〔19〕中华人民共和国专利局　　[11]公开号 CN 1049655A

〔12〕发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 90104425.3　　[51] Int.Cl[5]
C07D213/75

〔43〕公开日 1991年3月6日

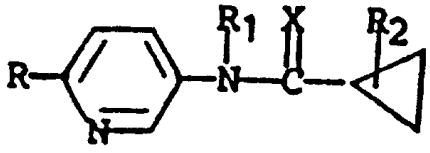
分案原申请号 871031914
[22]申请日 87.4.29
[30]优先权
[32]86.5.2 [33]US [31]859/52
[32]87.3.23 [33]US [31]029116
[32]87.4.15 [33]US [31]036542
[71]申请人 施托福化学公司
地址 美国加利福尼亚州
[72]发明人 唐·罗伯特·贝克
凯瑟·哈维·布朗内尔
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利代理部
代理人 李 琰
A01N 43/40

说明书页数: 16　　附图页数:

[54]发明名称 吡啶基环丙烷甲酰胺杀真菌组合物及防治真菌方法

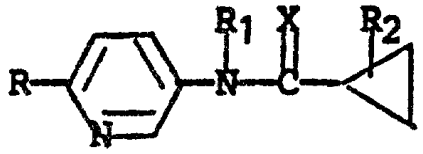
[57]摘要

结构通式如下的新的杀真菌的吡啶基环丙烷甲酰胺类化合物及其适用于杀真菌的有机盐及无机盐。式中R为卤素、C_1-C_3烷氧基或C_1-C_3卤代烷氧基；R_1为-H或-C≡N；R_2为-H、1-CH_3或2-CH_3；X为O或S。这类化合物具有优良的防治真菌活性。



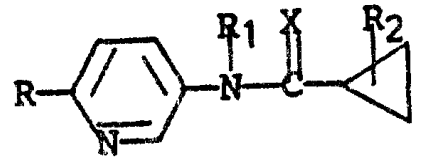
权　利　要　求　书

1。一种杀真菌组合物，其中含有0·1－95%（重量）作为活性成分的结构式如下的化合物或其适于杀真菌的有机盐或无机盐以及适用于该活性成分的稀释惰性载体，



式中R为卤素，C_1－C_3烷氧基或C_1－C_3卤代烷氧基，R_1为－H或－C≡N，R_2为－H，1－CH_3或2－CH_3，X为O或S。

2。一种真菌防治方法，该方法包括在需要进行这种防治的地方施用含有杀真菌有效量的下式化合物或其适用于杀真菌的有机盐或无机盐的杀真菌组合物：



式中R为卤素，C_1－C_3烷氧基或C_1－C_3卤代烷氧基，R_1为－H或－C≡N，R_2为－H，1－CH_3或2－CH_3，X为O或S。

3。根据权利要求2的方法，其中杀真菌组合物中含有的活性化合物是式中R_1为－H，R_2为－H的化合物。

4。根据权利要求2的方法，其中杀真菌组合物中含有的活性化合物是式中R为Cl的化合物。

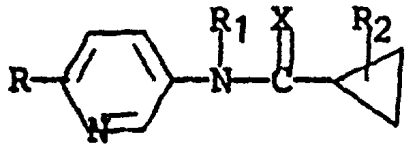
5。根据权利要求2的方法，其中杀真菌组合物中含有的活性化合物是式中R为$-OCH_3$，R_1为$-C\equiv N$，R_2为$-H$的化合物。

说　　明　　书

吡啶基环丙烷甲酰胺杀真菌组合物及防治真菌方法

作物的真菌感染，象大麦、水稻、蕃茄、小麦、豆类、玫瑰花、葡萄及其它重要农作物的真菌感染，可以使农产品在数量和质量上都遭受严重损失。所以人们迫切希望能够预防、控制或消除真菌的蔓延。为了阻止真菌在重要农作物上定居和生长，常用喷洒市售杀真菌剂的预防方法。但人们还需要一种治理性杀真菌剂，以便在发现真菌感染后，能通过用这种杀真菌剂进行感染后的治理性喷洒，消灭真菌并消除其有害影响。

本文介绍的是结构式如下的新的杀真菌的吡啶基环丙烷甲酰胺类化合物及其适用于杀真菌的有机盐及无机盐：

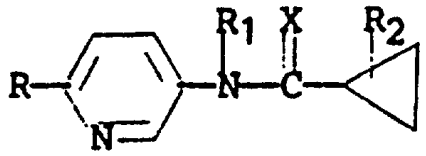


式中：R为卤素（如氯、氟、溴，最好是氯）、C_1－C_3烷氧基（如丙氧基、乙氧基、甲氧基，最好是甲氧基）或C_1－C_3卤代烷氧基；R_1为氢或氰基；R_2为甲基或氢；X为氧或硫。上述化合物是既可以用于预防，又可以用于治理的高效杀真菌剂。

“杀真菌剂”一词是指能防治真菌生长的一种化合物。“防治”包括预防、破坏和抑制真菌生长。“治理”一词是指在发现真菌感染后施用一种杀真菌剂，这种杀真菌剂能够控制真菌感染，并防止真菌对寄宿作物造成的有害影响继续发展。

本发明的新的杀真菌化合物是通式如下的吡啶基环丙烷甲酰胺类化合

物及其适用于杀真菌的有机或无机盐：



式中：R为卤素（如氯、氟、溴，最好是氯）、C_1- C_3烷氧基（如丙氧基、乙氧基、甲氧基，最好是甲氧基）或C_1- C_3卤代烷氧基；R_1为氢或氰基；R_2为甲基或氢；X为氧或硫。

“卤素”是指溴、氟及氯。

“C_1- C_3烷氧基”是指甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基。

“C_1- C_3卤代烷氧基”指卤素取代的甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基。

本发明化合物一般可以这样制备：使有合适取代基的5-氨基吡啶与有合适取代基的环丙烷碳酰氯在极性溶剂的二氯甲烷中，在适宜反应器内反应。反应器中最好保持有一定量的酸清除剂，例如吡啶。反应一般可以在室温下进行，但取决于氨基吡啶以及环丙烷碳酰氯上的取代基的情况，反应可以在从-30 ℃到+60 ℃的温度范围内进行。反应可以在1 ～3 小时内完成。按常规方法回收反应产物，用碱溶液（如Na OH）以及水洗涤，用常用干燥剂和硫酸镁干燥，再用已烷重结晶。本发明的硫羰甲酰胺类化合物也有杀真菌活性。这类化合物一般可以这样制备：使相应酰胺与五硫化磷在中性溶剂如苯、甲苯、氯仿、二氯甲烷或吡啶中反应。反应产物可溶于强碱溶液中，并可以通过把强碱溶液提取液的 pH值调至中性值的方法从反应混合物中分离出来。可用常规方法制得各种吡啶基环丙烷甲酰胺类化合物的盐，即用至少等摩尔量的一种路易斯酸与该甲酰胺化合物反应。此反应最好是在可溶解该甲酰胺化合物的溶剂中进行，必要时加热。制得的盐可用常规方法从反应混合物中回收。

本发明的吡啶基甲酰胺类化合物是碱性化合物。未保护的吡啶环的氮原子可用有机或无机酸质子化。典型的无机酸有盐酸、硝酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸及磷酸。典型的有机酸有乙酸、三氯乙酸、苯甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、苯膦酸以及有机磷酸。这样得到的盐也是杀真菌剂。

实施例1

N-(2-甲氧基-5- 吡啶基）环丙烷甲酰胺的制备

在反应瓶中，把12.4克（0.10摩尔）5-氨基-2- 甲氧基吡啶与10毫升吡啶一起混合在200 毫升二氯甲烷中。用2 分钟时间，向反应混合物中加入9.1 毫升（0.10摩尔）环丙烷碳酰氯。反应是放热反应，温度升至34℃。让反应在室温下进行1 小时，然后用200 毫升5 % 氢氧化钠和100 毫升水洗涤反应混合物。分离出所得有机相，以无水硫酸镁干燥。有机相中有晶体析出，过滤出晶体，用300 毫升丙酮洗涤，对滤液进行减压蒸发，得到一种固体物质，经用己烷研磨并干燥后，其量为16.7克。经红外及核磁共振方法鉴定，该产物即标题化合物，熔点130 ～131 ℃。此化合物以后称为化合物1 。

实施例2

N-(2-甲氧基-5- 吡啶基）环丙烷甲酰胺十二烷酸盐的制备

在300 毫升单口圆底烧瓶中的100 毫升丙酮内，在旋转摇动下加入3克（0.16摩尔）实施例1 化合物。再加入3.2 克（0.016 摩尔）十二烷酸，该酸随即溶于溶液中。用旋转蒸发器蒸发所得溶液，得6.2 克白色固体，熔点92～96℃，经核磁共振谱鉴定，此固体即标题化合物。此化合物以后称为化合物7 。

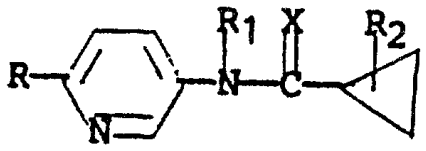
实施例3

N-(2-甲氧基-5- 吡啶基）环丙烷硫代甲酰胺的制备

在搅拌下，将6.1 克五硫化磷（ 0.03摩尔）与5.0 克N-(2-甲氧基-5 - 吡啶基）环丙烷甲酰胺（ 0.026 摩尔）在100 毫升二氯甲烷中的溶液一起回流。把反应混合物冷至室温，用100 毫升氯仿稀释，再用200 毫升饱和碳酸氢钠溶液洗涤。有机相用5 % 氢氧化钠溶液提取（ 2 ×100 毫升）。提取液用浓盐酸酸化至 pH7 ，再用氯仿提取（ 3 ×100 毫升）。氯仿提取液用硫酸镁干燥后进行减压蒸发，得0.6 克目的产物，熔点79～83℃。

有代表性的本发明化合物及其物理性质如表 I所示。

表 I



化合物编号	R	R_1	R_2	X	n_D^{30} 或熔点℃
1	$-OCH_3$	-H	-H	O	130 —131.0
2	-Cl	-H	-H	O	167 —169.0
3	$-OCH_3$	$-C\equiv N$	-H	O	84.0—92.0
4	$-OCH_3$	-H	$1-CH_3$	O	70.0—74.0
5	$-OCH_3$	-H	$2-CH_3$	O	66.0—70.0
6	化合物1 的盐酸盐				144.0—146.0
7	化合物1 的十二烷酸盐				92.0 —96.0
8	化合物1 的2-萘磺酸盐				90.0 —96.0
9	化合物1 的乙酸盐				112.0—120.0
10	化合物1 的苯甲酸盐				78.0 —85.0
11	化合物1 的氯甲基膦酸盐				110.0—118.0
12	化合物2 的盐酸盐				134.0—136.0
13	-Br	-H	-H	O	172.0—175.0
14	化合物1 的苯膦酸盐				108.0—115.0
15	化合物1 的氨磺酸盐				131.0—136.0
16	化合物1 的三氟乙酸盐				89.0 —93.0
17	化合物1 的硝酸盐				144.0—145.0
18	$-OCH_3$	-H	-H	S	79.0 —83.0
19	-F	-H	-H	O	116.0—117.0

实施例3

摩尔当量预防性喷洒评价方法

大麦白粉病(PM)

把诺思拉普·金·桑巴401 大麦(Northrup King Sunbar 401 barley) 的种子种入沙壤土中(每个直径2 英寸的小盆中种入12粒种子) , 7 天后进行试验。用50/50 的丙酮/ 水溶液将试验化合物稀释, 得到一系列摩尔(当量) 浓度低于0.004 的溶液。然后用雾化喷雾器把试验溶液喷到大麦植株上。

24小时后, 把试验植物放到装有一个循环风扇的接种箱内。把受到禾白粉菌损害, 且损伤处有大量孢子形成的大麦放在风扇之前, 将孢子吹散。2 分钟后关掉风扇, 并关闭箱室5 分钟, 让孢子落下。然后把已接种的植株放置在有自动地下灌溉装置的温室台上(greenhouse bench) 。

接种7 天后记录试验结果。试验结果是用白粉病防治百分比表示的。该百分比即与未经过处理的对照植株相比, 试验植株损伤面积下降的百分率。根据用药量/ 稀释度曲线, 可以定出白粉病防治百分比为90% 时的化合物浓度(CO90) 。

叶锈病(LR)

在每个直径2 英寸小盆的沙壤土中种入7 粒安萨小麦(Anza wheat) 的种子, 12天后进行试验。试验化合物用50/50 丙酮/ 水溶液稀释, 得到一系列摩尔当量浓度低于0.004 的溶液。用雾化喷雾器向小麦植株喷12毫升试验溶液。

按下述方法制备一种隐匿柄锈菌夏孢子的悬浮液: 用真空抽吸法从带有夏孢子阶段疱状突起物(ureida pustules) 的小麦叶上收集孢子, 然后按10^5 个孢子/ 毫升的比例, 将所得孢子悬浮在0.5 % 的 Tween® (聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯) 去离子水溶液中。喷药处理后24小时, 用

上述孢子悬浮液喷洒试验植株，至淋透为止，然后让喷在叶上的悬浮液干燥，再次用悬浮液喷洒至充分淋透，以此进行接种。随后将试验植株放进一个暗雾室（a dark mist chamber）中。在雾室中放置48小时后，把植株移到有地下灌溉设施的温室台上。

接种10天后记录试验结果。该结果表示为叶锈病防治百分比。此百分比即与未经处理的对照植株相比，试验植株损伤面积下降的百分率。根据用药量/稀释度曲线，可以定出叶锈病防治百分比为90% 时的化合物浓度（EC90）。

葡萄孢属真菌引起的芽枯病（Botrytic Bud Blight）（BB）

在铺有潮湿滤纸的每个培养皿中各放入两片白玫瑰花瓣。试验化合物用50/50 丙酮/水溶液稀释，得到一系列摩尔当量浓度低于0.004 的溶液。对花瓣喷0.5 毫升试验溶液，并让喷在花瓣上的溶液干燥。

按下述制备接种物：把取自在Elliot's V-8 琼脂上生长了两周的灰葡萄孢培养物的一块5 毫米心子（5mm plug）放入10毫升0.5 % 的葡萄汁-蒸馏水混合液中。在每片花瓣上滴上20微升（ul）上述接种物悬浮液。把装有已接种花瓣的培养皿保存在密封塑料盒内，以保证湿度为100 % 。

接种4 天后记录试验结果。此结果表示为与仅喷以丙酮/水溶液的对照植株比较，试验植株上坏死区域的面积下降的百分比。根据用药量/稀释度曲线，可定出芽枯病防治百分比为90% 时的化合物浓度（EC90）。

在上述各测定过程中，酰胺化合物的初始稀释度相当于在稀释液中酰胺化合物的摩尔当量浓度为0.004 ；此稀释度亦等同于百万分之七百五十（750 ppm）。所有试验化合物的盐也稀释成摩尔当量浓度为0.004 的稀释液，此稀释液相当于含有750 ppm 的与该盐相应的酰胺。

表Ⅱ中给出了各试验的结果，这些试验结果是用EC90的近似值表示的，其单位为百万分之一。表Ⅱ中"（750）"表示在750 ppm 时有不完全

的防治效果(partial control)。

表 II

化合物编号	PM	LR	BB
1	200	200	20
2	250	750	25
3	(750)	500	25
4	>750	>750	750
5	(750)	200	200
6	200	200	70
7	200	200	20
8	200	200	20
9	200	200	20
10	200	200	20
11	200	200	20
12	-	-	80
13	(750)	(750)	(750)
14	200	200	20
15	-	-	20
16	-	-	20
17	-	-	20
18	(750)	(750)	20
19	(750)	250	80

实施例4

感染后杀真菌剂的筛选方法

苹果黑星病(A S)

采用标准方法，在苹果树菌的叶上喷以苹果黑星菌进行接种。接种24小时之后，用浓度为160 毫克/ 升的试验化合物溶液对树苗进行喷叶处理。在苹果黑星病症状出现以后，根据与未经试验化合物溶液喷叶处理的对照植株相比较，试验植株损伤区域的面积减少的情况，确定试验结果。

稻瘟病(R B)

在接种前6 天，用浓度为50毫克/ 升的试验化合物溶液将水稻秧苗淋透。再按标准方法进行稻梨孢(稻瘟病菌) 的接种。在稻瘟病症状出现以

后，根据与未经处理的对照植株相比较，试验植株损伤区域面积减少的情况，确定试验结果。

小麦颖枯病（Wheat Blume Blotch）（GB）

在接种前2 天，用浓度为500 毫克/ 升的试验化合物溶液对小麦麦苗进行喷叶处理。然后按照标准方法，用颖枯壳针孢（小麦颖枯病菌）进行接种。在小麦颖枯病症状出现后，根据同未经处理的对照植株比较，试验植株损伤区域面积减少的情况，确定试验结果。

小麦根腐病（Wheat Foot Rot）（FR）

采用标准方法，按500 毫克/ 公斤的比例，用试验化合物处理有大刀镰孢感染的小麦种子。在小麦根腐病症状出现后，根据同由未经处理的小麦种子长出的植株相比较，由试验小麦种子长出的植株中小麦根腐病减少的情况，确定试验结果。

试验化合物的活性在表Ⅲ中是这样表示的：O—无活性，X—活性较低，XX—有中等活性，XXX—活性较高。

表 Ⅲ

	病害种类			
化合物编号	AS	RB	GB	FR
1	XXX	X	XX	X
2	O	X	O	X

实施例5

治理性喷药评价方法

叶锈病（ LR）

在每个直径2 英寸小盒的沙壤土中种入7 粒安萨小麦（ Anza Wheat）的种子，12天后进行试验。按照如下所述制备隐匿柄锈菌夏孢子的一种悬浮液：用真空抽吸法从长有夏孢子阶段疱状突起物（ureida pustules）的小麦叶上收集孢子，然后按10^5 个孢子/ 毫升的比例，将所得孢子悬浮在0.5 % 的Tween®（聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯）去离子水溶液中。对小麦植株喷以上述孢子悬浮液，至淋透为止，让叶上的悬浮液干燥，再次用该悬浮液喷洒至充分淋透，以此进行接种。随后把小麦植株放入雾室中，在雾室中放置48小时后取出，转移到有地下灌溉设施的温室台上。

用50/50 丙酮/ 水溶液把试验化合物稀释成一系列浓度在0.075 % 以下的溶液。接种50小时（接种时间是从把试验植株放入雾室时的时刻算起），把试验植株放在旋转工作台上，用喷雾器喷以上述试验溶液，至基本淋透为止。

接种后10天记录试验结果。该结果表示为叶锈病防治百分比，即与未经处理的对照植株比较，试验植株叶锈病损伤区域面积下降的百分比。

表 Ⅳ

化合物编号	L R
1	100
2	100
3	100
4	100
5	100
6	100
7	100
8	100
9	100
10	100
11	100

本发明化合物在防治由葡萄孢属真菌引起的芽枯病（ Botrytic Bud Blight ）方面非常有效。并且，同以标准的市售化合物制成的、用于葡

葡孢属真菌预防及治理的各种喷雾药液相比，用本发明化合物制成的预防性叶处理喷液及治理性叶处理喷液均特别有效。本发明化合物尤其对防治下列真菌有效：灰葡萄孢、苹果黑星菌、颖枯壳针孢、禾白粉菌、大刀镰孢、稻梨孢及隐匿柄锈菌。

本发明化合物可用作杀真菌剂，尤其是用作预防或治理性杀真菌剂，并且可以按各种方式、以不同浓度施用。一般说来，这些化合物及其制剂可以直接施用到作物的叶上，长着作物的土壤中，或将其混入作物或土壤的灌溉水中。在实践中，可将本发明化合物按杀真菌有效量与通常用于促使农业上应用的各种活性成分分散的载体和辅助剂相混合而配制成各种杀真菌组合物，但要认识到这样一个事实，即对于特定用途而言，药物的剂型（formulation）及其使用方式能够影响所用物质的活性。例如，根据所欲采用的施用方式，可将这些有杀真菌活性的化合物配制成可湿性粉剂、乳油、粉剂、溶液或其它几种已知剂型中的任何一种。用于预防或治理性杀真菌目的的较好剂型是可湿性粉剂及乳油。这些制剂中活性成分的重量百分含量可以从低至约为0.1％到高达约为95％或更高一些。有效杀真菌剂量决定于所要处理的种子及植物的性质，每英亩用药量为约0.05至约25磅，更好是约0.1至约10磅。

可湿性粉剂是易于分散于水或其它分散剂中的细微颗粒形式。可湿性粉剂最终施用于土壤中或植物上的形式既可以是干粉，亦可以是在水或其它液体中的悬浮体。可用于可湿性粉剂中的典型载体有硅藻土、高岭土、氧化硅或其它易湿的有机或无机稀释剂。可湿性粉剂通常配制成含有约5％到95％的活性成分的形式，并且一般还含有少量湿润剂、分散剂或乳化剂以促进湿润和分散。

干燥的松散颗粒剂（dry flowables），即可在水中分散的颗粒剂是团状的可湿性粉剂，这类颗粒剂是用盘式成粒法（pan granulation）或流体化床法制造的。干燥的松散颗粒剂最终施用于土壤中或植物上的形式

是在水或其它液体中的分散液。这类颗粒剂中没有粉尘并在干燥时完全是松散的(free flowing), 而在用水稀释后即形或均匀的分散液。用于干燥的可流动颗粒剂的典型载体有硅藻土、高岭土、氧化硅及其它易湿的有机或无机稀释剂。干燥的可流动颗粒剂通常配制成含有约5 % 到约95% 活性成分的形式, 并且一般还含有少量湿润剂、分散剂或乳化剂, 以促进湿润和分散。

乳油是可分散在水或其它分散剂中的均匀液体组合物, 可以全由活性化合物和一种液体或固体乳化剂所组成, 或者还可以含有一种液体载体, 象二甲苯、重芳香石脑油、异佛乐酮及其它非挥发性有机溶剂。用来杀真菌时, 将这些乳油分散在水或其它液体载体中, 并常以喷洒方式施用到待处理的区域。主要活性成分的重量百分含量可根据使用组合物的方式而予以调整, 但通常情况下活性成分的含量约为杀真菌组合物重量的0.1 % 到95% 。

用于农用制剂中的典型湿润剂、分散剂或乳化剂包括, 例如: 磺酸和硫酸的烷基酯、烷基芳基酯及其钠盐, 多羟基醇, 及其它类型的表面活性剂, 其中许多都是市售商品。使用表面活性剂时, 其含量通常约为杀真菌剂重量的0.1 % 到15% 。

活性成分与诸如滑石、粘土、面粉及其它对该活性成分起着分散剂和载体作用的有机及无机固体的细微固体形成的完全松散(free flowing) 掺合物——粉尘剂(dust) , 是可用于许多用途的有用剂型。

细微的固体药物在象水或油等液体载体中所形成的均相悬浮体的糊剂可用于特殊目的。这类制剂中通常含有约5 % —95% (重量) 的活性成分, 还可以含有少量湿润剂、分散剂或乳化剂以利于分散。使用时, 通常将糊剂稀释后以喷洒方式施用到需处理的区域中。

典型制剂实例

油剂

成分	重量含量(%)
化合物1	1
油溶剂——重芳香石脑油	99
	总计 100

乳油

成分	重量含量(%)
化合物2	50
煤油	45
乳化剂(长链乙氧化聚醚与长链磺酸盐的混合物)	5
	总计 100

乳油

成分	重量含量(%)
化合物3	90
煤油	5
乳化剂(长链乙氧化聚醚与长链磺酸酯的混合物)	5
总计	100

粉尘剂和(或)粉剂

成分	重量含量(%)	重量含量(%)	重量含量(%)
化合物4	0.5	50.0	90.0
硅镁土粉	93.5	44.0	4.0
木素磺酸钠	5.0	5.0	5.0
二辛基磺基琥珀酸钠	1.0	1.0	1.0
总计	100.0	100.0	100.0

其它适合于杀真菌的制剂包括活性成分以所希望的浓度完全溶解在分散剂中所形成的简单溶液，这些分散剂有丙酮、烷基化萘类、二甲苯及其它有机溶剂。也可以使用加压喷雾药，典型的是气雾剂，其中活性成分分散的程度很高，这是象氟利昂类的低沸点分散剂溶剂载体气化的结果。

本发明的杀真菌剂可按常规方法施用于植物。例如，粉剂和液体组合物可用动力洒粉器、臂式和手摇式喷雾器以及喷粉器施用于植物。因为有效剂量很低，所以这些药剂也可以在飞机上以粉尘或喷雾的形式播撒。