



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103492367 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 01

(21) 申请号 201280018567. 0

(22) 申请日 2012. 02. 14

(30) 优先权数据

102011080405. 6 2011. 08. 04 DE

11154805. 3 2011. 02. 17 EP

61/443, 852 2011. 02. 17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 10. 15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/052520 2012. 02. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/110518 DE 2012. 08. 23

(73) 专利权人 拜耳知识产权有限责任公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 刘宁姝 K·锡德 U·门宁

A·肖尔茨 C-S·希尔格 U·伯默

R·菲舍尔

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 安琪 张晓威

(51) Int. Cl.

C07D 209/54(2006. 01)

A61K 31/403(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101885719 A, 2010. 11. 17, 全文.

CN 101365334 A, 2009. 02. 11, 全文.

Jeffrey W Corbertt. Review of recent acetyl-CoA carboxylase inhibitor patents: mid-2007 - 2008. 《Expert Opin. Ther. Patents》. 2009, 第 19 卷 (第 7 期), 943-956.

Jean Wenger 等. Chapter 9. Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors. 《Modern Crop Protection Compounds》. 2007, 335-357.

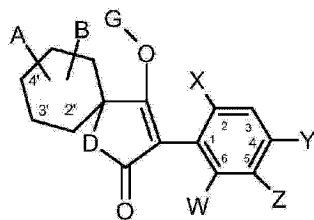
审查员 唐建刚

权利要求书1页 说明书169页 附图1页

(54) 发明名称

用于治疗取代的 3-(联苯-3-基)-8, 8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺[4. 5]癸-3-烯-2-酮

(57) 摘要



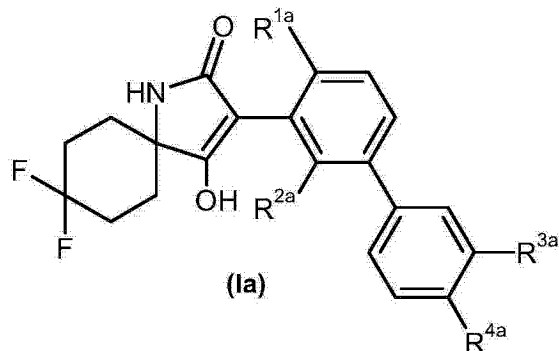
本发

(I)

明涉及用于治疗目的的式 (Ia) 的取代的 3-(联苯-3-基)-8, 8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺[4. 5]癸-3-烯-2-酮、药物组合物、以及它们在治疗中的用途特别是用于预防和/或治疗肿瘤病症的用途。本发明还涉及其中 W、X、Y、Z、A、B、D 和 G 具有以上给出的含义的新的式 (I) 的化合物、多种用于制备所述化合物的方法和中间体、以及它们作为杀虫剂和/或除草剂和/或杀真菌剂的用途。本发明还涉及选择性除草剂组合物, 其首先包含

卤素取代的螺环酮-烯醇, 并且还包含改善农作物相容性的化合物。此外, 本发明还涉及通过添加铵盐或磷盐和任选存在的渗透剂来增强特别包含卤素取代的螺环酮-烯醇的农作物保护组合物的作用、相应的组合物、制备它们的方法、以及它们在农作物保护中作为杀虫剂和/或杀真菌剂和/或用于防止不期望的植物生长的用途。

1. 式 (Ia) 的化合物及其盐,



其中

R^{1a}表示甲基或氯原子,且

R^{2a}表示氢原子或甲基,且

R^{3a}表示氢原子或氟原子,且

R^{4a}表示氯原子或氟原子。

2. 化合物

-3-(3',4'-二氟-4-甲基联苯-3-基)-8,8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮,

-3-(4'-氯-2,4'-二甲基联苯-3-基)-8,8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮,

-3-(4,4'-二氯联苯-3-基)-8,8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮,
 -8,8-二氟-3-(4'-氟-4-甲基联苯-3-基)-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮,
 -3-(4'-氯-4-甲基联苯-3-基)-8,8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮,
 -3-(4'-氯-3'-氟-4-甲基联苯-3-基)-8,8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮。

3. 如权利要求1所述的式(Ia)的化合物或其盐在制备用于预防和/或治疗乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌或非小细胞支气管癌的药物中的用途。

4. 如权利要求3所述的用途,其中所述药物用于预防和/或治疗激素受体阳性乳腺癌或雄激素受体阴性前列腺癌。

5. 药物组合,其包含如权利要求1所述的式(Ia)的化合物与其他活性化合物。

6. 药物制剂,其包含如权利要求1所述的式(Ia)的化合物。

用于治疗的取代的 3-(联苯-3-基)-8,8-二氟-4-羟基 基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮

[0001] 本发明涉及用于治疗目的的式 (Ia) 的取代的 3-(联苯-3-基)-8,8-二氟-4-羟基基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮、包含本发明化合物的药物组合物,以及它们在治疗中的用途特别是用于预防和/或治疗肿瘤病症的用途。

[0002] 乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 在细胞脂肪酸内稳态中发挥关键作用。ACC 是含生物素的酶,其以 ATP 依赖性方式催化乙酰辅酶 A 到丙二酰辅酶 A 的羧化作用 (Kim, 1997; Harwood, 2005; Tong, 2005)。以两个半反应 (即,生物素羧化酶 (BC) 反应和羧基转移酶 (CT) 反应) 方式进行的这种反应是脂肪酸生物合成的第一引导步骤并且是该途径的决速步。

[0003] 已知两种人 ACC 亚型 (即 ACC1 和 ACC2) 是由两种不同的基因编码的 (LuTFI ABU-ELHEIGA 等人, 1995, Jane WIDMER 等人, 1996)。ACC1 在脂肪生成组织 (肝脏、脂肪组织) 中表达,在胞浆中定位并且填充丙二酰辅酶 A 库,其对于通过 FASN 的长链脂肪酸的从头合成以及后续链延伸而言用作 C2 单位供体。ACC2 主要在氧化组织 (肝脏、心脏、骨骼肌) 中表达 (Bianchi 等人, 1990; Kim, 1997), 与线粒体相关并且调节第二丙二酰辅酶 A 库。这通过抑制肉毒碱棕榈酰基转移酶 I 调节脂肪酸氧化,所述酶促进长链脂肪酸进入线粒体以用于 β 氧化 (Milgraum LZ 等人, 1997, Widmer J 等人, 1996)。这两种酶均表现出非常高的序列同源性并且以相似方式被转录、翻译和翻译后机制的组合调节。在人和动物二者中,由许多饮食、激素和其他生理机制 (例如柠檬酸盐的向前别构激活、长链脂肪酸的反馈抑制、通过修饰的基因表达的酶产生的可逆磷酸化和/或失活或调节) 来高度控制 ACC 活性。

[0004] ACC1 敲除小鼠是胚胎致死的 (Swinnen 等人, 2006, Abu-Elheiga 等人, 2005)。ACC2 敲除小鼠表现出在骨骼肌和心肌中丙二酰辅酶 A 浓度降低、在肌肉中脂肪酸氧化增加、肝脂肪水平降低、总体脂量降低、骨骼肌中 UCP3 水平增加 (如更高的能量消耗所指示的)、体重降低、游离脂肪酸血浆浓度降低、血浆葡萄糖水平降低、组织糖原量降低,并且使它们免受饮食诱导的糖尿病和肥胖 (Abu-Elheiga 等人, 2001, 2003; Oh 等人, 2005)。

[0005] 除了参与脂肪生成组织中的脂肪酸合成以及氧化组织中的脂肪酸氧化外,在许多肿瘤细胞中观察到 ACC 的上调和增加的脂肪生成 (Swinnen 等人, 2004, Heemers 等人, 2000, Swinnen 等人, 2002, Rossi 等人, 2003, Milgraum 等人, 1997, Yahagi 等人, 2005)。该表型以非常高的可能性促进肿瘤的产生和发展,然而所涉及的调节机制仍需要得到阐明。

[0006] EP0454782 和 US5759837 保护了脂肪酸合成抑制剂用于抑制肿瘤细胞生长的用途。未公开环状酮-烯醇 (ketoenol)。

[0007] 已经发现了许多能够抑制植物和/或昆虫 ACC 的物质。

[0008] PCT 专利申请 PCT/EP99/01787 (还公开为 W099/48869, 其对应于欧洲专利 EP1066258B1) 涉及新的芳基苯基取代的环酮-烯醇、多种它们的制备方法以及它们作为杀虫剂和除草剂的用途。

[0009] 已经描述了 3-酰基吡咯烷-2,4-二酮具有药物性质 (S. Suzuki 等人, Chem. Pharm. Bull. 15:1120 (1967))。此外,已由 R. Schmierer 和 H. Mildenberger 合成了 N-苯基

吡咯烷-2,4-二酮 (Liebigs Ann. Chem. 1985, 1095)。未描述这些化合物的生物活性。

[0010] EP-A-0262399 and GB-A-2266888 公开了类似结构 (3-芳基吡咯烷-2,4-二酮) 的化合物, 然而已知其没有除草、杀虫或杀螨活性。已知未取代的二环 3-芳基吡咯烷-2,4-二酮衍生物 (EP-A-355599, EP-A-415211 和 JP-A-12-053670) 和未取代的单环 3-芳基吡咯烷-2,4-二酮衍生物 (EP-A-377893 和 EP-A-442077) 具有除草、杀虫或杀螨活性。

[0011] 此外已知的是多环 3-芳基吡咯烷-2,4-二酮衍生物 (EP-A-442073) 和 1H-芳基吡咯烷二酮衍生物 (EP-A-456063, EP-A-521334, EP-A-596298, EP-A-613884, EP-A-613885, W095/01971, W095/26954, W095/20572, EP-A-0668267, W096/25395, W096/35664, W097/01535, W097/02243, W097/36868, W097/43275, W098/05638, W098/06721, W098/25928, W099/24437, W099/43649, W099/48869, W099/55673, W001/17972, W001/23354, W001/74770, W003/013249, W003/062244, W02004/007448, W02004/024688, W004/065366, W004/080962, W004/111042, W005/044791, W005/044796, W005/048710, W005/049569, W005/066125, W005/092897, W006/000355, W006/029799, W006/056281, W006/056282, W006/089633, W007/048545, DEA102005059892, W007/073856, W007/096058, W007/121868, W007/140881, W008/067873, W008/067910, W008/067911, W008/138551, W009/015801, W009/039975, W009/049851, W009/115262, W010/052161, W010/063378, W010/063670, W010/063380, W010/066780, W010/10275-8, W02010/135914, W02011/067131, W02011/067135, W02011/067203 和 W02011/067240)。

[0012] 此外已知的是来自 W099/16748 的缩酮取代的 1H-芳基吡咯烷-2,4-二酮以及来自 P-A-14205984 和 Ito M. 等人, Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 67, 1230-1238, (2003) 的 (螺)-缩酮取代的 N-烷氧基烷氧基取代的芳基吡咯烷二酮。此外, W006/024411 公开了包含酮-烯醇的除草剂组合物。

[0013] W02008/022725 公开了用于治疗病毒性病症的 4'-联苯取代的特窗酸 (tetronic acid) 衍生物。

[0014] W02005/089118 和 W02007/039286 以一般性的方式公开了用于治疗的含氮二环结构; 然而未具体提及 5'-联苯取代的环状酮-烯醇。

[0015] 令人惊讶地, 现已发现在现有技术中描述的芳基取代的环状酮-烯醇的特定亚组还抑制人 ACC 并且适于治疗病症。

[0016] 在此, 不可预见的是, 已知作为杀虫剂或除草剂的结构是否实现本发明的目的以及哪种已知作为杀虫剂或除草剂的结构实现本发明的目的, 即, 提供能用于治疗人类病症的结构。

[0017] 本发明的申请人注意到现有技术中未记载本发明的式 (Ia) 的 3-(联苯-3-基)-8,8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺 [4.5] 癸-3-稀-2-酮用于治疗病症, 特别未记载其用于治疗肿瘤病症。

[0018] 基于现有技术, 本发明的目的是提供用于治疗病症的结构。

[0019] 具体而言, 本发明的结构应适于预防和治疗肿瘤病症, 并且相对于现有技术中已知的结构具有优势。

[0020] 本文特别关注的是对人 ACC2 具有选择性的化合物, 即, 与人 ACC2 相比更强地抑制人 ACC1 的化合物。

[0021] 特别提供的是强烈抑制人 ACC1 的用于治疗病症的结构。所寻求的结构应与人

ACC2 相比更强地抑制人 ACC1, 即, 它们应为对人 ACC2 具有选择性的。

[0022] 优选地, 为治疗病症而提供的结构应还具有下列性质之一, 更好地具有多于一种的下列性质, 最好具有所有的下列性质:

[0023] - 根据单次测量, 或甚至更佳地, 根据多次测量的平均值, 在所述试验中, 它们以小于 300nM、甚至更佳地小于 200nM、甚至更佳地小于 100nM 的 IC₅₀ 抑制人 ACC1,

[0024] - 根据单次测量, 或甚至更佳地, 根据多次测量的平均值, 在所述试验中, 它们以大于 0.5nM、甚至更佳地大于 1.5 μM、甚至更佳地大于 2 μM 的 IC₅₀ 抑制人 ACC2,

[0025] - 根据单次测量, 或甚至更佳地, 根据多次测量的平均值, 抑制人 ACC2 的 IC₅₀ 与抑制人 ACC1 的 IC₅₀ 之比为至少 8 倍、甚至更佳地为至少 15 倍、甚至更佳地为至少 20 倍,

[0026] - 根据单次测量, 或甚至更佳地, 根据多次测量的平均值, 在所述试验中, 它们以小于 250nM、甚至更佳地小于 100nM、甚至更佳地小于 50nM 的 IC₅₀ 抑制 MCF7 细胞系的肿瘤细胞增殖,

[0027] - 根据单次测量, 或甚至更佳地, 根据多次测量的平均值, 在所述试验中, 它们具有小于 3、甚至更佳地小于 2.5 的 logP/D 值,

[0028] - 根据单次测量, 或甚至更佳地, 根据多次测量的平均值, 在所述试验中, 它们具有小于 3、甚至更佳地小于 2.5、甚至更佳地小于 2 的 logMA 值,

[0029] - 根据单次测量, 或甚至更佳地, 根据多次测量的平均值, 在所述试验中, 它们具有大于 1 μmol/l 的 HAS 蛋白结合常数,

[0030] - 根据单次测量, 或甚至更佳地, 根据多次测量的平均值, 在所述试验中, 就与人血浆蛋白的结合而言, 它们具有大于 0.1%、甚至更佳地大于 0.2% 的游离部分,

[0031] - 根据单次测量, 或甚至更佳地, 根据多次测量的平均值, 就与小鼠血浆蛋白和人血浆蛋白的结合而言, 它们具有小于 15 倍、甚至更佳地小于 10 倍的游离部分之比,

[0032] - 就各种物质 (species) 的血浆蛋白结合而言, 它们具有产生可接受的估计人体剂量的游离部分之比,

[0033] - 它们具有产生可接受的估计人体剂量并且使得能够以药物形式给药的药代动力学参数,

[0034] - 它们具有低清除率,

[0035] - 它们具有高生物利用度,

[0036] - 它们具有中度至高度的分布容积,

[0037] - 它们具有可接受的相对生物利用度, 其产生可接受的估计人体剂量并且使得能够以药物形式给药,

[0038] - 它们具有不多于两周的估计人体半衰期,

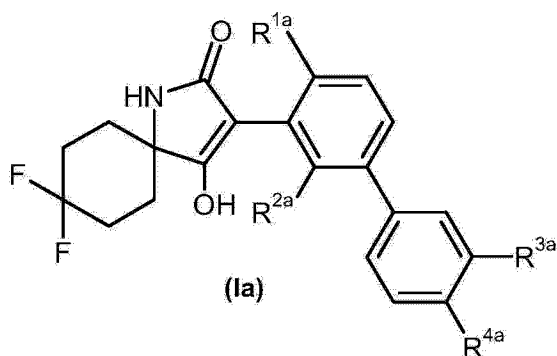
[0039] - 它们在 PC3 异种移植小鼠模型中具有体内活性,

[0040] - 它们在 PC3 异种移植小鼠模型中具有活性, 并且血浆水平产生可接受的估计人体剂量,

[0041] - 它们的估计人体每日剂量为小于每个患者 2g、甚至更佳地小于每个患者 1g。

[0042] 令人惊讶地, 现已经发现式 (Ia) 的化合物及其盐特别适于治疗病症并且实现本发明的目的,

[0043]



[0044] 其中

[0045] R^{1a} 表示甲基或氯原子,且

[0046] R^{2a} 表示氢原子或甲基,且

[0047] R^{3a} 表示氢原子或氟原子,且

[0048] R^{4a} 表示氯原子或氟原子。

[0049] 在此,不可预见的是,已知作为杀虫剂或除草剂的结构是否实现本发明的目的以及哪种已知作为杀虫剂或除草剂的结构实现本发明的目的,即,提供能够用于治疗人类病症的结构。

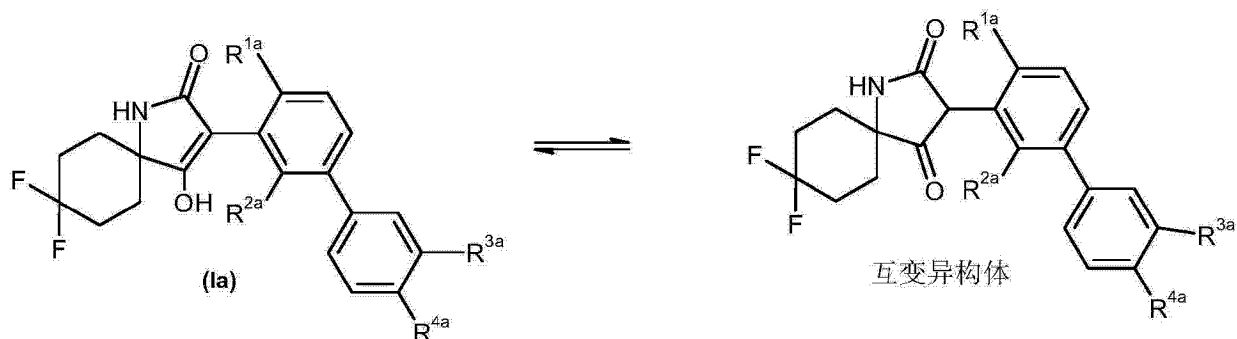
[0050] 甚至更加不可预见已知作为杀虫剂或除草剂的结构是否抑制人 ACC 以及哪种已知作为杀虫剂或除草剂的结构抑制人 ACC,并且甚至更加不可预见已知作为杀虫剂或除草剂的结构是否表现出针对人亚型之一的选择性以及哪种已知作为杀虫剂或除草剂的结构表现出针对人亚型之一的选择性。

[0051] 由于对人 ACC 的良好酶抑制,式 (Ia) 的化合物令人惊讶地区别于大量的已知作为杀虫剂、杀真菌剂或除草剂的环状酮-烯醇。在本文中,本发明的化合物具有对 ACC2 的增加的选择性,并且特别抑制 ACC1。该性质是不可预见的,并且使本发明的化合物能够用于降低的副作用的治疗。不期望的副作用可能由人 ACC2 的同时抑制而诱发,而该作用主要基于人 ACC1 的抑制。

[0052] 本发明还包括本发明化合物的生理学可接受的盐的用途。

[0053] 本发明还包括本发明的式 (Ia) 化合物的互变异构形式的用途,例如

[0054]



[0055] 本发明的式 (Ia) 化合物的生理学可接受的盐还包括与常用碱形成的盐,例示且优选为碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)和源自氨或具有 1 至 16 个碳的有机胺的铵盐,所述有机胺例示且优选为乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因、二苄胺、N-甲基

吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺和 N- 甲基哌啶。

[0056] 本发明还提供了包含本发明的式 (Ia) 化合物以及至少一种或多种其他活性化合物的药物,其特别用于预防和 / 或治疗肿瘤病症。

[0057] 本发明的式 (Ia) 化合物可全身和 / 或局部起效。对于该目的,其可以适当的方式给药,例如通过口服途径、肠胃外途径、肺途径、鼻途径、舌下途径、舌途径、含服途径、直肠途径、皮肤途径、经皮途径、结膜途径、耳途径给药,或以植入物或支架的形式给药。

[0058] 本发明的式 (Ia) 化合物可以适于这些给药途径的给药形式来给药。

[0059] 用于口服给药的合适的给药形式是根据现有技术而使用的那些,其迅速和 / 或以缓释(modified)方式释放本发明的化合物,并且其包含结晶形式和 / 或无定形形式和 / 或溶解形式的本发明的式 (Ia) 化合物,所述形式例如片剂(未包衣片剂或包衣片剂,例如包衣有控制本发明化合物的释放的耐胃液包衣或溶出延迟包衣或不溶性包衣的片剂)、在口腔中迅速崩解的片剂或膜剂 / 糯米纸囊剂(wafer)、膜剂 / 冻干制剂(lyophilizate)或胶囊剂(例如硬胶囊剂或软胶囊剂)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、散剂、乳剂、混悬剂、气雾剂或溶液剂。

[0060] 肠胃外给药可绕开吸收步骤(例如静脉内给药、动脉内给药、心脏内给药、脊柱内给药或腰内给药)或包括吸收(例如肌内给药、皮下给药、皮内给药、经皮给药或腹膜内给药)。用于肠胃外给药的适当给药形式包括溶液剂、混悬剂、乳剂、冻干制剂或无菌粉末形式的注射制剂和输注制剂。

[0061] 对于其他给药途径,适当的实例为吸入药物(包括粉末吸入器、喷雾器)、滴鼻剂、溶液剂或喷雾剂;用于舌部给药、舌下给药或含服给药的片剂,膜剂 / 糯米纸囊剂或胶囊剂、栓剂、耳部或眼部制剂、阴道胶囊剂、水性混悬剂(洗液、振荡合剂(shaking mixture))、亲脂性混悬剂、软膏剂、乳膏剂、经皮治疗系统(例如贴剂)、乳剂(milk)、糊剂、泡沫剂、扑粉剂、植入物或支架。

[0062] 本发明的式 (Ia) 化合物可被转化成所述给药形式。这可以本领域已知的方式,通过与惰性无毒的药学适合的赋形剂混合而进行。这些赋形剂包括载体(例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂(例如液体聚乙二醇)、乳化剂以及分散剂或湿润剂(例如月桂基硫酸钠、聚氧化山梨糖醇酐油酸酯)、粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)、合成聚合物和天然聚合物(例如白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂,如抗坏血酸)、染料(例如无机颜料,如铁氧化物)、以及味道和 / 或气味矫味剂。

[0063] 本发明还提供了包含通常与一种或多种惰性无毒的药学适合的助剂一起的本发明的式 (Ia) 化合物的药物,以及其用于前述目的用途。

[0064] 以本领域已知的方式,通过将一种或多种活性化合物与药物制剂领域常用的助剂一起转化成期望的给药形式,从而将本发明的式 (Ia) 化合物配制成药物制剂。

[0065] 适于用作助剂的是例如载体、填充剂、崩解剂、粘合剂、保湿剂、助流剂、吸收剂和吸附剂、稀释剂、溶剂、助溶剂、乳化剂、增溶剂、矫味剂、着色剂、防腐剂、稳定剂、湿润剂、用于调节渗透压的盐、或者缓冲剂。

[0066] 应参考 Remington's Pharmaceutical Science, 第 15 版, Mack Publishing Company, East Pennsylvania(1980)。

[0067] 所述药物制剂可以固体形式如片剂、糖衣片剂、丸剂、栓剂、胶囊剂、经皮系统形式

存在,或者以半固体形式如软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、栓剂、乳剂形式存在,或者以液体形式如溶液剂、酏剂、混悬剂或乳剂形式存在。

[0068] 用于本发明目的的助剂例如盐、糖(单糖、二糖、三糖、寡糖和/或多糖)、蛋白质、氨基酸、肽、脂肪、蜡、油、烃及其衍生物,其中所述助剂可以是天然来源的或合成的或部分合成的。

[0069] 适于口服或经口给药制剂的制剂特别为片剂、糖衣片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂、锭剂、混悬剂、乳剂或溶液剂。

[0070] 适于肠胃外给药的制剂特别为混悬剂、乳剂,并且尤其为溶液剂。

[0071] 本发明涉及本发明的式(Ia)化合物。它们可用于预防和治疗人类病症特别是肿瘤病症。

[0072] 本发明的式(Ia)化合物可特别用于抑制或降低细胞增殖和/或细胞分裂和/或诱导细胞凋亡。

[0073] 本发明的式(Ia)化合物特别适于预防和/或治疗过度增殖病症,例如:

[0074] - 银屑病,

[0075] - 疤痕疙瘩和其他皮肤增生,

[0076] - 良性前列腺增生(BPH),

[0077] - 实体瘤以及

[0078] - 血液瘤。

[0079] 可根据本发明治疗的实体瘤例如如下列肿瘤以及这些肿瘤的转移:乳腺肿瘤、呼吸道肿瘤、脑肿瘤、生殖器官肿瘤、胃肠道肿瘤、泌尿生殖道肿瘤、眼肿瘤、肝肿瘤、皮肤肿瘤、头颈肿瘤、甲状腺肿瘤、甲状旁腺肿瘤、骨肿瘤以及结缔组织肿瘤。

[0080] 可治疗的血液瘤例如:

[0081] - 多发性骨髓瘤

[0082] - 淋巴瘤或

[0083] - 白血病。

[0084] 可治疗的乳腺肿瘤例如:

[0085] - 具有阳性激素受体状态的乳腺癌

[0086] - 具有阴性激素受体状态的乳腺癌

[0087] - Her-2 阳性乳腺癌

[0088] - 激素受体和 Her-2 阴性乳腺癌

[0089] - 与 BRCA 相关的乳腺癌

[0090] - 炎性乳腺癌。

[0091] 可治疗的呼吸道肿瘤例如:

[0092] - 非小细胞支气管癌以及

[0093] - 小细胞支气管癌。

[0094] 可治疗的脑肿瘤例如:

[0095] - 神经胶质瘤,

[0096] - 胶质母细胞瘤,

[0097] - 星形细胞瘤,

- [0098] - 脑膜瘤以及
- [0099] - 髓母细胞瘤。
- [0100] 可治疗的男性生殖器官肿瘤为例如：
- [0101] - 前列腺癌，
- [0102] - 恶性睾丸肿瘤以及
- [0103] - 阴茎癌。
- [0104] 可治疗的女性生殖器官肿瘤为例如：
- [0105] - 子宫内膜癌，
- [0106] - 宫颈癌，
- [0107] - 卵巢癌，
- [0108] - 阴道癌，
- [0109] - 外阴癌。
- [0110] 可治疗的胃肠道肿瘤为例如：
- [0111] - 结肠直肠癌，
- [0112] - 肛门癌，
- [0113] - 胃癌，
- [0114] - 胰腺癌，
- [0115] - 食管癌，
- [0116] - 胆囊癌，
- [0117] - 小肠癌，
- [0118] - 唾液腺癌，
- [0119] - 神经内分泌瘤，
- [0120] - 胃肠道间质瘤。
- [0121] 可治疗的泌尿生殖道的肿瘤为例如：
- [0122] - 膀胱癌，
- [0123] - 肾细胞癌，
- [0124] - 肾盂癌和下泌尿道癌。
- [0125] 可治疗的眼肿瘤为例如：
- [0126] - 视网膜母细胞瘤，
- [0127] - 眼内黑色素瘤。
- [0128] 可治疗的肝肿瘤为例如：
- [0129] - 肝细胞癌，
- [0130] - 胆管细胞癌。
- [0131] 可治疗的皮肤肿瘤为例如：
- [0132] - 恶性黑色素瘤，
- [0133] - 基底细胞瘤，
- [0134] - 鳞状细胞癌 (spinaliomas)，
- [0135] - 卡波西肉瘤，
- [0136] -Merkel 细胞癌。

[0137] 可治疗的头颈肿瘤为例如：

[0138] - 喉癌，

[0139] - 咽癌和口腔癌。

[0140] 可治疗的肉瘤为例如：

[0141] - 软组织肉瘤，

[0142] - 骨肉瘤。

[0143] 可治疗的淋巴瘤为例如：

[0144] - 非霍奇金淋巴瘤，

[0145] - 霍奇金淋巴瘤，

[0146] - 皮肤淋巴瘤，

[0147] - 中枢神经系统淋巴瘤，

[0148] - 艾滋病相关淋巴瘤。

[0149] 可治疗的白血病为例如：

[0150] - 急性髓性白血病，

[0151] - 慢性髓性白血病，

[0152] - 急性淋巴白血病，

[0153] - 慢性淋巴白血病，

[0154] - 毛细胞白血病。

[0155] 有利地，本发明的式 (Ia) 化合物可用于预防和 / 或治疗：

[0156] 乳腺癌，特别是激素受体阴性的、激素受体阳性的或与 BRCA 相关的乳腺癌，以及

[0157] 胰腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、恶性黑色素瘤以及其他皮肤肿瘤、非小细胞支气管癌、子宫内膜癌，

[0158] 结肠直肠癌以及前列腺癌。

[0159] 特别有利地，本发明的式 (Ia) 化合物可用于预防和 / 或治疗乳腺癌特别是激素受体阳性乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌特别是雄激素受体阴性前列腺癌、或者非小细胞支气管癌。

[0160] 这些病症的特征在人类中充分表现，但还存在于其他哺乳动物中。

[0161] 本发明提供了本发明的式 (Ia) 化合物，特别是下述化合物：

[0162] -3-(3', 4'-二氟-4-甲基联苯-3-基)-8, 8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺 [4.5] 癸-3-烯-2-酮，

[0163] -3-(4'-氯-2, 4-二甲基联苯-3-基)-8, 8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺 [4.5] 癸-3-烯-2-酮，

[0164] -3-(4, 4'-二氯联苯-3-基)-8, 8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺 [4.5] 癸-3-烯-2-酮，

[0165] -8, 8-二氟-3-(4'-氟-4-甲基联苯-3-基)-4-羟基-1-氮杂螺 [4.5] 癸-3-烯-2-酮，

[0166] -3-(4'-氯-4-甲基联苯-3-基)-8, 8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺 [4.5] 癸-3-烯-2-酮，

[0167] -3-(4'-氯-3'-氟-4-甲基联苯-3-基)-8, 8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺 [4.5]

癸-3-烯-2-酮。

[0168] 并且,本发明提供了用作药物特别用于预防和/或治疗肿瘤病症的本发明的式(Ia)化合物。

[0169] 此外,本发明提供了用于预防和/或治疗乳腺癌、胰腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、恶性黑色素瘤及其他皮肤肿瘤、非小细胞支气管癌、子宫内膜癌、结肠直肠癌或前列腺癌的本发明的式(Ia)化合物。

[0170] 此外,本发明提供了用于预防和/或治疗乳腺癌特别是激素受体阳性乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌特别是雄激素受体阴性前列腺癌、或者非小细胞支气管癌的本发明的式(Ia)化合物。

[0171] 本发明还提供了本发明的式(Ia)化合物用于制备药物的用途。

[0172] 此外,本发明提供了本发明的式(Ia)化合物在制备用于预防和/或治疗肿瘤病症的药物中的用途。

[0173] 此外,本发明提供了本发明的式(Ia)化合物在制备用于预防和/或治疗乳腺癌、胰腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、恶性黑色素瘤及其他皮肤肿瘤、非小细胞支气管癌、子宫内膜癌、结肠直肠癌或前列腺癌的药物中的用途。

[0174] 此外,本发明提供了本发明的式(Ia)化合物用于制备预防和/或治疗乳腺癌特别是激素受体阳性乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌特别是雄激素受体阴性前列腺癌、或者非小细胞支气管癌的药物中的用途。

[0175] 此外,本发明提供了本发明的式(Ia)化合物用于预防和/或治疗肿瘤病症的用途。

[0176] 此外,本发明提供了本发明的式(Ia)化合物用于预防和/或治疗乳腺癌、胰腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、恶性黑色素瘤及其他皮肤肿瘤、非小细胞支气管癌、子宫内膜癌、结肠直肠癌或前列腺癌的用途。

[0177] 此外,本发明提供了本发明的式(Ia)化合物用于预防和/或治疗乳腺癌特别是激素受体阳性乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌特别是雄激素受体阴性前列腺癌、或者非小细胞支气管癌的用途。

[0178] 此外,本发明提供了用于预防和/或治疗乳腺癌、胰腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、恶性黑色素瘤及其他皮肤肿瘤、非小细胞支气管癌、子宫内膜癌、结肠直肠癌或前列腺癌的包含一种本发明的式(Ia)化合物的药物制剂,其为片剂形式。

[0179] 此外,本发明提供了用于预防和/或治疗乳腺癌特别是激素受体阳性乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌特别是雄激素受体阴性前列腺癌、或者非小细胞支气管癌的包含一种本发明的式(Ia)化合物的药物制剂,其为片剂形式。

[0180] 本发明还提供了本发明的式(Ia)化合物用于治疗与增殖过程相关的病症的用途。

[0181] 本发明的式(Ia)化合物可单独使用,或者可视需要与一种或多种其他药理学活性物质组合使用,只要该组合不导致不期望和不可接受的副作用。因此,本发明还提供了包含本发明化合物以及一种或多种其他活性化合物的药物,其特别用于预防和/或治疗上述病症。

[0182] 例如,本发明的式(Ia)化合物可与已知的抗过度增殖的、抑制细胞生长的或具有

细胞毒性的物质组合以治疗癌症病症。特别指出的是本发明化合物与常用于癌症治疗的其他物质或与放射疗法的组合。

[0183] 用于组合的合适的活性化合物的实例包括：

[0184] 依维莫司、阿地白介素、阿仑膦酸、alfaferone、阿利维 A 酸、别嘌呤醇、别嘌呤钠、帕洛诺司琼、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨磷汀、氨柔比星、安丫啉、阿那曲唑、多拉司琼、安然爱斯普、阿格拉宾 (arglabin)、三氧化砷、阿诺新、5- 氮杂胞苷、咪唑硫嘌呤、BCG 或 tice BCG、贝他定、乙酸倍他米松、倍他米松磷酸钠、蓓萨罗丁、硫酸博来霉素、溴脲苷、硼替佐米、白消安、降钙素、坎帕斯、卡培他滨、卡铂、比卡鲁胺、cefesone、西莫白介素、柔红霉素、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯屈磷酸、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素脂质体 (DaunoXome)、地塞米松、磷酸地塞米松、戊酸雌二醇 (delestrogen)、地尼白介素、甲基强的松龙、地洛瑞林、右丙亚胺、己烯雌酚、大扶康、多西他赛、去氧氟脲苷、阿霉素、屈大麻酚、DW-166HC、艾里咖、埃立特、表阿霉素 (ellence)、阿瑞吡坦、表柔比星、依泊亭- α 、阿法依泊汀、依他铂、ergamisol、estrace、雌二醇、雌莫司汀磷酸钠、乙炔雌二醇、阿米福汀、羟乙二磷酸、凡毕复、依托泊苷、法倔唑、farstone、非格司亭、非那雄胺、fligrastim、氟脲苷、氟康唑、氟达拉滨、单磷酸 5- 氟脱氧脲苷、5- 氟脲嘧啶 (5-FU)、氟甲睾酮、氟他胺、福美司坦、fosteabine、福莫司汀、氟维司群、gammagard、吉西他滨、吉妥单抗、格列卫、gliadel、戈舍瑞林、盐酸格拉司琼、组氨瑞林、托泊替康、氢化可的松、赤式-羟基壬基腺嘌呤、羟基脲、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、干扰素- α 、干扰素- α -2、干扰素- α -2 α 、干扰素- α -2 β 、干扰素- α -n1、干扰素- α -n3、干扰素- β 、干扰素- γ -1 α 、白介素-2、内含子 A、易瑞沙、伊立替康、凯特瑞、拉帕替尼、硫酸香菇多糖、来曲唑、亚叶酸、亮丙瑞林、乙酸亮丙瑞林、左旋咪唑、左旋亚叶酸钙盐、左甲状腺素钠、levoxy1、洛莫司汀、氯尼达明、屈大麻酚、氮芥、甲钴胺、乙酸甲羟孕酮、乙酸甲地孕酮、美法仑、酯化雌激素、6- 硫嘌呤、美司那、甲氨蝶呤、美特维克、米替福新、米诺环素、丝裂霉素 C、米托坦、米托蒽醌、Modrenal、Myocet、奈达铂、聚乙二醇化非格司亭、纽密伽、neupogen、尼鲁米特、他莫昔芬、NSC-631570、OCT-43、奥曲肽、盐酸昂丹司琼、orapred、奥沙利铂、紫杉醇、pediapred、培门冬酶、派罗欣、喷司他丁、毕西巴尼、盐酸匹鲁卡品、吡柔比星、普卡霉素、吡吩姆钠、泼尼氮芥、泼尼松龙、强的松、普雷马林、丙卡巴肼、普罗克瑞、雷替曲塞、RDEA119、利比、依替磷酸铈-186、利妥昔单抗、罗扰素-A、罗莫肽、salagen、善宁、沙格司亭、司莫司汀、西索菲兰、索布佐生、甲强龙、链佐星、氯化锶-89、左旋甲状腺素钠、他莫昔芬、坦索罗辛、他索纳明、tastolactone、泰索帝、替西白介素、替莫唑胺、替尼泊苷、丙酸睾酮、testred、硫鸟嘌呤、塞替派、促甲状腺激素、替鲁磷酸、拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维甲酸、trexall、三甲基三聚氰胺、三甲曲沙、乙酸曲谱瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、UFT、脲苷、戊柔比星、维司力农、长春花碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、维如利金、zinecard、净司他丁-斯酯、枢复宁、ABI-007、阿考必芬、干扰素 r-1b、affinitak、氨基嘌呤、阿佐昔芬、asoprisnil、阿他美坦、阿曲生坦、BAY43-9006 (索拉非尼)、阿瓦斯丁、CCI-779、CDC-501、西乐葆、西妥昔单抗、克立那托、乙酸环丙孕酮、地西他滨、DN-101、阿霉素-MTC、dSLIM、度他雄胺、edotecarin、依洛尼塞、依喜替康、芬维 A 胺、二盐酸组胺、组氨瑞林水凝胶植入物、钇-166DOTMP、伊班膦酸、干扰素- γ 、内含子-PEG、伊沙匹隆、匙孔形血蓝蛋白、L-651582、兰瑞肽、拉索昔芬、libra、洛那法尼、米泼昔芬、米诺磷酸、MS-209、脂质体 MTP-PE、MX-6、

那法瑞林、奈莫柔比星、新伐司他、诺拉曲特、奥利默森、onco-TCS、osidem、紫杉醇聚谷氨酸酯、帕米磷酸二钠、PN-401、QS-21、夸西洋、R-1549、雷洛昔芬、豹蛙酶、13-顺维甲酸、沙铂、西奥骨化醇、T-138067、特罗凯、taxoprexin、胸腺素- α 1、嘎唑呋林、替吡法尼、替拉扎明、TLK-286、托瑞米芬、反式 MID-107R、伐司朴达、伐普肽、瓦他拉你、维替泊芬、长春氟宁、Z-100、唑来膦酸,或这些的组合。

[0185] 在一个优选实施方案中,本发明的化合物可与抗过度增殖剂组合,所述抗过度增殖剂例如但不限于:

[0186] 氨鲁米特、左旋门冬酰胺酶、咪唑硫嘌呤、5-氮杂胞苷、博来霉素、白消安、卡铂、卡莫司汀苯丁酸氮芥、顺铂、利血生 (colaspase)、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、己烯雌酚、2',2'-二氟脱氧胞苷、多西他赛、阿霉素 (阿霉素 (adriamycin))、表柔比星、埃博霉素及其衍生物、赤式-羟基壬基腺嘌呤、炔雌醇、依托泊苷、磷酸氟达拉滨、5-氟脱氧尿苷、单磷酸 5-氟脱氧尿苷、5-氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、六甲蜜胺、羟基脲、己酸羟孕酮、伊达比星、异环磷酰胺、干扰素、伊立替康、亚叶酸、洛莫司汀、氮芥、乙酸甲羟孕酮、乙酸甲地孕酮、美法仑、6-巯基嘌呤、美司那、甲氨蝶呤、丝裂霉素 C、米托坦、米托蒽醌、紫杉醇、喷司他丁、N-磷乙酰基 L-天冬氨酸 (PALA)、普卡霉素、泼尼松龙、强的松、丙卡巴肼、雷洛昔芬、司莫司汀、链佐星、他莫昔芬、替尼泊苷、丙酸睾酮、硫鸟嘌呤、塞替派、拓扑替康、三甲基三聚氰胺、尿苷、长春花碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨。

[0187] 以期望的方式,本发明的式 (Ia) 化合物还可与诸如抗体 (例如,阿瓦斯汀、美罗华、爱必妥、赫赛汀) 和重组蛋白质的生物治疗剂组合。

[0188] 本发明的式 (Ia) 化合物还可与针对血管发生的其他疗法例如与阿瓦斯汀、阿西替尼、瑞格菲尼、recentin、索拉非尼或舒尼替尼组合地实现积极效应。与蛋白酶体的抑制剂和 mTOR 的抑制剂以及抗激素和甾体代谢酶抑制剂的组合由于其副作用方面的有利性质而为特别合适的。

[0189] 一般而言,可使用本发明的式 (Ia) 化合物与其他抑制细胞生长的或具有细胞毒性的活性剂的组合来追求下列目的:

[0190] • 与使用单一活性化合物的疗法相比,在减缓肿瘤生长、降低其尺寸或者甚至将其完全消除的方面的改善的功效;

[0191] • 与单一疗法的情况相比,以更低的剂量使用化疗药物的可能性;

[0192] • 与单独给药相比,具有更少副作用的更加可耐受的治疗的可能性;

[0193] • 治疗更宽范围的肿瘤疾病的可能性;

[0194] • 实现更高的对治疗的应答速率;

[0195] • 与现在的标准疗法相比,更长的患者存活时间。

[0196] 此外,本发明的化合物还可与发射疗法和 / 或外科手术联合使用。

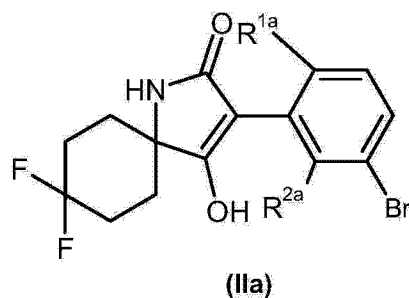
[0197] 1. 式 (Ia) 化合物的合成路线

[0198] 可通过合成路线 A 和 / 或 B 来制备本发明的式 (Ia) 化合物。

[0199] 合成路线 A

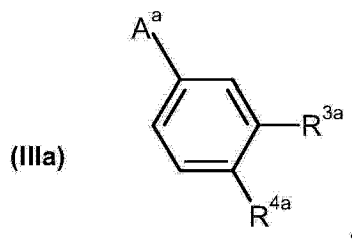
[0200] 使式 (IIa) 的芳基溴衍生物与式 (IIIa) 的化合物在 Suzuki 偶联中反应,

[0201]



[0202] 其中 R^{1a} 和 R^{2a} 具有上述含义,

[0203]



[0204] 其中 R^{3a} 和 R^{4a} 具有上述含义, 并且

[0205] A^a 表示 $-B(OH)_2$ 、硼酸酯 (优选为硼酸频哪醇酯) 或者 $-BF_3^- K^+$ 。

[0206] Suzuki 偶联通常在惰性溶剂中, 在催化剂的存在下, (如果适当) 在其他试剂的存在下, 优选在室温至 $130^\circ C$ 的温度范围及大气压下进行。该反应还可在封闭的容器中进行, 并且在微波炉中加热。

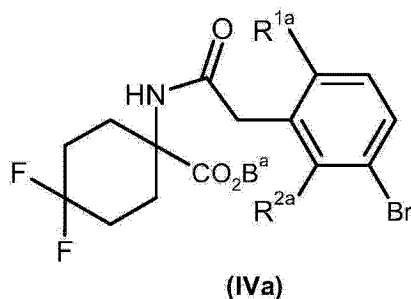
[0207] 催化剂例如为常用于 Suzuki 反应条件的钯催化剂; 优选诸如二氯双(三苯基膦)钯、四三苯基膦钯(0)、钯碳、乙酸钯(II)、乙酸钯(II)/三环己基膦(palladium(II) acetate/triscyclohexylphosphine)、乙酰丙酮钯(II)/四氟硼酸三叔丁基磷(palladium(II) acetoacetate/tri-tert-butylphosphonium tetrafluoroborate)、二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯/二氯甲烷络合物、或者具有诸如二环己基[2',4',6'-三(丙-2-基)联苯-2-基]膦烷(phosphane)的配体的乙酸钯(II)的催化剂。

[0208] 其他试剂例如为乙酸钾或乙酸铯、碳酸铯、碳酸钾或碳酸钠、叔丁醇钾、氟化铯、磷酸钾或氢氧化钠或氢氧化钾, 优选的其他试剂例如为碳酸铯和/或氢氧化钠水溶液。

[0209] 惰性溶剂例如为: 酯, 例如二噁烷、四氢呋喃或 1,2-二甲氧基乙烷; 烃, 例如苯、二甲苯或甲苯; 或者酰胺, 例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或 N-甲基吡咯烷酮; 或者烷基亚砜, 例如二甲基亚砜; 或者溶剂与醇的混合物, 例如甲醇或乙醇和/或水; 优选的是 1,2-二甲氧基乙烷。

[0210] 可通过在 Dieckmann 缩合条件下使式 (IVa) 的化合物反应来制备式 (IIa) 的化合物,

[0211]



[0212] 其中 R^{1a} 和 R^{2a} 具有上述含义, 且

[0213] B^a 表示 C_1-C_6 -烷基, 优选乙基或甲基。

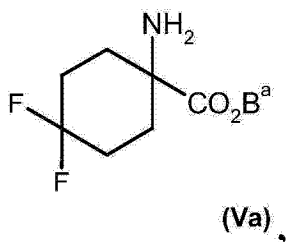
[0214] Dieckmann 缩合通常在惰性溶剂中, 在碱的存在下, 优选在室温至 130°C 的温度范围及大气压下进行。

[0215] 碱例如为碱金属醇盐或碱土金属醇盐, 例如叔丁醇钠或叔丁醇钾、甲醇钠或乙醇钠; 优选的是叔丁醇钾。

[0216] 惰性溶剂例如为: 酯, 例如二噁烷、四氢呋喃或 1,2-二甲氧基乙烷; 烃, 例如苯、二甲苯或甲苯; 或者羧酰胺, 例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或 N-甲基吡咯烷酮; 或者烷基亚砜, 例如二甲基亚砜; 或者醇, 例如甲醇或乙醇; 优选的是二甲基甲酰胺。

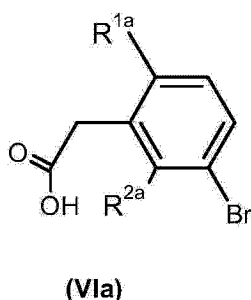
[0217] 可通过在酰胺偶联条件下, 使式 (Va) 的化合物或式 (Va) 的化合物的盐与式 (VIa) 的化合物反应来制备式 (IVa) 的化合物,

[0218]



[0219] 其中 B^a 具有上述含义,

[0220]



[0221] 其中 R^{1a} 和 R^{2a} 具有上述规定的含义。

[0222] 该反应通常在惰性溶剂中通过下述方法而进行: 使式 (VIa) 的化合物首先与亚硫酸酐或者本领域技术人员已知的等效试剂反应, 并且在第二步中与式 (Va) 的化合物或式 (Va) 的化合物的盐在诸如三乙胺或碳酸钾的碱的存在下反应。

[0223] 在备选方法中, 该反应可在惰性溶剂中, 在脱水剂的存在下, (如果适当) 在碱的

存在下,优选在 -30°C 至 50°C 的温度范围及大气压下进行

[0224] 惰性溶剂例如为:卤代烃,例如二氯甲烷或三氯甲烷;烃,例如苯或甲苯,硝基甲烷,四氢呋喃,1,4-二噁烷,二甲基甲酰胺或乙腈。还可以使用溶剂的混合物。特别优选的是乙腈、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、四氢呋喃或甲苯。

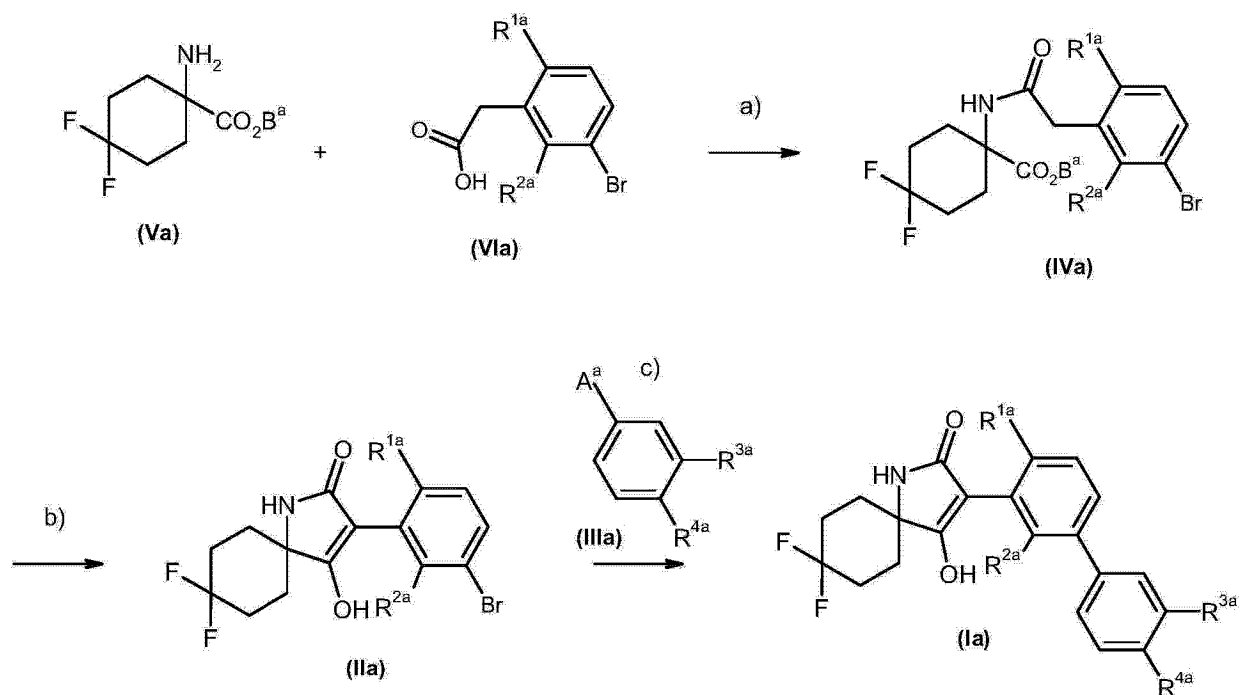
[0225] 碱例如为:碱金属碳酸盐,例如碳酸钠或碳酸钾,或碳酸氢钠或碳酸氢钾;或者有机碱,例如三烷基胺如三乙胺、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、4-二甲基氨基吡啶或者二异丙基乙胺。

[0226] 合适的脱水剂例如:碳二亚胺,例如 N,N'-二乙基碳二亚胺、N,N'-二丙基碳二亚胺、N,N'-二异丙基碳二亚胺、N,N'-二环己基碳二亚胺、N-(3-二甲基氨基异丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC)、N-环己基碳二亚胺-N'-丙氧基甲基聚苯乙烯 (PS-碳二亚胺);或羰基化合物,例如羰基二咪唑;或者 1,2-噁唑鎓 (oxazolium) 化合物,例如 2-乙基-5-苯基-1,2-噁唑鎓 3-硫酸盐、或 2-叔丁基-5-甲基异噁唑鎓高氯酸盐;或酰氨基化合物,例如 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉;或丙烷磷酸酐;或氯甲酸异丁酯;或双(2-氧-3-噁唑烷基)磷酰氯;或 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HBTU)、2-(2-氧-1-(2H)-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TPTU)、或 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲酯六氟磷酸盐 (HATU)、或 1-羟基苯并三唑 (HOBt)、或苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐 (BOP)、或苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷六氟磷酸盐 (PyBOP);或 N-羟基琥珀酰亚胺,或者这些与碱的混合物。

[0227] 优选地,在 HOBt 的存在下与 PyBOP、TBTU 或与 EDC 进行缩合。

[0228] 上述方法由下列合成路线例示:

[0229]



[0230] a): 1. SOCl_2 , 80°C , 2. 三乙胺, 二氯甲烷, 室温;

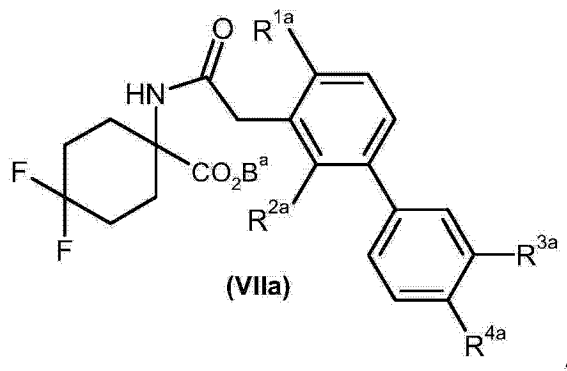
[0231] b): KOtBu , DMF, 80°C ;

[0232] c): 催化剂二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 钯 / 二氯甲烷络合物, Cs_2CO_3 , 1,2-二甲氧基乙烷 / 水, 回流。

[0233] 合成路线 B

[0234] 或者, 可在上述 Dieckmann 缩合中所指出的条件下, 通过使式 (VIIa) 的化合物反应来制备本发明的式 (Ia) 化合物,

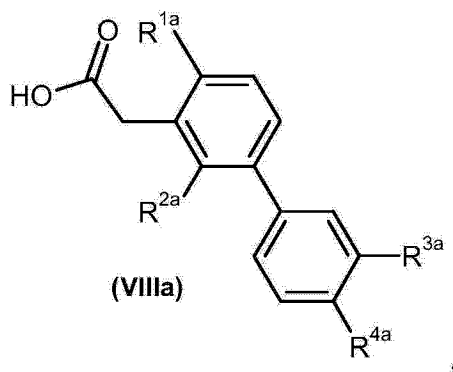
[0235]



[0236] 其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 和 B^a 具有上述规定的含义。

[0237] 可在以上所指的酰胺偶联条件下, 通过使式 (Va) 的化合物或式 (Va) 的化合物的盐 (其中 B 具有上述规定的含义) 与式 (VIIIa) 的化合物反应来制备式 (VIIa) 的化合物,

[0238]

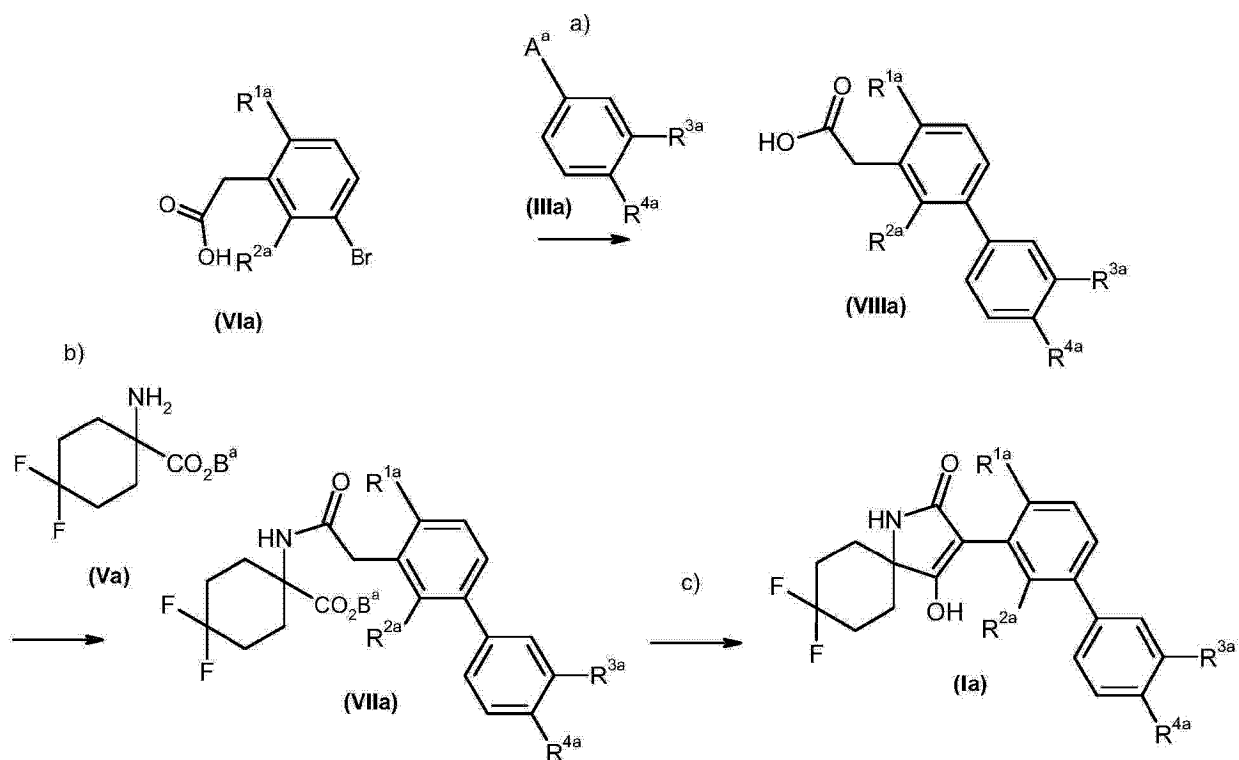


[0239] 其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 和 R^{4a} 具有上述规定的含义。

[0240] 可在上述所指的条件下, 通过在 Suzuki 反应中使式 (VIa) 的化合物 (其中 R^{1a} 和 R^{2a} 具有上述规定的含义) 与式 (IIIa) 的化合物 (其中 R^{3a} 、 R^{4a} 和 A^a 具有上述规定的含义) 反应来制备式 (VIIIa) 的化合物。

[0241] 上述方法由下列合成路线例示:

[0242]



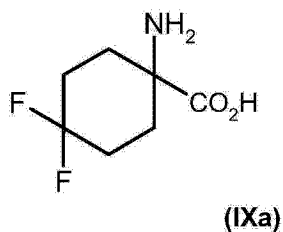
[0243] a): 催化量的乙酰丙酮钯 (II), 催化量的三叔丁基磷四氟硼酸盐, NaOH, THF/ 水;

[0244] b): 1. SOCl₂, 80°C, 2. K₂CO₃, 乙腈, 室温;

[0245] c): KOtBu, DMF, 室温。

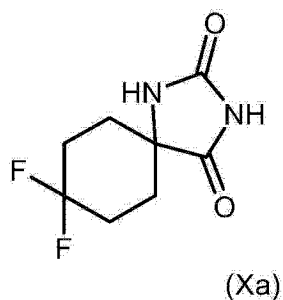
[0246] 可按照已知的方法, 例如与 W02002/02532 或 W02010/063378 类似的方法, 通过将式 (IXa) 的化合物或式 (IXa) 的化合物的盐酯化来制备合成路线 A 和 B 所需的式 (Va) 的化合物或式 (Va) 的化合物的盐 (其中 B^a 具有上述规定的含义)。

[0247]



[0248] 可按照已知的方法, 例如与 W02002/02532 或 W02010/063378 类似的方法, 通过裂解式 (Xa) 的化合物来制备式 (IXa) 的化合物或式 (IXa) 的化合物的盐。

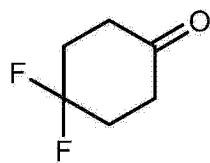
[0249]



[0250] 可按照 Bucherer-Bergs 反应中的已知方法, 例如与 W02002/02532 或

W02010/063378 类似的方法,通过使式 (XIa) 的化合物反应来制备式 (Xa) 的化合物。

[0251]

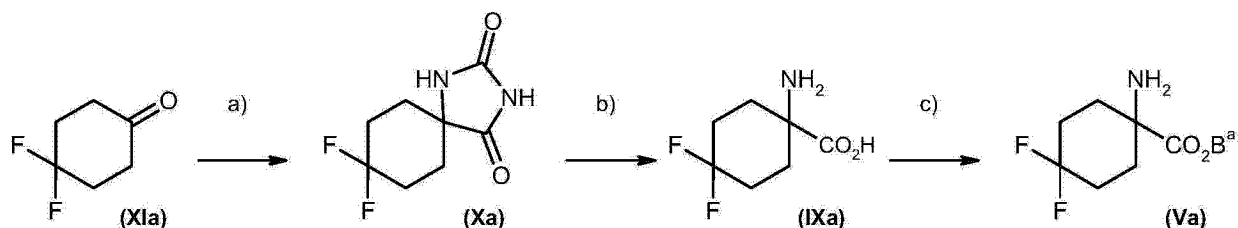


(XIa)

[0252] 或者,使用 Strecker 合成,可以通过已知方法从式 (XIa) 的酮制备氨基腈,其可通过已知的方法被水解成式 (IXa) 的氨基酸。

[0253] 上述方法由下列合成路线例示:

[0254]



[0255] a): NaCN, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, 水 / 乙醇, 60°C ;

[0256] b): KOH 或 NaOH, 水, 回流 ;

[0257] c): SOCl_2 , 例如甲醇, 40°C 至回流。

[0258] 缩写和首字母缩略词

[0259]	DMA	二甲基乙酰胺
[0260]	DMF	二甲基甲酰胺
[0261]	DMSO	二甲基亚砷
[0262]	ELSD	蒸发光散射检测器
[0263]	ESI	电喷雾电离 (在 MS 中)
[0264]	m. p.	熔点
[0265]	h	小时
[0266]	HPLC	高压高效液相色谱法
[0267]	LC-MS	液相色谱 - 质谱法联用
[0268]	min	分钟
[0269]	MS	质谱法
[0270]	neg	负的 / 阴性的
[0271]	NMR	核磁共振波谱法
[0272]	pos	正的 / 阳性的
[0273]	RP	反相 (在色谱法中)
[0274]	RT	室温
[0275]	R_t	保留时间 (在 HPLC 中)
[0276]	tert	叔
[0277]	THF	四氢呋喃

[0278] UPLC 超高效液相色谱法

[0279] LC-MS 和 HPLC 方法:

[0280] 方法 1 (UPLC-MS):

[0281] 仪器: Waters Acquity UPLC-MS SQD3001; 柱: Acquity UPLC BEH C18 1.750×2.1mm; 流动相 A: 水+0.1% 甲酸, 流动相 B: 乙腈; 梯度: 0-1.6min 1-99%B, 1.6-2.0min 99%B; 流速 0.8ml/min; 温度: 60℃; 进样量: 2μl; DAD 扫描: 210-400nm; ELSD。

[0282] 方法 2 (UPLC-MS):

[0283] 仪器: Waters Acquity UPLC-MS SQD; 柱: Acquity UPLC BEH C18 1.750×2.1mm; 流动相 A: 水+0.05% 甲酸, 流动相 B: 乙腈+0.05% 甲酸; 梯度: 0-1.6min 1-99%B, 1.6-2.0min 99%B; 流速 0.8ml/min; 温度: 60℃; 进样量: 2μl; DAD 扫描: 210-400nm; ELSD。

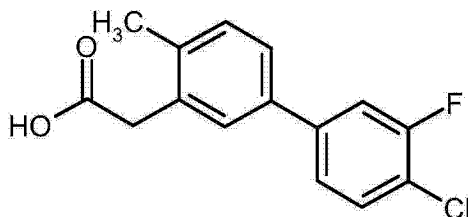
[0284] 2. 比较例和实施例的制备

[0285] 起始化合物和中间体:

[0286] 实施例 1A

[0287] (4'-氯-3'-氟-4-甲基联苯-3-基) 乙酸

[0288]



[0289] 在氩气下, 向在 437ml (437mmol) 脱气的 1N 氢氧化钠水溶液、160ml 脱气的水和 160ml 脱气的四氢呋喃的混合物中的 40.0g (175mmol) (5-溴-2-甲基苯基) 乙酸 (EP1791816 和 W02006/29799) 的溶液添加 33.5g (192mmol) 的 (4-氯-3-氟苯基) 硼酸。将混合物搅拌 10 分钟, 添加 507mg (1.75mmol) 三叔丁基磷四氟硼酸盐和 532mg (1.75mmol) 乙酰丙酮钯 (II), 并且将混合物在室温搅拌 20h。然后, 添加甲苯和水, 用浓盐水溶液将 pH 调节至 1-2, 将混合物搅拌 10 分钟, 将相分离, 用甲苯萃取水相两次, 并且将合并的有机相在硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。将残留物在 300ml 的正己烷/叔丁基甲基醚的 6/1 混合物中搅拌 30 分钟, 吸滤, 用正己烷洗涤并且减压干燥。得到 38.0g (理论的 78%) 的题述化合物。

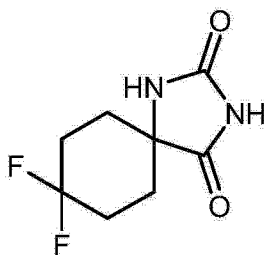
[0290] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=2.27 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.61-7.75 (m, 2H), 12.4 (s, 1H)。

[0291] LC-MS (方法 1): R_t =1.31min; MS (ESI neg): m/z =277 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0292] 实施例 2A

[0293] 8,8-二氟-1,3-二氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮

[0294]



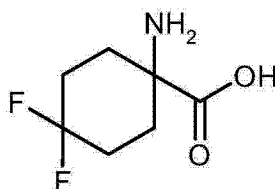
[0295] 将 33.0g 的碳酸铵和 3.50g 的氰化钠首先装载在 100ml 水中。在室温下起始,滴加 7.70g 4,4'-二氟环己酮,并且将反应混合物在 55-60℃ 搅拌 24 小时,然后在 0-5℃ 搅拌 2 小时,并且吸滤沉淀物,用少量冰水洗涤并干燥。得到 10.1g (理论的 88%) 的题述化合物。

[0296] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ [ppm]=1.77-1.84 (m, 2H), 1.93-2.09 (m, 4H), 2.17-2.28 (m, 2H)。

[0297] 实施例 3A

[0298] 1-氨基-4,4-二氟环己烷羧酸

[0299]

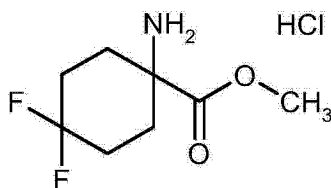


[0300] 在氮气下,将 4.10g 的实施例 2A 的化合物悬浮在 100ml 的 30% 浓度氢氧化钾水溶液中,并且将混合物在回流下搅拌过夜。将混合物浓缩至体积的约 25%,并且在 0-10℃ 下,使用浓盐水溶液调节至 pH5.5。将溶液浓缩并干燥。将残留物 (4.30g) 直接用于酯化。

[0301] 实施例 4A

[0302] 1-氨基-4,4-二氟环己烷羧酸甲酯盐酸盐

[0303]



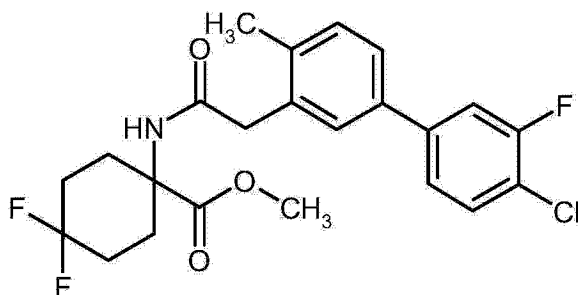
[0304] 在氩气下,在 0-5℃ 下,将 4.30g 实施例 3A 的化合物首先装载在 100ml 的甲醇中。滴加 10ml 亚硫酸氯,并且将混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟,并且在 70℃ 搅拌 24 小时。然后将混合物冷却至 5℃ 并且吸滤沉淀物。使用旋转蒸发仪浓缩溶液,并且使用甲基叔丁基醚来结晶残留物。得到 5.20g (定量的,仍包含盐) 的题述化合物。

[0305] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm]=1.97-2.33 (m, 6H), 2.14-2.17 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 9.00 (s, 3H)。

[0306] 实施例 5A

[0307] 1-[(4'-氯-3'-氟-4-甲基联苯-3-基)乙酰基]氨基-4,4-二氟环己烷羧酸甲酯

[0308]



[0309] 将 6.06g (21.7mmol) 的来自实施例 1A 的化合物溶解在 7.5ml (103mmol) 的亚硫酸氯中。将反应混合物在 80℃ 搅拌 1 小时然后浓缩。将残留物溶解在 30ml 的乙腈中。向 5.00g (21.8mmol) 的来自实施例 4A 的化合物添加乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液添。将相分离,用乙酸乙酯重复提取水相,并且将合并的有机相在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩。向残留物添加 140ml 乙腈和 8.76g (63.4mmol) 碳酸钾。在冰冷却下,滴加酰基氯溶液,并且将混合物在室温搅拌过夜。然后,将混合物添加至冰水并且用二氯甲烷重复萃取,并且将合并的有机相用 1N 盐酸水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液重复洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩。得到 8.22g (理论的 83%) 的题述化合物,其在不进一步纯化的情况下被转化。

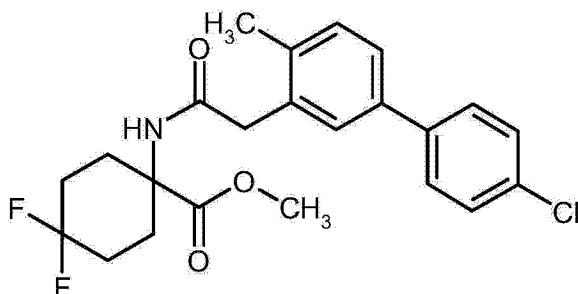
[0310] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.85-2.06 (m, 6H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.62-7.73 (m, 2H), 8.50 (s, 1H)。

[0311] LC-MS (方法 2): R_t =1.42min; MS (ESIpos): m/z =454 [M+H] $^+$ 。

[0312] 实施例 6A

[0313] 1-{[(4'-氯-4-甲基联苯-3-基)乙酰基]氨基}-4,4-二氟环己烷羧酸甲酯

[0314]



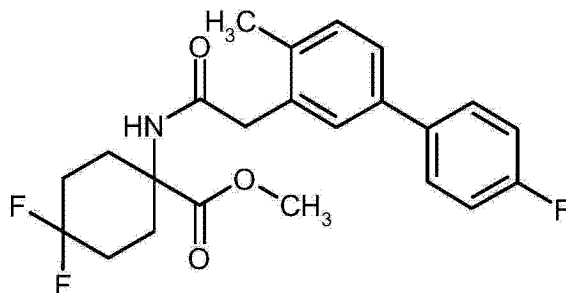
[0315] 将 2.53g (11mmol) 的来自实施例 4A 的化合物首先装载在 50ml 无水四氢呋喃 (THF) 中。在 20℃ 滴加 3.07ml 的三乙胺,并且将混合物搅拌 5min,并且添加 2.61g (10mmol) 的 (4'-氯-4-甲基联苯-3-基) 乙酸 (EP2029531A1 和 US2009/298828A1)。在 15 分钟之后,添加另外的 2.3ml 的三乙胺,然后立即滴加 0.58ml (6.2mmol) 的磷酰氯,并且将混合物在回流下搅拌 30min。将混合物减压浓缩,并且通过使用流动相正己烷 / 乙酸乙酯 1:1 的硅胶上的快速色谱来纯化残留物。得到 3.6g (理论的 73%) 的熔点 186℃ 的题述化合物。

[0316] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.87-2.07 (m, 6H), 2.11-2.15 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 7.23-7.25 (d, 1H), 7.43-7.45 (dd, 1H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.63-7.66 (m, 2H), 8.49 (s, 1H)。

[0317] 实施例 7A

[0318] 4,4-二氟-1-{[(4'-氟-4-甲基联苯-3-基)乙酰基]氨基}-环己烷羧酸甲酯

[0319]



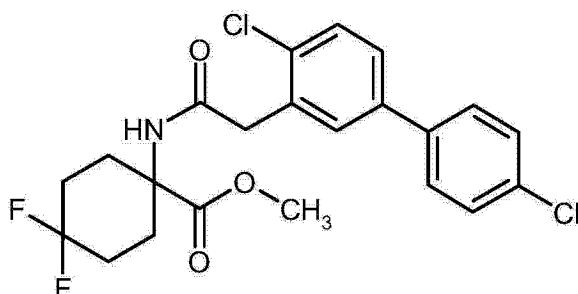
[0320] 将 2.53g(11mmol) 的来自实施例 4A 的化合物首先装载在 50ml 无水四氢呋喃 (THF) 中。在 20℃ 下, 滴加 3.07ml 的三乙胺, 并且将混合物搅拌 5min, 并且添加 2.44g(10mmol) 的 (4'-氟-4-甲基联苯-3-基) 乙酸。在 15 分钟之后, 添加另外的 2.3ml 的三乙胺, 然后立即滴加 0.58ml (6.2mmol) 的磷酰氯, 并且将混合物在回流下搅拌 30min。将混合物减压浓缩, 并且通过使用流动相正己烷 / 乙酸乙酯 1:1 的硅胶上的快速色谱来纯化残留物。得到 2.84g (理论的 60%) 的熔点 187℃ 的题述化合物。

[0321] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.88-2.14 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 8.48 (s, 1H)。

[0322] 实施例 8A

[0323] 1-[(4,4'-二氯联苯-3-基)乙酰基]氨基}-4,4-二氟环己烷羧酸甲酯

[0324]



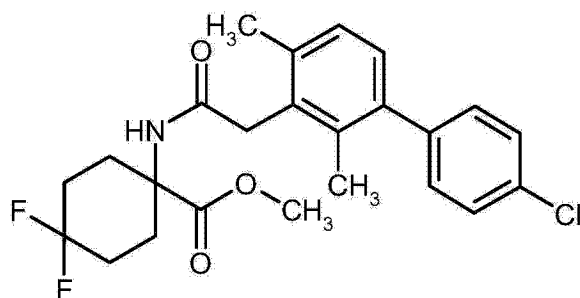
[0325] 将 2.53g(11mmol) 的来自实施例 4A 的化合物首先装载在 50ml 无水四氢呋喃 (THF) 中。在 20℃ 滴加 3.07ml 的三乙胺, 并且将混合物搅拌 5min, 并且添加 2.81g(10mmol) 的 (4,4'-二氯联苯-3-基) 乙酸 (EP1943218A1 和 US2009/215624A1)。在 15 分钟之后, 添加另外的 2.3ml 的三乙胺, 然后立即滴加 0.58ml (6.2mmol) 的磷酰氯, 并且将混合物在回流下搅拌 30min。将混合物减压浓缩, 并且通过使用流动相正己烷 / 乙酸乙酯 1:1 的硅胶上的快速色谱来纯化残留物。得到 3.3g (理论的 59%) 的熔点 146-147℃ 的题述化合物。

[0326] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.89-2.17 (m, 8H), 3.56 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 7.49-7.59 (m, 4H), 7.67-7.71 (m, 3H), 8.56 (s, 1H)。

[0327] 实施例 9A

[0328] 1-[(4'-氯-2,4-二甲基联苯-3-基)乙酰基]氨基}-4,4-二氟环己烷羧酸甲酯

[0329]



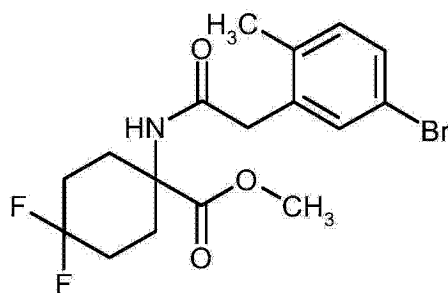
[0330] 将 2.53g(11mmol) 的来自实施例 4A 的化合物首先装载在 50ml 无水四氢呋喃 (THF) 中。在 20℃ 下, 滴加 3.07ml 的三乙胺, 并且将混合物搅拌 5min, 并且添加 2.75g(10mmol) 的 (4'-氯-2,4-二甲基联苯-3-基) 乙酸。在 15 分钟之后, 添加另外的 2.3ml 的三乙胺, 然后立即滴加 0.58ml(6.2mmol) 的磷酰氯, 并且将混合物在回流下搅拌 30min。将混合物减压浓缩, 并且通过使用流动相正己烷/乙酸乙酯 1:1 的硅胶上的快速色谱来纯化残留物。得到 2.59g(理论的 53%) 的熔点 179-183℃ 的题述化合物。

[0331] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.89-2.15 (m, 8H), 2.11 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 6.94-6.96 (d, 1H), 7.05-7.07 (d, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 2H), 8.46 (s, 1H)。

[0332] 实施例 10A

[0333] 1-[(5-溴-2-甲基苯基)乙酰基]氨基}-4,4-二氟环己烷羧酸甲酯

[0334]



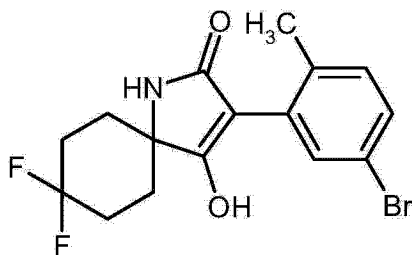
[0335] 向 22.91g(100mmol) (5-溴-2-甲基苯基) 乙酸 (EP1791816A1 和 W02006/29799A1) 添加 36.5ml(500mmol) 亚硫酸氯, 并且将混合物在 80℃ 搅拌, 直至完成气体逸出, 然后浓缩。将残留物溶解在 100ml 的四氢呋喃 (THF) 中 (溶液 A)。将 25.3g(110mmol) 的来自实施例 4A 的化合物首先装载在 308ml 的 THF 中, 在 20℃ 滴加 21.3ml 三乙胺, 然后在冷却下滴加溶液 A, 并且将混合物在室温搅拌, 直至反应已经完成。将沉淀物吸滤并用 THF 洗涤, 将滤液减压浓缩, 并且将残留物从甲基叔丁基醚再结晶。得到 33.6g(理论的 83%) 的题述化合物。

[0336] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.91-2.02 (m, 6H), 2.09-2.13 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 7.11-7.13 (d, 1H), 7.31-7.33 (dd, 1H), 7.39-7.40 (d, 1H), 8.54 (s, 1H)。

[0337] 实施例 11A

[0338] 3-(5-溴-2-甲基苯基)-8,8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮

[0339]



[0340] 将 11.0g (27.2mmol) 的来自实施例 10A 的化合物首先装载在 22ml DMA (N,N-二甲基乙酰胺) 的溶液中, 在 20-30℃ 滴加 10ml DMA 和 3.54g (1.1eq.) 叔丁醇钾的溶液, 并且将混合物在 30℃ 搅拌另外的 1h。将混合物倾倒入 200ml 水中, 并且使用 1N 盐酸水溶液将混合物调节至 pH2, 将所得残留物吸滤, 用水洗涤并且在 50℃ 在真空干燥箱中干燥。将产物悬浮在热甲基叔丁基醚中, 添加正己烷并且将混合物吸滤并干燥。得到 11.0g (理论的 97%) 的纯度为 89% 的题述化合物。

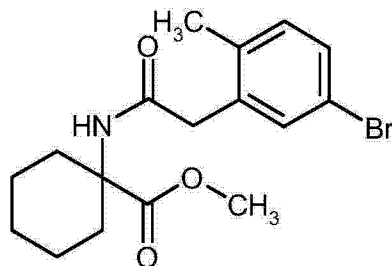
[0341] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.53-1.56 (m, 2H), 1.92-2.23 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 7.17-7.19 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.36-7.40 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H), 11.2 (s, 1H)。

[0342] 比较例的原料和中间体:

[0343] 实施例 12A

[0344] 1-[(5-溴-2-甲基苯基)乙酰基]氨基}环己烷羧酸甲酯

[0345]



[0346] 将 2.06g (9.00mmol) 的 (5-溴-2-甲基苯基) 乙酸 (在 EP1791816 和 W02006/29799 中描述) 溶解在 3.7ml (51.3mmol) 的亚硫酸氯中。将反应混合物在 80℃ 搅拌 2 小时然后浓缩。将残留物溶解在 20ml 的二氯甲烷中。2.09g (10.8mmol) 的 1-氨基环己烷羧酸甲酯盐酸盐溶解在 25ml 的二氯甲烷中, 添加 55mg (0.45mmol) 的 4-二甲基氨基吡啶和 3.1ml (22.5mmol) 的三乙胺, 并且将混合物在室温搅拌 0.5h。滴加酰基氯的溶液, 并且将混合物在室温搅拌 36h。然后, 将混合物用二氯甲烷稀释, 用水、1N 盐酸水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥, 过滤并浓缩。得到 2.80g (理论的 84%) 的题述化合物。

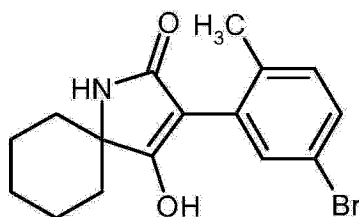
[0347] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.15-1.31 (m, 1H), 1.37-1.58 (m, 5H), 1.59-1.73 (m, 2H), 1.86-1.99 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.26 (s, 1H)。

[0348] LC-MS (方法 1): R_t =1.30min; MS (ESIpos): m/z =368 $[M+H]^+$ 。

[0349] 实施例 13A

[0350] 3-(5-溴-2-甲基苯基)-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮

[0351]



[0352] 向 2.80g (7.60mmol) 来自实施例 12A 的化合物的 15mL N,N-二甲基甲酰胺添加 1.71g (15.2mmol) 的叔丁醇钾。将反应混合物在 80℃ 加热 15 分钟。在冷却之后, 添加水, 并且滴加盐酸水溶液。将残留物吸滤, 用水洗涤并干燥。得到 2.33g (理论的 90%) 的题述化合物。

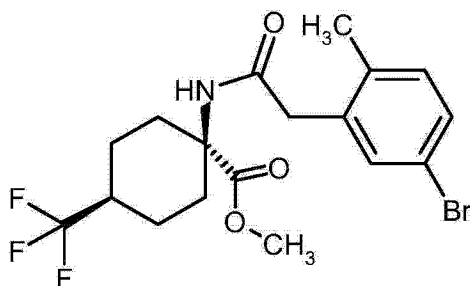
[0353] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.09-1.27 (m, 1H), 1.30-1.41 (m, 2H), 1.51-1.72 (m, 5H), 1.76-1.90 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 10.87 (s, 1H)。

[0354] LC-MS (方法 1): R_t =1.09min; MS (ESIpos): m/z =336 $[M+H]^+$ 。

[0355] 实施例 14A

[0356] 顺式-1-[(5-溴-2-甲基苯基)乙酰基]氨基}-4-(三氟甲基)环己烷羧酸甲酯

[0357]

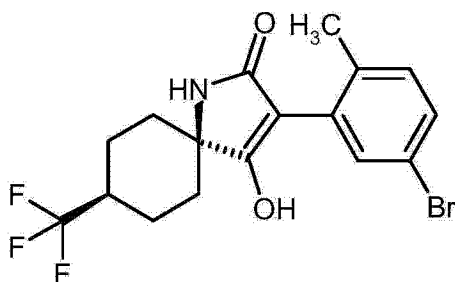


[0358] 在氮气下, 将 19.0g (82.9mmol) 的 (5-溴-2-甲基苯基) 乙酸 (EP1791816 和 W02006/29799A1) 溶解在 97ml (1327mmol) 的亚硫酸氯中。将反应混合物在 80℃ 搅拌 4 小时, 并且在室温搅拌过夜, 然后减压浓缩。在高真空中干燥, 产生 20.5g (理论的 100%) 的褐色油形式的题述化合物。在室温下, 将 10.00g (38.22mmol) 顺式-1-氨基-4-(三氟甲基)环己烷羧酸甲酯盐酸盐 (EP1220841A2 和 W02001/23354A3)、9.67g (95.54mmol) 的三乙胺和 233mg (1.91mmol) N,N-二甲基氨基吡啶溶解在 95ml 的二氯甲烷中。然后向混合物滴加 9.46g (38.22mmol) 的 (5-溴-2-甲基苯基) 乙酰氯的 95ml 二氯甲烷的溶液。将所得的反应混合物在室温下搅拌过夜。为了分离纯化 (work-up), 将混合物用二氯甲烷稀释, 并且将有机相用碳酸氢钠水溶液和 5% 浓度柠檬酸水溶液洗涤。在硫酸钠上干燥之后, 将混合物通过蒸发而浓缩, 并且将残留物通过硅胶上的色谱 (流动相: 二氯甲烷 / 甲醇梯度) 纯化。蒸发和干燥产生 8.84g (理论的 53%) 的题述化合物, 其在不进一步表征的情况下用于下一步。

[0359] 实施例 15A

[0360] (5s, 8s)-3-(5-溴-2-甲基苯基)-4-羟基-8-(三氟甲基)-1-氮杂螺 [4.5] 癸-3-烯-2-酮

[0361]



[0362] 向 8.80g (20.17mmol) 的顺式-1-{[(5-溴-2-甲基苯基)乙酰基]氨基}-4-(三氟甲基)环己烷羧酸甲酯 (实施例 14A) 的 100ml N,N-二甲基甲酰胺添加 4.53g (40.34mmol) 叔丁醇钾。将反应混合物在 80℃ 搅拌 60 分钟。为了分离纯化,将冷的反应混合物倾倒入 800ml 的冰水中,并且用盐酸水溶液酸化。将粗制产物滤除,并且通过硅胶色谱 (流动相: 己烷/乙酸乙酯梯度) 纯化。干燥产生 5.23g (理论的 64%) 的题述化合物。

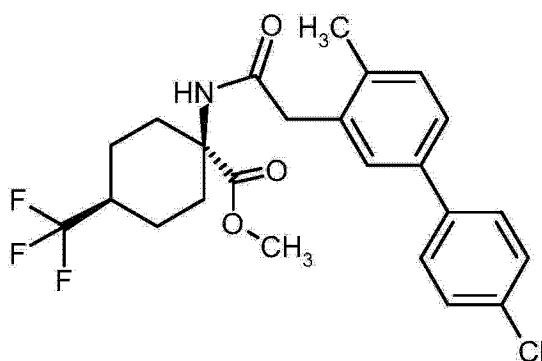
[0363] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.40-1.50 (m, 2H), 1.58-1.72 (m, 2H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.12-2.28 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.3-7.33 (dd, 1H), 8.33 (s, 1H), 11.01 (s, 1H)。

[0364] LC-MS (方法 3): R_t =1.18min; MS (ESIpos): m/z =406 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0365] 实施例 16A

[0366] 顺式-1-{[(4'-氯-4-甲基联苯-3-基)乙酰基]氨基}-4-(三氟甲基)环己烷羧酸甲酯

[0367]



[0368] 将 5.00g (19.18mmol) 的 (4'-氯-4-甲基联苯-3-基) 乙酸 (EP2029531 和 US2009/298828A1) 溶解在 36.51g (306.84mmol) 的亚硫酸氯中。将反应混合物在 80℃ 搅拌 4 小时,然后减压浓缩。在高真空中干燥产生 5.4g (理论的 100%) 褐色油形式的 (4'-氯-4-甲基联苯-3-基) 乙酰氯。在室温下,将 5.00g (19.09mmol) 顺式-1-氨基-4-(三氟甲基)环己烷羧酸甲酯盐酸盐 (EP1220841A2 和 W02001/23354A3)、4.83g (47.73mmol) 的三乙胺和 117mg (0.955mmol) N,N-二甲基氨基吡啶溶解在 40ml 的二氯甲烷中。然后向混合物滴加 5.33g (19.09mmol) 的 (4'-氯-4-甲基联苯-3-基) 乙酰氯的 40ml 二氯甲烷的溶液。将所得的反应混合物在室温下搅拌过夜。为了分离纯化 (work-up),将混合物用二氯甲烷稀释,并且将有机相用 5% 浓度柠檬酸水溶液洗涤。在硫酸钠上干燥之后,将混合物通过蒸发而浓缩,并且将残留物通过硅胶上的色谱 (流动相: 己烷/乙酸乙酯梯度) 纯化。浓缩和干燥产生 6.36g (理论的 71%) 的题述化合物。

[0369] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.35-1.80 (m, 6H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.24 (

s, 3H), 2.25-2.40 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.56-7.65 (m, 2H), 8.34 (s, 1H)。

[0370] LC-MS(方法1): $R_t=1.50\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=468[M+H]^+$ 。

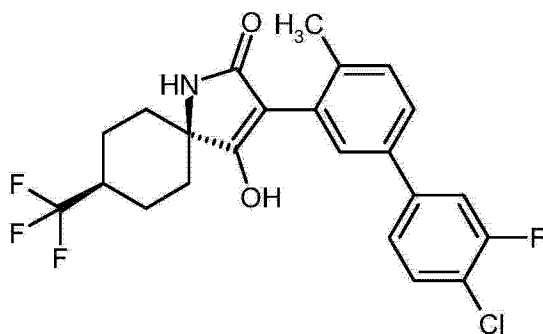
[0371] 比较例

[0372] 对于实施例 1-1

[0373] V.1-a

[0374] (5s, 8s)-3-(4'-氯-3'-氟-4-甲基联苯-3-基)-4-羟基-8-(三氟甲基)-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮

[0375]



[0376] 在氩气下,向 5.00g(12.4mmol) 来自实施例 15A 的化合物的 500ml 脱气 1,2-二甲氧基乙烷添加 1.01g(1.24mmol) 的二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯/二氯甲烷络合物。将混合物在室温搅拌 5 分钟,然后添加 3.24g(18.5mmol) (4-氯-3-氟苯基)硼酸以及 14.1g(43.3mmol) 碳酸铯的 30ml 脱气水的溶液。将反应混合物在回流下加热 2h。在冷却之后,添加 10ml 浓盐水溶液,将水相分离,添加硫酸镁,混合物通过硅胶过滤,将滤饼用乙酸乙酯洗涤,并且浓缩混合物。通过硅胶上的色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯梯度)纯化粗制产物并从乙酸乙酯再结晶,产生了 2.48g(理论的 44%) 的题述化合物。

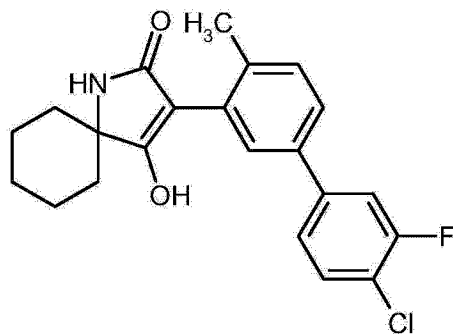
[0377] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.45-1.57 (m, 2H), 1.62-1.79 (m, 2H), 1.81-2.05 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.20-2.33 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.6-4 (t, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.33 (s, 1H), 10.95 (s, 1H)。

[0378] LC-MS(方法1): $R_t=1.34\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=454[M+H]^+$ 。

[0379] V.1-b=W008/067911 的第 41 页表 1 第 3 行和第 44 页表 2 第 3 行。

[0380] 3-(4'-氯-3'-氟-4-甲基联苯-3-基)-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮

[0381]



[0382] 在氩气下,向 150mg(0.45mmol) 来自实施例 13A 的化合物的 15ml 脱气 1,2-二甲氧基乙烷添加 36.4mg(0.05mmol) 的二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯络合

物。将混合物在室温搅拌 5 分钟,然后添加 117mg (0.67mmol) (4-氯-3-氟苯基)硼酸以及 509mg (1.56mmol) 碳酸铯的 0.9ml 脱气水的溶液。在微波辐射下,将混合物在 150℃加热 10 分钟。在冷却之后,添加 0.3ml 的浓盐水溶液,添加硫酸镁,将混合物通过硅胶过滤,将滤饼用乙酸乙酯洗涤,并且将混合物浓缩。通过 HPLC 色谱 (C18 相,流动相:水/乙腈梯度/0.1% 甲酸) 纯化粗制产物,产生 43.7mg (理论的 25%) 的题述化合物。

[0383] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): 1.11-1.28 (m, 1H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.52-1.73 (m, 5H), 1.78-1.92 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 10.77 (s, 1H)。

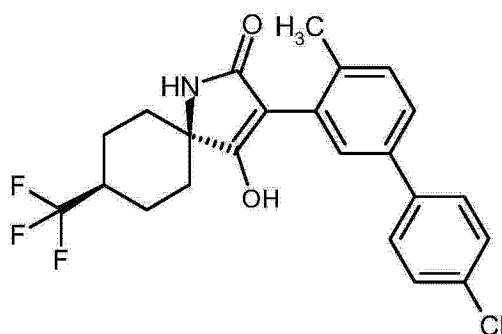
[0384] LC-MS (方法 1): R_t =1.30min; MS (ESIpos): m/z =386 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0385] 对于实施例 1-2

[0386] V. 2-a

[0387] (5s, 8s)-3-(4'-氯-4-甲基联苯-3-基)-4-羟基-8-(三氟甲基)-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮

[0388]



[0389] 向 6.36g (13.59mmol) 的顺式-1-[(4'-氯-4-甲基联苯-3-基)乙酰基]氨基}-4-(三氟甲基)环己烷羧酸甲酯 (实施例 16A) 的 68ml N,N-二甲基甲酰胺添加 3.05g (27.18mmol) 叔丁醇钾。将反应混合物在 80℃搅拌 60 分钟。为了分离纯化,将冷的反应混合物倾倒入 800ml 的冰水中,并且用盐酸水溶液酸化。将粗制产物滤除,干燥并且通过硅胶上的色谱 (己烷/乙酸乙酯梯度) 纯化。蒸发产生 4.1g (理论的 69%) 的题述化合物。

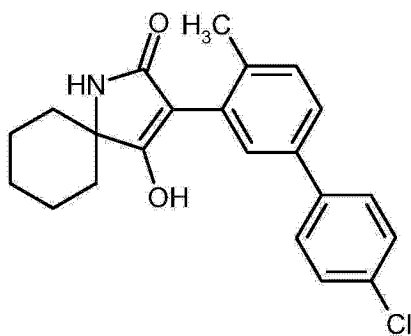
[0390] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.40-1.55 (m, 2H), 1.58-1.77 (m, 2H), 1.78-2.02 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.17-2.30 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.5-8-7.66 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 10.90 (s, 1H)。

[0391] LC-MS (方法 1): R_t =1.32min; MS (ESIpos): m/z =436 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0392] V. 2-b=W003/059065 的实施例 I-1-a18

[0393] 3-(4'-氯-4-甲基联苯-3-基)-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮

[0394]



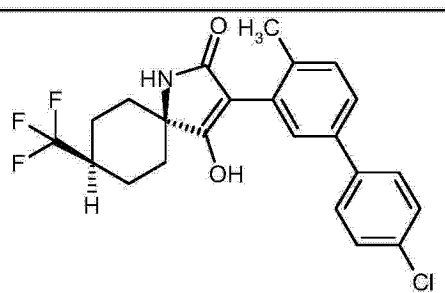
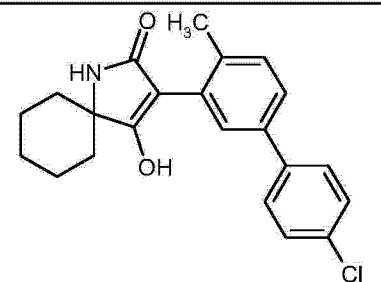
[0395] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.10–1.29 (m, 1H), 1.33–1.43 (m, 2H), 1.52–1.73 (m, 5H), 1.78–1.92 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.45–7.52 (m, 3H), 7.62–7.68 (m, 2H), 8.10 (br. s., 1H), 10.82 (br. s., 1H)。

[0396] 表 V 给出了申请人认为是最接近的现有技术的比较例的概述。

[0397] 表 V

[0398]

实施例	结构/名称	公开于
V.1-a		
V.1-b		WO08/067911 的第 41 页表 1 第 3 行和第 44 页表 2 第 3 行

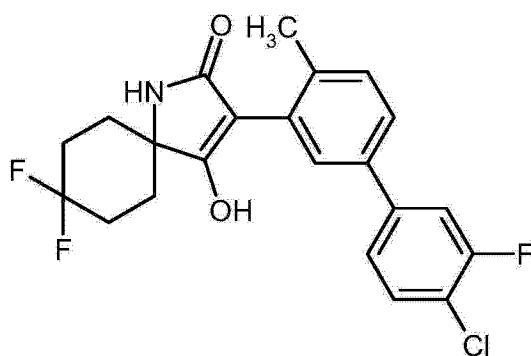
实施例	结构/名称	公开于
[0399] V.2-a		
V.2-b		WO03/059065 的实施例 I-1-a18

实施例：

[0400] 实施例 1-1

[0401] 3-(4'-氯-3'-氟-4-甲基联苯-3-基)-8,8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮

[0402]



[0403] 在氮气下，向 8.19g (18.0mmol) 来自实施例 5A 的化合物的 80mL N,N-二甲基甲酰胺溶液添加 2.23g (19.9mmol) 的叔丁醇钾。将反应混合物在室温搅拌 15 分钟。然后，将反应混合物添加至冰水，滴加 1N 盐酸水溶液，直至达到 pH 为 1-2，将混合物搅拌 30 分钟并吸滤，将滤饼用水洗涤，并且干燥沉淀物。为了进一步纯化，将产物溶解在 1N 氢氧化钠水溶液中，通过用 1N 盐酸水溶液酸化而沉淀，搅拌 30 分钟，用水洗涤，滤除并干燥。得到 7.50g (理论的 97%) 的题述化合物。

[0404] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.50-1.62 (m, 2H), 2.05-2.31 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.69 (dd, 1H), 8.32 (s,

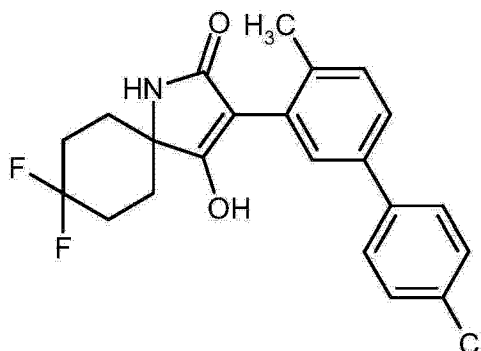
1H), 11.08 (s, 1H)。

[0405] LC-MS(方法1): $R_t=1.26\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=422[M+H]^+$ 。

[0406] 实施例 1-2

[0407] 3-(4'-氯-4-甲基联苯-3-基)-8,8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮

[0408]



[0409] 在氩气和 20-30 °C 下,向 11.1g(25.5mmol) 来自实施例 6A 的化合物的 22ml N,N-二甲基乙酰胺溶液添加 3.31g(28.0mmol) 叔丁醇钾的 10ml N,N-二甲基乙酰胺溶液。将反应混合物在 30°C 搅拌 3h。然后将反应混合物添加至 250ml 冰水,滴加 1N 盐酸水溶液,直至达到 pH 为 2,并且将沉淀物吸滤并用水洗涤。为了进一步纯化,将产物溶解在二氯甲烷中,并且用 50ml 的 1N 氢氧化钠水溶液萃取,将水相用 1N 盐酸水溶液酸化,吸滤,用水洗涤,并为了纯化而悬浮在超声波浴上的 25ml 热乙腈中,吸滤,洗涤并干燥。得到 5.70g(理论的 55%) 的题述化合物。

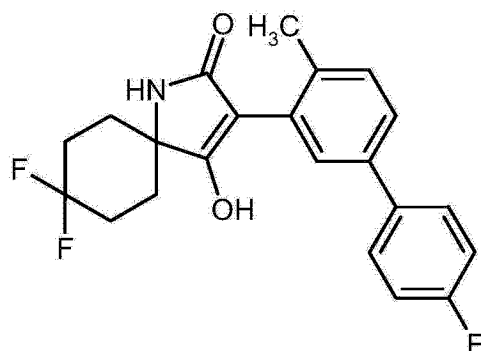
[0410] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): $\delta=1.54-1.56(\text{d}, 2\text{H}), 2.07-2.33(\text{m}, 6\text{H}), 2.19(\text{s}, 3\text{H}), 7.29-7.31(\text{d}, 1\text{H}), 7.36(\text{d}, 1\text{H}), 7.48-7.53(\text{m}, 3\text{H}), 7.64-7.71(\text{m}, 2\text{H}), 8.28(\text{s}, 1\text{H}), 11.5(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0411] LC-MS(方法2): $R_t=1.24\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=404[M+H]^+$ 。

[0412] 实施例 1-3

[0413] 8,8-二氟-3-(4'-氟-4-甲基联苯-3-基)-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮

[0414]



[0415] 将 2.80g(5.94mmol) 的来自实施例 7A 的化合物首先装载在 8ml DMA(N,N-二甲基乙酰胺)的溶液中,在 20°C 滴加 5ml DMA 和 1.75g(2.5eq.) 叔丁醇钾的溶液,并且将混合物在室温搅拌 4h。将混合物倾倒入 200ml 水中,并且使用浓盐酸水溶液将反应调节至 pH2,将

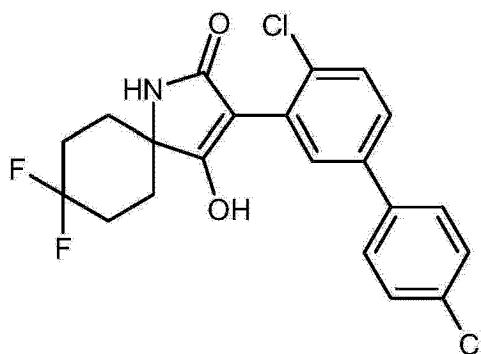
所得残留物吸滤。通过快速柱色谱(硅胶;乙酸乙酯/正己烷 1:1)纯化,产生 1.07g(理论的 44%)的题述化合物。

[0416] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.55-1.57 (m, 2H), 2.07-2.30 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 7.24-7.34 (m, 4H), 7.45-7.47 (dd, 1H), 7.63-7.67 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 11.05 (s, 1H)。

[0417] LC-MS(方法 1): R_t =1.21min; MS(ESIpos): m/z =388 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0418] 实施例 1-4

[0419] 3-(4,4'-二氯联苯-3-基)-8,8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮
[0420]



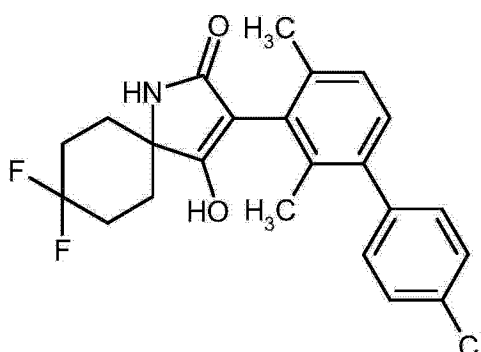
[0421] 将 3.20g(5.74mmol)的来自实施例 8A 的化合物首先装载在 14ml DMA(N,N-二甲基乙酰胺)的溶液中,在 20℃滴加 9ml DMA 和 1.69g(2.5eq.)叔丁醇钾的溶液,并且将混合物在室温搅拌 4h。将混合物倾倒入 200ml 水中,并且使用浓盐酸水溶液将反应调节至 pH2,将所得残留物吸滤。通过快速柱色谱(硅胶;乙酸乙酯/正己烷 1:1)纯化,产生 1.50g(理论的 52%)的熔点 m.p. 156℃的题述化合物。

[0422] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.50-1.62 (m, 2H), 2.02-2.24 (m, 6H), 7.50-7.57 (m, 4H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 11.4 (s, 1H)。

[0423] LC-MS(方法 1): R_t =1.28min; MS(ESIpos): m/z =424 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0424] 实施例 1-5

[0425] 3-(4'-氯-2,4-二甲基联苯-3-基)-8,8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮
[0426]



[0427] 将 2.55g(5.29mmol)的来自实施例 9A 的化合物首先装载在 5ml DMA(N,N-二甲基乙酰胺)的溶液中,在 20℃滴加 5ml DMA 和 1.88g(3eq.)叔丁醇钾的溶液,并且将混合物在室温搅拌 24h。将混合物倾倒入 200ml 水中,并且使用浓盐酸水溶液将反应调节至 pH2,将所得残留物吸滤。通过快速柱色谱(硅胶;乙酸乙酯/正己烷 2:1)纯化,产生 0.87g(理论

的 31%) 的题述化合物。

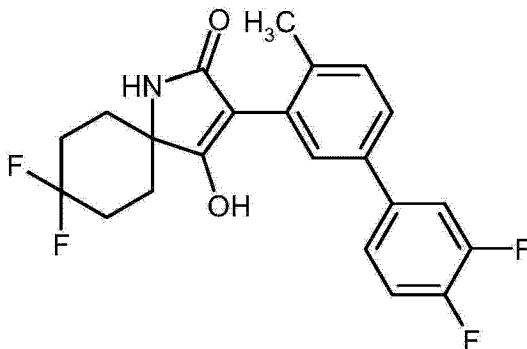
[0428] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.55 (m, 2H), 2.07-2.33 (m, 6H), 1.98 (d, 3H), 2.13 (s, 3H), 7.03-7.05 (d, 1H), 7.11-7.13 (d, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.46-7.49 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 10.95 (s, 1H)。

[0429] LC-MS (方法 1): $R_t=1.31\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z=418$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0430] 实施例 1-6

[0431] 3-(3', 4'-二氟-4-甲基联苯-3-基)-8, 8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮

[0432]



[0433] 将 0.74g (2.0mmol) 来自 11A 的化合物首先装载在 5ml 乙二醇二甲醚中, 滴加 14.5ml 的 2M 碳酸钠水溶液, 并且添加 10mg 的双(三苯基膦)氯化钯 (II)。然后, 添加 0.35g (2.2mmol) 的 3, 4-二氟苯基硼酸, 并且将混合物在回流下搅拌过夜。在冷却之后, 将混合物用 1N 盐酸水溶液酸化, 并用乙酸乙酯萃取, 并且将萃取物干燥并浓缩。由使用流动相己烷/乙酸乙酯 1/1 的硅胶上的 MPLC 分离来实施催化。得到 0.7g (理论的 70%) 的题述化合物。然后通过 HPLC [柱: Chromatorex C18, 10 μm , 125mm $\times$ 30mm; 流动相: 水/乙腈梯度外加 0.1% 甲酸] 再次纯化 395mg。得到 121mg 的题述化合物。

[0434] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=1.49-1.63 (m, 2H), 2.02-2.35 (m, 9H), 7.31 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.43-7.57 (m, 3H), 7.65-7.77 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 11.08 (s, 1H)。

[0435] LC-MS (方法 2): $R_t=1.20\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z=406$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0436] 3. 试验

[0437] 3.1 人 ACC 酶试验

[0438] 使用下述两个试验来获得 ACC1 和 ACC2 抑制数据。在大部分的情况中, 为这两个测量制备测试物质的常用连续稀释系列, 然后使用 384 孔 50nl 毛细管移液器 (来自 Genomics Solutions 的 Hummingbird™) 从该稀释系列制得多个物质板拷贝 (plate copies)。然后, 这些在每一情况中用于 ACC1 和 ACC2 试验, 从而为了最佳比较, 使用相同物质稀释系列的拷贝来进行这两个酶抑制测量。

[0439] 人 ACC1 酶试验

[0440] 使用下面段落所述的 hACC1 试验来测量本发明的物质的 hACC1 抑制活性。

[0441] 基本上, 通过使用来自 Promega 的 ADP-Glo™ 检测系统定量以酶反应副产物形式形成的二磷酸腺苷, 从而测量酶活性。在该测试中, 首先使用腺苷酸环化酶 (“ADP-GLO 试剂”) 将在酶反应中未消耗的三磷酸腺苷 (ATP) 定量地转化成 cAMP, 然后停止腺苷酸环化酶

(“激酶检测试剂”),随后将所形成的 ADP 转化成 ATP,其在基于荧光素酶的反应中被转化成连续发光 (glow luminescence) 信号。

[0442] 所用的酶为 C-端 FLAG 标记的重组人 ACC1(乙酰辅酶 A 羧化酶 α 转录变体 1)(GenBank Accession No.NM_198834)(氨基酸 39 末端),其在杆状病毒感染的昆虫细胞 (Hi5) 中表达并由抗 -FLAG 亲和色谱法纯化。

[0443] 对于该试验,将受试物质的 DMSO 的 50n1100 倍浓缩溶液用移液器转移到白色低容量 384 孔微量滴定板 (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) 中,添加 hACC1 的试验缓冲液 [50mM HEPES/NaOH pH7.5、2mM $MgCl_2$ 、2mM 柠檬酸钾、12mM $NaHCO_3$ 、2mM 二硫苏糖醇 (DTT)、0.005%(w/v) 牛血清白蛋白 (BSA)] 的 2.5 μ l 溶液,并且将混合物孵育 15min 以使物质在酶反应之前预结合到酶上。然后,通过添加三磷酸腺苷 (ATP, 100 μ M=> 在 5 μ l 试验体积中的最终浓度 :50 μ M) 和乙酰辅酶 A (20 μ M=> 在 5 μ l 试验体积中的最终浓度 :10 μ M) 的试验缓冲液的 2.5 μ l 溶液来启动酶反应,并且将所得混合物在 22°C 孵育 45min 的反应时间。将 hACC1 的浓度调节至酶的各自活性并进行设定以使试验在线性范围内进行。典型的浓度在 1.75ng/ μ l 的范围内。通过添加 2.5 μ l “ADP-GLO 试剂”(1:1.5 倍稀释的)而停止反应,并且将所得混合物在 22°C 孵育 1h 以将未反应的 ATP 完全转化成 cAMP。然后添加 2.5 μ l 的“激酶检测试剂”(比制造商所推荐的更浓 1.2 倍),将所得混合物在 22°C 孵育 1h,然后使用合适的测量仪器(来自 Perkin-Elmer 的 Viewlux or Topcount 或来自 BMG Labtechnologies 的 Pherastar)测量发光。发射光的量被用作所形成的 ADP 的量的测量值,由此为 hACC1 的酶活性的测量值。使数据归一化(在没有抑制剂=0%抑制的情况下的酶反应,没有酶之外的所有其它试验组分=100%抑制)。通常,在相同微量滴定板上以 10 种不同浓度来测试受试物质,每个浓度重复测试两次,并且使用内部软件通过 4 参数拟合来计算 IC_{50} 值,所述浓度为 20 μ M 至 1nM (20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、82nM、27nM、9.2nM、3.1nM 和 1nM,配制稀释系列,然后是基于通过一系列 1:3 稀释产生的 100 倍浓溶液的试验)。

[0444] 人 ACC2 酶试验

[0445] 使用下面段落所述的 hACC2 试验来测量本发明的物质的 hACC2-抑制活性。

[0446] 基本上,通过使用来自 Promega 的 ADP-Glo™检测系统定量以酶反应副产物形式形成的二磷酸腺苷,从而测量酶活性。在该测试中,首先使用腺苷酸环化酶 (“ADP-GLO 试剂”)将在酶反应中未消耗的三磷酸腺苷 (ATP) 定量地转化成 cAMP,然后停止腺苷酸环化酶 (“激酶检测试剂”),随后将所形成的 ADP 转化成 ATP,其在基于荧光素酶的反应中被转化成连续发光信号。

[0447] 所用的酶为 C-端 FLAG 标记的重组人 ACC2(乙酰辅酶 A 羧化酶 2, GenBank Accession No.NP_001084)(氨基酸 27-末端),其在杆状病毒感染的昆虫细胞 (Hi5) 中表达并由抗 -FLAG 亲和色谱法来纯化。

[0448] 对于该试验,将受试物质的 DMSO 的 50n1100 倍浓缩溶液用移液器转移到白色低容量 384 孔微量滴定板 (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) 中,添加 hACC1 的试验缓冲液 [50mM HEPES/NaOH pH7.5、2mM $MgCl_2$ 、2mM 柠檬酸钾、12mM $NaHCO_3$ 、2mM 二硫苏糖醇 (DTT)、0.005%(w/v) 牛血清白蛋白 (BSA)] 的 2.5 μ l 溶液,并且将混合物孵育 15min 以使物质在酶反应之前预结合到酶上。然后,通过添加三磷酸腺苷 (ATP, 100 μ M=> 在 5 μ l 试验体

积中的最终浓度 :50 μM) 和乙酰辅酶 A (20 μM) 在 5 μl 试验体积中的最终浓度 :10 μM) 的试验缓冲液的 2.5 μl 溶液来启动酶反应, 并且将所得混合物在 22°C 孵育 45min 的反应时间。将 hACC2 的浓度调节至酶的各自活性并进行设定以使试验在线性范围内进行。典型的浓度在 2ng/ μl 的范围内。通过添加 2.5 μl “ADP-GLO 试剂”(1:1.5 倍稀释的) 而停止反应, 并且将所得混合物在 22°C 孵育 1h 以将未反应的 ATP 完全转化成 cAMP。然后添加 2.5 μl 的“激酶检测试剂”(比制造商所推荐的更浓 1.2 倍), 将所得混合物在 22°C 孵育 1h, 然后使用合适的测量仪器(来自 Perkin-Elmer 的 Viewlux or Topcount 或来自 BMG Labtechnologies 的 Pherastar) 测量发光。发射光的量被用作所形成的 ADP 的量的测量值, 由此为 hACC2 的酶活性的测量值。使数据归一化(在没有抑制剂=0% 抑制的情况下的酶反应, 没有酶之外的所有其它试验组分=100% 抑制)。通常, 在相同微量滴定板上以 10 种不同浓度来测试受试物质, 每个浓度重复测试两次, 并且使用内部软件通过 4 参数拟合来计算 IC_{50} 值, 所述浓度为 20 μM 至 1nM (20 μM 、6.7 μM 、2.2 μM 、0.74 μM 、0.25 μM 、82nM、27nM、9.2nM、3.1nM 和 1nM, 配制稀释系列, 然后是基于通过一系列 1:3 稀释产生的 100 倍浓溶液的试验)。

[0449] 3.2 细胞试验

[0450] 根据本发明, 在基于细胞的试验中测试所述物质, 即在该物质孵育 96 小时之后该物质抑制肿瘤细胞增殖的能力。使用 CellTiter-Glo® 发光细胞活性检测 (Promega) 来测试细胞活性。以 2000–5000 个细胞 / 孔的密度(取决于细胞系) 将细胞接种在 96 孔微量滴定板上的 100 μl 生长培养基中。对于所检测的每一细胞系, 将细胞接种到单独的板上以测定 t=0 小时和 t=96 小时的发光。在 37°C 过夜孵育之后, 测定 t=0 样品的发光值。用由生长培养基稀释的物质处理 t=96 小时时点的剂量板。然后, 将细胞在 37°C 孵育 96 小时, 然后测定 t=96 小时样品的发光值。对于数据分析, 对经处理和未处理的样品, 从 t=96 小时值减去 t=0 值。用该物质处理的样品与对照值之间的以百分比计的发光差值用于测定以百分比计的生长抑制。

[0451] 在下列细胞系中测试物质, 下列细胞系以示例性方式代表所述适应症:

[0452]

细胞系	来源	适应症
MCF7	ATCC	激素受体阳性乳腺癌
KM12	NCI	结肠直肠癌
PC3	DMSZ	雄激素受体阴性前列腺癌
H460	ATCC	非小细胞支气管癌

[0453] ATCC : 美国典型培养物保存中心

[0454] NCI : 国家癌症研究所

[0455] DMSZ : 德国微生物菌种保藏中心 (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH)

[0456] 3.3 在肿瘤组织和正常组织中 ACC1 表达的分析

[0457] 使用微阵列测定 ACC1 表达。为此,分离各种肿瘤组织和相应的正常组织的 RNA。该方法使用 Trizol RNA 提取试剂 (Invitrogen) 并随后使用 RNeasy 微型试剂盒 (Qiagen) 来纯化。此外,进行 DNase I (Qiagen) 消化以消除基因组 DNA。对于质量控制,在 Agilent Bioanalyzer 2100 Platform (Agilent Technologies) 上的 RNA LabChip 辅助下分析总 RNA,并且使用 Peqlab NanoDrop 系统测定 RNA 浓度。对于杂化,使用单周真核靶向标记检测,然后在 Affymetrix GeneChip 3000 扫描仪 (Affymetrix) 上读取阵列。使用 Expressionist Pro 4.0 Refiner (GeneData) 软件进行评价和质量控制。

[0458] 3.4 测定辛醇 / 水分布系数 ($\log P/D$)、膜亲和性 ($\log MA$) 和蛋白质与人血清白蛋白结合 (K_d HSA) 的试验

[0459] 用于测定辛醇 / 水分布系数 ($\log P/D$) 的试验:

[0460] 分配系数辛醇 / 水 P 或 D 是评估膜渗透和渗透性的关键参数。其被定义为物质在两相体系辛醇 / 水中的平衡浓度的比。

[0461]

$$P/D = \frac{C_{\text{辛醇}}}{C_{\text{水}}}$$

[0462] P = 分配 (partition)

[0463] D = 分布 (distribution)

[0464] $C_{\text{辛醇}}$ = 所述物质在辛醇相中的浓度

[0465] $C_{\text{水}}$ = 所述物质在水相中的浓度

[0466] 其通常以十进制对数 ($\log P$ 或 $\log D$) 的形式表示。

[0467] $\log P$ 描述了仅以其中性形式存在的物质的分布行为。 $\log D$ 描述了在特定 pH 下的物质的分布行为;这取决于物质的电离常数 pK_a ,某些物质可以离子形式存在,而某些以中性形式存在。

[0468] 使用等度 HPLC 法 (HPLC = 高效液相色谱) (文献:OECD Guideline for Testing of Chemicals No. 117) 测定活性化合物的 $\log P/D$ 。该方法基于受试物质的 HPLC 保留时间与具有已知分布系数的参比物质的 HPLC 保留时间的相关性。

[0469] 以在 DMSO (DMSO = 二甲基亚砷) 中 10mM 溶液形式来使用受试物质。10 μ l 该溶液由比率为 7+3 的乙醇 / 水混合物而补充至 100 μ l。

[0470] 将九种参比物质单独溶解在甲醇中。浓度在表 1 中示出。将 100 μ l 的每一原液添加到 HPLC 小瓶并与 300 μ l 水混合。

[0471] 表 1

[0472]

参比物质	log P	近似保留时间 [min]	摩尔质量	以[mg/10 ml] 计的原液重量
乙酰苯胺	1.0	0.8	135.2	12
4-甲基苄醇	1.6	0.9	122.2	15
苯甲酸甲酯	2.1	1.1	136.2	18
苯甲酸乙酯	2.6	1.4	150.2	19
萘	3.6	2.1	128.2	3
1,2,4-三氯苯	4.2	3.4	181.5	14
2,6-二苯基吡啶	4.9	4.6	231.3	5
三苯胺	5.7	8.0	245.3	8
DDT	6.2	10.3	354.5	10

[0473] 甲酰胺溶液用于测定滞留时间 (hold-up time)。为此,将 7mg 的甲酰胺溶解在 10ml 的甲醇中。将 100 μ l 的该原液与 500 μ l 的甲醇和 200 μ l 的水混合。

[0474] 使用 1.00ml/min 的流速来色谱分析所有溶液。

[0475] 色谱条件：

[0476]

HPLC 系统	Waters Alliance HT 2790
UV 检测器	DAD Waters 996
MS 检测器	MS Micromass ZQ
HPLC 软件	来自 Waters 的 MassLynx 4.1
柱	Spherisorb ODS 3 μ m 4.6 $\times$ 60 mm
流动相	甲醇+含有 0.01 M 乙酸铵(0.77 g/升)的水 75 + 25, pH 7.0

[0477] 进样量：

[0478] 甲酰胺 5 μ l

[0479] 参比 5 μ l

[0480] 受试物质 15 μ l

[0481] 进样方案：

[0482] 甲酰胺、参比、受试物质 1、受试物质 2...甲酰胺、参比。

[0483] 在 200-400nm 下,在二极管阵列检测器 (DAD) 中进行保留时间的评价。通过分子质量,使用下游质谱仪来检测受试物质的特性。

[0484] 使用 Waters 软件 Masslynx4.1 来评价 HPLC 运行。

[0485] 使用软件“POW Determination”(专用开发)来计算 logP/D 值。

[0486] 用于测定膜亲和性 logMA 和蛋白质与人血清白蛋白 (HSA) 的结合的试验：

[0487] 通过 Transil 技术 (文献:A.Loidl-Stahlhofen, A.Eckert, T.Hartmann, M. **Schöttner** J Pharm Sci90, 599-606(2001)) 来进行膜亲和性和蛋白质与人血清白蛋白 (HSA) 的结合的测定。Transil® (商购自德国莱比锡的 Sovicell) 为涂覆有磷脂酰胆碱 (MA-Transil) 或共价连接的人血清白蛋白 (HSA-Transil) 的双层膜的玻璃珠 (直径 10-12 μm)。

[0488] 为了测定 logMA 和蛋白质与 HAS 的结合常数,使用可商购的 TRANSIL Intestinal Absorption & HAS 结合组合测试试剂盒。这是 96 孔微量滴定板 (96 孔-MTP),其填充有 Transil 并且可用于测定在每一情况中 8 种活性化合物的 MA-Transil 和 HSA-Transil 结合。对于每一活性化合物,Transil 板提供了一行 12 个孔。两个孔用作参比并且仅填充有 pH7.4 的缓冲液。五个其他的孔包含各种浓度递增的 MA-Transil,五个剩余的孔包含各种浓度递增的 HSA-Transil。

[0489] 为测定活性化合物与 Transil 的结合,相对不含 Transil 的参比溶液,通过 HPLC-MS 联用 (HPLC-MS= 高效液相色谱 / 质谱法) 量化含有 Transil 的孔的上清液。

[0490] 以下是如何进行测定的各步骤：

[0491] 从内部物质贮藏室,将活性化合物递送到 96 孔 MTP 中。该板被称为母板。每一孔包含在 DMSO (二甲基亚砷) 中的活性化合物的 30 μl 的 10mmol 溶液。用在 DMSO 中的华法林的 30 μl 的 10mmol 溶液填充在板的起点 (孔 A1) 和终点 (孔 H12) 的两个孔。华法林的膜亲和性以及 HAS 的结合是已知的,其用于检测测量是否正确。将母板用于制备子板,所述子板含有使用比率为 1+1 的 pH7.4 缓冲液与 DMSO 的混合物的 1-4000 倍稀释液。每一孔的活性化合物浓度为 2.5 $\mu\text{mol/l}$,每一孔的体积为 400 μl 。

[0492] 使用 Hamilton 移液机械人 Microlab STAR,将 96 个活性化合物从子板分配到总计 12 个 Transil 板上。从子板的每一孔移除 12 次 20 μl 。Transil 板的每一孔的浓度为 0.25 $\mu\text{mol/l}$,其相当于 1 至 10 倍的稀释。DMSO 含量为 5%。

[0493] 将填充的 Transil 板各自再悬浮 2 分钟,然后允许在室温下静置至少 2 分钟,然后以 600 转 / 分钟离心 5 分钟。然后,用移液机械人从 Transil 板的每一孔移除 20 μl 上清液并且将其转移至单独的微量滴定板。在此,在每一情况中,将 4 个 Transil 板的上清液合并并在微量滴定板中,从而在最后存在 3 个合并的微量滴定板,其在每一情况中含有 80 μl 溶液并且活性化合物浓度为 62.5nM/ 孔。

[0494] 在由 HPLC-MS 量化活性化合物之前,在通过单次注射子离子 (daughter ion) 的情况下必须对每一活性化合物进行优化,并且测定最佳电压。为此,移液机械人在单独微量滴定板中制备了在比率为 8+2 的乙腈 / 水混合物的 1-10000000 倍母板稀释液。

[0495] 使用来自 AB Sciex 的软件 Discovery Quant Optimize,由 HPLC-MS 测量该微量滴定板。使用来自 AB Sciex 的软件 Discovery Quant Analyze,由 HPLC-MS 测量三个合并的微量滴定板。

[0496] 色谱条件：

[0497] HPLC-MS 系统:Agilent1200Rapid resolution HPLC

[0498] Sciex Triple Quad5500 质谱仪 (来自 AB Sciex)

- [0499] PAL Autosampler DLW Option
- [0500] 软件 :Analyst1.4(来自 AB Sciex)
- [0501] Discovery Quant Optimize(来自 AB Sciex)
- [0502] Discovery Quant Analyze(来自 AB Sciex)
- [0503] 优化 :
- [0504] 柱 :毛细管
- [0505] 进样量 :5 μ l
- [0506] 流速 :0min- $\rightarrow$ 80 μ l/min
- [0507] 0 - 0.19min- $\rightarrow$ 80 μ l/min
- [0508] 0.20 - 0.65min- $\rightarrow$ 30 μ l/min
- [0509] 0.66 - 0.7min- $\rightarrow$ 150 μ l/min
- [0510] 流动相 :A= 乙腈 +0.05% 甲酸
- [0511] B= 水 +0.05% 甲酸
- [0512] 等度 A:B8+2
- [0513] 分析 :
- [0514] 柱 :Poroshell1120SB-C182.7 μ m3 $\times$ 30mm
- [0515] 进样量 :2 μ l
- [0516] 流速 :1ml/min
- [0517] 流动相 :梯度
- [0518] A= 乙腈 +0.05% 甲酸
- [0519] B= 水 +0.05% 甲酸
- [0520] 0min- $\rightarrow$ 95%A, 5%B
- [0521] 0 - 1.0min- $\rightarrow$ 5%A, 95%B, 以线性方式增加
- [0522] 1.0 - 2.2min- $\rightarrow$ 5%A, 95%B 等度
- [0523] 2.21-2.3min- $\rightarrow$ 95%A, 5%B 等度
- [0524] 3.5 通过平衡透析测定血浆蛋白结合

[0525] 通过由特氟龙和半渗透膜 (再生纤维素, MWC012-14K) 制成的 Ht- 透析装置 (96 孔), 由平衡透析来测定受试物质与血浆蛋白的结合。这分离了各自 150 μ l 的血浆侧和缓冲液侧 (50mM 磷酸盐缓冲液)。以 2 个浓度 (通常 3 μ M 和 0.3 μ M) 向血浆侧添加受试物质并且与血浆蛋白结合。受试物质的未结合部分通过膜并且分布在任一层上, 直至建立平衡 (在 37 $^{\circ}$ C 下, 在约 6-8h 之后)。通过 LC-MS 分析测定在缓冲液侧和血浆侧上的物质浓度。对此, 使两侧由缓冲液或血浆稀释成相同的基质 (10% 血浆), 然后用甲醇沉淀。由缓冲液和血浆浓度的商来计算游离 (未结合) 分数 (fu)。与对照同时进行稳定性测试和回收测试。此外, 用缓冲液透析缓冲液中的物质, 从而检查与设备的非特异性结合以及平衡的建立。因为在孵育期间血浆蛋白的渗透压导致血浆的稀释 (体积转移), 这种可能的误差由称重空白血浆样品来测定并包括在 fu 的计算中。平衡和血浆稳定性的建立应使值不低于 80% 并且回收应为至少 30%。小于 1% 的游离部分被认为是高血浆蛋白结合, 1-10% 的游离部分被认为是中血浆蛋白结合, 并且大于 10% 的游离部分被认为是低血浆蛋白结合。

- [0526] 3.6 药代动力学参数

[0527] 测定受试物质在大鼠和狗中的药代动力学参数

[0528] 对此,将受试物质以溶解形式用于静脉内施用和胃内施用,其中以相容的量使用相容的增溶剂如 PEG400 和 / 或乙醇。

[0529] 静脉内给药:

[0530] 以 0.1-1mg/kg 的剂量施用受试物质。给药在雄性大鼠中为弹丸注射而在雌性狗中为输注 (15min)。在弹丸注射之后的各个时点,以及在 15 分钟注射之前和之后的各个时点,通过导管从颈静脉 (大鼠) 或从隐静脉 (狗) 移除约 100-150 μ l 的血液样品。以抗凝剂形式向血液样品添加肝素锂并且将它们储藏在冷藏箱中,直至下一步处理需要时。在 3000rpm 离心样品 15min 之后,从上清液 (血浆) 采集 100 μ l 等分部分,并且通过添加 400 μ l 的冷 ACN 或甲醇 (无水的) 来沉淀。将沉淀的样品在 20°C 冻析 (freeze out) 过夜,然后在 3000rpm 再次离心 15min,之后移除 150 μ l 澄清的上清液以测定浓度。通过具有连接的 LCMS/MS 检测的 Agilent1200HPLC 系统来进行分析。

[0531] PK 参数的计算 (使用 PK 计算软件,例如 **WinNonLin®**):CL 血浆:受试物质的总血浆清除率 (以 $l \times kg/h$ 计);CL 血液:受试物质的总血液清除率 (以 $l \times kg/h$ 计),其中 $(CL \text{ 血液} = CL \text{ 血浆} \times C_p/C_b)$;Vss:表观稳态分布容积 (以 l/kg 计); $t_{1/2}$:规定间隔内的半衰期 (在此:最终 t 的 $1/2$,以 h 计);AUCnorm:从 0 时点外推到无穷大的血浆浓度时间曲线下面积除以对体重而归一化的剂量 (以 $kg \times l/h$ 计);AUC(0- t_n)norm:从 0 时点直至可测量血浆浓度的最后时点的血浆浓度时间曲线下积分面积除以对体重而归一化的剂量 (以 $kg \times l/h$ 计);Cmax:受试物质在血浆中的最大浓度 (以 $\mu g/l$ 计);Cmax,norm:受试物质在血浆中的最大浓度除以对体重而归一化的剂量 (以 kg/l 计);Cb/Cp:血液与血浆浓度分布的比。

[0532] 胃内给药:

[0533] 使用饲管,将受试物质以 0.3-1mg/kg 剂量,以推注形式胃内给药至禁食的雄性大鼠或雌性狗。在给药之后的各个时点,通过导管从颈静脉 (大鼠) 或从隐静脉 (狗) 移除约 100-150 μ l 的血液样品。以抗凝剂形式向血液样品添加肝素锂并且将它们储藏在冷藏箱中,直至下一步处理需要时。在 3000rpm 离心样品 15min 之后,从上清液 (血浆) 采集 100 μ l 等分部分,并且通过添加 400 μ l 的冷 ACN 或甲醇 (无水的) 来沉淀。将沉淀的样品在 -20°C 冻析过夜,然后在 3000rpm 离心 15min,之后移除 150 μ l 澄清的上清液以测定浓度。通过具有连接的 LCMS/MS 检测的 Agilent1200HPLC 系统来进行分析。

[0534] PK 参数的计算 (使用 PK 计算软件,例如 **WinNonLin®**):AUCnorm:从 0 时点外推到无穷大的血浆浓度时间曲线下面积除以对体重而归一化的剂量 (以 $kg \times l/h$ 计);AUC(0- t_n)norm:从 0 时点直至可测量血浆浓度的最后时点的血浆浓度时间曲线下积分面积除以对体重而归一化的剂量 (以 $kg \times l/h$ 计);Cmax:受试物质在血浆中的最大浓度 (以 $\mu g/l$ 计);Cmax,norm:受试物质在血浆中的最大浓度除以对体重而归一化的剂量 (以 kg/l 计); $t_{1/2}$:规定间隔内的半衰期 (在此:最终 t 的 $1/2$,以 h 计);Fobs%:所观察到的口服生物利用度,胃内给药之后的 AUC(0- t_n)norm 除以静脉内给药之后的 AUC(0- t_n)norm; t_{max} :在血浆中测量到受试物质的最大浓度时的时点。

[0535] 为计算受试物质的相对生物利用度,将微晶物质悬浮液的胃内给药后的 AUC(0- t_n)norm 除以物质溶液的给药后的 AUC(0- t_n)norm。

[0536] 3.7 体内功效

[0537] 异种移植模型

[0538] 在免疫抑制小鼠中的异种移植模型用于测定活体生物体中的抗肿瘤活性。

[0539] 为此,首先使用下列方案来测定最大耐受剂量 (MTD) :

[0540] 在 3 周的时段内,向雌性裸小鼠 (NMRI- 裸 (nu/nu) 小鼠, Taconic M&BA/S) 每天口服给药确定剂量的受试物质,并且每天观察小鼠的死亡率和体重。MTD 定义为在没有任何动物在治疗阶段期间死亡的情况下以及在与初始体重相比没有任何大于 10% 的体重损失的情况下可给药的最高剂量。

[0541] 然后将异种移植模型用于测定抗肿瘤活性,在所述异种移植模型中受试物质以其 MTD 给药,或者如果不能提前测定 MTD 则可在标准载剂中配制的最高剂量 (并且在某些情况下还以更低的剂量) 给药。主要使用的是在雄性裸小鼠 (NMRI- 裸 (nu/nu) 小鼠, Taconic M&B A/S) 中具有非激素依赖性人 PC-3 细胞的前列腺癌模型。为此,将 3 百万个肿瘤细胞 (悬浮在培养基 +Matrigel1:1 中,最终 0.1ml) 皮下注入每一动物的患侧。当肿瘤扩散至 20-30mm² 的面积时,将小鼠随机分成治疗组,并且开始治疗。然后持续治疗,直至在仅给药受试物质的载剂的对照组中或者在一个治疗组中已经达到 130-160mm² 的平均肿瘤尺寸,并且每周 2-3 次测量肿瘤面积和体重。在该时点,在所有组中终止实验并且称重所准备的肿瘤。

[0542] 使用对最终肿瘤重量的效应计算作为主要成功参数的 T/C 值 :治疗组中的平均肿瘤重量除以载剂组中的肿瘤重量平均值。

[0543] 4. 结果

[0544] 4.1. 酶试验

[0545] 表 2 总结了来自酶试验的实施例和比较例的结果。对于选择性的准确测定,将在每一情况中的对 ACC1 和 ACC2 的抑制的测量值 (在每一情况中的 IC₅₀ 测定) 与用于这两个试验的相同物质稀释系列的拷贝成对 (pair by pair) 比较。如果 ACC1 或 ACC2 的 IC₅₀ 测定由于不充足的数据品质而未评价,则放弃这两个测量值并且不列在表中。然后,测定 ACC1 的抑制对 ACC2 的抑制的选择性以作为在各测量中观察到的选择性的平均值。

[0546] 表 2

[0547]

实施例	测量编号	制剂编号	ACC 1 IC50 [μmol/l]	ACC 2 IC50 [μmol/l]	ACC2/ACC1 的 IC50 的比 (各自的测量)	ACC1 相对 ACC2 的 选择性(各测量的平 均值±标准偏差)
1-1	1	1	0.053	2.780	52.7	33.8 ± 15.3
	2	1	0.054	3.239	59.9	
	3	1	0.117	3.371	28.8	
	4	1	0.125	2.112	16.9	
	5	2	0.069	2.515	36.3	
	6	2	0.095	3.744	39.6	
	7	3	0.058	0.957	16.5	
	8	3	0.097	1.914	19.7	
1-2	1	1	0.068	2.35	34.7	13.4 ± 4.5
	2	1	0.080	2.07	26.1	
	3	2	0.099	2.45	24.6	
	4	2	0.109	2.79	25.5	
	5	3	0.072	0.65	9.1	
	6	3	0.065	1.28	19.7	
	7	2	0.135	1.23	9.1	
	8	2	0.153	1.74	11.4	

[0548]

实施例 例	测量 编号	制剂 编号	ACC 1 IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	ACC 2 IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	ACC2/ACC1 的 IC50 的比 (各自的测量)	ACC1 相对 ACC2 的 选择性(各测量的平 均值 $\pm$ 标准偏差)
1-3	1	1	0.166	> 20	> 120.8	> 101.8 $\pm$ 19.0
	2	1	0.241	> 20	> 82.8	
1-4	1	1	0.121	5.48	45.5	39.7 $\pm$ 5.7
	2	1	0.091	3.11	34.0	
1-5	1	1	0.218	2.70	12.4	12.4
1-6	1	1	0.133	3.87	29.1	51.9 $\pm$ 22.8
	2	1	0.107	8.03	74.7	
V.1-a	1	1	0.067	0.580	8.6	9.4 $\pm$ 0.8
	2	1	0.059	0.610	10.3	
实施例	测量 编号	制剂 编号	ACC 1 IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	ACC 2 IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	ACC2/ACC1 的 IC50 的比 (各自的测量)	ACC1 相对 ACC2 的 选择性(各测量的平 均值 $\pm$ 标准偏差)
V.1-b	1	0.043	1.95	45.9	45.9	46.9
V.2-a	1	1	0.109	1.22	11.2	9.8 $\pm$ 1.4
	2	1	0.111	0.94	8.4	
V.2-b	1	1	0.208	2.40	11.5	12.8 $\pm$ 1.3
	2	1	0.196	2.76	14.1	

[0549] 这些数据表明本发明的化合物强烈抑制人 ACC 并且具有针对人 ACC2 的显著选择性。该性质是未知的、非显而易见的并且在不进行过度实验的情况下无法确定。

[0550] 4.2 细胞试验

[0551] 表 3 总结了来自细胞试验的实施例和比较例的结果。

[0552] 表 3

[0553]

实施例	KM12 IC50 ($\mu\text{mol/l}$)	PC3 IC50 ($\mu\text{mol/l}$)	H460 IC50 ($\mu\text{mol/l}$)	MCF7 IC50 [$\mu\text{mol/l}$]
1-1	0.028	0.039	0.131	0.022
1-2	0.058	0.050	0.134	0.030
1-3	0.578	0.476	0.678	0.209
1-4	0.319	0.231	0.481	0.086
1-5	0.668	0.506	0.769	0.205
1-6	0.257	0.158	0.371	0.045
V.1-a	0.245	0.398	0.573	0.030
V.1-b				0.022
V.2-a	0.037	0.038	0.057	0.035
V.2-b				0.041

[0554] 4.3 在肿瘤组织和正常组织中的 ACC1 表达

[0555] 通过微阵列测定在肿瘤组织和相应的正常组织中的 ACC1 表达 (图 1)。与正常组织相比,在乳腺癌、结肠直肠癌、支气管癌和胰腺癌中,ACC1 的表达显著上调。

[0556] 4.4 辛醇 / 水分布系数 ($\log P/D$)、膜亲和性 ($\log MA$) 和蛋白质与人血清白蛋白的结合 (K_d HSA)[0557] 表 4 示出所测定的 $\log P/D$ 、 $\log MA$ 和 K_d HSA 值。[0558] 使用 Discovery Quant Analyze 进行 HPLC 峰的评价。使用由 Sovicell 提供的 Excel 工作簿来计算结果 ($\log MA$ 和对 HAS 的结合常数 K_d)。

[0559] 表 4

[0560]

实施例	$\log P/D$ pH7.4	$\log MA$	K_d HSA [$\mu\text{mol/l}$]
1-1	1.9(n=3)	1.87(1.7-2, n=3)	3.04(2.23-3.64, n=3)
V.1-a	2.55(2.4-2.7, n=2)	2.55(2.4-2.7, n=2)	1.43(1.16-1.7, n=2)
V.1-b	2.8(2.7-2.9, n=5)	2.55(2.4-2.9, n=4)	3.5(2.52-4.27, n=4)
1-2	1.73(1.5-1.9, n=3)	1.83(1.7-1.9, n=3)	3.86(2.81-5.39, n=3)
V.2-a	2.23(1.8-2.5, n=3)	2.38(2.0-2.7, n=4)	3.07(2.38-2.8, n=3)
V.2-b	2.77(2.7-2.9, n=4)	2.05(1.9-2.2, n=2)	3.22(2.35-4.1, n=2)

[0561] 4.5 通过平衡透析测定的血浆蛋白结合

[0562] 表 5 示出通过平衡透析测定的与人、小鼠和大鼠的血浆蛋白的结合。

[0563] 表 5

[0564]

实施例	fu [%] (人)	fu [%] (小鼠)	fu [%] (大鼠)	fu (小鼠) / fu (人)
1-1	0.35 (0.33-0.37, n=3)	1.84 (1.02-2.71, n=4)	0.27 (0.26-0.28, n=3)	5
V.1-a	0.05 (n=1)	1.9 (n=1)	-	39
V.1-b	0.4 (0.40-0.41, n=2)	7.46 (7.35-7.57, n=2)	6.12 (5.61-6.64, n=2)	19
1-2	0.42 (n=1)	3.49 (2.96-4.02, n=2)	-	8
V.2-a	0.07 (n=1)	2.41 (n=1)	-	34
V.2-b	0.36 (n=1)	2.81 (1.29-3.87, n=6)	0.71 (0.14-2.92, n=8)	8

[0565] 4.6 药代动力学参数

[0566] 从大鼠获得的药代动力学参数

[0567] 表 6 示出从大鼠获得的药代动力学参数。

[0568] 表 6

[0569]

实施例	CL _{血浆} [l/h/kg]	CL _{血液} [l/h/kg]	t _{1/2} [h]	V _{ss} [l/kg]	F [%]
1-1	0.010	0.022	40	0.55	95
V.1-a	-	-	-	-	-
V.1-b	-	-	-	-	-

1-2	0.006	0.012	52	0.36	123
V. 2-a	-	-	-	-	-
V. 2-b	-	-	-	-	-

[0570] 4.7 体内功效

[0571] 小鼠中的最大耐受剂量 (MTD)

[0572] 将实施例 1-1 给药至雌性裸小鼠 (NMRI nu/nu) :

[0573] 剂量 参见表 7

[0574] 给药途径 :口服

[0575] 载剂 :PEG400/ 乙醇 /Solutol HS15 (70/5/25, v/v/v)

[0576] (Solutol HS15 :12- 羟基硬脂酸的聚氧化乙烯酯)

[0577] 给药体积 :10ml/kg

[0578] 方案 :参见表 7

[0579] 在治疗阶段之后是 21 天的观察阶段。在该时段内出现的死亡数和对体重的作用在表 7 中总结。

[0580] 表 7

[0581]

物质	剂量 (mg/kg)	方案	最大体重变化(%)	死亡数
1-1	12.5	21 天, 每天给药 1 次	+11	4 个中的 0 个
1-1	25	21 天, 每天给药 1 次	+12	4 个中的 0 个
1-1	50	21 天, 每天给药 1 次	+6	4 个中的 0 个
1-1	75	21 天, 每天给药 1 次	+8	4 个中的 0 个
1-1	100	21 天, 每天给药 1 次	+14	4 个中的 0 个
1-1	50	21 天, 每天给药 2 次	+11	4 个中的 0 个

[0582] 因此, 每天给药一次的 21 天治疗的 MTD 高于 100mg/kg。

[0583] 因此, 每天给药两次的 21 天治疗的 MTD 高于 50mg/kg。

[0584] 在小鼠的 PC3 异种移植模型中的体内功效

[0585] 随后, 将实施例 1-1 给药至在 PC-3 前列腺癌异种移植模型中的雄性裸小鼠 (NMRI nu/nu)。

[0586] 剂量 参见表 8

[0587] 给药途径 :口服

[0588] 载剂 :PEG400/ 乙醇 /Solutol HS15 (70/5/25, v/v/v)

[0589] 给药体积 :10ml/kg

[0590] 方案 :参见表 8

[0591] 小鼠数量 :9

[0592] 表 8

[0593]

物质	剂量(mg/kg)	方案	T/C	最大体重变化 (%)	死亡数
1-1	40	17 天, 每天给药 2 次	0.26	-2	9 个中的 0 个
1-1	第 1-3 天为 80 从第 4 天开始 为 70	17 天, 每天给药 2 次	0.26	-7	9 个中的 0 个

[0594] 将治疗功效定义为 $T/C \leq 0.50$ 。将良好的耐受性定义为最大体重变化 $\leq -10\%$ 且受试动物 100% 存活。因为, 按照 80mg/kg 给药且每天给药 2 次, 在 3 天之后, 各动物中存在大于 10% 的体重降低, 从第 4 天开始, 剂量降低至 70mg/kg 且每天给药 2 次。

[0595] 因此, 在 40mg/kg 给药且每天给药 2 次下, 观察到疗效和良好的耐受性。

[0596] 因此, 在前 3 天 80mg/kg、然后 70mg/kg (在每一情况中每天给药 2 次) 下, 观察到疗效和良好的耐受性。

[0597] 人药代动力学参数和人治疗剂量的预测

[0598] 鉴于血浆的游离部分 (f_u) 方面的种间差异, 基于由大鼠获得的体内 PK 参数 (单一标度 (single species scaling)) 预测人药代动力学 (PK) 参数 (表 9)。基于在小鼠 (nu/nu 小鼠) PC3 肿瘤模型中测量的体内功效的血浆浓度时间曲线测定有效 AUC (曲线下面积)。使用预测的人清除率 (CL), 假设 100% 生物利用度 ($F=1$) 并根据下列公式使用动物模型中的有效 AUC, 从而测定人治疗剂量。

[0599]

$$\text{剂量} = AUC \times \frac{f_{u\text{小鼠}}}{f_{u\text{人}}} \times \frac{CL}{F}$$

[0600] 表 9

[0601]

实施例	剂量 (小鼠) [mg/kg]	ther.AUC (小鼠) [mg×h/l]	fu (小 鼠/人)	calc.AUC (人) [mg×h/l]	pred.CL (人) [l/h/kg]	pred.剂量 (人) [mg/kg]	pred.剂量 (人) [mg/患者]
1-1	40 [2×每天] 80 [2×每天]	376 6085	4	1882 3041	0.003	5.6 9.1	395 639
V.1-a	-	-	-	-	-	-	-
V.1-b	-	-	-	-	-	-	-
1-2	-	-	-	-	-	-	-
V.2-a	-	-	-	-	-	-	-
V.2-b	-	-	-	-	-	-	-

[0602] ther. = 治疗

[0603] calc. = 计算

[0604] pred. = 预测 (fu- 修正)

[0605] 本发明还涉及新的式 (I) 的卤素取代的螺环酮-烯醇、多种它们的制备方法、以及它们作为杀虫剂和 / 或除草剂和 / 或杀真菌剂的用途。本发明还提供了选择性除草剂组合物, 其首先包含卤素取代的螺环酮-烯醇, 并且还包含改善作物相容性的化合物。

[0606] 此外, 本发明还涉及通过添加铵盐或磷盐和任选存在的渗透剂来增强特别包含卤素取代的螺环酮-烯醇的农作物保护组合物的作用、相应的组合物、制备它们的方法、以及它们在农作物保护中作为杀虫剂和 / 或杀螨剂和 / 或杀线虫剂和 / 或杀真菌剂和 / 或用于防止不期望的植物生长的用途。

[0607] 已经描述了 3- 酰基吡咯烷-2, 4- 二酮具有药物性质 (S. Suzuki 等人, Chem. Pharm. Bull. 151120 (1967))。此外, 已由 R. Schmierer 和 H. Mildenberger 合成了 N- 苯基吡咯烷-2, 4- 二酮 (Liebigs Ann. Chem. 1985, 1095)。未描述这些化合物的生物活性。

[0608] EP-A-0262399 和 GB-A-2266888 公开了类似结构 (3- 芳基吡咯烷-2, 4- 二酮) 的化合物, 然而已知其没有除草、杀虫或杀螨活性。已知未取代的二环 3- 芳基吡咯烷-2, 4- 二酮衍生物 (EP-A-355599, EP-A-415211 和 JP-A-12-053670) 和未取代的单环 3- 芳基吡咯烷-2, 4- 二酮衍生物 (EP-A-377893、EP-A-442077 和 W010/066780) 具有除草、杀虫或杀螨活性。

[0609] 此外已知的是多环 3- 芳基吡咯烷-2, 4- 二酮衍生物 (EP-A-442073) 和 1H- 芳基吡咯烷二酮衍生物 (EP-A-456063, EP-A-521334, EP-A-596298, EP-A-613884, EP-A-613885, W095/01971, W095/26954, W095/20572, EP-A-0668267, W096/25395, W096/35664, W097/01535, W097/02243, W097/36868, W097/43275, W098/05638, W098/06721, W098/25928, W099/24437, W099/43649, W099/48869, W099/55673, W001/17972, W001/23354, W001/74770, W003/013249, W003/062244, W02004/007448, W02004/024688, W004/065366, W004/080962, W004/111042, W005/044791, W005/044796, W005/048710, W005/049569, W005/066125, W005/0

92897, W006/000355, W006/029799, W006/056281, W006/056282, W006/089633, W007/048545, DEA102005059892, W007/073856, W007/096058, W007/121868, W007/140881, W008/067873, W008/067910, W008/067911, W008/138551, W009/015801, W009/039975, W009/049851, W009/115262, W010/052161, W010/102758, W010/063378, W010/063670, W011/098440, W011/09844-3, W011/067135, W011/067240)。此外已知的是来自 W099/16748 的缩酮取代的 1H- 芳基吡咯烷-2, 4- 二酮以及来自 P-A-14205984 和 Ito M. 等人, Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 67, 1230-1238, (2003) 的 (螺)- 缩酮取代的 N- 烷氧基烷氧基取代的芳基吡咯烷二酮。在 W003/013249 还基本已知向酮-烯醇添加安全剂。此外 W006/024411 公开了包含酮-烯醇的除草剂组合物。迄今为止, 在 W02011/098433、DE-A-102010008642、DE-A-102010008643 和 DE 申请号 102010008640 中公开了药物作用。

[0610] 已知的是, 某些取代的 Δ^3 -二氢呋喃-2-酮衍生物具有除草性质 (参见 DE-A-4014420)。还在 DE-A-4014420 中描述了用作原料的特窗酸衍生物 (例如 3-(2-甲基苯基)-4-羟基-5-(4-氟苯基)- Δ^3 -二氢呋喃-(2)) 的合成。从出版物 Campbell 等人, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1985, (8) 1567-76 已知具有类似结构的化合物, 但没有提及杀虫和 / 或杀螨活性。此外, 从下列文献已知 3-芳基- Δ^3 -二氢呋喃酮衍生物具有除草、杀螨和杀虫性质: EP-A-528156, EP-A-647637, W095/26954, W096/20196, W096/25395, W096/35664, W097/01535, W097/02243, W097/36868, W098/05638, W098/06721, W099/16748, W098/25928, W099/43649, W099/48869, W099/55673, W001/23354, W001/74770, W001/17972, W004/024688, W004/080962, W004/111042, W005/092897, W006/000355, W006/029799, W007/048545, W007/073856, W007/096058, W007/121868, W007/140881, W008/067911, W008/083950, W009/015801, W009/039975, W010/133337, W010/135914 和 W011/098440。

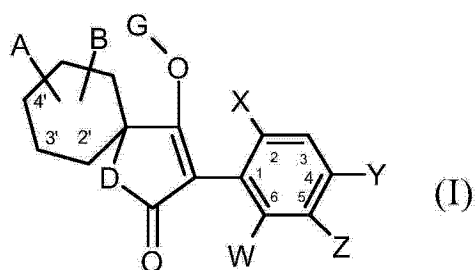
[0611] 还在出版物 Tetrahedron 57, 2001, 4133-4137 中描述了 4-羟基-3-2, 4, 6-三甲苯基特窗酸。

[0612] 还已知的是具有杀真菌作用的联苯基取代的 1H-吡咯烷二酮衍生物。

[0613] 然而, 特别在低施用速率和浓度下, 这些化合物的活性和活性谱并非完全令人满意。此外, 这些化合物对于作物的植物相容性通常不是充足的。此外, 这些化合物的毒理学性质和 / 或环境性质并非总是完全令人满意的。

[0614] 本发明现提供了新的式 (I) 的化合物

[0615]



[0616] 其中

[0617] W 表示氢、卤素、烷基、烯基、炔基、任选取代的环烷基、烷氧基、烯氧基、卤代烷基、卤代烷氧基或氰基,

[0618] X 表示卤素、烷基、烯基、炔基、任选取代的环烷基、烷氧基、烯氧基、烷硫基、烷基亚

磺酰基、烷基磺酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、硝基或氰基,

[0619] Y 和 Z 彼此独立地表示氢、烷基、烯基、炔基、任选取代的环烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、硝基, 或者在每一情况中为任选取代的芳基或杂芳基,

[0620] A 表示卤素,

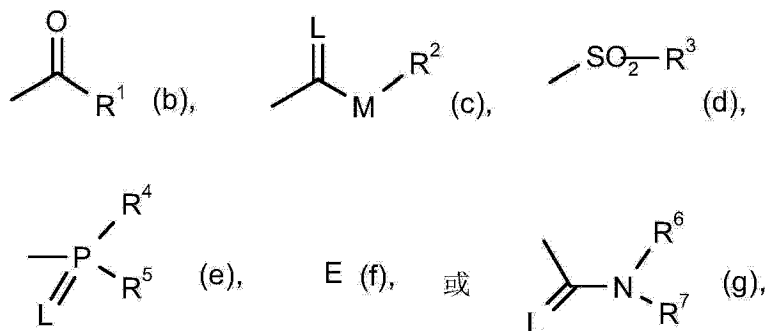
[0621] B 表示卤素或与相邻碳原子之间的键,

[0622] 条件是 A 和 B 位于 3' - 和 / 或 4' - 位,

[0623] D 表示 NH 或氧,

[0624] G 表示氢 (a) 或表示下列基团之一

[0625]



[0626] 其中

[0627] E 表示金属离子或铵离子,

[0628] L 为氧或硫,

[0629] M 表示氧或硫,

[0630] R^1 在每一情况中表示任选被卤素或氰基取代的烷基、烯基、烷氧基烷基、烷硫基烷基或聚烷氧基烷基, 或者在每一情况中表示任选被卤素、烷基或烷氧基取代的环烷基或杂环基, 或者在每一情况中表示任选取代的苯基、苯基烷基、杂芳基、苯氧基烷基或杂芳氧基烷基,

[0631] R^2 在每一情况中表示任选被卤素或氰基取代的烷基、烯基、烷氧基烷基或聚烷氧基烷基, 或者在每一情况中表示任选取代的环烷基、苯基或苄基,

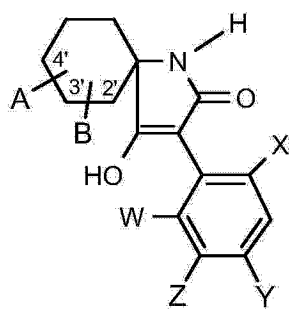
[0632] R^3 、 R^4 和 R^5 在每一情况中彼此独立地表示卤素取代的烷基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烯硫基或环烷硫基, 或者在每一情况中表示任选取代的苯基、苄基、苯氧基或苯硫基,

[0633] R^6 和 R^7 彼此独立地表示氢, 在每一情况中表示任选被卤素或氰基取代的烷基、环烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基, 在每一情况中表示任选取代的苯基或苄基, 或者连同它们所连接的 N 原子一起形成任选取代的环, 所述环任选地包含氧或硫。

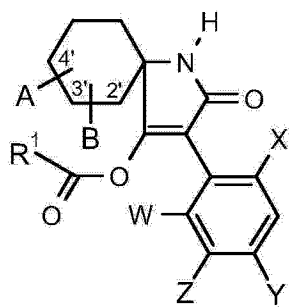
[0634] 尤其根据取代基的性质, 可以光学异构体或具有不同组成的异构体混合物 (其视需要可以常规方式分离) 的形式提供式 (I) 的化合物。本发明提供了纯异构体和异构体混合物、它们的制备和用途以及包含它们的组合物。然而, 为了简洁的目的, 以下均以式 (I) 的化合物提及, 但其表示纯化合物和 (如果合适) 具有不同比例的异构体化合物的混合物二者。

[0635] 鉴于基团 G 的各种含义 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f) 和 (g), 如果 D 为 NH, 则产生下列主要结构 (I-1-a) 至 (I-1-g),

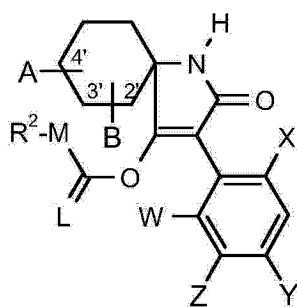
[0636]



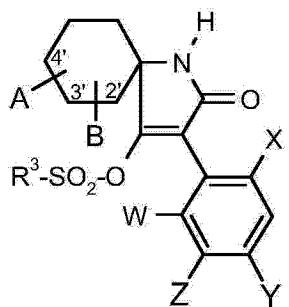
(I-1-a)



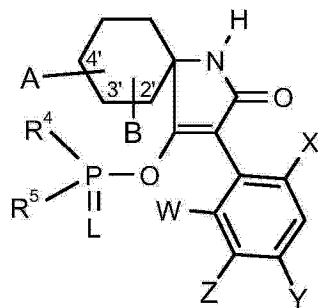
(I-1-b)



(I-1-c)

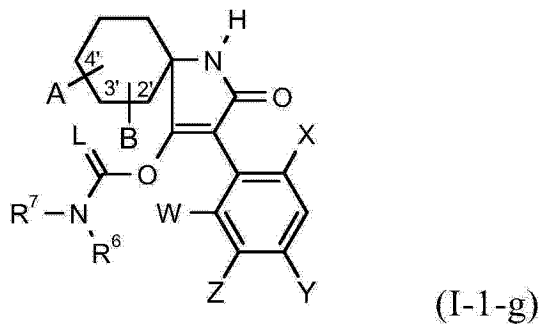
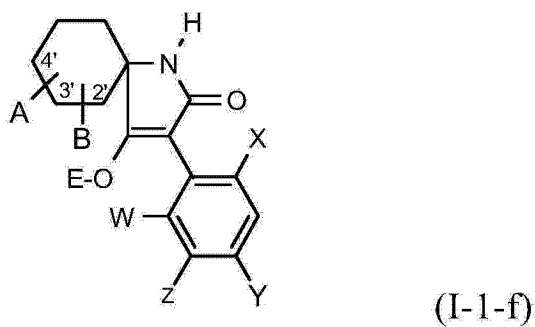


(I-1-d)



(I-1-e)

[0637]



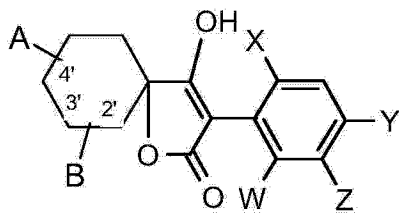
[0638] 其中

[0639] A、B、E、L、M、W、X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷具有上述规定的含义。

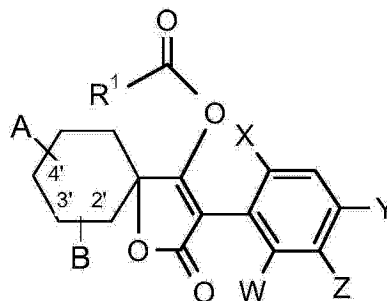
[0640] 鉴于基团G的各种含义(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)和(g),如果D为氧,则产生下列主要结构(I-2-a)至(I-2-g),

[0641]

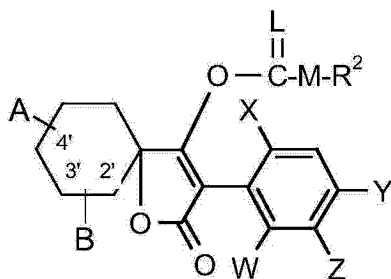
(I-2-a):



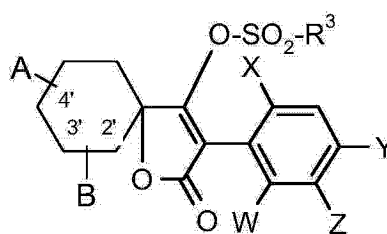
(I-2-b):



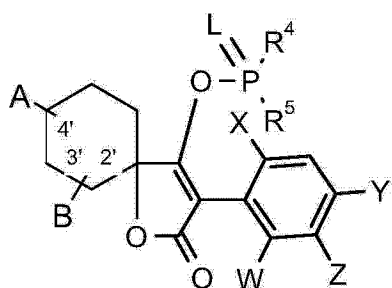
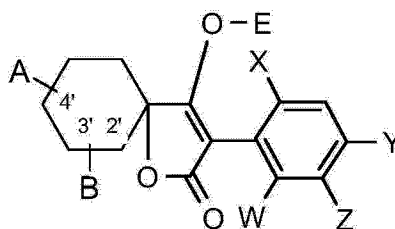
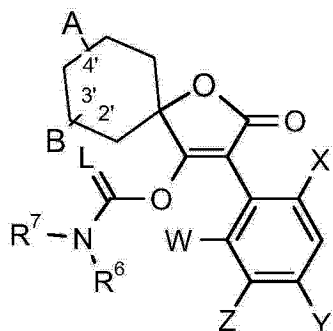
(I-2-c):



(I-2-d):



[0642]

(I-2-e):**(I-2-f):****(I-2-g):**

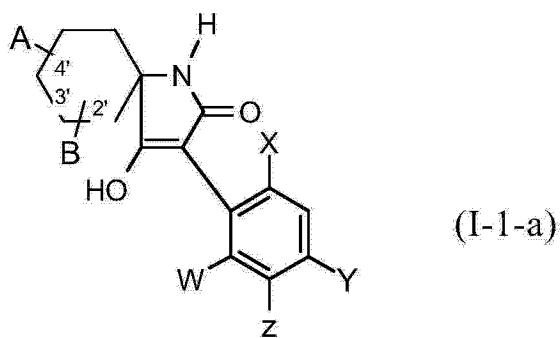
[0643] 其中

[0644] A、B、E、L、M、W、X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷具有上述规定的含义。

[0645] 此外,已经发现由下述方法之一获得新的式(I)化合物:

[0646] (A) 当式(II)的N-酰基氨基酸酯在稀释剂存在下和在碱存在下分子内缩合时获得式(I-1-a)的取代的3-苯基吡咯烷-2,4-二酮或其烯醇,

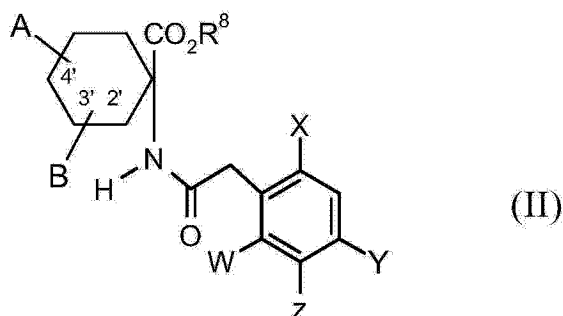
[0647]



[0648] 其中

[0649] A、B、W、X、Y和Z具有上述规定的含义,

[0650]



[0651] 其中

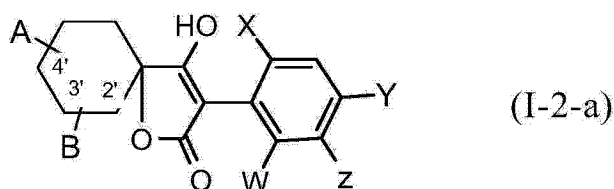
[0652] A、B、W、X、Y 和 Z 具有上述规定的含义，

[0653] 且

[0654] R⁸表示烷基（优选 C₁-C₆-烷基）。

[0655] (B) 此外，还发现当式 (III) 的羧酸酯在稀释剂存在下和在碱存在下分子内缩合时获得式 (I-2-a) 的取代的 3-苯基-4-羟基-Δ³-二氢呋喃酮衍生物，

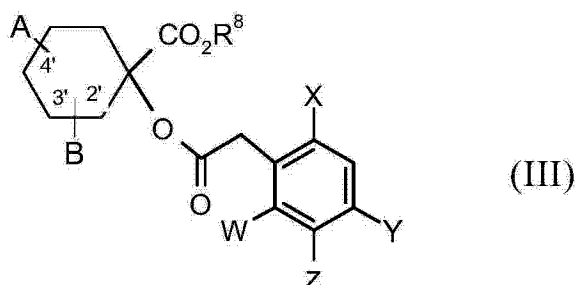
[0656]



[0657] 其中

[0658] A、B、W、X、Y 和 Z 具有上述规定的含义，

[0659]



[0660] 其中

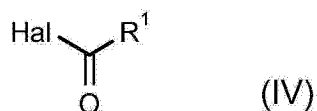
[0661] A、B、W、X、Y、Z 和 R⁸具有上述规定的含义。

[0662] 此外，还发现

[0663] (C) 当其中 A、B、D、W、X、Y 和 Z 具有上述规定含义的以上所示的式 (I-1-a) 和 (I-2-a) 的各化合物在每一情况中，在稀释剂（如果适当）存在且在酸性粘合剂（如果适当）存在下进行 α) 或 β) 时，获得其中 R¹、A、B、D、W、X、Y 和 Z 具有以上规定的含义的以上所示的式 (I-1-b) 和 (I-2-b) 的化合物，

[0664] α) 与式 (IV) 化合物反应

[0665]



[0666] 其中

[0667] R^1 具有以上规定的含义,并且

[0668] Hal 表示卤素(特别是氯或溴)

[0669] 或者

[0670] β)与式(V)的羧酸酐反应,

[0671] $R^1-CO-O-CO-R^1$ (V)

[0672] 其中

[0673] R^1 具有以上规定的含义;

[0674] (D)当其中A、B、D、W、X、Y和Z具有上述规定含义的以上所示的式(I-1-a)和(I-2-a)的各化合物在每一情况中,在稀释剂(如果适当)存在且在酸性粘合剂(如果适当)存在下与式(VI)的氯甲酸酯或氯甲酸硫代酸酯反应时,获得其中 R^2 、A、B、D、M、W、X、Y和Z具有以上规定的含义且L表示氧的以上所示的式(I-1-c)和(I-2-c)的化合物,

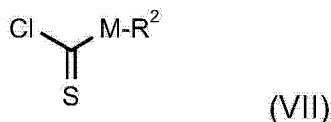
[0675] $R^2-M-CO-Cl$ (VI)

[0676] 其中

[0677] R^2 和M具有以上规定的含义;

[0678] (E)当其中A、B、D、W、X、Y和Z具有上述规定含义的以上所示的式(I-1-a)和(I-2-a)的各化合物在每一情况中,在稀释剂(如果适当)存在且在酸性粘合剂(如果适当)存在下与式(VII)的氯一硫代甲酸酯或氯二硫代甲酸酯反应时,获得其中 R^2 、A、B、D、M、W、X、Y和Z具有以上规定的含义且L表示硫的以上所示的式(I-1-c)和(I-2-c)的化合物,

[0679]



[0680] 其中

[0681] M和 R^2 具有以上规定的含义;

[0682] (F)当其中A、B、D、W、X、Y和Z具有上述规定含义的以上所示的式(I-1-a)和(I-2-a)的各自化合物在每一情况中,在稀释剂(如果适当)存在且在酸性粘合剂(如果适当)存在下与式(VIII)的磺酰氯反应时,获得其中 R^3 、A、B、D、W、X、Y和Z具有以上规定的含义的以上所示的式(I-1-d)和(I-2-d)的化合物,

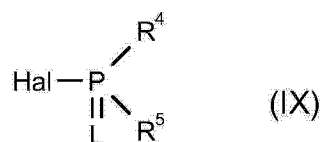
[0683] R^3-SO_2-Cl (VIII)

[0684] 其中

[0685] R^3 具有以上规定的含义;

[0686] (G)当其中A、B、D、W、X、Y和Z具有上述规定含义的以上所示的式(I-1-a)和(I-2-a)的各化合物在每一情况中,在稀释剂(如果适当)存在且在酸性粘合剂(如果适当)存在下与式(IX)的磷化合物反应时,获得其中 R^4 、 R^5 、A、B、D、W、X、Y和Z具有以上规定的含义的以上所示的式(I-1-e)和(I-2-e)的化合物,

[0687]



[0688] 其中

[0689] L、R⁴和 R⁵具有以上规定的含义，且

[0690] Hal 表示卤素（特别是氯或溴）；

[0691] (H) 当其中 A、B、D、W、X、Y 和 Z 具有上述规定含义的各自式 (I-1-a) 和 (I-2-a) 的化合物在每一情况中在稀释剂（如果适当）存在下与式 (X) 或 (XI) 的金属化合物或胺反应时，获得其中 E、A、B、D、W、X、Y 和 Z 具有以上规定的含义的以上所示的式 (I-1-f) 和 (I-2-f) 的化合物，

[0692]



[0693] 其中

[0694] Me 表示单价或二价金属（优选碱金属或碱土金属，例如锂、钠、钾、镁或钙），

[0695] t 表示数 1 或 2，且

[0696] R¹⁰、R¹¹、R¹²彼此独立地表示氢或烷基（优选 C₁-C₈-烷基）；

[0697] (I) 当其中 A、B、D、W、X、Y 和 Z 具有上述规定含义的以上所示的各自式 (I-1-a) 和 (I-2-a) 的化合物在每一情况中，在稀释剂（如果适当）存在且在酸性粘合剂（如果适当）存在下进行 α) 或 β) 时，获得其中 R⁶、R⁷、A、B、D、W、X、Y 和 Z 具有以上规定的含义的以上所示的式 (I-1-g) 和 (I-2-g) 的化合物，

[0698] α) 与式 (XII) 的异氰酸酯或异硫氰酸酯反应，

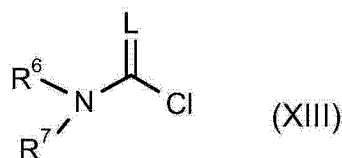
[0699] R⁶-N=C=L (XII)

[0700] 其中

[0701] R⁶和 L 具有以上规定的含义；

[0702] β) 与式 (XIII) 的氨基甲酰氯或硫代氨基甲酰氯反应

[0703]

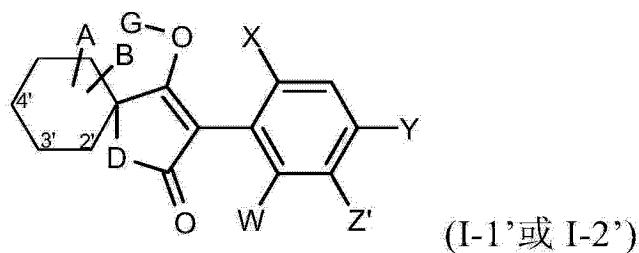


[0704] 其中

[0705] L、R⁶和 R⁷具有以上规定的含义；

[0706] (J α) 当其中 A、B、D、G、W、X 和 Y 具有上述规定含义且 Z' 优选表示溴或碘的式 (I-1') 和 (I-2') 的化合物在溶剂存在下，在催化剂（例如 Pd 络合物）存在下并且在碱（例如碳酸钠、磷酸钾）存在下与下述物质进行偶联时，获得其中 A、B、D、G、W、X、Y 和 Z 具有以上规定的含义的以上所示的式 (I-1) 和 (I-2) 的化合物，

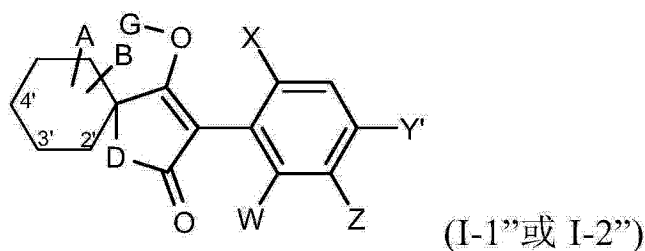
[0707]



[0708] 以及

[0709] (J β) 当其中 A、B、D、G、W、X 和 Z 具有上述规定含义且 Y' 优选表示溴或碘的式 (I-1'') 和 (I-2'') 的化合物在溶剂存在下, 在催化剂 (例如 Pd 络合物) 存在下并且在碱 (例如碳酸钠、磷酸钾) 存在下与下述物质进行偶联时, 获得其中 A、B、D、G、W、X、Y 和 Z 具有以上规定的含义的以上所示的式 (I-1) 和 (I-2) 的化合物,

[0710]



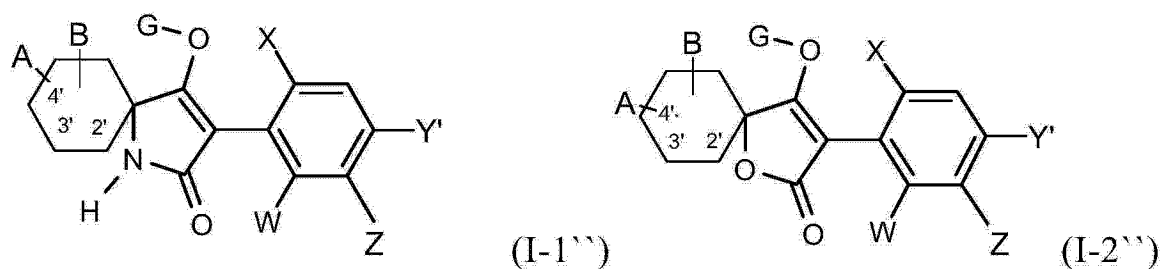
[0711] 所述与式 (I-1') 和 (I-2') 的化合物或者式 (I-1'') 和 (I-2'') 的化合物偶联的物质为能够偶联例如式 (XIV α) 和 (XIV β) 的苯基硼酸或其酯的 (杂) 芳基衍生物,

[0712]



[0713] (K) 当其中 A、B、G、W、X 和 Z 具有上述规定含义且 Y' 优选表示溴或碘的式 (I-1'') 和 (I-2'') 的化合物在溶剂的存在下, 在铜盐 (例如 Cu-I-J) 的存在下且在碱 (例如叔丁醇钾、氰化钠) 存在下, 与卤代醇例如式 (XV) 的三氟乙醇反应来交换溴或碘原子时, 获得其中 A、B、G、W、X、Y 和 Z 具有以上规定的含义的以上所示的式 (I-1) 和 (I-2) 的化合物,

[0714]



[0715] 此外, 已经发现新的式 (I) 的化合物作为农药优选作为杀虫剂、杀螨剂、杀线虫剂、杀真菌剂和除草剂具有非常良好的活性, 此外通常与植物特别是作物高度相容, 和 / 或具有有利的毒理学和 / 或环境相关性质。

[0716] 令人惊讶地, 现已发现某些取代的环酮-烯醇当与下述改善作物相容性的化合物(安全剂/解毒剂)一起使用时, 有效避免了对作物的破坏, 并可以特别有利的方式作为广谱组合制剂而用于选择性防治有用植物的农作物例如谷物以及玉米、大豆和水稻中的不期望的植物。

[0717] 本发明还提供了包含有效量的活性化合物组合的选择性除草剂组合物, 所述活性化合物组合包含作为组分的:

[0718] a') 至少一种式(I)的化合物, 其中 A、B、D、G、W、X、Y 和 Z 具有以上规定含义,

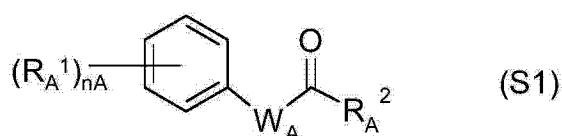
[0719] 以及

[0720] (b') 至少一种改善作物相容性的化合物(安全剂)。

[0721] 所述安全剂优选地选自:

[0722] S1) 式(S1)的化合物

[0723]



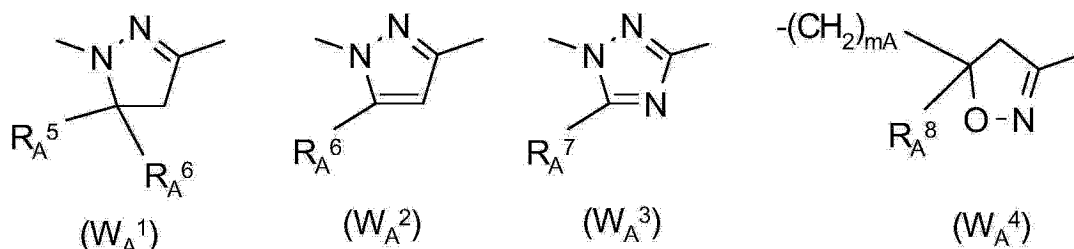
[0724] 其中符号和指数具有下列含义:

[0725] n_A 为 0 至 5、优选 0 至 3 的自然数;

[0726] R_A^1 为卤素、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、硝基或 (C_1-C_4) -卤代烷基;

[0727] W_A 为未取代或取代的二价杂环基团, 其选自部分不饱和或芳族的具有 1 至 3 个为 N 或 O 型的环杂原子的 5-元杂环, 其中至少一个氮原子和至少一个氧原子存在于环中, 优选基团选自 (W_A^1) 至 (W_A^4) 基团,

[0728]



[0729] m_A 为 0 或 1;

[0730] R_A^2 为 OR_A^3 、 SR_A^3 或 $NR_A^3R_A^4$ 或者饱和或不饱和的具有至少一个氮原子和高达 3 个优选选自 O 和 S 的杂原子的 3-至 7-杂环, 其与 (S1) 中的羰基通过氮原子连接并且为未取代的或被选自下述的基团取代: (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基或任选取代的苯基, 优选式 OR_A^3 、 NHR_A^4 或 $N(CH_3)_2$ 、特别为式 OR_A^3 的基团;

[0731] R_A^3 为氢或者未取代或取代的具有优选共计 1 至 18 个碳原子的脂肪族烷基;

[0732] R_A^4 为氢、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基或者取代或未取代的苯基;

[0733] R_A^5 为 H、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 卤代烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_8) 烷基、氰基或其中 R_A^9 为氢的 $COOR_A^9$ 、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 卤代烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_6) 羟基烷基、 (C_3-C_{12}) 环烷基或三- (C_1-C_4) 烷基甲硅烷基;

[0734] R_A^6 、 R_A^7 、 R_A^8 为相同或不同的, 并且为氢、 (C_1-C_8) -烷基、 (C_1-C_8) -卤代烷基、

(C₃-C₁₂)-环烷基或者取代或未取代的苯基；

[0735] 优选地：

[0736] a) 二氯苯基吡唑啉-3-羧酸 (S1^a) 型化合物, 优选的化合物例如 1-(2, 4-二氯苯基)-5-(乙氧基羰基)-5-甲基-2-吡唑啉-3-羧酸、1-(2, 4-二氯苯基)-5-(乙氧基羰基)-5-甲基-2-吡唑啉-3-羧酸乙酯 (S1-1) (“吡咯二酸-二乙酯”), 以及如 WO-A-91/07874 所述的相关化合物；

[0737] b) 二氯苯基吡唑羧酸 (S1^b) 的衍生物, 优选的化合物例如 1-(2, 4-二氯苯基)-5-甲基吡唑-3-羧酸乙酯 (S1-2)、1-(2, 4-二氯苯基)-5-异丙基吡唑-3-羧酸乙酯 (S1-3)、1-(2, 4-二氯苯基)-5-(1, 1-二甲基乙基) 吡唑-3-羧酸乙酯 (S1-4) 以及如 EP-A-333131 和 EP-A-269806 所述的相关化合物；

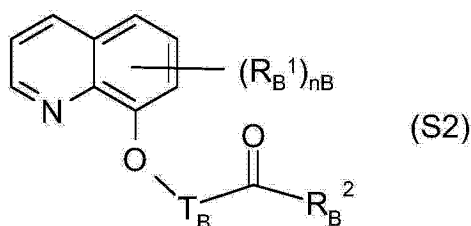
[0738] c) 1, 5-二苯基吡唑-3-羧酸 (S1^c) 的衍生物, 优选的化合物例如 1-(2, 4-二氯苯基)-5-苯基吡唑-3-羧酸乙酯 (S1-5)、1-(2-氯苯基)-5-苯基吡唑-3-羧酸甲酯 (S1-6) 以及例如 EP-A-268554 所述的相关化合物；

[0739] d) 三唑羧酸 (S1^d) 型的化合物, 优选的化合物例如解草唑 (乙酯), 即 1-(2, 4-二氯苯基)-5-三氯甲基-(1H)-1, 2, 4-三唑-3-羧酸乙酯 (S1-7), 以及如 EP-A-174562 和 EP-A-346620 所述的相关化合物；

[0740] e) 5-苄基-或 5-苯基-2-异噁唑啉-3-羧酸或者 5, 5-二苯基-2-异噁唑啉-3-羧酸 (S1^e) 型的化合物, 优选的化合物例如 5-(2, 4-二氯苄基)-2-异噁唑啉-3-羧酸乙酯 (S1-8) 或 5-苯基-2-异噁唑啉-3-羧酸乙酯 (S1-9) 以及如 WO-A-91/08202 所述的相关化合物, 或者 5, 5-二苯基-2-异噁唑啉羧酸 (S1-10) 或 5, 5-二苯基-2-异噁唑啉羧酸乙酯 (S1-11) (“双苯噁唑酸-乙酯”) 或 5, 5-二苯基-2-异噁唑啉羧酸正丙酯 (S1-12) 或 5-(4-氟苯基)-5-苯基-2-异噁唑啉-3-羧酸乙酯 (S1-13), 如专利申请 WO-A-95/07897 所述。

[0741] S2) 式 (S2) 的喹啉衍生物

[0742]



[0743] 其中符号和指数具有下列含义：

[0744] R_B¹为卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、硝基或 (C₁-C₄)-卤代烷基；

[0745] n_B为 0 至 5、优选 0 至 3 的自然数；

[0746] R_B²为 OR_B³、SR_B³或 NR_B³R_B⁴或者饱和或不饱和具有至少一个氮原子和高达 3 个优选选自 O 和 S 的杂原子的 3-至 7-杂环, 其与 (S2) 中的羰基通过氮原子连接并且为未取代的或被选自下述的基团取代: (C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基或任选取代的苯基, 优选式 OR_B³、NHR_B⁴或 N(CH₃)₂, 特别为式 OR_B³的基团；

[0747] R_B³为氢或者未取代或取代的具有优选共计 1 至 18 个碳原子的脂肪族烷基；

[0748] R_B⁴为氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基或者取代或未取代的苯基；

[0749] T_B 为 $(C_1 \text{ 或 } C_2)$ -亚烷基链, 其为未取代的或被一个或两个 (C_1-C_4) 烷基或被 $[(C_1-C_3)$ 烷氧基] 羰基取代;

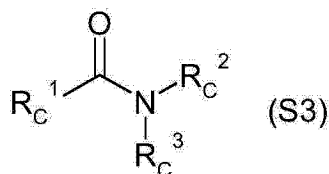
[0750] 优选地:

[0751] a) 8-喹啉氧基乙酸 ($S2^a$) 型的化合物, 优选 1-甲基己基 (5-氯-8-喹啉氧基) 乙酸酯 (“解毒喹”) ($S2-1$)、1,3-二甲基丁-1-基 (5-氯-8-喹啉氧基) 乙酸酯 ($S2-2$)、4-烯丙氧基丁基 (5-氯-8-喹啉氧基) 乙酸酯 ($S2-3$)、1-烯丙氧基丙-2-基 (5-氯-8-喹啉氧基) 乙酸酯 ($S2-4$)、(5-氯-8-喹啉氧基) 乙酸乙酯 ($S2-5$)、(5-氯-8-喹啉氧基) 乙酸甲酯 ($S2-6$)、(5-氯-8-喹啉氧基) 乙酸烯丙酯 ($S2-7$)、2-(2-亚丙基亚氨基氧基)-1-乙基 (5-氯-8-喹啉氧基) 乙酸酯 ($S2-8$)、2-氧丙-1-基 (5-氯-8-喹啉氧基) 乙酸酯 ($S2-9$) 以及如 EP-A-86750、EP-A-94349 和 EP-A-191736 或 EP-A-0492366 所述的相关化合物, 以及 (5-氯-8-喹啉氧基) 乙酸 ($S2-10$)、其水合物和盐, 例如其的锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铝盐、铁盐、铵盐、季铵盐、铊盐或镆盐, 如 WO-A-2002/34048 所述;

[0752] b) (5-氯-8-喹啉氧基) 丙二酸 ($S2^b$) 型的化合物, 优选的化合物例如 (5-氯-8-喹啉氧基) 丙二酸二乙酯、(5-氯-8-喹啉氧基) 丙二酸二烯丙酯、(5-氯-8-喹啉氧基) 丙二酸甲乙酯以及如 EP-A-0582198 所述的相关化合物。

[0753] $S3$) 式 ($S3$) 的化合物

[0754]



[0755] 其中符号和指数具有下列含义:

[0756] R_C^1 为 (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_3-C_7) -环丙基, 优选二氯甲基;

[0757] R_C^2 、 R_C^3 相同或不同, 并且为氢、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_2-C_4) -烯基、 (C_2-C_4) -炔基、 (C_1-C_4) -卤代烷基、 (C_2-C_4) -卤代烯基、 (C_1-C_4) -烷基氨基甲酰基- (C_1-C_4) -烷基、 (C_2-C_4) -烯基氨基甲酰基- (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、二氧戊环基- (C_1-C_4) -烷基、噻唑基、呋喃基、呋喃基烷基、噻吩基、哌啶基、取代或未取代的苯基, 或者 R_C^2 和 R_C^3 一起形成取代或未取代的杂环, 优选噁唑烷、噻唑烷、哌啶、吗啉、六氢嘧啶或苯并噁嗪环;

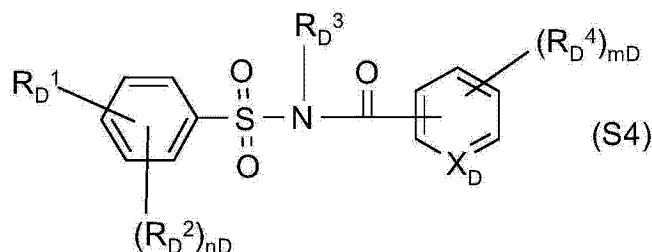
[0758] 优选地:

[0759] 二氯乙酰胺型活性化合物, 其通常用作萌发前安全剂 (土壤作用 (soil-acting) 安全剂), 例如 “二氯丙烯胺” (N,N-二烯丙基-2,2-二氯乙酰胺) ($S3-1$)、来自 Stauffer 的 “R±-29148” (3-二氯乙酰基-2,2,5-三甲基-1,3-噁唑烷) ($S3-2$)、来自 Stauffer 的 “R±-28725” (3-二氯乙酰基-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷) ($S3-3$)、“benoxacor” (4-二氯乙酰基-3,4-二氢-3-甲基-2H-1,4-苯并噁嗪) ($S3-4$)、来自 PPG Industries 的 “PPG±-1292” (N-烯丙基-N-[(1,3-二氧戊环-2-基)甲基]二氯乙酰胺) ($S3-5$)、来自 Sagro-Chem 的 “DKA±-24” (N-烯丙基-N-[(烯丙基氨基羰基)甲基]二氯乙酰胺) ($S3-6$)、来自 Nitrokemia 或 Monsanto 的 “AD±-67” 或 “MON±4660” (3-二氯乙酰基-1-氧杂-3-氮杂螺 [4,5] 癸烷) ($S3-7$)、来自 TRI-Chemical RT 的 “TI±-35” (1-二氯乙酰

基氮杂环庚烷) (S3-8)、来自 BASF 的“diclonon”(dicyclonone) 或“BAS±145138”或“LAB±145138”(S3-9) (3-二氯乙酰基-2,2,5-三甲基-1,3-二氮杂双环[4.3.0]壬烷)、“呋喃解草唑”或“MON±13900”((RS)-3-二氯乙酰基-5-(2-呋喃)-2,2-二甲基噁唑烷)(S3-10);及其(R)异构体(S3-11)。

[0760] S4) 式(S4)的N-酰基磺酰胺及其盐,

[0761]



[0762] 其中符号和指数具有下列含义:

[0763] X_D 为 CH 或 N;

[0764] R_D^1 为 $\text{CO-NR}_D^5\text{R}_D^6$ 或 NHCO-R_D^7 ;

[0765] R_D^2 为卤素、 (C_1-C_4) -卤代烷基、 (C_1-C_4) -卤代烷氧基、硝基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷基磺酰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基或 (C_1-C_4) -烷基羰基;

[0766] R_D^3 为氢、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_2-C_4) -烯基或 (C_2-C_4) -炔基;

[0767] R_D^4 为卤素、硝基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -卤代烷基、 (C_1-C_4) -卤代烷氧基、 (C_3-C_6) -环烷基、苯基、 (C_1-C_4) -烷氧基、氰基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基、 (C_1-C_4) -烷基磺酰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基或 (C_1-C_4) -烷基羰基;

[0768] R_D^5 为氢、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_6) -环烷基、 (C_2-C_6) -烯基、 (C_2-C_6) -炔基、 (C_5-C_6) -环烯基、苯基或包含选自氮、氧和硫的 v_D 杂原子的 3-至 6-元杂环基,其中后七种基团各自被 v_D 取代基取代,所述 v_D 取代基选自卤素、 (C_1-C_6) -烷氧基、 (C_1-C_6) -卤代烷氧基、 (C_1-C_2) -烷基亚磺酰基、 (C_1-C_2) -烷基磺酰基、 (C_3-C_6) -环烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、 (C_1-C_4) -烷基羰基和苯基,并且在环形基团的情况下还可选自 (C_1-C_4) -烷基和 (C_1-C_4) -卤代烷基;

[0769] R_D^6 为卤素、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -烯基或 (C_2-C_6) -炔基,其中后三种基团各自被选自卤素、羟基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基和 (C_1-C_4) -烷硫基的 v_D 基团取代,或

[0770] R_D^5 和 R_D^6 与承载它们的氮原子一起形成吡咯烷基或哌啶基;

[0771] R_D^7 为氢、 (C_1-C_4) -烷基氨基、二- (C_1-C_4) -烷基氨基、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_6) -环烷基,其中后两种基团被 v_D 取代基取代,所述 v_D 取代基选自卤素、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_6) -卤代烷氧基和 (C_1-C_4) -烷硫基,并且在环状基团的情况下还可选自 (C_1-C_4) -烷基和 (C_1-C_4) -卤代烷基;

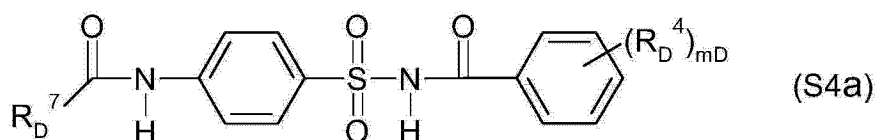
[0772] n_D 为 0、1 或 2;

[0773] m_D 为 1 或 2;

[0774] v_D 为 0、1、2 或 3;

[0775] 其中,优选的是 N-酰基磺酰胺型的化合物,例如以下式 (S4^a) 的化合物,其例如从 WO-A-97/45016 已知

[0776]



[0777] 其中

[0778] R_D^7 为 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_6) -环烷基, 其中后两种基团被 v_D 取代基取代, 所述 v_D 取代基选自卤素、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_6) -卤代烷氧基和 (C_1-C_4) -烷硫基, 并且在环状基团的情况下还可选自 (C_1-C_4) -烷基和 (C_1-C_4) -卤代烷基;

[0779] R_D^4 为卤素、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 CF_3 ;

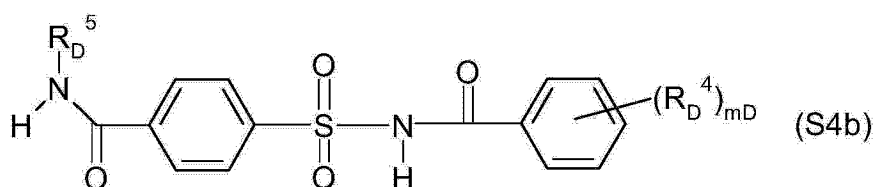
[0780] m_D 为 1 或 2;

[0781] v_D 为 0、1、2 或 3;

[0782] 以及

[0783] 酰基氨磺酰基苯甲酰胺, 例如以下式 (S4^b) 的酰基氨磺酰基苯甲酰胺, 其例如从 WO-A-99/16744 已知,

[0784]



[0785] 例如其中为下述的那些

[0786] R_D^5 = 环丙基且 (R_D^4) = 2-OMe (“环丙磺酰胺”, S4-1),

[0787] R_D^5 = 环丙基且 (R_D^4) = 5-Cl-2-OMe (S4-2),

[0788] R_D^5 = 乙基且 (R_D^4) = 2-OMe (S4-3),

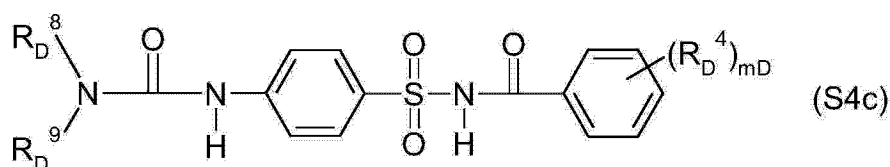
[0789] R_D^5 = 异丙基且 (R_D^4) = 5-Cl-2-OMe (S4-4), 乙基

[0790] R_D^5 = 异丙基且 (R_D^4) = 2-OMe (S4-5),

[0791] 以及

[0792] 式 (S4^c) 的 N-酰基氨磺酰基苯基脲型的化合物, 其例如从 EP-A-365484 已知,

[0793]



[0794] 其中

[0795] R_D^8 和 R_D^9 各自独立地为氢、 (C_1-C_8) -烷基、 (C_3-C_8) -环烷基、 (C_3-C_6) -烯基、 (C_3-C_6) -炔基,

[0796] R_D^4 为卤素、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 CF_3 ;

[0797] m_D 为 1 或 2;

[0798] 例如

[0799] 1-[4-(N-2-甲氧基苯甲酰基氨磺酰基)苯基]-3-甲基脲,

[0800] 1-[4-(N-2-甲氧基苯甲酰基氨磺酰基)苯基]-3,3-二甲基脲,

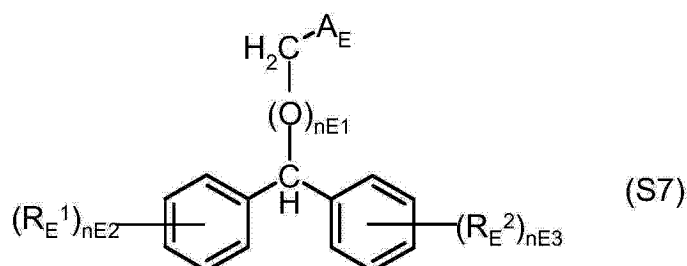
[0801] 1-[4-(N-4,5-二甲基苯甲酰基氨基磺酰基)苯基]-3-甲基脲。

[0802] S5) 来自羟基芳族和芳香-脂肪族羧酸衍生物类(S5)的活性化合物,例如 3,4,5-三乙酰氧基苯甲酸乙酯、3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲酸、3,5-二羟基苯甲酸、4-羟基水杨酸、4-氟水杨酸、2-羟基肉桂酸、1,2-二氢-2-氧代-6-三氟甲基吡啶-3-甲酰胺、2,4-二氯肉桂酸,如 WO-A-2004/084631、WO-A-2005/015994、WO-A-2005/016001 所述。

[0803] S6) 1,2-二氢喹啉-2-酮类(S6)的活性化合物,例如 1-甲基-3-(2-噻吩基)-1,2-二氢喹啉-2-酮、1-甲基-3-(2-噻吩基)-1,2-二氢喹啉-2-硫酮、1-(2-氨基乙基)-3-(2-噻吩基)-1,2-二氢喹啉-2-酮盐酸盐、1-[2-(二乙基氨基)乙基]-6,7-二甲基-3-苯硫-2-基喹啉-2(1H)-酮、1-(2-甲基磺酰基氨基乙基)-3-(2-噻吩基)-1,2-二氢喹啉-2-酮,如 WO-A-2005/112630 所述。

[0804] S7) 式(S7)的化合物,如 WO-A-1998/38856 所述,

[0805]



[0806] 其中符号和指数具有下列含义:

[0807] R_E^1 、 R_E^2 各自独立地为卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、 (C_1-C_4) 烷基氨基、二- (C_1-C_4) 烷基氨基、硝基;

[0808] A_E 为 $COOR_E^3$ 或 $COSR_E^4$,

[0809] R_E^3 、 R_E^4 各自独立地为氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_4) 炔基、氰基烷基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、苯基、硝基苯基、苄基、卤代苄基、吡啶基烷基和烷基铵,

[0810] n_E^1 为 0 或 1,

[0811] n_E^2 、 n_E^3 各自彼此独立地为 0、1 或 2,

[0812] 优选地:

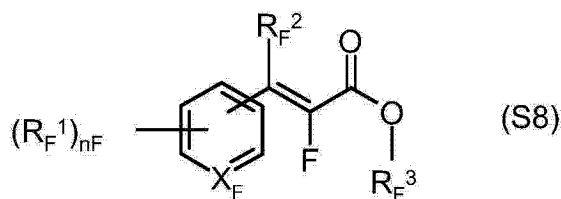
[0813] 二苯基甲氧基乙酸,

[0814] 二苯基甲氧基乙酸乙酯,

[0815] 二苯基甲氧基乙酸甲酯(CAS 登记号 41858-19-9)(S7-1)。

[0816] S8) 式(S8)的化合物或其盐,如 WO-A-98/27049 所述,

[0817]



[0818] 其中

[0819] X_F 为 CH 或 N,

[0820] n_F 在 $X_F=N$ 的情况中为 0 至 4 的整数,以及

[0821] 在 $X_F=CH$ 的情况中为 0 至 5 的整数,

[0822] R_F^1 为卤素、 (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、硝基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基磺酰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、任选取代的苯基、任选取代的苯氧基,

[0823] R_F^2 为氢或 (C_1-C_4) -烷基,

[0824] R_F^3 为氢、 (C_1-C_8) -烷基、 (C_2-C_4) -烯基、 (C_2-C_4) -炔基或芳基,其中前述含碳的基团各自为未取代的或被一个或多个、优选高达三个的相同或不同的选自卤素和烷氧基的基团取代。

[0825] 优选的化合物或其盐,其中

[0826] X_F 为 CH,

[0827] n_F 为 0 至 2 的整数,

[0828] R_F^1 为卤素、 (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,

[0829] R_F^2 为氢或 (C_1-C_4) -烷基,

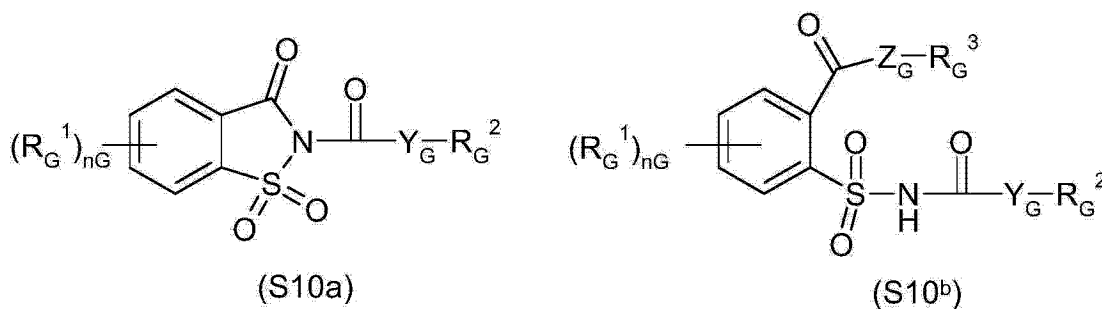
[0830] R_F^3 为氢、 (C_1-C_8) -烷基、 (C_2-C_4) -烯基、 (C_2-C_4) -炔基或芳基,其中前述含碳的基团各自为未取代的或被一个或多个、优选高达三个的相同或不同的选自卤素和烷氧基的基团取代。

[0831] S9) 3-(5-四唑基羰基)-2-喹诺酮类 (S9) 的活性化合物,例如,1,2-二氢-4-羟基-1-乙基-3-(5-四唑基羰基)-2-喹诺酮 (CAS 登记号:219479-18-2)、1,2-二氢-4-羟基-1-甲基-3-(5-四唑基羰基)-2-喹诺酮 (CAS 登记号 95855-00-8),如 WO-A-1999/000020 所述。

[0832] S10) 式 (S10^a) 或 (S10^b) 的化合物

[0833] 如 WO-A-2007/023719 和 WO-A-2007/023764 所述,

[0834]



[0835] 其中

[0836] R_G^1 为卤素、 (C_1-C_4) -烷基、甲氧基、硝基、氰基、 CF_3 、 OCF_3 ;

[0837] Y_G 、 Z_G 各自彼此独立地为 0 或 S,

[0838] n_G 为 0 至 4 的整数,

[0839] R_G^2 为 (C_1-C_{16}) -烷基、 (C_2-C_6) -烯基、 (C_3-C_6) -环烷基、芳基、苄基、卤代苄基,

[0840] R_G^3 为氢或 (C_1-C_6) -烷基。

[0841] S11) 氧基亚氨基化合物 (S11) 型的活性化合物,其已知作为拌种剂,例如“解草腈”(Z)-1,3-二氧戊环-2-基甲氧基亚氨基(苯基)乙腈 (S11-1),其已知作为防止异丙

甲草胺破坏的小米 / 高粱的拌种安全剂,

[0842] “氟草肟”(1-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟-1-乙酮(ethanone)0-(1,3-二氧戊环-2-基甲基)肟)(S11-2),其已知作为防止异丙甲草胺破坏的小米 / 高粱的拌种安全剂; 以及

[0843] “解草胺脒”或“CGA±-43089”((Z)-氰基甲氧基亚氨基(苯基)乙脒)(S11-3),其已知作为防止异丙甲草胺破坏的小米 / 高粱的拌种安全剂。

[0844] S12) 来自异硫代苯并二氢吡喃酮(S12)类的活性化合物,例如甲基[(3-氧代-1H-苯并亚噻喃-4(3H)-基)甲氧基]乙酸甲酯(CAS登记号205121-04-6)(S12-1)以及来自W0-A-1998/13361的相关化合物。

[0845] S13) 一种或多种选自下列(S13)的化合物:

[0846] “萘二甲酸酐”(1,8-萘二羧酸酐)(S13-1),其已知作为防止硫代氨基甲酸酯除草剂破坏的玉米的拌种安全剂,

[0847] “解草啶”(4,6-二氯-2-苯基嘧啶)(S13-2),其已知作为接种的水稻中的丙草胺的安全剂,

[0848] “解草安”(2-氯-4-三氟甲基-1,3-噻唑-5-羧酸苄酯)(S13-3),其已知作为防止甲草胺和异丙甲草胺破坏的小米 / 高粱的拌种安全剂,

[0849] 来自 American Cyanamid 的“CL±304415”(CAS登记号31541-57-8)(4-羧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-乙酸)(S13-4),其已知作为防止咪唑啉酮破坏的玉米的安全剂,

[0850] 来自 Nitrokemia 的“MG±191”(CAS登记号96420-72-3)(2-二氯甲基-2-甲基-1,3-二氧戊环)(S13-5),其已知作为玉米的安全剂,

[0851] 来自 Nitrokemia 的“MG±-838”(CAS登记号133993-74-5)(2-丙烯基-1-氧杂-4-氮杂螺[4.5]癸烷-4-二硫代甲酸酯)(S13-6),

[0852] “乙拌磷”(0,0-二乙基S-2-乙基硫代乙基二硫代磷酸酯)(S13-7),

[0853] “dietholate”(0,0-二乙基O-苯基硫代磷酸酯)(S13-8),

[0854] “mephenate”(4-氯苯基甲基氨基甲酸酯)(S13-9)。

[0855] S14) 除了针对有害植物的除草作用之外还具有对诸如水稻的作物的安全剂作用的活性化合物例如

[0856] “哌草丹”或“MY±-93”(S-1-甲基-1-苯基乙基哌啶-1-硫代甲酸酯),其已知作为防止除草剂草达灭破坏的水稻的安全剂,

[0857] “杀草隆”或“SK±23”(1-(1-甲基-1-苯基乙基)-3-对甲苯脲),其已知作为防止咪唑磺隆除草剂破坏的水稻的安全剂,

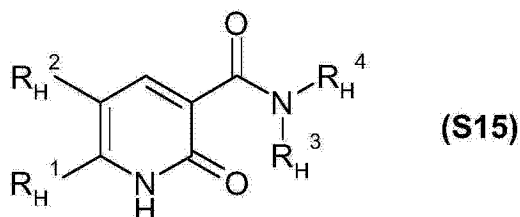
[0858] “苄草隆”=“JC±-940”(3-(2-氯苯基甲基)-1-(1-甲基-1-苯基乙基)脲,参见JP-A-60087254,其已知作为防止某些除草剂破坏的水稻的安全剂,

[0859] “苯草酮”或“NK±049”(3,3'-二甲基-4-甲氧基苯甲酮),其已知作为防止某些除草剂破坏的水稻的安全剂,

[0860] 来自 Kumiai 的“CSB”(1-溴-4-(氯甲基磺酰基)苯)(CAS登记号54091-06-4),其已知作为防止水稻的某些除草剂的破坏的安全剂。

[0861] S15) 式(S15)的化合物或其互变异构体

[0862]



[0863] 如 WO-A-2008/131861 和 WO-A-2008/131860 所述,

[0864] 其中

[0865] R_H^1 为 (C_1-C_6) - 卤代烷基, 以及[0866] R_H^2 为氢或卤素, 以及[0867] R_H^3 、 R_H^4 各自独立地为氢、 (C_1-C_{16}) - 烷基、 (C_2-C_{16}) - 烯基或 (C_2-C_{16}) - 炔基,

[0868] 其中后 3 种基团的每一种为未取代的或被选自下列的一种或多种基团取代: 卤素、羟基、氰基、 (C_1-C_4) - 烷氧基、 (C_1-C_4) - 卤代烷氧基、 (C_1-C_4) - 烷硫基、 (C_1-C_4) - 烷基氨基、二 $[(C_1-C_4)$ - 烷基] 氨基、 $[(C_1-C_4)$ - 烷氧基] 羰基、 $[(C_1-C_4)$ - 卤代烷氧基] 羰基、未取代或取代的 (C_3-C_6) - 环烷基、未取代或取代的苯基, 以及未取代或取代的杂环基,

[0869] 或者 (C_3-C_6) - 环烷基、 (C_4-C_6) - 环烯基、在环一侧上与 4- 至 6- 元饱和或不饱和碳环稠合的 (C_3-C_6) - 环烷基、或在环一侧上与 4- 至 6- 元饱和或不饱和碳环稠合的 (C_4-C_6) - 环烯基,

[0870] 其中后 4 种基团的每一种为未取代的或被选自下列的一种或多种基团取代: 卤素、羟基、氰基、 (C_1-C_4) - 烷基、 (C_1-C_4) - 卤代烷基、 (C_1-C_4) - 烷氧基、 (C_1-C_4) - 卤代烷氧基、 (C_1-C_4) - 烷硫基、 (C_1-C_4) - 烷基氨基、二 $[(C_1-C_4)$ - 烷基] 氨基、 $[(C_1-C_4)$ - 烷氧基] 羰基、 $[(C_1-C_4)$ - 卤代烷氧基] 羰基、未取代或取代的 (C_3-C_6) - 环烷基、未取代或取代的苯基, 以及未取代或取代的杂环基,

[0871] 或者

[0872] R_H^3 为 (C_1-C_4) - 烷氧基、 (C_2-C_4) - 烯氧基、 (C_2-C_6) - 炔氧基或 (C_2-C_4) - 卤代烷氧基, 以及

[0873] R_H^4 为氢或 (C_1-C_4) - 烷基, 或者

[0874] R_H^3 和 R_H^4 连同直接连接的氮原子一起为 4- 至 8- 元杂环, 该杂环以及该氮原子还可以包含选自 N、O 和 S 的其他环杂原子、优选高达两个其他环杂原子, 并且该杂环为未取代的或被一种或多种选自卤素、氰基、硝基、 (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) - 卤代烷氧基和 (C_1-C_4) - 烷硫基的基团取代。

[0875] S16) 主要用作除草剂但还对作物具有安全剂作用的活性化合物, 例如

[0876] (2, 4- 二氯苯氧基) 乙酸 (2, 4-D),

[0877] (4- 氯苯氧基) 乙酸,

[0878] (R, S)-2-(4- 氯 - 邻甲苯氧基) 丙酸 (氯苯氧丙酸 (mecoprop)),

[0879] 4-(2, 4- 二氯苯氧基) 丁酸 (2, 4-DB),

[0880] (4- 氯 - 邻甲苯氧基) 乙酸 (MCPA),

[0881] 4-(4- 氯 - 邻甲苯氧基) 丁酸,

[0882] 4-(4- 氯苯氧基) 丁酸,

[0883] 3,6-二氯-2-甲氧基苯甲酸(麦草畏),

[0884] 1-(乙氧基羰基)乙基 3,6-二氯-2-甲氧基苯甲酸酯(lactidichlor-ethyl)。

[0885] 最优选的改善作物相容性的化合物[组分(b')]为解毒啞、解草啞、双苯噁啞酸、吡啶解草酯、解草啞、苄草隆、S4-1 和 S4-5,并且特别着重规定的是解毒啞和吡啶解草酯。

[0886] 令人惊讶地,现已经发现式(I)的化合物和上述组(b')的安全剂(解毒剂)的以上所规定的活性化合物组合结合了非常良好有用的植物耐受性与特别高的除草活性,并且可用于多种农作物,特别是谷物(尤其是小麦),还用于大豆、马铃薯、玉米和水稻,以用于选择性防治野草。

[0887] 在该情况中,被认为令人惊讶的是,从大量已知的能够对抗除草剂对作物的破坏作用的安全剂或解毒剂中,上述组(b')的化合物特别适用于补偿(几乎完全地补偿)式(I)的化合物对作物的破坏作用,而不同时具有对野草的除草活性的任何严重的副作用。

[0888] 在此可强调的是来自组(b')的特别优选和最优选的组合搭配的特别有利作用,特别例如对于诸如小麦、大麦和黑麦的谷类植物的温和处理,而且还针对作为作物的玉米和水稻的温和处理。

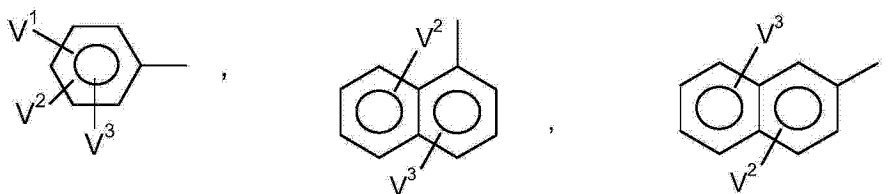
[0889] 式(I)提供了本发明化合物的一般定义。在上述和下述式中给出的优选取代基或基团范围在下文阐述:

[0890] W 优选表示氢,卤素, C_1-C_6 -烷基, C_2-C_6 -烯基, C_2-C_6 -炔基,任选被 C_1-C_2 -烷基、 C_1-C_2 -烷氧基、氟、氯、三氟甲基或 C_3-C_6 -环烷基单取代或双取代的 C_3-C_6 -环烷基, C_1-C_6 -烷氧基, C_1-C_4 -卤代烷基, C_1-C_4 -卤代烷氧基或氰基,

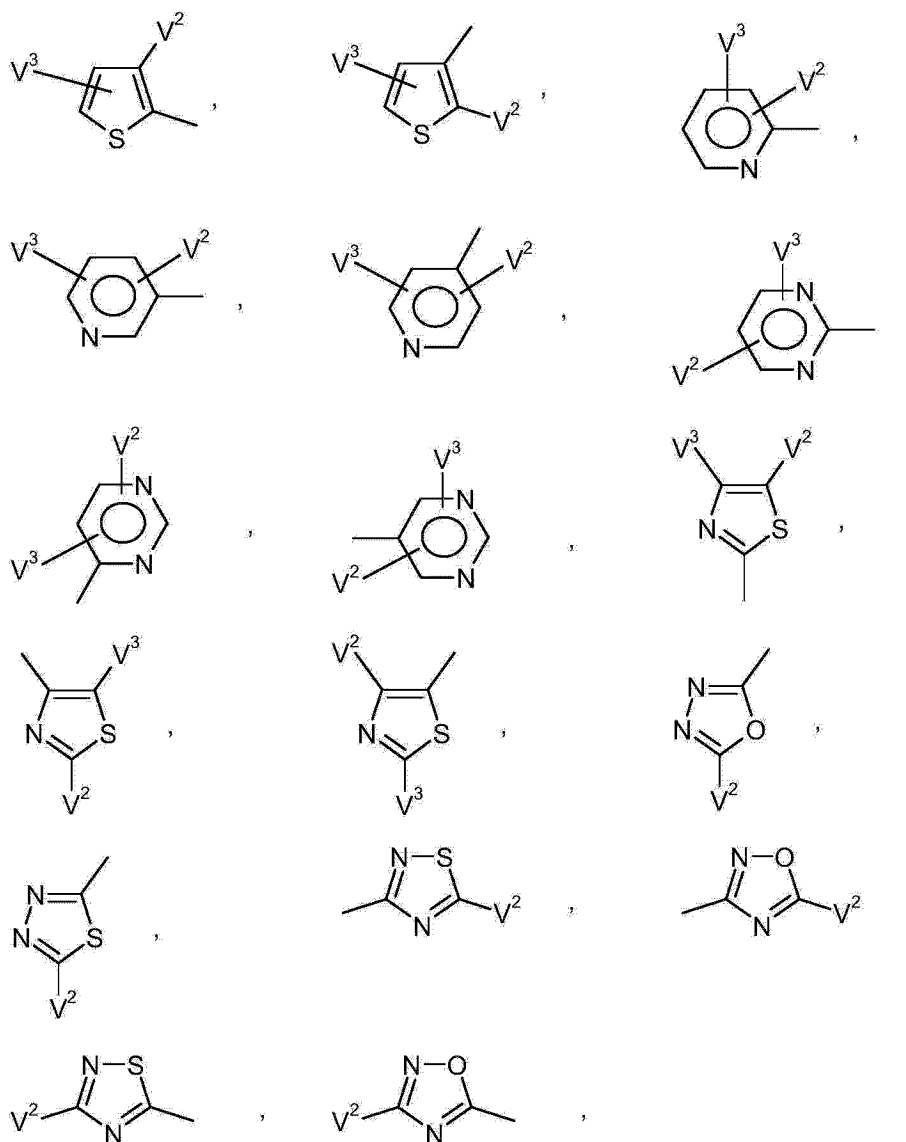
[0891] X 优选表示卤素, C_1-C_6 -烷基, C_2-C_6 -烯基, C_2-C_6 -炔基,任选被 C_1-C_2 -烷基、 C_1-C_2 -烷氧基、氟、氯、三氟甲基或 C_3-C_6 -环烷基单取代或双取代的 C_3-C_6 -环烷基, C_1-C_6 -卤代烷基, C_1-C_6 -烷氧基, C_3-C_6 -烯氧基, C_1-C_6 -烷硫基, C_1-C_6 -烷基亚磺酰基, C_1-C_6 -烷基磺酰基, C_1-C_6 -卤代烷氧基, C_3-C_6 -卤代烯氧基,硝基或氰基,

[0892] Y 和 Z 彼此独立地优选表示氢,卤素, C_1-C_6 -烷基, C_2-C_6 -烯基, C_2-C_6 -炔基,任选被 C_1-C_2 -烷基、 C_1-C_2 -烷氧基、氟、氯、三氟甲基或 C_3-C_6 -环烷基单取代或双取代的 C_3-C_6 -环烷基, C_1-C_6 -烷氧基, C_1-C_6 -卤代烷基, C_1-C_6 -卤代烷氧基,氰基,或者 Y 和 Z 彼此独立地优选表示以下(杂)芳基之一:

[0893]



[0894]



[0895] 其中,在(杂)芳基的情况下,基团 Y 或 Z 之一可以表示(杂)芳基,

[0896] V^1 优选表示氢、卤素、 C_1-C_{12} -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -卤代烷氧基、硝基、氰基,或者优选表示各自任选被卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -卤代烷氧基、硝基或氰基单取代或多取代的苯基、苯氧基、苯氧基- C_1-C_4 -烷基、苯基- C_1-C_4 -烷氧基、苯硫基- C_1-C_4 -烷基或苯基- C_1-C_4 -烷硫基,

[0897] V^2 和 V^3 彼此独立地优选表示氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_4 -卤代烷基或 C_1-C_4 -卤代烷氧基,

[0898] A 优选表示卤素,

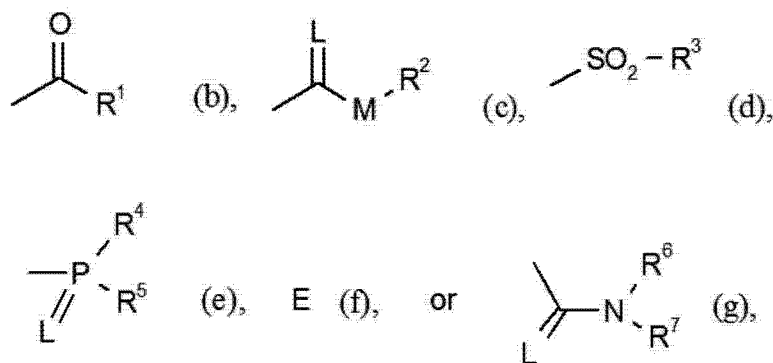
[0899] B 优选表示卤素或与同 A 相同的碳原子连接的键,

[0900] 条件是 A 和 B 位于 3'-和 / 或 4'-位,

[0901] D 优选表示 NH 或氧,

[0902] G 优选表示氢 (a) 或表示下列基团之一:

[0903]



[0904] 其中

[0905] E 表示金属离子或铵离子,

[0906] L 表示氧或硫, 以及

[0907] M 表示氧或硫,

[0908] R^1 在每一情况中优选表示任选地被卤素或氰基取代的 C_1-C_{20} -烷基、 C_2-C_{20} -烯基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷硫基、 C_1-C_8 -烷基或聚- C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷基, 或者表示任选地被卤素、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -烷氧基取代的 C_3-C_8 -环烷基, 其中一个或两个不直接相邻的亚甲基任选被氧和 / 或硫替代,

[0909] 表示任选地被卤素、氰基、硝基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -卤代烷氧基、 C_1-C_6 -烷硫基或 C_1-C_6 -烷基磺酰基取代的苯基,

[0910] 表示任选地被卤素、硝基、氰基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷基或 C_1-C_6 -卤代烷氧基取代的苯基、 C_1-C_6 -烷基,

[0911] 表示任选地被卤素或 C_1-C_6 -烷基取代的具有一个或两个选自氧、硫和氮的杂原子的 5- 或 6- 元杂芳基,

[0912] 表示任选地被卤素或 C_1-C_6 -烷基取代的苯氧基、 C_1-C_6 -烷基, 或者

[0913] 表示任选地被卤素、氨基或 C_1-C_6 -烷基取代的具有一个或两个选自氧、硫和氮的杂原子的 5- 或 6- 元杂芳氧基、 C_1-C_6 -烷基,

[0914] R^2 在每一情况中优选表示任选地被卤素或氰基取代的 C_1-C_{20} -烷基、 C_2-C_{20} -烯基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_2-C_8 -烷基或聚- C_1-C_8 -烷氧基、 C_2-C_8 -烷基,

[0915] 表示任选地被卤素或 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -烷氧基取代的 C_3-C_8 -环烷基, 或者

[0916] 表示各自任选地被卤素、氰基、硝基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -卤代烷基或 C_1-C_6 -卤代烷氧基取代的苯基或苄基,

[0917] R^3 优选表示任选地被卤素取代的 C_1-C_8 -烷基, 或者在每一情况中任选地被卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_4 -卤代烷基、 C_1-C_4 -卤代烷氧基、氰基或硝基取代的苯基或苄基,

[0918] R^4 和 R^5 在每一情况中彼此独立地优选表示任选地被卤素取代的 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷基氨基、二-(C_1-C_8 -烷基) 氨基、 C_1-C_8 -烷硫基或 C_3-C_8 -烯硫基, 或者在每一情况中表示被卤素、硝基、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -卤代烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -卤代烷硫基、 C_1-C_4 -烷基或 C_1-C_4 -卤代烷基取代的苯基、苯氧基或苯硫基,

[0919] R^6 和 R^7 彼此独立地优选表示氢, 在每一情况中表示任选地被卤素或氰基取代的 C_1-C_8 -烷基、 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_3-C_8 -烯基或 C_1-C_8 -烷氧基、 C_2-C_8 -烷基, 在每

一情况中表示任选地被卤素、 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -卤代烷基或 C_1-C_8 -烷氧基取代的苯基或苄基,或者在一起表示任选地被 C_1-C_6 -烷基取代的 C_3-C_6 -亚烷基,其中一个亚甲基任选地被氧或硫替代。

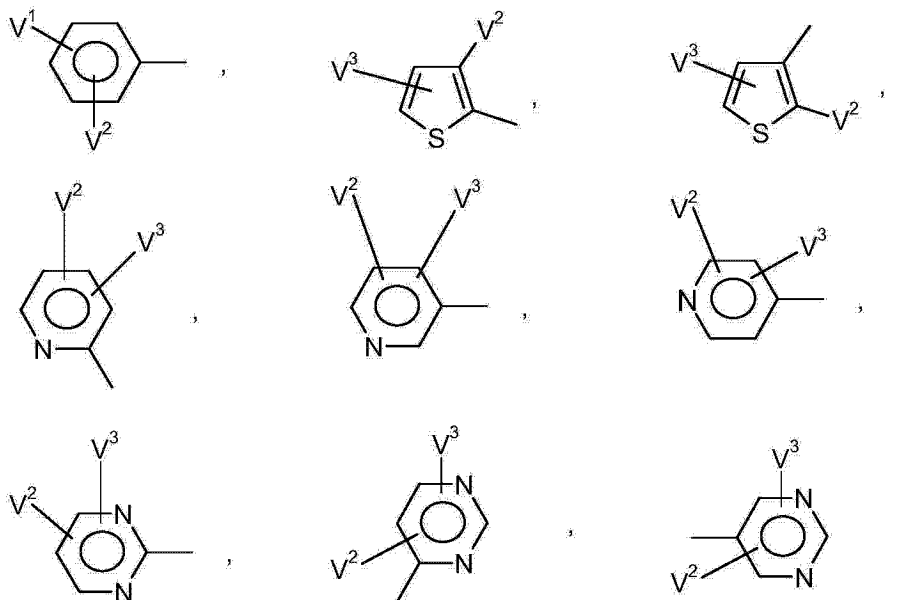
[0920] 在上述优选的基团定义中,卤素表示氟、氯、溴和碘,特别是氟、氯和溴。

[0921] W 特别优选表示氢,氯,溴, C_1-C_4 -烷基, C_2-C_4 -烯基, C_2-C_4 -炔基,任选地被甲基、乙基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基或环丙基单取代的 C_3-C_6 -环烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_1-C_2 -卤代烷基或 C_1-C_2 -卤代烷氧基,

[0922] X 特别优选表示氯,溴,碘, C_1-C_4 -烷基, C_2-C_4 -烯基, C_2-C_4 -炔基,任选地被甲基、乙基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基或环丙基单取代的 C_3-C_6 -环烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_1-C_4 -卤代烷基, C_1-C_4 -卤代烷氧基或氰基,

[0923] Y 和 Z 彼此独立地特别优选地表示氢,氟,氯,溴,碘, C_1-C_4 -烷基, C_2-C_4 -烯基, C_2-C_4 -炔基,任选地被甲基、乙基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基或环丙基单取代的 C_3-C_6 -环烷基, C_1-C_6 -烷氧基, C_1-C_4 -卤代烷基, C_1-C_4 -卤代烷氧基,氰基,或者表示以下(杂)芳基之一:

[0924]



[0925] 其中,在(杂)芳基的情况中,基团 Y 或 Z 之一可以表示(杂)芳基,

[0926] V¹特别优选表示氢,氟,氯,溴, C_1-C_6 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, C_1-C_2 -卤代烷基, C_1-C_2 -卤代烷氧基,硝基,氰基,或任选被氟、氯、溴、碘、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_2 -卤代烷基、 C_1-C_2 -卤代烷氧基、硝基或氰基单取代或双取代的苯基,

[0927] V²和 V³彼此独立地特别优选地表示氢、氟、氯、溴、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_2 -卤代烷基或 C_1-C_2 -卤代烷氧基,

[0928] A 特别优选地表示氟或氯,

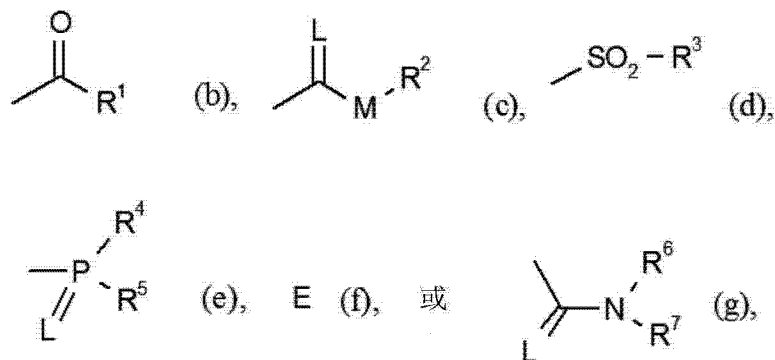
[0929] B 特别优选表示氟、氯或与同 A 相同的碳原子连接的键,

[0930] 条件是 A 和 B 位于 3'-和 / 或 4'-位,

[0931] D 特别优选表示 NH 或氧,

[0932] G 特别优选表示氢(a)或表示下列基团之一:

[0933]



[0934] 其中

[0935] E 表示金属离子或铵离子,

[0936] L 表示氧或硫, 以及

[0937] M 表示氧或硫,

[0938] R^1 特别优选地表示各自任选被氟或氯单取代至三取代的 C_1 - C_{16} -烷基、 C_2 - C_{16} -烯基、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_6 -烷硫基- C_1 - C_4 -烷基或聚- C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基, 或者表示任选被氟、氯、 C_1 - C_5 -烷基或 C_1 - C_5 -烷氧基单取代或双取代的 C_3 - C_7 -环烷基, 并且其中任选的一个或两个不直接相邻的亚甲基被氧和 / 或硫替代,

[0939] 表示任选被氟、氯、溴、氰基、硝基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷氧基、 C_1 - C_4 -烷硫基或 C_1 - C_4 -烷基磺酰基单取代至三取代的苯基,

[0940] 表示任选被氟、氯、溴、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_3 -卤代烷基或 C_1 - C_3 -卤代烷氧基单取代或双取代的苯基- C_1 - C_4 -烷基,

[0941] 表示各自任选被氟、氯、溴或 C_1 - C_4 -烷基单取代或双取代的吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基或噻吩基,,

[0942] 表示任选被氟、氯、溴或 C_1 - C_4 -烷基单取代或双取代的苯氧基 C_1 - C_5 -烷基,

[0943] 表示各自任选被氟、氯、溴、氨基或 C_1 - C_4 -烷基单取代或双取代的吡啶氧基- C_1 - C_5 -烷基、嘧啶氧基- C_1 - C_5 -烷基或噻唑氧基- C_1 - C_5 -烷基,

[0944] R^2 特别优选表示各自任选被氟或氯单取代或双取代的 C_1 - C_{16} -烷基、 C_2 - C_{16} -烯基、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_2 - C_6 -烷基或聚- C_1 - C_6 -烷氧基- C_2 - C_6 -烷基,

[0945] 表示任选被氟、氯、 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -烷氧基单取代或二取代的苯氧基 C_3 - C_7 -环烷基, 或者

[0946] 表示各自任选被氟、氯、溴、氰基、硝基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、 C_1 - C_3 -卤代烷基或 C_1 - C_3 -卤代烷氧基单取代或双取代的苯基或苄基,

[0947] R^3 特别优选表示任选被氟或氯单取代至三取代的 C_1 - C_6 -烷基, 或者表示各自任选被氟、氯、溴、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_2 -卤代烷氧基、 C_1 - C_2 -卤代烷基、氰基或硝基单取代或双取代的苯基或苄基,

[0948] R^4 和 R^5 彼此独立地特别优选地表示各自任选被氟或氯单取代至三取代的 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷基氨基、二-(C_1 - C_6 -烷基) 氨基、 C_1 - C_6 -烷硫基或 C_3 - C_4 -烯硫基, 或者表示各自任选被氟、氯、溴、硝基、氰基、 C_1 - C_3 -烷氧基、 C_1 - C_3 -卤代烷氧基、 C_1 - C_3 -烷硫基、 C_1 - C_3 -卤代烷硫基、 C_1 - C_3 -烷基或 C_1 - C_3 -卤代烷基单取代或双取代的苯

基、苯氧基或苯硫基,

[0949] R^6 和 R^7 彼此独立地特别优选地表示氢,表示各自任选被氟或氯单取代至三取代的 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_3-C_6 -烯基或 C_1-C_6 -烷氧基- C_2-C_6 -烷基,表示各自任选被氟、氯、溴、 C_1-C_5 -卤代烷基、 C_1-C_5 -烷基或 C_1-C_5 -烷氧基单取代至三取代的苯基或苄基,或者在一起表示任选地 C_1-C_4 -烷基-取代的 C_3-C_6 -亚烷基,其中一个亚甲基任选被氧或硫替代。

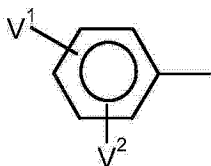
[0950] 在上述特别优选的基团定义中,卤素表示氟、氯和溴,特别是氟和氯。

[0951] W 非常特别优选地表示氢、氯、溴、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、环丙基、甲氧基、乙氧基或三氟甲基,

[0952] X 非常特别优选地表示氯、溴、甲基、乙基、丙基、异丙基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、环丙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或氰基,

[0953] Y 和 Z 彼此独立地非常特别优选地表示氢、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、环丙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、氰基或苯基,

[0954]



[0955] 其中,在苯基的情况中,基团 Y 或 Z 仅有一个可以表示苯基,

[0956] V^1 非常特别优选地表示氢、氟或氯,

[0957] V^2 非常特别优选地表示氢、氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基或三氟甲基,

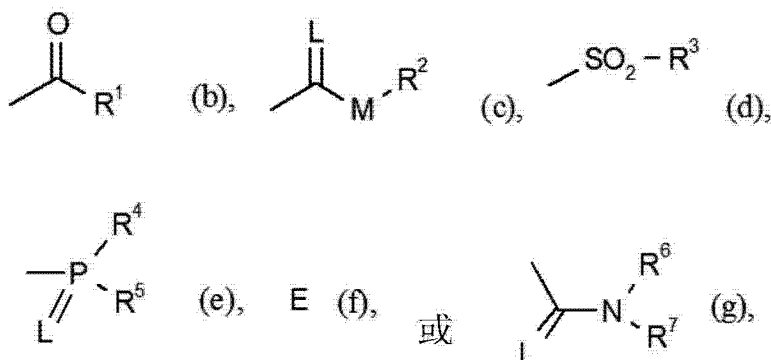
[0958] A 非常特别优选地表示氟,

[0959] B 非常特别优选地表示氟或与同 A 相同的碳原子连接的键,

[0960] D 非常特别优选地表示 NH 或氧,

[0961] G 非常特别优选地表示氢 (a) 或表示下列基团之一:

[0962]



[0963] 其中

[0964] E 表示金属离子或铵离子,

[0965] L 表示氧或硫,以及

[0966] M 表示氧或硫,

[0967] R^1 非常特别优选地表示各自任选被氟或氯单取代至三取代的 C_1-C_{10} -烷基、 C_2-C_{10} -烯基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_2 -烷基、 C_1-C_4 -烷硫基- C_1-C_2 -烷基,或者表示任选被氟、氯、甲基、乙基或甲氧基单取代的 C_3-C_6 -环烷基,

[0968] 表示任选被氟、氯、溴、氰基、硝基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基或三氟甲氧基单取代或双取代的苯基,

[0969] 表示各自任选被氯、溴或甲基单取代的呋喃基、噻吩基或吡啶基,

[0970] R^2 特别优选表示各自任选被氟或氯单取代至三取代的 C_1-C_{10} -烷基、 C_2-C_{10} -烯基或 C_1-C_4 -烷氧基- C_2-C_4 -烷基,

[0971] 表示环戊基或环己基,

[0972] 或者表示各自任选被氟、氯、氰基、硝基、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基单取代或双取代的苯基或苄基,

[0973] R^3 非常特别优选地表示各自任选被氟或氯单取代至三取代的甲基、乙基、丙基或异丙基,或者表示任选被氟、氯、溴、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或硝基单取代的苯基,

[0974] R^4 和 R^5 彼此独立地非常特别优选地表示 C_1-C_4 -烷氧基或 C_1-C_4 -烷硫基,或者表示各自任选被氟、氯、溴、硝基、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基单取代的苯基、苯氧基或苯硫基,

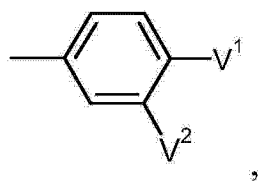
[0975] R^6 和 R^7 彼此独立地非常特别优选地表示氢,表示 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_4 -烯基或 C_1-C_4 -烷氧基- C_2-C_4 -烷基,表示任选被氟、氯、溴、甲基、甲氧基或三氟甲基单取代或双取代的苯基,或者在一起表示 C_5-C_6 -亚烷基,其中一个亚甲基任选被氧或硫替代。

[0976] W 尤其优选地表示氢、氯、溴、甲基、乙基或甲氧基(着重为氢、甲基或乙基),

[0977] X 尤其优选地表示氯、溴、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基(着重为氯、甲基或乙基),

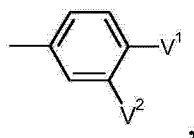
[0978] Y 和 Z 彼此独立地尤其优选地表示氢、氯、溴、甲基、三氟乙氧基,或者表示下述基团:

[0979]



[0980] 其中,在该情况中,基团 Y 或 Z 仅有一个可以表示

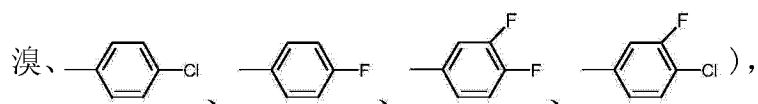
[0981]



[0982] V^1 尤其优选地表示氟或氯,

[0983] V^2 尤其优选地表示氢、氟或氯(着重为氢,还着重为氟),

[0984] (强调的是, Y 表示氢、甲基、溴、氯、三氟乙氧基、, 强调的是, Z 表示氢、



[0985] A 尤其优选地表示氟,

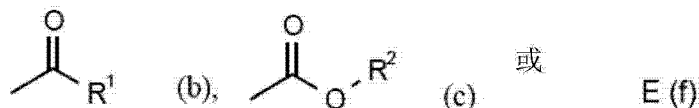
[0986] B 尤其优选地表示氟或键,

[0987] 其中 A 和 B 与 4' - 位中的相同的碳原子连接,

[0988] D 尤其优选表示 NH 或氧,

[0989] G 尤其优选地表示氢 (a) 或表示下列基团之一:

[0990]



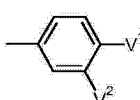
[0991] (强调的是, G 表示基团 (a)、(b) 或 (c)),

[0992] 其中

[0993] E 表示金属离子或铵离子,

[0994] R^1 尤其优选表示 C_1-C_{10} - 烷基、 C_1-C_4 - 烷氧基、 C_1-C_2 - 烷基、 C_3-C_6 - 环烷基, 表示任选被氟单取代的苯基, 或者表示噻吩基 (强调的是 C_1-C_{10} - 烷基),

[0995] R^2 尤其优选表示 C_1-C_{10} - 烷基、 C_2-C_{10} - 烯基或苄基 (强调的是 C_1-C_{10} - 烷基)。

[0996] 特别着重规定的是其中 Z 表示  的化合物,

[0997] 其具有尤其优选的基团 W、X、Y、 V^1 、 V^2 、A、B、D、G、E、 R^1 和 R^2 。

[0998] 上述一般或优选的基团定义或解释可与另一个根据需要而组合, 即, 包括在各范围和优选范围之间的组合。它们均应用于最终产品, 并且相应地应用于前体和中间体。

[0999] 本发明优选的是式 (I) 的化合物的发明, 其中存在以上以优选 (优选地) 形式而列举的定义的组合。

[1000] 本发明特别优选的是式 (I) 的化合物的发明, 其中存在以上以更优选形式而列举的定义的组合。

[1001] 本发明非常特别优选的是式 (I) 的化合物的发明, 其中存在以上以甚至更优选形式而列举的定义的组合。

[1002] 本发明尤其优选的是式 (I) 的化合物, 其包含以上以尤其优选形式列举的含义的组合。

[1003] 着重指出的是式 (I) 的化合物, 其中 G 表示氢。

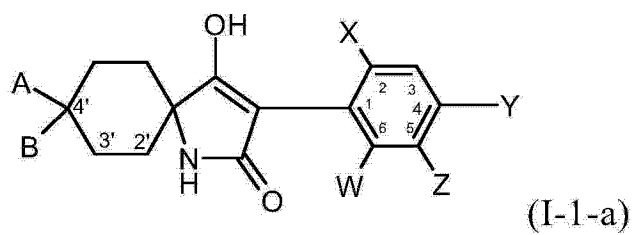
[1004] 在每一情况中, 饱和或不饱和烃基团例如烷基、亚烷基或烯基尽可能地为直链或支链的, 所述情况包括在与杂原子的组合中, 例如在烷氧基中。

[1005] 除非另有说明, 则任选取代的基团可以为单取代或多取代的, 在多取代的情况中, 取代基可以相同或不同。

[1006] 除了在制备例提及的化合物, 可以特别提及式 (I-1-a) 的下列化合物:

[1007] 表 1

[1008]



[1009]

A	B	X	W	Y	Z
F	F	CH ₃	H	H	H
F	F	Br	H	H	H
F	F	Cl	H	H	H
F	F	CF ₃	H	H	H
F	F	OCH ₃	H	H	H
F	F	Br	H	Cl	H
F	F	Cl	H	Br	H
F	F	Cl	H	Cl	H
F	F	Cl	H	CH ₃	H
F	F	CH ₃	H	Cl	H
F	F	Cl	Cl	H	H
F	F	Cl	OCH ₃	H	H

[1010]

A	B	X	W	Y	Z
F	F	Cl	CH ₃	H	H
F	F	Cl	OC ₂ H ₅	H	H
F	F	OCH ₃	OCH ₃	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H
F	F	Br	CH ₃	Br	H
F	F	Cl	CH ₃	Cl	H
F	F	CH ₃	Br	CH ₃	H
F	F	CH ₃	Cl	CH ₃	H
F	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H
F	F	OC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H
F	F	OC ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
F	F	Br	Br	CH ₃	H
F	F	Cl	Cl	CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	Br	H
F	F	OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H
F	F	OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
F	F	Br	Cl	CH ₃	H
F	F	Br	CH ₃	Cl	H
F	F	Cl	CH ₃	Br	H
F	F	CH ₃	CH ₃	Cl	H

[1011]

A	B	X	W	Y	Z
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	H
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	H
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	Br	H
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	H
F	F	C ₂ H ₅	Cl	CH ₃	H
F	F	C ₂ H ₅	Br	CH ₃	H
F	F	C ₂ H ₅	Cl	Cl	H
F	F	C ₂ H ₅	Br	Br	H
F	F	C ₂ H ₅	Cl	Br	H
F	F	C ₂ H ₅	Br	Cl	H
F	F	OCH ₃	CH ₃	Cl	H
F	F	OCH ₃	C ₂ H ₅	Cl	H
F	F	OC ₂ H ₅	CH ₃	Cl	H
F	F	OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	H
F	F	Cl	OCH ₃	CH ₃	H
F	F	Cl	OC ₂ H ₅	CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	Cl	H
F	F	Cl	H	Cl	Cl

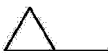
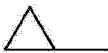
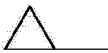
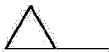
[1012]

A	B	X	W	Y	Z
F	F	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
F	F	CH ₃	H	Cl	CH ₃
F	F	Br	H	Cl	CH ₃
F	F	Br	H	CH ₃	CH ₃
F	F	Cl	H	Br	CH ₃
F	F	Cl	H	Cl	CH ₃
F	F	CH ₃	H	Br	CH ₃
F	F	Cl	H	CH ₃	Cl
F	F	CH ₃	H	H	CH ₃
F	F	Cl	H	H	CH ₃
F	F	Br	H	H	CH ₃
F	F	CH ₃	H	H	Cl
F	F	CH ₃	H	H	Br
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br
F	F	CH ₃	CH ₃	H	Cl
F	F	CH ₃	CH ₃	H	Br
F	F	Cl	Cl	H	Br
F	F	CH ₃	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	H

[1013]

A	B	X	W	Y	Z
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	H
F	F	Cl	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	H
F	F	Cl	C ₂ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	H
F	F	CH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-Cl-C ₆ H ₄
F	F	CH ₃	H	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄
F	F	Cl	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
F	F	I	H	H	H
F	F	I	H	CH ₃	H
F	F	I	CH ₃	H	H
F	F	I	C ₂ H ₅	H	H
F	F	CH ₃	H	H	I
F	F	CH ₃	H	CH ₃	I
F	F	I	CH ₃	CH ₃	H
F	F	I	C ₂ H ₅	CH ₃	H
F	F	I	CH ₃	Cl	H
F	F	I	C ₂ H ₅	Cl	H
F	F	I	Cl	CH ₃	H
F	F	I	H	CH ₃	CH ₃
F	F	CH ₃	H	I	H
F	F	C ₂ H ₅	H	I	H

[1014]

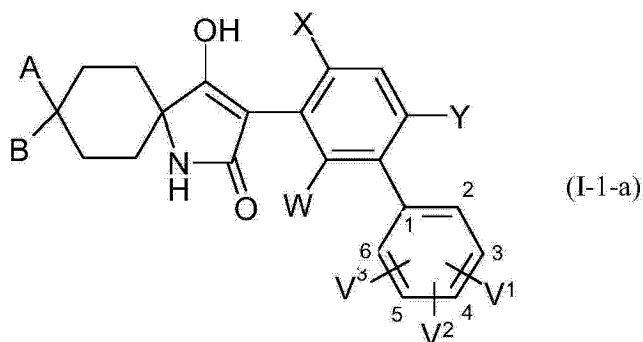
A	B	X	W	Y	Z
F	F	CH ₃	CH ₃	I	H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	I	H
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	I	H
F	F	Cl	CH ₃	I	H
F	F	Cl	C ₂ H ₅	I	H
F	F	CH ₃	H	I	CH ₃
F	F	CH ₃	CH ₃	H	I
F	F	I	H	H	CH ₃
F	F	C ₂ H ₅	H	H	H
F	F		H	H	H
F	F		CH ₃	H	H
F	F		H	CH ₃	H
F	F		C ₂ H ₅	H	H
F	F		CH ₃	CH ₃	H
F	F		C ₂ H ₅	CH ₃	H
F	F		CH ₃	Cl	H
F	F		C ₂ H ₅	Cl	H
F	F		Cl	CH ₃	H
F	F	CH ₃	H		H
F	F	C ₂ H ₅	H		H
F	F	CH ₃	CH ₃		H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃		H

[1015]

A	B	X	W	Y	Z
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		H
F	F	Cl	CH ₃		H
F	F	Cl	C ₂ H ₅		H

[1016] 此外,除了在实施例提及的化合物,可以提及式 (I-1-a) 的下列化合物:

[1017]



[1018] 表 2

[1019]

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
F	F	H	Cl	H	2-F	H	H
F	F	H	Cl	H	3-F	H	H
F	F	H	Cl	H	4-F	H	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-F	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-Cl	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-CH ₃	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	Cl	H	3-F	4-F	H
F	F	H	Cl	H	3-F	4-Cl	H
F	F	H	Cl	H	3-F	4-CH ₃	H
F	F	H	Cl	H	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	Cl	H	4-F	3-Cl	H

F	F	H	Cl	H	4-F	3-CH ₃	H
F	F	H	Cl	H	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-F	5-F
F	F	H	Cl	H	2-F	4-F	6-F
F	F	H	Cl	H	2-F	4-Cl	5-F
F	F	H	Cl	H	2-F	5-Cl	4-F
F	F	H	Cl	H	3-F	4-F	5-F
F	F	H	Cl	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	H	Cl	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	H	Cl	H	4-CN	H	H

[1020]

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
F	F	H	Cl	H	3-CF ₃	4-F	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	H	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	H	H
F	F	H	CH ₃	H	4-F	H	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-F	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-F	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-OCH ₃	H

F	F	H	CH ₃	H	4-F	3-Cl	H
F	F	H	CH ₃	H	4-F	3-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-F	5-F
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-F	6-F
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	5-F
F	F	H	CH ₃	H	2-F	5-Cl	4-F
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-F	5-F
F	F	H	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	H	CH ₃	H	4-CN	H	H
F	F	H	CH ₃	H	3-CF ₃	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-F	3-Cl	H

F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-F	3-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-F	6-F

[1021]

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-Cl	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	5-Cl	4-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CN	H	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	H	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	H	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	4-F	H	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-F	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-OCH ₃	H

F	F	H	CH ₃	CH ₃	4-F	3-Cl	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	4-F	3-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	5-F
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	6-F
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	5-F
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	5-Cl	4-F
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CN	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-Cl	H

[1022]

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-CH ₃	H

F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	3-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	3-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	6-F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	5-Cl	4-F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CN	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	4-F	H

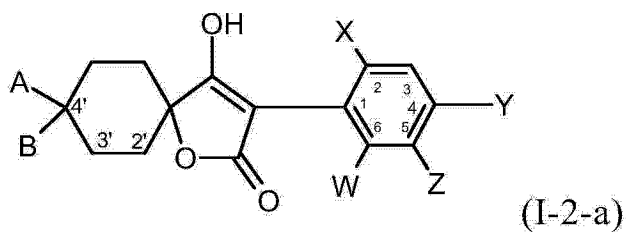
[1023] 表 3: X、W、Y 和 Z 如表 1 和 2 所示,

[1024] A=F ; B= 键

[1025] 除了在制备例提及的化合物, 可以特别提及式 (I-2-a) 的下列化合物:

[1026] 表 4

[1027]



[1028]

A	B	X	W	Y	Z
F	F	CH ₃	H	H	H
F	F	Br	H	H	H
F	F	Cl	H	H	H
F	F	CF ₃	H	H	H
F	F	OCH ₃	H	H	H
F	F	Br	H	Cl	H
F	F	Cl	H	Br	H
F	F	Cl	H	Cl	H
F	F	Cl	H	CH ₃	H

[1029]

A	B	X	W	Y	Z
F	F	CH ₃	H	Cl	H
F	F	Cl	Cl	H	H
F	F	Cl	OCH ₃	H	H
F	F	Cl	CH ₃	H	H
F	F	Cl	OC ₂ H ₅	H	H
F	F	OCH ₃	OCH ₃	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H
F	F	Br	CH ₃	Br	H
F	F	Cl	CH ₃	Cl	H
F	F	CH ₃	Br	CH ₃	H
F	F	CH ₃	Cl	CH ₃	H
F	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H
F	F	OC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H
F	F	OC ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
F	F	Br	Br	CH ₃	H
F	F	Cl	Cl	CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	Br	H
F	F	OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H
F	F	OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
F	F	Br	Cl	CH ₃	H

[1030]

A	B	X	W	Y	Z
F	F	Br	CH ₃	Cl	H
F	F	Cl	CH ₃	Br	H
F	F	CH ₃	CH ₃	Cl	H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	H
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	H
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	Br	H
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	H
F	F	C ₂ H ₅	Cl	CH ₃	H
F	F	C ₂ H ₅	Br	CH ₃	H
F	F	C ₂ H ₅	Cl	Cl	H
F	F	C ₂ H ₅	Br	Br	H
F	F	C ₂ H ₅	Cl	Br	H
F	F	C ₂ H ₅	Br	Cl	H
F	F	OCH ₃	CH ₃	Cl	H
F	F	OCH ₃	C ₂ H ₅	Cl	H
F	F	OC ₂ H ₅	CH ₃	Cl	H
F	F	OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	H
F	F	Cl	OCH ₃	CH ₃	H

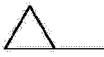
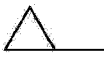
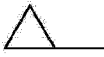
[1031]

A	B	X	W	Y	Z
F	F	Cl	OC ₂ H ₅	CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	Cl	H
F	F	Cl	H	Cl	Cl
F	F	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
F	F	CH ₃	H	Cl	CH ₃
F	F	Br	H	Cl	CH ₃
F	F	Br	H	CH ₃	CH ₃
F	F	Cl	H	Br	CH ₃
F	F	Cl	H	Cl	CH ₃
F	F	CH ₃	H	Br	CH ₃
F	F	Cl	H	CH ₃	Cl
F	F	CH ₃	H	H	CH ₃
F	F	Cl	H	H	CH ₃
F	F	Br	H	H	CH ₃
F	F	CH ₃	H	H	Cl
F	F	CH ₃	H	H	Br
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br
F	F	CH ₃	CH ₃	H	Cl
F	F	CH ₃	CH ₃	H	Br
F	F	Cl	Cl	H	Br

[1032]

A	B	X	W	Y	Z
F	F	CH ₃	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	H
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	H
F	F	Cl	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	H
F	F	Cl	C ₂ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	H
F	F	CH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-Cl-C ₆ H ₄
F	F	CH ₃	H	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄
F	F	Cl	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
F	F	I	H	H	H
F	F	I	H	CH ₃	H
F	F	I	CH ₃	H	H
F	F	I	C ₂ H ₅	H	H
F	F	CH ₃	H	H	I
F	F	CH ₃	H	CH ₃	I
F	F	I	CH ₃	CH ₃	H
F	F	I	C ₂ H ₅	CH ₃	H
F	F	I	CH ₃	Cl	H
F	F	I	C ₂ H ₅	Cl	H
F	F	I	Cl	CH ₃	H
F	F	I	H	CH ₃	CH ₃

[1033]

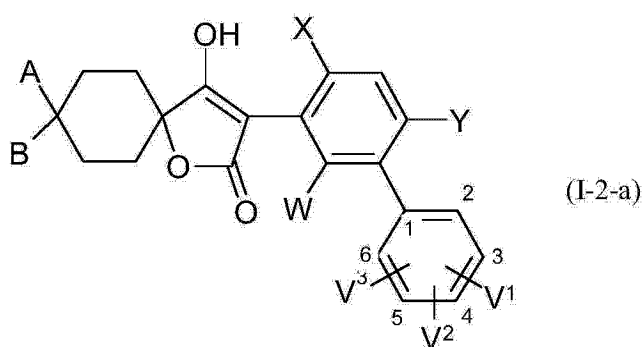
A	B	X	W	Y	Z
F	F	CH ₃	H	I	H
F	F	C ₂ H ₅	H	I	H
F	F	CH ₃	CH ₃	I	H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	I	H
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	I	H
F	F	Cl	CH ₃	I	H
F	F	Cl	C ₂ H ₅	I	H
F	F	CH ₃	H	I	CH ₃
F	F	CH ₃	CH ₃	H	I
F	F	I	H	H	CH ₃
F	F	C ₂ H ₅	H	H	H
F	F		H	H	H
F	F		CH ₃	H	H
F	F		H	CH ₃	H
F	F		C ₂ H ₅	H	H
F	F		CH ₃	CH ₃	H
F	F		C ₂ H ₅	CH ₃	H
F	F		CH ₃	Cl	H
F	F		C ₂ H ₅	Cl	H
F	F		Cl	CH ₃	H
F	F	CH ₃	H		H
F	F	C ₂ H ₅	H		H

[1034]

A	B	X	W	Y	Z
F	F	CH ₃	CH ₃		H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃		H
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		H
F	F	Cl	CH ₃		H
F	F	Cl	C ₂ H ₅		H

[1035] 此外,除了在实施例提及的化合物,可以提及式 (I-2-a) 的下列化合物:

[1036]



[1037] 表 5

[1038]

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
F	F	H	Cl	H	2-F	H	H
F	F	H	Cl	H	3-F	H	H
F	F	H	Cl	H	4-F	H	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-F	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-Cl	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-CH ₃	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	Cl	H	3-F	4-F	H
F	F	H	Cl	H	3-F	4-Cl	H

[1039]

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
F	F	H	Cl	H	3-F	4-CH ₃	H
F	F	H	Cl	H	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	Cl	H	4-F	3-Cl	H
F	F	H	Cl	H	4-F	3-CH ₃	H
F	F	H	Cl	H	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	H	Cl	H	2-F	4-F	5-F
F	F	H	Cl	H	2-F	4-F	6-F
F	F	H	Cl	H	2-F	4-Cl	5-F
F	F	H	Cl	H	2-F	5-Cl	4-F
F	F	H	Cl	H	3-F	4-F	5-F
F	F	H	Cl	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	H	Cl	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	H	Cl	H	4-CN	H	H
F	F	H	Cl	H	3-CF ₃	4-F	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	H	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	H	H
F	F	H	CH ₃	H	4-F	H	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-F	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-OCH ₃	H

[1040]

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
---	---	---	---	---	----------------	----------------	----------------

F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-F	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	4-F	3-Cl	H
F	F	H	CH ₃	H	4-F	3-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-F	5-F
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-F	6-F
F	F	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	5-F
F	F	H	CH ₃	H	2-F	5-Cl	4-F
F	F	H	CH ₃	H	3-F	4-F	5-F
F	F	H	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	H	CH ₃	H	4-CN	H	H
F	F	H	CH ₃	H	3-CF ₃	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H

[1041]

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-CH ₃	H

F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-F	3-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-F	3-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-F	6-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	4-Cl	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	2-F	5-Cl	4-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CN	H	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	H	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	H	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	4-F	H	H

[1042]

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	H

F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-F	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-Cl	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	4-F	3-Cl	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	4-F	3-CH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	5-F
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	6-F
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	5-F
F	F	H	CH ₃	CH ₃	2-F	5-Cl	4-F
F	F	H	CH ₃	CH ₃	3-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CN	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	H	H

[1043]

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	H	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	H

F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	3-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	3-CH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	6-F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2-F	5-Cl	4-F
F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3-F	4-F	5-F
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	CH ₃	CH ₃	H	4-CN	H	H

[1044]

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
F	F	CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	4-F	H

[1045] 表 6: X、W、Y 和 Z 如表 4 和 5 所示,

[1046] A=F ; B= 键

[1047] 在文献中, 已经描述了如何通过添加铵盐来增强各种活性化合物的作用。然而, 这些是用作清洁剂 (例如 W095/017817) 的盐或者具有相对长链烷基和 / 或芳基取代基的盐, 所述相对长链烷基和 / 或芳基取代基以渗透方式发挥作用或者增加活性化合物的溶解度 (例如 EP-A0453086、EP-A0664081、FR-A2600494、US4844734、US5462912、US5538937、

US-A03/0224939、US-A05/0009880、US-A05/0096386)。此外,现有技术仅描述了某些活性化合物的活性和 / 或相应的组合物的某些应用。在其他情况中,这些盐为磺酸盐,其中用于其部分的酸具有对昆虫的麻痹作用 (US2842476)。例如以除草剂草甘膦和草丁膦以及苯基取代的环酮-烯醇的例示形式而描述了通过硫酸铵对作用的增强 (US6645914、EP-A20036106、W007/068427)。在 W007/068428 中已描述了对杀虫剂作用的相应增强。

[1048] 已经描述硫酸铵用作配制助剂,其用于某些活性化合物和应用 (W092/16108),但其中的目的是稳定制剂,而非增强作用。

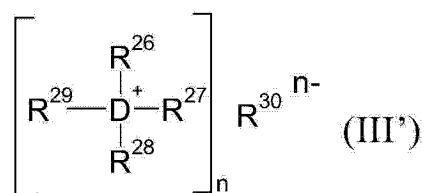
[1049] 还令人惊讶地,现已经发现能通过向施用溶液添加铵盐或磷盐或者通过这些盐掺入包含卤素取代的式 (I) 的螺环酮-烯醇的制剂中,从而显著增强来自卤素取代的式 (I) 的螺环酮-烯醇类的杀虫剂和 / 或杀螨剂和 / 或杀线虫剂和 / 或除草剂和 / 或杀真菌剂的作用。因此,本发明提供了铵盐或磷盐用于增强农作物保护组合物的作用的用途,所述农作物保护组合物包含作为其活性化合物的具有除草和 / 或杀虫和 / 或杀螨虫和 / 或杀线虫和 / 或杀真菌活性的卤素取代的式 (I) 的螺环酮-烯醇。同样,本发明提供了包含除草和 / 或杀螨虫和 / 或杀虫和 / 或杀线虫和 / 或杀真菌活性的卤素取代的式 (I) 的螺环酮-烯醇以及增强作用的铵盐或磷盐的组合物,其不仅包括配制的活性化合物而且还包括即用组合物(喷射液)。最后,本发明还提供了这些组合物用于防治害虫和 / 或革螨和 / 或线虫和 / 或不期望的植物生长和 / 或微生物的用途。

[1050] 式 (I) 的化合物具有广泛的杀虫和 / 或杀螨虫和 / 或杀线虫和 / 或杀真菌和 / 或除草的活性,但单独地在活性和 / 或植物耐受性方面还有不足之处。

[1051] 活性化合物可以广泛的浓度范围而用于本发明的组合物。本文的制剂中的活性化合物的浓度通常为 0.1-50 重量 %。

[1052] 式 (III') 提供了铵盐和磷盐的定义,根据本发明,所述铵盐和磷盐增强了包含脂肪酸生物合成抑制剂的农作物保护组合物的活性

[1053]



[1054] 其中

[1055] D 表示氮或磷,

[1056] D 优选表示氮,

[1057] R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 彼此独立地表示氢,或者在每一情况中彼此独立地表示任选取代的 C_1-C_8 -烷基或者单-或多不饱和的任选取代的 C_1-C_8 -亚烷基,其中所述取代基可以选自卤素、硝基和氰基,

[1058] R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 彼此独立地优选表示氢,或者在每一情况中彼此独立地优选表示任选取代的 C_1-C_4 -烷基,其中所述取代基可以选自卤素、硝基和氰基,

[1059] R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 彼此独立地特别优选地表示氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,

[1060] R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 非常特别优选地表示氢,

[1061] n 表示 1、2、3 或 4，

[1062] n 优选表示 1 或 2，

[1063] R^{30} 表示无机或有机的阴离子，

[1064] R^{30} 优选表示碳酸氢根、四硼酸根、氟离子、溴离子、碘离子、氯离子、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸氢根、酒石酸根、硫酸根、硝酸根、硫代硫酸根、硫氰酸根、甲酸根、乳酸根、乙酸根、丙酸根、丁酸根、戊酸根或草酸根，

[1065] R^{30} 特别优选地表示乳酸根、硫酸根、硝酸根、硫代硫酸根、硫氰酸根、草酸根或甲酸根。

[1066] R^{30} 非常特别优选地表示硫酸根。

[1067] 式 (III') 的铵盐或磷盐可以广泛的浓度范围用于增强包含酮 - 烯醇的农作物保护组合物的活性。通常，以 0.5-80mmol/l、优选 0.75-37.5mmol/l、特别优选 1.5-25mmol/l 的浓度将铵盐或磷盐用于即用农作物保护组合物中。对于配制的产品，选择铵盐和 / 或磷盐在制剂中的浓度，以使在将制剂稀释成所需的活性化合物浓度之后，所述铵盐和 / 或磷盐的浓度在这些规定的通常、优选或特别优选的范围内。本文的制剂中的盐的浓度通常为 1-50 重量 %。

[1068] 在本发明的一个优选实施方案中，不仅是铵盐和 / 或磷盐，而且还有渗透剂被添加到农作物保护组合物中以增加活性。被认为完全令人惊讶的是，甚至在这些情况中，观察到对活性的甚至更高的增强。因此，本发明还提供了渗透剂和铵盐和 / 或磷盐用于增强农作物保护组合物的活性的用途，所述农作物保护组合物包含作为活性化合物的杀虫和 / 或杀螨虫和 / 或杀线虫和 / 或除草和 / 或杀真菌活性的卤素取代的式 (I) 的螺环酮 - 烯醇。同样，本发明提供了包含除草和 / 或杀螨虫和 / 或杀虫和 / 或杀线虫和 / 或杀真菌活性的卤素取代的式 (I) 的螺环酮 - 烯醇、渗透剂以及铵盐或磷盐的组合，其不仅包括配制的活性化合物而且还包括即用组合物（喷射液）。最终，本发明还提供了这些组合物用于防治害虫和 / 或革螨和 / 或线虫和 / 或不期望的植物生长和 / 或微生物的用途。

[1069] 本文中合适的渗透剂为通常用于改善农业化学活性化合物向植物的渗透的所有那些物质。在本文中通过其从水性喷射液和 / 或从喷射涂层渗入植物的角质层并由此增加角质层中活性化合物的迁移率的能力来定义渗透剂。文献 (Baur 等人, 1997, Pesticide Science 51, 131-152) 中描述的方法可用于测定该性质。

[1070] 合适的渗透剂例如为烷醇烷氧基化物 (alkoxylate)。本发明的渗透剂为式 (IV') 的烷醇烷氧基化物，

[1071] $R-O-(AO)_v-R'$ (IV')

[1072] 其中

[1073] R 表示直链或支链的具有 4-20 个碳原子的烷基，

[1074] R' 表示氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基，

[1075] AO 表示氧化乙烯基团、氧化丙烯基团、氧化丁烯基团，或者表示氧化乙烯和氧化丙烯基团或氧化丁烯基团的混合物，以及

[1076] v 表示 2-30 的数字。

[1077] 优选的渗透剂是下式的烷醇烷氧基化物

[1078] $R-O-(EO)_n-R'$ (IV' -a)

[1079] 其中

[1080] R 具有以上规定的含义,

[1081] R' 具有以上规定的含义,

[1082] EO 表示 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, 且

[1083] n 表示 2-20 的数字。

[1084] 其他优选的渗透剂是下式的烷醇烷氧基化物

[1085] $\text{R}-\text{O}-(-\text{EO})_p-(-\text{PO})_q-\text{R}'$ (IV'-b)

[1086] 其中

[1087] R 具有以上规定的含义,

[1088] R' 具有以上规定的含义,

[1089] EO 表示 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,

[1090] PO 表示
$$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH---O---} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array},$$

[1091] p 表示 1-10 的数字, 且

[1092] q 表示 1-10 的数字。

[1093] 其他优选的渗透剂是下式的烷醇烷氧基化物

[1094] $\text{R}-\text{O}-(-\text{PO})_r-(-\text{EO})_s-\text{R}'$ (IV'-c)

[1095] 其中

[1096] R 具有以上规定的含义,

[1097] R' 具有以上规定的含义,

[1098] EO 表示 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,

[1099] PO 表示
$$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH---O---} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array},$$

[1100] r 表示 1-10 的数字, 且

[1101] s 表示 1-10 的数字。

[1102] 其他优选的渗透剂是下式的烷醇烷氧基化物

[1103] $\text{R}-\text{O}-(-\text{EO})_p-(-\text{BO})_q-\text{R}'$ (IV'-d)

[1104] 其中

[1105] R 和 R' 有以上规定的含义,

[1106] EO 表示 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,

[1107] BO 表示
$$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH---O---} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array},$$

[1108] p 表示 1-10 的数字, 且

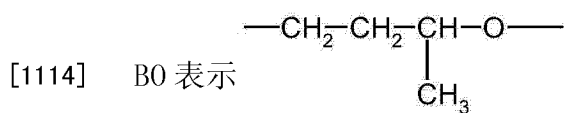
[1109] q 表示 1-10 的数字。

[1110] 其他优选的渗透剂是下式的烷醇烷氧基化物

[1111] $\text{R}-\text{O}-(-\text{BO})_r-(-\text{EO})_s-\text{R}'$ (IV'-e)

[1112] 其中

[1113] R 和 R' 有以上规定的含义,

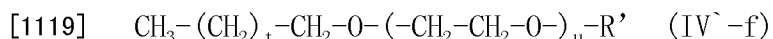


[1115] E0 表示 $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---}$,

[1116] r 表示 1-10 的数字, 且

[1117] s 表示 1-10 的数字。

[1118] 其他优选的渗透剂是下式的烷醇烷氧基化物



[1120] 其中

[1121] R' 具有以上规定的含义,

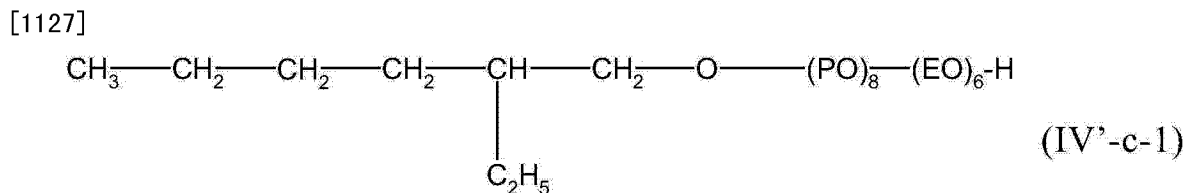
[1122] t 表示 8-13 的数字,

[1123] u 表示 6-17 的数字。

[1124] 在以上给出的式中,

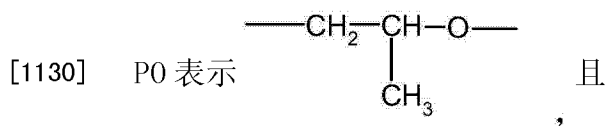
[1125] R 优选表示丁基、异丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、正辛基、异辛基、2-乙基己基、壬基、异壬基、癸基、正癸基、异癸基、月桂基、肉豆蔻基、异十三烷基、三甲基壬基、棕榈基、硬脂基或二十烷基。

[1126] 所提及的式 (IV'-c) 的烷醇烷氧基化物的实例可由下式的 2-乙基己基烷氧基化物构成



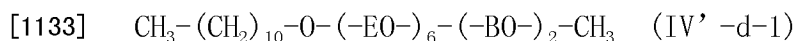
[1128] 其中

[1129] E0 表示 $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---}$,



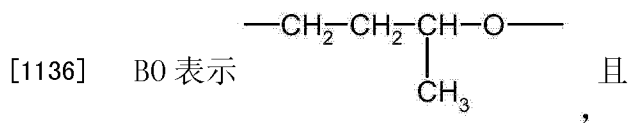
[1131] 数字 8 和 6 表示平均值。

[1132] 所提及的式 (IV'-d) 的烷醇烷氧基化物的实例可由下式构成



[1134] 其中

[1135] E0 表示 $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---}$,



[1137] 数字 10、6 和 2 表示平均值。

[1138] 特别优选的式 (IV'-f) 的烷醇烷氧基化物是该式的化合物, 其中

[1139] t 表示 9-12 的数字,且

[1140] u 表示 7-9 的数字。

[1141] 非常特别优选地,所提及的式 (IV'-f) 的烷醇烷氧基化物可由式 (IV'-f-1) 的烷醇烷氧基化物构成

[1142] $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_t-\text{CH}_2-\text{O}-(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_u-\text{H}$ (IV'-f-1)

[1143] 其中

[1144] t 表示平均值 10.5,且

[1145] u 表示平均值 8.4。

[1146] 上式提供了烷醇烷氧基化物的一般定义。这些物质是具有不同链长的所规定类型的物质的混合物。因此,指数为平均值,其还可以偏离整数。

[1147] 所规定的式的烷醇烷氧基化物是已知的,并且其中的一些为可商购的或可由已知方法制备(参阅 W098/35553、W000/35278 和 EP-A0681865)。

[1148] 有用的渗透剂还包括例如促进式 (I) 的化合物在喷射涂层中的利用率的物质。这些包括例如矿物质和植物油。合适的油为所有矿物油或植物油(改性或其他的),其可通常用于农业化学组合物。实例包括向日葵油、油菜籽油、橄榄油、蓖麻油、菜籽油、玉米籽油、棉籽油和大豆油或者所提及的油的酯。优选的是油菜籽油、向日葵油以及它们的甲酯或乙酯。

[1149] 渗透剂在本发明组合物中的浓度可以在广泛的范围内变化。对于配制的农作物保护组合物,所述浓度通常为 1-95 重量%,优选 1-55 重量%,更优选 15-40 重量%。在即用组合物(喷射液)中,浓度通常为 0.1-10g/l,优选为 0.5-5g/l。

[1150] 本发明的农作物保护组合物还可以包含其他组分,实例为表面活性剂和/或分散助剂或乳化剂。

[1151] 合适的非离子表面活性剂和/或分散助剂包括可通常用于农业化学组合物的该类型的所有物质。优选提及的可以由下述构成:聚氧化乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物、直链醇的聚乙二醇醚、脂肪酸与氧化乙烯和/或氧化丙烯的反应产物;以及聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮的共聚物;以及(甲基)丙烯酸和(甲基)丙烯酸酯的共聚物;以及烷基乙氧基化物和烷基芳基乙氧基化物,其任选地可以为磷酸化的并且任选地可以与碱中和,通过例示而提及的是山梨糖醇乙氧基化物;以及聚氧化亚烷基胺衍生物。

[1152] 合适的阴离子表面活性剂包括可通常用于农业化学组合物的该类型的所有物质。优选的是烷基磺酸或烷基芳基磺酸的碱金属盐和碱土金属盐。

[1153] 其他优选的阴离子表面活性剂和/或分散助剂为下列在植物油中具有低溶解度的盐:聚苯乙烯磺酸盐,聚乙烯基磺酸盐,萘磺酸-甲醛缩合产物的盐,萘磺酸、酚磺酸和甲醛的缩合产物的盐,以及木素磺酸盐。

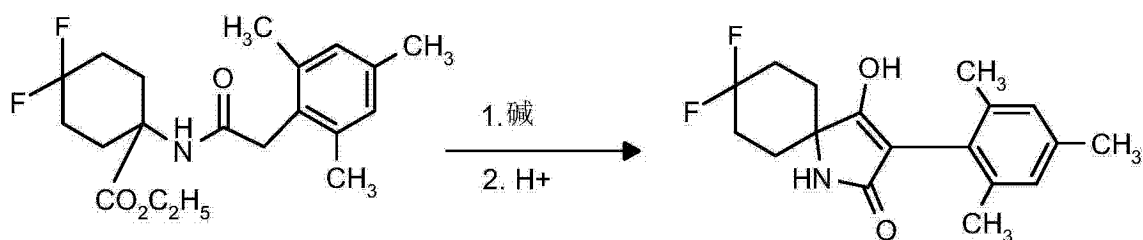
[1154] 可以在本发明制剂中包含的合适的添加剂为乳化剂、消泡剂、防腐剂、抗氧化剂、着色剂和惰性填充材料。

[1155] 优选的乳化剂为乙氧基化壬基酚、烷基酚与氧化乙烯和/或氧化丙烯的反应产物、乙氧基化的芳基烷基酚,以及乙氧基化和丙氧基化的芳基烷基酚,以及硫酸化或磷酸化的芳基烷基乙氧基化物和/或芳基烷基乙氧基丙氧基化物,以例示形式所提及的是山里聚糖衍生物,例如聚氧化乙烯-山里聚糖脂肪酸酯以及山里聚糖脂肪酸酯。

[1156] 根据方法 (A) 使用例如 N-[(2,4,6-三甲基)苯基乙酰基]-1-氨基-4,4'-二氟

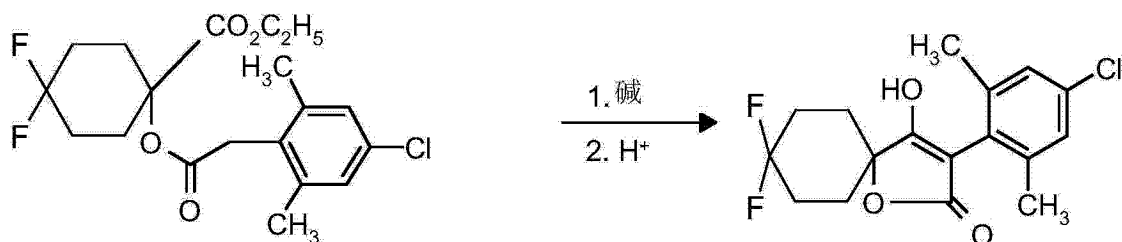
环己烷羧酸乙酯作为原料,可通过下述反应路线来表示本发明所述方法的过程:

[1157]



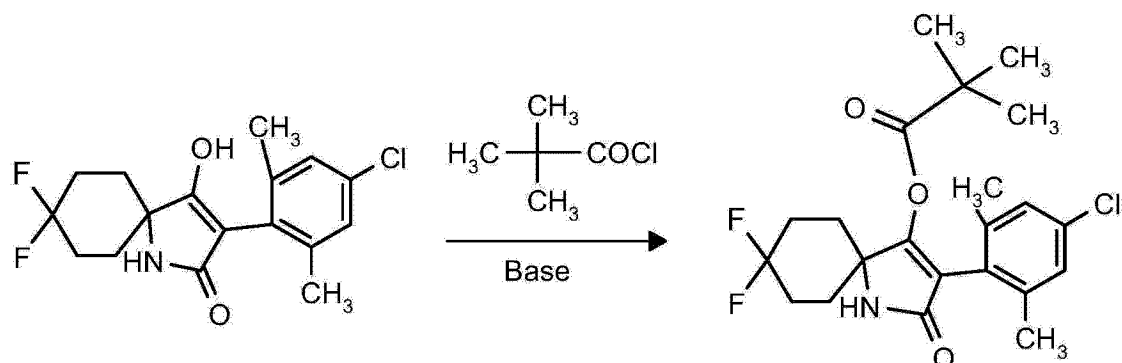
[1158] 根据方法 (B) 使用例如 0-(2,6-二甲基-4-氯苯基乙酰基)-1-羟基-4,4'-二氟环己烷羧酸乙酯作为原料,可通过下述反应路线来表示本发明所述方法的过程:

[1159]



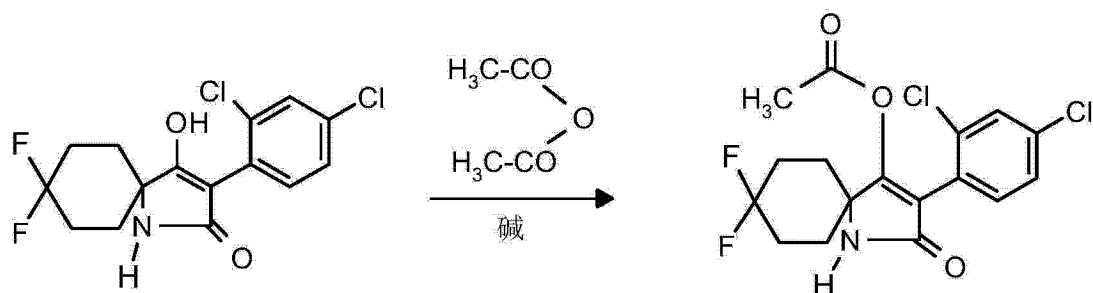
[1160] 根据方法 (Cα) 使用例如 8,8'-二氟-3-[(4-氯-2,6-二甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和新戊酰氯作为原料,可通过下述反应路线来表示本发明所述的方法的过程:

[1161]



[1162] 根据方法 (Cβ) 使用例如 8,8'-二氟-3-[(2,4-二氯)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和乙酸酐作为原料,可通过下述反应路线来表示本发明所述的方法的过程:

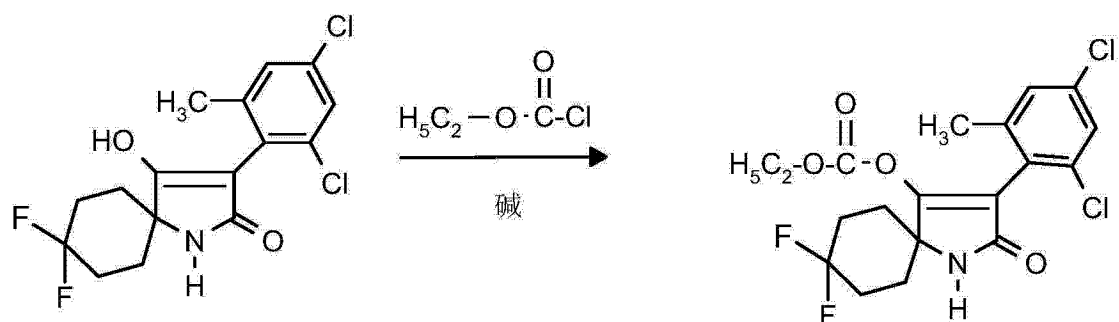
[1163]



[1164] 根据方法 (D) 使用例如 8,8'-二氟-3-[(2,4-二氯-6-甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和氯甲酸乙酯作为原料,可通过下述反应路线来表示本发明所述的

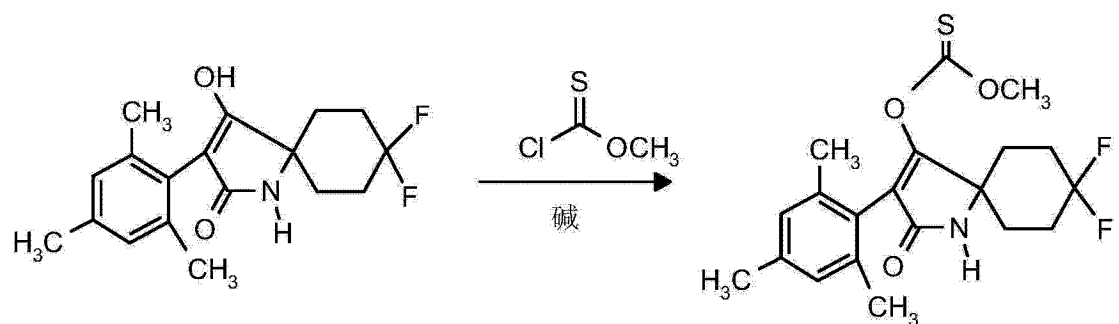
方法的过程：

[1165]



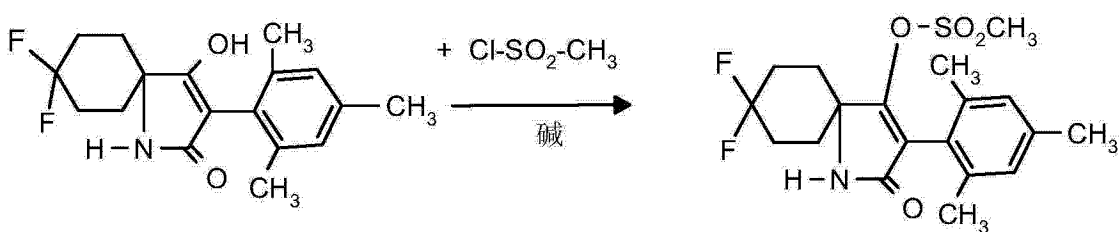
[1166] 根据方法 (E) 使用例如 8,8'-二氟-3-[(2,4,6-三甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和氯单硫代甲酸甲酯作为原料,可如下来表示反应的过程：

[1167]



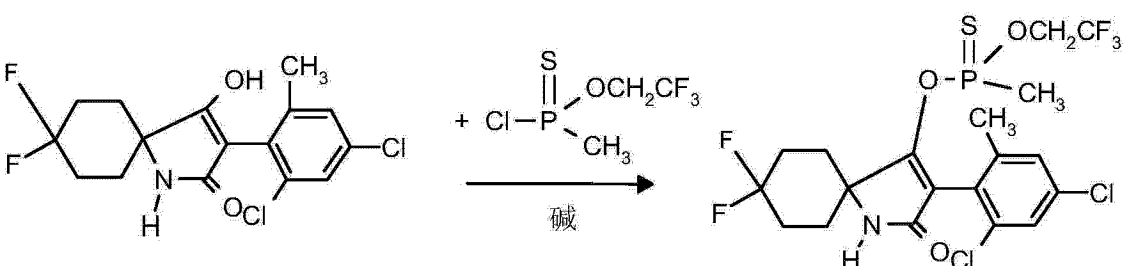
[1168] 根据方法 (F) 使用例如 8,8'-二氟-3-[(2,4,6-三甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和甲磺酰氯作为原料,可通过下述反应路线来表示反应的过程：

[1169]



[1170] 根据方法 (G) 使用例如 8,8'-二氟-3-[(2,4-二氯-6-甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和 2,2,2-三氟乙基甲烷硫代磷酰氯作为原料,可通过下述反应路线来表示反应的过程：

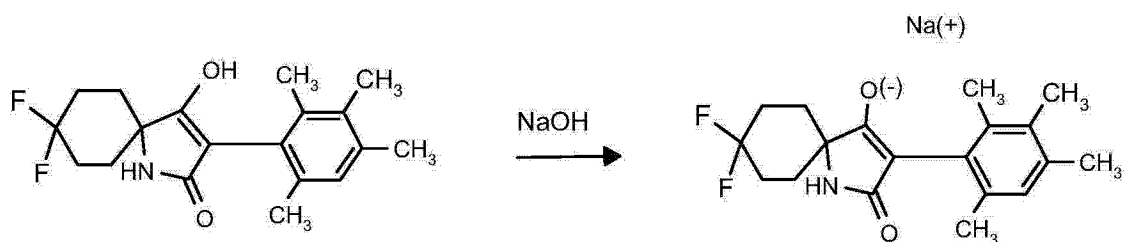
[1171]



[1172] 根据方法 (H) 使用例如 8,8'-二氟-3-[(2,3,4,6-四甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和 NaOH 作为组分,可通过下述反应路线来表示本发明所述的方法的

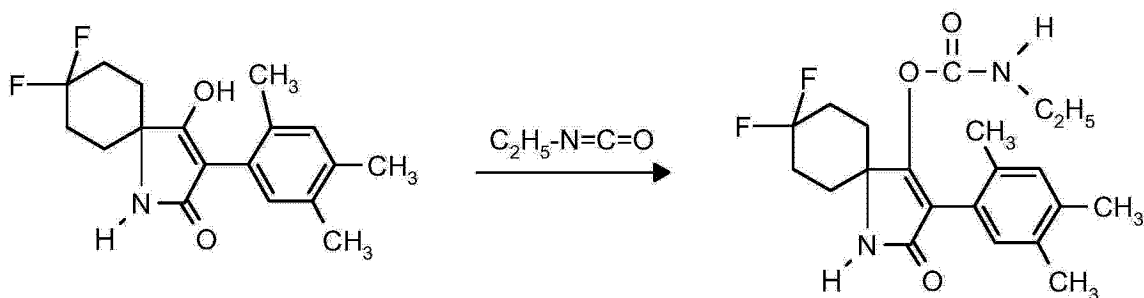
过程：

[1173]



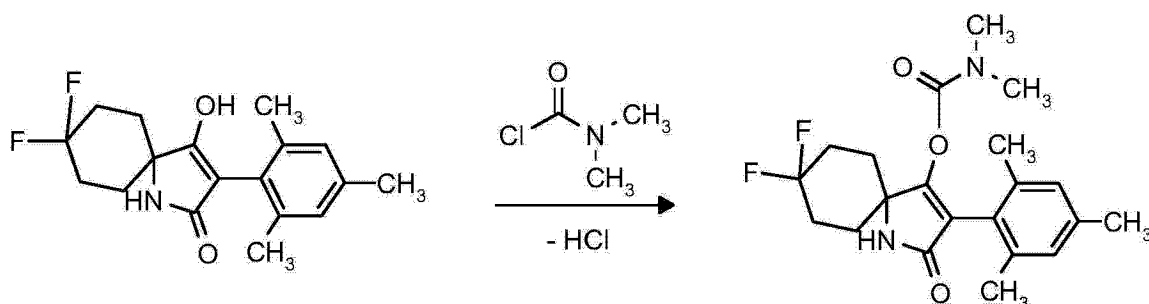
[1174] 根据方法 (I α) 使用例如 8,8'-二氟-3-[(2,4,5-三甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和异氰酸乙酯作为原料,可通过下述反应路线来表示反应的过程:

[1175]



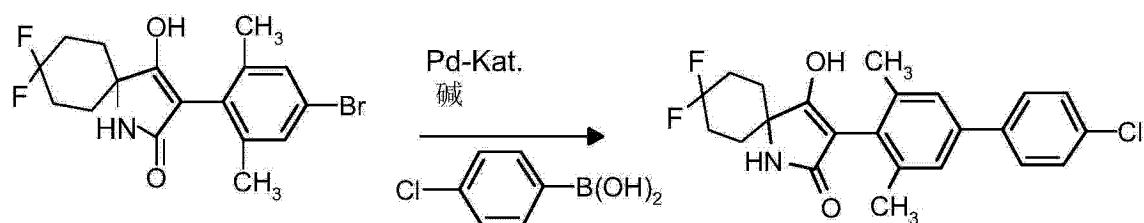
[1176] 根据方法 (I β) 使用例如 8,8'-二氟-3-[(2,4,6-三甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和二甲基氨基甲酰氯作为原料,可通过下述方案来表示反应的过程:

[1177]



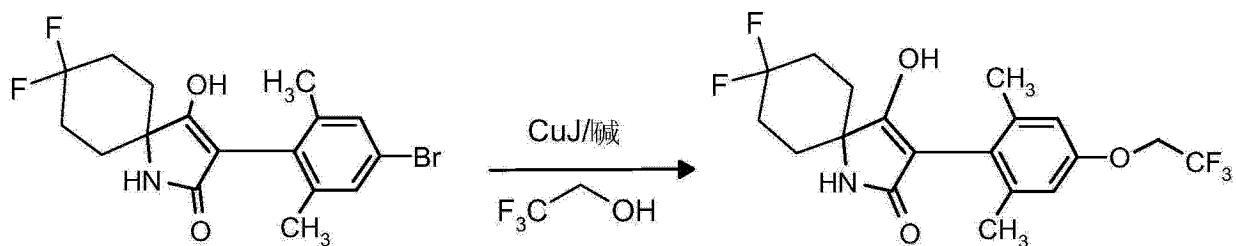
[1178] 根据方法 (J β) 使用例如 8,8'-二氟-3-[(4-溴-2,6-二甲基苯基)]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和 4-氯苯基硼酸作为原料,可通过下述方案来表示反应的过程:

[1179]



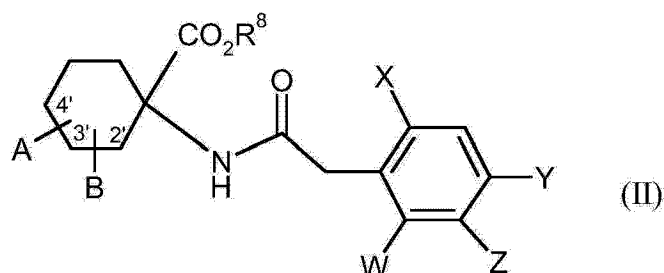
[1180] 根据方法 (K) 使用例如 8,8'-二氟-3-[(4-溴-2,6-二甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和三氟乙醇作为原料,可通过下述方案来表示反应的过程:

[1181]



[1182] 作为原料而在本发明方法 (A) 中需要的式 (II) 的化合物是新的,

[1183]

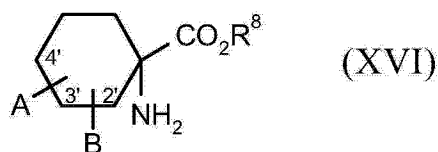


[1184] 其中

[1185] A、B、W、X、Y、Z 和 R^8 具有上述规定的含义。

[1186] 例如,当式 (XVI) 的氨基酸衍生物用式 (XVII) 的取代的苯基乙酸衍生物酰化时,

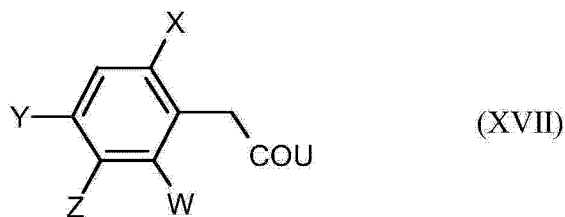
[1187]



[1188] 其中

[1189] A、B 和 R^8 具有上述规定的含义,

[1190]



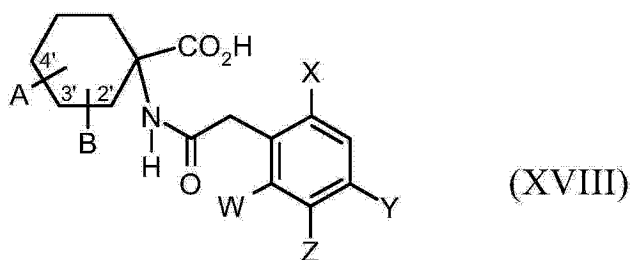
[1191] 其中

[1192] W、X、Y 和 Z 具有上述规定的含义,且

[1193] U 表示通过用于活化羧酸的试剂而引入的离去基团,所述试剂例如羰基二咪唑、羰基二亚胺 (例如二环己基碳二亚胺)、磷酸化作用剂 (例如 POCl_3 、 BOP-Cl)、卤化剂如亚硫酸酐、草酰氯、碳酰氯或氯甲酸酯, (Chem. Reviews 52, 237-416 (1953); Bhattacharya, Indian J. Chem. 6, 341-5, 1968)

[1194] 或当式 (XVIII) 的酰基氨基酸被酯化时,

[1195]



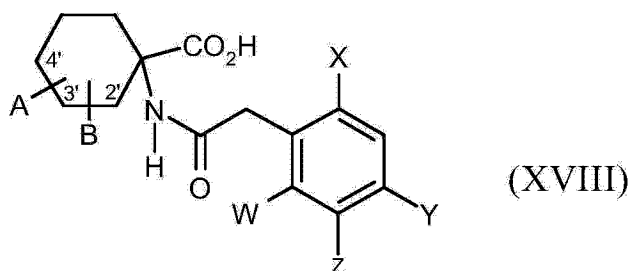
[1196] 其中

[1197] A、B、W、X、Y 和 Z 具有上述规定的含义 (Chem. Ind. (London) 1568 (1968)),

[1198] 获得式 (II) 的酰基氨基酸酯。

[1199] 式 (XVIII) 的化合物是新的,

[1200]

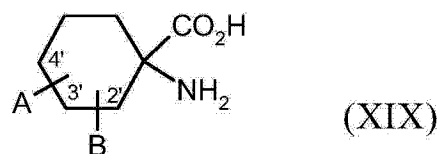


[1201] 其中

[1202] A、B、W、X、Y 和 Z 具有上述规定的含义。

[1203] 例如, 当例如按照 Schotten-Baumann (Organikum [Organic Chemistry], VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1977, p. 505) 的方法, 式 (XIX) 的 1-氨基环己烷羧酸与式 (XVII) 的取代的苯基乙酸衍生物酰化时, 获得式 (XVIII) 的化合物,

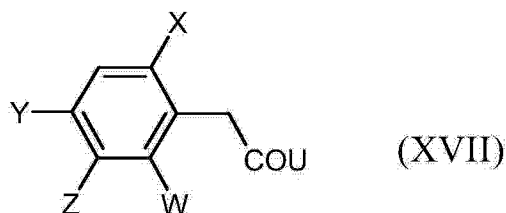
[1204]



[1205] 其中

[1206] A 和 B 具有以上规定的含义,

[1207]



[1208] 其中

[1209] U、W、X、Y 和 Z 具有上述规定的含义。

[1210] 式 (XVII) 的一些化合物是已知的, 和 / 或它们可通过在开始所引用的公开专利的已知方法而制备。

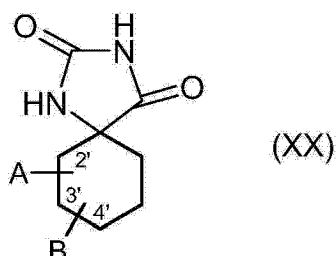
[1211] 式 (XVI) 和 (XIX) 的化合物是新的, 并且可通过已知方法而制备 (参见例

如, Compagnon, Ann. Chim. (Paris) [14]5, pp. 11-22, 23-27 (1970), L. Munday, J. Chem. Soc. 4372 (1961); J. T. Eward, C. Jitrangeri, Can. J. Chem. 53, 3339 (1975)。

[1212] 新的 1-氨基环己烷羧酸 (XIX) 通常可通过 Bucherer-Bergs 合成或通过 Strecker 合成 (L. Munday, J. Chem. Soc. 4372 (1961)) 而获得。

[1213] 式 (XIX) 的化合物可由式 (XX) 的化合物而获得,

[1214]

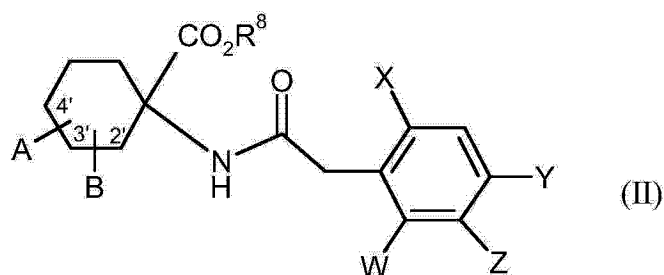


[1215] 其中 A 和 B 具有以上规定的含义。

[1216] 式 (XX) 的化合物是新的, 并且能可过文献的已知方法而制备 (例如 Bucherer-Bergs 反应, 还参见实施例)。

[1217] 此外, 用于上述方法 (A) 的式 (II) 的原料可通过下述而制备,

[1218]

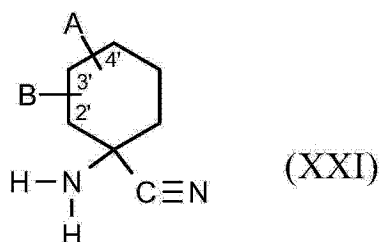


[1219] 其中

[1220] A、B、W、X、Y、Z 和 R⁸具有上述规定的含义,

[1221] 即可通过使式 (XXI) 的 1-氨基环己烷甲腈与式 (XVII) 的取代的苯基乙酸衍生物反应, 从而产生式 (XXII) 的化合物, 并且随后使后者进行酸性醇解,

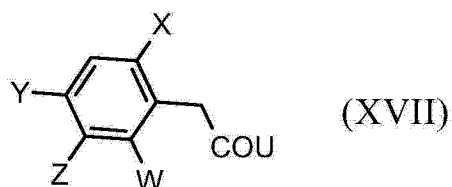
[1222]



[1223] 其中

[1224] A 和 B 具有以上规定的含义,

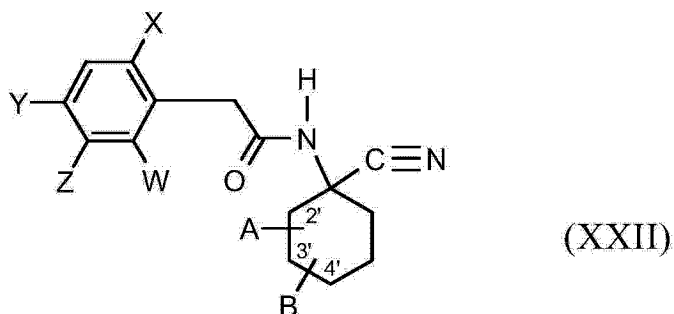
[1225]



[1226] 其中

[1227] U、W、X、Y 和 Z 具有上述规定的含义，

[1228]

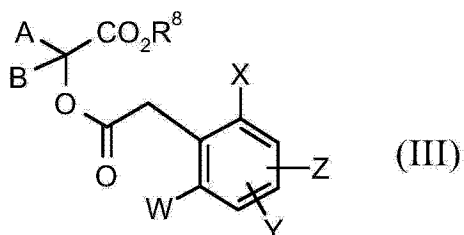


[1229] 其中

[1230] A、B、W、X、Y 和 Z 具有上述规定的含义。

[1231] 作为原料而在本发明方法 (B) 的需要的式 (III) 的化合物是新的，

[1232]



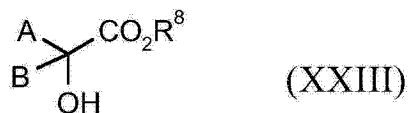
[1233] 其中

[1234] A、B、W、X、Y、Z 和 R⁸具有上述规定的含义。

[1235] 它们可通过原则上已知的方法而制备。

[1236] 因此,例如当式 (XXIII) 的 2-羟基羧酸酯与式 (XVII) 的取代的苯基乙酸衍生物酰化时,获得式 (III) 的化合物,

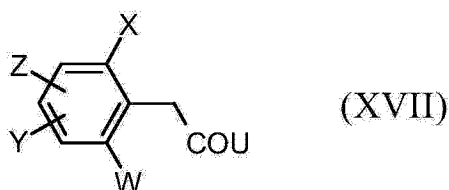
[1237]



[1238] 其中

[1239] A、B 和 R⁸具有上述规定的含义，

[1240]



[1241] 其中

[1242] W、X、Y、Z 和 U 具有上述规定的含义 (Chem. Reviews 52, 237-416 (1953))。

[1243] 式 (XXII) 和 (XXIII) 的化合物同样是新的, 并且可通过开始所引用的文献中描述的已知方法而制备。式 (XXI) 的化合物同样是新的, 并且可通过例如 EP-A-595130 所述的那样来制备。

[1244] 此外作为用于实施本发明的方法 (C)、(D)、(E)、(F)、(G)、(H)、(I) 和 (J) 所需的式 (IV) 的酰基卤、式 (V) 的羧酸酐、式 (VI) 的氯甲酸酯或氯甲酸硫酯、式 (VII) 的氯单硫代甲酸酯或氯二硫代甲酸酯、式 (VIII) 的磺酰氯、式 (IX) 的磷化合物、以及 (X) 和 (XI) 的金属氢氧化物、金属醇盐或胺、以及式 (XII) 的异氰酸酯、以及式 (XIII) 的氨基甲酰氯、以及式 (XIV) 的硼酸、以及卤代醇 (XV) 是有机或无机化学的公知的化合物。

[1245] 此外, 式 (XVII) 的化合物是从在开始所引用的专利申请所已知的, 和 / 或它们可通过本文给出的方法而制备。

[1246] 式 (I-1-a' 至 I-2-g') 和 (I-1-a'' 至 I-2-g'') 的化合物可通过所述方法 A 至 I 而制备。

[1247] 方法 (A) 特征在于其中 A、B、W、X、Y、Z 和 R⁸ 具有上述规定的含义的式 (II) 的化合物在稀释剂存在和在碱存在下进行分子内缩合。

[1248] 本发明方法 (A) 的合适的稀释剂为对于反应参与者为惰性的所有有机溶剂。优选的是, 使用烃, 例如甲苯和二甲苯; 此外使用醚, 例如二丁醚、四氢呋喃、二噁烷、乙二醇二甲醚和二乙二醇二甲醚; 此外使用极性溶剂, 例如二甲基亚砜、环丁砜、二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮; 以及还使用醇, 例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、异丁醇和叔丁醇。

[1249] 当实施本发明方法 (A) 时, 可使用的碱 (去质子化作用剂) 为所有常见质子受体。下列可为优选使用的: 碱金属和碱土金属的氧化物、氢氧化物和碳酸盐, 例如氢氧化钠、氢氧化钾、氧化镁、氧化钙、碳酸钠、碳酸钾和碳酸铯, 所有均可在相转移催化剂的存在下使用, 所述相转移催化剂例如三乙基苄基氯化铵、四丁基溴化铵、Adogen464 (= 甲基三烷基 (C₈-C₁₀) 氯化铵) 或 TDA1 (= 三-(甲氧基乙氧基乙基) 胺)。还可以使用诸如钠或钾的碱金属。此外, 可采用碱金属和碱土金属的酰胺和氢化物, 例如氨基钠、氢化钠和氢化钙, 以及还可以使用另外的碱金属醇盐, 例如甲醇钠、乙醇钠和叔丁醇钾。

[1250] 当实施本发明的方法 (A) 时, 反应温度可以在相对广泛的范围内变化。通常, 在 -75°C -200°C、优选 -50°C -150°C 的温度下实施所述方法。本发明的方法 (A) 通常在大气压下实施。

[1251] 当实施本发明的方法 (A) 时, 式 (II) 的反应组分和去质子化碱通常以等摩尔量或约两倍等摩尔量使用。然而, 还可以采用较大的过量 (高达 3mol) 来使用一种或另一种组分。

[1252] 方法 (B) 特征在于其中 A、B、W、X、Y、Z 和 R⁸ 具有上述规定的含义的式 (III) 的化合物在稀释剂存在和在碱存在下进行分子内缩合。

[1253] 可在本发明方法 (B) 中使用的稀释剂为所有惰性有机溶剂。优选的是, 使用烃, 例如甲苯和二甲苯; 此外使用醚, 例如二丁醚、四氢呋喃、二噁烷、乙二醇二甲醚和二乙二醇二甲醚; 此外使用极性溶剂, 例如二甲基亚砜、环丁砜、二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮。还可以使用醇, 例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、异丁醇和叔丁醇。

[1254] 当实施本发明方法 (B) 时, 可使用的碱 (去质子化作用剂) 为所有常见质子受体。下列可为优选使用的: 碱金属和碱土金属的氧化物、氢氧化物和碳酸盐, 例如氢氧化钠、氢氧化钾、氧化镁、氧化钙、碳酸钠、碳酸钾和碳酸铯, 所有均能在相转移催化剂的存在下使用, 所述相转移催化剂例如三乙基苄基氯化铵、四丁基溴化铵、Adogen464 (= 甲基三烷基 (C_8-C_{10}) 氯化铵) 或 TDA1 (= 三-(甲氧基乙氧基乙基) 胺)。还可以使用诸如钠或钾的碱金属。此外, 可采用碱金属和碱土金属的酰胺和氢化物, 例如氨基钠、氢化钠和氢化钙, 并且还可以使用另外的碱金属醇盐, 例如甲醇钠、乙醇钠和叔丁醇钾。

[1255] 当实施本发明的方法 (B) 时, 反应温度可以在相对广泛的范围内变化。通常, 所采用的温度为 0°C - 250°C , 优选 50°C - 150°C 。

[1256] 本发明的方法 (B) 通常在大气压下实施。

[1257] 当实施本发明的方法 (B) 时, 式 (II) 的反应物和去质子化碱通常以约等摩尔量使用。然而, 还可以采用较大的过量 (高达 3mol) 来使用一种或另一种组分。

[1258] 方法 (C_a) 的特征在于式 (I-1-a) 或 (I-2-a) 的化合物在每一情况中与式 (IV) 的羰基卤化物在稀释剂 (如果适当) 存在和在酸性粘合剂 (如果适当) 存在下反应。

[1259] 本发明方法 (C_a) 的合适的稀释剂为对酰基卤为惰性的所有溶剂。优选的是, 使用烃, 例如轻质汽油 (benzine)、苯、甲苯、二甲苯和四氢化萘; 此外使用卤化烃, 例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、氯苯和邻二氯苯; 此外使用酮, 例如乙酮和甲基异丙基酮; 此外使用醚, 例如二乙醚、四氢呋喃和二噁烷; 此外使用羧酸酯, 例如乙酸乙酯; 以及还使用强极性溶剂, 例如二甲基甲酰胺、二甲基亚砷和环丁砷。如果酰基卤对于水解为足够稳定的, 则反应还可在水的存在下进行。

[1260] 当实施本发明方法 (C_a) 的反应时, 合适的酸性粘合剂为所有常用的酸受体。可优选使用下列: 诸如三乙胺的叔胺、吡啶、二氮杂二环辛烷 (DABCO)、二氮杂二环十一碳烯 (DBU)、二氮杂二环壬烯 (DBN)、Hünig 碱和 N, N'-二甲基苯胺, 此外使用碱土金属氧化物如氧化镁和氧化钙, 此外使用碱金属碳酸盐和碱土金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾和碳酸钙, 以及使用碱金属氢氧化物如氢氧化钠和氢氧化钾。

[1261] 在本发明的方法 (C_a) 中, 反应温度可以在相对广泛的范围内变化。通常, 所述反应在 -20°C 至 $+150^{\circ}\text{C}$, 优选 0°C 至 100°C 的温度下实施。

[1262] 当实施本发明的方法 (C_a) 时, 式 (I-1-a) 或 (I-2-a) 的原料和式 (IV) 的羰基卤化物通常在每一情况中以近似相等的量使用。然而, 还可以相对大的过量 (高达 5mol) 来使用羰基卤化物。通过常见方法来实施分离纯化。

[1263] 方法 (C_b) 的特征在于式 (I-1-a) 或 (I-2-a) 的化合物在每一情况中与式 (V) 的羧酸酐在稀释剂 (如果适当) 存在和在酸性粘合剂 (如果适当) 存在下反应。

[1264] 本发明方法 (C_b) 的优选稀释剂为当使用酰基卤时仍为优选的那些稀释剂。此外, 过量使用的羧酸酐还同时用作稀释剂。

[1265] 在方法 (C_b) 中, 在合适情况添加的酸性粘合剂优选为当使用酰基卤时仍为优选的那些酸性粘合剂。

[1266] 在本发明的方法 (C_b) 中, 反应温度可以在相对广泛的范围内变化。通常, 所述反应在 -20°C 至 $+150^{\circ}\text{C}$, 优选 0°C 至 100°C 的温度下实施。

[1267] 当实施本发明的方法 (C_b) 时, 式 (I-1-a) 或 (I-2-a) 的原料和式 (V) 的羧酸酐通

常在每一情况中以近似相等的量使用。然而,还可以相对大的过量(高达 5mol)来使用羧酸酐。通过常见方法来实施分离纯化。

[1268] 通常,遵循下述操作,在所述过程中通过蒸馏或通过用有机溶剂或用水的洗涤来除去稀释剂、过量的羧酸酐和所形成的羧酸。

[1269] 方法(D)的特征在于式(I-1-a)或(I-2-a)的化合物在每一情况中与式(VI)的氯甲酸酯或氯甲酸硫酯在稀释剂(如果适当)存在和在酸性粘合剂(如果适当)存在下反应。

[1270] 本发明方法(D)的合适的酸性粘合剂为所有常用的酸受体。可优选使用下列:诸如三乙胺的叔胺、吡啶、DABCO、DBU、DBN、Hünig 碱和 N,N-二甲基苯胺,此外使用碱土金属氧化物如氧化镁和氧化钙,此外使用碱金属碳酸盐和碱土金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾和碳酸钙,以及使用碱金属氢氧化物如氢氧化钠和氢氧化钾。

[1271] 可在本发明的方法(D)中使用的稀释剂为对氯甲酸酯或氯甲酸硫酯为惰性的所有溶剂。优选的是,使用烃,例如轻质汽油、苯、甲苯、二甲苯和四氢化萘;此外使用卤化烃,例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、氯苯和邻二氯苯;此外使用酮,例如乙酮和甲基异丙基酮;此外使用醚,例如二乙醚、四氢呋喃和二噁烷;此外使用羧酸酯,例如乙酸乙酯;此外使用腈,例如乙腈;以及还使用强极性溶剂,例如二甲基甲酰胺、二甲基亚砷和环丁砷。

[1272] 当实施本发明的方法(D)时,反应温度可以在相对广泛的范围内变化。反应温度通常为 -20°C 至 +100°C,优选为 0°C 至 50°C。

[1273] 本发明的方法(D)通常在大气压下实施。

[1274] 当实施本发明的方法(D)时,式(I-1-a)或(I-2-a)的原料和式(VI)的相应的氯甲酸酯或氯甲酸硫酯通常在每一情况中以近似相等的量使用。然而,还可以采用较大的过量(高达 2mol)来使用一种或另一种组分。通过常见方法来实施分离纯化。通常,遵循下述方法,在所述方法中已经沉淀的盐被移除并且残余的反应混合物通过剥离稀释剂而浓缩。

[1275] 本发明的方法(E)的特征在于式(I-1-a)或(I-2-a)的化合物在每一情况中与式(VI)的化合物在稀释剂存在和在酸性粘合剂(如果适当)存在下反应。

[1276] 在制备方法(E)中,每摩尔式(I-1-a)或(I-2-a)的原料,约 1mol 的式(VII)的氯单硫代甲酸酯或氯二硫代甲酸酯在 0-120°C、优选在 20-60°C 下反应。

[1277] 在适当情况添加的合适的稀释剂为所有惰性极性有机溶剂,例如醚、酰胺、砷、亚砷,而且例如卤代烷。

[1278] 优选的是,使用二甲基亚砷、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、乙酸乙酯或二氯甲烷。

[1279] 在一个优选实施方案中,如果通过添加强去质子化作用剂、例如氢化钠或叔丁醇钾来合成式(I-1-a)或(I-2-a)的化合物的烯醇化物盐,则可免于另外添加酸性粘合剂。

[1280] 方法(E)的合适的碱为所有常用的质子受体。优选的是,使用碱金属氢化物、碱金属醇盐、碱金属或碱土金属碳酸盐或碳酸氢盐,或含氮碱。可以被提及的实例为氢化钠、甲醇钠、氢氧化钠、氢氧化钙、碳酸钾、碳酸氢钠、三乙胺、二苄胺、二异丙胺、吡啶、喹啉、二氮杂二环辛烷(DABCO)、二氮杂二环壬烯(DBN)和二氮杂二环十一碳烯(DBU)。

[1281] 反应可在大气压或升高的压力下、优选在大气压下实施。通过常用方法来实施分离纯化。

[1282] 本发明的方法(F)的特征在于式(I-1-a)或(I-2-a)的化合物在每一情况中与式

(VIII) 的磺酰氯在稀释剂（如果适当）存在和在酸性粘合剂（如果适当）存在下反应。

[1283] 在制备方法 (F) 中, 每摩尔式 (I-1-a) 或 (I-2-a) 的原料, 约 1mol 的式 (VIII) 的磺酰氯在约 -20-150°C、优选 0-70°C 下反应。

[1284] 方法 (F) 优选在稀释剂的存在下实施。

[1285] 合适的稀释剂为所有惰性极性有机溶剂, 例如醚、酰胺、酮、羧酸酯、腈、砜、亚砜或卤化烃如二氯甲烷。

[1286] 优选的是, 使用二甲基亚砜、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、乙酸乙酯或二氯甲烷。

[1287] 在优选实施方案中, 如果通过添加强去质子化作用剂（例如氢化钠或叔丁醇钾）来合成化合物 (I-1-a) 或 (I-2-a) 的烯醇化物盐, 则可免于另外添加酸性粘合剂。

[1288] 如果采用酸性粘合剂, 则这些为常用无机或有机碱, 例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、吡啶和三乙胺。

[1289] 反应可在大气压或升高的压力下、优选在大气压下实施。通过常用方法来实施分离纯化。

[1290] 本发明的方法 (G) 的特征在于式 (I-1-a) 或 (I-2-a) 的化合物在每一情况中与式 (IX) 的磷化合物在稀释剂（如果适当）存在和在酸性粘合剂（如果适当）存在下反应。

[1291] 在制备方法 (G) 中, 每摩尔的式 (I-1-a) 或 (I-2-a) 的化合物与 1-2 摩尔、优选 1-1.3 摩尔的式 (IX) 的磷化合物在 -40°C -150°C、优选 -10-110°C 的温度下反应, 从而获得式 (I-e) 的化合物。

[1292] 方法 (G) 优选在稀释剂的存在下实施。

[1293] 合适的稀释剂为所有惰性极性有机溶剂, 例如醚、羧酸酯、卤化烃、酮、酰胺、腈、砜、亚砜等。

[1294] 优选采用的物质是乙腈、二甲基亚砜、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二氯甲烷。

[1295] 任选添加的合适的酸性粘合剂为常用的无机或有机碱, 例如氢氧化物、碳酸盐或胺。实例包括氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、吡啶和三乙胺。

[1296] 反应可在大气压或升高的压力下、优选在大气压下实施。通过有机化合物的常用方法来实施分离纯化。优选通过结晶、色谱纯化或“初期蒸馏”（即在减压下除去挥发性化合物）来纯化最终产物。

[1297] 方法 (H) 的特征在于式 (I-1-a) 或 (I-2-a) 的化合物在每一情况中与式 (X) 的金属氢氧化物或金属醇盐或者式 (XI) 的胺在稀释剂（如果适当）的存在下反应。

[1298] 本发明的方法 (H) 的优选的稀释剂为醚, 例如四氢呋喃、二噁烷、二乙醚, 或者为醇, 例如甲醇、乙醇、异丙醇、而且还为水。本发明的方法 (H) 通常在大气压下实施。反应温度通常为 -20°C 至 100°C, 优选为 0°C 至 50°C。

[1299] 本发明的方法 (I) 的特征在于式 (I-1-a) 或 (I-2-a) 的化合物在每一情况中 (I α): 与式 (XII) 的化合物在稀释剂（如果适当）存在和在催化剂（如果适当）下反应, 或者 (I β): 与式 (XIII) 的化合物在稀释剂（如果适当）存在和在酸性粘合剂（如果适当）存在下反应。

[1300] 在制备方法 (I α) 中, 每摩尔式 (I-1-a) 或 (I-2-a) 的原料与约 1mol 的式 (XII) 的异氰酸酯在约 0-100°C、优选 20-50°C 下反应。

[1301] 方法 (I α) 优选在稀释剂的存在下实施。

- [1302] 合适的稀释剂为所有惰性有机溶剂,例如芳香烃、卤化烃、醚、酰胺、腈、砜或亚砜。
- [1303] 若适当地,可以添加催化剂以促进反应。可非常有利地使用的催化剂为有机锡化合物,例如二月桂酸二丁基锡。
- [1304] 该方法优选在大气压下实施。
- [1305] 在制备方法(I β)中,每摩尔式(I-1-a)或(I-2-a)的原料与约1mol的式(XIII)的氨基甲酰氯在约0-150°C、优选20-70°C下反应。
- [1306] 在适当情况添加的合适的稀释剂为所有惰性极性有机溶剂,例如醚、羧酸酯、腈、酮、酰胺、砜、亚砜或卤代烃。
- [1307] 优选的是,使用二甲基亚砜、四氢呋喃、二甲基甲酰胺或二氯甲烷。
- [1308] 在优选实施方案中,如果通过添加强去质子化作用剂(例如氢化钠或叔丁醇钾)来合成化合物(I-1-a)或(I-2-a)的烯醇化物盐,则可免于另外添加酸性粘合剂。
- [1309] 如果采用酸性粘合剂,则这些为常用无机或有机碱,例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺或吡啶。
- [1310] 反应可在大气压或升高的压力下、优选在大气压下实施。通过常用方法来实施分离纯化。
- [1311] 用于实施本发明的方法(J α)和(J β)的合适的催化剂为钯(0)络合物。优选的是,例如四(三苯基膦)钯。若适当地,还可以使用钯(II)化合物,例如PdCl₂、Pd(OAc)₂。当使用钯(II)化合物时,例如,膦、例如三环己基膦通常用作络合物形成体。
- [1312] 用于实施本发明的方法(J α)和(J β)的合适的酸受体为无机或有机碱。这些优选包括:碱土金属或碱金属的氢氧化物、乙酸盐、碳酸盐或碳酸氢盐,例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡或氢氧化铵,乙酸钠、乙酸钾、乙酸钙或乙酸铵,碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯或碳酸铵,碳酸氢钠或碳酸氢钾;碱金属氟化物,例如氟化铯;碱金属磷酸盐,例如磷酸二氢钾、磷酸钾;以及叔胺,例如三甲胺、三乙胺、三丁胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二甲基苄胺;吡啶、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、N,N-二甲基氨基吡啶、二氮杂二环辛烷(DABCO)、二氮杂二环壬烯(DBN)或二氮杂二环十一碳烯(DBU)。
- [1313] 用于实施本发明的方法(J α)和(J β)的合适的稀释剂为水、有机溶剂及其任何混合物。可以提及的实例为:脂肪族、脂环族或芳族的烃,例如石油醚、己烷、庚烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯或十氢萘;卤化烃,例如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、三氯乙烷或四氯乙烯;醚,例如二乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚、甲基叔戊醚、二噁烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、二乙二醇二甲醚或苯甲醚;醇,例如甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇或叔丁醇、乙二醇、丙-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二乙二醇单甲醚、二乙二醇单甲醚、水。
- [1314] 在本发明的方法(J α)和(J β)中,反应温度可以在相对广泛的范围内变化。通常,反应在0°C至+140°C,优选50°C至+100°C的温度下实施。
- [1315] 当实施本发明的方法(J α)和(J β)时,以1:1至3:1的摩尔比使用其中Y和Z具有所述规定含义的式(XIV α)和(XIV β)的硼酸和其中A、B、D、G、W、X、Y、Z、Y'、Z'具有上述规定含义的式(I-1')至(I-2')或(I-1'')至(I-2'')的化合物。通常每摩尔的式(I-1')至(I-2')或(I-1'')至(I-2'')的化合物,采用0.005-0.5mol、优选0.01mol-0.1mol的催化剂。通常以过量形式使用碱。通过常用方法来实施分离纯化。

[1316] 方法 (K) 的特征在于在碱和 Cu(I) 盐 (例如 CuBr 或 CuI) 存在下,使其中 A、B、G、W、X 和 Z 具有上述规定含义且 Y' 优选表示溴或碘的式 (I-1'') 至 (I-2'') 的化合物与其中 Y 具有上述规定含义的式 YOH 的醇反应。

[1317] 本发明方法 (K) 的合适的稀释剂为对于反应参与者为惰性的所有有机溶剂。优选的是,使用烃,例如甲苯和二甲苯;此外使用醚,例如二丁醚、四氢呋喃、二噁烷、乙二醇二甲醚和二乙二醇二甲醚;此外使用极性溶剂,例如三甲吡啶、二甲基亚砷、环丁砷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺和 N-甲基吡咯烷酮;使用酯,例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯;以及还使用式 WOH 的醇,例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇和异丁醇。

[1318] 当实施本发明方法 (K) 时可使用的碱 (去质子化作用剂) 为所有常见质子受体。优选的是,使用碱金属,例如钠或钾。此外,可采用碱金属和碱土金属的酰胺和氢化物,例如氨基钠、氢化钠和氢化钙,以及还优选使用碱金属醇盐,例如甲醇钠、乙醇钠、异丙醇钠、叔丁醇钠和叔丁醇钾。

[1319] 当实施本发明的方法 (K) 时,反应温度可以在相对广泛的范围内变化。通常,方法在 0°C -250°C、优选在 50°C -150°C 的温度下实施。

[1320] 本发明的方法 (K) 通常在大气压下实施。

[1321] 当实施本发明的方法 (K) 时,式 (I-1'') 至 (I-2'') 的反应组分通常与过量的醇 YOH 和高达 20mol、优选 3-5mol 的碱反应。通常以约 0.001-0.5mol、优选 0.01-0.2mol 的催化量来使用铜 (I) 盐。然而,它们还可以等摩尔量使用。

[1322] 提供良好的植物耐受性、有利的恒温动物毒性和良好的环境相容性的本发明的活性化合物适于保护植物和植物器官,以增加收获量,以改善收获的材料品质以及防治动物害虫、尤其是昆虫、蜘蛛、蠕虫肠虫、线虫和软体动物,其在农业、园艺、动物饲养、森林、园林和休闲设施中、在储存产品的保护和材料的保护中,以及在卫生领域中遇到。它们能优选地用作农作物保护组合物。它们对通常敏感和抗性 (resistant) 物种以及对所有或一些发展阶段是活性的。上述害虫包括:

[1323] 来自虱目 (Anoplura) (虱目 (Phthiraptera)),例如毛虱属 (*Damalinia* spp.)、血虱属 (*Haematopinus* spp.)、颚虱属 (*Linognathus* spp.)、虱属 (*Pediculus* spp.)、齿毛虱属 (*Trichodectes* spp.)。

[1324] 来自蛛形纲 (Arachnida),例如粉螨属 (*Acarus* spp.)、桔芽瘤螨 (*Aceria sheldoni*)、刺皮节蜱属 (*Aculops* spp.)、刺绣螨属 (*Aculus* spp.)、花蜱属 (*Amblyomma* spp.)、山楂叶螨 (*Amphitetranychus viennensis*)、锐缘蜱属 (*Argas* spp.)、牛蜱属 (*Boophilus* spp.)、短须螨属 (*Brevipalpus* spp.)、苜蓿四爪螨 (*Bryobia praetiosa*)、足螨属 (*Chorioptes* spp.)、鸡皮刺螨 (*Dermanyssus gallinae*)、始叶螨属 (*Eotetranychus* spp.)、梨叶绣螨 (*Epitrimerus pyri*)、真叶螨属 (*Eutetranychus* spp.)、瘿螨属 (*Eriophyes* spp.)、红足海镰螯螨 (*Halotydeus destructor*)、茶半跗线螨属 (*Hemitarsonemus* spp.)、璃眼蜱属 (*Hyalomma* spp.)、硬蜱属 (*Ixodes* spp.)、黑寡妇球腹蛛 (*Latrodectus mactans*)、榆后叶螨属 (*Metatetranychus* spp.)、Nuphersa spp.、小爪螨属 (*Oligonychus* spp.)、钝缘蜱属 (*Ornithodoros* spp.)、全爪螨属 (*Panonychus* spp.)、柑橘锈螨 (*Phyllocoptruta oleivora*)、侧多食跗线螨 (*Polyphagotarsonemus latus*)、痒螨属 (*Psoroptes* spp.)、扇头蜱属 (*Rhipicephalus* spp.)、根螨属 (*Rhizoglyphus* spp.)、

疥螨属 (*Sarcoptes* spp.)、暗蝎 (*Scorpio maurus*)、*Stenotarsonemus* spp.、跗线螨属 (*Tarsonemus* spp.)、四爪螨属 (*Tetranychus* spp.)、*Vasates lycopersici*。

[1325] 来自双壳纲 (*Bivalva*)，例如饰贝属 (*Dreissena* spp.)。

[1326] 来自唇足目 (*Chilopoda*)，例如地蜈蚣属 (*Geophilus* spp.)、蚰蜒属 (*Scutigera* spp.)。

[1327] 来自鞘翅目 (*Coleoptera*)，例如条纹黄瓜甲虫 (*Acalymma vittatum*)、菜豆象 (*Acanthoscelides obtectus*)、喙丽金龟属 (*Adoretus* spp.)、桤木叶甲 (*Agelastica alni*)、细胸金针虫属 (*Agriotes* spp.)、粉吹金龟子 (*Amphimallon solstitialis*)、窃蠹属 (*Anobium punctatum*)、星天牛属 (*Anoplophora* spp.)、花象属 (*Anthonomus* spp.)、圆皮蠹属 (*Anthrenus* spp.)、梨象属 (*Apion* spp.)、甘蔗金龟属 (*Apogonia* spp.)、*Atomaria* spp.、毛皮蠹属 (*Attagenus* spp.)、黑斑豆象 (*Bruchidius obtectus*)、豆象属 (*Bruchus* spp.)、龟甲属 (*Cassida* spp.)、菜豆莹叶甲 (*Cerotoma trifurcata*)、茎象甲属 (*Ceutorrhynchus* spp.)、凹胫跳甲属 (*Chaetocnema* spp.)、*Cleonus mendicus*、宽胸叩头虫属 (*Conoderus* spp.)、根颈象属 (*Cosmopolites* spp.)、新西兰草地蛱蛄 (*Costelytra zealandica*)、*Ctenicera* spp.、象虫属 (*Curculio* spp.)、杨干象 (*Cryptorhynchus lapathi*)、细枝象属 (*Cylindrocopturus* spp.)、皮蠹属 (*Dermestes* spp.)、条叶甲属 (*Diabrotica* spp.)、桃蛀螟 (*Dichocrocis* spp.)、*Diloboderus* spp.、植瓢虫属 (*Epilachna* spp.)、毛跳甲属 (*Epitrix* spp.)、*Faustinus* spp.、裸蛛甲 (*Gibbium psylloides*)、菜心螟 (*Hellula undalis*)、黑异爪蔗金龟 (*Heteronychus arator*)、寡节舍思金龟属 (*Heteronyx* spp.)、*Hylamorpha elegans*、北美家天牛 (*Hylotrupes bajulus*)、紫苜蓿叶象 (*Hypera postica*)、*Hypothenemus* spp.、甘蔗大褐齿爪司鳃金龟 (*Lachnosterna consanguinea*)、*Lema* spp.、马铃薯甲虫 (*Leptinotarsa decemlineata*)、银潜蛾属 (*Leucoptera* spp.)、稻根象 (*Lissorhoptrus oryzophilus*)、筒喙象属 (*Lixus* spp.)、*Luperodes* spp.、粉蠹属 (*Lyctus* spp.)、*Megascelis* spp.、梳爪叩头虫属 (*Melanotus* spp.)、油菜花露尾甲 (*Meligethes aeneus*)、鳃金龟属 (*Melolontha* spp.)、*Migdolus* spp.、墨天牛属 (*Monochamus* spp.)、*Naupactus xanthographus*、黄蛛甲 (*Niptus hololeucus*)、椰蛀犀金龟 (*Oryctes rhinoceros*)、锯谷盗 (*Oryzaephilus surinamensis*)、*Oryzaphagus oryzae*、耳喙象属 (*Otiorrhynchus* spp.)、小青花金龟 (*Oxycetonia jucunda*)、辣根猿叶虫 (*Phaedon cochleariae*)、食叶鳃金龟属 (*Phyllophaga* spp.)、条跳甲属 (*Phyllotreta* spp.)、日本弧丽金龟 (*Popillia japonica*)、象甲属 (*Premnotrypes* spp.)、跳蚤甲属 (*Psylliodes* spp.)、蛛甲属 (*Ptinus* spp.)、暗色瓢虫 (*Rhizobius ventralis*)、谷蠹 (*Rhizopertha dominica*)、谷象属 (*Sitophilus* spp.)、尖隐喙象属 (*Sphenophorus* spp.)、茎干象属 (*Sternechus* spp.)、*Symphyletes* spp.、纤毛象属 (*Tanymecus* spp.)、黄粉虫 (*Tenebrio molitor*)、拟谷盗属 (*Tribolium* spp.)、斑皮蠹属 (*Trogoderma* spp.)、籽象属 (*Tychius* spp.)、脊虎天牛属 (*Xylotrechus* spp.)、距步甲属 (*Zabrus* spp.)。

[1328] 来自弹尾目 (*Collembola*)，例如武装荆跳虫 (*Onychiurus armatus*)。

[1329] 来自倍足目 (*Diplopoda*)，例如 *Blaniulus guttulatus*。

[1330] 来自双翅目 (*Diptera*)，例如伊蚊属 (*Aedes* spp.)、潜蝇属 (*Agromyza* spp.)、

实蝇属 (*Anastrepha* spp.)、按蚊属 (*Anopheles* spp.)、花椒瘿蚊 (*Asphondylia* spp.)、果实蝇属 (*Bactrocera* spp.)、花园毛蚊 (*Bibio hortulanus*)、红头丽蝇 (*Calliphora erythrocephala*)、蜡实蝇属 (*Ceratitis capitata*)、摇蚊属 (*Chironomus* spp.)、金蝇属 (*Chrysomya* spp.)、锥蝇属 (*Cochliomyia* spp.)、康瘿蚊属 (*Contarinia* spp.)、*Cordylobia anthropophaga*、库蚊属 (*Culex* spp.)、黄蝇属 (*Cuterebra* spp.)、橄榄大实蝇 (*Dacus oleae*)、瘿蚊属 (*Dasyneura* spp.)、种蝇属 (*Delia* spp.)、人皮蝇属 (*Dermatobia hominis*)、果蝇属 (*Drosophila* spp.)、稻象甲属 (*Echinocnemus* spp.)、厕蝇属 (*Fannia* spp.)、胃蝇属 (*Gastrophilus* spp.)、毛眼水蝇属 (*Hydrellia* spp.)、黑蝇属 (*Hylemyia* spp.)、*Hyppobosca* spp.、皮蝇属 (*Hypoderma* spp.)、斑潜蝇属 (*Liriomyza* spp.)、绿蝇属 (*Lucilia* spp.)、家蝇属 (*Musca* spp.)、绿蝽属 (*Nezara* spp.)、狂蝇属 (*Oestrus* spp.)、瑞典麦秆蝇 (*Oscinella frit*)、泉蝇属 (*Pegomyia* spp.)、草种蝇属 (*Phorbia* spp.)、*Prodiplosis* spp.、萝卜蝇 (*Psila rosae*)、绕实蝇属 (*Rhagoletis* spp.)、厩蝇属 (*Stomoxys* spp.)、虻属 (*Tabanus* spp.)、*Tannia* spp.、直斑蝇属 (*Tetanops* spp.)、大蚊属 (*Tipula* spp.)。

[1331] 来自腹足纲 (*Gastropoda*), 例如蛞蝓属 (*Arion* spp.)、双脐螺属 (*Biomphalaria* spp.)、水泡螺属 (*Bulinus* spp.)、野蛞蝓属 (*Deroceras* spp.)、土蜗属 (*Galba* spp.)、椎实螺属 (*Lymnaea* spp.)、钉螺属 (*Oncomelania* spp.)、福寿螺属 (*Pomacea* spp.)、琥珀螺属 (*Succinea* spp.)。

[1332] 来自蠕虫纲 (*helminths*), 例如十二指肠钩口线虫 (*Ancylostoma duodenale*)、锡兰钩虫 (*Ancylostoma ceylanicum*)、巴西钩虫 (*Ancylostoma braziliensis*)、钩虫属 (*Ancylostoma* spp.)、蛔虫 (*Ascaris lubricoides*)、蛔虫属 (*Ascaris* spp.)、马来布鲁线虫 (*Brugia malayi*)、帝纹丝虫 (*Brugia timori*)、仰口属 (*Bunostomum* spp.)、夏伯特属 (*Chabertia* spp.)、支睾属 (*Clonorchis* spp.)、古柏属 (*Cooperia* spp.)、双腔属 (*Dicrocoelium* spp.)、丝状网尾线虫 (*Dictyocaulus filarial*)、阔节裂头绦虫 (*Diphyllobothrium latum*)、麦地那龙线虫 (*Dracunculus medinensis*)、细粒棘球绦虫 (*Echinococcus granulosus*)、多房棘球绦虫 (*Echinococcus multilocularis*)、蠕形住肠线虫 (*Enterobius vermicularis*)、片吸虫属 (*Faciola* spp.)、血矛线虫属 (*Haemonchus* spp.)、异刺属 (*Heterakis* spp.)、微小膜壳绦虫 (*Hymenolepis nana*)、猪圆属 (*Hyostromylus* spp.)、罗阿丝虫 (*Loa Loa*)、细颈线虫属 (*Nematodirus* spp.)、食道口属 (*Oesophagostomum* spp.)、华支睾吸虫属 (*Opisthorchis* spp.)、盘尾丝虫 (*Onchocerca volvulus*)、奥斯特线虫 (*Ostertagia* spp.)、并殖吸虫属 (*Paragonimus* spp.)、裂体吸虫属 (*Schistosoma* spp.)、福氏类圆线虫 (*Strongyloides fuelleborni*)、粪类圆线虫 (*Strongyloides stercoralis*)、类圆线虫属 (*Strongyloides* spp.)、牛肉绦虫 (*Taenia saginata*)、猪肉绦虫 (*Taenia solium*)、旋毛形线虫 (*Trichinella spiralis*)、本地毛形线虫 (*Trichinella nativa*)、布氏方旋毛虫 (*Trichinella britovi*)、纳氏方旋毛虫 (*Trichinella nelsoni*)、伪旋毛虫 (*Trichinella pseudospiralis*)、毛圆线虫属 (*Trichostrongylus* spp.)、鞭子蠕虫 (*Trichuris trichuria*)、班氏吴策线虫 (*Wuchereria bancrofti*)。

[1333] 此外, 可以防治原生动物的, 例如爱美尔球虫属 (*Eimeria*)。

[1334] 来自半翅目 (Heteroptera), 例如, 南瓜缘蝽 (*Anasa tristis*)、花斑丽蝽属 (*Antestiopsis* spp.)、长蝽属 (*Blissus* spp.)、赤条盲蝽属 (*Calocoris* spp.)、斑腿微刺盲蝽 (*Campylomma livida*)、异背长蝽属 (*Cavelerius* spp.)、臭虫属 (*Cimex* spp.)、*Collaria* spp.、*Creontiades dilutus*、*Dasynus piperis*、*Dichelops furcatus*、古月椒网蝽 (*Diconocoris hewetti*)、棉红蝽属 (*Dysdercus* spp.)、褐蝽属 (*Euschistus* spp.)、扁盾蝽属 (*Eurygaster* spp.)、角盲蝽属 (*Heliopeltis* spp.)、*Horcias nobilellus*、稻缘椿属 (*Leptocorisa* spp.)、叶足缘蝽 (*Leptoglossus phyllopus*)、草盲蝽属 (*Lygus* spp.)、*Macropes excavatus*、盲蝽科 (*Miridae*)、*Monalonion atratu*、禾稻绿蝽属 (*Nezara* spp.)、稻蝽属 (*Oebalus* spp.)、乌叶蝉科 (*Pentomidae*)、方背皮蝽 (*Piesma quadrata*)、腹刺蝽属 (*Piezodorus* spp.)、杂盲蝽属 (*Psallus* spp.)、*Pseudacysta perseae*、猎蝽属 (*Rhodnius* spp.)、可可褐盲蝽 (*Sahlbergella singularis*)、*Scaptocoris castanea*、黑蝽属 (*Scotinophora* spp.)、梨花网蝽 (*Stephanitis nashi*)、*Tibraca* spp.、锥蝽属 (*Triatoma* spp.)。

[1335] 来自同翅目 (Homoptera), 例如, 蚜属 (*Acyrtosipon* spp.)、*Acrogonia* spp.、沫蝉属 (*Aeneolamia* spp.)、木虱属 (*Agonosцена* spp.)、粉虱属 (*Aleurodes* spp.)、甘蔗粉虱 (*Aleurolobus barodensis*)、丝绒粉虱属 (*Aleurothrixus* spp.)、小叶蝉属 (*Amrasca* spp.)、*Anuraphis cardui*、蹄盾蚧属 (*Aonidiella* spp.)、梨根瘤蚜 (*Aphanostigma piri*)、点蚜 (*Aphis* spp.)、葡萄阿小叶蝉 (*Arboridia apicalis*)、圆蚧属 (*Aspidiella* spp.)、盾蚧属 (*Aspidiotus* spp.)、*Atanus* spp.、茄沟无网蚜 (*Aulacorthum solani*)、小粉虱属 (*Bemisia* spp.)、李短尾蚜 (*Brachycaudus helichrysi*)、微管蚜属 (*Brachycolus* spp.)、甘蓝虫蚜 (*Brevicoryne brassicae*)、*Calligypona marginata*、红头大叶蝉 (*Carneocephala fulgida*)、甘蔗绵蚜 (*Ceratovacuna lanigera*)、沫蝉科 (*Cercopidae*)、蜡蚧属 (*Ceroplastes* spp.)、草莓毛管蚜 (*Chaetosiphon fragaefolii*)、雪盾蚧 (*Chionaspis tegalensis*)、*Chlorita onukii*、核桃黑斑蚜 (*Chromaphis juglandicola*)、茶褐圆蚧 (*Chrysomphalus ficus*)、*Cicadulina mbila*、*Coccoxymylus halli*、软蚧属 (*Coccus* spp.)、*Cryptomyzus ribis*、角顶叶蝉属 (*Dalbulus* spp.)、粉虱属 (*Dialeurodes* spp.)、木虱属 (*Diaphorina* spp.)、盾蚧属 (*Diaspis* spp.)、草履蚧属 (*Drosicha* spp.)、圆尾蚜属 (*Dysaphis* spp.)、灰粉蚧属 (*Dysmicoccus* spp.)、微叶蝉属 (*Empoasca* spp.)、棉虫蚜属 (*Eriosoma* spp.)、斑叶蝉属 (*Erythroneura* spp.)、*Euscelis bilobatus*、腺刺粉蚧属 (*Ferrisia* spp.)、咖啡荒粉蚧 (*Geococcus coffeae*)、蔗蝗属 (*Hieroglyphus* spp.)、琉璃叶蝉 (*Homalodisca coagulata*)、桃大尾蚜 (*Hyalopterus arundinis*)、吹绵蚧属 (*Icerya* spp.)、片角叶蝉属 (*Idiocerus* spp.)、叶蝉属 (*Idioscopus* spp.)、稻灰飞虱 (*Laodelphax striatellus*)、蜡蚧属 (*Lecanium* spp.)、蛎蚧属 (*Lepidosaphes* spp.)、萝卜虫蚜 (*Lipaphis erysimi*)、长管蚜属 (*Macrosiphum* spp.)、突眼长蜡属 (*Mahanarva* spp.)、高粱蚜 (*Melanaphis sacchari*)、*Metcalfiella* spp.、麦无网长管蚜 (*Metopolophium dirhodum*)、*Monellia costalis*、*Monelliopsis pecanis*、瘤虫蚜属 (*Myzus* spp.)、莴苣虫蚜 (*Nasonovia ribisnigri*)、黑尾夜蝉属 (*Nephotettix* spp.)、褐稻虱 (*Nilaparvata lugens*)、*Oncometopia* spp.、*Orthezia praelonga*、杨梅粉虱 (*Parabemisia myricae*)、枸杞木虱属 (*Paratrioza* spp.)、黑点蚧属 (*Parlatoria* spp.)、瘦绵蚜属 (*Pemphigus*

spp.)、菲岛玉米蜡蝉 (*Peregrinus maidis*)、粉蚨属 (*Phenacoccus* spp.)、杨平翅绵虫蚜 (*Phloeomyzus passerinii*)、忽布疣蚜 (*Phorodon humuli*)、根瘤蚜属 (*Phylloxera* spp.)、柑橘并盾蚨 (*Pinnaspis aspidistrae*)、臂纹粉蚨属 (*Planococcus* spp.)、梨形原绵腊蚨 (*Protopulvinaria pyriformis*)、桑白蚨 (*Pseudaulacaspis pentagona*)、粉蚨属 (*Pseudococcus* spp.)、木虱属 (*Psylla* spp.)、金小蜂属 (*Pteromalus* spp.)、蔗飞虱属 (*Pyrilla* spp.)、圆蚨属 (*Quadraspidiotus* spp.)、*Quesada gigas*、平刺粉蚨属 (*Rastrococcus* spp.)、益管蚜属 (*Rhopalosiphum* spp.)、盔蚨属 (*Saissetia* spp.)、葡萄带叶蝉 (*Scaphoides titanus*)、麦二叉蚜 (*Schizaphis graminum*)、刺盾蚨 (*Selenaspis articulatus*)、白背飞虱属 (*Sogatella* spp.)、白背飞虱 (*Sogatella furcifera*)、*Sogatodes* spp.、*Stictocephala festina*、*Tenalaphara malayensis*、美洲山核桃长斑虫蚜 (*Tinocallis caryaefoliae*)、蔗沫蝉属 (*Tomaspis* spp.)、二叉蚜属 (*Toxoptera* spp.)、温室白粉虱属 (*Trialeurodes* spp.)、棒木虱属 (*Trioza* spp.)、小叶蝉属 (*Typhlocyba* spp.)、矢尖蚨属 (*Unaspis* spp.)、葡萄根瘤蚜 (*Viteus vitifolii*)、斑叶蝉属 (*Zygina* spp.)。

[1336] 来自膜翅目 (Hymenoptera)，例如，叶蜂属 (*Athalia* spp.)、松叶蜂属 (*Diprion* spp.)、实叶蜂属 (*Hoplocampa* spp.)、蚁属 (*Lasius* spp.)、小家蚁 (*Monomorium pharaonis*)、胡蜂属 (*Vespa* spp.)。

[1337] 来自等足目 (Isopoda)，例如，普通卷甲虫 (*Armadillidium vulgare*)、壁潮虫 (*Oniscus asellus*) 及鼠妇 (*Porcellio scaber*)。

[1338] 来自等翅目 (Isoptera)，例如，顶切叶蚁属 (*Acromyrmex* spp.)、*Atta* spp.、白蚁 (*Cornitermes cumulans*)、甘蔗白虫蚁 (*Microtermes obesi*)、土白虫蚁属 (*Odontotermes* spp.)、散白蚁属 (*Reticulitermes* spp.)。

[1339] 来自鳞翅目 (Lepidoptera)，例如，大剑纹夜蛾 (*Acronicta major*)、卷蛾属 (*Adoxophyes* spp.)、白斑烦夜蛾 (*Aedia leucomelas*)、地老虎属 (*Agrotis* spp.)、*Alabama* spp.、脐橙螟 (*Amyelois transitella*)、麦蛾属 (*Anarsia* spp.)、干煞夜蛾属 (*Anticarsia* spp.)、黄螟属 (*Argyroplote* spp.)、甘蓝夜蛾 (*Barathra brassicae*)、釉弄蝶 (*Borbo cinnara*)、棉潜蛾 (*Bucculatrix thurberiella*)、松尺蠖 (*Bupalus piniarius*)、启夜蛾属 (*Busseola* spp.)、卷蛾属 (*Cacoecia* spp.)、茶细蛾 (*Caloptilia theivora*)、*Capua reticulana*、苹果蠹蛾 (*Carpocapsa pomonella*)、桃虫主果蛾 (*Carposina niponensis*)、*Cheimatobia brumata*、禾草螟属 (*Chilo* spp.)、卷叶蛾属 (*Choristoneura* spp.)、葡萄果蠹蛾 (*Clysia ambiguella*)、纵卷叶野螟属 (*Cnaphalocerus* spp.)、云卷蛾属 (*Cnephasia* spp.)、细蛾属 (*Conopomorpha* spp.)、鱼鳄梨象属 (*Conotrachelus* spp.)、*Copitarsia* spp.、小卷蛾属 (*Cydia* spp.)、*Dalaca noctuides*、绢野螟属 (*Diaphania* spp.)、小蔗秆草螟 (*Diatraea saccharalis*)、金刚钻属 (*Earias* spp.)、*Ecdytolopha aurantium*、南美玉米苗斑螟 (*Elasmopalpus lignosellus*)、茎螟 (*Eldana saccharina*)、地中海粉螟 (*Ephestia kuehniella*)、叶小卷蛾属 (*Epinotia* spp.)、苹浅褐卷蛾 (*Epiphyas postvittana*)、荚螟属 (*Etiella* spp.)、棕卷蛾属 (*Eulia* spp.)、女贞细卷蛾 (*Eupoecilia ambiguella*)、黄毒蛾属 (*Euproctis* spp.)、切叶蛾属 (*Euxoa* spp.)、线虫属 (*Feltia* spp.)、大蜡螟 (*Galleria mellonella*)、*Gracillaria* spp.、蠹蛾属 (*Grapholitha* spp.)、蚀叶野螟

属 (*Hedylepta* spp.)、铃叶蛾属 (*Helicoverpa* spp.)、夜蛾属 (*Heliothis* spp.)、拟衣蛾 (*Hofmannophila pseudospretella*)、葵蛾属 (*Homoeosoma* spp.)、长卷蛾属 (*Homona* spp.)、苹果巢蛾 (*Hyponomeuta padella*)、柿蒂虫 (*Kakivoria flavofasciata*)、贪夜蛾属 (*Laphygma* spp.)、梨小蠹螟 (*Laspeyresia molesta*)、茄白翅野螟 (*Leucinodes orbonalis*)、潜叶蛾属 (*Leucoptera* spp.)、潜叶细蛾属 (*Lithocolletis* spp.)、绿果夜蛾 (*Lithophane antennata*)、花翅小卷蛾属 (*Lobesia* spp.)、*Loxagrotis albicosta*、毒蛾属 (*Lymantria* spp.)、潜蛾属 (*Lyonetia* spp.)、黄褐天幕毛虫 (*Malacosoma neustria*)、豆莢野螟 (*Maruca testulalis*)、甘蓝夜蛾 (*Mamestra brassicae*)、毛胫夜蛾属 (*Mocis* spp.)、粘虫 (*Mythimna separate*)、稻筒螟属 (*Nymphula* spp.)、*Oiketicus* spp.、巫夜蛾属 (*Oria* spp.)、瘤丛螟 (*Orthaga* spp.)、杆野螟属 (*Ostrinia* spp.)、水稻负泥虫 (*Oulema oryzae*)、松叶蛾 (*Panolis flammea*)、稻弄蝶属 (*Parnara* spp.)、棉红铃虫属 (*Pectinophora* spp.)、潜跳甲属 (*Perileucoptera* spp.)、*Phthorimaea* spp.、柑桔潜叶蛾 (*Phyllocnistis citrella*)、细蛾 (*Phyllonorycter* spp.)、白粉蝶属 (*Pieris* spp.)、荷兰石竹小卷蛾 (*Platynota stultana*)、银纹夜蛾属 (*Plusia* spp.)、小菜蛾 (*Plutella lostella*)、伪巢蛾属 (*Prays* spp.)、斜纹夜蛾属 (*Prodenia* spp.)、烟草天蛾属 (*Protoparce* spp.)、拟粘叶蛾属 (*Pseudaletia* spp.)、大豆夜蛾 (*Pseudoplusia includens*)、玉米螟 (*Pyrausta nubilalis*)、薄荷灰夜蛾 (*Rachiplusia nu*)、禾螟属 (*Schoenobius* spp.)、白禾螟属 (*Scirpophaga* spp.)、黄地老虎 (*Scotia segetum*)、大螟属 (*Sesamia* spp.)、长须卷蛾属 (*Sparganothis* spp.)、粘虫属 (*Spodoptera* spp.)、展足蛾属 (*Stathmopoda* spp.)、花生卷叶麦蛾 (*Stomopteryx subsecivella*)、兴透翅蛾属 (*Synanthedon* spp.)、安第斯马铃薯块茎蛾 (*Tecia solanivora*)、*Thermesia gemmatilis*、带壳衣蛾 (*Tinea pellionella*)、衣蛾 (*Tineola bisselliella*)、卷叶蛾属 (*Tortrix* spp.)、粉纹夜蛾 (*Trichoplusia* spp.)、番茄斑潜蝇 (*Tuta absoluta*)、小灰蝶属 (*Virachola* spp.)。

[1340] 来自直翅目 (*Orthoptera*)，例如，家蟋蟀 (*Acheta domesticus*)、东方蜚蠊 (*Blatta orientalis*)、德国小蠊 (*Blattella germanica*)、*Dichroplus* spp.、螻蛄属 (*Gryllotalpa* spp.)、马德拉蜚蠊 (*Leucophaea maderae*)、飞蝗属 (*Locusta* spp.)、黑蝗属 (*Melanoplus* spp.)、美洲大蠊 (*Periplaneta americana*)、沙漠蝗 (*Schistocerca gregaria*)。

[1341] 来自蚤目 (*Siphonaptera*)，例如，角叶属 (*Ceratophyllus* spp.)、印鼠客蚤 (*Xenopsylla cheopis*)。

[1342] 来自综合目 (*Symphyla*)，例如，么蚰属 (*Scutigereilla* spp.)。

[1343] 来自缨翅目 (*Thysanoptera*)，例如，玉米黄呆蓟马 (*Anaphothrips obscures*)、稻蓟马 (*Baliothrips biformis*)、*Drepanothrips reuteri*、*Enneothrips flavens*、花蓟马属 (*Frankliniella* spp.)、阳蓟马属 (*Heliothrips* spp.)、温室条蓟马 (*Hercinothrips femoralis*)、腹钩蓟马 (*Rhipiphorothrips cruentatus*)、硬蓟马属 (*Scirtothrips* spp.)、*Taeniothrips cardamoni*、牧草虫属 (*Thrips* spp.)。

[1344] 来自缨尾目 (*Thysanura*)，例如，衣鱼 (*Lepisma saccharina*)。

[1345] 植物线虫 (phytoparasitic nematodes) 包括，例如滑刃线虫属 (*Aphelenchoides* spp.)、伞滑刃属 (*Bursaphelenchus* spp.)、双垫刃属 (*Ditylenchus* spp.)、胞囊属 (*Globodera* spp.)、异皮线虫属 (*Heterodera* spp.)、长针线虫 (*Longidorus* spp.)、

根结线虫属 (*Meloidogyne* spp.)、线虫属 (*Pratylenchus* spp.)、香蕉穿孔线虫 (*Radopholus similis*)、毛刺线虫属 (*Trichodorus* spp.)、柑橘半穿刺线虫 (*Tylenchulus semipenetrans*)、剑线虫属 (*Xiphinema* spp.)。

[1346] 本发明的化合物在某些浓度和施用量下还可用作杀虫剂、安全剂、生长调节剂或用于改善植物性质的作用剂,或者用作杀微生物剂,例如用作杀真菌剂、抗霉菌剂、杀菌剂、杀病毒剂(包括针对类病毒的作用剂),或者用作针对 MLO(支原体样生物体)和 RLO(立克次体样生物体)的作用剂。它们还可用于合成其他活性化合物的中间体或前体。

[1347] 活性化合物可转化为常用制剂,例如溶液剂、乳剂、可湿性粉剂、水基和油基混悬剂、散剂、粉剂、糊剂、可溶性散剂、可溶性颗粒剂、用于撒播的颗粒剂、悬乳剂(suspoemulsion)浓缩物、浸渍有活性化合物的天然物质、浸渍有活性化合物的合成物质、肥料和聚合物中的微胶囊剂。

[1348] 这些制剂可以已知的方式生产,例如通过将活性化合物与增充剂(extender)、即液体溶剂和/或固体载体混合,任选地使用表面活性剂、即乳化剂和/或分散剂和/或发泡剂(foam former)。所述制剂可在合适的设备中或者在施用之前或期间制备。

[1349] 适于用作助剂的物质适于向组合物自身或源自其的制剂(例如喷射液、拌种剂)赋予特别的性质,例如某些技术性质和/或特别的生物性质。典型的助剂包括:增充剂、溶剂和载体。

[1350] 合适的增充剂例如为水,极性和非极性有机化学液体,例如来自芳族和非芳族的烃类(例如蜡、烷基苯、烷基萘、氯苯),醇和多元醇(其可以任选地还被取代、醚化和/或酯化),酮(例如丙酮、环己酮),酯(包括脂肪和油)和(聚)酯,单取代和取代的胺、酰胺、内酰胺(例如 N-烷基吡咯烷酮)和内酯,砜和亚砜(例如二甲基亚砜)。

[1351] 如果所用的增充剂为水,则还可以使用例如有机溶剂作为助溶剂。可用的液体溶剂基本包括:芳族化合物(aromatics),例如二甲苯、甲苯或烷基萘;氯化芳族化合物和氯化的脂肪族烃,例如氯苯、氯乙烯或二氯甲烷;脂肪族烃,例如环己烷或蜡,例如矿物油馏分、矿物油和植物;醇,例如丁醇或乙二醇及其醚和酯;酮,例如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮或环己酮;强极性溶剂,例如二甲基亚砜;以及水。

[1352] 根据本发明,载体是天然或合成的、有机或无机物质,其可以为固体或液体,并且与活性化合物混合或结合以用于更好的适用性,特别用于向植物或植物部分施用。固体或液体载体通常为惰性的并且应可用于农业。

[1353] 可用的固体载体包括:

[1354] 例如铵盐,及天然石粉,例如高岭土、粘土、滑石、白垩岩、石英、绿坡缕石、蒙脱土或硅藻土,以及合成石粉,例如精细分散的二氧化硅、氧化铝和硅酸盐;用于颗粒的可用的固体载体包括:例如压碎和分级的天然岩石,例如方解石、大理石、浮石、海泡石和白云石,以及无机和有机粉状物的合成颗粒,以及有机材料如纸、锯屑、椰子壳、玉米芯和烟杆的颗粒;可用的乳化剂和/或发泡剂包括:例如,非离子和阴离子乳化剂,例如聚氧化乙烯脂肪酸酯、聚氧化乙烯脂肪醇醚,例如烷基芳基聚乙二醇醚、烷基磺酸酯、烷基硫酸酯、芳基磺酸酯,以及蛋白水解产物;合适的分散剂为非离子和/或离子的物质,例如来自的类别为醇-POE 和/或-POP 醚、酸和/或 POP POE 酯、烷基芳基和/或 POP POE 醚、脂肪和/或 POP POE 加成物、POE- 和/或 POP- 多元醇衍生物、POE- 和/或 POP- 山梨聚糖或-糖加成物、烷

基或芳基硫酸酯、烷基 - 或芳基 - 磺酸酯以及烷基或芳基磷酸酯, 或者相应的 PO- 醚加成物。此外, 合适的寡聚物或聚合物例如为由乙烯基单体、由丙烯酸、仅由 EO 和 / 或 PO 或由其组合衍生的那些, 例如 (聚) 醇或 (聚) 胺。还可以使用木质素及其磺酸衍生物、未改性和改性的纤维素、芳族和 / 或脂肪族磺酸以及其与甲醛的加成物。

[1355] 在制剂中, 可以使用增粘剂, 例如羧甲基纤维素、天然和合成的粉末、颗粒或乳胶形式的聚合物, 例如阿拉伯树胶、聚乙烯醇和聚乙酸乙烯酯, 或者使用天然磷脂如脑磷脂和卵磷脂以及合成磷脂。

[1356] 可以使用染料, 例如无机颜料, 如氧化铁、氧化钛和普鲁士蓝, 以及有机染料, 例如茜草素染料、偶氮染料和金属酞菁染料, 以及使用痕量的营养物, 例如铁盐、锰盐、硼盐、铜盐、钴盐、钼盐和锌盐。

[1357] 其他添加剂可以为香料、矿物的或植物的任选改性的油、石蜡和营养物 (包括痕量营养物), 例如铁盐、锰盐、硼盐、铜盐、钴盐、钼盐和锌盐。

[1358] 还可以存在稳定剂如低温稳定剂、防腐剂、抗氧化剂、光稳定剂或其他改善化学和 / 或物理稳定性的作用剂。

[1359] 制剂通常包含 0.01-98 重量 % 的活性化合物, 优选 0.5-90%。

[1360] 本发明的活性化合物可以自身使用或用于其制剂中, 包括在与一种或多种合适的杀真菌剂、杀细菌剂、杀螨剂、杀线虫剂、杀虫剂、杀微生物剂、肥料、引诱剂、消毒剂、增效剂、安全剂、信息化学物 (semiochemicals) 和 / 或植物生长调节剂的组合中, 由此从而例如扩大作用谱、延长作用持续时间、增加作用速率、防止排斥或防止抗性进化。此外, 该类型的活性化合物组合能改善植物生长, 增加对高或低温、对干旱或对增加水平的水和 / 或土壤盐度的耐受性, 改善开花性能 (flowering performance), 促进收获并增加产量, 加速成熟, 增加收获的产物的品质和 / 或营养价值, 延长保存期限和 / 或改善收获的产物的可加工性。通过将本发明的活性化合物与混合组分 (mixing partner) 组合, 获得协同作用, 即, 特定混合物的功效大于基于单个组分的功能所预期的功效。通常, 该组合可用作种子处理或用于预混料、罐混料 (tankmixes) 或预拌混料 (readymixes)。

[1361] 任何其他活性化合物能与本发明的活性化合物在宽泛范围、优选 100:1 至 1:100、更优选 5:1 至 1:5 的比来混合。

[1362] 特别有利的混合组分例如为下列:

[1363] 杀虫剂 / 杀螨剂 / 杀线虫剂:

[1364] 在本文中, 由它们的通用名来鉴别的活性化合物为已知的, 并且描述在例如杀虫剂手册 (“The Pesticide Manual” 14 版, British Crop Protection Council 2006) 中, 或可在互联网 (例如 <http://www.alanwood.net/pesticides>) 上得到。

[1365] (1) 乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制剂, 例如

[1366] 氨基甲酸酯类, 例如棉铃威、涕灭威、恶虫威、丙硫克百威、丁酮威、丁酮砒威、西维因、克百威、丁硫克百威、乙硫苯威、仲丁威、伐虫脒、呋线威、异丙威、甲硫威、灭多虫、速灭威、杀线威、抗蚜威、残杀威、硫双威、久效威、啮蚜威、混杀威、XMC 和灭杀威; 或者

[1367] 有机磷酸酯类, 例如高灭磷、甲基吡啶磷、益棉磷、保棉磷、硫线磷、氯氧磷、毒虫畏、氯甲磷、毒死蜱、甲基毒死蜱、蝇毒磷、杀螟腈、甲基内吸磷、二嗪磷、敌敌畏 / DDVP、百治磷、乐果、甲基毒虫畏、乙拌磷、EPN、乙硫磷、灭线磷、氨磺磷、克线磷、杀螟硫磷、倍硫磷、噻

唑磷、庚烯磷、imicyafos、异柳磷、O-(甲氧基氨基硫代磷酰基)水杨酸异丙酯、异噁唑磷、马拉硫磷、灭蚜磷、甲胺磷、杀扑磷、速灭磷、久效磷、二溴磷、氧乐果、乙酰甲胺磷、对硫磷、甲基对硫磷、稻丰散、甲拌磷、伏杀磷、亚胺硫磷、磷胺、辛硫磷、甲基嘧啶磷、丙溴磷、胺丙畏、丙硫磷、吡唑硫磷、哒嗪硫磷、啉硫磷、治螟磷、丁基嘧啶磷、双硫磷、特丁硫磷、杀虫畏、甲基乙拌磷、三唑磷、敌百虫和蚜灭多。

[1368] (2) GABA- 门控氯通道拮抗剂, 例如, 环戊二烯有机氯化物类, 例如氯丹和硫丹; 或苯基吡唑类 (芬普类 (fiprole)), 例如乙虫腈和氟虫腈。

[1369] (3) 钠通道调节剂 / 电压依赖性钠通道阻断剂, 例如

[1370] 拟除虫菊酯类, 例如氟丙菊酯、丙烯菊酯、d- 顺式 - 反式丙烯菊酯、d- 反式丙烯菊酯、联苯菊酯、生物丙烯菊酯、生物丙烯菊酯 s- 环戊烯基异构体、生物苄呋菊酯、乙氰菊酯、氟氯氰菊酯、β- 氟氯氰菊酯、三氟氯氰菊酯、λ- 三氟氯氰菊酯、γ- 三氟氯氰菊酯、氯氰菊酯、α- 氯氰菊酯、β- 氯氰菊酯、θ- 氯氰菊酯、ζ- 氯氰菊酯、苯氰菊酯 [(1R)- 反式 - 异构体]、溴氰菊酯、烯炔菊酯 [(EZ)-(1R)- 异构体]、顺式氰戊菊酯、依芬普司、甲氰菊酯、氰戊菊酯、氟氰戊菊酯、氟氯苯菊酯、τ- 氟胺氰菊酯、苄螨醚、炔咪菊酯、噻噁菊酯、苄氯菊酯、苯醚菊酯 [(1R)- 反式 - 异构体]、炔丙菊酯、除虫菊酯 (除虫菊)、苄呋菊酯、氟硅菊酯、七氟菊酯、胺菊酯、胺菊酯 [(1R)- 异构体]、四溴菊酯和四氟苯菊酯; 或 DDT; 或甲氧滴滴涕。

[1371] (4) 烟碱乙酰胆碱受体 (nAChR) 激动剂, 例如新烟碱类, 例如啉虫脒、噻虫胺、呋虫胺、吡虫啉、烯啶虫胺、噻虫啉和噻虫嗪; 或烟碱。

[1372] (5) 烟碱乙酰胆碱受体 (nAChR) 变构活化剂, 例如多杀霉素类, 例如乙基多杀菌素和多杀菌素。

[1373] (6) 氯通道活化剂, 例如

[1374] 阿凡曼菌素 / 米尔贝霉素, 例如阿维菌素、甲氨基阿维菌素本甲酸盐、雷皮菌素和密灭汀。

[1375] (7) 保幼激素模拟剂 (imitator), 例如保幼激素类似物, 例如烯虫乙酯、烯虫炔酯和甲氧普林; 或苯氧威; 或吡丙醚。

[1376] (8) 具有未知或非特异性作用机制的活性化合物, 例如烷基卤化物, 例如甲基溴和其他烷基路化为; 或三氯硝基甲烷; 或磺酰氟; 或硼砂; 或吐酒石。

[1377] (9) 选择性拒食素, 例如吡蚜酮; 或氟啉虫酰胺。

[1378] (10) 螨生长抑制剂, 例如四螨嗪、噻螨酮和氟螨嗪; 或乙螨唑。

[1379] (11) 昆虫肠膜的微生物破坏剂 (disruptors), 例如苏云金芽孢杆菌以色列亚种、球形芽孢杆菌、苏云金芽孢杆菌鲇泽亚种、苏云金芽孢杆菌库尔斯塔克亚种、苏云金芽孢杆菌拟步行甲亚种, 以及 BT 植物蛋白; Cry1Ab、Cry1Ac、Cry1Fa、Cry2Ab、mCry3A、Cry3Ab、Cry3Bb、Cry34/35Ab1。

[1380] (12) 氧化磷酸化抑制剂, ATP 破坏剂, 例如丁醚脲; 或有机锡化合物, 例如三唑锡、三环锡和六苯丁锡氧; 或克螨特; 或四氯杀螨砒。

[1381] (13) 通过中断 H 质子梯度而起效的氧化磷酸化偶联破坏剂, 例如溴虫腈、DNOC 和氟虫胺。

[1382] (14) 烟碱乙酰胆碱受体拮抗剂, 例如杀虫磺、巴丹盐酸盐、杀虫环 (thiocylam) 和杀虫双。

[1383] (15) 几丁质生物合成抑制剂 0 型, 例如双三氟虫脲、氟啶脲、除虫脲、氟螨脲、氟虫脲、氟铃脲、虱螨脲、双苯氟脲、多氟脲、氟苯脲和杀铃脲。

[1384] (16) 几丁质生物合成抑制剂 I 型, 例如噻嗪酮。

[1385] (17) 双翅类昆虫的蜕皮破坏剂, 例如, 灭蝇胺。

[1386] (18) 蜕皮激素受体激动剂, 例如环虫酰肼、氯虫酰肼、甲氧虫酰肼和虫酰肼。

[1387] (19) 章鱼胺能激动剂, 例如双甲脒。

[1388] (20) 络合物 -III 电子传输抑制剂, 例如伏蚁脞 (hydramethylnone); 或灭螨醌; 或噁螨酯。

[1389] (21) 络合物 -I 电子传输抑制剂, 例如 METI 杀螨剂, 例如啞螨醚、啞螨酯、啞螨醚、啞螨灵、吡螨胺和啞虫酰胺; 或鱼藤酮 (Derris)。

[1390] (22) 电压依赖性钠通道阻断剂, 例如茛虫威; 或氰氟虫腙。

[1391] (23) 乙酰辅酶 A 羧化酶的抑制剂, 例如特窗酸和 tetramic 酸衍生物, 例如螺螨酯、螺甲螨酯和螺虫乙酯。

[1392] (24) 络合物 -IV 电子传输抑制剂, 例如膦类化合物, 例如磷化铝、磷化钙、磷化氢和磷化锌; 或氰化物。

[1393] (25) 络合物 -IV 电子传输抑制剂, 例如腈吡螨酯。

[1394] (28) 利阿诺定受体效应子, 例如二酰胺类, 例如氯虫酰胺和氟虫酰胺。

[1395] 其他具有未知作用机制的活性化合物例如磺胺螨酯、印楝素、benclothiaz、苯螨特、联苯肼酯、溴螨酯、灭螨猛、冰晶石、氰虫酰胺 (Cyazypyr)、丁氟螨酯、三氯杀螨醇、氟螨嗪、fluensulfone、啞虫胺、丁烯氟虫腙、氟吡菌酰胺、呋喃虫酰肼、氯噻啉、异菌脲、啞虫丙醚、pyrifluquinazon 和碘甲烷; 以及基于强固芽孢杆菌 (I-1582, BioNeem, Votivo) 的其他制剂, 以及下列已知的活性化合物:

[1396] 3-溴-N-{2-溴-4-氯-6-[(1-环丙基乙基)氨基甲酰基]苯基}-1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺 (由 W02005/077934 已知), 4-{[(6-溴吡啶-3-基)甲基](2-氟乙基)氨基}呋喃-2(5H)-酮 (由 W02007/115644 已知), 4-{[(6-氟吡啶-3-基)甲基](2,2-二氟乙基)氨基}呋喃-2(5H)-酮 (由 W02007/115644 已知), 4-{[(2-氯-1,3-噻唑-5-基)甲基](2-氟乙基)氨基}呋喃-2(5H)-酮 (由 W02007/115644 已知), 4-{[(6-氯吡啶-3-基)甲基](2-氟乙基)氨基}呋喃-2(5H)-酮 (由 W02007/115644 已知), 4-{[(6-氯吡啶-3-基)甲基](2,2-二氟乙基)氨基}呋喃-2(5H)-酮 (由 W02007/115644 已知), 4-{[(6-氯-5-氟吡啶-3-基)甲基](甲基)氨基}呋喃-2(5H)-酮 (由 W02007/115643 已知), 4-{[(5,6-二氯吡啶-3-基)甲基](2-氟乙基)氨基}呋喃-2(5H)-酮 (由 W02007/115646 已知), 4-{[(6-氯-5-氟吡啶-3-基)甲基](环丙基)氨基}呋喃-2(5H)-酮 (由 W02007/115643 已知), 4-{[(6-氯吡啶-3-基)甲基](环丙基)氨基}呋喃-2(5H)-酮 (由 EP-A-0539588 已知), 4-{[(6-氯吡啶-3-基)甲基](甲基)氨基}呋喃-2(5H)-酮 (由 EP-A-0539588 已知), {1-(6-氯吡啶-3-基)乙基}(甲基)氧化- λ^4 -亚硫烷基}氨基脒 (由 W02007/149134 已知) 及其非对映异构体 {[(1R)-1-(6-氯吡啶-3-基)乙基](甲基)氧化- λ^4 -亚硫烷基}氨基脒 (A) 和 {[(1S)-1-(6-氯吡啶-3-基)乙基](甲基)氧化- λ^4 -亚硫烷基}氨基脒 (B) (同样由 W02007/149134 已知) 以及虱虫啞 (同样由 W02007/149134 已知) 及其非对映异构

体 [(R)-甲基(氧化)]{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}- λ^4 -亚硫烷基]氨脒(A1)和[(S)-甲基(氧化)]{(1S)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}- λ^4 -亚硫烷基]氨脒(A2)(指定为非对映异构体A组(由W02010/074747、W02010/074751已知)), [(R)-甲基(氧化)]{(1S)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}- λ^4 -亚硫烷基]氨脒(B1)和[(S)-甲基(氧化)]{(1R)-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}- λ^4 -亚硫烷基]氨脒(B2)(指定为非对映异构体B组(同样由W02010/074747、W02010/074751已知))以及11-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-12-羟基-1,4-二氧杂-9-氮杂二螺[4.2.4.2]十四碳-11-烯-10-酮(由W02006/089633已知),3-(4'-氟-2,4-二甲基联苯基-3-基)-4-羟基-8-氧杂-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(由W02008/067911已知),1-{2-氟-4-甲基-5-[(2,2,2-三氟乙基)亚硫酰基]苯基}-3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺(由W02006/043635已知),[(3S,4aR,12R,12aS,12bS)-3-[(环丙基羰基)氧]-6,12-二羟基-4,12b-二甲基-11-氧代-9-(吡啶-3-基)-1,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-十氢-2H,11H-苯并[f]吡喃并[4,3-b]色满-4-基]甲基环丙烷羧酸酯(由W02008/066153已知),2-氰基-3-(二氟甲氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(由W02006/056433已知),2-氰基-3-(二氟甲氧基)-N-甲基苯磺酰胺(由W02006/100288已知),2-氰基-3-(二氟甲氧基)-N-乙基苯磺酰胺(由W02005/035486已知),4-(二氟甲氧基)-N-乙基-N-甲基-1,2-苯并噻唑-3-胺1,1-二氧化物(由W02007/057407已知),N-[1-(2,3-二甲基苯基)-2-(3,5-二甲基苯基)乙基]-4,5-二氢-1,3-噻唑-2-胺(由W02008/104503已知),{1'-[(2E)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯-1-基]-5-氟螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1(2H)-基}(2-氯吡啶-4-基)甲酮(由W02003/106457已知),3-(2,5-二甲基苯基)-4-羟基-8-甲氧基-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(由W02009/049851已知),3-(2,5-二甲基苯基)-8-甲氧基-2-氧代-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-烯-4-基乙基碳酸酯(由W02009/049851已知),4-(丁-2-炔-1-基氧基)-6-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-5-氟嘧啶(由W02004/099160已知),(2,2,3,3,4,4,5,5-八氟戊基)(3,3,3-三氟丙基)丙二腈(由W02005/063094已知),(2,2,3,3,4,4,5,5-八氟戊基)(3,3,4,4,4-五氟丁基)丙二腈(由W02005/063094已知),8-[2-(环丙基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-3-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(由W02007/040280已知),2-乙基-7-甲氧基-3-甲基-6-[(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂苣-6-基)氧基]喹啉-4-基甲基碳酸酯(由JP2008/110953已知),2-乙基-7-甲氧基-3-甲基-6-[(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂苣-6-基)氧基]喹啉-4-基乙酸酯(由JP2008/110953已知),PF1364(CAS登记号1204776-60-2)(由JP2010/018586已知),5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基]-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲腈(由W02007/075459已知),5-[5-(2-氯吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基]-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲腈(由W02007/075459已知),4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基]-2-甲基-N-{2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基}苯甲酰胺(由W02005/085216已知),4-{[(6-氯吡啶-3-基)甲基](环丙基)氨基}-1,3-噁唑-2(5H)-酮、4-{[(6-氯吡啶-3-基)甲基](2,2-二氟乙基)氨基}-1,3-噁唑-2(5H)-酮、4-{[(6-氯吡啶-3-基)甲基](乙基)氨基}-1,3-噁唑-2(5H)-酮、4-{[(6-氯吡啶-3-基)甲基](甲基)氨基}-1,3-噁

唑-2(5H)-酮(所有均由 W02010/005692 已知), NNI-0711(由 W02002/096882 已知), 1-乙酰基-N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-甲氧基丙-2-基)-3-异丁基苯基]-N-异丁酰基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺(由 W02002/096882 已知), 2-[2-([3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]羰基)氨基)-5-氯-3-甲基苯甲酰基]-2-甲基肼羧酸甲酯(由 W02005/085216 已知), 2-[2-([3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]羰基)氨基)-5-氰基-3-甲基苯甲酰基]-2-乙基肼羧酸甲酯(由 W02005/085216 已知), 2-[2-([3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]羰基)氨基)-5-氰基-3-甲基苯甲酰基]-2-甲基肼羧酸甲酯(由 W02005/085216 已知), 2-[3,5-di 溴-2-([3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]羰基)氨基)苯甲酰基]-1,2-二乙基肼羧酸甲酯(由 W02005/085216 已知), 2-[3,5-二溴-2-([3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]羰基)氨基)苯甲酰基]-2-乙基肼羧酸甲酯(由 W02005/085216 已知), (5RS,7RS;5RS,7SR)-1-(6-氯-3-吡啶基甲基)-1,2,3,5,6,7-六氢-7-甲基-8-硝基-5-丙氧基咪唑并[1,2-a]吡啶(由 W02007/101369 已知), 2-{6-[2-(5-氟吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-基]吡啶-2-基}嘧啶(由 W02010/006713 已知), 2-{6-[2-(吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-基]吡啶-2-基}嘧啶(由 W02010/006713 已知), 1-(3-氯吡啶-2-基)-N-[4-氰基-2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)苯基]-3-{[5-(三氟甲基)-1H-四唑-1-基]甲基}-1H-吡唑-5-甲酰胺(由 W02010/069502 已知), 1-(3-氯吡啶-2-基)-N-[4-氰基-2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)苯基]-3-{[5-(三氟甲基)-2H-四唑-2-基]甲基}-1H-吡唑-5-甲酰胺(由 W02010/069502 已知), N-[2-(叔丁基氨基甲酰基)-4-氰基-6-甲基苯基]-1-(3-氯吡啶-2-基)-3-{[5-(三氟甲基)-1H-四唑-1-基]甲基}-1H-吡唑-5-甲酰胺(由 W02010/069502 已知), N-[2-(叔丁基氨基甲酰基)-4-氰基-6-甲基苯基]-1-(3-氯吡啶-2-基)-3-{[5-(三氟甲基)-2H-四唑-2-基]甲基}-1H-吡唑-5-甲酰胺(由 W02010/069502 已知)以及(1E)-N-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-N'-氰基-N-(2,2-二氟乙基)乙脒(由 W02008/009360 已知)。

[1397] 在本发明的一个优选实施方案中,向农作物保护组合物另外添加渗透剂以增强作用。合适的渗透剂还包括例如促进式(I)的化合物在喷射涂层中的可用性的物质。这些包括例如矿物质和植物油。合适的油为所有矿物油或植物油(改性或其他的),其可通常用于农业化学组合物。实例包括向日葵油、油菜籽油、橄榄油、蓖麻油、菜籽油、玉米籽油、棉籽油和大豆油或者所提及的油的酯。优选的是油菜籽油、向日葵油以及它们的甲酯或乙酯,尤其是油菜籽油甲酯。

[1398] 渗透剂在本发明组合物中的浓度可以在广泛的范围内变化。对于配制成的农作物保护组合物,其通常为 1-95 重量%,优选为 1-55 重量%,更优选 15-40 重量%。在即用组合物(喷射液)中,浓度通常为 0.1-10g/l,优选为 0.5-5g/l。

[1399] 当用作杀虫剂时,本发明的活性化合物还可以存在于其可商购的制剂中,并为由这些制剂制备的使用形式,作为与增效剂的混合物。增效剂为增加活性化合物作用的化合物,而不需要添加的增效剂为自身活性的。

[1400] 当用作杀虫剂时,本发明的活性化合物还存在于其可商购制剂中,并且处于由这些制剂制备的使用形式,作为与抑制剂的混合物,所述抑制剂降低活性化合物在用于植物环境之后在植物部分的表面上或在植物组织中的降解。

[1401] 由可商购制剂制备的使用形式的活性化合物含量可在宽泛限度内变化。施用形式的活性化合物浓度可以为 0.00000001-95 重量%，优选 0.00001-1 重量% 的活性化合物。

[1402] 所述化合物可以适于使用形式的常用方式来施用。

[1403] 可根据本发明处理所有植物和植物部分。在本文中，植物被理解为表示所有植物和植物种群，例如期望的和 not 期望的野生植物或作物（包括天然存在的作物）。作为可以通过常规育种和最优化方法或通过生物技术和基因工程方法或这些方法的组合而获得的植物，包括转基因植物并包括能或不能由品种产权保护的植物品种。可以被提及的实例为重要作物，例如谷物（小麦、稻米）、玉米、大豆、马铃薯、甜菜、番茄、豌豆和其他蔬菜物种、棉花、烟草、油菜以及水果植物（具有的果实为苹果、梨、柑橘果实和葡萄）。植物部分应被理解为表示植物的所有地上和地下部分和器官，例如芽、叶、花和根，实例包括叶子、针叶、茎、树干、花、子实体、果实和种子，还有根、块茎和根茎。植物部分还包括收获的材料以及无性繁殖和有性繁殖的材料，例如切屑、块茎、根茎、幼枝和种子。

[1404] 本发明的使用活性化合物的植物和植物部分的处理直接实施或通过下述实施，即使化合物通过常用处理方法在其周围、环境或贮存空间上发挥作用，例如通过浸渍、喷射、蒸发、雾化、溅射、刷涂、注射，并且在繁殖材料的情况、特别在种子的情况中，还通过涂覆一层或多层涂层。

[1405] 如上述已经提及的，可以根据本发明处理所有植物及其部分。在优选的实施方案中，处理野生植物物种和植物栽培品种或者通过常规生物学育种、例如交叉融合或原生质体融合而获得的那些，以及它们的部分。在其他优选实施方案中，处理通过基因工程（若适当的，与常规方法（Genetically Modified Organisms）组合）获得的转基因植物和植物栽培品质，以及它们的部分。术语“部分”或“植物的部分”或“植物部分”已如上所解释。

[1406] 更优选地，根据本发明处理植物栽培品种的植物为可商购的或正在使用的。植物栽培品种被理解为表示具有新性质（“特性”）的植物，并且其已经通过常规育种、通过突变或通过重组 DNA 技术而获得。它们可以为栽培品种、生物型和基因型。

[1407] 根据植物的类型和栽培品种、其基因位点和生长条件（土壤、气候、生育期、营养），还可以通过超加性（“增效”）作用来完成本发明的处理。例如，可能的情况（possibilities）包括降低的施用量和 / 或活性谱的扩展和 / 或根据本发明方法而可用的化合物和组合物的活性的增加、更好的植物生长、增加的对高或低温的耐受性、增加的对干旱或对水和土壤盐度的水平的耐受性、增加的开花行为、更容易收获、加速的成熟、更高的产量、收获的产物的更高的品质和 / 或更高的营养价值、增加的贮存期限和 / 或收获的产物的可加工性，其超过了通常所预期的作用。

[1408] 本发明的活性化合物不仅针对植物、卫生 and 贮存产品害虫发挥作用，而且还在针对动物寄生虫（体表寄生虫和体内寄生虫）的兽医领域中发挥作用，例如硬蜱、软蜱、疥螨、叶螨、苍蝇（咬和舔）、寄生蝇幼虫，虱子，毛虱，羽虱和跳蚤。这些寄生虫包括：

[1409] 来自 Anoplurida 目，例如血虱属（*Haematopinus* spp.）、毛虱属（*Linognathus* spp.）、虱属（*Pediculus* spp.）、Phtirus spp. 和管虱属（*Solenopotes* spp.）。

[1410] 来自食毛目（Mallophaga）及钝角亚目（Amblycerina）和细角亚目（Ischnocerina），例如毛羽虱属（*Trimenopon* spp.）、禽虱属（*Menopon* spp.）、巨羽虱属（*Trinoton* spp.）、牛羽虱属（*Bovicola* spp.）、*Werneckiella* spp.、*Lepikentron* spp.、畜

虱属 (*Damal ina* spp.)、嚼虱属 (*Trichodectes* spp.) 和猫羽虱属 (*Felicola* spp.)。

[1411] 来自双翅目 (*Diptera*) 及长角亚目 (*Nematocera*) 和短角亚目 (*Brachycera*)，例如伊蚊属 (*Aedes* spp.)、按蚊属 (*Anopheles* spp.)、库蚊属 (*Culex* spp.)、蚋属 (*Simulium* spp.)、真蚋属 (*Eusimulium* spp.)、白蛉属 (*Phlebotomus* spp.)、罗蛉属 (*Lutzomyia* spp.)、库蠓属 (*Culicoides* spp.)、斑虻属 (*Chrysops* spp.)、瘤虻属 (*Hybomitra* spp.)、黄虻属 (*Atylotus* spp.)、虻属 (*Tabanus* spp.)、麻虻属 (*Haematopota* spp.)、*Philipomyia* spp.、蜂虻属 (*Braula* spp.)、家蝇属 (*Musca* spp.)、齿股蝇属 (*Hydrotaea* spp.)、螫蝇属 (*Stomoxys* spp.)、黑角蝇属 (*Haematobia* spp.)、莫蝇属 (*Morelia* spp.)、厕蝇属 (*Fannia* spp.)、舌蝇属 (*Glossina* spp.)、丽蝇属 (*Calliphora* spp.)、绿蝇属 (*Lucilia* spp.)、金蝇属 (*Chrysomyia* spp.)、污蝇属 (*Wohlfahrtia* spp.)、麻蝇属 (*Sarcophaga* spp.)、狂蝇属 (*Oestrus* spp.)、皮蝇属 (*Hypoderma* spp.)、冒蝇属 (*Gasterophilus* spp.)、虱蝇属 (*Hippobosca* spp.)、羊虱蝇属 (*Lipoptena* spp.) 和蜚蝇属 (*Melophagus* spp.)。

[1412] 来自蚤目 (*Siphonaptera*)，例如蚤属 (*Pulex* spp.)、栳首蚤属 (*Ctenocephalides* spp.) (犬栳首蚤 (*Ctenocephalides canis*)、猫栳首蚤 (*Ctenocephalides felis*))、客蚤属 (*Xenopsylla* spp.) 和角叶蚤属 (*Ceratophyllus* spp.)。

[1413] 来自异翅目 (*Heteroptera*)，例如臭虫属 (*Cimex* spp.)、锥猎蝽属 (*Triatoma* spp.)、红猎蝽属 (*Rhodnius* spp.) 和锥蝽属 (*Panstrongylus* spp.)。

[1414] 来自蜚蠊目 (*Blattaria*)，例如东方蜚蠊 (*Blatta orientalis*)、美洲大蠊 (*Periplaneta americana*)、德国蠊 (*Blattella germanica*) 和夏柏拉蟑螂属 (*Supella* spp.)。

[1415] 来自蝉螨亚纲 (*Acari* (*Acarina*)) 及后气门目 (*Metastigmata*) 和中气门目 (*Mesostigmata*)，例如说缘缘蜱属 (*Argas* spp.)、钝缘蜱属 (*Ornithodoros* spp.)、残喙蜱属 (*Otobius* spp.)、硬蜱属 (*Ixodes* spp.)、花蜱属 (*Amblyomma* spp.)、牛蜱属 (*Boophilus* spp.)、革蜱属 (*Dermacentor* spp.)、*Haemophysalis* spp.、璃眼蜱属 (*Hyalomma* spp.)、扇头蜱属 (*Rhipicephalus* spp.)、皮刺螨属 (*Dermanyssus* spp.)、刺利螨属 (*Raillietia* spp.)、肺刺螨属 (*Pneumonyssus* spp.)、胸刺螨属 (*Sternostoma* spp.) 和蜂螨属 (*Varroa* spp.)。

[1416] 来自轴螨目 (*Actiniedida*) (前气门亚目 (*Prostigmata*)) 和粉螨目 (*Acaridida*) (无气门亚目 (*Astigmata*))，例如锋盾螨属 (*Acarapis* spp.)、姬螯螨属 (*Cheyletiella* spp.)、禽螯螨属 (*Ornithocheyletia* spp.)、肉螨属 (*Myobia* spp.)、疮螨属 (*Psorergates* spp.)、蠕形螨属 (*Demodex* spp.)、恙螨属 (*Trombicula* spp.)、*Listrophorus* spp.、粉螨属 (*Acarus* spp.)、食酪螨属 (*Tyrophagus* spp.)、嗜木螨属 (*Caloglyphus* spp.)、颈下螨属 (*Hypodectes* spp.)、翅螨属 (*Pterolichus* spp.)、痒螨属 (*Psoroptes* spp.)、皮螨属 (*Chorioptes* spp.)、耳疥螨属 (*Otodectes* spp.)、疥螨属 (*Sarcoptes* spp.)、耳螨属 (*Notoedres* spp.)、疥螨属 (*Knemidocoptes* spp.)、气囊螨属 (*Cytodites* spp.) 和鸡雏螨属 (*Laminosioptes* spp.)。

[1417] 式 (I) 的本发明活性化合物还适于防治节肢动物，所述节肢动物侵袭：农业牲畜，

例如牛、绵羊、山羊、马、猪、驴、骆驼、水牛、兔子、鸡、火鸡、鸭、鹅、蜜蜂；其他驯养动物，狗、猫、笼养鸟、观赏鱼；以及所谓的实验动物，例如仓鼠、豚鼠、大鼠和小鼠。对这些节肢动物的防治旨在降低死亡和生产能力（肉、牛奶、羊毛、兽皮、蛋、蜂蜜等的生产能力）降低的情况，并且由此通过使用本发明的活性化合物，更经济和更简易的畜牧业成为可能。

[1418] 本发明的活性化合物以已知的方式通过下述而用于兽医领域和畜牧业：通过例如片剂、胶囊剂、饮剂、兽用顿服剂 (drench)、颗粒剂、糊剂、大丸剂 (bolus)、喂服 (feed-through) 法和栓剂的形式肠内给药；通过肠胃外给药，例如通过注射（肌内、皮下、静脉内、腹膜内等）、植入、通过鼻内给药、通过例如浸渍或沐浴、喷射、泼浇和点滴 (spotting on)、洗涤和撒粉的形式真皮应用 (dermal use)，以及还借助包含活性化合物的模制品，例如颈圈、耳标、尾标、肢体缚带、缰绳、标识装置等。

[1419] 当用于家畜、家禽和驯养动物等时，式 (I) 的活性化合物可以包含 1-80 重量 % 活性化合物的制剂（例如，粉末、乳液、流动制剂 (flowables)）形式直接使用或在稀释 100-10000 倍之后使用，或者他们可以以化学溶剂形式施用。

[1420] 还已发现，本发明的化合物针对破坏工业材料的昆虫具有强杀虫作用。

[1421] 下列昆虫可以实例的方式提及，并且作为优选但非限制性的：

[1422] 甲虫，例如北美家天牛 (*Hylotrupes bajulus*)、*Chlorophorus pilosis*、家具窃蠹 (*Anobium punctatum*)、报死窃蠹 (*Xestobium rufovillosum*)、梳角细脉窃蠹 (*Ptilinus pecticornis*)、*Dendrobium pertinex*、松窃蠹 (*Ernobius mollis*)、*Priobium carpini*、褐粉蠹 (*Lyctus brunneus*)、非洲粉蠹 (*Lyctus africanus*)、南方粉蠹 (*Lyctus planicollis*)、栎粉蠹 (*Lyctus linearis*)、柔毛粉蠹 (*Lyctus pubescens*)、*Trogoxylon aequale*、鳞毛粉蠹 (*Minthes rugicollis*)、材小蠹种 (*Xyleborus spec.*)、*Tryptodendron spec.*、咖啡黑长蠹 (*Apate monachus*)、*Bostrychus capucins*、褐异翅长蠹 (*Heterobostrychus brunneus*)、荆长蠹种 (*Sinoxylon spec.*)、竹长蠹 (*Dinoderus minutus*)；

[1423] 膜翅目昆虫 (Hymenoptera)，例如大树峰 (*Sirex juvencus*)、西藏大树峰 (*Urocerus gigas*)、泰加大树峰 (*Urocerus gigas taignus*)、*Urocerus augur*；

[1424] 白蚁 (termites)，例如欧洲木白蚁 (*Kaloterms flavicollis*)、麻头堆砂白蚁 (*Cryptoterms brevis*)、灰点异白蚁 (*Heteroterms indicola*)、欧美散白蚁 (*Reticulitermes flavipes*)、桑特散白蚁 (*Reticulitermes santonensis*)、南欧网纹白蚁 (*Reticulitermes lucifugus*)、达尔文澳白蚁 (*Mastoterms darwiniensis*)、内达华古白蚁 (*Zootermopsis nevadensis*)、家白蚁 (*Coptoterms formosanus*)；

[1425] 蠹虫 (bristletails)，例如衣鱼 (*Lepisma saccharina*)。

[1426] 本文的工业材料被理解为表示无生命的材料，例如塑料、粘合剂、浆料、纸和纸板、皮革、木材、加工的木质产品以及涂料组合物。

[1427] 即用组合物还可以任选地包含其他杀虫剂，并且任选地还包含一种或多种杀真菌剂。

[1428] 对于用于混合的可能的其他搭配，参考上述杀虫剂和杀真菌剂。

[1429] 此外，本发明的化合物可用于保护与盐水或苦咸水接触的物体、特别是外壳、屏幕、网、建筑物、系泊设备和信号系统免受结垢。

[1430] 此外,本发明的组合可单独或与其他活性化合物组合地用作抗结垢组合物。

[1431] 活性化合物还适于防治驯养领域中、卫生领域中以及保护贮存的产物方面的动物害虫,特别是昆虫、蛛形纲动物和螨虫类,其能在封闭空间、例如民房、工厂大厅、办公室、车辆舱室等中发现。它们可单独或与家用杀虫产品中的其他活性化合物和助剂组合地用于防治这些害虫。它们有效地针对敏感且有抗性的物种,并且针对所有发育阶段。这些害虫包括:

[1432] 来自蝎目 (Scorpionidea),例如,地中海黄蝎 (*Buthus occitanus*)。

[1433] 来自蜱螨目 (Acarina),例如波斯锐缘蜱 (*Argas persicus*)、鸽锐缘蜱 (*Argas reflexus*)、苔螨属 (*Bryobia* spp.)、鸡皮刺螨 (*Dermanyssus gallinae*)、家甜食螨 (*Glyciphagus domesticus*)、非洲钝缘蝶 (*Ornithodoros moubat*)、血红扇头蜱 (*Rhipicephalus sanguineus*)、阿氏真恙螨 (*Trombicula alfreddugesi*)、*Neutrombicula autumnalis*、特嗜皮螨 (*Dermatophagoides pteronissimus*)、法嗜皮螨 (*Dermatophagoides forinae*)。

[1434] 来自蜘蛛目 (Araneae),例如,捕鸟蛛 (*Aviculariidae*)、圆蛛 (*Araneidae*)。

[1435] 来自盲蛛目 (Opiliones),例如螯蝎 (*Pseudoscorpiones chelifera*)、*Pseudoscorpiones cheiridium*、长脚盲蛛 (*Opiliones phalangium*)。

[1436] 来自等足目 (Isopoda),例如,壁潮虫 (*Oniscus asellus*)、鼠妇 (*Porcellio scaber*)。

[1437] 来自倍足目 (Diplopoda),例如 *Blaniulus guttulatus*、山蛰虫属 (*Polydesmus* spp.)。

[1438] 来自唇足目 (Chilopoda),例如,地蜈蚣属 (*Geophilus* spp.)。

[1439] 来自衣鱼目 (Zygentoma),例如栉衣鱼属 (*Ctenolepisma* spp.)、衣鱼 (*Lepisma saccharina*)、盗火虫 (*Lepismodes inquilinus*)。

[1440] 来自蜚蠊目 (Blattaria),例如东方蜚蠊 (*Blatta orientalis*)、德国小蠊 (*Blattella germanica*)、亚洲蠊 (*Blattella asahinai*)、马德拉蜚蠊 (*Leucophaea maderae*)、角腹蠊属 (*Panchlora* spp.)、木蠊属 (*Parcoblatta* spp.)、澳洲大蠊 (*Periplaneta australasiae*)、美洲大蠊 (*Periplaneta Americana*)、大褐大蠊 (*Periplaneta brunnea*)、烟色大蠊 (*Periplaneta fuliginosa*)、棕带蜚蠊 (*Supella longipalpa*)。

[1441] 来自跳跃目 (Saltatoria),例如,家蟋 (*Acheta domesticus*)。

[1442] 来自革翅目 (Dermaptera),例如,欧洲球螋 (*Forficula auricularia*)。

[1443] 来自等翅目 (Isoptera),例如木白蚁属 (*Kaloterms* spp.)、散白蚁属 (*Reticulitermes* spp.)。

[1444] 来自啮虫目 (Psocoptera),例如 *Lepinatus* spp.、粉啮虫属 (*Liposcelis* spp.)。

[1445] 来自鞘翅目 (Coleoptera),例如圆皮蠹属 (*Anthrenus* spp.)、毛皮蠹属 (*Attagenus* spp.)、皮蠹属 (*Dermestes* spp.)、长头谷盗 (*Latheticus oryzae*)、*Necrobia* spp.、蛛甲属 (*Ptinus* spp.)、谷蠹 (*Rhizopertha dominica*)、谷象 (*Sitophilus granarius*)、米象 (*Sitophilus oryzae*)、玉米象 (*Sitophilus zeamais*)、药材甲 (*Stegobium paniceum*)。

[1446] 来自双翅目 (Diptera), 例如埃及伊蚊 (*Aedes aegypti*)、白纹伊蚊 (*Aedes albopictus*)、带喙伊蚊 (*Aedes taeniorhynchus*)、按蚊属 (*Anopheles* spp.)、红头丽蝇 (*Calliphora erythrocephala*)、高额麻虻 (*Chrysozona pluvialis*)、五带单色库蚊 (*Culex quinquefasciatus*)、尖音库蚊 (*Culex pipiens*)、环喙库蚊 (*Culex tarsalis*)、果蝇属 (*Drosophila* spp.)、夏厕蝇 (*Fannia canicularis*)、家蝇 (*Musca domestica*)、白蛉属 (*Phlebotomus* spp.)、*Sarcophaga carnaria*、蚋属 (*Simulium* spp.)、厩螫蝇 (*Stomoxys calcitrans*)、欧洲大蚊 (*Tipula paludosa*)。

[1447] 来自鳞翅目 (Lepidoptera), 例如小蜡螟 (*Achroia grisella*)、大蜡螟 (*Galleria mellonella*)、印度谷螟 (*Plodia interpunctella*)、木塞谷蛾 (*Tinea cloacella*)、袋谷蛾 (*Tinea pellionella*)、幕谷蛾 (*Tineola bisselliella*)。

[1448] 来自蚤目 (Siphonaptera), 例如犬栉首蚤 (*Ctenocephalides canis*)、猫栉首蚤 (*Ctenocephalides felis*)、人蚤 (*Pulex irritans*) 穿皮潜蚤 (*Tunga penetrans*)、印鼠客蚤 (*Xenopsylla cheopis*)。

[1449] 来自膜翅目 (Hymenoptera), 例如广布弓背蚁 (*Camponotus herculeanus*)、黑臭蚁 (*Lasius fuliginosus*)、黑蚁 (*Lasius niger*)、*Lasius umbratus*、小家蚁 (*Monomorium pharaonis*)、*Paravespula* spp.、铺道蚁 (*Tetramorium caespitum*)。

[1450] 来自虱目 (Anoplura), 例如头虱 (*Pediculus humanus capitis*)、体虱 (*Pediculus humanus corporis*)、癭绵蚜属 (*Pemphigus* spp.)、*Phylloera vastatrix*、阴虱 (*Phthirus pubis*)。

[1451] 来自异翅目 (Heteroptera), 例如热带臭虫 (*Cimex hemipterus*)、温带臭虫 (*Cimex lectularius*)、长红猎蝽 (*Rhodinus prolixus*)、侵扰锥猎蝽 (*Triatoma infestans*)。

[1452] 在家用杀虫剂领域, 它们可单独使用或与其他合适的活性化合物组合地使用, 所述其他合适的活性化合物例如磷酸酯、氨基甲酸酯、拟除虫菊酯、新烟碱、生长调节剂或来自其他已知的杀虫剂类型的活性化合物。

[1453] 它们可用于: 气雾剂、无压喷射产品, 例如泵和雾化喷射器 (atomizer sprays)、自动雾化系统、喷雾器、泡沫剂、凝胶、具有由纤维素或塑料制成的蒸发片的蒸发产品、液体蒸发仪、凝胶和膜蒸发仪、推进剂驱动的蒸发仪、无能源或无动力蒸发系统、捕蛾纸、捕蛾袋和捕蛾胶; 作为颗粒或粉剂而用于抛撒的饵料中或毒饵站中。

[1454] 本发明的式 (I) 化合物 (活性化合物) 针对广谱的商业重要的单 - 和双 - 子叶一年生有害植物具有优异的杀虫活性。活性化合物能甚至有效地作用于多年生有害植物, 其从地下茎、根茎和其他多年生器官产生嫩枝并难以防治。

[1455] 所使用的活性化合物的量可在相对宽泛的范围内变化。其基本取决于所需作用的性质。通常, 用量为 1g 至 10kg 活性化合物 / 公顷土壤表面, 优选 5g 至 5kg/ha。

[1456] 本发明活性化合物的与农作物相容的有利作用在某些浓度比下特别显著。然而, 在活性化合物组合中的活性化合物的重量比可在相对宽泛的范围内变化。通常, 每重量份式 (I) 的活性化合物存在量为 0.001-1000 重量份、优选 0.01-100 重量份、特别优选 0.05-20 重量份的上述在 (b') 下能改善作物相容性 (解毒剂 / 安全剂) 的化合物之一。

[1457] 本发明的活性化合物组合通常可以最终制剂的形式施用。然而, 在活性化合物组合中包含的活性化合物能作为单独制剂在使用期间还被混合, 即以罐混制剂形式施用。

[1458] 为了某些应用,特别是通过萌芽后方法,此外可以有利地包括作为制剂中其他添加剂的植物所耐受的矿物油或植物油(例如商购制剂“Rako Binol”),或铵盐,例如硫酸铵或硫氰酸铵。

[1459] 活性化合物组合可单独使用、以其制剂形式使用,或者以由此通过进一步稀释而制备的使用形式来使用,例如即用溶液、悬浮液、乳液、粉末、糊剂和颗粒。它们可以常用方式使用,例如通过灌溉、喷射、雾化、喷粉或播撒使用。

[1460] 本发明活性化合物组合的施用量可在某一范围内变化;它们尤其取决于气候和土壤因素。通常,施用量为 0.001-5kg/ha,优选 0.005-2kg/ha,特别优选 0.01-0.5kg/ha。

[1461] 根据它们的性质,根据本发明而使用的安全剂可用于预处理作物的种子(拌种),或能在接种之前被引入接种沟,或能在除草剂之前单独使用或者在植物萌芽前后与除草剂一起使用。

[1462] 可以被提及的植物的实例为重要作物,例如谷物(小麦、大麦、稻米)、玉米、大豆、马铃薯、棉花、油菜、甜菜、甘蔗以及水果植物(具有果实苹果、梨、柑橘果实和葡萄藤),更着重规定的是谷物、玉米、大豆、马铃薯、棉花和油菜。

[1463] 本发明的活性化合物可用于处理所有植物或植物部分。在本文中植物被理解为表示所有植物和植物种群,例如期望的和 not 期望的野生植物或作物(包括天然存在的作物)。作为可以通过常规育种和最优化方法或通过生物技术和基因工程方法或这些方法的组合而获得的植物,包括转基因植物并包括能或不能由品种产权保护的植物品种。植物部分应理解为表示植物的所有地上和地下部分和器官,例如芽、叶、花和根,可以被提及的实例包括叶子、针叶、茎、树干、花、子实体、果实和种子,还有根、块茎和根茎。植物部分还包括收获的材料以及无性繁殖和有性繁殖的材料,例如切屑、块茎、根茎、幼枝和种子。

[1464] 本发明的使用活性化合物的植物和植物部分的处理直接实施或通过下述实施,即使化合物通过常用处理方法在其周围、环境或贮存空间上发挥作用,例如通过浸渍、喷射、蒸发、雾化、溅射、刷涂、注射,并且在繁殖材料的情况、特别在种子的情况中,还通过涂覆一层或多层涂层。

[1465] 因此,本发明还涉及用于优选在作物中防治不期望的植物或用于调节植物生长的方法,其中本发明的一种或多种化合物被施用于植物(例如有害植物,例如单子叶或双子叶野草或不期望的作物)、种子(例如谷粒、种子或营养繁殖体,例如块茎或具有芽的发芽部分),或植物生长的区域(例如栽培下的区域)。本发明的化合物可在例如接种之前被部署(或适当的,还通过掺入土壤),在萌芽前或萌芽后被部署。可由本发明化合物而防治的单子叶和双子叶野草区系的一些代表的具体事例如下,尽管该列举不旨在对特定物种进行限制:

[1466] 下述属的单子叶有害植物:山羊草属(Aegilops)、冰草属(Agropyron)、剪股颖属(Agrostis)、看麦娘属(Alopecurus)、假剪股颖属(Apera)、燕麦属(Avena)、臂形草属(Brachiaria)、雀麦属(Bromus)、蒺藜草属(Cenchrus)、鸭跖草属(Commelina)、狗牙根属(Cynodon)、莎草属(Cyperus)、龙爪茅属(Dactyloctenium)、马唐属(Digitaria)、稗属(Echinochloa)、荸荠属(Eleocharis)、蟋蟀草属(Eleusine)、画眉草属(Eragrostis)、野黍属(Eriochloa)、羊茅属(Festuca)、飘拂草属(Fimbristylis)、异蕊花属(Heteranthera)、白茅属(Imperata)、鸭嘴草属(Ischaemum)、千金子属(Leptochloa)、

黑麦草属 (*Lolium*)、雨久花属 (*Monochoria*)、黍属 (*Panicum*)、雀稗属 (*Paspalum*)、藨草属 (*Phalaris*)、梯牧草属 (*Phleum*)、早熟禾属 (*Poa*)、筒轴茅属 (*Rottboellia*)、慈姑属 (*Sagittaria*)、蔗草属 (*Scirpus*)、狗尾草属 (*Setaria*)、高粱属 (*Sorghum*)。

[1467] 下述属的双子叶野草:苘麻属 (*Abutilon*)、苋属 (*Amaranthus*)、豚草属 (*Ambrosia*)、单花葵属 (*Anoda*)、春黄菊属 (*Anthemis*)、田斗篷草属 (*Aphanes*)、蒿属 (*Artemisia*)、滨藜属 (*Atriplex*)、雏菊属 (*Bellis*)、鬼针草属 (*Bidens*)、芥菜属 (*Capsella*)、飞廉属 (*Carduus*)、决明属 (*Cassia*)、矢车菊属 (*Centaurea*)、藜属 (*Chenopodium*)、蓟属 (*Cirsium*)、旋花属 (*Convolvulus*)、曼陀罗属 (*Datura*)、山蚂蝗属 (*Desmodium*)、刺酸模属 (*Emex*)、糖芥属 (*Erysimum*)、大戟属 (*Euphorbia*)、鼬瓣花属 (*Galeopsis*)、牛膝菊属 (*Galinsoga*)、猪殃殃属 (*Galium*)、木槿属 (*Hibiscus*)、番薯属 (*Ipomoea*)、地肤属 (*Kochia*)、野芝麻属 (*Lamium*)、独行菜属 (*Lepidium*)、母草属 (*Lindernia*)、母菊属 (*Matricaria*)、薄荷属 (*Mentha*)、山黧属 (*Mercurialis*)、粟米草属 (*Mullugo*)、勿忘草属 (*Myosotis*)、罂粟属 (*Papaver*)、牵牛属 (*Pharbitis*)、车前属 (*Plantago*)、蓼属植物 (*Polygonum*)、马齿苋属 (*Portulaca*)、毛茛属 (*Ranunculus*)、萝卜属 (*Raphanus*)、焯菜属 (*Rorippa*)、节节菜属 (*Rotala*)、酸模属 (*Rumex*)、猪毛菜属 (*Salsola*)、千里光属 (*Senecio*)、田菁属 (*Sesbania*)、黄花稔属 (*Sida*)、欧白芥属 (*Sinapis*)、茄属 (*Solanum*)、苦苣菜属 (*Sonchus*)、尖瓣花属 (*Sphenoclea*)、繁缕属 (*Stellaria*)、蒲公英属 (*Taraxacum*)、遏蓝菜属 (*Thlaspi*)、车轴草属 (*Trifolium*)、荨麻属 (*Urtica*)、婆婆纳属 (*Veronica*)、堇菜属 (*Viola*)、苍耳属 (*Xanthium*)。

[1468] 可根据本发明以特别有利的方式使用式 I 的化合物和 / 或本发明的活性化合物混合物来处理所列举的植物。以上对活性化合物或组合物所规定的优选范围还用于治疗这些植物。特别着重规定的是用本文具体提及的化合物或混合物来处理植物。

[1469] 当本发明的化合物用于发芽前的土壤时,完全防止野草籽苗出现或野草生长,直至它们达到子叶阶段,然后停止生长并最后,经过在 3-4 周之后,完全死亡。

[1470] 如果活性化合物在萌发后用于植物的绿色部分,在处理后的生长停止,并且有害植物保持在施用时间的生长阶段,或者在某一时间之后完全死亡,以至于对农作物有害的野草的竞争由此非常早地并以持续方式而消除。

[1471] 尽管本发明的化合物针对单子叶和双子叶的野草表现出显著的除草活性,但根据本发明的各个化合物的结构及其施用量,仅以非显著的程度破坏或根本未破坏经济重要农作物的作物,例如下列属的双叶植物农作物:落花生属 (*Arachis*)、苳属 (*Beta*)、芸苔属 (*Brassica*)、黄瓜属 (*Cucumis*)、南瓜属 (*Cucurbita*)、向日葵属 (*Helianthus*)、胡萝卜属 (*Daucus*)、大豆属 (*Glycine*)、棉花属 (*Gossypium*)、番薯属 (*Ipomoea*)、莴苣属 (*Lactuca*)、亚麻属 (*Linum*)、番茄属 (*Lycopersicon*)、芒属 (*Miscanthus*)、烟草属 (*Nicotiana*)、菜豆属 (*Phaseolus*)、豌豆属 (*Pisum*)、茄属 (*Solanum*)、蚕豆属 (*Vicia*),或者下列属的单子叶农作物:葱属 (*Allium*)、凤梨属 (*Ananas*)、天门冬属 (*Asparagus*)、燕麦属 (*Avena*)、大麦属 (*Hordeum*)、稻属 (*Oryza*)、黍属 (*Panicum*)、甘蔗属 (*Saccharum*)、黑麦属 (*Secale*)、高粱属 (*Sorghum*)、黑小麦属 (*Triticale*)、小麦属 (*Triticum*)、玉蜀黍属 (*Zea*)。由于这些原因,本化合物非常适于选择性防治不期望的植物在植物农作物、例如农业可用的植物或观赏植物中的生长。

[1472] 此外,本发明化合物(根据它们的特定结构和所部署的施用量)在作物中具有显著的生长调节性质。它们以调节方式参与植物的代谢,并且因此可用于以靶向方式影响植物成分并且用于促进收获,例如通过触发干燥剂和生长萎缩。此外,它们还适于在不杀死植物的情况下一般地防治和抑制不期望的营养生长。抑制营养生长对于许多单子叶和双子叶的农作物中发挥主要作用,因为其能降低或完全防止寄宿。

[1473] 如上述已经提及的,可以根据本发明处理所有植物及其部分。在优选的实施方案中,处理野生植物物种和植物栽培品种或者通过常规生物学育种方法、例如交叉融合或原生质体融合而获得的那些,以及它们的部分。在其他优选实施方案中,处理通过基因工程(若适当的,与常规方法(Genetically Modified Organisms)组合)获得的转基因植物和植物栽培品质,以及它们的部分。术语“部分”或“植物的部分”或“植物部分”已如上所解释。

[1474] 更优选地,根据本发明处理植物栽培品种的植物,其为可商购的或正在使用的。植物栽培品种被理解为表示具有新性质(“特性”)的植物,并且其已经通过常规育种、通过突变或通过重组 DNA 技术而获得。它们可以为栽培品种、生物型和基因型。

[1475] 根据植物的类型和栽培品种、其基因位点和生长条件(土壤、气候、生育期、营养),还可以通过超加性(“增效”)作用来完成本发明的处理。例如,可能的情况(possibilities)包括降低的施用量和/或活性谱的扩展和/或根据本发明方法而可用的化合物和组合物的活性的增加、更好的植物生长、增加的对高或低温的耐受性、增加的对干旱或对水和土壤盐度的水平的耐受性、增加的开花性能、更容易收获、加速的成熟、更高的产量、收获的产物的更高的品质和/或更高的营养价值、增加的贮存期限和/或收获的产物的可加工性,其超过了通常所预期的作用。

[1476] 由于它们的除草和植物生长调节性质,所以活性化合物还可用于防治农作物中的有害植物,所述农作物为已知的基因修饰的植物或仍在开发的植物。通常,转基因植物对特定有利性质为显著的,例如对某些农药、特别是某些杀虫剂的抗性,对植物病害或诱发植物病害的生物体的抗性,所述生物体例如为某些昆虫、线虫或微生物如真菌、细菌或病毒。其他特定的性质例如涉及在质量、品质、贮存性、组成和特定成分方面的收获的材料。例如,存在已知的具有增加的淀粉含量或改变的淀粉品质的转基因植物,或者具有收获材料的不同脂肪酸组成的转基因植物。其他特殊性质可以为对非生物胁迫因素、例如热、冷、干燥、盐度和紫外线辐射的耐受性或抗性。活性化合物还能用于通过更高的产量、例如改善的光合作用性能或改善的营养摄取而区分的转基因植物。

[1477] 优选的是,将本发明的式(I)的化合物或其盐用于可用植物和观赏植物(例如谷物,例如小麦、大麦、黑麦、燕麦、高粱和小米、稻米、木薯和玉米)的经济重要转基因农作物,或者用于下述的农作物:甜菜、棉花、大豆、油菜、马铃薯、番茄、豌豆和其他蔬菜。

[1478] 优选地将本发明式(I)的化合物用作在对除草剂的植物性毒素作用耐受或通过重组手段而已经对除草剂的植物性毒素作用耐受的可用植物的农作物中的除草剂。

[1479] 产生与目前存在的植物相比具有改性性质的新的植物的常规方法例如存在于传统的育种方法和突变的产生。或者,具有改变的性质的新的植物能在重组方法(参见例如 EP0221044、EP0131624)的辅助下产生。例如,在多种情况中描述了下列:

[1480] - 目的为改性在植物中合成的淀粉的作物基因修饰(例如 W092/011376A、

W092/014827A、W091/019806A),

[1481] - 通过“基因叠加”而对草铵膦型(参阅例如 EP0242236A、EP0242246A)或草甘膦型(W092/000377A)或磺脲型(EP0257993A、US5,013,659)的某些除草剂或者对这些除草剂的组合或混合物耐受的转基因作物,例如具有商标或名称 Optimum™ GAT™(草甘膦 ALS 耐受的)的诸如玉米或大豆的转基因作物。还描述的是对合成植物生长激素(例如 2,4D)的 O 类作用的 HRAC 方式和芳氧基苯氧基丙酸酯(fops, HRAC, A 类)耐受的转移基因植物(DHT, Dow Agroscience Herbicide Tolerance Trait),

[1482] - 能产生苏云金芽孢杆菌毒素(Bt 毒素)的诸如棉花的转基因农作物,所述毒素使植物对特定害虫有抗性(EP0142924A、EP0193259A),

[1483] - 具有改性脂肪酸组织的转基因农作物(W091/013972A),

[1484] - 基因修饰的植物,其例如基于来自发光杆菌的毒素的表达、来自昆虫病原线虫的致病杆菌共生体的表达以及来自蜘蛛、蝎子、蚂蚁、寄生蜂的毒素的表达而具有新的昆虫抗性,

[1485] - 基因修饰的农作物,其具有新的成分或次生代谢物,例如新的植物抗毒素,其带来增加的抗病性(EP0309862A、EP0464461A),

[1486] - 基因修饰的植物,其具有降低的光呼吸,其具有更高的收率和更高的抗逆性(EP0305398A),

[1487] - 产生药物或诊断的重要蛋白(“分子嫁接”)的转基因农作物,

[1488] - 对更高的收率和更好的品质而言是新的转基因农作物,

[1489] - 由对非生物和生物胁迫因素的增加的耐受性而区分的转基因农作物,

[1490] - 对例如上述新的性质的组合为新的转基因农作物(“基因叠加”)。

[1491] 可用于产生具有改性的性质的新的转基因植物的许多分子生物学方法在原则上是已知的;参见例如 I. Potrykus and G. Spangenberg(eds.) Gene Transfer to Plants, Springer Lab Manual(1995), Springer Verlag Berlin, Heidelberg, or Christou, “Trends in Plant Science” 1(1996) 423-431。

[1492] 为了实施这样的重组操作,能将允许突变或由 DNA 序列重组产生的序列变化的核酸分子引入质粒。在标准方法的辅助下,可以例如进行碱交换、移除序列部分或添加天然或合成的序列。为了 DNA 片段彼此连接,能将衔接子(adaptors)或连接子结合至片段,参见例如 Sambrook 等人,1989, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2nd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; 或 Winnacker “Gene und Klone”, VCH Weinheim 2nd edition 1996。

[1493] 例如,具有基因产物活性降低的植物细胞的产生能通过下述而实现,即通过表达至少一种相应的反义 RNA、正义 RNA 以实现共抑制作用或者通过表达至少一个适当构建的核糖酶(其明确地切割上述基因产物的转录)。

[1494] 对此,首先可以使用包含基因产物的整个编码序列(包括任何存在的侧翼序列)的 DNA 分子,或者使用仅包含编码序列部分的 DNA 分子,在该情况中,这些部分必须长至足以带来细胞的反义作用。还可以使用具有与基因产物的编码序列高同源度、但不完全相同的 DNA 序列。

[1495] 当在植物中表达核酸分子时,所合成的蛋白可以定位在植物细胞的任何所

需隔室中。然而,为了实现在特定隔室中的定位,可以例如将编码区域与确保在特定隔室中定位的 DNA 序列结合。这样的序列对本领域技术人员是已知的(参见,例如 Braun 等人,EMBO J. 11(1992), 3219-3227; Wolter 等人,Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85(1988), 846-850; Sonnewald 等人,Plant J. 1(1991), 95-106)。核酸分子还能在植物细胞的细胞器中表达。

[1496] 能通过已知的技术再生转基因植物细胞以产生整个植物。原则上,转基因植物可以为任何所需植物物种的物质,即单子叶和双子叶植物。

[1497] 因此,可以获得转基因植物,所述转基因植物的性质通过过表达、压抑或抑制同源(=天然)基因或基因序列或者表达异源(=外源)基因或基因序列而改变。

[1498] 优选在转基因农作物中采用本发明的化合物(I),所述转基因农作物对生长调节剂(例如 2, 4D、麦草畏)为抗性的,或针对抑制必要植物酶(例如乙酰辅酶 A 羧化酶、乙酰乳酸合酶(ALS)、EPSP 合酶、谷氨酰胺合酶(GS)或羟基苯丙酮酸加双氧酶(HPPD))的除草剂为抗性的,或针对选自 FOPs、磺脲、草甘膦、草铵膦或苯甲酰基异噁唑及类似的活性化合物的除草剂为抗性的,或针对这些活性化合物的任何组合为抗性的。

[1499] - 本发明的化合物能特别优选地用于对草甘膦和草铵膦、草甘膦和磺脲或咪唑啉酮的组合为抗性的转基因作物中。本发明的化合物能非常特别优选地用于具有商标名或名称 Optimum™ GAT™(草甘膦 ALS 耐受)的转基因农作物中,例如玉米或大豆。此外且特别优选地,本发明的化合物能用于对具有“O 类作用的 HRAC 方式”的合成植物生长激素(例如 2, 4D)和具有“A 类作用的 HRAC 方式”的芳氧基苯氧基丙酸酯(fops)耐受的转基因植物(例如 DHT, Dow Agrosience Herbicide Tolerance Trait)。

[1500] 当本发明的活性化合物在转基因农作物中的使用时,不仅出现对在其他农作物中观察到的有害植物的作用,而且通常还出现对在特定转基因农作物中的应用为特异性的作用,例如能被防治的野草的改变的或特异性扩展的谱、能用于该应用的改变的施用量,优选与该转基因农作物对其为抗性的除草剂的良好组合性,以及影响转基因作物的生长和产量。

[1501] 因此,本发明还涉及本发明式(I)的化合物作为用于在转基因农作物中防治有害植物的除草剂的用途。

[1502] 本发明的化合物可以可湿润的粉末、可乳化的浓缩物、可喷射的溶液、粉化产品或颗粒形式而用于常用制剂中。因此,本发明还提供了包含本发明化合物的除草和植物生长调节组合物。

[1503] 本发明的化合物可根据所需的生物和/或物理化学参数以各种方式配制。可能的制剂包括例如:可湿性粉剂(WP)、水溶性粉剂(SP)、水溶性浓缩物、可乳化浓缩物(EC)、乳剂(EW)如水包油和油包水乳液、可喷射溶液剂、悬浮浓缩物(SC)、油-或水-基分散体、油可混性溶液剂、胶囊混悬剂(CS)、粉化产品(DP)、拌种产品、用于散射和土壤应用的颗粒剂、微颗粒形式的颗粒剂(GR)、喷射颗粒剂、包覆的颗粒剂和吸附颗粒剂、水分散性颗粒剂(WG)、水溶性颗粒剂(SG)、ULV 制剂、微胶囊剂和蜡。

[1504] 这些单独的制剂类型在原则上是已知的,并且在例如 Winnacker-Küchler, “Chemische Technologie” [Chemical Technology], Volume 7, C. Hanser Verlag Munich, 4. ed. 1986; Wade van Valkenburg, “Pesticide

Formulations”, Marcel Dekker, N. Y., 1973 ;K. Martens, “Spray Drying” Handbook, 第三版, 1979, G. Goodwin Ltd. London 中描述。

[1505] 必要的制剂助剂如惰性材料、表面活性剂、溶剂和其他添加剂同样是已知的, 并且在例如 Watkins, “Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers”, 第二版, Darland Books, Caldwell N. J., H. v. Olphen, “Introduction to Clay Colloid Chemistry”; 第二版, J. Wiley & Sons, N. Y.; C. Marsden, “Solvents Guide”; 第二版, Interscience, N. Y. 1963; McCutcheon’s “Detergents and Emulsifiers Annual”, MC Publ. Corp., Ridgewood N. J.; Sisley 和 Wood, “Encyclopedia of Surface Active Agents”, Chem. Publ. Co. Inc., N. Y. 1964; Schönfeldt, “Grenzflächenaktive Äthylenoxidaddukte” [Interface-active Ethylene Oxide Adducts], Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976; Winnacker-Küchler, “Chemische Technologie”, volume 7, C. Hanser Verlag Munich, 第四版, 1986 中描述。

[1506] 基于这些制剂, 可以产生与其他杀虫活性化合物 (例如杀虫剂、杀螨剂、除草剂、杀真菌剂) 的组合, 以及与安全剂、肥料和 / 或生长调节剂的组合, 所述组合例如为最终制剂形式或作为罐混制剂 (tank mix)。

[1507] 能与本发明的化合物在混合的制剂或罐混制剂中组合地使用的活性化合物例如为已知的活性化合物, 其基于抑制例如乙酰乳酸合酶、乙酰辅酶 A 羧化酶、纤维素合酶、烯醇式丙酮基莽草酸-3-磷酸合酶、谷氨酰胺合酶、对羟基苯基丙酮酸加双氧酶、八氢番茄红素脱氢酶、光合体系 I、光合体系 II、原卟啉原氧化酶, 如在例如 Weed Research 26 (1986) 441-445 或 “The Pesticide Manual”, 第十三版, The British Crop Protection Council and the Royal Soc. of Chemistry, 2003 以及其中所引文献中所描述。

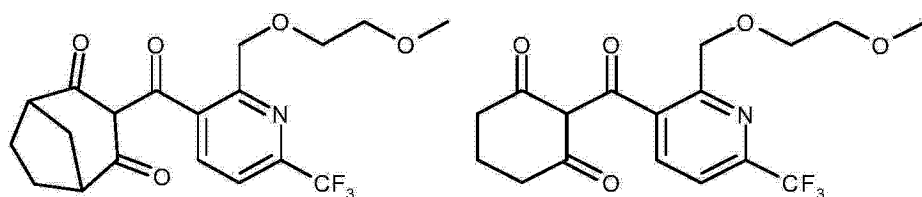
[1508] 可以被提及到适于与本发明的化合物组合的已知的除草剂或植物生长调节剂例如为下列活性化合物:

[1509] 乙草胺、阿拉酸式苯 (acibenzolar)、阿拉酸式苯-S-甲基、三氟羧草醚、三氟羧草醚钠、苯草醚、甲草胺、二丙烯草胺、禾草灭、丙烯草丁钠 (alloydim-sodium)、莠灭净、氨唑草酮、呋喃丹 (amidochlor)、酰嘧磺隆、氯氨吡啶酸、杀草强、氨基磺酸氨、嘧啶醇、莎稗磷、磺草灵、莠去津、唑啶草酮、四唑嘧磺隆、叠氮津、BAH-043、BAS-140H、BAS-693H、BAS-714H、BAS-762H、BAS-776H、BAS-800H、氟丁酰草胺、草除灵、草除灵乙酯、酰苯草酮 (bencarbazone)、氟草胺、呋草黄、地散磷、苄嘧磺隆、噻草平、双苯嘧草酮、双环磺草酮、吡草酮、氟草黄 (benzofluor)、新燕灵、治草醚、双丙氨膦、双丙氨膦钠、双草醚、双草醚钠、除草定、溴丁酰草胺、杀草全、溴苯腈、溴杂糖醛 (bromuron)、buminafos、羟草酮、丁草胺、氟嘧啶草酯、抑草磷、丁烯草胺、仲丁灵、丁氧环酮、丁草敌、唑草胺、长杀草、唑草酮、唑草酮乙酯、甲氧除草醚、草灭平、吡氯禾草灵 (chlorazifop)、吡氯禾草灵丁酯、氯溴隆、氯炔灵、伐草克、伐草克钠、燕麦酯、整形醇、整形素、氯草敏、chlorimuron、氯嘧磺隆、环莠隆氯化物、草枯醚、氯酞酰亚胺、敌草索、绿麦隆、氯磺隆、cinidon、吲哚酮草酯、环庚草醚、醚磺隆、烯草酮、游离炔草酸、炔草酯、苯哒嗪钾、广灭灵、氯甲酰草胺、调果酸、毕克草、cloransulam、氯酯磺草胺、苄草隆、氨腈、草净津、环丙酰草胺、环草特、环胺磺隆、噻草酮、

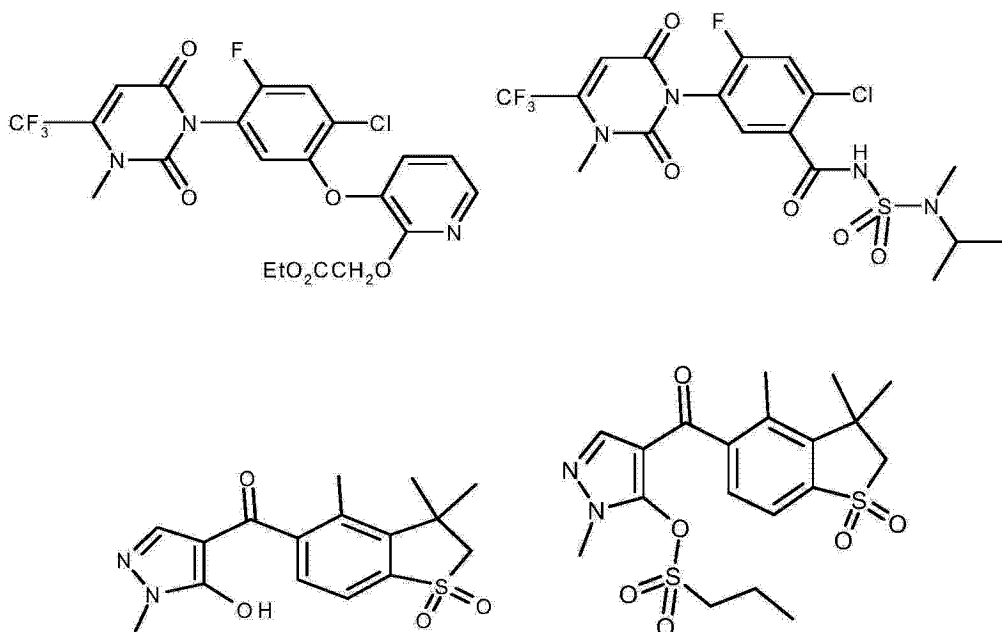
环莠隆、cyhalofop、氰氟草酯、牧草快、环丙津、三环噻草胺、2,4-D、2,4-DB、杀草隆 / 莎扑隆、茅草枯、丁酰肼、棉隆、正癸醇、双苯胺灵、敌草净、吡啶特 (DTP)、燕麦敌、麦草畏、草敌腈、滴丙酸、dichlorprop-P、diclofop、禾草灵 (diclofop-methyl)、diclofop-P-methyl、双氯磺草胺、乙酰甲草胺、甘草锁 (diethatyl-ethyl)、枯莠隆、燕麦枯、氟虫腈、氟吡草胺、氟吡草胺钠、噁唑隆、调呋酸钠、噁唑隆、派草丹、油菜安、异戊乙净、噁吩草胺、高效噁吩草胺、噁节因、醚磺隆、敌乐安、地乐酚、特乐酚、草乃灭、杀草净、敌草快、敌草快二溴化物、氟硫草定、敌草隆、DNOC、甘草津 (eglinazine-ethyl)、草多索、EPTC、禾草畏、丁氟消草、胺苯磺隆、乙烯利、磺噻隆、乙嗪草酮、乙呋草黄、氟乳醚、氯氟草醚、乙氧嘧磺隆、乙氧本草胺、F-5331 (即 N-[2-氯-4-氟-5-[4-(3-氟丙基)-4,5-二氢-5-氧代-1H-四唑-1-基]苯基]乙磺酰胺、涕丙酸、噁唑禾草灵 (fenoxaprop)、精噁唑禾草灵 (fenoxaprop-P)、噁唑禾草灵 (fenoxaprop-ethyl)、精噁唑禾草灵 (fenoxaprop-P-ethyl)、四唑酰草胺、非草隆、麦草氟酯、麦草氟异丙酯 (flamprop-M-isopropyl)、麦草氟甲酯 (flamprop-M-methyl)、嘧啶磺隆、双氟磺酰草、吡呋禾草灵、精吡呋禾草灵、吡呋禾草灵丁酯、精吡呋禾草灵丁酯、异丙吡草酯、氟唑磺隆、氟唑磺隆钠、氟吡磺隆、氟消草、氟噻草胺 (thiaflumide)、flufenpyr、氟吡嗪草酯、氟节胺、唑嘧磺草胺、flumiclorac、氟烯草酸、灭炔氟草胺、炔草胺、伏草隆、消草醚、乙羧氟草醚 (fluoroglycofen)、乙羧氟草醚 (fluoroglycofen-ethyl)、氟胺草唑、氟单丙嘧草酯、氟丙酸、flupyrsulfuron、氟嘧啶磺隆 (flupyrsulfuron-methyl-sodium)、抑草丁、茚醇丁酯、氟啶酮、氟草吡酮、氟草烟、氯氟吡氧乙酸异辛酯 (fluroxypyr-meptyl)、调嘧醇、呋草酮、嗪草酸、氟噻甲草酯、氟噻草胺 (fluthiamide)、氟磺胺草醚、甲酰胺磺隆、氯吡脞、杀木膦、呋氧草醚、赤霉酸、草铵膦、L-草铵膦、L-草铵膦铵、草铵膦铵、甘草膦、甘草膦异丙铵、H-9201、氟硝磺胺、氯吡嘧磺隆 (halosulfuron)、氯吡嘧磺隆 (halosulfuron-methyl)、氟吡甲禾灵 (haloxyfop)、精氟吡甲禾灵 (haloxyfop-P)、氟吡乙禾灵、精氟吡乙禾灵、氟吡甲禾灵 (haloxyfop-methyl)、精氟吡甲禾灵 (haloxyfop-P-methyl)、环嗪酮、HNPC-9908、HOK-201、HW-02、咪草酸、咪草酯、甲基咪草烟、甲咪唑烟酸、灭草烟、灭草啞、咪草烟、咪唑磺隆、抗倒胺、茚草酮、吲哚乙酸 (IAA)、4-吲哚-3-基丁酸 (IBA)、碘磺隆、甲基碘磺隆钠、碘苯腈、草特灵、异乐灵、异丙隆、爱速隆、异噁草胺 (isoxaben)、异噁氯草酮 (isoxachlortole)、异噁草酮、异噁草醚、IDH-100、KUH-043、KUH-071、卡草灵、ketospiradox、乳氟禾草灵、环草定、利谷隆、抑芽丹、MCPA、MCPB、MCPB-甲基、-乙基和-钠盐、氯苯氯丙酸 (mecoprop)、氯苯氯丙酸钠、氯苯氯丙酸丁氧基乙酯 (mecoprop-butotyl)、精 2 甲 4 氯丙酸丁酯 (mecoprop-P-butotyl)、精 2 甲 4 氯丙酸二甲基铵 (mecoprop-P-dimethylammonium)、精 2 甲 4 氯丙酸-2-乙基己酯 (mecoprop-P-2-ethylhexyl)、精 2 甲 4 氯丙酸钾 (mecoprop-P-potassium)、苯噻草胺、氟磺酰草胺、甲哌啶、磺胺磺隆 (mesosulfuron)、磺胺磺隆 (mesosulfuron-methyl)、硝草酮、噻唑隆、威百亩、噁唑酰草胺、苯嗪草酮、吡草胺、灭草定、去草酮、甲基杀草隆、1-甲基环丙烯、异硫氰酸甲酯、吡喃隆、吡喃隆、秀谷隆、异丙甲草胺、精异丙甲草胺 (S-metolachlor)、磺草唑胺、甲氧隆、赛克津、甲磺隆 (metsulfuron)、甲磺隆 (metsulfuron-methyl)、草达灭、庚酰草胺、单脲、硫酸二氢单脲、绿谷隆、单嘧磺隆、灭草隆、MT128、MT-5950 (即 N-[3-氯-4-(1-甲基乙基)苯基]-2-甲基戊酰胺、NGGC-011、萘丙胺、敌草胺、抑草生、NC-310 (即 4-(2,4-二氯本甲酰基)-1-甲基-5-苄基氧吡唑、草不隆、烟嘧磺隆、氟氯草

胺、磺乐灵、除草醚、硝基苯酚钠（异构体混合物）、三氟甲草醚、壬酸、氟草敏、坪草丹、嘧苯胺磺隆、黄草消、丙炔噁草酮、恶草灵、环氧嘧磺隆、噁嗪草酮、乙氧氟草醚、多效唑、百草枯、百草枯二氯化物、正壬酸 (pelargonic acid(nonanoic acid))、二甲戊乐灵、pendralin、五氟磺草胺、蔬草灭、戊基噁唑酮、氟草磺胺、烯草胺、棉胺宁、甜菜宁、甜菜宁乙酯、毒莠定、氟吡草胺、唑啉草酯、哌草膦、pirifenop、pirifenop-butyl、普拉草、氟嘧磺隆、甲基氟嘧啶磺隆、噻菌灵、氟唑草胺、环丙青津、氨氟乐灵、prifluraline、氯苯噻草酮、调环酸、调环酸钙、茉莉酮丙酯、扑灭通、扑草净、毒草安、敌稗、啶草酯、扑灭津、苯胺灵、异丙草胺、丙苯磺隆、丙苯磺隆钠、戊炔草胺、甲硫磺乐灵、苜草丹、氟磺隆、广草胺、双唑草腈、pyraflufen、吡草醚 (pyraflufen-ethyl)、磺酰草吡唑、苜草唑 (pyrazolynate(pyrazolate))、吡嘧磺隆、苜草唑标准品 (pyrazoxyfen)、pyribambenz、异丙酯草醚 (pyribambenz-isopropyl)、嘧啶肟草醚、稗草丹、哒草醇、达草嗪、环酯草醚、pyriminobac、嘧草醚、嘧磺草胺、pyrithiobac、嘧草硫醚 (pyrithiobac-sodium)、吡噁杀草砒、啶磺草胺、二氯喹啉酸、喹草酸、灭藻醌、喹禾灵、喹禾灵乙酯、精喹禾灵、精喹禾灵乙酯 (quizalofop-P-ethyl)、喹禾糠酯 (quizalofop-P-tefuryl)、砒嘧磺隆、密草酮、稀禾啉、环草隆、西玛津、西草净、SN-106279、磺草酮、草克死 (CDEC)、甲磺草胺、嘧磺隆、甲嘧磺隆、草硫膦（草甘膦）、磺酰磺隆、SYN-523、SYP-249、SYP-298、SYP-300、牧草胺、丁噻隆、四氯硝基苯、双环磺草酮、tembotrione、吡喃草酮、特草定、芽根灵、特丁草胺、特丁通、特丁津、去草净、TH-547、噻吩草胺、噻氟菌胺、噻氟隆、噻草定、噻二唑草胺、噻苯隆、唑酮磺吩酸、酮脲磺草吩酯、噻吩磺隆 (thifensulfuron)、噻吩磺隆 (thifensulfuron-methyl)、禾草丹、仲草丹、苯吡啶草酮、苯草酮、野麦畏、醚苯磺隆、三嗪氟草胺、triazofenamide、苯磺隆 (tribenuron)、苯磺隆 (tribenuron-methyl)、三氯乙酸 (TCA)、绿草定、灭草环、草达津、三氟啶磺隆、三氟啶磺隆钠、氟乐灵、氟胺磺隆 (triflusulfuron)、氟胺磺隆 (triflusulfuron-methyl)、三甲隆、抗倒酯 (trinexapac)、抗倒酯 (trinexapac-ethyl)、三氟甲磺隆、tsitodef、烯效唑、单克素、灭草猛、ZJ-0166、ZJ-0270、ZJ-0543 或 ZJ-0862, 以及下列化合物

[1510]



[1511]



[1512] 通过依照国际标准化组织 (ISO) 的“通用名称”或者通过化学名称或代码编号来提及化合物,并且在每一情况中包括所有使用形式,例如酸、盐、酯或修饰,例如同分异构体、立体异构体和光学异构体。以例示方式来提及一种或其他多种使用形式或修饰。

[1513] 可湿性粉剂为能均匀分散在水中的制剂,并且除稀释剂和惰性物质之外,活性化合物还包含离子和/或非离子型表面活性剂(湿润剂、分散剂),例如聚氧化乙基化烷基酚、聚氧化乙基化脂肪醇、聚氧化乙烯化脂肪胺、脂肪醇聚乙二醇醚硫酸酯、烷基磺酸酯、烷基苯磺酸酯、木塑磺酸钠、2,2'-二萘甲烷-6,6'-二磺酸钠、二丁基萘磺酸钠或其他油酰基甲基牛磺酸钠。为产生可湿性粉剂,将除草活性化合物例如在常用设备如锤式研磨机、鼓风式研磨机和喷气式研磨机中精细研磨,并同时或依次与制剂助剂混合。

[1514] 通过将活性化合物溶解在有机溶剂如丁醇、环己酮、二甲基甲酰胺、二甲苯或者其他相对高沸点的芳族化合物或烃或者有机溶剂的混合物,并且添加一种或多种离子和/或非离子型表面活性剂(乳化剂)来制备可乳化的浓缩物。所用的乳化剂可以例如为:烷基芳基磺酸钙,例如月桂基苯磺酸钙;或非离子乳化剂,例如脂肪酸聚乙二醇酯、烷基芳基聚乙二醇酯、脂肪醇聚乙二醇醚、氧化丙烯-氧化乙烯缩合产物、烷基聚醚、山梨聚糖酯如山梨聚糖脂肪酸酯,或聚氧化乙烯山梨聚糖酯如聚氧化乙烯山梨聚糖脂肪酸酯。

[1515] 通过用精细分布的固体物质、例如滑石、天然粘土如高岭土、膨润土和叶腊石或者硅藻土研磨活性化合物来获得粉剂。

[1516] 悬浮浓缩物可以为水基或油基的。他们可以通过例如由商业玻璃珠研磨机来湿式研磨并任选添加例如上述对于其他制剂类型而已经列举的表面活性剂而制备。

[1517] 可使用有机溶剂和任选的例如以上对于其他制剂类型而已经列举的表面活性剂,例如通过搅拌器、胶体研磨机和/或静态混合器来制备乳液,例如水包油乳液(EW)。

[1518] 可通过将活性化合物喷射在能进行吸附的粒状惰性物质上,或通过活性化合物浓缩物经由粘合剂、例如聚乙烯醇、聚丙烯酸钠或矿物油而施用至载体物质、例如沙、高岭土或粒状惰性材料的表面上,从而制备颗粒。合适的活性化合物还能以用于制备肥料颗粒的常用方式来成粒(如需要,作为具有肥料的混合物)。

[1519] 通常通过常规方法,例如喷射干燥流化床粒化、盘式粒化、与高速混合器和挤出机在没有固体惰性材料的情况下混合,从而制备水可分散的颗粒。

[1520] 对于盘式颗粒、流化床颗粒、挤出机颗粒和喷射颗粒的生产,参见例如“Spray-Drying Handbook”第三版,1979,G. Goodwin Ltd., London; J. E. Browning, “Agglomeration”, Chemical and Engineering 1967, pages 147ff.; “Perry’s Chemical Engineer’s Handbook”, 第五版, McGraw-Hill, New York 1973, pp. 8-57 中的方法。

[1521] 对于与作物作用及的制剂相关的其他细节,参见例如 G. C. Klingman, “Weed Control as a Science”, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, pages 81-96 以及 J. D. Freyer, S. A. Evans, “Weed Control Handbook”, 第五版, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1968, pages 101-103。

[1522] 农业化学制剂通常包含 0.1-99 重量%、尤其 0.1-95 重量%的本发明化合物。

[1523] 在可湿性粉剂中,活性化合物浓度例如为约 10-90 重量%,达到 100 重量%的其余部分由常见制剂成分构成。对于可乳化的浓缩物,活性化合物浓度能为约 1-90 重量%,优选 5-80 重量%。粉剂型制剂包含 1-30 重量%的活性化合物,优选通常包含 5-20 重量%的活性化合物,可喷射的溶液包含约 0.05-80 重量%、优选 2-50 重量%的活性化合物。对于水可分散的颗粒,活性化合物含量部分取决于活性化合物是否以液体或固体形式存在并且在其上是否使用粒化助剂、填充料等。在水可分散的颗粒中,活性化合物的含量例如为 1-95 重量%、优选 10-80 重量%。

[1524] 此外,任选提及的活性化合物制剂包含分别的常用增粘剂、湿润剂、分散剂、乳化剂、渗透剂、防腐剂、防冻剂和溶剂、填充料、载体和染料、消泡剂、蒸发抑制剂以及影响 pH 和年度的作用剂。

[1525] 本发明的化合物具有有效的杀微生物活性,并且能用于防治在农作物保护方面和材料保护方法不期望的微生物,例如真菌和细菌。

[1526] 杀真菌剂能用于农作物保护以防治根肿菌纲 (Plasmodiophoromycetes)、卵菌纲 (Oomycetes)、壶菌纲 (Chytridiomycetes)、接合菌纲 (Zygomycetes)、子囊菌纲 (Ascomycetes)、担子菌纲 (Basidiomycetes) 和半知菌纲 (Deuteromycetes)。

[1527] 杀菌剂能用于农作物保护以用于防治假单胞菌科 (Pseudomonadaceae)、根瘤菌科 (Rhizobiaceae)、肠杆菌科 (Enterobacteriaceae)、棒状杆菌科 (Corynebacteriaceae) 和链霉菌科 (Streptomycetaceae)。

[1528] 由以上所列通用名称所覆盖的诱发真菌和细菌病害的病原体的示例性非限制性示例如下:

[1529] 由粉状霉菌病原体诱发的病害,例如

[1530] 布氏白粉菌属 (Blumeria), 例如禾本科布氏白粉菌 (Blumeria graminis);

[1531] 叉丝单囊壳属 (Podosphaera), 例如白叉丝单囊壳 (Podosphaera leucotricha);

[1532] 单囊壳属 (Sphaerotheca), 例如黄瓜白粉菌 (Sphaerotheca fuliginea);

[1533] 钩丝壳属 (Uncinula), 例如葡萄白粉菌 (Uncinula necator);

[1534] 由锈病病原体诱发的病害,例如

[1535] 胶锈菌属 (Gymnosporangium), 例如 Gymnosporangium sabinae;

[1536] 驼孢锈菌属 (Hemileia), 例如咖啡驼孢锈菌 (Hemileia vastatrix);

- [1537] 层锈菌属 (*Phakopsora*), 例如豆薯层锈菌 (*Phakopsora pachyrhizi*) 和山水蛭层锈菌 (*Phakopsora meibomia*);
- [1538] 柄锈菌属 (*Puccinia*), 例如隐匿柄锈菌 (*Puccinia recondita*);
- [1539] 单胞锈菌属 (*Uromyces*), 例如疣顶单胞锈菌 (*Uromyces appendiculatus*);
- [1540] 由来自卵菌纲的病原体诱发的病害, 例如
- [1541] 盘梗霉属 (*Bremia*), 例如莴笋盘梗霉 (*Bremia lactucae*);
- [1542] 霜霉属 (*Peronospora*), 例如豌豆霜霉 (*Peronospora pisi*) 或芸苔霜霉 (*P. brassicae*);
- [1543] 疫霉属 (*Phytophthora*), 例如致病疫霉 (*Phytophthora infestans*);
- [1544] 单轴霉属 (*Plasmopara*), 例如葡萄生单轴霉 (*Plasmopara viticola*);
- [1545] 假霜霉属 (*Pseudoperonospora*), 例如葎草假霜霉 (*Pseudoperonospora humuli*) 或
- [1546] 古巴假霜霉 (*Pseudoperonospora cubensis*);
- [1547] 腐霉属 (*Pythium*), 例如终极腐霉 (*Pythium ultimum*);
- [1548] 例如由以下所诱发的叶疱病和叶萎蔫病
- [1549] 链格孢属 (*Alternaria*), 例如茄链格孢 (*Alternaria solani*);
- [1550] 尾孢菌属 (*Cercospora*), 例如豇菜生尾孢 (*Cercospora beticola*);
- [1551] 枝孢霉属 (*Cladosporium*), 例如瓜疮痂枝孢霉菌 (*Cladosporium cucumerinum*);
- [1552] 旋孢腔菌 (*Cochliobolus*), 例如禾旋孢腔菌 (*Cochliobolus sativus*);
- [1553] (来自内脐蠕孢属 (*Drechslera*) 的分生孢子, syn: 长蠕孢霉菌 (*Helminthosporium*));
- [1554] 刺盘孢属 (*Colletotrichum*), 例如菜豆炭疽病菌 (*Colletotrichum lindemuthianum*);
- [1555] 锈斑病菌属 (*Cycloconium*), 例如油橄榄孔雀斑病菌 (*Cycloconium oleaginum*);
- [1556] 北茎溃疡菌属 (*Diaporthe*), 例如柑橘黑点病菌 (*Diaporthe citri*);
- [1557] 痂囊腔菌属 (*Elsinoe*), 例如柑橘痂囊腔菌 (*Elsinoe fawcettii*);
- [1558] 圆长孢属 (*Gloeosporium*), 例如桃炭疽病菌 (*Gloeosporium laeticolor*);
- [1559] 炭疽菌属 (*Glomerella*), 例如苹果炭疽病菌 (*Glomerella cingulata*);
- [1560] 球座菌属 (*Guignardia*), 例如葡萄黑腐病菌 (*Guignardia bidwelli*);
- [1561] 黑胫菌属 (*Leptosphaeria*), 例如油菜黑胫病菌 (*Leptosphaeria maculans*);
- [1562] 稻瘟菌属 (*Magnaporthe*), 例如稻瘟病菌 (*Magnaporthe grisea*);
- [1563] 球腔菌属 (*Mycosphaerella*), 例如禾生球腔菌 (*Mycosphaerella graminicola*) 和斐济球腔菌 (*Mycosphaerella fijiensis*);
- [1564] 暗球腔菌属 (*Phaeosphaeria*), 例如颖枯球腔菌 (*Phaeosphaeria nodorum*);
- [1565] 核腔菌属 (*Pyrenophora*), 例如网斑病菌 (*Pyrenophora teres*);
- [1566] 柱隔孢属 (*Ramularia*), 例如 *Ramularia collo-cygni*;
- [1567] 喙孢属 (*Rhynchosporium*), 例如黑麦喙孢 (*Rhynchosporium secalis*);
- [1568] 壳针孢属 (*Septoria*), 例如芹菜斑枯病菌 (*Septoria apii*);
- [1569] 雪腐霉属 (*Typhula*), 例如肉孢核瑚菌 (*Typhula incarnata*);

- [1570] 黑星菌属 (*Venturia*), 例如苹果黑星菌 (*Venturia inaequalis*);
- [1571] 例如由以下所诱发的根和茎病害:
- [1572] 伏革菌属 (*Corticium*), 例如 *Corticium graminearum*;
- [1573] 链孢霉属 (*Fusarium*), 例如尖镰孢 (*Fusarium oxysporum*);
- [1574] 顶囊壳属 (*Gaeumannomyces*), 例如禾顶囊壳 (*Gaeumannomyces graminis*);
- [1575] 丝核菌属 (*Rhizoctonia*), 例如立枯丝核菌 (*Rhizoctonia solani*);
- [1576] 假尾孢属 (*Tapesia*), 例如 *Tapesia acuformis*;
- [1577] 根串珠霉属 (*Thielaviopsis*), 例如黑色根腐病菌 (*Thielaviopsis basicola*);
- [1578] 例如由以下所诱发的穗和散穗病害 (包括玉米芯):
- [1579] 链格孢属物种 (*Alternaria*), 例如链格孢属 (*Alternaria* spp.);
- [1580] 曲霉属 (*Aspergillus*), 例如黄曲霉 (*Aspergillus flavus*);
- [1581] 枝孢霉属 (*Cladosporium*), 例如芽枝状枝孢 (*Cladosporium cladosporioides*);
- [1582] 麦角菌属 (*Claviceps*), 例如黑麦麦角菌 (*Claviceps purpurea*);
- [1583] 镰孢霉属 (*Fusarium*), 例如黄色镰刀菌 (*Fusarium culmorum*);
- [1584] 赤霉属 (*Gibberella*), 例如玉蜀黍赤霉 (*Gibberella zeae*);
- [1585] 雪霉属 (*Monographella*), 例如小麦雪霉叶枯病菌 (*Monographella nivalis*);
- [1586] 由黑穗病引起的病害, 例如:
- [1587] 轴黑粉菌属 (*Sphacelotheca*), 例如丝轴黑粉菌 (*Sphacelotheca reiliana*);
- [1588] 腥黑粉菌属 (*Tilletia*), 例如小麦网腥黑粉菌 (*Tilletia caries*);
- [1589] 条黑粉菌属 (*Urocystis*), 例如隐条黑粉菌 (*Urocystis occulta*);
- [1590] 黑粉菌属 (*Ustilago*), 例如麦散黑粉菌 (*Ustilago nuda*);
- [1591] 例如由以下诱发的黑腐病:
- [1592] 曲霉属 (*Aspergillus*), 例如黄曲霉 (*Aspergillus flavus*);
- [1593] 葡萄孢属 (*Botrytis*), 例如灰葡萄孢 (*Botrytis cinerea*);
- [1594] 青霉属 (*Penicillium*), 例如扩展青霉 (*Penicillium expansum*) 和产紫青霉 (*Penicillium purpurogenum*);
- [1595] 核盘菌属 (*Sclerotinia*), 例如核盘菌 (*Sclerotinia sclerotiorum*);
- [1596] 轮生菌属 (*Verticillium*), 例如黄萎轮枝孢 (*Verticillium albo-atrum*);
- [1597] 例如由以下诱发的种传和土传的腐病和枯萎病以及秧苗病害:
- [1598] 链格孢属 (*Alternaria*), 例如甘蓝链格孢菌 (*Alternaria brassicicola*);
- [1599] 丝囊霉属 (*Aphanomyces*), 例如根腐丝囊霉 (*Aphanomyces euteiches*);
- [1600] 壳二孢属 (*Ascochyta*), 例如 *Ascochyta lentis*;
- [1601] 曲霉属 (*Aspergillus*), 例如黄曲霉 (*Aspergillus flavus*);
- [1602] 枝孢属 (*Cladosporium*), 例如腊叶芽枝霉 (*Cladosporium herbarum*);
- [1603] 旋孢腔菌 (*Cochliobolus*), 例如禾旋孢腔菌 (*Cochliobolus sativus*);
- [1604] (来自内脐蠕孢属 (*Drechslera*) 的分生孢子, *Bipolaris* Syn: 长蠕孢霉菌 (*Helminthosporium*));
- [1605] 刺盘孢属 (*Colletotrichum*), 例如辣椒炭疽病菌 (*Colletotrichum coccodes*);
- [1606] 镰孢霉属 (*Fusarium*), 例如黄色镰刀菌 (*Fusarium culmorum*);

- [1607] 赤霉属 (*Gibberella*), 例如玉米赤霉 (*Gibberella zeae*) ;
- [1608] 壳孢属 (*Macrophomina*), 例如菜豆壳孢 (*Macrophomina phaseolina*) ;
- [1609] 雪霉属 (*Monographella*), 例如小麦雪霉叶枯病菌 (*Monographella nivalis*) ;
- [1610] 青霉属 (*Penicillium*), 例如扩展青霉 (*Penicillium expansum*) ;
- [1611] 茎点霉属 (*Phoma*), 例如甘蓝茎点霉 (*Phoma lingam*) ;
- [1612] 拟茎点霉属 (*Phomopsis*), 例如大豆拟茎点菌 (*Phomopsis sojae*) ;
- [1613] 疫霉属 (*Phytophthora*), 例如恶疫霉 (*Phytophthora cactorum*) ;
- [1614] 核腔菌属 (*Pyrenophora*), 例如麦类核腔菌 (*Pyrenophora graminea*) ;
- [1615] 梨孢属 (*Pyricularia*), 例如稻梨孢 (*Pyricularia oryzae*) ;
- [1616] 腐霉属 (*Pythium*), 例如终极腐霉 (*Pythium ultimum*) ;
- [1617] 丝核菌属 (*Rhizoctonia*), 例如立枯丝核菌 (*Rhizoctonia solani*) ;
- [1618] 根霉属 (*Rhizopus*), 例如米根霉 (*Rhizopus oryzae*) ;
- [1619] 小核菌属 (*Sclerotium*), 例如齐整小核菌 (*Sclerotium rolfsii*) ;
- [1620] 壳针孢属 (*Septoria*), 例如颖枯壳针孢 (*Septoria nodorum*) ;
- [1621] 雪腐霉属 (*Typhula*), 例如肉孢核瑚菌 (*Typhula incarnata*) ;
- [1622] 轮枝孢属 (*Verticillium*), 例如大丽花轮枝孢 (*Verticillium dahliae*) ;
- [1623] 由以下诱发的癌症、虫瘿和扫帚病 :
- [1624] 从赤壳属 (*Nectria*), 例如仁果干癌丛赤壳菌 (*Nectria galligena*) ;
- [1625] 由下述诱发的萎蔫病 :
- [1626] 丛梗孢属 (*Monilinia*), 例如核果链核盘菌 (*Monilinia laxa*) ;
- [1627] 例如由以下诱发的叶、花和果实的变形 :
- [1628] 外囊菌属 (*Taphrina*), 例如畸形外囊菌 (*Taphrina deformans*) ;
- [1629] 例如由以下诱发的木本植物的退化病 :
- [1630] *Esca* 属, 例如 *Phaeomoniella chlamydospora* 和 *Phaeoacremonium aleophilum* 以及 *Fomitiporia mediterranea* ;
- [1631] 例如由以下诱发的花和种子的病害 :
- [1632] 葡萄孢属 (*Botrytis*), 例如灰葡萄孢 (*Botrytis cinerea*) ;
- [1633] 例如由以下诱发的植物块茎的病害 :
- [1634] 丝核菌属 (*Rhizoctonia*), 例如立枯丝核菌 (*Rhizoctonia solani*) ;
- [1635] 长蠕孢属 (*Helminthosporium*), 例如茄长蠕孢 (*Helminthosporium solani*) ;
- [1636] 由细菌病原体诱发的病害, 例如
- [1637] 黄单胞菌属 (*Xanthomonas*), 例如水稻白叶枯病菌 (*Xanthomonas campestris* pv. *oryzae*) ;
- [1638] 假单胞菌属 (*Pseudomonas*), 例如黄瓜细菌角斑病菌 (*Pseudomonas syringae* pv. *lachrymans*) ;
- [1639] 欧文氏菌属 (*Erwinia*), 例如梨火疫病病菌 (*Erwinia amylovora*) ;
- [1640] 优选的是防治下列大豆的病害 :
- [1641] 例如由以下诱发的在叶、茎、荚果和种子上的真菌病害 :
- [1642] 孢叶斑病 (*Alternaria spec. atrans tenuissima*)、炭疽病 (*Colletotrichum*

gloeosporoides dematium var. truncatum)、褐斑病(大豆褐纹壳针孢(*Septoria glycines*))、桃叶穿孔病和叶枯病(菊池尾叶(*Cercospora kikuchii*))、Choanephora 叶枯病(*Choanephora infundibulifera trispora*(Syn.))、Dactuliophora 叶斑病(*Dactuliophora glycines*)、霜霉病(大豆霜霉(*Peronospora manshurica*))、Drechslera blight(*Drechslera glycini*)、蛙眼病(大豆尾孢(*Cercospora sojae*))、菜叶豆斑病(*Leptosphaerulina trifolii*)、叶点霉叶斑病(大豆生叶点霉病(*Phyllosticta sojaecola*))、黑点病(大豆拟茎点菌(*Phomopsis sojae*))、白粉病(大豆白粉菌(*Microsphaera diffusa*))、Pyrenochaeta 叶斑病(*Pyrenochaeta glycines*)、Rhizoctonia Aerial、枯叶病和丝网疫(立枯丝核菌(*Rhizoctonia solani*))、锈病(大豆锈菌(*Phakopsora pachyrhizi*))、疮痂病(大豆黑痘病菌(*Sphaceloma glycines*))、Stemphylium 叶枯病(葱叶枯病菌(*Stemphylium botryosum*))、靶斑病(山扁豆生棒孢(*Corynespora cassiicola*))。

[1643] 例如由以下诱发的基于根和茎的真菌病害：

[1644] 黑根腐病(*Calonectria crotalariae*)、木炭腐病(菜豆壳球孢菌(*Macrophomina phaseolina*))、镰孢枯萎病或萎蔫、根腐以及荚和根茎腐烂(尖镰孢(*Fusarium oxysporum*))、直喙镰孢(*Fusarium orthoceras*)、半裸镰孢(*Fusarium semitectum*)、木贼镰孢(*Fusarium equiseti*))、Mycoleptodiscus 根腐病(*Mycoleptodiscus terrestris*)、Neocosmospora(*Neocosmospora vasinfecta*)、荚和茎疫病(菜豆间座壳(*Diaporthe phaseolorum*))、茎溃病(大豆北方茎溃疡病菌(*Diaporthe phaseolorum* var. *caulivora*))、根腐病(疫霉根腐病(*Phytophthora megasperma*))、褐茎腐病(*Phialophora gregata*)、绵腐病(瓜果腐霉(*Pythium aphanidermatum*)、畸雌腐霉(*Pythium irregulare*)、德巴利腐霉(*Pythium debaryanum*)、杨梅腐霉(*Pythium myriotylum*)、终极腐霉(*Pythium ultimum*))、丝核菌根腐病、茎腐病和立枯病(立枯丝核菌(*Rhizoctonia solani*))、核盘霉茎腐病(核盘菌(*Sclerotinia sclerotiorum*))、核盘霉白绢病(*Sclerotinia rolfii*)、根串珠霉根腐病(根串珠霉(*Thielaviopsis basicola*))。

[1645] 本发明的活性化合物在植物中还表现出强化作用。因此，它们适于调动植物自身的防御来针对不期望的微生物的侵袭。

[1646] 植物加强(抗性诱导)物质被理解为在本文中表示能以下述方式刺激植物的防御系统的物质，所述方式即：使处理的植物当随后用不期望的微生物接种时，出现对这些微生物的高度抗性。

[1647] 在该情况中，不期望的微生物被理解为表示致植物病的真菌、细菌和病毒。因此，本发明的物质能用于在针对上述病原体的侵袭的处理之后某一时段内保护植物。提供保护的时段通常在用活性化合物处理植物之后延续 1-10 天，优选 1-7 天。

[1648] 防治植物病害所需的浓度的活性化合物的良好植物耐受性允许处理植物的地上部分、传播的茎和种子以及土壤。

[1649] 本发明的活性化合物可尤其成功地用于防治谷物的病害，例如针对柄锈菌属(*Puccinia*)，以及葡萄栽培以及果实和蔬菜种植中的病害，例如针对葡萄孢属(*Botrytis*)、黑星菌属(*Venturia*)或链格孢属(*Alternaria*)。

[1650] 本发明的活性化合物还适于增加农作物的产量。此外，它们具有低毒性并完全被

植物耐受。

[1651] 此外,本发明的处理可降低收获的材料以及从其制备的食品和饲料中的霉菌毒素含量。特别单非唯一地,此处可以提及的是下列霉菌毒素:脱氧雪腐镰刀菌烯醇(DON)、雪腐镰刀菌醇、15-Ac-DON、3-Ac-DON、T2-和HT2-毒素、伏马菌素、玉米赤霉烯酮、串珠镰刀菌素、镰刀菌素、蛇形菌素(diazeotoxyscirpenol)(DAS)、白僵菌素、恩镰孢菌素、层出镰孢菌素(fusaroproliferin)、镰刀菌醇(fusarenol)、赭曲霉素(ochratoxins)、棒曲霉素、麦角生物碱以及黄曲霉毒素,其能例如由以下真菌产生:镰刀菌属(*Fusarium spec.*),例如锐顶镰刀菌(*Fusarium acuminatum*)、燕麦镰刀菌(*F. avenaceum*)、*F. crookwellense*、黄色镰刀菌(*F. culmorum*)、禾谷镰刀菌(*F. graminearum*)(玉米赤霉(*Gibberella zeae*))、术贼镰刀菌(*F. equiseti*)、*F. fujikoroi*、香蕉镰刀菌(*F. musarum*)、尖孢镰刀菌(*F. oxysporum*)、再育镰刀菌(*F. proliferatum*)、梨孢镰刀菌(*F. poae*)、*F. pseudograminearum*、接骨木镰刀菌(*F. sambucinum*)、藤草镰刀菌(*F. scirpi*)、半裸镰刀菌(*F. semitectum*)、茄病镰刀菌(*F. solani*)、拟枝孢镰刀菌(*F. sporotrichoides*)、*F. langsethiae*、胶孢镰刀菌(*F. subglutinans*)、三线镰刀菌(*F. tricinctum*)、串珠镰刀菌(*F. verticillioides*)及其他,并且还由曲霉属(*Aspergillus spec.*)、青霉属(*Penicillium spec.*)、黑麦麦角菌(*Claviceps purpurea*)、葡萄穗霉属(*Stachybotrys spec.*)及其他诱发。

[1652] 在材料的保护中,本发明的化合物可用于保护工业材料免受不期望的微生物的感染和破坏。

[1653] 本文中的工业材料被理解为表示用于工业而制备的无生命的材料。例如,要由本发明活性化合物保护以免受微生物蚀变或破坏的工业材料可以为粘合剂、浆料(sizes)、纸和硬纸板、纺织品、皮革、木材、漆料和塑料物品、冷却润滑剂以及能被微生物感染或破坏的其他材料。要保护的材料的范围包括生产设备的部分,例如冷却水循环,其可以被细胞增殖损坏。本发明范围内的工业材料优选包括粘合剂、浆料、纸和纸板、皮革、木材、漆料、冷却润滑剂和导热流体,更优选为木材。

[1654] 能降解或蚀变工业材料的微生物包括例如细菌、真菌、酵母、藻类和粘液生物体。本发明的活性化合物优选对真菌、特别是霉菌、木变色和木腐真菌(担子菌纲(Basidiomycetes))以及针对粘液生物体和藻类而发挥作用。

[1655] 实例包括下列属的微生物:

[1656] 链格孢属(*Alternaria*),例如细交链孢霉(*Alternaria tenuis*),

[1657] 曲霉菌属(*Aspergillus*),例如黑曲霉(*Aspergillus niger*),

[1658] 毛壳属(*Chaetomium*),例如球毛壳菌(*Chaetomium globosum*),

[1659] 粉孢革菌属(*Coniophora*),例如 *Coniophora puetana*,

[1660] 香菇属(*Lentinus*),例如虎皮香菇(*Lentinus tigrinus*),

[1661] 青霉属,例如灰绿青霉(*Penicillium glaucum*),

[1662] 多孔菌属,例如变色多孔菌(*Polyporus versicolor*),

[1663] 短梗霉菌(*Aureobasidium*),例如出芽短梗霉菌(*Aureobasidium pullulans*),

[1664] *Sclerophoma*,例如 *Sclerophoma pityophila*,

[1665] 木霉属(*Trichoderma*),例如绿色木霉(*Trichoderma viride*),

[1666] 埃希氏菌属(*Escherichia*),例如大肠埃希杆菌(*Escherichia coli*),

[1667] 假单胞菌属 (*Pseudomonas*), 例如绿脓假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*), 以及
[1668] 葡萄球菌属 (*Staphylococcus*), 例如金黄色酿脓葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)。

[1669] 本发明涉及用于防治不期望的微生物的组合物, 其包含至少一种本发明的化合物。

[1670] 为此, 根据它们的特定物理和 / 或化学性质, 本发明的化合物可被转化成常用制剂, 例如在聚合物物质中和在用于种子的涂料组合物以及 ULV 冷却和加热雾化制剂中的溶液剂、乳剂、混悬剂、粉剂、泡沫剂、糊剂、颗粒剂、气雾剂和微胶囊剂。

[1671] 这些制剂可以已知的方式生产, 例如通过将活性化合物与增充剂、即液体溶剂、压力液化气和 / 或固体载体混合, 任选地通过使用表面活性剂、即乳化剂和 / 或分散剂和 / 或发泡剂。如果所用的增充剂为水, 则还可以使用例如有机溶剂作为助溶剂。合适的液体溶剂基本为: 芳族化合物, 例如二甲苯、甲苯或烷基苯; 氯化芳族化合物和氯化的脂肪族烃, 例如氯苯、氯乙烯或二氯甲烷; 脂肪族烃, 例如环己烷或蜡, 例如汽油馏分; 醇, 例如丁醇或乙二醇及其醚和酯; 酮, 例如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮或环己酮; 强极性溶剂, 例如二甲基甲酰胺或二甲基亚砷; 或者水。液化气增充剂或载体被理解为表示在标准温度和标准压力下为气体的液体, 例如气雾剂喷射剂, 例如卤代烃或丁烷、丙烷、氮和一氧化碳。合适的固体载体为: 例如研磨的天然矿物质, 例如高岭土、粘土、滑石、白垩岩、石英、绿坡缕石、蒙脱石或硅藻土, 以及研磨的合成矿物质, 例如精细分散的二氧化硅、氧化铝和硅酸盐用于颗粒的可用的固体载体包括: 例如压碎和分级的天然岩石, 例如方解石、浮石、大理石、海泡石 / 白云石, 以及无机和有机粉状物的合成颗粒, 以及有机材料如锯屑、椰子壳、玉米芯和烟杆的颗粒。合适的乳化剂和 / 或发泡剂包括: 例如, 非离子和阴离子乳化剂, 例如聚氧化乙烯脂肪酸酯、聚氧化乙烯脂肪醇醚, 例如烷基芳基聚乙二醇醚、烷基磺酸酯、烷基硫酸酯、芳基磺酸酯, 以及蛋白水解产物。合适的分散剂为: 例如木质素硫酸盐废液和甲基纤维素。

[1672] 在制剂中, 可以使用增粘剂, 例如羧甲基纤维素、天然和合成的粉末、颗粒或乳胶形式的聚合物, 例如阿拉伯树胶、聚乙烯醇和聚乙酸乙烯酯, 或者使用天然磷脂如脑磷脂和卵磷脂以及合成磷脂。此外, 添加剂可以为矿物油和植物油。

[1673] 可以使用染料, 例如无机颜料, 流氧化铁、氧化钛和普鲁士蓝, 以及有机染料, 例如茜草素染料、偶氮染料和金属酞菁染料, 以及使用痕量的营养物, 例如铁盐、锰盐、硼盐、铜盐、钴盐、钼盐和锌盐。

[1674] 制剂通常包含 0.1-95 重量 % 的活性化合物, 优选 0.5-90%。

[1675] 上述的制剂可用于本发明用于防治不期望的微生物的方法, 其中本发明的化合物施用到微生物和 / 或其栖息地。

[1676] 很久已知通过处理植物的种子来防治致植物病真菌, 并且得到不断的改进。然而, 处理种子产生了一系列问题, 其常常不能以令人满意的方式解决。例如, 期望出现用于保护种子和发芽植物的方法, 其省略或至少显著降低了在种植之后或在植物萌芽之后的农作物保护组合物的额外部署。此外, 期望的是, 以提供对种子和发芽植物的最佳保护以免受致植物病真菌的侵袭并且所采用的活性化合物不损害植物自身的方式来采用的活性化合物的量得到最优化。特别地, 用于处理种子的方法还应考虑转基因植物的固有杀真菌性质, 从而通过最小量的所采用的农作物保护组合物来实现种子和发芽植物的最佳保护。

[1677] 因此,本发明特别还涉及通过用本发明组合物处理种子而保护种子和发芽植物免受致植物病真菌侵袭的方法。

[1678] 本发明同样涉及本发明的组合物用于处理种子以保护种子和发芽植物免受致植物病真菌的用途。

[1679] 此外,本发明涉及使用用于免受致植物病真菌的本发明组合物处理的种子。

[1680] 本发明的一个优势在于,本发明组合物的特定系统性质意味着使用这些组合物的种子的处理保护种子自身以及在萌芽之后所得到的植物免受致植物病真菌。在该方式中,能省略在接种时或此后很短时间内的农作物的中间处理。

[1681] 同样被认为有利的是,本发明的混合物能特别用于转基因种子。

[1682] 本发明的组合物适于保护用于农业、温室、森林或园艺的任何植物品种的种子。更具体地,种子为下述的种子:谷物(例如小麦、大麦、黑麦、小米和燕麦)、玉米、棉花、大豆、稻米、马铃薯、向日葵、菜豆、咖啡、甜菜根(例如甜菜和饲用甜菜)、花生、蔬菜(例如番茄、黄瓜、洋葱和莴苣)、草坪植物和观赏植物。特别重要的是谷物(例如小麦、大麦、黑麦和燕麦)、玉米和稻米的种子的处理。

[1683] 在本发明的情况中,本发明的组合物仅施用至种子或施用至合适的制剂中。优选地,种子以其中该种子足够稳定以在处理过程中不发生损坏的状态来处理。通常,能在收获和接种之间的任何时间处理种子。通常所用的种子与植物分离,并从穗轴、壳、茎秆、包层(coats)、茸毛或者果实的果肉中释放。例如,可以使用已经收获、清洗且干燥至含水量小于15重量%的种子。可替代地,还可以使用在干燥之后例如已经用水处理、然后再次干燥的种子。

[1684] 当处理种子时,必须小心的是,以种子的发芽不受到负面影响或者所得的植物不被损坏的方式来选择本发明组合物施用于种子的量和/或其他添加剂的量。这特别在活性化合物在某一施用量下能表现出植物性毒素作用的情况下必须得到确保。

[1685] 本发明的组合物可直接施用,即不含任何其他组合且不被稀释。通常,优选地将组合物以合适的制剂的形式施用于种子。合适的制剂以及用于种子处理的方法对本领域技术人员而言是已知的,并且描述在例如下列文献中:US4,272,417A、US4,245,432A、US4,808,430A、US5,876,739A、US2003/0176428A1、W02002/080675A1、W02002/028186A2。

[1686] 可根据本发明而使用的活性化合物组合能被转化成常用拌种制剂,例如溶液剂、乳剂、混悬剂、粉剂、泡沫剂、浆体或用于种子的其他涂覆组合物,以及ULV制剂。

[1687] 以已知的方式来制备这些制剂,所述已知方式通过将活性化合物或活性化合物组合与常用添加剂、例如常用增充剂和溶剂或稀释剂、染料、湿润剂、分散剂、乳化剂、消泡剂、防腐剂、二次增稠剂(secondary thickener)、增粘剂、赤霉素以及水混合。

[1688] 可以在可根据本发明而使用的拌种制剂中存在的着色剂为常用于这样的目的的所有着色剂。可以使用微溶于水的颜料或者溶于水的染料。实例包括由名称若丹明B、C.I. 颜料红112和C.I. 溶剂红1而已知的染料。

[1689] 可以在可根据本发明而使用的拌种制剂中存在的合适的湿润剂为促进湿润并通常用于农业化学活性化合物的制剂的所有物质。优选可用的是烷基萘磺酸酯,例如二异丙基-或二异丁基-萘磺酸酯。

[1690] 可以在可根据本发明而使用的拌种制剂中存在的合适的分散剂和/或乳化剂为

通常用于农业化学活性化合物的制剂的所有非利息、阴离子和阳离子的分散剂。优选可用的是非离子或阴离子分散剂或者非离子或阴离子分散剂的混合物。合适的非离子分散剂尤其包括氧化乙烯 / 氧化丙烯嵌段聚合物、烷基酚聚乙二醇醚和三苯乙基酚聚乙二醇醚, 及其磷酸化或硫酸化的衍生物。合适的阴离子分散剂尤其为木质素磺酸酯、聚丙烯酸盐以及芳基磺酸酯 / 甲醛的缩合物。

[1691] 可以在根据本发明而可用的拌种制剂中存在的消泡剂为通常用于活性农业化学化合物的所有抑制泡沫的物质。硅酮消泡剂和硬脂酸镁是优选可用的。

[1692] 可以在根据本发明而可用的拌种制剂中存在的防腐剂为在农业化学组合物中可用于这样的目的的所有物质。实例包括双氯酚和苧醇半缩甲醛。

[1693] 可以在根据本发明而可用的拌种制剂中存在的二次增稠剂为在农业化学组合物中可用于这样的目的的所有物质。纤维素衍生物、丙烯酸衍生物、黄原胶、改性粘土和精细分散的二氧化硅为优选的。

[1694] 可以在根据本发明而可用的拌种制剂中存在的粘合剂为在可用于拌种产品的所有常用粘结剂。聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇和 tylose 可以以优选形式被提及。

[1695] 可以在可根据本发明而施用的拌种制剂中存在的赤霉素优选为赤霉素 A1、A3 (= 赤霉酸)、A4 和 A7; 尤其优选使用赤霉酸。赤霉素是已知的 (参阅 R. Wegler “Chemie der Pflanzenschutz- und **Schädlingsbekämpfungsmittel**”, vol. 2, Springer Verlag, 1970, pp. 401-412)。

[1696] 根据本发明而可用的拌种制剂可用于直接或在事先用水稀释之后处理多种的不同类型的种子。例如, 通过用水稀释而由此获得的浓缩物或制剂能用于包覆 (dress) 诸如小麦、大麦、黑麦、燕麦的谷物的种子以及玉米、稻米、油菜、豌豆、菜豆、棉花、向日葵和甜菜根的种子, 以及多种的不同蔬菜种子。根据本发明而可用的拌种制剂或其稀释的制剂还能用于包覆转基因植物的种子。在该情况中, 还可以在与由表达而形成的物质的相互作用中出现其他增效作用。

[1697] 为了通过添加水来使用根据本发明而可用的拌种制剂或由其制备的制剂处理种子, 常用于拌种的所有混合单元是可用的。具体地, 拌种中的程序为将种子放入混合器, 添加特定所需量的拌种制剂 (原样或事先用水稀释之后), 以及搅拌每一物质直至制剂均分布在种子上。若适当的, 这之后是干燥过程。

[1698] 根据本发明而可用的拌种制剂的施用量能在相对宽泛的范围内变化。这由制剂中活性化合物的特定含量以及由种子来指导。活性化合物组合的施用量通常为 0.001-50g/ 千克种子, 优选 0.01-15g/ 千克种子。

[1699] 本发明的化合物可单独使用或在其制剂中使用, 还在与已知的杀真菌剂、杀细菌剂、杀螨剂、杀线虫剂或杀虫剂的混合物中使用, 从而扩展例如活性谱或从而防止出现抗性。

[1700] 与其他已知活性化合物如除草剂、或与肥料和生长调节剂、安全剂和 / 或化学信息素的混合物也是可能的。

[1701] 此外, 本发明式 (I) 的化合物还具有非常良好的抗霉菌活性。它们具有非常宽泛的活性谱, 尤其针对皮肤癣菌和酵母、霉菌和双相型真菌 (例如针对假丝酵母属

(Candida), 例如白色念珠菌 (*Candida albicans*)、光滑念珠菌 (*Candida glabrata*)), 以及絮状表皮癣菌 (*Epidermophyton floccosum*), 曲霉属 (*Aspergillus*), 例如黑曲霉 (*Aspergillus niger*) 和烟曲霉菌 (*Aspergillus fumigatus*), 毛癣菌属 (*Trichophyton*), 例如须癣毛癣菌 (*Trichophyton mentagrophytes*), 小孢子菌属 (*Microsporon*), 例如犬小芽孢菌 (*Microsporon canis*) 和奥杜盎小孢子菌 (*audouinii*)。这些真菌的列举不以任何方式构成能得到防治的霉菌谱的限制, 并且仅用于例示。

[1702] 因此, 本发明的化合物可用于医学和非医学应用。

[1703] 活性化合物能单独使用、以其制剂形式使用, 或者以由此制备的使用形式而使用, 例如即用溶液剂、混悬剂、可湿性粉剂、糊剂、可溶性粉剂、粉剂和颗粒剂。以常规方式, 例如通过灌溉、喷射、雾化、播撒、喷粉 (dusting)、发泡、传播等来完成施用。还可以通过超低容量方法来施用活性化合物, 或者可以将活性化合物制剂或活性化合物自身注入土壤。

[1704] 还可以处理植物的种子。

[1705] 当将本发明的化合物用作杀真菌剂时, 施用量剂根据应用类型而在相对广泛的范围内变化。为了处理植物的部分, 活性化合物的施用量通常为 0.1–10000g/ha, 优选为 10–1000g/ha。为了种子处理, 活性化合物的施用量通常为 0.001–50g/ 千克种子, 优选 0.01–10g/ 千克种子。为了处理土壤, 活性化合物的施用量通常为 0.1–10000g/ha, 优选为 1–5000g/ha。

[1706] 本发明的处理方法优选用于基因修饰的生物体, 例如植物或植物部分。

[1707] 基因修饰的植物 (还称为转基因植物) 是其中异源基因已被稳定地整合入基因组的植物。

[1708] 表述“异源基因”基本表示在植物之外提供或组装的基因, 并且其当引入细胞核的、叶绿体的或线粒体的基因组时, 通过表达目标基因或多肽, 或通过下调在植物中存在的其他基因或使其沉默 (使用例如反义技术、共抑制技术或 RNA 干扰 -RNAi- 技术), 从而向基因转移植物给药新的或改善的农业学或其他性质。位于基因组中的异源基因还称为转基因。由其在植物基因组中的特定位置而定义的转基因被称为转变或转基因事件。

[1709] 根据植物物种或植物栽培品种、其位置和生长条件 (土壤、气候、生育期、日常营养 (diet)), 本发明的处理还可以产生超加性 (“增效”) 作用。例如, 超过实际预期的作用的下列作用是可能的: 降低的施用量和 / 或能根据本发明而施用的活性化合物和组合物的扩展的活性谱和 / 或增加的功效、更好的植物生长、对高或低温增加的耐受性、对干燥或对水或土壤盐度增加的耐受性、增加的花性能、更易于收获、加速的成熟、更高的收获量、更大的果实、更大的植物高度、更绿的叶色、更易于开花、收获的产物的更高的品质和 / 或更高的营养价值、在果实内的更高的糖浓度、更好的贮存稳定性和 / 或收获的产物的可加工性。

[1710] 在某些施用量下, 本发明的活性化合物组合还可以在植物中具有增强作用。因此, 它们适于调动植物的防御系统来针对不期望的致植物病的真菌和 / 或微生物和 / 或病毒的侵袭。若适当的, 这可以为本发明的组合针对例如真菌的活性增加的原因之一。植物加强 (抗性诱导) 物质被理解为在本文中表示能以下述方式刺激植物的防御系统的物质或物质组合, 所述方式即, 使处理的植物当随后用不期望的致植物病真菌和 / 或微生物和 / 或病毒接种时, 表现出对这些不期望的致植物病的真菌和 / 或微生物和 / 或病毒的高度抗性。在

该情况中,不期望的致植物病的真菌和 / 或微生物和 / 或病毒被理解为表示致植物病的真菌、细菌和病毒。因此,本发明的物质能用于保护植物在处理后的某一时段内免受上述病原体的侵袭。实现保护的时段通常在用活性化合物处理植物之后延续 1-10 天,优选 1-7 天。

[1711] 优选本发明处理的植物和植物品种包括具有基因材料的所有植物,所述基因材料向这些植物赋予特定优势、可用的特性(无论是否通过育种和 / 或生物技术手段而获得)。

[1712] 此外还优选本发明处理的植物为对一个或多个生物胁迫因素为抗性的,即,所述植物具有针对动物和微生物害虫、例如针对线虫、昆虫、螨虫、致植物病真菌、细菌、病毒和 / 或类病毒的更好的防御。

[1713] 除了上述植物或植物栽培品种之外,还可以根据本发明处理对一种或多种非生物胁迫因素为抗性的那些。

[1714] 非生物胁迫条件可以包括例如:干旱、低温暴露、热暴露、渗透压、涝、增加的土壤盐度、增加的对矿物质的暴露、对臭氧的暴露、对强光的暴露、氮素营养的有限的可用性、磷素营养的有限的可用性或者庇荫。

[1715] 还可以根据本发明而处理的植物和植物栽培品种为由增加的产量特性来表征的那些植物。在这些植物中的增加的产量可以归因于例如改善的植物生理学、改善的植物生长和发育,例如水使用效率、保水效率、改善的氮素使用、增加的碳同化、改善的光合作用、增加的发芽效率以及加速的成熟。产量还能受改善的植物构型(在胁迫和非胁迫条件下)的影响,例如早花、用于杂交种子生产的开花防治、幼苗活力、植物大小、节间的数量和距离、根生长、种子大小、果实大小、豆荚大小、豆荚或穗的数量、每豆荚或穗的种子数、种子质量、增加的种子填充、降低的种子散布、降低的豆荚开裂以及寄宿抗性。此外,产量特性包括种子组成,例如碳水化合物含量、蛋白含量、油含量和组成、营养价值、抗营养化化合物的降低、改善的可加工性以及更好的贮存稳定性。

[1716] 可以根据本发明而处理的植物为已表达杂种优势或杂交优势特性的杂交植物,所述杂种优势或杂交优势特性产生通常更高的产量、增加的活力、更好的健康和更好的对生物和非生物胁迫因素的抗性。这样的植物通常通过将近交雄性不育亲本品系(母本)与另一近交雄性不育亲本品系(父本)交配而产生。杂交种子通常从雄性不育植物收获并销售给种植者。雄性不育植物有时(例如在玉米中)能通过玉米去雄(即,机械去除雄性生殖器官或雄花)而产生,但更典型地,雄性不育是植物基因组中的遗传决定子的结果。在该情况中,并且尤其当种子时从杂交植物收获的所需产物时,其典型可用于确保杂交植物中的雄性生育(包括作为雄性不育的原因的遗传决定子)被完全修复。这能通过确保父本具有合适的生育修复基因而实现,所述生育修复基因能修复包括为雄性不育的原因的遗传决定子的杂交植物中的雄性生育。雄性不育的遗传决定子可以位于细胞质中。细胞质雄性不育(CMS)的实例为例如对芸苔属所描述的。然而,雄性不育的遗传决定子还能位于细胞核基因组中。能通过植物生物技术方法,例如基因工程来获得雄性不育植物。获得雄性不育植物的特定可用的手段在 W089/10396 中描述,其中例如核糖核酸酶如芽孢杆菌 RNA 酶(barnase)在雄蕊中绒毡层细胞中选择性表达。然后,通过在核糖核酸酶抑制剂如芽孢杆菌 RNA 酶抑制剂的绒毡层细胞中表达而恢复生育。

[1717] 能根据本发明而处理的植物或植物栽培品种(通过植物生物技术方法、例如基因

工程而获得)为杀虫剂耐受性的植物,即,对一种或多种给定杀虫剂耐受的植物。这样的植物能通过遗传转化或通过选择包含赋予这样的杀虫剂耐受性的突变的植物而获得。

[1718] 杀虫剂耐受性植物例如为草甘膦耐受性植物,即对杀虫剂草甘膦或其盐耐受的植物。例如,能通过用编码酶 5-烯醇式丙酮基莽草酸-3-磷酸合酶 (EPSPS) 的基因来转化植物,从而获得草甘膦耐受性植物。这样的 EPSPS 基因的实例为细菌鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 的 AroA 基因 (突变 CT7), 细菌土壤杆菌属 (*Agrobacterium* sp.) 的 CP4 基因, 编码矮牵牛花 EPSPS、番茄 EPSPS 或蟋蟀草属 EPSPS 的基因。其还能作为突变的 EPSPS。草甘膦耐受性植物还通过表达编码草甘膦氧化还原酶酶的基因来获得。草甘膦耐受性植物还通过表达编码草甘膦乙酰转移酶酶的基因来获得。草甘膦耐受性植物还能通过选择天然存在上述基因的突变的植物来获得。

[1719] 其他除草剂耐受性植物例如为对抑制酶谷氨酰胺合酶的除草剂、例如双丙氨膦、草丁膦或草铵膦为耐受性的植物。这样的植物能通过表达净化除草剂的酶或对抑制为抗性的突变谷氨酰胺合酶酶来获得。一种这样的有效净化酶例如为编码草丁膦乙酰转移酶的酶 (例如来自链霉菌属 (*Streptomyces*) 的 bar 或 pat 蛋白)。已经描述了表达外源性草丁膦乙酰转移酶的植物。

[1720] 其他除草剂耐受性植物还为对抑制酶羟基苯丙酮酸加双氧酶 (HPPD) 的除草剂为耐受性的植物。羟基苯丙酮酸加双氧酶为催化其中对羟基苯丙酮酸酯 (HPP) 被转化成尿黑酸的反应的酶。能使用编码天然存在的耐受性 HPPD 酶的基因或编码突变 HPPD 酶的基因来转化对 HPPD 抑制剂耐受的植物。还能通过使用编码某些酶的基因来转化植物,从而获得对 HPPD 抑制剂的耐受性,所述酶能在不论 HPPD 抑制剂如何抑制原生 HPPD 酶的情况下形成黑尿酸。还通过除编码 HPPD 耐受性酶的基因之外,使用编码酶预苯酸脱氢酶的基因来转化植物,从而改善对 HPPD 抑制剂的耐受性。

[1721] 其他的杀虫剂耐受性植物为对乙酰乳酸合酶 (ALS) 抑制剂为耐受性的植物。已知的 ALS 抑制剂包括例如磺脲、咪唑啉酮、三唑嘧啶、嘧啶氧基 (硫代) 苯甲酸酯和 / 或磺酰基氨基羰基三唑啉酮除草剂。在 ALS 酶 (还称为乙酰羟基酸合酶 AHAS) 的不同突变已知给药对不同的除草剂或除草剂组的耐受性。磺脲耐受性植物和咪唑啉酮耐受性植物的产生描述在国际公开 W01996/033270 中。其他磺脲 - 和咪唑啉酮 - 耐受性植物还描述在例如 W02007/024782 中。

[1722] 其他除草剂耐受性植物为对 ACC 酶抑制剂耐受的植物。

[1723] 其他对咪唑啉酮和 / 或磺脲耐受的植物能通过诱导的突变形成、在除草剂存在下的细胞培养物的选择或者突变育种来获得。

[1724] 能根据本发明而处理的植物或植物栽培品种 (通过植物生物技术方法、例如基因工程而获得) 为抗虫的转基因植物,即,对某些靶标昆虫的侵袭为抗性的植物。这样的植物能通过遗传转化或通过选择包含赋予这样的抗虫性的突变的植物而获得。

[1725] 在本文中,术语“抗虫转基因植物”包括含有至少一种转基因的任何植物,所述转基因包含编码下述的编码序列:

[1726] 1) 来自苏云金芽孢杆菌 (*Bacillus thuringiensis*) 的杀虫晶体蛋白或其杀虫部分,例如在 http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/ 在线编译描述的杀虫晶体蛋白或其杀虫部分,例如 Cry 蛋白类 Cry1Ab、Cry1Ac、Cry1F、Cry2Ab、Cry3Ae 或

Cry3Bb 的蛋白或其杀虫部分 ;或者

[1727] 2) 来自苏云金芽孢杆菌的晶体蛋白或其部分,其在第二种其他的来自苏云金芽孢杆菌的晶体蛋白或其部分的存在下为杀虫的,例如由 Cry34 和 Cry35 晶体蛋白构成的二元毒素 ;或者

[1728] 3) 包含来自苏云金芽孢杆菌的两种不同杀虫晶体蛋白的的部分的杂交杀虫蛋白,例如上述 1) 的打那边的杂交,或上述 2) 的蛋白的杂交,例如由玉米事件 MON98034(WO2007/027777) 产生的 Cry1A. 105 蛋白 ;或者

[1729] 4) 上述 1) 至 3) 点的蛋白,其中一些、特别是 1 至 10 个氨基酸已经被另一氨基酸取代以获得对靶标昆虫物种更高的杀虫活性,和 / 或以扩展受影响的靶标昆虫物种的范围,和 / 或其归因于在克隆或转化期间在编码 DNA 中诱发的变化,例如在玉米事件 MON863 或 MON88017 中的 Cry3Bb1 蛋白或者在玉米事件 MIR604 中的 Cry3A 蛋白 ;或者

[1730] 5) 来自苏云金芽孢杆菌或蜡样芽胞杆菌 (*Bacillus cereus*) 的杀虫分泌蛋白,或者其的杀虫部分,例如在 http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/vip.html 列举的营养期杀虫蛋白 (VIP),例如来自 VIP3Aa 蛋白类的蛋白 ;或者

[1731] 6) 来自苏云金芽孢杆菌或蜡样芽胞杆菌的分泌蛋白,其在第二种来自苏云金芽孢杆菌或蜡样芽胞杆菌的分泌蛋白的存在下为杀虫的,例如由 VIP1A 和 VIP2A 蛋白构成的二元毒素 ;

[1732] 7) 包含来自苏云金芽孢杆菌或蜡样芽胞杆菌的不同分泌蛋白的的部分的杂交杀虫蛋白,例如上述 1) 的蛋白的杂交或上述 2) 的蛋白的杂交 ;或者

[1733] 8) 上述 1) 至 3) 点的蛋白,其中一些、特别是 1 至 10 个氨基酸已经被另一氨基酸取代以获得对靶标昆虫物种更高的杀虫活性,和 / 或以扩展受影响的靶标昆虫物种的范围,和 / 或其归因于在克隆或转化期间在编码 DNA 中诱发的变化 (同时仍编码杀虫蛋白),例如棉花事件 COT102 中的 VIP3Aa 蛋白。

[1734] 当然,如本文所用的抗虫转基因植物还包括包含基因组合的任何植物,所述基因编码上述 1 至 8 类任一类的蛋白。在一实施方案中,抗虫植物包含多余一种的编码上述 1 至 8 类中任一类的蛋白的转基因,从而通过使用对相同靶标昆虫物种为杀虫的但具有不同作用方式、例如与昆虫中的不同受体结合位点结合的蛋白,以扩展受影响的靶向昆虫物种的范围,或者以延迟昆虫对植物的耐受性出现。

[1735] 还可根据本发明而处理的植物或植物品种 (通过植物生物技术方法、例如基因加工而获得) 为对非生物胁迫因素为耐受性的。这样的植物能通过遗传转化或通过选择包含赋予这样的胁迫耐受性的突变的植物而获得。特别可用的胁迫耐受性植物包括下列 :

[1736] a. 包含能降低植物细胞或植物中的聚 (ADP- 核糖) 聚合酶 (PARP) 基因的表达和 / 或活性的转基因的植物 ;

[1737] b. 包含能降低植物或植物细胞的 PARP 编码基因的表达和 / 或活性的胁迫耐受性增加的转基因的植物 ;

[1738] c. 包含胁迫耐受性增强转基因的植物,所述转基因编码烟酰胺腺嘌呤二核苷酸补救生物合成路线的植物功能性酶,包括烟酰胺酶、烟酸转磷酸核糖基酶、烟酸单核苷酸腺嘌呤转移酶、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸合酶或者烟酰胺转磷酸核糖基酶。

[1739] 还能根据本发明而处理的植物或植物品种 (通过植物生物技术方法、例如基因加

工而获得)表现出改变的质量、品质和/或收获的产物中的贮存稳定性和/或改变的收获的产物的特定化合物的性质,例如:

[1740] 1) 合成改性淀粉的转基因植物,在其物理-化学特性方面,特别是直连淀粉含量或直链淀粉/支链淀粉比、支化程度、平均链长、侧链分布、粘性行为、凝胶强度、淀粉粒径和/或淀粉颗粒形态方面,与在野生型植物细胞或植物中合成的淀粉相比得到改变,以至于这种改性淀粉更好地适于特定应用。

[1741] 2) 合成非淀粉碳水化合物聚合物或合成与野生型植物相比具有改变的性质但无基因修饰的非淀粉碳水化合物聚合物的转基因植物。实例为产生多聚果糖、尤其是菊粉和果聚糖型多聚果糖的植物、产生 α -1,4-葡聚糖的植物、产生 α -1,6-支化 α -1,4-葡聚糖的植物,以及产生 alternan 的植物。

[1742] 3) 产生透明质酸的转基因植物。

[1743] 还能根据本发明而处理的植物或植物品种(通过植物生物技术方法、例如基因加工而获得)为具有改变的纤维特性的植物、例如棉花植物。这样的植物能通过遗传转化或通过选择包含赋予这样的改变的纤维特性的突变的植物而获得,并且包括:

[1744] a) 包含纤维素合酶基因的改变的形式的植物,例如棉花植物;

[1745] b) 包含 rsw2 或 rsw3 同源核酸的改变的形式的植物,例如棉花植物;

[1746] c) 具有蔗糖磷酸合酶的增加的表达的植物,例如棉花植物;

[1747] d) 具有蔗糖合酶的增加的表达的植物,例如棉花植物;

[1748] e) 植物,例如棉花植物,其中例如通过下调纤维选择性 β -1,3-葡聚糖酶来改变纤维细胞底部的 plasmodesmatal 门控的调节;

[1749] f) 例如通过表达包括 nodC 的 N-乙酰葡萄糖胺转移酶基因和几丁质合酶基因来使纤维具有改变的反应性的植物,例如棉花植物。

[1750] 还能根据本发明而处理的植物或植物品种(通过植物生物技术方法、例如基因加工而获得)为具有改变的油分布(oil profile)的植物、例如油菜或相关的芸苔属植物。这样的植物能通过遗传转化或通过选择包含赋予这样的改变的油特性的突变的植物而获得,并且包括:

[1751] a) 产生具有高油酸含量的油的植物,例如油菜植物;

[1752] b) 产生具有低亚麻酸含量的油的植物,例如油菜植物;

[1753] c) 产生具有高水平饱和脂肪酸的油的植物,例如油菜植物。

[1754] 可以根据本发明而处理的特别可用的转基因植物为包含一种或多种编码一种或多种毒素的基因的植物,并且为在下列商品名下可得的转基因植物:YIELD GARD®(例如玉米、棉花、大豆)、KnockOut®(例如玉米)、BiteGard®(例如玉米)、BT-Xtra®(例如玉米)、StarLink®(例如玉米)、Bollgard®(棉花)、Nucotn®(棉花)、Nucotn 33B®(棉花)、NatureGard®(例如玉米)、Protecta®和 NewLeaf®(马铃薯)。可以提及的除草剂耐受性植物的实例为玉米品种、棉花品种和大豆品种,其能在下列商品名下可得:Roundup Ready®(草甘膦耐受,例如玉米、棉花、大豆)、Liberty Link®(草丁膦耐受,例如油菜)、IMI®(咪唑啉酮耐受)和 SCS®(磺脲耐受),例如玉米。能被

提及的抗除草剂的植物（以用于除草剂耐受的常规方式育种的植物）包括以 Clearfield® 名称销售的品种（例如玉米）。

[1755] 可以用本发明处理的特别可用的转基因植物为包含转化事件、或转化事件的组合的植物，以及例如在各种国际或区域管理机构的数据库中列举的植物（参见例如 http://gmoinfo.jrc.it/gmp_browse.aspx and <http://www.agbios.com/dbase.php>）。

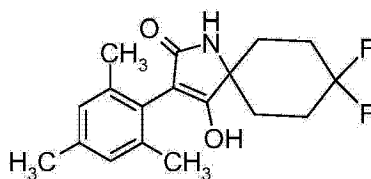
[1756] 术语“活性化合物”或“化合物”通常还包括上述提及的活性化合物组合。

[1757] 制备例

[1758] 实施例 (I-1-a-1) :

[1759] 方法 A

[1760]



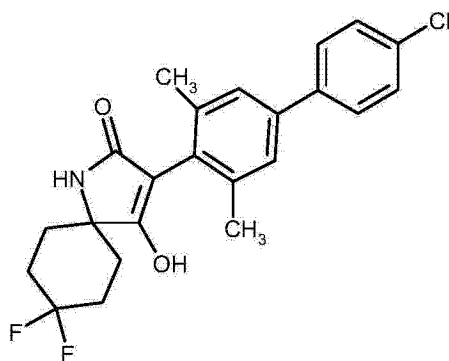
[1761] 将 1.52g (4.2mmol) 的实施例 II-1-a-1 的化合物首先装载在 5ml DMA (N, N-二甲基乙酰胺) 的溶液中，在 0℃ 滴加 5ml DMA 和 1.1g (2.2eq.) 叔丁醇钾的溶液，并且将混合物在室温搅拌 24h。将混合物倾倒入 200ml 水中，并且使用浓盐酸将反应调节至 pH=2，并将所得残留物吸滤。通过柱色谱 (RP 硅胶梯度乙腈 / 水) 来纯化，产生 600mg (理论的 43%) 熔点 m. p. 257℃ 的本发明产物 (I-1-a-1)。

[1762] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.51-1.54 (d, br, 2H), 2.04 (s, 6H, ArCH₃), 2.07 - 2.32 (m, 6H), 2.23 (s, 3H, ArCH₃), 6.84 (s, 2H, ArH), 8.19 (s, br, 1H, NH), 10.8 (s, br, 1H, OH) ppm。

[1763] 实施例 I-1-a-9

[1764] 方法 J

[1765]



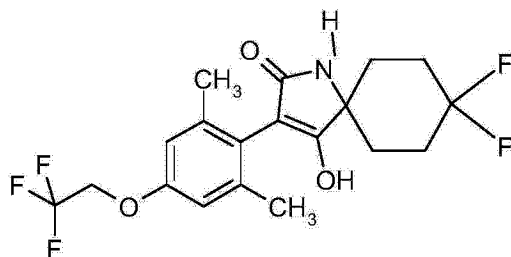
[1766] 将 0.424g (1mmol) 来自实施例 I-1-5-a 的化合物首先装载在 4.3ml 乙二醇二甲醚中，滴加 7.2ml 的 2M 碳酸钠溶液，并且添加 6mg 的双 (三苯基膦) 氯化钯 (II)。然后，添加 0.25g (1.6mmol) 的 4-氟苯基硼酸，并且将混合物在回流下搅拌过夜。在冷却之后，将混合物用 2N 盐酸酸化，并用乙酸乙酯萃取，并且将萃取物干燥并浓缩。使用流动相己烷 + 乙酸乙酯 1:1，通过硅胶上的 MPLC 分离来实施纯化。

[1767] 收率 : 0.24g (= 理论的 48%), m. p. 243℃

[1768] 实施例 I-1-a-8:

[1769] 方法 K

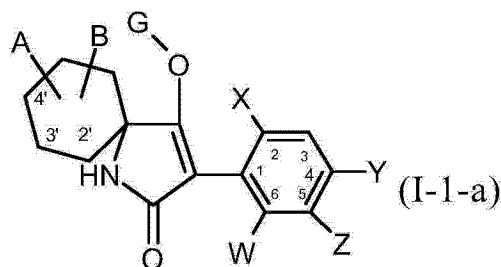
[1770]



[1771] 将 0.424g (1.0mmol) 的实施例 (I-1-a-5) 的化合物溶解在 3.5ml DMA 中, 并且添加 0.236g (2eq) 叔丁醇钾 (溶液 1)。此外, 在惰性气体下, 将 0.19g (1eq) 碘化铜 (I) 和 0.8g (8eq) 2, 2, 2-三氟乙醇悬浮在 6ml DMA 中, 并且添加 0.65g (5.5eq) 叔丁醇钾。在 70℃ 滴加溶液 1, 并且将混合物在回流 (125℃) 下搅拌过夜。在减压下, 使反应混合物不含溶剂, 添加水, 并且剩余的残留物被分离和丢弃。使用 1N 盐酸, 将水相调节至 pH1, 并且将形成的残留物滤除。通过柱色谱 (RP 硅胶, 梯度水 / 甲醇) 纯化, 产生 0.276g (= 理论的 64%) 的 m. p. 253℃ 的本发明化合物 I-1-a-8。

[1772] 按照一般制备指示, 与实施例 (I-1-a-1)、(I-1-a-8)、(I-1-a-9) 类似地获得式 (I-1-a) 的下列化合物:

[1773]



[1774]

实施例编号	W	X	Y	Z	A	B	m.p. °C	方法
I-1-a-2	CH ₃	CH ₃	H	4-F-Ph	4'-F	4'-F	296	A
I-1-a-3	H	CH ₃	H	4-F-Ph	4'-F	4'-F		A
I-1-a-4	H	Cl	H	4-Cl-Ph	4'-F	4'-F	160	A

[1775]

实施例编号	W	X	Y	Z	A	B	m.p. °C	方法
I-1-a-5	CH ₃	CH ₃	Br	H	4'-F	4'-F	272-274	A
I-1-a-6	H	CH ₃	H	4-Cl-Ph	4'-F	4'-F	105	A
I-1-a-7	CH ₃	CH ₃	Cl	H	4'-F	4'-F	269-271	A
I-1-a-8	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	4'-F	4'-F	249-253	K
I-1-a-9	CH ₃	CH ₃	4-Cl-Ph	H	4'-F	4'-F	243-244	I
I-1-a-10	CH ₃	CH ₃	H	4-Cl-Ph	4'-F	4'-F	141-145	A
I-1-a-11	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	4'-F	4'-F	88	A
I-1-a-12 ^{*1}	CH ₃	CH ₃	H	4-F-Ph	4'-F	键	263	A
I-1-a-13 ^{*2}	CH ₃	CH ₃	Cl	H	4'-F	键		A
I-1-a-14	H	CH ₃	H	Br	4'-F	4'-F		A
I-1-a-15	H	CH ₃	H	3,4-F ₂ -Ph	4'-F	4'-F	223	I
I-1-a-16	H	CH ₃	H	3-F,4-Cl-Ph	4'-F	4'-F		I

[1776] ^{*1}该化合物在制备实施例 (I-1-a-2) 中以收率 4% 作为副产物而获得。

[1777] ^{*2}该化合物在制备实施例 (I-1-a-7) 中以收率 1% 作为副产物而获得。

[1778] 分析：

[1779] I-1-a-2

[1780] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ = 1.55 - 1.59 (m, 2H), 1.98 (s, 3H, ArCH₃), 2.10-2.28 (m, 6H), 2.13 (s, 3H, ArCH₃), 7.02-7.04 (d, 1H, ArH), 7.09-7.11 (d, 1H, ArH), 7.19-7.25 (m, 2H, ArH), 7.27-7.31 (m, 2H, ArH), 8.10 (s, br, 1H, NH), 10.74 (s, br, 1H, OH) ppm。

[1781] I-1-a-3

[1782] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ = 1.55 - 1.57 (m, br, 2H), 2.07-2.30 (m, 6H), 2.19 (s, 3H, ArCH₃), 7.24-7.34 (m, 4H), 7.45-7.47 (dd, 1H, ArH), 7.63-7.67 (m, 2H, ArH), 8.28 (s, br, 1H, NH), 11.05 (s, br, OH) ppm。

[1783] I-1-a-4

[1784] ¹H NMR (600MHz, d₆-DMSO) : δ = 1.50 - 1.52 (d, br, 2H), 2.03-2.18 (m, 6H), 7.46-7.50 (m, 3H, ArH), 7.56-7.57 (dd, 1H, ArH), 7.62-7.64 (m, 2H, ArH), 8.35 (s, br, 1H, NH), 11.3 (s, br, 1H, OH) ppm。

[1785] I-1-a-5

[1786] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ = 1.53 - 1.55 (d, br, 2H), 2.08 (s, 6H, ArCH₃), 2.10-2.26 (m, 6H), 7.26 (s, 2H, ArH), 8.28 (s, br, 1H, NH), 11.0 (s, br, 1H, OH) ppm。

[1787] I-1-a-6

[1788] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ = 1.54 - 1.56 (d, br, 2H), 2.07-2.33 (m, 6H), 2.19 (s

, 3H, ArCH₃), 7. 29-7. 31 (d, 1H, ArH), 7. 36 (d, 1H, ArH), 7. 48-7. 53 (m, 3H, ArH), 7. 64-7. 71 (m, 2H, ArH), 8. 28 (s, br, 1H, NH), 11. 5 (s, br, 1H, OH) ppm。

[1789] I-1-a-7

[1790] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ = 1. 53 - 1. 55 (d, br, 2H), 2. 09 (s, 6H, ArCH₃), 2. 11-2. 27 (m, 6H), 7. 12 (s, 2H, ArH), 8. 28 (s, br, 1H, NH), 10. 99 (s, br, 1H, OH) ppm。

[1791] I-1-a-8

[1792] ¹H NMR (601MHz, d₆-DMSO) : δ = 1. 51 - 1. 53 (d, br, 2H), 2. 07 (s, 6H, ArCH₃), 2. 05-2. 27 (m, 6H), 3. 29-3. 35 (q, 2H, O-CH₂CF₃), 6. 76 (s, 2H, ArH), 8. 27 (s, br, 1H, NH), 10. 88 (s, br, 1H, OH) ppm。

[1793] I-1-a-9

[1794] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ = 1. 54 - 1. 57 (d, br, 2H), 2. 09-2. 33 (m, 6H), 2. 16 (s, 6H, ArCH₃), 7. 34 (s, 2H, ArH), 7. 49-7. 51 (“d”, 2H, ArH), 7. 67-7. 69 (“d”, 2H, ArH), 8. 26 (s, br, 1H, NH), 10. 96 (s, br, 1H, OH) ppm。

[1795] I-1-a-10

[1796] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ = 1. 55 (cm, br, 2H), 2. 07-2. 33 (m, 6H), 1. 98 (d, 3H, ArCH₃), 2. 13 (s, 3H, ArCH₃), 7. 03-7. 05 (d, 1H, ArH), 7. 11-7. 13 (d, 1H, ArH), 7. 28-7. 31 (m, 2H, ArH), 7. 46-7. 49 (m, 2H, ArH), 8. 22 (s, br, 1H, NH), 10. 95 (s, br, 1H, OH) ppm。

[1797] I-1-a-11

[1798] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ = 1. 01 (t, 3H, CH₂CH₃), 1. 48-1. 54 (t, br, 2H), 2. 03 (s, 3H, ArCH₃), 2. 07-2. 28 (m, 6H), 2. 25 (s, 3H, ArCH₃), 2. 34-2. 40 (q, 2H, CH₂-CH₃), 6. 85 (s, 2H, ArH), 8. 21 (s, br, 1H, NH), 10. 77 (s, br, 1H, OH) ppm。

[1799] I-1-a-12

[1800] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ = 1. 57-1. 68 (m, 1H), 1. 87-1. 96 (m, 1H), 1. 98, 1. 99 (2s, 3H, ArCH₃), 2. 12-2. 21 (m, 2H), 2. 15, 2. 16 (2s, in each case 3H, ArCH₃), 2. 25-2. 33 (m, 1H), 2. 68-2. 78 (m, 1H), 5. 22-5. 27 (d, m, 1H - CF=CH-), 7. 02-7. 04 (d, 1H, ArH), 7. 09-7. 11 (d, 1H, ArH), 7. 19-7. 25 (m, 2H, ArH), 7. 28-7. 31 (m, 2H, ArH), 7. 74 (s, br, 1H, NH), 10. 65 (s, br, 1H, OH) ppm。

[1801] I-1-a-13

[1802] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ = 1. 55-1. 63 (m, 1H), 1. 87-1. 91 (d, m, 1H), 2. 07-2. 17 (m, 2H), 2. 09, 2. 10 (2s, 6H, ArCH₃), 2. 25-2. 33 (m, 1H), 2. 67-2. 73 (m, 1H), 5. 23-5. 28 (d, m, 1H, - CF=CH-), 7. 12 (s, 2H, ArH), 8. 01 (s, br, 1H, NH), 10. 88 (s, br, 1H, OH) ppm。

[1803] I-1-a-14

[1804] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ = 1. 53-1. 56 (m, 2H), 1. 92-2. 23 (m, 6H), 2. 11 (s, 3H), 7. 17-7. 19 (d, 1H), 7. 24 (d, 1H), 7. 36-7. 40 (dd, 1H), 8. 80 (s, 1H), 11. 2 (s, 1H) ppm。

[1805] I-1-a-15

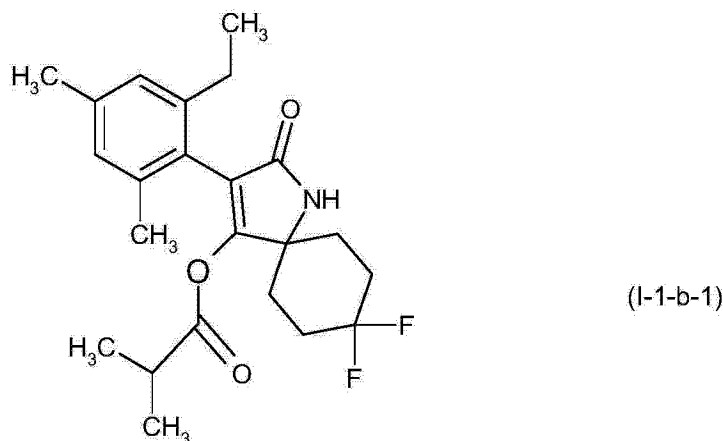
[1806] ¹H NMR (600MHz, d₆-DMSO) : δ = 1. 56 - 1. 58 (d, br, 2H), 2. 07-2. 26 (m, 6H), 2. 19 (s, 3H, ArCH₃), 7. 30-7. 2 (d, 1H, ArH), 7. 37 (d, 1H, ArH), 7. 48-7. 53 (m, 4H, ArH), 7. 68-7. 73 (m, 1H, ArH), 8. 36 (s, br, 1H, NH), 11. 8 (s, br, 1H, OH) ppm。

[1807] I-1-a-16

[1808] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.50-1.62 (m, 2H), 2.05-2.31 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.69 (dd, 1H), 8.32 (s, 1H), 11.08 (s, 1H) ppm。

[1809] 实施例 (I-1-b-1)

[1810]

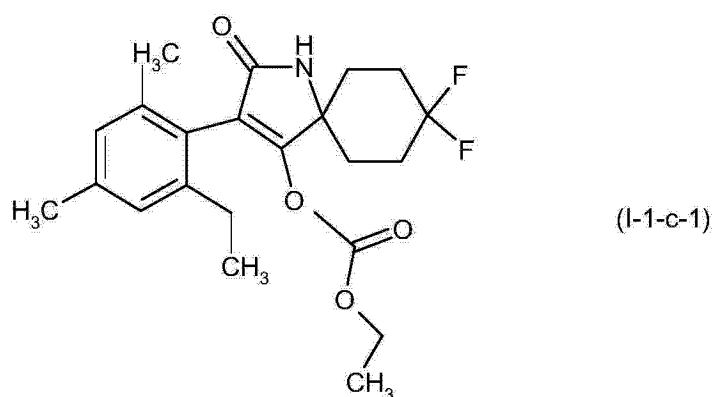


[1811] 将 0.2g (0.6mmol) 的实施例 (I-1-a-11) 的化合物首先装载在 8ml 乙酸乙酯中, 并且添加 0.116g 的三乙胺 (1.5eq) 和 0.01g 的 DMAP (0.15eq)。然后, 在 60℃ 下, 在 60min 时段内滴加 0.076g (1.2eq) 异丁酰氯的 2ml 乙酸乙酯的溶液。将混合物在 60℃ 搅拌 5h, 然后在室温下搅拌过夜。在添加 3ml 水之后, 将有机相分离、干燥和浓缩。通过柱色谱 (硅胶, 流动相: 正己烷 / 乙酸乙酯, 梯度: 10:1 至 0:100) 来纯化所获得的残留物。这产生了 0.15g (理论的 59%) 的靶标化合物 (I-1-b-1)。

[1812] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.52 (s (broad), 1H, NH), 6.86 (d, 2H, Ar-H), 2.50 (m, 3H, CH_2 -Ar, $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$), 2.23 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.16 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.30 - 1.90 (plurality of signals, 6H), 1.79 (m, 2H), 1.12 (t, 3H, CH_2 - CH_3), 0.99 (m, 6H, $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$) ppm。

[1813] 实施例 (I-1-c-1)

[1814]



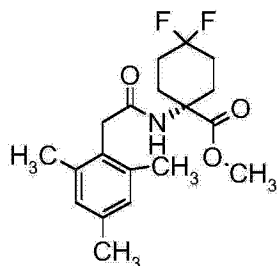
[1815] 将 0.2g (0.6mmol) 的实施例 (I-1-a-11) 的化合物初始装载在 10ml 的二氯甲烷中, 并且添加 0.078g (1.3eq) 的三乙胺。然后, 滴加 0.071g (1.1eq) 的氯甲酸乙酯, 并且将混合物在室温搅拌 24h。添加 5ml 的 5% 浓度的碳酸氢钠溶液, 将混合物搅拌 30min, 将有机相分离并且干燥, 并且将溶剂减压除去。通过柱色谱 (硅胶, 流动相: 正己烷 / 乙酸乙酯, 梯度: 10:1 至 0:100) 来纯化以该方式获得的残留物。这产生了 0.10g (理论的 39%) 的靶

标化合物 (I-1-c-1)。

[1816] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 7.69 (s, (broad), 1H, NH), 6.89 (d, 2H, Ar-H), 4.02 (m, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 2.50 (m, 2H, CH_2 -Ar), 2.24 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.16 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.20 - 1.90 (多个单峰, 6H), 1.77 (m, 2H), 1.17 (t, 3H, $\text{O}-\text{CH}_2$ - CH_3), 1.10 (m, 3H, Ar- CH_2 - CH_3) ppm。

[1817] 实施例 II-1:

[1818]

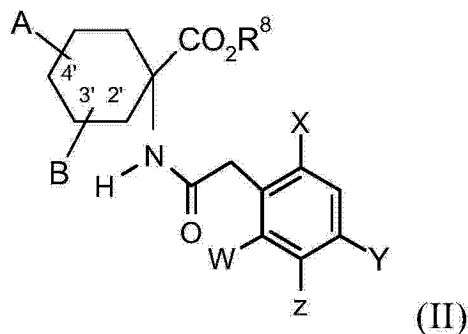


[1819] 将 1.26g (5.5mmol) 的 4,4-二氟-1-氨基环己烷羧酸甲酯 (XVI-1) 和 1.24g (11mmol) 的三乙胺首先装载在 50ml 的四氢呋喃中, 并且在 20°C 下, 在 1h 时段内滴加 1g (5mmol) 苯基乙酰氯的 5ml 四氢呋喃溶液。在 40°C 搅拌 4h 之后, 将混合物浓缩, 并通过使用二氯甲烷/乙酸乙酯梯度的在硅胶柱上的柱色谱来纯化。这产生了 1.6g (理论的 75%) 的熔点 m. p. 160°C 的实施例 II-1。

[1820] ^1H NMR (400MHz, CD_3CN): δ = 1.82-2.16 (m, 8H), 2.22 (s, 3H, Ar CH_3) 2.24 (s, 6H, Ar CH_3), 3.55 (s, 2H, COCH_2), 3.60 (s, 3H, OCH_3), 6.41 (s, br, 1H, NH), 6.85 (s, 2H, ArH) ppm。

[1821] 按照一般制备指示, 与实施例 (II-1) 类似地获得式 (II) 的下列化合物:

[1822]



[1823]

实施例编号	W	X	Y	Z	A	B	R^8	m. p. $^\circ\text{C}$
II-2	CH_3	CH_3	H	4-F-Ph	4'-F	4'-F	CH_3	168
II-3	H	CH_3	H	4-F-Ph	4'-F	4'-F	CH_3	187
II-4	H	Cl	H	4-Cl-Ph	4'-F	4'-F	CH_3	146-147
II-5	CH_3	CH_3	Br	H	4'-F	4'-F	CH_3	171-172
II-6	CH_3	CH_3	H	4-Cl-Ph	4'-F	4'-F	CH_3	179-183

II-7	H	CH ₃	H	4-Cl-Ph	4' -F	4' -F	CH ₃	185-186
II-8	CH ₃	CH ₃	Cl	CH ₃	4' -F	4' -F	CH ₃	172-175
II-9	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	4' -F	4' -F	CH ₃	135
II-10	H	CH ₃	Br	H	4' -F	4' -F	CH ₃	

[1824] Ph= 苯基

[1825] 分析：

[1826] II-2

[1827] ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) : δ =1.83 - 2.17 (m, 8H), 2.14 (s, 3H, ArCH₃), 2.33 (s, 3H, ArCH₃), 3.61 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.69 (s, 2H, COCH₂), 6.55 (s, br, 1H, NH), 6.99-7.01 (d, 1H, ArH), 7.07-7.09 (d, 1H, ArH), 7.11-7.15 (m, 2H, ArH), 7.25-7.28 (m, 2H, ArH) ppm。

[1828] II-3

[1829] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ =1.88 - 2.14 (m, 8H), 2.27 (s, 3H, ArCH₃), 3.54 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.59 (s, 2H, COCH₂), 7.22-7.29 (m, 3H, ArH), 7.40-7.42 (m, 1H, ArH), 7.48-7.49 (m, 1H, ArH), 7.63-7.66 (m, 2H, ArH), 8.48 (s, br, 1H, NH) ppm。

[1830] II-4

[1831] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ =1.89 - 2.17 (m, 8H), 3.56 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.74 (s, 2H, COCH₂), 7.49-7.59 (m, 4H, ArH), 7.67-7.71 (m, 3H, ArH), 8.56 (s, br, 1H, NH) ppm。

[1832] II-5

[1833] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ =1.88 - 1.92 (m, 2H), 1.99-2.02 (m, 4H), 2.10-2.13 (dm, 2H), 2.23 (s, 6H, ArCH₃), 3.55 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.56 (s, 2H, COCH₂), 7.12 (s, 2H, ArH), 8.49 (s, br, 1H, NH) ppm。

[1834] II-6

[1835] ¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ =1.89-2.15 (m, 8H), 2.11 (s, 3H, ArCH₃), 2.28 (s, 3H, ArCH₃), 3.55 (s, 3H, COCH₃), 3.68 (s, 2H, COCH₂), 6.94-6.96 (d, 1H, ArH), 7.05-7.07 (d, 1H, ArH), 7.26-7.28 (“d”, 2H, ArH), 7.46-7.48 (“d”, 2H, ArH), 8.46 (s, br, 1H, NH) ppm。

[1836] II-7

[1837] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ =1.87-2.07 (m, 6H), 2.11-2.15 (dm, 2H), 2.28 (s, 3H, ArCH₃), 3.55 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.60 (s, 2H, COCH₂), 7.23-7.25 (d, 1H, ArH), 7.43-7.45 (dd, 1H, ArH), 7.49-7.52 (m, 3H, ArH), 7.63-7.66 (m, 2H, ArH), 8.49 (s, br, 1H, NH) ppm。

[1838] II-8

[1839] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ =1.87-2.07 (m, 6H), 2.10-2.14 (dm, 2H), 2.23 (s, 6H, ArCH₃), 3.55 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.57 (s, 2H, COCH₂), 7.06 (s, 2H, ArH), 8.44 (s, br, 1H, NH) ppm。

[1840] II-9

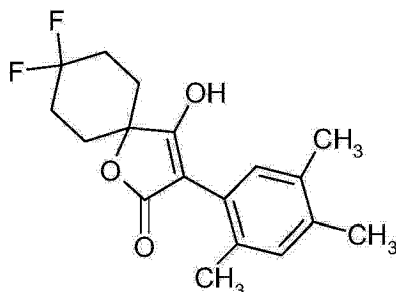
[1841] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) : δ =1.09 (t, 3H, CH₂CH₃), 1.86-2.04 (m, 6H), 2.09-2.13 (dm, 2H), 2.18 (s, 3H, ArCH₃), 2.20 (s, 3H, ArCH₃), 2.51-2.57 (qm, 2H, CH₂CH₃), 3.54 (s, 5H, CO₂CH₃, CO₂CH₂), 6.79 (s, 2H, ArH), 8.36 (s, br, 1H, NH) ppm。

[1842] II-10

[1843] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ = 1.91-2.02 (m, 6H), 2.09-2.13 (m, 2H), 2.19 (s, 3H, Ar CH_3), 3.54 (s, 2H, COCH_2), 3.58 (s, 3H, CO_2CH_3), 7.11-7.13 (d, 1H, ArH), 7.31-7.33 (dd, 1H, ArH), 7.39-7.40 (d, 1H, ArH), 8.54 (s, br, 1H, NH) ppm。

[1844] 实施例 (I-2-a-1)

[1845]



[1846] 将 183mg (1.63mmol) 的叔丁醇钾首先装载在 5ml 的二甲基甲酰胺中,在室温下滴加 400mg (1.01mmol) 实施例 (III-1) 的化合物的 5ml 二甲基甲酰胺的溶液,并且将混合物搅拌 16h。为了分离纯化,将溶解减压移除,将残留物在水和甲基叔丁基醚之间分层,并且将水相用盐酸酸化并且用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并浓缩。

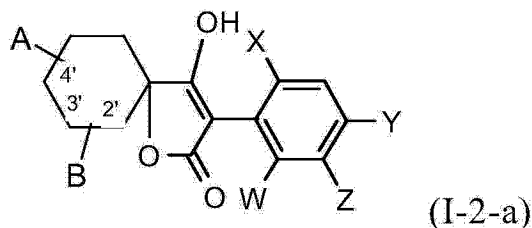
[1847] 将粗制产物通过在 RP-18 硅胶上的柱色谱 (流动相梯度乙腈 / 水 / 甲酸) 而纯化。

[1848] 收率 :84mg (理论的 24%)

[1849] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ = 2.15-2.38 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.08 (s, 1H) ppm。

[1850] 按照一般制备指示,与实施例 (I-2-a-1) 类似地获得式 (I-2-a) 的下列化合物 :

[1851]



[1852]

实施例编号	W	X	Y	Z	A	B
I-2-a-2	CH_3	CH_3	H	4-F-Ph	4'-F	4'-F
I-2-a-3	H	CH_3	H	4-Cl-Ph	4'-F	4'-F
I-2-a-4	CH_3	CH_3	CH_3	H	4'-F	4'-F

[1853] 分析 :

[1854] I-2-a-2

[1855] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ = 1.7-2.3 (m, 8H), 2.0 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 7.07-7.34 (m, 6H) ppm。

[1856] I-2-a-3

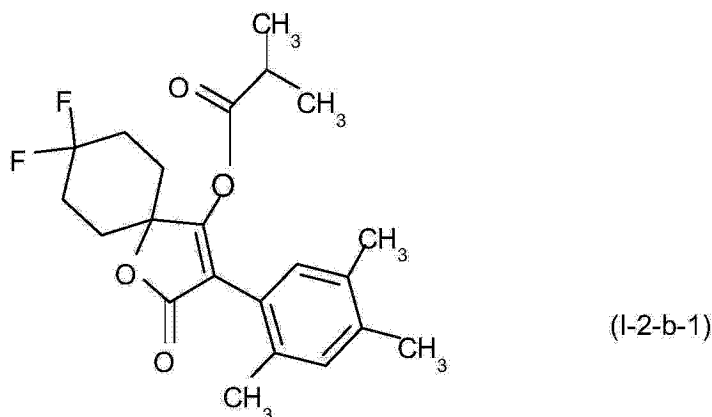
[1857] ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_7\text{-DMF}$): δ = 1.9-2.3 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.73 (m, 2H) ppm。

[1858] I-2-a-4

[1859] ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.78-2.28 (m, 8H), 2.07 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 6.89 (s, 2H) ppm。

[1860] 实施例 (I-2-b-1)

[1861]



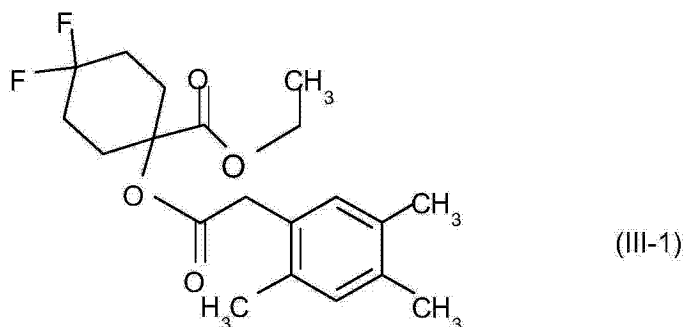
[1862] 将 100mg (0.31mmol) 的实施例 (I-2-a-1) 的化合物和 38mg (0.37mmol) 的三乙胺首先装载在 5ml 的二氯甲烷中, 添加 40mg (0.37mmol) 的 2-甲基丙酰氯, 并且将混合物在室温搅拌 16h。为了分离纯化, 将溶剂减压移除, 并且将粗制混合物通过 RP-18 硅胶上的柱色谱 (流动相梯度乙腈 / 水 / 甲酸) 而纯化。

[1863] 收率: 60mg (理论的 49%)

[1864] ^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.0 (d, 6H), 1.9-2.2 (m, 8H), 2.10 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.02 (s, 1H) ppm。

[1865] 实施例 (III-1)

[1866]



[1867] 将 833mg (4mmol) 的乙基 1-羟基 4,4'-二氟环己烷羧酸酯和 787mg (4mmol) 的 2,4,5-三甲基苯基乙酰氯的 30ml 甲苯在回流下加热 16h。为了分离纯化, 将溶剂减压移除, 并且将残留物在 5% 浓度氢氧化钠水溶液和甲基叔丁基醚之间分层, 并且将有机相干燥并浓缩。

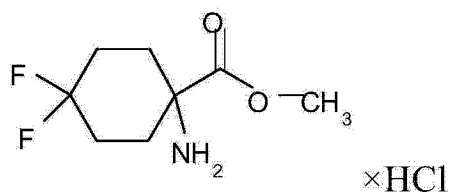
[1868] 将粗制产物通过在硅胶上的柱色谱 (流动相环己烷 / 乙酸乙酯 100:15) 而纯化。

[1869] 收率: 400mg (理论的 27%)

[1870] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ = 1.12 (t, 3H), 1.7-2.0 (m, 8H), 2.15 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.1 (q, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.97 (s, 1H) ppm。

[1871] 实施例 XVI-1

[1872]



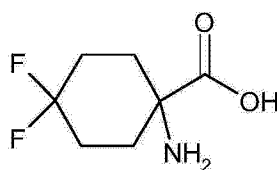
[1873] 在氩气下,在 0-5℃下,将 4.3g 实施例 XVII-1 的化合物首先装载在 100ml 的甲醇中。滴加 10ml 亚硫酸氯,并且将混合物在 0℃搅拌 30 分钟,并且在 70℃搅拌 24 小时。然后将混合物冷却至 5℃并且吸滤沉淀物。使用旋转蒸发仪浓缩溶液,并且使用甲基叔丁基醚来结晶残留物。

[1874] 收率:5.2g 定量的,仍包含盐

[1875] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ = 1.97-2.33 (m, 6H), 2.14-2.17 (dm, 2H), 3.78 (s, 3H, O_2CH_3), 9.00 (br, 3H, NH_3^+) ppm。

[1876] 实施例 XVII-1

[1877]

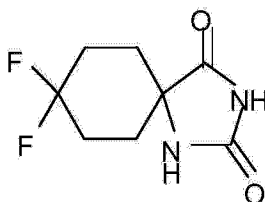


[1878] 在氮气下,将 4.1g 的实施例 XVIII-1 的化合物悬浮在 100ml 的 30% 浓度的 KOH 中,并且将混合物在回流下搅拌过夜。

[1879] 然后,使用旋转蒸发仪,将混合物浓缩至其初始体积的约 25%,并且在 0-10℃,用浓 HCl 调节至 pH5.5。使用旋转蒸发仪将溶液浓缩并干燥。将残留物 (4.3g) 直接酯化为 XVI-1。

[1880] 实施例 XVIII-1

[1881]



[1882] 将碳酸铵 (33g) 和氰化钠 (3.5g) 首先装载在 100ml 水中。在室温下起始,滴加 7.7g 4,4'-二氟环己酮,并且将反应混合物在 55℃至 60℃搅拌 24 小时,然后在 0℃至 5℃搅拌 2 小时,并且吸滤沉淀物,用少量冰水洗涤并干燥。

[1883] 收率:10.1g (理论的 88%)

[1884] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ = 1.77-1.84 (m, 2H), 1.93-2.09 (m, 4H), 2.17-2.28 (m, 2H) ppm。

[1885] 使用例

[1886] 实施例 1:

[1887] 猿叶甲属 (Phaedon) 测试 (PHAECO 喷射处理)

[1888] 溶剂:78.0 重量份的丙酮

[1889] 1.5 重量份的二甲基甲酰胺

[1890] 乳化剂:0.5 重量份的烷基芳基聚乙二醇醚。

[1891] 为制备活性化合物的合适的制剂,将 1 重量份活性化合物与规定量的溶剂和乳化剂混合,并且将浓缩物用包含乳化剂的水稀释至所需浓度。将大白菜叶(大白菜 (*Brassica pekinensis*))的盘用所需浓度的活性化合物制剂喷射,并在干燥之后,用芥菜甲虫(辣根猿叶虫 (*Phaedon cochleariae*))的幼虫居住其中。

[1892] 在 7 天之后,测定以 % 计的作用。100% 表示所有的甲虫幼虫被杀死;0% 表示无一甲虫幼虫被杀死。

[1893] 在该测试中,例如,制备例的下列化合物在 500g/ha 施用量下表现出 100% 的作用: I-1-a-2、I-1-a-3、I-1-a-4、I-1-a-5、I-1-a-6、I-1-a-7、I-1-a-8、I-1-a-9、I-1-a-12、I-1-a-13、I-1-a-15、I-1-a-16、I-2-a-2、I-2-a-3、I-2-a-4。

[1894] 实施例 2

[1895] 草地贪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*) 测试 (SPODFR 喷射处理)

[1896] 溶剂:78.0 重量份的丙酮

[1897] 1.5 重量份的二甲基甲酰胺

[1898] 乳化剂:0.5 重量份的烷基芳基聚乙二醇醚。

[1899] 为制备活性化合物的合适的制剂,将 1 重量份活性化合物与规定量的溶剂和乳化剂混合,并且将浓缩物用包含乳化剂的水稀释至所需浓度。将玉米叶(玉蜀黍 (*Zea mays*))的盘用所需浓度的活性化合物制剂喷射,并在干燥之后,用粘虫(草地贪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*))的毛毛虫来居住其中。

[1900] 在 7 天之后,测定以 % 计的功效。100% 表示所有的毛毛虫被杀死;0% 表示无一毛毛虫被杀死。

[1901] 在该测试中,例如,制备例的下列化合物在 500g/ha 施用量下表现出 83% 的作用: I-1-a-1、I-2-b-1。

[1902] 在该测试中,例如,制备例的下列化合物在 500g/ha 施用量下表现出 100% 的作用: I-1-a-2、I-1-a-3、I-1-a-4、I-1-a-6、I-1-a-12、I-1-a-16、I-2-a-2、I-2-a-3。

[1903] 实施例 3

[1904] 瘤蚜属 (*Myzus*) 测试 (MYZUPE 喷射处理)

[1905] 溶剂:78 重量份的丙酮

[1906] 1.5 重量份的二甲基甲酰胺

[1907] 乳化剂:0.5 重量份的烷基芳基聚乙二醇醚。

[1908] 为制备活性化合物的合适的制剂,将 1 重量份活性化合物与规定量的溶剂和乳化剂混合,并且将浓缩物用包含乳化剂的水稀释至所需浓度。将由所有阶段的桃蚜(桃蚜 (*Myzus persicae*))寄生的大白菜(大白菜 (*Brassica pekinensis*))的盘用所需浓度的活性化合物制剂喷射。

[1909] 在 6 天之后,测定以 % 计的功效。100% 表示所有的蚜虫被杀死 ;0% 表示无一蚜虫被杀死。

[1910] 在该测试中,例如,制备例的下列化合物在 500g/ha 施用量下表现出 90% 的作用 : I-1-a-3、I-1-a-4、I-1-a-16、I-1-c-1、I-2-a-3。

[1911] 在该测试中,例如,制备例的下列化合物在 500g/ha 施用量下表现出 100% 的作用 : I-1-a-1、I-1-a-2、I-1-a-5、I-1-a-6、I-1-a-7、I-1-a-8、I-1-a-9、I-1-a-10、I-1-a-12、I-1-a-13、I-1-a-14、I-1-a-15、I-1-b-1、I-2-a-1、I-2-a-2、I-2-a-4、I-2-b-1。

[1912] 实施例 4

[1913] 叶螨属 (*Tetranychus*) 测试,OP- 抗性 (TETRUR 喷射处理)

[1914] 溶剂 :78.0 重量份的丙酮

[1915] 1.5 重量份的二甲基甲酰胺

[1916] 乳化剂 :0.5 重量份的烷基芳基聚乙二醇醚。

[1917] 为制备活性化合物的合适的制剂,将 1 重量份活性化合物与规定量的溶剂和乳化剂混合,并且将浓缩物用包含乳化剂的水稀释至所需浓度。由所有阶段的温室山楂红叶螨 (二斑叶螨 (*Tetranychus urticae*)) 寄生的菜豆叶 (菜豆 (*Phaseolus vulgaris*)) 用所需浓度的活性化合物制剂喷射。

[1918] 在 6 天之后,测定以 % 计的功效。100% 表示所有的红叶螨被杀死 ;0% 表示无一红叶螨被杀死。

[1919] 在该测试中,例如,制备例的下列化合物在 500g/ha 施用量下表现出 100% 的作用 : I-1-a-2、I-1-a-12、I-2-a-2。

[1920] 在该测试中,例如,制备例的下列化合物在 100g/ha 施用量下表现出 90% 的作用 : I-1-a-4、I-1-a-10、I-1-a-13、I-1-a-15、I-1-a-16。

[1921] 在该测试中,例如,制备例的下列化合物在 100g/ha 施用量下表现出 100% 的作用 : I-1-a-1、I-1-a-3、I-1-a-5、I-1-a-6、I-1-a-7、I-1-a-8、I-1-a-9、I-1-a-11、I-1-b-1、I-1-c-1。

[1922] 实施例 5

[1923] 南方根瘤线虫 (*Meloidogyne incognita*) 测试 (MELGIN)

[1924] 溶剂 :125 重量份的丙酮

[1925] 为制备合适的活性化合物制剂,将 1 重量份活性化合物与规定量的溶剂和乳化剂混合,并且将浓缩物用水稀释至所需浓度。容器用沙子、活性化合物溶液、南方根瘤线虫卵 / 幼虫混悬液和莴苣种子填充。莴苣种子发芽并植物发育。在根上,形成虫瘿。在 14 天之后,通过虫瘿的形成来测定以 % 计的杀线虫作用。100% 表示没有找到虫瘿 ;0% 表示在处理的植物上的虫瘿的数量相当于未处理的对照。

[1926] 在该测试中,例如,制备例的下列化合物在 20ppm 施用量下表现出 100% 的作用 : I-1-a-2、I-1-a-10。

[1927] 实施例 6

[1928] 铜绿蝇 (*Lucilia cuprina*) 测试 (LUCICU)

[1929] 溶剂 :二甲基亚砷

[1930] 为了制备活性化合物的合适的制剂,将 10mg 活性化合物与 0.5ml 二甲基亚砷混

合,并且将浓缩物用水稀释至所需浓度。包含用所需浓度的活性化合物处理的马肉的器皿用约 20 个铜绿蝇幼虫居住其中。

[1931] 在 2 天之后,测定以 % 计的杀灭。100% 表示所有的幼虫被杀死;0% 表示无一幼虫被杀死。

[1932] 在该测试中,例如,制备例的下列化合物在 100ppm 施用量下表现出 100% 的作用:I-1-a-2。

[1933] 实施例 7

[1934] 微小牛虻 (*Boophilus microplus*) 测试 (BOOPMI 注射)

[1935] 溶剂:二甲基亚砜

[1936] 为了制备活性化合物的合适的制剂,将 10mg 活性化合物与 0.5ml 溶剂混合,并且将浓缩物用溶剂稀释至所需浓度。将活性化合物溶液注入腹部(微小牛虻),并且将动物转移到盘中,并保持在空调室中。通过受精卵的位置来评价活性。

[1937] 在 7 天之后,测定以 % 计的功效。100% 表示无一扁虱产下任何受精卵。

[1938] 在该测试中,例如,制备例的下列化合物在 20 μ g/ 动物施用量下表现出 80% 的作用:I-1-a-2。

[1939] 实施例 8

[1940] 1. 除草剂萌发前作用

[1941] 将单子叶和双子叶野草植物和农作物的种子放入沙质土壤的木质纤维盆中并用土壤覆盖。然后,以可湿性粉剂 (WP) 形式而配制的受试化合物以各种剂量施用至覆盖土壤的表面,所述受试化合物为水施用量 600l/ha(转化的)且添加 0.2% 的湿润剂的水性悬浮液。

[1942] 在处理之后,将盆放入温室,并且在用于受试植物的良好生长条件下保持。在约 3 周的试验期之后,通过与未处理的对照比较,从而实施对受试植物的破坏的目测评估(以百分比计的除草活性:100% 活性 = 植物已死亡,0% 活性 = 与对照植物相同)。

[1943] 除了上述化合物之外,下列化合物当暂时以 320g/ha 通过萌发前方法而施用时,表现出针对大穗看麦娘 (*Alopecurus myosuroides*)、*Echinochloa crus-galli*、黑麦草 (*Lolium multiflorum*) 和狗尾草 (*Setaria viridis*) 的 90-100% 的活性:I-1-a-8、I-1-b-1、I-1-c-1。

[1944] 2. 除草剂萌发后作用

[1945] 将单子叶和双子叶野草和农作物的种子放入木质纤维盆的沙质土壤中,用土壤覆盖并且在良好的生长条件下,在温室中培育。接种之后的 2-3 周,在一叶阶段处理受试植物。然后,将配制为可湿性粉剂 (WP) 的受试化合物以不同剂量喷射到植物的绿色部分上,所述可湿性粉剂具有 600l/ha 水施用量(转化的)且添加 0.2% 的湿润剂。在将受试植物在最佳生长条件下保持在温室中约 3 周之后,与未处理的对照相比,目测评级制剂的活性(以百分比计的除草活性:100% 活性 = 植物已经死亡,0% 活性 = 与对照植物相同)。

[1946] 除了上述化合物之外,下列化合物当暂时以 80g/ha 通过萌发后方法而施用时,表现出针对大穗看麦娘 (*Alopecurus myosuroides*)、*Echinochloa crus-galli*、黑麦草 (*Lolium multiflorum*) 和狗尾草 (*Setaria viridis*) 的 90-100% 的活性:I-1-a-1、I-1-a-8、I-1-a-11、I-1-c-1。

[1947] 除了上述化合物之外,下列化合物当以 80g/ha 通过萌发后方法而施用,表现出针对 *Echinochloa crus-galli*、黑麦草和狗尾草的 90-100% 的活性:I-1-a-3、I-1-a-4、I-1-a-9。

[1948] 实施例 9:比较测试

[1949] 猿叶甲属测试 (PHAECO 喷射处理)

[1950] 溶剂:78.0 重量份的丙酮

[1951] 1.5 重量份的二甲基甲酰胺

[1952] 乳化剂:0.5 重量份的烷基芳基聚乙二醇醚。

[1953] 为制备活性化合物的合适的制剂,将 1 重量份活性化合物与规定量的溶剂和乳化剂混合,并且将浓缩物用包含乳化剂的水稀释至所需浓度。

[1954] 大白菜叶(大白菜 (*Brassica pekinensis*)) 的盘用所需浓度的活性化合物制剂喷射,并在干燥之后,用芥菜甲虫(辣根猿叶虫 (*Phaedon cochleariae*)) 的幼虫居住其中。

[1955] 在所需时间段之后,测定以 % 计的活性。100% 表示所有的甲虫幼虫被杀死;0% 表示无一甲虫幼虫被杀死。

[1956] 在该测试中,例如,制备例的下列化合物与现有技术相比表现出优异的功效:参见下表。

[1957] 瘤蚜属 (*Myzus*) 测试 (MYZUPE 喷射处理)

[1958] 溶剂:78.0 重量份的丙酮

[1959] 1.5 重量份的二甲基甲酰胺

[1960] 乳化剂:0.5 重量份的烷基芳基聚乙二醇醚。

[1961] 为制备活性化合物的合适的制剂,将 1 重量份活性化合物与规定量的溶剂和乳化剂混合,并且将浓缩物用包含乳化剂的水稀释至所需浓度。

[1962] 将由所有阶段的桃蚜(桃蚜 (*Myzus persicae*)) 寄生的大白菜(大白菜 (*Brassica pekinensis*)) 的盘用所需浓度的活性化合物制剂喷射。

[1963] 在所需时间段之后,测定以 % 计的活性。100% 表示所有的蚜虫被杀死;0% 表示无一蚜虫被杀死。

[1964] 在该测试中,例如,制备例的下列化合物与现有技术相比表现出优异的功效:参见下表

[1965] 叶螨属 (*Tetranychus*) 测试,OP-抗性 (TETRUR 喷射处理)

[1966] 溶剂:78.0 重量份的丙酮

[1967] 1.5 重量份的二甲基甲酰胺

[1968] 乳化剂:0.5 重量份的烷基芳基聚乙二醇醚。

[1969] 为制备活性化合物的合适的制剂,将 1 重量份活性化合物与规定量的溶剂和乳化剂混合,并且将浓缩物用包含乳化剂的水稀释至所需浓度。

[1970] 由所有阶段的温室山楂红叶螨(二斑叶螨 (*Tetranychus urticae*)) 寄生的菜豆叶(菜豆 (*Phaseolus vulgaris*)) 用所需浓度的活性化合物制剂喷射。

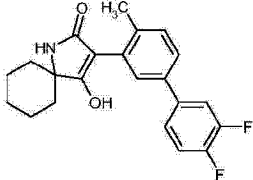
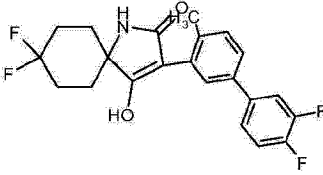
[1971] 在所需时间段之后,测定以 % 计的作用。100% 表示所有的红叶螨被杀死;0% 表示无一红叶螨被杀死。

[1972] 在该测试中,例如,制备例的下列化合物与现有技术相比表现出优异的功效:参见

下表

[1973] 表

[1974]

	结构		浓度	%活性 d (天)
现有技术 WO 2008/067911 表 1		PHAECO	20 g/ha	0 7d
		MYZUPE	20 g/ha	0 6d
		TETRUR	20 g/ha	0 6d
本发明的 I-a-15		PHAECO	20 g/ha	67 7d
		MYZUPE	20 g/ha	100 6d
		TETRUR	20 g/ha	90 6d

[1975] 附图：

[1976] 图 1：在肿瘤组织和相应的正常组织中的 ACC1 表达

[1977] 1：健康乳腺组织（2 个样品）

[1978] 2：乳腺肿瘤组织（26 个样品）

[1979] 3：健康结肠组织（30 个样品）

[1980] 4：结肠肿瘤组织（71 个样品）

[1981] 5：健康肺组织（27 个样品）

[1982] 6：肺肿瘤组织（40 个样品）

[1983] 7：健康胰腺组织（22 个样品）

[1984] 8：胰腺肿瘤组织（19 个样品）

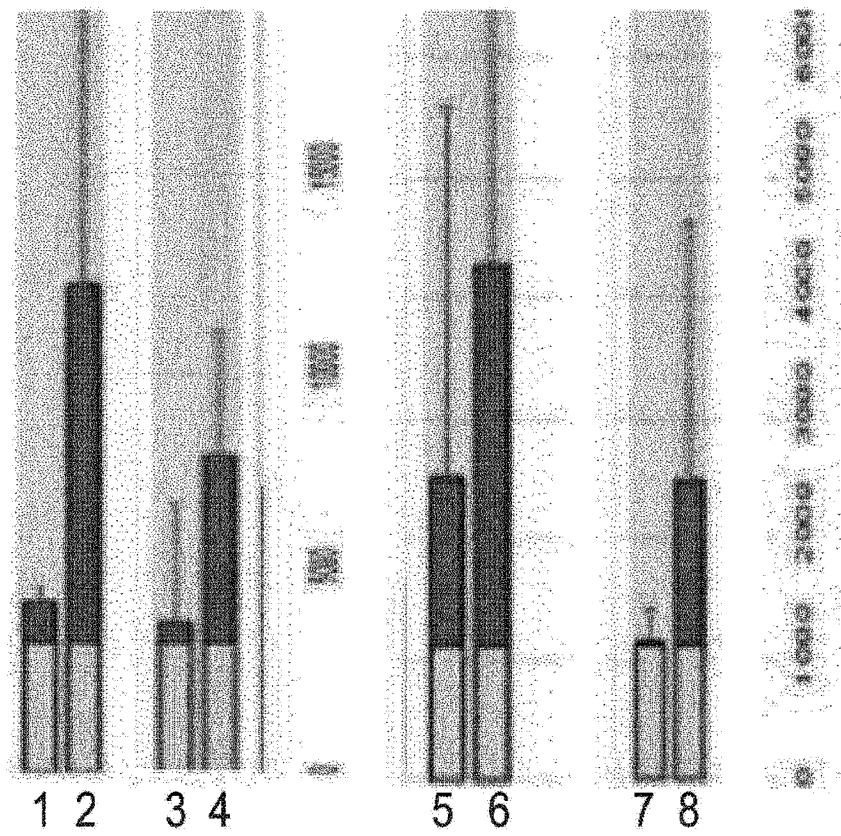


图 1