



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101084224 B

(45) 授权公告日 2013. 12. 04

(21) 申请号 200580044061. 7

A01N 43/90 (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 10. 21

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

60/621, 577 2004. 10. 21 US

US 4146716 A, 1979. 03. 27, 说明书第 1 列, 化合物 242, 实施例 30.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2007. 06. 21

EP 447891 A1, 1991. 09. 25, 表 1 化合物 171、173-174、184-186、188、190-191.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2005/038145 2005. 10. 21

US 5124333 A, 1992. 06. 23, 化合物 18.

(87) PCT 申请的公布数据

W02006/047397 EN 2006. 05. 04

US 5141941 A, 1992. 08. 25, 化合物 23、64、70、84.

CN 1168671 A, 1997. 12. 24, 化合物 3. 15、3. 16.

(73) 专利权人 美国陶氏益农公司

地址 美国印第安纳州

审查员 夏凤娟

(72) 发明人 W·K·布鲁斯特 C·J·R·克利奇

T·W·巴尔科 N·T·布罗

W·R·埃里克森 J·E·亨特

C·T·洛 M·J·克里斯

T·L·西多尔 C·N·耶里斯 Y·朱

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司

11314

代理人 程伟

(51) Int. Cl.

C07D 495/04 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书36页

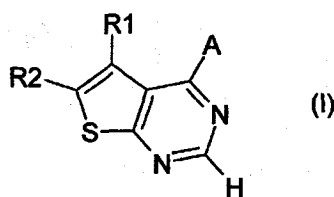
(54) 发明名称

具有杀真菌活性的噻吩并-嘧啶化合物

(57) 摘要

本发明涉及具有杀真菌活性的式 (I) 的噻吩并 [2, 3-d]-嘧啶化合物。

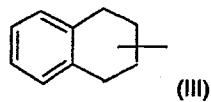
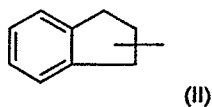
1. 式 (I) 的化合物：



其中 R1 独立地选自 H、Cl、Br、F、I、C₁-C₈ 烷基、羟基、氰基、C₁-C₄ 羰基烷氧基、C₁-C₈ 硫代烷基、和 C₁-C₈ 磺酰烷基；

R2 选自 H、Cl、F、I、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈ 链烯基、C₃-C₈ 炔基和 C₁-C₄ 羰基烷氧基，条件是 R1 和 R2 不都为 H；

其中 A 是 NH-R''，其中 R'' 选自环：



2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R1 是 Cl。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R2 是 H。

4. 控制或预防真菌侵袭的方法，包括对土壤、植物或真菌点、或对要预防感染的位置施用杀真菌有效量的一种或多种权利要求 1 的化合物。

5. 根据权利要求 4 所述的方法，包括对所述植物的根部、叶子、种子施用杀真菌有效量的一种或多种权利要求 1 的化合物。

6. 用于控制或预防真菌侵袭的杀真菌组合物，其包含权利要求 1 的化合物和植物学可接受的载体材料。

具有杀真菌活性的噻吩并-嘧啶化合物

[0001] 本发明涉及具有杀真菌活性的噻吩并-嘧啶化合物领域。

[0002] 杀真菌剂是用于保护植物免受真菌引起的伤害的天然或合成来源的化合物。但是,没有一种杀真菌剂可用在所有情形中。因此,正在进行研究以制造具有更好性能、更容易使用且成本更低的杀真菌剂。

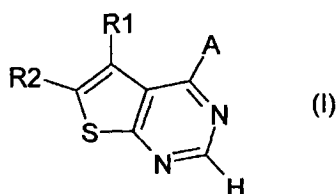
[0003] DE 2,654,090 和美国专利 4,146,716 公开了可用于控制真菌、病毒和细菌植物病害的噻吩并-嘧啶化合物。经此引用并入本文的美国专利 4,196,207 公开了可用于控制动物身上的虫害的类似化合物。CA 2,038,521 和 EP-447,891 公开了可用作杀虫剂、生长调节剂和除草剂的噻吩并-嘧啶衍生物。GB2043061 公开了可用作植物杀真菌、杀菌、抗病毒、杀虫和生长调节化合物的噻吩并嘧啶衍生物。提出各种用于杀真菌用途的噻吩并-嘧啶化合物的其它参考文献包括 JP1995010712、JP03063266、EP-424125 和 U. S. 5,141,941 (经此引用并入本文)。在 U. S. 5,654,307 (经此引用并入本文) 中也公开了噻吩并-嘧啶的制药用途。

[0004] 但是,仍然需要开发其它可用作杀真菌剂的噻吩并-嘧啶化合物。

[0005] 本发明涉及噻吩并-嘧啶,特别是噻吩并 [2,3-d] 嘧啶及其作为杀真菌剂的用途。本发明的化合物提供保护以对抗子囊菌、担子菌、半知菌和卵菌。

[0006] 本发明涉及具有式 (I) 的化合物:

[0007]



[0008] 其中各个 R1 独立地选自 H、Cl、Br、F、I、C₁-C₈ 烷氧基、羟基、氰基、羰基烷氧基 (COOR)、硫代烷基、和磺酰烷基 (SO₂R);

[0009] R2 独立地选自 H、Cl、Br、F、I、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈ 链烯基、C₃-C₈ 炔基、硝基、和羰基烷氧基 (COOR),

[0010] 条件是 R1 和 R2 不都为 H;

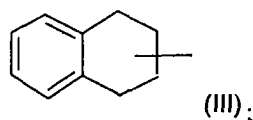
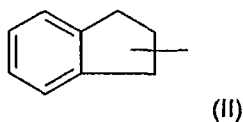
[0011] 但是优选地, R1 或 R2 中至少一个为 H;

[0012] A 选自:

[0013] 1) NH-R",

[0014] 其中 R" 选自环:

[0015]



[0016] 2) i) 1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基,或

[0017] ii) 总共含有 1-3 个杂原子的含 N 的单或双环结构,

[0018] 其中含 N 的单或双环被 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 链烯基、 C_3-C_8 炔基、卤素或另一含 0-3 个杂原子的单或双环取代;其中连接点是含 N 的环的 N 原子;或

[0019] 3) $-NH-Y-R^*$,

[0020] 其中 Y 是选自 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 链烯基或 C_3-C_8 炔基的连接基,任选被羟基、烷氧基、 C_1-C_8 烷基醚和 / 或苯基取代;且

[0021] R^* 选自

[0022] a) 任选含有 0-3 个杂原子的单或双环,选自

[0023] a1) 苯基

[0024] a2) 噁唑基

[0025] a3) 呋喃基

[0026] a4) 噻唑基

[0027] a5) 萘基

[0028] a6) 嘧啶基

[0029] a7) 环丙基

[0030] a8) 吡啶基

[0031] a9) 苯并噻唑基

[0032] a10) 苯并间二氧杂环戊烯基

[0033] a11) 吡咯基

[0034] a12) 苯并噁唑基

[0035] a13) 吡嗪基

[0036] a14) 噻吩基

[0037] b) C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 链烯基、 C_3-C_8 炔基,

[0038] c) C_1-C_8 烷氧基,

[0039] d) 取代或未取代 0- 吡啶基,或

[0040] e) 苯氧基;

[0041] 其中 R^* 可以再被一个或多个 R^* 取代基取代,该取代基选自烷氧基羰基 ($-C(O)OR$)、 $-R$ 、 $-ROR$ 、 $-OCH_2C(O)R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-N-C(O)OR$, (其中 R 是 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_8 链烯基、 C_3-C_8 炔基或 C_5-C_6 环烷基)、卤素、卤烷氧基、烷氧基、苄氧基、苯氧基、卤烷基、吡啶基、苯氧基烷氧基、苄氧基烷氧基、卤烷基醚、噁唑基、呋喃基、噻唑基、萘基、嘧啶基、环丙基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、吗啉基、甲酰胺基 ($-NCHO$)、未取代硫代烷基、和乙

酰胺基 ($-\text{NC}(\text{O})\text{R}$) ;

[0042] 其中上列 R^* 取代基如果被取代,则被卤烷氧基、卤烷基、烷氧基、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 链烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 炔基或苄氧基取代;

[0043] 条件是:

[0044] 1) 当 Y 是

[0045] i) 未取代烷基或

[0046] ii) 被未取代苯基取代的烷基,

[0047] 且 R_1 是 C_1 时,

[0048] R^* 不是

[0049] i) 未取代苯基,

[0050] ii) 单取代卤苯基或烷氧基苯基,或

[0051] iii) 两个取代基均是烷氧基的二取代苯基;

[0052] 2) 当 Y 是未取代烷基且 R^* 是被烷氧基单取代的苯基时,

[0053] R_1 或 R_2 都不是 C_1 ;

[0054] 3) 当 Y 是烷基、链烯基、炔基或烷基羟基且 R_1 是 C_1 时,

[0055] R^* 不能是未取代烷基、链烯基或炔基;

[0056] 4) 当 Y 是未取代烷基且 R_1 是 C_1 时,

[0057] R^* 不能是呋喃基、未取代苯氧基、未取代吡啶基、甲基取代吡啶基、氯取代吡啶基、未取代噻吩基;4[4- 氟苯氧基]- 四氟苯基、五氟苯氧基苯基、或二氟苯并间二氧杂环戊烯 (其中 F 在杂环中被取代);

[0058] 5) 当 Y 是被甲氧基苯基取代的烷基且 R_1 是 C_1 时,

[0059] R^* 不能是甲氧基苯基。

[0060] 在本说明书中,术语“卤素”或“卤”是指一个或多个卤素原子,被定义为 F、Cl、Br 和 I。除非另行指明,术语“烷基”是指含有 1 至 8 个碳原子的未支化或支化碳链 ($\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基),包括甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、叔丁基、戊基、己基和类似物,优选含有 1 至 6 个碳原子 ($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)。术语“未取代烷基”是指不含烷基以外的任何其它官能团的支链或直链烷基。术语“链烯基”或“炔基”是指含有 3 至 8 个碳原子的未支化或支化碳链,包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丙烯基、异丁烯基、丙炔基、丁炔基、和类似物,优选含有 3 至 6 个碳原子 ($\text{C}_3\text{-C}_6$)。除非另行指明,本说明书中通篇使用的术语“R”是指由 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 链烯基或 C_{3-8} 炔基构成的组。术语“卤烷基”是指被 Cl、F、I 或 Br 取代的烷基、链烯基或炔基。术语“烷基醚”是指 $-\text{ROR}$ 取代基。术语“烷基羰基”是指 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 取代基。术语“烷氧基”是指 $-\text{OR}$ 取代基,其中 R 是未支化或支化烷基碳链,包括甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、叔丁基、戊基、己基和类似物,优选 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 碳链。术语“羟基”是指 $-\text{OH}$ 基团。术语“卤烷氧基”是指 $-\text{OR-X}$ 基团,其中 R 可以被基于式 $\text{R} = \text{C}_n\text{H}_{(2n+1)-y}\text{X}_y$ 的 X 取代,其中 X 是 Cl、F、Br 或 I 或它们的任意组合,且 y 是 0 至 $2n+1$ 的整数。术语“苄氧基”是指 $\text{O-CH}_2\text{Ph}$ 取代基,其中 Ph 是苯基或取代苯基。术语“苯氧基”是指 $-\text{OPh}$ 取代基,其中 Ph 是取代或未取代苯基。术语“烷氧基羰基”是指 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ 取代基。术语“芳基”是指苯基或取代苯基。术语“烷基硫基”是指 $-\text{S-R}$ 基团。术语“烷基磺酰基”是指 $-\text{SO}_2\text{-R}$ 基团,其中 R 是烷基。术语“ $-\text{O-}$ 吡啶基”是指键合到吡啶环上的氧。术语“甲酰胺基”是指 $-\text{NCHO}$ 基团。术语“乙酰胺

基”是指 -NCOR 基团。术语“烷氧基苄氧基”是指再被烷氧基取代的苄氧基 (-O-Ph-OR)。术语“烷氧基苄氧基”是指 -OCH₂Ph-O-R 基团。术语“卤烷基醚”是指被 Cl、F、Br 或 I 取代基取代的烷基醚基团。

[0061] 含 0-3 个杂原子的单或双环结构包括任何芳族或非芳族 C₃ 至 C₁₀ 单或双环结构，任选含有最多 3 个杂原子。单环包括任选含有 N、S 和 / 或 O 的 5 或 6 元芳族和非芳族环；其中双环包括任选含有 N、S 和 / 或 O 的芳族或非芳族双环稠环。这类环的例子包括苯基、萘基、四氢萘基、2,3- 二氢化茛基、茛基、环己基、环戊基、环丙基、环丁基、环戊烯基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢噻吩基、吗啉基、吡啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、氢化苯并间二氧杂环戊烯基、噁唑基、呋喃基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、苯硫基、苯并间二氧杂环戊烯基、吡唑基、苯并咪唑基、吡唑啉基、吡喃基、哒嗪基、吡咯基、噻唑啉基、咪唑基、吡嗪基和类似物。

[0062] 总共含有 1-3 个杂原子的含 N- 的单或双环结构包括含有 N 和最多两个附加杂原子的任何芳族或非芳族 C₄-C₈ 单或双环结构。这类环的例子包括哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、吡啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、吡唑基、吡唑啉基、哒嗪基、吡咯基、噻唑啉基、咪唑基、吡嗪基和类似物。

[0063] 尽管本发明的所有化合物都具有杀真菌活性，但出于更大效力、更小毒性和合成简易性之类的原因，某些类型的化合物是优选的。

[0064] 在通篇说明书中，对式 I 的化合物的提及被认为还包括式 I 的光学异构体和盐，及其水合物。具体而言，当 Y 是支链烷基时，这类化合物被理解成包括其光学异构体和外消旋物。示例性盐包括：氯化物、溴化物、碘化物，和类似物。

[0065] 在一个实施方案中，本发明的化合物是式 I 所示的那些，其中：

[0066] R₁ 是 Cl，Y 是未取代烷基，R* 是取代苯基，其中苯基被至少一个选自下列的基团（取代基）取代：

[0067] 羰基烷氧基 (-C(O)OR)、-R、-ROR，（其中各个 R 是 C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈ 链烯基、C₃-C₈ 炔基或 C₅-C₆ 环烷基）、卤烷基、苄氧基、苄氧基、甲酰胺基 (-NCHO)、未取代烷基硫代基、乙酰胺基 (-NC(O)R)；

[0068] 或被双取代，条件是两个取代基不都是烷氧基，优选一个取代基是烷氧基，一个是 C₁-C₈ 烷基或卤素；

[0069] 其中上列苯基环的取代基可以再被取代。这类附加取代基的例子包括卤烷氧基、卤烷基、烷氧基、卤素、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈ 链烯基、C₃-C₈ 炔基和苄氧基。

[0070] 本领域技术人员还要理解的是，附加取代是容许的，只要满足化学键合和应变能的规则，且产品仍然表现出充足的杀真菌活性。

[0071] 本发明的另一实施方案是式 I 的化合物用于保护植物免受植物致病生物体的侵袭和 / 或用于治疗受到植物致病生物体侵染的植物的用途，包括对土壤、植物、植物局部、叶子和 / 或种子施用式 I 的化合物、或包含所述化合物的组合物。

[0072] 此外，本发明的另一实施方案是可用于保护植物免受植物致病生物体的侵袭和 / 或用于治疗受到植物致病生物体侵染的植物的组合物，其包含式 I 的化合物和植物学可接受的载体材料。

[0073] 该化合物以化合物形式或者以包含该化合物的制剂形式通过各种已知的技术施

用。例如,该化合物可以施用到植物根部、种子或叶子上以控制各种真菌,而不损害植物的商业价值。该材料以任何通用制剂类型的形式施用,例如作为溶液、粉剂、可湿性粉剂、可流动浓缩物或可乳化浓缩物。

[0074] 优选地,本发明的化合物以包含一种或多种式 I 的化合物以及植物学可接受载体的制剂形式施用。浓缩制剂可以在水或其它液体中分散以进行施用,或制剂可以是粉状或粒状的,其随后在不经进一步处理即可施用。制剂可以根据农业化学领域常规的程序制备。

[0075] 本发明设想了所有如下载体——通过这些载体,一种或多种化合物可以配制以进行输递并充当杀真菌剂。通常,制剂以水悬浮液或乳状液的形式施用。这类悬浮液或乳状液由水溶性、水悬浮性或可乳化制剂制成,这些制剂是通常被称作可湿性粉剂的固体;或通常被称作可乳化浓缩物、水悬浮液或悬浮液浓缩物的液体。容易理解的是,可添加这些化合物的任何材料都可以使用,只要它们在不明显干扰这些化合物作为抗真菌剂的活性的情况下发挥所需效用。

[0076] 可以压实以形成水分散性颗粒的可湿性粉剂包含一种或多种式 I 的化合物、惰性载体和表面活性剂的紧密混合物。该化合物在可湿性粉剂中的浓度通常为可湿性粉剂总重量的 10wt% 至 90wt%,更优选 25wt% 至 75wt%。在可湿性粉剂的制备中,将该化合物与任何细碎固体,例如叶腊石 (prophyllite)、滑石、白垩、石膏、漂白土、膨润土、硅镁土、淀粉、酪蛋白、谷蛋白、蒙脱粘土、硅藻土、纯化硅酸盐或类似物配混。在这类操作中,通常将细碎载体和表面活性剂与该化合物混合并研磨。

[0077] 式 I 的化合物的可乳化浓缩物包含在合适液体中适当浓度,例如以浓缩物总重量计为 10wt% 至 50wt% 的该化合物。将该化合物溶于惰性载体,其是水混溶溶剂或水不混溶有机溶剂与乳化剂的混合物。浓缩物可以用水和油稀释以形成水包油乳状液形式的喷雾混合物。可用有机溶剂包括芳族化合物,尤其是石油的高沸点萘系和烯属部分,例如重芳族石油脑。也可以使用其它有机溶剂,例如萜烯溶剂,包括松香衍生物,脂族酮,例如环己酮,和配合物醇,例如 2-乙氧基乙醇。

[0078] 本领域技术人员容易确定在此可有利使用的乳化剂,其包括各种非离子、阴离子、阳离子和两性乳化剂、或两种或多种乳化剂的掺混物。可用于制备可乳化浓缩物的非离子乳化剂的例子包括聚亚烷基二醇醚;烷基和芳基酚、脂族醇、脂族胺或脂肪酸与环氧乙烷、环氧丙烷的缩合产物,例如乙氧基化烷基酚;和用多元醇或聚氧化烯增溶的羧酸酯。阳离子乳化剂包括季铵化合物和脂肪胺盐。阴离子乳化剂包括烷芳基磺酸的油溶性盐(例如钙)、油溶性盐或硫酸化聚乙二醇醚、和磷酸化聚乙二醇醚的适当的盐。

[0079] 可用于制备本发明的化合物的可乳化浓缩物的典型有机液体是芳族液体,例如二甲苯、丙基苯馏分;或混合萘馏分、矿物油、取代芳族有机液体,例如邻苯二甲酸二辛酯;煤油;各种脂肪酸的二烷基酰胺,特别是脂肪族二醇和二醇衍生物的二甲基酰胺,例如二甘醇的正丁基醚、乙基醚或甲基醚、和三甘醇的甲基醚、和类似物。也可以在可乳化浓缩物的制备中使用两种或多种有机液体的混合物。优选有机液体包括二甲苯、和丙基苯馏分,其中二甲苯最优选。通常在液体制剂中使用表面活性分散剂,且量以分散剂与一种或多种该化合物的结合重量计为 0.1 至 20wt%。该制剂也可以含有其它相容添加剂,例如植物生长调节剂和农业中使用的其它生物活性化合物。

[0080] 水悬浮液包含以水悬浮液总重量计为 5 至 50wt% 的浓度分散在水性载体中的一

种或多种式 I 的水不溶性化合物的悬浮液。通过将一种或多种该化合物细磨并将磨碎材料剧烈混入由水和选自上述相同类型的表面活性剂构成的载体中,制备悬浮液。也可以添加其它组分,例如无机盐和合成或天然树胶以提高水性载体的密度和粘度。通常最有效的是通过制备水性混合物并在砂磨、球磨或活塞型均化器之类的器具中使其均化来同时研磨和混合。

[0081] 式 I 的化合物也可以作为颗粒制剂施用,其特别可用于施用到土壤上。颗粒制剂通常含有占颗粒制剂总重量的 0.5 至 10wt% 的分散在惰性载体中的该化合物,惰性载体完全或大部分由粗分散惰性材料,例如硅镁土、膨润土、硅藻土、粘土或类似廉价物质构成。这类制剂通常如下制备:将该化合物溶解在合适的溶剂中,并将其施用到已经预制成 0.5 至 3 毫米的合适粒度的粒状载体上。合适的溶剂是化合物在其中基本或完全可溶的溶剂。这类制剂也可以如下制备:制造载体和该化合物和溶剂的面团(dough)或糊状物并压碎和干燥以获得所需粒度。

[0082] 通过将一种或多种粉状化合物与合适的粉状农业载体(例如高岭粘土、碎火山岩、和类似物)紧密混合,可以制备含式 I 的化合物的粉剂。粉剂可以适当地含有占粉剂总重量的 1 至 10wt% 的该化合物。

[0083] 制剂还可以含有辅助表面活性剂以使该化合物更好地沉积、润湿和渗透到目标作物和生物体上。这些辅助表面活性剂可以任选作为制剂的组分或作为桶混助剂(tank mix)使用。辅助表面活性剂的量通常为水喷洒量的 0.01 至 1.0 体积%,优选 0.05 至 0.5 体积%。合适的辅助表面活性剂包括,但不限于乙氧基化壬基酚、乙氧基化合成或天然醇、酯或磺基琥珀酸的盐、乙氧基化有机硅氧烷、乙氧基化脂肪胺、和表面活性剂与矿物或植物油的掺混物。

[0084] 制剂可以任选包括含有其它农药化合物的结合物。这类附加农药化合物可以是在选择用于施用的介质中与本发明的化合物相容且不会对抗该化合物的活性的杀真菌剂、杀虫剂、杀线虫剂、杀螨剂、杀节肢动物剂(arthropodicides)、杀菌剂或其组合。因此,在这类实施方案中,使用其它农药化合物作为用于相同或不同杀虫用途的补充毒剂。式 I 的化合物和农药化合物在该结合中通常以 1 : 100 至 100 : 1 的重量比存在。

[0085] 本发明的另一实施方案是控制或预防真菌侵袭的方法。该方法包括对土壤、植物、根部、叶子、种子或真菌点、或对要预防感染的位置施用(例如对谷物或葡萄植物施用)杀真菌有效量的一种或多种该化合物。该化合物适合以杀真菌级治疗各种植物,同时表现出低植物毒性。该化合物可以以防护剂和/或铲除剂方式使用。

[0086] 已经发现该化合物具有显著的杀真菌作用,特别是对于农业应用而言。许多这种化合物特别有效地用于农作物和园艺作物。

[0087] 本领域技术人员会理解的是,该化合物对于前述真菌的效力确立了该化合物作为杀真菌剂的一般用途。

[0088] 该化合物作为杀真菌剂具有宽的效力范围。待施用的活性材料的确切量不仅取决于施用的特定活性材料,还取决于所需特定作用、要控制的真菌种类、其生长阶段、以及要与该化合物接触的植物部分或其它产品。因此,并非所有化合物和含有该化合物的制剂都在类似浓度下或对相同真菌种类表现出相同的效力。

[0089] 该化合物以抑制病害和植物学可接受的量有效地用于植物。术语“抑制病害和植

物学可接受的量”是指杀灭或抑制需要控制的植物病害但不会明显造成植物中毒的化合物量。这种量通常为 0.1 至 1000ppm(每百万分之份数),其中 1 至 500ppm 是优选的。所需化合物的确切浓度随要控制的真菌病害、所用制剂的类型、施用方法、特定植物物种、气候条件和类似因素而变。合适的施用率通常为 0.10 至 4 磅/英亩(0.01 至 0.45 克/平方米, g/m^2)。

[0090] 为了理解本文的教导,如技术人员显而易见的那样,本文给出的任何范围或所需值均可以在不损失所追求的效果的情况下延伸或改变。

[0091] 通常通过适当的噻吩并-嘧啶与一至四当量适当的胺或其氢氯化物在合适的惰性溶剂中存在过量碱的情况下,在获得所需胺取代噻吩并-嘧啶的条件下的反应制备本发明的化合物。碱的例子包括,但不限于:吡啶、三乙胺、碳酸钾和类似物。溶剂的例子包括,但不限于:吡啶、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、乙醇、四氢呋喃(THF)、二氯甲烷和类似物。一般而言,反应根据所用方法在 20 至 150℃进行。

[0092] 用于制备本发明的化合物的胺是市售的、文献中已知的、或通过许多方法制备的,这些方法包括但不限于,下列程序:

[0093] 方法 A:如 Miriyala, B.;Bhattacharyya, S.;Williamson, J. S. Tetrahedron Lett. 2004, 60, 1463 中所教导,将酮转化成相应的亚胺并在异丙氧基钛(IV)存在下用硼氢化钠就地还原。

[0094] 方法 B:如 Itsuno, S.;Sakurai, Y.;Ito, K. Synthesis 1988, 995 中所教导,将酮转化成相应的亚胺并在四氯化锆存在下用硼氢化钠就地还原。

[0095] 方法 C:如 Williams, R. M.;Ehrlich, P. P.;Zhu, W.;Hendrix, J. J. Org. Chem. 1987, 52, 2615 中所教导,将酮转化成相应的亚胺并用氰硼氢化钠就地还原。

[0096] 方法 D:如 Moffett, R. B.;Robert, A.;Schumann, E. L.;Paquette, L. A. J. Heterocyclic Chem. 1979, 16, 1459 中所述,将酮转化成其相应的肟(hydroxime)或 methoxime,随后如 Baker, W. R.;Conden, S. L. J. Org. Chem. 1993, 58, 3277 中所教导在阮内镍存在下用氢气还原。

[0097] 方法 E:如 Moffett, R. B.;Robert, A.;Schumann, E. L.;Paquette, L. A. J. Heterocyclic Chem. 1979, 16, 1459 中所述,将酮转化成其相应的 methoxime,随后在碳载钯存在下用氢气还原。

[0098] 方法 F:如 Moffett, R. B.;Robert, A.;Schumann, E. L.;Paquette, L. A. J. Heterocyclic Chem. 1979, 16, 1459 中所述,将酮转化成其相应的 methoxime,随后如 Jnaneshwara, G. K.;Sudalai, A.;Deshpande, V. H. J. Chem. Res., Synopses 1998, 3, 160 中所述在碳载钯存在下用由甲酸铵就地生成的氢气还原。

[0099] 方法 G:如 Moffett, R. B.;Robert, A.;Schumann, E. L.;Paquette, L. A. J. Heterocyclic Chem. 1979, 16, 1459 中所述,将酮转化成其相应的 methoxime,随后用硼烷 THF 配合物还原。

[0100] 方法 H:如 Frejd, T.;Klingstedt, T. Synthesis 1987, 1, 40 中所述,将腈还原成其相应的胺。

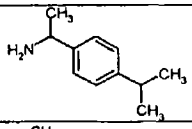
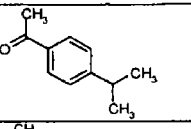
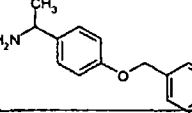
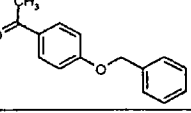
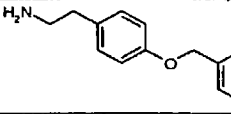
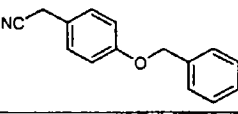
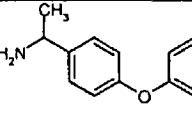
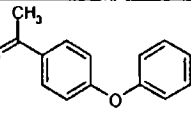
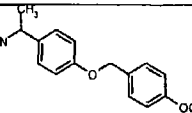
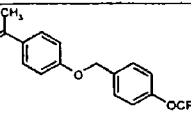
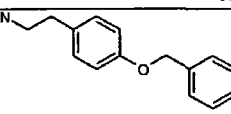
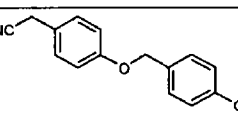
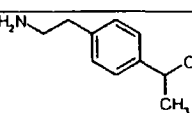
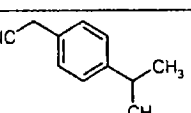
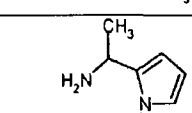
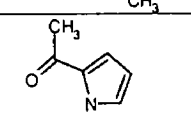
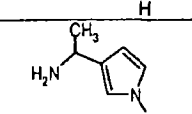
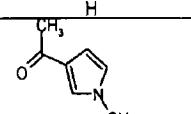
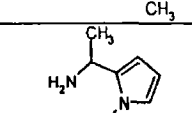
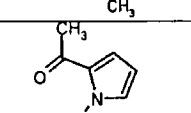
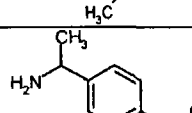
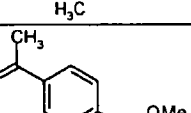
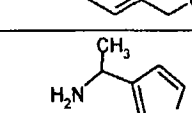
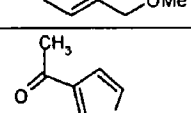
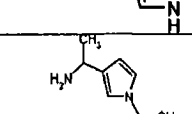
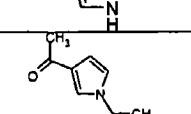
[0101] 通过这些方法制成的胺在表 1 中制表。如 Saigo, K.;Kai, M.;Yonezawa, N.;Hasegawa, M. Synthesis 1985, 2, 214-16 中所述,将外消旋胺混合物(化合物 95)经由其扁

桃酸盐分离成纯对映体（化合物 112 和化合物 113）。

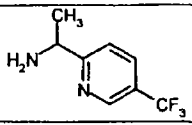
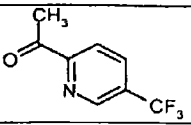
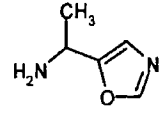
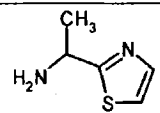
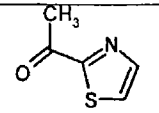
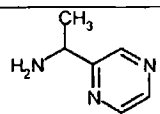
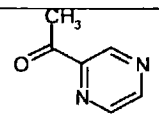
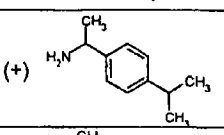
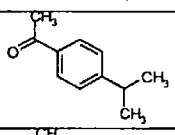
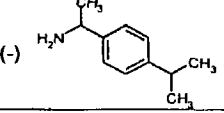
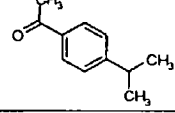
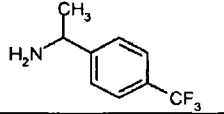
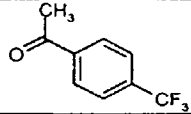
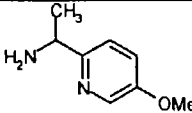
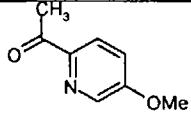
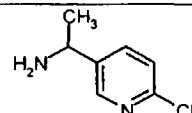
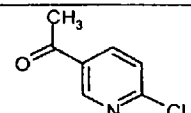
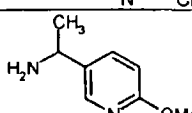
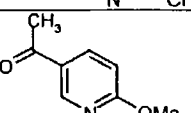
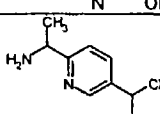
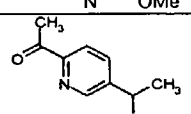
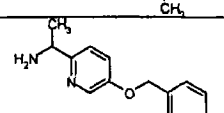
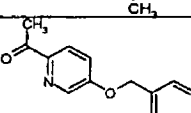
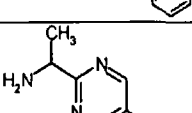
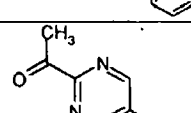
[0102] 这些胺制备中所用的酮和腈是市售的、文献中已知的、或如实施例中所所述制备。

[0103] 表 1

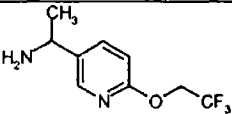
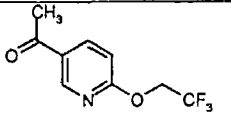
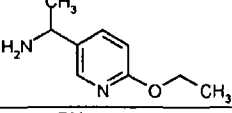
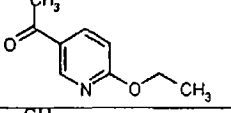
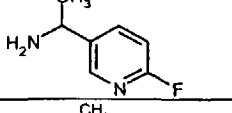
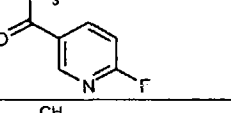
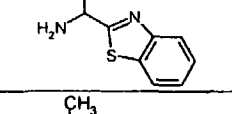
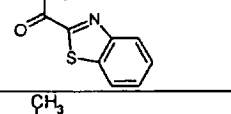
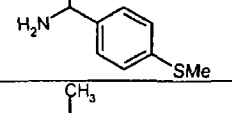
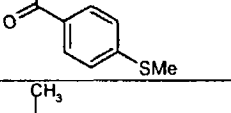
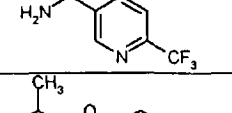
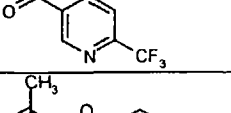
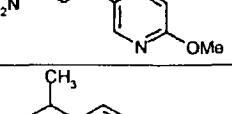
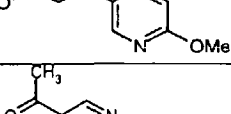
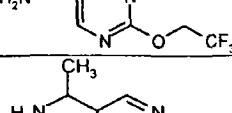
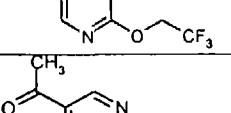
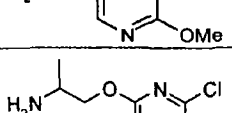
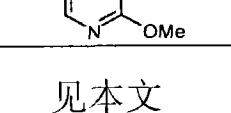
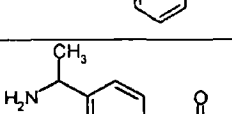
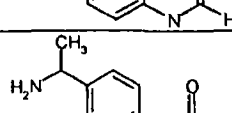
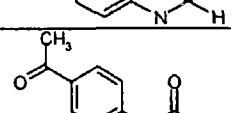
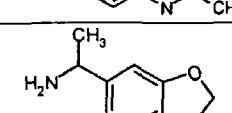
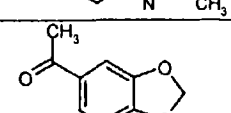
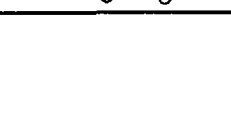
[0104]

化合物 No.	胺	还原方法	化合物 No.	原料酮或腈
95		F	152	
96		G	153	
97		H	154	
98		B	155	
99		B	156	
100		H	157	
101		H	158	
102		E	159	
103		E	160	
104		E	161	
105		E	162	
106		E	163	
107		E	164	

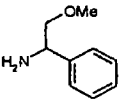
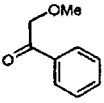
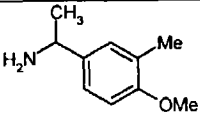
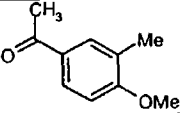
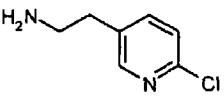
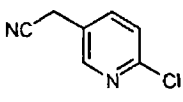
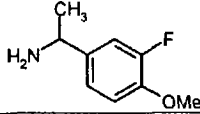
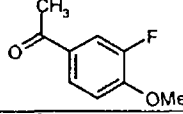
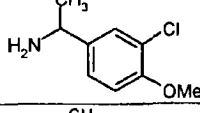
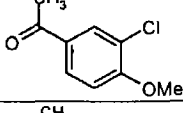
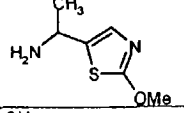
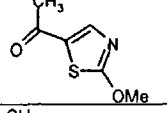
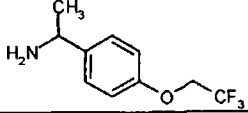
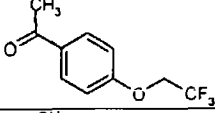
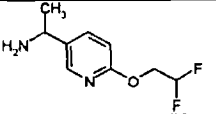
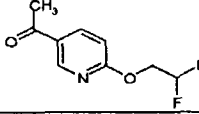
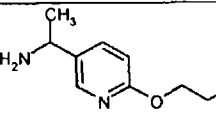
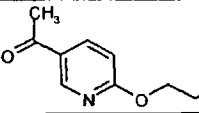
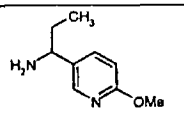
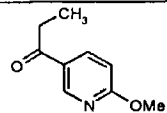
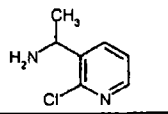
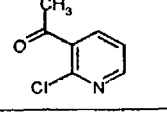
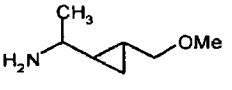
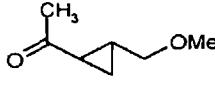
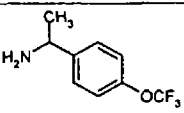
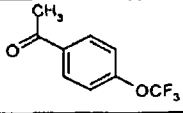
[0105]

化合物 No.	胺	还原方法	化合物 No.	原料酮或腈
108		E	165	
109		-	-	见本文
110		E	166	
111		见本文	167	
112	(+) 	E, 然后 拆分	152	
113	(-) 	E, 然后 拆分	152	
114		F	168	
115		F	169	
116		C	170	
117		C	171	
118		D	172	
119		C	173	
120		D	174	

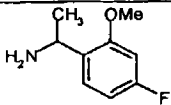
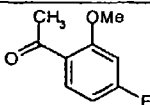
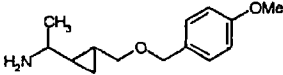
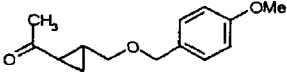
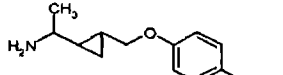
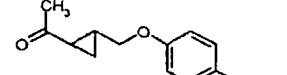
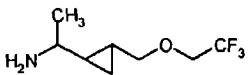
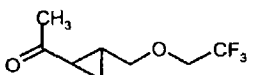
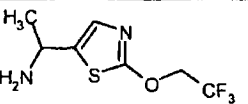
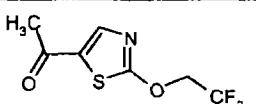
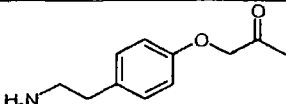
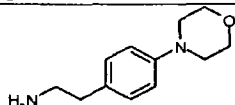
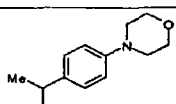
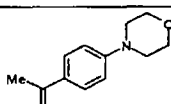
[0106]

化合物 No.	胺	还原方法	化合物 No.	原料酮或腈
121		D	175	
122		D	176	
123		B	177	
124		D	178	
125		D	179	
126		D	180	
127		A	181	
128		A	182	
129		D	183	
130		-	-	见本文
131		D	184	
132		D	185	
133		D	186	

[0107]

化合物 No.	胺	还原方法	化合物 No.	原料酮或腈
134		A	187	
135		D	188	
136		H	189	
137		D	190	
138		D	191	
139		A	192	
140		A	193	
141		A	194	
142		A	195	
143		A	196	
144		A	197	
145		A	198	
146		A	199	

[0108]

化合物 No.	胺	还原方法	化合物 No.	原料酮或腈
147		A	200	
148		A	201	
149		A	202	
150		A	203	
151		A	204	
205		无	-	见本文
206		无	-	见本文
207		A	208	

[0109] 提供下列实施例以进一步阐述本发明。它们不被视为限制本发明。

[0110] 实施例 - 本发明的噻吩并 - 嘧啶的制备

[0111] 实施例 1

[0112] (5-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-[1-(4-异丙基苯基)乙基]胺(化合物 1)

[0113] 使 4,5-二氯噻吩并[2,3-d]嘧啶(如 EP 447,891 中所述制备)(775 毫克, 3.8 毫摩尔)、1-(4-异丙基苯基)乙胺(化合物 95)(734 毫克, 4.5 毫摩尔)和三乙胺(767 毫克, 7.6 毫摩尔)在 DMF(20 毫升)中的混合物在 20°C 反应 24 小时。将反应混合物用水稀释并用 Et₂O 萃取三次。合并有机部分,用盐水洗涤,并干燥(Na₂SO₄)。将混合物通过硅胶过滤,并在真空中去除溶剂。残余物通过快速色谱法(flash chromatography)(15% Et₂O 在戊烷中)提纯,产生 1.1 克油。

[0114] 实施例 2-17

[0115] 使用适当的胺通过实施例 1 的方法制备这些实施例。

[0116] 实施例 18

[0117] 5-氯-N-(1-甲基-2-[[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基]乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(化合物 18)

[0118] 将 2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(142 毫克)、2-[(5-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶基-4)氨基]-1-丙醇(化合物 94)(0.2 克)和叔丁醇钾(1.0 毫升)的 1MTHF 溶液在 DMSO(10 毫升)中的混合物在大约 25℃ 搅拌 72 小时。将该混合物用 Et₂O 稀释并用 H₂O 和盐水洗涤。然后将有机相干燥(Na₂SO₄)并通过硅胶过滤。在真空中去除溶剂,残余物通过快速色谱法提纯,产生 118 毫克油。

[0119] 实施例 19-36

[0120] 使用适当的胺通过实施例 1 的方法制备这些实施例。

[0121] 实施例 37

[0122] 5-(氯噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-[1-甲基-2-(吡啶-2-基氧基)乙基]胺(化合物 37)

[0123] 使用 2-氟吡啶根据实施例 18 的程序制备该实施例。

[0124] 实施例 38-42

[0125] 使用适当的胺通过实施例 1 的方法制备这些实施例。

[0126] 实施例 43

[0127] (S)-5-乙氧基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-[1-(4-甲氧基苯基)乙基]胺(化合物 43)

[0128] 使 5-乙氧基-4-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶(163 毫克,0.76 毫摩尔)和(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺(120 毫克,0.79 毫摩尔)和三乙胺(159 微升,1.14 毫摩尔)在 DMF(2.0 毫升)中的混合物在 50℃ 反应 5 小时。将反应混合物通过棉塞过滤并通过高压液相色谱法(HPLC)(Gilson 系统;Phenomenex 柱;Luna 5 μ C18(2),150×21.20 毫米,5 μ micro)以水/乙腈梯度提纯。汇集适当的馏分以提供 125 毫克浅黄色固体。

[0129] 5-乙氧基-4-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶的制备:

[0130] 将 2-氨基-3-氰基-4-乙氧基噻吩(根据 EP 193885 中所公开的方法制造)(3.5 克,21 毫摩尔)溶于三氯化磷(20 毫升,32 克,210 毫摩尔,10 当量),冷却至 0℃,并用 DMF(1.7 毫升,1.6 克,22 毫摩尔,1.05 当量)逐滴处理。在添加完成后,将混合物缓慢加热至 100℃ 并搅拌 2 小时。将混合物冷却,在真空中去除挥发物,将残余物用冰水处理并用二氯甲烷萃取。将有机萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并蒸发。使残余物从热乙腈中重结晶以产生纯化噻吩并嘧啶 1.8 克(40%)。

[0131] 实施例 44

[0132] 使用适当的胺通过实施例 1 的方法制备该实施例。

[0133] 实施例 45

[0134] (5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-[1-(2-甲氧基吡啶-5-基)乙基]胺(化合物 45)

[0135] 将 5-溴-4-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶(279 毫克,1.1 毫摩尔)、胺(化合物 117)(256 毫克,1.7 毫摩尔)和三乙胺(170 毫克,1.7 毫摩尔)在 DMF(3 毫升)中的混合物在 60℃ 搅

拌 4 小时。冷却后,将混合物用水 (20 毫升) 稀释并用醚 (3×25 毫升) 萃取。将合并的有机物干燥 (Na_2SO_4), 过滤并汽提, 留下黄色油状产物, 296 毫克, 74% 收率。

[0136] 5- 溴 -4- 氯噻吩并 [2,3-d] 嘧啶的制备:

[0137] 通过在二异丙胺 (1.1 毫升, 790 毫克, 7.8 毫摩尔) 在无水 THF (15 毫升) 中的大约 -50°C 溶液中添加在己烷中的 2.5 摩尔 BuLi (3.0 毫升, 7.6 毫摩尔), 制备锂二异丙胺 (LDA)。使该溶液升温至 0°C 达 10 分钟, 然后逐滴添加到冷却至 -100°C 的 6- 溴 -4- 氯噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 (其如 WO 2003053446 中公开的那样制备) (2.0 克, 8.0 毫摩尔) 的 THF (30 毫升) 溶液中。将该混合物在 -90 至 -100°C 保持 45 分钟, 然后用饱和 NH_4Cl 水溶液骤冷。将混合物用乙酸乙酯 (30 毫升) 稀释并将分离出的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发。将残余物从乙醇水溶液中重结晶, 并将分离出的固体溶于二氯甲烷并通过硅胶柱, 用二氯甲烷洗脱以产生 900 毫克材料。在 50 毫米 × 250 毫米 YMC-AQ 上通过反相高压液相色谱法 (HPLC) (用 70/30 乙腈 / 0.1% v/v 水 - 浓 H_2PO_4 洗脱) 从蒸发过的再结晶滤液中再获得 200 毫克产物。总收率为 1.1 克 (55%)。在随后的进程中, 使粗制溴化物从乙腈中重结晶。

[0138] 实施例 46

[0139] 使用适当的胺如实施例 43 中那样制备该实施例。

[0140] 实施例 47

[0141] [1-(4- 甲氧基苯基) 乙基]-(6- 硝基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基) 胺 (化合物 47)

[0142] 使 4- 氯 -6- 硝基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 (如 Bull. Chim. Soc. Fr. 1975, 3-4, Pt. 2, 592 中公开的那样制备) (500 毫克, 2.3 毫摩尔)、1-(4- 甲氧基苯基) 乙胺 HCl (513 毫克, 2.8 毫摩尔) 和三乙胺 (581 毫克, 5.7 毫摩尔) 在 DMF (7 毫升) 中的混合物在 20°C 反应 24 小时。将反应混合物用水稀释并萃取到 Et_2O 中三次。将有机部分合并, 用盐水洗涤, 并干燥 (Na_2SO_4)。将混合物通过硅胶过滤, 在真空中去除溶剂。残余物通过快速色谱法 (40% EtOAc 在戊烷中) 提纯, 产量 385 毫克。

[0143] 实施例 48

[0144] (6- 溴噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 基)-[1-(4- 甲氧基苯基) 乙基] 胺 (化合物 48)

[0145] 将 6- 溴 -4- 氯噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 (其如 WO 2003053446 中所公开制备) (500 毫克, 2.0 毫摩尔)、氯化胺 (化合物 117) (563 毫克, 3.0 毫摩尔) 和三乙胺 (505 毫克, 5.0 毫摩尔) 在 DMF (7 毫升) 中的混合物在大约 25°C 搅拌 20 小时。冷却后, 将混合物用水 (20 毫升) 稀释并用醚 (3×25 毫升) 萃取。将合并的有机物用水、饱和盐水洗涤, 并干燥 (Na_2SO_4)。过滤并去除溶剂, 产生灰白色固体状产物, 300 毫克, 0.83 毫摩尔, 41% 收率。

[0146] 实施例 49

[0147] 5- 氰基 -N-[1-(4- 甲氧基苯基) 乙基] 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺 (化合物 49)

[0148] 将 5- 溴 -N-[1-(4- 甲氧基苯基) 乙基] 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺 (250 毫克, 0.69 毫摩尔) 和氰化亚铜 (310 毫克, 3.4 毫摩尔, 5 当量) 在无水 N- 甲基吡咯烷酮 (NMP) (4 毫升) 中合并并加热至 130°C 达 19 小时。在冷却后, 通过 Kugelrohr 蒸馏在 0.1mm 去除挥发物, 并将残余物在 EtOAc / 2 摩尔 NH_4OH 中萃取。将有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发。将残余物在 50 毫米 × 250 毫米 YMC-AQ RP HPLC 柱上色谱分离, 用 70% 乙腈 (ACN)

洗脱,产生 61 毫克 (30%) 纯灰白色固体。

[0149] 5- 溴 -N-[1-(4- 甲氧基苯基) 乙基] 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺的制备:

[0150] 将 5- 溴 -4- 氯噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 (750 毫克, 3.0 毫摩尔)、氯化胺 (化合物 117) (844 毫克, 4.5 毫摩尔) 和三乙胺 (606 毫克, 6.0 毫摩尔) 在 DMF (57 毫升) 中的混合物在大约 25℃ 搅拌 20 小时。在冷却后, 将混合物用水 (20 毫升) 稀释并用乙酸乙酯 (3×25 毫升) 萃取。将合并的有机物用水、饱和盐水洗涤, 并干燥 (Na₂SO₄)。过滤并去除溶剂, 产生粗制材料, 将其用己烷研制, 产生褐色固体, 840 毫克, 2.3 毫摩尔, 77% 收率。

[0151] 实施例 50

[0152] 5- 碳化乙氧基 -N-[1-(4- 甲氧基苯基) 乙基] 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺 (化合物 50)

[0153] 将 5- 溴 -N-[1-(4- 甲氧基苯基) 乙基] 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺 (200 毫克, 0.55 毫摩尔) 在 45 毫升压力反应器中在 15 毫升脱气无水乙醇中与三乙胺 (150 微升, 110 毫克, 1.1 毫摩尔, 2 当量)、乙酸钡 (6 毫克, 0.03 毫摩尔, 5 摩尔%) 和 1,4- 二苯基膦基丁烷 (DPPB) (25 毫克, 0.06 毫摩尔, 10 摩尔%) 合并。吹洗反应器, 用一氧化碳加压至 300psi (21.1 千克 / 平方厘米) 并在 120℃ 加热 18 小时。在冷却并释放压力后, 将混合物蒸发并将残余物在 EtOAc- 水中萃取。将有机相用水、饱和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发。粗制材料通过反相 HPLC 色谱法在 20 毫米 × 250 毫米 YMC-AQ 柱上提纯, 用 80% 乙腈水溶液洗脱以产生 120 毫克产物 (61%)。

[0154] 实施例 51

[0155] 5- 甲氧基 -4-[1-(4- 甲氧基苯基) 乙基氨基] 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 羧酸乙酯 (化合物 51)

[0156] 使 4- 氯 -5- 甲氧基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 羧酸甲酯 (1.0 克, 3.8 毫摩尔)、1-(4- 甲氧基苯基) 乙胺 (0.8 克, 5 毫摩尔) 和三乙胺 (1 毫升) 在 DMF (20 毫升) 中的搅拌溶液升温至 60℃ 达 1 小时。将反应用水 (50 毫升) 稀释并用乙酸乙酯 (2×50 毫升) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。粗制产物在硅胶上通过色谱法 (25% EtOAc 在己烷中) 提纯, 产生粉末状产物 (700 毫克, 1.5 毫摩尔)。

[0157] 4- 氯 -5- 甲氧基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 羧酸甲酯的制备

[0158] 将在四氢呋喃 (10 毫升) 中的 4- 氯 -5- 羟基 - 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 羧酸乙酯 (0.4 克, 1.5 毫摩尔) 缓慢添加到氢化钠 (60% 在矿物油中, 0.1 克 2.5 毫摩尔) 在四氢呋喃 (30 毫升) 中的淤浆中并搅拌 1 小时。添加甲基碘 (2 毫升) 并使溶液升温至回流 2 小时。在冷却后, 用水 (100 毫升) 骤冷反应, 并用乙酸乙酯 (2×100 毫升) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。残余物在二氧化硅上通过色谱法 (40% 乙酸乙酯 / 己烷) 提纯, 产生黄色固体状产物 (0.2 克, 50%)。

[0159] 实施例 52

[0160] 5- 羟基 -4-[1-(4- 甲氧基苯基) 乙基氨基] 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 羧酸乙酯 (化合物 52)

[0161] 使 4- 氯 -5- 羟基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 羧酸甲酯 (0.5 克, 1.9 毫摩尔)、1-(4- 甲氧基苯基) 乙胺 (0.4 克, 2.5 毫摩尔) 和三乙胺 (1 毫升) 在 DMF (20 毫升) 中的搅拌溶液升温至 60℃ 达 1 小时。将混合的反应用水 (50 毫升) 稀释并用乙酸乙酯 (2×50 毫升) 萃取。

将合并的有机相用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤并浓缩。使残余物从二氯甲烷和己烷中重结晶以获得产物 (0.25 克,0.7 摩尔,36%)。

[0162] 4-氯-5-羟基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸甲酯的制备

[0163] 在 4,6-二氯嘧啶-5-羧酸甲酯 (0.5 克,2.5 毫摩尔) (如 Lee, C.-H 等人, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters(2001),11(18),2419 中公开的那样制备) 和 巯基乙酸、乙基酯 (0.29 克,2.5 毫摩尔) 在乙腈 (50 毫升) 中的溶液中,加入三乙胺 (2 毫升),并使该溶液升温至 50℃ 达 1 小时。将反应混合物用水 (100 毫升) 稀释,用 2N HCl 制成酸性 (pH 2) 并过滤收集沉淀物,产生白色固体状产物 (0.6 克,2.3 毫摩尔,92%)。

[0164] 实施例 53-59

[0165] 使用适当的胺通过实施例 1 的方法制备这些实施例。

[0166] 实施例 60

[0167] 使用适当的胺根据实施例 45 制备该实施例。

[0168] 实施例 61-66

[0169] 使用适当的胺通过实施例 1 的方法制备这些实施例。

[0170] 实施例 67

[0171] 使用适当的胺根据实施例 45 制备该实施例。

[0172] 实施例 68-69

[0173] 使用适当的胺通过实施例 1 的方法制备这些实施例。

[0174] 实施例 70

[0175] (5-碘噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-[1-(4-甲氧基苯基)乙基]胺 (化合物 70)

[0176] 使 4-氯-5-碘噻吩并[2,3-d]嘧啶 (100 毫克,0.34 毫摩尔) 和 1-(4-甲氧基苯基)乙胺 (69 毫克,0.37 毫摩尔) 和三乙胺 (87 微升,0.9 毫摩尔) 在 DMF (2.0 毫升) 中的混合物在 25℃ 反应 15 小时,然后在 50℃ 反应 3 小时。将反应混合物通过棉塞过滤,并通过 HPLC(Gilson 系统;Phenomenex 柱:Luna 5 μ C18(2),150×21.20 毫米,5 μ micro) 以水/乙腈梯度提纯。汇集适当的馏分以提供 70 毫克褐色固体。

[0177] 4-氯-5-碘噻吩并[2,3-d]嘧啶的制备:

[0178] 将 5-溴-4-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶 (1.0 克,4.0 毫摩尔) 部分溶于无水 THF (10 毫升),冷却至 0℃ 并用氯化异丙基镁 (3.0 毫升,6.0 毫摩尔,1.5 当量) 的 2.0M THF 溶液处理 1 分钟以上。所有固体变成溶液。在搅拌 15 分钟后,将混合物用碘 (1.5 克,6.0 毫摩尔) 的 THF (8 毫升) 溶液逐滴处理,产生大量沉淀物。在 20 分钟后,添加 NH_4Cl 的饱和水溶液使反应骤冷并在乙酸乙酯和水之间分相。将有机相用水、盐水洗涤,并干燥 (Na_2SO_4) 以产生 950 毫克粗制碘化物-通过 GC,大约 90% 纯度。使该材料从热乙腈中重结晶以产生 840 毫克 (71%) 纯化碘化物。

[0179] 实施例 71

[0180] 使用适当的胺如实施例 70 中那样制备该实施例。

[0181] 实施例 72-75

[0182] 使用适当的胺通过实施例 1 的方法制备这些实施例。

[0183] 实施例 76

[0184] (5-氟噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-[1-(4-甲氧基苯基)乙基]胺 (化合物 76)

[0185] 将 4-氯-5-氟噻吩并[2,3-d]嘧啶(50 毫克,0.27 毫摩尔)、氯化铵(化合物 117)(65 毫克,0.35 毫摩尔)和三乙胺(80 毫克,0.80 毫摩尔)在 DMF(0.5 毫升)中的混合物在大约 25℃搅拌 40 小时。蒸发溶剂并将残余物在 YMC-AQ 柱(50 毫米×250 毫米)上通过反相色谱法提纯,用 70%乙腈洗脱。分离出白色固体状产物,54 毫克,0.18 毫摩尔,66%收率。

[0186] 4-氯-5-氟噻吩并[2,3-d]嘧啶的制备:

[0187] 将 5-溴-4-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶(3.0 克,12 毫摩尔)溶于无水 THF(35 毫升),冷却至 0℃,并用氯化异丙基镁的 2M THF 溶液(6.8 毫升,13 毫摩尔,1.1 当量)分数份处理。在 15 分钟后,将溶液用新蒸馏的氯化三丁锡(5.0 毫升,5.9 克,18 毫摩尔,1.5 当量)分数份处理,然后使其升温至 25℃并搅拌 18 小时。添加饱和 NH₄Cl 水溶液将反应骤冷,并用 EtOAc 萃取。将有机相用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并蒸发。通过 Kugelrohr 蒸馏在 0.1mm-罐温度 80℃汽提油状残余物的挥发物。在硅胶上对残余物进行色谱分离,用在己烷中的 3% EtOAc 洗脱以产生锡烷-5.0 克(91%)。将该材料与 F-TEDA(7.2 克,20 毫摩尔,1.7 当量)在乙腈(15 毫升)中合并并加热至 75℃达 18 小时。冷却之后,将混合物用 30 毫升水和 50 毫升 EtOAc 稀释。分离有机相并将水相再用 50 毫升 EtOAc 萃取。将合并的有机相用 50 毫升 10% NH₄F 水溶液搅拌 1 小时。过滤去除沉淀物并将有机相用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并蒸发。将残余物在 0.1mm 下 Kugelrohr 蒸馏并在塔顶收集 4 克白色固体。该材料含有所需 4-氯-5-氟噻吩并嘧啶、4,5-二氯和 4-氯噻吩并嘧啶以及残余 Bu₃Sn 组分。将该材料在二氧化硅上用 5% EtOAc/己烷色谱分离以产生 790 毫克不含三丁锡残余物的白色固体。在 YMC-AQ 柱(50 毫米×250 毫米)上通过反相 HPLC 通过用 50%乙腈洗脱分离 4-氯-5-氟噻吩并嘧啶。产物作为灰白色固体分离,200 毫克,1.1 毫摩尔,8.9%收率。

[0188] 实施例 77-78

[0189] 用适当的胺根据实施例 76 制备这些实施例。

[0190] 实施例 79-83

[0191] 使用适当的胺通过实施例 1 的方法制备这些实施例。

[0192] 实施例 84

[0193] 用适当的胺根据实施例 76 制备该实施例。

[0194] 实施例 85-87

[0195] 使用适当的胺通过实施例 1 的方法制备这些实施例。

[0196] 实施例 88

[0197] 5-甲基硫代基-N-[1-(4-甲氧基苯基)乙基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(化合物 88)

[0198] 将 4-氯-5-甲基硫代噻吩并[2,3-d]嘧啶(100 毫克,0.46 毫摩尔)、氯化铵(化合物 117)(134 毫克,0.71 毫摩尔)和三乙胺(196 毫克,1.9 毫摩尔)在 DMF(2 毫升)中的混合物在 50℃搅拌 3 小时。蒸发溶剂并将残余物在 YMC-AQ 柱(50 毫米×250 毫米)上通过反相色谱法提纯,用 75%乙腈洗脱。产物作为金色油分离,136 毫克,0.41 毫摩尔,89%收率。

[0199] 4-氯-5-甲基硫代噻吩并[2,3-d]嘧啶的制备:

[0200] 将 5-溴-4-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶(750 毫克,3.0 毫摩尔)部分溶于无水 THF(8

毫升),冷却至 0℃,并用 i-PrMgCl 的 2M THF 溶液 (2.0 毫升,4.0 毫摩尔) 分数份处理。在 20 分钟后,将该溶液用甲基甲烷硫代磺酸盐 (460 微升,570 毫克,4.5 毫摩尔) 逐滴处理。去除冷却浴,并将混合物在 25℃ 搅拌 4 小时。用饱和 NH₄Cl 水溶液将反应骤冷并用 EtOAc 萃取。将有机相用水、盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发以产生 830 毫克粗制产物 - 通过 GC 大约 80% 纯度。通过从热庚烷中重结晶提纯该材料,产生 350 毫克 (45%) 褐色晶体。

[0201] 实施例 89

[0202] 5- 甲烷磺酰基 -N-[1-(4- 甲氧基苯基) 乙基] 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺 (化合物 89)

[0203] 将 4- 氯 -5- 甲烷磺酰基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 (100 毫克,0.40 毫摩尔)、氯化胺 (化合物 117) (113 毫克,0.60 毫摩尔) 和三乙胺 (150 毫克,1.5 毫摩尔) 在 DMF (1.5 毫升) 中的混合物在大约 25℃ 搅拌 19 小时。蒸发溶剂并将残余物在 YMC-AQ 柱 (50 毫米 × 250 毫米) 上通过反相色谱法提纯,用 75% 乙腈洗脱。产物作为金色油分离,122 毫克,84%。

[0204] 4- 氯 -5- 甲烷磺酰基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶的制备:

[0205] 将 4- 氯 -5- 甲基硫代噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 (150 毫克,0.69 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (6 毫升),冷却至 -5℃ 并用 70% 间氯过苯甲酸 (512 毫克,大约 2.1 毫摩尔,3 当量) 处理。去除冷却浴并将混合物在 25℃ 搅拌 4 小时。将混合物用过量稀 NaHSO₃ 溶液搅拌并用饱和 NaHCO₃、水、盐水洗涤分离出的有机相,干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发以产生 150 毫克 (87%) 材料,其不经进一步提纯即使用。

[0206] 实施例 90-93

[0207] 使用适当的胺通过实施例 1 的方法制备这些实施例。

[0208] 实施例 1a-10a

[0209] 使用适当的胺通过实施例 1 的方法制备这些实施例。

[0210] 表 2 列出了实施例 1-93 的化合物。

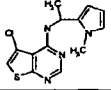
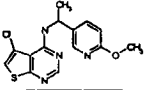
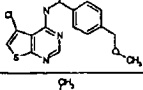
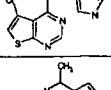
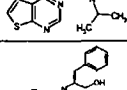
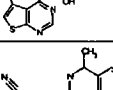
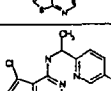
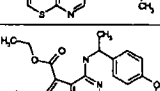
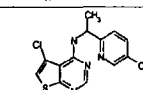
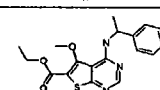
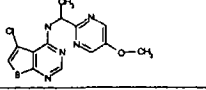
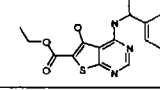
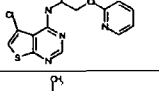
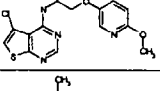
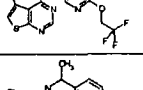
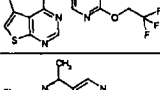
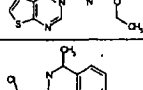
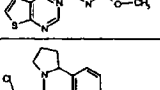
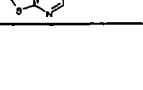
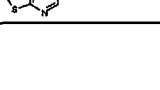
[0211] 表 3 列出了实施例 1a-10a 的化合物。

[0212] 表 2

[0213]

化合物 No.	结构	质谱表征	m.p.	化合物 No.	结构	质谱表征	m.p.
1			71-2	17		288 (M+H)	
2			85	18		389 (M+H)	
3			92-3	19		359 (M+H)	
4		380 (M+H)		20		336 (M+H)	
5		480 (M+H)		21		381 (M+H)	
6		480 (M+H)		22		397 (M+H)	
7		332 (M+H)		23		292 (M+H)	
8		302 (M+H)		24		332 (M+H)	
9		302 (M+H)		25		332 (M+H)	
10		316 (M+H)		26		358 (M+H)	
11		279 (M+H)		27		320 (M+H)	
12		293 (M+H)		28		325 (M+H)	

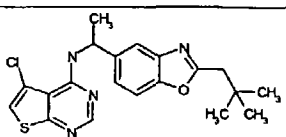
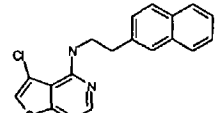
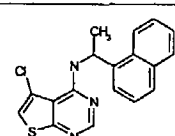
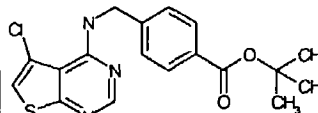
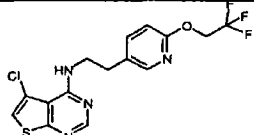
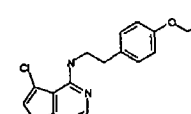
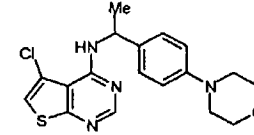
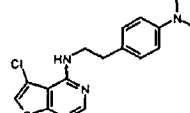
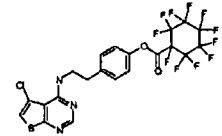
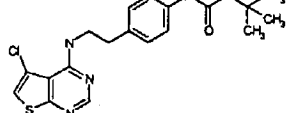
[0214]

化合物 No.	结构	质谱表征	m.p.	化合物 No.	结构	质谱表征	m.p.
13		293 (M+H)		29		321 (M+H)	
14		334 (M+H)		30			120
15		279 (M+H)		31			104-5
16		321 (M+H)		32			111-2
33			176-7	49		311 (M+H)	
34		333 (M+H)		50		357 (M)	
35		397 (M+H)		51		388 (M+H)	
36		322 (M+H)		52			151-2
37		321 (M+H)		53		351 (M+H)	
38		389 (M+H)		54		390 (M+H)	
39		335 (M+H)		55		322 (M+H)	
40		309 (M)		56		317 (M+H)	

[0215]

化合物 No.	结构	质谱表征	m.p.	化合物 No.	结构	质谱表征	m.p.
41		347 (M+H)		57		355 (M+H)	
42		336 (M+H)		58		331 (M+H)	
43		329 (M+H)		59		347 (M+H)	
44		358 (M)		60		353 (M+1)	
45		364 (M)		61		334 (M+H)	
46		330 (M)		62		320 (M+H)	
47		331 (M+H)		63		334 (M+H)	
48		363 (M)		64		336 (M+H)	
65		325 (M+H)		80		324 (M+H)	
66		338 (M+H)		81		298 (M+H)	
67		434 (M+H)		82		374 (M+H)	
68		384 (M)		83		(M+H)	

[0216]

化合物 No.	结构	质谱表征
1a		400 (M+H)
2a		340 (M+H)
3a		340 (M+H)
4a		376 (M+H)
5a		388(M+H)
6a		362 (M+H)
7a		375 (M+H)
8a		375 (M+H)
9a		613 (M+H)
10a		370 (M+H)

[0219] 中间体和原材料的制备

[0220] 2-[(5-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶基-4)氨基]-1-丙醇(化合物94)的制备

[0221] 在4,5-二氯噻吩并[2,3-d]嘧啶(如EP447891中公开的那样制备)(1.0克,4.9毫摩尔)和Et₃N(0.8毫升)在DMF(20毫升)中的溶液中添加2-氨基-1-丙醇(0.44克,

5.8 毫摩尔)。将该混合物搅拌 3 小时,用 H₂O(25 毫升)稀释并用 Et₂O(3×50 毫升)萃取。将有机物部分合并,用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并过滤。在真空中去除溶剂,产生浅黄色固体。将这种固体用 3-4 毫升 10% Et₂O/戊烷溶液洗涤,并滤除固体,产生浅褐色固体产物,880 毫克。

[0222] 1-异噁唑-5-基-乙胺(化合物 109)的制备

[0223] 根据 Ohba, Masashi ;Kubo, Hiroyuki ;Fujii, Tozo ;Ishibashi, Hiroyuki ; Sargent, Melvyn V. ;Arbain, Dayar. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 6697 制备该化合物。

[0224] 2-(1-氨基乙基)吡嗪(化合物 111)的制备

[0225] 根据 Thompson, Wayne J. ;Sugrue, Michael F. ;Ransom, Richard W. ;Mallorga, Pierre J. ;Bell, Ian M. ;Smith, Anthony M. WO 9613262A1 由化合物 167 制备该化合物。

[0226] 1-(6-氯吡啶-2-基氧基)-2-丙胺(化合物 130)的制备

[0227] 在 2-氨基丙醇(1.2 毫升,14 毫摩尔)在 THF(25 毫升)中的溶液中添加氢化钠(60wt%油分散体,560 毫克,14 毫摩尔)。在 30 分钟后,添加 2,6-二氯吡啶(2.0 克,14 毫摩尔),并将反应回流加热 8 小时。在冷却之后,用 1N 盐酸水溶液将反应骤冷并用醚(3×30 毫升)洗涤。然后用 50wt%氢氧化钠水溶液将水相的 pH 值升至 10-11,并用醚(3×50 毫升)萃取。将有机物干燥(MgSO₄),过滤并在真空中去除溶剂,留下 2.2 克黄色油。

[0228] 1-[4-(4-三氟甲氧基苄氧基)苯基]乙酮(化合物 156)的制备

[0229] 将 4-羟基苯乙酮(0.9 克,6.6 毫摩尔)、4-(三氟甲氧基)苄基溴(2.0 克,7.8 毫摩尔)和碳酸钾(1.4 克,10 毫摩尔)在丙酮(25 毫升)中的搅拌混合物回流加热 7 小时。然后将混合物冷却,用 H₂O(50 毫升)稀释,并用 EtOAc(2×100 毫升)萃取。将有机部分合并,用盐水洗涤并干燥(Na₂SO₄)。过滤并在真空中去除溶剂,产生 2.1 克粗制黄色半固体,其不经进一步提纯即使用。

[0230] [4-(4-三氟甲氧基苄氧基)苯基]乙腈(化合物 157)的制备

[0231] 将 4-(三氟甲氧基)苄基溴(2.5 克,10 毫摩尔)、4-羟基苄基氰(1.1 克,8 毫摩尔)和碳酸钾(1.4 克,10 毫摩尔)在丙酮(25 毫升)中的混合物回流加热 7 小时。然后将混合物用 H₂O(100 毫升)稀释,并用 EtOAc(2×150 毫升)萃取。将有机物部分合并,用盐水洗涤然后用 Na₂SO₄ 干燥。然后将混合物过滤并在真空中去除溶剂,产生 2.5 克粗制产物。通过快速色谱法提纯,用 30%醚/戊烷在硅胶上洗脱,产生 2.2 克白色固体。

[0232] 1-(1-异丙基-1H-吡咯-3-基)乙酮(-ethanone;-乙酮)(化合物 164)的制备

[0233] 在 DMF(150 毫升)的 1-(1H-吡咯-3-基)乙酮(5.0 克,46 毫摩尔)搅拌的 0℃ 溶液中加入叔丁醇钾(6.7 克,60 毫摩尔)。搅拌 30 分钟后,加入 2-碘丙烷(10.1 克,60 毫摩尔),将混合物在大约 25℃ 搅拌过夜。将混合物用 Et₂O 和 H₂O 稀释。分离相并将水相再萃取两次。合并有机部分并用盐水洗涤,然后用 Na₂SO₄ 干燥。将混合物过滤,并在真空中去除溶剂。

[0234] 通过快速色谱法(30%醚/戊烷,在硅胶上)提纯粗产物,产生 3.9 克黄色油。

[0235] 1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙酮(化合物 169)的制备

[0236] 在化合物 208(1.4 克,7.1 毫摩尔)在 THF(25 毫升)中的冷(-78℃)搅拌的溶液中加入溴化甲基镁的 3M THF 溶液(2.6 毫升)。添加之后,使温度升至 -40℃。将混合物搅拌 2 小时,然后用饱和 NH₄Cl 溶液骤冷。将所得混合物用 Et₂O 萃取三次。合并有机部分,

用 H_2O 、饱和盐水洗涤,然后干燥 (Na_2SO_4)。将混合物过滤并在真空中浓缩。将残余物经由快速色谱法 (30% 醚 / 戊烷,在硅胶上) 提纯,产生白色固体,880 毫克,5.8 毫摩尔,82% 收率。

[0237] 使用化合物 209 根据上述用于化合物 169 :1-(5- 苄氧基吡啶 -2- 基) 乙酮 (化合物 173) 的程序制备下列化合物

[0238] 5- 甲氧基吡啶 -2- 羧酸 N- 甲氧基 -N- 甲基酰胺 (化合物 208) 的制备

[0239] 在 N,0- 二甲基羟基胺 HCl (438 毫克,4.5 毫摩尔) 在无水 THF (5 毫升) 中的冷却 (0°C) 溶液中缓慢添加 Me_3Al 的 2M 己烷溶液 (2.4 毫升)。在完全添加且气体释放停止后,使反应经过 30 分钟升温至大约 25°C 。然后将该溶液缓慢添加到化合物 206 (500 毫克,3.0 毫摩尔) 的 THF (3 毫升) 冷却 (0°C) 溶液中。将该混合物搅拌 5 分钟,然后使其经过 3 小时升温至大约 25°C 。然后将该混合物冷却至 0°C ,并仔细添加盐水骤冷。添加固体 Na_2CO_3 将 pH 值调节至 11,并将所得混合物通过 Celite™ 过滤。将滤液用 CH_2Cl_2 萃取 3 次,将有机物部分合并,干燥 (Na_2SO_4) 并过滤。在真空中汽提溶剂,并将残余物经由色谱法提纯 (20 体积 % CH_3CN 在 CH_2Cl_2 中,在硅胶上),产生黄色油,434 毫克,2.2 毫摩尔,74% 收率。

[0240] 使用化合物 207 根据用于制备化合物 208 的程序制备下列化合物 :5- 苄氧基吡啶 -2- 羧酸, N- 甲氧基 -N- 甲基酰胺 (化合物 209)

[0241] 5- 甲氧基吡啶 -2- 羧酸甲酯 (化合物 206) 的制备

[0242] 在氢化钠分散体 (4 克,0.1 摩尔) 在 DMF (90 毫升) 中的搅拌悬浮液中逐滴添加化合物 205 (4 克) 在 DMF (5 毫升) 中的溶液。在 30 分钟后,添加碘甲烷 (4.1 克)。在搅拌 30 分钟后,再添加 1 克 NaH ,并再继续搅拌 30 分钟。通过仔细添加饱和盐水溶液,将混合物骤冷,并用 CH_2Cl_2 萃取三次。将有机物部分合并,干燥 (Na_2SO_4) 并过滤。在真空中去除溶剂,留下残余物,将其通过快速色谱法提纯 (40% 醚 / 戊烷,在硅胶上),产生 1.9 克黄色固体。

[0243] 使用苄基溴根据上文对化合物 206 的程序制备下列化合物 :5- 苄氧基吡啶 -2- 羧酸甲酯 (化合物 207)

[0244] 5- 羟基吡啶 -2- 羧酸甲酯 (化合物 205) 的制备

[0245] 在悬浮在 CH_2Cl_2 (120 毫升) 中的 5- 羟基吡啶 -2- 羧酸 (5.0 克,36 毫摩尔) 中添加 DMF (1 毫升),然后添加草酰氯 (4.7 克,37 毫摩尔)。在 1 小时后,添加过量 MeOH 。在真空中汽提所得混合物的溶剂,产生棕色固体,将其用热 EtOAc 洗涤。产生 4.6 克产物。

[0246] 1-(5- 甲氧基吡啶 -2- 基) 乙酮 (化合物 174) 的制备

[0247] 在搅拌下,在 2- 氰基 -5- 甲氧基吡啶 (4.73 克,0.035 摩尔) 在苯 (100 毫升) 中的溶液中添加 0°C 的 3.0M 碘化甲基镁的醚溶液 (15 毫升)。添加一经完成,将反应在大约 25°C 搅拌 2 小时。将反应用 0°C 的饱和 NH_4Cl 水溶液骤冷。在混合物中加入 2N HCl (20 毫升) 溶液和盐水。在两相分离后,将水相用 CH_2Cl_2 萃取三次。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩并在硅胶上使用在 CH_2Cl_2 中的 5% MeOH 提纯以产生 3.0 克淡黄色固体,56% 收率。

[0248] 1-(6- 乙氧基吡啶 -3- 基) 乙酮 (化合物 176) 的制备

[0249] 在化合物 210 (0.90 克,4.4 毫摩尔) 在 THF (9 毫升) 中的 -78°C 溶液中,逐滴添加丁基锂在己烷中的 2.5M 溶液 (4.67 毫摩尔),然后搅拌 90 分钟。然后在该混合物中逐滴添加 N- 甲氧基 -N- 甲基乙酰胺 (0.92 克,8.9 毫摩尔) 并搅拌 90 分钟。在反应完成时,使混

合物升温至大约 25℃,用 NaHCO₃(水溶液)稀释并用 Et₂O 萃取。合并有机物,经无水 MgSO₄ 干燥,并在真空中浓缩,留下 735 毫克深黄色油,其不经进一步提纯即使用。

[0250] 5-溴-2-乙氧基吡啶(化合物 210)的制备

[0251] 根据 Butora, G., 等, J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 7694 制备,用 NaOEt 和乙醇取代 NaOMe 和甲醇。

[0252] 1-(6-三氟甲基吡啶-3-基)乙酮(化合物 180)的制备

[0253] 在 6-(三氟甲基)烟酰胺(0.82 克,4.8 毫摩尔)在醚(16 毫升)中的搅拌溶液中经过 30 分钟逐滴添加 MeMgBr 在 Et₂O(7.2 毫摩尔)中的 3M 溶液。将反应搅拌 2 小时,然后将混合物用 1N HCl 水溶液骤冷并用 Et₂O 萃取。合并有机物并用盐水洗涤并经无水 MgSO₄ 干燥。在真空中去除溶剂,产生 530 毫克棕色固体。

[0254] 1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)氧基]丙酮(化合物 181)的制备

[0255] 将氯丙酮(3.7 克)和碘化钾(65 毫克)在丙酮(7 毫升)中的溶液在大约 25℃ 搅拌过夜。在第二反应器中,使 6-甲氧基吡啶-3-醇(4.0 克,毫摩尔)和碳酸钾(1.3 克,10 毫摩尔)在丙酮(5 毫升)中回流 15 分钟,然后加入 1/4 氯丙酮/KI 溶液,然后再加入碳酸钾(1.3 克)。将这再重复三次,然后将反应在大约 25℃ 搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩。将残余物溶于 Et₂O 并用 H₂O、盐水洗涤,并用 Na₂SO₄ 干燥。将溶液过滤并在真空中浓缩,产生 3.5 克清澈油,其不经进一步提纯即使用。该材料静置时会随时间经过变暗。

[0256] 6-甲氧基吡啶-3-醇的制备

[0257] 在 5-溴-2-甲氧基吡啶(10 克,53 毫摩尔)在醚(120 毫升)中的 -78℃ 溶液中经过 30 分钟添加正丁基锂(23 毫升,58 毫摩尔)的 2.5M 己烷溶液,将温度保持低于 -65℃。将浆料搅拌 30 分钟,然后在反应溶液中迅速添加硼酸三甲酯(6.1 毫升)。再将温度保持在低于 -65℃。将溶液搅拌 10 分钟,升温至 15℃,然后冷却至 -78℃。逐滴添加过乙酸(56 毫摩尔),同时将温度保持在等于或低于 -65℃。添加之后,使反应短暂升温至 -50℃,冷却回 -65℃,然后在大约 25℃ 搅拌过夜。将反应用水(100 毫升)骤冷,然后用醚(3×150 毫升)萃取。合并有机部分,并用 NaHSO₃ 水溶液和盐水洗涤。将有机部分用 2N NaOH 水溶液萃取两次。将汇集的碱性水部分用 Et₂O 洗涤,然后用 NaHSO₄ 酸化。产物作为油沉淀出来;将水混合物用 Et₂O 萃取三次,将汇集的醚部分用 Na₂SO₄ 干燥,并在真空中汽提溶剂。产生 3.6 克棕色固体。

[0258] 5-乙酰基-2-(三氟乙氧基)嘧啶(化合物 182)的制备

[0259] 在溴化嘧啶(化合物 211)(7.7 克,30 毫摩尔)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(11.9 克,33 毫摩尔)在无水甲苯(100 毫升)中的溶液中添加二氯双(三苯基膦)钯(II)(215 毫克,0.3 毫摩尔),并将混合物在 100℃ 搅拌 4 小时。将反应冷却至 5℃ 并加入 2M HCl(50 毫升)。使反应升温至大约 25℃,并在 2 小时后,通过 Celite™ 过滤。分离各层,并将有机层迅速用氟化钾(9 克,0.15 摩尔)的水(50 毫升)溶液搅拌 30 分钟。将两层均通过 Celite™ 过滤,分离各层,并将有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并汽提。将粗制棕色固体残余物在二氧化硅上使用在 CH₂Cl₂ 中的 1 体积% CH₃CN “真空”色谱分离,产生白色固体,3.8 克,57% 收率。

[0260] 使用化合物 212 根据对于化合物 182 的程序制备下列化合物:1-(2-甲氧基嘧啶-5-基)乙酮(化合物 183)

[0261] 5-溴-2-(三氟乙氧基)嘧啶(化合物 211)的制备

[0262] 将 5-溴-2-(甲烷磺酰基)嘧啶(24 克, 0.10 摩尔)、三氟乙醇(15 克, 0.15 摩尔)和碳酸钾(28 克, 0.20 摩尔)在乙腈(250 毫升)中的机械搅拌浆料在 70℃ 加热 12 小时。HPLC 分析表明完全转化。通过过滤去除固体, 并用乙腈充分漂洗。在真空中去除溶剂, 并使残余物在醚(50 毫升)和水(25 毫升)之间分相。将水相用醚(2×25 毫升)萃取, 将有机层合并, 并用盐水洗涤。干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并在真空中去除溶剂, 产生浅黄色液体状产物, 19 克, 74% 收率。

[0263] 根据对于化合物 182 的程序制备下列化合物:

[0264] 5-溴-2-(甲氧基)嘧啶(化合物 212)

[0265] 4-甲酰胺基苯乙酮(化合物 184)的制备

[0266] 将 98% 甲酸(15.3 毫升, 0.4 摩尔)和乙酸酐(41 克, 0.4 毫摩尔)的溶液在 0-5℃ 搅拌 1 小时。将所得甲酸酐添加到 4-氨基苯乙酮中并将混合物在大约 25℃ 搅拌过夜, 然后倒入水并在大约 25℃ 用饱和 Na_2CO_3 水溶液中和。然后将混合物用 CH_2Cl_2 萃取 3 次。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩以产生 4.6 克产物, 95% 收率。

[0267] 4-甲氧基-3-甲基苯乙酮(化合物 188)的制备

[0268] 在氢化钠(60% 在矿物油中, 1.44 克, 36 毫摩尔)在无水 DMF(30 毫升)中的悬浮液中, 经过 20 分钟逐滴添加 0℃ 的 4-羟基-3-甲基苯乙酮(4.5 克, 30 毫摩尔)在无水 DMF(20 毫升)中的溶液。添加之后, 将混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟, 并一次性加入碘甲烷(2.2 毫升, 36 毫摩尔)。然后将混合物在大约 25℃ 搅拌过夜。添加水(10 毫升)并将混合物用醚萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并在真空下干燥以产生无色油状粗制产物。

[0269] 1-(2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基)乙酮(化合物 192)的制备

[0270] 在化合物 213 在 MeOH(15 毫升)中的溶液中添加甲醇钠(25wt%, 在甲醇中, 2.7 毫升), 并将溶液在大约 25℃ 搅拌 2 小时。添加 1M 盐酸水溶液将反应骤冷直至 pH 值中性。在真空中去除溶剂, 并将残余物溶于 Et_2O , 并用水和盐水洗涤。然后将有机物用 Na_2SO_4 干燥, 并经硅胶过滤。在真空中去除溶剂, 产生 0.84 克灰白色粉末。

[0271] 使用三氟乙醇根据用于制备化合物 192 的程序制备下列化合物: 1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3-噻唑-5-基]乙酮(化合物 204)

[0272] 1-(2-氯-1,3-噻唑-5-基)乙酮(化合物 213)的制备

[0273] 在 n-BuLi(2.5M, 在己烷中; 18.4 毫升, 46 毫摩尔)在 THF(140 毫升)中的 -78℃ 溶液中逐滴添加 2-氯噻唑(5.0 克, 42 毫摩尔)在 THF(10 毫升)中的溶液。将该溶液搅拌 1 小时, 然后添加 N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(4.7 克, 46 毫摩尔)。将混合物再搅拌 1 小时, 然后使其升温至大约 25℃。添加氯化铵的饱和水溶液将反应骤冷, 并用醚(3×75 毫升)萃取。合并有机物, 用盐水洗涤, 过滤, 然后浓缩。通过快速色谱法(20% 醚/戊烷, 在硅胶上)将残余物提纯, 产生 5.9 克黄色半固体。

[0274] 1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丙-1-酮(化合物 196)的制备

[0275] 在 1-(6-氯-吡啶-3-基)-丙-1-酮(2.8 克, 16.5 毫摩尔)在甲醇(70 毫升)中的溶液中添加甲醇钠(2.8 克, 50 毫摩尔), 并将反应混合物在回流下加热十八小时。将溶液浓缩至 50%, 用水(100 毫升)稀释, 并用乙酸乙酯(2×100 毫升)萃取。将合并的萃

取物用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),并浓缩以产生无色油状产物 (2.1 克,77% 收率),其不经进一步提纯即使用。

[0276] 1-(6-氯-吡啶-3-基)-丙-1-酮的制备

[0277] 在 6-氯-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺 (6.0 克,30 毫摩尔) (如 Perner, R. J. J. Med. Chem. 2003, 46, 5249 公开的那样制造) 在 THF (100 毫升) 中的溶液中添加氯化乙基镁在醚中的 3M 溶液 (15 毫升,45 毫摩尔)。将反应混合物在回流下加热 4 小时,然后在大约 25°C 搅拌 14 小时。将反应混合物用氯化铵 (100 毫升) 的饱和水溶液处理,然后用乙酸乙酯 (2×100 毫升) 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。将残余物在硅胶上通过色谱法提纯,用 10% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱以产生白色固体状的产物 (2.8 克,60% 收率)。

[0278] 1-[6-(2-氟乙氧基)吡啶-3-基]乙酮 (化合物 195) 的制备

[0279] 在 NaH (60% 在油中的分散体,8.3 毫摩尔) 在 DMSO (6 毫升) 中的溶液在大约 25°C 添加 2-氟乙醇 (8.3 毫摩尔)。在 30 分钟后,添加 6-(氯吡啶-3-基)乙酮 (1.0 克,6.4 毫摩尔) 在 DMSO (5 毫升) 中的溶液。在完全添加后,将混合物在大约 25°C 搅拌过夜。将混合物用水骤冷并用 Et_2O 萃取。合并有机物,用盐水洗涤,经无水 MgSO_4 干燥,并在真空中浓缩,产生 640 毫克黄褐色半固体。

[0280] 使用适当的醇,根据用于化合物 195 的程序制备下列化合物:1-[6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基]乙酮 (化合物 194);1-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]乙酮 (化合物 175);和 1-[6-(甲氧基)吡啶-3-基]乙酮 (化合物 171)。

[0281] 反式-1-[2-(4-甲氧基苄氧基甲基)环丙基]乙酮 (化合物 201) 的制备

[0282] 在 N_2 下在 0°C,在反式-1-[2-(羟甲基)环丙基]乙酮 (3.4 克,30 毫摩尔) (如 Cossy, J.; Blanchard, N.; Meyer, C. Eur. J. Org. Chem. 2001, 339 中公开的那样制备) 在无水 DMF (60 毫升) 中的溶液中分数份添加氢化钠 (在油中的 60% 分散体,1.4 克,36 毫摩尔)。在添加完成之后,将混合物搅拌 25 分钟,并一次性加入 4-甲氧基苄基氯 (5.2 克,33 毫摩尔)。然后使反应升温至大约 25°C 并搅拌过夜。用饱和氯化铵水溶液 (30 毫升) 将反应骤冷,然后用水稀释,并用醚 (4×50 毫升) 萃取。然后将合并的有机层用半饱和盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。过滤和浓缩后,将残余物在硅胶上提纯 (20% 丙酮/己烷),产生 4.1 克无色油状产物,58% 收率。

[0283] 使用甲基碘根据用于制备化合物 201 的程序制备下列化合物:反式-1-[2-(甲氧基甲基)环丙基]乙酮 (化合物 198)

[0284] 反式-1-[2-(4-甲氧基苄氧基甲基)环丙基]乙酮 (化合物 202) 的制备

[0285] 在反式-1-[2-(4'-甲基磺酰基氧基甲基)环丙基]乙酮 (1.15 克,6 毫摩尔) 和 4-甲氧基酚 (1.15 克,6 毫摩尔) 在无水 DMSO (15 毫升) 中的溶液中,加入碳酸钾固体 (0.89 克,7.2 毫摩尔),并将混合物在大约 25°C 搅拌过夜。然后将混合物用热枪加热数分钟,然后在大约 25°C 继续搅拌 3 小时。在反应混合物中加入水,将其用醚萃取三次。将合并的有机层用 2N NaOH 水溶液和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并在硅胶上提纯 (30% 丙酮/己烷) 以产生浅黄色油 (0.55 克),41% 粗收率。

[0286] 反式-1-[2-(4'-甲基磺酰基氧基甲基)环丙基]乙酮的制备

[0287] 在 0°C,在搅拌下,向反式-1-[2-(羟甲基)环丙基]乙酮 (3.2 克,28 毫摩尔) (如

Cossy, J. ;Blanchard, N. ;Meyer, C. Eur. J. Org. Chem. 2001, 339 中公开的那样制造) 和三乙胺 (4.7 毫升, 33.6 毫摩尔) 在 CH_2Cl_2 (50 毫升) 中的溶液中添加甲基磺酰基氯 (2.6 毫升, 33.6 毫摩尔)。将混合物在大约 25°C 搅拌过夜, 然后用 NaHCO_3 溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以产生 4.4 克浅棕色油状粗制产物, 81% 收率。

[0288] 使用三氟乙醇根据用于化合物 202 的程序制备下列化合物: 反式 -1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基甲基) 环丙基] 乙酮 (化合物 203)

[0289] 1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-十一氟基环己烷羧酸 4-[2-(5-氯噻吩并[2,3-d] 嘧啶-4-基氨基) 乙基] 苯基酯 (化合物 9a)

[0290] 使 4-[2-(5-氯噻吩并[2,3-d] 嘧啶-4-基氨基) 乙基] 酚 (15 克 (0.0005m)) 和 0.3 克 (大约 0.001m) 全氟环己烷羧基氟化物悬浮在 30 毫升二氯甲烷中, 并在搅拌下加入 0.3 克 (过量) 无水吡啶; 直至完全溶解。在 1 小时后, TLC(SiO_2 - 醚/己烷) 表现出单个主要产物点和痕量杂质。将产物旋转蒸发, 再溶于二氯甲烷, 用稀 HCl 洗涤至 pH4-6, 分离, 并用二氯甲烷将酸层再萃取。将萃取物与原始二氯甲烷层合并。用稀氢氧化铵 (pH 8-9) 洗涤有机层, 分离并过滤有机层, 并旋转蒸发以获得 0.33 克深棕色油。将油溶于少量醚, 在煮沸去除醚的同时添加己烷。过滤产物并将滤液旋转蒸发以获得 0.25 克橙色油。NMR(H 和 F) 证实, 但 TLC 仍然显示出极性杂质。将产物在 2-甲基丁烷中煮沸, 过滤并旋转蒸发以获得 0.22 克深黄色油。M/Z = 613。

[0291] {4-[2-(5-氯噻吩并[2,3-d] 嘧啶-4-基氨基) 乙基] 苯基} 氨基甲酸叔丁酯 (化合物 10a) 的制备

[0292] 步骤 1 在 4,5-二氯噻吩并[2,3] 嘧啶 (0.62 克, 3 毫摩尔) 和碳酸钾在 THF (40 毫升) 中的浆料中添加 4-氨基苯乙基胺 (0.41 克, 3 毫摩尔) 在 THF (20 毫升) 中的溶液, 并将反应在 100°C 加热 2 分钟。冷却之后, 过滤去除固体, 并将母液在真空中浓缩, 留下固体残余物 (1.3 克)。将该固体溶于醚/乙酸乙酯, 并用氢氧化钠稀释水溶液洗涤。然后将有机相用稀盐酸萃取两次。合并酸性萃取物, 用醚/己烷洗涤, 并用氢氧化钠水溶液将 pH 值升至 9。将所得混浊悬浮液用醚彻底萃取, 并将合并的有机部分过滤以产生清澈的黄色溶液。在真空中去除溶剂, 产生黄色固体状的产物, 0.58 克, 1.9 毫摩尔, 64% 收率, m. p. 154-7°C。

[0293] 步骤 2 在上述产物 (0.17 克, 0.56 毫摩尔) 在 THF (15 毫升) 中的溶液中添加碳酸二叔丁酯 (0.3 克, 1.4 毫摩尔), 并将反应在回流下加热 1.5 小时。冷却之后, 在真空中去除溶剂, 并将棕色油残余物 (0.33 克) 在二氧化硅上通过色谱法提纯, 用醚洗脱。产物作为浅黄色泡沫分离, 0.15 克, 0.37 毫摩尔, 66% 收率。

[0294] 1-[4-(2-氨基乙基) 苯氧基] 丙酮 (化合物 205) 的制备

[0295] 步骤 1 在 2-(4-羟基苯基) 乙基氨基甲酸叔丁酯 (308 毫克, 1.3 毫摩尔) 在丙酮 (4 毫升) 中的溶液中添加氯丙酮 (139 毫克, 1.5 毫摩尔) 和碳酸钾 (260 毫克, 1.9 毫摩尔)。将反应混合物加热至回流 16 小时, 冷却, 并在真空中去除溶剂。将残余物溶于 Et_2O , 然后用水和盐水洗涤。将有机物干燥 (Na_2SO_4), 并通过硅胶床过滤, 用醚洗脱。汽提掉溶剂, 并将残余物 (大约 500 毫克) 经由快速色谱法提纯, 用在戊烷中的 50% Et_2O 洗脱, 产生灰白色固体, 256 毫克, 0.87 毫摩尔, 69% 收率, MS = 293。

[0296] 步骤 2 在 2-[4-(2-氧代丙氧基) 苯基] 乙基氨基甲酸叔丁酯 (216 毫克, 0.74 毫摩尔) 的 CH_2Cl_2 (4 毫升) 溶液中添加三氟乙酸 (0.56 毫升, 7.3 毫摩尔)。将反应混合物在

环境温度下搅拌 3 小时,然后在真空中汽提反应混合物的挥发物。残余物(143 毫克)不经进一步提纯即使用。

[0297] 2-(4-吗啉-4-基-苯基)乙胺(化合物 206)

[0298] 步骤 1 在 2-[2-(4-溴苯基)乙基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(0.5 克,1.5 毫摩尔)在二噁烷(3 毫升)中的溶液中,加入吗啉(330 毫克,3.8 毫摩尔)、BINAP(47 毫克,0.08 毫摩尔)和 Cs_2CO_3 (1.4 克,4.2 毫摩尔)。在简短氮吹扫之后,添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9 毫克,0.004 毫摩尔),并将反应在回流下加热 24 小时。冷却后,将反应用醚稀释,通过硅胶过滤,并将滤液用 H_2O 洗涤并干燥(Na_2SO_4)。过滤并在真空中去除溶剂,留下残余物,将其通过快速色谱法提纯,用在戊烷中的 40%醚洗脱。产物作为固体分离,212 毫克,0.63 毫摩尔,42% 收率。MS = 336。

[0299] 步骤 2 将 2-[2-(4-吗啉-4-基苯基)乙基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(193 毫克,0.57 毫摩尔)和一水合肼(70 毫克,1.4 毫摩尔)在乙醇(6 毫升)中的溶液回流加热 2 小时。将反应冷却至环境温度,并在真空中去除溶剂。将残余物在醚中萃取,用 2M 氢氧化钠水溶液洗涤,然后用 1M 盐酸水溶液(2×10 毫升)萃取。合并酸性萃取物,并用 4M 氢氧化钠水溶液使 pH 值升至 10-11。然后将其用醚萃取三次,合并有机物,并干燥(Na_2SO_4)。过滤并在真空中去除溶剂,留下棕色油,110 毫克,0.57 毫摩尔,100%粗收率。该材料不经进一步提纯即使用。

[0300] 已经发现本发明的化合物具有显著的杀真菌作用,特别是对于农业应用而言。许多这种化合物特别有效地用于农作物和园艺作物。

[0301] 特别地,该化合物有效控制感染有用植物作物的各种不合意真菌。已经证实对多种真菌的活性,包括例如下列代表性真菌种类:黄瓜炭疽病(*Collatotrichum lagenarium*-COLLLA);小麦根腐病(*Cochliobolussativus*-COCHSA)、稻瘟病(*Cagnaporthe grisea*-PYRIOR)、番茄和马铃薯的晚疫病(*Chytophthora infestans*-PHYTIN);小麦褐锈病(*Pucciniarecondita tritici*-PUCCRT);小麦白粉病(*Erysiphe graminis*-ERYSGT);黄瓜白粉病(*Erysiphe cichoracaerum*-ERYSCI);小麦叶斑枯病(*Septoriatritici*-SEPTTR);和小麦颖枯病(*Septoria nodorum*-LEPTNO)。

[0302] 本领域技术人员会理解的是,该化合物对于前述真菌的效力确立了该化合物作为杀真菌剂的一般用途。

[0303] 生物测试

[0304] 通过将化合物施用到植物上并观察对真菌病害的控制,测定该化合物作为有效杀真菌剂的活性。将化合物以 200ppm 在 10 体积%丙酮加 90 体积% Triton X 水(去离子水 99.99wt% +0.01wt% Triton X100)中配制,产生“配制的试验化合物”。在几种情况下,将化合物以 100、75 或 8.3ppm 而非 200ppm 在 10 体积%丙酮加 90 体积% Triton X 水(去离子水 99.99wt% +0.01wt% Triton X100)中配制,产生“配制的试验化合物”。在 1 天防护剂试验(1-day protectant test,1DP)或 2 天治疗剂试验(2-day curative test,2DC)中测试化合物控制植物病害的能力。使用配有两个相对空气雾化(atomization)喷嘴的转盘喷雾器(turn tablesprayer)将配制的试验化合物施用到植物上,其输送大约 1500 升/公顷喷洒体积。第二天为植物接种真菌孢子(1DP),然后在益于病害发展的环境中培养。在几种情况下,在两天治疗剂试验中测试化合物控制植物病害的能力。在施用化合物的两天前,

为植物接种真菌孢子,并在施用化合物之前和之后均在益于病害发展的环境中培养(2DC)。对于所有类型的试验,都根据病害发展速度在4至28天后评测病害严重性。

[0305] 在实验室中进行下列实验以测定本发明的化合物的杀真菌效力。

[0306] 小麦叶锈病(病原体 *Puccinia recondita tritici* = *Puccinia triticina*; Bayer 编码 PUCCRT):在无土泥炭基盆栽混合物(Metromix)中由种子栽培小麦植物(品种 Yuma),直至幼苗具有完全展开的第一叶。每盆含有3-8个幼苗。用配制的试验化合物喷洒这些植物至湿。第二天,用 *Puccinia recondita tritici* 的水性孢子悬浮液接种叶子,并将植物在高湿度下保持过夜以使孢子发育并感染叶子。然后将植物转移到温室中直至病害在未处理的对照植物上形成。

[0307] 小麦根腐病(病原体 *cochliobolus sativus* = *Bipolaris sorokineana*; Bayer 编码 COCHSA):在无土泥炭基盆栽混合物(Metromix)中由种子栽培小麦植物(品种 Yuma),直至幼苗具有完全展开的第一叶。每盆含有3-8个幼苗。用配制的试验化合物喷洒这些植物至湿。第二天,用 *cochliobolus sativus* 的水性孢子悬浮液接种叶子,并将植物在高湿度下保持一至两天以使孢子发育并感染叶子。然后将植物转移到温室中直至病害在未处理的对照植物上形成。

[0308] 黄瓜炭疽病(病原体 *Colletotricum lagenarium*; Bayer 编码 COLLA):在无土泥炭基盆栽混合物(Metromix)中由种子栽培黄瓜植物(品种 Bush Champion),直至第一真叶20-80%展开。每盆含有1个幼苗。用配制的试验化合物喷洒这些植物至湿。第二天,用 *Colletotricum lagenarium* 的水性孢子悬浮液接种叶子,并将植物在高湿度下保持一天以使孢子发育并感染叶子。然后将植物转移到生长室中直至病害在未处理的对照植物上形成。

[0309] 黄瓜白粉病(病原体 *Erysiphe cichoracaerum*; Bayer 编码 ERYSCI):在无土泥炭基盆栽混合物(Metromix)中由种子栽培黄瓜植物(品种 Bush Champion),直至第一真叶20-80%展开。每盆含有1个幼苗。用配制的试验化合物喷洒这些植物至湿。第二天,用白粉病孢子的水性孢子悬浮液(每毫升大约50,000个孢子)接种叶子。然后在温室中培养植物直至病害在未处理的对照植物上形成。

[0310] 小麦白粉病(病原体 *Erysiphe graminis* f.sp. *tritici*; Bayer 编码 ERYSGT):在无土泥炭基盆栽混合物(Metromix)中由种子栽培小麦植物(品种 Yuma 或 Monon),直至幼苗具有完全展开的第一叶。每盆含有3-8个幼苗。用配制的试验化合物喷洒这些植物至湿。第二天,通过用严重感染 *Erysiphe graminis* f.sp. *tritici* 的植物的叶子将粉尘抖落在叶子上来对叶子接种。然后在温室中培养植物直至病害在未处理的对照植物上形成。

[0311] 小麦颖枯病(病原体 *Leptosphaeria nodorum* = *Stagnosporanodorum*; Bayer 编码 LEPTNO):在50%巴氏灭菌土壤/50%无土混合物中由种子栽培小麦植物(品种 Yuma),直至幼苗具有完全展开的第一叶。每盆含有3-20个幼苗。用配制的试验化合物喷洒这些植物至湿。第二天(或对于两天治疗剂试验,在施用前的两天),用 *Leptosphaeria nodorum* 的水性孢子悬浮液接种叶子,并将植物保持在高湿度下(在黑暗 dew 室中一天,然后在光照 dew 室中四至七天)以使孢子发育并感染叶子。然后将植物转移到温室中直至病害在未处理的对照植物上形成。

[0312] 番茄晚疫病(病原体 *Phytophthora infestans*; Bayer 编码 PHYTIN):在无土泥炭

基盆栽混合物 (Metromix) 中由种子栽培番茄植物 (品种 Outdoor Girl 或 Rutgers), 直至第二真叶 30-100% 展开。每盆含有 1 个幼苗。用配制的试验化合物喷洒这些植物至湿。第二天, 用 *Phytophthora infestans* 孢子囊和游动孢子的水悬浮液接种叶子, 并将植物在高湿度下保持一天以使孢子囊和游动孢子发育并感染叶子。然后将植物转移到生长室中直至病害在未处理的对照植物上形成。

[0313] 稻瘟病 (病原体 *magnaporthe grisea* = *Pyricularia oryzae*; Bayer 编码 PYRIOR): 在无土泥炭基盆栽混合物 (Metromix) 中由种子栽培 稻子植物 (品种 M202), 直至幼苗具有部分至完全展开的第二叶。每盆含有 5-20 个幼苗。用配制的试验化合物喷洒这些植物至湿。第二天, 用 *Pyricularia oryzae* 的水性孢子悬浮液接种叶子, 并将植物在高湿度下保持过夜以使孢子发育并感染叶子。然后将植物转移到 22-24°C 的生长室中直至病害在未处理的对照植物上形成。

[0314] 小麦叶斑枯病 (*Mycosphaerella graminicola* = *Septoria tritici*; Bayer 编码 SEPTTR): 在温室中在 50% 巴氏灭菌土壤 / 50% 无土混合物中由种子栽培小麦植物 (品种 Monon 或 Yuma), 直至第一真叶完全展开, 每盆有 3-8 个幼苗。用配制的试验化合物喷洒这些植物至湿。第二天 (或对于两天治疗剂试验, 在施用前的两天), 用 *Septoria tritici* 的水性孢子悬浮液接种叶子, 并将植物保持在高湿度下 (在黑暗 dew 室中一天, 然后在光照 dew 室中四至七天) 以使孢子发育并感染叶子。然后将植物转移到温室中直至病害在未处理的对照植物上形成。

[0315] 下表显示了本发明的典型化合物在这些实验中评测时的活性。通过评估处理过的植物上的病害严重性, 然后将该严重性转化成以未处理过的接种植物上的病害程度为基础的控制百分比, 确定试验化合物控制病害的有效性。

[0316] 表 4: 化合物作为杀真菌剂的活性。数据是当给定化合物以 200ppm 施用到植物叶子上时控制给定病害的程度。在几种情况下 (表中标注), 该化合物以 100、75 或 8.3ppm 施用到植物上。植物在处理前一天用真菌接种。在几种情况下 (在表中标注), 植物在处理前两天用真菌接种。

[0317]

表 4

	COCHSA	COLLLA	ERYSCI	ERYSGT	LEPTNO	PHYTIN	PUCCRT	PYRIOR	SEPTTR
1	*	*	NT	***	***	**	***	***	NT
2	*	*	NT	***	***	***	***	***	***
3	*	*	NT	***	***	***	***	***	***
4	NT	*	***	**	*	NT	***	***	**
5	NT	*	***	**	**	NT	***	**	***
6	NT	NT	***	*	**	NT	***	**	***
7	**	*	***	***	**	***a	***	***	**
8	NT	*	*	*	*	*	**	**	*
9	***	*	***	*	**	***	***	***	*
10	NT	*	*	*	*	*	*	**	*
11	*	*	*	*	**	*	**	**	**
12	*	*	*	*	**	**	**	**	*
13	*	*	*	*	*	*	*	**	*
14	*	***	***	***	***	***	***	***	***
15	*	*	*	*	*	*	***	**	*
16	**	*	*	*	*	*	*	**	*
17	**	*	*	*	*	*	*	*	*
18	*	*	***	***	***	***	***	***	***
19	***	*	*	**	**	*	**	***	**
20	*	NT	*	*	*	NT	*	*	**
21	*	NT	**	*	*	NT	***	***	**
22	*	NT	***	*	*	NT	***	***	**
23	NT	*	***	NT	*	*	***	**	NT
24	NT	*	*	NT	*	*	*	**	NT
25	NT	*	***	NT	***	***	***	***	NT
26	NT	*	***	NT	***	*	***	***	NT
27	NT	*	***	NT	**	*	***	***	NT
28	*	NT	NT	*	***	NT	***	***	**

[0318]

[illegible]

[0319]

[0320]

