



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113631549 B

(45) 授权公告日 2025.01.17

(21) 申请号 202080025377.6

(22) 申请日 2020.03.27

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113631549 A

(43) 申请公布日 2021.11.09

(30) 优先权数据

19166323.6 2019.03.29 EP

19204721.5 2019.10.22 EP

20151657.2 2020.01.14 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.09.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/058701 2020.03.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/201079 EN 2020.10.08

(73) 专利权人 先正达农作物保护股份公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 J·H·沙特泽 A·埃德蒙兹

J·D·H·加格尼佩恩

R·G·哈尔 A·珍格纳特

A·柯勒斯克里格 C·勒夏普兰

S·帕尔韦 M·费德特

T·皮特纳 S·伦德勒

C·C·斯卡布罗

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 徐达

(51) Int.Cl.

G07D 401/04 (2006.01)

G07D 401/14 (2006.01)

G07D 403/04 (2006.01)

A01N 43/60 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 109311841 A, 2019.02.05

审查员 韩文

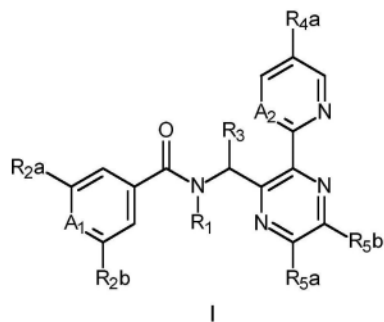
权利要求书2页 说明书151页

(54) 发明名称

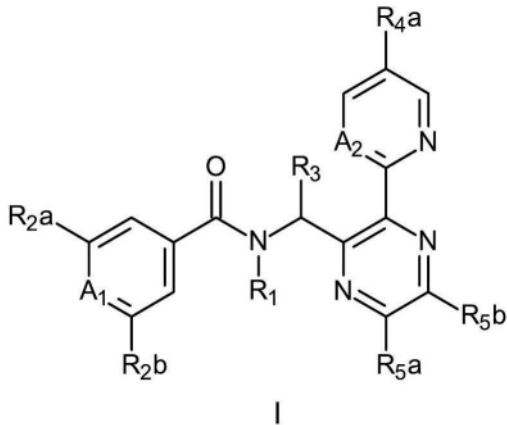
杀有害生物活性的二嗪-酰胺化合物

(57) 摘要

具有式I(1)的化合物,其中取代基如权利要求1所定义,以及那些化合物的农用化学上可接受的盐、立体异构体、对映异构体、互变异构体和N-氧化物可以用作杀昆虫剂。



1. 一种具有式I的化合物



其中

R_1 是氢、甲基、乙基、正丙基、异丁基、环丙基甲基或 $HC\equiv CCH_2-$;

A_1 是N或C- R_{2c} ;

R_{2c} 是H、卤素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 烷氧基、或 C_1-C_3 卤代烷氧基;

R_{2a} 是 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 环烷氧基、被一至三个独立地选自 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 烷氧基、氰基、和卤素的取代基取代的 C_3-C_6 环烷基、被一至三个独立地选自 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、氰基、和卤素的取代基取代的 C_3-C_6 环烷氧基、 C_3-C_6 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基 C_1-C_4 烷氧基、被一至五个独立地选自 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 烷氧基、氰基、和卤素的取代基取代的 C_3-C_6 环烷基 C_1-C_4 烷基、被一至五个独立地选自 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、氰基、和卤素的取代基取代的 C_3-C_6 环烷基 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_5 氰基烷基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、 C_1-C_4 卤代烷基磺酰基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、或 C_1-C_4 卤代烷基亚磺酰基;

R_{2b} 是H、卤素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 卤代烷硫基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 卤代烷氧基、 SF_5 、或CN;

R_3 是甲基;

A_2 是CR_{4b}或N;

R_{4b} 是氢或卤素;

R_{4a} 是氰基、或 C_1-C_3 卤代烷氧基;

R_{5a} 和 R_{5b} 彼此独立地选自氢、卤素和甲基;或所述具有式I的化合物的农用化学上可接受的盐、立体异构体、对映异构体和互变异构体。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中, A_1 是N。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中, A_1 是C- R_{2c} ,其中 R_{2c} 是氢或卤素。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中, R_{2a} 是 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 环烷氧基、被一至三个独立地选自 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 烷氧基、氰基、和卤素的取代基取代的 C_3-C_6 环烷基、被一至五个独立地选自卤素和 C_1-C_3 卤代烷基的取代基取代的 C_3-C_6 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_5 氰基烷基、 C_3-C_6 环烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷基磺酰基或 C_1-C_4 卤代烷基亚磺酰基。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中, R_{2b} 是卤素、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 卤代烷硫基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 卤代烷氧基、或CN。

6. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中, R_{4a} 是氰基、或 C_1-C_3 氟烷氧基。

7. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中, A_2 是N。

8. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中, A_2 是CH。

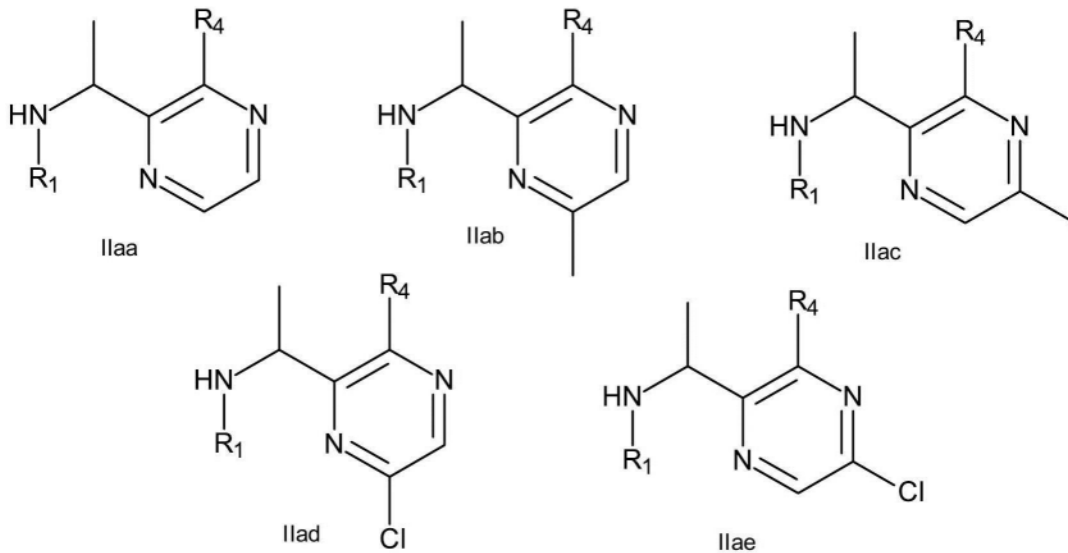
9. 一种组合物,所述组合物包含如权利要求1至3中任一项所定义的化合物、一种或多种助剂和稀释剂、以及任选地一种或多种其他活性成分。

10. 防治和控制昆虫、螨类、线虫或软体动物的非治疗目的的方法,所述方法包括向有害生物、有害生物的场所、或易受有害生物攻击的植物施用杀昆虫、杀螨、杀线虫或杀软体动物有效量的如权利要求1至3中任一项所定义的化合物或如权利要求9所定义的组合物。

11. 用于保护植物繁殖材料免受昆虫、螨类、线虫或软体动物的攻击的方法,所述方法包括用有效量的如权利要求1至3中任一项所定义的化合物或如权利要求9所定义的组合物处理所述繁殖材料或所述繁殖材料所种植的场地。

12. 如权利要求1至3中任一项所定义的化合物或如权利要求9所定义的组合物用于制备药物的用途,所述药物用于控制有需要的动物体内或体表的寄生虫。

13. 一种具有式IIaa至IIae的化合物



其中 R_1 如权利要求1所定义,并且 R_4 是如权利要求1的式I中的含有 A_2 和取代基 R_{4a} 的环状基团,其中 A_2 和 R_{4a} 如权利要求1、6、7和8中任一项所定义。

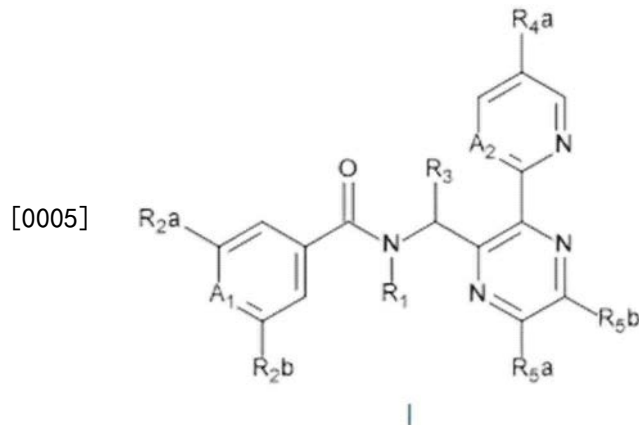
杀有害生物活性的二嗪-酰胺化合物

[0001] 本发明涉及杀有害生物活性、特别是杀昆虫活性的二嗪-酰胺化合物,其制备方法,包含这些化合物的组合物,以及其用于控制动物有害生物(包括节肢动物并且特别是昆虫或蜱螨目的代表)的用途。

[0002] WO 2017192385描述了某些杂芳基-1,2,4-三唑和杂芳基-四唑化合物,用于控制动物(如哺乳动物和非哺乳动物)中的体外寄生虫。

[0003] 现已发现新颖的杀有害生物活性的二嗪酰胺化合物。

[0004] 因此,在第一方面,本发明涉及一种具有式I的化合物



[0006] 其中

[0007] R_1 是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、氨基羰基 C_1 - C_6 烷基、羟基羰基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 硝基烷基、三甲基硅烷 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 卤代烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 卤代炔基、 C_3 - C_4 环烷基 C_1 - C_2 烷基-、其中 C_3 - C_4 环烷基基团被1或2个卤原子取代的 C_3 - C_4 环烷基 C_1 - C_2 烷基-、氧杂环丁烷-3-基- CH_2 -、苄基或被卤代或 C_1 - C_6 卤代烷基取代的苄基；

[0008] A_1 是N或C- R_{2c} ；

[0009] R_{2c} 是H、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、或 C_1 - C_3 卤代烷氧基；

[0010] R_{2a} 是 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 环烷氧基、被一至三个独立地选自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、氰基、和卤素的取代基取代的 C_3 - C_6 环烷基、被一至三个独立地选自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、氰基、和卤素的取代基取代的 C_3 - C_6 环烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基 C_1 - C_4 烷氧基、被一至五个独立地选自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、氰基、和卤素的取代基取代的 C_3 - C_6 环烷基 C_1 - C_4 烷基、被一至五个独立地选自 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、氰基、和卤素的取代基取代的 C_3 - C_6 环烷基 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_5 氰基烷基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基、 C_1 - C_4 卤代烷基磺酰基、 C_1 - C_4 烷基亚磺酰基、或 C_1 - C_4 卤代烷基亚磺酰基；

[0011] R_{2b} 是H、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 卤代烷硫基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 卤代烷氧基、 SF_5 、或CN；

[0012] R_3 是 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 卤代烷基；

[0013] A_2 是 CR_{4b} 或N；

[0014] R_{4b} 是氢、或卤素；

[0015] R_{4a} 是氰基、或 C_1 - C_3 卤代烷氧基；

[0016] R_{5a} 和 R_{5b} 彼此独立地选自氢、卤素、CN、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_3 - C_4 环烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、和 C_1 - C_3 卤代烷氧基；或所述具有式I的化合物的农用化学上可接受的盐、立体异构体、对映异构体、互变异构体和N-氧化物。

[0017] 具有至少一个碱性中心的具有式I的化合物可以例如与以下形成例如酸加成盐：强无机酸（如矿物酸，例如高氯酸、硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸或氢卤酸），强有机羧酸（如未取代的或例如被卤素取代的 C_1 - C_4 烷羧酸，例如乙酸，如饱和或不饱和的二羧酸，例如草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸或邻苯二甲酸，如羟基羧酸，例如抗坏血酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸，或如苯甲酸），或有机磺酸（如未取代的或例如被卤素取代的 C_1 - C_4 烷磺酸或芳基磺酸，例如甲烷磺酸或对甲苯磺酸）。具有至少一个酸性基团的具有式I的化合物可以例如与碱形成盐，例如矿物盐，如碱金属或碱土金属盐，例如钠盐、钾盐或镁盐；或与氨或有机胺（如吗啉，哌啶，吡咯烷，单、二或三低级烷基胺，例如乙胺、二乙胺、三乙胺或二甲氨基胺，或单、二或三羟基低级烷基胺，例如单乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺）形成盐。

[0018] 在每种情况下，根据本发明的具有式I的化合物是呈游离形式、氧化形式如N-氧化物、或盐形式（例如农艺学上可用的盐形式）。

[0019] N-氧化物是叔胺的氧化形式或含氮杂芳族化合物的氧化形式。例如在A. Albin和S. Pietra的书“Heterocyclic N-oxides [杂环N-氧化物]”，CRC Press [CRC出版社]，Boca Raton [波卡拉顿] 1991中描述了它们。

[0020] 根据本发明的具有式I的化合物还包括在盐形成期间可能形成的水合物。

[0021] 如本文所用，术语“ C_1 - C_n 烷基”是指具有1至n个碳原子、经由任一碳原子附接的饱和直链或支链烃基，例如以下基团中的任一种：甲基、乙基、正丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、或1-乙基-2-甲基丙基。

[0022] 如本文所用，术语“ C_1 - C_n 卤代烷基”是指具有1至n个碳原子、经由任一碳原子附接的直链或支链饱和烷基（如上提及的），其中这些基团中的一些或全部氢原子可以被氟、氯、溴和/或碘替代，即，例如以下中的任一种：氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、二氯氟甲基、氯二氟甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、五氟乙基、2-氟丙基、3-氟丙基、2,2-二氟丙基、2,3-二氟丙基、2-氯丙基、3-氯丙基、2,3-二氯丙基、2-溴丙基、3-溴丙基、3,3,3-三氟丙基、3,3,3-三氯丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、七氟丙基、1-(氟甲基)-2-氟乙基、1-(氯甲基)-2-氯乙基、1-(溴甲基)-2-溴乙基、4-氟丁基、4-氯丁基、4-溴丁基或九氟丁基。因此，术语“ C_1 - C_2 氟烷基”将是指携带1、2、3、4、或5个氟原子的 C_1 - C_2 烷基，例如以下中的任一种：二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2-四氟乙基或五氟乙基。

[0023] 如本文所用，术语“ C_1 - C_n 烷氧基”是指具有1至n个碳原子的直链或支链饱和烷基（如上提及的），该饱和烷基经由氧原子附接，即，例如以下基团中的任一种：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基、正丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基或1,1-二甲基乙氧基。

基。如本文所用,术语“卤代 C_1-C_n 烷氧基”是指 C_1-C_n 烷氧基,其中烷基上的一个或多个氢原子被相同或不同的一个或多个卤原子替代-实例包括三氟甲氧基、2-氟乙氧基、3-氟丙氧基、3,3,3-三氟丙氧基、4-氯丁氧基。

[0024] 如本文所用,术语“ C_1-C_n 氰基烷基”是指具有1至n个碳原子的直链或支链饱和 C_1-C_n 烷基(如上提及的),其中这些基团中的氢原子之一被氰基基团替代:例如氰基甲基、2-氰基乙基、2-氰基丙基、3-氰基丙基、1-(氰基甲基)-2-乙基、1-(甲基)-2-氰基乙基、4-氰基丁基等。

[0025] 如本文所用,术语“ C_3-C_n 环烷基”是指3至n元环烷基基团,如环丙烷、环丁烷、环戊烷和环己烷。术语“ C_3-C_n 环烷氧基”是指环烷基基团(如上提及的),这些环烷基基团经由氧原子附接至分子的剩余部分。

[0026] 如本文所用,术语“ C_3-C_n 环烷基- C_1-C_n 烷基-”是指具有1至n烷基基团的3至n元环烷基基团,该烷基基团连接至分子的剩余部分。在实例中, C_3-C_4 环烷基- C_1-C_2 烷基-基团是取代的,该一个或多个取代基可以在环烷基基团或烷基部分上。术语“ C_3-C_n 环烷基- C_1-C_n 烷氧基-”是指环烷基-烷基取代基的烷基基团连接至氧原子,该氧原子形成与分子的剩余部分的附接。

[0027] 如本文所用,术语“氨基羰基 C_1-C_n 烷基”是指烷基,其中基团中的氢原子之一被CONH₂基团替代。

[0028] 如本文所用,术语“羧基羰基 C_1-C_n 烷基”是指烷基,其中基团中的氢原子之一被COOH基团替代。

[0029] 如本文所用,术语“ C_1-C_n 硝基烷基”是指烷基,其中基团中的氢原子之一被NO₂基团替代。

[0030] 如本文所用,术语“ C_1-C_n 卤代烷硫基”是指通过硫原子连接的 C_1-C_3 卤代烷基部分。

[0031] 如本文所用,术语“三甲基硅烷 C_1-C_n 烷基”是指烷基,其中基团中的氢原子之一被-Si(CH₃)₃基团替代。

[0032] 如本文所用,术语“ C_2-C_n 烯基”是指具有从2至n个碳原子和一或两个双键的直链或支链烯基链,例如乙烯基、丙-1-烯基、丁-2-烯基。

[0033] 如本文所用,术语“ C_2-C_n 卤代烯基”是指被一个或多个可以相同或不同的卤原子取代的 C_2-C_n 烯基部分。

[0034] 如本文所用,术语“ C_2-C_n 炔基”是指具有从2至n个碳原子和一个三键的直链或支链炔基链,例如乙炔基、丙-2-炔基、丁-3-炔基。

[0035] 如本文所用,术语“ C_2-C_n 卤代炔基”是指被一个或多个可以相同或不同的卤原子取代的 C_2-C_n 炔基部分。

[0036] 卤素通常是氟、氯、溴或碘。这也相应地适用于与其他含义组合的卤素,如卤代烷基。

[0037] 如本文所用,术语“控制”是指减少有害生物的数量,消除有害生物和/或防止进一步的有害生物损害,从而减少对植物或植物衍生产品的损害。

[0038] 如本文例如在K-1和L-1中使用的交错线表示与化合物的剩余部分的连接/附接点。

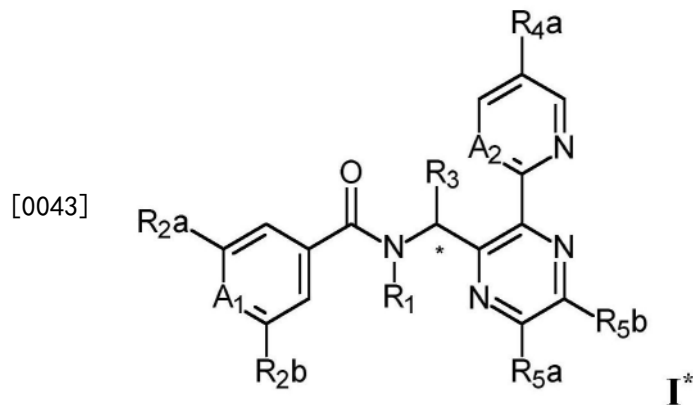
[0039] 如本文所用,术语“有害生物”是指在农业、园艺、林业、植物来源的产品(如果实、

谷物和木材)的储存中发现的昆虫和软体动物;以及那些与人造结构损坏有关的有害生物。术语有害生物包括有害生物生命周期的所有阶段。

[0040] 如本文所用,术语“有效量”是指在单次或多次施用后提供所希望效果的化合物、或其盐的量。

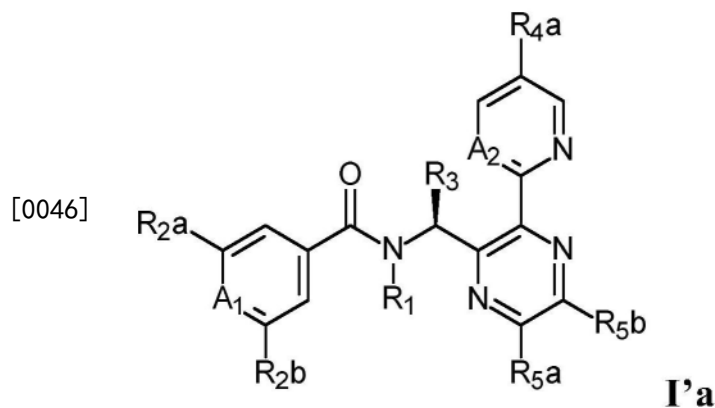
[0041] 本领域技术人员通过使用已知技术并通过观察在类似情况下获得的结果容易确定有效量。在确定有效量时,考虑了许多因素,这些因素包括但不限于:有待应用的植物或衍生产品的类型;有待控制的有害生物及其生命周期;施用的特定化合物;施用类型;以及其他相关情况。

[0042] 如本领域普通技术人员将理解的,具有式I的化合物含有立体中心,该立体中心在下面的结构中用星号指示:



[0044] 其中 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{5b} 、 A_1 和 A_2 如第一方面中所定义的。

[0045] 本发明涵盖外消旋体和单独的对映异构体两者。具有优选立体化学的化合物如下所述。



[0047] 本发明的特别优选的化合物是具有式I' a的化合物:

[0048] 其中 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{5b} 、 A_1 和 A_2 如第一方面中所定义的,以及具有式(I' a)的化合物的立体异构体、对映异构体、互变异构体和N-氧化物,及其农用化学上可接受的盐。

[0049] 如本文所用,术语“任选取代的”意指所提及的基团是未取代的或者被指定取代基取代,例如“ C_3 - C_4 环烷基任选地被1或2个卤原子取代”意指 C_3 - C_4 环烷基、被1个卤原子取代的 C_3 - C_4 环烷基和被2个卤原子取代的 C_3 - C_4 环烷基。

[0050] 如下所述,提供了根据本发明的实施例。

[0051] 在本发明的每个方面的实施例中, A_1 是

[0052] A.N;或者

[0053] B.C-R_{2c},其中R_{2c}是氢或卤素(如Cl、F、Br或I);优选氢。

[0054] 在本发明的每个方面的实施例中,R_{2a}是

[0055] A.C₃-C₆环烷基,C₃-C₆环烷氧基,被一至三个独立地选自C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₁-C₃烷氧基、氰基、和卤素的取代基取代的C₃-C₆环烷基,被一至五个独立地选自卤素和C₁-C₃卤代烷基的取代基取代的C₃-C₆环烷基C₁-C₄烷基,C₁-C₅氰基烷基,C₃-C₆环烷氧基,C₁-C₄卤代烷基磺酰基或C₁-C₄卤代烷基亚磺酰基;或者

[0056] B.C₃-C₄环烷基,C₃-C₄环烷氧基,被一至三个独立地选自C₁-C₂烷基、C₁-C₂卤代烷基、C₁-C₂烷氧基、氰基、和卤素的取代基取代的C₃-C₄环烷基,被一至五个独立地选自卤素和C₁-C₃卤代烷基的取代基取代的C₃-C₄环烷基C₁-C₂烷基,C₁-C₃氰基烷基,C₃-C₄环烷氧基,C₁-C₃卤代烷基磺酰基或C₁-C₃卤代烷基亚磺酰基;或者

[0057] C.环丙基,被一至三个独立地选自甲基、三氟甲基、甲氧基、氰基、氟和氯的取代基取代的环丙基,被一至五个氟取代基取代的环丙基甲基,C₁-C₃氰基烷基,环丙氧基,三氟甲基磺酰基或三氟甲基亚磺酰基;或者

[0058] D.环丙基,被一至三个独立地选自甲基、三氟甲基、甲氧基、氰基、氟和氯的取代基取代的环丙基,在甲基部分上被一或两个氟取代基取代的环丙基甲基,C₁-C₃氰基烷基,三氟甲基磺酰基或三氟甲基亚磺酰基;或者

[0059] E.环丙基,被一至三个独立地选自三氟甲基、甲氧基、氰基、氟和氯的取代基取代的环丙基,在甲基部分上被一或两个氟取代基取代的环丙基甲基,C₁-C₃氰基烷基,三氟甲基磺酰基。

[0060] 在本发明的每个方面的实施例中,R_{2b}是

[0061] A.卤素、C₁-C₃卤代烷基、C₁-C₃卤代烷硫基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃卤代烷氧基、或CN;或者

[0062] B.卤素、C₁-C₃卤代烷基、或C₁-C₃卤代烷氧基;或者

[0063] C.氯、氟、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基;或者

[0064] D.二氟甲基或三氟甲基。

[0065] 在本发明的每个方面的实施例中,R₁是

[0066] A.氢、甲基、乙基、正丙基、异丁基、环丙基甲基或HCH≡CCH₂-;或者

[0067] B.氢、甲基、或环丙基甲基;或者

[0068] C.氢。

[0069] 在本发明的每个方面的实施例中,R₃是

[0070] A.C₁-C₃烷基或C₁-C₃卤代烷基;或者

[0071] B.甲基。

[0072] 在本发明的每个方面的实施例中,A₂是

[0073] A.N;或者

[0074] B.C-R_{4b},其中R_{4b}是氢或卤素(如Cl、F、Br和I);优选地R_{4b}是氢。

[0075] 在本发明的每个方面的实施例中,R_{4a}是

[0076] A.氰基、或C₁-C₃氟烷氧基;或者

[0077] B.氰基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、或2,2-二氟乙氧基。

[0078] 在本发明的每个方面的实施例中, R_{5a} 和 R_{5b} 彼此独立地选自

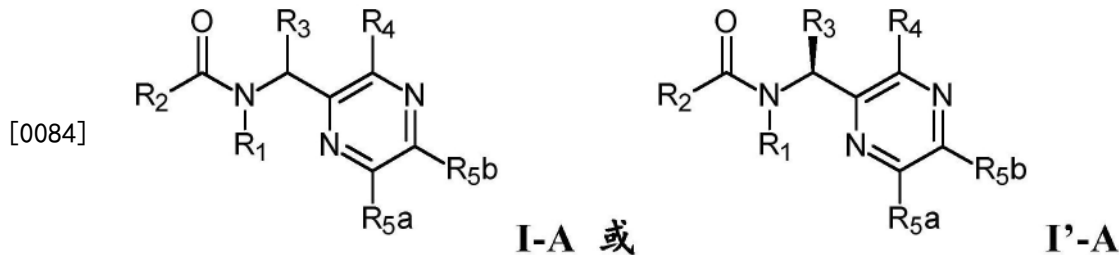
[0079] A. 氢、卤素、 C_1 - C_3 烷基、和 C_1 - C_3 烷氧基;

[0080] B. 选自氢、溴、氯、甲基、甲氧基; 或者

[0081] C. 氢。

[0082] 因此, 本发明使得可获得以所有组合/每种排列具有如上所定义的取代基 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{5b} 、 A_1 和 A_2 的具有式 I 的化合物。因此, 例如使得可获得具有式 I 的化合物, 其中 A_1 是属于第一方面的 (即 A_1 是 N 或 $C-R_{2c}$, 其中 R_{2c} 是 H、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、或 C_1 - C_3 卤代烷氧基); R_1 是实施例 B (即氢、甲基、环丙基甲基); R_{2a} 是实施例 C (即环丙基, 被一至三个独立地选自甲基、三氟甲基、氰基、氟和氯的取代基取代的环丙基, 被一至五个氟取代基取代的环丙基甲基, C_1 - C_3 氰基烷基, C_3 - C_6 环丙氧基, 三氟甲基磺酰基或三氟甲基亚磺酰基); R_{2b} 是实施例 B (即卤素、 C_1 - C_3 卤代烷基、或 C_1 - C_3 卤代烷氧基); R_3 是实施例 B (即甲基); A_2 是实施例 B (即 $C-R_{4b}$, 其中 R_{4b} 是氢或卤素 (如 Cl、F、Br 和 I); 优选地 R_{4b} 是氢); R_{4a} 是实施例 A (即氰基、或 C_1 - C_3 氟烷氧基); 并且 R_{5a} 是实施例 B (即选自氢、溴、氯、甲基、甲氧基); 并且 R_{5b} 是实施例 C (即氢)。

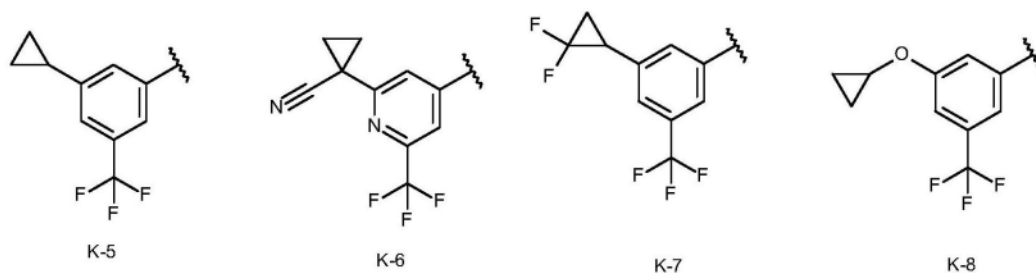
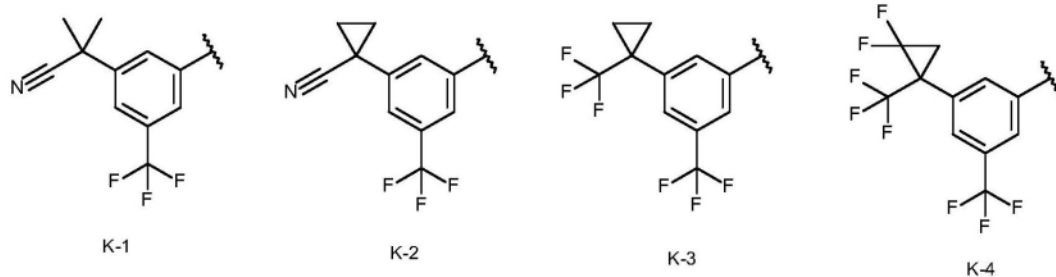
[0083] 在一个实施例中, 具有式 I 的化合物可以表示为



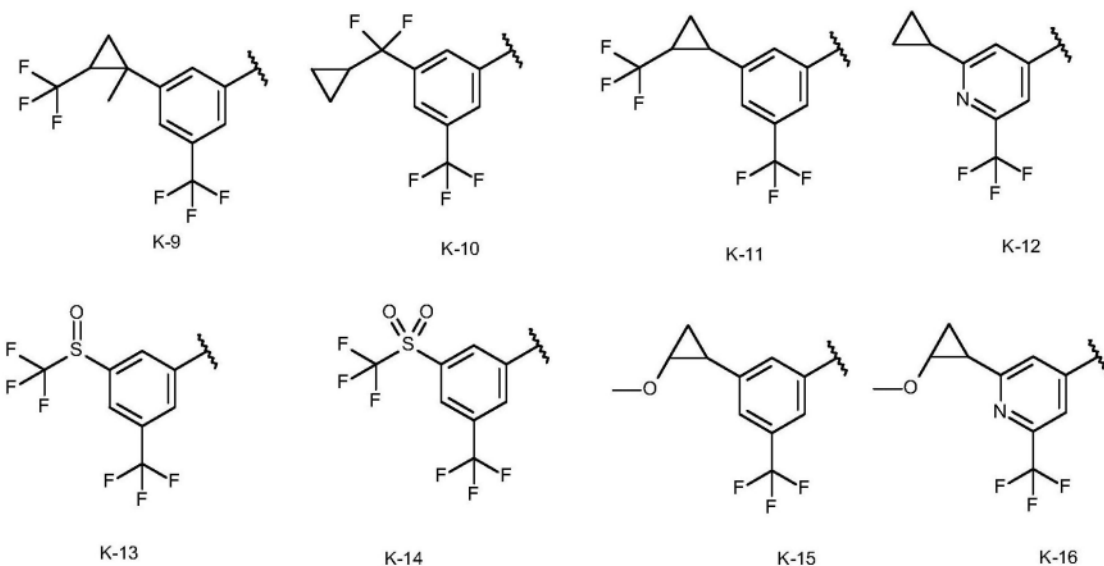
[0085] 其中 R_1 、 R_3 、 R_{5a} 、和 R_{5b} 如第一方面中所定义的, R_2 是含有如第一方面中所定义的 A_1 和取代基 R_{2a} 和 R_{2b} 的环状基团, 并且 R_4 是含有如第一方面中所定义的 A_2 和取代基 R_{4a} 的环状基团。

[0086] 在本发明的每个方面的实施例中, R_2 (含有 A_1 和取代基 R_{2a} 和 R_{2b} 的环状基团)

[0087] A. 选自 K-1 至 K-16



[0088]



[0089] B. 选自K-1、K-2、K-3、K-5、K-6、K-10、K-11、K-12、K-14、K-15和K-16；或者

[0090] C. 选自K-1、K-2、K-6、K-10、K-12、K-14、K-15和K-16；或者

[0091] D. 选自K-1、K-2、K-5、K-10、K-11、K-14、K-15和K-16；或者

[0092] E. 选自K-1、K-2、K-5、K-6、K-10、K-14、K-15和K-16；或者

[0093] F. 选自K-1、K-2、K-6、K-10、K-14、K-15和K-16；或者

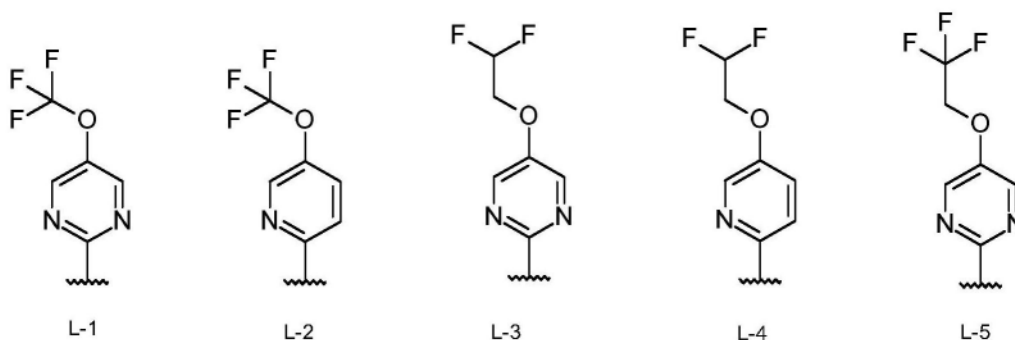
[0094] G. 选自K-2、K-6和K-10；或者

[0095] H. 选自K-5、K-10、K-14和K-15；或者

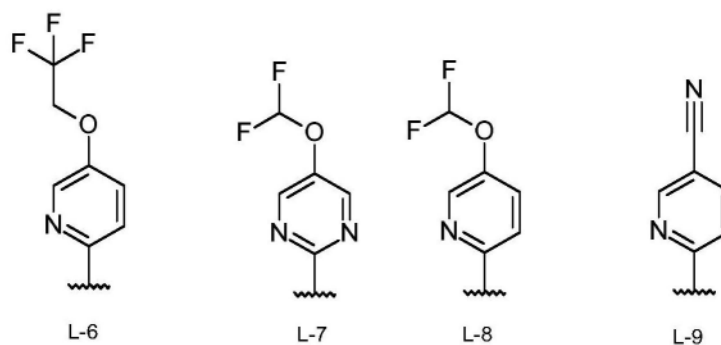
[0096] I. 选自K-2、K-6、K-14和K-15。

[0097] 在本发明的每个方面的实施例中， R_4 (含有 A_2 和取代基 R_{4a} 的环状基团)

[0098] A. 选自L-1至L-9



[0099]



[0100] B. 选自L-1、L-2、L-7、L-8、和L-9；或者

[0101] C. 选自L-3、L-5、L-6、L-7、L-8和L-9；或者

[0102] D. 选自L-5、L-7、L-8和L-9；或者

[0103] E. 选自L-3、L-5、L-7和L-9；或者

[0104] F. L-8和L-9；或者

[0105] G. L-5和L-9；或者

[0106] H. L-7或L-9；或者

[0107] I. L-1或L-9。

[0108] 在本发明的每个方面的实施例中，具有式I-A或I'-A的化合物具有作为R₁的氢、甲基、乙基、正丙基、异丁基、环丙基甲基或HCH≡CCH₂-；作为R₂的K-1至K-16之一；作为R₃的甲基；作为R₄的L-1至L-9之一；以及独立地选自氢、卤素、和甲基的R_{5a}和R_{5b}。

[0109] 在本发明的每个方面的实施例中，具有式I-A或I'-A的化合物具有作为R₁的氢、甲基、或环丙基甲基；作为R₂的K-1至K-16之一；作为R₃的甲基；作为R₄的L-1至L-9之一；以及独立地选自氢、卤素、和甲基的R_{5a}和R_{5b}。

[0110] 在本发明的每个方面的实施例中，具有式I-A或I'-A的化合物具有作为R₁的氢；作为R₂的K-1至K-16之一；作为R₃的甲基；作为R₄的L-1至L-9之一；以及独立地选自氢、卤素、和甲基的R_{5a}和R_{5b}。

[0111] 在本发明的每个方面的实施例中，具有式I-A或I'-A的化合物具有作为R₁的氢、甲基、或环丙基甲基；作为R₂的K-1、K-2、K-3、K-5、K-6、K-10、K-11、K-12、K-14、K-15和K-16之一；作为R₃的甲基；作为R₄的L-1至L-9之一；以及独立地选自氢、卤素、和甲基的R_{5a}和R_{5b}。

[0112] 在本发明的每个方面的实施例中，具有式I-A或I'-A的化合物具有作为R₁的氢、甲基、或环丙基甲基；作为R₂的K-1、K-2、K-5、K-10、K-11、K-14、K-15和K-16之一；作为R₃的甲基；作为R₄的L-1至L-9之一；以及独立地选自氢、卤素、和甲基的R_{5a}和R_{5b}。

[0113] 在本发明的每个方面的实施例中，具有式I-A或I'-A的化合物具有作为R₁的氢、甲

基、或环丙基甲基；作为 R_2 的K-1、K-2、K-5、K-10、K-11、K-14、K-15和K-16之一；作为 R_3 的甲基；作为 R_4 的L-1、L-2、L-7、L-8、和L-9之一；以及独立地选自氢、卤素、和甲基的 R_{5a} 和 R_{5b} 。

[0114] 在本发明的每个方面的实施例中，式I-A或I'-A化合物具有作为 R_1 的氢、甲基、或环丙基甲基；作为 R_2 的K-1、K-2、K-5、K-10、K-11、K-14、K-15和K-16之一；作为 R_3 的甲基；作为 R_4 的L-1、L-2、L-7、L-8、和L-9之一；以及作为 R_{5a} 和 R_{5b} 的每个氢。

[0115] 在本发明的每个方面的实施例中，具有式I-A或I'-A的化合物具有作为 R_1 的氢、甲基、或环丙基甲基；作为 R_2 的K-5、K-10、K-14和K-15之一；作为 R_3 的甲基；作为 R_4 的L-1或L-9之一；以及作为 R_{5a} 和 R_{5b} 的每个氢。

[0116] 在本发明的每个方面的实施例中，具有式I-A或I'-A的化合物具有作为 R_1 的氢、甲基、或环丙基甲基；作为 R_2 的K-1、K-2、K-6、K-10、K-12、K-14、K-15和K-16之一；作为 R_3 的甲基；作为 R_4 的L-1至L-9之一；以及独立地选自氢、卤素、和甲基的 R_{5a} 和 R_{5b} 。

[0117] 在本发明的每个方面的实施例中，具有式I-A或I'-A的化合物具有作为 R_1 的氢、甲基、或环丙基甲基；作为 R_2 的K-1、K-2、K-6、K-10、K-12、K-14、K-15和K-16之一；作为 R_3 的甲基；作为 R_4 的L-3、L-5、L-7和L-9之一；以及独立地选自氢、卤素、和甲基的 R_{5a} 和 R_{5b} 。

[0118] 在本发明的每个方面的实施例中，具有式I-A或I'-A的化合物具有作为 R_1 的氢、甲基、或环丙基甲基；作为 R_2 的K-1、K-2、K-6、K-10、K-12、K-14、K-15和K-16之一；作为 R_3 的甲基；作为 R_4 的L-3、L-5、L-7和L-9之一；以及作为 R_{5a} 和 R_{5b} 的每个氢。

[0119] 在本发明的每个方面的实施例中，具有式I-A或I'-A的化合物具有作为 R_1 的氢、甲基、或环丙基甲基；作为 R_2 的K-2、K-6、K-14和K-15之一；作为 R_3 的甲基；作为 R_4 的L-1或L-9之一；以及作为 R_{5a} 和 R_{5b} 的每个氢。

[0120] 在第二方面，本发明使得可获得一种组合物，所述组合物包含如第一方面中所定义的具有式I的化合物、一种或多种助剂和稀释剂、和任选地一种或多种其他活性成分。

[0121] 在第三方面，本发明使得可获得一种防治和控制昆虫、螨类、线虫或软体动物的方法，所述方法包括向有害生物、有害生物的场所、或易受有害生物攻击的植物施用杀昆虫、杀螨、杀线虫或杀软体动物有效量的如第一方面中所定义的化合物或如第二方面中所定义的组合物。

[0122] 在第四方面，本发明使得可获得一种用于保护植物繁殖材料免受昆虫、螨类、线虫或软体动物的攻击的方法，所述方法包括用有效量的如第一方面中所定义的具有式I的化合物或如第二方面中所定义的组合物处理所述繁殖材料或所述繁殖材料所种植的场地。

[0123] 在第五方面，本发明使得可获得一种植物繁殖材料，如种子，所述植物繁殖材料包含如第一方面中所定义的具有式I的化合物或如第二方面中所定义的组合物，或用所述化合物或所述组合物处理或其上粘附有所述化合物或所述组合物。

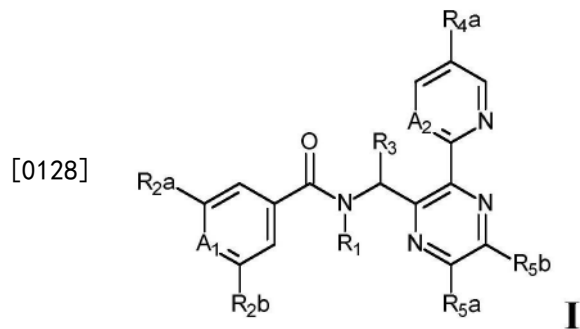
[0124] 在另一方面，本发明提供了一种控制有需要的动物体内或体表的寄生虫的方法，所述方法包括给予有效量的第一方面的化合物。本发明进一步提供了一种控制有需要的动物体表的体外寄生虫的方法，所述方法包括给予有效量的如第一方面中所定义的具有式I的化合物。本发明进一步提供了一种用于预防和/或治疗由体外寄生虫传播的疾病的方法，所述方法包括向有需要的动物给予有效量的如第一方面中所定义的具有式I的化合物。

[0125] 具有式I的化合物可以由本领域技术人员根据已知方法制备。更具体地，具有式I和I' a的化合物及其中间体可以如以下方案和实例中所述制备。为清楚起见，某些立体中心

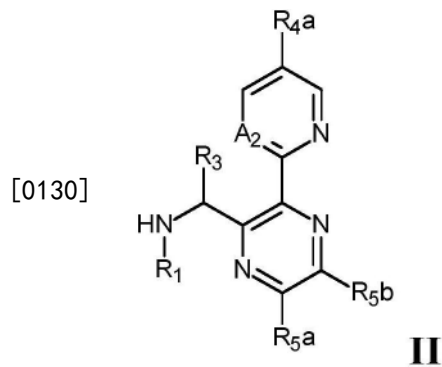
保留为未进行指定,但并不旨在以任何方式限制方案的传授内容。

[0126] 根据本发明的用于制备具有式I的化合物的工艺通过本领域的技术人员已知的方法进行。

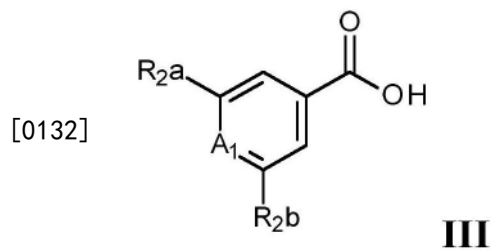
[0127] 具有式I的化合物



[0129] 可以通过使具有式II的胺与具有式III的羧酸衍生物反应来制备

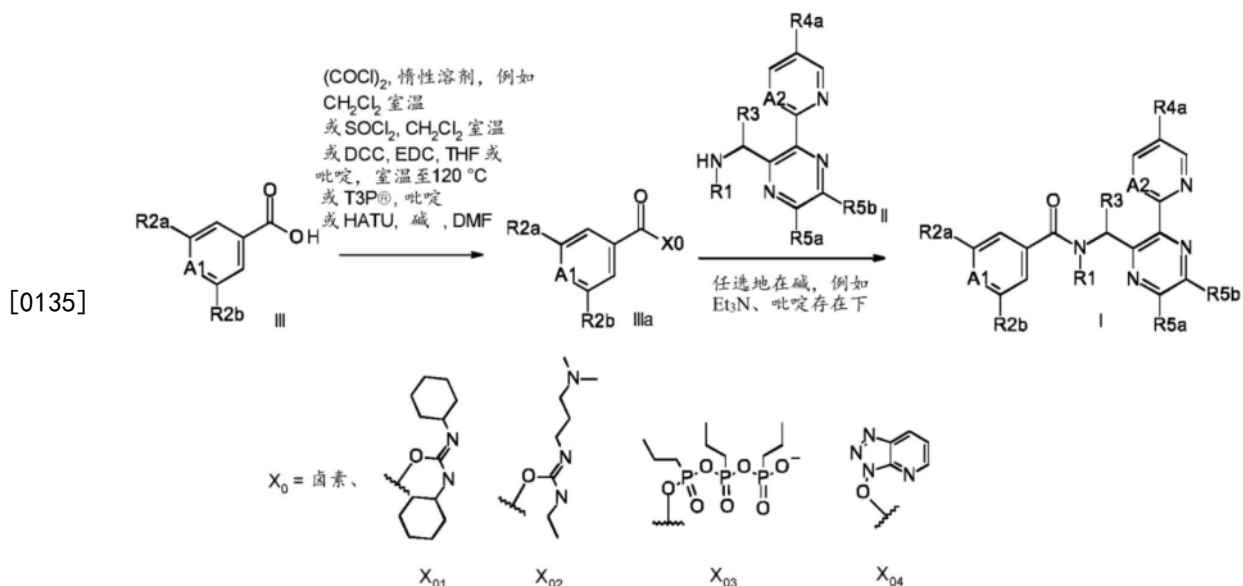


[0131] 其中 R_1 、 R_3 、 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中所述,



[0133] 其中 A_1 、 R_{2a} 和 R_{2b} 如上文在式I下所述的。该化学过程在方案1中更详细地描述。

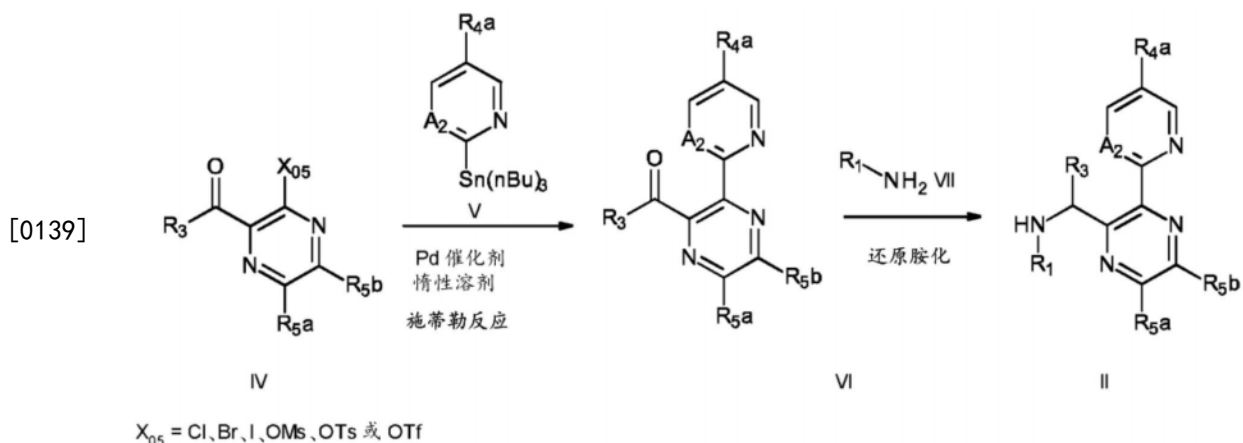
[0134] 方案1:



[0136] 在方案1中,将具有式III的化合物(其中A₁、R_{2a}和R_{2b}是式I中所述的)通过本领域技术人员已知的方法和例如Tetrahedron[四面体],61(46),10827-10852,2005中所述的方法活化为具有式IIIa的化合物。例如,其中X₀是卤素的化合物通过以下方式形成:在催化量的DMF存在下,在惰性溶剂(如二氯甲烷或THF)中,在20°C至100°C之间、优选25°C的温度下,用例如草酰氯或亚硫酰氯处理具有式III的化合物。任选地在碱(例如三乙胺或吡啶)存在下,用具有式II的化合物(其中R₁、R₃、A₂、R_{4a}、R_{5a}和R_{5b}如式I中所定义)处理IIIa产生具有式I的化合物。可替代地,可以通过以下方式制备具有式I的化合物:在惰性溶剂(例如吡啶或THF)中,任选地在碱(例如三乙胺)存在下,在50°C-180°C之间的温度下,用二环己基碳二亚胺(DCC)或1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(EDC)处理具有式III的化合物,给出其中X₀是X₀₁或X₀₂的经活化的物种IIIa。此外,还可以通过以下方式活化具有式III的酸:与偶联试剂如丙烷膦酸酐(**T3P®**)或0-(7-氮杂-1-苯并三唑基)-N,N',N'-四甲基脲-六氟磷酸盐(HATU)反应,提供其中X₀是X₀₃和X₀₄的具有式IIIa的化合物,如例如在Synthesis[合成]2013,45,1569和Journal Prakt.Chemie[实用化学杂志]1998,340,581中所述。随后与具有式II的胺反应提供具有式I的化合物。

[0137] 具有式II的中间体(其中R₁、R₃、A₂、R_{4a}、R_{5a}和R_{5b}如式I中所定义)可以根据方案2制备:

[0138] 方案2:

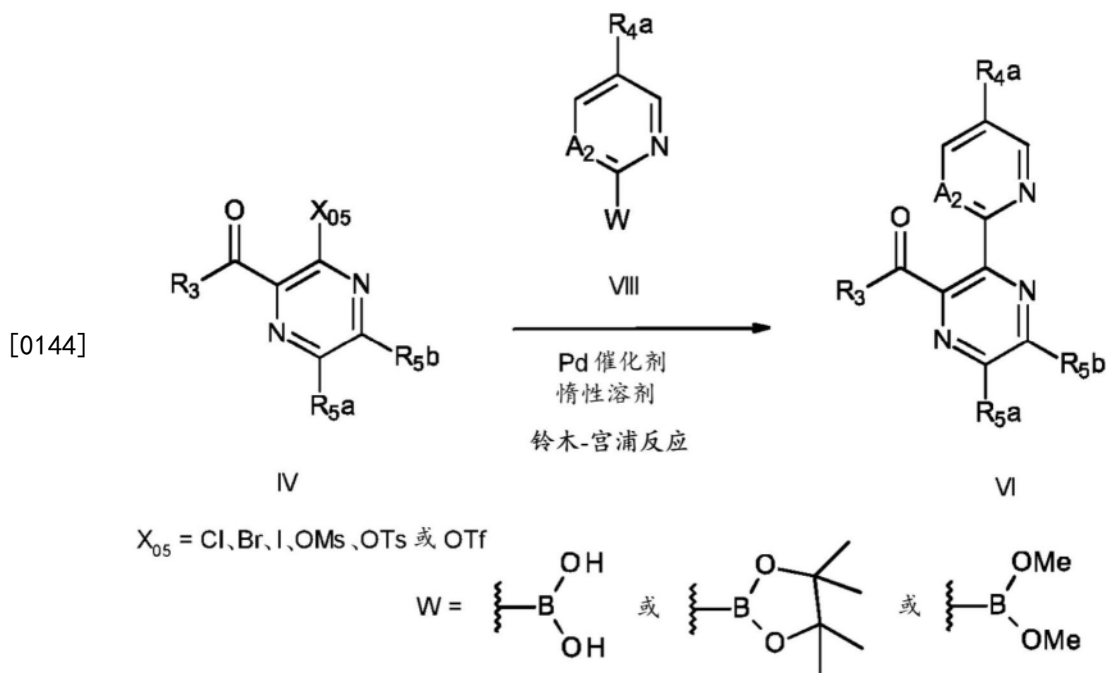


[0140] 在方案2中,具有式II的化合物(其中 R_1 、 R_3 、 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中所定义)可以通过以下方式制备:例如在 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 或 NaBH_3CN 存在下、优选用 NaBH_3CN 作为还原剂,在合适的溶剂中、优选在乙酸中,在室温下,类似于WO 2002/088073,第35页用具有式VII的化合物(其中 R_1 如式I中所定义)处理具有式VI的化合物(其中 R_3 、 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中所定义)。可替代地,在具有式VII的胺存在下,使用 $\text{Ti}(\text{i-OiPr})_4$ 和 NaBH_4 的组合的用于还原胺化的另一试剂体系也可以提供具有式II的化合物(参见Synthesis[合成]2003(14),2206)。

[0141] 具有式VI的化合物(其中 R_3 、 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中所定义)可以通过施蒂勒(Stille)反应来制备,该施蒂勒反应是在具有式IV的化合物(其中 X_{05} 是离去基团,如氯、溴、碘、芳基磺酸酯、烷基磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯,并且 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中所定义)与具有式V的锡化合物(其中 A_2 和 R_{4a} 如式I中所定义)之间,在钯催化剂(例如四(三苯基膦)钯(0)或(1,1'双(二苯基膦基)-二茂铁)二氯化钯-二氯甲烷(1:1络合物))存在下,在惰性溶剂(如DMF、乙腈或二噁烷)中,任选地在添加剂(如氟化钾、氟化铯或氯化锂)存在下,并且任选地在另外催化剂(例如碘化铜(I))存在下进行。此类施蒂勒偶联反应是本领域技术人员熟知的,并且已描述于以下文献中:例如J.Org.Chem.[有机化学杂志],2005,70,8601;J.Org.Chem.[有机化学杂志],2009,74,5599;Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版],2004,43,1132;Heterocycles[杂环]2010,80,1215和J.Am.Chem.Soc.[美国化学学会杂志]2004,126,16433。

[0142] 可替代地,具有式VI的化合物(其中 R_3 、 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中所定义)还可以通过铃木(Suzuki)反应(方案3)来制备,该铃木反应涉及例如使具有式IV的化合物(其中 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中所定义并且 X_{05} 是离去基团,像例如氯、溴、碘、芳基磺酸酯、烷基磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯)与具有式VIII的化合物(其中W可以是硼衍生的官能团,如例如 $\text{B}(\text{OH})_2$ 或频哪醇硼酸酯)反应。该反应可以通过基于钯的催化剂(例如四(三苯基膦)钯或(1,1'双(二苯基膦基)-二茂铁)二氯化钯-二氯甲烷(1:1络合物)),在碱(像碳酸钠或氟化铯)存在下,在溶剂或溶剂混合物(像例如1,2-二甲氧基乙烷和水、二噁烷和水、或DMF和水的混合物)中,优选地在惰性气氛下进行催化。反应温度的范围可以优先是从室温至反应混合物的沸点。此类铃木反应是本领域技术人员熟知的,并且已报道于以下文献中:例如J.Organomet.Chem.[有机金属化学杂志]576,1999,147-168;Science of Synthesis[合成科学]2010,45b,547;Eur.J.Org.Chem.[欧洲有机化学杂志]2012,(31),6248和Synthesis[合成]2017,49,4372。

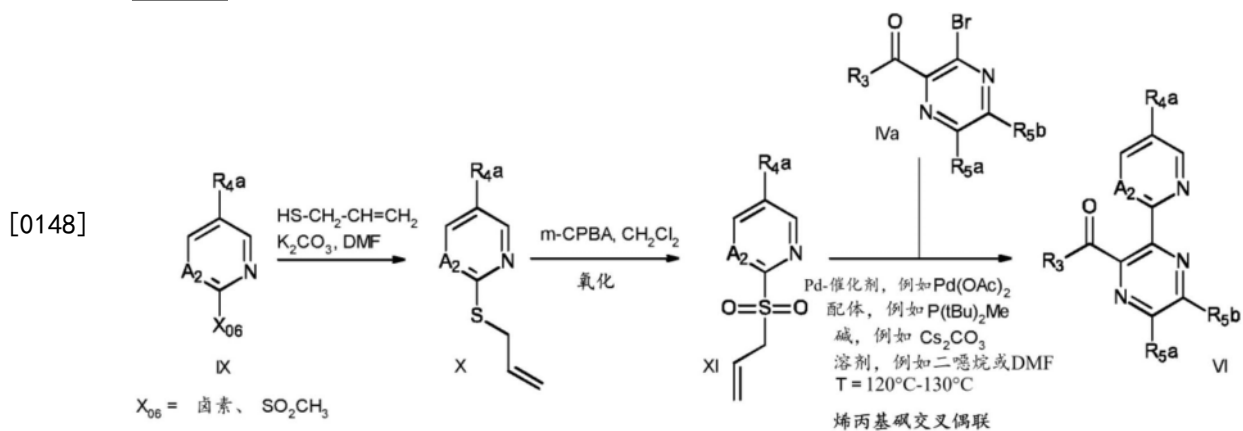
[0143] 方案3:



[0145] 具有式IV的化合物通常是可商购获得的。

[0146] 可替代地,具有式VI的化合物(其中 R_3 、 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、和 R_{5b} 如式I中所定义)概述在方案4中。

[0147] 方案4:



[0149] 例如,具有式VI的化合物(其中 R_3 、 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、和 R_{5b} 如式I中所定义)可以通过以下方式来制备:使具有式IVa的化合物(其中 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中所定义)与具有式XI的化合物(其中 A_2 和 R_{4a} 如式I中所定义)在合适的溶剂(优选二噁烷或DMF)中,在Pd催化剂(优选乙酸钯)、配体(例如二叔丁基(甲基)膦烷)和碱(例如 Cs_2CO_3)存在下,通常在 120°C 至 130°C 之间的温度下加热时进行烯丙基砜偶联反应。此类方法已例如描述于J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志]2018, 140, 15916中。

[0150] 所需要的具有式XI的中间体可以由具有式IX(其中 A_2 和 R_{4a} 如对于式I所定义并且 X_{06} 是离去基团并且代表卤素和甲基砜)的化合物通过与丙-2-烯-1-硫醇和随后用mCPBA氧化来获得。此类转化是熟知的并且报道于例如J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志]2018, 140, 15916中。

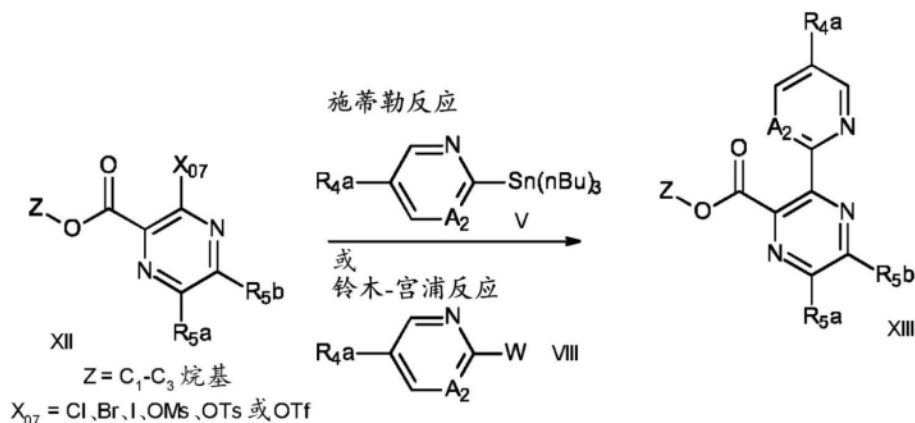
[0151] 可替代地,具有式VI的化合物(其中 R_3 、 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、和 R_{5b} 如式I中所定义)概述在方案5中。

[0152] 具有式VI的化合物(其中 R_3 、 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、和 R_{5b} 如式I中所定义)可以通过以下方式来制备:在较低温度(优选在 0°C 至 25°C)下,在合适的溶剂(如THF或乙醚)中用格氏(Grignard)试剂 $R_3\text{MgBr}$ (例如 MeMgBr)处理具有式XIV的化合物。

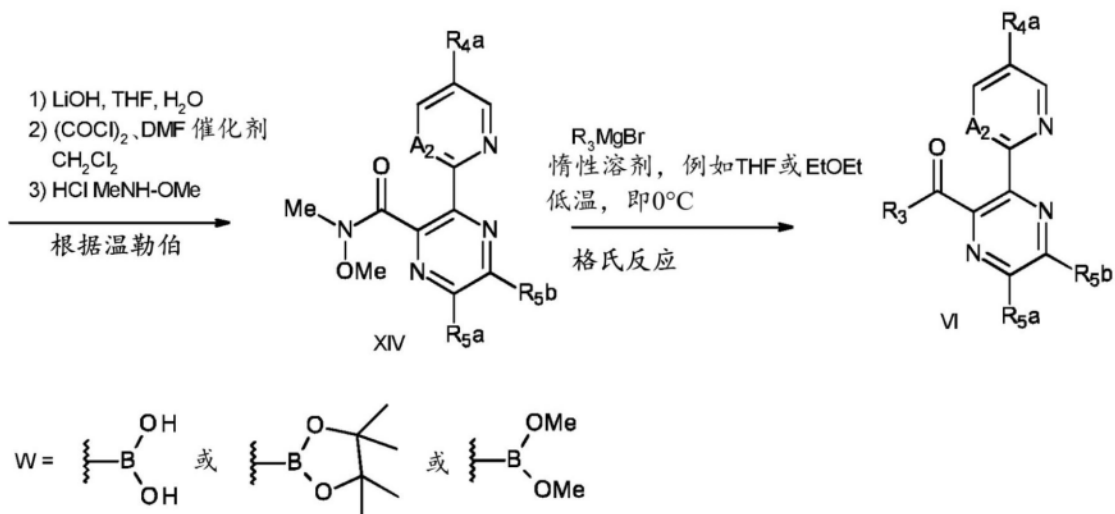
[0153] 具有式XIV的温勒伯(Weinreb)酰胺(其中 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、和 R_{5b} 如式I中所定义)可以以三个步骤由具有式XIII的化合物(其中 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、和 R_{5b} 如式I中所定义并且Z是 C_1 - C_6 烷基)制备。将具有式XIII的化合物通过本领域中已知的方法转化为羧酸(参见例如WO 2011/143365,第138页),并且活化(参见方案1)随后的羧酸之后用N-甲氧基-N-甲胺进行处理(根据Weinreb等人Tet.Lett.[四面体快报]1981,39,3815)产生具有式XIV的化合物。

[0154] 具有式XIII的化合物(其中 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、和 R_{5b} 如式I中所定义并且Z是 C_1 - C_6 烷基)可以通过以下方式来制备:使具有式XII的化合物(其中 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中所定义,Z是 C_1 - C_6 烷基,并且 X_{07} 是离去基团,像例如,氯、溴、碘)与具有式V的化合物(施蒂勒反应)或具有式VIII的化合物(铃木-宫浦(Suzuki-Miyaura)反应)在钯催化剂存在下进行反应,如方案2和3中详细描述。

[0155] 方案5:



[0156]



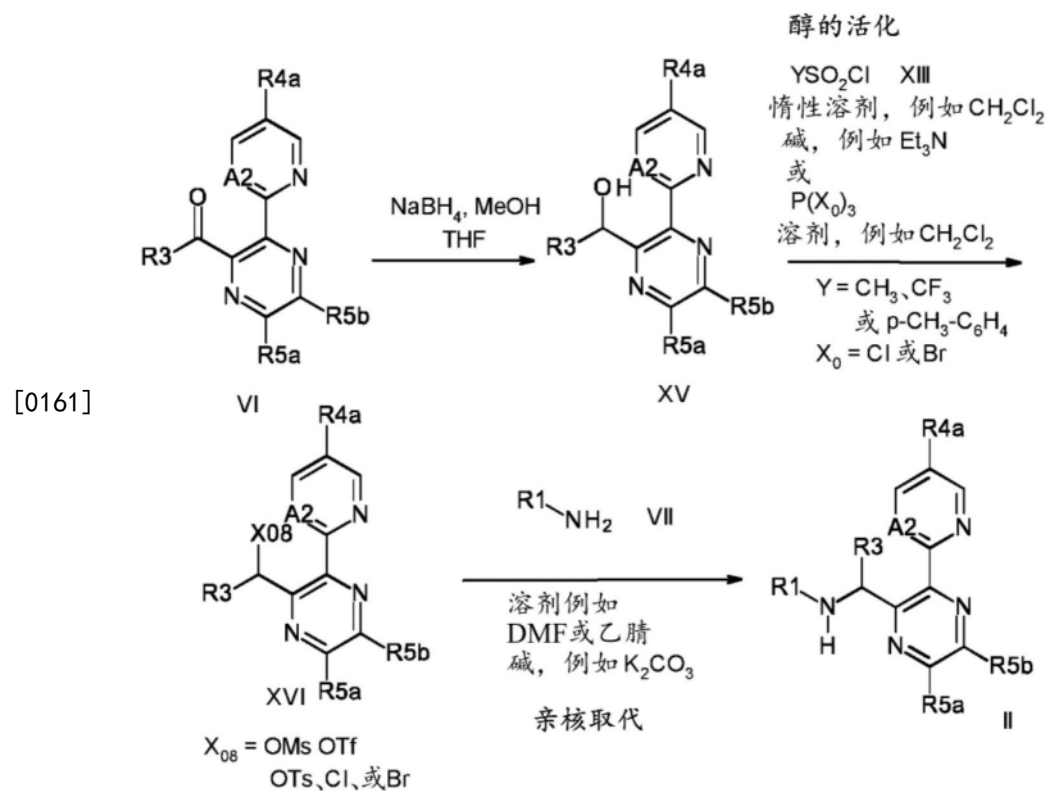
[0157] 在替代性方法(方案6)中,具有式II的化合物(其中 R_1 、 R_3 、 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中所定义)可以通过以下方式来制备:使具有式XVI的化合物(其中 R_3 、 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中

所定义并且 X_{08} 是OMs、OTs或OTf)与具有式VII的胺在合适的溶剂(可以包括例如乙腈或DMF)中,在合适的碱(如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯)存在下,通常在室温与200℃之间、优选在40℃至反应混合物的沸点之间的温度下加热时,任选地在微波加热条件下进行亲核取代反应。

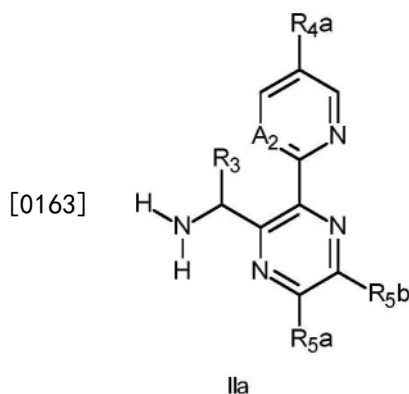
[0158] 使具有式XVI的化合物(其中 R_3 、 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{5b} 如式I中所定义并且 X_{08} 是OMs、OTs或OTf)可以通过以下方式来制备:在惰性溶剂中、优选在二氯甲烷中并且在碱(例如三乙胺)存在下用具有式XIII的化合物(其中Y是 CH_3 、 CF_3 或 $p-CH_3-C_6H_4$)活化具有式XV的醇(其中 R_3 、 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中所定义)。还可以通过本领域技术人员已知的方法,通过用磷化合物(例如 $P(X_0)_3$,其中 X_0 是氯或溴)进行处理来将具有式XV的醇活化为烷基卤XVI(其中 X_{08} 是Cl或Br)。此类一般的官能团转化例如描述于以下文献中:Organische Chemie.4.Auflage[有机化学版],Wiley-VCH Verlag[威利-VCH出版社],Weinheim[魏因海姆]2005,第393页以后和Chem Commun.[化学通讯]2014,50,5756。

[0159] 具有式XV的化合物(其中 R_3 、 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中所定义)可以通过以下方式来制备:以通常的方式(参见例如W02012/082997,第141页),优选在作为溶剂的MeOH中,例如用 $NaBH_4$ 还原酮VI(其中 R_3 、 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中所定义)。

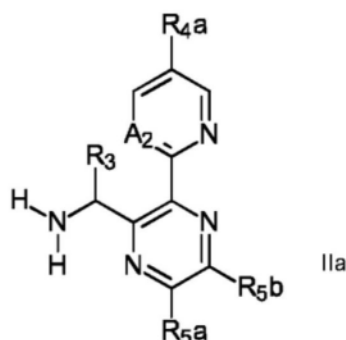
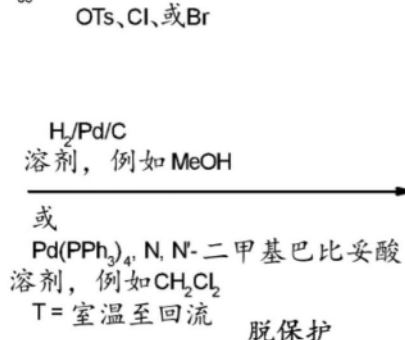
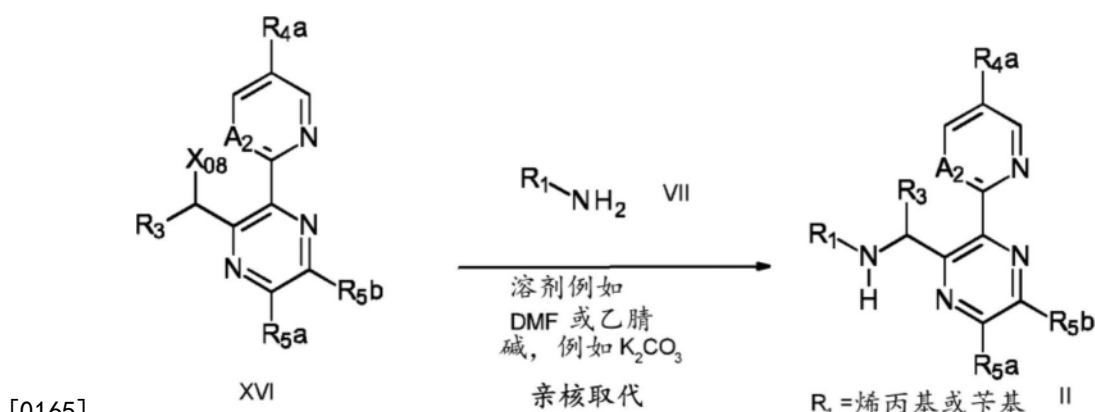
[0160] 方案6:



[0162] 用于制备具有通式IIa的化合物的又另一种方法概述在方案7中。



[0164] 方案7:



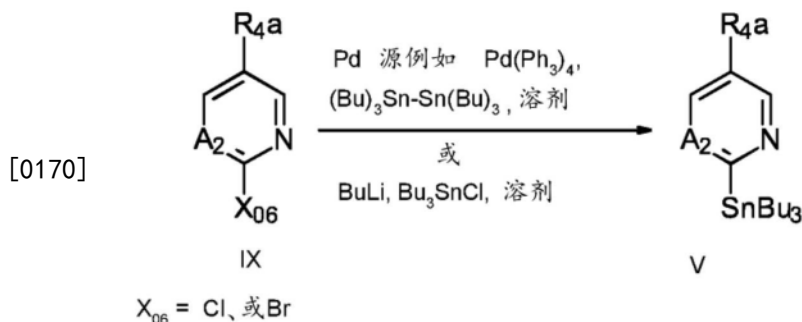
[0166] 因此,具有式XVI的化合物与具有式VII的胺的亲核取代反应提供具有式II的化合物(其中R₁、R₃、A₂、R_{4a}、R_{5a}、和R_{5b}如式I中所定义),如已经在方案6中详细描述。可以在钯(在炭上)存在下,在溶剂(例如MeOH或EtOH)中,用氢来氢化配有保护基团(例如R₁是苄基)的具有式II的化合物,给出具有式IIa的化合物(其中R₃、A₂、R_{4a}、R_{5a}、和R_{5b}如式I中所定义)(参见例如Synlett[合成快报],2010,(18),第2708页)。具有式II的化合物(其中R₁是烯丙基,并且R₃、A₂、R_{4a}、R_{5a}、和R_{5b}如式I中所定义)还可以通过以下方式转化为具有式IIa的化合物:根据J.Org.Chem.[有机化学杂志]1993,58,6109,在Pd催化剂(优选四(三苯基膦)-钯(0))存在下,在合适的溶剂(例如CH₂Cl₂)中与N' N' 二甲基巴比妥酸反应,提供具有式IIa的化合物。

[0167] 具有式V的化合物(其中A₂和R_{4a}如式I中所定义)的形成概述在方案8中。

[0168] 具有式V的化合物(其中A₂和R_{4a}如式I中所定义)可以通过以下方式来制备:在合适的溶剂(如DMF)中,通常在100℃至130℃之间的温度下加热时,用钯源(如例如Pd(Ph₃)₄)和

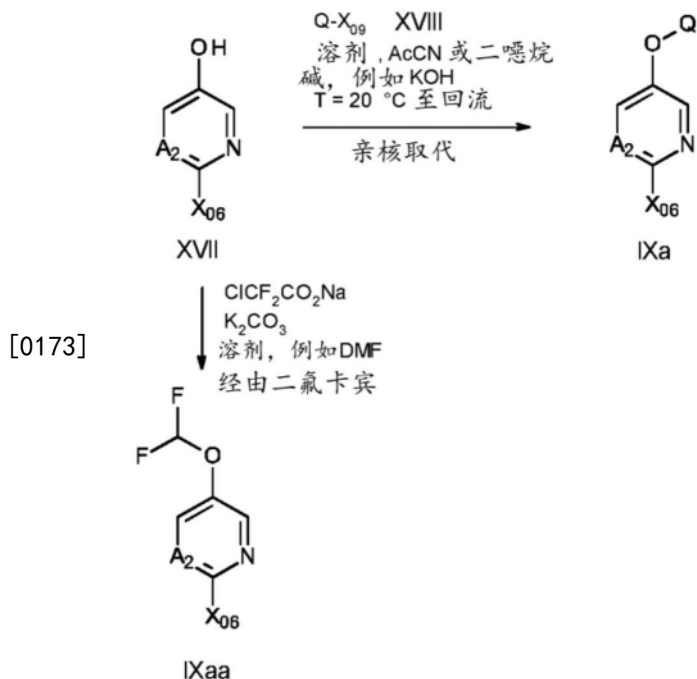
双(三丁基锡)处理具有式IX的化合物。此类方法已例如描述于Molecular Pharmacology [分子药理学], 90 (3), 177-187; 2016中。可替代地, 具有式V的化合物还可以通过以下方式制备: 在合适的溶剂(如THF)中, 通常在较低温度如-78°C至0°C下, 用正丁基锂和三丁基氯化锡处理具有式IX的化合物。此类方法已例如描述于US20180273562中。

[0169] 方案8:



[0171] 式IXa和IXaa化合物(其中A₂和R_{4a}如式I中所定义并且X₀₆是离去基团, 如Cl、Br并且Q是C₁-C₃卤代烷基)是可商购获得的或者可以根据如方案9中所示的熟知方法制备。

[0172] 方案9:



[0174] 因此, 具有式IXa的化合物(其中A₂和R_{4a}如式I中所定义, X₀₆是离去基团, 如Cl或Br, 并且Q是C₁-C₃卤代烷基)可以通过以下方式获得: 在合适的碱(例如碳酸铯或碳酸钾)存在下, 在溶剂(如乙腈或DMF)中, 在20°C-80°C之间的温度下, 用具有式XVIII的化合物(其中Q是C₁-C₃卤代烷基并且X₀₉是离去基团, 如Cl、Br、F、I、OSO₂CF₃、或OSO₂CH₃)对化合物XVII进行烷基化。此类反应是本领域技术人员熟知的并且已例如报道于以下文献中: 参见例如Med.Chem.Letts. [药物化学快报], 2017, 8(5), 第543-548页和Bio.Med.Chem.Letts. [生物与药学化学快报], 2017, 27(11), 2420-2423。

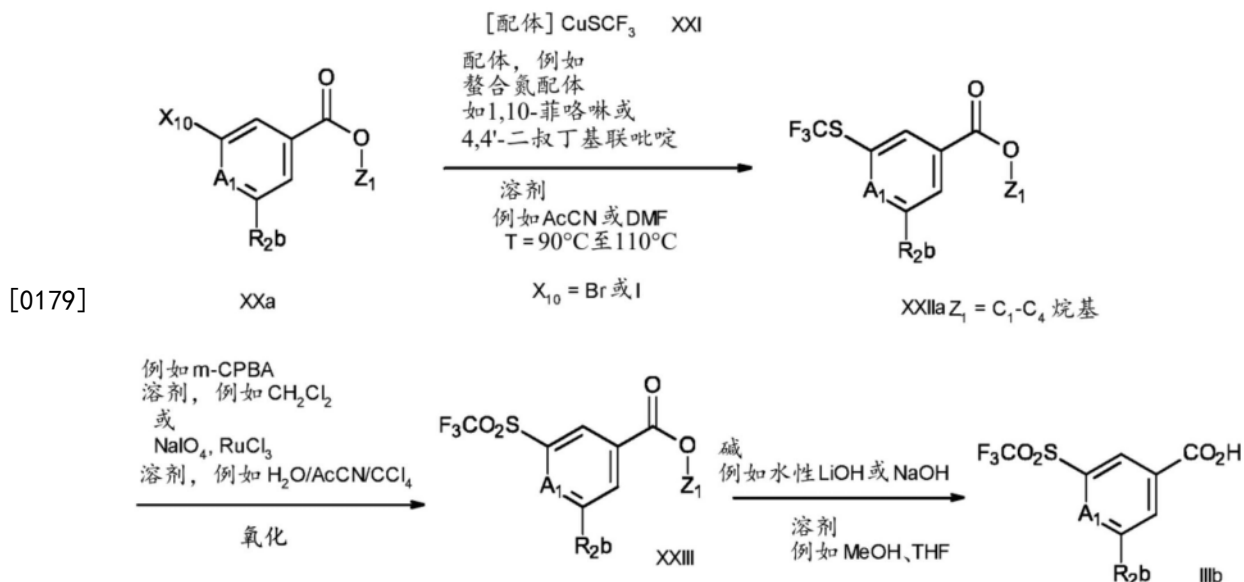
[0175] 可以通过在碱(如KOH、碳酸钾等)存在下, 在惰性溶剂中, 在20°C-80°C之间的温度下, 用二氟卡宾源(例如ClCF₂CO₂Na或CF₂SO₂OCHF₂)进行处理来由具有式XVII的化合物制备

具有式IXaa的化合物(其中 A_2 和 R_{4a} 如式I中所定义, X_{06} 是离去基团,如Cl或Br)。此类程序已例如描述于以下文献中:J.Flour.Chem.[氟化学杂志]2017,203,155;和US2013/0225552,第128页;以及Org.Process Res.Dev.[有机过程研究与发展],2011,15,721。

[0176] 具有式XVII的化合物是可商购获得的。

[0177] 具有式IIIb的羧酸(其中 R_{2b} 和 A_1 如式I中所定义)是可用于制备最终化合物的中间体(参见方案1)并且可以通过方案10中所示的方法制备。

[0178] 方案10:



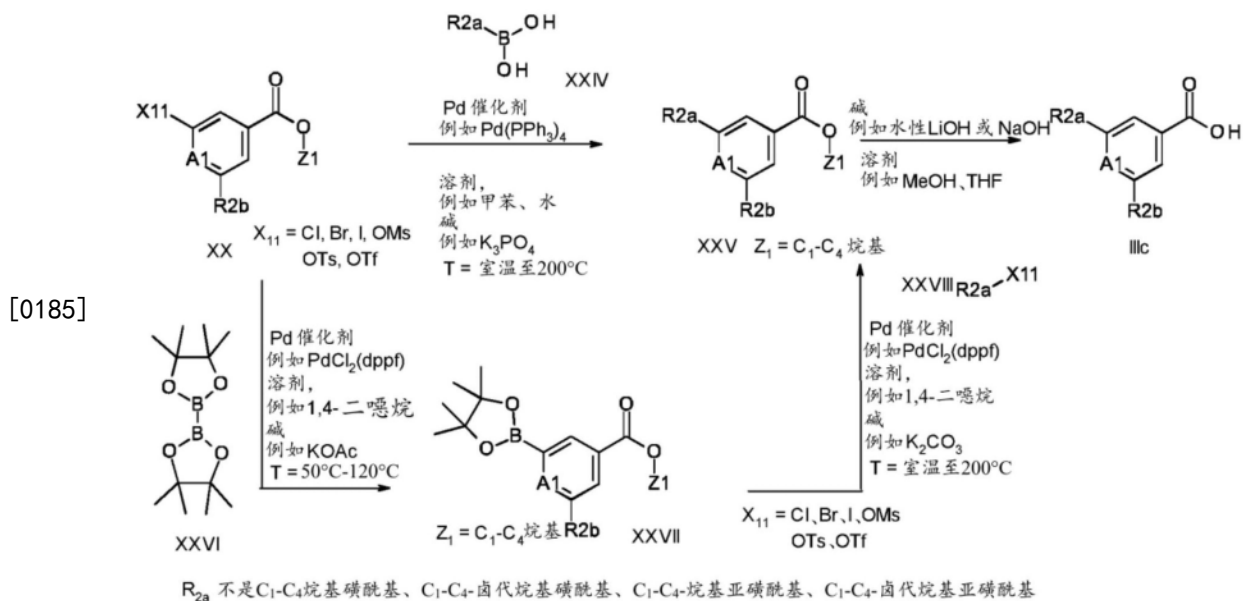
[0180] 因此,具有式IIIb的化合物(其中 R_{2b} 和 A_1 如式I中所定义)可以通过以下方式制备:使具有式XXIII的化合物(其中 R_{2b} 和 A_1 如式I中所定义并且 Z_1 是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)与合适的碱(如氢氧化钠或氢氧化锂)在合适的溶剂(像MeOH、THF和 H_2O 或它们的混合物)中,通常在室温与回流之间的温度下加热时进行反应。具有式XXIII的化合物通过以下方式制备:在溶剂(优选 CH_2Cl_2 ,或 CHCl_3 ,或 H_2O 、AcCN和 CCl_4 的混合物)中,例如用m-CPBA或 $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ 氧化具有式XXIIa的化合物(其中 R_{2b} 和 A_1 如式I中所定义并且 Z_1 是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)。此类转化是本领域技术人员已知的并且例如描述于以下文献中:J.Med.Chem.[药物化学杂志]2008,51,6902或WO 2004/9086,第24-25页。

[0181] 最终,具有式XXIIa的化合物(其中 R_{2b} 和 A_1 如式I中所定义并且 Z_1 是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)可以通过以下方式来制备:使具有式XX的化合物(其中 R_{2b} 和 A_1 如式I中所定义并且 X_{10} 是Br或Cl)与具有式XXI的合适三氟甲基磺醇化铜试剂(配体例如是1,10-菲咯啉或4,4'-二叔丁基联吡啶),在合适的溶剂(例如乙腈或DMF)中,通常在 20°C 至 150°C 之间、优选在 40°C 至反应混合物的沸点之间的温度下加热时进行反应。此类方法先前已例如描述于以下文献中:Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版]2013,52,1548-1552;Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版]2011,50,3793;Org.Lett.[有机快报]2014,16,1744;J.Org.Chem.[有机化学杂志]2017,82,11915。

[0182] 具有式IIIb的另外羧酸(其中 R_{2b} 和 A_1 如式I中所定义并且 R_{2a} 如式I中所定义,但排除 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基磺酰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷基磺酰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基亚磺酰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -卤代烷基亚磺酰基)通常是已知的或可以由本领域技术人员容易地制备。

[0183] 具有式IIIc的化合物(其中 R_{2b} 和 A_1 如式I中所定义并且 R_{2a} 如式I中所定义,但排除 C_1 - C_4 烷基磺酰基、 C_1 - C_4 -卤代烷基磺酰基、 C_1 - C_4 -烷基亚磺酰基、 C_1 - C_4 -卤代烷基亚磺酰基)的这种合成的典型实例示出在方案11中。

[0184] 方案11:



[0186] 例如,具有式IIIc的化合物可以通过以下方式制备:使具有式XXV的化合物(其中 R_{2a} 、 R_{2b} 和 A_1 如方案11中所定义并且 Z_1 是 C_1 - C_4 烷基)与合适的碱(如氢氧化钠或氢氧化锂)在合适的溶剂(像MeOH、THF和 H_2O 或它们的混合物)中,通常在室温与回流之间的温度下加热时进行反应。

[0187] 具有式XXV的化合物(其中 R_{2a} 、 R_{2b} 、以及 A_1 和 Z_1 如方案11中所定义)可以通过以下方式制备:使具有式XX的化合物(其中 R_{2b} 和 A_1 如方案11中所定义并且 X_{11} 表示离去基团(如,氯、溴、碘、OMs、OTs和OTf)与具有式XXIV的化合物(其中 R_{2a} 如方案11中所定义)在钯催化剂(例如, $Pd(PPh_3)_4$)存在下,在合适的溶剂(例如,甲苯/水、1,4-二噁烷/水)中,在合适的碱(如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯或磷酸三钾)存在下,通常在室温与 $200^\circ C$ 之间、优选在 $20^\circ C$ 至反应混合物的沸点之间的温度下加热时,任选地在微波加热条件下进行反应。此类方法先前已例如描述于Tetrahedron Letters[四面体快报]2002,43,6987-6990中。

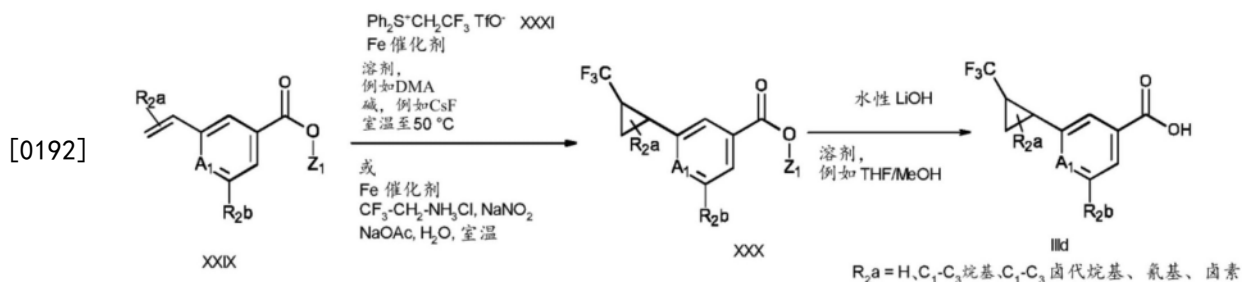
[0188] 具有式XXV的化合物(其中 R_{2a} 、 R_{2b} 以及 A_1 和 Z_1 如方案11中所定义)还可以通过以下方式制备:使具有式XXVII的化合物(其中 R_{2b} 以及 A_1 和 Z_1 如方案11中所定义)和具有式XXVIII的化合物(其中 R_{2a} 如方案11中所定义并且 X_{11} 是离去基团,例如,溴或碘)在钯催化剂(例如, $PdCl_2(dppf)$)存在下,在合适的溶剂(可以包括例如,甲苯/水、1,4-二噁烷/水)中,在合适的碱(如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯或磷酸三钾)存在下,通常在室温与 $200^\circ C$ 之间、优选在 $20^\circ C$ 至反应混合物的沸点之间的温度下加热时,任选地在微波加热条件下进行反应。此类方法先前已例如描述于W0 12139775,第73页中。

[0189] 具有式XXVII的化合物(其中 R_{2b} 以及 A_1 和 Z_1 如方案11中所定义)可以通过以下方式制备:使具有式XX的化合物(其中 R_{2b} 以及 A_1 和 Z_1 如方案11中所定义并且 X_{11} 是Cl、Br、I、OMs、OTs或OTf)与具有式XXVI的化合物(例如双(频哪醇合)二硼(B_2pin_2))在钯催化剂(例如, $PdCl_2(dppf)$)存在下,在合适的溶剂(可以包括例如,甲苯/水、1,4-二噁烷/水)中,在合

适的碱(如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯或乙酸钾)存在下,通常在室温与200°C之间、优选在20°C至反应混合物的沸点之间的温度下加热时,任选地在微波加热条件下进行反应。此类方法先前已例如描述于以下文献中:Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机与药物化学快报]2015,25,1730和W012139775,第67页。

[0190] 具有式IIIId的羧酸(其中 R_{2b} 和 A_1 如式I中所定义并且 R_{2a} 是H、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、氰基或卤素)可以如方案12中所述那样制备。

[0191] 方案12:



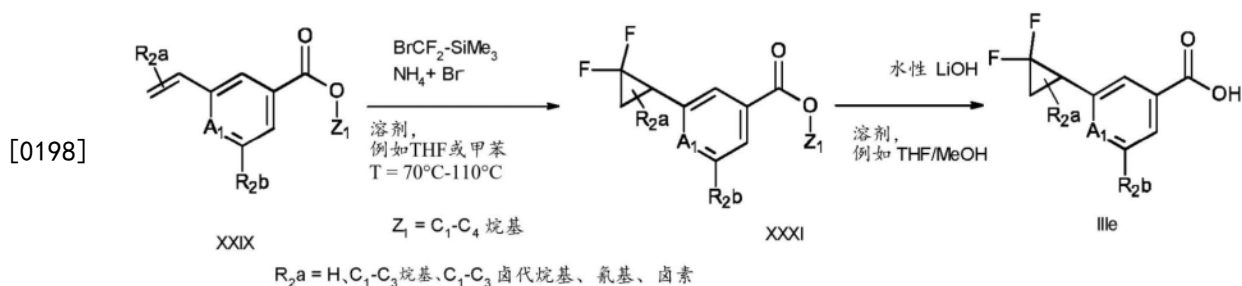
[0193] 可以通过在合适的溶剂(可以包括例如THF/MeOH混合物)中,通常在室温与100°C之间、优选在20°C至反应混合物的沸点之间的温度下加热时,用例如水性LiOH、NaOH或KOH进行处理来由具有式XXX的化合物类似物制备具有式IIIId的化合物。

[0194] 具有式XXX的化合物(其中 R_{2a} 、 R_{2b} 和 A_1 如方案12中所定义并且 Z_1 是 C_1-C_4 烷基)可以通过以下方式来制备:在Fe催化剂和碱(优选CsF)存在下,在0°C至50°C之间、优选20°C的温度下,在作为溶剂的DMA中,用具有式XXXI的化合物(例如(三氟乙基)-二苯基-铈三氟甲磺酸盐($\text{Ph}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CF}_3 \text{ OTf}$))处理可商购获得或者可以通过本领域技术人员已知的方法制备(参见例如Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版]2004,43,1132和Pure Appl.Chem.[纯粹与应用化学]1985,57,1771)的具有式XXIX的化合物(类似于Org.Lett.[有机快报]2016,18,2471)。具有式XXIX的化合物作为立体异构体与为主要异构体的反式异构体的混合物获得。

[0195] 用于制备具有式XXX的化合物(其中 R_{2a} 、 R_{2b} 以及 A_1 和 Z_1 如方案12中所定义)的替代方案(参见方案12)在Fe催化剂存在下使用三氟乙胺盐酸盐/ NaNO_2 / NaOAc ;该反应在室温下在 H_2O 中;或在 CH_2Cl_2 和 H_2O 的混合物中进行,参见例如Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版]2010,49,938和Chem.Mcommun.[化学通讯]2018,54,5110。

[0196] 具有式IIIId的羧酸(其中 R_{2a} 、 R_{2b} 和 A_1 如方案12中所定义)可以以与已经在方案12中示出的非常类似的方式制备(参见方案13)。

[0197] 方案13:

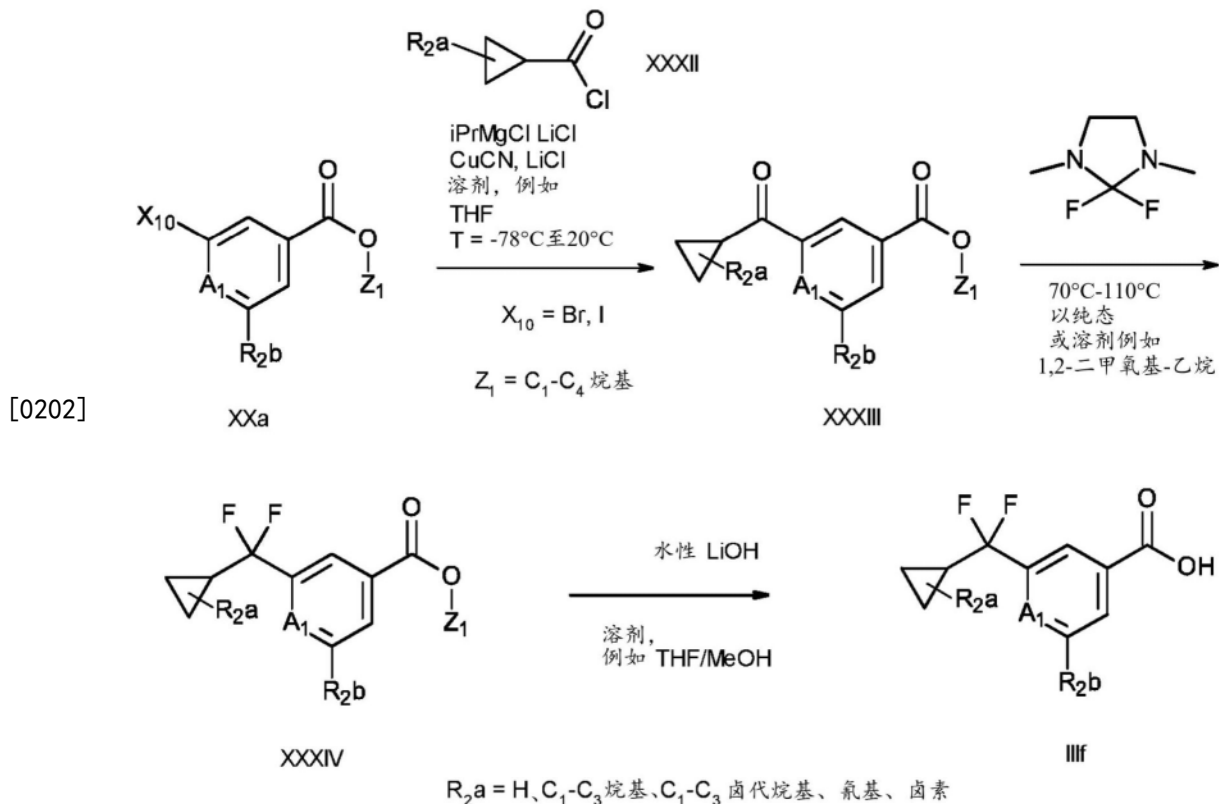


[0199] 因此,具有式XXXI的化合物(其中 R_{2a} 、 R_{2b} 和 A_1 如方案13中所定义并且 Z_1 是 C_1-C_4 烷基)通过以下方式来制备:使具有式XXIX的化合物(类似于ACS Med.Chem.Lett.[ACS药物化

学快报]2013,4,514或Tetrahedron Lett.[四面体快报]2001,42,4083合成的)与(溴二氟甲基)-三甲基硅烷在 NH_4^+Br^- 存在下,在合适的溶剂中、优选在THF或甲苯中,在70°C至110°C之间的温度下进行反应。随后皂化酯中间体XXXI提供了具有式IIIe的化合物(方案13)。

[0200] 具有式IIIIf的羧酸(其中 R_{2b} 和 A_1 如式I中所定义并且 R_{2a} 是H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、氰基或卤素)还可以根据反应方案14中所述那样制备。

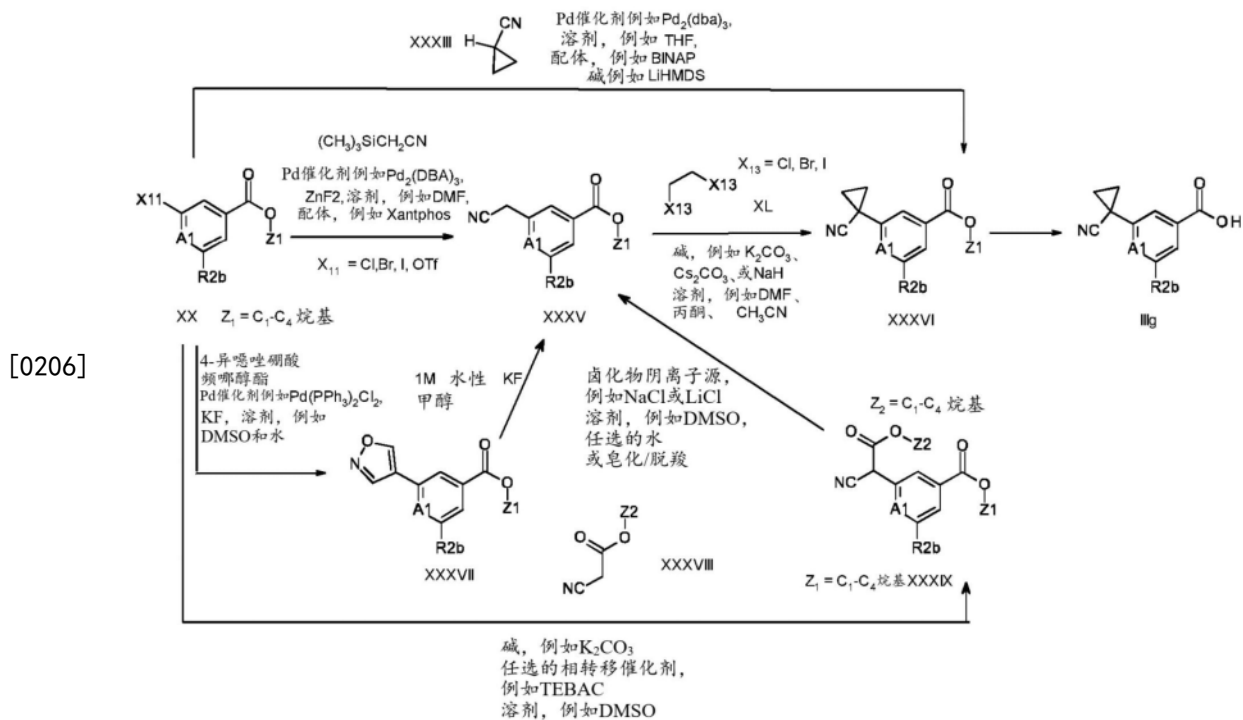
[0201] 方案14.



[0203] 因此,将具有式XXa的化合物(其中 R_{2b} 和 A_1 如式I中所定义, Z_1 是 C_1 - C_4 烷基并且 X_{10} 表示离去基团(如溴或碘)用 iPrMgCl/LiCl -络合物处理;随后与 CuCN 反应并且用具有式XXXII的环丙烷甲酰氯(其中 R_{2a} 是上文所定义的)淬灭提供了具有式XXXIII的化合物(类似于WO 2006/067445,第148页)。在溶剂中(例如在1,2-二甲氧基-乙烷中)或以纯态用2,2-二氟-1,3-二甲基咪唑啉氟化化合物XXXIII(参见Chem. Commun.[化学通讯]2002,(15),1618)之后得到具有式XXXIV的化合物。随后如已经描述那样使用例如 LiOH 进行水解给出具有式IIIIf的羧酸。

[0204] 具有式IIIIf的羧酸(其中 R_{2b} 和 A_1 如式I中所定义)可以根据反应方案15制备。

[0205] 方案15:



[0207] 在氟化锌(II) (ZnF₂) 和钯(0) 催化剂(如具有配体(例如Xantphos)的三(二亚苄基丙酮)二钯(0)-氯仿加合物(Pd₂(dba)₃CHCl₃) 存在下,在惰性溶剂(如N,N-二甲基甲酰胺(DMF))中,在100°C-180°C之间的温度下,任选地在微波加热下,用三甲基甲硅烷基-乙腈TMSCN处理具有式XX的化合物(其中R_{2b}和A₁如式I中所定义,并且X₁₁是离去基团,例如卤素或磺酸酯,优选氯、溴、碘或三氟甲烷磺酸酯,并且Z₁是C₁-C₄烷基)产生具有式XXXV的化合物(其中R_{2b}、Z₁和A₁如方案15中所定义)。此类化学过程已描述于文献中,例如Org.Lett.[有机快报]16(24),6314-6317,2014中。

[0208] 可替代地,使具有式XX的化合物与4-异噁唑硼酸或4-异噁唑硼酸频哪醇酯在氟化钾(KF)和钯催化剂(如双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(Pd(PPh₃)₂Cl₂))存在下,在惰性溶剂(如二甲基亚砷DMSO)中、任选地在与水的混合物中,在40°C-150°C之间的温度下,任选地在微波加热下进行反应产生具有式XXXVII的化合物(其中R_{2b}、Z₁和A₁如方案15中所定义)。使具有式XXXVII的化合物与水性氟化钾(KF浓度在0.5与3M之间、优选1M)在惰性溶剂(如二甲基亚砷DMSO或甲醇)中,在20°C-150°C之间的温度下,任选地在微波加热下进行反应产生具有式XXXV的化合物(其中R_{2b}、Z₁和A₁如方案15中所定义)。此类化学过程已描述于文献中,例如J.Am.Chem.Soc.[美国化学学会杂志]2011,133,6948-6951中。

[0209] 具有式XXXV的化合物(其中R_{2b}、Z₁和A₁如方案15中所定义)可以进一步在碱(如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾K₂CO₃、或碳酸铯Cs₂CO₃)存在下,在惰性溶剂(如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、丙酮、或乙腈)中,在0°C-120°C之间的温度下用具有式XL的化合物(其中X₁₃是离去基团,如卤素(优选氯、溴或碘)处理,给出具有式XXXVI的化合物(其中R_{2b}和A₁如式I中所定义并且Z₁是C₁-C₄烷基)。

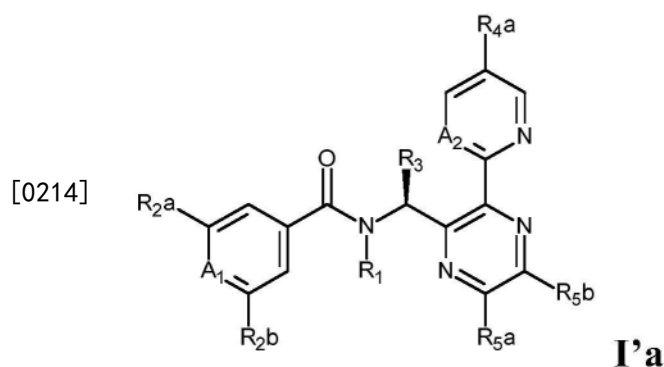
[0210] 可替代地,可以通过在催化剂(如具有配体(BINAP)的Pd₂(dba)₃、强碱(如六甲基二硅氮烷锂(LiHMDS)存在下,在惰性溶剂(如四氢呋喃(THF))中,在30°C-80°C之间的温度下,用具有式XXXIII的化合物进行处理来由具有式XX的化合物直接制备具有式XXXVI的化合物。此类化学过程已描述于例如J.Am.Chem.Soc.[美国化学学会杂志]127(45),15824-

15832, 2005中。

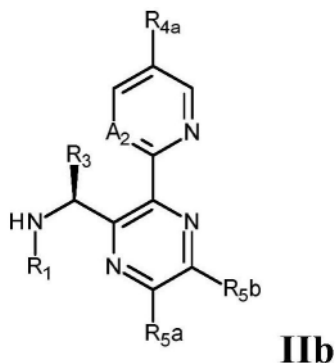
[0211] 用于由具有式Xb的化合物制备具有式XXXV的化合物的又另一方法示出在方案15中。使具有式XX的化合物(其中 R_{2b} 、 Z_1 和 A_1 如方案15中所定义,并且其中 X_{11} 是离去基团,例如卤素或磺酸酯,优选氯、溴、碘或三氟甲烷磺酸酯)与具有式XXXVIII的试剂(其中 Z_2 是 C_1 - C_4 烷基)在碱(如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯、或氢氧化钠、甲醇钠或乙醇钠、叔丁醇钾)存在下,任选地在钯(例如包括 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$)或铜(例如包括CuI)催化下,在适当的溶剂(如例如甲苯、二噁烷、四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)或二甲基亚砜(DMSO))中,任选地在相转移催化剂PTC(如例如四丁基溴化铵或三乙基苄基氯化铵TEBAC)存在下,在室温与 $180^\circ C$ 之间的温度下进行反应,给出具有式XXXIX的化合物(其中 R_{2b} 和 A_1 如式1中所定义并且 Z_1 和 Z_2 各自为 C_1 - C_4 烷基)。可以使用如以下的条件对具有式XXXIX的化合物进行脱羧,得到具有式XXXV的化合物:在湿DMSO中,任选地在氯化锂或氯化钠存在下,在 $50^\circ C$ 与 $180^\circ C$ 之间的温度下进行加热。类似的化学过程已描述于例如Synthesis[合成]2010,第19期,3332-3338中。

[0212] 最终通过在合适的溶剂(可以包括例如THF/MeOH混合物)中,通常在室温与 $100^\circ C$ 之间、优选在 $20^\circ C$ 至反应混合物的沸点之间的温度下加热时,用例如水性LiOH、NaOH或KOH进行处理来由具有式XXXVI的化合物获得具有式IIIg的化合物(其中 R_{2b} 和 A_1 如式I中所定义)。

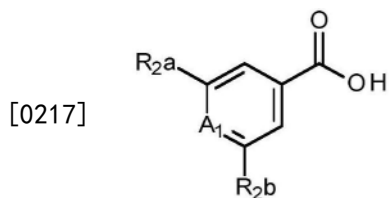
[0213] 具有式I' a的化合物



[0215] 可以通过使具有式IIb的胺与具有式III的羧酸衍生物反应来制备

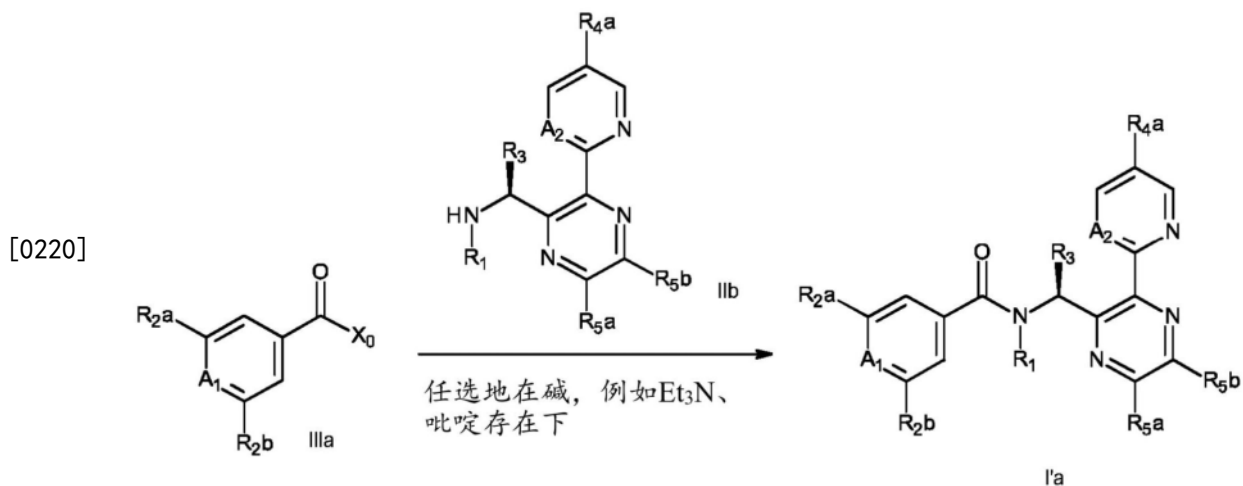


[0216] 其中 R_1 、 R_3 、 A_2 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 是式I' a中所述的,其中 A_1 、 R_{2a} 和 R_{2b} 如上文在式I下所述的。



[0218] 该化学过程在方案16中更详细地描述。

[0219] 方案16:

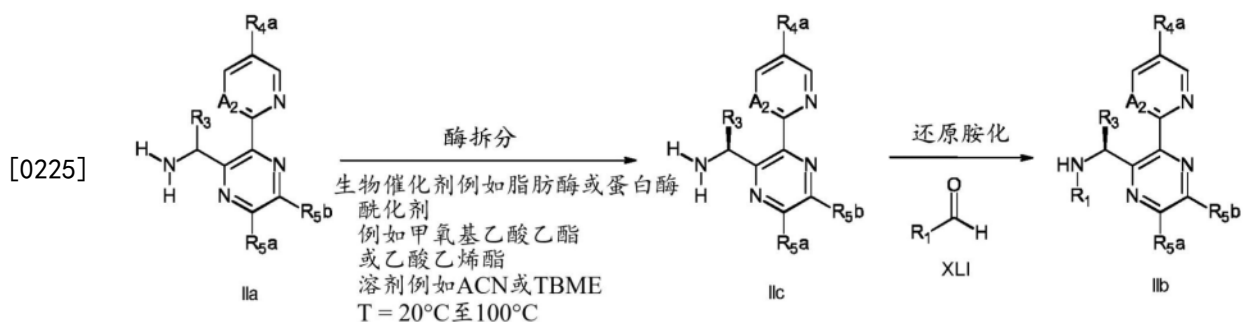


[0221] 可以在方案1中详细描述的条件下用具有式IIb的化合物(其中R₁、R₃、A₂、R_{4a}、R_{5a}和R_{5b}如式I中所述)处理具有式IIIa的化合物(其中A₁、R_{2a}、R_{2b}和X₀是方案1中所述的),得到具有式I'a的化合物。由具有式III的化合物形成具有式IIIa的化合物描述于方案1中。

[0222] 具有式IIb的化合物的形成概述在方案17中。具有式IIb的化合物可以通过以下方式制备:例如在NaBH(OAc)₃或NaBH₃CN存在下,在合适的溶剂中、优选在乙酸中,在室温下,类似于WO 2002/088073,第35页用具有式XLI的化合物(其中R₁是式I中所定义的)处理具有式IIc的化合物(其中A₂、R₃、R_{4a}、R_{5a}和R_{5b}是式I中所述的)。可替代地,用于还原胺化的另一试剂体系使用Ti(i-OiPr)₄和NaBH₄的组合(参见Synthesis[合成]2003(14),2206)。

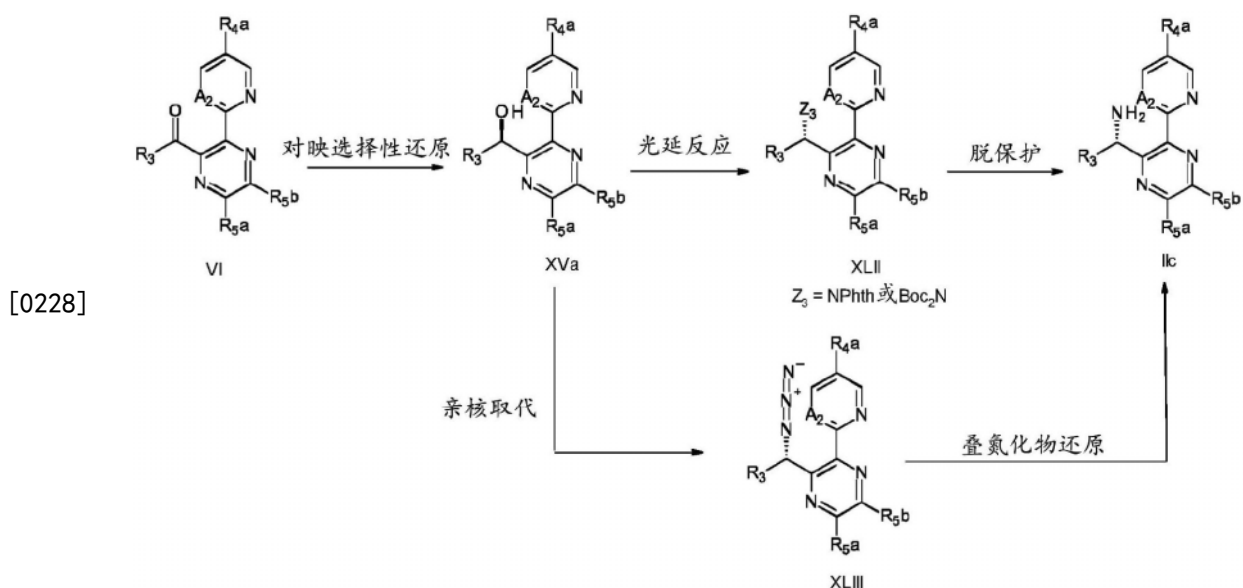
[0223] 具有式IIc的胺可以通过生物催化去消旋化具有式IIa的胺来获得。这可以例如使用最终呈固定化形式(例如Novozym® 435)的脂肪酶,例如南极假丝酵母(Candida Antarctica)脂肪酶B或荧光假单胞菌(Pseudomonas fluorescens)脂肪酶,在酰基供体(例如甲氧基乙酸乙酯或乙酸乙烯酯)存在下,在合适的溶剂(如乙腈或甲基叔丁基醚)中,在20℃至100℃之间的温度下进行。此类方法例如描述于J.Org.Chem.[有机化学杂志]2007,72,6918-6923或Adv.Synth.Catal.[高级合成与催化]2007,349,1481-1488中。这种酶去消旋化的预期立体化学结果是本领域技术人员已知的并且记录于文献中,例如J.Org.Chem.[有机化学杂志]1991,56,2656-2665或J.Am.Chem.Soc.[美国化学学会杂志]2015,137,3996-4009中。

[0224] 方案17:



[0226] 在替代性方法中,具有式IIc的化合物可以根据方案18中描述的合成,由XVa (其中 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 是式I中所述的) 获得。

[0227] 方案18:



[0229] 具有式IIc的胺可以由具有式XLII的中间体 (其中 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 是式I中所述的并且 Z_3 是NPhth或NBoc₂) 获得。此类中间体可以由具有式XVa的醇通过光延(Mitsunobu)反应获得,该光延反应涉及在磷(如三苯基磷或三丁基磷)和胺(如邻苯二甲酰亚胺或双(叔丁氧羰基)胺)存在下通过偶氮二甲酸二异丙酯处理具有式XVa的醇。光延反应由本领域技术人员已知用于进行立构中心的翻转,如例如Chem. Rev. [化学综述]2009, 109, 2551-2651中所述的。然后通过用胍(在 $Z_3 = \text{NPhth}$ 时)或用TFA(在 $Z_3 = \text{NBoc}_2$ 时)进行处理来将具有式XLII的胺转化为具有式IIc的胺。

[0230] 可替代地,具有式IIc的胺可以通过用三苯基磷和水(施陶丁格(Staudinger)反应)进行处理或通过例如在氢存在下使用钨催化剂进行氢化来通过还原具有式XLIII的叠氮化物(其中 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 是式I中所述的)获得。具有式XLIII的叠氮化物可以通过在溶剂(如甲苯或THF)中,在碱(如DBU)存在下用叠氮化试剂(如二苯基磷酰基叠氮化物)处理具有式XVa的醇(其中 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 是式I中所述的)获得。此类方法由本领域技术人员已知用于进行立构中心的翻转并且描述于文献中,例如Adv. Synth. Catal. [高级合成与催化]2018, 360, 2157-2165中。

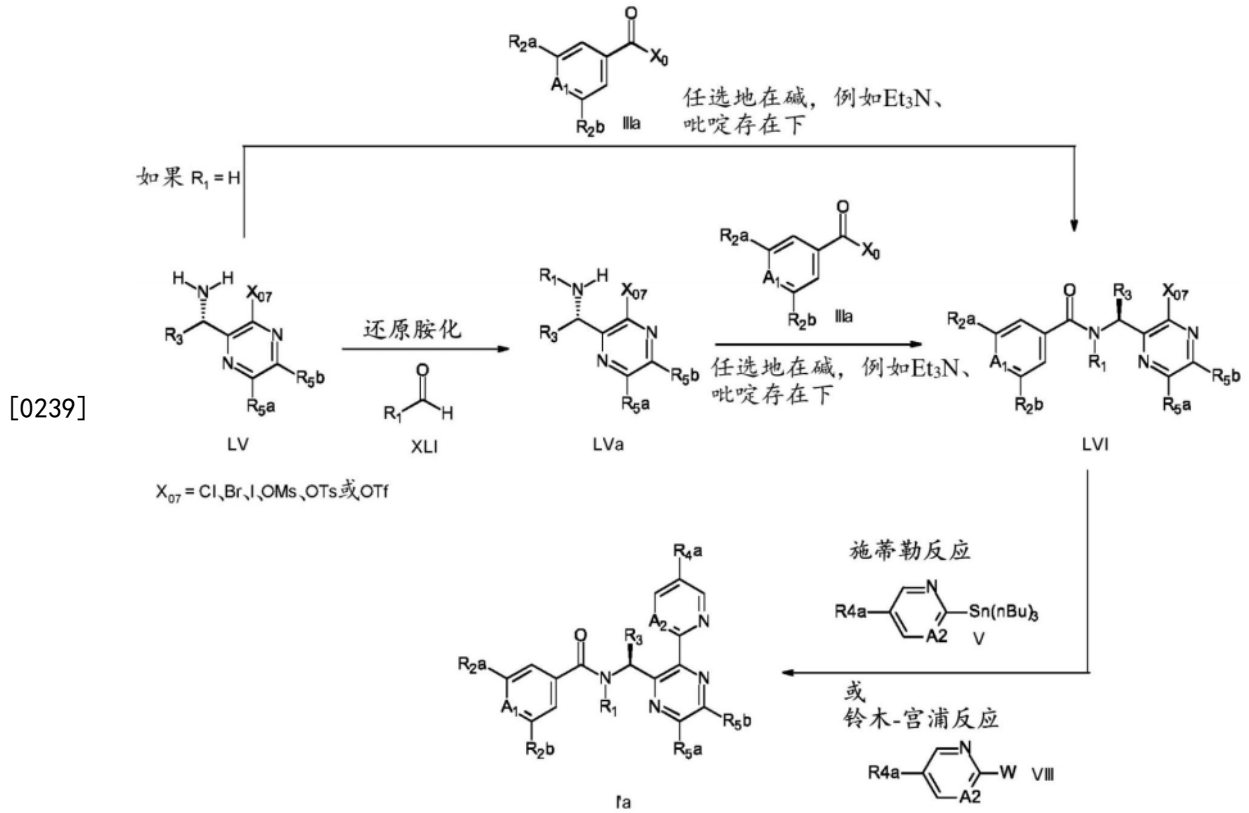
[0231] 具有式XVa的醇可以通过对具有式VI的酮(其中 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中所述)进行对映选择性还原来获得。此类还原可以在氢供体体系(如例如HCOOH/Et₃N或HCO₂NH₄)存

空气或DDQ)存在下发生。具有式XLVII的二酮可以通过氧化具有式XLVI的羟基酮(其中 A_2 和 R_3 是式I中所述的,并且 Z_{4a} 选自 R_{4a} 、卤素或 NH_2)来形成。这种氧化可以涉及例如在DMSO和碱(例如三乙胺)存在下的 SO_3 -吡啶,或另外在催化剂(如TEMPO/ Bu_4NHSO_4)存在下的次氯酸钠。此类氧化的实例可见于文献中,例如Synlett[合成快报],2014,25,596或J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志]1990,112,5290-5313中。具有式XLVI的羟基酮可以通过具有式XLIV的醛(其中 A_2 是式I中所述的并且 Z_{4a} 选自 R_{4a} 、卤素或 NH_2)与具有式XLV的醛(其中 R_3 如式I中所述)之间的交叉安息香缩合来合成。具有式XLV的醛是可以手性形式商购获得的,像例如Boc-L-丙氨酸(CAS 79069-50-4)或N-[(1S)-1-(环丙基甲基)-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯(CAS 881902-36-9)。交叉安息香缩合以通常的方式通过在碱(如叔丁醇钾或异丙基二乙胺)存在下,在合适的溶剂(如DCM或THF)中,在 $-20^{\circ}C$ 与溶剂的沸点之间的温度下,采用有机催化剂(如三唑鎓盐或噻唑鎓盐)进行。用于此类转化的催化剂的实例已描述于文献中,例如J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志]2014,136,7539-7542或Org. Lett. [有机快报]2016,18,4518-4521中。

[0236] 具有式LI的化合物还可以例如利用过渡金属催化或重氮化学过程直接由具有式XLIX的化合物获得。此类官能团互变是本领域技术人员已知的并且实例可见于文献中,例如J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志]2019,141,19257-19262; Angew. Chem. Int. Ed. [应用化学国际版]2015,54,5736-5739或Heterocycles[杂环],2004,63,2735-2746中。

[0237] 具有式LII的化合物可以通过例如使用碱和亲电子试剂(例如氯二氟乙酸)进行烷基化来由具有式LIV的化合物(其中 A_2 、 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 是式I中所述的)获得。具有式LIV的化合物可以根据文献中,例如Org. Lett. [有机快报]2016,18,2244-2247或Tetrahedron[四面体]2009,65,757-764中所提及的方法,通过羟基化反应由具有式XLIX的化合物合成。可替代地,具有式LII的化合物可以由具有式LIII的化合物(其中 A_2 、 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 是式I中所述的,并且 Z_{4a} 选自 R_{4a} 、卤素或 NH_2)获得。此类官能团互变是本领域技术人员已知的并且实例可见于文献中,例如J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志]2019,141,19257-19262; Angew. Chem. Int. Ed. [应用化学国际版]2015,54,5736-5739或Heterocycles[杂环],2004,63,2735-2746中。

[0238] 方案20:



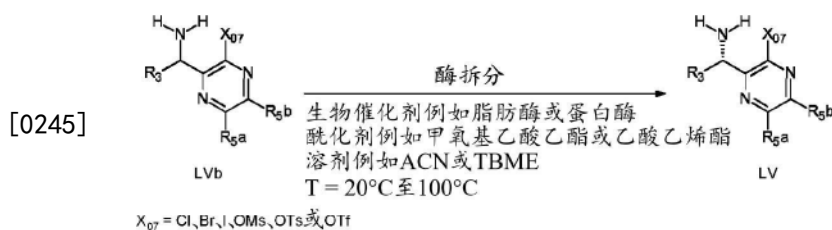
[0240] 如方案20中所示,具有式I' a的化合物可以可替代地通过以下方式制备:使具有式LVI的化合物(其中 A_1 、 R_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_3 、 R_{5a} 、和 R_{5b} 是式I中所定义的,并且 X_{07} 是离去基团,像例如,氯、溴、碘)与具有式V(施蒂勒反应)的化合物或具有式VIII的化合物(铃木-宫浦反应)在钯催化剂存在下进行反应,如方案2和3中详细描述。

[0241] 具有式LVI的化合物可以通过以下方式制备:使具有式LVa的胺(其中 R_1 、 R_3 、 R_{5a} 、和 R_{5b} 是式I中所定义的,并且 X_{07} 是离去基团,像例如,氯、溴、碘)与具有式IIIa的化合物(其中 A_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 和 X_0 是方案1中所述的)在方案1中详细描述的条件下进行偶联。在相同条件下,如果 $R_1 = H$,则具有式LVI的化合物可以由具有式LV的化合物直接获得。

[0242] 具有式LVa的化合物可以通过以下方式制备:例如在 $NaBH(OAc)_3$ 或 $NaBH_3CN$ 存在下,在合适的溶剂中、优选在乙酸中,在室温下,类似于WO 2002/088073,第35页用具有式XLI的化合物(其中 R_1 如式I中所定义)处理具有式LV的化合物。可替代地,用于还原胺化的另一试剂体系使用 $Ti(i-OiPr)_4$ 和 $NaBH_4$ 的组合(参见Synthesis[合成]2003(14),2206)。

[0243] 具有式LV的胺可以通过去消旋化程序方法制备,该去消旋化程序方法涉及例如选择性酰化一种对映异构体。这种实例在方案21中更详细地描述。

[0244] 方案21:

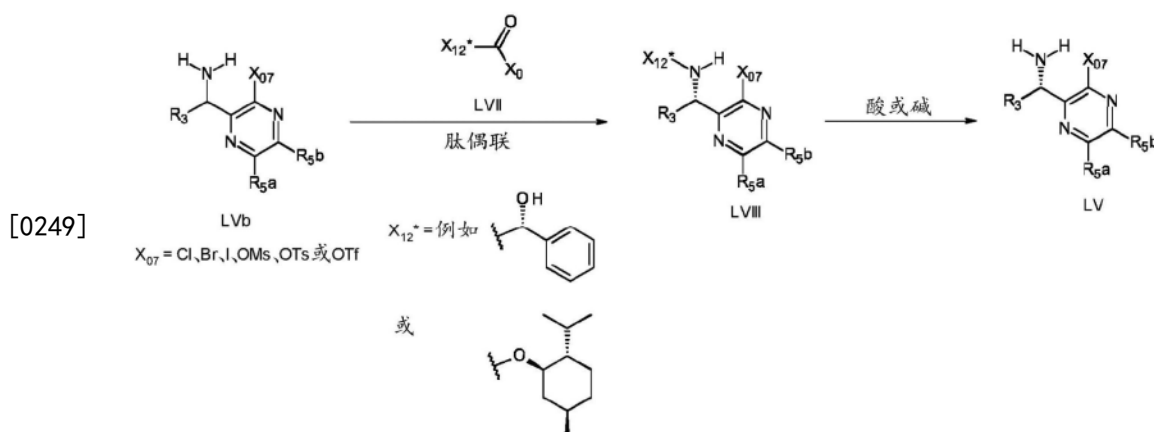


[0246] 具有式LV的胺可以通过生物催化去消旋化具有式LVb的胺(其中 R_3 、 R_{5a} 、和 R_{5b} 是方

案1中所述的并且 X_{07} 是离去基团如溴、氯或碘)来获得。这可以例如使用最终呈固定化形式(例如**Novozym**[®] 435)的脂肪酶,例如南极假丝酵母脂肪酶B或荧光假单胞菌脂肪酶,在酰基供体(例如甲氧基乙酸乙酯或乙酸乙烯酯)存在下,在合适的溶剂(如乙腈或甲基叔丁基醚)中,在20°C至100°C之间的温度下进行。此类方法例如描述于J. Org. Chem. [有机化学杂志]2007, 72, 6918-6923或Adv. Synth. Catal. [高级合成与催化]2007, 349, 1481-1488中。这种酶去消旋化的预期立体化学结果是本领域技术人员已知的并且记录于文献中,例如J. Org. Chem. [有机化学杂志]1991, 56, 2656-2665或J. Am. Chem. Soc. [美国化学学会杂志]2015, 137, 3996-4009中。

[0247] 可替代地,对具有式LVb的胺的拆分可以使用手性助剂实现,如方案22中所述的。

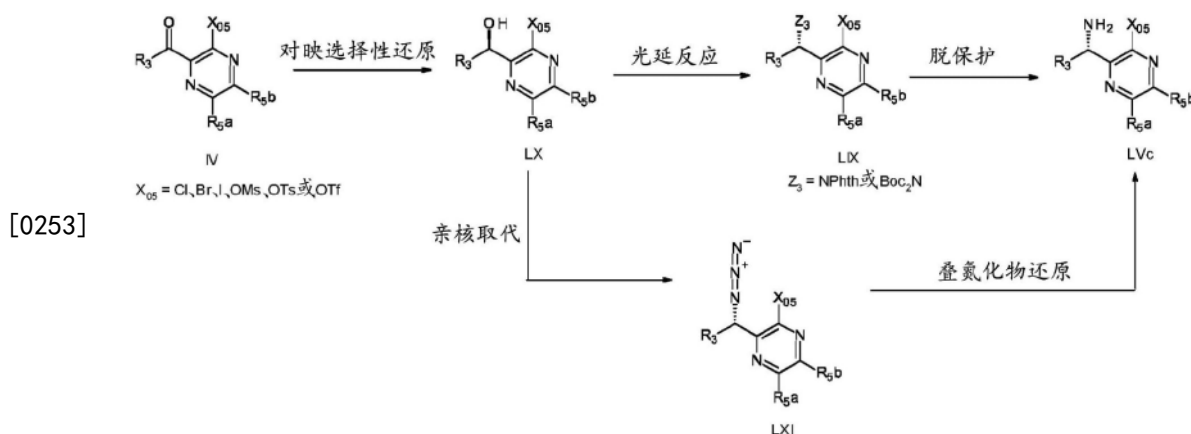
[0248] 方案22



[0250] 具有式LV的胺可以通过用酸(如HCl)或碱(如NaOH)进行处理来由具有式LVIII的中间体(其中 R_3 、 R_{5a} 、和 R_{5b} 是方案1中所述的, X_{07} 是离去基团如溴、氯或碘并且 X_{12}^* 是手性助剂)制备。具有式LVIII的胺可以通过以下方式形成:根据方案1中详述的条件,使具有式LVII的手性化合物(其中 X_0 是方案1中所述的并且 X_{12}^* 是具有已知手性的手性部分)与具有式LVb的胺进行偶联。具有式LVII的手性助剂例如衍生自扁桃酸或(1R)-甲基氯甲酸酯。此类去消旋化方法的实例报道于文献中,例如J. Org. Chem. [有机化学杂志]2007, 72, 485-493中。

[0251] 可替代地,具有式LVc的胺(其中 R_3 、 R_{5a} 、和 R_{5b} 是式I中定义的,并且 X_{05} 是离去基团,像例如,氯、溴、碘)可以如方案23中所述那样形成。

[0252] 方案23:



[0254] 具有式LVc的胺可以由具有式LIX的中间体(其中 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 是式I中所述的, X_{05} 是如方案3中所述的离去基团并且 Z_3 是NPhth或NBoc₂)获得。具有式LIX的中间体可以由具有式LX的醇(其中 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中所述并且 X_{05} 是如方案3中所述的离去基团)通过光延反应获得。此光延反应涉及在膦(如三苯基膦或三丁基膦)和胺(如邻苯二甲酰亚胺或双(叔丁氧羰基)胺)存在下通过偶氮二甲酸二异丙酯处理具有式LX的醇。光延反应由本领域技术人员已知用于进行立构中心的翻转,如例如Chem. Rev. [化学综述]2009, 109, 2551-2651中所述的。然后通过用肼(在 Z_3 =NPhth时)或用TFA(在 Z_3 =NBoc₂时)进行处理将具有式LIX的胺转化为具有式LVc的胺。

[0255] 可替代地,具有式LVc的胺可以通过用三苯基膦和水(施陶丁格反应)进行处理或通过例如在氢存在下使用钯催化剂进行氢化来通过还原具有式LXI的叠氮化物(其中 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中所述并且 X_{05} 是如方案3中所述的离去基团)获得。具有式LXI的叠氮化物可以通过在溶剂(如甲苯或THF)中,在碱(如DBU)存在下用叠氮化试剂(如二苯基磷酰基叠氮化物)处理具有式LX的醇获得。此类方法由本领域技术人员已知用于进行立构中心的翻转并且描述于文献中,例如Adv. Synth. Catal. [高级合成与催化]2018, 360, 2157-2165中。

[0256] 具有式LX的醇可以通过对具有式IV的酮(其中 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如式I中所述并且 X_{05} 是如方案3中所述的离去基团)进行对映选择性还原来获得。此类还原可以在氢供体体系(如例如HCOOH/Et₃N或HCO₂NH₄)存在下使用催化剂(例如具有手性配体的钌或铑催化剂如RuCl[(R,R)-TsDPEN](均三甲苯)或RuBF₄[(R,R)-TsDPEN](对伞花炔))进行。此类方法描述于文献中,例如J. Org. Chem. [有机化学杂志]2017, 82, 5607中。

[0257] 根据程序或反应条件,反应物可以在碱存在下反应。合适的碱的实例是碱金属或碱土金属氢氧化物、碱金属或碱土金属氢化物、碱金属或碱土金属酰胺、碱金属或碱土金属醇盐、碱金属或碱土金属乙酸盐、碱金属或碱土金属碳酸盐、碱金属或碱土金属二烷基酰胺或碱金属或碱土金属烷基甲硅烷基酰胺、烷基胺、亚烷基二胺、游离的或N-烷基化的饱和或不饱和的环烷基胺、碱性杂环、氢氧化铵和碳环胺。可以提及的实例是氢氧化钠、氢化钠、氨基钠、甲醇钠、乙酸钠、碳酸钠、叔丁醇钾、氢氧化钾、碳酸钾、氢化钾、二异丙氨基锂、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾、氢化钙、三乙胺、二异丙基乙胺、三亚乙基二胺、环己胺、N-环己基-N,N-二甲胺、N,N-二乙苯胺、吡啶、4-(N,N-二甲氨基)吡啶、奎宁环、N-甲基吗啉、苄基三甲铵氢氧化物和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)。

[0258] 反应物可以按照原样彼此进行反应,即不添加溶剂或稀释剂。然而,在大多数情况下,添加惰性溶剂或稀释剂或这些的混合物是有利的。如果反应在碱存在下进行,则过量使用的碱(如三乙胺、吡啶、N-甲基吗啉或N,N-二乙苯胺)还可以充当溶剂或稀释剂。

[0259] 反应有利地在从大约-80°C至大约+140°C、优选从大约-30°C至大约+100°C的温度范围内,在许多情况下在环境温度与大约+80°C之间的范围内进行。

[0260] 根据所选的适合各自情况的反应条件以及起始物质,有可能例如,在一个反应步骤中仅将一个取代基用根据本发明的另一个取代基替代,或者在同一个反应步骤中可以将多个取代基用根据本发明的其他取代基来替代。

[0261] 具有式I的化合物的盐可以以本身已知的方式来制备。因此,例如,具有式I的化合物的酸加成盐是通过用合适的酸或合适的离子交换剂试剂进行处理来获得的,并且与碱的盐是通过用合适的碱或用合适的离子交换剂试剂进行处理来获得的。

[0262] 具有式I的化合物的盐能以常规方式转化为游离的化合物I、酸加成盐(例如通过用合适的碱性化合物或用合适的离子交换剂试剂进行处理)以及与碱的盐(例如通过用合适的酸或用合适的离子交换剂试剂进行处理)。

[0263] 具有式I的化合物的盐可以以本身已知的方式转化为具有式I的化合物的其他盐、酸加成盐,例如转化成其他酸加成盐,例如通过在合适的溶剂中用酸的合适的金属盐(如钠、钡或银的盐,例如用乙酸银)来处理无机酸的盐(如盐酸盐),在该溶剂中,所形成的无机盐(例如氯化银)是不溶的并且因此从反应混合物中沉淀出。

[0264] 根据程序或反应条件,具有成盐特性的具有式I的化合物可以以游离形式或盐的形式获得。

[0265] 根据分子中存在的不对称碳原子的数目、绝对和相对构型和/或根据分子中存在的非芳香族双键的构型,具有式I的化合物和适当时其互变异构体(在每种情况下呈游离形式或呈盐形式)可以以可能的异构体之一的形式或作为这些的混合物存在,例如以纯异构体的形式,如对映体和/或非对映异构体,或作为异构体混合物,如对映异构体混合物,例如外消旋体、非对映异构体混合物或外消旋体混合物存在;本发明涉及纯异构体以及还有所有可能的异构体混合物,并且在上文和下文中在每种情况下都应如此理解,即使当立体化学细节未在每种情况下明确提及时。

[0266] 呈游离形式或呈盐形式的具有式I的化合物的非对映异构体混合物或外消旋体混合物(它们可以根据已选定的起始物质和程序来获得)可以在组分的物理化学差异的基础上,例如通过分步结晶、蒸馏和/或色谱法以已知的方式分离成纯的非对映异构体或外消旋体。

[0267] 可以以类似方式获得的对映异构体混合物(如外消旋体)可以通过已知方法拆分成光学对映异构体,例如通过从光学活性溶剂中重结晶;通过在手性吸附剂上的色谱法,例如在乙酰纤维素上的高效液相色谱法(HPLC);借助于合适的微生物,通过用特异性固定化酶裂解;经由形成包含化合物,例如使用手性冠醚,其中仅一种对映异构体被络合;或通过转化成非对映异构体的盐,例如通过使碱性最终产物外消旋体与光学活性酸(如羧酸,例如樟脑酸、酒石酸或苹果酸,或磺酸,例如樟脑磺酸)反应,并且例如基于其不同溶解度通过分步结晶将可以以这种方式获得的非对映异构体混合物分离,以给出非对映异构体,可以通过合适的试剂(例如碱性试剂)的作用从这些非对映异构体中使所希望的对映异构体变成游离的。

[0268] 纯的非对映异构体或对映异构体可以根据本发明来获得,不仅是通过分离适合的异构体混合物,还可以是通过普遍已知的非对映立体选择性或对映选择性合成的方法,例如通过根据本发明用具有适合的立体化学的起始物质进行该方法。

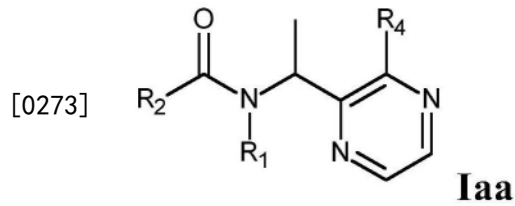
[0269] 可以通过使具有式I的化合物与适合的氧化剂(例如 H_2O_2 /脲加合物)在酸酐(例如三氟乙酸酐)存在下进行反应来制备N-氧化物。此类氧化从文献中,例如从J. Med. Chem. [药物化学杂志], 32(12), 2561-73, 1989或WO 2000/15615中是已知的。

[0270] 如果单个组分具有不同的生物活性,有利的是在每一情况下分离或合成生物学上更有效的异构体,例如对映异构体或非对映异构体或异构体混合物,例如对映异构体混合物或非对映异构体混合物。

[0271] 如果适当的话,具有式I的化合物和适当时其互变异构体(在每种情况下呈游离形

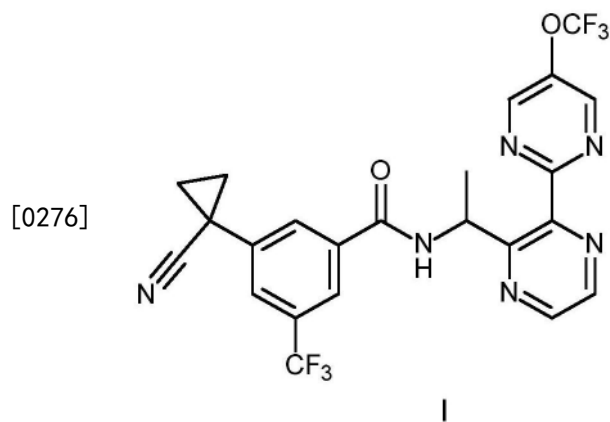
式或呈盐形式)还可以以水合物的形式获得和/或包括其他溶剂,例如可以用于使以固体形式存在的化合物结晶的那些。

[0272] 根据下表A-1至A-27的具有式I的化合物可以根据以上所述方法制备。以下实例旨在说明本发明以及以具有式Iaa的化合物的形式示出优选的具有式I的化合物。



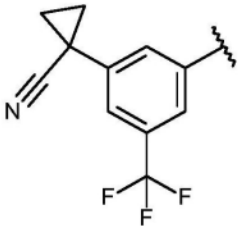
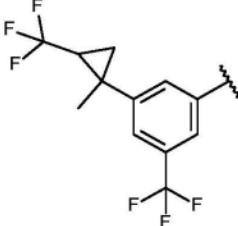
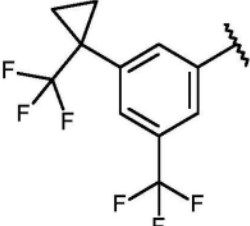
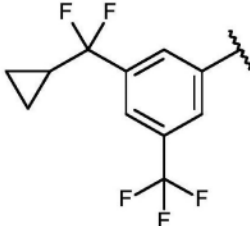
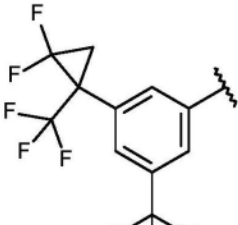
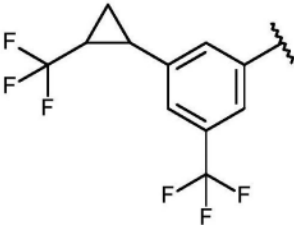
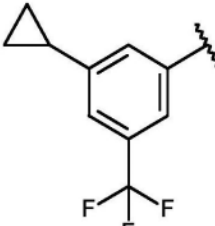
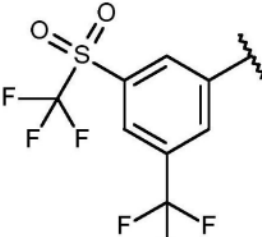
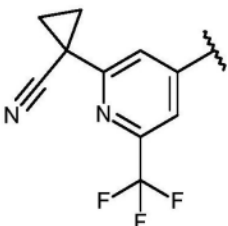
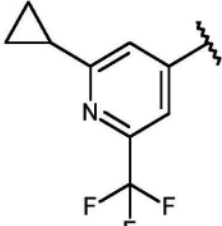
[0274] 表A-1提供了具有式Iaa的16种化合物A-1.001至A-1.016,其中R₁是H,R₄是[5-(三氟甲氧基)嘧啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。

[0275] 例如,A-1.002是



[0277] 表Z:R₂的取代基定义:

| 索引 | R ₂ | 索引 | R ₂ |
|--------------------|----------------|----------|----------------|
| [0278] 1 | | 8 | |

| 索引 | R ₂ | 索引 | R ₂ |
|-------------|---|----|---|
| 2 |  | 9 |  |
| 3 |  | 10 |  |
| [0279] 4 |  | 11 |  |
| 5 |  | 12 |  |
| 6 |  | 13 |  |

| 索引 | R ₂ | 索引 | R ₂ |
|----|----------------|----|----------------|
| 7 | | 14 | |
| 15 | | 16 | |

[0281] 表A-2提供了具有式Iaa的16种化合物A-2.001至A-2.016,其中R₁是H,R₄是[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。

[0282] 表A-3提供了具有式Iaa的16种化合物A-3.001至A-3.016,其中R₁是H,R₄是[5-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。

[0283] 表A-4提供了具有式Iaa的16种化合物A-4.001至A-4.016,其中R₁是H,R₄是[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。

[0284] 表A-5提供了具有式Iaa的16种化合物A-5.001至A-5.016,其中R₁是H,R₄是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。

[0285] 表A-6提供了具有式Iaa的16种化合物A-6.001至A-6.016,其中R₁是H,R₄是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。

[0286] 表A-7提供了具有式Iaa的16种化合物A-7.001至A-7.016,其中R₁是H,R₄是[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。

[0287] 表A-8提供了具有式Iaa的16种化合物A-8.001至A-8.016,其中R₁是H,R₄是[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。

[0288] 表A-9提供了具有式Iaa的16种化合物A-9.001至A-9.016,其中R₁是H,R₄是(5-氰基-2-吡啶基)并且R₂如表Z中所定义。

[0289] 表A-10提供了具有式Iaa的16种化合物A-10.001至A-10.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。

[0290] 表A-11提供了具有式Iaa的16种化合物A-11.001至A-11.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。

[0291] 表A-12提供了具有式Iaa的16种化合物A-12.001至A-12.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。

[0292] 表A-13提供了具有式Iaa的16种化合物A-13.001至A-13.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。

[0293] 表A-14提供了具有式Iaa的16种化合物A-14.001至A-14.016,其中R₁是CH₃,R₄是

[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0294] 表A-15提供了具有式Iaa的16种化合物A-15.001至A-15.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0295] 表A-16提供了具有式Iaa的16种化合物A-16.001至A-16.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0296] 表A-17提供了具有式Iaa的16种化合物A-17.001至A-17.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0297] 表A-18提供了具有式Iaa的16种化合物A-18.001至A-18.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是(5-氰基-2-吡啶基)并且 R_2 如表Z中所定义。

[0298] 表A-19提供了具有式Iaa的16种化合物A-19.001至A-19.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(三氟甲氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0299] 表A-20提供了具有式Iaa的16种化合物A-20.001至A-20.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0300] 表A-21提供了具有式Iaa的16种化合物A-21.001至A-21.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0301] 表A-22提供了具有式Iaa的16种化合物A-22.001至A-22.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0302] 表A-23提供了具有式Iaa的16种化合物A-23.001至A-23.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

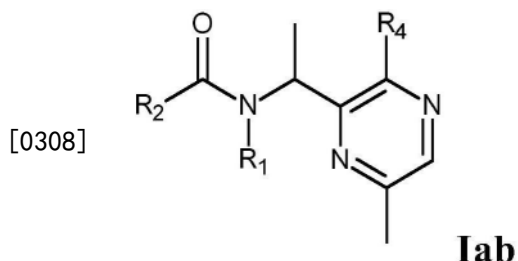
[0303] 表A-24提供了具有式Iaa的16种化合物A-24.001至A-24.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0304] 表A-25提供了具有式Iaa的16种化合物A-25.001至A-25.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0305] 表A-26提供了具有式Iaa的16种化合物A-26.001至A-26.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0306] 表A-27提供了具有式Iaa的16种化合物A-27.001至A-27.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是(5-氰基-2-吡啶基)并且 R_2 如表Z中所定义。

[0307] 根据下表B-1至B-27的具有式I的化合物可以根据以上所述方法制备。以下实例旨在说明本发明以及以具有式Iab的化合物的形式示出优选的具有式I的化合物。



[0309] 表B-1提供了具有式Iab的16种化合物B-1.001至B-1.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(三氟甲氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0310] 表B-2提供了具有式Iab的16种化合物B-2.001至B-2.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

- [0311] 表B-3提供了具有式Iab的16种化合物B-3.001至B-3.016,其中R₁是H,R₄是[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。
- [0312] 表B-4提供了具有式Iab的16种化合物B-4.001至B-4.016,其中R₁是H,R₄是[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。
- [0313] 表B-5提供了具有式Iab的16种化合物B-5.001至B-5.016,其中R₁是H,R₄是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。
- [0314] 表B-6提供了具有式Iab的16种化合物B-6.001至B-6.016,其中R₁是H,R₄是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。
- [0315] 表B-7提供了具有式Iab的16种化合物B-7.001至B-7.016,其中R₁是H,R₄是[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。
- [0316] 表B-8提供了具有式Iab的16种化合物B-8.001至B-8.016,其中R₁是H,R₄是[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。
- [0317] 表B-9提供了具有式Iab的16种化合物B-9.001至B-9.016,其中R₁是H,R₄是(5-氰基-2-吡啶基)并且R₂如表Z中所定义。
- [0318] 表B-10提供了具有式Iab的16种化合物B-10.001至B-10.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(三氟甲氧基)嘧啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。
- [0319] 表B-11提供了具有式Iab的16种化合物B-11.001至B-11.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。
- [0320] 表B-12提供了具有式Iab的16种化合物B-12.001至B-12.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。
- [0321] 表B-13提供了具有式Iab的16种化合物B-13.001至B-13.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。
- [0322] 表B-14提供了具有式Iab的16种化合物B-14.001至B-14.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。
- [0323] 表B-15提供了具有式Iab的16种化合物B-15.001至B-15.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。
- [0324] 表B-16提供了具有式Iab的16种化合物B-16.001至B-16.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。
- [0325] 表B-17提供了具有式Iab的16种化合物B-17.001至B-17.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。
- [0326] 表B-18提供了具有式Iab的16种化合物B-18.001至B-18.016,其中R₁是CH₃,R₄是(5-氰基-2-吡啶基)并且R₂如表Z中所定义。
- [0327] 表B-19提供了具有式Iab的16种化合物B-19.001至B-19.016,其中R₁是环丙基-CH₂-,R₄是[5-(三氟甲氧基)嘧啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。
- [0328] 表B-20提供了具有式Iab的16种化合物B-20.001至B-20.016,其中R₁是环丙基-CH₂-,R₄是[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。
- [0329] 表B-21提供了具有式Iab的16种化合物B-21.001至B-21.016,其中R₁是环丙基-CH₂-,R₄是[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。
- [0330] 表B-22提供了具有式Iab的16种化合物B-22.001至B-22.016,其中R₁是环丙基-

CH_2- , R_4 是[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0331] 表B-23提供了具有式Iab的16种化合物B-23.001至B-23.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2- , R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

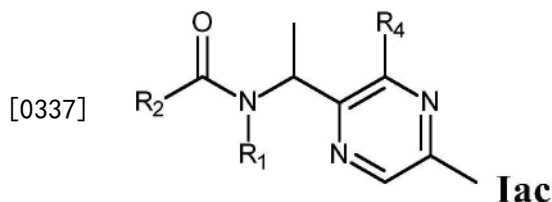
[0332] 表B-24提供了具有式Iab的16种化合物B-24.001至B-24.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2- , R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0333] 表B-25提供了具有式Iab的16种化合物B-25.001至B-25.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2- , R_4 是[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0334] 表B-26提供了具有式Iab的16种化合物B-26.001至B-26.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2- , R_4 是[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0335] 表B-27提供了具有式Iab的16种化合物B-27.001至B-27.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2- , R_4 是(5-氰基-2-吡啶基)并且 R_2 如表Z中所定义。

[0336] 根据下表C-1至C-27的具有式I的化合物可以根据以上所述方法制备。以下实例旨在说明本发明以及以具有式Iac的化合物的形式示出优选的具有式I的化合物。



[0338] 表C-1提供了具有式Iac的16种化合物C-1.001至C-1.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0339] 表C-2提供了具有式Iac的16种化合物C-2.001至C-2.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0340] 表C-3提供了具有式Iac的16种化合物C-3.001至C-3.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0341] 表C-4提供了具有式Iac的16种化合物C-4.001至C-4.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0342] 表C-5提供了具有式Iac的16种化合物C-5.001至C-5.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0343] 表C-6提供了具有式Iac的16种化合物C-6.001至C-6.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0344] 表C-7提供了具有式Iac的16种化合物C-7.001至C-7.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0345] 表C-8提供了具有式Iac的16种化合物C-8.001至C-8.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0346] 表C-9提供了具有式Iac的16种化合物C-9.001至C-9.016,其中 R_1 是H, R_4 是(5-氰基-2-吡啶基)并且 R_2 如表Z中所定义。

[0347] 表C-10提供了具有式Iac的16种化合物C-10.001至C-10.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0348] 表C-11提供了具有式Iac的16种化合物C-11.001至C-11.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是

[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0349] 表C-12提供了具有式Iac的16种化合物C-12.001至C-12.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0350] 表C-13提供了具有式Iac的16种化合物C-13.001至C-13.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0351] 表C-14提供了具有式Iac的16种化合物C-14.001至C-14.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0352] 表C-15提供了具有式Iac的16种化合物C-15.001至C-15.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0353] 表C-16提供了具有式Iac的16种化合物C-16.001至C-16.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0354] 表C-17提供了具有式Iac的16种化合物C-17.001至C-17.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0355] 表C-18提供了具有式Iac的16种化合物C-18.001至C-18.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是(5-氰基-2-吡啶基)并且 R_2 如表Z中所定义。

[0356] 表C-19提供了具有式Iac的16种化合物C-19.001至C-19.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(三氟甲氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0357] 表C-20提供了具有式Iac的16种化合物C-20.001至C-20.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0358] 表C-21提供了具有式Iac的16种化合物C-21.001至C-21.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0359] 表C-22提供了具有式Iac的16种化合物C-22.001至C-22.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0360] 表C-23提供了具有式Iac的16种化合物C-23.001至C-23.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

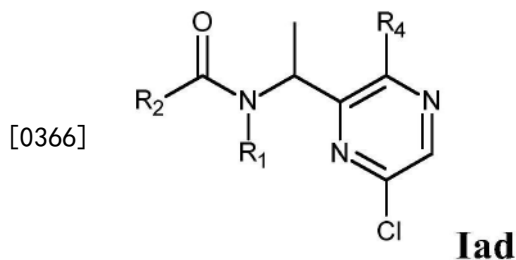
[0361] 表C-24提供了具有式Iac的16种化合物C-24.001至C-24.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0362] 表C-25提供了具有式Iac的16种化合物C-25.001至C-25.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0363] 表C-26提供了具有式Iac的16种化合物C-26.001至C-26.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0364] 表C-27提供了具有式Iac的16种化合物C-27.001至C-27.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是(5-氰基-2-吡啶基)并且 R_2 如表Z中所定义。

[0365] 根据下表D-1至D-27的具有式I的化合物可以根据以上所述方法制备。以下实例旨在说明本发明以及以具有式Iad的化合物的形式示出优选的具有式I的化合物。



[0367] 表D-1提供了具有式Iad的16种化合物D-1.001至D-1.016,其中R₁是H,R₄是[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。

[0368] 表D-2提供了具有式Iad的16种化合物D-2.001至D-2.016,其中R₁是H,R₄是[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。

[0369] 表D-3提供了具有式Iad的16种化合物D-3.001至D-3.016,其中R₁是H,R₄是[5-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。

[0370] 表D-4提供了具有式Iad的16种化合物D-4.001至D-4.016,其中R₁是H,R₄是[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。

[0371] 表D-5提供了具有式Iad的16种化合物D-5.001至D-5.016,其中R₁是H,R₄是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。

[0372] 表D-6提供了具有式Iad的16种化合物D-6.001至D-6.016,其中R₁是H,R₄是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。

[0373] 表D-7提供了具有式Iad的16种化合物D-7.001至D-7.016,其中R₁是H,R₄是[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。

[0374] 表D-8提供了具有式Iad的16种化合物D-8.001至D-8.016,其中R₁是H,R₄是[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。

[0375] 表D-9提供了具有式Iad的16种化合物D-9.001至D-9.016,其中R₁是H,R₄是(5-氰基-2-吡啶基)并且R₂如表Z中所定义。

[0376] 表D-10提供了具有式Iad的16种化合物D-10.001至D-10.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。

[0377] 表D-11提供了具有式Iad的16种化合物D-11.001至D-11.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。

[0378] 表D-12提供了具有式Iad的16种化合物D-12.001至D-12.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。

[0379] 表D-13提供了具有式Iad的16种化合物D-13.001至D-13.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。

[0380] 表D-14提供了具有式Iad的16种化合物D-14.001至D-14.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。

[0381] 表D-15提供了具有式Iad的16种化合物D-15.001至D-15.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]并且R₂如表Z中所定义。

[0382] 表D-16提供了具有式Iad的16种化合物D-16.001至D-16.016,其中R₁是CH₃,R₄是[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]并且R₂如表Z中所定义。

[0383] 表D-17提供了具有式Iad的16种化合物D-17.001至D-17.016,其中R₁是CH₃,R₄是

[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0384] 表D-18提供了具有式Iad的16种化合物D-18.001至D-18.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是(5-氰基-2-吡啶基)并且 R_2 如表Z中所定义。

[0385] 表D-19提供了具有式Iad的16种化合物D-19.001至D-19.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(三氟甲氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0386] 表D-20提供了具有式Iad的16种化合物D-20.001至D-20.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0387] 表D-21提供了具有式Iad的16种化合物D-21.001至D-21.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0388] 表D-22提供了具有式Iad的16种化合物D-22.001至D-22.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0389] 表D-23提供了具有式Iad的16种化合物D-23.001至D-23.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

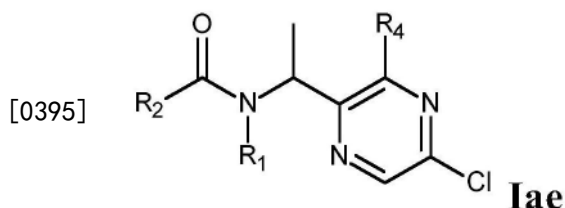
[0390] 表D-24提供了具有式Iad的16种化合物D-24.001至D-24.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0391] 表D-25提供了具有式Iad的16种化合物D-25.001至D-25.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0392] 表D-26提供了具有式Iad的16种化合物D-26.001至D-26.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0393] 表D-27提供了具有式Iad的16种化合物D-27.001至D-27.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是(5-氰基-2-吡啶基)并且 R_2 如表Z中所定义。

[0394] 根据下表D-1至D-27的具有式I的化合物可以根据以上所述方法制备。以下实例旨在说明本发明以及以具有式Iae的化合物的形式示出优选的具有式I的化合物。



[0396] 表E-1提供了具有式Iae的16种化合物E-1.001至E-1.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(三氟甲氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0397] 表E-2提供了具有式Iae的16种化合物E-2.001至E-2.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0398] 表E-3提供了具有式Iae的16种化合物E-3.001至E-3.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0399] 表E-4提供了具有式Iae的16种化合物E-4.001至E-4.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0400] 表E-5提供了具有式Iae的16种化合物E-5.001至E-5.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0401] 表E-6提供了具有式Iae的16种化合物E-6.001至E-6.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(2,

2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0402] 表E-7提供了具有式Iae的16种化合物E-7.001至E-7.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0403] 表E-8提供了具有式Iae的16种化合物E-8.001至E-8.016,其中 R_1 是H, R_4 是[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0404] 表E-9提供了具有式Iae的16种化合物E-9.001至E-9.016,其中 R_1 是H, R_4 是(5-氰基-2-吡啶基)并且 R_2 如表Z中所定义。

[0405] 表E-10提供了具有式Iae的16种化合物E-10.001至E-10.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0406] 表E-11提供了具有式Iae的16种化合物E-11.001至E-11.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0407] 表E-12提供了具有式Iae的16种化合物E-12.001至E-12.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0408] 表E-13提供了具有式Iae的16种化合物E-13.001至E-13.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0409] 表E-14提供了具有式Iae的16种化合物E-14.001至E-14.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0410] 表E-15提供了具有式Iae的16种化合物E-15.001至E-15.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0411] 表E-16提供了具有式Iae的16种化合物E-16.001至E-16.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0412] 表E-17提供了具有式Iae的16种化合物E-17.001至E-17.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0413] 表E-18提供了具有式Iae的16种化合物E-18.001至E-18.016,其中 R_1 是 CH_3 , R_4 是(5-氰基-2-吡啶基)并且 R_2 如表Z中所定义。

[0414] 表E-19提供了具有式Iae的16种化合物E-19.001至E-19.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0415] 表E-20提供了具有式Iae的16种化合物E-20.001至E-20.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0416] 表E-21提供了具有式Iae的16种化合物E-21.001至E-21.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0417] 表E-22提供了具有式Iae的16种化合物E-22.001至E-22.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0418] 表E-23提供了具有式Iae的16种化合物E-23.001至E-23.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

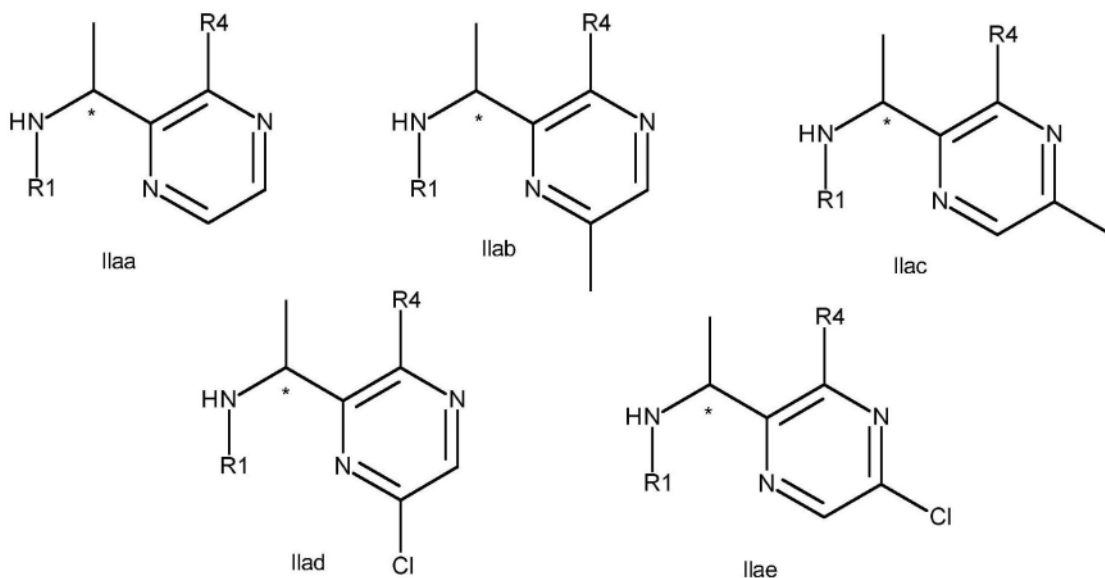
[0419] 表E-24提供了具有式Iae的16种化合物E-24.001至E-24.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0420] 表E-25提供了具有式Iae的16种化合物E-25.001至E-25.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0421] 表E-26提供了具有式Iae的16种化合物E-26.001至E-26.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]并且 R_2 如表Z中所定义。

[0422] 表E-27提供了具有式Iae的16种化合物E-27.001至E-27.016,其中 R_1 是环丙基- CH_2 -, R_4 是(5-氰基-2-吡啶基)并且 R_2 如表Z中所定义。

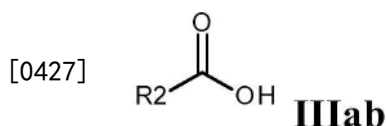
[0423] 还使得可获得具有式IIaa至IIae的胺的某些中间体化合物(其中一些是新颖的),其中 R_1 和 R_4 (对应于式I中具有 R_{4a} 和 A_2 的环)如第一方面中所定义。立体中心在以下结构中用星号指示;并且因此本发明使得可获得外消旋体和单独对映异构体两者;尤其优选的是在立体中心处具有与式I' a中绘示的相同的空间排列的对映异构体。



[0424]

[0425] 具有式IIaa至IIae的化合物的具体实例是其中 R_1 和 R_4 如表A-1至A27中所定义。

[0426] 具有式IIIab的化合物的具体实例是其中 R_2 (对应于具有 R_{2a} 、 A_1 和 R_{2b} 的环)如表Z中所定义。



[0427]

[0428] 还使得可获得具有式III、VI、XV、XVa、XLII、XLIII、XLVI、XLVII、XLIX、L、LI、LII、LIII、LIV、LV、LVa、LVc、LVI、LIX、LX、和LXI的化合物,其中在适用的情况下,取代基 R_1 、 A_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_3 、 R_{5a} 、 R_{5b} 和 R_4 (对应于具有 R_{4a} 和 A_2 的环)如表A-1至A-27、B-1至B-27、C-1至C-27、D-1至D-27和E-1至E-27中任一行所定义。具有式III、VI、XV、XVa、XLII、XLIII、XLVI、XLVII、XLIX、L、LI、LII、LIII、LIV、LV、LVa、LVc、LVI、LIX、LX、和LXI的化合物的尤其优选的对映异构体在适用的情况下是在立体中心处具有与式I' a中绘示的相同的空间排列的对映异构体。

[0429] 本发明还使得可获得

[0430] • 具有式II的化合物,其中 A_2 、 R_1 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如针对式I所定义;因此,具有式I的化合物的 A_2 、 R_1 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样是具有式II的化合物的 A_2 、 R_1 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例;

[0431] • 具有式IIaa、IIab、IIac、IIad和IIae的化合物,其中 R_1 如针对式I所定义并且 R_4 是含有式I中的 A_2 和取代基 R_{4a} 的环状基团,其中 A_2 和 R_{4a} 如针对式I所定义;因此,具有式I的

化合物的 R_1 、 A_2 和 R_{4a} 的优选实施例同样是具有式IIaa、IIab、IIac、IIad和IIae的化合物中任一种的 R_1 、 A_2 和 R_{4a} 的优选实施例；

[0432] • 具有式III的化合物，其中 A_1 、 R_{2a} 和 R_{2b} 如针对式I所定义；因此，具有式I的化合物的 A_1 、 R_{2a} 和 R_{2b} 的优选实施例同样是具有式III的化合物的 A_1 、 R_{2a} 和 R_{2b} 的优选实施例；

[0433] • 具有式VI的化合物，其中 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如针对式I所定义；因此，具有式I的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样是具有式VI的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例；

[0434] • 具有式XV的化合物，其中 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如针对式I所定义；因此，具有式I的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样是具有式XV的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例；

[0435] • 具有式XVa的化合物，其中 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如针对式I所定义；因此，具有式I的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样是具有式XVa的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例；

[0436] • 具有式XLII的化合物，其中 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如针对式I所定义并且 Z_3 是NPhth或NBoc₂；因此，具有式I的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样是具有式XLII的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例；

[0437] • 具有式XLIII的化合物，其中 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如针对式I所定义；因此，具有式I的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样是具有式XLIII的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例；

[0438] • 具有式XLVI的化合物，其中 A_2 和 R_3 如针对式I所定义并且 Z_{4a} 是 R_{4a} 、卤素或 NH_2 ；因此，具有式I的化合物的 A_2 、 R_3 和 R_{4a} 的优选实施例同样是具有式XLVI的化合物的 A_2 、 R_3 和 R_{4a} 的优选实施例；

[0439] • 具有式XLVII的化合物，其中 A_2 和 R_3 如针对式I所定义并且 Z_{4a} 是 R_{4a} 、卤素或 NH_2 ；因此，具有式I的化合物的 A_2 、 R_3 和 R_{4a} 的优选实施例同样是具有式XLVII的化合物的 A_2 、 R_3 和 R_{4a} 的优选实施例；

[0440] • 具有式XLIX的化合物，其中 A_2 和 R_3 如针对式I所定义， Z_{4a} 是 R_{4a} 、卤素或 NH_2 ，并且 Z_{5a} 和 Z_{5b} 彼此独立地选自 R_{5a} 、 R_{5b} 、卤素、 NH_2 和OH；因此，具有式I的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样是具有式XLIX的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例；

[0441] • 具有式L的化合物，其中 A_2 和 R_3 如针对式I所定义，并且 Z_{5a} 和 Z_{5b} 彼此独立地选自 R_{5a} 、 R_{5b} 、卤素、 NH_2 和OH；因此，具有式I的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样是具有式L的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例；

[0442] • 具有式LI的化合物，其中 A_2 、 R_3 和 R_{4a} 如针对式I所定义，并且 Z_{5a} 和 Z_{5b} 彼此独立地选自 R_{5a} 、 R_{5b} 、卤素、 NH_2 和OH；因此，具有式I的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样具有式LI的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例；

[0443] • 具有式LII的化合物，其中 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如针对式I所定义；因此，具有式I的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样具有式LII的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例；

[0444] • 具有式LIII的化合物，其中 A_2 、 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如针对式I所定义，并且 Z_{4a} 是 R_{4a} 、卤素或 NH_2 ；因此，具有式I的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样具有式LIII的化合

物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例；

[0445] • 具有式LIV的化合物，其中 A_2 、 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如针对式I所定义，并且 Z_{4a} 是 R_{4a} 、卤素或 NH_2 ；因此，具有式I的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样是具有式LIV的化合物的 A_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例；

[0446] • 具有式LV的化合物，其中 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如针对式I所定义，并且 X_{07} 是离去基团，例如氯、溴、碘；因此，具有式I的化合物的 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样是具有式LV的化合物的 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例；

[0447] • 具有式LVa的化合物，其中 R_1 、 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如针对式I所定义，并且 X_{07} 是离去基团，例如氯、溴、碘；因此，具有式I的化合物的 R_1 、 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样是具有式LVa的化合物的 R_1 、 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例；

[0448] • 具有式LVc的化合物，其中 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如针对式I所定义，并且 X_{05} 是离去基团，例如氯、溴、碘、芳基磺酸酯、烷基磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯；因此，具有式I的化合物的 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样是具有式LVc的化合物的 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例；

[0449] • 具有式LVI的化合物，其中 A_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_1 、 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如针对式I所定义，并且 X_{07} 是离去基团，例如氯、溴、碘；因此，具有式I的化合物的 A_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_1 、 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样是具有式LVI的化合物的 A_1 、 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_1 、 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例；

[0450] • 具有式LIX的化合物，其中 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如针对式I所定义， Z_3 是NPhth或NBoc₂并且 X_{05} 是离去基团，例如氯、溴、碘、芳基磺酸酯、烷基磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯；因此，具有式I的化合物的 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样是具有式LIX的化合物的 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例；

[0451] • 具有式LX的化合物，其中 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如针对式I所定义并且 X_{05} 是离去基团，例如氯、溴、碘、芳基磺酸酯、烷基磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯；因此，具有式I的化合物的 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样是具有式LX的化合物的 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例；以及

[0452] • 具有式LXI的化合物，其中 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 如针对式I所定义并且 X_{05} 是离去基团，例如氯、溴、碘、芳基磺酸酯、烷基磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯；因此，具有式I的化合物的 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例同样是具有式LXI的化合物的 R_3 、 R_{5a} 和 R_{5b} 的优选实施例。

[0453] 根据本发明的具有式I的化合物在有害生物控制领域中是有预防和/或治疗价值的活性成分，即使是在低的施用量下，它们具有非常有利的杀生物谱并且是温血物种、鱼以及植物良好耐受的。根据本发明的活性成分对通常敏感而且还抗性的动物有害生物（如昆虫或蜱螨目的代表）的全部或单独的发育阶段起作用。根据本发明的活性成分的杀昆虫或杀螨活性可以本身直接显示，即立即或者仅在过去一些时间之后（例如在蜕皮期间）发生对有害生物的破坏；或间接显示，例如降低产卵和/或孵化率。

[0454] 以上提及的动物有害生物的实例是：

[0455] 来自蜱螨目，例如，

[0456] 下毛瘿螨属物种 (*Acalitus* spp)、针刺瘿螨属物种 (*Aculus* spp)、窄瘿螨属物种 (*Acaricalus* spp.)、瘤瘿螨属物种 (*Aceria* spp.)、粗脚粉螨 (*Acarus siro*)、钝眼蜱属物种 (*Amblyomma* spp.)、锐缘蜱属物种 (*Argas* spp.)、牛蜱属物种 (*Boophilus* spp.)、短须螨属物种 (*Brevipalpus* spp.)、苔螨属物种 (*Bryobia* spp)、上三脊瘿螨属物种 (*Calipitrimerus* spp.)、皮螨属物种 (*Chorioptes* spp.)、鸡皮刺螨 (*Dermanyssus*

gallinae)、表皮螨属物种(*Dermatophagoides* spp)、始叶螨属物种(*Eotetranychus* spp)、瘿螨属物种(*Eriophyes* spp.)、半跗线螨属物种(*Hemitarsonemus* spp)、璃眼蜱属物种(*Hyalomma* spp.)、硬蜱属物种(*Ixodes* spp.)、小爪螨属物种(*Olygonychus* spp)、钝缘蜱属物种(*Ornithodoros* spp.)、侧多食跗线螨(*Polyphagotarsonus latus*)、全爪螨属物种(*Panonychus* spp.)、桔芸锈螨(*Phyllocoptruta oleivora*)、植食螨属物种(*Phytonemus* spp.)、多食跗线螨属物种(*Polyphagotarsonemus* spp)、痒螨属物种(*Psoroptes* spp.)、扇头蜱属物种(*Rhipicephalus* spp.)、根螨属物种(*Rhizoglyphus* spp.)、疥螨属物种(*Sarcoptes* spp.)、狭跗线螨属物种(*Steneotarsonemus* spp)、跗线螨属物种(*Tarsonemus* spp.)以及叶螨属物种(*Tetranychus* spp.)；

[0457] 来自虱目(*Anoplura*)，例如，

[0458] 血虱属物种(*Haematopinus* spp.)、长颚虱属物种(*Linognathus* spp.)、人虱属物种(*Pediculus* spp.)、瘿绵蚜属物种(*Pemphigus* spp.)以及根瘤蚜属物种(*Phylloxera* spp.)；

[0459] 来自鞘翅目(*Coleoptera*)，例如，

[0460] 叩甲属物种(*Agriotes* spp.)、欧洲鳃角金龟(*Amphimallon majale*)、东方异丽金龟(*Anomala orientalis*)、花象属物种(*Anthonomus* spp.)、蜉金龟属物种(*Aphodius* spp)、玉米拟花萤(*Astylus atromaculatus*)、金龟属物种(*Ataenius* spp)、甜菜隐食甲(*Atomaria linearis*)、甜菜胫跳甲(*Chaetocnema tibialis*)、萤叶甲属物种(*Cerotoma* spp)、宽胸叩头虫属物种(*Conoderus* spp)、根颈象属物种(*Cosmopolites* spp.)、绿花金龟(*Cotinis nitida*)、象虫属物种(*Curculio* spp.)、圆头犀金龟属物种(*Cyclocephala* spp)、皮蠹属物种(*Dermestes* spp.)、根萤叶甲属物种(*Diabrotica* spp.)、阿根廷兜虫(*Diloboderus abderus*)、食植瓢虫属物种(*Epilachna* spp.)、*Eremnus*属物种、黑异爪蔗金龟(*Heteronychus arator*)、咖啡果小蠹(*Hypothenemus hampei*)、*Lagria vilosa*、马铃薯甲虫(*Leptinotarsa decemlineata*)、稻水象属物种(*Lissorhoptrus* spp.)、*Liogenys*属物种、*Maecolaspis*属物种、栗色绒金龟(*Maladera castanea*)、美洲叶甲属亚种(*Megascelis* spp)、油菜花露尾甲(*Melighetes aeneus*)、鳃金龟属物种(*Melolontha* spp.)、*Myochrous armatus*、锯谷盗属物种(*Oryzaephilus* spp.)、耳喙象属物种(*Otiorhynchus* spp.)、鳃角金龟属物种(*Phyllophaga* spp.)、斑象属物种(*Phlyctinus* spp.)、弧丽金龟属物种(*Popillia* spp.)、蚤跳甲属物种(*Psylliodes* spp.)、*Rhysomatus aubtilis*、劫根蠹属物种(*Rhizopertha* spp.)、金龟子科(*Scarabeidae*)、米象属物种(*Sitophilus* spp.)、麦蛾属物种(*Sitotroga* spp.)、伪切根虫属物种(*Somaticus* spp.)、尖隐喙象属物种(*Sphenophorus* spp.)、大豆茎象(*Sternechus subsignatus*)、拟步行虫属物种(*Tenebrio* spp.)、拟谷盗属物种(*Tribolium* spp.)以及斑皮蠹属物种(*Trogoderma* spp.)；

[0461] 来自双翅目(*Diptera*)，例如，

[0462] 伊蚊属物种(*Aedes* spp.)、疟蚊属物种(*Anopheles* spp)、高粱芒蚊(*Antherigona soccata*)、橄榄果实蝇(*Bactrocea oleae*)、花园毛蚊(*Bibio hortulanus*)、迟眼蕈蚊属物种(*Bradysia* spp.)、红头丽蝇(*Calliphora erythrocephala*)、小条实蝇属物种(*Ceratitis* spp.)、金蝇属物种(*Chrysomyia* spp.)、库蚊属物种(*Culex* spp.)、黄蝇属物种(*Cuterebra* spp.)、寡鬃实蝇属物种(*Dacus* spp.)、地种蝇属物种(*Delia* spp)、黑腹果

蝇 (*Drosophila melanogaster*)、厕蝇属物种 (*Fannia* spp.)、胃蝇属物种 (*Gastrophilus* spp.)、*Geomyza tripunctata*、舌蝇属物种 (*Glossina* spp.)、皮蝇属物种 (*Hypoderma* spp.)、虱蝇属物种 (*Hyppobosca* spp.)、斑潜蝇属物种 (*Liriomyza* spp.)、绿蝇属物种 (*Lucilia* spp.)、黑潜蝇属物种 (*Melanagromyza* spp.)、家蝇属物种 (*Musca* spp.)、狂蝇属物种 (*Oestrus* spp.)、瘿蚊属物种 (*Orseolia* spp.)、瑞典麦秆蝇 (*Oscinella frit*)、藜泉蝇 (*Pegomyia hyoscyami*)、草种蝇属物种 (*Phorbia* spp.)、绕实蝇属物种 (*Rhagoletis* spp.)、*Rivelia quadrifasciata*、*Scatella*属物种、尖眼蕈蚊属物种 (*Sciara* spp.)、螫蝇属物种 (*Stomoxys* spp.)、虻属物种 (*Tabanus* spp.)、绦虫属物种 (*Tannia* spp.) 和大蚊属物种 (*Tipula* spp.)；

[0463] 来自半翅目 (Hemiptera), 例如,

[0464] 瘤缘蝽 (*Acanthocoris scabrator*)、拟缘蝽属物种 (*Acrosternum* spp.)、苜蓿盲蝽 (*Adelphocoris lineolatus*)、*Aleurodes*属物种、土黄缘蝽 (*Amblypelta nitida*)、海虾盾缘蝽 (*Bathycoelia thalassina*)、土长蝽属物种、臭虫属物种、*Clavigralla tomentosicollis*、盲蝽属物种 (*Creontiades* spp.)、可可瘤盲蝽、*Dichelops furcatus*、棉红蝽属物种、埃德萨属物种 (*Edessa* spp.)、美洲蝽属物种 (*Euchistus* spp.)、六斑菜蝽 (*Eurydema pulchrum*)、扁盾蝽属物种、茶翅蝽、具凹巨股长蝽 (*Horciasno bilellus*)、稻缘蝽属物种、草盲蝽属物种、热带硕蚧属物种、卷心菜斑色蝽 (*Murgantia histrionic*)、新长缘蝽属物种 (*Neomegalotomus* spp.)、烟盲蝽 (*Nesidiocoris tenuis*)、绿蝽属物种、拟长蝽 (*Nysius simulans*)、海岛蝽象 (*Oebalus insularis*)、皮蝽属物种、壁蝽属物种、红猎蝽属物种、可可褐盲蝽 (*Sahlbergella singularis*)、栗土蝽 (*Scaptocoris castanea*)、黑蝽属物种 (*Scotinophara* spp.)、*Thyanta*属物种、锥鼻虫属物种、木薯网蝽 (*Vatiga illudens*)；

[0465] 豌豆无网长管蚜 (*Acyrtosium pisum*)、*Adalges*属物种、*Agalliana ensigera*、塔尔吉隆脉木虱 (*Agonoscena targionii*)、粉虱属物种 (*Aleurodicus* spp.)、刺粉虱属物种 (*Aleurocanthus* spp.)、甘蔗穴粉虱 (*Aleurolobus barodensis*)、软毛粉虱 (*Aleurothrixus floccosus*)、甘蓝粉虱 (*Aleyrodes brassicae*)、棉叶蝉 (*Amarasca biguttula*)、檬果长突叶蝉 (*Amritodus atkinsoni*)、肾圆盾蚧属物种 (*Aonidiella* spp.)、蚜科 (Aphididae)、蚜属物种 (*Aphis* spp.)、圆盾蚧属物种 (*Aspidiotus* spp.)、茄沟无网蚜 (*Aulacorthum solani*)、马铃薯/番茄木虱 (*Bactericera cockerelli*)、小粉虱属物种 (*Bemisia* spp.)、短尾蚜属物种 (*Brachycaudus* spp.)、甘蓝蚜 (*Brevicoryne brassicae*)、喀木虱属物种 (*Cacopsylla* spp.)、双尾蚜 (*Cavariella aegopodii* Scop.)、蜡蚧属物种 (*Ceroplaster* spp.)、黑褐圆盾蚧 (*Chrysomphalus aonidium*)、橙褐圆盾蚧 (*Chrysomphalus dictyospermi*)、大叶蝉属物种 (*Cicadella* spp.)、大白叶蝉 (*Cofana spectra*)、隐瘤蚜属物种 (*Cryptomyzus* spp.)、叶蝉属物种 (*Cicadulina* spp.)、褐软蚧 (*Coccus hesperidum*)、玉米黄翅叶蝉 (*Dalbulus maidis*)、裸粉虱属物种 (*Dialeurodes* spp.)、柑橘木虱 (*Diaphorina citri*)、麦双尾蚜 (*Diuraphis noxia*)、西圆尾蚜属物种 (*Dysaphis* spp.)、小绿叶蝉属物种 (*Empoasca* spp.)、苹果绵蚜 (*Eriosoma larigerum*)、葡萄斑叶蝉属物种 (*Erythroneura* spp.)、*Gascardia*属物种、赤桉木虱 (*Glycaspis brimblecombei*)、菜缢管蚜 (*Hyadaphis pseudobrassicae*)、大尾蚜属物种 (*Hyalopterus* spp.)、超瘤蚜种 (*Hyperomyzus pallidus*)、檬果绿叶蝉 (*Idioscopus clypealis*)、非洲叶

蝉(*Jacobiasca lybica*)、灰飞虱属物种(*Laodelphax* spp.)、水土坚蚧(*Lecanium corni*)、蛎盾蚧属物种(*Lepidosaphes* spp.)、萝卜蚜(*Lopaphis erysimi*)、*Lyogenys maidis*、长管蚜属物种(*Macrosiphum* spp.)、沫蝉属物种(*Mahanarva* spp.)、蛾蜡蝉科(*Metcalfa pruinosa*)、麦无网蚜(*Metopolophium dirhodum*)、麦蜡蝉(*Myndus crudus*)、瘤蚜属物种(*Myzus* spp.)、新声蚜属物种(*Neotoxoptera* sp.)、黑尾叶蝉属物种(*Nephotettix* spp.)、褐飞虱属物种(*Nilaparvata* spp.)、梨大绿蚜(*Nippolachnus piri* Mats)、*Odonaspis ruthae*、甘蔗棉蚜(*Oregma lanigera* Zehnter)、杨梅缘粉虱(*Parabemisia myricae*)、考氏木虱(*Paratrioza cockerelli*)、片盾蚧属物种(*Parlatoria* spp.)、瘿绵蚜属物种(*Pemphigus* spp.)、玉米蜡蝉(*Peregrinus maidis*)、扁角飞虱属物种(*Perkinsiella* spp.)、忽布疣蚜(*Phorodon humuli*)、根瘤蚜属物种(*Phylloxera* spp.)、动性球菌属物种(*Planococcus* spp.)、桑白盾蚧属物种(*Pseudaulacaspis* spp.)、粉蚧属物种(*Pseudococcus* spp.)、棉跳盲蝽(*Pseudatomoscelis seriatus*)、木虱属物种(*Psylla* spp.)、棉蚧(*Pulvinaria aethiopica*)、齿盾蚧属物种(*Quadraspidotus* spp.)、*Quesada gigas*、电光叶蝉(*Recilia dorsalis*)、缢管蚜属物种(*Rhopalosiphum* spp.)、黑盔蚧属物种(*Saissetia* spp.)、带叶蝉属物种(*Scaphoideus* spp.)、二叉蚜属物种(*Schizaphis* spp.)、麦蚜属物种(*Sitobion* spp.)、白背飞虱(*Sogatella furcifera*)、三角苜蓿跳虫(*Spissistilus festinus*)、条斑飞虱(*Tarophagus Proserpina*)、声蚜属物种(*Toxoptera* spp.)、粉虱属物种(*Trialeurodes* spp.)、*Tridiscus sporoboli*、葵粉蚧属物种(*Trionymus* spp.)、非洲木虱(*Trioza erytrae*)、矢尖蚧(*Unaspis citri*)、火焰斑叶蝉(*Zygina flammigera*)、*Zyginidia scutellaris*;

[0466] 来自膜翅目(Hymenoptera),例如,

[0467] 顶切叶蚁属物种(*Acromyrmex*)、三节叶蜂属物种(*Arge* spp.)、切叶蚁属物种(*Atta* spp.)、茎叶蜂属物种(*Cephus* spp.)、松叶蜂属物种(*Diprion* spp.)、锯角叶蜂科(*Diprionidae*)、松叶蜂(*Gilpinia polytoma*)、实叶蜂属物种(*Hoplocampa* spp.)、毛蚁属物种(*Lasius* spp.)、小黄家蚁(*Monomorium pharaonis*)、新松叶蜂属物种(*Neodiprion* spp.)、农蚁属物种(*Pogonomyrmex* spp.)、红火蚁(*Solenopsis invicta*)、水蚁属物种(*Solenopsis* spp.)以及胡蜂属物种(*Vespa* spp.);

[0468] 来自等翅目(Isoptera),例如,

[0469] 家白蚁属物种(*Coptotermes* spp.)、白蚁(*Cornitermes cumulans*)、楹白蚁属物种(*Incisitermes* spp.)、大白蚁属物种(*Macrotermes* spp.)、澳白蚁属物种(*Mastotermes* spp.)、小白蚁属物种(*Microtermes* spp.)、散白蚁属物种(*Reticulitermes* spp.);热带火蚁(*Solenopsis geminate*)

[0470] 来自鳞翅目(Lepidoptera),例如,

[0471] 长翅卷蛾属物种、褐带卷蛾属物种、透翅蛾属物种、地夜蛾属物种、棉叶虫、*Amylois*属物种、黎豆夜蛾、黄卷蛾属物种、银蛾属物种(*Argyresthia* spp.)、带卷蛾属物种、丫纹夜蛾属物种、棉潜蛾、玉米楷夜蛾、粉斑螟蛾、桃蛀果蛾、禾草螟属物种、色卷蛾属物种(*Choristoneura* spp.)、越蔓桔草螟(*Chrysoteuchia topiaria*)、葡萄果蠹蛾、卷叶螟属物种、云卷蛾属物种、纹卷蛾属物种、鞘蛾属物种、篱笆豆粉蝶(*Colias lesbia*)、小造桥夜蛾(*Cosmophila flava*)、草螟属物种、大菜螟、苹果异形小卷蛾、黄杨木蛾、蠹蛾属物种、黄

杨绢野螟、杆草螟属物种、苏丹棉铃虫、钻夜蛾属物种、南美玉米苗斑螟 (*Elasmopalpus lignosellus*)、甘薯杆螟 (*Eldana saccharina*)、粉斑螟属物种、叶小卷蛾属物种 (*Epinotia* spp.)、盐泽灯蛾 (*Estigmene acrea*)、*Etiella zinckinella*、花小卷蛾属物种、环针单纹卷蛾、黄毒蛾属物种、切根虫属物种、*Feltia jaculiferia*、小食心虫属物种 (*Grapholita* spp.)、云雾广翅小卷蛾 (*Hedya nubiferana*)、实夜蛾属物种、菜螟、切叶野螟属物种 (*Herpetogramma* spp.)、美国白蛾、番茄蠹蛾、*Lasmopalpus lignosellus*、旋纹潜叶蛾、潜叶细蛾属物种、葡萄花翅小卷蛾、*Loxostege bifidalis*、毒蛾属物种、潜蛾属物种、幕枯叶蛾属物种 (*Malacosoma* spp.)、甘蓝夜蛾、烟草天蛾、光腹夜蛾属物种 (*Mythimna* spp.)、夜蛾属物种、秋尺蛾属物种、*Orniodes indica*、欧洲玉米螟、超小卷蛾属物种、褐卷蛾属物种、小眼夜蛾、蛀茎夜蛾、红铃麦蛾 (*Pectinophora gossypiella*)、咖啡潜叶蛾、一星黏虫、马铃薯麦蛾、菜粉蝶、粉蝶属物种、小菜蛾、小白巢蛾属物种、尺叶蛾属物种、薄荷灰夜蛾 (*Rachiplusia nu*)、西方豆地香 (*Richia albicosta*)、白禾螟属物种 (*Scirpophaga* spp.)、蛀茎夜蛾属物种、长须卷蛾属物种、灰翅夜蛾属物种、棉大卷叶螟、兴透翅蛾属物种、异舟蛾属物种、卷叶蛾属物种、粉纹夜蛾、番茄斑潜蝇、以及巢蛾属物种；

[0472] 来自食毛目 (*Mallophaga*)，例如，

[0473] 畜虱属物种 (*Damalinea* spp.) 和啮毛虱属物种 (*Trichodectes* spp.)；

[0474] 来自直翅目 (*Orthoptera*)，例如，

[0475] 蜚蠊属物种 (*Blatta* spp.)、小蠊属物种 (*Blattella* spp.)、蝼蛄属物种 (*Gryllotalpa* spp.)、马德拉蜚蠊 (*Leucophaea maderae*)、飞蝗属物种 (*Locusta* spp.)、北痣蟋蟀 (*Neocurtilla hexadactyla*)、大蠊属物种 (*Periplaneta* spp.)、痣蟋蟀属物种 (*Scapteriscus* spp.)、以及沙漠蝗属物种 (*Schistocerca* spp.)；

[0476] 来自啮虫目 (*Psocoptera*)，例如，

[0477] 虱啮属物种 (*Liposcelis* spp.)；

[0478] 来自蚤目 (*Siphonaptera*)，例如，

[0479] 角叶蚤属物种 (*Ceratophyllus* spp.)、栉头蚤属物种 (*Ctenocephalides* spp.) 以及开皇客蚤 (*Xenopsylla cheopis*)；

[0480] 来自缨翅目 (*Thysanoptera*)，例如，

[0481] *Calliothrips phaseoli*、花蓟马属物种 (*Frankliniella* spp.)、阳蓟马属物种 (*Heliothrips* spp.)、褐带蓟马属物种 (*Hercinothrips* spp.)、单亲蓟马属物种 (*Parthenothrips* spp.)、非洲桔硬蓟马 (*Scirtothrips aurantii*)、大豆蓟马 (*Sericothrips variabilis*)、带蓟马属物种 (*Taeniothrips* spp.)、蓟马属物种 (*Thrips* spp.)；

[0482] 来自缨尾目 (*Thysanura*)，例如，衣鱼 (*Lepisma saccharina*)。

[0483] 在另一方面，本发明还可以涉及一种控制由植物寄生线虫 (内寄生的-、半内寄生的-和外寄生线虫) 对植物及其部分的损害的方法，这些植物寄生线虫尤其是以下植物寄生线虫，如根结线虫 (root knot nematodes)、北方根结线虫 (*Meloidogyne hapla*)、南方根结线虫 (*Meloidogyne incognita*)、爪哇根结线虫 (*Meloidogyne javanica*)、花生根结线虫 (*Meloidogyne arenaria*) 以及其他根结线虫物种；孢囊形成线虫 (cyst-forming nematodes)、马铃薯金线虫 (*Globodera rostochiensis*) 以及其他球孢囊线虫属

(Globodera) 物种; 禾谷孢囊线虫 (*Heterodera avenae*)、大豆孢囊线虫 (*Heterodera glycines*)、甜菜孢囊线虫 (*Heterodera schachtii*)、红三叶异皮线虫 (*Heterodera trifolii*)、以及其他异皮线虫属 (*Heterodera*) 物种; 种瘿线虫 (Seed gall nematodes)、粒线虫属 (*Anguina*) 物种; 茎及叶面线虫 (Stem and foliar nematodes)、滑刃线虫属 (*Aphelenchoides*) 物种; 刺毛线虫 (Sting nematodes)、长尾刺线虫 (*Belonolaimus longicaudatus*) 以及其他刺线虫属 (*Belonolaimus*) 物种; 松树线虫 (Pine nematodes)、松材线虫 (*Bursaphelenchus xylophilus*) 以及其他伞滑刃属 (*Bursaphelenchus*) 物种; 环形线虫 (Ring nematodes)、环线虫属 (*Criconema*) 物种、小环线虫属 (*Criconemella*) 物种、轮线虫属 (*Criconemoides*) 物种、中环线虫属 (*Mesocriconema*) 物种; 茎及鳞球茎线虫 (Stem and bulb nematodes)、腐烂茎线虫 (*Ditylenchus destructor*)、鳞球茎茎线虫 (*Ditylenchus dipsaci*) 以及其他茎线虫属 (*Ditylenchus*) 物种; 维线虫 (*Awl nematodes*)、锥线虫属 (*Dolichodorus*) 物种; 螺旋线虫 (*Spiral nematodes*)、多头螺旋线虫 (*Heliocotylenchus multicinctus*) 以及其他螺旋线虫属 (*Helicotylenchus*) 物种; 鞘及鞘形线虫 (Sheath and sheathoid nematodes)、鞘线虫属 (*Hemicycliophora*) 物种以及半轮线虫属 (*Hemicriconemoides*) 物种; 潜根线虫属 (*Hirshmanniella*) 物种; 支线虫 (*Lance nematodes*)、冠线虫属 (*Hoploaimus*) 物种; 假根结线虫 (false rootknot nematodes)、珍珠线虫属 (*Nacobbus*) 物种; 针状线虫 (*Needle nematodes*)、横带长针线虫 (*Longidorus elongatus*) 以及其他长针线虫属 (*Longidorus*) 物种; 大头针线虫 (*Pin nematodes*)、短体线虫属 (*Pratylenchus*) 物种; 腐线虫 (*Lesion nematodes*)、花斑短体线虫 (*Pratylenchus neglectus*)、穿刺短体线虫 (*Pratylenchus penetrans*)、弯曲短体线虫 (*Pratylenchus curvatus*)、古氏短体线虫 (*Pratylenchus goodeyi*) 以及其他短体线虫属 (*Pratylenchus*) 物种; 柑桔穿孔线虫 (*Burrowing nematodes*)、香蕉穿孔线虫 (*Radopholus similis*) 以及其他内侵线虫属 (*Radopholus*) 物种; 肾状线虫 (*Reniform nematodes*)、罗柏氏盘旋线虫 (*Rotylenchus robustus*)、肾形盘旋线虫 (*Rotylenchus reniformis*) 以及其他盘旋线虫属 (*Rotylenchus*) 物种; 盾线虫属 (*Scutellonema*) 物种; 短粗根线虫 (*Stubby root nematodes*)、原始毛刺线虫 (*Trichodorus primitivus*) 以及其他毛刺线虫属 (*Trichodorus*) 物种、拟毛刺线虫属 (*Paratrichodorus*) 物种; 矮化线虫 (*Stunt nematodes*)、马齿苋矮化线虫 (*Tylenchorhynchus claytoni*)、顺逆矮化线虫 (*Tylenchorhynchus dubius*) 以及其他矮化线虫属 (*Tylenchorhynchus*) 物种; 柑桔线虫 (*Citrus nematodes*)、穿刺线虫 (*Tylenchulus*) 物种; 短剑线虫 (*Dagger nematodes*)、剑线虫属 (*Xiphinema*) 物种; 以及其他植物寄生线虫物种, 如亚粒线虫属物种 (*Subanguina* spp.)、根结线虫属物种 (*Hypsoperine* spp.)、大刺环线虫属物种 (*Macroposthonia* spp.)、矮化线虫属物种 (*Melinius* spp.)、刻点胞囊属物种 (*Punctodera* spp.)、以及五沟线虫属物种 (*Quinisulcius* spp.)。

[0484] 本发明化合物还可以具有针对软体动物的活性。其实例包括例如苹果螺科 (*Ampullariidae*); 阿勇蛞蝓属 (*Arion*) (灰黑阿勇蛞蝓 (*A. ater*)、环斑阿勇蛞蝓 (*A. circumscriptus*)、庭院阿勇蛞蝓 (*A. hortensis*)、红棕阿勇蛞蝓 (*A. rufus*); 巴蜗牛科 (*Bradybaenidae*) (灌木巴蜗牛 (*Bradybaena fruticum*)); 蜗牛属 (*Cepaea*) (庭院蜗牛 (*C. hortensis*)、森林蜗牛 (*C. nemoralis*)); ochlodina; 灰蛞蝓属 (*Deroceras*) (野灰蛞蝓

(*D. agrestis*)、*D. empiricorum*、田灰蛞蝓 (*D. laeve*)、庭园灰蛞蝓 (*D. reticulatum*)；圆盘螺属 (*Discus*) (*D. rotundatus*)；*Euomphalia*；土蜗属 (*Galba*) (截形土蜗 (*G. trunculata*))；小蜗牛属 (*Helicelia*) (伊塔拉小蜗牛 (*H. itala*)、布维小蜗牛 (*H. obvia*))；大蜗牛科 (*Helicidae*) (*Helicigona arbustorum*)；*Helicodiscus*；大蜗牛属 (*Helix*) (开放大蜗牛 (*H. aperta*))；蛞蝓属 (*Limax*) (灰黑蛞蝓 (*L. cinereoniger*)、黄蛞蝓 (*L. flavus*)、边缘蛞蝓 (*L. marginatus*)、大蛞蝓 (*L. maximus*)、柔蛞蝓 (*L. Tenellus*))；椎实螺属 (*Lymnaea*)；*Milax* (*M. gagates*、*M. marginatus*、*M. sowerbyi*)；钻螺属 (*Opeas*)；瓶螺属 (*Pomacea*) (福寿螺 (*P. canaliculata*))；瓦娄蜗牛属 (*Vallonia*) 以及仿带螺属 (*Zanitoides*)。

[0485] 根据本发明的活性成分可以用于控制、即遏制或破坏上述类型的有害生物,这些有害生物特别出现在植物上,特别是在农业中、在园艺中以及在林业中的有用的植物和观赏植物上,或者在此类植物的器官上,如果实、花、叶、茎、块茎或根,并且在一些情况下,甚至在一个随后的时间点形成的植物器官仍保持受保护以抵抗这些有害生物。

[0486] 适合的目标作物特别是谷类,如小麦、大麦、黑麦、燕麦、水稻、玉米或高粱;甜菜,如糖用甜菜或饲料甜菜;水果,例如梨果、核果或无核小果,如苹果、梨、李子、桃、杏、樱桃或浆果,例如草莓、覆盆子或黑莓;豆科作物,如菜豆、小扁豆、豌豆或大豆;油料作物,如油菜、芥菜、罂粟、橄榄、向日葵、椰子、蓖麻、可可豆或落花生;瓜类作物,如南瓜、黄瓜或甜瓜;纤维植物,如棉花、亚麻、大麻或黄麻;柑橘类水果,如橙、柠檬、葡萄柚或橘子;蔬菜,如菠菜、莴苣、芦笋、卷心菜、胡萝卜、洋葱、番茄、马铃薯或灯笼椒;樟科,如鳄梨、肉桂 (*Cinnamomum*) 或樟脑;以及还有烟草、坚果、咖啡、茄子、甘蔗、茶、胡椒、葡萄藤、蛇麻草、车前草科以及乳胶植物。

[0487] 本发明的组合物和/或方法还可以用在任何观赏植物和/或蔬菜作物(包括花、灌木、阔叶树和常绿植物)上。

[0488] 例如,本发明可以用于以下观赏植物物种中的任一种:藿香蓟属物种、假面花属物种 (*Alonsoa* spp.)、银莲花属物种、南非葵 (*Anisodonteia capsensis*)、春黄菊属物种、金鱼草属物种、紫菀属物种、秋海棠属物种(例如丽格海棠、四季秋海棠、球根秋海棠 (*B. tuberosum*))、叶子花属物种、雁河菊属物种 (*Brachycome* spp.)、芸苔属物种(观赏植物)、蒲包草属物种、辣椒、长春花、美人蕉属物种、矢车菊属物种、菊属物种、瓜叶菊属物种(银叶菊 (*C. maritima*))、金鸡菊属物种、红景天 (*Crassula coccinea*)、火红萼距花 (*Cuphea ignea*)、大丽花属物种、翠雀属物种、荷包牡丹、彩虹菊属物种 (*Dorotheanthus* spp.)、洋桔梗、连翘属物种、倒挂金钟属物种、老鹳草属鼠麴草属 (*Geranium gnaphalium*)、大丁草属物种、千日红、天芥菜属物种、向日葵属物种、木槿属物种、绣球花属物种、绣球属物种、嫣红蔓、凤仙花属物种(非洲凤仙花)、血菟属物种 (*Iresines* spp.)、伽蓝菜属物种、马缨丹、三月花葵、狮耳花、百合属物种、松叶菊属物种、沟酸浆属物种、美国薄荷属物种、龙面花属物种、万寿菊属物种、石竹属物种(康乃馨)、美人蕉属物种、酢浆草属物种、雏菊属物种、天竺葵属物种(盾叶天竺葵、马蹄纹天竺葵)、堇菜属物种(三色堇)、碧冬茄属物种、草夹竹桃属物种、香茶菜属物种 (*Plectranthus* spp.)、一品红属物种、爬山虎属物种(五叶爬山虎、爬山虎)、报春花属物种、毛茛属物种、杜鹃花属物种、蔷薇属物种(玫瑰)、黄雏菊属物种、非洲堇属物种、鼠尾草属物种、紫扇花 (*Scaevola aemola*)、蛾蝶花 (*Schizanthus wisetonensis*)、景天属物种、茄属物种、苏非尼亚矮牵牛属物种 (*Surfinia* spp.)、万寿菊

属物种、烟草属物种、马鞭草属物种、百日草属物种以及其他花坛植物。

[0489] 例如,本发明可以用于以下蔬菜物种中的任一种:葱属物种(大蒜、洋葱、*A. oschaninii*、韭葱、火葱、大葱)、茴香芹、旱芹(*Apium graveolus*)、芦笋、甜菜、芸苔属物种(甘蓝、大白菜、芜菁)、辣椒、鹰嘴豆、苦苣、菊苣属物种(菊苣、苦苣)、西瓜(*Citrillus lanatus*)、黄瓜属物种(黄瓜、甜瓜)、南瓜属物种(西葫芦、印度南瓜)、菜蓟属物种(*Cyanara* spp.) (朝鲜蓟、刺苞菜蓟)、野胡萝卜、茴香、金丝桃属物种、莴苣、番茄属物种(番茄、圣女果番茄)、薄荷属物种、罗勒、香芹、菜豆属物种(菜豆、荷包豆)、豌豆、萝卜、食用大黄、迷迭香属物种、鼠尾草属物种、黑婆罗门参(*Scorzonera hispanica*)、茄子、菠菜、新缬草属物种(莴苣缬草、*V. eriocarpa*)以及蚕豆。

[0490] 优选的观赏植物物种包括非洲堇(African violet)、秋海棠属、大丽花属、大丁草属、绣球属、马鞭草属、蔷薇属、伽蓝菜属、一品红属、紫菀属、矢车菊属、金鸡菊属、翠雀属、美国薄荷属、草夹竹桃属、黄雏菊属、景天属、碧冬茄属、堇菜属、凤仙花属、老鹳草属、菊属、毛茛属、倒挂金钟属、鼠尾草属、绣球花属、迷迭香、鼠尾草、圣约翰草(*St. Johnswort*)、薄荷(mint)、甜椒(sweet pepper)、番茄以及黄瓜(cucumber)。

[0491] 根据本发明的活性成分尤其适用于控制棉花、蔬菜、玉米、水稻以及大豆作物上的豆蚜(*Aphis craccivora*)、黄瓜条叶甲(*Diabrotica balteata*)、烟芽夜蛾(*Heliothis virescens*)、桃蚜(*Myzus persicae*)、小菜蛾以及海灰翅夜蛾(*Spodoptera littoralis*)。根据本发明的活性成分另外尤其适用于控制甘蓝夜蛾属(*Mamestra*) (优选地在蔬菜上)、苹果蠹蛾(优选地在苹果上)、小绿叶蝉属(优选地在蔬菜、葡萄园里)、叶甲属(*Leptinotarsa*) (优选地在马铃薯上)以及二化螟(*Chilo suppressalis*) (优选地在水稻上)。

[0492] 具有式I的化合物特别适用于控制

[0493] • 半翅目的有害生物,例如以下物种中的一种或多种:烟粉虱(*Bemisia tabaci*)、豆蚜、桃蚜、禾谷缢管蚜(*Rhopalosiphum Padi*)、褐稻虱(*Nilaparvata lugens*)、以及英雄美洲蝽(*Euschistus heros*) (优选在蔬菜、大豆、以及甘蔗上);

[0494] • 鳞翅目的有害生物,例如以下物种中的一种或多种:海灰翅夜蛾、草地贪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)、小菜蛾、稻纵卷叶螟(*Cnaphalocrocis medinalis*)、苹果蠹蛾、大豆尺蠖(*Chrysodeixis includes*)、二化螟、南美玉米苗斑螟(*Elasmopalpus lignosellus*)、大豆尺夜蛾(*Pseudoplusia includens*)、以及番茄斑潜蝇(优选在蔬菜和玉米上);

[0495] • 缨翅目的有害生物,如蓟马科,例如烟蓟马和西花蓟马中的一种或多种(优选在蔬菜上);以及

[0496] • (如鞘翅目的)土壤有害生物,例如物种黄瓜条叶甲、叩甲属物种以及马铃薯甲虫(优选在蔬菜和玉米上)。

[0497] 术语“作物”应当理解为还包括已经通过使用重组DNA技术而被这样转化使其能够合成一种或多种选择性作用毒素的作物植物,该一种或多种选择性作用毒素是如已知例如来自于产毒素细菌、尤其是芽孢杆菌属的那些细菌。

[0498] 可以由此类转基因植物表达的毒素包括例如杀虫蛋白,例如来自蜡样芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)或日本金龟子芽孢杆菌(*Bacillus popilliae*)的杀虫蛋白;或来自苏云金芽孢杆菌的杀虫蛋白,如 δ -内毒素(例如Cry1Ab、Cry1Ac、Cry1F、Cry1Fa2、Cry2Ab、

Cry3A、Cry3Bb1或Cry9C),或营养期杀虫蛋白(Vip)(例如Vip1、Vip2、Vip3或Vip3A);或线虫寄生性细菌的杀虫蛋白,例如光杆状菌属物种或致病杆菌属物种,如发光光杆状菌、嗜线虫致病杆菌;由动物产生的毒素,如蝎毒素、蜘蛛毒素、黄蜂毒素和其他昆虫特异性神经毒素;由真菌产生的毒素,如链霉菌毒素;植物凝集素,如豌豆凝集素、大麦凝集素或雪花莲凝集素;凝集素类;蛋白酶抑制剂,如胰蛋白酶抑制剂、丝氨酸蛋白酶抑制剂、马铃薯贮存蛋白(patatin)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂、木瓜蛋白酶抑制剂;核糖体失活蛋白(RIP),如蓖麻蛋白、玉米-RIP、相思豆毒蛋白、丝瓜籽毒蛋白、皂草毒素蛋白或异株泻根毒蛋白;类固醇代谢酶,如3-羟基类固醇氧化酶、蜕皮类固醇-UDP-糖基-转移酶、胆固醇氧化酶、蜕皮激素抑制剂、HMG-COA-还原酶;离子通道阻断剂,如钠通道或钙通道阻断剂;保幼激素酯酶;利尿激素受体;芪合酶;联苳合酶;几丁质酶以及葡聚糖酶。

[0499] 在本发明的上下文中, δ -内毒素(例如Cry1Ab、Cry1Ac、Cry1F、Cry1Fa2、Cry2Ab、Cry3A、Cry3Bb1或Cry9C)或营养期杀虫蛋白(Vip)(例如Vip1、Vip2、Vip3或Vip3A)应理解为显然还包括混合型毒素、截短的毒素和经修饰的毒素。混合型毒素是通过那些蛋白的不同结构域的新组合重组产生的(参见例如,WO 02/15701)。截短的毒素,例如截短的Cry1Ab是已知的。在经修饰的毒素的情况下,天然存在的毒素的一个或多个氨基酸被替代。在此类氨基酸替代中,优选将非天然存在的蛋白酶识别序列插入毒素中,如例如在Cry3A055的情况下,组织蛋白酶-G-识别序列被插入Cry3A毒素中(参见WO 03/018810)。

[0500] 此类毒素或能够合成此类毒素的转基因植物的实例披露于例如EP-A-0 374 753、WO 93/07278、WO 95/34656、EP-A-0 427 529、EP-A-451 878和WO 03/052073中。

[0501] 用于制备此类转基因植物的方法通常是本领域技术人员已知的并且描述于例如以上提及的公开物中。CryI型脱氧核糖核酸及其制备例如从WO 95/34656、EP-A-0 367 474、EP-A-0 401 979和WO 90/13651中是已知的。

[0502] 含有在转基因植物中的毒素使得植物对有害昆虫有耐受性。此类昆虫可以存在于任何昆虫分类群,但尤其常见于甲虫(鞘翅目)、双翅昆虫(双翅目)和蛾(鳞翅目)。

[0503] 含有一种或多种编码杀虫剂抗性并且表达一种或多种毒素的基因的转基因植物是已知的并且其中一些是可商购的。此类植物的实例是:**YieldGard®**(玉蜀黍品种,表达Cry1Ab毒素);**YieldGard Rootworm®**(玉蜀黍品种,表达Cry3Bb1毒素);**YieldGard Plus®**(玉蜀黍品种,表达Cry1Ab和Cry3Bb1毒素);**Starlink®**(玉蜀黍品种,表达Cry9C毒素);**Herculex I®**(玉蜀黍品种,表达Cry1Fa2毒素和获得对除草剂草铵膦的耐受性的酶膦丝菌素N-乙酰基转移酶(PAT));**NuCOTN 33B®**(棉花品种,表达Cry1Ac毒素);**Bollgard I®**(棉花品种,表达Cry1Ac毒素);**Bollgard II®**(棉花品种,表达Cry1Ac和Cry2Ab毒素);**VipCot®**(棉花品种,表达Vip3A和Cry1Ab毒素);**NewLeaf®**(马铃薯品种,表达Cry3A毒素);**NatureGard®**、**Agrisure®** GT Advantage(GA21耐草甘膦性状)、**Agrisure®** CB Advantage(Bt11玉米螟(CB)性状)以及**Protecta®**。

[0504] 此类转基因作物的另外的实例是:

[0505] 1. Bt11玉蜀黍,来自先正达种子(Syngenta Seeds SAS),霍比特路(Chemin de l'Hobit)27,F-31 790圣苏维尔(St.Sauveur),法国,登记号C/FR/96/05/10。遗传修饰

的玉蜀黍,通过转基因表达截短的Cry1Ab毒素,使之能抵抗欧洲玉米螟(玉米螟和粉茎螟)的攻击。Bt11玉蜀黍还转基因表达PAT酶以获得对除草剂草铵膦的耐受性。

[0506] 2. Bt176玉蜀黍,来自先正达种子子公司,霍比特路27, F-31 790圣苏维尔,法国,登记号C/FR/96/05/10。遗传修饰的玉蜀黍,通过转基因表达Cry1Ab毒素,使之能抵抗欧洲玉米螟(玉米螟和粉茎螟)的攻击。Bt176玉蜀黍还转基因表达PAT酶以获得对除草剂草铵膦的耐受性。

[0507] 3. MIR604玉蜀黍,来自先正达种子子公司,霍比特路27, F-31 790圣苏维尔,法国,登记号C/FR/96/05/10。通过转基因表达经修饰的Cry3A毒素使之具有昆虫抗性的玉蜀黍。此毒素是通过插入组织蛋白酶-G-蛋白酶识别序列而经修饰的Cry3A055。此类转基因玉蜀黍植物的制备描述于W0 03/018810中。

[0508] 4. MON 863玉蜀黍,来自孟山都欧洲公司(Monsanto Europe S.A.), 270-272特弗伦大道(Avenue de Tervuren), B-1150布鲁塞尔(Brussels), 比利时,登记号C/DE/02/9。MON 863表达Cry3Bb1毒素,并且对某些鞘翅目昆虫有抗性。

[0509] 5. IPC 531棉花,来自孟山都欧洲公司,270-272特弗伦大道, B-1150布鲁塞尔,比利时,登记号C/ES/96/02。

[0510] 6. 1507玉米,来自先锋海外公司(Pioneer Overseas Corporation), 特德斯科大道(Avenue Tedesco), 7B-1160布鲁塞尔,比利时,登记号C/NL/00/10。遗传修饰的玉蜀黍,表达蛋白质Cry1F以获得对某些鳞翅目昆虫的抗性,并且表达PAT蛋白质以获得对除草剂草铵膦的耐受性。

[0511] 7. NK603×MON 810玉蜀黍,来自孟山都欧洲公司,270-272特弗伦大道, B-1150布鲁塞尔,比利时,登记号C/GB/02/M3/03。通过将遗传修饰的品种NK603和MON 810杂交,由常规育种的杂交玉蜀黍品种构成。NK603×MON 810玉米转基因地表达由土壤杆菌属菌株CP4获得的蛋白质CP4 EPSPS,使之耐除草剂**Roundup®**(含有草甘膦),以及还有由苏云金芽孢杆菌库尔斯塔克亚种(*Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki*)获得的Cry1Ab毒素,使之耐某些鳞翅目昆虫,包括欧洲玉米螟。

[0512] 抗昆虫的植物的转基因作物还描述于BATS(生物安全与可持续发展中心(Zentrum für Biosicherheit und Nachhaltigkeit), BATS中心(Zentrum BATS), 克拉斯崔舍(Clarastrasse)13, 4058巴塞尔(Basel), 瑞士)报告2003(<http://bats.ch>)中。

[0513] 术语“作物”应理解为还包括已经通过使用重组DNA技术而被这样转化使其能够合成具有选择性作用的抗病原物质的作物植物,这些抗病原物质是如例如所谓的“病程相关蛋白”(PRP, 参见例如EP-A-0 392 225)。此类抗病原物质和能够合成此类抗病原物质的转基因植物的实例例如从EP-A-0 392 225、W0 95/33818和EP-A-0 353 191是已知的。生产此类转基因植物的方法对于本领域技术人员而言通常是已知的并且描述于例如以上提及的公开物中。

[0514] 作物也可以经修饰以增强对真菌(例如镰刀菌属、炭疽病或疫霉属)、细菌(例如假单胞菌属)或病毒(例如马铃薯卷叶病毒、番茄斑萎病毒、黄瓜花叶病毒)病原体的抗性。

[0515] 作物还包括对线虫(如大豆孢囊线虫)具有增强的抗性的那些作物。

[0516] 具有对非生物性胁迫的耐受性的作物包括例如通过NF-YB或本领域中已知的其他蛋白质的表达对干旱、高盐、高温、寒冷、霜或光辐射具有增强的耐受性的那些作物。

[0517] 可以由此类转基因植物表达的抗病原物质包括例如离子通道阻断剂,如钠通道和钙通道的阻断剂,例如病毒KP1、KP4或KP6毒素;芪合酶;联苜合酶;几丁质酶;葡聚糖酶;所谓的“病程相关蛋白”(PRP,参见例如EP-A-0 392 225);由微生物产生的抗病原物质,例如涉及植物病原体防御的肽抗生素或杂环类抗生素(参见例如WO 95/33818)或蛋白质或多肽因子(所谓的“植物疾病抗性基因”,如描述于WO 03/000906中的)。

[0518] 根据本发明的组合物的其他使用范围是保护所储存的物品和储存室以及保护原材料,如木材、纺织品、地板或建筑物,以及还在卫生领域中,尤其是保护人类、家畜以及生产性牲畜对抗所提及类型的有害生物。

[0519] 本发明提供了第一方面的化合物,用于在疗法中使用。本发明提供了第一方面的化合物,用于在控制动物体内或体表的寄生虫中使用。本发明进一步提供了第一方面的化合物,用于在控制动物体表的体外寄生虫中使用。本发明进一步提供了第一方面的化合物,用于在预防和/或治疗由体外寄生虫传播的疾病中使用。

[0520] 本发明提供了第一方面的化合物用于制造用于控制动物体内或体表的寄生虫的药物的用途。本发明进一步提供了第一方面的化合物用于制造用于控制动物体表的体外寄生虫的药物的用途。本发明进一步提供了第一方面的化合物用于制造用于预防和/或治疗由外寄生虫传播的疾病的药物的用途。

[0521] 本发明提供了第一方面的化合物在控制动物体内或体表的寄生虫中的用途。本发明进一步提供了第一方面的化合物在控制动物体表的体外寄生虫中的用途。

[0522] 当在动物体内或体表的寄生虫的上下文中使用时,术语“控制”是指减少有害生物或寄生虫的数量,消除有害生物或寄生虫和/或防止进一步的有害生物或寄生虫侵染。

[0523] 当在动物体内或体表的寄生虫的上下文中使用时,术语“治疗”是指抑制、减缓、停止或逆转现有症状或疾病的进展或严重性。

[0524] 当在动物体内或体表的寄生虫的上下文中使用时,术语“预防”是指避免在动物中发展的症状或疾病。

[0525] 当在动物体内或体表的寄生虫的上下文中使用时,术语“动物”可以是指哺乳动物和非哺乳动物,如鸟或鱼。在哺乳动物的情况下,它可以是人或非人哺乳动物。非人哺乳动物包括但不限于牲畜和伴侣动物。牲畜包括但不限于牛、骆驼、猪、绵羊、山羊以及马。伴侣动物包括但不限于狗、猫以及兔。

[0526] “寄生虫”是生活在宿主动物体内或体表并且通过以宿主动物为代价获得营养物而获益的有害生物。“体内寄生虫”是寄生在宿主动物体内的寄生虫。“体外寄生虫”是寄生在宿主动物体表的寄生虫。体外寄生虫包括但不限于蜱螨亚纲、昆虫和甲壳纲动物(例如海虱)。蜱螨亚纲(或蜱螨目)子类包括蜱和螨。蜱包括但不限于以下属的成员:扇头蜱属(*Rhipicaphalus*),例如微小扇头蜱(*Rhipicaphalus microplus*) (微小牛蜱(*Boophilus microplus*))和血红扇头蜱(*Rhipicephalus sanguineus*);*Amblyomrna*;革蜱属(*Dermacentor*);血蜱属(*Haemaphysalis*);璃眼蜱属(*Hyalomma*);硬蜱属(*Ixodes*);角头蜱属(*Rhipicentor*);牛壁虱属(*Margaropus*);锐缘蜱属(*Argas*);耳蜱属(*Otobius*);以及钝缘蜱属(*Ornithodoros*)。螨包括但不限于以下属的成员:皮螨属,例如牛皮螨(*Chorioptes bovis*);痒螨属,例如羊痒螨(*Psoroptes ovis*);姬螯螨属(*Cheyletiella*);皮刺螨属(*Dermanyssus*);例如鸡皮刺螨;禽刺螨属(*Ornithonyssus*);蠕形螨属(*Demodex*),例如犬

蠕形螨 (*Demodex canis*) ; 疥螨属, 例如人疥螨 (*Sarcoptes scabiei*) ; 以及疮螨属 (*Psorergates*) 。昆虫包括但不限于以下目的成员: 蚤目、双翅目、虱目 (*Phthiraptera*) 、鳞翅目、鞘翅目以及同翅目 (*Homoptera*) 。蚤目的成员包括但不限于猫栉头蚤 (*Ctenocephalides felis*) 和犬栉头蚤 (*Ctenocephalides canis*) 。双翅目的成员包括但不限于蝇属物种; 肤蝇, 例如马蝇 (*Gasterophilus intestinalis*) 和羊狂蝇 (*Oestrus ovis*) ; 螫蝇; 马蝇, 例如麻虻属物种 (*Haematopota spp.*) 和虻属物种 (*Tabanus spp.*) ; 黑角蝇属, 例如西方角蝇 (*haematobia irritans*) ; 螫蝇属; 绿蝇属; 蠓; 以及蚊。虱目类的成员包括但不限于吸血虱和咀嚼虱, 例如羊毛虱 (*Bovicola Ovis*) 和牛毛虱 (*Bovicola Bovis*) 。

[0527] 当在动物体内或体表的寄生虫的上下文中使用时, 术语“有效量”是指在给予动物单剂量或多剂量后在动物体内或体表提供所希望效果的本发明化合物或其盐的量或剂量。通过使用已知技术并通过观察在类似情况下获得的结果, 作为本领域技术人员的主治诊断医师可以容易地确定有效量。在确定有效量时, 主治诊断医师会考虑多种因素, 这些因素包括但不限于: 哺乳动物的物种; 它的大小、年龄和一般健康状况; 有待控制的寄生虫和侵染程度; 所涉及的特定疾病或障碍; 疾病或障碍的受累程度或严重程度; 个体的应答; 给予的特定化合物; 给予方式; 所给予的制剂的生物利用度特征; 选择的剂量方案; 使用的伴随药物; 以及其他相关情况。

[0528] 本发明化合物可以通过任何具有所希望效果的途径给予至动物, 该途径包括但不限于局部、口服、肠胃外和皮下。局部给予是优选的。适用于局部给予的配制品包括例如溶液、乳液和悬浮液, 并且可以采用浇泼、点涂、喷涂、喷雾 (*spray race*) 或浸渍的形式。在替代性方案中, 本发明化合物可以通过耳标或颈圈给予。

[0529] 本发明化合物的盐形式包括药学上可接受的盐和兽医学上可接受的盐两者, 它们可以与农用化学上可接受的盐不同。药学上和兽医学上可接受的盐和制备它们的常用方法是本领域熟知的。参见例如, Gould, P.L., “Salt selection for basic drugs [基础药物的盐选择]”, *International Journal of Pharmaceutics* [国际药剂学杂志], 33:201-217 (1986); Bastin, R.J. 等人 “Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities [制药新化学实体的盐选择和最优化程序]”, *Organic Process Research and Development* [有机过程研究与开发], 4:427-435 (2000); 以及 Berge, S.M. 等人, “Pharmaceutical Salts [药用盐]”, *Journal of Pharmaceutical Sciences* [药物科学杂志], 66:1-19, (1977)。合成领域的技术人员将理解, 使用本领域普通技术人员熟知的技术和条件, 本发明化合物易于转化为盐, 并且可以作为盐 (如盐酸盐) 分离。此外, 合成领域的技术人员将理解, 本发明化合物易于从相应盐转化为相应游离碱并且可以作为从相应盐转化的相应游离碱分离。

[0530] 本发明还提供了一种用于控制有害生物 (如蚊和其他疾病媒介物; 同样参见 http://www.who.int/malaria/vector_control/irs/en/) 的方法。在一个实施例中, 用于控制有害生物的方法包括通过涂刷、轧制、喷雾、涂布或浸渍, 向目标有害生物、它们的场所或表面或基底施用本发明的组合物。通过举例, 通过本发明的方法设想到了表面 (如墙、天花板或地板表面) 的 IRS (室内滞留喷雾) 施用。在另一个实施例中, 设想到了将此类组合物施用于如下基底, 如呈网织品、被覆物、被褥、窗帘和帐篷形式 (或可以在这些物品的制造中使用) 的无纺或织物材料。

[0531] 在一个实施例中,用于控制此类有害生物的方法包括向目标有害生物、它们的场所或表面或基底施用杀有害生物有效量的本发明的组合物,以便于在该表面或基底上提供有效的滞留的杀有害生物活性。这种施用可以通过涂刷、轧制、喷雾、涂布或浸渍本发明的杀有害生物组合物来进行。通过举例,通过本发明的方法设想到了表面(如墙、天花板或地板表面)的IRS施用,以便于在该表面上提供有效的滞留的杀有害生物活性。在另一个实施例中,设想到了施用此类组合物以用于在基底上的有害生物的残留控制,该基底如呈网织品、被覆物、被褥、窗帘和帐篷形式(或可以在这些物品的制造中使用)的织物材料。

[0532] 有待处理的基底(包括无纺布、织物或网织品)可以由天然纤维,如棉花、拉菲亚树叶纤维、黄麻、亚麻、剑麻、粗麻布或羊毛,或者合成纤维,如聚酰胺、聚酯、聚丙烯、聚丙烯腈等等制成。聚酯是特别适合的。纺织品处理的方法是已知的,例如WO 2008/151984、WO 2003/034823、US 5631072、WO 2005/64072、WO 2006/128870、EP 1724392、WO 2005113886或WO 2007/090739。

[0533] 根据本发明的组合物的其他使用范围是针对所有观赏树木连同所有种类的果树和坚果树的树木注射/树干处理领域。

[0534] 在树木注射/树干处理领域中,根据本发明的化合物尤其适合于对抗来自如上提及的鳞翅目和来自鞘翅目的蛀木昆虫,尤其是对抗下表A和B中列出的蛀木虫:

[0535] 表A.具有经济重要性的外来蛀木虫的实例。

| 科 | 种 | 受侵染的宿主或作物 |
|------|---|-----------|
| 吉丁虫科 | 白蜡窄吉丁 (<i>Agrilus planipennis</i>) | 白蜡木 (Ash) |
| 天牛科 | 光肩天牛 (<i>Anoplua glabripennis</i>) | 硬木 |
| 小蠹科 | 粗穗赖草足距小蠹 (<i>Xylosandrus crassiusculus</i>) | 硬木 |
| | 削尾材小蠹 | 硬木 |
| | 纵坑切梢小蠹 | 松柏类植物 |

[0537] 表B.具有经济重要性的本地蛀木虫的实例。

[0538]

| 科 | 种 | 受侵染的宿主或作物 |
|------|---|---|
| 吉丁虫科 | <i>桦铜窄吉丁 (Agrilus anxius)</i> | 桦树 |
| | <i>磨光窄吉丁 (Agrilus politus)</i> | 柳树、枫树 |
| | <i>Agrilus sayi</i> | 杨梅、香蕨木 |
| | <i>Agrilus vittaticollis</i> | 苹果树、梨树、蔓越橘、唐棣、山楂树 |
| | <i>革扁头吉丁 (Chrysobothris femorata)</i> | 苹果、杏、山毛榉、白蜡槭、樱桃树、栗树、红醋栗树、榆树、山楂树、朴树、山核桃树、欧洲七叶树、菩提树、枫树、欧洲花椒树、橡树、美洲山核桃树、梨树、桃树、柿子树、李子树、杨树、温柏、美国紫荆、唐棣、美国梧桐、核桃树、柳树 |
| | <i>Texania campestris</i> | 椴木、山毛榉、枫树、橡树、美国梧桐、柳树、黄杨 |
| 天牛科 | <i>对山毛榉天牛 (Goes pulverulentus)</i> | 山毛榉、榆树、纳托尔 (Nuttall)、柳树、黑橡树、樱皮镰状栎、黑栎、美国梧桐 |
| | <i>虎橡天牛 (Goes tigrinus)</i> | 橡树 |
| | <i>黑腹尼虎天牛 (Neoclytus acuminatus)</i> | 白蜡木、山核桃树、橡树、核桃树、桦树、山毛榉、枫树、美洲铁木 (Eastern hophornbeam)、山茱萸、柿子树、美国紫荆、冬青、朴树、洋槐、美国皂荚木 (Honeylocust)、黄杨、栗树、奥塞奇橙木 (Osage-orange)、黄樟、紫丁香、短叶紫杉 (Mountain-mahogany)、梨树、樱桃树、李子树、桃树、苹果树、榆树、菩提树、枫香 |
| | <i>三线无花果天牛 (Neoptychodes trilineatus)</i> | 无花果树、赤杨木、桑树、柳树、网叶朴树 (Netleaf hackberry) |
| | <i>灰翅筒天牛 (Oberea ocellata)</i> | 漆树、苹果树、桃树、李子树、 |

[0539]

| 科 | 种 | 受侵染的宿主或作物 |
|------|--|--|
| | | 梨树、红醋栗树、黑莓 |
| | 三点筒天牛 (<i>Oberea tripunctata</i>) | 山茱萸、荚蒾属、榆树、酸模树、蓝莓、杜鹃花属、杜鹃、月桂树、杨树、柳树、桑树 |
| | 绕枝沟胫天牛 (<i>Oncideres cingulata</i>) | 山核桃树、美洲山核桃树、柿子树、榆树、酸模树、菩提树、美国皂荚木、山茱萸、桉树、橡树、朴树、枫树、果树 |
| | 对杨黄斑楔天牛 (<i>Saperda calcarata</i>) | 杨树 |
| | <i>Strophiona nitens</i> | 栗树、橡树、山核桃树、核桃树、山毛榉、枫树 |
| 小蠹科 | <i>Corthylus columbianus</i> | 枫树、橡树、黄杨、山毛榉、白蜡槭、美国梧桐、桦树、菩提树、栗树、榆树 |
| | 南方松大小蠹 (<i>Dendroctonus frontalis</i>) | 松树 |
| | 美桦毛小蠹 (<i>Dryocoetes betulae</i>) | 桦树、枫香、野樱桃树、山毛榉、梨树 |
| | 黄带芳小蠹 (<i>Monarthrum fasciatum</i>) | 橡树、枫树、桦树、栗树、枫香、蓝果木、杨树、山核桃树、含羞草、苹果树、桃树、松树 |
| | 桃腮角小蠹 (<i>Phloeotribus liminaris</i>) | 桃树、樱桃树、李子树、黑樱桃树、榆树、桑树、欧洲花楸树 |
| | <i>Pseudopityophthorus pruinosus</i> | 橡树、美国山毛榉木、黑樱桃树、契卡索李子树 (<i>Chickasaw plum</i>)、栗树、枫树、山核桃树、角树、铁木 |
| 透翅蛾科 | 栋透翅蛾 (<i>Paranthrene simulans</i>) | 橡树、美洲栗树 |
| | <i>Sannina uroceriformis</i> | 柿子树 |
| | 小桃透翅蛾 (<i>Synanthedon exitiosa</i>) | 桃树、李子树、油桃树、樱桃树、杏树、扁桃树、黑樱桃树 |
| | 李桃透翅蛾 (<i>Synanthedon pictipes</i>) | 桃树、李子树、樱桃树、山毛榉、黑樱桃树 |

| 科 | 种 | 受侵染的宿主或作物 |
|--------|---|---|
| [0540] | <i>Synanthedon rubrofascia</i> | 蓝果树 |
| | 瑞木透翅蛾 (<i>Synanthedon scitula</i>) | 山茶萸、美洲山核桃、山核桃树、橡树、栗树、山毛榉、桦树、黑樱桃树、榆树、欧洲花椒树、荚蒾属、柳树、苹果树、枇杷树、九层皮、杨梅 |
| | 葡萄根透翅蛾 (<i>Vitacea polistiformis</i>) | 葡萄树 |

[0541] 本发明还可以用于控制任何可以存在于草坪草中的昆虫有害生物,包括例如甲虫、毛虫、火蚁、地面珍珠(ground pearl)、千足虫、潮虫、螨虫、蜈蚣、介壳虫、粉蚧、蝉、沫蝉、南方麦小蝽以及蛴螬。本发明可以用于控制处于其生命周期的各个阶段的昆虫有害生物,包括卵、幼虫、若虫以及成虫。

[0542] 具体而言,本发明可以用于控制摄食草坪草的根部的昆虫有害生物,包括蛴螬(如圆头犀金龟属物种(*Cyclocephala* spp.)(例如标记的金龟子、*C. lurida*)、*Rhizotrogus*属物种(例如欧洲金龟子,欧洲切根鳃金龟(*R. majalis*))、黄栌属物种(例如绿六月甲虫(Green June beetle)、绿六月花金龟(*C. nitida*))、弧丽金龟属物种(*Popillia* spp.)(例如日本甲虫、日本弧丽金龟(*P. japonica*))、鳃角金龟属物种(*Phyllophaga* spp.)(例如五月/六月甲虫)、金龟属(*Ataenius*)物种(例如草坪草黑金龟(Black turfgrass *ataenius*)、黑绒金龟(*A. spretulus*))、绒毛金龟属物种(*Maladera* spp.)(例如亚洲花园甲虫(Asiatic garden beetle)、栗色绒金龟(*M. castanea*))以及Tomarus属物种)、地面珍珠(硕蚧属物种(*Margarodes* spp.))、蜈蚣(褐黄色的、南方的、以及短翅的;痣蟋蟀属物种(*Scapteriscus* spp.))、非洲蜈蚣(*Grylotalpa africana*))以及大蚊幼虫(leather jackets)(欧洲大蚊(European crane fly)、大蚊属物种(*Tipula* spp.))。

[0543] 本发明还可以用于控制茅草住宅的草坪草的昆虫有害生物,包括粘虫(如秋粘虫(fall armyworm)草地贪夜蛾和常见粘虫一星黏虫(*Pseudaletia unipuncta*))、切根虫、象鼻虫(尖隐喙象属物种(*Sphenophorus* spp.)),如*S. venatus verstitus*和牧草长喙象(*S. parvulus*))以及草地螟(如草螟属物种(*Crambus* spp.))和热带草地螟,暗纹切叶野螟(*Herpetogramma phaeopteralis*))。

[0544] 本发明还可以用于控制在地上生活并摄食草坪草叶子的草坪草中的昆虫有害生物,包括麦小蝽(如南方麦小蝽,南方杆长蝽(*Blissus insularis*))、狗牙根螨(Bermudagrass mite)(*Eriophyes cynodoniensis*)、盖氏虎尾草粉蚧(草竹粉蚧(*Antonina graminis*))、两线沫蝉(*Prospapia bicincta*)、叶蝉、切根虫(夜蛾科)、以及麦二叉蚜。

[0545] 本发明还可以用于控制草坪草中的其他有害生物,如在草坪中创建蚁巢的外引红火蚁(红火蚁(*Solenopsis invicta*))。

[0546] 在卫生领域中,根据本发明的组合物有效地对抗外寄生虫如硬蜱、软蜱、疥螨、秋螨、蝇(叮咬和舔舐)、寄生性蝇幼虫、虱、发虱、鸟虱以及跳蚤。

[0547] 此类寄生虫的实例是:

[0548] 虱目:血虱属物种、长腭虱属物种、人虱属物种以及阴虱属物种(*Phtirus* spp.)、

管虱属物种(*Solenopotes* spp.)。

[0549] 食毛目:毛羽虱属物种(*Trimenopon* spp.)、短羽虱属物种(*Menopon* spp.)、鸭虱属物种(*Trinoton* spp.)、牛羽虱属物种(*Bovicola* spp.)、*Werneckiella*属物种、*Lepikentron*属物种、畜虱属物种(*Damalina* spp.)、啮毛虱属物种(*Trichodectes* spp.)以及猫羽虱属物种(*Felicola* spp.)。

[0550] 双翅目及长角亚目(*Nematocerina*)和短角亚目(*Brachycerina*),例如伊蚊属物种、疟蚊属物种、库蚊属物种、蚋属物种(*Simulium* spp.)、真蚋属物种(*Eusimulium* spp.)、白蛉属物种(*Phlebotomus* spp.)、罗蛉属物种(*Lutzomyia* spp.)、库蠓属物种(*Culicoides* spp.)、斑虻属物种(*Chrysops* spp.)、驼背虻属物种(*Hybomitra* spp.)、黄虻属物种(*Atylotus* spp.)、虻属物种、麻虻属物种、*Philipomyia*属物种、蜂虱蝇属物种(*Braula* spp.)、家蝇属物种、齿股蝇属物种(*Hydrotaea* spp.)、螫蝇属物种、黑角蝇属物种(*Haematobia* spp.)、莫蝇属物种(*Morellia* spp.)、厕蝇属物种、舌蝇属物种、丽蝇属物种、绿蝇属物种、金蝇属物种、污蝇属物种(*Wohlfahrtia* spp.)、麻蝇属物种(*Sarcophaga* spp.)、狂蝇属物种、皮蝇属物种、胃蝇属物种(*Gasterophilus* spp.)、虱蝇属物种(*Hippobosca* spp.)、羊虱蝇属物种(*Lipoptena* spp.)以及蜉蝇属物种(*Melophagus* spp.)。

[0551] 蚤目(*Siphonapterida*),例如蚤属物种(*Pulex* spp.)、栉头蚤属物种(*Ctenocephalides* spp.)、客蚤属物种(*Xenopsylla* spp.)、角叶蚤属物种(*Ceratophyllus* spp.)。

[0552] 异翅目(*Heteropterida*),例如臭虫属物种(*Cimex* spp.)、锥鼻虫属物种(*Triatoma* spp.)、红猎蝽属物种(*Rhodnius* spp.)、锥蝽属物种(*Panstrongylus* spp.)。

[0553] 蜚蠊目(*Blattarida*),例如东方蜚蠊(*Blatta orientalis*)、美洲大蠊(*Periplaneta americana*)、德国小蠊(*Blattella germanica*)以及夏柏拉蟑螂属物种(*Supella* spp.)。

[0554] 蜱螨(*Acaria*)亚纲(螨科(*Acarida*))和后气门目(*Meta-stigmata*)和中气门目(*Meso-stigmata*),例如锐缘蜱属物种、钝缘蜱属物种、耳蜱属物种、硬蜱属物种、钝眼蜱属物种、牛蜱属物种、革蜱属物种、血蜱属物种(*Haemophysalis* spp.)、璃眼蜱属物种、扇头蜱属物种、皮刺螨属物种、刺利螨属物种(*Raillietia* spp.)、肺刺螨属物种(*Pneumonyssus* spp.)、胸刺螨属物种(*Sternostoma* spp.)以及瓦螨属物种(*Varroa* spp.)。

[0555] 轴螨目(*Actinedida*) (前气门亚目(*Prostigmata*))和粉螨目(*Acaridida*) (无气门亚目(*Astigmata*)),例如蜂盾螨属物种、姬螯螨属物种(*Cheyletiella* spp.)、禽螯螨属物种(*Ornithocheyletia* spp.)、肉螨属物种(*Myobia* spp.)、疮螨属物种、蠕形螨属物种、恙螨属物种(*Trombicula* spp.)、牦螨属物种(*Listrophorus* spp.)、粉螨属物种(*Acarus* spp.)、食酪螨属物种(*Tyrophagus* spp.)、嗜木螨属物种(*Caloglyphus* spp.)、颈下螨属物种(*Hypodectes* spp.)、翅螨属物种(*Pterolichus* spp.)、痒螨属物种、皮螨属物种、耳痒螨属物种(*Otodectes* spp.)、疥螨属物种、耳螨属物种(*Notoedres* spp.)、鸟疥螨属物种(*Knemidocoptes* spp.)、胞螨属物种(*Cytodites* spp.)以及鸡雏螨属物种(*Laminosioptes* spp.)。

[0556] 根据本发明的组合物还适用于保护在如木材、纺织品、塑料、粘合剂、胶、漆料、纸

张和卡片、皮革、地板和建筑等情况下的材料免受昆虫侵染。

[0557] 根据本发明的组合物可用于,例如,对抗以下有害生物:甲虫,如北美家天牛、长毛天牛、家具窃蠹、红毛窃蠹、梳角细脉窃蠹、*Dendrobium pertinex*、松芽枝窃蠹、*Priobium carpini*、褐粉蠹、非洲粉蠹、南方粉蠹、栎粉蠹、柔毛粉蠹、胸粉蠹、鳞毛粉蠹、材小蠹属物种、条木小蠹属物种、咖啡黑长蠹、榭长蠹、棕异翅长蠹、双棘长蠹属与竹长蠹;以及还有膜翅类,如蓝黑树蜂、大树蜂、泰加大树蜂与 *Urocerus augur*;以及白蚁类,如欧洲木白蚁 (*Kaloterme flavicollis*)、麻头堆砂白蚁、印巴结构木异白蚁、黄胸散白蚁、桑特散白蚁、欧洲散白蚁、达尔文澳白蚁、内华达古白蚁与家白蚁;以及蛀虫,如衣鱼。具有式I和I' a的化合物、或其盐尤其适用于控制选自以下科的一种或多种有害生物:夜蛾科、菜蛾科、叶甲科、蓟马科、蝽科、卷蛾科、飞虱科、蚜科、夜蛾科、草螟科、根结线虫科、以及异皮线虫科。在每个方面的优选实施例中,化合物TX(其中缩写“TX”意指“选自表A-1至A-27、B-1至B-27、C-1至C-27、D-1至D-27和E-1至E-27、以及表P中所定义的化合物的一种化合物”)控制选自以下科的一种或多种有害生物:夜蛾科、菜蛾科、叶甲科、蓟马科、蝽科、卷蛾科、飞虱科、蚜科、夜蛾科、草螟科、根结线虫科、以及异皮线虫科。

[0558] 具有式I和I' a的化合物、或其盐尤其适用于控制选自以下属的一种或多种有害生物:灰翅夜蛾属物种、菜蛾属物种、花蓟马属物种、蓟马属物种、美洲蝽属物种、蠹蛾属物种、褐飞虱属物种、瘤蚜属物种、蚜属物种、根萤叶甲属物种、缢管蚜属物种、尺夜蛾属物种以及禾草螟属物种。在每个方面的优选实施例中,化合物TX(其中缩写“TX”意指“选自表A-1至A-27、B-1至B-27、C-1至C-27、D-1至D-27和E-1至E-27、以及表P中所定义的化合物的一种化合物”)控制选自以下属的一种或多种有害生物:灰翅夜蛾属物种、菜蛾属物种、花蓟马属物种、蓟马属物种、美洲蝽属物种、蠹蛾属物种、褐飞虱属物种、瘤蚜属物种、蚜属物种、根萤叶甲属物种、缢管蚜属物种、尺夜蛾属物种以及禾草螟属物种。

[0559] 具有式I和I' a的化合物、或其盐尤其适用于控制以下中的一种或多种:海灰翅夜蛾、小菜蛾、西花蓟马、烟蓟马、英雄美洲蝽、苹果蠹蛾、褐稻虱、桃蚜、大豆尺蠖、豆蚜、黄瓜条叶甲、禾谷缢管蚜、以及二化螟。

[0560] 在每个方面的优选实施例中,化合物TX(其中缩写“TX”意指“选自表A-1至A-27、B-1至B-27、C-1至C-27、D-1至D-27和E-1至E-27、以及表P中所定义的化合物的一种化合物”)控制以下中的一种或多种:海灰翅夜蛾、小菜蛾、西花蓟马、烟蓟马、英雄美洲蝽、苹果蠹蛾、褐稻虱、桃蚜、大豆尺蠖、豆蚜、黄瓜条叶甲、禾谷缢管蚜、以及二化螟,如海灰翅夜蛾+TX、小菜蛾+TX;西花蓟马+TX、烟蓟马+TX、英雄美洲蝽+TX、苹果蠹蛾+TX、褐稻虱+TX、桃蚜+TX、大豆尺蠖+TX、豆蚜+TX、黄瓜条叶甲+TX、禾谷缢管蚜+TX、以及二化螟+TX。

[0561] 在每个方面的一个实施例中,选自表A-1至A-27、B-1至B-27、C-1至C-27、D-1至D-27和E-1至E-27、以及表P中所定义的化合物的一种化合物适用于控制棉花、蔬菜、玉米、谷类、水稻以及大豆作物上的海灰翅夜蛾、小菜蛾、西花蓟马、烟蓟马、英雄美洲蝽、苹果蠹蛾、褐稻虱、桃蚜、大豆尺蠖、豆蚜、黄瓜条叶甲、禾谷缢管蚜、以及二化螟。

[0562] 在一个实施例中,选自表A-1至A-27、B-1至B-27、C-1至C-27、D-1至D-27和E-1至E-27、以及表P中所定义的化合物的一种化合物适用于控制甘蓝夜蛾属(优选地在蔬菜上)、苹果蠹蛾(优选地在苹果上)、小绿叶蝉属(优选地在蔬菜、葡萄园里)、叶甲属(优选地在马铃薯上)以及二化螟(优选地在水稻上)。

[0563] 根据本发明的化合物可以具有任何数量的益处,尤其包括对于保护植物对抗昆虫的有利水平的生物活性或对于用作农用化学品活性成分的优越特性(例如,更高的生物活性、有利的活性谱、增加的安全性(针对地上和地下的非目标生物(如鱼、鸟和蜜蜂)、改进的物理-化学特性、或增加的生物可降解性)。具体而言,已经出人意料地发现某些具有式I的化合物相对于非目标节肢动物、特别是传粉者(如蜜蜂、独居蜂和熊蜂)可以显示出有利的安全性。最特别地,相对于意大利蜂(*Apis mellifera*)。

[0564] 根据本发明的化合物可以按未经修饰的形式用作杀有害生物剂,但它们通常以多种方式使用配制品辅助剂(如载体、溶剂以及表面活性物质)被配制成组合物。这些配制品可以呈不同的实体形式,例如,呈以下形式:撒粉剂、凝胶、可湿性粉剂、水可分散性颗粒剂、水可分散性片剂、泡腾压缩片剂、可乳化的浓缩物、微可乳化浓缩物、水包油乳剂、可流动油、水性分散体、油性分散体、悬乳剂、胶囊悬浮液、可乳化的颗粒剂、可溶性液体、水可溶性浓缩物(以水或水混溶性有机溶剂作为载体)、浸渍的聚合物膜或呈已知的其他形式,例如从Manual on Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides [关于杀有害生物剂的FAO和WHO标准的发展和使用的手册],联合国,第1版,二次修订(2010)中已知的。此类配制品可以直接使用或者使用前进行稀释。可以用例如水、液体肥料、微量营养素、生物有机体、油或溶剂来进行稀释。

[0565] 可以通过例如将活性成分与配制品辅助剂混合来制备配制品以便获得呈精细分散固体、颗粒、溶液、分散体或乳剂形式的组合物。活性成分还可以与其他辅助剂(如精细分散固体、矿物油、植物或动物来源的油、改性的植物或动物来源的油、有机溶剂、水、表面活性物质或其组合)来一起配制。

[0566] 活性成分还可以被包含于非常精细的微胶囊中。微胶囊在多孔载体中含有活性成分。这使活性成分能以受控的量释放(例如,缓慢释放)到环境中。微胶囊通常具有从0.1至500微米的直径。它们含有的活性成分的量按重量计是胶囊重量的约从25%至95%。活性成分可以呈整体性的固体的形式、呈固体或液体分散体中的精细颗粒的形式或呈适合溶液的形式。包裹的膜可以包括例如天然的或合成的橡胶、纤维素、苯乙烯/丁二烯共聚物、聚丙烯腈、聚丙烯酸酯、聚酯、聚酰胺、聚脲、聚氨酯或化学改性的聚合物以及淀粉黄原酸酯、或本领域技术人员已知的其他聚合物。可替代地,可以形成非常精细的微胶囊,其中活性成分在基础物质的固体基质中是以精细分散颗粒的形式被包含的,但这些微胶囊本身未经包裹。

[0567] 适用于制备根据本发明的组合物的配制品辅助剂本身是已知的。作为液体载体可以使用:水、甲苯、二甲苯、石油醚、植物油、丙酮、甲基乙基酮、环己酮、酸酐、乙腈、乙酰苯、乙酸戊酯、2-丁酮、碳酸丁烯酯、氯苯、环己烷、环己醇、乙酸烷基酯、二丙酮醇、1,2-二氯丙烷、二乙醇胺、对-二乙基苯、二甘醇、松脂酸二乙二醇酯、二甘醇丁基醚、二甘醇乙基醚、二甘醇甲醚、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、1,4-二噁烷、二丙二醇、二丙二醇甲基醚、双丙二醇二苯甲酸酯、二丙二醇、烷基吡咯烷酮、乙酸乙酯、2-乙基己醇、碳酸乙烯酯、1,1,1-三氯乙烷、2-庚酮、 α -蒎烯、d-蒎烯、乳酸乙酯、乙二醇、乙二醇丁基醚、乙二醇甲基醚、 γ -丁内酯、丙三醇、乙酸甘油酯、二乙酸甘油酯、三乙酸甘油酯、十六烷、己二醇、乙酸异戊基酯、乙酸异冰片基酯、异辛烷、异佛尔酮、异丙苯、肉豆蔻酸异丙酯、乳酸、月桂胺、异亚丙基丙酮、甲氧基丙醇、甲基异戊基酮、甲基异丁基酮、月桂酸甲酯、辛酸甲酯、油酸甲酯、二氯甲烷、间二甲苯、正己烷、正辛胺、十八烷酸、辛胺乙酸酯、油酸、油烯基胺、邻二甲苯、苯酚、聚乙二

醇、丙酸、乳酸丙酯、碳酸亚丙酯、丙二醇、丙二醇甲基醚、对-二甲苯、甲苯、磷酸三乙酯、三乙二醇、二甲苯磺酸、石蜡、矿物油、三氯乙烯、全氯乙烯、乙酸乙酯、乙酸戊酯、乙酸丁酯、丙二醇甲基醚、二乙二醇甲基醚、甲醇、乙醇、异丙醇以及更高分子量的醇,如戊醇、四氢呋喃醇、己醇、辛醇、乙二醇、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮等。

[0568] 适合的固体载体是例如滑石、二氧化钛、叶蜡石黏土、硅石、凹凸棒石黏土、硅藻土、石灰石、碳酸钙、膨润土、钙蒙脱土、棉籽壳、小麦粉、大豆粉、浮石、木粉、经研磨的胡桃壳、木质素以及类似的物质。

[0569] 许多表面活性物质可以有利地用在固体和液体配制品两者中,尤其是在使用前可被载体稀释的那些配制品中。表面活性物质可以是阴离子的、阳离子的、非离子的或聚合的并且它们可以用作乳化剂、湿润剂或悬浮剂或用于其他目的。典型的表面活性物质包括例如烷基硫酸酯的盐,如十二烷基硫酸二乙醇铵;烷基芳基磺酸酯的盐,如十二烷基苯磺酸钙;烷基酚/氧化烯加成产物,如壬基酚乙氧基化物;醇/氧化烯加成产物,如十三烷醇乙氧基化物;皂,如硬脂酸钠;烷基萘磺酸酯的盐,如二丁基萘磺酸钠;磺基琥珀酸二烷基酯的盐,如二(2-乙基己基)磺基琥珀酸钠;山梨糖醇酯,如山梨糖醇油酸酯;季铵,如氯化十二烷基三甲基铵;脂肪酸的聚乙二醇酯,如聚乙二醇硬脂酸酯;环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物;以及磷酸单烷基酯和二烷基酯的盐;以及还有其他物质,例如描述于:McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual[麦卡琴清洁剂和乳化剂年鉴],MC Publishing Corp.[MC出版公司],Ridgewood New Jersey[里奇伍德新泽西州](1981)。

[0570] 可以用于杀有害生物配制品中的其他辅助剂包括结晶抑制剂、粘度改性剂、悬浮剂、染料、抗氧化剂、发泡剂、光吸收剂、混合助剂、消泡剂、络合剂、中和或改变pH的物质和缓冲剂、腐蚀抑制剂、香料、湿润剂、吸收增强剂、微量营养素、增塑剂、助流剂、润滑剂、分散剂、增稠剂、防冻剂、杀微生物剂、以及液体和固体肥料。

[0571] 根据本发明的组合物可以包含添加剂,该添加剂包括植物或动物来源的油、矿物油、此类油的烷基酯或此类油与油衍生物的混合物。在根据本发明的组合物中的油添加剂的量通常是基于该待施用的混合物的从0.01%到10%。例如,可以在喷雾混合物已经制备之后将油添加剂以所希望的浓度添加到喷雾罐中。优选的油添加剂包括矿物油或植物来源的油,例如菜籽油、橄榄油或葵花籽油;乳化的植物油;植物来源的油的烷基酯,例如甲基衍生物;或动物来源的油,如鱼油或牛脂。优选的油添加剂包括C₈-C₂₂脂肪酸的烷基酯、尤其是C₁₂-C₁₈脂肪酸的甲基衍生物,例如月桂酸、棕榈酸以及油酸的甲基酯(分别为月桂酸甲酯、棕榈酸甲酯和油酸甲酯)。许多油衍生物从Compendium of Herbicide Adjuvants[除草剂辅助剂纲要],第10版,Southern Illinois University[南伊利诺伊大学],2010中是已知的。

[0572] 本发明组合物通常包含按重量计从0.1%至99%、尤其是按重量计从0.1%至95%的本发明化合物以及按重量计从1%至99.9%的配制品辅助剂,该配制品辅助剂优选地包括按重量计从0%至25%的表面活性物质。而商业产品可以优选地被配制为浓缩物,最终使用者将通常使用稀释配制品。

[0573] 施用率在宽范围之内变化并且取决于土壤的性质、施用方法、作物植物、待控制的有害生物、主要气候条件、以及受施用方法、施用时间和目标作物支配的其他因素。一般来讲,可以将化合物以从1至20001/ha、尤其是从10至10001/ha的比率施用。

[0574] 优选的配制品可以具有以下组成(重量%)：

[0575] 可乳化的浓缩物：

[0576] 活性成分： 1%至95%、优选60%至90%

[0577] 表面活性剂： 1%至30%、优选5%至20%

[0578] 液体载体： 1%至80%、优选1%至35%

[0579] 尘剂：

[0580] 活性成分： 0.1%至10%、优选0.1%至5%

[0581] 固体载体： 99.9%至90%、优选99.9%至99%

[0582] 悬浮液浓缩物：

[0583] 活性成分： 5%至75%、优选10%至50%

[0584] 水： 94%至24%、优选88%至30%

[0585] 表面活性剂： 1%至40%、优选2%至30%

[0586] 可湿性粉剂：

[0587] 活性成分： 0.5%至90%、优选1%至80%

[0588] 表面活性剂： 0.5%至20%、优选1%至15%

[0589] 固体载体： 5%至95%、优选15%至90%

[0590] 颗粒剂：

[0591] 活性成分： 0.1%至30%、优选0.1%至15%

[0592] 固体载体： 99.5%至70%、优选97%至85%

[0593] 以下实例进一步说明了(但不限制)本发明。

[0594]

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

[0595] 将该组合与辅助剂充分混合并且将混合物在合适的研磨机中充分研磨,从而得到可以用水稀释而给出所希望浓度的悬浮液的可湿性粉剂。

[0596]

| <u>干种子处理用的粉剂</u> | a) | b) | c) |
|------------------|-----|-----|-----|
| 活性成分 | 25% | 50% | 75% |
| 轻质矿物油 | 5% | 5% | 5% |
| 高度分散的硅酸 | 5% | 5% | - |
| 高岭土 | 65% | 40% | - |
| 滑石 | - | - | 20% |

[0597] 将该组合与辅助剂充分混合并且将混合物在合适的研磨机中充分研磨,从而得到可以直接用于种子处理的粉剂。

| | | |
|--------|--------------------------|-----|
| [0598] | 可乳化浓缩物 | |
| | 活性成分 | 10% |
| | 辛基酚聚乙二醇醚 (4-5 mol 的环氧乙烷) | 3% |
| | 十二烷基苯磺酸钙 | 3% |

| | | |
|--------|--------------------------------|-----|
| [0599] | 蓖麻油聚乙二醇醚 (35 mol 的环氧乙烷) | |
| | 环己酮 | 30% |
| | 二甲苯混合物 | 50% |

[0600] 在植物保护中可以使用的具有任何所要求的稀释度的乳液可以通过用水稀释从这种浓缩物获得。

| | | | | |
|--------|-----------|-----|-----|-----|
| [0601] | <u>尘剂</u> | a) | b) | c) |
| | 活性成分 | 5% | 6% | 4% |
| | 滑石 | 95% | - | - |
| | 高岭土 | - | 94% | - |
| | 矿物填料 | - | - | 96% |

[0602] 通过将该组合与载体混合并且将混合物在合适的研磨机中研磨而获得即用型尘剂。此类粉剂还可以用于种子的干拌种。

| | | |
|--------|--------------|-----|
| [0603] | <u>挤出机颗粒</u> | |
| | 活性成分 | 15% |
| | 木质素磺酸钠 | 2% |
| | 羧甲基纤维素 | 1% |
| | 高岭土 | 82% |

[0604] 将该组合与辅助剂混合并且研磨,并且将混合物用水湿润。将混合物挤出并且然后在空气流中干燥。

| | | |
|--------|---------------|-----|
| [0605] | <u>包衣颗粒剂</u> | |
| | 活性成分 | 8% |
| | 聚乙二醇 (分子量200) | 3% |
| | 高岭土 | 89% |

[0606] 在混合器中,将该精细研磨的组合均匀地施用于用聚乙二醇湿润的高岭土中。以此方式获得无尘的包衣颗粒剂。

[0607] 悬浮液浓缩物

| | | |
|--------|-----------------------|-----|
| [0608] | 活性成分 | 40% |
| | 丙二醇 | 10% |
| | 壬基酚聚乙二醇醚 (15mol的环氧乙烷) | 6% |
| | 木质素磺酸钠 | 10% |
| | 羧甲基纤维素 | 1% |
| | 硅油 (呈在水中75%的乳液形式) | 1% |
| | 水 | 32% |

[0609] 将该精细研磨的组合与辅助剂紧密地混合,从而给出悬浮液浓缩物,可以通过用

水稀释从该悬浮液浓缩液获得任何所希望稀释度的悬浮液。使用此类稀释物,可以通过喷雾、浇灌或浸渍对活的植物连同植物繁殖材料进行处理并且保护其免受微生物的侵染。

[0610] 种子处理用的可流动性浓缩物

| | | |
|--------|------------------------------|-------|
| [0611] | 活性成分 | 40% |
| | 丙二醇 | 5% |
| | 共聚物丁醇PO/E0 | 2% |
| | 三苯乙烯酚,具有10-20摩尔E0 | 2% |
| | 1,2-苯并异噻唑啉-3-酮(呈在水中20%的溶液形式) | 0.5% |
| | 单偶氮-颜料钙盐 | 5% |
| | 硅油(呈在水中75%的乳液形式) | 0.2% |
| | 水 | 45.3% |

[0612] 将该精细研磨的组合与辅助剂紧密地混合,从而给出悬浮液浓缩物,可以通过用水稀释从该悬浮液浓缩液获得任何所希望稀释度的悬浮液。使用此类稀释物,可以通过喷雾、浇灌或浸渍对活的植物连同植物繁殖材料进行处理并且保护其免受微生物的侵染。

[0613] 缓慢释放的胶囊悬浮液

[0614] 将28份的组合与2份的芳香族溶剂以及7份的甲苯二异氰酸酯/多亚甲基-聚苯基异氰酸酯-混合物(8:1)进行混合。将此混合物在1.2份的聚乙烯醇、0.05份的消泡剂以及51.6份的水的混合物中进行乳化直至达到所希望的粒度。向此乳液中添加2.8份的1,6-己二胺在5.3份的水中的混合物。将混合物搅拌直至聚合反应完成。将获得的胶囊悬浮液通过添加0.25份的增稠剂和3份的分散剂进行稳定。该胶囊悬浮液配制品含有28%的活性成分。介质胶囊的直径是8-15微米。将所得配制品作为适用于此目的装置中的水性悬浮液施用到种子上。

[0615] 配制品类型包括乳液浓缩物(EC)、悬浮液浓缩物(SC)、悬乳液(SE)、胶囊悬浮液(CS)、水可分散性颗粒剂(WG)、可乳化的颗粒剂(EG)、油包水型乳液(E0)、水包油型乳液(EW)、微乳液(ME)、油分散体(OD)、油悬剂(OF)、油溶性液剂(OL)、可溶性浓缩物(SL)、超低容量悬浮液(SU)、超低容量液剂(UL)、母药(TK)、可分散性浓缩物(DC)、可湿性粉剂(WP)、可溶性颗粒剂(SG)或与农业上可接受的辅助剂组合的任何技术上可行的配制品。

[0616] 制备实例:

[0617] LCMS方法:

[0618] 方法1:

[0619] 在来自安捷伦科技公司(Agilent Technologies)的质谱仪(6410三重四极质谱仪)上记录光谱,该质谱仪配备有电喷射源(极性:正离子或负离子,MS2扫描,毛细管:4.00kV,碎裂电压:100V,去溶剂化温度:350°C,气体流量:11L/min,雾化气:45psi,质量范围:110至1000Da)以及来自安捷伦公司的1200系列HPLC:四元泵、加热柱室以及二极管阵列检测器。柱:KINETEX EVO C18,2.6 μ m,50x 4.6mm,温度:40°C,DAD波长范围(nm):210至400,溶剂梯度:A=水+5%乙腈+0.1%HCOOH,B=乙腈+0.1%HCOOH,梯度:0min 0%B,100%A;0.9-1.8min 100%B;流量(mL/min)1.8。

[0620] 方法2:

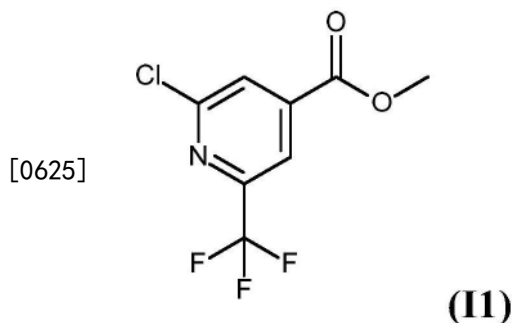
[0621] 在来自沃特斯公司(Waters)的质谱仪(SQD单四极质谱仪)上记录光谱,该质谱仪

配备有电喷射源(极性:正离子或负离子,全扫描,毛细管:3.00kV,锥孔范围:41V,源温度:150℃,去溶剂化温度:500℃,锥孔气体流量:50L/Hr,去溶剂化气体流量:1000L/Hr,质量范围:110至800Da)以及来自沃特斯公司的H类UPLC:二元泵、加热柱室以及二极管阵列检测器。柱:沃特斯UPLC HSS T3 C18,1.8 μ m,30x2.1mm,温度:40℃,DAD波长范围(nm):210至400,溶剂梯度:A=水+5%乙腈+0.1%HCOOH,B=乙腈+0.1%HCOOH,梯度:0min 10%B;0.2-0.2min 10%-50%B;0.2-0.7min 50%-100%B;流量(mL/min)0.8。

[0622] 手性SFC方法1:在来自沃特斯公司的SFC(沃特斯Acquity UPC²/QDa)上记录光谱,该SFC配备有PDA检测器沃特斯Acquity UPC²。柱:大赛璐(DaiceI)SFC **CHIRALPAK®** IC(3 μ m,0.3cm x10cm,40℃;流动相:A:CO₂ B:MeOH等度:在2.0min中10%B;ABPR:1800psi;流速:2.0ml/min;检测:220nm;样品浓度:1mg/mL,在ACN中;注射:1 μ L

[0623] 手性SFC方法2:在来自沃特斯公司的SFC(沃特斯Acquity UPC²/QDa)上记录光谱,该SFC配备有PDA检测器沃特斯Acquity UPC²。柱:大赛璐SFC **CHIRALPAK®** IG(3 μ m,0.3cm x 10cm,40℃;流动相:A:CO₂ B:MeOH等度:在4.8min中15%B;ABPR:1800psi;流速:2.0ml/min;检测:270nm;样品浓度:1mg/mL,在ACN/MeOH(1:1)中;注射:1 μ L

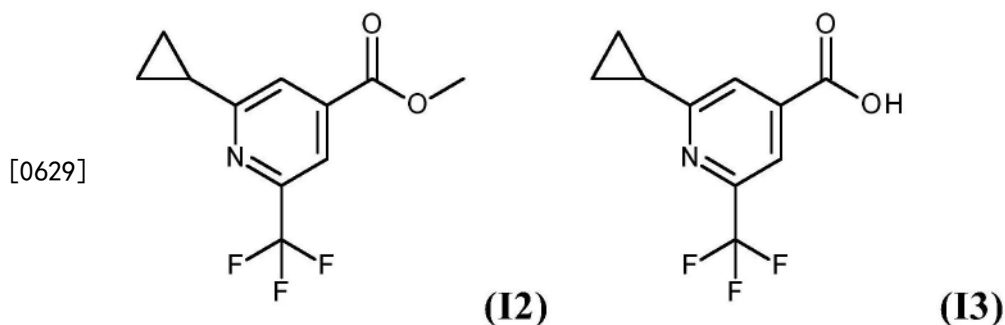
[0624] 2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(中间体I1)的制备



[0626] 在室温下将硫酸(2.46mL,44.3mmol,1.00当量)逐滴添加至2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(CAS 796090-23-8,10.0g,44.3mmol)在甲醇(266mL)中的溶液中。将反应混合物加热至65℃并且搅拌过夜。在冷却至室温之后,将反应混合物倾倒在饱和碳酸氢钠水溶液上并且将水相用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到所希望的产物(10.2g,42.70mmol),将其不经进一步纯化而使用。

[0627] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm:4.04(s,3H)8.11(s,1H)8.17(d,J=1.10Hz,1H)。

[0628] 2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(中间体I2)和2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(中间体I3)的制备



[0630] 将环丙基硼酸(1.43g,16.7mmol,2.00当量)和碳酸氢钠(2.10g,25.1mmol,3.00当

量)添加至2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(如上所述那样制备的中间体I1)(2.00g, 8.35mmol)在1,4-二噁烷(20.9mL)和水(8.35mL)中的溶液中,并且将所得悬浮液用氩气冲洗10min。添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)(0.322g,0.417mmol,0.05当量)并且将所得悬浮液在氩气下、在100℃下搅拌1小时。在冷却至室温之后,将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,给出第一粗制物质,将该第一粗制物质在通过快速色谱法在硅胶上(在环己烷中的乙酸乙酯)进行纯化之后给出所希望的中间体I2(0.706g,2.88mmol)。

[0631] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ_{ppm} :1.04-1.23(m,4H)2.14-2.28(m,1H)4.00(s,3H)7.88(s,1H)7.95(d, $J=1.47\text{Hz}$,1H)。

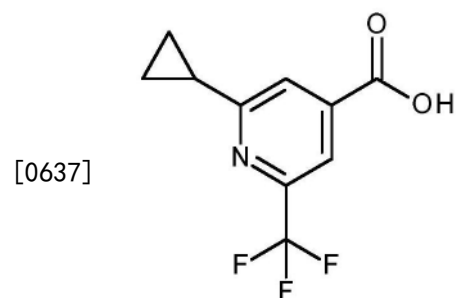
[0632] LC-MS(方法1):保留时间1.12min, m/z 246[M+H] $^+$ 。

[0633] 在酸化至pH 1之后,将水层再次用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,给出第二粗制物质,将该第二粗制物质在通过快速色谱法在硅胶上(在二氯甲烷中的甲醇)进行纯化之后得到中间体I3(0.166g,0.718mmol)。

[0634] ^1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ_{ppm} :0.94-1.03(m,2H)1.06-1.15(m,2H)2.37-2.46(m,1H)7.88(d, $J=1.10\text{Hz}$,1H)8.05(d, $J=0.73\text{Hz}$,1H)13.89-14.33(m,1H)。

[0635] LC-MS(方法1):保留时间0.94min, m/z 232[M+H] $^+$ 。

[0636] 2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(中间体I3)的制备

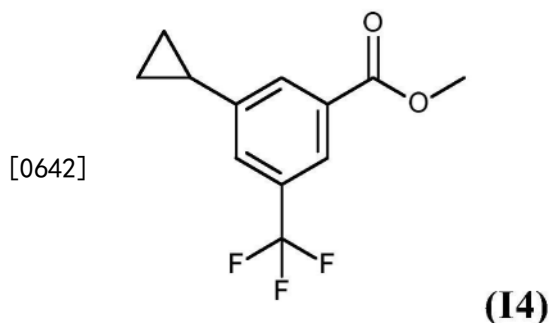


[0638] 将氢氧化锂一水合物(0.147g,3.43mmol,1.20当量)添加至2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(如上所述那样制备的中间体I2)在3:1四氢呋喃/水混合物(24.5mL)中的溶液中。在室温下搅拌2小时之后,将反应混合物浓缩,并且通过添加1M盐酸水溶液(3.43mL)将剩余的水相酸化至pH 1。将水层用乙酸乙酯萃取三次,将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸。

[0639] ^1H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ_{ppm} :0.96-1.02(m,2H)1.07-1.15(m,2H)2.40(tt, $J_1=8.12\text{Hz}$, $J_2=4.72\text{Hz}$,1H)7.88(d, $J=1.10\text{Hz}$,1H)8.04(s,1H)13.90-14.36(m,1H)

[0640] LC-MS(方法1):保留时间0.94min, m/z 232[M+H] $^+$ 。

[0641] 3-环丙基-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(中间体I4)的制备

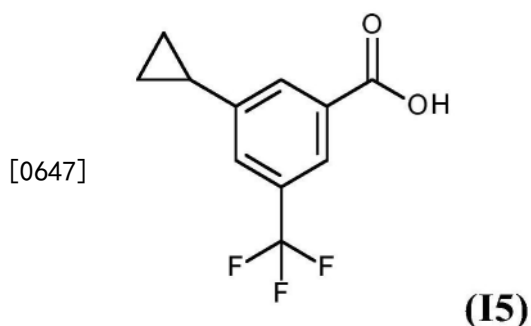


[0643] 在氩气下将溴丙炔在甲苯 (80重量%, 0.89g, 0.67mL) 中的溶液添加至9-BBN二聚体 (3.0g, 12mmol) 在26mL无水四氢呋喃中的白色悬浮液中, 给出淡黄色溶液。将混合物回流2小时并且然后冷却至室温。添加先前脱气的氢氧化钠4M水溶液 (4.4mL, 18mmol), 给出浑浊的无色溶液。在氩气下、在室温下将获得的混合物搅拌1小时。然后将所得的非常淡黄色的溶液添加至先前脱气的3-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 (187331-46-0, 1.5g, 5.2mmol) 和四(三苯基膦)钯(0) (0.30g, 0.26mmol) 在52mL无水四氢呋喃中的浅黄色溶液中, 给出浅黄色溶液。将所得混合物在回流下搅拌19小时。将混合物在室温下冷却、用乙酸乙酯稀释、用水 (+数滴盐水) 淬灭并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层合并, 用盐水洗涤一次, 经硫酸钠干燥, 过滤并在60℃下真空蒸发。将粗制物通过色谱法在硅胶上进行纯化, 得到呈无色液体的3-环丙基-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯。

[0644] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm: 0.76-0.85 (m, 2H) 1.06-1.15 (m, 2H) 2.03 (tt, $J_1=8.39\text{Hz}$, $J_2=5.00\text{Hz}$, 1H) 3.96 (s, 3H) 7.52 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.08 (d, $J=0.73\text{Hz}$, 1H)。

[0645] ^{19}F NMR (377MHz, 氯仿-d) δ ppm: -62.75 (s, 3F)。

[0646] 3-环丙基-5-(三氟甲基)苯甲酸 (中间体I5) 的制备



[0648] 将3-环丙基-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 (7.00g, 28.7mmol) 溶解于四氢呋喃 (57.3mL) 和水 (28.7mL) 中。然后添加氢氧化锂 (1.21g, 28.7mmol) 并且将所得淡黄色浑浊溶液在室温下搅拌4小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水中稀释。将有机相用水洗涤两次。将合并的水层用1N水性盐酸酸化至pH 1-2并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤一次, 经硫酸钠干燥, 过滤并在60℃下减压浓缩, 得到3-环丙基-5-(三氟甲基)苯甲酸, 将其不经进一步纯化而使用。

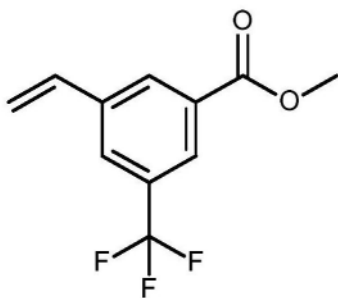
[0649] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d6) δ ppm: 0.79-0.85 (m, 2H) 1.03-1.10 (m, 2H) 2.12-2.22 (m, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 13.47 (br s, 1H)。

[0650] LC-MS (方法1): 保留时间0.99min, m/z 229 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0651] ^

[0652] 3-(三氟甲基)-5-乙烯基-苯甲酸甲酯 (中间体I6) 的制备

[0653]



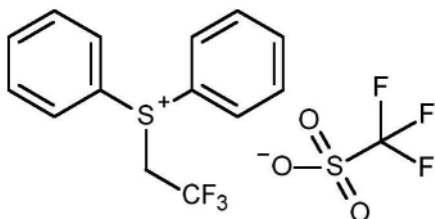
(I6)

[0654] 在氩气下的三颈烧瓶中,将3-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(CAS:187331-46-0, 20g, 69.24mmol)溶解于甲苯(312mL)中。然后添加三丁基(乙烯基)锡(25.56mL, 83.09mmol)并且将所得溶液用氩气脱气10min。添加四(三苯基膦)钼(0) (0.816543g, 0.69mmol), 并且将所得混合物在110℃下搅拌2小时。在室温下冷却之后,将混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤并且将滤液真空浓缩。将粗制物通过色谱法在硅胶上进行纯化,得到3-(三氟甲基)-5-乙烯基-苯甲酸甲酯。

[0655] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm: 3.98 (s, 3H) 5.47 (d, $J=11.00\text{Hz}$, 1H) 5.93 (d, $J=17.61\text{Hz}$, 1H) 6.79 (dd, $J_1=17.42\text{Hz}$, $J_2=10.82\text{Hz}$, 1H) 7.82 (s, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.24-8.29 (m, 1H)。

[0656] 二苯基(2,2,2-三氟乙基)硫三氟甲烷磺酸酯的制备

[0657]



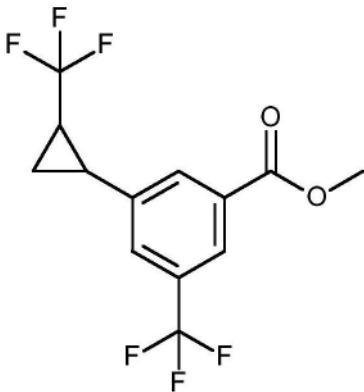
[0658] 在高压釜中,将二苯基硫醚(36.43mL, 211.1mmol)和三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(6.207mL, 42.22mmol)混合。将混合物在室温下搅拌2min,然后将高压釜闭合并且在150℃下加热20小时。将反应物在室温下冷却并且形成白色沉淀物。添加75ml乙醚,然后过滤白色固体。将其用30mL乙醚洗涤四次并且然后减压干燥。

[0659] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm: 5.78 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 2H) 7.89 (d, $J=8.07\text{Hz}$, 4H) 7.93-8.00 (m, 2H) 8.37 (dd, $J_1=8.62\text{Hz}$, $J_2=1.28\text{Hz}$, 4H)。

[0660] ^{19}F NMR (377MHz, 氯仿-d) δ ppm: -78.91 (s, 3F) -61.26 (s, 3F)。

[0661] 3-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)环丙基]苯甲酸甲酯(中间体I7)的制备

[0662]

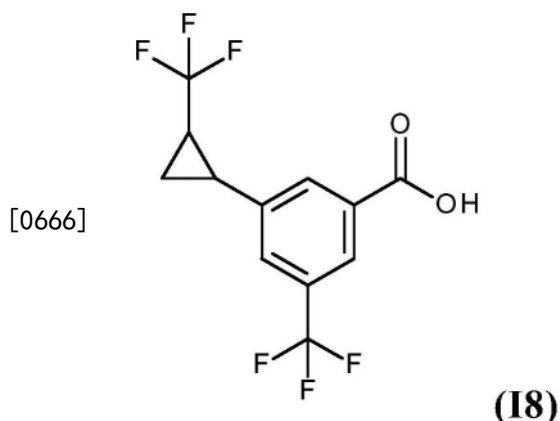


(I7)

[0663] 在氩气下的小瓶中,将3-(三氟甲基)-5-乙烯基-苯甲酸酯(1.9g,8.3mmol)和氟化铯(1.5g,9.9mmol)溶解于二甲基乙酰胺(33mL)中,给出无色溶液,将其在氩气下脱气20min。添加5,10,15,20-四苯基-21H,23H-卟啉氯化铁(III)(0.31g,0.41mmol)。反应物变为绿色悬浮液并且还分批添加二苯基(2,2,2-三氟乙基)硫三氟甲烷磺酸(3.8g,9.1mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。将所得混合物用二氯甲烷稀释,然后添加水。将有机层用水洗涤四次,经硫酸钠干燥,过滤并在40℃下、在160毫巴下减压浓缩。将粗制物通过色谱法在硅胶上进行纯化,得到3-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)环丙基]苯甲酸甲酯。

[0664] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm: 1.25-1.34 (m, 1H) 1.48-1.55 (m, 1H) 1.88-2.00 (m, 1H) 2.46-2.53 (m, 1H) 3.98 (s, 3H) 7.60 (s, 1H) 7.98 (s, 1H) 8.19 (s, 1H)。

[0665] 3-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)环丙基]苯甲酸(I8)的制备

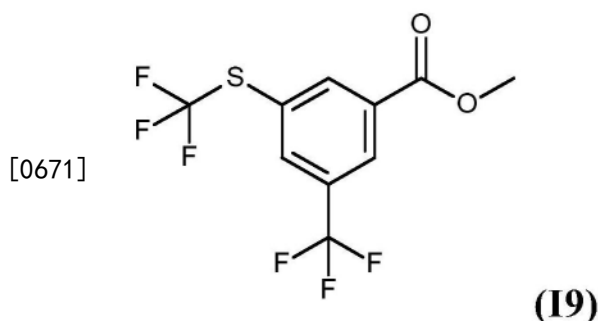


[0667] 将3-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)环丙基]苯甲酸酯(1.43g,3.80mmol)溶解于四氢呋喃(11.4mL)和水(7.60mL)中。添加氢氧化锂一水合物(0.322g,7.60mmol)并且将所得混合物在室温下搅拌3小时30min。将反应混合物冷却至0℃,然后将其用2M盐酸溶液酸化。将水层用乙酸乙酯萃取两次,将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到3-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)环丙基]苯甲酸。

[0668] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ ppm 1.40-1.47 (m, 2H) 2.53-2.60 (m, 1H) 2.72 (td, $J_1=7.70\text{Hz}$, $J_2=4.77\text{Hz}$, 1H) 7.87 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 8.05-8.08 (m, 1H) 13.54 (br s, 1H)。

[0669] LC-MS (方法1): 保留时间1.04min, m/z 297 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0670] 3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基硫烷基)苯甲酸甲酯(中间体I9)的制备



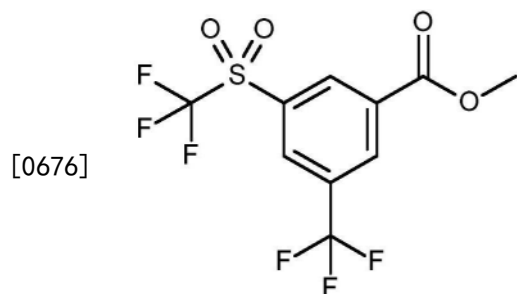
[0672] 在氩气下将(2,2'-联吡啶)(三氟甲烷硫醇基)铜(CAS1413732-47-4)(3.9g, 12mmol, 2.0当量)添加至3-碘-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(2.0g, 6.1mmol)在乙腈(18mL)中的溶液中。将反应混合物加热至90℃并且搅拌过夜。在冷却至室温之后,将反应混合物经硅

藻土垫过滤并浓缩。将粗制物质通过两次快速色谱法在硅胶上(在环己烷中的乙酸乙酯)进行纯化,得到呈黄色胶状物的所希望的产物(1.5g,4.9mmol)。

[0673] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm: 4.02 (s, 3H), 8.11 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.53 (s, 1H)。

[0674] LC-MS (方法1): 保留时间1.21min, m/z 279 [M-MeO+H]⁺。

[0675] 3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯甲酸甲酯(中间体I10)的制备

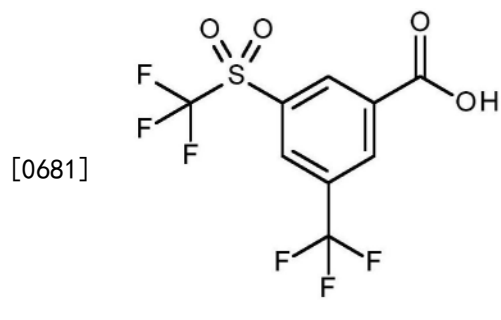


[0677] 将3-氯过苯甲酸(2.3g, 11mmol, 2.1当量)分批添加至3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺烷基)苯甲酸甲酯(如上所述那样制备的中间体I13)(1.8g, 5.3mmol)在二氯甲烷(16mL)中的0℃冷却溶液中。在室温下搅拌1小时之后,添加更多的3-氯过苯甲酸(2.3g, 11mmol, 2.1当量)并且将反应混合物搅拌过夜。过滤形成的沉淀物。将滤液用硫代硫酸钠的10%水溶液并用NaHCO₃饱和溶液洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗制物通过色谱法在硅胶上进行纯化,得到3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯甲酸甲酯。

[0678] ^1H NMR (400MHz, 氯仿) δ ppm 4.07 (s, 3H) 8.43-8.51 (m, 1H) 8.70-8.80 (m, 1H) 8.84-8.91 (m, 1H)。

[0679] ^{19}F NMR (377MHz, 氯仿-d) δ ppm: -77.49 (s, 3F) -62.96 (s, 3F)

[0680] 3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯甲酸(I11)的制备

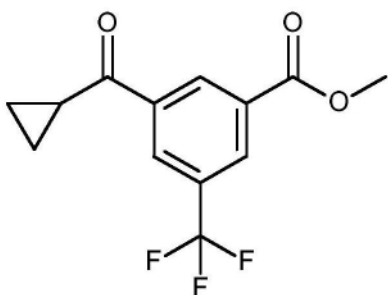


[0682] 将3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯甲酸甲酯(1.8g, 5.4mmol)装入烧瓶中并且溶解于四氢呋喃(16mL)和水(11mL)中。向此混合物添加氢氧化锂一水合物(0.26g, 11mmol)并且将反应物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用1M盐酸酸化,并且将水相用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并然后浓缩,得到3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯甲酸,将其不经进一步纯化而使用。

[0683] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ ppm: 8.68 (s, 2H) 8.71-8.76 (m, 1H) 13.33-15.22 (m, 1H)。

[0684] 3-(环丙烷羰基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(中间体I12)的制备

[0685]



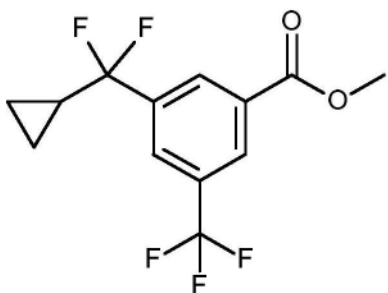
(I12)

[0686] 在氩气下将3-碘-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(10g, 28.78mmol)溶解在四氢呋喃(115mL)中。用干冰/丙酮浴将所得淡棕色溶液冷却至-78℃。用注射器将在四氢呋喃溶液(31mL, 40.29mmol)中的1.3M Turbo格氏试剂经20分钟逐滴添加,直接给出深色溶液,同时保持温度低于-65℃。将所得混合物在-78℃下搅拌15分钟。同时一次性添加氰化亚铜(3.125g, 34.5mmol)和无水氯化锂(1.479g, 34.5mmol),给出深色悬浮液。将所得混合物再在-78℃下搅拌15分钟。最终经5分钟逐滴添加环丙烷甲酰氯(5.340mL, 57.5mmol)(温度达到-68℃最大值)。将所得混合物在-78℃下搅拌1小时,温热至室温并且搅拌30分钟,给出棕色悬浮液。将反应混合物冷却至-78℃并用20ml甲醇缓慢淬灭。使所得混合物达到室温并且将获得的悬浮液经硅藻土过滤。将饱和水性氯化铵和乙酸乙酯添加至滤液中。将水层用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在40℃下减压浓缩。将粗制物质通过色谱法在硅胶上进行纯化,得到3-(环丙烷羰基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯。

[0687] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm: 1.16-1.22 (m, 2H) 1.35 (quin, $J=3.76\text{Hz}$, 2H) 2.74 (tt, $J_1=7.84\text{Hz}$, $J_2=4.45\text{Hz}$, 1H) 4.02 (s, 3H) 8.45 (d, $J=0.73\text{Hz}$, 1H) 8.51 (d, $J=0.73\text{Hz}$, 1H) 8.86 (s, 1H)。

[0688] 3-[环丙基(二氟)甲基]-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(中间体I13)的制备

[0689]



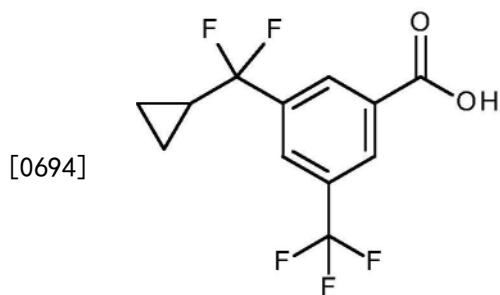
(I13)

[0690] 在氩气下将3-(环丙烷羰基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(5.5g, 20mmol)溶解在2,2-二氟-1,3-二甲基-咪唑烷(36mL, 280mmol)中,给出浅黄色溶液。将所得混合物在110℃下搅拌5小时,给出浅棕色溶液。将反应混合物冷却至室温并且逐滴添加至1.0L的在0℃下剧烈搅拌的饱和碳酸氢钠水溶液中(保持温度低于10℃)。然后将所得混合物(pH 8-9)用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在50℃下减压浓缩。将粗制物质通过色谱法在硅胶上进行纯化,得到3-[环丙基(二氟)甲基]-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯。

[0691] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm: 0.73-0.79 (m, 2H) 0.82-0.89 (m, 2H) 1.47-1.60 (m, 1H) 8.00 (d, $J=0.73\text{Hz}$, 1H) 8.39 (s, 1H) 8.42 (s, 1H)。

[0692] ^{19}F NMR (377MHz, 氯仿-d) δ ppm: -98.40 (s, 3F) -62.81 (s, 2F)。

[0693] 3-[环丙基(二氟)甲基]-5-(三氟甲基)苯甲酸(I14)的制备



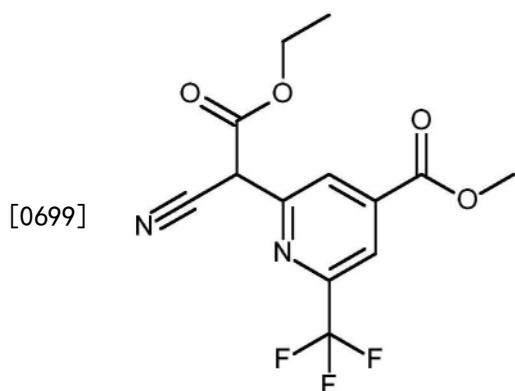
(I14)

[0695] 将3-[环丙基(二氟)甲基]-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(4.45g, 15.1mmol)溶解在四氢呋喃(30.3mL)和水(15.1mL)中。添加氢氧化锂一水合物(0.833g, 19.7mmol)并且将所得无色浑浊溶液在室温下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯和水进行稀释。将有机相用水洗涤两次。将合并的水层用1N水性盐酸酸化至pH 1-2并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤一次,经硫酸钠干燥,过滤并在60°C下减压浓缩,得到3-[环丙基(二氟)甲基]-5-(三氟甲基)苯甲酸,将其不经进一步纯化而使用。

[0696] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ ppm: 0.62-0.84 (m, 4H) 1.65-1.97 (m, 1H) 7.93-8.23 (m, 1H) 8.23-8.51 (m, 2H) 13.24-14.48 (m, 1H)。

[0697] LC-MS (方法1): 保留时间1.03min, m/z 279 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0698] 2-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代-乙基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(中间体 I15)的制备



(I15)

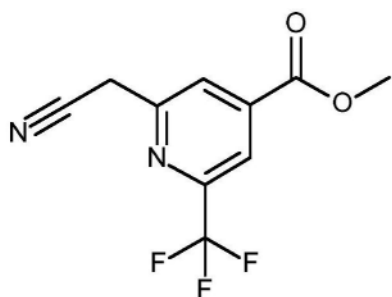
[0700] 将2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(1.05g, 4.40mmol)溶解于二甲基亚砜(13.2mL)中。然后在室温下连续添加2-氰基乙酸乙酯(0.702mL, 6.60mmol)、碳酸钾(1.535g, 11.00mmol)和四丁基溴化铵(0.145g, 0.440mmol)。将所得悬浮液在90°C下搅拌1小时并且然后将其在室温下搅拌过夜。将反应物料用50mL水和100mL乙酸乙酯稀释,冷却至0°C-10°C并且经由滴液漏斗用1N盐酸缓慢淬灭,直至pH 3。将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并在50°C下减压浓缩。将粗制物质通过色谱法在硅胶上用在环己烷中的乙酸乙酯进行纯化,得到2-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代-乙基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯。

[0701] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm: 1.36-1.43 (m, 3H) 4.01 (s, 3H) 4.34 (q, $J=7.58\text{Hz}$, 2H) 7.34 (s, 1H) 8.06 (s, 1H) 14.46-14.67 (m, 1H)。

[0702] LC-MS (方法1): 保留时间1.01min, m/z 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0703] 2-(氰基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(I16)的制备

[0704]



(I16)

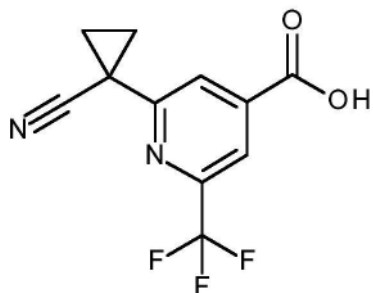
[0705] 向2-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代-乙基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(0.800g, 2.53mmol)在二甲基亚砜(20mL)中的溶液中添加在水(10mL)中的氯化钠(0.299g, 5.06mmol)。将所得混合物在95℃下搅拌4小时。在冷却至室温之后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3*50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到2-(氰基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯,将其不经进一步纯化而使用。

[0706] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm: 4.05(s, 3H) 4.13(s, 2H) 8.24(s, 1H) 8.26(s, 1H)。

[0707] LC-MS(方法1):保留时间0.89min, m/z 243[M-H]⁻。

[0708] 2-(1-氰基环丙基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(I17)的制备

[0709]



(I17)

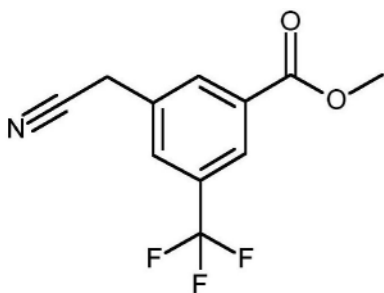
[0710] 将2-(氰基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯(0.05g, 0.20mmol)溶解于二甲基甲酰胺(2mL)中。在室温下添加氢化钠(24mg, 0.61mmol)并且无色溶液变为深紫色悬浮液。在10min之后,添加1,2-二溴乙烷(0.02mL, 0.24mmol)并且将所得悬浮液在室温下搅拌15min。将反应混合物在0℃-5℃下用饱和氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯稀释。将水层用1N盐酸酸化至pH 2-3并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将粗制物通过反相色谱法进行纯化,得到2-(1-氰基环丙基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸。

[0711] ^1H NMR(400MHz, 二甲基亚砜-d6) δ ppm: 1.76-1.83(m, 2H) 1.96-2.03(m, 2H) 8.07(d, $J=1.10\text{Hz}$, 1H) 8.17(s, 1H) 13.35-15.45(m, 1H)。

[0712] LC-MS(方法1):保留时间0.89min, m/z 255[M-H]⁻。

[0713] 3-(氰基甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(中间体I18)的制备

[0714]



(I18)

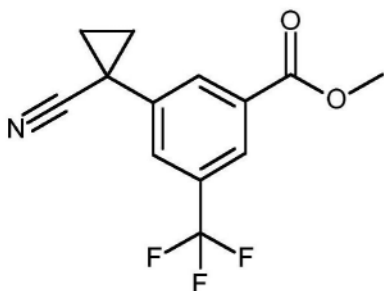
[0715] 将3-溴-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(0.600g, 2.08mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(4.2mL)中。用注射器逐滴添加(三甲基甲基硅烷基)乙腈(0.862mL, 6.23mmol)。将溶液在Ar下脱气5min。然后添加ZnF₂(0.130g, 1.25mmol)、Xantphos(0.0481g, 0.0831mmol)和Pd₂(dba)₃(0.0384g, 0.0415mmol)。将所得黑色悬浮液在100℃下搅拌22小时然后冷却至室温。将混合物在50℃下减压浓缩。将粗制物质通过色谱法在硅胶上用在环己烷中的乙酸乙酯进行纯化,得到3-(氰基甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯。

[0716] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ=8.30 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.81 (1H, s), 3.99 (3H, s), 3.90 (2H, s) ppm。

[0717] LC-MS (方法1): 保留时间0.92min, m/z 242 [M-H]⁻。

[0718] 3-(1-氰基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(中间体I19)的制备

[0719]



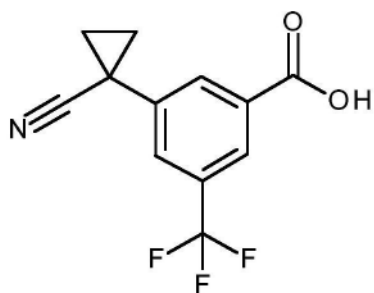
(I19)

[0720] 将3-(1-氰基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(2.15g, 7.07mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(32.3mL)中。将碳酸铯(7.13g, 21.2mmol)添加至搅拌溶液中并且将混合物在室温下搅拌10min。添加1,2-二溴乙烷(0.68mL, 7.78mmol)并且将混合物在60℃下搅拌3小时,然后冷却至室温。添加水(30mL),然后将水层用乙酸乙酯(60mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗制物质通过快速色谱法(硅胶,在己烷中的乙酸乙酯)进行纯化,得到3-(1-氰基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯。

[0721] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ=8.23 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.79 (1H, s), 3.98 (3H, s), 1.84-1.92 (2H, m), 1.47-1.57 (m, 2H) ppm。

[0722] 3-(1-氰基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(中间体I20)的制备

[0723]



(I20)

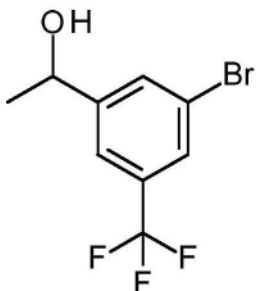
[0724] 将3-(1-氰基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(59mg, 0.22mmol)溶解于四氢呋喃(0.66mL)和水(0.33mL)中。添加氢氧化锂一水合物(9.3mg, 0.22mmol)并且将混合物在室温下搅拌42小时。添加1N盐酸直至pH=2。将水层用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到3-(1-氰基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酸。

[0725] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =8.60-9.90 (1H, br s), 8.29 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.84 (1H, s), 1.84-1.93 (2H, m), 1.50-1.60 (2H, m) ppm。

[0726] LC-MS (方法1): 保留时间0.86min, m/z 254 [M-H]⁻。

[0727] 1-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]乙醇的制备

[0728]

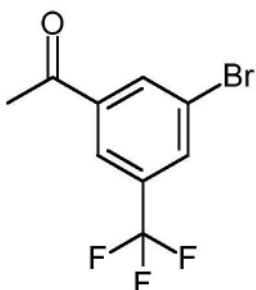


[0729] 在0℃下在氮气下将甲基溴化镁(1.00M, 在THF中, 63.2mL, 63.2mmol)添加至3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛(8.00g, 31.6mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中。将所得棕色反应混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭。将水层用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥并减压浓缩, 获得呈浅黄色液体的1-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]乙醇。

[0730] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d) δ ppm: 7.78-7.88 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 5.52 (d, 1H), 4.81 (m, 1H), 1.35 (d, 3H)。

[0731] 1-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]乙酮的制备

[0732]



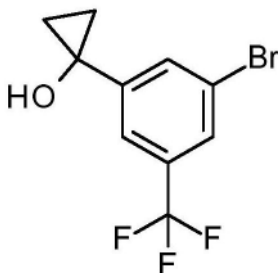
[0733] 在0℃下将氯铬酸吡啶鎓盐(5.05g, 23.4mmol)分批添加至1-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]乙醇(7.00g, 15.6mmol)在二氯甲烷(150mL)中的搅拌溶液中。将所得棕色反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 然后减压蒸发滤液。将粗制残余物通过快速色谱法在硅胶上进行纯化(用在己烷中的乙酸乙酯洗脱), 得到呈无色油状物的1-

[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]乙酮。

[0734] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d) δ ppm: 8.38 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.19 (1H, s), 2.69 (s, 1H)。

[0735] 1-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]环丙醇的制备

[0736]



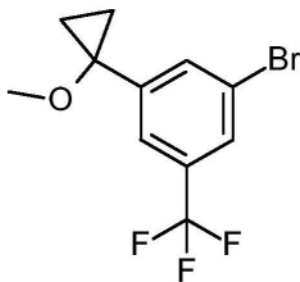
[0737] 在0℃下用三乙胺 (3.84mL, 27.5mmol) 和三甲基甲硅烷基三氟甲烷磺酸酯 (6.12g, 27.5mmol) 处理1-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]乙酮 (5.00g, 18.3mmol) 在二氯甲烷 (30mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌2小时。

[0738] 将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液 (100mL) 淬灭。将水层用二氯甲烷萃取。将有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗制甲硅烷基烯醇醚溶解于二氯甲烷中并且冷却至0℃。逐滴添加二-碘甲烷 (7.37g, 27.5mmol) 和二乙基锌 (1.00M, 在己烷中, 27.5mL, 27.5mmol) 并且将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭。将水层用二氯甲烷萃取。将有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。在0℃下将残余物溶解于甲醇中并且添加碳酸钾 (0.254g, 1.83mmol)。将所得浅黄色反应混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩。将残余物通过快速色谱法在硅胶上 (用在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 进行纯化, 得到呈灰白色固体的1-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]环丙醇。

[0739] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm: 7.75 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.58 (1H, s), 6.30 (s, 1H), 1.15-1.25 (m, 2H), 1.05-1.15 (m, 2H)。

[0740] 1-溴-3-(1-甲氧基环丙基)-5-(三氟甲基)苯 (I40) 的制备

[0741]



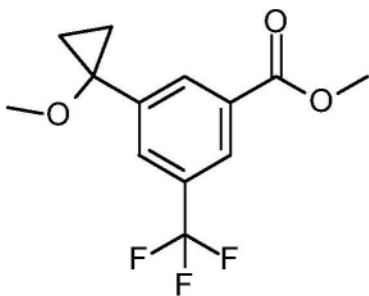
(I40)

[0742] 将1-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]环丙醇 (500mg, 1.74mmol) 在四氢呋喃 (2.0mL) 中的溶液逐滴添加至氢化钠 (60%, 在油中, 139mg, 3.49mmol) 在四氢呋喃 (2.0mL) 中的悬浮液中。将混合物在0℃下搅拌10分钟。逐滴添加碘甲烷 (371mg, 2.62mmol) 并且将所得混合物在0℃下搅拌1小时。添加饱和氯化铵溶液。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗制残余物通过快速色谱法在硅胶上进行纯化 (乙酸乙酯在己烷中的梯度), 得到呈无色液体的1-溴-3-(1-甲氧基环丙基)-5-(三氟甲基)苯。

[0743] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d) δ ppm: 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.20-1.28 (m, 2H), 1.09-1.18 (m, 2H)。

[0744] 3-(1-甲氧基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(I38)的制备

[0745]



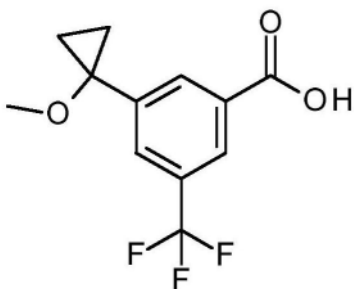
(I38)

[0746] 向高压釜中装入1-溴-3-(1-甲氧基环丙基)-5-(三氟甲基)苯(1.50g, 4.83mmol)、三乙胺(1.02mL, 7.24mmol)和甲醇(30mL)。将反应混合物用氩气吹扫。添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(353mg, 0.483mmol)。将高压釜放置在一氧化碳气氛(200psi)下并且加热至100℃持续16小时。将高压釜冷却至室温并且填充氩气。将反应混合物通过硅藻土过滤。将水和乙酸乙酯添加至滤液中并且将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗制残余物通过快速色谱法在硅胶上进行纯化(乙酸乙酯在己烷中的梯度),得到呈淡黄色液体的3-(1-甲氧基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯。

[0747] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ ppm: 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.30 (t, 2H), 1.05 (t, 2H)。

[0748] 3-(1-甲氧基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酸(I39)的制备

[0749]



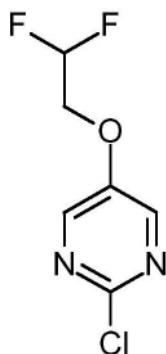
(I39)

[0750] 将3-(1-甲氧基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(1.00g, 3.46mmol)溶解于四氢呋喃(6.0mL)和水(3.0mL)中。添加氢氧化锂一水合物(291mg, 6.93mmol)并且将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物浓缩并且在0℃下添加2N盐酸。将形成的沉淀物滤出,用水洗涤并干燥,得到呈白色固体的3-(1-甲氧基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酸。

[0751] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ ppm: 13.4-13.7 (br. s, 1H), 8.00-8.10 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.08-1.15 (m, 2H)。

[0752] 2-氯-5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶的制备

[0753]

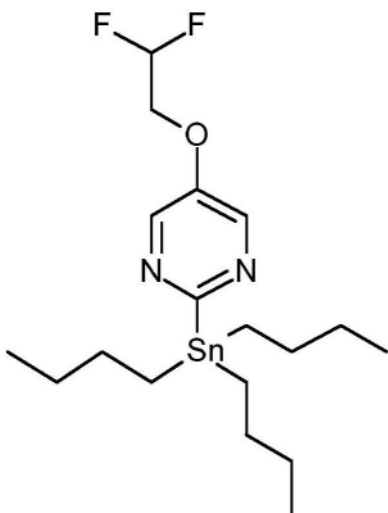


[0754] 将2-氯嘧啶-5-醇 ([CAS:4983-28-2] 5.00g, 38.3mmol) 溶解于DMF (30.0mL) 中。添加碳酸钾 (10.6g, 76.6mmol) 和1,1-二氟-2-碘乙烷 (8.8g, 46.0mmol)。将所得反应混合物在80℃下搅拌12h, 之后冷却至室温。然后将其倾倒入混合物冰冷水中并用乙酸乙酯 (各自200mL) 萃取两次。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。将粗制物质通过快速色谱法 (硅胶, 0% - 50% 在己烷中的乙酸乙酯) 进行纯化, 得到2-氯-5-(2,2-二氟乙氧基) 嘧啶。

[0755] LC-MS (方法1) :m/z 195.1 [M+H]⁺。

[0756] 三丁基-[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]锡烷的制备

[0757]

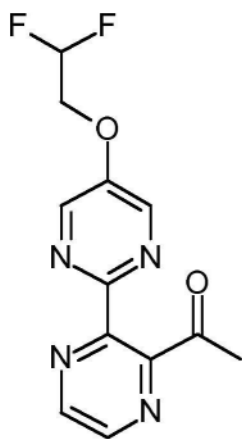


[0758] 将2-氯-5-(2,2-二氟乙氧基) 嘧啶 (2.00g, 9.251mmol) 溶解于甲苯 (40.0mL) 中并且添加六正丁基二锡 (8.05g, 13.877mmol)。将反应混合物用氩气吹扫5分钟, 添加四(三苯基膦) 钯 (0) (0.5345g, 0.4626mmol), 将反应混合物用氩气再吹扫5分钟并且随后在100℃下搅拌16h。将其通过硅藻土垫过滤并且将滤液真空浓缩。将粗制物质通过中性氧化铝色谱法 (0% - 20% 在己烷中的乙酸乙酯) 进行纯化, 得到三丁基-[5-(2,2-二氟乙氧基) 嘧啶-2-基] 锡烷。

[0759] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm: 0.87 (t, 9H) 1.15 (t, 6H) 1.30-1.35 (q, 6H) 1.54-1.62 (m, 6H) 4.21-4.30 (dt, 2H) 5.95-6.26 (br tt, 1H) 8.47 (s, 2H)

[0760] 1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙烯酮 (I22) 的制备

[0761]



(I22)

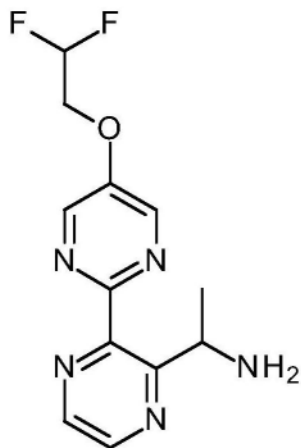
[0762] 将三丁基-[5-(2,2-二氟乙氧基)咪啉-2-基]锡烷(1.00g, 2.00mmol)溶解于甲苯(15mL)中,然后添加1-(3-氯吡嗪-2-基)乙酮([CAS:121246-90-0]0.439g, 2.52mmol)。将混合物用氩气吹扫5分钟,然后添加碘化铜(I)(0.0763g, 0.401mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.232g, 0.200mmol)并且将所得反应混合物在100°C下搅拌4h。在冷却至室温之后,将其通过硅藻土垫过滤并且将滤液真空浓缩。将粗产物通过快速色谱法(combiflash, 硅胶, 0%-100%在己烷中的乙酸乙酯)进行纯化,得到1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)咪啉-2-基]吡嗪-2-基]乙酮。

[0763] LC-MS(方法1):m/z 281.1[M+H]⁺。

[0764] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm:8.90(s, 1H), 8.70-8.90(m, 3H), 6.48(t, 1H), 4.63(td, 2H), 2.62(s, 3H)。

[0765] 1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)咪啉-2-基]吡嗪-2-基]乙胺(I28)的制备

[0766]



(I28)

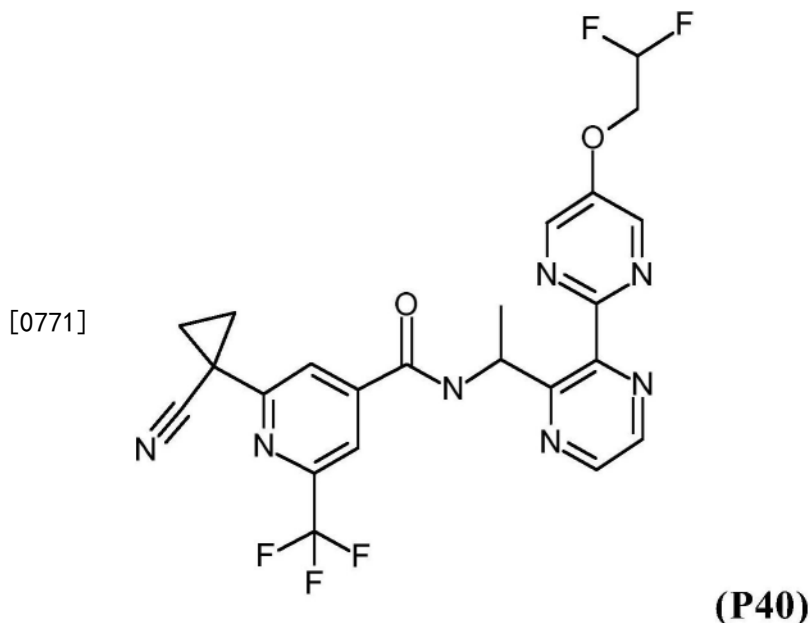
[0767] 将1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)咪啉-2-基]吡嗪-2-基]乙酮(0.80g, 0.285mmol)溶解于乙酸铵在乙醇中的饱和溶液(10mL)中。添加在水(5.0mL)中的30%氨溶液和氰基硼氢化钠(0.0538g, 0.856mmol)并且将反应混合物在回流下搅拌18h。将反应混合物冷却至室温并用二氯甲烷(50mL)洗涤。将水层真空浓缩,得到粗产物,将其通过反相色谱法(C18柱, 0%至50%在水中的乙腈)进行纯化,得到1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)咪啉-2-基]吡嗪-2-基]乙胺。

[0768] LC-MS(方法1):m/z 282.1[M+H]⁺。

[0769] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm:8.80-9.00(m, 4H), 6.50(tt, 1H), 4.90(m, 1H),

4.78(td,2H),1.45(d,3H)

[0770] 2-(1-氰基环丙基)-N-[1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺(化合物P40)的制备

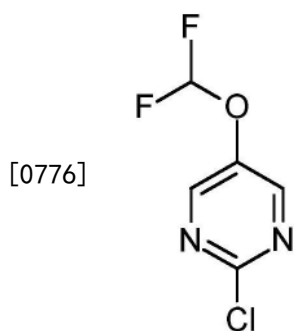


[0772] 在0℃下向1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙胺(80%,50mg,0.142mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加2-(1-氰基环丙基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(90%,0.0486g,0.171mmol)、丙烷膦酸酐(T3P,0.136g,0.427mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.0551g,0.427mmol)。在添加之后,将反应混合物在室温下搅拌5h。将反应混合物用水(30mL)稀释并用二氯甲烷(各自150mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗制物通过反相色谱法(0%-80%在水中的乙腈)进行纯化,得到2-(1-氰基环丙基)-N-[1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺。

[0773] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm:1.62(d,3H)1.75(m,2H)1.93(m,2H)4.63(t,2H)5.66(t,1H)6.35-6.62(br t,1H)7.98(s,1H)8.11(s,1H)8.69(s,1H)8.78(s,1H)8.82(s,2H)9.48(d,1H)

[0774] LC-MS(方法1):保留时间7.32min,m/z 520.2[M+H] $^+$ 。

[0775] 2-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶的制备

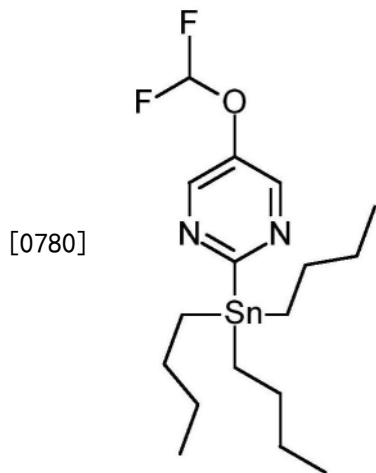


[0777] 将2-氯嘧啶-5-醇([CAS:4983-28-2]5.00g,38.3mmol)溶解于DMF(20.0mL)中。添加碳酸钾(10.6g,76.6mmol)和2-氯-2,2-二氟乙酸钠(8.76g,57.5mmol)。将所得反应混合

物在80℃下搅拌4h,之后冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。将此有机层用冷水(各自100mL)洗涤两次,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗制物质通过快速色谱法(combiflash,硅胶,0%-50%在己烷中的乙酸乙酯)进行纯化,得到2-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶。

[0778] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm: 6.45-6.82 (br t, 1H) 8.55 (s, 2H)

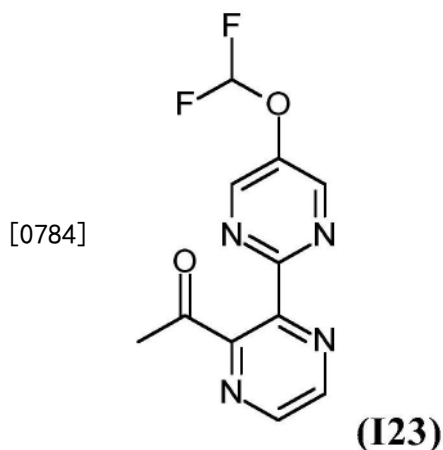
[0779] 三丁基-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]锡烷的制备



[0781] 向2-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶(2.70g, 13.5mmol)在甲苯(50mL)中的溶液中添加双(三丁基锡)(10.2mL, 20.2mmol)。将反应混合物用氩气吹扫5分钟,然后添加四(三苯基膦)钯(0)(778mg, 0.673mmol)并且将反应混合物再次用氩气再吹扫2分钟。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至0℃,用水稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过快速色谱法在硅胶上(用在正己烷中的乙酸乙酯洗脱)纯化粗制物质得到三丁基-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]锡烷。

[0782] ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ =8.60 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.57 (t, 1H), 1.50-1.70 (m, 6H), 1.25-1.40 (m, 6H), 1.10-1.20 (m, 6H), 0.88 (m, 9H) ppm。

[0783] 1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙酮(I23)的制备

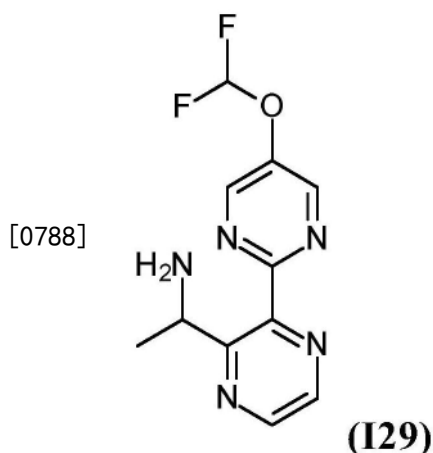


[0785] 向三丁基-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]锡烷(3.20g, 6.62mmol)在甲苯(50.0mL)中的混合物中添加1-(4-氯嘧啶-5-基)乙酮(1267mg, 7.28mmol)。将反应混合物用氩气吹扫5分钟。将四(三苯基膦)钯(0)(382mg, 0.331mmol)和碘化铜(252mg, 1.32mmol)添加至反应混合物中并且再次用氩气再吹扫2分钟。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至0℃,用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠

干燥并真空浓缩。将粗制物质通过快速色谱法(硅胶,乙酸乙酯在己烷中的梯度)进行纯化,得到呈浅棕色固体的1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙烯酮。

[0786] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.80-9.00(m, 4H), 7.50(t, 1H), 2.65(s, 3H)

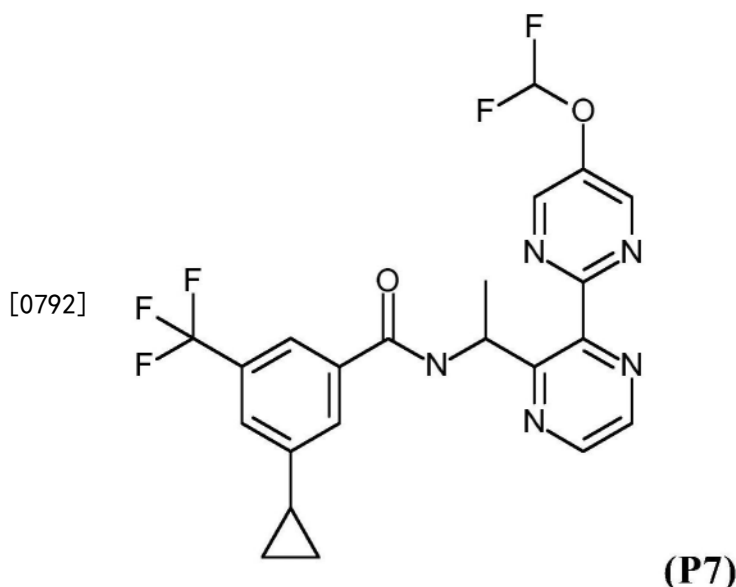
[0787] 1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙胺(I29)的制备



[0789] 向1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙酮(1.70g, 6.39mmol)在乙酸铵的乙醇饱和溶液(130mL)中的溶液中添加氰基硼氢化钠(1.19g, 19.2mmol)和30%氨水(50mL)。将混合物在回流下搅拌16h,冷却至室温,并真空浓缩。将粗制物质通过反相色谱法(C18柱,乙腈在水中的梯度)进行纯化,给出呈浅棕色胶状物的1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙胺。

[0790] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.80-9.10(m, 4H), 7.51(t, 1H), 4.88(m, 1H), 1.50(d, 3H)

[0791] 3-环丙基-N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物P7)的制备



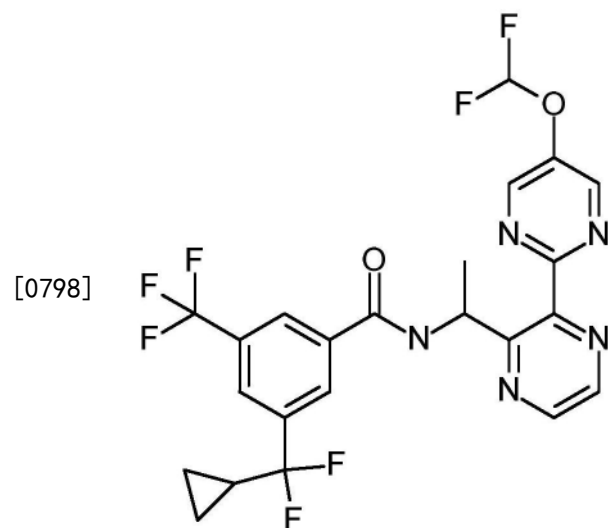
[0793] 向3-环丙基-5-(三氟甲基)苯甲酸(90%, 0.0861g, 0.337mmol)在甲苯(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加亚硫酸氯(0.0737mL, 1.01mmol)。将反应混合物在回流下搅拌2h,然后冷却至室温并真空浓缩,得到相应的酰基氯。

[0794] 经5分钟向1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙胺(90%,0.100g,0.337mmol)在二氯甲烷(2mL)和三乙胺(0.284mL,0.202mmol)中的溶液中逐滴添加先前制备的酰基氯在二氯甲烷(3mL)中的溶液。在添加之后,将反应混合物在室温下搅拌2h。将其冷却至0℃,用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(各自50mL)萃取两次。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速色谱法(combiflash,硅胶,0%-100%在己烷中的乙酸乙酯)进行纯化,得到3-环丙基-N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。

[0795] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm:0.75-0.82(m,2H) 1.02(d,2H) 1.30(d,3H) 2.03-2.12(m,1H) 5.54-5.62(m,1H) 7.29-7.67(br t,1H) 7.61(d,2H) 7.80(s,1H) 8.70(s,1H) 8.79(s,1H) 8.94(s,2H) 9.06(d,1H)

[0796] LC-MS(方法1):保留时间7.65min,m/z 480.1[M+H]⁺。

[0797] 3-[环丙基(二氟)甲基]-N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺(P29)的制备

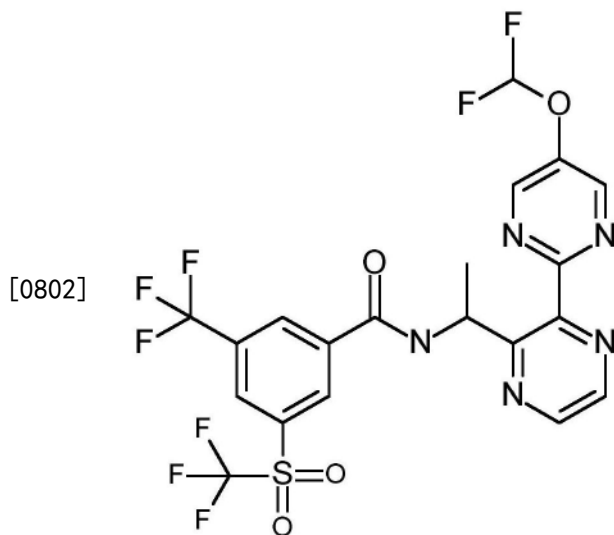


(P29)

[0799] 在室温下向3-[环丙基(二氟)甲基]-5-(三氟甲基)苯甲酸(4.72mg,0.0168mmol)在甲苯(2.0mL)中的溶液中逐滴添加亚硫酰氯(0.0037mL,0.051mmol)。将反应混合物在回流下搅拌2小时,冷却至室温,并真空浓缩。将粗制物质溶解于二氯甲烷(1mL)中,并且添加1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙胺(5.0mg,0.017mmol)在二氯甲烷(2.0mL)中的溶液,之后添加三乙胺(0.0071mL,0.051mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后冷却至0℃。添加水,将水层用乙酸乙酯萃取,并且将合并的有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗产物通过快速色谱法(硅胶,乙酸乙酯在己烷中的梯度)进行纯化,得到呈灰白色固体的3-[环丙基(二氟)甲基]-N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。

[0800] ^1H -NMR(400MHz,氯仿-d) δ =0.65-0.75(m,4H), 1.10(t,1H), 1.63(d,3H), 1.70-1.90(m,1H), 5.61(m,1H), 7.48(t,1H), 7.95(s,1H), 8.20(d,2H), 8.70(m,1H), 8.79(m,1H), 8.92(m,2H), 9.28(d,1H) ppm

[0801] N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯甲酰胺(P19)的制备

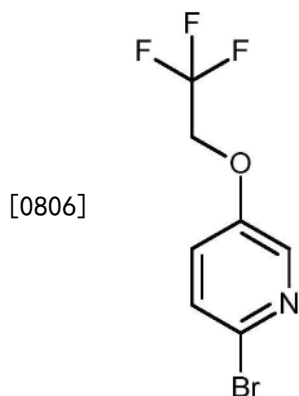


(P19)

[0803] 在室温下向3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯甲酸(121mg,0.337mmol)在甲苯(2.0mL)中的溶液中逐滴添加亚硫酸氯(0.0737mL,1.01mmol)。将反应混合物在回流下搅拌2小时,冷却至室温,并真空浓缩。将粗制酰基氯溶解于二氯甲烷(10mL)中,并且添加1-[3-[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]吡啶-2-基]乙胺(100.0mg,0.337mmol)在二氯甲烷(10.0mL)中的溶液,之后添加三乙胺(0.142mL,1.01mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后冷却至0℃。添加水,将水层用乙酸乙酯萃取,并且将合并的有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗产物通过快速色谱法(硅胶,乙酸乙酯在己烷中的梯度)进行纯化,得到呈灰白色固体的N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基]吡啶-2-基]乙基]-3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯甲酰胺。

[0804] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) $\delta=1.63$ (d, 3H) , 5.61 (m, 1H) , 7.48 (t, 1H) , 8.52 (s, 1H) , $8.65-8.73$ (m, 3H) , 8.79 (d, 1H) , 8.92 (s, 2H) , 9.57 (s, 1H) ppm

[0805] 2-溴-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶的制备

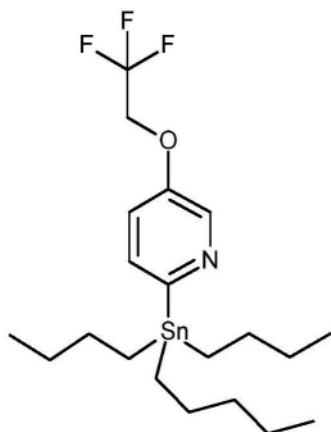


[0807] 向在室温下搅拌5min的6-溴吡啶-3-醇(20.0g,115mmol)和碳酸钾(31.8g,230mmol)在乙腈(200mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(29.3g,126mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物倾倒入冰冷水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤、经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过快速色谱法在硅胶上(用在正己烷中的乙酸乙酯洗脱)纯化粗制物质得到2-溴-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶。

[0808] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta=8.15$ (d, 1H) , 7.45 (d, 1H) , 7.2 (dd, 1H) , 4.4 (q, 2H) ppm。

[0809] 三丁基-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]锡烷的制备

[0810]

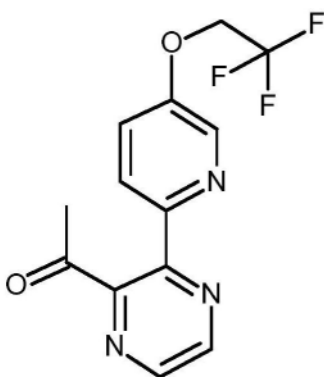


[0811] 向2-溴-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶(9.00g,31.6mmol)在甲苯(300mL)中的溶液中添加双(三丁基锡)(20.7mL,41.1mmol)。将反应混合物用氩气吹扫20分钟,然后添加四(三苯基膦)钨(0)(2.74g,2.37mmol)并且将反应混合物再次用氩气再吹扫2分钟。将所得反应混合物在100℃下搅拌48h。将反应混合物冷却至0℃,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过快速色谱法在硅胶上(用在正己烷中的乙酸乙酯洗脱)纯化粗制物质得到三丁基-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]锡烷。

[0812] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 8.55 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.4 (q, 2H), 1.55 (m, 6H), 1.35 (m, 6H), 1.15 (m, 6H), 0.95 (m, 9H) ppm。

[0813] 1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙酮(I25)的制备

[0814]



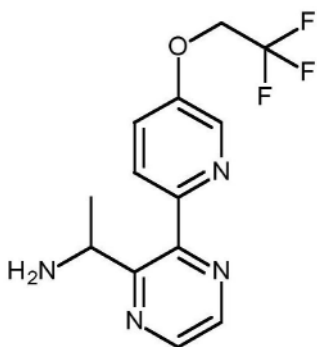
(I25)

[0815] 向三丁基-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]锡烷(550mg,1.06mmol)在甲苯(20mL)中的溶液中添加1-(3-氯吡嗪-2-基)乙酮(203mg,1.17mmol)和碘化铜(I)(40.4mg,0.212mmol)。将反应混合物用氩气吹扫10min并且添加四(三苯基膦)钨(0)(61.4mg,0.0531mmol)。将反应物在100℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至0℃,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过快速色谱法在硅胶上(用在正己烷中的乙酸乙酯洗脱)纯化粗制物质得到1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙酮。

[0816] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.85 (d, 1H), 8.7 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 5 (q, 2H), 2.6 (s, 3H) ppm。

[0817] 1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙胺(I31)的制备

[0818]



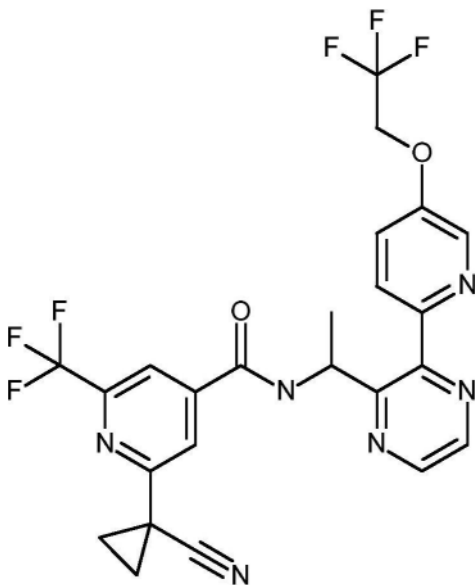
(I31)

[0819] 在室温下向1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙酮(1.80g, 5.45mmol)在乙酸铵的乙醇饱和溶液(120mL)中的溶液中添加氰基硼氢化钠(1.01g, 16.4mmol)和氨(30%,在水中,50mL)。将反应混合物在回流下搅拌18小时。在冷却至室温之后,将其减压浓缩。通过反相色谱法(用于水中的乙腈洗脱)纯化粗制物质得到1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙胺。

[0820] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =8.8(s, 2H), 8.65(d, 1H), 8.15(d, 1H), 7.8(m, 1H), 7.45(br s, 2H), 7.25(m, 1H), 7.15(m, 1H), 5.2(br s, 1H), 5(q, 2H), 1.5(m, 3H) ppm。

[0821] 2-(1-氰基环丙基)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺(化合物P23)的制备

[0822]



(P23)

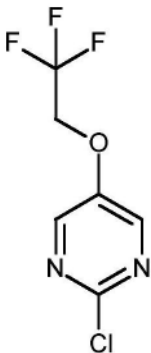
[0823] 在0℃下向2-(1-氰基环丙基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(85.9mg, 0.302mmol)在甲苯(5mL)中的溶液中逐滴添加亚硫酸氯(66μL, 0.0905mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌20小时。在冷却至室温之后,将其减压浓缩。将所得残余物溶解于二氯甲烷(10mL)中并且在0℃下添加至1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙胺(100mg, 0.302mmol)和三乙胺(0.127mL, 0.905mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后将其用二氯甲烷稀释并用水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过快速色谱法在硅胶上(用在正己烷中的乙酸乙酯洗脱)纯化粗制物质得到2-(1-氰基环丙基)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-6-(三

氟甲基)吡啶-4-甲酰胺。

[0824] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 9.5$ (d, 1H) , 8.75 (dd, 2H) , 8.55 (m, 1H) , 8.15 (s, 1H) , 8.05 (d, 1h) , 8 (s, 1H) , 7.75 (dd, 1H) , 5.9 (t, 1H) , 5 (q, 2H) , 1.95 (m, 2H) , 1.75 (m, 2H) , 1.65 (dd, 3H) ppm。

[0825] 2-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶的制备

[0826]



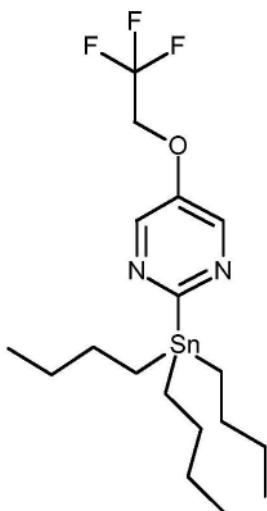
[0827] 向2-氯吡啶-5-醇 (1.0g, 7.7mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (7.7mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (3.2g, 10mmol)。将三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯 (2.2g, 9.2mmol) 逐滴添加至混合物中。将混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物倾倒入冰-水中, 然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水洗涤四次、然后用盐水洗涤, 将它们经硫酸钠干燥并真空浓缩。通过快速色谱法在硅胶上 (用在正己烷中的乙酸乙酯洗脱) 纯化粗制物质得到呈浅黄色油状物的2-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶。

[0828] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿) δ ppm 4.46-4.52 (m, 2H) 8.40 (s, 2H)

[0829] $^{19}\text{F NMR}$ (377MHz, 氯仿) δ ppm-73.74 (s)

[0830] 三丁基-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]锡烷的制备

[0831]

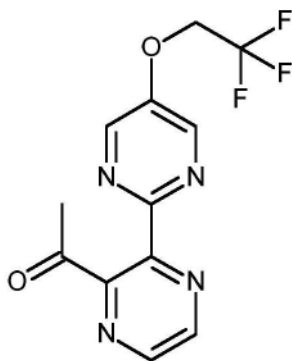


[0832] 向2-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶 (1.00g, 4.70mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液中添加双(三丁基锡) (4.09g, 7.06mmol)。将反应混合物用氩气吹扫5分钟, 然后添加四(三苯基膦)钨(0) (0.544g, 0.470mmol) 并且将反应混合物再次用氩气再吹扫5分钟。将所得反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物经硅藻土过滤并且将滤液减压浓缩。通过快速色谱法在中性氧化铝上 (用在正己烷中的乙酸乙酯洗脱) 纯化粗制物质得到三丁基-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]锡烷。

[0833] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta=8.50$ (s, 1H) , 8.40 (s, 1H) , 4.43 (m, 2H) , 4.12 (q, 2H) , $1.50-1.70$ (m, 6H) , $1.20-1.45$ (m, 6H) , $1.10-1.20$ (m, 6H) , $0.83-0.98$ (m, 9H) ppm。

[0834] 1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]吡嗪-2-基]乙酮 (I24) 的制备

[0835]



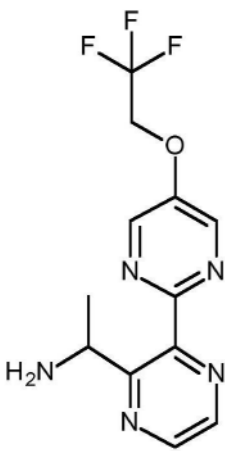
(I24)

[0836] 向三丁基-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]锡烷(1.00g, 2.14mmol)在甲苯(20mL)中的溶液中添加1-(3-氯吡嗪-2-基)乙酮(0.402g, 2.57mmol)。将反应混合物用氩气吹扫5min,然后添加碘化铜(I)(0.0815g, 0.428mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(1.57g, 2.14mmol)。将反应物在100℃下搅拌4小时。将反应混合物冷却至0℃,通过硅藻土过滤并且将滤液减压浓缩。通过快速色谱法在硅胶上(用在正己烷中的乙酸乙酯洗脱)纯化粗制物质得到1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]吡嗪-2-基]乙酮。

[0837] $m/z=299.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0838] 1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]吡嗪-2-基]乙胺 (I30) 的制备

[0839]



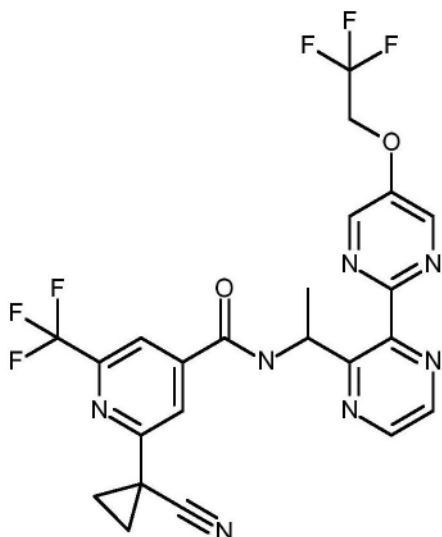
(I30)

[0840] 在室温下向1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]吡嗪-2-基]乙酮(700mg, 1.88mmol)在乙酸铵的乙醇饱和溶液(100mL)中的溶液中添加氰基硼氢化钠(0.354g, 5.63mmol)和氨(30%, 在水中, 30mL)。将反应混合物在回流下搅拌18小时。在冷却至室温之后,将混合物用二氯甲烷洗涤。将水层真空浓缩。通过反相色谱法(用在水中的乙腈洗脱)纯化粗制物质得到1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]吡嗪-2-基]乙胺。

[0841] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta=8.95$ (s, 2H) , $8.60-9.00$ (m, 2H) , $7.8-8.30$ (br s, 2H) , $5.08-5.20$ (m, 2H) , $4.95-5.05$ (m, 1H) , 1.5 (m, 3H) ppm。

[0842] 2-(1-氰基环丙基)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺(化合物P34)的制备

[0843]



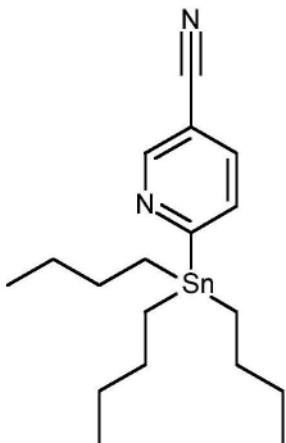
(P34)

[0844] 在0℃下向1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]吡啶-2-基]乙胺(30.0mg, 0.100mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)中的搅拌溶液中添加2-(1-氰基环丙基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸(0.0257g, 0.100mmol)、丙烷膦酸酐(**T3P®**)(0.0957g, 0.301mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.0389g, 0.301mmol)。将混合物在室温下搅拌5h。将反应混合物用水(30mL)稀释并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。通过反相色谱法(C18柱,乙腈在水中的梯度)纯化粗制物质得到呈灰白色固体的2-(1-氰基环丙基)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]吡啶-2-基]乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺。

[0845] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δ = 9.45 (d, 1H), 8.82-8.90 (m, 2H), 8.75-8.80 (m, 1H), 8.68-8.75 (m, 1H), 8.16-8.22 (m, 1H), 7.95-8.15 (m, 1H), 5.60-5.70 (m, 1H), 5.00-5.15 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.56-1.65 (d, 3H) ppm。

[0846] 6-三丁基甲锡烷基吡啶-3-甲腈的制备

[0847]



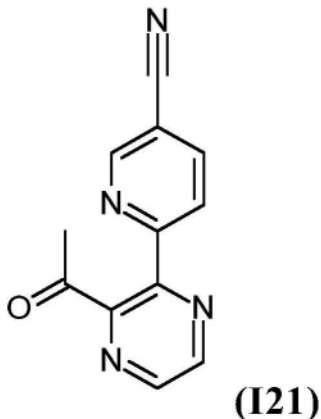
[0848] 向6-氯吡啶-3-甲腈(250mg, 1.80mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中添加六正丁基二锡(1.00mL, 1.98mmol)。将反应混合物用氩气吹扫2分钟。然后添加四(三苯基膦)钼(0)(146mg, 0.126mmol)并且将其再次用氩气再吹扫2分钟。将所得反应混合物加热至130℃并且搅拌16小时。在冷却至室温之后,将反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液减压浓缩。通过中性氧化铝快速色谱法(用在己烷中的乙酸乙酯洗脱)纯化粗制物质得到6-三丁基甲锡烷

基吡啶-3-甲腈。

[0849] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta=8.90-9.00$ (m, 1H), $7.65-7.75$ (m, 1H), $7.50-7.60$ (m, 1H), $7.25-7.40$ (m, 2H), $1.45-1.65$ (m, 4H), $1.25-1.40$ (m, 7H), $1.10-1.20$ (m, 5H), $0.80-0.95$ (m, 9H) ppm。

[0850] 6-(3-乙酰基吡嗪-2-基)吡啶-3-甲腈 (I21) 的制备

[0851]

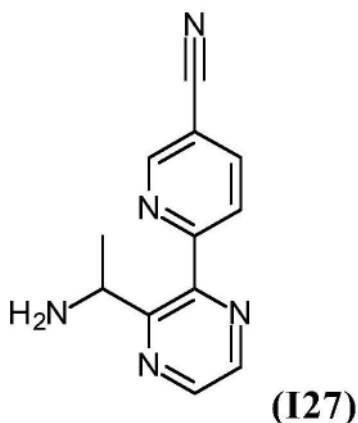


[0852] 向6-三丁基甲锡烷基吡啶-3-甲腈(24.0g, 48.8mmol)在甲苯(600mL)中的溶液中添加1-(4-氯吡啶-5-基)乙酮(9.18g, 52.7mmol)和碘化铜(I)(1.86g, 9.77mmol)。将反应混合物用氩气吹扫10分钟。然后添加四(三苯基膦)钯(0)(2.82g, 2.44mmol)。将反应混合物加热至95℃并且搅拌5小时。在冷却至室温之后,将其通过硅藻土过滤并且将滤液减压浓缩。通过快速色谱法在硅胶上(用在己烷中的乙酸乙酯洗脱)纯化粗制物质得到6-(3-乙酰基吡嗪-2-基)吡啶-3-甲腈。

[0853] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $d_6\text{-DMSO}$): $\delta=9.1$ (m, 2H), 8.92 (m, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 2.65 (s, 3H) ppm。

[0854] 6-[3-(1-氨基乙基)吡嗪-2-基]吡啶-3-甲腈 (I27) 的制备

[0855]

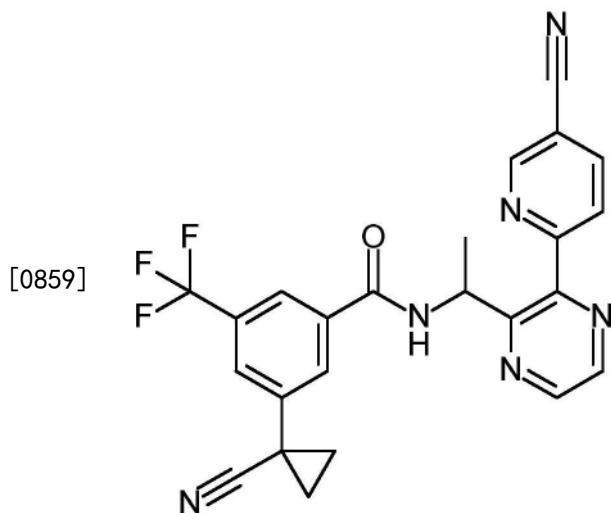


[0856] 在室温下向6-(3-乙酰基吡嗪-2-基)吡啶-3-甲腈(0.200g, 0.803mmol)在乙酸铵的乙醇饱和溶液(30mL)中的溶液中添加氨水(20mL)和氰基硼氢化钠(154mg, 2.41mmol)。将反应混合物加热至回流并且搅拌12小时。在冷却至室温之后,将其减压浓缩。通过反相色谱法(用在水中的乙腈洗脱)纯化粗制物质得到6-[3-(1-氨基乙基)吡嗪-2-基]吡啶-3-甲腈。

[0857] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $d_6\text{-DMSO}$): $\delta=9.22$ (s, 1H), $8.85-8.95$ (m, 2H), $8.50-8.60$ (m, 1H), $8.30-8.40$ (m, 1H), $7.80-8.10$ (br. s, 2H), $5.25-5.35$ (m, 1H), 1.52 (d, 3H) ppm。

[0858] 3-(1-氰基环丙基)-N-[1-[3-(5-氰基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲

基) 苯甲酰胺 (P25) 的制备

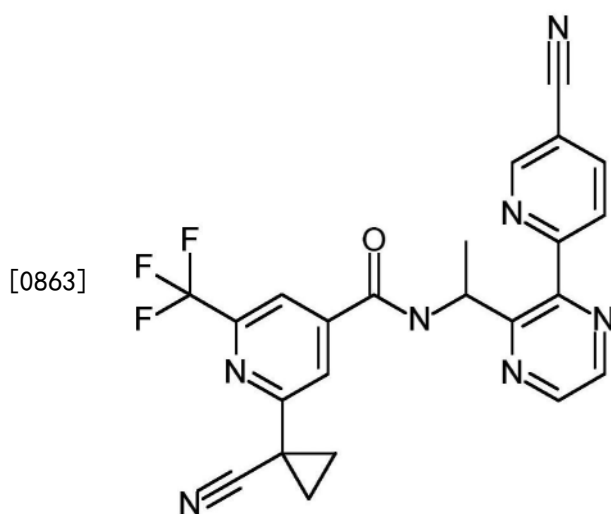


(P25)

[0860] 在0℃下向3-[氰基(环丙基)甲基]-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.130g,0.459mmol)在甲苯(20mL)中的溶液中逐滴添加亚硫酸氯(0.134mL,1.83mmol)。将反应混合物加热至90℃并且搅拌20小时。在冷却至室温之后,将其减压浓缩。将所得残余物溶解于二氯甲烷(10mL)中并且在0℃下添加至6-[3-(1-氨基乙基)吡嗪-2-基]吡啶-3-甲腈(0.126g,0.505mmol)和三乙胺(0.258mL,1.83mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后将其用二氯甲烷稀释并用水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过快速色谱法在硅胶上(用在己烷中的乙酸乙酯洗脱)纯化粗制物质得到3-(1-氰基环丙基)-N-[1-[3-(5-氰基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。

[0861] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) : δ = 9.28 (d, 1H), 9.15-9.20 (m, 1H), 8.72-8.80 (d, 1H), 8.65-8.72 (d, 1H), 8.45-8.55 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.78 (t, 1H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 5H) ppm。

[0862] 2-(1-氰基环丙基)-N-[1-[3-(5-氰基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺(化合物P16)的制备



(P16)

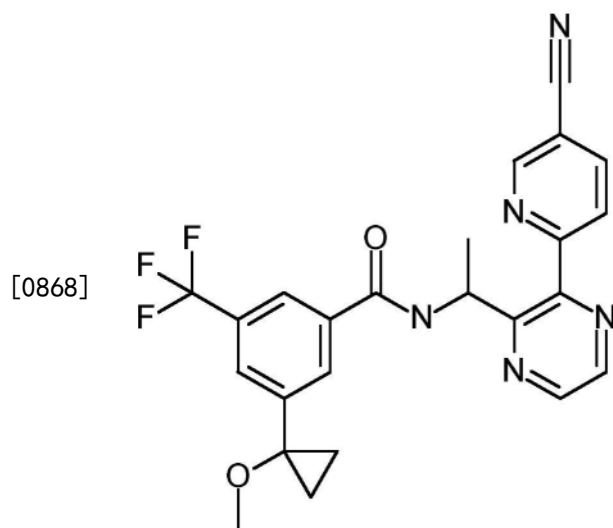
[0864] 在氩气下,在0℃下将亚硫酸氯(0.14mL,1.93mmol)逐滴添加至2-(1-氰基环丙

基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸 (I17, 130mg, 0.482mmol) 在甲苯 (20mL) 中的搅拌溶液中。将溶液在90℃下加热2h, 然后将反应混合物真空浓缩。将残余物在二氯甲烷 (10mL) 中稀释并且在0℃下添加至6-[3-(1-氨基乙基)吡嗪-2-基]吡啶-3-甲腈 (121mg, 0.482mmol) 和三乙胺 (0.271mL, 1.93mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时, 然后用二氯甲烷稀释并用水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。将粗制物质通过反相色谱法 (C18柱, 乙腈在水中的梯度) 进行纯化, 得到呈白色固体的2-(1-氰基环丙基)-N-[1-[3-(5-氰基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺。

[0865] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) : $\delta = 9.55$ (d, 1H), 9.18 (m, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.81 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.67 (d, 3H) ppm。

[0866] $^{19}\text{F NMR}$ (377MHz, d6-DMSO) $\delta = -66.70$ (s) ppm

[0867] N-[1-[3-(5-氰基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-3-(1-甲氧基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 (P50) 的制备

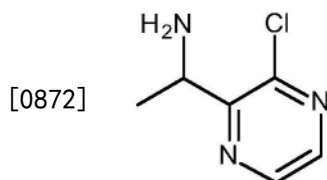


(P50)

[0869] 在0℃下将亚硫酸氯 (0.108mL, 1.48mmol) 逐滴添加至3-(1-甲氧基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酸 (I39, 130mg, 0.493mmol) 在甲苯 (3mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至90℃并且搅拌2小时。在冷却至室温之后, 将其减压浓缩。将所得残余物溶解于二氯甲烷 (2mL) 中并且添加至6-[3-(1-氨基乙基)吡嗪-2-基]吡啶-3-甲腈 (0.125g, 0.542mmol) 和三乙胺 (0.208mL, 1.48mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后将其用二氯甲烷稀释并用水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过反相色谱法 (C18柱, 乙腈在水中的梯度) 纯化粗制物质得到呈灰白色固体的N-[1-[3-(5-氰基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-3-(1-甲氧基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。

[0870] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) : $\delta = 9.12-9.35$ (m, 2H), 8.75-8.80 (d, 1H), 8.68-8.75 (d, 1H), 8.46-8.52 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.71-5.82 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.68 (d, 2H), 1.20-1.28 (m, 2H), 1.08-1.12 (m, 2H) ppm。

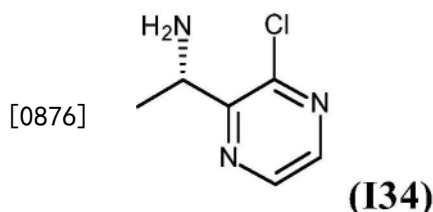
[0871] 1-(3-氯吡嗪-2-基)乙胺的制备



[0873] 在室温下向1-(3-氯吡啶-2-基)乙酮(0.200g, 1.28mmol)在甲醇(4.5mL)中的溶液中添加乙酸铵(0.995g, 12.8mmol)和氰基硼氢化钠(0.0591g, 0.894mmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌18小时,然后真空浓缩。将粗制物质通过反相色谱法(C18柱,乙腈在水中的梯度)进行纯化,得到1-(3-氯吡啶-2-基)乙胺。

[0874] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ =8.49 (d, 1H) , 8.26 (d, 1H) , 4.56 (q, 1H) , 1.95 (br s, 2H) , 1.44 (d, 3H) ppm

[0875] (1S)-1-(3-氯吡啶-2-基)乙胺 (I34) 的制备

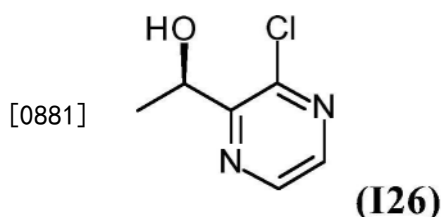


[0877] 在室温下向1-(3-氯吡啶-2-基)乙胺(202.2mg, 1.20mmol)在叔丁基甲醚(11mL)中的溶液中添加**Novozym®** 435 (240mg),之后添加甲氧基乙酸乙酯(1.44mL, 12.0mmol)。将混合物在40℃下搅拌5.5小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释并过滤。将滤液真空浓缩。将粗制物质通过快速色谱法在硅胶上(用甲醇在二氯甲烷中的梯度洗脱)进行纯化,得到(1S)-1-(3-氯吡啶-2-基)乙胺。

[0878] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ =8.49 (d, 1H) , 8.27 (d, 1H) , 4.56 (q, 1H) , 1.73 (br s, 2H) , 1.44 (d, 3H) ppm

[0879] $[\alpha]_D^{20}$: -32.3° (c:1.157, CHCl_3)

[0880] (1R)-1-(3-氯吡啶-2-基)乙醇 (I26) 的制备

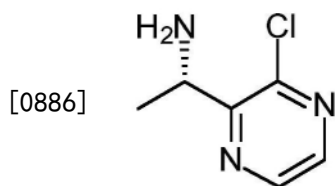


[0882] 将1-(3-氯吡啶-2-基)乙酮(157mg, 1.00mmol)溶解于二氯甲烷(10.0mL)中并且将烧瓶抽空并用氩气回填三次。然后添加 RuBF_4 [(R,R)-TsDPEN] (对伞花烃) (0.0362g, 0.0526mmol)。将三乙胺(0.348mL, 2.50mmol)和甲酸(0.160mL, 4.29mmol)的冷却溶液逐滴添加至反应混合物中,将其在室温下搅拌4小时。将反应混合物真空浓缩。将粗制物质通过快速色谱法在硅胶上(用乙酸乙酯在环己烷中的梯度洗脱)进行纯化,得到(1R)-1-(3-氯吡啶-2-基)乙醇。

[0883] ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ =8.49 (d, 1H) , 8.34 (d, 1H) , 5.18 (m, 1H) , 3.81 (d, 1H) , 1.52 (d, 3H) ppm

[0884] 手性SFC (方法2): 1.98min (次要对映异构体) , 2.55min (主要对映异构体) ; ee =

85%

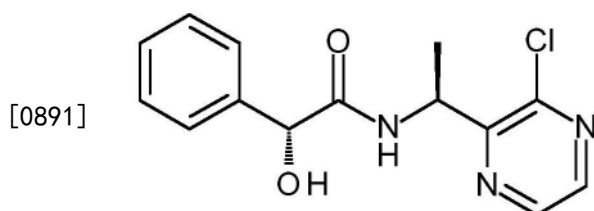
[0885] (1S)-1-(3-氯吡嗪-2-基)乙胺的制备

[0887] 将(1R)-1-(3-氯吡嗪-2-基)乙醇(87.8mg, 0.554mmol)溶解于四氢呋喃(1.9mL)中。然后,将1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.10mL, 0.66mmol)逐滴添加至反应混合物中,之后添加二苯基膦叠氮化物(0.130mL, 0.585mmol)。将反应混合物在室温下搅拌19小时。添加四氢呋喃(1.4mL),之后添加三苯基膦(179.4mg, 0.677mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。添加水(0.15mL),并且将反应混合物在室温下搅拌46小时。将反应混合物浓缩至1mL的体积,然后用二氯甲烷稀释。添加1M盐酸,然后将水层用二氯甲烷洗涤。用4M氢氧化钠溶液将水层碱化至pH=14并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥并真空浓缩。将粗制物质通过快速色谱法在硅胶上(用甲醇在二氯甲烷中的梯度洗脱)进行纯化,得到(1S)-1-(3-氯吡嗪-2-基)乙胺。

[0888] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 8.49 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 4.56 (q, 1H), 1.84 (s, 2H), 1.44 (d, 3H) ppm

[0889] $[\alpha]_D^{20}$: -26.0° (c:0.960, CHCl_3)

[0890] (2R)-N-[(1S)-1-(3-氯吡嗪-2-基)乙基]-2-羟基-2-苯基-乙酰胺的制备

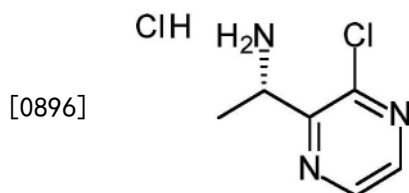


[0892] 向1-(3-氯吡嗪-2-基)乙胺;盐酸盐(700mg, 3.61mmol)在二氯甲烷(18mL)中的溶液中添加(R)-(-)-扁桃酸(610mg, 3.97mmol)、N-乙基二异丙胺(1.26mL, 7.21mmol)、1-羟基苯并三唑(50.8mg, 0.361mmol)和N,N'-二环己基碳二亚胺(844mg, 3.97mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物用饱和碳酸钠水溶液稀释并用二氯甲烷萃取。将有机层经硫酸镁干燥并真空浓缩。通过快速色谱法在硅胶上(用在二氯甲烷中的甲醇洗脱)纯化粗制物质得到(2R)-N-[(1R)-1-(3-氯吡嗪-2-基)乙基]-2-羟基-2-苯基-乙酰胺和(2R)-N-[(1R)-1-(3-氯吡嗪-2-基)乙基]-2-羟基-2-苯基-乙酰胺。(2R)-N-[(1R)-1-(3-氯吡嗪-2-基)乙基]-2-羟基-2-苯基-乙酰胺的相对立体化学通过X射线晶体学测定(从乙腈/水中结晶)。

[0893] 针对(2R)-N-[(1R)-1-(3-氯吡嗪-2-基)乙基]-2-羟基-2-苯基-乙酰胺的分析数据:

[0894] LCMS: Rt 0.74, m/z = 291 ($\text{M}+\text{H}^+$)

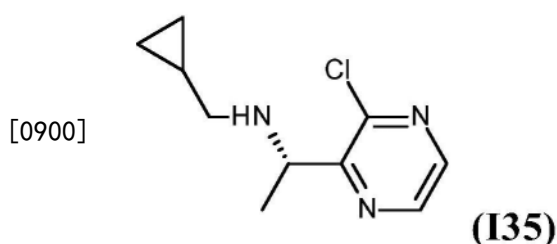
[0895] (1S)-1-(3-氯吡嗪-2-基)乙胺;盐酸盐的制备



[0897] 将(2R)-N-[(1S)-1-(3-氯吡啶-2-基)乙基]-2-羟基-2-苯基-乙酰胺(0.93g, 3.2mmol)在盐酸(32%,在水中,13mL)中的溶液加热至回流并且搅拌2小时。在冷却至室温之后,将反应混合物用3N氢氧化钠碱化并且稀释并用乙酸乙酯萃取。将水层冷冻干燥过夜并且将所得固体悬浮于丙酮中。将悬浮液过滤并且将滤液减压浓缩。将所得油溶解于乙酸乙酯中并且添加1N盐酸。出现沉淀物,将其过滤并且减压干燥,得到所希望的产物。

[0898] LCMS:Rt 0.19, m/z=158 (M+H⁺)。

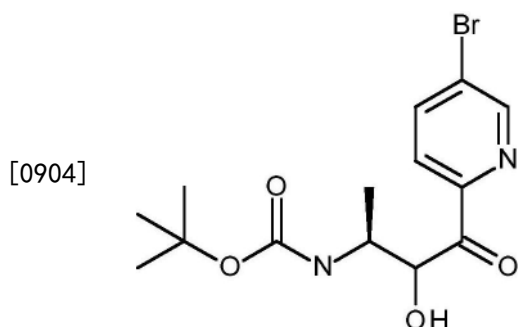
[0899] (1S)-1-(3-氯吡啶-2-基)-N-(环丙基甲基)乙胺(I35)的制备



[0901] 将三乙酰氧基硼氢化钠(59.4mg, 0.267mmol)添加至(1S)-1-(3-氯吡啶-2-基)乙胺(30.0mg, 0.190mmol)、环丙烷甲醛(15.0mg, 0.209mmol)和乙酸(0.0109mL, 0.190mmol)在1,2-二氯乙烷(0.95mL)中的搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌4小时。添加饱和碳酸钠水溶液,将水层用二氯甲烷萃取。将有机层经硫酸镁干燥并真空浓缩。将粗制物质通过快速色谱法在硅胶上(用在环己烷中的乙酸乙酯洗脱)进行纯化,得到(1S)-1-(3-氯吡啶-2-基)-N-(环丙基甲基)乙胺。¹H NMR(400MHz, 溶剂) δ = -0.03-0.10 (m, 2H) 0.38-0.52 (m, 2H) 0.83-1.00 (m, 1H) 1.40 (d, 3H) 2.07 (dd, 1H) 2.15-2.29 (m, 1H) 2.53 (dd, 1H) 4.39 (q, 1H) 8.26 (d, 1H) 8.51 (d, 1H) ppm

[0902] $[\alpha]_D^{20} = -54^\circ$ (c 0.327, CHCl₃)

[0903] N-[(1S)-3-(5-溴-2-吡啶基)-2-羟基-1-甲基-3-氧代-丙基]氨基甲酸叔丁酯的制备



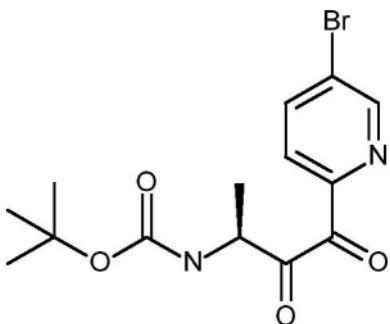
[0905] 在圆底烧瓶中制备N-[(1S)-1-甲基-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯(CAS 79069-50-4, 1.07g, 6.18mmol)在二氯甲烷(12mL)中的溶液。将烧瓶抽空并且再充入氩气三次。然后,连续添加2-(3-苄基-4-甲基-噻唑-3-基)乙醇;溴化物(0.388g, 1.24mmol)、5-溴吡啶-2-甲醛(CAS 31181-90-5, 1.81g, 9.27mmol)和二氯甲烷(6mL),之后添加N,N-二异丙

基乙胺 (2.16mL, 12.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将其用饱和水性氯化铵淬灭并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。通过快速色谱法在硅胶上 (用在环己烷中的乙酸乙酯洗脱) 纯化粗制物质得到呈橙色胶状物的N-[(1S)-3-(5-溴-2-吡啶基)-2-羟基-1-甲基-3-氧代-丙基]氨基甲酸叔丁酯。

[0906] LCMS: Rt 0.98, m/z = 359-361 (M+H⁺) (溴模式); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 1.37-1.40 (m, 3H) 1.43-1.44 (m, 9H) 4.34-4.69 (m, 2H) 5.22-5.36 (m, 1H) 7.86-8.08 (m, 2H) 8.73 (d, J = 2.20Hz, 1H) ppm。

[0907] N-[(1S)-3-(5-溴-2-吡啶基)-1-甲基-2,3-二氧代-丙基]氨基甲酸叔丁酯的制备

[0908]

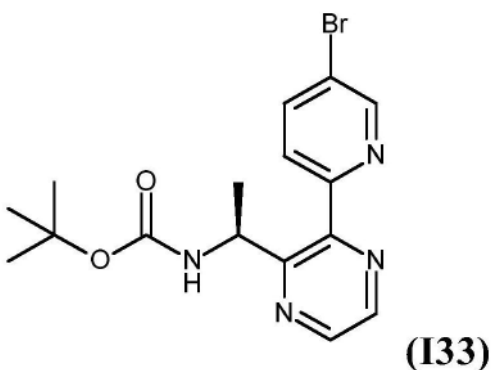


[0909] 在0℃下向N-[(1S)-3-(5-溴-2-吡啶基)-2-羟基-1-甲基-3-氧代-丙基]氨基甲酸叔丁酯 (15.2g, 42.3mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 和二甲基亚砜 (20mL) 中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺 (21.8mL, 127mmol, 3.00当量) 和分两批的三氧化硫吡啶络合物 (13.9g, 84.6mmol, 2.00当量)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。将其用水淬灭并用二氯甲烷和1N盐酸稀释。将水层用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。通过快速色谱法在硅胶上 (用在环己烷中的乙酸乙酯洗脱) 纯化粗制物质得到呈橙色油状物的N-[(1S)-3-(5-溴-2-吡啶基)-1-甲基-2,3-二氧代-丙基]氨基甲酸叔丁酯。

[0910] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 1.36-1.41 (m, 9H) 1.45-1.48 (m, 3H) 4.82-4.96 (m, 1H) 5.10 (br s, 1H) 7.91-8.00 (m, 1H) 8.01-8.11 (m, 1H) 8.79 (d, J = 1.83Hz, 1H) ppm。

[0911] N-[(1S)-1-[3-(5-溴-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯 (I33) 的制备

[0912]



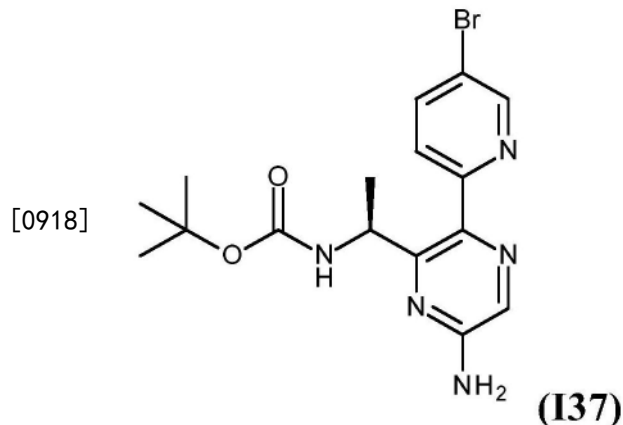
[0913] 向N-[(1S)-3-(5-溴-2-吡啶基)-1-甲基-2,3-二氧代-丙基]氨基甲酸叔丁酯 (375mg, 1.05mmol) 在乙醇 (22mL) 中的溶液中添加乙二胺 (0.36mL, 5.24mmol)。在空气存在下将反应混合物在室温下搅拌60小时。将其减压浓缩。通过快速色谱法在硅胶上 (用在环己烷中的乙酸乙酯洗脱) 纯化粗制物质得到呈无色胶状物的N-[(1S)-1-[3-(5-溴-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯。

[0914] LCMS: Rt 1.09, m/z = 379-381 (M+H⁺) (溴模式);

[0915] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta=1.33-1.45$ (m, 9H) 1.52-1.56 (m, 3H) 5.65-5.83 (m, 2H) 7.96-8.02 (m, 2H) 8.53-8.60 (m, 2H) 8.79 (dd, $J=2.20, 1.10\text{Hz}$, 1H) ppm.

[0916] 手性SFC (方法1): 1.80min (主要对映异构体), 1.11min (次要对映异构体); ee = 92%

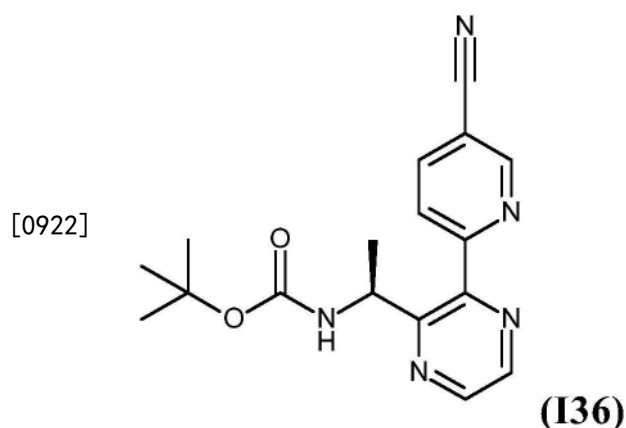
[0917] N-[(1S)-1-[6-氨基-3-(5-溴-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯 (I37) 的制备



[0919] 向N-[(1S)-3-(5-溴-2-吡啶基)-1-甲基-2,3-二氧代-丙基]氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 0.894mmol) 在异丙醇 (13.4mL) 中的溶液中添加2-氨基乙脒二氢溴酸盐 (1.21g, 4.11mmol)。添加乙酸钾 (266mg, 2.68mmol)。在空气存在下将反应混合物在室温下搅拌2.5小时。将反应物用水淬灭并且将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。通过反相色谱法 (C18, 在水中的ACN洗脱) 纯化粗制物质得到N-[(1S)-1-[6-氨基-3-(5-溴-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯。

[0920] LCMS: Rt 1.00, $m/z=394-396$ ($\text{M}+\text{H}^+$) (溴模式); $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3) $\delta=1.45$ (br s, 9H) 1.47 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H) 4.84 (br s, 2H) 5.66-5.74 (m, 1H) 5.89 (br s, 1H) 7.86-7.88 (m, 1H) 7.89 (br d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) 7.90 (s, 1H) 8.72 (s, 1H) ppm

[0921] N-[(1S)-1-[3-(5-氰基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯 (I36) 的制备



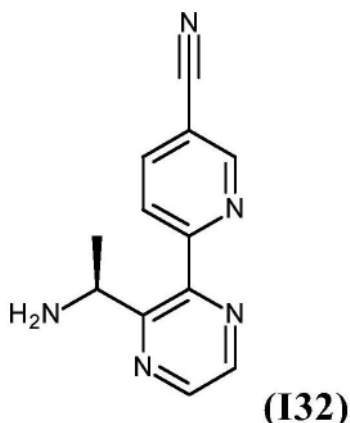
[0923] 在室温下、在氩气下将脱气的1,4-二噁烷 (9.20mL) 添加至N-[(1S)-1-[3-(5-溴-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯 (1.396g, 3.681mmol)、铁氰化钾 (1.224g, 3.681mmol)、tBuXPhos Pd-G3 (0.151g, 0.184mmol) 和tBuXPhos (0.082g, 0.18mmol) 的混合

物中。添加乙酸钾的脱气溶液(0.05M,在水中,9.20mL,0.500mmol)并且将混合物在100℃下搅拌5小时。将反应混合物用水稀释,然后用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层真空浓缩。将粗制物质通过快速色谱法在硅胶上(用在环己烷中的乙酸乙酯洗脱)进行纯化,得到呈白色固体的N-[(1S)-1-[3-(5-氰基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯。

[0924] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ =1.38 (br s, 9H), 1.55 (d, 3H), 5.66-5.78 (m, 2H), 8.11 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.93-9.04 (m, 1H) ppm。

[0925] 6-[3-[(1S)-1-氨基乙基]吡嗪-2-基]吡啶-3-甲腈 (I32) 的制备

[0926]



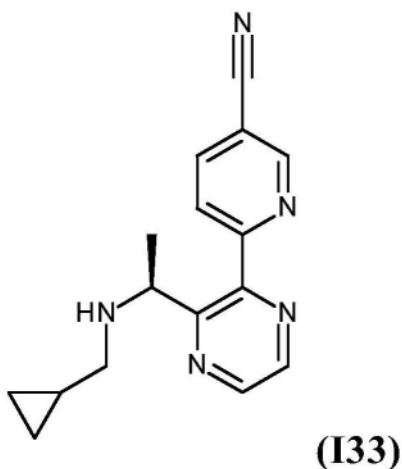
[0927] 将三氟乙酸(0.69mL, 8.7mmol)添加至N-[(1S)-1-[3-(5-氰基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(0.520g, 1.60mmol)在二氯甲烷(3.5mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物真空浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷中,然后用饱和水性碳酸钠洗涤、经硫酸镁干燥并真空浓缩,得到6-[3-[(1S)-1-氨基乙基]吡嗪-2-基]吡啶-3-甲腈。

[0928] LCMS(方法1): Rt 0.28, m/z =226 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0929] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ =1.48 (d, J =6.60Hz, 3H) 1.96 (s, 2H) 4.74 (q, J =6.60Hz, 1H) 8.09-8.14 (m, 1H) 8.19-8.23 (m, 1H) 8.55 (d, J =2.57Hz, 1H) 8.65 (d, J =2.20Hz, 1H) 8.97 (dd, J =2.20, 0.73Hz, 1H) ppm

[0930] 6-[3-[(1S)-1-(环丙基甲基氨基)乙基]吡嗪-2-基]吡啶-3-甲腈 (I33) 的制备

[0931]

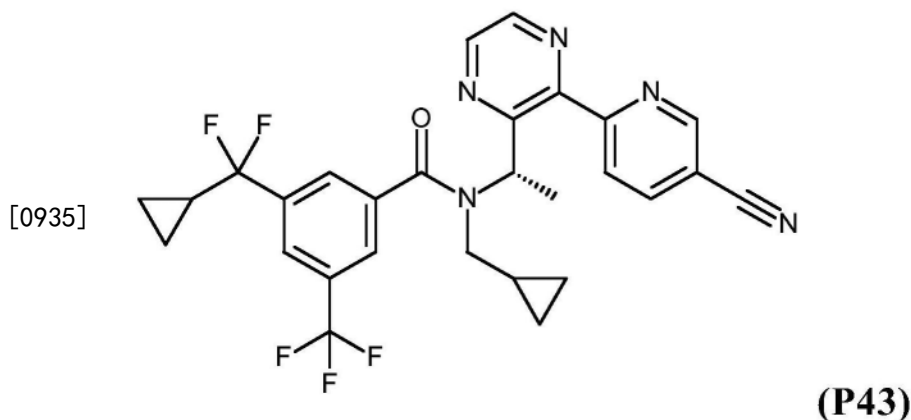


[0932] 向6-[3-[(1S)-1-氨基乙基]吡嗪-2-基]吡啶-3-甲腈(0.200g, 0.888mmol)在1,2-二氯乙烷(4.4mL)中的溶液中添加环丙烷甲醛(0.0745mL, 0.977mmol)、乙酸(0.051mL, 0.89mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.277g, 1.24mmol)。将混合物在室温下搅拌1.5小时。添

加饱和水性碳酸钠,将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥并真空浓缩。通过快速色谱法在硅胶上(用在环己烷中的乙酸乙酯洗脱)纯化粗制物质得到呈黄色油状物的6-[3-[(1S)-1-(环丙基甲基氨基)乙基]吡嗪-2-基]吡啶-3-甲腈。

[0933] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = -0.05$ (dd, 2H) 0.39 (td, 2H) 0.81-0.94 (m, 1H) 1.50 (d, 3H) 1.98 (dd, 1H) 2.44 (dd, 1H) 2.49-2.89 (m, 1H) 4.73 (q, 1H) 8.11-8.18 (m, 1H) 8.20-8.27 (m, 1H) 8.57 (d, 1H) 8.69 (d, 1H) 9.00 (dd, 1H) ppm

[0934] N-[(1S)-1-[3-(5-氰基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-3-[环丙基(二氟)甲基]-N-(环丙基甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 (P43) 的制备

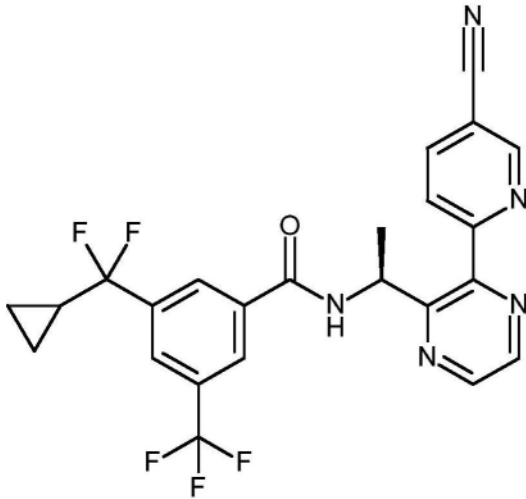


[0936] 将草酰氯(0.0375mL, 0.428mmol)添加至3-[环丙基(二氟)甲基]-5-(三氟甲基)苯甲酸(0.0800g, 0.286mmol)在含有一滴N,N-二甲基甲酰胺的二氯甲烷(0.87mL)中的溶液中。在一小时之后,将反应混合物真空浓缩。将粗制酰氯溶解于乙酸乙酯(1.1mL)中,并且添加6-[3-[(1S)-1-(环丙基甲基氨基)乙基]吡嗪-2-基]吡啶-3-甲腈(0.0797g, 0.286mmol)和水性碳酸氢钠(1N, 1.14mL, 1.14mmol)。将混合物在室温下搅拌45分钟。分离各层,将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥并真空浓缩。通过快速色谱法在硅胶上(用在环己烷中的乙酸乙酯洗脱)纯化粗制物质得到N-[(1S)-1-[3-(5-氰基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-3-[环丙基(二氟)甲基]-N-(环丙基甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。

[0937] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, TFA- d_1) $\delta = -0.23$ -0.05 (m, 2H) 0.35-0.57 (m, 2H) 0.60-0.78 (m, 3H) 0.76-1.04 (m, 2H) 1.14-1.31 (m, 1H) 1.32-1.47 (m, 1H) 1.53-1.68 (m, 1H) 2.03-2.17 (m, 3H) 3.29-3.46 (m, 1H) 3.54-3.73 (m, 1H) 6.32-6.50 (m, 1H) 7.67-7.83 (m, 2H) 7.90-8.06 (m, 1H) 8.61-8.82 (m, 2H) 9.08 (br s, 1H) 9.18-9.38 (m, 2H) ppm; LCMS (方法1): Rt 1.21, m/z = 542[M+H]⁺; $[\alpha]_D^{20}$: +152° (c:0.477, CHCl_3)

[0938] N-[(1S)-1-[3-(5-氰基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-3-[环丙基(二氟)甲基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 (P42) 的制备

[0939]



(P42)

[0940] 将草酰氯 (0.0375mL, 0.428mmol) 添加至 3-[环丙基(二氟)甲基]-5-(三氟甲基)苯甲酸 (0.0800g, 0.286mmol) 在含有一滴 N,N-二甲基甲酰胺的二氯甲烷 (0.87mL) 中的溶液中。在一小时之后, 将反应混合物真空浓缩。将粗制酰氯溶解于乙酸乙酯 (1.1mL) 中, 并且添加 6-[3-[(1S)-1-氨基乙基]吡啶-2-基]吡啶-3-甲腈 (0.0643g, 0.286mmol) 和水性碳酸氢钠 (1N, 1.14mL, 1.14mmol)。将混合物在室温下搅拌 45 分钟。分离各层, 将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥并真空浓缩。通过快速色谱法在硅胶上 (用在环己烷中的乙酸乙酯洗脱) 纯化粗制物质得到 N-[(1S)-1-[3-(5-氰基-2-吡啶基)吡啶-2-基]乙基]-3-[环丙基(二氟)甲基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺。

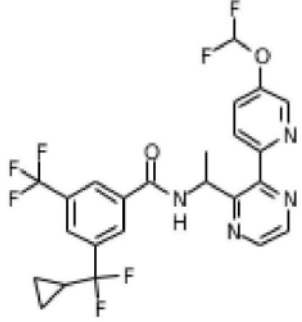
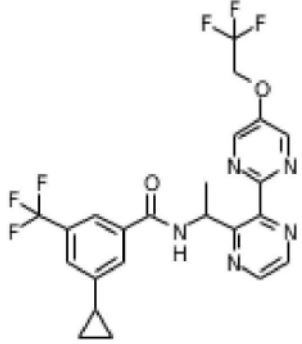
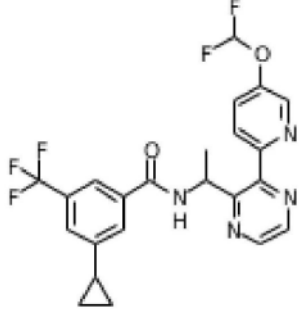
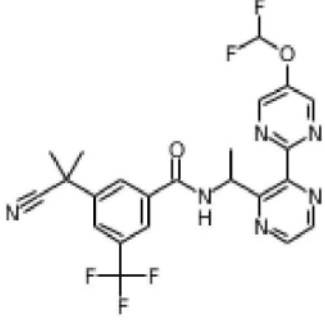
[0941] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 0.71-0.79 (m, 2H) 0.81-0.88 (m, 2H) 1.47-1.60 (m, 1H) 1.72 (d, 3H) 6.27-6.37 (m, 1H) 7.63 (br d, 1H) 7.93 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.17-8.22 (m, 1H) 8.38 (dd, 1H) 8.69 (q, 2H) 9.08 (dd, 1H) ppm; LCMS (方法1) : Rt 1.13, m/z = 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +145° (c: 0.707, CHCl_3)

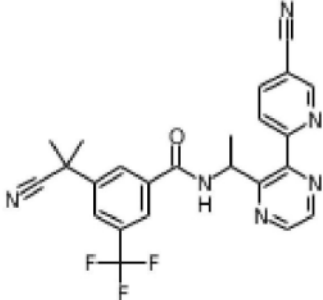
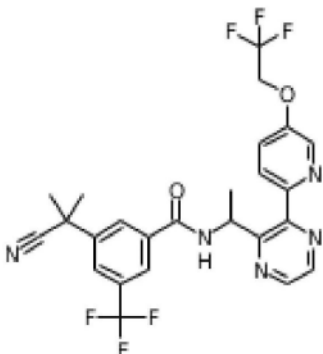
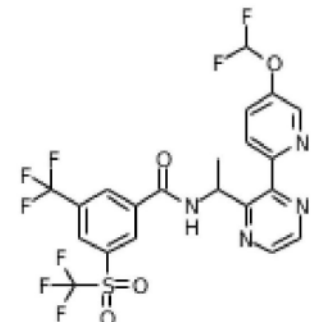
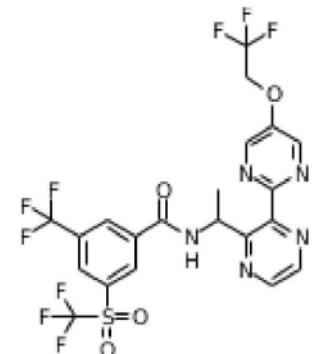
[0942] 表P: 具有式I的化合物的实例

| 条目 | IUPAC 名称 | 结构 | RT (min) | [M+H] (测量的) | 方法 | MP °C |
|----|--|----|----------|----------------|----|-----------|
| P1 | 2-(1-氟基环丙基)-N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺 | | | | | 140 - 150 |
| P2 | 3-(1-氟基环丙基)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 | | | | | 160 - 164 |
| P3 | 3-(1-氟基环丙基)-N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 | | | | | 120 - 130 |
| P4 | 3-[环丙基(二氟)甲基]-N-[1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 | | | | | 145 - 150 |

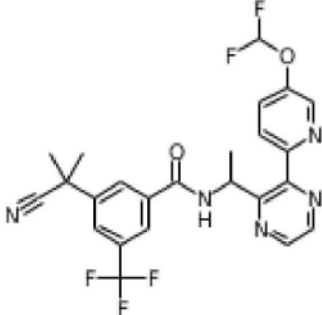
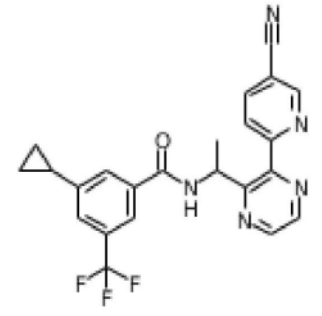
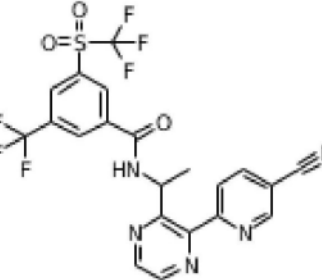
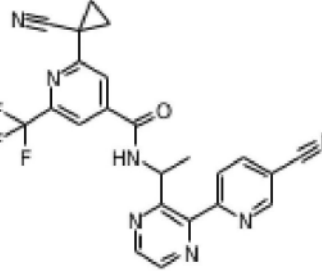
[0943]

[0944]

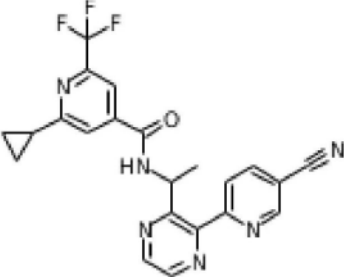
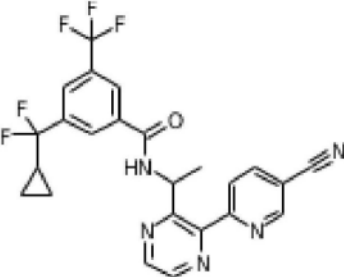
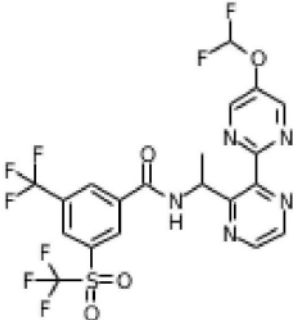
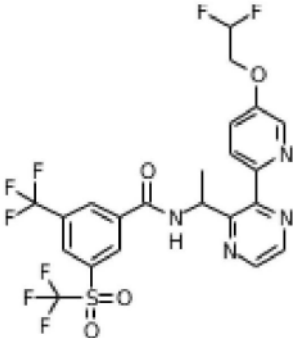
| | | | | | |
|----|---|--|--|--|-----------|
| P5 | 3-[环丙基(二氟)甲基]-N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 120 - 130 |
| P6 | 3-环丙基-N-[1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 66 - 70 |
| P7 | 3-环丙基-N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 130 - 140 |
| P8 | 3-(1-氟基-1-甲基-乙基)-N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 130 - 140 |

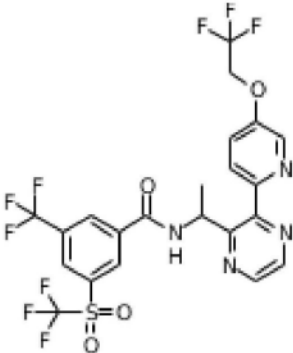
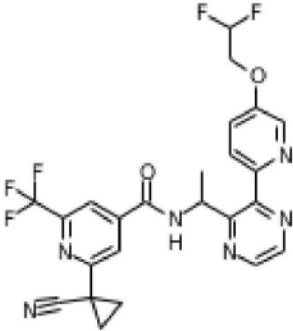
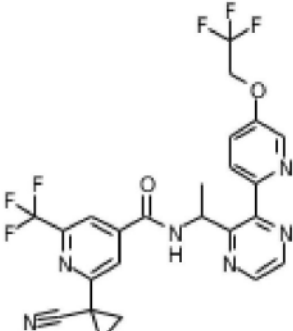
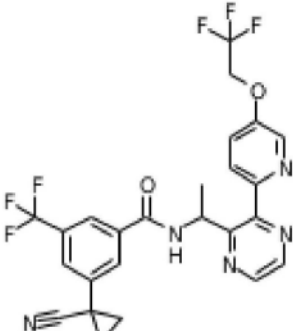
| | | | | | |
|-----|---|--|--|--|-----------|
| P9 | 3-(1-氟基-1-甲基-乙基)-N-[1-[3-(5-氟基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 135 - 140 |
| P10 | 3-(1-氟基-1-甲基-乙基)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 120 - 125 |
| P11 | N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯甲酰胺 |  | | | 180 - 190 |
| P12 | N-[1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯甲酰胺 |  | | | 180 - 185 |

[0945]

| | | | | | |
|-----|---|--|--|--|-----------|
| P13 | 3-(1-氟基-1-甲基-乙基)-N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 130 - 140 |
| P14 | N-[1-[3-(5-氟基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-3-环丙基-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 190 - 195 |
| P15 | N-[1-[3-(5-氟基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯甲酰胺 |  | | | 165 - 170 |
| P16 | 2-(1-氟基环丙基)-N-[1-[3-(5-氟基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺 |  | | | 150 - 155 |

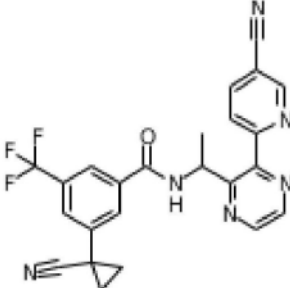
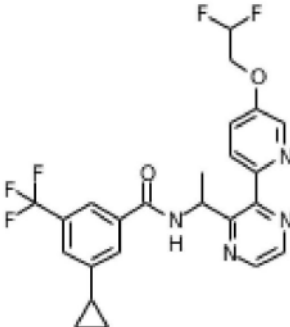
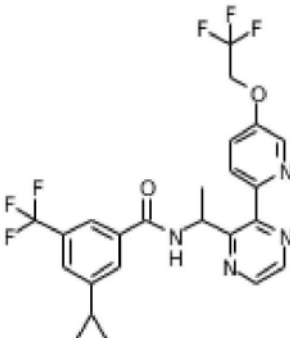
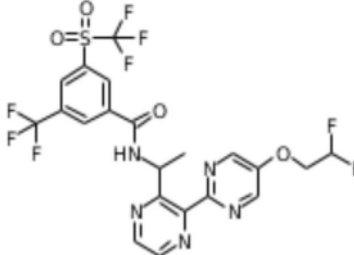
[0946]

| | | | | | | |
|--------|--|---|--|--|-----------|-----------|
| P17 | N-[1-[3-(5-氟基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺 |  | | | 210 - 215 | |
| P18 | N-[1-[3-(5-氟基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-3-[环丙基(二氟)甲基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 160 - 165 | |
| [0947] | P19 | N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯甲酰胺 |  | | | 130 - 135 |
| P20 | N-[1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯甲酰胺 |  | | | 140 - 145 | |

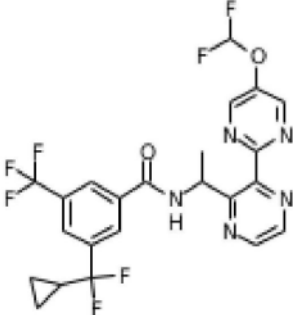
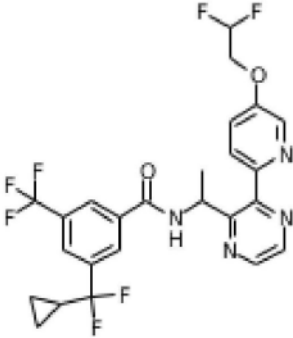
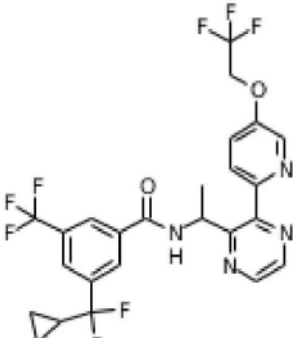
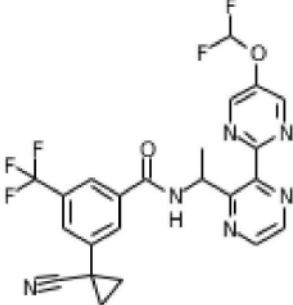
| | | | | | |
|-----|---|---|--|--|-----------|
| P21 | <p>N-[1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯甲酰胺</p> |  | | | 130 - 135 |
| P22 | <p>2-(1-氟基环丙基)-N-[1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺</p> |  | | | 115 - 120 |
| P23 | <p>2-(1-氟基环丙基)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺</p> |  | | | 120 - 125 |
| P24 | <p>3-(1-氟基环丙基)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺</p> |  | | | 140 - 145 |

[0948]

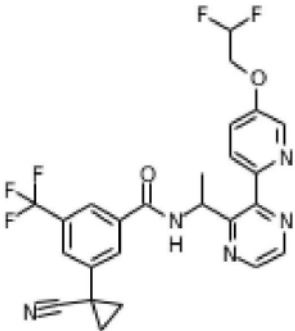
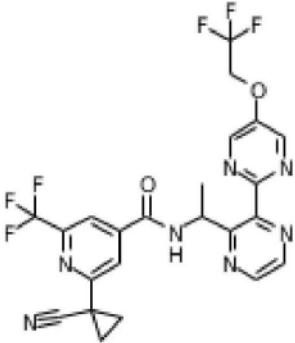
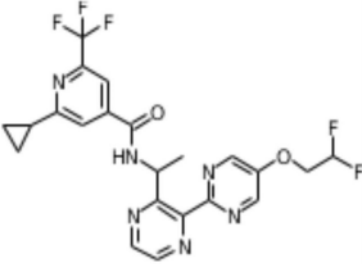
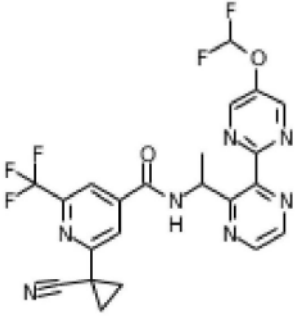
[0949]

| | | | | | |
|-----|--|--|--|--|-----------|
| P25 | 3-(1-氰基环丙基)-N-[1-[3-(5-氰基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 170 - 175 |
| P26 | 3-环丙基-N-[1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 100 - 105 |
| P27 | 3-环丙基-N-[1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 110 - 115 |
| P28 | N-[1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯甲酰胺 |  | | | 185 - 188 |

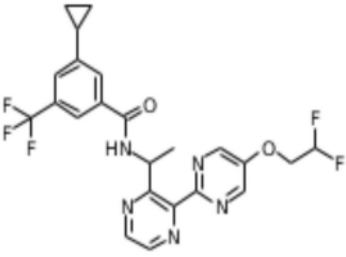
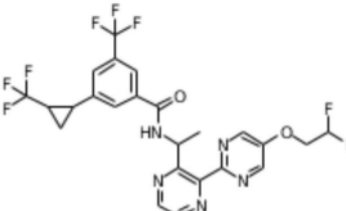
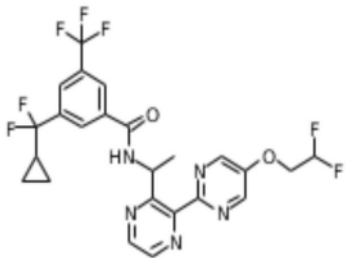
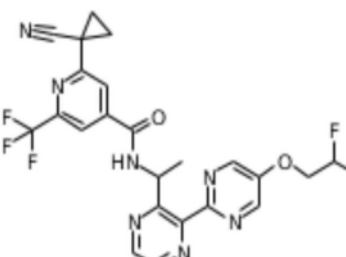
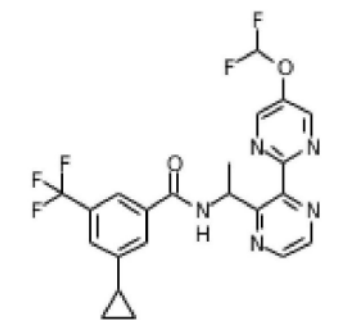
[0950]

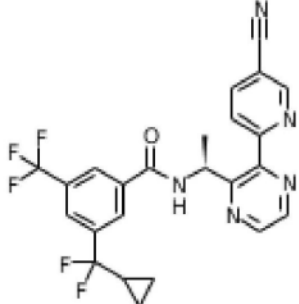
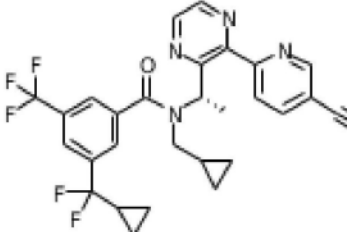
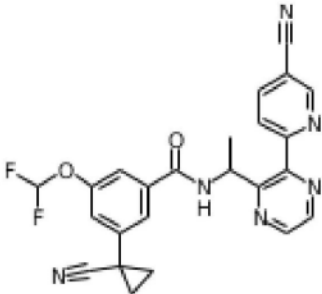
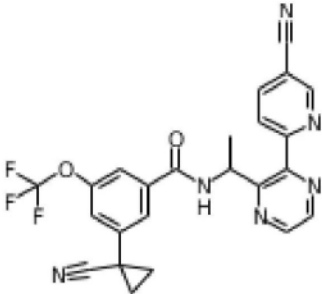
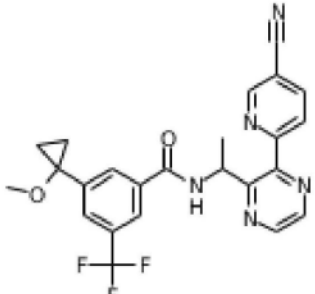
| | | | | | |
|-----|--|---|--|--|-----------|
| P29 | 3-[环丙基(二氟)甲基]-N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 120 - 125 |
| P30 | 3-[环丙基(二氟)甲基]-N-[1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 130 - 135 |
| P31 | 3-[环丙基(二氟)甲基]-N-[1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 130 - 135 |
| P32 | 3-(1-氟基环丙基)-N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 100 - 105 |

[0951]

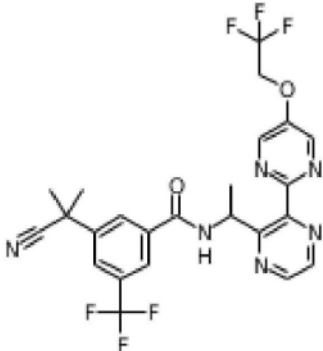
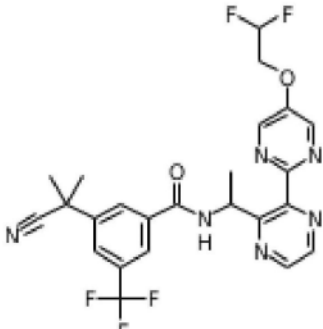
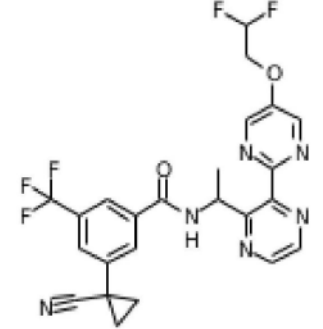
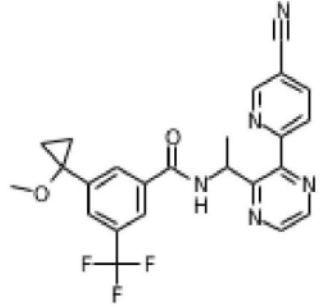
| | | | | | |
|-----|--|---|--|--|-----------|
| P33 | 3-(1-氟基环丙基)-N-[1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 130 - 135 |
| P34 | 2-(1-氟基环丙基)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺 |  | | | 68 - 72 |
| P35 | 2-环丙基-N-[1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺 |  | | | 132 - 135 |
| P36 | 2-(1-氟基环丙基)-N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺 |  | | | 70 - 75 |

[0952]

| | | | | | |
|-----|--|--|--|--|-----------|
| P37 | 3-环丙基-N-[1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 54 - 58 |
| P38 | N-[1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-3-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)环丙基]苯甲酰胺 |  | | | 115 - 120 |
| P39 | 3-[环丙基(二氟)甲基]-N-[1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 118 - 123 |
| P40 | 2-(1-氰基环丙基)-N-[1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺 |  | | | 58 - 63 |
| P41 | 3-环丙基-N-[1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 90 - 95 |

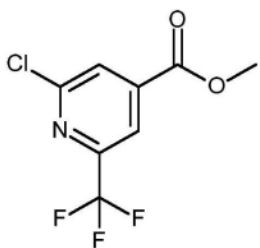
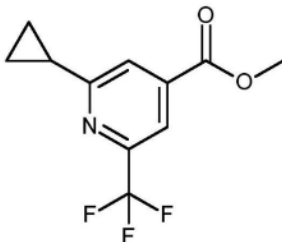
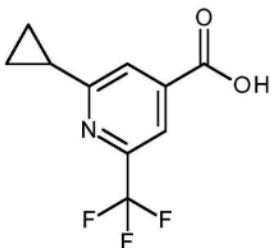
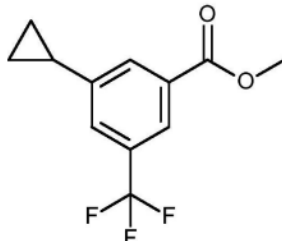
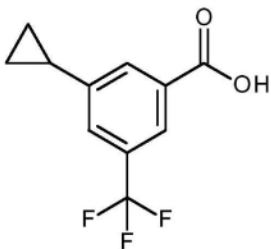
| | | | | | | |
|-----|--|--|------|-------|---|-----------|
| P42 | N-[(1S)-1-[3-(5-氟基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-3-[环丙基(二氟甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | 1.13 | 488.0 | 1 | |
| P43 | N-[(1S)-1-[3-(5-氟基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-3-[环丙基(二氟甲基)-5-(三氟甲基)-N-(环丙基甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | 1.21 | 542.6 | 1 | |
| P44 | 3-(1-氟基环丙基)-N-[1-[3-(5-氟基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-5-(二氟甲氧基)苯甲酰胺 |  | | | | 140 - 150 |
| P45 | 3-(1-氟基环丙基)-N-[1-[3-(5-氟基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺 |  | | | | 160 - 170 |
| P46 | N-[1-[3-(5-氟基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-3-(1-甲氧基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | | 140 - 150 |

[0953]

| | | | | | |
|-----|---|--|--|--|-----------|
| P47 | 3-(1-氟基-1-甲基-乙基)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 170 - 175 |
| P48 | 3-(1-氟基-1-甲基-乙基)-N-[1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 145 - 148 |
| P49 | 3-(1-氟基环丙基)-N-[1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 65 - 70 |
| P50 | N-[1-[3-(5-氟基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]-3-(1-甲氧基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 |  | | | 140 - 150 |

[0955] 表I:中间体的表

[0956]

| 索引 | IUPAC 名称 | 结构 | RT (min) | m/z (测量的) | 方法 | NMR |
|----|-------------------------|---|----------|------------------------|----|-----|
| I1 | 2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯 |  | | | | 1) |
| I2 | 2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯 |  | 1.12 | 246 [M+H] ⁺ | 1 | |
| I3 | 2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸 |  | 0.94 | 232 [M+H] ⁺ | 1 | |
| I4 | 3-环丙基-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 |  | | | | 2) |
| I5 | 3-环丙基-5-(三氟甲基)苯甲酸 |  | 0.99 | 229 [M-H] ⁻ | 1 | |

| 索引 | IUPAC 名称 | 结构 | RT (min) | m/z (测量的) | 方法 | NMR |
|----|-------------------------------|----|----------|------------------------|----|-----|
| 16 | 3-(三氟甲基)-5-乙烯基-苯甲酸甲酯 | | | | | 3) |
| 17 | 3-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)环丙基]苯甲酸甲酯 | | | | | 4) |
| 18 | 3-(三氟甲基)-5-[2-(三氟甲基)环丙基]苯甲酸 | | 1.04 | 297 [M-H] ⁻ | 1 | |
| 19 | 3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基硫烷基)苯甲酸甲酯 | | | | | 5) |

[0957]

[0958]

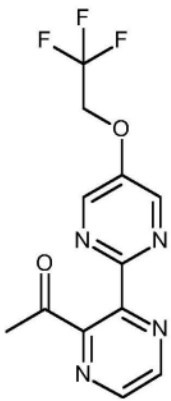
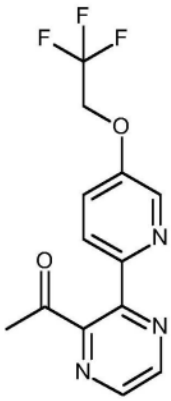
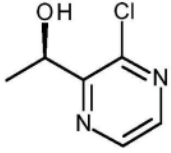
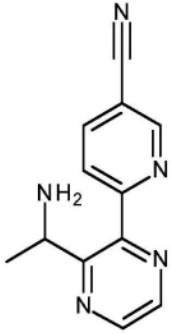
| 索引 | IUPAC 名称 | 结构 | RT (min) | m/z (测量的) | 方法 | NMR |
|-----|-----------------------------|----|----------|------------------------|----|-----|
| I10 | 3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯甲酸甲酯 | | | | | 6) |
| I11 | 3-(三氟甲基)-5-(三氟甲基磺酰基)苯甲酸 | | | | | 7) |
| I12 | 3-(环丙烷羰基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 | | | | | 8) |
| I13 | 3-(环丙基(二氟)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 | | | | | 9) |
| I14 | 3-(环丙基(二氟)甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸 | | 1.03 | 279 [M-H] ⁻ | 1 | |

[0959]

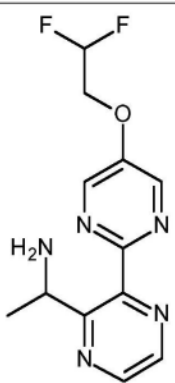
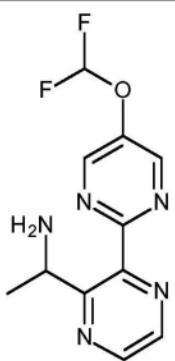
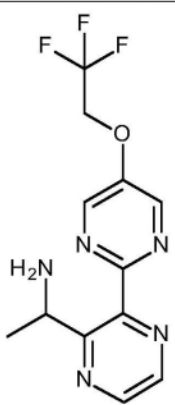
| 索引 | IUPAC 名称 | 结构 | RT (min) | m/z (测量的) | 方法 | NMR |
|-----|--|----|----------|------------------------|----|-----|
| I15 | 2-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代-乙基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯 | | 1.01 | 317 [M+H] ⁺ | 1 | |
| I16 | 2-(氰基甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸甲酯 | | | | | 10) |
| I17 | 2-(1-氰基环丙基)-6-(三氟甲基)吡啶-4-甲酸 | | 0.89 | 255 [M-H] ⁻ | 1 | |
| I18 | 3-(氰基甲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 | | | | | 11) |
| I19 | 3-(1-氰基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 | | | | | 12) |

[0960]

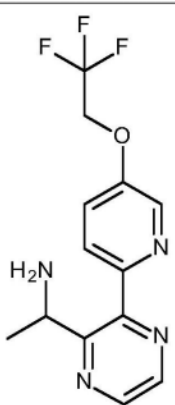
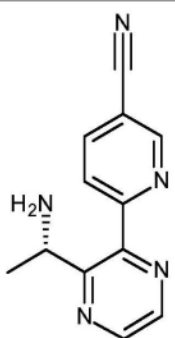
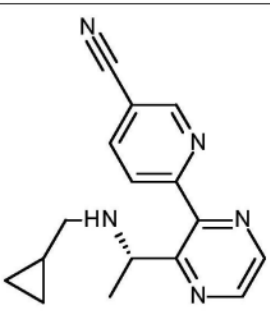
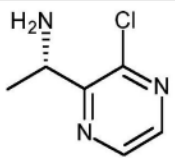
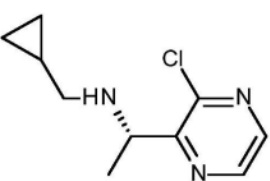
| 索引 | IUPAC 名称 | 结构 | RT (min) | m/z (测量的) | 方法 | NMR |
|-----|-------------------------------------|----|----------|-----------|----|-----|
| I20 | 3-(1-氰基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酸 | | | | | 13) |
| I21 | 6-(3-乙酰基吡嗪-2-基)吡啶-3-甲腈 | | 0.73 | 225.1 | 1 | |
| I22 | 1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙酮 | | | | | 14) |
| I23 | 1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙酮 | | | | | 15) |

| 索引 | IUPAC 名称 | 结构 | RT (min) | m/z (测量的) | 方法 | NMR |
|-----|---------------------------------------|---|----------|-------------------------------|----|-----|
| I24 | 1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙酮 |  | | 299.1 [M+H] ⁺ | | |
| I25 | 1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙酮 |  | | | | 16) |
| I26 | (1R)-1-(3-氯吡嗪-2-基)乙醇 |  | 0.40 | 159/160 [M+H] ⁺ | 1 | |
| I27 | 6-[3-(1-氨基乙基)吡嗪-2-基]吡啶-3-甲腈 |  | | | | 17) |

[0961]

| 索引 | IUPAC 名称 | 结构 | RT (min) | m/z (测量的) | 方法 | NMR |
|-----|---------------------------------------|---|----------|-----------|----|-----|
| I28 | 1-[3-[5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙胺 |  | | | | 18) |
| I29 | 1-[3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙胺 |  | | | | 19) |
| I30 | 1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]吡嗪-2-基]乙胺 |  | | | | 20) |

[0962]

| 索引 | IUPAC 名称 | 结构 | RT (min) | m/z (测量的) | 方法 | NMR |
|-----|---|---|----------|------------------------|----|-----|
| I31 | 1-[3-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]吡嗪-2-基]乙胺 |  | | | | 21) |
| I32 | 6-[3-[(1S)-1-氨基乙基]吡嗪-2-基]吡啶-3-甲腈 |  | 0.28 | 226[M+H] ⁺ | 1 | |
| I33 | 6-[3-[(1S)-1-(环丙基甲基氨基)乙基]吡嗪-2-基]吡啶-3-甲腈 |  | | | | 22) |
| I34 | (1S)-1-(3-氯吡嗪-2-基)乙胺 |  | 0.17 | 158 [M+H] ⁺ | 1 | |
| I35 | (1S)-1-(3-氯吡嗪-2-基)-N-(环丙基甲基)乙胺 |  | 0.26 | 212 [M+H] ⁺ | 1 | |

[0963]

[0964]

| 索引 | IUPAC 名称 | 结构 | RT (min) | m/z (测量的) | 方法 | NMR |
|-----|--|----|----------|-------------------------------------|----|-----|
| I36 | N-[(1S)-1-[3-(5-氨基-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯 | | | | | 23) |
| I37 | N-[(1S)-1-[6-氨基-3-(5-溴-2-吡啶基)吡嗪-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯 | | 0.99 | 394/396 [M+H] ⁺ (溴模式) | 1 | |
| I38 | 3-(1-甲氧基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 | | | | | 24) |
| I39 | 3-(1-甲氧基环丙基)-5-(三氟甲基)苯甲酸 | | | | | 25) |

[0965]

| 索引 | IUPAC 名称 | 结构 | RT (min) | m/z (测量的) | 方法 | NMR |
|-----|----------------------------|----|----------|-----------|----|-----|
| I40 | 1-溴-3-(1-甲氧基环丙基)-5-(三氟甲基)苯 | | | | | 26) |

[0966] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm: 4.04 (s, 3H) 8.11 (s, 1H) 8.17 (d, J=1.10Hz, 1H)。[0967] ²H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm: 0.76-0.85 (m, 2H) 1.06-1.15 (m, 2H) 2.03 (tt, J₁=

8.39Hz, $J_2=5.00\text{Hz}$, 1H 3.96(s, 3H) 7.52(s, 1H) 7.91(s, 1H) 8.08(d, $J=0.73\text{Hz}$, 1H)。

[0968] ^{19}F NMR (377MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} : -62.75(s, 3F)。

[0969] ^3H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} : 3.98(s, 3H) 5.47(d, $J=11.00\text{Hz}$, 1H) 5.93(d, $J=17.61\text{Hz}$, 1H) 6.79(dd, $J_1=17.42\text{Hz}$, $J_2=10.82\text{Hz}$, 1H) 7.82(s, 1H) 8.19(s, 1H) 8.24-8.29(m, 1H)。

[0970] ^4H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} : 1.25-1.34(m, 1H) 1.48-1.55(m, 1H) 1.88-2.00(m, 1H) 2.46-2.53(m, 1H) 3.98(s, 3H) 7.60(s, 1H) 7.98(s, 1H) 8.19(s, 1H)。

[0971] ^5H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} : 4.02(s, 3H), 8.11(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.53(s, 1H)。

[0972] ^6H NMR (400MHz, 氯仿) δ_{ppm} 4.07(s, 3H) 8.43-8.51(m, 1H) 8.70-8.80(m, 1H) 8.84-8.91(m, 1H)。

[0973] ^{19}F NMR (377MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} : -77.49(s, 3F) -62.96(s, 3F)

[0974] ^7H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d6) δ_{ppm} : 8.68(s, 2H) 8.71-8.76(m, 1H) 13.33-15.22(m, 1H)。

[0975] ^8H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} : 1.16-1.22(m, 2H) 1.35(quin, $J=3.76\text{Hz}$, 2H) 2.74(tt, $J_1=7.84\text{Hz}$, $J_2=4.45\text{Hz}$, 1H) 4.02(s, 3H) 8.45(d, $J=0.73\text{Hz}$, 1H) 8.51(d, $J=0.73\text{Hz}$, 1H) 8.86(s, 1H)。

[0976] ^9H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} : 0.73-0.79(m, 2H) 0.82-0.89(m, 2H) 1.47-1.60(m, 1H) 8.00(d, $J=0.73\text{Hz}$, 1H) 8.39(s, 1H) 8.42(s, 1H)。

[0977] ^{19}F NMR (377MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} : -98.40(s, 3F) -62.81(s, 2F)。

[0978] ^{10}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} : 4.05(s, 3H) 4.13(s, 2H) 8.24(s, 1H) 8.26(s, 1H)。

[0979] ^{11}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} : 8.30(1H, s), 8.23(1H, s), 7.81(1H, s), 3.99(3H, s), 3.90(2H, s)。

[0980] ^{12}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} : 8.23(1H, s), 8.09(1H, s), 7.79(1H, s), 3.98(3H, s), 1.84-1.92(2H, m), 1.47-1.57(m, 2H)。

[0981] ^{13}H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} : 8.60-9.90(1H, br s), 8.29(1H, s), 8.15(1H, s), 7.84(1H, s), 1.84-1.93(2H, m), 1.50-1.60(2H, m)

[0982] ^{14}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ_{ppm} : 8.90(s, 1H), 8.70-8.90(m, 3H), 6.48(t, 1H), 4.63(td, 2H), 2.62(s, 3H)。

[0983] ^{15}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ_{ppm} : 8.80-9.00(m, 4H), 7.50(t, 1H), 2.65(s, 3H)

[0984] ^{16}H -NMR (400MHz, DMSO-d6) : δ_{ppm} 8.85(d, 1H), 8.70(m, 1H), 8.45(s, 1H), 8.25(d, 1H), 7.75(d, 1H), 5(q, 2H), 2.6(s, 3H)。

[0985] ^{17}H -NMR (400MHz, DMSO-d6) : δ_{ppm} 9.22(s, 1H), 8.85-8.95(m, 2H), 8.50-8.60(m, 1H), 8.30-8.40(m, 1H) 7.80-8.10(br. s, 2H), 5.25-5.35(m, 1H), 1.52(d, 3H)

[0986] ^{18}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ_{ppm} : 8.80-9.00(m, 4H), 6.50(tt, 1H), 4.90(m, 1H), 4.78(td, 2H), 1.45(d, 3H)

[0987] ^{19}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ_{ppm} : 8.80-9.10(m, 4H), 7.51(t, 1H), 4.88(m, 1H), 1.50(d, 3H)

[0988] ^{20}H -NMR (400MHz, DMSO-d6) : δ_{ppm} : 8.95(s, 2H), 8.60-9.00(m, 2H), 7.8-8.30(br

s, 2H), 5.08-5.20(m, 2H), 4.95-5.05(m, 1H), 1.5(m, 3H)

[0989] $^{21}\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆): δppm : 8.8(s, 2H), 8.65(d, 1H), 8.15(d, 1H), 7.8(m, 1H), 7.45(br s, 2H), 7.25(m, 1H), 7.15(m, 1H), 5.2(br s, 1H), 5(q, 2H), 1.5(m, 3H)

[0990] $^{22}\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δppm -0.05(dd, 2H) 0.39(td, 2H) 0.81-0.94(m, 1H) 1.50(d, 3H) 1.98(dd, 1H) 2.44(dd, 1H) 2.49-2.89(m, 1H) 4.73(q, 1H) 8.11-8.18(m, 1H) 8.20-8.27(m, 1H) 8.57(d, 1H) 8.69(d, 1H) 9.00(dd, 1H)

[0991] $^{23}\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.38(br s, 9H), 1.55(d, 3H), 5.66-5.78(m, 2H), 8.11(dd, 1H), 8.30(d, 1H), 8.59(d, 1H), 8.63(d, 1H), 8.93-9.04(m, 1H)

[0992] $^{24}\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δppm : 13.4-13.7(br. s, 1H), 8.00-8.10(m, 2H), 7.72(s, 1H), 3.19(s, 3H), 1.25-1.35(m, 2H), 1.08-1.15(m, 2H)。

[0993] $^{25}\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δppm : 8.17(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.78(s, 1H), 3.95(s, 3H), 3.25(s, 3H), 1.30(t, 2H), 1.05(t, 2H)。

[0994] $^{26}\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d) δppm : 7.82(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.55(s, 1H), 3.27(s, 3H), 1.20-1.28(m, 2H), 1.09-1.18(m, 2H)。

[0995] 通过添加其他杀昆虫、杀螨和/或杀真菌活性的成分, 根据本发明的组合物的活性可以显著地加宽, 并且适合于普遍情况。具有式I的化合物与其他杀昆虫、杀螨和/或杀真菌活性的成分的混合物还可以具有另外的出人意料的优点, 这些优点还可以在更宽的意义上描述为协同活性。例如, 植物的更好的耐受性、降低的植物毒性、昆虫可以在它们的不同发育阶段得到控制、或者在它们的生产期间(例如, 在研磨或者混合期间, 在它们的储存期间或它们的使用期间)的更好的行为。

[0996] 在这里, 适合添加的活性成分是例如以下类别的活性成分的代表: 有机磷化合物、硝基苯酚衍生物、硫脲、保幼激素、甲脒、二苯甲酮衍生物、脲类、吡咯衍生物、氨基甲酸酯、拟除虫菊酯、氯化烃、酰基脲、吡啶基亚甲基氨基衍生物、大环内酯类、新烟碱以及苏云金芽孢杆菌制剂。

[0997] 具有式I的化合物与活性成分的以下混合物是优选的(其中缩写“TX”意指“选自表A-1至A-27、B-1至B-27、C-1至C-27、D-1至D-27和E-1至E-27、以及表P中所定义的化合物的一种化合物”):

[0998] 辅助剂, 该辅助剂选自由以下组成的物质组: 石油(别名)(628)+TX,

[0999] 昆虫控制活性物质, 该昆虫控制活性物质选自阿维菌素+TX、灭螨醌+TX、啉虫脒+TX、乙酰虫脒+TX、氟丙菊酯+TX、Acynonapyr+TX、双丙环虫酯+TX、阿福拉纳+TX、棉铃威+TX、丙烯除虫菊酯+TX、顺式氯氰菊酯+TX、甲体氯氰菊酯+TX、磺胺螨酯+TX、灭害威+TX、三唑锡+TX、杀虫磺+TX、苯螨特+TX、Benzpyrimoxan+TX、 β -氟氯氰菊酯+TX、 β -氯氰菊酯+TX、联苯肼酯+TX、联苯菊酯+TX、乐杀螨+TX、生物烯丙菊酯+TX、生物烯丙菊酯S)-环戊基异构体+TX、生物苜蓿菊酯+TX、双三氟虫脒+TX、溴虫氟苯双酰胺(Broflanilide)+TX、溴氟菊酯+TX、溴硫磷-乙基+TX、噻嗪酮+TX、丁酮威+TX、硫线磷+TX、西维因+TX、丁硫克百威+TX、巴丹+TX、CAS号: 1472050-04-6+TX、CAS号: 1632218-00-8+TX、CAS号: 1808115-49-2+TX、CAS号: 2032403-97-5+TX、CAS号: 2044701-44-0+TX、CAS号: 2128706-05-6+TX、CAS号: 2249718-27-0+TX、氯虫苯甲酰胺+TX、氯丹+TX、溴虫脒+TX、氯炔丙菊酯+TX、环虫酰肼+TX、克仑吡林+TX、除线威+TX、噻虫胺+TX、2-氯苯基N-甲基氨基甲酸酯(CPMC)+TX、苯腈磷+TX、溴氰虫酰胺+TX、环溴虫

酰胺+TX、Cyclobutrifluram+TX、拟除虫菊酯+TX、环氧虫啉+TX、环氧虫啉+TX、腈吡螨酯+TX、乙唑螨腈 (Cyetpyrafen或Etpyrafen)+TX、丁氟螨酯+TX、氟氯氰菊酯+TX、氯氟氰虫酰胺 (Cyhalodiamide)+TX、三氟氯氰菊酯+TX、氯氰菊酯+TX、苯氰菊酯+TX、灭蝇胺+TX、溴氰菊酯+TX、杀螨隆+TX、氯亚胺硫磷+TX、二溴磷 (Dibrom)+TX、Dicloromezotiaz+TX、氟螨嗪+TX、除虫脲+TX、dimpropridaz+TX、二活菌素+TX、敌螨普+TX、呋虫胺+TX、蔬果磷+TX、埃玛菌素+TX、右旋烯炔菊酯+TX、 ϵ -momfluorothrin+TX、 ϵ -甲氧苄氟菊酯+TX、高氰戊菊酯+TX、乙硫磷+TX、乙虫腈+TX、醚菊酯+TX、乙螨唑+TX、伐灭磷+TX、啮螨醚+TX、五氟苯菊酯+TX、杀螟硫磷+TX、仲丁威+TX、苯硫威+TX、苯氧威+TX、甲氰菊酯+TX、唑螨酯 (Fenpyroximate)+TX、丰索磷+TX、倍硫磷+TX、叶塞灵+TX、氰戊菊酯+TX、氟虫腈+TX、氟麦托醌 (Flometoquin)+TX、氟啉虫酰胺+TX、啮螨酯+TX、Fluazaindolizine+TX、啉胝脲+TX、氟虫双酰胺+TX、氟螨嗪+TX、Flucitrinate+TX、氟螨脲+TX、氟氰戊菊酯+TX、氟噻虫砒+TX、啮虫胺+TX、三氟醚菊酯+TX、丁烯氟虫腈+TX、Fluhexafon+TX、氟氯苯菊酯+TX、氟吡菌酰胺+TX、Flupentiofenox+TX、氟吡呋喃酮+TX、Flupyrimin+TX、氟雷拉纳 (Fluralaner)+TX、氟胺氰菊酯+TX、Fluxametamide+TX、噻唑膦+TX、 γ -三氟氯氰菊酯+TX、GossyplureTM+TX、戊吡虫脲+TX、氯虫酰胺+TX、氯虫酰胺+TX、苜螨醚 (Halofenprox)+TX、Heptafluthrin+TX、噻螨酮+TX、氟蚁腠+TX、咪唑环磷 (Imicyafos)+TX、吡虫啉+TX、炔咪菊酯+TX、茚虫威+TX、碘甲烷+TX、异菌脲+TX、Isocycloseram+TX、异拌磷+TX、伊维菌素+TX、 κ -联苯菊酯+TX、 κ -七氟菊酯+TX、 λ -三氟氯氰菊酯+TX、雷皮菌素+TX、氯芬奴隆+TX、氰氟虫脲+TX、四聚乙醛+TX、威百亩+TX、灭多虫+TX、甲氧虫酰胺+TX、甲氧苄氟菊酯+TX、速灭威+TX、自克威+TX、灭螨菌素+TX、Momfluorothrin+TX、灭绦灵+TX、烯啉虫胺+TX、硝虫噻嗪+TX、氧乐果+TX、杀线威+TX、Oxazosufyl+TX、对硫磷-乙基+TX、苄氯菊酯+TX、苯醚菊酯+TX、磷虫威+TX、胡椒基丁醚+TX、抗蚜威+TX、啮啉磷-乙基+TX、多角体病毒+TX、炔丙菊酯+TX、丙溴磷+TX、丙溴磷+TX、丙氟菊酯+TX、克螨特+TX、胺丙畏+TX、残杀威+TX、丙硫磷+TX、丙苯炔菊酯 (Protrifenbutate)+TX、吡氟丁酰胺 (Pyflubumide)+TX、吡蚜酮+TX、吡啉硫磷+TX、啉吡啉虫胺 (Pyrafluprole)+TX、啉啉灵+TX、啉虫丙醚+TX、氟虫吡啉 (Pyrifluquinazon)+TX、啮螨醚+TX、Pirimostrobin+TX、吡啉虫啉 (pyriprole)+TX、蚊蝇醚+TX、苄呋菊酯+TX、Sarolaner+TX、司拉克丁+TX、氟硅菊酯+TX、乙基多杀菌素+TX、多杀菌素+TX、螺螨酯+TX、螺甲螨酯+TX、Spiropidion+TX、螺虫乙酯+TX、砒虫啉+TX、虫酰胺+TX、吡啉胺+TX、丁基啉啉磷 (Tebupirimiphos)+TX、七氟菊酯+TX、双硫磷+TX、Tetrachloraniliprole+TX、四氯杀螨砒 (Tetradiphon)+TX、胺菊酯+TX、四氟醚菊酯+TX、杀螨素+TX、氟氰虫酰胺+TX、 θ -氯氰菊酯+TX、噻虫啉+TX、噻虫嗪+TX、杀虫环+TX、硫双威+TX、久效威+TX、甲基乙拌磷+TX、杀虫单+TX、Tioxazafen+TX、啉虫酰胺+TX、毒杀芬+TX、四溴菊酯+TX、四氟苯菊酯+TX、啉蚜威+TX、三唑磷+TX、敌百虫+TX、毒壤磷+TX、敌百虫+TX、三氟苯啉啉 (Triflumezopyrim)+TX、Tyclopyrazoflor+TX、 ζ -氯氰菊酯+TX、海藻提取物和衍生自糖酰的发酵产物+TX、海藻提取物和衍生自糖酰的发酵产物 (包含脲+TX、氨基酸+TX、钾和钼以及EDTA螯合锰+TX、) 海藻提取物和发酵的植物产物+TX、海藻提取物和发酵的植物产物 (包含植物激素+TX、维生素+TX、EDTA螯合铜+TX、锌+TX、以及铁+TX)、印楝素+TX、芽胞杆菌属鮎泽 (Bacillus aizawai)+TX、蚀几丁质芽胞杆菌 (Bacillus chitinosporus) AQ746 (NRRL登记号B-21 618)+TX、坚强芽胞杆菌+TX、芽胞杆菌属库尔斯塔克 (kurstaki)+TX、蕈状芽胞杆菌AQ726 (NRRL登记号B-21664)+TX、短小芽胞杆菌 (NRRL登记号B-30087)+TX、短小

芽孢杆菌AQ717 (NRRL登记号B-21662)+TX、芽孢杆菌属物种AQ178 (ATCC登记号53522)+TX、芽孢杆菌属物种AQ175 (ATCC登记号55608)+TX、芽孢杆菌属物种AQ177 (ATCC登记号55609)+TX、未指明的枯草芽孢杆菌+TX、枯草芽孢杆菌AQ153 (ATCC登记号55614)+TX、枯草芽孢杆菌AQ30002 (NRRL登记号B-50421)+TX、枯草芽孢杆菌AQ30004 (NRRL登记号B-50455)+TX、枯草芽孢杆菌AQ713 (NRRL登记号B-21661)+TX、枯草芽孢杆菌AQ743 (NRRL登记号B-21665)+TX、苏云金芽孢杆菌AQ52 (NRRL登记号B-21619)+TX、苏云金芽孢杆菌BD#32 (NRRL登记号B-21530)+TX、苏云金芽孢杆菌库尔斯塔克亚种BMP 123+TX、球孢白僵菌+TX、D-柠檬烯+TX、颗粒体病毒+TX、康壮素 (Harpin)+TX、棉铃虫核型多角体病毒+TX、谷实夜蛾核型多角体病毒+TX、烟芽夜蛾核型多角体病毒+TX、澳洲棉铃虫核型多角体病毒+TX、绿僵菌属物种+TX、*Muscodor albus* 620 (NRRL登记号30547)+TX、*Muscodor roseus* A3-5 (NRRL登记号30548)+TX、基于印楝树的产品+TX、玫烟色拟青霉+TX、淡紫色拟青霉+TX、拟斯扎瓦巴氏杆菌+TX、穿刺巴氏杆菌+TX、分支巴氏杆菌+TX、索雷巴氏杆菌 (*Pasteuria thornei*)+TX、巴氏杆菌+TX、对-伞花炔+TX、小菜蛾颗粒体病毒+TX、小菜蛾核型多角体病毒+TX、多角体病毒+TX、除虫菊+TX、QRD 420 (类萜共混物)+TX、QRD 452 (类萜共混物)+TX、QRD 460 (类萜共混物)+TX、皂树+TX、球状红球菌AQ719 (NRRL登记号B-21663)+TX、草地贪夜蛾核型多角体病毒+TX、鲜黄链霉菌 (NRRL登记号30232)+TX、链霉菌属物种 (NRRL登记号B-30145)+TX、类萜共混物+TX、以及轮枝孢属物种,

[1000] 杀藻剂,该杀藻剂选自由以下组成的物质组:百杀辛 (bethoxazin) [CCN]+TX、二辛酸铜 (IUPAC名称) (170)+TX、硫酸铜 (172)+TX、cybutryne [CCN]+TX、二氯萘醌 (1052)+TX、双氯酚 (232)+TX、茵多酸 (295)+TX、三苯锡 (347)+TX、熟石灰 [CCN]+TX、代森钠 (566)+TX、灭藻醌 (quinoclamine) (714)+TX、醌萘胺 (quinonamid) (1379)+TX、西玛津 (730)+TX、三苯基乙酸锡 (IUPAC名称) (347) 以及三苯基氢氧化锡 (IUPAC名称) (347)+TX,

[1001] 驱蠕虫剂,该驱蠕虫剂选自由以下组成的物质组:阿维菌素 (1)+TX、克芦磷酯 (1011)+TX、Cyclobutryfluram+TX、多拉克汀 (别名) [CCN]+TX、埃玛菌素 (291)+TX、埃玛菌素苯甲酸酯 (291)+TX、依立诺克丁 (别名) [CCN]+TX、伊维菌素 (别名) [CCN]+TX、米尔贝肟 (milbemycin oxime) (别名) [CCN]+TX、莫昔克丁 (别名) [CCN]+TX、啶嗪 [CCN]+TX、司拉克丁 (别名) [CCN]+TX、多杀菌素 (737) 以及托布津 (1435)+TX,

[1002] 杀鸟剂,该杀鸟剂选自由以下组成的物质组:氯醛糖 (127)+TX、异狄氏剂 (1122)+TX、倍硫磷 (346)+TX、吡啶-4-胺 (IUPAC名称) (23) 以及土的宁 (745)+TX,

[1003] 杀细菌剂,该杀细菌剂选自由以下组成的物质组:1-羟基-1H-吡啶-2-硫酮 (IUPAC名称) (1222)+TX、4-(喹啉啉-2-基氨基) 苯磺酰胺 (IUPAC名称) (748)+TX、8-羟基喹啉硫酸盐 (446)+TX、溴硝醇 (97)+TX、二辛酸铜 (IUPAC名称) (170)+TX、氢氧化铜 (IUPAC名称) (169)+TX、甲酚 [CCN]+TX、双氯酚 (232)+TX、双吡硫翁 (1105)+TX、多地辛 (1112)+TX、敌磺钠 (fenaminosulf) (1144)+TX、甲醛 (404)+TX、汞加芬 (别名) [CCN]+TX、春雷霉素 (483)+TX、春雷霉素盐酸盐水合物 (483)+TX、二(二甲基二硫代氨基甲酸) 镍 (IUPAC名称) (1308)+TX、三氯甲基吡啶 (580)+TX、辛噻酮 (590)+TX、奥索利酸 (606)+TX、土霉素 (611)+TX、羟基喹啉硫酸钾 (446)+TX、噻菌灵 (658)+TX、链霉素 (744)+TX、链霉素倍半硫酸盐 (744)+TX、叶枯酞 (766)+TX、以及硫柳汞 (别名) [CCN]+TX,

[1004] 生物剂,该生物剂选自由以下组成的物质组:棉褐带卷蛾GV (别名) (12)+TX、放射

形土壤杆菌(别名)(13)+TX、钝绥螨属物种(*Amblyseius* spp.) (别名)(19)+TX、芹菜夜蛾NPV(别名)(28)+TX、原樱翅缨小蜂(*Anagrus atomus*) (别名)(29)+TX、短距蚜小蜂(*Aphelinus abdominalis*) (别名)(33)+TX、棉蚜寄生蜂(*Aphidius colemani*) (别名)(34)+TX、食蚜瘿蚊(*Aphidoletes aphidimyza*) (别名)(35)+TX、苜蓿银纹夜蛾NPV(别名)(38)+TX、坚强芽孢杆菌(别名)(48)+TX、球形芽孢杆菌(*Bacillus sphaericus* Neide) (学名)(49)+TX、苏云金芽孢杆菌(*Bacillus thuringiensis* Berliner) (学名)(51)+TX、苏云金芽孢杆菌鮎泽亚种(subsp.*aizawai*) (学名)(51)+TX、苏云金芽孢杆菌以色列亚种(subsp.*israelensis*) (学名)(51)+TX、苏云金芽孢杆菌日本亚种(subsp.*japonensis*) (学名)(51)+TX、苏云金芽孢杆菌库尔斯塔克亚种(学名)(51)+TX、苏云金芽孢杆菌拟步行甲亚种(subsp.*tenebrionis*) (学名)(51)+TX、球孢白僵菌(*Beauveria bassiana*) (别名)(53)+TX、布氏白僵菌(*Beauveria brongniartii*) (别名)(54)+TX、普通草蛉(*Chrysoperla carnea*) (别名)(151)+TX、孟氏隐唇瓢虫(*Cryptolaemus montrouzieri*) (别名)(178)+TX、苹果蠹蛾GV(别名)(191)+TX、西伯利亚离颚茧蜂(*Dacnusa sibirica*) (别名)(212)+TX、豌豆潜叶蝇姬小蜂(*Diglyphus isaea*) (别名)(254)+TX、丽蚜小蜂(*Encarsia formosa*) (学名)(293)+TX、桨角蚜小蜂(*Eretmocerus eremicus*) (别名)(300)+TX、谷实夜蛾NPV(别名)(431)+TX、嗜菌异小杆线虫(*Heterorhabditis bacteriophora*) 和大异小杆线虫(*H. megidis*) (别名)(433)+TX、斑长足瓢虫(*Hippodamia convergens*) (别名)(442)+TX、橘粉介壳虫寄生蜂(*Leptomastix dactylopii*) (别名)(488)+TX、盲蝽(*Macrolophus caliginosus*) (别名)(491)+TX、甘蓝夜蛾NPV(别名)(494)+TX、黄阔柄跳小蜂(*Metaphycus helvolus*) (别名)(522)+TX、黄绿绿僵菌(*Metarhizium anisopliae* var.*acridum*) (学名)(523)+TX、金龟子绿僵菌小孢变种(*Metarhizium anisopliae* var.*anisopliae*) (学名)(523)+TX、欧洲新松叶蜂(*Neodiprion sertifer*) NPV和红头新松叶蜂(*N. lecontei*) NPV(别名)(575)+TX、小花蝽属物种(别名)(596)+TX、玫烟色拟青霉(*Paecilomyces fumosoroseus*) (别名)(613)+TX、智利小植绥螨(*Phytoseiulus persimilis*) (别名)(644)+TX、甜菜夜蛾核多角体病毒(*Spodoptera exigua* multicapsid nuclear polyhedrosis virus) (学名)(741)+TX、毛蚊线虫(*Steinernema bibionis*) (别名)(742)+TX、小卷蛾斯氏线虫(*Steinernema carpocapsae*) (别名)(742)+TX、夜蛾斯氏线虫(别名)(742)+TX、格氏线虫(*Steinernema glaseri*) (别名)(742)+TX、锐比斯氏线虫(*Steinernema riobrave*) (别名)(742)+TX、*Steinernema riobrave* (别名)(742)+TX、蝼蛄斯氏线虫(*Steinernema scapterisci*) (别名)(742)+TX、斯氏线虫属物种(*Steinernema* spp.) (别名)(742)+TX、赤眼蜂属物种(别名)(826)+TX、西方盲走螨(*Typhlodromus occidentalis*) (别名)(844)以及蜡蚧轮枝菌(*Verticillium lecanii*) (别名)(848)+TX,

[1005] 土壤消毒剂,该土壤消毒剂选自由以下组成的物质组:碘甲烷(IUPAC名称)(542)和溴甲烷(537)+TX,

[1006] 化学不育剂,该化学不育剂选自由以下组成的物质组:啉磷嗪(apholate) [CCN]+TX、双(氮丙啶)甲氨基磷硫化物(bisazir) (别名) [CCN]+TX、白消安(别名) [CCN]+TX、除虫脲(250)+TX、迪麦替夫(dimatif) (别名) [CCN]+TX、六甲蜜胺(hemel) [CCN]+TX、六甲磷(hempa) [CCN]+TX、甲基涕巴(metepa) [CCN]+TX、甲硫涕巴(methiotepa) [CCN]+TX、甲基啉磷嗪(methyl apholate) [CCN]+TX、不孕啉(morzid) [CCN]+TX、氟幼脲(penfluron) (别名)

[CCN]+TX、涕巴 (tepa) [CCN]+TX、硫代六甲磷 (thiohempa) (别名) [CCN]+TX、硫涕巴 (别名) [CCN]+TX、曲他胺 (别名) [CCN]以及尿烷亚胺 (别名) [CCN]+TX,

[1007] 昆虫信息素,该昆虫信息素选自由以下组成的物质组:(E)-癸-5-烯-1-基乙酸酯与(E)-癸-5-烯-1-醇(IUPAC名称)(222)+TX、(E)-十三碳-4-烯-1-基乙酸酯(IUPAC名称)(829)+TX、(E)-6-甲基庚-2-烯-4-醇(IUPAC名称)(541)+TX、(E,Z)-十四碳-4,10-二烯-1-基乙酸酯(IUPAC名称)(779)+TX、(Z)-十二碳-7-烯-1-基乙酸酯(IUPAC名称)(285)+TX、(Z)-十六碳-11-烯醛(IUPAC名称)(436)+TX、(Z)-十六碳-11-烯-1-基乙酸酯(IUPAC名称)(437)+TX、(Z)-十六碳-13-烯-11-炔-1-基乙酸酯(IUPAC名称)(438)+TX、(Z)-二十-13-烯-10-酮(IUPAC名称)(448)+TX、(Z)-十四碳-7-烯-1-醛(IUPAC名称)(782)+TX、(Z)-十四碳-9-烯-1-醇(IUPAC名称)(783)+TX、(Z)-十四碳-9-烯-1-基乙酸酯(IUPAC名称)(784)+TX、(7E,9Z)-十二碳-7,9-二烯-1-基乙酸酯(IUPAC名称)(283)+TX、(9Z,11E)-十四碳-9,11-二烯-1-基乙酸酯(IUPAC名称)(780)+TX、(9Z,12E)-十四碳-9,12-二烯-1-基乙酸酯(IUPAC名称)(781)+TX、14-甲基十八碳-1-烯(IUPAC名称)(545)+TX、4-甲基壬-5-醇与4-甲基壬-5-酮(IUPAC名称)(544)+TX、 α -多纹素(alpha-multistriatin)(别名)[CCN]+TX、西部松小蠹集合信息素(brevicomins)(别名)[CCN]+TX、十二碳二烯醇(codlure)(别名)[CCN]+TX、可得蒙(codlemone)(别名)(167)+TX、诱蝇酮(cuelure)(别名)(179)+TX、环氧十九烷(disparlure)(277)+TX、十二碳-8-烯-1-基乙酸酯(IUPAC名称)(286)+TX、十二碳-9-烯-1-基乙酸酯(IUPAC名称)(287)+TX、十二碳-8+TX、10-二烯-1-基乙酸酯(IUPAC名称)(284)+TX、dominicalure(别名)[CCN]+TX、4-甲基辛酸乙酯(IUPAC名称)(317)+TX、丁香酚(别名)[CCN]+TX、南部松小蠹集合信息素(frontalin)(别名)[CCN]+TX、诱虫十六酯(gossypure)(别名)(420)+TX、诱杀烯混剂(grandlure)(421)+TX、诱杀烯混剂I(别名)(421)+TX、诱杀烯混剂II(别名)(421)+TX、诱杀烯混剂III(别名)(421)+TX、诱杀烯混剂IV(别名)(421)+TX、己诱剂(hexalure)[CCN]+TX、齿小蠹二烯醇(ipsdienol)(别名)[CCN]+TX、小蠹烯醇(ipsenol)(别名)[CCN]+TX、金龟子性诱剂(japonilure)(别名)(481)+TX、三甲基二氧三环壬烷(lineatin)(别名)[CCN]+TX、litlure(别名)[CCN]+TX、粉纹夜蛾性诱剂(looplure)(别名)[CCN]+TX、诱杀酯(medlure)[CCN]+TX、megatomoic acid(别名)[CCN]+TX、诱虫醚(methyl eugenol)(别名)(540)+TX、诱虫烯(muscalure)(563)+TX、十八碳-2,13-二烯-1-基乙酸酯(IUPAC名称)(588)+TX、十八碳-3,13-二烯-1-基乙酸酯(IUPAC名称)(589)+TX、贺康彼(orfralure)(别名)[CCN]+TX、椰蛀犀金龟聚集信息素(oryctalure)(别名)(317)+TX、非乐康(ostramone)(别名)[CCN]+TX、诱虫环(siglure)[CCN]+TX、sordidin(别名)(736)+TX、食菌甲诱醇(sulcatol)(别名)[CCN]+TX、十四碳-11-烯-1-基乙酸酯(IUPAC名称)(785)+TX、地中海实蝇引诱剂(trimedlure)(839)+TX、地中海实蝇引诱剂A(别名)(839)+TX、地中海实蝇引诱剂B₁(别名)(839)+TX、地中海实蝇引诱剂B₂(别名)(839)+TX、地中海实蝇引诱剂C(别名)(839)以及trunc-call(别名)[CCN]+TX,

[1008] 昆虫驱避剂,该昆虫驱避剂选自由以下组成的物质组:2-(辛基硫代)乙醇(IUPAC名称)(591)+TX、避蚊酮(butopyronoxyl)(933)+TX、丁氧基(聚丙二醇)(936)+TX、己二酸二丁酯(IUPAC名称)(1046)+TX、邻苯二甲酸二丁酯(1047)+TX、丁二酸二丁酯(IUPAC名称)(1048)+TX、避蚊胺[CCN]+TX、驱蚊灵(dimethyl carbate)[CCN]+TX、邻苯二甲酸二甲酯[CCN]+TX、乙基己二醇(1137)+TX、己脲(hexamide)[CCN]+TX、甲喹丁(methoquin-butyl)

(1276)+TX、甲基新癸酰胺(methylneodecanamide) [CCN]+TX、草氨酸盐(oxamate) [CCN]以及派卡瑞丁(picaridin) [CCN]+TX,

[1009] 杀软体动物剂,该杀软体动物剂选自由以下组成的物质组:二(三丁基锡)氧化物(IUPAC名称)(913)+TX、溴乙酰胺[CCN]+TX、砷酸钙[CCN]+TX、除线威(cloethocarb)(999)+TX、乙酰亚砷酸铜[CCN]+TX、硫酸铜(172)+TX、三苯锡(347)+TX、磷酸铁(IUPAC名称)(352)+TX、四聚乙醛(518)+TX、灭虫威(530)+TX、氯硝柳胺(576)+TX、氯硝柳胺-乙醇胺(576)+TX、五氯酚(623)+TX、五氯苯氧化钠(623)+TX、噻螨威(tazimcarb)(1412)+TX、硫双威(799)+TX、三丁基氧化锡(913)+TX、蜗螺杀(trifenmorph)(1454)+TX、混杀威(trimethacarb)(840)+TX、三苯基乙酸锡(IUPAC名称)(347)以及三苯基氢氧化锡(IUPAC名称)(347)+TX、吡啉虫啉[394730-71-3]+TX,

[1010] 杀线虫剂,该杀线虫剂选自由以下组成的物质组:AKD-3088(化合物代码)+TX、1,2-二溴-3-氯丙烷(IUPAC/化学文摘名)(1045)+TX、1,2-二氯丙烷(IUPAC/化学文摘名)(1062)+TX、1,2-二氯丙烷与1,3-二氯丙烯(IUPAC名称)(1063)+TX、1,3-二氯丙烯(233)+TX、3,4-二氯四氢噻吩1,1-二氧化物(IUPAC/化学文摘名)(1065)+TX、3-(4-氯苯基)-5-甲基罗丹宁(IUPAC名称)(980)+TX、5-甲基-6-硫代-1,3,5-噻二嗪-3-基乙酸(IUPAC名称)(1286)+TX、6-异戊烯基氨基嘌呤(别名)(210)+TX、阿维菌素(1)+TX、乙酰虫脒[CCN]+TX、棉铃威(15)+TX、涕灭威(aldicarb)(16)+TX、涕灭砒威(aldoxycarb)(863)+TX、AZ 60541(化合物代码)+TX、苯氯噻(benclothiaz) [CCN]+TX、苯菌灵(62)+TX、丁基吡啶灵(butylpyridaben)(别名)+TX、硫线磷(cadusafos)(109)+TX、克百威(carbofuran)(118)+TX、二硫化碳(945)+TX、丁硫克百威(119)+TX、氯化苦(141)+TX、毒死蜱(145)+TX、除线威(999)+TX、Cyclobutrifluram+TX、细胞分裂素(cytokinins)(别名)(210)+TX、棉隆(216)+TX、DBCP(1045)+TX、DCIP(218)+TX、除线特(diamidafos)(1044)+TX、除线磷(dichlofenthion)(1051)+TX、二克磷(dicliphos)(别名)+TX、乐果(262)+TX、多拉克汀(别名)[CCN]+TX、埃玛菌素(291)+TX、埃玛菌素苯甲酸酯(291)+TX、依立诺克丁(别名)[CCN]+TX、灭线磷(312)+TX、二溴乙烷(316)+TX、苯线磷(fenamiphos)(326)+TX、fenpyrad(别名)+TX、丰索磷(1158)+TX、噻唑磷(fosthiazate)(408)+TX、丁硫环磷(fosthietan)(1196)+TX、糠醛(别名)[CCN]+TX、GY-81(研究代码)(423)+TX、速杀硫磷[CCN]+TX、碘甲烷(IUPAC名称)(542)+TX、异酰胺磷(isamidofos)(1230)+TX、氯唑磷(isazofos)(1231)+TX、伊维菌素(别名)[CCN]+TX、激动素(kinetin)(别名)(210)+TX、甲基减蚜磷(mecarphon)(1258)+TX、威百亩(519)+TX、威百亩钾盐(别名)(519)+TX、威百亩钠盐(519)+TX、溴甲烷(537)+TX、异硫氰酸甲酯(543)+TX、米尔贝肟(别名)[CCN]+TX、莫昔克丁(别名)[CCN]+TX、疣孢漆斑菌组合物(别名)(565)+TX、NC-184(化合物代码)+TX、杀线威(602)+TX、甲拌磷(636)+TX、磷胺(639)+TX、磷虫威(phosphocarb) [CCN]+TX、克线丹(sebufos)(别名)+TX、司拉克丁(别名)[CCN]+TX、多杀菌素(737)+TX、叔丁威(terbam)(别名)+TX、特丁磷(terbufos)(773)+TX、四氯噻吩(IUPAC/化学文摘名)(1422)+TX、thiafenox(别名)+TX、虫线磷(thionazin)(1434)+TX、三唑磷(triazophos)(820)+TX、唑呀威(triazuron)(别名)+TX、二甲苯酚[CCN]+TX、YI-5302(化合物代码)和玉米素(别名)(210)+TX、氟噻虫砒(fluensulfone) [318290-98-1]+TX、氟吡菌酰胺+TX,

[1011] 硝化抑制剂,该硝化抑制剂选自由以下组成的物质组:乙基黄原酸钾[CCN]和氯啉

(nitrapyrin) (580)+TX,

[1012] 植物激活剂,该植物激活剂选自由以下组成的物质组:阿拉酸式苯(acibenzolar) (6)+TX、阿拉酸式苯-S-甲基(6)+TX、噻菌灵(658)以及大虎杖(*Reynoutria sachalinensis*)提取物(别名)(720)+TX,

[1013] 杀鼠剂,该杀鼠剂选自由以下组成的物质组:2-异戊酰茛满-1,3-二酮(IUPAC名称)(1246)+TX、4-(喹啉-2-基氨基)苯磺酰胺(IUPAC名称)(748)+TX、 α -氯代醇[CCN]+TX、磷化铝(640)+TX、安妥(880)+TX、三氧化二砷(882)+TX、碳酸钡(891)+TX、双鼠脲(912)+TX、溴鼠隆(89)+TX、溴敌隆(91)+TX、溴鼠胺(92)+TX、氰化钙(444)+TX、氯醛糖(127)+TX、氯鼠酮(140)+TX、胆钙化醇(别名)(850)+TX、氯灭鼠灵(1004)+TX、克灭鼠(1005)+TX、杀鼠萘(175)+TX、杀鼠嘧啶(1009)+TX、鼠得克(246)+TX、噻鼠灵(249)+TX、敌鼠(273)+TX、钙化醇(301)+TX、氟鼠灵(357)+TX、氟乙酰胺(379)+TX、氟鼠啶(1183)+TX、氟鼠啶盐酸盐(1183)+TX、 γ -HCH(430)+TX、HCH(430)+TX、氰化氢(444)+TX、碘甲烷(IUPAC名称)(542)+TX、林旦(430)+TX、磷化镁(IUPAC名称)(640)+TX、溴甲烷(537)+TX、鼠特灵(1318)+TX、毒鼠磷(1336)+TX、磷化氢(IUPAC名称)(640)+TX、磷[CCN]+TX、杀鼠酮(1341)+TX、亚砷酸钾[CCN]+TX、灭鼠优(1371)+TX、海葱糖苷(1390)+TX、亚砷酸钠[CCN]+TX、氰化钠(444)+TX、氟乙酸钠(735)+TX、士的宁(745)+TX、硫酸铊[CCN]+TX、杀鼠灵(851)以及磷化锌(640)+TX,

[1014] 增效剂,该增效剂选自由以下组成的物质组:2-(2-丁氧基乙氧基)乙基胡椒酸酯(IUPAC名称)(934)+TX、5-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-3-己基环己-2-烯酮(IUPAC名称)(903)+TX、具有橙花叔醇的法呢醇(别名)(324)+TX、MB-599(研究代码)(498)+TX、MGK 264(研究代码)(296)+TX、胡椒基丁醚(649)+TX、增效醛(piprotal)(1343)+TX、丙基异构体(1358)+TX、S421(研究代码)(724)+TX、增效散(sesamex)(1393)+TX、芝麻林素(sesamol)(1394)以及亚砷(1406)+TX,

[1015] 动物驱避剂,该动物驱避剂选自由以下组成的物质组:蒽醌(32)+TX、氯醛糖(127)+TX、环烷酸铜[CCN]+TX、王铜(171)+TX、二嗪磷(227)+TX、二环戊二烯(化学名称)(1069)+TX、双胍辛盐(guazatine)(422)+TX、双胍辛乙酸盐(422)+TX、灭虫威(530)+TX、吡啶-4-胺(IUPAC名称)(23)+TX、塞仑(804)+TX、混杀威(840)+TX、环烷酸锌[CCN]以及福美锌(856)+TX,

[1016] 杀病毒剂,该杀病毒剂选自由以下组成的物质组:衣马宁(别名)[CCN]和利巴韦林(别名)[CCN]+TX,

[1017] 创伤保护剂,该创伤保护剂选自由以下组成的物质组:氧化汞(512)+TX、辛噻酮(octhilinone)(590)以及甲基托布津(802)+TX,

[1018] 生物活性物质,该生物活性物质选自由以下组成的物质组:1,1-双(4-氯-苯基)-2-乙氧基乙醇+TX、2,4-二氯苯基苯磺酸酯+TX、2-氟-N-甲基-N-1-萘乙酰胺+TX、4-氯苯基苯基砷+TX、乙酰虫睛+TX、涕灭砷威+TX、赛果+TX、果满磷+TX、胺吸磷+TX、草酸氢胺吸磷+TX、双甲脒+TX、杀螨特+TX、三氧化二砷+TX、偶氮苯+TX、偶氮磷+TX、苯菌灵+TX、苯诺沙磷(benoxa-fos)+TX、苯甲酸苄酯+TX、联苯吡菌胺+TX、溴灭菊酯+TX、溴烯杀+TX、溴硫磷+TX、溴螨酯+TX、噻嗪酮+TX、丁酮威+TX、丁酮砷威+TX、丁基哒螨灵+TX、多硫化钙+TX、八氯苡烯+TX、氯灭杀威+TX、三硫磷+TX、螨痹胺+TX、灭螨猛+TX、杀螨醚+TX、杀虫脒+TX、杀虫脒盐酸盐+TX、杀螨醇+TX、杀螨酯+TX、敌螨特+TX、乙酯杀螨醇+TX、灭螨脒(chloromebuforn)+TX、灭

虫脒+TX、丙酯杀螨醇+TX、虫螨磷+TX、瓜菊酯I+TX、瓜菊酯II+TX、瓜菊酯+TX、克罗散泰+TX、蝇毒磷+TX、克罗米通+TX、巴毒磷+TX、硫杂灵+TX、果虫磷+TX、DCPM+TX、DDT+TX、田乐磷+TX、田乐磷-0+TX、田乐磷-S+TX、内吸磷-甲基+TX、内吸磷-0+TX、内吸磷-0-甲基+TX、内吸磷-S+TX、内吸磷-S-甲基+TX、磺吸磷(demeton-S-methylsulfon)+TX、抑菌灵+TX、敌敌畏+TX、二克磷+TX、除螨灵+TX、甲氟磷+TX、消螨酚(dinex)+TX、消螨酚(dinex-diclexine)+TX、敌螨普-4+TX、敌螨普-6+TX、邻敌螨消+TX、硝戊酯+TX、硝辛酯杀螨剂+TX、硝丁酯+TX、敌杀磷+TX、磺基二苯+TX、戒酒硫+TX、DNOC+TX、苯氧炔螨(dofenapyn)+TX、多拉克汀+TX、因毒磷+TX、依立诺克丁+TX、益硫磷+TX、乙嘧硫磷+TX、抗螨唑+TX、苯丁锡+TX、苯硫威+TX、fenpyrad+TX、唑螨酯+TX、胺苯吡菌酮+TX、除螨酯+TX、氟硝二苯胺(fentrifanil)+TX、氟螨噻+TX、氟螨脲+TX、联氟螨+TX、氟杀螨+TX、FMC1137+TX、伐虫脒+TX、伐虫脒盐酸盐+TX、胺甲威(formparanate)+TX、 γ -HCH+TX、果绿定+TX、苜螨醚+TX、十六烷基环丙烷羧酸酯+TX、水胺硫磷+TX、茉莉菊酯I+TX、茉莉菊酯II+TX、碘硫磷+TX、林丹+TX、丙螨氰+TX、灭蚜磷+TX、二噻磷+TX、甲硫芬+TX、虫螨畏+TX、溴甲烷+TX、速灭威+TX、自克威+TX、米尔贝肟+TX、丙胺氟+TX、久效磷+TX、茂果+TX、莫昔克丁+TX、二溴磷(naled)+TX、4-氯-2-(2-氯-2-甲基-丙基)-5-[6-碘-3-吡啶基)甲氧基]哒嗪-3-酮+TX、氟蚁灵+TX、尼可霉素+TX、戊氰威+TX、戊氰威1:1氯化锌络合物+TX、氧乐果+TX、亚异砒磷+TX、砒拌磷+TX、pp'-DDT+TX、对硫磷+TX、苜氯菊酯+TX、芬硫磷+TX、伏杀磷+TX、硫环磷+TX、磷胺+TX、氯化松节油(polychloroterpenes)+TX、杀螨素(polynactins)+TX、丙氯诺+TX、蜚虱威+TX、残杀威+TX、乙噻唑磷+TX、发硫磷+TX、除虫菊酯I+TX、除虫菊酯II+TX、除虫菊酯+TX、哒嗪硫磷+TX、嘧硫磷+TX、喹硫磷(quinalphos)+TX、喹硫磷(quintiofos)+TX、R-1492+TX、甘氨硫磷+TX、鱼藤酮+TX、八甲磷+TX、克线丹+TX、司拉克丁+TX、苏硫磷+TX、SSI-121+TX、舒非仑+TX、氟虫胺+TX、硫特普+TX、硫+TX、氟螨啉+TX、 τ -氟胺氰菊酯+TX、TEPP+TX、叔丁威+TX、四氯杀螨砒+TX、杀螨好+TX、thiafenox+TX、抗虫威+TX、久效威+TX、甲基乙拌磷+TX、克杀螨+TX、苏力菌素+TX、威菌磷+TX、苯螨噻+TX、三唑磷+TX、唑呀威+TX、三氯丙氧磷+TX、三活菌素+TX、蚜灭多+TX、甲烯氟虫脒(vaniliprole)+TX、百杀辛+TX、二辛酸铜+TX、硫酸铜+TX、cybutryne+TX、二氯萘醌+TX、双氯酚+TX、茵多酸+TX、三苯锡+TX、熟石灰+TX、代森钠+TX、灭藻醌+TX、醌苄胺+TX、西玛津+TX、三苯基乙酸锡+TX、三苯基氢氧化锡+TX、育畜磷+TX、哌嗪+TX、托布津+TX、氯醛糖+TX、倍硫磷+TX、吡啶-4-胺+TX、土的宁+TX、1-羟基-1H-吡啶-2-硫酮+TX、4-(喹啉-2-基氨基)苯磺酰胺+TX、8-羟基喹啉硫酸盐+TX、溴硝醇+TX、氢氧化铜+TX、甲酚+TX、双吡硫翁+TX、多地辛+TX、敌磺钠+TX、甲醛+TX、汞加芬+TX、春雷霉素+TX、春雷霉素盐酸盐水合物+TX、二(二甲基二硫代氨基甲酸)镍+TX、三氯甲基吡啶+TX、辛噻酮+TX、奥索利酸+TX、土霉素+TX、羟基喹啉硫酸钾+TX、噻菌灵+TX、链霉素+TX、链霉素倍半硫酸盐+TX、叶枯酞+TX、硫柳汞+TX、棉褐带卷蛾GV+TX、放射形土壤杆菌+TX、钝绥螨属物种+TX、芹菜夜蛾NPV+TX、原樱翅缨小蜂+TX、短距蚜小蜂+TX、棉蚜寄生蜂+TX、食蚜瘿蚊+TX、苜蓿银纹夜蛾NPV+TX、球形芽孢杆菌+TX、布氏白僵菌+TX、普通草蛉+TX、孟氏隐唇瓢虫+TX、苹果蠹蛾GV+TX、西伯利亚离颚茧蜂+TX、豌豆潜叶蝇姬小蜂+TX、丽蚜小蜂+TX、桨角蚜小蜂+TX、嗜菌异小杆线虫和大异小杆线虫+TX、斑长足瓢虫+TX、橘粉介壳虫寄生蜂+TX、盲蝽+TX、甘蓝夜蛾NPV+TX、黄阔柄跳小蜂+TX、黄绿绿僵菌+TX、金龟子绿僵菌小孢变种+TX、欧洲新松叶蜂NPV和红头新松叶蜂NPV+TX、小花蝽属物种+TX、玫烟色拟青霉+TX、智利小植绥螨+TX、毛蚊线虫+TX、小卷蛾斯氏线虫+TX、夜蛾

斯氏线虫+TX、格氏线虫+TX、锐比斯氏线虫+TX、Steinernema riobravis+TX、蝼蛄斯氏线虫+TX、斯氏线虫属物种+TX、赤眼蜂属物种+TX、西方盲走螨+TX、蜡蚧轮枝菌+TX、唑磷嗪+TX、双(氮丙啶)甲氨基膦硫化物+TX、白消安+TX、迪麦替夫+TX、六甲蜜胺+TX、六甲磷+TX、甲基涕巴+TX、甲硫涕巴+TX、甲基唑磷嗪+TX、不孕啶+TX、氟幼脲+TX、涕巴+TX、硫代六甲磷+TX、硫涕巴+TX、曲他胺+TX、尿烷亚胺+TX、(E)-癸-5-烯-1-基乙酸酯与(E)-癸-5-烯-1-醇+TX、(E)-十三碳-4-烯-1-基乙酸酯+TX、(E)-6-甲基庚-2-烯-4-醇+TX、(E,Z)-十四碳-4,10-二烯-1-基乙酸酯+TX、(Z)-十二碳-7-烯-1-基乙酸酯+TX、(Z)-十六碳-11-烯醛+TX、(Z)-十六碳-11-烯-1-基乙酸酯+TX、(Z)-十六碳-13-烯-11-炔-1-基乙酸酯+TX、(Z)-二十-13-烯-10-酮+TX、(Z)-十四碳-7-烯-1-醛+TX、(Z)-十四碳-9-烯-1-醇+TX、(Z)-十四碳-9-烯-1-基乙酸酯+TX、(7E,9Z)-十二碳-7,9-二烯-1-基乙酸酯+TX、(9Z,11E)-十四碳-9,11-二烯-1-基乙酸酯+TX、(9Z,12E)-十四碳-9,12-二烯-1-基乙酸酯+TX、14-甲基十八碳-1-烯+TX、4-甲基壬-5-醇与4-甲基壬-5-酮+TX、 α -多纹素+TX、西部松小蠹集合信息素+TX、十二碳二烯醇+TX、可得蒙+TX、诱蝇酮+TX、环氧十九烷+TX、十二碳-8-烯-1-基乙酸酯+TX、十二碳-9-烯-1-基乙酸酯+TX、十二碳-8+TX、10-二烯-1-基乙酸酯+TX、dominicalure+TX、4-甲基辛酸乙酯+TX、丁香酚+TX、南部松小蠹集合信息素+TX、诱杀烯混剂+TX、诱杀烯混剂I+TX、诱杀烯混剂II+TX、诱杀烯混剂III+TX、诱杀烯混剂IV+TX、己诱剂+TX、齿小蠹二烯醇+TX、小蠹烯醇+TX、金龟子性诱剂+TX、三甲基二氧三环壬烷+TX、lilture+TX、粉纹夜蛾性诱剂+TX、诱杀酯+TX、megatomoic acid+TX、诱虫醚+TX、诱虫烯+TX、十八碳-2,13-二烯-1-基乙酸酯+TX、十八碳-3,13-二烯-1-基乙酸酯+TX、贺康彼+TX、椰蛀犀金龟聚集信息素+TX、非乐康+TX、诱虫环+TX、sordidin+TX、食菌甲诱醇+TX、十四碳-11-烯-1-基乙酸酯+TX、地中海实蝇引诱剂+TX、地中海实蝇引诱剂A+TX、地中海实蝇引诱剂B₁+TX、地中海实蝇引诱剂B₂+TX、地中海实蝇引诱剂C+TX、trunc-call+TX、2-(辛基硫代)-乙醇+TX、避蚊酮+TX、丁氧基(聚丙二醇)+TX、己二酸二丁酯+TX、邻苯二甲酸二丁酯+TX、丁二酸二丁酯+TX、避蚊胺+TX、驱蚊灵+TX、邻苯二甲酸二甲酯+TX、乙基己二醇+TX、己脲+TX、甲喹丁+TX、甲基新癸酰胺+TX、草氨酸盐+TX、派卡瑞丁+TX、1-二氯-1-硝基乙烷+TX、1,1-二氯-2,2-二(4-乙基苯基)-乙烷+TX、1,2-二氯丙烷与1,3-二氯丙烯+TX、1-溴-2-氯乙烷+TX、2,2,2-三氯-1-(3,4-二氯-苯基)乙基乙酸酯+TX、2,2-二氯乙烯基2-乙基亚磺酰基乙基甲基磷酸酯+TX、2-(1,3-二硫戊环-2-基)苯基二甲氨基甲酸酯+TX、2-(2-丁氧基乙氧基)乙基硫氰酸酯+TX、2-(4,5-二甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基甲基氨基甲酸酯+TX、2-(4-氯-3,5-二甲苯基氧基)乙醇+TX、2-氯乙烯基二乙基磷酸酯+TX、2-咪唑啉酮+TX、2-异戊酰茛满-1,3-二酮+TX、2-甲基(丙-2-炔基)氨基苯基甲基氨基甲酸酯+TX、2-氰硫基乙基月桂酸酯+TX、3-溴-1-氯丙-1-烯+TX、3-甲基-1-苯基吡唑-5-基二甲基-氨基甲酸酯+TX、4-甲基(丙-2-炔基)氨基-3,5-二甲苯基甲基氨基甲酸酯+TX、5,5-二甲基-3-氧代环己-1-烯基二甲基氨基甲酸酯+TX、阿赛硫磷+TX、丙烯腈+TX、艾氏剂+TX、阿洛氨基菌素+TX、除害威+TX、 α -蜕化素+TX、磷化铝+TX、灭害威+TX、新烟碱+TX、乙基杀扑磷(athidathion)+TX、甲基吡啶磷+TX、苏云金芽孢杆菌 δ -内毒素+TX、六氟硅酸钡+TX、多硫化钡+TX、熏菊酯+TX、拜耳22/190+TX、拜耳22408+TX、 β -氟氯氰菊酯+TX、 β -氯氰菊酯+TX、戊环苄呋菊酯(bioethanomethrin)+TX、生物氯菊酯+TX、双(2-氯乙基)醚+TX、硼砂+TX、溴苯烯磷+TX、溴-DDT+TX、合杀威+TX、畜虫威+TX、特噤硫磷(butathiofos)+TX、丁酯磷+TX、砷酸钙+TX、氰化钙+TX、二硫化碳+TX、四氯化碳+TX、巴丹盐酸盐+TX、瑟瓦定(cevadine)+

TX、冰片丹+TX、氯丹+TX、十氯酮+TX、氯仿+TX、氯化苦+TX、氯胍磷+TX、氯吡唑磷(chlorprazophos)+TX、顺式苜蓿菊酯(cis-resmethrin)+TX、顺式苜蓿菊酯(cismethrin)+TX、氰菊酯(clocythrins)(别名)+TX、乙酰亚砷酸铜+TX、砷酸铜+TX、油酸铜+TX、畜虫磷(coumithoate)+TX、冰晶石+TX、CS 708+TX、苯腈磷+TX、杀螟腈+TX、环虫菊+TX、赛灭磷+TX、d-胺菊酯+TX、DAEP+TX、棉隆+TX、脱甲基克百威(decarbofuran)+TX、除线特+TX、异氯磷+TX、除线磷+TX、dicresyl+TX、环虫腈+TX、狄氏剂+TX、二乙基5-甲基吡唑-3-基磷酸酯+TX、喘定(dior)+TX、四氟甲醚菊酯+TX、地麦威+TX、苜蓿菊酯+TX、甲基毒虫畏+TX、敌蝇威+TX、丙硝酚+TX、戊硝酚+TX、地乐酚+TX、苯虫醚+TX、蔬果磷+TX、噻喃磷+TX、DSP+TX、脱皮甾酮+TX、EI 1642+TX、EMPC+TX、EPBP+TX、etaphos+TX、乙硫苯威+TX、甲酸乙酯+TX、二溴乙烷+TX、二氯乙烷+TX、环氧乙烷+TX、EXD+TX、皮蝇磷+TX、乙苯威+TX、杀螟硫磷+TX、氧嘧酰胺(fenoxacrim)+TX、吡氯氰菊酯+TX、丰索磷+TX、乙基倍硫磷+TX、氟氯双苯隆(flucifuron)+TX、丁苯硫磷+TX、磷砒酯+TX、丁环硫磷+TX、呋线威+TX、抗虫菊+TX、双胍辛盐+TX、双胍辛乙酸盐+TX、四硫代碳酸钠+TX、苜蓿醚+TX、HCH+TX、HEOD+TX、七氯+TX、速杀硫磷+TX、HHDN+TX、氰化氢+TX、喹啉威+TX、IPSP+TX、氯唑磷+TX、碳氯灵+TX、异艾氏剂+TX、异柳磷+TX、移栽灵+TX、稻瘟灵+TX、恶唑磷+TX、保幼激素I+TX、保幼激素II+TX、保幼激素III+TX、氯戊环+TX、烯虫炔酯+TX、砷酸铅+TX、溴苯磷+TX、啉虫磷+TX、噻唑磷+TX、间异丙苯基甲基氨基甲酸酯+TX、磷化镁+TX、叠氮磷+TX、甲基减蚜磷+TX、灭蚜硫磷+TX、氯化亚汞+TX、甲亚砷磷+TX、威百亩+TX、威百亩钾盐+TX、威百亩钠盐+TX、甲基磺酰氟+TX、丁烯胺磷+TX、甲氧普林+TX、甲醚菊酯+TX、甲氧滴滴涕+TX、异硫氰酸甲酯+TX、甲基氯仿+TX、二氯甲烷+TX、恶虫酮+TX、灭蚁灵+TX、奈肽磷+TX、萘+TX、NC-170+TX、烟碱+TX、硫酸烟碱+TX、硝虫噻嗪+TX、原烟碱+TX、0-5-二氯-4-碘代苯基0-乙基乙基硫代膦酸酯+TX、0,0-二乙基0-4-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-7-基硫代膦酸酯+TX、0,0-二乙基0-6-甲基-2-丙基嘧啶-4-基硫代膦酸酯+TX、0,0,0',0'-四丙基二硫代焦磷酸酯+TX、油酸+TX、对-二氯苯+TX、甲基对硫磷+TX、五氯苯酚+TX、月桂酸五氯苯酯+TX、PH 60-38+TX、芬硫磷+TX、对氯硫磷+TX、磷化氢+TX、甲基辛硫磷+TX、甲胺嘧磷+TX、多氯二环戊二烯异构体+TX、亚砷酸钾+TX、硫氰酸钾+TX、早熟素I+TX、早熟素II+TX、早熟素III+TX、酰胺嘧啶磷+TX、丙氟菊酯+TX、猛杀威+TX、丙硫磷+TX、吡菌磷+TX、反灭虫菊+TX、苦木提取物(quassia)+TX、喹硫磷-甲基+TX、畜宁磷+TX、碘柳胺+TX、苜蓿菊脂+TX、鱼藤酮+TX、噻恩菊酯+TX、鱼尼汀+TX、利阿诺定+TX、沙巴藜芦(sabadilla)+TX、八甲磷+TX、克线丹+TX、SI-0009+TX、噻丙腈+TX、亚砷酸钠+TX、氰化钠+TX、氟化钠+TX、六氟硅酸钠+TX、五氯苯酚钠+TX、硒酸钠+TX、硫氰酸钠+TX、磺苯醚隆(sulcofuron)+TX、磺苯醚隆钠盐(sulcofuron-sodium)+TX、硫酰氟+TX、硫丙磷+TX、焦油+TX、噻螨威+TX、TDE+TX、丁基嘧啶磷+TX、双硫磷+TX、环戊烯丙菊酯+TX、四氯乙烷+TX、噻氯磷+TX、杀虫环+TX、杀虫环草酸盐+TX、虫线磷+TX、杀虫单+TX、杀虫单钠+TX、四溴菊酯+TX、反氯菊酯+TX、唑蚜威+TX、异皮蝇磷-3(trichlormetaphos-3)+TX、毒壤磷+TX、混杀威+TX、三氟甲氧威(tolprocarb)+TX、氯啉菌酯+TX、烯虫硫酯+TX、藜芦定+TX、藜芦碱+TX、XMC+TX、zetamethrin+TX、磷化锌+TX、唑虫磷+TX、以及氯氟醚菊酯+TX、四氟醚菊酯+TX、双(三丁基锡)氧化物+TX、溴乙酰胺+TX、磷酸铁+TX、氯硝柳胺-乙醇胺+TX、三丁基氧化锡+TX、吡吗啉+TX、蜗螺杀+TX、1,2-二溴-3-氯丙烷+TX、1,3-二氯丙烯+TX、3,4-二氯四氢噻吩1,1-二氧化物+TX、3-(4-氯苯基)-5-甲基罗丹宁+TX、5-甲基-6-硫代-1,3,5-噻二嗪-3-基乙酸+TX、6-异戊烯基氨基嘌呤+TX、2-氟-N-

(3-甲氧基苯基)-9H-嘌呤-6-胺+TX、苯氯噻+TX、细胞分裂素+TX、DCIP+TX、糠醛+TX、异酰胺磷+TX、激动素+TX、疣孢漆斑菌组合物+TX、四氯噻吩+TX、二甲苯酚+TX、玉米素+TX、乙基黄原酸钾+TX、阿拉酸式苯+TX、阿拉酸式苯-S-甲基+TX、大虎杖提取物+TX、 α -氯代醇+TX、安妥+TX、碳酸钡+TX、双鼠脲+TX、溴鼠隆+TX、溴敌隆+TX、溴鼠胺+TX、氯鼠酮+TX、胆钙化醇+TX、氯杀鼠灵+TX、克灭鼠+TX、杀鼠萘+TX、杀鼠啉+TX、鼠得克+TX、噻鼠灵+TX、敌鼠+TX、钙化醇+TX、氟鼠灵+TX、氟乙酰胺+TX、氟鼠啉+TX、氟鼠啉盐酸盐+TX、鼠特灵+TX、毒鼠磷+TX、磷+TX、杀鼠酮+TX、灭鼠优+TX、海葱糖苷+TX、氟乙酸钠+TX、硫酸铊+TX、杀鼠灵+TX、2-(2-丁氧基乙氧基)乙基胡椒酸酯+TX、5-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-3-己基环己-2-烯酮+TX、具有橙花叔醇的法呢醇+TX、增效炔醚+TX、MGK 264+TX、胡椒基丁醚+TX、增效醛+TX、丙基异构体+TX、S421+TX、增效散+TX、芝麻林素+TX、亚砷+TX、葱醌+TX、环烷酸铜+TX、王铜+TX、二环戊二烯+TX、塞仑+TX、环烷酸锌+TX、福美锌+TX、衣马宁+TX、利巴韦林+TX、氧化汞+TX、甲基托布津+TX、阿扎康唑+TX、联苯三唑醇+TX、糠菌唑+TX、环唑醇+TX、苯醚甲环唑+TX、烯唑醇+TX、氟环唑+TX、腈苯唑+TX、氟唑唑+TX、氟硅唑+TX、粉唑醇+TX、吡菌胺+TX、己唑醇+TX、抑霉唑+TX、亚胺唑+TX、种菌唑+TX、叶菌唑+TX、腈菌唑+TX、多效唑+TX、稻瘟酯+TX、戊菌唑+TX、丙硫菌唑+TX、啉斑肟(pyrifenoxy)+TX、咪鲜胺+TX、丙环唑+TX、啉菌唑+TX、硅氟唑(simeconazole)+TX、戊唑醇+TX、氟醚唑+TX、三唑酮+TX、三唑醇+TX、氟菌唑+TX、灭菌唑+TX、啉啉醇+TX、氯苯啉啉醇+TX、氟苯啉啉醇+TX、乙啉啉啉磺酸酯(bupirimate)+TX、甲菌定(dimethirimol)+TX、乙菌定(ethirimol)+TX、十二环吗啉+TX、苯锈啉(fenpropidine)+TX、丁苯吗啉+TX、螺环菌胺+TX、十三吗啉+TX、啉菌环胺+TX、啉菌胺+TX、啉霉胺(pyrimethanil)+TX、拌种咯+TX、咯菌腈+TX、苯霜灵(benalaxyl)+TX、呋霜灵(furalaxyl)+TX、甲霜灵+TX、R-甲霜灵+TX、呋酰胺+TX、恶霜灵(oxadixyl)+TX、多菌灵+TX、咪菌威(debacarb)+TX、麦穗宁+TX、噻苯达唑+TX、乙菌利(chlozolinate)+TX、菌核利(dichlozoline)+TX、甲菌利(myclozoline)+TX、腐霉利(procymidone)+TX、乙烯菌核利(vinclozoline)+TX、啉酰菌胺(boscalid)+TX、萎锈灵+TX、甲呋酰胺+TX、氟酰胺(flutolanil)+TX、灭锈胺+TX、氧化萎锈灵+TX、吡噻菌胺(penthiopyrad)+TX、噻呋酰胺+TX、多果定+TX、双胍辛胺+TX、啉菌酯+TX、醚菌胺+TX、烯肟菌酯(enestroburin)+TX、烯肟菌胺+TX、氟菌啉酯+TX、氟啉菌酯+TX、醚菌酯+TX、苯氧菌胺+TX、肟菌酯+TX、肟醚菌胺+TX、啉氧菌酯+TX、唑菌胺酯+TX、唑胺菌酯+TX、唑菌酯+TX、福美铁+TX、代森锰锌+TX、代森锰+TX、代森联+TX、甲基代森锌+TX、代森锌+TX、敌菌丹+TX、克菌丹+TX、唑呋草+TX、灭菌丹+TX、对甲抑菌灵+TX、波尔多混合剂+TX、氧化铜+TX、代森锰铜+TX、啉啉铜+TX、啉菌酯+TX、克瘟散+TX、异稻瘟净+TX、氯瘟磷+TX、甲基立枯磷+TX、敌菌灵+TX、苯噻菌胺+TX、灭瘟素(blasticidin)+TX、地茂散(chloroneb)+TX、百菌清+TX、环氟菌胺+TX、霜脲氰+TX、cyclobutrifluram+TX、双氯氰菌胺(diclocymet)+TX、啉菌酮(diclomezine)+TX、氯啉啉(dicloran)+TX、乙霉威(diethofencarb)+TX、烯啉啉+TX、氟啉啉+TX、二噻农(dithianon)+TX、噻唑菌胺(ethaboxam)+TX、土菌灵(etridiazole)+TX、恶唑菌酮+TX、咪唑菌酮(fenamidon)+TX、稻瘟酰胺(fenoxanil)+TX、啉菌啉(ferimzone)+TX、氟啉啉(fluzinam)+TX、氟啉啉啉(flupicolide)+TX、磺菌胺(flusulfamide)+TX、氟啉啉啉啉+TX、环啉啉啉+TX、三乙膦酸铝(fosetyl-aluminium)+TX、恶霉灵(hymexazol)+TX、丙森锌+TX、赛座灭(cyazofamid)+TX、磺菌威(methasulfocarb)+TX、苯菌酮+TX、戊菌隆

(pencycuron)+TX、苯酞+TX、多氧霉素 (polyoxins)+TX、霜霉威 (propamocarb)+TX、吡菌苯威+TX、碘喹唑酮 (proquinazid)+TX、咯喹酮 (pyroquilon)+TX、苯啶菌酮 (pyriofenone)+TX、喹氧灵+TX、五氯硝基苯+TX、噻酰菌胺+TX、咪唑啉 (triazoxide)+TX、三环唑+TX、噻氨灵+TX、有效霉素+TX、缬菌胺+TX、苯酞菌胺 (zoxamide)+TX、双炔酰菌胺 (mandipropamid)+TX、flubeneteram+TX、吡唑萘菌胺 (isopyrazam)+TX、氟唑环菌胺 (sedaxane)+TX、苯并烯氟菌唑+TX、氟唑菌酰羟胺+TX、3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(3',4',5'-三氟-联苯-2-基)-酰胺+TX、isoflucypram+TX、异噻菌胺+TX、dipymetitrone+TX、6-乙基-5,7-二氧化-吡咯并[4,5][1,4]二硫杂[1,2-c]异噻唑-3-甲脒+TX、2-(二氟甲基)-N-[3-乙基-1,1-二甲基-茛满-4-基]吡啶-3-甲酰胺+TX、4-(2,6-二氟苯基)-6-甲基-5-苯基-哒嗪-3-甲脒+TX、(R)-3-(二氟甲基)-1-甲基-N-[1,1,3-三甲基茛满-4-基]吡唑-4-甲酰胺+TX、4-(2-溴-4-氟-苯基)-N-(2-氯-6-氟-苯基)-2,5-二甲基-吡唑-3-胺+TX、4-(2-溴-4-氟苯基)-N-(2-氯-6-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺+TX、fluindapyr+TX、甲香菌酯 (jiaxiangjunzhi)+TX、lvbenmixianan+TX、dichlobentiazox+TX、曼德斯宾 (mandestrobin)+TX、3-(4,4-二氟-3,4-二氢-3,3-二甲基异喹啉-1-基)喹诺酮+TX、2-[2-氟-6-[(8-氟-2-甲基-3-喹啉基)氧基]苯基]丙-2-醇+TX、噻派菌灵 (oxathiapiprolin)+TX、N-[6-[[[(1-甲基四唑-5-基)-苯基-亚甲基]氨基]氧基甲基]-2-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯+TX、pyraziflumid+TX、inpyrfluxam+TX、trolprocarb+TX、氯氟醚菌唑+TX、ipfentrifluconazole+TX、2-(二氟甲基)-N-[(3R)-3-乙基-1,1-二甲基-茛满-4-基]吡啶-3-甲酰胺+TX、N'-(2,5-二甲基-4-苯氧基-苯基)-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX、N'-[4-(4,5-二氯噻唑-2-基)氧基-2,5-二甲基-苯基]-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX、[2-[3-[2-[1-[2-[3,5-双(二氟甲基)吡唑-1-基]乙酰基]-4-哌啶基]噻唑-4-基]-4,5-二氢异噻唑-5-基]-3-氯-苯基]甲磺酸盐+TX、N-[6-[[[(Z)-[(1-甲基四唑-5-基)-苯基-亚甲基]氨基]氧基甲基]-2-吡啶基]氨基甲酸丁-3-炔酯+TX、N-[[5-[4-(2,4-二甲基苯基)三唑-2-基]-2-甲基-苯基]甲基]氨基甲酸甲酯+TX、3-氯-6-甲基-5-苯基-4-(2,4,6-三氟苯基)哒嗪+TX、pyridachlometyl+TX、3-(二氟甲基)-1-甲基-N-[1,1,3-三甲基茛满-4-基]吡唑-4-甲酰胺+TX、1-[2-[[[1-(4-氯苯基)吡唑-3-基]氧基甲基]-3-甲基-苯基]-4-甲基-四唑-5-酮+TX、1-甲基-4-[3-甲基-2-[[2-甲基-4-(3,4,5-三甲基吡唑-1-基)苯氧基]甲基]苯基]四唑-5-酮+TX、aminopyrifen+TX、唑啉菌胺+TX、吡啉菌胺+TX、氟唑菌苯胺+TX、(Z,2E)-5-[1-(4-氯苯基)吡唑-3-基]氧基-2-甲氧基亚氨基-N,3-二甲基-戊-3-烯胺+TX、florylpicoxamid+TX、苯吡克咪德 (fepicoxamid)+TX、异丁乙氧喹啉+TX、ipflufenquin+TX、quinofumelin+TX、异丙噻菌胺+TX、N-[2-[2,4-二氯-苯氧基]苯基]-3-(二氟甲基)-1-甲基-吡唑-4-甲酰胺+TX、N-[2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-3-(二氟甲基)-1-甲基-吡唑-4-甲酰胺+TX、苯噻菌酯+TX、氰烯菌酯+TX、5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-硫醇锌盐(2:1)+TX、氟吡菌酰胺+TX、氟噻唑菌脒+TX、氟醚菌酰胺+TX、pyrapropoyne+TX、哌碳唑 (picarbutrazox)+TX、2-(二氟甲基)-N-(3-乙基-1,1-二甲基-茛满-4-基)吡啶-3-甲酰胺+TX、2-(二氟甲基)-N-((3R)-1,1,3-三甲基茛满-4-基)吡啶-3-甲酰胺+TX、4-[[6-[2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1,2,4-三唑-1-基)丙基]-3-吡啶基]氧基]苯甲脒+TX、metyltetraprole+TX、2-(二氟甲基)-N-((3R)-1,1,3-三甲基茛满-4-基)吡啶-3-甲酰胺+TX、 α -(1,1-二甲基乙基)- α -[4'-(三氟甲氧基)[1,1'-二苯基]-4-基]-5-噻啶甲醇+TX、fluoxapiprolin+TX、烯肟菌酯

(enoxastrobin)+TX、4-[[6-[2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(1,2,4-三唑-1-基)丙基]-3-吡啶基]氧基]苯甲脒+TX、4-[[6-[2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(5-硫烷基-1,2,4-三唑-1-基)丙基]-3-吡啶基]氧基]苯甲脒+TX、4-[[6-[2-(2,4-二氟苯基)-1,1-二氟-2-羟基-3-(5-硫代-4H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]-3-吡啶基]氧基]苯甲脒+TX、抗倒酯+TX、丁香菌酯+TX、中生菌素+TX、噻菌铜+TX、噻唑锌+TX、amectotractin+TX、异菌脲+TX；N'-[5-溴-2-甲基-6-[(1S)-1-甲基-2-丙氧基-乙氧基]-3-吡啶基]-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX、N'-[5-溴-2-甲基-6-[(1R)-1-甲基-2-丙氧基-乙氧基]-3-吡啶基]-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX、N'-[5-溴-2-甲基-6-(1-甲基-2-丙氧基-乙氧基)-3-吡啶基]-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX、N'-[5-氯-2-甲基-6-(1-甲基-2-丙氧基-乙氧基)-3-吡啶基]-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX、N'-[5-溴-2-甲基-6-(1-甲基-2-丙氧基-乙氧基)-3-吡啶基]-N-异丙基-N-甲基-甲脒+TX(这些化合物可以由W0 2015/155075中描述的方法制备)；N'-[5-溴-2-甲基-6-(2-丙氧基丙氧基)-3-吡啶基]-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX(该化合物可以由IPCOM000249876D中描述的方法制备)；N-异丙基-N'-[5-甲氧基-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-苯基-乙基)苯基]-N-甲基-甲脒+TX、N'-[4-(1-环丙基-2,2,2-三氟-1-羟基-乙基)-5-甲氧基-2-甲基-苯基]-N-异丙基-N-甲基-甲脒+TX(这些化合物可以由W0 2018/228896中描述的方法制备)；N-乙基-N'-[5-甲氧基-2-甲基-4-[2-三氟甲基)氧杂环丁烷-2-基]苯基]-N-甲基-甲脒+TX、N-乙基-N'-[5-甲氧基-2-甲基-4-[2-三氟甲基)四氢呋喃-2-基]苯基]-N-甲基-甲脒+TX(这些化合物可以由W0 2019/110427中描述的方法制备)；N-[(1R)-1-苄基-3-氯-1-甲基-丁-3-烯基]-8-氟-喹啉-3-甲酰胺+TX、N-[(1S)-1-苄基-3,3,3-三氟-1-甲基-丙基]-8-氟-喹啉-3-甲酰胺+TX、N-[(1S)-1-苄基-1,3-二甲基-丁基]-7,8-二氟-喹啉-3-甲酰胺+TX、8-氟-N-[1-[(3-氟苯基)甲基]-1,3-二甲基-丁基]喹啉-3-甲酰胺+TX、N-(1-苄基-1,3-二甲基-丁基)-8-氟-喹啉-3-甲酰胺+TX、N-[(1R)-1-苄基-1,3-二甲基-丁基]-8-氟-喹啉-3-甲酰胺+TX、N-[(1S)-1-苄基-1,3-二甲基-丁基]-8-氟-喹啉-3-甲酰胺+TX(这些化合物可以由W0 2017/153380中描述的方法制备)；1-(6,7-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-4,4,5-三氟-3,3-二甲基-异喹啉+TX、1-(6,7-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-4,4,6-三氟-3,3-二甲基-异喹啉+TX、4,4-二氟-3,3-二甲基-1-(6-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)异喹啉+TX、4,4-二氟-3,3-二甲基-1-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)异喹啉+TX、1-(6-氯-7-甲基-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-4,4-二氟-3,3-二甲基-异喹啉+TX(这些化合物可以由W02017/025510中描述的方法制备)；1-(4,5-二甲基苯并咪唑-1-基)-4,4,5-三氟-3,3-二甲基-异喹啉+TX、1-(4,5-二甲基苯并咪唑-1-基)-4,4-二氟-3,3-二甲基-异喹啉+TX、6-氯-4,4-二氟-3,3-二甲基-1-(4-甲基苯并咪唑-1-基)异喹啉+TX、4,4-二氟-1-(5-氟-4-甲基-苯并咪唑-1-基)-3,3-二甲基-异喹啉+TX、3-(4,4-二氟-3,3-二甲基-1-异喹啉基)-7,8-二氢-6H-环戊并[e]苯并咪唑+TX(这些化合物可以由W0 2016/156085中描述的方法制备)；N-甲氧基-N-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]环丙烷甲酰胺+TX、N,2-二甲氧基-N-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]丙酰胺+TX、N-乙基-2-甲基-N-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]脒+TX、1-甲氧基-3-甲基-1-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]脒+TX、1,3-二甲氧基-1-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]脒+TX、3-乙基-1-甲氧基-1-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-

3-基]苯基]甲基]脲+TX、N-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]丙酰胺+TX、4,4-二甲基-2-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]异噁唑烷-3-酮+TX、5,5-二甲基-2-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]异噁唑烷-3-酮+TX、1-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]吡唑-4-甲酸乙酯+TX、N,N-二甲基-1-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]-1,2,4-三唑-3-胺+TX。该段落中的化合物可以由W0 2017/055473、W0 2017/055469、W0 2017/093348和W0 2017/118689中描述的方法制备；2-[6-(4-氯苯氧基)-2-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-(1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇+TX(该化合物可以由W0 2017/029179中描述的方法制备)；2-[6-(4-溴苯氧基)-2-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1-(1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇+TX(该化合物可以由W0 2017/029179中描述的方法制备)；3-[2-(1-氯环丙基)-3-(2-氟苯基)-2-羟基-丙基]咪唑-4-甲腈+TX(该化合物可以由W0 2016/156290中描述的方法制备)；3-[2-(1-氯环丙基)-3-(3-氯-2-氟-苯基)-2-羟基-丙基]咪唑-4-甲腈+TX(该化合物可以由W0 2016/156290中描述的方法制备)；2-氨基-6-甲基-吡啶-3-甲酸(4-苯氧基苯基)甲酯+TX(该化合物可以由W0 2014/006945中描述的方法制备)；2,6-二甲基-1H,5H-[1,4]二硫杂[2,3-c:5,6-c']联吡咯-1,3,5,7(2H,6H)-四酮+TX(该化合物可以由W0 2011/138281中描述的方法制备)；N-甲基-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]硫代苯甲酰胺+TX；N-甲基-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰胺+TX；(Z,2E)-5-[1-(2,4-二氯苯基)吡唑-3-基]氧基-2-甲氧基亚氨基-N,3-二甲基-戊-3-烯胺+TX(该化合物可以由W0 2018/153707中描述的方法制备)；N'-(2-氯-5-甲基-4-苯氧基-苯基)-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX；N'-[2-氯-4-(2-氟苯氧基)-5-甲基-苯基]-N-乙基-N-甲基-甲脒+TX(该化合物可以由W0 2016/202742中描述的方法制备)；2-(二氟甲基)-N-[(3S)-3-乙基-1,1-二甲基-茛满-4-基]吡啶-3-甲酰胺+TX(该化合物可以由W0 2014/095675中描述的方法制备)；(5-甲基-2-吡啶基)-[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲酮+TX、(3-甲基异噁唑-5-基)-[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲酮+TX(这些化合物可以由W0 2017/220485中描述的方法制备)；2-氧代-N-丙基-2-[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]乙酰胺+TX(该化合物可以由W0 2018/065414中描述的方法制备)；1-[[5-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-2-噻吩基]甲基]吡唑-4-甲酸乙酯+TX(该化合物可以由W0 2018/158365中描述的方法制备)；2,2-二氟-N-甲基-2-[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]乙酰胺+TX、N-[(E)-甲氧基亚氨基甲基]-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰胺+TX、N-[(Z)-甲氧基亚氨基甲基]-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰胺+TX、N-[N-甲氧基-C-甲基-碳亚氨基]-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰胺+TX(这些化合物可以由W0 2018/202428中描述的方法制备)；

[1019] 微生物剂,包括:鲁氏不动杆菌+TX、枝顶孢属真菌+TX+TX、顶头孢霉菌+TX+TX、*Acremonium diospyri*+TX、*Acremonium obclavatum*+TX、棉褐带卷蛾颗粒体病毒(AdoxGV)(**Capex®**)+TX、放射形土壤杆菌菌株K84(**Galltrol-A®**)+TX、链格孢菌+TX、决明链格孢+TX、损毁链格孢(*Alternaria destruens*)(**Smolder®**)+TX、白粉寄生孢(**AQ10®**)+TX、黄曲霉AF36(**AF36®**)+TX、黄曲霉NRRL 21882(**Aflaguard®**)+TX、曲霉属物种+TX、出芽短梗霉菌+TX、固氮螺菌属+TX、(**MicroAZ®**)+TX、TAZO **B®**)+TX、固

氮菌+TX、褐球固氮菌 (*Azotobacter chroococcum*) (**Azotomeal®**)+TX、固氮菌囊孢
 (Bionatural Blooming **Blossoms®**)+TX、解淀粉芽孢杆菌+TX、蜡样芽孢杆菌+TX、蚀几
 丁质芽孢杆菌菌株CM-1+TX、蚀几丁质芽孢杆菌菌株AQ746+TX、地衣芽孢杆菌菌株HB-2
 (Biostart™ **Rhizoboost®**)+TX、地衣芽孢杆菌菌株3086 (**EcoGuard®**)+TX、Green
Relief®)+TX、环状芽孢杆菌+TX、坚强芽孢杆菌 (**BioSafe®**)+TX、BioNem- **WP®**+TX、
VOTiVO®)+TX、坚强芽孢杆菌菌株I-1582+TX、浸麻芽孢杆菌+TX、死海芽孢杆菌
 (*Bacillus marismortui*)+TX、巨大芽孢杆菌+TX、蕈状芽孢杆菌菌株AQ726+TX、乳突芽孢杆
 菌 (Milky Spore **Powder®**)+TX、短小芽孢杆菌属物种+TX、短小芽孢杆菌菌株GB34
 (Yield **Shield®**)+TX、短小芽孢杆菌菌株AQ717+TX、短小芽孢杆菌菌株QST 2808 (
Sonata®)+TX、Ballad **Plus®**)+TX、球形芽孢杆菌 (*Bacillus spahericus*)
(VectoLex®))+TX、芽孢杆菌属物种+TX、芽孢杆菌属菌株AQ175+TX、芽孢杆菌属菌株
 AQ177+TX、芽孢杆菌属菌株AQ178+TX、枯草芽孢杆菌菌株QST 713 (**CEASE®**)+TX、
Serenade® +TX、**Rhapsody®**)+TX、枯草芽孢杆菌菌株QST 714(**JAZZ®**)+TX、枯
 草芽孢杆菌菌株AQ153+TX、枯草芽孢杆菌菌株AQ743+TX、枯草芽孢杆菌菌株QST3002+TX、枯
 草芽孢杆菌菌株QST3004+TX、解淀粉枯草芽孢杆菌变种菌株FZB24 (**Taegro®**)+TX、
Rhizopro®)+TX、苏云金芽孢杆菌Cry 2Ae+TX、苏云金芽孢杆菌Cry1Ab+TX、苏云金芽孢杆菌
 鲎泽GC 91(**Agree®**)+TX、苏云金芽孢杆菌以色列 (**BMP123®**)+TX、**Aquabac®** +
 TX、**VectoBac®**)+TX、苏云金芽孢杆菌库尔斯塔克 (**Javelin®**)+TX、**Deliver®**)+TX、
CryMax®)+TX、**Bonide®**)+TX、*Scutella* **WP®**)+TX、*Turilav* **WP®**)+TX、**Astuto®**
 +TX、*Dipel* **WP®**)+TX、**Biobit®**)+TX、**Foray®**)+TX、苏云金芽孢杆菌库尔斯塔克BMP
 123(**Baritone®**)+TX、苏云金芽孢杆菌库尔斯塔克HD-1 (Bioprotec-CAF/**3P®**)+TX、苏
 云金芽孢杆菌菌株BD#32+TX、苏云金芽孢杆菌菌株AQ52+TX、苏云金芽孢杆菌鲎泽变种 (
XenTari®)+TX、**DiPel®**)+TX、细菌属物种 (*bacteria* spp.) (**GROWMEND®**)+TX、
GROWSWEET®)+TX、**Shootup®**)+TX、*Clavipacter michiganensis*噬菌体
(AgriPhage®))+TX、**Bakflor®**)+TX、球孢白僵菌 (**Beaugenic®**)+TX、*Brocaril*
WP®)+TX、球孢白僵菌GHA (*Mycotrol* **ES®**)+TX、*Mycotrol* **O®**)+TX、**BotaniGuard®**)
 +TX、布氏白僵菌 (**Engerlingspilz®**)+TX、*Schweizer Beauveria®*)+TX、
Melocont®)+TX、白僵菌属物种 (*Beauveria* spp.)+TX、灰葡萄孢菌 (*Botrytis*
cineria)+TX、大豆慢生型根瘤菌 (*Bradyrhizobium japonicum*) (**TerraMax®**)+TX、短
 短小芽孢杆菌 (*Brevibacillus brevis*)+TX、苏云金芽孢杆菌拟步行甲 (*Bacillus*
thuringiensis tenebrionis) (**Novodor®**)+TX、BtBooster+TX、洋葱伯克霍尔德菌
 (*Burkholderia cepacia*) (**Deny®**)+TX、**Intercept®**)+TX、Blue **Circle®**)+TX、伯克霍
 尔德菌 (*Burkholderia gladii*)+TX、唐菖蒲伯克霍尔德菌 (*Burkholderia gladioli*)+TX、
 伯克霍尔德菌属物种 (*Burkholderia* spp.)+TX、加拿大蓟真菌 (*Canadian thistle*

fungus) (CBH Canadian **Bioherbicide®**) +TX、乳酪假丝酵母 (*Candida butyri*) +TX、无名假丝酵母 (*Candida famata*) +TX、*Candida fructus* +TX、光滑念珠菌 (*Candida glabrata*) +TX、吉利蒙念珠菌 (*Candida guilliermondii*) +TX、口津假丝酵母 (*Candida melibiosica*) +TX、橄榄假丝酵母 (*Candida oleophila*) 菌株0 +TX、近平滑假丝酵母 (*Candida parapsilosis*) +TX、菌膜假丝酵母 (*Candida pelliculosa*) +TX、铁红假丝酵母 (*Candida pulcherrima*) +TX、瑞氏假丝酵母 (*Candida reukaufii*) +TX、齐藤假丝酵母 (*Candida saitoana*) (**Bio-Coat®** +TX、**Biocure®**) +TX、清酒假丝酵母 (*Candida sake*) +TX、假丝酵母属物种 (*Candida spp.*) +TX、纤细假丝酵母 (*Candida tenuis*) +TX、戴氏西地西菌 (*Cedecea dravisae*) +TX、产黄纤维单胞菌 (*Cellulomonas flavigena*) +TX、螺卷毛壳 (*Chaetomium cochliodes*) (**Nova-Cide®**) +TX、球毛壳菌 (*Chaetomium globosum*) (**Nova-Cide®**) +TX、铁杉紫色杆菌 (*Chromobacterium subtsugae*) 菌株PRAA4-1T (**Grandevo®**) +TX、枝状枝孢菌 (*Cladosporium cladosporioides*) +TX、尖孢枝孢 (*Cladosporium oxysporum*) +TX、绿头枝孢 (*Cladosporium chlorocephalum*) +TX、枝孢属物种 (*Cladosporium spp.*) +TX、极细枝孢霉 (*Cladosporium tenuissimum*) +TX、粉红粘帚霉 (*Clonostachys rosea*) (**EndoFine®**) +TX、尖孢炭疽菌 (*Colletotrichum acutatum*) +TX、盾壳霉 (*Coniothyrium minitans*) (Cotans **WG®**) +TX、盾壳霉属物种 (*Coniothyrium spp.*) +TX、浅白隐球酵母 (*Cryptococcus albidus*) (**YIELDPLUS®**) +TX、土生隐球菌 (*Cryptococcus humicola*) +TX、隐球酵母属 *infirmitus* +TX、罗伦隐球酵母 (*Cryptococcus laurentii*) +TX、苹果异形小卷蛾颗粒体病毒 (*Cryptophlebia leucotreta granulovirus*) (**Cryptex®**) +TX、*Cupriavidus campinensis* +TX、苹果蠹蛾颗粒体病毒 (*Cydia pomonella granulovirus*) (**CYD-X®**) +TX、苹果蠹蛾颗粒体病毒 (**Madex®**) +TX、**Madex Plus®** +TX、**Madex Max/Carpovirusine®**) +TX、*Cylindrobasidium laeve* (**Stumpout®**) +TX、枝双孢霉属 (*Cylindrocladium*) +TX、汉逊德巴利酵母 (*Debaryomyces hansenii*) +TX、*Drechslera hawaiiensis* +TX、阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*) +TX、肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*) +TX、毒力虫霉 (*Entomophthora virulenta*) (**Vektor®**) +TX、附球菌 (*Epicoccum nigrum*) +TX、黑附球菌 (*Epicoccum purpurascens*) +TX、附孢属物种 +TX、*Filobasidium floriforme* +TX、锐顶镰刀菌 +TX、厚孢镰刀菌 +TX、尖孢镰刀菌 (**Fusaclean®/Biofox C®**) +TX、层出镰刀菌 +TX、镰刀菌属物种 +TX、白地霉 (*Galactomyces geotrichum*) +TX、链孢粘帚霉 (*Gliocladium catenulatum*) (**Primastop®/Prestop®**) +TX、粉红粘帚霉 (*Gliocladium roseum*) +TX、粘帚霉属物种 (**SoilGard®**) +TX、绿粘帚霉 (**Soilgard®**) +TX、颗粒体病毒 (**Granupom®**) +TX、嗜盐盐芽孢杆菌 (*Halobacillus halophilus*) +TX、岸喜盐芽孢杆菌 (*Halobacillus litoralis*) +TX、特氏盐芽孢杆菌 (*Halobacillus trueperi*) +TX、盐单胞菌属物种 +TX、冰下盐单胞菌 (*Halomonas subglaciescola*) +TX、多变盐弧菌 (*Halovibrio variabilis*) +TX、葡萄汁有孢汉逊酵母 +TX、棉铃虫核型多角体病毒 (**Helicovex®**) +TX、谷实夜蛾核型多角

体病毒(**Gemstar®**)+TX、异黄酮-芒柄花黄素(**Myconate®**)+TX、柠檬克勒克酵母+TX、克勒克酵母属物种+TX、大链壶菌 (*Lagenidium giganteum*) (**Laginex®**)+TX、长孢蜡蚧菌 (*Lecanicillium longisporum*) (**Vertiblast®**)+TX、蝇蚧疥霉 (*Lecanicillium muscarium*) (**Vertikil®**)+TX、舞毒蛾核型多角体病毒(**Disparvirus®**)+TX、嗜盐海球菌+TX、格氏梅拉菌 (*Meira geulakonigii*) +TX、绿僵菌(**Met52®**)+TX、绿僵菌 (*Destruxin WP®*)+TX、*Metschnikowia fruticola*(**Shemer®**)+TX、美极梅奇酵母 (*Metschnikowia pulcherrima*)+TX、*Microdochium dimerum*(**Antibot®**)+TX、天蓝色小单孢菌 (*Micromonospora coerulea*)+TX、*Microsphaeropsis ochracea*+TX、恶臭白色真菌 (*Muscodor albus*) 620(**Muscudor®**)+TX、*Muscodor roseus*菌株A3-5+TX、菌根属物种 (*Mycorrhizae spp.*) (**AMYkor®**)+TX、**Root Maximizer®**)+TX、疣孢漆斑菌菌株AARC-0255(**DiTera®**)+TX、**BROS PLUS®**)+TX、*Ophiostoma piliferum*菌株D97 (**Sylvanex®**)+TX、粉质拟青霉 (*Paecilomyces farinosus*) +TX、玫烟色拟青霉 (**PFR-97®**)+TX、**PreFeRal®**)+TX、淡紫拟青霉 (*Paecilomyces lilacinus*) (**Biostat WP®**)+TX、淡紫拟青霉菌株251 (*MeloCon WG®*)+TX、多粘类芽孢杆菌+TX、成团泛菌 (**BlightBan C9-1®**)+TX、泛菌属物种+TX、巴斯德氏芽菌属物种(**Econem®**)+TX、拟斯扎瓦巴氏杆菌+TX、黄灰青霉+TX、拜赖青霉 (*Penicillium billai*) (**Jumpstart®**)+TX、**TagTeam®**)+TX、短密青霉+TX、常现青霉+TX、灰黄青霉+TX、产紫青霉+TX、青霉菌属物种+TX、纯绿色肯霉+TX、大伏革菌 (*Phlebiopsis gigantean*) (**Rotstop®**)+TX、解磷细菌 (**Phosphomeal®**)+TX、隐地疫霉+TX、棕榈疫霉(**Devine®**)+TX、异常毕赤酵母+TX、季也蒙毕赤酵母 (*Pichia guilhermondii*) +TX、膜醭毕赤氏酵母+TX、指甲毕赤酵母+TX、树干毕赤酵母+TX、铜绿假单胞菌+TX、致金色假单胞菌 (*Pseudomonas aureofasciens*) (**Spot-Less Biofungicide®**)+TX、洋葱假单胞菌+TX、绿针假单胞菌(**AtEze®**)+TX、皱褶假单胞菌 (*Pseudomonas corrugate*) +TX、荧光假单胞菌菌株A506 (**BlightBan A506®**)+TX、恶臭假单胞菌+TX、*Pseudomonas reactans*+TX、假单胞菌属物种+TX、丁香假单胞菌 (**Bio-Save®**)+TX、绿黄假单胞菌+TX、荧光假单胞菌(**Zequanox®**)+TX、*Pseudozyma flocculosa*菌株PF-A22 UL (**Sporodex L®**)+TX、纵沟柄锈菌 (*Puccinia canaliculata*) +TX、*Puccinia thlaspeos*(**Wood Warrior®**)+TX、侧雄腐霉菌 (*Pythium oligandrum*) +TX、寡雄腐霉 (**Polygandron®**)+TX、**Polyversum®**)+TX、缠器腐霉+TX、水生拉恩菌 (*Rhanelia aquatilis*) +TX、拉恩菌属物种 (*Rhanelia spp.*) +TX、根瘤菌 (*Rhizobia*) (**Dormal®**)+TX、**Vault®**)+TX、丝核菌 (*Rhizoctonia*) +TX、球状红球菌 (*Rhodococcus globerulus*) 菌株AQ719+TX、双倒卵形红冬孢酵母菌 (*Rhodosporidium diobovatum*) +TX、圆红冬孢酵母菌 (*Rhodosporidium toruloides*) +TX、红酵母属物种 (*Rhodotorula spp.*) +TX、粘红酵母 (*Rhodotorula glutinis*) +TX、禾本红酵母 (*Rhodotorula graminis*) +TX、胶红酵

母(Rhodotorula mucilagnosa)+TX、深红酵母(Rhodotorula rubra)+TX、酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)+TX、玫瑰色盐水球菌(Salinococcus roseus)+TX、小核盘菌(Sclerotinia minor)+TX、小核盘菌(**SARRITOR®**)+TX、柱顶孢霉属物种(Scytalidium spp.)+TX、Scytalidium uredinicola+TX、甜菜夜蛾核型多角体病毒(Spodoptera exigua nuclear polyhedrosis virus) (**Spod-X®**+TX、**Spexit®**)+TX、粘质沙雷氏菌(Serratia marcescens)+TX、普城沙雷氏菌(Serratia plymuthica)+TX、沙雷氏菌属物种(Serratia spp.)+TX、粪生粪壳菌(Sordaria fimicola)+TX、海灰翅夜蛾核型多角体病毒(Spodoptera littoralis nucleopolyhedrovirus) (**Littovir®**)+TX、红掷孢酵母(Sporobolomyces roseus)+TX、嗜麦芽寡养单胞菌(Stenotrophomonas maltophilia)+TX、不吸水链霉菌(Streptomyces ahygroscopicus)+TX、白丘链霉菌(Streptomyces albaduncus)+TX、脱叶链霉菌(Streptomyces exfoliates)+TX、鲜黄链霉菌(Streptomyces galbus)+TX、灰平链霉菌(Streptomyces griseoplanus)+TX、灰绿链霉菌(Streptomyces griseoviridis) (**Mycostop®**)+TX、利迪链霉菌(Streptomyces lydicus) (**Actinovate®**)+TX、利迪链霉菌WYEC-108(**ActinoGrow®**)+TX、紫色链霉菌(Streptomyces violaceus)+TX、小铁艾酵母(Tilletiopsis minor)+TX、铁艾酵母属物种(Tilletiopsis spp.)+TX、棘孢木霉(Trichoderma asperellum) (T34 **Biocontrol®**)+TX、盖姆斯木霉(Trichoderma gamsii) (**Tenet®**)+TX、深绿木霉(Trichoderma atroviride) (**Plantmate®**)+TX、钩状木霉(Trichoderma hamatum) TH 382+TX、哈茨木霉(Trichoderma harzianum rifai) (**Mycostar®**)+TX、哈茨木霉(Trichoderma harzianum) T-22 (**Trianium-P®**+TX、PlantShield **HC®**+TX、**RootShield®**+TX、**Trianium-G®**)+TX、哈茨木霉T-39(**Trichodex®**)+TX、非钩木霉(Trichoderma inhamatum)+TX、康宁木霉(Trichoderma koningii)+TX、木霉属物种(Trichoderma spp.) LC 52(**Sentinel®**)+TX、木素木霉(Trichoderma lignorum)+TX、长柄木霉(Trichoderma longibrachiatum)+TX、多孢木霉(Trichoderma polysporum) (Binab **T®**)+TX、紫杉木霉(Trichoderma taxi)+TX、绿色木霉(Trichoderma virens)+TX、绿色木霉(原来称为绿色粘帚霉(Gliocladium virens) GL-21) (**SoilGuard®**)+TX、绿色木霉(Trichoderma viride)+TX、绿色木霉菌株ICC 080(**Remedier®**)+TX、茁芽丝孢酵母(Trichosporon pullulans)+TX、毛孢子菌属物种(Trichosporon spp.)+TX、单端孢属物种(Trichothecium spp.)+TX、粉红单端孢(Trichothecium roseum)+TX、Typhula phacorrhiza菌株94670+TX、Typhula phacorrhiza菌株94671+TX、黑细基格孢(Ulocladium atrum)+TX、奥德曼细基格孢(Ulocladium oudemansii) (**Botry-Zen®**)+TX、玉蜀黍黑粉菌(Ustilago maydis)+TX、各种细菌和补充微量营养素(Natural **II®**)+TX、各种真菌(Millennium **Microbes®**)+TX、厚垣轮枝孢菌(Verticillium chlamydosporium)+TX、蜡蚧轮枝菌(**Mycotal®**+TX、**Vertalec®**)+TX、Vip3Aa20(**VIPTera®**)+TX、死海枝芽孢杆菌(Virgibacillus

marismortui)+TX、野油菜黄单胞菌pv.Poae(**Camperico®**)+TX、伯氏致病杆菌+TX、嗜线虫致病杆菌；

[1020] 植物提取物,包括:松树油(**Retenol®**)+TX、印楝素(Plasma Neem **Oil®**+TX、**AzaGuard®**+TX、**MeemAzal®**+TX、**Molt-X®**+TX、植物IGR(**Neemazad®**+TX、**Neemix®**)+TX、芥花油(Lilly Miller **Vegol®**)+TX、土荆芥(Chenopodium ambrosioides near ambrosioides)(**Requiem®**)+TX、菊花提取物(**Crisant®**)+TX、印楝油提取物(**Trilogy®**)+TX、唇形科(Labiatae)精油(**Botania®**)+TX、丁香-迷迭香-胡椒薄荷和百里香油提取物(Garden insect **killer®**)+TX、甜菜碱(**Greenstim®**)+TX、大蒜+TX、柠檬草油(**GreenMatch®**)+TX、印楝油+TX、猫薄荷(Nepeta cataria)(猫薄荷油)+TX、Nepeta catarina+TX、烟碱+TX、牛至油(**MossBuster®**)+TX、胡麻科(Pedaliaceae)油(**Nematon®**)+TX、除虫菊+TX、皂皮树(Quillaja saponaria)(**NemaQ®**)+TX、大虎杖(**Regalia®**+TX、**Sakalia®**)+TX、鱼藤酮(Eco **Roten®**)+TX、芸香科(Rutaceae)植物提取物(**Soleo®**)+TX、大豆油(Ortho **ecosense®**)+TX、茶树油(Timorex **Gold®**)+TX、百里香油+TX、**AGNIQUE®** MMF+TX、**BugOil®**+TX、迷迭香-芝麻-胡椒薄荷-百里香和肉桂提取物混合物(EF **300®**)+TX、丁香-迷迭香和胡椒薄荷提取物混合物(EF **400®**)+TX、丁香-胡椒薄荷-大蒜油和薄荷混合物(Soil **Shot®**)+TX、高岭土(**Screen®**)+TX、褐藻的贮存葡聚糖(**Laminarin®**)；

[1021] 信息素,包括:黑头萤火虫信息素(3M Sprayable Blackheaded Fireworm **Pheromone®**)+TX、苹果蠹蛾信息素(Paramount dispenser-(CM)/Isomate **C-Plus®**)+TX、葡萄小卷叶蛾信息素(3M MEC-GBM Sprayable **Pheromone®**)+TX、卷叶虫信息素(3M MEC-LR Sprayable **Pheromone®**)+TX、家蝇信息素(Muscamone)(Snip7Fly **Bait®**)+TX、Starbar Premium Fly **Bait®**)+TX、梨小食心虫信息素(3M oriental fruit moth sprayable **pheromone®**)+TX、桃透翅蛾(Peachtree Borer)信息素(**Isomate-P®**)+TX、番茄蛴虫(Tomato Pinworm)信息素(3M Sprayable **pheromone®**)+TX、衣透斯特粉末(Entostat powder)(来自棕榈树提取物)(Exosex **CM®**)+TX、(E+TX,Z+TX,Z)-3+TX,8+TX,11十四碳三烯乙酸酯+TX、(Z+TX,Z+TX,E)-7+TX,11+TX,13-十六三烯醛+TX、(E+TX,Z)-7+TX,9-十二碳二烯-1-醇乙酸酯+TX、2-甲基-1-丁醇+TX、乙酸钙+TX、**Scenturion®**+TX、**Biolure®**+TX、**Check-Mate®**+TX、薰衣草千里酸酯(Lavandulyl senecioate)；

[1022] 宏生物剂(Macrobial),包括:短距蚜小蜂+TX、阿尔蚜茧蜂(Aphidius ervi)(**Aphelinus-System®**)+TX、Acerophagus papaya+TX、二星瓢虫(**Adalia-System®**)+TX、二星瓢虫(**Adaline®**)+TX、二星瓢虫(**Aphidalia®**)+TX、串茧跳小蜂(Ageniaspis citricola)+TX、巢蛾多胚跳小蜂+TX、安德森钝绥螨(Amblyseius andersoni)(**Anderline®**+TX、**Andersoni-System®**)+TX、加州钝绥螨(Amblyseius

californicus) (**Amblyline®**+TX、**Spical®**) +TX、黄瓜钝绥螨 (**Thripex®** +TX、Bugline **cucumeris®**) +TX、伪钝绥螨 (**Fallacis®**) +TX、斯氏钝绥螨 (Bugline **swirskii®** +TX、**Swirskii-Mite®**) +TX、奥氏钝绥螨 (**WomerMite®**) +TX、粉虱细蜂 (Amitus hesperidum) +TX、原樱翅缨小蜂 +TX、暗腹长索跳小蜂 (Anagyrus fusciventris) +TX、卡玛长索跳小蜂 (Anagyrus kamali) +TX、Anagyrus loecki +TX、粉蚧长索跳小蜂 (Anagyrus pseudococci) (**Citripar®**) +TX、红蜡蚧扁角跳小蜂 (Anicetus benefices) +TX、金小蜂 (Anisopteromalus calandrae) +TX、林地花螽 (**Anthocoris-System®**) +TX、短距蚜小蜂 (**Apheline®** +TX、**Aphiline®**) +TX、短翅蚜小蜂 (Aphelinus asychis) +TX、棉蚜寄生蜂 (**Aphipar®**) +TX、阿尔蚜茧蜂 (**Ervipar®**) +TX、烟蚜茧蜂 +TX、桃赤蚜蚜茧蜂 (**Aphipar-M®**) +TX、食蚜瘿蚊 (**Aphidend®**) +TX、食蚜瘿蚊 (**Aphidoline®**) +TX、岭南黄蚜小蜂 +TX、印巴黄蚜小蜂 +TX、哈氏长尾啮小蜂 (Aprostocetus hagenowii) +TX、蚁形隐翅甲 (Atheta coriaria) (**Staphyline®**) +TX、熊蜂属物种 +TX、欧洲熊蜂 (Natupol **Beehive®**) +TX、欧洲熊蜂 (**Beeline®** +TX、**Tripol®**) +TX、Cephalonomia stephanoderis +TX、黑背唇瓢虫 (Chilocorus nigritus) +TX、普通草蛉 (**Chrysoline®**) +TX、普通草蛉 (**Chrysopa®**) +TX、红通草蛉 (Chrysoperla rufilabris) +TX、Cirrospilus ingenuus +TX、四带瑟姬小蜂 (Cirrospilus quadristriatus) +TX、白星橘啮小蜂 (Citrostichus phyllocnistoides) +TX、Closterocerus chamaeleon +TX、Closterocerus spp. +TX、Coccidoxenoides perminutus (**Planopar®**) +TX、泊蚜小蜂 (Coccophagus cowperi) +TX、赖食蚧蚜小蜂 (Coccophagus lycimnia) +TX、螟黄足盘绒茧蜂 +TX、菜蛾绒茧蜂 +TX、孟氏隐唇瓢虫 (**Cryptobug®** +TX、**Cryptoline®**) +TX、日本方头甲 +TX、西伯利亚离颚茧蜂 +TX、西伯利亚离颚茧蜂 (**Minusa®**) +TX、豌豆潜叶蝇姬小蜂 (**Diminex®**) +TX、小黑瓢虫 (Delphastus catalinae) (**Delphastus®**) +TX、Delphastus pusillus +TX、Diachasmimorpha krausii +TX、长尾潜蝇茧蜂 +TX、Diaparsis jucunda +TX、阿里食虱跳小蜂 (Diaphorencyrtus aligarhensis) +TX、豌豆潜叶蝇姬小蜂 +TX、豌豆潜叶蝇姬小蜂 (**Miglyphus®** +TX、**Digline®**) +TX、西伯利亚离颚茧蜂 (**DacDigline®** +TX、**Minex®**) +TX、歧脉跳小蜂属物种 +TX、盾蚧长缨蚜小蜂 +TX、丽蚜小蜂 (Encarsia **max®** +TX、**Encarline®** +TX、**En-Strip®**) +TX、浆角蚜小蜂 (**Enermix®**) +TX、哥德恩蚜小蜂 (Encarsia guadeloupeae) +TX、海地恩蚜小蜂 (Encarsia haitiensis) +TX、细扁食蚜蝇 (**Syrphidend®**) +TX、Eretmoceris siphonini +TX、加州浆角蚜小蜂 (Eretmoceris californicus) +TX、浆角蚜小蜂 (**Ercal®** +TX、Eretline **e®**) +TX、浆角蚜小蜂 (**Bemimix®**) +TX、海氏浆角蚜小蜂 +TX、蒙氏浆角蚜小蜂 (**Bemipar®** +TX、Eretline **m®**) +TX、Eretmoceris siphonini +TX、四斑光缘瓢虫 (Exochomus quadripustulatus) +

TX、食螨瘿蚊 (*Feltiella acarisuga*) (**Spidend®**) +TX、食螨瘿蚊 (**Spidend®**) +TX、食螨瘿蚊 (**Feltiline®**) +TX、阿里山潜蝇茧蜂 +TX、*Fopius ceratitivorus* +TX、芒柄花黄素 (*Wirless Beehome®*) +TX、细腰凶蓟马 (**Vespop®**) +TX、西方静走螨 (*Galendromus occidentalis*) +TX、莱氏棱角肿腿蜂 (*Goniozus legneri*) +TX、麦蛾柔茧蜂 +TX、异色瓢虫 (**HarmoBeetle®**) +TX、异小杆线虫属物种 (*Lawn Patrol®*) +TX、嗜菌异小杆线虫 (*NemaShield HB®*) +TX、**Nemaseek®** +TX、**Terranem-Nam®** +TX、**Terranem®** +TX、**Larvanem®** +TX、**B-Green®** +TX、**NemAttack®** +TX、**Nematop®** +TX、大异小杆线虫 (*Heterorhabditis megidis*) (*Nemasys H®*) +TX、*BioNem H®* +TX、*Exhibitline hm®* +TX、**Larvanem-M®**) +TX、斑长足瓢虫 +TX、尖狭下盾螨 (*Hypoaspis aculeifer*) (**Aculeifer-System®** +TX、**Entomite-A®**) +TX、兵下盾螨 (*Hypoaspis miles*) (*Hypoline m®*) +TX、**Entomite-M®**) +TX、黑色枝附瘿蜂 +TX、*Lecanoideus floccissimus* +TX、*Lemophagus errabundus* +TX、三色丽突跳小蜂 (*Leptomastidea abnormis*) +TX、橘粉介壳虫寄生蜂 (**Leptopar®**) +TX、长角跳小蜂 (*Leptomastix epona*) +TX、*Lindorus lophanthae* +TX、*Lipolexis oregmae* +TX、叉叶绿蝇 (**Natufly®**) +TX、茶足柄瘤蚜茧蜂 +TX、盲蝽 (**Mirical-N®** +TX、*Macroline c®* +TX、**Mirical®**) +TX、*Mesoseiulus longipes* +TX、黄色阔柄跳小蜂 (*Metaphycus flavus*) +TX、*Metaphycus lounsburyi* +TX、角纹脉褐蛉 (**Milacewing®**) +TX、黄色花翅跳小蜂 (*Microterys flavus*) +TX、*Muscidifurax raptorellus* 和 *Spalangia cameroni* (**Biopar®**) +TX、*Neodryinus typhlocybae* +TX、加州新小绥螨 +TX、黄瓜新小绥螨 (**THRYPEX®**) +TX、伪新小绥螨 (*Neoseiulus fallacis*) +TX、*Nesideocoris tenuis* (**NesidioBug®**) +TX、**Nesibug®**) +TX、古铜黑蝇 (**Biofly®**) +TX、狡小花蝽 (*Orius insidiosus*) (**Thripor-I®** +TX、*Oriline i®*) +TX、无毛小花蝽 (*Orius laevigatus*) (**Thripor-L®** +TX、*Oriline I®*) +TX、大臀小花蝽 (*Orius majusculus*) (*Oriline m®*) +TX、小黑花椿象 (**Thripor-S®**) +TX、*Pauesia juniperorum* +TX、瓢虫柄腹姬小蜂 (*Pediobius foveolatus*) +TX、*Phasmarhabditis hermaphrodita* (**Nemaslug®**) +TX、*Phymastichus coffea* +TX、粗毛小植绥螨 (*Phytoseiulus macropilus*) +TX、智利小植绥螨 (**Spidex®** +TX、*Phytoline p®*) +TX、斑腹刺益蝽 (**Podisus®**) +TX、寄生性蚤蝇 (*Pseudacteon curvatus*) +TX、寄生性蚤蝇 *obtusus* +TX、寄生性蚤蝇 *tricuspis* +TX、*Pseudaphycus maculipennis* +TX、*Pseudleptomastix mexicana* +TX、具毛嗜木虱跳小蜂 (*Psyllaepagus pilosus*) +TX、同色短背茧蜂 (*Psytalia concolor*) (复合体) +TX、胯姬小蜂属物种 (*Quadrastichus spp.*) +TX、*Rhyzobius lophanthae* +TX、澳洲瓢虫 +TX、*Rumina decollate* +TX、*Semielacher petiolatus* +TX、麦长管蚜 (**Ervibank®**) +TX、小卷蛾斯氏线虫

(Nematac **C®** +TX、**Millenium®** +TX、BioNem **C®** +TX、**NemAttack®** +TX、**Nemastar®** +TX、**Capsanem®**) +TX、夜蛾斯氏线虫 (**NemaShield®** +TX、Nemasys **F®** +TX、BioNem **F®** +TX、**Steinernema-System®** +TX、**NemAttack®** +TX、**Nemaplus®** +TX、Exhibitline **sf®** +TX、**Scia-rid®** +TX、**Entonem®**) +TX、锯蜂线虫 (*Steinernema kraussei*) (Nemasys **L®** +TX、BioNem **L®** +TX、Exhibitline **srb®**) +TX、锐比斯氏线虫 (**BioVector®** +TX、**BioVektor®**) +TX、螯蛄斯氏线虫 (Nematac **S®**) +TX、斯氏线虫属物种+TX、斯氏科 (Steinernematid) 物种 (Guardian **Nematodes®**) +TX、深点食螨瓢虫 (**Stethorus®**) +TX、亮腹釉小蜂+TX、*Tetrastichus setifer*+TX、*Thripobius semiluteus*+TX、中华长尾小蜂 (*Torymus sinensis*) +TX、甘蓝夜蛾赤眼蜂 (*Tricholine b®*) +TX、甘蓝夜蛾赤眼蜂 (**Tricho-Strip®**) +TX、广赤眼蜂+TX、微小赤眼蜂+TX、玉米螟赤眼蜂+TX、宽脉赤眼蜂 (*Trichogramma platneri*) +TX、短管赤眼蜂+TX、螟黑点姬蜂 (*Xanthopimpla stemmator*) ;以及

[1023] 其他生物制剂,包括:脱落酸+TX、**bioSea®** +TX、银叶菌 (*Chondrostereum purpureum*) (Chontrol **Paste®**) +TX、盘长孢状刺盘孢 (**Collego®**) +TX、辛酸铜 (**Cueva®**) +TX、 δ 捕捉物 (Delta trap) (Trapline **d®**) +TX、解淀粉欧文氏菌 (康壮素) (**ProAct®** +TX、Ni-HIBIT Gold **CST®**) +TX、磷酸高铁 (**Ferramol®**) +TX、漏斗捕捉物 (Funnel trap) (Trapline **y®**) +TX、**Gallex®** +TX、Grower's **Secret®** +TX、高油菜素内酯 (Homo-brassonolide) +TX、磷酸铁 (Lilly Miller Worry Free Ferramol Slug&Snail **Bait®**) +TX、MCP冰雹捕捉物 (hail trap) (Trapline **f®**) +TX、寄生性昆虫南美食甲茧蜂 (*Microctonus hyperodae*) +TX、*Mycoleptodiscus terrestris* (**Des-X®**) +TX、**BioGain®** +TX、**Aminomite®** +TX、**Zenox®** +TX、信息素罗网 (Thripline **ams®**) +TX、碳酸氢钾 (**MilStop®**) +TX、脂肪酸的钾盐 (**Sanova®**) +TX、硅酸钾溶液 (**Sil-Matrix®**) +TX、碘化钾+硫氰酸钾 (**Enzicur®**) +TX、**SuffOil-X®** +TX、蜘蛛毒+TX、蝗虫微孢子虫 (Semaspore Organic Grasshopper **Control®**) +TX、粘捕捉物 (Trapline **YF®** +TX、Rebell **Amarillo®**) +TX以及捕捉物 (Takitrapline **y+b®**) +TX。

[1024] 在活性成分之后的括号中的参考例如[3878-19-1]是指化学文摘的登记号。上文描述的混合配伍物是已知的。当活性成分包括在“The Pesticide Manual[杀有害生物剂手册]”[The Pesticide Manual-A World Compendium[杀有害生物剂手册-全球纲要];第13版;编辑:C.D.S.TomLin;The British Crop Protection Coimcil[英国农作物保护委员会]中时,它们在其中以上文对于特定化合物的圆括号中所给出的条目编号来描述;例如,化合物“阿维菌素”在条目编号(1)下描述。当上文对特定化合物加上“[CCN]”时,所讨论的化合物包括在“Compendium of Pesticide Common Names[杀有害生物剂通用名纲要]”中,该纲要在互联网上可得[A.Wood;Compendium of Pesticide Common Names[杀有害生物剂通用名纲要],**版权**© 1995-2004];例如,化合物“乙酰虫脒”描述于国际互联网地址 <http://www.alanwood.net/pesticides/acetoprole.html>。

[1025] 以上所述的活性成分中大部分在上文是通过所谓的“通用名”、相关的“ISO通用名”或在个别情况下使用的另一个“通用名”来提及。若名称不是“通用名”，则所使用的名称种类以特定化合物的圆括号中所给出的名称来代替；在这种情况下，使用IUPAC名称、IUPAC/化学文摘名、“化学名称”、“惯用名”、“化合物名称”或“开发代码”，或若既不使用那些名称之一也不使用“通用名”，则使用“别名”。“CAS登记号”意指化学文摘登记号。

[1026] 选自表A-1至A-27、B-1至B-27、C-1至C-27、D-1至D-27和E-1至E-27中所定义的化合物的具有式I的化合物与以上所述的活性成分的活性成分混合物以下述混合比率包含选自表A-1至A-27、B-1至B-27、C-1至C-27、D-1至D-27和E-1至E-27中所定义的化合物的一种化合物和如上所述的活性成分：优选地处于从100:1至1:6000、尤其是从50:1至1:50的混合比率，更尤其是处于从20:1至1:20、甚至更尤其是从10:1至1:10、非常尤其是从5:1至1:5的比率，特别优选的是从2:1至1:2的比率，并且从4:1至2:1的比率同样是优选的，尤其是处于1:1、或5:1、或5:2、或5:3、或5:4、或4:1、或4:2、或4:3、或3:1、或3:2、或2:1、或1:5、或2:5、或3:5、或4:5、或1:4、或2:4、或3:4、或1:3、或2:3、或1:2、或1:600、或1:300、或1:150、或1:35、或2:35、或4:35、或1:75、或2:75、或4:75、或1:6000、或1:3000、或1:1500、或1:350、或2:350、或4:350、或1:750、或2:750、或4:750的比率。那些混合比率是按重量计的。

[1027] 如上所述的混合物可以在用于控制有害生物的方法中使用，该方法包括将包含如上所述的混合物的组合物施用于有害生物或其环境中，除了通过手术或疗法用于处理人或动物体的方法以及在人或动物体上实施的诊断方法以外。

[1028] 包含选自表A-1至A-27、B-1至B-27、C-1至C-27、D-1至D-27和E-1至E-27中所定义的化合物的具有式I的化合物和如上所述的一种或多种活性成分的混合物可以例如以单一“掺水即用”的形式施用，以组合的喷洒混合物（该混合物由单一活性成分的单配制品构成）（如“桶混制剂”）施用，并且当以顺序的方式（即，一个在另一个适度短的时期之后，如几小时或几天）施用组合使用这些单一活性成分来施用。具有式I的化合物与如上所述的活性成分的施用的顺序对于实施本发明并不是关键的。

[1029] 根据本发明的组合物还可以包含其他固体或液体助剂，如稳定剂，例如未环氧化的或环氧化的植物油（例如环氧化的椰子油、菜籽油或大豆油），消泡剂（例如硅油），防腐剂，粘度调节剂，粘合剂和/或增粘剂，肥料或其他用于获得特定效果的活性成分，例如杀细菌剂、杀真菌剂、杀线虫剂、植物活化剂、杀软体动物剂或除草剂。

[1030] 根据本发明的组合物是以本身已知的方式，在不存在助剂的情况下，例如通过研磨、筛选和/或压缩固体活性成分；和在至少一种助剂存在下，例如通过紧密混合活性成分与一种或多种助剂和/或将活性成分与一种或多种助剂一起研磨来制备。这些用于制备组合物的方法和化合物I用于制备这些组合物的用途也是本发明的主题。

[1031] 这些组合物的施用方法，即控制上述类型的有害生物的方法，如喷雾、雾化、撒粉、刷涂、包衣、撒播或浇灌-它们被选择以适于普遍情况的预期目的-以及这些组合物用于控制上述类型的有害生物的用途是本发明的其他主题。典型的浓度比是在0.1与1000ppm之间、优选在0.1与500ppm之间的活性成分。每公顷的施用率通常是每公顷1至2000g活性成分、特别是10至1000g/ha、优选10至600g/ha。

[1032] 在作物保护领域中，优选的施用方法是施用至植物的叶（叶施用），可能的是选择施用的频率和比率以符合所讨论的有害生物的侵染风险。可替代地，活性成分可以经由根

系统(内吸作用)到达植物,这是通过用液体组合物将植物的场所浸透或者通过将呈固体形式的活性成分引入植物的场所(例如引入土壤,例如以颗粒的形式(土施))中来实现的。在水稻作物的情况下,此类颗粒剂可以被计量地添加到淹水的稻田中。

[1033] 本发明的具有式I的化合物及其组合物还适合于植物繁殖材料的保护(例如种子,如果实、块茎或籽粒,或者苗圃植物),以对抗上述类型的有害生物。可以用该化合物在种植前对繁殖材料进行处理,例如可以在播种前对种子进行处理。可替代地,该化合物可以施用至种子籽粒(包衣),这是通过将籽粒浸渍入液体组合物中或通过施用固体组合物层实现的。还可能在繁殖材料被种植到施用场地时施用这些组合物,例如在条播期间将这些组合物施用到种子犁沟中。这些用于植物繁殖材料的处理方法和如此处理的植物繁殖材料是本发明另外的主题。典型的处理比率将取决于有待控制的植物以及有害生物/真菌,并且通常在每100kg种子1至200克之间、优选在每100kg种子5至150克之间,如在每100kg种子10至100克之间。

[1034] 术语种子包括所有种类的种子以及植物繁殖体,包括但并不限于真正的种子、种子块、吸盘、谷粒、鳞球茎、果实、块茎、谷物、根茎、插条、切割枝条以及类似物并且在优选实施例中意指真正的种子。

[1035] 本发明还包括用具有式I的化合物包衣或处理的种子或含有具有式I的化合物的种子。术语“包衣或处理和/或含有”通常表示在施用的时候,在大多数情况下,活性成分在种子的表面,尽管成分的或多或少部分可以渗透到种子材料中,这取决于施用的方法。当所述种子产品被(再)种植时,它可以吸收活性成分。在一个实施例中,本发明使得可获得其上粘附有具有式I的化合物的植物繁殖材料。此外,由此可获得包含用具有式I的化合物处理过的植物繁殖材料的组合物。

[1036] 种子处理包括本领域中已知的所有适合的种子处理技术,如拌种、种子包衣、种子撒粉、浸种以及种子造粒。可以通过任何已知的方法实现具有式I的化合物的种子处理施用,如,在种子播种之前或播种/种植过程中喷雾或通过撒粉。

[1037] 在本发明的每个方面和实施例中,“基本上由……组成”及其变形是“包含”及其变形的优选实施例,并且“由……组成”以及其变形是“基本上由……组成”及其变形的优选实施例。

[1038] 本发明中的披露内容使得可获得本文所披露的实施例的每一种组合。

[1039] 应当指出的是,本文中关于具有式I的化合物的公开内容同样适用于具有式I*、I' a、I-A、I' -A中每一种的化合物以及表A-1至A-27、B-1至B-27、C-1至C-27、D-1至D-27和E-1至E-27的化合物。此外,具有式I' a的优选对映异构体也适用于表A-1至A-27、B-1至B-27、C-1至C-27、D-1至D-27和E-1至E-27中的化合物。

[1040] 本发明的化合物可以凭借在低施用率下的更大功效和/或不同有害生物控制而区别于其他类似化合物,这可以由本领域技术人员使用实验程序,使用较低的浓度(如果需要),例如10ppm、5ppm、2ppm、1ppm或0.2ppm;或较低施用率,如每m² 300、200或100mg AI来验证。通过增加的安全性(针对地上和地下非目标生物(如鱼、鸟和蜜蜂)、改善的物理化学特性、或增加的生物降解性)可以观察到更大的功效。

[1041] 生物学实例:

[1042] 以下实例用来说明本发明。本发明的某些化合物可以凭借在低施用率下的更大功

效而区别于已知化合物,这可以由本领域技术人员使用实例中概述的实验程序,使用较低的施用率(如果需要),例如50ppm、24ppm、12.5ppm、6ppm、3ppm、1.5ppm、0.8ppm或0.2ppm来验证。

[1043] 实例B1:黄瓜条叶甲(玉米根虫)

[1044] 将24孔微量滴定板中的置于琼脂层上的玉米芽通过喷雾用从10'000ppm DMSO储备溶液制备的水性测试溶液进行处理。干燥之后,用L2期幼虫对板进行侵染(6至10只/孔)。侵染4天之后,相比于未处理样品,针对死亡率和生长抑制对这些样品进行评估。

[1045] 以下化合物在200ppm施用率下给出了两个类别(死亡率或生长抑制)中至少一个的至少80%控制的效果:P1、P2、P3、P4、P6、P7、P8、P9、P13、P16、P19、P22、P23、P24、P25、P27、P28、P29、P32、P33、P34、P36、P37、P38、P40、P41、P42、P43、P44、P46、P47、P48、P49、P50

[1046] 实例B2:英雄美洲蝽(新热带区褐蝽象)

[1047] 将在24孔微量滴定板中的琼脂上的大豆叶片用从10'000ppm DMSO储备溶液制备的水性测试溶液进行喷雾。干燥之后,用N2期若虫对叶片进行侵染。侵染5天之后,相比于未处理样品,针对死亡率和生长抑制对这些样品进行评估。

[1048] 以下化合物在200ppm施用率下给出了两个类别(死亡率或生长抑制)中至少一个的至少80%控制的效果:P2、P28、P29、P32、P34、P36、P40、P47、P48、P49

[1049] 实例B3:西花蓟马(西方花蓟马):摄食/接触活性

[1050] 将向日葵叶圆片置于24孔微量滴定板中的琼脂上并且用从10'000DMSO储备溶液制备的水性测试溶液进行喷雾。干燥之后,用混合年龄的花蓟马种群对叶圆片进行侵染。侵染7天之后,针对死亡率对这些样品进行评估。

[1051] 以下化合物在200ppm施用率下产生至少80%的死亡率:P44、P48

[1052] 实例B4:二化螟(条纹稻蛀茎虫(Striped rice stemborer))

[1053] 将具有人工饲料的24孔微量滴定板用从10'000ppm DMSO储备溶液制备的水性测试溶液通过移液进行处理。干燥之后,用L2期幼虫对板进行侵染(6-8只/孔)。侵染6天之后,相比于未处理样品,针对死亡率、拒食效果和生长抑制对这些样品进行评估。当这些类别(死亡率、拒食效果和生长抑制)中的至少一个高于未处理的样品时,实现测试样品对二化螟的控制。

[1054] 以下化合物在200ppm施用率下产生三个类别(死亡率、拒食或生长抑制)中至少一个的至少80%控制:P1、P2、P3、P4、P5、P6、P7、P8、P9、P10、P11、P12、P13、P14、P15、P16、P17、P18、P19、P20、P22、P23、P24、P25、P26、P27、P28、P29、P32、P33、P34、P35、P36、P37、P38、P39、P40、P41、P42、P43、P44、P45、P46、P47、P48、P49、P50

[1055] 实例B5:小菜蛾(Plutella xylostella)(小菜蛾(Diamond back moth))

[1056] 将具有人工饲料的24孔微量滴定板用从10'000ppm DMSO储备溶液制备的水性测试溶液通过移液进行处理。在干燥之后,将菜蛾属卵吸移穿过塑料模板到凝胶印迹纸上并且用其封闭板。侵染8天之后,相比于未处理样品,针对死亡率和生长抑制对这些样品进行评估。

[1057] 以下化合物在200ppm施用率下给出了两个类别(死亡率或生长抑制)中至少一个的至少80%控制的效果:P1、P2、P3、P4、P5、P6、P7、P8、P9、P10、P11、P12、P13、P14、P15、P16、P17、P18、P19、P22、P23、P24、P25、P26、P27、P28、P29、P30、P32、P33、P34、P35、P36、P37、P38、

P39、P40、P41、P42、P43、P44、P45、P46、P47、P48、P49、P50

[1058] 实例B6:桃蚜(绿桃蚜):摄食/接触活性

[1059] 将向日葵叶圆片置于24孔微量滴定板中的琼脂上并且用从10'000ppm DMSO储备溶液制备的水性测试溶液进行喷雾。干燥之后,用混合年龄的蚜虫种群对叶圆片进行侵染。侵染6天之后,针对死亡率对这些样品进行评估。

[1060] 以下化合物在200ppm施用率下产生至少80%的死亡率:49

[1061] 实例B7:桃蚜(绿桃蚜):内吸活性

[1062] 将受到混合年龄的蚜虫种群侵染的豌豆幼苗的根部直接放在从10'000DMSO储备溶液制备的水性测试溶液中。将幼苗放置在测试溶液中6天之后,针对死亡率对这些样品进行评估。

[1063] 实例B8:桃蚜(绿桃蚜):内在活性

[1064] 将从10'000ppm DMSO储备溶液制备的测试化合物通过移液管施用到24孔微量滴定板中并与蔗糖溶液混合。用拉伸的石蜡膜(Parafilm)封闭板。将具有24个孔的塑料模板放置在板上,并将侵染的豌豆幼苗直接放置在石蜡膜上。用凝胶吸印纸和另一个塑料模板封闭侵染的板,然后倒置。侵染5天之后,针对死亡率对这些样品进行评估。

[1065] 以下化合物在12ppm测试比率下产生至少80%的死亡率:P2、P9、P32、P34、P37、P40、P44、P47、P48、P49

[1066] 实例B9:海灰翅夜蛾(埃及棉叶虫)

[1067] 将棉花叶圆片置于24孔微量滴定板中的琼脂上并且用从10'000ppm DMSO储备溶液制备的水性测试溶液进行喷雾。干燥之后,用五只L1期幼虫对叶圆片进行侵染。侵染3天之后,相比于未处理样品,针对死亡率、拒食效果和生长抑制对这些样品进行评估。当这些类别(死亡率、拒食效果和生长抑制)中的至少一个高于未处理的样品时,实现测试样品对海灰翅夜蛾的控制。

[1068] 以下化合物在200ppm施用率下产生三个类别(死亡率、拒食或生长抑制)中至少一个的至少80%控制:P1、P2、P3、P4、P5、P6、P7、P8、P9、P10、P11、P12、P13、P14、P15、P16、P17、P18、P19、P22、P23、P24、P25、P26、P28、P29、P32、P33、P34、P35、P36、P37、P38、P39、P40、P41、P42、P43、P44、P46、P47、P48、P49、P50

[1069] 实例B10:海灰翅夜蛾(埃及棉叶虫)

[1070] 将测试化合物通过移液管从10'000ppm DMSO储备溶液施用到24孔板中并且与琼脂进行混合。将莴苣种子置于琼脂上并且用另一块也含有琼脂的板封闭多孔板。7天之后,根吸收了化合物并且莴苣生长进入了盖板。然后,将莴苣叶切到盖板中。将灰翅夜蛾属卵吸移穿过塑料模板到潮湿的凝胶印迹纸上并且用其封闭盖板。侵染6天之后,相比于未处理样品,针对死亡率、拒食效果和生长抑制对这些样品进行评估。

[1071] 以下化合物在12.5ppm测试比率下给出了三个类别(死亡率、拒食、或生长抑制)中至少一个的至少80%控制的效果:P32、P34、P36、P40

[1072] 实例B11:二点叶螨(二斑叶螨):

[1073] 将24孔微量滴定板中的琼脂上的豆叶圆片用从10'000ppm DMSO储备溶液制备的水性测试溶液进行喷雾。干燥之后,用混合年龄的螨群体对叶圆片进行侵染。侵染8天之后,针对混合群体(活动阶段)的死亡率对这些样品进行评估。

[1074] 以下化合物在200ppm施用率下产生至少80%的死亡率:P22

[1075] 实例B12:桃蚜(绿桃蚜)

[1076] 将从10'000ppm DMSO储备溶液制备的测试化合物通过液体处理机器人施用到96孔微量滴定板中并与蔗糖溶液混合。将石蜡膜在96孔微量滴定板上拉伸,并将具有96孔的塑料模板置于该板上。将蚜虫筛入孔中直接到石蜡膜上。用凝胶印迹卡片和第二个塑料模板封闭经侵染的板,并且然后倒置。侵染5天之后,针对死亡率对这些样品进行评估。

[1077] 以下化合物在50ppm施用率下产生至少80%的死亡率:P25、P32、P34、P36、P40

[1078] 实例B13:小菜蛾(Plutella xylostella) (小菜蛾(Diamondback Moth))

[1079] 通过液体处理机器人用从10'000ppm DMSO储备溶液制备的水性测试溶液处理含有人工饲料的96孔微量滴定板。干燥后,将卵(每孔约30个)侵染到悬挂在饲料上方的网状盖子上。卵孵化并且L1幼虫向下移动到饲料。侵染9天之后,针对死亡率对这些样品进行评估。

[1080] 以下化合物在500ppm施用率下给出至少80%死亡率的效果:

[1081] P19、P20、P22、P23、P24、P25、P26、P27、P28、P29、P31、P32、P33、P34、P36、P37、P38、P39、P40、P41