



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 103649049 B

(45) 授权公告日 2016.06.29

(21) 申请号 201280018951.0

(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

2013.10.17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/052521 2012.02.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/110519 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 T·布雷特施奈德 R·费舍尔

S·莱尔 E·加茨魏勒 U·高根斯

I·豪瑟-哈恩 I·海涅曼

A·沃斯特

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 张广育 姜建成

(51) Int. Cl.

C07D 209/54(2006.01)

A01N 43/38(2006.01)

(56) 对比文件

CN 101547899 A, 2009.09.30,

EP 0528156 B1, 1997.03.26,

WO 2008009379 A2, 2008.01.24,

Santos Fustero, 等. Solution-,

Solid-Phase, and Fluorous Synthesis of b,b-Difluorinated Cyclic Quaternary α -Amino Acid Derivatives: A Comparative Study.

《Chem. Eur. J.》. 2008, 第 14 卷第 7019-7029 页.

审查员 王茜

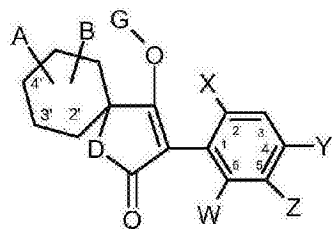
权利要求书6页 说明书160页 附图1页

(54) 发明名称

用于治疗的被取代的 3-(联苯-3-基)-8,8-二氟-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮和被卤素取代的螺环酮烯醇

(57) 摘要

本发明涉及新的式(I)的化合物



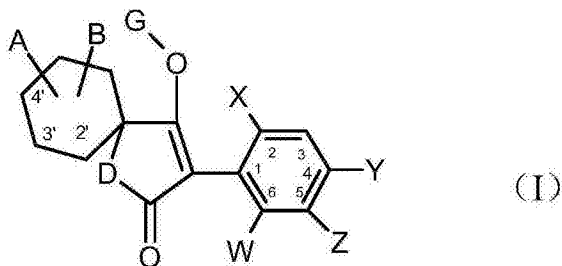
其中 W、X、Y、Z、

(I)

力、涉及其制备方法、以及涉及其在植物保护中作为害虫防治剂和/或杀真菌剂和/或防止不想要的植物生长的用途。本发明还涉及用于治疗目的的式(Ia)的被取代的 3-(联苯-3-基)-8,8-二氟-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮、涉及药物制剂以及它们在治疗中、特别在肿瘤疾病的预防和/或治疗中的用途。

CN 103649049 B
A、B、D 和 G 具有以上具体指出的含义,涉及制备其的多种方法和中间产物,以及涉及其作为害虫防治剂和/或除草剂和/或杀真菌剂的用途。本发明还涉及含有被卤素取代的螺环酮烯醇的选择性除草剂以及涉及提高与栽培植物的相容性的化合物。本发明还涉及通过将铵盐或磷盐及可能地渗透促进剂添加到相应的试剂中来增加尤其是包含被卤素取代的螺环酮烯醇的作物保护剂的效

1. 式(I)的化合物

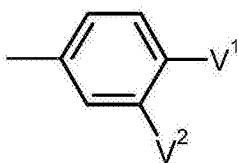


其中

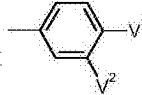
W代表氢、氯、溴、甲基、乙基或甲氧基，

X代表氯、溴、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，

Y和Z彼此独立地代表氢、氯、溴、甲基、三氟乙氧基或代表基团



其中在此情况下，基团Y或Z中只有一个可代表



V¹代表氟或氯，

V²代表氢、氟或氯，

A代表氟，

B代表氟或一个与相邻碳原子连接的键，

其中A和B连接到4'-位的相同碳原子，

D代表NH或氧，

G代表氢(a)或以下基团之一



其中

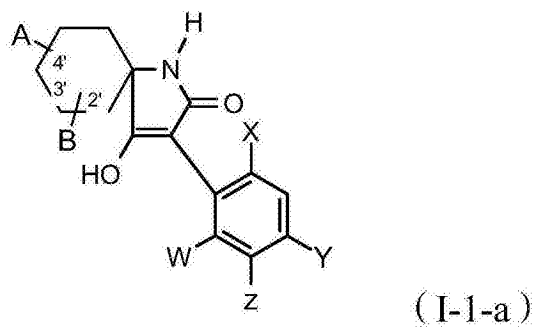
E代表金属离子或铵离子，

R¹代表C₁-C₁₀烷基、C₁-C₄烷氧基-C₁-C₂烷基、C₃-C₆环烷基，代表任选被氯单取代的苯基，或代表噻吩基，

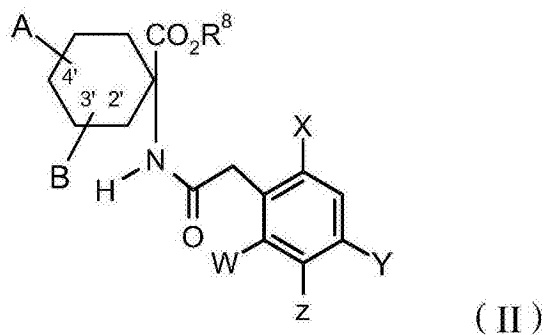
R²代表C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基，或代表苄基。

2. 制备权利要求1所述的式(I)的化合物的方法，其特征在于，

(A)将式(II)的化合物在稀释剂存在下并且在碱存在下进行分子内缩合而获得式(I-1-a)的化合物



其中A、B、W、X、Y和Z具有上文给出的含义，
式(II)的化合物



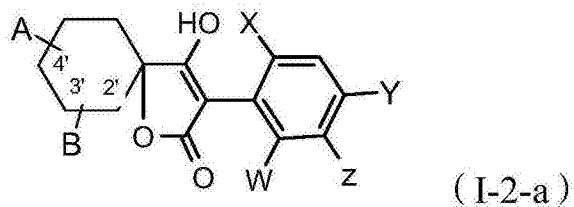
其中

A、B、W、X、Y和Z具有上文给出的含义，

并且

R⁸代表烷基，

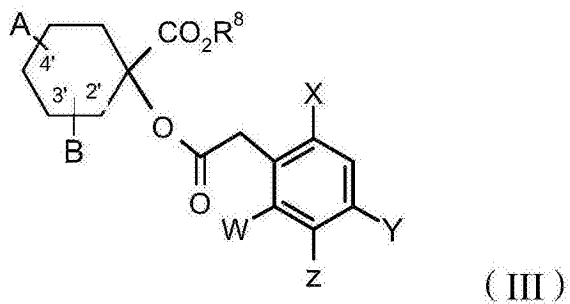
(B)将式(III)的化合物在稀释剂存在下并且在碱存在下进行分子内缩合而获得式(I-2-a)的化合物



其中

A、B、W、X、Y和Z具有上文给出的含义，

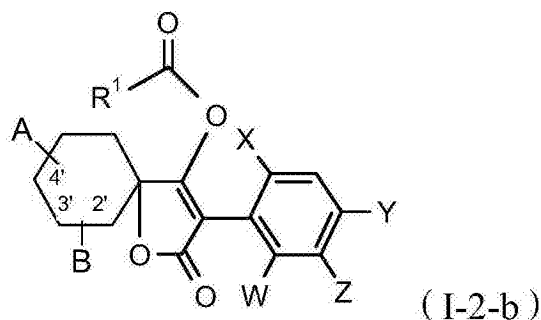
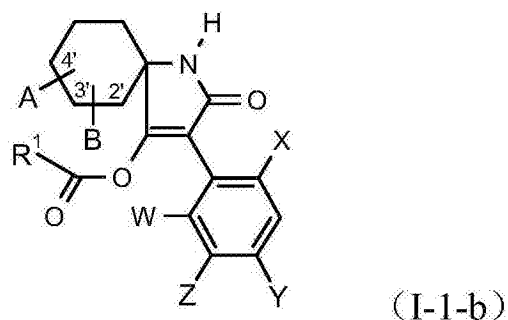
式(III)的化合物



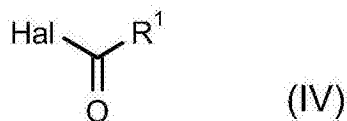
其中

A、B、W、X、Y、Z和R⁸具有上文给出的含义，

(C)上文所示的式(I-1-a)和(I-2-a)的各个化合物——其中A、B、D、W、X、Y和Z具有上文给出的含义——如果合适在稀释剂的存在下并且如果合适在酸结合剂的存在下各自与下列化合物反应,获得式(I-1-b)和(I-2-b)的化合物,



其中R¹、A、B、D、W、X、Y和Z具有上文给出的含义,
α)与式(IV)的化合物反应



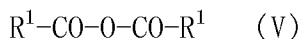
其中

R¹具有上文给出的含义,且

Hal代表卤素

或

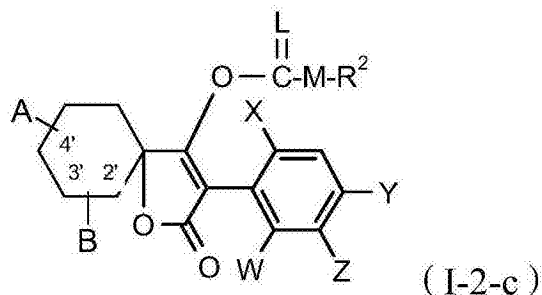
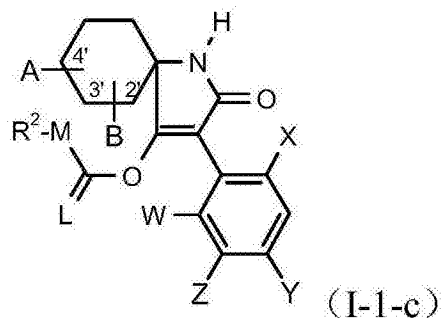
β)与式(V)的羧酸酐反应



其中

R¹具有上文给出的含义;

(D)上文所示的式(I-1-a)和(I-2-a)的各个化合物——其中A、B、D、W、X、Y和Z具有上文给出的含义——如果合适在稀释剂的存在下并且如果合适在酸结合剂的存在下各自与式(VI)的氯甲酸酯或氯甲酸硫酯反应,获得式(I-1-c)和(I-2-c)的化合物,



其中 R^2 、A、B、D、M、W、X、Y和Z具有上文给出的含义且L代表氧，

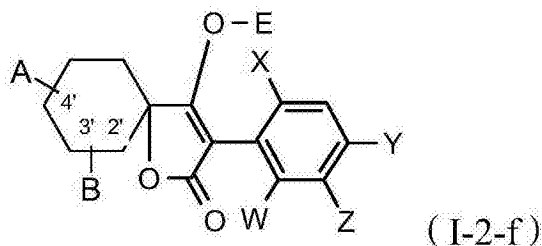
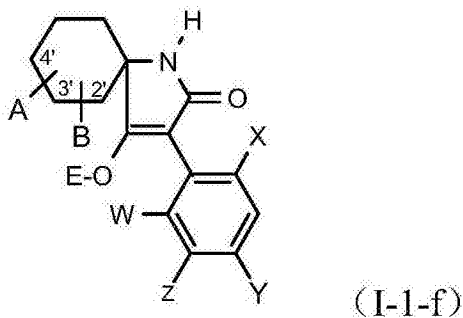
$R^2-M-CO-Cl$ (VI)

其中

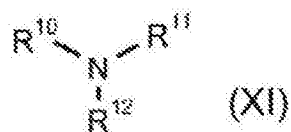
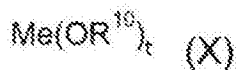
R^2 具有上文给出的含义，

M代表氧；

(H)上文所示的式(I-1-a)和(I-2-a)的各个化合物——其中A、B、D、W、X、Y和Z具有上文给出的含义——如果合适在稀释剂的存在下各自与式(X)或式(XI)的金属化合物或胺进行反应，获得式(I-1-f)和(I-2-f)的化合物，



其中E、A、B、D、W、X、Y和Z具有上文给出的含义，



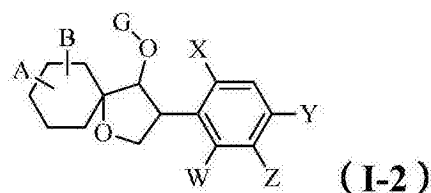
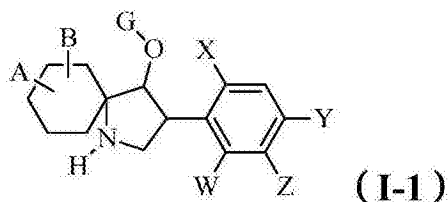
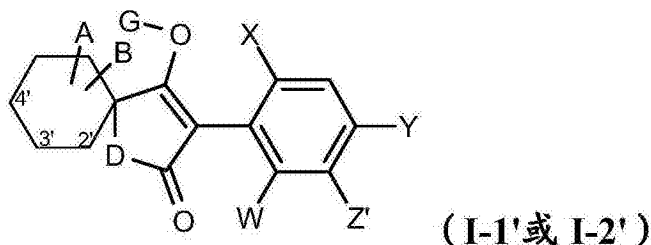
其中

Me代表一价或二价金属，

t代表数值1或2,并且

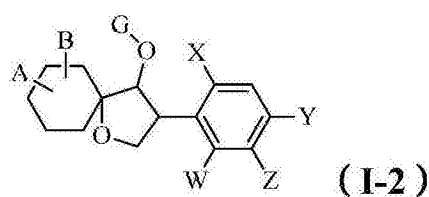
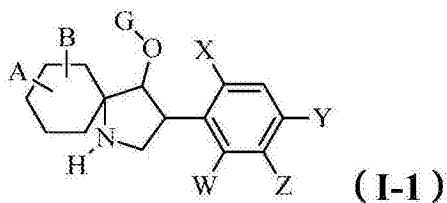
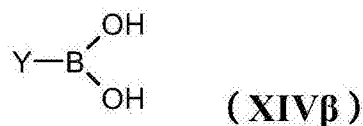
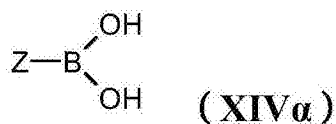
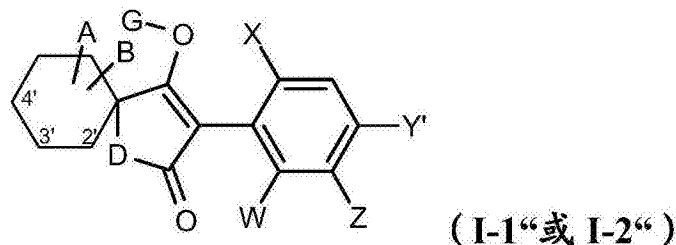
R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 彼此独立地代表氢或烷基，

(J α)式(I-1')和(I-2')的化合物——其中A、B、D、G、W、X和Y具有上文给出的含义并且Z'代表溴或碘——与能够偶联的芳基衍生物即式(XIV α)的苯基硼酸或其酯,在溶剂的存在下、在催化剂的存在下和在碱的存在下进行偶联,获得式(I-1)和(I-2)的化合物,其中A、B、D、G、W、X、Y和Z具有上文给出的含义,

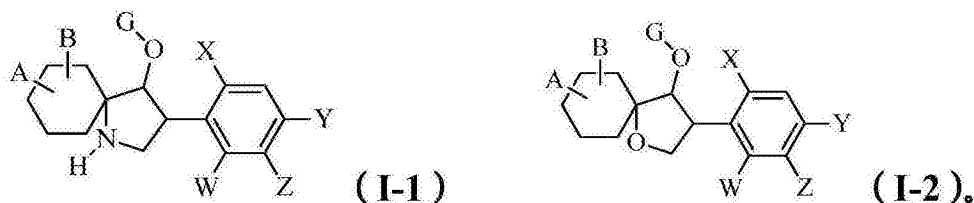
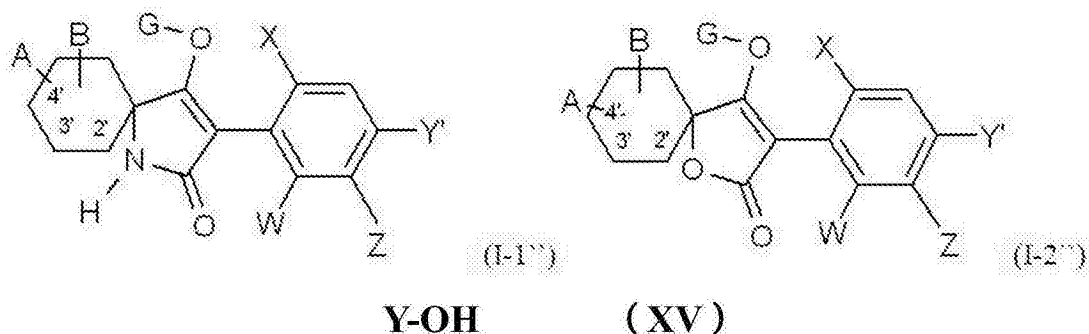


并且

(J β)式(I-1'')和(I-2'')的化合物——其中A、B、D、G、W、X和Z具有上文给出的含义并且Y'代表溴或碘——与能够偶联的芳基衍生物即式(XIV β)的苯基硼酸或其酯,在溶剂的存在下、在催化剂的存在下和在碱的存在下进行偶联,获得上文所示的式(I-1)和(I-2)的化合物,其中A、B、D、G、W、X、Y和Z具有上文给出的含义,



(K)式(I-1'')和(I-2'')的化合物——其中A、B、G、W、X和Z具有上文给出的含义且Y'代表溴或碘——与式(XV)的卤代醇在溶剂的存在下、在铜盐的存在下和在交换溴或碘原子的碱的存在下进行反应,获得上文所示式(I-1)和(I-2)的化合物,其中A、B、G、W、X、Y和Z具有上文给出的含义,



3. 权利要求2的方法,其中在(J α)和(J β)中所述的催化剂为Pd复合物。
4. 权利要求2的方法,其中在(J α)和(J β)中所述的碱为碳酸钠、磷酸钾。
5. 杀虫剂和/或除草剂,其特征在于它们包含至少一种权利要求1所述的式(I)的化合物。
6. 防治动物有害物和/或不想要的植物的用于非治疗目的的方法,其特征在于使权利要求1所述的式(I)化合物作用于有害物和/或其生境。
7. 权利要求1所述的式(I)化合物用于防治动物有害物和/或不想要的植物的用于非治疗目的用途。
8. 制备杀虫剂和/或除草剂的方法,其特征在于,将权利要求1所述的式(I)化合物与填充剂和/或表面活性剂混合。
9. 权利要求1所述的式(I)化合物用于制备杀虫剂和/或除草剂的用途。

用于治疗的被取代的3-(联苯-3-基)-8,8-二氟-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮和被卤素取代的螺环酮烯醇

[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-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮,涉及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,特别是用于肿瘤疾病的预防和/或治疗的用途。

[0002] 乙酰辅酶A羧化酶(ACC)在细胞脂肪酸稳态中发挥关键的作用。ACC为含有生物素的酶,其以ATP依赖性的方式催化乙酰辅酶A羧化为丙二酰辅酶A(Kim,1997;Harwood,2005;Tong,2005)。该反应——其以两个半反应(生物素羧化酶(BC)反应和羧基转移酶(CT)反应)进行——是脂肪酸生物合成的起始引导步骤并且是该通路的速率决定步骤。两种人ACC亚型——ACC1和ACC2,其由两种不同的基因编码——是已知的(LuTFI ABU-ELHEIGA等,1995,Jane WIDMER等,1996)。ACC1在脂肪生成组织(肝脏、脂肪组织)中表达、定位于细胞溶质中并且填充丙二酰辅酶A池,所述丙二酰辅酶A池用作对于由FASN和随后的链增长来进行长链脂肪酸全合成的C2单元供体。ACC2主要在氧化性组织(肝脏、心脏、骨骼肌肉)中表达(Bianchi等,1990;Kim,1997),其与线粒体相关并调节第二丙二酰辅酶A池。其通过抑制肉毒碱棕榈酰转移酶I来调节脂肪酸氧化,该酶促使长链脂肪酸进入线粒体从而进行 β 氧化(Milgraum LZ等,1997,Widmer J等,1996)。这两种酶均表现极高的序列同源性并以转录机制、翻译机制和翻译后机制的结合的类似方式被调节。在人和动物中,ACC活性受到许多饮食机制、激素机制和其他生理机制的极大控制,所述机制例如由柠檬酸带来的正向变构激活、由长链脂肪酸带来的反馈抑制、由修饰基因表达带来的可逆磷酸化和/或酶生产的失活或调控。

[0003] ACC1敲除小鼠是胚胎致死的(Swinnen等,2006,Abu-Elheiga等2005)。ACC2敲除小鼠显示出骨骼和心脏肌肉中的丙二酰辅酶A浓度降低、肌肉中的脂肪酸氧化增加、肝脏脂肪水平降低、全身脂肪量降低、骨骼肌肉中的UCP3水平(作为更高能量消耗的表征)增加、体重下降、血浆中游离脂肪酸浓度降低、血浆葡萄糖水平降低、组织糖原量降低,并且这阻止了饮食诱导性糖尿病和肥胖(Abu-Elheiga等,2001,2003;Oh等,2005)。

[0004] 除了参与到脂肪生成组织中的脂肪酸合成和氧化性组织中的脂肪酸氧化外,在许多肿瘤细胞中还观察到ACC上调和脂肪生成增加(Swinnen等,2004,Heemers等,2000,Swinnen等,2002,Rossi等,2003,Milgraum等,1997,Yahagi等,2005)。这种表型有极高的可能性促进肿瘤的生成和发展;然而,所涉及的调节机制还有待明确。

[0005] EP0454782和US5759837保护脂肪酸合成抑制剂用于抑制肿瘤细胞生长的用途。没有公开环状酮烯醇。

[0006] 已发现了许多能够抑制植物和/或昆虫ACC的物质。

[0007] PCT专利申请PCT/EP99/01787(以W099/48869公布,其对应于欧洲专利EP1066258B1)涉及新的芳基苯基取代的环状酮烯醇、涉及多种其制备方法以及涉及它们作为杀虫剂和除草剂的用途。

[0008] 已有记载3-酰基吡咯烷-2,4-二酮具有药特性(S.Suzuki et al.Chem.Pharm.Bull.151120(1967))。此外,N-苯基吡咯烷-2,4-二酮已由R.Schmierer和

H.Mildenberger合成(Liebigs Ann.Chem.1985,1095)。这些化合物的生物学活性没有记载。

[0009] EP-A-0262399和GB-A-2266888公开了类似结构的化合物(3-芳基吡咯烷-2,4-二酮),但是其除草、杀昆虫或杀螨活性是未知的。已知未取代的双环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、杀昆虫或杀螨活性。

[0010] 已知的还有多环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、W010/102758、W02010/135914、W02011/067131、W02011/067135、W02011/067203和W02011/067240)。

[0011] 此外还已知来自W099/16748的缩酮取代的1H-芳基吡咯烷-2,4-二酮以及来自JP-A-14205984和Ito M.et al.,Bioscience,Biotechnology and Biochemistry67,1230-1238,(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组合物。

[0012] W02008/022725公开了用于治疗病毒性疾病的4'-联苯基取代的特窗酸衍生物。

[0013] W02005/089118和W02007/039286以宽泛的方式公开了用于治疗含氮双环结构;然而,没有具体提及5'-联苯基取代的环状酮烯醇。

[0014] 令人惊讶地,现已发现现有技术中记载的芳基取代的环状酮烯醇的特定亚组也抑制人ACC且适于治疗疾病。

[0015] 此处,称作杀虫剂或除草剂的结构是否以及哪些可实现本发明的目的——即代表可用于治疗人疾病的结构——是不可预期的。

[0016] 申请人不知道现有技术中已描述了本发明的式(Ia)的3-(联苯-3-基)-8,8-二氟-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮可用于治疗疾病,特别是不知道其可用于治疗肿瘤疾病。

[0017] 基于现有技术,本发明的一个目的是提供用于治疗疾病的结构。

[0018] 具体地,本发明的结构应适于肿瘤疾病的预防和治疗并且相对于现有技术已知的结构具有优势。

[0019] 本发明特别感兴趣的化合物为选择性抵抗人ACC2的化合物,即抑制人ACC1更强于抑制人ACC2的化合物。

[0020] 待提供的特别是强烈抑制人ACC1的用于治疗疾病的结构。所寻求的该结构应抑

制人ACC1更强于抑制人ACC2,即它们应选择性地抵抗人ACC2。

[0021] 优选地,所提供的用于治疗疾病的结构另外还应具有以下所有性能中的一个、更好地多于一个或最好全部:

[0022] ——在所描述的测定中,根据单次测量或更好地根据多次测量的平均值,它们抑制人ACC1的IC₅₀小于300nM,更好地小于200nM且甚至仍更好地小于100nM,

[0023] ——在所描述的测定中,根据单次测量或更好地根据多次测量的平均值,它们抑制人ACC2的IC₅₀大于0.5μM,更好地大于1.5μM且甚至仍更好地大于2μM,

[0024] ——根据单次测量或更好地根据多次测量的平均值,抑制人ACC2的IC₅₀与抑制人ACC1的IC₅₀的比值至少为系数8,更好地至少为系数15,且甚至仍更好地至少为系数20。

[0025] ——在所描述的测定中,根据单次测量或更好地根据多次测量的平均值,它们抑制MCF7细胞系的肿瘤细胞增殖的IC₅₀小于250nM,更好地小于100nM且甚至仍更好地小于50nM,

[0026] ——在所描述的测定中,根据单次测量或更好地根据多次测量的平均值,它们具有的logP/D值小于3,更好地小于2.5,

[0027] ——在所描述的测定中,根据单次测量或更好地根据多次测量的平均值,它们具有的logMA值小于3,更好地小于2.5,甚至仍更好地小于2,

[0028] ——在所描述的测定中,根据单次测量或更好地根据多次测量的平均值,它们具有的HAS蛋白结合常数大于1μmol/l。

[0029] ——在所描述的测定中,根据单次测量或更好地根据多次测量的平均值,就对人血浆蛋白结合而言,它们具有的游离分数大于0.1%,更好地大于0.2%。

[0030] ——根据单次测量或更好地根据多次测量的平均结果,它们具有的对小鼠血浆蛋白结合的游离分数与对人血浆蛋白结合的游离分数的比值为小于15,更好地小于10的系数,

[0031] ——它们具有对不同种类的血浆蛋白结合的游离分数的比例,这可得到可接受的预计人剂量,

[0032] ——它们具有可得到可接受的预计人剂量并且允许作为药物给药的药代动力学参数,

[0033] ——它们具有低清除率,

[0034] ——它们具有高生物利用度,

[0035] ——它们具有中等至高的分布体积,

[0036] ——它们具有可接受的相对生物利用度,其可得到可接受的预计人剂量并允许作为药物给药,

[0037] ——它们具有不超过2周的预计人半衰期,

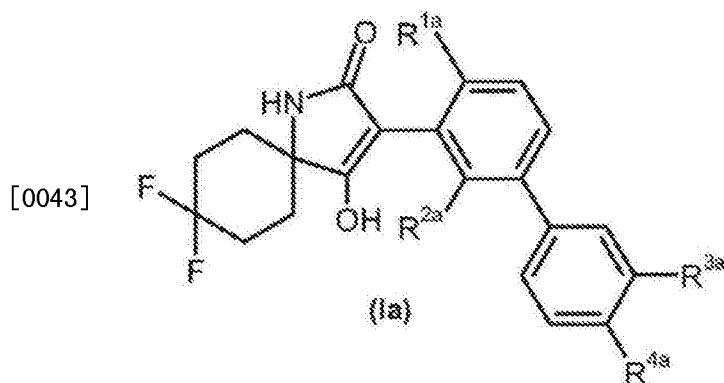
[0038] ——它们在PC3异种移植小鼠模型中具有体内活性,

[0039] ——它们在PC3异种移植小鼠模型中具有活性且具有可得到可接受的

[0040] 预计人剂量的血浆水平,

[0041] ——对每名患者,它们预计的人每日剂量小于2g,更好地小于1g。

[0042] 令人惊讶地,现已发现式(Ia)的化合物以及它们的盐特别适于治疗疾病和实现本发明的目的,



[0044] 其中

[0045] R^{1a} 代表甲基或氯原子且

[0046] R^{2a} 代表氢原子或甲基且

[0047] R^{3a} 代表氢原子或氟原子且

[0048] R^{4a} 代表氯或氟原子。

[0049] 在本发明中,称作杀虫剂或除草剂的结构是否以及哪些可实现本发明的目的——即代表可用于治疗人疾病的结构——是不可预期的。

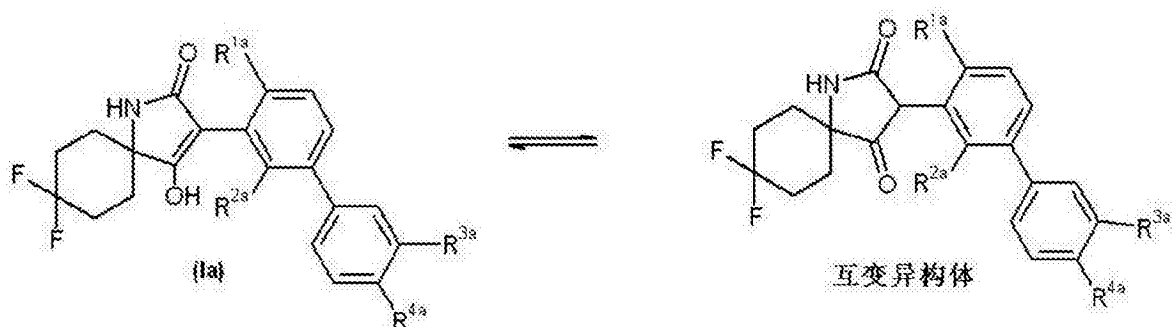
[0050] 甚至更不能预期称作杀虫剂或除草剂的结构是否以及哪些可抑制人ACC,更不用说是否或哪些显示出对人亚型之一的选择性。

[0051] 在称作杀虫剂、杀真菌剂或除草剂的环状酮烯醇的大组中,式(Ia)的化合物通过对人ACC良好的酶抑制而令人惊讶地使自己脱颖而出。本文中,本发明的化合物具有增加的抵抗ACC2的选择性且特别抑制ACC1。此性能是不可预期的且使本发明的化合物有资格用于治疗并且具有减少的副作用。不想要的副作用可能由人ACC2的同时抑制而产生,然而所述作用主要基于对人ACC1的抑制。

[0052] 本发明还包括本发明的化合物的生理可接受的盐的用途。

[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] 本发明式(Ia)的化合物的生理可接受的盐还包括常规碱的盐,例如且优选碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)以及衍生自氨或具有1-16个碳原子的有机胺的铵盐,例如且优选乙胺、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、二环己基胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因(procaine)、二苄基胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺和N-甲基哌啶。

[0056] 此外,本发明还提供了包含本发明式(Ia)的化合物和至少一种或多种其他活性化

合物的药物,特别用于预防和/或治疗肿瘤疾病。

[0057] 本发明式(Ia)的化合物可全身和/或局部作用。为了该目的,可将其以适当的方式给药,例如通过口服、肠胃外、肺、鼻、舌下、舌、颊、直肠、皮肤、经皮、结膜、耳道,或作为植入物或支架。

[0058] 本发明式(Ia)的化合物可以适合这些给药途径的给药形式来给药。

[0059] 用于口服的适合的给药形式为根据现有技术起作用的那些给药形式,其快速地和/或以改进的方式释放本发明的化合物且其包含以晶体和/或无定形化的和/或溶解的形式本发明的化合物,例如片剂(未包衣片剂或包衣片剂,例如具有控制本发明化合物释放的抗胃液包衣或延迟溶解包衣或不溶性包衣)、在口腔中迅速崩解的片剂或膜剂/薄片剂、膜剂/冻干剂或胶囊剂(例如硬明胶胶囊或软明胶胶囊)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉末剂、乳剂、悬浮剂、气溶胶剂或溶液剂。

[0060] 肠胃外给药可无需吸收步骤(例如通过静脉、动脉、心内、椎管内或腰内途径)或包含吸收(例如通过肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内途径)而进行。适合用于肠胃外给药的给药形式包括注射用制剂以及溶液剂、悬浮剂、乳剂、冻干剂或无菌粉末剂的形式输液剂。

[0061] 用于其他给药途径的适合的给药形式为例如,用于吸入(包括干粉吸入器、喷雾器)的药物剂型、滴鼻剂、溶液剂或喷雾剂;用于舌、舌下或颊给药的片剂、膜剂/薄片剂或胶囊剂、栓剂、耳眼制剂、阴道胶囊剂、水悬剂(洗剂、震荡混合物)、亲油性悬浮剂、软膏剂、霜剂、经皮治疗系统(例如贴剂)、乳剂(milk)、糊剂、泡沫剂、撒布剂(dusting powder)、植入物或支架。

[0062] 本发明式(Ia)的化合物可转化成提及的给药形式。这可通过本身已知的方式与惰性无毒的药学上合适的助剂混合实现。这些助剂包括载体(例如微晶纤维素、乳糖、甘露糖醇)、溶剂(例如液体聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠、油酸聚氧脱水山梨糖醇酯)、粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)、合成和天然的聚合物(例如白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸)、染料(例如无机颜料,例如氧化铁)以及香料和/或气味矫味剂。

[0063] 本发明又提供包含本发明式(Ia)的化合物通常连同一种或多种惰性、无毒、药物上合适的助剂一起的药物,以及所述药物用于上述目的用途。

[0064] 本发明式(Ia)的化合物通过本身已知的方式将活性化合物或活性化合物与药物制剂领域中常用的助剂一起转化成所需的给药形式来配制成药物制剂。

[0065] 适合用作助剂的为,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、润湿剂、用于改变渗透压的盐或缓冲剂。

[0066] 应参考《雷明顿制药科学》(Remington's Pharmaceutical Science),第15版, Mack Publishing Company, East Pennsylvania(1980)。

[0067] 药物制剂可以固体形式存在,例如片剂、糖衣片剂、丸剂、栓剂、胶囊剂、经皮系统;或以半固体形式存在,例如软膏剂、霜剂、凝胶剂、栓剂、乳化剂;或以液体形式存在,例如溶液剂、酏剂、悬浮剂或乳剂。

[0068] 用于本发明目的的助剂为例如盐、糖类(单糖、二糖、三糖、低聚糖和/或多糖)、蛋白质、氨基酸、肽、脂肪、蜡、油、烃和其衍生物,其中所述助剂可为天然来源或合成的或部分

合成的。

[0069] 适合口服或经口服给药的特别是片剂、糖衣片剂、胶囊剂、丸剂、粉末剂、颗粒剂、锭剂、悬浮剂、乳剂或溶液剂。

[0070] 适合肠胃外给药的特别是悬浮剂、乳剂且特别是溶液剂。

[0071] 本发明涉及本发明的式(Ia)的化合物。

[0072] 它们可用于预防和治疗人疾病,特别是肿瘤疾病。

[0073] 本发明式(Ia)的化合物尤其可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。

[0074] 本发明式(Ia)的化合物尤其适合于预防和/或治疗过度增殖性疾病,例如

[0075] ——牛皮癣,

[0076] ——瘢痕疙瘩以及其他皮肤增生,

[0077] ——良性前列腺增生(BPH),

[0078] ——实体瘤,以及

[0079] ——血液肿瘤。

[0080] 可根据本发明治疗的实体瘤为例如,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、头颈部肿瘤、甲状腺肿瘤、甲状旁腺肿瘤、骨肿瘤和结缔组织的肿瘤以及这些肿瘤的转移瘤。

[0081] 可治疗的血液肿瘤为,例如,

[0082] ——多发性骨髓瘤

[0083] ——淋巴瘤或

[0084] ——白血病

[0085] 可治疗的乳腺肿瘤为,例如,

[0086] ——具有阳性激素受体状态的乳腺癌

[0087] ——具有阴性激素受体状态的乳腺癌

[0088] ——Her-2阳性乳腺癌

[0089] ——激素受体和Her-2阴性乳腺癌

[0090] ——BRCA-相关性乳腺癌

[0091] ——炎症性乳腺癌

[0092] 可治疗的呼吸道肿瘤为,例如,

[0093] ——非小细胞支气管癌以及

[0094] ——小细胞支气管癌。

[0095] 可治疗的脑肿瘤为,例如,

[0096] ——胶质瘤,

[0097] ——胶质母细胞瘤,

[0098] ——星形细胞瘤,

[0099] ——脑膜瘤,以及

[0100] ——成神经管细胞瘤。

[0101] 可治疗的男性生殖器官肿瘤为,例如:

[0102] ——前列腺癌,

- [0103] ——恶性睾丸肿瘤,以及
- [0104] ——阴茎癌。
- [0105] 可治疗的女性生殖器官肿瘤为,例如:
- [0106] ——子宫内膜癌
- [0107] ——宫颈癌
- [0108] ——卵巢癌
- [0109] ——阴道癌
- [0110] ——外阴癌
- [0111] 可治疗的胃肠道肿瘤为,例如:
- [0112] ——结直肠癌
- [0113] ——肛门癌
- [0114] ——胃癌
- [0115] ——胰腺癌
- [0116] ——食道癌
- [0117] ——胆囊癌
- [0118] ——小肠癌
- [0119] ——唾液腺癌
- [0120] ——神经内分泌肿瘤
- [0121] ——胃肠道间质肿瘤
- [0122] 可治疗的泌尿生殖道肿瘤为,例如:
- [0123] ——膀胱癌
- [0124] ——肾细胞癌
- [0125] ——肾盂癌和下尿路癌
- [0126] 可治疗的眼肿瘤为,例如:
- [0127] ——视网膜母细胞瘤
- [0128] ——眼内黑色素瘤
- [0129] 可治疗的肝肿瘤为,例如:
- [0130] ——肝细胞癌
- [0131] ——胆管癌
- [0132] 可治疗的皮肤肿瘤为,例如:
- [0133] ——恶性黑色素瘤
- [0134] ——基底细胞瘤(basalioma)
- [0135] ——脊柱细胞瘤(spinalioma)
- [0136] ——卡波西氏肉瘤
- [0137] ——Merkel细胞癌
- [0138] 可治疗的头颈部肿瘤为,例如:
- [0139] ——喉癌
- [0140] ——咽癌和口腔癌
- [0141] 可治疗的肉瘤为,例如:

[0142] ——软组织肉瘤

[0143] ——骨肉瘤

[0144] 可治疗的淋巴瘤为,例如:

[0145] ——非霍奇金淋巴瘤

[0146] ——霍奇金淋巴瘤

[0147] ——皮肤淋巴瘤

[0148] ——中枢神经系统淋巴瘤

[0149] ——AIDS相关性淋巴瘤

[0150] 可治疗的白血病为,例如:

[0151] ——急性髓细胞性白血病

[0152] ——慢性粒细胞白血病

[0153] ——急性淋巴细胞性白血病

[0154] ——慢性淋巴细胞性白血病

[0155] ——毛细胞白血病

[0156] 有利地,本发明式(Ia)的化合物可用于预防和/或治疗以下疾病:

[0157] 乳腺癌,特别是激素受体阴性、激素受体阳性或BRCA相关性乳腺癌,以及胰腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、恶性黑色素瘤和其他皮肤肿瘤、非小细胞支气管癌、子宫内膜癌、结直肠癌、前列腺癌。

[0158] 特别有利地,本发明式(Ia)的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、结直肠癌和前列腺癌,特别是雄性激素受体阴性前列腺癌、或非小细胞支气管癌。

[0159] 这些疾病在人中具有明显的特征,但是也存在于其他哺乳动物中。

[0160] 本申请提供了本发明的式(Ia)的化合物,特别是以下化合物:

[0161] ——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

[0162] ——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

[0163] ——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

[0164] ——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

[0165] ——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

[0166] ——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

[0167] 此外,本申请还提供了本发明式(Ia)的化合物用作药物,尤其用于预防和/或治疗肿瘤疾病。

[0168] 此外,本申请还提供了本发明式(Ia)的化合物用于预防和/或治疗乳腺癌、胰腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、恶性黑色素瘤和其他皮肤肿瘤,非小细胞支气管癌、子宫内膜癌、结直肠癌或前列腺癌。

[0169] 此外,本申请还提供了本发明式(Ia)的化合物用于预防和/或治疗乳腺癌,特别是激素受体阳性乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌,特别是雄性激素受体阴性前列腺癌,或非小细胞支气管癌。

[0170] 此外,本申请还提供了本发明式(Ia)的化合物用于制备药物的用途。

[0171] 此外,本申请还提供了本发明式(Ia)的化合物用于制备预防和/或治疗肿瘤疾病的药物的用途。

[0172] 此外,本申请还提供了本发明式(Ia)的化合物用于制备预防和/或治疗以下疾病的药物的用途:乳腺癌、胰腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、恶性黑色素瘤和其他皮肤肿瘤、非小细胞支气管癌、子宫内膜癌、结直肠癌或前列腺癌。

[0173] 此外,本申请还提供了本发明式(Ia)的化合物用于制备预防和/或治疗以下疾病的药物的用途:乳腺癌,特别是激素受体阳性乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌,特别是雄性激素受体阴性前列腺癌,或非小细胞支气管癌。

[0174] 此外,本申请还提供了本发明式(Ia)的化合物用于预防和/或治疗肿瘤疾病的用途。

[0175] 此外,本申请还提供了本发明式(Ia)的化合物用于预防和/或治疗以下疾病的用途:乳腺癌、胰腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、恶性黑色素瘤和其他皮肤肿瘤、非小细胞支气管癌、子宫内膜癌、结直肠癌或前列腺癌。

[0176] 此外,本申请还提供了本发明式(Ia)的化合物用于预防和/或治疗以下疾病的用途:乳腺癌,特别是激素受体阳性乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌,特别是雄性激素受体阴性前列腺癌,或非小细胞支气管癌。

[0177] 此外,本申请还提供了包含本发明式(Ia)的化合物之一的片剂形式的药物制剂,其用于预防和/或治疗以下疾病:乳腺癌、胰腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、恶性黑色素瘤和其他皮肤肿瘤,非小细胞支气管癌、子宫内膜癌、结直肠癌或前列腺癌。

[0178] 此外,本申请还提供了包含本发明式(Ia)的化合物之一的片剂形式的药物制剂,其用于预防和/或治疗以下疾病:乳腺癌,特别是激素受体阳性乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌,特别是雄性激素受体阴性前列腺癌,或非小细胞支气管癌。

[0179] 此外,本申请还提供了本发明式(Ia)的化合物用于治疗与增殖过程相关的疾病的用途。

[0180] 本发明式(Ia)的化合物以自身使用或者,如果需要,与一种或多种其他药理活性物质结合使用,条件是这种结合不会导致不想要的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和一种或多种其他活性化合物的药物,其尤其用于预防和/或治疗上述疾病。

[0181] 例如,本发明式(Ia)的化合物可与已知的抗过度增生物质、细胞生长抑制物质或细胞毒性物质结合用于治疗癌症疾病。尤其指出本发明的化合物与常规用于癌症治疗的其他物质结合,或者与放射治疗结合。

[0182] 可提及的结合物中的适合的活性化合物的实例为:

[0183] 癌伏妥(afinitor)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑膦酸(alendronic acid)、alfaferone、阿利维A酸(alitretinoin)、异嘌呤醇(allopurinol)、别嘌醇钠(aloprim)、阿乐喜(aloxi)、六甲蜜胺(altretamine)、氨鲁米特(aminoglutethimide)、氨磷汀

(amifostine)、氨柔比星(amrubicin)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、anzmet、安然爱斯普(aranesp)、arglabin、三氧化二砷、阿诺新(aromasin)、5-氮杂胞苷(5-azacytidine)、咪唑硫嘌呤(azathioprine)、BCG或tice-BCG、苯丁抑制素(bestatin)、醋酸倍他米松(betamethasone acetate)、倍他米松磷酸钠(betamethasone sodium phosphate)、蓓萨罗丁(bexarotene)、硫酸博莱霉素(bleomycin sulfate)、溴脲苷(broxuridine)、硼替佐米(bortezomib)、白消安(busulfan)、降钙素、坎帕斯(campath)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、康士德(casodex)、cefesone、西莫白介素(celmoleukin)、柔毛霉素(cerubidin)、瘤可宁(chlorambucil)、顺铂(cisplatin)、cladribin、氯磷酸(clodronic acid)、环磷酰胺、阿糖胞苷(cytarabine)、氮烯唑胺(dacarbazine)、更生霉素(dactinomycin)、柔红霉素(daunoxome)、地塞米松(decadron)、地塞米松磷酸盐(decadron phosphate)、delestrogen、地尼白介素(denileukin diftitox)、depomedrol、地洛瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、乙烯雌酚(diethylstilbestrol)、氟康唑(diflucan)、多西他赛(docetaxel)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、阿霉素(doxorubicin)、屈大麻酚(dronabinol)、DW-166HC、醋酸亮丙瑞林(eligard)、埃立特(elitek)、表阿霉素(ellence)、emend、表柔比星(epirubicin)、红细胞生成素- α (epoetin-alfa)、怡泼津(epogen)、依他铂(eptaplatin)、左旋咪唑(ergamisol)、雌二醇(estrace)、雌素二醇(estradiol)、雌莫司汀磷酸钠(estramustine sodium phosphate)、炔雌醇(ethinylestradiol)、阿米福汀(ethyol)、羟乙磷酸(etidronic acid)、凡毕复(etopophos)、依托泊苷(etoposide)、法曲唑(fadrozole)、farstone、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺(finasteride)、非格司亭(fligrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟康唑(flucanazole)、氟达拉滨(fludarabin)、5-氟脱氧尿苷单磷酸盐(5-fluorodeoxyuridinemonophosphate)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil(5-FU))、氟甲睾酮(fluxymesterone)、氟他胺(flutamide)、福美坦(formestane)、fosteabine、福莫司汀(fotemustine)、氟维司群(fulvestrant)、 γ -球蛋白(gammagard)、吉西他滨(gemcitabine)、吉姆单抗(gemtuzumab)、格列卫(gleevec)、gliadel、戈舍瑞林(goserelin)、盐酸格拉司琼(granisetron hydrochloride)、组氨瑞林(histrelin)、和美新(hycamtin)、氢化可的松(hydrocortone)、赤式羟基壬基腺嘌呤(erythro-hydroxynonyladenine)、羟基脲(hydroxyurea)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、干扰素- α (interferon-alpha)、干扰素- α -2(interferon-alpha-2)、干扰素- α -2 α (interferon-alpha-2 α)、干扰素- α -2 β (interferon-alpha-2 β)、干扰素- α -n1(interferon-alpha-n1)、干扰素- α -n3(interferon-alpha-n3)、干扰素- β (interferon-beta)、干扰素- γ -1 α (interferon-gamma-1 α)、白细胞介素-2(interleukin-2)、干扰素A(intron A)、易瑞沙(iressa)、伊立替康(irinotecan)、凯特瑞(kytril)、拉帕替尼(lapatinib)、香菇多糖硫酸酯(lentinan sulfate)、来曲唑(letrozole)、亚叶酸钙(leucovorin)、亮丙瑞林(leuprolide)、醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、左亚叶酸钙盐(levofolic acid calcium salt)、左甲状腺素(levothroid)、左甲状腺素钠(levoxyl)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼达明(lonidamine)、屈大麻酚(marinol)、氮芥(mechlorethamine)、甲钴胺(mecobalamin)、醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate)、醋酸甲地孕酮

(megestrol acetate)、美法仑(melphalan)、menest、6-巯嘌呤(6-mercaptopurine)、美司钠(mesna)、氨甲喋呤(methotrexate)、美特维克(metvix)、米替福新(miltefosine)、米诺环素(minocycline)、丝裂霉素C(mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、曲洛司坦(modrenal)、柔比星(myocet)、奈达铂(nedaplatin)、培非格司亭(neulasta)、neumega、非格司亭(neupogen)、尼鲁米特(nilutamide)、诺瓦得士(nolvadex)、NSC-631570、OCT-43、奥曲肽(octreotide)、盐酸昂丹司琼(ondansetron hydrochloride)、泼尼松龙(orapred)、奥沙利铂(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、强的松(pediapred)、培门冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇干扰素(pegasys)、喷司他丁(pentostatin)、溶链菌(picibanil)、盐酸毛果芸香碱(pilocarpine hydrochloride)、吡柔比星(pirarubicin)、普卡霉素(plicamycin)、吡吩姆钠(porfimer sodium)、泼尼莫司汀(prednimustine)、泼尼松龙(prednisolone)、泼尼松(prednisone)、普雷马林(premarin)、丙卡巴肼(procarbazine)、普罗克瑞(procrit)、雷替曲塞(raltitrexed)、RDEA119、利比(rebif)、1-羟基-亚乙基-1,1-二膦酸铼-186(rhenium-186etidronate)、利妥昔单抗(rituximab)、罗扰素(roferon-A)、罗莫肽(romurtide)、毛果芸香碱片(salagen)、善宁(sandostatin)、沙格司亭(sargramostim)、司莫司汀(semustine)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、甲强龙(solu-medrol)、链佐星(streptozocin)、氯化锶-89(strontium-89chloride)、左甲状腺素钠(synthroid)、他莫昔芬(tamoxifen)、坦洛新(tamsulosin)、他索纳明(tasonermin)、tastolactone、taxoter、替西白介素(teceleukin)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊昔(teniposide)、睾酮丙酸盐(testosterone propionate)、甲睾酮胶囊剂(testred)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、塞替派(thiotepa)、促甲状腺激素(thyrotropin)、替鲁膦酸(tiludronic acid)、托泊替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifen)、托西莫单抗(tositumomab)、tastuzumab、teosulfan、维A酸(tretinoin)、trexall、三甲基三聚氰胺、三甲曲沙(trimetrexate)、醋酸曲普瑞林(triptorelin acetate)、双羟萘酸曲普瑞林(triptorelin pamoate)、UFT、尿苷(uridine)、戊柔比星(valrubicin)、维司力农(vesnarinone)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine)、维鲁利秦(virulizin)、ADR-529右旋丙亚胺(zinecard)、净司他丁斯酯(zinostatin-stimalamer)、枢复宁(zofran);ABI-007、acolbifen、干扰素(actimmune)、affinitak、氨基喋呤(aminopterin)、arzoxifen、asoprisnil、阿他美坦(atamestane)、阿曲生坦(atrasentan)、BAY43-9006(索拉非尼(sorafenib))、阿瓦斯汀(avastin)、CCI-779、CDC-501、西乐葆(celebrex)、西妥昔单抗(cetuximab)、克立那托(crisnatol)、醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate)、地西他滨(decitabine)、DN-101、多柔比星-MTC(doxorubicin-MTC)、dSLIM、度他雄胺(dutasteride)、edotecarin、依氟鸟氨酸(eflornithine)、依沙替康(exatecan)、芬维A胺(fenretinide)、二盐酸组胺(histamine dihydrochloride)、组胺瑞林水凝胶植入物(histrelin hydrogel implant)、钬-166DOTMP、伊班膦酸(ibandronic acid)、干扰素-γ(interferon-gamma)、intron-PEG、伊沙匹隆(ixabepilone)、血蓝蛋白(keyhole limpet hemocyanine)、L-651582、兰瑞肽(lanreotide)、拉索昔芬(lasofexifen)、libra、洛那法尼(lonafarnib)、米泼昔芬(miproxifen)、米诺膦酸(minodronate)、MS-209、脂质体MTP-PE、MX-6、那法瑞林(nafarelin)、奈莫柔比星(nemorubicin)、新伐司他(neovastat)、诺拉曲塞

(nolatrexed)、oblimersen、onko-TCS、osidem、聚谷氨酸紫杉醇酯(paclitaxel polyglutamate)、帕米磷酸二钠(pamidronate disodium)、PN-401、QS-21、四氟硫安定(quazepam)、R-1549、雷洛昔芬(raloxifen)、豹蛙酶(ranpirna)、13-顺-网织红细胞酸(13-cis-retic acid)、沙铂(satraplatin)、西奥骨化醇(seocalcitol)、T-138067、特罗凯(tarceva)、taxoprexin、胸腺素- α -1(thymosin- α -1)、噻唑呋林(tiazofurin)、替吡法尼(tipifarnib)、替拉扎明(tirapazamine)、TLK-286、托瑞米芬(toremifen)、transMID-107R、伐司朴达(valsopodar)、伐普肽(vapreotide)、瓦他拉尼(vatalanib)、维替泊芬(verteporfin)、长春氟宁(vinflunin)、Z-100、唑来膦酸(zoledronic acid)以及其组合物。

[0184] 在一个优选的实施方案中,本发明的化合物可与抗过度增殖剂相结合,所述抗过度增殖剂可为,例如——不限于以下所列:

[0185] 氨鲁米特、L-天冬酰胺酶(L-asparaginase)、硫唑嘌呤(azathioprine)、5-氮杂胞苷、博来霉素(bleomycin)、白消安、卡铂、卡莫司汀(carmustine)、瘤可宁、顺铂、利血生(colaspase)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷、氮烯唑胺、更生霉素、柔红霉素(daunorubicin)、乙烯雌酚、2',2'-二氟脱氧胞苷(2',2'-difluorodeoxycytidine)、多西他赛、阿霉素(adriamycin)、表柔比星、埃博霉素(epothilone)及其衍生物、赤式羟基壬基腺嘌呤、炔雌醇、依托泊苷、氟达拉滨磷酸盐(fludarabin phosphate)、5-氟脱氧尿苷(5-fluorodeoxyuridine)、5-氟脱氧尿苷一磷酸盐、5-氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、六甲基三聚氰胺、羟基脲、己酸羟孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、伊达比星、异环磷酰胺(ifosfamide)、干扰素、伊立替康、亚叶酸钙、洛莫司汀、氮芥、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美法仑、6-巯嘌呤、美司钠、氨甲喋呤、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、紫杉醇、喷司他丁、N-膦乙酰基L-天门冬氨酸(PALA)、普卡霉素、泼尼松龙、泼尼松、丙卡巴肼、雷洛昔芬、司莫司汀、链佐星、他莫昔芬、替尼泊苷、睾酮丙酸盐、硫鸟嘌呤、塞替派、托泊替康、三甲基三聚氰胺、尿苷、长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨。

[0186] 以有前景的方式,本发明式(Ia)的化合物还可与生物治疗剂相结合,所述生物治疗剂为例如抗体(例如阿瓦斯汀、利妥昔单抗(Rituxan)、爱必妥(Erbix)、赫赛汀(Herceptin))和重组蛋白。

[0187] 本发明式(Ia)的化合物与其他针对血管生成的治疗剂相结合还可产生积极的效果,例如与阿瓦斯汀、阿西替尼(axitinib)、瑞格非尼(regorafenib)、recentin、索拉非尼或舒尼替尼(sunitinib)结合。与蛋白酶体抑制剂和mTOR抑制剂以及抗激素和甾体代谢酶抑制剂的结合尤其适合,这是因为他们有利的副作用谱。

[0188] 通常,本发明式(Ia)的化合物与其他抑制细胞生长的活性药物或细胞毒素活性药物相结合可实现以下目标:

[0189] • 与用单个活性化合物治疗相比,可提高减缓肿瘤生长的效力、缩小其尺寸或甚至完全消除肿瘤;

[0190] • 使用比单一治疗更低的剂量的化疗剂的可能性;

[0191] • 与个体给药相比,在更小的副作用下更耐受的治疗的可能性;

[0192] • 治疗更广谱肿瘤的可能性;

[0193] • 实现对治疗的更高的响应率;

[0194] • 与现今的标准疗法相比,患者有更长的存活时间。

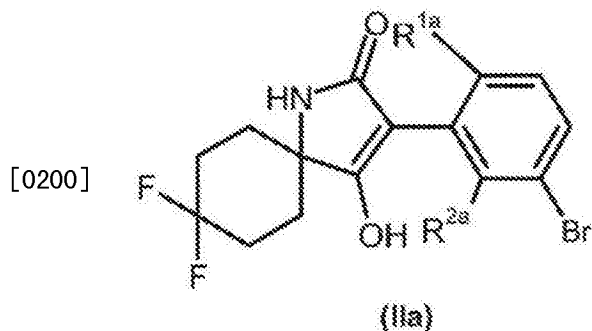
[0195] 此外,本发明化合物还可与放射治疗和/或外科手术结合使用。

[0196] 1. 式(Ia)化合物的合成路线

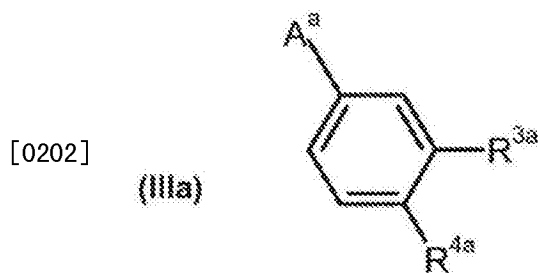
[0197] 本发明的式(Ia)化合物可通过合成路线A和/或B制备。

[0198] 合成路线A

[0199] 式(IIa)的芳基溴代物衍生物与式(IIIa)的化合物发生Suzuki偶联反应



[0201] 其中R^{1a}和R^a具有上文给出的含义,



[0203] 其中R^{3a}和R^{4a}具有上文给出的含义,并且

[0204] A^a代表-B(OH)₂、硼酸酯,优选硼酸频哪醇酯、或-BF₃⁻K⁺。

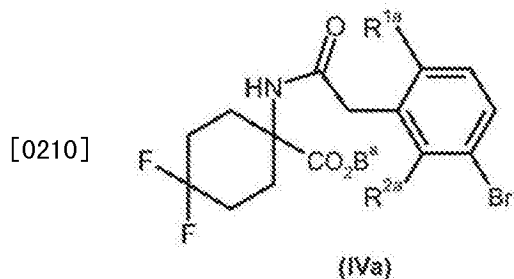
[0205] Suzuki偶联通常在催化剂存在下、在惰性溶剂中,如果适合在其他试剂的存在下、优选在常压于常温至130℃的温度范围内进行。该反应还可在密闭的容器中用微波炉加热进行。

[0206] 催化剂为,例如常用于Suzuki反应条件的钯催化剂;催化剂优选为例如,二氯化双(三苯基膦)钯、四(三苯基膦)钯(0)、钯碳、醋酸钯(II)、醋酸钯(II)/三环己基膦、乙酰丙酮钯(II)/四氟硼酸三叔丁基膦、二氯化[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]钯/二氯甲烷络合物或具有配体例如二环己基[2',4',6'-三(丙烷-2-基)联苯-2-基]膦的醋酸钯(II)。

[0207] 其他试剂为例如醋酸钾或醋酸铯、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,其他试剂优选为例如碳酸铯和/或氢氧化钠水溶液。

[0208] 惰性溶剂为,例如醚类例如二氧杂环己烷、四氢呋喃或1,2-二甲氧基乙烷、烃类例如苯、二甲苯或甲苯,或者羧酰胺类例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或N-甲基吡咯烷酮、或者烷基亚砜类例如二甲基亚砜,或者这些溶剂与醇类(例如甲醇或乙醇)和/或水的混合物;优选1,2-二甲氧基乙烷。

[0209] 式(IIa)的化合物可通过以下方法制备:在Dieckmann缩合条件下使式(IVa)的化合物反应,



[0211] 其中 R^{1a} 和 R^{2a} 具有上文给出的含义,并且

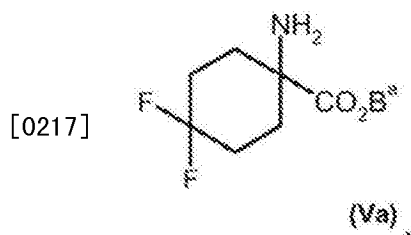
[0212] B^a 代表 C_1 - C_6 烷基,优选乙基或甲基。

[0213] Dieckmann缩合通常在惰性溶剂中、在碱的存在下、优选在常压于室温至 130°C 的温度范围内进行。

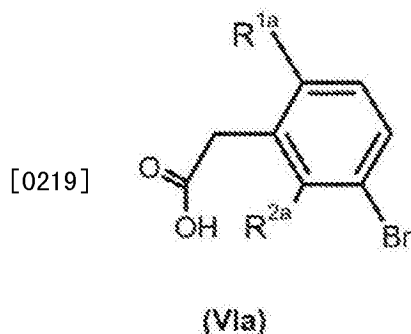
[0214] 碱为,例如碱金属醇盐或碱土金属醇盐例如叔丁醇钠或叔丁醇钾、甲醇钠或乙醇钠;优选叔丁醇钾。

[0215] 惰性溶剂为,例如醚类例如二氧杂环己烷、四氢呋喃或1,2-二甲氧基乙烷,烃类例如苯、二甲苯或甲苯,或者羧酰胺类例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或N-甲基吡咯烷酮,或者烷基亚砷类例如二甲基亚砷,或者醇类例如甲醇或乙醇;优选二甲基甲酰胺。

[0216] 式(IVa)的化合物可通过以下方法制备: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,



[0218] 其中 B^a 具有上文给出的含义,



[0220] 其中 R^{1a} 和 R^{2a} 具有上文给出的含义。

[0221] 该反应通常在惰性溶剂中通过以下步骤进行:首先使式(VIa)的化合物与亚硫酰氯或本领域技术人员已知的等价试剂反应,然后在第二步中与式(Va)的化合物或式(Va)的化合物的盐在碱——例如三乙胺或碳酸钾——存在下反应。

[0222] 在一个替代的方法中,该反应可在脱水剂存在下、在惰性溶剂中,如果适合在碱的存在下,优选在大气压于 -30°C 至 50°C 的温度范围内进行。

[0223] 惰性溶剂为,例如卤代烃类例如二氯甲烷或三氯甲烷,烃类例如苯或甲苯、硝基甲

烷、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、二甲基甲酰胺或乙腈。还可使用这些溶剂的混合物。特别优选乙腈、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、四氢呋喃或甲苯。

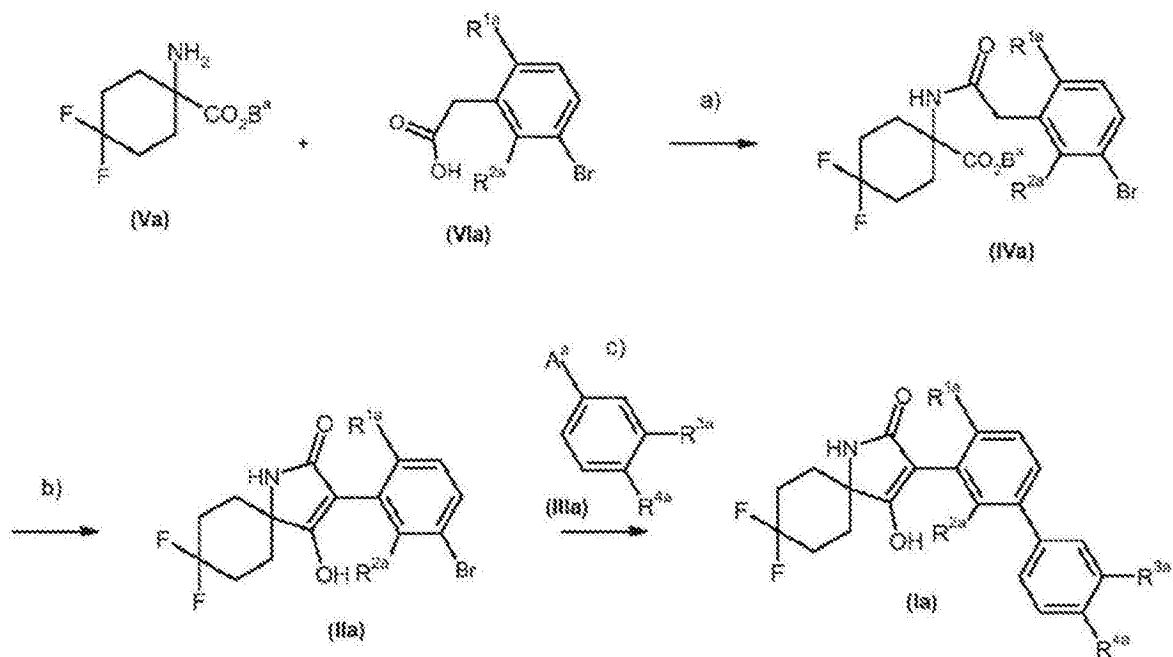
[0224] 碱为,例如碱金属碳酸盐,例如碳酸钠或碳酸钾、或碳酸氢钠或碳酸氢钾,或有机碱例如三烷基胺类,例如三乙胺、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、4-二甲基氨基吡啶或二异丙基乙基胺。

[0225] 适合的脱水剂为以下化合物连同碱:例如碳二亚胺类,例如N,N'-二乙基-、N,N'-二丙基-、N,N'-二异丙基-、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、或丙烷膦酸酐、或氯甲酸异丁酯、或二-(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯、或O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐(HBTU)、2-(2-氧代-1-(2H)-吡啶)-1,1,3,3-四甲基脒四氟硼酸盐(TPTU)或O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐(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、或其混合物。

[0226] 优选地,用PyBOP、TBTU或在HOBt存在下用EDC进行缩合。

[0227] 上述方法由以下合成方案说明:

[0228]



[0229] a): 1. SOCl₂, 80°C, 2. 三乙胺, 二氯甲烷, 室温;

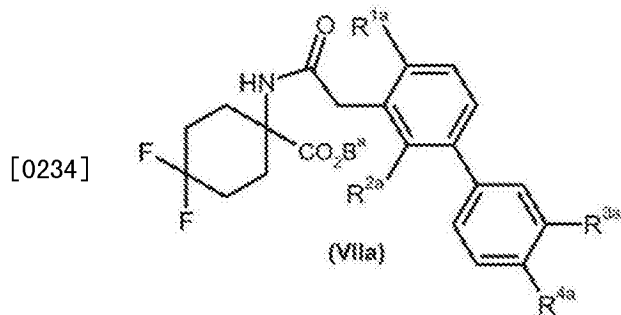
[0230] b): KOtBu, DMF, 80°C;

[0231] c): 催化量的二氯化[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]钯/二氯甲烷络合物, Cs₂CO₃, 1,2-二甲氧基乙烷/水, 回流。

[0232] 合成路线B

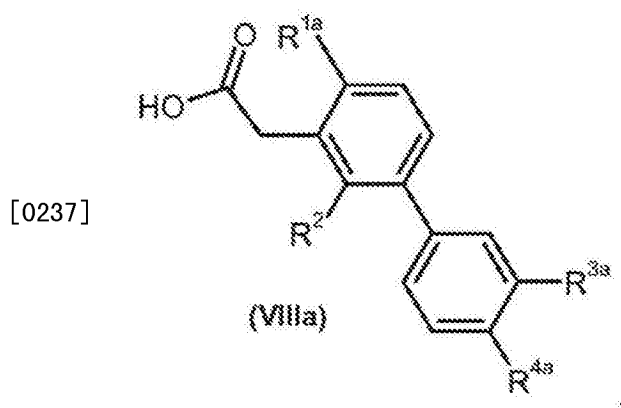
[0233] 供选择地, 本发明式(Ia)的化合物可通过使式(VIIa)的化合物在以上所示的

Dieckmann缩合条件下反应来制备,



[0235] 其中式 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 和 B^a 具有上文给出的含义。

[0236] 式(VIIa)的化合物可通过以下方法制备:在以上所示的酰胺偶联条件下使式(Va)的化合物或式(Va)的化合物的盐(其中B具有上文给出的含义)与式(VIIIa)的化合物反应,

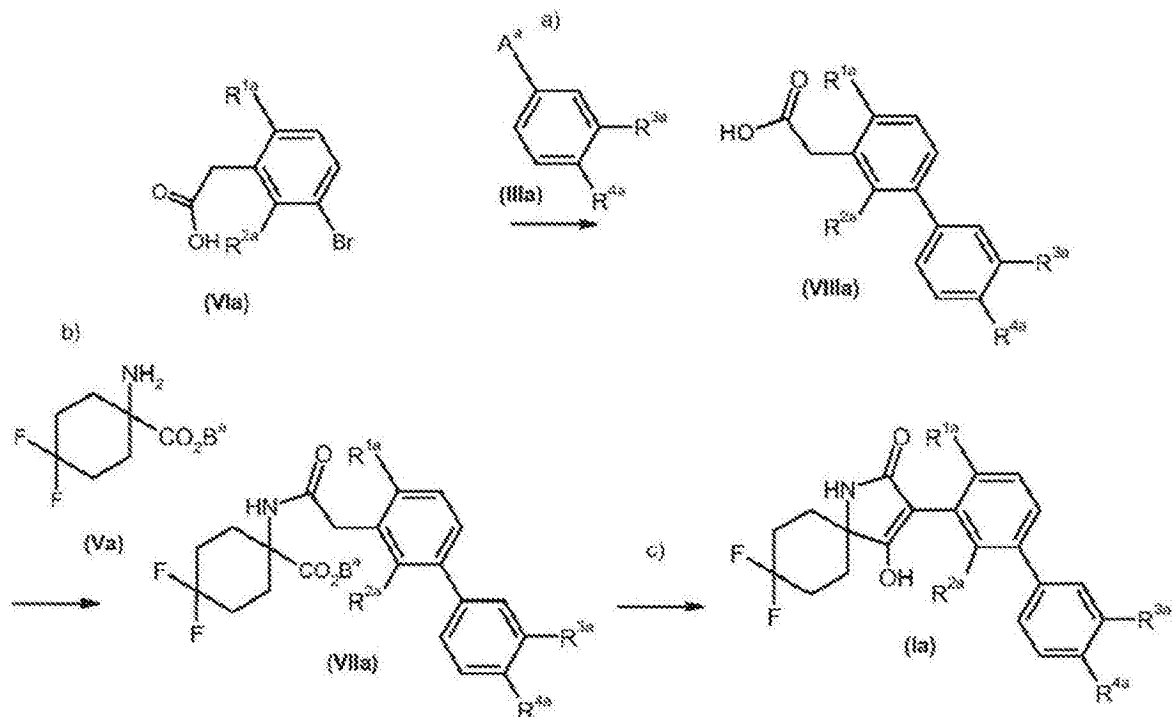


[0238] 其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 和 R^{4a} 具有上文给出的含义

[0239] 式(VIIIa)的化合物可通过以下方法制备:在以上所示的Suzuki反应条件下使式(VIa)的化合物(其中 R^{1a} 和 R^{2a} 具有上文给出的含义)与式(IIIa)的化合物(其中 R^{3a} 、 R^{4a} 和 A^a 具有上文给出的含义)反应。

[0240] 上述方法通过以下合成方案说明:

[0241]

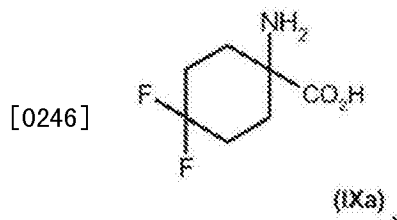


[0242] a): 催化量的乙酰丙酮酸钯(II), 催化量的三叔丁基磷四氟硼酸盐, NaOH, THF/水;

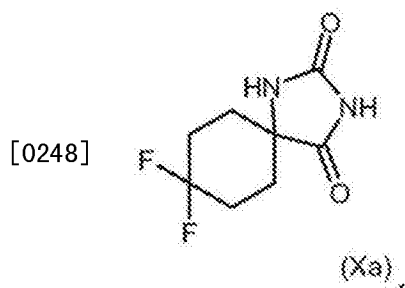
[0243] b): 1. SOCl₂, 80 °C, 2. K₂CO₃, 乙腈, 室温;

[0244] c): KOtBu, DMF, 室温。

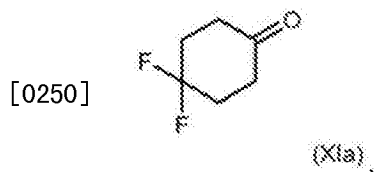
[0245] 合成路线A和B所需的式(Va)的化合物或式(Va)的化合物的盐(其中B^a具有上文给出的含义)可根据已知的方法通过将式(IXa)的化合物或式(IXa)的化合物的盐酯化来制备, 所述方法类似于例如W02002/02532或W02010/063378,



[0247] 式(IXa)的化合物或式(IXa)的化合物的盐可根据已知的方法通过将式(Xa)的化合物裂解来制备, 所述方法类似于例如W02002/02532或W02010/063378,



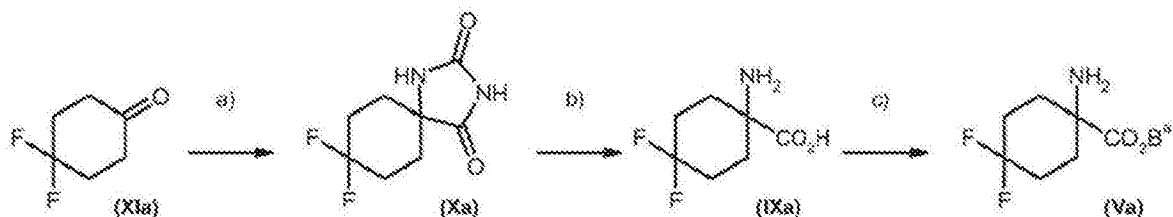
[0249] 式(Xa)的化合物可根据已知的方法通过使式(XIa)的化合物在Bucherer-Berg反应中反应来制备, 所述方法类似于例如W02002/02532或W02010/063378,



[0251] 或者,使用Strecker合成,通过已知的方法可由式(XIa)的酮来制备氨基腈,其可通过已知的方法水解成式(IXa)的氨基酸。

[0252] 上述方法通过以下合成方案说明:

[0253]



[0254] a): NaCN, (NH₄)₂CO₃, 水/乙醇, 60℃;

[0255] b): KOH或NaOH, 水, 回流;

[0256] c): SOCl₂, 例如甲醇, 40℃至回流。

[0257] 缩写和首字母缩略词:

[0258] DMA 二甲基乙酰胺

[0259] DMF 二甲基甲酰胺

[0260] DMSO 二甲基亚砷

[0261] ELSD 蒸发光散射检测器

[0262] ESI 电喷雾电离(MS)

[0263] m.p. 熔点

[0264] h 小时

[0265] HPLC 高压高效液相色谱

[0266] LC-MS 液相色谱耦合质谱

[0267] min 分钟

[0268] MS 质谱

[0269] neg 负

[0270] NMR 核磁共振谱

[0271] pos 正

[0272] RP 反相(色谱)

[0273] RT 室温

[0274] R_t 保留时间(HPLC)

[0275] tert 叔

[0276] THF 四氢呋喃

[0277] UPLC 超高效液相色谱

[0278] LC-MS和HPLC法:

[0279] 方法1(UPLC-MS):

[0280] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD3001;柱:Acquity UPLC BEH C181.750x2.1mm;流动相A:水+0.1%甲酸,流动相B:乙腈;梯度:0-1.6分钟1-99%B,1.6-2.0分钟99%B;流率0.8ml/分钟;温度:60℃;注入:2μl;DAD扫描:210-400nm;ELSD。

[0281] 方法2(UPLC-MS):

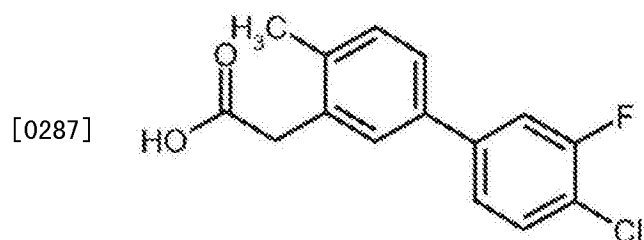
[0282] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD;柱:Acquity UPLC BEH C181.750x2.1mm;流动相A:水+0.05%甲酸,流动相B:乙腈+0.05%甲酸;梯度:0-1.6分钟1-99%B,1.6-2.0分钟99%B;流率0.8ml/分钟;温度:60℃;注入:2μl;DAD扫描:210-400nm;ELSD。

[0283] 2.对比实施例和操作实施例的制备

[0284] 原料和中间体:

[0285] 实施例1A

[0286] (4'-氯-3'-氟-4-甲基联苯-3-基)乙酸



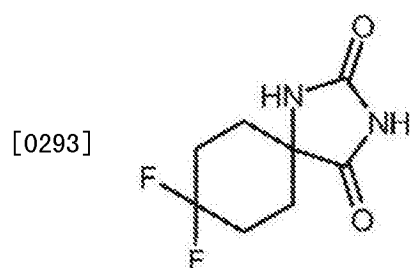
[0288] 在氩气下,将33.5g(192mmol)(4-氯-3-氟苯基)硼酸加入到40.0g(175mmol)(5-溴-2-甲基苯基)乙酸(EP1791816和W02006/29799)在437ml(437mmol)脱气的1N氢氧化钠水溶液、160ml脱气的水和160ml脱气的四氢呋喃的混合物的溶液中。将混合物搅拌10分钟,加入507mg(1.75mmol)三叔丁基磷四氟硼酸盐和532mg(1.75mmol)乙酰丙酮酸钡(II),然后将该混合物在室温下搅拌20小时。然后加入甲苯和水,并用浓盐酸水溶液调节pH至1-2,将该混合物搅拌10分钟、分离各相、水相用甲苯萃取两次且合并的有机相用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将残留物在300ml的正己烷/叔丁基甲基醚的6/1的混合物中搅拌30分钟、抽滤、用正己烷洗涤并在减压下干燥。得到38.0g(理论值的78%)标题化合物。

[0289] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6):[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)。

[0290] LC-MS(方法1): R_t =1.31分钟;MS(ESI $^-$):m/z=277[M-H] $^-$ 。

[0291] 实施例2A

[0292] 8,8-二氟-1,3-二氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮



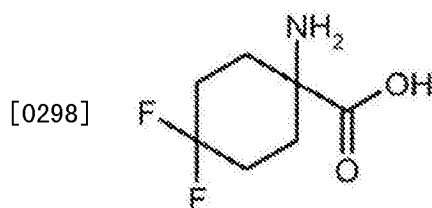
[0294] 首先将33.0g碳酸铵和3.50g氰化钠加入到100ml水中。从室温开始,将逐滴加入7.70g4,4'-二氟环己酮并且将反应混合物在55℃-60℃下搅拌24小时,然后在0-5℃下搅拌2小时,然后抽滤出沉淀物、用少量冰水洗涤并干燥。得到10.1g(理论值的88%)标题化合物。

[0295] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD):[ppm]=1.77-1.84(m, 2H), 1.93-2.09 (m, 4H), 2.17-2.28

(m, 2H)。

[0296] 实施例3A

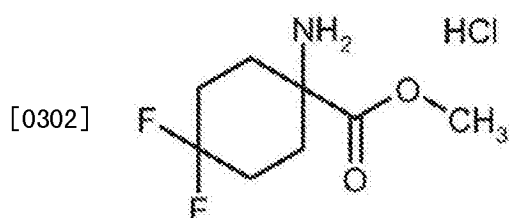
[0297] 1-氨基-4,4-二氟环己烷羧酸



[0299] 在氮气下,将4.10g实施例2A的化合物悬浮在100ml的30%浓度的氢氧化钾水溶液中,并将该混合物回流搅拌过夜。将混合物浓缩至约体积的25%,并且在0-10℃,用浓盐酸水溶液调节pH至5.5。将该溶液浓缩并干燥。残留物(4.30g)直接用于酯化。

[0300] 实施例4A

[0301] 1-氨基-4,4-二氟环己烷羧酸甲酯盐酸盐

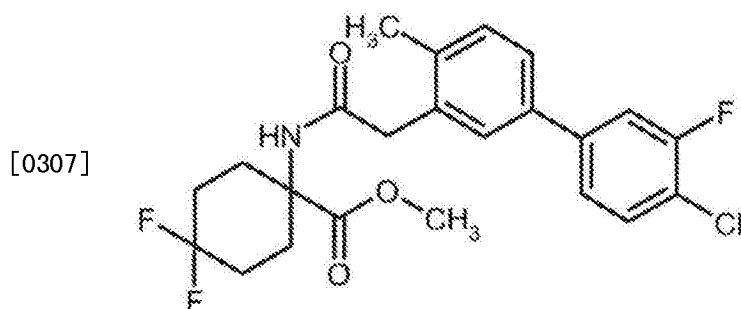


[0303] 在氩气中,在0-5℃下首先将4.30g实施例3A的化合物加入到100ml甲醇中。逐滴加入10ml亚硫酸氯,并将该混合物在0℃下搅拌30分钟以及在70℃下搅拌24小时。然后将该混合物冷却至5℃并抽滤出沉淀。使用旋转蒸发仪浓缩该溶液并且使用甲基叔丁基醚将残留物结晶。得到5.20g(定量,仍含盐)标题化合物。

[0304] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): [ppm]=1.97-2.33(m, 6H), 2.14-2.17(m, 2H), 3.78(s, 3H), 9.00(s, 3H)。

[0305] 实施例5A

[0306] 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] 将6.06g(21.7mmol)实施例1A的化合物溶解在7.5ml(103mmol)亚硫酸氯中。在80℃下将反应混合物搅拌1小时然后浓缩。将残留物溶解在30ml乙腈中。将乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠水溶液加入到5.00g(21.8mmol)实施例4A的化合物中。分离各相,水相用乙酸乙酯反复萃取且合并的有机相用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将140ml乙腈和8.76g(63.4mmol)碳酸钾加入到残留物中。在用冰冷却下,逐滴加入酰氯的溶液,并将混合物在常温下搅拌过夜。然后将混合物加入到冰水中并用二氯甲烷反复萃取,然后将合并的有机相用1N盐酸水溶液和饱和的碳酸氢钠水溶液反复洗涤、用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。得到8.22g(理论值的

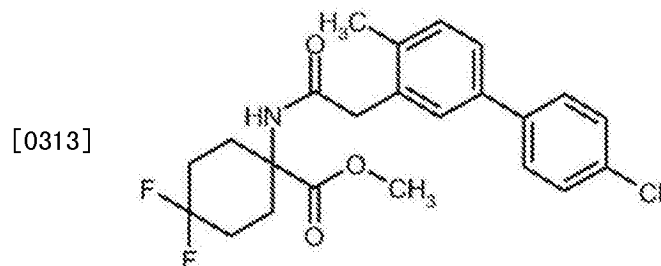
83%)标题化合物,其不用进一步纯化而转化。

[0309] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): [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)。

[0310] LC-MS(方法2): R_t =1.42分钟; MS(ESIpos): m/z =454[M+H] $^+$ 。

[0311] 实施例6A

[0312] 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

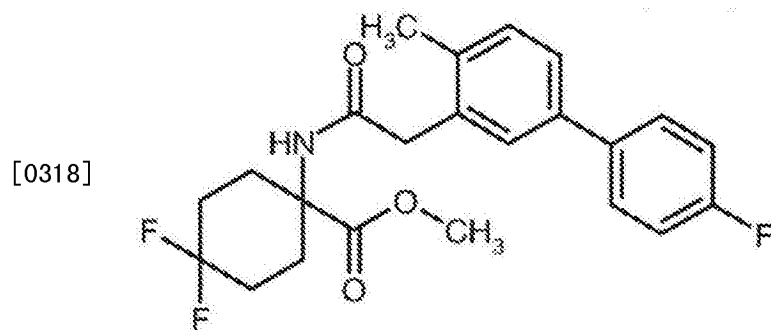


[0314] 首先将2.53g(11mmol)实施例4A的化合物加入到50ml无水四氢呋喃(THF)中。在20℃下逐滴加入3.07ml三乙胺,将混合物搅拌5分钟,然后加入2.61g(10mmol)(4'-氯-4-甲基联苯-3-基)乙酸(EP2029531A1和US2009/298828A1)。在15分钟后,再加入2.3ml三乙胺,接着立即逐滴加入0.58ml(6.2mmol)磷酰氯,然后将混合物在回流下搅拌30分钟。在减压下将该混合物浓缩并将残留物用流动相为1:1的正己烷/乙酸乙酯的硅胶快速色谱纯化。得到3.6g(理论值的73%)熔点为186℃的标题化合物。

[0315] ^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)。

[0316] 实施例7A

[0317] 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] 首先将2.53g(11mmol)实施例4A的化合物加入到50ml无水四氢呋喃(THF)中。在20℃下逐滴加入3.07ml三乙胺,将混合物搅拌5分钟,然后加入2.44g(10mmol)(4'-氟-4-甲基联苯-3-基)乙酸。在15分钟后,再加入2.3ml三乙胺,接着立即逐滴加入0.58ml(6.2mmol)磷酰氯,然后将混合物在回流下搅拌30分钟。在减压下将该混合物浓缩并将残留物用流动相为1:1的正己烷/乙酸乙酯的硅胶快速色谱纯化。得到2.84g(理论值的60%)熔点为187℃的标题化合物。

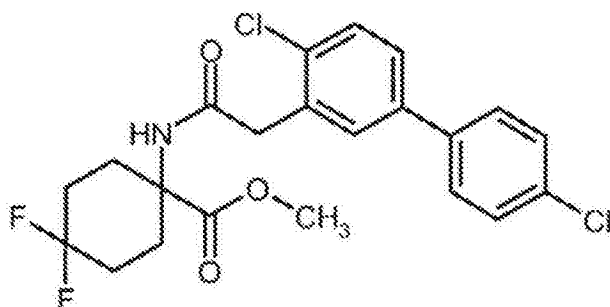
[0320] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.88-2.14(m, 8H), 2.27(s, 3H), 3.54(s, 3H), 3.59(s, 2H), 7.22-7.29(m, 3H), 7.40-7.42(m, 1H), 7.48-7.49(m, 1H), 7.63-7.66(m, 2H),

8.48(s, 1H)。

[0321] 实施例8A

[0322] 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

[0323]



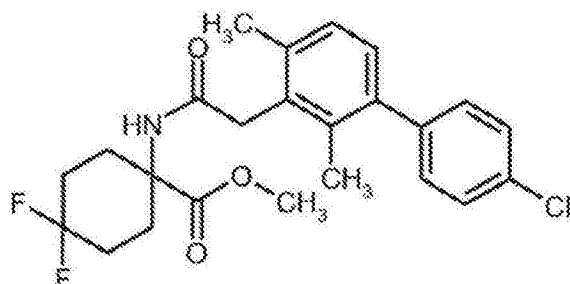
[0324] 首先将2.53g(11mmol)实施例4A的化合物加入到50ml无水四氢呋喃(THF)中。在20℃下逐滴加入3.07ml三乙胺,将混合物搅拌5分钟,然后加入2.81g(10mmol)(4,4'-二氯联苯-3-基)乙酸(EP1943218A1和US2009/215624A1)。在15分钟后,再加入2.3ml三乙胺,接着立即逐滴加入0.58ml(6.2mmol)磷酰氯,然后将混合物在回流下搅拌30分钟。在减压下将该混合物浓缩并将残留物用流动相为1:1的正己烷/乙酸乙酯的硅胶快速色谱纯化。得到3.3g(理论值的59%)熔点为146-147℃的标题化合物。

[0325] ^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)。

[0326] 实施例9A

[0327] 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

[0328]



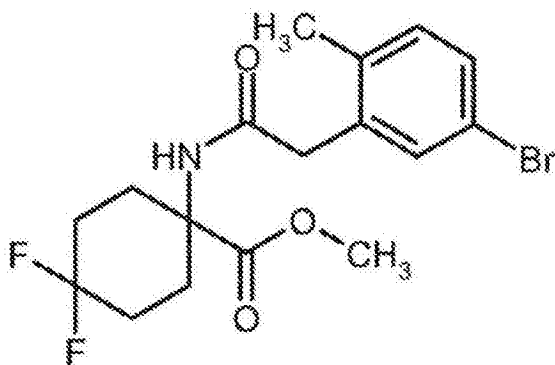
[0329] 首先将2.53g(11mmol)实施例4A的化合物加入到50ml无水四氢呋喃(THF)中。在20℃下逐滴加入3.07ml三乙胺,将混合物搅拌5分钟,然后加入2.75g(10mmol)(4'-氯-2,4-二甲基联苯-3-基)乙酸。在15分钟后,再加入2.3ml三乙胺,接着立即逐滴加入0.58ml(6.2mmol)磷酰氯,然后将混合物在回流下搅拌30分钟。在减压下将该混合物浓缩并将残留物用流动相为1:1的正己烷/乙酸乙酯的硅胶快速色谱纯化。得到2.59g(理论值的53%)熔点为179-183℃的标题化合物。

[0330] ^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)。

[0331] 实施例10A

[0332] 1-{[(5-溴-2-甲基苯基)乙酰基]氨基}-4,4-二氟环己烷羧酸甲酯

[0333]



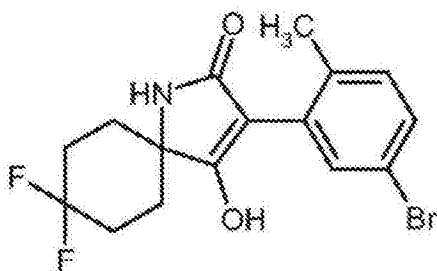
[0334] 将36.5ml(500mmol)亚硫酰氯加入22.91g(100mmol)(5-溴-2-甲基苯基)乙酸中(EP1791816A1和W02006/29799A1),并在80℃下搅拌该混合物直至气体释放结束然后将其浓缩。将残留物溶解在100ml四氢呋喃(THF)(溶液A)中。首先将25.3g(110mmol)实施例4A的化合物加入308ml THF中,在20℃下逐滴加入21.3ml三乙胺,然后在冷却下将溶液A逐滴加入并且在室温下搅拌该混合物直至反应进行结束。抽滤出沉淀并用THF洗涤,在减压下将滤液浓缩并用甲基叔丁基醚将残留物重结晶。得到33.6g(理论值的83%)标题化合物。

[0335] ^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)。

[0336] 实施例11A

[0337] 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

[0338]



[0339] 首先将11.0g(27.2mmol)实施例10A的化合物加入22ml DMA(N,N-二甲基乙酰胺)溶液中,在20-30℃下逐滴加入10ml DMA溶液和3.54g(1.1当量)叔丁醇钾,然后在30℃下再将混合物搅拌1小时。将混合物倒入200ml水中并用1N盐酸水溶液调节pH至2,抽滤出形成的沉淀、用水洗涤并将其在50℃的真空干燥箱中干燥。将产物悬浮在热的甲基叔丁基醚中,加入正己烷然后将混合物抽滤出并干燥。得到11.0g(理论值的97%)纯度为89%的化合物。

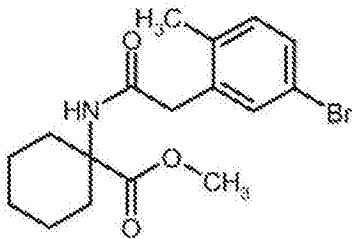
[0340] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6):[ppm]=1.53-1.56(m, 2H), 1.92-2.23(m, 6H), 2.11(s, 3H), 7.17-7.19(d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.36-7.40(dd, 1H), 8.80(s, 1H), 11.2(s, 1H)。

[0341] 用于对比实施例的原料和中间体:

[0342] 实施例12A

[0343] 1-{[(5-溴-2-甲基苯基)乙酰基]氨基}环己烷羧酸甲酯

[0344]



[0345] 将2.06g(9.00mmol)(5-溴-2-甲基苯基)乙酸(记载于EP1791816和W02006/29799)溶解在3.7ml(51.3mmol)亚硫酸氯中。在80℃下将反应混合物搅拌2小时,然后浓缩。将残留物溶解在20ml二氯甲烷中。将2.09g(10.8mmol)1-氨基环己烷羧酸甲酯盐酸盐溶解在25ml二氯甲烷中,加入55mg(0.45mmol)4-二甲基氨基吡啶和3.1ml(22.5mmol)三乙胺并且将混合物在室温下搅拌0.5小时。逐滴加入酰氯溶液,并且将混合物在室温下搅拌36小时。然后混合物用二氯甲烷稀释、用水、1N盐酸溶液和饱和的碳酸氢钠溶液洗涤、干燥、过滤和浓缩。得到2.80g(理论值的84%)标题化合物。

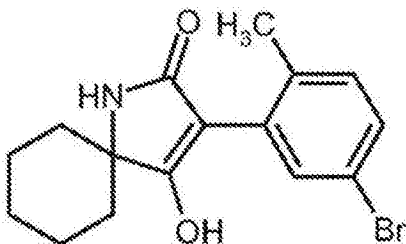
[0346] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6):[ppm]=1.15-1.31(m, 1H), 1.37-1.58(m, 5H), 1.59-1.73(m, 2H), 1.86-1.99(m, 2H), 2.19(s, 3H), 3.51(s, 2H), 3.54(s, 3H), 7.10(d, 1H), 7.30(dd, 1H), 7.39(d, 1H), 8.26(s, 1H)。

[0347] LC-MS(方法1): R_t =1.30分钟;MS(ESIpos): m/z =368[M+H] $^+$ 。

[0348] 实施例13A

[0349] 3-(5-溴-2-甲基苯基)-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮

[0350]



[0351] 将1.71g(15.2mmol)叔丁醇钾加入到15ml含2.80g(7.60 mmol)实施例12A的化合物的N,N-二甲基甲酰胺中。在80℃下将反应混合物加热15分钟。冷却后,加入水并且逐滴加入盐酸溶液。抽滤出沉淀、用水洗涤并干燥。得到2.33g(理论值的90%)标题化合物。

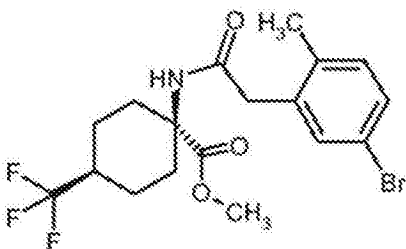
[0352] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6):[ppm]=1.09-1.27(m, 1H), 1.30-1.41(m, 2H), 1.51-1.72(m, 5H), 1.76-1.90(m, 2H), 2.11(s, 3H), 7.17(d, 1H), 7.22(d, 1H), 7.36(dd, 1H), 8.19(s, 1H), 10.87(s, 1H)。

[0353] LC-MS(方法1): R_t =1.09min;MS(ESIpos): m/z =336[M+H] $^+$ 。

[0354] 实施例14A

[0355] 顺-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

[0356]

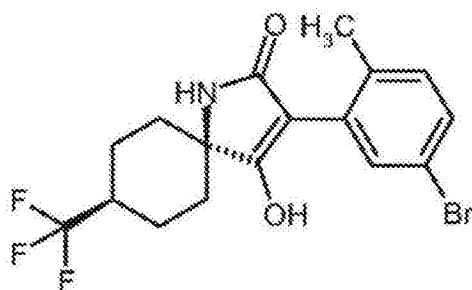


[0357] 在氮气下,将19.0g(82.9mmol)(5-溴-2-甲基苯基)乙酸(EP1791816A1和W02006/29799A1)溶解在97ml(1327mmol)亚硫酸氯中。在80℃下将反应混合物搅拌4小时然后在室温下搅拌过夜,然后将其减压浓缩。在高真空下干燥得到20.5g(理论值的100%)呈褐色油状物的标题化合物。在室温下,将10.00g(38.22mmol)顺-1-氨基-4-(三氟甲基)环己烷羧酸甲酯盐酸盐(EP1220841A2和W02001/23354A3)、9.67g(95.54mmol)三乙胺和233mg(1.91mmol)N,N-二甲基氨基吡啶溶解在95ml二氯甲烷中。然后向该混合物中逐滴加入95ml含9.46g(38.22mmol)(5-溴-2-甲基苯基)乙酰氯的二氯甲烷溶液。将得到的反应混合物在室温下搅拌过夜。为了后处理,用二氯甲烷稀释该混合物并且用饱和碳酸氢钠水溶液和5%浓度的柠檬酸溶液洗涤有机相。用硫酸钠干燥后,通过蒸发浓缩该混合物并通过硅胶色谱(流动相:二氯甲烷/甲醇梯度)纯化残留物。蒸发并干燥得到8.84g(理论值的53%)标题化合物,其未经进一步表征而用于下一步。

[0358] 实施例15A

[0359] (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

[0360]



[0361] 将4.53g(40.34mmol)叔丁醇钾加入到100ml含8.80g(20.17mmol)顺-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N,N-二甲基甲酰胺中。在80℃下将反应混合物搅拌60分钟。为了后处理,将冷却的反应混合物倒入800ml冰水中并且用盐酸溶液酸化。过滤出粗产物并用硅胶色谱纯化(流动相:己烷/乙酸乙酯梯度)。干燥得到5.23g(理论值的64%)标题化合物。

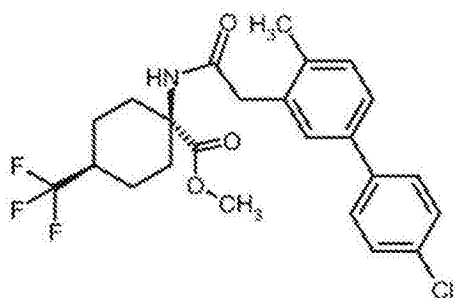
[0362] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6):[ppm]=1.40-1.50(m, 2H), 1.58-1.72(m, 2H), 1.77-1.86(m, 2H), 1.86-1.96(m, 2H), 2.07(s, 3H), 2.12-2.28(m, 1H), 7.14(d, 1H), 7.19(d, 1H), 7.33(dd, 1H), 8.33(s, 1H), 11.01(s, 1H)。

[0363] LC-MS(方法3): R_t =1.18分钟;MS(ESIpos): m/z =406[M+H] $^+$ 。

[0364] 实施例16A

[0365] 顺-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

[0366]



[0367] 将5.00g(19.18mmol)(4'-氯-4-甲基联苯-3-基)乙酸(EP2029531A1和US2009/

298828A1)溶解在36.51g(306.84mmol)亚硫酸氯中。在80℃下将反应混合物搅拌4小时并且随后减压浓缩。在高真空下干燥得到5.4g(理论值的100%)呈褐色油状物的(4'-氯-4-甲基联苯-3-基)乙酰氯。在室温下,将5.00g(19.09mmol)顺-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)三乙胺和117mg(0.955mmol)N,N-二甲基氨基吡啶溶解在40ml二氯甲烷中。然后将40ml含5.33g(19.09mmol)(4'-氯-4-甲基联苯-3-基)乙酰氯的二氯甲烷溶液逐滴加入混合物中。将得到的反应混合物在室温下搅拌过夜。为了后处理,用二氯甲烷溶解该混合物并且用5%浓度的柠檬酸水溶液洗涤有机相。用硫酸钠干燥后,通过蒸发将该混合物浓缩并通过硅胶色谱(流动相:己烷/乙酸乙酯梯度)纯化残留物。浓缩并干燥得到6.36g(理论值的71%)标题化合物。

[0368] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6):[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)。

[0369] LC-MS(方法1): R_t =1.50分钟;MS(ESIpos): m/z =468[M+H] $^+$ 。

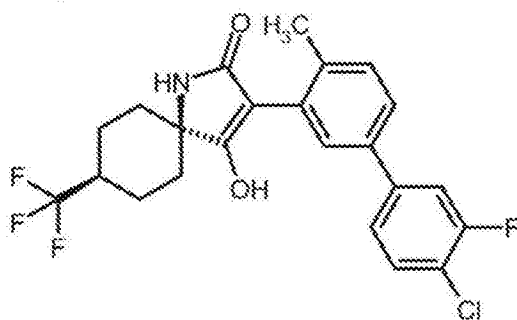
[0370] 对比实施例

[0371] 对于操作实施例1-1

[0372] V.1-a

[0373] (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

[0374]



[0375] 在氮气下,将1.01g(1.24mmol)二氯化[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]钯/二氯甲烷络合物加入到500ml含5.00g(12.4mmol)实施例15A化合物的脱气的1,2-二甲氧基乙烷中。在室温下将混合物搅拌5分钟,然后加入3.24g(18.5mmol)(4-氯-3-氟苯基)硼酸和30ml含14.1g(43.3mmol)碳酸铯的脱气水溶液。将反应混合物加热回流 2小时。冷却后,加入10ml浓盐酸溶液,分离出水相,加入硫酸镁,通过硅胶过滤该混合物,用乙酸乙酯洗涤滤饼并且浓缩混合物。用硅胶色谱纯化粗产物(流动相:己烷/乙酸乙酯梯度)并用乙酸乙酯结晶得到2.48g(理论值的44%)标题化合物。

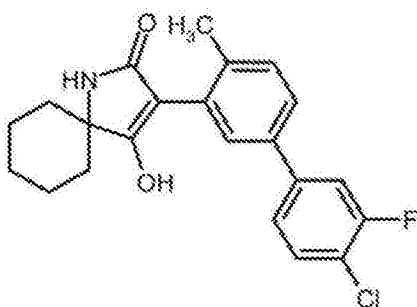
[0376] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6):[ppm]=1.45-1.57(m, 2H), 1.62-1.79(m, 2H), 1.81-2.05(m, 4H), 2.19(s, 3H), 2.20-2.33(m, 1H), 7.32(d, 1H), 7.41(d, 1H), 7.49-7.58(m, 2H), 7.64(t, 1H), 7.70(dd, 1H), 8.33(s, 1H), 10.95(s, 1H)。

[0377] LC-MS(方法1): R_t =1.34分钟;MS(ESIpos): m/z =454[M+H] $^+$ 。

[0378] V.1-b=W008/067911中第41页的表1,第3行和第44页的表2,第3行,

[0379] 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

[0380]



[0381] 在氮气下,将36.4mg(0.05mmol)二氯化[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]钯络合物加入到15ml含150mg(0.45mmol)实施例13A化合物的脱气的1,2-二甲氧基乙烷中。在室温下将混合物搅拌5分钟,然后加入117mg(0.67mmol)(4-氯-3-氟苯基)硼酸和0.9ml含509mg(1.56mmol)碳酸铯的脱气水溶液。在微波辐射下,将反应混合物在150℃下加热10分钟。冷却后,加入0.3ml浓盐酸溶液,加入硫酸镁,用硅胶过滤混合物,用乙酸乙酯洗涤滤饼并浓缩混合物。通过HPLC色谱纯化粗产物(C18相,流动相:水/乙腈梯度/0.1%甲酸)得到43.7mg(理论值的25%)标题化合物。

[0382] ^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)。

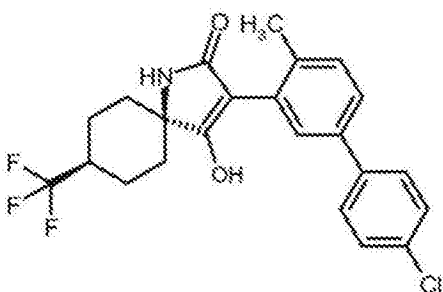
[0383] LC-MS(方法1): R_t =1.30分钟; MS(ESIpos): m/z =386[M+H] $^+$ 。

[0384] 对于操作实施例1-2

[0385] V.2-a

[0386] (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

[0387]



[0388] 将3.05g(27.18mmol)叔丁醇钾加入到68ml含6.36g(13.59mmol)顺-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N,N-二甲基甲酰胺中。在80℃下将反应混合物搅拌60分钟。为了后处理,将冷却的反应混合物倒入800ml冰水中并且用盐酸溶液酸化。将粗产物过滤出、干燥并用硅胶色谱纯化(己烷/乙酸乙酯梯度)。蒸发得到4.1g(理论值的69%)标题化合物。

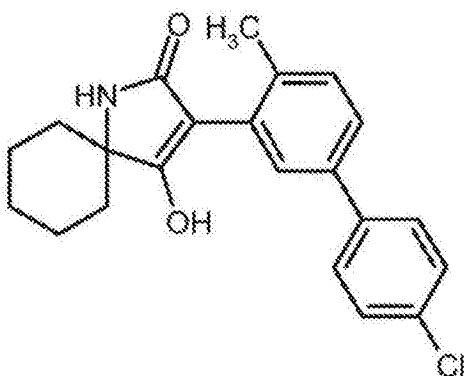
[0389] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): [ppm]=1.40-1.55(m, 2H), 1.58-1.77(m, 2H), 1.78-2.02(m, 4H), 2.15(s, 3H), 2.17-2.30(m, 1H), 7.27(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.42-7.51(m, 3H), 7.58-7.66(m, 2H), 8.29(s, 1H), 10.90(s, 1H)。

[0390] LC-MS(方法1): R_t =1.32分钟; MS(ESIpos): m/z =436[M+H] $^+$ 。

[0391] V.2-b=W003/059065中的实施例I-1-a18

[0392] 3-(4'-氯-4-甲基联苯-3-基)-4-羟基-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮

[0393]



[0394] ^1H NMR(300MHz, 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)。

[0395] 表V给出了申请人认为是最接近现有技术的对比实施例的概述

[0396]

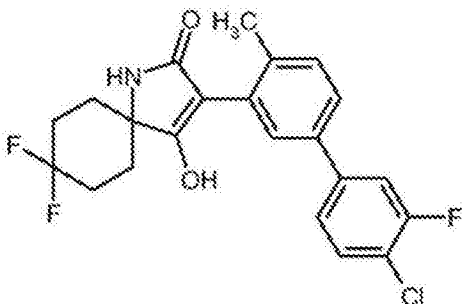
实施例	结构/名称	公开位置
V.1-a		
V.1-b		WO08/067911 中第 41 页的表 1, 第 3 行和第 44 页的表 2, 第 3 行,
V.2-a		
V.2-b		WO03/059065 中的实施例 I-1-a18

[0397] 操作实施例:

[0398] 实施例1-1

[0399] 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

[0400]



[0401] 在氮气下,将2.23g(19.9mmol)叔丁醇钾加入到80ml含8.19g(18.0mmol)实施例5A化合物的N,N-二甲基甲酰胺中。在室温下将反应混合物搅拌15分钟。然后将反应混合物加入冰水中,逐滴加入1N盐酸溶液直至已达到pH为1-2,将混合物搅拌30分钟然后抽滤,用水洗涤滤饼并干燥沉淀。为了进一步纯化,将产物溶解在1N氢氧化钠水溶液中,用1N盐酸溶液酸化沉淀,搅拌30分钟,用水洗涤,过滤并干燥。得到7.50g(理论值的97%)标题化合物。

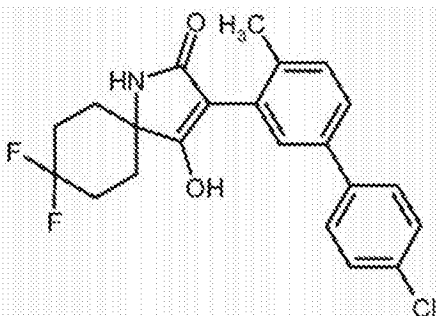
[0402] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): [ppm]=1.50-1.62(m, 2H), 2.05-2.31(m, 6H), 2.20(s, 3H), 7.32(d, 1H), 7.41(d, 1H), 7.49-7.57(m, 2H), 7.64(t, 1H), 7.69(dd, 1H), 8.32(s, 1H), 11.08(s, 1H)。

[0403] LC-MS(方法1): R_t =1.26分钟; MS(ESIpos): m/z =422[M+H] $^+$ 。

[0404] 实施例1-2

[0405] 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

[0406]



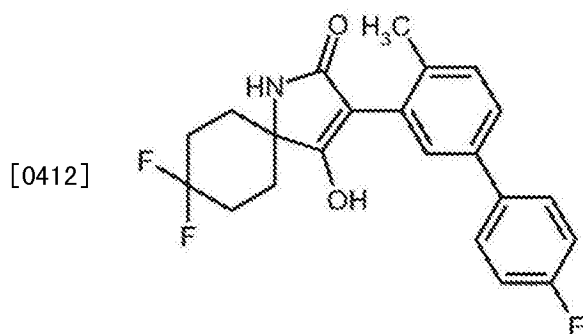
[0407] 在氮气下并且在20至30℃,将10ml含3.31g(28.0mmol)叔丁醇钾的N,N-二甲基乙酰胺加入到22ml含11.1g(25.5mmol)实施例6A化合物的N,N-二甲基乙酰胺中。在30℃下将反应混合物搅拌3小时。然后将反应混合物加入到250ml冰水中,逐滴加入1N盐酸溶液直至已达到pH为2,然后抽滤出沉淀并用水洗涤。为了进一步纯化,将产物溶于二氯甲烷并用50ml 1N氢氧化钠水溶液萃取,水相用1N盐酸溶液酸化、抽滤、用水洗涤并且,为了纯化,将其悬浮在超声波浴中的25ml热乙腈中,抽滤、洗涤并干燥。得到5.70g(理论值的55%)标题化合物。

[0408] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ =1.54-1.56(d, 2H), 2.07-2.33(m, 6H), 2.19(s, 3H), 7.29-7.31(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.48-7.53(m, 3H), 7.64-7.71(m, 2H), 8.28(s, 1H), 11.5(s, 1H)。

[0409] LC-MS(方法2): R_t =1.24分钟; MS(ESIpos): m/z =404[M+H] $^+$ 。

[0410] 实施例1-3

[0411] 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



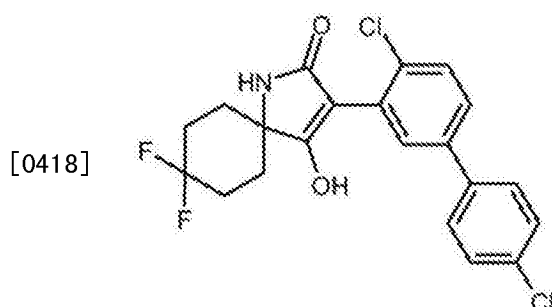
[0413] 首先将2.80g(5.94mmol)实施例7A化合物加入8ml DMA(N,N-二甲基乙酰胺)溶液中,在20℃下逐滴加入5ml DMA和1.75g(2.5当量)叔丁醇钾的溶液并且在室温下将混合物搅拌4小时。将混合物倒入200ml水中并且用浓盐酸溶液将反应物的pH调节至2,然后抽滤出得到的残留物。通过快速柱层析纯化(硅胶;乙酸乙酯/正己烷1:1)得到1.07g(理论值的44%)标题化合物。

[0414] ^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)。

[0415] LC-MS(方法1): R_t =1.21分钟; MS(ESIpos): m/z =388[M+H] $^+$ 。

[0416] 实施例1-4

[0417] 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



[0419] 首先将3.20g(5.74mmol)实施例8A的化合物加入14ml DMA(N,N-二甲基乙酰胺)溶液中,在20℃下逐滴加入9ml DMA和1.69g(2.5当量)叔丁醇钾的溶液并且在室温下将混合物搅拌4小时。将混合物倒入200ml水中并且用浓盐酸溶液将反应物的pH调节至2,并且抽滤出得到的残留物。通过快速柱层析纯化(硅胶;乙酸乙酯/正己烷1:1)得到1.50g(理论值的52%)熔点m.p.为156℃的标题化合物。

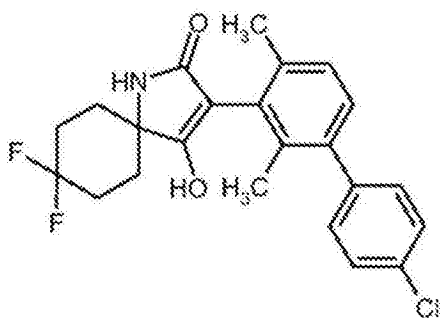
[0420] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.50-1.62(m, 2H), 2.02-2.24(m, 6H), 7.50-7.57(m, 4H), 7.58-7.65(m, 1H), 7.66-7.72(m, 2H), 8.37(s, 1H), 11.4(s, 1H)。

[0421] LC-MS(方法1): R_t =1.28分钟; MS(ESIpos): m/z =424[M+H] $^+$ 。

[0422] 实施例1-5

[0423] 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

[0424]



[0425] 首先将2.55g(5.29mmol)实施例9A的化合物加入5ml DMA(N,N-二甲基乙酰胺)溶液中,在20℃下逐滴加入5ml DMA和1.88g(3当量)叔丁醇钾的溶液并且在室温下将混合物搅拌24小时。将混合物倒入200ml水中并且用浓盐酸溶液将反应物的pH调节至2,并且抽滤出得到的残留物。通过快速柱层析纯化(硅胶;乙酸乙酯/正己烷2:1)得到0.87g(理论值的31%)标题化合物。

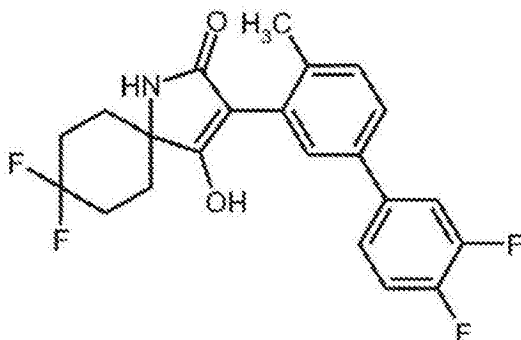
[0426] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6):[ppm]=1.55(m, 2H), 2.07-2.33(m, 6H), 1.98(d, 3H), 2.13(s, 3H), 7.03-7.05(d, 1H), 7.11-7.13(d, 1H), 7.28-7.31(m, 2H), 7.46-7.49(m, 2H), 8.22(s, 1H), 10.95(s, 1H)。

[0427] LC-MS(方法1): R_t =1.31分钟;MS(ESIpos): m/z =418[M+H] $^+$ 。

[0428] 实施例1-6

[0429] 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

[0430]



[0431] 首先将0.74g(2.0mmol)实施例11A的化合物加入5ml乙二醇二甲醚中,逐滴加入14.5ml 2M碳酸钠水溶液并且加入10mg双(三苯基膦)氯化钯(II)。然后加入0.35g(2.2mmol)3,4-二氟苯基硼酸,并且将混合物回流搅拌过夜。冷却后,用1N盐酸溶液酸化该混合物并用乙酸乙酯萃取,然后干燥萃取物并浓缩。在硅胶上用1/1的己烷/乙酸乙酯流动相通过MPLC分离进行纯化。得到0.7g(理论值的70%)标题化合物。然后通过HPLC[柱:Chromatorex C18, 10 μ m, 125mm x30mm;流动相:水/乙腈梯度并且加入0.1%甲酸]将395mg产物再次纯化。得到121mg标题化合物。

[0432] ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6):[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)。

[0433] LC-MS(方法2): R_t =1.20分钟;MS(ESIpos): m/z =406[M+H] $^+$ 。

[0434] 3. 测定

[0435] 3.1人ACC酶测定

[0436] 使用下述两种测定获得ACC1和ACC2的抑制数据。在大多数情况下,对于两种测量制备通用连续稀释系列的底物,并且随后使用384孔的50nl毛细管移液器(购自Genomics Solutions的Hummingbird™)由该稀释系列制作几份底物板。为了最佳比较,然后将其各自用在ACC1和ACC2测定中,使用几份相同物质稀释系列进行两种酶抑制测量。

[0437] 人ACC1酶测定

[0438] 使用在以下段落中描述的hACC1测定来测量本发明底物的hACC1-抑制活性。

[0439] 酶活性基本上通过使用购自Promega的ADP-Glo™检测系统将作为酶反应副产物的二磷酸腺苷(ADP)量化来测量。在该测试中,首先将酶反应中未消耗的三磷酸腺苷(ATP)用腺苷酸环化酶(“ADP-GLO试剂”)定量地转化为cAMP,然后腺苷酸环化酶停止并且形成的ADP(“激酶检测试剂”)随后转化成ATP,其在荧光素酶基反应中转化成连续发光信号。

[0440] 所用的酶为C-端FLAG-标记重组的人ACC1(乙酰辅酶A羧化酶 α 转录变体1)(GenBank Accession第NM_198834号)、(氨基酸39-端),其在杆状病毒侵染的昆虫细胞(Hi5)中表达并通过抗FLAG亲和色谱法纯化。

[0441] 为了测定,将50nl在DMSO中100倍浓缩的测试物的溶液移液到白色低容量的384孔微量滴定板中(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany),加入2.5 μ l hACC1在测定缓冲剂[50mM HEPES/NaOH pH7.5、2mM MgCl₂、2mM柠檬酸钾、12mM NaHCO₃、2mM二硫苏糖醇(DTT)、0.005%(w/v)牛血清白蛋白(BSA)]中的溶液然后将该混合物孵育15分钟以使底物在酶反应之前与酶预结合。然后通过加入2.5 μ l三磷酸腺苷在测定缓冲液中的溶液(ATP, 100 μ M $\Rightarrow$ 5 μ l测定体积中的终浓度:50 μ M)和乙酰辅酶A(20 μ M $\Rightarrow$ 5 μ l测定体积中的终浓度:10 μ M)来启动酶反应,并且将形成的混合物在22℃下孵育45分钟的反应时间。将hACC1的浓度调节至酶的各自活性并且如此设置以使该测定在线性范围内进行。通常的浓度在1.75ng/ μ l的范围内。通过加入2.5 μ l“ADP-GLO试剂”(1:1.5倍稀释)来停止反应,并且将形成的混合物在22℃下孵育1小时以使未反应的ATP完全转化为cAMP。然后加入2.5 μ l“激酶检测试剂”(高于制造商推荐的浓度1.2倍),将所形成的混合物在22℃下孵育1小时然后使用合适的测量仪器(购自Perkin-Elmer的Viewlux或Topcount或购自BMG Labtechnologies的Pherastar)测量发光。将发光量视为所形成的ADP量的量度,并由此作为hACC1的酶活性的量度。将数据归一化(不用抑制剂的酶反应=0%抑制,所有其他测定组分但是无酶=100%抑制)。通常,在20 μ M-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,所述稀释系列在测定前基于100-倍浓缩溶液通过连续1:3稀释来制备)范围内的10个不同浓度下在相同的微量滴定板上测试受试物,每个浓度重复测试两次,并且使用内部软件用4参数拟合来计算IC₅₀值。

[0442] 人ACC2酶测定

[0443] 使用在以下段落中描述的hACC2测定来测量本发明的底物的hACC2抑制活性。

[0444] 酶活性基本上通过用购自Promega的ADP-Glo™检测系统将作为酶反应副产物形成的二磷酸腺苷(ADP)量化来测量。在该测试中,首先将酶反应中未消耗的三磷酸腺苷(ATP)用腺苷酸环化酶(“ADP-GLO试剂”)定量地转化为cAMP,然后腺苷酸环化酶停止并且形成的(“激酶检测试剂”)ADP随后转化成ATP,其在荧光素酶基反应中转化成连续发光信号。

[0445] 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第NM_001084号)、(氨基酸27-端),其在杆状病毒侵染的昆虫细胞(Hi5)中表达并通过抗FLAG亲和色谱法纯化。

[0446] 为了测定,将50n1在DMSO中100-倍浓缩的测试物的溶液移液到白色低容量的384孔微量滴定板中(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany),加入2.5 μ l hACC2在测定缓冲剂[50mM HEPES/NaOH pH7.5, 2mM MgCl₂、2mM柠檬酸钾、12mM NaHCO₃、2mM二硫苏糖醇(DTT)、0.005%(w/v)牛血清白蛋白(BSA)]中的溶液然后将该混合物培育15分钟以使底物在酶反应前与酶预结合。然后通过加入2.5 μ l三磷酸腺苷在测定缓冲液中的溶液(ATP, 100 μ M=>5 μ l测定体积中的终浓度:50 μ M)和乙酰辅酶A(20 μ M=>在5 μ l测定体积中的终浓度:10 μ M)来启动酶反应,并且将形成的混合物在22℃下孵育45分钟的反应时间。将hACC2的浓度调节至酶的各自活性并且如此设置以使测定在线性范围内进行。通常的浓度在2ng/ μ l范围内。通过加入2.5 μ l“ADP-GLO试剂”(1:1.5倍稀释)停止反应,并且将形成的混合物在22℃下孵育1小时以使未反应的ATP完全转化为cAMP。然后加入2.5 μ l“激酶检测试剂”(高于制造商推荐的浓度1.2倍),将所形成的混合物在22℃下孵育1小时然后使用合适的测量仪器(购自Perkin-Elmer的Viewlux或Topcount或者购自BMG Labtechnologies的Pherastar)测量发光。将发光量视为所形成的ADP量的量度,并由此作为hACC2的酶活性的量度。将数据归一化(不用抑制剂的酶反应=0%抑制,所有其他检测组分但是无酶=100%抑制)。通常,在20 μ M-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,所述稀释系列在测定前基于100倍的浓缩溶液通过连续的1:3稀释来制备)范围内的10个不同浓度下在相同的微量滴定板上测试受试物,每个浓度重复测试两次,并且使用内部软件用4参数拟合来计算IC₅₀值。

[0447] 3.2细胞测定

[0448] 根据本发明,在基于细胞的测定中在用底物培养96小时后测试底物抑制肿瘤细胞增殖的能力。使用**CellTiter-Glo®**发光细胞活力测定(Promega)来测试细胞活力。将细胞以2000-5000细胞/孔的密度(取决于细胞系)播种在96孔微量滴定板上的100 μ l培养基中。对每个检测的细胞系,将细胞播种在单独的板上以确定在t=0小时和t=96小时的发光。在37℃下培养过夜后,测定t=0样品的发光值。将用于t=96小时时间点的剂量板用采用培养基稀释的底物来处理。然后在37℃下培养细胞96小时,然后测定t=96小时样品的发光值。为了数据分析,将t=0值从经处理和未处理样品的t=96小时值中减去。将底物处理的样品与对照值之间以百分比计的发光的差异用来确定生长抑制百分比。

[0449] 在以下细胞系中测试底物,所述细胞系以示例性的方式代表所述适应症:

[0450]

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

[0451]

PC3	DMSZ	雄激素受体阴性前列腺癌
H460	ATCC	非小细胞支气管癌

[0452] ATCC:美国典型菌种保藏中心(American Type Culture Collection)

[0453] NCI:美国国家癌症研究所(National Cancer Institute)

[0454] DMSZ:德国微生物和细胞培养收集股份有限公司(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH)

[0455] 3.3ACC1在肿瘤组织和正常组织中表达的分析

[0456] 使用微阵列测定ACC1表达。为此,分离出各肿瘤组织和相应的正常组织的RNA。该方法利用Trizol RNA提取试剂(Invitrogen)并且随后使用RNeasy mini试剂盒(Qiagen)纯化。此外,进行脱氧核糖核酸酶I(Qiagen)消化以消除基因组DNA。为了质量控制,借助Agilent Bioanalyzer2100Platform(Agilent Technologies)上的RNA LabChip来分析总RNA,并且使用Pepqlab NanoDrop系统来测定RNA浓度。对于杂交,使用来自Affymetrix的单循环真核目标标记测定,然后在AffymetrixGeneChip3000扫描仪(Affymetrix)上读取阵列。使用Expressionist Pro4.0Refiner(GeneData)软件进行评价和质量控制。

[0457] 3.4用于测定辛醇/水分布系数(logP/D)、膜亲和性(logMA)以及与人血清白蛋白的蛋白质结合(K_d HSA)的测定

[0458] 用于测定辛醇/水分布系数(logP/D)的测试:

[0459] 分布系数辛醇/水P或D对于评估膜渗透性和透过性是关键参数。其定义为两相体系辛醇/水中底物平衡浓度的比值。

[0460]
$$P/D = \frac{C_{\text{辛醇}}}{C_{\text{水}}}$$

[0461] P=分配

[0462] D=分布

[0463] c(辛醇)=底物在辛醇相中的浓度

[0464] c(水)=底物在水相中的浓度

[0465] 其通常以对数(logP或logD)的形式表示。

[0466] logP描述底物仅以其中性形式存在的分布行为。logD描述底物在某一pH下的分布行为;取决于底物的电离常数pK_a,某些底物可以离子形式存在,而某些以中性形式存在。

[0467] 使用等度HPLC法(HPLC=高效液相色谱)测定活性化合物的logP/D(文献:OECD Guideline for Testing of Chemicals No.117)。该方法基于测试物对已知分布系数的参考物的HPLC保留时间的相互关系。

[0468] 将测试物用作DMSO(DMSO=二甲基亚砷)中的10mM溶液。10μl该溶液与甲醇/水混合物以7+3的比例的构成100μl。

[0469] 将9种参考物分开溶解在甲醇中。浓度如表1所示。将100μl各储备液加入到HPLC小瓶中并与300μl水混合。

[0470] 表1

[0471]

参考物	log P	近似保留时间 [分钟]	摩尔质量	以 [mg/10 ml] 重 量计的储备溶液
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

[0472] 将甲酰胺溶液用来测定保持时间。为此,将7mg甲酰胺溶解在10ml甲醇中。将100 μ l的该储备溶液与500 μ l甲醇和200 μ l水混合。

[0473] 用1.00ml/分钟的流速对所有溶液进行色谱分析。

[0474] 色谱条件:

[0475] HPLC体系 Waters Alliance HT2790

[0476] UV检测器 DAD Waters996

[0477] MS检测器 MS Micromass ZQ

[0478] HPLC软件 购自Waters的MassLynx4.1

[0479] 柱 Spherisorb ODS3 μ m4.6x60mm

[0480] 流动相 甲醇+水与0.01M乙酸铵(0.77g/l)

[0481] 75+25,pH7.0

[0482] 注射体积:

[0483] 甲酰胺 5 μ l

[0484] 参考物 5 μ l

[0485] 测试物 15 μ l

[0486] 注射方案:

[0487] 甲酰胺、参考物、测试物1、测试物2、.....、甲酰胺、参考物。

[0488] 在二极管阵列检测器(DAD)中在200-400nm下进行保留时间的评价。通过分子量,用下游的质谱仪检查测定物的特性。

[0489] 用Waters软件Masslynx4.1.评价HPLC运行。

[0490] 用软件“POW Determination”(自主研发)计算logP/D值。

[0491] 用于测定膜亲和性logMA以及与人血清白蛋白(HSA)的蛋白质结合的测定:

[0492] 通过Transil技术(文献:A.Loidl-Stahlhofen,A.Eckert,T.Hartmann,M.

Schöttner J Pharm Sci 90, 599–606 (2001) 进行膜亲和性以及与人血清白蛋白(HSA)蛋白质结合的测定。**Transil®** (市售自Sovicell, Leipzig, Germany) 为涂覆有卵磷脂(MA-Transil)双层膜或共价连接人血清白蛋白(HSA-Transil)的玻璃珠(直径10–12 μm)。

[0493] 为了测定logMA以及与HAS的蛋白质结合常数,使用市售的TRANSIL肠吸收&HAS结合的组合测定试剂盒(TRANSIL Intestinal Absorption&HAS Binding Combined Assay Kit)。其为填充有Transil的96孔微量滴定板(96孔MTP)并且其可用于测定与各自8个活性化合物结合的MA-Transil和HSA-Transil。对于每个活性化合物,Transil板具有一排12孔。2个孔作为参考且仅填充pH7.4的缓冲剂。其他5个孔包含不同的增加浓度的MA-Transil,5个其余孔包含不同的增加浓度的HSA-Transil。

[0494] 为了测定活性化合物与Transil的结合,通过HPLC-MS耦联(HPLC-MS=高效液相色谱/质谱)将含Transil的孔的上清液针对不含Transil的参考溶液进行量化。

[0495] 以下是如何进行测定的各个步骤:

[0496] 将活性物质从内部物质存储递送至96孔MTP中。该板称作母板。每孔包含30 μl 110mmol活性物质的DMSO(二甲基亚砜)溶液。在板起始端(孔A1)和在板末端(孔H12)的两个孔填充有30 μl 的10mmol 华法林(warfarin)的DMSO溶液。华法林用于检查测量是否正确,其膜亲和性以及HAS的结合是已知的。使用母板来制备用pH为7.4的缓冲剂和DMSO以1+1比例的混合物1–4000倍稀释的子板。每孔的活性化合物浓度为2.5 $\mu\text{mol/l}$,每孔的体积为400 μl 。

[0497] 用Hamilton移液自动设备Microlab STAR,将来自子板的96个活性化合物分到总共12个Transil板上。从子板的每个孔中移走12次的20 μl 。Transil板的每个孔的浓度为0.25 $\mu\text{mol/l}$,其对应于1至10倍的稀释。DMSO含量为5%。

[0498] 将填充的Transil板各自重悬2分钟,然后将其在室温静置至少2分钟,然后以每分钟600转的速度离心5分钟。然后使用移液自动设备从Transil板的每个孔移走20 μl 上清液并且将它们转移到单独的微量滴定板。此处,4个Transil板各自的上清液汇集至一个微量滴定板,以使最终3个汇集的微量滴定板各自具有80 μl 溶液以及每孔62.5nM的活性化合物浓度。

[0499] 在通过HPLC-MS将活性化合物量化前,通过单一注射离子化的方式对每种活性化合物进行优化并测定最佳电压。为此,移液自动设备在单独的微量滴定板中在以8+2的比值的乙腈/水混合物中制备1–10000000倍的母板的稀释液。

[0500] 通过HPLC-MS使用购自AB Sciex的软件Discovery Quant Optimize来测量该微量滴定板。通过HPLC-MS使用购自AB Sciex的软件Discovery Quant Optimize来测量三个汇集的微量滴定板。

[0501] 色谱条件:

[0502]

HPLC-MS 体系: Agilent 1200 快速分辨 HPLC
Sciex Triple Quad 5500 质谱 (购自 AB Sciex)
PAL Autosampler DLW Option
软件: Analyst 1.4 (购自 AB Sciex)
Discovery Quant Optimize (购自 AB Sciex)
Discovery Quant Analyze (购自 AB Sciex)
优化:
柱: 毛细管
注射体积: 5 μ l

[0503]

流速: 0 分钟 -> 80 μ l/分钟
0 – 0.19 分钟 -> 80 μ l/分钟
0.20 – 0.65 分钟-> 30 μ l/分钟
0.66 – 0.7 分钟-> 150 μ l/分钟
流动相: A = 乙腈 + 0.05% 甲酸
B = 水 + 0.05% 甲酸
等度 A: B 8 + 2
分析:
柱: Poroshell 120 SB-C18 2.7 μ m 3 x 30 mm
注射体积: 2 μ l
流速: 1 ml/分钟
流动相: 梯度
A = 乙腈 + 0.05% 甲酸
B = 水 + 0.05% 甲酸
0 分钟 -> 95% A, 5% B
0 – 1.0 分钟 -> 5% A, 95% B 以线性方式增加
1.0 – 2.2 分钟 -> 5% A, 95% B 等度
2.21 -2.3 分钟 -> 95% A, 5% B 等度

[0504] 3.5通过平衡透析测定血浆蛋白结合

[0505] 借助由Teflon制造的Ht-透析设备(96孔)和半渗透膜(再生纤维素,MWC012-14K)通过平衡透析来测定测试物与血浆蛋白的结合。血浆侧和缓冲剂侧(50mM磷酸盐缓冲剂)各

自分离150 μ l。将测试物以2种浓度(通常3和0.3 μ M)加入到血浆侧并与血浆蛋白质结合。测试物未结合的部分通过膜并在任一侧分布直至建立平衡(37 $^{\circ}$ C下约6-8小时后)。通过LC-MS分析来测定缓冲剂侧和血浆侧的底物浓度。为此,通过用缓冲剂或血浆稀释将两侧带至相同的基质(10%血浆),然后用甲醇沉淀。由缓冲剂与血浆浓度的商计算游离的(未结合的)分数(f_u)。同时运行稳定性测试和回收测试作为对照。此外,将缓冲剂中的底物对缓冲剂透析,以检查对设备和膜的非特异性结合以及平衡的建立。因为培养过程中血浆蛋白质的渗透压导致血浆的稀释(体积位移),这种可能的误差通过称量空白血浆样本来测定并且将其包含在 f_u 的计算中。平衡的建立和血浆稳定性应具有不低于80%的值并且回收应为至少30%。将<1%的游离分数视为高血浆蛋白质结合,1-10%视为中等血浆蛋白质结合且>10%视为低血浆蛋白质结合。

[0506] 3.6药代动力学参数

[0507] 测试物在大鼠和狗中的药代动力学参数的测定

[0508] 为此,将测试物以溶解的形式用于静脉内施用和用于胃内施用,其中可相容的增溶剂(例如PEG400和/或乙醇)以可相容的量使用。

[0509] 静脉给药:

[0510] 以0.1-1mg/kg的剂量施用测试物。对雄性大鼠给予弹丸注射(bolus injection)并对母狗给予输注(15分钟)。在弹丸注射后的不同时间点以及在15分钟输注前后,将约100-150 μ l血样通过导管或者从颈静脉(大鼠)或者从隐静脉(狗)取出。将肝素锂作为抗凝剂加入血样中并且将它们储存在冰箱中直至需要用于进一步处理。在将样品以3000rpm离心15分钟后,从上清液(血浆)取出100 μ l等分样品并且通过加入400 μ l冷的ACN或(无水)甲醇将其沉淀。在20 $^{\circ}$ C下将沉淀出的样品冻析(frozen-out)过夜,然后再次以3000rpm离心15分钟,然后将150 μ l澄清的上清液移出以测定浓度。借助Agilent1200HPLC系统与LCMS/MS检测结合来进行分析。

[0511] 计算PK参数(用PK计算软件,例如**WinNonLin®**):CL血浆:测试物的总血浆清除率(以l*kg/小时计);CL血:测试物的总血清清除率(以l*kg/小时计),其中(CL血=CL血浆*Cp/Cb);Vss:表观稳态分布容积(以l/kg计);t_{1/2}:指定时间间隔内的半衰期(此处:最终t_{1/2},以小时计);AUC_{norm}:从时间零点外推至无穷大的血浆浓度时间曲线下方面积/对于体重的标准化剂量(以kg*1/小时计);AUC(0-t_n)_{norm}:从时间零点至血浆浓度可测量的最终时间点的血浆浓度时间曲线下方的整合面积/对于体重的标准化剂量(以kg*1/小时计);C_{max}:测试物在血浆中的最大浓度(以 μ g/l计);C_{max, norm}:测试物在血浆中的最大浓度/对于体重的标准化剂量(以kg/l计);C_b/C_p:血液对血浆浓度分布的比值。

[0512] 灌胃给药:

[0513] 用饲管将测试物以0.3-1mg/kg的剂量灌胃给予经禁食的雄性大鼠或母狗。在给药后的不同时间点,将约100-150 μ l血样通过导管或者从颈静脉(大鼠)或者从隐静脉(狗)取出。将肝素锂作为抗凝剂加入血样中并且将它们储存在冰箱中直至需要用于进一步处理。在将样品以3000rpm离心15分钟后,从上清液(血浆)取出100 μ l等分样品并且通过加入400 μ l冷的ACN或(无水)甲醇将其沉淀。在-20 $^{\circ}$ C下将沉淀出的样品冻析过夜,然后以3000rpm离心15分钟,然后将150 μ l澄清的上清液移出以测定浓度。借助Agilent1200HPLC系统与LCMS/MS检测结合来进行分析。

[0514] 计算PK参数(用PK计算软件,例如**WinNonLin®**):AUC_{norm}:从时间零点外推至无穷大的血浆浓度时间曲线下方面积/对于体重的标准化剂量(以kg*1/小时计);AUC(0-tn)_{norm}:从时间零点至血浆浓度可测量的最终时间点的血浆浓度时间曲线下方的整合面积/对于体重的标准化剂量(以kg*1/小时计);C_{max}:测试物在血浆中的最大浓度(以μg/l计);C_{max, norm}:测试物在血浆中的最大浓度/对于体重的标准化剂量(以kg/l计);t_{1/2}:指定时间间隔内的半衰期(此处:最终t_{1/2},以小时计);F_{obs}%;观察的口服生物利用度,灌胃给药后的AUC(0-tn)_{norm}/静注给药后的AUC(0-tn)_{norm}。t_{max}:在血浆中测量到的测试物最大浓度的时间点。

[0515] 为了计算测试物的相对生物利用度,用微晶底物的悬浮液灌胃给药后的AUC(0-tn)_{norm}/底物溶液给药后的AUC(0-tn)_{norm}。

[0516] 3.7体内效力

[0517] 异种移植模型

[0518] 将在免疫抑制小鼠中的异种移植模型用来测定活体中的抗肿瘤活性。

[0519] 为此,首先使用以下方案来测定最大耐受剂量(MTD):在3周期间,将规定剂量的测试物每天口服给予雌性裸小鼠(NMRI-裸(nu/nu)小鼠,Taconic M&B A/S),并且每天观察小鼠的死亡率和体重。MTD定义为在治疗阶段期间可给予的而没有任何动物死亡并且与最初体重相比没有任何多于10%的体重减轻的最高剂量。

[0520] 然后,将异种移植模型——其中测试物以其MTD给药或者,如果不能预先确定MTD,以可以标准载体配制的最高剂量给药,并且在某些情况下还以更低的剂量给药——用以测定抗肿瘤活性。主要使用在雌性裸小鼠(NMRI-裸(nu/nu)小鼠,Taconic M&B A/S)中具有激素非依赖性的人PC-3细胞的前列腺癌模型。为此,将3百万个肿瘤细胞(悬浮在介质+基底膜(Matrigel))1:1,最终0.1ml)皮下注射至每个动物的一侧。当肿瘤扩散至面积为20-30mm²时,将小鼠随机分到各治疗组中并且开始治疗。然后持续治疗,每周测量肿瘤面积和体重2-3次,直至在对照组(对照组仅给予测试物的载体)中或者在其中一个治疗组中已达到130-160mm²的平均肿瘤大小。在该时间点,所有组中的试验终止并且称重所制备的肿瘤。

[0521] 计算T/C值作为使用对最终肿瘤重量的效果的主要的成功参数:治疗组的平均肿瘤重量/载体组的平均肿瘤重量。

[0522] 4.结果

[0523] 4.1.酶测定

[0524] 表2总结了酶测定的操作实施例和对比实施例的结果。为了准确测定选择性,在每种情况下成对对比ACC1和ACC2抑制的测量结果(各自IC₅₀测定),在两个测定中使用几份相同的底物稀释系列。如果由于不足的数据质量而不能评价ACC1或ACC2的IC₅₀测定,则两个测量被忽略不计且没有列在表中。随后,ACC1抑制对ACC2抑制的选择性被认定为在各独立测定中所观察到的选择性的平均值。

[0525] 表2

[0526]

实施例	测量编号	制剂编号	ACC1 IC50 [μmol/l]	ACC2 IC50 [μmol/l]	ACC2/ACC1 的 IC50 比值 (各自测量)	ACC1 对 ACC2 的选 择性 (各独立测量的 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	

[0527]

	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	

[0528]

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 比值 (各自测量)	ACC1 对 ACC2 的选 择性 (各独立测量的 平均值±标准偏差)
1-3	1	1	0.166	> 20	> 120.8	> 101.8 ± 19.0
	2	1	0.241	> 20	> 82.8	
1-4	1	1	0.121	5.48	45.5	39.7 ± 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 ± 22.8
	2	1	0.107	8.03	74.7	
V.1-a	1	1	0.067	0.580	8.6	9.4 ± 0.8
	2	1	0.059	0.610	10.3	
实施例	测定编号	制备编号	ACC 1 IC50 [μmol/l]	ACC 2 IC50 [μmol/l]	ACC2/ACC1 的 IC50 比值 (各自测量)	ACC1 对 ACC2 的选 择性 (各独立测定的 平均值±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 ± 1.4
	2	1	0.111	0.94	8.4	
V.2-b	1	1	0.208	2.40	11.5	12.8 ± 1.3
	2	1	0.196	2.76	14.1	

[0529] 这些数据显示本发明的化合物较强地抑制人ACC并且对人ACC2有显著的选择性。该特性是未知的、非显而易见的并且在不进行过度试验下不能确定。

[0530] 4.2细胞测定

[0531] 表3总结了细胞测定的操作实施例和对比实施例的结果。

[0532] 表3

[0533]

实施例	KM12 IC50 (μmol/l)	PC3 IC50 (μmol/l)	H460 IC50 (μmol/l)	MCF7 IC50 [μm/l]
1-1	0.028	0.039	0.131	0.022
1-2	0.058	0.050	0.134	0.030

[0534]

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

[0535] 4.3在肿瘤组织和正常组织中的ACC1表达

[0536] 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)。在乳腺癌、结肠直肠癌、支气管癌和胰腺癌中,ACC1表达与正常组织相比显著上调。

[0537] 4.4辛醇/水分布系数(logP/D)、膜亲和性(logMA)以及与人血清白蛋白的蛋白质结合(K_d HSA)

[0538] 表4示出了测定的logP/D、logMA和 K_d HSA值。

[0539] 使用Discovery Quant Analyze进行HPLC峰值评价。使用由Sovicell提供的Excel工作表计算结果(logMA以及与HSA的结合常数 K_d)。

[0540] 表4

[0541]

实施例	logP/D pH7.4	logMA	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)

[0542] 4.5通过平衡透析的血浆蛋白质结合

[0543] 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质的结合。

[0544] 表5

[0545]

实施例	fu [%] (人)	fu [%] (小鼠)	fu [%] (大鼠)	fu (小鼠) / fu (大鼠)
-----	------------	-------------	-------------	----------------------

[0546]

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

[0547] 4.6药代动力学参数

[0548] 由大鼠获得的药代动力学参数

[0549] 表6示出了由大鼠获得的药代动力学参数。

[0550] 表6

[0551]

实施例	CL_{血浆} [l/h/kg]	CL_血 [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	-	-	-	-	-

[0552] 4.7体内效力

[0553] 小鼠中的最大耐受剂量(MTD)

[0554] 实施例1-1给药至雌性裸小鼠(NMRI nu/nu):

[0555] 剂量 见表7

[0556] 给药路径: 经口

[0557] 载体: PEG400/乙醇/Solutol HS15(70/5/25,v/v/v)

[0558] (Solutol HS15:12-羟基硬脂酸的聚氧乙烯酯)

[0559] 给药体积: 10ml/kg

[0560] 方案： 见表7

[0561] 治疗阶段后接着为21天的观察阶段。该期间发生的死亡以及对体重的影响总结在表1中。

[0562] 表7

[0563]

底物	剂量 (mg/kg)	方案	体重的最大 变化(%)	死亡
1-1	12.5	21 天, 每天给药 1 次	增加 11	4 个中无死亡
1-1	25	21 天, 每天给药 1 次	增加 12	4 个中无死亡
1-1	50	21 天, 每天给药 1 次	增加 6	4 个中无死亡
1-1	75	21 天, 每天给药 1 次	增加 8	4 个中无死亡
1-1	100	21 天, 每天给药 1 次	增加 14	4 个中无死亡
1-1	50	21 天, 每天给药 2 次	增加 11	4 个中无死亡

[0564] 因此,对于每天给药1次的21天治疗的MTD高于100mg/kg。

[0565] 因此,对于每天给药2次的21天治疗的MTD高于50mg/kg。

[0566] 小鼠中PC3异种移植模型中的体内效力

[0567] 实施例1-1随后给药至PC-3前列腺癌异种移植模型中的雄性裸小鼠(NMRI nu/nu):

[0568] 剂量 见表8

[0569] 给药路径: 经口

[0570] 载体: PEG400/乙醇/Solutol HS15(70/5/25,v/v/v)

[0571] 给药体积: 10ml/kg

[0572] 方案: 见表8

[0573] 小鼠数量: 9

[0574] 表8

[0575]

底物	剂量 (mg/kg)	方案	T/C	体重的最大 变化(%)	死亡
1-1	40	17 天, 每天给药 2 次	0.26	减少 2	9 个中无死亡
1-1	1-3 天为 80, 第 4 天起 70	17 天, 每天给药 2 次	0.26	减少 7	9 个中无死亡

[0576] 治疗效力定义为 ≤ 0.50 的T/C。良好的耐受性定义为体重的最大变化 $\leq$ 减少10%和100%的测试动物存活率。由于在80mg/kg给药且每天给药2次后,在3天后单个动物的体重的下降超过10%,从第4天起剂量降至70mg/kg且每天给药2次。

[0577] 因此,在40mg/kg且每天给药2次时,观察到治疗效力和良好的耐受性。

[0578] 因此,在最初3天80mg/kg接着70mg/kg(每种情况下每天给药2次)时,观察到治疗效力和良好的耐受性。

[0579] 人药代动力学参数和人治疗剂量的预计

[0580] 基于对于大鼠(单物种标度)获得的体内PK参数、考虑血浆中游离分数(f_u)的种间差异来预测人药代动力学(PK)参数(表9)。基于小鼠(nu/nu小鼠)的PC3肿瘤模型中的体内

效力的测量的血浆浓度时间曲线来测定有效的AUC(曲线下面积)。使用预测的人清除率(CL)(假定100%生物利用度(F=1))且使用根据以下公式的动物模型中的有效的AUC来测定人治疗剂量:

$$[0581] \quad \text{剂量} = AUC \times \frac{fu_{ss}}{fu_{ss}} \times \frac{CL}{F}$$

[0582] 表9

[0583]

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 x 每天] 80 [2 x 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	-	-	-	-	-	-	-

[0584] ther.=治疗的

[0585] calc.=计算的

[0586] pred.=预测的(fu-校正的)

[0587] 本发明还涉及新的式(I)的卤素取代的螺环酮烯醇,涉及制备它们的多种方法以及涉及它们作为农药和/或除草剂和/或杀真菌剂的用途。本发明还提供选择性除草组合物,其首先包含卤素取代的螺环状酮烯醇以及其次包含改进作物植物相容性的化合物。

[0588] 此外,本发明还涉及通过添加铵盐或磷盐及任选地渗透剂来提高作物保护组合物的作用,所述作物保护组合物特别包含卤素取代的螺环状酮烯醇;涉及相应的组合物,涉及制备它们的方法以及涉及它们在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/或用于防止不想要的植物生长的应用。

[0589] 3-酰基吡咯烷-2,4-二酮先前已记载了其具有药学特性(S.Suzuki et al.Chem.Pharm.Bull.151120(1967))。此外,N-苯基吡咯烷-2,4-二酮已由R.Schmierer和H.Mildenberger合成(Liebigs Ann.Chem. 1985,1095)。还没有记载这些化合物的生物学活性。

[0590] EP-A-0262399和GB-A-2266888公开了类似结构的化合物(3-芳基吡咯烷-2,4-二酮),但是未公开其除草、杀虫或杀螨活性。已知未取代的双环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。

[0591] 另外已知的还有多环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、W010/102758、W010/063378、W010/063670、W011/098440、W011/098443、W011/067135、W011/067240)。

[0592] 此外已知的有已知于W099/16748的缩酮取代的1H-芳基吡咯烷-2,4-二酮以及已知于JP-A-14205984和Ito M. et al., 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。向酮烯醇中添加安全剂原则上已知于W003/013249。此外, W006/024411公开了包含酮烯醇的除草组合物。药理作用迄今已公开于W02011/098433、DE-A-102010008642、DE-A-102010008643和DE申请号102010008640中。

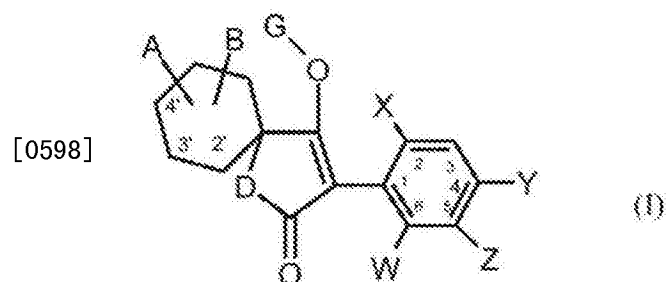
[0593] 已知某些取代的 Δ^3 -二氢呋喃-2-酮衍生物具有除草特性(参见DE-A-4014420)。用特窗酸衍生物作为原料的合成(例如, 3-(2-甲基苯基)-4-羟基-5-(4-氟苯基)- Δ^3 -二氢呋喃-(2))已记载于DE-A-4014420。类似结构的化合物已知于出版物Campbell et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1985, (8)1567-76, 其中没有提及任何杀虫和/或杀螨活性。具有除草、杀螨和杀虫特性的3-芳基- Δ^3 -二氢呋喃酮衍生物还已知于: EP-A-528156、EP-A-647637、W095/26954、W096/20196、W096/25395、W096/35664、W097/01535、W097/02243、W097/36868、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)。

[0594] 4-羟基-3-均三甲苯基(mesityl)特窗酸已记载于出版物Tetrahedron 57, 2001, 4133-4137。

[0595] 具有杀菌作用的联苯基取代的1H-吡咯烷二酮衍生物也是已知的(W003/059065)。

[0596] 然而, 这些化合物的活性和活性谱, 特别是在低施用率和浓度下, 并不总是完全令人满意的。此外, 这些化合物对于作物植物的植物相容性并不总是足够的。此外, 这些化合物的毒理特性和/或环境特性并不总是完全令人满意的。

[0597] 本发明现提供新的式(I)的化合物



[0599] 其中

[0600] W代表氢、卤素、烷基、烯基、炔基、任选被取代的环烷基、烷氧基、烯氧基、卤代烷基、卤代烷氧基或氰基，

[0601] X代表卤素、烷基、烯基、炔基、任选被取代的环烷基、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，

[0602] Y和Z彼此独立地代表氢、烷基、烯基、炔基、任选被取代的环烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、硝基，或各自任选被取代的芳基或杂芳基，

[0603] A代表卤素，

[0604] B代表卤素或与相邻碳原子连接的键，

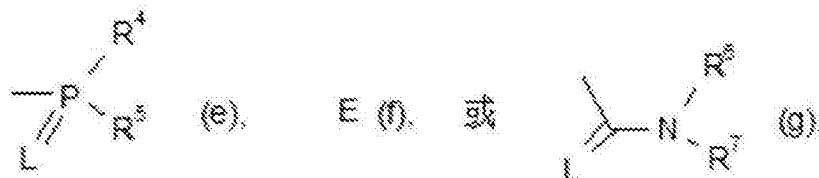
[0605] 条件为A和B位于3'位和/或4'位，

[0606] D代表NH或氧，

[0607] G代表氢(a)或代表以下基团之一



[0608]



[0609] 其中

[0610] E代表金属离子或铵离子，

[0611] L代表氧或硫，

[0612] M代表氧或硫，

[0613] R¹代表各自任选被卤素或氰基取代的烷基、烯基、烷氧基烷基、烷硫基烷基或多烷氧基烷基，或代表各自任选被卤素、烷基或烷氧基取代的环烷基或杂环基，或代表各自任选被取代的苯基、苯基烷基、杂芳基、苯氧基烷基或杂芳氧基烷基，

[0614] R²代表各自任选被卤素或氰基取代的烷基、烯基、烷氧基烷基或多烷氧基烷基，或代表各自任选被取代的环烷基、苯基或苄基，

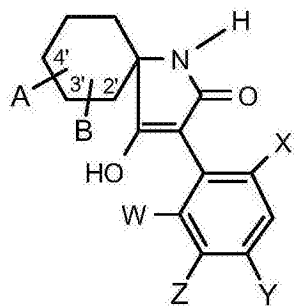
[0615] R³、R⁴和R⁵彼此独立地代表各自任选被卤素取代的烷基、烷氧基、烷氨基、二烷氨基、烷硫基、烯硫基或环烷硫基，或代表各自任选被取代的苯基、苄基、苯氧基或苯硫基，

[0616] R⁶和R⁷彼此独立地代表氢，代表各自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，代表各自任选被取代的苯基或苄基，或与它们连接的N原子一起形成任选被取代的环，该环任选含有氧或硫。

[0617] 尤其根据取代基的性质，式(I)的化合物可以旋光异构体或不同组成的异构体混合物的形式存在，如果需要，所述异构体混合物可以常规方式进行分离。本发明提供纯的异构体和异构体混合物、其制备和用途，及含有它们的组合物。虽然式(I)的化合物的含义既指纯化合物，如果合适也指具有不同比例的异构体化合物的混合物，但是为简便起见，下文总是称为式(I)的化合物。

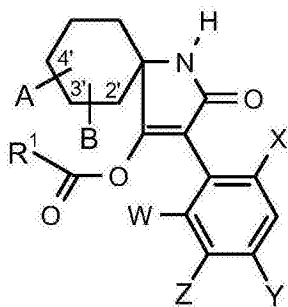
[0618] 考虑基团G的多种含义(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)和(g)，如果D为NH则得到以下主

要结构(I-1-a)-(I-1-g):

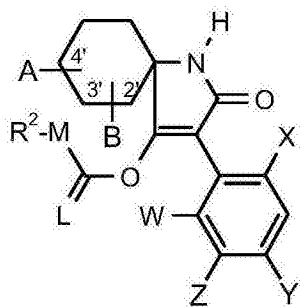


(I-1-a)

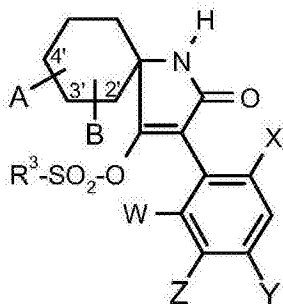
[0619]



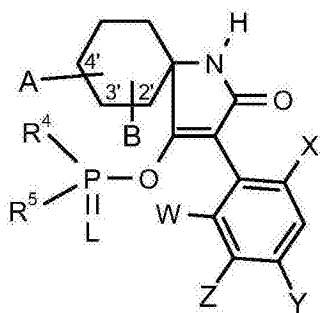
(I-1-b)



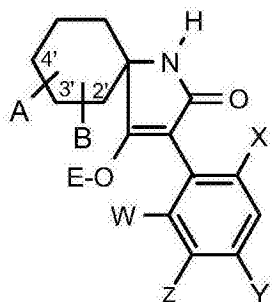
(I-1-c)



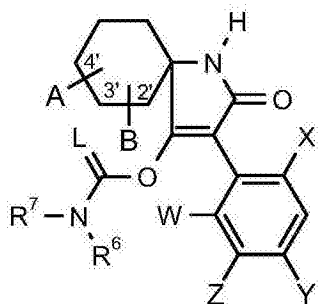
(I-1-d)



(I-1-e)



(I-1-f)



(I-1-g)

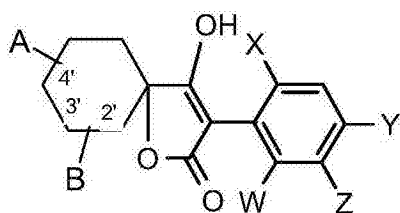
[0621] 其中

[0622] A、B、E、L、M、W、X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷具有上文给出的含义。

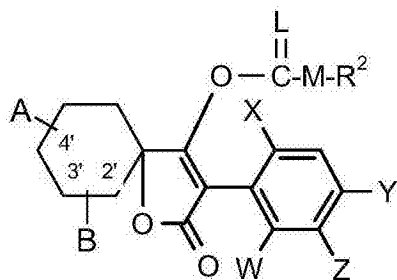
[0623] 考虑基团G的多种含义(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f) 和(g),如果D为氧则得到以下主要结构(I-2-a)-(I-2-g):

[0624]

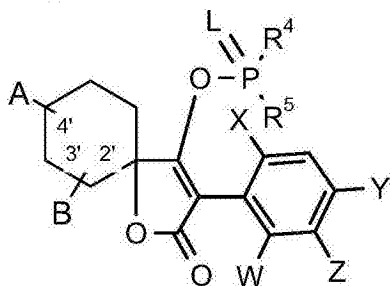
(I-2-a):



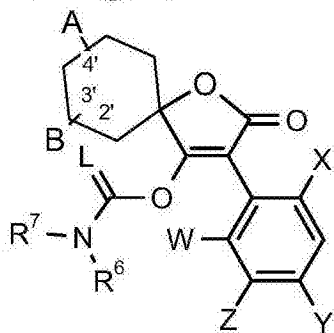
(I-2-c):



(I-2-e):



(I-2-g):



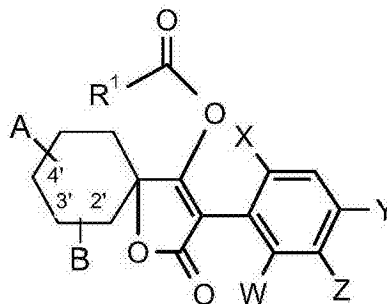
[0626] 其中

[0627] A、B、E、L、M、W、X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷具有上文给出的含义。

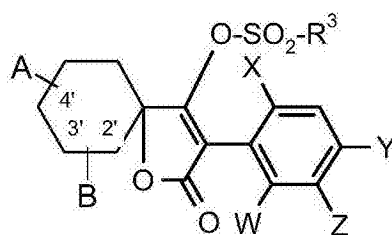
[0628] 此外,已发现新的式(I)化合物由以下描述的方法之一获得:

[0629] (A)当式(II)的N-酰基氨基酸酯在一种稀释剂的存在下且在一种碱的存在下进行分子内缩合时,获得式(I-1-a)的取代的3-苯基吡咯烷-2,4-二酮或其烯醇

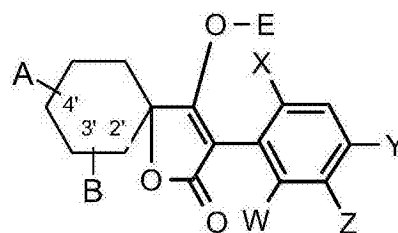
(I-2-b):



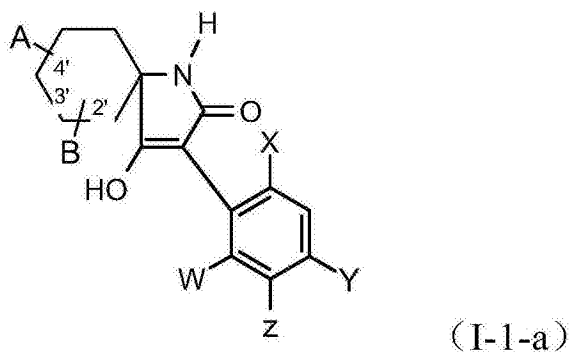
(I-2-d):



(I-2-f):



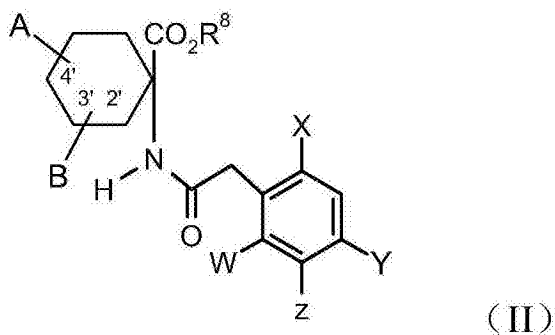
[0630]



[0631] 其中

[0632] A、B、W、X、Y和Z具有上文给出的含义，

[0633]



[0634] 其中

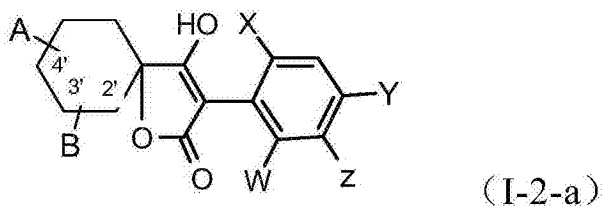
[0635] A、B、W、X、Y和Z具有上文给出的含义，

[0636] 并且

[0637] R⁸代表烷基(优选C₁-C₆烷基)。

[0638] (B)此外,已发现当式(III)的羧酸酯在一种稀释剂的存在下且在一种碱的存在下进行分子内缩合时,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

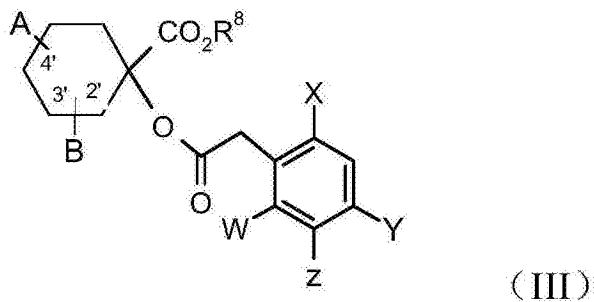
[0639]



[0640] 其中

[0641] A、B、W、X、Y和Z具有上文给出的含义，

[0642]



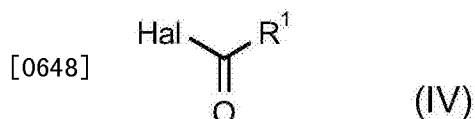
[0643] 其中

[0644] A、B、W、X、Y、Z和R⁸具有上文给出的含义。

[0645] 此外,已发现

[0646] (C)当上文所示的式(I-1-a)和(I-2-a)的各自化合物——其中A、B、D、W、X、Y和Z具有上文给出的含义——如果合适在一种稀释剂的存在下并且如果合适在一种酸结合剂的存在下各自与下列化合物反应时,获得上文所示式(I-1-b)和(I-2-b)的化合物,其中R¹、A、B、D、W、X、Y和Z具有上文给出的含义,

[0647] α)与式(IV)的化合物反应



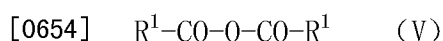
[0649] 其中

[0650] R¹具有上文给出的含义,并且

[0651] Hal代表卤素(特别是氯和溴)

[0652] 或

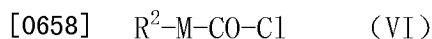
[0653] β)与式(V)的羧酸酐反应



[0655] 其中

[0656] R¹具有上文给出的含义;

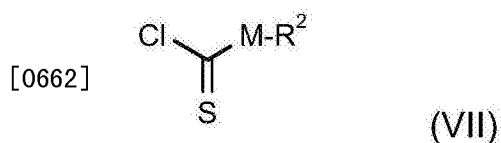
[0657] (D)当上文所示式(I-1-a)和(I-2-a)的各个化合物——其中A、B、D、W、X、Y和Z具有上文给出的含义——如果合适在一种稀释剂的存在下并且如果合适在一种酸结合剂的存在下各自与式(VI)的氯代甲酸酯或氯代甲酸硫酯反应时,获得上文所示式(I-1-c)和(I-2-c)的化合物,其中R²、A、B、D、M、W、X、Y和Z具有上文给出的含义且L代表氧,



[0659] 其中

[0660] R²和M具有上文给出的含义;

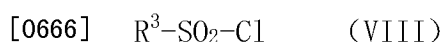
[0661] (E)当上文所示式(I-1-a)和(I-2-a)的各个化合物——其中A、B、D、W、X、Y和Z具有上文给出的含义——如果合适在一种稀释剂的存在下并且如果合适在一种酸结合剂的存在下各自与式(VII)的氯代单硫代甲酸酯或氯代二硫代甲酸酯反应时,获得上文所示式(I-1-c)和(I-2-c)的化合物,其中R²、A、B、D、M、W、X、Y和Z具有上文给出的含义且L代表硫,



[0663] 其中

[0664] M和R²具有上文给出的含义;

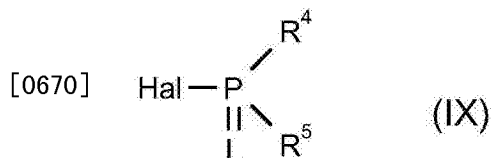
[0665] (F)当上文所示的式(I-1-a)和(I-2-a)的各个化合物——其中A、B、D、W、X、Y和Z具有上文给出的含义——如果合适在一种稀释剂的存在下并且如果合适在一种酸结合剂的存在下各自与式(VIII)的磺酰氯反应时,获得上文所示式(I-1-d)和(I-2-d)的化合物,其中R³、A、B、D、W、X、Y和Z具有上文给出的含义,



[0667] 其中

[0668] R^3 具有上文给出的含义,

[0669] (G)当上文所示的式(I-1-a)和(I-2-a)的各个化合物——其中A、B、D、W、X、Y和Z具有上文给出的含义——如果合适在一种稀释剂的存在下并且如果合适在一种酸结合剂的存在下各自与式(IX)的磷化合物反应时,获得上文所示式(I-1-e)和(I-2-e)的化合物,其中L、 R^4 、 R^5 、A、B、D、W、X、Y和Z具有上文给出的含义,



[0671] 其中

[0672] L、 R^4 和 R^5 具有上文给出的含义,并且

[0673] Hal代表卤素(特别是氯和溴),

[0674] (H)当上文所示的式(I-1-a)和(I-2-a)的各个化合物——其中A、B、D、W、X、Y和Z具有上文给出的含义——如果合适在一种稀释剂的存在下各自与式(X)或式(XI)的金属化合物或胺进行反应时,获得上文所示的式(I-1-f)和(I-2-f)的化合物,其中E、A、B、D、W、X、Y和Z具有上文给出的含义,



[0676] 其中

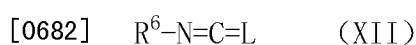
[0677] Me代表一价或二价金属(优选碱金属或碱土金属,例如锂、钠、钾、镁或钙),

[0678] t代表数值1或2,且

[0679] R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 彼此独立地代表氢或烷基(优选 C_1 - C_8 烷基),

[0680] (I)当上文所示的式(I-1-a)和(I-2-a)的各个化合物——其中A、B、D、W、X、Y和Z具有上文给出的含义——各自与下列物质反应时,获得上文所示的式(I-1-g)和(I-2-g)的化合物,其中L、 R^6 、 R^7 、A、B、D、W、X、Y和Z具有上文给出的含义,

[0681] α 与式(XII)的异氰酸酯或异硫氰酸酯反应,反应如果合适在一种稀释剂的存在下并且如果合适在一种催化剂的存在下进行,

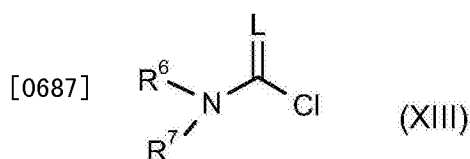


[0683] 其中

[0684] R^6 和L具有上文给出的含义,

[0685] 或

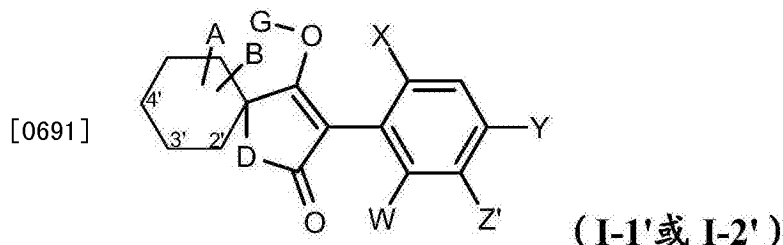
[0686] β 与式(XIII)的氨基甲酰氯或硫代氨基甲酰氯反应,反应如果合适在一种稀释剂的存在下并且如果合适在一种酸结合剂的存在下进行,



[0688] 其中

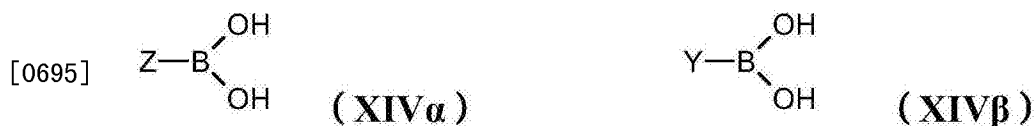
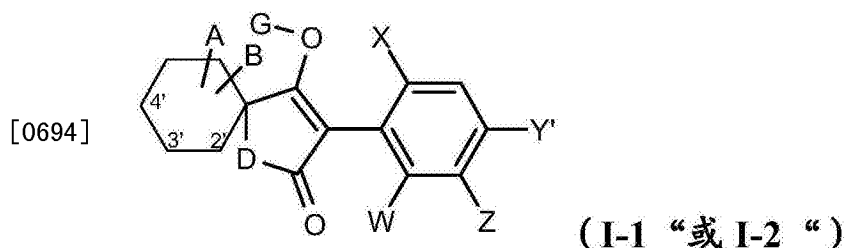
[0689] L、 R^6 和 R^7 具有上文给出的含义,

[0690] (Ja)当式(I-1')和(I-2')的化合物——其中A、B、D、G、W、X和Y具有上文给出的含义且Z'优选代表溴或碘——与能够偶联的(杂)芳基衍生物例如式(XIVα)和(XIVβ)的苯基硼酸或其酯,在一种溶剂的存在下、一种催化剂(例如Pd络合物)的存在下和一种碱(例如碳酸钠、磷酸钾)的存在下进行偶联时,获得上文所示式(I-1)和(I-2)的化合物,其中A、B、D、G、W、X、Y和Z具有上文给出的含义,

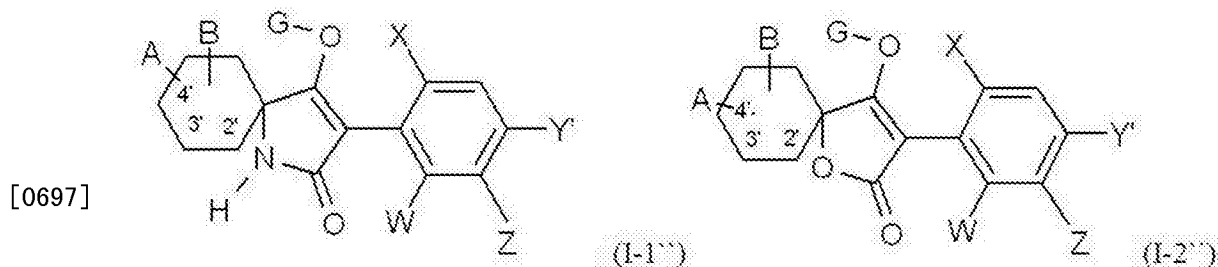


[0692] 以及

[0693] (Jb)当式(I-1'')和(I-2'')的化合物——其中A、B、D、G、W、X和Z具有上文给出的含义并且Y'优选代表溴或碘——与能够偶联的(杂)芳基衍生物例如式(XIVα)和(XIVβ)的苯基硼酸或其酯,在一种溶剂的存在下、一种催化剂(例如Pd络合物)的存在下和一种碱(例如碳酸钠、磷酸钾)的存在下进行偶联时,获得上文所示式(I-1)和(I-2)的化合物,其中A、B、D、G、W、X、Y和Z具有上文给出的含义,



[0696] (K)当式(I-1''')和(I-2''')的化合物——其中A、B、G、W、X和Z具有上文给出的含义且Y'优选代表溴或碘——与式(XV)的卤代醇例如三氟乙醇在一种溶剂的存在下、一种铜盐(例如Cu-I-J)的存在下和一种交换溴或碘原子的碱(例如叔丁醇钾、氢化钠)的存在下进行反应,获得上文所示的式(I-1)和(I-2)的化合物,其中A、B、G、W、X、Y和Z具有上文给出的含义,



[0698] 此外,已发现新的式(I)化合物具有极好的作为农药(优选作为杀虫剂、杀螨剂、杀线虫剂、杀真菌剂和除草剂)的活性,其还通常与植物,特别是作物植物高度相容,和/或具有有益的毒理学和/或环境相关的特性。

[0699] 出人意料地,现还发现,某些取代的环状酮烯醇在与下文所述的改进作物植物相容性的化合物(安全剂/解毒剂)一起使用时,有效地防止对作物植物的损害,并且可以一种特别有利的方式用作广谱结合物制剂来选择性地防治有用植物的作物(例如谷类,以及玉米、大豆和稻)中的不想要的植物。

[0700] 本发明还提供含有有效量的活性化合物结合物的选择性除草组合物,所述活性化合物结合物含有以下组分:

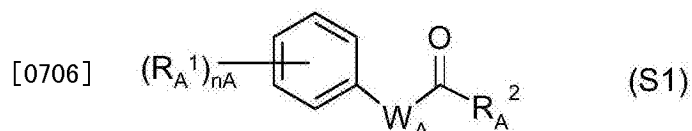
[0701] (a')至少一种式(I)化合物,其中A、B、D、G、W、X、Y和Z具有上文给出的含义,

[0702] 和

[0703] (b')至少一种改进作物植物相容性的化合物(安全剂)

[0704] 所述安全剂优选选自:

[0705] S1)式(S1)的化合物

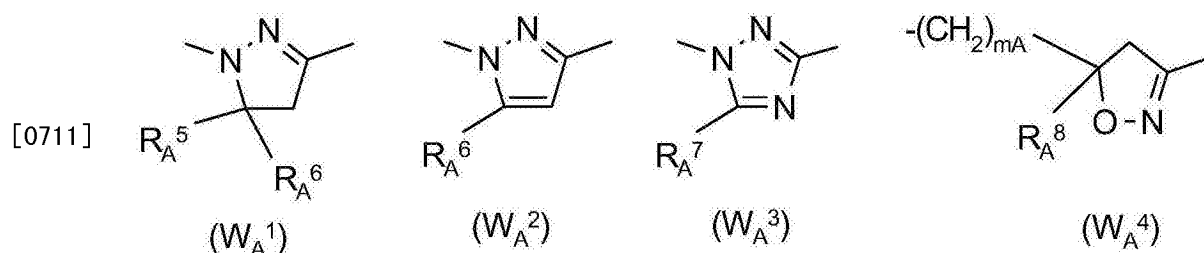


[0707] 其中符号和下标具有以下含义:

[0708] n_A 为0-5、优选0-3的自然数;

[0709] R_A^1 为卤素、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、硝基或(C₁-C₄)卤代烷基;

[0710] W_A 为选自以下的未取代或取代的二价杂环基:具有1-3个N和0类环杂原子的部分不饱和的或芳族五元杂环,其中所述环中存在至少一个氮原子和至多一个氧原子,优选选自(W_A^1)至(W_A^4)的基团,



[0712] m_A 为0或1;

[0713] R_A^2 为 OR_A^3 、 SR_A^3 或 $NR_A^3R_A^4$,或者具有至少1个氮原子且至多3个——优选选自O和S的——杂原子的饱和或不饱和的3-7元杂环,该杂环通过氮原子连至(S1)中的羰基并且该杂环为未取代的或被选自以下的基团取代:(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基和任选被取代的苯基,优选为式 OR_A^3 、 NHR_A^4 或 $N(CH_3)_2$ 的基团,特别是式 OR_A^3 的基团;

[0714] R_A^3 为氢或优选具有共1-18个碳原子的未取代或取代的脂族烃基;

[0715] R_A^4 为氢、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基或取代或未取代的苯基;

[0716] R_A^5 为H、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₈)烷基、氰基或 $COOR_A^9$,其中 R_A^9 代表氢、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₆)羟烷基、(C₃-C₁₂)环烷基或三(C₁-C₄)烷基甲硅烷基;

[0717] R_A^6 、 R_A^7 、 R_A^8 相同或不同且为氢、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)卤代烷基、(C₃-C₁₂)环烷基或取代或未取代的苯基；

[0718] 优选：

[0719] a)二氯苯基吡唑啉-3-羧酸类化合物(S1^a)，优选化合物例如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) (“吡唑解草酯(mefenpyr-diethyl)”)，及相关化合物，如W0-A-91/07874中所述；

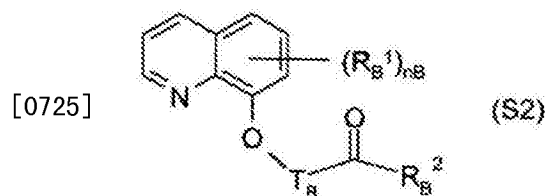
[0720] b)二氯苯基吡唑羧酸的衍生物(S1^b)，优选化合物例如1-(2,4-二氯苯基)-5-甲基吡唑-3-羧酸乙酯(S1-2)、1-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基吡唑-3-羧酸乙酯(S1-3)、1-(2,4-二氯苯基)-5-(1,1-二甲基乙基)吡唑-3-羧酸乙酯(S1-4)及相关化合物，如EP-A-333131和EP-A-269806所述；

[0721] c)1,5-联苯基吡唑-3-羧酸的衍生物(S1^c)，优选化合物例如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)和相关化合物，例如EP-A-268554中所述；

[0722] d)三唑羧酸类化合物(S1^d)，优选化合物例如解草唑(fenchlorazole(-ethyl ester))，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)，以及相关化合物，如EP-A-174562和EP-A-346620中所述；

[0723] e)5-苄基-2-异噁唑啉-3-羧酸类或5-苯基-2-异噁唑啉-3-羧酸类或5,5-二苯基-2-异噁唑啉-3-羧酸类化合物(S1^e)，优选化合物例如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)及相关化合物，如W0-A-91/08202中所述；或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) (“双苯恶唑酸(isoxadifen-ethyl)”)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W0-A-95/07897中所述。

[0724] S2)式(S2)的喹啉衍生物



[0726] 其中的符号和下标具有以下含义：

[0727] R_B^1 为卤素、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、硝基或(C₁-C₄)卤代烷基；

[0728] n_B 为0-5、优选0-3的自然数；

[0729] R_B^2 为 OR_B^3 、 SR_B^3 或 $NR_B^3R_B^4$ ，或具有至少1个氮原子和至多3个——优选选自0和S的——杂原子的饱和的或不饱和的3-7元杂环，该杂环通过氮原子连至(S2)中的羰基上并且该杂环为未取代的或被选自以下的基团取代：(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基和任选取代的苯基，优选为式 OR_B^3 、 NHR_B^4 或 $N(CH_3)_2$ 的基团，特别是式 OR_B^3 的基团；

[0730] R_B^3 为氢或者优选具有共1-18个碳原子的未取代或取代的脂族烃基；

[0731] R_B^4 为氢、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基，或者取代或未取代的苯基；

[0732] T_B 代表未取代的或被一个或两个(C₁-C₄)烷基或被[(C₁-C₃)烷氧基]羰基取代的

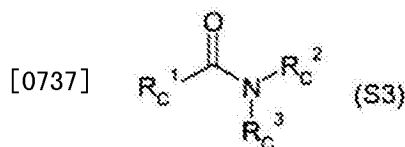
(C₁-或C₂)亚烷基链;

[0733] 优选:

[0734] a) 8-喹啉氧基乙酸类化合物(S2^a), 优选(5-氯-8-喹啉氧基)乙酸1-甲基己酯(通用名“解草酯(cloquintocet-mexyl)”) (S2-1)、(5-氯-8-喹啉氧基)乙酸1,3-二甲基丁-1-基酯(S2-2)、(5-氯-8-喹啉氧基)乙酸4-烯丙氧基丁酯(S2-3)、(5-氯-8-喹啉氧基)乙酸1-烯丙氧基丙-2-基酯(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)、(5-氯-8-喹啉氧基)乙酸2-(2-亚丙基亚氨氧基)-1-乙基酯(S2-8)、(5-氯-8-喹啉氧基)乙酸2-氧代丙-1-基酯(S2-9)及相关化合物, 如EP-A-86750、EP-A-94349和EP-A-191736或EP-A-0492366中所述; 以及(5-氯-8-喹啉氧基)乙酸(S2-10)、其水合物和盐, 例如其锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铝盐、铁盐、铵盐、季铵盐、铊盐或磷盐, 如WO-A-2002/34048中所述;

[0735] b) (5-氯-8-喹啉氧基)丙二酸类化合物(S2^b), 优选化合物例如(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)丙二酸甲乙酯及相关化合物, 如EP-A-0582198中所述。

[0736] S3) 式(S3)的化合物



[0738] 其中符号和下标具有以下含义:

[0739] R_C¹为(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₂-C₄)卤代烯基、(C₃-C₇)环烷基, 优选二氯甲基;

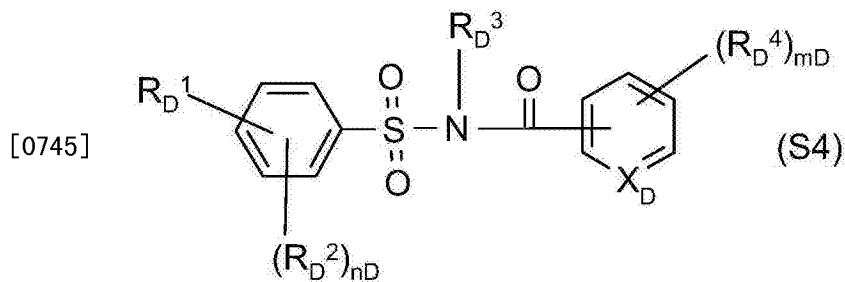
[0740] R_C²、R_C³为相同或不同且为氢、(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₂-C₄)炔基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₂-C₄)卤代烯基、(C₁-C₄)烷基氨基甲酰基-(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₄)烯基氨基甲酰基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、二氧戊环基-(C₁-C₄)烷基、噁唑基、呋喃基、呋喃基烷基、噁吩基、哌啶基、取代或未取代的苯基; 或者R_C²和R_C³一起形成一个取代或未取代的杂环, 优选噁唑烷环、噁唑烷环、哌啶环、吗啉环、六氢嘧啶环或苯并噁嗪环;

[0741] 优选:

[0742] 通常用作苗前安全剂(土壤作用安全剂)的二氯乙酰胺类活性化合物, 例如

[0743] “烯丙酰草胺(dichlormid)” (N,N-二烯丙基-2,2-二氯乙酰胺)(S3-1), 购自Stauffer的“R-29148”(3-二氯乙酰基-2,2,5-三甲基-1,3-噁唑烷)(S3-2), 购自Stauffer的“R-28725”(3-二氯乙酰基-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷)(S3-3), “解草嗪(benoxacor)” (4-二氯乙酰基-3,4-二氢-3-甲基-2H-1,4-苯并噁嗪)(S3-4), 购自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), 购自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), 购自Nitrokemia或Monsanto的“AD-67”或“MON4660”(3-二氯乙酰基-1-氧杂-3-氮杂螺[4,5]癸烷)(S3-7), 购自TRI-Chemical RT的“TI-35”(1-二氯乙酰基氮杂环庚烷)(S3-8), 购自BASF的“diclonon”(dicyclonone)或“BAS145138”或“LAB145138”(S3-9)(3-二氯乙酰基-2,5,5-三甲基-1,3-二氮杂双环[4.3.0]壬烷), “解草恶唑(furilazole)”或“MON13900”((RS)-3-二氯乙酰基-5-(2-呋喃基)-2,2-二甲基噁唑烷)(S3-10)及其(R)异构体(S3-11)。

[0744] S4)式(S4)的N-酰基磺酰胺类及其盐:



[0746] 其中符号和下标具有以下含义:

[0747] X_D 为CH或N;

[0748] R_D^1 为 $CO-NR_D^5R_D^6$ 或 $NHCO-R_D^7$;

[0749] 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;

[0750] R_D^3 为氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_2-C_4) 烯基或 (C_2-C_4) 炔基;

[0751] 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;

[0752] 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、苯基或含有 v_D 个选自氮、氧和硫的杂原子的3-6元杂环,其中 (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、苯基或含有 v_D 个选自氮、氧和硫的杂原子的3-6元杂环被 v_D 个选自以下的取代基取代: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,并且对于环状基团,还可被 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷基取代;

[0753] R_D^6 为氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基,其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基被 v_D 个选自以下的基团取代: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,或

[0754] R_D^5 和 R_D^6 与它们具有的氮原子一起形成吡咯烷基或哌啶环;

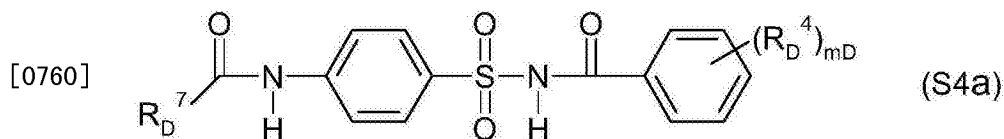
[0755] R_D^7 为氢、 (C_1-C_4) 烷基氨基、二- (C_1-C_4) 烷基氨基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基,其中 (C_1-C_6) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基被 v_D 个选自以下的取代基取代:卤素、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_6) 卤代烷氧基和 (C_1-C_4) 烷硫基,并且对于环状基团,还可被 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷基取代;

[0756] n_D 为0、1或2;

[0757] m_D 为1或2;

[0758] v_D 为0、1、2或3;

[0759] 在这些化合物中,优选N-酰基磺酰胺类化合物,例如已知于WO-A-97/45016的下式(S4^a)的N-酰基磺酰胺类化合物



[0761] 其中

[0762] R_D^7 为 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基,其中 (C_1-C_6) 烷基和 (C_3-C_6) 环烷基被 v_D 个选自以下的取代基取代: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,并且对于环状基团,还可被 (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 卤代烷基取代;

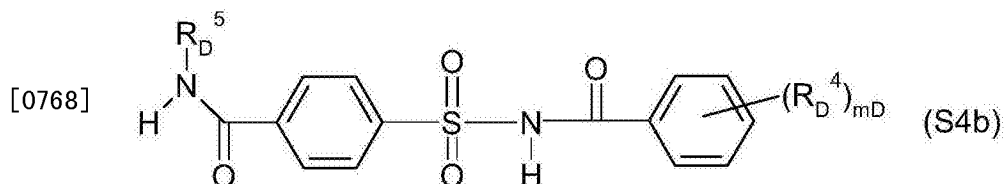
[0763] R_D^4 为卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 CF_3 ;

[0764] m_D 为1或2;

[0765] v_D 为0、1、2或3;

[0766] 以及

[0767] 例如已知于例如WO-A-99/16744的下式(S4^b)的酰基氨磺酰基苯甲酰胺类,



[0769] 例如以下的化合物:其中

[0770] R_D^5 =环丙基,且 (R_D^4) =2-OMe(“环丙磺酰胺(cyprosulphamide)”,S4-1),

[0771] R_D^5 =环丙基,且 (R_D^4) =5-Cl-2-OMe(S4-2),

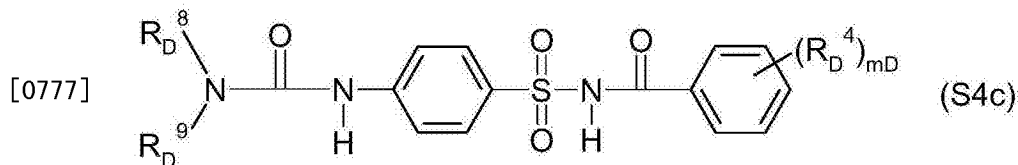
[0772] R_D^5 =乙基,且 (R_D^4) =2-OMe(S4-3),

[0773] R_D^5 =异丙基,且 (R_D^4) =5-Cl-2-OMe(S4-4),和

[0774] R_D^5 =异丙基,且 (R_D^4) =2-OMe(S4-5)

[0775] 以及

[0776] 已知于例如EP-A-365484的式(S4c)的N-酰基氨磺酰基苯基脒类化合物



[0778] 其中

[0779] 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,

[0780] R_D^4 为卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 CF_3 ,

[0781] m_D 为1或2;

[0782] 例如

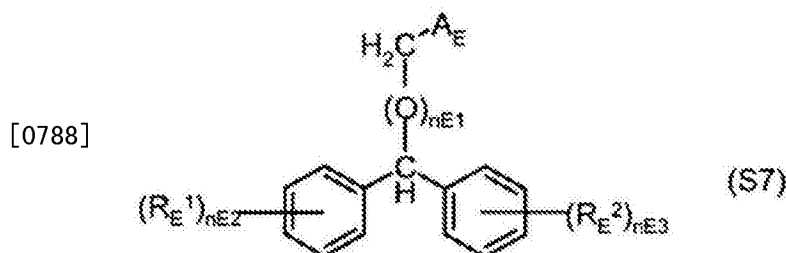
[0783] 1-[4-(N-2-甲氧基苯甲酰基氨磺酰基)苯基]-3-甲基脒、1-[4-(N-2-甲氧基苯甲酰基氨磺酰基)苯基]-3,3-二甲基脒、1-[4-(N-4,5-二甲基苯甲酰基氨磺酰基)苯基]-3-甲基脒。

[0784] S5)来自羟基芳族化合物和芳族-脂族羧酸衍生物类的活性化合物(S5),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中所述。

[0785] S6)1,2-二氢喹喔啉-2-酮类活性化合物(S6),例如1-甲基-3-(2-噻吩基)-1,2-二氢喹喔啉-2-酮、1-甲基-3-(2-噻吩基)-1,2-二氢喹喔啉-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-(二乙氨基)乙基]-6,7-二甲基-3-噻吩-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[0786] WO-A-2005/112630中所述。

[0787] S7)式(S7)的化合物,如W0-A-1998/38856中所述,



[0789] 其中符号和下标具有以下含义:

[0790] RE^1 、 RE^2 各自彼此独立地为卤素、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷基氨基、二-(C₁-C₄)烷基氨基、硝基;

[0791] AE 为 $COOR^3$ 或 $COsR^4$

[0792] RE^3 、 RE^4 各自彼此独立地为氢、(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₄)炔基、氰基烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、苯基、硝基苯基、苄基、卤代苄基、吡啶基烷基或烷基铵,

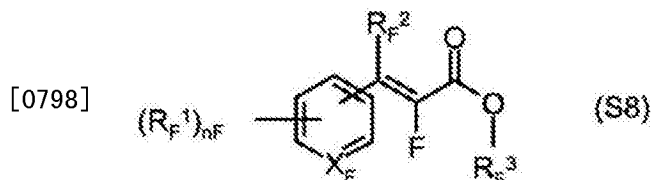
[0793] nE^1 为0或1;

[0794] nE^2 、 nE^3 各自彼此独立地为0、1或2,

[0795] 优选:

[0796] 二苯基甲氧基乙酸、二苯基甲氧基乙酸乙酯、二苯基甲氧基乙酸甲酯(CAS登记号: 41858-19-9)(S7-1)。

[0797] S8)式(S8)的化合物,如W0-A-98/27049中所述,或其盐



[0799] 其中

[0800] X_F 为CH或N,

[0801] 如果 $X_F=N$,则 n_F 为0-4的整数,如果 $X_F=CH$,则 n_F 为0-5的整数, R_F^1 为卤素、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、硝基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₄)烷基磺酰基、(C₁-C₄)烷氧基羰基、任选取代的苯基、任选取代的苯氧基,

[0802] R_F^2 为氢或(C₁-C₄)烷基,

[0803] R_F^3 为氢、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₂-C₄)炔基或芳基,其中上述提及的含碳基团各自为未取代的或被一个或多个——优选至多3个——选自卤素和烷氧基的相同或不同的基团取代;

[0804] 优选以下的化合物或其盐,其中

[0805] X_F 为CH,

[0806] n_F 为0-2的整数,

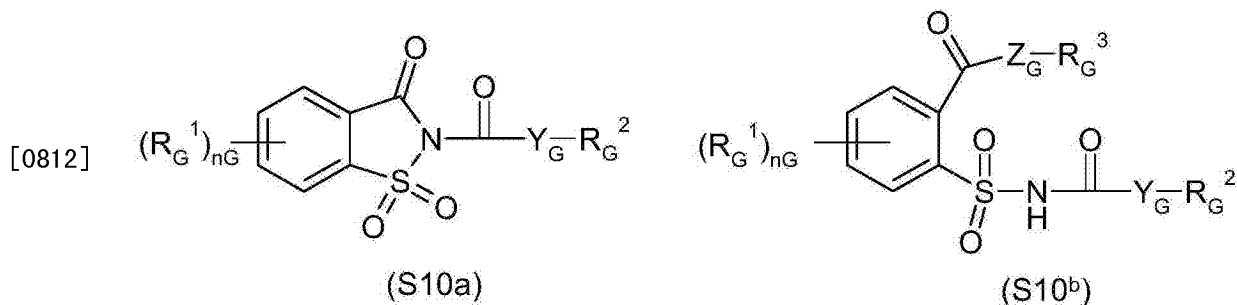
[0807] R_F^1 为卤素、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基,

[0808] R_F^2 为氢或(C₁-C₄)烷基,

[0809] R_F^3 为氢、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₄)烯基、(C₂-C₄)炔基或芳基,其中上述提及的含碳基团各自为未取代的或被一个或多个——优选至多3个——选自卤素和烷氧基的相同或不同的基团取代;

[0810] S9)3-(5-四唑基羰基)-2-噻诺酮类活性化合物(S9),例如1,2-二氢-4-羟基-1-乙基-3-(5-四唑基羰基)-2-噻诺酮(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-噻诺酮(CAS登记号:95855-00-8),如W0-A-1999/000020中所述。

[0811] S10)式(S10a)或(S10^b)的化合物,如W0-A-2007/023719和W0-A-2007/023764中所述



[0813] 其中

[0814] R_G^1 为卤素、(C₁-C₄)烷基、甲氧基、硝基、氰基、CF₃、OCF₃

[0815] Y_G 、 Z_G 各自彼此独立地为O或S,

[0816] n_G 为0-4的整数,

[0817] R_G^2 为(C₁-C₁₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₃-C₆)环烷基、芳基;

[0818] 苄基、卤代苄基,

[0819] R_G^3 为氢或(C₁-C₆)烷基。

[0820] S11)氧基亚氨基化合物类活性化合物(S11),其被称作拌种剂,例如“解草腈(oxabetrinil)”((Z)-1,3-二氧戊环-2-基甲氧基亚氨基(苯基)乙腈)(S11-1),其已知作为拌种安全剂用于黍来抵抗异丙甲草胺(metolachlor)的损害,“氟草肟(fluxofenim)”(1-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟-1-乙酮O-(1,3-二氧戊环-2-基甲基)肟)(S11-2),其已知作为拌种安全剂用于黍来抵抗异丙甲草胺的损害,和“解草胺腈(cyometrinil)”或“CGA-43089”((Z)-氰基甲氧基 亚氨基(苯基)乙腈)(S11-3),其已知作为拌种安全剂用于黍来抵抗异丙甲草胺的损害。

[0821] S12)异硫代苯并二氢吡喃-4-酮类活性化合物(S12),例如[(3-氧代-1H-2-苯并噻喃-4(3H)-亚基)甲氧基]乙酸甲酯(CAS登记号:205121-04-6)(S12-1)以及W0-A-1998/13361中的相关化合物。

[0822] S13)一种或多种选自以下的化合物(S13):

[0823] “萘二甲酸酐”(1,8-萘二甲酸酐)(S13-1),其已知作为拌种安全剂用于玉米来抵抗硫代氨基甲酸酯除草剂的损害,

[0824] “解草啶(fencloirim)”(4,6-二氯-2-苯基嘧啶)(S13-2),其已知作为安全剂用于播种稻中的丙草胺(pretilachlor),

[0825] “解草胺(flurazole)”(2-氯-4-三氟甲基-1,3-噻唑-5-羧酸苄酯)(S13-3),其已

知作为拌种安全剂用于黍来抵抗甲草胺(alachlor)和异丙甲草胺的损害,

[0826] “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),购自American Cyanamid,其已知作为安全剂用于玉米来抵抗咪唑啉酮的损害,

[0827] “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),购自Nitrokemia,其已知作为安全剂用于玉米,

[0828] “MG-838”(CAS登记号:133993-74-5)(1-氧杂-4-氮杂螺[4.5]癸烷-4-二硫代羧酸2-丙烯基酯)(S13-6),购自Nitrokemia,

[0829] “乙拌磷(disulphoton)”(S-2-乙硫基乙基二硫代磷酸0,0-二乙酯)(S13-7),

[0830] “增效磷(dietholate)”(O-苯基硫代磷酸0,0-二乙酯)(S13-8),

[0831] “mephenate”(甲基氨基甲酸4-氯苯酯)(S13-9)。

[0832] S14)除了对有害植物具有除草作用以外,还对作物植物(例如稻)具有安全剂作用的活性化合物,例如,

[0833] “哌草丹(dimepiperate)”或“MY-93”(S-1-甲基-1-苯基乙基哌啶-1-硫代甲酸酯),已知其为安全剂用于稻来抵抗禾草敌(molinate)除草剂的损害,

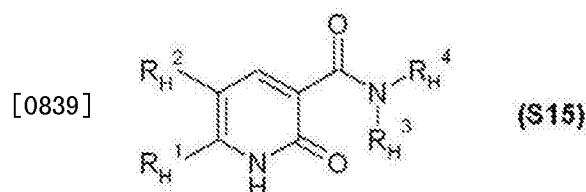
[0834] “杀草隆(daimuron)”或“SK23”(1-(1-甲基-1-苯基乙基)-3-对甲苯基脲),已知其为安全剂用于稻来抵抗唑吡啶磺隆(imazosulphuron)除草剂的损害,

[0835] “苄草隆(cumyluron)”=“JC-940”(3-(2-氯苯基甲基)-1-(1-甲基-1-苯基乙基)脲,参见JP-A-60087254,已知其为安全剂用于稻来抵抗某些除草剂的损害,

[0836] “苯草酮(methoxyphenone)”或“NK049”(3,3'-二甲基-4-甲氧基二苯甲酮),已知其为安全剂用于稻来抵抗某些除草剂的损害,

[0837] “CSB”(1-溴-4-(氯甲基磺酰基)苯),购自Kumiai,(CAS登记号:54091-06-4),已知其为安全剂用于稻来抵抗某些除草剂的损害。

[0838] S15)式(S15)的化合物或其互变异构体



[0840] 如WO-A-2008/131861和WO-A-2008/131860所述,

[0841] 其中

[0842] R_H^1 为(C₁-C₆)卤代烷基且

[0843] R_H^2 为氢或卤素且

[0844] R_H^3 、 R_H^4 各自独立地为氢、(C₁-C₁₆)烷基、(C₂-C₁₆)烯基或(C₂-C₁₆)炔基,

[0845] 其中(C₁-C₁₆)烷基、(C₂-C₁₆)烯基或(C₂-C₁₆)炔基各自是未取代的或被一个或多个选自以下的基团取代:卤素、羟基、氰基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₄)烷基氨基、二[(C₁-C₄)烷基]氨基、[(C₁-C₄)烷氧基]羰基、[(C₁-C₄)卤代烷氧基]羰基、未取代的或取代的(C₃-C₆)环烷基、未取代的或取代的苯基和未取代的或取代的杂环基,

[0846] 或(C₃-C₆)环烷基、(C₄-C₆)环烯基、在其环的一侧稠和4至6元饱和或不饱和碳环的(C₃-C₆)环烷基,或在其环的一侧稠和4至6元饱和或不饱和碳环的(C₄-C₆)环烯基,

[0847] 其中最后提及的4个基团各自是未取代的或被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、羟基、氰基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₄)烷基氨基、二[(C₁-C₄)烷基]氨基、[(C₁-C₄)烷氧基]羰基、[(C₁-C₄)卤代烷氧基]羰基、未取代的或取代的(C₃-C₆)环烷基、未取代的或取代的苯基和未取代的或取代的杂环基，

[0848] 或

[0849] R³为(C₁-C₄)烷氧基、(C₂-C₄)烯氧基、(C₂-C₆)炔氧基或(C₂-C₄)卤代烷氧基且

[0850] R⁴为氢或(C₁-C₄)烷基或

[0851] R³和R⁴与直接相连的氮原子一起代表4至8元杂环，其除了氮原子以外，还可含有其他环杂原子，优选最多两个其他选自N、O和S的杂环原子，且其是未取代的或被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基和(C₁-C₄)烷硫基的基团取代。

[0852] S16)主要用作除草剂，此外还对作物植物具有安全剂作用的活性化合

[0853] 物，例如

[0854] (2,4-二氯苯氧基)乙酸(2,4-D)、(4-氯苯氧基)乙酸、(R,S)-2-(4-氯-邻甲苯氧基)丙酸(2-甲-4-氯丙酸(mecoprop))、4-(2,4-二氯苯氧基)丁酸(2,4-DB)、(4-氯-邻甲苯氧基)乙酸(MCPA)、

[0855] 4-(4-氯-邻甲苯氧基)丁酸、4-(4-氯苯氧基)丁酸、3,6-二氯-2-甲氧基苯甲酸(麦草畏(dicamba))、3,6-二氯-2-甲氧基苯甲酸1-(乙氧基羰基)乙酯(lactidichlor-ethyl)。

[0856] 最优选的作为改进作物植物相容性的化合物[组分(b')]为解草酯、解草唑、双苯恶唑酸、吡唑解草酯、解草啉、苄草隆、S4-1和S4-5，并且特别强调的是解草酯和吡唑解草酯。

[0857] 令人惊讶地，现已发现，上文列出的通式(I)的化合物和选自组(b')的安全剂(解毒剂)的上述活性化合物结合物兼具极好的有用植物耐受性和特别高的除草活性，并可用于多种作物中——特别是谷类(尤其是小麦)中，以及大豆、马铃薯、玉米和稻——用于选择性防治杂草。

[0858] 在本文中，被认为出人意料的是，在许多已知的能够抵抗除草剂对作物植物的损害效应的安全剂或解毒剂中，尤其是上文列出的组(b')的化合物适于补偿——几乎完全地补偿——式(I)化合物对作物植物的损害效应，同时不对抵抗杂草的除草活性具有任何关键的不利效应。

[0859] 此处可强调选自组(b')的特别优选和最优选的结合物组分的特别有利的效应，特别是对作为作物植物的谷类植物(例如小麦、大麦和黑麦，以及玉米和稻)的温和处理。

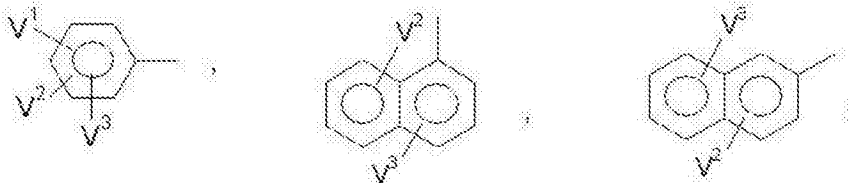
[0860] 式(I)提供了本发明化合物的宽泛定义。对上下文所示式中给出的基团的优选的取代基或基团范围说明如下：

[0861] W优选代表氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基，任选被C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、氟、氯、三氟甲基或C₃-C₆环烷基单取代至二取代的C₃-C₆环烷基，C₁-C₆烷氧基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基或氰基，

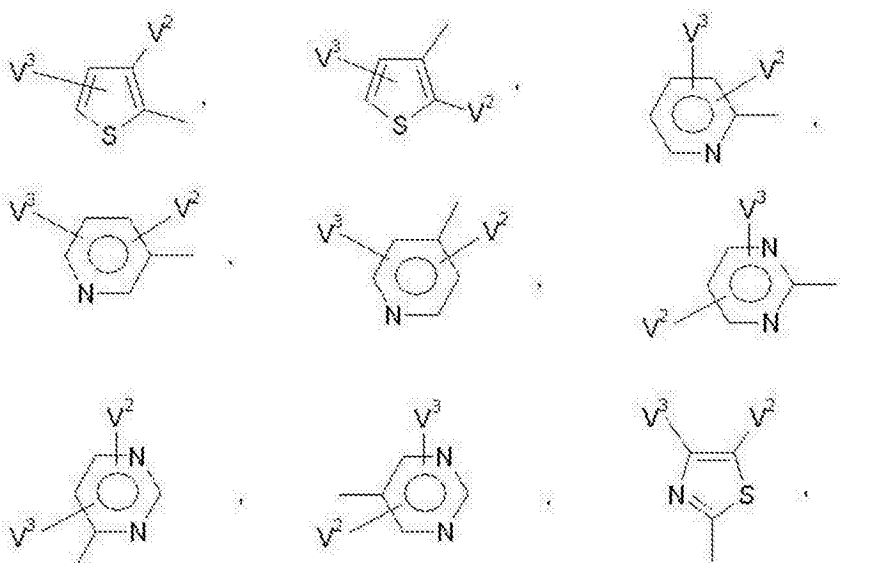
[0862] X优选代表卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基，任选被C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、氟、氯、三氟甲基或C₃-C₆环烷基单取代至二取代的C₃-C₆环烷基，C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧

基、C₃-C₆烯氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₃-C₆卤代烯氧基、硝基或氰基，

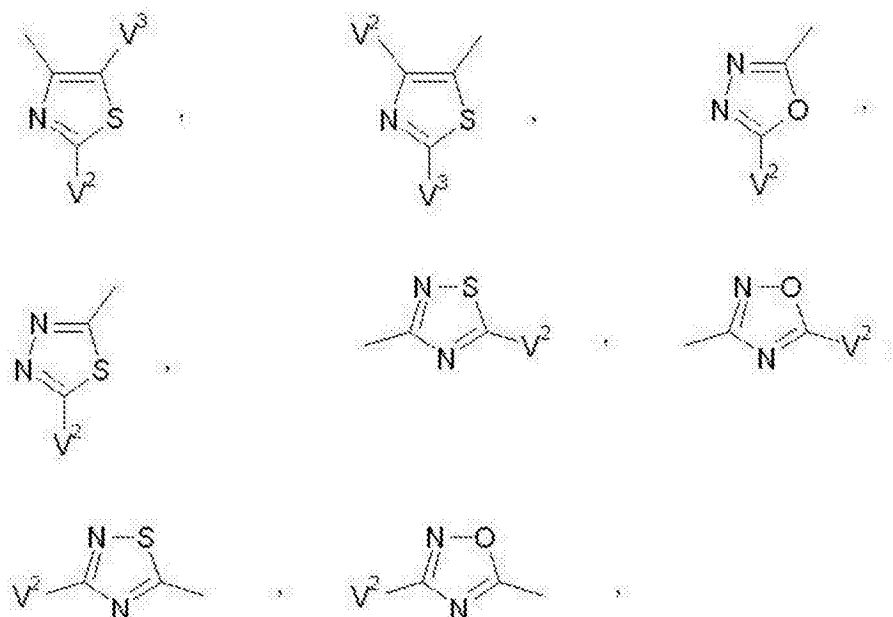
[0863] Y和Z彼此独立地优选代表氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基，任选被C₁-C₂烷基、C₁-C₂烷氧基、氟、氯、三氟甲基或C₃-C₆环烷基单取代至二取代的C₃-C₆环烷基，C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、氰基、或代表以下(杂)芳基之一



[0864]



[0865]



[0866] 其中在(杂)芳基的情况下，基团Y或Z中只有一个可代表(杂)芳基，

[0867] V¹优选代表氢、卤素、C₁-C₁₂烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基、硝基、氰基，或代表苯基、苯氧基、苯氧

基-C₁-C₄烷基、苯基-C₁-C₄烷氧基、苯硫基-C₁-C₄烷基或苯基-C₁-C₄烷硫基,其各自任选被卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基、硝基或氰基单取代或多取代,
 [0868] V²和V³彼此独立地优选代表氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₄卤代烷基或C₁-C₄卤代烷氧基,

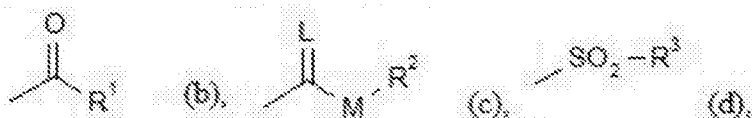
[0869] A优选代表卤素,

[0870] B优选代表卤素或连接至与A相同的碳原子的键,

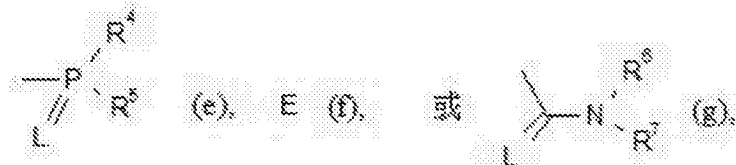
[0871] 条件为A和B位于3'位和/或4'位,

[0872] D优选代表NH或氧,

[0873] G优选代表氢(a)或代表以下基团之一



[0874]



[0875] 其中

[0876] E代表金属离子或铵离子,

[0877] L代表氧或硫,且

[0878] M代表氧或硫,

[0879] R¹优选代表各自任选被卤素或氰基取代的C₁-C₂₀烷基、C₂-C₂₀烯基、C₁-C₈烷氧基-C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷硫基-C₁-C₈烷基或多-C₁-C₈烷氧基-C₁-C₈烷基;或代表任选被卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代的C₃-C₈环烷基,其中任选一个或两个不直接相邻的亚甲基基团被氧和/或硫替代,

[0880] 代表任选被卤素、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基或C₁-C₆烷基磺酰基取代的苯基,

[0881] 代表任选被卤素、硝基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆卤代烷氧基取代的苯基-C₁-C₆烷基,

[0882] 代表任选被卤素或C₁-C₆烷基取代的具有一个或两个选自氧、硫和氮的杂原子的5元或6元杂芳基,

[0883] 代表任选被卤素或C₁-C₆烷基取代的苯氧基-C₁-C₆烷基,或

[0884] 代表任选被卤素、氨基或C₁-C₆烷基取代的具有一个或两个选自氧、硫和氮的杂原子的5元或6元杂芳氧基-C₁-C₆烷基,

[0885] R²优选代表各自任选被卤素或氰基取代的C₁-C₂₀烷基、C₂-C₂₀烯基、C₁-C₈烷氧基-C₂-C₈烷基或多-C₁-C₈烷氧基-C₂-C₈烷基,或

[0886] 代表任选被卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代的C₃-C₈环烷基,

[0887] 代表各自任选被卤素、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆卤代烷氧基取代的苯基或苄基,

[0888] R^3 优选代表任选被卤素取代的 C_1 - C_8 烷基,或者各自任选被卤素、 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、氰基或硝基取代的苯基或苄基,

[0889] R^4 和 R^5 彼此独立地优选代表各自任选被卤素取代的 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,或代表各自任选被卤素、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,

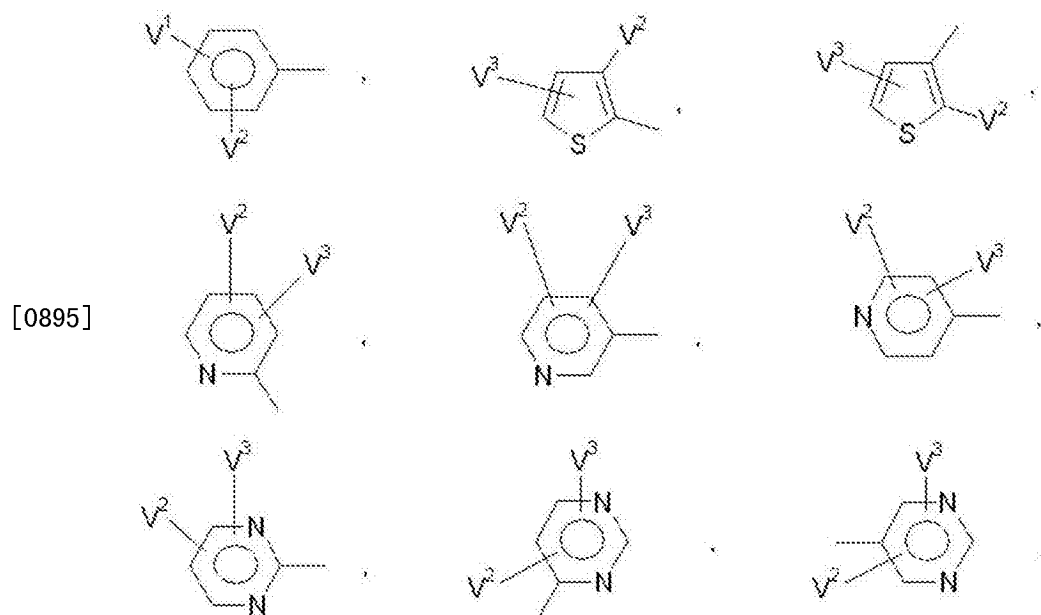
[0890] R^6 和 R^7 彼此独立地优选代表氢,代表各自任选被卤素或氰基取代的 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_3 - C_8 烯基或 C_1 - C_8 烷氧基- C_2 - C_8 烷基,代表各自任选被卤素、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 卤代烷基或 C_1 - C_8 烷氧基取代的苯基或苄基,或一起代表任选被 C_1 - C_6 烷基取代的 C_3 - C_6 亚烷基基团,其中任选一个亚甲基基团被氧或硫替代。

[0891] 在作为优选提及的基团定义中,卤素代表氟、氯、溴和碘,特别是氟、氯和溴。

[0892] W特别优选代表氢、氯、溴、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基,任选被甲基、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,

[0893] X特别优选代表氯、溴、碘、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基,任选被甲基、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,

[0894] Y和Z彼此独立地特别优选代表氢、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,或代表以下(杂)芳基基团之一

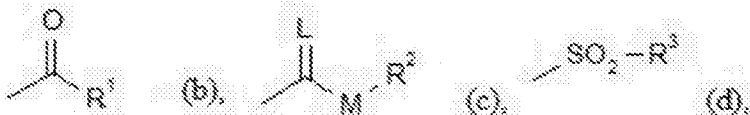


[0896] 其中在(杂)芳基的情况下,基团Y或Z中只有一个可代表(杂)芳基,

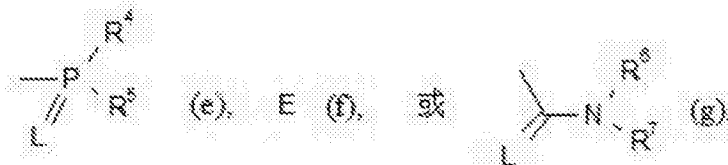
[0897] V^1 特别优选代表氢、氟、氯、溴、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、硝基、氰基,或任选被氟、氯、溴、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_2 卤代烷基、 C_1 - C_2 卤代烷氧基、硝基或氰基单取代或二取代的苯基,

[0898] V^2 和 V^3 彼此独立地特别优选代表氢、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,

- [0899] A特别优选代表氟或氯，
 [0900] B特别优选代表氟、氯或连接至与A相同碳原子的键，
 [0901] 条件为A和B位于3'位和/或4'位，
 [0902] D特别优选代表NH或氧，
 [0903] G特别优选代表氢(a)或代表以下基团之一



[0904]



- [0905] 其中
 [0906] E代表金属离子或铵离子，
 [0907] L代表氧或硫，且
 [0908] M代表氧或硫，
 [0909] R^1 特别优选代表 $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{16}$ 烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷硫基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或多- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，其各自任选被氟或氯单取代至三取代；或代表任选被氟、氯、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷氧基单取代或二取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基，并且其中任选一个或两个不直接相邻的亚甲基被氧和/或硫替代，
 [0910] 代表任选被氟、氯、溴、氰基、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 卤代烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷硫基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基磺酰基单取代至三取代的苯基，
 [0911] 代表任选被氟、氯、溴、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 卤代烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 卤代烷氧基单取代或二取代的苯基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，
 [0912] 代表吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基或噻吩基，其各自任选被氟、氯、溴或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基单取代或二取代，
 [0913] 代表任选被氟、氯、溴或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基单取代或二取代的苯氧基- $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基，
 [0914] 代表吡啶基氧基- $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、嘧啶基氧基- $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基或噻唑基氧基- $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基，其各自任选被氟、氯、溴、氨基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基单取代或二取代，
 [0915] R^2 特别优选代表 $\text{C}_1\text{-C}_{16}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{16}$ 烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基- $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基或多- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基- $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烷基，其各自任选被氟或氯单取代至三取代，
 [0916] 代表任选被氟、氯、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基单取代或二取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基，或
 [0917] 代表各自任选被氟、氯、溴、氰基、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 卤代烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 卤代烷氧基单取代至三取代的苯基或苄基，
 [0918] R^3 特别优选代表任选被氟或氯单取代至三取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，或代表各自任选被氟、氯、溴、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 卤代烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 卤代烷基、氰基或硝基单取代或二取代的苯基或苄基，
 [0919] R^4 和 R^5 彼此独立地特别优选代表 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氨基、二($\text{C}_1\text{-C}_6$ 或

基)氨基、C₁-C₆烷硫基或C₃-C₄烯硫基,其各自 任选被氟或氯单取代至三取代;或代表苯基、苯氧基或苯硫基,其各自任选被氟、氯、溴、硝基、氰基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃卤代烷氧基、C₁-C₃烷硫基、C₁-C₃卤代烷硫基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃卤代烷基单取代或二取代,

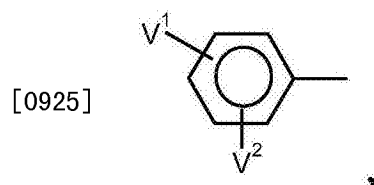
[0920] R⁶和R⁷彼此独立地特别优选代表氢;代表C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆烯基或C₁-C₆烷氧基-C₂-C₆烷基,其各自任选被氟或氯单取代至三取代;代表苯基或苄基,其各自任选被氟、氯、溴、C₁-C₅卤代烷基、C₁-C₅烷基或C₁-C₅烷氧基单取代至三取代;或一起代表任选被C₁-C₄烷基取代的C₃-C₆亚烷基基团,其中任选一个亚甲基基团被氧或硫替代。

[0921] 在作为特别优选提及的基团定义中,卤素代表氟、氯和溴,特别是氟和氯。

[0922] W极特别优选代表氢、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,

[0923] X极特别优选代表氯、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,

[0924] Y和Z彼此独立地极特别优选代表氢、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、氰基或苯基基团



[0926] 其中在苯基的情况下,基团Y或Z中只有一个可代表苯基,

[0927] V¹极特别优选代表氢、氟或氯,

[0928] V²极特别优选代表氢、氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基或三氟甲基,

[0929] A极特别优选代表氟,

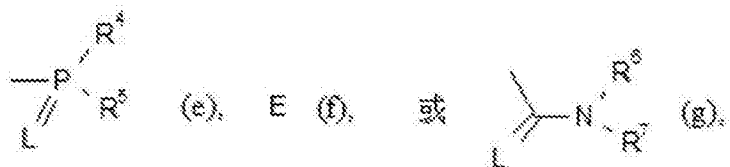
[0930] B极特别优选代表氟或连接到与A相同碳原子的键,

[0931] D极特别优选代表NH或氧,

[0932] G极特别优选代表氢(a)或以下基团之一



[0933]



[0934] 其中

[0935] E代表金属离子或铵离子,

[0936] L代表氧或硫,且

[0937] M代表氧或硫,

[0938] R¹极特别优选代表各自任选被氟或氯单取代至三取代的C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、

C₁-C₄烷氧基-C₁-C₂烷基、C₁-C₄烷硫基-C₁-C₂烷基,或代表任选被氟、氯、甲基、乙基或甲氧基单取代的C₃-C₆环烷基,

[0939] 代表任选被氟、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二取代的苯基,

[0940] 代表各自任选被氯、溴或甲基单取代的呋喃基、噻吩基或吡啶基,

[0941] R²极特别优选代表各自任选被氟或氯单取代至三取代的C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基或C₁-C₄烷氧基-C₂-C₄烷基,

[0942] 代表环戊基或环己基,

[0943] 或代表各自任选被氟、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二取代的苯基或苄基,

[0944] R³极特别优选代表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,或代表任选被氟、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,

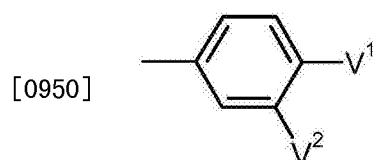
[0945] R⁴和R⁵彼此独立地极特别优选代表C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄烷硫基,或代表各自任选被氟、氯、溴、硝基、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基单取代的苯基、苯氧基或苯硫基,

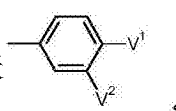
[0946] R⁶和R⁷彼此独立地极特别优选代表氢,代表C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₄烷氧基、C₃-C₄烯基或C₁-C₄烷氧基-C₂-C₄烷基;代表任选被氟、氯、溴、甲基、甲氧基或三氟甲基单取代或二取代的苯基;或一起 代表C₅-C₆亚烷基基团,其中任选一个亚甲基基团被氧或硫替代。

[0947] W尤其优选代表氢、氯、溴、甲基、乙基或甲氧基(强调氢、甲基或乙基),

[0948] X尤其优选代表氯、溴、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基(强调氯、甲基或乙基),

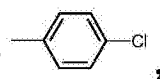
[0949] Y和Z彼此独立地尤其优选代表氢、氯、溴、甲基、三氟乙氧基或代表基团

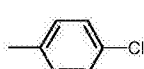
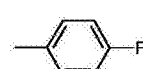
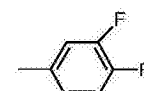
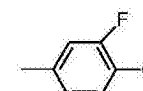


[0951] 其中在此情况下,基团Y或Z中只有一个可代表 ,

[0952] V¹尤其优选代表氟或氯,

[0953] V²尤其优选代表氢、氟或氯(强调氢,还强调氟),

[0954] (强调地,Y代表氢、甲基、溴、氯、三氟乙氧基、,

[0955] 强调地,Z代表氢、溴、, , , ) ,

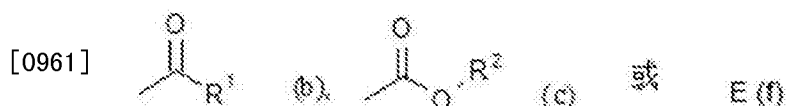
[0956] A尤其优选代表氟,

[0957] B尤其优选代表氟或键,

[0958] 其中A和B连接到4'-位的相同碳原子,

[0959] D尤其优选代表NH或氧,

[0960] G尤其优选代表氢(a)或以下基团之一



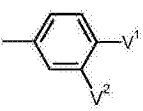
[0962] (强调地,G代表基团(a)、(b)或(c)),

[0963] 其中

[0964] E代表金属离子或铵离子,

[0965] R¹尤其优选代表C₁-C₁₀烷基、C₁-C₄烷氧基-C₁-C₂烷基、C₃-C₆环烷基,代表任选被氯单取代的苯基,或代表噻吩基,(强调C₁-C₁₀烷基),

[0966] R²尤其优选代表C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基或苄基,(强调C₁-C₁₀烷基)。

[0967] 特别强调如下的化合物:其中Z代表 , 且具有尤其优选的基团W、X、Y、V¹、

V²、A、B、D、G、E、R¹和R²。

[0968] 上述宽泛或优选的基团定义或说明可按需要相互组合,即包括各范围和优选范围之间的组合。它们既适用于终产物,也相应地适用于前体和中间体。

[0969] 本发明优选其中存在上文作为优选所列的(优选的)定义的组合的式(I)化合物。

[0970] 本发明特别优选其中存在上文作为更优选所列的定义的组合的式(I)化合物。

[0971] 本发明极特别优选其中存在上文作为甚至更优选所列的定义的组合的式(I)化合物。

[0972] 本发明尤其优选含有上文作为尤其优选所列的含意的组合的式(I)化合物。

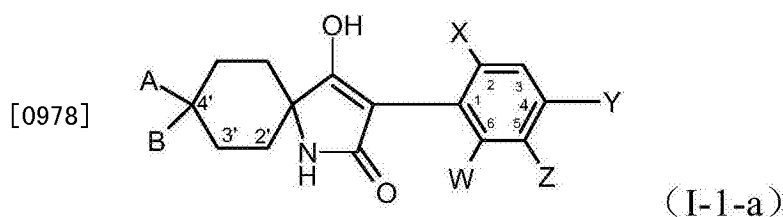
[0973] 强调的是其中G代表氢的式(I)化合物。

[0974] 饱和或不饱和的烃基,例如烷基、亚烷基或烯基,可各自尽可能为直链的或支链的;包括与杂原子的结合,例如,烷氧基中的烷基。

[0975] 除非另有指明,任选被取代的基团可为单取代的或多取代的,其中在多取代的情况下,所述取代基可相同或不同。

[0976] 除在制备实施例中提及的化合物外,可特别提及以下式(I-1-a)的化合物:

[0977] 表1



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

[0979]

[0980]

A	B	X	W	Y	Z
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
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

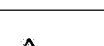
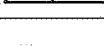
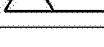
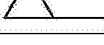
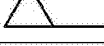
[0981]

A	B	X	W	Y	Z
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
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

[0982]

A	B	X	W	Y	Z
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
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

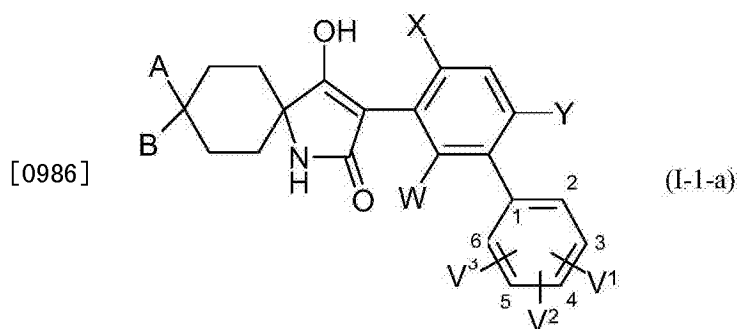
[0983]

A	B	X	W	Y	Z
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
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

[0984]

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

[0985] 此外,除在实施例中提及的化合物,还可提及以下式(I-1-a)的化合物:



[0987] 表2

[0988]

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

[0989]

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
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	C1	H	4-F	3-OCH ₃	H
F	F	H	C1	H	2-F	4-F	5-F
F	F	H	C1	H	2-F	4-F	6-F
F	F	H	C1	H	2-F	4-Cl	5-F
F	F	H	C1	H	2-F	5-Cl	4-F
F	F	H	C1	H	3-F	4-F	5-F
F	F	H	C1	H	3-Cl	4-Cl	H
F	F	H	C1	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	H	C1	H	4-CN	H	H
F	F	H	C1	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

[0990]

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
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
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

[0991]

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
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

[0992]

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
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

[0993] 表3

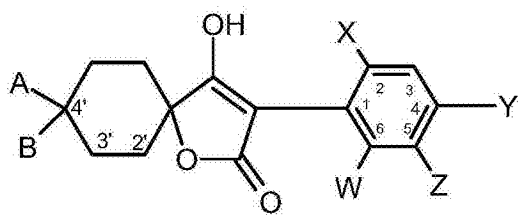
[0994] X、W、Y和Z如表1和2中所示

[0995] A=F; B=键

[0996] 除了在制备实施例中提及的化合物,可特别提及以下式(I-2-a)的化合物:

[0997] 表4

[0998]



(I-2-a)

[0999]

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

[1000]

A	B	X	W	Y	Z
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
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
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

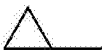
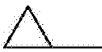
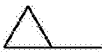
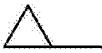
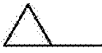
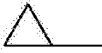
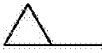
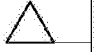
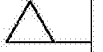
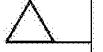
[1001]

A	B	X	W	Y	Z
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
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

[1002]

A	B	X	W	Y	Z
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
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

[1003]

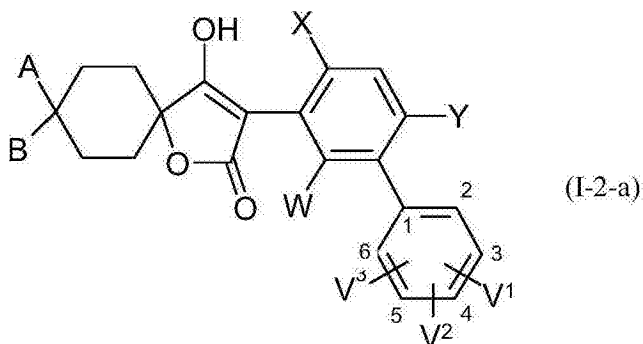
A	B	X	W	Y	Z
F	F	CH ₃	CH ₃	I	H
F	F	C ₂ H ₅	CH ₃	I	H
F	F	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	I	H
F	F	Cl	CH ₃	I	H
F	F	Cl	C ₂ H ₅	I	H
F	F	CH ₃	H	I	CH ₃
F	F	CH ₃	CH ₃	H	I
F	F	I	H	H	CH ₃
F	F	C ₂ H ₅	H	H	H
F	F		H	H	H
F	F		CH ₃	H	H
F	F		H	CH ₃	H
F	F		C ₂ H ₅	H	H
F	F		CH ₃	CH ₃	H
F	F		C ₂ H ₅	CH ₃	H
F	F		CH ₃	Cl	H
F	F		C ₂ H ₅	Cl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

[1004]

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

[1005] 此外,除实施例中提及的化合物,可提及以下式(I-2-a)的化合物:

[1006]



[1007] 表5

[1008]

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

[1009]

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

F	F	H	C1	H	4-CF ₃	3-F	H
F	F	H	C1	H	4-CN	H	H
F	F	H	C1	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

[1010]

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
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
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

[1011]

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
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
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

[1012]

A	B	W	X	Y	V ¹	V ²	V ³
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

[1013] 表6

[1014] X、W、Y和Z如表4和5所示

[1015] A=F; B=键

[1016] 文献中已描述了如何可通过添加铵盐来提高各活性化合物的作用。然而,所述盐为用作清洁剂的盐(例如W095/017817),或为具有相对长链烷基取代基和/或芳基取代基并其以透化方式作用或提高活性化合物溶解度的盐(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/或相应组合物的某些应用。在其他情形中,所述盐为磺酸的盐,其中其酸部分对昆虫具有麻痹作用(US2842476)。例如,描述了通过硫酸铵来提高例如除草剂草甘膦(glyphosate)和草丁膦(phosphinothricin)及苯基取代的环状酮烯醇的作用(例如US6645914、EP-A20036106、W007/068427)。杀昆虫剂作用的相应提高在W007/068428中已有描述。

[1017] 还描述了硫酸铵作为配制助剂用于某些活性化合物和应用的用途(W092/16108),但是硫酸铵在其中的目的是为了稳定制剂,而不是为了提高所述作用。

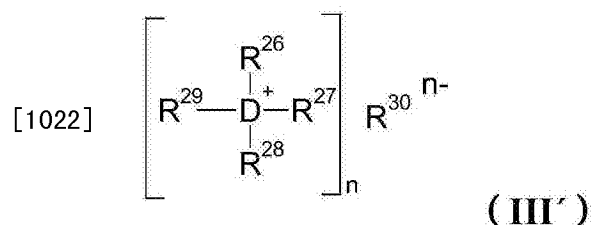
[1018] 出人意料地,现还发现:选自式(I)的卤素取代的螺环酮烯醇类的杀虫剂和/或杀螨剂和/或杀线虫剂和/或除草剂和/或杀真菌剂的活性可通过向施用溶液中添加铵盐或磷

盐、或通过这些盐掺入含有式(I)的卤素取代的螺环酮烯醇类的制剂中而显著提高。因此,本发明提供了铵盐或磷盐用于提高作物保护组合物的作用的用途,所述作物保护组合物含有除草的和/或杀虫的和/或杀螨的和/或杀线虫的和/或杀真菌活性的式(I)的卤素取代的螺环酮烯醇作为其活性化合物。本发明还提供了含有除草的和/或杀螨的和/或杀昆虫的和/或杀线虫的和/或杀真菌活性的式(I)的卤素取代的螺环酮烯醇和提高作用的铵盐或磷盐的组合物,该组合物不仅包括配制型(formulated)活性化合物,还包括即用型组合物(喷雾液剂)。最后,本发明还提供所述组合物用于防治昆虫有害物和/或叶螨和/或线虫和/或不想要的植物和/或微生物的用途。

[1019] 式(I)化合物具有较宽的杀昆虫和/或杀螨和/或杀线虫和/或杀真菌和/或除草活性,但是,独立地活性和/或植物耐受性仍有待改进。

[1020] 所述活性化合物可以较宽的浓度范围用于本发明组合物中。制剂中活性化合物的浓度通常为0.1-50重量%。

[1021] 式(III')提供了根据本发明提高含有脂肪酸生物合成抑制剂的作物保护组合物的活性的铵盐和磷盐的定义



[1023] 其中

[1024] D代表氮或磷,

[1025] D优选代表氮,

[1026] R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 彼此独立地代表氢;或各自任选取代的 C_1 - C_8 烷基或单不饱和或多不饱和的任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基,其中所述取代基可选自卤素、硝基和氰基,

[1027] R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 彼此独立地优选代表氢,或各自任选取代的 C_1 - C_4 烷基,其中所述取代基可选自卤素、硝基和氰基,

[1028] R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 彼此独立地特别优选代表氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,

[1029] R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 极特别优选代表氢,

[1030] n代表1、2、3或4,

[1031] n优选代表1或2,

[1032] R^{30} 代表无机阴离子或有机阴离子,

[1033] R^{30} 优选代表碳酸氢根、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,

[1034] R^{30} 特别优选代表乳酸根、硫酸根、硝酸根、硫代硫酸根、硫氰酸根、草酸根或甲酸根,

[1035] R^{30} 极特别优选代表硫酸根。

[1036] 式(III')的铵盐和磷盐可在较宽的浓度范围内使用以提高含有酮烯醇的作物保

护组合物的活性。一般而言,铵盐或磷盐以0.5-80mmol/l、优选0.75-37.5mmol/l、特别优选1.5-25mmol/l的浓度用在即用型作物保护组合物中。对于配制型产品,制剂中铵盐和/或磷盐浓度如下选择以使在将该制剂稀释至所需的活性化合物浓度后,其值在所述宽泛的、优选的或特别优选的范围内。此处所述制剂中盐的浓度通常为1-50重量%。

[1037] 在本发明的一个优选实施方案中,通过向作物保护组合物中既添加铵盐和/或磷盐,另外还添加渗透剂来提高活性。认为完全出人意料的是,甚至在这些情况下也可观察到甚至更大提高的活性。因此本发明还提供了渗透剂和铵盐和/或磷盐的结合物用于提高作物保护组合物的活性的用途,所述作物保护组合物含有具有杀昆虫和/或杀螨和/或杀线虫和/或除草和/或杀真菌活性的式(I)的卤素取代的螺环酮烯醇作为活性化合物。本发明还提供含有除草和/或杀螨和/或杀昆虫和/或杀线虫和/或杀真菌活性的式(I)的卤素取代的螺环酮烯醇、渗透剂及铵盐和/或磷盐的组合物,所述组合物不仅包括配制型活性化合物还包括即用型组合物(喷雾液)。最后,本发明还提供所述组合物用于防治昆虫有害物和/或叶螨和/或线虫和/或不想要的植物和/或微生物的用途。

[1038] 本发明中适宜的渗透剂为通常用于改进农业化学活性化合物渗入植物中的所有那些物质。在本文中,通过渗透剂从含水喷雾液和/或从喷雾涂层渗入植物表皮并从而提高活性化合物在表皮中的移动性的能力来定义渗透剂。可使用文献(Baur et al., 1997, Pesticide Science 51, 131-152)中所述的方法来确定该特性。

[1039] 适宜的渗透剂有例如烷醇烷氧基化物。本发明的渗透剂为式(IV')的烷醇烷氧基化物

[1040] $R-O-(-AO)_v-R'$ (IV')

[1041] 其中

[1042] R代表具有4-20个碳原子的直链或支链烷基,

[1043] R'代表氢、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,

[1044] AO代表氧化亚乙基基团、氧化亚丙基基团、氧化亚丁基基团,或者代表氧化亚乙基和氧化亚丙基基团或氧化亚丁基基团的混合物,并且

[1045] v代表数字2-30。

[1046] 一类优选的渗透剂为下式的烷醇烷氧基化物

[1047] $R-O-(-EO)_n-R'$ (IV'-a)

[1048] 其中

[1049] R具有上文给出的含义,

[1050] R'具有上文给出的含义,

[1051] EO代表 $-CH_2-CH_2-O-$,且

[1052] n代表数字2-20。

[1053] 另一类优选的渗透剂为下式的烷醇烷氧基化物

[1054] $R-O-(-EO)_p-(-PO)_q-R'$ (IV'-b)

[1055] 其中

[1056] R具有上文给出的含义,

[1057] R'具有上文给出的含义,

[1058] EO代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,

[1059] PO代表
$$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH---O---} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array},$$

[1060] p代表数字1-10,并且

[1061] q代表数字1-10。

[1062] 又一类优选的渗透剂为下式的烷醇烷氧基化物

[1063] $\text{R-O-}(-\text{PO-})_r(-\text{EO-})_s\text{R}'$ (IV'-c)

[1064] 其中

[1065] R具有上文给出的含义,

[1066] R'具有上文给出的含义,

[1067] EO代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,

[1068] PO代表
$$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH---O---} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array},$$

[1069] r代表数字1-10,并且

[1070] s代表数字1-10。

[1071] 又一类优选的渗透剂为下式的烷醇烷氧基化物

[1072] $\text{R-O-}(-\text{EO-})_p(-\text{BO-})_q\text{R}'$ (IV'-d)

[1073] 其中

[1074] R和R'具有上文给出的含义,

[1075] EO代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,

[1076] BO代表
$$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH---O---} \\ | \\ \text{CH}_3,$$

[1077] p代表数字1-10,并且

[1078] q代表数字1-10。

[1079] 又一类优选的渗透剂为下式的烷醇烷氧基化物

[1080] $\text{R-O-}(-\text{BO-})_r(-\text{EO-})_s\text{R}'$ (IV'-e)

[1081] 其中

[1082] R和R'具有上文给出的含义,

[1083] BO代表
$$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH---O---} \\ | \\ \text{CH}_3,$$

[1084] EO代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,

[1085] r代表数字1-10,并且

[1086] s代表数字1-10。

[1087] 又一类优选的渗透剂为下式的烷醇烷氧基化物

[1088] $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_t-\text{CH}_2-\text{O-}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O-})_u\text{R}'$ (IV'-f)

[1089] 其中

[1090] R'具有上文给出的含义,

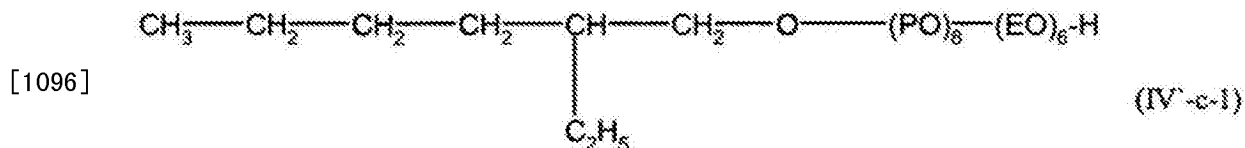
[1091] t代表数字8-13,并且

[1092] u代表数字6-17。

[1093] 在以上给出的式中,

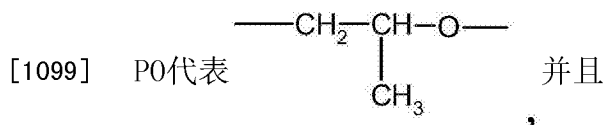
[1094] R优选代表丁基、异丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、正辛基、异辛基、2-乙基己基、壬基、异壬基、癸基、正十二烷基、异十二烷基、月桂基、肉豆蔻基、异十三烷基、三甲基壬基、棕榈基、硬脂基或二十烷基。

[1095] 作为式(IV'-c)的烷醇烷氧基化物的一个实例可提及下式的2-乙基己基烷氧基化物



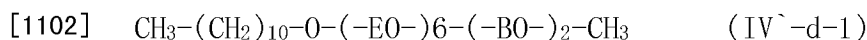
[1097] 其中

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



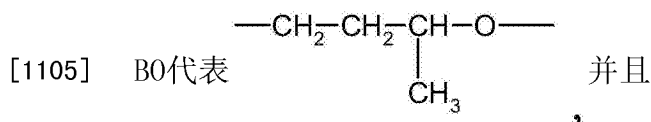
[1100] 数字8和6代表平均值。

[1101] 作为式(IV'-d)的烷醇烷氧基化物的一个实例可提及下式



[1103] 其中

[1104] EO代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,



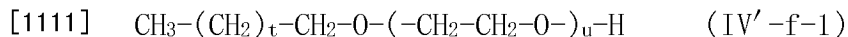
[1106] 数字10、6和2代表平均值。

[1107] 特别优选的式(IV'-f)的烷醇烷氧基化物为该式化合物,其中

[1108] t代表数字9-12,并且

[1109] u代表数字7-9。

[1110] 可极特别优选提及式(IV'-f-1)的烷醇烷氧基化物



[1112] 其中

[1113] t代表平均值10.5,且

[1114] u代表平均值8.4。

[1115] 上式给出了烷醇烷氧基化物的宽泛定义。这些物质为具有不同链长的所述类型的物质的混合物。因此其下标为也可为偏离整数的平均值。

[1116] 所述式的烷醇烷氧基化物为已知的并且其中一些为市售得到或可通过已知方法制备(参见W098/35553、W000/35278和EP-A0681865)。

[1117] 适当的渗透剂还包括例如提高式(I)化合物在喷雾涂布中的利用率的物质。所述

物质包括例如矿物油和植物油。适宜的油为通常可用于农业化学组合物中的改性的或未改性的所有矿物油或植物油。可提及的实例有向日葵油、油菜籽油、橄榄油、蓖麻油、菜籽油 (colza oil)、玉米籽油、棉籽油和豆油,或所述油的酯。优选油菜籽油、向日葵油及其甲酯或乙酯。

[1118] 本发明组合物中渗透剂的浓度可在宽的范围内变化。对于配制型作物保护组合物,渗透剂的浓度通常为1-95重量%、优选1-55重量%、特别优选15-40重量%。在即用型组合物(喷雾液)中,所述浓度通常在0.1和10g/l之间,优选0.5和5g/l之间。

[1119] 本发明的作物保护组合物还可含有其他组分,例如表面活性剂和/或分散助剂或乳化剂。

[1120] 适宜的非离子表面活性剂和/或分散助剂包括通常可用于农业化学组合物中的该类型的所有物质。可优选提及聚环氧乙烷-环氧丙烷嵌段共聚物、直链醇的聚乙二醇醚、脂肪酸与环氧乙烷和/或环氧丙烷的反应产物,以及聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇与聚乙烯吡咯烷酮的共聚物,及(甲基)丙烯酸与(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,它们任选可被磷酸化并任选可用碱中和,可提及的实例有山梨糖醇乙氧基化物,以及聚氧亚烷基胺衍生物。

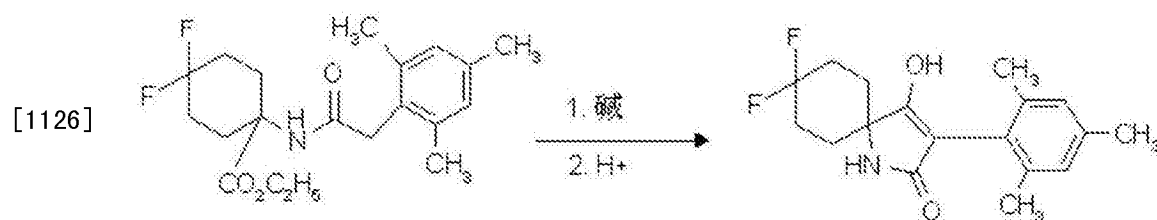
[1121] 适当的阴离子表面活性剂包括通常可用于农业化学组合物中的该类型的所有物质。优选烷基磺酸或烷基芳基磺酸的碱金属盐及碱土金属盐。

[1122] 又一组优选的阴离子表面活性剂和/或分散助剂为在植物油中具有低溶解度的以下盐:聚苯乙烯磺酸盐、聚乙烯磺酸盐、萘磺酸-甲醛缩合产物的盐,萘磺酸、酚磺酸及甲醛的缩合产物的盐,以及木素磺酸的盐。

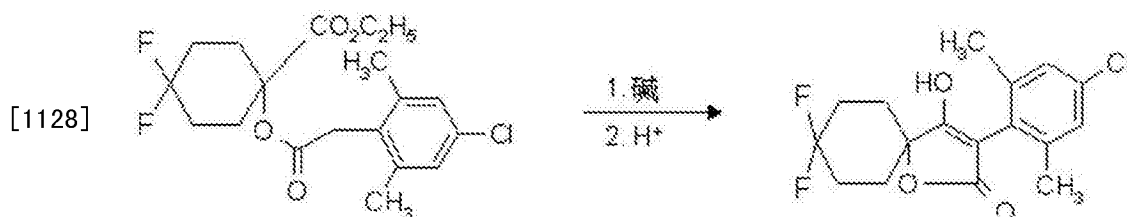
[1123] 本发明制剂中可含有的适当的添加剂有乳化剂、泡沫抑制剂、防腐剂、抗氧化剂、着色剂及惰性填充材料。

[1124] 优选的乳化剂有乙氧基化壬基酚、烷基酚与环氧乙烷和/或环氧丙烷的反应产物、乙氧基化芳基烷基酚,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,可提及的实例有脱水山梨糖醇衍生物,例如聚环氧乙烷-脱水山梨糖醇脂肪酸酯,和脱水山梨糖醇脂肪酸酯。

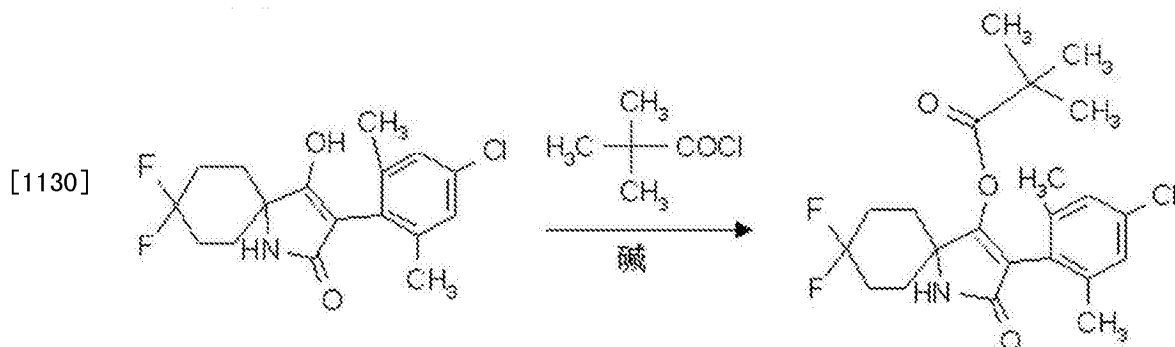
[1125] 根据方法(A),使用例如N-[(2,4,6-三甲基)苯乙酰基]-1-氨基-4,4'-二氟环己烷羧酸乙酯作为原料,本发明方法的过程可由以下反应方案表示:



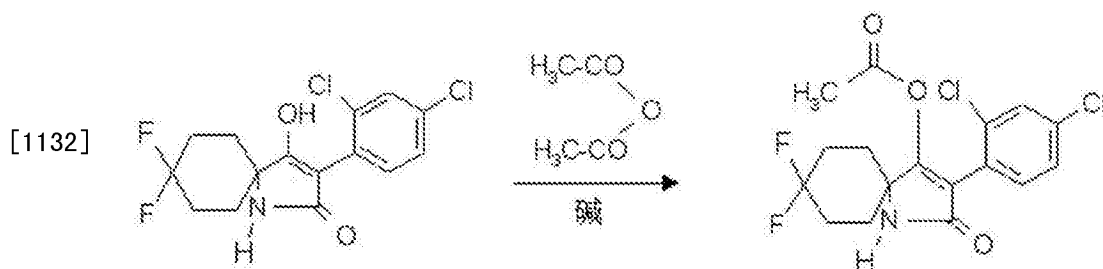
[1127] 根据方法(B),使用例如O-(2,6-二甲基-4-氯苯基乙酰基)-1-羟基-4,4'-二氟环己烷羧酸乙酯作为原料,本发明方法的过程可由以下反应方案表示:



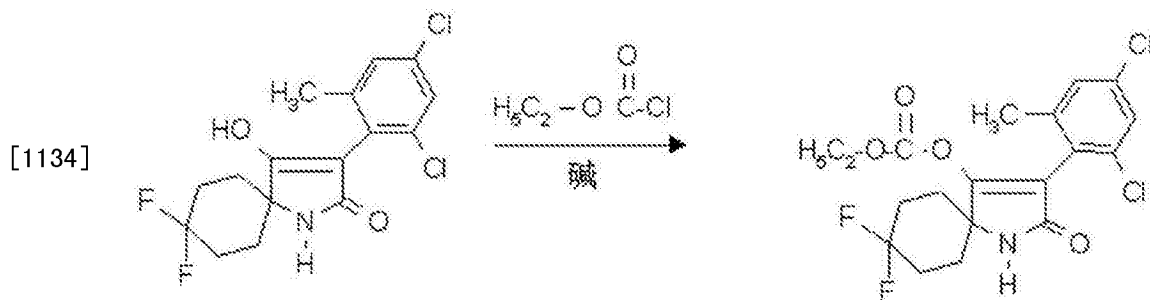
[1129] 根据方法(Ca),使用例如8,8'-二氟-3-[(4-氯-2,6-二甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和新戊酰氯作为原料,本发明方法的过程可由以下反应方案表示:



[1131] 根据方法(CB),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,本发明方法的过程可由以下反应方案表示:

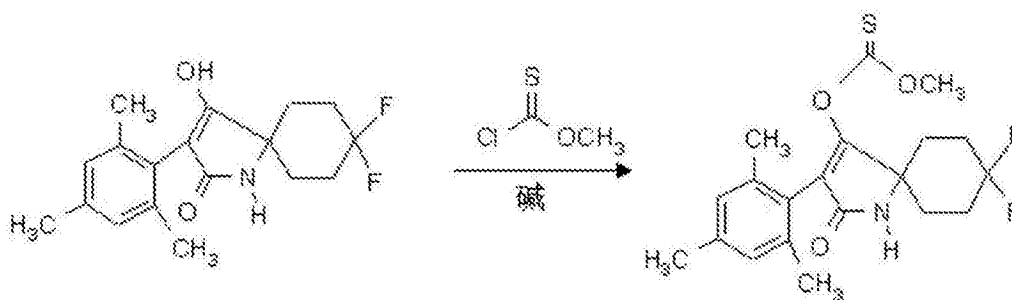


[1133] 根据方法(D),使用例如8,8'-二氟-3-[(2,4-二氯-6-甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和氯甲酸乙酯作为原料,本发明方法的过程可由以下反应方案表示:



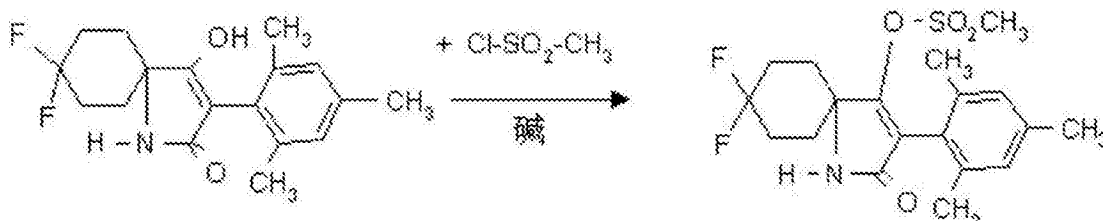
[1135] 根据方法(E),使用例如8,8'-二氟-3-[(2,4,6-三甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和氯代单硫代甲酸甲酯作为原料,反应的过程可表示如下:

[1136]



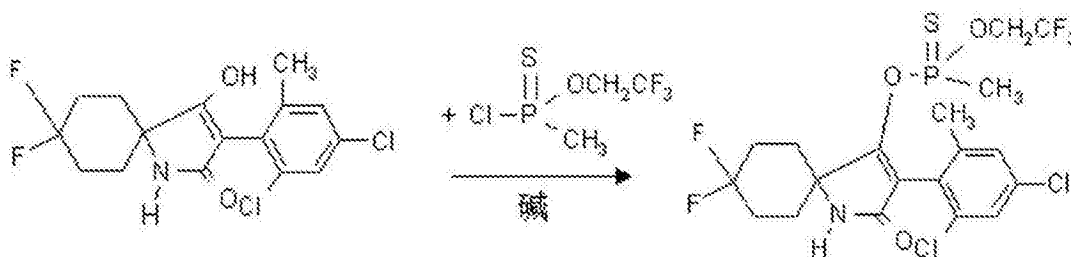
[1137] 根据方法(F),使用例如8,8'-二氟-3-[(2,4,6-三甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和甲磺酰氯作为原料,反应的过程可由以下反应方案表示:

[1138]



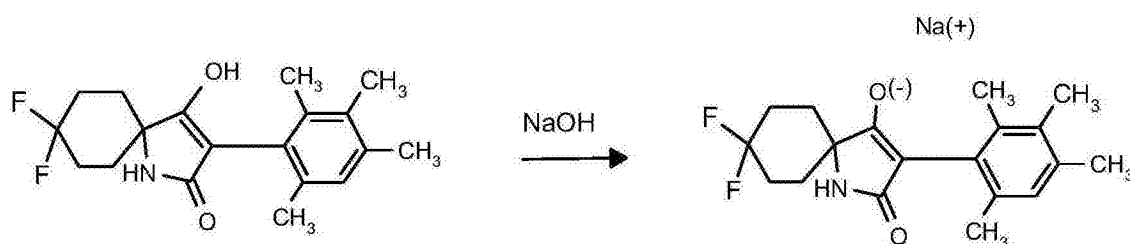
[1139] 根据方法(G),使用例如8,8'-二氟-3-[(2,4-二氯-6-甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和2,2,2-三氟乙基甲硫代磷酰氯作为原料,反应的过程可由以下反应方案表示:

[1140]



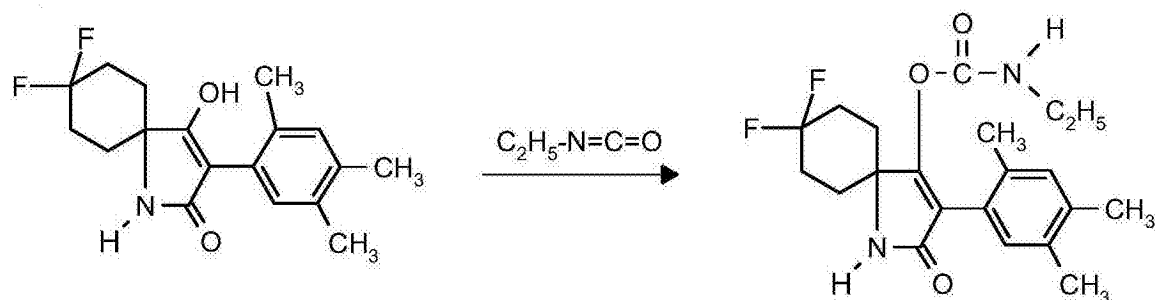
[1141] 根据方法(H),使用例如8,8'-二氟-3-[(2,3,4,6-四甲基苯基)-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和NaOH作为组分,本发明方法的过程可由以下反应方案表示:

[1142]



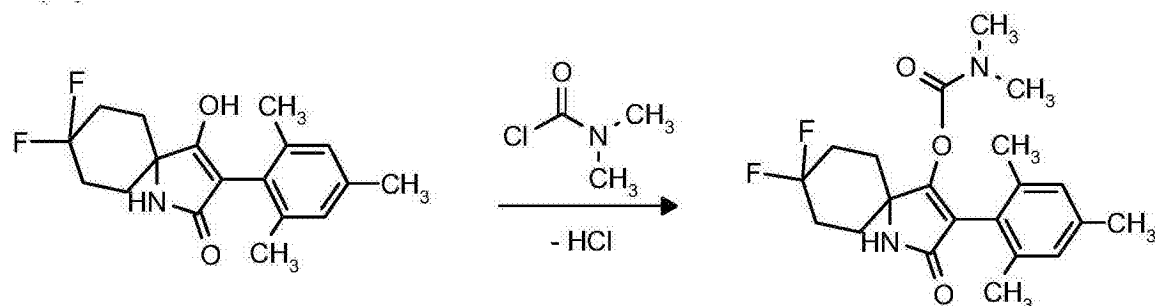
[1143] 根据方法(Ia),使用例如8,8'-二氟-3-[(2,4,5-三甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和异氰酸乙酯作为原料,反应的过程可由以下反应方案表示:

[1144]



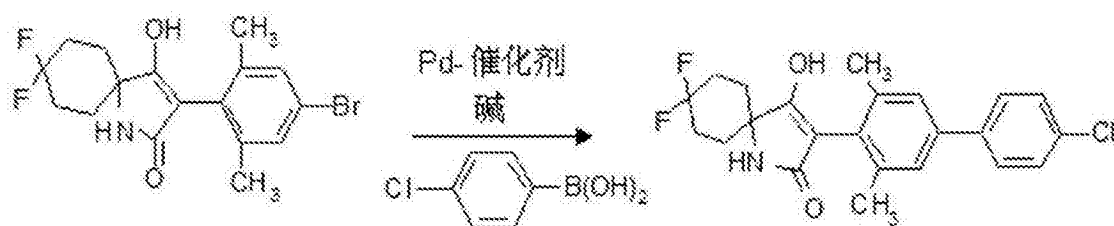
[1145] 根据方法(Iβ),使用例如8,8'-二氟-3-[(2,4,6-三甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和二甲氨基甲酰氯作为原料,反应的过程可由以下方案表示:

[1146]



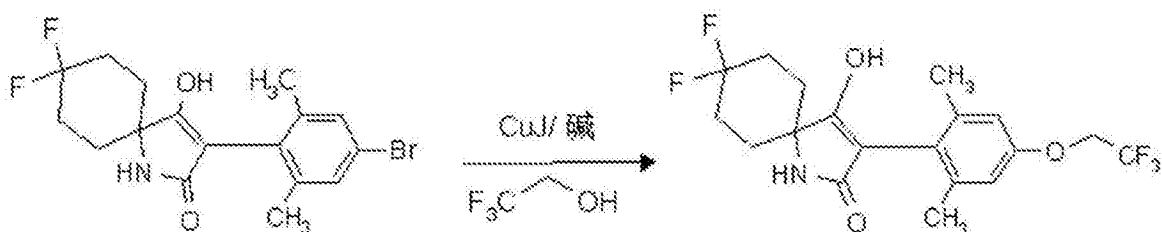
[1147] 根据方法(Jβ),使用例如8,8'-二氟-3-[(4-溴-2,6-二甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和4-氯苯基硼酸作为原料,反应的过程可由以下方案表示:

[1148]

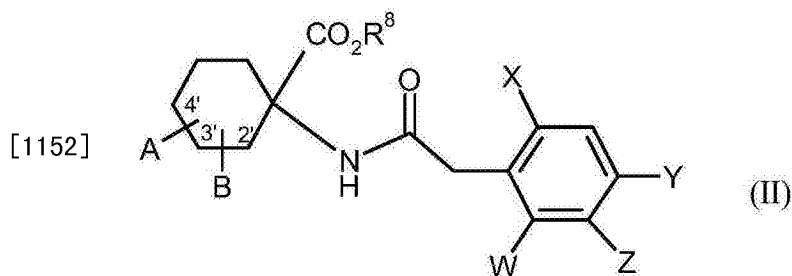


[1149] 根据方法(K),使用例如8,8'-二氟-3-[(4-溴-2,6-二甲基)苯基]-1-氮杂螺[4,5]癸烷-2,4-二酮和三氟乙醇作为原料,反应的过程可由以下方案表示:

[1150]



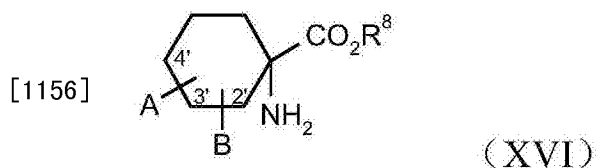
[1151] 本发明的方法(A)中作为原料所需的式(II)的化合物为新化合物



[1153] 其中

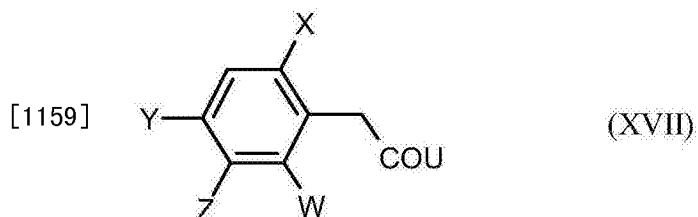
[1154] A、B、W、X、Y、Z和R⁸具有上文给出的含义。

[1155] 式(II)的酰基氨基酸酯当例如式(XVI)的氨基酸衍生物被式(XVII)的取代的苯基乙酸衍生物酰化时获得(Chem.Reviews52,237-416(1953);Bhattacharya,Indian J.Chem.6,341-5,1968),



[1157] 其中

[1158] A、B和R⁸具有上文给出的含义，

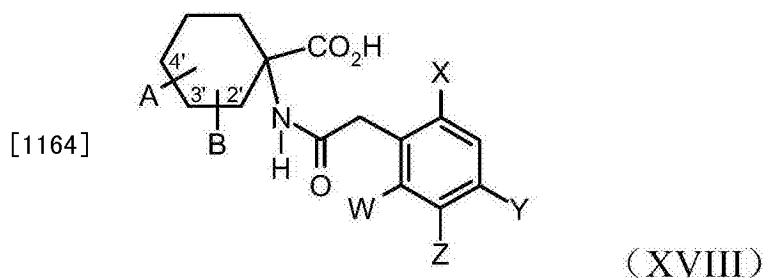


[1160] 其中

[1161] W、X、Y和Z具有上文给出的含义，并且

[1162] U代表一个由羧酸活化试剂引入的离去基团，例如羰基二咪唑、碳二亚胺(例如二环己基碳二亚胺)、磷酸化试剂(例如POCl₃、BOP-Cl)、卤化剂，例如亚硫酸氯、草酰氯、光气或氯代甲酸酯；

[1163] 或当式(XVIII)的酰基氨基酸被酯化时获得(Chem.Ind.(London)1568(1968))，

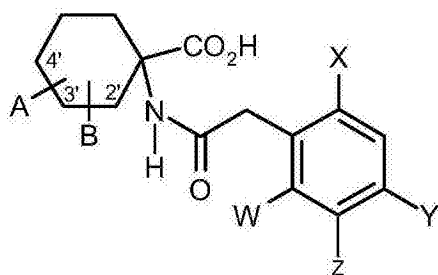


[1165] 其中

[1166] A、B、W、X、Y和Z具有上文给出的含义。

[1167] 式(XVIII)的化合物为新化合物，

[1168]



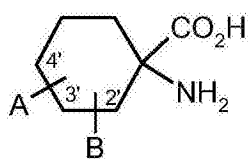
(XVIII)

[1169] 其中

[1170] A、B、W、X、Y和Z具有上文给出的含义。

[1171] 当例如式(XIX)的1-氨基环己烷羧酸被式(XVII)的取代的苯基乙酸衍生物酰化时可获得式(XVIII)的化合物,例如,根据Schotten-Baumann(*Organikum*[*Organic Chemistry*], VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1977, 第505页)的方法,

[1172]

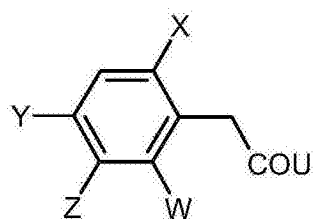


(XIX)

[1173] 其中

[1174] A和B具有上文给出的含义,

[1175]



(XVII)

[1176] 其中

[1177] U、W、X、Y和Z具有上文给出的含义。

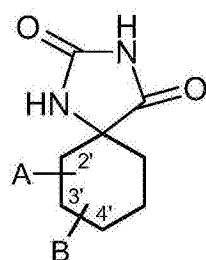
[1178] 一些式(XVII)化合物中为已知的,和/或它们可通过开篇引用的公开专利中的已知方法制备。

[1179] 式(XVI)和(XIX)的化合物为新化合物,并且其可通过已知方法制备(参见,例如 Compagnon, *Ann. Chim. (Paris)* [14] 5, 第11-22, 23-27 页(1970), L. Munday, *J. Chem. Soc.* 4372(1961); J. T. Eward, C. Jitrangeri, *Can. J. Chem.* 53, 3339(1975))。

[1180] 所述新的1-氨基环己烷羧酸(XVII)通常可通过布赫尔-伯格合成法(Bucherer-Bergs synthesis)或通过斯特雷克尔合成法(Strecker synthesis)(L. Munday, *J. Chem. Soc.* 4372(1961))获得。

[1181] 式(XIX)的化合物可由式(XX)的化合物获得

[1182]

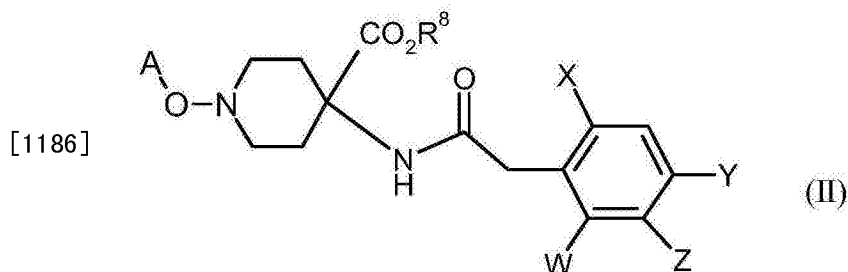


(XX)

[1183] 其中A和B具有上文给出的含义。

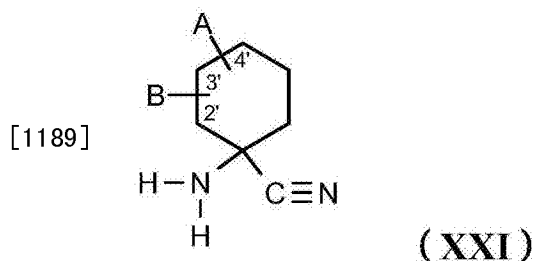
[1184] 式(XX)的化合物为新化合物,并且可通过文献中已知的方法制备(例如布赫尔-伯格反应,还可参见实施例)。

[1185] 此外,在上述方法(A)中使用的式(II)的原料可通过使式(XXI)的1-氨基环己烷甲腈与式(XVII)的取代的苯基乙酸衍生物进行反应得到式(XXII)的化合物,然后对式(XXII)的化合物进行酸醇解来制备



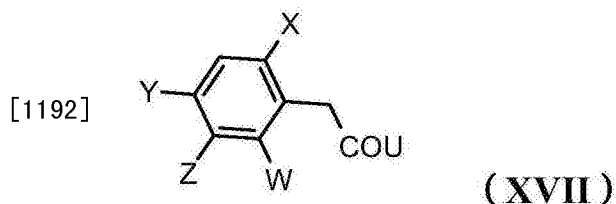
[1187] 其中

[1188] A、B、W、X、Y、Z和R⁸具有上文给出的含义,



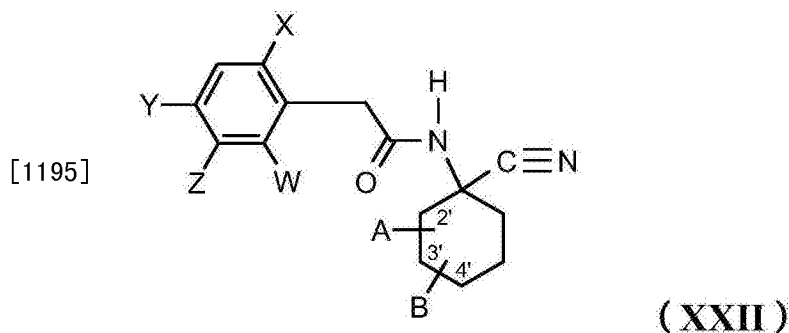
[1190] 其中

[1191] A和B具有上文给出的含义,



[1193] 其中

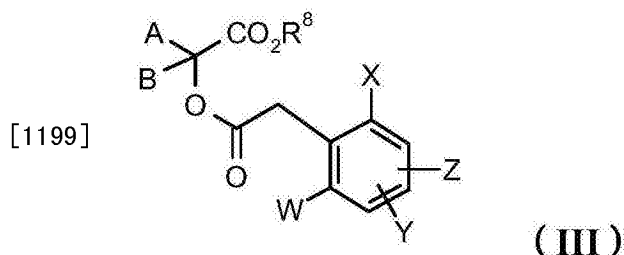
[1194] U、W、X、Y和Z具有上文给出的含义,



[1196] 其中

[1197] A、B、W、X、Y和Z具有上文给出的含义。

[1198] 在本发明方法(B)中作为原料所需的式(III)的化合物为新化合物

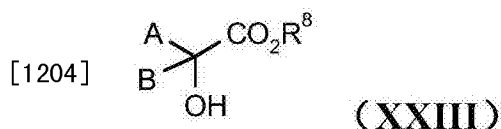


[1200] 其中

[1201] A、B、W、X、Y、Z和R⁸具有上文给出的含义。

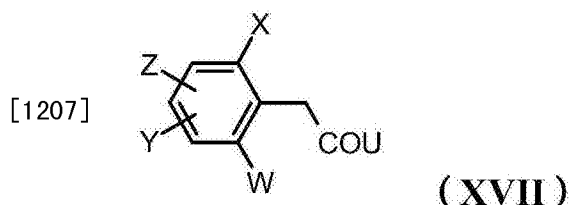
[1202] 原则上它们可通过已知的方法制备。

[1203] 因此,当例如由式(XXIII)的2-羟基羧酸酯与式(XVII)的取代的苯基乙酸衍生物进行酰化反应时获得式(III)化合物(Chem.Reviews⁵², 237-416(1953)),



[1205] 其中

[1206] A、B和R⁸具有上文给出的含义,



[1208] 其中

[1209] U、W、X、Y和Z具有上文给出的含义。

[1210] 式(XXII)和(XXIII)的化合物也是新化合物,并且它们可由开篇所引用文献中的已知方法制备。式(XXI)的化合物也是新化合物,并且它们可如例如EP-A-595130中所述来制备。

[1211] 用于实施本发明方法(C)、(D)、(E)、(F)、(G)、(H)、(I)和(J)的原料所需的式(IV)的酰基卤、式(V)的羧酸酐、式(VI)的氯代甲酸酯或氯代硫代甲酸酯、式(VII)的氯代单硫代甲酸酯或氯代二硫代甲酸酯、式(VIII)的磺酰氯、式(IX)的磷化合物和式(X)和式(XI)的金属氢氧化物、金属醇盐或胺,及式(XII)的异氰酸酯,及式(XIII)的氨基甲酰氯,及式(XIV)的硼酸以及式(XV)的卤代醇是有机或无机化学中通常已知的化合物。

[1212] 此外,式(XVII)的化合物已知于开篇引用的专利申请,和/或它们可通过这些专利申请中给出的方法制备。

[1213] 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来制备。

[1214] 方法(A)的特征在于将式(II)的化合物——其中A、B、W、X、Y、Z和R⁸具有上文给出的含义——在稀释剂的存在下以及在碱的存在下进行分子内缩合。

[1215] 适用于本发明方法(A)的稀释剂为对反应参与物呈惰性的所有有机溶剂。优选使用烃类,例如甲苯和二甲苯;以及醚类,例如丁醚、四氢呋喃、二氧杂环己烷、乙二醇二甲醚

和二甘醇二甲醚；以及极性溶剂，例如二甲亚砜、环丁砜、二甲基甲酰胺和N-甲基吡咯烷酮；以及醇类，例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、异丁醇和叔丁醇。

[1216] 当实施本发明方法(A)时可使用的碱(脱质子剂)为所有常规质子受体。可优选使用以下物质：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、碳酸钾和碳酸钙，其全部也可在相转移催化剂的存在下使用，所述相转移催化剂为例如，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)。也可使用碱金属，例如钠或钾。此外也可使用碱金属和碱土金属的氨基化物和氢化物，例如氨基钠、氢化钠和氢化钙，以及碱金属的醇盐，例如甲醇钠、乙醇钠和叔丁醇钾。

[1217] 当实施本发明方法(A)时，反应温度可在相对宽的范围内变化。通常，该方法在-75℃至200℃之间、优选-50℃至150℃之间的温度下进行。本发明方法(A)通常在大气压下进行。

[1218] 当进行本发明方法(A)时，式(II)的反应组分和脱质子化碱通常以等摩尔量至约双倍等摩尔量使用。但是，也可使用大过量(最多至3mol)的一种或另一种组分。

[1219] 方法(B)的特征在于将式(III)的化合物——其中A、B、W、X、Y、Z和R⁸具有上文给出的含义——在稀释剂的存在下以及在碱的存在下进行分子内缩合。

[1220] 本发明方法(B)中使用的稀释剂为所有惰性的有机溶剂。优选使用烃类，例如甲苯和二甲苯；还有醚类，例如丁醚、四氢呋喃、二氧杂环己烷、乙二醇二甲醚和二甘醇二甲醚；以及极性溶剂，例如二甲亚砜、环丁砜、二甲基甲酰胺和N-甲基吡咯烷酮。还可使用醇类，例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、异丁醇和叔丁醇。

[1221] 当实施本发明方法(B)时可使用的碱(脱质子剂)为所有常规质子受体。可优选使用以下物质：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、碳酸钾和碳酸钙，其全部可在相转移催化剂的存在下使用，所述相转移催化剂为例如，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)。也可使用碱金属，例如钠或钾。此外也可使用碱金属和碱土金属的氨基化物和氢化物，例如氨基钠、氢化钠和氢化钙，以及碱金属的醇盐，例如甲醇钠、乙醇钠和叔丁醇钾。

[1222] 当实施本发明方法(B)时，反应温度可在相对宽的范围内变化。通常，该方法在0℃至250℃之间、优选50℃至150℃之间的温度下进行。

[1223] 本发明方法(B)通常在大气压下进行。

[1224] 当实施本发明方法(B)时，式(II)的反应组分和脱质子化碱通常以近似等摩尔量使用。但是，也可使用大过量(最多至3mol)的一种或另一种组分。

[1225] 方法(C α)的特征在于式(I-1-a)或(I-2-a)的化合物各自与式(IV)的碳酰卤——如果合适在稀释剂的存在下且如果合适在酸结合剂的存在下——进行反应。

[1226] 适用于本发明方法(C α)的稀释剂为所有对酰基卤呈惰性的溶剂。优选使用烃类，例如汽油、苯、甲苯、二甲苯和四氢化萘；还有卤代烃，例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、氯苯和邻二氯苯；还有酮类，例如丙酮和甲基异丙基酮；及醚类，例如乙醚、四氢呋喃和二氧杂环己烷；及羧酸酯，例如乙酸乙酯；及强极性溶剂，例如二甲基甲酰胺、二甲亚砜和环丁砜。如果酰基卤对水解足够稳定，则该反应也可在水的存在下进行。

[1227] 当实施本发明方法(C α)的反应时适当的酸结合剂为所有常规的酸受体。可优选使用以下物质：叔胺，例如三乙胺、吡啶、二氮杂双环辛烷(DABCO)、二氮杂双环十一碳烯(DBU)、二氮杂双环壬烯(DBN)、Hünig碱和N,N-二甲基苯胺；还有碱土金属氧化物，例如氧化镁和氧化钙；以及碱金属碳酸盐和碱土金属碳酸盐，例如碳酸钠、碳酸钾和碳酸钙；以及碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠和氢氧化钾。

[1228] 在本发明方法(C α)中，反应温度可在相对宽的范围内变化。通常，该方法在-20℃至+150℃之间、优选0℃至100℃之间的温度下进行。

[1229] 当实施本发明方法(C α)时，式(I-1-a)或(I-2-a)的原料和式(IV)的碳酰卤通常各自以约相等的量使用。但是，也可使用相对大过量(最多至5mol)的酰基卤。通过常规方法进行后处理。

[1230] 方法(C β)的特征在于将式(I-1-a)或(I-2-a)的化合物各自与式(V)的羧酸酐反应，反应如果合适在稀释剂的存在下并且如果合适在酸结合剂的存在下进行。

[1231] 本发明方法(C β)的优选的稀释剂为那些在使用酰基卤时也优选的稀释剂。此外，过量使用的羧酸酐同时也可起到稀释剂的作用。

[1232] 在方法(C β)中，如果合适，所添加的酸结合剂优选为那些在使用酰基卤时也优选的酸结合剂。

[1233] 在本发明方法(C β)中，反应温度可在相对宽的范围内变化。一般而言，本方法在-20℃至+150℃之间、优选0℃至100℃之间的温度下进行。

[1234] 当实施本发明方法(C β)时，式(I-1-a)或(I-2-a)的原料和式(V)的羧酸酐通常各自以约相等的量使用。但是，也可使用相对大过量(最多至5mol)的羧酸酐。通过常规方法进行后处理。

[1235] 一般而言，之后的步骤为，将稀释剂、过量的羧酸酐和其形成的羧酸通过蒸馏或者通过用有机溶剂或用水洗涤而除去。

[1236] 方法(D)的特征在于将式(I-1-a)或(I-2-a)的化合物各自与式(VI)的氯代甲酸酯或氯代硫代甲酸酯反应，反应如果合适在稀释剂的存在下并且如果合适在酸结合剂的存在下进行。

[1237] 适用于本发明方法(D)的酸结合剂为所有常规的酸受体。可优选使用以下物质：叔胺，例如三乙胺、吡啶、DABCO、DBU、DBN、Hünig碱和N,N-二甲基苯胺；还有碱土金属氧化物，例如氧化镁和氧化钙；以及碱金属碳酸盐和碱土金属碳酸盐，例如碳酸钠、碳酸钾和碳酸钙；以及碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠和氢氧化钾。

[1238] 可在本发明方法(D)中使用的稀释剂为所有对氯代甲酸酯或氯代硫代甲酸酯呈惰性的溶剂。优选使用烃类，例如汽油、苯、甲苯、二甲苯和四氢化萘；还有卤代烃类，例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、氯苯和邻二氯苯；以及酮类，例如丙酮和甲基异丙基酮；以及醚类，例如乙醚、四氢呋喃和二氧杂环己烷；以及羧酸酯，例如乙酸乙酯；以及腈类，例如乙腈；以及强极性溶剂，例如二甲基甲酰胺、二甲亚砜和环丁砜。

[1239] 当实施本发明方法(D)时，反应温度可在相对较宽的范围内变化。反应温度通常在-20℃至+100℃之间、优选在0℃至50℃之间。

[1240] 本发明方法(D)通常在大气压下进行。

[1241] 当实施本发明方法(D)时，式(I-1-a)或(I-2-a)的原料和式(VI)的相应的氯代甲

酸酯或氯代硫代甲酸酯通常各自以约相等的量使用。但是,也可使用大过量(最多至2mol)的一种或另一种组分。通过常规方法进行后处理。一般而言,之后的步骤为,除去沉淀的盐并将剩余的反应混合物通过汽提出稀释剂而进行浓缩。

[1242] 本发明方法(E)的特征在于将式(I-1-a)或(I-2-a)的化合物各自与式(VII)的化合物在稀释剂的存在下并且如果合适在酸结合剂的存在下反应。

[1243] 在制备方法(E)中,每摩尔的式(I-1-a)或(I-2-a)的原料在0-120℃、优选20-60℃与约1mol式(VII)的氯代单硫代甲酸酯或氯代二硫代甲酸酯反应。

[1244] 如果合适,所添加的适当的稀释剂为所有惰性的极性有机溶剂,例如醚、酰胺、砜、亚砜以及卤代烷。

[1245] 优选使用二甲基亚砜、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、乙酸乙酯或二氯甲烷。

[1246] 在一个优选的实施方案中,如果通过添加强脱质子剂例如氢化钠或叔丁醇钾来合成式(I-1-a)或(I-2-a)的化合物的烯醇式盐,则可不必要另外添加酸结合剂。

[1247] 适用于方法(E)的碱为所有常规的质子受体。优选使用碱金属氢化物、碱金属醇盐、碱金属或碱土金属的碳酸盐或碳酸氢盐或含氮碱。可提及的实例有氢化钠、甲醇钠、氢氧化钠、氢氧化钙、碳酸钾、碳酸氢钠、三乙胺、二苄胺、二异丙基胺、吡啶、喹啉、二氮杂双环辛烷(DABCO)、二氮杂双环壬烯(DBN)和二氮杂双环十一碳烯(DBU)。

[1248] 该反应可在大气压或提高的压力下进行,优选在大气压下进行。通过常规方法进行后处理。

[1249] 本发明方法(F)的特征在于将式(I-1-a)或(I-2-a)的化合物各自与式(VIII)的磺酰氯反应,反应如果合适在稀释剂的存在下并且如果合适在酸结合剂的存在下进行。

[1250] 在制备方法(F)中,每摩尔的式(I-1-a)或(I-2-a)的原料与约1mol式(VIII)的磺酰氯在-20至150℃、优选0-70℃下反应。

[1251] 方法(F)优选在稀释剂的存在下进行。

[1252] 适当的稀释剂为所有惰性的极性有机溶剂,例如醚、酰胺、酮、羧酸酯、腈、砜、亚砜或卤代烃(例如二氯甲烷)。

[1253] 优选使用二甲基亚砜、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、乙酸乙酯或二氯甲烷。

[1254] 在一个优选的实施方案中,如果通过添加强脱质子剂(例如氢化钠或叔丁醇钾)来合成化合物(I-1-a)或(I-2-a)的烯醇式盐,则可无需另外添加酸结合剂。

[1255] 如果使用酸结合剂,则它们为常规的无机或有机碱,例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、吡啶和三乙胺。

[1256] 该反应可在大气压或提高的压力下进行,优选在大气压下进行。通过常规方法进行后处理。

[1257] 本发明方法(G)的特征在于将式(I-1-a)或(I-2-a)的化合物各自与式(IX)的磷化合物反应,反应如果合适在稀释剂的存在下并且如果合适在酸结合剂的存在下进行。

[1258] 在制备方法(G)中,为得到式(I-e)的化合物,在-40℃至150℃之间、优选-10至110℃之间的温度下,使每摩尔的(I-1-a)或(I-2-a)的化合物与1-2mol、优选1-1.3mol的式(IX)的磷化合物反应。

[1259] 方法(G)优选在稀释剂的存在下进行。

[1260] 适当的稀释剂为所有惰性的极性有机溶剂,例如醚、羧酸酯、卤代烃、酮、酰胺、腈、

砷、亚砷等。

[1261] 优选使用的物质为乙腈、二甲基亚砷、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二氯甲烷。

[1262] 任选添加的适当的酸结合剂为常规的无机或有机碱,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。

[1263] 该反应可在大气压或提高的压力下进行,优选在大气压下进行。通过有机化学中的常规方法进行后处理。终产物优选通过结晶、色谱纯化或“初始蒸馏(*incipient distillation*)”——即在减压下除去挥发性组分——来纯化。

[1264] 方法(H)的特征在于式(I-1-a)或(I-2-a)的化合物各自与式(X)的金属氢氧化物或金属醇盐或式(X I)的胺反应,反应如果合适在稀释剂的存在下进行。

[1265] 本发明方法(H)的优选的稀释剂为醚,例如四氢呋喃、二氧杂环己烷、乙醚;或醇类,例如甲醇、乙醇、异丙醇;以及水。本发明方法(G) 通常在大气压下进行。反应温度通常在-20℃至100℃之间、优选在0℃至50℃之间。

[1266] 本发明方法(I)的特征在于,式(I-1-a)或(I-2-a)的化合物各自与式(XII)的(Ia)化合物反应,如果合适在稀释剂的存在下并且如果合适在催化剂的存在下进行;或者(Iβ)与式(XIII)的化合物反应,如果合适在稀释剂的存在下并且如果合适在酸结合剂的存在下进行。

[1267] 在制备方法(Ia)中,在0至100℃、优选20至50℃下,每摩尔的式(I-1-a)或(I-2-a)的原料与约1mol的式(XII)的异氰酸酯反应。

[1268] 方法(Ia)优选在稀释剂的存在下进行。

[1269] 适当的稀释剂为所有惰性的有机溶剂,例如芳烃、卤代烃、醚、酰胺、腈、砷或亚砷。

[1270] 如果合适,可添加催化剂以加速该反应。可极有利地使用的催化剂为有机锡化合物,例如二月桂酸二丁锡。

[1271] 该反应优选在大气压下进行。

[1272] 在制备方法(Iβ)中,在0至150℃、优选20℃至70℃下,每摩尔的式(I-1-a)或(I-2-a)的原料与约1mol的式(XIII)的氨基甲酰氯反应。

[1273] 如果合适,所添加的适当的稀释剂为所有惰性的极性有机溶剂,例如醚、羧酸酯、腈、酮、酰胺、砷、亚砷或卤代烃。

[1274] 优选使用二甲基亚砷、四氢呋喃、二甲基甲酰胺或二氯甲烷。

[1275] 在一个优选的实施方案中,如果通过添加强脱质子剂(例如氢化钠或叔丁醇钾)来合成化合物(I-1-a)或(I-2-a)的烯醇式盐,则可无需另外添加酸结合剂。

[1276] 如果使用酸结合剂,则它们为常规的无机或有机碱,例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺或吡啶。

[1277] 该反应可在大气压或提高的压力下进行,优选在大气压下进行。通过常规方法进行后处理。

[1278] 实施本发明方法(Ja)和(Jβ)的适当的催化剂为钯(0)络合物。优选例如四(三苯基膦)钯。如果合适,也可使用钯(II)化合物,例如PdCl₂、Pd(OAc)₂。如果使用钯(II)化合物,则通常使用膦类(例如三环己基膦)作为络合物形成剂。

[1279] 用于实施本发明方法(Ja)和(Jβ)的适当的酸受体为无机或有机碱。它们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-二甲氨基吡啶、二氮杂双环辛烷(DABCO)、二氮杂双环壬烯(DBN)或二氮杂双环十一碳烯(DBU)。

[1280] 实施本发明方法(J α)和(J β)的适当的稀释剂为水、有机溶剂及其任意混合物。可提及的实例为：脂族、脂环族或芳族烃，例如石油醚、己烷、庚烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯或十氢化萘；卤代烃类，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；醚类，例如乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚、甲基叔戊基醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、二甘醇二甲醚或苯甲醚；醇类，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、二甘醇单甲基醚、二甘醇单甲基醚；水。

[1281] 在本发明方法(J α)和(J β)中，反应温度可在相对较宽的范围内变化。一般而言，该方法在0℃至+140℃之间、优选50℃至+100℃之间的温度下进行。

[1282] 当实施本发明方法(J α)和(J β)时，式(XIV α)和(XIV β)的硼酸(其中Y和Z具有上文给出的含义)和式(I-1')至(I-2')或(I-1'')至(I-2'')的化合物(其中A、B、D、G、W、X、Y、Z、Y'、Z'具有上文给出的含义)以1:1至3:1、优选1:1至2:1的摩尔比使用。通常，每摩尔式(I-1')至(I-2')或(I-1'')至(I-2'')的化合物使用0.005至0.5mol、优选0.01mol至0.1mol的催化剂。通常使用过量的碱。通过常规方法进行后处理。

[1283] 方法(K)的特征在于，式(I-1'')至(I-2'')的化合物(其中A、B、G、W、X和Z具有上文给出的含义且Y'优选代表溴或碘)与式YOH(其中Y具有上文给出的含义)的醇在碱和Cu(I)盐(例如CuBr或CuI)存在下反应。

[1284] 用于本发明方法(K)的适合的稀释剂为所有对反应组分呈惰性的有机溶剂。优选使用烃，例如甲苯和二甲苯，以及醚，例如丁醚、四氢呋喃、二氧杂环己烷、乙二醇二甲醚和二甘醇二甲醚，以及极性溶剂，例如三甲基吡啶、二甲基亚砷、环丁砜、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺和N-甲基吡咯烷酮，酯类例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯以及式WOH的醇，例如甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇、正丁醇和异丁醇。

[1285] 当实施本发明方法时可使用的碱(脱质子剂)为所有常规的质子受体。优选使用碱金属例如钠或钾。此外，也可使用碱金属和碱土金属的氨基化物和氢化物，例如氨基钠、氢化钠和氢化钙，以及优选碱金属醇盐，例如甲醇钠、乙醇钠、异丙醇钠、叔丁醇钠和叔丁醇钾。

[1286] 在实施本发明方法(K)时，反应温度可在相对较宽的范围内变化。一般而言，该方法在0℃至250℃之间、优选50℃至150℃之间的温度下进行。

[1287] 本发明方法(K)通常在大气压下进行。

[1288] 在实施本发明方法(K)时，式(I-1'')至(I-2'')的反应组分与过量的醇YOH和最高至20mol，优选3-5mol的碱反应。铜(I)盐通常以0.001-0.5mol，优选0.01-0.2mol的催化量使用。然而，它们也可以等摩尔量使用。

[1289] 本发明的活性化合物兼具良好的植物耐受性和对温血动物有利的毒性以及良好的环境耐受性，其适于保护植物和植物器官、提高采收率、改善采收物的品质和防治动物

有害物,特别是在农业、园艺业、畜牧业、森林、园林和休闲设施、贮存产品和材料的保护及卫生领域中遇到的昆虫、蛛形纲动物、蠕虫、线虫和软体动物。它们可优选用作作物保护组合物。它们对通常敏感的和抗性的物种及对发育阶段的所有或某些阶段具有活性。上述害虫包括:

[1290] 虱目(*Anoplura*, *Phthiraptera*),例如,畜虱属(*Damalinia* spp.)、血虱属(*Haematopinus* spp.)、毛虱属(*Linognathus* spp.)、虱属(*Pediculus* spp.)、嚼虱属(*Trichodectes* spp.)。

[1291] 蛛形纲(*Arachnida*),例如,粉螨属种(*Acarus* spp.)、柑橘瘤瘿螨(*Aceria sheldoni*)、刺皮瘿螨属(*Aculops* spp.)、针刺瘿螨属(*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.)、苜蓿苔螨(*Bryobia praetiosa*)、皮螨属(*Chorioptes* spp.)、鸡皮刺螨(*Dermanyssus gallinae*)、始叶螨属(*Eotetranychus* spp.)、梨上瘿螨(*Epitrimerus pyri*)、真叶螨属(*Eutetranychus* spp.)、瘿螨属(*Eriophyes* spp.)、红足海镰螯螨(*Halotydeus destructor*)、半跗线螨属(*Hemitarsonemus* spp.)、璃眼蜱属(*Hyalomma* spp.)、硬蜱属(*Ixodes* spp.)、黑寡妇蜘蛛(*Latrodectus mactans*)、*Metatetranychus* spp.、*Nuphessa* spp.、小爪螨属(*Oligonychus* spp.)、钝缘蜱属(*Ornithodoros* spp.)、全爪螨属(*Panonychus* spp.)、桔芸锈螨(*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.)、中东金蝎(*Scorpio maurus*)、*Stenotarsonemus* spp.、跗线螨属(*Tarsonemus* spp.)、叶螨属(*Tetranychus* spp.)、*Vasates lycopersici*。

[1292] Bivalva纲,例如,*Dreissena* spp.。

[1293] 唇足目(*Chilopoda*),例如,地蜈蚣属(*Geophilus* spp.)、*Scutigera* spp.。

[1294] 鞘翅目(*Coleoptera*),例如,*Acalymma vittatum*、菜豆象(*Acanthoscelides obtectus*)、喙丽金龟属(*Adoretus* spp.)、杨树萤叶甲(*Agelastica alni*)、叩甲属(*Agriotes* spp.)、马铃薯鳃角金龟(*Amphimallon solstitialis*)、家具窃蠹(*Anobium punctatum*)、星天牛属(*Anoplophora* spp.)、花象属(*Anthonomus* spp.)、圆皮蠹属(*Anthrenus* spp.)、长喙小象属(*Apion* spp.)、阿鳃金龟属(*Apogonia* spp.)、*Atomaria* spp.、毛皮蠹属(*Attagenus* spp.)、恶条豆象(*Bruchidius obtectus*)、豆象属(*Bruchus* spp.)、龟甲属(*Cassida* spp.)、菜豆萤叶甲(*Cerotoma trifurcata*)、龟象属(*Ceutorhynchus* spp.)、凹胫跳甲属(*Chaetocnema* spp.)、*Cleonus mendicus*、宽胸叩头虫属(*Conoderus* spp.)、根颈象属(*Cosmopolites* spp.)、褐新西兰肋翅鳃角金龟(*Costelytra zealandica*)、叩甲属(*Ctenicera* spp.)、象虫属(*Curculio* spp.)、杨干隐喙象(*Cryptorhynchus lapathi*)、细枝象属(*Cylindrocopturus* spp.)、皮蠹属(*Dermestes* spp.)、叶甲属(*Diabrotica* spp.)、蛀野螟属(*Dichocrocis* spp.)、*Diloboderus* spp.、食植瓢虫属(*Epilachna* spp.)、毛跳甲属(*Epitrix* spp.)、*Faustinus* spp.、裸蛛甲(*Gibbium psylloides*)、菜心野螟(*Hellula undalis*)、黑异爪蔗金龟(*Heteronychus arator*)、寡节鳃金龟属(*Heteronyx* spp.)、*Hylamorphia elegans*、北美家天牛(*Hylotrupes bajulus*)、紫苜蓿叶象(*Hypera postica*)、*Hypothenemus* spp.、甘蔗大褐齿爪鳃金龟(*Lachnosterna*

consanguinea)、合爪负泥虫属(*Lema* spp.)、马铃薯甲虫(*Leptinotarsa decemlineata*)、纹潜蛾属(*Leucoptera* spp.)、稻根象(*Lissorhoptrus oryzophilus*)、筒喙象属(*Lixus* spp.)、*Luperodes* spp.、粉蠹属(*Lyctus* spp.)、*Megascelis* spp.、梳爪叩甲属(*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.)、菜跳甲属(*Phyllotreta* spp.)、日本弧丽金龟(*Popillia japonica*)、*Premnotrypes* spp.、蚤跳甲属(*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.)。

[1295] 弹尾目(*Collembola*),例如,武装棘跳虫(*Onychiurus armatus*)。

[1296] 倍足目(*Diplopoda*),例如,*Blaniulus guttulatus*。

[1297] 双翅目(*Diptera*),例如,伊蚊属(*Aedes* spp.)、潜蝇属(*Agromyza* spp.)、按实蝇属(*Anastrepha* spp.)、按蚊属(*Anopheles* spp.)、瘿蚊属(*Asphondylia* spp.)、果实蝇属(*Bactrocera* spp.)、花园毛蚊(*Bibio hortulanus*)、红头丽蝇(*Calliphora erythrocephala*)、地中海蜡实蝇(*Ceratitis capitata*)、摇蚊属(*Chironomus* spp.)、金蝇属(*Chrysomyia* 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*)、叶瘿蚊属(*Dasyneura* spp.)、地种蝇属(*Delia* spp.)、人肤蝇(*Dermatobia hominis*)、果蝇属(*Drosophila* spp.)、稻象属(*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.)、*Prodiptosis* spp.、胡萝卜茎蝇(*Psila rosae*)、绕实蝇属(*Rhagoletis* spp.)、螫蝇属(*Stomoxys* spp.)、虻属(*Tabanus* spp.)、*Tannia* spp.、根斑蝇属(*Tetanops* spp.)、大蚊属(*Tipula* spp.)。

[1298] 腹足纲(*Gastropoda*),例如,*Arion* spp.、双脐螺属(*Biomphalaria* spp.)、小泡螺属(*Bulinus* spp.)、*Deroceras* spp.、土蜗属(*Galba* spp.)、椎实螺属(*Lymnaea* spp.)、钉螺属(*Oncomelania* spp.)、*Pomacea* spp.、琥珀螺属(*Succinea* spp.)。

[1299] 蠕虫纲(helminth),例如,十二指肠钩口线虫(*Ancylostoma duodenale*)、斯里兰卡钩口线虫(*Ancylostoma ceylanicum*)、巴西钩口线虫(*Ancylostoma braziliensis*)、钩口线虫属(*Ancylostoma* spp.)、似引蛔线虫(*Ascaris lubricoides*)、蛔虫属(*Ascaris* spp.)、马来布鲁线虫(*Brugia malayi*)、帝汶布鲁线虫(*Brugia timori*)、仰口线虫属(*Bunostomum* spp.)、夏柏特线虫属(*Chabertia* spp.)、枝睾吸虫属(*Clonorchis* spp.)、古

柏线虫属(*Cooperia* spp.)、双腔吸虫属(*Dicrocoelium* spp.)、丝状网尾线虫(*Dictyocaulus filaria*)、阔节裂头绦虫(*Diphyllbothrium 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*)、蠕形住肠绦虫(*Enterobius vermicularis*)、*Faciola* spp.、血毛线虫属(*Haemonchus* spp.)、异刺线虫属(*Heterakis* spp.)、矮小啮壳绦虫(*Hymenolepis nana*)、猪圆线虫属(*Hyostromgulus* spp.)、罗阿罗阿线虫(*Loa Loa*)、细颈线虫属(*Nematodirus* spp.)、结节线虫属(*Oesophagostomum* spp.)、后睾吸虫属(*Opisthorchis* spp.)、旋盘尾丝虫(*Onchocerca volvulus*)、奥斯脱线虫属(*Ostertagia* spp.)、并殖吸虫属(*Paragonimus* spp.)、*Schistosomen* spp.、富氏类圆线虫(*Strongyloides fuelleborni*)、粪类圆线虫(*Strongyloides stercoralis*)、粪圆线虫属(*Strongyloides* spp.)、牛带绦虫(*Taenia saginata*)、猪带绦虫(*Taenia solium*)、旋毛形线虫(*Trichinella spiralis*)、本地毛形线虫(*Trichinella nativa*)、株布氏旋毛虫(*Trichinella britovi*)、南方旋毛虫(*Trichinella nelsoni*)、*Trichinella pseudopsiralis*、毛圆线虫属(*Trichostrongulus* spp.)、*Trichuris trichuria*、班氏吴策线虫(*Wuchereria bancrofti*)。

[1300] 还可防治原生动物,例如艾美虫(*Eimeria*)。

[1301] 异翅目(*Heteroptera*),例如,南瓜缘蝽(*Anasa tristis*)、拟丽蝽属(*Antestiopsis* spp.)、土长蝽属(*Blissus* spp.)、俊盲蝽属(*Calocoris* spp.)、*Campylomma livida*、异背长蝽属(*Cavelerius* spp.)、臭虫属(*Cimex* spp.)、*Collaria* spp.、*Creontiades dilutus*、胡椒缘蝽(*Dasynus piperis*)、*Dichelops furcatus*、厚氏长棒网蝽(*Diconocoris hewetti*)、棉红蝽属(*Dysdercus* spp.)、美洲蝽属(*Euschistus* spp.)、扁盾蝽属(*Eurygaster* spp.)、*Heliopeltis* spp.、*Horcias nobilellus*、稻缘蝽属(*Leptocoris* spp.)、叶喙缘蝽(*Leptoglossus phyllopus*)、草盲蝽属(*Lygus* spp.)、蔗黑长蝽(*Macropes excavatus*)、盲蝽科(*Miridae*)、*Monalonion atratum*、绿蝽属、*Oebalus* spp.、*Pentomidae*、方背皮蝽(*Piesma quadrata*)、壁蝽属(*Piezodorus* spp.)、杂盲蝽属(*Psallus* spp.)、*Pseudacysta perseae*、红猎蝽属(*Rhodnius* spp.)、可可褐盲蝽(*Sahlbergella singularis*)、*Scaptocoris castanea*、黑蝽属(*Scotinophora* spp.)、梨冠网蝽(*Stephanitis nashi*)、*Tibraca* spp.、锥猎蝽属(*Triatoma* spp.)。

[1302] 同翅目(*Homoptera*),例如,无网长管蚜属(*Acyrtosipon* spp.)、*Acrogonia* spp.、*Aeneolamia* spp.、隆脉木虱属(*Agonosцена* spp.)、*Aleurodes* spp.、蔗粉虱属(*Aleurolobus barodensis*)、*Aleurothrixus* spp.、杧果叶蝉属(*Amrasca* spp.)、*Anuraphis cardui*、肾圆盾蚧属(*Aonidiella* spp.)、苏联黄粉蚜(*Aphanostigma piri*)、蚜属(*Aphis* spp.)、葡萄叶蝉(*Arboridia apicalis*)、小圆盾蚧属(*Aspidiella* spp.)、圆盾蚧属(*Aspidiotus* spp.)、*Atanus* spp.、茄沟无网蚜(*Aulacorthum solani*)、*Bemisia* spp.、李短尾蚜(*Brachycaudus helichrysi*)、*Brachycolus* spp.、甘蓝蚜(*Brevicoryne brassicae*)、小褐稻虱(*Calligypona marginata*)、*Carneocephala fulgida*、甘蔗粉角蚜(*Ceratovacuna lanigera*)、沫蝉科(*Cercopidae*)、蜡蚧属(*Ceroplastes* spp.)、草莓钉蚜(*Chaetosiphon fragaefolii*)、蔗黄雪盾蚧(*Chionaspis tegalensis*)、茶绿叶蝉(*Chlorita onukii*)、核桃黑斑蚜(*Chromaphis juglandicola*)、黑褐圆盾蚧

(*Chrysomphalus ficus*)、玉米叶蝉(*Cicadulina mbila*)、*Coccoxymylus halli*、软蚧属(*Coccus* spp.)、茶蔗隐瘤蚧(*Cryptomyzus ribis*)、*Dalbulus* spp.、*Dialeurodes* spp.、*Diaphorina* spp.、白背盾蚧属(*Diaspis* spp.)、履绵蚧属(*Drosicha* spp.)、西圆尾蚧属(*Dysaphis* spp.)、灰粉蚧属(*Dysmicoccus* spp.)、小绿叶蝉属(*Empoasca* spp.)、绵蚧属(*Eriosoma* spp.)、*Erythroneura* spp.、*Euscelis bilobatus*、拂粉蚧属(*Ferrisia* spp.)、咖啡地粉蚧(*Geococcus coffeae*)、蔗蝗属(*Hieroglyphus* spp.)、假桃病毒叶蝉(*Homalodisca coagulata*)、梅大尾蚧(*Hyalopterus arundinis*)、*Icerya* spp.、片角叶蝉属(*Idiocerus* spp.)、扁喙叶蝉属(*Idioscopus* spp.)、灰飞虱(*Laodelphax striatellus*)、*Lecanium* spp.、蛎盾蚧属(*Lepidosaphes* spp.)、萝卜蚧(*Lipaphis erysimi*)、长管蚧属(*Macrosiphum* spp.)、*Mahanarva* spp.、高粱蚧(*Melanaphis sacchari*)、*Metcalfiella* spp.、麦无网蚧(*Metopolophium dirhodum*)、黑缘平翅斑蚧(*Monellia costalis*)、*Monelliopsis pecanis*、瘤蚧属(*Myzus* spp.)、莴苣衲长管蚧(*Nasonovia ribisnigri*)、黑尾叶蝉属(*Nephotettix* spp.)、褐飞虱(*Nilaparvata lugens*)、*Oncometopia* spp.、*Orthezia praelonga*、杨梅缘粉虱(*Parabemisia myricae*)、*Paratrioza* spp.、片盾蚧属(*Parlatoria* spp.)、瘿绵蚧属(*Pemphigus* spp.)、玉米蜡蚧(*Peregrinus maidis*)、绵粉蚧属(*Phenacoccus* spp.)、杨平翅绵蚧(*Phloeomyzus passerinii*)、忽布疣蚧(*Phorodon humuli*)、*Phylloxera* spp.、苏铁褐点并盾蚧(*Pinnaspis aspidistrae*)、臀纹粉蚧属(*Planococcus* spp.)、梨形原绵蚧(*Protopulvinaria pyriformis*)、桑白盾蚧(*Pseudaulacaspis pentagona*)、粉蚧属(*Pseudococcus* spp.)、木虱属(*Psylla* spp.)、金小蜂属(*Pteromalus* spp.)、*Pyrilla* spp.、笠圆盾蚧属(*Quadraspidotus* spp.)、*Quesada gigas*、平刺粉蚧属(*Rastrococcus* spp.)、缢管蚧属(*Rhopalosiphum* spp.)、黑盔蚧属(*Saissetia* spp.)、*Scaphoides titanus*、麦二叉蚧(*Schizaphis graminum*)、苏铁刺圆盾蚧(*Selenaspis articulatus*)、长唇基飞虱属(*Sogatella* spp.)、白背飞虱(*Sogatella furcifera*)、*Sogatodes* spp.、*Stictocephala festina*、*Tenalaphara malayensis*、*Tinocallis caryaefoliae*、广胸沫蝉属(*Tomaspis* spp.)、声蚧属(*Toxoptera* spp.)、粉虱属(*Trialeturodes* spp.)、个木虱属(*Trioxa* spp.)、小叶蝉属(*Typhlocyba* spp.)、尖盾蚧属(*Unaspis* spp.)、*Viteus vitifolii*、么叶蝉属(*Zygina* spp.)。

[1303] 膜翅目(Hymenoptera)，例如，菜叶蜂属(*Athalia* spp.)、松叶蜂属(*Diprion* spp.)、实叶蜂属(*Hoplocampa* spp.)、毛蚁属(*Lasius* spp.)、小家蚁(*Monomorium pharaonis*)、胡蜂属(*Vespa* spp.)。

[1304] 等足目(Isopoda)，例如，鼠妇(*Armadillidium vulgare*)、栉水虱(*Oniscus asellus*)和球鼠妇(*Porcellio scaber*)。

[1305] 等翅目(Isoptera)，例如，*Acromyrmex* spp.、切叶蚁属(*Atta* spp.)、*Cornitermes cumulans*、*Microtermes obesi*、土白蚁属(*Odontotermes* spp.)、散白蚁属(*Reticulitermes* spp.)。

[1306] 鳞翅目(Lepidoptera)，例如，桑剑纹夜蛾(*Acronicta major*)、褐带卷蛾属(*Adoxophyes* spp.)、烦夜蛾(*Aedia leucomelas*)、地老虎属(*Agrotis* spp.)、*Alabama* spp.、*Amyelois transitella*、条麦蛾属(*Anarsia* spp.)、干煞夜蛾属(*Anticarsia* spp.)、

条小卷蛾属(*Argyroplote* spp.)、*Barathra brassicae*、粘弄蝶(*Borbo cinnara*)、棉潜蛾(*Bucculatrix thurberiella*)、松尺蠖(*Bupalus piniarius*)、干夜蛾属(*Busseola* spp.)、卷叶蛾属(*Cacoecia* spp.)、茶细蛾属(*Caloptilia theivora*)、*Capua reticulana*、苹果小卷蛾(*Carpocapsa pomonella*)、桃柱果蛾(*Carposina niponensis*)、冬尺蛾(*Cheimatobia brumata*)、禾草螟属(*Chilo* spp.)、*Choristoneura* spp.、葡萄果蠹蛾(*Clysia ambiguella*)、*Cnaphalocerus* spp.、云卷蛾属(*Cnephasia* spp.)、*Conopomorpha* spp.、球颈象属(*Conotrachelus* spp.)、*Copitarsia* spp.、小卷蛾属(*Cydia* spp.)、*Dalacna* noctuides、绢野螟属(*Diaphania* spp.)、小蔗杆草螟(*Diatraea saccharalis*)、金刚钻属(*Earias* spp.)、*Ecdytolopha aurantium*、南美玉米苗斑螟(*Elasmopalpus lignosellus*)、甘薯杆螟(*Eldana saccharina*)、地中海粉斑螟(*Ephestia kuehniella*)、叶小卷蛾属(*Epinotia* spp.)、苹淡褐卷蛾(*Epiphyas postvittana*)、荚斑螟属(*Etiella* spp.)、棕卷蛾属(*Eulia* spp.)、*Eupoecilia ambiguella*、黄毒蛾属(*Euproctis* spp.)、切根虫属(*Euxoa* spp.)、脏切夜蛾属(*Feltia* spp.)、大蜡螟(*Galleria mellonella*)、细蛾属(*Gracillaria* spp.)、小食心虫属(*Grapholitha* spp.)、*Hedylepta* spp.、*Helicoverpa* spp.、实夜蛾属(*Heliothis* spp.)、褐织蛾(*Hofmannophila pseudospretella*)、同斑螟属(*Homoeosoma* spp.)、长卷蛾属(*Homona* spp.)、苹果巢蛾(*Hyponomeuta padella*)、柿举肢蛾(*Kakivoria flavofasciata*)、贪夜蛾属(*Laphygma* spp.)、*Laspeyresia molesta*、茄白翅野螟(*Leucinodes orbonalis*)、纹潜蛾属(*Leucoptera* spp.)、苹细蛾(*Lithocolletis* spp.)、绿果冬夜蛾(*Lithophane antennata*)、花翅小卷蛾属(*Lobesia* spp.)、豆白隆切根虫(*Loxagrotis albicosta*)、毒蛾属(*Lymantria* spp.)、*Lyonetia* spp.、黄褐天幕毛虫(*Malacosoma neustria*)、豆荚野螟(*Maruca testulalis*)、甘蓝夜蛾(*Mamestra brassicae*)、毛胫夜蛾属(*Mocis* spp.)、粘虫(*Mythimna separata*)、水螟属(*Nymphulasp.*)、*Oiketicus* spp.、*Oria* spp.、瘤丛螟属(*Orthaga* spp.)、秆野螟属(*Ostrinia* spp.)、水稻负泥虫(*Oulema oryzae*)、小眼夜蛾(*Panolis flammea*)、稻弄蝶属(*Parnara* spp.)、*Pectinophora* spp.、*Perileucoptera* spp.、烟尺蛾属(*Phthorimaea* spp.)、桔潜蛾(*Phyllocnistis citrella*)、小潜细蛾(*Phyllonorycter* spp.)、菜粉蝶属(*Pieris* spp.)、*Platynota stultana*、弧翅夜蛾属(*Plusia* spp.)、菜蛾(*Plutella xylostella*)、巢蛾属(*Prays* spp.)、斜纹夜蛾属(*Prodenia* spp.)、*Protoparce* spp.、*Pseudaletia* spp.、大豆夜蛾(*Pseudoplusia includens*)、玉米螟(*Pyrausta nubilalis*)、*Rachiplusia nu*、禾螟属(*Schoenobius* spp.)、白禾螟属(*Scirpophaga* spp.)、*Scotia segetum*、*Sesamia* spp.、长须卷蛾属(*Sparganothis* spp.)、灰翅夜蛾属(*Spodoptera* spp.)、举肢蛾属(*Stathmopoda* spp.)、花生麦蛾(*Stomopteryx subsecivella*)、兴透翅蛾属(*Synanthedon* spp.)、*Tecia solanivora*、*Thermesia gemmatilis*、袋谷蛾(*Tinea pellionella*)、幕谷蛾(*Tineola bisselliella*)、卷蛾属(*Tortrix* spp.)、粉夜蛾属(*Trichoplusia* spp.)、*Tuta absoluta*、浆果灰蝶属(*Virachola* spp.)。

[1307] 直翅目(*Orthoptera*)，例如，家蟋(*Acheta domesticus*)、东方蜚蠊(*Blatta orientalis*)、德国蠊(*Blattella germanica*)、*Dichroplus* spp.、蝼蛄属(*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*)。

[1308] 蚤目(Siphonaptera),例如,角叶蚤属(*Ceratophyllus* spp.)和印鼠客蚤(*Xenopsylla cheopis*)。

[1309] 综合目(Symphyla),例如,*Scutigera* spp.。

[1310] 缨翅目(Thysanoptera),例如,玉米黄呆蓟马(*Anaphothrips obscurus*)、稻蓟马(*Baliothrips biformis*)、葡萄镰蓟马(*Drepanothrips reuteri*)、*Enneothrips flavens*、花蓟马属(*Frankliniella* spp.)、网蓟马属(*Heliothrips* spp.)、温室条蓟马(*Hercinothrips femoralis*)、葡萄蓟马(*Rhipiphorothrips cruentatus*)、硬蓟马属(*Scirtothrips* spp.)、*Taeniothrips cardamoni*、蓟马属(*Thrips* spp.)。

[1311] 缨尾目(Thysanura),例如,衣鱼(*Lepisma saccharina*)。

[1312] 植物寄生线虫包括,例如,滑刃线虫属(*Aphelenchoides* spp.)、伞滑刃线虫属(*Bursaphelenchus* spp.)、茎线虫属(*Ditylenchus* spp.)、球异皮线虫属(*Globodera* spp.)、异皮线虫属(*Heterodera* spp.)、长针线虫属(*Longidorus* spp.)、根结线虫属(*Meloidogyne* spp.)、短体线虫属(*Pratylenchus* spp.)、相似穿孔线虫(*Radopholus similis*)、毛刺线虫属(*Trichodorus* spp.)、半穿刺线虫(*Tylenchulus semipenetrans*)、剑线虫属(*Xiphinema* spp.)。

[1313] 本发明化合物也可以某些浓度或施用率用作除草剂、安全剂、生长调节剂或改善植物特性的试剂,或用作杀微生物剂,例如用作杀真菌剂、抗霉菌剂、杀细菌剂、杀病毒剂(包括抵抗类病毒的试剂)或用作抵抗MLO(支原体样微生物)和RLO(立克次体样微生物)的试剂。它们也可用作合成其他活性化合物的中间体或前体。

[1314] 可将所述活性化合物转化为常规制剂,例如溶液剂、乳剂、可湿性粉剂、水基悬浮剂和油基悬浮剂、粉剂、粉末剂、膏剂、可溶性粉剂、可溶性颗粒剂、撒播颗粒剂、悬乳浓缩剂、经活性化合物浸渍的天然化合物、经活性化合物浸渍的合成物、肥料,以及聚合物中的微胶囊剂。

[1315] 这些制剂以已知方式制备,例如通过将活性化合物与填充剂(即,液体溶剂和/或固体载体)混合,任选使用表面活性剂(即乳化剂和/或分散剂和/或泡沫成形剂)。所述制剂在适宜的制备装置中制备,或者在施用前或在施用期间制备。

[1316] 适合用作助剂的物质为适于赋予组合物本身和/或由其得到的制剂(例如喷雾液剂、拌种剂)以特定特性的物质,所述特性为例如某些技术特性和/或特定的生物学特性。常用的助剂包括:填充剂、溶剂和载体。

[1317] 适宜的填充剂有,例如,水、极性有机化学液体和非极性有机化学液体,如芳族烃和非芳族烃类(例如石蜡、烷基苯、烷基萘、氯苯)、醇和多元醇(如果合适,其也可被取代、醚化和/或酯化)、酮类(例如丙酮、环己酮)、酯类(包括脂肪和油)和(聚)醚类、未取代和取代的胺类、酰胺类、内酰胺(例如N-烷基吡咯烷酮)和内酯类、砒和亚砒类(例如二甲基亚砒)。

[1318] 如果所用的填充剂为水,还可使用例如有机溶剂作为助溶剂。适宜的液体溶剂主要有:芳族化合物,例如二甲苯、甲苯或烷基萘;氯化芳族烃和氯化脂族烃,例如氯苯、氯乙烯或二氯甲烷;脂族烃,例如环己烷或石蜡,如石油馏分、矿物油和植物油;醇类,例如丁醇或乙二醇,及其醚和酯;酮类,例如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮或环己酮;强极性溶剂,例如二甲基亚砒;以及水。

[1319] 根据本发明,载体为天然或合成的有机或无机物,其可为固体或液体的并且其可

与活性化合物混合或结合以具有更好的施用性,特别是施用于植物或植物部位。所述固体或液体载体通常呈惰性并应适于农业用途。

[1320] 适宜的固体载体有:

[1321] 例如铵盐和天然石粉,如高岭土、粘土、滑石、白垩、石英、绿坡缕石、蒙脱石或硅藻土,以及合成石粉,如细分散二氧化硅、氧化铝和硅酸盐;用于颗粒剂的适宜的固体载体包括:例如粉碎并分级的天然岩石,如方解石、大理石、浮石、海泡石和白云石,以及合成的无机及有机粉的颗粒,以及有机物(例如纸、锯屑、椰壳、玉米穗轴和烟草茎)的颗粒;适宜的乳化剂和/或泡沫成形剂包括:例如非离子及阴离子乳化剂,例如聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚,如烷基芳基聚乙二醇醚,烷基磺酸盐、烷基硫酸盐、芳基磺酸盐及蛋白质水解产物;适宜的分散剂为非离子和/或离子型物质,例如醇-POE和/或-POP醚类、酸和/或POP POE酯类、烷基芳基和/或POP POE醚类、脂肪和/或POP POE加合物类、POE-和/或POP-多元醇类衍生物、POE-和/或POP-脱水山梨糖醇或-糖加合物、烷基或芳基硫酸盐、烷基-或芳基磺酸盐和烷基或芳基磷酸盐,或相应的PO-醚加合物。此外,适宜的低聚物或聚合物为,例如由乙烯型单体、丙烯酸、EO和/或PO单独或与例如(多元)醇或(多元)胺结合而得到的那些低聚物或聚合物。也可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/或脂族磺酸及其与甲醛的加合物。

[1322] 制剂中可使用增粘剂,例如羧甲基纤维素,和粉末、颗粒或胶乳形式的天然及合成聚合物,例如阿拉伯树胶、聚乙烯醇和聚乙酸乙烯酯;及天然磷脂,例如脑磷脂和卵磷脂,及合成磷脂。

[1323] 可使用着色剂,例如无机颜料,如氧化铁、氧化钛和普鲁士蓝;及有机着色剂,例如茜素着色剂、偶氮着色剂和金属酞菁着色剂;及微量营养素,例如铁盐、锰盐、硼盐、铜盐、钴盐、钼盐和锌盐。

[1324] 其他可用的添加剂有香料、任选改性的矿物油或植物油、蜡和营养素(包括微量营养素),例如铁盐、锰盐、硼盐、铜盐、钴盐、钼盐和锌盐。

[1325] 还可存在稳定剂,例如低温稳定剂、防腐剂、抗氧化剂、光稳定剂或其他能提高化学和/或物理稳定性的试剂。

[1326] 所述制剂通常含有0.01至98重量%,优选0.5至90重量%的活性化合物。

[1327] 本发明活性化合物可以自身或以其制剂形式使用,包括与一种或多种适合的杀真菌剂、杀细菌剂、杀螨剂、杀线虫剂、杀昆虫剂、杀真菌剂、肥料、引诱剂、绝育剂、增效剂、安全剂、化学信息素和/或植物生长调节剂的混合物,由此可例如拓宽作用谱、延长作用的持续时间、其高作用的速率、阻止排斥或防止抗性演化。此外,这类活性化合物结合物可提高植物生长、增加对高温或低温、对干旱或水量增加和/或土壤含盐量增加的耐受性、提高开花性能、促进采收或增加产量、加速成熟,提高采收产品的质量和/或营养价值、延长贮存期和/或提高采收产品的可加工性。通过将本发明活性化合物与混合组分的结合,获得协同效应,即特定混合物的功效高于基于单个组分功效的预期值。通常,所述结合物或者用作种子处理剂或者以预混物、桶混物或即用混合物使用。

[1328] 任何其他的活性化合物可在较宽的范围内——优选比值为100:1-1:100,更优选5:1-1:5——与本发明的活性化合物混合。

[1329] 特别有利的混合组分为例如以下化合物:

[1330] 杀虫剂/杀螨剂/杀线虫剂

[1331] 此处以其通用名指定的活性成分是已知的并且记载于例如农药手册(“The Pesticide Manual”,第14版,British Crop Protection Council2006)或者可见于因特网中(例如<http://www.alanwood.net/pesticides>)。

[1332] (1)乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂例如,

[1333] 氨基甲酸酯类,例如棉铃威(alanycarb)、涕灭威(aldicarb)、恶虫威(bendiocarb)、丙硫克百威(benfuracarb)、丁酮威(butocarboxim)、丁酮砜威(butoxycarboxim)、甲萘威(carbaryl)、克百威(carbofuran)、丁硫克百威(carbosulfan)、乙硫苯威(ethiofencarb)、仲丁威(fenobucarb)、伐虫脒(formetanate)、呋线威(furathiocarb)、异丙威(isoprocarb)、甲硫威(methiocarb)、灭多威(methomyl)、速灭威(metolcarb)、杀线威(oxamyl)、抗蚜威(pirimicarb)、残杀威(propoxur)、硫双威(thiodicarb)、久效威(thiofanox)、啉蚜威(triazamate)、混杀威(trimethacarb)、灭除威(XMC),以及灭杀威(xylylcarb);或

[1334] 有机磷酸酯类,例如乙酰甲胺磷(acephate)、甲基吡恶磷(azamethiphos)、谷硫磷(azinphos-methyl)、乙基谷硫磷(azinphos-ethyl)、硫线磷(cadusafos)、氯氧磷(chlorethoxyfos)、毒虫畏(chlorfenvinphos)、氯甲硫磷(chlormephos)、毒死蜱(chlorpyrifos)、甲基毒死蜱(chlorpyrifos-methyl)、蝇毒磷(coumaphos)、杀螟腈(cyanophos)、砒吸磷(demeton-S-methyl)、二嗪农(diazinon)、敌敌畏(dichlorvos/DDVP)、百治磷(dicrotophos)、乐果(dimethoate)、甲基毒虫畏(dimethylvinphos)、乙拌磷(disulfoton)、苯硫磷(EPN)、乙硫磷(ethion)、灭线磷(ethoprophos)、伐灭磷(famphur)、苯线磷(fenamiphos)、杀螟硫磷(fenitrothion)、倍硫磷(fenthion)、噻唑磷(fosthiazate)、庚烯磷(heptenophos)、imicyafos、异柳磷(isofenphos)、O-(甲氧基氨基硫代磷酰基)水杨酸异丙酯、噁唑啉(isoxathion)、马拉硫磷(malathion)、灭蚜磷(mecarbam)、甲胺磷(methamidophos)、杀扑磷(methidathion)、速灭磷(mevinphos)、久效磷(monocrotophos)、二溴磷(naled)、氧化乐果(omethoate)、亚砒磷(oxydemeton-methyl)、对硫磷(parathion)、甲基对硫磷(parathion-methyl)、稻丰散(phenthoate)、甲拌磷(phorate)、伏杀硫磷(phosalone)、亚胺硫磷(phosmet)、磷胺(phosphamidon)、辛硫磷(phoxim)、虫螨磷(pirimiphos-methyl)、丙溴磷(profenofos)、胺丙畏(propetamphos)、丙硫磷(prothiofos)、吡唑硫磷(pyraclufos)、哒嗪硫磷(pyridaphenthion)、喹硫磷(quinalphos)、治螟磷(sulfotep)、丁基嘧啶磷(tebupirimfos)、双硫磷(temephos)、特丁硫磷(terbufos)、杀虫畏(tetrachlorvinphos)、甲基乙拌磷(thiometon)、三唑磷(triazophos)、敌百虫(triclorfon),以及蚜灭磷(vamidothion)。

[1335] (2)GABA门控氯离子通道拮抗剂,例如环戊二烯有机氯类,例如,氯丹(chlordane)、硫丹(endosulphan);或苯基吡唑类(fiprole),如乙虫腈(ethiprole)和氟虫腈(fipronil)。

[1336] (3)钠通道调节剂/电压依赖性(voltage-dependent)钠通道阻断剂,例如拟除虫菊酯类,例如,氟丙菊酯(acrinathrin)、d-顺-反烯丙菊酯(d-cis-trans allethrin)、d-反烯丙菊酯(d-trans allethrin)、联苯菊酯(bifenthrin)、生物烯丙菊酯(bioallethrin)、生物烯丙菊酯-S-环戊基异构体、生物苄呋菊酯(bioresmethrin)、乙氰菊酯

(cycloprothrin)、氟氯氰菊酯(cyfluthrin)、 β -氟氯氰菊酯(beta-cyfluthrin)、氯氟氰菊酯(cyhalothrin)、 λ -氯氟氰菊酯(lambda-cyhalothrin)、 γ -氯氟氰菊酯(gamma-cyhalothrin)、氯氰菊酯(cypermethrin)、氯氰菊酯(α -、 β -、 θ -、 ζ -)(cypermethrin(alpha-,beta-,theta-,zeta-))、苯醚氯菊酯((1R)-反式异构体)(cyphenothrin[(1R)-trans-isomers])、溴氰菊酯(deltamethrin)、烯炔菊酯((EZ)-(1R)-异构体)(empenthrin[(EZ)-(1R)isomers])、高氰戊菊酯(esfenvalerate)、醚菊酯(etofenprox)、甲氰菊酯(fenpropathrin)、氰戊菊酯(fenvalerate)、氟氰戊菊酯(flucythrinate)、氟氯苯菊酯(flumethrin)、 τ -氟胺氰菊酯(tau-fluvalinate)、溴氟醚菊酯(halfenprox)、咪炔菊酯(imiprothrin)、kadethrin、氯菊酯(permethrin)、苯醚菊酯((1R)-反式异构体)(phenothrin((1R)-trans isomer)、右旋炔丙菊酯(prallethrin)、除虫菊素(pyrethrins)(除虫菊(pyrethrum))、苄炔菊酯(resmethrin)、氟硅菊酯(silafluofen)、七氟菊酯(tefluthrin)、胺菊酯(tetramethrin)、胺菊酯((1R)异构体)(tetramethrin((1R)-isomers))、四溴菊酯(tralomethrin)和四氟苯菊酯(transfluthrin);或

[1337] DDT;或甲氧氯(methoxychlor)。

[1338] (4)烟碱能(Nicotinergic)乙酰胆碱受体(nAChR)激动剂,例如新烟碱基类(neonicotinoids),例如啉虫脒(acetamiprid)、噻虫胺(clothianidin)、呋虫胺(dinotefuran)、吡虫啉(imidacloprid)、烯啉虫胺(nitenpyram)、噻虫啉(thiacloprid)和噻虫嗪(thiamethoxam);或

[1339] 烟碱(nicotine)。

[1340] (5)乙酰胆碱受体(nAChR)变构激活剂类,例如多杀霉素类(spinosyn),例如乙基多杀菌素(spinetoram)和多杀菌素(spinosad)。

[1341] (6)氯离子通道激活剂类,例如阿维菌素类(avermectins)/杀螨菌素类(milbemycins),例如阿维菌素(abamectin)、埃玛菌素苯甲酸盐(emamectin benzoate)、雷皮菌素(lepimectin),和米尔倍霉素(milbemycin)。

[1342] (7)保幼激素模拟物,例如,保幼激素类似物,烯虫乙酯(hydroprene),烯虫炔酯(kinoprene)和烯虫酯(methoprene);或苯氧威(fenoxycarb);或吡丙醚(pyriproxifen)。

[1343] (8)未知或不确定作用机理的活性化合物,例如烷基卤化物,例如甲基溴和其他烷基卤化物;或

[1344] 氯化苦;或硫酰氟;或硼砂;或吐酒石。

[1345] (9)选择性拒食剂类,例如吡蚜酮(pymetrozine)或氟啉虫酰胺(flonicamid)。

[1346] (10)螨虫生长抑制剂类,例如四螨嗪(clofentezine)、噻螨酮(hexythiazox)和氟螨嗪(diflovidazin)和;或乙螨唑(etoxazole)。

[1347] (11)昆虫肠膜的微生物干扰剂类,例如苏云金杆菌以色列亚种(*Bacillus thuringiensis* subspecies *israelensis*)、球形芽孢杆菌(*Bacillus sphaericus*)、苏云金芽孢杆菌鮎泽亚种(*Bacillus thuringiensis* subspecies *aizawai*)、苏云金芽孢杆菌库尔斯塔克亚种(*Bacillus thuringiensis* subspecies *kurstaki*)、苏云金芽孢杆菌拟步行甲亚种(*Bacillus thuringiensis* subspecies *tenebrionis*),以及BT植物蛋白:Cry1Ab、Cry1Ac、Cry1Fa、Cry2Ab、mCry3A、Cry3Ab、Cry3Bb、Cry34/35Ab1。

[1348] (12)氧化磷酸化抑制剂类,ATP干扰物类例如丁醚脲(diafenthiuron);或有机锡

化合物,例如,三唑锡(azocyclotin)、三环锡(cyhexatin)和苯丁锡(fenbutatin oxide);或

[1349] 克螨特(propargite);或四氯杀螨砜(tetradifon)。

[1350] (13)通过中断H质子梯度而起作用的氧化磷酸化的解偶联剂类,例如虫螨腈(chlorfenapyr),4,6-二硝基邻甲酚(DNOC)以及氟虫胺(sulfluramid)。

[1351] (14)烟碱乙酰胆碱受体阻断剂类,例如杀虫磺(bensultap)、杀螟丹(cartap hydrochloride)、杀虫环(thiocyclam)以及杀虫双(thiosultap-sodium)。

[1352] (15)几丁质生物合成抑制剂类,0型,例如,双三氟虫脲(bistrifluron)、氟啉脲(chlofluazuron)、除虫脲(diflubenzuron)、氟环脲(flucycloxuron)、氟虫脲(flufenoxuron)、氟铃脲(hexaflumuron)、虱螨脲(lufenuron)、氟酰脲(novaluron)、多氟脲(noviflumuron)、氟苯脲(teflubenzuron)以及杀铃脲(triflumuron)。

[1353] (16)几丁质生物合成抑制剂类,1型,例如噻嗪酮(buprofezin)。

[1354] (17)蜕皮干扰剂类,双翅类昆虫(dipteran)例如灭蝇胺(cyromazine)。

[1355] (18)蜕皮激素受体激动剂,例如环虫酰肼(chromafenozide)、氯虫酰肼(halofenozide)、甲氧虫酰肼(methoxyfenozide),以及虫酰肼(tebufenozide)。

[1356] (19)章鱼胺受体激动剂,例如双甲脒(amitraz)。

[1357] (20)复合物III电子转移抑制剂类,例如伏蚁脞(hydramethylnon);或灭螨醌(acequinocyl)或啉啉酯(flucacrypyrim)。

[1358] (21)复合物I电子转移抑制剂类,例如METI杀螨剂类,例如啉啉醚(fenazaquin)、啉啉酯(fenpyroximate)、啉啉醚(pyrimidifen)、啉啉灵(pyridaben)、吡啉胺(tebufenpyrad)和啉啉酰胺(tolfenpyrad);或

[1359] 鱼藤酮(rotenone)(鱼藤属(Derris))。

[1360] (22)电压依赖性钠通道阻断剂,例如茚虫威(indoxacarb);或氰氟虫脞(metaflumizone)。

[1361] (23)乙酰辅酶A羧化酶抑制剂类,例如特窗酸和特特拉姆酸类(tetramic acid)衍生物类,例如螺螨酯(spirodiclofen)、螺甲螨酯(spiromesifen)和螺虫乙酯(spirotetramat)。

[1362] (24)复合物IV电子转移抑制剂类,例如膦类,例如磷化铝、磷化钙、膦以及磷化锌;或氰化物。

[1363] (25)复合物II电子转移抑制剂类,例如啉啉氰(cyenopyrafen)。

[1364] (28)兰诺定(ryanodine)受体调节剂类,例如二酰胺类,例如,氯虫酰胺(chlorantraniliprole)和氟虫双酰胺(flubendiamide)。

[1365] 其他未知作用机理的活性化合物,例如磺胺螨酯(amidoflumet)、印楝素(azadirachtin)、benclothiaz、苯螨特(benzoximate)、联苯肼酯(bifenazate)、溴螨酯(bromopropylate)、灭螨猛(chinomethionat)、冰晶石、氰虫酰胺(cyantraniliprole (Cyazypyr))、定氟螨酯(cyflumetofen)、三氯杀螨醇(dicofol)、氟啉啉(diflovidazin)、fluensulfone、啉啉胺(flufenerim)、丁烯氟虫腈(flufiprole)、氟吡菌酰胺(fluopyram)、呋喃虫酰肼(fufenozide)、氯噁啉(imidaclothiz)、异菌脲(iprodione)、啉啉丙醚(pyridalyl)、类杀虫剂(pyrifluquinazon)和碘甲烷;以及其他基于坚强芽孢杆菌

(*Bacillus firmus*)(I-1582, BioNeem, Votivo)的制剂,以及以下已知的活性化合物:

[1366] 3-溴-N-{2-溴-4-氯-6-[(1-环丙基乙基)氨甲酰基]苯基}-1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺(从W02005/077934中可知)、4-{[(6-溴吡啶-3-基)甲基](2-氟乙基)氨基}呋喃-2(5H)-酮(从W02007/115644中可知)、4-{[(6-氟吡啶-3-基)甲基](2,2-二氟乙基)氨基}呋喃-2(5H)-酮(从W02007/115644中可知)、4-{[(2-氯-1,3-噻唑-5-基)甲基](2-氟乙基)氨基}呋喃-2(5H)-酮(从W02007/115644中可知)、4-{[(6-氯吡啶-3-基)甲基](2-氟乙基)氨基}呋喃-2(5H)-酮(从W02007/115644中可知)、4-{[(6-氯吡啶-3-基)甲基](2,2-二氟乙基)氨基}呋喃-2(5H)-酮(从W02007/115644中可知)、4-{[(6-氯-5-氟吡啶-3-基)甲基](甲基)氨基}呋喃-2(5H)-酮(从W02007/115643中可知)、4-{[(5,6-二氯吡啶-3-基)甲基](2-氟乙基)氨基}呋喃-2(5H)-酮(从W02007/115646中可知)、4-{[(6-氯-5-氟吡啶-3-基)甲基](环丙基)氨基}呋喃-2(5H)-酮(从W02007/115643中可知)、4-{[(6-氯吡啶-3-基)甲基](环丙基)氨基}呋喃-2(5H)-酮(从EP-A-0539588中可知)、4-{[(6-氯吡啶-3-基)甲基](甲基)氨基}呋喃-2(5H)-酮(从EP-A-0539588中可知)、{[1-(6-氯吡啶-3-基)乙基](甲基)氧化- λ^4 -亚硫烷基}氨脒(从W02007/149134中可知)以及其非对映体{[(1R)-1-(6-氯吡啶-3-基)乙基](甲基)氧化- λ^4 -亚硫烷基}氨脒(A)和{[(1S)-1-(6-氯吡啶-3-基)乙基](甲基)氧化- λ^4 -亚硫烷基}氨脒(B)(从W02007/149134中可知)还有砒虫啉(sulfoxaflor)(也可从W0007/149134已知)以及其非对映体[(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),其作为非对映体组A被描述(从W02010/074747, W02010/074751中可知),[(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),其称作非对映体组B(也可从W02010/074747, W02010/074751中已知)以及11-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-12-羟基-1,4-二氧杂-9-氮杂双螺环[4.2.4.2]十四碳-11-烯-10-酮(从W02006/089633中可知)、3-(4'-氟-2,4-二甲基联苯-3-基)-4-羟基-8-氧杂-1-氮杂螺[4.5]癸-3-烯-2-酮(从W02008/067911中可知)、1-[2-氟-4-甲基-5-[(2,2,2-三氟乙基)亚磺酰基]苯基]-3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺(从W02006/043635中可知)以及环丙烷羧酸[(3S,4aR,12R,12aS,12bS)-3-[(环丙基羰基)氧基]-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]色烯-4-基]甲酯(从W02008/066153中可知)、2-氰基-3-(二氟甲氧基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(从W02006/056433中可知)、2-氰基-3-(二氟甲氧基)-N-甲基苯磺酰胺(从W02006/100288中可知)、2-氰基-3-(二氟甲氧基)-N-乙基苯磺酰胺(从W02005/035486中可知)、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(从W02007/057407中可知)和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(从W02008/104503中可知),{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(从W02003/106457中可知),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(从W02009/049851中可知),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(从W02009/049851中可知),4-(丁-2-炔-1-基氧基)-6-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-5-氟嘧啶(从W02004/099160中可知),(2,2,3,3,4,4,5,5-八氟戊基)(3,3,3-

三氟丙基)丙二腈(从W02005/063094中可知),(2,2,3,3,4,4,5,5-八氟戊基)(3,3,4,4,4-五氟丁基)丙二腈(从W02005/063094中可知),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(从W02007/040280中可知),2-乙基-7-甲氧基-3-甲基-6-[(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-基)氧基]喹啉-4-基甲基碳酸酯(从JP2008/110953中可知)、乙酸2-乙基-7-甲氧基-3-甲基-6-[(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-基)氧基]喹啉-4-基酯(从JP2008/110953中可知)、PF1364(CAS登记号1204776-60-2)(从JP2010/018586中可知)、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)苄腈(从W02007/075459中可知)、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)苄腈(从W02007/075459中可知)、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(从W02005/085216中可知)、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(均从W02010/005692中可知)、NNI-0711(从W02002/096882中可知)、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(从W02002/096882中可知)、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(从W02005/085216中可知)、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(从W02005/085216中可知)、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(从W02005/085216中可知)、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]-1,2-二乙基肼羧酸甲酯(从W02005/085216中可知)、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(从W02005/085216中可知)、(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[1,2-a]吡啶(从W02007/101369中可知)、2-{6-[2-(5-氟吡啶-3-基)-1,3-噁唑-5-基]吡啶-2-基}嘧啶(从W02010/006713中可知)、2-{6-[2-(吡啶-3-基)-1,3-噁唑-5-基]吡啶-2-基}嘧啶(从W02010/006713中可知)、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(从W02010/069502中可知)、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(从W02010/069502中可知)、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(从W02010/069502中可知)、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(从W02010/069502中可知)和(1E)-N-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-N'-氰基-N-(2,2-二氟乙基)乙脒(从W02008/009360中可知)。

[1367] 在本发明的一个优选实施方案中,可在作物保护组合物中另外加入渗透剂来提高活性。适合的渗透剂还包括例如提高式(I)化合物在喷雾涂层中的有效性的物质。所述物质

包括例如矿物油和植物油。适宜的油为通常可用于农业化学组合物中的——改性的或未改性的——所有矿物油或植物油。可提及的实例有向日葵油、油菜籽油、橄榄油、蓖麻油、菜籽油(colza oil)、玉米籽油、棉籽油和豆油,或所述油的酯。优选油菜籽油、向日葵油及其甲酯或乙酯,特别优选油菜籽油甲酯。

[1368] 本发明组合物中渗透剂的浓度可在宽的范围内变化。对于配制型作物保护组合物,渗透剂的浓度通常为1-95重量%、优选1-55重量%、特别优选15-40重量%。在即用型组合物(喷雾液剂)中,所述浓度通常在0.1和10g/l之间,优选在0.5和5g/l之间。

[1369] 当用作杀虫剂时,本发明活性化合物还可以其市售制剂的形式以及由这些制剂与增效剂混合而制备的使用形式存在。增效剂为提高活性化合物的活性、而所添加的该增效剂本身不必具有活性的化合物。

[1370] 当用作杀虫剂时,本发明活性化合物还可以其市售制剂的形式以及由这些制剂与抑制剂混合而制备的使用形式存在,所述抑制剂可减少活性化合物在用于植物的环境中、植物部位的表面或植物组织中后的降解。

[1371] 由市售制剂制备的使用形式的活性化合物含量可在宽范围内变化。施用形式的活性化合物浓度可为0.00000001-95重量%,优选0.00001-1重量%的活性化合物。

[1372] 所述化合物以适合于使用形式的常规方式施用。

[1373] 所有的植物及植物部位均可依据本发明处理。本发明中植物的含义应理解为所有的植物及植物种群,例如需要及不需要的野生植物或作物植物(包括天然存在的作物植物)。作物植物可为可通过常规植物育种和优选法或通过生物技术和遗传工程方法或通过前述方法的结合而获得的植物,包括转基因植物并包括受植物品种物权(varietal property right)保护或不受其保护的植物栽培种。可提及的实例为重要作物植物,例如谷物(小麦、稻)、玉米、大豆、土豆、甜菜、西红柿、豌豆和其他蔬菜类、棉花、烟草、油菜以及水果植物(水果为苹果、梨、柑桔类水果和葡萄)。植物部位的含义应理解为地上及地下的所有植物部位及植物器官,例如芽、叶、花和根,可提及的实例有叶、针叶、茎、干、花、子实体、果实和种子及根、块茎和根茎。植物部位还包括采收物,及无性与有性繁殖物,例如插枝、块茎、根茎、分枝和种子。

[1374] 根据本发明用活性化合物对植物及植物部位的处理通过常规处理方法直接进行或者使化合物作用于其环境、生境或贮存空间而进行,所述常规处理方法例如浸液、喷雾、蒸发、弥雾、撒播、涂抹、注射,并且,对于繁殖物,特别是对于种子,还可施用一层或多层包衣。

[1375] 如前已述,可依据本发明处理所有的植物及其部位。在一个优选的实施方案中,处理了野生植物种和植物栽培种,或由常规生物育种(例如杂交或原生质体融合)而获得的植物种和植物栽培种,及所述植物种和植物栽培种的部位。在另一个优选的实施方案中,处理由基因工程法——如果合适与常规方法相结合——而获得的转基因植物和植物栽培种(遗传修饰生物体),及其部位。术语“部位”、“植物的部位”和“植物部位”解释如上。

[1376] 更优选地,依据本发明处理各自市售或使用中的植物栽培种的植株。植物栽培种的含义应理解为由常规育种、诱变或重组DNA技术而获得的具有新特性(“特征”)的植物。它们可以是栽培种、生物型或基因型。

[1377] 依据植物种或植物栽培种、其种植地点和生长条件(土壤、气候、生长期、营养

(diet)),本发明的处理也可产生超加和(“协同”)效应。由此可取得如下超过通常预期的效果,例如降低依据本发明使用的化合物和组合物的施用率和/或加宽其活性谱和/或提高其活性、改善植物生长、提高高温或低温耐受性、提高对干旱或者水或土壤的含盐量的耐受性、提高开花品质、使采收更简易、加速成熟、提高采收收率、提高采收产品的品质和/或提高其营养价值、提高采收产品的贮存寿命和/或其加工性能。

[1378] 本发明的活性化合物不仅对植物有害物、卫生有害物和贮存产品有害物具有活性,而且对兽医领域中的动物寄生虫(体外寄生虫和体内寄生虫)例如硬蜱、软蜱、兽疥螨、叶螨、蝇(叮咬和吸食)、寄生蝇幼虫、虱、毛虱、羽虱和蚤也具有活性。所述寄生虫包括:

[1379] 虱目(Anoplurida),例如血虱属(*Haematopinus* spp.)、毛虱属(*Linognathus* spp.)、虱属(*Pediculus* spp.)、Phtirus spp.和管虱属(*Solenopotes* spp.)。

[1380] 食毛目(Mallophagida)和钝角亚目(suborder Amblycerina)及细角亚目(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(*Damalina* spp.)、嚼虱属(*Trichodectes* spp.)和猫羽虱属(*Felicola* spp.)。

[1381] 双翅目及长角亚目(suborder Nematocera)和短角亚目(Brachycera),例如伊蚊属(*Aedes* spp.)、按蚊属、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.、蜂虱蝇属(*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(*Morellia* 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.)、胃蝇属(*Gasterophilus* spp.)、虱蝇属(*Hippobosca* spp.)、羊虱蝇属(*Lipoptena* spp.)和蜉蝇属(*Melophagus* spp.)。

[1382] 蚤目(Siphonapterida),例如蚤属(*Pulex* spp.)、栉首蚤属(*Ctenocephalides* spp.(犬栉首蚤,猫栉首蚤(*Ctenocephalides canis*,*Ctenocephalides felis*)))、客蚤属(*Xenopsylla* spp.)和角叶蚤属(*Ceratophyllus* spp.)。

[1383] 异翅目(Heteropterida),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.)。

[1384] 蜚蠊目(Blattarida),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.)。

[1385] 蜱螨亚纲(Acaria、Acarida)及后气门目(Metastigmata)和中气门目(Mesostigmata),例如锐缘蜱属(*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.)。

[1386] 轴螨目(Actinedida)(前气门亚目(Prostigmata))和粉螨目(Acaridida)(无气门亚目(Astigmata)),例如蜂盾螨属(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.)、疙螨属(Knemidocoptes spp.)、气囊螨属(Cytodites spp.)和鸡雏螨属(Laminosioptes spp.)。

[1387] 本发明式(I)的活性化合物也适用于防治侵扰以下农业牲畜的节肢动物:农业生产性家畜,例如牛、绵羊、山羊、马、猪、驴、骆驼、水牛、兔、家鸡、火鸡、鸭、鹅和蜜蜂;其他驯养动物,例如狗、猫、笼鸟和观赏鱼;以及试验性动物,例如仓鼠、豚鼠、大鼠和小鼠。通过防治这些节肢动物,将会减少死亡率和减少生产力(肉、奶、毛、皮、蛋、蜜等)的降低,从而通过使用本发明活性化合物使畜牧业更经济和更简便。

[1388] 本发明的活性化合物以已知方式通过以下给药形式用于兽医领域和畜牧业中:例如通过片剂、胶囊剂、饮剂、兽用灌服药(drench)、颗粒剂、糊剂、丸剂、喂服(feed-through)法和栓剂的方式进行肠内给药;通过例如注射(肌肉、皮下、静脉内、腹膜内等)、植入进行肠胃外给药;通过鼻部给药;以例如浸渍或沐浴(bathing)、喷雾、浇注和点滴、清洗和撒粉的形式,以及借助于含有活性化合物的模制品例如项圈、耳标、尾标、肢体缚带(limb band)、笼头、标识器等进行皮肤给药。

[1389] 用于家畜、家禽、驯养动物等时,式(I)的活性化合物可作为含有1-80重量%活性化合物的制剂(例如粉剂、乳剂、可流动剂)直接使用或稀释100-10000倍后使用,或者它们可作为化学溶剂使用。

[1390] 此外还发现本发明化合物对毁坏工业材料的昆虫也具有强的杀虫作用。

[1391] 优选但非限制的实例包括以下昆虫:

[1392] 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)、榲长蠹(Bostrychus capucins)、褐异翅长蠹(Heterobostrychus brunneus)、棘长蠹种(Sinoxylon spec.)、竹长蠹(Dinoderus minutus);

[1393] 革翅目(Dermapteran),例如大树蜂(Sirex juvencus)、枞大树蜂(Urocerus gigas)、泰加大树蜂(Urocerus gigas taignus)、Urocerus augur;

[1394] 白蚁(Termite),例如欧洲木白蚁(Kaloterms flavicollis)、麻头堆砂白蚁(Cryptotermes brevis)、灰点异白蚁(Heterotermes indicola)、欧美散白蚁

(*Reticulitermes flavipes*)、桑特散白蚁(*Reticulitermes messanensis*)、南欧网纹白蚁(*Reticulitermes lucifugus*)、达尔文澳白蚁(*Mastotermes darwiniensis*)、内华达古白蚁(*Zootermopsis nevadensis*)、家白蚁(*Coptotermes formosanus*)；

[1395] 蠹虫(*Bristletail*)，例如衣鱼(*Lepisma saccharina*)。

[1396] 本发明中工业材料的含义应理解为非活体材料，例如，优选塑料、粘合剂、胶料、纸和卡板、皮革、木材及加工的木材制品和涂料组合物。

[1397] 即用型组合物还可任选地含有其他杀虫剂，以及任选地一种或多种杀真菌剂。

[1398] 关于其他可以的混合组分，参见上文提及的杀虫剂和杀真菌剂。

[1399] 同时，本发明化合物也可用于保护与盐水或微咸水接触的物体，尤其是船体、筛、网、建筑物、系泊设备及信号系统，以防产生污垢。

[1400] 此外，本发明化合物可单独地或与其他活性化合物结合而用作防污组合物。

[1401] 在家用领域、卫生领域和贮存产品保护中，所述活性化合物还适于防治密闭空间内发现的动物有害物，特别是昆虫、蛛形纲动物和螨虫，所述密闭空间为例如住所、工厂车间、办公室、交通工具舱室等。它们可单独或与其他活性化合物和助剂相结合而用于家用杀虫产品中防治所述害虫。它们对敏感物种及抗性物种及对所有发育阶段均具有活性。所述害虫包括：

[1402] 蝎目(*Scorpionidea*)，例如地中海黄蝎(*Buthus occitanus*)。

[1403] 蜱螨目(*Acarina*)，例如波斯锐缘蜱(*Argas persicus*)、鸽锐缘蜱(*Argas reflexus*)、苔螨亚种(*Bryobia* spp.)、鸡皮刺螨、家嗜甜螨(*Glyciphagus domesticus*)、非洲钝缘蜱(*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*)。

[1404] 蜘蛛目(*Araneae*)，例如捕鸟蛛(*Aviculariidae*)、圆蛛(*Araneidae*)。

[1405] 盲蛛目(*Opiliones*)，例如螯蝎(*Pseudoscorpiones chelifer*)、*Pseudoscorpiones cheiridium*、长跗盲蛛(*Opiliones phalangium*)。

[1406] 等足目，例如栉水虱、球鼠妇。

[1407] 倍足目，例如*Blaniulus guttulatus*、山蛰虫属(*Polydesmus* spp.)。

[1408] 唇足目，例如地蜈蚣属。

[1409] 衣鱼目(*Zygentoma*)，例如栉衣鱼属(*Ctenolepisma* spp.)、衣鱼、盗火虫(*Lepismodes inquilinus*)。

[1410] 蜚蠊目，例如东方蜚蠊、德国蠊、亚洲蠊(*Blattella asahinai*)、马德拉蜚蠊、角腹蠊属(*Panchlora* spp.)、木蠊属(*Parcoblatta* spp.)、澳洲大蠊(*Periplaneta australasiae*)、美洲大蠊、大褐大蠊(*Periplaneta brunnea*)、烟色大蠊(*Periplaneta fuliginosa*)、棕带蜚蠊(*Supella longipalpa*)。

[1411] 跳跃目(*Saltatoria*)，例如家蟋。

[1412] 革翅目，例如欧洲球螋(*Forficula auricularia*)。

[1413] 等翅目，例如木白蚁属(*Kaloterms* spp.)、散白蚁属。

[1414] 啮虫目(*Psocoptera*)，例如*Lepinatus* spp.、粉啮虫属(*Liposcelis* spp.)。

[1415] 鞘翅目(*Coleptera*)，例如圆皮蠹属、毛皮蠹属、皮蠹属、长头谷盗(*Latheticus*

oryzae)、隐跗郭公虫属(*Necrobia* spp.)、蛛甲属、谷蠹、谷象(*Sitophilus granarius*)、米象(*Sitophilus oryzae*)、玉米象(*Sitophilus zeamais*)、药材甲(*Stegobium paniceum*)。

[1416] 双翅目,例如埃及伊蚊(*Aedes aegypti*)、白纹伊蚊(*Aedes albopictus*)、带喙伊蚊(*Aedes taeniorhynchus*)、按蚊属、红头丽蝇、高额麻虻(*Chrysozona pluvialis*)、五带淡色库蚊(*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、肉蝇(*Sarcophaga carnaria*)、蚋属、厩螯蝇(*Stomoxys calcitrans*)、欧洲大蚊(*Tipula paludosa*)。

[1417] 鳞翅目,例如小蜡螟(*Achroia grisella*)、大蜡螟、印度谷螟(*Plodia interpunctella*)、木塞谷蛾(*Tinea cloacella*)、袋谷蛾、幕谷蛾。

[1418] 蚤目,例如犬栉首蚤、猫栉首蚤、人蚤(*Pulex irritans*)、穿皮潜蚤(*Tunga penetrans*)、印鼠客蚤。

[1419] 膜翅目,例如广布弓背蚁(*Camponotus herculeanus*)、黑臭蚁(*Lasius fuliginosus*)、黑蚁(*Lasius niger*)、*Lasius umbratus*、小家蚁、*Paravespula* spp.、铺道蚁(*Tetramorium caespitum*)。

[1420] 虱目(*Anoplura*),例如头虱(*Pediculus humanus capitis*)、体虱(*Pediculus humanus corporis*)、*Pemphigus* spp.、*Phylloera vastatrix*、阴虱(*Phthirus pubis*)。

[1421] 异翅目,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*)。

[1422] 在家用杀虫剂领域中,它们可单独使用或与其他适宜的活性化合物结合使用,所述其他适宜的活性化合物例如磷酸酯类、氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类、新烟碱类、生长调节剂或其他已知杀虫剂类的活性化合物。

[1423] 它们可用于以下产品中:气雾剂、无压喷雾产品,例如泵喷雾剂和雾化器喷雾剂、自动雾化系统、雾化剂、泡沫剂、凝胶剂;具有由纤维素或塑料制成的蒸发剂、液态蒸发剂、凝胶蒸发剂和膜蒸发剂、推进剂驱动的蒸发剂的蒸发剂产品,无动力或无能源蒸发系统;捕蛾纸、捕蛾袋和捕蛾胶;作为颗粒剂或粉末剂用于抛撒的饵料中或投饵站(bait station)中。

[1424] 本发明式(I)化合物(活性化合物)对宽泛范围的经济上重要的单子叶及双子叶一年生有害植物具有优良的除草活性。所述活性化合物甚至能有效作用于由根茎、根状茎及其他多年生器官长出幼芽并难以防治的多年生有害植物。

[1425] 所用活性化合物的量可在相对宽的范围内变化。这主要取决于所需效果的性质。一般地,对于每公顷土壤表面,所用量在1g至10kg活性化合物之间,优选在5g/公顷至5kg/公顷之间。

[1426] 本发明活性化合物结合物与作物植物相容的有利效果在特定浓度比时特别显著。但是,活性化合物结合物中各活性化合物的重量比可在相对宽的范围内变化。一般地,每重量份式(I)活性化合物中存在0.001-1000重量份、优选0.01-100重量份、特别优选0.05-20重量份的上文(b')中提及的改进作物植物相容性的化合物(解毒剂/安全剂)之一。

[1427] 本发明活性化合物结合物通常以制成制剂的形式施用。但是,所述活性化合物结合物中所含的作为单独制剂形式的活性化合物也可在使用期间进行混合,即以桶混物的形

式施用。

[1428] 对于某些施用,特别是通过苗后法进行的某些施用,其也可有利地包括植物耐受性的矿物油或植物油(例如市售制剂“Rako Binol”),或铵盐(例如硫酸铵或硫氰酸铵),作为制剂中的其他添加剂。

[1429] 所述新的活性化合物结合物可以其本身、以其制剂形式或由其通过进一步稀释而制备的使用形式进行使用,例如即用溶液剂、悬浮剂、乳剂、粉剂、糊剂和颗粒剂。它们以常规方式,例如通过浇灌、喷雾、雾化、撒粉或撒播而使用。

[1430] 本发明活性化合物结合物的施用率可在一定范围内变化;所述施用率尤其是取决于气候和土壤因素。一般地,所述施用率在0.001-5kg/ha之间、优选在0.005-2kg/ha之间、特别优选在0.01-0.5kg/ha之间。

[1431] 根据其性能,待使用的本发明安全剂可用于预处理作物植物的种子(拌种),或可在播种前引入犁沟中,或在施用除草剂之前单独使用,或在植物出苗前后与除草剂一起使用。

[1432] 可提及的植物的实例有重要的作物植物,例如谷类(小麦、大麦、稻)、玉米、大豆、马铃薯、棉花、油籽油菜、甜菜、甘蔗及果实植物(果实为苹果、梨、柑橘类水果及葡萄),特别强调谷类、玉米、大豆、马铃薯、棉花和油菜。

[1433] 本发明活性化合物可用于处理所有植物及植物部位。此处植物的含义为所有的植物及植物种群,例如需要及不需要的野生植物或作物植物(包括天然存在的作物植物)。作物植物可为可通过常规植物育种和优选法或通过生物技术和遗传工程方法或通过前述方法的结合而获得的植物,包括转基因植物和包括受植物品种物权保护或不受其保护的植物栽培种。植物部位的含义应理解为地上及地下的所有植物部位及植物器官,例如芽、叶、花和根,可提及的实例有叶、针叶、茎、干、花、子实体、果实和种子及根、块茎和根茎。植物部位还包括采收物,及无性与有性繁殖物,例如插枝、块茎、根茎、分枝和种子。

[1434] 根据本发明用活性化合物对植物及植物部位的处理通过常规处理方法直接进行或者使化合物作用于其环境、生境或贮存空间而进行,所述常规处理方法例如浸液、喷雾、蒸发、弥雾、撒播、涂抹、注射,并且,对于繁殖物,特别是对于种子,还可施用一层或多层包衣。

[1435] 因此,本发明还涉及一种防治不想要的植物或调节植物生长的方法,优选在植物作物中,在该方法中,将一种或多种本发明化合物施用于植物(例如有害植物,如单子叶或双子叶杂草或不想要的作物植物)、种子(例如谷粒、种子或无性繁殖体,如带芽的块茎或枝条部位)或植物生长区域(例如栽培区域)。本发明化合物可例如在播种前施用(如果合适,也可通过引入土壤中进行)、苗前施用或苗后施用。可提及可通过本发明化合物防治的一些代表性的单子叶及双子叶杂草植物的具体实例,但该列举不限于某些种类。

[1436] 单子叶有害植物属:山羊草属(Aegilops)、冰草属(Agropyron)、剪股颖属(Agrostis)、看麦娘属(Alopecurus)、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*)、莞草属(*Scirpus*)、狗尾草属(*Setaria*)、高粱属(*Sorghum*)。

[1437] 双子叶杂草属:白麻属(*Abutilon*)、苋属(*Amaranthus*)、豚草属(*Ambrosia*)、*Anoda*、春黄菊属(*Anthemis*)、*Aphanes*、艾属(*Artemisia*)、滨藜属(*Atriplex*)、雏菊属(*Bellis*)、鬼针属(*Bidens*)、芥属(*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*)、拉拉藤属(*Galium*)、芙蓉属(*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*)、*Mullugo*、勿忘我属(*Myosotis*)、罂粟属(*Papaver*)、牵牛属(*Pharbitis*)、车前属(*Plantago*)、蓼属(*Polygonum*)、马齿苋属(*Portulaca*)、毛茛属(*Ranunculus*)、萝卜属(*Raphanus*)、蔊菜属(*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*)、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*)、蔊苣属(*Thlaspi*)、车轴草属(*Trifolium*)、荨麻属(*Urtica*)、婆婆纳属(*Veronica*)、堇菜属(*Viola*)、苍耳属(*Xanthium*)。

[1438] 所述植物可用本发明通式I的化合物和/或本发明的活性化合物混合物依照本发明以特别有利的方式进行处理。上述针对活性化合物或混合物所述的优选范围也适用于对这些植物的处理。特别强调用本说明书中具体提及的化合物或混合物处理植物。

[1439] 如果将本发明化合物在苗前施用于土壤表面,则可完全阻止杂草幼苗出土,或者使杂草生长至子叶阶段而然后停止生长并最终在两至四周后完全死亡。

[1440] 如果将活性化合物苗后施用于植物的绿色部位,则植物在处理后的停止生长,并且所述有害植物会停留在施用时间点时的生长阶段,或者它们在一段时间后完全死亡,从而以这种方式在非常早的时期并以持久的方式消除对作物植物有害的杂草竞争。

[1441] 尽管本发明化合物对单子叶及双子叶杂草显示出显著的除草活性,但其对经济上重要的作物中的作物植物仅具有微小程度的损害或者完全没有损害,这取决于本发明各化合物的结构及其施用率,所述经济上重要的作物例如花生属(*Arachis*)、甜菜属(*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*)的双子叶作物;或葱属(*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*)、小黑麦属(*Triticale*)、小麦属(*Triticum*)、玉蜀黍属(*Zea*)的单子叶作物。这是本发明化合物高度适于选择性防治植物作物(例如农业上有用的植物或观赏植物)中不想要的植物生长的原因。

[1442] 此外,本发明化合物(根据其各自结构和施用率)对作物植物具有显著的生长调节特性。它们以一种调控的方式参与植物新陈代谢,并因此可以定向的方式用于影响植物成分以及用于使采收便利,例如通过引发脱水和矮化生长。此外,它们还适于广泛防治和抑制不想要的植物生长,而在该过程中不会损害植物。对植物生长的抑制由于例如可减少或完全防止倒伏而对许多单子叶及双子叶作物具有重要作用。

[1443] 如上文所述,可根据本发明处理所有植物及其部位。在一个优选的实施方案中,处理野生植物种和植物栽培种,或由常规生物育种(例如杂交或原生质体融合)而获得的植物种和植物栽培种,及所述植物种和植物栽培种的部位。在另一个优选的实施方案中,处理由基因工程方法——如果合适与常规方法相结合——而获得的转基因植物和植物栽培种(遗传修饰生物体),及其部位。术语“部位”或“植物的部位”或“植物部位”解释如上。

[1444] 更优选地,依据本发明处理各自市售可得或使用中的植物栽培种的植株。植物栽培种的含义应理解为由常规育种、诱变或重组DNA技术获得的具有新特性(“特征”)的植物。它们可以是栽培种、生物型或基因型。

[1445] 依据植物种或植物栽培种、其种植地点和生长条件(土壤、气候、生长期、营养),本发明的处理也可产生超加和(“协同”)效应。由此可取得如下超过通常预期的效果,例如降低依据本发明使用的化合物和组合物的施用率和/或加宽其活性谱和/或提高其活性、改善植物生长、提高高温或低温耐受性、提高对干旱或者水或土壤的含盐量的耐受性、提高开花品质、使采收更简易、加速成熟、提高采收收率、提高采收产品的品质和/或提高其营养价值、提高采收产品的贮存寿命和/或其加工性。

[1446] 由于所述活性化合物的除草特性及植物生长调节特性,其也可用于防治已知的遗传修饰植物或待开发的遗传修饰植物类作物中的有害植物。一般地,转基因植物的特点在于,其具有特别有利的性能,例如对某些农药(特别是某些除草剂)具有抗性、对植物病害或导致植物病害的有机体具有抗性,所述病原体例如某些昆虫或微生物,例如真菌、细菌或病毒。其他特定的性能涉及例如采收物的数量、品质、贮存性、组成及特定成分。例如,已知淀粉含量增加、或淀粉品质改变、或采收物中具有不同的脂肪酸组成的转基因植物。其他特定性能可为对非生物应激因素(例如热、低温、干旱、盐度和紫外线辐射)的耐受性或抗性。所述活性化合物还可用于以高收率(例如光合作用的性能提高或养分吸收改善)为特征的转基因植物中。

[1447] 优选将本发明式(I)化合物或其盐用在经济上重要的有用植物及观赏植物的转基因作物中,所述植物例如谷类如小麦、大麦、黑麦、燕麦、高粱和黍、稻、木薯和玉米,或甜菜、棉花、大豆、油菜、马铃薯、番茄、豌豆及其他蔬菜类作物。

[1448] 优选将式(I)化合物作为除草剂用在对除草剂的植物毒性效应具有抗性或通过重组方式而对其具有抗性的有用植物作物中。

[1449] 产生与现有植物相比具有改进性能的新植物的常规方法包括,例如传统育种方法和产生突变体。或者,具有改变性能的新植物可借助重组方法产生(参见例如EP-A-0221044、EP-A-0131624)。例如,已有一些如下的描述:

[1450] ——对作物植物进行基因修饰以将植物中合成的淀粉改性(例如W092/11376、W092/14827、W091/19806),

[1451] ——对草铵膦类(参见例如,EP-A-0242236、EP-A-242246)、或草甘膦类(W092/

00377)、或磺酰脲类(EP-A-0257993、US-A-5013659)的某些除草剂或这些除草剂通过“基因叠加”的结合物或混合物具有抗性的转基因作物植物,例如转基因作物植物,如商标或标识为Optimum™ GAT™的玉米或大豆(草甘膦ALS耐受)。此外还可描述下列转基因植物:所述植物对于合成植物生长素(例如2,4D)第0类HRAC作用方式和丙酸芳氧基苯氧基酯(fop,HRAC,第A类)有抗性(DHT,Dow农业科学除草剂耐受特性)

[1452] ——能够产生苏云金芽孢杆菌毒素(Bt毒素)从而使植物对某些害虫具有抗性的转基因作物植物,例如棉花(EP-A-0142924、EP-A-0193259),

[1453] ——具有改性脂肪酸组分的转基因作物植物(W091/13972),

[1454] ——具有基于例如发光杆菌属(Photobacterium)毒素、昆虫病原线虫致病杆菌属共生体(Xenorhabdus symbionts)以及蜘蛛、蝎子、蚂蚁、寄生蜂毒素的表达的新的昆虫抗性的遗传修饰植物

[1455] ——具有新的成分或次生代谢物(例如新的植物抗毒素,其使抗病性提高)的基因修饰作物植物(EPA309862、EPA0464461),

[1456] ——光呼吸作用降低的基因修饰植物,其特征为更高的收率和更高的胁迫耐受性(EPA0305398),

[1457] ——产生制药上或诊断上的重要蛋白质的转基因作物植物(“分子药用(molecular pharming)”),

[1458] ——以收率更高或品质更好为特征的转基因作物植物,

[1459] ——以对生物和非生物胁迫因素耐受性增加为特征的转基因作物植物

[1460] ——以例如上述新特性的结合(“基因叠加”)为特征的转基因作物植物。

[1461] 许多可产生具有改变特性的新转基因植物的分子生物技术原则上是已知的;参见例如I.Potrykus和G.Spangenberg(eds.)Gene Transfer to Plants, Springer Lab Manual(1995), Springer Verlag Berlin, Heidelberg或Christou, “Trends in Plant Science” 1(1996)423-431。

[1462] 为进行此类重组操作,可将能通过DNA序列重组而产生突变或序列改变的核酸分子引入质粒。例如,可借助标准方法进行碱基替换、移除部分序列或者添加天然或合成的序列。为了将DNA片段彼此连接,可向片段添加接合体或连接体;参见,例如Sambrook et al., 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 ed., 1996。

[1463] 例如,具有基因产物活性降低的植物细胞的产生可通过表达至少一种相应的反义RNA、用于实现共抑制作用的正义RNA,或通过表达至少一种使上述基因产物的转录物特异性裂解的合适构建的核酶而实现。

[1464] 为此,可使用含有基因产物的完整编码序列(包括可能存在的任何侧翼序列)的DNA分子,以及仅含有部分编码序列的DNA分子,这些部分必须足够长,以便在细胞中产生反义作用。也可使用与基因产物的编码序列具有高度同源性而不与它们完全相同的DNA序列。

[1465] 当植物中表达核酸分子时,所合成的蛋白质可定位于所述植物细胞的任何所需区室中。然而,为实现在特定区室中的定位,可例如将编码区与确保在特定区室中定位的DNA序列相连。这类序列是本领域技术人员已知的(参见,例如Braun et al., EMBO J. 11

(1992), 3219-3227; Wolter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85(1988), 846-850; Sonnewald et al., Plant J. 1(1991), 95-106)。所述核酸分子也可在植物细胞的细胞器中表达。

[1466] 转基因植物细胞可通过已知技术再生以生长成完整植株。原则上, 转基因植物可为任何所需植物种的植物, 即不仅可为单子叶植物, 也可为双子叶植物。

[1467] 因此, 具有改变特性的转基因植物可通过过表达、阻抑或抑制同源(=天然)基因或基因序列、或者表达异源(=外源)基因或基因序列而得到。

[1468] 优选将本发明的化合物(I)用在对以下物质具有抗性的转基因作物中: 生长调节剂, 例如2, 4D、麦草畏(dicamba); 或抑制植物必需酶的除草剂, 所述酶例如乙酰CoA羧化酶、乙酰乳酸合酶(ALS)、EPSP合成酶、谷氨酰胺合成酶(GS)或羟苯丙酮酸二加氧酶(HPPD); 或选自FOP类、磺酰脲类、草甘膦类、草铵膦类或苯甲酰基异噁唑类和类似活性化合物的除草剂; 或这些活性化合物的任意组合。

[1469] ——特别优选将本发明的化合物用在对草甘膦和草铵膦、草甘膦和磺酰脲或咪唑啉酮的组合具有抗性的转基因作物植物中。极特别优选将本发明的化合物用在商标或标识为Optimum™ GAT™(草甘膦ALS耐受)的转基因作物植物(例如玉米或大豆)中。另外, 特别优选可将本发明的化合物用在对具有“O类HARC作用方式”的合成生长素(例如2, 4D)和具有“A类HARC作用方式”的丙酸芳氧基苯氧基酯类(fop类)(例如DHT, Dow农业科学除草剂耐受特性)具有抗性的转基因作物植物中。

[1470] 当将本发明活性化合物用于转基因作物时, 除了可在其他作物中观察到的对有害植物的作用之外, 在施用于所述转基因作物时还经常观察到特异性的作用, 例如改变了或特别是拓宽了可防治的杂草谱、可用于施用的改变的施用率、优选与转基因作物可抵抗的除草剂的良好结合性, 以及对转基因作物植物的生长和收率的作用。

[1471] 因此, 本发明还涉及本发明式(I)化合物作为除草剂用于防治转基因作物植物中的有害植物的用途。

[1472] 本发明的化合物可以常规制剂中的可湿性粉剂、乳油、可喷雾溶液、可喷粉产品或颗粒剂的形式使用。因此本发明还提供含有本发明化合物的除草组合物及植物生长调节组合物。

[1473] 根据所需的生物学和/或物理化学参数, 本发明的化合物可以多种方式配制。可能的剂型的实例包括: 可湿性粉剂(WP)、水溶性粉剂(SP)、水溶性浓缩剂、乳油(EC)、乳剂(EW)(例如水包油型乳剂和油包水型乳剂)、可喷雾溶液剂、浓悬浮剂(SC)、油基或水基分散剂、可与油混溶的溶液剂、胶囊悬浮剂(CS)、可喷粉产品(DP)、拌种产品、撒播及土施颗粒剂、微粒形式的颗粒剂(GR)、喷雾颗粒剂、经涂覆的颗粒剂和吸附性颗粒剂、水分散性颗粒剂(WG)、水溶性颗粒剂(SG)、ULV制剂、微囊和蜡。

[1474] 这些各类剂型原则上是已知, 并且在例如下列文献中有描述: Winnacker-Küchler, “Chemische Technologie” [Chemical technology], Volume 7, C. Hanser Verlag Munich, 4th Ed. 1986; Wade van Valkenburg, “Pesticide Formulations”, Marcel Dekker, N.Y., 1973; K. Martens, “Spray Drying” Handbook, 3rd Ed. 1979, G. Goodwin Ltd. London。

[1475] 必要的配制助剂, 例如惰性物质、表面活性剂、溶剂及其他添加剂, 也是已知的, 并

且在例如下列文献中有描述:Watkins,“Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers”,2nd Ed.,Darland Books,Caldwell N.J.,H.v.Olphen,“Introduction to Clay Colloid Chemistry”;2nd Ed.,J.Wiley&Sons,N.Y.;C.Marsden,“Solvents Guide”;2nd Ed.,Interscience,N.Y.1963;McCutcheon’s“Detergents and Emulsifiers Annual”,MC Publ.Corp.,Ridgewood N.J.;Sisley and Wood,“Encyclopedia of Surface Active Agents”,Chem.Publ.Co.Inc.,N.Y.1964;**Schönfeldt,“Grenzflächenaktive Äthylenoxidaddukte”**[Interface-active ethylene oxide adducts],Wiss.Verlagsgesell.,Stuttgart1976;Winnacker-Küchler,“Chemische Technologie”,Volume7,C.Hanser Verlag Munich,4th Ed.1986。

[1476] 基于这些剂型,还可与其他农药活性化合物(例如杀昆虫剂、杀螨剂、除草剂、杀真菌剂)、以及与安全剂、肥料和/或生长调节剂——以例如所制得的制剂或桶混物的形式——制备结合物。

[1477] 可与本发明化合物以混合制剂或以桶混物形式结合使用的活性化合物有,例如基于对例如以下酶的抑制作用的已知活性化合物:乙酰 乳酸合成酶、乙酰辅酶A羧化酶、纤维素合成酶、烯醇丙酮酰莽草酸-3-磷酸合酶(enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase)、谷氨酰胺合成酶、对羟苯丙酮酸双加氧酶、八氢番茄红素去饱和酶、光系统I、光系统II、初卟啉原氧化酶,例如Weed Research26(1986)441-445或“The Pesticide Manual”,14th edition,The British Crop Protection Council and the Royal Soc.of Chemistry,2003及其中引用的文献中所述。

[1478] 适于与本发明化合物结合提及的已知除草剂或植物生长调节剂为例如以下活性化合物:

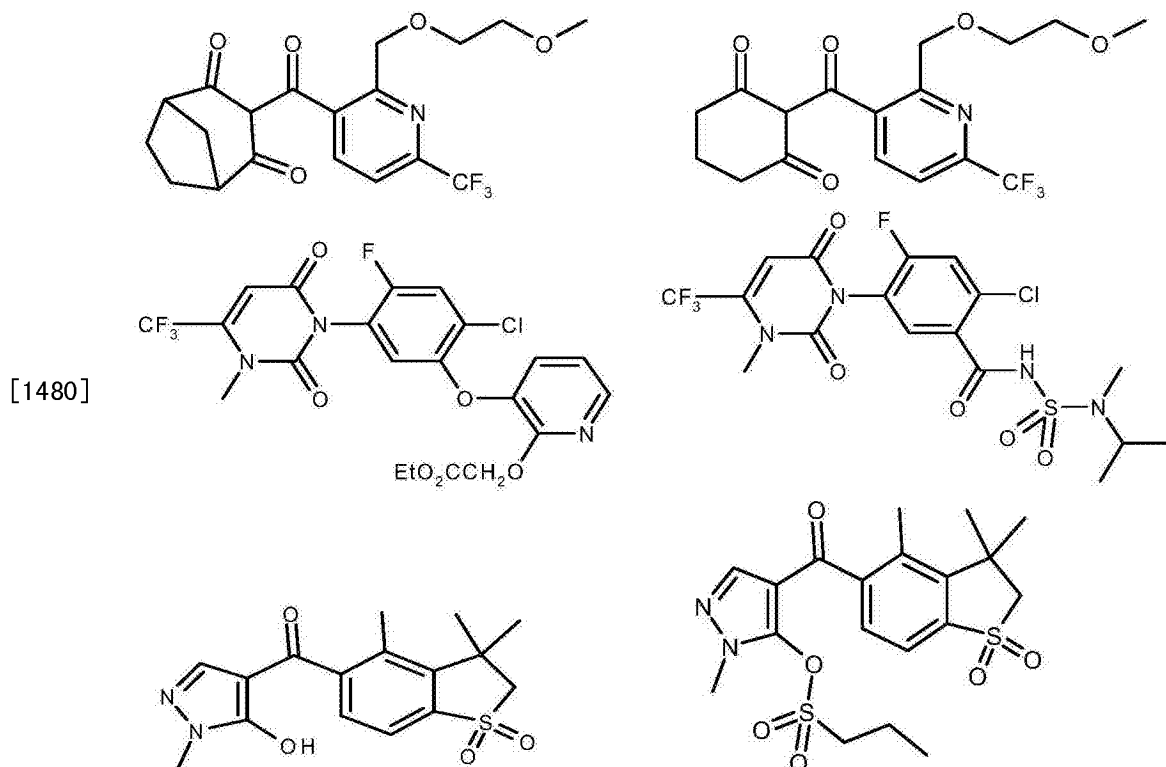
[1479] 乙草胺(acetochlor)、活化酯(acibenzolar)、苯并噻二唑(acibenzolar-S-methyl)、三氟羧草醚(acifluorfen、acifluorfen-sodium)、苯草醚(aclonifen)、甲草胺(alachlor)、二丙烯草胺(allidochlor)、禾草灭(alloxydim、alloxydim-sodium)、莠灭净(ametryne)、胺唑草酮(amicarbazone)、先甲草胺(amidochlor)、酰嘧磺隆(amidosulfuron)、氨草啞(aminopyralid)、沙草强(amitrole)、氨基磺酸铵(ammonium sulfamate)、三环苯嘧啶(ancymidol)、莎稗磷(anilofos)、磺草灵(asulam)、莠去津(atrazine)、唑啞草酮(azafenidin)、唑嘧磺隆(azimsulfuron)、叠氮津(aziprotryn)、BAH-043、BAS-140H、BAS-693H、BAS-714H、BAS-762H、BAS-776H、BAS-800H、氟丁酰草胺(beflubutamid)、草除灵(benazolin、benazolin-ethyl)、bencarbazone、乙丁氟灵(benfluralin)、呋草黄(benfuresate)、地散磷(bensulide)、苄嘧磺隆(bensulfuron-methyl)、灭草松(bentazone)、双苯嘧草酮(benzfendizone)、双环磺草酮(benzobicyclon)、吡草酮(benzofenap)、氟磺胺草(benzofluor)、新燕灵(benzoylprop)、甲羧除草醚(bifenox)、双丙氨膦(bialafos、bilanafos-sodium)、双草醚(bispyribac、bispyribac-sodium)、除草定(bromacil)、溴丁酰草胺(bromobutide)、溴酚肟(bromofenoxim)、溴苯腈(bromoxynil)、氯溴隆(bromuron)、特克草(buminafos)、羟草酮(busoxinone)、丁草胺(butachlor)、氟丙嘧草酯(butafenacil)、抑草磷(butamifos)、丁烯草胺(butenachlor)、仲丁灵(butralin)、丁氧环酮(butroxydim)、丁 草敌(butylate)、唑

草胺(cafenstrole)、双酰草胺(carbetamide)、氟唑草酮(carfentrazone、carfentrazone-ethyl)、甲氧除草醚(chlomethoxyfen)、草灭畏(chloramben)、炔禾灵(chlorazifop、chlorazifop-butyl)、氯溴隆(chlorbromuron)、氯炔灵(chlorbufam)、伐草克(chlorfenac、chlorfenac-sodium)、燕麦酯(chlorfenprop)、甲基氯苄素(chlorflurenol、chlorflurenol-methyl)、氯草敏(chloridazon)、氯嘧磺隆(chlorimuron、chlorimuron-ethyl)、矮壮素(chlormequat chloride)、草枯醚(chlornitrofen)、chlorophthalim、氯酞酸甲酯(chlorthal-dimethyl)、绿麦隆(chlorotoluron)、氯磺隆(chlorsulfuron)、吡啶酮草酯(cinidon、cinidon-ethyl)、环庚草醚(cinmethylin)、醚磺隆(cinosulfuron)、烯草酮(clethodim)、炔草酸(clodinafop)、炔草酯(clodinafop-propargyl)、杀雄嗪酸(clofencet)、异恶草松(clomazone)、氯甲酰草胺(clomeprop)、调果酸(cloprop)、二氯吡啶酸(clopyralid)、氯酯磺草酸(cloransulam、cloransulam-methyl)、苄草隆(cumyluron)、氨基氰(cyanamide)、氰草津(cyanazine)、环丙酰胺酸(cyclanilide)、环草敌(cycloate)、环丙嘧磺隆(cyclosulfamuron)、噁草酮(cycloxydim)、环莠隆(cycluron)、氰氟草酯(cyhalofop、cyhalofop-butyl)、莎草快(cyperquat)、环丙津(cyprazine)、环唑塞胺(cyprazole)、2,4-D、2,4-DB、杀草隆(daimuron/dymron)、茅草枯(dalapon)、丁酰肼(daminozide)、棉隆(dazomet)、正癸醇、甜菜安(desmedipham)、敌草净(desmetryn)、detosyl-pyrazolate(DTP)、燕麦敌(diallate)、麦草畏(dicamba)、敌草腈(dichlobenil)、2,4-滴丙酸(dichlorprop)、精2,4-滴丙酸(dichlorprop-P)、禾草灵(diclofop、diclofop-methyl)、精禾草灵(diclofop-P-methyl)、双氯磺草胺(diclosulam)、乙酰甲草胺(diethatyl、diethatyl-ethyl)、枯莠隆(difenoxuron)、野燕枯(difenzoquat)、吡氟酰草胺(di flufenican)、二氟吡隆(di flufenzopyr、di flufenzopyr-sodium)、噁唑隆(dimefuron)、调呋酸(dikegulac-sodium)、噁唑隆(dimefuron)、哌草丹(dimepiperate)、二甲草胺(dimethachlor)、异戊乙净(dimethametryn)、二甲吩草胺(dimethenamid)、精二甲吩草胺(dimethenamid-P)、噁节因(dimethipin)、dimetrasulfuron、氨基灵(dinitramine)、地乐酚(dinoseb)、特乐酚(dinoterb)、双苯酰草胺(diphenamid)、异丙净(dipropetryn)、敌草快(diquat、diquat-dibromide)、氟硫草定(dithiopyr)、敌草隆(diuron)、DNOC、草止津(eglinazine-ethyl)、茵多酸(endothal)、EPTC、戊草丹(esprocarb)、乙丁烯氟灵(ethalfluralin)、胺苯磺隆(ethametsulfuron-methyl)、乙烯利(ethephon)、磺噻隆(ethidimuron)、乙嗪草酮(ethiozin)、乙氧呋草黄(ethofumesate)、氟乳醚(ethoxyfen)、氟乳醚乙酯(ethoxyfen-ethyl)、乙氧嘧磺隆(ethoxysulfuron)、乙氧苯草胺(etobenzanid)、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、2,4,5-涕丙酸(fenoprop)、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(fentrazone)、非草隆(fenuron)、氟燕灵(flamprop)、强氟燕灵(flamprop-M-isopropyl)、甲氟燕灵(flamprop-M-methyl)、啶嘧磺隆(flazasulfuron)、双氟磺草胺(florasulam)、吡氟禾草灵(fluzifop)、精吡氟禾草灵(fluzifop-P)、吡氟禾草灵丁酯(fluzifop-butyl)、精吡氟禾草灵丁酯(fluzifop-P-butyl)、异丙吡草酯(fluzolate)、氟酮磺隆(flucarbazone、flucarbazone-sodium)、氟吡磺隆(flucetosulfuron)、氯乙氟灵(fluchloralin)、氟噻草胺(flufenacet(thiaflumide))、

氟啶嘧草酯(flufenpyr、flufenpyr-ethyl)、氟节胺(flumetralin)、唑啉磺草胺(flumetsulam)、氟烯草酸(flumiclorac、flumiclorac-pentyl)、丙炔氟草胺(flumioxazin)、炔草胺(flumipropyn)、氟草隆(fluometuron)、三氟硝草醚(fluorodifen)、乙羧氟草醚(fluoroglycofen、fluoroglycofen-ethyl)、氟胺草唑(flupoxam)、flupropacil、四氟丙酸(flupropanate)、氟啶嘧磺隆(flupyrsulfuron、flupyrsulfuron-methyl-sodium)、9-羟基茚甲酸(flurenol)、茚丁酯(flurenol-butyl)、氟啶草酮(fluridone)、氟咯草酮(flurochloridone)、氯氟吡氧乙酸(fluroxypyr、fluroxypyr-meptyl)、呋嘧醇(flurprimidol)、呋草酮(flurtamone)、噻草酸(fluthiacet)、噻草酸甲酯(fluthiacet-methyl)、噻唑草酰胺(fluthiamide)、氟磺胺草醚(fomesafen)、甲酰氨磺隆(foramsulfuron)、氯吡脲(forchlorfenuron)、杀木膦(fosamine)、呋氧草醚(furyloxyfen)、赤霉酸(gibberillic acid)、草铵膦(glufosinate)、L-草铵膦(L-glufosinate、L-glufosinate-ammonium)、草铵膦(glufosinate-ammonium)、草甘膦(glyphosate)、草甘膦异丙胺盐(glyphosate-isopropylammonium)、H-9201、氟硝磺酰胺(halosafen)、氯吡嘧磺隆(halosulfuron、halosulfuron-methyl)、氟吡禾灵(haloxyfop)、精氟吡禾灵(haloxyfop-P)、氟吡禾灵乙氧基乙酯(haloxyfop-ethoxyethyl)、吡氟氯禾灵乙氧基乙酯(haloxyfop-P-ethoxyethyl)、氟吡禾灵甲酯(haloxyfop-methyl)、吡氟氯禾灵甲酯(haloxyfop-P-methyl)、环嗪酮(hexazinone)、HNPC-9908、HOK-201、HW-02、咪草酸(imazamethabenz、imazamethabenz-methyl)、甲氧咪草烟(imazamox)、甲咪唑烟酸(imazapic)、咪唑烟酸(imazapyr)、咪唑喹啉酸(imazaquin)、咪唑乙烟酸(imazethapyr)、唑吡嘧磺隆(imazosulfuron)、抗倒胺(inabefide)、茚草酮(indanofan)、吲哚乙酸(IAA)、4-吲哚3-基丁酸(IBA)、碘甲磺隆(iodosulfuron、iodosulfuron-methyl-sodium)、碘苯腈(ioxynil)、丁脒酰胺(isocarbamid)、异丙乐灵(isopropalin)、异丙隆(isoproturon)、异恶隆(isouron)、异恶酰草胺(isoxaben)、异恶氯草酮(isoxachlortole)、异噁唑草酮(isoxaflutole)、异恶草醚(isoxapyrifop)、IDH-100、KUH-043、KUH-071、特胺灵(karbutilate)、ketospiradox、乳氟禾草灵(lactofen)、环草定(lenacil)、利谷隆(linuron)、马来酰肼(maleic hydrazide)、MCPA、MCPB、MCPB甲酯、MCPB乙酯、MCPB钠、2-甲-4-氯丙酸(mecoprop)、2-甲-4-氯丙酸钠、mecoprop-butotyl、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)、苯噻酰草胺(mefenacet)、氯磺酰草胺(mefluidide)、甲哌啶(mepiquat chloride)、甲磺胺磺隆(mesosulfuron、mesosulfuron-methyl)、甲基磺草酮(mesotrione)、甲基苯噻隆(methabenzthiazuron)、威百亩(metam)、噁唑酰草胺(metamifop)、苯噻草酮(metamitron)、吡唑草胺(metazachlor)、灭草唑(methazole)、苯草酮(methoxyphenone)、甲基杀草隆(methyldymron)、1-甲基环丙烯、异硫氰酸甲酯、吡喃隆(metobenzuron)、溴谷隆(metobromuron)、异丙甲草胺(metolachlor)、精异丙甲草胺(S-metolachlor)、磺草唑胺(metosulam)、甲氧隆(metoxuron)、噻草酮(metribuzin)、甲磺隆(metsulfuron、metsulfuron-methyl)、禾草敌(molinate)、庚酰草胺(monalide)、monocarbamide、甲酰胺硫酸盐(monocarbamide dihydrogensulfate)、绿谷隆(monolinuron)、单嘧磺隆(monosulfuron)、灭草隆(monuron)、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(naproanilide)、敌草胺(napropamide)、萘草胺(naptalam)、NC310,即4-(2,4-二氯苯甲酰基)-1-甲基-5-苄氧基吡唑、草不隆(neburon)、烟嘧磺隆(nicosulfuron)、氟氯草胺(nipyraclofen)、甲磺乐灵(nitralin)、除草醚(nitrofen)、硝基酚钠(异构体混合物)、硝氟草醚(nitrofluorfen)、壬酸、氟草敏(norflurazon)、坪草丹(orbencarb)、噻苯胺磺隆(orthosulfamuron)、氨磺乐灵(oryzalin)、丙炔恶草酮(oxadiargyl)、恶草酮(oxadiazon)、环氧嘧磺隆(oxasulfuron)、恶嗪草酮(oxaziclonofone)、乙氧氟草醚(oxyfluorfen)、多效唑(paclobutrazole)、百草枯(paraquat、paraquat dichloride)、壬酸、二甲戊灵(pendimethalin)、pendralin、五氟磺草胺(penoxsulam)、甲氯酰草胺(pentanochlor)、环戊恶草酮(pentoxazone)、黄草伏(perfluidone)、烯草胺(pethoxamid)、棉胺宁(phenisopham)、甜菜宁(phenmedipham、phenmedipham-ethyl)、氨基吡啶酸(picloram)、氟吡酰草胺(picolinafen)、啞啞草酯(pinoxaden)、哌草磷(piperophos)、pirifenop、pirifenop-butyl、丙草胺(pretilachlor)、氟嘧磺隆(primisulfuron、primisulfuron-methyl)、烯丙苯噁唑(probenazole)、氟啞草胺(profluazole)、环丙氰津(procyazine)、氨氟乐灵(prodiamine)、环丙氟灵(prifluraline)、环苯草酮(profoxydim)、调环酸(prohexadione)、调环酸钙(prohexadione-calcium)、茉莉酮(prohydrojasnone)、扑灭通(prometon)、扑草净(prometryn)、毒草胺(propachlor)、敌稗(propanil)、恶草酸(propaquizafop)、扑灭津(propazine)、苯胺灵(propham)、异丙草胺(propisochlor)、丙苯磺隆(propoxycarbazone、propoxycarbazone-sodium)、炔苯酰草胺(propyzamide)、磺亚胺草(prosulfalin)、苄草丹(prosulfocarb)、氟磺隆(prosulfuron)、丙炔草胺(prynachlor)、双啞草腈(pyraclonil)、吡草醚(pyraflufen、pyraflufen-ethyl)、pyrasulfotole、吡啞特(pyrazolynate(pyrazolate))、吡嘧磺隆(pyrazosulfuron-ethyl)、苄草啞(pyrazoxyfen)、丙酯草醚(pyribambenz)、异丙酯草醚(pyribambenz-isopropyl)、嘧啞肟草醚(pyribenzoxim)、稗草丹(pyributicarb)、pyridafol、啞草特(pyridate)、环酯草醚(pyriftalid)、嘧草醚(pyriminobac、pyriminobac-methyl)、pyrimisulfan、嘧草硫醚(pyriithiobac、pyriithiobac-sodium)、pyroxasulfone、甲氧磺草胺(pyroxsulam)、二氯喹啞酸(quinchlorac)、氯甲喹啞酸(quinmerac)、灭藻醌(quinoclamine)、喹禾灵(quizalofop)、喹禾灵乙酯(quizalofop-ethyl)、精喹禾灵(quizalofop-P)、精喹禾灵乙酯(quizalofop-P-ethyl)、喹禾糠酯(quizalofop-P-tefuryl)、砒嘧磺隆(rimsulfuron)、saflufenacil、仲丁通(secbumeton)、烯禾啞(sethoxydim)、环草隆(siduron)、西玛津(simazine)、西草净(simetryn)、SN-106279、磺草酮(sulcotrione)、菜草畏(sulf-allate(CDEC))、甲磺草胺(sulfentrazone)、甲嘧磺隆(sulfometuron、sulfometuron-methyl)、草硫膦(sulfosate(glyphosate-trimesium))、磺酰磺隆(sulfosulfuron)、SYN-523、SYP-249、SYP-298、SYP-300、牧草胺(tebutam)、丁噁隆(tebuthiuron)、四氧硝基苯(tecrazene)、tefuryltrione、tembotrione、吡喃草酮(tepraloxym)、特草定(terbacil)、特草灵(terbucarb)、特丁草胺(terbuchlor)、特丁通(terbumeton)、特丁津(terbuthylazine)、特丁净(terbutryn)、TH-547、噁吩草胺(thenylchlor)、thiaflumide、噁氟隆(thiazafluron)、噁啞烟酸(thiazopyr)、噁二啞草胺(thidiazimin)、噁苯隆(thidiazuron)、thiencarbazone、thiencarbazone-methyl、噁吩

磺隆(thifensulfuron、thifensulfuron-methyl)、禾草丹(thiobencarb)、仲草丹(tiocarbazil)、topramezone、三甲苯草酮(tralkoxydim)、野燕畏(triallate)、醚苯磺隆(triasulfuron)、三嗪氟草胺(triaziflam)、triazofenamide、苯磺隆(tribenuron、tribenuron-methyl)、三氯乙酸(TCA)、三氯吡氧乙酸(triclopyr)、灭草环(tridiphane)、草达津(trietazine)、三氟啶磺隆(trifloxysulfuron、trifloxysulfuron-sodium)、氟乐灵(trifluralin)、氟胺磺隆(triflusulfuron)、氟胺磺隆甲酯(triflusulfuron-methyl)、三甲隆(trimeturon)、抗倒酯(trinexapac、trinexapac-ethyl)、三氟甲磺隆(tritosulfuron)、tsitodef、烯效唑(uniconazole)、精烯效唑(uniconazole-P)、灭草敌(vernolate)、ZJ-0166、ZJ-0270、ZJ-0543、ZJ-0862及以下化合物



[1481] 所述化合物以符合国际标准化组织(International Organization for Standardization, ISO)的“通用名”或以其化学名或代码名而指出,且各自包括所有使用形式,例如酸、盐、酯或改性形式(例如异构体,立体异构体和旋光异构体)。以示例的方式可提及其中一种或几种使用形式或改性形式。

[1482] 可湿性粉剂为可均匀分散在水中并且除所述活性化合物、稀释剂或惰性物质外还含有离子和/或非离子型表面活性剂(湿润剂、分散剂)的制剂,所述表面活性剂例如聚氧乙基化烷基酚、聚乙氧基化脂肪醇或聚乙氧基化脂肪胺、脂肪醇聚乙二醇醚硫酸盐、烷基苯磺酸盐、木素磺酸钠、2,2'-二萘基甲-6,6'-二磺酸钠、二丁基萘磺酸钠或油酰基甲基牛磺酸钠。为制备所述可湿性粉剂,将除草活性化合物——例如在常规装置(例如锤式研磨机、鼓风式研磨机和空气喷射式研磨机)中——精细研磨,并同时或之后与配制助剂混合。

[1483] 乳油通过将所述活性化合物溶解在一种有机溶剂(例如丁醇、环己酮、二甲基甲酰胺、二甲苯或相对高沸点的芳族化合物或烃类)或所述有机溶剂与添加的一种或多种离子

和/或非离子型表面活性剂(乳化剂)的混合物中而制备。可使用的乳化剂有例如:烷基芳基磺酸钙,例如十二烷基苯磺酸钙;或非离子型乳化剂,例如脂肪酸聚乙二醇酯、烷基芳基聚乙二醇醚、脂肪醇聚乙二醇醚、环氧丙烷-环氧乙烷的缩合产物、烷基聚醚,脱水山梨糖醇酯(例如脱水山梨糖醇脂肪酸酯)或聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯(例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯)。

[1484] 粉末产品通过将所述活性化合物与细分散的固体物质,例如滑石、天然粘土(例如高岭土、膨润土和叶蜡石)或硅藻土一起研磨而获得。

[1485] 浓悬浮剂可为水基或油基的。它们可例如通过借助市售的砂磨机并任选添加(例如已在上文针对其他制剂类型所列的)表面活性剂进行湿磨而制备。

[1486] 乳剂,例如水包油型乳剂(EW),可例如通过搅拌机、胶体磨机和/或静态混合器,使用水性有机溶剂和任选地使用(例如已在上文针对其他制剂类型中所列的)表面活性剂而制备。

[1487] 颗粒剂可通过将所述活性化合物喷雾至能够吸附的粒状惰性物质上、或借助粘合剂将活性化合物浓缩剂施用到载体物质(例如砂、高岭土或粒状惰性物质)的表面而制备,所述粘合剂为例如聚乙烯醇、聚丙烯酸钠或矿物油。适宜的活性化合物也可以制备肥料颗粒的常规方式——如果需要,与肥料混合——来制粒。

[1488] 水分散性颗粒通常通过常规方法,例如喷雾干燥法、流化床制粒法、盘式制粒法,在不使用固体惰性物质的情况下在高速混合器中混合并挤出而制备。

[1489] 对于盘式制粒、流化床制粒、挤出机制粒及喷雾制粒,参见例如下列文献中的方法:“Spray-Drying Handbook”3rd ed.1979,G.Goodwin Ltd., London;J.E.Browning,“Agglomeration”,Chemical and Engineering1967,第147页及其后;“Perry’s Chemical Engineer’s Handbook”,5thEd.,McGraw-Hill,New York1973,第8-57页。

[1490] 关于作物保护组合物剂型的其他详细内容,参见例如G.C.Klingman,“Weed Control as a Science”,John Wiley and Sons,Inc.,New York,1961,第81-96页和J.D.Freyer,S.A.Evans,“Weed Control Handbook”,5th Ed.,Blackwell Scientific Publications,Oxford,1968,第101-103页。

[1491] 所述农业化学制剂通常含有0.1-99重量%、特别是0.1-95重量%的本发明化合物。

[1492] 在可湿性粉剂中,所述活性化合物的浓度为例如约10-90重量%;加至100重量%的剩余部分由常规制剂组分组成。对于乳油,所述活性化合物的浓度可为约1-90重量%、优选5-80重量%。粉末形式的制剂含有1-30重量%的活性化合物,通常优选5-20重量%的活性化合物;可喷雾溶液剂含有约0.05-80重量%、优选2-50重量%的活性化合物。对于水分散性颗粒剂,所述活性化合物的含量部分取决于该活性化合物以液体形式存在还是以固体形式存在,以及部分地取决于所使用的粒化助剂、填充剂等。在水分散性颗粒中,活性化合物的含量在例如1-95重量%之间、优选在10-80重量%之间。

[1493] 此外,所提及的活性化合物制剂任选含有各常规粘合剂、润湿剂、分散剂、乳化剂、渗透剂、防腐剂、防冻剂和溶剂、填充剂、载体和染料、消泡剂、蒸发抑制剂,以及影响pH和粘度的试剂。

[1494] 本发明化合物具有较强的杀微生物活性并可在作物保护和材料保护中用于防治不需要的微生物,例如真菌和细菌。

[1495] 杀真菌剂可用在作物保护中来防治根肿菌(Plasmodiophoromycetes)、卵菌(Oomycetes)、壶菌(Chytridiomycetes)、接合菌(Zygomycetes)、子囊菌(Ascomycetes)、担子菌(Basidiomycetes)和半知菌(Deuteromycetes)。

[1496] 杀细菌剂可用在作物保护中来防治假单孢菌(Pseudomonadaceae)、根瘤菌(Rhizobiaceae)、肠杆菌(Enterobacteriaceae)、棒杆菌(Corynebacteriaceae)和链霉菌(Streptomycetaceae)。

[1497] 可非限制性提及的一些归入以上所列属名的引起真菌及细菌病害的病原体的实例为:

[1498] 由白粉病病原体引起的病害,所述病原体例如

[1499] 布氏白粉菌属(Blumeria)属种,如禾本科布氏白粉菌(Blumeria graminis);

[1500] 叉丝单囊壳属(Podosphaera)属种,如白叉丝单囊壳(Podosphaera leucotricha);

[1501] 单囊壳属(Sphaerotheca)属种,如凤仙花单囊壳(Sphaerotheca fuliginea);

[1502] 钩丝壳属(Uncinula)属种,如葡萄钩丝壳(Uncinula necator);

[1503] 由锈病病原体引起的病害,所述病原体例如

[1504] 胶锈菌属(Gymnosporangium)属种,如褐色胶锈菌(Gymnosporangium sabinae);

[1505] 驼孢锈属(Hemileia)属种,如咖啡驼孢锈菌(Hemileia vastatrix);

[1506] 层锈菌(Phakopsora)属种,如豆薯层锈菌(Phakopsora pachyrhizi)和山马蝗层锈菌(Phakopsora meibomia);

[1507] 柄锈菌(Puccinia)属种,如隐匿柄锈菌(Puccinia recondita);

[1508] 单胞锈菌属(Uromyces)属种,如疣顶单胞锈菌(Uromyces appendiculatus);

[1509] 由卵菌纲(Oomycetene)类病原体引起的病害,所述病原体例如

[1510] 盘霜霉(Bremia)属种,如莴苣盘霜霉(Bremia lactucae);

[1511] 霜霉(Peronospora)属种,如豌豆霜霉(Peronospora pisi)或十字花科霜霉(P.brassicae);

[1512] 疫霉属(Phytophthora)属种,如致病疫霉(Phytophthora infestans);

[1513] 轴霜霉(Plasmopara)属种,如葡萄生轴霜霉(Plasmopara viticola);

[1514] 假霜霉(Pseudoperonospora)属种,如草假霜霉(Pseudoperonospora humuli)或古巴假霜霉(Pseudoperonospora cubensis);

[1515] 腐霉(Pythium)属种,如终极腐霉(Pythium ultimum);

[1516] 由以下病原体引起的叶斑枯病和叶萎蔫病病害:例如

[1517] 链格孢属(Alternaria)属种,例如早疫病链格孢(Alternaria solani);

[1518] 尾孢属(Cercospora)属种,例如恭菜生尾孢(Cercospora beticola);

[1519] 枝孢属(Cladosporium)属种,例如黄瓜枝孢(Cladosporium cucumerinum);

[1520] 旋孢腔菌属(Cochliobolus)属种,例如禾旋孢腔菌(Cochliobolus sativus)

[1521] (分生孢子形式:内脐蠕孢属(Drechslera), Syn:长蠕孢菌(Helminthosporium));

[1522] 炭疽菌属(Colletotrichum)属种,例如菜豆炭疽菌(Colletotrichum lindemuthianum);

[1523] Cycloconium属种,例如Cycloconium oleaginum;

- [1524] 间座壳属(*Diaporthe*)属种,例如柑桔间座壳(*Diaporthe citri*);
- [1525] 痂囊腔菌属(*Elsinoe*)属种,例如柑桔痂囊腔菌(*Elsinoe fawcettii*);
- [1526] 盘长孢属(*Gloeosporium*)属种,例如悦色盘(*Gloeosporium laeticolor*);
- [1527] 小丛壳属(*Glomerella*)属种,例如围小丛壳(*Glomerella cingulata*);
- [1528] 球座菌属(*Guignardia*)属种,例如葡萄球座菌(*Guignardia bidwelli*);
- [1529] 小球腔菌属(*Leptosphaeria*)属种,例如斑污小球腔菌(*Leptosphaeria maculans*);
- [1530] 大毁壳属(*Magnaporthe*)属种,例如灰色大毁壳(*Magnaporthe grisea*);
- [1531] 球腔菌属(*Mycosphaerella*)属种,例如禾生球腔菌(*Mycosphaerella graminicola*)和斐济球腔菌(*Mycosphaerella fijiensis*);
- [1532] *Phaeosphaeria*属种,例如*Phaeosphaeria nodorum*;
- [1533] 核腔菌属(*Pyrenophora*)属种,例如圆核腔菌(*Pyrenophora teres*);
- [1534] 柱隔孢属(*Ramularia*)属种,例如*Ramularia collo-cygni*;
- [1535] 喙孢属(*Rhynchosporium*)属种,例如黑麦喙孢(*Rhynchosporium secalis*);
- [1536] 针孢属(*Septoria*)属种,例如芹菜小壳针孢(*Septoria apii*);
- [1537] 核瑚菌属(*Typhula*)属种,例如肉孢核瑚菌(*Typhula incarnata*);
- [1538] 黑星菌属(*Venturia*)属种,例如苹果黑星病菌(*Venturia inaequalis*);
- [1539] 由以下病原体引起的根和茎病害:例如
- [1540] 伏革菌属(*Corticium*)属种,例如*Corticium graminearum*;
- [1541] 镰孢属(*Fusarium*)属种,例如尖镰孢(*Fusarium oxysporum*);
- [1542] 囊壳菌属(*Gaeumannomyces*)属种,例如禾顶囊壳(*Gaeumannomyces graminis*);
- [1543] 丝核菌属(*Rhizoctonia*)属种,例如立枯丝核菌(*Rhizoctonia solani*);
- [1544] *Tapesia*属种,例如*Tapesia acuformis*;
- [1545] 根串珠霉属(*Thielaviopsis*)属种,例如根串珠霉(*Thielaviopsis basicola*);
- [1546] 由以下病原体引起的肉穗花序和散穗花序病害(包括玉米穗轴):例如
- [1547] 链格孢属属种,例如链格孢属(*Alternaria* spp.);
- [1548] 曲霉属(*Aspergillus*)属种,例如黄曲霉(*Aspergillus flavus*);
- [1549] 枝孢属(*Cladosporium*)属种,例如芽枝状枝孢(*Cladosporium cladosporioides*);
- [1550] 麦角菌属(*Claviceps*)属种,例如麦角菌(*Claviceps purpurea*);
- [1551] 镰孢属属种,例如黄色镰孢(*Fusarium culmorum*);
- [1552] 赤霉属(*Gibberella*)属种,例如玉蜀黍赤霉(*Gibberella zeae*);
- [1553] 小画线壳属(*Monographella*)属种,例如雪腐小画线壳(*Monographella nivalis*);
- [1554] 由黑粉菌引起的病害,所述黑粉菌例如,
- [1555] 轴黑粉菌属(*Sphacelotheca*)属种,例如丝孢堆黑粉菌(*Sphacelotheca reiliana*);
- [1556] 腥黑粉菌属(*Tilletia*)属种,例如小麦网腥黑粉菌(*Tilletia caries*);
- [1557] 条黑粉菌属(*Urocystis*)属种,例如隐条黑粉菌(*Urocystis occulta*);

- [1558] 黑粉菌(*Ustilago*)属种,例如裸黑粉菌(*Ustilago nuda*);
- [1559] 由以下病原体引起的果实腐烂:例如
- [1560] 曲霉属属种,例如黄曲霉;
- [1561] 葡萄孢属(*Botrytis*)属种,例如灰葡萄孢(*Botrytis cinerea*);
- [1562] 青霉属(*Penicillium*)属种,例如扩展青霉(*Penicillium expansum*) 和产紫青霉(*Penicillium purpurogenum*);
- [1563] 核盘菌属(*Sclerotinia*)属种,例如核盘菌(*Sclerotinia sclerotiorum*);
- [1564] 轮枝孢属(*Verticilium*)属种,例如黑白轮枝孢(*Verticilium alboatrum*);
- [1565] 由例如以下病原体引起的种传的和土传的腐烂和萎蔫病害以及幼苗病害:
- [1566] 链格孢属属种,例如芸薹生链格孢(*Alternaria brassicicola*);
- [1567] 丝囊霉属(*Aphanomyces*)属种,例如根腐丝囊霉(*Aphanomyces euteiches*);
- [1568] 壳二孢属(*Ascochyta*)属种,例如*Ascochyta lentis*;
- [1569] 曲霉属属种,例如黄曲霉;
- [1570] 枝孢属属种,例如草本枝孢(*Cladosporium herbarum*);
- [1571] 旋孢腔菌属属种,例如禾旋孢腔菌(*Cochliobolus sativus*)
- [1572] (分生孢子形式:内脐蠕孢属,离蠕孢属(*Bipolaris*)Syn:长蠕孢菌);
- [1573] 炭疽菌属(*Colletotrichum*)属种,例如毛核炭疽菌(*Colletotrichum coccodes*);
- [1574] 镰孢属属种,例如黄色镰孢;
- [1575] 赤霉属(*Gibberella*)属种,例如玉蜀黍赤霉(*Gibberella zeae*);
- [1576] 壳球孢属(*Macrophomina*)属种,例如菜豆壳球孢(*Macrophomina phaseolina*);
- [1577] 小画线壳属(*Monographella*)属种,例如雪腐小画线壳(*Monographella nivalis*);
- [1578] 青霉属(*Penicillium*)属种,例如扩展青霉(*Penicillium expansum*);
- [1579] 茎点霉属(*Phoma*)属种,例如黑胫茎点霉(*Phoma lingam*);
- [1580] 拟茎点霉属(*Phomopsis*)属种,例如大豆拟茎点霉(*Phomopsis sojae*);
- [1581] 疫霉属属种,例如恶疫霉(*Phytophthora cactorum*);
- [1582] 核腔菌属属种,例如麦类核腔菌(*Pyrenophora graminea*);
- [1583] 梨孢属(*Pyricularia*)属种,例如稻梨孢(*Pyricularia oryzae*);
- [1584] 腐霉属(*Pythium*)属种,例如终极腐霉;
- [1585] 丝核菌属属种,例如立枯丝核菌;
- [1586] 根霉菌属(*Rhizopus*)属种,例如稻根霉菌(*Rhizopus oryzae*);
- [1587] 小菌核属(*Sclerotium*)属种,例如齐整小核菌(*Sclerotium rolfsii*);
- [1588] 壳针孢属(*Septoria*)属种,例如颖枯壳针孢(*Septoria nodorum*);
- [1589] 核瑚菌属属种,例如肉孢核瑚菌;
- [1590] 轮枝孢菌属(*Verticillium*)属种,例如大丽花轮枝孢(*Verticillium dahliae*);
- [1591] 由例如以下病原体引起的癌性病害、菌瘿和扫帚病(witches' broom)病害:
- [1592] 丛赤壳属(*Nectria*)属种,例如仁果干癌丛赤壳菌(*Nectria galligena*);
- [1593] 由例如以下病原体引起的萎蔫病害:
- [1594] 链核盘菌属(*Monilinia*)属种,例如核果链核盘菌(*Monilinia laxa*);

- [1595] 由例如以下病原体引起的叶、花和果实的畸形：
- [1596] 外囊菌属(*Taphrina*)属种，例如桃外囊菌(*Taphrina deformans*)；
- [1597] 由例如以下病原体引起的木本植物的退行性病害：
- [1598] *Esca*属种，例如*Phaeomoniella chlamydospora*、*Phaeoacremonium aleophilum*及*Fomitiporia mediterranea*；
- [1599] 由例如以下病原体引起的花和种子的病害：
- [1600] 葡萄孢属属种，例如灰葡萄孢；
- [1601] 由例如以下病原体引起的植物块茎病害：
- [1602] 丝核菌属属种，例如立枯丝核菌；
- [1603] 长蠕孢菌属(*Helminthosporium*)属种，例如茄病长蠕孢(*Helminthosporium solani*)；
- [1604] 由细菌性病原体引起的病害，所述细菌性病原体例如，
- [1605] 黄单胞菌属(*Xanthomonas*)属种，例如稻黄单胞菌白叶枯变种(*Xanthomonas campestris* pv.*oryzae*)；
- [1606] 假单胞菌(*Pseudomonas*)属种，例如丁香假单胞菌(*pseudomonas syringae* pv.*lachrymans*)；
- [1607] 欧文氏菌属(*Erwinia*)属种，例如噬淀粉欧文氏菌(*Erwinia amylovora*)。
- [1608] 优选地，可抵抗以下大豆病害：
- [1609] 由例如以下病原体引起的叶、茎、荚和种子的真菌病害：
- [1610] 轮纹叶斑病(*alternaria leaf spot*)(*Alternaria spec.atrans tenuissima*)、炭疽病(*Colletotrichum gloeosporoides dematium* var.*truncatum*)、褐斑病(大豆壳针孢(*Septoria glycines*))、桃叶穿孔病和叶枯病(菊池尾孢(*Cercospora kikuchii*))、笄霉叶枯病(*choanephora leaf blight*)(漏斗笄霉(*Choanephora infundibulifera trispora* (Syn.)))、*dactuliophora*叶斑病(*Dactuliophora glycines*)、大豆霜霉病(*downy mildew*) (东北霜霉(*Peronospora manshurica*))、内脐蠕孢枯萎病(*Drechslera glycini*)、蛙眼病(*frogeye leaf spot*)(大豆尾孢)、菜豆叶斑病(*leptosphaerulina leaf spot*)(三叶草小光壳(*Leptosphaerulina trifolii*))、叶点霉叶斑病(*phyllosticta leaf spot*)(大豆生叶点霉(*Phyllosticta sojaecola*))、荚和茎枯萎病(大豆拟茎点霉)、白粉病(*Microsphaera diffusa*)、棘壳孢叶斑病(*pyrenochaeta leaf spot*)(*Pyrenochaeta glycines*)、*rhizoctonia aerial*、叶枯病(*foliage*)和立枯病(*web blight*)(立枯丝核菌)、锈病(豆薯层锈菌)、黑星病(大豆痂圆孢(*Sphaceloma glycines*))、匍柄霉属叶枯病(*stemphylium leaf blight*)(匍柄霉(*Stemphylium botryosum*))、靶斑病(*target spot*)(山扁豆生棒孢(*Corynespora cassiicola*))，
- [1611] 由例如以下病原体引起的根部和茎部的真菌病害：
- [1612] 黑色根腐病(*Calonectria crotalariae*)、炭腐病(菜豆生壳球孢(*Macrophomina phaseolina*))、镰孢枯萎病或萎蔫、根腐以及荚和根颈腐烂病(尖镰孢、直喙镰孢(*Fusarium orthoceras*)、半裸镰孢(*Fusarium semitectum*)、木贼镰孢(*Fusarium equiseti*))、*mycoleptodiscus*根腐病(*Mycoleptodiscus terrestris*)、新赤壳属病(*neocosmospora*) (侵菅新赤壳(*Neocosmopora vasinfecta*))、荚和茎疫病(菜豆间座壳(*Diaporthe*

phaseolorum))、茎腐败(大豆北方茎溃疡病菌(*Diaporthe phaseolorum* var. *caulivora*))、疫霉腐病(大雄疫霉(*Phytophthora megasperma*))、褐茎腐病(大豆茎褐腐病菌(*Phialophora gregata*))、腐霉病(*pythium rot*)(瓜果腐霉(*Pythium aphanidermatum*))、畸雌腐霉(*Pythium irregulare*)、德巴利腐霉(*Pythium debaryanum*)、群结腐霉(*Pythium myriotylum*)、终极腐霉)、丝核菌根腐病、茎腐和立枯病(立枯丝核菌)、核盘菌茎腐病(核盘菌)、核盘菌白绢病(*sclerotinia southern blight*)(*Sclerotinia rolfisii*)、根串珠霉根腐病(*thielaviopsis root rot*)(根串珠霉(*Thielaviopsis basicola*))。

[1613] 本发明活性物质还呈现植物中的强化效应。因此,它们可适于调动植物对有害微生物侵袭的内在防御能力。

[1614] 在本说明书中,植物强化(抗性诱导)物质的含义应理解为能够以如此的方式刺激植物的防御系统使得经处理的植物在随后接种不想要的微生物时,对这些微生物显示出高度抗性的物质。

[1615] 在本说明书中,不想要的微生物的含义应理解为植物致病真菌、细菌和病毒。因此,本发明的物质可用于保护植物在处理后的某段时间内不受上述病原体的侵袭。提供的保护作用的时间通常为在用活性化合物处理植物后持续1-10天、优选1-7天。

[1616] 本发明活性化合物在防治植物病害所需浓度下具有良好的植物耐受性这一事实使得可对植物地上部位、植物繁殖材料、种子以及土壤进行处理。

[1617] 本发明活性物质可特别成功地用于防治谷类病害,例如抵抗柄锈菌属种,以及葡萄栽培、水果栽培及蔬菜栽培中的病害,例如抵抗葡萄孢属、黑星菌属或链格孢属属种。

[1618] 本发明活性化合物也适于提高作物收率。而且,它们具有较低的毒性和良好的植物耐受性。

[1619] 此外,通过本发明的处理,可降低采收物及由其制备的食品和饲料中真菌毒素的含量。在本文中,可具体地但非排他性地提及以下真菌毒素:脱氧雪腐镰刀菌烯醇(*deoxynivalenol*)(DON)、瓜萎镰菌醇(*nivalenol*)、15-Ac-DON、3-Ac-DON、T2毒素和HT2毒素、腐马素毒素(*fumonisin*)、玉米赤霉烯酮(*zearalenone*)、串珠镰刀菌素(*moniliformin*)、镰刀菌素(*fusarin*)、蛇形菌素(*diacetoxyscirpenol*)(DAS)、白僵菌素(*beauvericin*)、恩镰孢菌素(*enniatin*)、*fusaroproliferin*、*fusarenol*、赭曲毒素(*ochratoxins*)、展青霉素(*patulin*)、麦角类生物碱(*ergot alkaloid*)和黄曲霉毒素(*aflatoxin*),它们可由例如以下真菌产生:镰孢菌属属种,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*)(玉蜀黍赤霉)、术贼镰刀菌(*F. equiseti*)、*F. fujikuroi*、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,以及由例如曲霉属属种、青霉属属种、黑麦麦角菌(*Claviceps purpurea*)、葡萄穗霉属(*Stachybotrys*)属种产生。

[1620] 在材料保护中,本发明物质可用于保护工业材料免受不想要的微生物的侵袭和破

坏。

[1621] 在本说明书中,工业材料的含义应理解为,所制备的用于工业中的非活体材料。例如,受本发明活性化合物保护免于微生物蚀变或破坏的工业材料可为粘合剂、胶料、纸和板材、织物、皮革、木材、油漆和塑料制品、冷却润滑剂和其他可被微生物侵袭或破坏的材料。对于受保护的材料,还包括生产装置(例如冷却水回路)中的部件,其可受微生物繁殖不利影响。在本发明中,优选的工业材料包括粘合剂、胶料、纸和板材、皮革、木材、油漆、冷却润滑剂和热传递流体,更优选木材。

[1622] 能够使工业材料分解或改性的微生物包括,例如,细菌、真菌、酵母菌、藻类及粘质有机体(slime organism)。本发明活性化合物优选对真菌、特别是霉菌、木材变色菌和木材破坏菌(担子菌)、以及对粘质有机体及藻类具有活性。

[1623] 实例包括以下属的微生物:

[1624] 链格孢属,例如链格孢(*Alternaria tenuis*),

[1625] 曲霉属,例如黑曲霉(*Aspergillus niger*),

[1626] 毛壳属(*Chaetomium*),例如球毛壳菌(*Chaetomium globosum*),

[1627] 粉革菌属(*Coniophora*),例如*Coniophora puetana*,

[1628] 香菇属(*Lentinus*),例如虎皮香菇菌(*Lentinus tigrinus*),

[1629] 青霉属(*Penicillium*),例如灰绿青霉(*Penicillium glaucum*),

[1630] 多孔菌(*Polyporus*),例如杂色多孔菌(*Polyporus versicolor*),

[1631] 短梗霉属(*Aureobasidium*),例如出芽短梗霉(*Aureobasidium pullulans*),

[1632] 核茎点属(*Sclerophoma*),例如*Sclerophoma pityophila*,

[1633] 木霉属(*Trichoderma*),例如绿色木霉(*Trichoderma viride*),

[1634] 埃希氏菌属(*Escherichia*),例如大肠埃希氏菌(*Escherichia coli*),

[1635] 假单胞菌属(*Pseudomonas*),例如铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*),和

[1636] 葡萄球菌属(*Staphylococcus*),例如金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)。

[1637] 本发明涉及一种用于防治不想要的微生物的含有至少一种本发明化合物的组合物。

[1638] 为此,可将本发明化合物根据其各自的物理和/或化学性质转化成常规制剂,例如溶液剂、乳剂、悬浮剂、粉剂、泡沫剂、糊剂、颗粒剂、气雾剂、聚合物和种子包衣组合物中的微胶囊剂,以及ULV冷雾剂与热雾剂。

[1639] 所述制剂以已知方式制备,例如将活性物质与填充剂混合,即与液体溶剂、加压液化气和/或固体载体混合,任选使用表面活性剂,即乳化剂和/或分散剂和/或发泡剂。如果使用的填充剂为水,还可使用例如有机溶剂作为助溶剂。合适的液体溶剂主要有:芳族化合物,例如二甲苯、甲苯或烷基苯;氯化芳族化合物或氯化脂族烃,例如氯苯、氯乙烯或二氯甲烷;脂族烃,例如环己烷或石蜡,如石油馏分;醇类,例如丁醇或乙二醇、及其醚及酯;酮类,例如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮或环己酮;强极性溶剂,例如二甲基甲酰胺和二甲基亚砷;以及水。液化的气态填充剂或载体应理解为意指在标准温度和标准大气压力下为气体形式的液体,例如气溶胶喷射剂,例如卤代烃以及丁烷、丙烷、氮气和二氧化碳。合适的固体载体为,例如粉碎的天然矿物,例如高岭土、粘土、滑石、白垩、石英、绿坡缕石、蒙脱石或硅藻土;及粉碎的合成矿物,例如细分散二氧化硅、氧化铝及硅酸盐。合适的用于颗粒剂的

固体载体例如粉碎并分级的天然岩石,例如方解石、浮石、大理石、海泡石或白云石;以及由无机及有机粉形成的合成颗粒,以及由有机材料(例如锯屑、椰壳、玉米穗轴和烟草茎)形成的颗粒。合适的乳化剂和/或发泡剂为,例如非离子及阴离子型乳化剂,例如聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚,例如烷基芳基聚乙二醇醚、烷基磺酸盐、烷基硫酸盐、芳基磺酸盐,及蛋白质水解产物。合适的分散剂为,例如木质素亚硫酸盐废液和甲基纤维素。

[1640] 制剂中可使用的增粘剂例如羧甲基纤维素,粉末、颗粒或胶乳形式的天然及合成聚合物,例如阿拉伯树胶、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯,及天然磷脂,例如脑磷脂和卵磷脂,以及合成磷脂。其他添加剂可为矿物油和植物油。

[1641] 还可使用着色剂,例如无机颜料,如氧化铁、氧化钛、普鲁士蓝;及有机着色剂,例如茜素染料、偶氮染料和金属酞菁染料;及微量元素,例如铁盐、锰盐、硼盐、铜盐、钴盐、钼盐和锌盐。

[1642] 所述制剂通常含有0.1-95重量%,优选0.5-90%的活性化合物。

[1643] 上述制剂可用于本发明方法中以防治不想要的微生物,其中将本发明化合物施用于微生物和/或其生境。

[1644] 通过处理植物种子来防治植物致病真菌已经已知很长时间并且是不断改进的主题。但是,在种子的处理中产生一系列问题,这些问题不能总以令人满意的方式得到解决。例如,需要开发用于保护种子和发芽植物的方法,所述方法无需或者至少显著减少播种之后或植物出苗之后另外施用作物保护组合物。还需要以如此的方式优化所用活性化合物的量,使得可对种子和发芽植物提供最佳的保护使之免受植物致病真菌的侵袭,而植物本身不会被所使用的活性化合物损害。特别地,处理种子的方法还应考虑转基因植物固有的杀菌特性,以使用最小量的作物保护组合物达到对种子和发芽植物的最佳保护。

[1645] 因此,本发明还特别涉及一种通过用本发明组合物处理种子来保护种子和发芽植物免受植物致病真菌侵袭的方法。

[1646] 本发明还涉及本发明组合物用于处理种子以保护种子和发芽植物免于植物致病真菌的用途。

[1647] 此外,本发明涉及经本发明组合物处理从而保护其免于植物致病真菌的种子。

[1648] 本发明的优点之一在于,由于本发明组合物的特定的内吸性,用所述组合物处理种子不仅保护种子本身免于植物致病真菌,而且保护由其长成的植株在出苗后免于植物致病真菌。以该方式,可省却播种时或播种之后对作物的立即处理。

[1649] 还被认为有益的是,本发明混合物可特别用于转基因种子。

[1650] 本发明组合物适于保护在农业、温室、森林或园艺中使用的任何植物品种的种子。特别地,此处所涉及的种子是谷类(例如小麦、大麦、黑麦、粟和燕麦)、玉米、棉花、大豆、稻、马铃薯、向日葵、菜豆、咖啡、甜菜(例如糖用甜菜和饲用甜菜)、花生、蔬菜(例如西红柿、黄瓜、洋葱和莴苣)、草坪和观赏植物的种子。对谷类(例如小麦、大麦、黑麦和燕麦)、玉米和稻的种子的处理特别重要。

[1651] 在本发明的上下文中,将本发明组合物单独地或以适宜制剂的形式施用于种子。优选地,在稳定得足以避免在处理过程中的损害的状态下处理种子。通常,对种子的处理可在采收和播种之间的任意时间点进行。通常使用已从植物中分离出并已除去荚、壳、茎、表皮、毛或果肉的种子。因此,可使用例如已采收、清洁并干燥至水分含量小于15重量%的种

子。或者,也可使用在干燥之后例如用水处理过然后再次干燥的种子。

[1652] 在种子处理中,通常必须注意应对施用于种子的本发明组合物的量和/或其他添加剂的量进行如此选择,使得不会不利地影响种子发芽或者不会损害长成的植株。对于在某些施用率下可呈现植物毒性效应的活性化合物来说这是必须特别确保的。

[1653] 本发明组合物可直接施用,即不加入任意其他组分且不经稀释。通常,优选将组合物以适宜制剂的形式施用于种子。适宜制剂和处理种子的方法是本领域技术人员已知的,并在例如以下文献中有描述:US4272417A、US4245432A、US4808430A、US5876739A、US2003/0176428A1、WO2002/080675A1、WO2002/028186A2。

[1654] 可依据本发明使用的活性化合物结合物可转化为常规拌种制剂,例如溶液剂、乳剂、悬浮剂、粉剂、泡沫剂、浆液或其他种子包衣组合物,以及ULV制剂。

[1655] 这些制剂以已知方式通过将活性物质或活性物质结合物与常规添加剂混合来制备,所述常规添加剂为例如,常规填充剂以及溶剂或稀释剂、染料、润湿剂、分散剂、乳化剂、消泡剂、防腐剂、二次增稠剂、增粘剂、赤霉素以及水。

[1656] 可根据本发明使用的可存在于拌种制剂中的着色剂为所有常规用于所述目的的着色剂。在本发明中,既可使用微溶于水的颜料,也可使用溶于水的染料。可提及的实例有名为若丹明B、C.I. 颜料红112和C.I. 溶剂红1的已知染料。

[1657] 可根据本发明使用的可存在于拌种制剂中的合适润湿剂为所有促进润湿并且常规用于农业化学活性物质的制剂中的物质。优选使用烷基萘磺酸盐,例如二异丙基萘磺酸盐或二异丁基萘磺酸盐。

[1658] 可根据本发明使用的可存在于拌种制剂中的适宜分散剂和/或乳化剂为所有在农业化学活性物质制剂中常用的非离子、阴离子和阳离子型分散剂。优选使用非离子或阴离子型分散剂,或者非离子或阴离子型分散剂的混合物。适宜的非离子型分散剂特别包括环氧乙烷/环氧丙烷嵌段聚合物、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衍生物。适宜的阴离子型分散剂特别是木质素磺酸盐、聚丙烯酸盐,和芳基磺酸盐/甲醛缩合物。

[1659] 可根据本发明使用的可存在于拌种制剂中的消泡剂为所有在农业化学活性物质制剂中常用的抑制泡沫的物质。可优选使用硅酮(silicone)消泡剂和硬脂酸镁。

[1660] 可根据本发明使用的可存在于拌种制剂中的防腐剂为所有可为此目的用于农业化学组合物中的物质。可提及的实例有二氯酚和苧醇半缩甲醛。

[1661] 可根据本发明使用的可存在于拌种制剂中的二次增稠剂为所有可为此目的用在农业化学组合物中的物质。优选纤维素衍生物、丙烯酸衍生物、黄原胶、改性粘土,及高度分散的二氧化硅。

[1662] 可根据本发明使用的可存在于拌种制剂中的粘合剂为所有可用在拌种产品中的常规粘合剂。可优选提及聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇和纤基乙酸钠。

[1663] 可根据本发明使用的可存在于拌种制剂中的赤霉素优选为赤霉素 A1、A3(=赤霉酸(gibberellinic acid))、A4和A7;特别优选使用赤霉酸。赤霉素是已知的(参见 R.Wegler, "Chemie der Pflanzenschutz-und **Schädlingsbekämpfungsmittel**" [Chemistry of Plant Protection and Pest Control Agents], 卷2, Springer Verlag, 1970, 第401-412页)。

[1664] 可根据本发明使用的拌种制剂可直接或预先用水稀释后用于处理宽范围内的种子。因此,浓缩物或由其通过用水稀释而得到的制剂可用于以下植物的拌种:谷物(例如小麦、大麦、黑麦、燕麦和黑小麦);以及玉米、稻、油菜、豌豆、豆类、棉花、向日葵和甜菜的种子;以及多种蔬菜种子。可根据本发明使用的拌种制剂或其稀释的制剂也可用于转基因植物种子拌种。在本说明书中,与通过表达形成的物质一起还可产生附加的协同效应。

[1665] 常规可用于拌种操作的所有混合装置均适于以可根据本发明使用的拌种制剂或由它们通过添加水而制备的制剂来处理种子。具体地,拌种过程为:将种子引入混合器;每次添加具体所需量的拌种制剂——以其本身或预先用水稀释后;和进行混合直至制剂均匀分布于种子上。如果合适,接着进行干燥操作。

[1666] 可根据本发明使用的拌种制剂的施用率可在相对较宽的范围内变化。这取决于制剂中和种子上上活性化合物的各自含量。所述活性化合物结合物的施用率通常为0.001-50g/千克种子,优选0.01-15g/千克种子。

[1667] 本发明化合物可以其本身或以其制剂使用,以及与已知杀真菌剂、杀细菌剂、杀螨剂、杀线虫剂或杀昆虫剂混合使用,由此来例如拓宽活性谱或防止抗性发展。

[1668] 也可为与其他已知的活性化合物(例如除草剂)或与肥料和生长调节剂、安全剂和/或化学信息素的混合物。

[1669] 此外,本发明的式(I)化合物还具有极好的抗霉菌活性。它们具有极宽的抗霉菌活性谱,特别是抵抗以下属种:皮肤癣菌(dermatophytes)和酵母菌、霉菌和双相性真菌(diphaseic fungi)(例如对念珠菌属(*Candida*)属种如白色念珠菌(*Candida albicans*)、光滑念珠菌(*Candida glabrata*))及絮状表皮癣菌(*Epidermophyton floccosum*)、曲霉属属种如黑曲霉和烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)、发癣菌属(*Trichophyton*)属种如须发癣菌(*Trichophyton mentagrophytes*)、小孢子菌属(*Microsporon*)属种如犬小孢子菌(*Microsporon canis*)和奥杜盎小孢子菌(*audouinii*)。所列举的这些真菌并不以任何方式表示对所包括的霉菌谱的限制,而是仅具有示例的性质。

[1670] 因此,本发明化合物可用于医药应用或非医药应用。

[1671] 所述活性化合物可以其本身、其制剂形式或由其制备的应用形式而使用,例如即用溶液、悬浮剂、可湿性粉剂、糊剂、可溶性粉剂、粉末剂和颗粒剂。它们以常规方式进行施用,例如浇灌、喷雾、雾化、撒播、喷粉、发泡、涂抹等。还可通过超低容量法施用活性化合物或将活性化合物制剂或活性化合物本身注入土壤中。

[1672] 也可处理植物的种子。

[1673] 当本发明的化合物用作杀真菌剂时,依据施用类型,施用率可在较宽范围内变化。在植物部位的处理中,活性物质的施用率通常为0.1-10000g/ha,优选10-1000g/ha。在拌种中,活性化合物的施用率通常为0.001-50g每千克种子,优选0.01-10g每千克种子。在土壤的处理中,活性化合物的施用率通常为0.1-10000g/ha,优选1-5000g/ha。

[1674] 本发明的处理方法优选用于处理遗传修饰的生物体,例如植物或植物部位。

[1675] 遗传修饰植物(所谓的转基因植物)是指异源基因被稳定地纳入基因组的植物。

[1676] 表述“异源基因”主要指在植物体外进行提供或装配的基因,并且当将该基因引入核内、叶绿体或线粒体基因组时,通过表达感兴趣的蛋白质或多肽或者通过下调或沉默存在于植物体内的其他基因(例如使用反义技术、共抑制技术或RNAi技术[RNA干扰])而给予

转化植物以新的或改进的农学特性或其他特性。位于基因组内的异源基因也被称为转基因。根据其在植物基因组内的具体位置而定义的转基因被称为转化株系或转基因株系(transformation or transgenic event)。

[1677] 依据植物品种或植物栽培种、其种植地点和生长条件(土壤、气候、生长期、营养),本发明的处理也可产生超加和(“协同”)效应。由此,可取得例如以下超过实际预期的效果:降低可依据本发明使用的活性化合物和组合物的施用率和/或拓宽其活性谱和/或提高其活性、改进植物生长、提高高温或低温耐受性、提高对干旱或者对水或土壤含盐量的耐受性、提高开花品质、使采收更简易、加速成熟、提高采收率、使果实更大、使植株更高、使叶色更绿、提早开花、提高采收产品的品质和/或提高其营养价值、提高果实内的糖浓度、改进采收产品的贮存稳定性和/或其加工性。

[1678] 在某些施用率下,本发明活性化合物结合物还可对植物具有强化作用。因此,它们还适于调动植物抵抗不想要的植物致病真菌和/或微生物和/或病毒侵袭的防御体系。如果合适,这可能是本发明的结合物抵抗例如真菌的活性提高的原因之一。在本发明中,植物强化(抗性诱导)物质应理解为意指能以这样一种方式激活植物防御体系的那些物质或物质的结合物:当随后接种不想要的植物致病真菌和/或微生物和/或病毒时,经处理的植株显示出对这些不想要的植物致病真菌和/或微生物和/或病毒的很大程度的抗性。在该情况下,不想要的植物致病真菌和/或微生物和/或病毒应理解为意指植物致病真菌、细菌和病毒。因此,本发明物质可用于在处理后的某段时间内保护植物抵抗上述病原体的侵袭。保护作用的时间通常在植物经活性化合物处理之后持续1至10天、优选1至7天。

[1679] 根据本发明处理的植物和植物品种优选包括所有具有赋予这些植物以特别有利的有用特性(无论这是由繁殖和/或生物技术达到)的基因材料的植物。

[1680] 还优选依据本发明处理的植物对一种或多种生物性胁迫因素具有抗性,即所述植物对动物类有害物和微生物类有害物具有更好的防御性,例如抵抗线虫、昆虫、螨、植物致病真菌、细菌、病毒和/或类病毒。

[1681] 除了上述植物和植物种类,还可依据本发明处理对一种或多种非生物性胁迫因素具有抗性的那些植物。

[1682] 非生物性胁迫条件可包括例如干旱、冷和热条件、渗透胁迫、淹水、提高的土壤盐度、提高的矿物暴露、臭氧条件、强光条件、受限制的氮养分利用度、受限制的磷养分利用度或荫蔽。

[1683] 还可依据本发明处理的植物及植物栽培种为以提高的收率特性为特征的那些植物。所述植物收率的提高可由例如改进的植物生理机能、生长和发育,例如水利用率、持水率,提高的氮的利用、提高的碳同化作用、提高的光合作用、提高的发芽率和加速成熟而产生。收率还可受改进的植物结构(plant architecture)(在胁迫及非胁迫条件下)影响,包括提早开花、对产生杂交种子的开花控制、秧苗活力、植株大小、节间数(internode number)和间距、根系生长、种子大小、果实大小、荚果大小、荚果数或穗数、每个荚果或穗的种子数、种子质量、提高的种子饱满度、降低的种子散布、降低的荚果开裂和抗倒伏性。其他的收率特征包括种子组成,例如碳水化合物含量、蛋白质含量、油含量及组成、营养价值、减少的抗营养化合物、提高的加工性能和更好的贮存稳定性。

[1684] 可依据本发明处理的植物为已表现出杂种优势或杂种活力的特征的杂种植物,所

述特征通常会导致更高的收率、增加的活力、更健康和对生物及非生物胁迫因素更好的抗性。这类植物通常由一种近交雄性不育亲代系(母系)与另一种近交雄性能育亲代系(父系)杂交而制得。杂种种子通常从雄性不育植株中采收并售给种植者。雄性不育植株有时(例如玉米)可通过去雄制得(即机械除去雄性繁殖器官或雄花),但是,更通常地,雄性不育性是由植物基因组中的遗传因子产生的。在此情况下,尤其是当希望从杂种植株中采收的产品是种子时,确保杂种植株——其含有负责雄性不育的遗传因子——的雄性能育性能完全恢复通常是有用的。这可通过确保父系有合适的能够恢复杂种植株——其含有负责雄性不育的遗传因子——雄性能育性的育性恢复基因而实现。雄性不育的遗传因子可位于细胞质中。细胞质雄性不育(CMS)的实例在例如芸苔属种(*Brassica species*)中有描述。但是,雄性不育的遗传因子也可位于核基因组中。雄性不育植株也可通过植物生物技术法例如基因工程而获得。一种获得雄性不育植株的特别有用的方法记载于W089/10396中,其中例如核糖核酸酶如芽孢杆菌RNA酶在雄蕊的绒毡层细胞中选择性地表达。然后能育性可通过核糖核酸酶抑制剂例如芽孢杆菌RNA酶抑制剂在绒毡层细胞中的表达而恢复。

[1685] 可依据本发明处理的植物或植物栽培种(通过植物生物技术法例如基因工程而获得)为除草剂耐受性植物,即对一种或多种给定除草剂具有耐受性的植物。这类植物可通过遗传转化或通过选择含有能给予所述除草剂耐受性的突变的植物而获得。

[1686] 除草剂耐受性植物有例如草甘膦耐受性植物,即对草甘膦或其盐类除草剂具有耐受性的植物。例如草甘膦耐受性植物可通过用编码5-烯醇丙酮酰莽草酸-3-磷酸合酶(5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase)(EPSPS)的基因转化植物而获得。所述EPSPS基因的实例有鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)的AroA基因(突变体CT7)、农杆菌属种(*Agrobacterium sp.*)的CP4基因,编码矮牵牛EPSPS、番茄EPSPS或移属EPSPS的基因。也可以是一种突变的EPSPS。草甘膦耐受性植物也可通过表达编码草甘膦氧化还原酶的基因而获得。草甘膦耐受性植物还可通过表达编码草甘膦乙酰基转移酶的基因而获得。草甘膦耐受性植物还可通过选择含有天然存在的上述基因的突变的植物而获得。

[1687] 其他除草剂抗性植物有例如对抑制谷氨酰胺合成酶的除草剂具有耐受性的植物,所述除草剂例如双丙氨膦(bialaphos)、草丁膦(phosphinotricin)或草铵膦(glufosinate)。所述植物可通过表达解毒该除草剂的酶或对抑制作用有抗性的谷氨酰胺合成酶的突变体而获得。一种这类有效的解毒酶为编码草丁膦乙酰转移酶的酶(例如链霉菌(*Streptomyces*)属种的bar蛋白或pat蛋白)。表达外源性草丁膦乙酰转移酶的植物已有描述。

[1688] 其他的除草剂耐受性植物还有对抑制羟苯丙酮酸二加氧酶(HPPD)的除草剂具有耐受性的植物。羟苯丙酮酸二加氧酶是催化对羟苯丙酮酸盐(HPP)转化成尿黑酸盐的反应的酶。对HPPD抑制剂具有耐受性的植物可用编码天然存在的抗性HPPD酶的基因或者用编码突变的HPPD酶的基因进行转化。对HPPD抑制剂的耐受性也可通过用编码某些即便存在HPPD抑制剂对天然HPPD酶的抑制作用也依然能形成尿黑酸的酶的基因对植物进行转化而获得。植物对HPPD抑制剂的耐受性除了用编码HPPD耐受性酶的基因外,也可通过用编码预苯酸脱氢酶的基因转化植物而改进。

[1689] 其他除草剂抗性植物有对乙酰乳酸合酶(ALS)抑制剂具有耐受性的植物。已知的ALS抑制剂包括,例如磺酰脲、咪唑啉酮、三唑并嘧啶类、嘧啶基氧基(硫代)苯甲酸酯类和/

或磺酰基氨羰基三唑啉酮(sulfonylaminocarbonyltriazolinone)除草剂。已知ALS酶(也称为乙酰羟酸合酶,AHAS)的不同突变能赋予对不同除草剂和除草剂类的耐受性。磺酰脲耐受性植物与咪唑啉酮耐受性植物的生成在国际公开文本W01996/033270中有描述。其他磺酰脲耐受性植物与咪唑啉酮耐受性植物还在例如W02007/024782中有描述。

[1690] 其他除草剂抗性植物为对ACC酶抑制剂具有耐受性的植物。

[1691] 其他对咪唑啉酮和/或磺酰脲具有耐受性的植物可通过诱变、在除草剂的存在下对细胞培养的选择、或者诱变育种而获得。

[1692] 还可依据本发明处理的植物或植物栽培种(通过植物生物技术法例如基因工程而获得)为昆虫抗性转基因植物,即对某些目标昆虫的侵袭具有抗性的植物。这类植物可通过遗传转化或通过选择含有能给予所述昆虫抗性的突变的植物而获得。

[1693] 本文所用“昆虫抗性转基因植物”包括含有至少一种转基因的任何植物,所述转基因含有编码下列蛋白的编码序列:

[1694] 1)苏云金芽孢杆菌(*Bacillus thuringiensis*)的杀虫晶体蛋白或其杀虫部分,例如由在线:

[1695] http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/所列的杀虫晶体蛋白,或其杀虫部分,例如Cry蛋白质类Cry1Ab、Cry1Ac、Cry1F、Cry2Ab、Cry3Ae或Cry3Bb的蛋白质或其杀虫部分;或者

[1696] 2)在苏云金芽孢杆菌的另一种晶体蛋白或其一部分存在的情况下具有杀虫活性的苏云金芽孢杆菌晶体蛋白或其一部分,例如由Cy34和Cy35晶体蛋白组成的二元毒素;或者

[1697] 3)含有苏云金芽孢杆菌的两个不同杀虫晶体蛋白部分的杂种杀虫蛋白,例如上述1)的蛋白的杂种或上述2)的蛋白的杂种,如由MON98034玉米株系产生的Cry1A.105蛋白(W02007/027777);或者

[1698] 4)上述1)-3)中任何一项的蛋白,其中一些、特别是1-10个氨基酸被另一氨基酸替代,从而获得对目标昆虫种类的更高的杀虫活性、和/或扩展所影响的目标昆虫种类的范围、和/或由于在克隆或转化过程中引入编码DNA中的改变,例如MON863或MON88017玉米株系中的Cry3Bb1蛋白、或MIR604玉米株系中的Cry3A蛋白;

[1699] 5)苏云金芽孢杆菌或蜡状芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)的杀虫分泌蛋白或其杀虫部分,例如以下网址中所列的植物杀虫蛋白(VIP):http://www.lifesci.sussex.ac.uk/Home/Neil_Crickmore/Bt/vip.html,例如VIP3Aa蛋白类的蛋白;或者

[1700] 6)在苏云金芽孢杆菌或蜡状芽孢杆菌的另一种分泌蛋白存在的情况下具有杀虫活性的苏云金芽孢杆菌或蜡状芽孢杆菌的分泌蛋白,例如由VIP1A和VIP2A蛋白组成的二元毒素;或者

[1701] 7)含有苏云金芽孢杆菌或蜡状芽孢杆菌的不同分泌蛋白部分的杂种杀虫蛋白,例如上述1)的蛋白的杂种或上述2)的蛋白的杂种;或者

[1702] 8)上述1)至3)中任一项的蛋白,其中一些、特别是1-10个氨基酸被另一氨基酸替代,从而获得对目标昆虫种类的更高的杀虫活性、和/或扩展所影响的目标昆虫种类的范围、和/或由于在克隆或转化过程中引入编码DNA中的改变(同时仍编码杀虫蛋白),例如棉花株系COT102中的VIP3Aa蛋白。

[1703] 当然,本文所用昆虫抗性转基因植物还包括含有编码上述1至8类中任一项的蛋白的基因的组的任何植物。在一个实施方案中,昆虫抗性植物含有多于一种的编码上述1至8类中任一项的蛋白的转基因,从而通过使用对相同目标昆虫种类具有杀虫活性但具有不同作用方式(例如结合至昆虫的不同受体结合位点)的不同蛋白,来扩展所影响的目标昆虫种类的范围,或者延迟昆虫对植物的抗性的形成。

[1704] 也可依据本发明处理的植物或植物栽培种(通过植物生物技术法例如基因工程而获得)对非生物胁迫具有耐受性。这类植物可通过遗传转化、或通过选择含有能给予所述胁迫抗性的突变的植物而获得。特别有用的胁迫耐受性植物包括:

[1705] a. 含有能够降低植物细胞或植物中多(ADP核糖)聚合酶(PARP)基因的表达和/或其活性的转基因的植物;

[1706] b. 含有能够降低植物或植物细胞中PARC编码基因的表达和/或其活性的增强胁迫耐受性的转基因的植物;

[1707] c. 含有对烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的分段生物合成途径(salvage biosynthetic pathway)的植物功能性酶进行编码的增强胁迫耐受性的转基因的植物,所述植物功能性酶包括烟酰胺酶、烟酸盐磷酸核糖基转移酶、烟酸单核苷酸腺嘌呤转移酶、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸合成酶或烟酰胺磷酸核糖基转移酶。

[1708] 还可依据本发明处理的植物或植物栽培种(通过植物生物技术法例如基因工程而获得)显示出采收产品的数量、品质和/或贮存稳定性的改变,和/或采收产品的具体成分性能的改变,所述植物或植物栽培种例如:

[1709] 1)合成改性淀粉的转基因植物,其在物理化学性质、特别是直链淀粉含量或直链淀粉/支链淀粉的比例、支化程度、平均链长、侧链分布、粘度行为、凝胶强度、淀粉粒度和/或淀粉粒形态方面,同野生型植物细胞或植物中合成的淀粉相比发生了改变,从而使该改性淀粉能更好地适于具体应用。

[1710] 2)合成非淀粉碳水化合物聚合物、或合成与未进行遗传修饰的野生型植物相比具有改变的性能的非淀粉碳水化合物聚合物的转基因植物。实例有产生多聚果糖、尤其是菊粉型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-葡聚糖的植物和产生交替糖(alternan)的植物。

[1711] 3)产生透明质酸(hyaluronan)的转基因植物。

[1712] 还可依据本发明处理的植物或植物栽培种(通过植物生物技术法例如基因工程而获得)为具有改变的纤维性质的植物,例如棉花植物。这类植物可通过遗传转化或通过选择含有能给予所述改变的纤维性质的突变的植物而获得,这类植物包括:

[1713] a)含有形式改变的纤维素合酶基因的植物,例如棉花植物;

[1714] b)含有形式改变的rsw2或rsw3同源核酸的植物,例如棉花植物;

[1715] c)具有提高的蔗糖磷酸合酶的表达的植物,例如棉花植物;

[1716] d)具有提高的蔗糖合酶的表达的植物,例如棉花植物;

[1717] e)通过例如下调纤维选择性 β -1,3-葡聚糖酶而改变纤维细胞基部胞间连丝门控的时间的植物,例如棉花植物;

[1718] f)具有反应性改变了的——例如通过N-乙酰葡萄糖胺转移酶基因(包括nodC)的表达和几丁质合成酶基因的表达而改变——纤维的植物,例如棉花植物。

[1719] 还可依据本发明处理的植物或植物栽培种(其可通过植物生物技术法例如基因工程而获得)为具有改变的油分布(profile)性质的植物,例如油籽油菜或有关的芸苔属植物。这类植物可通过遗传转化或 通过选择含有能给予所述改变的油性质的突变的植物而获得,这类植物包括:

[1720] a)产生具有高油酸含量的油的植物,例如油菜植物;

[1721] b)产生具有低亚麻酸含量的油的植物,例如油菜植物;

[1722] c)产生具有低水平的饱和脂肪酸的油的植物,例如油菜植物。

[1723] 可依据本发明处理的特别有用的转基因植物为含有一种或多种编码一种或多种毒素的基因的植物,例如以下列商品名市售的转基因植物: **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)。可提及的除草剂耐受性植物的实例有以下列商品名市售的玉米变种、棉花变种和大豆变种: Roundup **Ready®** (具有草甘膦耐受性,例如玉米、棉花、大豆)、Liberty **Link®** (具有草丁膦耐受性,例如油籽油菜)、**IMI®** (具有咪唑啉酮耐受性)和 **SCS®** (具有磺酰脲耐受性,例如玉米)。可提及的除草剂抗性植物(以常规的除草剂耐受性方式育种的植物)包括市售的商品名为 **Clearfield®** (例如玉米)的变种。

[1724] 可依据本发明处理的特别有用的转基因植物为含有转化株系或转化株系的组合的植物,这类植物列于例如多个国家或地区管理机构的数据库中(参见,例如http://gmoinfo.jrc.it/gmp_browse.aspx和<http://www.agbios.com/dbase.php>)。

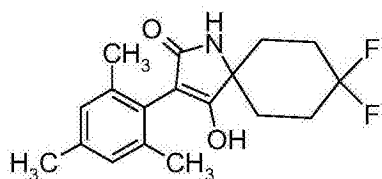
[1725] 本文中术语“活性化合物”或“化合物”还始终包括本文所提及的活性化合物结合物。

[1726] 制备实施例

[1727] 实施例(I-1-a-1):

[1728] 方法A

[1729]



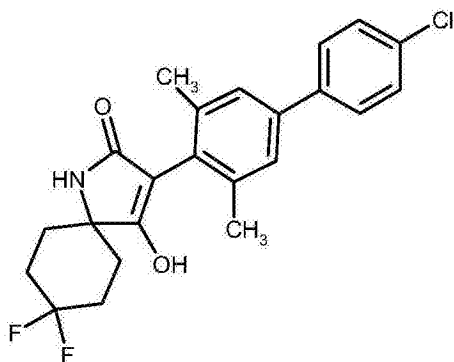
[1730] 首先将1.52g(4.2mmol)实施例II-1-a-1的化合物加入到5ml DMA (N,N-二甲基乙酰胺)溶液中,在0℃下逐滴加入5ml N,N-二甲基乙酰胺和1.1g(2.2当量)叔丁醇钾的溶液,并将混合物在室温下搅拌24小时。将混合物倒入200ml水中并用浓盐酸将反应物调节至pH=2,将形成的残留物抽滤出。通过柱色谱纯化(RP硅胶乙腈/水梯度)得到熔点m.p.为257℃的本发明产品(I-1-a-1)=600mg(理论值的43%)。

[1731] ^1H NMR(400MHz, d₆-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。

[1732] 实施例I-1-a-9

[1733] 方法J

[1734]



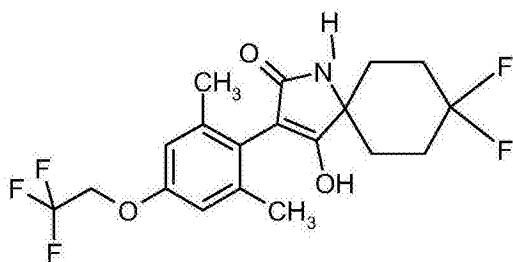
[1735] 首先将0.424g(1mmol)实施例I-1-5-a的化合物加入4.3ml乙二醇二甲醚中,逐滴加入7.2ml2M的碳酸钠溶液并加入6mg双(三苯基膦)氯化钯(II)。然后加入0.25g(1.6mmol)4-氯苯基硼酸,并将该混合物回流搅拌过夜。冷却后,该混合物用2N盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取,然后将萃取物干燥并浓缩。通过用流动相己烷+乙酸乙酯1:1在硅胶上进行MPLC分离来纯化。

[1736] 收率:0.24g(=理论值的48%),m.p.243℃。

[1737] 实施例I-1-a-8:

[1738] 方法K

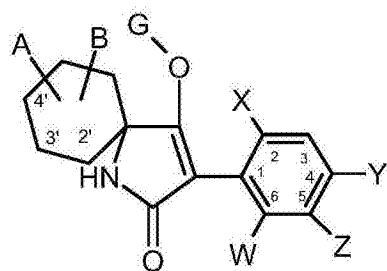
[1739]



[1740] 将0.424g(1.0mmol)实施例(I-1-a-5)的化合物溶解在3.5ml DMA中,并加入0.236g(2当量)叔丁醇钾(溶液1)。此外,在惰性气体下,将0.19g(1当量)碘化亚铜(I)和0.8g(8当量)2,2,2-三氟乙醇悬浮在6ml DMA中,并且加入0.65g(5.5当量)叔丁醇钾。在70℃下逐滴加入溶液1并将混合物在回流(125℃)下搅拌过夜。在减压下,除去反应混合物中的溶剂,加入水并分离和排出残余的残留物。用1N盐酸将水相调节至pH1,并且过滤出形成的残留物。通过柱色谱纯化(RP硅胶水/甲醇梯度)得到m.p.为253℃的本发明化合物(I-1-a-8)0.276g=理论值的64%。

[1741] 以下的式(I-1-a)的化合物以类似于实施例(I-1-a-1)、(I-1-a-8)、(I-1-a-9)的方法并且根据通用制备说明而获得:

[1742]



(I-1-a)

[1743]

实施例编号	W	X	Y	Z	A	B	熔点℃	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
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

[1744] ^{*1}该化合物作为实施例(I-1-a-2)制备中的副产物获得,收率为4%。

[1745] ^{*2}该化合物作为实施例(I-1-a-7)制备中的副产物获得,收率为1%。

[1746] 分析:

[1747] I-1-a-2

[1748] 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。

[1749] I-1-a-3

[1750] 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, 1H, OH)ppm。

[1751] I-1-a-4

[1752] 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。

[1753] I-1-a-5

[1754] 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。

[1755] I-1-a-6

[1756] 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。

[1757] I-1-a-7

[1758] ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO): $\delta=1.53-1.55(\text{d}, \text{br}, 2\text{H}), 2.09(\text{s}, 6\text{H}, \text{ArCH}_3), 2.11-2.27(\text{m}, 6\text{H}), 7.12(\text{s}, 2\text{H}, \text{ArH}), 8.28(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{NH}), 10.99(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{OH})\text{ppm}$ 。

[1759] I-1-a-8

[1760] ^1H NMR(601MHz, d_6 -DMSO): $\delta=1.51-1.53(\text{d}, \text{br}, 2\text{H}), 2.07(\text{s}, 6\text{H}, \text{ArCH}_3), 2.05-2.27(\text{m}, 6\text{H}), 3.29-3.35(\text{q}, 2\text{H}, \text{O}-\text{CH}_2\text{CF}_3), 6.76(\text{s}, 2\text{H}, \text{ArH}), 8.27(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{NH}), 10.88(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{OH})\text{ppm}$ 。

[1761] I-1-a-9

[1762] ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO): $\delta=1.54-1.57(\text{d}, \text{br}, 2\text{H}), 2.09-2.33(\text{m}, 6\text{H}), 2.16(\text{s}, 6\text{H}, \text{ArCH}_3), 7.34(\text{s}, 2\text{H}, \text{ArH}), 7.49-7.51(\text{“d”}, 2\text{H}, \text{ArH}), 7.67-7.69(\text{“d”}, 2\text{H}, \text{ArH}), 8.26(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{NH}), 10.96(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{OH})\text{ppm}$ 。

[1763] I-1-a-10

[1764] ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO): $\delta=1.55(\text{cm}, \text{br}, 2\text{H}), 2.07-2.33(\text{m}, 6\text{H}), 1.98(\text{d}, 3\text{H}, \text{ArCH}_3), 2.13(\text{s}, 3\text{H}, \text{ArCH}_3), 7.03-7.05(\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.11-7.13(\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.28-7.31(\text{m}, 2\text{H}, \text{ArH}), 7.46-7.49(\text{m}, 2\text{H}, \text{ArH}), 8.22(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{NH}), 10.95(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{OH})\text{ppm}$ 。

[1765] I-1-a-11

[1766] ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO): $\delta=1.01(\text{t}, 3\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}_3), 1.48-1.54(\text{t}, \text{br}, 2\text{H}), 2.03(\text{s}, 3\text{H}, \text{ArCH}_3), 2.07-2.28(\text{m}, 6\text{H}), 2.25(\text{s}, 3\text{H}, \text{ArCH}_3), 2.34-2.40(\text{q}, 2\text{H}, \text{CH}_2-\text{CH}_3), 6.85(\text{s}, 2\text{H}, \text{ArH}), 8.21(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{NH}), 10.77(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{OH})\text{ppm}$ 。

[1767] I-1-a-12

[1768] ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO): $\delta=1.57-1.68(\text{m}, 1\text{H}), 1.87-1.96(\text{m}, 1\text{H}), 1.98, 1.99(2\text{s}, 3\text{H}, \text{ArCH}_3), 2.12-2.21(\text{m}, 2\text{H}), 2.15, 2.16(2\text{s}, \text{每种情况下 } 3\text{H}, \text{ArCH}_3), 2.25-2.33(\text{m}, 1\text{H}), 2.68-2.78(\text{m}, 1\text{H}), 5.22-5.27(\text{d}, \text{m}, 1\text{H}-\text{CF}=\text{CH}-), 7.02-7.04(\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.09-7.11(\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.19-7.25(\text{m}, 2\text{H}, \text{ArH}), 7.28-7.31(\text{m}, 2\text{H}, \text{ArH}), 7.74(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{NH}), 10.65(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{OH})\text{ppm}$ 。

[1769] I-1-a-13

[1770] ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO): $\delta=1.55-1.63(\text{m}, 1\text{H}), 1.87-1.91(\text{d}, \text{m}, 1\text{H}), 2.07-2.17(\text{m}, 2\text{H}), 2.09, 2.10(2\text{s}, 6\text{H}, \text{ArCH}_3), 2.25-2.33(\text{m}, 1\text{H}), 2.67-2.73(\text{m}, 1\text{H}), 5.23-5.28(\text{d}, \text{m}, 1\text{H}, -\text{CF}=\text{CH}-), 7.12(\text{s}, 2\text{H}, \text{ArH}), 8.01(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{NH}), 10.88(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{OH})\text{ppm}$ 。

[1771] I-1-a-14

[1772] ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO): $\delta=1.53-1.56(\text{m}, 2\text{H}), 1.92-2.23(\text{m}, 6\text{H}), 2.11(\text{s}, 3\text{H}), 7.17-7.19(\text{d}, 1\text{H}), 7.24(\text{d}, 1\text{H}), 7.36-7.40(\text{dd}, 1\text{H}), 8.80(\text{s}, 1\text{H}), 11.2(\text{s}, 1\text{H})\text{ppm}$ 。

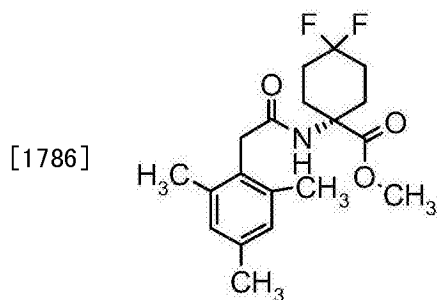
[1773] I-1-a-15

[1774] ^1H NMR(600MHz, d_6 -DMSO): $\delta=1.56-1.58(\text{d}, \text{br}, 2\text{H}), 2.07-2.26(\text{m}, 6\text{H}), 2.19(\text{s}, 3\text{H}, \text{ArCH}_3), 7.30-7.2(\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.37(\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.48-7.53(\text{m}, 4\text{H}, \text{ArH}), 7.68-7.73(\text{m}, 1\text{H}, \text{ArH}), 8.36(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{NH}), 11.8(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{OH})\text{ppm}$ 。

[1775] I-1-a-16

[1776] ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO): $\delta=1.50-1.62(\text{m}, 2\text{H}), 2.05-2.31(\text{m}, 6\text{H}), 2.20(\text{s}, 3\text{H}), 7.32(\text{d}, 1\text{H}), 7.41(\text{d}, 1\text{H}), 7.49-7.57(\text{m}, 2\text{H}), 7.64(\text{t}, 1\text{H}), 7.69(\text{dd}, 1\text{H}), 8.32(\text{s}, 1\text{H}), 11.08$

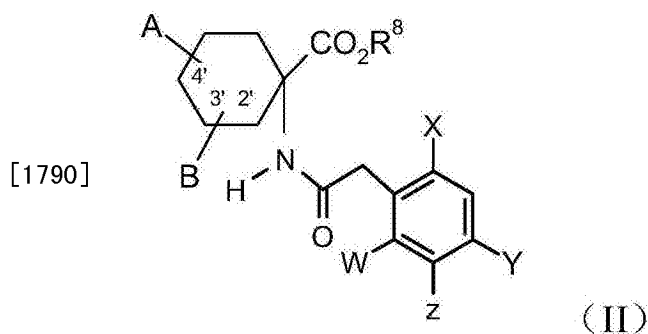
[1785] 实施例II-1:



[1787] 首先将1.26g(5.5mmol)4,4-二氟-1-氨基环己烷羧酸甲酯(XVI-1)和1.24g(11mmol)三乙胺加入50ml四氢呋喃中,并且在20℃下在1小时内逐滴加入1g(5mmol)2,4,6-三甲基苯乙酰氯在5ml四氢呋喃中的溶液。在40℃搅拌4小时之后,将混合物浓缩并用二氯甲烷/乙酸乙酯梯度在硅胶上通过柱色谱纯化。得到1.6g(理论值的75%)熔点m.p.为160℃的实施例II-1的化合物。

[1788] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3CN): δ =1.82-2.16(m, 8H), 2.22(s, 3H, ArCH₃), 2.24(s, 6H, ArCH₃), 3.55(s, 2H, COCH₂), 3.60(s, 3H, OCH₃), 6.41(s, br, 1H, NH), 6.85(s, 2H, ArH)ppm。

[1789] 以下的式(II)的化合物以类似于实施例(II-1)的方法并且根据通用制备说明而获得:



[1791]

实施例 编号	W	X	Y	Z	A	B	R ⁸	熔点℃
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	

[1792] Ph=苯基

[1793] 分析:

[1794] II-2

[1795] ^1H NMR(400MHz, CD_3CN): $\delta=1.83-2.17(\text{m}, 8\text{H}), 2.14(\text{s}, 3\text{H}, \text{ArCH}_3), 2.33(\text{s}, 3\text{H}, \text{ArCH}_3), 3.61(\text{s}, 3\text{H}, \text{CO}_2\text{CH}_3), 3.69(\text{s}, 2\text{H}, \text{COCH}_2), 6.55(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{NH}), 6.99-7.01(\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.07-7.09(\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.11-7.15(\text{m}, 2\text{H}, \text{ArH}), 7.25-7.28(\text{m}, 2\text{H}, \text{ArH})\text{ppm}。$

[1796] II-3

[1797] ^1H NMR(400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta=1.88-2.14(\text{m}, 8\text{H}), 2.27(\text{s}, 3\text{H}, \text{ArCH}_3), 3.54(\text{s}, 3\text{H}, \text{CO}_2\text{CH}_3), 3.59(\text{s}, 2\text{H}, \text{COCH}_2), 7.22-7.29(\text{m}, 3\text{H}, \text{ArH}), 7.40-7.42(\text{m}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.48-7.49(\text{m}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.63-7.66(\text{m}, 2\text{H}, \text{ArH}), 8.48\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{NH})\text{ppm}。$

[1798] II-4

[1799] ^1H NMR(400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta=1.89-2.17(\text{m}, 8\text{H}), 3.56(\text{s}, 3\text{H}, \text{CO}_2\text{CH}_3), 3.74(\text{s}, 2\text{H}, \text{COCH}_2), 7.49-7.59(\text{m}, 4\text{H}, \text{ArH}), 7.67-7.71(\text{m}, 3\text{H}, \text{ArH}), 8.56(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{NH})\text{ppm}。$

[1800] II-5

[1801] ^1H NMR(400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta=1.88-1.92(\text{m}, 2\text{H}), 1.99-2.02(\text{m}, 4\text{H}), 2.10-2.13(\text{dm}, 2\text{H}), 2.23(\text{s}, 6\text{H}, \text{ArCH}_3), 3.55(\text{s}, 3\text{H}, \text{CO}_2\text{CH}_3), 3.56(\text{s}, 2\text{H}, \text{COCH}_2), 7.12(\text{s}, 2\text{H}, \text{ArH}), 8.49(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{NH})\text{ppm}。$

[1802] II-6

[1803] ^1H -NMR(400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta=1.89-2.15(\text{m}, 8\text{H}), 2.11(\text{s}, 3\text{H}, \text{ArCH}_3), 2.28(\text{s}, 3\text{H}, \text{ArCH}_3), 3.55(\text{s}, 3\text{H}, \text{COCH}_3), 3.68(\text{s}, 2\text{H}, \text{COCH}_2), 6.94-6.96(\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.05-7.07(\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.26-7.28(\text{“d”}, 2\text{H}, \text{ArH}), 7.46-7.48(\text{“d”}, 2\text{H}, \text{ArH}), 8.46(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{NH})\text{ppm}。$

[1804] II-7

[1805] ^1H NMR(400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta=1.87-2.07(\text{m}, 6\text{H}), 2.11-2.15(\text{dm}, 2\text{H}), 2.28(\text{s}, 3\text{H}, \text{ArCH}_3), 3.55(\text{s}, 3\text{H}, \text{CO}_2\text{CH}_3), 3.60(\text{s}, 2\text{H}, \text{COCH}_2), 7.23-7.25(\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.43-7.45(\text{dd}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.49-7.52(\text{m}, 3\text{H}, \text{ArH}), 7.63-7.66(\text{m}, 2\text{H}, \text{ArH}), 8.49(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{NH})\text{ppm}。$

[1806] II-8

[1807] ^1H NMR(400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta=1.87-2.07(\text{m}, 6\text{H}), 2.10-2.14(\text{dm}, 2\text{H}), 2.23(\text{s}, 6\text{H}, \text{ArCH}_3), 3.55(\text{s}, 3\text{H}, \text{CO}_2\text{CH}_3), 3.57(\text{s}, 2\text{H}, \text{COCH}_2), 7.06(\text{s}, 2\text{H}, \text{ArH}), 8.44(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{NH})\text{ppm}。$

[1808] II-9

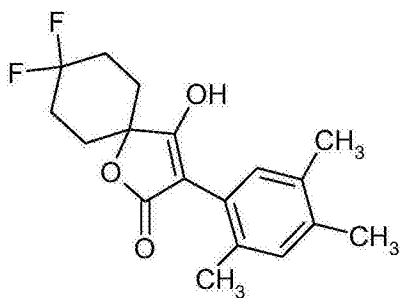
[1809] ^1H NMR(400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta=1.09(\text{t}, 3\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}_3), 1.86-2.04(\text{m}, 6\text{H}), 2.09-2.13(\text{dm}, 2\text{H}), 2.18(\text{s}, 3\text{H}, \text{ArCH}_3), 2.20(\text{s}, 3\text{H}, \text{ArCH}_3), 2.51-2.57(\text{qm}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}_3), 3.54(\text{s}, 5\text{H}, \text{CO}_2\text{CH}_3, \text{CO}_2\text{CH}_2), 6.79(\text{s}, 2\text{H}, \text{ArH}), 8.36(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{NH})\text{ppm}。$

[1810] II-10

[1811] ^1H NMR(400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta=1.91-2.02(\text{m}, 6\text{H}), 2.09-2.13(\text{m}, 2\text{H}), 2.19(\text{s}, 3\text{H}, \text{ArCH}_3), 3.54(\text{s}, 2\text{H}, \text{COCH}_2), 3.58(\text{s}, 3\text{H}, \text{CO}_2\text{CH}_3), 7.11-7.13(\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.31-7.33(\text{dd}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.39-7.40(\text{d}, 1\text{H}, \text{ArH}), 8.54(\text{s}, \text{br}, 1\text{H}, \text{NH})\text{ppm}。$

[1812] 实施例(I-2-a-1)

[1813]



[1814] 首先将183mg(1.63mmol)叔丁醇钾加入5ml二甲基甲酰胺中,在室温下逐滴加入400mg(1.01mmol)实施例(I-1-1)的化合物在5ml二甲基甲酰胺中的溶液并且将混合物搅拌16小时。为了后处理,在减压下除去溶剂,残留物在水和甲基叔丁基醚中分层并且水相用盐酸酸化并用二氯甲烷萃取。干燥并浓缩有机相。

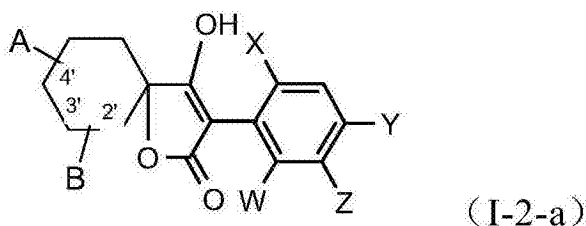
[1815] 粗产品通过在RP-18硅胶上的柱色谱纯化(流动相梯度乙腈/水/甲酸)。

[1816] 收率:84mg(理论值的24%)

[1817] ^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。

[1818] 以下的式(I-2-a)的化合物以类似于实施例(I-2-a-1)的方法并且根据通用制备说明而获得:

[1819]



[1820]

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

[1821] 分析:

[1822] I-2-a-2

[1823] ^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。

[1824] I-2-a-3

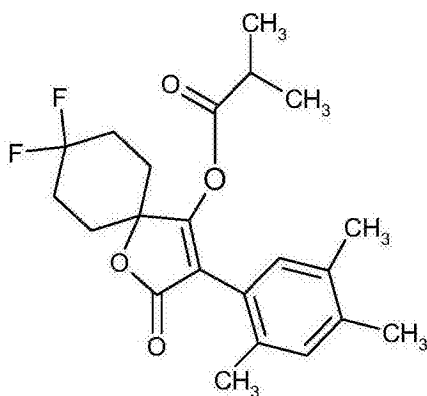
[1825] ^1H NMR(400MHz, d_7 -DMF): δ =1.9-2.3(m, 8H), 2.38(s, 3H), 7.38(m, 1H), 7.56(m, 3H), 7.61(m, 1H), 7.73(m, 2H)ppm。

[1826] I-2-a-4

[1827] ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO): δ =1.78-2.28(m, 8H), 2.07(s, 6H), 2.22(s, 3H), 6.89(s, 2H)ppm。

[1828] 实施例(I-2-b-1)

[1829]



(I-2-b-1)

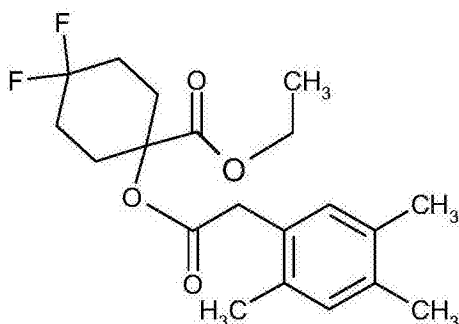
[1830] 首先将100mg(0.31mmol)实施例(I-2-a-1)的化合物和38mg(0.37mmol)三乙胺加入5ml二氯甲烷中,加入40mg(0.37mmol)2-甲基丙酰氯并将混合物在室温下搅拌16小时。为了后处理,在减压下除去溶剂并且将粗产品在RP-18硅胶上通过柱色谱纯化(流动相乙腈/水/甲酸梯度)。

[1831] 收率:60mg(理论值的49%)

[1832] ^1H NMR(400MHz, d_6 -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。

[1833] 实施例(III-1)

[1834]



(III-1)

[1835] 将含833mg(4mmol)1-羟基4,4'-二氟环己烷羧酸乙酯和787mg(4mmol)2,4,5-三甲基苯基乙酰氯在30ml甲苯中加热回流16小时。为了后处理,在减压下除去溶剂并将残留物在5%浓度的氢氧化钠溶液和甲基叔丁基醚中分层,然后干燥并浓缩有机相。

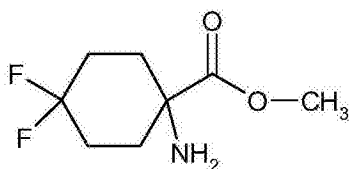
[1836] 粗产品在硅胶上通过柱色谱纯化(流动相环己烷/乙酸乙酯100:15)。

[1837] 收率:400mg(理论值的27%)

[1838] ^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。

[1839] 实施例XVI-1

[1840]



x HCl

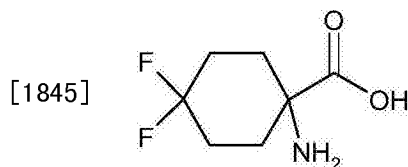
[1841] 在氮气下,在0-5℃下首先将4.3g实施例XVII-1的化合物加入到100ml甲醇中。逐滴加入10ml亚硫酸氯,并将混合物在0℃下搅拌30分钟且在70℃下搅拌24小时。然后将混合物冷却至5℃并将沉淀物抽滤出。用旋转蒸发仪将溶液浓缩并用甲基叔丁基醚将残留物结

晶。

[1842] 收率:5.2g定量,仍含有盐

[1843] ^1H NMR(400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta=1.97\text{--}2.33(\text{m}, 6\text{H}), 2.14\text{--}2.17(\text{dm}, 2\text{H}), 3.78(\text{s}, 3\text{H}, \text{CO}_2\text{CH}_3), 9.00(\text{br}, 3\text{H}, \text{NH}_3^+)\text{ppm}$ 。

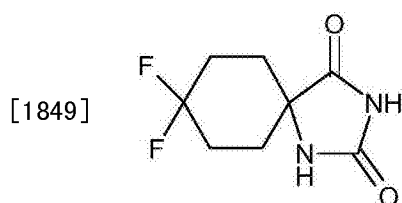
[1844] 实施例XVII-1



[1846] 在氮气下,将4.1g实施例XVIII-1的化合物悬浮在100ml30%浓度 的KOH中,并且将混合物回流搅拌过夜。

[1847] 用旋转蒸发器将混合物浓缩至原体积的约25%,并且在0-10℃下用浓盐酸将其调节至pH5.5。使用旋转蒸发器将溶液浓缩并干燥。残留物(4.3g)直接酯化为XVI-1。

[1848] 实施例XVIII-1



[1850] 首先将碳酸铵(33g)和氰化钠(3.5g)加入100ml水中。在室温下开始滴加7.7g4,4'-二氟环己烷酮并且在55℃-60℃下将该反应混合物搅拌24小时,然后在0-5℃下搅拌2小时,抽滤出沉淀,用少量冰水洗涤并干燥。

[1851] 收率:10.1g(理论值的88%)

[1852] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): $\delta=1.77\text{--}1.84(\text{m}, 2\text{H}), 1.93\text{--}2.09(\text{m}, 4\text{H}), 2.17\text{--}2.28(\text{m}, 2\text{H})\text{ppm}$ 。

[1853] 用途实施例

[1854] 实施例1

[1855] 猿叶甲(Phaedon)试验(PHAECO喷雾处理)

[1856] 溶剂:78.0重量份的丙酮

[1857] 1.5重量份的二甲基甲酰胺

[1858] 乳化剂:0.5重量份的烷基芳基聚乙二醇醚

[1859] 为制备合适的活性化合物制剂,将1重量份活性化合物与所述量的溶剂和乳化剂混合,并将该浓缩液用含乳化剂的水稀释至所需浓度。将大白菜(*Brassica pekinensis*)的圆叶片用所需浓度的活性化合物制剂进行喷雾,并在干燥后,接种辣根猿叶甲(*Phaedon cochleariae*)的幼虫。

[1860] 7天之后,确定以%计的效力。100%意指所有的甲虫幼虫被杀死,0%意指没有甲虫幼虫被杀死。

[1861] 本试验中,例如,以下制备实施例的化合物在500g/ha的施用率下显示出100%的效力: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。

[1862] 实施例2

[1863] 草地贪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)试验(SPODFR喷雾处理)

[1864] 溶剂:78.0重量份的丙酮

[1865] 1.5重量份的二甲基甲酰胺

[1866] 乳化剂:0.5重量份的烷基芳基聚乙二醇醚

[1867] 为制备合适的活性化合物制剂,将1重量份活性化合物与所述量的溶剂和乳化剂混合,并将该浓缩液用含乳化剂的水稀释至所需浓度。将玉米(*Zea mays*)的圆叶片用所需浓度的活性化合物制剂喷雾,并在其干燥之后,接种草地贪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)的幼虫。

[1868] 7天之后,确定以%计的效力。100%意指所有幼虫被杀死,0%意指没有幼虫被杀死。

[1869] 本试验中,例如,以下制备实施例的化合物在500g/ha的施用率下显示出83%的效力:I-1-a-1、I-2-b-1

[1870] 本试验中,例如,以下制备实施例的化合物在500g/ha的施用率下显示出100%的效力: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。

[1871] 实施例3

[1872] 桃蚜(*Myzus*)试验(MYZUPE喷雾处理)

[1873] 溶剂:78重量份的丙酮

[1874] 1.5重量份的二甲基甲酰胺

[1875] 乳化剂:0.5重量份的烷基芳基聚乙二醇醚

[1876] 为制备合适的活性化合物制剂,将1重量份活性化合物与所述量的溶剂和乳化剂混合,并将该浓缩液用含乳化剂的水稀释至所需浓度。将被所有阶段的桃蚜(*Myzus persicae*)侵染的大白菜(*Brassica pekinensis*)的圆叶片用所需浓度的活性化合物制剂进行喷雾。

[1877] 6天之后,确定以%计的效力。100%意指所有的蚜虫被消灭;0%意指没有蚜虫被消灭。

[1878] 本试验中,例如,以下制备实施例的化合物在500g/ha的施用率下显示出90%的效力:I-1-a-3、I-1-a-4、I-1-a-16、I-1-c-1、I-2-a-3。

[1879] 本试验中,例如,以下制备实施例的化合物在500g/ha的施用率下显示出100%的效力: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。

[1880] 实施例4

[1881] 叶螨属(*Tetranychus*)试验,OP抗性(TETRUR喷雾处理)

[1882] 溶剂:78.0重量份的丙酮

[1883] 1.5重量份的二甲基甲酰胺

[1884] 乳化剂:0.5重量份的烷基芳基聚乙二醇醚

[1885] 为制备合适的活性化合物制剂,将1重量份活性化合物与所述量的溶剂和乳化剂混合,并将该浓缩液用含乳化剂的水稀释至所需浓度。将被所有阶段的二斑叶螨(*Tetranychus urticae*)侵染的菜豆(*Phaseolus vulgaris*)的圆叶片用所需浓度的活性化合物制剂进行喷雾。

[1886] 6天之后,确定以%计的效力。100%意指所有的叶螨被杀死;0%意指没有叶螨被杀死。

[1887] 本试验中,例如,以下制备实施例的化合物在500g/ha的施用率下显示出100%的效力:I-1-a-2、I-1-a-12、I-2-a-2。

[1888] 本试验中,例如,以下制备实施例的化合物在100g/ha的施用率下显示出90%的效力:I-1-a-4、I-1-a-10、I-1-a-13、I-1-a-15、I-1-a-16。

[1889] 本试验中,例如,以下制备实施例的化合物在100g/ha的施用率下显示出100%的效力: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。

[1890] 实施例5:

[1891] 南方根结线虫(*Meloidogyne incognita*)试验(MELGIN)

[1892] 溶剂:125重量份的丙酮

[1893] 为制备合适的活性化合物制剂,将1重量份活性化合物与所述量的溶剂和乳化剂混合,并将该浓缩液用水稀释至所需浓度。容器内填充有沙、活性化合物溶液、南方根结线虫的卵/幼虫悬浮液和莴苣种子。莴苣种子发芽且植物生长。在根部形成虫瘿(gall)。14天之后,通过形成的虫瘿确定以%计的杀线虫效力。100%意指没有发现虫瘿;0%意指在经处理的植物上的虫瘿数量相当于未处理的对照组上的数量。

[1894] 本试验中,例如,以下制备实施例的化合物在20ppm的施用率下显示出100%的效力:I-1-a-2、I-1-a-10。

[1895] 实施例6

[1896] 铜绿蝇(*Lucilia cuprina*)试验(LUCICU)

[1897] 溶剂:二甲基亚砷

[1898] 为制备合适的活性化合物制剂,将10mg活性化合物与0.5ml二甲基亚砷混合,并将该浓缩液用水稀释至所需浓度。将含用所需浓度的活性化合物制剂处理过的马肉的容器接种约20只铜绿蝇(*Lucilia cuprina*)幼虫。

[1899] 2天后,确定以100%计的杀灭率。100%意指所有的幼虫被杀死;0%意指没有幼虫被杀死。

[1900] 本试验中,例如,以下制备实施例的化合物在100ppm的施用率下显示出100%的效力:I-1-a-2

[1901] 实施例7

[1902] 微小牛蜱(*Boophilus microplus*)试验(BOOPMI注射)

[1903] 溶剂:二甲基亚砷

[1904] 为制备合适的活性化合物制剂,将10mg活性化合物与0.5ml溶剂混合,并将该浓缩液用溶剂稀释至所需浓度。将活性化合物的溶液注入微小牛蜱(*Boophilus microplus*)的腹部并将该动物转移至圆盘中并储存于恒温室(climatized room)中。以受精卵的状态评估活性。

[1905] 7天后,确定以%计的效力。100%意指蜱虫未产出任何受精卵。

[1906] 本试验中,例如,以下制备实施例的化合物在20 μ g/只动物的施用率下显示出80%的效力:I-1-a-2

[1907] 实施例8

[1908] 1. 苗前的除草作用

[1909] 将单子叶及双子叶杂草植物和作物植物的种子放入木质纤维盆中的砂壤土中,并用土覆盖。然后在配制成可湿性粉剂(WP)形式的测试化合物中添加0.2%润湿剂,将其以水性悬浮液的形式、用600l/ha(经换算)的水施用率、以不同剂量施用于覆盖土的表面。

[1910] 处理之后,将盆放置在温室中并保持在对该测试植物而言良好的生长条件下。在约3周的试验时期之后,通过与未处理的对照组进行比较,进行对测试植株的损害的视觉评估(除草活性以百分比计:100%活性=植株已死亡,0%活性=与对照植株类似)。

[1911] 除以上提及的化合物外,以下化合物在通过苗前法以320g/ha活性成分施用时显示出抵抗大穗看麦娘(*Alopecurus myosuroides*)、稗草(*Echinochloa crus-galli*)、多花黑麦草(*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。

[1912] 2. 苗后的除草作用

[1913] 将单子叶及双子叶杂草和作物植物的种子放入木质纤维盆中的砂壤土中,用土覆盖,并在温室中在良好的生长条件下培育。播种之后2-3周,在一叶期对测试植株进行处理。然后,在配制成可湿性粉剂(WP)的测试化合物中添加0.2%的润湿剂,用600l/ha(经换算)的水施用率、将其以不同剂量喷雾至植物的绿色部位。将该测试植株在温室中在最佳生长条件下保持约3周后,与未处理的对照组进行比较,对所述制剂的活性进行视觉评估(除草活性以百分比计:100%活性=植株已死亡,0%活性=与对照植株类似)。

[1914] 除以上提及的化合物外,以下化合物在通过苗后法以80g/ha施用时显示出抵抗大穗看麦娘、稗草、多花黑麦草和狗尾草的90-100%的活性:I-1-a-1、I-1-a-8、I-1-a-11、I-1-c-1。

[1915] 除以上提及的化合物外,以下化合物在通过苗后法以80g/ha施用时显示出抵抗稗草、多花黑麦草和狗尾草的90-100%的活性:I-1-a-3、I-1-a-4、I-1-a-9。

[1916] 实施例9:对比试验

[1917] 猿叶甲试验(PHAECO喷雾处理)

[1918] 溶剂:78.0重量份的丙酮

[1919] 1.5重量份的二甲基甲酰胺

[1920] 乳化剂:0.5重量份的烷基芳基聚乙二醇醚

[1921] 为制备合适的活性化合物制剂,将1重量份活性化合物与所述量的溶剂和乳化剂混合,并将该浓缩液用含乳化剂的水稀释至所需浓度。

[1922] 将大白菜(*Brassica pekinensis*)的圆叶片用所需浓度的活性化合物制剂进行喷雾,并在干燥之后,为其接种辣根猿叶甲(*Phaedon cochleariae*)的幼虫。

[1923] 在需要的时间段之后,确定以%计的活性。100%意指所有的甲虫幼虫被杀死,0%意指没有甲虫幼虫被杀死。

[1924] 本试验中,例如,以下制备实施例的化合物显示出优于现有技术的效力:见下表

[1925] 桃蚜试验(MYZUPE喷雾处理)

[1926] 溶剂:78重量份的丙酮

[1927] 1.5重量份的二甲基甲酰胺

[1928] 乳化剂:0.5重量份的烷基芳基聚乙二醇醚

[1929] 为制备合适的活性化合物制剂,将1重量份活性化合物与所述量的溶剂和乳化剂混合,并将该浓缩液用含乳化剂的水稀释至所需浓度。

[1930] 将被所有阶段的桃蚜(*Myzus persicae*)侵染的大白菜(*Brassica pekinensis*)的圆叶片用所需浓度的活性化合物制剂进行喷雾。

[1931] 在需要的时间段之后,确定以%计的活性。100%意指所有的蚜虫被消灭;0%意指没有蚜虫被消灭。

[1932] 本试验中,例如,以下制备实施例的化合物显示出优于现有技术的效力:见下表

[1933] 叶螨属试验,OP抗性(TETRUR喷雾处理)

[1934] 溶剂:78.0重量份的丙酮

[1935] 1.5重量份的二甲基甲酰胺

[1936] 乳化剂:0.5重量份的烷基芳基聚乙二醇醚

[1937] 为制备合适的活性化合物制剂,将1重量份活性化合物与所述量的溶剂和乳化剂混合,并将该浓液用含乳化剂的水稀释至所需浓度。

[1938] 将被所有阶段的二斑叶螨(*Tetranychus urticae*)侵染的菜豆(*Phaseolus vulgaris*)的圆叶片用所需浓度的活性化合物制剂进行喷雾。

[1939] 在需要的时间段之后,确定以%计的活性。100%意指所有的叶螨被杀死;0%意指没有叶螨被杀死。

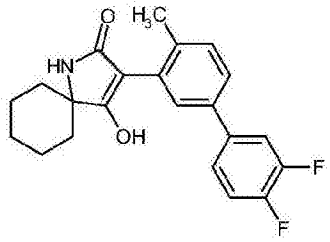
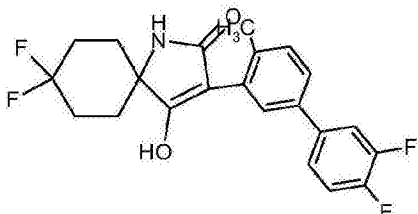
[1940] 本试验中,例如,以下制备实施例的化合物显示出优于现有技术的效力:见下表

[1941] 表

[1942]

	结构		浓度	%活性 d (天)
--	----	--	----	--------------

[1943]

现有技术 WO2008/067911 表 1		PHAECOM	20 g/ha	0	7d
		YZUPE	20 g/ha	0	6d
		TETRUR	20 g/ha	0	6d
本发明的 I-a-15		PHAECOM	20 g/ha	67	7d
		YZUPE	20 g/ha	100	6d
		TETRUR	20 g/ha	90	6d

[1944] 附图:

[1945] 图1:在肿瘤组织和相应的正常组织中的ACC1表达

[1946] 1:健康乳房组织(2个样本)

- [1947] 2: 乳房肿瘤组织(26个样本)
- [1948] 3: 健康结肠组织(30个样本)
- [1949] 4: 结肠肿瘤组织(71个样本)
- [1950] 5: 健康肺组织(27个样本)
- [1951] 6: 肺肿瘤组织(40个样本)
- [1952] 7: 健康胰腺组织(22个样本)
- [1953] 8: 胰腺肿瘤组织(19个样本)

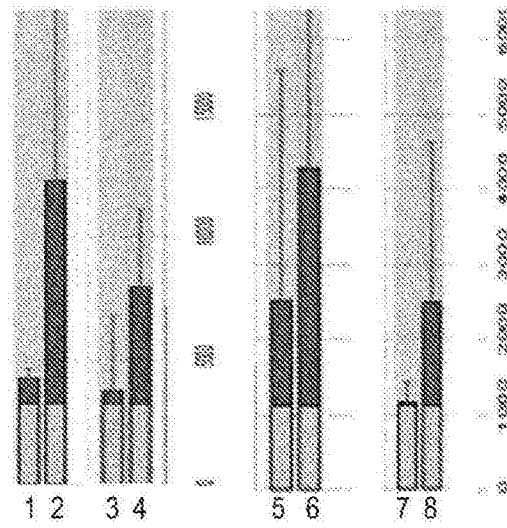


图1