



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118852011 A

(43) 申请公布日 2024. 10. 29

(21) 申请号 202410890491.5

C07D 405/12 (2006.01)

(22) 申请日 2019.11.05

C07D 249/06 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 249/08 (2006.01)

62/756,308 2018.11.06 US

A01N 43/653 (2006.01)

A01N 43/647 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A01N 43/56 (2006.01)

201980088076.5 2019.11.05

A01P 3/00 (2006.01)

(71) 申请人 FMC公司

地址 美国宾夕法尼亚

(72) 发明人 J·F·拜雷兹纳克 A·E·塔吉

S·P·博尔古纳斯

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

专利代理师 过晓东

(51) Int. Cl.

C07D 231/12 (2006.01)

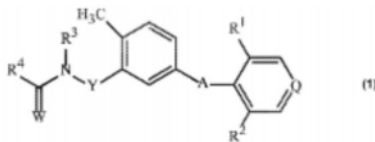
权利要求书1页 说明书80页

(54) 发明名称

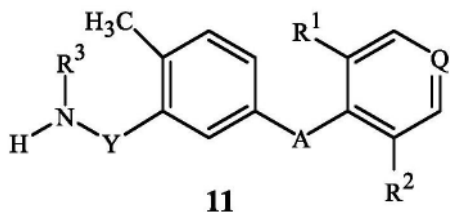
取代的甲苯基杀真菌剂

(57) 摘要

公开了式(1)的化合物,包括其所有几何和立体异构体、互变异构体、N-氧化物和盐,其中A、Q、R¹、R²、R³、R⁴、W和Y如本公开中所定义。还公开了包含式(1)的化合物的组合物、和防治由真菌病原体引起的植物病害的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物或组合物。

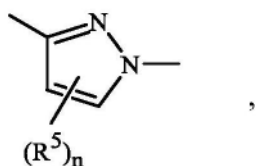


1. 选自式11的化合物及其盐：



其中

A为



其中向右延伸的键连接至含Q的环,并且向左延伸的键连接至带有Y-N(R³)H取代基的苯环;

Q为CR⁶;

Y为CR^{7a}R^{7b};

R¹和R²各自为F;

R³为H;

n为0;

R⁶为Br、Cl、I、氨基、甲基、异丙基、三氟甲基、CHF₂、甲氧基、乙氧基、异丙氧基或三氟甲氧基;

R^{7a}为H;和

R^{7b}为H。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中

R⁶为异丙基。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中

R⁶为三氟甲基。

取代的甲苯基杀真菌剂

[0001] 本申请是申请日为2019年11月5日的申请号为201980088076.5的中国专利申请的
分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及某些甲苯基杀真菌剂、其N-氧化物、盐和组合物,及其作为杀真菌剂的
使用方法。

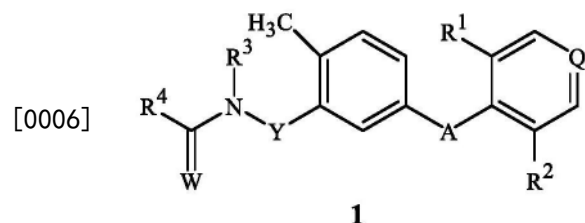
背景技术

[0003] 防治由真菌植物病原体引起的植物病害对于实现高作物效率极为重要。观赏植
物、蔬菜、田地、谷类和水果作物的植物病害可导致生产力显著降低,从而导致消费者成本
增加。许多市售产品可用于这些目的,但仍需要更有效、成本更低、毒性更小、更环境安全或
具有不同作用位点的新化合物。

[0004] PCT专利公开W0 2015157005、W0 2014066120、W0 2011059619和W0 2008124092公
开了甲苯基杀真菌剂及其在农业中的用途。

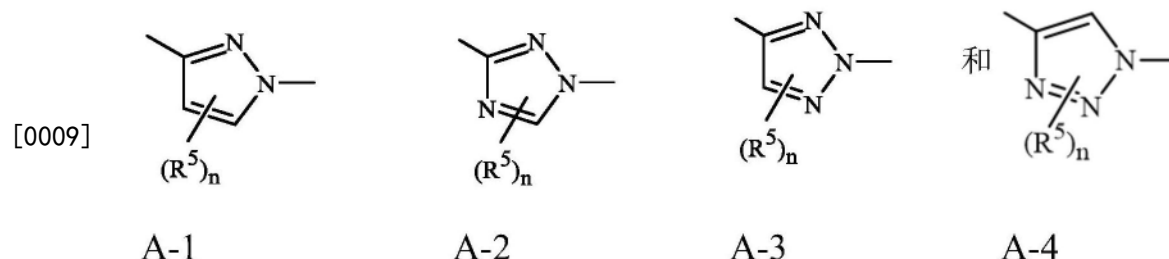
发明内容

[0005] 本发明涉及式1化合物(包括所有立体异构体)、其N-氧化物和盐、包含其的农业组
合物以及其作为杀真菌剂的用途:



[0007] 其中

[0008] A为选自以下的基团



[0010] 其中向右延伸的键连接至含Q的环,并且向左延伸的键连接至带有Y-N(R³)C(=W)
R⁴取代基的苯环;

[0011] Q为CR⁶或N;

[0012] Y为CR^{7a}R^{7b}、O或NR⁸;

[0013] W为O或S;

[0014] R^1 和 R^2 各自独立地为卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 卤代烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 卤代炔基、 C_2 - C_6 氰基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 卤代环烷基、 C_4 - C_8 环烷基烷基、 C_2 - C_6 烷氧基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_2 - C_6 烯基氧基、 C_2 - C_6 卤代烯基氧基、 C_2 - C_6 炔基氧基、 C_2 - C_6 卤代炔基氧基、 C_2 - C_6 氰基烷氧基、 C_3 - C_6 环烷氧基、 C_4 - C_8 环烷基烷氧基、 C_2 - C_6 烷氧基烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 卤代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基或 C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基；

[0015] R^3 为H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、环丙基、 C_2 - C_4 烷基羰基、 C_2 - C_4 卤代烷基羰基、 C_2 - C_4 烷氧基羰基或 C_2 - C_4 卤代烷氧基羰基；

[0016] R^4 为 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 卤代烷氧基、 C_1 - C_3 烷基氨基或 C_2 - C_4 二烷基氨基；

[0017] 各 R^5 独立地为卤素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 烷氧基或 C_1 - C_3 卤代烷氧基；

[0018] n 为0、1或2；

[0019] R^6 为H、卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 卤代烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 卤代炔基、 C_2 - C_6 氰基烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烷氧基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_2 - C_6 烯基氧基、 C_2 - C_6 卤代烯基氧基、 C_2 - C_6 炔基氧基、 C_2 - C_6 卤代炔基氧基、 C_2 - C_6 氰基烷氧基、 C_2 - C_6 烷氧基烷氧基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 卤代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基、 $-ZC(=O)V$ 、 $CR^{10a}=NOR^{10b}$ 、 $ON=CR^{11a}R^{11b}$ 、 $CR^{12a}=NNR^{12b}R^{12c}$ 或-L-J；

[0020] R^7a 为H、羟基、卤素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_2 - C_3 烷氧基烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 卤代烷氧基、 C_1 - C_3 烷基亚磺酰基或 C_1 - C_3 烷基磺酰基；

[0021] R^7b 为H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_2 - C_3 烷氧基烷基、 C_1 - C_3 烷氧基或 C_1 - C_3 卤代烷氧基；

[0022] R^8 为H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_2 - C_3 烷基羰基或 C_2 - C_3 卤代烷基羰基；

[0023] Z 为直接键、O、S或NH；或任选地被至多2个独立地选自卤素、甲基或甲氧基的取代基取代的 CH_2 ；

[0024] V 为 R^9 或 OR^9 ；

[0025] R^9 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{12c} 各自为H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 卤代烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 卤代环烷基或 C_4 - C_8 环烷基烷基；

[0026] R^{10a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 各自独立地为H、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 卤代烷基；

[0027] L 为直接键、 CH_2 、O、S、 NR^{13} 、 OCH_2 、 CH_2O 、 $C(=O)$ 、 $S(=O)$ 或 $S(=O)_2$ ；

[0028] J 为3至6元非芳族碳环，其中至多3个碳原子环成员独立地选自 $C(=O)$ 和 $C(=S)$ ，每个环任选地被至多4个独立地选自 R^{14} 的取代基取代；或

[0029] J 为3至6元杂环，每个环包含选自碳原子和1至4个独立地选自至多2个O、至多2个S和至多4个N原子的杂原子的环成员，其中至多3个碳原子环成员独立地选自 $C(=O)$ 和 $C(=S)$ ，每个环任选地被至多4个独立地选自 R^{14} 的取代基取代；

[0030] R^{13} 为H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_2 - C_3 烷基羰基或 C_2 - C_3 卤代烷基羰基；

[0031] 各 R^{14} 独立地为卤素、羟基、氰基、硝基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 卤代烯基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基或 $C(=O)OR^{15}$ ；且

[0032] 各 R^{15} 独立地为H、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 卤代烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_6 环烷基或 C_3-C_6 卤代环烷基。

[0033] 更具体地,本发明涉及式1化合物(包括所有立体异构体)、其N-氧化物或盐。

[0034] 本发明还涉及一种杀真菌组合物,其包含(a)本发明的化合物(即,以杀真菌有效量);和(b)至少一种选自表面活性剂、固体稀释剂和液体稀释剂的额外的组分。

[0035] 本发明还涉及一种杀真菌组合物,其包含(a)本发明的化合物;和(b)至少一种其他杀真菌剂(例如,至少一种具有不同作用位点的其他杀真菌剂)。

[0036] 本发明还涉及一种用于防治由真菌植物病原体引起的植物病害的方法,其包括向植物或其部分、或向植物种子施用杀真菌有效量的本发明化合物(例如,作为本文所述的组合物)。

[0037] 本发明还涉及一种组合物,其包含式1化合物、其N-氧化物或盐、以及至少一种无脊椎害虫防治化合物或试剂。

具体实施方式

[0038] 如本文所用,术语“包含(comprises)”、“包含(comprising)”、“包括(includes)”、“包括(including)”、“具有(has)”、“具有(having)”、“含有(contains)”、“含有(containing)”、“特征在于”或其任何其他变体,旨在涵盖非排他性的包含,受到明确指出的任何限制。例如,包含列出的要素的组合物、混合物、过程、方法、物品或装置不一定仅限于那些要素,而是可以包括未明确列出的其他要素,或此类组合物、混合物、过程、方法、物品或装置所固有的其他要素。

[0039] 过渡性短语“由……组成”排除了任何未规定的要素、步骤或成分。如果在权利要求中,除了通常与其相关的杂质之外,这样将使权利要求为封闭式,排除了所陈述材料之外的材料。当短语“由……组成”出现在权利要求主体的从句中而不是紧跟在前序部分之后时,它仅限制该从句中阐述的要素;其他要素并不排除在作为整体的权利要求之外。

[0040] 过渡性短语“基本上由……组成”用于定义包括除字面上公开的那些之外还包括额外的材料、步骤、特征、部件或要素的组合物、方法或装置,条件是这些额外的材料、步骤、特征、部件或要素不会对要求保护的发明的基本且具有新颖性的一个或多个特征产生实质性影响。术语“基本上由……组成”位于“包含”与“由……组成”之间的中间地带。

[0041] 在申请人用诸如“包含”之类的开放式术语定义发明或其一部分的情况下,应当容易理解的是,除非另有说明,否则说明书应被解释为也使用术语“基本上由……组成”或“由……组成”来描述此类发明。

[0042] 此外,除非明确指出相反,否则“或”是指包含性的“或”或非排他性的“或”。例如,以下任一项均满足条件A或B:A为真(或存在)且B为假(或不存在);A为假(或不存在)且B为真(或存在);以及A和B都为真(或存在)。

[0043] 而且,在本发明的要素或部件之前的不定冠词“一”和“一个(种)”旨在要素或部件的实例(即发生)的数量方面是非限制性的。因此,“一”或“一个(种)”应被理解为包括一个(种)或至少一个(种),并且要素或部件的单数形式也包括复数,除非该数字明显是指单数。

[0044] 如本公开和权利要求中所提及的,“植物”包括植物界成员,特别是处于所有生命

阶段的种子植物 (Spermatopsida), 包括幼小植物 (例如, 发芽的种子发育成幼苗) 和成熟的生殖阶段 (例如, 产生花和种子的植物)。植物的部分包括通常生长在生长介质 (例如土壤) 表面之下的向地性成员, 例如根、块茎、鳞茎 (bulbs) 和球茎 (corms), 以及生长在生长介质之上的成员, 诸如叶子 (包括茎和叶), 花、果实和种子。

[0045] 如本文所提及, 单独使用或以词语组合使用的术语“幼苗”是指从种子的胚芽发育而来的幼小植物。

[0046] 如本文所提及, 单独使用或在诸如“阔叶作物”的词语中使用的术语“阔叶”是指双子叶植物 (dicot) 或双子叶植物 (dicotyledon), 该术语用于描述特征在于具有两个子叶的胚胎的一类被子植物。

[0047] 如本公开中所提及, 术语“真菌病原体”和“真菌植物病原体”包括子囊菌门 (Ascomycota)、担子菌门 (Basidiomycota) 和接合菌门 (Zygomycota) 门类型中的病原体, 以及为具有经济重要性的广谱植物病害的致病因子的真菌样卵菌门 (Oomycota) 类型, 其影响观赏植物、草皮、蔬菜、田地、谷类和水果作物。在本公开的上下文中, “保护植物免于病害”或“防治植物病害”包括预防性作用 (中断感染、定植、症状发展和孢子产生的真菌周期) 和/或治疗作用 (抑制植物宿主组织的定植)。

[0048] 如本文所用, 术语“作用模式” (Mode of Action, MOA) 由杀真菌剂抗性行动委员会 (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC) 定义, 并用于根据杀真菌剂在植物病原体的生物合成途径中的生化作用模式及其抗性风险来区分杀真菌剂。FRAC定义的作用模式包括 (A) 核酸合成, (B) 有丝分裂和细胞分裂, (C) 呼吸, (D) 氨基酸和蛋白质合成, (E) 信号转导, (F) 脂质合成和膜完整性, (G) 膜中甾醇生物合成, (H) 细胞壁生物合成, (I) 细胞壁中的黑色素合成, (P) 宿主植物防御诱导, (U) 未知作用模式, (NC) 未分类, (M) 多位点接触活性和 (BM) 具有多种作用模式的生物模式 (biologicals)。基于单个经过验证的目标作用位点, 或者在精确目标位点未知的情况下, 基于组内或与其他组相关的交叉抗性概况, 每种作用模式 (即字母A到BM) 包含一个或多个亚组 (例如, A包括A1、A2、A3和A4亚组)。这些亚组中的每一个 (例如A1、A2、A3和A4) 均被赋予一个FRAC代码 (数字和/或字母)。例如, 亚组A1的FRAC代码是4。关于目标位点和FRAC代码的其他信息可以从例如由FRAC维护的公众可得的数据库中获得。

[0049] 如本文所用, 术语“交叉抗性”是指当病原体对一种杀真菌剂产生抗性并同时以一种或多种其他杀真菌剂产生抗性时发生的现象。这些其他杀真菌剂通常但不总是属于同一化学类型或具有相同目标作用位点, 或者可以通过相同的机制解毒 (detoxified)。

[0050] 通常, 当分子片段 (即基团) 由一系列原子符号 (例如, C、H、N、O和S) 表示时, 本领域技术人员将容易地识别出隐含的一个或多个连接点。在本文的一些情况下, 特别是当替代的连接点是可能的时, 该一个或多个连接点可以用连字符 (“-”) 明确表示。例如, “-NCS”表示连接点是氮原子 (即异硫氰酸根, 而不是硫氰酸根)。

[0051] 如本文所用, 术语“烷基化剂”是指其中含碳基团通过碳原子与离去基团诸如卤离子或磺酸根连接的化合物, 该离去基团可以通过亲核试剂与所述碳原子的键合而被置换。除非另有说明, 否则术语“烷基化”不将含碳基团限制为烷基; 烷基化剂中的含碳基团包括各种与碳连接的取代基, 例如针对R¹和R²所规定的取代基。

[0052] 在以上叙述中, 单独使用或以复合词诸如“烷硫基”或“卤代烷基”使用的术语“烷

基”包括直链或支化的烷基,诸如甲基、乙基、正丙基和异丙基,或不同的丁基、戊基或己基异构体。“烯基”包括直链或支化的烯烃基团诸如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基,和不同的丁烯基、戊烯基和己烯基异构体。“烯基”还包括多烯诸如1,2-丙二烯基和2,4-己二烯基。“炔基”包括直链或支化的炔烃诸如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和不同的丁炔基、戊炔基和己炔基异构体。“炔基”还可包括包含多个三键的部分,诸如2,5-己二炔基。

[0053] “烷氧基”包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和不同的丁氧基、戊氧基和己氧基异构体。“烷氧基烷基”表示烷基上的烷氧基取代。“烷氧基烷基”的实例包括 CH_3OCH_2 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 和 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 。“烯基氧基”包括连接至氧原子并通过氧原子链接的直链或支化烯基。“烯基氧基”的实例包括 $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ 和 $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 。“炔基氧基”包括连接至氧原子并通过氧原子链接的直链或支化的炔基。“炔基氧基”的实例包括 $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$ 、 $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$ 和 $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 。“烷氧基烷氧基”表示另一个烷氧基部分上的烷氧基取代。“烷氧基烷氧基”的实例包括 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ 和 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{O}$ 。

[0054] “烷硫基”包括支化或直链的烷硫基部分诸如甲硫基、乙硫基,和不同的丙硫基、丁硫基、戊硫基和己硫基异构体。“烷基亚磺酰基”包括烷基亚磺酰基的两种对映异构体。“烷基亚磺酰基”的实例包括 $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(=\text{O})$ 和不同的丁基亚磺酰基、戊基亚磺酰基和己基亚磺酰基异构体。“烷基磺酰基”的实例包括 $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(=\text{O})_2$ 和不同的丁基磺酰基、戊基磺酰基和己基磺酰基异构体。

[0055] “烷基氨基”包括被直链或支化的烷基取代的NH基团。“烷基氨基”的实例包括CH₃NH、CH₃CH₂NH、CH₃CH₂CH₂NH和(CH₃)₂CHNH。“二烷基氨基”的实例包括(CH₃)₂N、(CH₃CH₂)₂N和CH₃CH₂(CH₃)N。

[0056] 术语“环烷基”表示由通过单键彼此连接的3至6个碳原子组成的饱和碳环。“环烷基”的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。术语“环烷基烷基”表示烷基上的环烷基取代。“环烷基烷基”的实例包括环丙基甲基、环戊基乙基,以及与直链或支化的烷基键合的其他环烷基部分。术语“环烷基氧基”表示连接至氧原子并通过氧原子连接的环烷基,诸如环戊基氧基和环己基氧基。“环烷基烷氧基”表示烷氧基上的环烷基取代。“环烷基烷氧基”的实例包括环丙基甲氧基、环戊基乙氧基,以及与直链或支化烷氧基键合的其他环烷基部分。

[0057] “烷基羰基”表示与C(=O)部分键合的直链或支化的烷基。“烷基羰基”的实例包括CH₃C(=O)、CH₃CH₂CH₂C(=O)和(CH₃)₂CHC(=O)。“烷氧基羰基”的实例包括CH₃OC(=O)、CH₃CH₂OC(=O)、CH₃CH₂CH₂OC(=O)和(CH₃)₂CHOC(=O)。

[0058] 无论是单独的还是在复合词诸如“卤代烷基”中,或当用于描述诸如“被卤素取代的烷基”时,术语“卤素”包括氟、氯、溴或碘。此外,当用于复合词诸如“卤代烷基”时,或当用于描述诸如“被卤素取代的烷基”时,所述烷基可以部分或全部被可以相同或不同的卤素原子取代。“卤代烷基”或“被卤素取代的烷基”的实例包括 F_3C 、 ClCH_2 、 CF_3CH_2 和 CF_3CCl_2 。术语“卤代烷氧基”等的定义类似于术语“卤代烷基”。“卤代烷氧基”的实例包括 CF_3O 、 $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{F}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 和 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 。

[0059] “氰基烷基”表示被一个氰基取代的烷基。“氰基烷基”的实例包括 NCCH_2 、 NCCH_2CH_2 和 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CN})\text{CH}_2$ 。术语“氰基烷氧基”表示被一个氰基取代的烷氧基。“氰基烷氧基”的实例包

括 NCCH_2O 、 $\text{NCCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 和 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CN})\text{CH}_2\text{O}$ 。“羟基烷基”表示被一个羟基取代的烷基。“羟烷基”的实例包括 HOCH_2CH_2 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}$ 和 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 。

[0060] 取代基中的碳原子总数由“Ci-Cj”前缀表示,其中i和j是1至6的数。例如, C_1 - C_3 烷基磺酰基表示甲基磺酰基到丙基磺酰基; C_2 烷氧基烷基表示 CH_3OCH_2 ; C_3 烷氧基烷基表示例如 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 或 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$;且 C_4 烷氧基烷基表示总共包含四个碳原子的被烷氧基取代的烷基的各种异构体,实例包括 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 和 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 。

[0061] 与诸如环的基团相关的术语“未取代的”是指该基团除了其与式1的其余部分的一个或多个连接之外不具有任何取代基。术语“任选取代的”是指取代基的数目可以是零。除非另有说明,否则任选取代的基团可以被任选存在的取代基取代,所述任选存在的取代基的数目为在任何可用的碳或氮原子上用非氢取代基置换氢原子时所容纳的数目。通常,任选的取代基(当存在时)的数目为1至3个。如本文所用,术语“任选取代的”与短语“取代或未取代的”或术语“(未)取代的”可互换使用。

[0062] 任选存在的取代基的数目可以受到明确的限制。例如,短语“任选地被至多4个独立地选自 R^{14} 的取代基取代”是指可以存在0、1、2、3或4个取代基。

[0063] 当化合物被带有下标的取代基取代时,该下标表示所述取代基的数目可以变化(例如,式1中的 $(\text{R}^5)_n$,其中n为0至2),除非另有说明,否则所述取代基独立地选自所定义的取代基。当可变基团显示为任选地连接至某一位置时,例如 $(\text{R}^5)_n$,其中n可以是0,则即使在可变基团的定义中没有提及,氢也可以在该位置。

[0064] 本公开中取代基的命名使用公认的术语,提供在向本领域技术人员精确传达化学结构方面的简洁性。为了简洁起见,可以省略位置描述符。

[0065] 除非另有说明,否则作为式1的部件(例如J)的“环”是碳环或杂环。术语“环成员”是指形成环或环系的骨架的原子(例如,C、O、N或S)或其他部分(例如, $\text{C}(=\text{O})$ 和 $\text{C}(=\text{S})$)。术语“芳族的”表示每个环原子基本上在同一平面内并且具有垂直于环平面的p轨道,并且 $(4n+2)$ 个 π 电子(其中n是正整数)与环相关联以符合Hückel规则。

[0066] 术语“碳环”表示其中形成环骨架的原子仅选自碳的环。除非另有说明,否则碳环可以是饱和、部分不饱和或完全不饱和的环。当完全不饱和的碳环满足Hückel规则时,该环也称为“芳族环”。“饱和碳环”是指具有由通过单键相互连接的碳原子组成的骨架的环;除非另有说明,否则其余的碳化合价被氢原子占据。

[0067] 如本文所用,术语“部分不饱和的环”或“部分不饱和的杂环”是指包含不饱和环原子和一个或多个双键但非芳族的环。

[0068] 术语“杂环(heterocyclic ring)”或“杂环(heterocycle)”表示其中形成环骨架的原子中的至少一个不是碳的环。除非另有说明,否则杂环可以是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的环。当完全不饱和的杂环满足Hückel规则时,则该环也称为“杂芳环”或芳族杂环。“饱和的杂环”是指环成员之间仅包含单键的杂环。

[0069] 除非另有说明,否则杂环通过任何可用的碳或氮原子连接至式1的其余部分,所述连接通过置换所述碳或氮原子上的氢而实现。

[0070] 本发明的化合物可以作为一种或多种立体异构体存在。立体异构体是组成相同但原子空间排列不同的异构体,包括对映异构体、非对映异构体、顺式和反式异构体(也称为几何异构体)和阻转异构体。阻转异构体是由于单键旋转受限而产生的,其中旋转势垒足够

高以允许异构体物质的分离。本领域技术人员将理解,当相对于一种或多种其他立体异构体富集或与一种或多种其他立体异构体分离时,一种立体异构体可能更具活性和/或可能表现出有益效果。此外,技术人员知道如何分离、富集和/或选择性地制备所述立体异构体。有关立体异构所有方面的全面讨论,请参见Ernest L.Eliel和Samuel H.Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley&Sons, 1994。

[0071] 由于式1中的酰胺键(例如, C(=O)-N)的旋转受限,本发明的化合物可以作为一种或多种构象异构体存在。本发明包括构象异构体的混合物。此外,本发明包括相对于其他构象异构体富含一种构象异构体的化合物。

[0072] 本发明包括所有立体异构体、构象异构体及其所有比例的混合物、以及同位素形式诸如氘代化合物。

[0073] 本领域技术人员将理解,并非所有含氮杂环都能形成N-氧化物,因为氮需要可用的孤对电子来氧化成氧化物;本领域技术人员会认识到那些可以形成N-氧化物的含氮杂环。本领域技术人员还将认识到叔胺可以形成N-氧化物。用于制备杂环和叔胺的N-氧化物的合成方法为本领域技术人员所熟知,包括用过氧酸诸如过乙酸和间氯过苯甲酸(MCPBA)、过氧化氢、烷基氢过氧化物诸如叔丁基氢过氧化物、过硼酸钠、和二环氧乙烷诸如二甲基二环氧乙烷来氧化杂环和叔胺。这些用于制备N-氧化物的方法已在多个文献中进行了广泛的描述和综述,例如参见:T.L.gilchrist, *Comprehensive Organic Synthesis*, vol.7, pp 748-750, S.V.Ley编辑, Pergamon Press; M.Tisler and B.Stanovnnik, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol.3, pp 18-20, A.J.Boulton和A.McKillop编辑, Pergamon Press; M.R.Grimmett和B.R.T.Keene, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol.43, pp 149-161, A.R.Katritzky编辑, Academic Press; M.Tisler和B.Stanovnik, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol.9, pp 285-291, A.R.Katritzky和A.J.Boulton编辑, Academic Press; 和G.W.H.Cheeseman和E.S.g.Werstiuk, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol.22, pp 390-392, A.R.Katritzky和A.J.Boulton编辑, Academic Press。

[0074] 本领域技术人员认识到,因为在环境和生理条件下,化合物的盐与其相应的非盐形式处于平衡状态,所以盐与非盐形式享有共同的生物效用。因此,式1化合物的各种盐可用于防治由真菌植物病原体引起的植物病害(即在农业上是合适的)。式1化合物的盐包括与无机或有机酸的酸加成盐,所述酸诸如氢溴酸、盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、乙酸、丁酸、富马酸、乳酸、马来酸、丙二酸、草酸、丙酸、水杨酸、酒石酸、4-甲苯磺酸或戊酸。当式1化合物包含酸性部分诸如羧酸时,盐还包括与有机或无机碱诸如吡啶、三乙胺或氨;或钠、钾、锂、钙、镁或钡的氨化物(amide)、氢化物、氢氧化物或碳酸盐形成的盐。因此,本发明包括选自式1、其N-氧化物和农业上合适的盐的化合物。

[0075] 选自式1的化合物、其立体异构体、N-氧化物和盐通常以多于一种形式存在,因此式1包括式1表示的化合物的所有结晶和非结晶形式。非结晶形式包括为固体诸如蜡和树胶的实施方案、以及为液体诸如溶液和熔体的实施方案。结晶形式包括基本上代表单晶类型的实施方案和代表多晶型物(即不同结晶类型)的混合物的实施方案。术语“多晶型物”是指可以不同晶型结晶的化合物的具体晶型,这些晶型在晶格中具有不同的分子排列和/或构象。尽管多晶型物可以具有相同的化学组成,但由于共结晶水或其他分子的存在或不存在,它们的组成也可能不同,共结晶水或其他分子可以弱或强地结合在晶格中。多晶型物在诸

如晶体形状、密度、硬度、颜色、化学稳定性、熔点、吸湿性、悬浮性、溶解速率和生物利用度的化学、物理和生物性能方面可能不同。本领域技术人员将理解,由式1表示的化合物的多晶型物可以相对于由式1表示的相同化合物的另一种多晶型物或多晶型物的混合物表现出有益效果(例如,用于制备有用的制剂的适用性、改善的生物性能)。由式1表示的化合物的具体多晶型物的制备和分离可以通过本领域技术人员已知的方法实现,包括例如使用经选择的溶剂和温度来结晶。

[0076] 如发明内容中描述的本发明的实施方案包括以下描述的那些。在以下实施方案中,式1包括其立体异构体、N-氧化物和盐,除非在具体实施方式中进一步定义,否则提及“式1(的)化合物”包括发明内容中规定的取代基的定义。

[0077] 实施方案1.式1的化合物,其中A为A-1、A-3或A-4。

[0078] 实施方案1a.实施方案1的化合物,其中A为A-1或A-3。

[0079] 实施方案2.实施方案1的化合物,其中A为A-1。

[0080] 实施方案3.实施方案1的化合物,其中A为A-3。

[0081] 实施方案4.实施方案1的化合物,其中A为A-4。

[0082] 实施方案5.式1的化合物,其中A为A-2。

[0083] 实施方案6.式1或实施方案1至5中任一项的化合物,其中Q为 CR^6 。

[0084] 实施方案7.式1或实施方案1至5中任一项的化合物,其中Q为N。

[0085] 实施方案8.式1或实施方案1至7中任一项的化合物,其中Y为 $CR^{7a}R^{7b}$ 或O。

[0086] 实施方案9.式1或实施方案1至7中任一项的化合物,其中Y为 $CR^{7a}R^{7b}$ 或 NR^8 。

[0087] 实施方案10.实施方案8或9的化合物,其中Y为 $CR^{7a}R^{7b}$ 。

[0088] 实施方案11.实施方案8的化合物,其中Y为O。

[0089] 实施方案12.实施方案9的化合物,其中Y为 NR^8 。

[0090] 实施方案13.式1或实施方案1至12中任一项的化合物,其中W为O。

[0091] 实施方案14.式1或实施方案1至12中任一项的化合物,其中W为S。

[0092] 实施方案15.式1或实施方案1至14中任一项的化合物,其中 R^1 和 R^2 各自独立地为卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 卤代烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_2 - C_4 卤代炔基、 C_2 - C_4 氰基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 卤代环烷基、 C_4 - C_6 环烷基烷基、 C_2 - C_4 烷氧基烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 卤代烷氧基、 C_2 - C_4 烯基氧基、 C_2 - C_4 卤代烯基氧基、 C_2 - C_4 炔基氧基、 C_2 - C_4 卤代炔基氧基、 C_2 - C_4 氰基烷氧基、 C_3 - C_6 环烷氧基、 C_4 - C_6 环烷基烷氧基、 C_2 - C_4 烷氧基烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_1 - C_3 卤代烷硫基、 C_1 - C_3 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_3 卤代烷基亚磺酰基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基或 C_1 - C_3 卤代烷基磺酰基。

[0093] 实施方案16.实施方案15的化合物,其中 R^1 和 R^2 各自独立地为卤素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 卤代烯基、 C_2 - C_4 氰基烷基、 C_2 - C_4 烷氧基烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 卤代烷氧基、 C_2 - C_4 烯基氧基、 C_2 - C_4 卤代烯基氧基、 C_2 - C_4 氰基烷氧基、 C_2 - C_4 烷氧基烷基、 C_1 - C_3 烷硫基、 C_1 - C_3 卤代烷硫基、 C_1 - C_3 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_3 卤代烷基亚磺酰基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基或 C_1 - C_3 卤代烷基磺酰基。

[0094] 实施方案17.实施方案16的化合物,其中 R^1 和 R^2 各自独立地为卤素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_2 - C_4 烷氧基烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 卤代烷氧基、 C_2 - C_4 烯基氧基、 C_2 - C_4 卤代烯基氧基、 C_2 - C_4 烷氧基烷基或 C_1 - C_3 烷硫基。

[0095] 实施方案18. 实施方案17的化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为卤素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 卤代烷氧基或 C_1 - C_3 烷硫基。

[0096] 实施方案19. 实施方案18的化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为卤素、氰基、甲基、卤代甲基、甲氧基或卤代甲氧基。

[0097] 实施方案20. 实施方案19的化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为Br、Cl、F、甲基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基。

[0098] 实施方案21. 实施方案20的化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为Cl、F或甲基。

[0099] 实施方案22. 实施方案21的化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为Cl或F。

[0100] 实施方案23. 实施方案22的化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自为F。

[0101] 实施方案24. 式1或实施方案1至23中任一项的化合物, 其中 R^3 为H、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烷基羰基或 C_2 - C_4 烷氧基羰基。

[0102] 实施方案25. 实施方案24的化合物, 其中 R^3 为H、甲基、甲基羰基或甲氧基羰基。

[0103] 实施方案26. 实施方案25的化合物, 其中 R^3 为H或甲基。

[0104] 实施方案27. 实施方案26的化合物, 其中 R^3 为H。

[0105] 实施方案28. 式1或实施方案1至27中任一项的化合物, 其中 R^4 为甲基、甲氧基、乙氧基、甲基氨基或二甲基氨基。

[0106] 实施方案29. 实施方案28的化合物, 其中 R^4 为甲基、甲氧基或乙氧基。

[0107] 实施方案30. 实施方案29的化合物, 其中 R^4 为甲氧基。

[0108] 实施方案31. 式1或实施方案1至30中任一项的化合物, 其中各 R^5 独立地为卤素、氰基、甲基或甲氧基。

[0109] 实施方案32. 实施方案31的化合物, 其中各 R^5 独立地为卤素或甲基。

[0110] 实施方案33. 实施方案32的化合物, 其中各 R^5 为甲基。

[0111] 实施方案34. 式1或实施方案1至33中任一项的化合物, 其中n为0或1。

[0112] 实施方案35. 实施方案34的化合物, 其中n为0。

[0113] 实施方案36. 式1或实施方案1至35中任一项的化合物, 其中 R^6 为H、卤素、硝基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 卤代烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 卤代炔基、 C_2 - C_6 烷氧基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_2 - C_6 烯基氧基、 C_2 - C_6 卤代烯基氧基、 C_2 - C_6 炔基氧基、 C_2 - C_6 卤代炔基氧基、 C_2 - C_6 烷氧基烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 卤代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基、 $-ZC(=O)V$ 、 $CR^{10a}=NOR^{10b}$ 、 $ON=CR^{11a}R^{11b}$ 、 $CR^{12a}=NNR^{12b}R^{12c}$ 或-L-J。

[0114] 实施方案37. 实施方案36的化合物, 其中 R^6 为H、卤素、硝基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 卤代烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 卤代炔基、 C_2 - C_6 烷氧基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_2 - C_6 烯基氧基、 C_2 - C_6 卤代烯基氧基、 C_2 - C_6 炔基氧基、 C_2 - C_6 卤代炔基氧基、 C_2 - C_6 烷氧基烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 卤代烷硫基、 $-ZC(=O)V$ 、 $CR^{10a}=NOR^{10b}$ 、 $CR^{12a}=NNR^{12b}R^{12c}$ 或-L-J。

[0115] 实施方案38. 实施方案37的化合物, 其中 R^6 为H、卤素、硝基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 卤代烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 卤代炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_2 - C_6 烯基氧基、 C_2 - C_6 卤代烯基氧基、 C_2 - C_6 炔基氧基、 C_2 - C_6 卤代炔基氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 卤代烷硫基、 $CR^{10a}=NOR^{10b}$ 或-L-J。

[0116] 实施方案39. 实施方案38的化合物, 其中 R^6 为H、卤素、氨基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 卤代烷氧基、 C_2-C_4 烯基氧基、 C_2-C_4 卤代烯基氧基、 $CR^{10a}=NOR^{10b}$ 或-L-J。

[0117] 实施方案40. 实施方案39的化合物, 其中 R^6 为H、卤素、氨基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 卤代烷氧基、 $CR^{10a}=NOR^{10b}$ 或-L-J。

[0118] 实施方案40a. 实施方案40的化合物, 其中 R^6 为H、Br、Cl、I、氨基、甲基、异丙基、三氟甲基、 CH_2F 、 CHF_2 、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、 CH_2FO 、 CHF_2O 、 $CH=NOCH_3$ 、 $CH=NOCH_2CH_3$ 。

[0119] 实施方案41. 实施方案40a的化合物, 其中 R^6 为H、Br、Cl、I、氨基、甲基、异丙基、三氟甲基、 CHF_2 、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、 CHF_2O 、 $CH=NOCH_3$ 、 $CH=NOCH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)=NOCH_3$ 或-L-J。

[0120] 实施方案41a. 实施方案41的化合物, 其中 R^6 为H、Br、Cl、I、氨基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、 CHF_2O 、 $C(CH_3)=NOCH_3$ 或-L-J。

[0121] 实施方案42. 实施方案41的化合物, 其中 R^6 为H、Br、Cl、I、氨基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、 $C(CH_3)=NOCH_3$ 或-L-J。

[0122] 实施方案43. 实施方案42的化合物, 其中 R^6 为H、Br、Cl、氨基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基。

[0123] 实施方案44. 实施方案43的化合物, 其中 R^6 为H、Br、Cl、氨基或甲氧基。

[0124] 实施方案45. 式1或实施方案1至44中任一项的化合物, 其中 R^{7a} 为H、羟基、卤素、氰基、甲基、卤代甲基、甲氧基或卤代甲氧基。

[0125] 实施方案46. 实施方案45的化合物, 其中 R^{7a} 为H、卤素、甲基或甲氧基。

[0126] 实施方案47. 实施方案46的化合物, 其中 R^{7a} 为H或甲基。

[0127] 实施方案48. 实施方案47的化合物, 其中 R^{7a} 为H。

[0128] 实施方案49. 式1或实施方案1至48中任一项的化合物, 其中 R^{7b} 为H、甲基、卤代甲基、甲氧基或卤代甲氧基。

[0129] 实施方案50. 实施方案49的化合物, 其中 R^{7b} 为H、甲基或甲氧基。

[0130] 实施方案51. 实施方案50的化合物, 其中 R^{7b} 为H或甲基。

[0131] 实施方案52. 实施方案51的化合物, 其中 R^{7b} 为H。

[0132] 实施方案53. 式1或实施方案1至44中任一项的化合物, 其中 R^8 为H、甲基、卤代甲基或甲基羰基。

[0133] 实施方案54. 实施方案53的化合物, 其中 R^8 为H或甲基。

[0134] 实施方案55. 实施方案54的化合物, 其中 R^8 为H。

[0135] 实施方案56. 式1或实施方案1至55中任一项的化合物, 其中Z为直接键、O、NH、 CH_2 或 $CH(OCH_3)$ 。

[0136] 实施方案57. 实施方案56的化合物, 其中Z为直接键、O或 CH_2 。

[0137] 实施方案58. 实施方案57的化合物, 其中Z为直接键。

[0138] 实施方案59. 实施方案57的化合物, 其中Z为O。

[0139] 实施方案59a. 实施方案57的化合物, 其中Z为 CH_2 。

[0140] 实施方案60. 式1或实施方案1至59a中任一项的化合物, 其中 R^9 、 R^{10b} 、 R^{11a} 和 R^{12c} 各

自为H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄卤代烯基或C₂-C₄炔基。

[0141] 实施方案61. 实施方案60的化合物, 其中R⁹、R^{10b}、R^{11a}和R^{12c}各自为H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₂-C₄烯基或C₂-C₄卤代烯基。

[0142] 实施方案62. 实施方案61的化合物, 其中R⁹、R^{10b}、R^{11a}和R^{12c}各自为H、甲基、乙基或C₂-C₄烯基。

[0143] 实施方案63. 实施方案62的化合物, 其中R⁹、R^{10b}、R^{11a}和R^{12c}各自为H或甲基。

[0144] 实施方案64. 实施方案63的化合物, 其中R⁹、R^{10b}、R^{11a}和R^{12c}各自为H。

[0145] 实施方案65. 实施方案63的化合物, 其中R⁹、R^{10b}、R^{11a}和R^{12c}各自为甲基。

[0146] 实施方案66. 式1或实施方案1至65中任一项的化合物, 其中R^{10a}、R^{11b}、R^{12a}和R^{12b}各自独立地为H、甲基或卤代甲基。

[0147] 实施方案67. 实施方案66的化合物, 其中R^{10a}、R^{11b}、R^{12a}和R^{12b}各自独立地为H或甲基。

[0148] 实施方案68. 实施方案67的化合物, 其中R^{10a}、R^{11b}、R^{12a}和R^{12b}各自为H。

[0149] 实施方案69. 实施方案68的化合物, 其中R^{10a}、R^{11b}、R^{12a}和R^{12b}各自为甲基。

[0150] 实施方案70. 式1或实施方案1至69中任一项的化合物, 其中L为直接键、CH₂、O、S、NR¹³、OCH₂、CH₂O或C(=O)。

[0151] 实施方案71. 实施方案70的化合物, 其中L为直接键、CH₂、O、OCH₂、CH₂O或C(=O)。

[0152] 实施方案72. 实施方案71的化合物, 其中L为直接键、CH₂、O、OCH₂或CH₂O。

[0153] 实施方案73. 实施方案72的化合物, 其中L为直接键、O或OCH₂。

[0154] 实施方案74. 实施方案72的化合物, 其中L为直接键。

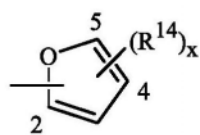
[0155] 实施方案75. 实施方案72的化合物, 其中L为CH₂。

[0156] 实施方案76. 实施方案72的化合物, 其中L为O。

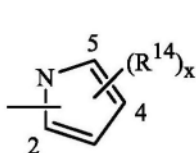
[0157] 实施方案77. 实施方案72的化合物, 其中L为OCH₂或CH₂O。

[0158] 实施方案78. 式1或实施方案1至77中任一项的化合物, 其中J选自如图示A中所描绘的J-1至J-71:

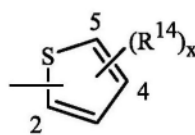
[0159] 图示A



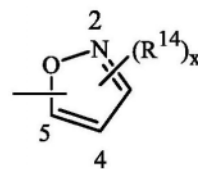
J-1



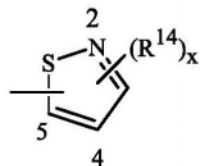
J-2



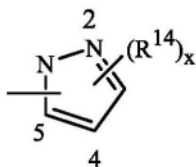
J-3



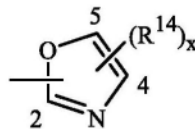
J-4



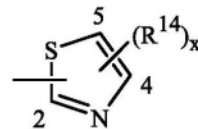
J-5



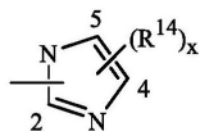
J-6



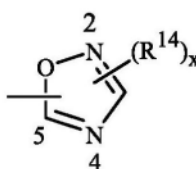
J-7



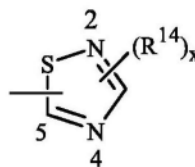
J-8



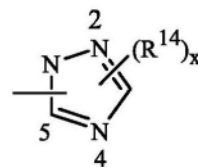
J-9



J-10

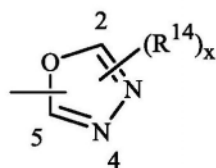


J-11

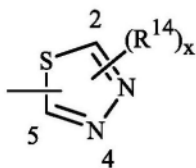


J-12

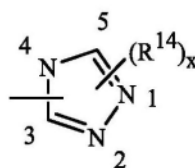
[0160]



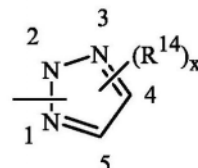
J-13



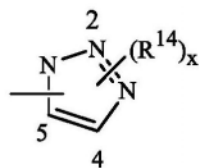
J-14



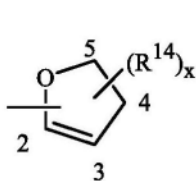
J-15



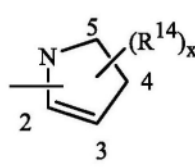
J-16



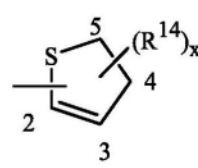
J-17



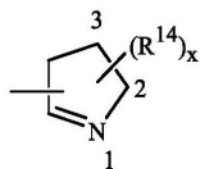
J-18



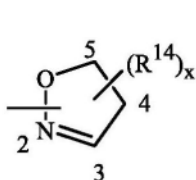
J-19



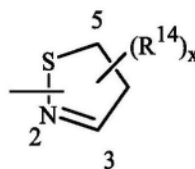
J-20



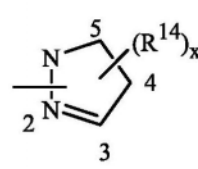
J-21



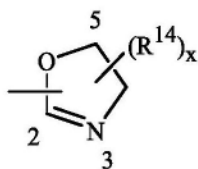
J-22



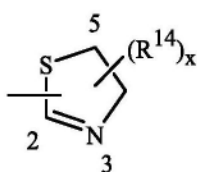
J-23



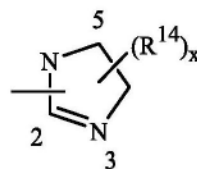
J-24



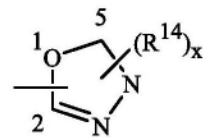
J-25



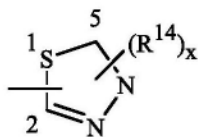
J-26



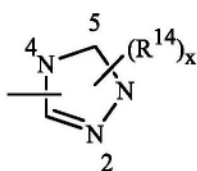
J-27



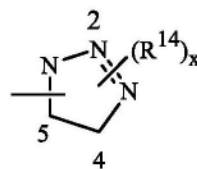
J-28



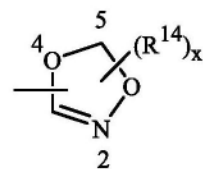
J-29



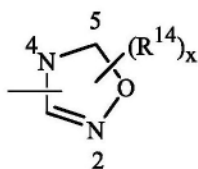
J-30



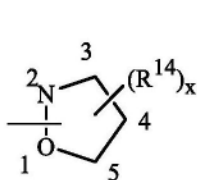
J-31



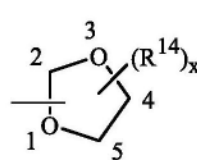
J-32



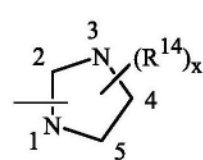
J-33



J-34

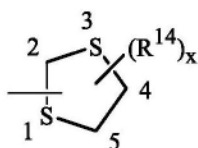


J-35

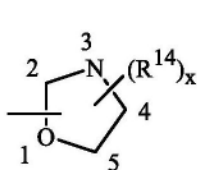


J-36

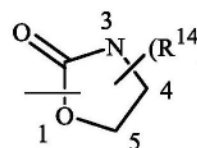
[0161]



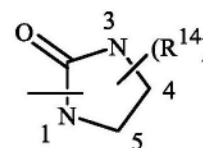
J-37



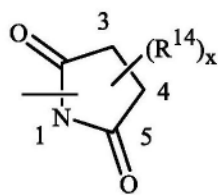
J-38



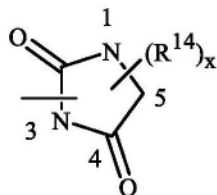
J-39



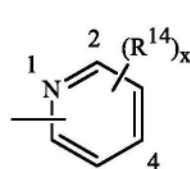
J-40



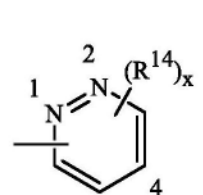
J-41



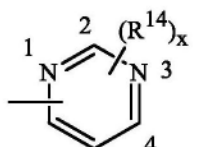
J-42



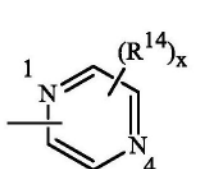
J-43



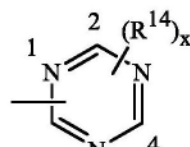
J-44



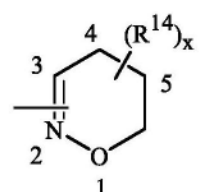
J-45



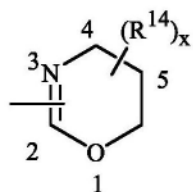
J-46



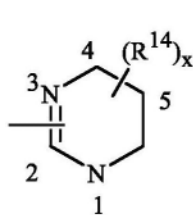
J-47



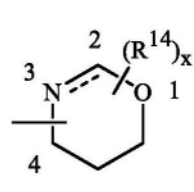
J-48



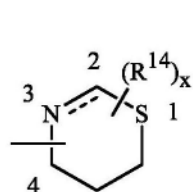
J-49



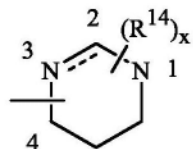
J-50



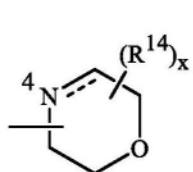
J-51



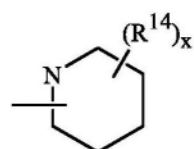
J-52



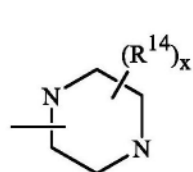
J-53



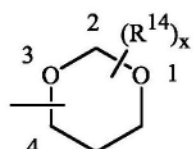
J-54



J-56

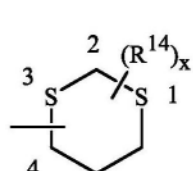


J-57

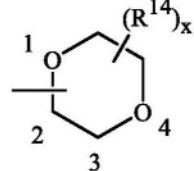


[0162]

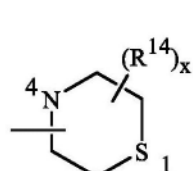
J-58



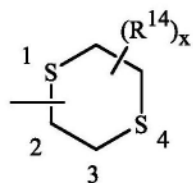
J-59



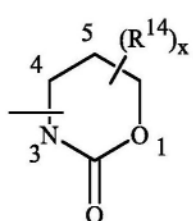
J-60



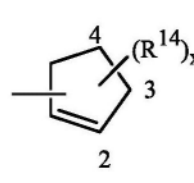
J-61



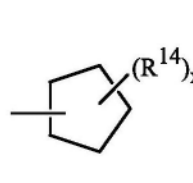
J-62



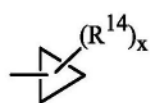
J-63



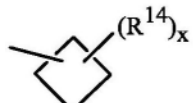
J-64



J-65



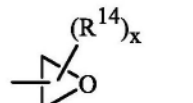
J-66



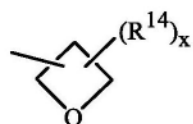
J-67



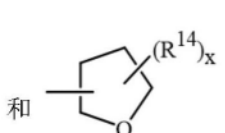
J-68



J-69



J-70



J-71

[0163] 其中浮置键(floating bond)通过所描绘环的任何可用的碳或氮原子连接至L;并且x为0、1、2或3。

[0164] 实施方案79. 实施方案78的化合物, 其中J为J-4、J-5、J-6、J-7、J-8、J-9、J-18、J-

19、J-20、J-21、J-22、J-23、J-24、J-25、J-26、J-27、J-34、J-35、J-36、J-37、J-38、J-56、J-57、J-58、J-59、J-60、J-61、J-63、J-64、J-65、J-66、J-67、J-69或J-70。

[0165] 实施方案80.实施方案79的化合物,其中J为J-4、J-5、J-6、J-22、J-23、J-24、J-35、J-36、J-37、J-38、J-57、J-58、J-63、J-64、J-65、J-66、J-67、J-69或J-70。

[0166] 实施方案81.实施方案80的化合物,其中J为J-6、J-22、J-35、J-37、J-58、J-64、J-65、J-66、J-67、J-69或J-70。

[0167] 实施方案82.实施方案81的化合物,其中J为J-35。

[0168] 实施方案83.实施方案81的化合物,其中J为J-58。

[0169] 实施方案84.实施方案81的化合物,其中J为J-66。

[0170] 实施方案85.实施方案81的化合物,其中J为J-67。

[0171] 实施方案86.实施方案81的化合物,其中J为J-69。

[0172] 实施方案87.实施方案81的化合物,其中J为J-70。

[0173] 实施方案88.实施方案81的化合物,其中J为J-65、J-66或J-67。

[0174] 实施方案88a.实施方案88的化合物,其中J为J-66或J-67。

[0175] 实施方案89.实施方案78至88a中任一项的化合物,其中x为0、1或2。

[0176] 实施方案89a.实施方案89的化合物,其中x为0或1。

[0177] 实施方案90.实施方案89或89a中任一项的化合物,其中x为0。

[0178] 实施方案91.式1或实施方案1至89中任一项的化合物,其中各 R^{14} 独立地为卤素、氰基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基或 $C(=O)OR^{15}$ 。

[0179] 实施方案92.实施方案91的化合物,其中各 R^{14} 独立地为卤素、氰基、甲基、卤代甲基、甲氧基、卤代甲氧基或 $C(=O)OR^{15}$ 。

[0180] 实施方案93.实施方案92的化合物,其中各 R^{14} 独立地为卤素、甲基、甲氧基或 $C(=O)OR^{15}$ 。

[0181] 实施方案94.实施方案93的化合物,其中各 R^{14} 独立地为卤素、甲基或 $C(=O)OR^{15}$ 。

[0182] 实施方案95.实施方案94的化合物,其中各 R^{14} 独立地为卤素或甲基。

[0183] 实施方案95a.实施方案95的化合物,其中各 R^{14} 独立地为Br、Cl、F或甲基。

[0184] 实施方案96.式1或实施方案1至94中任一项的化合物,其中各 R^{15} 独立地为 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基或环丙基。

[0185] 实施方案97.实施方案96的化合物,其中各 R^{15} 独立地为 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 卤代烷基。

[0186] 实施方案98.实施方案97的化合物,其中各 R^{15} 独立地为甲基或乙基。

[0187] 实施方案99.实施方案98的化合物,其中各 R^{15} 为甲基。

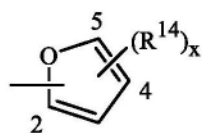
[0188] 本发明的实施方案,包括上述实施方案1-99以及本文描述的任何其他实施方案,可以任何方式组合,并且实施方案中变量的描述不仅涉及式1化合物,还涉及可用于制备式1化合物的起始化合物和中间体化合物。此外,本发明的实施方案,包括上述实施方案1-99以及本文所述的任何其他实施方案,及其任何组合,属于本发明的组合物和方法。

[0189] 实施方案1-99的组合由以下说明:

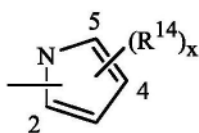
[0190] 实施方案A.式1的化合物,其中

[0191] A为A-1、A-3或A-4;

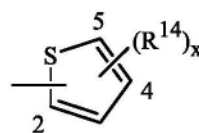
- [0192] Q为CR⁶;
- [0193] Y为CR^{7a}CR^{7b};
- [0194] W为O;
- [0195] R¹和R²各自独立地为卤素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₂-C₄烷氧基烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃卤代烷氧基、C₂-C₄烯基氧基、C₂-C₄卤代烯基氧基、C₂-C₄烷氧基烷氧基或C₁-C₃烷硫基;
- [0196] R³为H、甲基、甲基羰基或甲氧基羰基;
- [0197] R⁴为甲基、甲氧基、乙氧基、甲基氨基或二甲基氨基;
- [0198] 各R⁵独立地为卤素或甲基;
- [0199] R⁶为H、卤素、硝基、氨基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆卤代烯基、C₂-C₆炔基、C₂-C₆卤代炔基、C₂-C₆烷氧基烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₆烯基氧基、C₂-C₆卤代烯基氧基、C₂-C₆炔基氧基、C₂-C₆卤代炔基氧基、C₂-C₆烷氧基烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆卤代烷硫基、-ZC(=O)V、CR^{10a}=NOR^{10b}、CR^{12a}=NNR^{12b}R^{12c}或-L-J;
- [0200] R^{7a}为H、卤素、甲基或甲氧基;
- [0201] R^{7b}为H或甲基;
- [0202] Z为直接键、O、NH、CH₂或CH(OCH₃);
- [0203] R⁹、R^{10b}和R^{12c}各自为H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₂-C₄烯基或C₂-C₄卤代烯基;
- [0204] R^{10a}、R^{12a}和R^{12b}各自独立地为H、甲基或卤代甲基;
- [0205] L为直接键、CH₂、O、OCH₂或CH₂O;
- [0206] J选自J-1至J-71:



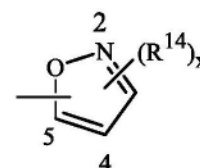
J-1



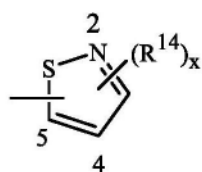
J-2



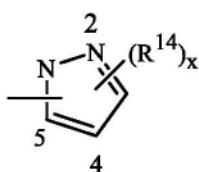
J-3



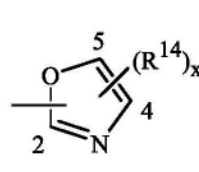
J-4



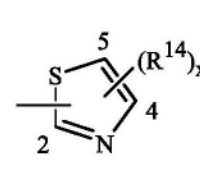
J-5



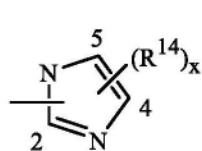
J-6



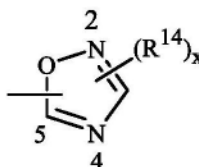
J-7



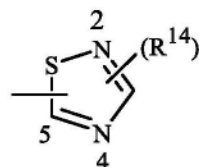
J-8



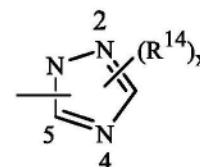
J-9



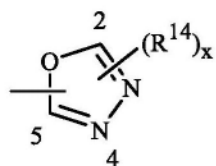
J-10



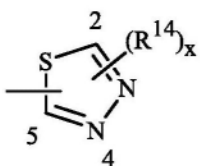
J-11



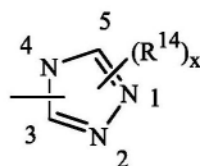
J-12



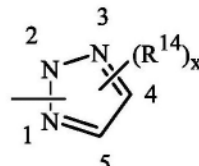
J-13



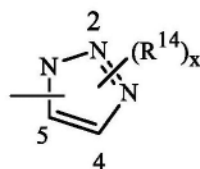
J-14



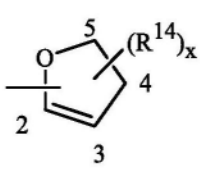
J-15



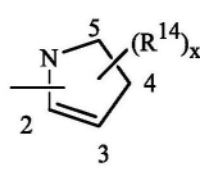
J-16



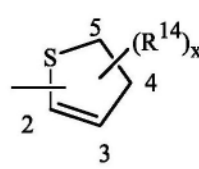
J-17



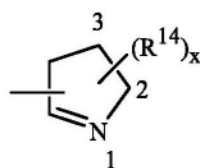
J-18



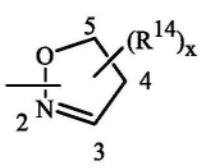
J-19



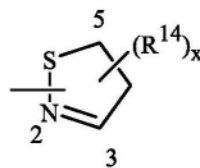
J-20



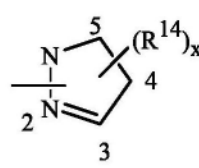
J-21



J-22

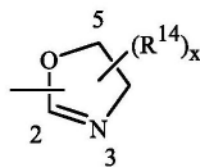


J-23

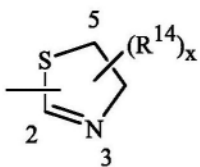


J-24

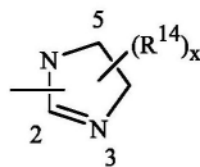
[0208]



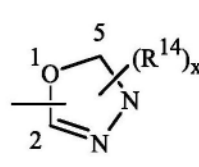
J-25



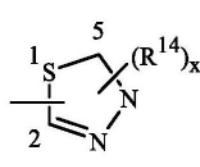
J-26



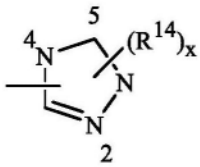
J-27



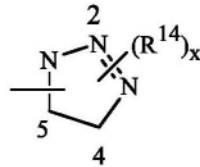
J-28



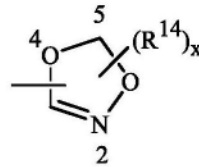
J-29



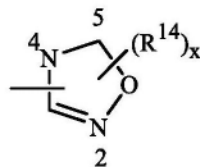
J-30



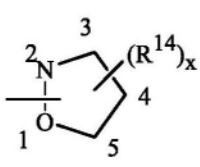
J-31



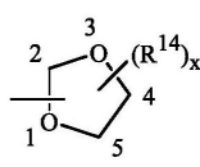
J-32



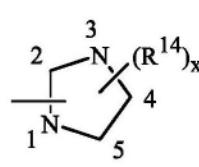
J-33



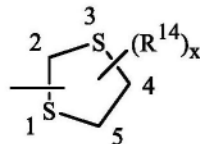
J-34



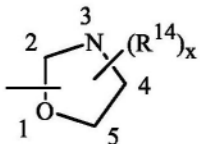
J-35



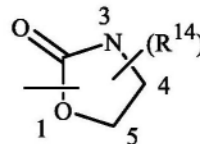
J-36



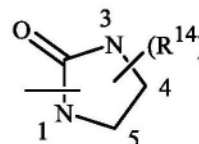
J-37



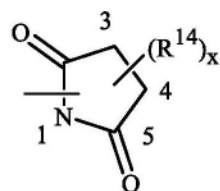
J-38



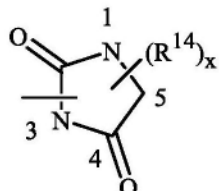
J-39



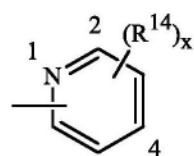
J-40



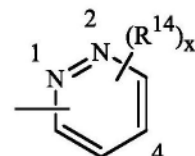
J-41



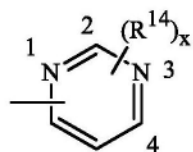
J-42



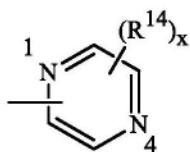
J-43



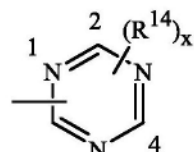
J-44



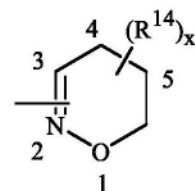
J-45



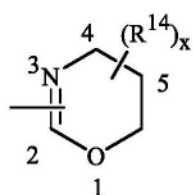
J-46



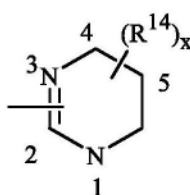
J-47



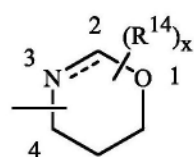
J-48



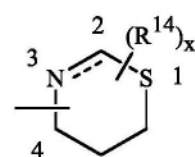
J-49



J-50

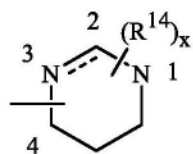


J-51

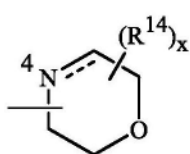


J-52

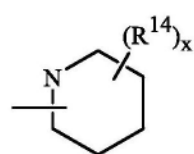
[0209]



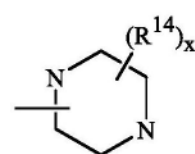
J-53



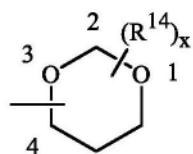
J-54



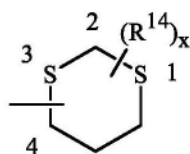
J-56



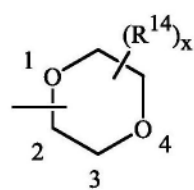
J-57



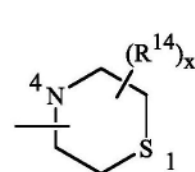
J-58



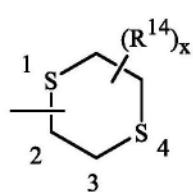
J-59



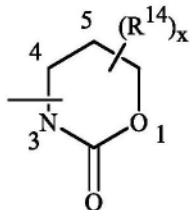
J-60



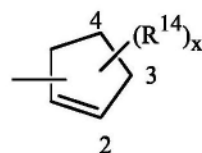
J-61



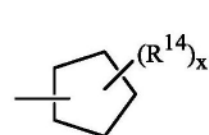
J-62



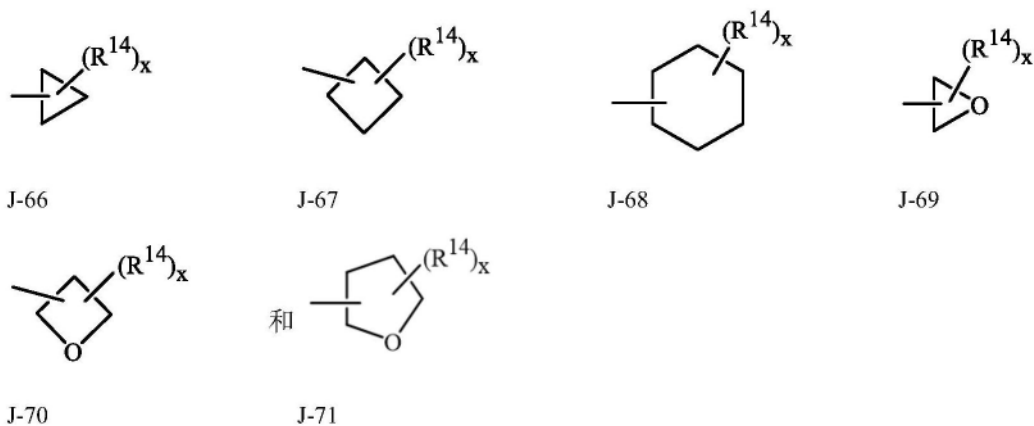
J-63



J-64



J-65



[0211] 其中浮置键通过所描绘环的任何可用的碳或氮原子连接至L;且x为0、1、2或3;

[0212] 各 R^{14} 独立地为卤素、甲基、甲氧基或 $C(=O)OR^{15}$;且

[0213] 各 R^{15} 独立地为 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基或环丙基。

[0214] 实施方案B.实施方案A的化合物,其中

[0215] A为A-1;

[0216] R^1 和 R^2 各自独立地为Br、Cl、F、甲基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基;

[0217] R^3 为H或甲基;

[0218] R^4 为甲基、甲氧基或乙氧基;

[0219] 各 R^5 为甲基;

[0220] R^6 为H、卤素、氨基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 卤代烷氧基、 C_2 - C_4 烯基氧基、 C_2 - C_4 卤代烯基氧基、 $CR^{10a}=NOR^{10b}$ 或-L-J;

[0221] R^{7a} 为H或甲基;

[0222] R^{7b} 为H或甲基;

[0223] R^{10b} 为H、甲基、 C_2 - C_4 烯基或 C_2 - C_4 卤代烯基;

[0224] R^{10a} 为H或甲基;

[0225] L为直接键、O或 OCH_2 ;

[0226] J为J-6、J-22、J-35、J-37、J-58、J-64、J-65、J-66、J-67、J-69或J-70;且

[0227] 各 R^{14} 独立地为卤素或甲基。

[0228] 实施方案C.实施方案B的化合物,其中

[0229] R^1 和 R^2 各自独立地为Cl、F或甲基;

[0230] R^3 为H;

[0231] R^4 为甲氧基;

[0232] n为0;

[0233] R^6 为H、Br、Cl、I、氨基、甲基、异丙基、三氟甲基、 CH_2F 、 CHF_2 、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、 CH_2FO 、 CHF_2O 、 $CH=NOCH_3$ 、 $CH=NOCH_2CH_3$ 、 $C(CH_3)=NOCH_3$ 或-L-J;

[0234] R^{7a} 为H;

[0235] R^{7b} 为H;且

[0236] J为J-65、J-66或J-67。

[0237] 实施方案D.实施方案C的化合物,其中

[0238] R^1 和 R^2 各自独立地为Cl或F;

- [0239] R^6 为H、Br、Cl、I、氨基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、 CHF_2O 、 $\text{C}(\text{CH}_3) = \text{NOCH}_3$ 或-L-J;
- [0240] J为J-66或J-67;
- [0241] x为0、1或2;且
- [0242] R^{14} 为Br、Cl、F或甲基。
- [0243] 实施方案E.实施方案D的化合物,其中
- [0244] R^1 和 R^2 各自为F;且
- [0245] R^6 为H、Br、Cl、氨基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基。
- [0246] 具体实施方案包括选自以下的式1化合物:
- [0247] N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物1);
- [0248] N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物3);
- [0249] N-[[5-[1-(2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物4);
- [0250] N-[[5-[1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物5);
- [0251] N-[[5-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物6);
- [0252] N-[[5-[1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物7);
- [0253] N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-碘苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物8);
- [0254] N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物10);
- [0255] N-[[5-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物11);
- [0256] N-[[5-[1-[4-(环丁基氧基)-2,6-二氟苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物13);
- [0257] N-[[5-[1-[2,6-二氟-4-(1-甲基乙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物14);
- [0258] N-[[5-[1-[4-(二氟甲氧基)-2,6-二氟苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物15);
- [0259] N-[[5-[1-[2,6-二氟-4-(2-丙炔-1-基氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物30);
- [0260] N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物33);
- [0261] N-[[5-[1-(4-环丙基-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物41);

- [0262] N-[[5-[1-[4-[(1,1-二甲基乙基)硫基]-2,6-二氟苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物42)；
- [0263] N-[[5-[1-[4-[(二氟甲基)硫基]-2,6-二氟苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物43)；
- [0264] N-[[5-[1-(4-乙炔基-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物53)；
- [0265] N-[[5-[1-[2,6-二氟-4-(1-甲基乙基)苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物63)；
- [0266] N-[[5-[1-[2,6-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物64)；
- [0267] N-[[5-[1-(2,6-二氯-4-环丙基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物65)；
- [0268] N-[[5-[1-[4-(环丙基氧基)-2,6-二氟苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物66)；
- [0269] N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-甲酰基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物67)；
- [0270] N-[[5-[1-(4-乙酰基-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物68)；
- [0271] 3,5-二氟-4-[3-[3-[(甲氧基羰基)氨基]甲基]-4-甲基苯基]-1H-吡唑-1-基]苯甲酸甲酯(化合物70)；
- [0272] N-[[5-[1-[2,6-二氟-4-(羟基甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物71)；
- [0273] N-[[5-[1-[2,6-二氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物78)；
- [0274] N-[[5-[1-[2,6-二氟-4-[1-(甲氧基亚氨基)乙基]苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物83)；
- [0275] N-[[5-[1-[4-(二氟甲基)-2,6-二氟苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物87)；
- [0276] N-[[5-[2-[2,6-二氟-4-(1-甲基乙基)苯基]-2H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物108)；
- [0277] N-[[5-[2-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物115)；
- [0278] N-[[5-[2-(4-氯-2,6-二氟苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物117)；
- [0279] N-[[5-[2-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物118)；
- [0280] N-[[5-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物121)；
- [0281] N-[[5-[1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物122)；

基甲酸甲酯(化合物131);和

[0282] N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物132)。

[0283] 本发明提供了包含式1化合物(包括其所有立体异构体、N-氧化物和盐)和至少一种其它杀真菌剂的杀真菌组合物。值得注意的是,此类组合物的实施方案是包含对应于上述任何化合物实施方案的化合物的组合物。

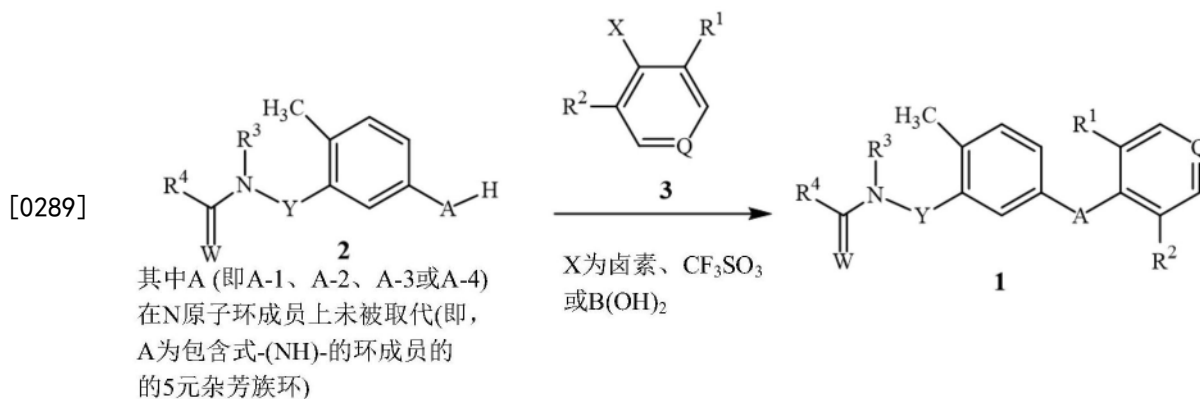
[0284] 本发明提供了一种杀真菌组合物,其包含式1化合物(包括其所有立体异构体、N-氧化物和盐)(即以杀真菌有效量)和至少一种选自表面活性剂、固体稀释剂和液体稀释剂的额外的组分。值得注意的是,此类组合物的实施方案是包含对应于上述任何化合物实施方案的化合物的组合物。

[0285] 本发明提供了一种防治由真菌植物病原体引起的植物病害的方法,其包括向植物或其部分、或向植物种子施用杀真菌有效量的式1化合物(包括其所有立体异构体、N-氧化物和盐)。值得注意的是,此类方法的实施方案是包括施用杀真菌有效量的对应于上述任何化合物实施方案的化合物的方法。特别值得注意的是,其中化合物作为本发明的组合物施用的实施方案。

[0286] 可使用一种或多种如方案1-12中所述的以下方法和变体来制备式1化合物。除非另有说明,否则下式1-16化合物中的A、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、W、Y和n的定义如上文发明内容中所定义。除非另有说明,否则式1a-1e化合物是式1的子集,并且式1a-1e的所有取代基如上文对式1所定义。

[0287] 如方案1所示,式1化合物可以通过在铜或钯催化的交叉偶联条件下使式2化合物与式3化合物反应来制备。对于其中x为卤素或三氟甲磺酸根的式3化合物,可以使用Ullmann或Buchwald-Hartwig条件。相关参考文献例如参见Chemical Reviews 2002,102(5),1359-1470;Angew.Chem.Int.Ed.Engl.2008,47(34),6338-6361;和Chem.Sci.2010,1(1),13-31;和PCT专利申请WO 2014/066120。并且,本发明实施例1说明了方案1的方法。这些反应通常需要存在碱,诸如金属碳酸盐如碳酸钾,以及合适的催化剂和配体,诸如碘化铜(I)和配体诸如反式-1,2-二氨基-N,N'-二甲基环己烷。该反应通常在环境温度与溶剂沸点之间的温度下在非质子溶剂诸如二噁烷或甲苯中进行。在式3化合物含有吸电子取代基(例如,当R₁、R₂和/或R₆是硝基、氰基或酯时)且X为卤素的情况下,可以实现X被式2化合物直接亲核置换。这些反应在碱诸如碱金属碳酸盐、氢化物、醇盐或三烷基胺的存在下,在约环境温度至130℃之间的温度下,在溶剂诸如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、二噁烷、四氢呋喃或乙腈中进行。反应条件参见Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 2014,24(24),5805-5813;Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 2010,20(15),4521-4525;和Journal of Materials Chemistry A:Materials for Energy and Sustainability 2014,2(21),7917-7926;和PCT专利申请WO 2016/187667。并且,本发明实施例2、7、11和17(步骤A)说明了通过直接亲核置换来制备式1化合物。对于其中x为硼酸的式3化合物,可以使用Chan-Lam条件。这些反应在合适的碱诸如吡啶或三乙胺和催化剂诸如乙酸铜(II)的存在下进行。通常,反应在非质子溶剂如二氯甲烷或氯仿中,在大约环境温度与溶剂沸点之间的温度下,并在氧气存在下进行。主要例如参见以下文献:Tetrahedron 2018,74(5),606-617;和Tetrahedron Lett.1998,39(19),2933-2936。

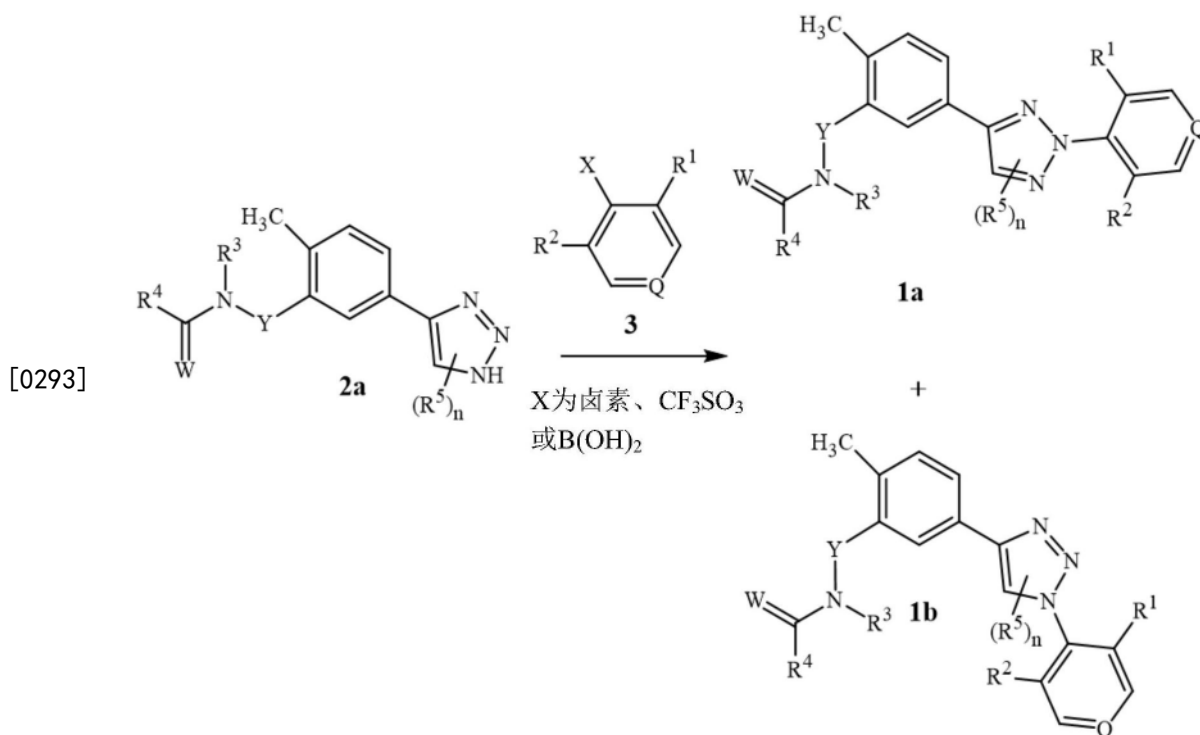
[0288] 方案一



[0290] 式3化合物可从商业来源广泛获得,并且可以使用商业前体和已知方法容易地制备(参见例如US2013/0158004和WO 2018/011094)。

[0291] 在某些情况下,方案1的方法会产生两种区域异构体。例如,如方案2所示,式2a化合物(即式2,其中A为A-3)与式3化合物的反应通常得到式1a(即式1,其中A为A-3)和式1b(即式1,其中A为A-4)化合物的异构混合物。区域异构体的纯化可以使用标准技术诸如柱色谱法来实现。对于相关参考文献,例如参见PCT专利公开WO 2009/013211。并且,方案2的方法在实施例18的步骤F中进行了说明。

[0292] 方案二

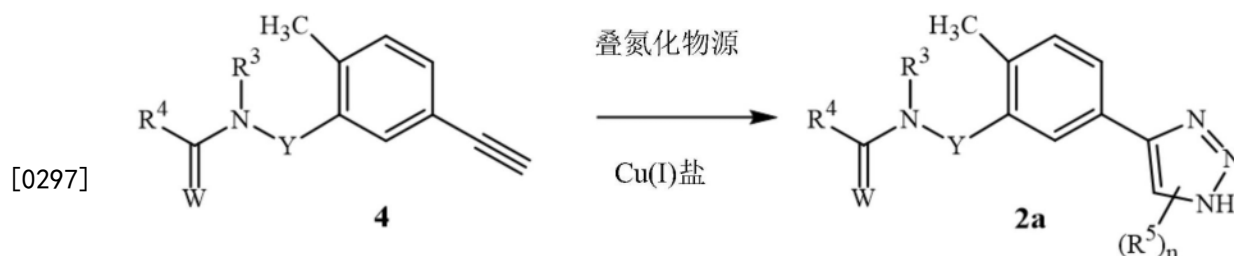


[0294] 如方案3所示,可以通过在铜(I)盐存在下使式4的炔与合适的叠氮化物离子源反应来制备式2a化合物。合适的叠氮化物源例如包括三甲基甲硅烷基叠氮化物和叠氮化钠。合适的铜(I)盐包括碘化铜(I)、溴化铜(I)和氯化铜(I)。替代地,铜(II)盐可以与温和的还原剂组合使用,例如硫酸铜(II)与抗坏血酸钠组合。反应通常在约25至100°C的温度下,在诸如N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲醇、叔丁醇、二甲亚砜(任选度包含水)的溶剂中进行。

在某些情况下,使用较低沸点的溶剂可能需要升高的压力以促进反应在高于溶剂正常沸点的温度下进行。对于主要参考文献,例如参见Organic Letters 2009,11 (23), 5490-5493; European J.Organic Chem.2004, (18), 3789-3791;Synlett 2005, (19), 2941-2947;和Tetrahedron Letters 2006,47 (18), 3035-3038;以及PCT专利公开W0 2004/072243。方案3的方法也在本发明实施例18的步

[0295] 骤E中进行了说明。

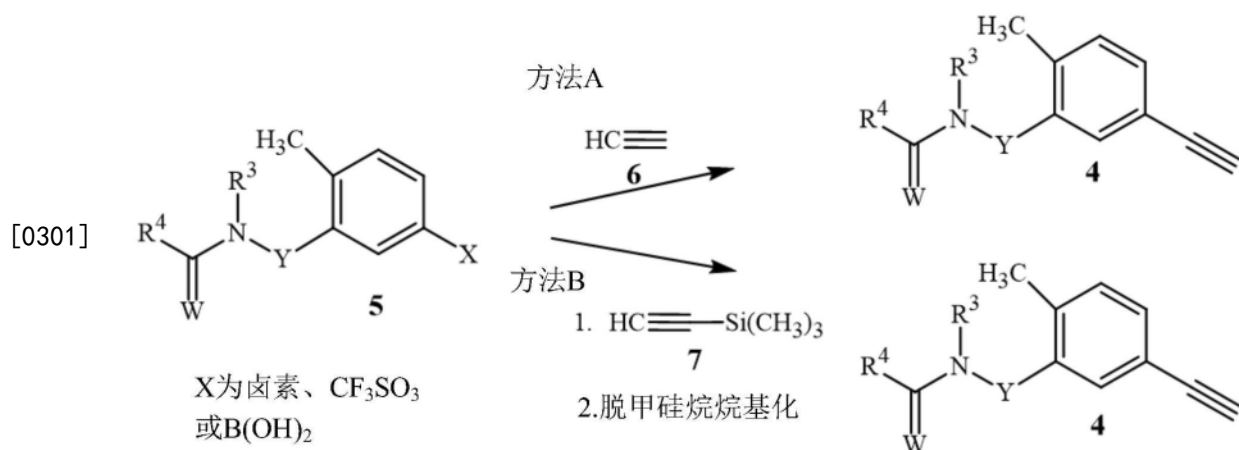
[0296] 方案三



[0298] 如以下方案4方法A所示,可以使用Sonogashira反应偶联条件由式5化合物和式6的炔烃来制备式4化合物。Sonogashira偶联在文献中是众所周知的。例如参见Molecules 2010,15,9157-9173;Sonogashira,K.Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis;Negishi,E.编辑;Wiley-Interscience:New York,2002,pp 493-529;Palladium in Heterocyclic Chemistry,A Guide for the Synthetic Chemist,Li,J.;Gribble,G.编辑,Tetrahedron Organic Series,第20卷;Pergamon Press:New York,2000。

[0299] 如方案4方法B所示,可以通过在合适的钯催化剂(例如四(三苯基膦)钯或二氯双(三苯基膦)钯(II))和合适的铜催化剂(诸如碘化铜(I))的存在下,使式5化合物与乙炔基三甲基硅烷(式7)反应来制备式4化合物。反应优选在胺碱诸如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、二乙胺或哌啶的存在下进行。反应通常在溶剂诸如四氢呋喃、甲苯或N,N-二甲基甲酰胺中进行;然而,在某些情况下,反应可以在除式5化合物、乙炔基三甲基硅烷和胺碱之外没有溶剂的情况下进行。可以使用众所周知的条件,诸如用碱金属氢氧化物或碳酸盐(诸如氢氧化钾、氢氧化钠或碳酸钾)在甲醇或乙醇中处理,来去除三甲基硅烷基团以获得式4化合物。反应优选在合适的有机溶剂中进行。通常,在约0℃至溶剂的回流温度的温度下,最令人满意地进行所述方法。对于代表性程序,请参见JACS2003,125 (38), 11545-11552和Bioorganic& Medicinal Chemistry 2009,17 (24), 8149-8160;和本发明实施例18步骤A和B。

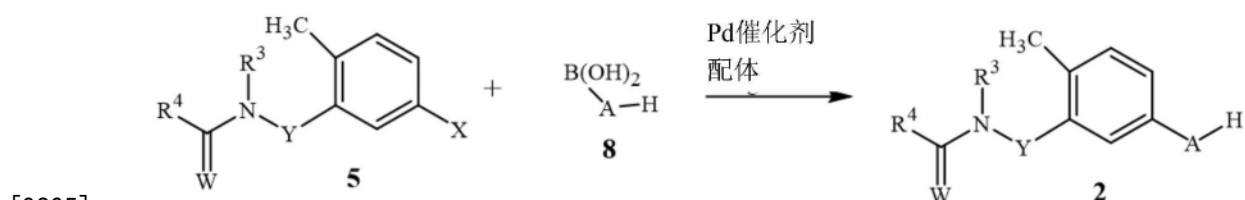
[0300] 方案四



[0302] 如方案5所示,可以通过式5化合物与式8的硼中间体的Suzuki偶联来制备式2化合物,其中A(即A-1、A-2、A-3或A-4)通过碳原子环成员与硼键合并且在N原子环成员上未被取代(即A为包含环成员-(NH)-和-(C-B(OH)₂)-的5元杂芳族环)。反应在Pd(0)或Pd(II)盐、合适的配体和碱的存在下进行。适合这种转化的碱是碳酸钾或碳酸铯,同时Pd(II)盐诸如Pd(OAc)₂或PdCl₂与配体诸如三苯基膦或1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(dppf)组合使用。Suzuki偶联的条件在文献中有详细记载:参见例如,Angewandte Chemie International Edition 2006,45(21),3484-3488和Tetrahedron Letters 2002,43(16),2885-2888。式8的硼中间体是可商购的,并且可以通过文献中已知的方法由相应的卤化物或三氟甲磺酸盐制备;参见例如,PCT专利公开W0 2007/043278;US Patent No.8080566;Organic Letters 2011,13(6),1366-1369;European Journal of Medicinal Chemistry 2014,87,529-539和Organic Letters 2012,14(2),600-603。

[0303] 其他偶联程序提供了多种将杂环A环引到式5上的替代方法,包括Heck、Stille和Kumada公开的偶联方法。还参见例如Zifacsak等人,Tetrahedron 2004,60,8991-9016。

[0304] 方案五



[0305]

X为卤素、 CF_3SO_3 或
 $\text{B}(\text{OH})_2$

其中A(即A-1、A-2、A-3或A-4)通过碳原子环成员与硼键合,并且在N原子环成员上未被取代(即A为包含环成员-(NH)-和-(C-B(OH)₂)-的5元杂芳族环)

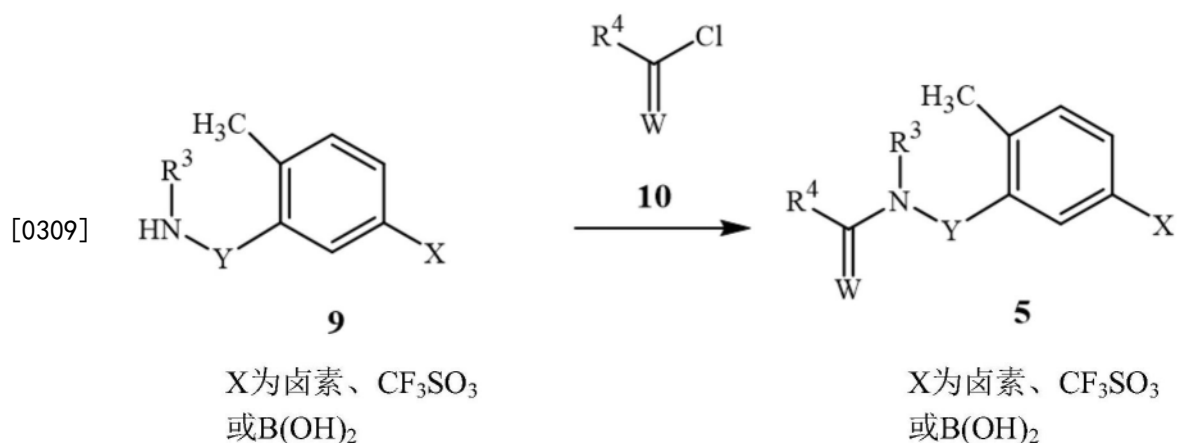
其中A(即A-1、A-2、A-3或A-4)在N原子环成员上未被取代(即A为包含环成员-(NH)-的5元杂芳族环)

[0306] 如方案6所示,可以通过在碱诸如碳酸钾、三乙胺或吡啶的存在下,使式9的胺与式10的酰氯反应来制备式5化合物。反应可以在除了式9、10化合物和碱之外没有溶剂的情况下进行,或者在溶剂诸如乙腈、二氯甲烷、氯仿、乙醚或四氢呋喃中在约0至50°C的温度范围内进行。对于反应条件,参见例如PCT专利公开W0 2004/037770和欧洲专利EP 1586552。而且,方案6的方法在本发明实施例18步骤D中进行了说明。

[0307] 对于式10化合物的合成,参见Advanced Organic Synthesis,第4版,Wiley& Sons 1992,437和其中引用的参考文献。式9化合物是可商购的,并且可以通过本领域技术人

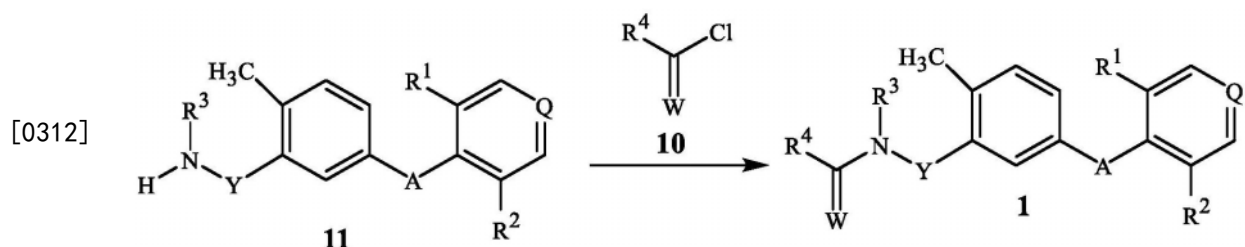
员已知的一般方法容易地合成。

[0308] 方案6



[0310] 如方案7所示,类似于方案6的方法,可以由式11化合物与式10的酰氯反应来制备式1化合物。方案7的方法在本发明实施例17步骤F中进行了说明。

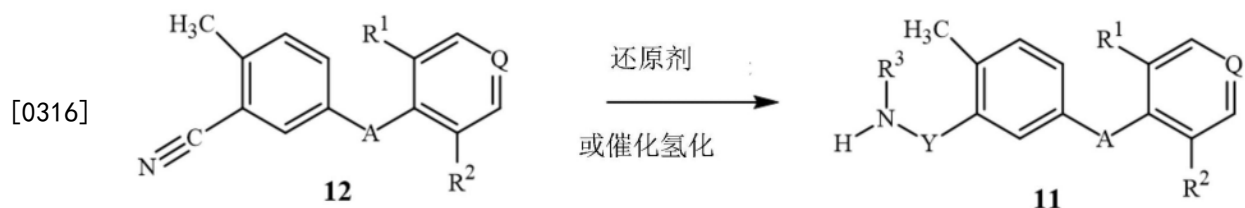
[0311] 方案7



[0313] 如方案8所示,可以在非质子溶剂诸如四氢呋喃中,在环境温度与溶剂沸点之间的温度下,使用适当的还原剂诸如氢化铝锂或硼烷/四氢呋喃络合物或三(五氟苯基)硼烷,由式12的腈来制备式11化合物。对于相关的实施例,参见在PCT专利申请W0 2011/079102和W0 2011/073444中包含的程序和参考文献。并且,方案8的方法在本发明实施例17步骤E中进行了说明。

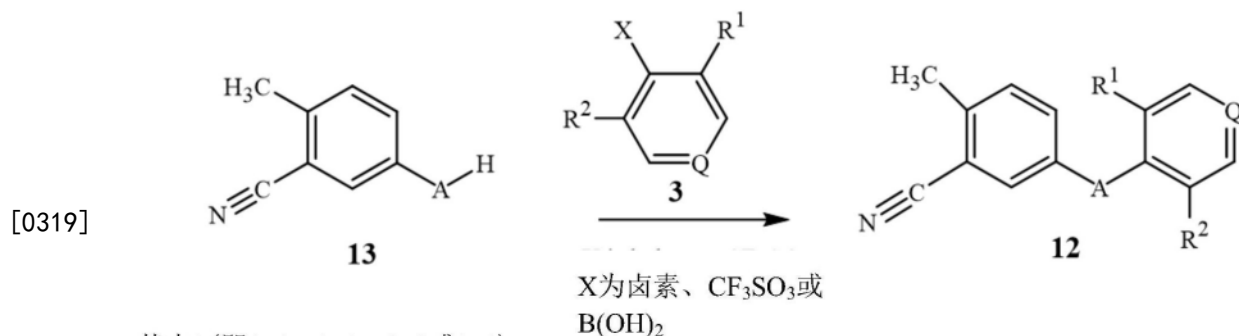
[0314] 也可以通过催化氢化将式12的腈转化为式11的胺。这些反应传统上在氢气气氛,1至7500kPa之间的压力下,在过渡金属催化剂诸如碳载钯(0)、Raney镍或氧化铂的存在下,在低级醇溶剂诸如甲醇或乙醇中,在室温至100℃之间的温度下进行。关于相关的实施例,参见PCT专利申请W0 2009/152868和W0 2010/023161中包含的程序和参考文献。

[0315] 方案8



[0317] 如方案9所示,可以通过使用类似于方案1的方法,使其中A(即A-1、A-2、A-3或A-4)在N原子环成员上未被取代(即A是包含环成员-(NH)-的5元杂芳环)的式13化合物与式3化合物偶联,来制备式12化合物。本发明实施例17步骤A说明了方案9的方法。

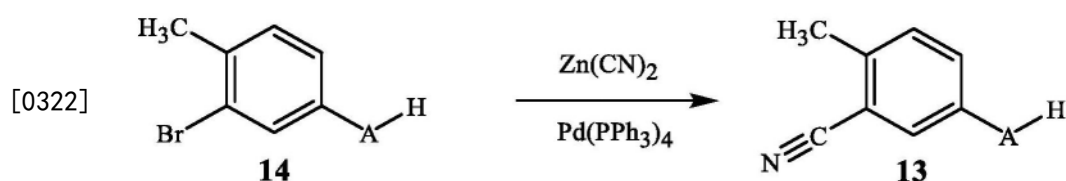
[0318] 方案9



其中A(即A-1、A-2、A-3或A-4)
在N原子环成员上未被取代(即A为
包含环成员-(NH)-的5元杂芳族环)

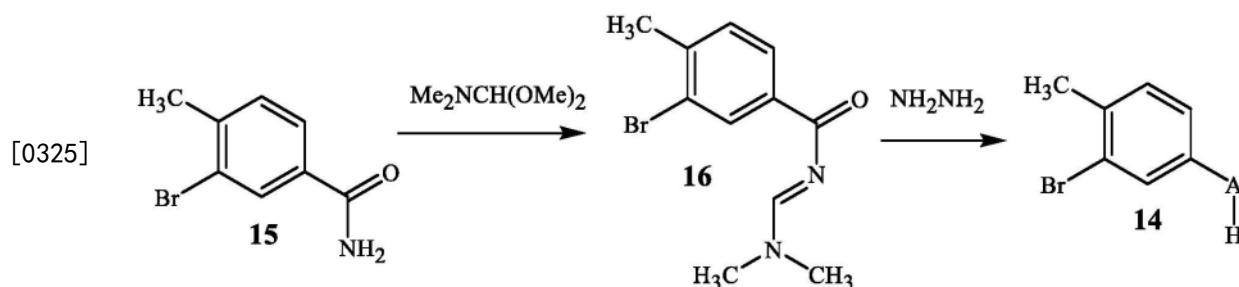
[0320] 如方案10所示,可以由式14的化合物制备式13化合物。在典型的程序中,在合适的过渡金属催化剂诸如碘化铜(I)或四(三苯基膦)钯(0)的存在下,在极性非质子溶剂(诸如N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜)中,在约50至150°C之间的温度下,使式14化合物与氰化物盐诸如氰化铜(I)或氰化锌(II)接触。对于相关的程序,参见PCT专利申请W0 2012/032528和W0 2011/133882以及其中包含的参考文献。

[0321] 方案10



[0323] 如方案11所示,可以通过首先使式15化合物与N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛(DMF-DMA)在约40至100°C之间的温度下,在溶剂诸如甲苯或苯中反应,来制备式14化合物,以提供式16的中间体化合物。在随后的步骤中,式16化合物与肼或肼盐在低级醇溶剂诸如甲醇或乙醇中反应,以提供式14化合物。

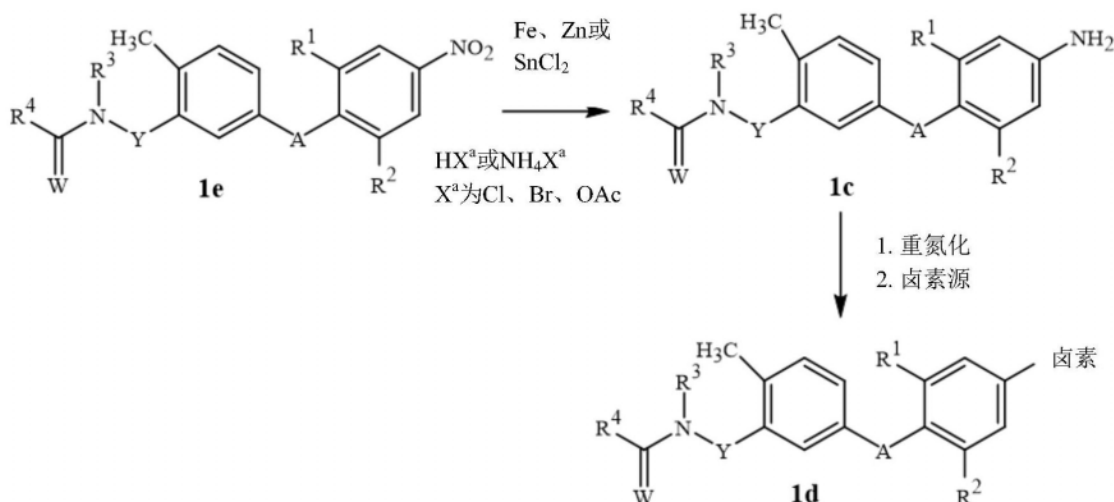
[0324] 方案11



[0326] 可以对本文所述的式1化合物及其中间体进行各种亲电、亲核、有机金属、氧化和还原反应以添加取代基或修饰现有取代基,从而提供其他官能化的式1化合物。例如,如方案12所示,可以通过使用Fe、Zn或 SnCl_2 ,在室温至回流的温度范围内,在酸性水溶液中还原相应的式1e的硝基化合物(即式1,其中Q为 CR^6 且 R^6 为 NO_2),来制备式1c化合物(即式1,其中Q为 CR^6 且 R^6 为 NH_2)。也可以使用醇共溶剂诸如甲醇、乙醇和异丙醇。在随后的反应中,式1c的氨基化合物可在重氮化条件下在卤素源存在下转化为卤素,以提供式1d(即式1,其中Q为 CR^6 且 R^6 为卤素)。在方案12的方法中可以使用各种卤素源。路易斯酸诸如异丙醇钛(IV)的存在可以是有利的。例如,在 CuBr_2 的存在下,在溶剂诸如乙腈中,将亚硝酸叔丁酯添加到式1c

的氨基化合物的溶液中,提供了相应的式1d的溴化物。同样,可以将式1c的氨基化合物转化为重氮盐,然后转化为相应的式1d化合物,做法是在溶剂诸如水、乙酸或三氟乙酸中,在通常含有相同卤素原子的无机酸(诸如HI水溶液, R^6 为I)的存在下,用亚硝酸钠处理,然后根据本领域技术人员熟知的一般程序用相应的铜(I)或铜(II)盐处理。许多已知的还原、重氮化和卤化方法可以很容易地用于制备式1c和1d化合物,例如参见美国专利申请US2017/0121300、US2017/069105和US2017/038909以及PCT专利申请WO 2017/036357中包含的程序和参考文献。并且,方案12的方法在本发明实施例3和4中进行了说明。

[0327] 方案12



[0328]

[0329] 已经认识到,上述用于制备式1化合物的一些试剂和反应条件可能与中间体中存在的某些官能团不相容。在这些情况下,将保护/脱保护顺序或官能团互变并入合成将有助于获得所需产物。保护基团的使用和选择对于化学合成领域的技术人员来说是显而易见的(参见例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2版; Wiley: New York, 1991)。本领域技术人员将认识到,在某些情况下,按照在任何单独方案中所描述引入给定试剂后,可能需要进行未详细描述的额外的常规合成步骤以完成式1化合物的合成。本领域技术人员还将认识到,可能必需以不同于所呈现的特定顺序所暗示的顺序,来进行以上方案中说明的步骤的组合,以制备式1的化合物。

[0330] 本领域技术人员还将认识到,式1化合物和本文所述的中间体可以进行各种亲电、亲核、自由基、有机金属、氧化和还原反应,以添加取代基或修饰现有的取代基。

[0331] 无需进一步详述,相信本领域技术人员使用前面的描述可以最大程度地利用本发明。因此,以下实施例应被解释为仅是说明性的,而无论如何都不是对本公开的限制。以下实施例中的步骤说明了整个合成转化中每个步骤的程序,并且每个步骤的起始材料可能不一定通过其程序描述于其他实施例或步骤的特定制备操作来制备。除色谱用溶剂混合物或另有说明外,百分比均按重量计。除非另有说明,否则色谱用溶剂混合物的份数和百分比均按体积计。 ^1H NMR光谱以距四甲基硅烷的低场记录,单位为ppm;“s”表示单峰,“d”表示双重峰,“t”表示三重峰,“m”表示多重峰,“br s”表示宽单峰,“dd”表示双二重峰。质谱记录为通过将 H^+ (分子量为1)添加到分子中形成的最高同位素丰度母离子($\text{M}+1$)的分子量,通过使用与质谱仪(LCMS)结合的液相色谱仪,使用大气压化学电离(AP^+)或电喷雾电离(ESI^+)进行观察。

[0332] 实施例1

[0333] N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物3)的制备

[0334] 向N-[[2-甲基-5-(1H-吡唑-3-基)苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(1.12g, 4.57mmol)(制备方法参见PCT专利公开W0 2008124092)、碘化铜(I) (0.17g, 0.914mmol)和2-溴-1,3-二氟-5-甲氧基-苯(1.32g, 5.94mmol)的混合物中添加碳酸钾(11.4mmol), 随后加入N,N-二甲基甲酰胺(8mL)。将氮气鼓泡到反应混合物中历时30分钟, 然后加入反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.26g, 1.83mmol)。将反应混合物在80℃加热过夜, 冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。所得混合物用饱和氯化钠水溶液(4x)洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用在己烷中的20至80%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料, 以提供标题化合物(本发明的化合物), 为无色油状物(0.43g)。

[0335] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.74 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.61 (d, 2H), 4.87 (br s, 1H), 4.41 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

[0336] LCMS: m/z: 388 [M+H]⁺

[0337] 实施例2

[0338] N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基-苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物1)的制备

[0339] 向N-[[2-甲基-5-(1H-吡唑-3-基)苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(0.45g, 1.84mmol)(制备方法参见PCT专利公开W0 2008124092)在二甲亚砜(5mL)中的搅拌的溶液中, 添加碳酸钾(762mg, 5.52mmol)和1,2,3-三氟-5-硝基苯(0.235mL, 2.02mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜并用乙酸乙酯稀释。所得混合物用饱和氯化钠水溶液(4x)洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(用己烷中的10至50%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料, 以提供标题化合物(本发明的化合物), 为黄色固体(0.44g)。

[0340] ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.02 (d, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.44 (d, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

[0341] 实施例3

[0342] N-[[5-[1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物5)的制备

[0343] 向N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(即实施例2的产物)(0.4g, 0.995mmol)和氯化铵(32mg, 0.597mmol)在乙醇/水(9:1, 20mL)中的混合物中, 分批添加铁粉(555mg, 9.95mmol)。将反应混合物加热回流1.5小时, 然后冷却至室温并通过 Celite®(硅藻土助滤剂)垫过滤, 用乙酸乙酯冲洗。滤液用饱和氯化钠水溶液(4x)洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的30至100%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料, 以提供标题化合物(本发明的化合物), 为淡黄色固体(0.3g)。

[0344] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.75 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.31 (d, 2H), 4.82 (br s, 1H), 4.41 (d, 2H), 4.04 (br s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

[0345] 实施例4

[0346] N-[[5-[1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲

酯(化合物7)的制备

[0347] 向N-[[5-[1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(即实施例3的产物)(90mg,0.242mmol)在乙腈(2mL)中的混合物中,添加溴化铜(II)(65mg,0.290mmol)。将反应混合物冷却至约0℃并加入亚硝酸正丁酯(0.043mL,0.363mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用盐酸(1N水溶液)猝灭。所得混合物用乙酸乙酯(2x)萃取,合并的萃取物用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的10至40%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料。所得材料通过柱色谱法(用二氯甲烷中的0至10%乙酸乙酯梯度洗脱)进一步纯化,以提供标题化合物(本发明的化合物),为黄色油状物(49mg)。

[0348] ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.74(d,1H),7.67-7.65(m,2H),7.29(d,2H),7.23(d,1H),6.78(d,1H),4.83(br s,1H),4.42(d,2H),3.70(s,3H),2.37(s,3H)。

[0349] LCMS:m/z:436[M+H]⁺

[0350] 实施例5

[0351] N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物10)的制备

[0352] 在0℃向N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(即实施例1的产物)(1.20g,3.10mmol)在二氯甲烷(30mL)中的混合物中,滴加三氟化硼(在二氯甲烷中的1M溶液,9.40mL,9.30mmol)。让反应混合物温热至室温并搅拌过夜。反应混合物用水(35mL)缓慢猝灭,然后滴加甲醇(35mL),然后在室温下搅拌1小时。分离各层,水层用二氯甲烷(2x)萃取。合并的有机萃取物用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的20至70%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料,以提供标题化合物(本发明的化合物),为白色固体(0.87g)。

[0353] ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.74(br s,1H),7.63(dd,1H),7.60(d,1H),7.24(d,1H),6.75(d,1H),6.46(d,2H),4.95(br s,1H),4.42(d,2H),3.69(s,3H),2.37(s,3H)。

[0354] 实施例6

[0355] N-[[5-[1-[2,6-二氟-4-(1-甲基乙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物14)的制备

[0356] 向N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(即实施例的产物5)(87mg)在四氢呋喃(3mL)中的混合物中,添加三苯基膦(122mg,0.46mmol),然后加入2-丙醇(0.035mL,0.46mmol)和偶氮二甲酸二乙酯(0.073mL,0.46mmol)。将反应混合物在室温搅拌48小时并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的10至50%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料,以提供标题化合物(本发明的化合物),为白色固体(85mg)。

[0357] ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.75(d,1H),7.67(dd,1H),7.59(d,1H),7.22(d,1H),6.74(d,1H),6.58(d,2H),4.54(m,1H),4.83(br s,1H),4.42(d,2H),3.70(s,3H),2.36(s,3H),1.37(d,6H)。

[0358] LCMS:m/z:416[M+H]⁺

[0359] 实施例7

[0360] 3,5-二氟-4-[3-[3-[(甲氧基羰基)氨基]甲基]-4-甲基-苯基]-1H-吡唑-1-基]

苯甲酸甲酯(化合物70)的制备

[0361] 向N-[[2-甲基-5-(1H-吡唑-3-基)苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(2.58g,10.5mmol)(制备方法参见PCT专利公开W0 2008124092)和3,4,5-三氟苯甲酸甲酯(2.41g,12.6mmol)在二甲亚砜(10mL)的混合物中,添加碳酸钾(4.35g,31.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌48小时并用乙酸乙酯稀释。所得混合物用饱和氯化铵水溶液(4x)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(用己烷中的10至50%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料,以提供标题化合物(本发明的化合物),为浅粉色固体(3.55g)。

[0362] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.76 (d, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[0363] 实施例8

[0364] N-[[5-[1-[2,6-二氟-4-(羟基甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物71)的制备

[0365] 向3,5-二氟-4-[3-[3-[[(甲氧基羰基)氨基]甲基]-4-甲基苯基]-1H-吡唑-1-基]苯甲酸甲酯(即实施例7的产物)(3.55g,8.55mmol)在甲醇(45mL)中的混合物中,分批添加硼氢化钠(1.94g,51.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用盐酸(1N水溶液)猝灭并过滤。滤液用乙酸乙酯(3x)萃取,合并的萃取物用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的20至100%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料,以提供标题化合物(本发明的化合物),为白色固体(2.52g)。

[0366] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.11 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.59 (t, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.21 (d, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

[0367] 实施例9

[0368] N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-甲酰基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基-苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物67)的制备

[0369] 向N-[[5-[1-[2,6-二氟-4-(羟基甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(即实施例的产物8)(2.30g,5.94mmol)在四氢呋喃(70mL)中的混合物中,分批添加Dess-Martin高碘酸(2.52g,5.94mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用碳酸钠水溶液猝灭并用乙酸乙酯(2x)萃取。过滤合并的萃取物,用乙酸乙酯冲洗。滤液用饱和碳酸氢钠水溶液(3x)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的20至60%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料,以提供标题化合物(本发明的化合物),为白色固体(1.78g)。

[0370] ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.98 (t, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.43 (d, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

[0371] 实施例10

[0372] N-[[5-[1-[4-(二氟甲基)-2,6-二氟苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物87)的制备

[0373] 在约0°C,向N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-甲酰基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(即实施例的产物9)(0.25g,0.65mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中,滴加Deoxo-Fluor®(0.36mL,1.95mmol),然后添加乙醇(1滴)。将反应混合物在室温下搅

拌过夜,然后缓慢倒入饱和碳酸钠水溶液(200mL)中。30分钟后,分层,水层用二氯甲烷(1x)萃取。合并的有机物用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的10至50%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料,以提供标题化合物(本发明的化合物),为无色油状物(0.23g)。

[0374] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.75 (d, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.78-6.55 (t, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[0375] LCMS: m/z : 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0376] 实施例11

[0377] N-[[5-[1-(4-乙酰基-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物68)的制备

[0378] 向N-[[2-甲基-5-(1H-吡唑-3-基)苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(2.0g, 8.16mmol)(制备方法参见PCT专利公开W0 2008124092)和1-(3,4,5-三氟苯基)乙酮(2.0g, 11.4mmol)在二甲亚砜(9mL)中的混合物中,添加碳酸钾(3.38g, 24.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用乙酸乙酯稀释。所得混合物用饱和氯化铵水溶液(4x)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的10至70%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料,以提供标题化合物(本发明的化合物),为浅橙色固体(2.10g)。

[0379] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.75 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.43 (d, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[0380] 实施例12

[0381] N-[[5-[1-[2,6-二氟-4-[1-(甲氧基亚氨基)乙基]-苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物83)的制备

[0382] 将N-[[5-[1-(4-乙酰基-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(即实施例的产物11)(0.24g, 0.602mmol)、O-甲基羟胺盐酸盐(60.3mg, 0.722mmol)和乙酸钠(59.2mg, 0.722mmol)在乙醇中的混合物加热回流过夜。将反应混合物冷却至室温并用水稀释。所得混合物用乙酸乙酯(2x)萃取,合并的萃取物用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,以提供标题化合物(本发明化合物),为琥珀色固体(239mg)。

[0383] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.75 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.42 (d, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

[0384] LCMS: m/z : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0385] 实施例13

[0386] N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-碘苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物8)的制备

[0387] 向N-[[5-[1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(即实施例的产物3)(2.38g, 6.40mmol)在乙腈(50mL)中的混合物中,添加二碘甲烷(2.1mL, 25.6mmol)。将反应混合物冷却至约0℃,然后滴加亚硝酸叔丁酯(0.84mL, 7.04mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5小时,然后加入更多的二碘甲烷(12mL, 150mmol)。搅拌过夜后,反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用饱和焦亚硫酸钠溶液(3x)、饱和氯化钠溶液(2x)和盐酸(1N水溶液)洗涤。混合物用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的0至10%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料,以提供标题化合物(本发明的化合

物),为灰白色固体(1.0g)。

[0388] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.73 (d, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

[0389] 实施例14

[0390] N-[[5-[1-(4-乙炔基-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物53)的制备

[0391] 步骤A:N-[[5-[1-(2,6-二氟苯基-4-(2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯的制备

[0392] 向N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-碘苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(即实施例的产物13)(0.2g, 0.414mmol)、碘化铜(I)(8mg, 0.041mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(4mL)、乙炔基三甲基硅烷(0.088mL, 0.621mmol)和二氯双(三苯基膦)钯(29mg, 0.041mmol)的混合物中,添加三乙胺(0.063mL, 0.455mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化钠溶液(4x)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的5至40%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料,以提供为浅棕色油的标题化合物(0.17g)。

[0393] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.74 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 0.27 (s, 9H)。

[0394] 步骤B:N-[[5-[1-(4-乙炔基-2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物53)的制备

[0395] 向N-[[5-[1-(2,6-二氟苯基-4-(2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(即步骤A的产物)(0.12g, 0.265mmol)在甲醇(6mL)中的混合物中,添加碳酸钾(44mg, 0.318mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1.5小时,然后用乙酸乙酯和水稀释,并室温静置过夜。所得混合物用饱和氯化钠溶液(2x)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的10至50%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得物质,以提供标题化合物(本发明的化合物),为琥珀色油状物(0.109g)。

[0396] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.75 (d, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 2.37 (s, 3H)。

[0397] LCMS m/z : 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0398] 实施例15

[0399] N-[[5-[1-[4-[(1,1-二甲基乙基)硫基]-2,6-二氟苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物42)的制备

[0400] 用氮气流将N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-碘苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(即实施例的产物13)(0.217g, 0.450mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(2mL)的混合物吹扫10至15分钟,然后添加四(三苯基膦)钯(52mg, 0.045mmol),接着加入2-甲基-2-丙硫醇(0.100mL, 0.900mmol)和三乙胺(0.20mL, 1.35mmol)。将反应混合物在70℃加热1小时,然后冷却至室温,并用乙酸乙酯稀释。所得混合物用饱和氯化钠溶液(3x)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的10至50%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料,以提供标题化合物(本发明的化合物),为橙色油状物(0.189g)。

[0401] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.75 (d, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.79

(d, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。

[0402] 实施例16

[0403] N-[[5-[1-[4-[(二氟甲基)硫基]-2,6-二氟苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物43)的制备

[0404] 步骤A:N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-巯基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯的制备

[0405] 在约0℃,向N-[[5-[1-[4-[(1,1-二甲基乙基)硫基]-2,6-二氟苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(即实施例的产物15)(0.16g,0.360mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中,滴加三溴化硼(二氯甲烷中的1M溶液,1.10mL,1.08mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜并用水(6mL)和甲醇(6mL)猝灭。搅拌2小时后,分层并用二氯甲烷(2x)萃取水层。合并的有机物用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的20至100%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料,以提供标题化合物(本发明的化合物),为固体(77mg)。

[0406] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.74 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

[0407] 步骤B:N-[[5-[1-[4-[(二氟甲基)硫基]-2,6-二氟苯基]-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯的制备

[0408] 向N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-巯基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(即步骤A的产物)(77mg,0.198mmol)在乙腈和水(1:1,2mL)中的混合物中,添加氢氧化钾(222mg,3.96mmol),接着添加(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(0.070mL,0.396mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1.5小时,然后用乙酸乙酯稀释。所得混合物用饱和氯化钠溶液(2x)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的10至50%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料,以提供标题化合物(本发明的化合物),为灰白色固体(64mg)。

[0409] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.75 (d, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.02-6.80 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[0410] LCMS m/z : 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0411] 实施例17

[0412] N-[[5-[1-(2,6-二氯-4-环丙基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物65)的制备

[0413] 步骤A:5-[1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苄腈的制备

[0414] 将2-甲基-5-(1H-吡唑-3-基)苄腈(3.0g,16.4mmol)(制备方法参见PCT专利公开WO 2014066120)、1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯(4.12g,19.6mmol)和碳酸钾(2.72g,19.6mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(51mL)中的混合物在80℃加热4小时,然后在室温下搅拌过夜。用水稀释反应混合物,并且所得沉淀物通过过滤收集并用水冲洗。固体沉淀物在己烷/1-氯丁烷混合物中研磨、脱滤并风干,以提供标题化合物(3.59g)。

[0415] ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.37 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.60 (s, 3H)。

[0416] 步骤B:5-[1-(4-氨基-2,6-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苄腈的制备

[0417] 在保持反应温度为约25℃的同时,向氯化锡(II)二水合物(12.82g,56.82mmol)、

乙酸(51.78mL)和浓盐酸(34.57mL)的混合物中分批添加5-[1-(2,6-二氯-4-硝基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苄腈(即步骤A的产物)(6.07g,16.26mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后缓慢倒入氢氧化钾(200g)、水(200g)和冰(400g)的混合物中。通过过滤收集产生的固体沉淀物并干燥,以提供标题产物(6.8g)。

[0418] ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.22(s,1H),7.98(d,1H),7.55(s,1H),7.35(d,1H),6.76(s,1H),6.71(s,2H),4.06(s,2H),2.57(s,3H)。

[0419] 步骤C:5-[1-(4-溴-2,6-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苄腈的制备

[0420] 将5-[1-(4-氨基-2,6-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苄腈(即步骤B的产物)(6.75g,18.67mmol)和亚硝酸正丁酯(27.38mL,233.7mmol)的混合物加热回流过夜,然后冷却至室温并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的20%乙酸乙酯洗脱)纯化所得材料,以提供标题化合物(4.3g)。

[0421] ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.22(s,1H),7.96(d,1H),7.66(s,2H),7.58(s,1H),7.36(d,1H),6.80(s,1H),2.57(s,3H)。

[0422] 步骤D:5-[1-(2,6-二氯-4-环丙基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苄腈的制备

[0423] 将5-[1-(4-溴-2,6-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苄腈(即步骤C的产物)(2.19g,5.37mmol)、环丙基硼酸(0.53g,6.31mmol)、碳酸钠(1.99g,18.75mmol)和双(三苯基膦)合钯(II)二氯化物(0.46g,0.66mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(43.7mL)和水(10.03mL)中的混合物在85℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温并在水和乙酸乙酯之间分配。分离有机层,用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的0至10%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料,以提供标题化合物(0.90g)。

[0424] ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.13(s,1H),7.97(d,1H),7.55(s,1H),7.34(d,1H),7.15(s,2H),6.78(s,1H),2.57(s,3H),1.98-1.90(m,1H),1.14-1.08(m,2H),0.81-0.75(m,2H)。

[0425] 步骤E:5-[1-(2,6-二氯-4-环丙基苯基)-1H-吡唑-3-yl]-2-甲基苄胺氢氯化物的制备

[0426] 向5-[1-(2,6-二氯-4-环丙基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苄腈(即步骤D的产物)(0.88g,2.39mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中添加三(2,3,4,5,6-五氟苯基)硼烷(0.01g,0.07mmol),然后添加二乙基硅烷(0.53g,5.97mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,冷却至约0-5℃,然后滴加盐酸(二噁烷中的4N溶液,2.02mL)。所得沉淀物通过过滤收集并风干,以提供作为固体的标题化合物(0.82g)。

[0427] ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.30(br s,3H),8.03(s,1H),7.95(s,1H),7.77(d,1H),7.43(s,2H),7.32(d,1H),6.97(s,1H),3.57(s,2H),2.36(s,3H),2.13-2.05(m,1H),1.14-1.05(m,2H),0.91-0.85(m,2H)。

[0428] 步骤F:N-[[5-[1-(2,6-二氯-4-环丙基苯基)-1H-吡唑-3-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯的制备

[0429] 在约0-5℃,向5-[1-(2,6-二氯-4-环丙基苯基)-1H-吡唑-3-yl]-2-甲基苄胺氢氯化物(即步骤E的产物)(0.82g,2.01mmol)和碳酸钾(0.83g,6.02mmol)在乙腈(10mL)中的混合物中,添加氯甲酸甲酯(0.21g,2.21mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜并减压浓缩所得材料。通过硅胶柱色谱法(用己烷中的0至100%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所得材料以提供标题混合物,即本发明的混合物,为固体(0.87g)。

[0430] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.41 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.12-1.08 (m, 2H), 0.80-0.72 (m, 2H)。

[0431] LCMS: m/z 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0432] 实施例18

[0433] N-[[5-[2-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物118)和N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物132)的制备

[0434] 步骤A: 2-甲基-5-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苄腈的制备

[0435] 向2-氨基-5-溴苄腈(50g, 255mmol)和乙炔基三甲基硅烷(181mL, 1275mmol)在四氢呋喃(600mL)中的混合物中, 添加双(三苯基膦)合钯(II)二氯化物(26g, 38mmol)、碘化铜(I)(14.5g, 76.5mmol)、三苯基膦(20g, 76.5mmol)和三乙胺(600mL)。将反应混合物在室温下搅拌24小时, 并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用石油醚中的5%乙酸乙酯洗脱)纯化所得材料, 以提供标题化合物, 为固体(45g)。

[0436] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.68 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 0.24 (s, 9H)。

[0437] 步骤B: 5-乙炔基-2-甲基苄腈的制备

[0438] 向2-甲基-5-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苄腈(即步骤A的产物)(40g, 187.7mmol)在甲醇(800mL)中的混合物中, 添加氢氧化钾(67mL, 1%在甲醇中)。将反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后蒸馏以去除甲醇。所得混合物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用石油醚中的12%乙酸乙酯洗脱)纯化所得材料, 以提供标题化合物, 为固体(15g)。

[0439] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.70 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.55 (s, 3H)。

[0440] 步骤C: 5-乙炔基-2-甲基苄胺氢氯化物的制备

[0441] 向二苯基硅烷(81mL, 443mmol)在氯仿(250mL)中的混合物中添加三(2,3,4,5,6-五氟苯基)硼烷(2.7g, 5.3mmol), 接着添加5-乙炔基-2-甲基苄腈(即步骤的产物B)(25g, 177.3mmol)在氯仿中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌16小时并减压浓缩。将盐酸(乙醚中的2N溶液)添加到所得材料中并将混合物搅拌1小时。所得固体沉淀物通过过滤收集并干燥, 以提供为固体的标题化合物(30g)。

[0442] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.26 (br s, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。

[0443] 步骤D: [(5-乙炔基-2-甲基苯基)甲基]氨基甲酸甲酯的制备

[0444] 在0℃, 经20分钟, 向5-乙炔基-2-甲基苄胺氢氯化物(即步骤C的产物)(30g, 165.7mmol)和碳酸钾(68.5g, 497mmol)在乙腈(330mL)中的混合物中, 滴加氯甲酸甲酯(23.3g, 248.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(用石油醚中的30%乙酸乙酯洗脱)纯化所得物质, 以提供为固体的标题化合物

(25g)。

[0445] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.38 (br s, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.34 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.04 (s, 1H), 2.32 (s, 3H)。

[0446] 步骤E: N-[[5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯的制备

[0447] 向[(5-乙炔基-2-甲基苯基)甲基]氨基甲酸甲酯(即步骤D的产物)(30g, 165.7mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(117mL)中的混合物中,添加甲醇(12mL)、三甲基甲硅烷基叠氮化物(11.7mL, 88.6mmol)和碘化铜(I)(0.56g, 2.9mmol)。将反应混合物在100℃加热16小时,然后用饱和氯化铵溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物用水和饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(用石油醚中的20%乙酸乙酯洗脱)纯化所得物质,以提供为固体的标题化合物(4g)。

[0448] ^1H NMR (CDCl_3): δ 11.8 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.43 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[0449] 步骤F: N-[[5-[2-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物118)和N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物132)的制备

[0450] 向N-[[5-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(即步骤E的产物)(4g, 16.2mmol)在二甲亚砜(40mL)中的混合物中,添加碳酸钾(6.7g, 48.6mmol),接着添加1,2,3-三氟-5-硝基苯(3.1g, 17.8mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时,然后用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶色谱法(用石油醚中的20%乙酸乙酯洗脱)纯化所得物质,以提供为固体的N-[[5-[2-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物118),即本发明的化合物,为固体(2g)。

[0451] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.77 (s, 1H), 8.45 (dd, $J=9.2, 2\text{Hz}$, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.32 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.24 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

[0452] LCMS: m/z : 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0453] 还获得了包含N-[[5-[2-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物118)和N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物132)的混合物的固体。通过硅胶色谱法进一步纯化固体,提供了N-[[5-[1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物132)(本发明的化合物),为固体(800mg)。

[0454] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.08 (s, 1H), 8.50 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.83-7.82 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.29 (d, 8.4Hz, 1H), 4.24 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

[0455] LCMS: m/z : 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0456] 实施例19

[0457] N-[[5-[2-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物115)的制备

[0458] 向N-[[5-[2-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(即实施例18步骤F的产物,化合物118)(2g, 4.9mmol)在乙醇(18mL)和水

(2mL)中的混合物中,添加铁粉(2.7g,49.6mmol)和氯化铵(0.16g,2.9mmol)。将反应混合物加热回流1.5小时,在室温下搅拌16小时,然后通过 Celite®(硅藻土助滤剂)垫过滤,用乙酸乙酯(30mL)冲洗。滤液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机物用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶色谱法(用石油醚中的30%乙酸乙酯洗脱)纯化所得材料,以提供标题化合物(本发明的化合物),为固体(1.6g)。

[0459] ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.08(s, 1H), 7.74-7.73(m, 1H), 7.67-7.65(m, 1H), 7.24(s, 1H), 6.33-6.30(m, 2H), 4.89(br s, 1H), 4.42(d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 4.13(s, 2H), 3.70(s, 3H), 2.37(s, 3H)。

[0460] LCMS: m/z :374 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0461] 类似于实施例19中的方法制备以下化合物:

[0462] N-[[5-[1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物131)。

[0463] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.91(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.70(d, 1H), 7.25(s, 1H), 6.35(d, 2H), 4.93(br s, 1H), 4.45(s, 2H), 4.19(br s, 2H), 3.71(s, 3H), 2.39(s, 3H)。

[0464] 实施例20

[0465] N-[[5-[2-(4-氯-2,6-二氟苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物117)的制备

[0466] 向N-[[5-[2-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(即实施例19的产物)(1g,2.68mmol)在四氯化碳(125mL)中的混合物中,添加亚硝酸正丁酯(3.3g,32.17mmol)。将反应混合物加热回流16小时,然后通过 Celite®(硅藻土助滤剂)垫过滤,用乙酸乙酯(20mL)冲洗。滤液用水(60mL)稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机物用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶色谱法(用石油醚中的30%乙酸乙酯洗脱)纯化所得材料,以提供标题化合物(本发明的化合物),为固体(0.12g)。

[0467] ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.13(s, 1H), 7.74-7.73(m, 1H), 7.66(dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.28(s, 1H), 7.19-7.15(m, 2H), 4.90(br s, 1H), 4.43(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.71(s, 3H), 2.38(s, 3H)。

[0468] LCMS: m/z :393 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0469] 类似于实施例20中的方法制备以下化合物:

[0470] N-[[5-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲基苯基]甲基]氨基甲酸甲酯(化合物121)

[0471] ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.98(s, 1H), 7.79(br s, 1H), 7.70(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.20(m, 3H), 4.91(br s, 1H), 4.44-4.43(m, 2H), 3.71(s, 3H), 2.38(s, 3H)。

[0472] LCMS: m/z :393 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0473] 通过本文所述的程序,结合本领域已知的方法,可以制备下表1A至33D的化合物。下表中使用以下缩写:n表示正,i表示异,c表示环,Me表示甲基,Et表示乙基,Pr表示丙基,MeO表示甲氧基,E0t表示乙氧基,MeS表示甲硫基,EtS表示乙硫基,-CN表示氰基,-NO₂表示硝基。

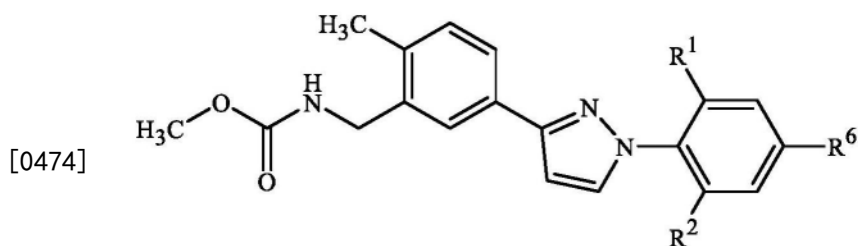


表 1A

[0475] R^1 和 R^2 为F

R ⁶	R ⁶	R ⁶	R ⁶
H	CH=CHCH ₃	OCH ₂ (<i>c</i> -Pr)	CH ₂ OH
F	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ (<i>c</i> -Pr)	CH ₂ OCH ₃
Cl	C≡CH	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂ OCH ₃
Br	C≡CCH ₃	OCH ₂ CH=CH(CH ₃)	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
I	CH ₂ C≡CH	OCH ₂ C≡CH	OCH ₂ CF ₃
CN	CF ₃	OCH ₂ C≡CCH ₃	OCF ₂ CF ₂ H
NH ₂	CHF ₂	OCH ₂ CH=CHCl	CH=NOH
NO ₂	CH ₂ F	OCH ₂ CH=CCl ₂	C(Me)=NOH
Me	OMe	OCH ₂ C≡CCF ₃	CH=NOMe
Et	OEt	OCH ₂ OCH ₃	C(Me)=NOMe
<i>n</i> -Pr	O(<i>n</i> -Pr)	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH=NOEt
<i>i</i> -Pr	OCF ₃	SMe	C(Me)=NOEt
<i>c</i> -Pr	OCHF ₂	SEt	CH=NOCH ₂ CH=CH ₂
CH=CH ₂	O(<i>c</i> -Pr)	CH ₂ CN	C(Me)=NOCH ₂ CH=CH ₂

[0477] 本公开还包括表2A至33A,除了表1A中的行标题(即“ R^1 和 R^2 为F”)被如下所示的相应行标题置换之外,每个表的构造与上表1A相同。例如,在表2A中行标题是“ R^1 和 R^2 为C1”,而 R^6 如上表1A中所定义。

表	表标题	表	表标题
2A	R ¹ 和 R ² 为 Cl	18A	R ¹ 为 I 且 R ² 为 MeO
3A	R ¹ 和 R ² 为 Br	19A	R ¹ 为 Cl 且 R ² 为 MeS
4A	R ¹ 和 R ² 为 I	20A	R ¹ 为 Br 且 R ² 为 MeS
5A	R ¹ 和 R ² 为 Me	21A	R ¹ 为 F 且 R ² 为 MeS
6A	R ¹ 和 R ² 为 MeO	22A	R ¹ 为 Br 且 R ² 为 NO ₂
7A	R ¹ 和 R ² 为 MeS	23A	R ¹ 为 CF ₃ 且 R ² 为 F
8A	R ¹ 为 Cl 且 R ² 为 Br	24A	R ¹ 为 CH ₂ F 且 R ² 为 F
9A	R ¹ 为 F 且 R ² 为 Br	25A	R ¹ 为 CHF ₂ 且 R ² 为 F
10A	R ¹ 为 I 且 R ² 为 Br	26A	R ¹ 为 Cl 且 R ² 为 EtO
11A	R ¹ 为 Me 且 R ² 为 Br	27A	R ¹ 为 F 且 R ² 为 EtO
12A	R ¹ 为 Br 且 R ² 为 F	28A	R ¹ 为 Cl 且 R ² 为 <i>n</i> -PrO

表	表标题	表	表标题
13A	R ¹ 为 Cl 且 R ² 为 F	29A	R ¹ 为 F 且 R ² 为 <i>n</i> -PrO
14A	R ¹ 为 I 且 R ² 为 F	30A	R ¹ 为 Cl 且 R ² 为 <i>c</i> -PrOCH ₂
15A	R ¹ 为 Me 且 R ² 为 F	31A	R ¹ 为 F 且 R ² 为 <i>c</i> -PrOCH ₂
16A	R ¹ 为 Cl 且 R ² 为 MeO	32A	R ¹ 为 Cl 且 R ² 为 CF ₃ O
17A	R ¹ 为 F 且 R ² 为 MeO	33A	R ¹ 为 F 且 R ² 为 CF ₃ O

表 1B

[0480] 表1B与表1A相同,不同之处在于表1A中的化学结构被以下结构置换:

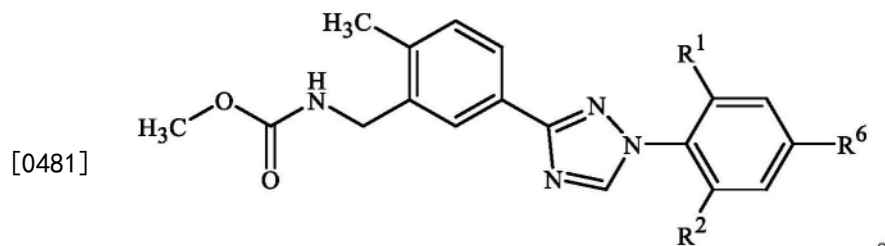


表 2B-33B

[0482] 表2B至33B以与表2A至33A类似的方式构建。

[0483] 表1C表1C与表1A相同,不同之处在于表1A中的化学结构被以下结构代替:

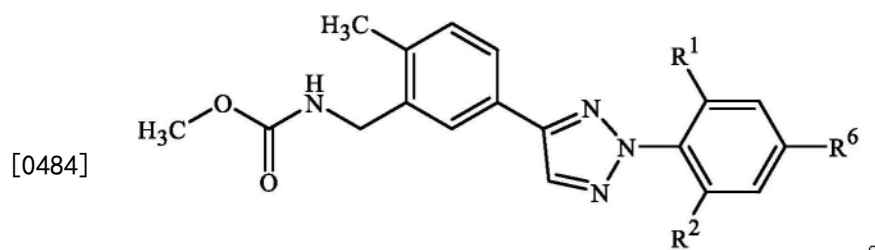


表 2C-33C

[0485] 表2C至33C以与表2A至33A类似的方式构建。

[0486] 表1D表1D与表1A相同,不同之处在于表1A中的化学结构被以下结构代替:

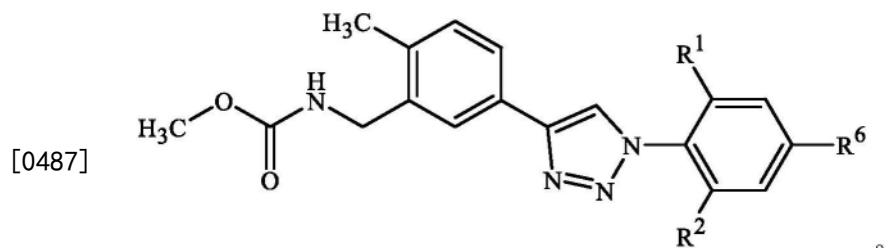


表 2D-33D

[0488] 表2D至33D以与表2A至33A类似的方式构建。

[0489] 制剂/应用

[0490] 本发明的式1化合物(包括其N-氧化物、水合物和盐),与至少一种选自用作载体的表面活性剂、固体稀释剂和液体稀释剂的额外的组分一起,通常用作组合物即制剂中的杀真菌活性成分。选择制剂或组合物成分以与活性成分的物理性质、施用模式和环境因素诸如土壤类型、湿度和温度一致。

[0491] 有用的制剂包括液体和固体组合物二者。液体组合物包括溶液(包括可乳化的浓缩物)、悬浮液、乳液(包括微乳液和/或悬乳液)等,其可以任选地稠化成凝胶。含水液体组合物的一般类型是可溶性浓缩物、悬浮浓缩物、胶囊悬浮体、浓缩乳液、微乳液和悬乳液。非水液体组合物的一般类型是可乳化浓缩物、可微乳化浓缩物、可分散浓缩物和油分散体。

[0492] 固体组合物的一般类型是可水分散性(“可润湿的”)或水溶性的粉尘、粉末、颗粒、丸粒、小球、锭剂、片剂、填充膜(包括种子包衣)等。由成膜溶液或可流动悬浮体形成的膜和包衣特别适用于种子处理。活性成分可以被(微)包囊(encapsulated)并进一步形成悬浮体或固体制剂;替代地,可以包囊(或“包覆”)整个活性成分制剂。包囊可以防治或延迟活性成分的释放。可乳化颗粒兼具可乳化浓缩物制剂和干颗粒制剂的优点。高强度组合物主要用作进一步制剂的中间体。

[0493] 可喷雾制剂通常在喷雾前在合适的介质中疏开。将此类液体和固体制剂配制成为易于在喷雾介质中稀释,该喷雾介质通常是水,但偶尔也可以使用另一种合适的介质如芳烃或石蜡烃或植物油。喷雾体积可以在每公顷约一升至几千升的范围内,但更典型地在每公顷约十升至几百升的范围内。可喷洒制剂可与水或另一种合适的介质罐混,以用于通过空中或地面施用进行叶面处理,或用于施用至植物的生长介质。可以将液体和干燥制剂直接计量到滴灌系统中或在种植期间计量到犁沟中。液体和固体制剂可以在种植前作为种子处理剂施用于作物和其他期望的植物的种子上,以通过全身吸收来保护发育中的根和其他地下植物部分和/或叶。

[0494] 制剂通常包含在以下近似范围内的有效量的活性成分、稀释剂和表面活性剂,这些范围的总和为100%重量。

		重量百分比		
		活性成分	稀释剂	表面活性剂
	水分散性和水溶性颗粒、片剂和粉末	0.001-90	0-99.999	0-15
[0495]	油分散体、悬浮体、乳液、溶液(包括可乳化浓缩物)	1-50	40-99	0-50
	粉尘	1-25	70-99	0-5
	颗粒和丸粒	0.001-95	5-99.999	0-15
	高强度组合物	90-99	0-10	0-2

[0496] 固体稀释剂例如包括粘土诸如膨润土、蒙脱石、凹凸棒石和高岭土,石膏,纤维素,二氧化钛,氧化锌,淀粉,糊精,糖(例如乳糖,蔗糖),二氧化硅,滑石,云母,硅藻土,尿素,碳酸钙,碳酸钠和碳酸氢钠,以及硫酸钠。典型的固体稀释剂见述于Watkins等人,Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers,第二版,Dorland Books,Caldwell,New Jersey。

[0497] 液体稀释剂包括例如水、N,N-二甲基烷酰胺(例如N,N-二甲基甲酰胺)、柠檬烯、二甲亚砜、N-烷基吡咯烷酮(例如N-甲基吡咯烷酮)、磷酸烷基酯(例如磷酸三乙酯)、乙二醇、三乙二醇、丙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、碳酸亚丙酯、碳酸亚丁酯、石蜡(例如,白矿物油、正构烷烃、异链烷烃)、烷基苯、烷基萘、甘油、三乙酸甘油酯、山梨醇、芳烃、脱芳构化脂族化合

物、烷基苯、烷基萘、酮(诸如环己酮、2-庚酮、异佛尔酮和4-羟基-4-甲基-2-戊酮)、乙酸酯(诸如乙酸异戊酯、乙酸己酯、乙酸庚酯、乙酸辛酯、乙酸壬酯、乙酸十三烷基酯和乙酸异冰片酯)、其他酯(诸如烷基化乳酸酯、二元酯、和苯甲酸烷基酯和芳基酯、以及 γ -丁内酯)以及醇(其可以是线性、支化、饱和或不饱和的,诸如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、正己醇、2-乙基己醇、正辛醇、癸醇、异癸醇、异十八醇、鲸蜡醇、月桂醇、十三醇、油醇、环己醇、四氢糠醇、双丙酮醇、甲酚和苯甲醇)。液体稀释剂还包括饱和和不饱和脂肪酸(通常为 C_6 - C_{22})的甘油酯,诸如植物种子和果实油(例如橄榄油、蓖麻油、亚麻籽油、芝麻油、玉米油、花生油、向日葵油、葡萄籽油、红花油、棉籽油、大豆油、油菜籽油、椰子油和棕榈仁油)、动物来源的脂肪(例如牛油、猪油(pork tallow)、猪油(lard)、鳕鱼肝油、鱼油)及其混合物。液体稀释剂还包括烷基化(例如甲基化、乙基化、丁基化)的脂肪酸,其中脂肪酸可以通过水解植物和动物来源的甘油酯获得,并且可以通过蒸馏纯化。典型的液体稀释剂见述于Marsden, Solvents guide, 第2版, Interscience, New York, 1950。

[0498] 本发明的固体和液体组合物通常包含一种或多种表面活性剂。当添加到液体中时,表面活性剂(surfactant)(也称为“表面活性剂(surface-active agent)”)通常会改变、最常见的是降低液体的表面张力。取决于表面活性剂分子中亲水基团和亲脂基团的性质,表面活性剂可用作润湿剂、分散剂、乳化剂或消泡剂。

[0499] 表面活性剂可分为非离子、阴离子或阳离子表面活性剂。可用于本发明组合物的非离子表面活性剂包括但不限于:醇烷氧基化物诸如基于天然和合成醇(其可以是支化或线性的)并由醇和环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷或其混合物制备的醇烷氧基化物;胺乙氧基化物、烷醇酰胺和乙氧基化烷醇酰胺;烷氧基化的甘油三酯诸如乙氧基化的大豆油、蓖麻油和菜籽油;烷基酚烷氧基化物诸如辛基酚乙氧基化物、壬基酚乙氧基化物、二壬基酚乙氧基化物和十二烷基酚乙氧基化物(由酚类和环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷或其混合物制备);由环氧乙烷或环氧丙烷制备的嵌段聚合物,和其中末端嵌段由环氧丙烷制备的反向嵌段聚合物;乙氧基化的脂肪酸;乙氧基化的脂肪酯和油;乙氧基化的甲酯;乙氧基化的三苯乙烯基苯酚(包括由环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷或其混合物制备的那些);脂肪酸酯、甘油酯、基于羊毛脂的衍生物、聚乙氧基化酯诸如聚乙氧基化脱水山梨醇脂肪酸酯、聚乙氧基化山梨醇脂肪酸酯和聚乙氧基化甘油脂肪酸酯;其他脱水山梨醇衍生物诸如脱水山梨醇酯;聚合物表面活性剂诸如无规共聚物、嵌段共聚物、烷基PEG(聚乙二醇)树脂、接枝或梳形聚合物和星形聚合物;聚乙二醇(PEG);聚乙二醇脂肪酸酯;基于有机硅的表面活性剂;和糖衍生物诸如蔗糖酯、烷基多糖苷和烷基多糖。

[0500] 可用的阴离子表面活性剂包括但不限于:烷基芳基磺酸及其盐;羧化的醇或烷基酚乙氧基化物;二苯磺酸盐衍生物;木质素和木质素衍生物诸如木质素磺酸盐;马来酸或琥珀酸或其酸酐;烯基磺酸盐;磷酸酯/盐诸如醇烷氧基化物的磷酸酯/盐、烷基酚烷氧基化物的磷酸酯/盐和苯乙烯基酚乙氧基化物的磷酸酯/盐;基于蛋白质的表面活性剂;肌氨酸衍生物;苯乙烯基酚醚硫酸盐;油和脂肪酸的硫酸盐和磺酸盐;乙氧基化烷基酚的硫酸盐和磺酸盐;醇的硫酸盐;乙氧基化醇的硫酸盐;胺和酰胺的磺酸盐诸如N,N-烷基牛磺酸盐;苯、异丙基苯、甲苯、二甲苯和十二烷基苯和十三烷基苯的磺酸盐;缩合萘的磺酸盐;萘和烷基萘的磺酸盐;分馏石油的磺酸盐;磺基琥珀酰胺酸盐;以及磺基琥珀酸盐及其衍生物诸如二烷基磺基琥珀酸盐。

[0501] 可用的阳离子表面活性剂包括但不限于:酰胺和乙氧基化酰胺;胺诸如N-烷基丙二胺、三亚丙基三胺和二亚丙基四胺,以及乙氧基化胺、乙氧基化二胺和丙氧基化胺(由胺和环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷或其混合物制备);胺盐诸如胺乙酸盐和二胺盐;季铵盐诸如季盐、乙氧基化季盐和二季盐;以及胺氧化物诸如烷基二甲基胺氧化物和二-(2-羟基乙基)-烷基胺氧化物。

[0502] 还可用于本发明组合物的是非离子表面活性剂和阴离子表面活性剂的混合物、或非离子表面活性剂和阳离子表面活性剂的混合物。非离子、阴离子和阳离子表面活性剂及其推荐应用见述于多个已公布的参考文献,包括由McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.出版的McCutcheon's Emulsifiers and Detergents,北美和国际年鉴版;Sisely和Wood, Encyclopedia of Surface Active Agents, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964;以及A. S. Davidson和B. Milwidsky, Synthetic Detergents, 第七版, John Wiley and Sons, New York, 1987。

[0503] 本发明的组合物还可包含本领域技术人员已知作为制剂辅助物的制剂辅助剂和添加剂。此类制剂辅助剂和添加剂可控制:pH(缓冲剂)、加工期间的起泡(消泡剂诸如聚有机硅氧烷(例如Rhodorsil®416))、活性成分的沉降(悬浮剂)、粘度(触变增稠剂)、容器内的微生物生长(抗微生物剂)、产品冷冻(防冻剂)、颜色(染料/颜料分散体(例如Pro-Ized® Colorant Red))、洗脱(成膜剂或黏着剂)、蒸发(蒸发阻滞剂)以及其他制剂属性。成膜剂包括例如聚乙酸乙烯酯、聚乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙烯醇共聚物和蜡。制剂辅助剂和添加剂的实例包括在McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.出版的McCutcheon's Volume 2: Functional Materials,北美和国际年鉴版;以及PCT公布WO 03/024222中列出的那些。

[0504] 通常通过将活性成分溶于溶剂中或通过液体或干燥稀释剂中研磨,将式1化合物和任何其他活性成分结合到本发明的组合物中。可通过简单地混合这些成分来制备包括可乳化浓缩物的溶液。如果旨在用作可乳化浓缩物的液体组合物的溶剂与水不混溶,则通常加入乳化剂使含有活性成分的溶剂在用水稀释时发生乳化。可使用介质研磨机来湿磨粒径为至多2000 μm 的活性成分浆料,以获得具有小于3 μm 的平均直径的颗粒。含水浆料可制成成品悬浮体浓缩物(参见例如U.S. 3,060,084)或者通过喷雾干燥进一步加工以形成水分散性颗粒。干燥制剂通常需要干燥研磨过程,这产生了2至10 μm 范围内的平均粒径。粉尘和粉末可以通过共混且通常通过研磨(诸如使用锤磨机或流能磨)来制备。颗粒和丸粒可以通过将活性材料喷在预先形成的颗粒载体上或通过附聚技术来制备。参见Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, 1967年12月4日,第147-48页;Perry的Chemical Engineer's Handbook, 第4版, McGraw-Hill, New York, 1963, 第8-57页及其后页;以及WO 91/13546。粒料可以如U.S. 4,172,714中所述来制备。水分散性和水溶性颗粒可以如U.S. 4,144,050、U.S. 3,920,442和DE 3,246,493中所教导的来制备。片剂可以如U.S. 5,180,587、U.S. 5,232,701和U.S. 5,208,030中所教导的来制备。膜剂可以如GB 2,095,558和U.S. 3,299,566中所教导的来制备。

[0505] 本发明的一个实施方案涉及一种防治真菌病原体的方法,其包括用水稀释本发明的杀真菌组合物(与表面活性剂、固体稀释剂和液体稀释剂配制在一起的式1化合物,或式1化合物和至少一种其他杀真菌剂的配制的混合物),并任选地添加佐剂以形成稀释的组合

物,并使真菌病原体或其环境与有效量的所述稀释的组合物接触。

[0506] 尽管通过用水稀释足够浓度的本发明的杀真菌组合物形成的喷雾组合物可以提供足够的防治真菌病原体的功效,但也可以将单独配制的佐剂产品添加到喷雾罐混合物中。这些额外的佐剂通常称为“喷雾佐剂”或“罐混合佐剂”,并且包括在喷雾罐中混合以提高杀虫剂性能或改变喷雾混合物的物理性能的任何物质。佐剂可以是阴离子或非离子表面活性剂、乳化剂、基于石油的作物油、衍生自作物的种子油、酸化剂、缓冲剂、增稠剂或消泡剂。佐剂用于提高功效(例如,生物利用度、粘附、渗透、覆盖均匀性和保护持久性),或使与不相容性、起泡、漂移、蒸发、挥发和降解相关的喷雾应用问题最小化或消除这些问题。为了获得最佳性能,根据活性成分、制剂和靶标(例如作物、害虫)的性能来选择佐剂。

[0507] 添加到喷雾混合物中的佐剂的量通常在约2.5体积%至0.1体积%的范围内。添加到喷雾混合物中的佐剂的施用率通常在每公顷约1至5L之间。喷雾佐剂的代表性实例包括: **Adigor®** (Syngenta) 47%甲基化菜籽油在液态烃中、**Silwet®** (Helena Chemical Company) 聚氧化烯改性的七甲基三硅氧烷和 **Assist®** (BASF) 17%表面活性剂共混物在83%基于石蜡的矿物油中。

[0508] 种子处理的一种方法是在播种之前用本发明的化合物(即作为配制的组合物)对种子进行喷洒或洒粉。配制用于种子处理的组合物通常包含成膜剂或粘合剂。因此,本发明的种子包衣组合物通常包含生物学有效量的式1化合物和成膜剂或粘合剂。可以通过将可流动的悬浮浓缩物直接喷洒到翻滚的种子床中,然后将种子干燥来对种子进行包衣。替代地,可以将其他制剂类型诸如润湿的粉末、溶液、悬乳剂、可乳化的浓缩物和水中的乳剂喷洒在种子上。该方法对于在种子上应用膜包衣特别有用。本领域技术人员可以使用各种涂布机和工艺。合适的方法包括列在P.Kosters等人的Seed Treatment:Progress and Prospects,1994BCPC Monograph No.57和其中列出的参考文献中的那些。

[0509] 关于制剂领域的进一步信息,参见T.S.Woods,Pesticide Chemistry and Bioscience,The Food-Environment Challenge中的“The Formulator’s Toolbox-Product Forms for Modern Agriculture”,T.Brooks和T.R.Roberts编辑,Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry,The Royal Society of Chemistry,Cambridge,1999,第120-133页。还可参见U.S.3,235,361第6栏第16行至第7栏第19行和实施例10至41;U.S.3,309,192第5栏第43行至第7栏第62行和实施例8、12、15、39、41、52、53、58、132、138至140、162至164、166、167和169-182;U.S.2,891,855第3栏第66行至第5栏第17行和实施例1至4;Klingman,Weed Control as a Science,John Wiley and Sons,Inc.,New York,1961,第81-96页;Hance等人,Weed Control Handbook,第8版,Blackwell Scientific Publications,Oxford,1989;以及Developments in formulation technology,PJB Publications,Richmond,UK,2000。

[0510] 在以下实施例中,所有百分比均按重量计且所有制剂均以常规方式制备。化合物编号是指索引表A-G中的化合物。无需进一步详述,相信本领域技术人员使用前面描述可以最大程度地利用本发明。因此,以下实施例仅被构造为说明性的,而绝不以任何方式限制本公开。

[0511] 实施例A

[0512] 高浓度浓缩物

[0513]	化合物1	98.5%
[0514]	二氧化硅气凝胶	0.5%
[0515]	合成无定形细二氧化硅	1.0%
[0516]	<u>实施例B</u>	
[0517]	<u>可润湿粉末</u>	
	化合物 3	65.0%
	十二烷基苯酚聚乙二醇醚	2.0%
[0518]	木质素磺酸钠	4.0%
	硅铝酸钠	6.0%
	蒙脱石(经煅烧)	23.0%
[0519]	<u>实施例C</u>	
[0520]	<u>颗粒</u>	
[0521]	化合物4	10.0%
[0522]	凹凸棒石颗粒(低挥发物,0.71/0.30mm;U.S.S.25-50	90.0%
[0523]	号筛)	
[0524]	<u>实施例D</u>	
[0525]	<u>挤出的丸粒</u>	
	化合物 5	25.0%
	无水硫酸钠	10.0%
[0526]	粗木质素磺酸钙	5.0%
	烷基萘磺酸钠	1.0%
	钙/镁膨润土	59.0%
[0527]	<u>实施例E</u>	
[0528]	<u>可乳化的浓缩物</u>	
[0529]	化合物6	10.0%
[0530]	六油酸聚氧乙烯山梨醇酯	20.0%
[0531]	C ₆ -C ₁₀ 脂肪酸甲酯	70.0%
	<u>实施例F</u>	
[0532]	<u>微乳液</u>	
	化合物 7	5.0%
	聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯共聚物	30.0%
[0533]	烷基多糖苷	30.0%
	单油酸甘油酯	15.0%
	水	20.0%
[0534]	<u>实施例G</u>	
[0535]	<u>种子处理</u>	

	化合物 8	20.00%
	聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯共聚物	5.00%
	褐煤酸蜡	5.00%
	木质素磺酸钙	1.00%
[0536]	聚氧乙烯/聚丙烯嵌段共聚物	1.00%
	硬脂醇(POE 20)	2.00%
	聚有机硅烷	0.20%
	着色剂红色染料	0.05%
	水	65.75%
[0537]	<u>实施例H</u>	
[0538]	<u>肥料棒</u>	
[0539]	化合物 10	2.50%
	吡咯烷酮-苯乙烯共聚物	4.80%
	三苯乙烯基苯基 16-乙氧基化物	2.30%
	滑石	0.80%
[0540]	玉米淀粉	5.00%
	缓释肥	36.00%
	高岭土	38.00%
	水	10.60%
[0541]	<u>实施例I</u>	
[0542]	<u>悬浮浓缩物</u>	
	化合物 33	35%
	丁基聚氧乙烯/聚丙烯嵌段共聚物	4.0%
	硬脂酸/聚乙二醇共聚物	1.0%
	苯乙烯丙烯酸类聚合物	1.0%
[0543]	黄原胶	0.1%
	丙二醇	5.0%
	基于有机硅的消泡剂	0.1%
	1,2-苯并异噻唑啉-3-酮	0.1%
	水	53.7%
[0544]	<u>实施例J</u>	
[0545]	<u>在水中的乳液</u>	
	化合物 41	10.0%
	丁基聚氧乙烯/聚丙烯嵌段共聚物	4.0%
	硬脂酸/聚乙二醇共聚物	1.0%
	苯乙烯丙烯酸类聚合物	1.0%
[0546]	黄原胶	0.1%
	丙二醇	5.0%
	基于有机硅的消泡剂	0.1%
	1,2-苯并异噻唑啉-3-酮	0.1%
	芳族基于石油的烃	20.0
	水	58.7%

[0547]	实施例K	
[0548]	油分散体	
	化合物 68	25%
[0549]	六油酸聚氧乙烯山梨醇酯	15%
	有机改性的膨润土粘土	2.5%
	脂肪酸甲酯	57.5%
[0550]	实施例L	
[0551]	悬乳剂	
	化合物 115	10.0%
	吡虫啉	5.0%
[0552]	丁基聚氧乙烯/聚丙烯嵌段共聚物	4.0%
	硬脂酸/聚乙二醇共聚物	1.0%
	苯乙烯丙烯酸类聚合物	1.0%
	黄原胶	0.1%
	丙二醇	5.0%
	基于有机硅的消泡剂	0.1%
[0553]	1,2-苯并异噻唑啉-3-酮	0.1%
	芳族基于石油的烃	20.0%
	水	53.7%

[0554] 水溶性和水分散性制剂通常应用前用水稀释以形成含水组合物。用于直接施用于植物或其部分的含水组合物(例如喷雾罐组合物)通常含有至少约1ppm或更多(例如1ppm至100ppm)的一种或多种本发明化合物。

[0555] 种子通常以每公斤种子约0.001g(更通常约0.1g)至约10g(即处理前种子的约0.0001至1重量%)的比率处理。配制用于种子处理的可流动悬浮液通常包含约0.5至约70%的活性成分、约0.5至约30%的成膜粘合剂、约0.5至约20%的分散剂、0至约5%的增稠剂、0至约5%的颜料和/或染料、0至约2%的消泡剂、0至约1%的防腐剂和0至约75%的挥发性液体稀释剂。

[0556] 本发明的化合物可用作植物病害防治剂。因此,本发明还包括防治由真菌植物病原体引起的植物病害的方法,所述方法包括向待保护的植物或其部分、或向待保护的植物种子施用有效量的本发明化合物或包含所述化合物的杀真菌组合物。本发明的化合物和/或组合物提供了对由属于子囊菌门(Ascomycota)、担子菌门(Basidiomycota)、接合菌门(Zygomycota phyla)和类真菌的卵菌纲(Oomycata class)的广谱真菌植物病原体引起的病害的防治。它们可有效防治广谱植物病害,特别是观赏植物、草皮、蔬菜、田地、谷物和水果作物的叶病原体。这些病原体包括但不限于表1-1所列的病原体。对于子囊菌(Ascomycetes)和担子菌(Basidiomycetes),在已知的地方列出了有性(sexual)/有性(teleomorph)/完全阶段的名称,还是无性(aseexual)/无性(anamorph)/不完全阶段的名称(括号内)。病原体的同义名称用等号表示。例如,有性/有性/完全阶段名称Phaeosphaeria nodorum之后为相应的无性/无性/不完全阶段名称Stagnospora nodorum以及同义旧称Septoria nodorum。

[0557] 表1-1

[0558]

属于格孢菌目的子囊菌包括番茄早疫病菌(*Alternaria solani*)、烟草赤星病菌(*A. alternata*)和甘蓝黑斑病菌(*A. brassicae*)、葡萄黑腐病(*guignardia bidwellii*)、苹果黑星病(*Venturia inaequalis*)、偃麦草核腔菌(*Pyrenophora tritici-repentis*)(*Dreschlera tritici-repentis* = *Helminthosporium tritici-repentis*)以及圆核腔菌(*Pyrenophora teres*) (*Dreschlera teres* = *Helminthosporium teres*)、黄瓜棒孢叶斑病(*Corynespora cassiicola*)、颖枯壳针孢(*Phaeosphaeria nodorum*) (*Stagonospora nodorum* = *Septoria nodorum*)、玉米圆斑病菌(*Cochliobolus carbonum*) 和异旋孢腔菌(*C. heterostrophus*)、黑胫病菌(*Leptosphaeria biglobosa*)以及油菜茎基溃疡病菌(*L. maculans*);

属于球腔菌目的子囊菌包括禾生球腔菌(*Mycosphaerella graminicola*) (*Zymoseptoria tritici* = *Septoria tritici*)、伯克利球腔菌(*M. berkeleyi*) (*Cercosporidium personatum*)、落花生球腔菌(*M. arachidis*) (*Cercospora arachidicola*)、大豆褐斑钉孢(*Passalora sojae*) (*Cercospora sojae*)、玉米灰斑病菌(*Cercospora zeae-maydis*)以及甜菜褐斑病菌(*C. beticola*);

属于白粉菌目(白粉菌)的子囊菌, 诸如小麦白粉菌(*Blumeria graminis* f.sp. *tritici*)和大麦白粉菌(*Blumeria graminis* f.sp. *hordei*)、蓼白粉菌(*Erysiphe polygoni*)、葡萄白粉菌(*E. necator*)(= *Uncinula necator*)、瓜类叉丝单囊壳菌 *Podosphaera fuliginea* (= *Sphaerotheca fuliginea*)以及白叉丝单囊壳

[0559]

(<i>Podosphaera leucotricha</i>) (= <i>Sphaerotheca fuliginea</i>);
属于柔膜菌目的子囊菌, 诸如富克葡萄孢盘菌(<i>Botryotinia fuckeliana</i>) (<i>Botrytis cinerea</i>)、甘蔗黄锈菌(<i>Oculimacula yallundae</i>)(= <i>Tapesia yallundae</i> ; anamorph <i>Helgardia herpotrichoides</i> = <i>Pseudocercospora herpetrichoides</i>)、桃褐腐病(<i>Monilinia fructicola</i>)、核盘菌(<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>)、小菌核菌(<i>Sclerotinia minor</i>)以及币斑菌(<i>Sclerotinia homoeocarpa</i>);
属于肉座菌目的子囊菌, 诸如玉蜀黍赤霉菌(<i>Gibberella zeae</i>)(<i>Fusarium graminearum</i>)、亚黏团赤霉菌(<i>G. moniliformis</i>)(<i>Fusarium moniliforme</i>)、茄病镰刀菌(<i>Fusarium solani</i>)以及棉花黄萎菌(<i>Verticillium dahliae</i>);
属于散囊菌目的子囊菌, 诸如黄曲霉菌(<i>Aspergillus flavus</i>)以及寄生霉菌(<i>A. parasiticus</i>);
属于间座壳目的子囊菌, 诸如葡萄蔓枯菌(<i>Cryptosporrellaviticola</i>) (= <i>Phomopsis viticola</i>)、莢茎枯菌(<i>Phomopsis longicolla</i>)以及大豆茎溃疡菌(<i>Diaporthe phaseolorum</i>);
其他子囊菌病原体包括稻瘟菌(<i>Magnaporthe grisea</i>)、小麦全蚀菌(<i>Gaeumannomyces graminis</i>)、大麦云纹菌(<i>Rhynchosporium secalis</i>), 以及炭疽病原体诸如尖小丛壳菌(<i>Glomerella acutata</i>)(<i>Colletotrichum acutatum</i>)、禾生小丛壳(<i>G. graminicola</i>)(<i>C. graminicola</i>)以及西瓜炭疽刺盘抱菌(<i>G. lagenaria</i>)(<i>C. orbiculare</i>);
属于锈菌目(锈菌)的担子菌包括小麦叶锈菌(<i>Puccinia recondita</i>)、小麦条纹锈菌(<i>P. striiformis</i>)、大麦柄锈菌(<i>Puccinia hordei</i>)、秆锈菌(<i>P. graminis</i>)以及花生锈菌(<i>P. arachidis</i>)、咖啡驼抱锈菌(<i>Hemileia vastatrix</i>)以及豆薯层锈菌(<i>Phakopsora pachyrhizi</i>);
属于角担菌目的担子菌诸如立枯丝核菌(<i>Thanatophorum cucumeris</i>)(<i>Rhizoctonia solani</i>)以及栽培稻枯斑丝核菌(<i>Ceratobasidium oryzae-sativae</i>)(<i>Rhizoctonia oryzae</i>);
属于多孔菌目的担子菌诸如白绢菌(<i>Athelia rolfsii</i>)(<i>Sclerotium rolfsii</i>);
属于黑粉菌目的担子菌诸如玉米瘤黑粉菌(<i>Ustilago maydis</i>);
属于毛霉目的接合菌诸如匍枝根霉(<i>Rhizopus stolonifer</i>);
属于腐霉目的卵菌, 包括马铃薯晚疫病病菌(<i>Phytophthora infestans</i>)、柑桔疫病病菌(<i>P. megasperma</i>)、烟草疫病病菌(<i>P. parasitica</i>)、大豆疫病病菌(<i>P. sojae</i>)、根腐菌(<i>P. cinnamomi</i>)以及茄科作物疫病病菌(<i>P. capsici</i>), 以及腐霉病原体诸如坪草腐霉(<i>Pythium aphanidermatum</i>)、禾生腐霉(<i>P. graminicola</i>)、畸雌腐霉(<i>P. irregulare</i>)、终极腐霉(<i>P. ultimum</i>)以及宽雄腐霉(<i>P. dissotium</i>);
属于霜霉目的卵菌诸如葡萄生单轴霉(<i>Plasmopara viticola</i>)、霍尔斯单轴霉(<i>P. halstedii</i>)、烟草霜霉病(<i>Peronospora hyoscyami</i>)(= <i>Peronospora tabacina</i>)、洋葱霜霉(<i>P. manshurica</i>)、寄生霜霉(<i>Hyaloperonospora parasitica</i>)(= <i>Peronospora parasitica</i>)、古巴假霜霉(<i>Pseudoperonospora cubensis</i>)以及莴苣盘梗霉(<i>Bremia lactucae</i>);
以及与所有上述病原体密切相关的其他属以及物种。

[0560] 除了它们的杀真菌活性之外, 所述组合物或组合还具有抗细菌, 诸如梨火疫病病菌(*Erwinia amylovora*)、野油菜黄单胞菌(*Xanthomonas campestris*)、丁香假单胞菌(*Pseudomonas syringae*)和其他相关菌种的活性。通过防治有害微生物, 本发明的化合物可用于改善(即增加)与作物植物或其繁殖体(例如种子、球茎、鳞茎、块茎、插条)接触的, 或在作物植物或其繁殖体的农艺环境中的有益微生物与有害微生物的比率。

[0561] 本发明的化合物可用于处理所有植物、植物部分和种子。植物和种子品种和栽培品种可以通过常规繁殖和育种方法或通过基因工程方法获得。基因改造的植物或种子(转基因植物或种子)是将异源基因(转基因)稳定地整合到植物或种子基因组中的那些植物或种子。由其在植物基因组中的特定位置定义的转基因被称为转化或转基因事件。

[0562] 可根据本发明处理的基因改造的植物栽培品种包括对一种或多种生物胁迫(害虫,诸如线虫、昆虫、螨虫、真菌等)或非生物胁迫(干旱、低温、土壤盐度等)具有抗性或包含其他所需特性的那些品种。可以对植物进行基因改造以表现出特征,例如除草剂耐受性、杀虫性、改进的出油特征或耐旱性。

[0563] 用本发明的化合物处理遗传改造的植物和种子可产生超累加或增强的效果。例如,施用率的降低、活性谱的扩大、对生物/非生物胁迫的耐受性增加或储存稳定性的提高,可能比仅从将本发明的化合物施用到基因改造的植物和种子上的简单累加效应所预期的更大。

[0564] 本发明的化合物可用于种子处理以保护种子免受植物病害。在本公开和权利要求的上下文中,处理种子是指使种子与生物学有效量的本发明化合物接触,本发明化合物通常配制成本发明的组合物。这种种子处理保护种子免受土壤传播性病害病原体的侵害并且通常还可以保护根部和与由发芽种子发育的幼苗的土壤接触的其他植物部分。种子处理还可以通过本发明的化合物或第二活性成分在发育植物内的易位来提供对叶子的保护。种子处理可应用于所有类型的种子,包括经转基因以表达特殊性状的植物将由其发芽的那些种子。代表性实例包括表达对无脊椎害虫有毒性的蛋白的那些,诸如苏云金芽孢杆菌(*Bacillus thuringiensis*)毒素,或表达除草剂抗性的那些,诸如提供对草甘膦的抗性的草甘膦乙酰转移酶。用本发明化合物进行的种子处理还可以增加从种子长出的植物的活力。

[0565] 本发明的化合物及其组合物,无论是单独的还是与其他杀真菌剂、杀线虫剂和杀虫剂的组合,都特别适用于作物的种子处理,这些作物包括但不限于玉米(maize)或玉米(corn)、大豆、棉花、谷物(例如小麦、燕麦、大麦、黑麦和大米)、土豆、蔬菜和油菜。

[0566] 此外,本发明的化合物可用于处理由真菌和细菌引起的水果和蔬菜的收获后病害。这些感染可在收获之前、期间和之后发生。例如,感染可在收获之前发生,然后保持非活性直至成熟过程中的一些点(例如,宿主以感染能够继续进行的方式开始发生组织变化);感染也可能由机械损伤或虫害引起的表面伤口造成。在这方面,本发明的化合物可减少由于可能在收获到消费之间的任何时间发生的收获后病害造成的损失(即,数量和质量造成的损失)。用本发明的化合物处理收获后病害可延长易腐的可食用植物部分(例如,果实、种子、叶、茎、球茎、块茎)在收获后冷冻储藏或非冷冻储藏的持续时间,并保持可食用性且不受真菌或其他微生物的明显或有害的降解或污染。用本发明的化合物处理收获之前或之后的可食用植物部分还可减少真菌或其他微生物的毒性代谢物例如真菌毒素诸如黄曲霉素的形成。

[0567] 植物病害防治通常通过在感染前或感染后将有效量的本发明化合物施用于待保护的植物的部分诸如根、茎、叶、果实、种子、块茎,或球茎或施用于待保护植物在其中生长的介质(土壤或沙土)来完成。所述化合物也可施用于种子以保护种子和由种子发育的幼苗。所述化合物也可通过灌溉水施用来处理植物。感染收获前产品的收获后病原体的防治通常通过田间施用本发明的化合物来实现,并且在收获后发生感染的情况下,可将组合物以浸渍剂、喷雾剂、熏蒸剂、经处理的包裹物或箱衬垫的形式施用于收获后的作物。

[0568] 这些化合物的施用率(即杀真菌有效量)可受待防治的植物病害、待保护的植物种类、环境湿度和温度等因素的影响,应根据实际使用条件确定。本领域技术人员可以通过简

单的实验容易地确定达到所需水平的植物病害防治所需的杀真菌有效量。当以低于约1g/公顷至约5,000g/公顷的活性成分的比率处理时,通常可保护叶。当以每千克种子约0.001g(更通常为约0.1g)至约10g的比率处理种子时,通常可以保护种子和幼苗。

[0569] 本发明的化合物还可与一种或多种其他生物学活性化合物或试剂混合以形成多组分杀虫剂,从而提供更广泛的农业保护,所述生物学活性化合物或试剂包括杀真菌剂、杀昆虫剂、杀线虫剂、杀细菌剂、杀螨剂、除草剂、除草剂安全剂、生长调节剂诸如昆虫蜕皮抑制剂和生根刺激剂、化学不育剂、化学信息素、驱避剂、引诱剂、信息素、摄食刺激剂、植物营养素、其他生物学活性化合物或昆虫病原细菌、病毒或真菌。因此,本发明还涉及一种组合物,其包含式1化合物(以杀真菌有效量)和至少一种额外的生物学活性化合物或试剂(以生物学有效量),并且还可以包含至少一种表面活性剂、固体稀释剂或液体稀释剂。所述其他生物学活性化合物或试剂可以配制成包含表面活性剂、固体或液体稀释剂中的至少一种的组合物。对于本发明的混合物,一种或多种其他生物学活性化合物或试剂可与式1化合物一起配制以形成预混物,或者一种或多种其他生物学活性化合物或试剂可与式1化合物分开配制,然后在施用前(例如在喷雾罐中)将这些制剂组合在一起,或者序贯施用。

[0570] 如“发明内容”中所述,本发明的一个方面是一种杀真菌组合物,其包含(即,该组合物为以下的混合物或组合):式1化合物、其N-氧化物或盐(即组分a)和至少一种其他杀真菌剂(即组分b)。值得注意的是这样一种组合,其中所述其他杀真菌活性成分具有与式1化合物不同的作用位点。在某些情况下,与至少一种具有相似的防治范围但不同的作用位点的其他杀真菌活性成分的组合将特别有利于抗药性管理。因此,本发明的组合物还可包含杀真菌有效量的至少一种具有相似的防治范围但不同的作用位点的额外的杀真菌活性成分。

[0571] 值得注意的是,一种组合物,除了组分(a)的式1化合物外,其还包括作为组分(b)的至少一种选自FRAC定义的以下作用模式(MOA)类别的杀真菌化合物:(A)核酸合成、(B)有丝分裂和细胞分裂、(C)呼吸、(D)氨基酸和蛋白质合成、(E)信号转导、(F)脂质合成和膜完整性、(G)膜中甾醇生物合成、(H)膜中细胞壁生物合成、(I)细胞壁中黑色素合成、(P)宿主植物防御诱导、多位点接触活性和未知的作用模式。

[0572] FRAC认可或建议的目标作用位点及其属于上述MOA类别的FRAC目标位点代码为:(A1)RNA聚合酶I、(A2)腺苷脱氨酶、(A3)DNA/RNA合成(建议)、(A4)DNA拓扑异构酶、(B1-B3)有丝分裂中的 β -微管蛋白组装、(B4)细胞分裂(建议)、(B5)类血影蛋白离域、(C1)复合物I NADH氧化还原酶、(C2)复合物II:琥珀酸脱氢酶、(C3)复合物III:Qo位点的细胞色素bc1(泛醇氧化酶)、(C4)复合物III:Qi位点的细胞色素bc1(泛醌还原酶)、(C5)氧化磷酸化解偶联剂、(C6)氧化磷酸化抑制剂,ATP合酶、(C7)ATP生产(建议)、(C8)复合物III:Qx(未知)位点的细胞色素bc1(泛醌还原酶)、(D1)蛋氨酸生物合成(提议)、(D2-D5)蛋白质合成、(E1)信号转导(机制未知)、(E2-E3)渗透信号转导中的MAP/组氨酸激酶、(F2)磷脂生物合成,甲基转移酶、(F3)脂质过氧化(建议)、(F4)细胞膜渗透性,脂肪酸(建议)、(F6)病原体细胞膜的微生物破坏剂、(F7)细胞膜破坏(建议)、(G1)甾醇生物合成中的C₁₄-脱甲基酶、(G2)甾醇生物合成中 $\Delta 14$ -还原酶和 $\Delta 8 \rightarrow \Delta 7$ -异构酶、(G3)3-酮还原酶,C4-去甲基化、(G4)甾醇生物合成中的角鲨烯环氧化酶、(H3)海藻糖酶和肌醇生物合成、(H4)几丁质合酶、(H5)纤维素合酶、(I1)黑色素生物合成中的还原酶和(I2)黑色素生物合成中的脱水酶。

[0573] 特别值得注意的是,除组分(a)的式1化合物之外,还包含作为组分(b)至少一种杀真菌化合物的组合物,所述杀真菌化合物选自下列类别:(b1)苯并咪唑氨基甲酸甲酯(MBC)类杀真菌剂;(b2)二甲酰亚胺类杀真菌剂;(b3)脱甲基抑制素(DMI)类杀真菌剂;(b4)苯基酰胺类杀真菌剂;(b5)胺/吗啉类杀真菌剂;(b6)磷脂生物合成抑制素类杀真菌剂;(b7)琥珀酸脱氢酶抑制剂杀真菌剂;(b8)羟基(2-氨基-)嘧啶类杀真菌剂;(b9)苯胺嘧啶类杀真菌剂;(b10)N-苯基氨基甲酸酯类杀真菌剂;(b11)醌外部抑制素(QoI)类杀真菌剂;(b12)苯基吡咯类杀真菌剂;(b13)氮杂萘杀真菌剂;(b14)脂质过氧化抑制素类杀真菌剂;(b15)黑色素生物合成抑制剂-还原酶(MBI-R)杀真菌剂;(b16)黑色素生物合成抑制素-脱水酶(MBI-D)类杀真菌剂;(b17)甾醇生物合成抑制剂(SBI):III类杀真菌剂;(b18)角鲨烯-环氧酶抑制素类杀真菌剂;(b19)多抗霉素类杀真菌剂;(b20)苯基脲类杀真菌剂;(b21)醌内部抑制素(QiI)类杀真菌剂;(b22)苯甲酰胺和噻唑羧酰胺杀真菌剂;(b23)烯吡喃糖醛酸抗生素类杀真菌剂;(b24)己吡喃糖基抗生素类杀真菌剂;(b25)吡喃葡萄糖基抗生素:蛋白质合成类杀真菌剂;(b26)吡喃葡萄糖基抗生素:海藻糖酶和肌醇生物合成类杀真菌剂;(b27)氰基乙酰胺类杀真菌剂;(b28)氨基甲酸酯类杀真菌剂;(b29)氧化磷酸化解偶联类杀真菌剂;(b30)有机锡类杀真菌剂;(b31)羧酸类杀真菌剂;(b32)杂芳族类杀真菌剂;(b33)磷酸酯类杀真菌剂;(b34)酞氨酸类杀真菌剂;(b35)苯并三嗪类杀真菌剂;(b36)苯磺酰胺类杀真菌剂;(b37)哒嗪酮类杀真菌剂;(b38)噻吩-羧酰胺类杀真菌剂;(b39)复合物I NADH氧化还原酶抑制剂杀真菌剂;(b40)羧酰胺(CAA)类杀真菌剂;(b41)四环素抗生素类杀真菌剂;(b42)硫代氨基甲酸酯类杀真菌剂;(b43)苯甲酰胺类杀真菌剂;(b44)微生物杀真菌剂;(b45)Q_xI杀真菌剂;(b46)植物提取物杀真菌剂;(b47)宿主植物防御诱导杀真菌剂;(b48)多位点接触活性杀真菌剂;(b49)不同于(b1)至(b48)类杀真菌剂的杀真菌剂;以及类别(b1)至(b48)的化合物的盐。

[0574] 这些类别的杀真菌化合物的进一步描述提供于下文中。

[0575] (b1)“苯并咪唑氨基甲酸甲酯(MBC)类杀真菌剂”(FRAC代码1)通过在微管组装期间与β-微管蛋白结合来抑制有丝分裂。抑制微管组装可扰乱细胞分裂,扰乱细胞和细胞结构内的传输。苯并咪唑氨基甲酸甲酯类杀真菌剂包括苯并咪唑和托布津(thiophanate)杀真菌剂。苯并咪唑类包括苯菌灵(benomyl)、多菌灵(carbendazim)、麦穗宁(fuberidazole)和噻菌灵(thiabendazole)。托布津类包括托布津(thiophanate)和甲基硫菌灵(thiophanate-methyl)。

[0576] (b2)“二甲酰亚胺类杀真菌剂”(FRAC代码2)在渗透信号转导中抑制MAP/组胺酸激酶。实例包括乙菌利(chlozolate)、异菌脲(iprodione)、腐霉利(procymidone)和乙烯菌核利(vinclozolin)。

[0577] (b3)“脱甲基抑制剂(DMI)类杀真菌剂”(FRAC代码3)(甾醇生物合成抑制剂(SBI):类型I)抑制在甾醇形成中起作用的C14-脱甲基酶。甾醇如麦角固醇是薄膜结构和功能所需的,使得它们是产生功能性细胞壁所必不可少的。因此,暴露于这些杀真菌剂导致了敏感真菌异常生长并且最终死亡。DMI杀真菌剂分为多个化学类别:唑类(包括三唑类和咪唑类)、嘧啶类、哌嗪类、吡啶类和三唑啉硫酮类。三唑类包括戊环唑(azaconazole)、双苯三唑醇(bitertanol)、糠菌唑(bromuconazole)、环丙唑醇(cyproconazole)、恶醚唑(difenoconazole)、烯唑醇(diniconazole)(包括烯唑醇-M(diniconazole-M))、氟环唑

(epoxiconazole)、乙环唑(etaconazole)、腈苯唑(fenbuconazole)、氟唑唑(fluquinconazole)、氟硅唑(flusilazole)、粉唑醇(flutriafol)、己唑醇(hexaconazole)、酰胺唑(imibenconazole)、种菌唑(ipconazole)、氯氟醚菌唑(mefentrifluconazole)、叶菌唑(metconazole)、腈菌唑(myclobutanil)、戊菌唑(penconazole)、丙环唑(propiconazole)、喹唑(quinconazole)、硅氟唑(simeconazole)、戊唑醇(tebuconazole)、氟醚唑(tetraconazole)、三唑酮(triadimefon)、三唑醇(triadimenol)、灭菌唑(triticonazole)、烯效唑(uniconazole)、烯效唑-P(uniconazole-P)、 α -(1-氯环丙基)- α -[2-(2,2-二氯环丙基)乙基]-1H-1,2,4-三唑-1-乙醇、rel-1-[[(2R,3S)-3-(2-氯苯基)-2-(2,4-二氟苯基)-2-环氧乙烷基]甲基]-1H-1,2,4-三唑、rel-2-[[(2R,3S)-3-(2-氯苯基)-2-(2,4-二氟苯基)-2-环氧乙烷基]甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮和Rel-1-[[(2R,3S)-3-(2-氯苯基)-2-(2,4-二氟苯基)-2-环氧乙烷基]甲基]-5-(2-丙烯-1-基硫基)-1H-1,2,4-三唑。咪唑类包括益康唑(econazole)、抑霉唑(imazalil)、噁咪唑(oxpoconazole)、咪鲜胺(prochloraz)、稻瘟酯(pefurazoate)和氟菌唑(triflumizole)。嘧啶类包括氯苯嘧啶醇(fenarimol)、氟苯嘧啶醇(nuarimol)和嘧菌醇(triarimol)。吡啶类包括啉氨灵(triforine)。吡啶类包括丁赛特(buthiobate)、啉斑肟(pyrifenoxy)、氯啉菌酯(pyrisoxazole) (3-[(3R)-5-(4-氯苯基)-2,3-二甲基-3-异噁唑烷基]吡啶, 3R,5R-和3R,5S-异构体的混合物)和(α S)-[3-(4-氯-2-氟苯基)-5-(2,4-二氟苯基)-4-异噁唑基]-3-吡啶甲醇。三唑啉硫酮类包括丙硫菌唑(prothioconazole)和2-[2-(1-氯环丙基)-4-(2,2-二氯环丙基)-2-羟基丁基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮。经生物化学调查研究显示,所有上述杀真菌剂均为DMI杀真菌剂,如K.H.Kuck等人在Modern Selective Fungicides-Properties, Applications and Mechanisms of Action, H.Lyr (编辑), Gustav Fischer Verlag: New York, 1995, 205-258中所述。

[0578] (b4) “苯基酰胺类杀真菌剂”(FRAC代码4)是卵菌真菌中RNA聚合酶的特异抑制剂。暴露于这些杀真菌剂的敏感真菌显示出将尿苷引入到rRNA中的能力的下降。通过暴露于此类杀真菌剂来阻止敏感真菌的生长和发育。苯基酰胺类杀真菌剂包括酰基丙氨酸、噁唑烷酮和丁内酯类杀真菌剂。酰基丙氨酸包括苯霜灵(benalaxyl)、苯霜灵-M(benalaxyl-M)(也称作kiralaxyl)、呋霜灵(furalaxyl)、甲霜灵(metalaxyl)和甲霜灵-M(metalaxyl-M)(也称为精甲霜灵(mefenoxam))。噁唑烷酮类包括噁霜灵(oxadixyl)。丁内酯类包括呋酰胺(ofurace)。

[0579] (b5) “胺/吗啉类杀真菌剂”(FRAC代码5)(SBI:II类)抑制甾醇生物合成途径中的两个目标位点, $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ 异构酶和 Δ^{14} 还原酶。甾醇如麦角固醇是薄膜结构和功能所需的,使得它们是产生功能性细胞壁所必不可少的。因此,暴露于这些杀真菌剂导致了敏感真菌异常生长并且最终死亡。胺/吗啉类杀真菌剂(还被称为非DMI甾醇生物合成抑制素)包括吗啉、吡啶和螺酮缩醇-胺类杀真菌剂。吗啉类包括杀螟丹(alldimorph)、十二环吗啉(dodemorph)、丁苯吗啉(fenpropimorph)、十三吗啉(tridemorph)和垂吗酰胺(trimorphamide)。吡啶类包括苯锈啉(fenpropidin)和粉病灵(piperalin)。螺酮缩醇-胺类包括螺环菌胺(spiroxamine)。

[0580] (b6) “磷脂生物合成抑制素类杀真菌剂”(FRAC代码6)通过影响磷脂生物合成来抑

制真菌的生长。磷脂生物合成类杀真菌剂包括硫代磷酸酯和二硫戊环杀真菌剂。硫代磷酸酯类包括敌瘟磷(edifenphos)、异稻瘟净(iprobenfos)和定菌磷(pyrazophos)。二硫戊环类包括稻瘟灵(isoprothiolane)。

[0581] (b7) “琥珀酸脱氢酶抑制剂(SDHI)杀真菌剂”(FRAC代码7)通过扰乱克雷伯氏循环(TCA循环)中称为琥珀酸脱氢酶的关键性酶,抑制复合物II真菌呼吸。抑制呼吸阻止真菌产生ATP,从而抑制生长和繁殖。SDHI杀真菌剂包括苯基苯甲酰胺、呋喃羧酰胺、氧硫杂环己二烯羧酰胺(oxathiin carboxamide)、噻唑羧酰胺、吡唑-4-羧酰胺、吡啶羧酰胺、苯基氧代乙基噻吩酰胺和吡啶基乙基苯甲酰胺。苯甲酰胺类包括麦锈灵(benodanil)、氟酰胺(flutolanil)和灭锈胺(mepronil)。呋喃羧酰胺类包括甲呋酰苯胺(fenfuram)。氧硫杂环己二烯羧酰胺类包括萎锈灵(carboxin)和氧化萎锈灵(oxy-carboxin)。噻唑羧酰胺类包括噻呋灭(thi-fluzamide)。所述吡唑-4-羧酰胺类包括苯并烯氟菌唑(benzovindiflupyr)(N-[9-(二氯亚甲基)-1,2,3,4-四氢-1,4-甲桥萘-5-基]-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)、联苯吡菌胺(bixafen)、氟茚唑菌胺(fluidapyr)、氟唑菌酰胺(fluxapyroxad)(3-(二氟甲基)-1-甲基-N-(3',4',5'-三氟[1,1'-联苯]-2-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺)、呋吡酰胺(furametpyr)、异氟吡兰(isoflucypram)、吡唑萘菌胺(isopyrazam)(3-(二氟甲基)-1-甲基-N-[1,2,3,4-四氢-9-(1-甲基乙基)-1,4-甲桥萘-5-基]-1H-吡唑-4-甲酰胺)、戊苯吡菌胺(penflufen)(N-[2-(1,3-二甲基丁基)苯基]-5-氟-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)、吡噻菌胺(penthiopyrad)、氟唑菌酰羟胺(pydiflumetofen)、氟唑环菌胺(sedaxane)(N-[2-[1,1'-联环丙基]-2-基苯基]-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺)、N-[2-(1S,2R)-[1,1'-联环丙烷]-2-基苯基]-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺、3-(二氟甲基)-N-(2,3-二氢-1,1,3-三甲基-1H-茚-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-[2-(2,4-二氯苯基)-2-甲氧基-1-甲基乙基]-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺和N-环丙基-3-(二氟甲基)-5-氟-1-甲基-N-[[2-(1-甲基乙基)苯基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺。所述吡啶甲酰胺类包括啉酰菌胺(boscalid)。所述苯基氧代乙基噻吩酰胺类包括异氟酰胺(isofetamid)(N-[1,1-二甲基-2-[2-甲基-4-(1-甲基乙氧基)苯基]-2-氧代乙基]-3-甲基-2-噻吩甲酰胺)。所述吡啶基乙基苯甲酰胺包括氟吡菌酰胺(flupyram)。

[0582] (b8) “羟基-(2-氨基-)嘧啶类杀真菌剂”(FRAC代码8)通过干扰腺苷脱氨酶来抑制核酸合成。实例包括乙嘧啶磺酸酯(bupirimate)、甲菌定(dimethirimol)和乙嘧啶(ethirimol)。

[0583] (b9) “苯胺嘧啶类杀真菌剂”(FRAC代码9)旨在抑制氨基酸甲硫氨酸的生物合成,并且旨在扰乱感染期间使植物细胞裂解的水解酶的分泌。实例包括嘧菌环胺(cyprodinil)、灭派林(mepanipyrim)和嘧霉胺(pyrimethanil)。

[0584] (b10) “N-苯基氨基甲酸酯类杀真菌剂”(FRAC代码10)通过与 β -微管蛋白结合并且扰乱微管组装来抑制有丝分裂。抑制微管组装可扰乱细胞分裂,扰乱细胞和细胞结构内的传输。实例包括乙霉威(diethofencarb)。

[0585] (b11) “醌外部抑制素(QoI)类杀真菌剂”(FRAC代码11)通过影响泛醇氧化酶来抑制真菌内的复合物III线粒体呼吸。泛醇的氧化在位于真菌线粒体内膜中的细胞色素bc₁复合物的“醌外部”(Q_o)位置被阻断。抑制线粒体呼吸可阻止真菌正常生长和发育。醌外部抑制剂类杀真菌剂包括甲氧基丙烯酸酯、甲氧基氨基甲酸酯、肟基乙酸酯、肟基乙酰胺和二氢

二噁嗪杀真菌剂(也统称为嗜球果伞素类杀真菌剂)、以及噁唑烷二酮、咪唑啉酮和苄基氨基甲酸酯类杀真菌剂。甲氧基丙烯酸酯类包括啞菌酯(azoxystrobin)、丁香菌酯(coumoxystrobin)((α E)-2-[[(3-丁基-4-甲基-2-氧代-2H-1-苯并吡喃-7-基) 氧基] 甲基]- α -(甲氧基亚甲基) 苯乙酸甲酯)、烯肟菌酯(enoxastrobin)((α E)-2-[[[(E)-[(2E)-3-(4-氯苯基)-1-甲基-2-丙烯-1-叉基] 氨基] 氧基] 甲基]- α -(甲氧基亚甲基) 苯乙酸甲酯)(也称作烯肟菌酯(enestroburin))、氟菌蟊酯(flufenoxystrobin)((α E)-2-[[2-氯-4-(三氟甲基) 苯氧基] 甲基]- α -(甲氧基亚甲基) 苯乙酸甲酯)、啞氧菌酯(picoxystrobin)和啞菌酯(pyraoxystrobin)((α E)-2-[[[3-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基] 氧基] 甲基]- α -(甲氧基亚甲基) 苯乙酸甲酯)。甲氧基氨基甲酸酯类包括吡啶啞菌酯(pyraclostrobin)、啞胺菌酯(pyrametostrobin)(N-[2-[[(1,4-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基) 氧基] 甲基] 苯基]-N-甲氧基氨基甲酸甲酯)和氯啞菌酯(triclopyricarb)(N-甲氧基-N-[2-[[(3,5,6-三氯-2-吡啶基) 氧基] 甲基] 苯基] 氨基甲酸甲酯)。肟基乙酸酯类包括啞菌酯(kresoxim-methyl)和肟菌酯(trifloxystrobin)。肟基乙酰胺类包括甲氧菌平(dimoxystrobin)、烯肟菌胺(fenaminstrobin)((α E)-2-[[[(E)-[(2E)-3-(2,6-二氯苯基)-1-甲基-2-丙烯-1-叉基] 氨基] 氧基] 甲基]- α -(甲氧基亚氨基)-N-甲基苯乙酰胺)、苯氧菌胺(metominostrobin)、肟啞菌胺(orysastrobin)和 α -[甲氧基亚氨基]-N-甲基-2-[[[1-[3-(三氟甲基) 苯基] 乙氧基] 亚氨基] 甲基] 苯乙酰胺。二氢二噁嗪类包括氟啞菌酯(fluoxastrobin)。噁唑烷二酮类包括噁唑菌酮(famoxadone)。咪唑啉酮类包括咪唑菌酮(fenamidone)。苄基氨基甲酸酯类包括吡菌苯威(pyribencarb)。(b11)类还包括曼珠菌素(mandestrobin)(2-[(2,5-二甲基苯氧基) 甲基]- α -甲氧基-N-苯乙酰胺)。

[0586] (b12)“苯基吡咯类杀真菌剂”(FRAC代码12)抑制真菌内与渗透信号转导相关的MAP/组胺酸激酶。拌种咯(Fenpiclonil)和咯菌腈(fludioxynil)是此类杀真菌剂的实例。

[0587] (b13)“氮杂萘杀真菌剂”(FRAC代码13)被提议通过尚未知晓的机制来抑制信号转导。已显示它们会干扰引起白粉病的真菌中的萌发及/或附着胞形成。氮杂萘杀真菌剂包括芳氧基喹啉类以及喹唑啉酮类。芳氧基喹啉类包括喹氧灵(quinoxifen)。喹唑啉酮类包括丙氧喹啉(proquinazid)。

[0588] (b14)“脂质过氧化抑制素类杀真菌剂”(FRAC代码14)被提议抑制影响真菌内膜合成的脂质过氧化。此类成员诸如土菌灵还可影响其他生物过程,诸如呼吸作用和黑色素生物合成。脂质过氧化类杀真菌剂包括芳烃和1,2,4-噁二唑杀真菌剂。芳烃类杀真菌剂包括联苯(biphenyl)、地茂散(chloroneb)、氯硝胺(dicloran)、五氯硝基苯(quintozene)、四氯硝基苯(tecnazene)和甲基立枯磷(tolclofos-methyl)。1,2,4-噁二唑杀真菌剂包括土菌灵(etridiazole)。

[0589] (b15)“黑色素生物合成抑制素-还原酶(MBI-R)类杀真菌剂”(FRAC代码16.1)抑制黑色素生物合成中的萘醌缩还原步骤。黑色素是某些真菌感染寄主植物所必需的。黑色素生物合成抑制剂-还原酶类杀真菌剂包括异苯并呋喃酮、吡咯并喹啉酮和三唑并苯并噁唑杀真菌剂。异苯并呋喃酮类包括四氯苯酞(ftalide)。吡咯并喹啉酮类包括咯喹酮(pyroquilon)。三唑并苯并噁唑类包括三环唑(tricyclazole)。

[0590] (b16)“黑色素生物合成抑制素-脱水酶(MBI-D)类杀真菌剂”(FRAC代码16.2)抑制黑色素生物合成中的环孢素脱水酶。黑色素是某些真菌感染寄主植物所必需的。黑色素生

物合成抑制剂-脱水酶杀真菌剂包括环丙烷羧酰胺、羧酰胺和丙酰胺杀真菌剂。环丙烷羧酰胺类包括环丙酰胺(carpropamid)。羧酰胺类包括双氯氰菌胺(diclocymet)。丙酰胺类包括氰菌胺(fenoxanil)。

[0591] (b17) “甾醇生物合成抑制剂(SBI):III类杀真菌剂(FRAC代码17)在甾醇生产中在C4-去甲基化期间抑制3-酮还原酶。SBI:III类抑制剂包括羟基苯胺类杀真菌剂以及氨基-吡唑啉酮类杀真菌剂。羟基苯胺类包括环酰胺(fenhexamid)。氨基-吡唑啉酮类包括胺苯吡菌酮(fenpyrazamine) (S-2-丙烯-1-基5-氨基-2,3-二氢-2-(1-甲基乙基)-4-(2-甲基苯基)-3-氧代-1H-吡唑-1-碳硫酸盐)。

[0592] (b18) “角鲨烯-环氧酶抑制素类杀真菌剂”(FRAC代码18) (SBI:IV类)抑制甾醇生物合成途径中的角鲨烯-环氧酶。甾醇如麦角固醇是薄膜结构和功能所需的,使得它们是产生功能性细胞壁所必不可少的。因此,暴露于这些杀真菌剂导致了敏感真菌异常生长并且最终死亡。角鲨烯-环氧酶抑制剂类杀真菌剂包括硫代氨基甲酸酯和烯丙胺类杀真菌剂。硫代氨基甲酸酯类包括稗草畏(pyributicarb)。烯丙胺类包括奈替芬(naftifine)和特比萘芬(terbinafine)。

[0593] (b19) “多抗霉素杀真菌剂”(FRAC代码19)抑制甲壳质合酶。实例包括多抗霉素(polyoxin)。

[0594] (b20) “苯基脲杀真菌剂”(FRAC代码20)旨在影响细胞分株。实例包括戊菌隆(pencycuron)。

[0595] (b21) “醌内部抑制素(QiI)类杀真菌剂”(FRAC代码21)通过影响泛醌还原酶来抑制真菌内的复合物III线粒体呼吸。泛醌的还原在位于真菌线粒体内膜中的细胞色素bc₁复合物的“醌内部”(Q_i)位置被阻断。抑制线粒体呼吸可阻止真菌正常生长和发育。醌内部抑制剂类杀真菌剂包括氰基咪唑和氨磺酰三唑杀真菌剂。氰基咪唑类包括赛座灭(cyazofamid)。氨磺酰三唑类包括吡唑磺菌胺(amisulbrom)。

[0596] (b22) “苯甲酰胺类和噻唑羧酰胺类杀真菌剂”(FRAC代码22)通过与β-微管蛋白结合并且扰乱微管组装来抑制有丝分裂。抑制微管组装可扰乱细胞分裂,扰乱细胞和细胞结构内的传输。苯甲酰胺类包括苯酰胺(zoxamide)。噻唑羧酰胺类包括噻唑菌胺(ethaboxam)。

[0597] (b23) “烯吡喃糖醛酸抗生素类杀真菌剂”(FRAC代码23)通过影响蛋白质生物合成来抑制真菌生长。实例包括杀稻瘟菌素-S(blasticidin-S)。

[0598] (b24) “己吡喃糖基抗生素杀真菌剂”(FRAC代码24)通过影响蛋白质生物合成来抑制真菌生长。实例包括春雷霉素(kasugamycin)。

[0599] (b25) “吡喃葡萄糖基抗生素:蛋白质合成杀真菌剂”(FRAC代码25)通过影响蛋白质生物合成来抑制真菌生长。实例包括链霉素(streptomycin)。

[0600] (b26) “吡喃葡萄糖基抗生素:海藻糖酶和肌醇生物合成类杀真菌剂”(FRAC代码26)抑制海藻糖酶和肌醇生物合成。实例包括井冈霉素(validamycin)。

[0601] (b27) “氰基乙酰胺杀真菌剂”(FRAC代码27)包括霜脲氰(cymoxanil)。

[0602] (b28) “氨基甲酸酯类杀真菌剂”(FRAC代码28)被认为是真菌生长多位点抑制剂。它们旨在干扰细胞膜中脂肪酸的合成,从而扰乱细胞膜渗透性。霜霉威(Propamacarb)、碘代丙炔基丁基甲胺酸酯(iodocarb)和硫菌威(prothiocarb)是此类杀真菌剂的实例。

[0603] (b29) “氧化磷酸化解偶联杀真菌剂” (FRAC代码29) 通过解偶联氧化磷酸化作用来抑制真菌呼吸。抑制呼吸阻止了真菌正常生长和发育。此类别包括2,6-二硝基苯胺类诸如氟啞胺 (fluazinam)、二硝基苯基巴豆酸酯类诸如敌螨普 (dinocap)、消螨普 (meptyldinocap) 和乐杀螨 (binapacryl)。

[0604] (b30) “有机锡类杀真菌剂” (FRAC代码30) 抑制氧化磷酸化途径中的腺苷三磷酸腺苷 (ATP) 合酶。实例包括三苯基乙酸锡 (fentin acetate)、三苯基氯化锡 (fentin chloride) 和三苯基氢氧化锡 (fentin hydroxide)。

[0605] (b31) “羧酸类杀真菌剂” (FRAC代码31) 通过影响脱氧核糖核酸 (DNA) II型拓扑异构酶 (旋转酶) 来抑制真菌生长。实例包括噁唑酸 (oxylinic acid)。

[0606] (b32) “杂芳族类杀真菌剂” (杀真菌剂抗性行动委员会 (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC) 代码32) 被提议影响DNA/核糖核酸 (RNA) 的合成。杂芳族杀真菌剂包括异噁唑类和异噁唑啉酮类。异噁唑类包括恶霉灵 (hymexazole), 并且异噁唑啉酮类包括辛噁酮 (octhilinone)。

[0607] (b33) “膦酸酯类杀真菌剂” (FRAC代码33) 包括亚磷酸及其各种盐, 包括三乙膦酸铝 (fosetyl-aluminum)。

[0608] (b34) “酞氨酸杀真菌剂” (FRAC代码34) 包括叶枯酞 (teclofthalam)。

[0609] (b35) “苯并三嗪杀真菌剂” (FRAC代码35) 包括唑菌嗪 (triazoxide)。

[0610] (b36) “苯磺酰胺杀真菌剂” (FRAC代码36) 包括磺菌胺 (flusulfamide)。

[0611] (b37) “哒嗪酮类杀真菌剂” (FRAC代码37) 包括哒菌清 (diclomezine)。

[0612] (b38) “噻吩-羧酰胺类杀真菌剂” (FRAC代码38) 被提议影响ATP的形成。实例包括硅噻菌胺 (silthiofam)。

[0613] (b39) “复合物I NADH氧化还原酶抑制剂杀真菌剂” (FRAC代码39) 抑制线粒体中的电子传输并包括嘧啶胺类诸如二氟林 (diflumetorim) 和吡唑-5-甲酰胺类如唑虫酰胺 (tolfenpyrad)。

[0614] (b40) “羧酰胺 (CAA) 类杀真菌剂” (FRAC代码40) 抑制纤维素合成, 这阻止了目标真菌的生长并且致使其死亡。羧酰胺类杀真菌剂包括肉桂酰胺、缬氨酰胺和其他氨基甲酸酯以及扁桃酰胺类杀真菌剂。肉桂酰胺类包括烯酰吗啉 (dimethomorph)、氟吗啉 (flumorph) 和丁吡吗啉 (pyrimorph) (3-(2-氯-4-吡啶基)-3-[4-(1,1-二甲基乙基) 苯基]-1-(4-吗啉基)-2-丙烯-1-酮)。缬氨酰胺和其他氨基甲酸酯类包括苯噻菌胺 (benthiavalicarb)、异丙基苯噻菌胺 (benthiavalicarb-isopropyl)、异丙菌胺 (iprovalicarb) 和Tolprocarb (N-[(1S)-2-甲基-1-[[4-(4-甲基苯甲酰基) 氨基] 甲基] 丙基] 氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯) 以及缬菌胺 (valifenalate) (N-[(1-甲基乙氧基) 羰基]-L-缬酰氨基-3-(4-氯苯基)-β-丙氨酸甲酯) (也称作valiphenal)。扁桃酰胺类包括双炔酰菌胺 (mandipropamid)、N-[2-[4-[3-(4-氯苯基)-2-丙炔-1-基] 氧基]-3-甲氧基苯基] 乙基]-3-甲基-2-[(甲基磺酰基) 氨基] 丁酰胺和N-[2-[4-[3-(4-氯苯基)-2-丙炔-1-基] 氧基]-3-甲氧基苯基] 乙基]-3-甲基-2-[(乙基磺酰基) 氨基] 丁酰胺。

[0615] (b41) “四环素抗生素类杀真菌剂” (FRAC代码41) 通过影响蛋白合成来抑制真菌生长。实例包括氧四环素 (oxytetracycline)。

[0616] (b42) “硫代氨基甲酸酯杀真菌剂” (FRAC代码42) 包括磺菌威 (methasulfocarb)。

[0617] (b43) “苯甲酰胺类杀真菌剂” (FRAC代码43) 通过使类血影蛋白离域来抑制真菌生长。实例包括吡啶基甲基苯甲酰胺杀真菌剂诸如氟吡菌胺 (fluopicolide) (现FRAC代码1, 吡啶基乙基苯甲酰胺)。

[0618] (b44) “微生物杀真菌剂” (FRAC代码44) 扰乱真菌病原体细胞膜。微生物杀真菌剂包括芽孢杆菌属, 诸如解淀粉芽孢杆菌 (*Bacillus amyloliquefaciens*) 菌株QST713、FZB24、MB1600、D747及其产生的杀真菌脂肽。

[0619] (b45) “QxI杀真菌剂” (FRAC代码45) 通过影响细胞色素bc1复合物的未知(Qx) 位点的泛醌还原酶来抑制真菌中复合物III的线粒体呼吸作用。抑制线粒体呼吸作用阻止真菌正常生长和发育。QxI杀真菌剂包括三唑并嘧啶胺, 诸如唑嘧菌胺 (ametoctradin) (5-乙基-6-辛基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺)。

[0620] (b46) “植物提取物杀真菌剂” 被认为通过细胞膜破裂起作用。植物提取物杀真菌剂包括萜烯和萜醇诸如来自互生叶白千层 (*Melaleuca alternifolia*) (茶树) 的提取物。

[0621] (b47) “宿主植物防御诱导杀真菌剂” (FRAC代码P) 诱导宿主植物防御机制。宿主植物防御诱导杀真菌剂包括苯并噻二唑、苯并异噻唑和噻二唑-羧酰胺杀真菌剂。苯并噻二唑类包括阿拉酸式苯-S-甲基 (acibenzolar-S-methyl)。苯并异噻唑包括烯丙苯噻唑 (probenazole)。噻二唑-羧酰胺类包括噻酰菌胺 (tiadinil) 和异噻菌胺 (isotianil)。

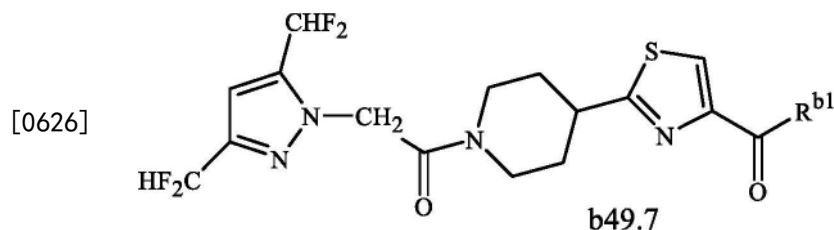
[0622] (b48) “多位点接触杀真菌剂” 通过多个作用位点抑制真菌生长并具有接触/预防活性。这类杀真菌剂包括: (b48.1) “铜类杀真菌剂” (FRAC代码M1)、(b48.2) “硫类杀真菌剂” (FRAC代码M2)、(b48.3) “二硫代氨基甲酸酯类杀真菌剂” (FRAC代码M3)、(b48.4) “邻苯二甲酰亚胺类杀真菌剂” (FRAC代码M4)、(b48.5) “氯腈类杀真菌剂” (FRAC代码M5)、(b48.6) “磺胺类杀真菌剂” (FRAC代码M6)、(b48.7) 多位点接触“胍类杀菌剂” (FRAC代码M7)、(b48.8) “三嗪类杀菌剂” (FRAC代码M8)、(b48.9) “醌类杀菌剂” (FRAC代码M9)、(b48.10) “喹啉类杀菌剂” (FRAC代码M10) 和 (b48.11) “马来酰亚胺类杀菌剂” (FRAC代码M11)。“铜类杀菌剂” 是含铜的无机化合物, 通常为铜(II) 氧化态; 实例包括氯化铜、硫酸铜和氢氧化铜, 包括组合物诸如Bordeaux混合物 (三碱式硫酸铜)。“硫类杀菌剂” 是含有硫原子环或链的无机化学品; 实例包括元素硫。“二硫代氨基甲酸酯类杀菌剂” 含有二硫代氨基甲酸酯分子部分; 实例包括代森锰锌 (mancozeb)、代森联 (metiram)、甲基代森锌 (propineb)、福美铁 (ferbam)、代森锰 (maneb)、福美双 (thiram)、代森锌 (zineb) 和福美锌 (ziram)。“邻苯二甲酰亚胺类杀菌剂” 含有邻苯二甲酰亚胺分子部分; 实例包括灭菌丹 (folpet)、克菌丹 (captan) 和敌菌丹 (captafol)。“氯腈类杀菌剂” 含有被氯和氰基取代的芳族环; 实例包括百菌清 (chlorothalonil)。“磺胺类杀菌剂” 包括抑菌灵 (dichlofluanid) 和甲抑菌灵 (tolyfluanid)。多位点接触的“胍类杀真菌剂” 包括多果定 (guazatine)、克热净烷苯磺酸盐 (iminooctadine albesilate) 和双胍辛胺乙酸盐 (iminooctadine triacetate)。“三嗪类杀真菌剂” 包括敌菌灵 (anilazine)。“醌类杀真菌剂” 包括二噻农 (dithianon)。“喹啉类杀真菌剂” 包括灭螨猛 (quinomethionate) (也称作灭螨猛 (chinomethionate))。“马来酰亚胺类杀菌剂” 包括氟里醚 (fluoroimide)。

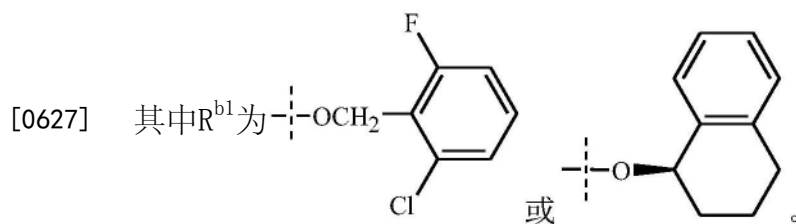
[0623] (b49) “不同于类型 (b1) 至 (b48) 杀真菌剂的杀真菌剂” 包括其作用模式可能未知的某些杀真菌剂。这些杀真菌剂包括: (b49.1) “苯基-乙酰胺类杀真菌剂” (FRAC编码U6)、

(b49.2) “芳基-苯基-酮类杀真菌剂” (FRAC编码U8)、(b49.3) “胍类杀真菌剂” (FRAC编码U12)、(b49.4) “噻唑烷类杀真菌剂” (FRAC编码U13)、(b49.5) “嘧啶酮-脲类杀真菌剂” (FRAC编码U14) 和 (b49.6) 如PCT专利公开W02013/009971中描述的与甾醇结合蛋白连接的化合物。苯基-乙酰胺类包括环氟菌胺 (cyflufenamid) 和N-[[(环丙基甲氧基) 氨基] [6- (二氟甲氧基) -2,3-二氟苯基]-亚甲基] 苯乙酰胺。芳基-苯基酮类包括二苯甲酮类诸如苯菌酮 (metrafenone) 和苯甲酰基吡啶类诸如pyrifenone (5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-吡啶基) (2,3,4-三甲氧基-6-甲基苯基) 甲酮。胍类包括多果定 (dodine)。噻唑烷类包括氟噻菌净F (flutianil) ((2Z)-2-[[2-氟-5- (三氟甲基) 苯基] 硫基]-2-[3- (2-甲氧基苯基) -2-噻唑烷叉基] 乙腈)。嘧啶酮-脲类包括嘧菌脲 (ferimzone)。(b49.6) 类包括氟噻唑吡乙酮 (oxathiapiprolin) (1-[4-[4-[5- (2,6-二氟苯基) -4,5-二氢-3-异噻唑基]-2-噻唑基]-1-哌啶基]-2-[5-甲基-3- (三氟甲基) -1H-吡唑-1-基] 乙酮) 及其为1-[4-[4-[5R- (2,6-二氟苯基) -4,5-二氢-3-异噻唑基]-2-噻唑基]-1-哌啶基]-2-[5-甲基-3- (三氟甲基) -1H-吡唑-1-基] 乙酮 (登记号1003319-79-6) 的R对映体。(b49) 类还包括贝斯氧杂嗪 (bethoxazin)、氟甲喹 (flometoquin)s (碳酸2-乙基-3,7-二甲基-6-[4- (三氟甲氧基) 苯氧基]-4-喹啉基甲酯)、氟里醚 (fluoroimide)、甲肿铁铵 (neo-asozin)、甲肿酸铁 (ferric methanearsonate)、吡卡因 (picarbutrazox) (N-[6-[[[(Z)-1-甲基-1H-四唑-5-基] 苯基亚甲基] 氨基] 氧基] 甲基]-2-吡啶基] 氨基甲酸1,1-二甲基乙酯)、硝吡咯菌素 (pyrrolnitrin)、灭螨猛 (quinomethionate)、异丁乙氧喹啉 (tebufloquin) (乙酸6- (1,1-二甲基乙基) -8-氟-2,3-二甲基-4-喹啉基酯)、甲磺菌胺 (tolnifanide) (N- (4-氯-2-硝基苯基) -N-乙基-4-甲基苯磺酰胺)、2-丁氧基-6-碘-3-丙基-4H-1-苯并吡喃-4-酮、3-丁炔-1-基、N-[6-[[[(1-甲基-1H-四唑-5-基) 苯基亚甲基] 氨基] 氧基] 甲基]-2-吡啶基] 氨基甲酸酯、N- (4-氯-2-硝基苯基) -N-乙基-4-甲基苯磺酰胺、N'-[4-[4-氯-3- (三氟甲基) 苯氧基]-2,5-二甲基苯基]-N-乙基-N-甲基甲胺嘧啶酰胺、N-[[(环丙基甲氧基) 氨基] [6- (二氟甲氧基) -2,3-二氟苯基] 亚甲基] 苯乙酰胺、2,6-二甲基-1H,5H-[1,4] 二硫基[2,3-c:5,6-c'] 二吡咯-1,3,5,7 (2H,6H) -四酮、5-氟-2-[(4-甲基苯基) 甲氧基]-4-嘧啶胺、5-氟-2-[(4-氟苯基) 甲氧基]-4-嘧啶胺和4-氟苯基N-[1-[[[1- (4-氰基苯基) 乙基] 磺酰基] 甲基] 丙基] 氨基甲酸、N-[6-[[[(1-甲基-1H-四唑-5-基) 苯基亚甲基] 氨基] 氧基] 甲基]-2-吡啶基] 氨基甲酸戊酯、N-[4-[[[(1-甲基-1H-四唑-5-基) 苯基亚甲基] 氨基] 氧基] 甲基]-2-噻唑基] 氨基甲酸戊酯和N-[6-[[[(Z) - (1-甲基-1H-四唑-5-基) 苯基亚甲基] 氨基] 氧基] 甲基]-2-吡啶基] 氨基甲酸戊酯。(b46) 类除了上述特定类别 (例如 (b1)、(b10) 和 (b22)) 之外还包括有丝分裂以及细胞分裂抑制杀真菌剂。

[0624] 其作用方式可能未知或尚未归类的其他“除 (1) 至 (46) 类杀真菌剂之外的杀真菌剂”包括如下所示选自组分 (b49.7) 至 (b49.12) 的杀真菌化合物。

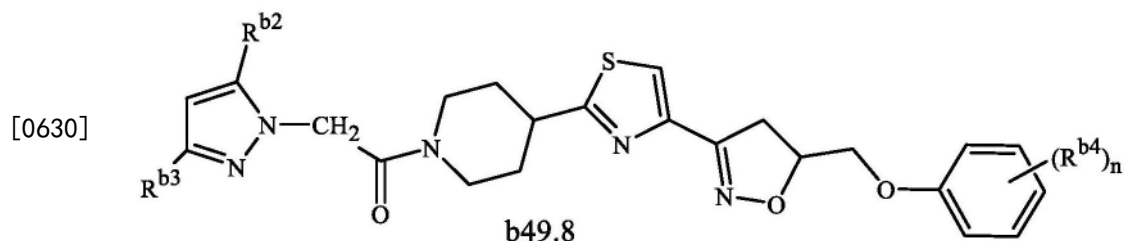
[0625] 组分 (b49.7) 涉及式b49.7化合物





[0628] 式b49.7化合物的实例包括(b49.7a) 2-[1-[2-[3,5-双(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酰基]-4-哌啶基]-4-噻唑甲酸(2-氯-6-氟苯基)甲酯(登记号1299409-40-7)和(b49.7b) 2-[1-[2-[3,5-双(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酰基]-4-哌啶基]-4-噻唑甲酸(1R)-1,2,3,4-四氢-1-萘基酯(登记号1299409-42-9)。制备式b49.2化合物的方法见述于PCT专利公开W0 2009/132785和W0 2011/051243中。

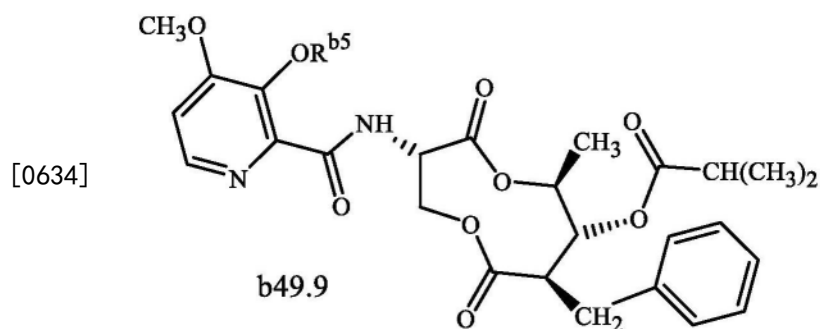
[0629] 组分(b49.8)涉及式b49.8化合物



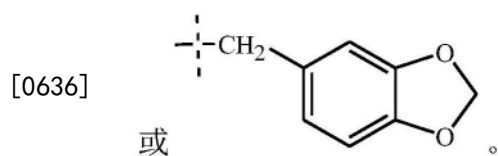
[0631] 其中R^{b2}为CH₃、CF₃或CHF₂; R^{b3}为CH₃、CF₃或CHF₂; R^{b4}为卤素或氰基; 且n为0、1、2或3。

[0632] 式b49.8化合物的实例包括(b49.8a) 1-[4-[4-[5-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]-4,5-二氢-3-异噻唑基]-2-噻唑基]-1-哌啶基]-2-[5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酮。制备式b49.8化合物的方法见述于PCT专利公开PCT/US11/64324。

[0633] 组分(b4799)涉及式b49.9化合物



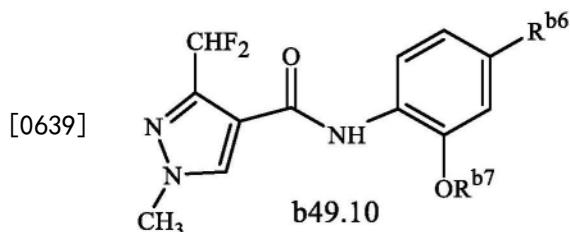
[0635] 其中R^{b5}为-CH₂OC(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH₃、-CH₂OC(O)CH₃、-C(O)OCH₂CH(CH₃)₂



[0637] 式b49.9化合物的实例包括(b49.9a) 2-甲基丙酸[[4-甲氧基-2-[[[(3S,7R,8R,9S)-9-甲基-8-(2-甲基-1-氧代丙氧基)-2,6-二氧化-7-(苯基甲基)-1,5-二氧六环-3-基]氨基]羰基]-3-吡啶基]氧基]甲酯(登记号517875-34-2)、(b49.9b) 2-甲基丙酸(3S,6S,7R,8R)-3-[[[3-(乙酰基氧基)-4-甲氧基-2-吡啶基]羰基]氨基]-6-甲基-4,9-二氧化-8-(苯基甲基)-1,5-二氧六环-7-基酯(登记号234112-93-7)、(b49.9c) 2-甲基丙酸(3S,6S,7R,8R)-3-[[[3-(乙酰基氧基)甲氧基]-4-甲氧基-2-吡啶基]羰基]氨基]-6-甲基-4,9-二氧化-

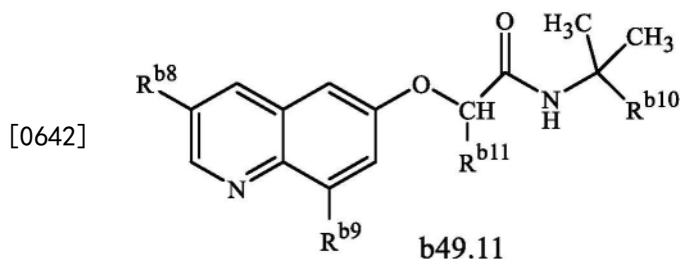
8-(苯基甲基)-1,5-二氧六环-7-基酯(登记号517875-31-9)、(b49.9d) 2-甲基丙酸(3S,6S,7R,8R)-3-[[[4-甲氧基-3-[(2-甲基丙氧基)羰基]氧基]-2-吡啶基]羰基]氨基]6-甲基-4,9-二氧化-8-(苯基甲基)-1,5-二氧六环-7-基酯(登记号328256-72-0)和(b49.9e) N-[[3-(1,3-苯并二噁醇-5-基甲氧基)-4-甲氧基-2-吡啶基]羰基]-O-[2,5-二脱氧-3-O-(2-甲基-1-氧代丙基)-2-(苯基甲基)L-阿拉伯糖酰基]-L-丝氨酸,(1→4')-内酯(登记号1285706-70-8)。制备式b49.9化合物的方法见述于PCT专利公开WO 99/40081、WO 2001/014339、WO 2003/035617和WO 2011044213。

[0638] 组分(b49.10)涉及式b49.10化合物



[0640] 其中 R^{b6} 为H或F,且 R^{b7} 为 $-\text{CF}_2\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ 或 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 。式b49.10化合物的实例是(b49.10a) 3-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-(1,1,2,3,3,3-六氟丙氧基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(登记号1172611-40-3)和(b49.10b) 3-(二氟甲基)-1-甲基-N-[2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(登记号923953-98-4)。式b49.10化合物可以通过PCT专利公开WO 2007/017450中描述的方法制备。

[0641] 组分b49.11涉及式b49.11的化合物



[0643] 其中

[0644] R^{b8} 为卤素、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_2 - C_4 炔基;

[0645] R^{b9} 为H、卤素或 C_1 - C_4 烷基;

[0646] R^{b10} 为 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 卤代烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基、 C_4 - C_{12} 烷氧基烯基、 C_4 - C_{12} 烷氧基炔基、 C_1 - C_{12} 烷硫基或 C_2 - C_{12} 烷硫基烷基;

[0647] R^{b11} 为甲基或 $-\text{Y}^{b13}-\text{R}^{b12}$;

[0648] R^{b12} 为 C_1 - C_2 烷基;且

[0649] Y^{b13} 为 CH_2 、O或S。

[0650] 式b49.11化合物的实例包括(b49.11a) 2-[(3-溴-6-喹啉基)氧基]-N-(1,1-二甲基-2-丁炔-1-基)-2-(甲基硫基)乙酰胺、(b49.11b) 2[(3-乙炔基-6-喹啉基)氧基]-N-[1-(羟基甲基)-1-甲基-2-丙炔-1-基]-2-(甲基硫基)乙酰胺、(b49.11c) N-(1,1-二甲基-2-丁炔-1-基)-2-[(3-乙炔基-6-喹啉基)氧基]-2-(甲基硫基)乙酰胺、(b49.11d) 2-[(3-溴-8-甲基-6-喹啉基)氧基]-N-(1,1-二甲基-2-丙炔-1-基)-2-(甲基硫基)乙酰胺和(b49.11e) 2-[(3-溴-6-喹啉基)氧基]-N-(1,1-二甲基乙基)丁酰胺。式b49.11化合物、其作为杀真菌

剂的用途和制备方法是众所周知的;参见例如PCT专利公开WO 2004/047538、WO 2004/108663、WO 2006/058699、WO 2006/058700、WO 2008/110355、WO 2009/030469、WO 2009/049716和WO 2009/087098。

[0651] 组分49.12涉及N'-[4-[[3-[(4-氯苯基)甲基]-1,2,4-噻二唑-5-基]氧基]-2,5-二甲基苯基]-N-乙基-N-甲基甲亚胺酰胺,据信其抑制参与甾醇生物合成的C₂₄-甲基转移酶。

[0652] 因此值得注意的是包含式1化合物和至少一种选自上述类别(1)至(49)的杀真菌化合物的混合物(即组合物)。还值得注意的是包含所述混合物(以杀真菌有效量)并且还包含至少一种选自表面活性剂、固体稀释剂和液体稀释剂的额外组分的组合物。特别值得注意的是包含式1化合物和至少一种杀真菌化合物的混合物(即组合物),该杀真菌化合物选自上文结合类别(1)至(49)列出的特定化合物。还特别值得注意的是包含所述混合物(以杀真菌有效量)并且还包含至少一种选自表面活性剂、固体稀释剂和液体稀释剂的额外表面活性剂的组合物。

[0653] 组分(b)杀真菌剂的实例包括:阿拉酸式苯-S-甲基(acibenzolar-S-methyl)、杀螟丹(aldimorph)、唑啉菌胺(ametocetradin)、吡唑磺菌胺(amisulbrom)、敌菌灵(anilazine)、戊环唑(azaconazole)、嘧菌酯(azoxystrobin)、苯霜灵(benalaxyl)(包括苯霜灵-M)、麦锈灵(benodanil)、苯菌灵(benomyl)、苯噻菌胺(benthiavalicarb)(包括异丙基苯噻菌胺)、苯并烯氟菌唑(benzovindiflupyr)、贝斯氧杂嗪(bethoxazin)、乐杀螨(binapacryl)、联苯(biphenyl)、双苯三唑醇(bitertanol)、联苯吡菌胺(bixafen)、杀稻瘟菌素-S(blasticidin-S)、啉酰菌胺(boscalid)、糠菌唑(bromuconazole)、乙嘧酚磺酸酯(bupirimate)、丁赛特(buthiobate)、敌菌丹(captafol)、克菌丹(captan)、多菌灵(carbendazim)、萎锈灵(carboxin)、环丙酰菌胺(carpropamid)、地茂散(chloroneb)、百菌清(chlorothalonil)、乙菌利(chlozolate)、克霉唑(clotrimazole)、氢氧化铜、氯化铜、硫酸铜、丁香菌酯(coumoxystrobin)、赛座灭(cyazofamid)、环氟菌胺(cyflufenamid)、霜脲氰(cymoxanil)、环丙唑醇(cyproconazole)、嘧菌环胺(cyprodinil)、抑菌灵(dichlofluanid)、双氯氰菌胺(diclocymet)、啉菌清(diclomezine)、氯硝胺(dicloran)、乙霉威(diethofencarb)、恶醚唑(difenoconazole)、二氟林(diflumetorim)、甲菌定(dimethirimol)、烯酰吗啉(dimethomorph)、甲氧菌平(dimoxystrobin)、烯唑醇(diniconazole)(包括烯唑醇M)、敌螨普(dinocap)、二噻农(dithianon)、二硫杂环戊烷类(dithiolanes)、十二环吗啉(dodemorph)、多果定(dodine)、益康唑(econazole)、敌瘟磷(edifenphos)、烯肟菌酯(enoxastrobin)(也称作烯肟菌酯(enestroburin))、氟环唑(epoxiconazole)、乙环唑(etaconazole)、噻唑菌胺(ethaboxam)、乙嘧酚(ethirimol)、土菌灵(etridiazole)、噁唑菌酮(famoxadone)、咪唑菌酮(fenamidone)、氯苯嘧啶醇(fenarimol)、烯肟菌胺(fenaminstrobin)、腈苯唑(fenbuconazole)、甲呋酰苯胺(fenfuram)、环酰菌胺(fenhexamid)、氰菌胺(fenoxanil)、拌种咯(fenpiclonil)、苯锈啉(fenpropidin)、丁苯吗啉(fenpropimorph)、胺苯吡菌酮(fenpyrazamine)、三苯基乙酸锡(fentin acetate)、三苯基氯化锡(fentin chloride)、三苯基氢氧化锡(fentin hydroxide)、福美铁(ferbam)、嘧菌脲(ferimzone)、flometoquin、florylpicoxamid、氟啉胺(flauzinam)、咯菌腈(fludioxonil)、氟菌唑酯(flufenoxystrobin)、氟茚唑菌胺

(fluindapyr)、氟吗啉(flumorph)、氟吡菌胺(fluopicolide)、氟吡菌酰胺(fluopyram)、氟氯菌核利(flouroimide)、氟嘧菌酯(fluoxastrobin)、氟喹唑(fluquinconazole)、氟硅唑(flusilazole)、磺菌胺(flusulfamide)、氟噻菌净(flutianil)、氟酰胺(flutolanil)、粉唑醇(flutriafol)、氟唑菌酰胺(fluxapyroxad)、灭菌丹(folpet)、四氯苯酞(fthalide)、麦穗宁(fuberidazole)、呋霜灵(furalaxyl)、呋吡酰胺(furametpyr)、多果定(guazatine)、己唑醇(hexaconazole)、恶霉灵(hymexazole)、抑霉唑(imazalil)、酰胺唑(imibenconazole)、克热净烷苯磺酸盐(iminoctadine albesilate)、克热净三乙酸盐(iminoctadine triacetate)、碘代丙炔基丁基甲氨酸酯(iodocarb)、种菌唑(ipconazole)、异稻瘟净(iprobenfos)、异菌脲(iprodione)、异丙菌胺(iprovalicarb)、异康唑(isoconazole)、异氟酰胺(isofetamid)、稻瘟灵(isoprothiolane)、异氟吡兰(isoflucypram)、吡唑萘菌胺(isopyrazam)、异噻菌胺(isotianil)、春雷霉素(kasugamycin)、醚菌酯(kresoxim-methyl)、代森锰锌(mancozeb)、双炔酰菌胺(mandepropanid)、曼珠菌素(mandestrobin)、代森锰(maneb)、灭派林(mepanipyrim)、灭锈胺(mepronil)、消螨普(meptyldinocap)、甲霜灵(metalaxyl)(包括甲霜灵M/精甲霜灵(mefenoxam))、氯氟醚菌唑(mefentrifluconazole)、叶菌唑(metconazole)、磺菌威(methasulfocarb)、代森联(metiram)、苯氧菌胺(metominostrobin)、苯菌酮(metrafenone)、咪康唑(miconazole)、腈菌唑(myclobutanil)、奈替芬(naftifine)、甲肿铁铵(neo-asozin)、氟苯嘧啶醇(nuarimol)、辛噻酮(octhilinone)、呋酰胺(ofurace)、肟醚菌胺(orysastrobin)、噁霜灵(oxadixyl)、氟噻唑吡乙酮(oxathiapiprolin)、噁唑酸(oxolinic acid)、噁咪唑(oxpoconazole)、氧化萎锈灵(oxycarboxin)、氧四环素(oxytetracycline)、稻瘟酯(pefurazoate)、戊菌唑(penconazole)、戊菌隆(pencycuron)、戊苯吡菌胺(penflufen)、吡噻菌胺(penthiopyrad)、亚磷酸(包括其盐,例如三乙膦酸铝)、吡卡因(picarbutrazox)、啉氧菌酯(picoxystrobin)、粉病灵(piperalin)、多抗霉素(polyoxin)、烯丙异噻唑(probenazole)、咪鲜安(prochloraz)、腐霉利(procymidone)、霜霉威(propamacarb)、丙环唑(propiconazole)、丙森锌(propineb)、丙氧喹啉(proquinazid)、硫菌威(prothiocarb)、丙硫菌唑(prothioconazole)、唑菌胺酯(pyraclostrobin)、唑胺菌酯(pyrametostrobin)、唑菌酯(pyraoxystrobin)、定菌磷(pyrazophos)、吡菌苯威(pyribencarb)、稗草畏(pyributicarb)、啉斑肟(pyrifenox)、嘧霉胺(pyrimethanil)、氯芬酮(pyriofenone)、氯啉菌酯(pyrisoxazole)、咯喹酮(pyroquilon)、硝吡咯菌素(pyrrolnitrin)、喹唑(quinconazole)、灭螨猛(quinomethionate)、快诺芬(quinoxyfen)、五氯硝基苯(quintozene)、氟唑环菌胺(sedaxane)、硅噻菌胺(silthiofam)、硅氟唑(simeconazole)、螺环菌胺(spiroxamine)、链霉素(streptomycin)、硫(sulfur)、戊唑醇(tebuconazole)、特弗喹啉(tebufloquin)、克枯烂(teclofthalam)、四氯硝基苯(tecnazene)、特比萘芬(terbinafine)、氟醚唑(tetraconazole)、噻菌灵(thiabendazole)、噻呋灭(thifluzamide)、托布津(thiophanate)、甲基硫菌灵(thiophanate-methyl)、二硫四甲秋兰姆(thiram)、噻酰菌胺(tiadinil)、甲基立枯磷(tolclofos-methyl)、甲磺菌胺(tolnifanide)、托洛卡(tolprocarb)、甲苯氟磺胺(tolyfluand)、三唑酮(triadimefon)、三唑醇(triadimenol)、嘧菌醇(triarimol)、三环唑(triticonazole)、唑菌嗪(triazoxide)、三碱式硫酸铜、三环

唑(tricyclazole)、氯啉菌酯(triclopyricarb)、十三吗啉(tridemorph)、肟菌酯(trifloxystrobin)、氟菌唑(triflumizole)、噁嗪灵(triforine)、垂吗酰胺(trimorphamide)、烯效唑(uniconazole)、烯效唑-P(uniconazole-P)、井冈霉素(validamycin)、霜霉灭(valifenalate)(也称作valiphenal)、乙烯菌核利(vinclozolin)、代森锌(zineb)、福美锌(ziram)、苯酰菌胺(zoxamide)、2-甲基丙酸(3S,6S,7R,8R)-3-[[[3-(乙酰基氧基)甲氧基]-4-甲氧基-2-吡啶基]羰基]氨基]-6-甲基-4,9-二氧代-8-(苯基甲基)-1,5-二氧六环-7-基酯、2-甲基丙酸(3S,6S,7R,8R)-3-[[[3-(乙酰基氧基)-4-甲氧基-2-吡啶基]羰基]氨基]-6-甲基-4,9-二氧代-8-(苯基甲基)-1,5-二氧六环-7-基酯、N-[[3-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基甲氧基)-4-甲氧基-2-吡啶基]羰基]-0-[2,5-二脱氧-3-0-(2-甲基-1-氧代丙基)-2-(苯基甲基)-L-阿拉伯糖酰基]-L-丝氨酸,(1→4')-内酯、N-[2-(1S,2R)-[1,1'-联环丙基]-2-基苯基]-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺、2-[(3-溴-6-喹啉基)氧基]-N-(1,1-二甲基-2-丁炔-1-基)-2-(甲基硫基)乙酰胺、2-[(3-溴-6-喹啉基)氧基]-N-(1,1-二甲基乙基)丁酰胺、2-[(3-溴-8-甲基-6-喹啉基)氧基]-N-(1,1-二甲基-2-丙炔-1-基)-2-(甲基硫基)乙酰胺、2-丁氧基-6-碘-3-丙基-4H-1-苯并吡喃-4-酮、N-[6-[[[(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯基亚甲基]氨基]氧基]甲基]-2-吡啶基]氨基甲酸3-丁炔-1-基酯、 α -(1-氯环丙基)- α -[2-(2,2-二氯环丙基)乙基]-1H-1,2,4-三唑-1-乙醇、2-[2-(1-氯环丙基)-4-(2,2-二氯环丙基)-2-羟基丁基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮、(α S)-[3-(4-氯-2-氟苯基)-5-(2,4-二氟苯基)-4-异噁唑基]-3-吡啶甲醇、rel-1-[[2R,3S)-3-(2-氯苯基)-2-(2,4-二氟苯基)-2-环氧乙烷基]甲基]-1H-1,2,4-三唑、rel-2-[[2R,3S)-3-(2-氯苯基)-2-(2,4-二氟苯基)-2-环氧乙烷基]甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮、rel-1-[[2R,3S)-3-(2-氯苯基)-2-(2,4-二氟苯基)-2-环氧乙烷基]甲基]-5-(2-丙烯-1-基硫基)-1H-1,2,4-三唑、3-[5-(4-氯苯基)-2,3-二甲基-3-异噁唑烷基]吡啶、(2-氯-6-氟苯基)-甲基-2-[1-[2-[3,5-双(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酰基]-4-哌啶基]-4-噻唑甲酸酯、N'-[4-[3-(4-氯苯基)甲基]-1,2,4-噻二唑-5-基]氧基]-2,5-二甲基苯基]-N-乙基-N-甲基-甲亚胺酰胺、N-[2-[4-[3-(4-氯苯基)-2-丙炔-1-基]氧基]-3-甲氧基苯基]乙基]-3-甲基-2-[(甲基磺酰基)氨基]丁酰胺、N-[2-[4-[3-(4-氯苯基)-2-丙炔-1-基]氧基]-3-甲氧基苯基]乙基]-3-甲基-2-[(乙基磺酰基)氨基]丁酰胺、N'-[4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基]-2,5-二甲基苯基]-N-乙基-N-甲基甲亚胺酰胺、N-环丙基-3-(二氟甲基)-5-氟-1-甲基-N-[[2-(1-甲基乙基)苯基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-[[环丙基甲氧基]氨基][6-(二氟甲氧基)-2,3-二氟苯基]亚甲基]苯乙酰胺、N-[2-(2,4-二氯苯基)-2-甲氧基-1-甲基乙基]-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-(3',4'-二氟[1,1'-联苯]-2-基)-3-(三氟甲基)-2-吡啶甲酰胺、3-(二氟甲基)-N-(2,3-二氢-1,1,3-三甲基-1H-茛-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺、3-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-(1,1,2,3,3,3-六氟丙氧基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺、5,8-二氟-N-[2-[3-甲氧基-4-[[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]苯基]乙基]-4-喹啉胺、3-(二氟甲基)-1-甲基-N-[2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺、1-[4-[4-[5R-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]-4,5-二氢-3-异噁唑基]-2-噻唑基]-1-哌啶基]-2-[5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酮、N-(1,1-二甲基-2-丁炔-1-基)-2-[(3-乙炔基-6-喹啉基)氧基]-2-(甲基硫基)乙酰胺、2,6-二甲基-1H,5H-[1,4]二硫代[2,3-c:5,6-c']二吡咯-1,3,5,7(2H,6H)-四

酮、2-[(3-乙炔基-6-喹啉基) 氧基]-N-[1-(羟基甲基)-1-甲基-2-丙炔-1-基]-2-(甲基硫基) 乙酰胺、N-[1-[[[1-(4-氰基苯基) 乙基] 磺酰基] 甲基] 丙基] 氨基甲酸4-氟苯酯、5-氟-2-[(4-氟苯基) 甲氧基]-4-嘧啶胺、5-氟-2-[(4-甲基苯基) 甲氧基]-4-嘧啶胺、2-甲基丙酸(3S,6S,7R,8R)-3-[[[4-甲氧基-3-[(2-甲基丙氧基) 羰基] 氧基]-2-吡啶基] 羰基] 氨基]-6-甲基-4,9-二氧代-8-(苯基甲基)-1,5-二氧六环-7-基酯、 α -(甲氧基亚氨基)-N-甲基-2-[[[1-[3-(三氟甲基) 苯基] 乙氧基] 亚氨基] 甲基] 苯乙酰胺、2-甲基丙酸[[4-甲氧基-2-[[[(3S,7R,8R,9S)-9-甲基-8-(2-甲基-1-氧代丙氧基)-2,6-二氧代-7-(苯基甲基)-1,5-二氧六环-3-基] 氨基] 羰基]-3-吡啶基] 氧基] 甲基酯、N-[6-[[[(1-甲基-1H-四唑-5-基) 苯基亚甲基] 氨基] 氧基] 甲基]-2-吡啶基] 氨基甲酸戊酯、N-[4-[[[(1-甲基-1H-四唑-5-基) 苯基亚甲基] 氨基] 氧基] 甲基]-2-噻唑基] 氨基甲酸戊酯和N-[6-[[[(Z)-(1-甲基-1H-四唑-5-基) 苯基亚甲基] 氨基] 氧基] 甲基]-2-吡啶基] 氨基甲酸戊酯以及2-[1-[2-[3,5-双(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基] 乙酰基]-4-哌啶基]-4-噻唑甲酸(1R)-1,2,3,4-四氢-1-萘基酯。因此,值得注意的是一种包含作为组分(a)的式1化合物(或其N-氧化物或盐)和作为组分(b)的至少一种选自以上所列的杀真菌剂的杀真菌组合物。

[0654] 特别值得注意的是式1化合物(或其N-氧化物或盐)(即组合物中的组分(a))与以下物质的组合:啞菌酯(azoxystrobin)、苯并烯氟菌唑(benzovindiflupyr)、联苯吡菌胺(bixafen)、克菌丹(captan)、环丙酰菌胺(carpropamid)、百菌清(chlorothalonil)、氢氧化铜、氯化铜、硫酸铜、环丙唑醇(cyproconazole)、啞菌环胺(cyprodinil)、乙霉威(diethofencarb)、恶醚唑(difenoconazole)、烯酰吗啉(dimethomorph)、氟环唑(epoxiconazole)、噻唑菌胺(ethaboxam)、氯苯嘧啶醇(fenarimol)、环酰菌胺(fenhexamid)、氟啶胺(fluzinam)、咯菌腈(fludioxonil)、氟茚唑菌胺(fluidinapyr)、氟吡菌酰胺(flupyram)、氟硅唑(flusilazole)、氟噻菌净(flutianil)、粉唑醇(flutriafol)、氟唑菌酰胺(fluxapyroxad)、灭菌丹(folpet)、异菌脲(iprodione)、异氟酰胺(isofetamid)、异氟吡兰(isoflucypram)、吡唑萘菌胺(isopyrazam)、醚菌酯(kresoxim-methyl)、代森锰锌(mancozeb)、曼珠菌素(mandestrobin)、消螨普(meptyldinocap)、甲霜灵(metalaxyl)(包括甲霜灵M/精甲霜灵(mefenoxam))、氯氟醚菌唑(mefentrifluconazole)、叶菌唑(metconazole)、苯菌酮(metrafenone)、腈菌唑(myclobutanil)、氟噻唑吡乙酮(oxathiapiprolin)、戊苯吡菌胺(penflufen)、吡噻菌胺(penthiopyrad)、亚磷酸(包括其盐,例如三乙膦酸铝)、啞氧菌酯(picoxystrobin)、丙环唑(propiconazole)、丙氧喹啉(proquinazid)、丙硫菌唑(prothioconazole)、唑菌胺酯(pyraclostrobin)、啞霉胺(pyrimethanil)、氟唑环菌胺(sedaxane)、螺环菌胺(spiroxamine)、硫、戊唑醇(tebuconazole)、甲基硫菌灵(thiophanate-methyl)、肟菌酯(trifloxystrobin)、苯酰菌胺(zoxamide)、 α -(1-氯环丙基)- α -[2-(2,2-二氯环丙基)乙基]-1H-1,2,4-三唑-1-乙醇、2-[2-(1-氯环丙基)-4-(2,2-二氯环丙基)-2-羟基丁基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮、N-[2-(2,4-二氯苯基)-2-甲氧基-1-甲基乙基]-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺、3-(二氟甲基)-N-(2,3-二氢-1,1,3-三甲基-1H-茚-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺、1-[4-[4-[5R-(2,6-二氟苯基)-4,5-二氢-3-异噻唑基]-2-噻唑基]-1-哌啶基]-2-[5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酮、1,1-二甲基乙基N-[6-[[[(1-甲基-1H-四唑-5-基) 苯基亚甲基] 氨基] 氧基] 甲基]-2-吡啶基] 氨基甲酸酯、2,

6-二甲基-1H,5H-[1,4]二硫代[2,3-c:5,6-c']二吡咯-1,3,5,7(2H,6H)-四酮、5-氟-2-[(4-氟苯基)甲氧基]-4-嘧啶胺、5-氟-2-[(4-甲基苯基)甲氧基]-4-嘧啶胺、(α S)-[3-(4-氯-2-氟苯基)-5-(2,4-二氟苯基)-4-异噁唑基]-3-吡啶甲醇、rel-1-[[(2R,3S)-3-(2-氯苯基)-2-(2,4-二氟苯基)-2-环氧乙烷基]甲基]-1H-1,2,4-三唑、rel-2-[[(2R,3S)-3-(2-氯苯基)-2-(2,4-二氟苯基)-2-环氧乙烷基]甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮和 rel-1-[[(2R,3S)-3-(2-氯苯基)-2-(2,4-二氟苯基)-2-环氧乙烷基]甲基]-5-(2-丙烯-1-基硫基)-1H-1,2,4-三唑(即作为组合物中的组分(b))。

[0655] 可与本发明的化合物一起配制的其他生物学活性化合物或试剂的实例是:无脊椎害虫防治化合物或试剂诸如:阿巴美丁(abamectin)、高灭磷(acephate)、啉虫脒(acetamiprid)、氟丙菊酯(acrinathrin)、双丙环虫酯(afidopyropen)(环丙烷甲酸[(3S,4R,4aR,6S,6aS,12R,12aS,12bS)-3-[(环丙基羰基)氧基]-1,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-十氢-6,12-二羟基-4,6a,12b-三甲基-11-氧代-9-(3-吡啶基)-2H,11H-萘并[2,1-b]吡喃并[3,4-e]吡喃-4-基]甲酯)、磺胺螨酯(amidoflumet)(S-1955)、阿维菌素(ivermectin)、印楝素(azadirachtin)、谷硫磷(azinphos-methyl)、联苯菊酯(bifenthrin)、联苯肼酯(bifenazate)、噻嗪酮(buprofezin)、克百威(carbofuran)、杀螟丹(cartap)、氯虫苯甲酰胺(chlorantraniliprole)、虫螨腈(chlorfenapyr)、定虫隆(chlorfluazuron)、毒死蜱(chlorpyrifos)、甲基毒死蜱(chlorpyrifos-methyl)、环虫酰肼(chromafenozide)、噻虫胺(clothianidin)、溴氰虫酰胺(cyantraniliprole)(3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-N-[4-氰基-2-甲基-6-[(甲基氨基)羰基]苯基]-1H-吡唑-5-甲酰胺)、环溴虫酰胺(cyclaniliprole)(3-溴-N-[2-溴-4-氯-6-[[(1-环丙基乙基)氨基]羰基]苯基]-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-甲酰胺)、环磷酰胺((5S,8R)-1-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2,3,5,6,7,8-六氢-9-硝基-5,8-环氧基-1H-咪唑并[1,2-a]氮杂萘)、丁氟螨酯(cyflumetofen)、氟氯氰菊酯(cyfluthrin)、 β -氟氯氰菊酯(beta-cyfluthrin)、氯氟氰菊酯(cyhalothrin)、高氯氟氰菊酯(lambda-cyhalothrin)、氯氰菊酯(cypermethrin)、灭蝇胺(cyromazine)、溴氰菊酯(deltamethrin)、丁醚脲(diafenthiuron)、二嗪磷(diazinon)、狄氏剂(dieldrin)、除虫脲(diflubenzuron)、四氟甲醚菊酯(dimefluthrin)、乐果(dimethoate)、呋虫胺(dinotefuran)、二苯丙醚(diofenolan)、甲氨基阿维菌素(emamectin)、硫丹(endosulfan)、S-氰戊菊酯(esfenvalerate)、乙虫腈(ethiprole)、苯硫威(fenothiocarb)、苯氧威(fenoxycarb)、甲氰菊酯(fenpropathrin)、氰戊菊酯(fenvalerate)、氟虫腈(fipronil)、氟啉虫酰胺(flonicamid)、氟苯虫酰胺(flubendiamide)、氟氰戊菊酯(flucythrinate)、氟菌螨酯(flufenoxystrobin)((α E)-2-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]甲基]- α -(甲氧基亚甲基)苯乙酸甲酯)、氟噻虫砒(fluensulfone)(5-氯-2-[(3,4,4-三氟-3-丁烯1-基)磺酰基]噻唑)、氟虫腈(flupiprole)(1-[2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基]-5-[(2-甲基-2-丙烯-1-基)氨基]-4-[(三氟甲基)亚磺酰基]-1H-吡唑-3-甲腈)、氟吡呋喃酮(flupyradifurone)(4-[[(6-氯-3-吡啶基)甲基](2,2-二氟乙基)氨基]-2(5H)-呋喃酮)、 τ -氟胺氰菊酯(tau-fluvalinate)、噻虫胺(flufenexirim)(UR-50701)、氟虫脲(flufenoxuron)、大福松(fonophos)、氯虫酰肼(halofenozide)、七氟菊酯(heptafluthrin)(2,2-二甲基-3-[(1Z)-3,3,3-三氟-1-丙烯-1-基]环丙烷甲酸[2,3,5,6-四氟-4-(甲氧基甲基)苯基]甲酯)、氟铃脲(hexaflumuron)、伏

蚁肼(hydramethylnon)、吡虫啉(imidacloprid)、茚虫威(indoxacarb)、异柳磷(isofenphos)、虱螨脲(lufenuron)、马拉硫磷(malathion)、氯氟醚菊酯(meperfluthrin) ([2,3,5,6-四氟-4-(甲氧基甲基)苯基]甲基(1R,3S)-3-(2,2-二氯乙烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸酯)、氰氟虫肼(metaflumizone)、四聚乙醛(metaldehyde)、甲胺磷(methamidophos)、杀扑磷(methidathion)、灭多威(methomyl)、烯虫酯(methoprene)、甲氧滴滴涕(methoxychlor)、甲氧虫酰肼(methoxyfenozide)、甲氧吡氟菊酯(metofluthrin)、米尔贝肟(milbemycin oxime)、氟氯菊酯(momfluorothrin) ([2,3,5,6-四氟-4-(甲氧基甲基)苯基]甲基-3-(2-氰基-1-丙烯-1-基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸酯)、久效磷(monocrotophos)、烟碱(nicotine)、烯啶虫胺(nitenpyram)、硝虫噻嗪(nithiazine)、氟酰脲(novaluron)、多氟脲(noviflumuron) (XDE-007)、杀线威(oxamyl)、吡氟虫胺(pyflubumide) (1,3,5-三甲基-N-(2-甲基-1-氧代丙基)-N-[3-(2-甲基丙基)-4-[2,2,2-三氟-1-甲氧基-1-(三氟甲基)乙基]苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺)、对硫磷(parathion)、甲基对硫磷(parathion-methyl)、扑灭司林(permethrin)、甲拌磷(phorate)、伏杀硫磷(phosalone)、亚胺硫磷(phosmet)、磷胺(phosphamidon)、抗蚜威(pirimicarb)、丙溴磷(profenofos)、丙氟菊酯(profluthrin)、吡蚜酮(pymetrozine)、吡氟丙烷(pyrafluprole)、除虫菊素(pyrethrin)、三氟甲吡醚(pyridalyl)、吡氟啉松(pyrifluquinazon)、啉啉胺(pyriminostrobin) ((α E)-2-[[[2-[(2,4-二氯苯基)氨基]-6-(三氟甲基)-4-啉啉基]氧基]甲基]- α -(甲氧基亚甲基)苯乙酸甲酯)、吡虫啉(pyriprole)、吡丙醚(pyriproxyfen)、鱼藤酮(rotenone)、利阿诺定(ryanodine)、乙基多杀菌素(spinetoram)、多杀霉素(spinosad)、螺螨酯(spirodiclofen)、螺甲螨酯(spiromesifen) (BSN 2060)、螺虫乙酯(spirotetramat)、氟啉虫胺脒(sulfoxaflo)、sulprofos、虫酰肼(tebufenozide)、氟苯脲(teflubenzuron)、七氟菊酯(tefluthrin)、特丁磷(terbufos)、杀虫畏(tetrachlorvinphos)、四氟醚菊酯(tetramethylfluthrin)、噻虫啉(thiacloprid)、噻虫嗪(thiamethoxam)、硫双威(thiodicarb)、杀虫双(thiosultap-sodium)、啉虫酰胺(tolfenpyrad)、四溴菊酯(tralomethrin)、啉蚜威(triazamate)、敌百虫(trichlorfon)和杀铃脲(triflumuron);和生物制剂,包括昆虫病原细菌诸如苏云金芽孢杆菌鳊泽亚种(*Bacillus thuringiensis* subsp.aizawai)、苏云金芽孢杆菌库斯塔克亚种(*Bacillus thuringiensis* subsp.kurstaki)和苏云金芽孢杆菌的包裹的 δ -内毒素(例如Cellcap、MPV、MPVII);昆虫病原真菌,诸如绿麝香真菌(muscardine fungus);昆虫病原病毒,包括杆状病毒、核多角体病毒(NPV)诸如如HzNPV、AfNPV;和颗粒病毒(GV)诸如CpGV。

[0656] 本发明的化合物及其组合物可施用于经遗传转化以表达对无脊椎害虫有毒的蛋白质(例如苏云金芽孢杆菌 δ -内毒素)的植物。外源施用的本发明的杀真菌化合物的作用可以为所表达的毒素蛋白提供增强的作用。

[0657] 农业保护剂(即杀昆虫剂、杀真菌剂、杀线虫剂、杀螨剂、除草剂和生物制剂)的一般参考资料包括The Pesticide Manual,第13版,C.D.S.Tomlin编辑,British Crop Protection Council,Farnham,Surrey,U.K.,2003和The BioPesticide Manual,第2版,L.g.Copping编辑,British Crop Protection Council,Farnham,Surrey,U.K.,2001。

[0658] 对于其中使用一种或多种这些不同混合配对物的实施方案,这些不同混合配对物(总计)与式1化合物的重量比通常在约1:3000至约3000:1之间。值得注意的是约1:300至约

300:1之间的重量比(例如约1:30至约30:1之间的比率)。本领域技术人员可以通过简单实验容易地确定所需生物学活性范围所需的活性成分的生物学有效量。明显的是,包括这些额外组分可以将防治的疾病范围扩大到超出由式1化合物单独防治的范围。

[0659] 在某些情况下,本发明的化合物与其他生物学活性(特别是杀真菌)化合物或试剂(即活性成分)的组合可产生大于累加(即增强)的效果。在确保有效防治害虫的同时,减少释放到环境中的活性成分的量始终是期望的。当杀真菌活性成分的增强效果以提供农艺学上令人满意的真菌防治水平的施用率发生时,此类组合可有利于降低作物生产成本和减少环境负荷。

[0660] 同样在某些情况下,本发明的化合物与其他生物学活性化合物或试剂的组合可对有益于农艺环境的生物产生小于累加(即安全)的效果。例如,本发明的化合物可以保护作物植物上的除草剂或保护有益的昆虫物种(例如昆虫捕食者、传粉者诸如蜜蜂)免受杀昆虫剂的影响。

[0661] 用于与式1化合物一起配制以提供可用于种子处理中的混合物的值得注意的杀真菌剂包括但不限于唑啉磺菌胺(amisulbrom)、嘧菌酯(azoxystrobin)、啉酰菌胺(boscalid)、多菌灵(carbendazim)、萎锈灵(carboxin)、霜脲氰(cymoxanil)、环丙唑醇(cyproconazole)、恶醚唑(difenoconazole)、烯酰吗啉(dimethomorph)、氟啉胺(flazinam)、咯菌腈(fludioxonil)、氟菌螨酯(flufenoxystrobin)、氟吡菌胺(fluopicolide)、氟喹唑(flquinconazole)、氟嘧菌酯(fluxastrobin)、粉唑醇(flutriafol)、氟唑菌酰胺(fluxapyroxad)、种菌唑(ipconazole)、异菌脲(iprodione)、甲霜灵(metalaxyl)、精甲霜灵(mefenoxam)、氯氟醚菌唑(mefentrifluconazole)、叶菌唑(metconazole)、腈菌唑(myclobutanil)、paclobutrazole、戊苯吡菌胺(penflufen)、啉氧菌酯(picoxystrobin)、丙硫菌唑(prothioconazole)、唑菌胺酯(pyraclostrobin)、氟唑环菌胺(sedaxane)、硅噻菌胺(silthiofam)、戊唑醇(tebuconazole)、噻菌灵(thiabendazole)、甲基硫菌灵(thiophanate-methyl)、二硫四甲秋兰姆(thiram)、肟菌酯(trifloxystrobin)和灭菌唑(triticonazole)。

[0662] 可与式1的化合物一起配制以提供可用于种子处理的混合物的无脊椎害虫防治化合物或试剂包括但不限于阿巴美丁(abamectin)、啉虫脒(acetamiprid)、氟丙菊酯(acrinathrin)、双丙环虫酯(afidopyropen)、阿米曲士(amitraz)、阿维菌素(avermectin)、印楝素(azadirachtin)、杀虫磺(bensultap)、联苯菊酯(bifenthrin)、噻嗪酮(buprofezin)、硫线磷(cadusafos)、胺甲奈(carbaryl)、克百威(carbofuran)、杀螟丹(cartap)、氯虫苯甲酰胺(chlorantraniliprole)、虫螨腈(chlorfenapyr)、毒死蜱(chlorpyrifos)、噻虫胺(clothianidin)、溴氰虫酰胺(cyantraniliprole)、环溴虫酰胺(cyclaniliprole)、氟氯氰菊酯(cyfluthrin)、 β -氟氯氰菊酯(beta-cyfluthrin)、氯氟氰菊酯(cyhalothrin)、 γ -氟氯氰菊酯(gamma-cyfluthrin)、高氯氟氰菊酯(lambda-cyhalothrin)、氯氰菊酯(cypermethrin)、 α -氟氯氰菊酯(alpha-cyfluthrin)、 ζ -氟氯氰菊酯(zeta-cyfluthrin)、灭蝇胺(cyromazine)、溴氰菊酯(deltamethrin)、狄氏剂(dieldrin)、呋虫胺(dinotefuran)、二苯丙醚(diofenolan)、甲氨基阿维菌素(emamectin)、硫丹(endosulfan)、S-氰戊菊酯(esfenvalerate)、乙虫腈(ethiprole)、依芬普司(etofenprox)、2,4-二苯基恶唑衍生物(etoxazole)、苯硫威(fenothiocarb)、苯氧威

(fenoxycarb)、氰戊菊酯(fenvalerate)、氟虫腈(fipronil)、氟啉虫酰胺(flonicamid)、氟苯虫酰胺(flubendiamide)、氟噻虫砒(flusulfone)、氟虫脲(flufenoxuron)、氟虫腈(flupiprole)、氟吡呋喃酮(flupyradifurone)、氟胺氰菊酯(fluvalinate)、伐虫脒(formetanate)、噻唑磷(fosthiazate)、七氟菊酯(heptafluthrin)、氟铃脲(hexaflumuron)、伏蚁脒(hydramethylnon)、吡虫啉(imidacloprid)、茚虫威(indoxacarb)、虱螨脲(lufenuron)、氯氟醚菊酯(meperfluthrin)、氰氟虫脒(metaflumizone)、灭梭威(methiocarb)、灭多威(methomyl)、烯虫酯(methoprene)、甲氧虫酰肼(methoxyfenozide)、甲氧吡氟菊酯(metofluthrin)、烯啶虫胺(nitenpyram)、硝虫噻唑(nithiazine)、氟酰脲(novaluron)、杀线威(oxamyl)、吡氟虫胺(pyflubumide)、吡蚜酮(pymetrozine)、除虫菊素(pyrethrin)、噁唑啉(pyriminostrobin)、三氟甲吡啶(pyridalyl)、吡丙醚(pyriproxyfen)、利阿诺定(ryanodine)、乙基多杀菌素(spinetoram)、多杀霉素(spinosad)、螺螨酯(spirodiclofen)、螺甲螨酯(spiromesifen)、螺虫乙酯(spirotetramat)、氟啉虫胺腈(sulfoxaflor)、虫酰肼(tebufenozide)、tetramethrin、四氟醚菊酯(tetramethylfluthrin)、噻虫啉(thiacloprid)、噻虫嗪(thiamethoxam)、硫双威(thiodicarb)、杀虫双(thiosultap-sodium)、四溴菊酯(tralomethrin)、啉蚜威(triazamate)、杀铃脲(triflumuron)、苏云金芽孢杆菌 δ -内毒素、苏云金芽孢杆菌菌株和核型多角体(Nucleo polyhydrosis)病毒菌株。

[0663] 包含可用于种子处理的式1化合物的组合物还可包含细菌和真菌,其具有提供保护免受植物病原真菌或细菌和/或土生动物诸如线虫的有害影响的能力。表现出杀线虫性能的细菌可包括但不限于坚固芽孢杆菌(*Bacillus firmus*)、蜡状芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)、枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)和穿透巴斯德氏菌(*Pasteuria penetrans*)。合适的坚固芽孢杆菌(*Bacillus firmus*)菌株是菌株CNCM I-1582(GB-126),其可作为BioNemTM商购获得。合适的蜡状芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)菌株是菌株NCMM I-1592。两种芽孢杆菌菌株公开于US 6,406,690。表现出杀线虫活性的其他合适的细菌是解淀粉芽孢杆菌(*B. amyloliquefaciens*) IN937a和枯草芽孢杆菌(*B. subtilis*) 菌株gB03。表现出杀真菌性能的细菌可以包括但不限于短小芽孢杆菌(*B. pumilus*) 菌株gB34。表现出杀线虫性能的真菌物种可包括但不限于疣孢漆斑菌(*Myrothecium verrucaria*)、淡紫色拟青霉(*Paecilomyces lilacinus*)和淡紫色拟青霉(*Purpureocillium lilacinum*)。

[0664] 种子处理还可以包括一种或多种天然来源的杀线虫剂,诸如称为harpin的真菌激发子蛋白,它是从某些细菌植物病原体(诸如梨火疫病病菌(*Erwinia amylovora*))中分离出来的。一个实例是可作为N-HibitTM gold CST获得的Harpin-N-Tek种子处理技术。

[0665] 种子处理还可以包括一种或多种豆科植物根瘤菌诸如微共生固氮细菌慢生大豆根瘤菌(*Bradyrhizobium japonicum*)。这些接种剂可以任选地包括一种或多种脂壳寡糖(LCO),它们是由根瘤菌在豆科植物根部开始形成根瘤过程中产生的根瘤(Nod)因子。例如,Optimize[®]品牌的种子处理技术将LCO Promoter TechnologyTM与接种剂(inoculant)结合在一起。

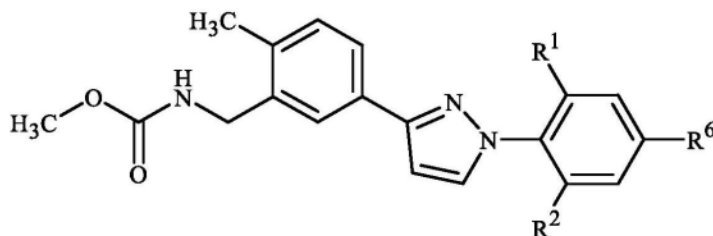
[0666] 种子处理还可以包括一种或多种异黄酮,其可以增加菌根真菌在根部定殖的水平。菌根真菌通过增强根对营养物质(诸如水、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐和金属)的吸收来改善植物生长。异黄酮的实例包括但不限于染料木黄酮、生物链菌素A、芒柄花素、黄豆苷元、

黄豆黄素、橙皮素、柚皮素和红车轴草素。芒柄花素可作为菌根接种剂产品诸如PHC Colonize®AG中的活性成分获得。

[0667] 种子处理还可以包括一种或多种植物活化剂,其在与病原体接触后在植物中诱导系统获得性抗性。诱导这种保护机制的植物活化剂的实例是阿拉酸式苯-S-甲基(acibenzolar-S-methyl)。

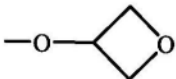
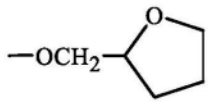
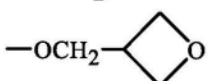
[0668] 以下测试证明了本发明化合物对特定病原体的防治功效。然而,由所述化合物提供的病原体防治保护不限于这些物种。有关化合物的描述,请参见下面的索引表A-E。索引表A-E中使用以下缩写:Me表示甲基,i-Pr表示异丙基,c-Pr表示环丙基,i-Bu表示异丁基,c-Bu表示环丁基,t-Bu表示叔丁基,NO₂表示硝基。缩写“Cmpd.”表示“化合物”,缩写为“Ex.”表示“实施例”,后跟的数字表示化合物是在哪个实施例中制备。缩写“m.p.”表示熔点。“AP+(M+1)”栏中记录的数值是观察到的分子离子的分子量,该离子通过将H⁺(分子量为1)添加到具有最大同位素丰度的分子(即M)上而形成。没有记录存在包含一种或多种较低丰度的较高原子量同位素(例如³⁷Cl、⁸¹Br)的分子离子。使用电喷雾电离(ESI)或大气压化学电离(APCI)通过质谱法观察记录的MS峰。

[0669] 索引表A



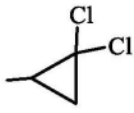
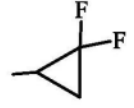
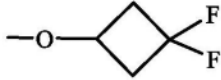
[0670]

Cmpd. No.	R ¹	R ²	R ⁶	m.p. (°C)	AP ⁺ (M+1)
1 (Ex. 2)	F	F	NO ₂	131-134	
2	F	F	CN	171-174	
3 (Ex. 1)	F	F	OCH ₃	85-100	388
4	F	F	H	142-143	358
5 (Ex. 3)	F	F	NH ₂	168-171	374
6	F	F	Cl	148-149	392
7 (Ex. 4)	F	F	Br	138-139	436
8 (Ex. 13)	F	F	I		484
9	F	F	OCH ₂ (c-Pr)		428
10 (Ex. 5)	F	F	OH	178-180	374
11	F	F	OCH ₂ CH ₃	118-119	402
12	F	F	O(<i>i</i> -Bu)		430
13	F	F	O(<i>c</i> -Bu)	126-128	428
14 (Ex. 6)	F	F	O(<i>i</i> -Pr)	133-134	416

Cmpd. No.	R ¹	R ²	R ⁶	m.p. (°C)	AP ⁺ (M+1)
15	F	F	OCHF ₂	102-103	424
16	F	F	F		376
17	F	F	OC(=O)OCH ₃		432
18	F	F	OC(=O)CH ₃		416
19	F	SCH ₃	F		404
20	SCH ₃	SCH ₃	F		432
21	F	F			430
22	F	F	OCH ₂ CF ₃		456
23	F	F			458
24	F	F	NHC(=O)OCH ₃		431
25	F	F	NHC(=O)CH ₃		415
26	F	SCH ₃	I		512
27	F	F	SCH ₃		404
28	F	SCH ₃	SCH ₃		432
29	F	F	OCF ₂ CHF ₂		474
30	F	F	CH ₃	130-131	372
31	F	F	OCH ₂ (<i>c</i> -Bu)		442
32	F	F			444
33	F	F	OCH ₂ C≡CH	143-144	412
34	F	OCH ₃	OCH ₃		401
35	CH ₃	CH ₃	NO ₂		395
36	F	F	NHCH ₃		387
37	F	Cl	NO ₂		419
38	CH ₃	CH ₃	NH ₂		365
39	Cl	F	NH ₂		389
40	CH ₃	CH ₃	OCH ₃		380
41	F	F	<i>c</i> -Pr	89-91	398
42 (Ex. 15)	F	F	S(<i>t</i> -Bu)		446
43 (Ex. 16)	F	F	SCHF ₂		440
44	Cl	Cl	H		390
45	F	I	H		466
46	Br	F	H		420
47	Cl	F	H		374

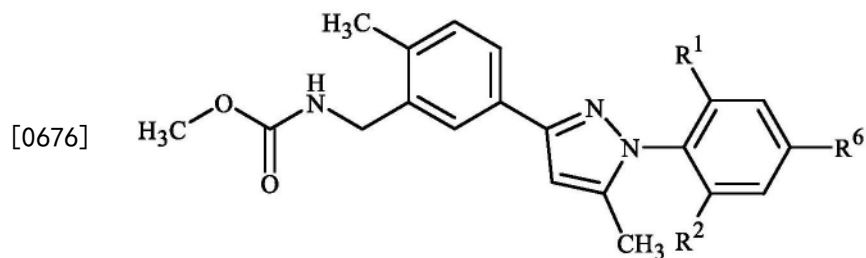
[0671]

	Cmpd. No.	R ¹	R ²	R ⁶	m.p. (°C)	AP ⁺ (M+1)
	48	CH ₃	CH ₃	Br		428
	49	CH ₃	CH ₃	Cl		384
	50	Cl	F	Br		452
	51	Cl	F	Cl		408
	52	Br	I	H		526
	53 (Ex. 14)	F	F	C≡CH		382
	54	Cl	Cl	NO ₂		435
	55	Cl	Cl	NH ₂		405
	56	Cl	Cl	Br		468
	57	Cl	Cl	Cl		424
	58	Br	Br	H		480
	59	Cl	I	H		482
	60	Br	Cl	H		436
	61	Br	CH ₃	H		416
	62	F	F	C(=CH ₂)CH ₃		398
	63	F	F	<i>i</i> -Pr	96-98	400
	64	F	F	CF ₃	106-108	426
[0672]	65 (Ex. 17)	Cl	Cl	<i>c</i> -Pr		430
	66	F	F	O(<i>c</i> -Pr)	124-128	
	67 (Ex. 9)	F	F	C(=O)H	156-160	386
	68 (Ex. 11)	F	F	C(=O)CH ₃		400
	69	F	F	C(Me)=NOH	160-161	415
	70 (Ex. 7)	F	F	C(=O)OCH ₃	120-122	416
	71 (Ex. 8)	F	F	CH ₂ OH	183-184	388
	72	F	F	CH=NOH	134-139	401
	73	F	F	OCH ₂ F		406
	74	F	F			412
	75	F	F	CH ₂ C(=O)CH ₃		414
	76	F	F	CH(OMe)C(=O)CH ₃		444
	77	F	F	CH ₂ F		390
	78	F	F	OCF ₃		442
	79	F	F	CH=NOCH ₃		415
	80	F	F	CH=NOCH ₂ CH ₃		429
	81	F	F	CH=NOCH ₂ CH=CH ₂		441
	82	F	F	CH=NOCH(CH ₃) ₂		443

	Cmpd. No.	R ¹	R ²	R ⁶	m.p. (°C)	AP ⁺ (M+1)
	83 (Ex. 12)	F	F	C(Me)=NOCH ₃		429
	84	F	F	C(Me)=NOCH ₂ CH ₃		443
	85	F	F	C(Me)=NOCH ₂ CH=CH ₂		455
	86	F	F	C(Me)=NOCH(CH ₃) ₂		457
	87 (Ex. 10)	F	F	CHF ₂		408
	88	F	F			466
	89	F	F			434
	90	F	F	O(<i>c</i> -pentyl)		442
	91	F	F	O(<i>c</i> -hexyl)		456
[0673]	92	F	F	OCH(Me)CH ₂ CH ₃		430
	93	F	F	O(<i>t</i> -Bu)		430
	94	F	F	OCH ₂ CH=CH ₂		414
	95	F	F	C(Me) ₂ OH		416
	96	F	F	CH(OH)CH ₃		402
	97	F	F	CF(Me) ₂		418
	98	F	F		134-136	464
	99	F	F	C(Me)=NOCH ₃		429
	133	F	F	1,3-二氧杂环戊烷-2-基		430
	134	F	F	1,3-二氧杂环戊烷-2-基		444
	135	Cl	Cl	<i>i</i> -Pr		432
	136	Br	Br	I	*	*
	137	Br	Br	C(=CH ₂)CH ₃	*	*
	138	Cl	Cl	CF(CF ₃) ₂		558

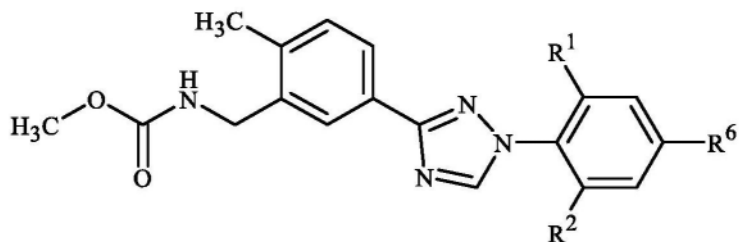
[0674] *¹H NMR数据参见索引表F。

[0675] 索引表B



	Cmpd. No.	R ¹	R ²	R ⁶	m.p. (°C)
[0677]	100	F	F	H	125-129
	101	Cl	Cl	H	146-150
	102	F	F	OCH ₃	128-132

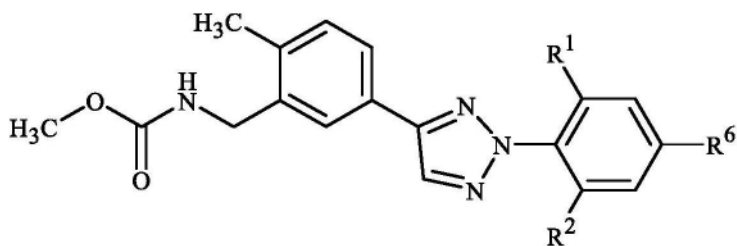
[0678] 索引表C



[0679]

Cmpd. No.	R ¹	R ²	R ⁶	m.p. (°C)
103	F	F	CF ₃	168-172
104	F	F	Br	175-179
105	F	F	Cl	166-170
106	F	F	NH ₂	136-140
107	F	F	NO ₂	179-183

[0680] 索引表D



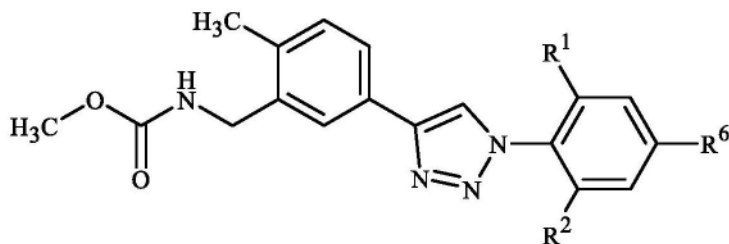
Cmpd. No.	R ¹	R ²	R ⁶	m.p. (°C)
108	F	F	<i>i</i> -Pr	102-106
109	F	F	<i>i</i> -Bu	*
110	F	F	C(=CH ₂)CH ₃	111-115
111	F	F	CH ₃	117-121
112	F	F	H	122-126
113	F	F	<i>c</i> -Pr	107-111
114	F	F	Br	136-140
115 (Ex. 19)	F	F	NH ₂	144-148
116	F	F	I	154-158
117 (Ex. 20)	F	F	Cl	108-112

[0681]

	Cmpd. No.	R ¹	R ²	R ⁶	m.p. (°C)
	118 (Ex. 18)	F	F	NO ₂	152-156
	139	F	F	CH(Me)CH ₂ CH ₂	
[0682]	140	F	F	C(=O)CH ₃	151-155
	141	F	F	CF ₃	138-142
	142	F	F	C(Me)=NOCH ₂ CH ₃	104-108
	143	F	F	C(Me)=NOCH(CH ₃) ₂	111-115

[0683] *¹H NMR数据参见索引表F。

[0684] 索引表E



	Cmpd. No.	R ¹	R ²	R ⁶	m.p. (°C)
	119	F	F	CH ₃	143-147
	120	Cl	OCH ₃	OCH ₃	145-148
	121	F	F	Cl	159-163
[0685]	122	F	Cl	F	125-129
	123	Cl	Cl	OCH ₃	148-152
	124	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	110-114
	125	F	F	I	166-170
	126	F	F	Br	160-164
	127	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	*
	128	Br	Br	OCH ₃	167-171
	129	Br	NO ₂	OCH ₃	158-162
	130	F	F	OCH ₃	146-150
	131	F	F	NH ₂	194-198
	132 (Ex. 18)	F	F	NO ₂	174-178

[0686] *¹H NMR数据参见索引表F。

[0687] 索引表F

	化合物编号	¹ H NMR 数据 (CDCl ₃ 溶液) ^a
[0688]	109	δ 7.82 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.92 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).
	127	δ 8.14 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 4.91 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.55 (d, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 0.96 (s, 3H).

0.95 (s, 3H).

[0689] 136 δ 8.02 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

137 δ 7.79 (m, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.78, (d, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

[0690] $a^1\text{H}$ NMR数据以距离四甲基硅烷低场记录,单位为ppm。偶合通过以下表示:(s) - 单重, (br s) - 宽单重, (d) - 双重, (m) - 多重。

[0691] 本发明的生物学实施例

[0692] 制备用于测试A-F的测试悬浮体的一般方案:首先将测试化合物以等于最终体积的3%的量溶解在丙酮中,然后以所需浓度(以ppm为单位)悬浮在包含250ppm表面活性剂PEG400(多元醇酯)的丙酮和纯净水(以50/50混合,基于体积)中。然后将所得测试悬浮体用于测试A-F中。

[0693] 测试A

[0694] 将测试溶液喷洒在小麦幼苗上的径流点。第二天,用小麦发酵壳针孢(*Zymoseptoria tritici*) (小麦叶锈病的致病剂)的孢子悬浮体接种幼苗,并在24℃的饱和气压中培养48小时,然后移至20℃的生长室中培养17天,之后进行病害评级。

[0695] 测试B

[0696] 将测试溶液喷洒到小麦幼苗的径流点。第二天,用小麦叶锈菌(*Puccinia recondita* f.sp.*Tritici*) (小麦叶锈病的致病剂)的孢子悬浮体接种幼苗,并在20℃的饱和气压中培养24小时,然后移至20℃的生长室中培养7天,之后进行病害评级。

[0697] 测试C

[0698] 将测试悬浮体喷洒到小麦幼苗上的径流点。第二天,用小麦白粉菌(*Blumeria graminis* f.sp.*Tritici*) (也称作*Erysiphe graminis* f.sp.*tritici*,小麦白粉病的致病剂)的孢子尘接种幼苗,并在20℃的生长室中培养8天,之后进行视觉病害评级。

[0699] 测试D

[0700] 将测试溶液喷洒到大豆幼苗上的径流点。第二天,用豆荚豆锈菌(*Phakopsora pachyrhizi*) (亚洲大豆锈病的致病剂)的孢子悬浮体接种幼苗,并在22℃的饱和气压中培养24小时,然后移至22℃的生长室中培养8天,之后进行视觉病害评级。

[0701] 测试E

[0702] 将测试悬浮体喷洒到番茄幼苗上的径流点。第二天,用灰葡萄孢(*Botrytis cinerea*) (番茄灰霉病的致病剂)的孢子悬浮体接种幼苗,并在20℃的饱和气氛中培养48小时,然后移至24℃的生长室中培养3天,之后进行视觉病害评级。

[0703] 测试F

[0704] 将测试悬浮体喷洒到番茄幼苗上的径流点。第二天,用黑链格孢(*Alternaria solani*) (番茄早疫病病的致病剂)的孢子悬浮体接种幼苗,并在27℃的饱和气氛中培养48小时,然后移至20℃的生长室中培养3天,之后进行视觉病害评级。

[0705] 测试A-F的结果在下表A中给出。评分100表示100%病害防治,0分表示无病害防治(相对于对照)。破折号(-)表示未测试该化合物。

[0706] 表A

[0707]	Cmpd. No.	比率 ppm	测试 A	测试 B	测试 C	测试 D	测试 E	测试 F
	Cmpd. No.	比率 ppm	测试 A	测试 B	测试 C	测试 D	测试 E	测试 F
	1	10	0	68	0	44	0	—
	2	10	13	68	0	100	0	—
	3	10	50	100	79	100	45	—
	4	10	—	90	—	100	—	—
	5	10	—	0	—	0	—	—
	6	10	7	98	0	100	0	40
	7	10	—	100	—	100	—	—
	8	10	—	100	—	100	—	—
	9	10	—	99	—	99	—	—
	10	10	—	0	—	0	—	—
	11	10	—	100	—	100	—	—
	12	10	—	98	—	100	—	—
	13	10	—	100	—	100	—	—
	14	10	—	100	—	100	—	—
	15	10	0	99	69	100	0	0
	16	10	—	99	—	100	—	—
	17	10	—	0	—	0	—	—
[0708]	18	10	—	41	—	65	—	—
	19	10	—	0	—	81	—	—
	20	10	—	0	—	0	—	—
	21	10	—	55	—	100	—	—
	22	10	—	99	—	100	—	—
	23	10	—	68	—	25	—	—
	24	10	—	0	—	75	—	—
	25	10	—	8	—	81	—	—
	26	10	—	73	—	87	—	—
	27	10	—	99	—	100	—	—
	28	10	—	0	—	100	—	—
	29	10	—	100	—	100	—	—
	30	10	—	98	—	100	—	—
	31	10	—	91	—	0	—	—
	32	10	—	0	—	77	—	—
	33	10	—	99	—	100	—	—
	34	10	—	28	—	96	—	—
	35	10	—	0	—	0	—	—
	36	10	—	68	—	100	—	—

	Cmpd. No.	比率 ppm	测试 A	测试 B	测试 C	测试 D	测试 E	测试 F
	37	10	—	26	—	0	—	—
	38	10	—	0	—	0	—	—
	39	10	—	0	—	0	—	—
	40	10	—	0	—	99	—	—
	41	10	—	100	—	100	—	—
	42	10	—	100	—	73	—	—
	43	10	—	100	—	100	—	—
	44	10	—	68	—	100	—	—
	45	10	—	0	—	100	—	—
	46	10	—	68	—	100	—	—
	47	10	—	74	—	100	—	—
	48	10	—	68	—	99	—	—
	49	10	—	68	—	99	—	—
	50	10	—	100	—	100	—	—
	51	10	—	100	—	100	—	—
	52	10	—	0	—	99	—	—
	53	10	—	100	—	100	—	—
[0709]	54	10	—	0	—	0	—	—
	55	10	—	0	—	0	—	—
	56	10	—	80	—	100	—	—
	57	10	—	74	—	100	—	—
	58	10	—	68	—	100	—	—
	59	10	—	45	—	87	—	—
	60	10	—	68	—	100	—	—
	61	10	—	68	—	97	—	—
	62	10	—	99	—	100	—	—
	63	10	26	100	98	100	0	85
	64	10	0	100	89	100	0	0
	65	10	—	97	—	100	—	—
	66	10	—	100	—	100	—	—
	67	10	—	0	—	12	—	—
	68	10	—	74	—	71	—	—
	69	10	—	99	—	97	—	—
	70	10	—	74	—	81	—	—
	71	10	—	0	—	25	—	—
	72	10	—	100	—	77	—	—

	Cmpd. No.	比率 ppm	测试 A	测试 B	测试 C	测试 D	测试 E	测试 F
	73	10	—	100	—	100	—	—
	74	10	—	100	—	100	—	—
	75	10	—	0	—	87	—	—
	76	10	—	68	—	100	—	—
	77	10	—	100	—	100	—	—
	78	10	—	100	—	100	—	—
	79	10	—	100	—	100	—	—
	80	10	—	100	—	100	—	—
	81	10	—	92	—	100	—	—
	82	10	—	95	—	100	—	—
	83	10	—	100	—	100	—	—
	84	10	—	100	—	100	—	—
	85	10	—	90	—	98	—	—
	86	10	—	99	—	100	—	—
	87	10	—	100	—	100	—	—
	88	10	—	100	—	100	—	—
	89	10	—	100	—	100	—	—
[0710]	90	10	—	86	—	100	—	—
	91	10	—	86	—	79	—	—
	92	10	—	100	—	100	—	—
	93	10	—	100	—	100	—	—
	94	10	—	85	—	99	—	—
	95	10	—	0	—	53	—	—
	96	10	—	68	—	79	—	—
	97	10	—	100	—	100	—	—
	98	10	—	99	—	100	—	—
	99	10	—	100	—	100	—	—
	100	10	—	0	—	0	—	—
	101	10	—	0	—	0	—	—
	102	10	—	0	—	0	—	—
	103	10	—	100	—	86	—	—
	104	10	—	100	—	90	—	—
	105	10	—	100	—	92	—	—
	106	-	—	—	—	—	—	—
	107	250	28	80	43	0	0	0
	108	2	—	100	—	100	—	—

	Cmpd. No.	比率 ppm	测试 A	测试 B	测试 C	测试 D	测试 E	测试 F
	109	10	—	91	—	100	—	—
	110	10	—	95	—	100	—	—
	111	10	—	99	—	100	—	—
	112		—	—	—	—	—	—
	113	10	—	100	—	100	—	—
	114	10	—	100	—	100	—	—
	115	-	—	—	—	—	—	—
	116	10	—	100	—	100	—	—
	117	10	—	100	—	100	—	—
	118	250	1	0	0	0	0	0
	119	10	—	100	—	0	—	—
	120	10	—	0	—	0	—	—
	121	10	—	68	—	0	—	—
	122	250	71	99	0	100	0	0
	123	10	—	0	—	0	—	—
	124	10	—	0	—	0	—	—
[0711]	125	10	—	68	—	0	—	—
	126	10	—	57	—	0	—	—
	127	10	—	0	—	0	—	—
	128	10	—	0	—	0	—	—
	129	10	—	0	—	0	—	—
	130	10	—	68	—	0	—	—
	131	-	—	—	—	—	—	—
	132	-	—	—	—	—	—	—
	133	10	—	99	—	100	—	—
	134	10	—	89	—	100	—	—
	135	10	—	86	—	100	—	—
	136	10	—	19	—	59	—	—
	137	10	—	0	—	77	—	—
	138	10	—	74	—	87	—	—
	139	10	—	99	—	100	—	—
	140	10	—	41	—	71	—	—
	141	10	—	99	—	100	—	—
	142	10	—	86	—	100	—	—
	143	10	—	74	—	100	—	—