



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1826320 B

(45) 授权公告日 2011.04.13

(21) 申请号 200480019171.3

(22) 申请日 2004.07.19

(30) 优先权数据

03356116.8 2003.07.25 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.01.04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2004/009145 2004.07.19

(87) PCT申请的公布数据

WO2005/014545 EN 2005.02.17

(73) 专利权人 拜尔农科股份有限公司

地址 法国里昂

(72) 发明人 D · J · 曼斯菲尔德

P · -Y · 科克龙 P · 德博尔德

H · 里克

M · -C · 格罗让 - 库尔诺瓦耶

P · 热尼克斯 A · 维利耶

I · 克里斯蒂安

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 沙永生

(51) Int. Cl.

C07D 213/61 (2006.01)

C07D 213/40 (2006.01)

A01N 43/40 (2006.01)

C07D 213/70 (2006.01)

(56) 对比文件

US 4006239 A, 1977.02.01, 全文.

WO 9942447 A1, 1999.08.26, 权利要求 1.

US 5173496 A, 1992.12.22, 实施例 77.

US 3995044 A, 1976.11.30, 全文.

WO 0111965 A1, 2001.02.20, 权利要求 1、实施例 5.

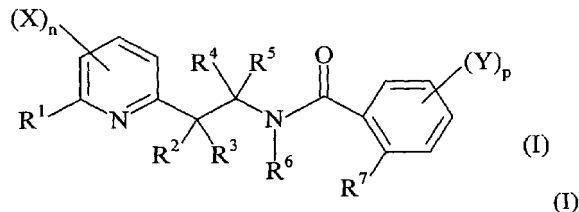
审查员 徐奇

权利要求书 13 页 说明书 35 页

(54) 发明名称

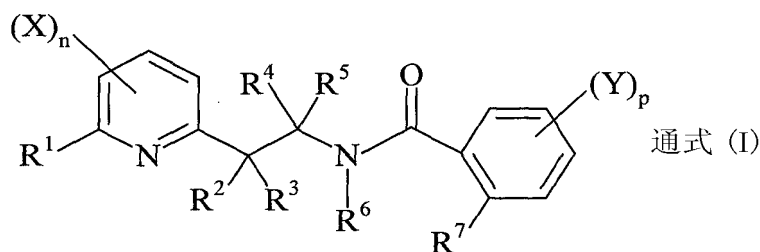
N- ' 2-(2-吡啶基) 乙基苯甲酰胺化合物及其作为杀真菌剂的应用

(57) 摘要



通式 (I) 的化合物；制备该化合物的方法。含有通式 (I) 的化合物的杀真菌组合物。通过将通式 (I) 的化合物或包含它的组合物施用到植物上来治疗植物的方法。

1. 一种通式 (I) 的化合物：



其中：

-n 为 1、2 或 3；

-X 是相同或不同的，且是卤素原子、(肟基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基；

-R<sup>1</sup> 是卤素原子、H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基、任选用 1 至 5 个卤素原子取代的苄基硫烷基；

-R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 是氢原子；

或者 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 一起形成 3-元碳环；

-R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 相同或不同，是氢原子、卤素原子、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基或有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基；

或者，R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 可一起形成 3-、4-、5- 或 6- 元碳环；

-R<sup>6</sup> 是氢原子；

-p 是 1、2、3 或 4；

-Y 是氢原子；和

-R<sup>7</sup> 是卤素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基；

以及所述化合物的盐。

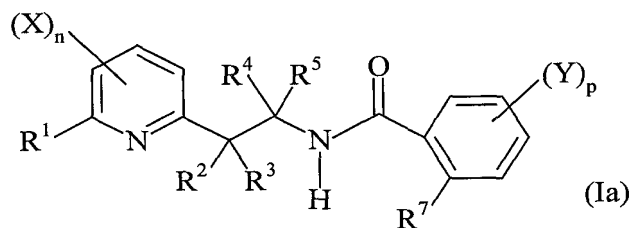
2. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R<sup>1</sup> 是卤素原子。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其特征在于，n 是 1 或 2。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其特征在于，X 是卤素原子或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其特征在于，2-吡啶基在 3-位和 / 或 5-位上被 X 取代。

6. 一种通式 (Ia) 的化合物的制备方法 (A)，



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、n 和 p 如权利要求 1 所定义；

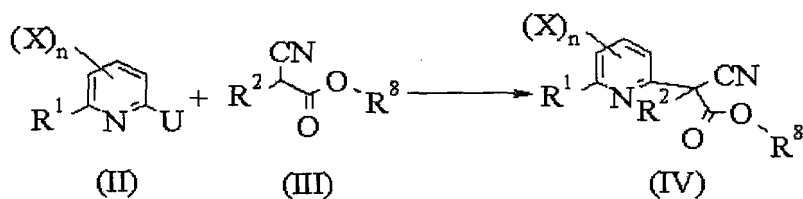
-R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 都是氢；

-R<sup>3</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

所述方法包括：

- 依据反应方案 A-1 的第一步；

方案 A-1



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X 和 n 如权利要求 1 所定义；

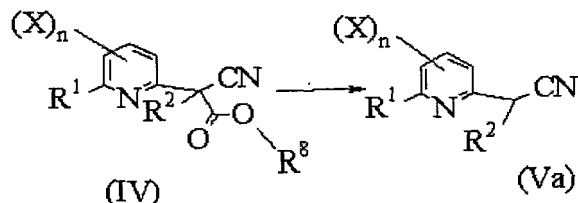
-R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苄基；

-U 是离去基团，选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酸酯基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基磺酸酯基；

其包括：用通式 (II) 的吡啶衍生物在碱存在下、在 0℃ 至 200℃ 的温度下对通式 (III) 的氰基乙酸酯衍生物进行芳基化处理，生成通式 (IV) 的 2-(吡啶基) 氰基乙酸酯衍生物；

- 依据反应方案 A-2 的第二步：

#### 方案 A-2



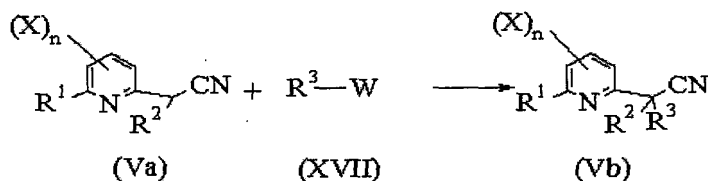
其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、n 如权利要求 1 所定义；

-R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苄基；

其包括：通式 (IV) 的化合物在相同或不同的反应罐中进行碱水解、酸水解或卤化物置换，以在 40℃ 至回流温度加热下生成通式 (Va) 的 2-吡啶基乙腈的衍生物；

- 依据反应方案 A-3 的第三步：

#### 方案 A-3



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、n 如权利要求 1 所定义；

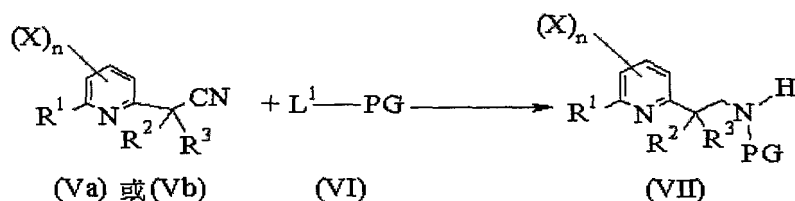
-R<sup>3</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

-W 是卤素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酸酯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基磺酸酯基或 4-甲基-苯基磺酸酯基，

其包括：通式 (Va) 的化合物用通式 (XVII) 的试剂进行烷基化反应，生成通式 (Vb) 的化合物；

- 依据反应方案 A-4 的第四步：

#### 方案 A-4



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、n 如权利要求 1 所定义；

-R<sup>3</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

-L<sup>1</sup> 是离去基团，选自 -OR<sup>8</sup> 基团或 -OCOR<sup>8</sup> 基团，其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；

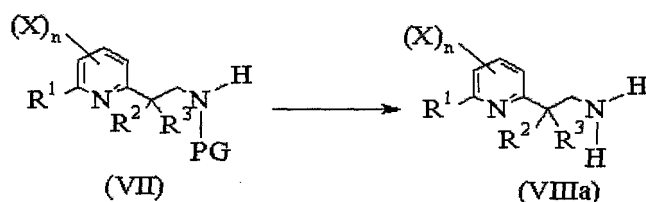
-PG 表示保护基团，其是 -COOR<sup>8</sup> 基团或 -COR<sup>8</sup> 基团，其中 R<sup>8</sup> 是

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；

其包括：在催化剂和通式 (VI) 的化合物存在下，在温度为 0℃ 至 150℃，压力为 100,000Pa 至 10,000,000Pa 的条件下，通式 (Va) 或 (Vb) 的化合物通过氢化反应还原或用氢化物供体还原，生成通式 (VII) 的化合物；

- 依据反应方案 A-5 的第五步：

#### 方案 A-5



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、n 如权利要求 1 所述；

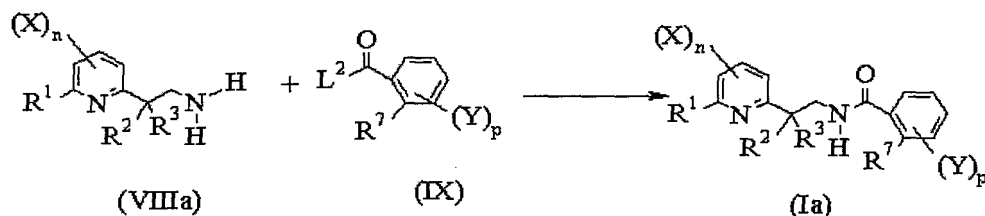
-R<sup>3</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

-PG 表示保护基团，其是 -COOR<sup>8</sup> 基团或 -COR<sup>8</sup> 基团，其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；

其包括：通式 (VII) 的化合物在酸性或碱性介质中进行去保护反应，生成通式 (VIIIa) 的胺衍生物或它的一种盐；

- 依据反应方案 A-6 的第六步：

#### 方案 A-6

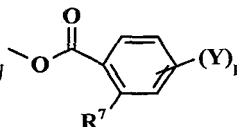


其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、n 和 p 如权利要求 1 所定义；

-R<sup>3</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

-L<sup>2</sup> 是离去基团，选自卤素原子、羟基、OR<sup>8</sup> 基团、OCOR<sup>8</sup>，其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、

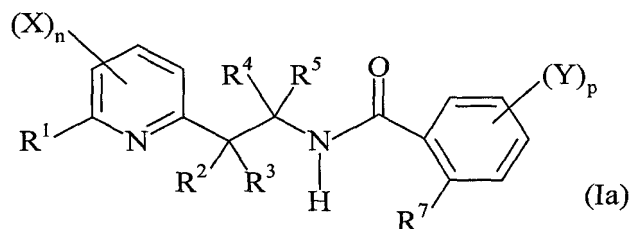
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；或通式为



的基团；

其包括：通式 (VIIIa) 的胺衍生物或它的一种盐与通式 (IX) 的羧酸衍生物发生偶联反应，生成通式 (Ia) 的化合物。

7. 一种制备通式 (Ia) 的化合物的方法 B，



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、n 和 p 如权利要求 1 所定义；

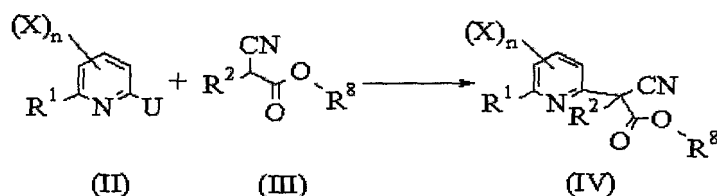
-R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 都是氢；

-R<sup>3</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

所述方法包括：

- 依据反应方案 B-1 的第一步：

方案 B-1



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X 和 n 如权利要求 1 所定义；

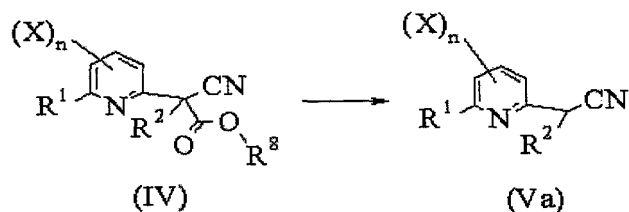
-R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苄基；

-U 是离去基团，选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酸酯基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基磺酸酯基；

其包括：用通式 (II) 的吡啶衍生物对通式 (III) 的氰基乙酸酯衍生物进行芳基化处理，生成通式 (IV) 的 2-(吡啶基) 氰基乙酸酯衍生物；

- 依据反应方案 B-2 的第二步：

方案 B-2



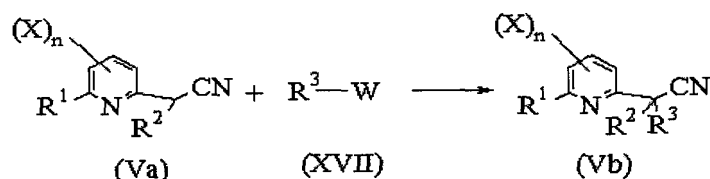
其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、n 如权利要求 1 所定义；

-R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苄基；

方案 B-2 包括：通式 (IV) 的化合物在相同或不同的反应罐中进行碱水解、酸水解或被卤化物置换，以在 40℃ 至回流温度加热时生成通式 (Va) 的 2-吡啶基乙腈的衍生物；

- 依据反应方案 B-3 的第三步：

方案 B-3



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、n 如权利要求 1 所定义；

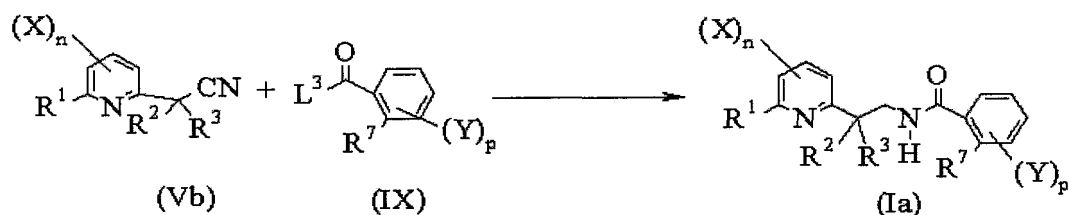
-R<sup>3</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

-W 是卤素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酸酯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基磺酸酯基或 4-甲基-苯基磺酸酯基，

其包括：通式 (Va) 的化合物用通式 (XVII) 的试剂进行烷基化反应，生成通式 (Vb) 的化合物；

- 依据反应方案 B-4 的第四步：

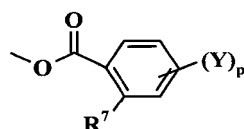
#### 方案 B-4



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、Y、n 和 p 如权利要求 1 所述；

-R<sup>3</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

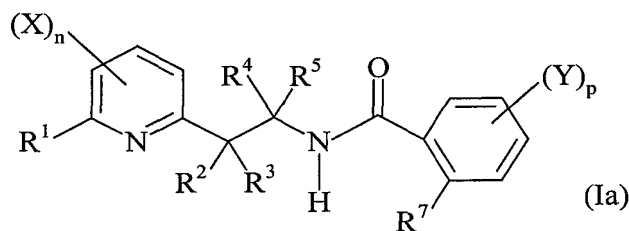
-L<sup>3</sup> 是离去基团，选自 -OCOR<sup>8</sup> 基团，其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苄基；-OCHO、-SCSN(Me)<sub>2</sub> 或通式为



的基团；

其包括：在催化剂和通式 (IX) 的化合物存在下，在温度为 0℃ 至 150℃、压力为 100,000Pa 至 10,000,000Pa 的条件下，(Vb) 的化合物通过氢化反应还原或用氢化物还原，生成通式 (Ia) 的化合物。

8. 一种制备通式 (Ia) 的化合物的方法 C，

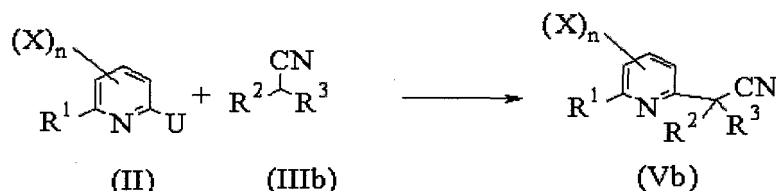


其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、n 和 p 如权利要求 1 所定义；

-R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 都是氢；

所述方法包括：

- 依据反应方案 C-1 的第一步：

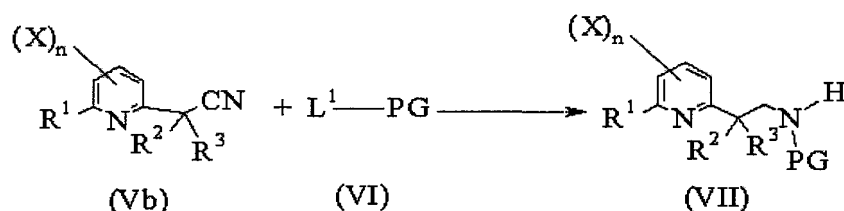
方案 C-1

其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X 和 n 如权利要求 1 所定义；

-U 是离去基团，选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酸酯基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基磺酸酯基；

其包括：在碱存在下、在 100℃ 至 200℃ 的温度下，用通式 (II) 的吡啶衍生物对通式 (IIIb) 的化合物进行芳基化处理，生成通式 (Vb) 的 2-吡啶基乙腈衍生物；

- 依据反应方案 C-2 的第二步：

方案 C-2

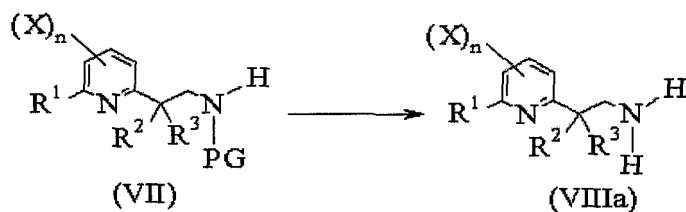
-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X 和 n 如权利要求 1 所定义；

-L<sup>1</sup> 是离去基团，选自 -OR<sup>8</sup> 基团或 -OCOR<sup>8</sup> 基团，其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苄基；

-PG 表示保护基团，其是 -COOR<sup>8</sup> 基团或 -COR<sup>8</sup> 基团，其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苄基；

其包括：在催化剂和通式 (VI) 的化合物存在下，(Vb) 的化合物通过氢化反应还原或用氢化物供体还原，生成通式 (VII) 的化合物；

- 依据反应方案 C-3 的第三步：

方案 C-3

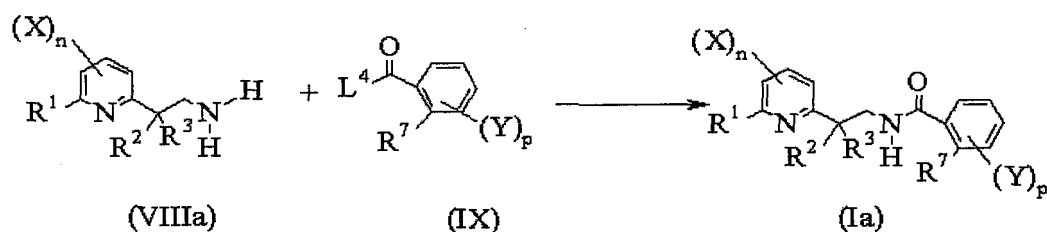
其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X 和 n 如权利要求 1 所定义；

-PG 表示保护基团，其是 -COOR<sup>8</sup> 基团或 -COR<sup>8</sup> 基团，其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苄基；

其包括：在酸性或碱性介质存在下，通式 (VII) 的化合物进行去保护反应生成通式 (VIIIa) 的胺衍生物或它的一种盐；

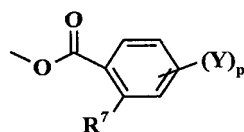
- 依据反应方案 C-4 的第四步：

方案 C-4



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、n 和 p 如权利要求 1 所定义；

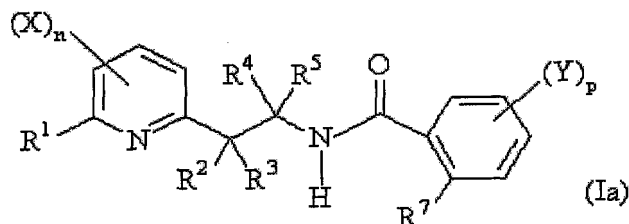
-L<sup>4</sup> 是离去基团，选自卤素原子、羟基、-OCHO、-SCSN(Me)<sub>2</sub>、OR<sup>8</sup> 基团、OCOR<sup>8</sup>，其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；或通式为



的基团；

其包括：通式 (VIIIa) 的胺衍生物或它的一种盐与通式 (IX) 的羧酸衍生物发生偶联反应，生成通式 (Ia) 的化合物。

9. 一种制备通式 (Ia) 的化合物的方法 D，



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、n 和 p 如权利要求 1 所定义；

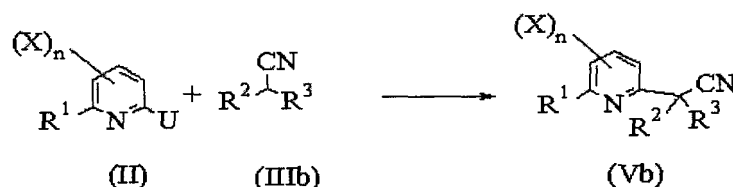
-R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 都是氢；

-R<sup>3</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

所述方法包括：

- 依据反应方案 D-1 的第一步；

方案 D-1



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X 和 n 如权利要求 1 所定义；

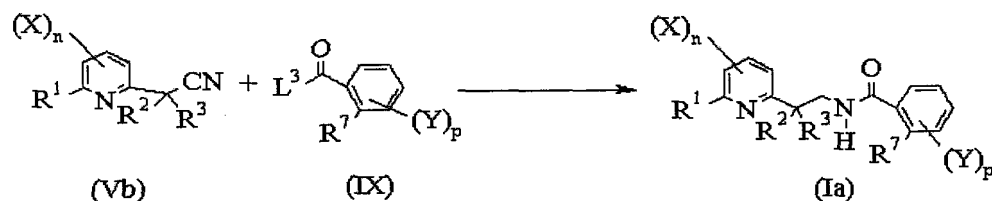
-R<sup>3</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

-U 是离去基团，选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酸酯基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基磺酸酯基；

其包括：在碱存在下、在 100℃ 至 200℃ 的温度下用通式 (II) 的吡啶衍生物对通式 (IIIb) 的化合物进行芳基化处理，生成通式 (Vb) 的 2-吡啶基乙腈衍生物；

- 依据反应方案 D-2 的第二步；

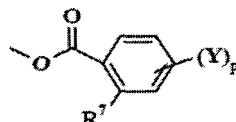
方案 D-2



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、n 和 p 如权利要求 1 所定义；

-R<sup>3</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

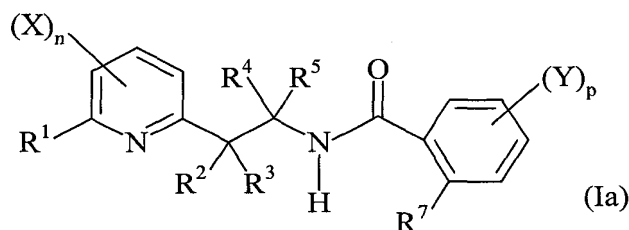
-L<sup>3</sup> 是离去基团，选自 -OCOR<sup>8</sup> 基团，其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；-OCHO、-SCSN(Me)<sub>2</sub> 或通式为



的基团；

其包括：在通式 (IX) 的化合物存在下，(Vb) 的化合物通过氢化反应还原或用氢化物供体还原，生成通式 (Ia) 的化合物。

10. 一种制备通式 (Ia) 的化合物的方法 E，



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、n 和 p 如权利要求 1 所定义；

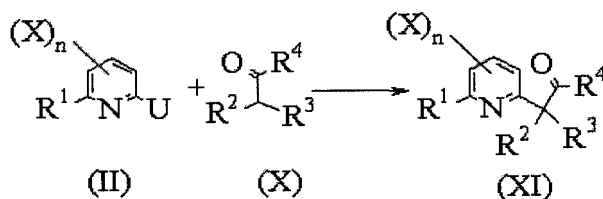
-R<sup>4</sup> 是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

-R<sup>5</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

所述方法包括：

- 依据反应方案 E-1 的第一步；

方案 E-1



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X 和 n 如权利要求 1 所定义；

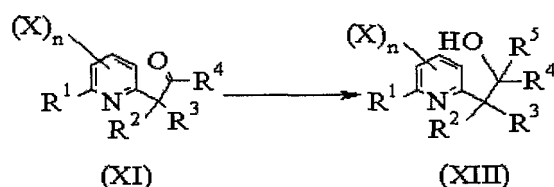
-R<sup>4</sup> 是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

-U 是离去基团，选自卤素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酸酯基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基磺酸酯基；

其包括：用通式 (II) 的吡啶衍生物对通式 (X) 的化合物进行芳基化处理，生成通式 (XI) 的化合物；

- 依据反应方案 E-2 的第二步；

方案 E-2



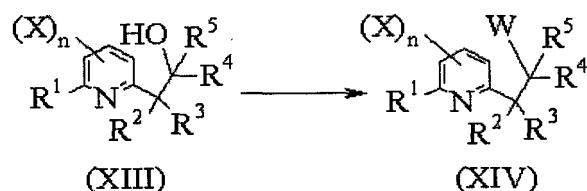
其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、和 n 如上所定义；

-R<sup>4</sup> 是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

其包括：通过加入通式为 R<sup>5</sup>-M 的化合物将通式 (XI) 的化合物转化为通式 (XIII) 的化合物，其中，R<sup>5</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基，M 是金属；

- 依据反应方案 E-3 的第三步；

#### 方案 E-3



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、和 n 如权利要求 1 所定义；

-R<sup>4</sup> 是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

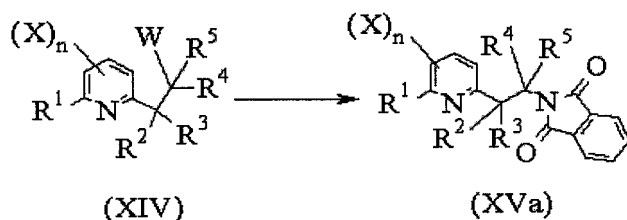
-R<sup>5</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

-W 是离去基团，选自卤素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酸酯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基磺酸酯基或 4-甲基-苯基磺酸酯基；

其包括：活化通式 (XIII) 的化合物，将其转化为通式 (XIV) 的化合物；

- 依据反应方案 E-4 的第四步；

#### 方案 E-4



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X 和 n 如权利要求 1 所定义；

-R<sup>4</sup> 是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

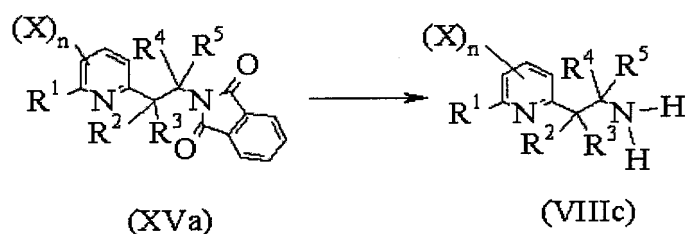
-R<sup>5</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

-W 是离去基团，选自卤素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酸酯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基磺酸酯基或 4-甲基-苯基磺酸酯基；

其包括：用邻苯二甲酰亚胺衍生物或它的一种盐取代通式 (XIV) 的化合物，生成通式 (XVa) 的化合物；

- 依据反应方案 E-5 的第五步；

#### 方案 E-5



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X 和 n 如权利要求 1 所定义；

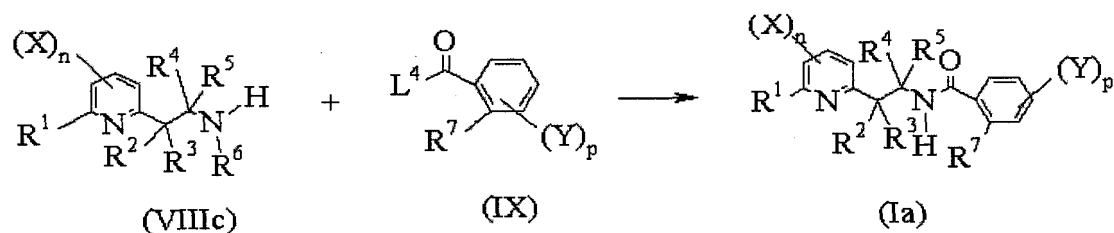
-R<sup>4</sup> 是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

-R<sup>5</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

其包括包括：通式 (XVa) 的化合物通过与水合肼或肼盐反应进行去保护反应，生成通式 (VIIIc) 的胺衍生物或它的一种盐；

- 依据反应方案 E-6 的第六步；

方案 E-6



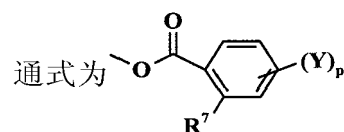
其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、n 和 p 如权利要求 1 所定义；

-R<sup>4</sup> 是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

-R<sup>5</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

-R<sup>6</sup> 是氢；

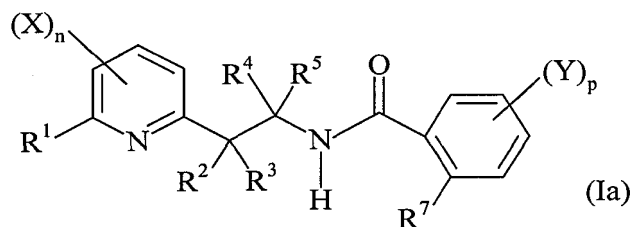
-L<sup>4</sup> 是离去基团，选自卤素原子、羟基、-OCHO、-SCSN(Me)<sub>2</sub>、OR<sup>8</sup> 基团、OCOR<sup>8</sup>、其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；或



的基团；

其包括：通式 (VIIIc) 的胺衍生物或它的一种盐与通式 (IX) 的羧酸衍生物发生偶联反应，生成通式 (Ia) 的化合物。

11. 一种制备通式 (Ia) 的化合物的方法 F，



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、n 和 p 如权利要求 1 所定义；

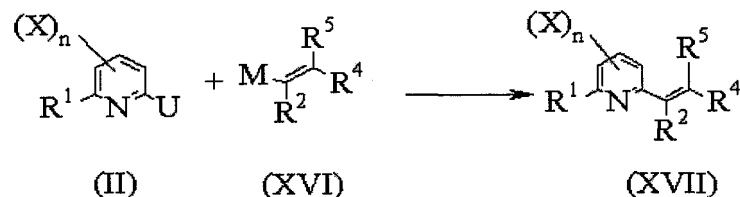
-R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立选自氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

-R<sup>3</sup> 是氢原子

所述方法包括：

- 依据反应方案 F-1 的第一步：

方案 F-1



其中：-R<sup>1</sup>、X 和 n 如权利要求 1 所定义；

-U 是离去基团，选自卤素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酸酯基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基磺酸酯基；

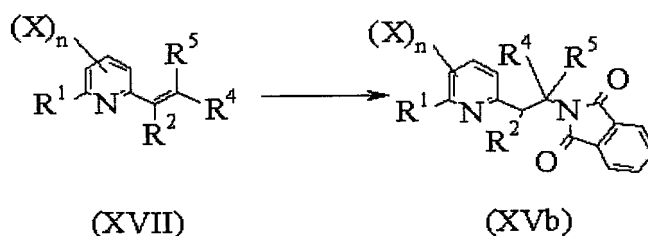
-R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 彼此独立地选自氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

M 是金属或准金属系；

其包括：通式 (II) 的吡啶衍生物与通式 (XVI) 的乙烯化合物在 0℃ 至 200℃ 进行偶联反应，生成通式 (XVII) 的化合物；

- 依据反应方案 F-2 的第二步：

方案 F-2



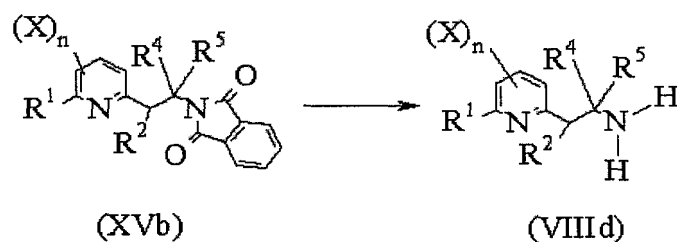
其中：-R<sup>1</sup>、X 和 n 如权利要求 1 所定义；

-R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 彼此独立地选自氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

其包括：邻苯二甲酰亚胺或它的一种盐与通式 (XVII) 的化合物发生加成反应，生成通式 (XVb) 的化合物；

- 依据反应方案 F-3 的第三步：

方案 F-3



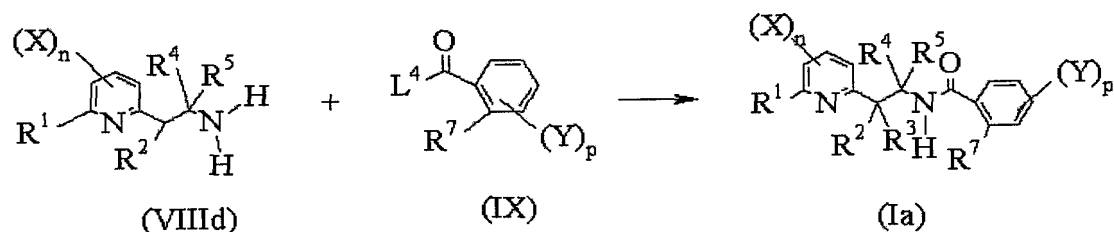
其中：-R<sup>1</sup>、X 和 n 如权利要求 1 所定义；

-R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 彼此独立地选自氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

其包括：通式 (XVb) 的化合物通过与水合肼或肼盐反应进行去保护反应，生成通式 (VIIId) 的胺衍生物或它的一种盐；

- 依据反应方案 F-4 的第四步：

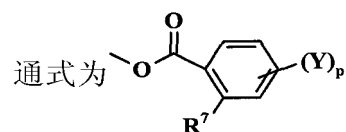
方案 F-4



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、n 和 p 如权利要求 1 所定义；

-R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立选自氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

-L<sup>4</sup> 是离去基团，选自卤素原子、羟基、-OCHO、-SCSN(Me)<sub>2</sub>、OR<sup>8</sup> 基团、OCOR<sup>8</sup>、其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；或



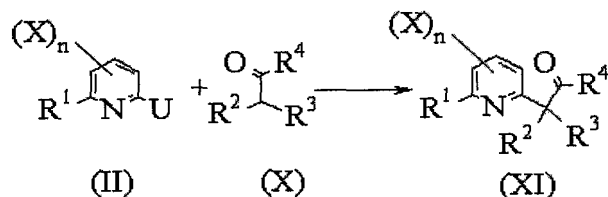
的基团；

方案 F-4 包括：通式 (VIIId) 的胺衍生物或它的一种盐与通式 (IX) 的羧酸衍生物发生偶联反应，生成通式 (Ia) 的化合物。

12. 一种通式 (I) 的化合物的制备方法，其包括：

- 第一步，依据反应方案 H-1：

方案 H-1



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X 和 n 如权利要求 1 所定义；

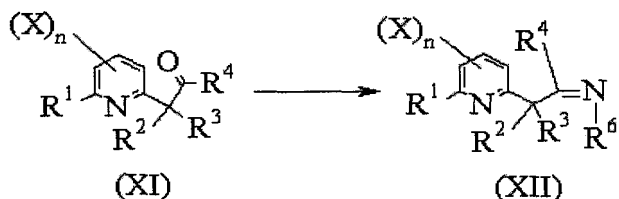
-R<sup>4</sup> 是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

-U 是离去基团，选自卤素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酸酯基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基磺酸酯基；

方案 H-1 包括：用通式 (II) 的吡啶衍生物在碱存在下、在 0℃ 至 200℃ 的温度下对通式 (X) 的化合物进行芳基化处理，生成通式 (XI) 的化合物；

- 第二步，依据反应方案 H-2：

方案 H-2



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X 和 n 如权利要求 1 所定义；

-R<sup>4</sup> 是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

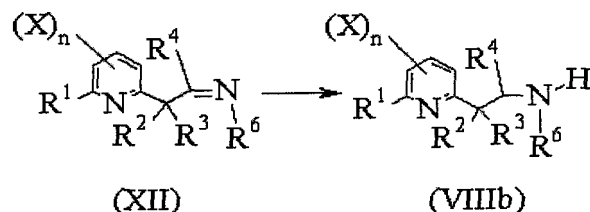
-R<sup>6</sup> 是氢原子；

方案 H-2 包括：通式 (XI) 的化合物与通式为 R<sup>6</sup>-NH<sub>2</sub> 的胺反应，生成通式 (XII) 的

亚胺衍生物；

- 第三步，依据反应方案 H-3：

方案 H-3



其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X 和 n 如权利要求 1 所定义；

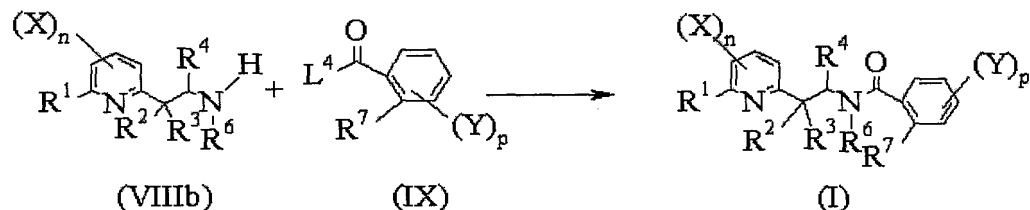
-R<sup>4</sup> 是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

-R<sup>6</sup> 是氢原子；

方案 H-3 包括：通式 (XII) 的亚胺衍生物在相同或不同的反应罐中通过氢化反应还原或用氢化物供体进行还原，生成通式 (VIIIb) 的胺衍生物或它的一种盐；

- 第四步，依据反应方案 H-4：

方案 H-4

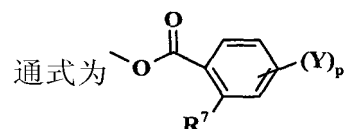


其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、n 和 p 如权利要求 1 所定义；

-R<sup>4</sup> 是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

-R<sup>6</sup> 是氢原子；

-L<sup>4</sup> 是离去基团，选自卤素原子、羟基、-OCHO、-SCSN(Me)<sub>2</sub>、OR<sup>8</sup> 基团、OCOR<sup>8</sup>，其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；或



的基团；

方案 H-4 包括：通式 (VIIIb) 的胺衍生物或它的一种盐与通式 (IX) 的羧酸衍生物发生偶联反应，生成通式 (I) 的化合物。

13. 杀真菌组合物，包括有效量的如权利要求 1 所述的化合物和农业上可接受的担体。

14. 一种预防性或治疗性抵抗农作物中植物病原体真菌的方法，其特征在于，将有效且非植物毒性量的如权利要求 13 所述的组合物施用到植物种子或植物叶子和 / 或植物果实或植物正在生长或预期要生长的土壤中。

## N'-2-(2-吡啶基)乙基苯甲酰胺化合物及其作为杀真菌剂的应用

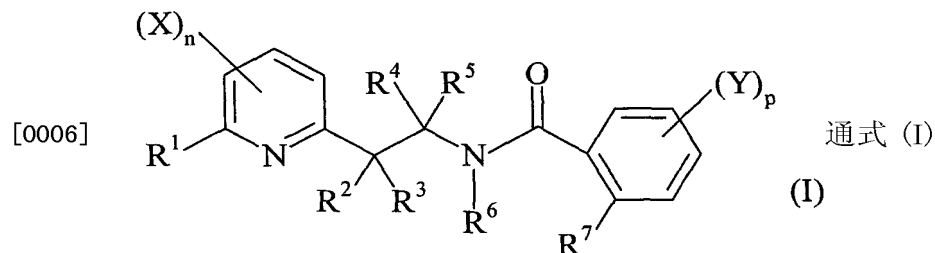
[0001] 本发明涉及新型的 N-[2-(2-吡啶基)乙基]苯甲酰胺衍生物及其制备方法,以及它们用作杀真菌剂,特别是以真菌组合物的形式,以及用这些化合物或它们的组合物来控制植物中的植物病原真菌的方法。

[0002] 国际专利申请 WO01/11965 中揭示了一大类杀真菌剂化合物,该化合物中的 2-吡啶基被至少一个卤代烷基取代。

[0003] 在农业领域中,为了避免或克服对农民使用的活性组分的耐菌株的增加,人们对于使用新的杀虫化合物一直很感兴趣。人们也对活性比已知的化合物强的新化合物有着很大的兴趣,目的是为了减少农民所使用的活性物质的量,而同时保持着至少与已知的化合物相当的功效。

[0004] 本发明人现在已找到新一类的具有上述特征的化合物。

[0005] 因此,本发明涉及通式 (I) 的 N-[2-(2-吡啶基)乙基]苯甲酰胺衍生物:



[0007] 其中:

[0008] -n 为 1, 2 或 3;

[0009] -X 相同或不同,是氢原子、卤素原子、硝基、氰基、羟基、氨基、硫烷基(sulfanyl)基团、五氟-λ<sup>6</sup>-硫烷基、甲酰基、甲酰氧基、甲酰氨基、羧基、氨基甲酰基、N-羟基氨基甲酰基、氨基甲酸酯基团、(胍基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基氨基、二-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基硫烷基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基硫烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-烯氧基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烯氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-炔氧基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-卤代炔氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-卤代环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基羰基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基氨基甲酰基、二-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基氨基甲酰基、(N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基)氧氨基甲酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基氨基甲酰基、(N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基氨基甲酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基羰基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基羰氧基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基羰氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基羰基氨基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基氨基羰氧基、二-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基氨基羰氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基羰氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基亚磺酰基(sulphenyl)、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基亚硫酰基(sulphinyl)、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基亚硫酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基磺酰基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基

磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基亚氨基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烯氧基亚氨基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-炔氧基亚氨基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、(苄氧基亚氨基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、苄氧基、苄基硫烷基、苄基氨基、苯氧基、苯基硫烷基或苯基氨基；

[0010] -R<sup>1</sup> 是氢原子、卤素原子、硝基、氰基、羟基、氨基、硫烷基、五氟-λ<sup>6</sup>-硫烷基、甲酰基、甲酰氧基、甲酰基氨基、羧基、氨基甲酰基、N-羟基氨基甲酰基、氨基甲酸酯基-、(脞基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基氨基、二-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基硫烷基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基硫烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-烯氧基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烯氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-炔氧基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-卤代炔氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-卤代环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基羰基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基氨基甲酰基、二-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基氨基甲酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基氨基甲酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基氨基甲酰基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基氨基甲酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基羰基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基羰氧基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基羰氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基羰基氨基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基氨基羰氧基、二-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基氨基羰氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基羰氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基亚磺酰基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基亚磺酰基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基磺酰基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-卤代烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基亚氨基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烯氧基亚氨基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-炔氧基亚氨基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、(苄氧基亚氨基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、苄氧基、任选用 1 至 5 个卤素原子取代的苄基硫烷基、苄基氨基、苯氧基、任选用 1 至 5 个卤素原子取代的苯基硫烷基或苯基氨基；

[0011] 前提是，X 和 R<sup>1</sup> 不都是氢原子；

[0012] -R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 相同或不同，是氢原子、卤素原子、氰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基硫烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰氧基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基氨基；

[0013] 或者 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 一起形成 3-、4-、5- 或 6- 元碳环；

[0014] -R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 相同或不同，是氢原子、卤素原子、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基或有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基；

[0015] 或者，R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 一起形成 3-、4-、5- 或 6- 元碳环；

[0016] -R<sup>6</sup> 是氢原子、氰基、甲酰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-卤代环烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氰基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氨基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、二-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基、有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-苄氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基磺酰基或有 1 至 5 个卤素原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基磺酰基；

[0017] -p 是 1、2、3 或 4；

[0018]  $-Y$  相同或不同, 是氢原子、卤素原子、硝基、氰基、羟基、氨基、硫烷基、五氟- $\lambda^6$ -硫烷基、甲酰基、甲酰氧基、甲酰基氨基、羧基、 $C_1-C_8$ -烷基、有 1 至 5 个卤素原子的  $C_1-C_8$ -卤代烷基、 $C_2-C_8$ -烯基、 $C_2-C_8$ -炔基、 $C_1-C_8$ -烷基氨基、二- $C_1-C_8$ -烷基氨基、 $C_1-C_8$ -烷氧基、有 1 至 5 个卤素原子的  $C_1-C_8$ -卤代烷氧基、 $C_1-C_8$ -烷基基- $C_2-C_8$ -烯基、 $C_1-C_8$ -烷基硫烷基、有 1 至 5 个卤素原子的  $C_1-C_8$ -卤代烷基硫烷基、 $C_1-C_8$ -烷氧基羰基、有 1 至 5 个卤素原子的  $C_1-C_8$ -卤代烷氧基羰基、 $C_1-C_8$ -烷基羰氧基、有 1 至 5 个卤素原子的  $C_1-C_8$ -卤代烷基羰氧基、 $C_1-C_8$ -烷基亚磺酰基、有 1 至 5 个卤素原子的  $C_1-C_8$ -卤代烷基亚磺酰基、 $C_1-C_8$ -烷基亚磺酰基、有 1 至 5 个卤素原子的  $C_1-C_8$ -卤代烷基亚磺酰基、 $C_1-C_8$ -烷基磺酰基、有 1 至 5 个卤素原子的  $C_1-C_8$ -卤代烷基磺酰基或  $C_1-C_8$ -烷基氨基磺酰基; 和

[0019]  $-R^7$  是卤素原子、硝基、氰基、氨基、硫烷基、五氟- $\lambda^6$ -硫烷基、甲酰基、甲酰氧基、甲酰基氨基、羧基、 $C_1-C_8$ -烷基、有 1 至 5 个卤素原子的  $C_1-C_8$ -卤代烷基、 $C_2-C_8$ -烯基、 $C_2-C_8$ -炔基、 $C_1-C_8$ -烷基氨基、二- $C_1-C_8$ -烷基氨基、 $C_1-C_8$ -烷氧基、有 1 至 5 个卤素原子的  $C_1-C_8$ -卤代烷氧基、 $C_1-C_8$ -烷氧基- $C_2-C_8$ -烯基、 $C_1-C_8$ -烷基硫烷基、有 1 至 5 个卤素原子的  $C_1-C_8$ -卤代烷基硫烷基、 $C_1-C_8$ -烷氧基羰基、有 1 至 5 个卤素原子的  $C_1-C_8$ -卤代烷氧基羰基、 $C_1-C_8$ -烷基羰氧基、有 1 至 5 个卤素原子的  $C_1-C_8$ -卤代烷基羰氧基、 $C_1-C_8$ -烷基亚磺酰基、有 1 至 5 个卤素原子的  $C_1-C_8$ -卤代烷基亚磺酰基、 $C_1-C_8$ -烷基亚磺酰基、有 1 至 5 个卤素原子的  $C_1-C_8$ -卤代烷基亚磺酰基、 $C_1-C_8$ -烷基磺酰基、有 1 至 5 个卤素原子的  $C_1-C_8$ -卤代烷基磺酰基或  $C_1-C_8$ -烷基氨基磺酰基;

[0020] 以及所述化合物的盐、N-氧化物(N-oxides)、金属和准金属络合物。

[0021] 在本发明中:

[0022]  $-$  卤素指氟、溴、氯或碘。

[0023]  $-$  羧基指  $-C(=O)OH$ ; 羰基指  $-C(=O)-$ ; 氨基甲酰基指  $-C(=O)NH_2$ ; N-羟基氨基甲酰基指  $-C(=O)NHOH$ ;

[0024]  $-$  烷基、烯基和炔基以及含有这些术语的部分可以是直链形或支链形的。

[0025] 在本发明中, 还应理解在二取代的氨基和二取代的氨基甲酰基中, 两个取代基可与所连接氮原子一起形成包含有它们的、具有 3 到 7 个碳原子的杂环。

[0026] 取决于化合物中存在的不对称中心的数目, 本发明的任何化合物都可以一种或多种光学或手性异构体的形式存在。因此, 本发明也同样涉及所有光学异构体和它们的外消旋或 scalemic 混合物(术语“scalemic”指以不同比例存在的对映异构体的混合物), 以及所有可能的立体异构体的所有比例的混合物。非对映异构体和/或光学异构体可通过本领域一般技术人员所知的方法进行分离。

[0027] 取决于化合物中双键的数目, 本发明的任何化合物也可以一种或多种几何异构体形式存在。因此, 本发明同样涉及所有几何异构体和所有可能的所有比例的混合物。几何异构体可通过本领域一般技术人员所知的一般方法进行分离。

[0028] 可以发现任何一种通式(I)的化合物, 其中  $R_1$  表示羟基或硫烷基, 和/或  $X$  表示羟基、硫烷基或氨基, 会因为所述羟基、硫烷基或氨基中的质子的迁移而以它的互变异构形式存在。此类化合物的这种互变异构形式也是本发明的一部分。更一般地说, 通式(I)的化合物的所有互变异构形式, 以及可任选用作这些制备方法的中间体的化合物

和限定在这些方法的说明书中的化合物的所有互变异构形式也是本发明的一部分，其中通式 (I) 中的  $R_1$  表示羟基或硫烷基，和 / 或 X 表示羟基、硫烷基或氨基。

[0029] 依据本发明，2-吡啶基在 6-位上被  $R^1$  取代，并且可在任何其它位置上被  $(X)_n$  所取代，其中 X 和 n 如上所限定。较佳地，本发明涉及通式 (I) 的 N-[2-(2-吡啶基)乙基] 苯甲酰胺衍生物，其中可以单独选择下列特征或选择它们的组合：

[0030] - 关于  $R^1$ ， $R^1$  是氢原子或卤素原子；

[0031] - 关于 n，n 是 1 或 2；

[0032] - 关于 X，X 是卤素原子或  $C_1-C_8$ -烷基；

[0033] - 关于 2-吡啶基部分被 X 取代的位置，2-吡啶基部分在 3-和 / 或 5-位上被 X 所取代。

[0034] 依据本发明，苯基在邻位上被  $R^7$  所取代，并且可在任何其它位置上被  $(Y)_p$  所取代，其中 Y 和 p 如上所限定。较佳地，本发明涉及通式 (I) 的 N-[2-(2-吡啶基)乙基] 苯甲酰胺衍生物，其中可以单独选择下列特征或选择它们的组合：

[0035] - 关于  $R^7$ ， $R^7$  是卤素原子、 $C_1-C_8$ -烷基或有 1 至 5 个卤素原子的  $C_1-C_8$ -卤代烷基；

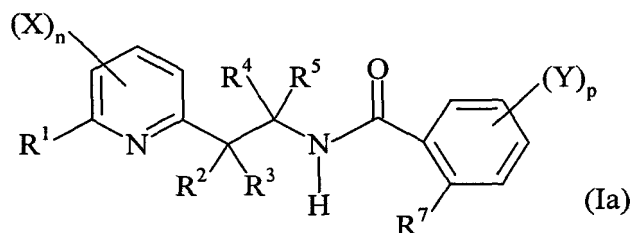
[0036] - 关于 p，p 是 1 或 2。更佳地，p 是 1。

[0037] - 关于 Y，Y 是氢原子、卤素原子或  $C_1-C_8$ -烷基。更佳地，Y 是氢原子；

[0038] - 关于苯基部分中被 Y 取代的位置，苯基部分首先优选在对位上被 Y 所取代。

[0039] 本发明还涉及通式 (I) 的化合物的制备方法。因此，依据本发明的另一个方面，提供一种通式 (Ia) 的化合物的制备方法 (A)，

[0040]



[0041] 其中： $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^7$ 、X、Y、n 和 p 如上所限定；

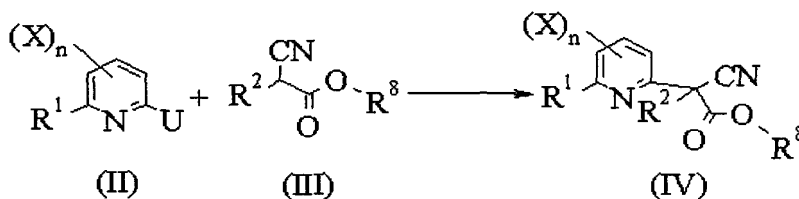
[0042]  $-R^3$  是  $C_1-C_6$  烷基；

[0043] 所述方法包括

[0044] - 依据反应方案 A-1 的第一步；

[0045] 方案 A-1

[0046]



[0047] 其中： $-R^1$ 、 $R^2$ 、X 和 n 如上所限定；

[0048]  $-R^8$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；

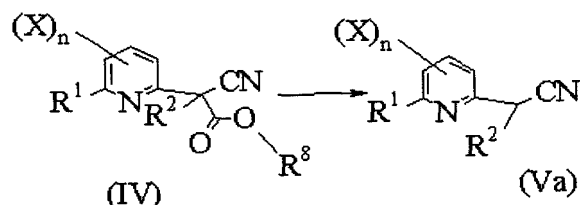
[0049] -U 是离去基团, 选自卤素、 $C_1-C_6$  烷基磺酸酯基或  $C_1-C_6$  卤代烷基磺酸酯基;

[0050] 其包括: 用通式 (II) 的吡啶衍生物在碱存在下、在  $0^{\circ}\text{C}$  至  $200^{\circ}\text{C}$  的温度下对通式 (III) 的氰基乙酸酯衍生物进行芳基化处理, 生成通式 (IV) 的 2-(吡啶基) 氰基乙酸酯衍生物;

[0051] - 依据反应方案 A-2 的第二步:

[0052] 方案 A-2

[0053]



[0054] 其中:  $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $n$  如上所限定;

[0055]  $-R^3$  是氢原子;

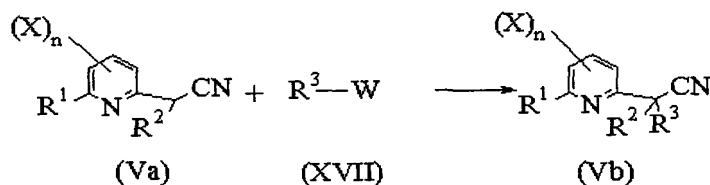
[0056]  $-R^8$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基;

[0057] 其包括: 在相同或不同的反应罐中对通式 (IV) 的化合物进行碱水解、酸水解或被卤化物置换, 反应在  $40^{\circ}\text{C}$  至回流温度下加热, 生成通式 (Va) 的 2-吡啶基乙腈的衍生物;

[0058] - 依据反应方案 A-3 的第三步:

[0059] 方案 A-3

[0060]



[0061] 其中:  $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $n$  如上所限定;

[0062]  $-R^3$  是  $C_1-C_6$  烷基;

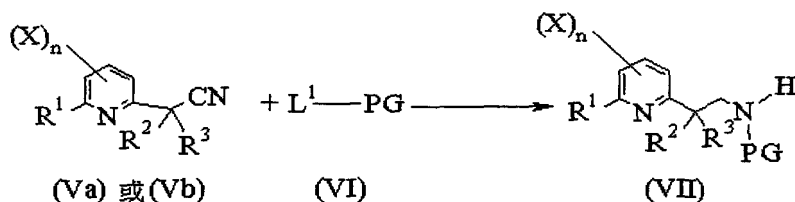
[0063]  $-W$  是卤素原子、 $C_1-C_6$  烷基磺酸酯基、 $C_1-C_6$  卤代烷基磺酸酯基或 4-甲基-苯基磺酸酯基,

[0064] 其包括: 通式 (Va) 的化合物用通式 (XVII) 的试剂进行烷基化反应, 生成通式 (Vb) 的化合物;

[0065] - 依据反应方案 A-4 的第四步:

[0066] 方案 A-4

[0067]



[0068] 其中:  $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $n$  如上所述;

[0069]  $-R^3$  是氢原子或  $C_1-C_6$  烷基；

[0070]  $-L^1$  是离去基团，选自  $-OR^8$  基团或  $-OCOR^8$  基团，其中  $R^8$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；

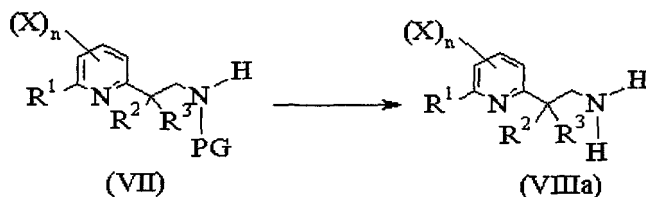
[0071]  $-PG$  表示保护基团，其可以是  $-COOR^8$  基团或  $-COR^8$  基团，其中  $R^8$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；

[0072] 其包括：在催化剂和通式 (VI) 的化合物存在下，在温度为  $0^\circ\text{C}$  至  $150^\circ\text{C}$ ，压力为 1 巴至 100 巴的条件下，通式 (Va) 或 (Vb) 的化合物通过氢化反应还原或用氢化物供体还原，生成通式 (VII) 的化合物；

[0073] - 依据反应方案 A-5 的第五步；

[0074] 方案 A-5

[0075]



[0076] 其中： $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $n$  如上所述；

[0077]  $-R^3$  是  $C_1-C_6$  烷基；

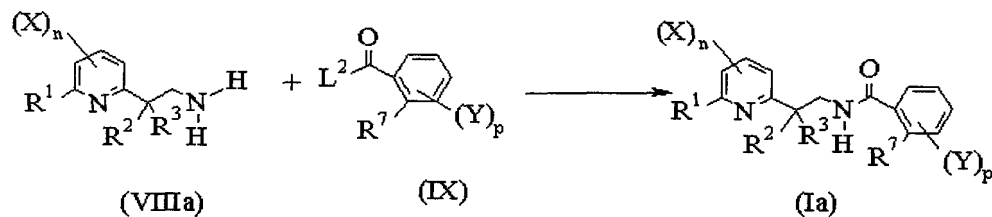
[0078]  $-PG$  表示保护基团，其可以是  $-COOR^8$  基团或  $-COR^8$  基团，其中  $R^8$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；

[0079] 其包括：通式 (VII) 的化合物在酸性或碱性介质中进行去保护反应，生成通式 (VIIIa) 的胺衍生物或它的一种盐；

[0080] - 依据反应方案 A-6 的第六步；

[0081] 方案 A-6

[0082]

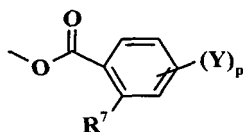


[0083] 其中： $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^7$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $n$  和  $p$  如上所定义；

[0084]  $-R^3$  是  $C_1-C_6$  烷基；

[0085]  $-L^2$  是离去基团，选自卤素原子、羟基、 $OR^8$  基团、 $OCOR^8$ ，其中  $R^8$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；或通式为

[0086]



[0087] 的基团；

[0088] 其包括：通式 (VIIIa) 的胺衍生物或它的一种盐与通式 (IX) 的羧酸衍生物发生

偶联反应，生成通式 (Ia) 的化合物。

[0089] 本发明的方法 A 的第一步（步骤 A-1）在碱存在下进行。较佳地，碱选自无机碱或有机碱。合适的此类碱的实例为，例如，碱土金属或碱金属的氢化物、氢氧化物、氨化物、醇化物、碳酸盐或碳酸氢盐、乙酸盐或叔胺。

[0090] 本发明的方法 A 的第一步（步骤 A-1）在 0℃ 至 200℃ 的温度下进行。较佳地，第一步（步骤 A-1）在 0℃ 至 120℃ 的温度下进行，更佳地，在 0℃ 至 80℃ 的温度下进行。

[0091] 本发明的方法 A 的第一步（步骤 A-1）也可以在溶剂存在下进行。较佳地，溶剂选自水、有机溶剂或水和有机溶剂的混合物。合适的有机溶剂例如脂族、脂环族或芳族溶剂。

[0092] 本发明的方法 A 的第一步（步骤 A-1）也可以在催化剂存在下进行。较佳地，催化剂选自钯盐或钯络合物。更佳地，催化剂选自钯络合物。合适的钯络合物催化剂可例如通过分别向反应混合物中加入钯盐和络合配体而直接在反应混合物中生成。合适的配体可为，例如，大体积的膦或膦配体，诸如 (R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]乙基二环己基膦和其相应的对映异构体或两者的混合物；(R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]乙基二苯基膦和其相应的对映异构体或两者的混合物；(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二叔丁基膦和其相应的对映异构体或两者的混合物；或 (R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二环己基膦和其相应的对映异构体或两者的混合物。

[0093] 本发明的方法 A 的第四步（步骤 A-4）在氢化物供体存在下进行。较佳地，氢化物供体选自金属氢化物或准金属 (metalloid) 氢化物，诸如  $\text{LiAlH}_4$ ， $\text{NaBH}_4$ ， $\text{KBH}_4$ ， $\text{B}_2\text{H}_6$ 。

[0094] 本发明的方法 A 的第四步（步骤 A-4）在催化剂存在下进行。较佳地，催化剂选自 Co(II)-氯化物、Ni(II)-氯化物、氨或它的一种盐、钨 / 碳、Raney 镍、Raney 钴或钨。

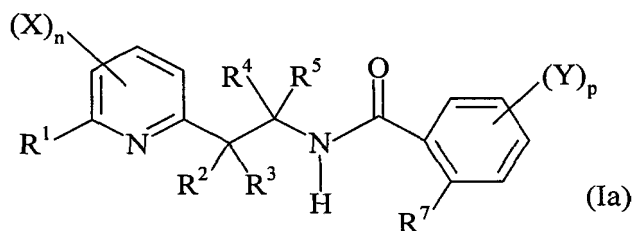
[0095] 本发明的方法 A 的第四步（步骤 A-4）在 0℃ 至 150℃ 的温度下进行。较佳地，在 10℃ 至 120℃ 的温度下进行。更佳地，在 10℃ 至 80℃ 的温度下进行。

[0096] 本发明的方法 A 的第四步（步骤 A-4）在 1 巴至 100 巴的压力下进行。优选在 1 巴至 50 巴的压力下进行。

[0097] 本发明的方法 A 的第四步（步骤 A-4）可有机溶剂、水或它们的混合物存在下进行。较佳地，溶剂选自醚、醇、羧酸或它们与水的混合物或纯水。

[0098] 本发明还涉及另一种通式 (I) 的化合物的制备方法。因此，依据本发明的另一个方面，提供第二种制备通式 (Ia) 的化合物的方法 B，

[0099]



[0100] 其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、n 和 p 如上所限定；

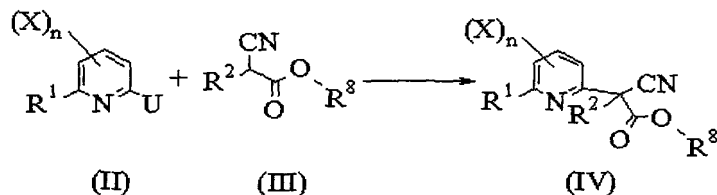
[0101]  $-R^3$  是  $C_1-C_6$  烷基；

[0102] 所述方法包括

[0103] - 依据反应方案 B-1 的第一步；

[0104] 方案 B-1

[0105]



[0106] 其中： $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$  和  $n$  如上所限定；

[0107]  $-R^8$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苄基；

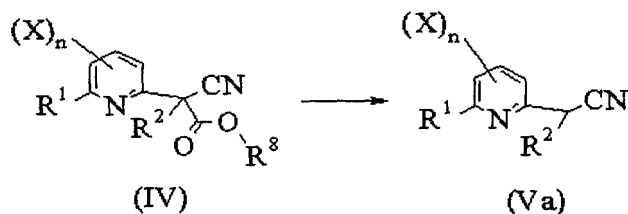
[0108]  $-U$  是离去基团，选自卤素、 $C_1-C_6$  烷基磺酸酯基或  $C_1-C_6$  卤代烷基磺酸酯基；

[0109] 其包括：用通式 (II) 的吡啶衍生物对通式 (III) 的氰基乙酸酯衍生物进行芳基化处理，生成通式 (IV) 的 2-(吡啶基) 氰基乙酸酯衍生物；

[0110] - 依据反应方案 B-2 的第二步；

[0111] 方案 B-2

[0112]



[0113] 其中： $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $n$  如上所限定；

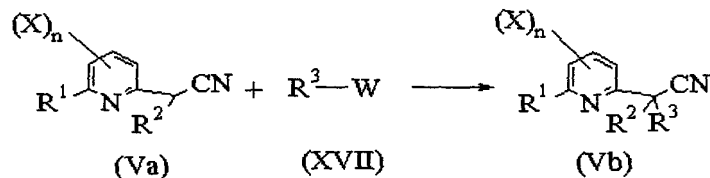
[0114]  $-R^8$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苄基；

[0115] 其包括：通式 (IV) 的化合物在相同或不同的反应罐中进行碱水解、酸水解或被卤化物置换，反应在  $40^\circ\text{C}$  至回流温度下加热，生成通式 (Va) 的 2-吡啶基乙腈的衍生物；

[0116] - 依据反应方案 B-3 的第三步；

[0117] 方案 B-3

[0118]



[0119] 其中： $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $n$  如上所限定；

[0120]  $-R^3$  是  $C_1-C_6$  烷基；

[0121]  $-W$  是卤素原子、 $C_1-C_6$  烷基磺酸酯基、 $C_1-C_6$  卤代烷基磺酸酯基或 4-甲基-苯基磺酸酯基，

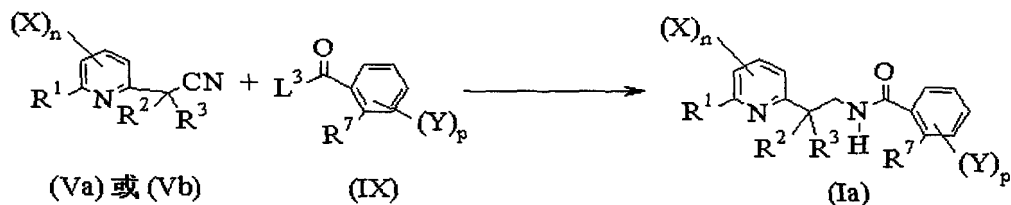
[0122] 其包括：通式 (Va) 的化合物用通式 (XVII) 的试剂进行烷基化反应，生成通式

(Vb) 的化合物；

[0123] - 依据反应方案 B-4 的第四步；

[0124] 方案 B-4

[0125]

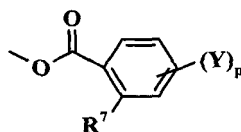


[0126] 其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、Y、n 和 p 如上所述；

[0127] -R<sup>3</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

[0128] -L<sup>3</sup> 是离去基团，选自 -OR<sup>8</sup> 基团或 -OCOR<sup>8</sup> 基团，其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；-OCHO、-SCSN(Me)<sub>2</sub> 或通式为

[0129]



[0130] 的基团；

[0131] 其包括：在催化剂和通式 (IX) 的化合物存在下，在温度为 0℃ 至 150℃，压力为 1 巴至 100 巴的条件下，通式 (Va) 的化合物或 (Vb) 的化合物通过氢化反应还原或用氢化物供体还原，生成通式 (Ia) 的化合物。

[0132] 本发明的通式 (Ia) 的化合物可依据方法 B 制备。

[0133] 优选的进行方法 B 中的步骤 B-1 的条件与优选的进行上述方法 A 中的步骤 A-1 的条件相同。

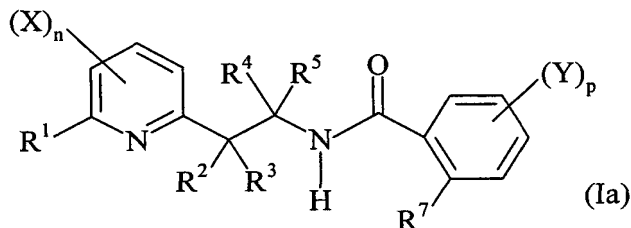
[0134] 优选的进行方法 B 中的步骤 B-2 的条件与优选的进行上述方法 A 中的步骤 A-2 的条件相同。

[0135] 优选的进行方法 B 中的步骤 B-3 的条件与优选的进行上述方法 A 中的步骤 A-3 的条件相同。

[0136] 优选的进行方法 B 中的步骤 B-4 的条件与优选的进行上述方法 A 中的步骤 A-4 的条件相同。

[0137] 本发明还涉及另一种通式 (I) 的化合物的制备方法。因此，依据本发明的另一个方面，提供第三种制备通式 (Ia) 的化合物的方法 C，

[0138]



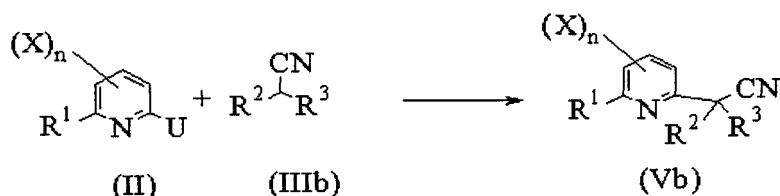
[0139] 其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、n 和 p 如上所限定；

[0140] 所述方法包括：

[0141] - 依据反应方案 C-1 的第一步：

[0142] 方案 C-1

[0143]



[0144] 其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X 和 n 如上所限定；

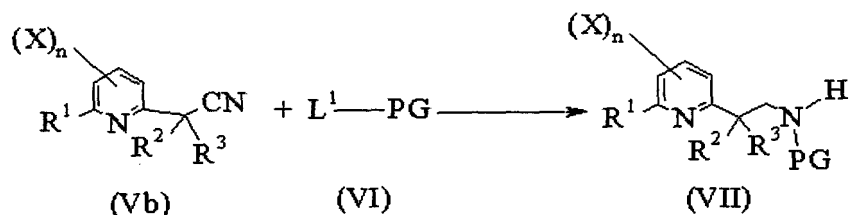
[0145] -U 是离去基团，选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酸酯基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基磺酸酯基；

[0146] 其包括：在碱存在下、在 100℃ 至 200℃ 的温度下，用通式 (II) 的吡啶衍生物对通式 (IIIb) 的化合物进行芳基化处理，生成通式 (Vb) 的 2-吡啶基乙腈衍生物；

[0147] - 依据反应方案 C-2 的第二步：

[0148] 方案 C-2

[0149]



[0150] -R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X 和 n 如上所述；

[0151] -L<sup>1</sup> 是离去基团，选自 -OR<sup>8</sup> 基团或 -OCOR<sup>8</sup> 基团，其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；

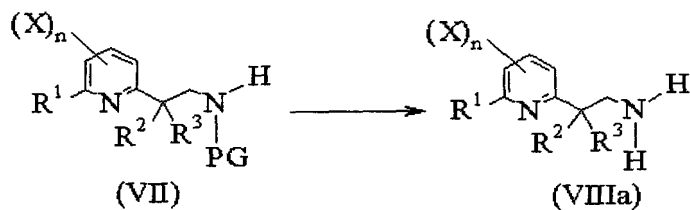
[0152] -PG 表示保护基团，其可以是 -COOR<sup>8</sup> 基团或 -COR<sup>8</sup> 基团，其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；

[0153] 方案 C-2 包括：在催化剂和通式 (VI) 的化合物存在下，通式 (Va) 的化合物或 (Vb) 的化合物通过氢化反应还原或用氢化物供体还原，生成通式 (VII) 的化合物。

[0154] - 依据反应方案 C-3 的第三步：

[0155] 方案 C-3

[0156]



[0157] 其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X 和 n 如上所限定；

[0158] -PG 表示保护基团，其可以是 -COOR<sup>8</sup> 基团或 -COR<sup>8</sup> 基团，其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；

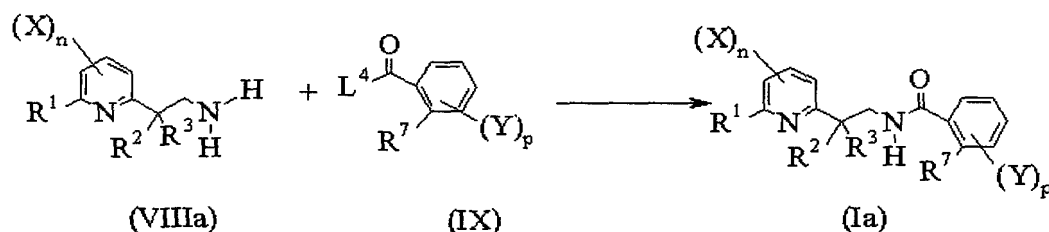
[0159] 其包括：在酸性或碱性介质存在下，通式 (VII) 的化合物进行去保护反应生成

通式 (VIIIa) 的胺衍生物或它的一种盐；

[0160] - 依据反应方案 C-4 的第四步；

[0161] 方案 C-4

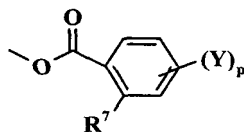
[0162]



[0163] 其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、n 和 p 如上所述；

[0164] -L<sup>4</sup> 是离去基团，选自卤素原子、羟基、-OCHO、-SCSN(Me)<sub>2</sub>、OR<sup>8</sup> 基团、OCOR<sup>8</sup>，其中 R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；或通式为

[0165]



[0166] 的基团；

[0167] 方案 C-4 包括：通式 (VIIIa) 的胺衍生物或它的一种盐与通式 (IX) 的羧酸衍生物发生偶联反应，生成通式 (Ia) 的化合物。

[0168] 本发明的方法 C 的第一步（步骤 C-1）在 -100℃ 至 200℃ 的温度下进行。较佳地，第一步（步骤 A-1）在 -80℃ 至 120℃ 的温度下进行，更佳地，在 -80℃ 至 80℃ 的温度下进行。

[0169] 本发明的方法 C 的第一步（步骤 C-1）在碱存在下进行。较佳地，碱选自无机碱或有机碱。合适的此类碱的实例为，例如，碱土金属或碱金属的氢化物、氢氧化物、氮化物、醇化物、碳酸盐或碳酸氢盐、乙酸盐或叔胺。

[0170] 本发明的方法 C 的第一步（步骤 C-1）可以在溶剂存在下进行。较佳地，溶剂选自水、有机溶剂或水和有机溶剂的混合物。合适的有机溶剂例如脂族、脂环族或芳族溶剂。

[0171] 本发明的方法 C 的第一步（步骤 C-1）也可以在催化剂存在下进行。较佳地，催化剂选自钯盐或钯络合物。更佳地，催化剂选自钯络合物。合适的钯络合物催化剂可例如通过分别向反应混合物中加入钯盐和络合配体而直接在反应混合物中生成。合适的配体可为，例如，大体积的膦或膦配体，诸如 (R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]乙基二环己基膦和其相应的对映异构体或两者的混合物；(R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]乙基二苯基膦和其相应的对映异构体或两者的混合物；(R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二叔丁基膦和其相应的对映异构体或两者的混合物；或 (R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二环己基膦和其相应的对映异构体或两者的混合物。

[0172] 优选的进行方法 C 中的步骤 C-2 的条件与优选的进行上述方法 A 中的步骤 A-4

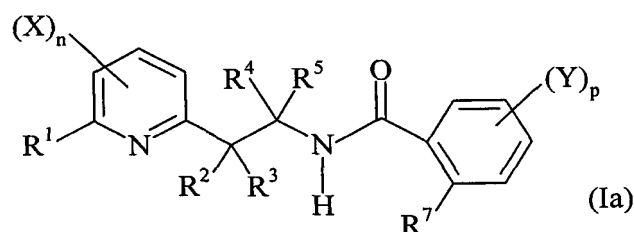
的条件相同。

[0173] 优选的进行方法 C 中的步骤 C-3 的条件与优选的进行上述方法 A 中的步骤 A-5 的条件相同。

[0174] 优选的进行方法 C 中的步骤 C-4 的条件与优选的进行上述方法 A 中的步骤 A-6 的条件相同。

[0175] 本发明还涉及另一种通式 (I) 的化合物的制备方法。因此, 依据本发明的另一个方面, 提供第四种制备通式 (Ia) 的化合物的方法 D,

[0176]



[0177] 其中:  $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^7$ 、X、Y、n 和 p 如上所限定;

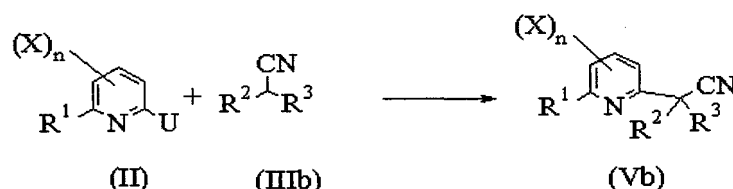
[0178]  $-R^3$  是  $C_1$ - $C_6$  烷基;

[0179] 所述方法包括

[0180] - 依据反应方案 D-1 的第一步;

[0181] 方案 D-1

[0182]



[0183] 其中:  $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、X 和 n 如上所限定;

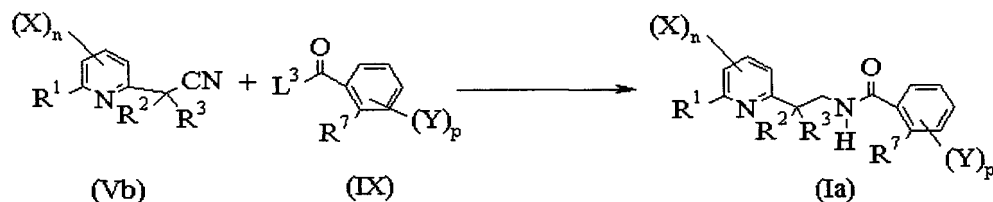
[0184]  $-U$  是离去基团, 选自卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基磺酸酯基或  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基磺酸酯基;

[0185] 其包括: 在碱存在下、在  $100^\circ\text{C}$  至  $200^\circ\text{C}$  的温度下用通式 (II) 的吡啶衍生物对通式 (IIIb) 的化合物进行芳基化处理, 生成通式 (Vb) 的 2-吡啶基乙腈衍生物;

[0186] - 依据反应方案 D-2 的第二步;

[0187] 方案 D-2

[0188]

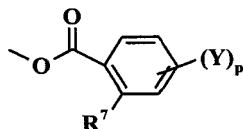


[0189] 其中:  $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^7$ 、X、Y、n 和 p 如上所述;

[0190]  $-R^3$  是  $C_1$ - $C_6$  烷基;

[0191]  $-L^3$  是离去基团, 选自  $-\text{OCOR}^8$  基团, 其中  $R^8$  是  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苄基;  $-\text{OCHO}$ 、 $-\text{SCSN}(\text{Me})_2$  或通式为

[0192]



[0193] 的基团；

[0194] 其包括：在通式 (IX) 的化合物存在下，通式 (Va) 的化合物或 (Vb) 的化合物通过氢化反应还原或用氢化物供体还原，生成通式 (Ia) 的化合物。

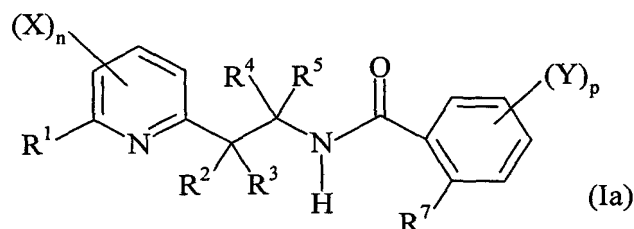
[0195] 本发明的通式 (Ia) 的化合物可依据方法 D 制备。

[0196] 优选的进行方法 D 中的步骤 D-1 的条件与优选的进行上述方法 C 中的步骤 C-1 的条件相同。

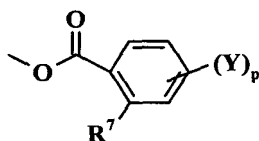
[0197] 优选的进行方法 D 中的步骤 D-2 的条件与优选的进行上述方法 A 中的步骤 A-4 的条件相同。

[0198] 本发明还涉及另一种通式 (I) 的化合物的制备方法。因此，依据本发明的另一个方面，提供第五种制备通式 (Ia) 的化合物的方法 E，

[0199]

[0200] 其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、n 和 p 如上所限定；[0201] -R<sup>4</sup> 是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；[0202] -R<sup>5</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；-L<sup>4</sup> 是离去基团，选自卤素原子、羟基、-OCHO、-SCSN(Me)<sub>2</sub>、OR<sup>8</sup> 基团、OCOR<sup>8</sup>、R<sup>8</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苄基；或通式为

[0203]



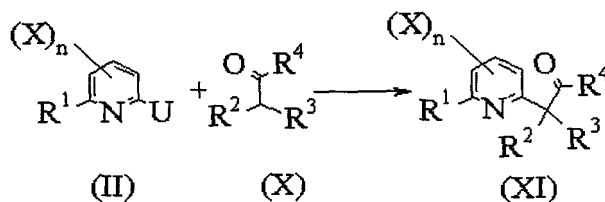
[0204] 的基团；

[0205] 所述方法包括：

[0206] - 依据反应方案 E-1 的第一步：

[0207] 方案 E-1

[0208]



[0209] 其中： $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$  和  $n$  如上所述；

[0210]  $-R^4$  是氢原子、 $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  卤代烷基；

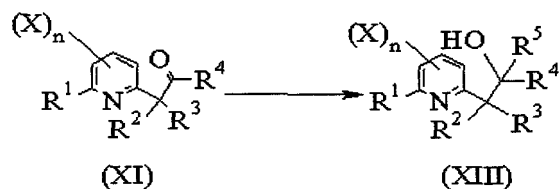
[0211]  $-U$  是离去基团，选自卤素原子、 $C_1-C_6$  烷基磺酸酯基或  $C_1-C_6$  卤代烷基磺酸酯基；

[0212] 其包括：用通式 (II) 的吡啶衍生物对通式 (X) 的化合物进行芳基化处理，生成通式 (XI) 的化合物；

[0213] - 依据反应方案 E-2 的第二步；

[0214] 方案 E-2

[0215]



[0216] 其中： $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $n$  如上所限定；

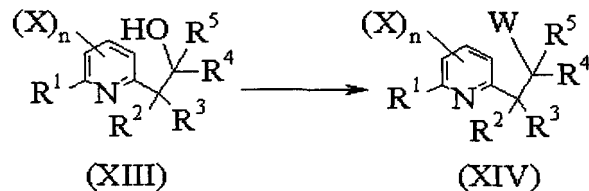
[0217]  $-R^4$  是氢原子、 $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  卤代烷基；

[0218] 其包括：通过加入通式为  $R^5-M$  的化合物将通式 (XI) 的化合物转化为通式 (XIII) 的化合物，其中， $R^5$  是  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  卤代烷基， $M$  是金属；

[0219] - 依据反应方案 E-3 的第三步；

[0220] 方案 E-3

[0221]



[0222] 其中： $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $n$  如上所限定；

[0223]  $-R^4$  是氢原子、 $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  卤代烷基；

[0224]  $-R^5$  是  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  卤代烷基；

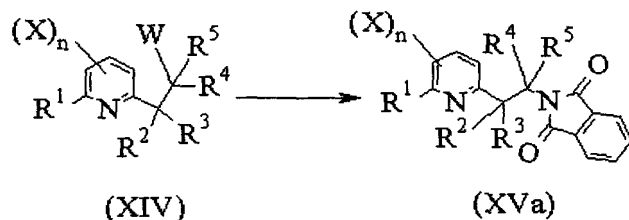
[0225]  $-W$  是离去基团，选自卤素原子、 $C_1-C_6$  烷基磺酸酯基、 $C_1-C_6$  卤代烷基磺酸酯基或 4-甲基-苯基磺酸酯基；

[0226] 其包括：活化通式 (XIII) 的化合物，将其转化为通式 (XIV) 的化合物；

[0227] - 依据反应方案 E-4 的第四步；

[0228] 方案 E-4

[0229]



[0230] 其中： $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$  和  $n$  如上所述；

[0231]  $-R^4$  是氢原子、 $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  卤代烷基；

[0232]  $-R^5$  是  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  卤代烷基；

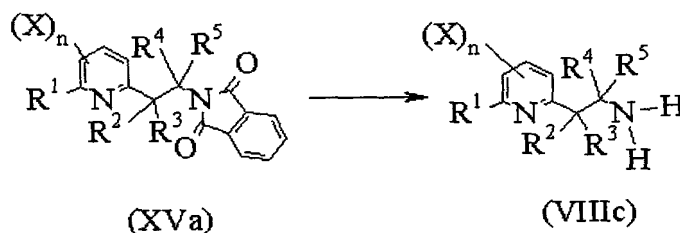
[0233]  $-W$  是离去基团，选自卤素原子、 $C_1-C_6$  烷基磺酸酯基、 $C_1-C_6$  卤代烷基磺酸酯基或 4- 甲基 - 苯基磺酸酯基；

[0234] 其包括：用邻苯二甲酰亚胺 (phthalimide) 衍生物或它的一种盐取代通式 (XIV) 的化合物，生成通式 (XVa) 的化合物；

[0235] - 依据反应方案 E-5 的第五步；

[0236] 方案 E-5

[0237]



[0238] 其中： $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$  和  $n$  如上所限定；

[0239]  $-R^4$  是氢原子、 $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  卤代烷基；

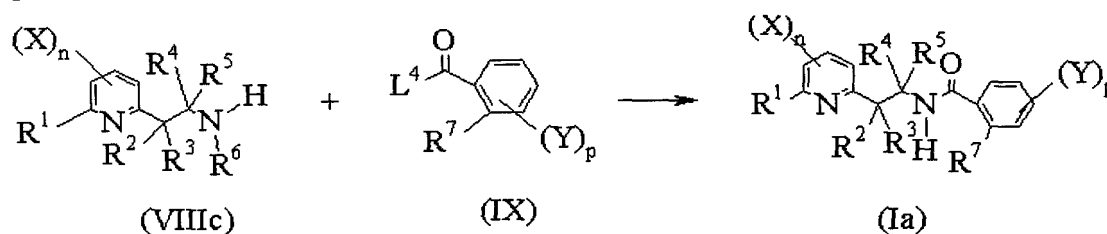
[0240]  $-R^5$  是  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  卤代烷基；

[0241] 其包括：通式 (XVa) 的化合物通过与水合肼或肼盐反应进行去保护反应，生成通式 (VIIIc) 的胺衍生物或它的一种盐；

[0242] - 依据反应方案 E-6 的第六步；

[0243] 方案 E-6

[0244]



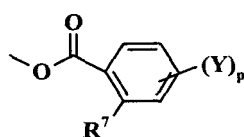
[0245] 其中： $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^7$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $n$  和  $p$  如上所定义；

[0246]  $-R^4$  是氢原子、 $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  卤代烷基；

[0247]  $-R^5$  是  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  卤代烷基；

[0248]  $-L^4$  是离去基团，选自卤素原子、羟基、 $-OCHO$ 、 $-SCSN(Me)_2$ 、 $OR^8$  基团、 $OCOR^8$ 、其中  $R^8$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、苄基、4- 甲氧基苄基或五氟苯基；或通式为

[0249]



[0250] 的基团；

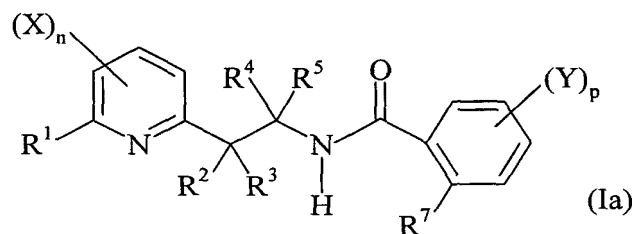
[0251] 其包括：通式 (VIIIb) 的胺衍生物或它的一种盐与通式 (IX) 的羧酸衍生物发生偶联反应，生成通式 (Ia) 的化合物。

[0252] 本发明的通式 (I) 的化合物可依据方法 E 制备。

[0253] 优选的进行方法 E 中的步骤 E-6 的条件与优选的进行上述方法 A 中的步骤 A-6 的条件相同。

[0254] 本发明还涉及另一种通式 (I) 的化合物的制备方法。因此，依据本发明的另一个方面，提供第六种制备通式 (Ia) 的化合物的方法 F，

[0255]



[0256] 其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、Y、n 和 p 如上所限定；

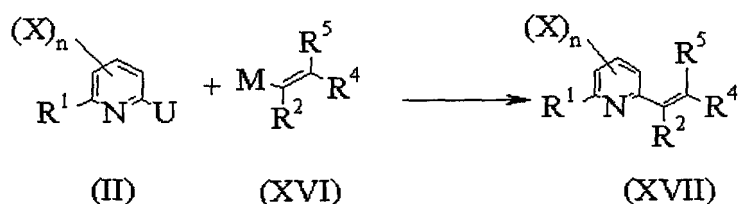
[0257] -R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立选自氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

[0258] 所述方法包括：

[0259] - 依据反应方案 F-1 的第一步：

[0260] 方案 F-1

[0261]



[0262] 其中：-R<sup>1</sup>、X 和 n 如上所述；

[0263] -U 是离去基团，选自卤素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酸酯基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基磺酸酯基；

[0264] -R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立选自氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

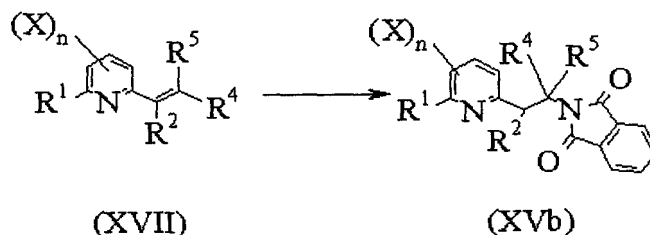
[0265] M 是金属或准金属；

[0266] 其包括：通式 (II) 的吡啶衍生物与通式 (XVI) 的乙烯化合物在 0℃ 至 200℃ 进行偶联反应，生成通式 (XVII) 的化合物；

[0267] - 依据反应方案 F-2 的第二步：

[0268] 方案 F-2

[0269]



[0270] 其中： $-R^1$ 、X 和 n 如上所限定；

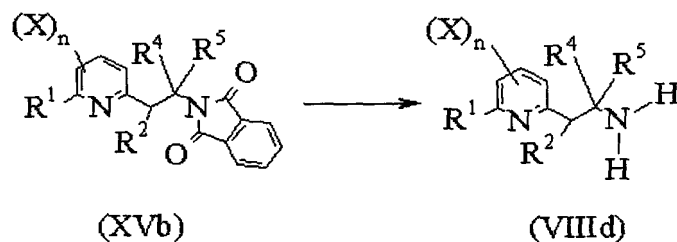
[0271]  $-R^2$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自独立选自氢原子、 $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  卤代烷基；

[0272] 其包括：邻苯二甲酰亚胺或它的一种盐与通式 (XVII) 的化合物发生加成反应，生成通式 (XVb) 的化合物；

[0273] - 依据反应方案 F-3 的第三步；

[0274] 方案 F-3

[0275]



[0276] 其中： $-R^1$ 、X 和 n 如上所限定；

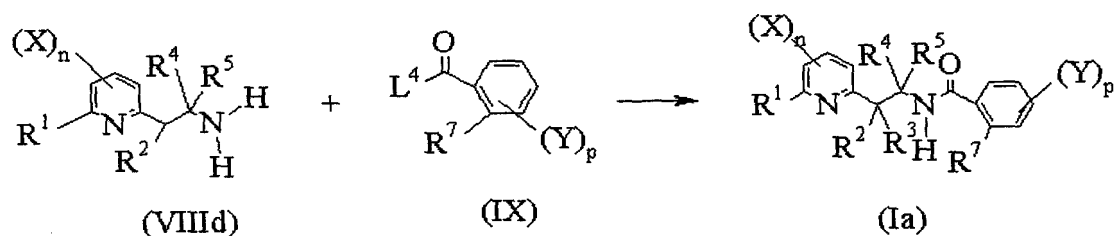
[0277]  $-R^2$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自独立选自氢原子、 $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  卤代烷基；

[0278] 其包括：通式 (XVb) 的化合物通过与水合肼或肼盐反应进行去保护反应，生成通式 (VIIId) 的胺衍生物或它的一种盐；

[0279] - 依据反应方案 F-4 的第四步；

[0280] 方案 F-4

[0281]

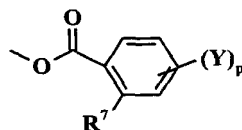


[0282] 其中： $-R^1$ 、 $R^7$ 、X、Y、n 和 p 如上所定义；

[0283]  $-R^2$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自独立选自氢原子、 $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  卤代烷基；

[0284]  $-L^4$  是离去基团，选自卤素原子、羟基、 $-OCHO$ 、 $-SCSN(Me)_2$ 、 $OR^8$  基团、 $OCOR^8$ 、其中  $R^8$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；或通式为

[0285]



[0286] 的基团；

[0287] 其包括：通式 (VIIIb) 的胺衍生物或它的一种盐与通式 (IX) 的羧酸衍生物发生偶联反应，生成通式 (Ia) 的化合物。

[0288] 本发明的方法 F 的第一步（步骤 F-1）在通式 (XVI) 的乙烯化合物存在下进行，其中 M 是金属或准金属。M 优选锡衍生物或硼衍生物。M 更优选三正丁基锡基团。

[0289] 本发明的方法 F 的第一步 (步骤 F-1) 在 0℃ 至 200℃ 的温度下进行。较佳地, 步骤 G-1 在 60℃ 至 160℃ 的温度下进行, 更佳地, 在 80℃ 至 140℃ 的温度下进行。

[0290] 本发明的方法 F 的第一步 (步骤 F-1) 可以在溶剂存在下进行。较佳地, 溶剂选自水、有机溶剂或水和有机溶剂的混合物。合适的有机溶剂例如脂族、脂环族或芳族溶剂。

[0291] 本发明的方法 F 的第一步 (步骤 F-1) 也可以在催化剂存在下进行。较佳地, 催化剂选自钯盐或钯络合物。更佳地, 催化剂选自钯络合物。合适的钯络合物催化剂可例如通过分别向反应混合物中加入钯盐和络合配体而直接在反应混合物中生成。合适的配体可为, 例如, 大体积的膦或膦配体, 诸如 (R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]乙基二环己基膦和其相应的对映异构体或两者的混合物; (R)-(-)-1-[(S)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]乙基二苯基膦和其相应的对映异构体或两者的混合物; (R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二叔丁基膦和其相应的对映异构体或两者的混合物; 或 (R)-(-)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二环己基膦和其相应的对映异构体或两者的混合物。

[0292] 本发明的方法 F 的第一步 (步骤 F-1) 也可以在碱存在下进行。较佳地, 碱选自无机碱或有机碱。合适的此类碱的实例为, 例如, 碱土金属或碱金属的氢化物、氢氧化物、氨化物、醇化物、碳酸盐或碳酸氢盐、乙酸盐或叔胺。

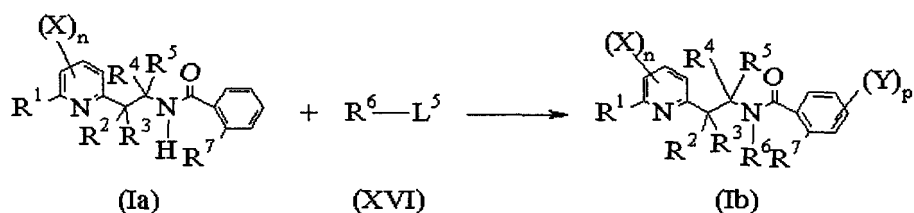
[0293] 优选的进行方法 F 中的步骤 F-3 的条件与优选的进行上述方法 E 中的步骤 E-5 的条件相同。

[0294] 优选的进行方法 F 中的步骤 F-4 的条件与优选的进行上述方法 A 中的步骤 A-6 的条件相同。

[0295] 任何上述的方法 A 至 F 可任选包括依据反应方案 G 的另一步骤:

[0296] 方案 G

[0297]



[0298] 其中:  $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、X、Y、n 和 p 如上所限定;

[0299]  $-L^5$  是离去基团, 选自卤素原子、4-甲基苯基磺酰氧基、甲基磺酰氧基;

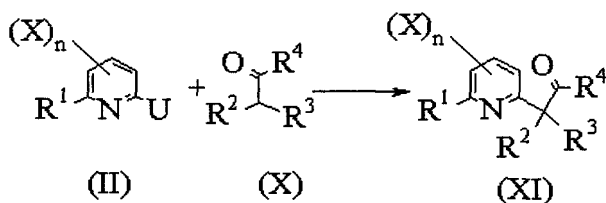
[0300] 方案 G 包括: 通式 (Ia) 的化合物与通式 (XVI) 的化合物反应生成通式 (Ib) 的化合物。

[0301] 本发明还涉及另一种通式 (I) 的化合物的制备方法。因此, 依据本发明的另一个方面, 提供第七种制备如上所限定的通式 (I) 的化合物的方法 H, 该方法包括:

[0302] - 依据反应方案 H-1 的第一步:

[0303] 方案 H-1

[0304]



[0305] 其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X 和 n 如上所限定；

[0306] -R<sup>4</sup> 是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

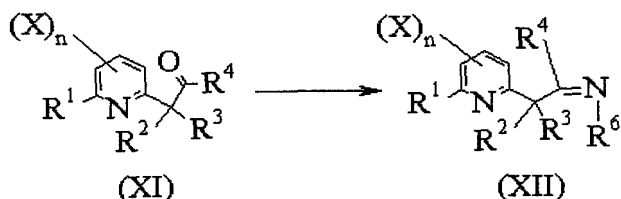
[0307] -U 是离去基团，选自卤素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酸酯基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基磺酸酯基；

[0308] 其包括：用通式 (II) 的吡啶衍生物在碱存在下、在 0℃ 至 200℃ 的温度下对通式 (X) 的化合物进行芳基化处理，生成通式 (XI) 的化合物；

[0309] - 依据反应方案 H-2 的第二步；

[0310] 方案 H-2

[0311]



[0312] 其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X 和 n 如上所限定；

[0313] -R<sup>4</sup> 是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

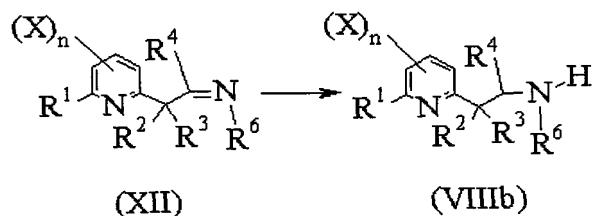
[0314] -R<sup>6</sup> 是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基或 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 环烷基；

[0315] 其包括：通式 (XI) 的化合物与通式为 R<sup>6</sup>-NH<sub>2</sub> 的胺反应，生成通式 (XII) 的亚胺衍生物；

[0316] - 依据反应方案 H-3 的第三步；

[0317] 方案 H-3

[0318]



[0319] 其中：-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X 和 n 如上所限定；

[0320] -R<sup>4</sup> 是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基；

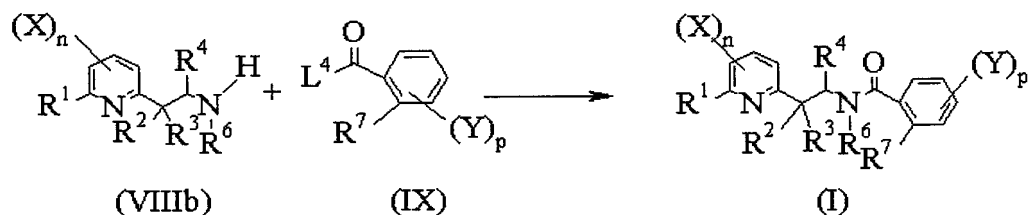
[0321] -R<sup>6</sup> 是氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基或 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 环烷基；

[0322] 其包括：通式 (XII) 的亚胺衍生物在相同或不同的反应罐中通过氢化反应还原或用氢化物供体进行还原，生成通式 (VIIIb) 的胺衍生物或它的一种盐；

[0323] - 依据反应方案 H-4 的第四步；

[0324] 方案 H-4

[0325]



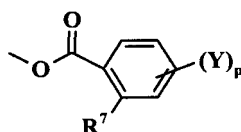
[0326] 其中： $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^7$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $n$  和  $p$  如上所限定；

[0327]  $-R^4$  是氢原子、 $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  卤代烷基；

[0328]  $-R^6$  是氢原子、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基或  $C_3-C_7$  环烷基；

[0329]  $-L^4$  是离去基团，选自卤素原子、羟基、 $-OCHO$ 、 $-SCSN(Me)_2$ 、 $OR^8$  基团、 $OCOR^8$ ，其中  $R^8$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、苄基、4-甲氧基苄基或五氟苯基；或通式为

[0330]



[0331] 的基团；

[0332] 其包括：通式 (VIIIb) 的胺衍生物或它的一种盐与通式 (IX) 的羧酸衍生物发生偶联反应，生成通式 (I) 的化合物。

[0333] 本发明的通式 (I) 的化合物可依据方法 H 制备。

[0334] 优选的进行方法 H 中的步骤 H-1 的条件与优选的进行上述方法 A 中的步骤 A-1 的条件相同。

[0335] 本发明的方法 H 的第三步（步骤 H-3）在氢化物供体存在下进行。较佳地，氢化物供体选自金属或准金属氢化物，诸如  $LiAlH_4$ 、 $NaBH_4$ 、 $KBH_4$ 、 $B_2H_6$ 。

[0336] 本发明的化合物可依据上述的一般方法制备。然而应该理解为，本领域技术人员基于其所掌握的常识和可获得的出版物，可以根据所需合成的各个化合物的特殊性对本发明方法进行调整。

[0337] 本发明还涉及含有有效量的通式 (I) 的活性物质的杀真菌组合物。这样，依据本发明，提供一种杀真菌组合物，该组合物包含有效量的上述通式 (I) 的化合物作为活性组分和农业上可接受的担体、载体或填充物。

[0338] 在本发明的说明书中，术语“担体”表示天然或合成的、有机或无机材料，它与活性物质相组合，使活性材料更容易施用，特别是施用到植物部分上。因此，此担体通常是惰性的，并且应该是农业上可接受的。担体可为固体或液体。合适的担体的实例包括粘土、天然或合成的硅酸盐、硅土、树脂、蜡、固体肥料、水、醇—特别是丁醇、有机溶剂、矿物油和植物油以及它们的衍生物。也可以使用此类担体的混合物。

[0339] 组合物也可以包括其它的组分。特别地，组合物还可包括表面活性剂。表面活性剂可为离子或非离子型乳化剂、分散剂或润湿剂或此类表面活性剂的混合物。例如，聚丙烯酸盐、木素磺酸盐、苯酚磺酸盐或萘磺酸盐、环氧乙烷与脂肪醇或脂肪酸或脂肪胺的缩聚物、取代的苯酚（特别是烷基苯酚或芳基苯酚）、磺基琥珀酸盐的盐、牛磺酸衍生物（特别是烷基牛磺酸盐）、聚氧乙基化醇或苯酚的磷酸酯、多元醇的脂肪酸酯，和含

有硫酸、磺酸和磷酸官能团的上述化合物的衍生物。当活性物质和 / 或惰性担体是不溶于水的, 并且当施用的媒介剂是水时, 存在至少一种表面活性剂通常是至关重要的。较佳地, 表面活性剂的含量以组合物的重量为基准计在 5 重量%至 40 重量%之间。

[0340] 任选地, 附加的组分也可包括, 例如, 保护性胶体、胶粘剂、增稠剂、触变剂、渗透剂、稳定剂 (stabilisers)、掩蔽剂。更一般地, 活性物质可用常用的配方技术与任何固体或液体添加剂相结合。

[0341] 一般来说, 本发明的组合物可含有 0.05 重量%至 99 重量%的活性物质, 较佳的为 10 重量%至 70 重量%。

[0342] 本发明的组合物可以各种形式使用, 诸如气雾分散体、胶囊悬浮体、冷雾浓缩物、尘粉、可乳化的浓缩物、油包水的乳浊液、水包油的乳浊液、可形成胶囊的颗粒、细微颗粒、用于种子处理的可流动的浓缩物、气体 (气压下)、气体生成产物、颗粒、热雾浓缩物、大颗粒、微颗粒、油可分散粉末、油可混溶的易流动的浓缩物、油可混溶液体、淤浆、植物杆状体、用于干种处理的粉末、涂敷有杀虫剂的种子、可溶的浓缩物、可溶的粉末、用于种子处理的溶液、悬浮浓缩物 (可流动的浓缩物)、超低体积 (ulv) 液体、超低体积 (ulv) 悬浮体、水可分散的颗粒或药片、用于种子处理的水可溶解的粉末、和可润湿粉末。

[0343] 这些组合物不仅包括易于通过合适的设备如喷雾或喷粉设备作用到待处理的植物或种子上的组合物, 还包括在作用到农作物之前必需先稀释的浓缩商品组合物。

[0344] 本发明的组合物还可与一种或多种杀虫剂、杀真菌剂、杀细菌剂、引诱杀螨剂或信息素或其它有生物活性的化合物混合。这样得到的混合物具有活性更广。与其它杀真菌剂的混合物尤其有利。

[0345] 本发明的杀真菌组合物可用来治疗控制或预防控制农作物的植物病原体真菌。因此, 依据本发明的其它方面, 提供一种治疗控制或预防控制农作物植物病原体真菌的方法, 该方法的特征在于将前文所述的杀真菌组合物施用到种子、植物和 / 或植物的果实或植物正在生长或预期生长的土壤中。

[0346] 用来抵抗农作物的植物病原体真菌的组合物包括有效且非植物毒性量的通式 (I) 的活性材料。

[0347] “有效且非毒性量” 的表达方式指本发明的组合物量足以控制或破坏存在于或易于出现在农作物上的真菌类, 而该剂量并不会使所述农作物产生任何可以感知的毒性症状。取决于要控制的菌类、农作物的类型、气候条件和包括在本发明的杀真菌组合物中的化合物, 可在相当广的范围内调节组合物的使用量。

[0348] 使用量可通过系统田试验来确定, 这在本领域技术人员的能力范围内。

[0349] 本发明的处理方法对于处理植物材料如块茎或根茎, 以及种字、树苗或精选苗和树或精选树是有效的, 该处理方法对于处理根也是有效的。本发明的处理方法对于处理植物的地上部分如所涉及植物的树干、茎或干、叶子、花和果实也是有效的。

[0350] 在可被本发明的方法保护的植物中, 有棉花; 亚麻; 葡萄树; 果实或蔬菜作物, 诸如蔷薇科 (Rosaceae sp.) (例如, 仁果类果实, 诸如苹果和梨, 还有核果, 诸如杏、杏仁和桃子)、Ribesioideae sp.、胡桃科 (Juglandaceae sp.)、桦木科 (Betulaceae sp.)、漆树科 (Anacardiaceae sp.)、壳斗科 (Fagaceae sp.)、桑科 (Moraceae sp.)、木犀科

(Oleaceae sp.)、猕猴桃科 (Actinidaceae sp.)、樟科 (Lauraceae sp.)、芭蕉科 (Musaceae sp.) (例如香蕉树和车前草 (plantains))、茜草科 (Rubiaceae sp.)、Theaceae sp.、Sterculiaceae sp.、芸香科 (Rutaceae sp.) (例如柠檬、橙子和柚子)；豆科作物，诸如茄科 (Solanaceae sp.) (例如，西红柿)、百合科 (Liliaceae sp.)、紫菀科 (Asteraceae sp.) (例如莴苣)、伞形科 (Umbelliferae sp.)、十字花科 (Cruciferae sp.)、藜科 (Chenopodiaceae sp.)、葫芦科 (Cucurbitaceae sp.) 蝶形花科 (Papilionaceae sp.) (例如豌豆)、蔷薇科 (Rosaceae sp.) (例如草莓)；大作物，诸如乔本科 (Graminae sp.) (例如玉米、苕苔或小麦、稻、大麦和小黑麦之类的谷类)、紫菀科 (Asteraceae sp.) (例如向日葵)、十字花科 (Cruciferae sp.) (例如油菜)、蝶形花科 (Papilionaceae sp.) (例如大豆)、茄科 (Solanaceae sp.) (例如马铃薯)、藜科 (Chenopodiaceae sp.) (例如甜菜根)；园艺作物和森林作物；以及遗传修饰过的这些作物的同族体。

[0351] 在这些植物和被本发明方法保护的这些植物的可能疾病中，包括：

[0352] - 小麦，控制下列种子疾病：fusaria (雪霉叶枯病菌 (Microdochium nivale) 和粉红镰刀菌 (Fusarium roseum Peronospora pisi Phoma lingam Alternaria brassicae Magnaporthe grisea Pythium sp. Botrytis sp.) Erysiphe cichoracearum Sphaerotheca fuliginea Septoria sp. m. u. ionisation positive atmospheric))、腥黑穗病 (stinking smut) (小麦腥黑穗病菌 (Tilletia caries)、小麦矮腥黑病菌 (Tilletia controversa) 或小麦印度腥黑穗病菌 (Tilletia indica))、壳针孢病 (septoria disease) (颖枯病菌 (Septoria nodorum)) 和散黑穗病 (loose smut)；

[0353] - 小麦，控制植物地上部分的下列疾病：谷类眼点 (cereal eyespot) (Tapesia yellundae, Tapesia acuiformis)、全腐病 (take-all) (小麦全腐病菌 (Gaeumannomyces graminis))、底部枯萎病 (foot blight) (黄色镰孢 (F. culmorum)、乔谷镰孢 (F. graminearum))、黑点 (black speck) (Rhizoctonia cerealis)、白粉病 (powdery mildew) (Erysiphe graminis forma speciei tritici)、生锈 (rust) (条形柄锈菌 (Puccinia striiformis) 和隐匿柄锈菌 (Puccinia recondita)) 和壳针孢病 (小麦叶枯病菌 (Septoria tritici) 和颖枯病菌)；

[0354] - 小麦和大麦，控制细菌和病毒疾病，例如大麦黄色花叶病 (barley yellow mosaic)；

[0355] - 大麦，控制下列种子疾病：网状斑点病 (net blotch) (麦类核菌 (Pyrenophora graminea)、圆核腔菌 (Pyrenophora teres) 和乔旋孢腔菌 (Cochliobolus sativus))、散黑穗病 (裸黑粉菌 (Ustilago nuaa)) 和 fusaria (雪霉叶枯病菌和粉红镰刀菌)；

[0356] - 大麦，控制植物地上部分的下列疾病：谷类眼点 (Tapesia yellundae)、网状斑点病 (圆核腔菌和圆核腔菌)、白粉病 (Erysiphe graminis forma speciei hordei)、萎缩性叶锈病 (dwarf leaf rust) (大麦柄锈菌 (Puccinia hordei)) 和叶枯病 (leaf blotch) (大麦云纹病菌 (Rhynchosporium secalis))；

[0357] - 马铃薯，控制块茎病 (tuber diseases) (特别是茄长蠕孢 (Helminthosporium solani)、Phoma tuberosa、立枯丝核菌 (Rhizoctonia solani)、茄病镰刀菌 (Fusarium solani))、霉病 (mildew) (马铃薯晚疫病菌 (Phytophthora infestans)) 和某些病毒 (病毒 Y)；

[0358] - 马铃薯，控制下列植物疾病：早疫病 (early blight) (索兰尼链格孢 (Alternaria solani))、霉病 (Phytophthora infestans)；

[0359] - 棉花，控制由种子长成的早期植物中的下列疾病：猝倒病 (damping-off) 和裙腐病 (collar rot) (立枯丝核菌、尖孢镰刀菌 (*Fusarium oxysporum*)) 和黑根腐病 (black root rot) (根串珠霉 (*Thielaviopsis basicola*))；

[0360] - 蛋白质生成作物，例如豌豆，控制下列种子疾病：炭疽病 (anthracnose) (豌豆真菌性斑点病菌 (*Ascochyta pisi*))、豌豆叶枯病菌 (*Mycosphaerella pinodes*))、fusaria (尖孢镰刀菌)、灰霉病 (灰葡萄孢 (*Botrytis cinerea*)) 和霉病 (豌豆病菌 (*Peronospora pisi*))；

[0361] - 含油作物，例如油菜，控制下列种子疾病：根朽病 (*Phoma lingam*)、甘蓝黑斑病 (*Alternaria brassicae*) 和 *Sclerotinia sclerotiorum*；

[0362] - 玉米，控制种子疾病：(根霉菌属 (*Rhizopus* sp.))、青霉菌属 (*Penicillium* sp.))、木霉属 (*Trichoderma* sp.))、曲霉属 (*Aspergillus* sp.)) 和弗基克罗 (氏) 赤霉 (*Gibberella fujikuroi*))；

[0363] - 亚麻，控制种子疾病：*Alternaria linicola*；

[0364] - 森林植物，控制猝倒病 (尖孢镰刀菌、立枯丝核菌)；

[0365] - 稻，控制地上部分的下列疾病：稻瘟病 (blast disease) (稻瘟病菌 (*Magnaporthe grisea*))、有边鞘斑病 (bordered sheath spot) (立枯丝核菌)；

[0366] - 豆科作物，控制由种子长成的初期植物中的下列疾病：猝倒病和裙腐病 (尖孢镰刀菌、粉红镰刀菌、立枯丝核菌、腐霉属 (*Pthium* sp.))；

[0367] - 豆科植物，控制地上部分的下列疾病：灰霉 (葡萄孢属 (*Botrytis* sp.))，粉末霉病 (特别是白粉菌 (*Erysiphe cichoracearum*))、单丝壳菌 (*Sphaerotheca fuliginea*) 和 *Leveillula taurica*)、fusaria (尖孢镰刀菌、粉红镰刀菌)，叶斑病 (分支孢子菌属 (*Cladosporium* sp.))，黑斑病 (alternaria leaf spot) (链格孢属 (*Alternaria* sp.))，炭疽病 (刺盘孢属 (*Colletotrichum* sp.))、叶斑病 (septoria leaf spot) (壳针孢属 (*Septoria* sp.))、黑点 (立枯丝核菌)，霉病 (例如霜霉病 (*Bremia lactucae*))、斜尖状孢子菌属 (*Peronospora* sp.)、假霜霉属 (*Pseudoperonospora* sp.)、疫霉菌属 (*Phytophthora* sp.))；

[0368] - 果树，控制地上部分的下列疾病：念珠菌病 (moniliadisease) (*Monilia fructigena*)、核果裸腐菌 (*M.laxa*))、黑星病 (scab) (苹果黑星菌 (*Venturia inaequalis*))、白粉病 (苹果白粉病菌 (*Podosphaera leucotricha*))；

[0369] - 藤本植物，控制植物疾病：特别是灰霉 (灰葡萄孢)、白粉病 (葡萄白粉病菌 (*Uncinula necator*))、黑腐病 (*Guignardia biwelli*) 和霉病 (葡萄霜霉病 (*Plasmopara viticola*))；

[0370] - 甜菜根，控制地上部分的下列疾病：芦笋褐斑病 (*cercospora blight*) (甜菜叶斑病菌 (*Cercospora beticola*))、白粉病 (*Erysiphe beticola*)、叶斑病 (*Ramularia beticola*)。

[0371] 本发明的杀真菌组合物也可以用来抵抗易于生长在木材表面或内部的菌类。术语“木材”指所有种类的木材，和所有用于建筑的此类木材的加工材料，例如紧密木材、高密度木材、叠层木材和夹板。本发明的处理木材的方法主要包括：与本发明的一种或多种化合物或本发明的组合物接触；这包括直接施涂、喷涂、浸涂或任何其它合适的方式。

[0372] 用在本发明的处理方法中的活性材料的剂量对于叶处理中的作用通常 并有利的为 10 至 800g/ha，较优的为 50 至 300g/ha。在种子处理的情况中，作用的活性物质的剂

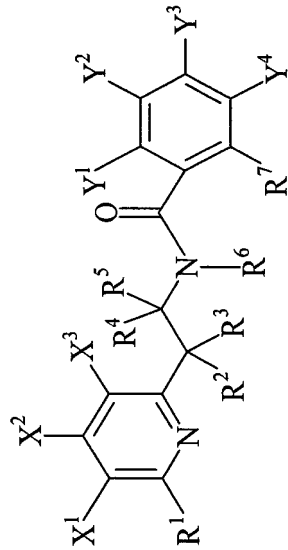
量通常并有利的为 2 克 /100 千克种子至 200 克 /100 千克种子，较优的在 3 克 /100 千克种子至 150 克 /100 千克种子。显然应理解上述给定的剂量只是本发明的示例。本领域一般技术人员知道如何依据待处理的作物的性质来调节作用的剂量。

[0373] 本发明的杀真菌组合物也可以用于使用本发明的化合物或本发明的农用化学组合物来处理遗传修饰的生物体中。遗传修饰的植物是其基因组被稳定地整合进了编码感兴趣蛋白的异源基因的植物。“编码感兴趣蛋白的异源基因”主要是指给予改造过的植物新的农学性质的基因，或指改善了改造过的植物的农学性质的基因。

[0374] 本发明的组合物也可以用于制备对于治疗或预防人和动物真菌类疾病有效的组合物中，这些疾病例如霉菌病、皮肤病、发癣菌病和念珠菌病或由曲霉引起的疾病如烟曲病。

[0375] 本发明的方面将会参考下表中的化合物和实施例进行说明。下表中列举了本发明的真菌化合物的非限制性实施例。在以下实施例中，质谱中所观察到的 M+1 (或 M-1) 分别指正或负 1a.m.u. (原子质量单位) 的分子离子峰，M(ApCI+) 指在正的大气压力下经化学电离在质谱中所产生的分子离子峰。

[0376]



| 化合物<br>n° | X <sup>1</sup>  | X <sup>2</sup> | X <sup>3</sup> | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>  | Y <sup>1</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | Y <sup>4</sup> | M   | (M+1) |
|-----------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----|-------|
| 1         | Cl              | H              | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | -   | 363   |
| 2         | Cl              | H              | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | H              | Cl              | H              | H              | H              | H              | -   | 329   |
| 3         | Cl              | H              | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | -   | 309   |
| 4         | Cl              | H              | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | H              | Br              | H              | H              | H              | H              | -   | 374   |
| 5         | Cl              | H              | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | H              | I               | H              | H              | H              | H              | -   | 421   |
| 6         | H               | H              | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | -   | 329   |
| 7         | Cl              | H              | H              | H              | Me             | H              | H              | H              | H              | Cl              | H              | F              | H              | H              | 327 | -     |
| 8         | CH <sub>3</sub> | H              | Br             | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | -   | 388   |
| 9         | CH <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | -   | 309   |
| 10        | Cl              | H              | F              | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | -   | 347   |

[0377]

| 化合物 n° | X <sup>1</sup>  | X <sup>2</sup> | X <sup>3</sup>  | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>  | Y <sup>1</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | Y <sup>4</sup> | M | (M+1) |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|-------|
| 11     | Cl              | H              | F               | H              | H              | H              | H              | H              | H              | Br              | H              | H              | H              | H              | - | 358   |
| 12     | F               | H              | F               | F              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | - | 349   |
| 13     | H               | H              | Cl              | F              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | - | 347   |
| 14     | CH <sub>3</sub> | H              | H               | H              | H              | H              | H              | H              | H              | I               | H              | H              | H              | H              | - | 367   |
| 15     | C(Me)=NOMe      | H              | Cl              | H              | H              | H              | H              | H              | H              | Cl              | H              | H              | H              | H              | - | 366   |
| 16     | C(Me)=NOMe      | H              | Cl              | H              | H              | H              | H              | H              | H              | I               | H              | H              | H              | H              | - | 458   |
| 17     | C(Me)=NOMe      | H              | Cl              | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | - | 400   |
| 18     | Br              | H              | CH <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | - | 387   |
| 19     | Br              | H              | H               | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | - | 374   |
| 20     | Cl              | H              | H               | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | - | 329   |
| 21     | Cl              | H              | F               | H              | H              | H              | H              | H              | H              | I               | H              | H              | H              | H              | - | 405   |
| 22     | Cl              | H              | Cl              | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | I               | H              | H              | H              | H              | - | 455   |
| 23     | Cl              | H              | Cl              | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | - | 397   |
| 24     | Cl              | H              | H               | H              | H              | H              | H              | H              | H              | I               | H              | H              | H              | H              | - | 387   |
| 25     | CH=NOMe         | H              | Cl              | H              | H              | H              | H              | H              | H              | I               | H              | H              | H              | H              | - | 444   |
| 26     | CH=NOMe         | H              | Cl              | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | - | 386   |
| 27     | CH=NOEt         | H              | Cl              | H              | H              | H              | H              | H              | H              | I               | H              | H              | H              | H              | - | 458   |
| 28     | CH=NOEt         | H              | Cl              | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | - | 400   |

[0378]

| 化合物<br>n° | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup> | X <sup>3</sup> | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>   | Y <sup>1</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | Y <sup>4</sup> | M | (M+1) |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|-------|
| 29        | Cl             | H              | F              | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CHF <sub>2</sub> | H              | H              | H              | H              | - | 329   |
| 30        | CH=NOiPr       | H              | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub>  | H              | H              | H              | H              | - | 414   |
| 31        | CH=NOiPr       | H              | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | H              | I                | H              | H              | H              | H              | - | 472   |
| 32        | CH=NOiPr       | H              | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | H              | Br               | H              | H              | H              | H              | - | 424   |
| 33        | CH=NOiPr       | H              | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CHF <sub>2</sub> | H              | H              | H              | H              | - | 396   |
| 34        | Cl             | H              | Cl             | F              | H              | H              | H              | H              | H              | I                | H              | H              | H              | H              | - | 439   |
| 35        | H              | H              | Cl             | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub>  | H              | H              | H              | H              | - | 363   |
| 36        | H              | H              | Cl             | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | I                | H              | H              | H              | H              | - | 421   |
| 37        | H              | H              | Cl             | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | Br               | H              | H              | H              | H              | - | 375   |
| 38        | Cl             | H              | Br             | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub>  | H              | H              | H              | H              | - | 407   |
| 39        | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | H              | H              | H              | Br               | H              | H              | H              | H              | - | 339   |
| 40        | Cl             | H              | Br             | H              | H              | H              | H              | H              | H              | I                | H              | H              | H              | H              | - | 465   |
| 41        | H              | H              | Cl             | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | CHF <sub>2</sub> | H              | H              | H              | H              | - | 345   |
| 42        | F              | Me             | F              | F              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub>  | H              | H              | H              | H              | - | 363   |
| 43        | F              | Me             | F              | F              | H              | H              | H              | H              | H              | I                | H              | H              | H              | H              | - | 421   |
| 44        | F              | Me             | F              | F              | H              | H              | H              | H              | H              | Br               | H              | H              | H              | H              | - | 374   |
| 45        | F              | H              | F              | F              | H              | H              | H              | H              | H              | I                | H              | H              | H              | H              | - | 407   |
| 46        | Cl             | H              | F              | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CHF <sub>2</sub> | H              | H              | H              | H              | - | 329   |

[0379]

| 化合物<br>n° | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup> | X <sup>3</sup> | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>   | Y <sup>1</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | Y <sup>4</sup> | M   | (M+1) |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----|-------|
| 47        | F              | H              | F              | F              | H              | H              | H              | H              | H              | Br               | H              | H              | H              | H              | -   | 359   |
| 48        | F              | H              | F              | F              | H              | H              | H              | H              | H              | Cl               | H              | H              | H              | H              | -   | 315   |
| 49        | F              | Me             | F              | F              | H              | H              | H              | H              | H              | Me               | H              | H              | H              | H              | -   | 309   |
| 50        | Br             | H              | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub>  | H              | H              | H              | H              | -   | 406   |
| 51        | Br             | H              | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | H              | I                | H              | H              | H              | H              | -   | 466   |
| 52        | Br             | H              | Cl             | H              | H              | H              | H              | H              | H              | Br               | H              | H              | H              | H              | -   | 419   |
| 53        | Cl             | H              | Cl             | Me             | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub>  | H              | H              | H              | H              | -   | 376   |
| 54        | Cl             | H              | Cl             | Me             | H              | H              | H              | H              | H              | I                | H              | H              | H              | H              | -   | 434   |
| 55        | Cl             | H              | Cl             | Me             | H              | H              | H              | H              | H              | Br               | H              | H              | H              | H              | -   | 386   |
| 56        | H              | H              | Cl             | Me             | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub>  | H              | H              | H              | H              | -   | 343   |
| 57        | Cl             | H              | Cl             | F              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub>  | H              | H              | H              | H              | -   | 381   |
| 58        | Cl             | H              | Cl             | F              | H              | H              | H              | H              | H              | Br               | H              | H              | H              | H              | -   | 391   |
| 59        | Cl             | H              | Cl             | F              | H              | H              | H              | H              | H              | Cl               | H              | H              | H              | H              | -   | 347   |
| 60        | Cl             | H              | Cl             | H              | Me             | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub>  | H              | H              | H              | H              | 377 | -     |
| 61        | Cl             | H              | Cl             | H              | Me             | H              | H              | H              | H              | I                | H              | H              | H              | H              | 435 | -     |
| 62        | Cl             | H              | F              | F              | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub>  | H              | H              | H              | H              | -   | 365   |
| 63        | Cl             | H              | F              | F              | H              | H              | H              | H              | H              | I                | H              | H              | H              | H              | -   | 423   |
| 64        | F              | H              | F              | F              | H              | H              | H              | H              | H              | CHF <sub>2</sub> | H              | H              | H              | H              | -   | 331   |

[0380]

| 化合物<br>n° | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup> | X <sup>3</sup> | R <sup>1</sup>              | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup>  | Y <sup>1</sup> | Y <sup>2</sup> | Y <sup>3</sup> | Y <sup>4</sup> | M   | (M+1) |
|-----------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----|-------|
| 65        | Cl             | H              | H              | H                           | Me             | H              | H              | H              | H              | I               | H              | H              | H              | H              | -   | 401   |
| 66        | Cl             | H              | H              | H                           | Me             | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | -   | 343   |
| 67        | Cl             | H              | Cl             | H                           | cPr            |                | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | -   | 389   |
| 68        | Cl             | H              | H              | H                           | cPr            |                | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | -   | 355   |
| 69        | Cl             | H              | Cl             | pCl-Ph-CH <sub>2</sub><br>S | H              | H              | H              | H              | H              | CF <sub>3</sub> | H              | H              | H              | H              | -   | 519   |
| 70        | Cl             | H              | H              | H                           | Me             | H              | H              | H              | H              | Cl              | Cl             | H              | F              | H              | 327 | -     |

[0381] 通式 (I) 的化合物的制备方法的实施例

[0382] 方法 A 的实施例：N-[2-(3, 5-二氯-2-吡啶基)乙基]-2-(碘代)苯甲酰胺  
(化合物 5) 的制备

[0383] 步骤 1：氰基 (3, 5-二氯-2-吡啶基) 乙酸叔丁酯的制备

[0384] 在 0℃向 50 毫升二甲氧基乙烷中缓慢分批 (portionwise) 加入 8.8 克 (0.22 摩尔) 氢化钠 (60%分散在矿物油中)。

[0385] 在 5℃向此悬浮液中再滴加在 50 毫升二甲氧基乙烷中的 17 克 (0.12 摩尔) 氰基乙酸叔丁酯。将悬浮液在室温下搅拌 45 分钟 (mn)。

[0386] 向此悬浮液中连续加入 20 克 (0.11 摩尔) 2, 3, 5-三氯吡啶、0.59 克 (1.1 毫摩尔) (S)-(+)-1-[(R)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基-叔丁基膦, 和 1.2 克 (2.2 毫摩尔) 双(二亚苄基丙酮)钼(0)。

[0387] 将黑色混合物在回流下加热 5 小时。冷却后, 将反应混合物倾倒入 100 毫升 1N 的盐酸中。水相在 supersel 中过滤, 并用乙酸乙酯 (3×200 毫升) 进行萃取。有机相用盐水清洗, 并用硫酸镁进行干燥。将溶剂在减压下蒸发, 得到 38.5 克作为棕色油 (brown oil) 的粗产物。

[0388] 粗产品用快速色谱法在硅胶上进行纯化 (洗脱剂: 庚烷/氯仿: 6/4), 得到氰基 (3, 5-二氯-2-吡啶基) 乙酸叔丁酯: 13 克 (41%) 的黄色油; 质谱: 287(M+1)。

[0389] 步骤 2: (3, 5-二氯-2-吡啶基) 乙腈的制备

[0390] 向 12 克 (0.042 摩尔) 的氰基 (3, 5-二氯-2-吡啶基) 乙酸叔丁酯在 50 毫升二甲基亚砜/水为 25/1 的混合物的溶液中, 加入 1.2 克 (0.021 摩尔) 氯化钠。

[0391] 将混合物在 130℃搅拌 3 小时。冷却后, 将反应混合物倾倒入冰水中。水相用乙酸乙酯 (3×250 毫升) 进行萃取。有机相用盐水清洗, 并用硫酸镁进行干燥。将溶剂在减压下蒸发, 得到 8.2 克作为棕色油的粗产物。

[0392] 粗产品用快速色谱法在硅胶上进行纯化 (洗脱剂: 庚烷/氯仿: 7/3), 得到 (3, 5-二氯-2-吡啶基) 乙腈: 5.9 克 (76%) 的橙色油; 质谱: 185(M-1)。

[0393] 步骤 3: 2-(3, 5-二氯-2-吡啶基) 乙基氨基甲酸叔丁酯的制备

[0394] 向 2.8 克 (0.015 摩尔) (3, 5-二氯-2-吡啶基) 乙腈在 40ml 甲醇中的溶液中快速加入 3.9 克 (0.0165 摩尔) 氯化钴(II)六水合物和 6.5g (0.03 摩尔) 二碳酸二叔丁酯。

[0395] 将黑色的溶液冷却到 -5℃, 并在 0℃分批加入 3.96 克 (0.1 摩尔) 硼氢化钠。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。

[0396] 用 1N 盐酸中和反应混合物, 并在减压下除去甲醇。水相用二氯甲烷反复萃取, 有机相用盐水清洗, 并用硫酸镁进行干燥。将溶剂在减压下蒸发, 得到 4 克作为棕色油的粗产物。

[0397] 粗产品用快速色谱法在硅胶上进行纯化 (洗脱剂: 庚烷/乙酸乙酯: 5/1), 得到 2-(3, 5-二氯-2-吡啶基) 乙基氨基甲酸叔丁酯: 2.0 克 (46%) 的黄色油; 质谱: 192(M+1-101(boc))。

[0398] 步骤 4: 2-(3, 5-二氯-2-吡啶基) 乙胺的氯化物的制备

[0399] 向 2.4g (8, 2 毫摩尔) 2-(3, 5-二氯-2-吡啶基) 乙基氨基甲酸叔丁酯在 100ml 二氯甲烷中的溶液中加入 5 毫升三氟乙酸 (trifluoroacetic)。

[0400] 将混合物在室温下搅拌 1 小时。将溶剂在减压下蒸发, 得到 4.7 克粗产物黄色油。

[0401] 将粗油重新溶解在 10 毫升乙醚中, 滴入 5.2 毫升 2N 的盐酸来沉淀氯化物。

[0402] 该固体通过过滤被收集，并用乙醚进行清洗，在减压下干燥，得到作为其氢氯化物的 2-(3, 5-二氯-2-吡啶基)乙胺：1.3 克 (70%)。

[0403] 步骤 5：N-[2-(3, 5-二氯-2-吡啶基)乙基]-2-(碘代)苯甲酰胺 (化合物 5) 的制备

[0404] 向 60 毫克 (0.26 毫摩尔) 的 2-(3, 5-二氯-2-吡啶基)乙胺的氢氯化物在 1 毫升二氯甲烷中的悬浮液中连续加入 81 微升 (0.58 毫摩尔) 三乙胺和 85 毫克 (0.32 毫摩尔) 2-碘代苯甲酰氯。将混合物在室温下搅拌 18 小时。

[0405] 将反应混合物倾倒入中，并将 pH 调节到 4。水相用乙酸乙酯萃取，有机相用盐水清洗，并用硫酸镁进行干燥。

[0406] 蒸发溶剂，剩余物用快速色谱法在硅胶上进行纯化 (洗脱剂：庚烷/乙酸乙酯：8/2)，得到作为棕色固体的 N-[2-(3, 5-二氯-2-吡啶基)乙基]-2-(碘代)苯甲酰胺：47 毫克 (43%)；熔点 = 133°C。

[0407] 下列通式 (I) 的化合物依据与用于制备化合物 5 的方法相同的方法制备，并例举在本发明 2、3、4、13、16、17、21、22、23、25 和 26 中。

[0408] 方法 B 的实施例：N-[2-(3, 5-二氯-2-吡啶基)乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 1) 的制备

[0409] 步骤 1：氰基 (3, 5-二氯-2-吡啶基) 乙酸甲酯的制备

[0410] 在 0°C 向 100 毫升中缓慢分批 (portionwise) 加入 24.8 克 (0.62 摩尔) 氢化钠 (60% 分散在矿物油中)。

[0411] 在 5°C 向此悬浮液中再滴加在 50 毫升 1-甲基-2-吡咯烷酮中的 32.7 克 (0.33 摩尔) 氰基乙酸甲酯。

[0412] 将悬浮液在 5°C 搅拌 30 分钟。然后向冷却的悬浮液中快速加入 70 克 (0.3 摩尔) 2-溴-3, 5-二氯吡啶，并将混合物在 130°C 加热 5 小时。冷却后，将反应混合物倾倒入冰水中。水相用乙酸乙酯 (3×300 毫升) 进行萃取，有机相用盐水清洗，并用硫酸镁进行干燥。

[0413] 将溶剂在减压下蒸发，粗产物在甲醇中重结晶，得到氰基 (3, 5-二氯-2-吡啶基) 乙酸甲酯：24.8 克 (34%) 棕色晶体；熔点 = 109-110°C。

[0414] 步骤 2：(3, 5-二氯-2-吡啶基) 乙腈的制备

[0415] 向 14.45 克 (0.06 摩尔) 的氰基 (3, 5-二氯-2-吡啶基) 乙酸甲酯在 70 毫升二甲基亚砜/水为 25/1 的混合物的溶液中，加入 1.75 克 (0.03 摩尔) 氯化钠。

[0416] 将混合物在 130°C 搅拌 4 小时。冷却后，将反应混合物倾倒入冰水中。水相用乙酸乙酯 (3×250 毫升) 进行萃取，有机相用盐水清洗，并用硫酸镁进行干燥。将溶剂在减压下蒸发，得到 11.2 克作为棕色油的粗产物。

[0417] 粗产品用快速色谱法在硅胶上进行纯化 (洗脱剂：庚烷/乙酸乙酯：7/3)，得到 (3, 5-二氯-2-吡啶基) 乙腈：8.65 克 (77%) 的黄色油；质谱：185 (M-1)。

[0418] 步骤 3：N-[2-(3, 5-二氯-2-吡啶基)乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 1) 的制备

[0419] 向 1 克 (5.4 毫摩尔) (3, 5-二氯-2-吡啶基) 乙腈在 15ml 甲醇中的溶液中快速加入 1.3 克 (5.9 毫摩尔) 氯化钴 (II) 六水合物和 3.9g (10.8 摩尔) 2-三氟甲基苯甲酸酐。

[0420] 将黑色的溶液冷却到  $-5^{\circ}\text{C}$ ，并在  $0^{\circ}\text{C}$  分批加入 1.4 克 (37.4 毫摩尔) 硼氢化钠。

[0421] 将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。用 1N 盐酸中和反应混合物，并在减压下除去甲醇。水相用乙酸乙酯反复萃取，有机相用盐水清洗，并用硫酸镁进行干燥。将溶剂在减压下蒸发，得到 2.6 克作为棕色油的粗产物。

[0422] 粗产品用快速色谱法在硅胶上进行纯化 (洗脱剂：庚烷 / 乙酸乙酯：7/3)，得到 N-[2-(3, 5-二氯-2-吡啶基)乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺：0.80 克 (41%) 的白色晶体；熔点 =  $118^{\circ}\text{C}$ 。

[0423] 下列通式 (I) 的化合物依据与用于制备化合物 1 的方法相同的方法制备，并例举在本发明 10、11、12 和 15 中。

[0424] 方法 C/D 的实施例：N-[2-(3-氯-2-吡啶基)乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 6) 的制备

[0425] 步骤 1：(3-氯-2-吡啶基)乙腈的制备

[0426] 在  $-78^{\circ}\text{C}$ ，向 55.5 毫升 (0.138 摩尔) 2.5M 的丁基锂在 400 毫升无水四氢呋喃钠中的溶液中加入 6.22 克 (0.153 摩尔) 乙腈。将反应混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌 45 分钟，直到形成悬浮液。

[0427] 在  $-78^{\circ}\text{C}$ ，向所得的悬浮液中缓慢加入 3 克 (0.02 摩尔) 2, 3-二氯吡啶在 50 毫升无水四氢呋喃中的溶液，并将混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  继续搅拌 2 小时。

[0428] 将反应混合物倾倒入 50 毫升水中。水相用二氯甲烷进行萃取，有机相用水清洗，并用硫酸镁进行干燥。

[0429] 将溶剂在减压下蒸发，剩余物用快速色谱法在硅胶上进行纯化 (洗脱剂：二氯甲烷)，得到作为油的 (3-氯-2-吡啶基)乙腈：1.2 克 (40%) 的黄色油；质谱：153(M+1)。

[0430] 步骤 2：N-[2-(3-氯-2-吡啶基)乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物 6) 的制备

[0431] 向 0.152 克 (1 毫摩尔) (3-氯-2-吡啶基)乙腈在 4 毫升甲醇中的溶液中连续加入 0.238 克 (1 毫摩尔) 氯化镍 (II) 六水合物、0.724g (2 毫摩尔) 2-三氟甲基苯甲酸酐，并在  $0^{\circ}\text{C}$  缓慢加入 0.265 克 (7 毫摩尔) 硼氢化钠。

[0432] 将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将溶剂在减压下蒸发，剩余物用快速色谱法在硅胶上进行纯化 (洗脱剂：庚烷 / 乙酸乙酯：9/1)，得到作为油的 N-[2-(3-氯-2-吡啶基)乙基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺：90 毫克 (27%)；质谱：329(M+1)。

[0433] 下列通式 (I) 的化合物依据与用于制备化合物 6 的方法相同的方法制备，并例举在本发明 7、8 和 9 中。

[0434] 方法 G 的实施例：N-[2-(5-甲基-2-吡啶基)乙基]-2-(碘代)苯甲酰胺 (化合物 14) 的制备

[0435] 步骤 1：5-甲基-2-乙烯基吡啶的制备方法

[0436] 向 3 克 (17.4 毫摩尔) 2-溴-5-甲基吡啶在 30 毫升二甲基甲酰胺中的溶液中连续加入 2 克 (1.7 毫摩尔) 四(四苯基磷)钼和 5.52 克 (17.4 毫摩尔) 三丁基(乙烯基)锡。将反应混合物在  $120^{\circ}\text{C}$  搅拌 18 小时。冷却后，将反应混合物倾倒入 50 毫升被氟化钾饱和

的水中，并搅拌 1 小时。

[0437] 将混合物在 supersel 中过滤，水相用乙醚萃取。有机相用被氟化钾饱和的水清洗两次，再用水清洗一次，并用硫酸镁干燥。将溶剂在减压下蒸发，得到 3.5 克作为黄色油的粗混合物。

[0438] 混合物用快速色谱法在硅胶上进行纯化（洗脱剂：庚烷 / 乙酸乙酯：4/1），得到作为黄色油的 5-甲基-2-乙烯基吡啶：0.9 克（43%）；质谱：120(M+1)。

[0439] 步骤 2：2-[2-(5-甲基-2-吡啶基)乙基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮的制备方法

[0440] 将 0.5 克（4.2 毫摩尔）5-甲基-2-乙烯基吡啶和 0.618 克（4.2 毫摩尔）邻苯二甲酰亚胺加入到 0.5 毫升氢氧化苄基三甲基铵（Triton B™）中，并将混合物在 200℃ 加热 3 小时。

[0441] 使混合物冷却到室温，并直接用快速色谱法在硅胶上进行纯化（洗脱剂：庚烷 / 乙酸乙酯：5/1），得到作为白色晶体的 2-[2-(5-甲基-2-吡啶基)乙基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮：0.680 克（59%）；质谱：267(M+1)。

[0442] 步骤 3：2-(5-甲基-2-吡啶基)乙胺的制备

[0443] 向 0.5 克（1.88 毫摩尔）2-[2-(5-甲基-2-吡啶基)乙基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮在 5 毫升甲醇中的溶液中加入 0.45 克（7.5 毫摩尔）的水合肼。将反应混合物回流 1 小时直到反应完全。

[0444] 将溶剂在真空下除去，剩余物用 1N 盐酸进行酸化。用过滤除去固体邻苯二甲酰肼。滤液用氢氧化钠碱化，并用氯仿进行萃取。有机相用水进行清洗，并用硫酸镁干燥。

[0445] 蒸发溶剂，得到作为黄色油的纯 2-(5-甲基-2-吡啶基)乙胺：0.240g 克（94%）；质谱：137(M+1)。

[0446] 步骤 4：N-[2-(5-甲基-2-吡啶基)乙基]-2-(碘代)苯甲酰胺（化合物 14）的制备

[0447] 向 0.06 毫克（0.44 毫摩尔）2-(5-甲基-2-吡啶基)乙胺在 3 毫升乙腈中的溶液中连续加入 0.117 毫克（0.44 毫摩尔）2-碘代苯甲酰氯和 0.078 毫克（0.44 毫摩尔）碳酸钾。

[0448] 将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物倾倒入碳酸钾水溶液中，并用乙酸乙酯萃取水相。有机相用盐水清洗并用硫酸镁进行干燥。

[0449] 在加压下蒸发溶剂，得到作为米色晶体的 N-[2-(5-甲基-2-吡啶基)乙基]-2-(碘代)苯甲酰胺：0.08 克（53%）；质谱：367(M+1)。

[0450] 化合物 18、19、20 和 24 依据与用于制备化合物 14 的方法相同的方法制备，并且也用来阐述本发明。

[0451] 通式 (I) 的化合物的生物活性的实施例

[0452] 实施例 A：甘蓝黑斑病 (Alternaria brassicae) (十字花科植物叶斑病) 的体内测试

[0453] 测试用的活性组分通过在 100 克 / 升的浓缩的悬浮型制剂中进行均一作用来制备。然后用水稀释此悬浮液，得到所需的活性材料的浓缩物。

[0454] 将萝卜植物 (Pernot 品种) 放置在起始杯中，播种到 50/50 泥土壤 - 火山灰 (peat

soil-pozzolana) 基材中, 并在 18-20°C 生长, 在子叶阶段, 通过喷射上述的含水悬浮液来处理该植物。

[0455] 用不含有活性材料的水溶液处理植物, 作为对照。

[0456] 24 小时后, 通过向它们喷射甘蓝黑斑病孢子 (40000 孢子 / 立方厘米) 而使植物受到污染。该孢子是经过 12-13 天的培养后被收集的。

[0457] 被污染的萝卜植物在约 18°C、在潮湿氛下培养 6-7 天。

[0458] 分级在污染 6-7 天后进行, 与对照植物对比。

[0459] 在这些条件下, 使用 330ppm 剂量的下列化合物可以观察到好的 (至少 50%) 或完全地保护: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 67 和 68。

[0460] 实施例 B: 白粉病 (*Erysiphe graminis* f.sp.*Tritici*) (小麦白粉病) 的体内测试

[0461] 测试用的活性组分通过在 100 克 / 升的浓缩的悬浮型制剂中进行均一作用来制备。然后用水稀释此悬浮液, 得到所需的活性材料的浓缩物。

[0462] 将小麦植物 (Audace 品种) 放置在起始杯中, 播种到 50/50 泥土壤 - 火山灰基材中, 并在 12°C 生长, 在 1- 叶阶段 (10 厘米高), 通过喷射上述的含水悬浮液来处理该植物。

[0463] 用不含有活性材料的水溶液处理植物, 作为对照。

[0464] 24 小时后, 通过向它们撒白粉病孢而使植物受到污染, 撒粉通过使用 疾病植物来进行。

[0465] 分级在污染 7-14 天后进行, 与对照植物对比。

[0466] 在这些条件下, 使用 330ppm 剂量的下列化合物可以观察到好的 (至少 50%) 或完全地保护: 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 18, 38, 50, 43 和 45。

[0467] 实施例 C: 灰霉病 (*Botrytis cinerea*) (黄瓜灰霉病) 的体内测试

[0468] 测试用的活性组分通过在 100 克 / 升的浓缩的悬浮型制剂中进行均一作用来制备。然后用水稀释此悬浮液, 得到所需的活性材料的浓缩物。

[0469] 将黄瓜植物 (Marketer 品种) 放置在起始杯中, 播种到 50/50 泥土壤 - 火山灰基材中, 并在 18-20°C 生长, 在子叶 Z11 阶段, 通过喷射上述的含水悬浮液来处理该植物。用不含有活性材料的水溶液处理植物, 作为对照。

[0470] 24 小时后, 通过在叶子的上表面上沉积灰霉孢 (150000 孢 / 毫升) 的含水悬浮液的液滴来使植物受到污染。所收集的孢子是经过 15 天的培养, 并悬浮在由下列物质所组成的培养液中:

[0471] -20 克 / 升明胶

[0472] -50 克 / 升蔗糖

[0473] -2 克 / 升  $\text{NH}_4\text{NO}_3$

[0474] -1 克 / 升  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 。

[0475] 被污染的黄瓜植物在 15-11°C (日 / 昼) 的室温和 80% 的相对湿度下放置 5/7 天。

[0476] 分级在污染 5/7 天后进行, 与对照植物对比。在这些条件下, 使用 330ppm 剂量

的下列化合物可以观察到好的（至少 50%）或完全地保护：1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, 18, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 34, 35, 38, 40, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 51, 52, 53, 57 和 62。

[0477] 实施例 D：圆核腔菌 (Pyrenophora teres) (大麦网斑病) 的体内测试

[0478] 测试用的活性组分通过在 100 克 / 升的浓缩的悬浮型制剂中进行均一作用来制备。然后用水稀释此悬浮液，得到所需的活性材料的浓缩物。

[0479] 将大麦植物 (Express 品种) 放置在起始杯中，播种到 50/50 泥土壤 - 火山灰基材料中，并在 12°C 生长，在 1- 叶阶段 (10 厘米高)，通过喷射上述的含水悬浮液来处理该植物。用不含有活性材料的水溶液处理植物，作为对照。

[0480] 24 小时后，通过向它们喷射圆核腔菌孢 (12000 孢 / 毫升) 的含水悬浮液而使植物受到污染。孢子是经过 12 天的培养后采集的。被污染的大麦植物在约 20°C 和 100% 相对湿度下培养 24 小时，然后再在 80% 相对湿度下培养 12 天。

[0481] 分级在污染 12 天后进行，与对照植物对比。在这些条件下，使用 330ppm 剂量的下列化合物可以观察到好的（至少 50%）或完全地保护：1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 18, 19, 21, 28, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 67 和 68。

[0482] 专利申请 WO 01/11965 所揭示的 N-{1- 甲基氨基甲酰基 -2-[3- 氯 -5-( 三氟甲基)-2- 吡啶基] 乙基}-4- 苯基苯甲酰胺 (见表 D 中的化合物 316) 在剂量为 330ppm 时对于甘蓝黑斑病表现出较差的效用，对于灰霉没有效用；专利申请 WO 01/11965 中还揭示的 N-{1- 乙基氨基甲酰基 -2-[3- 氯 -5-( 三氟甲基)-2- 吡啶基] 乙基}-3- 硝基苯甲酰胺 (见表 D 中的化合物 307) 在剂量为 330ppm 时对于甘蓝黑斑病表现出较差的效用，对于灰霉没有效用；专利申请 WO 01/11965 中还揭示的 N-{1- 乙基氨基甲酰基 -2-[3- 氯 -5-( 三氟甲基)-2- 吡啶基] 乙基}- 苯甲酰胺和 N-{1- 甲基氨基甲酰基 -2-[3- 氟 -5-( 三氟甲基)-2- 吡啶基] 乙基}- 苯甲酰胺 (见表 D 中的化合物 304 和 314) 在剂量为 330ppm 时对于灰霉是没有效用的；专利申请 WO 01/11965 中还揭示的 N-{1- 乙基氨基甲酰基 -2-[3- 氯 -5-( 三氟甲基)-2- 吡啶基] 乙基}-4- 氯苯甲酰胺、N-{1- 乙基氨基甲酰基 -2-[3- 氯 -5-( 三氟甲基)-2- 吡啶基]- 乙基}-2- 溴苯甲酰胺和 N-{1- 甲基氨基甲酰基 -2-[3- 氯 -5-( 三氟甲基)-2- 吡啶基] 乙基}-4- 甲氧基苯甲酰胺 (见表 D 中的化合物 306、310 和 315) 在剂量为 330ppm 时对于灰霉是没有效用的。