘苯(256 μ L, 2.0mmol)、叔丁醇钠(0.192g, 2.0mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.117g, 0.16mmol)于甲苯(5mL)中的混合物在180℃下,在Biotage Initiator™微波设备中加热1h。所得材料通过快速色谱法在硅胶(40g), Varian Bond Elute SI®柱中纯化(30%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂)以提供标题化合物,深紫色/深棕色油状本发明的化合物(164mg)。

[0490] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.26-7.15 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.75 (dt, 1H), 6.45-6.40 (m, 1H), 5.20 (s, 1H, NH), 3.67 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

[0491] 实例3

[0492] 制备4-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑(化合物5)

[0493] 步骤A:制备1-(2-氯-4-氟苯氧基)-2-丙酮

[0494] 将2-氯-4-氟苯酚(3.00g, 20.4mmol)、氯丙酮(2.12mL, 26.6mmol)、碳酸钾(4.24g, 30.7mmol)和碘化钾(0.20g, 催化剂)于丙酮(30mL)中的混合物在回流下加热4h,冷却并过滤。将滤液减压浓缩以提供黄色固体状标题化合物(4.05g)。

[0495] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.16 (dd, $J=8.0, 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)。

[0496] 步骤B:制备4-(2-氯-4-氟苯氧基)-1,3-二甲基-1H-吡唑

[0497] 将1-(2-氯-4-氟苯氧基)-2-丙酮(即,步骤A的产物)(1.40g, 6.93mmol)和N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛(1.38mL, 10.4mmol)的混合物加热至90℃,持续3h,然后减压浓缩。所得材料用乙醇(15mL)稀释,然后加入甲基肼(0.49mL, 9.0mmol)和乙酸(0.1mL)。15h后,将反应混合物减压浓缩,并且所得材料通过硅胶柱层析(5至40%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂)纯化以提供棕黄色油状标题化合物(680mg)。

[0498] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.16 (m, 2H), 6.78-6.88 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

[0499] 步骤C:制备5-溴-4-(2-氯-4-氟苯氧基)-1,3-二甲基-1H-吡唑

[0500] 在-40℃,向4-(2-氯-4-氟苯氧基)-1,3-二甲基-1H-吡唑(即,步骤B的产物)(680mg, 2.82mmol)和碳酸钠(389mg, 3.67mmol)于二氯甲烷(12mL)中的混合物中加入溴(474mg, 2.96mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液。在加入完成后,反应混合物温度在约-30至-20℃下保持5h。用二氯甲烷(50mL)稀释反应混合物,并用水(2 $\times$ 10mL)、氯化钠水溶液洗涤,经过硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩以提供黄色固体状标题化合物(720mg)。

[0501] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.18 (dd, $J=8.0, 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

[0502] 步骤D:制备4-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑

[0503] 将5-溴-4-(2-氯-4-氟苯氧基)-1,3-二甲基-1H-吡唑(即,步骤C的产物)(250mg, 0.78mmol)于1,2-二甲氧基乙烷/水(5mL, 2:1)的混合物用氩流在液面下鼓泡30分钟,然后加入2,4-二氟苯基硼酸(371mg, 2.34mmol)、碳酸钾(1.08g, 7.82mmol)和四(三苯基膦)钯(90mg, 0.078mmol)。将反应混合物加热至80℃,持续15h,然后冷却并用乙酸乙酯萃取。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经过硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得材料通过硅胶柱层析(5至30%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液)纯化以提供标题化合物,浅黄色固

体状本发明的化合物(150mg),在70-72℃下熔融。

[0504] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.27 (m, 1H), 7.07 (dd, $J=8.0, 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

[0505] 实例4

[0506] 制备 α -(2,4-二氟苯基)-5-(2,6-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇(化合物14)

[0507] 步骤A:制备4-(2,6-二氟苯基)-3-丁烯-2-酮

[0508] 向2,6-二氟苯甲醛(10.0g, 70mmol)于丙酮(85mL)中的混合物中加入氢氧化钠(1N溶液, 106mL)。在室温下搅拌1.5h后,用饱和氯化钠水溶液稀释反应混合物,并用氯仿($2\times 150\text{mL}$)萃取。合并的有机层经过硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。所得材料通过MPLC(0至20%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂)纯化以提供固体状标题产物(8.1g)。

[0509] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.61 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 2.39 (s, 3H)。

[0510] 步骤B:制备5-(2,6-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑

[0511] 向4-(2,6-二氟苯基)-3-丁烯-2-酮(即,步骤A的产物)(8.1g, 44.5mmol)于乙醇(50mL)中的混合物中加入甲基肼(2.1g, 49mmol)。24h后,将反应混合物减压浓缩。向所得油(10.1g)中加入1,1,2,2-四氯乙烷(65mL)和锰氧化物(41.7g, 480mmol)。将反应混合物在140℃加热20分钟,然后冷却至室温,并通过在烧结玻璃料漏斗上的Celite®(硅藻土)垫过滤,用二氯甲烷($2\times 20\text{mL}$)冲洗。将滤液减压浓缩,并且所得材料通过MPLC(10至50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂)纯化以提供浅黄色固体状标题化合物(4.02g)。

[0512] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.38 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

[0513] 步骤C:制备4-溴-5-(2,6-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑

[0514] 在0℃下,向5-(2,6-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑(即,步骤B的产物)(1.53g, 7.3mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的产物中分批加入N-溴代琥珀酰亚胺(1.37g, 7.7mmol)。在加入完成后,使反应混合物升温至室温并搅拌1h。用冰水(20mL)和饱和的亚硫酸氢钠水溶液(15mL)稀释反应混合物,短暂地搅拌,然后在介于水(75mL)和乙酸乙酯(100mL)之间分配。分离出所述层,并且用乙酸乙酯(100mL)萃取水层。用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤合并的有机层,经过硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。所得材料通过MPLC(10至40%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂)纯化以提供固体状标题化合物(1.84g)。

[0515] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.52-7.42 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

[0516] 步骤D:制备 α -(2,4-二氟苯基)-5-(2,6-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇

[0517] 在-78℃下,向4-溴-5-(2,6-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑(即,步骤C的产物)(500mg, 1.7mmol)于四氢呋喃(15mL)中的混合物中滴加正丁基锂(2.0M的己烷溶液, 0.76mL, 1.9mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物约20分钟,然后滴加2,4-二氟苯甲醛(153 μL , 1.4mmol)于四氢呋喃(1mL)中的溶液。在加入完成后,在约-78℃下搅拌反应混合物约15分钟,然后用饱和氯化铵水溶液(1mL)稀释,并使其升温至室温。将所得混合物倾倒在固相提取管中(Varian Chem Elute®, 用硅藻土预塞满),用乙酸乙酯(50mL)洗脱。将乙酸乙酯洗脱剂减压浓缩,并且所得材料通过MPLC(20至50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液)纯化以提供标题化合物,固体状本发明的化合物(560mg)。

[0518] ^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.41–7.32 (m, 2H) , 7.01–6.90 (m, 1H) , 6.89–6.82 (m, 1H) , 6.68–6.56 (m, 2H) , 5.82 (d, 1H) , 3.60 (s, 3H) , 2.26 (s, 3H) , 2.08 (br s, 1H) 。

[0519] 实例5

[0520] 制备5-(2,6-二氟苯基)-4-[(2,4-二氟苯基)氟甲基]-1,3-二甲基-1H-吡唑(化合物68)

[0521] 在 -78°C 下,向 α -(2,4-二氟苯基)-5-(2,6-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇(即,实例4的产物)(70mg, 0.20mmol)于二氯甲烷(2mL)中的混合物加入双(2-甲氧基乙基)三氟化氨基硫(Deoxo-Fluor[®])(40 μL , 0.24mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜,然后冷却至 -78°C 并且滴加饱和碳酸氢钠水溶液(3mL)。所得混合物用二氯甲烷(3x)萃取,并且合并的有机层经过硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。所得材料通过MPLC(50%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂)纯化以提供标题化合物,固体状本发明的化合物(30mg)。

[0522] ^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.40–7.31 (m, 1H) , 7.28–7.20 (m, 1H) , 6.98–6.82 (m, 2H) , 6.70–6.62 (m, 2H) , 6.52 (d, 1H) , 3.61 (s, 3H) , 2.20 (s, 3H) 。

[0523] 实例6

[0524] 制备4-[(4-氯苯基)硫]-5-(2,6-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑(化合物56)

[0525] 在 -78°C 下,向4-溴-5-(2,6-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑(即,实例4,步骤C的产物)(250mg, 0.87mmol)于四氢呋喃中的混合物中滴加正丁基锂(2.5M的己烷溶液, 0.38mL, 0.96mmol)。在约 -78 至 0°C 下将反应混合物搅拌15分钟,然后加入4,4'-二氯二苯基二硫化物(0.25g, 0.87mmol)的四氢呋喃(1mL)溶液。在约10分钟后,用饱和氯化铵水溶液稀释反应混合物,并使其升温至室温。将所得混合物倾倒在固相提取管中(Varian Chem Elute[®], 用硅藻土预塞满),用乙酸乙酯洗脱。将乙酸乙酯洗脱剂减压浓缩,并且所得材料通过MPLC(10至50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液)纯化以提供标题化合物,油状本发明的化合物(130mg)。

[0526] ^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.45–7.38 (m, 1H) , 7.15–7.10 (d, 2H) , 7.01–6.92 (m, 2H) , 6.93–6.85 (d, 2H) , 3.75 (s, 3H) , 2.22 (s, 3H) 。

[0527] 实例7

[0528] 制备(2,4-二氟苯基)-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲酮(化合物32)

[0529] 在约 0°C 下,向氯化铝(380mg, 2.88mmol)于四氯乙烷(10mL)中的混合物中加入2,4-二氟苯甲酰氯(0.36mL, 2.88mmol)。将反应混合物搅拌约30分钟,然后加入5-(2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑(通过类似于实例4,步骤A–B的方法制备,以2,4-二氟苯甲醛起始)于四氯乙烷(0.5mL)中的混合物。使反应混合物升温至室温,搅拌1h,然后在回流下加热24h。将反应混合物冷却至室温,灌注冰/盐酸的混合物,并用二氯甲烷(3x)萃取。用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机层,经过硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。所得材料通过MPLC(50%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂)纯化以提供标题化合物,固体状本发明的化合物(0.16g)。

[0530] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.28–7.38 (m, 1H) , 7.08–7.01 (m, 1H) , 6.79–6.70 (m, 3H) , 6.50–6.42 (m, 1H) , 3.67 (s, 3H) , 2.48 (s, 3H) 。

[0531] 实例8

[0532] 制备 α -(2,4-二氟苯基)-5-(2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醇(化合物72)

[0533] 在约0℃下,向(2,4-二氟苯基)-[5-(2,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基]甲酮(即,实例7的产物)(80mg,0.23mmol)于乙醇(3mL)中的产物中加入硼氢化钠(38mg,0.92mmol)。在室温下搅拌反应混合物2h,然后用冰/盐酸(约1mL)稀释。将所得混合物倾倒在固相提取管中(Varian Chem Elute[®],用硅藻土预塞满),用乙酸乙酯(75mL)洗脱。将乙酸乙酯洗脱剂减压浓缩,并且所得材料通过MPLC(20至70%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液)纯化以提供标题化合物,固体状本发明的化合物(63mg)。

[0534] ¹H NMR(CD₃OD): δ 8.01-6.62(m,6H),5.85和5.71(两个s,1H)3.54和3.50(两个s,3H),2.26和2.13(两个s,3H)。

[0535] 实例9

[0536] 制备3-溴-5-(2-氯-4-氟苯基)- α -(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇(化合物30)

[0537] 步骤A:制备3,5-二溴-1H-吡唑

[0538] 在-70℃下,在氩气氛中,在20分钟内向3,4,5-三溴-1H-吡唑(10.0g,32.8mmol)于四氢呋喃(130mL)中的混合物中加入正丁基锂(28.8mL,72.1mmol,2.5M的己烷溶液)。在-70℃下将反应混合物搅拌2h,然后滴加甲醇/四氢呋喃(20mL/30mL)。将反应混合物升温至室温并减压浓缩。用乙醚(500mL)稀释所得材料,用盐酸水溶液(1N,25mL)和饱和氯化钠水溶液(20mL)洗涤,经过硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩以提供黄色固体状标题化合物(6.20g)。

[0539] ¹H NMR(DMSO-d₆): δ 6.23(s,1H)。

[0540] 步骤B:制备3,5-二溴-1-甲基-1H-吡唑

[0541] 在0℃下,在10分钟的时间内,向氢化钠(2.74g 60%的矿物油溶液,68.6mmol)于四氢呋喃(40mL)中的混合物中加入3,5-二溴-1H-吡唑(即,步骤A的产物)(6.20g,27.4mmol)的四氢呋喃(25mL)溶液。在0℃下将反应混合物搅拌1h,然后滴加碘甲烷(3.42mL,54.9mmol)。3h后,使反应混合物升温至室温,加入饱和氯化铵水溶液(10mL),并且用乙酸乙酯(2 $\times$ 100mL)萃取所得混合物。用水洗涤合并的有机层,并用饱和氯化钠水溶液洗涤,经过硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩以提供褐黄色固体状标题化合物(6.0g)。

[0542] ¹H NMR(CDCl₃): δ 6.29(s,1H),3.85(s,3H)。

[0543] 步骤C:制备3-溴-5-(2-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑

[0544] 3,5-二溴-1-甲基-1H-吡唑(即,步骤B的产物)(2.00g,8.33mmol)于甲苯(40mL)中的混合物用氩流鼓泡45分钟,然后加入2-氯-4-氟苯基硼酸(1.59g,9.11mmol)、磷酸三钾(5.30g,25.0mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.48g,0.41mmol)。在90℃下将反应混合物加热3h,然后冷却至室温,并用乙酸乙酯(250mL)稀释。用水(25mL)和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物,经过硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得材料通过硅胶色谱法(5至40%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液)纯化以提供白色固体状标题化合物(620mg)。

[0545] ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.32-7.27(m,2H),7.09(m,1H),6.28(s,1H),3.67(s,3H)。

[0546] 步骤D:制备3-溴-5-(2-氯-4-氟苯基)-4-碘代-1-甲基-1H-吡唑

[0547] 在60℃下,向3-溴-5-(2-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑(即,步骤C的产物)

(620mg, 2.14mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (8mL) 中的混合物中加入N-碘琥珀酰亚胺 (963mg, 4.28mmol)。在60℃下将反应混合物搅拌3h, 然后用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 经过硫酸钠干燥并减压浓缩。所述材料通过硅胶色谱法 (5至30%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液) 纯化以提供浅黄色固体状标题化合物 (515mg) 在139-141℃下熔融。

[0548] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.30 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 3.72 (s, 3H)。

[0549] 步骤E: 制备3-溴-5-(2-氯-4-氟苯基)- α -(2,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇

[0550] 在-78℃下, 向3-溴-5-(2-氯-4-氟苯基)-4-碘-1-甲基-1H-吡唑 (即, 步骤D的产物) (250mg, 0.602mmol) 于四氢呋喃 (3mL) 中的混合物中滴加正丁基锂 (2.5M的己烷溶液, 0.36mL, 0.90mmol)。在-78至-40℃下继续搅拌1h, 然后将反应混合物冷却至-78℃并滴加2,4-二氟苯甲醛 (103mg, 0.72mmol) 的四氢呋喃溶液 (2mL)。使反应混合物升温至室温并搅拌3h, 然后加入饱和氯化铵水溶液, 并且用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取混合物。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机层, 经过硫酸钠干燥并减压浓缩。所得材料通过硅胶色谱法 (10至50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液) 纯化以提供标题化合物, 灰白色固体状本发明的化合物 (35mg)。

[0551] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.22 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.63 (m, 2H), 5.90 (d, J=4.7Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.17 (d, J=4.7Hz, 1H)。

[0552] 实例10

[0553] 制备4-(2-氯-4-氟苯甲酰基)-5-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈 (化合物52)

[0554] 步骤A: 制备5-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0555] 向2,6-二氟苯乙酮 (4.7g, 0.033mol) 和1,2-乙二酸二乙酯 (4.8g, 0.033mol) 于乙醇 (33mL) 中的混合物中加入叔丁醇钠 (3.17g, 0.033mol)。1h后, 向反应混合物中加入更多的乙醇 (30mL) 并继续搅拌1h。将反应混合物在介于盐酸 (1N) 和乙醚之间分配。分离有机相, 经过硫酸镁干燥, 过滤, 并减压下浓缩至其原始体积的一半。向所得混合物中加入甲基胂 (1.52g, 0.033mol) 并继续搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩, 并且所得材料通过硅胶色谱法 (5至20%梯度的乙酸乙酯的二氯甲烷溶液作为洗脱剂) 纯化以提供固体状标题化合物 (1.0g)。

[0556] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.56-7.38 (m, 1H) 7.06 (m, 2H) 6.95 (s, 1H), 4.43 (d, 2H) 3.86 (s, 3H), 1.42 (t, 3H)。

[0557] 步骤B: 制备5-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈

[0558] 在0℃下, 向氯化铵 (0.42g, 7.52mmol) 于甲苯 (10mL) 中的混合物中滴加三甲基铝 (2M于甲苯中, 3.76mL, 7.52mmol)。在加入完成后, 在0℃下将反应混合物搅拌1h, 升温至室温, 然后加入5-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯 (即, 步骤A的产物) (1g, 3.76mmol) 于甲苯 (5mL) 中的化合物, 并将混合物在110℃下加热4h。使反应混合物冷却至室温, 在介于含水的盐酸 (1N) 和乙醚 (约20mL) 之间分配, 并且分离有机相。用乙醚萃取水相, 并且合并的有机层经过硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。所得材料通过硅胶柱层析 (10至20%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化以提供固体状标题化合物 (0.4g)。

[0559] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.61–7.41 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.85 (s, 3H)。

[0560] 步骤C: 制备4-(2-氯-4-氟苯甲酰基)-5-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈

[0561] 向氯化铝 (0.18g, 1.36mmol) 于1,2-二氯乙烷 (2mL) 中的混合物中加入2-氯-4-氟苯甲酰氯 (0.26g, 1.36mmol) 和5-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈 (即, 步骤B的产物) (0.15g, 0.68mmol) 于二氯乙烷 (1mL) 中的混合物。在180°C下在Biotage InitiatorTM微波设备中将反应混合物加热30分钟。将所得混合物直接倾倒在Varian Bond Elute $\text{SI}^{\text{®}}$ 柱上, 并用二氯甲烷, 随后用30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱以提供标题化合物, 固体状本发明的化合物 (0.07g)。

[0562] ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.12–8.03 (m, 1H), 7.41–7.57 (m, 1H), 7.40–7.33 (m, 1H), 7.12–7.04 (m, 1H), 6.91–7.03 (m, 2H), 3.85 (s, 3H)。

[0563] 实例11

[0564] 制备4-[(2-氯-4-氟苯基)羟甲基]-5-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈 (化合物53)

[0565] 向4-(2-氯-4-氟苯甲酰基)-5-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈 (即, 实例10的产物) (0.05g, 0.13mmol) 于乙醇 (2mL) 中的混合物中加入硼氢化钠 (0.005g, 0.13mmol)。将反应搅拌30分钟, 然后加入盐酸 (1N) (0.5mL) 并且将混合物减压浓缩。用二氯甲烷 (5mL) 稀释所得材料, 并且通过Celite[®] (硅藻土) 提取管过滤, 用二氯甲烷 (15mL) 冲洗。将滤液减压浓缩, 并且所得材料通过快速色谱法在硅胶上, Varian Bond Elute $\text{SI}^{\text{®}}$ 柱 (10至50%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂) 纯化以提供标题化合物, 固体状本发明的化合物 (0.03g)。

[0566] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.63–7.54 (m, 1H), 7.53–7.40 (m, 1H), 7.06–6.91 (m, 3H), 6.90–6.81 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.51 (d, 1H)。

[0567] 实例12

[0568] 制备5-(2,6-二氟苯基)- α -(4-氟-2-甲基苯基)-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇 (化合物157)

[0569] 步骤A: 制备3-(2,6-二氟苯基)-2-丙炔酸甲酯

[0570] 在-78°C下, 在5分钟内向(重氮甲烷)三甲基硅烷 (2.0M的己烷溶液, 25mL, 50mmol) 于四氢呋喃 (100mL) 中的混合物加入正丁基锂 (2.5M的己烷溶液, 20mL, 50mmol)。在加入完成后, 将反应混合物的温度在约-78°C下保持30分钟, 然后分批加入2,6-二氟苯甲醛 (7.1g, 50mmol)。将反应混合物在-78°C下保持附加的30分钟, 然后使其升温至室温, 在那个时间期间, 发生气体逸出。将反应混合物再次冷却至-78°C并且在5分钟内加入正丁基锂 (2.5M的己烷溶液, 28mL, 70mmol)。在15分钟后, 在-78°C下, 向反应混合物中加入氯甲酸甲酯 (7.8mL, 100mmol)。30分钟后, 使反应混合物升温至0°C, 然后在介于乙醚和饱和氯化铵溶液之间分配。分离出有机相, 经过硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。所得材料通过硅胶色谱法 (0至100%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂) 纯化以提供标题化合物 (8.0g)。

[0571] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.48–7.33 (m, 1H), 7.06–6.81 (m, 2H), 3.87 (s, 3H)。

[0572] 步骤B: 制备5-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氢-1-甲基-3H-吡唑-3-酮

[0573] 将3-(2,6-二氟苯基)-2-丙炔酸甲酯(5.0g, 25.5mmol) (即, 步骤A的产物) 和甲基肼(1.6mL, 30.6mmol) 于乙醇/水(25mL, 1:1混合物) 溶液中的产物在70℃加热过夜。将反应混合物减压浓缩, 并且所得材料通过硅胶色谱法(90%己烷的乙酸乙酯溶液作为洗脱剂) 纯化以提供标题化合物(2.5g)。

[0574] ^1H NMR (CDCl_3): δ 11.85 (br s, 1H), 7.51–7.32 (m, 1H), 7.08–6.95 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 3.61 (s, 3H)。

[0575] 步骤C: 制备5-(2,6-二氟苯基)-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑

[0576] 将5-(2,6-二氟苯基)-1,2-二氢-1-甲基-3H-吡唑-3-酮(2.0g, 9.6mmol) (即, 步骤B的产物)、碳酸钾(1.9g, 14mmol) 和碘甲烷(0.75mL, 12mmol) 于乙腈(20mL) 中的混合物在70℃加热4h, 然后使其冷却到室温。在约48h后, 用二氯甲烷稀释反应, 并且所得混合物通过 **Celite®** (硅藻土) 垫在烧结玻璃料漏斗上过滤。将滤液减压浓缩, 并且所得材料通过硅胶色谱法(0至100%梯度的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂) 纯化以提供标题化合物(1.3g)。

[0577] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.48–7.34 (m, 1H), 7.09–6.93 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (s, 3H)。

[0578] 步骤D: 制备5-(2,6-二氟苯基)-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0579] 在80℃下, 向5-(2,6-二氟苯基)-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑(0.5g, 2.2mmol) (即, 步骤C的产物) 于二甲基甲酰胺(5mL) 中的混合物中加入三氯化磷(0.31mL, 3.3mmol)。2h后, 使反应混合物冷却至室温。用氢氧化钠(1N, 约5mL) 和水稀释反应混合物。用乙醚(2x) 萃取所得混合物, 并且合并的有机层用水洗涤, 经过硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。所得材料通过硅胶色谱法(0至100%梯度的乙酸乙酯的二氯甲烷溶液作为洗脱剂) 纯化以提供标题化合物(0.5g)。

[0580] ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.65 (s, 1H), 7.59–7.44 (m, 1H), 7.12–7.02 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.63 (s, 3H)。

[0581] 步骤E: 制备5-(2,6-二氟苯基)- α -(4-氟-2-甲基苯基)-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇

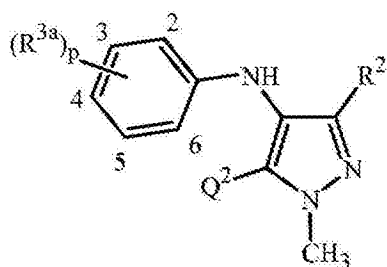
[0582] 在-30℃下, 向5-(2,6-二氟苯基)-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(0.25g, 0.99mmol) (即, 步骤D的产物) 于四氢呋喃(5mL) 中的混合物中加入4-氟-2-甲基苯基溴化镁(0.5M的己烷溶液, 2.0mL, 1.0mmol)。使反应混合物升温至0℃, 用饱和氯化铵溶液淬灭并减压浓缩。用二氯甲烷和水稀释所得材料, 倾倒在固相提取管上(Varian ChemElute®, 用硅藻土预塞满) 并用二氯甲烷洗脱。将二氯甲烷洗脱剂减压浓缩, 并且所得材料通过硅胶色谱法(0至100%梯度的乙酸乙酯的二氯甲烷溶液作为洗脱剂) 纯化以提供标题化合物(0.3g)。

[0583] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.40–7.20 (m, 2H), 6.93–6.80 (m, 1H), 6.80–6.68 (m, 1H), 6.67–6.58 (m, 1H), 6.58–6.48 (m, 1H), 5.87–5.75 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.50–2.37 (m, 1H), 2.05 (s, 3H)。

[0584] 通过本文所述的方法以及本领域已知的方法, 可制备下表中所公开的化合物。下列缩写用于下表中: Me表示甲基, Et表示乙基, n-Pr表示正-丙基, c-Pr表示环丙基, Ph表示苯基, MeO表示甲氧基, EtO表示乙氧基, -CN表示氰基并且-NO₂表示硝基。

[0585] 表1

[0586]

[0587] Q^2 为2,6-二-F-Ph并且 R^2 为Me。

[0588]

$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$
2-F	2-F, 4-Cl	2-Cl, 4-MeO	2,4-二-Br, 6-F	2-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-F	2-Cl, 4-F	2-F, 4-MeO	2-Br, 4-Cl, 6-F	2-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
4-F	2-F, 4-Br	2-Cl, 4-EtO	2-I, 4,6-二-F	2-Cl, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
2-Cl	2-Cl, 4-Br	2-F, 4-EtO	4-I, 2,6-二-F	2,6-二-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-Cl	2-Br, 4-Cl	2,4,5-三-F	2,6-二-Cl, 4-CN	2,6-二-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
4-Cl	2-Br, 4-F	2,3,5-三-F	2,6-二-F, 4-CN	2,6-二-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2-Br	2-I, 4-F	2,3,6-三-F	2,6-二-Cl, 4-MeO	2,6-二-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
3-Br	2-Me, 4-F	2,4,6-三-F	2,6-二-F, 4-MeO	2,6-二-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃ O
4-Br	2-Cl, 4-CN	2,4,6-三-Cl	2,6-二-Cl, 4-EtO	2,6-二-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃
4-Me	2-F, 4-CN	2-Cl, 4,6-二-F	2,6-二-F, 4-EtO	2,6-二-F, 3-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,6-二-F	2-Br, 4-CN	2,6-二-Cl, 4-F	2-Br, 4-F, 6-Cl	2,6-二-F, 3-MeO(CH ₂) ₃ O
2,4-二-F	2-CF ₃ , 4-F	2,4-二-Cl, 6-F	2-Cl, 4-Br, 6-F	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
2,4-二-Cl	2-Me, 4-MeO	4-Cl, 2,6-二-F	4-MeNH(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
2,6-二-Cl	2-Me, 4-EtO	2-Br, 4,6-二-F	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,4-二-Me	2-Br, 4-MeO	4-Br, 2,6-二-F	4-MeO(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O

[0589] 本公开还包括了表1A至表164A, 每个表的构造与上表1相同, 不同的是表1中的行标题(即“ Q^2 为2,6-二-F-Ph并且 R^2 为Me”)被下文所示相应的行标题代替。例如, 在表1A中, 行标题为“ Q^2 为2,6-二-F-Ph并且 R^2 为Cl”, 并且 $(R^3)_p$ 为如上文表1中所定义。因此, 表1A中的第一条具体地公开了3-氯-5-(2,6-二氟苯基)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺。表2A至表164A类似地构造。

[0590]

表	行标题	表	行标题
1A	Q^2 为 2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	83A	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Et。
2A	Q^2 为 2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	84A	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 CN。
3A	Q^2 为 2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	85A	Q^2 为 2-F-4-Cl-Ph 并且 R^2 为 Me。
4A	Q^2 为 2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	86A	Q^2 为 2-F-4-Cl-Ph 并且 R^2 为 Cl。
5A	Q^2 为 2,4-二-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	87A	Q^2 为 2-F-4-Cl-Ph 并且 R^2 为 Br。
6A	Q^2 为 2,4-二-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	88A	Q^2 为 2-F-4-Cl-Ph 并且 R^2 为 Et。
7A	Q^2 为 2,4-二-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	89A	Q^2 为 2-F-4-Cl-Ph 并且 R^2 为 CN。
8A	Q^2 为 2,4-二-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	90A	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Me。
9A	Q^2 为 2,4-二-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	91A	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Cl。
10A	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	92A	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Br。
11A	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	93A	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Et。
12A	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	94A	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 CN。
13A	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	95A	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Me。
14A	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	96A	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Cl。
15A	Q^2 为 2,6-二-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Me。	97A	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Br。
16A	Q^2 为 2,6-二-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Cl。	98A	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Et。
17A	Q^2 为 2,6-二-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Br。	99A	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 CN。
18A	Q^2 为 2,6-二-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Et。	100A	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Me。
19A	Q^2 为 2,6-二-F-4-Me-Ph 并且 R^2 为 CN。	101A	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
20A	Q^2 为 2,6-二-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Me。	102A	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Br。
21A	Q^2 为 2,6-二-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Cl。	103A	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Et。
22A	Q^2 为 2,6-二-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Br。	104A	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 CN。
23A	Q^2 为 2,6-二-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Et。	105A	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Me。
24A	Q^2 为 2,6-二-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 CN。	106A	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
25A	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。	107A	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Br。
26A	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。	108A	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Et。
27A	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。	109A	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 CN。
28A	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。	110A	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Me。
29A	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。	111A	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
30A	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	112A	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Br。
31A	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	113A	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Et。

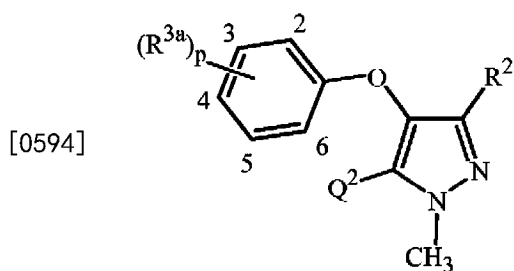
[0591]

表	行标题	表	行标题
32A	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	114A	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 CN。
33A	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	115A	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Me。
34A	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	116A	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
35A	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	117A	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Br。
36A	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	118A	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Et。
37A	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	119A	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 CN。
38A	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	120A	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Me。
39A	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	121A	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
40A	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	122A	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Br。
41A	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	123A	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Et。
42A	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	124A	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 CN。
43A	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	125A	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Me。
44A	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	126A	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
45A	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	127A	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Br。
46A	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	128A	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Et。
47A	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	129A	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 CN。
48A	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	130A	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。
49A	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	131A	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。
50A	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	132A	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。
51A	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	133A	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。
52A	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	134A	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。
53A	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	135A	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。
54A	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	136A	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。
55A	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	137A	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。
56A	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	138A	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。
57A	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	139A	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。
58A	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	140A	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。
59A	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	141A	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。
60A	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	142A	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。
61A	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	143A	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。
62A	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	144A	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。
63A	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	145A	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Me。
64A	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	146A	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Cl。
65A	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	147A	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Br。
66A	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	148A	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Et。
67A	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	149A	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 CN。
68A	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	150A	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Me。

[0592]

表	行标题	表	行标题
69A	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	151A	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Cl。
70A	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	152A	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Br。
71A	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	153A	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Et。
72A	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	154A	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 CN。
73A	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	155A	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Me。
74A	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	156A	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Cl。
75A	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Me。	157A	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Br。
76A	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Cl。	158A	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Et。
77A	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Br。	159A	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 CN。
78A	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Et。	160A	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Me。
79A	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 CN。	161A	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Cl。
80A	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Me。	162A	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Br。
81A	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Cl。	163A	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Et。
82A	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Br。	164A	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 CN。

[0593] 表2

[0595] Q^2 为 2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Me。

[0596]

$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$
2-F	2-F, 4-Cl	2-Cl, 4-MeO	2,4-二-Br, 6-F	2-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-F	2-Cl, 4-F	2-F, 4-MeO	2-Br, 4-Cl, 6-F	2-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
4-F	2-F, 4-Br	2-Cl, 4-EtO	2-I, 4,6-二-F	2-Cl, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
2-Cl	2-Cl, 4-Br	2-F, 4-EtO	4-I, 2,6-二-F	2,6-二-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O

[0597]

3-Cl	2-Br, 4-Cl	2,4,5-三-F	2,6-二-Cl, 4-CN	2,6-二-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
4-Cl	2-Br, 4-F	2,3,5-三-F	2,6-二-F, 4-CN	2,6-二-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2-Br	2-I, 4-F	2,3,6-三-F	2,6-二-Cl, 4-MeO	2,6-二-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
3-Br	2-Me, 4-F	2,4,6-三-F	2,6-二-F, 4-MeO	2,6-二-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃ O
4-Br	2-Cl, 4-CN	2,4,6-三-Cl	2,6-二-Cl, 4-EtO	2,6-二-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃
4-Me	2-F, 4-CN	2-Cl, 4,6-二-F	2,6-二-F, 4-EtO	2,6-二-F, 3-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,6-二-F	2-Br, 4-CN	2,6-二-Cl, 4-F	2-Br, 4-F, 6-Cl	2,6-二-F, 3-MeO(CH ₂) ₃ O
2,4-二-F	2-CF ₃ , 4-F	2,4-二-Cl, 6-F	2-Cl, 4-Br, 6-F	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
2,4-二-Cl	2-Me, 4-MeO	4-Cl, 2,6-二-F	4-MeNH(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
2,6-二-Cl	2-Me, 4-EtO	2-Br, 4,6-二-F	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,4-二-Me	2-Br, 4-MeO	4-Br, 2,6-二-F	4-MeO(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O

[0598] 本公开还包括了表1B至表164B,每个表的构造与上表2相同,不同的是表2中的行标题(即“Q²为2,6-二-F-Ph并且R²为Me”)被下文所示相应的行标题代替。例如,在表1B中,行标题为“Q²为2,6-二-F-Ph并且R²为Cl”,并且(R³)_p为如上文表2中所定义。因此,表1B中的第一条具体地公开了3-氯-5-(2,6-二氟苯基)-4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑。表2B至164B类似地被构造。

[0599]

表	行标题	表	行标题
1B	Q ² 为2,6-二-F-Ph并且R ² 为Cl。	83B	Q ² 为2-Br-Ph并且R ² 为Et。
2B	Q ² 为2,6-二-F-Ph并且R ² 为Br。	84B	Q ² 为2-Br-Ph并且R ² 为CN。
3B	Q ² 为2,6-二-F-Ph并且R ² 为Et。	85B	Q ² 为2-F-4-Cl-Ph并且R ² 为Me。
4B	Q ² 为2,6-二-F-Ph并且R ² 为CN。	86B	Q ² 为2-F-4-Cl-Ph并且R ² 为Cl。
5B	Q ² 为2,4-二-F-Ph并且R ² 为Me。	87B	Q ² 为2-F-4-Cl-Ph并且R ² 为Br。
6B	Q ² 为2,4-二-F-Ph并且R ² 为Cl。	88B	Q ² 为2-F-4-Cl-Ph并且R ² 为Et。
7B	Q ² 为2,4-二-F-Ph并且R ² 为Br。	89B	Q ² 为2-F-4-Cl-Ph并且R ² 为CN。
8B	Q ² 为2,4-二-F-Ph并且R ² 为Et。	90B	Q ² 为2,4-二-Cl-Ph并且R ² 为Me。
9B	Q ² 为2,4-二-F-Ph并且R ² 为CN。	91B	Q ² 为2,4-二-Cl-Ph并且R ² 为Cl。

[0600]

表	行标题	表	行标题
10 B	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	92B	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Br。
11 B	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	93B	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Et。
12 B	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	94B	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 CN。
13 B	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	95B	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Me。
14 B	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	96B	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Cl。
15 B	Q^2 为 2,6-二-F-4-OMe-Ph 并且 R^2 为 Me。	97B	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Br。
16 B	Q^2 为 2,6-二-F-4-OMe-Ph 并且 R^2 为 Cl。	98B	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Et。
17 B	Q^2 为 2,6-二-F-4-OMe-Ph 并且 R^2 为 Br。	99B	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 CN。
18 B	Q^2 为 2,6-二-F-4-OMe-Ph 并且 R^2 为 Et。	100B	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Me。
19 B	Q^2 为 2,6-二-F-4-OMe-Ph 并且 R^2 为 CN。	101B	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
20 B	Q^2 为 2,6-二-F-4-OEt-Ph 并且 R^2 为 Me。	102B	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Br。
21 B	Q^2 为 2,6-二-F-4-OEt-Ph 并且 R^2 为 Cl。	103B	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Et。
22 B	Q^2 为 2,6-二-F-4-OEt-Ph 并且 R^2 为 Br。	104B	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 CN。
23 B	Q^2 为 2,6-二-F-4-OEt-Ph 并且 R^2 为 Et。	105B	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Me。
24 B	Q^2 为 2,6-二-F-4-OEt-Ph 并且 R^2 为 CN。	106B	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
25 B	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。	107B	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Br。
26 B	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。	108B	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Et。
27 B	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。	109B	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 CN。
28 B	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。	110B	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Me。
29 B	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。	111B	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
30 B	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	112B	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Br。
31 B	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	113B	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Et。
32 B	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	114B	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 CN。

[0601]

表	行标题	表	行标题
33 B	Q ² 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R ² 为 Et。	115B	Q ² 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R ² 为 Me。
34 B	Q ² 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R ² 为 CN。	116B	Q ² 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R ² 为 Cl。
35 B	Q ² 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R ² 为 Me。	117B	Q ² 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R ² 为 Br。
36 B	Q ² 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R ² 为 Cl。	118B	Q ² 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R ² 为 Et。
37 B	Q ² 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R ² 为 Br。	119B	Q ² 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R ² 为 CN。
38 B	Q ² 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R ² 为 Et。	120B	Q ² 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R ² 为 Me。
39 B	Q ² 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R ² 为 CN。	121B	Q ² 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R ² 为 Cl。
40 B	Q ² 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R ² 为 Me。	122B	Q ² 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R ² 为 Br。
41 B	Q ² 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R ² 为 Cl。	123B	Q ² 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R ² 为 Et。
42 B	Q ² 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R ² 为 Br。	124B	Q ² 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R ² 为 CN。
43 B	Q ² 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R ² 为 Et。	125B	Q ² 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R ² 为 Me。
44 B	Q ² 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R ² 为 CN。	126B	Q ² 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R ² 为 Cl。
45 B	Q ² 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R ² 为 Me。	127B	Q ² 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R ² 为 Br。
46 B	Q ² 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R ² 为 Cl。	128B	Q ² 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R ² 为 Et。
47 B	Q ² 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R ² 为 Br。	129B	Q ² 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R ² 为 CN。
48 B	Q ² 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R ² 为 Et。	130B	Q ² 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R ² 为 Me。
49 B	Q ² 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R ² 为 CN。	131B	Q ² 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R ² 为 Cl。
50 B	Q ² 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R ² 为 Me。	132B	Q ² 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R ² 为 Br。
51 B	Q ² 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R ² 为 Cl。	133B	Q ² 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R ² 为 Et。
52 B	Q ² 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R ² 为 Br。	134B	Q ² 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R ² 为 CN。
53 B	Q ² 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R ² 为 Et。	135B	Q ² 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R ² 为 Me。
54 B	Q ² 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R ² 为 CN。	136B	Q ² 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R ² 为 Cl。
55 B	Q ² 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R ² 为 Me。	137B	Q ² 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R ² 为 Br。

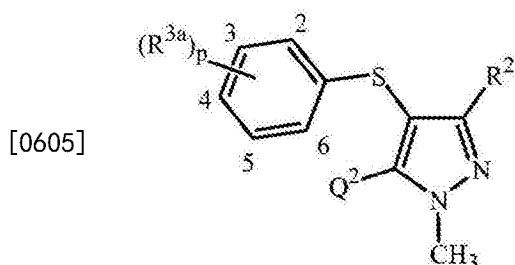
[0602]

表	行标题	表	行标题
56 B	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	138B	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。
57 B	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	139B	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。
58 B	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	140B	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。
59 B	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	141B	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。
60 B	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	142B	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。
61 B	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	143B	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。
62 B	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	144B	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。
63 B	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	145B	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Me。
64 B	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	146B	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Cl。
65 B	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	147B	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Br。
66 B	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	148B	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Et。
67 B	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	149B	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 CN。
68 B	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	150B	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Me。
69 B	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	151B	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Cl。
70 B	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	152B	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Br。
71 B	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	153B	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Et。
72 B	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	154B	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 CN。
73 B	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	155B	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Me。
74 B	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	156B	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Cl。
75 B	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Me。	157B	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Br。
76 B	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Cl。	158B	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Et。
77 B	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Br。	159B	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 CN。

[0603]

表	行标题	表	行标题
78 B	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Et。	160B	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Me。
79 B	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 CN。	161B	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Cl。
80 B	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Me。	162B	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Br。
81 B	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Cl。	163B	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Et。
82 B	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Br。	164B	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 CN。

[0604] 表3

[0606] Q^2 为 2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Me。

[0607]

$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$
2-F	2-F, 4-Cl	2-Cl, 4-MeO	2,4-二-Br, 6-F	2-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-F	2-Cl, 4-F	2-F, 4-MeO	2-Br, 4-Cl, 6-F	2-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
4-F	2-F, 4-Br	2-Cl, 4-EtO	2-I, 4,6-二-F	2-Cl, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
2-Cl	2-Cl, 4-Br	2-F, 4-EtO	4-I, 2,6-二-F	2,6-二-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-Cl	2-Br, 4-Cl	2,4,5-三-F	2,6-二-Cl, 4-CN	2,6-二-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
4-Cl	2-Br, 4-F	2,3,5-三-F	2,6-二-F, 4-CN	2,6-二-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2-Br	2-I, 4-F	2,3,6-三-F	2,6-二-Cl, 4-MeO	2,6-二-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
3-Br	2-Me, 4-F	2,4,6-三-F	2,6-二-F, 4-MeO	2,6-二-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃ O
4-Br	2-Cl, 4-CN	2,4,6-三-Cl	2,6-二-Cl, 4-EtO	2,6-二-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃
4-Me	2-F, 4-CN	2-Cl, 4,6-二-F	2,6-二-F, 4-EtO	2,6-二-F, 3-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,6-二-F	2-Br, 4-CN	2,6-二-Cl, 4-F	2-Br, 4-F, 6-Cl	2,6-二-F, 3-MeO(CH ₂) ₃ O
2,4-二-F	2-CF ₃ , 4-F	2,4-二-Cl, 6-F	2-Cl, 4-Br, 6-F	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
2,4-二-Cl	2-Me, 4-MeO	4-Cl, 2,6-二-F	4-MeNH(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
2,6-二-Cl	2-Me, 4-EtO	2-Br, 4,6-二-F	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,4-二-Me	2-Br, 4-MeO	4-Br, 2,6-二-F	4-MeO(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O

[0608] 本公开还包括了表1C至表164C, 每个表的构造与上表3相同, 不同的是表3中的行标题(即“ Q^2 为2,6-二-F-Ph并且 R^2 为Me”)被下文所示相应的行标题代替。例如, 在表1C中, 行标题为“ Q^2 为2,6-二-F-Ph并且 R^2 为Cl”, 并且 $(R^3)_p$ 为如上文表3中所定义。因此, 表1C中的第一条具体地公开了3-氯-5-(2,6-二氟苯基)-4-[(2-氟苯基)硫代]-1-甲基-1H-吡唑。表2C

至表164C类似地被构造。

[0609]

表	行标题	表	行标题
1C	Q^2 为 2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	83C	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Et。
2C	Q^2 为 2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	84C	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 CN。
3C	Q^2 为 2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	85C	Q^2 为 2-F-4-Cl-Ph 并且 R^2 为 Me。
4C	Q^2 为 2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	86C	Q^2 为 2-F-4-Cl-Ph 并且 R^2 为 Cl。
5C	Q^2 为 2,4-二-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	87C	Q^2 为 2-F-4-Cl-Ph 并且 R^2 为 Br。
6C	Q^2 为 2,4-二-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	88C	Q^2 为 2-F-4-Cl-Ph 并且 R^2 为 Et。
7C	Q^2 为 2,4-二-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	89C	Q^2 为 2-F-4-Cl-Ph 并且 R^2 为 CN。
8C	Q^2 为 2,4-二-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	90C	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Me。
9C	Q^2 为 2,4-二-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	91C	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Cl。
10C	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	92C	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Br。
11C	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	93C	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Et。
12C	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	94C	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 CN。
13C	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	95C	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Me。
14C	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	96C	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Cl。
15C	Q^2 为 2,6-二-F-4-OMe-Ph 并且 R^2 为 Me。	97C	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Br。
16C	Q^2 为 2,6-二-F-4-OMe-Ph 并且 R^2 为 Cl。	98C	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Et。
17C	Q^2 为 2,6-二-F-4-OMe-Ph 并且 R^2 为 Br。	99C	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 CN。
18C	Q^2 为 2,6-二-F-4-OMe-Ph 并且 R^2 为 Et。	100C	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Me。
19C	Q^2 为 2,6-二-F-4-OMe-Ph 并且 R^2 为 CN。	101C	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
20C	Q^2 为 2,6-二-F-4-OEt-Ph 并且 R^2 为 Me。	102C	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Br。
21C	Q^2 为 2,6-二-F-4-OEt-Ph 并且 R^2 为 Cl。	103C	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Et。
22C	Q^2 为 2,6-二-F-4-OEt-Ph 并且 R^2 为 Br。	104C	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 CN。
23C	Q^2 为 2,6-二-F-4-OEt-Ph 并且 R^2 为 Et。	105C	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Me。
24C	Q^2 为 2,6-二-F-4-OEt-Ph 并且 R^2 为 CN。	106C	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
25C	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。	107C	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Br。
26C	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。	108C	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Et。
27C	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。	109C	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 CN。

[0610]

表	行标题	表	行标题
28C	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。	110C	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Me。
29C	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。	111C	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
30C	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	112C	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Br。
31C	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	113C	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Et。
32C	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	114C	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 CN。
33C	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	115C	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Me。
34C	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	116C	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
35C	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	117C	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Br。
36C	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	118C	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Et。
37C	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	119C	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 CN。
38C	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	120C	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Me。
39C	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	121C	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
40C	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	122C	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Br。
41C	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	123C	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Et。
42C	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	124C	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 CN。
43C	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	125C	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Me。
44C	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	126C	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
45C	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	127C	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Br。
46C	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	128C	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Et。
47C	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	129C	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 CN。
48C	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	130C	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。
49C	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	131C	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。
50C	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	132C	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。

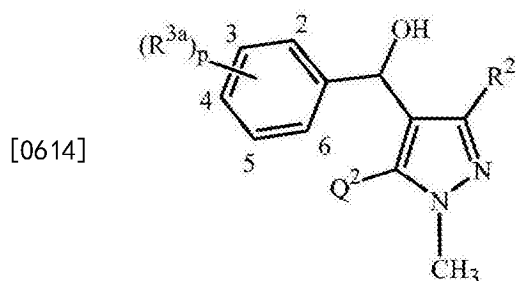
[0611]

表	行标题	表	行标题
51C	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	133C	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。
52C	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	134C	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。
53C	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	135C	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。
54C	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	136C	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。
55C	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	137C	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。
56C	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	138C	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。
57C	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	139C	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。
58C	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	140C	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。
59C	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	141C	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。
60C	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	142C	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。
61C	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	143C	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。
62C	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	144C	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。
63C	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	145C	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Me。
64C	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	146C	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Cl。
65C	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	147C	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Br。
66C	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	148C	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Et。
67C	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	149C	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 CN。
68C	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	150C	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Me。
69C	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	151C	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Cl。
70C	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	152C	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Br。
71C	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	153C	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Et。
72C	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	154C	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 CN。
73C	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	155C	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Me。
74C	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	156C	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Cl。
75C	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Me。	157C	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Br。
76C	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Cl。	158C	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Et。
77C	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Br。	159C	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 CN。

[0612]

表	行标题	表	行标题
78C	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Et。	160C	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Me。
79C	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 CN。	161C	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Cl。
80C	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Me。	162C	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Br。
81C	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Cl。	163C	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Et。
82C	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Br。	164C	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 CN。

[0613] 表4

[0615] Q^2 为 2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Me。

[0616]

$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$
2-F	2-F, 4-Cl	2-Cl, 4-MeO	2,4-二-Br, 6-F	2-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-F	2-Cl, 4-F	2-F, 4-MeO	2-Br, 4-Cl, 6-F	2-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
4-F	2-F, 4-Br	2-Cl, 4-EtO	2-I, 4,6-二-F	2-Cl, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
2-Cl	2-Cl, 4-Br	2-F, 4-EtO	4-I, 2,6-二-F	2,6-二-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-Cl	2-Br, 4-Cl	2,4,5-三-F	2,6-二-Cl, 4-CN	2,6-二-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
4-Cl	2-Br, 4-F	2,3,5-三-F	2,6-二-F, 4-CN	2,6-二-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2-Br	2-I, 4-F	2,3,6-三-F	2,6-二-Cl, 4-MeO	2,6-二-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
3-Br	2-Me, 4-F	2,4,6-三-F	2,6-二-F, 4-MeO	2,6-二-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃ O
4-Br	2-Cl, 4-CN	2,4,6-三-Cl	2,6-二-Cl, 4-EtO	2,6-二-F, 3-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
4-Me	2-F, 4-CN	2-Cl, 4,6-二-F	2,6-二-F, 4-EtO	2,6-二-F, 3-MeO(CH ₂) ₃ O
2,6-二-F	2-Br, 4-CN	2,6-二-Cl, 4-F	2-Br, 4-F, 6-Cl	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
2,4-二-F	2-CF ₃ , 4-F	2,4-二-Cl, 6-F	2-Cl, 4-Br, 6-F	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
2,4-二-Cl	2-Me, 4-MeO	4-Cl, 2,6-二-F	4-MeNH(CH ₂) ₃ O	

[0617]

2,6-二-Cl	2-Me, 4-EtO	2-Br, 4,6-二-F	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,4-二-Me	2-Br, 4-MeO	4-Br, 2,6-二-F	4-MeO(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O

[0618] 本公开还包括了表1D至表164D,每个表的构造与上表4相同,不同的是表4中的行标题(即“Q²为2,6-二-F-Ph并且R²为Me”)被下文所示相应的行标题代替。例如,在表1D中,行标题为“Q²为2,6-二-F-Ph并且R²为Cl”,并且(R³)_p为如上文表4中所定义。因此,表1D中第一条具体地公开了3-氯-5-(2,6-二氟苯基)-α-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醇。表2D至表164D类似地被构造。

[0619]

表	行标题	表	行标题
1D	Q ² 为2,6-二-F-Ph并且R ² 为Cl。	83D	Q ² 为2-Br-Ph并且R ² 为Et。
2D	Q ² 为2,6-二-F-Ph并且R ² 为Br。	84D	Q ² 为2-Br-Ph并且R ² 为CN。
3D	Q ² 为2,6-二-F-Ph并且R ² 为Et。	85D	Q ² 为2-F-4-Cl-Ph并且R ² 为Me。
4D	Q ² 为2,6-二-F-Ph并且R ² 为CN。	86D	Q ² 为2-F-4-Cl-Ph并且R ² 为Cl。
5D	Q ² 为2,4-二-F-Ph并且R ² 为Me。	87D	Q ² 为2-F-4-Cl-Ph并且R ² 为Br。
6D	Q ² 为2,4-二-F-Ph并且R ² 为Cl。	88D	Q ² 为2-F-4-Cl-Ph并且R ² 为Et。
7D	Q ² 为2,4-二-F-Ph并且R ² 为Br。	89D	Q ² 为2-F-4-Cl-Ph并且R ² 为CN。
8D	Q ² 为2,4-二-F-Ph并且R ² 为Et。	90D	Q ² 为2,4-二-Cl-Ph并且R ² 为Me。
9D	Q ² 为2,4-二-F-Ph并且R ² 为CN。	91D	Q ² 为2,4-二-Cl-Ph并且R ² 为Cl。
10D	Q ² 为2,4,6-三-F-Ph并且R ² 为Me。	92D	Q ² 为2,4-二-Cl-Ph并且R ² 为Br。
11D	Q ² 为2,4,6-三-F-Ph并且R ² 为Cl。	93D	Q ² 为2,4-二-Cl-Ph并且R ² 为Et。
12D	Q ² 为2,4,6-三-F-Ph并且R ² 为Br。	94D	Q ² 为2,4-二-Cl-Ph并且R ² 为CN。
13D	Q ² 为2,4,6-三-F-Ph并且R ² 为Et。	95D	Q ² 为2,6-二-Cl-Ph并且R ² 为Me。
14D	Q ² 为2,4,6-三-F-Ph并且R ² 为CN。	96D	Q ² 为2,6-二-Cl-Ph并且R ² 为Cl。
15D	Q ² 为2,6-二-F-4-OMe-Ph并且R ² 为Me。	97D	Q ² 为2,6-二-Cl-Ph并且R ² 为Br。
16D	Q ² 为2,6-二-F-4-OMe-Ph并且R ² 为Cl。	98D	Q ² 为2,6-二-Cl-Ph并且R ² 为Et。
17D	Q ² 为2,6-二-F-4-OMe-Ph并且R ² 为Br。	99D	Q ² 为2,6-二-Cl-Ph并且R ² 为CN。
18D	Q ² 为2,6-二-F-4-OMe-Ph并且R ² 为Et。	100D	Q ² 为2-F-4-MeO-Ph并且R ² 为Me。
19D	Q ² 为2,6-二-F-4-OMe-Ph并且R ² 为CN。	101D	Q ² 为2-F-4-MeO-Ph并且R ² 为Cl。
20D	Q ² 为2,6-二-F-4-OEt-Ph并且R ² 为Me。	102D	Q ² 为2-F-4-MeO-Ph并且R ² 为Br。
21D	Q ² 为2,6-二-F-4-OEt-Ph并且R ² 为Cl。	103D	Q ² 为2-F-4-MeO-Ph并且R ² 为Et。
22D	Q ² 为2,6-二-F-4-OEt-Ph并且R ² 为Br。	104D	Q ² 为2-F-4-MeO-Ph并且R ² 为CN。
23D	Q ² 为2,6-二-F-4-OEt-Ph并且R ² 为Et。	105D	Q ² 为2-F-4-EtO-Ph并且R ² 为Me。
24D	Q ² 为2,6-二-F-4-OEt-Ph并且R ² 为CN。	106D	Q ² 为2-F-4-EtO-Ph并且R ² 为Cl。

[0620]

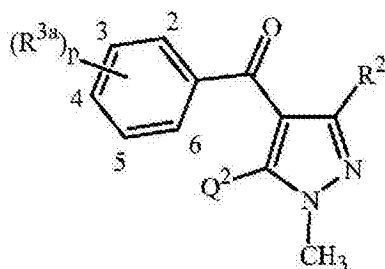
表	行标题	表	行标题
25D	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。	107D	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Br。
26D	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。	108D	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Et。
27D	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。	109D	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 CN。
28D	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。	110D	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Me。
29D	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。	111D	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
30D	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	112D	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Br。
31D	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	113D	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Et。
32D	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	114D	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 CN。
33D	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	115D	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Me。
34D	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	116D	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
35D	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	117D	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Br。
36D	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	118D	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Et。
37D	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	119D	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 CN。
38D	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	120D	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Me。
39D	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	121D	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
40D	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	122D	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Br。
41D	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	123D	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Et。
42D	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	124D	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 CN。
43D	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	125D	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Me。
44D	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	126D	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
45D	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	127D	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Br。
46D	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	128D	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Et。
47D	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	129D	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 CN。
48D	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	130D	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。
49D	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	131D	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。
50D	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	132D	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。
51D	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	133D	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。

[0621]

表	行标题	表	行标题
52D	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	134D	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。
53D	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	135D	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。
54D	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	136D	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。
55D	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	137D	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。
56D	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	138D	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。
57D	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	139D	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。
58D	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	140D	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。
59D	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	141D	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。
60D	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	142D	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。
61D	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	143D	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。
62D	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	144D	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。
63D	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	145D	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Me。
64D	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	146D	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Cl。
65D	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	147D	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Br。
66D	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	148D	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Et。
67D	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	149D	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 CN。
68D	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	150D	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Me。
69D	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	151D	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Cl。
70D	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	152D	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Br。
71D	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	153D	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Et。
72D	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	154D	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 CN。
73D	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	155D	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Me。
74D	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	156D	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Cl。
75D	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Me。	157D	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Br。
76D	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Cl。	158D	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Et。
77D	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Br。	159D	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 CN。
78D	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Et。	160D	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Me。
79D	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 CN。	161D	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Cl。
80D	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Me。	162D	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Br。
81D	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Cl。	163D	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Et。
82D	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Br。	164D	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 CN。

[0622] 表5

[0623]

[0624] Q^2 为2,6-二-F-Ph并且 R^2 为Me。

[0625]

$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$
2-F	2-F, 4-Cl	2-Cl, 4-MeO	2,4-二-Br, 6-F	2-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-F	2-Cl, 4-F	2-F, 4-MeO	2-Br, 4-Cl, 6-F	2-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
4-F	2-F, 4-Br	2-Cl, 4-EtO	2-I, 4,6-二-F	2-Cl, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
2-Cl	2-Cl, 4-Br	2-F, 4-EtO	4-I, 2,6-二-F	2,6-二-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-Cl	2-Br, 4-Cl	2,4,5-三-F	2,6-二-Cl, 4-CN	2,6-二-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
4-Cl	2-Br, 4-F	2,3,5-三-F	2,6-二-F, 4-CN	2,6-二-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2-Br	2-I, 4-F	2,3,6-三-F	2,6-二-Cl, 4-MeO	2,6-二-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
3-Br	2-Me, 4-F	2,4,6-三-F	2,6-二-F, 4-MeO	2,6-二-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃ O
4-Br	2-Cl, 4-CN	2,4,6-三-Cl	2,6-二-Cl, 4-EtO	2,6-二-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃
4-Me	2-F, 4-CN	2-Cl, 4,6-二-F	2,6-二-F, 4-EtO	2,6-二-F, 3-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,6-二-F	2-Br, 4-CN	2,6-二-Cl, 4-F	2-Br, 4-F, 6-Cl	2,6-二-F, 3-MeO(CH ₂) ₃ O
2,4-二-F	2-CF ₃ , 4-F	2,4-二-Cl, 6-F	2-Cl, 4-Br, 6-F	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
2,4-二-Cl	2-Me, 4-MeO	4-Cl, 2,6-二-F	4-MeNH(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
2,6-二-Cl	2-Me, 4-EtO	2-Br, 4,6-二-F	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,4-二-Me	2-Br, 4-MeO	4-Br, 2,6-二-F	4-MeO(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O

[0626] 本公开还包括了表1E至表164E,每个表的构造与上表5相同,不同的是表5中的行标题(即“ Q^2 为2,6-二-F-Ph并且 R^2 为Me”)被下文所示相应的行标题代替。例如,在表1E中,行标题为“ Q^2 为2,6-二-F-Ph并且 R^2 为Cl”,并且 $(R^3)_p$ 为如上文表5中所定义的。因此,表1E中的第一条具体地公开了(3-氯-5-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基](2-氟苯基)甲醇。表2E至表164E被相似地构造。

[0627]

表	行标题	表	行标题
1E	Q^2 为 2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	83E	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Et。
2E	Q^2 为 2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	84E	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 CN。
3E	Q^2 为 2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	85E	Q^2 为 2-F-4-Cl-Ph 并且 R^2 为 Me。
4E	Q^2 为 2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	86E	Q^2 为 2-F-4-Cl-Ph 并且 R^2 为 Cl。
5E	Q^2 为 2,4-二-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	87E	Q^2 为 2-F-4-Cl-Ph 并且 R^2 为 Br。
6E	Q^2 为 2,4-二-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	88E	Q^2 为 2-F-4-Cl-Ph 并且 R^2 为 Et。
7E	Q^2 为 2,4-二-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	89E	Q^2 为 2-F-4-Cl-Ph 并且 R^2 为 CN。
8E	Q^2 为 2,4-二-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	90E	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Me。
9E	Q^2 为 2,4-二-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	91E	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Cl。
10E	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	92E	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Br。
11E	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	93E	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Et。
12E	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	94E	Q^2 为 2,4-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 CN。
13E	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	95E	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Me。
14E	Q^2 为 2,4,6-三-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	96E	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Cl。
15E	Q^2 为 2,6-二-F-4-OMe-Ph 并且 R^2 为 Me。	97E	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Br。
16E	Q^2 为 2,6-二-F-4-OMe-Ph 并且 R^2 为 Cl。	98E	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 Et。
17E	Q^2 为 2,6-二-F-4-OMe-Ph 并且 R^2 为 Br。	99E	Q^2 为 2,6-二-Cl-Ph 并且 R^2 为 CN。
18E	Q^2 为 2,6-二-F-4-OMe-Ph 并且 R^2 为 Et。	100E	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Me。
19E	Q^2 为 2,6-二-F-4-OMe-Ph 并且 R^2 为 CN。	101E	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
20E	Q^2 为 2,6-二-F-4-OEt-Ph 并且 R^2 为 Me。	102E	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Br。
21E	Q^2 为 2,6-二-F-4-OEt-Ph 并且 R^2 为 Cl。	103E	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Et。
22E	Q^2 为 2,6-二-F-4-OEt-Ph 并且 R^2 为 Br。	104E	Q^2 为 2-F-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 CN。
23E	Q^2 为 2,6-二-F-4-OEt-Ph 并且 R^2 为 Et。	105E	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Me。
24E	Q^2 为 2,6-二-F-4-OEt-Ph 并且 R^2 为 CN。	106E	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
25E	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。	107E	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Br。
26E	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。	108E	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Et。
27E	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。	109E	Q^2 为 2-F-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 CN。
28E	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。	110E	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Me。
29E	Q^2 为 2,6-二-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。	111E	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
30E	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	112E	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Br。
31E	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	113E	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Et。

[0628]

表	行标题	表	行标题
32E	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	114E	Q^2 为 2-Cl-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 CN。
33E	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	115E	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Me。
34E	Q^2 为 2-Cl-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	116E	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
35E	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	117E	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Br。
36E	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	118E	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Et。
37E	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	119E	Q^2 为 2-Cl-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 CN。
38E	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	120E	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Me。
39E	Q^2 为 2-Cl-6-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	121E	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
40E	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	122E	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Br。
41E	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	123E	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 Et。
42E	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	124E	Q^2 为 2-Br-4-MeO-Ph 并且 R^2 为 CN。
43E	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	125E	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Me。
44E	Q^2 为 2-Cl-4,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	126E	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Cl。
45E	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	127E	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Br。
46E	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	128E	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 Et。
47E	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	129E	Q^2 为 2-Br-4-EtO-Ph 并且 R^2 为 CN。
48E	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	130E	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。
49E	Q^2 为 4-Cl-2,6-二-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	131E	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。
50E	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	132E	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。
51E	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	133E	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。
52E	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	134E	Q^2 为 2-F-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。
53E	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	135E	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。
54E	Q^2 为 2-Br-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	136E	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。
55E	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	137E	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。
56E	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	138E	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。
57E	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	139E	Q^2 为 2-Cl-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。
58E	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	140E	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Me。
59E	Q^2 为 2-Br-6-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	141E	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Cl。
60E	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	142E	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Br。

[0629]

表	行标题	表	行标题
61E	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	143E	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 Et。
62E	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	144E	Q^2 为 2-Br-4-CN-Ph 并且 R^2 为 CN。
63E	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	145E	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Me。
64E	Q^2 为 2-Me-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	146E	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Cl。
65E	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	147E	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Br。
66E	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	148E	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Et。
67E	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	149E	Q^2 为 3-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 CN。
68E	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	150E	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Me。
69E	Q^2 为 2-I-4-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	151E	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Cl。
70E	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Me。	152E	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Br。
71E	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Cl。	153E	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 Et。
72E	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Br。	154E	Q^2 为 3,5-二-Cl-2-吡啶基并且 R^2 为 CN。
73E	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 Et。	155E	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Me。
74E	Q^2 为 2-F-Ph 并且 R^2 为 CN。	156E	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Cl。
75E	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Me。	157E	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Br。
76E	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Cl。	158E	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Et。
77E	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Br。	159E	Q^2 为 2-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 CN。
78E	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 Et。	160E	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Me。
79E	Q^2 为 2-Cl-Ph 并且 R^2 为 CN。	161E	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Cl。
80E	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Me。	162E	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Br。
81E	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Cl。	163E	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 Et。
82E	Q^2 为 2-Br-Ph 并且 R^2 为 Br。	164E	Q^2 为 2,5-二-Cl-3-噻吩基并且 R^2 为 CN。

[0630] 制剂/效用

[0631] 本发明的化合物一般可用作组合物即制剂中的杀真菌活性成分,所述组合物即制剂具有至少一种用作载体的附加组分,所述附加组分选自表面活性剂、固体稀释剂和液体稀释剂。选择所述制剂或组合物成分,以与所述活性成分的物理性质、应用方式和环境因素诸如污垢型、水分和温度一致。

[0632] 有用的制剂包括液体组合物和固体组合物。液体组合物包括溶液(包括乳油)、悬浮液、乳液(包括微乳液和/或悬乳液)等,它们可任选地被稠化成凝胶。含水液体组合物的一般类型为可溶性浓缩物、悬浮液浓缩物、胶囊悬浮液、浓缩乳液、微乳液和悬乳液。无水液体组合物的一般类型为乳油、可微乳化的浓缩物、分散性浓缩物和油分散体。

[0633] 固体组合物的一般类型为粉剂、粉末、颗粒、球剂、粒料、锭剂、片剂、填充膜(包括种子包衣)等,它们可以是水分散性的(“可润湿的”)或水溶性的。由成膜溶液或可流动的悬浮液形成的膜和包衣尤其可用于种子处理。活性成分可被(微)胶囊包封,并且进一步形成悬浮液或固体制剂;作为另外一种选择,可将含有活性成分的整个制剂胶囊包封(或“包覆”)。胶囊包封可控制或延迟活性成分的释放。可乳化的颗粒结合了乳油制剂和干颗粒制剂两者的优点。高强度组合物主要用作其它制剂的中间体。

[0634] 可喷雾的制剂通常在喷雾之前分散在合适的介质中。将此类液体制剂和固体制剂被配制成为易于在喷雾介质(通常是水)中稀释的制剂。喷洒体积的范围可为约一升至数千升/公顷,但更通常为约十至数百升/公顷。可喷雾的制剂可在罐中与水或另一种合适的介质混合,用于通过空气或地面施用来处理叶子,或施用到植物的生长介质中。液体和干制剂可被直接定量加入到滴灌系统中,或在种植期间定量加入到垄沟中。液体和固体制剂可在种植之前的种子处理时施用于作物和其他期望的植物的种子上,以便通过全身吸收来保护发育中的根和其他地面下的植物部分和/或叶。

[0635] 所述制剂通常将包含有效量的活性成分、稀释剂和表面活性剂,其在如下的近似范围内,总计至多100重量%。

[0636]

	重量%		
	活性成分	稀释剂	表面活性剂
水分散性和水溶性颗粒、片剂和粉末	0.001-90	0-99.999	0-15
油分散体、悬浮液、乳液、溶液(包括乳油)	1-50	40-99	0-50
粉剂	1-25	70-99	0-5
颗粒和球剂	0.001-95	5-99.999	0-15
高强度组合物	90-99	0-10	0-2

[0637] 固体稀释剂包括例如粘土例如膨润土、蒙脱石、绿坡缕石和高岭土、石膏、纤维素、二氧化钛、氧化锌、淀粉、糊精、糖(例如乳糖、蔗糖)、硅石、滑石、云母、硅藻土、尿素、碳酸钙、碳酸钠和碳酸氢钠、以及硫酸钠。典型的固体稀释剂描述于Watkins等人的Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers第2版(Dorland Books,Caldwell,New Jersey)中。

[0638] 液体稀释剂包括例如水、N,N-二甲基烷酰胺(例如N,N-二甲基甲酰胺)、柠檬烯、二甲基亚砷、N-烷基吡咯烷酮(例如N-甲基吡咯烷酮)、乙二醇、三甘醇、丙二醇、双丙二醇、聚丙二醇、碳酸亚丙酯、碳酸亚丁酯、石蜡(例如石蜡油、正链烷烃、异链烷烃)、烷基苯、烷基萘、甘油、三乙酸甘油酯、山梨醇、芳烃、脱芳脂族化合物、烷基苯、烷基萘、酮(如环己酮、2-庚酮、异佛尔酮和4-羟基-4-甲基-2-戊酮)、乙酸酯(如乙酸异戊酯、乙酸己酯、乙酸庚酯、乙酸辛酯、乙酸壬酯、乙酸十三烷基酯和乙酸异冰片酯)、其它酯(如烷基化乳酸酯、二元酯和 γ -丁内酯)、以及可为直链的、支化的、饱和或不饱和的醇(如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、

正丁醇、异丁醇、正己醇、2-乙基己醇、正辛醇、癸醇、异癸醇、异十八醇、鲸蜡醇、月桂醇、十三烷醇、油醇、环己醇、四氢糠醇、双丙酮醇和苜醇)。液体稀释剂还包括饱和的和饱和的和不饱和的脂肪酸(通常为C₆-C₂₂)的甘油酯,如植物种子和果实的油(例如橄榄油、蓖麻油、亚麻籽油、芝麻油、玉米(玉蜀黍)油、花生油、葵花籽油、葡萄籽油、红花油、棉籽油、大豆油、油菜籽油、椰子油和棕榈仁油)、动物源脂肪(例如牛脂、猪脂、猪油、鳕鱼肝油、鱼油)、以及它们的混合物。液体稀释剂还包括烷基化(例如甲基化、乙基化、丁基化)脂肪酸,其中脂肪酸可通过源自植物和动物的甘油酯的水解获得,并且可通过蒸馏进行纯化。典型的液体稀释剂描述于Marsden的Solvents Guide第2版(Interscience, New York, 1950)中。

[0639] 本发明的固体组合物和液体组合物通常包含一种或多种表面活性剂。当加至液体中时,表面活性剂(还被称为“表面活性试剂”)通常修饰、最通常降低液体的表面张力。根据表面活性剂分子中的亲水基团和亲脂基团的性质,表面活性剂可用作润湿剂、分散剂、乳化剂或消泡剂。

[0640] 表面活性剂可被归类为非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂或阳离子表面活性剂。用于本发明组合物的非离子表面活性剂包括但不限于:醇烷氧基化物诸如基于天然醇和合成醇(其可以是支链或直链的)并且由醇和环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷或它们混合物制得的醇烷氧基化物;胺乙氧基化物、链烷醇酰胺和乙氧基化链烷醇酰胺;烷氧基化甘油三酯,诸如乙氧基化的大豆油、蓖麻油和油菜籽油;烷基苯酚烷氧基化物,诸如辛基苯酚乙氧基化物、壬基苯酚乙氧基化物、二壬基苯酚乙氧基化物和十二烷基苯酚乙氧基化物(由苯酚和环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷或它们混合物制得);由环氧乙烷或环氧丙烷制得的嵌段聚合物和其中末端嵌段由环氧丙烷制得的反向嵌段聚合物;乙氧基化脂肪酸;乙氧基化脂肪酯和油;乙氧基化甲酯;乙氧基化三苯乙炔基苯酚(包括由环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷或它们混合物制得的那些);脂肪酸酯、甘油酯、基于羊毛脂的衍生物、多乙氧基化酯(诸如多乙氧基化脱水山梨糖醇脂肪酸酯、多乙氧基化山梨醇脂肪酸酯和多乙氧基化甘油脂肪酸酯);其它脱水山梨糖醇衍生物,诸如脱水山梨糖醇酯;聚合物表面活性剂,诸如无规共聚物、嵌段共聚物、醇酸peg(聚乙二醇)树脂、接枝或梳型聚合物以及星型聚合物;聚乙二醇(peg);聚乙二醇脂肪酸酯;基于硅氧烷的表面活性剂;和糖衍生物,诸如蔗糖酯、烷基多苷和烷基多糖。

[0641] 有用的阴离子表面活性剂包括但不限于:烷芳基磺酸及其盐;羧化醇或烷基苯酚乙氧基化物;二苯基磺酸酯衍生物;木质素和木质素衍生物,诸如木质素磺酸盐;马来酸或琥珀酸或它们的酸酐;烯烴磺酸酯;磷酸酯,诸如醇烷氧基化物的磷酸酯、烷基苯酚烷氧基化物的磷酸酯、以及苯乙烯基苯酚乙氧基化物的磷酸酯;基于蛋白质的表面活性剂;肌氨酸衍生物;苯乙烯基苯酚醚硫酸盐;油和脂肪酸的硫酸盐和磺酸盐;乙氧基化烷基苯酚的硫酸盐和磺酸盐;醇的硫酸盐;乙氧基化醇的硫酸盐;胺和酰胺的磺酸盐,诸如N,N-烷基牛磺酸盐;苯、异丙基苯、甲苯、二甲苯、以及十二烷基苯和十三烷基苯的磺酸盐;浓缩聚萘的磺酸盐;萘和烷基萘的磺酸盐;石油馏分的磺酸盐;磺基琥珀酰胺酸盐;以及磺基琥珀酸盐和它们的衍生物,诸如二烷基磺基琥珀酸盐。

[0642] 有用的阳离子表面活性剂包括但不限于:酰胺和乙氧基化酰胺;胺诸如N-烷基丙二胺、三亚丙基三胺和二亚丙基四胺,和乙氧基化胺、乙氧基化二胺以及丙氧基化胺(由胺和环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷或它们的混合物制得);胺盐诸如胺乙酸盐和二胺盐;季铵

盐,诸如季盐、乙氧基化季盐和二季盐;以及胺氧化物,诸如烷基二甲基胺氧化物和二-(2-羟基乙基)-烷基胺氧化物。

[0643] 还可用于本发明组合物的是非离子表面活性剂和阴离子表面活性剂的混合物,或非离子表面活性剂和阳离子表面活性剂的混合物。非离子、阴离子和阳离子表面活性剂以及它们被推荐的用途公开于多个已公布的参考文献中,包括由McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.出版的“McCutcheon's Emulsifiers and Detergents”(北美和国际年鉴版);Sisely和Wood, Encyclopedia of Surface Active Agents, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964中描述的那些。以及A.S. Davidson和B. Milwidsky的“Synthetic Detergents”第七版(John Wiley and Sons, New York, 1987)。

[0644] 本发明的组合物还可包含本领域技术人员已知为辅助制剂的制剂助剂和添加剂(其中一些也可被认为是起到固体稀释剂、液体稀释剂或表面活性剂作用的)。此类制剂助剂和添加剂可控制:pH(缓冲剂)、加工过程中的泡沫形成(消泡剂诸如聚有机硅氧烷)、活性成分的沉降(悬浮剂)、粘度(触变增稠剂)、容器内的微生物生长(抗微生物剂)、产品冷冻(防冻剂)、颜色(染料/颜料分散体)、洗脱(成膜剂或粘合剂)、蒸发(防蒸发剂)和其它制剂属性。成膜剂包括例如聚乙酸乙烯酯、聚乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙烯醇共聚物和蜡。制剂助剂和添加剂的例子包括McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.出版的McCutcheon's第2版:Functional Materials, 北美和国际年鉴版;以及PCT公开WO 03/024222中列出的那些。

[0645] 通常通过将活性成分溶于溶剂中或通过液体或干稀释剂中研磨活性成分将式1或式1A的化合物和任何其他的活性成分混入本发明的组合物中。可通过简单地混合所述成分来制备溶液,包括乳油。如果用作乳油的液体组合物的溶剂是与水不混溶的,通常加入乳化剂使含有活性成分的溶剂在用水稀释时乳化。可使用介质磨来湿磨粒径为至多2,000 μm 的活性成分浆液,以获得平均直径低于3 μm 的颗粒。水性浆液可被制备为成品悬浮液浓缩物(参见例如U.S. 3,060,084)或通过喷雾干燥而进一步加工形成水分散性颗粒。干制剂通常需要干研磨步骤,其产生在2至10 μm 范围内的平均粒径。粉剂和粉末可通过混合,并且通常通过研磨(例如用锤磨机或流能研磨)来制备。可通过将活性物质喷雾在预成形颗粒载体上或通过附聚技术来制备颗粒和球剂。参见Browning的“Agglomeration”(Chemical Engineering, 1967年12月4日,第147-48页),Perry的Chemical Engineer's Handbook, 第4版(McGraw-Hill, New York, 1963)第8-57页及其后页,以及WO 91/13546。球剂可根据U.S. 4,172,714中所述的来制备。水分散性和水溶性颗粒可根据U.S. 4,144,050、U.S. 3,920,442和DE 3,246,493中的教导来制备。片剂可根据U.S. 5,180,587、U.S. 5,232,701和U.S. 5,208,030中的教导来制备。膜可根据GB 2,095,558和U.S. 3,299,566中的教导来制备。

[0646] 关于制剂领域的进一步信息,参见T.S. Woods的Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge中的“The Formulator's Toolbox-Product Forms for Modern Agriculture”, T. Brooks和T.R. Roberts编辑, Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, 第120-133页。还参见U.S. 3,235,361第6栏第16行至第7栏第19行以及实例10-41; U.S. 3,309,192第5栏第43行至第7栏第62行以及实例8、12、15、39、41、

52、53、58、132、138-140、162-164、166、167和169-182;U.S.2,891,855第3栏第66行至第5栏第17行以及实例1-4;Klingman的“Weed Control as a Science”(John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, 第81-96页);Hance等人的Weed Control Handbook, 第八版, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989;以及Developments in formulation technology, PJB出版, Richmond, UK, 2000。

[0647] 在下列实例中,全部百分比都是重量百分比,所有的制剂以常规的方式制备。化合物编号参照索引表A-C中的化合物。无需进一步详尽说明,据信本领域的技术人员使用以上所述内容可将本发明利用至最大限度。因此以下实例应理解为仅是举例说明,而不以任何方式限制本发明的公开内容。百分比为按重量计,除非另外说明。

[0648] 实例A

[0649] 高强度浓缩物

[0650] 化合物10 98.5%

[0651] 二氧化硅气凝胶 0.5%

[0652] 合成无定形精细二氧化硅 1.0%

[0653] 实例B

[0654] 可润湿的粉末

化合物 3 65.0%

十二烷基苯酚聚乙二醇醚 2.0%

[0655] 木质素磺酸钠 4.0%

硅酸铝钠 6.0%

蒙脱石(煅烧) 23.0%

[0656] 实例C

[0657] 颗粒

[0658] 化合物10 10.0%

[0659] 绿坡缕石颗粒(低挥发性物质, 0.71/0.30mm; 90.0%

[0660] U.S.S.No.25-50筛)

[0661] 实例D

[0662] 挤出的粒料

化合物 14 25.0%

无水硫酸钠 10.0%

[0663] 粗制木质素磺酸钙 5.0%

烷基萘磺酸钠 1.0%

钙/镁膨润土 59.0%

[0664] 实例E

[0665] 乳油

[0666] 化合物3 10.0%

[0667] 聚氧乙烯山梨醇六油酸酯 20.0%

[0668] C₆-C₁₀脂肪酸甲酯 70.0%

[0669] 实例F

[0670]	<u>微乳液</u>	
	化合物 10	5.0%
	聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物	30.0%
[0671]	烷基多苷	30.0%
	油酸单甘油酯	15.0%
	水	20.0%
[0672]	<u>实例G</u>	
[0673]	<u>种子处理剂</u>	
	化合物 14	20.00%
	聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物	5.00%
	褐煤酸蜡	5.00%
	木质素磺酸钙	1.00%
[0674]	聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物	1.00%
	硬脂醇(POE 20)	2.00%
	聚有机硅	0.20%
	着色剂红色染料	0.05%
	水	65.75%

[0675] 在施用前,通常用水稀释水溶性和水分散性的制剂,形成含水组合物。直接应用于植物或其部分的含水组合物(例如喷雾罐组合物)通常包含至少约1ppm或更多(例如1ppm至100ppm)的本发明的一种或多种化合物。

[0676] 本发明的化合物可用作植物病害防治剂。因此,本发明还可包括防治由真菌植物病原体引起的植物病害的方法,所述方法包括向待保护植物或其部分或者向待保护植物种子施用有效量的本发明化合物或包含所述化合物的杀真菌组合物。本发明的化合物和/或组合物可对由担子菌纲、子囊菌纲、卵菌纲和半知菌纲广谱真菌植物病原体引起的病害提供防治。它们可有效地防治广谱植物病害,尤其是观赏作物、草坪作物、蔬菜作物、大田作物、谷类作物和果树作物的叶片病原体。这些病原体包括:卵菌纲,包括疫霉属(*Phytophthora*)病害诸如致病疫霉菌(*Phytophthora infestans*)、大豆疫霉病菌(*Phytophthora megasperma*)、柑桔脚腐病菌(*Phytophthora parasitica*)、樟疫霉菌(*Phytophthora cinnamomi*)和南瓜疫病菌(*Phytophthora capsici*)的病害,草腐霉枯萎属(*Pythium*)物种病害诸如坪草腐霉枯萎病菌(*Pythium aphanidermatum*)的病害,以及霜霉科(*Peronosporaceae*)物种病害诸如葡萄霜霉病菌(*Plasmopara viticola*),霜霉属病害(*Peronospora* spp.) (包括烟草霜霉菌(*Peronospora tabacina*)和寄生霜霉菌(*Peronospora parasitica*)),假霜霉属(*Pseudoperonospora*)物种病害(包括黄瓜霜霉病菌(*Pseudoperonospora cubensis*))和盘梗霉菌病菌(*Bremia lactucae*)的病害;子囊菌纲(*Ascomycetes*),包括链格孢属(*Alternaria*)病害诸如番茄早疫病菌(*Alternaria solani*)和甘蓝黑斑病菌(*Alternaria brassicae*)病害,球座菌属(*Guignardia*)病害诸如葡萄黑腐病菌(*Guignardia bidwellii*)病害,黑星菌属(*Venturia*)物种病害诸如苹果黑星病菌(*Venturia inaequalis*)病害,壳针孢属(*Septoria*)物种病害诸如颖枯病菌(*Septoria nodorum*)和叶枯病菌(*Septoria tritici*)病害,白粉菌病害诸如白粉菌属(*Erysiphe* spp.) (包括小麦白粉病菌(*Erysiphe graminis*)和萝卜白粉病菌(*Erysiphe polygoni*))、葡

葡萄白粉病菌 (*Uncinula necator*)、黄瓜白粉病菌 (*Sphaerotheca fuliginea*) 和苹果白粉病菌 (*Podosphaera leucotricha*)、小麦基腐 (*Pseudocercospora herpotrichoides*) 物种病害,灰霉菌属 (*Botrytis*) 物种病害如草莓灰霉病菌 (*Botrytis cinerea*)、桃褐腐病菌 (*Monilinia fructicola*) 病害,菌核菌属 (*Sclerotinia*) 物种病害如油菜菌核病菌 (*Sclerotinia sclerotiorum*)、稻瘟病菌 (*Magnaporthe grisea*)、葡萄枝枯病菌 (*Phomopsis viticola*) 病害,蠕形菌属 (*Helminthosporium*) 物种病害如玉米大斑病菌 (*Helminthosporium tritici-repentis*)、网纹病菌 (*Pyrenophora teres*) 物种,炭疽病害如黑果病菌 (*Glomerella*) 或炭疽菌属 (*Colletotrichum*) 物种病害 (例如梁炭疽病菌 (*Colletotrichum graminicola*) 和西瓜炭疽病菌 (*Colletotrichum orbiculare*) 和小麦全蚀病菌 (*Gaeumannomyces graminis*);担子菌,包括由锈菌属 (*Puccinia*) 物种造成的锈菌病害 (诸如隐匿柄锈菌 (*Puccinia recondita*)、条锈菌 (*Puccinia striiformis*)、叶锈菌 (*Puccinia hordei*)、秆锈菌 (*Puccinia graminis*) 和柄锈菌 (*Puccinia arachidis*))、咖啡锈菌 (*Hemileia vastatrix*) 和大豆锈菌 (*Phakopsora pachyrhizi*);其它病原体包括核盘菌 (*Rutstroemia floccosum*) (还被称为币斑菌 (*Sclerotinia homoeocarpa*));*Rhizoctonia* 属 (诸如立枯丝核菌 (*Rhizoctonia solani*));镰刀菌属 (*Fusarium*) 物种病害诸如粉红镰刀菌 (*Fusarium roseum*)、禾谷镰刀菌 (*Fusarium graminearum*) 和尖孢镰刀菌 (*Fusarium oxysporum*);大丽轮枝菌 (*Verticillium dahliae*);白绢菌 (*Sclerotium rolfsii*);云纹菌 (*Rhynchosporium secalis*);黑涩病菌 (*Cercosporidium personatum*)、黑斑病菌 (*Cercospora arachidicola*) 和褐斑病菌 (*Cercospora beticola*);以及其它与这些病原体密切相关的种类和菌种。除了它们的杀真菌活性之外,所述组合物或组合还对细菌诸如梨火疫病菌 (*Erwinia amylovora*)、野油菜黄单胞菌 (*Xanthomonas campestris*)、丁香假单胞菌 (*Pseudomonas syringae*) 以及其它菌种具有抵抗活性。

[0677] 一般可通过在感染之前或之后,将有效量的本发明化合物施用到待保护的植物部分如根、秆、叶片、果实、种子、块茎或鳞茎,或施用到其中待保护植物生长的介质 (土壤或沙土),来实现植物病害防治。还可将所述化合物施用到种子,以保护种子以及由种子发育的幼苗。还可通过灌溉水来施用所述化合物,以处理植物。

[0678] 这些化合物的施用量 (即杀真菌有效量) 可受许多因素的影响,如待防治的植物病害、待保护的植物物种、环境湿度和温度,并且应在实际使用条件下来确定。本领域的技术人员可易于通过简单的实验来确定获得所期望植物病害控制度而需要的杀真菌有效量。当以小于约1g/ha至约5,000g/ha活性成分的施用量处理时,叶子通常可受到保护。当以约0.1至约10g/千克种子的施用量处理种子时,种子和幼苗通常可受到保护。

[0679] 本发明的化合物可与一种或多种其它生物学活性化合物或试剂混合形成多组分杀虫剂,赋予甚至更广谱的农业保护作用,所述生物学活性化合物或试剂包括杀真菌剂、杀昆虫剂、杀线虫剂、杀菌剂、杀螨剂、除草剂、除草剂安全剂、生长调节剂如昆虫蜕皮抑制剂和生根刺激剂、化学不育剂、化学信息素、拒斥剂、诱虫剂、信息素、取食刺激剂、植物营养素、其它生物学活性化合物或昆虫致病细菌、病毒或真菌。因此本发明还涉及包含式1或式1A的化合物 (以杀真菌有效量) 和至少一种附加生物学活性化合物或试剂 (以生物学有效量) 的组合物,并且所述组合物还可包含至少一种表面活性剂、固体稀释剂或液体稀释剂。其它生物学活性化合物或试剂可被配制到包含至少一种表面活性剂、固体或液体稀释剂的

组合物中。对于本发明的混合物,可将一种或多种其它生物学活性化合物或试剂与式1或式1A的化合物配制在一起形成预混物,或者一种或多种其它生物学活性化合物或试剂可与式1或式1A的化合物分开配制,并且在施用前将制剂混合在一起(例如在喷雾罐中),或作为另外一种选择,进行依次施用。

[0680] 值得注意的是组合物,其除式1或式1A的化合物,还包括至少一种杀真菌化合物,所述化合物选自类别(1) 苯并咪唑氨基甲酸甲酯杀真菌剂;(2) 二甲酰亚胺类杀真菌剂;(3) 脱甲基抑制剂(DMI)类杀真菌剂;(4) 苯酰胺类杀真菌剂;(5) 胺/吗啉类杀真菌剂;(6) 磷脂生物合成抑制剂类杀真菌剂;(7) 羧酰胺类杀真菌剂;(8) 羟基(2-氨基-)嘧啶类杀真菌剂;(9) 苯胺嘧啶类杀真菌剂;(10) N-苯基氨基甲酸酯类杀真菌剂;(11) 醌外部抑制剂(QoI)类杀真菌剂;(12) 苯基吡咯类杀真菌剂;(13) 喹啉类杀真菌剂;(14) 类脂过氧化抑制剂类杀真菌剂;(15) 黑素生物合成抑制剂-还原酶(MBI-R)类杀真菌剂;(16) 黑素生物合成抑制剂-脱水酶(MBI-D)类杀真菌剂;(17) 羟基苯胺类杀真菌剂;(18) 角鲨烯-环氧酶抑制剂类杀真菌剂;(19) 多抗霉素类杀真菌剂;(20) 苯基脲类杀真菌剂;(21) 醌内部抑制剂(QiI)类杀真菌剂;(22) 苯甲酰胺类杀真菌剂;(23) 烯醇吡喃糖醛酸抗生素类杀真菌剂;(24) 己吡喃糖抗生素类杀真菌剂;(25) 吡喃葡萄糖基抗生素:蛋白质合成类杀真菌剂;(26) 吡喃葡萄糖基抗生素:海藻糖酶和肌糖生物合成类杀真菌剂;(27) 氰基乙酰胺肟类杀真菌剂;(28) 氨基甲酸盐类杀真菌剂;(29) 氧化磷酸化解偶联杀真菌剂;(30) 有机锡类杀真菌剂;(31) 羧酸类杀真菌剂;(32) 杂芳族类杀真菌剂;(33) 膦酸酯类杀真菌剂;(34) 酞氨酸类杀真菌剂;(35) 苯并三嗪类杀真菌剂;(36) 苯磺酰胺类杀真菌剂;(37) 哒嗪酮类杀真菌剂;(38) 噻吩羧酰胺类杀真菌剂;(39) 嘧啶酰胺类杀真菌剂;(40) 羧酰胺(CAA)类杀真菌剂;(41) 四环素抗生素类杀真菌剂;(42) 硫代氨基甲酸酯类杀真菌剂;(43) 苯甲酰胺类杀真菌剂;(44) 寄主植物防御诱导型杀真菌剂;(45) 多位点接触活性类杀真菌剂;(46) 不是类别(1)至(45)的杀真菌剂;以及类别(1)至(46)的化合物的盐。

[0681] 这些杀真菌化合物类别的进一步描述提供于下文中。

[0682] (1) “苯并咪唑氨基甲酸甲酯(MBC)类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号1)通过在微管组装期间与 β -微管蛋白结合来抑制有丝分裂。抑制微管组装可破坏细胞分裂,破坏细胞和细胞结构内的传输。苯并咪唑氨基甲酸甲酯类杀真菌剂包括苯并咪唑和托布津杀真菌剂。苯并咪唑类包括苯菌灵、多菌灵、麦穗宁和噻苯哒唑。托布津类包括托布津和甲基硫菌灵。

[0683] (2) “二甲酰亚胺类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号2)旨在通过干扰NADH细胞色素c还原酶来抑制真菌内的类脂过氧化。例子包括乙菌利、异菌脲、腐霉利和乙烯菌核利。

[0684] (3) “脱甲基抑制剂(DMI)类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号3)抑制在甾醇形成中起作用的C14-脱甲基酶。甾醇诸如麦角固醇是薄膜结构和功能所需的,使得它们是产生功能性细胞壁所必需的。因此,与这些杀真菌剂接触导致致敏真菌异常生长并且最终死亡。DMI杀真菌剂分为多个化学种类:唑类(包括三唑类和咪唑类)、嘧啶类、哌嗪类和吡啶类。三唑类包括戊环唑、双苯三唑醇、糠菌唑、环唑醇、恶醚唑、烯唑醇(包括烯唑醇-M)、氟环唑、腈苯唑、氟唑唑、氟硅唑、粉唑醇、己唑醇、酰胺唑、种菌唑、叶菌唑、腈菌唑、戊菌唑、丙环唑、丙硫菌唑、硅氟唑、戊唑醇、氟醚唑、三唑酮、三唑醇、灭菌唑和烯效唑。咪唑类包

括克霉唑、抑霉唑、咪唑、咪鲜胺、稻瘟酯和氟菌唑。嘧啶类包括氯苯嘧啶醇和氟苯嘧啶醇。嘧啶类包括嘧啶灵。吡啶类包括吡啶斑肟。生物化学调查研究已显示所有的上述杀真菌剂是DMI杀真菌剂,如由K.H.Kuck等人在Modern Selective Fungicides-Properties, Applications and Mechanisms of Action, H.Lyr (编辑) Gustav Fischer Verlag: New York, 1995, 205-258)中所述的。

[0685] (4) “苯酰胺类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号4)是卵菌真菌中RNA聚合酶的特异抑制剂。暴露于这些杀真菌剂的敏感真菌显示出将尿核苷引入到rRNA中的能力的下降。通过暴露于此类杀真菌剂,来阻止敏感真菌的生长和发育。苯酰胺类杀真菌剂包括酰基丙氨酸、噻唑烷酮和丁内酯类杀真菌剂。酰基丙氨酸类包括苯霜灵、苯霜灵-M、咪霜灵、甲霜灵和甲霜灵-M/精甲霜灵。噻唑烷酮类包括恶霜灵。丁内酯类包括咪酰胺。

[0686] (5) “胺/吗啉类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号5)抑制甾醇生物合成途径内的两种目标位点, $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ 异构酶和 Δ^{14} 还原酶。甾醇诸如麦角固醇是膜结构和功能所需的,使得它们是产生功能性细胞壁所必需的。因此,暴露于这些杀真菌剂导致了敏感真菌异常生长并且最终死亡。胺/吗啉类杀真菌剂(还被称为非-DMI甾醇生物合成抑制剂)包括吗啉、嘧啶和螺酮缩醇-胺类杀真菌剂。吗啉类包括杀螟丹、十二环吗啉、丁苯吗啉、十三吗啉和垂吗酰胺。嘧啶类包括苯锈啶和粉病灵。螺酮缩醇-胺类包括螺环菌胺。

[0687] (6) “磷脂生物合成抑制剂类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号6)通过影响磷脂生物合成来抑制真菌生长。磷脂生物合成类杀真菌剂包括硫代磷酸酯和二硫戊环杀真菌剂。硫代磷酸酯类包括敌瘟磷、异稻瘟净和定菌磷。二硫戊环类包括稻瘟灵。

[0688] (7) “羧酰胺类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号7)通过破坏克雷伯氏循环(TCA循环)中称为琥珀酸脱氢酶的关键性酶,来抑制复合物II(琥珀酸脱氢酶)真菌呼吸。抑制呼吸可阻止真菌产生ATP,从而抑制生长和繁殖。羧酰胺类杀真菌剂包括苯甲酰胺、咪唑羧酰胺、氧硫杂环己二烯羧酰胺、噻唑羧酰胺、吡唑羧酰胺和吡啶羧酰胺。苯甲酰胺类包括麦锈灵、氟酰胺和灭锈胺。咪唑羧酰胺类包括甲咪唑苯胺。氧硫杂环己二烯羧酰胺类包括萎锈灵和氧化萎锈灵。噻唑羧酰胺类包括噻咪灭。吡唑甲酰胺类包括福拉比、吡噻菌胺、百杀吩(bixafen)、isopyrazam、N-[2-(1S,2R)-[1,1'-联环丙基]-2-基苯基]-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺和戊苯吡菌胺(N-[2-(1,3-二甲基丁基)苯基]-5-氟-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)。吡啶羧酰胺类包括啶酰菌胺。

[0689] (8) “羟基(2-氨基-)嘧啶类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号8)通过干扰腺苷脱氨酶来抑制核酸合成。例子包括乙嘧酚磺酸酯、甲菌定和乙嘧酚。

[0690] (9) “苯胺嘧啶类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号9)旨在抑制氨基酸甲硫氨酸的生物合成,并且旨在阻断传染期间使植物细胞分解的水解酶的分泌。例子包括嘧菌环胺、灭派林和嘧霉胺。

[0691] (10) “N-苯基氨基甲酸酯类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号10)通过与 β -微管蛋白结合并且破坏微管组装来抑制有丝分裂。抑制微管组装可破坏细胞分裂,破坏细胞和细胞结构内的传输。例子包括乙霉威。

[0692] (11) “醌外部抑制剂(QoI)类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号11)通过影响泛醇氧化酶,来抑制真菌中的复合物III线粒体呼吸。泛醇的氧化在位于真菌线粒体内膜中的细胞色素bc₁复合物的“醌外部”(Q_o)位置被阻断。抑制线粒体呼吸可阻止真菌正常

生长和发育。醌外部抑制剂类杀真菌剂(还被称为甲氧基丙烯酸酯类杀真菌剂)包括甲氧基丙烯酸酯、甲氧基氨基甲酸酯、肟基乙酸酯、肟基乙酰胺、咪唑烷二酮、二氢二咪唑、咪唑啉酮和苄基氨基甲酸酯类杀真菌剂。甲氧基丙烯酸酯类包括嘧菌酯、烯肟菌酯(SYP-Z071)、啉氧菌酯和唑菌酯(SYP-3343)。甲氧基氨基甲酸酯类包括唑菌胺酯和唑胺菌酯(SYP-4155)。肟基乙酸酯类包括克收欣和肟菌酯。肟基乙酰胺类包括醚菌胺、苯氧菌胺、肟醚菌胺、 α -[甲氧基亚氨基]-N-甲基-2-[[[1-[3-(三氟甲基)苯基]乙氧基]亚氨基]甲基]苯乙酰胺和2-[[[3-(2,6-二氯苯基)-1-甲基-2-丙烯-1-亚基]氨基]氧代]甲基]- α -(甲氧基亚氨基)-N-甲基苯乙酰胺。咪唑烷二酮类包括咪唑菌酮。二氢二咪唑类包括氟嘧菌酯。咪唑啉酮类包括咪唑菌酮。苄基氨基甲酸酯类包括吡菌苯威(pyribencarb)。

[0693] (12)“苯基吡咯类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号12)抑制真菌中与渗透信号转导相关的MAP蛋白质激酶。拌种咯和咯菌腈是此类杀真菌剂的例子。

[0694] (13)“喹啉类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号13)旨在通过影响早期细胞信号中G-蛋白,来抑制信号转导。已显示,它们可干扰造成白粉病病害的真菌发育和/或附着胞的形成。快诺芬和异丁乙氧喹啉是该类杀真菌剂的例子。

[0695] (14)“脂质过氧化抑制剂类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号14)旨在通过影响真菌内的膜合成,来抑制脂质过氧化。此类成员诸如土菌灵也可影响其它生物过程,诸如呼吸和黑素生物合成。类脂过氧化类杀真菌剂包括芳碳和1,2,4-噻二唑杀真菌剂。芳碳类杀真菌剂包括联苯、地茂散、氯硝胺、五氯硝基苯、四氯硝基苯和甲基立枯磷。1,2,4-噻二唑杀真菌剂包括土菌灵。

[0696] (15)“黑素生物合成抑制剂-还原酶(MBI-R)类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号16.1)抑制黑素生物合成中的萘醌还原步骤。黑素是某些真菌感染寄主植物所必需的。黑素生物合成抑制剂-还原酶类杀真菌剂包括异苯并呋喃酮、吡咯并喹诺酮和三唑并苯并噻唑杀真菌剂。异苯并呋喃酮类包括四氯苯酞。吡咯并喹诺酮类包括咯喹酮。三唑并苯并噻唑类包括三环唑。

[0697] (16)“黑素生物合成抑制剂-脱水酶(MBI-D)类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号16.2)抑制黑素生物合成中的小柱孢酮脱水酶。黑素是某些真菌感染寄主植物所必需的。黑素生物合成抑制剂-脱水酶类杀真菌剂包括环丙烷羧酰胺、羧酰胺和丙酰胺类杀真菌剂。环丙烷羧酰胺类包括环丙酰胺。羧酰胺类包括双氯氰菌胺。丙酰胺类包括氰菌胺。

[0698] (17)“羟基苯胺类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号17)抑制在甾醇形成中起作用的C4-脱甲基酶。例子包括环酰胺。

[0699] (18)“角鲨烯-环氧酶抑制剂类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号18)抑制麦角固醇生物合成途径中的角鲨烯-环氧酶。甾醇如麦角固醇是膜结构和功能所需的,使得它们是产生功能性细胞壁必须的。因此,与这些杀真菌剂接触导致致敏真菌异常生长并且最终死亡。角鲨烯-环氧酶抑制剂类杀真菌剂包括硫代氨基甲酸酯和烯丙胺类杀真菌剂。硫代氨基甲酸酯类包括稗草畏。烯丙胺类包括奈替芬和特比萘芬。

[0700] (19)“多抗霉素类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号19)抑制甲壳质合酶。例子包括多抗霉素。

[0701] (20)“苯基脲类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号20)旨在影响细胞

分裂。例子包括戊菌隆。

[0702] (21) “醌内部抑制剂(QiI)类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号21)通过影响泛醇还原酶,来抑制真菌内的复合物III线粒体呼吸。泛醇的还原在位于真菌线粒体内膜中的细胞色素bc₁复合物的“醌内部”(Q_i)位置被阻断。抑制线粒体呼吸可阻止真菌正常生长和发育。醌内部抑制剂类杀真菌剂包括氰基咪唑和氨磺酰三唑杀真菌剂。氰基咪唑类包括赛座灭。氨磺酰三唑类包括吡唑磺菌胺。

[0703] (22) “苯甲酰胺类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号22)通过与β-微管蛋白结合并且破坏微管组装来抑制有丝分裂。抑制微管组装可破坏细胞分裂,破坏细胞和细胞结构内的传输。例子包括草酰胺。

[0704] (23) “烯醇吡喃糖醛酸抗生素类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号23)通过影响蛋白质生物合成来抑制真菌生长。例子包括杀稻瘟菌素-S。

[0705] (24) “己吡喃糖抗生素类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号24)通过影响蛋白质生物合成来抑制真菌生长。例子包括春雷霉素。

[0706] (25) “吡喃葡萄糖基抗生素:”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号25)通过影响蛋白质生物合成来抑制真菌生长。例子包括链霉素。

[0707] (26) “吡喃葡萄糖基抗生素:海藻糖酶和肌醇生物合成类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号26)抑制肌醇生物合成途径中的海藻糖酶。例子包括井冈霉素。

[0708] (27) “氰基乙酰胺肟类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号27)包括霜脲氰。

[0709] (28) “氨基甲酸盐类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号28)被认为是真菌生长多位点抑制剂。它们旨在干扰细胞膜中脂肪酸的合成,从而破坏细胞膜渗透性。霜霉威、盐酸霜霉威、碘丙炔基丁基甲氨酸酯和硫菌威是此类杀真菌剂的实例。

[0710] (29) “氧化磷酸化解偶联类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号29)通过解偶联氧化磷酸化作用,来抑制真菌呼吸。抑制呼吸阻止了真菌正常生长和发育。此类别包括2,6-二硝基苯胺类诸如氟啶胺、嘧啶酮胺类诸如嘧菌胺、以及巴豆酸二硝基苯酯类诸如敌螨普、消螨普和乐杀螨。

[0711] (30) “有机锡类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号30)抑制氧化磷酸化途径中的腺苷三磷酸腺苷(ATP)合酶。例子包括三苯基乙酸锡、三苯基氯化锡和三苯基氢氧化锡。

[0712] (31) “羧酸类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号31)通过影响脱氧核糖核酸(DNA)II型拓扑异构酶(旋转酶),来抑制真菌生长。例子包括噻唑酸。

[0713] (32) “杂芳族类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号32)旨在影响DNA/核糖核酸(RNA)的合成。杂芳族类杀真菌剂包括异噻唑和异噻唑啉酮类杀真菌剂。异噻唑类包括恶霉灵,而异噻唑啉酮类包括辛噻酮。

[0714] (33) “膦酸酯类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号33)包括亚磷酸及其各种盐,包括三乙膦酸铝。

[0715] (34) “酞氨酸类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号34)包括叶枯酞。

[0716] (35) “苯并三嗪类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号35)包括唑菌嗪。

[0717] (36) “苯磺酰胺类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号36)包括磺菌胺。

[0718] (37) “哒嗪酮类杀真菌剂” (杀菌剂抗性行动委员会 (FRAC) 编号37) 包括哒菌清。

[0719] (38) “噻吩-羧酰胺类杀真菌剂” (杀菌剂抗性行动委员会 (FRAC) 编号38) 旨在影响ATP的产生。例子包括硅噻菌胺。

[0720] (39) “嘧啶酰胺类杀真菌剂” (杀菌剂抗性行动委员会 (FRAC) 编号39) 通过影响磷脂生物合成来抑制真菌生长, 并且包括二氟林。

[0721] (40) “羧酰胺 (CAA) 类杀真菌剂” (杀菌剂抗性行动委员会 (FRAC) 编号40) 旨在抑制磷脂生物合成和细胞壁沉积。这些过程的抑制作用阻止了目标真菌的生长并且致使其死亡。羧酰胺类杀真菌剂包括肉桂酰胺、缬胺酰胺氨基甲酸盐和扁桃酰胺类杀真菌剂。肉桂酰胺类包括烯酰吗啉和氟吗啉。缬胺酰胺氨基甲酸盐类包括苯噻菌胺、苯噻菌胺-异丙基、丙森锌、valifenalate和霜霉灭。扁桃酰胺包括双炔酰菌胺、N-[2-[4-[[3-(4-氯苯基)-2-丙炔-1-基]氧基]-3-甲氧基苯基]乙基]-3-甲基-2-[(甲基磺酰基)氨基]丁酰胺和N-[2-[4-[[3-(4-氯苯基)-2-丙炔-1-基]氧基]-3-甲氧基苯基]乙基]-3-甲基-2-[(乙基磺酰基)氨基]丁酰胺。

[0722] (41) “四环素抗生素类杀真菌剂” (杀菌剂抗性行动委员会 (FRAC) 编号41) 通过影响复合物1烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH) 氧化还原酶, 来抑制真菌生长。例子包括氧四环素。

[0723] (42) “硫代氨基甲酸酯类杀真菌剂” (杀菌剂抗性行动委员会 (FRAC) 编号42) 包括磺菌威。

[0724] (43) “苯甲酰胺类杀真菌剂” (杀菌剂抗性行动委员会 (FRAC) 编号43) 通过使类血影蛋白离域, 来抑制真菌生长。例子包括氟啶酰菌胺类杀真菌剂, 诸如氟吡菌胺和氟吡菌酰胺。

[0725] (44) “寄主植物防御诱导型杀真菌剂” (杀菌剂抗性行动委员会 (FRAC) 编号P) 诱导寄主植物防御机制。寄主植物防御诱导型杀真菌剂包括苯并噻二唑、苯并异噻唑和噻二唑羧酰胺类杀真菌剂。苯并噻二唑类包括阿拉酸式苯-S-甲基。苯并异噻唑类包括烯丙异噻唑。噻二唑羧酰胺类包括噻酰菌胺和异噻菌胺。

[0726] (45) “多位点接触型杀真菌剂” 通过多位点作用抑制真菌生长, 并且具有接触/预防活性。此类杀真菌剂包括: (45.1) “铜类杀真菌剂” (杀菌剂抗性行动委员会 (FRAC) 编号M1), (45.2) “硫类杀真菌剂” (杀菌剂抗性行动委员会 (FRAC) 编号M2), (45.3) “二硫代氨基甲酸盐类杀真菌剂” (杀菌剂抗性行动委员会 (FRAC) 编号M3), (45.4) “邻苯二甲酰亚胺类杀真菌剂” (杀菌剂抗性行动委员会 (FRAC) 编号M4), (45.5) “氯腈类杀真菌剂” (杀菌剂抗性行动委员会 (FRAC) 编号M5), (45.6) “磺酰胺类杀真菌剂” (杀菌剂抗性行动委员会 (FRAC) 编号M6), (45.7) “胍类杀真菌剂” (杀菌剂抗性行动委员会 (FRAC) 编号M7), (45.8) “三嗪类杀真菌剂” (杀菌剂抗性行动委员会 (FRAC) 编号M8), 和 (45.9) “醌类杀真菌剂” (杀菌剂抗性行动委员会 (FRAC) 编号M9)。“铜类杀真菌剂” 为含铜无机化合物, 通常为铜 (II) 氧化态; 例子包括王铜、硫酸铜和氢氧化铜, 包括诸如波尔多液 (三元硫酸铜) 的组合物。“硫类杀真菌剂” 为包含具有硫原子环或链的无机化合物; 例子包括元素硫。“二硫代氨基甲酸盐类杀真菌剂” 包含二硫代氨基甲酸盐分子部分; 例子包括代森锰锌、代森联、丙森锌、福美铁、代森锰、二硫四甲秋兰姆、代森锌和福美锌。“邻苯二甲酰亚胺类杀真菌剂” 包含邻苯二甲酰亚胺类分子部分; 例子包括灭菌丹、克菌丹和敌菌丹。“氯腈类杀真菌剂: 包含被氯和氰基取代的芳

环;例子包括百菌清。“磺酰胺类杀真菌剂”包括抑菌灵和甲苯氟磺胺。“胍类杀真菌剂”包括多果定、克热净、烷苯磺酸盐和双胍辛胺乙酸盐。“三嗪类杀真菌剂”包括敌菌灵。“醌类杀真菌剂”包括二噻农。

[0727] (46) “不是类别(1)至(45)杀真菌剂的杀真菌剂”包括其作用模式可能未知的某些杀真菌剂。这些成分包括:(46.1)“噻唑甲酰胺类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号U5), (46.2)“苯基乙酰胺类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号U6), (46.3)“噻唑啉酮类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号U7), (46.4)“二苯甲酮类杀真菌剂”(杀菌剂抗性行动委员会(FRAC)编号U8), 和(46.5)“三唑嘧啶类杀真菌剂”。噻唑甲酰胺类包括噻唑菌胺。苯基乙酰胺类包括环氟菌胺和N-[[(环丙基甲氧基) 氨基] [6-(二氟甲氧基)-2,3-二氟苯基]-亚甲基] 苯乙酰胺。噻唑啉酮包括丙氧噻啉。二苯甲酮类包括苯菌酮。三唑嘧啶类包括辛唑嘧菌胺。类别(46) (即, “不是类别(1)至(45)的杀真菌剂”) 还包括3-苯并[b]噻吩-2-基-5,6-二氢-1,4,2-噻嗪-4-氧化物、氟苯吡菌胺(fluxapyroxad)、新阿苏仁(甲基肿酸铁)、甲氧苯啉菌(pyriofenone)、硝吡咯菌素、灭螨猛、异丁乙氧噻啉(tebufloquin)、N-[2-[4-[[3-(4-氯苯基)-2-丙炔-1-基]氧基]-3-甲氧基苯基]乙基]-3-甲基-2-[(甲磺酰)氨基]丁酰胺、N-[2-[4-[[3-(4-氯苯基)-2-丙炔-1-基]氧基]-3-甲氧基苯基]乙基]-3-甲基-2-[(乙基磺酰基)氨基]丁酰胺、2-[[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]硫代]-2-[3-(2-甲氧基苯基)-2-亚噻唑烷基]乙腈、3-[5-(4-氯苯基)-2,3-二甲基-3-亚噻唑烷基]吡啶、N-[1-[[[1-(4-氰基苯基)乙基]磺酰基]甲基]丙基]氨基甲酸-4-氟苯酯、5-氯-6-(2,4,6-三氟苯基)-7-(4-甲基哌啶-1基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、N-(4-氯-2-硝基苯基)-N-乙基-4-甲基苯磺酰胺、N-[[(环丙基甲氧基) 氨基] [6-(二氟甲氧基)-2,3-二氟苯基]亚甲基] 苯乙酰胺、N'-[4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基]-2,5-二甲基苯基]-N-乙基-N-甲基甲亚胺酰胺、1-[(2-丙烯硫基)羰基]-2-(1-甲基乙基)-4-(2-甲基苯基)-5-氨基-1H-吡唑-3-酮、N-[9-(二氯亚甲基)-1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基]-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺、3-(二氟甲基)-N-[9-(二氟亚甲基)-1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-[9-(二溴亚甲基)-1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基]-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-[9-(二溴亚甲基)-1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基]-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-[9-(二氟亚甲基)-1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基]-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-[9-(二氯亚甲基)-1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基]-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺和N'-[4-[[3-[(4-氯苯基)甲基]-1,2,4-噻二唑-5-基]氧]-2,5-二甲基苯基]-N-乙基-N-甲基甲脒。

[0728] 因此,值得注意的是包含式1或式1A的化合物和至少一种杀真菌化合物的混合物(即组合物),所述杀真菌化合物选自前述类别(1)至(46)。还值得注意的是包含所述混合物(以杀真菌有效量)并且还包含至少一种附加组分的组合物,所述附加组分选自表面活性剂、固体稀释剂和液体稀释剂。尤其值得注意的是包含式1或式1A的化合物和至少一种杀真菌化合物的混合物(即组合物),所述杀真菌化合物选自上文列出的与类别(1)至(46)相关的具体化合物。还尤其值得注意的是,包含所述混合物(以杀真菌有效量)并且还包含至少一种附加表面活性剂的组合物,所述附加表面活性剂选自表面活性剂、固体稀释剂和液体稀释剂。

[0729] 可与本发明的化合物配制在一起的其它生物学活性化合物或试剂的例子是:杀昆

虫剂,如阿巴美丁、高灭磷、啉虫脒、氟丙菊酯、磺胺嘧啶(S-1955)、阿维菌素、印楝素、谷硫磷、联苯菊酯、联苯肼酯、扑虱灵、克百威、杀螟丹、氯虫苯甲酰胺、溴虫腈、定虫隆、氯吡硫磷、甲基氯吡硫磷、可芬诺、可尼丁、氰虫酰胺(3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-N-[4-氰基-2-甲基-6-[(甲基氨基)羰基]苯基]-1H-吡唑-5-甲酰胺)、丁氟螨酯、氟氯氰菊酯、 β -氟氯氰菊酯、三氟氯氰菊酯、高三氟氯氰菊酯、氯氰菊酯、灭蝇胺、溴氢菊酯、丁醚脲、敌匹硫磷、迪厄尔丁、除虫脲、四氟甲醚菊酯、乐果、呋虫胺、二苯丙醚、甲氨基阿维菌素、硫丹、顺式氰戊菊酯、乙虫腈、苯硫威、苯氧威、甲氰菊酯、腈苯苯醚菊酯、氟虫腈、氟啉虫酰胺、氟虫酰胺、氟氰戊菊酯、氟胺氰菊酯、啞虫胺(UR-50701)、氟虫脲、大福松、氯虫酰胺、氟铃脲、伏蚁脲、吡虫啉、茚虫威、异柳磷、虱螨脲、马拉硫磷、氯氟醚菊酯、氰氟虫脲、蜗牛敌、甲胺磷、杀扑磷、乙肼威、甲氧普烯、甲氧滴滴涕、甲氧虫酰胺、甲氧卞氟菊酯、杀螨菌素肼、久效磷、烟碱、烯啶虫胺、硝乙脲噻唑、双苯氟脲、多氟虫酰胺(XDE-007)、草氨酰、对硫磷、甲基对硫磷、扑灭司林、甲拌磷、伏杀硫磷、亚胺硫磷、磷胺、抗蚜威、丙溴磷、丙氟菊酯、吡蚜酮、吡啶氟虫腈、除虫菊酯、啉虫丙醚、新啞啉类杀虫剂(pyrifluquinazon)、吡啶氟虫腈、蚊蝇醚、鱼藤酮、理阿诺碱、多菌虫素、多杀菌素、季酮螨酯、螺甲螨酯(BSN 2060)、螺虫乙酯、氟啉虫胺脲、硫丙磷、虫酰胺、伏虫脲、七氟菊酯、特丁硫磷、司替罗磷、四氟醚菊酯、噻虫啉、噻虫嗪、硫双灭多威、杀虫双、啞虫酰胺、四溴菊酯、啞蚜威、敌百虫和杀虫脲;以及生物剂,包括昆虫致病细菌例如苏云金芽孢杆菌鳊泽亚种(*Bacillus thuringiensis* subsp.aizawai)、苏云金芽孢杆菌库尔斯塔克亚种、以及苏云金芽孢杆菌的胶囊包封 Δ -内毒素(例如Cellcap、MPV、MPVII);昆虫病原真菌,例如绿僵菌;和昆虫病原病毒,包括杆状病毒、核多角体病毒(NPV)诸如HzNPV、AfNPV;以及颗粒体病毒(GV),诸如CpGV。

[0730] 可将本发明的化合物及其组合物施用到基因转化的植物上,所以表达对无脊椎害虫有毒的蛋白质(诸如苏云金芽孢杆菌 δ -内毒素)。外部施用本发明杀真菌剂化合物的功效可与表达的毒素蛋白质协同作用。

[0731] 农学保护剂(即杀虫剂、杀真菌剂、杀线虫剂、杀螨剂、除草剂和生物制剂)的一般参考文献包括“The Pesticide Manual”第13版(C.D.S.Tomlin编辑,British Crop Protection Council,Farnham,Surrey,U.K.,2003和The BioPesticide Manual第二版,L.G.Copping编辑,British Crop Protection Council,Farnham,Surrey,U.K.,2001。

[0732] 对于其中使用一种或多种这些不同混合组分的实施例而言,这些不同混合组分(总量)与式1或式1A的化合物的重量比率通常介于约1:3000和约3000:1之间。值得注意的是介于约1:300和约300:1之间的重量比(例如介于约1:30和约30:1之间的比率)。本领域的技术人员可易于通过简单的实验来确定获得所期望生物活性范围而需要的活性成分的生物学有效量。显然,包含这些附加组分可使病害控制谱超越式1或式1A的化合物本身对病害的控制范围。

[0733] 在某些情况下,本发明的化合物与其他生物活性(尤其是杀真菌性)化合物或试剂(即活性成分)的组合可获得大于累加(即协同)的效应。降低释放到环境中的活性成分量,同时确保有效的害虫防治,一直是人们所期望的。当在施用量下发生杀真菌活性成分协同作用,赋予农学上符合要求的真菌防治度,此类组合可有利地用于降低作物产品成本,并且降低环境载荷。

[0734] 值得注意的是式1或式1A的化合物与至少一种其它杀真菌活性成分的组合。尤其

值得注意的是,其中其它杀真菌活性成分具有与式1或式1A的化合物不同作用位点的此类组合。在某些情况下,与至少一种具有类似防治范围但是不同作用位点的其它杀真菌活性成分组合,对于抗性管理将是尤其有利的。因此,本发明的组合物还可包含生物学有效量的至少一种附加杀真菌活性成分,所述活性成分具有类似控制范围,但是具有不同的作用位点。

[0735] 尤其值得注意的是除式1或式1A的化合物以外还包含至少一种选自以下的化合物的组合物:(1)亚烷基双(二硫代氨基甲酸盐)杀真菌剂;(2)霜脲氰;(3)苯酰胺类杀真菌剂;(4)丙氧喹啉(6-碘代-3-丙基-2-丙氧基-4(3H)-喹唑啉酮);(5)百菌清;(6)作用在真菌线粒体呼吸电子转移位点的复合物II上的羧酰胺类;(7)快诺芬;(8)苯菌酮;(9)环氟菌胺;(10)嘧菌环胺;(11)铜化合物;(12)邻苯二甲酰亚胺类杀真菌剂;(13)三乙膦酸铝;(14)苯并咪唑真菌剂;(15)赛座灭;(16)氟啶胺;(17)丙森锌;(18)霜霉威;(19)井冈霉素;(20)二氯苯基二甲酰亚胺类杀真菌剂;(21)草酰胺;(22)氟吡菌胺;(23)双炔酰菌胺;(24)作用于磷脂生物合成和细胞壁沉积的羧酸酰胺;(25)烯酰吗啉;(26)非DMI型甾醇生物合成抑制剂;(27)甾醇生物合成中的脱甲基酶抑制剂;(28)bc₁复合物杀真菌剂;以及(1)至(28)中化合物的盐。

[0736] 杀真菌化合物类型的进一步描述提供于下文中。

[0737] 甾醇生物合成抑制剂(组(27))可通过抑制甾醇生物合成途径中的酶来控制真菌。抑制脱甲基酶的杀真菌剂在真菌甾醇生物合途径中具有常见的作用位点,涉及在羊毛甾醇或24-亚甲基二氢羊毛甾醇的第14位置处抑制脱甲基作用,所述羊毛甾醇或24-亚甲基二氢羊毛甾醇是真菌中的甾醇前体。在此位点作用的化合物通常被称为脱甲基酶抑制剂、DMI杀真菌剂或DMI。脱甲基酶在生物化学文献中有时被称为其他名称,包括细胞色素P-450(14DM)。脱甲基酶描述于例如1992年“J.Biol.Chem.”(1992,267,13175-79)以及其中引用的参考文献中。DMI杀真菌剂分为多个化学种类:唑类(包括三唑类和咪唑类)、嘧啶类、哌嗪类和吡啶类。三唑类包括阿扎康唑、糠菌唑、环唑醇、苯醚甲环唑、烯唑醇(包括烯唑醇-M)、氟环唑、乙环唑、腈苯唑、氟唑唑、氟硅唑、粉唑醇、己唑醇、酰胺唑、种菌唑、叶菌唑、腈菌唑、戊菌唑、丙环唑、丙硫菌唑、喹唑、硅氟唑、戊唑醇、氟醚唑、三唑酮、三唑醇、灭菌唑和烯效唑。咪唑类包括克霉唑、益康唑、抑霉唑、异康唑、咪康唑、咪唑类、咪唑鲜胺和氟菌唑。嘧啶类包括氯苯嘧啶醇、氟苯嘧啶醇和嘧菌醇。哌嗪类包括噻氨灵。吡啶类包括丁赛特和啉斑肟。生物化学调查研究已显示所有上述杀真菌剂为DMI杀真菌剂,如由K.H.Kuck等人在Modern Selective Fungicides-Properties,Applications and Mechanisms of Action,H.Lyr(编辑)Gustav Fischer Verlag:New York,1995,205-258)中所述。

[0738] bc₁复合物杀真菌剂(组28)具有的杀真菌作用模式可抑制线粒体呼吸链中的bc₁复合物。bc₁复合物在生物化学文献中有时被称为其它名称,包括电子转移链中的复合物III,以及辅酶Q-H₂:细胞色素c氧化还原酶。此复合物以酶学委员会号EC1.10.2.2独特鉴定。bc₁复合物描述于例如J.Biol.Chem.(1989,264,14543-48);Methods Enzymol.1986,126,253-71;以及其中所引用的参考文献。已知甲氧基丙烯酸酯类杀真菌剂诸如嘧菌酯、醚菌胺、烯肟菌酯(SYP-Z071)、氟嘧菌酯、克收欣、苯氧菌胺、肟醚菌胺、啉氧菌酯、唑菌胺酯、唑胺菌酯、唑菌酯和肟菌酯具有此作用模式(H.Sauter等人的Angew.Chem.Int.Ed.1999,38,1328-1349)。抑制线粒体呼吸链中bc₁复合物的其它杀真菌化合物包括唑菌酮和咪唑菌酮。

[0739] 亚烷基双(二硫代氨基甲酸盐)(组(1))包括诸如代森锰锌、代森锰、丙森锌和代森锌的化合物。苯酰胺类(组(3))包括诸如甲霜灵、苯霜灵、呋霜灵和恶霜灵的化合物。羧酰胺类(组(6))包括如啉酰菌胺、萎锈灵、甲呋酰苯胺、氟酰胺、呋吡菌胺、灭锈胺、氧化萎锈灵、噻氟菌胺、吡噻菌胺以及N-[2-(1,3-二甲基丁基)苯基]-5-氟-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(PCT专利公布W02003/010149)的化合物,并且已知通过破坏呼吸电子传送链中的复合物II(琥珀酸脱氢酶)来抑制线粒体的作用。铜化合物(组(11))包括诸如王铜、硫酸铜和氢氧化铜的化合物,包括诸如波尔多液(三元硫酸铜)的组合物。邻苯二甲酰亚胺(组(12))包括诸如灭菌丹和克菌丹的化合物。苯并咪唑类杀真菌剂(组(14))包括苯菌灵和多菌灵。二氯苯基二甲酰亚胺类杀真菌剂(组(20))包括乙菌利、菌核利、异菌脲、isovaledione、甲菌利、腐霉利和乙烯菌核利。

[0740] 非DMI型甾醇生物合成抑制剂(组(26))包括吗啉类和哌啶类杀真菌剂。吗啉类和哌啶类杀真菌剂是在比通过DMI甾醇合成(组(27))获得的抑制作用更晚处来抑制甾醇生物合成途径步骤的甾醇生物合成抑制剂。吗啉类包括杀螟丹、十二环吗啉、丁苯吗啉、十三吗啉和垂吗酰胺。哌啶类包括苯锈啉。

[0741] 还值得注意的是式I或式IA的化合物与下列化合物的组合:啉菌酯、克收欣、肟菌酯、唑菌胺酯、啉氧菌酯、醚菌胺、苯氧菌胺(metominostrobin)/苯氧菌胺(fenominostrobin)、多菌灵、百菌清、快诺芬、苯菌酮、环氟菌胺、苯锈啉、丁苯吗啉、糠菌唑、环唑醇、恶醚唑、氟环唑、腈苯唑、氟硅唑、己唑醇、种菌唑、叶菌唑、戊菌唑、丙环唑、丙氧喹啉、丙硫菌唑、戊唑醇、灭菌唑、~~噁~~唑菌酮、咪鲜安、吡噻菌胺和啉酰菌胺(啉酰菌胺(nicobifen))。

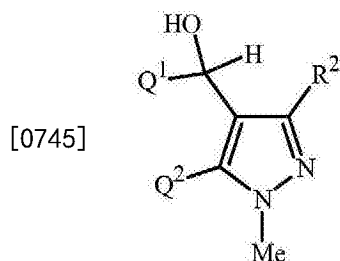
[0742] 具体地,优选的混合物(化合物编号参见下文索引表A-C中的化合物)选自:化合物3、化合物10、化合物12、化合物14、化合物17、化合物18、化合物19、化合物21、化合物30、化合物31、化合物33、化合物36、化合物37、化合物40、化合物42、化合物45、化合物61、化合物69、化合物80、化合物82、化合物85、化合物90、化合物97、化合物112、化合物119、化合物120、化合物126、化合物137、化合物142、化合物157、化合物160或化合物179与啉菌酯的组合,化合物3、化合物10、化合物12、化合物14、化合物17、化合物18、化合物19、化合物21、化合物30、化合物31、化合物33、化合物36、化合物37、化合物40、化合物42、化合物45、化合物61、化合物69、化合物80、化合物82、化合物85、化合物90、化合物97、化合物112、化合物119、化合物120、化合物126、化合物137、化合物142、化合物157、化合物160或化合物179与克收欣的组合,化合物3、化合物10、化合物12、化合物14、化合物17、化合物18、化合物19、化合物21、化合物30、化合物31、化合物33、化合物36、化合物37、化合物40、化合物42、化合物45、化合物61、化合物69、化合物80、化合物82、化合物85、化合物90、化合物97、化合物112、化合物119、化合物120、化合物126、化合物137、化合物142、化合物157、化合物160或化合物179与肟菌酯的组合,化合物3、化合物10、化合物12、化合物14、化合物17、化合物18、化合物19、化合物21、化合物30、化合物31、化合物33、化合物36、化合物37、化合物40、化合物42、化合物45、化合物61、化合物69、化合物80、化合物82、化合物85、化合物90、化合物97、化合物112、化合物119、化合物120、化合物126、化合物137、化合物142、化合物157、化合物160或化合物179与啉氧菌酯的组合,化合物3、化合物10、化合物12、化合物14、化合物17、化合物18、化合物19、化合物21、化合物30、化合物31、化合物33、化合物36、化合物37、化合物40、化合物42、

[illegible]

[illegible]

[0743] 本发明化合物在特定病原体上的防治功效在下表A中展示。然而,由化合物提供的病原体控制保护不限于这些菌种(即,在下以下测试A-F中所述的菌种)。化合物的描述在以下索引表A-C中提供。索引表中使用了以下缩写:Me为甲基、MeO为甲氧基、EtO为乙氧基、CN为氰基、NO₂为硝基并Ph为苯基。缩写“Cmpd.No.”是指化合物标编号,并且“Ex.”代表“实例”,并且跟随有数字,表示其中制备所述化合物的实例。质谱(MS)以采用大气压化学电离(AP⁺),由质谱观测到的H⁺(分子量为1)加在所述分子上形成的最高同位素丰度母离子的分子量(M+1)形式报告。

[0744] 索引表A



[0746]

化合物编号	R ²	Q ¹	Q ²	m.p.(°C)	AP+ (M+1)
3	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		383
9	Cl	2,4-二-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	104-107	
10	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	142-144	
14 (Ex. 4)	Me	2,4-二-F-Ph	2,6-二-F-Ph	**	**
15	Me	2,4,6-三-F-Ph	2,6-二-F-Ph		369
16	Me	2,6-二-F, 4-MeO-Ph	2,6-二-F-Ph		381
17	Me	2,4-二-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		367
18	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		383
19	Me	2,4,6-三-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		385
20	Me	2,6-二-F, 4-MeO-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		397
21	Me	2-Br, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph		411
22	Me	2-F, 4-CN-Ph	2,6-二-F-Ph	*	*
23	Me	2-Br, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		429
25	Me	2-F, 4-CN-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		374
30 (Ex. 9)	Br	2,4-二-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	**	**
33	Me	2,4-二-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		367
34	Me	2,4,6-三-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		385
37	Me	2-Br, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		427
38	Me	4-CN, 2-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		374
39	Me	2,6-二-F, 4-MeO-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		397
53 (Ex. 11)	CN	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	**	**
55	Me	2,4,6-三-Cl-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		435
61	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,4,6-三-F-Ph		385
66	Me	2,4-二-F-Ph	2,4,6-三-F-Ph		369
69	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-Cl-Ph	160-162	
70	Me	2,4,6-三-F-Ph	2,6-二-Cl-Ph	137-139	
71	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,4-二-F-Ph	*	*
72 (Ex. 8)	Me	2,4-二-F-Ph	2,4-二-F-Ph	**	**
74	Me	2,4-二-F-Ph	2,6-二-Cl-Ph	125-128	
76	Me	2,4-二-F-Ph	2-Br, 4-F-Ph		411
77	Me	4-Cl-Ph	2,6-二-Cl-Ph		383

[0747]

化合物编号	R ²	Q ¹	Q ²	m.p.(°C)	AP+ (M+1)
79 标注 1	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br		411
80 标注 2	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br		411
82	Me	2,4,6-三-F-Ph	2-Br, 4-F-Ph	*	*
85	Me	2,6-二-Cl-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		399
86 标注 3	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	61-71	
87 标注 4	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph		367
88	Me	2-Br, 4-F-Ph	2-I		503
90	Me	2,4-二-Cl-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		401
94	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br, 6-F-Ph		429
95	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br, 4-F-Ph	*	*
97	Me	2,4-二-F-Ph	2,4-二-Cl-Ph	123-127	
98	Me	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-二-Cl-4-吡啶基		400
99	Me	2-I, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		475
100	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,4-二-ClPh		401
101	Me	4-Cl, 2-F-Ph	2,4-二-Cl-Ph	150-152	
103 标注 3	Me	2-Cl, 4-F-Ph	4-F, 2-I-Ph	148-151	
104 标注 4	Me	2-Cl, 4-F-Ph	4-F, 2-I-Ph		475
105	Me	2-Cl, 4-F-Ph	4-F-Ph		349
106	Me	2,4-二-F-Ph	4-Br-2,6-二-4-F-Ph		431
112	Me	2,4-二-F-Ph	4-CN-2,6-二-4-F-Ph	170-173	
113	Br	2-Br, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	118-120	
114	Br	2,4,6-三-F-Ph	2,6-二-F-Ph	168-170	
117	Cl	2,4-二-F-Ph	2,6-二-F-Ph	97-99	
118	MeO	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		399
119	Br	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	83-86	
120	MeO	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		399
124	Br	2,4-二-F-Ph	2,6-二-F-Ph	80-82	
125	Br	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	142-144	
126	MeO	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph		383
127	EtO	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph		397
128	F ₂ CHO	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph		419
129	Me	2-Me, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph		347
130	H	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	136-138	
131	Br	2,4-二-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	143-146	
132	Br	2-Br, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	122-125	
133	Cl	2,4-二-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	157-160	
134	Cl	2-Br, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	117-120	
135	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	131-134	
136	Cl	2-Br, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	100-102	
137	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	113-115	
138	MeO	2,3,6-三-F-Ph	2,6-二-F-Ph		385

[0748]

化合物编号	R ²	Q ¹	Q ²	m.p.(°C)	AP+ (M+1)
139	MeO	2-Cl, 3,6-二-F-Ph	2,6-二-F-Ph		400
140	MeO	2-Me, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		379
141	MeO	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 4,6-二-F-Ph		417
142	MeO	2-Cl, 4-MeO-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		411
143	MeO	2-F-4-MeO-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		395
144	MeO	2-Cl, 3,6-二-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		417
145	MeO	2,3,6-三-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		401
146	Me	2,4-二-F-Ph	2-Me-1H-咪唑-1-基	180-183	
147	Me	2-Me, 4-F-Ph	2-Me-1H-咪唑-1-基		315
148	Br	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	131-134	
149	Br	2-Me, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	133-136	
150	Me	2-Me, 4-F-Ph	2-Cl-1H-咪唑-1-基	165-168	
151	Me	2,4-二-F-Ph	2-Cl-1H-咪唑-1-基	183-186	
152	MeO	2-Cl, 4-F-Ph	2,4,6-三-F-Ph		401
153	MeO	2,4-二-F-Ph	2,4,6-三-F-Ph		385
154	MeO	2-F-Ph	2,4,6-三-F-Ph		365
155	MeO	2-Cl, 6-F-Ph	2,4,6-三-F-Ph		401
156	MeO	2,4-二-F-Ph	2,6-二-F-Ph		367
157 (Ex. 12)	MeO	2-Me, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	**	**
158	Me	2-Me 4-F-Ph	3,5-二-Me-1H-吡唑-1-基	97-99	
159	Me	2,4-二-F-Ph	3,5-二-Me-1H-吡唑-1-基	136-138	
160	MeO	2-Cl, 4-MeO-Ph	2,6-二-F-Ph		365
161	MeO	2-F, 4-MeO-Ph	2,6-二-F-Ph		379
162	MeO	2-Cl, 4-F-Ph	4-Cl, 2,6-二-F-Ph		417
163	Br	2,4-二-Cl-Ph	2,6-二-F-Ph	174-176	
164	Br	2-Br, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	148-150	
165	Br	2-Me, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	85-87	
166	Me	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-二-F-4-吡啶基	*	*
167	Me	2,4-二-F-Ph	3,5-二-Cl-4-吡啶基	*	*
168	Me	2,4-二-F-Ph	3,5-二-F-4-吡啶基		352
169	Me	2-Cl, 4-MeO-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		395
170	Me	2-Cl, 4-MeO-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		395
171	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F, 4-MeO-Ph		397
172	Me	2,4-二-F-Ph	2,6-二-F, 4-MeO-Ph		381
173	Me	2,4,6-三-F-Ph	2,6-二-F, 4-MeO-Ph		399

[0749] *参见索引表D的¹H NMR数据。

[0750] **参见合成实例的¹H NMR。

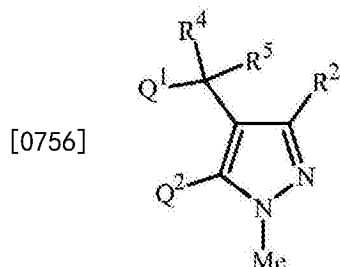
[0751] 标注1:99%对映体A。

[0752] 标注2:13%对映体A,87%对映体B。

[0753] 标注3:对映体A。

[0754] 标注4:对映体B。

[0755] 索引表B

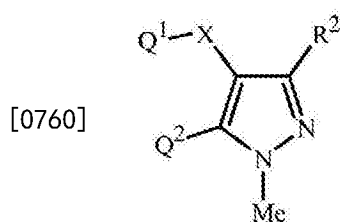


[0757]

化合物编号	R ²	Q ¹	Q ²	R ⁴	R ⁵	AP+ (M+1)
29	Me	2,4-二-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	OH	Me	381
54	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	F	H	369
67	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	MeO	H	397
68 (Ex. 5)	Me	2,4-二-F-Ph	2,6-二-F-Ph	F	H	**
75	Me	2,4,6-三-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	F	H	387
84	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	Cl	H	383
92	Me	2,4-二-Cl-Ph	2,6-二-F-Ph	F	H	384
107	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	N≡CCH ₂ O	H	406
108	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	CH ₃ C(=O)O	H	409
109	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	CH ₂ =CHCH ₂ O	H	407
110	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	CH ₃ OCH ₂ O	H	411
111	Me	2-Cl, 4-F	2,6-二-F-Ph	N≡CS	H	408
115	Me	2,4-二-F-Ph	2,6-二-F-Ph	N≡CS	H	392
116	Me	2,4,6-三-F-Ph	2,6-二-F-Ph	N≡CS	H	410
121	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	N≡CS	H	424
122	Me	2,4-二-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	N≡CS	H	408
123	Me	2,4,6-三-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	N≡CS	H	426

[0758] **参见合成实例的¹H NMR。

[0759] 索引表C



[0761]

化合物编号	R ²	Q ¹	Q ²	X	m.p.(°C)	AP+ (M+1)
1	Me	4-F-Ph	2,4-二-F-Ph	O	39-40	
2	Me	4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	O	71-73	
4	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	O		369
5 (Ex. 3)	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,4-二-F-Ph	O	**	**
6	Me	4-CN, 2-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	O	126-128	
7	Me	4-CN, 2-F-Ph	2,4-二-F-Ph	O	131-133	
8	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-F, 4-CN-Ph	O	139-141	
11	Me	2,4-二-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	O		353
12	Me	2,4-二-F-Ph	2-Cl, 4-MeO-Ph	O		356
13	Me	2,4-二-F-Ph	2,4-二-F-Ph	O	62-64	
24	Me	2,4-二-F-Ph	2,6-二-F-Ph	C(=O)		349
26	Me	2,4-二-F-Ph	2-F, 4-CN-Ph	O	125-127	
27	Me	2,4-二-Cl-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	C(=O)		399
28	Me	2,4-二-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	C(=O)		365
31	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 4-MeO-Ph	O		381
32 (Ex. 7)	Me	2,4-二-F-Ph	2,4-二-F-Ph	C(=O)	**	**
35	Me	2-Cl, 4-CN-Ph	2,4-二-F-Ph	O	132-134	
36	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 4-CN-Ph	O	123-125	
40 (Ex. 1)	Me	4-CN, 2,6-二-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	NH	**	**
41	Me	4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	NH		334
42	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	NH		369
43	Me	2-Cl, 4-CN-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	O	133-135	
44	Me	2,4-二-Cl-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	NH		384
45 (Ex. 2)	Me	4-Cl, 2-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	NH	**	**
46	Me	2,6-二-Cl-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	C(=O)		397
47	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	C(=O)		365
48	Br	2,4-二-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	C(=O)	154-156	
49	Me	2,4-二-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	NH		352
50	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	NH		352
51	Me	2,4,6-三-Cl	2-Cl, 6-F-Ph	C(=O)		433
52 (Ex. 10)	CN	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-F-Ph	C(=O)	**	**
56 (Ex. 6)	Me	4-Cl-Ph	2,6-二-F-Ph	S	**	**
57	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,4-二-F-Ph	NH		352
58	Me	2-Br, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	NH		412

[0762]

化合物编号	R ²	Q ¹	Q ²	X	m.p.(°C))	AP+ (M+1))
59	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,4,6-三-F-Ph	C(=O)		383
60	Me	2,4-二-F-Ph	2,4,6-三-F-Ph	C(=O)	*	*
62	Me	4-Cl-Ph	2,6-二-F-Ph	S(=O) ₂		383
63	Me	4-Cl-Ph	2,6-二-F-Ph	S(=O)		367
64	Me	2,4-二-F-Ph	2,6-二-F-Ph	NH		336
65	Me	2,4-二-Cl	2,4-二-F-Ph	NH		368
73	Me	2,4-二-F-Ph	2-Br, 4-F-Ph	C(=O)		409
78	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br-Ph	C(=O)		409
81	Me	2-Br, 4-F-Ph	2-I-Ph	C(=O)		501
83	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br, 4-F-Ph	C(=O)	*	*
89	Me	2,4-二-F-Ph	2,4-二-Cl-Ph	C(=O)		381
91	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-二-Cl-Ph	N(OH)		384
93	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br, 6-F-Ph	C(=O)		427
96	Me	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-二-Cl-4-吡啶基	C(=O)		398
102	Me	2,4-二-F-Ph	2,6-二-F, 4-Br-Ph	C(=O)		429

[0763] *参见索引表D的¹H NMR数据。[0764] **参见合成实例的¹H NMR。

[0765] 索引表D

[0766]

化合物编号	¹ H NMR 数据(CDCl ₃ 溶液) ^a
22	δ 7.57 (t, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 5.88 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.2 (br s, 1H)。
60	δ 7.42-7.36 (m, 1H), 6.82-6.76 (m, 1H), 6.62-6.50 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。
71	δ 7.55-7.35 (m, 1H), 7.28-6.69 (m, 5H), 5.78 (d, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.2 (br s, 1H)。
82	δ 7.26-7.15 (m, 2H), 7.0-7.12 (m, 1H), 6.40 (m, 2H), 6.0 (d, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.42 (br s, 1H)。
83	δ 7.26-7.12 (m, 3H), 6.94 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.2 (br s, 1H)。
95	δ 7.38-7.27 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.68-6.61 (m, 2H), 5.88 (d, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.2 (br s, 1H)。
166	δ 8.37-8.28 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)。

[0767]

化合物编号 ^1H NMR 数据(CDCl_3 溶液)^a

167	δ 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (m, 1H).
-----	--

[0768] a ^1H NMR 数据以距四甲基硅烷的低场 ppm 数为单位。偶联由 (s) - 单峰、(d) - 双峰、(t) - 三重峰、(m) - 多重峰、(dd) - 双重双重峰和 (br s) - 宽的单峰来标明。

[0769] 本发明的生物学实例

[0770] 配制测试 A-F 中测试悬浮液的一般方案：首先将测试化合物溶解于量等于最终体积 3% 的丙酮中，然后以适当的浓度 (以 ppm 为单位) 悬浮在丙酮和纯化水 (按体积 50/50 混合) 中，所述纯化水包含 250 ppm 的表面活性剂 Trem® 250 014 (多元醇酯)。然后将所得测试悬浮液用于测试 A-F 中。在测试植物上喷洒 200 ppm 测试悬浮液至流失点，等同于 800 g/ha 的施用率。除非另外指明，使用表示 200 ppm 测试悬浮液的评定值。使用紧邻评定值的星号 “*” 表示 40 ppm 测试悬浮液。

[0771] 测试 A

[0772] 在番茄幼苗上喷洒测试悬浮液至流失点。第二天，用草莓灰霉病菌 (*Botrytis cinerea*) (番茄灰霉病的致病原) 的孢子悬浮液感染所述幼苗，并且在 20°C 的饱和气氛中温育 48h，然后移到 24°C 的生长室中生长 3 天，其后进行目视病害评定。

[0773] 测试 B

[0774] 在番茄幼苗上喷洒测试悬浮液至流失点。第二天，用番茄早疫病菌 (*Alternaria solani*) (番茄早疫病的致病原) 的孢子悬浮液感染所述幼苗，并且在 27°C 的饱和气氛中温育 48h，然后移到 20°C 的生长室中生长 5 天，其后进行目视病害评定。

[0775] 测试 C

[0776] 在小麦幼苗上喷洒测试悬浮液至流失点。第二天，用颖枯病菌 (*Septoria nodorum*) (壳针孢属颖斑病的致病原) 的孢子悬浮液感染所述幼苗，并且在 24°C 的饱和气氛中温育 48h，然后移到 20°C 的生长室中生长 6 天，其后进行目视病害评定。

[0777] 测试 D

[0778] 在小麦幼苗上喷洒测试悬浮液至流失点。第二天，用叶枯病菌 (*Septoria tritici*) (小麦叶斑枯病致病原) 的孢子悬浮液感染所述幼苗，并且在 24°C 的饱和气氛中温育 8h，然后移到 20°C 的生长室中生长 19 天，其后进行目视病害评定。

[0779] 测试 E1

[0780] 用隐匿柄锈菌 (*Puccinia recondita* f.sp.tritic) (小麦叶锈病的致病原) 的孢子悬浮液感染小麦幼苗，并且在 20°C 的饱和气氛中培养 24h 天，然后移到 20°C 的生长室中生长 2 天。2 天后，在小麦幼苗上喷雾测试悬浮液至流失点，然后将幼苗移回 20°C 的生长室中生长 6 天。移出时，进行目视病害评定。

[0781] 测试 E2

[0782] 在小麦幼苗上喷洒测试悬浮液至流失点。第二天，用隐匿柄锈菌 (*Puccinia recondita* f.sp.tritici) (小麦叶锈病的致病原) 的孢子粉悬浮液感染所述幼苗，并且在 20°C 的饱和气氛中培养 24h 天，然后转移到 20°C 的生长室中生长 7 天，其后进行目视病害评定。

[0783] 测试F

[0784] 在小麦幼苗上喷洒测试悬浮液至流失点。第二天,用小麦白粉病菌(还已知为小麦白粉病菌,小麦白粉病的致病原)的孢子粉感染所述幼苗,并且在20℃的生长室中生长8天,其后进行目视病害评定。

[0785] 测试A-F的结果示于表A中。在表中,等级100表示100%的病害防治,而等级0表示无病害防治(相对于对照物)。破折号(-)表示无测试结果。使用紧邻评定值的星号“*”表示40ppm测试悬浮液。

[0786] 表A

[0787]

化合物编号	测试 A	测试 B	测试 C	测试 D	测试 E1	测试 E2	测试 F
1	100	0	0	0	38	68	91
2	100	0	0	100	77	97	99
3	100	100	100	100	99	100	100
4	98	0	0	100	75	98	97
5	87	0	0	97	23	92	66
6	100	59	0	100	0	99	100
7	0	96	0	100	0	9	0
8	100	0	0	99	0	40	99
9	100	0	0	100	100	100	99

[0788]

化合物编号	测试 A	测试 B	测试 C	测试 D	测试 E1	测试 E2	测试 F
10	100	100	99	100	98	100	100
11	100	0	0	95	91	97	96
12	100	93	0	100	65	89	98
13	100	0	0	0	66	0	72
14	100	100	99	100	96	100	100
15	100	100	86	100	68	100	100
16	100	99	0	100	54	100	93
17	100	94	60	100	83	100	100
18	100	83	0	100	100	100	100
19	99	100	100	100	100	100	100
20	97*	97*	0*	100*	99*	99*	92*
21	99	100	100	100	100	100	98
22	88	84	0	100	17	88	0
23	100	67	87	100	98	100	84
24	9	0	0	0	9	79	96
25	100	99	89	100	9	100	96
26	100	0	0	-	0	79	64
27	0	0	0	0	0	0	81
28	56	0	0	0	0	8	79
29	100	64	0	-	0	100	96
30	100	9	0	100	100	99	99
31	100	0	0	100	0	92	96
32	26	0	0	-	0	0	0
33	100	100	100	100	99	100	100
34	100	99	100	100	84	99	100
35	98	0	0	100	9	73	0
36	96	0	0	100	18	100	100
37	100	99	100	100		100	100
38	85	99	100	100	0	100	98
39	95	58	60	100	97	100	99
40	100	99	99	100	91	100	100
41	100	64	0	98	0	41	0
42	99	99	0	100	32	99	100
43	98	0	0	100	0	98	97
44	99*	0*	0*	99*	0*	99*	100*
45	98*	33*	0*	100*	0*	95*	100*
46	-	-	-	-	-	-	-
47	-	-	-	-	-	-	-
48	26	0	0	99	-	0	0
49	100*	0*	0*	96*	-	74*	87*
50	99	93	0	100	0	79	98
51	-	-	-	-	-	-	-
52	-	-	-	-	-	-	-
53	93*	99*	0*	100*	0*	93*	43*
54	100	100	99	100	100	99	99
55	99	97	78	100	99	100	95

[0789]

化合物编号	测试 A	测试 B	测试 C	测试 D	测试 E1	测试 E2	测试 F
56	0	0	0	0	60	27	97
57	99*	0*	0*	81*	0*	18*	97*
58	100*	8*	0*	100*	0*	98*	97*
59	66	0	0	58	0	80	100
60	75	0	0	0	0	55	99
61	100	100	99	100	99	100	100
62	0	0	0	0	0	28	94
63	0	0	0	0	0	28	76
64	99	0	0	48	0	55	97
65	100	0	0	100	9	89	100
66	100	100	95	100	55	100	99
67	57	9	0	100	28	90	100
68	100	88	99	100	100	100	100
69	99	100	96	100	0	99	97
70	-	99	60	100	94	100	99
71	-	78*	73*	100*	88*	99*	99*
72	-	53*	0*	100*	18*	96*	98*
73	-	60*	0*	14*	0*	0*	34*
74	-	100	92	99	0	99	98
75	-	100*	87*	100*	74*	100*	99*
76	-	99	60	100	99	100	100
77	-	93	0	99	0	79	89
78	0	31	40	0	0	79	99
79	98	0	0	100	53	100	99
80	99	97	69	100	99	99	99
81	54	46	0	0	-	0	99
82	99	100	92	99	27	100	100
83	55*	0*	0*	25*	0*	74*	99*
84	96*	100*	99*	100*	41*	100*	100*
85	97	84	0	100	9	100	50
86	99	100*	99*	100	99*	100	100
87	100	0*	100	99*	0*	99	99
88	-	0	0	99	0	68	89
89	-	0	0	93	0	89	100
90	-	100*	99*	100*	74*	100*	100
91	-	0	0	100	0	68	99
92	-	99*	94*	100*	74*	99*	100*
93	90	-	-	7	-	91	100
94	99	-	-	100	-	100	100
95	94*	-	-	99*	-	98*	95*
96	60*	0*	0*	0*	-	0*	26*
97	99	-	-	100	-	100	99
98	94*	-	-	100*	-	100*	100*
99	97	-	-	100	-	100	99
100	-	-	-	100	-	100	99
101	-	-	-	100	-	99	72

[0790]

化合物编号	测试 A	测试 B	测试 C	测试 D	测试 E1	测试 E2	测试 F
102	0	-	-	0	-	55	97
103	99	-	-	98	-	96	95
104	0*	-	-	98*	-	97*	72*
105	0*	-	-	100*	-	98*	81*
106	98	-	-	100	-	97	0
107	9*	-	-	99*	-	99*	99*
108	99*	-	-	100*	-	100*	100*
109	0*	-	-	100*	-	98*	97*
110	0*	-	-	100*	-	98*	99*
111	100	-	-	100	-	100	100
112	80	-	-	100	-	100	97
113	99	-	-	100	-	100	100
114	21	-	-	100	-	98	98
115	88*	-	-	100*	-	94*	99*
116	0*	-	-	78*	-	9*	0*
117	100	-	-	100	-	100	100
118	100	-	-	100	-	99	100
119	100	-	-	100	-	100	100
120	100	-	-	100	-	100	100
121	97*	-	-	100*	-	100*	100*
122	98*	-	-	100*	-	100*	99*
123	87*	-	-	100*	-	99*	90*
124	99	-	-	100	-	100	100
125	82	-	-	100	-	100	87
126	100	-	-	100	-	100	100
127	76	-	-	100	-	91	99
128	43*	-	0*	100*	-	85*	56*
129	100	-	-	100	-	99	100
130	100	-	-	100	-	100	100
131	98	-	-	100	-	100	98
132	0	-	-	100*	-	99*	100
133	100	-	-	100	-	100	99
134	100	-	-	100	-	100	99
135	100	-	-	100	-	100	99
136	100	-	-	100	-	100	100
137	100	-	-	100	-	100	100
138	66*	-	-	16*	-	55*	93*
139	83*	-	-	100*	-	80*	96*
140	100*	-	99*	100*	-	99*	100*
141	100*	-	97*	100*	-	99*	99*
142	100*	-	60*	100*	-	100*	100*
143	100*	-	0*	100*	-	99*	98*
144	78*	-	0*	100*	-	100*	98*
145	26*	-	0*	35*	-	82*	73*
146	0	-	-	18	-	17	0
147	0*	-	-	0*	-	17*	0*

[0791]

化合物编号	测试 A	测试 B	测试 C	测试 D	测试 E1	测试 E2	测试 F
148	100	-	-	100	-	100	99
149	100	-	-	100	-	100	100
150	8	-	-	0	-	9	0
151	16	-	-	0	-	99	43
152	100*	-	-	100*	-	100*	100*
153	100*	-	-	100*	-	100*	100*
154	100	-	-	100	-	100	100
155	99*	-	-	100*	-	100*	99*
156	100*	-	-	100*	-	99*	99*
157	100*	-	-	100*	-	100*	100*
158	0	-	-	8	-	0	13
159	0	-	-	0	-	0	0
160	95*	-	-	100*	-	100*	98*
161	94*	-	-	100*	-	92*	90*
162	99*	-	-	100*	-	86*	64*
163	100	-	-	100	-	100	98
164	100	-	-	100	-	100	0
165	100	-	-	100	-	100	100
166	99*	-	-	100*	-	99*	93*
167	0*	-	-	58*	-	0*	0*
168	21*	-	-	100*	-	88*	100*
169	0*	-	-	68*	-	88*	0*
170	100*	-	-	100*	-	100*	98*
171	100*	-	-	100*	-	100*	89*
172	99*	-	-	100*	-	100*	100*
173	87*	-	-	100*	-	100*	95*