



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111032640 B

(45) 授权公告日 2023. 08. 08

(21) 申请号 201880053132.7

(22) 申请日 2018.08.16

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 111032640 A

(43) 申请公布日 2020.04.17

(30) 优先权数据

201711029217 2017.08.17 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.02.17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2018/072280 2018.08.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/034757 EN 2019.02.21

(73) 专利权人 先正达参股股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 J·N·斯卡特 N·J·维勒茨

R·索纳韦恩 M·费德特

S·R·坎杜里 S·萨斯梅尔

S·阿姆斯特朗 A·麦格拉纳汉

S·恩格

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 徐达

(51) Int.Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

A01N 43/58 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

(56) 对比文件

DE 10024938 A1, 2001.11.22

US 3702361 A, 1972.11.07

GB 1334272 A, 1973.10.17

W0 2016/071360 A1, 2016.05.12

审查员 董淑君

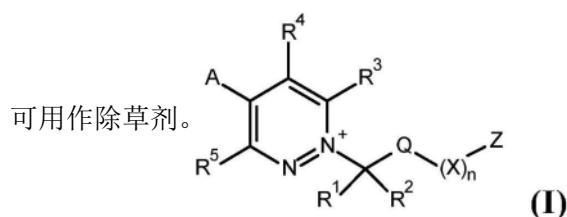
权利要求书4页 说明书142页

(54) 发明名称

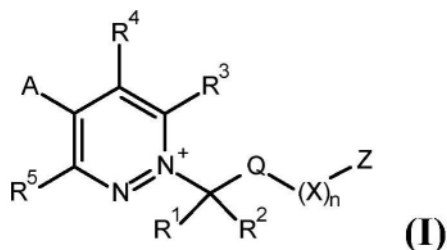
除草化合物

(57) 摘要

具有式(I)的化合物,其中取代基是如在权利要求1中所定义的,可用作杀有害生物剂、尤其



1. 一种具有式(I)的化合物或其农艺学上可接受的盐或两性离子物种:



其中

R^1 和 R^2 独立地选自下组,该组由以下组成:氢和 C_1 - C_6 烷基;

Q是 $(CR^{1a}R^{2b})_m$;

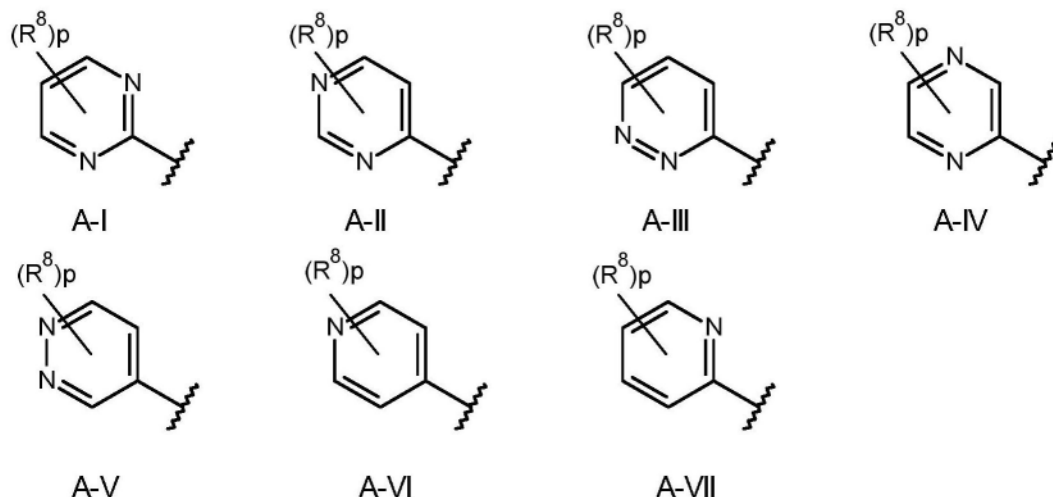
m是0、1、2或3;

每个 R^{1a} 和 R^{2b} 独立地选自下组,该组由以下组成:氢、 C_1 - C_6 烷基、-OH以及-NH₂;并且

R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自下组,该组由以下组成:氢和 C_1 - C_6 烷基;

每个 R^6 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基;

A选自下组,该组由以下组成:下面的式A-I至A-VII



其中锯齿状线定义了与具有式(I)的化合物的剩余部分的附接点,p为0、1或2;

每个 R^8 独立地选自下组,该组由以下组成:氯、氟、氰基、-NH₂、-N(Me)₂、-OH、-OMe、-S(O)₂Me、-C(O)OMe、-C(O)OH、-C(O)Me、-C(O)NH₂、-C(O)NHMe、-C(O)N(Me)₂、-S(O)₂NHMe、甲基、三氟甲基、环丙基、羟甲基-以及6-氯吡啶-3-基;

X是苯基,并且前述 CR^1R^2 和Q部分附接在Z部分对位的位置;或

X是包含1个杂原子的5元杂环基,其中所述杂原子是N,并且其中前述 CR^1R^2 和Q部分与N原子相邻附接并且Z部分与N原子附接;并且

n是0或1;

Z选自下组,该组由以下组成:-C(O)OR¹⁰、-C(O)NHR¹¹、-C(O)NHS(O)₂R¹²、-S(O)₂OR¹⁰、-OS(O)₂OR¹⁰、-NR⁶S(O)₂OR¹⁰、-NHS(O)₂R¹⁴、-S(O)OR¹⁰以及-P(O)(R¹³)(OR¹⁰);

R^{10} 选自下组,该组由以下组成:氢、 C_1 - C_6 烷基、苯基以及苄基;

R^{11} 选自下组,该组由以下组成:氢和 C_1 - C_6 烷基;

R^{12} 选自下组,该组由以下组成: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基以及-N(R⁶)₂;

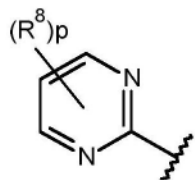
R^{13} 选自下组,该组由以下组成: $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基以及苯基;并且

R^{14} 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基。

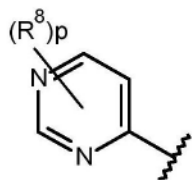
2. 根据权利要求1所述的化合物,其中, m 是1或2。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中, R^3 、 R^4 和 R^5 是氢。

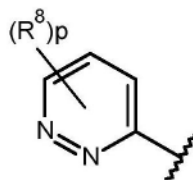
4. 根据权利要求1所述的化合物,其中,A选自下组,该组由以下组成:下面的式A-I至A-V



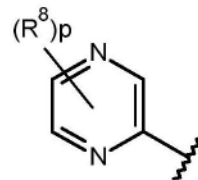
A-I



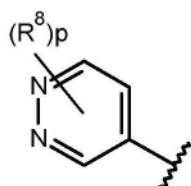
A-II



A-III



A-IV

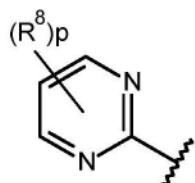


A-V

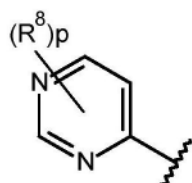
其中锯齿状线定义了与具有式(I)的化合物的剩余部分的附接点, p 为0、1或2,并且 R^8 是如权利要求1中所定义的。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中每个 R^8 独立地选自下组,该组由以下组成:氯、氟、氰基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHMe}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Me})_2$ 、甲基以及三氟甲基。

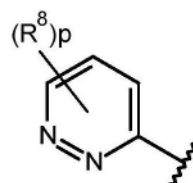
6. 根据权利要求1所述的化合物,其中,A选自下组,该组由下式A-I至A-V组成:



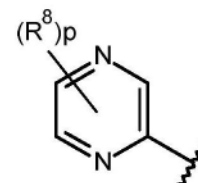
A-I



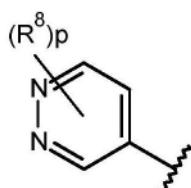
A-II



A-III



A-IV



A-V

并且 p 为0。

7. 根据权利要求1所述的化合物,其中,Z选自下组,该组由以下组成: $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{10}$ 以及 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{13})(\text{OR}^{10})$ 。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中,Z是 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其中, n 是0。

10. 一种农用化学组合物,其包含除草有效量的如权利要求1所定义的具有式(I)的化合物、以及农用化学上可接受的稀释剂或载体。

11. 一种控制不想要的植物生长的方法, 该方法包括将如权利要求1所定义的具有式(I)的化合物或根据权利要求10所述的农用化学组合物施用至所述不想要的植物或施用至其场所。

12. 一种用于制备如权利要求1所定义的具有式(I)的化合物的方法, 该方法包括:

(i) 抑或

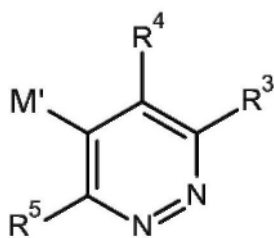
(a) 使具有式(H)的化合物,

A-Hal

式(H)

其中

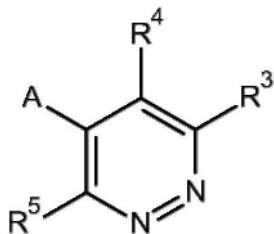
A是如权利要求1所定义的并且Hal是卤素基团、三氟甲磺酸酯基团、甲磺酸酯基团或甲苯磺酸酯基团, 与具有式(J)的化合物,



式 (J)

其中

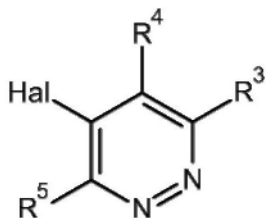
R^3 、 R^4 和 R^5 是如权利要求1所定义的并且M'是有机锡烷或有机硼烷, 在钯催化剂存在下反应, 以给出具有式(X)的化合物



式 (X) ,

或者

(b) 使具有式(K)的化合物,



式 (K)

其中 R^3 、 R^4 和 R^5 是如权利要求1所定义的并且Hal是卤素基团、三氟甲磺酸酯基团、甲磺酸酯基团或甲苯磺酸酯基团, 与具有式(L)的化合物,

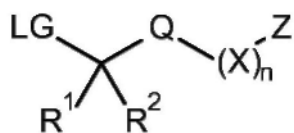
A-M'

式(L)

其中

A是如权利要求1所定义的并且M'是有机锡烷或有机硼烷,在钯催化剂存在下反应,以给出具有式(X)的化合物;

(ii)使具有式(X)的化合物与具有式(W)的烷基化剂,



式 (W)

其中R¹、R²、Q、X、Z和n是如权利要求1所定义的并且LG是卤化物基团、三氟甲磺酸酯基团、甲磺酸酯基团或甲苯磺酸酯基团,在从-78℃至150℃的温度下,在惰性溶剂或惰性溶剂混合物中反应,以给出具有式(I)的化合物;

(iii)任选地,

在合适的酸存在下部分或完全水解具有式(I)的化合物。

13.如权利要求12所定义的具有式(J)的化合物在制造如权利要求1所定义的具有式(I)的化合物的方法中的用途。

14.根据权利要求13所述的用途,其中,对于具有式(J)的化合物,M'是三丁基锡烷。

15.如权利要求12所定义的具有式(X)的化合物在制造如权利要求1所定义的具有式(I)的化合物的方法中的用途。

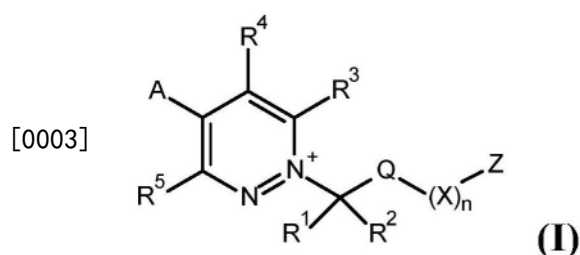
16.根据权利要求15所述的用途,其中,该具有式(X)的化合物选自下组,该组由以下组成:2-哒嗪-4-基嘧啶、4-哒嗪-4-基嘧啶、3-哒嗪-4-基哒嗪、2-哒嗪-4-基吡嗪和4-哒嗪-4-基哒嗪。

17.选自下组的化合物,该组由以下组成:2-哒嗪-4-基嘧啶、4-哒嗪-4-基嘧啶、3-哒嗪-4-基哒嗪和2-哒嗪-4-基吡嗪。

除草化合物

[0001] 本发明涉及具有除草活性的吡嗪衍生物,并且涉及用于制备此类衍生物的方法和中间体。本发明进一步延伸到包含此类衍生物的除草组合物,并且延伸到此类化合物和组合物在有用植物的作物中用于控制不希望的植物生长的用途,特别是用于控制杂草的用途。

[0002] 本发明是基于以下发现:如在本文所定义的具有式(I)的吡嗪衍生物展示了出人意料地良好的除草活性。因此,根据本发明,提供了一种具有式(I)的化合物或其农艺学上可接受的盐或两性离子物种:



[0004] 其中

[0005] R^1 选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 以及 $-S(O)_rR^{15}$;

[0006] R^2 选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基以及 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0007] 并且其中当 R^1 选自由 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 以及 $-S(O)_rR^{15}$ 组成的组时, R^2 选自下组,该组由以下组成:氢和 C_1 - C_6 烷基;或者

[0008] R^1 和 R^2 与它们所附接的碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基环或3元至6元杂环基,该杂环基包含1或2个单独地选自N和O的杂原子;

[0009] Q是 $(CR^{1a}R^{2b})_m$;

[0010] m是0、1、2或3;

[0011] 每个 R^{1a} 和 R^{2b} 独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-NHR^{15a}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-NR^{7b}R^{7c}$ 以及 $-S(O)_rR^{15}$;或者

[0012] 每个 R^{1a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基环或3元至6元杂环基,该杂环基包含1或2个单独地选自N和O的杂原子;

[0013] R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、 $-S(O)_rR^{15}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_1 - C_6 氟烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基以及 $-N(R^6)_2$;

[0014] 每个 R^6 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基;

[0015] 每个 R^7 独立地选自下组,该组由以下组成: C_1 - C_6 烷基、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 以及 $-C(O)NR^{16}R^{17}$;

[0016] 每个 R^{7a} 独立地选自下组,该组由以下组成: $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 以及 $-C(O)NR^{6}R^{15a}$;

[0017] R^{7b} 和 R^{7c} 独立地选自下组,该组由以下组成: C_1 - C_6 烷基、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)$

OR¹⁵、-C(O)NR¹⁶R¹⁷以及苯基,并且其中所述苯基任选地被1、2或3个可以相同或不同的R⁹取代基取代;或者

[0018] R^{7b}和R^{7c}与它们所附接的氮原子一起形成4元至6元杂环基环,该杂环基环任选地包含一个另外的单独地选自N、O和S的杂原子;并且

[0019] A是包含1、2、3或4个氮原子的6元杂芳基,并且其中该杂芳基可以任选地被1、2、3或4个可以相同或不同的R⁸取代基取代,

[0020] 并且其中当A被1或2个取代基取代时,每个R⁸独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、硝基、氰基、-NH₂、-NHR⁷、-N(R⁷)₂、-OH、-OR⁷、-S(O)_rR¹⁵、-NR⁶S(O)₂R¹⁵、-C(O)OR¹⁰、-C(O)R¹⁵、-C(O)NR¹⁶R¹⁷、-S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₆卤代环烷基、C₃-C₆环烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆卤代烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₃烷氧基C₁-C₃烷基、-羟基C₁-C₆烷基、-C₁-C₃烷氧基C₁-C₃烷氧基、-C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₃卤代烷氧基C₁-C₃烷基、-C₃-C₆烯氧基、C₃-C₆炔氧基、N-C₃-C₆环烷基氨基、-C(R⁶)=NOR⁶、苯基、包含1或2个单独地选自N和O的杂原子的3元至6元杂环基以及包含1、2、3或4个单独地选自N、O和S的杂原子的5元或6元杂芳基,并且其中所述苯基、杂环基或杂芳基任选地被1、2或3个可以相同或不同的R⁹取代基取代;

[0021] 或者

[0022] 当A被3或4个取代基取代时,每个R⁸独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、-NH₂、-NHR⁷、-N(R⁷)₂、-OH、-OR⁷、-C(O)NR¹⁶R¹⁷、-S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、C₁-C₆烷基以及C₁-C₆卤代烷基;并且

[0023] 每个R⁹独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、氰基、-OH、-N(R⁶)₂、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基以及C₁-C₄卤代烷氧基;

[0024] X选自下组,该组由以下组成:C₃-C₆环烷基、苯基、包含1、2、3或4个单独地选自N、O和S的杂原子的5元或6元杂芳基以及包含1、2或3个单独地选自N、O和S的杂原子的4元至6元杂环基,并且其中所述环烷基、苯基、杂芳基或杂环基部分任选地被1或2个选自R⁹的可以相同或不同的取代基取代,并且其中前述CR¹R²、Q和Z部分可以附接在所述环烷基、苯基、杂芳基或杂环基部分的任何位置;

[0025] n是0或1;

[0026] Z选自下组,该组由以下组成:-C(O)OR¹⁰、-CH₂OH、-CHO、-C(O)NHOR¹¹、-C(O)NHCN、-OC(O)NHOR¹¹、-OC(O)NHCN、-NR⁶C(O)NHOR¹¹、-NR⁶C(O)NHCN、-C(O)NHS(O)₂R¹²、-OC(O)NHS(O)₂R¹²、-NR⁶C(O)NHS(O)₂R¹²、-S(O)₂OR¹⁰、-OS(O)₂OR¹⁰、-NR⁶S(O)₂OR¹⁰、-NR⁶S(O)₂OR¹⁰、-NHS(O)₂R¹⁴、-S(O)₂OR¹⁰、-OS(O)₂OR¹⁰、-S(O)₂NHCN、-S(O)₂NHC(O)R¹⁸、-S(O)₂NHS(O)₂R¹²、-OS(O)₂NHCN、-OS(O)₂NHS(O)₂R¹²、-OS(O)₂NHC(O)R¹⁸、-NR⁶S(O)₂NHCN、-NR⁶S(O)₂NHC(O)R¹⁸、-N(OH)C(O)R¹⁵、-ONHC(O)R¹⁵、-NR⁶S(O)₂NHS(O)₂R¹²、-P(O)(R¹³)(OR¹⁰)、-P(O)H(OR¹⁰)、-OP(O)(R¹³)(OR¹⁰)、-NR⁶P(O)(R¹³)(OR¹⁰)以及四唑;

[0027] R¹⁰选自下组,该组由以下组成:氢、C₁-C₆烷基、苯基以及苄基,并且其中所述苯基或苄基任选地被1、2或3个可以相同或不同的R⁹取代基取代;

[0028] R¹¹选自下组,该组由以下组成:氢、C₁-C₆烷基和苯基,并且其中所述苯基任选地被1、2或3个可以相同或不同的R⁹取代基取代;

[0029] R¹²选自下组,该组由以下组成:C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-N

(R⁶)₂以及苯基,并且其中所述苯基任选地被1、2或3个可以相同或不同的R⁹取代基取代;

[0030] R¹³选自下组,该组由以下组成:-OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基以及苯基;

[0031] R¹⁴是C₁-C₆卤代烷基;

[0032] R¹⁵选自下组,该组由以下组成:C₁-C₆烷基和苯基,并且其中所述苯基任选地被1、2或3个可以相同或不同的R⁹取代基取代;

[0033] R^{15a}是苯基,其中所述苯基任选地被1、2或3个可以相同或不同的R⁹取代基取代;

[0034] R¹⁶和R¹⁷独立地选自下组,该组由以下组成:氢和C₁-C₆烷基;或者

[0035] R¹⁶和R¹⁷与它们所附接的氮原子一起形成4元至6元杂环基环,该杂环基环任选地包含一个另外的单独地选自N、O和S的杂原子;

[0036] R¹⁸选自下组,该组由以下组成:氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、-N(R⁶)₂以及苯基,并且其中所述苯基任选地被1、2或3个可以相同或不同的R⁹取代基取代;

[0037] 并且

[0038] r是0、1或2。

[0039] 根据本发明的第二方面,提供了一种农用化学组合物,其包含除草有效量的具有式(I)的化合物和农用化学上可接受的稀释剂或载体。这样一种农业组合物可以进一步包含至少一种另外的活性成分。

[0040] 根据本发明的第三方面,提供了一种控制或防止不希望的植物生长的方法,其中将除草有效量的具有式(I)的化合物或包含这种化合物作为活性成分的组合物施用至所述植物、其部分或其场所。

[0041] 根据本发明的第四方面,提供了具有式(I)的化合物作为除草剂的用途。

[0042] 根据本发明的第五方面,提供了一种用于制备具有式(I)的化合物的方法。

[0043] 如本文使用的,术语“卤素(halogen或halo)”是指氟(fluorine/fluoro)、氯(chlorine/chloro)、溴(bromine/bromo)或碘(iodine/iodo),优选氟、氯或溴。

[0044] 如本文使用的,氰基意指-CN基团。

[0045] 如本文使用的,羟基意指-OH基团。

[0046] 如本文使用的,硝基意指-NO₂基团。

[0047] 如本文使用的,术语“C₁-C₆烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链的烃链基团,该烃链基团不含不饱和度,具有从一至六个碳原子,并且其通过单键附接至该分子的剩余部分。C₁-C₄烷基和C₁-C₂烷基应相应地解释。C₁₋₆烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基和1-二甲基乙基(叔丁基)。

[0048] 如本文使用的,术语“C₁-C₆烷氧基”是指具有式-OR_a的基团,其中R_a是如上一般定义的C₁-C₆烷基基团。C₁-C₄烷氧基应相应地解释。C₁₋₄烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基。

[0049] 如本文使用的,术语“C₁-C₆卤代烷基”是指被一个或多个相同的或不同的卤素原子取代的如上一般定义的C₁-C₆烷基基团。C₁-C₄卤代烷基应相应地解释。C₁-C₆卤代烷基的实例包括但不限于氯甲基、氟甲基、氟乙基、二氟甲基、三氟甲基和2,2,2-三氟乙基。

[0050] 如本文使用的,术语“C₂-C₆烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链的烃链基团,该烃链基团含有至少一个可以是(E)-或(Z)-构型的双键,具有从二至六个碳原子,其通过单键附接至该分子的剩余部分。C₂-C₄烯基应相应地解释。C₂-C₆烯基的实例包括但不

限于丙-1-烯基、烯丙基(丙-2-烯基)和丁-1-烯基。

[0051] 如本文使用的,术语“ C_2-C_6 卤代烯基”是指被一个或多个相同的或不同的卤素原子取代的如上一般定义的 C_2-C_6 烯基基团。 C_2-C_6 卤代烯基的实例包括但不限于氯乙烯、氟乙烯、1,1-二氟乙烯、1,1-二氯乙烯和1,1,2-三氯乙烯。

[0052] 如本文使用的,术语“ C_2-C_6 炔基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链的炔链基团,该炔链基团包含至少一个三键,具有从二至六个碳原子,并且其通过单键附接至该分子的剩余部分。 C_2-C_4 炔基应相应地解释。 C_2-C_6 炔基的实例包括但不限于丙-1-炔基、炔丙基(丙-2-炔基)和丁-1-炔基。

[0053] 如本文使用的,术语“ C_1-C_6 卤代烷氧基”是指被一个或多个相同的或不同的卤素原子取代的如上所定义的 C_1-C_6 烷氧基基团。 C_1-C_4 卤代烷氧基应相应地解释。 C_1-C_6 卤代烷氧基的实例包括但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、氟乙氧基、三氟甲氧基和三氟乙氧基。

[0054] 如本文使用的,术语“ C_1-C_3 卤代烷氧基 C_1-C_3 烷基”是指具有式 R_b-O-R_a 的基团,其中 R_b 是如上一般定义的 C_1-C_3 卤代烷基基团,并且 R_a 是如上一般定义的 C_1-C_3 亚烷基基团。

[0055] 如本文使用的,术语“ C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 烷基”是指具有式 R_b-O-R_a 的基团,其中 R_b 是如上一般定义的 C_1-C_3 烷基基团,并且 R_a 是如上一般定义的 C_1-C_3 亚烷基基团。

[0056] 如本文使用的,术语“ C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 烷氧基-”是指具有式 R_b-O-R_a-O 的基团,其中 R_b 是如上一般定义的 C_1-C_3 烷基基团,并且 R_a 是如上一般定义的 C_1-C_3 亚烷基基团。

[0057] 如本文使用的,术语“ C_3-C_6 烯基氧基”是指具有式 $-OR_a$ 的基团,其中 R_a 是如上一般定义的 C_3-C_6 烯基基团。

[0058] 如本文使用的,术语“ C_3-C_6 炔基氧基”是指具有式 $-OR_a$ 的基团,其中 R_a 是如上一般定义的 C_3-C_6 炔基基团。

[0059] 如本文使用的,术语“羟基 C_1-C_6 烷基”是指被一个或多个羟基基团取代的如上一般定义的 C_1-C_6 烷基基团。

[0060] 如本文使用的,术语“ C_1-C_6 烷基羰基”是指具有式 $-C(O)R_a$ 的基团,其中 R_a 是如上一般定义的 C_1-C_6 烷基基团。

[0061] 如本文使用的,术语“ C_1-C_6 烷氧基羰基”是指具有式 $-C(O)OR_a$ 的基团,其中 R_a 是如上一般定义的 C_1-C_6 烷基基团。

[0062] 如本文使用的,术语“氨基羰基”是指具有式 $-C(O)NH_2$ 的基团。

[0063] 如本文使用的,术语“ C_3-C_6 环烷基”是指稳定的单环基团,其是饱和的或部分不饱和的并且含有3至6个碳原子。 C_3-C_4 环烷基应相应地解释。 C_3-C_6 环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基以及环己基。

[0064] 如本文使用的,术语“ C_3-C_6 卤代环烷基”是指被一个或多个相同的或不同的卤素原子取代的如上一般定义的 C_3-C_6 环烷基基团。 C_3-C_4 卤代环烷基应相应地解释。

[0065] 如本文使用的,术语“ C_3-C_6 环烷氧基”是指具有式 $-OR_a$ 的基团,其中 R_a 是如上一般定义的 C_3-C_6 环烷基基团。

[0066] 如本文使用的,术语“ $N-C_3-C_6$ 环烷基氨基”是指具有式 $-NHR_a$ 的基团,其中 R_a 是如上一般定义的 C_3-C_6 环烷基基团。

[0067] 如本文使用的,除非另外明确说明,术语“杂芳基”是指包含1、2、3或4个单独地选自氮、氧和硫的杂原子的5元或6元单环芳族环。杂芳基基团可以经碳原子或杂原子键结至

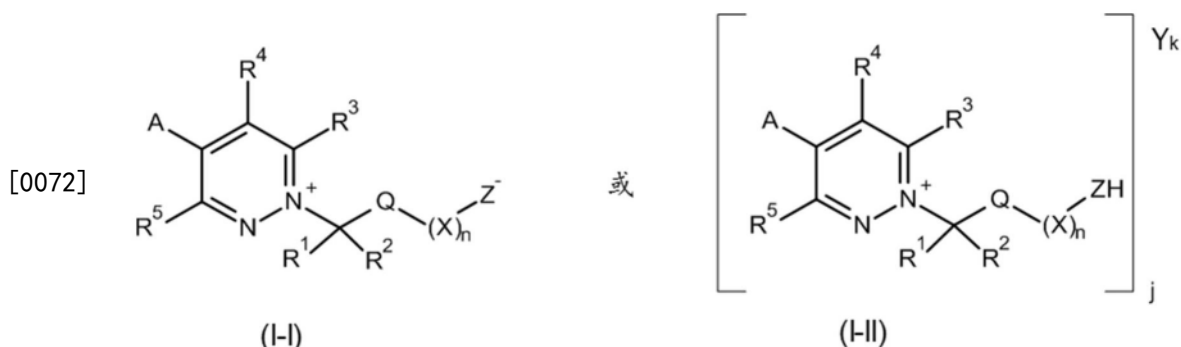
该分子的剩余部分。杂芳基的实例包括呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基或吡啶基。

[0068] 如本文使用的,除非另外明确说明,术语“杂环基”或“杂环的”是指包含1、2或3个单独地选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的4元至6元非芳族单环基团。杂环基基团可以经碳原子或杂原子键结至该分子的剩余部分。杂环基的实例包括但不限于吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、二氢异噻唑基、二氧戊环基、吗啉基或 δ -内酰胺基(lactamyl)。

[0069] 在具有式(I)的化合物中一个或多个可能的不对称碳原子的存在意味着所述化合物能以手性异构体形式存在,即对映异构体或非对映异构体的形式。作为围绕单键的受限旋转的结果,还可能存在阻转异构体。式(I)旨在包括所有那些可能的异构体形式及其混合物。本发明包括具有式(I)的化合物的所有那些可能的异构体形式及其混合物。同样地,当存在时,式(I)旨在包括所有可能的互变异构体(包括内酰胺-内酰亚胺互变异构和酮-烯醇互变异构)。本发明包括具有式(I)的化合物的所有可能的互变异构体形式。类似地,在存在双取代烯烃的情况下,这些能以E或Z形式或作为任何比例的二者的混合物而存在。本发明包括具有式(I)的化合物的所有这些可能的异构体形式及其混合物。

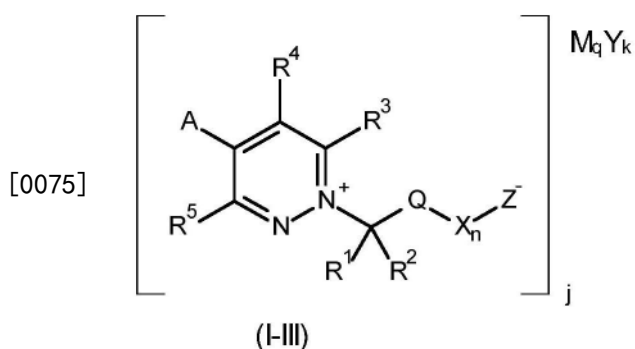
[0070] 具有式(I)的化合物通常以农艺学上可接受的盐、两性离子或农艺学上可接受的两性离子盐的形式提供。本发明涵盖全部比例的所有此类农艺学上可接受的盐、两性离子及其混合物。

[0071] 例如,具有式(I)的化合物(其中Z包含酸性质子)可以作为以下存在:两性离子,即具有式(I-I)的化合物,或农艺学上可接受的盐,即具有式(I-II)的化合物,如下所示:



[0073] 其中,Y表示农艺学上可接受的阴离子,并且j和k表示可选自1、2或3的整数,取决于相应阴离子Y的电荷。

[0074] 具有式(I)的化合物也可以作为农艺学上可接受的两性离子盐存在,即具有式(I-III)的化合物,如下所示:



[0076] 其中,Y表示农艺学上可接受的阴离子,M表示农艺学上可接受的阳离子(除吡啶鎓阳离子外),并且整数j、k和q可以选自1、2或3,取决于相应阴离子Y和相应阳离子M的电荷。

[0077] 因此,当本文中以质子化形式绘制具有式(I)的化合物时,技术人员将理解,它同样可以用一种或多种相关抗衡离子以未质子化或盐形式表示。

[0078] 在本发明的一个实施例中,提供了具有式(I-II)的化合物,其中k为2,j为1且Y选自下组,该组由以下组成:卤素、三氟乙酸盐和五氟丙酸盐。在此实施例中,环A中的氮原子可以被质子化或者R¹、R²、Q或X中包含的氮原子可以被质子化(例如参见表A中的化合物A234或A235)。优选地,在具有式(I-II)的化合物中,k为2,j为1且Y为氯,其中环A中的氮原子被质子化。

[0079] 本发明的合适的农艺学上可接受的盐(由阴离子Y表示)包括但不限于氯化物、溴化物、碘化物、氟化物、2-萘磺酸盐、乙酸盐、己二酸盐、甲醇盐、乙醇盐、丙醇盐、丁醇盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、丁基硫酸盐、丁基磺酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐(camsylate)、癸酸盐、己酸盐、辛酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐、二磷酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、庚酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、乙基硫酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、十七烷酸盐、十六烷酸盐、硫酸氢盐、氢氧化物、羟萘酸盐、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲二磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、肉豆蔻酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、十九烷酸盐、十八烷酸盐、草酸盐、壬酸盐、十五烷酸盐、五氟丙酸盐、高氯酸盐、磷酸盐、丙酸盐、丙基硫酸盐、丙磺酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、十三烷酸盐(tridecylate)、三氟甲磺酸盐、三氟乙酸盐、十一烷酸盐(undecylate)和戊酸盐。

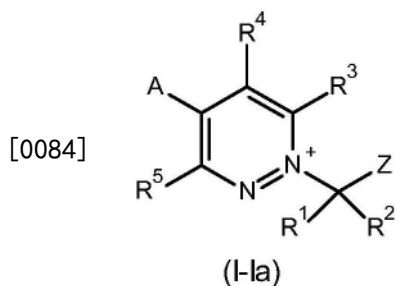
[0080] 由M表示的合适的阳离子包括但不限于金属、胺的共轭酸和有机阳离子。合适的金属的实例包括铝、钙、铯、铜、锂、镁、锰、钾、钠、铁和锌。合适的胺的实例包括烯丙胺、氨、戊胺、精氨酸、苄乙胺、苄星青霉素、丁烯基-2-胺、丁胺、丁基乙醇胺、环己胺、癸胺、二戊胺、二丁胺、二乙醇胺、二乙胺、二乙三胺、二庚胺、二己胺、二异戊胺、二异丙胺、二甲胺、二辛胺、二丙醇胺、二炔丙胺、二丙胺、十二胺、乙醇胺、乙胺、乙基丁胺、乙二胺、乙基庚胺、乙基辛胺、乙基丙醇胺、十七胺、庚胺、十六胺、己烯基-2-胺、己胺、己基庚胺、己基辛胺、组氨酸、吡啶、异戊胺、异丁醇胺、异丁胺、异丙醇胺、异丙胺、赖氨酸、葡甲胺、甲氧基乙胺、甲胺、甲基丁胺、甲基乙胺、甲基己胺、甲基异丙胺、甲基壬胺、甲基十八胺、甲基十五胺、吗啉、N,N-二乙基乙醇胺、N-甲基哌啶、壬胺、十八胺、辛胺、油胺、十五胺、戊烯基-2-胺、苯氧基乙胺、甲基吡啶、哌啶、丙醇胺、丙胺、丙二胺、吡啶、吡咯烷、仲丁胺、硬脂酰胺、牛脂胺、十四胺、三丁胺、三癸胺、三甲胺、三庚胺、三己胺、三异丁胺、三异癸胺、三异丙胺、三甲胺、三戊胺、三丙胺、三(羟甲基)氨基甲烷和十一胺。合适的有机阳离子的实例包括苄基三丁铵、苄基三甲基铵、苄基三苯基磷、胆碱、四丁基铵、四丁基磷、四乙基铵、四乙基磷、四甲基铵、四甲基磷、四丙基铵、四丙基磷、三丁基铊、三丁基氧化铊、三乙基铊、三乙基氧化铊、三甲基铊、三甲基氧化铊、三丙基铊和三丙基氧化铊。

[0081] 优选的其中Z包含酸性质子的具有式(I)的化合物可以表示为(I-I)或(I-II)。对于具有式(I-II)的化合物,当Y是氯化物、溴化物、碘化物、氢氧化物、碳酸氢盐、乙酸盐、五氟丙酸盐、三氟甲磺酸盐、三氟乙酸盐、甲基硫酸盐、甲苯磺酸盐和硝酸盐(其中j和k是1)时,强调了盐。优选地,Y是氯化物、溴化物、碘化物、氢氧化物、碳酸氢盐、乙酸盐、三氟乙酸

盐、甲基硫酸盐、甲苯磺酸盐和硝酸盐,其中j和k是1。对于具有式(I-II)的化合物,当Y是碳酸盐和硫酸盐(其中j为2且k为1)时以及当Y是磷酸盐(其中j为3且k为1)时,也强调了盐。

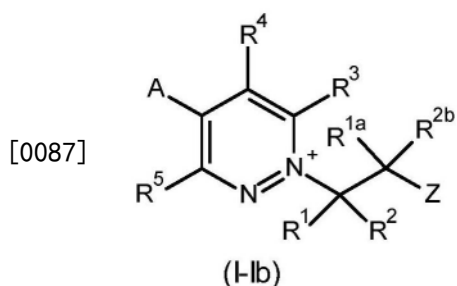
[0082] 适当时,具有式(I)的化合物也可以处于N-氧化物的形式(和/或用作N-氧化物)。

[0083] 其中m为0且n为0的具有式(I)的化合物可以由具有式(I-Ia)的化合物表示,如下所示:



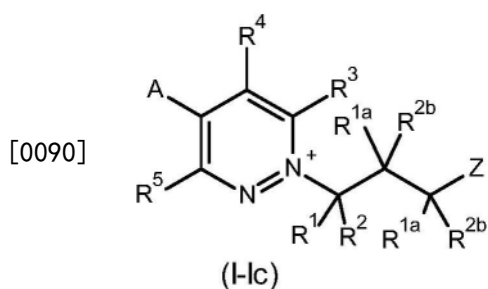
[0085] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、A和Z如针对具有式(I)的化合物所定义。

[0086] 其中m为1且n为0的具有式(I)的化合物可以由具有式(I-Ib)的化合物表示,如下所示:



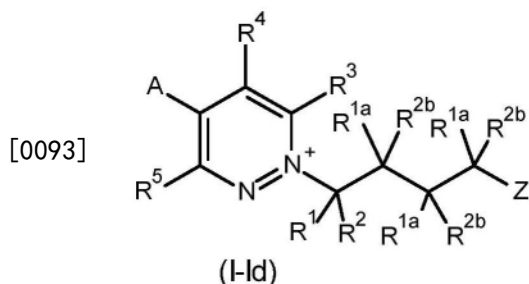
[0088] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、A和Z如针对具有式(I)的化合物所定义。

[0089] 其中m为2且n为0的具有式(I)的化合物可以由具有式(I-Ic)的化合物表示,如下所示:



[0091] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、A和Z如针对具有式(I)的化合物所定义。

[0092] 其中m为3且n为0的具有式(I)的化合物可以由具有式(I-Id)的化合物表示,如下所示:



[0094] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、A和Z如针对具有式(I)的化合物所定义。

[0095] 以下列表提供了取代基 n 、 m 、 r 、A、Q、X、Z、 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{15a} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义,包括优选定义,参考根据本发明的具有式(I)的化合物。对于这些取代基中的任何一个,以下给出的任何定义都可以结合以下或在本文件中的其他地方给出的任何其他取代基的任何定义。

[0096] R^1 选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 以及 $-S(O)_rR^{15}$ 。优选地, R^1 选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 $-OR^7$ 、 $-NHS(O)_2R^{15}$ 、 $-NHC(O)R^{15}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 以及 $-S(O)_rR^{15}$ 。更优选地, R^1 选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 $-OR^7$ 以及 $-N(R^{7a})_2$ 。甚至更优选地, R^1 选自下组,该组由以下组成:氢、 C_1 - C_6 烷基、 $-OR^7$ 以及 $-N(R^{7a})_2$ 。甚至仍更优选地, R^1 是氢或 C_1 - C_6 烷基。又甚至仍更优选地, R^1 是氢或甲基。最优选地, R^1 是氢。

[0097] R^2 选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基以及 C_1 - C_6 卤代烷基。优选地, R^2 选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基以及 C_1 - C_6 氟烷基。更优选地, R^2 是氢或 C_1 - C_6 烷基。甚至更优选地, R^2 是氢或甲基。最优选地, R^2 是氢。

[0098] 其中当 R^1 选自由 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-N(R^6)S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)R^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)OR^{15}$ 、 $-N(R^6)C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 以及 $-S(O)_rR^{15}$ 组成的组时, R^2 选自下组,该组由以下组成:氢和 C_1 - C_6 烷基。优选地,当 R^1 选自由 $-OR^7$ 、 $-NHS(O)_2R^{15}$ 、 $-NHC(O)R^{15}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 和 $-S(O)_rR^{15}$ 组成的组时, R^2 选自下组,该组由以下组成:氢和甲基。

[0099] 可替代地, R^1 和 R^2 与它们所附接的碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基环或3元至6元杂环基,该杂环基包含1或2个单独地选自N和O的杂原子。优选地, R^1 和 R^2 与它们所附接的碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基环。更优选地, R^1 和 R^2 与它们所附接的碳原子一起形成环丙基环。

[0100] 在一个实施例中, R^1 和 R^2 是氢。

[0101] 在另一个实施例中, R^1 是甲基并且 R^2 是氢。

[0102] 在另一个实施例中, R^1 是甲基并且 R^2 是甲基。

[0103] Q是 $(CR^{1a}R^{2b})_m$ 。

[0104] m 是0、1、2或3。优选地, m 是0、1或2。更优选地, m 是1或2。最优选地, m 是1。

[0105] 每个 R^{1a} 和 R^{2b} 独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-OR^{15a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-NHR^{15a}$ 、 $-N(R^6)CHO$ 、 $-NR^{7b}R^{7c}$ 以及 $-S(O)_rR^{15}$ 。优选地,每个 R^{1a} 和 R^{2b} 独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 以及 $-NHR^7$ 。更优选地,每个 R^{1a} 和 R^{2b} 独立地选自下组,该组由以下组成:氢、 C_1 - C_6 烷基、 $-OH$ 以及 $-NH_2$ 。甚至更优选地,每个 R^{1a} 和 R^{2b} 独立地选自下组,该组由以下组成:氢、甲基、 $-OH$ 以及-

NH₂。甚至仍更优选地,每个R^{1a}和R^{2b}独立地选自下组,该组由以下组成:氢和甲基。最优选地,R^{1a}和R^{2b}是氢。

[0106] 在另一个实施例中,每个R^{1a}和R^{2b}独立地选自下组,该组由以下组成:氢和C₁-C₆烷基。

[0107] 可替代地,每个R^{1a}和R^{2b}与它们所附接的碳原子一起形成C₃-C₆环烷基环或3元至6元杂环基,该杂环基包含1或2个单独地选自N和O的杂原子。优选地,每个R^{1a}和R^{2b}与它们所附接的碳原子一起形成C₃-C₆环烷基环。更优选地,每个R^{1a}和R^{2b}与它们所附接的碳原子一起形成环丙基环。

[0108] R³、R⁴和R⁵独立地选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、氰基、硝基、-S(O)_rR¹⁵、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆氟烷氧基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆环烷基以及-N(R⁶)₂。优选地,R³、R⁴和R⁵独立地选自下组,该组由以下组成:氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆氟烷氧基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆环烷基以及-N(R⁶)₂。更优选地,R³、R⁴和R⁵独立地选自下组,该组由以下组成:氢、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基。甚至更优选地,R³、R⁴和R⁵独立地选自下组,该组由以下组成:氢和C₁-C₆烷基。甚至仍更优选地,R³、R⁴和R⁵独立地选自下组,该组由以下组成:氢和甲基。最优选地,R³、R⁴和R⁵是氢。

[0109] 每个R⁶独立地选自氢和C₁-C₆烷基。优选地,每个R⁶独立地选自氢和甲基。

[0110] 每个R⁷独立地选自下组,该组由以下组成:C₁-C₆烷基、-S(O)₂R¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵以及-C(O)NR¹⁶R¹⁷。优选地,每个R⁷独立地选自下组,该组由以下组成:C₁-C₆烷基、-C(O)R¹⁵和-C(O)NR¹⁶R¹⁷。更优选地,每个R⁷是C₁-C₆烷基。最优选地,每个R⁷是甲基。

[0111] 每个R^{7a}独立地选自下组,该组由以下组成:-S(O)₂R¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵-C(O)NR¹⁶R¹⁷以及-C(O)NR⁶R^{15a}。优选地,每个R^{7a}独立地是-C(O)R¹⁵或-C(O)NR¹⁶R¹⁷。

[0112] R^{7b}和R^{7c}独立地选自下组,该组由以下组成:C₁-C₆烷基、-S(O)₂R¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-C(O)NR¹⁶R¹⁷以及苯基,并且其中所述苯基任选地被1、2或3个可以相同或不同的R⁹取代基取代。优选地,R^{7b}和R^{7c}独立地选自下组,该组由以下组成:C₁-C₆烷基、-C(O)R¹⁵和-C(O)NR¹⁶R¹⁷。更优选地,R^{7b}和R^{7c}是C₁-C₆烷基。最优选地,R^{7b}和R^{7c}是甲基。

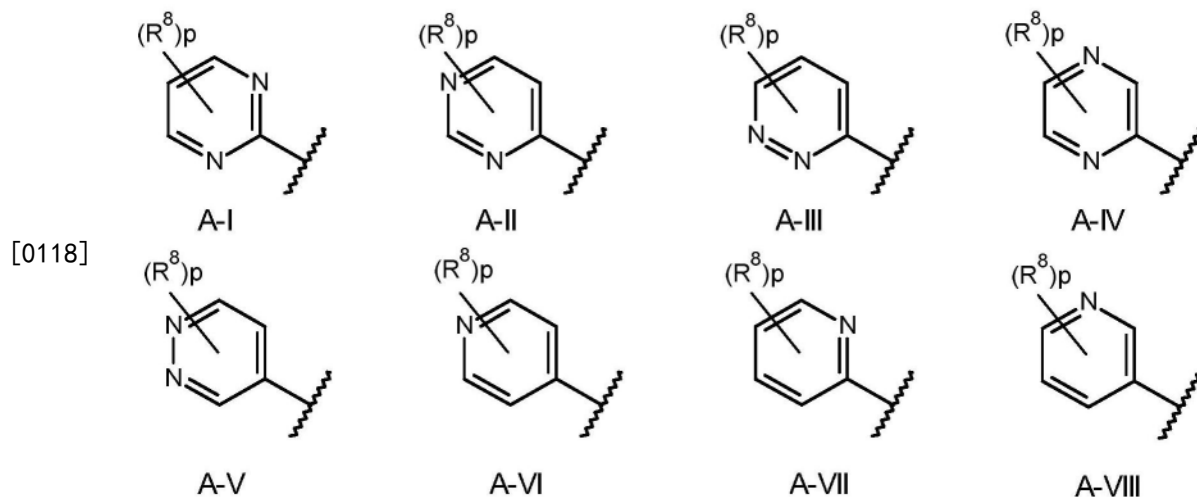
[0113] 可替代地,R^{7b}和R^{7c}与它们所附接的氮原子一起形成4元至6元杂环基环,该杂环基环任选地包含一个另外的单独地选自N、O和S的杂原子。优选地,R^{7b}和R^{7c}与它们所附接的氮原子一起形成5元至6元杂环基环,该杂环基环任选地包含一个另外的单独地选自N和O的杂原子。更优选地,R^{7b}和R^{7c}与它们所附接的氮原子一起形成吡咯烷基、噁唑烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团。

[0114] A是包含1、2、3或4个氮原子的6元杂芳基,并且其中在可行的情况下,该杂芳基可以任选地被1、2、3或4个可以相同或不同的R⁸取代基取代。

[0115] 优选地,A是包含1、2、3或4个氮原子的6元杂芳基,并且其中在可行的情况下,该杂芳基可以任选地被1或2个可以相同或不同的R⁸取代基取代。

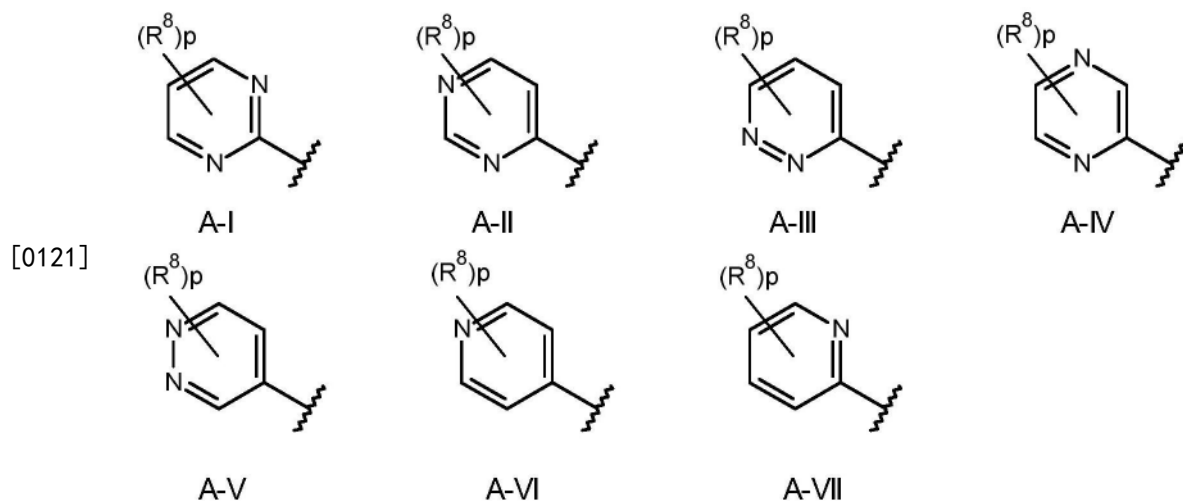
[0116] 更优选地,A是包含1或2个氮原子的6元杂芳基,并且其中该杂芳基可以任选地被1或2个可以相同或不同的R⁸取代基取代。

[0117] 进一步更优选地,A选自下组,该组由以下组成:下面的式A-I至A-VIII



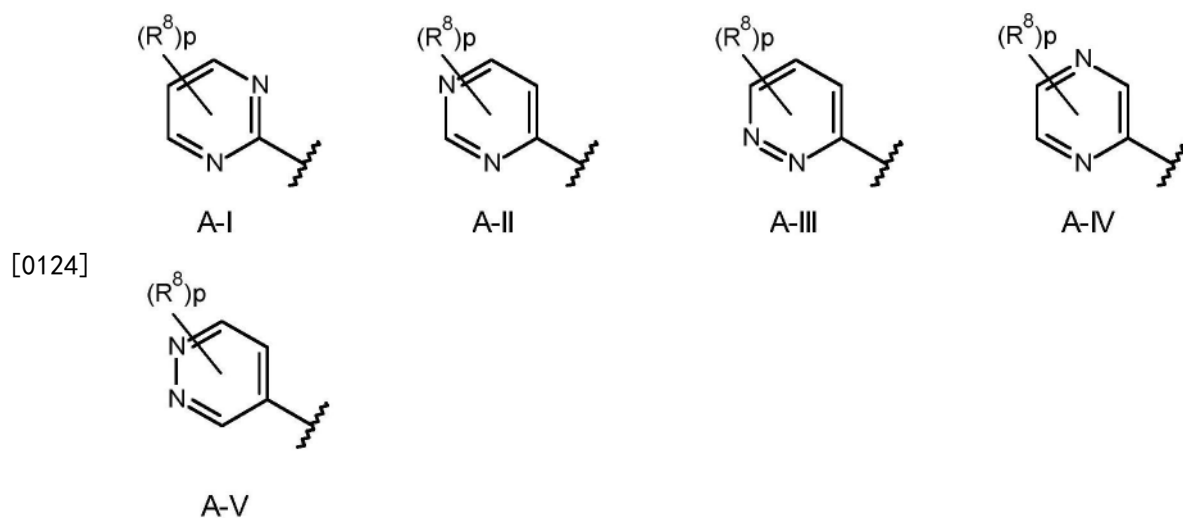
[0119] 其中锯齿状线定义了与具有式(I)的化合物的剩余部分的附接点,并且p为0、1或2。

[0120] 甚至更优选地,A选自下组,该组由以下组成:下面的式A-I至A-VII



[0122] 其中锯齿状线定义了与具有式(I)的化合物的剩余部分的附接点,并且p为0、1或2。

[0123] 甚至仍更优选地,A选自下组,该组由以下组成:下面的式A-I至A-V



[0125] 其中锯齿状线定义了与具有式(I)的化合物的剩余部分的附接点,并且p为0、1或2。

[0126] 又甚至仍更优选地,A选自下组,该组由以下组成:式A-I至A-V,并且p为0或1。

[0127] 最优选地,A选自下组,该组由以下组成:式A-I至A-V,并且p为0。

[0128] 当A被1或2个取代基取代时,每个 R^8 独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、硝基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_r R^{15}$ 、 $-NR^6S(O)_2 R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_2 NR^{16}R^{17}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 卤代环烷基、 C_3-C_6 环烷氧基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 卤代烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷基、 $-$ 、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷氧基、 $-$ 、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_3 卤代烷氧基、 C_1-C_3 烷基、 $-$ 、 C_3-C_6 烯氧基、 C_3-C_6 炔氧基、 $N-C_3-C_6$ 环烷基氨基、 $-C(R^6)=NOR^6$ 、苯基、包含1或2个单独地选自N和O的杂原子的3元至6元杂环基以及包含1、2、3或4个单独地选自N、O和S的杂原子的5元或6元杂芳基,并且其中所述苯基、杂环基或杂芳基任选地被1、2或3个可以相同或不同的 R^9 取代基取代。

[0129] 优选地,当A被1或2个取代基取代时,每个 R^8 独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、硝基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_r R^{15}$ 、 $-NR^6S(O)_2 R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_2 NR^{16}R^{17}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 卤代环烷基、 C_3-C_6 环烷氧基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 卤代烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷基、 $-$ 、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷氧基、 $-$ 、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_3 卤代烷氧基、 C_1-C_3 烷基、 $-$ 、 C_3-C_6 烯氧基、 C_3-C_6 炔氧基、 $-C(R^6)=NOR^6$ 、苯基以及包含1、2、3或4个单独地选自N、O和S的杂原子的5元或6元杂芳基,并且其中所述苯基或杂芳基任选地被1、2或3个可以相同或不同的 R^9 取代基取代。

[0130] 更优选地,当A被1或2个取代基取代时,每个 R^8 独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、硝基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_r R^{15}$ 、 $-NR^6S(O)_2 R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_2 NR^{16}R^{17}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷基、 $-$ 、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷氧基、 $-$ 、 C_1-C_6 卤代烷氧基、苯基以及包含1或2个氮原子的6元杂芳基,并且其中所述苯基或杂芳基任选地被由1或2个可以相同或不同的 R^9 取代基取代。

[0131] 甚至更优选地,当A被1或2个取代基取代时,每个 R^8 独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、硝基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_r R^{15}$ 、 $-NR^6S(O)_2 R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_2 NR^{16}R^{17}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基以及包含1或2个氮原子的6元杂芳基,并且其中所述杂芳基任选地被1个 R^9 取代基取代。

[0132] 甚至仍更优选地,当A被1或2个取代基取代时,每个 R^8 独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、硝基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_r R^{15}$ 、 $-NR^6S(O)_2 R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_2 NR^{16}R^{17}$ 、 C_1-C_6 烷基以及 C_1-C_6 卤代烷基。

[0133] 进一步仍更优选地,当A被1或2个取代基取代时,每个 R^8 独立地选自下组,该组由以下组成:氯、氟、氰基、 $-NH_2$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-S(O)_2 Me$ 、 $-C(O)OMe$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)Me$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHMe$ 、 $-C(O)N(Me)_2$ 、甲基以及三氟甲基。

[0134] 最优选地,当A被1或2个取代基取代时,每个 R^8 独立地选自下组,该组由以下组成:氯、氟、氰基、 $-NH_2$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-OMe$ 、 $-S(O)_2 Me$ 、 $-C(O)NHMe$ 、 $-C(O)N(Me)_2$ 、甲基以及三氟甲基。

[0135] 在一个实施例中,当A被1或2个取代基取代时,每个 R^8 独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_2R^{15}$ 、 $-NR^6S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、羟基 C_1-C_6 烷基以及包含2个氮原子的6元杂芳基,并且其中所述杂芳基任选地被1个 R^9 取代基取代。优选地,当A被1或2个取代基取代时,每个 R^8 独立地选自下组,该组由以下组成:氯、氟、氰基、 $-NH_2$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 、 $-C(O)OMe$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)Me$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHMe$ 、 $-C(O)N(Me)_2$ 、 $-S(O)_2NHMe$ 、甲基、三氟甲基、环丙基、羟甲基以及6-氯哒嗪-3-基。

[0136] 可替代地,当A被3或4个取代基取代时,每个 R^8 独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 C_1-C_6 烷基以及 C_1-C_6 卤代烷基。优选地,每个 R^8 独立地选自下组,该组由以下组成: $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 C_1-C_6 烷基以及 C_1-C_6 卤代烷基。更优选地,每个 R^8 独立地选自下组,该组由以下组成: $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-OR^7$ 、 C_1-C_6 烷基以及 C_1-C_6 卤代烷基。甚至更优选地,每个 R^8 独立地选自下组,该组由以下组成: C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 卤代烷基。

[0137] 每个 R^9 独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷基以及 C_1-C_4 卤代烷氧基。优选地,每个 R^9 独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、氰基、 $-N(R^6)_2$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷基以及 C_1-C_4 卤代烷氧基。更优选地,每个 R^9 独立地选自下组,该组由以下组成:卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基以及 C_1-C_4 卤代烷基。甚至更优选地,每个 R^9 独立地选自下组,该组由以下组成:卤素和 C_1-C_4 烷基。

[0138] X选自下组,该组由以下组成: C_3-C_6 环烷基、苯基、包含1、2、3或4个单独地选自N、O和S的杂原子的5元或6元杂芳基以及包含1、2或3个单独地选自N、O和S的杂原子的4元至6元杂环基,并且其中所述环烷基、苯基、杂芳基或杂环基部分任选地被1或2个选自 R^9 的可以相同或不同的取代基取代,并且其中前述 CR^1R^2 、Q和Z部分可以附接在所述环烷基、苯基、杂芳基或杂环基部分的任何位置。

[0139] 优选地,X选自下组,该组由以下组成:苯基和包含1或2个单独地选自N和O的杂原子的4元至6元杂环基,并且其中所述苯基或杂环基部分任选地被1或2个选自 R^9 的可以相同或不同的取代基取代,并且其中前述 CR^1R^2 、Q和Z部分可以附接在所述苯基或杂环基部分的任何位置。

[0140] 更优选地,X是包含1或2个单独地选自N和O的杂原子的4元至6元杂环基,并且其中所述杂环基部分任选地被1或2个选自 R^9 的可以相同或不同的取代基取代,并且其中前述 CR^1R^2 、Q和Z部分可以附接在所述杂环基部分的任何位置。

[0141] 在一个实施例中,X是包含1个杂原子的5元杂环基,其中所述杂原子是N,并且其中前述 CR^1R^2 、Q和Z部分可以附接在所述杂环基部分的任何位置。优选地,X是包含1个杂原子的5元杂环基,其中所述杂原子是N,并且其中前述 CR^1R^2 和Q部分与N原子相邻附接并且Z部分与N原子附接。

[0142] 在另一个实施例中,X是任选地被1或2个选自 R^9 的可以相同或不同的取代基取代的苯基,并且其中前述 CR^1R^2 、Q和Z部分可以附接在所述苯基部分的任何位置。优选地,X是苯基,并且前述 CR^1R^2 和Q部分以对位与Z部分附接。

[0143] n是0或1。优选地,n为0。

[0144] Z选自下组,该组由以下组成: $-C(O)OR^{10}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)NHOR^{11}$ 、 $-C(O)NHCN$ 、-

OC(O)NHOR¹¹、-OC(O)NHCN、-NR⁶C(O)NHOR¹¹、-NR⁶C(O)NHCN、-C(O)NHS(O)₂R¹²、-OC(O)NHS(O)₂R¹²、-NR⁶C(O)NHS(O)₂R¹²、-S(O)₂OR¹⁰、-OS(O)₂OR¹⁰、-NR⁶S(O)₂OR¹⁰、-NR⁶S(O)₂OR¹⁰、-NHS(O)₂R¹⁴、-S(O)₂OR¹⁰、-OS(O)₂OR¹⁰、-S(O)₂NHCN、-S(O)₂NHC(O)R¹⁸、-S(O)₂NHS(O)₂R¹²、-OS(O)₂NHCN、-OS(O)₂NHS(O)₂R¹²、-OS(O)₂NHC(O)R¹⁸、-NR⁶S(O)₂NHCN、-NR⁶S(O)₂NHC(O)R¹⁸、-N(OH)C(O)R¹⁵、-ONHC(O)R¹⁵、-NR⁶S(O)₂NHS(O)₂R¹²、-P(O)(R¹³)(OR¹⁰)、-P(O)H(OR¹⁰)、-OP(O)(R¹³)(OR¹⁰)、-NR⁶P(O)(R¹³)(OR¹⁰)以及四唑。

[0145] 优选地,Z选自下组,该组由以下组成:-C(O)OR¹⁰、-C(O)NHOR¹¹、-OC(O)NHOR¹¹、-NR⁶C(O)NHOR¹¹、-C(O)NHS(O)₂R¹²、-OC(O)NHS(O)₂R¹²、-NR⁶C(O)NHS(O)₂R¹²、-S(O)₂OR¹⁰、-OS(O)₂OR¹⁰、-NR⁶S(O)₂OR¹⁰、-NR⁶S(O)₂OR¹⁰、-NHS(O)₂R¹⁴、-S(O)₂OR¹⁰、-OS(O)₂OR¹⁰、-S(O)₂NHC(O)R¹⁸、-S(O)₂NHS(O)₂R¹²、-OS(O)₂NHS(O)₂R¹²、-OS(O)₂NHC(O)R¹⁸、-NR⁶S(O)₂NHC(O)R¹⁸、-N(OH)C(O)R¹⁵、-ONHC(O)R¹⁵、-NR⁶S(O)₂NHS(O)₂R¹²、-P(O)(R¹³)(OR¹⁰)、-P(O)H(OR¹⁰)、-OP(O)(R¹³)(OR¹⁰)以及-NR⁶P(O)(R¹³)(OR¹⁰)。

[0146] 更优选地,Z选自下组,该组由以下组成:-C(O)OR¹⁰、-C(O)NHOR¹¹、-C(O)NHS(O)₂R¹²、-S(O)₂OR¹⁰、-OS(O)₂OR¹⁰、-NR⁶S(O)₂OR¹⁰、-NHS(O)₂R¹⁴、-S(O)₂OR¹⁰以及-P(O)(R¹³)(OR¹⁰)。

[0147] 甚至更优选地,Z选自下组,该组由以下组成:-C(O)OR¹⁰、-C(O)NHS(O)₂R¹²、-S(O)₂OR¹⁰以及-P(O)(R¹³)(OR¹⁰)。

[0148] 甚至仍更优选地,Z选自下组,该组由以下组成:-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)OCH(CH₃)₂、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)OCH₂C₆H₅、-C(O)OC₆H₅、-C(O)NHS(O)₂CH₃、-S(O)₂OH、-P(O)(OH)(OCH₂CH₃)以及-P(O)(OCH₂CH₃)(OCH₂CH₃)。

[0149] 最优选地,Z是-C(O)OH或-S(O)₂OH。

[0150] 在一个实施例中,Z选自下组,该组由以下组成:-C(O)OR¹⁰、-CH₂OH、-C(O)NHOR¹¹、-C(O)NHCN、-C(O)NHS(O)₂R¹²、-S(O)₂OR¹⁰、-OS(O)₂OR¹⁰、-NR⁶S(O)₂OR¹⁰、-NHS(O)₂R¹⁴、-P(O)(R¹³)(OR¹⁰)以及四唑。优选地,Z选自下组,该组由以下组成:-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)OCH(CH₃)₂、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)OCH₂C₆H₅、-C(O)OC₆H₅、-CH₂OH、-C(O)NHOMe、-C(O)NHCN、-C(O)NHS(O)₂N(Me)₂、-C(O)NHS(O)₂Me、-C(O)NHS(O)₂CH₃、-S(O)₂OH、-OS(O)₂OH、-NHS(O)₂OH、-NHS(O)₂CF₃、-P(O)(OH)(OH)、-P(O)(OCH₃)(OCH₃)、-P(O)(OH)(OCH₃)、-P(O)(OH)(OCH₂CH₃)、-P(O)(OCH₂CH₃)(OCH₂CH₃)以及四唑。

[0151] R¹⁰选自下组,该组由以下组成:氢、C₁-C₆烷基、苯基以及苄基,并且其中所述苯基或苄基任选地被1、2或3个可以相同或不同的R⁹取代基取代。优选地,R¹⁰选自下组,该组由以下组成:氢、C₁-C₆烷基、苯基以及苄基。更优选地,R¹⁰选自下组,该组由以下组成:氢和C₁-C₆烷基。最优选地,R¹⁰是氢。

[0152] R¹¹选自下组,该组由以下组成:氢、C₁-C₆烷基和苯基,并且其中所述苯基任选地被1、2或3个可以相同或不同的R⁹取代基取代。优选地,R¹¹选自下组,该组由以下组成:氢、C₁-C₆烷基和苯基。更优选地,R¹¹选自下组,该组由以下组成:氢和C₁-C₆烷基。甚至更优选地,R¹¹是C₁-C₆烷基。最优选地,R¹¹是甲基。

[0153] R¹²选自下组,该组由以下组成:C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-N(R⁶)₂以及苯基,并且其中所述苯基任选地被1、2或3个可以相同或不同的R⁹取代基取代。优选地,R¹²选自下组,该组由以下组成:C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-N(R⁶)₂以及苯基。更优选地,R¹²选自下组,该组由以下组成:C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基和-N(R⁶)₂。甚

至更优选地, R^{12} 选自下组, 该组由以下组成: 甲基、 $-N(Me)_2$ 和三氟甲基。最优选地, R^{12} 是甲基。

[0154] R^{13} 选自下组, 该组由以下组成: $-OH$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基以及苯基。优选地, R^{13} 选自下组, 该组由以下组成: $-OH$ 、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基。更优选地, R^{13} 选自下组, 该组由以下组成: $-OH$ 和 C_1-C_6 烷氧基。甚至更优选地, R^{13} 选自下组, 该组由以下组成: $-OH$ 、甲氧基和乙氧基。最优选地, R^{13} 是 $-OH$ 。

[0155] R^{14} 是 C_1-C_6 卤代烷基。优选地, R^{14} 是三氟甲基。

[0156] R^{15} 选自下组, 该组由以下组成: C_1-C_6 烷基和苯基, 并且其中所述苯基任选地被 1、2 或 3 个可以相同或不同的 R^9 取代基取代。优选地, R^{15} 选自下组, 该组由以下组成: C_1-C_6 烷基和苯基。更优选地, R^{15} 是 C_1-C_6 烷基。最优选地, R^{15} 是甲基。

[0157] R^{15a} 是苯基, 其中所述苯基任选地被 1、2 或 3 个可以相同或不同的 R^9 取代基取代。优选地, R^{15a} 是任选地被 1 个 R^9 取代基取代的苯基。更优选地, R^{15a} 是苯基。

[0158] R^{16} 和 R^{17} 独立地选自下组, 该组由以下组成: 氢和 C_1-C_6 烷基。优选地, R^{16} 和 R^{17} 独立地选自下组, 该组由以下组成: 氢和甲基。

[0159] 可替代地, R^{16} 和 R^{17} 与它们所附接的氮原子一起形成 4 元至 6 元杂环基环, 该杂环基环任选地包含一个另外的单独地选自 N、O 和 S 的杂原子。优选地, R^{16} 和 R^{17} 与它们所附接的氮原子一起形成 5 元至 6 元杂环基环, 该杂环基环任选地包含一个另外的单独地选自 N 和 O 的杂原子。更优选地, R^{16} 和 R^{17} 与它们所附接的氮原子一起形成吡咯烷基、噁唑烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基基团。

[0160] R^{18} 选自下组, 该组由以下组成: 氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-N(R^6)_2$ 以及苯基, 并且其中所述苯基任选地被 1、2 或 3 个可以相同或不同的 R^9 取代基取代。优选地, R^{18} 选自下组, 该组由以下组成: 氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-N(R^6)_2$ 以及苯基。最优选地, R^{18} 选自下组, 该组由以下组成: 氢、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 卤代烷基。进一步更优选地, R^{18} 选自下组, 该组由以下组成: C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 卤代烷基。最优选地, R^{18} 是甲基或三氟甲基。

[0161] r 是 0、1 或 2。优选地, r 是 0 或 2。

[0162] 在一组优选实施例中, 在本发明的根据式 (I) 的化合物中,

[0163] R^1 是氢或 C_1-C_6 烷基;

[0164] R^2 是氢或甲基;

[0165] Q 是 $(CR^{1a}R^{2b})_m$;

[0166] m 是 0、1 或 2;

[0167] R^{1a} 和 R^{2b} 独立地选自下组, 该组由以下组成: 氢、 C_1-C_6 烷基、 $-OH$ 以及 $-NH_2$;

[0168] R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自下组, 该组由以下组成: 氢和 C_1-C_6 烷基;

[0169] 每个 R^6 独立地选自氢和甲基;

[0170] 每个 R^7 是 C_1-C_6 烷基;

[0171] A 是包含 1 或 2 个氮原子的 6 元杂芳基并且其中该杂芳基可以任选地被 1 或 2 个可以相同或不同的 R^8 取代基取代;

[0172] 每个 R^8 独立地选自下组, 该组由以下组成: 卤素、硝基、氰基、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_r R^{15}$ 、 $-NR^6 S(O)_2 R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_2 NR^{16}R^{17}$ 、 C_1-C_6 烷

基以及C₁-C₆卤代烷基;

[0173] n是0;

[0174] Z选自下组,该组由以下组成:-C(O)OR¹⁰、-C(O)NHS(O)₂R¹²、-S(O)₂OR¹⁰以及-P(O)(R¹³)(OR¹⁰);

[0175] R¹⁰选自下组,该组由以下组成:氢、C₁-C₆烷基、苯基以及苄基;

[0176] R¹²选自下组,该组由以下组成:C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基以和-N(R⁶)₂;

[0177] R¹³选自下组,该组由以下组成:-OH和C₁-C₆烷氧基;

[0178] R¹⁵是C₁-C₆烷基;

[0179] R¹⁶和R¹⁷独立地选自下组,该组由以下组成:氢和甲基;并且

[0180] r是0或2。

[0181] 更优选地,

[0182] R¹是氢或甲基;

[0183] R²是氢或甲基;

[0184] Q是(CR^{1a}R^{2b})_m;

[0185] m是1或2;

[0186] R^{1a}和R^{2b}独立地选自下组,该组由以下组成:氢和甲基;

[0187] R³、R⁴和R⁵独立地选自下组,该组由以下组成:氢和甲基;

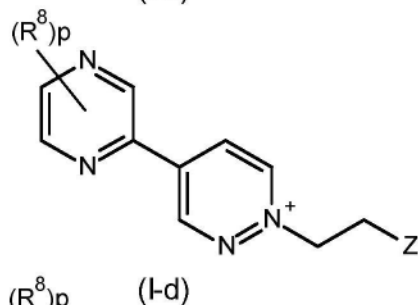
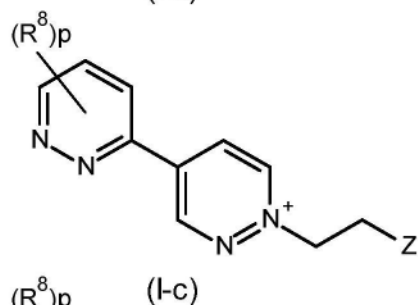
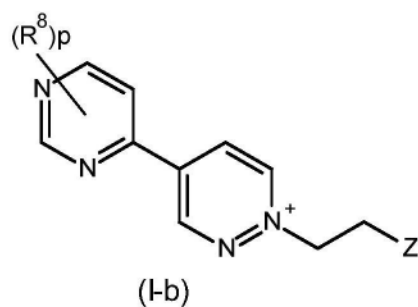
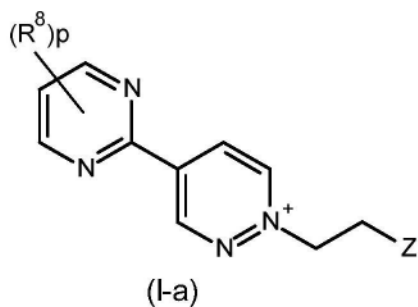
[0188] A选自下组,该组由以下组成:式A-I至A-V,并且p为0、1或2;

[0189] 每个R⁸独立地选自下组,该组由以下组成:氯、氟、氰基、-NH₂、-N(Me)₂、-OH、-OMe、-S(O)₂Me、-C(O)OMe、-C(O)OH、-C(O)Me、-C(O)NH₂、-C(O)NHMe、-C(O)N(Me)₂、甲基以及三氟甲基;

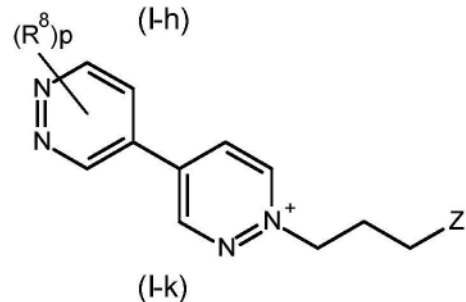
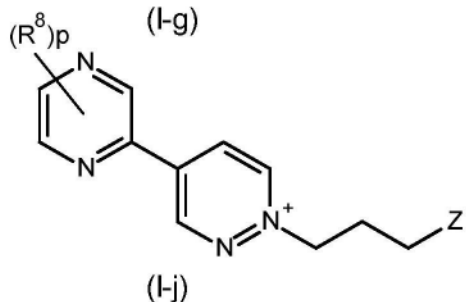
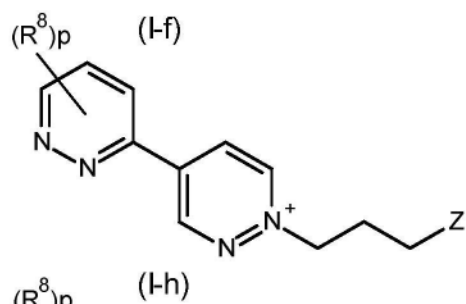
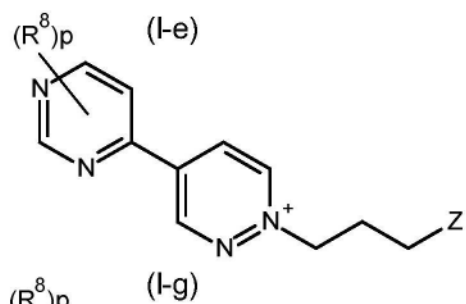
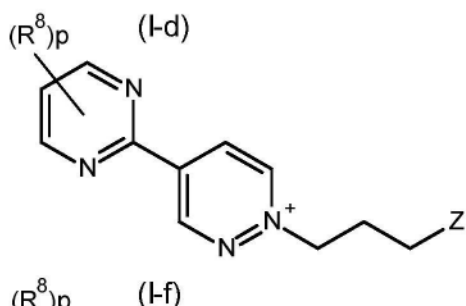
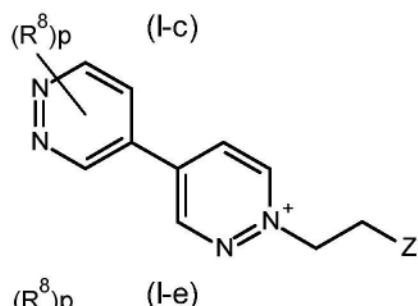
[0190] n是0;并且

[0191] Z选自下组,该组由以下组成:-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)OCH(CH₃)₂、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)OCH₂C₆H₅、-C(O)OC₆H₅、-C(O)NHS(O)₂CH₃、-S(O)₂OH、-P(O)(OH)(OCH₂CH₃)以及-P(O)(OCH₂CH₃)(OCH₂CH₃)。

[0192] 在另一组优选实施例中,根据式(I)的化合物选自具有式(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j)或(I-k)的化合物,



[0193]



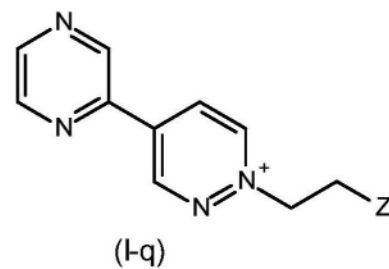
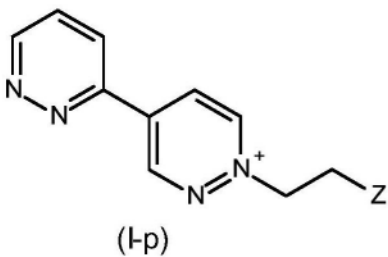
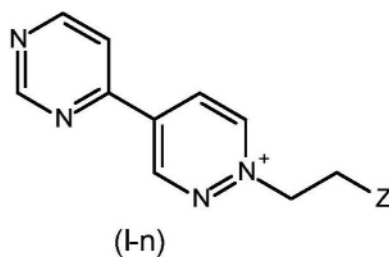
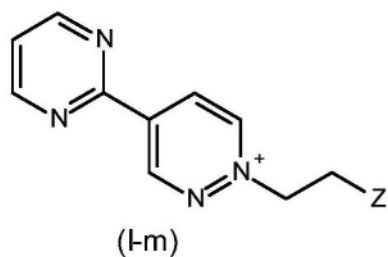
[0194] 其中在具有式 (I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-j) 或 (I-k) 的化合物中，

[0195] p 是 0、1 或 2；

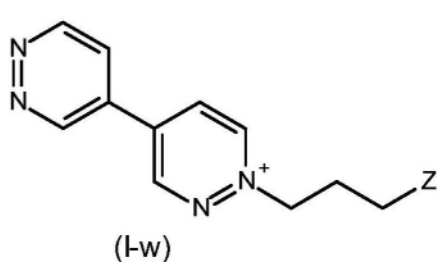
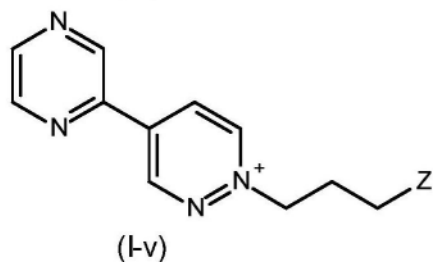
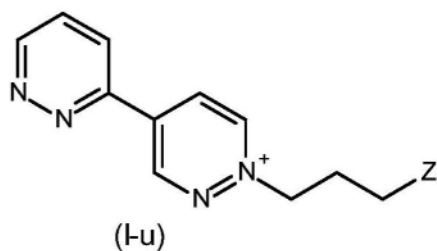
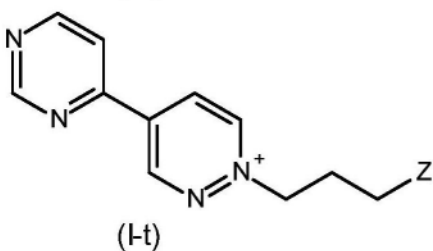
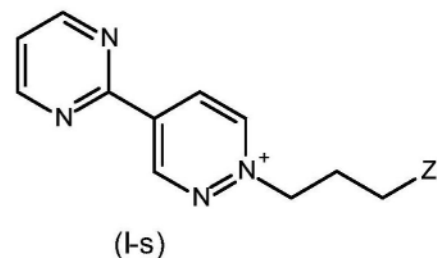
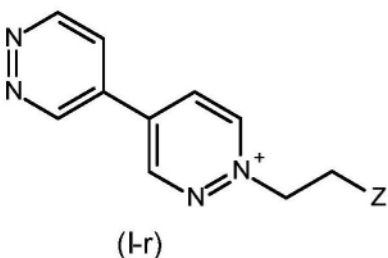
[0196] 每个 R^8 独立地选自下组，该组由以下组成：氯、氟、氰基、 $-NH_2$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 、 $-C(O)OMe$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)Me$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHMe$ 、 $-C(O)N(Me)_2$ 、甲基以及三氟甲基；并且

[0197] Z 选自下组，该组由以下组成： $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2C_6H_5$ 、 $-C(O)OC_6H_5$ 、 $-C(O)NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-P(O)(OH)(OCH_2CH_3)$ 以及 $-P(O)(OCH_2CH_3)(OCH_2CH_3)$ 。

[0198] 在另一组更优选的实施例中,根据式(I)的化合物选自具有式(I-m)、(I-n)、(I-p)、(I-q)、(I-r)、(I-s)、(I-t)、(I-u)、(I-v)或(I-w)的化合物,



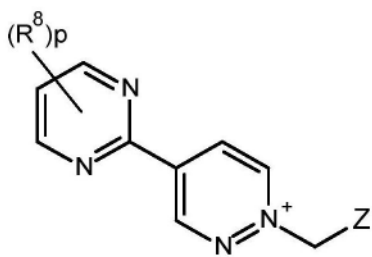
[0199]



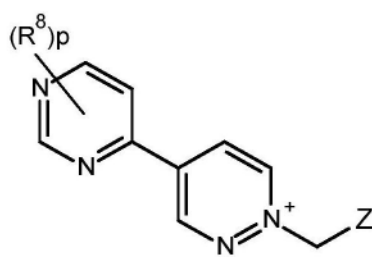
[0200] 其中在具有式(I-m)、(I-n)、(I-p)、(I-q)、(I-r)、(I-s)、(I-t)、(I-u)、(I-v)或(I-w)的化合物中,

[0201] Z是-C(O)OH或-S(O)₂OH。

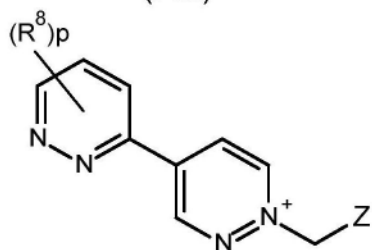
[0202] 在另一组优选实施例中,根据式(I)的化合物选自具有式(I-aa)、(I-bb)、(I-cc)、(I-dd)或(I-ee)的化合物,



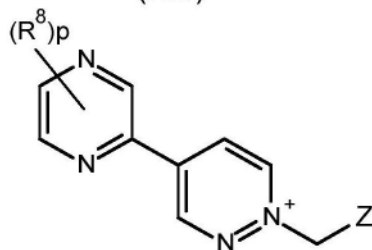
(I-aa)



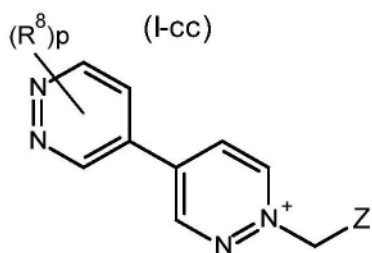
(I-bb)



(I-cc)



(I-dd)



(I-ee)

[0204] 其中在具有式 (I-aa)、(I-bb)、(I-cc)、(I-dd) 或 (I-ee) 的化合物中，

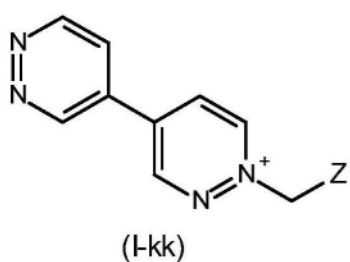
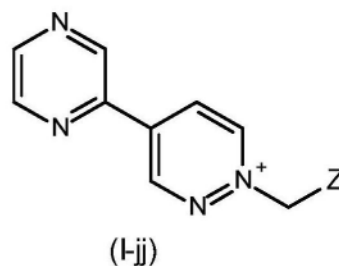
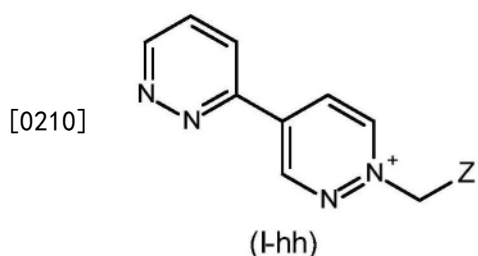
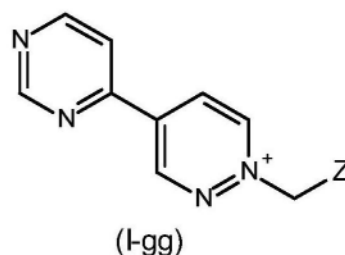
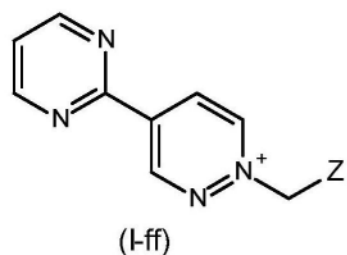
[0205] p 是 0、1 或 2；

[0206] 每个 R^8 独立地选自下组，该组由以下组成：氯、氟、氰基、 $-NH_2$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-S(O)_2Me$ 、 $-C(O)OMe$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)Me$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHMe$ 、 $-C(O)N(Me)_2$ 、甲基以及三氟甲基；并且

[0207] Z 选自下组，该组由以下组成： $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2C_6H_5$ 、 $-C(O)OC_6H_5$ 、 $-C(O)NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-P(O)(OH)(OCH_2CH_3)$ 以及 $-P(O)(OCH_2CH_3)(OCH_2CH_3)$ 。

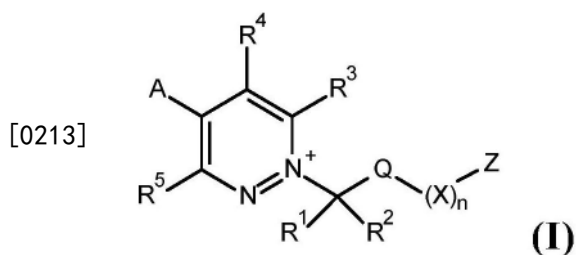
[0208] 在一组实施例中，根据式 (I) 的化合物选自表 A 中列出的化合物 A1 至 A251。

[0209] 在另一组更优选的实施例中，根据式 (I) 的化合物选自具有式 (I-ff)、(I-gg)、(I-hh)、(I-jj) 或 (I-kk) 的化合物，



[0211] 其中在具有式 (I-ff)、(I-gg)、(I-hh)、(I-jj) 或 (I-kk) 的化合物中, Z 是 -C(O)OH 或 -S(O)₂OH。

[0212] 还提供了一种用于制备具有式 (I) 的化合物的方法:



[0214] 其中 Q、Z、X、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 A 是如本文所定义的;

[0215] 所述方法包括

[0216] (i) 抑或

[0217] (a) 使具有式 (H) 的化合物,

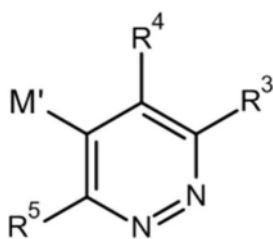
[0218] A-Hal

[0219] 式 (H)

[0220] 其中

[0221] A 是如本文所定义的并且 Hal 是卤素或拟卤素, 与具有式 (J) 的化合物,

[0222]

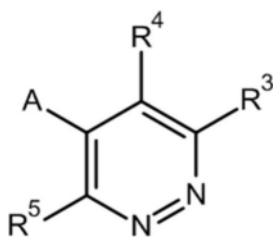


式 (J)

[0223] 其中

[0224] R^3 、 R^4 和 R^5 是如本文中所定义的并且 M' 是有机锡烷或有机硼烷(例如有机硼酸、有机硼酸酯或有机三氟硼酸酯),在钯催化剂存在下反应,以给出具有式(X)的化合物

[0225]



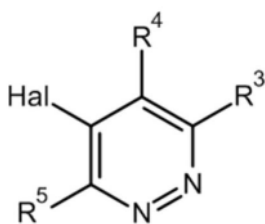
式 (X)

,

[0226] 或者

[0227] (b)使具有式(K)的化合物,

[0228]



式 (K)

[0229] 其中 R^3 、 R^4 和 R^5 是如本文所定义的并且Hal是卤素或拟卤素,与具有式(L)的化合物,

[0230] A- M'

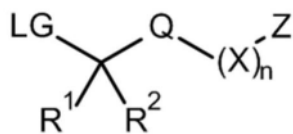
[0231] 式(L)

[0232] 其中

[0233] A是如本文所定义的并且 M' 是有机锡烷或有机硼烷(例如有机硼酸、有机硼酸酯或有机三氟硼酸酯),在钯催化剂存在下反应,以给出具有式(X)的化合物;

[0234] (ii)使具有式(X)的化合物与具有式(W)的烷基化剂,

[0235]



式 (W)

[0236] 其中 R^1 、 R^2 、Q、X、Z和n是如本文中所定义的并且LG是合适的离去基团,在从-78℃至150℃的温度下,在惰性溶剂或惰性溶剂混合物中反应,以给出具有式(I)的化合物;

[0237] (iii)任选地,

[0238] 在合适的酸存在下部分或完全水解具有式(I)的化合物。

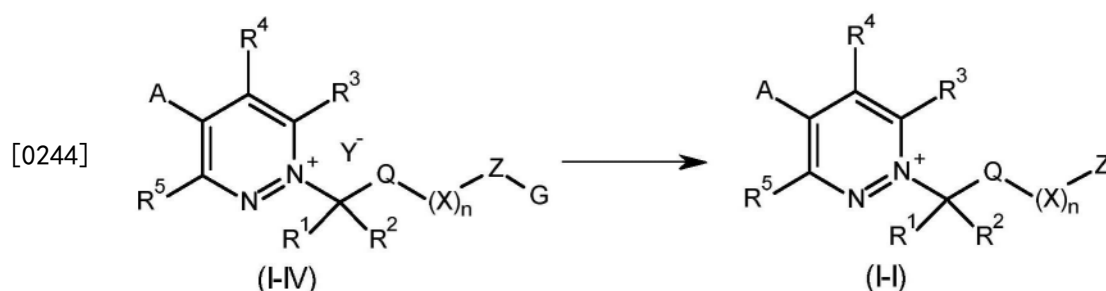
[0239] 根据本发明,还提供了如本文所定义的具有式(J)的化合物在制造如本文所定义的具有式(I)的化合物的方法中的用途。优选地,在具有式(J)的化合物中, M' 是有机锡烷、有机硼酸、有机硼酸的酯或有机三氟硼酸酯。更优选地,在具有式(J)的化合物中, M' 是有机锡烷。最优选地,在具有式(J)的化合物中, M' 是三丁基锡烷。

[0240] 在本发明的另一个实施例中,还提供了如本文所定义的具有式(X)的化合物在制造如本文所定义的具有式(I)的化合物的方法中的用途。优选地,该具有式(X)的化合物选自下组,该组由以下组成:2-哒嗪-4-基嘧啶、4-哒嗪-4-基嘧啶、3-哒嗪-4-基哒嗪、2-哒嗪-4-基吡嗪和4-哒嗪-4-基哒嗪。

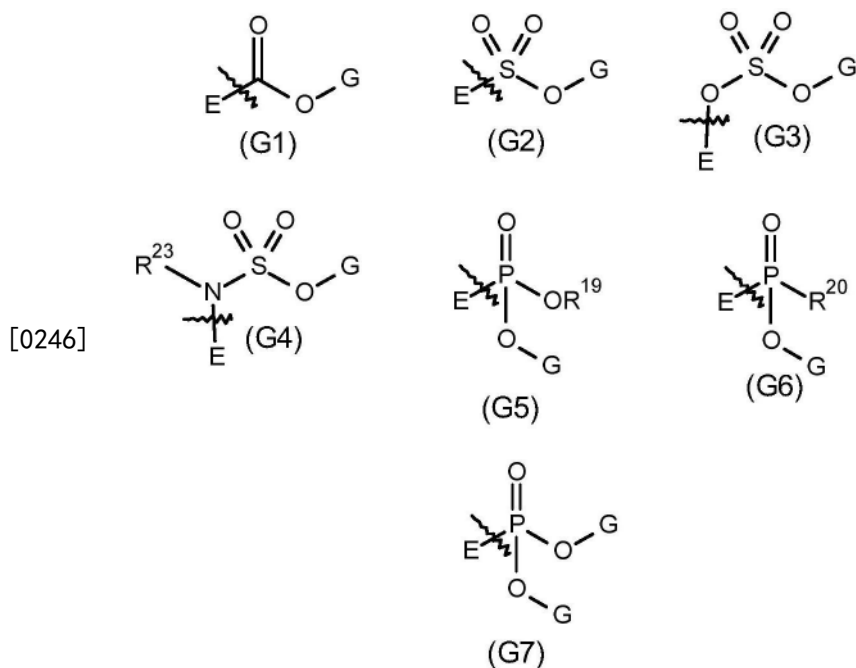
[0241] 根据本发明还提供了新颖的具有式(X)的中间体,其中具有式(X)的化合物选自下组,该组由以下组成:2-哒嗪-4-基嘧啶、4-哒嗪-4-基嘧啶、3-哒嗪-4-基哒嗪和2-哒嗪-4-基吡嗪。

[0242] 应当理解,具有式(I)的化合物能以‘procidal形式’存在/制造,其中它们包含基团‘G’。此类化合物在本文中称为具有式(I-IV)的化合物。

[0243] G是可以通过任何适当的机制在植物中除去的基团,所述机制包括但不限于代谢和化学降解,以得到具有式(I-I)、(I-II)或(I-III)的化合物,其中Z含有酸性质子,例如参见下面的方案:



[0245] 虽然此类G基团可以被认为是“procidal”,并且因此一旦除去就产生活性除草化合物,包含此类基团的化合物本身也可以展现出除草活性。在这些情况下,在具有式(I-IV)的化合物中,Z-G可以包括但不限于下面的(G1)至(G7)中的任何一个,并且E指示与具有式(I)的化合物的剩余部分的附接点:



[0247] 在其中Z-G为(G1)至(G7)的实施例中,G、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²和R²³如下所定义:

[0248] G是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-C(R²¹R²²)OC(O)R¹⁹、苯基或苯基-C₁-C₄烷基-,其中所述苯基部分任选地被1至5个独立地选自卤代、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基的取代基取代。

[0249] R¹⁹是C₁-C₆烷基或苯基,

[0250] R²⁰是羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或苯基,

[0251] R²¹是氢或甲基,

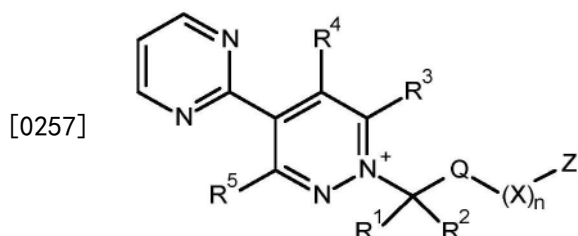
[0252] R²²是氢或甲基,

[0253] R²³是氢或C₁-C₆烷基。

[0254] 以表1至27中的化合物展示了本发明的化合物。技术人员将理解,具有式(I)的化合物可以如上文所述的作为农艺学上可接受的盐、两性离子或农艺学上可接受的两性离子盐存在。

[0255] 表1:

[0256] 此表披露了53种具有式(T-1)的具体化合物:



[0258] (T-1)

[0259] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如表1中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0260]

化合物 编号	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
1.001	H	H	H	-C(O)OH	0	-
1.002	H	H	H	-C(O)OMe	0	-
1.003	H	H	H	-C(O)NHOMe	0	-
1.004	H	H	H	-OC(O)NHOMe	0	-
1.005	H	H	H	-NHC(O)NHOMe	0	-
1.006	H	H	H	-NMeC(O)NHOMe	0	-
1.007	H	H	H	-C(O)NHS(O) ₂ Me	0	-
1.008	H	H	H	-OC(O)NHS(O) ₂ Me	0	-
1.009	H	H	H	-NHC(O)NHS(O) ₂ Me	0	-
1.010	H	H	H	-NMeC(O)NHS(O) ₂ Me	0	-

[0261]

化合物 编号	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
1.011	H	H	H	-S(O) ₂ OH	0	-
1.012	H	H	H	-OS(O) ₂ OH	0	-
1.013	H	H	H	-NHS(O) ₂ OH	0	-
1.014	H	H	H	-NMeS(O) ₂ OH	0	-
1.015	H	H	H	-S(O)OH	0	-
1.016	H	H	H	-OS(O)OH	0	-
1.017	H	H	H	-NHS(O)OH	0	-
1.018	H	H	H	-NMeS(O)OH	0	-
1.019	H	H	H	-NHS(O) ₂ CF ₃	0	-
1.020	H	H	H	-S(O) ₂ NHC(O)Me	0	-
1.021	H	H	H	-OS(O) ₂ NHC(O)Me	0	-
1.022	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHC(O)Me	0	-
1.023	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHC(O)Me	0	-
1.024	H	H	H	-P(O)(OH)(OMe)	0	-
1.025	H	H	H	-P(O)(OH)(OH)	0	-
1.026	H	H	H	-OP(O)(OH)(OMe)	0	-
1.027	H	H	H	-OP(O)(OH)(OH)	0	-
1.028	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OMe)	0	-
1.029	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OH)	0	-
1.030	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OMe)	0	-
1.031	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OH)	0	-
1.032	H	H	H	-四唑	0	-
1.033	H	H	H	-S(O) ₂ OH	1	CH(NH ₂)
1.033	H	H	H	-C(O)OH	1	CH(NH ₂)
1.035	H	H	H	-S(O) ₂ OH	2	CH(OH)CH ₂
1.036	H	H	H	-C(O)OH	2	CH(OH)CH ₂
1.037	H	H	H	-S(O) ₂ OH	1	CH(OH)
1.038	H	H	H	-C(O)OH	1	CH(OH)
1.039	H	H	H	-C(O)NHCN	0	-
1.040	H	H	H	-OC(O)NHCN	0	-
1.041	H	H	H	-NHC(O)NHCN	0	-
1.042	H	H	H	-NMeC(O)NHCN	0	-
1.043	H	H	H	-S(O) ₂ NHCN	0	-
1.044	H	H	H	-OS(O) ₂ NHCN	0	-
1.045	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHCN	0	-
1.046	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHCN	0	-
1.047	H	H	H	-S(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	0	-

[0262]

化合物 编号	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
1.048	H	H	H	-OS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	0	-
1.049	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	0	-
1.050	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	0	-
1.051	H	H	H	-P(O)H(OH)	0	-
1.052	H	H	H	-N(OH)C(O)Me	0	-
1.053	H	H	H	-ONHC(O)Me	0	-

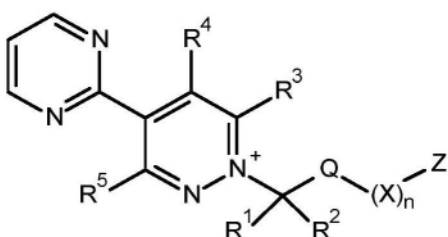
[0263]

表2:

[0264]

此表披露了49种具有式(T-2)的具体化合物:

[0265]



[0266]

(T-2)

[0267]

其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如表2中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0268]

化合物 编号	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
2.001	H	H	H	-C(O)OH	1	CH ₂
2.002	H	H	H	-C(O)OMe	1	CH ₂
2.003	H	H	H	-C(O)NHOMe	1	CH ₂
2.004	H	H	H	-OC(O)NHOMe	1	CH ₂
2.005	H	H	H	-NHC(O)NHOMe	1	CH ₂
2.006	H	H	H	-NMeC(O)NHOMe	1	CH ₂
2.007	H	H	H	-C(O)NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.008	H	H	H	-OC(O)NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.009	H	H	H	-NHC(O)NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.010	H	H	H	-NMeC(O)NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.011	H	H	H	-S(O) ₂ OH	1	CH ₂
2.012	H	H	H	-OS(O) ₂ OH	1	CH ₂
2.013	H	H	H	-NHS(O) ₂ OH	1	CH ₂
2.014	H	H	H	-NMeS(O) ₂ OH	1	CH ₂
2.015	H	H	H	-S(O)OH	1	CH ₂
2.016	H	H	H	-OS(O)OH	1	CH ₂
2.017	H	H	H	-NHS(O)OH	1	CH ₂

[0269]

化合物 编号	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
2.018	H	H	H	-NMeS(O)OH	1	CH ₂
2.019	H	H	H	-NHS(O) ₂ CF ₃	1	CH ₂
2.020	H	H	H	-S(O) ₂ NHC(O)Me	1	CH ₂
2.021	H	H	H	-OS(O) ₂ NHC(O)Me	1	CH ₂
2.022	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHC(O)Me	1	CH ₂
2.023	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHC(O)Me	1	CH ₂
2.024	H	H	H	-P(O)(OH)(OMe)	1	CH ₂
2.025	H	H	H	-P(O)(OH)(OH)	1	CH ₂
2.026	H	H	H	-OP(O)(OH)(OMe)	1	CH ₂
2.027	H	H	H	-OP(O)(OH)(OH)	1	CH ₂
2.028	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OMe)	1	CH ₂
2.029	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OH)	1	CH ₂
2.030	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OMe)	1	CH ₂
2.031	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OH)	1	CH ₂
2.032	H	H	H	-四唑	1	CH ₂
2.033	H	H	H	-S(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH(NH ₂)
2.034	H	H	H	-C(O)OH	2	CH ₂ CH(NH ₂)
2.035	H	H	H	-C(O)NHCN	1	CH ₂
2.036	H	H	H	-OC(O)NHCN	1	CH ₂
2.037	H	H	H	-NHC(O)NHCN	1	CH ₂
2.038	H	H	H	-NMeC(O)NHCN	1	CH ₂
2.039	H	H	H	-S(O) ₂ NHCN	1	CH ₂
2.040	H	H	H	-OS(O) ₂ NHCN	1	CH ₂
2.041	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHCN	1	CH ₂
2.042	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHCN	1	CH ₂
2.043	H	H	H	-S(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.044	H	H	H	-OS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.045	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.046	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	1	CH ₂
2.047	H	H	H	-P(O)H(OH)	1	CH ₂
2.048	H	H	H	-N(OH)C(O)Me	1	CH ₂
2.049	H	H	H	-ONHC(O)Me	1	CH ₂

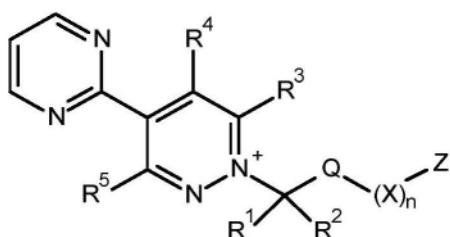
[0270]

表3:

[0271]

此表披露了49种具有式(T-3)的具体化合物:

[0272]



[0273]

(T-3)

[0274] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如表3中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0275]

化合物编号	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
3.001	H	H	H	-C(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.002	H	H	H	-C(O)OMe	2	CH ₂ CH ₂
3.003	H	H	H	-C(O)NHOMe	2	CH ₂ CH ₂
3.004	H	H	H	-OC(O)NHOMe	2	CH ₂ CH ₂
3.005	H	H	H	-NHC(O)NHOMe	2	CH ₂ CH ₂
3.006	H	H	H	-NMeC(O)NHOMe	2	CH ₂ CH ₂
3.007	H	H	H	-C(O)NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.008	H	H	H	-OC(O)NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.009	H	H	H	-NHC(O)NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.010	H	H	H	-NMeC(O)NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.011	H	H	H	-S(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH ₂
3.012	H	H	H	-OS(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH ₂
3.013	H	H	H	-NHS(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH ₂
3.014	H	H	H	-NMeS(O) ₂ OH	2	CH ₂ CH ₂
3.015	H	H	H	-S(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.016	H	H	H	-OS(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.017	H	H	H	-NHS(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.018	H	H	H	-NMeS(O)OH	2	CH ₂ CH ₂
3.019	H	H	H	-NHS(O) ₂ CF ₃	2	CH ₂ CH ₂
3.020	H	H	H	-S(O) ₂ NHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.021	H	H	H	-OS(O) ₂ NHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.022	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.023	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.024	H	H	H	-P(O)(OH)(OMe)	2	CH ₂ CH ₂
3.025	H	H	H	-P(O)(OH)(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.026	H	H	H	-OP(O)(OH)(OMe)	2	CH ₂ CH ₂

[0276]

化合物编号	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	m	Q
3.027	H	H	H	-OP(O)(OH)(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.028	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OMe)	2	CH ₂ CH ₂
3.029	H	H	H	-NHP(O)(OH)(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.030	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OMe)	2	CH ₂ CH ₂
3.031	H	H	H	-NMeP(O)(OH)(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.032	H	H	H	-四唑	2	CH ₂ CH ₂
3.033	H	H	H	-S(O) ₂ OH	3	CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)
3.034	H	H	H	-C(O)OH	3	CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)
3.035	H	H	H	-C(O)NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.036	H	H	H	-OC(O)NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.037	H	H	H	-NHC(O)NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.038	H	H	H	-NMeC(O)NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.039	H	H	H	-S(O) ₂ NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.040	H	H	H	-OS(O) ₂ NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.041	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.042	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHCN	2	CH ₂ CH ₂
3.043	H	H	H	-S(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.044	H	H	H	-OS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.045	H	H	H	-NHS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.046	H	H	H	-NMeS(O) ₂ NHS(O) ₂ Me	2	CH ₂ CH ₂
3.047	H	H	H	-P(O)H(OH)	2	CH ₂ CH ₂
3.048	H	H	H	-N(OH)C(O)Me	2	CH ₂ CH ₂
3.049	H	H	H	-ONHC(O)Me	2	CH ₂ CH ₂

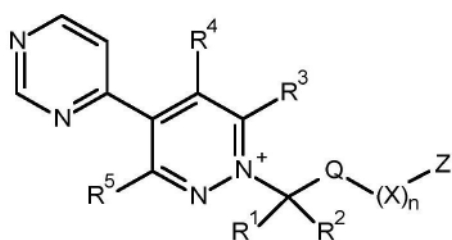
[0277]

表4:

[0278]

此表披露了53种具有式(T-4)的具体化合物:

[0279]



[0280]

(T-4)

[0281]

其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表1中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

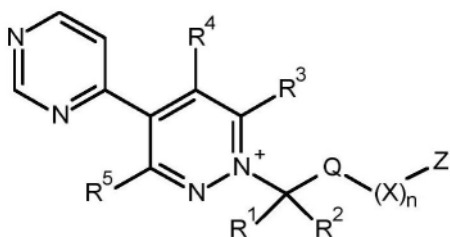
[0282]

表5:

[0283]

此表披露了49种具有式(T-5)的具体化合物:

[0284]



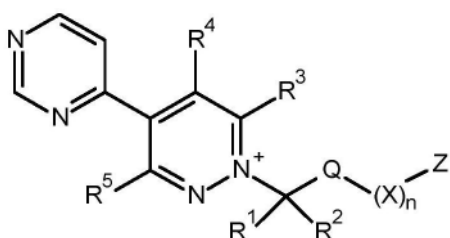
[0285] (T-5)

[0286] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表2中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0287] 表6:

[0288] 此表披露了49种具有式(T-6)的具体化合物:

[0289]



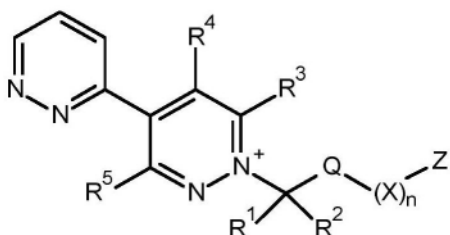
[0290] (T-6)

[0291] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表3中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0292] 表7:

[0293] 此表披露了53种具有式(T-7)的具体化合物:

[0294]



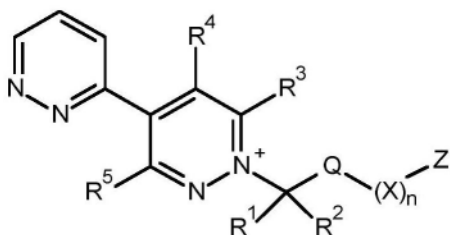
[0295] (T-7)

[0296] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表1中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0297] 表8:

[0298] 此表披露了49种具有式(T-8)的具体化合物:

[0299]



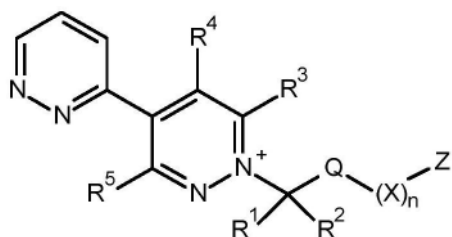
[0300] (T-8)

[0301] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表2中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0302] 表9:

[0303] 此表披露了49种具有式(T-9)的具体化合物:

[0304]



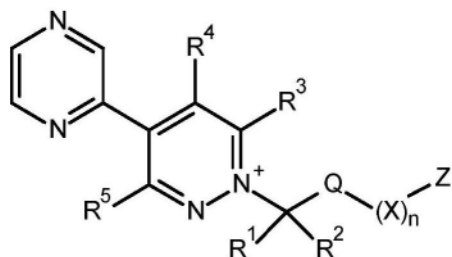
[0305] (T-9)

[0306] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表3中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0307] 表10:

[0308] 此表披露了53种具有式(T-10)的具体化合物:

[0309]



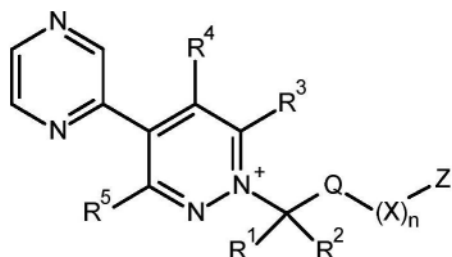
[0310] (T-10)

[0311] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表1中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0312] 表11:

[0313] 此表披露了49种具有式(T-11)的具体化合物:

[0314]



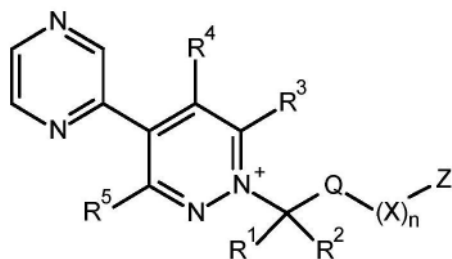
[0315] (T-11)

[0316] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表2中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0317] 表12:

[0318] 此表披露了49种具有式(T-12)的具体化合物:

[0319]



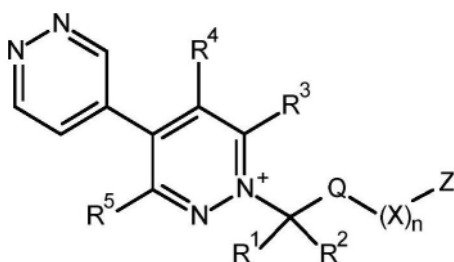
[0320] (T-12)

[0321] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表3中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0322] 表13:

[0323] 此表披露了53种具有式(T-13)的具体化合物:

[0324]



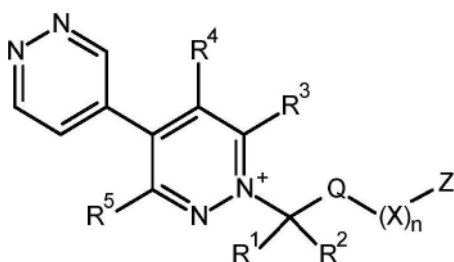
[0325] (T-13)

[0326] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表1中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0327] 表14:

[0328] 此表披露了49种具有式(T-14)的具体化合物:

[0329]



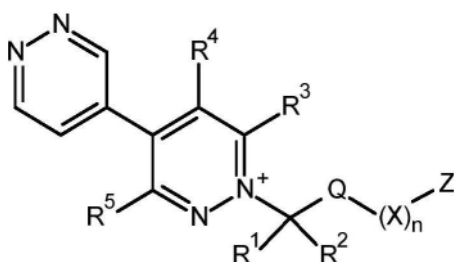
[0330] (T-14)

[0331] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表2中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0332] 表15:

[0333] 此表披露了49种具有式(T-15)的具体化合物:

[0334]



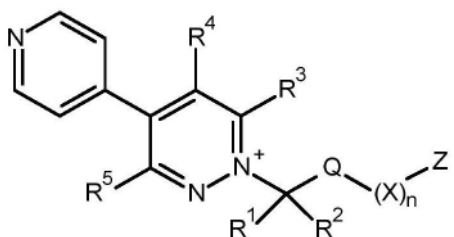
[0335] (T-15)

[0336] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表3中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0337] 表16:

[0338] 此表披露了53种具有式(T-16)的具体化合物:

[0339]



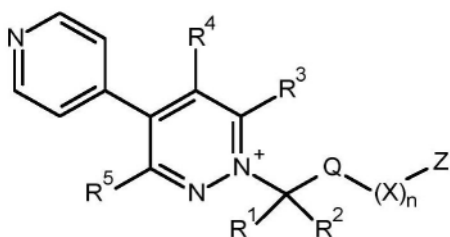
[0340] (T-16)

[0341] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表1中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0342] 表17:

[0343] 此表披露了49种具有式(T-17)的具体化合物:

[0344]



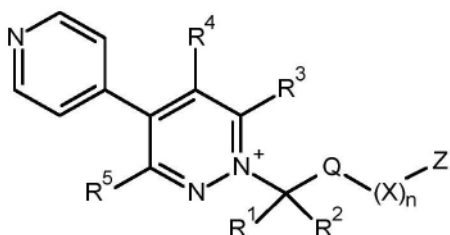
[0345] (T-17)

[0346] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表2中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0347] 表18:

[0348] 此表披露了49种具有式(T-18)的具体化合物:

[0349]



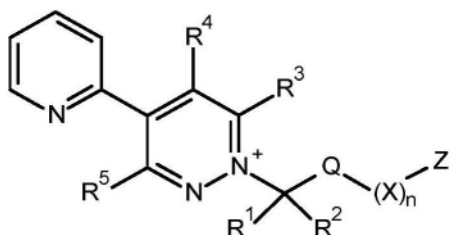
[0350] (T-18)

[0351] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表3中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0352] 表19:

[0353] 此表披露了53种具有式(T-19)的具体化合物:

[0354]



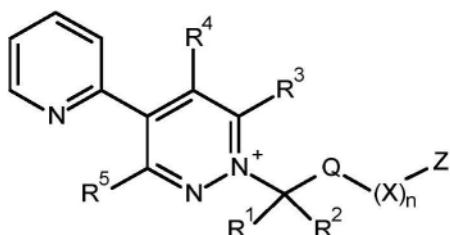
[0355] (T-19)

[0356] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表1中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0357] 表20:

[0358] 此表披露了49种具有式(T-20)的具体化合物:

[0359]



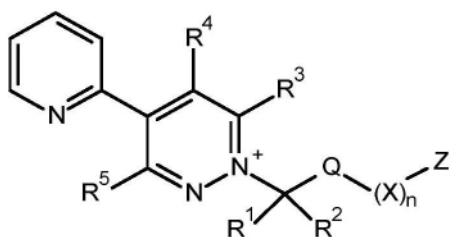
[0360] (T-20)

[0361] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表2中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0362] 表21:

[0363] 此表披露了49种具有式(T-21)的具体化合物:

[0364]



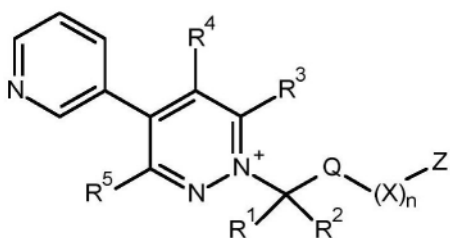
[0365] (T-21)

[0366] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表3中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0367] 表22:

[0368] 此表披露了53种具有式(T-22)的具体化合物:

[0369]



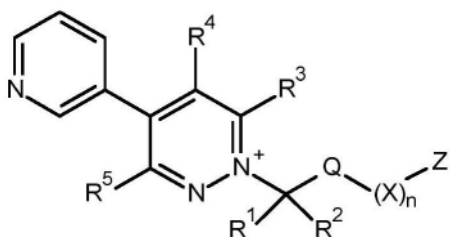
[0370] (T-22)

[0371] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表1中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0372] 表23:

[0373] 此表披露了49种具有式(T-23)的具体化合物:

[0374]



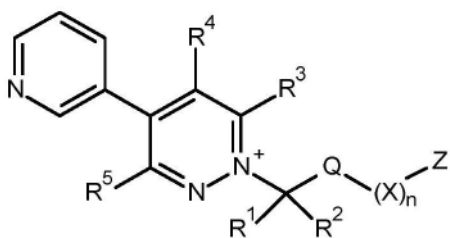
[0375] (T-23)

[0376] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表2中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0377] 表24:

[0378] 此表披露了49种具有式(T-24)的具体化合物:

[0379]



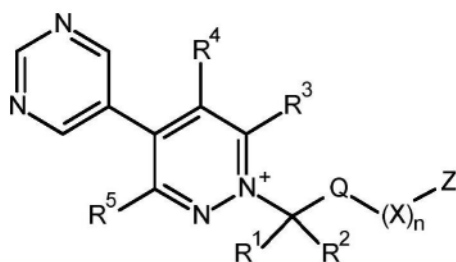
[0380] (T-24)

[0381] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表3中所定义,R¹和R²是氢,并且n是0。

[0382] 表25:

[0383] 此表披露了53种具有式(T-25)的具体化合物:

[0384]



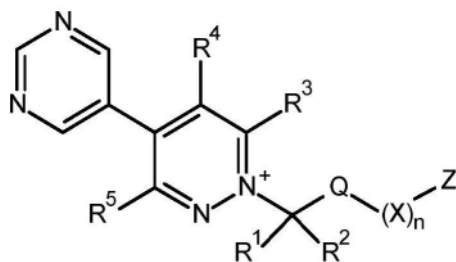
[0385] (T-25)

[0386] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表1中所定义，R¹和R²是氢，并且n是0。

[0387] 表26:

[0388] 此表披露了49种具有式(T-26)的具体化合物:

[0389]



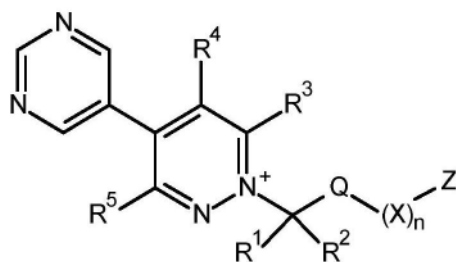
[0390] (T-26)

[0391] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表2中所定义，R¹和R²是氢，并且n是0。

[0392] 表27:

[0393] 此表披露了49种具有式(T-27)的具体化合物:

[0394]



[0395] (T-27)

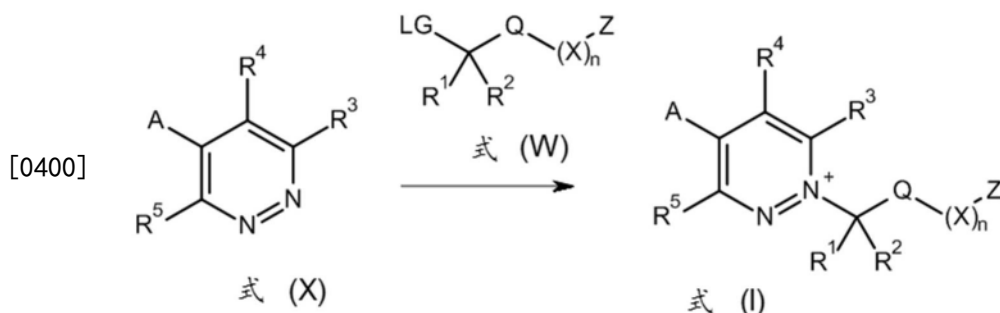
[0396] 其中m、Q、R³、R⁴、R⁵和Z如上表3中所定义，R¹和R²是氢，并且n是0。

[0397] 本发明的化合物可以根据下列方案制备，其中除非另外明确说明，取代基n、m、r、A、Q、X、Z、R¹、R²、R^{1a}、R^{2b}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R^{15a}、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸如上文所定义。因此，前述表1至27的化合物能以类似的方式获得。

[0398] 具有式(I)的化合物可以通过在合适的温度下，在合适的溶剂中，将具有式(X)化合物(其中R³、R⁴、R⁵和A如针对具有式(I)的化合物所定义)用具有式(W)的合适烷基化剂(其中R¹、R²、Q、X、n和Z如针对具有式(I)的化合物所定义，并且LG是合适的离去基团，例如卤化物或拟卤化物，如三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯)烷基化来制备，如反应方案1中所述。示例性条件包括在-78℃和150℃之间的温度下，将具有式(X)的化合物与具有式(W)的烷基化剂在诸如丙酮、二氯甲烷、二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、1,4-二噁烷、水、乙酸或三氟乙酸等溶剂或溶剂混合物中进行搅拌。具有式(W)的烷基化剂可以包括但不限于溴乙酸、溴乙酸甲酯、3-溴丙酸、3-溴丙酸甲酯、2-溴-N-甲氧基乙酰胺、2-溴乙磺酸钠、2-(三氟甲基磺酰氧基)乙磺酸2,2-二甲基丙酯、2-溴-N-甲磺酰基乙酰胺、3-溴-N-甲磺酰基丙酰

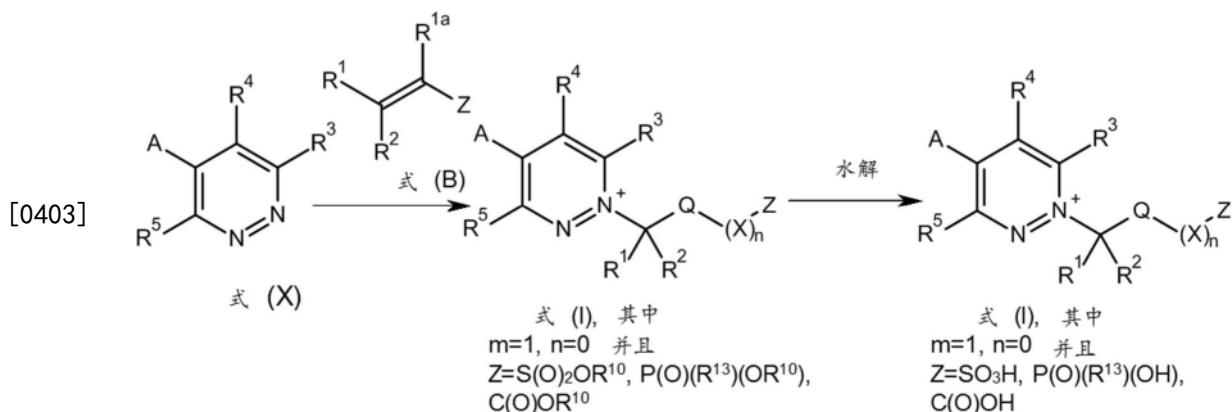
胺、三氟甲磺酸二甲氧基磷酰基甲酯、3-溴丙基膦酸二甲酯、3-氯-2,2-二甲基-丙酸和2-溴乙基膦酸二乙酯。此类烷基化剂和相关化合物在文献中是已知的,或者可以通过已知的文献方法制备。随后可以将可描述为N-烷基酸的酯(其包括但不限于羧酸、膦酸、次膦酸、磺酸和亚磺酸的酯)的具有式(I)的化合物通过在0℃和100℃之间的合适温度下,在合适的溶剂中,用合适的试剂(例如,水性盐酸或三甲基甲硅烷基溴)进行处理来部分或完全水解。

[0399] 反应方案1



[0401] 另外,具有式(I)的化合物可以通过在合适的温度下,在合适的溶剂中,使具有式(X)的化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和A如针对具有式(I)的化合物所定义)与适当活化的具有式(B)的亲电子烯烃(其中Z为 $-S(O)_2OR^{10}$ 、 $-P(O)(R^{13})(OR^{10})$ 或 $-C(O)OR^{10}$,并且 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 、 R^{10} 和 R^{13} 如针对具有式(I)的化合物所定义)反应来制备。具有式(B)的化合物在文献中是已知的,或者可以通过已知的方法制备。示例性试剂包括但不限于丙烯酸、甲基丙烯酸、巴豆酸、3,3-二甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、乙烯磺酸、乙烯磺酸异丙酯、乙烯磺酸2,2-二甲基丙酯和乙烯基膦酸二甲酯。随后可以将可描述为N-烷基酸的酯(其包括但不限于羧酸、膦酸、次膦酸、磺酸和亚磺酸的酯)的这些反应的直接产物通过在合适的温度下,在合适的溶剂中,用合适的试剂进行处理来部分或完全水解,如反应方案2中所述。

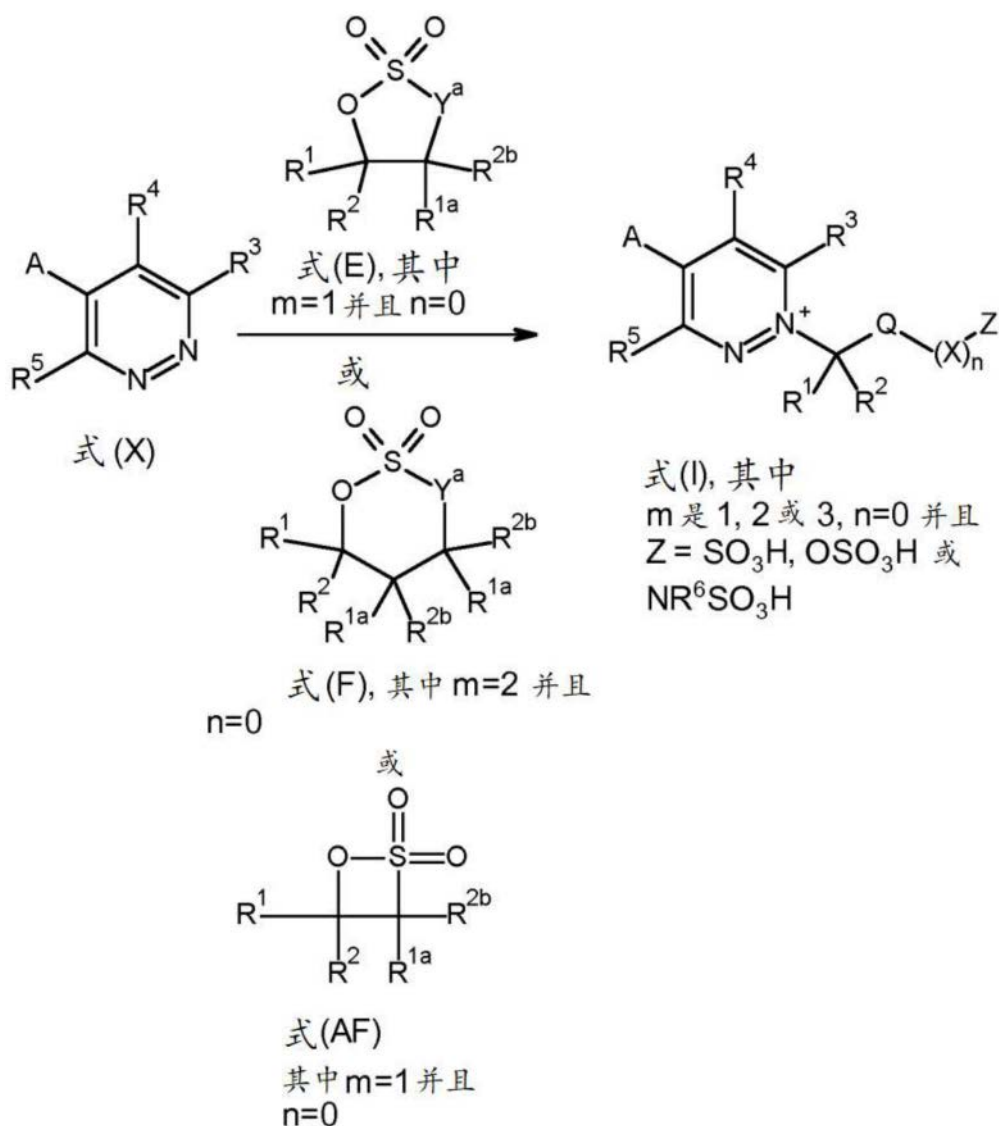
[0402] 反应方案2



[0404] 在相关的反应中,具有式(I)的化合物(其中Q是 $C(R^{1a}R^{2b})$, m 是1、2或3, $n=0$ 并且Z是 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 或 $-NR^6S(O)_2OH$)可以通过在合适的温度下,在合适的溶剂中,使具有式(X)的化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和A如针对具有式(I)的化合物所定义)与具有式(E)、(F)或(AF)的环状烷基化剂(其中 Y^a 是 $C(R^{1a}R^{2b})$ 、O或 NR^6 ,并且 R^1 、 R^2 、 R^{1a} 和 R^{2b} 如针对具有式(I)的化合物所定义)反应来制备,如反应方案3中所述。合适的溶剂和合适的温度如前所述。具有式(E)或(F)的烷基化剂可以包括但不限于1,3-丙磺酸内酯、1,4-丁磺酸内酯、乙烯磺酸酯、1,3-丙烯硫酸酯和1,2,3-噁噻唑烷2,2-二氧化物。此类烷基化剂和相关化合物在文献中是已

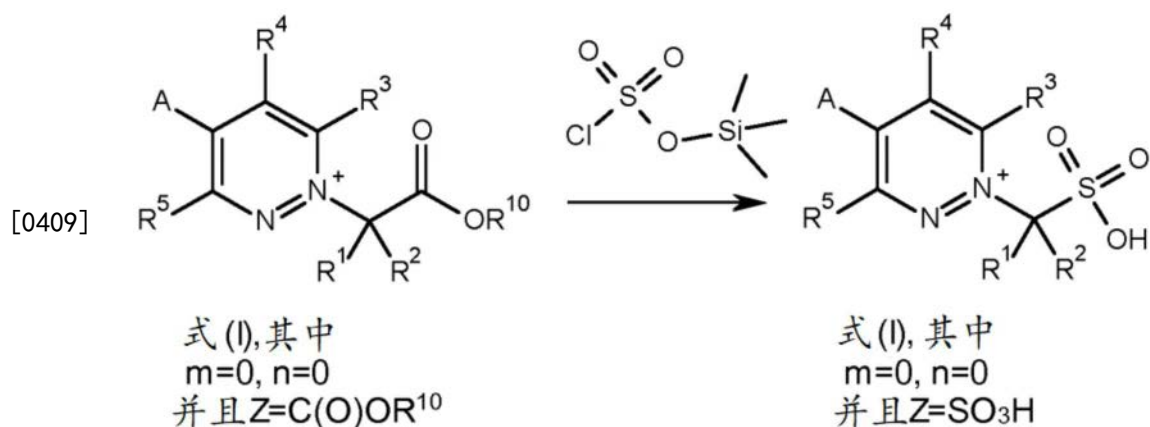
知的,或者可以通过已知的文献方法制备。

[0405] 反应方案3



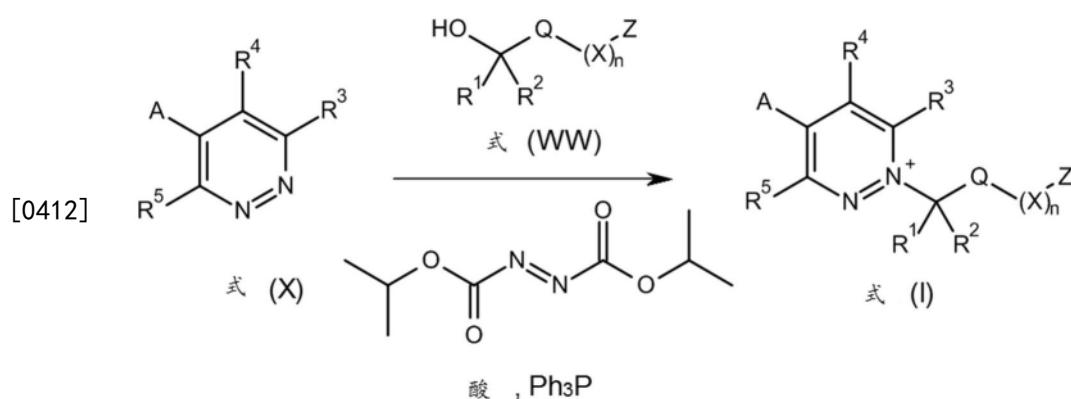
[0407] 具有式(I)的化合物(其中 m 为0, n 为0且 Z 为 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$)可以由具有式(I)的化合物(其中 m 为0, n 为0且 Z 为 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$),通过在合适的温度下,在合适的溶剂中,用三甲基硅烷基氯磺酸酯进行处理来制备,如反应方案4中所述。优选的条件包括在25℃和150℃之间的温度下在纯三甲基硅烷基氯磺酸酯中加热羧酸酯前体。

[0408] 反应方案4



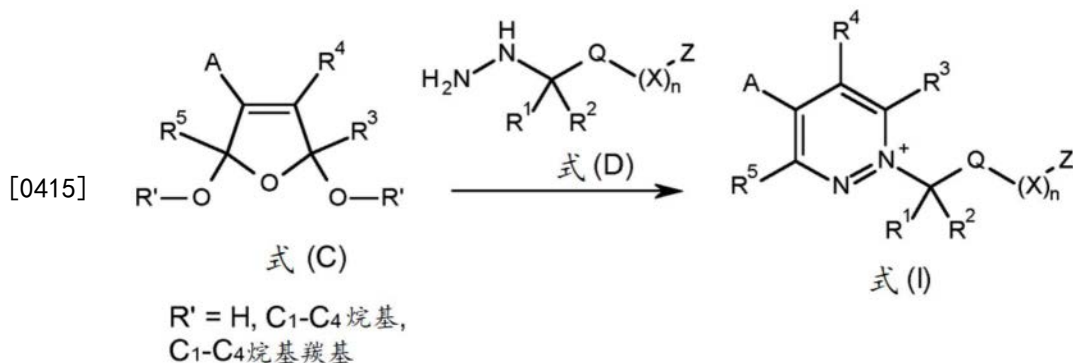
[0410] 此外, 具有式(I)的化合物可以通过使具有式(X)的化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和A是如针对具有式(I)的化合物所定义的)与具有式(WW)的合适醇(其中 R^1 、 R^2 、Q、X、n和Z如针对具有式(I)的化合物所定义)在Mitsunobu类型条件(如Petit等人, Tet. Lett. [四面体快报] 2008, 49(22), 3663所报道的那些)下反应来制备。合适的膦包括三苯基膦, 合适的偶氮二羧酸酯包括偶氮二羧酸二异丙酯, 并且合适的酸包括氟硼酸、三氟甲磺酸和双(三氟甲基磺酰基)胺, 如反应方案5中所述。此类醇在文献中是已知的, 或者可以通过已知的文献方法制备。

[0411] 反应方案5



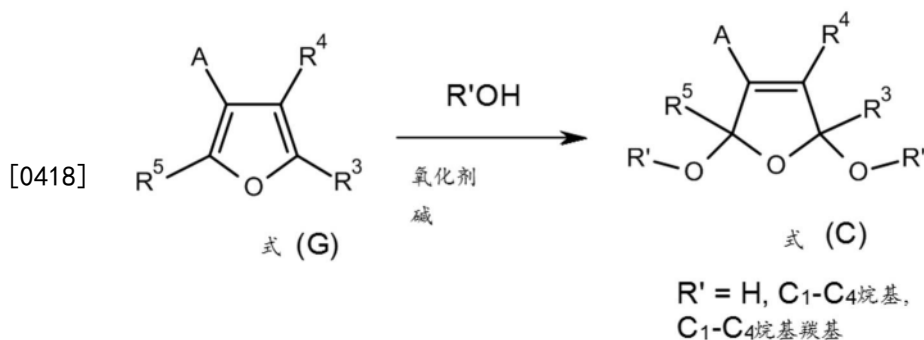
[0413] 具有式(I)的化合物还可以通过合适的温度($-78^\circ C$ 和 $150^\circ C$ 之间)下, 在合适的酸存在下, 在合适的溶剂或溶剂混合物中, 使具有式(C)的化合物(其中Q、Z、X、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和A如针对具有式(I)的化合物所定义)与具有式(D)的胍反应来制备, 如反应方案6中所述。合适的溶剂或其混合物包括但不限于醇(如甲醇、乙醇和异丙醇)、水、水性盐酸、水性硫酸、乙酸和三氟乙酸。具有式(D)的胍化合物(例如2-胍基乙磺酸2,2-二甲基丙酯)在文献中是已知的, 或者可以通过已知的文献方法制备。

[0414] 反应方案6



[0416] 具有式 (C) 的化合物可以通过在合适的温度 (-78°C 和 150°C 之间) 下, 任选地在合适的碱存在下, 在合适的溶剂中, 使具有式 (G) 的化合物 (其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 A 如针对具有式 (I) 的化合物所定义) 与氧化剂反应来制备, 如反应方案 7 中所述。合适的氧化剂包括但不限于溴, 并且合适的溶剂包括但不限于醇, 如甲醇、乙醇和异丙醇。合适的碱包括但不限于碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸钾和乙酸钾。类似的反应在文献中是已知的 (例如 Hufford, D.L.; Tarbell, D.S.; Koszalka, T.R. J. Amer. Chem. Soc. [美国化学学会杂志], 1952, 3014)。具有式 (G) 的呋喃在文献中是已知的, 或者可以使用文献方法制备。示例性方法包括但不限于过渡金属交叉偶联, 如 Stille (例如 Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. Organic Reactions [有机反应杂志], 卷 50. 1997 和 Gazzard, L. 等人 J. Med. Chem. [药物化学杂志], 2015, 5053)、Suzuki-Miyaura (例如 Ando, S.; Matsunaga, H.; Ishizuka, T. J. Org. Chem. [有机化学杂志] 2017, 1266-1272 和 Ernst, J. B.; Rakers, L.; Glorius, F. Synthesis [合成], 2017, 260)、Negishi (例如 Yang, Y.; Oldenhius, N. J.; Buchwald, S. L. Angew. Chem. Int. Ed. [应用化学国际版] 2013, 615 和 Braendvang, M.; Gundersen, L. Bioorg. Med. Chem. [生物有机与药物化学] 2005, 6360) 和 Kumada (例如 Heravi, M. M.; Hajiabbasi, P. Monatsh. Chem., 2012, 1575)。可以参考特定的交叉偶联反应和目标产物来选择偶联配偶体。过渡金属催化剂、配体、碱、溶剂和温度可以参考所希望的交叉偶联来选择, 并且在文献中是已知的。使用拟卤素 (包括但不限于三氟甲磺酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐和茴香醚) 的交叉偶联反应也可以在相关条件下实现。

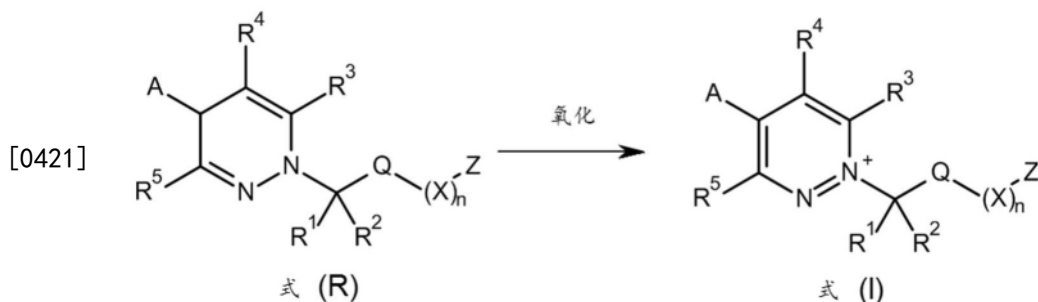
[0417] 反应方案 7



[0419] 在另一种方法中, 在合适的温度下, 在合适的溶剂中, 具有式 (I) 的化合物 (其中 Q、Z、X、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 A 是如针对具有式 (I) 的化合物所定义的) 可以由具有式 (R) 的化合物和氧化剂制备, 如反应方案 8 中所概述。示例性氧化剂包括但不限于 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌、四氯对苯醌、高锰酸钾、二氧化锰、2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基和溴。相关

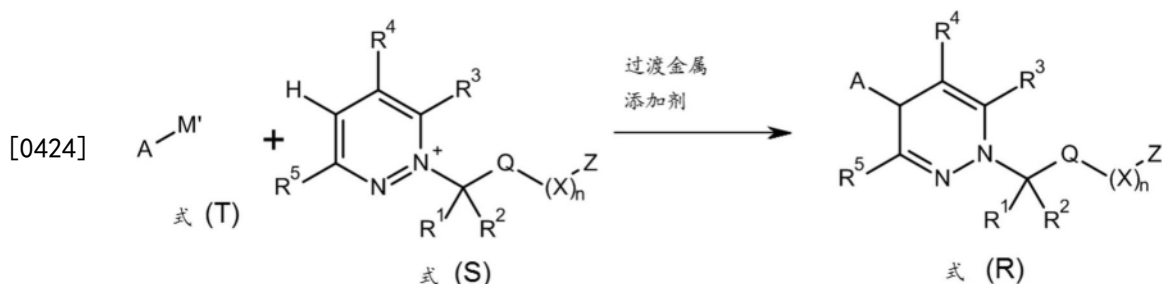
反应在文献中是已知的。

[0420] 反应方案8



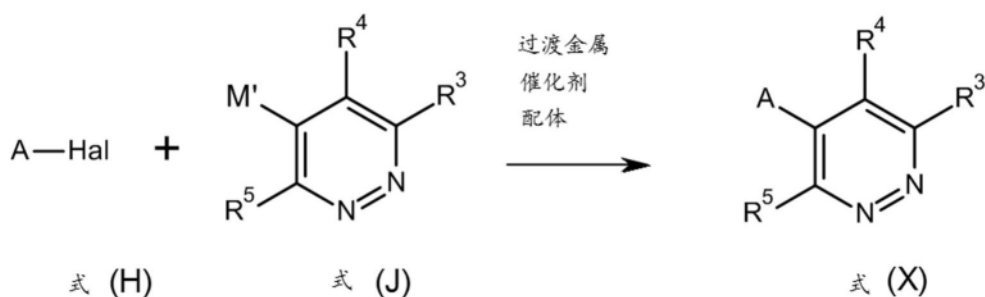
[0422] 在合适的温度下,任选地在另外的过渡金属添加剂存在下,在合适的溶剂中,具有式(R)的化合物(其中Q、Z、X、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和A是如针对具有式(I)的化合物所定义的)可以由具有式(S)的化合物(其中Q、Z、X、n、R¹、R²、R³、R⁴和R⁵是如针对具有式(I)的化合物所定义的)和具有式(T)的有机金属化合物(其中M'包括但不限于有机镁、有机锂、有机铜和有机锌试剂)制备,如反应方案9中所概述。示例性条件包括在-78℃与100℃之间的温度下,在0.05-100mol%碘化铜存在下,在诸如四氢呋喃等的溶剂中,用具有式(T)的格氏试剂(Grignard)处理具有式(S)的化合物。具有式(T)的有机金属化合物在文献中是已知的,或者可以通过已知的文献方法制备。具有式(S)的化合物可以通过与由具有式(XX)的化合物制备具有式(I)的化合物的那些类似的反应来制备。

[0423] 反应方案9

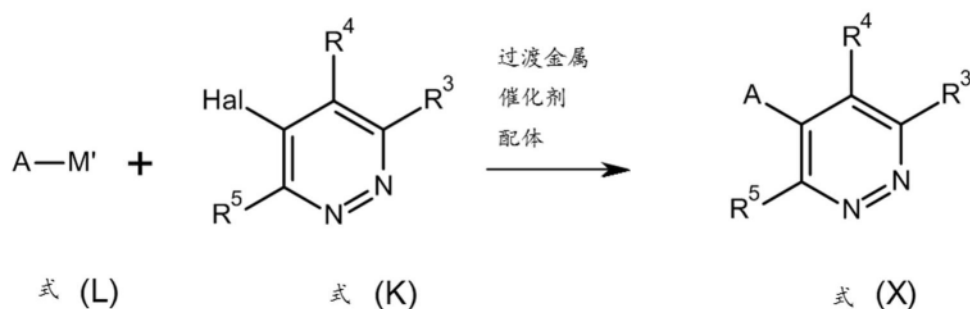


[0425] 具有式(X)的二芳基吡嗪在文献中是已知的,或者可以使用文献方法制备。示例性方法包括但不限于具有式(H)和式(J)的化合物或可替代地具有式(K)和式(L)的化合物的过渡金属交叉偶联(在具有式(J)和式(L)的化合物中,其中M'是有机锡烷、有机硼酸或酯、有机三氟硼酸盐、有机镁、有机铜或有机锌),如反应方案10中所概述。Hal定义为卤素或拟卤素,例如三氟甲磺酸盐、甲磺酸盐和甲苯磺酸盐。此类交叉偶联包括Stille(例如Sauer, J.;Heldmann,D.K.Tetrahedron[四面体],1998,4297)、Suzuki-Miyaura(例如Luebbers, T.;Flohr,A.;Jolidon,S.;David-Pierson,P.;Jacobsen,H.;Ozmen,L.;Baumann, K.Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机与药物化学快报],2011,6554)、Negishi(例如Imahori,T.;Suzawa,K.;Kondo,Y.Heterocycles[杂环],2008,1057)以及Kumada(例如Heravi,M.M.;Hajiabbasi,P.Monatsh.Chem.,2012,1575)。可以参考特定的交叉偶联反应和目标产物来选择偶联配偶体。过渡金属催化剂、配体、碱、溶剂和温度可以参考所希望的交叉偶联来选择,并且在文献中是已知的。具有式(H)、式(K)和式(L)的化合物在文献中是已知的,或者可以通过已知的文献方法制备。

[0426] 反应方案10

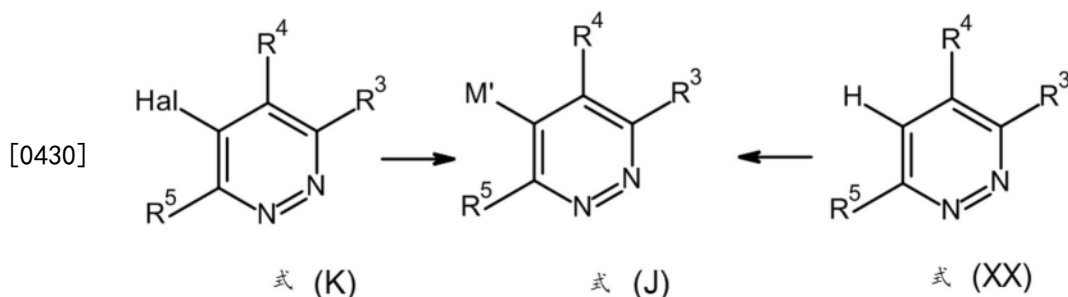


[0427]



[0428] 具有式(J)的化合物(其中M'是有机锡烷、有机硼酸或酯、有机三氟硼酸盐、有机镁、有机铜或有机锌)可以由具有式(K)的化合物(其中R³、R⁴和R⁵如针对具有式(I)的化合物所定义)通过金属化来制备,如反应方案11中所概述。类似的反应在文献中是已知的(例如Ramphal等人,WO 2015/153683,Unsinn等人,Organic Letters[有机快报],15(5),1128-1131;2013,Sadler等人,Organic&Biomolecular Chemistry[有机与生物分子化学],12(37),7318-7327;2014)。可替代地,具有式(J)的有机金属化合物可以由具有式(K)的化合物(其中R³、R⁴、R⁵如针对具有式(I)的化合物所定义,并且Hal定义为卤素或拟卤素,例如三氟甲磺酸盐、甲磺酸盐和甲苯磺酸盐)制备,如方案11中所述。制备具有式(J)的化合物(其中M'是有机锡烷)的示例性条件包括在适当的温度下,在适当的溶剂中,用三丁基锡锂处理具有式(K)的化合物(例如参见WO 2010/038465)。制备具有式(J)的化合物(其中M'是有机硼酸或酯)的示例性条件包括在适当的温度下,在适当的溶剂中,在适当的过渡金属催化剂、适当的配体、适当的碱存在下,用双(频哪醇)二硼处理具有式(K)的化合物(例如KR 2015135626)。具有式(K)和式(KX)的化合物在文献中是已知的,或者可以通过已知方法制备。

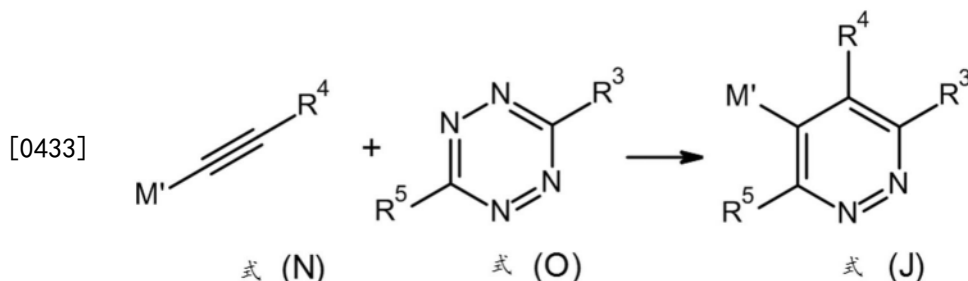
[0429] 反应方案11



[0431] 在另一种方法中,具有式(J)的有机金属化合物(其中M'是有机锡烷或有机硼酸或酯)可以由具有式(N)的化合物和具有式(O)的化合物(其中R³、R⁴和R⁵如针对具有式(I)的化合物所定义)制备,如反应方案12中所概述。这样一种反应的实例在文献中是已知的,例如,

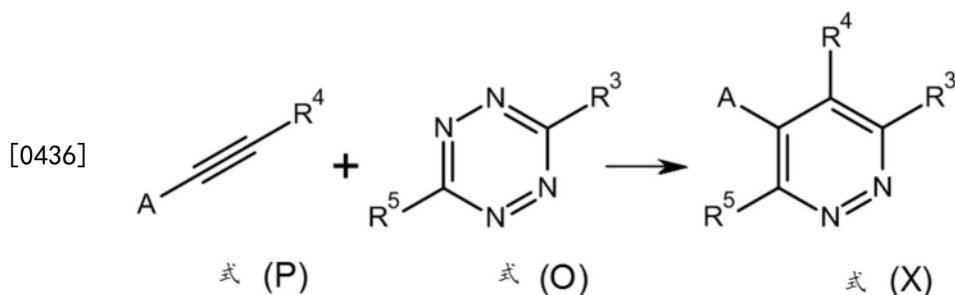
Helm等人,Org.and Biomed.Chem.[有机与生物分子化学],2006,4(23),4278,Sauer等人,Eur.J.Org.Chem.[欧洲有机化学杂志],1998,12,2885以及Helm,M.D.;Moore,J.E.;Plant,A.;Harrity,J.P.A.,Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版],2005,3889。具有式(N)和式(O)的化合物在文献中是已知的。

[0432] 反应方案12



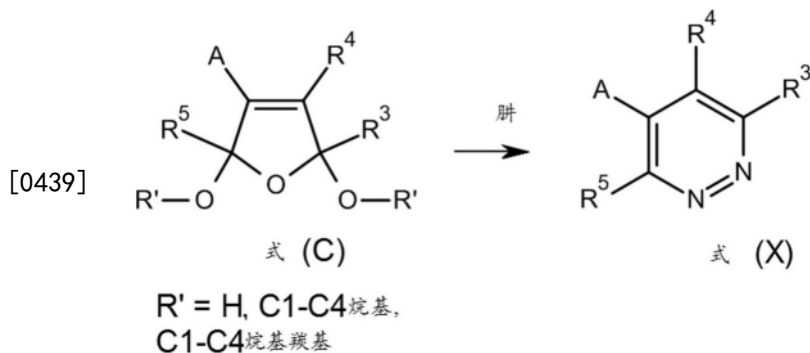
[0434] 在适当的温度下,在适当的溶剂中,具有式(X)的化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和A如先前所定义)可以由具有式(P)和式(O)的化合物制备,如反应方案13中所概述。这样一种反应的实例在文献中是已知的,例如,Sauer等人,Eur.J.Org.Chem.[欧洲有机化学杂志],1998,12,2885。具有式(P)的化合物在文献中是已知的,或者可以通过已知的方法制备。

[0435] 反应方案13



[0437] 在另一种方法中,在适当的温度下,在适当的溶剂中,具有式(X)的化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和A如针对具有式(I)的化合物所定义)可以由具有式(C)的化合物和肼制备,如反应方案14中所概述。此反应也可以任选地在酸(例如水性硫酸或水性盐酸)存在下进行。类似的反应在文献中是已知的(例如DE 102005029094和Chen,B.;Bohnert,T.;Zhou,X.;Dedon,P.C.Chem.Res.Toxicol.[毒物学化学研究],2004,1406)。具有式(C)的化合物可以如先前所概述制备。

[0438] 反应方案14



[0440] 根据本发明的化合物可以按未经修饰的形式用作除草剂,但它们通常以多种方式

使用配制佐剂(如载体、溶剂以及表面活性物质)被配制成组合物。这些配制品可以处于不同的实体形式,例如处于以下形式:撒粉剂、凝胶剂、可湿性粉剂、水可分散性颗粒剂、水可分散性片剂、泡腾压缩片剂(effervescent pellet)、乳油、微乳油、水包油乳液、可流动油、水性分散体、油性分散体、悬乳液、胶囊悬浮液、可乳化性颗粒剂、可溶性液体、水可溶性浓缩物(以水或水混溶性有机溶剂作为载体)、浸渍的聚合物膜或处于已知的其他形式,例如从Manual on Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides, United Nations, First Edition, Second Revision(2010)[关于杀有害生物剂的FAO和WHO标准的发展和使用的手册,联合国,第1版,二次修订(2010)]中已知的。此类配制品可以直接使用或者可以在使用前稀释。可以用例如水、液体肥料、微量营养素、生物有机体、油或溶剂来稀释。

[0441] 可以通过例如将活性成分与配制佐剂混合来制备这些配制品以便获得处于精细分散固体、颗粒、溶液、分散体或乳液形式的组合物。这些活性成分还可以与其他佐剂(如精细分散固体、矿物油、植物或动物来源的油、改性的植物或动物来源的油、有机溶剂、水、表面活性物质或其组合)来一起配制。

[0442] 这些活性成分还可以被包含于非常精细的微胶囊中。微胶囊在多孔载体中含有这些活性成分。这使这些活性成分能以受控的量(例如,缓慢释放)释放到环境中。微胶囊通常具有从0.1至500微米的直径。它们包含的活性成分的量按重量计是胶囊重量的约从25%至95%。这些活性成分可以处于整体性的固体的形式、处于固体或液体分散体中的精细颗粒的形式或处于合适溶液的形式。包囊的膜可以包括例如天然的或合成的橡胶、纤维素、苯乙烯/丁二烯共聚物、聚丙烯腈、聚丙烯酸酯、聚酯、聚酰胺、聚脲、聚氨酯或化学改性的聚合物以及淀粉黄原酸盐、或本领域技术人员已知的其他聚合物。可替代地,可以形成非常精细的微胶囊,其中活性成分在基础物质的固体基质中是以精细分散颗粒的形式被包含的,但这些微胶囊本身未经包裹。

[0443] 适合于制备根据本发明的组合物的配制佐剂本身是已知的。作为液体载体可以使用:水、甲苯、二甲苯、石油醚、植物油、丙酮、甲基乙基酮、环己酮、酸酐、乙腈、乙酰苯、乙酸戊酯、2-丁酮、碳酸丁烯酯、氯苯、环己烷、环己醇、乙酸烷基酯、二丙酮醇、1,2-二氯丙烷、二乙醇胺、对-二乙基苯、二甘醇、松脂酸二乙二醇酯、二甘醇丁基醚、二甘醇乙基醚、二甘醇甲醚、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、1,4-二噁烷、二丙二醇、二丙二醇甲基醚、双丙甘醇二苯甲酸酯、二丙二醇、烷基吡咯烷酮、乙酸乙酯、2-乙基己醇、碳酸乙烯酯、1,1,1-三氯乙烷、2-庚酮、 α -蒎烯、d-蒎烯、乳酸乙酯、乙二醇、乙二醇丁基醚、乙二醇甲基醚、 γ -丁内酯、丙三醇、乙酸甘油酯、二乙酸甘油酯、三乙酸甘油酯、十六烷、己二醇、乙酸异戊基酯、乙酸异冰片基酯、异辛烷、异佛尔酮、异丙苯、肉豆蔻酸异丙酯、乳酸、月桂胺、异亚丙基丙酮、甲氧基丙醇、甲基异戊基酮、甲基异丁基酮、月桂酸甲酯、辛酸甲酯、油酸甲酯、二氯甲烷、间二甲苯、正己烷、正辛胺、十八烷酸、辛酸乙酸酯、油酸、油烯基胺、邻二甲苯、苯酚、聚乙二醇、丙酸、乳酸丙酯、碳酸亚丙酯、丙二醇、丙二醇甲基醚、对-二甲苯、甲苯、磷酸三乙酯、三乙二醇、二甲苯磺酸、石蜡、矿物油、三氯乙烯、全氯乙烯、乙酸乙酯、乙酸戊酯、乙酸丁酯、丙二醇甲基醚、二乙二醇甲基醚、甲醇、乙醇、异丙醇以及更高分子量的醇,例如戊醇、四氢呋喃醇、己醇、辛醇、乙二醇、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮等。

[0444] 适合的固体载体是例如滑石、二氧化钛、叶蜡石粘土、硅石、凹凸棒石粘土、硅藻

土、石灰石、碳酸钙、膨润土、钙蒙脱土、棉籽壳、小麦粉、大豆粉、浮石、木粉、胡桃壳粉、木素和类似的物质。

[0445] 许多表面活性物质可以有利地用于固体和液体配制品两者中,尤其是在使用前可以被载体稀释的那些配制品中。表面活性物质可以是阴离子的、阳离子的、非离子的或聚合的并且它们可以用作乳化剂、湿润剂或助悬剂或用于其他目的。典型的表面活性物质包括例如烷基硫酸酯的盐,如十二烷基硫酸二乙醇铵;烷基芳基磺酸酯的盐,如十二烷基苯磺酸钙;烷基酚/氧化烯加成产物,如乙氧基化壬基苯酚;醇/氧化烯加成产物,如乙氧基化十三烷醇;皂,如硬脂酸钠;烷基萘磺酸酯的盐,如二丁基萘磺酸钠;磺基琥珀酸二烷基酯的盐,如二(2-乙基己基)磺基琥珀酸钠;山梨糖醇酯,如山梨糖醇油酸酯;季铵,如氯化十二烷基三甲基铵;脂肪酸的聚乙二醇酯,如聚乙二醇硬脂酸酯;环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物;以及磷酸单和二-烷基酯的盐;以及还有其他物质,例如描述于:McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual[麦卡琴清洁剂和乳化剂年鉴],MC出版公司(MC Publishing Corp.),里奇伍德,新泽西州(Ridgewood New Jersey)(1981)。

[0446] 可以用于杀有害生物配制品的其他佐剂包括结晶作用抑制剂、粘度调节剂、助悬剂、染料、抗氧化剂、发泡剂、光吸收剂、混合助剂、消泡剂、络合剂、中和或改变pH的物质与缓冲液、腐蚀抑制剂、香料、湿润剂、吸收增强剂、微量营养素、增塑剂、助流剂、润滑剂、分散剂、增稠剂、防冻剂、杀微生物剂以及液体与固体肥料。

[0447] 根据本发明的组合物可以包含添加剂,该添加剂包括植物或动物来源的油、矿物油、此类油的烷基酯或此类油与油衍生物的混合物。在根据本发明的组合物中的油添加剂的量通常是待施用的混合物的从0.01%至10%。例如,可以在喷雾混合物已经制备以后将该油添加剂以所希望的浓度加入喷雾罐中。优选的油添加剂包括矿物油或植物来源的油,例如菜籽油、橄榄油或葵花籽油;乳化的植物油;植物来源的油的烷基酯,例如甲基衍生物;或动物来源的油,如鱼油或牛脂。优选的油添加剂包括C₈-C₂₂脂肪酸的烷基酯,尤其是C₁₂-C₁₈脂肪酸的甲基衍生物,例如月桂酸、棕榈酸以及油酸的甲基酯(分别为月桂酸甲酯、棕榈酸甲酯和油酸甲酯)。许多油衍生物获知于Herbicide Adjuvants, 10th Edition, Southern Illinois University, 2010[除草剂佐剂纲要,第10版,南伊利诺伊大学,2010]。

[0448] 这些除草组合物通常包含按重量计从0.1%至99%、尤其是按重量计从0.1%至95%的具有式(I)的化合物以及按重量计从1%至99.9%的配制佐剂,该配制佐剂优选地包含按重量计从0至25%的表面活性物质。本发明组合物通常包含按重量计从0.1%至99%、尤其是按重量计从0.1%至95%的本发明的化合物以及按重量计从1%至99.9%的配制佐剂,该配制佐剂优选地包括按重量计从0至25%的表面活性物质。而商用产品可以优选地被配制为浓缩物,最终使用者将通常使用稀释配制品。

[0449] 施用率在宽范围之内变化并且取决于土壤的性质、施用方法、作物植物、待控制的有害生物、主要气候条件、以及受施用方法支配的其他因素、施用时间以及目标作物。一般来讲,可以将化合物以从11/ha至20001/ha、尤其是从101/ha至10001/ha的比率施用。

[0450] 优选的配制品可以具有以下组成(重量%):

[0451] 乳油:

[0452] 活性成分:1%至95%,优选60%至90%

[0453] 表面活性剂:1%至30%,优选5%至20%

[0454] 液体载体:1%至80%,优选1%至35%

[0455] 尘剂:

[0456] 活性成分:0.1%至10%,优选0.1%至5%

[0457] 固体载体:99.9%至90%,优选99.9%至99%

[0458] 悬浮液浓缩物:

[0459] 活性成分:5%至75%,优选10%至50%

[0460] 水:94%至24%,优选88%至30%

[0461] 表面活性剂:1%至40%,优选2%至30%

[0462] 可湿性粉剂:

[0463] 活性成分:0.5%至90%,优选1%至80%

[0464] 表面活性剂:0.5%至20%,优选1%至15%

[0465] 固体载体:5%至95%,优选15%至90%

[0466] 颗粒剂:

[0467] 活性成分:0.1%至30%,优选0.1%至15%

[0468] 固体载体:99.5%至70%,优选97%至85%

[0469] 本发明的组合物可以进一步包含至少一种另外的杀有害生物剂。例如,根据本发明的化合物也可以与其他除草剂或植物生长调节剂组合使用。在一个优选的实施例中,该另外的杀有害生物剂是除草剂和/或除草剂安全剂。

[0470] 因此,具有式(I)的化合物可以与一种或多种其他除草剂组合使用以提供各种除草混合物。此类混合物的具体实例包括(其中“*I*”表示具有式(I)的化合物):*I*+乙草胺;*I*+三氟羧草醚(包括三氟羧草醚-钠);*I*+苯草醚;*I*+甲草胺;*I*+禾草灭;*I*+莠灭净;*I*+氨唑草酮;*I*+酰嘧磺隆;*I*+环丙嘧啶酸;*I*+氯氨基吡啶酸;*I*+杀草强;*I*+磺草灵;*I*+莠去津;*I*+苄嘧磺隆(包括苄嘧磺隆-甲基);*I*+噻草平;*I*+二环吡喃酮;*I*+双丙氨膦;*I*+治草醚;*I*+双草醚-钠;*I*+bixlozone;*I*+除草定;*I*+溴苯腈;*I*+丁草胺;*I*+氟丙嘧草酯;*I*+唑草胺;*I*+唑酮草酯(包括唑酮草酯-乙基);氯酯磺草胺(包括氯酯磺草胺-甲基);*I*+氯嘧磺隆(包括氯嘧磺隆-乙基);*I*+绿麦隆;*I*+醚磺隆;*I*+氯磺隆;*I*+环庚草醚;*I*+氯酰草膦(clacyfos);*I*+烯草酮;*I*+炔草酸(包括炔草酸-炔丙基);*I*+异噁草酮;*I*+二氯吡啶酸;*I*+环吡拉尼(cyclopyranil);*I*+环吡瑞莫(cyclopyrimorate);*I*+环丙嘧磺隆;*I*+氰氟草酯(包括氰氟草酯-丁基);*I*+2,4-D(包括其胆碱盐和2-乙基己酯);*I*+2,4-DB;*I*+杀草隆;*I*+甜菜安;*I*+麦草畏(包括其铝、氨基丙基、双-氨基丙基甲基、胆碱、二氯丙、二甘醇胺、二甲胺、二甲基铵、钾和钠盐);*I*+禾草灵-甲基;*I*+双氯磺草胺;*I*+吡氟草胺;*I*+野燕枯;*I*+吡氟草胺;*I*+氟吡草胺;*I*+二甲草胺;*I*+精二甲吩草胺;*I*+敌草快二溴化物;*I*+敌草隆;*I*+戊草丹;*I*+丁氟消草;*I*+乙氧呋草黄;*I*+噁唑禾草灵(包括精噁唑禾草灵-乙基);*I*+异噁苯砜(fenoxasulfone);*I*+fenquino-trione;*I*+四唑酰草胺;*I*+啶嘧磺隆;*I*+双氟磺草胺;*I*+氯氟吡啶酯(florypyrauxifen);*I*+吡氟禾草灵(包括精吡氟禾草灵-丁基);*I*+氟酮磺隆(包括氟酮磺隆-钠);*I*+氟噻草胺;*I*+氟节胺;*I*+阔草清;*I*+丙炔氟草胺;*I*+氟啶嘧磺隆(包括氟啶嘧磺隆-甲基-钠);*I*+氟草烟(包括氯氟吡氧乙酸(fluroxypyr-meptyl));*I*+噻草酸甲酯;*I*+氟磺胺草醚;*I*+甲酰胺磺隆;*I*+草铵膦(包括其铵盐);*I*+草甘膦(包括其联胺、异丙基铵和钾盐);*I*+氟氯吡啶酯(haloxifen)(包括氟氯吡啶酯-甲基);*I*+氯吡嘧磺隆-甲基;*I*+吡氟氯禾灵(包括吡氟氯禾灵-甲基);*I*+环嗪酮;*I*+

hydantocidin;I+甲氧咪草烟;I+甲基咪草烟;I+灭草烟;I+灭草啞;I+咪草烟;I+三嗪茛草胺(indaziflam);I+碘甲磺隆(包括碘甲磺隆-甲基-钠);I+iofensulfuron;I+iofensulfuron-钠;I+碘苯腈;I+艾分卡巴腈(ipfencarbazone);I+异丙隆;I+异噁草胺;I+异噁唑草酮;I+乳氟禾草灵;I+lancotrione;I+利谷隆;I+MCPA;I+MCPB;I+高二甲四氯丙酸(mecoprop-P);I+苯噻酰草胺;I+甲基二磺隆;I+甲基二磺隆-甲基;I+甲基磺草酮;I+苯噻草酮;I+吡草胺;I+异噁唑草醚(methiozolin);I+溴谷隆;I+异丙甲草胺;I+磺草唑胺;I+甲氧隆;I+噻草酮;I+甲磺隆;I+禾草敌;I+敌草胺;I+烟嘧磺隆;I+达草灭;I+噻苯胺磺隆;I+炔噁草酮;I+噁草酮;I+环氧嘧磺隆;I+乙氧氟草醚;I+二氯化百草枯;I+二甲戊乐灵;I+五氟磺草胺;I+苯敌草;I+毒莠定;I+氟吡酰草胺;I+唑啉草酯;I+丙草胺;I+氟嘧磺隆-甲基;I+氨基丙氟灵;I+扑草净;I+毒草胺;I+敌稗;I+噁草酯;I+苯胺灵;I+丙噻嘧磺隆(propyrisulfuron);I+戊炔草胺;I+苄草丹;I+氟磺隆;I+双唑草腈;I+吡草醚(包括吡草醚-乙基);I+磺酰草吡啶;I+吡啶特;I+吡嘧磺隆-乙基;I+噻啉草醚;I+哒草特;I+环酯草醚;I+pyrimisulfan;I+噻硫草醚-钠;I+吡咯磺隆(pyroxasulfone);I+啶磺草胺;I+二氯喹啉酸;I+氯甲喹啉酸;I+喹禾灵(包括精喹禾灵-乙基和喹禾糠酯(quizalofop-P-tefuryl));I+砒嘧磺隆;I+噻啉草醚;I+烯禾啶;I+西玛津;I+S-异丙甲草胺;I+磺草酮;I+甲磺草胺;I+磺酰磺隆;I+特丁噁草隆;I+特呋三酮;I+环磺酮;I+特丁津;I+特丁净;I+噻酮磺隆(thiencarbazone);I+噻吩磺隆;I+地芬纳噻(tiafenacil);I+托比利特(tolpyralate);I+苯吡啶草酮;I+三甲苯草酮;I+氟酮磺草胺(triafamone);I+野麦畏;I+醚苯磺隆;I+苯磺隆(包括苯磺隆-甲基);I+绿草定;I+三氟啶磺隆(包括三氟啶磺隆-钠);I+三气草啉(trifludimoxazin);I+氟乐灵;I+氟胺磺隆;I+三氟甲磺隆;I+4-羟基-1-甲氧基-5-甲基-3-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]咪唑烷-2-酮;I+4-羟基-1,5-二甲基-3-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]咪唑烷-2-酮;I+5-乙氧基-4-羟基-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]咪唑烷-2-酮;I+4-羟基-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]咪唑烷-2-酮;I+4-羟基-1,5-二甲基-3-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]咪唑烷-2-酮;I+(4R)-1-(5-叔丁基异噁唑-3-基)-4-乙氧基-5-羟基-3-甲基-咪唑烷-2-酮;I+3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-甲基-3-氧代-吡嗪-4-羰基]二环[3.2.1]辛烷-2,4-二酮;I+2-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-甲基-3-氧代-吡嗪-4-羰基]-5-甲基-环己烷-1,3-二酮;I+2-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-甲基-3-氧代-吡嗪-4-羰基]环己烷-1,3-二酮;I+2-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-甲基-3-氧代-吡嗪-4-羰基]-5,5-二甲基-环己烷-1,3-二酮;I+6-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-甲基-3-氧代-吡嗪-4-羰基]-2,2,4,4-四甲基-环己烷-1,3,5-三酮;I+2-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-甲基-3-氧代-吡嗪-4-羰基]-5-乙基-环己烷-1,3-二酮;I+2-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-甲基-3-氧代-吡嗪-4-羰基]-4,4,6,6-四甲基-环己烷-1,3-二酮;I+2-[6-环丙基-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-氧代-吡嗪-4-羰基]-5-甲基-环己烷-1,3-二酮;I+3-[6-环丙基-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-氧代-吡嗪-4-羰基]二环[3.2.1]辛烷-2,4-二酮;I+2-[6-环丙基-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-氧代-吡嗪-4-羰基]-5,5-二甲基-环己烷-1,3-二酮;I+6-[6-环丙基-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-氧代-吡嗪-4-羰基]-2,2,4,4-四甲基-环己烷-1,3,5-三酮;I+2-[6-环丙基-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-氧代-吡嗪-4-羰基]环己烷-1,3-二酮;I+4-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-甲基-3-氧代-吡嗪-4-羰基]-2,2,6,6-四甲基-四氢吡喃-3,5-二酮和I+4-[6-环丙基-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-氧代-吡嗪-4-羰基]-2,2,6,6-四甲基-四

氢吡喃-3,5-二酮。

[0471] 具有式(I)的化合物的混合配伍物还可以呈酯或盐的形式,例如在The Pesticide Manual, Fourteenth Edition, British Crop Protection Council, 2006[杀有害生物剂手册,第十四版,英国作物保护委员会,2006]中所提到的。

[0472] 具有式(I)的化合物还可以在具有其他农用化学品(如杀真菌剂、杀线虫剂或杀昆虫剂)的混合物中使用,这些农用化学品的实例在杀有害生物剂手册[The Pesticide Manual]中给出。

[0473] 具有式(I)的化合物与混合配伍物的混合比优选地是从1:100至1000:1。

[0474] 这些混合物可以有利地用于以上提到的配制品中(在这种情况下“活性成分”涉及具有式(I)的化合物与混合配伍物的对应混合物)。

[0475] 本发明的具有式(I)的化合物也可以与除草剂安全剂组合。优选的组合(其中“I”表示具有式(I)的化合物)包括:-I+解草啞, I+解草酯(包括解草啞(cloquintocet-mexyl)); I+环丙磺酰胺; I+二氯丙烯胺; I+解草啞(包括解草啞-乙基); I+解草啞; I+氟草腈; I+解草啞I+双苯啞啞酸(包括双苯啞啞酸-乙基); I+吡啶解草啞(包括吡啶解草啞-二乙基); I+metcamifen; I+N-(2-甲氧基苯甲酰基)-4-[(甲基氨基羰基)氨基]苯磺酰胺和I+解草腈。

[0476] 特别优选的是具有式(I)的化合物与环丙磺酰胺、双苯啞啞酸(包括双苯啞啞酸-乙基)、解草酯(包括解草啞)和/或N-(2-甲氧基苯甲酰基)-4-[(甲基-氨基羰基)氨基]苯磺酰胺的混合物。

[0477] 具有式(I)的化合物的安全剂还可以呈酯或盐的形式,例如像在The Pesticide Manual, 14th Edition(BCPC), 2006[杀有害生物剂手册,第14版(BCPC), 2006]中所提到的。提及解毒啞还适用于一种锂、钠、钾、钙、镁、铝、铁、铵、季铵、铈或其磷盐(如在WO 02/34048中披露的),并且对解草啞乙酯(fenchlorazole-ethyl)的提及还适用于解草啞(fenchlorazole),等等。

[0478] 优选地,具有式(I)的化合物与安全剂的混合比是从100:1至1:10,尤其是从20:1至1:1。

[0479] 这些混合物可以有利地用于以上提到的配制品中(在这种情况下“活性成分”涉及具有式(I)的化合物与安全剂的对应混合物)。

[0480] 本发明的具有式(I)的化合物作为除草剂是有用的。因此,本发明进一步包括用于控制不想要的植物的方法,该方法包括向所述植物或包含它们的场所施用有效量的本发明的化合物或含有所述化合物的除草组合物。‘控制’意指杀死、减少或延迟生长或防止或减少发芽。通常有待控制的植物是不想要的植物(杂草)。‘场所’意指植物正生长或将生长的区域。

[0481] 具有式(I)的化合物的施用比率可以在宽的限度内变化并且取决于土壤的性质、施用的方法(出苗前;出苗后;施用于种子沟;免耕法施用等)、作物植物、待控制的一种或多种杂草、盛行的气候条件和其他受施用方法、施用时间和目标作物支配的因素。根据本发明的具有式(I)的化合物通常以从10g/ha至2000g/ha、尤其是从50g/ha至1000g/ha的比率施用。

[0482] 通常通过喷洒该组合物进行施用,典型地是通过用于大面积的装在拖拉机上的喷

洒机,但是还可以使用其他方法如撒粉(针对粉末)、滴加或浸湿。

[0483] 可以使用根据本发明的组合物的有用植物包括作物如谷物,例如大麦和小麦、棉花、油菜籽油菜、向日葵、玉米、稻、大豆、甜菜、甘蔗以及草皮。

[0484] 作物植物还可以包括树,如果树、棕榈树、椰子树或其他坚果。还包括藤本植物(如葡萄)、灌木果树、果实植物和蔬菜。

[0485] 作物应被理解为还包括通过常规的育种方法或通过基因工程已经赋予对除草剂或多种类别的除草剂(例如ALS-抑制剂、GS-抑制剂、EPSPS-抑制剂、PP0-抑制剂、ACC酶-抑制剂以及HPPD-抑制剂)的耐受性的那些作物。通过常规的育种方法已经赋予其对咪唑啉酮(例如,甲氧咪草烟)的耐受性的作物的实例是**Clearfield®**夏季油菜(卡罗拉(canola))。通过基因工程方法已经赋予其对除草剂的耐受性的作物的实例包括例如草甘膦和草铵膦抗性玉米品种,这些玉米品种在**RoundupReady®**和**LibertyLink®**商标名下是可商购的。

[0486] 作物还应被理解为通过基因工程方法已经赋予其对有害昆虫的抗性的那些作物,例如Bt玉米(对欧洲玉米螟有抗性)、Bt棉花(对棉铃象鼻虫有抗性)以及还有Bt马铃薯(对科罗拉多甲虫有抗性)。Bt玉米的实例是**NK®**的Bt 176玉米杂交体(先正达种子(Syngenta Seeds))。Bt毒素是由苏芸金芽孢杆菌土壤细菌天然形成的蛋白质。毒素或能够合成此类毒素的转基因植物的实例被描述在EP-A-451 878、EP-A-374 753、WO 93/07278、WO 95/34656、WO 03/052073和EP-A-427 529中。包含一个或多个编码杀昆虫剂抗性和表达一种或多种毒素的基因的转基因植物的实例是**KnockOut®**(玉米)、**Yield Gard®**(玉米)、**NuCOTIN33B®**(棉花)、**Bollgard®**(棉花)、**NewLeaf®**(马铃薯)、**NatureGard®**以及**Protexcta®**。植物作物或其种子材料均可以是抗除草剂的并且同时是抗昆虫摄食的(“叠加的”转基因结果)。例如,种子可以在具有表达杀昆虫的Cry3蛋白的能力的同时是耐草甘膦的。

[0487] 作物还应被理解为包括通过常规育种方法或基因工程获得并且含有所谓输出性状(例如改进的储存稳定性、更高的营养价值以及改进的香味)的那些作物。

[0488] 其他有用的植物包括例如在高尔夫球场、草地、公园以及路旁的或者商业上种植用于草地的草皮草,以及观赏植物,如花卉或灌木。

[0489] 本发明的具有式(I)的化合物和组合物通过可以用于控制多种单子叶和双子叶杂草物种。通常可以被控制的单子叶物种的实例包括大穗看麦娘、野燕麦、车前臂形草(*Brachiaria plantaginia*)、旱雀麦(*Bromus tectorum*)、油莎草、马唐(*Digitaria sanguinalis*)、稗草(*Echinochloa crus-galli*)、多年生黑麦草、多花黑麦草、黍稷(*Panicum miliaceum*)、一年生早熟禾(*Poa annua*)、狗尾草(*Setaria viridis*)、大狗尾草(*Setaria faberi*)和两色蜀黍(*Sorghum bicolor*)。可以被控制的双子叶物种的实例包括苘麻、反枝苋、鬼针草、藜草(*Chenopodium album*)、白苞猩猩草、猪殃殃、牵牛花、地肤、卷茎蓼、刺金午时花、新疆野生油菜、龙葵、繁缕、波斯婆婆纳以及苍耳子。

[0490] 本发明的化合物/组合物特别有用于非选择性燃尽(burn-down)应用,并且因此也可用于控制自生自长或逃逸作物植物。

[0491] 现在通过举例更详细地说明本发明的不同方面和实施例。应当理解的是,在不偏离本发明范围的情况下,可以对细节做出修改。

[0492] 实例

[0493] 接下来的实例用来说明而非限制本发明。

[0494] 配制品实例

	a)	b)	c)
可湿性粉剂			
活性成分	25%	50%	75%
木质素磺酸钠	5%	5%	-
月桂基硫酸钠	3%	-	5%
[0495] 二异丁基萘磺酸钠	-	6%	10%
苯酚聚乙二醇醚	-	2%	-
(7-8 mol 的环氧乙烷)			
高度分散的硅酸	5%	10%	10%
高岭土	62%	27%	-

[0496] 将该组合与这些佐剂充分混合并且将混合物在合适的研磨机中充分研磨,从而给出可以用水稀释而给出所希望的浓度的悬浮液的可湿性粉剂。

[0497] 乳油

	活性成分	10%
	辛基酚聚乙二醇醚	3%
	(4-5 mol 的环氧乙烷)	
[0498]	十二烷基苯磺酸钠	3%
	蓖麻油聚乙二醇醚 (35 mol 的环氧乙烷)	4%
	环己酮	30%
	二甲苯混合物	50%

[0499] 在植物保护中可以使用的具有任何所需要的稀释度的乳液可以通过用水稀释从这种浓缩物获得。

	尘剂	a)	b)	c)
	活性成分	5%	6%	4%
[0500]	滑石	95%	-	-
	高岭土	-	94%	-
	矿物填料	-	-	96%

[0501] 通过将该组合与载体混合并且将混合物在合适的研磨机中研磨获得立即可用的尘剂。

[0502] 挤出机颗粒剂

	活性成分	15%
[0503]	木质素磺酸钠	2%
	羧甲基纤维素	1%
[0504]	高岭土	82%

[0505] 将该组合与这些佐剂混合并且研磨,并且将混合物用水湿润。将混合物挤出并且然后在空气流中干燥。

[0506] 包衣颗粒剂

[0507]	活性成分	8%
[0508]	聚乙二醇(分子量200)	3%
[0509]	高岭土	89%

[0510] 将精细研磨的组合在混合器中均匀地施用于用聚乙二醇湿润的高岭土中。以此方式获得无尘的包衣颗粒剂。

[0511] 悬浮液浓缩物

	活性成分	40%
	丙二醇	10%
	壬基酚聚乙二醇醚 (15 mol 的环氧乙烷)	6%
[0512]	木质素磺酸钠	10%
	羧甲基纤维素	1%
	硅油 (处于在水中 75%的乳液的形式)	1%
	水	32%

[0513] 将精细研磨的组合与这些佐剂密切混合,从而给出悬浮液浓缩物,可以通过用水稀释从该浓缩物获得具有任何所希望的稀释度的悬浮液。

[0514] 缓释的胶囊悬浮液

[0515] 将28份的组合与2份的芳香族溶剂以及7份的甲苯二异氰酸酯/多亚甲基-聚苯基异氰酸酯-混合物(8:1)进行混合。将此混合物在1.2份的聚乙烯醇、0.05份的消泡剂以及51.6份的水的混合物中进行乳化直至达到所希望的粒度。向此乳液中添加在5.3份的水中的2.8份的1,6-己二胺混合物。将混合物搅拌直至聚合反应完成。

[0516] 将获得的胶囊悬浮液通过加入0.25份的增稠剂以及3份的分散剂进行稳定。该胶囊悬浮液配制品含有28%的活性成分。该介质胶囊的直径是8-15微米。

[0517] 将所得配制品作为适用于此目的装置中的水性悬浮液施用到种子上。

[0518] 缩写清单:

[0519] Boc=叔丁氧基羰基

[0520] br=宽峰

[0521] CDCl_3 =氯仿-d

[0522] CD_3OD =甲醇-d

[0523] °C=摄氏度

[0524] D_2O =水-d

- [0525] DCM=二氯甲烷
- [0526] d=二重峰
- [0527] dd=双二重峰
- [0528] dt=双三重峰
- [0529] DMSO=二甲基亚砷
- [0530] EtOAc=乙酸乙酯
- [0531] h=小时
- [0532] HCl=盐酸
- [0533] HPLC=高效液相色谱法(下面给出了用于HPLC的装置和方法的描述)
- [0534] m=多重峰
- [0535] M=摩尔
- [0536] min=分钟
- [0537] MHz=兆赫兹
- [0538] mL=毫升
- [0539] mp=熔点
- [0540] ppm=百万分率
- [0541] q=四重峰
- [0542] quin=五重峰
- [0543] rt=室温
- [0544] s=单峰
- [0545] t=三重峰
- [0546] THF=四氢呋喃
- [0547] LC/MS=液相色谱质谱法
- [0548] 制备型反相HPLC方法:
- [0549] 将化合物在Waters FractionLynx Autopurification系统上使用ES+/ES-通过质量定向的制备型HPLC纯化,该系统包含具有2545梯度泵的2767注射器/收集器、两个515等度泵、SF0、2998光电二极管阵列(波长范围(nm):210至400)、2424ELSD和QDa质谱仪。Waters Atlantis T3 5微米19x10mm保护柱与Waters Atlantis T3 OBD,5微米30x100mm制备柱一起使用。
- [0550] 离子化方法:电喷雾正和负:锥孔(V)20.00,源温度(°C)120,锥孔气流(L/Hr.)50
- [0551] 质量范围(Da):正100至800,负115至800。
- [0552] 根据以下梯度表,利用11.4分钟运行时间来进行制备型HPLC(不使用在柱稀释,用柱选择器绕开):

[0553]

时间 (min)	溶剂 A (%)	溶剂 B (%)	流量 (ml/min)
0.00	100	0	35
2.00	100	0	35
2.01	100	0	35
7.0	90	10	35
7.3	0	100	35
9.2	0	100	35
9.8	99	1	35
11.35	99	1	35
11.40	99	1	35

[0554] 515泵, 0ml/min 乙腈 (ACD)

[0555] 515泵, 1ml/min 90% 甲醇/10% 水 (补给泵)

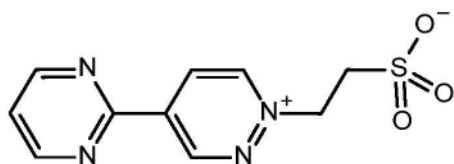
[0556] 溶剂A: 含有0.05% 三氟乙酸的水

[0557] 溶剂B: 含有0.05% 三氟乙酸的乙腈

[0558] 制备实例

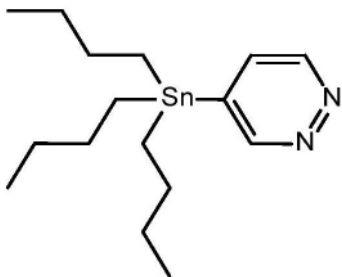
[0559] 实例1: 2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基) 乙磺酸盐A1的制备

[0560]



[0561] 步骤1: 三丁基(哒嗪-4-基) 锡烷的制备

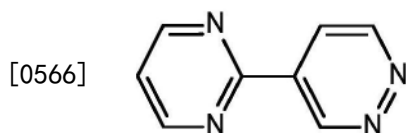
[0562]



[0563] 在-78℃, 在氮气下, 向二异丙基氨基锂的溶液(四氢呋喃中的1M溶液, 125mL) 中滴加哒嗪(10g) 和三正丁基氯化锡(44.6g) 在THF(100mL) 中的溶液。将反应混合物在-78℃搅拌1小时。将反应混合物加温至室温并用饱和水性氯化铵(100mL) 淬灭并用乙酸乙酯(3x150mL) 萃取。将有机层经硫酸钠干燥, 浓缩并通过二氧化硅色谱法纯化(用己烷中的30% 乙酸乙酯洗脱), 得到呈淡棕色液体状的三丁基(哒嗪-4-基) 锡烷。

[0564] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 9.17 (t, 1H) 9.02 (dd, 1H) 7.54 (dd, 1H) 1.57-1.49 (m, 6H) 1.37-1.29 (m, 6H) 1.19-1.13 (m, 6H) 0.92-0.86 (m, 9H)。

[0565] 步骤2: 2-哒嗪-4-基嘧啶的制备



[0567] 将2-溴嘧啶(2.50g)和三丁基(吡啶-4-基)锡烷(5.80g)在四氢呋喃(25mL)中的溶液用氩气脱气20min。在室温下将四(三苯基膦)钯(0)(1.80g)加入到反应混合物中,并且然后在120℃在微波中照射30分钟。将反应混合物倾倒入水中,并且用乙酸乙酯(100mL)萃取。将有机层浓缩并通过二氧化硅色谱法纯化(用己烷中的80%乙酸乙酯洗脱),得到呈米色固体状的2-吡啶-4-基嘧啶。

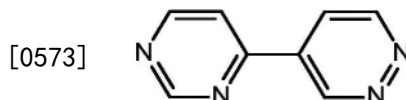
[0568] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 10.17 (dd, 1H) 9.39 (dd, 1H) 8.92 (d, 2H) 8.43 (dd, 1H) 7.39 (t, 1H)。

[0569] 步骤3:2-(4-嘧啶-2-基吡啶-1-鎓-1-基)乙磺酸盐A1的制备

[0570] 在100℃,将2-吡啶-4-基嘧啶(0.120g)和2-溴乙烷磺酸钠(0.196g)的混合物在水(2.3mL)中搅拌42小时。将反应混合物浓缩并通过制备型反相HPLC纯化,给出呈米色固体状的2-(4-嘧啶-2-基吡啶-1-鎓-1-基)乙磺酸盐。

[0571] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.19 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.27-5.18 (m, 2H) 3.71-3.63 (m, 2H)。

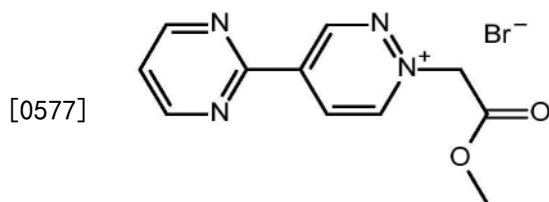
[0572] 实例2:4-吡啶-4-基嘧啶的制备



[0574] 向微波小瓶中装入三丁基(吡啶-4-基)锡烷(0.387g)、4-氯嘧啶(0.100g)、四(三苯基膦)钯(0)(0.101g)、氟化铯(0.265g)、碘化亚铜(0.00665g)和1,4-二噁烷(4.37mL)并在微波条件下加热至140℃持续1小时。将反应混合物浓缩并通过二氧化硅色谱法纯化(用二氯甲烷中的0至70%乙腈的梯度洗脱),给出呈橙色固体状的4-吡啶-4-基嘧啶。

[0575] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 9.90-9.83 (m, 1H) 9.41 (dd, 2H) 8.97 (d, 1H) 8.21-8.13 (m, 1H) 7.89 (dd, 1H)。

[0576] 实例3:2-(4-嘧啶-2-基吡啶-1-鎓-1-基)乙酸甲酯溴化物A2的制备

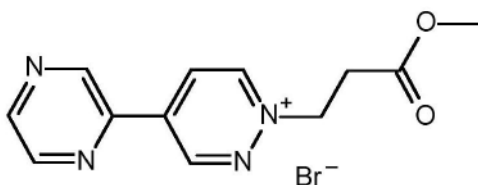


[0578] 将溴代乙酸甲酯(0.755g)滴加到2-吡啶-4-基嘧啶(0.505g)在丙酮(6.4mL)中的溶液中,并在60℃加热24小时。将反应混合物浓缩并且将残余物用二氯甲烷研磨。将所得固体过滤,用丙酮洗涤并干燥,给出呈棕色固体状的2-(4-嘧啶-2-基吡啶-1-鎓-1-基)乙酸甲酯溴化物。

[0579] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.22 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.30 (dd, 1H) 9.01 (d, 2H) 7.66 (t, 1H) 5.84 (s, 2H) 3.79 (s, 3H)。

[0580] 实例4:(4-嘧啶-2-基吡啶-1-鎓-1-基)甲磺酸盐A3的制备

[0595]



[0596] 将3-溴丙酸甲酯(0.518mL)加入到2-吡啶-4-基吡嗪(0.250g)在乙腈(15.8mL)中的溶液中。将反应混合物加热至80℃持续24小时。将反应混合物浓缩,并且将残余物吸收于水中并用二氯甲烷洗涤。将水相浓缩,给出呈棕色胶状的粗3-(4-吡啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)丙酸甲酯溴化物(作为与3-(5-吡啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)丙酸酯溴化物的1:1混合物),将其按粗品用于后续反应。

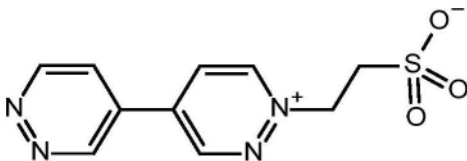
[0597] 步骤3:3-(4-吡啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)丙酸2,2,2-三氟乙酸盐A9的制备

[0598] 将3-(4-吡啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)丙酸甲酯溴化物(0.515g)和浓盐酸(11.1mL)的粗混合物加热至80℃持续4小时。将反应混合物冷却并且使其静置过夜。将反应混合物浓缩并通过制备型反相HPLC纯化,给出呈棕色胶状的3-(4-吡啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)丙酸2,2,2-三氟乙酸盐。

[0599] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 10.28 (d, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.62 (d, 1H) 9.28 (dd, 1H) 8.96-8.93 (m, 1H) 8.90 (d, 1H) 5.19-5.12 (t, 2H) 3.28 (t, 2H)。

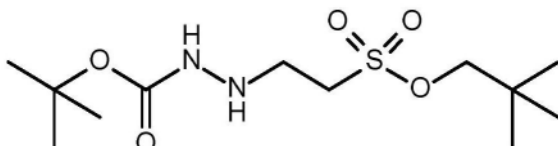
[0600] 实例7:2-(4-吡啶-4-基吡嗪-1-鎓-1-基)乙磺酸盐A11的制备

[0601]



[0602] 步骤1:2-(2-叔丁氧基羰基胍基)乙磺酸2,2-二甲基丙酯的制备

[0603]

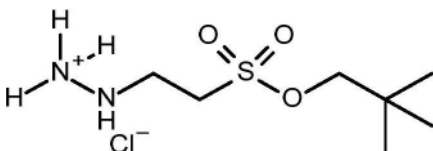


[0604] 将Boc-酰胍(1.00g)加入到乙烯磺酸2,2-二甲基丙酯(1.35g)在甲醇(10.1mL)中的溶液中并加热至70℃持续24小时。将反应浓缩,给出呈浓黄色液体状的2-(2-叔丁氧基羰基胍基)乙磺酸2,2-二甲基丙酯。

[0605] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 3.90 (s, 2H) 3.38-3.30 (m, 4H) 1.50-1.43 (s, 9H) 1.00-0.97 (s, 9H)。

[0606] 步骤2:[2-(2,2-二甲基丙氧基磺酰基)乙基氨基]氯化铵的制备

[0607]

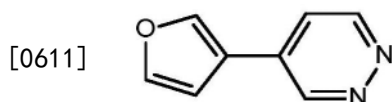


[0608] 将2-(2-叔丁氧基羰基胍基)乙磺酸2,2-二甲基丙酯(1.00g)和3M甲醇氯化氢(24.2mL)的混合物加热至70℃持续7小时。将反应混合物浓缩,给出呈粉红色胶状的[2-(2,2-二甲基丙氧基磺酰基)乙基氨基]氯化铵,其在静置时固化。

[0609] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 3.95 (s, 2H) 3.59-3.53 (m, 2H) 3.44-3.39 (m, 2H) 1.00 (s, 9H)

样品含有约20%甲醇并且按原样使用。

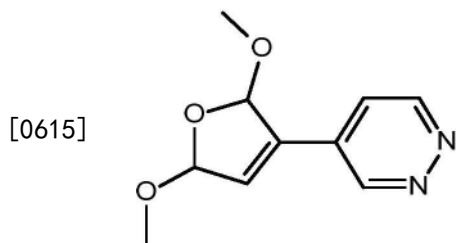
[0610] 步骤3:4-(3-呋喃基)哒嗪的制备



[0612] 向4-溴哒嗪-1-鎓溴化物(2.50g)、碳酸钠(2.2g)、脱气甲苯(17.3mL)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(0.634g)的混合物中加入3-呋喃硼酸(1.00g)在乙醇(17.3mL)中的溶液。在氮气氛围下,将混合物加热至80℃持续24小时。将反应混合物通过硅藻土过滤并浓缩。将残余物在水与二氯甲烷之间分配,然后用另外的二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并用硫酸镁干燥。将浓缩的滤液在二氧化硅上纯化(用异己烷中的0-100%乙酸乙酯的梯度洗脱),给出呈深红色半固体状的4-(3-呋喃基)哒嗪。

[0613] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) 9.45(s, 1H) 9.03-9.16(m, 1H) 8.36(s, 1H) 7.86(dd, 1H) 7.71(t, 1H) 7.04(d, 1H)。

[0614] 步骤4:4-(2,5-二甲氧基-2,5-二氢呋喃-3-基)哒嗪的制备



[0616] 将4-(3-呋喃基)哒嗪(0.025g)和碳酸氢钠(0.14g)在甲醇(0.5mL)中的混合物冷却至-10℃并滴加溴(0.069g)。30分钟后,用1:1饱和水性碳酸氢钠和1M水性硫代硫酸钠(3mL)淬灭反应。将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层浓缩,给出粗4-(2,5-二甲氧基-2,5-二氢呋喃-3-基)哒嗪。

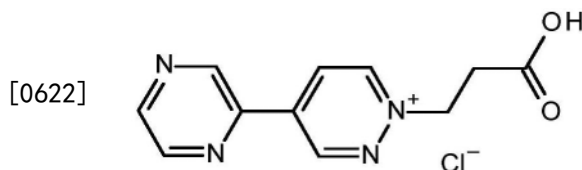
[0617] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) 9.42-9.41(m, 1H) 9.20-9.19(m, 1H) 7.85(dt, 1H) 7.02-6.94(m, 1H) 6.08-5.77(m, 2H) 3.46(d, 3H) 3.42(d, 3H)。

[0618] 步骤5:2-(4-哒嗪-4-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙磺酸盐A11的制备

[0619] 将4-(2,5-二甲氧基-2,5-二氢呋喃-3-基)哒嗪(0.500g)和[2-(2,2-二甲基丙氧基磺酰基)乙基氨基]氯化铵(0.658g)的混合物在60℃在水性3M盐酸(12mL)中加热2小时。将反应混合物浓缩并通过制备型反相HPLC纯化,给出呈棕色固体状的2-(4-哒嗪-4-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙磺酸盐。

[0620] ^1H NMR(400MHz, D_2O) 9.80-9.97(m, 2H) 9.62-9.75(m, 1H) 9.35-9.50(m, 1H) 8.97(dd, 1H) 8.19-8.42(m, 1H) 5.20-5.29(m, 2H) 3.59-3.73(m, 2H)。

[0621] 实例8:3-(4-吡嗪-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸氯化物A29的制备

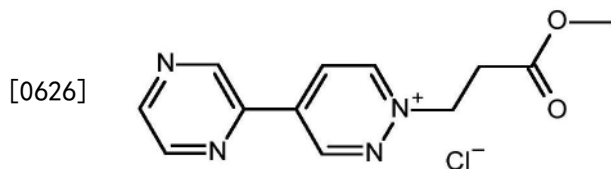


[0623] 用水(3个柱体积)洗涤装填有离子交换树脂(5.84g, Discovery DSC-SCX)的柱。将溶解在最少量水中的3-(4-吡嗪-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸2,2,2-三氟乙酸盐(0.292g)加

载到柱上。首先用水(3个柱体积)洗脱柱,并且然后用2M盐酸(3个柱体积)洗脱。将收集的洗涤液浓缩,给出呈黄色固体状的3-(4-吡嗪-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸氯化物。

[0624] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.03 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.35 (d, 1H) 9.05 (dd, 1H) 8.87-8.82 (m, 1H) 8.76 (d, 1H) 5.08 (t, 2H) 3.22 (t, 2H)。

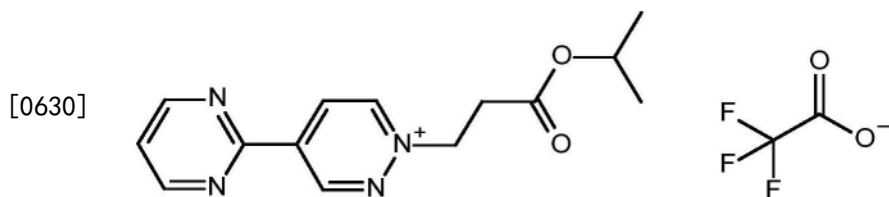
[0625] 实例9:3-(4-吡嗪-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸甲酯氯化物A30的制备



[0627] 用甲醇(3个柱体积)洗涤装填有离子交换树脂(1.6g, Discovery DSC-SCX)的柱。将溶解在最少量甲醇中的3-(4-吡嗪-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸2,2,2-三氟乙酸盐(0.081g)加载到柱上。首先用甲醇(3个柱体积)洗脱柱,并且然后用3M甲醇盐酸(3个柱体积)洗脱。将收集的洗涤液浓缩,得到呈蓝色胶状的3-(4-吡嗪-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸甲酯氯化物。

[0628] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 10.30-10.26 (m, 1H) 10.04-10.00 (m, 1H) 9.66-9.64 (m, 1H) 9.33-9.30 (m, 1H) 8.97-8.93 (m, 1H) 8.91-8.88 (m, 1H) 5.25-5.14 (m, 2H) 3.71-3.68 (m, 3H) 3.35-3.27 (m, 2H)。

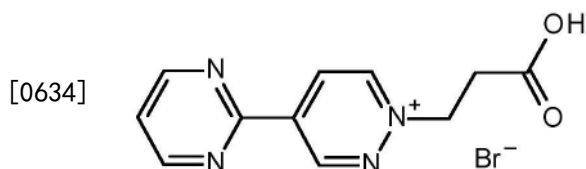
[0629] 实例10:3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸异丙酯2,2,2-三氟乙酸盐A81的制备



[0631] 将碘化钠(0.24g)和3-氯丙酸异丙酯(0.357g)加入到2-哒嗪-4-基嘧啶(0.25g)在乙腈(6mL)中的溶液中并在80℃加热25小时。将反应混合物浓缩并通过制备型反相HPLC纯化,给出呈棕色胶状的3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸异丙酯2,2,2-三氟乙酸盐。

[0632] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 10.29-10.43 (m, 1H) 10.02 (d, 1H) 9.36-9.49 (m, 1H) 9.04-9.18 (m, 2H) 7.63-7.76 (m, 1H) 5.10-5.24 (m, 2H) 4.92-5.04 (m, 1H) 3.14-3.41 (m, 2H) 1.12-1.25 (m, 6H)。

[0633] 实例11:3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸溴化物A107的制备

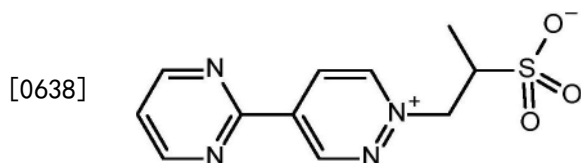


[0635] 将3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐(0.2g)、浓溴化氢(1mL, 48质量%)和水(5mL)的混合物加热至80℃持续4小时,并且冷却过夜。在80℃再加热4小时后,将反应混合物浓缩,并且将所得黄色胶用丙酮研磨,给出呈奶油色固体状的3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸溴化物。

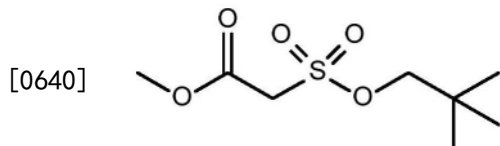
[0636] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.16 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.21-9.15 (m, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64

(t, 1H) 5.11 (t, 2H) 3.24 (t, 2H)。

[0637] 实例12: 1-(4-嘧啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)丙烷-2-磺酸盐A134的制备



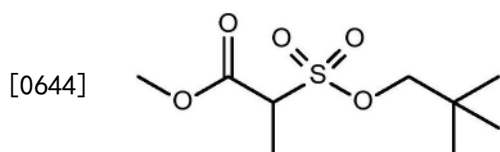
[0639] 步骤1: 2-(2,2-二甲基丙氧基磺酰基)乙酸甲酯的制备



[0641] 将2-氯磺酰基乙酸甲酯(0.5g)滴加到2,2-二甲基丙-1-醇(0.306g)和吡啶(0.284mL)在二氯甲烷(14.5mL)中的冷却(冰浴)溶液中。将反应混合物再冷搅拌2小时,然后用饱和水性氯化铵分配。将水相用另外的二氯甲烷(x2)萃取。将合并的有机萃取物浓缩并使其通过二氧化硅塞(用乙醚洗脱)。将滤液浓缩,给出呈黄色液体状的2-(2,2-二甲基丙氧基磺酰基)乙酸甲酯。

[0642] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 4.11 (s, 2H) 4.00 (s, 2H) 3.84 (s, 3H) 1.01 (s, 9H)。

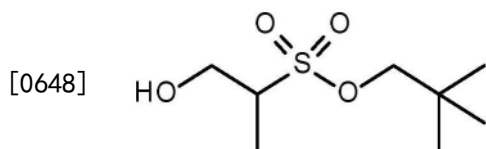
[0643] 步骤2: 2-(2,2-二甲基丙氧基磺酰基)丙酸甲酯的制备



[0645] 在氮气氛围下,将氢化钠(矿物油中60%, 0.039g)在四氢呋喃(4.46mL)中的混合物冷却(冰浴)至0℃。向其中加入2-(2,2-二甲基丙氧基磺酰基)乙酸甲酯(0.2g)在四氢呋喃(1.78mL)中的溶液,并在此温度下搅拌5分钟。加入碘甲烷(0.067mL)并将反应加温至室温并搅拌1小时。将反应混合物在2M盐酸与乙酸乙酯之间分配。将水层用另外的乙酸乙酯(x2)萃取。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥并浓缩,给出呈黄色液体状的2-(2,2-二甲基丙氧基磺酰基)丙酸甲酯。

[0646] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 4.12-4.09 (m, 1H) 3.97 (d, 2H) 3.83 (s, 3H) 1.69 (d, 3H) 0.99 (s, 9H)。

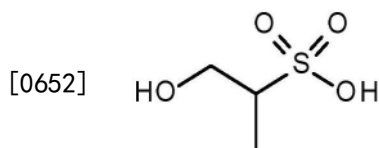
[0647] 步骤3: 1-羟基丙烷-2-磺酸2,2-二甲基丙酯的制备



[0649] 在氮气氛围下,向2-(2,2-二甲基丙氧基磺酰基)丙酸甲酯(1g)在二氯甲烷(126mL)中的冷却(冰浴)溶液中滴加二异丁基氢化铝(二氯甲烷中1M, 10.5mL),在添加过程中将温度保持在5℃以下。将反应混合物在0℃搅拌1小时。加入丙-2-醇(12.6mL)并将反应混合物在0℃搅拌1小时,并且然后使其加温至室温。将反应混合物在2M水性盐酸与二氯甲烷之间分配。将有机相用硫酸镁干燥,浓缩并在二氧化硅上进行色谱分离(使用异己烷中的0至100% EtOAc的梯度),给出呈无色液体状的1-羟基丙烷-2-磺酸2,2-二甲基丙酯。

[0650] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 4.03-3.84 (m, 4H) 3.43-3.33 (m, 1H) 2.60-2.52 (m, 1H) 1.45 (d, 3H) 1.00 (s, 9H)。

[0651] 步骤4: 1-羟基丙烷-2-磺酸的制备



[0653] 将1-羟基丙烷-2-磺酸2,2-二甲基丙酯(0.25g)和6M水性盐酸(9.51mL)的混合物加热至95℃持续4小时。将反应混合物冷却并通过冷冻干燥浓缩。

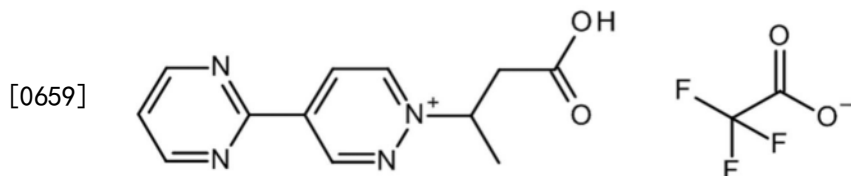
[0654] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 3.88-3.78 (m, 1H) 3.56-3.47 (m, 1H) 2.98-2.89 (m, 1H) 1.18 (d, 3H)。

[0655] 步骤5: 1-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙烷-2-磺酸盐A134的制备

[0656] 向2-哒嗪-4-基嘧啶(0.1g)在无水乙腈(6.32mL)中的冷却(冰浴)溶液中加入1,1,1-三氟-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺(0.131mL),并且将反应混合物在室温下搅拌15分钟。向此混合物中加入三苯基膦(0.332g)和乙腈(0.5mL)中的1-羟基丙烷-2-磺酸(0.133g)的溶液,随后滴加偶氮二甲酸二异丙酯(0.25mL)。将反应混合物在80℃加热170小时。将反应混合物浓缩并在水与乙醚之间分配。将水层浓缩并通过制备型反相HPLC纯化,给出呈白色固体状的1-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙烷-2-磺酸盐。

[0657] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.20-10.18 (m, 1H) 9.81 (dd, 1H) 9.19 (dd, 1H) 9.00 (d, 2H) 7.65 (t, 1H) 5.10-5.07 (m, 2H) 3.84-3.74 (m, 1H) 1.39 (d, 3H)。

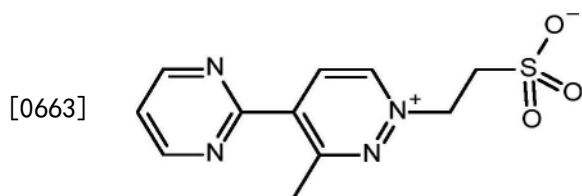
[0658] 实例13: 3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丁酸2,2,2-三氟乙酸盐A40的制备



[0660] 向2-哒嗪-4-基嘧啶(0.5g)在水(10mL)中的混合物中加入丁-2-烯酸(0.816g)。将混合物在回流下加热40小时。将反应混合物浓缩,并且将所得固体用叔丁基甲基醚和丙酮研磨。将固体通过制备型反相HPLC纯化,给出3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丁酸2,2,2-三氟乙酸盐。

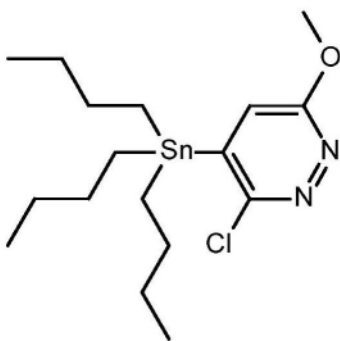
[0661] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.22 (d, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.18-9.26 (m, 1H) 8.99-9.05 (m, 2H) 7.68 (t, 1H) 5.49-5.60 (m, 1H) 3.39 (dd, 1H) 3.10-3.21 (m, 1H) 1.71 (d, 3H)。

[0662] 实例14: 2-(3-甲基-4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙磺酸盐A88的制备



[0664] 步骤1: 三丁基-(3-氯-6-甲氧基-哒嗪-4-基)锡烷的制备

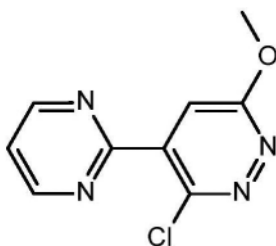
[0665]



[0666] 将二异丙基氨基锂的溶液(四氢呋喃中1M,1.7mL)冷却至-78℃。向其中加入3-氯-6-甲氧基-哒嗪(0.2g)在四氢呋喃(2mL)中的溶液,同时将温度保持-70℃以下。将所得混合物在-78℃搅拌40分钟。在-78℃,在10分钟内向其中缓慢加入三正丁基氯化锡(0.47mL),然后在-78℃继续搅拌2小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将水层用另外的乙酸乙酯(50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,浓缩并在二氧化硅上进行色谱分离(使用异己烷中的0至100%乙酸乙酯的梯度),给出粗三丁基-(3-氯-6-甲氧基-哒嗪-4-基)锡烷(HPLC保留时间2.07min),与异构体三丁基-(6-氯-3-甲氧基-哒嗪-4-基)锡烷(HPLC保留时间1.79min)的比率为2:1。

[0667] 步骤2:3-氯-6-甲氧基-4-嘧啶-2-基-哒嗪的制备

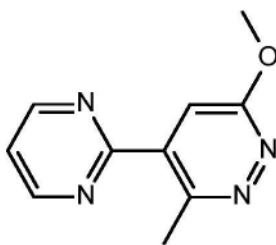
[0668]



[0669] 将粗三丁基-(3-氯-6-甲氧基-哒嗪-4-基)锡烷(15.2g)在1,4-二噁烷(304mL)中的溶液用氮气脱气20分钟。向其中加入碘化亚铜(1.02g)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(1.65g)和三苯基膦(0.763g)并再次脱气20分钟。加入2-溴嘧啶(6.13g)后,将反应混合物在回流下加热18小时。将反应混合物冷却,浓缩并在二氧化硅上进行色谱分离(使用异己烷中的0至100%乙酸乙酯的梯度),给出呈灰白色固体状的异构体3-氯-6-甲氧基-4-嘧啶-2-基-哒嗪和6-氯-3-甲氧基-4-嘧啶-2-基-哒嗪的混合物,将其按粗品用于下一步骤。

[0670] 步骤3:6-甲氧基-3-甲基-4-嘧啶-2-基-哒嗪的制备

[0671]

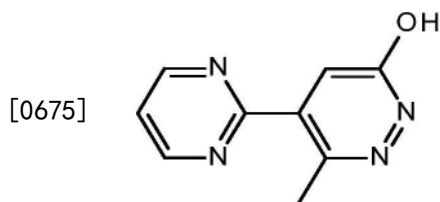


[0672] 在氮气氛下,向粗3-氯-6-甲氧基-4-嘧啶-2-基-哒嗪(1.5g)在1,4-二噁烷(45mL)中的溶液中加入甲基硼酸(1.2g)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.49g)。将混合物用氮气脱气15分钟,然后加热至100℃。在5分钟内加入碳酸铯(4.4g)并将混合物在100℃加热3小时。将反应混合物冷却,浓缩并在二氧化硅上进行色谱分离(使用异己烷中

的0至100%乙酸乙酯的梯度),给出6-甲氧基-3-甲基-4-嘧啶-2-基-哒嗪。

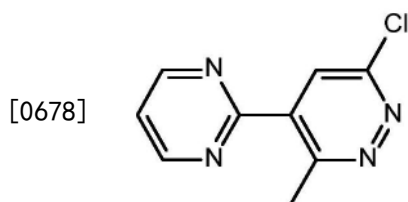
[0673] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.91 (d, 1H) 8.82-8.99 (m, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.37 (t, 1H) 4.17 (s, 3H) 2.88 (s, 3H)。

[0674] 步骤4: 6-甲基-5-嘧啶-2-基-哒嗪-3-醇的制备



[0676] 将6-甲氧基-3-甲基-4-嘧啶-2-基-哒嗪 (0.5g) 在浓溴化氢 (10mL, 48质量%) 中的混合物在80℃加热16小时。将反应混合物冷却, 浓缩并与甲苯 (2x30mL) 共沸, 得到粗6-甲基-5-嘧啶-2-基-哒嗪-3-醇, 将其不经进一步纯化而用于下一步骤。

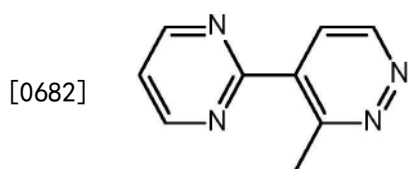
[0677] 步骤5: 6-氯-3-甲基-4-嘧啶-2-基-哒嗪的制备



[0679] 将6-甲基-5-嘧啶-2-基-哒嗪-3-醇 (0.025g) 在磷酰氯 (0.25mL) 中的混合物在80℃加热3小时。将反应混合物浓缩, 并且将残余物用冰冷的水 (2mL) 稀释并用碳酸氢钠溶液中和。将水层用乙酸乙酯 (2x15mL) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩, 得到6-氯-3-甲基-4-嘧啶-2-基-哒嗪, 将其不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0680] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.94 (d, 2H) 8.13 (s, 1H) 7.41 (t, 1H) 3.03 (s, 3H)。

[0681] 步骤6: 3-甲基-4-嘧啶-2-基-哒嗪的制备



[0683] 向6-氯-3-甲基-4-嘧啶-2-基-哒嗪 (0.37g) 在乙醇 (15mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.24g) 和10% 钯碳 (0.035g)。将混合物在气球压力下氢化1小时。将反应混合物用乙醇 (10mL) 稀释并通过硅藻土过滤 (用另外的乙醇 (2x20mL) 洗涤)。将滤液浓缩并在二氧化硅上进行色谱分离 (使用异己烷中的0至100%乙酸乙酯的梯度), 给出呈白色固体状的3-甲基-4-嘧啶-2-基-哒嗪。

[0684] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 9.25 (d, 1H) 8.93 (d, 2H) 8.02 (d, 1H) 7.38 (t, 1H) 3.04 (s, 3H)。

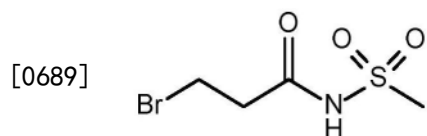
[0685] 步骤7: 2-(3-甲基-4-嘧啶-2-基-哒嗪-1-鎓-1-基) 乙磺酸盐A88的制备

[0686] 将3-甲基-4-嘧啶-2-基-哒嗪 (0.125g) 和2-溴乙烷磺酸钠 (0.153g) 在水 (2.5mL) 中的混合物在回流下加热18小时。将反应混合物浓缩并通过制备型反相HPLC纯化, 给出2-(3-甲基-4-嘧啶-2-基-哒嗪-1-鎓-1-基) 乙磺酸盐, A88。

[0687] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 9.76 (d, 1H) 9.69-9.88 (m, 1H) 9.02 (d, 1H) 8.77 (d, 1H) 7.69 (t,

1H) 5.21 (t, 2H) 3.71 (t, 2H) 2.94 (s, 3H)。

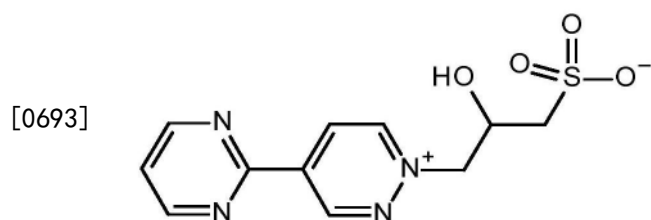
[0688] 实例15:3-溴-N-甲基磺酰基-丙酰胺的制备



[0690] 在室温下,向甲磺酰胺(0.5g)在甲苯(25.8mL)中的溶液中滴加3-溴丙酰氯(1.77g)。将反应混合物在110℃加热4小时。将反应在冰中冷却,并且将所得固体过滤并用冷甲苯洗涤,给出呈无色固体状的3-溴-N-甲基磺酰基-丙酰胺。

[0691] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.28 (br s, 1H) 3.62 (t, 2H) 3.34 (s, 3H) 2.94 (t, 2H)。

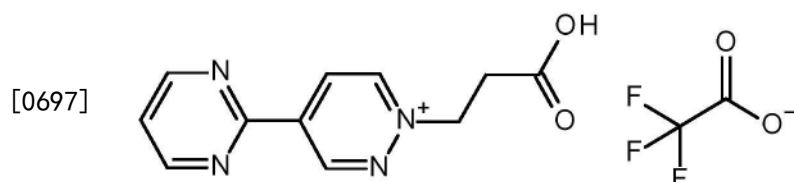
[0692] 实例16:2-羟基-3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙烷-1-磺酸盐A143的制备



[0694] 将2-哒嗪-4-基嘧啶(0.3g)、水(6mL)和3-氯-2-羟基-丙烷-1-磺酸钠(0.45g)的混合物在回流下加热3天。将反应混合物浓缩,并且用叔丁基甲基醚和丙酮洗涤所得固体。将固体通过制备型反相HPLC纯化,给出2-羟基-3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙烷-1-磺酸盐, A143。

[0695] ¹H NMR (400MHz, D₂O) 10.24 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.25 (dd, 1H) 9.04 (d, 2H) 7.68 (t, 1H) 5.21 (dd, 1H) 4.93 (dd, 1H) 4.64-4.71 (m, 1H) 3.19-3.36 (m, 2H)。

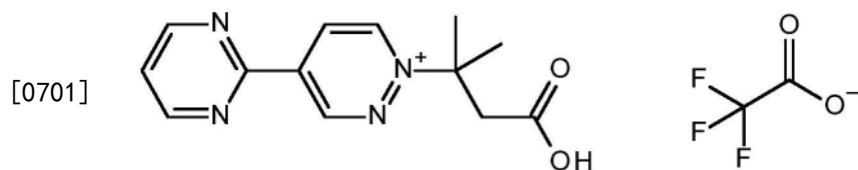
[0696] 实例17:3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸2,2,2-三氟乙酸盐A125的制备



[0698] 在室温下,将3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸氯化物(0.119g)在2,2,2-三氟乙酸(4mL)中搅拌2小时。将反应混合物浓缩并冷冻干燥,给出呈淡黄色胶状的3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸2,2,2-三氟乙酸盐, A125,其在静置时固化。

[0699] ¹H NMR (400MHz, D₂O) 10.18-10.13 (m, 1H) 9.87-9.82 (m, 1H) 9.20-9.14 (m, 1H) 8.98 (d, 2H) 7.63 (s, 1H) 5.10 (s, 2H) 3.24 (t, 2H)。

[0700] 实例18:3-甲基-3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丁酸2,2,2-三氟乙酸盐A131的制备

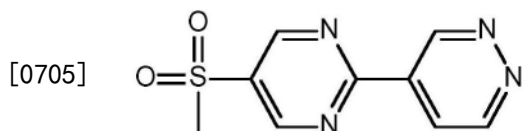


[0702] 将2-哒嗪-4-基嘧啶(1g)、3,3-二甲基丙烯酸(1.96g)、2,2,2-三氟乙酸(5mL)和水(5mL)的混合物在微波条件下在100℃加热18小时。将反应混合物浓缩,并且用乙醚

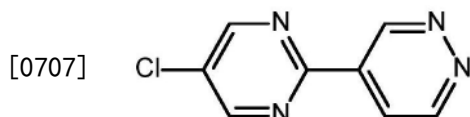
(5x10mL)洗涤所得固体。将固体通过制备型反相HPLC纯化,给出3-甲基-3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-基)-1-鎗-1-基)丁酸2,2,2-三氟乙酸盐,A131。

[0703] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.18 (m, 1H) 9.97 (m, 1H) 9.21 (m, 1H) 8.98 (m, 2H) 7.61 (m, 1H) 3.36 (s, 2H) 1.94 (s, 6H)。

[0704] 实例19:5-甲基磺酰基-2-哒嗪-4-基-嘧啶的制备



[0706] 步骤1:5-氯-2-哒嗪-4-基-嘧啶的制备



[0708] 将2,5-二氯嘧啶(6g)在1,4-二噁烷(60mL)中的溶液用氮气脱气20分钟。向其中加入三丁基(哒嗪-4-基)锡烷(14.87g)、四(三苯基膦)钯(0)(4.66g)并将混合物在110℃加热18小时。将反应混合物倾倒入水中,并且用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将有机层浓缩并在二氧化硅上进行色谱分离(用己烷中的75%乙酸乙酯洗脱),给出呈粉红色固体状的5-氯-2-哒嗪-4-基-嘧啶。

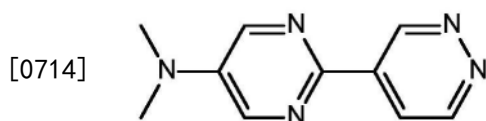
[0709] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 10.12 (dd, 1H) 9.38 (dd, 1H) 8.86 (s, 2H) 8.38 (dd, 1H)

[0710] 步骤2:5-甲基磺酰基-2-哒嗪-4-基-嘧啶的制备

[0711] 向5-氯-2-哒嗪-4-基-嘧啶(0.8g)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的溶液中加入甲亚磺酸钠(1g),并且将混合物在100℃加热18小时。将反应混合物冷却至室温并倾倒入冰水(50mL)中。将所得固体过滤并干燥,给出呈白色固体状的5-甲基磺酰基-2-哒嗪-4-基-嘧啶。

[0712] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) 10.01-10.10 (m, 1H) 9.45-9.60 (m, 3H) 8.46-8.55 (m, 1H), 3.48 (s, 3H)。

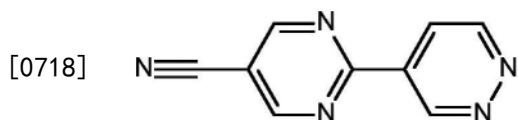
[0713] 实例20:N,N-二甲基-2-哒嗪-4-基-嘧啶-5-胺的制备



[0715] 在微波小瓶中,向5-氯-2-哒嗪-4-基-嘧啶(0.035g)在二甲胺(水中40质量%, 1mL)中的混合物中加入N,N-二异丙基乙胺(0.16mL)。将混合物在微波条件下在150℃加热6小时。将反应混合物在乙酸乙酯(30mL)与水(15mL)之间分配。将水层用另外的乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩,给出呈黄色固体状的N,N-二甲基-2-哒嗪-4-基-嘧啶-5-胺。

[0716] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 10.05 (s, 1H) 9.24 (d, 1H) 8.30 (s, 2H) 8.25 (dd, 1H) 3.12 (s, 6H)。

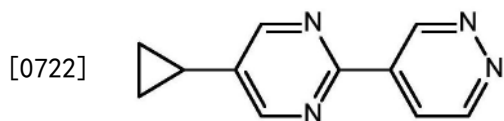
[0717] 实例21:2-哒嗪-4-基嘧啶-5-甲腈的制备



[0719] 在120℃,在氮气氛下,将5-氯-2-哒嗪-4-基-嘧啶(2g)、氰化锌(0.75g)、锌(0.068g)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.98g)和二环己基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦(0.99g)在N,N-二甲基乙酰胺(16mL)中的混合物加热12小时。在冷却之后,将反应在水与乙酸乙酯之间分配。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩并在二氧化硅上进行色谱分离(用己烷中的20%-100%乙酸乙酯洗脱),给出呈黄色固体状的2-哒嗪-4-基嘧啶-5-甲腈。

[0720] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 10.19-10.20 (m, 1H) 9.50 (d, 1H) 9.19 (s, 2H) 8.47-8.49 (m, 1H)。

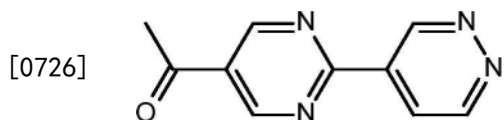
[0721] 实例22:5-环丙基-2-哒嗪-4-基-嘧啶的制备



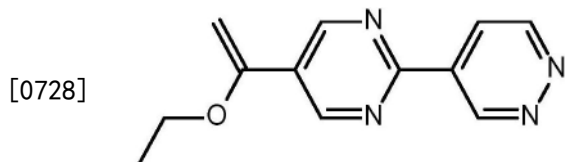
[0723] 在120℃,在氮气氛下,将5-氯-2-哒嗪-4-基-嘧啶(0.05g)、三环己基膦(0.007g)、环丙基硼酸(0.045g)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.024g)和磷酸钾(0.07g)在二噁烷(0.5mL)中的混合物加热4小时。将反应浓缩并在二氧化硅上进行色谱分离(用环己烷中的60%乙酸乙酯洗脱),给出呈黄色固体状的5-环丙基-2-哒嗪-4-基-嘧啶。

[0724] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 10.00-10.21 (m, 1H) 9.27-9.40 (m, 1H) 8.54-8.67 (m, 2H) 8.35-8.46 (m, 1H) 2.14-2.22 (m, 1H) 1.18-1.24 (m, 2H) 0.87-0.93 (m, 2H)。

[0725] 实例23:1-(2-哒嗪-4-基嘧啶-5-基)乙酮的制备



[0727] 步骤1:5-(1-乙氧基乙烯基)-2-哒嗪-4-基-嘧啶的制备



[0729] 将5-氯-2-哒嗪-4-基-嘧啶(1g)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(2.062g)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.368g)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物在70℃加热16小时。在冷却之后,将反应在水与乙酸乙酯之间分配。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩并在二氧化硅上进行色谱分离(用己烷中的20%-100%乙酸乙酯洗脱),给出呈黄色固体状的5-(1-乙氧基乙烯基)-2-哒嗪-4-基-嘧啶。

[0730] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 10.17 (s, 1H) 9.36-9.47 (m, 1H) 9.09 (s, 2H) 8.87 (s, 1H) 4.83-4.88 (m, 1H) 4.46-4.49 (m, 1H) 3.97-4.04 (m, 2H) 1.45-1.51 (m, 3H)。

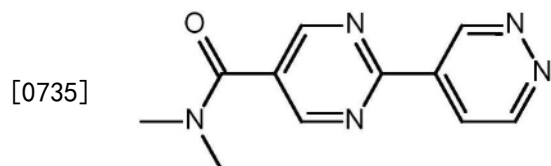
[0731] 步骤2:1-(2-哒嗪-4-基嘧啶-5-基)乙酮的制备

[0732] 将5-(1-乙氧基乙烯基)-2-哒嗪-4-基-嘧啶(0.4g)、丙酮(4mL)和2M水性盐酸(0.88mL)的溶液在65℃加热18小时。在冷却之后,将反应在水与乙酸乙酯之间分配。将有机层进一步用水和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩并在二氧化硅上进行色谱分离(用

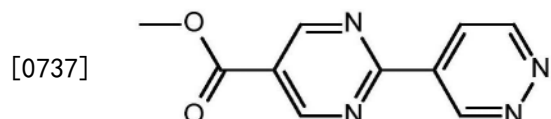
己烷中的20%-100%乙酸乙酯洗脱),给出1-(2-哒嗪-4-基嘧啶-5-基)乙酮。

[0733] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 10.15 (s, 1H) 9.41 (d, 1H) 8.88 (s, 2H) 8.42-8.44 (m, 1H) 2.10 (s, 3H)。

[0734] 实例24:N,N-二甲基-2-哒嗪-4-基-嘧啶-5-甲酰胺的制备



[0736] 步骤1:2-哒嗪-4-基嘧啶-5-甲酸甲酯的制备



[0738] 在0℃,向2-哒嗪-4-基嘧啶-5-甲腈(0.52g)在甲醇(5.2mL)中的溶液中加入氢氧化钾(0.023g)在水(5.2mL)中的溶液。在0℃搅拌90分钟后,将反应混合物用乙酸酸化至pH 3。将反应混合物浓缩并在水与乙酸乙酯之间分配。将水层用另外的乙酸乙酯(2x200mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩,给出呈棕色固体状的2-哒嗪-4-基嘧啶-5-甲酸甲酯。

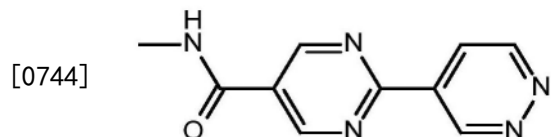
[0739] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 10.22 (s, 1H) 9.41-9.46 (m, 3H) 8.50 (dd, 1H) 4.05 (s, 3H)。

[0740] 步骤2:N,N-二甲基-2-哒嗪-4-基-嘧啶-5-甲酰胺的制备

[0741] 在密封小瓶中,将2-哒嗪-4-基嘧啶-5-甲酸甲酯(0.02g)和N-甲基甲胺(2mL)的混合物在85℃加热2小时。将反应混合物浓缩,给出呈白色固体状的N,N-二甲基-2-哒嗪-4-基-嘧啶-5-甲酰胺。

[0742] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 9.82-9.88 (m, 1H) 9.28-9.32 (m, 1H) 8.98 (s, 2H) 8.42-8.44 (m, 1H) 2.98-3.02 (m, 6H)。

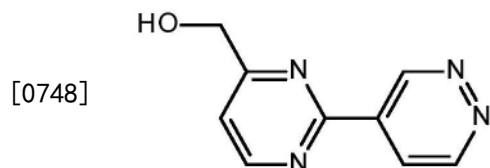
[0743] 实例25:N-甲基-2-哒嗪-4-基-嘧啶-5-甲酰胺的制备



[0745] 在密封小瓶中,将2-哒嗪-4-基嘧啶-5-甲酸甲酯(0.02g)和甲醇中的甲胺(2M溶液,0.2mL)的混合物在100℃加热2小时。将反应混合物浓缩,给出呈棕色固体状的N-甲基-2-哒嗪-4-基-嘧啶-5-甲酰胺。

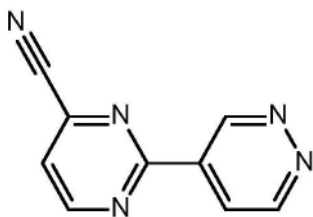
[0746] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 10.05-10.20 (m, 1H) 9.40-9.45 (m, 1H) 9.27-9.39 (m, 2H) 8.66 (dd, 1H) 2.99 (s, 3H)。

[0747] 实例26:(2-哒嗪-4-基嘧啶-4-基)甲醇的制备



[0749] 步骤1:2-哒嗪-4-基嘧啶-4-甲腈的制备

[0750]

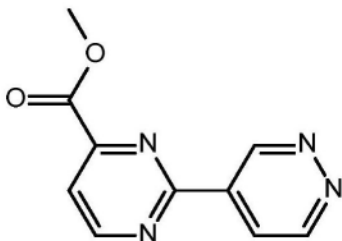


[0751] 将2-氯嘧啶-4-甲腈(4.89g)在四氢呋喃(50mL)中的溶液用氮气脱气30分钟。向其中加入三丁基(哒嗪-4-基)锡烷(12.9g)和四(三苯基膦)钯(0)(4.06g),并且将反应混合物在110℃加热12小时。冷却后,将反应在水与乙酸乙酯之间分配并用另外的乙酸乙酯(2x200mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,浓缩并在二氧化硅上进行色谱分离(用己烷中的20%-100%乙酸乙酯洗脱),给出呈棕色固体状的2-哒嗪-4-基嘧啶-4-甲腈。

[0752] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 10.17 (dd, 1H) 9.46 (dd, 1H) 9.09-9.20 (m, 1H) 8.36-8.53 (m, 1H) 7.72 (d, 1H)。

[0753] 步骤2: 2-哒嗪-4-基嘧啶-4-甲酸甲酯的制备

[0754]



[0755] 在0℃,向2-哒嗪-4-基嘧啶-4-甲腈(2.7g)在甲醇(27mL)中的溶液中加入氢氧化钾(0.55g)在水(27mL)中的溶液。在0℃搅拌90分钟后,将反应混合物用乙酸酸化至pH 3。将反应混合物浓缩并在水与乙酸乙酯之间分配。将水层用另外的乙酸乙酯(2x200mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩,给出呈棕色固体状的2-哒嗪-4-基嘧啶-4-甲酸甲酯。

[0756] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 10.24 (s, 1H) 9.44 (dd, 1H) 9.17 (d, 1H) 8.53 (dd, 1H) 8.06 (d, 1H) 4.11 (s, 3H)。

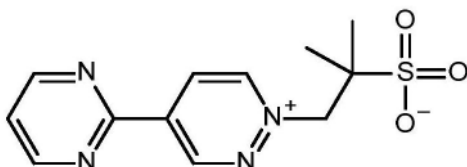
[0757] 步骤3: (2-哒嗪-4-基嘧啶-4-基)甲醇的制备

[0758] 在氮气氛下,向2-哒嗪-4-基嘧啶-4-甲酸甲酯(0.05g)在甲醇(0.5mL)中的溶液中缓慢加入硼氢化钠(0.018g),将反应温度保持在20℃以下。将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将水层进一步用氯仿(100mL)中的10%异丙醇萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,浓缩并在二氧化硅上进行色谱分离(用己烷中的20%-100%乙酸乙酯洗脱),给出呈黄色固体状的(2-哒嗪-4-基嘧啶-4-基)甲醇。

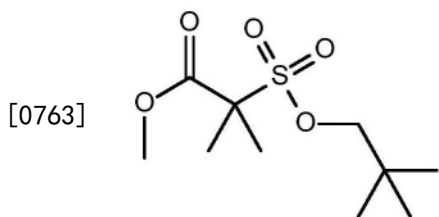
[0759] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) 10.00 (s, 1H) 9.45 (d, 1H) 9.02 (d, 1H) 8.40-8.44 (m, 1H) 7.68 (d, 1H) 4.70 (d, 2H)。

[0760] 实例27: 2-甲基-1-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙烷-2-磺酸盐A114的制备

[0761]



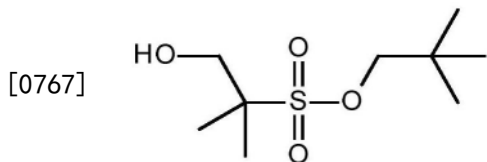
[0762] 步骤1: 2-(2,2-二甲基丙氧基磺酰基)-2-甲基-丙酸甲酯的制备



[0764] 在氮气氛下并在冰浴中冷却,向氢化钠(矿物油中60%,0.392g)中加入四氢呋喃(22.3mL),随后加入2-(2,2-二甲基丙氧基磺酰基)乙酸甲酯(1g)在四氢呋喃(8.92mL)中的溶液。将反应混合物在此温度下搅拌5分钟并且然后加入碘甲烷(0.694mL)。移除冰浴并将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯(x3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩,给出呈黄色液体状的2-(2,2-二甲基丙氧基磺酰基)-2-甲基-丙酸甲酯。

[0765] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 3.95 (s, 2H) 3.82 (s, 3H) 1.71 (s, 6H) 0.98 (s, 9H)。

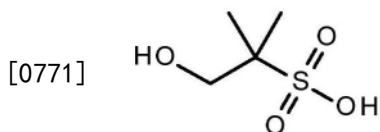
[0766] 步骤2:1-羟基-2-甲基-丙烷-2-磺酸2,2-二甲基丙酯的制备



[0768] 在氮气氛下,将二异丁基氢化铝(二氯甲烷中1M,6.62mL)滴加到2-(2,2-二甲基丙氧基磺酰基)-2-甲基-丙酸甲酯(0.668g)在二氯甲烷(79.4mL)中的冷却(冰浴)溶液中,在添加过程中将温度保持在5℃以下。将反应混合物在0℃搅拌1小时。向反应混合物中加入丙-2-醇(7.94mL),并且继续在0℃再搅拌1小时,然后使其加温至室温。将反应混合物用二氯甲烷稀释并用2M水性盐酸洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,浓缩并在二氧化硅上进行色谱分离(用己烷中的0-100%乙酸乙酯洗脱),给出呈透明的无色液体状的1-羟基-2-甲基-丙烷-2-磺酸2,2-二甲基丙酯。

[0769] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 3.94 (s, 2H) 3.80 (d, 2H) 2.53 (t, 1H) 1.46 (s, 6H) 1.00 (s, 9H)。

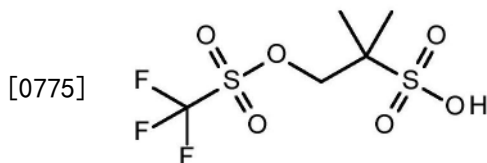
[0770] 步骤3:1-羟基-2-甲基-丙烷-2-磺酸的制备



[0772] 将1-羟基-2-甲基-丙烷-2-磺酸2,2-二甲基丙酯(0.393g)和6M水性盐酸(14.0mL)的混合物加热至95℃持续4小时。将反应混合物冷却并浓缩。将残余物吸收于乙腈中,经硫酸镁干燥并浓缩,给出呈无色胶状的1-羟基-2-甲基-丙烷-2-磺酸。

[0773] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 3.93-3.86 (m, 2H) 1.15-1.08 (m, 6H)。

[0774] 步骤4:2-甲基-1-(三氟甲基磺酰氧基)丙烷-2-磺酸盐的制备



[0776] 将2,6-二甲基吡啶(0.278g)和1-羟基-2-甲基-丙烷-2-磺酸(0.200g)在二氯甲烷(2.33mL)中的混合物在冰浴中冷却至0℃。滴加三氟甲磺酸三氟甲基磺酰酯(0.403g),并且将反应混合物冷搅拌15分钟,然后使其加温至室温。将反应混合物用水淬灭并用二氯甲烷(x3)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸镁干燥并浓缩,给出呈棕色胶状的2-甲基-1-(三氟甲基磺酰氧基)丙烷-2-磺酸盐。

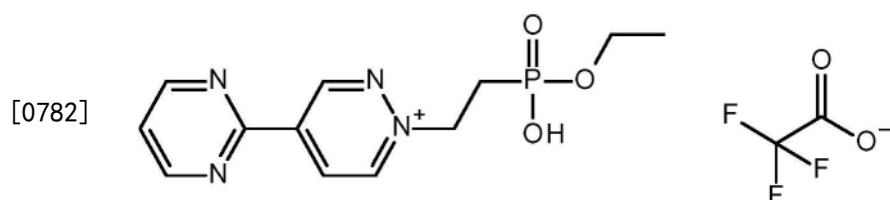
[0777] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 4.09 (s, 2H) 1.77 (s, 6H)。

[0778] 步骤5: 2-甲基-1-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙烷-2-磺酸盐A114的制备

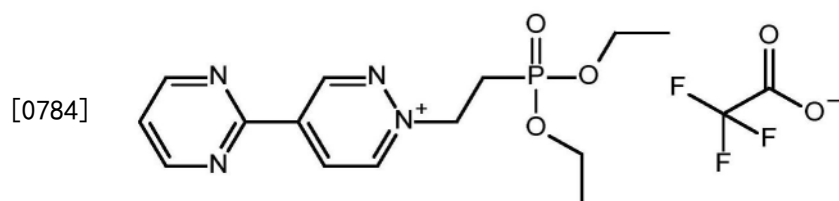
[0779] 将2-哒嗪-4-基嘧啶(0.040g)、2-甲基-1-(三氟甲基磺酰氧基)丙烷-2-磺酸盐(0.072g)和1,4-二噁烷(2.0mL)的混合物加热至90℃过夜。将反应混合物冷却,浓缩并通过制备型反相HPLC纯化,给出呈白色固体状的2-甲基-1-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙烷-2-磺酸盐A114。

[0780] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.17-10.12 (m, 1H) 9.75-9.71 (m, 1H) 9.15 (dd, 1H) 8.97 (d, 2H) 7.61 (t, 1H) 5.04 (s, 2H) 1.37 (s, 6H)。

[0781] 实例28: 乙氧基-[2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙基]次膦酸盐A113的制备



[0783] 步骤1: 1-(2-二乙氧基磷酰基乙基)-4-嘧啶-2-基-哒嗪-1-鎓A124的制备



[0785] 向2-哒嗪-4-基嘧啶(0.5g)在乙腈(10mL)中的混合物中加入1-溴-2-二乙氧基磷酰基-乙烷(0.929g)。将混合物在回流下加热24小时。将反应浓缩并将残余物用乙酸乙酯和丙酮洗涤。将残余物通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸)纯化,给出1-(2-二乙氧基磷酰基乙基)-4-嘧啶-2-基-哒嗪-1-鎓,A124。

[0786] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.26 (d, 1H) 9.89 (d, 1H) 9.27 (dd, 1H) 9.00-9.06 (m, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.11-5.23 (m, 2H) 4.03-4.15 (m, 4H) 2.84 (dt, 2H) 1.21 (t, 6H)。

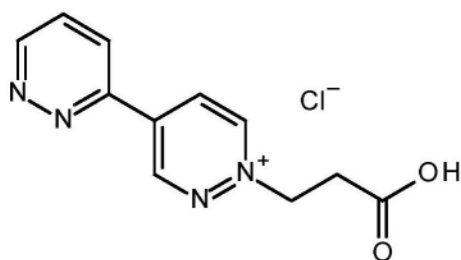
[0787] 步骤2: 乙氧基-[2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙基]次膦酸盐A113的制备

[0788] 将1-(2-二乙氧基磷酰基乙基)-4-嘧啶-2-基-哒嗪-1-鎓(0.2g)在2M水性盐酸(4mL)中的混合物在60℃加热4小时。将反应浓缩并通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸)纯化,给出乙氧基-[2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙基]次膦酸盐,A113。

[0789] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.22 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.23 (dd, 1H) 9.04 (d, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.06 (dt, 2H) 3.85 (quin, 2H) 2.44-2.53 (m, 2H) 1.13 (t, 3H)。

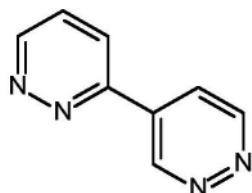
[0790] 实例29: 3-(4-哒嗪-3-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸氯化物A138的制备

[0791]



[0792] 步骤1:3-吡嗪-4-基吡嗪的制备

[0793]

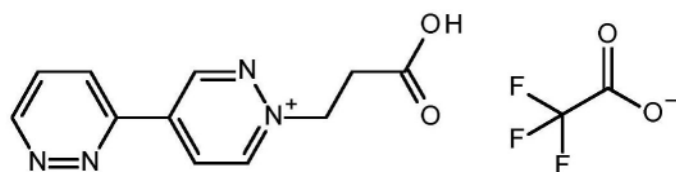


[0794] 在氮气氛围下,向微波小瓶中装入三丁基(吡嗪-4-基)锡烷(0.697g)、3-溴吡嗪(0.25g)、四(三苯基膦)钯(0)(0.185g)和1,4-二噁烷(7.86mL)并在微波中在140℃加热1小时。将反应混合物浓缩并在二氧化硅上使用二氯甲烷中的0%至50%乙腈的梯度纯化,给出呈橙色固体状的3-吡嗪-4-基吡嗪。

[0795] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 9.94-9.89 (m, 1H) 9.42 (dd, 1H) 9.35 (dd, 1H) 8.24 (dd, 1H) 8.09 (dd, 1H) 7.79-7.72 (m, 1H)。

[0796] 步骤2:3-(4-吡嗪-3-基吡嗪-1-鎓-1-基)丙酸2,2,2-三氟乙酸盐A182的制备

[0797]

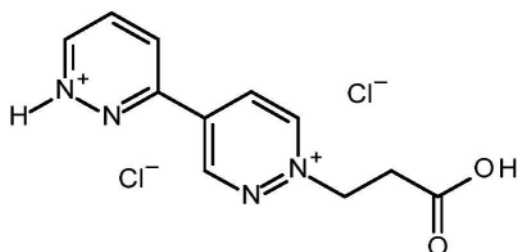


[0798] 将3-吡嗪-4-基吡嗪(0.25g)、水(15mL)和3-溴丙酸(0.363g)的混合物在100℃加热25小时。将混合物浓缩并通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸)纯化,给出3-(4-吡嗪-3-基吡嗪-1-鎓-1-基)丙酸2,2,2-三氟乙酸盐,A182。

[0799] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.11 (d, 1H) 9.88 (d, 1H) 9.32 (dd, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.50 (dd, 1H) 7.99 (dd, 1H) 5.13 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) (缺失一个 CO_2H 质子)。

[0800] 步骤3:3-(4-吡嗪-1-鎓-3-基吡嗪-1-鎓-1-基)丙酸二氯化物A234的制备

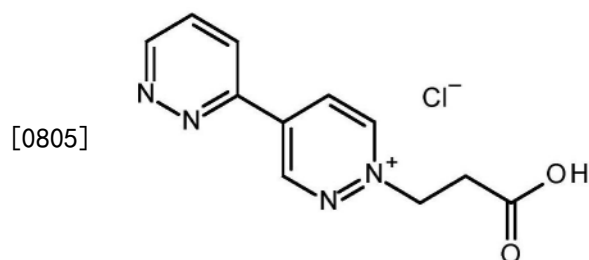
[0801]



[0802] 将3-(4-吡嗪-3-基吡嗪-1-鎓-1-基)丙酸2,2,2-三氟乙酸盐(6.56g)和2M水性盐酸(114mL)的混合物在室温下搅拌3小时。将混合物浓缩,并且将残余物吸收于少量水中并冷冻干燥。将所得玻璃状黄色固体在丙酮(105mL)中搅拌过夜。将固体材料通过过滤收集,用另外的丙酮洗涤并在真空下干燥,给出呈米色固体状的3-(4-吡嗪-1-基-3-基吡嗪-1-鎓-1-基)丙酸二氯化物,A234。

[0803] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.11 (d, 1H) 9.88 (d, 1H) 9.36 (br d, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.48-8.56 (m, 1H) 7.92-8.07 (m, 1H) 4.98-5.20 (m, 2H) 3.18-3.32 (m, 2H) (缺失一个 CO_2H 质子)

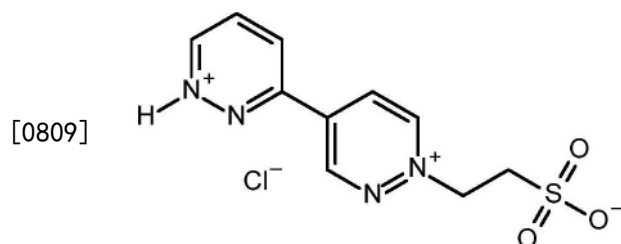
[0804] 步骤4: 3-(4-哒嗪-3-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸氯化物A138的制备



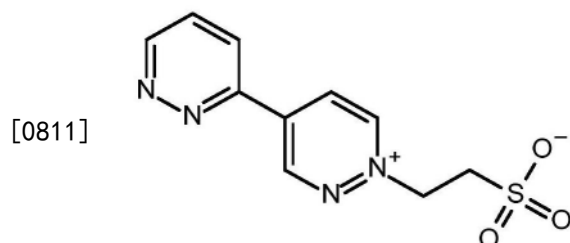
[0806] 将3-(4-哒嗪-1-鎓-3-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸二氯化物(0.541g)和2-丙醇(10mL)的混合物在90℃加热。滴加水直至获得澄清溶液,这需要约0.8mL。向其中加入另外的热2-丙醇(10mL)并使溶液冷却。将沉淀物滤出,并用冷的2-丙醇和丙酮洗涤且在真空下干燥,给出呈米色固体状的3-(4-哒嗪-3-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸氯化物,A138。

[0807] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.11 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.32 (dd, 1H) 9.12-9.08 (m, 1H) 8.50 (dd, 1H) 7.99 (dd, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) (缺失一个 CO_2H 质子)

[0808] 实例30: 2-(4-哒嗪-1-鎓-3-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙磺酸盐氯化物A213的制备



[0810] 步骤1: 2-(4-哒嗪-3-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙磺酸盐A5的制备



[0812] 将3-哒嗪-4-基哒嗪(0.41g)、2-溴乙磺酸钠(0.656g)和水(7.78mL)的混合物在100℃加热17小时。将反应混合物冷却,通过注射器式过滤器过滤并通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸)纯化,给出呈黄色固体状的2-(4-哒嗪-3-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙磺酸盐。

[0813] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.15 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.33 (dd, 1H) 9.12 (dd, 1H) 8.52 (dd, 1H) 7.99 (dd, 1H) 5.32-5.19 (m, 2H) 3.73-3.65 (m, 2H)

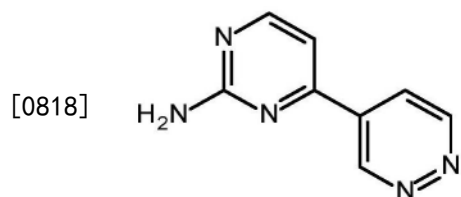
[0814] 步骤2: 2-(4-哒嗪-1-鎓-3-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙磺酸盐氯化物A213的制备

[0815] 将2-(4-哒嗪-3-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙磺酸盐(0.2g)和2M水性盐酸(5mL)的溶液在室温下搅拌2小时。将混合物浓缩并将残余物吸收于少量水中并冷冻干燥,得到呈奶油色玻璃样固体状的2-(4-哒嗪-1-鎓-3-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙磺酸盐氯化物。

[0816] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.13 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.35 (dd, 1H) 9.11 (dd, 1H) 8.57 (dd,

[1H] 8.05 (dd, 1H) 5.27-5.21 (m, 2H) 3.71-3.64 (m, 2H) (缺失一个NH质子)

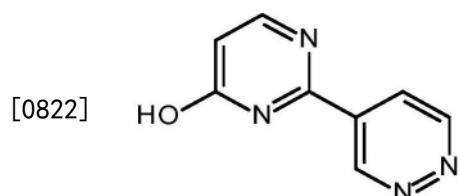
[0817] 实例31:4-哒嗪-4-基嘧啶-2-胺的制备



[0819] 在氮气氛下,向微波小瓶中装入三丁基(哒嗪-4-基)锡烷(3.42g)、4-哒嗪-4-基嘧啶-2-胺(0.727g)、四(三苯基膦)钯(0)(0.892g)、N,N-二异丙基乙胺(1.35mL)和1,4-二噁烷(38.6mL)并在微波中加热至140℃持续1小时。将反应混合物浓缩并在二氧化硅上使用二氯甲烷中的0%至70%乙腈的梯度纯化,给出呈米色固体状的4-哒嗪-4-基嘧啶-2-胺。

[0820] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) 9.82 (dd, 1H) 9.41 (dd, 1H) 8.47 (d, 1H) 8.22 (dd, 1H) 7.38 (d, 1H) 6.98 (br s, 2H)

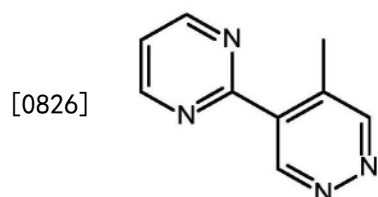
[0821] 实例32:2-哒嗪-4-基嘧啶-4-醇的制备



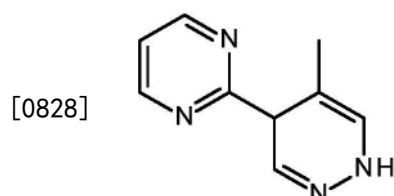
[0823] 在室温下,向2-哒嗪-4-基嘧啶-4-胺(0.1g)和乙酸(1mL)的混合物中滴加亚硝酸钠(0.12g)在水(1mL)中的溶液。将混合物加热至90℃持续30分钟。将反应混合物浓缩,并且将所得固体用水和叔丁基甲基醚洗涤,给出2-哒嗪-4-基嘧啶-4-醇。

[0824] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) 12.39-13.52 (m, 1H) 9.82-9.86 (m, 1H) 9.46 (d, 1H) 8.37 (d, 1H) 8.30 (d, 1H) 6.64 (d, 1H)

[0825] 实例33:4-甲基-5-嘧啶-2-基-哒嗪的制备



[0827] 步骤1:2-(5-甲基-1,4-二氢哒嗪-4-基)嘧啶的制备



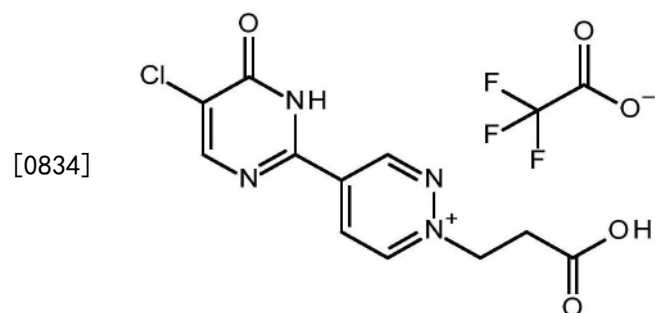
[0829] 在氮气氛下,将2-哒嗪-4-基嘧啶(2g)在四氢呋喃(20mL)中的溶液冷却至0℃并向其中加入甲基氯化镁(四氢呋喃中3M, 8.4mL)。使反应混合物加温至室温并搅拌16小时。将反应混合物在水性氯化铵与乙酸乙酯之间分配。将有机层用盐水(2x)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,给出粗2-(5-甲基-1,4-二氢哒嗪-4-基)嘧啶,将其不经进一步纯化而使用。

[0830] 步骤2:4-甲基-5-嘧啶-2-基-哒嗪的制备

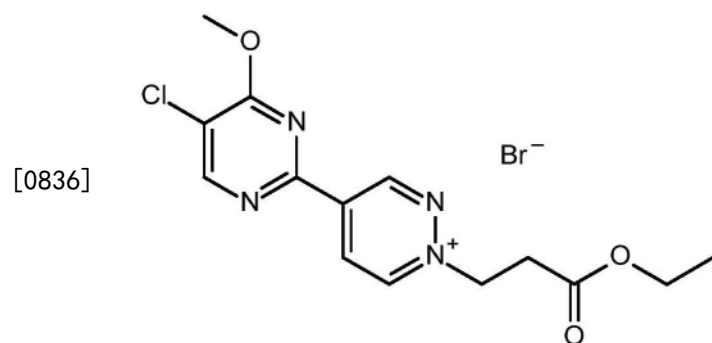
[0831] 在氮气氛下,向2-(5-甲基-1,2-二氢吡嗪-4-基)嘧啶(1g)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(2.61g),并且将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物浓缩并在二氧化硅上使用二氯甲烷中的20%甲醇作为洗脱液纯化。将所得固体用乙酸乙酯研磨,给出4-甲基-5-嘧啶-2-基-吡嗪。

[0832] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) 9.54 (m, 1H) 9.28-9.31 (m, 1H) 9.02-9.07 (m, 2H) 7.60-7.68 (m, 1H) 2.62 (s, 3H)

[0833] 实例34:3-[4-(5-氯-6-氧代-1H-嘧啶-2-基)吡嗪-1-鎓-1-基]丙酸2,2,2-三氟乙酸盐A161的制备



[0835] 步骤1:3-[4-(5-氯-4-甲氧基-嘧啶-2-基)吡嗪-1-鎓-1-基]丙酸乙酯溴化物的制备



[0837] 在氮气氛下,向乙腈(4mL)中的5-氯-4-甲氧基-2-吡嗪-4-基-嘧啶(0.4g)的混合物中加入3-溴丙酸乙酯(0.346mL)。将混合物在60℃加热48小时并浓缩,给出粗3-[4-(5-氯-4-甲氧基-嘧啶-2-基)吡嗪-1-鎓-1-基]丙酸乙酯溴化物,将其不经进一步纯化而使用。

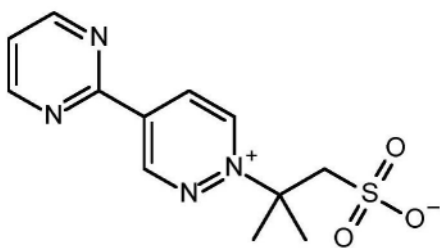
[0838] 步骤2:3-[4-(5-氯-6-氧代-1H-嘧啶-2-基)吡嗪-1-鎓-1-基]丙酸;2,2,2-三氟乙酸盐A161的制备

[0839] 将3-[4-(5-氯-4-甲氧基-嘧啶-2-基)吡嗪-1-鎓-1-基]丙酸乙酯(0.88g)和2M水性盐酸(8.8mL)的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩并通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸)纯化,给出3-[4-(5-氯-6-氧代-1H-嘧啶-2-基)吡嗪-1-鎓-1-基]丙酸2,2,2-三氟乙酸盐。

[0840] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 9.95 (s, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.00 (dd, 1H) 8.44 (s, 1H) 5.09 (t, 2H) 3.22 (t, 2H) (缺失一个NH质子和一个 CO_2H 质子)

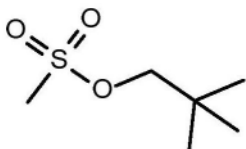
[0841] 实例35:2-甲基-2-(4-嘧啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)丙烷-1-磺酸盐A184的制备

[0842]



[0843] 步骤1:2,2-二甲基丙基甲磺酸盐的制备

[0844]

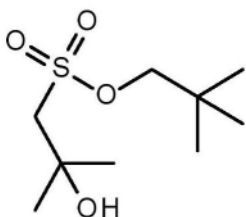


[0845] 将三乙胺(8.1mL)和2,2-二甲基丙-1-醇(2.3g)在二氯甲烷(40mL)中的溶液在冰/丙酮浴中冷却至0℃。向其中滴加甲磺酰氯(2.2mL)。将反应混合物冷搅拌2小时并用水性氯化铵洗涤。浓缩有机层,并且将残余物溶于醚中。使醚溶液通过二氧化硅塞(用另外的醚洗脱)。浓缩醚滤液得到呈浅黄色液体状的甲磺酸2,2-二甲基丙酯。

[0846] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 3.90-3.85(m,2H) 3.01(s,3H) 1.00(s,9H)

[0847] 步骤2:2-羟基-2-甲基-丙烷-1-磺酸2,2-二甲基丙酯的制备

[0848]

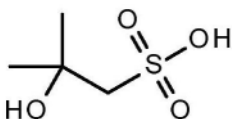


[0849] 在氮气氛下,将甲磺酸2,2-二甲基丙酯(1.75g)在四氢呋喃(22.1mL)中的溶液冷却至-78℃。向其中滴加正丁基锂(己烷中2.5mol/L,5.1mL)。在2小时内将反应混合物逐渐加温至-30℃并加入丙酮(7.73mL)。将反应混合物加温至室温并且再搅拌1.5小时。将反应用2M水性盐酸淬灭并用乙酸乙酯(x3)萃取。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥,浓缩并在二氧化硅上使用异己烷中的0至100%乙酸乙酯的梯度纯化,给出呈无色液体状的2-羟基-2-甲基-丙烷-1-磺酸2,2-二甲基丙酯。

[0850] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 3.90(s,2H) 3.32(s,2H) 2.79(br s,1H) 1.44(s,6H) 0.99(s,9H)

[0851] 步骤3:2-羟基-2-甲基-丙烷-1-磺酸的制备

[0852]



[0853] 将2-羟基-2-甲基-丙烷-1-磺酸2,2-二甲基丙酯(1.84g)和6M水性盐酸(32.8mL)的混合物在95℃加热4小时。将反应混合物冷却至室温并冷冻干燥过夜,给出呈灰白色固体状的2-羟基-2-甲基-丙烷-1-磺酸。

[0854] ¹H NMR(400MHz,D₂O) 2.99(s,2H) 1.24(s,6H) (缺失一个OH质子和一个SO₃H质子)

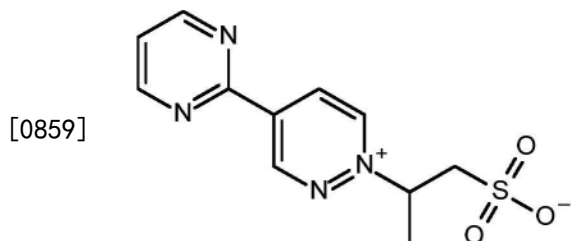
[0855] 步骤4:2-甲基-2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-基)丙烷-1-磺酸盐A184的制备

[0856] 将2-哒嗪-4-基嘧啶(0.507g)在无水乙腈(32.1mL)中的混合物在冰浴中冷却。向

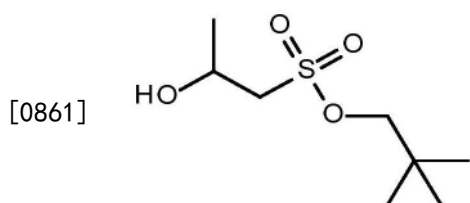
其中加入1,1,1-三氟-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺(0.663mL),并且将反应混合物在室温下搅拌15分钟。向其中加入三苯基膦(1.68g)和无水乙腈(0.5mL)中的2-羟基-2-甲基-丙烷-1-磺酸(0.741g)的溶液,随后滴加偶氮二甲酸二异丙酯(1.26mL,1.30g)。然后将反应混合物在80℃加热144小时。将反应混合物在水与二氯甲烷之间分配,并且将水层通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸)纯化,给出呈黄色固体状的2-甲基-2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-基)-丙烷-1-磺酸盐。

[0857] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 10.41-10.35 (m, 1H) 10.05-9.99 (m, 1H) 9.31 (dd, 1H) 9.12 (d, 2H) 7.67 (t, 1H) 3.67 (s, 2H) 2.10 (s, 6H)

[0858] 实例36:2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-基)-丙烷-1-磺酸盐A181的制备



[0860] 步骤1:2-羟基丙烷-1-磺酸2,2-二甲基丙酯的制备

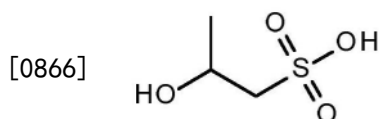


[0862] 在氮气氛围下,将甲磺酸2,2-二甲基丙酯(2g)在四氢呋喃(25mL)中的溶液冷却至-78℃,并且滴加正丁基锂(己烷中2.5mol/L,5.8mL)。在1小时内将反应混合物逐渐升温至-30℃并加入乙醛(6.8mL)。

[0863] 将反应混合物升温至室温并且再搅拌2.5小时。将反应用2M水性盐酸淬灭并用乙酸乙酯(x3)萃取。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥,浓缩并在二氧化硅上使用异己烷中的0至100%乙酸乙酯的梯度纯化,给出呈黄色液体状的2-羟基丙烷-1-磺酸2,2-二甲基丙酯。

[0864] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 4.47-4.34 (m, 1H) 3.96-3.87 (m, 2H) 3.25-3.17 (m, 2H) 3.01 (br s, 1H) 1.34 (d, 3H) 1.00 (s, 9H)

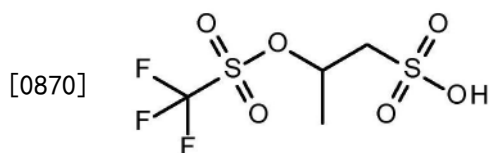
[0865] 步骤2:2-羟基丙烷-1-磺酸的制备



[0867] 将2-羟基丙烷-1-磺酸2,2-二甲基丙酯(1.35g)和6M水性盐酸(32.8mL)的混合物在95℃加热4小时。将反应混合物冷却至室温并冷冻干燥过夜,给出呈棕色固体状的2-羟基丙烷-1-磺酸。

[0868] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 4.17-4.06 (m, 1H) 2.99-2.85 (m, 2H) 1.16 (d, 3H) (缺失一个OH质子和一个 SO_3H 质子)

[0869] 步骤3:2-(三氟甲基磺酰氧基)丙烷-1-磺酸的制备



[0871] 向二氯甲烷(2.57mL)中的2-羟基丙烷-1-磺酸(0.2g)的混合物中加入2,6-二甲基吡啶(0.33mL),并且将所得混合物冷却至0℃。向其中滴加三氟甲磺酸三氟甲基磺酰酯(0.264mL)并在此温度下继续搅拌15分钟。移除冷却并将反应混合物在室温下再搅拌1小时。将反应混合物用水淬灭并用二氯甲烷(x3)萃取。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥并浓缩,给出呈棕色胶状的2-(三氟甲基磺酰氧基)丙烷-1-磺酸,纯度约50%。将产物不经进一步纯化而立即用于后续反应。

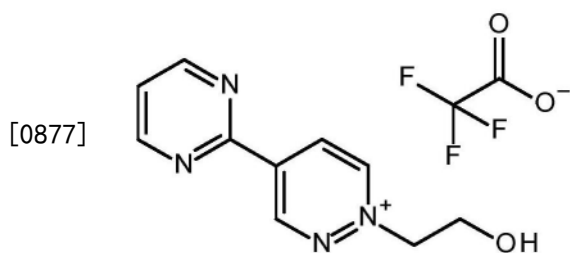
[0872] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 仅产物峰5.57-5.41 (m, 1H) 4.18-3.98 (m, 1H) 3.58-3.35 (m, 1H) 1.76-1.65 (m, 3H) (缺失一个 SO_3H 质子)

[0873] 步骤4:2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙烷-1-磺酸盐A181的制备

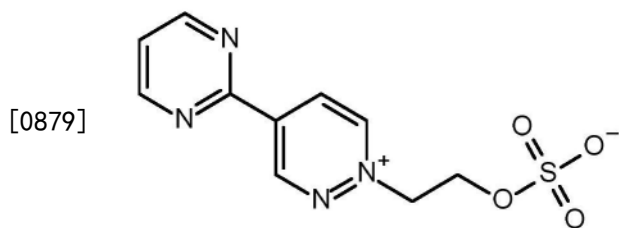
[0874] 将2-哒嗪-4-基嘧啶(0.15g)、2-(三氟甲基磺酰氧基)丙烷-1-磺酸盐(0.55g)和1,4-二噁烷(7.8mL)的混合物在90℃加热24小时。将反应混合物在水与二氯甲烷之间分配,并且将水层通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸)纯化,给出呈黄色固体状的2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)-丙烷-1-磺酸盐。

[0875] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 10.43-10.37 (m, 1H) 9.93 (dd, 1H) 9.34 (dd, 1H) 9.11 (d, 2H) 7.68 (t, 1H) 5.66-5.53 (m, 1H) 3.66 (dd, 1H) 3.43 (dd, 1H) 1.83 (d, 3H)

[0876] 实例37:2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙醇2,2,2-三氟乙酸盐A195的制备



[0878] 步骤1:2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙基硫酸盐A194的制备



[0880] 将2-哒嗪-4-基嘧啶(0.2g)、1,2-二氯乙烷(3.8mL)和1,3,2-二氧硫杂环戊烷2,2-二氧化物(0.198g)的混合物在室温下搅拌22小时。将所得沉淀物滤出并用二氯甲烷洗涤,给出区域异构体的混合物。将混合物用水研磨并过滤,给出呈淡灰色固体状的2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙基硫酸盐。

[0881] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.28 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.29 (dd, 1H) 9.07 (d, 2H) 7.72 (t, 1H) 5.18-5.28 (m, 2H) 4.62-4.72 (m, 2H)

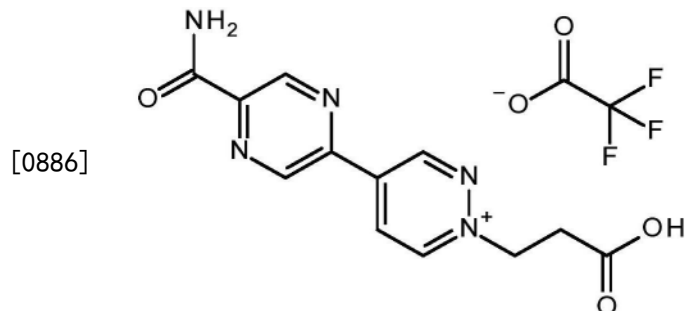
[0882] 步骤2:2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙醇2,2,2-三氟乙酸盐A195的制备

[0883] 将粗2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙基硫酸盐(0.25g,区域异构体的混合物)

和2M水性盐酸(5mL)的混合物在80℃加热12小时。将反应混合物浓缩,用环己烷和叔丁基甲基醚洗涤并通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸)纯化,给出2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙醇2,2,2-三氟乙酸盐。

[0884] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.25 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.26 (dd, 1H) 9.05 (d, 2H) 7.70 (t, 1H) 4.94-5.08 (m, 2H) 4.17-4.22 (m, 2H)

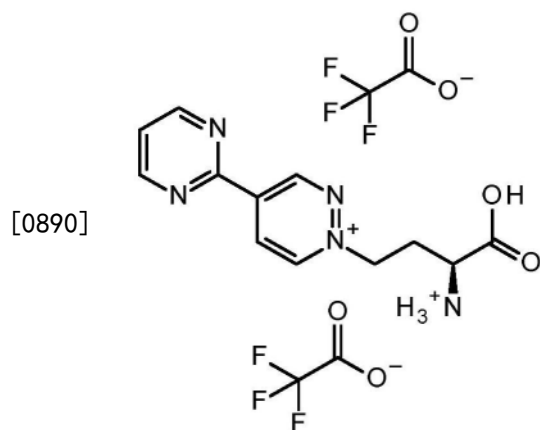
[0885] 实例38:3-[4-(5-氨基甲酰基吡嗪-2-基)哒嗪-1-鎓-1-基]丙酸2,2,2-三氟乙酸盐A202的制备



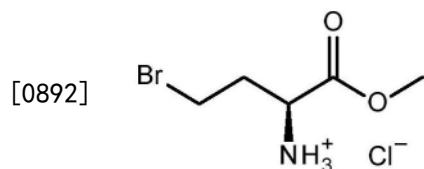
[0887] 将3-[4-(5-氰基吡嗪-2-基)哒嗪-1-鎓-1-基]丙酸乙酯溴化物(0.33g)和2M水性盐酸(5mL)的混合物在室温下搅拌40小时。将反应混合物浓缩,用环己烷和叔丁基甲基醚洗涤并通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸)纯化,给出3-[4-(5-氨基甲酰基吡嗪-2-基)哒嗪-1-鎓-1-基]丙酸2,2,2-三氟乙酸盐。

[0888] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.18 (d, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.51 (d, 1H) 9.43 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 5.18 (t, 2H) 3.31 (t, 2H) (缺失两个NH质子和一个 CO_2H 质子)

[0889] 实例39:[(1S)-1-羧基-3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙基]铵2,2,2-三氟乙酸盐A201的制备



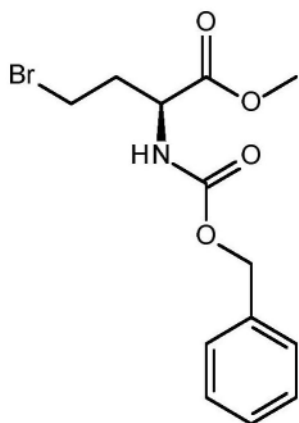
[0891] 步骤1:[(1S)-3-溴-1-甲氧基羰基-丙基]氯化铵的制备



[0893] 在0℃,氮气氛围下,向(2S)-2-氨基-4-溴-丁酸(0.2g)在无水甲醇(4mL)中的混合物中滴加亚硫酸氯(0.392g)。将反应混合物在室温下搅拌过夜并浓缩,给出呈橙色胶状的粗[(1S)-3-溴-1-甲氧基羰基-丙基]氯化铵,将其不经进一步纯化而使用。

[0894] 步骤2: (2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-溴-丁酸甲酯的制备

[0895]

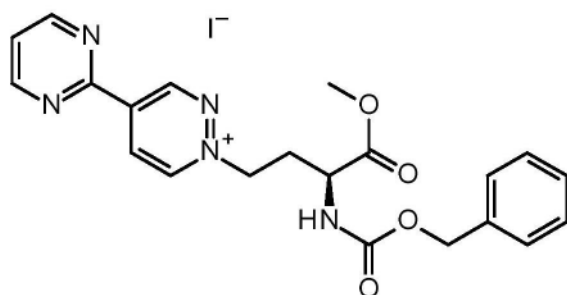


[0896] 将粗[(1S)-3-溴-1-甲氧基羰基-丙基]氯化铵在二氯甲烷(4mL)中搅拌,并且加入碳酸氢钠(0.28g)在水(4mL)中的溶液。将混合物冷却至0℃,并且加入氯甲酸苄酯(0.225g)。将反应物料加温至室温并搅拌15小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并用二氯甲烷(3x20mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,浓缩并在二氧化硅上使用环己烷中的0至100%乙酸乙酯的梯度纯化,给出(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-溴-丁酸甲酯。

[0897] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.30-7.40 (m, 5H) 5.37-5.43 (m, 1H) 5.13 (s, 2H) 3.78 (s, 3H) 3.42-3.46 (m, 2H) 2.25-2.49 (m, 2H)

[0898] 步骤3: (2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丁酸甲酯碘化物的制备

[0899]



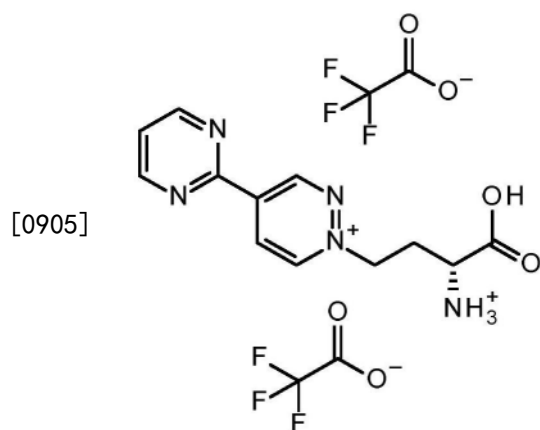
[0900] 在氮气氛围下,向(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-溴-丁酸甲酯(0.1g)在无水丙酮(2mL)中的溶液中加入碘化钠(0.054g)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。向其中加入2-哒嗪-4-基嘧啶(0.048g)并将混合物在回流下加热16小时。将反应混合物浓缩,并且将粗(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丁酸甲酯碘化物不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0901] 步骤4: [(1S)-1-羧基-3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙基]铵2,2,2-三氟乙酸盐A201的制备

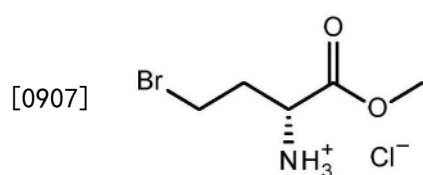
[0902] 将(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丁酸甲酯碘化物(0.5g)和浓盐酸(4.9mL)的混合物在80℃加热30分钟。将反应混合物浓缩,溶于水中并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将水层通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸)纯化,给出[(1S)-1-羧基-3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙基]铵2,2,2-三氟乙酸盐。

[0903] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.26 (d, 1H) 9.90 (d, 1H) 9.27 (dd, 1H) 9.06 (d, 2H) 7.72 (t, 1H) 5.17 (t, 2H) 4.09 (dd, 1H) 2.76-2.79 (m, 2H) (缺失三个NH质子和一个 CO_2H 质子)

[0904] 实例40: [(1R)-1-羧基-3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙基]铵2,2,2-三氟乙酸盐A207的制备

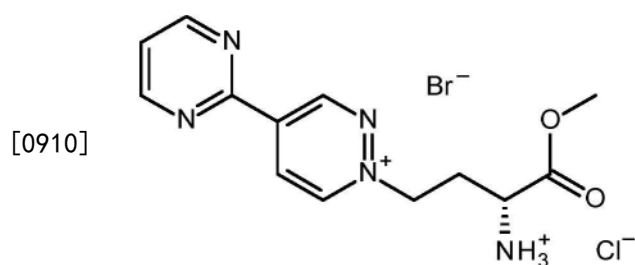


[0906] 步骤1: [(1R)-3-溴-1-甲氧基羰基-丙基]氯化铵的制备



[0908] 在0℃,在氮气氛下,向[(1R)-3-溴-1-羧基-丙基]溴化铵(0.1g)在无水甲醇(2mL)中的混合物中滴加亚硫酸氯(0.083mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜并浓缩,给出呈黄色固体状的粗[(1S)-3-溴-1-甲氧基羰基-丙基]氯化铵,将其不经进一步纯化而使用。

[0909] 步骤2: [(1R)-1-甲氧基羰基-3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙基]溴化铵氯化物的制备



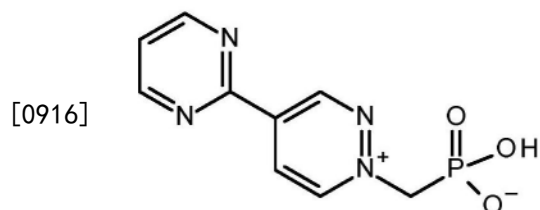
[0911] 向2-哒嗪-4-基嘧啶(0.1g)在乙腈(3.16mL)中的混合物中加入[(1R)-3-溴-1-甲氧基羰基-丙基]氯化铵(0.16g)。将混合物在回流下加热12小时。将反应混合物浓缩,给出呈深棕色胶状的粗[(1R)-1-甲氧基羰基-3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙基]溴化铵,将其不经进一步纯化而使用。

[0912] 步骤3: [(1R)-1-羧基-3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙基]铵2,2,2-三氟乙酸盐A207的制备

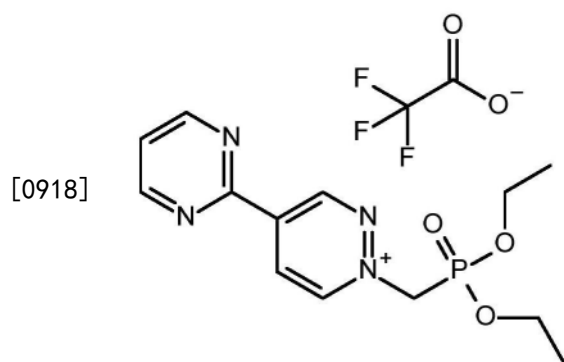
[0913] 将[(1R)-1-甲氧基羰基-3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙基]溴化铵(0.5g)和2M水性盐酸(7.29mL)的混合物在80℃加热2小时。将反应混合物浓缩并通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸)纯化,给出[(1R)-1-羧基-3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙基]铵2,2,2-三氟乙酸盐。

[0914] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.22 (s, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.24 (d, 1H) 8.99-9.04 (m, 2H) 7.66 (t, 1H) 5.16 (t, 2H) 4.17 (dd, 1H) 2.69-2.85 (m, 2H) (缺失三个NH质子和一个CO₂H质子)

[0915] 实例41:羟基-[(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)甲基]次膦酸盐A205的制备



[0917] 步骤1:1-(二乙氧基磷酰基甲基)-4-嘧啶-2-基-哒嗪-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐A230的制备



[0919] 在-78℃,在氮气氛下,向二乙氧基磷酰基甲醇(0.2g)在二氯甲烷(3.57mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.244mL),随后加入三氟甲磺酸三氟甲基磺酰酯(0.24mL)。将反应在2小时内缓慢加温至0℃。向此混合物中加入2-哒嗪-4-基嘧啶(0.188g)在二氯甲烷(3.57mL)中的溶液,并且将反应在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水淬灭,用乙醇稀释,浓缩并通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸)纯化,给出呈棕色胶状的1-(二乙氧基磷酰基甲基)-4-嘧啶-2-基-哒嗪-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐。

[0920] ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO) 10.39-10.35(m, 1H) 10.01(d, 1H) 9.47(dd, 1H) 9.22(d, 2H) 7.84(t, 1H) 5.78(d, 2H) 4.24-4.13(m, 4H) 1.27(t, 6H)

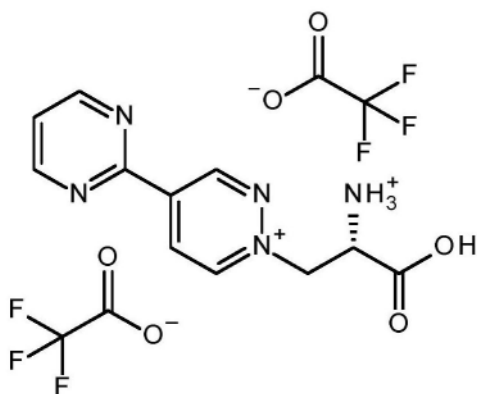
[0921] 步骤2:羟基-[(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)甲基]次膦酸盐A205的制备

[0922] 在室温下,在氮气氛下,向1-(二乙氧基磷酰基甲基)-4-嘧啶-2-基-哒嗪-1-鎓2,2,2-三氟乙酸盐(0.17g)在无水乙腈(7.42mL)中的混合物中加入溴(三甲基)硅烷(0.049mL)。搅拌过夜后,加入另外的溴(三甲基)硅烷(0.049mL)。再次搅拌过夜后,加入最后一部分溴(三甲基)硅烷(0.049mL)。搅拌过夜后,将反应混合物用水淬灭并通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸)纯化,给出呈灰白色固体状的羟基-[(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)甲基]次膦酸盐。

[0923] ^1H NMR(400MHz, D_2O) 10.16-10.13(m, 1H) 9.72-9.68(m, 1H) 9.20(dd, 1H) 8.99(d, 2H) 7.64(t, 1H) 5.11(d, 2H) (缺失一个OH质子)

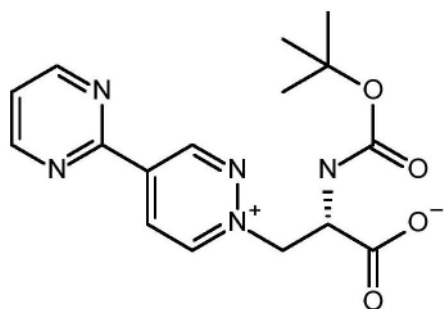
[0924] 实例42:[(1S)-1-羧基-2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)乙基]铵2,2,2-三氟乙酸盐A208的制备

[0925]



[0926] 步骤1: (2S) -2- (叔丁氧基羰基氨基) -3- (4-嘧啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基) 丙酸盐的制备

[0927]



[0928] 向无水乙腈(1mL)中的2-吡嗪-4-基嘧啶(0.05g)的混合物中加入N-[(3S)-2-氧代氧杂环丁烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(0.071g),并且将反应混合物在室温下搅拌48小时。浓缩反应混合物得到粗(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-嘧啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)丙酸盐,将其不经进一步纯化而使用。

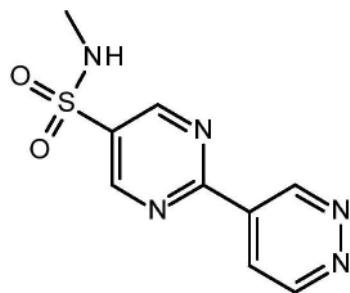
[0929] 步骤2: [(1S)-1-羧基-2-(4-嘧啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)乙基]铵2,2,2-三氟乙酸盐A208的制备

[0930] 将(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-嘧啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)丙酸盐(0.4g)和2M水性盐酸(10mL)的混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物浓缩并通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸)纯化,给出[(1S)-1-羧基-2-(4-嘧啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)乙基]铵2,2,2-三氟乙酸盐。

[0931] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.26 (s, 1H) 9.94 (d, 1H) 9.31-9.34 (m, 1H) 9.04 (dd, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.48 (d, 2H) 4.75 (t, 1H) (缺失三个NH质子和一个CO₂H质子)

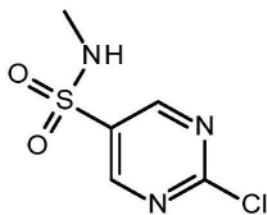
[0932] 实例43: N-甲基-2-吡嗪-4-基-嘧啶-5-磺酰胺的制备

[0933]



[0934] 步骤1: 2-氯-N-甲基-嘧啶-5-磺酰胺的制备

[0935]



[0936] 在-78℃,在氮气氛下,将2-氯嘧啶-5-磺酰氯(0.05g)在四氢呋喃(1mL)中的溶液冷却,并加入甲胺(四氢呋喃中2M,0.117mL),随后加入N,N-二异丙基乙胺(0.065mL)。将反应搅拌20分钟并用冰冷的水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层浓缩,给出粗2-氯-N-甲基-嘧啶-5-磺酰胺。

[0937] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) 9.10 (s, 2H) 7.96-8.00 (m, 1H) 2.54 (d, 3H)

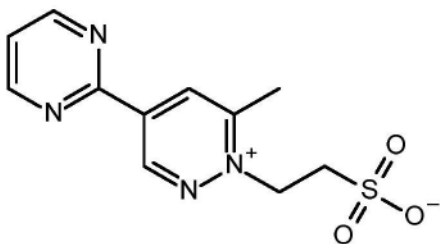
[0938] 步骤2:N-甲基-2-哒嗪-4-基-嘧啶-5-磺酰胺的制备

[0939] 在氮气氛下,向微波小瓶中装入三丁基(哒嗪-4-基)锡烷(0.64g)、2-氯-N-甲基-嘧啶-5-磺酰胺(0.3g)、四(三苯基膦)钼(0) (0.167g)和1,4-二噁烷(4.5mL)并在微波中在130℃加热30分钟。将反应混合物浓缩并用叔丁基甲基醚研磨,给出呈黑色固体状的N-甲基-2-哒嗪-4-基-嘧啶-5-磺酰胺。

[0940] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) 10.03-10.04 (m, 1H) 9.53-9.54 (m, 1H) 9.35 (s, 2H) 8.49-8.51 (m, 1H) 8.04-8.05 (m, 1H) 2.58 (d, 3H)

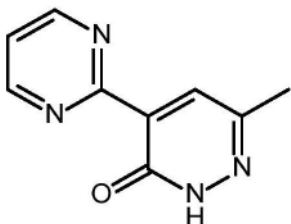
[0941] 实例44:2-(6-甲基-4-嘧啶-2-基-哒嗪-1-鎓-1-基)乙磺酸盐A212的制备

[0942]



[0943] 步骤1:3-甲基-5-嘧啶-2-基-1H-哒嗪-6-酮的制备

[0944]

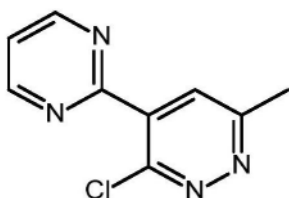


[0945] 在氮气氛下,向脱气的1,4-二噁烷(2mL)中的5-溴-3-甲基-1H-哒嗪-6-酮(0.1g)的混合物中加入三丁基(嘧啶-2-基)锡烷(0.234g)、三苯基膦二氯化钼(0.038g)和碘化亚铜(0.02g),并且将混合物在130℃加热2小时。将反应混合物用1,4-二噁烷稀释,使用注射器式过滤器过滤,以除去不溶材料并在二氧化硅上使用二氯甲烷中的0至10%甲醇的梯度纯化,给出呈白色固体状的3-甲基-5-嘧啶-2-基-1H-哒嗪-6-酮。

[0946] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) 12.90-13.20 (br s, 1H) 8.92-8.93 (m, 2H) 7.68 (s, 1H) 7.53-7.54 (m, 1H) 2.31 (s, 3H)

[0947] 步骤2:3-氯-6-甲基-4-嘧啶-2-基-哒嗪的制备

[0948]

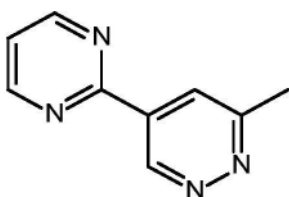


[0949] 将3-甲基-5-嘧啶-2-基-1H-吡嗪-6-酮(1.93g)和磷酰氯(1.93mL)的混合物在100℃加热3小时。冷却后,将反应混合物浓缩,倾倒入冰中并用冷的水性碳酸氢钠溶液碱化至pH 8。将水层用乙酸乙酯(2x150mL)萃取。将合并的有机层用水(2x40mL)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,给出3-氯-6-甲基-4-嘧啶-2-基-吡嗪。

[0950] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.94-8.95 (m, 2H) 7.78 (s, 1H) 7.42-7.44 (m, 1H) 2.80 (s, 3H)

[0951] 步骤3:3-甲基-5-嘧啶-2-基-吡嗪的制备

[0952]



[0953] 将三乙胺(1.32mL)加入到3-氯-6-甲基-4-嘧啶-2-基-吡嗪(1.5g)在乙醇(40mL)和乙酸乙酯(10mL)混合物中的溶液中。将此混合物用氮气脱气并加入10%钯碳(0.2g)。将混合物在氢气球气氛下在室温下氢化1小时。加入另外的催化剂(0.2g)并继续氢化另外3小时。将反应混合物用乙醇(50mL)稀释并通过硅藻土过滤(用乙醇(2x40mL)洗涤)。将滤液浓缩并在二氧化硅上使用二氯甲烷中的0至10%甲醇的梯度纯化,给出呈白色固体状的3-甲基-5-嘧啶-2-基-吡嗪。

[0954] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 9.97 (d, 1H) 8.89 (d, 2H) 8.27 (d, 1H) 7.35-7.38 (m, 1H) 2.82 (s, 3H)

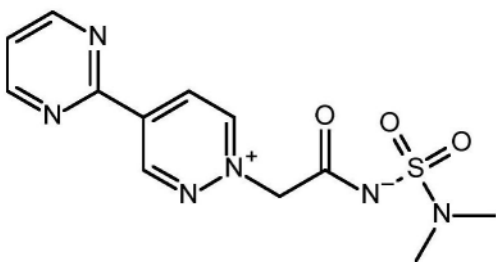
[0955] 步骤4:2-(6-甲基-4-嘧啶-2-基-吡嗪-1-鎓-1-基)乙磺酸盐A212的制备

[0956] 将3-甲基-5-嘧啶-2-基-吡嗪(0.8g)和2-溴乙烷磺酸钠(1.078g)在水(16mL)中的混合物在120℃加热24小时。将反应混合物浓缩,用叔丁基甲基醚洗涤并通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸)纯化,给出2-(6-甲基-4-嘧啶-2-基-吡嗪-1-鎓-1-基)乙磺酸盐。

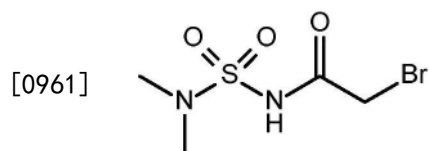
[0957] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.00 (d, 1H) 9.08 (d, 1H) 9.00 (d, 2H) 7.65 (t, 1H) 5.16 (t, 2H) 3.68 (t, 2H) 3.12 (s, 3H)

[0958] 实例45:二甲基氨磺酰基-[2-(4-嘧啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)乙酰基]氮烷(azanide)A214的制备

[0959]



[0960] 步骤1:2-溴-N-(二甲基氨磺酰基)乙酰胺的制备



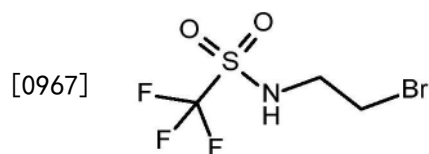
[0962] 在0℃,向二甲基硫酰胺(0.5g)和4-(二甲基氨基)吡啶(0.541g)在二氯甲烷(19.9mL)中的溶液中滴加溴乙酰溴(0.903g)。将反应缓慢加温至室温并搅拌24小时。将反应应用0.5M水性盐酸分配。将有机层经硫酸镁干燥并浓缩,给出呈淡黄色油状的粗2-溴-N-(二甲基氨磺酰基)乙酰胺。将产物不经进一步纯化而使用。

[0963] 步骤2:二甲基氨磺酰基-[2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-基)乙酰基]氮烷A214的制备

[0964] 向2-哒嗪-4-基嘧啶(0.15g)在乙腈(10mL)中的溶液中加入2-溴-N-(二甲基氨磺酰基)乙酰胺(0.21g),并且将混合物在80℃加热16小时。将所得沉淀物滤出,用乙腈(2x20mL)洗涤,给出呈浅绿色固体状的二甲基氨磺酰基-[2-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-基)乙酰基]氮烷。

[0965] ¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) 10.36(s, 1H) 10.06-10.10(m, 1H) 9.56-9.62(m, 1H) 9.18-9.22(m, 2H) 7.82-7.86(m, 1H) 5.88-5.94(m, 2H) 2.80-2.86(m, 6H)

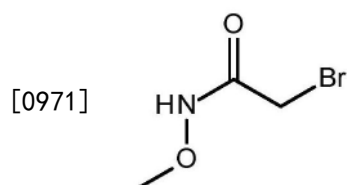
[0966] 实例46:N-(2-溴乙基)-1,1,1-三氟-甲磺酰胺的制备



[0968] 在0℃,将2-溴乙胺溴化物(1g)和N,N-二异丙基乙胺(1.42g)的混合物在二氯甲烷(24.5mL)中搅拌直至反应变得均匀。滴加三氟甲磺酸酐(1.55g)并在0℃搅拌3小时。将反应混合物浓缩并在1M水性盐酸与乙醚之间分配。将有机层用水、1M水性盐酸和盐水洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩,得到呈淡黄色油状的N-(2-溴乙基)-1,1,1-三氟-甲磺酰胺。

[0969] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 5.44(br. s., 1H) 3.71(q, 2H) 3.53(t, 2H)。

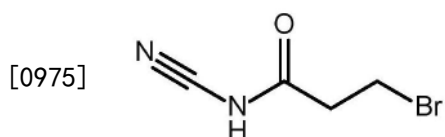
[0970] 实例47:2-溴-N-甲氧基-乙酰胺的制备



[0972] 在0℃,向甲氧胺盐酸盐(0.248g)和N,N-二异丙基乙胺(2.29mL)在四氢呋喃(10mL)中的悬浮液中滴加2-溴乙酰溴(0.5g)。将反应混合物加温至室温并搅拌2小时。将反应混合物浓缩并在二氧化硅上使用2:1异己烷:乙酸乙酯纯化,给出呈淡黄色液体状的2-溴-N-甲氧基-乙酰胺。

[0973] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 4.48(s, 2H) 4.24-4.28(m, 1H) 3.88-3.92(m, 3H)

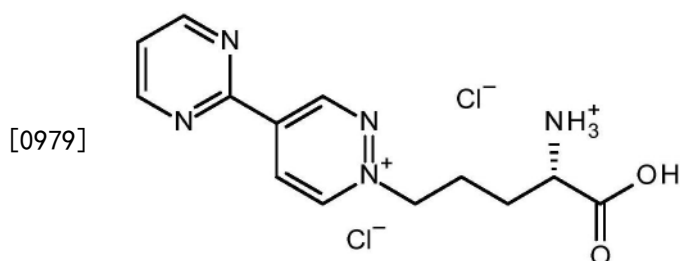
[0974] 实例48:3-溴-N-氰基-丙酰胺的制备



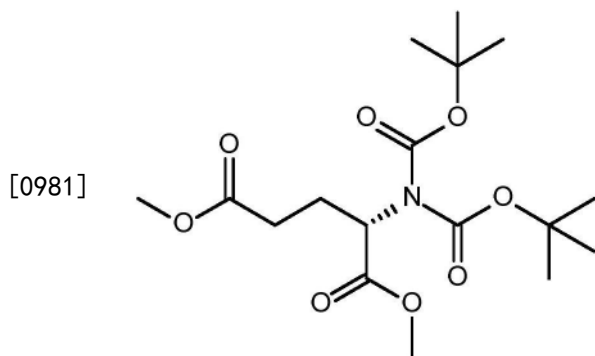
[0976] 在0℃,向氨腈(0.5g)在水(10mL)和四氢呋喃(10mL)中的搅拌溶液中加入氢氧化钠(1.427g)。在0℃下10分钟后,滴加3-溴丙酰氯(1.27mL)在四氢呋喃(5mL)中的溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌3小时。加入水并且将混合物用二氯甲烷(2x75mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩,给出呈浅黄色液体状的3-溴-N-氰基-丙酰胺。

[0977] ¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) 12.40(br s, 1H) 3.54-3.70(m, 2H) 2.80-2.94(m, 2H)

[0978] 实例49:[(1S)-1-羧基-4-(4-嘧啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)丁基]二氯化铵A211的制备



[0980] 步骤1:(2S)-2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]戊二酸二甲酯的制备

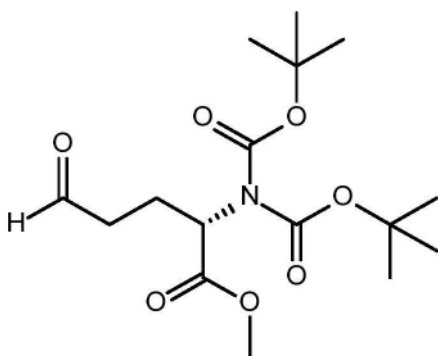


[0982] 在氮气氛下,向(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)戊二酸二甲酯(0.3g)在乙腈(6mL)中的溶液中加入4-二甲基氨基吡啶(0.028g)。将混合物冷却至0℃并加入二碳酸二叔丁酯(0.264g)。使反应加温至室温并搅拌18小时。将反应混合物在水与乙酸乙酯(80mL)之间分配并用乙酸乙酯(80mL)萃取。将合并的有机层用10%水性柠檬酸洗涤,随后用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,浓缩并在二氧化硅上使用环己烷中的乙酸乙酯纯化,给出呈无色胶状的(2S)-2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]戊二酸二甲酯。

[0983] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 4.95(dd, 1H) 3.73(s, 3H) 3.68(s, 3H) 2.36-2.54(m, 3H) 2.15-2.23(m, 1H) 1.50(s, 18H)

[0984] 步骤2:(2S)-2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-5-氧代-戊酸甲酯的制备

[0985]

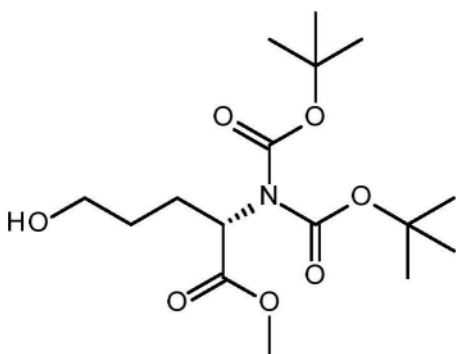


[0986] 在氮气氛围下,将(2S)-2-[[双(叔丁氧基羰基)氨基]戊二酸二甲酯(0.28g)在乙醚(5.6mL)中的溶液冷却至-78℃并缓慢加入二异丁基氢化铝(甲苯中1M,0.82mL)。将反应在-78℃搅拌10分钟,然后用水(0.094mL)淬灭并且再搅拌30分钟。升温至室温后,加入固体硫酸钠。将混合物通过硅藻土过滤,用叔丁基甲基醚洗涤,并且将滤液浓缩,给出(2S)-2-[[双(叔丁氧基羰基)氨基]-5-氧代-戊酸甲酯。

[0987] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 9.78 (s, 1H) 4.90 (dd, 1H) 3.73 (m, 3H) 2.45-2.66 (m, 3H) 2.11-2.28 (m, 1H) 1.42-1.63 (m, 18H)

[0988] 步骤3: (2S)-2-[[双(叔丁氧基羰基)氨基]-5-羟基-戊酸甲酯的制备

[0989]

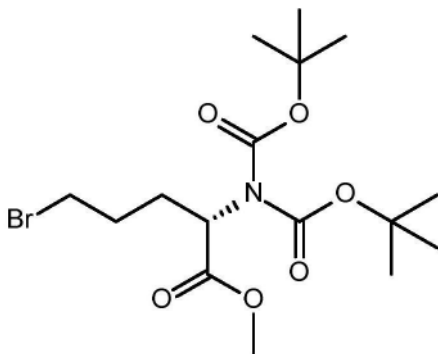


[0990] 在氮气氛围下,将(2S)-2-[[双(叔丁氧基羰基)氨基]-5-氧代-戊酸甲酯(0.2g)在无水产品(4mL)中的溶液冷却至0℃,并分批加入硼氢化钠(0.025g)且搅拌2小时。将反应混合物浓缩并在二氧化硅上使用环己烷中的乙酸乙酯纯化,给出呈无色胶状的(2S)-2-[[双(叔丁氧基羰基)氨基]-5-羟基-戊酸甲酯。

[0991] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 4.90 (dd, 1H) 3.74-3.67 (m, 5H) 2.30-2.20 (m, 1H) 1.99-1.89 (m, 1H) 1.68-1.41 (s, 20H) (缺失一个OH质子)

[0992] 步骤4: (2S)-2-[[双(叔丁氧基羰基)氨基]-5-溴-戊酸甲酯的制备

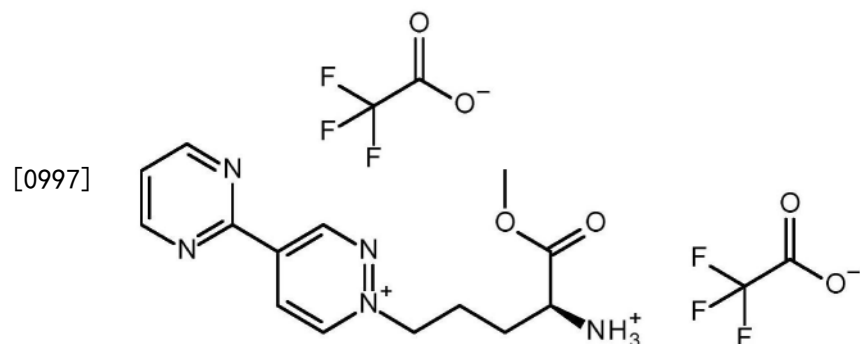
[0993]



[0994] 将(2S)-2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-5-羟基-戊酸甲酯(4g)在无水四氢呋喃(40mL)中的溶液冷却至0℃并加入四溴化碳(5.728g)。向其中滴加三苯基膦(4.576g)在四氢呋喃(40mL)中的溶液。使反应加温至室温并搅拌24小时。将反应混合物浓缩并在二氧化硅上使用环己烷中的乙酸乙酯纯化,给出(2S)-2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-5-溴-戊酸甲酯。

[0995] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 4.88 (dd, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.38-3.50 (m, 2H) 2.24-2.27 (m, 1H) 1.85-2.12 (m, 3H) 1.51 (s, 18H)

[0996] 步骤5: [(1S)-1-甲氧基羰基-4-(4-嘧啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)丁基]铵2,2,2-三氟乙酸盐的制备



[0998] 向乙腈(12.6mL)中的2-吡嗪-4-基嘧啶(0.4g)的混合物中加入(2S)-2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-5-溴-戊酸甲酯(1.141g),并且将反应混合物在回流下加热12小时。将反应混合物浓缩并通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸,导致BOC-保护基团的损失)纯化,给出[(1S)-1-甲氧基羰基-4-(4-嘧啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)丁基]铵2,2,2-三氟乙酸盐。

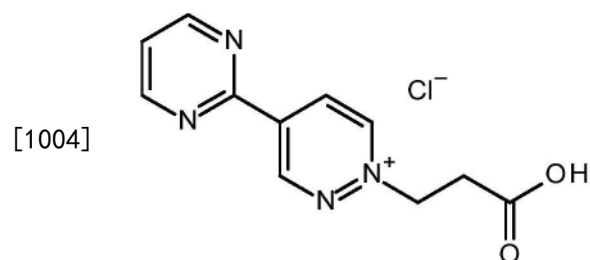
[0999] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.22 (d, 1H) 9.80-9.86 (m, 1H) 9.20-9.27 (m, 1H) 8.99-9.06 (m, 2H) 7.66-7.73 (m, 1H) 4.90-5.01 (m, 2H) 4.20 (t, 1H) 3.76-3.84 (m, 3H) 2.20-2.40 (m, 2H) 1.97-2.18 (m, 2H) (缺失NH质子)

[1000] 步骤6: [(1S)-1-羧基-4-(4-嘧啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)丁基]二氯化铵A211的制备

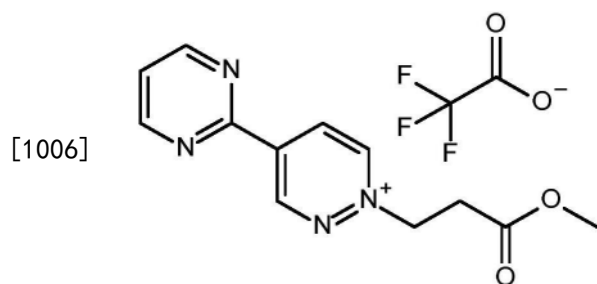
[1001] 将[(1S)-1-甲氧基羰基-4-(4-嘧啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)丁基]铵2,2,2-三氟乙酸盐(0.1g)和4M水性盐酸(0.78mL)的混合物在60℃加热14小时。将反应混合物浓缩,给出[(1S)-1-羧基-4-(4-嘧啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)丁基]二氯化铵。

[1002] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.24 (dd, 1H) 9.87 (dd, 1H) 9.27 (dd, 1H) 9.06 (d, 2H) 7.72 (t, 1H) 4.99 (t, 2H) 4.08 (t, 1H) 2.23-2.44 (m, 2H) 2.00-2.16 (m, 2H) (缺失三个NH质子和一个 CO_2H 质子)

[1003] 实例50: 3-(4-嘧啶-2-基吡嗪-1-鎓-1-基)丙酸氯化物A26的制备



[1005] 步骤1:3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐A54的制备



[1007] 将乙腈(31.6mL)中的3-溴丙酸甲酯(1.58g)、2-哒嗪-4-基嘧啶(0.5g)的混合物在80℃加热24小时。将反应混合物冷却,浓缩并在水(10mL)与二氯甲烷(20mL)之间分配。将水层通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸)纯化,给出呈橙色胶状的3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐。

[1008] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.15 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.18 (dd, 1H) 8.98 (d, 2H) 7.63 (t, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.59 (s, 3H) 3.25 (t, 2H)

[1009] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 10.43-10.32 (m, 1H) 10.04 (d, 1H) 9.43 (dd, 1H) 9.12 (d, 2H) 7.65 (t, 1H) 5.18 (t, 2H) 3.70 (s, 3H) 3.36-3.27 (m, 2H)

[1010] 步骤2:3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸氯化物A26

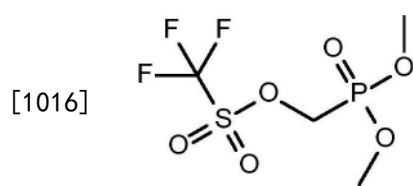
[1011] 将3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐(0.392g)和浓盐酸(7.66mL)的混合物在80℃加热3小时。将反应混合物冷却,浓缩并用丙酮研磨,给出呈米色固体状的3-(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)丙酸氯化物。

[1012] ^1H NMR (400MHz, D_2O) 10.16 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.18 (dd, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.11 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) (缺失一个 CO_2H 质子)

[1013] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 10.43-10.32 (m, 1H) 10.02 (d, 1H) 9.36 (dd, 1H) 9.09 (d, 2H) 7.68 (t, 1H) 5.16 (t, 2H) 3.29-3.21 (m, 2H) (缺失一个 CO_2H 质子)

[1014] 实例51:甲氧基-[(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基)甲基]次膦酸盐A245的制备

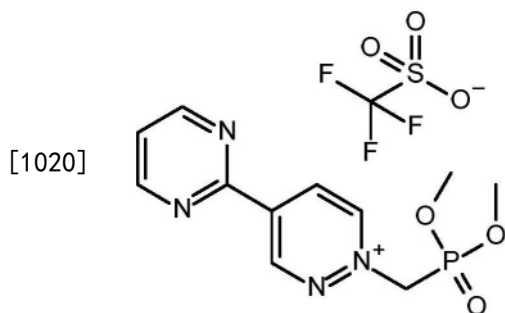
[1015] 步骤1:三氟甲磺酸二甲氧基磷酰基甲酯的制备



[1017] 将二甲氧基磷酰基甲醇(1g)在二氯甲烷(20mL)中的溶液冷却至-78℃,并且加入2,6-二甲基吡啶(1.32mL),随后加入三氟甲磺酸三氟甲基磺酰酯(1.91g)。使所得反应混合物加温至室温并搅拌1小时。将反应混合物倾倒入水中并用二氯甲烷(50mL)萃取。将有机层用1M水性盐酸(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,给出呈淡黄色液体状的三氟甲磺酸二甲氧基磷酰基甲酯。

[1018] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) 4.82 (d, 2H) 3.78 (s, 3H) 3.74 (s, 3H)

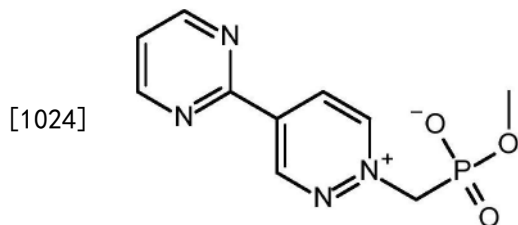
[1019] 步骤2:1-(二甲氧基磷酰基甲基)-4-嘧啶-2-基-哒嗪-1-鎓三氟甲磺酸盐A238的制备



[1021] 在室温下,向2-哒嗪-4-基嘧啶(0.6g)在乙腈(15mL)中的搅拌溶液中加入三氟甲磺酸二甲氧基磷酰基甲酯(1.549g)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物浓缩并将获得的残余物在水(75mL)与二氯甲烷(75mL)之间分配。将水层用另外的二氯甲烷(75mL)洗涤,浓缩并通过反相色谱法使用100%水(注意:不添加三氟乙酸)纯化,给出呈棕色液体状的1-(二甲氧基磷酰基甲基)-4-嘧啶-2-基-哒嗪-1-鎓三氟甲磺酸盐。

[1022] ¹H NMR (400MHz, D₂O) 10.37 (d, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.48-9.42 (m, 1H) 9.23-9.20 (m, 2H) 7.83 (t, 1H) 5.82 (d, 2H) 3.83 (s, 3H) 3.82-3.78 (m, 3H)

[1023] 步骤3:甲氧基-[(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基) 甲基]次膦酸盐A245的制备



[1025] 在室温下,向1-(二甲氧基磷酰基甲基)-4-嘧啶-2-基-哒嗪-1-鎓三氟甲磺酸盐(0.1g)在二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中加入溴三甲基硅烷(0.097mL)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应浓缩,并且将残余物溶于水(25mL)中并用二氯甲烷(2x25mL)洗涤。将水层浓缩并通过制备型反相HPLC(洗脱液中存在三氟乙酸)纯化,给出呈浅棕色固体状的甲氧基-[(4-嘧啶-2-基哒嗪-1-鎓-1-基) 甲基]次膦酸盐。

[1026] ¹H NMR (400MHz, D₂O) 10.19-10.15 (m, 1H) 9.73-9.69 (m, 1H) 9.25-9.20 (m, 1H) 9.01 (d, 2H) 7.68-7.62 (m, 1H) 5.19 (d, 2H) 3.61 (d, 3H)

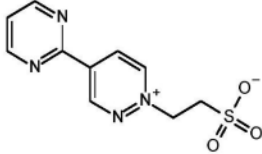
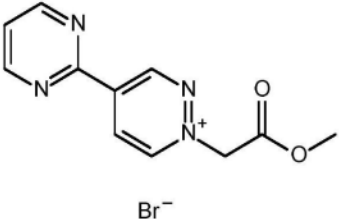
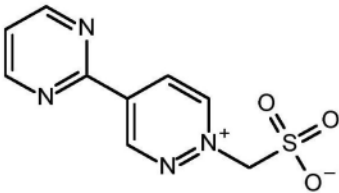
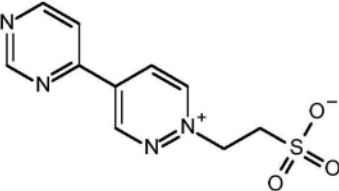
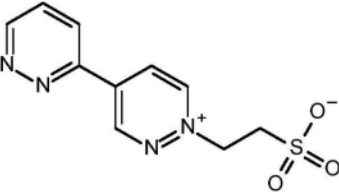
[1027] 表A(下文)中的其他化合物是通过类似程序从适当的起始材料制备。技术人员将理解,具有式(I)的化合物可以如上文所述的作为农艺学上可接受的盐、两性离子或农艺学上可接受的两性离子盐存在。在提及的情况下,不认为特定的抗衡离子是限制性的,并且具有式(I)的化合物可以用任何合适的抗衡离子形成。

[1028] 除非另有说明,本文包含的NMR光谱在配备有Bruker SMART探针的400MHz Bruker AVANCE III HD上记录。化学位移表示为相对于TMS的低场ppm,其中TMS或残余溶剂信号为内部参考。以下多重性用于描述峰:s=单峰,d=二重峰,t=三重峰,dd=双二重峰,dt=双三重峰,q=四重峰,quin=五重峰,m=多重峰。另外br.用于描述宽的信号并且app.用于描述表观多重性。

[1029] 表A中的其他化合物是通过类似程序从适当的起始材料制备。

[1030] 表A-本发明的化合物的物理数据

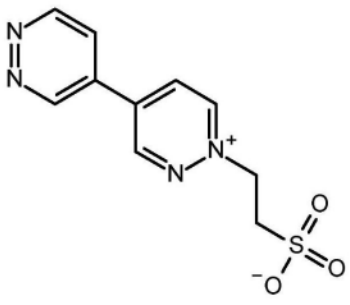
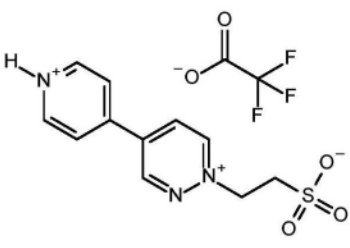
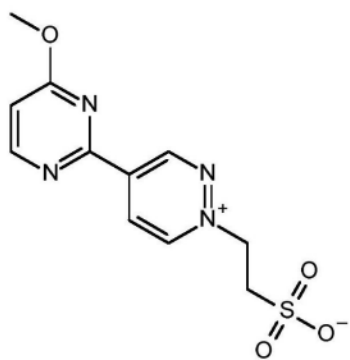
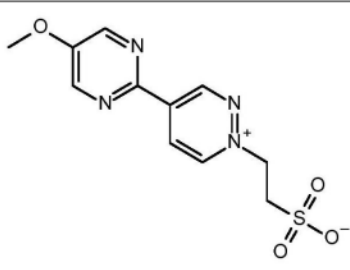
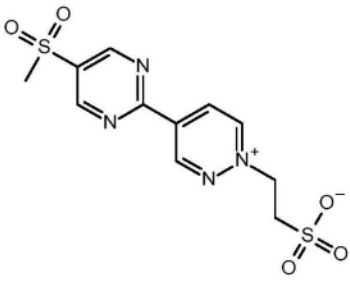
[1031]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A1		(400MHz, D ₂ O) 10.19 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.27-5.18 (m, 2H) 3.71-3.63 (m, 2H)
A2		(400MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.30 (dd, 1H) 9.01 (d, 2H) 7.66 (t, 1H) 5.84 (s, 2H) 3.79 (s, 3H)
A3		(400MHz, D ₂ O) 10.26 (brs, 1H) 9.94 (br d, 1H) 9.27-9.39 (m, 1H) 8.96-9.14 (m, 2H) 7.56-7.73 (m, 1H) 5.97 (s, 2H)
A4		(400MHz, D ₂ O) 10.09 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.35 (d, 1H) 9.12 (dd, 1H) 9.04 (d, 1H) 8.29 (dd, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.67 (t, 2H)
A5		(400MHz, D ₂ O) 10.15 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.33 (dd, 1H) 9.12 (dd, 1H) 8.52 (dd, 1H) 7.99 (dd, 1H) 5.32-5.19 (m, 2H) 3.73- 3.65 (m, 2H)

[1032]

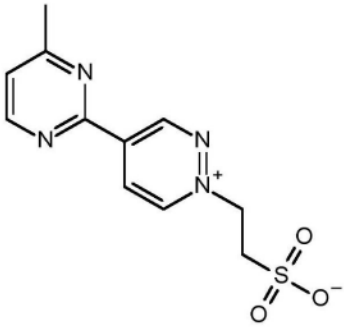
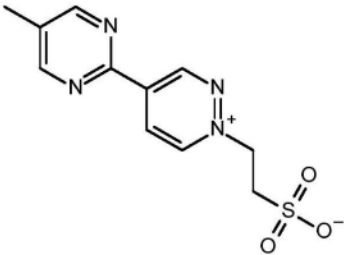
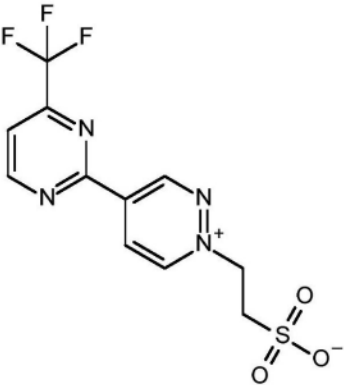
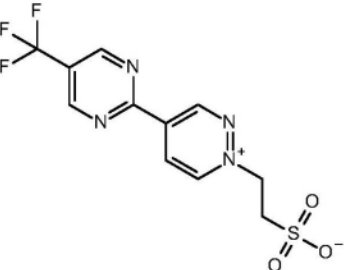
化合物 编号	结构	¹ H NMR
A6		(400MHz, D ₂ O) 10.18 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.19 (dd, 1H) 9.00 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.01 (t, 2H) 2.98 (t, 2H) 2.53 (quin, 2H)
A7		(400MHz, D ₂ O) 10.08 (d, 1H) 9.79 (d, 1H) 9.39 (d, 1H) 9.08 (dd, 1H) 8.89-8.83 (m, 1H) 8.78 (d, 1H) 5.24-5.16 (t, 2H) 3.65 (t, 2H)
A8		(400MHz, CD ₃ OD) 10.32 (d, 1H) 10.02 (d, 1H) 9.65 (d, 1H) 9.34 (dd, 1H) 8.98-8.94 (m, 1H) 8.92- 8.89 (m, 1H) 5.22-5.12 (m, 2H) 4.22-4.11 (m, 4H) 2.87-2.76 (m, 2H) 1.38-1.31 (m, 6H)
A9		(400MHz, CD ₃ OD) 10.28 (d, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.62 (d, 1H) 9.28 (dd, 1H) 8.96-8.93 (m, 1H) 8.90 (d, 1H) 5.19-5.12 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A10		(400MHz, CD ₃ OD) 10.27 (d, 1H) 9.93 (d, 1H) 9.63 (d, 1H) 9.28 (dd, 1H) 8.96-8.92 (m, 1H) 8.88 (d, 1H) 5.11 (t, 2H) 2.95 (t, 2H) 2.62 (quin, 2H)

[1033]

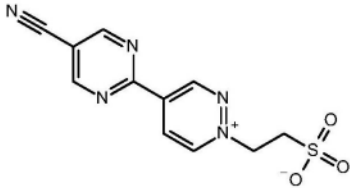
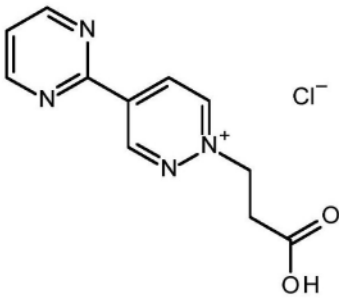
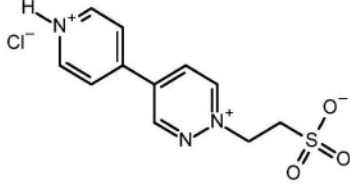
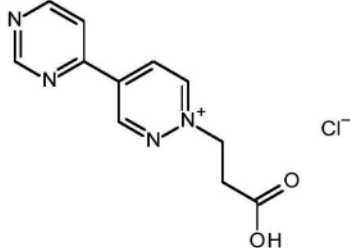
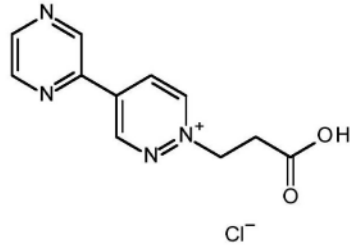
化合物 编号	结构	¹ H NMR
A11		(400MHz, D ₂ O) 9.80-9.97 (m, 2H) 9.62-9.75 (m, 1H) 9.35-9.50 (m, 1H) 8.97 (dd, 1H) 8.19-8.42 (m, 1H) 5.20-5.29 (m, 2H) 3.59-3.73 (m, 2H)
A12		(400MHz, D ₂ O) 9.86-9.95 (m, 2H) 8.90-9.00 (m, 3H) 8.35 (brd, 2H) 5.27 (t, 2H) 3.69 (t, 2H) (缺失一个 NH 质子)
A13		(400MHz, D ₂ O) 10.28 (s, 1H) 9.88 (d, 1H) 9.27 (d, 1H) 8.71 (d, 1H) 7.10 (d, 1H) 5.29 (t, 2H) 4.13 (s, 3H) 3.74 (t, 2H)
A14		(400MHz, D ₂ O) 10.19 (s, 1H) 9.78 (d, 1H) 9.14 (d, 1H) 8.74 (s, 2H) 5.24 (t, 2H) 4.06 (s, 3H) 3.71 (t, 2H)
A15		(400MHz, D ₂ O) 10.39 (s, 1H) 10.01 (s, 1H) 9.57 (s, 2H) 9.44 (s, 1H) 5.23-5.50 (m, 2H) 3.70-3.85 (m, 2H) 3.45 (s, 3H)

[1034]

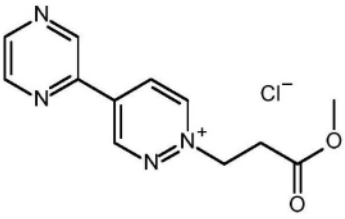
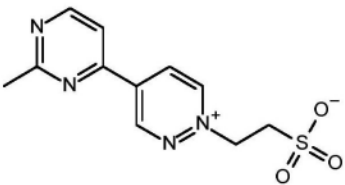
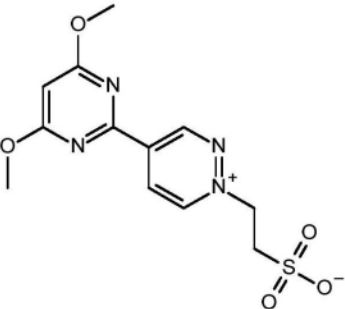
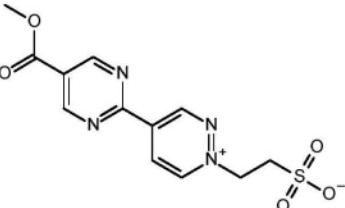
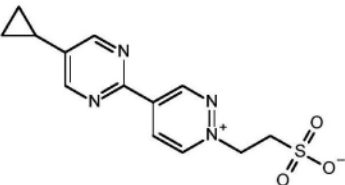
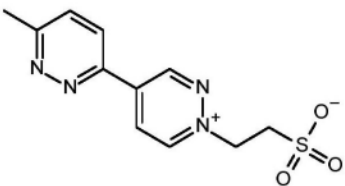
[1035]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A21		(400 MHz, D ₂ O) 10.24 (s, 1H) 9.90 (d, 1H) 9.24 (d, 1H) 8.86 (d, 1H) 7.57 (d, 1H) 5.31 (t, 2H) 3.74 (t, 2H) 2.66 (s, 3H)
A22		(400 MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.21 (dd, 1H) 8.90 (s, 2H) 5.25-5.31 (m, 2H) 3.69-3.77 (m, 2H) 2.44 (s, 3H)
A23		(400 MHz, D ₂ O) 10.30 (s, 1H) 9.90 (d, 1H) 9.32 (d, 1H) 9.29 (d, 1H) 8.04 (d, 1H) 5.25 (t, 2H) 3.68 (t, 2H)
A24		(400 MHz, D ₂ O) 10.31 (d, 1H) 9.94 (d, 1H) 9.33-9.38 (m, 3H) 5.26-5.31 (m, 2H) 3.69-3.73 (m, 2H)

[1036]

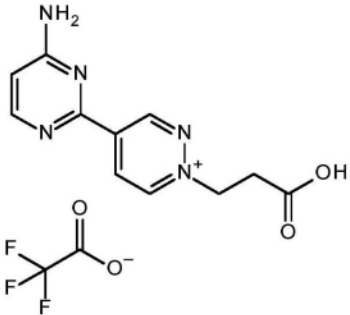
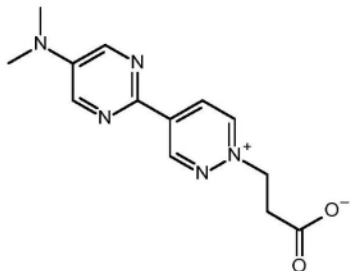
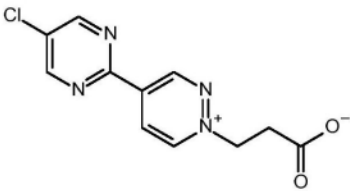
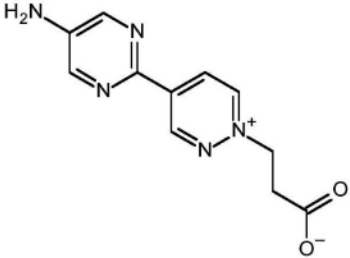
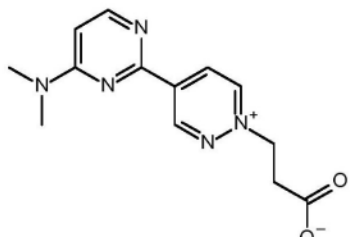
化合物 编号	结构	¹ H NMR
A25		(400 MHz, D ₂ O) 10.35 (d, 1H) 9.97 (m, 1H) 9.45 (m, 2H) 9.36 (m, 1H) 5.30-5.36 (m, 2H) 3.73 (m, 2H)
A26		(400 MHz, D ₂ O) 10.16 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.18 (dd, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.11 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A27		(400 MHz, D ₂ O) 9.87-9.97 (m, 2H) 8.92-9.07 (m, 3H) 8.44-8.53 (m, 2H) 5.27 (t, 2H) 3.68 (dd, 2H) (缺失一个 NH 质子)
A28		(400MHz, CD ₃ OD) 10.32 (d, 1H) 10.13 (d, 1H) 9.56 (s, 1H) 9.42-9.35 (m, 1H) 9.23 (d, 1H) 8.61 (d, 1H) 5.21 (t, 2H) 3.32-3.27 (m, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A29		(400MHz, D ₂ O) 10.03 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.35 (d, 1H) 9.05 (dd, 1H) 8.87-8.82 (m, 1H) 8.76 (d, 1H) 5.08 (t, 2H) 3.22 (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)

[1037]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A30		(400MHz, CD ₃ OD) 10.30-10.26 (m, 1H) 10.04-10.00 (m, 1H) 9.66-9.64 (m, 1H) 9.33-9.30 (m, 1H) 8.97-8.93 (m, 1H) 8.91-8.88 (m, 1H) 5.25-5.14 (m, 2H) 3.71-3.68 (m, 3H) 3.35-3.27 (m, 2H)
A31		(400MHz, D ₂ O) 10.07 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.95 (d, 1H) 8.13 (d, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.67 (t, 2H) 2.78 (s, 3H)
A32		(400MHz, D ₂ O) 10.26 (s, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.26 (dd, 1H) 6.42 (s, 1H) 5.28 (t, 2H) 4.06 (s, 6H) 3.74 (t, 2H)
A33		(400 MHz, D ₂ O) 10.34 (d, 1H) 9.96 (d, 1H) 9.54 (s, 2H) 9.37 (m, 1H) 5.25 (m, 2H) 4.02 (s, 3H) 3.70 (m, 2H)
A34		(400 MHz, D ₂ O) 10.20 (m, 1H) 9.80 (m, 1H) 9.10 (m, 1H) 8.76 (s, 2H) 5.30 (m, 2H) 3.70 (m, 2H) 2.10 (m, 1H) 1.20 (m, 2H) 0.95 (m, 2H)
A35		(400MHz, D ₂ O) 10.12 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.08 (dd, 1H) 8.42 (d, 1H) 7.89 (d, 1H) 5.28-5.19 (m, 2H) 3.71-3.64 (m, 2H) 2.74 (s, 3H)

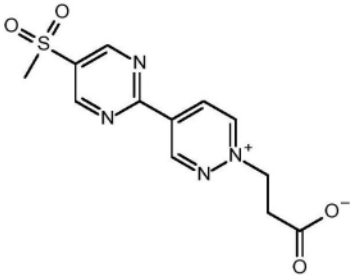
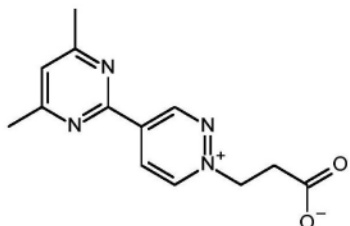
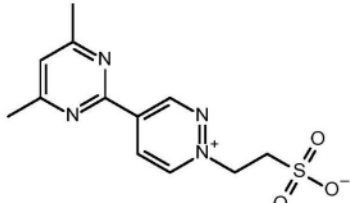
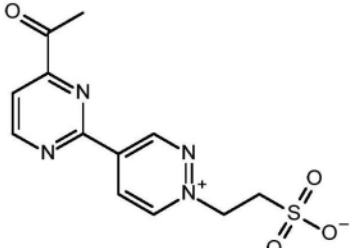
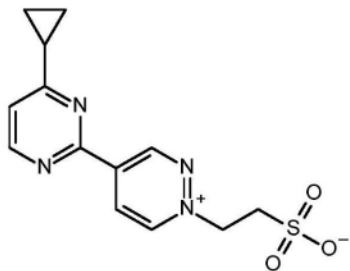
[1038]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A36		(400MHz, D ₂ O) 10.15 (s, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.15 (dd, 1H) 8.86 (s, 2H) 5.13 (t, 2H) 3.27 (t, 2H) 2.40 (s, 3H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A37		(400MHz, D ₂ O) 10.20 (d, 1H) 9.91 (d, 1H) 9.22 (dd, 1H) 8.86 (d, 1H) 7.58 (d, 1H) 5.18 (t, 2H) 3.31 (t, 2H) 2.66 (s, 3H)
A38		(400MHz, D ₂ O) 10.15 (d, 1H) 9.79 (d, 1H) 9.12 (dd, 1H) 8.73 (s, 2H) 5.12 (t, 2H) 4.06 (s, 3H) 3.29 (t, 2H)
A39		(400MHz, D ₂ O) 10.32 (d, 1H) 9.96 (d, 1H) 9.32-9.38 (m, 2H) 8.10 (d, 1H) 5.19 (t, 2H) 3.30 (t, 2H)
A40		(400MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.18-9.26 (m, 1H) 8.99-9.05 (m, 2H) 7.68 (t, 1H) 5.49-5.60 (m, 1H) 3.39 (dd, 1H) 3.10-3.21 (m, 1H) 1.71 (d, 3H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)

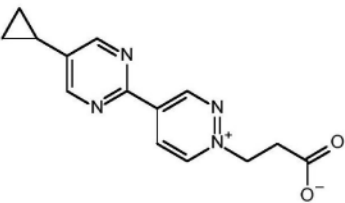
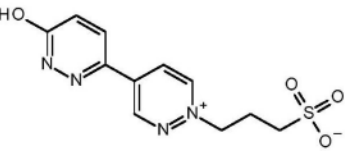
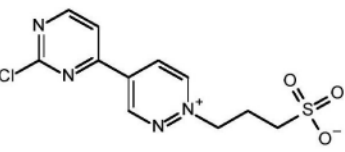
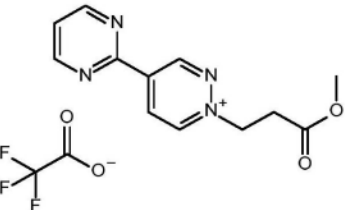
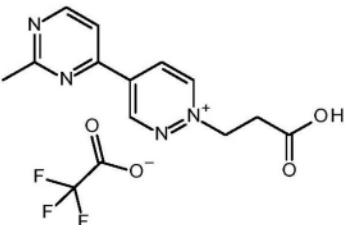
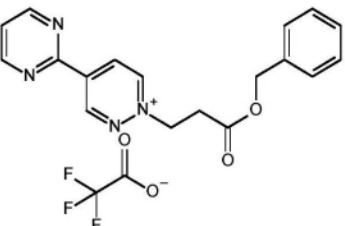
化合物 编号	结构	¹ H NMR
A41		(400 MHz, D ₂ O) 10.06 (s, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.13 (dd, 1H) 8.28 (d, 1H) 6.85 (d, 1H) 5.20 (t, 2H) 3.31 (t, 2H) (缺失两个 NH ₂ 质子和一个 CO ₂ H 质子)
A42		(400MHz, D ₂ O) 9.93 (d, 1H) 9.53 (d, 1H) 8.80 (dd, 1H) 8.35 (s, 2H) 5.01 (t, 2H) 3.23 (t, 2H) 3.14 (s, 6H)
A43		(400MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 9.86 (brd, 1H) 9.21 (dd, 1H) 9.03 (s, 2H) 5.12 (t, 2H) 3.25 (t, 2H)
A44		(400MHz, D ₂ O) 9.98 (br s, 1H) 9.60 (br d, 1H) 8.88 (br d, 1H) 8.37 (s, 2H) 5.03 (br t, 2H) 3.20 (br t, 2H) (缺失两个 NH ₂ 质子)
A45		(400 MHz, D ₂ O) 10.07 (s, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.07 (dd, 1H) 8.15 (d, 1H) 6.76 (d, 1H) 5.10 (t, 2H) 3.20 (t, 2H) 3.16 (s, 6H)

[1039]

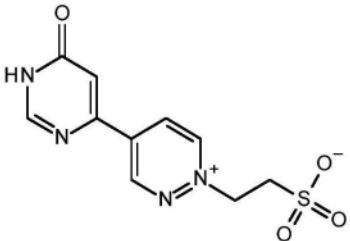
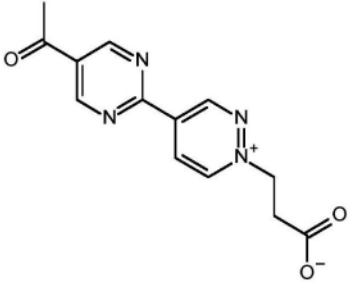
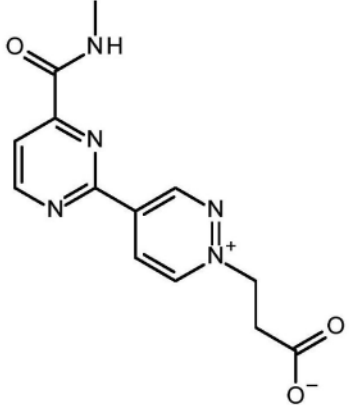
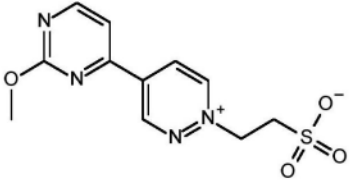
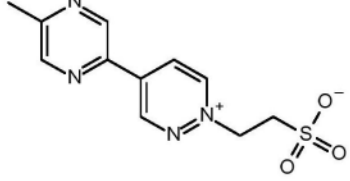
[1040]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A46		(400 MHz, D ₂ O) 10.33 (d, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.54 (s, 2H) 9.40 (dd, 1H) 5.20 (t, 2H) 3.43 (s, 3H) 3.32 (t, 2H)
A47		(400 MHz, D ₂ O) 10.09 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.10 (m, 1H) 7.37 (s, 1H) 5.08 (t, 2H) 3.21 (t, 2H) 2.51 (s, 6H)
A48		(400 MHz, D ₂ O) 10.13 (s, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.12 (dd, 1H) 7.27- 7.42 (m, 1H) 5.21 (t, 2H) 3.66 (t, 2H) 2.52 (s, 6H)
A49		(400MHz, D ₂ O) 10.39 (d, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.39-9.46 (m, 1H) 9.27 (d, 1H) 8.10 (d, 1H) 5.30 (t, 2H) 3.73 (t, 2H) 2.82 (s, 3H)
A50		(400 MHz, D ₂ O) 10.18 (m, 1H) 9.8 (m, 1H) 9.18 (m, 1H) 8.7 (m, 1H) 7.46 (m, 1H) 5.24 (m, 2H) 3.7 (m, 2H) 2.2 (m, 1H) 1.2 (m, 4H) (缺失一个 OH 质子)

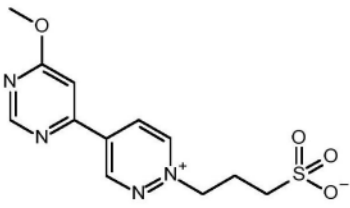
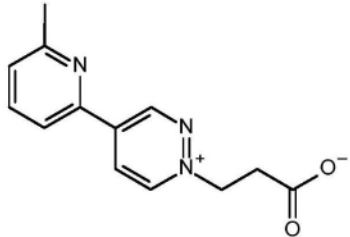
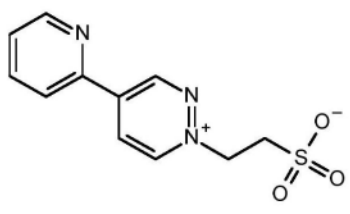
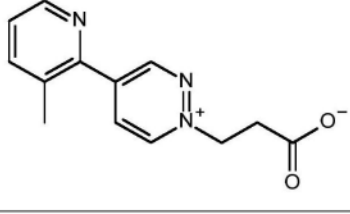
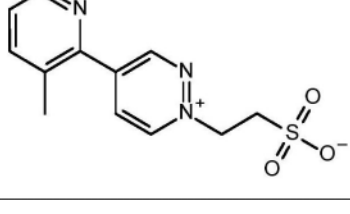
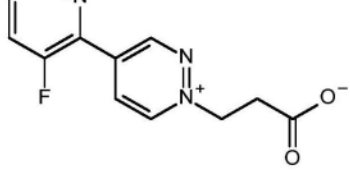
[1041]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A51		(400 MHz, D ₂ O) 10.10 (m, 1H) 9.80 (m, 1H) 9.10 (m, 1H) 8.60 (m, 2H) 5.10 (m, 2H) 3.20 (m, 2H) 1.90 (m, 1H) 1.10 (m, 2H) 0.85 (m, 2H)
A52		(400 MHz, D ₂ O) 9.91 (d, 1H) 9.67 (d, 1H) 8.83 (dd, 1H) 8.22 (d, 1H) 7.19 (d, 1H) 4.93 (t, 2H) 2.95 (t, 2H) 2.49 (quin, 2H)
A53		(400 MHz, D ₂ O) 10.05 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.11 (dd, 1H) 8.93 (d, 1H) 8.23 (d, 1H) 5.01 (t, 2H) 2.96 (t, 2H) 2.51 (quin, 2H)
A54		(400 MHz, D ₂ O) 10.15 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.18 (dd, 1H) 8.98 (d, 2H) 7.63 (t, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.59 (s, 3H) 3.25 (t, 2H)
A55		(400MHz, CD ₃ OD) 10.26 (d, 1H) 10.05 (d, 1H) 9.30 (dd, 1H) 9.03 (d, 1H) 8.24 (d, 1H) 5.17 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.85 (s, 3H)
A56		(400MHz, CD ₃ OD) 10.21-10.34 (m, 1H) 9.97 (d, 1H) 9.25-9.35 (m, 1H) 9.10-9.15 (m, 2H) 7.60-7.76 (m, 1H) 7.16-7.34 (m, 5H) 5.16-5.24 (m, 2H) 5.05-5.15 (m, 2H) 3.31-3.39 (m, 2H)

[1042]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A57		(400 MHz, D ₂ O) 9.94 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 8.97 (dd, 1H) 8.43 (d, 1H) 7.36 (d, 1H) 5.22 (t, 2H) 3.66 (t, 2H) (缺失一个 NH 质子)
A58		(400 MHz, D ₂ O) 10.29 (m, 1H) 9.91 (m, 1H) 9.49 (s, 2H) 9.31 (m, 1H) 5.14 (m, 2H) 3.26 (m, 2H) 2.74 (s, 3H)
A59		(400 MHz, D ₂ O) 10.26-10.42 (m, 1H) 9.94 (d, 1H) 9.33-9.49 (m, 1H) 9.23-9.31 (m, 1H) 8.06-8.27 (m, 1H) 8.19 (s, 1H) 5.17 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) 3.01 (s, 3H)
A60		(400MHz, CD ₃ OD) 10.28-10.21 (m, 1H) 9.99 (d, 1H) 9.26 (dd, 1H) 8.93 (d, 1H) 8.04 (d, 1H) 5.27 (t, 2H) 4.16 (s, 3H) 3.59 (t, 2H)
A61		(400MHz, CD ₃ OD) 10.26-10.22 (m, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.49-9.47 (m, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.85-8.82 (m, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.58 (t, 2H) 2.71 (s, 3H)

[1043]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A62		(400MHz, CD ₃ OD) 10.24-10.20 (m, 1H) 9.93 (d, 1H) 9.24 (dd, 1H) 9.02 (d, 1H) 7.89 (d, 1H) 5.11 (t, 2H) 4.11 (s, 3H) 2.93 (t, 2H) 2.61 (quin, 2H)
A63		(400 MHz, D ₂ O) 9.89 (br s, 1H) 9.69 (br d, 1H) 8.82-8.98 (m, 1H) 7.83-8.03 (m, 2H) 7.49 (br d, 1H) 5.02 (br t, 2H) 3.19 (br t, 2H) 2.55 (s, 3H)
A64		(400 MHz, D ₂ O) 10.03 (d, 1H) 9.78 (d, 1H) 8.99 (dd, 1H) 8.82 (d, 1H) 8.29 (d, 1H) 8.13 (t, 1H) 7.70 (dd, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.71 (t, 2H)
A65		(400 MHz, D ₂ O) 9.82 (d, 1H) 9.68 (m, 1H) 8.73-8.74 (m, 1H) 8.56-8.57 (m, 1H) 7.91-7.93 (m, 1H) 7.54-7.56 (m, 1H) 5.13 (t, 2H) 3.27 (t, 2H) 2.45 (s, 3H)
A66		(400 MHz, D ₂ O) 9.80 (d, 1H) 9.71 (d, 1H) 8.75 (dd, 1H) 8.52-8.58 (m, 1H) 7.85-7.94 (m, 1H) 7.53 (dd, 1H) 5.21-5.30 (m, 2H) 3.66-3.75 (m, 2H) 2.44 (s, 3H)
A67		(400 MHz, D ₂ O) 9.91 (d, 1H) 9.72 (d, 1H) 8.91 (dd, 1H) 8.55 (dt, 1H) 7.74-7.82 (m, 1H) 7.61-7.67 (m, 1H) 5.00-5.05 (m, 2H) 3.18 (t, 2H)

[1044]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A68		(400 MHz, D ₂ O) 10.05-10.10 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 8.02 (m, 1H) 8.60-8.69 (m, 1H) 7.83-7.93 (m, 1H) 7.67-7.79 (m, 1H) 5.15-5.35 (m, 2H) 3.69-3.73 (m, 2H)
A69		(400 MHz, D ₂ O) 10.03 (d, 1H) 9.74 (d, 1H) 8.98 (dd, 1H) 8.80 (d, 1H) 8.25 (d, 1H) 8.11 (dd, 1H) 5.17-5.24 (m, 2H) 3.65-3.72 (m, 2H)
A70		(400 MHz, D ₂ O) 10.03 (d, 1H) 9.77 (d, 1H) 8.99 (dd, 1H) 8.63 (d, 1H) 7.77 (d dd, 1H) 5.19-5.29 (m, 2H) 3.66-3.72 (m, 2H)
A71		(400 MHz, D ₂ O) 9.99 (d, 1H) 9.75 (d, 1H) 8.94 (dd, 1H) 8.70 (d, 1H) 8.34 (dd, 1H) 7.67-7.90 (m, 1H) 5.09 (t, 2H) 3.24 (t, 2H)
A72		(400 MHz, D ₂ O) 10.01 (d, 1H) 9.72 (d, 1H) 8.94 (dd, 1H) 8.69 (d, 1H) 8.34 (dd, 1H) 7.74-7.89 (m, 1H) 5.19 (t, 2H) 3.67 (t, 2H)
A73		(400 MHz, D ₂ O) 10.11 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.08 (dd, 1H) 8.46 (d, 1H) 8.29 (t, 1H) 8.06 (d, 1H) 5.11 (t, 2H) 3.25 (t, 2H)

[1045]

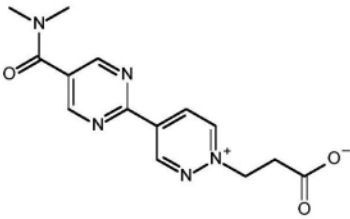
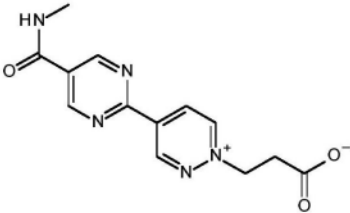
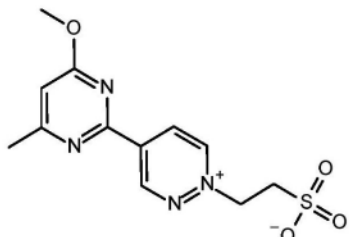
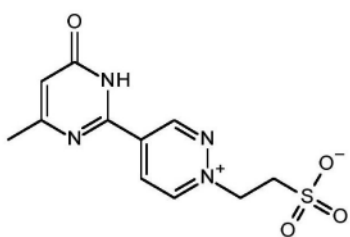
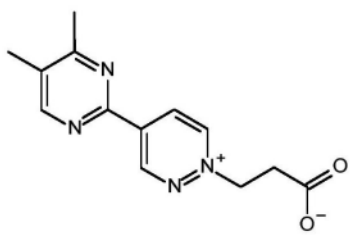
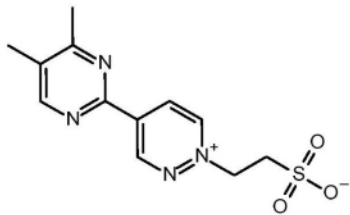
化合物 编号	结构	¹ H NMR
A74		(400 MHz, D ₂ O) 10.15 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.48 (d, 1H) 8.28 (t, 1H) 8.06 (d, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.7 (t, 2H)
A75		(400 MHz, D ₂ O) 9.91 (d, 1H) 9.67 (d, 1H) 8.87 (dd, 1H) 7.95-8.03 (m, 1H) 7.85-7.94 (m, 1H) 7.48 (d, 1H) 5.14 (t, 2H) 3.61 (t, 2H) 2.54 (s, 3H)
A76		(400 MHz, D ₂ O) 10.21 (s, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.22 (dd, 1H) 6.41 (s, 1H) 5.14 (t, 2H) 4.04 (s, 6H) 3.28 (t, 2H)
A77		(400MHz, CD ₃ OD) 10.35-10.47 (m, 1H) 10.05 (d, 1H) 9.37-9.44 (m, 1H) 9.08-9.15 (m, 2H) 7.65-7.78 (m, 1H) 7.32-7.43 (m, 2H) 7.18-7.27 (m, 1H) 7.03-7.15 (m, 2H) 5.30 (t, 2H) 3.58 (t, 2H)
A78		(400 MHz, D ₂ O) 9.98-9.93 (m, 1H) 9.58 (d, 1H) 8.98 (d, 1H) 8.89 (dd, 1H) 8.42 (d, 1H) 4.91 (t, 2H) 4.01 (s, 3H) 2.95 (t, 2H) 2.48 (quin, 2H)
A79		(400 MHz, D ₂ O) 10.06-10.04 (m, 1H) 9.76-9.72 (m, 1H) 9.21 (d, 1H) 9.05 (dd, 1H) 8.88 (d, 1H) 4.97 (t, 2H) 2.96 (t, 2H) 2.51

[1046]

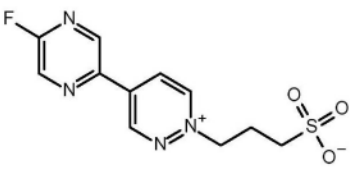
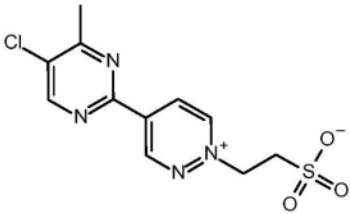
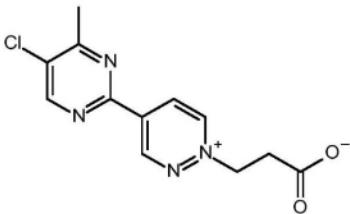
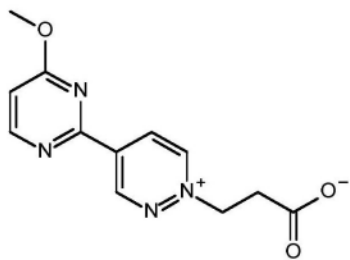
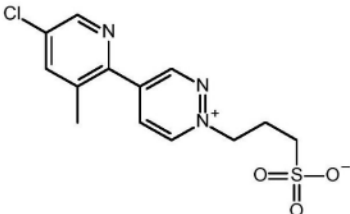
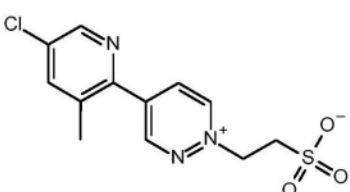
化合物 编号	结构	¹ H NMR
		(quin, 2H)
A80		(400 MHz, D ₂ O) 10.28-10.42 (m, 1H) 9.93-10.10 (m, 1H) 9.37-9.45 (m, 1H) 9.12 (d, 2H) 7.70 (t, 1H) 5.06-5.20 (m, 2H) 3.21 (t, 2H) 1.40-1.46 (m, 9H)
A81		(400 MHz, CD ₃ OD) 10.29-10.43 (m, 1H) 10.02 (d, 1H) 9.36-9.49 (m, 1H) 9.04-9.18 (m, 2H) 7.63-7.76 (m, 1H) 5.10-5.24 (m, 2H) 4.92-5.04 (m, 1H) 3.14-3.41 (m, 2H) 1.12-1.25 (m, 6H)
A82		(400 MHz, D ₂ O) 10.07-10.18 (m, 1H) 9.77-9.90 (m, 1H) 9.12-9.23 (m, 1H) 8.96 (d, 2H) 7.52-7.70 (m, 1H) 5.04-5.17 (m, 2H) 4.03 (q, 2 H) 3.14-3.30 (m, 2H) 1.01-1.13 (m, 3H)
A83		(400 MHz, D ₂ O) 10.09-10.03 (m, 1H) 9.80-9.76 (m, 1H) 9.15 (s, 1H) 9.04 (dd, 1H) 8.66 (s, 1H) 5.20 (t, 2H) 3.65 (t, 2H) 2.62 (s, 3H)
A84		(400 MHz, D ₂ O) 10.08-10.04 (m, 1H) 9.78 (d, 1H) 9.32 (s, 1H) 9.08 (dd, 1H) 8.82 (s, 1H) 4.99 (t, 2H) 2.96 (t, 2H) 2.57-2.46 (m, 2H)
A85		(400MHz, CD ₃ OD) 10.29-10.24 (m, 1H) 10.02-9.95 (m, 1H) 9.41 (s, 1H) 9.29-9.25 (m, 1H) 8.79 (s, 1H) 5.16 (t, 2H) 3.30-3.23 (m, 2H) 2.73 (s, 3H)(缺失一个 CO ₂ H 质子)

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A86		(400MHz, CD ₃ OD) 10.16-10.12 (m, 1H) 10.09 (d, 1H) 9.22 (dd, 1H) 8.36 (d, 1H) 7.44 (d, 1H) 5.18 (t, 2H) 3.27 (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子和一个 OH 质子)
A87		(400 MHz, D ₂ O) 9.83-9.86 (m, 1H) 9.62-9.75 (m, 1H) 9.01-9.04 (m, 2H) 7.40-7.83 (m, 1H) 5.18-5.25 (m, 2H) 3.57-3.80 (m, 2H) 2.64-2.87 (m, 3H)
A88		(400 MHz, D ₂ O) 9.76 (d, 1H) 9.69-9.88 (m, 1H) 9.02 (d, 1H) 8.77 (d, 1H) 7.69 (t, 1H) 5.21 (t, 2H) 3.71 (t, 2H) 2.94 (s, 3H)
A89		(400 MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.93 (d, 1H) 9.25 (dd, 1H) 9.05 (d, 2H) 7.70 (t, 1H) 5.22 (t, 2H) 3.30-3.40 (m, 2H) 3.27 (s, 3H) (缺失一个 NH 质子)
A90		(400 MHz, D ₂ O) 10.10-10.04 (m, 1H) 9.67 (d, 1H) 9.05 (dd, 1H) 8.91 (s, 1H) 8.34 (s, 1H) 4.94 (t, 2H) 4.01 (s, 3H) 2.97-2.90 (m, 2H) 2.54-2.44 (m, 2H)
A91		(400 MHz, D ₂ O) 9.98 (m, 1H) 9.78 (m, 1H) 8.98 (m, 1H) 8.76 (s, 1H) 8.24 (m, 1H) 8.10 (m, 1H) 7.68 (m, 1H) 5.12 (m, 2H) 4.10 (m, 2H) 3.26 (m, 2H) 1.14 (m, 3H)

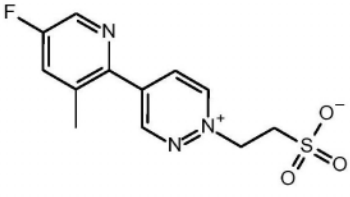
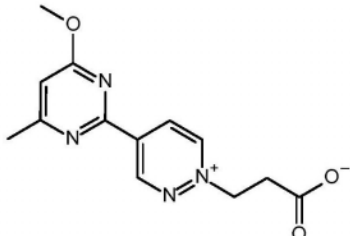
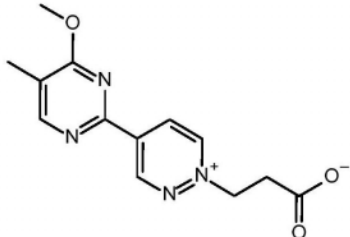
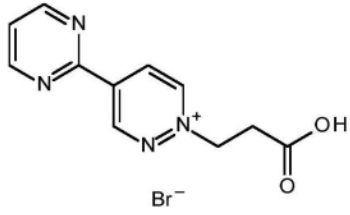
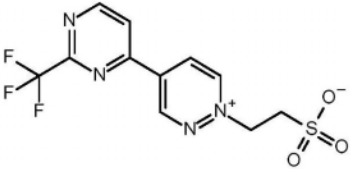
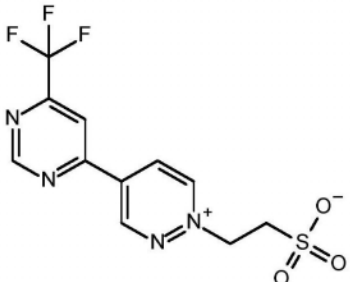
[1048]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A92		(400 MHz, D ₂ O) 10.23 (m, 1H) 9.89 (m, 1H) 9.25 (m, 1H) 9.12 (s, 2H) 5.16 (m, 2H) 3.26(m, 2H) 3.08 (s, 3H) 3.02 (s, 3H)
A93		(400 MHz, D ₂ O) 10.27 (m, 1H) 9.94 (m, 1H) 9.33 (s, 3H) 5.18 (m, 2H) 3.26 (m, 2H) 2.94 (m, 3H) (缺失一个 NH 质子)
A94		(400MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.21 (d, 1H) 6.91 (s, 1H) 5.25 (t, 2H) 4.05 (s, 3H) 3.70 (t, 2H) 2.52 (s, 3H)
A95		(400MHz, D ₂ O) 9.89-9.98 (m, 1H) 9.83 (d, 1H) 8.97 (dd, 1H) 6.49 (s, 1H) 5.18 (t, 2H) 3.60 (t, 2H) 2.33 (s, 3H) (缺失一个 NH 质子)
A96		(400MHz, D ₂ O) 10.06 (d, 1H) 9.65-9.77 (m, 1H) 9.00-9.09 (m, 1H) 8.48-8.63 (m, 1H) 5.02 (t, 2H) 3.15 (t, 2H) 2.49 (s, 3H) 2.26 (s, 3H)
A97		(400MHz, D ₂ O) 10.10 (d, 1H) 9.73 (d, 1H) 9.07 (dd, 1H) 8.57 (s, 1H) 5.13-5.18 (m, 2H) 3.58-3.64 (m, 2H) 2.49 (s, 3H) 2.26 (s, 3H)

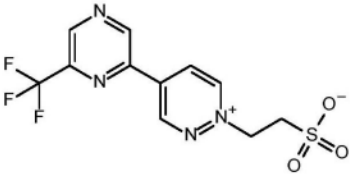
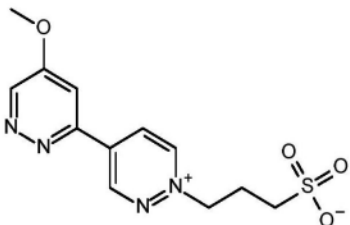
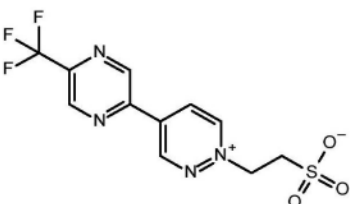
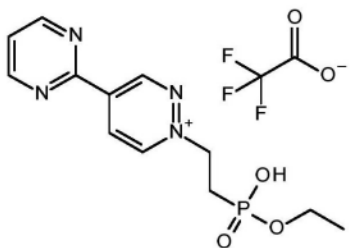
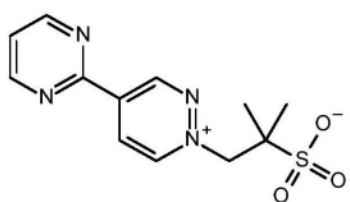
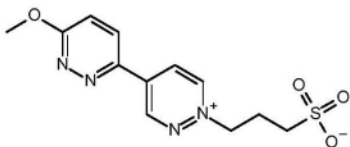
[1049]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A98		(400MHz, D ₂ O) 10.06-10.03 (m, 1H) 9.75-9.71 (m, 1H) 9.12-9.09 (m, 1H) 9.04 (dd, 1H) 8.74 (dd, 1H) 4.97 (t, 2H) 3.00-2.94 (m, 2H) 2.56-2.47 (m, 2H)
A99		(400 MHz, D ₂ O) 10.23 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.22 (dd, 1H) 8.89 (s, 1H) 5.25 (m, 2H) 3.70 (m, 2H) 2.70 (s, 3H)
A100		(400 MHz, D ₂ O) 10.53 (br s, 1H) 9.58 (br s, 1H) 9.16 (br s, 1H) 8.85-8.92 (m, 1H) 5.15-5.22 (m, 2H) 3.23 (br s, 2H) 2.69 (s, 3H)
A101		(400 MHz, D ₂ O) 10.20 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.21 (dd, 1H) 8.66 (d, 1H) 7.05 (d, 1H) 5.13 (t, 2H) 4.08 (s, 3H) 3.26 (t, 2H)
A102		(400 MHz, D ₂ O) 9.65-9.81 (m, 2H) 8.67-8.77 (m, 1H) 8.53-8.61 (m, 1H) 7.91-8.00 (m, 1H) 4.95-5.10 (m, 2H) 2.98-3.02 (m, 2H) 2.54-2.56 (m, 2H) 2.43-2.45 (m, 3H)
A103		(400 MHz, D ₂ O) 9.77 (d, 1H) 9.68 (s, 1H) 8.72 (d, 1H) 8.54 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 5.22 (t, 2H) 3.67 (t, 2H) 2.42 (s, 3H)

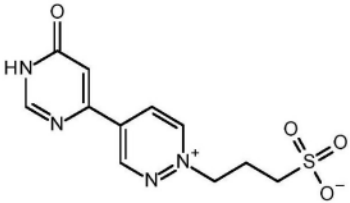
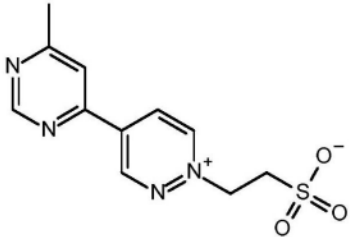
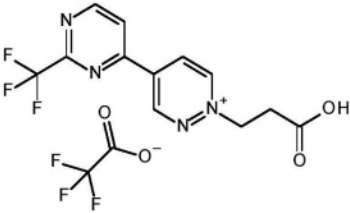
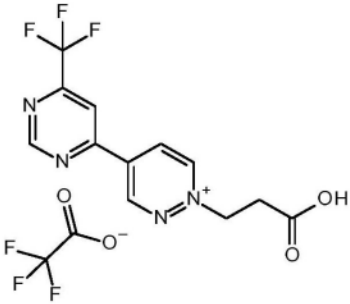
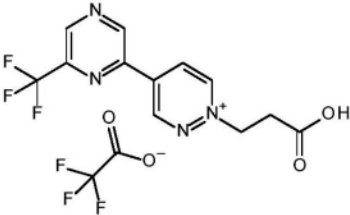
[1050]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A104		(400 MHz, D ₂ O) 9.77-9.85 (m, 1H) 9.72 (br s, 1H) 8.74 (br s, 1H) 8.52-8.59 (m, 1H) 7.73 (br s, 1H) 5.26 (br s, 2H) 3.71 (br s, 2H) 2.49 (br s, 3H)
A105		(400 MHz, D ₂ O) 10.19 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.19 (dd, 1H) 6.92 (s, 1H) 5.11 (s, 2H) 4.05 (s, 3H) 3.22 (t, 2H) 2.52 (s, 3H)
A106		(400 MHz, D ₂ O) 10.40-10.51 (m, 1H) 9.48-9.65 (m, 1H) 8.99-9.23 (m, 1H) 8.36-8.54 (m, 1H) 5.13-5.30 (m, 2H) 3.97-4.21 (m, 3H) 3.17-3.37 (m, 2H) 2.14-2.25 (m, 3H)
A107		(400MHz, D ₂ O) 10.16 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.21-9.15 (m, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.11 (t, 2H) 3.24 (t, 2H)(缺失一个 CO ₂ H 质子)
A108		(400MHz, D ₂ O) 10.21-10.16 (m, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.25-9.20 (m, 2H) 8.51 (d, 1H) 5.26 (t, 2H) 3.68 (t, 2H)
A109		(400MHz, D ₂ O) 10.20-10.14 (m, 1H) 9.93 (d, 1H) 9.56-9.53 (m, 1H) 9.21 (dd, 1H) 8.79-8.74 (m, 1H) 5.25 (t, 2H) 3.67 (t, 2H)

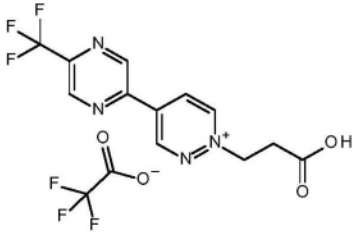
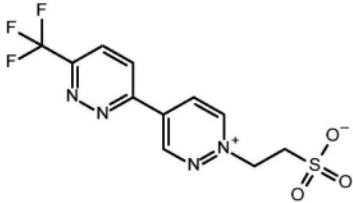
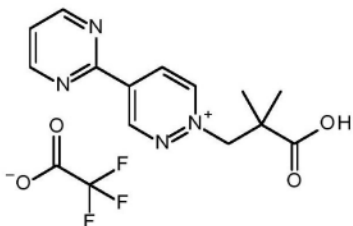
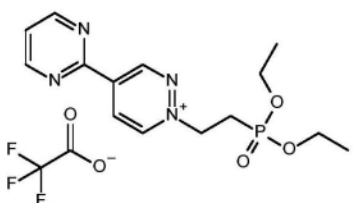
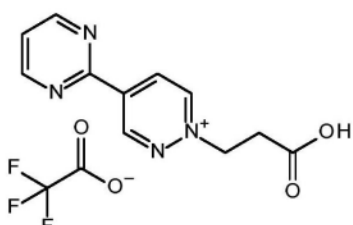
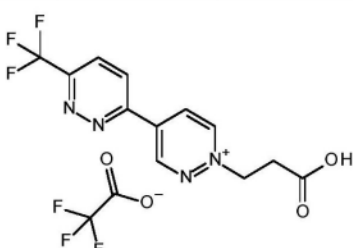
[1051]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A110		(400MHz, D ₂ O) 10.19-10.16 (m, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.65 (s, 1H) 9.22 (s, 1H) 9.19 (dd, 1H) 5.23 (t, 2H) 3.66 (t, 2H)
A111		(400MHz, D ₂ O) 10.08-10.04 (m, 1H), 9.84-9.79 (m, 1H) 9.06 (dd, 1H) 9.01 (d, 1H) 7.95 (d, 1H) 5.01 (t, 2H) 4.01 (s, 3H) 3.01-2.95 (m, 2H) 2.58-2.49 (m, 2H)
A112		(400MHz, D ₂ O) 10.18-10.15 (m, 1H) 9.90-9.85 (m, 1H) 9.56-9.53 (m, 1H) 9.30-9.27 (m, 1H) 9.19 (dd, 1H) 5.23 (t, 2H) 3.67 (t, 2H)
A113		(400 MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.23 (dd, 1H) 9.04 (d, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.06 (dt, 2H) 3.85 (quin, 2H) 2.44-2.53 (m, 2H) 1.13 (t, 3H) (缺失一个 OH 质子)
A114		(400 MHz, D ₂ O) 10.17-10.12 (m, 1H) 9.75-9.71 (m, 1H) 9.15 (dd, 1H) 8.97 (d, 2H) 7.61 (t, 1H) 5.04 (s, 2H) 1.37 (s, 6H)
A115		(400MHz, D ₂ O) 10.00-10.13 (m, 1H) 9.67-9.78 (m, 1H) 8.93-9.06 (m, 1H) 8.30-8.44 (m, 1H) 7.40 (d, 1H) 4.98 (t, 2H) 4.11 (s, 3H) 2.97 (t, 2H) 2.52 (quin, 2H)

[1052]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A116		(400MHz, D ₂ O) 9.86-9.98 (m, 1H) 9.72-9.81 (m, 1H) 8.96 (dd, 1H) 8.34-8.48 (m, 1H) 7.35 (d, 1H) 4.86-5.10 (m, 2H) 2.84-3.05 (m, 2H) 2.43 (s, 2H) (缺失一个 NH 质子)
A117		(400MHz, D ₂ O) 9.98-10.10 (m, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.13-9.22 (m, 1H) 9.06 (dd, 1H) 8.12-8.24 (m, 1H) 5.16-5.31 (m, 2H) 3.58-3.73 (m, 2H) 2.57-2.69 (m, 3H)
A118		(400MHz, CD ₃ OD) 10.28 (d, 1H) 10.14 (d, 1H) 9.40-9.32 (m, 2H) 8.67 (d, 1H) 5.21 (t, 2H) 3.34-3.26 (m, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A119		(400MHz, CD ₃ OD) 10.39-10.33 (m, 1H) 10.14 (d, 1H) 9.71-9.68 (m, 1H) 9.44 (dd, 1H) 8.93 (d, 1H) 5.20 (t, 2H) 3.35-3.24 (m, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A120		(400MHz, CD ₃ OD) 10.31-10.23 (m, 1H) 10.08 (d, 1H) 9.89 (s, 1H) 9.38-9.31 (m, 2H) 5.19 (t, 2H) 3.34-3.26 (m, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)

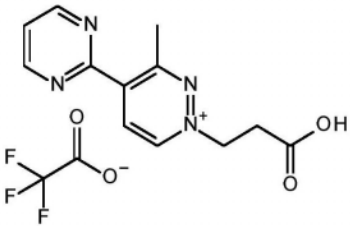
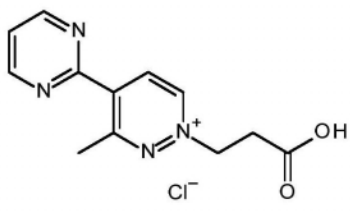
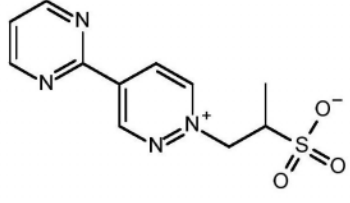
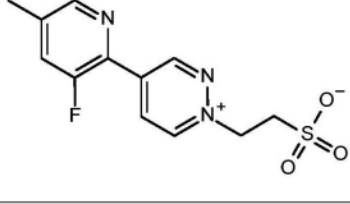
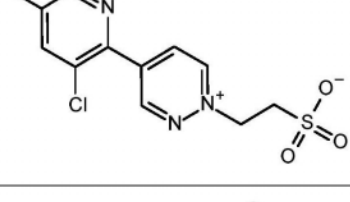
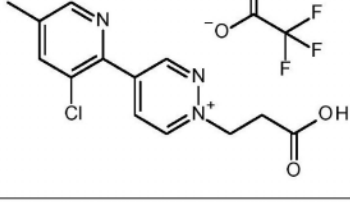
[1053]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A121		(400MHz, CD ₃ OD) 10.35-10.28 (m, 1H) 10.09 (d, 1H) 9.77 (d, 1H) 9.40-9.34 (m, 2H) 5.19 (t, 2H) 3.34-3.23 (m, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A122		(400MHz, D ₂ O) 10.24-10.20 (m, 1H) 9.91 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.76 (d, 1H) 8.40 (d, 1H) 5.26 (t, 2H) 3.68 (t, 2H)
A123		(400MHz, D ₂ O) 10.16 (d, 1H) 9.79 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 9.00 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.04 (s, 2H) 1.25 (s, 6H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A124		(400MHz, D ₂ O) 10.26 (d, 1H) 9.89 (d, 1H) 9.27 (dd, 1H) 9.00-9.06 (m, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.11-5.23 (m, 2H) 4.03-4.15 (m, 4H) 2.84 (dt, 2H) 1.21 (t, 6H)
A125		(400MHz, D ₂ O) 10.18-10.13 (m, 1H) 9.87-9.82 (m, 1H) 9.20-9.14 (m, 1H) 8.98 (d, 2H) 7.63 (s, 1H) 5.10 (s, 2H) 3.24 (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A126		(400MHz, CD ₃ OD) 10.39 (d, 1H) 10.15 (d, 1H) 9.40 (dd, 1H) 8.89 (d, 1H) 8.45 (d, 1H) 5.22 (t, 2H) 3.34-3.25 (m, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)

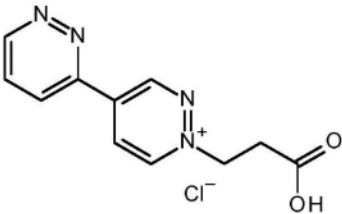
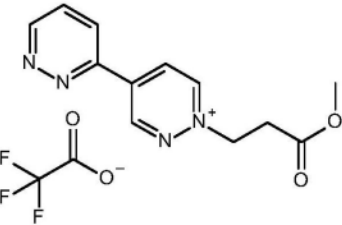
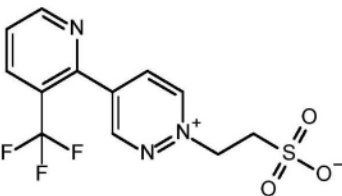
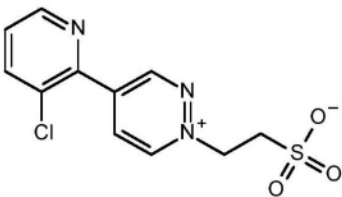
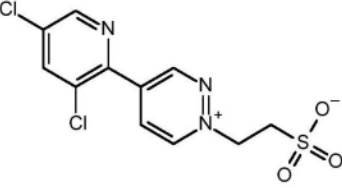
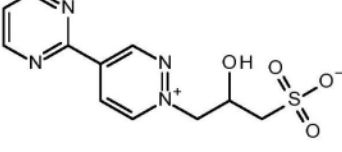
[1054]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A127		(400MHz, D ₂ O) 9.99 (d, 1H) 9.91 (d, 1H) 9.04 (d, 1H) 8.34 (d, 1H) 6.74 (d, 1H) 5.13 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) (缺失一个 NH 质子和一个 CO ₂ H 质子)
A128		(400MHz, D ₂ O) 9.99 (s, 1H) 9.62 (d, 1H) 8.88 (d, 1H) 8.71 (dd, 1H) 8.37 (d, 1H) 7.79 (dd, 1H) 5.14 (t, 2H) 3.25 (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A129		(400MHz, D ₂ O) 10.29 (d, 1H) 9.95-10.00 (m, 1H) 9.32-9.41 (m, 3H) 5.18 (t, 2H) 3.25-3.35 (m, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A130		(400MHz, D ₂ O) 10.16-10.25 (m, 1H) 9.81-9.89 (m, 1H) 9.19-9.27 (m, 1H) 8.97-9.09 (m, 2H) 7.63-7.74 (m, 1H) 5.08-5.20 (m, 1H) 4.92-5.01 (m, 1H) 3.35-3.47 (m, 1H) 1.31 (d, 3H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A131		(400 MHz, D ₂ O) 10.18 (m, 1H) 9.97 (m, 1H) 9.21 (m, 1H) 8.98 (m, 2H) 7.61 (m, 1H) 3.36 (s, 2H) 1.94 (s, 6H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)

[1055]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A132		(400 MHz, D ₂ O) 9.72 (d, 1H) 8.98 (d, 1H) 8.66-8.74 (m, 1H) 8.71 (d, 1H) 7.65 (t, 1H) 5.06 (t, 2H) 3.21 (t, 2H) 2.87 (s, 3H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A133		(400 MHz, D ₂ O) 9.72 (d, 1H) 8.98 (d, 1H) 8.66-8.74 (m, 1H) 8.71 (d, 1H) 7.65 (t, 1H) 5.06 (t, 2H) 3.21 (t, 2H) 2.87 (s, 3H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A134		(400MHz, D ₂ O) 10.20-10.18 (m, 1H) 9.81 (dd, 1H) 9.19 (dd, 1H) 9.00 (d, 2H), 7.65 (t, 1H) 5.10-5.07 (m, 2H) 3.84-3.74 (m, 1H) 1.39 (d, 3H)
A135		(400MHz, D ₂ O) 10.00 (d, 1H) 9.73 (d,1H) 8.96 (d, 1H) 8.50 (s, 1H) 7.69 (d, 1H) 5.18-5.23 (m, 2H) 3.66-3.71 (m, 2H) 2.45 (s, 3H)
A136		(400MHz, D ₂ O) 9.85 (s, 1H) 9.80 (d, 1H) 8.95 (dd, 1H) 8.52 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 5.24 (t, 2H) 3.67-3.72 (m, 2H) 2.40 (s, 3H)
A137		(400MHz, D ₂ O) 9.78-9.89 (m, 1H) 8.96 (dd, 1H) 8.87-9.00 (m, 1H) 8.53 (d, 1H) 7.96 (d, 1H) 5.14 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) 2.41 (s, 3H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)

[1056]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A138		(400 MHz, D ₂ O) 10.11 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.32 (dd, 1H) 9.12-9.08 (m, 1H) 8.50 (dd, 1H) 7.99 (dd, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A139		(400MHz, D ₂ O) 10.05-10.15 (m, 1H) 9.84-9.94 (m, 1H) 9.28-9.39 (m, 1H) 9.05-9.14 (m, 1H) 8.41-8.56 (m, 1H) 7.90-8.06 (m, 1H) 5.07-5.21 (m, 2H) 3.56-3.67 (m, 3H) 3.22-3.34 (m, 2H)
A140		(400 MHz, D ₂ O) 9.86 (d, 1H) 9.62 (d, 1H) 8.85 (d, 1H) 8.70 (m, 1H) 8.35 (d, 1H) 7.77 (m, 1H) 5.24 (m, 2H) 3.65 (m, 2H)
A141		(400 MHz, D ₂ O) 9.83-9.92 (m, 2H) 8.98 (d, 1H) 8.68 (d, 1H) 8.12 (d, 1H) 7.59-7.66 (m, 1H) 5.27 (t, 2H) 3.71 (t, 2H)
A142		(400 MHz, D ₂ O) 9.87 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 8.99 (dd, 1H) 8.71 (d, 1H) 8.23 (d, 1H) 5.25 (t, 2H) 3.70 (t, 2H)
A143		(400 MHz, D ₂ O) 10.24 (d, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.25 (dd, 1H) 9.04 (d, 2H) 7.68 (t, 1H) 5.21 (dd, 1H) 4.93 (dd, 1H) 4.64-4.71 (m, 1H) 3.19-3.36 (m, 2H) (缺失一个 OH 质子)

[1057]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A144		(400 MHz, D ₂ O) 9.95 (d, 1H) 9.74 (d, 1H) 8.93 (dd, 1H) 8.58 (d, 1H) 7.67-7.83 (m, 1H) 5.06 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A145		(400 MHz, D ₂ O) 9.68 (d, 1H) 8.73 (d, 1H) 8.49 (d, 1H) 8.09 (td, 1H) 7.80 (d, 1H) 7.65 (dd, 1H) 5.07 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.77 (s, 3H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A146		(400 MHz, D ₂ O) 10.23-10.33 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.30 (dd, 1H) 9.15 (d, 1H) 8.06 (d, 1H) 5.01 (t, 2H) 2.97 (t, 2H) 2.52 (m, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A147		(400 MHz, D ₂ O) 10.23 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.25 (m, 2H) 8.06 (d, 1H) 5.02 (t, 2H) 2.98 (t, 2H) 2.53 (t, 2H)
A148		(400 MHz, D ₂ O) 9.99 (s, 1H) 9.77 (d, 1H) 8.96 (dd, 1H) 8.80 (d, 1H) 8.25 (d, 1H) 8.06-8.12 (m, 1H) 7.68 (t, 1H) 5.10 (t, 2H) 3.25 (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A149		(400 MHz, D ₂ O) 9.78-9.88 (m, 2H) 8.95 (dd, 1H) 8.66 (d, 1H) 8.10 (d, 1H) 7.56-7.65 (m, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.23 (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)

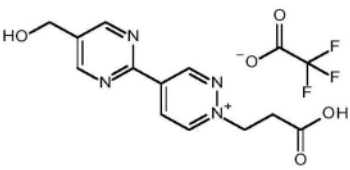
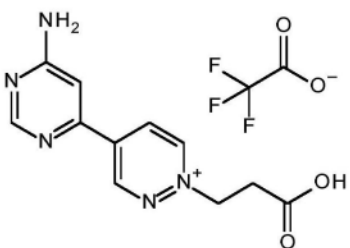
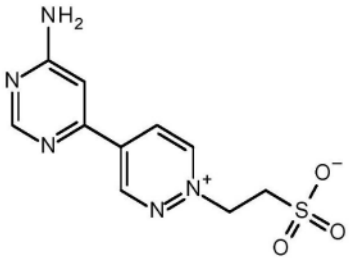
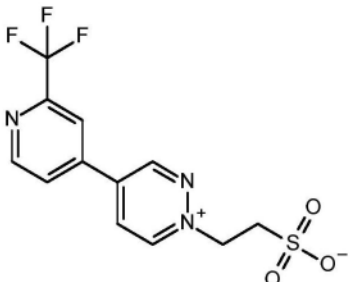
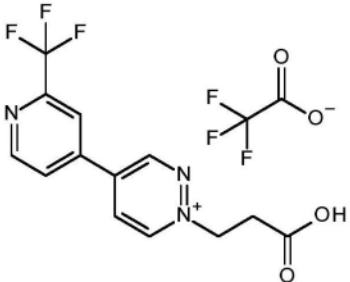
[1058]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A150		(400 MHz, D ₂ O) 9.99 (d, 1H) 9.75 (d, 1H) 8.96 (dd, 1H) 8.80 (d, 1H) 8.24 (d, 1H) 8.10 (dd, 1H) 5.09 (t, 2H) 3.25 (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A151		(400 MHz, D ₂ O) 9.80 (d, 1H) 9.68 (s, 1H) 8.72 (d, 1H) 8.46-8.54 (m, 1H) 7.71 (d, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.48 (s, 3H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A152		(400 MHz, D ₂ O) 9.75 (d, 1H) 9.69 (d, 1H) 8.70 (dd, 1H) 8.42 (s, 1H) 7.74 (s, 1H) 5.23 (t, 2H) 3.69 (t, 2H) 2.42 (s, 3H) 2.36 (s, 3H)
A153		(400 MHz, D ₂ O) 9.84 (s, 1H) 9.64-9.69 (m, 1H) 8.99-9.05 (m, 1H) 9.02 (d, 1H) 7.67 (t, 1H) 5.09 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.78 (s, 3H)
A154		(400 MHz, D ₂ O) 10.25 (s, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.26 (d, 1H) 8.97 (d, 1H) 7.72 (d, 1H) 5.05 (t, 2H) 4.86 (s, 2H) 3.02 (t, 2H) 2.59 (t, 2H) (缺失一个 OH 质子)
A155		(400 MHz, D ₂ O) 9.96 (d, 1H) 9.69 (d, 1H) 8.90 (dd, 1H) 8.62 (s, 1H) 8.14 (d, 1H) 7.89 (dd, 1H) 5.19 (t, 2H) 3.67 (t, 2H) 2.40 (s, 3H)

[1059]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A156		(400 MHz, D ₂ O) 9.81 (d, 1H) 9.68 (d, 1H) 8.73 (dd, 1H) 8.57 (d, 1H) 7.95 (d, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.44 (s, 3H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A157		(400 MHz, D ₂ O) 9.86 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 8.90 (dd, 1H) 8.73 (d, 1H) 8.63 (d, 1H) 7.89 (t, 1H) 5.16 (br t, 2H) 3.29 ppm (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A158		(400 MHz, D ₂ O) 10.04-9.99 (m, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.07 (dd, 1H) 8.51 (d, 1H) 7.57 (d, 1H) 5.23 (t, 2H) 3.66 (t, 2H) (缺失两个 NH 质子)
A159		(400 MHz, D ₂ O) 9.90 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 8.93 (dd, 1H) 8.79 (d, 1H) 8.67 (d, 1H) 8.01 (t, 1H) 5.12-5.35 (m, 2H) 3.63-3.81 (m, 2H) (缺失一个 SO ₃ H 质子)
A160		(400MHz, CD ₃ OD) 10.16 (d, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.18 (dd, 1H) 8.57 (d, 1H) 7.53 (d, 1H) 5.12 (t, 2H) 3.25 (t, 2H) (缺失两个 NH ₂ 质子和一个 CO ₂ H 质子)
A161		(400 MHz, D ₂ O) 9.95 (s, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.00 (dd, 1H) 8.44 (s, 1H) 5.09 (t, 2H) 3.22 (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)

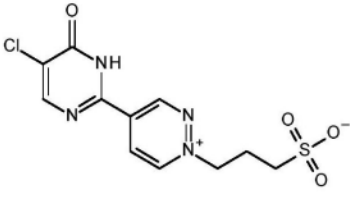
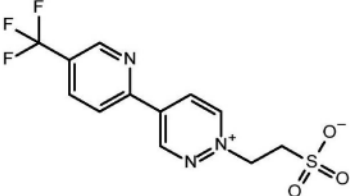
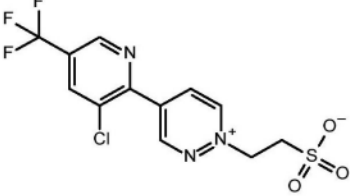
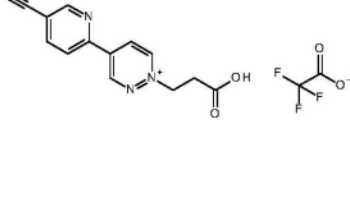
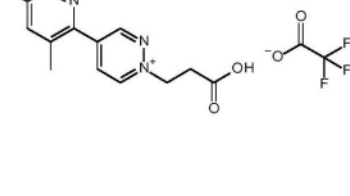
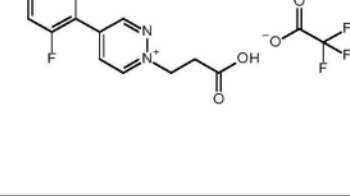
[1060]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A162		(400 MHz, D ₂ O) 10.21 (s, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.23 (dd, 1H) 9.02 (s, 2H) 5.16 (t, 2H) 4.81 (s, 2H) 3.26 (t, 2H) (缺失一个 OH 质子和一个 CO ₂ H 质子)
A163		(400MHz, CD ₃ OD) 10.12-10.06 (m, 1H) 10.01-9.93 (m, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.63 (d, 1H) 7.43 (d, 1H) 5.14 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) (缺失两个 NH ₂ 质子和一个 CO ₂ H 质子)
A164		(400 MHz, D ₂ O) 9.92-9.86 (m, 1H) 9.82-9.76 (m, 1H) 8.90 (dd, 1H) 8.58-8.49 (m, 1H) 7.32 (d, 1H) 5.23-5.18 (m, 2H) 3.67-3.63 (m, 2H) (缺失两个 NH ₂ 质子)
A165		(400 MHz, D ₂ O) 9.82-10.02 (m, 2H) 8.86-9.05 (m, 2H) 8.44 (s, 1H) 8.22 (dd, 1H) 5.24-5.34 (m, 2H) 3.66-3.77 ppm (m, 2H)
A166		(400 MHz, D ₂ O) 9.78-9.94 (m, 2H) 8.84-9.04 (m, 2H) 8.43 (s, 1H) 8.21 (dd, 1H) 5.15 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A167		(400 MHz, D ₂ O) 10.03-10.10 (m, 1H) 9.83-9.89 (m, 1H) 9.38 (s, 1H) 9.15 (dd, 1H) 9.07 (d, 1H) 8.31 (dd, 1H) 5.08 (s, 2H) 1.28 (s, 6H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A168		(400 MHz, D ₂ O) 10.23 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.82 (d, 1H) 8.70 (d, 2H) 8.03 (d, 1H) 5.04 (t, 2H) 3.00 (t, 2H) 2.56 (quin, 2H)
A169		(400 MHz, D ₂ O) 10.1 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.14-9.13 (m, 1H) 9.09 (dd, 1H) 8.47-8.41 (m, 2H) 5.25 (t, 2H) 3.70 (t, 2H)
A170		(400 MHz, D ₂ O) 10.24 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.24 (m, 1H) 9.02 (s, 2H) 5.26 (m, 2H) 4.80 (s, 2H) 3.70 (m, 2H) (缺失一个 OH 质子)
A171		(400 MHz, D ₂ O) 10.07 (d, 1H) 9.88 (d, 1H) 9.37 (s, 1H) 9.13 (dd, 1H) 9.03-9.08 (m, 1H) 8.26-8.33 (m, 1H) 5.14 (dd, 1H) 4.98 (dd, 1H) 3.41-3.45 (m, 1H) 1.30 (d, 3H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A172		(400 MHz, D ₂ O) 10.12 (d, 1H) 9.95 (d, 1H) 9.39 (d, 1H) 9.06-9.16 (m, 2H) 8.31 (dd, 1H) 5.50-5.60 (m, 1H) 3.37 (dd, 1H) 3.14 (dd, 1H) 1.72 (d, 3H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)

[1061]

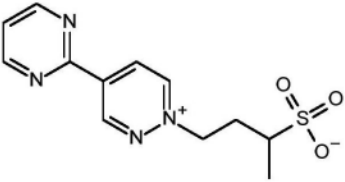
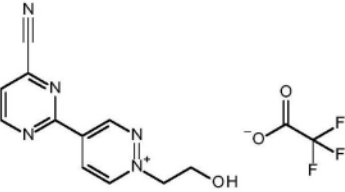
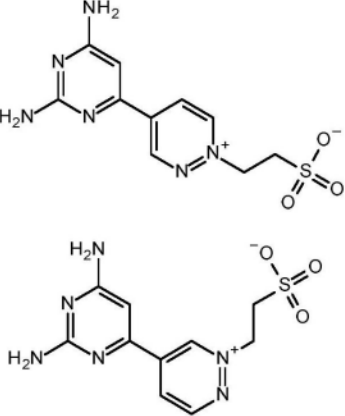
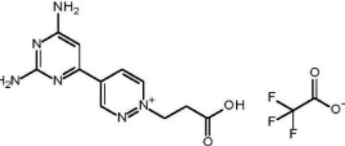
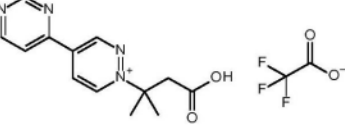
[1062]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A173		(400 MHz, D ₂ O) 10.24 (m, 1H) 9.80 (m, 1H) 9.04 (m, 1H) 8.44 (s, 1H) 5.03 (m, 2H) 3.04 (m, 2H) 2.50 (m, 2H) (缺失一个 NH 质子)
A174		(400 MHz, D ₂ O) 10.10 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.13 (s, 1H) 9.08 (dd, 1H) 8.45-8.39 (m, 2H) 5.25 (t, 2H) 3.71 (t, 2H)
A175		(400 MHz, D ₂ O) 9.91-9.89 (m, 2H) 9.04-9.02 (m, 2H) 8.51 (s, 1H) 5.27 (t, 2H) 3.71 (t, 2H)
A176		(400 MHz, D ₂ O) 10.07 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.14-9.13 (m, 1H) 9.08 (dd, 1H) 8.47-8.40 (m, 2H) 5.13 (t, 2H) 3.25 (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A177		(400 MHz, D ₂ O) 9.77 (d, 1H) 9.65 (d, 1H) 8.69 (dd, 1H) 8.42 (s, 1H) 7.76 (s, 1H) 5.10 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) 2.41 (s, 3H) 2.36 ppm (s, 3H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A178		(400 MHz, D ₂ O) 9.95 (s, 1H) 9.74 (d, 1H) 8.93 (dd, 1H) 8.48 (s, 1H) 7.70 (s, 1H) 5.07 (t, 2H) 3.22 (m, 2H) 2.44 (s, 3H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)

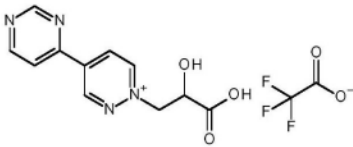
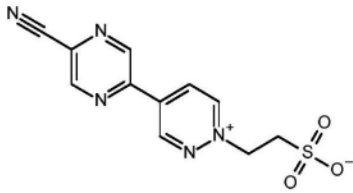
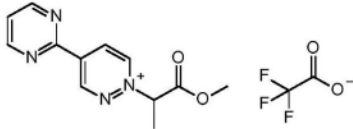
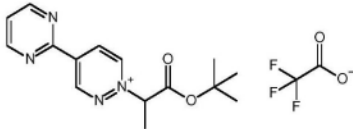
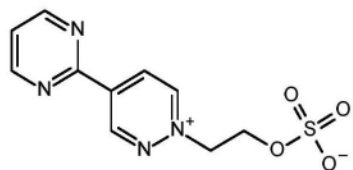
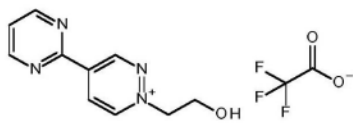
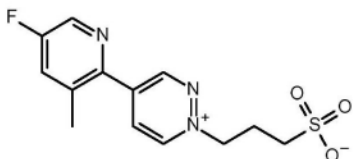
[1063]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A179		(400MHz, D ₂ O) 10.36 (d, 1H) 9.66 (d, 1H) 9.29 (d, 1H) 8.97 (dd, 1H) 8.92 (dd, 1H) 8.85 (m, 1H) 8.12 (m, 1H) 5.36 (t, 2H) 3.76 (t, 2H)
A180		(400 MHz, D ₂ O) 10.25 (d, 1H) 9.83 (dd, 1H) 9.28 (dd, 1H) 9.06 (m, 2H) 7.73 (dd, 1H) 5.33 (dd, 1H) 5.23 (dd, 1H) 4.98 (m, 1H) (缺失一个 OH 质子和一个 CO ₂ H 质子)
A181		(400MHz, CD ₃ OD) 10.43-10.37 (m, 1H) 9.93 (dd, 1H) 9.34 (dd, 1H) 9.11 (d, 2H) 7.68 (t, 1H) 5.66-5.53 (m, 1H) 3.66 (dd, 1H) 3.43 (dd, 1H) 1.83 (d, 3H)
A182		(400 MHz, D ₂ O) 10.11 (d, 1H) 9.88 (d, 1H) 9.32 (dd, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.50 (dd, 1H) 7.99 (dd, 1H) 5.13 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A183		(400 MHz, D ₂ O) 9.83 (d, 1H) 9.54 (d, 1H) 8.92 (d, 1H) 8.81 (dd, 1H) 8.17-8.23 (m, 1H) 8.10-8.16 (m, 1H) 4.79-4.81 (m, 2H) 2.78 (t, 2H) 2.33 (q, 2H) (缺失两个 NH 质子)
A184		(400MHz, CD ₃ OD) 10.41-10.35 (m, 1H) 10.05-9.99 (m, 1H) 9.31 (dd, 1H) 9.12 (d, 2H) 7.67 (t, 1H) 3.67 (s, 2H) 2.10 (s, 6H)

[1064]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A185		(400 MHz, D ₂ O) 10.22-10.14 (m, 1H) 9.85-9.77 (m, 1H) 9.24-9.16 (m, 1H) 9.04-8.95 (m, 2H) 7.70-7.60 (m, 1H) 5.13-4.96 (m, 2H) 3.05-2.91 (m, 1H) 2.66-2.51 (m, 1H) 2.42-2.25 (m, 1H) 1.36-1.26 (m, 3H)
A186		(400MHz, D ₂ O) 10.25 (s, 1H) 9.82 (d, 1H) 9.30 (dd, 1H) 9.27 (d, 1H) 8.08 (d, 1H) 4.98 (t, 2H) 4.15 (t, 2H) (缺失一个 OH 质子)
A187		(400MHz, CD ₃ OD) 10.01 (d, 1H) 9.94 (d, 1H) 9.00-8.95 (m, 1H) 6.87 (s, 1H) 5.39-5.25 (m, 2H) 3.30-3.22 (m, 2H) (缺失四个 NH 质子) [作为异构体的 1 : 1 混合物分离, 10.36 (s, 1H) 9.71 (d, 1H) 8.95-8.90 (m, 1H) 6.82 (s, 1H), 5.39-5.25 (m, 2H) 3.30-3.22 (m, 2H) (缺失四个 NH 质子)]
A188		(400MHz, CD ₃ OD) 10.00-9.98 (m, 1H) 9.96 (d, 1H) 9.01 (dd, 1H) 6.78 (s, 1H) 5.13 (t, 2H) 3.29-3.23 (m, 2H) (缺失四个 NH 质子和一个 CO ₂ H 质子)
A189		(400 MHz, D ₂ O) 10.13 (d, 1H) 10.03 (d, 1H) 9.42 (d, 1H) 9.17 (dd, 1H) 9.10 (d, 1H) 8.35 (dd, 1H) 3.39 (s, 2H) 1.96 (s, 6H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)

[1065]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A190		(400 MHz, D ₂ O) 10.12 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.41 (s, 1H) 9.19 (dd, 1H) 9.10 (br s, 1H) 8.34 (dd, 1H) 5.30 (dd, 1H) 5.18 (dd, 1H) 4.86 (dd, 1H) (缺失一个 OH 质子和一个 CO ₂ H 质子)
A191		(400 MHz, D ₂ O) 10.21 (d, 1H) 9.94 (d, 1H) 9.61 (d, 1H) 9.31 (d, 1H) 9.24 (dd, 1H) 5.30 (t, 2H) 3.73 (t, 2H)
A192		(400MHz, CD ₃ OD) 10.47-10.41 (m, 1H) 10.07-10.00 (m, 1H) 9.49 (dd, 1H) 9.13 (d, 2H) 7.71 (t, 1H) 6.14 (q, 1H) 3.84 (s, 3H) 2.07 (d, 3H)
A193		(400MHz, CD ₃ OD) 10.50-10.40 (m, 1H) 10.07-9.98 (m, 1H) 9.51 (dd, 1H) 9.15 (d, 2H) 7.70 (t, 1H) 6.02 (q, 1H) 2.02 (d, 3H) 1.48 (s, 9H)
A194		(400 MHz, D ₂ O) 10.28 (d, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.29 (dd, 1H) 9.07 (d, 2H) 7.72 (t, 1H) 5.18-5.28 (m, 2H) 4.62-4.72 (m, 2H)
A195		(400 MHz, D ₂ O) 10.25 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.26 (dd, 1H) 9.05 (d, 2H) 7.70 (t, 1H) 4.94-5.08 (m, 2H) 4.17-4.22 (m, 2H) (缺失一个 OH 质子)
A196		(400 MHz, D ₂ O) 9.75 (m, 1H) 9.70 (m, 1H) 8.75 (m, 1H) 8.49 (m, 1H) 7.72 (m, 1H) 5.04 (m, 2H) 3.03 (m, 2H) 2.57 (m, 2H)

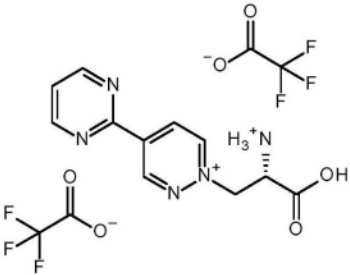
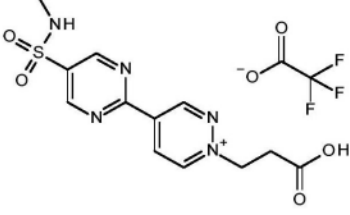
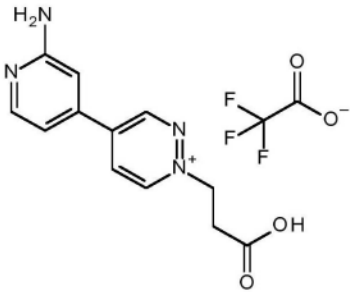
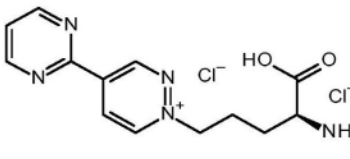
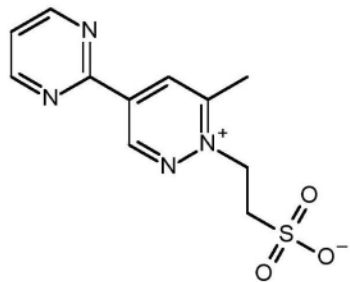
[1066]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
		2.48 (m, 3H)
A197		(400 MHz, D ₂ O) 9.92 (d, 1H) 9.89 (d, 1H) 9.04 (td, 2H) 8.54 (d, 1H) 5.16 (t, 2H) 3.24 (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A198		(400 MHz, D ₂ O) 10.21 (d, 1H) 9.81-9.89 (m, 1H) 9.18-9.26 (m, 1H) 9.02 (d, 2H) 7.67 (t, 1H) 5.09 (dt, 2H) 2.46-2.60 (m, 2H) (缺失两个 POH 质子)
A199		(400 MHz, D ₂ O) 9.95 (d, 1H) 9.72 (d, 1H) 8.91 (dd, 1H) 8.65 (d, 1H) 8.16 (d, 1H) 7.98-7.87 (m, 1H) 5.08 (t, 2H) 3.26 (t, 2H) 2.42 (s, 3H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A200		(400 MHz, D ₂ O) 10.07 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.13 (s, 1H) 9.07 (dd, 1H) 8.44-8.38 (m, 2H) 5.14 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A201		(400 MHz, D ₂ O) 10.26 (d, 1H) 9.90 (d, 1H) 9.27 (dd, 1H) 9.06 (d, 2H) 7.72 (t, 1H) 5.17 (t, 2H) 4.09 (dd, 1H) 2.76-2.79 (m, 2H) (缺失三个 NH 质子和一个 CO ₂ H 质子)
A202		(400 MHz, D ₂ O) 10.18 (d, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.51 (d, 1H) 9.43 (d, 1H) 9.20 (dd, 1H) 5.18 (t, 2H) 3.31 (t, 2H) (缺失两个 NH 质子和一个 CO ₂ H 质子)

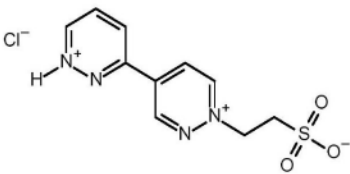
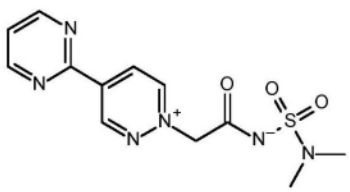
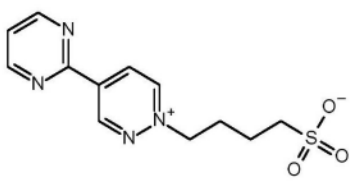
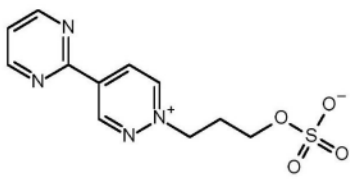
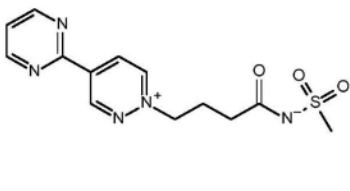
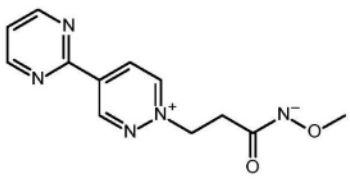
[1067]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A203		(400 MHz, D ₂ O) 9.84-9.78 (m, 2H) 8.87 (dd, 1H) 8.80-8.75 (m, 2H) 8.02-7.96 (m, 2H) 5.10 (t, 2H) 3.61 (s, 3H) 3.26 (t, 2H)
A204		(400 MHz, D ₂ O) 10.23 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 9.24 (dd, 1H) 9.04 (d, 2H) 7.69 (t, 1H) 4.97 (t, 2H) 4.05-4.15 (m, 4H) 2.35-2.48 (m, 2H) 1.93-2.09 (m, 2H) 1.27 (t, 6H)
A205		(400 MHz, D ₂ O) 10.16-10.13 (m, 1H) 9.72-9.68 (m, 1H) 9.20 (dd, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.11 (d, 2H) (缺失一个 OH 质子)
A206		(400 MHz, D ₂ O) 10.21 (d, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.22 (dd, 1H) 9.04 (d, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.00 (t, 2H) 3.70 (t, 2H) 2.31-2.39 (m, 2H) (缺失一个 OH 质子)
A207		(400 MHz, D ₂ O) 10.22 (s, 1H) 9.87 (d, 1H) 9.24 (d, 1H) 8.99-9.04 (m, 2H) 7.66 (t, 1H) 5.16 (t, 2H) 4.17 (dd, 1H) 2.69-2.85 (m, 2H) (缺失三个 NH 质子和一个 CO ₂ H 质子)

[1068]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A208		(400 MHz, D ₂ O) 10.26 (s, 1H) 9.94 (d, 1H) 9.31-9.34 (m, 1H) 9.04 (dd, 2H) 7.69 (t, 1H) 5.48 (d, 2H) 4.75 (t, 1H) (缺失三个 NH 质子和一个 CO ₂ H 质子)
A209		(400MHz, D ₂ O) 10.34 (s, 1H) 9.99 (d, 1H) 9.46 (s, 2H) 9.39 (m, 1H) 5.21 (t, 2H) 3.28 (t, 2H) 2.72 (s, 3H) (缺失一个 NH 质子和一个 CO ₂ H 质子)
A210		(400MHz, D ₂ O) 9.93 (d, 1H) 9.83 (d, 1H) 8.90 (dd, 1H) 8.03 (d, 1H) 7.53 (d, 1H) 7.30 (d, 1H) 5.23-5.15 (m, 2H) 3.29 (t, 2H) (缺失两个 NH 质子和一个 CO ₂ H 质子)
A211		(400MHz, D ₂ O) 10.24 (dd, 1H) 9.87 (dd, 1H) 9.27 (dd, 1H) 9.06 (d, 2H) 7.72 (t, 1H) 4.99 (t, 2H) 4.08 (t, 1H) 2.23-2.44 (m, 2H) 2.00-2.16 (m, 2H) (缺失三个 NH 质子和一个 CO ₂ H 质子)
A212		¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) 10.00 (d, 1H) 9.08 (d, 1H) 9.00 (d, 2H) 7.65 (t, 1H) 5.16 (t, 2H) 3.68 (t, 2H) 3.12 (s, 3H)

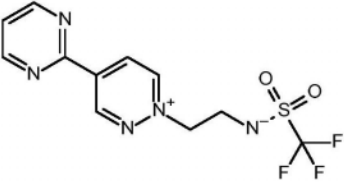
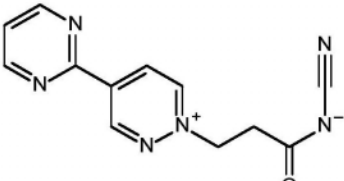
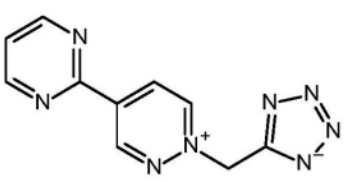
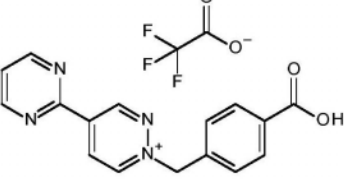
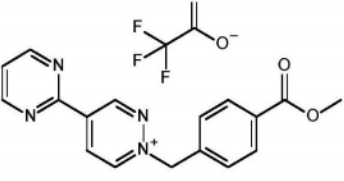
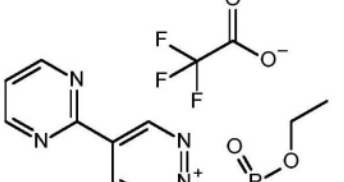
[1069]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A213		(400 MHz, D ₂ O) 10.13 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.35 (dd, 1H) 9.11 (dd, 1H) 8.57 (dd, 1H) 8.05 (dd, 1H) 5.27-5.21 (m, 2H) 3.71-3.64 (m, 2H) (缺失一个 NH 质子)
A214		(400 MHz, d ₆ -DMSO) 10.36 (s, 1H) 10.06-10.10 (m, 1H) 9.56-9.62 (m, 1H) 9.18-9.22 (m, 2H) 7.82-7.86 (m, 1H) 5.88-5.94 (m, 2H) 2.80-2.86 (m, 6H)
A215		(400 MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 9.78-9.82 (m, 1H) 9.16-9.20 (m, 1H) 8.96-9.02 (m, 2H) 7.62-7.66 (m, 1H) 4.86-4.94 (m, 2H) 2.88-2.94 (m, 2H) 2.18-2.28 (m, 2H) 1.72-1.82 (m, 2H)
A216		(400 MHz, D ₂ O) 10.16 (s, 1H) 9.80 (d, 1H) 9.14-9.20 (m, 1H) 8.96-9.00 (m, 2H) 7.60-7.66 (m, 1H) 4.96-5.04 (m, 2H) 4.06-4.12 (m, 2H) 2.44-2.52 (m, 2H)
A217		(400 MHz, D ₂ O) 10.16 (s, 1H) 9.78-9.82 (m, 1H) 9.16-9.20 (m, 1H) 8.96-9.00 (m, 2H) 7.62-7.66 (m, 1H) 4.88-4.94 (m, 2H) 3.16 (s, 3H) 2.52-2.58 (m, 2H) 2.36-2.42 (m, 2H)
A218		(400 MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 9.82-9.86 (m, 1H) 9.18-9.24 (m, 1H) 8.98-9.02 (m, 2H) 7.64-7.68 (m, 1H) 5.12-5.18 (m, 2H) 3.60 (s, 3H) 3.00-3.04 (m, 2H)

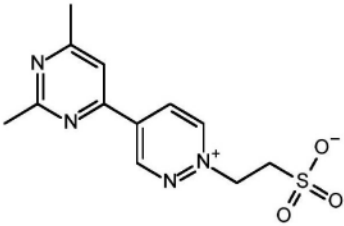
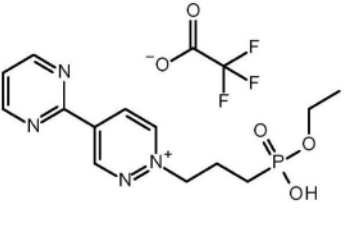
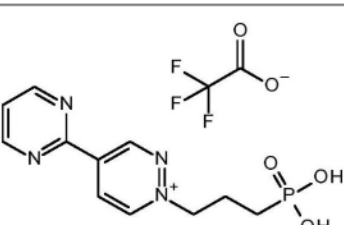
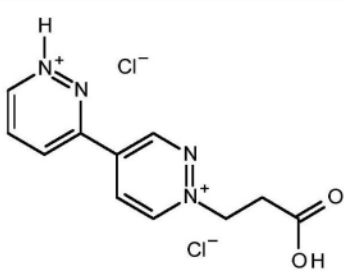
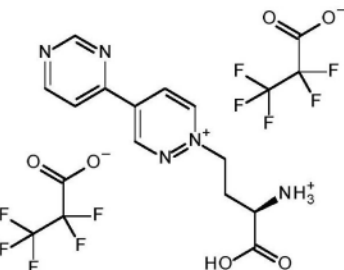
[1070]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A219		(400 MHz, D ₂ O) 10.22 (s, 1H) 9.84-9.88 (m, 1H) 9.28-9.32 (m, 1H) 8.99-9.04 (m, 2H) 7.64-7.68 (m, 1H) 5.64-5.68 (m, 2H) 3.72 (s, 3H)
A220		(400 MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.18-9.22 (m, 1H) 8.98-9.02 (m, 2H) 7.64-7.68 (m, 1H) 4.90-4.96 (m, 2H) 2.50-2.56 (m, 2H) 2.34-2.42 (m, 2H)
A221		(400 MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 9.68-9.76 (m, 1H) 9.18-9.22 (m, 1H) 9.00-9.06 (m, 2H) 7.64-7.70 (m, 1H) 4.96-5.04 (d, 1H) 4.60-4.68 (m, 1H) 3.82-3.92 (m, 1H) 1.36 (d, 3H) (缺失一个 NH 质子)
A222		(400 MHz, D ₂ O) 10.12 (s, 1H) 9.62-9.68 (m, 1H) 9.12-9.18 (m, 1H) 8.94-9.02 (m, 2H) 7.60-7.66 (m, 1H) 4.94 (d, 1H) 4.58-4.66 (m, 1H) 4.04-4.14 (m, 1H) 3.16-3.28 (m, 2H) 2.04-2.18 (m, 1H) 1.72-1.98 (m, 3H)
A223		(400 MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 9.68-9.74 (m, 1H) 9.14-9.18 (m, 1H) 8.96-9.02 (m, 2H) 7.62-7.66 (m, 1H) 5.14-5.24 (m, 1H) 3.38-3.54 (m, 2H) 1.68 (d, 3H) (缺失一个 NH 质子)
A224		(400 MHz, D ₂ O) 10.16 (d, 1H) 9.85 (dd, 1H) 9.41-9.44 (m, 1H) 9.21 (dd, 1H) 9.11 (d, 1H) 8.36 (dd, 1H) 5.26 (dd, 1H) 4.97 (dd, 1H) 4.71-4.78 (m, 1H) 3.21-3.37 (m, 2H) (缺失一个 OH 质子)

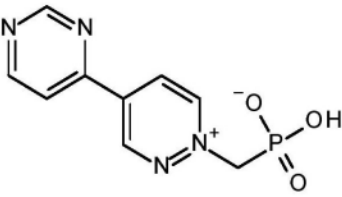
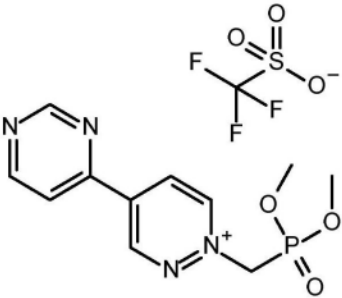
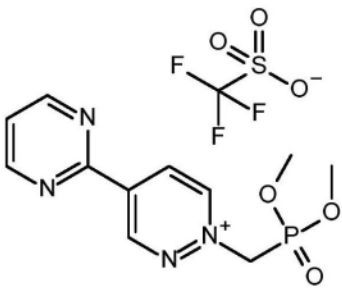
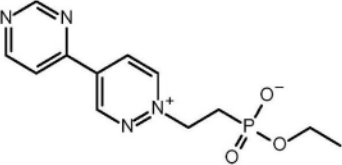
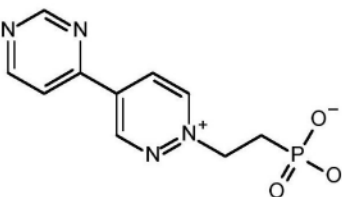
[1071]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A225		(400 MHz, D ₂ O) 10.14-10.18 (m, 1H) 9.64-9.68 (m, 1H) 9.16-9.22 (m, 1H) 8.96-9.00 (m, 2H) 7.60-7.64 (m, 1H) 4.82-4.88 (m, 2H) 3.58-3.64 (m, 2H)
A226		(400 MHz, D ₂ O) 10.16 (s, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.16-9.20 (m, 1H) 8.96-9.02 (m, 2H) 7.60-7.66 (m, 1H) 5.08-5.14 (m, 2H) 3.20-3.28 (m, 2H)
A227		(400 MHz, D ₂ O) 10.18 (s, 1H) 10.00-10.04 (m, 1H) 9.26-9.30 (m, 1H) 8.96-9.02 (m, 2H) 7.62-7.66 (m, 1H) 6.42-6.48 (m, 2H)
A228		(400MHz, CD ₃ OD) 10.44-10.30 (m, 1H) 10.12-10.05 (m, 1H) 9.42 (dd, 1H) 9.10 (d, 2H) 8.10 (d, 2H) 7.74-7.67 (m, 3H) 6.19 (s, 2H)
A229		(400MHz, CD ₃ OD) 10.40-10.35 (m, 1H) 10.10-10.05 (m, 1H) 9.43 (dd, 1H) 9.11 (d, 2H) 8.14-8.08 (m, 2H) 7.75-7.68 (m, 3H) 6.18 (s, 2H) 3.91 (s, 3H)
A230		(400 MHz, d ₆ -DMSO) 10.39-10.35 (m, 1H) 10.01 (d, 1H) 9.47 (dd, 1H) 9.22 (d, 2H) 7.84 (t, 1H) 5.78 (d, 2H) 4.24-4.13 (m, 4H) 1.27 (t, 6H)

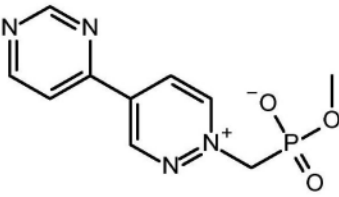
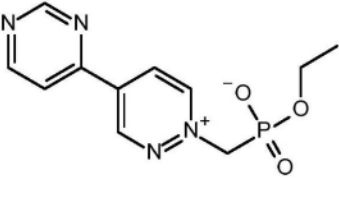
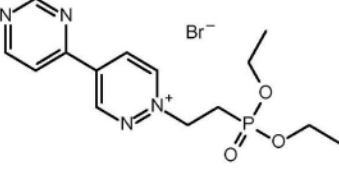
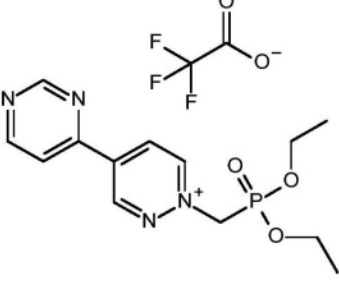
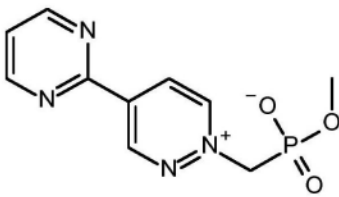
[1072]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A231		(400 MHz, D ₂ O) 10.04-9.99 (m, 1H) 9.85 (d, 1H) 9.05 (dd, 1H) 8.03 (s, 1H) 5.23 (t, 2H) 3.66 (t, 2H) 2.71 (s, 3H) 2.59 (s, 3H)
A232		(400 MHz, D ₂ O) 10.24 (dd, 1H) 9.86 (dd, 1H) 9.26 (dd, 1H) 9.06 (d, 2H) 7.71 (t, 1H) 4.98 (t, 2H) 3.92 (quin, 2H) 2.37 (ddd, 2H) 1.69-1.80 (m, 2H) 1.23 (t, 3H) (缺失一个 POH 质子)
A233		(400 MHz, D ₂ O) 10.22 (d, 1H) 9.84 (d, 1H) 9.23 (dd, 1H) 9.03 (d, 2H) 7.68 (t, 1H) 4.97 (t, 2H) 2.33-2.46 (m, 2H) 1.77-1.89 (m, 2H) (缺失两个 OH 质子)
A234		(400MHz, D ₂ O) 10.11 (d, 1H) 9.88 (d, 1H) 9.36 (br d, 1H) 9.10 (dd, 1H) 8.48-8.56 (m, 1H) 7.92-8.07 (m, 1H) 4.98-5.20 (m, 2H) 3.18-3.32 (m, 2H) (缺失一个 CO ₂ H 质子)
A235		(400 MHz, D ₂ O) 10.14 (d, 1H) 9.92 (d, 1H) 9.42 (d, 1H) 9.18 (dd, 1H) 9.10 (d, 1H) 8.35 (dd, 1H) 5.09-5.21 (m, 2H) 3.87 (dd, 1H) 2.72 (dd, 2H) (缺失三个 NH 质子和一个 CO ₂ H 质子) [注意：五氟丙酸用于 HPLC 洗脱液中，代替三氟乙酸]

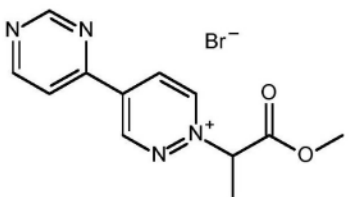
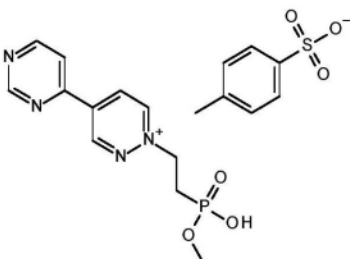
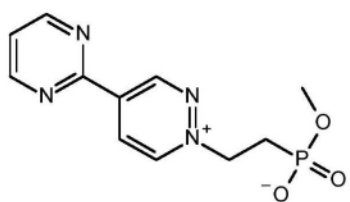
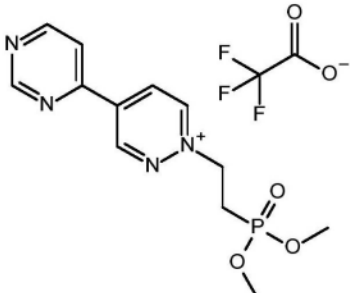
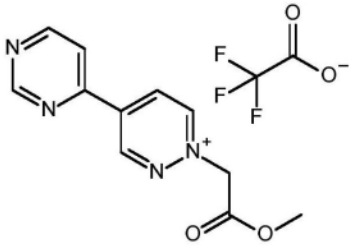
[1073]

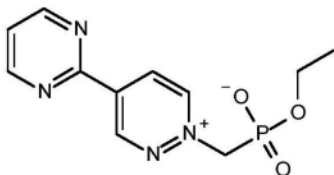
化合物 编号	结构	¹ H NMR
A236		(400 MHz, D ₂ O) 10.03 (d, 1H) 9.74-9.69 (m, 1H) 9.34 (s, 1H) 9.14-9.09 (m, 1H) 9.04-9.00 (m, 1H) 8.30-8.26 (m, 1H) 5.11 (d, 2H) (缺失一个 POH 质子)
A237		(400 MHz, D ₂ O) 10.19-10.13 (m, 1H) 9.93-9.87 (m, 1H) 9.43-9.38 (m, 1H) 9.27-9.22 (m, 1H) 9.11-9.05 (m, 1H) 8.34 (dd, 1H) 5.72-5.65 (m, 2H) 3.90-3.84 (m, 6H)
A238		(400 MHz, D ₂ O) 10.37 (d, 1H) 10.00 (d, 1H) 9.48-9.42 (m, 1H) 9.23-9.20 (m, 2H) 7.83 (t, 1H) 5.82 (d, 2H) 3.83 (s, 3H) 3.82-3.78 (m, 3H)
A239		(400 MHz, D ₂ O) 10.09 (d, 1H) 9.86 (d, 1H) 9.40-9.35 (m, 1H) 9.13 (dd, 1H) 9.06 (d, 1H) 8.31 (dd, 1H) 5.11-4.98 (m, 2H) 3.88-3.76 (m, 2H) 2.44 (td, 2H) 1.11 (t, 3H)
A240		(400 MHz, D ₂ O) 10.10-10.06 (m, 1H) 9.89-9.85 (m, 1H) 9.39-9.36 (m, 1H) 9.15-9.10 (m, 1H) 9.07-9.04 (m, 1H) 8.33-8.28 (m, 1H) 5.11-5.02 (m, 2H) 2.51-2.40 (m, 2H) (缺失一个 OH 质子)

[1074]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A241		(400 MHz, D ₂ O) 10.11-10.08 (m, 1H) 9.80-9.75 (m, 1H) 9.41-9.38 (m, 1H) 9.20-9.15 (m, 1H) 9.10-9.06 (m, 1H) 8.36-8.31 (m, 1H) 5.26-5.20 (m, 2H) 3.67-3.61 (m, 3H)
A242		(400 MHz, D ₂ O) 10.02-9.98 (m, 1H) 9.71-9.64 (m, 1H) 9.33-9.28 (m, 1H) 9.11-9.06 (m, 1H) 9.01-8.96 (m, 1H) 8.26-8.21 (m, 1H) 5.15-5.08 (m, 2H) 3.94-3.84 (m, 2H) 1.12 (t, 3H)
A243		(400 MHz, D ₂ O) 10.14-10.11 (m, 1H) 9.92-9.88 (m, 1H) 9.37 (d, 1H) 9.19-9.14 (m, 1H) 9.05 (d, 1H) 8.32-8.28 (m, 1H) 5.20-5.10 (m, 2H) 4.12-4.02 (m, 4H) 2.88-2.76 (m, 2H) 1.18 (t, 6H)
A244		(400 MHz, D ₂ O) 10.17-10.13 (m, 1H) 9.91-9.85 (m, 1H) 9.40-9.36 (m, 1H) 9.25-9.19 (m, 1H) 9.08-9.04 (m, 1H) 8.34-8.29 (m, 1H) 5.66-5.58 (m, 2H) 4.32-4.14 (m, 4H) 1.25 (br t, 6H)
A245		(400 MHz, D ₂ O) 10.19-10.15 (m, 1H) 9.73-9.69 (m, 1H) 9.25-9.20 (m, 1H) 9.01 (d, 2H) 7.68-7.62 (m, 1H) 5.19 (d, 2H) 3.61 (d, 3H)

[1075]

化合物 编号	结构	¹ H NMR
A246		(400 MHz, D ₂ O) 10.20 (d, 1H) 10.00 (dd, 1H) 9.45 (d, 1H) 9.28 (dd, 1H) 9.13 (d, 1H) 8.39 (dd, 1H) 6.15 (d, 1H) 3.82 (s, 3H) 2.05 (d, 3H)
A247		(400 MHz, D ₂ O) 10.11-10.05 (m, 1H) 9.88-9.83 (m, 1H) 9.39-9.35 (m, 1H) 9.15-9.09 (m, 1H) 9.07-9.03 (m, 1H) 8.32-8.27 (m, 1H) 7.61-7.56 (m, 2H) 7.30-7.25 (m, 2H) 5.09-4.97 (m, 2H) 3.45 (d, 3H) 2.52-2.39 (m, 2H) 2.30 (s, 3H) (缺失一个 POH 质子)
A248		(400 MHz, D ₂ O) 10.18 (d, 1H) 9.81 (d, 1H) 9.19 (dd, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.07-4.97 (m, 2H) 3.46 (d, 3H) 2.53-2.42 (m, 2H)
A249		(400 MHz, D ₂ O) 10.16-10.13 (m, 1H) 9.94-9.90 (m, 1H) 9.42-9.39 (m, 1H) 9.21-9.16 (m, 1H) 9.11-9.07 (m, 1H) 8.36-8.31 (m, 1H) 5.23-5.13 (m, 2H) 3.76-3.70 (m, 6H) 2.93-2.81 (m, 2H)
A250		(400 MHz, D ₂ O) 10.16-10.11 (m, 1H) 9.91-9.86 (m, 1H) 9.41-9.37 (m, 1H) 9.26-9.21 (m, 1H) 9.10-9.05 (m, 1H) 8.37-8.30 (m, 1H) 5.87 (s, 2H) 3.80 (s, 3H)

化合物 编号	结构	¹ H NMR
[1076] A251		(400 MHz, D₂O) 10.16 (s, 1H) 9.70 (br d, 1H) 9.24-9.18 (m, 1H) 8.99 (d, 2H) 7.64 (t, 1H) 5.15 (br d, 2H) 3.99-3.89 (m, 2H) 1.17 (t, 3H)

[1077] 生物学实例

[1078] 出苗后功效

[1079] 方法A

[1080] 将多种测试物种的种子播种在盆中的标准土壤中。在温室中的受控条件(24℃/16℃, 昼/夜; 14小时光照; 65%湿度)下培养14天后(出苗后), 用如下得到的水性喷雾溶液喷洒植物: 将具有式(I)的技术活性成分在少量丙酮以及称为IF50(11.12% Emulsogen EL360TM+44.44% N-甲基吡咯烷酮+44.44% Dowanol DPM乙二醇醚)的特殊溶剂和乳化剂混合物中溶解, 以制备50g/l溶液, 然后使用0.25%或1% Empicol ESC70(月桂基醚硫酸钠)+1% 硫酸铵作为稀释剂将其稀释至所需浓度。

[1081] 然后使测试植物在受控条件(24℃/16℃, 昼/夜; 14小时光照; 65%湿度)下生长于温室中, 并且每天浇水两次。13天之后, 对测试进行评估(100=对植物完全性的损害; 0=对植物没有损害)。

[1082] 结果示于表B(下文)中。n/a值指示未测试/评估此杂草和测试化合物组合。

[1083] 测试植物:

[1084] 牵牛花(IPOHE)、白苞猩猩草(EPHHL)、藜草(CHEAL)、长芒苋(AMAPA)、多年生黑麦草(LOLPE)、马唐(DIGSA)、牛筋草(ELEIN)、稗草(ECHCG)、大狗尾草(SETFA)

[1085] 表B-通过出苗后施用具有式(I)的化合物对杂草物种的控制

[1086]

化合物 编号	施用率 g/Ha	AMAPA	CHEAL	EPHHL	IPOHE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A1	500	100	100	100	100	100	70	100	100	70
A2	500	60	20	90	10	80	50	30	40	0
A4	500	100	80	100	90	60	60	100	80	100
A5	500	100	100	100	40	90	100	100	100	100
A6	500	100	100	100	60	100	80	100	100	60
A7	500	100	100	100	60	90	80	100	100	60
A8	500	10	10	10	10	20	10	20	20	0
A9	500	100	100	70	30	60	100	100	100	80
A10	500	100	100	100	40	60	30	50	60	90
A11	500	100	100	100	100	30	60	100	80	80
A12	500	100	100	40	30	70	80	100	100	90
A13	500	100	50	70	50	60	50	100	70	50
A14	500	80	60	20	40	60	60	90	90	40
A15	500	n/a	90	20	10	50	40	80	60	10
A16	500	60	30	50	40	50	60	70	50	10
A17	500	100	30	30	30	40	40	60	60	10
A18	500	n/a	0	10	10	40	30	60	50	10
A19	500	100	60	60	40	60	40	60	50	20
A20	500	n/a	100	80	40	100	100	100	100	60
A21	500	100	80	80	40	90	60	100	90	80
A22	500	n/a	100	70	30	100	100	100	100	80
A23	500	n/a	80	90	60	100	70	100	80	70
A24	500	90	70	80	70	70	60	40	40	60
A25	500	100	60	40	50	60	70	50	50	40
A26	500	n/a	100	100	40	100	100	100	100	90
A28	500	100	100	100	100	100	90	100	90	70
A29	500	100	100	100	20	90	90	90	100	50
A30	500	100	90	100	80	100	80	100	100	70
A31	500	100	100	50	100	50	60	80	90	60
A32	500	n/a	70	70	40	80	70	100	90	30
A33	500	100	80	60	40	60	40	80	60	50
A34	500	100	70	70	70	70	30	90	60	60
A35	500	100	100	100	n/a	100	80	90	100	90
A36	500	100	90	90	30	100	90	100	90	80
A37	500	n/a	100	80	30	100	100	100	100	80

[1087]

化合物 编号	施用率 g/Ha	AMAPA	CHEAL	EPHHL	IPOHE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A38	500	100	50	30	20	70	30	70	100	40
A39	500	100	90	90	0	40	30	80	70	60
A40	500	90	70	90	100	100	90	90	90	90
A41	500	n/a	90	90	30	100	100	100	100	70
A42	500	50	0	30	20	50	30	20	50	0
A43	500	n/a	90	80	30	100	70	100	90	20
A44	500	40	10	20	20	60	30	20	40	20
A45	500	n/a	60	50	20	100	90	80	80	30
A46	500	70	10	60	10	50	30	50	50	20
A47	500	n/a	100	80	50	100	70	100	100	60
A48	500	n/a	100	90	20	100	70	100	90	70
A49	500	100	80	70	60	100	60	100	90	50
A50	500	100	20	90	50	60	40	90	50	60
A51	500	n/a	70	30	20	70	60	90	90	60
A52	500	n/a	60	60	20	70	60	70	70	10
A53	500	n/a	100	80	70	80	70	70	80	40
A54	500	90	90	70	10	100	90	100	100	70
A55	500	n/a	80	70	70	100	90	100	100	60
A56	500	90	90	100	30	100	80	100	100	40
A57	500	n/a	60	60	10	60	40	40	80	10
A58	500	100	80	60	10	90	60	80	90	50
A59	500	90	90	100	80	100	80	90	100	70
A60	500	n/a	100	70	60	90	90	100	100	70
A61	500	n/a	80	90	50	100	90	100	100	70
A62	500	n/a	100	100	60	100	70	90	100	30
A63	500	40	30	30	20	40	40	50	30	20
A64	500	90	90	100	20	90	60	100	80	80
A65	500	40	10	20	10	40	30	40	30	10
A66	500	40	20	50	40	60	50	40	30	50
A67	500	60	50	80	20	70	80	70	60	40
A68	500	60	70	100	50	60	70	70	40	60
A69	500	100	60	50	40	40	40	60	50	50
A70	500	90	70	50	20	30	30	20	30	20
A71	500	100	60	40	40	30	30	30	30	10
A72	500	60	40	70	40	40	40	30	30	20

[1088]

化合物 编号	施用率 g/Ha	AMAPA	CHEAL	EPHHL	IPOHE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A73	500	40	30	60	30	60	60	60	30	40
A74	500	60	30	60	50	80	60	80	50	60
A75	500	60	30	60	20	70	50	60	50	50
A76	500	30	20	30	20	40	30	30	20	30
A77	500	100	80	80	30	100	90	100	100	80
A78	500	0	10	20	20	40	30	30	40	20
A79	500	10	30	10	0	10	10	20	20	0
A81	500	100	90	100	40	90	90	80	100	40
A82	500	70	80	40	20	60	30	60	30	0
A83	500	90	80	90	40	90	50	100	100	70
A84	500	100	80	90	30	50	20	20	50	30
A85	500	90	90	100	30	90	70	90	90	70
A86	500	30	40	50	40	40	20	10	30	10
A87	500	50	30	50	40	70	70	60	70	70
A88	500	100	70	60	30	70	60	90	90	60
A89	500	100	40	100	70	70	60	40	50	40
A90	500	40	20	60	30	30	20	20	30	20
A91	500	40	20	40	20	60	60	60	50	20
A92	500	90	90	70	100	90	80	90	60	50
A93	500	90	80	40	20	100	80	100	100	80
A94	500	70	90	40	30	40	30	20	30	20
A95	500	30	40	40	30	50	50	30	40	20
A96	500	70	20	90	40	70	70	40	40	60
A97	500	90	20	70	30	90	90	90	90	70
A98	500	40	20	40	30	20	20	20	10	0
A99	500	80	30	90	30	50	50	80	40	20
A100	500	60	60	90	20	20	70	60	40	10
A101	500	80	70	80	10	80	60	40	60	70
A102	500	20	50	20	0	10	10	10	10	10
A103	500	0	50	50	30	10	30	30	20	10
A104	500	10	0	20	30	30	30	50	30	10
A105	500	90	20	50	0	90	40	20	60	50
A106	500	80	20	20	10	60	50	80	60	60
A107	500	100	100	100	100	100	100	100	100	70
A108	500	40	80	80	70	60	40	60	50	40

[1089]

化合物 编号	施用率 g/Ha	AMAPA	CHEAL	EPHHL	IPOHE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A109	500	60	60	60	50	30	40	50	50	30
A110	500	100	100	80	80	50	50	90	40	50
A112	500	100	100	80	40	70	40	50	40	40
A113	500	40	90	100	60	50	60	40	60	10
A114	500	100	60	80	60	40	60	90	80	70
A115	500	100	100	30	40	60	50	30	30	30
A116	500	100	80	50	10	30	20	20	30	10
A117	500	90	90	100	80	100	90	90	70	50
A118	500	80	80	90	60	70	40	70	90	90
A119	500	100	100	70	50	40	30	30	40	30
A120	500	90	70	50	10	40	40	30	40	20
A121	500	100	80	80	20	30	40	20	40	30
A122	500	100	100	100	70	60	40	90	40	70
A123	500	100	80	100	100	100	90	100	100	60
A124	500	0	0	0	0	20	0	0	10	0
A125	500	100	80	100	30	100	100	100	100	90
A126	500	100	80	100	30	100	80	90	80	70
A127	500	10	20	20	10	30	40	20	80	10
A128	500	30	10	0	0	30	30	50	30	40
A129	500	70	50	70	10	60	90	40	60	80
A130	500	100	90	100	40	100	100	100	90	80
A131	500	100	70	40	50	100	100	100	90	30
A132	500	90	30	30	10	100	70	90	90	50
A133	500	60	40	20	20	90	70	90	70	40
A134	500	100	80	90	70	100	80	100	100	80
A135	500	60	20	50	30	50	50	70	30	60
A136	500	60	30	30	30	70	40	50	60	20
A137	500	60	20	20	10	40	30	40	40	20
A138	500	100	100	100	30	100	100	80	100	100
A139	500	80	100	90	10	100	100	100	100	90
A140	500	60	50	50	20	30	20	10	10	0
A141	500	100	60	20	30	50	50	60	40	30
A142	500	10	20	60	20	30	40	60	40	10
A143	500	100	90	80	30	100	100	100	90	70
A144	500	20	10	20	10	20	20	20	30	10

[1090]

化合物 编号	施用率 g/Ha	AMAPA	CHEAL	EPHHL	IPOHE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A145	500	10	10	10	10	0	0	0	10	0
A146	500	90	40	50	30	100	90	80	80	50
A147	500	40	50	70	60	40	30	20	20	40
A148	500	100	40	60	20	50	50	40	50	20
A149	500	30	40	30	10	40	50	60	50	40
A151	500	20	20	40	10	20	20	20	20	10
A152	500	20	10	20	0	20	20	20	30	10
A153	500	90	60	40	20	20	40	20	20	0
A154	125	40	50	70	20	30	20	10	20	10
A155	500	20	10	30	20	40	40	30	50	50
A156	500	30	50	50	10	20	10	20	20	0
A157	500	100	100	80	60	80	80	90	70	30
A158	500	100	80	80	30	40	20	50	30	30
A159	500	100	100	80	50	60	70	50	30	40
A160	500	100	100	90	70	90	70	80	70	70
A161	500	30	70	50	20	10	20	20	20	10
A162	500	100	70	80	10	70	90	80	70	90
A163	500	100	60	50	30	n/a	40	90	50	70
A164	500	100	80	90	40	50	30	80	30	40
A165	500	100	50	50	40	60	70	70	60	60
A166	500	30	50	60	60	40	50	60	70	70
A167	500	20	70	90	100	40	60	80	50	40
A168	500	0	40	30	20	10	20	20	10	10
A169	500	100	70	n/a	40	50	40	90	50	50
A170	500	100	100	70	40	80	80	40	40	50
A171	500	100	80	n/a	80	60	60	80	60	70
A172	500	30	60	50	40	50	50	70	80	20
A173	500	30	50	40	20	30	30	10	20	10
A174	500	100	40	60	50	60	50	60	50	60
A175	500	30	60	30	20	30	30	40	40	10
A176	500	40	30	n/a	40	40	30	70	30	40
A177	500	60	50	30	20	0	0	10	10	0
A178	500	90	70	40	20	10	10	0	10	0
A179	500	30	30	60	20	60	40	50	50	10
A180	500	100	90	80	20	70	70	90	60	30

[1091]

化合物 编号	施用率 g/Ha	AMAPA	CHEAL	EPHHL	IPOHE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A181	500	90	90	n/a	80	60	100	100	80	90
A183	500	10	0	n/a	20	10	20	10	30	10
A185	500	100	80	n/a	30	50	40	30	30	30
A186	500	70	70	30	30	60	30	50	60	10
A187	500	50	40	50	20	10	20	10	20	10
A188	500	90	50	30	20	30	50	20	40	20
A189	500	100	100	90	70	70	80	90	50	30
A190	500	100	80	80	70	40	60	70	60	40
A191	500	100	30	30	30	20	10	30	20	30
A192	500	90	60	40	30	20	30	30	30	10
A193	500	70	60	60	30	10	10	30	30	10
A194	500	100	70	70	60	50	70	90	50	50
A195	500	n/a	60	n/a	20	n/a	10	10	20	0
A196	500	30	40	30	20	0	0	10	0	0
A197	500	100	10	10	10	0	0	10	20	0
A198	500	100	100	100	50	90	80	80	80	50
A199	500	n/a	40	n/a	10	30	20	10	50	0
A200	500	100	70	70	10	50	40	30	40	40
A201	500	100	100	90	40	80	70	100	80	30
A202	500	100	90	100	60	70	80	20	60	70
A203	500	100	90	50	20	60	50	60	70	0
A204	500	10	20	0	0	0	0	0	0	0
A205	500	80	60	n/a	80	80	60	60	80	40
A206	500	60	90	60	20	10	20	10	20	0
A207	500	100	100	90	90	100	60	100	90	20
A208	500	100	80	50	20	60	30	60	40	10
A209	125	30	10	0	0	20	10	0	30	10
A210	500	70	10	10	10	30	10	20	60	20
A211	500	100	100	100	60	100	100	90	100	60
A212	500	100	100	100	30	80	70	90	90	70
A213	500	100	90	100	70	100	100	100	100	90
A214	500	100	100	100	40	90	100	100	100	80
A215	500	100	60	90	60	20	30	30	60	20
A216	500	100	90	100	60	90	70	100	100	70
A218	500	100	80	80	70	60	60	60	70	70

[1092]

化合物 编号	施用率 g/Ha	AMAPA	CHEAL	EPHHL	IPOHE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A219	500	100	80	90	60	90	40	100	70	70
A220	500	100	100	90	80	60	40	20	90	60
A221	500	100	90	90	60	80	60	100	100	60
A222	500	80	60	n/a	70	80	70	60	90	20
A223	500	100	90	80	60	80	70	90	90	80
A224	500	100	90	n/a	80	40	40	80	80	40
A225	500	100	90	100	70	30	30	90	60	30
A226	500	100	100	100	50	90	90	100	100	90
A228	500	80	60	n/a	60	10	10	10	20	0
A229	500	10	0	n/a	10	10	0	0	20	0
A230	500	50	60	n/a	20	50	60	10	70	0
A231	500	100	90	n/a	60	60	50	60	80	60
A232	500	100	90	n/a	0	80	100	50	90	20
A233	500	100	100	n/a	70	70	60	50	60	20
A234	500	100	100	100	60	100	100	100	100	90
A235	500	10	40	20	20	30	30	10	40	0
A236	500	90	20	30	40	30	50	10	80	0
A237	500	60	10	0	50	20	10	70	50	10
A238	500	50	20	50	40	50	40	30	50	10

[1093] 方法B

[1094] 含有50g/L“技术的”(即未配制的)活性成分的“即时配制品”(被称为“IF50”)是通过将活性成分溶解在有机溶剂和乳化剂的混合物中来制备的,其细节提供在表格中。然后将此IF50与少量变量的丙酮混合以帮助溶解,之后加入1%v/v硫酸铵+1%v/v Empicol ESC70(月桂基醚硫酸钠)佐剂的水溶液作为水性稀释剂,以形成含有预定浓度的活性成分的水性喷雾溶液(其根据活性成分对植物的施用率而变化)。

[1095] 用作即时配制品的基质的有机溶剂和乳化剂的混合物的组成。

[1096]

组分	供应商	化学描述	CAS 登 记号	量 /%w/w
Emulsogen EL360TM	科莱恩公司 (Clariant)	蓖麻油乙 氧基化物	61791- 12-6	10.6

[1097]

组分	供应商	化学描述	CAS 登 记号	量 /%w/w
N-甲基吡咯烷酮	广泛可获得的	1-甲基-2- 吡咯烷酮	872-50-4	42.2
Dowanol DPM 乙二醇醚	陶氏公司 (Dow)	二丙二醇 单甲醚	34590- 94-8	42.2

[1098] 然后在培养约12天后,将此水性喷雾溶液喷洒到植物上。使植物从播种在标准土壤中的种子生长,在受控条件(24℃/18℃或20℃/16℃,昼/夜;16小时光照;65%湿度)下置于温室中。在喷雾施用后,然后使植物在温室中在相同条件下生长,并且每天浇水两次。15天之后,对测试进行评估(100=对植物完全性的损害;0=对植物没有损害)。

[1099] 结果示于表C(下文)中。n/a值指示未测试/评估此杂草和测试化合物组合。

[1100] 测试植物:

[1101] 牵牛花(IPOHE)、白苞猩猩草(EPHHL)、藜草(CHEAL)、反枝苋(AMARE)、多年生黑麦草(LOLPE)、马唐(DIGSA)、牛筋草(ELEIN)、稗草(ECHCG)、大狗尾草(SETFA)

[1102] 表C-通过出苗后施用具有式(I)的化合物对杂草物种的控制

化合物 编号	施用率 g/Ha	AMARE	CHEAL	EPHHL	IPOHE	SETFA	ECHCG	ELEIN	DIGSA	LOLPE
A4	500	100	80	100	100	40	70	80	100	90
A28	1000	100	90	100	100	40	100	100	100	70
A41	1000	100	90	100	20	100	100	50	100	60
A138	1000	100	100	100	40	100	100	100	100	100
A207	1000	100	90	70	100	100	100	100	90	20
A211	500	100	90	80	100	100	100	100	100	10
A213	1000	100	80	100	80	100	100	100	100	90
A220	1000	100	90	100	30	30	90	100	100	90
A226	1000	100	100	n/a	100	70	100	n/a	100	70

[1104] 方法C

[1105] 含有50g/L“技术的”(即未配制的)活性成分的“即时配制品”(被称为“IF50”)是通过将活性成分溶解在有机溶剂和乳化剂的混合物中来制备的,其细节提供在表格中。然后将此IF50与少量变量的丙酮混合以帮助溶解,之后加入佐剂Empicol ESC70 3E0(月桂基醚硫酸钠)和1%v/v硫酸铵的1%v/v水溶液作为水性稀释剂,以形成含有预定浓度的活性成分的水性喷雾溶液(其根据活性成分对植物的施用率而变化)。

[1106] 用作即时配制品的基质的有机溶剂和乳化剂的混合物的组成。

组分	供应商	化学描述	CAS 登记号	量 /%w/w
Emulsogen EL360 TM	科莱恩公司 (Clariant)	蓖麻油乙 氧基化物	61791- 12-6	10.6
N-甲基吡咯烷酮	广泛可获得的	1-甲基-2- 吡咯烷酮	872-50-4	42.2
Dowanol DPM 乙二醇醚	陶氏公司 (Dow)	二丙二醇 单甲醚	34590- 94-8	42.2

[1108] 然后在培养约21天后,将此水性喷雾溶液喷洒到植物上。使植物从播种在标准土壤中的种子生长,在受控条件(24℃/18℃,昼/夜;14小时光照;65%湿度)下置于温室中。在

喷雾施用后,然后使植物在温室中在相同条件下生长,并且每天浇水两次。在第21天对测试进行评估(100=对植物完全性的损害;0=对植物没有损害)。

[1109] 结果示于表D(下文)中。n/a值指示未测试/评估此杂草和测试化合物组合。

[1110] 测试植物:

[1111] 牵牛花(IPOHE)、长芒苋(AMAPA)、多年生黑麦草(LOLPE)、牛筋草(ELEIN)、稗草(ECHCG)、小蓬草(ERICA)

[1112] 表D-通过出苗后施用具有式(I)的化合物对杂草物种的控制

[1113]

化合物 编号	施用率 g/Ha	AMAPA	IPOHE	ECHCG	ELEIN	LOLPE	ERICA
A3	400	65	83	13	15	25	100
A27	400	77	90	43	80	68	65