



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102548980 B

(45) 授权公告日 2014. 06. 11

(21) 申请号 201080045367. 5

(22) 申请日 2010. 08. 05

(30) 优先权数据

61/232, 177 2009. 08. 07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 04. 09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/044579 2010. 08. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/017540 EN 2011. 02. 10

(73) 专利权人 陶氏益农公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 T. 博贝尔 K. 布赖恩 P. 约翰逊

B. 洛斯巴赫 K. 梅耶 W. 欧文

M. 萨伦伯格 J. 韦布斯特 姚成林

T.P. 马丁

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 339/02 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 3368938 , 1968. 02. 13, 权利要求 1-5, 说明书第 1 栏第 2 段至第 2 栏第 1 段 .

US 2008/0182847 A1, 2008. 07. 31, 说明书

第 12 页 SCHEME 11、第 16 页 SCHEME 19、第 17 页 Scheme 20.

US 4845081 , 1989. 07. 04, 说明书第 34 栏第 20 行至第 35 栏第 45 行 .

W0 2009/094442 A2, 2009. 07. 30, 权利要求 1-33.

Ugo Chiacchio, et al.. Enantioselective Syntheses and Cytotoxicity of N, O-Nucleosides. 《J. Med. Chem. 》. 2003, 第 46 卷 (第 17 期), 3696-3702.

T. Kulikowski, et al.. Methylation and tautomerism of 5-fluorocytosine nucleosides and their analogues. 《Nucleic Acids Research》. 1978, (第 4 期), s7-s10.

Arthur F. Lewis, et al.. Synthesis and in vitro anti-human cytomegalovirus (hcmv) activity of certain alkenyl substituted cytosines and 5-halocytosines. 《J. Heterocyclic Chem. 》. 1995, 第 32 卷 1513-1515.

审查员 李冠琼

权利要求书 1 页 说明书 57 页

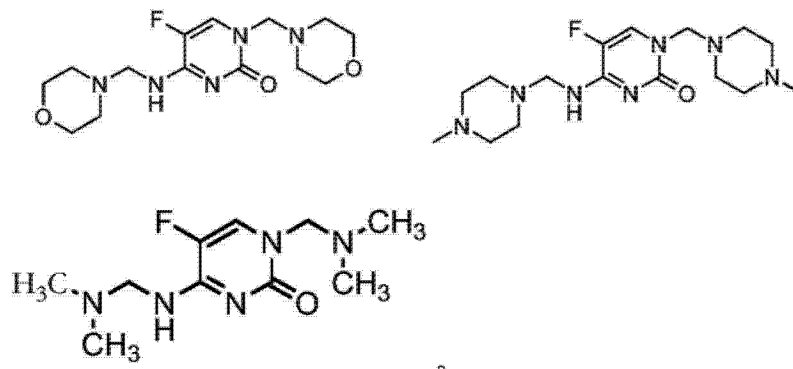
(54) 发明名称

5- 氟嘧啶酮衍生物

(57) 摘要

本发明涉及 5- 氟嘧啶酮及其衍生物领域和这些化合物作为杀真菌剂的用途。

1. 选自以下的化合物：



2. 用于防治真菌病原体的组合物，其包含权利要求 1 的化合物和植物学可接受的载体物质。

3. 权利要求 2 的组合物，其中所述真菌病原体选自苹果黑星病菌、小麦叶斑病病原菌、甜菜尾孢菌、落花生尾孢菌、球座尾孢菌和斐济球腔菌。

4. 用于防治植物上的真菌侵袭的方法，所述方法包括以下步骤：

将杀真菌有效量的至少一种权利要求 1 的化合物施用至所述植物、与所述植物邻近的区域、适合支持所述植物生长的土壤、所述植物的根、所述植物的叶子和适于产生所述植物的种子中的至少一种。

5- 氟嘧啶酮衍生物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2009 年 8 月 7 日提交的美国临时专利申请 61/232, 177 的优先权。

背景技术

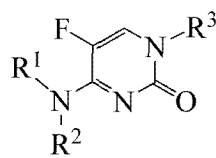
[0003] 天然来源或合成来源的杀真菌剂是用于防治 (protect and/or cure) 植物免受农业相关真菌造成的破坏的化合物。一般来讲, 没有单一的杀真菌剂可用在所有情况中。因此, 正在研究生产具有更好性能、更易使用和成本更低的杀真菌剂。

发明内容

[0004] 本发明涉及 5- 氟嘧啶酮化合物和它们作为杀真菌剂的用途。本发明公开的化合物可提供对抗子囊菌 (ascomycetes)、担子菌 (basidiomycetes)、半知菌 (deuteromycetes) 和卵菌 (oomycetes) 的保护。

[0005] 本发明的一个实施方案可包括式 I 化合物:

[0006]



式 I

[0007] 其中

[0008] R^1 为:

[0009] H;

[0010] 任选取代有 1-3 个 R^4 的 C_1 - C_6 烷基;

[0011] 任选取代有 1-3 个 R^4 的 C_2 - C_6 烯基;

[0012] 任选取代有 1-3 个 R^4 的 C_3 - C_6 炔基;

[0013] 苯基或苄基, 其中所述苯基或苄基中的每个可任选取代有 1-3 个 R^5 , 或者取代有 5- 或 6- 元的饱和或不饱和的环系, 或者取代有 5-6 稠合环系, 或者取代有 6-6 稠合环系, 每个环系含有 1-3 个杂原子, 其中每个环可任选取代有 1-3 个 R^5 , 任选取代有 1-3 个 R^5 的联苯基或任选取代有 1-3 个

[0014] R^5 的萘基;

[0015] $-(CHR^6)_m OR^7$;

[0016] $-(CHR^6)_m N(R^9)R^{10}$;

[0017] $-C(=O)R^8$;

[0018] $-C(=S)R^8$;

[0019] $-S(O)_2R^8$;

[0020] $-C(=O)OR^8$;

[0021] $-C(=S)OR^8$;

[0022] $-(\text{CHR}^6)_m \text{N}(\text{R}^9) \text{R}^{10}$;

[0023] $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9) \text{R}^{10}$;或

[0024] $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^9) \text{R}^{10}$;

[0025] 其中 m 为整数 1-4;

[0026] R^2 为:

[0027] H ;或

[0028] 任选取代有 R^4 的 C_1 - C_6 烷基;

[0029] 可选择地, R^1 和 R^2 可一起形成 $=\text{CR}^{11}\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{13}$;

[0030] R^3 为:

[0031] 任选取代有 1-3 个 R^4 的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烷氧基烷基、 C_2 - C_6 卤代烷氧基烷基、任选取代有 R^{14} 的 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 卤代烯基、 C_3 - C_6 炔基、苯基或苄基,其中所述苯基或苄基中的每个可任选取代有 1-3 个 R^5 ,或者取代有 5- 或 6- 元的饱和或不饱和的环系,或者取代有 5-6 稠合的环系,或者取代有 6-6 稠合的环系,每个环系含有 1-3 个杂原子,其中每个环可任选取代有 1-3 个 R^5 ,任选取代有 1-3 个 R^5 的联苯基或任选取代有 1-3 个 R^5 的萘基;

[0032] $-(\text{CHR}^6)_m \text{OR}^7$;

[0033] $-(\text{CHR}^6)_m \text{SR}^8$;或

[0034] $-(\text{CHR}^6)_m \text{N}(\text{R}^9) \text{R}^{10}$;

[0035] R^4 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基、 C_1 - C_4 烷基硫基、 C_1 - C_4 卤代烷基硫基、氨基、卤代硫基、 C_1 - C_3 烷基氨基、 C_2 - C_6 烷氧基羰基、 C_2 - C_6 烷基羰基、 C_2 - C_6 烷基氨基羰基、羟基、 C_3 - C_6 三烷基甲硅烷基、苯基,所述苯基任选取代有 1-3 个 R^5 ,或者取代有 5- 或 6- 元的饱和或不饱和的含 1-3 个杂原子的环,其中每个环可任选取代有 1-3 个 R^5 ;

[0036] R^5 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 烷基硫基、 C_1 - C_6 卤代烷基硫基、卤代硫基、氨基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_2 - C_6 二烷基氨基、 C_2 - C_6 烷氧基羰基、 C_2 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、硝基、羟基或氰基;

[0037] R^6 为 H 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、苯基或苄基,其中所述苯基或苄基中的每个可任选取代有 1-3 个 R^5 ;

[0038] R^7 为 H 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基烷基、 C_2 - C_6 三烷基甲硅烷基、 C_2 - C_6 三烷基甲硅烷基烷基、 C_2 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、苯基或苄基,其中所述苯基或苄基中的每个可任选取代有 1-3 个 R^5 ,或者取代有 5- 或 6- 元的饱和或不饱和的环系,或者取代有 5-6 稠合环系,或者取代有 6-6 稠合环系,每个环系含有 1-3 个杂原子,其中每个环可任选取代有 1-3 个 R^5 ,任选取代有 1-3 个 R^5 的联苯基或任选取代有 1-3 个 R^5 的萘基;

[0039] R^8 为 H 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基烷基、苯基或苄基,其中所述苯基或苄基中的每个可任选取代有 1-3 个 R^5 ,或者取代有 5- 或 6- 元的饱和或不饱和的环系,或者取代有 5-6 稠合环系,或者取代有 6-6 稠合环系,每个环系含有 1-3 个杂原子,其中每个环可任选取代有 1-3 个 R^5 ,任选取代有 1-3 个 R^5 的联苯基或任选取代有 1-3 个 R^5 的萘基;

[0040] R^9 为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基烷基、 C_2-C_6 烷基羰基、苯基或苄基,其中所述苯基或苄基中的每个可任选取代有 1-3 个 R^5 ,或者取代有 5- 或 6- 元的饱和或不饱和的环系,或者取代有 5-6 稠合环系,或者取代有 6-6 稠合环系,每个环系含有 1-3 个杂原子,其中每个环可任选取代有 1-3 个 R^5 ,任选取代有 1-3 个 R^5 的联苯基或任选取代有 1-3 个 R^5 的萘基;

[0041] R^{10} 为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基烷基、 C_2-C_6 烷基羰基或苄基,其中所述苄基可任选取代有 1-3 个 R^5 ;

[0042] 可选择地, R^9 和 R^{10} 可一起形成 5- 或 6- 元的饱和或不饱和的含 1-3 个杂原子的环,其中每个环可任选取代有 1-3 个 R^5 ;

[0043] R^{11} 为 H 或 C_1-C_4 烷基;

[0044] R^{12} 为 H、氰基、羟基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烷基羰基、苯基或苄基,其中所述苯基或苄基中的每个可任选取代有 1-3 个 R^5 ;或者取代有 5- 或 6- 元的饱和或不饱和的环系,或者取代有 5-6 稠合的环系,或者取代有 6-6 稠合的环系,每个环系含有 1-3 个杂原子,其中每个环可任选取代有 1-3 个 R^5 ,任选取代有 1-3 个 R^5 的联苯基或任选取代有 1-3 个 R^5 的萘基;可选择地, R^{11} 和 R^{12} 可一起形成 5- 或 6- 元的饱和或不饱和的含 1-3 个杂原子的环,其中每个环可任选取代有 1-3 个 R^5 ;

[0045] R^{13} 为 H、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烷基羰基、苯基或苄基,其中所述苯基或苄基中的每个可任选取代有 1-3 个 R^5 ;或者取代有 5- 或 6- 元的饱和或不饱和的环系,或者取代有 5-6 稠合的环系,或者取代有 6-6 稠合的环系,每个环系含有 1-3 个杂原子,其中每个环可任选取代有 1-3 个 R^5 ,任选取代有 1-3 个 R^5 的联苯基或任选取代有 1-3 个 R^5 的萘基;以及

[0046] 可选择地, R^{12} 和 R^{13} 可一起形成 5- 或 6- 元的饱和或不饱和的含 1-3 个杂原子的环,其中每个环可任选取代有 1-3 个 R^5 ;

[0047] R^{14} 为苯基或苄基,其中所述苯基或苄基中的每个可任选取代有 1-3 个 R^5 。

[0048] 本发明另一实施方案可包括用于防治或预防真菌侵袭的杀真菌组合物,所述组合物包含如下所述的化合物和植物学可接受的载体物质。

[0049] 本发明另一个实施方案可包括用于防治或预防真菌侵袭植物的方法,所述方法包括将杀真菌有效量的如下所述的一种或多种化合物施用至如下位点中的至少一种:真菌、植物、与所述植物邻近的区域和适于产生植物的种子。

[0050] 术语“烷基”是指支链、非支链或环状碳链,包括甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0051] 术语“烯基”是指含有一个或多个双键的支链、非支链或环状碳链,包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丙烯基、异丁烯基、环己烯基等。

[0052] 术语“炔基”是指含有一个或多个叁键的支链或非支链碳链,包括丙炔基、丁炔基等。

[0053] 除非另有说明,该说明书通篇使用的术语“R”是指基团 C_{2-8} 烷基、 C_{3-8} 烯基或 C_{3-8} 炔基。

[0054] 术语“烷氧基”是指 -OR 取代基。

[0055] 术语“烷氧基羰基”是指 -C(O)-OR 取代基。

- [0056] 术语“烷基羰基”是指 $-C(O)-R$ 取代基。
- [0057] 术语“烷基磺酰基”是指 $-SO_2-R$ 取代基。
- [0058] 术语“卤代烷基磺酰基”是指其中 R 被 Cl、F、I 或 Br 或其任意组合完全或部分取代的 $-SO_2-R$ 取代基。
- [0059] 术语“烷基硫基”是指 $-S-R$ 取代基。
- [0060] 术语“卤代烷基硫基”是指取代有 Cl、F、I 或 Br 或其任意组合的烷基硫基。
- [0061] 术语“卤代硫基”是指取代有三个或五个 F 取代基的硫。
- [0062] 术语“烷基氨基羰基”是指 $-C(O)-N(H)-R$ 取代基。
- [0063] 术语“二烷基氨基羰基”是指 $-C(O)-NR_2$ 取代基。
- [0064] 术语“烷基环烷基氨基”是指取代有烷基的环烷基氨基取代基。
- [0065] 术语“三烷基甲硅烷基”是指 $-SiR_3$ 。
- [0066] 术语“氰基”是指 $-C \equiv N$ 取代基。
- [0067] 术语“羟基”是指 $-OH$ 取代基。
- [0068] 术语“氨基”是指 $-NH_2$ 取代基。
- [0069] 术语“烷基氨基”是指 $-N(H)-R$ 取代基。
- [0070] 术语“二烷基氨基”是指 $-NR_2$ 取代基。
- [0071] 术语“三烷基甲硅烷基烷基”是指烷基上的 $-SiR_3$ 取代基。
- [0072] 术语“烷氧基烷基”是指 $-O(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$ ，其中 n 为整数 1-3，和 m 为 0-2。
- [0073] 术语“烷氧基烷基”是指烷基上的烷氧基取代基。
- [0074] 术语“卤代烷氧基烷基”是指在被 Cl、F、Br 或 I 或其任意组合完全或部分取代的烷基上的烷氧基取代基。
- [0075] 术语“羟基烷基”是指取代有羟基的烷基。
- [0076] 术语“卤代烷氧基”是指 $-OR-X$ 取代基，其中 X 为 Cl、F、Br 或 I 或其任意组合。
- [0077] 术语“卤代烷基”是指取代有 Cl、F、I 或 Br 或其任意组合的烷基。
- [0078] 术语“卤代烯基”是指取代有 Cl、F、I 或 Br 或其任意组合的烯基。
- [0079] 术语“卤代炔基”是指取代有 Cl、F、I 或 Br 或其任意组合的炔基。
- [0080] 术语“卤素”或“卤代”是指一个或多个被定义为 F、Cl、Br 和 I 的卤素原子。
- [0081] 术语“羟基羰基”是指 $-C(O)-OH$ 取代基。
- [0082] 术语“硝基”是指 $-NO_2$ 取代基。
- [0083] 在本发明全文中，当提到式 I 化合物时还包括式 I 的光学异构体和盐及其水合物。具体而言，当式 I 含有支链烷基时，应当理解为所述化合物包括其光学异构体和外消旋物。盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐等。此外，式 I 化合物可包括互变异构形式。
- [0084] 本申请中披露的一些化合物可作为一种或多种异构体存在。本领域技术人员应当理解的是，一种异构体可能比另一种异构体更具活性。出于清楚的目的，本发明中披露的结构仅以一种几何形式绘制出来，但预期代表所述分子的所有几何形式和互变异构形式。
- [0085] 本领域技术人员还应当理解的是，除非另有说明，允许额外的取代，只要满足化学键合和应变能规则并且产物仍表现杀真菌活性。
- [0086] 本发明另一实施方案为式 I 化合物的用途，用于保护植物免受致植物病微生物侵袭或用于处理被致植物病微生物侵害的植物，所述用途包括将式 I 化合物或含有所述化合

物的组合物施用至土壤、植物、植物部分、叶子和 / 或种子。

[0087] 此外,本发明的另一个实施方案为用于保护植物免受致植物病微生物侵袭和 / 或处理被致植物病微生物侵害的植物的组合物,所述组合物包含式 I 化合物和植物学可接受的载体物质。

[0088] 一经考虑以下示例性实施方案的详细说明,本发明的其它特征和优点对本领域技术人员来说就是显而易见的,所述实施方案举例说明实施目前所理解的本发明的最佳方式。

具体实施方式

[0089] 可通过各种已知技术中的任一种将本发明化合物作为化合物或作为含有所述化合物的制剂来施用。例如,可将所述化合物施用至植物的根、种子或叶子以防治各种真菌,而不破坏植物的商业价值。所述物质可按通常使用的任意制剂类型的形式施用,例如作为溶液剂、粉尘剂、可润湿粉末、可流动浓缩物或乳油 (emulsifiable concentrate)。

[0090] 优选地,本发明化合物以制剂形式施用,所述制剂包含一种或多种式 I 化合物和植物学可接受的载体。可将浓缩制剂分散在水中或其它液体中用于施用,或制剂可以是粉尘或颗粒,其中不经进一步处理随即可施用所述粉尘或颗粒制剂。可根据农业化学领域常见的方法制备所述制剂。

[0091] 本发明预期使用所有媒介物,可通过所述媒介物配制所述一种或多种化合物用于递送并用作杀真菌剂。通常,作为含水悬浮液或乳液的形式施用制剂。所述悬浮液或乳液可由水可溶、水可悬浮或可乳化制剂制备,当所述水可溶、水可悬浮或可乳化制剂为固体时通常称作可润湿粉末;或者当所述水可溶、水可悬浮或可乳化制剂为液体时通常称作乳油、含水悬浮液或悬浮浓缩物。容易理解的是,可使用能将这些化合物加入其中的任意物质,条件是得到所需的用途而不明显妨碍这些化合物作为抗真菌剂的活性。

[0092] 可被压制成水可分散颗粒的可润湿粉末包含一种或多种式 I 化合物的充分混合物 (intimate mixture)、惰性载体和表面活性剂。以可润湿粉末的总重量计,所述可润湿粉末中的化合物的浓度可从约 10wt% 至约 90wt%,更优选从约 25wt% 至约 75wt%。在可润湿粉末的制备中,所述化合物可与任意微细粉碎的固体混合,所述微细粉碎的固体为例如叶蜡石 (prophyllite)、滑石、白垩、石膏、漂白土 (Fuller's earth)、膨润土、凹凸棒石、淀粉、酪蛋白 (casein)、麸质 (gluten)、蒙脱土 (montmorillonite clay)、硅藻土 (diatomaceous earth) 或精制硅酸盐 (purified silicate) 等。在所述操作中,通常将微细粉碎的载体和表面活性剂与所述化合物共混并研磨。

[0093] 以所述浓缩物的总重量计,式 I 化合物的乳油可以包含于合适液体中的常规浓度的所述化合物,例如从约 10wt% 至约 50wt%。可将所述化合物溶解在惰性载体和乳化剂中,所述惰性载体是水混溶性溶剂或水不混溶性有机溶剂的混合物。所述浓缩物可用水和油稀释以形成水包油乳液形式的喷雾混合物。有用的有机溶剂包括石油的芳族部分特别是高沸点萘部分和烯部分例如重芳香族萘油。也可使用其它有机溶剂例如萜烯溶剂包括松香衍生物、脂肪族酮例如环己酮和复杂的醇 (complex alcohol) 例如 2- 乙氧基乙醇。

[0094] 可被本发明有利地采用的乳化剂可容易地由本领域技术人员确定并包括各种非离子乳化剂、阴离子乳化剂、阳离子乳化剂和两性乳化剂,或两种或多种乳化剂的共混物。

用在制备所述乳油中的非离子乳化剂的实例包括聚亚烷基二醇醚和烷基和芳基酚、脂肪族醇、脂肪族胺或脂肪酸与环氧乙烷、环氧丙烷的缩合产物例如乙氧基化烷基酚和用多元醇或聚氧化烯溶解的羧酸酯。阳离子乳化剂包括季铵化合物和脂肪胺盐。阴离子乳化剂包括烷基芳基磺酸的油溶盐（例如，钙盐）、油溶盐或硫酸化聚乙二醇醚和磷酸化聚乙二醇醚的合适盐。

[0095] 本发明化合物的乳油的制备中可采用的代表性有机液体为芳族液体例如二甲苯和丙基苯馏分；或混合的萘馏分、矿物油、取代的芳族有机液体例如邻苯二甲酸二辛酯；煤油（kerosene）；各种脂肪酸的二烷基酰胺，特别是脂肪乙二醇的二甲基酰胺和乙二醇衍生物例如二乙二醇的正丁基醚、乙基醚或甲基醚和三乙二醇的甲基醚等。在乳油的制备中也可采用两种或多种有机液体的混合物。有机液体包括二甲苯和丙基苯馏分，在一些情况下二甲苯是最优选的。在液体制剂中通常采用表面活性分散剂，并且以所述分散剂和一种或多种化合物的组合重量计，所述表面活性分散剂的量为 0.1 至 20wt%。所述制剂也可含有其它相容的添加剂，例如植物生长调节剂和其它农业中使用的生物活性化合物。

[0096] 含水悬浮液包括一种或多种水不可溶式 I 化合物分散在含水媒介物中的悬浮液，以含水悬浮液的总重量计，浓度为约 5wt% - 约 50wt%。如下制备悬浮液：精细研磨一种或多种所述化合物，将经研磨的化合物剧烈混合到媒介物中，所述媒介物由水和选自上述相同类型的表面活性剂构成。也可加入其它成分，例如无机盐以及合成胶或天然胶，以增加含水媒介物的密度和粘度。通常最有效的是通过以下方式同时研磨和混合：制备含水混合物并在设备例如砂磨机、球磨机或活塞式匀浆机中匀化。

[0097] 含水乳液包括在水性媒介物中乳化的一种或多种水不溶性杀虫活性成分的乳液，以含水乳液的总重量计，浓度通常在约 5wt% 至约 50wt% 范围内。如果所述杀虫活性成分为固体，则在制备所述含水乳液之前必须将所述杀虫活性成分溶解在适当的水不混溶性溶剂中。通过以下方式制备乳液，将所述液体杀虫活性成分或其水不混溶性溶液在水性介质中乳化，所述水性介质通常含有有助于上述乳液形成和稳定的表面活性剂。这通常是借助由高剪切混合器或匀浆机提供的剧烈搅拌完成的。

[0098] 式 I 化合物也可作为颗粒制剂的形式施用，所述颗粒制剂可特别用于施用至土壤。以颗粒制剂的总重量计，所述颗粒制剂通常含有分散在惰性载体中的约 0.5wt% - 约 10wt% 所述化合物，所述惰性载体完全或大部分由粗糙粉碎的惰性物质组成，所述惰性物质为例如凹凸棒石、膨润土、硅藻土、粘土或相似的廉价物质。所述制剂通常如下制备：将所述化合物溶解在合适的溶剂中，将其施用至颗粒载体，所述颗粒载体已经被预先制成合适的粒度（范围为约 0.5 至 3mm）。合适的溶剂为所述化合物可基本或完全溶于其中的溶剂。所述制剂也可如下制备：将所述载体和化合物和溶剂制成糊状或膏状，然后压碎并干燥得到所需颗粒粒度。

[0099] 含有式 I 化合物的粉剂（dust）如下制备：充分混合粉末状的一种或多种所述化合物和合适的粉尘状农用载体（例如高岭粘土、研碎的火山石等）。以粉剂的总重量计，所述粉剂可合适地含有约 1% - 约 10% 所述化合物。

[0100] 所述制剂可额外含有辅助表面活性剂以增强所述化合物沉积、润湿和渗透到目标作物和微生物上。这些辅助表面活性剂可任选作为制剂的组分或作为罐混合物使用。以水的喷雾体积计，所述辅助表面活性剂的量通常从 0.01 至 1.0 体积%，优选 0.05 至 0.5

体积%。合适的辅助表面活性剂包括但不限于乙氧基化壬基酚、乙氧基化合成醇或乙氧基化天然醇、磺基琥珀酸酯或磺基琥珀酸盐、乙氧基化有机硅氧烷、乙氧基化脂肪胺和表面活性剂与矿物油或植物油的共混物。所述制剂也可包括水包油乳液例如在美国专利申请 11/495, 228 中披露的那些, 将 11/495, 228 披露的内容并入本文作为参考。

[0101] 所述制剂可任选包括含有其它杀虫化合物的组合。所述额外的杀虫化合物可以是杀真菌剂、杀虫剂、除草剂、杀线虫剂、杀螨剂、杀节肢动物剂 (arthropodicide)、杀菌剂或它们的组合, 所述额外的杀虫化合物在就应用所选的介质中与本发明化合物相容并且不拮抗本发明化合物的活性。因此, 在所述实施方案中, 将所述其它杀虫化合物作为增补毒剂使用, 用于相同或不同的杀虫用途。所述组合中的所述式 I 化合物和杀虫化合物通常可以 1 : 100 至 100 : 1 的重量比存在。

[0102] 本发明化合物也可与其它杀真菌剂组合形成杀真菌混合物和它们的协同混合物。本发明的杀真菌化合物通常与一种或多种其它杀真菌剂或除草剂共同施用, 从而防治更宽范围的不期望病害。当与其它杀真菌剂共同施用时, 本发明要求保护的化合物可与一种或多种其它杀真菌剂配制在一起, 可与一种或多种其它杀真菌剂在容器中混合 (tank mix) 在一起, 或可与一种或多种其它杀真菌剂顺序施用。所述其它杀真菌剂可包括 2-(氰硫基甲硫基)-苯并噻唑 (2-(thiocyanatomethylthio)-benzothiazole)、2-苯基-苯酚 (2-phenylphenol)、8-羟基喹啉硫酸盐 (8-hydroxyquinoline sulfate)、辛唑啉菌胺 (ametocetradin)、吡唑磺菌胺 (amisulbrom)、抗霉素 (antimycin)、艾丘 10 (Ampelomyces)、使君子 (quisqualis)、戊环唑 (azaconazole)、腈嘧菌酯 (azoxystrobin)、芽孢杆菌 (Bacillus subtilis)、芽孢杆菌株 QST713、苯霜灵 (benalaxyl)、苯菌灵 (benomyl)、苯噻菌胺酯 (benthiavalicarb-isopropyl)、苄基氨基苯-磺酸 (BABS) 盐 (benzylaminophene-sulfonate (BABS) salt)、碳酸氢盐 (bicarbonates)、联苯类化合物 (biphenyl)、叶枯唑 (bismethiazol)、联苯三唑醇 (bitertanol)、bixafen、灭瘟素 (blasticidin-S)、硼砂 (borax)、波尔多液 (Bordeaux Mixture)、烟酰胺 (boscalid)、糠菌唑 (bromuconazole)、乙嘧酚磺酸酯 (bupirimate)、石硫合剂 (calcium polysulfide)、敌菌丹 (captan)、克菌丹 (captan)、多菌灵 (carbendazim)、萎锈灵 (carboxin)、环丙酰菌胺 (carpropamid)、香芹酮 (carvone)、chlazafenone、地茂散 (chloroneb)、百菌清 (chlorothalonil)、乙菌利 (chlozolate)、盾壳霉 (Coniothyrium Minitans)、氢氧化铜 (copper hydroxide)、辛酸铜 (copper octanoate)、王铜 (copper oxychloride)、硫酸铜 (copper sulfate)、碱式硫酸铜 (copper sulfate (tribasic))、氧化亚铜 (cuprous oxide)、氰霜唑 (cyazofamid)、环氟苯酰胺 (cyflufenamid)、霜脲氰 (cymoxanil)、环菌唑 (cyproconazole)、嘧菌环胺 (cyprodinil)、棉隆 (dazomet)、咪菌威 (debacarb)、1,2-亚乙基二(二硫代氨基甲酸铵) (diammonium ethylene bis-(dithiocarbamate))、苯氟磺胺 (dichlofluanid)、双氯酚 (dichlorophen)、双氯氰菌胺 (diclocymet)、哒菌酮 (diclomezine)、氯硝胺 (dichloran)、乙霉威 (diethofencarb)、苯醚甲环唑 (difenoconazole)、野燕枯离子 (difenzoquat ion)、氟嘧菌胺 (diflumetorim)、烯酰吗啉 (dimethomorph)、醚菌胺 (dimoxystrobin)、烯唑醇 (diniconazole)、烯唑醇-M (diniconazole-M)、消螨通 (dinobuton)、二硝巴豆酸酯 (dinocap)、二苯胺 (diphenylamine)、二氰蒽醌 (dithianon)、十二环吗啉 (dodemorph)、十二环吗啉乙酸盐 (dodemorph acetate)、多果定 (dodine)、多果定游离碱 (dodine

free base)、敌瘟磷(edifenphos)、enestrobin、氟环唑(epoxiconazole)、噻唑菌胺(ethaboxam)、乙氧喹啉(ethoxyquin)、土菌灵(etridiazole)、噁唑菌酮(famoxadone)、咪唑菌酮(fenamidone)、氯苯嘧啶醇(fenarimol)、腈苯唑(fenbuconazole)、甲呋酰胺(fenfuram)、环酰菌胺(fenhexamid)、稻瘟酰胺(fenoxanil)、拌种咯(fenpiclonil)、苯锈啉(fenpropidin)、丁苯吗啉(fenpropimorph)、fenpyrazamine、三苯锡(fentin)、三苯基乙酸锡(fentin acetate)、三苯基氢氧化锡(fentin hydroxide)、福美铁(ferbam)、噻菌脲(ferimzone)、氟啉胺(fluzinam)、咯菌腈(fludioxonil)、氟吗啉(flumorph)、氟吡菌胺(fluopicolide)、fluopyram、氟氯菌核利(fluoroimide)、氟噻菌酯(fluoxastrobin)、氟喹唑(fluquinconazole)、氟硅唑(flusilazole)、磺菌胺(flusulfamide)、flutianil、氟酰胺(flutolanil)、粉唑醇(flutriafol)、fluxapyroxad、灭菌丹(folpet)、甲醛(formaldehyde)、三乙膦酸(fosetyl)、三乙膦酸铝(fosetyl aluminium)、麦穗宁(fuberidazole)、呋霜灵(furalaxyl)、呋吡菌胺(furametpyr)、双胍辛乙酸盐(guazatine)、双胍辛乙酸盐(guazatine acetate)、四硫钠(GY-81)、六氯苯(hexachlorobenzene)、己唑醇(hexaconazole)、噁霉灵(hymexazol)、抑霉唑(imazalil)、抑霉唑硫酸盐(imazalil sulfate)、亚胺唑(imibenconazole)、双胍辛胺(iminoctadine)、双胍辛胺三乙酸盐(iminoctadine triacetate)、双胍辛胺三(对十二烷基苯磺酸盐)[iminoctadine tris(albesilate)]、iodocarb、种菌唑(ipconazole)、ipfenpyrazolone、异稻瘟净(iprobenfos)、异菌脲(iprodione)、缬霉威(iprovalicarb)、稻瘟灵(isoprothiolane)、isopyrazam、isotianil、春雷霉素(kasugamycin)、春雷霉素盐酸盐水合物(kasugamycin hydrochloride hydrate)、醚菌甲酯(kresoxim-methyl)、laminarin、代森锰铜(mancopper)、代森锰锌(mancozeb)、mandipropamid、代森锰(maneb)、噻菌胺(mepanipyrin)、灭锈胺(mepronil)、meptyl-dinocap、氯化汞(mercuric chloride)、氧化汞(mercuric oxide)、氯化亚汞(mercurous chloride)、甲霜灵(metalaxyl)、精甲霜灵(mefenoxam)、精甲霜灵(metalaxyl-M)、威百亩(metam)、安百亩(metam-ammonium)、metam-potassium、威百亩(metam-sodium)、叶菌唑(metconazole)、磺菌威(methasulfocarb)、碘甲烷(methyl iodide)、敌线酯(methyl isothiocyanate)、代森联(metiram)、苯氧菌胺(metominostrobin)、苯菌酮(metrafenone)、米多霉素(mildiomycin)、腈菌唑(myclobutanil)、代森钠(nabam)、酞菌异丙酯(nitrothal-isopropyl)、氟苯嘧啶醇(nuarimol)、辛噻酮(octhilinone)、呋酰胺(ofurace)、油酸(脂肪酸)(oleic acid(fatty acid))、肟醚菌胺(orysastrobin)、噁霜灵(oxadixyl)、喹啉铜(oxine-copper)、噁咪唑(oxpoconazole fumarate)、氧化萎锈灵(oxycarboxin)、稻瘟酯(pefurazoate)、戊菌唑(penconazole)、戊菌隆(pencycuron)、penflufen、五氯酚(pentachlorophenol)、月桂酸五氯苯酯(pentachlorophenyl laurate)、吡噻菌胺(penthiopyrad)、乙酸苯汞(phenyl mercury acetate)、膦酸(phosphonic acid)、四氯苯酞(phthalide)、啉氧菌酯(picoxystrobin)、多抗霉素B(polyoxin B)、多抗霉素(polyoxin)、多氧霉素(polyoxorim)、碳酸氢钾(potassium bicarbonate)、羟基喹啉硫酸钾(potassium hydroquinoline sulfate)、烯丙苯噻唑(probenazole)、咪鲜胺(prochloraz)、腐霉利(procymidone)、霜霉威(propamocarb)、霜霉威盐酸盐(propamocarb hydrochloride)、丙环唑(propiconazole)、

丙森锌 (propineb)、丙氧喹啉 (proquinazid)、丙硫菌唑 (prothioconazole)、吡唑醚菌酯 (pyraclostrobin)、唑胺菌酯 (pyrametostrobin)、唑菌酯 (pyraoxystrobin)、吡菌磷 (pyrazophos)、pyribencarb、稗草丹 (pyributicarb)、啉斑肟 (pyrifenoxy)、嘧霉胺 (pyrimethanil)、pyriofenone、咯喹酮 (pyroquilon)、灭藻醌 (quinoclamine)、苯氧喹啉 (quinoxifen)、五氯硝基苯 (quintozene)、大虎杖提取物 (Reynoutria sachalinensis extract)、sedaxane、硅噻菌胺 (silthiofam)、硅氟唑 (simeconazole)、2- 苯基苯酚钠 (sodium 2-phenyl phenoxide)、碳酸氢钠 (sodium bicarbonate)、五氯苯酚钠 (sodium pentachlorophenoxide)、螺环菌胺 (spiroxamine)、硫黄 (sulfur)、SYP-Z071、SYP-048、木焦油 (tar oil)、戊唑醇 (tebuconazole)、tebufloquin、四氯硝基苯 (tecnazene)、四氟醚唑 (tetraconazole)、噻菌灵 (thiabendazole)、噻氟菌胺 (thiifluzamide)、甲基硫菌灵 (thiophanate-methyl)、福美双 (thiram)、噻酰菌胺 (tiadinil)、甲基立枯磷 (tolclofos-methyl)、甲苯氟磺胺 (tolylfluanid)、三唑酮 (triadimefon)、三唑醇 (triadimenol)、咪唑嗪 (triazoxide)、三环唑 (tricyclazole)、十三吗啉 (tridemorph)、肟菌酯 (trifloxystrobin)、氟菌唑 (triflumizole)、噻氨灵 (triforine)、灭菌唑 (triticonazole)、井冈霉素 (validamycin)、valifenalate、valiphenal、乙烯菌核利 (vinclozolin)、代森锌 (zineb)、福美锌 (ziram)、苯酰菌胺 (zoxamide)、假丝酵母 (Candida oleophila)、枯萎病菌 (Fusarium oxysporum)、绿粘帚霉属种 (Gliocladium spp.)、大隔孢拟射脉霉素 (Phlebiopsis gigantea)、灰绿链霉菌 (Streptomyces griseoviridis)、木霉属种 (Trichoderma spp.)、(R, S)-N-(3,5- 二氯苯基)-2-(甲氧基甲基)-琥珀酰亚胺 ((R, S)-N-(3,5-dichlorophenyl)-2-(methoxymethyl)-succinimide)、1,2- 二氯丙烷 (1,2-dichloropropane)、1,3- 二氯-1,1,3,3- 四氟丙酮水合物 (1,3-dichloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetone hydrate)、1- 氯-2,4- 二硝基萘 (1-chloro-2,4-dinitronaphthalene)、1- 氯-2- 硝基丙烷 (1-chloro-2-nitropropane)、2-(2- 十七烷基-2- 咪唑啉-1- 基) 乙醇 (2-(2-heptadecyl-2-imidazolin-1-yl)ethanol)、2,3- 二氢-5- 苯基-1,4- 二硫杂环己二烯-1,1,4,4- 四氧化物 (2,3-dihydro-5-phenyl-1,4-dithiane-1,1,4,4-tetraoxide)、乙酸 2- 甲氧基乙基汞 (2-methoxyethyl mercury acetate)、氯化 2- 甲氧基乙基汞 (2-methoxy ethyl mercury chloride)、硅酸 2- 甲氧基乙基汞 (2-methoxy ethyl mercury silicate)、3-(4- 氯苯基)-5- 甲基绕丹宁 (3-(4-chlorophenyl)-5-methyl rhodanine)、硫氰酸 4-(2- 硝基丙-1- 烯基) 苯酯 (4-(2-nitroprop-1-enyl)phenyl thiocyanate)、氨丙膦酸 (ampropylfos)、敌菌灵 (anilazine)、氧化福美双 (azithiram)、多硫化钡 (barium polysulfide)、铁菌清 (Bayer 32394)、麦锈灵 (benodanil)、酞肟脒 (benquinox)、丙唑草隆 (bentaluron)、苄烯酸 (benzamacril)、苄烯酸异丁酯 (benzamacril-isobutyl)、苯杂吗 (benzamorf)、乐杀螨 (binapacryl)、硫酸二(甲基汞) (bis(methyl mercury)sulfate)、氧化二(三丁基锡) (bis(tributyltin)oxide)、丁硫脒 (buthiobate)、草菌盐 (cadmium calcium copper zinc chromate sulfate)、吗菌威 (carbamorph)、氰粉灵 (CECA)、灭瘟唑 (chlorbenthiazole)、双胺灵 (chloraniformethan)、苯咪唑菌 (chlorfenazole)、四氯喹噁啉 (chlorquinox)、咪菌酮 (climbazole)、环糠酰胺 (cyclafuramid)、氰菌灵 (cypendazole)、酯菌胺 (cyprofuram)、癸磷锡 (decafentin)、二氯萘醌 (dichlone)、菌核利 (dichlozoline)、

苄氯三唑醇 (diclobutrazol)、甲菌定 (dimethirimol)、敌螨通 (dinocton)、硝辛酯 (dinosulfon)、硝丁酯 (dinoterbon)、吡菌硫 (dipyrrithione)、灭菌磷 (ditalimfos)、多敌菌 (dodicin)、敌菌酮 (drazoxolon)、稻瘟净 (EBP)、枯瘟净 (ESBP)、乙环唑 (etaconazole)、代森硫 (etem)、乙嘧酚 (ethirim)、敌磺钠 (fenaminosulf)、咪菌腈 (fenapanil)、种衣酯 (fenitropan)、5- 氟 cytosine and profungicides thereof、三氟苯唑 (fluotrimazole)、灭菌胺 (furcarbanil)、呋菌唑 (furconazole)、顺式呋菌唑 (furconazole-cis)、拌种胺 (furmecyclox)、呋菌隆 (furophanate)、果绿啉 (glyodine)、灰黄霉素 (griseofulvin)、丙烯酸喹啉酯 (halacrinat)、噻茂铜 (Hercules 3944)、环己硫磷 (hexylthiofos)、丙环啉菌 (ICIA0858)、壬氧磷胺 (isopamphos)、氯苯咪菌酮 (isovaledione)、邻酰胺 (mebenil)、咪卡病西 (mecarbinzid)、胼叉噁唑酮 (metazoxolon)、呋菌胺 (methfuroxam)、氰胍甲汞 (methyl mercury dicyandiamide)、噻菌胺 (metsulfovax)、代森环 (milneb)、粘氯酸酐 (mucochloric anhydride)、甲菌利 (myclozolin)、N-3,5- 二氯苯基琥珀酰亚胺 (N-3, 5-dichlorophenyl-succinimide)、N-(3- 硝基苯基) 衣糠酰亚胺 (N-3-nitrophenyl itaconimide)、多马霉素 (natamycin)、N- 乙基汞基-4- 甲苯磺酰苯胺 (N-ethyl mercurio-4-toluene sulfonanilide)、二 (N, N- 二甲基二硫代氨基甲酸) 镍 (nickel bis(dimethyl dithiocarbamate))、八氯酮 (OCH)、N, N- 二甲基二硫代氨基甲酸苯基汞 (phenylMercury dimethyl dithiocarbamate)、硝酸苯基汞 (phenyl mercury nitrate)、氯瘟磷 (phosdiphen)、picolinamide UK-2A 及其衍生物、硫菌威 (prothiocarb)、盐酸硫菌威、吡喃灵 (pyracarbolid)、啉菌腈 (pyridinitril)、吡氧氯 (pyroxychlor)、氯吡呋醚 (pyroxyfur)、5- 乙酰基-8- 羟基喹啉 (quinacetol)、喹菌盐 (quinacetol sulfate)、酯菌脒 (quinazamid)、喹唑菌酮 (quinconazole)、吡咪唑菌 (rabenzazole)、水杨酰胺 (salicylanilide)、唑菌庚醇 (SSF-109)、戊苯砜 (sultropen)、福代硫 (tecoram)、噻二氟 (thiadifluor)、噻菌腈 (thicyofen)、苯菌胺 (thiochlorfenphim)、硫菌灵 (thiophanate)、克杀螨 (thioquinox)、硫氰苯甲酰胺 (tioxyamid)、三唑磷胺 (triamiphos)、噻菌醇 (triirimol)、叶锈特 (triazbutil)、水杨菌胺 (trichlamide)、福美甲肿 (urbacid) 和灭杀威 (zarilamid) 和它们的任意组合。

[0103] 此外, 本发明化合物可与其它杀害虫剂结合, 包括杀虫剂、杀线虫剂、杀螨剂、杀节肢动物剂 (arthropodicide)、杀菌剂或它们的组合, 所述其它杀害虫剂在就应用所选的介质中与本发明化合物相容并且不拮抗本发明化合物的活性以形成杀虫混合物和它们的协同混合物。本发明的杀真菌化合物通常与一种或多种其它杀害虫剂共同施用, 从而防治更宽范围的不期望害虫。当与其它杀害虫剂共同施用时, 本发明要求保护的化合物可与其它杀害虫剂配制在一起、可与其它杀害虫剂在容器中混合 (tank mix) 在一起或可与其它杀害虫剂顺序施用。常见的杀虫剂包括但不限于: 抗生素类杀虫剂例如阿洛氨基菌素 (allosamidin) 和敌贝特 (thuringiensin); 大环内酯类杀虫剂 (macrocyclic lactone insecticide) 例如艾克敌 (spinosad) 和多虫菌素 (spinetoram); 齐墩螨素杀虫剂 (avermectin insecticide) 例如阿维菌素 (abamectin)、多拉克汀 (doramectin)、甲氨基阿维菌素 (emamectin)、爱普瑞菌素 (eprinomectin)、齐墩螨素 (ivermectin) 和赛拉菌素 (selamectin); 美倍霉素杀虫剂 (milbemycin insecticide) 例如 lepimectin、米尔螨素 (milbemectin)、米尔贝肟 (milbemycin oxime) 和莫西克丁 (moxidectin); 砷杀虫剂

(arsenical insecticide) 例如砷酸钙 (calcium arsenate)、乙酰亚砷酸铜 (copper acetoarsenite)、砷酸铜 (copper arsenate)、砷酸铅 (lead arsenate)、亚砷酸钾 (potassium arsenite) 和亚砷酸钠 (sodium arsenite); 植物性杀虫剂 (botanical insecticide) 例如新烟碱 (anabasine)、艾扎丁 (azadirachtin)、右旋柠檬烯 (d-limonene)、烟碱 (nicotine)、除虫菊 (pyrethrins)、瓜菊酯 (cinerin)、瓜菊酯 I (cinerin I)、瓜菊酯 II (cinerin II)、茉莉菊酯 I (jasmolin I)、茉莉菊酯 II (jasmolin II)、除虫菊酯 I (pyrethrin I)、除虫菊酯 II (pyrethrin II)、苦木 (quassia)、鱼藤酮 (rotenone)、鱼泥汀 (ryania) 和沙巴草 (sabadilla); 氨基甲酸酯类杀虫剂 (carbamate insecticide) 例如噁虫威 (bendiocarb) 和甲萘威 (carbaryl); 苯并呋喃基甲基氨基甲酸酯类杀虫剂 (benzofuranylmethyl carbamate insecticide) 例如丙硫克拜威 (benfuracarb)、虫螨威 (carbofuran)、丁硫克百威 (carbosulfan)、一甲呋喃丹 (decarbofuran) 和呋线威 (furathiocarb); 二甲基氨基甲酸酯类杀虫剂 (dimethyl carbamate insecticide) 例如氮芥 (dimitan)、敌蝇威 (dimetilan)、喹啉威 (hyquincarb) 和抗蚜威 (pirimicarb); 肟氨基甲酸酯类杀虫剂 (oxime carbamate insecticide) 例如棉铃威 (alanycarb)、涕灭威 (aldicarb)、砒灭威 (aldoxycarb)、丁叉威 (butocarboxim)、氧丁叉威 (butoxycarboxim)、灭多虫 (methomyl)、腈叉威 (nitrilacarb)、甲氧叉威 (oxamyl)、噻螨威 (tazimcarb)、抗虫威 (thiocarboxime)、硫双灭多威 (thiodicarb) 和特氧叉威 (thiofanox); 苯基甲基氨基甲酸酯类杀虫剂 (phenyl methyl carbamate insecticide) 例如除害威 (allyxycarb)、灭害威 (aminocarb)、合杀威 (bufencarb)、畜虫威 (butacarb)、氯灭杀威 (carbanolate)、除线威 (cloethocarb)、N-(3-甲基苯基) 氨基甲酸甲酯 (dicresyl)、二氧威 (dioxacarb)、多杀威 (EMPC)、苯虫威 (ethiofencarb)、乙苯威 (fenethacarb)、丁苯威 (fenobucarb)、异丙威 (isoprocab)、灭虫威 (methiocarb)、速灭威 (metolcarb)、自克威 (mexacarbate)、蜚虱威 (promacyl)、猛杀威 (promecarb)、残杀威 (propoxur)、混杀威 (trimethacarb)、二甲威 (XMC) 和灭杀威 (xylylcarb); 干燥剂杀虫剂例如硼酸、硅藻土和硅胶; 二酰胺类杀虫剂例如氯虫苯甲酰胺 (chlorantraniliprole)、cyantraniliprole 和氟虫酰胺 (flubendiamide); 二硝基苯酚杀虫剂 (dinitrophenol insecticide) 例如消螨酚 (dinex)、硝丙酚 (dinoprop)、戊硝酚 (dinosam) 和二硝甲酚 (DNOC); 氟杀虫剂 (fluorine insecticide) 例如六氟硅酸钡 (barium hexafluoro silicate)、氟铝酸钠 (cryolite)、氟化钠 (sodium fluoride)、六氟硅酸钠 (sodium hexafluoro silicate) 和氟虫胺 (sulfluramid); 甲脒杀虫剂 (formamidine insecticide) 例如虫螨脒 (amitraz)、氯苯脒 (chlordimeform)、伐虫脒 (formetanate) 和胺甲威 (formparanate); 熏蒸杀虫剂 (fumigant insecticide) 例如丙烯腈 (acrylonitrile)、二硫化碳 (carbon disulfide)、四氯化碳 (carbon tetrachloride)、氯仿 (chloroform)、氯化苦 (chloropicrin)、对二氯苯 (para-dichlorobenzene)、1,2-二氯丙烷 (1,2-dichloropropane)、甲酸乙酯 (ethylformate)、1,2-二溴乙烷 (ethylene dibromide)、1,2-二氯乙烷 (ethylene dichloride)、环氧乙烷 (ethylene oxide)、氢氰酸 (hydrogen cyanide)、碘甲烷 (iodomethane)、溴甲烷 (methyl bromide)、三氯乙烷 (methylchloroform)、二氯甲烷 (methylene chloride)、萘 (naphthalene)、磷化氢 (phosphine)、硫酰氟 (sulfuryl fluoride) 和四氯乙烷 (tetrachloroethane); 无机杀虫

剂 (inorganic insecticide) 例如硼砂 (borax)、石硫合剂 (calcium polysulfide)、油酸铜 (copper oleate)、氯化亚汞 (mercurous chloride)、硫氰酸钾 (potassium thiocyanate) 和硫氰酸钠 (sodium thiocyanate); 几丁质合成抑制剂 (chitin synthesis inhibitor) 例如双二氟虫脒 (bistrifluron)、噻嗪酮 (buprofezin)、定虫隆 (chlorfluazuron)、灭蝇胺 (cyromazine)、氟脒杀 (diflubenzuron)、氟螨脒 (flucycloxuron)、氟虫脒 (flufenoxuron)、氟铃脒 (hexaflumuron)、氟丙氧脒 (lufenuron)、双苯氟脒 (novaluron)、多氟脒 (noviflumuron)、氟幼脒 (penfluron)、伏虫隆 (teflubenzuron) 和杀虫隆 (triflumuron); 保幼激素模拟物 (juvenile hormone Mimic) 例如保幼醚 (epofenonane)、双氧威 (fenoxycarb)、蒙五二 (hydroprene)、蒙七七七 (kinoprene)、蒙五一五 (methoprene)、蚊蝇醚 (pyriproxyfen) 和硫烯酸酯 (triprene); 保幼激素 (juvenile hormone) 例如保幼激素 I (juvenile hormone I)、保幼激素 II (juvenile hormone II) 和保幼激素 III (juvenile hormone III); 蜕皮激素激动剂 (moulting hormone agonist) 例如环虫酰胺 (chromafenozide)、特丁苯酰肼 (halofenozide)、甲氧苯酰肼 (methoxyfenozide) 和双苯酰肼 (tebufenozide); 蜕皮激素 (moulting hormone) 例如 α -蜕皮素 (alpha-ecdysone) 和促蜕皮甾酮 (ecdysterone); 蜕皮抑制剂 (moulting inhibitor) 例如噁茂醚 (diofenolan); 早熟素 (precocene) 例如早熟素 I (precocene I)、早熟素 II (precocene II) 和早熟素 III (precocene III); 未分类的昆虫生长调节剂 (unclassified insect growth regulator) 例如环虫腈 (dicyclanil); 沙蚕毒素类似物杀虫剂 (nereistoxin analogue insecticide) 例如杀虫磺 (bensultap)、巴丹 (cartap)、硫环杀 (thiocyclam) 和杀虫双 (thiosultap); 烟碱杀虫剂 (nicotinoid insecticide) 例如氟啶虫酰胺 (flonicamid); 硝基胍杀虫剂 (nitroguanidine insecticide) 例如噁虫胺 (clothianidin)、呋虫胺 (dinotefuran)、吡虫啉 (imidacloprid) 和噁虫嗪 (thiamethoxam); 硝基亚甲基杀虫剂 (nitromethylene insecticide) 例如硝胺烯啶 (nitenpyram) 和硝虫噁嗪 (nithiazine); 吡啶基甲基胺杀虫剂 (pyridylmethylamine insecticide) 例如吡虫清 (acetamiprid)、吡虫啉 (imidacloprid)、硝胺烯啶 (nitenpyram) 和噁虫啉 (thiacloprid); 有机氯杀虫剂 (organochlorine insecticide) 例如溴-DDT、毒杀芬 (camphechlor)、DDT、pp'-DDT、乙基-DDD、HCH、 γ -HCH、林丹 (lindane)、甲氧滴滴涕 (methoxychlor)、五氯苯酚 (pentachlorophenol) 和 TDE; 环戊二烯类杀虫剂 (cyclo diene insecticide) 例如艾氏剂 (aldrin)、溴烯杀 (bromocyclen)、冰片丹 (chlorbicyclen)、氯丹 (chlordane)、开蓬 (chlordecone)、狄氏剂 (dieldrin)、dilor、硫丹 (endosulfan)、 α -硫丹、异狄氏剂 (endrin)、HEOD、七氯 (heptachlor)、HHDN、碳氯灵 (isobenzan)、异艾氏剂 (isodrin)、克来范 (kelevan) 和灭蚁灵 (mirex); 有机磷酸酯杀虫剂 (organophosphate insecticide) 例如溴苯烯磷 (bromfenvinfos)、毒虫畏 (chlorfenvinfos)、丁烯磷 (crotoxyphos)、敌敌畏 (dichlorvos)、百治磷 (dicrotophos)、甲基毒虫畏 (dimethylvinphos)、甲基毒死蜱 (fospirate)、庚虫磷 (heptenophos)、丁烯胺磷 (methocrotophos)、速灭磷 (mevinphos)、久效磷 (monocrotophos)、二溴磷 (naled)、萘腈磷 (naftalofos)、磷胺 (phosphamidon)、丙虫磷 (propaphos)、TEPP 和杀虫畏 (tetrachlorvinphos); 有机硫代磷酸酯杀虫剂 (organothiophosphate insecticide) 例如杀抗松 (dioxabenzofos)、丁苯硫磷

(fosmethilan) 和稻丰散 (phenthoate); 脂肪族有机硫代磷酸酯杀虫剂 (aliphatic organothiophosphate insecticide) 例如家蝇磷 (acethion)、胺吸磷 (amiton)、硫线磷 (cadusafos)、壤土氯磷 (chlorethoxyfos)、氯甲磷 (chlormephos)、田乐磷 (demephion)、田乐磷-0 (demephion-0)、田乐磷-S (demephion-S)、内吸磷 (demeton)、内吸磷-0 (demeton-0)、内吸磷-S (demeton-S)、甲基内吸磷 (demeton-methyl)、内吸磷-0-甲基 (demeton-0-methyl)、内吸磷-S-甲基 (demeton-S-methyl)、内吸磷-S-甲基硫 (demeton-S-methylsulphon)、乙拌磷 (disulfoton)、乙硫磷 (ethion)、灭克磷 (ethoprophos)、丰丙磷 (IPSP)、叶蚜磷 (isothioate)、马拉硫磷 (malathion)、虫螨畏 (methacrifos)、砒吸磷 (oxydemeton-methyl)、异砒磷 (oxydeprofos)、砒拌磷 (oxydisulfoton)、甲拌磷 (phorate)、硫特普 (sulfotep)、特丁磷 (terbufos) 和甲基乙拌磷 (thiometon); 脂肪族酰胺有机硫代磷酸酯杀虫剂 (aliphatic amide organothiophosphate insecticide) 例如赛果 (amidithion)、果虫磷 (cyanthoate)、乐果 (dimethoate)、益果 (ethoate-methyl)、安果 (formothion)、灭蚜磷 (mecarbam)、氧乐果 (omethoate)、发果 (prothoate)、苏果 (sophamide) 和蚜灭多 (vamidothion); 肟有机硫代磷酸酯杀虫剂 (oxime organothiophosphate insecticide) 例如氯胍肟磷 (chlorphoxim)、胍硫磷 (phoxim) 和甲基胍硫磷 (phoxim-methyl); 杂环有机硫代磷酸酯杀虫剂 (heterocyclic organothiophosphate insecticide) 例如啉啉磷 (azamethiphos)、库马磷 (coumaphos)、畜虫磷 (coumithoate)、敌噁磷 (dioxathion)、因毒磷 (endothion)、灭蚜松 (menazon)、茂果 (morphothion)、伏杀磷 (phosalone)、吡啉硫磷 (pyraclofos)、打杀磷 (pyridaphenthion) 和喹塞昂 (quinothion); 苯并噻喃有机硫代磷酸酯杀虫剂 (benzothiopyran organothiophosphate insecticide) 例如噻喃磷 (dithicrofos) 和噻氯磷 (thicrofos); 苯并三嗪有机硫代磷酸酯杀虫剂 (benzotriazine organothiophosphate insecticide) 例如益棉磷 (azinphos-ethyl) 和保棉磷 (azinphos-methyl); 异吲哚有机硫代磷酸酯杀虫剂 (isoindole organothiophosphate insecticide) 例如氯亚磷 (dialfos) 和亚胺硫磷 (phosmet); 异噁唑有机硫代磷酸酯杀虫剂 (isoxazole organothiophosphate insecticide) 例如噁唑磷 (isoxathion) 和 zolaprofos; 吡啉并嘧啶有机硫代磷酸酯杀虫剂 (pyrazolopyrimidine organothiophosphate insecticide) 例如氯吡啉磷 (chlorprazophos) 和定菌磷 (pyrazophos); 吡啉有机硫代磷酸酯杀虫剂 (pyridine organothiophosphate insecticide) 例如毒死蜱 (chlorpyrfos) 和甲基毒死蜱 (chlorpyrfos-methyl); 嘧啶有机硫代磷酸酯杀虫剂 (pyrimidine organothiophosphate insecticide) 例如特噻硫磷 (butathiofos)、二嗪农 (diazinon)、乙嘧硫磷 (etrimfos)、啉虫磷 (lirimfos)、乙基虫螨磷 (pirimiphos-ethyl)、甲基虫螨磷 (pirimiphos-methyl)、酰胺嘧啶啉 (primidophos)、嘧啶磷 (pyrimitate) 和嘧丙磷 (tebupirimfos); 喹噁啉有机硫代磷酸酯杀虫剂 (quinoxaline organothiophosphate insecticide) 例如喹噁林 (quinalphos) 和甲基喹噁林 (quinalphos-methyl); 噻二唑有机硫代磷酸酯杀虫剂 (thiadiazole organothiophosphate insecticide) 例如艾噻达松 (athidathion)、噻唑磷 (lythidathion)、杀扑磷 (methidathion) 和乙噻唑磷 (prothidathion); 三唑有机硫代磷酸酯杀虫剂 (triazole organothiophosphate insecticide) 例如氯唑磷 (isazofos) 和三唑磷

(triazophos); 苯基有机硫代磷酸酯杀虫剂 (phenyl organothiophosphate insecticide) 例如偶氮磷 (azothoate)、溴硫磷 (bromophos)、乙基溴硫磷 (bromophos-ethyl)、三硫磷 (carbophenothion)、氯甲硫磷 (chlorthiophos)、杀螟磷 (cyanophos)、赛灭磷 (cythioate)、异氯硫磷 (dicapthion)、除线磷 (dichlofenthion)、etaphos、氨磺磷 (famphur)、皮蝇磷 (fenchlorphos)、杀螟硫磷 (fenitrothion)、丰索磷 (fensulfothion)、倍硫磷 (fenthion)、乙基倍硫磷 (fenthion-ethyl)、速杀硫磷 (heterophos)、碘硫磷 (jodfenphos)、甲亚砷磷 (mesulfenfos)、对硫磷 (parathion)、甲基对硫磷 (parathion-methyl)、芬硫磷 (phenkapton)、对氯硫磷 (phosnichlor)、丙溴磷 (profenofos)、丙硫磷 (prothiofos)、乙丙硫磷 (sulprofos)、双硫磷 (temephos)、异皮蝇磷 (trichlormetaphos-3) 和氯苯乙丙磷 (trifenofos); 膦酸酯杀虫剂 (phosphonate insecticide) 例如丁酯磷 (butonate) 和敌百虫 (trichlorfon); 硫代膦酸酯杀虫剂 (phosphonothioate insecticide) 例如甲基灭蚜磷 (mecarphon); 苯基乙基硫代膦酸酯杀虫剂 (phenyl ethyl phosphonothioate insecticide) 例如地虫磷 (fonofos) 和壤虫磷 (trichloronat); 苯基苯基硫代膦酸酯杀虫剂 (phenyl phenylphosphonothioate insecticide) 例如苯腈磷 (cyanofenphos)、苯硫磷 (EPN) 和溴苯磷 (leptophos); 磷酰胺酯杀虫剂 (phosphoramidate insecticide) 例如育畜磷 (crufomate)、克线磷 (fenamiphos)、伐线丹 (fosthietan)、二噻磷 (mephosfolan)、棉安磷 (phosfolan) 和甲胺嘧磷 (pirimetaphos); 硫代磷酰胺酯杀虫剂 (phosphoramidothioate insecticide) 例如高灭磷 (acephate)、水胺硫磷 (isocarbophos)、丙胺磷 (isofenphos)、甲基异柳磷 (isofenphos-methyl)、甲胺磷 (methamidophos) 和烯虫磷 (propetamphos); 磷二酰胺杀虫剂 (phosphorodiamide insecticide) 例如甲氟磷 (dimefox)、叠氮磷 (mazidox)、丙胺氟磷 (mipafox) 和八甲磷 (schradan); 噁二嗪杀虫剂 (oxadiazine insecticide) 例如茛虫威 (indoxacarb); 噁二唑啉 (oxadiazoline) 杀虫剂例如噁虫酮 (metoxadiazone); 酞酰亚胺杀虫剂 (phthalimide insecticide) 例如氯亚磷 (dialifos)、亚胺硫磷 (phosmet) 和胺菊酯 (tetramethrin); 吡唑杀虫剂 (pyrazole insecticide) 例如吡螨胺 (tebufenpyrad)、唑虫酰胺 (tolfenpyrad); 苯基吡唑杀虫剂例如乙酰虫腈 (acetoprole)、乙虫腈 (ethiprole)、氟虫腈 (fipronil)、pyrafluprole、pyriprole 和 vaniliprole; 合成除虫菊酯杀虫剂 (pyrethroid ester insecticide) 例如氟酯菊酯 (acrinathrin)、丙烯除虫菊 (allethrin)、反式丙烯除虫菊 (bioallethrin)、熏虫菊 (barthrin)、联苯菊酯 (bifenthrin)、bioethanomethrin、环戊烯菊酯 (cycloethrin)、乙氰菊酯 (cycloprothrin)、氟氯氰菊酯 (cyfluthrin)、 β -氟氯氰菊酯 (beta-cyfluthrin)、三氟氯氰菊酯 (cyhalothrin)、 γ -三氟氯氰菊酯 (gamma-cyhalothrin)、 λ -三氟氯氰菊酯 (lambda-cyhalothrin)、氯氰菊酯 (cypermethrin)、 α -氯氰菊酯 (alpha-cypermethrin)、 β -氯氰菊酯 (beta-cypermethrin)、 θ -氯氰菊酯 (theta-cypermethrin)、 ζ -氯氰菊酯 (zeta-cypermethrin)、苯醚氰菊酯 (cyphenothrin)、溴氰菊酯 (deltamethrin)、四氟甲醚菊酯 (dimefluthrin)、苜菊酯 (dimethrin)、烯炔菊酯 (empenthrin)、五氟苯菊酯 (fenfluthrin)、吡氯氰菊酯 (fenpirithrin)、甲氰菊酯 (fenpropathrin)、氰戊菊酯 (fenvalerate)、高氰戊菊酯 (esfenvalerate)、氟氰菊酯 (flucythrinate)、氟胺氰菊酯 (fluvalinate)、 τ -氟胺氰菊酯 (tau-fluvalinate)、糠醛菊酯 (furethrin)、咪炔菊酯

(imiprothrin)、meperfluthrin、氧卞氟菊酯 (metofluthrin)、苄氯菊脂 (permethrin)、生物氯菊酯 (biopermethrin)、反氯菊酯 (transpermethrin)、苯醚菊酯 (phenothrin)、炔酮菊酯 (prallethrin)、profluthrin、反灭虫菊 (pyresmethrin)、苄呋菊酯 (resmethrin)、生物苄呋菊酯 (bioresmethrin)、左旋反灭虫菊酯 (cismethrin)、七氟菊酯 (tefluthrin)、环戊烯丙菊酯 (terallethrin)、胺菊酯 (tetramethrin)、tetramethylfluthrin、四溴菊酯 (tralomethrin) 和四氟菊酯 (transfluthrin) ; 合成除虫菊酯醚杀虫剂 (pyrethroid ether insecticide) 例如醚菊酯 (etofenprox)、氟丙苄醚 (flufenprox)、卤醚菊酯 (halfenprox)、protrifenbute 和灭虫硅醚 (silafluofen) ; 嘧啶胺杀虫剂 (pyrimidinamine insecticide) 例如嘧虫胺 (flufenerim) 和嘧胺苯醚 (pyrimidifen) ; 吡唑杀虫剂 (pyrrole insecticide) 例如氟唑虫清 (chlorfenapyr) ; 四胺酸杀虫剂 (tetramic acid insecticide) 例如 spirotetramat ; 季酮酸杀虫剂 (tetronic acid insecticide) 例如螺甲螨酯 (spiromesifen) ; 硫脲杀虫剂 (thiourea insecticide) 例如杀螨硫隆 (diafenthiuron) ; 脲杀虫剂 (urea insecticide) 例如氟氯双苯隆 (flucofuron) 和磺苯醚隆 (sulcofuron) ; 和未分类的杀虫剂 (unclassified insecticide) 例如氯氰碘柳胺 (closantel)、环烷酸铜 (copper naphthenate)、克罗米通 (crotamiton)、EXD、抗螨唑 (fenazaflor)、fenoxacrim、灭蚁腠 (hydramethylnon)、稻瘟灵 (isoprothiolane)、苄丙二腈 (malonoben)、氰氟虫腠 (metaflumizone)、氟蚁灵 (nifluridide)、plifenate、吡啶酮 (pyridaben)、啉虫丙醚 (pyridalyl)、pyrifluquinazon、碘醚柳胺 (rafoxanide)、sulfoxaflo、苯螨噻 (triarathene) 和醚苯磺隆 (triazamate) 和它们的任意组合。

[0104] 此外, 本发明化合物可在就应用所选的介质中与本发明化合物相容并且不拮抗本发明化合物活性的除草剂结合以形成杀害虫混合物和它们的协同混合物。本发明的杀真菌化合物通常与一种或多种除草剂共同施用, 从而防治更宽范围的不期望植物。当与除草剂共同施用时, 本发明要求保护的化合物可与除草剂配制在一起、可与其它除草剂在容器中混合 (tank mix) 在一起或可与除草剂顺序施用。常见的除草剂包括但不限于: 酰胺类除草剂, 如草毒死 (allidochlor)、氟丁酰草胺 (bflubutamid)、胺酸杀 (benzadox)、苄草胺 (benzipram)、溴丁酰草胺 (bromo butide)、唑草胺 (cafenstrole)、草立死 (CDEA)、三环塞草胺 (cyprazole)、二甲吩草胺 (dimethenamid)、精二甲吩草胺 (dimethenamid-P)、草乃敌 (diphenamid)、磺唑草 (epronaz)、乙胺草醚 (etniproamid)、四唑草胺 (fentrazamide)、氟胺草唑 (flupoxam)、氟磺胺草醚 (fomesafen)、氟硝磺酰胺 (halosafen)、丁咪胺 (isocarbamid)、异噁酰草胺 (isoxaben)、敌草胺 (napropamide)、萘草胺 (naptalam)、烯草胺 (pethoxamid)、炔苯酰草胺 (propyzamide)、氯藻胺 (quinonamid) 和牧草胺 (tebutam) ; 酰替苯胺类除草剂, 如丁酰草胺 (chloranocryl)、咯草隆 (cisanilide)、稗草胺 (clomeprop)、环酰草胺 (cypromid)、吡氟酰草胺 (diflufenican)、乙氧苯酰草 (etobenzanid)、酰苯磺威 (fenasulam)、氟噻草胺 (flufenacet)、氟苯吡草 (flufenican)、苯噻酰草胺 (mefenacet)、氟磺酰草胺 (mefluidide)、噁唑酰草胺 (metamifop)、庚酰草胺 (monalide)、萘丙胺 (naproanilide)、甲氯酰草胺 (pentanochlor)、氟吡草胺 (picolinafen) 和敌稗 (propanil) ; 芳基丙氨酸类除草剂, 如新燕灵 (benzoylprop)、氟燕灵 (flamprop) 和强氟燕灵 (flamprop-M) ; 氯代乙酰苯胺类除草剂, 如刈草胺 (acetochlor)、甲草胺 (alachlor)、丁草胺 (butachlor)、丁烯草胺 (butenachlor)、敌草乐

(delachlor)、安塔 (diethatyl)、克草胺 (dimethachlor)、吡草胺 (metazachlor)、异丙甲草胺 (metolachlor)、S- 异丙甲草胺 (S-metolachlor)、冰草胺 (pretilachlor)、毒草安 (propachlor)、异丙草胺 (propisochlor)、广草胺 (prynachlor)、猛杀草 (terbuchlor)、噻醚草胺 (thenylchlor) 和二甲苯草胺 (xylachlor) ;磺酰苯胺 (sulfonanilide) 类除草剂,如 氟 磺 胺 草 (benzofluor)、氟 草 磺 胺 (perfluidone)、pyrimisulfan 和 氟 唑 草 胺 (profluazol) ;磺酰胺类除草剂,如磺草灵 (asulam)、卡巴草灵 (carbasulam)、酰苯磺威 (fenasulam) 和黄草消 (oryzalin) ;thioamide 除草剂例如草克乐 (chlorthiamid) ;抗生素类除草剂,如双丙氨酰膦 (bilabafos) ;苯甲酸类除草剂,如草灭平 (chloramben)、麦草畏 (dicamba)、草芽平 (2,3,6-TBA) 和杀草畏 (tricamba) ;嘧啶基氧基苯甲酸类除草剂,如双嘧苯甲酸 (bispyribac) 和肟啶草 (pyriminobac) ;嘧啶基硫基苯甲酸类除草剂,如嘧硫草醚 (pyrithiobac) ;邻苯二甲酸类除草剂,如氯酞酸 (chlorthal) ;吡啶酸类除草剂,如氯氨基吡啶酸 (animo pyralid)、二氯吡啶酸 (clopyralid) 和氨氯吡啶酸 (picloram) ;喹啉羧酸类除草剂,如二氯喹啉酸 (quinclorac) 和氯甲喹啉酸 (quinmerac) ;含砷的除草剂,如二甲胂酸 (cacodylic acid)、双甲基胂酸钙 (CMA)、甲胂钠 (DSMA)、六氟胂酸盐 (hexaflurate)、甲基胂酸 (MAA)、甲胂一铵 (MAMA)、甲胂一钠 (MSMA)、亚砷酸钾 (potassium arsenite) 和亚砷酸钠 (sodium arsenite) ;苯甲酰基环己二酮类除草剂,如甲基磺草酮 (mesotrione)、磺草酮 (sulcotrione)、tefuryltrione 和 tembotrione ;苯并呋喃基烷基磺酸酯 (benzofuranyl alkylsulfonate) 类除草剂,如呋草磺 (benfuresate) 和乙呋草磺 (ethofumesate) ;苯并噻唑除草剂例如 benzazolin ;氨基甲酸酯类除草剂,如磺草灵 (asulam)、特噁唑威 (carboxazole)、草败死 (chlorprocarb)、苄胺灵 (dichlormate)、酰苯磺威、特胺灵 (karbutilate) 和特草灵 (terbucarb) ;苯氨基甲酸酯 (carbanilate) 类除草剂,如燕麦灵 (barban)、BCPC、卡巴草灵、长杀草 (carbetamide)、双氯灵 (CEPC)、氯炔灵 (chlorbufam)、氯苯胺灵 (chlorpropham)、氯丙灵 (CPPC)、甜菜安 (desmedipham)、棉胺宁 (phenisopham)、甜菜宁 (phenmedipham)、乙基甜菜宁 (phenmedipham-ethyl)、苯胺灵 (propham) 和灭草灵 (swep) ;环己烯肟类除草剂,如禾草灭 (alloxydim)、丁苯草酮 (butoxydim)、烯草酮 (clethodim)、环丁烯草酮 (cloproxydim)、噻草酮 (cycloxydim)、环苯草酮 (profoxydim)、稀禾定 (sethoxydim)、吡喃草酮 (tepraloxym) 和苯草酮 (tralkoxydim) ;环丙基异噁唑类除草剂,如异噁氯草酮 (isoxachlortole) 和异噁氟草酮 (isoxaflutole) ;二甲酰亚胺 (dicarboximide) 类除草剂,如吲哚酮草酯 (cinidon-ethyl)、三氟噁嗪 (flumezin)、氟烯草酸 (flumiclorac)、丙炔氟草胺 (flumioxazin) 和炔草胺 (flumipropyn) ;二硝基苯胺类除草剂,如氟草胺 (benfluralin)、地乐胺 (butralin)、敌乐胺 (dinitramine)、丁氟消草 (ethalfluralin)、氟消草 (fluchloralin)、异丙乐灵 (isopropalin)、氟烯硝草 (methalpropalin)、甲磺乐灵 (nitralin)、胺磺乐灵 (oryzalin)、胺硝草 (pendimethalin)、氨氟乐灵 (prodiamine)、环丙氟灵 (profluralin) 和氟乐灵 (trifluralin) ;二硝基酚类除草剂,如地乐特 (dinofenat)、丙硝酚 (dinoprop)、戊硝酚 (dinosam)、地乐酚 (dinoseb)、特乐酚 (dinoterb)、二硝甲酚 (DNOC)、硝草酚 (etnofen) 和丁硝酚 (medinoterb) ;二苯基醚类除草剂,如氯氟草醚 (ethoxyfen) ;硝基苯基醚类除草剂,如三氟羧草醚 (acifluorfen)、苯草醚 (aclonfen)、治草醚 (bifenox)、氯硝醚 (chlomethoxyfen)、草枯醚 (chlornitrofen)、乙

胺草醚 (etniproimid)、消草醚 (fluorodfen)、乙羧氟草醚 (fluoroglycofen)、氟除草醚 (fluoronitrofen)、氟磺胺草醚 (fomesafen)、氟吡草醚 (furyloxyfen)、氟硝磺酰胺 (halosafen)、乳氟禾草灵 (lactofen)、除草醚 (nitrofen)、三氟甲草醚 (nitrofluorfen) 和乙氧氟草醚 (oxyfluorfen) ;二硫代氨基甲酸酯类除草剂,如棉隆 (dazomet) 和威百亩 (metam) ;卤代脂肪族除草剂,如五氯戊酮酸 (alorac)、三氯丙酸 (chloropon)、茅草枯 (dalapon)、四 氟 丙 酸 (flupropanate)、六 氯 丙 酮 (hexachloroacetone)、碘 甲 烷 (iodomethane)、溴甲烷 (methyl bromide)、一氯乙酸 (monochloroacetic acid)、氯乙酸 (SMA) 和三氯醋酸 (TCA) ;咪唑啉酮类除草剂,如咪草酯 (imazamethabenz)、咪草啞酸 (imazamox)、甲咪唑烟酸 (imazapic)、灭草烟 (imazapyr)、灭草啞 (imazaquin) 和咪草烟 (imazethapyr) ;无机除草剂,如氨基磺酸铵、硼砂、氯化钙、硫酸铜、硫酸亚铁、叠氮化钾、氰酸钾、叠氮化钠、氯化钠和硫酸;腈类除草剂,如糠草腈 (bromobonil)、溴苯腈 (bromoxynil)、羟敌草腈 (chloroxynil)、敌草腈 (dichlobenil)、碘草腈 (iodobonil)、碘苯腈 (ioxynil) 和双唑草腈 (pyraclo-nil) ;有机磷类除草剂,如甲基胺草磷 (amiprofos-methyl)、莎稗磷 (anilofos)、地散磷 (bensulide)、双丙氨酰膦 (bilanafos)、抑草膦 (butamifos)、2,4- 滴磷酯 (2,4-DEP)、草特磷 (DMPA)、EBEP、膦胺素 (fosamine)、草铵膦 (glufosinate)、草铵膦 -P (glufosinate-P)、草甘膦 (glyphosate) 和哌草磷 (piperophos) ;苯氧基类除草剂,如杀草全 (bromofenoxim)、稗草胺 (clomeprop)、赛信 (2,4-DEB)、2,4- 滴磷酯 (2,4-DEP)、氟苯戊烯酸 (difenopenten)、2,4- 滴硫钠 (disul)、抑草蓬 (erbon)、乙胺草醚、氯苯氧乙醇 (fenteracol) 和三氟禾草肟 (trifopsime) ;噁二唑啉除草剂例如灭草定 (methazole)、炔丙唑草 (oxadiargyl)、草灵 (oxadiazon) ;噁唑除草剂例如 fenoxasulfone ;苯氧基乙酸类除草剂,如促生灵 (4-CPA)、2,4- 滴 (2,4-D)、3,4- 滴胺 (3,4-DA)、2 甲 4 氯 (MCPA)、酚硫杀 (MCPA-thioethyl) 和 2,4,5- 涕 (2,4,5-T) ;苯氧基丁酸类除草剂,如氯苯氧丁酸 (4-CPB)、2,4- 滴丁酸 (2,4-DB)、3,4- 滴丁酸 (3,4-DB)、2 甲 4 氯丁酸 (MCPB) 和 2,4,5- 涕丁酸 (2,4,5-TB) ;苯氧基丙酸类除草剂,如调果酸 (cloprop)、氯苯氧丙酸 (4-CPP)、2,4- 滴丙酸 (dichlorprop)、精 2,4- 滴丙酸 (dichlorprop-P)、3,4- 滴丙酸 (3,4-DP)、2,4,5- 涕丙酸 (fenoprop)、2 甲 4 氯丙酸 (mecoprop) 和精 2 甲 4 氯丙酸 (mecoprop-P) ;芳氧基苯氧基丙酸类除草剂,如炔禾灵 (chlorazifop)、炔草酯 (clodinafop)、氯丁草 (clofop)、氰氟草酯 (cyhalofop)、氯甲草 (diclofop)、噁唑禾草灵 (fenoxaprop)、高噁唑禾草灵 (fenoxaprop-P)、噻唑禾草灵 (fenthiaprop)、吡氟禾草灵 (fluazifop)、精吡氟禾草灵 (fluazifop-P)、氟吡禾灵 (haloxyfop)、精氟吡禾灵 (haloxyfop-P)、噁 草 醚 (isoxapyrifop)、噁 唑 酰 草 胺 (metamifop)、喔 草 酯 (propaquizafop)、喹禾灵 (quizalofop)、精喹禾灵 (quizalofop-P) 和三氟苯氧丙酸 (trifop) ;苯二胺类除草剂,如敌乐胺和氨基乐灵 (prodiamine) ;吡唑基类除草剂,如 pyroxasulfone ;苯甲酰基吡唑除草剂例如吡草酮 (benzofenap)、pyrasulfotole、吡唑特 (pyrazolynate)、苄草唑 (pyrazoxyfen) 和 topramezone ;苯基吡唑类除草剂,如异丙吡草酯 (fluazolate)、nipyraclufen、pioxaden 和氟唑草酯 (pyraflufen) ;哒嗪类除草剂,如醚草敏 (credazine)、pyridafol 和哒草特 (pyridate) ;哒嗪酮类除草剂,如杀莠敏 (brompyrazon)、氯草敏 (chloridazon)、敌米达松 (dimidazon)、氟哒嗪草酯 (flufenpyr)、氟哒草 (metflurazon)、达草灭 (norflurazon)、噁杀草敏 (oxapyrazon) 和比达农

(pydanon) ;吡啶类除草剂,如氯氨基吡啶酸、碘氯啶酯 (cliodylate)、二氯吡啶酸 (clopyralid)、氟硫草定 (dithiopyr)、氟草烟 (fluroxypyr)、卤草定 (haloxydine)、毒莠定 (picloram)、氟吡草胺 (picolinafen)、氯草定 (pyriclor)、噻草啶 (thiazopyr) 和绿草定 (triclopyr) ;嘧啶二胺类除草剂,如丙草定 (iprymidam) 和噻草胺 (tioclorim) ;季铵类除草剂,如牧草快 (cyperquat)、二乙除草双 (diethamquat)、苯敌快 (difenzoquat)、敌草快 (diquat)、伐草快 (morfamquat) 和百草枯 (paraquat) ;硫代氨基甲酸酯类除草剂,如苏达灭 (butylate)、草灭特 (cycloate)、燕麦敌 (di-allate)、扑草灭 (EPTC)、禾草畏 (esprocarb)、抑草威 (ethiolate)、氮草 (isopolinate)、甲硫苯威 (methiobencarb)、草达灭 (molinate)、坪草丹 (orbencarb)、克草猛 (pebulate)、苄草丹 (prosulfocarb)、稗草畏 (pyributicarb)、草克死 (sulfallate)、禾草丹 (thiobencarb)、丁草威 (tiocarbazil)、野麦畏 (tri-allate) 和灭草猛 (vernolate) ;硫代甲酸酯 (thiocarbonate) 类除草剂,如敌灭生 (dimexano)、草必散 (EXD) 和扑灭生 (proxan) ;硫脲类除草剂,如灭草恒 (methiuron) ;三嗪类除草剂,如杀草净 (dipropetryn)、indaziflam、三嗪氟草胺 (triaziflam) 和三羟基三嗪 (trihydroxytriazine) ;氯三嗪类除草剂,如莠去津 (atrazine)、可乐津 (chlorazine)、氰草津 (cyanazine)、环丙津 (cyprazine)、甘草津 (eglinazine)、抑草津 (ipazine)、灭莠津 (mesoprazine)、环氰津 (procyazine)、丙草止津 (proglinazine)、扑灭津 (propazine)、另丁津 (sebuthylazine)、西玛津 (simazine)、特丁津 (terbuthylazine) 和草达津 (trietazine) ;甲氧基三嗪类除草剂,如莠去通 (atraton)、醚草通 (methometon)、扑灭通 (prometon)、密草通 (sebumeton)、西玛通 (simeton) 和甲氧去草净 (terbumeton) ;甲硫基三嗪类除草剂,如莠灭净 (ametryn)、叠氮净 (aziprotryne)、氰草净 (cyanatryn)、敌草净 (desmetryn)、戊草津 (dimethametryn)、盖草津 (methoprotryne)、扑草净 (prometryn)、西草净 (simetryn) 和去草净 (terbutryn) ;三嗪酮 (triazinone) 类除草剂,如特津酮 (ametrydione)、特草嗪酮 (amibuzin)、六嗪酮 (hexazinone)、丁嗪草酮 (isomethiozin)、苯嗪草酮 (metamitron) 和嗪草酮 (metribuzin) ;三唑类除草剂,如杀草强 (amitrole)、苯酮唑 (cafenstrole)、磺唑草和胺草唑 (flupoxam) ;三唑酮类除草剂,如氨唑草酮 (amicarbazone)、bencarbazone、氟酮唑草 (carfentrazone)、氟酮磺隆 (flucarbazone)、ipfencarbazone、丙苯磺隆 (propoxycarbazone)、磺胺草唑 (sulfentrazone) 和 thiencarbazone-methyl ;三唑并嘧啶类除草剂,如氯酯磺草胺 (cloransulam)、唑嘧磺胺 (diclosulam)、双氟磺草胺 (florasulam)、氟唑啶草 (flumetsulam)、唑草磺胺 (metosulam)、五氟磺草胺 (penoxsulam) 和甲氧磺草胺 (pyroxsulam) ;尿嘧啶类除草剂 (uracil herbicide),如双苯嘧草酮 (benzfendizone)、除草定 (bromacil)、氟丙嘧草酯 (butafenacil)、fluproacil、异草定 (isocil)、环草定 (lenacil)、saflufenacil 和特草定 (terbacil) ;脲类除草剂,如噻草隆 (benzthiazuron)、苄草隆 (cumyluron)、环莠隆 (cycluron)、氯全隆 (dichloralurea)、二氟吡隆 (diflufenzopyr)、异草完隆 (isonoruron)、异恶隆 (isouron)、噻唑隆 (methabenzthiazuron)、特噻唑隆 (monisouron) 和草完隆 (noruron) ;苯基脲类除草剂,如疏草隆 (anisuron)、快草隆 (buturon)、氯溴隆 (chlorbromuron)、乙氧苯隆 (chloreturon)、氯麦隆 (chlorotoluron)、枯草隆 (chloroxuron)、香草隆 (daimuron)、枯莠隆 (difenoxuron)、噁唑隆 (dimefuron)、敌草隆 (diuron)、非草隆

(fenuron)、伏草隆 (fluometuron)、氟苯隆 (fluothiuron)、异丙隆 (isoproturon)、利谷隆 (linuron)、灭草恒 (methiuron)、苯丙隆 (methyl dymron)、色满隆 (metobenzuron)、秀谷隆 (metobromuron)、甲氧隆 (metoxuron)、绿谷隆 (monolinuron)、灭草隆 (monuron)、草不隆 (neburon)、对伏隆 (parafluron)、稀草隆 (phenobenzuron)、环草隆 (siduron)、氟氧隆 (tetrafluron) 和赛二唑素 (thidiazuron); 嘧啶基磺酰脲类除草剂, 如磺氨磺隆 (amidosulfuron)、四唑磺隆 (azimsulfuron)、苄嘧磺隆 (bensulfuron)、氯嘧磺隆 (chlorimuron)、环丙磺隆 (cyclosulfamuron)、乙氧嘧磺隆 (ethoxysulfuron)、啶嘧磺隆 (flazasulfuron)、氟吡磺隆 (flucetosulfuron)、氟啶磺隆 (flupyrsulfuron)、甲酰胺磺隆 (foramsulfuron)、吡氯磺隆 (halosulfuron)、啶咪磺隆 (imazosulfuron)、甲基二磺隆 (mesosulfuron)、双醚氯吡嘧磺隆 (metazosulfuron)、烟嘧磺隆 (nicosulfuron)、orthosulfamuron、环丙氧磺隆 (oxasulfuron)、氟嘧磺隆 (primisulfuron)、propyrisulfuron、吡嘧磺隆 (pyrazosulfuron)、玉嘧磺隆 (rimsulfuron)、嘧磺隆 (sulfometuron)、乙磺磺隆 (sulfosulfuron) 和三氟啶磺隆 (trifloxysulfuron); 三嗪基磺酰脲类除草剂, 如绿磺隆 (chlorsulfuron)、醚磺隆 (cinosulfuron)、胺苯磺隆 (ethametsulfuron)、碘磺隆 (iodosulfuron)、甲磺隆 (metsulfuron)、氟丙磺隆 (prosulfuron)、噻磺隆 (thifensulfuron)、醚苯磺隆 (triasulfuron)、苯磺隆 (tribenuron)、氟胺磺隆 (triflusulfuron) 和三氟甲磺隆 (tritosulfuron); 噻二唑基脲 (thiadiazolylurea) 类除草剂, 如丁噻隆 (buthiuron)、噻二唑隆 (ethidimuron)、丁唑隆 (tebuthiuron)、赛唑隆 (thiazafluron) 和赛二唑素 (thidiazuron); 以及未分类的除草剂, 如丙烯醛 (acrolein)、烯丙醇 (allyl alcohol)、aminocyclopyrachlor、唑啶炔草 (azafenidin)、噻草平 (bentazone)、苯并双环酮 (benzobicyclon)、bicyclopyrone、特咪唑草 (buthidazole)、氰氨化钙 (calcium cyanamide)、克草胺酯 (cambendichlor)、伐草克 (chlorfenac)、燕麦酯 (chlorfenprop)、氟嘧杀 (chlorflurazole)、氯甲丹 (chlorflurenol)、环庚草醚 (cinmethylin)、异噁草酮 (clomazone)、氯胺叉草 (CPMF)、甲酚 (cresol)、cyanamide、邻二氯苯 (ortho-dichlorobenzene)、哌草丹 (dimepiperate)、草藻灭 (endothal)、唑啶草 (fluoromidine)、氟草同 (fluridone)、氟咯草酮 (flurochloridone)、呋草酮 (flurtamone)、达草氟 (fluthiacet)、茚草酮 (indanofan)、异硫氰酸甲酯 (methyl isothiocyanate)、八氯酮 (OCH)、氯噁嗪草 (oxaziclomefone)、五氯酚 (pentachlorophenol)、戊噁唑草 (pentoxazone)、乙酸苯汞 (phenylmercury acetate)、磺亚胺草 (prosulfalin)、嘧苯草肟 (pyribenzoxim)、环酯草醚 (pyriftalid)、灭藻醌 (quinoclamine)、硫氰苯乙胺 (rhodethanil)、吡庚磺酯 (sulglycapin)、噻二唑胺 (thidiazimin)、灭草环 (tridiphane)、三甲隆 (trimeturon)、茚草酮 (tripropindan) 和草达克 (tritac)。

[0105] 本发明另一个实施方案为用于防治真菌侵袭的方法。该方法包括向土壤、植物、根、叶子、种子或真菌位点 (locus) 或向要预防侵袭的位点 (例如施用至谷物或植物) 施用抗真菌有效量的一种多种式 I 化合物。所述化合物适于在抗真菌水平治疗各种植物, 同时表现出低植物毒性。所述化合物可以用于保护和 / 或铲除方式中。

[0106] 发现所述化合物具有显著的杀真菌作用, 特别是用于农业用途。多种所述化合物特别有效用于农业作物和园艺植物。其它益处可包括但不限于改善植物的健康状况; 提高

植物的产率（例如，增加生物质和 / 或增加有价值成分的含量）；提高植物活力（例如，促进植物生长和 / 或促进叶子更绿）；提高植物品质（例如，提高特定成分的含量或组成）；和增强植物对无生命应激和 / 或生命应激的耐受性。

[0107] 本领域技术人员理解的是，所述化合物针对前述真菌的效力确立了所述化合物作为杀真菌剂的一般效用。

[0108] 所述化合物具有宽的抗真菌病原体 (fungicidal pathogen) 活性的范围。示例性病原体可包括但不限于小麦斑枯病 (wheat leaf blotch) (小麦叶斑病病原菌 (*Septoria tritici*))、也称作禾生球腔菌 (*Mycosphaerella graminicola*)、苹果黑星病 (apple scab) (苹果黑星病菌 (*Venturia inaequalis*)) 和甜菜 (甜菜尾孢菌 (*Cercospora beticola*))、花生 (落花生尾孢菌 (*Cercospora arachidicola*) 和球座尾孢菌 (*Cercosporidium personatum*)) 和其它作物的尾孢菌叶斑病 (*Cercospora leaf spot*) 和香蕉叶斑病 (black sigatoka of bananas) (斐济球腔菌 (*Mycosphaerella fijiensis*))。所施用的活性物质的确切量不仅依赖于所施用的具体活性物质而且还依赖于所需的具体作用、所防治的真菌种类及其生长阶段，以及植物的部分或与所述化合物接触的其它产物。因此，所有化合物和含有所述化合物的制剂在相似浓度时可能不是同等有效的或不能抗相同种类的真菌。

[0109] 所述化合物以病害抑制和植物学可接受的量有效用于植物。术语“病害抑制和植物学可接受的量”是指杀死或抑制植物病害（希望对其进行防治）但对植物不是明显具有毒性的化合物的量。该量通常为约 0.1 至约 1000ppm (百万分率)，优选的是 1 至 500ppm。所需化合物的确切浓度随所防治的真菌病害、所采用的制剂类型、施用方法、具体植物种类、气候条件等变化。合适的应用率通常在约 0.10 至约 4 磅 / 英亩 (约 0.01 至 0.45 克 / 平方米, g/m²) 范围内。

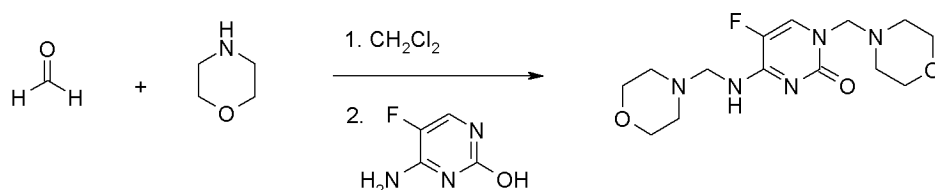
[0110] 可将本文所给出的任意范围或所需值进行扩展或改变而不丧失所寻求的作用，这一点对技术人员理解本文教导内容来说是显而易见的。

[0111] 式 I 化合物可使用公知的化学方法制备。在该说明书没有专门提及的中间体是商购的、可通过化学文献中披露的路线制备或可容易地使用标准方法由商业起始物质合成。

[0112] 提供如下实施例说明本发明化合物的各个方面而不应理解为对权利要求的限制。

[0113] 实施例 1：制备 5-氟-1-吗啉-4-基甲基-4-[(吗啉-4-基甲基)氨基]-1H-嘧啶-2-酮 (1)

[0114]



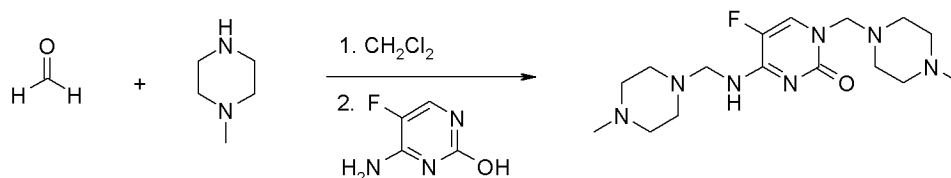
[0115] 该物质如 *Iht. J. Pharm.* 1987, 35, 243-252 中所述制备。在 25 毫升 (mL) 螺帽瓶中，向多聚甲醛 (240 毫克 (mg), 8 毫摩尔 (mmol) 单体) 在二氯甲烷 (CH₂Cl₂; 20mL) 中的混合物添加吗啉 (697mg, 8mmol)。将反应混合物在轨道摇床上于室温搅动过夜。添加 4-氨基-5-氟嘧啶-2-醇* (250mg, 2mmol)，并将所得多相混合物在室温搅动 48 小时。将反应混合物蒸发至干，并用乙醚 (Et₂O) 处理残留物，得到白色固体，将白色固体过滤并干燥，得到标题化合物 (381mg, 65%) : mp 156-158°C; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 2.5Hz, 1H), 5.69 (br

t, 1H), 4.53(s, 2H), 4.46(d, $J = 2.6\text{Hz}$, 2H), 3.72(m, 8H), 2.64(m, 8H); IR(ATR) 3483(br), 3293(br), 1680(s), 1639(s), 1574(s), 1521(s) cm^{-1} .

[0116] *4-氨基-5-氟嘧啶-2-醇可商购。

[0117] 实施例2:制备5-氟-1-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-4-[(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-氨基]-1H-嘧啶-2-酮(2)

[0118]

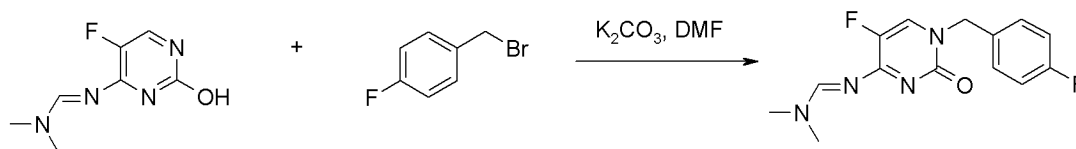


[0119] 该物质如 Iht. J. Pharm. 1987, 35, 243-252 中所述制备。在 25mL 螺帽瓶中, 向多聚甲醛 (240mg, 8mmol 单体) 在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的混合物添加 N-甲基哌嗪 (813mg, 8mmol)。将反应混合物在轨道摇床上于室温搅动过夜。添加 4-氨基-5-氟嘧啶-2-醇 (250mg, 2mmol), 并将所得多相混合物在室温搅动 48 小时。将反应混合物蒸发至干, 并用 Et_2O 处理残留物, 得到米色固体, 将米色固体过滤并干燥, 得到标题化合物 (247mg, 31%); mp 165-166°C; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.45(d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 5.62(br t, 1H), 4.55(s, 2H), 4.5(d, $J = 2.6\text{Hz}$, 2H), 2.69(m, 8H), 2.44(br, 8H), 2.38(s, 6H); IR(ATR) 3465(br), 1679(s), 1646(s), 1574(s), 1522(s) cm^{-1} .

[0120] 表 I 中的化合物 3 如实施例 2 中所述合成。

[0121] 实施例3:制备 N'-[5-氟-1-(4-氟苄基)-2-氧代-1,2-二氢-嘧啶-4-基]-N,N-二甲基甲脒(4)

[0122]

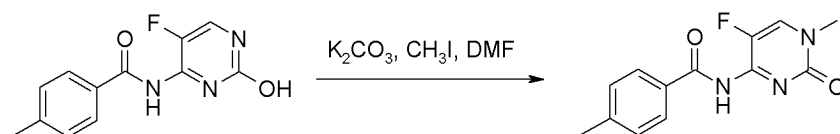


[0123] 向 8mL 螺帽瓶添加 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF; 1.5mL)、N'-(5-氟-2-羟基嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒 (100mg, 0.54mmol)、无水碳酸钾 (K_2CO_3 ; 138mg, 1.0mmol) 和 4-氟苄基溴 (113mg, 0.60mmol)。将混合物摇晃并加热至 70°C 达 2 小时, 然后在室温继续摇晃 16 小时。将粗反应混合物过滤并直接置于反相色谱柱上。在洗脱后, 分离标题化合物, 为白色固体 (30mg, 20%); mp 134-136°C; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.68(s, 1H), 8.07(d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.43(m, 2H), 7.10-7.01(m, 2H), 5.33(s, 2H), 3.20(s, 3H), 3.18(s, 3H); ESIMS m/z 293 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0124] 表 I 中的化合物 5-7 如实施例 3 中所述合成。

[0125] 实施例4:制备 N-(5-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-嘧啶-4-基)-4-甲基-苯甲酰胺(8)

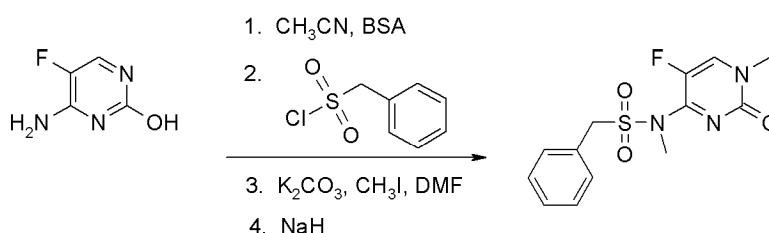
[0126]



[0127] 向在 DMF (5mL) 中的 N-(5-氟-2-羟基嘧啶-4-基)-4-甲基苯甲酰胺 (200mg, 0.81mmol) 添加 K_2CO_3 (224mg, 1.6mmol), 和碘甲烷 (230mg, 1.6mmol)。将混合物搅拌并加热至 60℃ 达 30 分钟, 然后在室温搅拌 16 小时。使混合物在乙酸乙酯 (EtOAc) 和水 (H_2O) 之间分配。将有机相用硫酸镁 ($MgSO_4$) 干燥, 过滤并蒸发。通过反相色谱法纯化粗物质, 得到标题化合物, 为白色固体 (17mg, 8%); mp 229–230℃; 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 13.2 (br s, 1H), 8.23–8.15 (br m, 2H), 7.42–7.37 (br m, 1H), 7.30–7.25 (br m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ESIMS m/z 262 ($[M+H]^+$), m/z 260 ($[M-H]^-$).

[0128] 实施例 5: 制备 N-(5-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-N-甲基-C-苯基甲磺酰胺 (9)

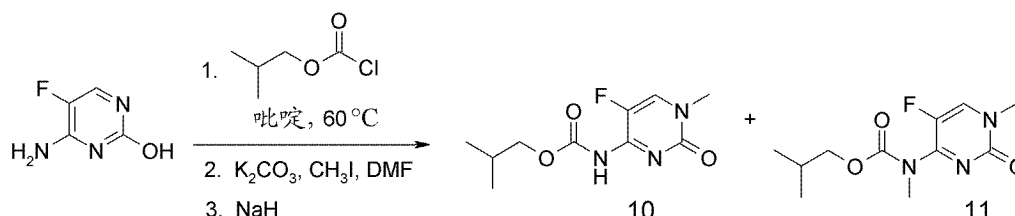
[0129]



[0130] 在 50℃, 在乙腈 (CH_3CN ; 80mL) 中搅拌 4-氨基-5-氟嘧啶-2-醇 (2 克 (g), 15.5mmol)。向所述温热混合物添加 N,0-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺 (BSA; 9.4g, 46.3mmol), 并继续搅拌和加热 1.5 小时。添加苯基甲磺酰氯 (3.2g, 16.8mmol)。在 2 小时后, 将反应混合物冷却至室温并在 CH_3CN 和盐水之间分配。将有机相用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 蒸发并直接置于硅胶柱上, 将硅胶柱洗脱 (梯度, 0–100% EtOAc/石油醚)。合并含产物混合物的大部分 UV 吸收部分的级份, 得到白色固体, 该白色固体不进行进一步纯化就使用。向该物质的一部分 (100mg) 添加 DMF (3mL)、 K_2CO_3 (100mg) 和碘甲烷 (100mg), 并将混合物在 60℃ 搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至室温并添加过量的氢化钠 (NaH; 在矿物油中的 60% 分散体)。将整个混合物搅拌 30 分钟, 然后加热至 45℃ 达 2.5 小时。将粗混合物过滤并相继通过反相色谱法和正相色谱法纯化 (梯度, 30–100% EtOAc/石油醚), 得到标题化合物, 为白色固体 (28mg, 27%); mp 159–160℃; 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.6 (m, 1H), 7.42–7.41 (m, 2H), 7.38–7.36 (m, 3H), 4.8 (s, 2H), 3.5 (s, 3H), 2.82 (s, 3H); ESIMS m/z 312 ($[M+H]^+$), m/z 310 ($[M-H]^-$).

[0131] 实施例 6: 制备 (5-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基) 氨基甲酸异丁基酯 (10) 和 (5-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基) 甲基氨基甲酸异丁基酯 (11)

[0132]



[0133] 将 4-氨基-5-氟嘧啶-2-醇 (0.5g, 3.9mmol) 和氯甲酸异丁基酯 (0.58g, 4.2mmol) 在吡啶 (5mL) 中于 60℃ 摇晃 1.5 小时。使粗混合物在 EtOAc 和 1N 盐酸 (HCl) 之间分配。将有机相用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并蒸发。使残留物从乙醇 (EtOH) 沉淀出, 得到白色固体, 该白色固体不经进一步纯化就使用。将该物质的一部分 (100mg)、 K_2CO_3 (125mg) 和碘甲烷 (125mg) 添

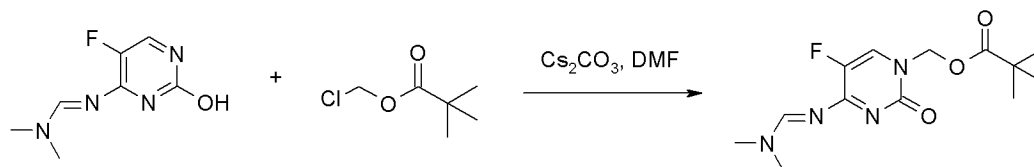
加至 DMF (3mL), 并将混合物在 60℃ 搅拌 1 小时。将混合物冷却至室温并添加过量的 NaH (在矿物油中的 60% 分散体)。将整个混合物搅拌 30 分钟, 然后加热至 45℃ 达 2 小时。将粗混合物过滤并通过反相色谱法纯化, 得到标题化合物。

[0134] 分离 (5-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基) 氨基甲酸异丁基酯, 为白色固体 (16mg); mp 126-128℃; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 12.2 (br s, 1H), 7.32 (br s, 1H), 3.98 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.4 (s, 3H), 2.02 (sept, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 1.01 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H); ESIMS m/z 244 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), m/z 242 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

[0135] 分离 (5-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基) 甲基氨基甲酸异丁基酯, 为澄清无色油状物 (22mg); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.02 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 1.99 (sept, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 0.95 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3) δ 158.24, 158.17, 154.7, 154.1, 140.5, 138.8, 134.0, 133.7, 73.6, 38.6, 34.9, 27.9, 19.2; ESIMS m/z 258 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0136] 实施例 7: 制备 2,2-二甲基丙酸 4-(二甲基氨基-亚甲基氨基)-5-氟-2-氧代-2H-嘧啶-1-基甲基酯 (12)

[0137]

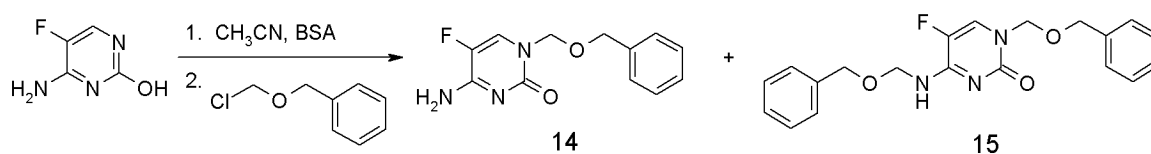


[0138] 向 DMF (3mL) 添加 N'-(5-氟-2-羟基嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒 (100mg, 0.54mmol)、碳酸铯 (196mg, 0.6mmol) 和新戊酸氯甲基酯 (90mg, 0.6mmol), 并将混合物在室温摇晃 16 小时。使混合物在 EtOAc 和 H_2O 之间分配。将有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发。向所得粗油状物添加 Et_2O (3.5mL), 并形成沉淀物, 通过过滤收集沉淀物。分离标题化合物, 为白色固体 (37mg, 23%); mp 193-194℃; ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.67 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.11 (s, 9H); ESIMS m/z 299 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0139] 表 I 中的化合物 13 如实施例 7 中所述合成。

[0140] 实施例 8: 制备 4-氨基-1-(苄氧基甲基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮 (14) 和 1-(苄氧基甲基)-4-(苄氧基甲基氨基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮 (15)

[0141]



[0142] 向 25mL Schlenk 型烧瓶添加 4-氨基-5-氟嘧啶-2-醇 (500mg, 3.87mmol)、 CH_3CN (10mL) 和 BSA (1.42mL, 5.81mmol)。然后在 65℃ 加热所得白色悬浮液。在 90 分钟之后, 将澄清无色溶液冷却至室温并添加苄基氯甲基醚 (1.07mL, 7.72mmol), 得到浑浊白色悬浮液。在室温搅拌 2 小时后, 真空浓缩反应混合物, 得到白色残留物, 通过反相柱色谱法纯化白色残留物, 得到 4-氨基-1-(苄氧基甲基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮 (14; 433mg, 45%), 为白色固体; mp 213-217℃; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 7.81 (br s,

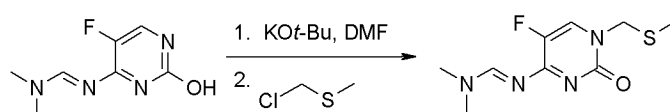
¹H), 7.56 (br s, 1H), 7.24–7.36 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.54 (s, 2H); IR 3302 (s), 3082 (s), 2939 (w), 2869 (w), 1688 (s), 1619 (s), 1522 (s), 1468 (m), 1333 (m), 1131 (w), 1054 (m) cm⁻¹; ESIMS m/z 250 ([M+H]⁺).

[0143] 得到 1-(苄氧基甲基)-4-(苄氧基甲基氨基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮 (15; 16.5mg, 1.2%), 为合成 14 中的无色油状副产物: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.85 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.6Hz, 1H), 7.22–7.39 (m, 10H), 5.15 (s, 2H), 4.87 (d, J = 5.8Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.54 (s, 2H); IR 3248 (w), 3062 (w), 3031 (w), 1683 (s), 1644 (m), 1569 (m), 1520 (s), 1454 (w), 1357 (w), 1328 (m), 1189 (w), 1069 (m) cm⁻¹; ESIMS m/z 370 ([M+H]⁺).

[0144] 表 I 中的化合物 16–23 如实施例 8 中所述合成。

[0145] 实施例 9: 制备 N'-(5-氟-1-甲基硫基甲基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒 (24)

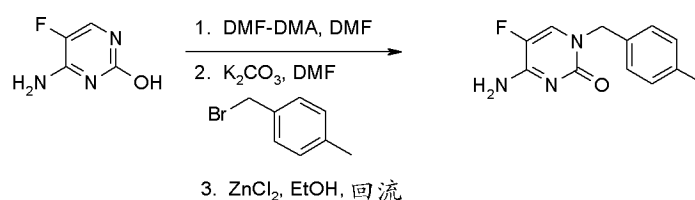
[0146]



[0147] 向 250mL 圆底烧瓶添加 N'-(5-氟-2-羟基嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒 (1.00g, 5.43mmol) 和 DMF (55mL), 得到白色悬浮液。添加固体叔丁醇钾 (1.07g, 9.53mmol), 并将所得浅黄色悬浮液在氮气下于室温搅拌 20 分钟。然后添加氯甲基甲基硫醚 (682 微升 (μL), 8.14mmol), 并将混合物在 60℃ 加热 21 小时。在 55℃ 真空浓缩粗反应混合物, 得到灰白色残留物, 通过反相柱色谱法纯化灰白色残留物, 得到 N'-(5-氟-1-甲基硫基甲基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒 (36mg, 25%), 为浅黄色固体: mp 132–136℃; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.20 (d, J = 3.2Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); IR 2960 (w), 2926 (w), 1640 (s), 1582 (s), 1447 (s), 1382 (m), 1319 (m), 1269 (m), 1108 (m), 1051 (m) cm⁻¹; ESIMS m/z 267 ([M+Na]⁺).

[0148] 实施例 10: 制备 4-氨基-5-氟-1-(4-甲基苄基)-嘧啶-2(1H)-酮 (25)

[0149]



[0150] 步骤 1: 向 4-氨基-5-氟嘧啶-2-醇 (4.00g, 31.0mmol) 在 DMF (100mL) 中的磁力搅拌溶液添加 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMF-DMA; 4.00g, 34.0mmol)。将混合物在室温搅拌 72 小时, 用 Et₂O (200mL) 稀释并过滤。用庚烷洗涤固体产物, 得到 (E)-N'-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒 ((E)-N'-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-N,N-dimethylformimidamide) (5.23g, 92%), 为白色固体: mp 240–243℃; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.7 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.7 (d, J = 5.6Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.06 (s, 3H); ESIMS m/z 185 ([M+H]⁺), m/z 183 ([M-H]⁻).

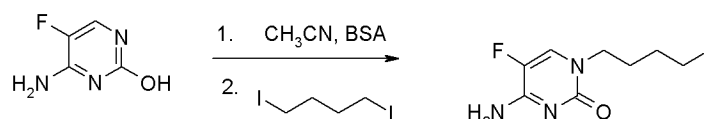
[0151] 步骤 2: 在 N₂ 下, 在室温, 将 K₂CO₃ 粉末 (325 目; 2.03g, 14.7mmol) 添加至步骤 1 产物 (1.35g, 7.35mmol) 和 α-溴-对-二甲苯 (1.36g, 7.35mmol) 在 DMF (20mL) 中的混合物。

将所得白色浆状物温热至 80℃。在 80℃ 搅拌 2 小时后,将反应混合物冷却,用 EtOAc (150mL) 稀释并用 H₂O (4x 50mL) 和饱和 (satd) NaCl (1x50mL) 洗涤溶液。将有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩,得到 1.01g 浅黄色固体。将粗物质溶解在 EtOAc/CH₂Cl₂ 混合物中并用 Celite (3g) 处理。真空除去溶剂并通过正相色谱法 (梯度, 0-100% EtOAc/ 己烷) 纯化残留物,除去异构的 O- 烷基化产物。然后用 90% CH₂Cl₂/10% CH₃OH 洗脱柱,得到期望的 N- 烷基化产物 N' -[5- 氟 -1-(4- 甲基苄基)-2- 氧代 -1,2- 二氢嘧啶 -4- 基]-N, N- 二甲基甲脒 (0.668g, 32%), 为白色固体: mp 178-179℃; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ESIMS m/z 289 ([M+H]⁺).

[0152] 步骤 3: 将氯化锌 (1.24g, 9.12mmol) 添加至步骤 2 的甲脒产物 (0.656g, 2.28mmol) 在无水 EtOH (10mL) 中的混合物。将所得混合物在 N₂ 下加热回流。混合物逐渐变成浅黄色均相溶液。在回流 90 分钟后,形成沉淀物,在 2 小时后,将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残留物用 CH₂Cl₂ (75mL, 外观稍浑浊) 处理并用 H₂O (25mL) 洗涤。一添加 H₂O, 在分液漏斗中的两层中形成白色沉淀物。通过真空过滤除去固体。先后用 H₂O 和 Et₂O 洗涤固体。在风干过夜后,将白色固体 (0.58g) 用 1 : 1CH₂Cl₂/MeOH (~ 70mL) 处理并加热回流 (浑浊混合物)。过滤混合物并真空浓缩滤液。将残留固体用己烷 /Et₂O (~ 3 : 1) 浆化并通过真空过滤分离,风干,然后真空烘箱干燥 (70-80℃), 得到 N' - (5- 氟 -2- 羟基嘧啶 -4- 基)-N, N- 二甲基甲脒 (0.417g, 78%), 为白色粉末状物: mp 291-293℃ 分解 (dec); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.17 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.25 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ 158.2, 154.8, 137.3, 136.3 (d, J = 240Hz), 135.3, 131.1 (d, J = 30.6Hz), 129.7, 128.3, 51.8, 21.3; ESIMS m/z 234 ([M+H]⁺), m/z 232 ([M-H]⁻); IR 3298 (m, br), 3100 (m, br), 1685 (s), 1619 (s), 1518 (s), 1447 (m), 1383 (m), 1343 (w), 1120 (w), 776 (w) cm⁻¹.

[0153] 实施例 11: 制备 4- 氨基 -5- 氟 -1-(4- 碘丁基)-1H- 嘧啶 -2- 酮 (26)

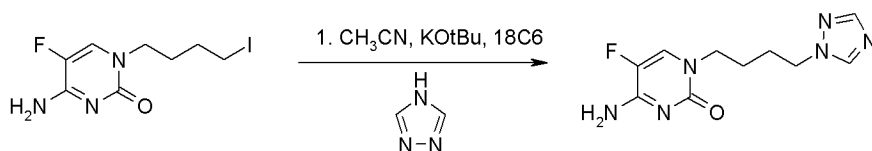
[0154]



[0155] 向 4-氨基 -5- 氟嘧啶 -2- 醇 (0.50g, 3.87mmol) 在乙腈 (CH₃CN; 20mL) 中的悬浮液添加 BSA (1.58g, 7.75mmol), 并将混合物加热至 70℃ 保持 1 小时, 得到澄清溶液。在冷却至室温后, 添加 1,4- 二碘丁烷 (1.2g, 3.87mmol), 并将混合物在室温搅拌 16 小时, 然后在 70℃ 搅拌 3 小时。蒸发溶剂并通过正相色谱法 (24g SiO₂; 梯度, 0-15% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化残留物, 得到橙色油状物。将油状物溶解在 EtOAc 中并将溶液缓慢冷却。将所得固体通过过滤收集, 用另外的 EtOAc 洗涤, 并干燥, 得到 4-氨基 -5- 氟 -1-(4- 碘丁基)-1H- 嘧啶 -2- 酮 (0.52g, 43%), 为褐色固体: mp 181-184℃; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 2H), 8.25 (d, J = 6.7Hz, 1H), 3.70 (t, J = 6.7Hz, 2H), 3.29 (t, J = 6.7Hz, 2H), 1.73 (m, 4H); ESIMS m/z 312 ([M+H]⁺).

[0156] 实施例 12: 制备 4-氨基 -5- 氟 -1-(4-[1,2,4] 三唑 -1- 基 -丁基)-1H- 嘧啶 -2- 酮 (27)

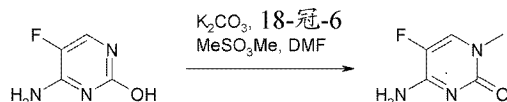
[0157]



[0158] 向 1,2,4-三唑 (0.044g, 0.64mmol)、叔丁醇钾 (KO^tBu ; 0.072g, 0.64mmol) 和 18-冠-6 (18C6; 0.008g, 0.03mmol) 在 CH_3CN (3.5mL) 中的混合物添加 4-氨基-5-氟-1-(4-碘丁基)-1H-嘧啶-2-酮 (0.10g, 0.32mmol), 然后将混合物温热至 70°C 并搅拌 16 小时。将所得均相溶液真空浓缩, 得到粗产物, 为白色固体。通过反相色谱法 (13g C18; 梯度, 0-20% CH_3CN /水) 纯化, 得到 4-氨基-5-氟-1-(4-[1,2,4]三唑-1-基-丁基)-1H-嘧啶-2-酮 (0.023g, 28%), 为白色固体; mp $197-200^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.19 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.61 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.51 (m, 2H); ESIMS m/z 253 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), m/z 251 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

[0159] 实施例 13: 制备 4-氨基-5-氟-1-甲基嘧啶-2(1H)-酮 (28)

[0160]

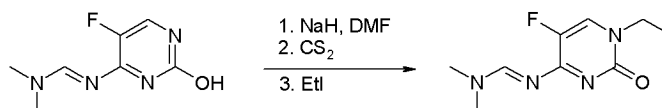


[0161] 向 25mL 螺盖瓶添加 4-氨基-5-氟嘧啶-2-醇 (151.0mg, 1.17mmol)、 K_2CO_3 (289.2mg, 2.09mmol)、18C6 (278.6mg, 0.901mmol) 和无水 DMF (10mL)。添加甲磺酸甲酯 (0.0814mL, 0.961mmol), 并将所得混合物在旋转摇床上于 85°C 搅动 21 小时。在冷却至室温后, 将粗物质真空浓缩并通过反相柱色谱法纯化, 得到 4-氨基-5-氟-1-甲基嘧啶-2(1H)-酮 (61.9mg, 37%), 为米色固体; mp 195°C 分解; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.94 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.18 (s, 3H); ESIMS m/z 144 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0162] 化合物 29-33 如实施例 13 中所述制备。

[0163] 实施例 14: 制备 (E)-N'-(1-乙基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒 (34)

[0164]



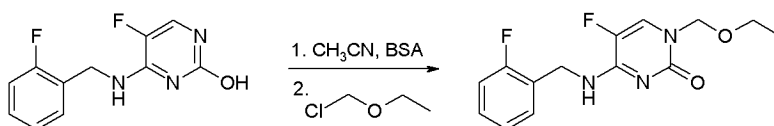
[0165] 向 25mL 螺盖瓶添加 (E)-N'-(5-氟-2-羟基嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒 (99.5mg, 0.540mmol)、DMF (2mL) 和 NaH (在矿物油中的 60% 分散体; 24.5mg, 0.613mmol) 并在旋转摇床上于 50°C 搅动 40 分钟。在冷却至室温后, 添加二硫化碳 (0.036mL, 0.599mmol), 并将反应混合物在旋转摇床上于室温搅动 90 分钟。此时, 添加碘乙烷 (0.052mL, 0.650mmol), 并将反应混合物在室温进一步搅动 3.5 小时, 随后真空浓缩粗混合物。将粗物质通过正相色谱法 (梯度, 0-30% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 纯化, 得到 (E)-N'-(1-乙基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒 (105mg, 67%), 为白色固体; mp $157-160^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.62 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.70 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H); ESIMS m/z 213 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0166] 化合物 35 和 36 如实施例 14 中所述制备。

[0167] 实施例 15: 制备 1-(乙氧基甲基)-5-氟-4-(2-氟苄基氨基)-嘧啶-2(1H)-酮

(37)

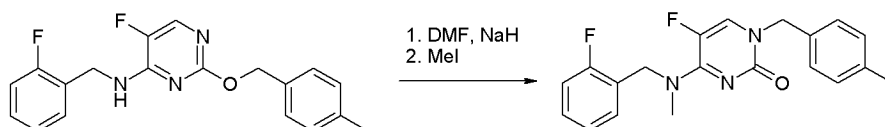
[0168]



[0169] 向 25mL 螺盖瓶添加 5-氟-4-(2-氟苄基氨基)嘧啶-2-醇 (49.7mg, 0.210mmol)、CH₃CN(1mL) 和 BSA(0.054mL, 0.0221mmol), 并将混合物在旋转摇床上于 65℃ 搅动 30 分钟。在冷却至室温后, 添加 (氯代甲氧基) 乙烷 (0.022mL, 0.237mmol), 并将所得混合物在旋转摇床上于室温搅动 16 小时。将粗反应混合物真空浓缩并通过正相色谱法纯化 (梯度, 0-25% MeOH/CH₂Cl₂), 得到 1-乙氧基甲基)-5-氟-4-(2-氟苄基氨基)-嘧啶-2(1H)-酮 (55.0mg, 89%), 为黄色油状物: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.60(t, J = 5.8Hz, 1H), 8.05-7.95(m, 1H), 7.40-7.26(m, 2H), 7.26-7.10(m, 2H), 5.01(s, 2H), 4.59(d, J = 5.9Hz, 2H), 3.49(q, J = 7.0Hz, 2H), 1.09(dd, J = 9.0, 5.0Hz, 3H); ESIMS m/z 296([M+H]⁺), m/z 294([M-H]⁻).

[0170] 实施例 16: 制备 5-氟-4-((2-氟苄基)(甲基)氨基)-1-(4-甲基苄基)嘧啶-2(1H)-酮 (38)

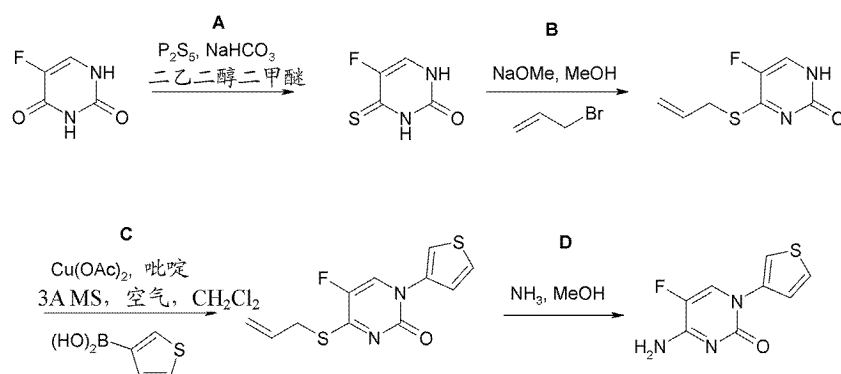
[0171]



[0172] 向 25mL 螺盖瓶添加 NaH(在矿物油中的 60% 分散体; 20.5mg, 0.513mmol) 和 DMF(2.5mL)。添加 5-氟-N-(2-氟苄基)-2-(4-甲基苄氧基)嘧啶-4-胺 (149mg, 0.436mmol), 并在室温搅拌混合物。在 10 分钟后, 添加碘甲烷 (0.033mL, 0.530mmol), 并将所得混合物在室温再搅拌 28 小时。然后, 将粗反应混合物真空浓缩并通过正相色谱法 (梯度, 0-40% EtOAc/己烷) 纯化, 得到 5-氟-4-((2-氟苄基)(甲基)氨基)-1-(4-甲基苄基)嘧啶-2(1H)-酮 (119.7mg, 77%), 为无色油状物: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.16(d, J = 9.5Hz, 1H), 7.45-7.06(m, 8H), 4.83(s, 2H), 4.79(s, 2H), 3.13(d, J = 3.3Hz, 3H), 2.27(s, 3H); ¹³C NMR(101MHz, DMSO-d₆) δ 160.1(d, J = 244.4Hz), 154.9(d, J = 7.1Hz), 152.9, 136.8, 136.2(d, J = 243.2Hz), 134.2, 132.8(d, J = 37.3Hz), 129.2(d, J = 8.2Hz), 129.0, 128.7, 127.8, 124.6(d, J = 3.4Hz), 124.0(d, J = 14.5Hz), 115.3(d, J = 21.0Hz), 51.0, 47.7, 37.2(d, J = 8.3Hz), 20.6; ESIMS m/z 356([M+H]⁺).

[0173] 实施例 17: 制备 4-氨基-5-氟-1-(噻吩-3-基)嘧啶-2(1H)-酮 (39)

[0174]



[0175] A) 向五硫化二磷 (102.6g, 0.46mol) 在二乙二醇二甲醚 (1L) 中的溶液添加 5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (30g, 0.23mol)。添加固体碳酸氢钠 (NaHCO_3 ; 77.3g, 1.04mol), 添加速度由二氧化碳的逸出决定。将反应混合物在 110°C 搅拌过夜。将黄色混合物冷却并倒入 1L 冷水中。将沉淀的固体产物通过过滤分离并通过正相色谱法纯化 (梯度, 10–50% EtOAc/石油醚), 得到 5-氟-4-硫代-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮 (13.4g, 40%), 为黄色固体: mp $254\text{--}255^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (301MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H); ESIMS m/z 145 ($[\text{M-H}]^-$).

[0176] B) 该物质通过 Tetrahedron 1985, 41, 5289–5293 中所述的操作制备。在室温向 5-氟-4-硫代-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮 (12.4g, 84.9mmol) 和甲醇钠 (4.54g, 84.9mmol) 在 MeOH (100mL) 中的溶液滴加烯丙基溴 (10.27g, 84.9mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。在除去溶剂后, 通过正相色谱法 (梯度, 10–33% EtOAc/己烷) 纯化残留物, 得到 4-(烯丙基硫基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮 (6g, 38%), 为白色固体: mp $150\text{--}152^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (301MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 5.90 (ddt, $J = 16.8, 10.0, 6.8\text{Hz}$, 1H), 5.34 (dd, $J = 16.9, 1.4\text{Hz}$, 1H), 5.15 (dd, $J = 10.0, 0.7\text{Hz}$, 1H), 3.83 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H); ESIMS m/z 187 ($[\text{M+H}]^+$).

[0177] C) 该物质通过 J. Org. Chem. 2006, 71, 9183–9190 中所述的操作制备。在室温向无水 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.02g, 5.64mmol)、4-(烯丙基硫基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮 (700mg, 3.76mmol)、噻吩-3-基硼酸 (962mg, 7.52mmol) 和活化的 3 Å 分子筛 (2g) 在无水 CH_2Cl_2 (30mL) 中的搅拌的悬浮液添加吡啶 (595mg, 7.52mmol)。将混合物在空气的存在下在环境温度搅拌 24 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释, 通过 Celite 垫过滤并在乙二胺四乙酸 (EDTA; 700mg, 2.4mmol) 的存在下用水 (50mL) 洗涤。将无色有机相用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过正相色谱法 (无梯度, 2 : 1 石油醚 : EtOAc) 纯化残留物, 得到 4-(烯丙基硫基)-5-氟-1-(噻吩-3-基)嘧啶-2(1H)-酮 (290mg, 29%), 为黄色固体: mp $125\text{--}127^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (301MHz, DMSO-d_6) δ 8.52–8.35 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69–7.55 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 6.05–5.81 (m, 1H), 5.36 (d, $J = 16.9\text{Hz}$, 1H), 5.18 (d, $J = 9.8\text{Hz}$, 1H), 3.89 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H); ESIMS m/z 269 ($[\text{M+H}]^+$).

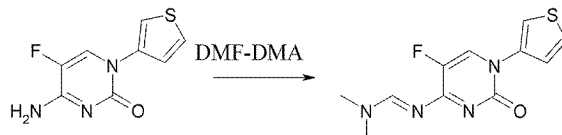
[0178] D) 该物质通过 J. Org. Chem. 2006, 71, 9183–9190 中所述的操作制备。将 4-(烯丙基硫基)-5-氟-1-(噻吩-3-基)嘧啶-2(1H)-酮 (330mg, 1.23mmol) 溶解在氨的甲醇溶液 (7N, 5mL) 中。将反应混合物在压力容器中于 100°C 搅拌过夜。在除去溶剂后, 通过制备性薄层色谱法纯化残留物, 得到 4-氨基-5-氟-1-(噻吩-3-基)嘧啶-2(1H)-酮 (177mg, 68%), 为黄色固体: mp $228\text{--}229^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 2H), 7.56 (dd, $J = 5.1, 3.3\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J = 5.1,$

1.0Hz, 1H); ESIMS m/z 212 ($[M+H]^+$).

[0179] 化合物 40-55 如实施例 17 中所述制备。

[0180] 实施例 18: 制备 (E)-N'-(5-氟-2-氧代-1-(噻吩-3-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒 (56)

[0181]

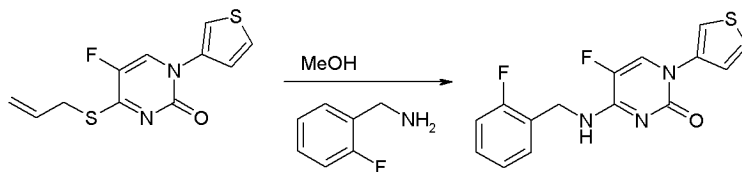


[0182] 将 4-氨基-5-氟-1-(噻吩-3-基)嘧啶-2(1H)-酮 (140mg, 0.66mmol) 溶解在 DMF-DMA (5mL) 中。将反应混合物在回流下搅拌过夜。真空除去残留 DMF-DMA, 并通过制备性薄层色谱法纯化残留物, 得到 (E)-N'-(5-氟-2-氧代-1-(噻吩-3-基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒 (75mg, 43%), 为黄色固体: mp 211-213°C; 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.4Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 3.2, 1.4Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 5.2, 3.2Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 5.2, 1.4Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (s, 2H); ESIMS m/z 267 ($[M+H]^+$).

[0183] 化合物 57-64 如实施例 18 中所述制备。

[0184] 实施例 19: 制备 5-氟-4-(2-氟苄基氨基)-1-(噻吩-3-基)嘧啶-2(1H)-酮 (65)

[0185]



[0186] 向 4-(烯丙基硫基)-5-氟-1-(噻吩-3-基)嘧啶-2(1H)-酮 (140mg, 0.66mmol) 在 MeOH (1mL) 中的溶液添加 (2-氟苄基)甲胺 (50mg, 0.186mmol)。将反应混合物在微波中于 100°C 加热 30 分钟。在冷却后, 通过制备性薄层色谱法纯化混合物, 得到 5-氟-4-(2-氟苄基氨基)-1-(噻吩-3-基)嘧啶-2(1H)-酮 (41mg, 20%), 为白色固体: mp 75-78°C; 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.0Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 3.2, 1.4Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 5.2, 3.2Hz, 1H), 7.43-7.13 (m, 5H), 4.63 (d, J = 5.5Hz, 2H); ESIMS m/z 320 ($[M+H]^+$).

[0187] 化合物 66-73 如实施例 19 中所述制备。

[0188] 实施例 20: 制备 4-氨基-1-(环丙基甲基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮 (74)

[0189]



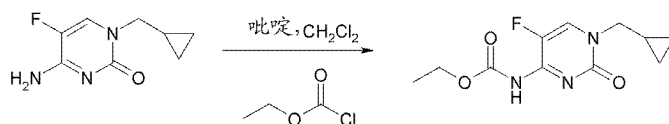
[0190] 向 (溴甲基)环丙烷 (1.0g, 7.4mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液添加分子筛 (~2g), 并在室温搅拌所得混合物。在 1 小时后, 添加 4-氨基-5-氟嘧啶-2-醇 (1.9g, 14.8mmol) 和 K_2CO_3 (5.1g, 37mmol), 并将反应混合物在 90°C 加热 12 小时。在冷却至室温后, 通过布氏漏斗过滤粗反应混合物, 并用 EtOAc 洗涤固体残留物。真空浓缩收集的滤液, 得到残留物, 通过

正相色谱法(无梯度,5% MeOH/EtOAc)纯化残留物。从甲基叔丁基醚重结晶后,分离 4-氨基-1-(环丙基甲基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(1.12g,83%),为白色固体:mp 224-226℃;¹HNMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.86(d, J = 6.2Hz, 1H), 3.61(d, J = 7.2Hz, 2H), 1.24(ddd, J = 12.8, 7.6, 4.8Hz, 1H), 0.65-0.50(m, 2H), 0.39(q, J = 4.8Hz, 2H);ESIMSm/z184([M+H]⁺).

[0191] 化合物 75-79 如实施例 20 中所述制备。

[0192] 实施例 21:制备 1-(环丙基甲基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基氨基甲酸乙酯(80)

[0193]

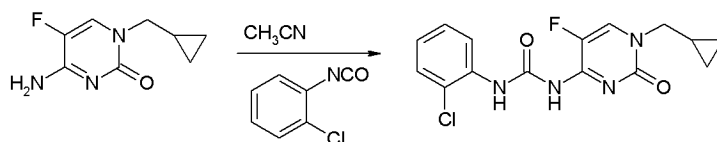


[0194] 将 4-氨基-1-(环丙基甲基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(200mg, 1.09mmol) 在室温溶解在 CH₂Cl₂(0.90mL) 和吡啶(172.4mg, 2.18mmol) 中,然后冷却至 -20℃。然后将氯甲酸乙酯(166mg, 1.53mmol) 滴加至反应混合物中,保持反应温度在 -20 和 -5℃之间。在添加完成之后,将反应缓慢温热至室温并搅拌 2 小时。过滤反应混合物,并用 EtOAc(15mL x 3) 淋洗固体。将滤液真空浓缩并通过制备性薄层色谱法纯化,得到 1-(环丙基甲基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基氨基甲酸乙酯(70mg, 30%),为浅黄色固体:mp 90-92℃;¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.20(s, 1H), 4.26(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.70(d, J = 7.2Hz, 2H), 1.24-1.36(m, 4H), 0.65-0.57(m, 2H), 0.46-0.39(m, 2H);ESIMSm/z256([M+H]⁺).

[0195] 化合物 81-84 如实施例 21 中所述制备。

[0196] 实施例 22:制备 1-(2-氯代苯基)-3-(1-(环丙基甲基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)脲(85)

[0197]

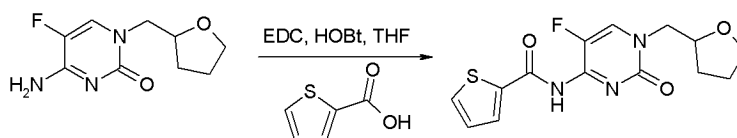


[0198] 在室温和在氮气下,向 4-氨基-1-(环丙基甲基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(150mg, 0.819mmol) 在无水 CH₃CN(7.5mL) 中的搅拌的溶液添加异氰酸 2-氯代苯基酯(138.3mg, 0.90mmol)。在搅拌 1 小时之后,过滤粗反应混合物,并用 CH₃CN(10mL) 淋洗固体。然后将收集的滤液真空浓缩并在高真空下干燥,得到 1-(2-氯代苯基)-3-(1-(环丙基甲基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-4-基)脲(160mg, 58%),为灰白色固体:mp 197-199℃;¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.26(d, J = 6.0Hz, 1H), 8.21(dd, J = 8.3, 1.5Hz, 1H), 7.47(dd, J = 8.0, 1.4Hz, 1H), 7.35-7.28(m, 1H), 7.13(td, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 3.74(d, J = 7.3Hz, 2H), 1.32(m, 1H), 0.69-0.58(m, 2H), 0.50-0.38(m, 2H);ESIMSm/z337([M+H]⁺).

[0199] 化合物 86-93 如实施例 22 中所述制备。

[0200] 实施例 23:制备 N-(5-氟-2-氧代-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1,2-二氢嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酰胺(94)

[0201]

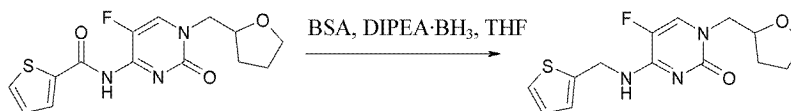


[0202] 该物质通过 J. Org. Chem. 2005, 70, 7459-7467 中所述的操作制备。在室温向 4-氨基-5-氟-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)嘧啶-2(1H)-酮 (200mg, 0.94mmol) 在无水 THF (1mL) 中的溶液添加 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺 (EDC; 180mg, 0.94mmol) 和 1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇 (HOBT; 139mg, 1.03mmol)。在搅拌 10 分钟后, 添加噻吩-2-甲酸 (145mg, 1.13mmol), 并将所得溶液在室温搅拌 12 小时。将反应混合物真空浓缩, 用 NaHCO_3 饱和水溶液 (10mL) 淬灭, 并用 EtOAc (25mL x 3) 萃取。将合并的萃取物用氯化钠 (NaCl) 饱和水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并通过旋转蒸发浓缩。通过正相色谱法 (梯度, 0-2% MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化, 得到 4-氨基-5-氟-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)嘧啶-2(1H)-酮 (60mg, 20%), 为白色固体; mp 168-170°C; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 12.96 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.89 (dd, $J = 15.1, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.80 (dd, $J = 14.5, 7.5\text{Hz}$, 1H), 3.57 (dd, $J = 14.4, 7.7\text{Hz}$, 1H), 2.10 (dt, $J = 12.8, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.99-1.87 (m, 2H), 0.88 (m, 1H); ESIMS/z324 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0203] 化合物 95-101 如实施例 23 中所述制备。

[0204] 实施例 24: 制备 5-氟-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-4-(噻吩-2-基甲基氨基)嘧啶-2(1H)-酮 (102)

[0205]

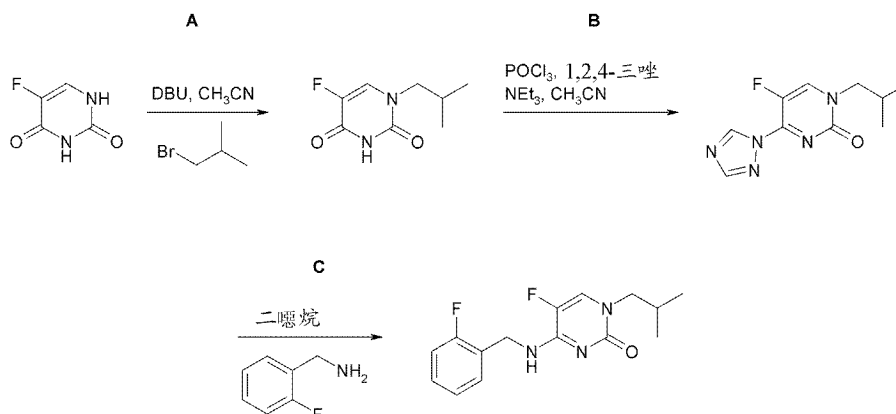


[0206] 该物质通过 J. Org. Chem. 2005, 70, 7459-7467 中所述的操作制备。在室温向 4-氨基-5-氟-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)嘧啶-2(1H)-酮 (160mg, 0.495mmol) 在 THF (4mL) 中的溶液滴加 BSA (0.61mL, 2.47mmol)。在添加结束后, 滴加硼烷-N,N-二异丙基乙基胺络合物 ($\text{DIPEA} \cdot \text{BH}_3$; 0.90mL, 4.95mL), 并将所得溶液在室温搅拌 15 分钟。通过添加 MeOH (20mL) 淬灭反应混合物, 并真空浓缩混合物。将所得混合物溶解在 17% 氨 / 甲醇 : 28% 氨 / 水的 1 : 1 (v : v) 混合物 (135mL) 中并在 50°C 加热 13 小时。在冷却至室温后, 用氯仿 (CHCl_3 ; 100mL x 2) 萃取混合物。将合并的萃取物用 NaCl 水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过制备性薄层色谱法纯化, 得到 5-氟-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-4-(噻吩-2-基甲基氨基)嘧啶-2(1H)-酮 (40mg, 26%), 为胶状白色固体; ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 7.69 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 5.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J = 3.4, 0.9\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J = 5.1, 3.5\text{Hz}$, 1H), 4.85 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.12 (ddd, $J = 14.6, 7.1, 3.2\text{Hz}$, 1H), 4.00 (dd, $J = 13.6, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.83 (dt, $J = 8.1, 6.7\text{Hz}$, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.56 (dd, $J = 13.6, 7.7\text{Hz}$, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.86 (ddd, $J = 11.0, 8.1, 1.6\text{Hz}$, 2H), 1.67-1.54 (m, 1H); IR (薄膜) 3222, 3125, 3068, 2950, 2875, 1673, 1623, 1586, 1556, 1508, 1368, 1329, 1186, 1139, 1065, 906 cm^{-1} ; ESIMS/z310 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0207] 化合物 103 和 104 如实施例 24 中所述制备。

[0208] 实施例 25: 制备 5-氟-4-(2-氟苄基氨基)-1-异丁基-嘧啶-2(1H)-酮 (105)

[0209]



[0210] A) 在室温和在氮气下,向 5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (5.0g,38mmol) 和 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU;6.4g,42mmol) 在无水 CH_3CN (150mL) 中的溶液滴加 1-溴-2-甲基丙烷 (5.3g,38mmol)。然后将反应加热回流达 18 小时。在冷却至室温后,真空除去溶剂。通过正相色谱法 (梯度,0-20% EtOAc/石油醚) 纯化粗残留物,提供 5-氟-1-异丁基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (2.5g,35%), 为白色固体: mp 173-174°C; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.5Hz, 1H), 3.53 (d, J = 7.5Hz, 2H), 2.13-2.01 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.7Hz, 6H); ESIMS/z185 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

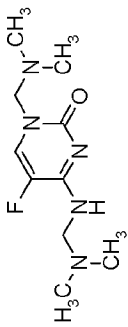
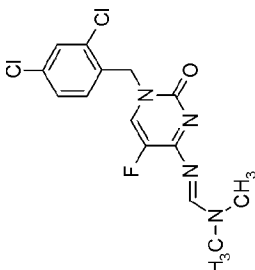
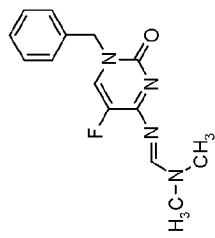
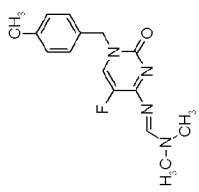
[0211] B) 在氮气下和在室温,将三氯氧磷 (3.3g,21mmol) 添加至 1,2,4-三唑 (6.7g,97mmol) 在 CH_3CN (53mL) 中的溶液。将混合物冷却至 0°C,随后滴加三乙胺 (Et_3N ;9.5g,92mmol),接着添加 5-氟-1-异丁基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (2.0g,11mmol) 在 CH_3CN (30mL) 中的溶液。在室温搅拌 1 小时后,先后添加 Et_3N (3.6g,36mmol) 和水 (5mL,280mmol),并将反应混合物再搅拌 10 分钟。然后真空浓缩粗反应混合物。从 EtOAc/石油醚重结晶,提供 5-氟-1-异丁基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)嘧啶-2(1H)-酮 (1.9g,74%), 为灰白色结晶固体: mp 150-153°C; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.26 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, J = 5.7Hz, 1H), 3.79 (d, J = 7.4Hz, 2H), 2.28 (dt, J = 13.7,6.9Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.7Hz, 6H); ESIMS/z238 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0212] C) 将 5-氟-1-异丁基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)嘧啶-2(1H)-酮 (500mg,2.1mmol) 和 2-氟苄基胺 (313mg,2.5mmol) 在无水的 1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液在氮气下加热回流达 1 小时。在冷却至室温后,真空浓缩反应混合物。从 EtOAc/甲基叔丁基醚重结晶,得到 5-氟-4-(2-氟苄基氨基)-1-异丁基嘧啶-2(1H)-酮 (545mg,89%), 为灰白色固体: mp 118-119°C; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.45 (td, J = 7.6,1.7Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.13 (ddd, J = 21.9,13.9,7.3Hz, 3H), 5.58 (s, 1H), 4.81 (d, J = 5.4Hz, 2H), 3.56 (d, J = 7.5Hz, 2H), 2.16 (dt, J = 13.6,6.8Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.7Hz, 6H); ESIMS/z295 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

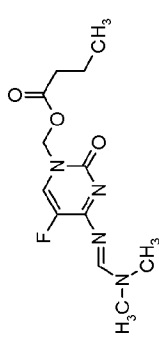
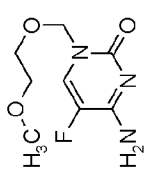
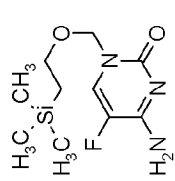
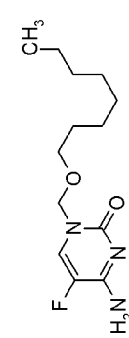
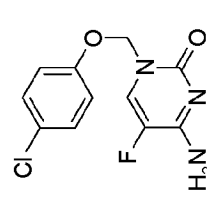
[0213] 化合物 106-110 如对实施例 25 所述制备。

[0214] 表 I: 化合物和相关表征数据

[0215]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
3		白色固体	157-187 分解		(CDCl ₃)7.47(d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 5.91(s, 1H), 4.45(s, 2H), 4.38(d, <i>J</i> =5.2 Hz, 2H), 2.36(s, 12H)
5		黄色油状物		ESIMS <i>m/z</i> 343 ([M+H] ⁺)	(CDCl ₃)8.81(s, 1H), 7.40(d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1H), 7.37(d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.33(d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 7.22(dd, <i>J</i> =8.2, 2.3 Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 3.18(s, 6H)
6		白色固体	186-188	ESIMS <i>m/z</i> 275 ([M+H] ⁺)	(CDCl ₃)8.85(s, 1H), 7.41-7.31(m, 5H), 7.24(d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 5.04(s, 2H), 3.22(s, 1H), 3.21(s, 3H)
7		白色固体	178-179	ESIMS <i>m/z</i> 289 ([M+H] ⁺)	(CDCl ₃)8.85(s, 1H), 7.26-7.17(m, 5H), 4.99(s, 2H), 3.21(s, 6H), 2.37(s, 3H)

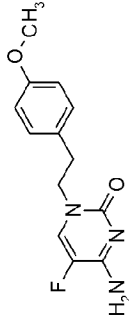
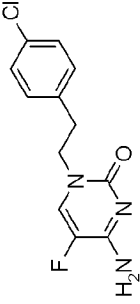
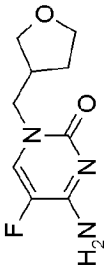
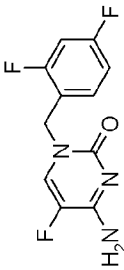
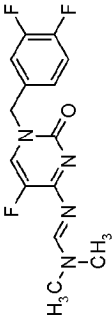
[0216]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
13		白色固体	109-111	ESIMS 285 ([M+H] ⁺)	(600 MHz, DMSO-d ₆) 8.65(s, 1H), 8.04(d, J=6.2 Hz, 1H), 5.58(s, 2H), 3.20(s, 3H), 3.07(s, 3H), 2.27(t, J=7.3 Hz, 2H), 1.53-1.46(m, 2H), 0.83(t, J=7.3 Hz, 3H)
16		白色固体	160-163	ESIMS 218 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆) 7.97(d, J=6.6 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.58(s, 1H), 5.03(s, 2H), 3.65-3.53(m, 2H), 3.46-3.38(m, 2H), 3.22(s, 3H)
17		灰白色固体	187-192	ESIMS 260 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆) δ 7.96(d, J=6.6 Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.57(s, 1H), 4.99(s, 2H), 3.51(dd, J=20.2, 12.2 Hz, 2H), 0.85(t, J=7.9 Hz, 2H), -0.03(s, 9H).
18		灰白色固体	166-170	ESIMS 272 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆) 7.98(d, J=6.5 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.62(s, 1H), 5.01(s, 2H), 3.44(t, J=6.4 Hz, 2H), 1.47(m, 2H), 1.24(m, 10H), 0.86(t, J=5.9 Hz, 3H)
19		白色	240-245	ESIMS 270 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆) 8.09(d, J=6.6 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.36(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.07(d, J=8.9 Hz, 2H), 5.58(s, 2H)

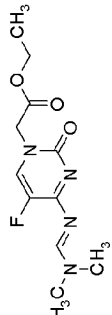
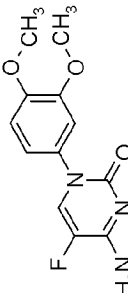
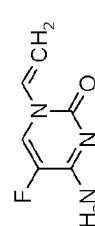
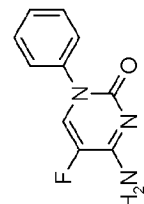
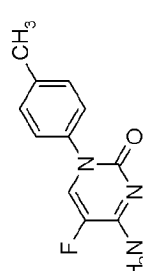
[0217]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
20		白色固体	150-154	ESIMS 260 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆) 7.97(s, 1H), 7.81(d, J=6.3 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 5.84(s, 1H), 4.15(dd, J=13.7, 6.8 Hz, 2H), 3.59(dd, J=13.3, 6.4 Hz, 2H), 1.28-1.04(m, 6H)
21		白色固体	210-214	ESIMS 230 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆) 7.99(m, J=6.7 Hz, 2H), 7.72(s, 1H), 5.55(s, 2H), 2.30(t, J=7.2 Hz, 2H), 1.68-1.39(m, 2H), 0.86(t, J=7.4 Hz, 3H)
22		白色固体	259-264	ESIMS 244 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆) 7.99(d, J=6.7 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.71(s, 1H), 5.54(s, 2H), 1.12(s, 9H)
23		白色固体	162-166	ESIMS 246 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆) 8.08(d, J=7.0 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.69(s, 1H), 6.72(q, J=5.2 Hz, 1H), 4.12(q, J=7.0 Hz, 2H), 1.55(d, J=6.1 Hz, 3H), 1.20(t, J=7.1 Hz, 3H)
29		白色固体	279 分解	ESIMS 158 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆) 7.98(d, J=6.8 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.39(s, 1H), 3.63(q, J=7.1 Hz, 2H), 1.14(t, J=7.1 Hz, 3H)

[0218]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
30		白色固体	168-189	ESIMS 264 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.93(d, <i>J</i> =3.3 Hz, 1H), 7.31(s, 2H), 7.19(d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 6.90-6.82(m, 2H), 4.28(t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 2.89(t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H)
31		白色固体	252-254	ESIMS 268 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.97(d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 7.46(s, 2H), 7.39-7.34(m, 2H), 7.34-7.28(m, 2H), 4.34(t, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H), 2.97(t, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H)
32		浅黄色固体	255 分解	ESIMS 214 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.92(d, <i>J</i> =3.2 Hz, 1H), 7.27(s, 2H), 4.10(dd, <i>J</i> =10.5, 6.7 Hz, 1H), 4.02(dd, <i>J</i> =10.5, 8.0 Hz, 1H), 3.78-3.69(m, 2H), 3.63(dd, <i>J</i> =15.0, 7.8 Hz, 1H), 3.47(dd, <i>J</i> =8.6, 5.6 Hz, 1H), 2.59(dt, <i>J</i> =14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.97(dtd, <i>J</i> =13.8, 8.2, 5.6 Hz, 1H), 1.65-1.53(m, 1H)
33		米色固体	250-254	ESIMS 256 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.04(d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.35-7.20(m, 2H), 7.06(td, <i>J</i> =8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.82(s, 2H)
35		白色固体	196-200	ESIMS 311 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.64(s, 1H), 8.24(d, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H), 7.48-7.35(m, 2H), 7.23-7.13(m, 1H), 4.85(s, 2H), 3.21(s, 3H), 3.08(s, 3H)

[0219]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
36		白色固体	196-199	ESIMS <i>m/z</i> 271 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.67(s, 1H), 8.05(d, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H), 4.48(s, 2H), 4.14(q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 3.22(s, 3H), 3.10(s, 3H), 1.20(t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H)
40		白色固体	244.8-245.6	ESIMS <i>m/z</i> 266 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.98(d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.00(m, 2H), 6.89(dd, <i>J</i> =8.6, 2.3 Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.76(s, 3H)
41		白色固体	213.5-214.4	ESIMS <i>m/z</i> 156 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.28(d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.18(dd, <i>J</i> =15.4, 10.3 Hz, 1H), 5.27(d, <i>J</i> =16.2 Hz, 1H), 4.78(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H)
42		灰白色固体	233-235	ESIMS <i>m/z</i> 206 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.05(dd, <i>J</i> =6.8, 1.7 Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.51-7.31(m, 5H)
43		灰白色固体	225-227	ESIMS <i>m/z</i> 220 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.00(d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.25(s, 4H), 2.34(s, 3H)

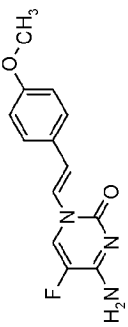
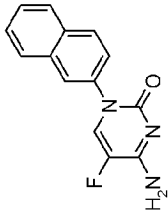
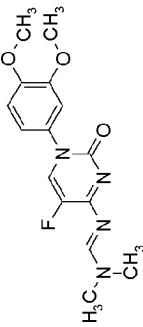
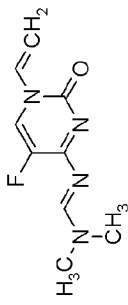
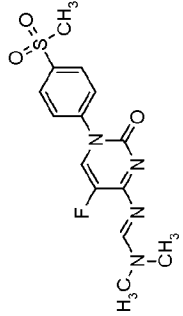
[0220]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
44		棕色 固体	230-232	ESIMS <i>m/z</i> 236 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.99(d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.29(d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.98(d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 3.78(s, <i>J</i> =8.6 Hz, 3H)
45		灰白色 固体	255-257	ESIMS <i>m/z</i> 240 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.07(d, <i>J</i> =6.3 Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.51(dd, <i>J</i> =8.6, 1.0 Hz, 2H), 7.43(dd, <i>J</i> =8.7, 1.1 Hz, 2H)
46		浅棕色 固体	175-178	ESIMS <i>m/z</i> 231 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.16(d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 7.98-7.94(m, 1H), 7.86-7.82(m, 1H), 7.82-7.76(m, 1H), 7.67(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H)
47		灰白色 固体	275-279	ESIMS <i>m/z</i> 250 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.96(d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.57(s, 1H), 6.99(d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 6.96(d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.82(dd, <i>J</i> =8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.08(s, 2H)
48		黄色 固体	256-258	ESIMS <i>m/z</i> 232 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42(d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.66(d, <i>J</i> =15.0 Hz, 1H), 7.44(d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.36(t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.26(dd, <i>J</i> =10.5, 4.0 Hz, 1H), 6.81(d, <i>J</i> =15.0 Hz, 1H)

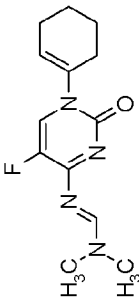
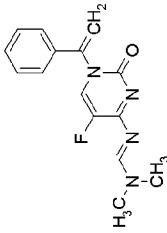
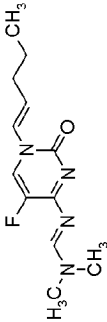
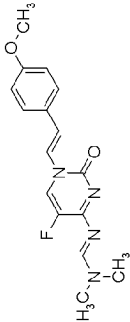
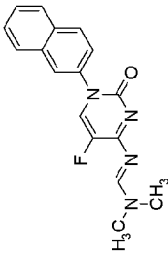
[0221]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
49		浅棕色 固体	212-214	ESIMS 246 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.24(d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.31(m, 2H), 7.22(dd, <i>J</i> =14.9, 7.1 Hz, 3H), 7.03(dd, <i>J</i> =14.5, 1.6 Hz, 1H), 5.95(dt, <i>J</i> =14.5, 7.3 Hz, 1H), 3.45(d, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H)
50		灰白色 固体	244.4-24 5.7	ESIMS 284 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.14(d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 8.04-7.92(m, 3H), 7.75(s, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.69(d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 3.26(s, 3H).
51		白色固 体	190.6-19 2.7	ESIMS 210 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.75(d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.41(s, 1H), 5.66(t, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 2.15(d, <i>J</i> =36.9 Hz, 4H), 1.60(dt, <i>J</i> =10.5, 5.0 Hz, 4H)
52		黄色固 体	211.2-21 3.0	ESIMS 232 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.97(d, <i>J</i> =6.5 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.45-7.24(m, 5H), 5.86(d, <i>J</i> =0.9 Hz, 1H), 5.37(d, <i>J</i> =0.9 Hz, 1H)
53		白色固 体	152.8-15 3.4	ESIMS 198 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.17(d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.62(s, 1H), 6.88(d, <i>J</i> =14.5 Hz, 1H), 5.74(dt, <i>J</i> =14.3, 7.1 Hz, 1H), 2.06(q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 1.48-1.31(m, 2H), 0.89(t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3H)

[0222]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
54		黄色固体	263.3-26 5.1	ESIMS 262 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD)8.20(d, J=6.7 Hz, 1H), 7.55(dd, J=14.8, 1.9 Hz, 1H), 7.40(d, J=8.7 Hz, 2H), 6.94-6.87(m, 2H), 6.68(d, J=14.7 Hz, 1H), 3.80(s, 3H)
55		白色固体	272.8-27 4.2	ESIMS 256 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆)8.17(d, J=6.7 Hz, 1H), 8.00-7.85(m, 5H), 7.65(s, 1H), 7.61-7.49(m, 3H)
57		黄色固体	196.1-19 8.0	ESIMS 321 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆)8.72(s, 1H), 8.09(d, J=6.2 Hz, 1H), 7.07-7.02(m, 1H), 7.00(s, 1H), 6.94(dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.25(s, 3H), 3.13(s, 3H)
58		黄色固体	179.6-18 1.3	ESIMS 211 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆)8.69(d, J=17.4 Hz, 1H), 8.37(d, J=6.6 Hz, 1H), 7.21(ddd, J=22.7, 11.3, 6.8 Hz, 1H), 5.41(d, J=16.2 Hz, 1H), 4.89(d, J=9.2 Hz, 1H), 3.25(s, 3H), 3.11(d, J=11.5 Hz, 3H)
59		白色固体	284.6-18 6.9	ESIMS 339 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆)8.75(s, 1H), 8.23(d, J=6.3 Hz, 1H), 8.01(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.74(d, J=8.6 Hz, 2H), 3.27(s, 3H), 3.26(s, 3H), 3.14(s, 3H)

[0223]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
60		白色 固体	173.2-17 4.4	ESIMS <i>m/z</i> 265 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.63(s, 1H), 7.87(d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 5.72(s, 1H), 3.21(s, 3H), 3.08(s, 3H), 2.18(d, <i>J</i> =37.4 Hz, 4H), 1.62(dd, <i>J</i> =29.1, 4.7 Hz, 4H)
61		黄色 固体	147.0-14 7.9	ESIMS <i>m/z</i> 287 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.69(s, 1H), 8.08(d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.40-7.27(m, 5H), 5.92(d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 5.44(d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1H), 3.23(s, 3H), 3.12(s, 3H)
62		白色 固体	144.7-14 6.3	ESIMS <i>m/z</i> 253 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD) 8.72(s, 1H), 8.06(d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 6.96(dd, <i>J</i> =14.3, 1.6 Hz, 1H), 5.89(dt, <i>J</i> =14.4, 7.2 Hz, 1H), 3.27(s, 3H), 3.21(s, 3H), 2.18(ddd, <i>J</i> =14.7, 7.3, 1.4 Hz, 2H), 1.59-1.44(m, 2H), 0.98(t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H)
63		黄色 固体	264.3-26 5.3	ESIMS <i>m/z</i> 317 ([M+H] ⁺)	DMSO- <i>d</i> ₆) 8.72(s, 1H), 8.44(d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 7.56(dd, <i>J</i> =14.9, 1.8 Hz, 1H), 7.40(d, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 6.93(d, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 6.86(d, <i>J</i> =14.9 Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.25(s, 3H), 3.12(s, 3H)
64		黄色 固体	222.4-22 4.4	ESIMS <i>m/z</i> 311 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.74(s, 1H), 8.27(d, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H), 8.04-7.90(m, 4H), 7.65-7.49(m, 3H), 3.25(s, 3H), 3.13(s, 3H)

[0224]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
66		白色固体	206.3-207.9	ESIMS 374 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆) 8.60(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.03(d, J=6.8 Hz, 1H), 7.43-7.29(m, 2H), 7.26-7.16(m, J=12.8, 5.9 Hz, 2H), 7.03-6.97(m, 2H), 6.90(dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 4.63(d, J=5.7 Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 3.75(s, 3H)
67		白色固体	168.6-169.1	ESIMS 264 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆) 8.81(s, 1H), 8.32(d, J=7.3 Hz, 1H), 7.34(dd, J=14.4, 6.6 Hz, 2H), 7.27-7.09(m, 2H), 5.30(dd, J=16.1, 1.5 Hz, 1H), 4.80(dd, J=9.2, 1.5 Hz, 1H), 4.62(d, J=5.8 Hz, 2H)
68		白色固体	231.6-233.1	ESIMS 392 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD) 8.11 - 8.00(m, 2H), 7.94(d, J=6.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.66(m, 2H), 7.47(t, J=6.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.25(m, 1H), 7.20 - 7.04(m, 2H), 4.78(s, 2H), 3.16(s, 3H)
69		白色固体	151.5-152.6	ESIMS 318 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆) 8.45(t, J=5.7 Hz, 1H), 7.80(d, J=6.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.10(m, 4H), 5.68(s, 1H), 4.57(d, J=5.8 Hz, 2H), 2.15(d, J=33.7 Hz, 4H), 1.75 - 1.47(m, 4H)

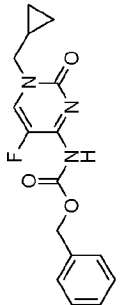
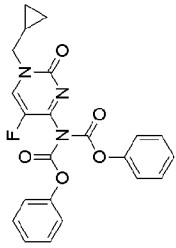
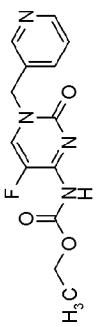
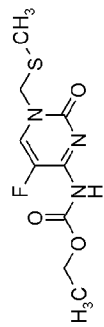
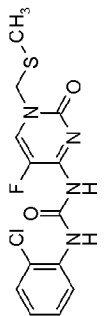
[0225]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
70		白色固体	138.9-140.2	ESIMS 340 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆) 8.63(t, J=5.9 Hz, 1H), 8.02(d, J=6.6 Hz, 1H), 7.46-7.25(m, 7H), 7.25-7.12(m, 2H), 5.89(d, J=0.9 Hz, 1H), 5.39(d, J=0.9 Hz, 1H), 4.62(d, J=5.8 Hz, 2H)
71		白色油状物		ESIMS 306 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆) 8.68(t, J=5.7 Hz, 1H), 8.22(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.39-7.23(m, J=7.5 Hz, 2H), 7.23-7.05(m, J=15.2, 8.1 Hz, 2H), 6.88(d, J=14.4 Hz, 1H), 5.76(dt, J=14.4, 7.2 Hz, 1H), 4.60(d, J=5.8 Hz, 2H), 2.06(dd, J=14.3, 7.1 Hz, 2H), 1.48-1.29(m, 2H), 0.89(t, J=7.3 Hz, 3H)
72		黄色固体	196.8-198.5	ESIMS 370 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD) 8.18(d, J=6.8 Hz, 1H), 7.56(dd, J=14.8, 2.0 Hz, 1H), 7.50-7.36(m, 3H), 7.35-7.24(m, 1H), 7.14(dd, J=7.6, 6.4 Hz, 1H), 7.10-7.03(m, 2H), 6.90(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.68(d, J=14.7 Hz, 1H), 4.76(s, 2H), 3.80(s, 3H)
73		白色固体	207.5-209.0	ESIMS 364 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆) 8.76-8.60(m, 1H), 8.21(d, J=6.8 Hz, 1H), 8.01-7.87(m, 4H), 7.64-7.47(m, 3H), 7.10-7.45(m, 4H), 4.65(d, J=6.2 Hz, 2H)

[0226]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
75		棕色 固体	229.2-23 1.3	ESIMS <i>m/z</i> 221 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD) 8.58(d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.49(dd, <i>J</i> =4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.98(d, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H), 7.90-7.82(m, 1H), 7.44(dd, <i>J</i> =7.9, 4.9 Hz, 1H), 4.98(s, 2H)
76		灰白色 固体	179.2-18 1.1	ESIMS <i>m/z</i> 214 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.83(d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.37(s, 1H), 4.08-3.98(m, 1H), 3.84-3.71(m, 2H), 3.63(dd, <i>J</i> =14.3, 7.3 Hz, 1H), 3.50(dd, <i>J</i> =13.5, 7.8 Hz, 1H), 1.98-1.72(m, 3H), 1.61-1.43(m, 1H)
77		白色 固体	140-142. 8	ESIMS <i>m/z</i> 186 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.57(d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.98(s, 1H), 4.06(d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 2.72-2.54(m, 1H), 1.47(d, <i>J</i> =6.6 Hz, 6H)
78		灰白色 固体	207.3-20 8.2	ESIMS <i>m/z</i> 202 ([M+H] ⁺)	(CDCl ₃) 7.56(d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 3.99 - 3.91(m, 2H), 3.68 - 3.62(m, 2H), 3.48(q, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 1.17(t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H)
79		灰白色 固体	128.5-13 0.6	ESIMS <i>m/z</i> 190 ([M+H] ⁺), 188([M-H] ⁻)	(CD ₃ OD) 7.52(d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 4.59(s, 2H), 2.21(s, 3H)

[0227]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
81		灰白色 固体	228-230	ESIMS <i>m/z</i> 318 ([M+H] ⁺),	(CD ₃ OD)8.22(s, 1H), 7.54-7.25(m, 5H), 5.26(s, 2H), 3.71(d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 1.30(s, 1H), 0.68-0.53(m, 2H), 0.50-0.33(m, 2H)
82		灰白色 固体	159-161	ESIMS <i>m/z</i> 424 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD)8.72(d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 7.52-7.41(m, 4H), 7.36-7.31(m, 2H), 7.28-7.23(m, 4H), 3.87(d, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 1.41-1.33(m, 1H), 0.71-0.63(m, 2H), 0.53-0.45(m, 2H)
83		胶状物		ESIMS <i>m/z</i> 293 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD)8.62(d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 8.51(dd, <i>J</i> =4.9, 1.3 Hz, 1H), 8.29(d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 7.90(d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.45(dd, <i>J</i> =8.0, 4.9 Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 4.25(q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 1.32(t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H)
84		灰白色 固体	137.1-138.8	ESIMS <i>m/z</i> 260([M-H] ⁻)	(丙酮- <i>d</i> ₆)8.18(s, 1H), 8.00(d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.64(d, <i>J</i> =6.3 Hz, 2H), 4.37(q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 2.23(d, <i>J</i> =4.4 Hz, 3H), 1.35(t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H)
86		黄色固 体	181.8-183.5	ESIMS <i>m/z</i> 343 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD)8.28(d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.22(dd, <i>J</i> =8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.47(dd, <i>J</i> =8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.35-7.27(m, 1H), 7.17-7.09(m, 1H), 4.98(s, 2H), 2.23(s, 3H)

[0228]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
87		灰白色 固体	113.0-11 4.9	ESIMS <i>m/z</i> 297 ([M+H] ⁺)	(DMSO) 9.87(s, 1H), 9.38(s, 1H), 8.34(d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 3.56(d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 3.21(d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 1.58-1.41(m, 2H), 1.40-1.09(m, 5H), 0.88(t, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 0.56-0.41(m, 2H), 0.41-0.29(m, 2H)
88		灰白色 固体	205.6-20 7.5	ESIMS <i>m/z</i> 317 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD) 8.25(d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.53(d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.16(d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 3.75(d, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 2.32(s, 3H), 1.37-1.26(m, 1H), 0.67-0.59(m, 2H), 0.45(q, <i>J</i> =4.7 Hz, 2H)
89		灰白色 固体	146.0-14 7.6	ESIMS <i>m/z</i> 334 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 9.96(s, 1H), 9.33(t, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 8.59(d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.76(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.38(dd, <i>J</i> =7.6, 4.9 Hz, 1H), 4.93(s, 1H), 3.20(dd, <i>J</i> =12.7, 6.7 Hz, 2H), 1.55-1.38(m, 2H), 1.29(dd, <i>J</i> =8.7, 5.4 Hz, 4H), 0.87(t, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H)
90		灰白色 固体	178.2-18 0	ESIMS <i>m/z</i> 354 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD) 8.66(d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 8.52(dd, <i>J</i> =4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.37(d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.96-7.90(m, 1H), 7.51(d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.47(dd, <i>J</i> =8.2, 5.2 Hz, 1H), 7.15(d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 5.11(s, 2H), 2.32(s, 3H)

[0230]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
96		白色固体	119.8-12 1.9	ESIMS m/z 336 ([M+H] ⁺),	(DMSO-d ₆)11.22(s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.63(dd, J=13.0, 6.4 Hz, 1H), 7.33(t, J=7.6 Hz, 2H), 4.11(s, 1H), 3.96(s, 1H), 3.80(dd, J=14.8, 6.9 Hz, 1H), 3.74-3.59(m, 2H), 2.02-1.91(m, 1H), 1.91-1.75(m, 2H), 1.63-1.51(m, 1H)
97		白色固体	134.5-13 6.5	ESIMS m/z 228 ([M+H] ⁺)	(CDCl ₃)7.72(s, 1H), 7.43(d, J=4.6 Hz, 1H), 3.63(d, J=7.4 Hz, 3H), 2.67(s, 3H), 2.29-2.12(m, 1H), 0.98(d, J=6.7 Hz, 6H)
98		白色固体	161.3-16 3	ESIMS m/z 308 ([M+H] ⁺)	(DMSO-d ₆)11.20(s, 1H), 8.49(s, 1H), 7.80-7.54(m, 2H), 7.33(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.62(d, J=6.5 Hz, 2H), 2.08(s, 1H), 0.87(d, J=6.7 Hz, 6H)
99		浅黄色固体	125.6-12 7.5	ESIMS m/z 296 ([M+H] ⁺)	(CDCl ₃)12.85(s, 1H), 7.97(dd, J=3.8, 1.2 Hz, 1H), 7.61(dd, J=4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.33(d, J=5.4 Hz, 1H), 7.14(dd, J=4.9, 3.8 Hz, 1H), 3.57(d, J=7.5 Hz, 2H), 2.19-2.04(m, 1H), 0.99(d, J=6.7 Hz, 6H)
100		灰白色固体	109-110. 4	ESIMS m/z 312 ([M+H] ⁺),	(CDCl ₃)8.00-7.93(m, 1H), 7.60(dd, J=4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.56(d, J=5.6 Hz, 1H), 7.13(dd, J=4.7, 4.0 Hz, 1H), 3.98-3.90(m, 2H), 3.70-3.63(m, 2H), 3.51(q, J=7.0 Hz, 2H), 1.19(t, J=7.0 Hz, 3H)

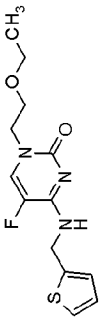
[0231]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
101		灰白色 固体	116.8-117.8	ESIMS 324 [M+H] ⁺	(CDCl ₃) 8.20(td, J=7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.02(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.69(d, J=5.5 Hz, 1H), 7.55(dd, J=13.1, 5.9 Hz, 1H), 7.32-7.24(m, 1H), 7.18(dd, J=11.7, 8.3 Hz, 1H), 4.05-3.97(m, 2H), 3.74-3.66(m, 2H), 3.50(q, J=7.0 Hz, 2H), 1.19(t, J=7.0 Hz, 3H)
103		棕色胶 状物		ESIMS 242 [M+H] ⁺	(丙酮-d ₆) 7.61(d, J=6.9 Hz, 1H), 7.05-6.84(m, 1H), 4.15-4.06(m, 1H), 3.97(dd, J=13.7, 3.2 Hz, 1H), 3.83(dd, J=14.9, 6.7 Hz, 1H), 3.68(dd, J=14.8, 6.9 Hz, 1H), 3.51(ddd, J=20.0, 13.7, 7.3 Hz, 3H), 2.03-1.93(m, 1H), 1.92-1.78(m, 2H), 1.60(dd, J=12.1, 8.1 Hz, 1H), 1.20(t, J=7.2 Hz, 3H)
104		胶状物		ESIMS 322 [M+H] ⁺	(丙酮-d ₆) 7.70(d, J=6.7 Hz, 1H), 7.53-7.42(m, J=6.9 Hz, 2H), 7.37-7.27(m, 1H), 7.21-7.06(m, 2H), 4.75(d, J=5.7 Hz, 2H), 4.11(qd, J=7.1, 3.2 Hz, 1H), 3.99(dd, J=13.6, 3.2 Hz, 1H), 3.88-3.79(m, 1H), 3.69(dd, J=14.9, 6.9 Hz, 1H), 3.55(dd, J=13.6, 7.8 Hz, 1H), 2.03-1.93(m, 1H), 1.92-1.80(m, 2H), 1.67-1.53(m, 1H)

[0232]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
106		灰白色 固体	88.8-91. 7	ESIMS <i>m/z</i> 282 ([M+H] ⁺)	(CDCl ₃) 7.30-7.25(m, 2H), 7.19(d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 7.08(d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1H), 6.99(dd, <i>J</i> =5.1, 3.5 Hz, 1H), 4.91(d, <i>J</i> =4.9 Hz, 2H), 3.57(d, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H), 2.17(dt, <i>J</i> =13.6, 6.8 Hz, 1H), 0.96(d, <i>J</i> =6.7 Hz, 6H)
107		棕色胶 状物		ESIMS <i>m/z</i> 214 ([M+H] ⁺)	(CDCl ₃) 7.14(d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 3.65-3.50(m, 4H), 2.16(dt, <i>J</i> =13.7, 6.9 Hz, 1H), 1.27(t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3H), 0.94(d, <i>J</i> =6.7 Hz, 6H)
108		棕色固 体	63-65	ESIMS <i>m/z</i> 230 ([M+H] ⁺)	(丙酮- <i>d</i> ₆) 7.61(d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 3.85(t, <i>J</i> =5.2 Hz, 2H), 3.62(t, <i>J</i> =5.2 Hz, 2H), 3.54-3.42(m, 4H), 1.20(t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H), 1.12(t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H)
109		棕色胶 状物		ESIMS <i>m/z</i> 310 ([M+H] ⁺)	(丙酮- <i>d</i> ₆) 7.69(d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.48(t, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.37-7.27(m, 1H), 7.20-7.05(m, 2H), 4.75(d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 3.88(dd, <i>J</i> =11.8, 6.6 Hz, 2H), 3.61(dd, <i>J</i> =12.7, 7.7 Hz, 2H), 3.54-3.41(m, 2H), 1.18-1.05(m, 3H)

[0233]

化合物	结构	外观	mp(°C)	MS	¹ H NMR ^a (δ, 溶剂)
110		胶状物		ESIMS <i>m/z</i> 298 ([M+H] ⁺)	(丙酮- <i>d</i> ₆) 7.68(d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.32(dd, <i>J</i> =5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.12-7.04(m, 1H), 6.95(dd, <i>J</i> =5.1, 3.5 Hz, 1H), 4.85(d, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 3.88(t, <i>J</i> =5.2 Hz, 2H), 3.63(t, <i>J</i> =5.2 Hz, 2H), 3.47(q, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 1.12(t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H)

[0234] 实施例 26 杀真菌活性的评价 :小麦斑枯病 (禾生球腔菌 ;无性型 :小麦叶斑病病原菌 ;Bayer 编码为 SEPTTR) :

[0235] 使小麦植物(Yuma 变种)在温室中在 50%矿质土/50%无土 Metro 混合物中从种子开始生长直到第一片叶子完全冒出,每盆 7-10 株幼苗。在杀真菌剂处理前或后,用小麦叶斑病病原菌的含水孢子悬浮液对这些叶子接种。接种后,将所述植物保持在 100%相对湿度(在避光防露室(dew chamber)中持续 1 天,然后在光照防露室中持续两至三天)以使孢子发芽并侵染叶子。然后将植物转移到温室中以使病害得以发展。

[0236] 下表呈现了当在这些实验中评价时本发明典型化合物的活性。通过如下方式测定试验化合物在防治病害中的效力:评价病害在经处理植物上的严重程度,然后基于病害在未经处理的被接种植物上的水平将所述严重程度转化为防治百分比。

[0237] 在表 II 的每种情况下,等级量表如下所示:

[0238]

病害防治%	等级
76-100	A
51-75	B
26-50	C
0-25	D
未测试	E

[0239] 表 II :浓度为 100ppm 的化合物对 SEPTTR 的一天保护性 (1DP) 和三天治愈性 (3DC) 活性

[0240]

化合物	SEPTTR 100PPM 1DP	SEPTTR 100PPM 3DC
1	A	A
2	A	A
3	A	A
4	C	D
5	D	D
6	D	D
7	D	D
8	C	D
9	C	D
10	C	B

[0241]

化合物	SEPTTR 100PPM 1DP	SEPTTR 100PPM 3DC
11	C	D
12	A	A
13	A	A
14	D	D
15	D	D
16	D	D
17	B	A
18	C	B
19	C	D
20	D	D
21	A	A
22	A	A
23	A	A
24	A	A
25	D	D
26	D	C
27	D	D
28	B	A
29	B	A
30	D	A
31	D	A
32	A	A

33	D	B
34	A	A
35	B	B
36	B	C
37	D	D
38	D	D
39	D	A
40	D	D
41	A	A
42	E	E
43	C	D
44	E	E
45	E	E
46	D	D
47	C	D
48	E	E
49	E	E
50	E	E

[0242]

化合物	SEPTTR 100PPM 1DP	SEPTTR 100PPM 3DC
51	E	E
52	E	E
53	E	E
54	E	E
55	E	E
56	C	B
57	D	D
58	A	A
59	E	E
60	E	E
61	E	E
62	E	E
63	E	E
64	E	E
65	D	D
66	D	D
67	D	B
68	E	E
69	E	E
70	E	E
71	E	E
72	E	E
73	E	E

74	A	B
75	C	A
76	D	B
77	C	D
78	E	E
79	E	E
80	D	B
81	C	A
82	C	C
83	C	C
84	E	E
85	D	D
86	C	C
87	D	B
88	D	B
89	D	C
90	D	D

[0243]

化合物	SEPTTR 100PPM 1DP	SEPTTR 100PPM 3DC
91	D	D
92	A	A
93	D	B
94	D	D
95	D	B
96	D	C
97	C	C
98	D	D
99	D	A
100	E	E
101	E	E
102	E	E
103	E	E
104	E	E
105	D	C
106	C	C
107	D	C
108	E	E
109	E	E
110	E	E