[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
A01N 43/56
C07D231/16

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95194108.9

[43]公开日 1997年6月25日

[11] 公开号 CN 1152853A

[22]申请日 95.7.10

[30]优先权

[32]94.7.13 [33]FR[31]94/08936

[86]国际申请 PCT/FR95/00921 95.7.10

[87]国际公布 WO96/02138 法 96.2.1

[85]进入国家阶段日期 97.1.13

[71]申请人 罗纳-普朗克农业化学公司

地址 法国里昂

[72]发明人 R·坎特格尔 J·莫尔捷
D·克鲁瓦塞 R·佩尼奥

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 白益华

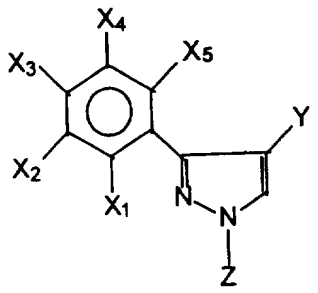
权利要求书 5 页 说明书 30 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用于处理植物繁殖材料的基于3-苯基吡唑衍生物的杀真菌组合物,新的3-苯基吡唑衍生物及其杀真菌应用

[57]摘要

作为活性成分含有式I的3-苯基吡唑衍生物的杀真菌组合物:

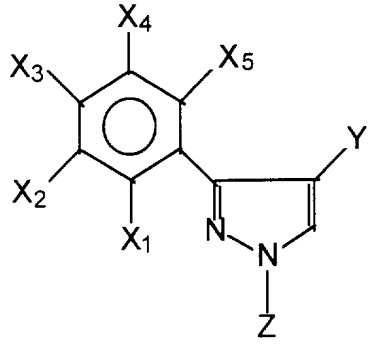
其中X_1-X_5可以相同或不同，为氢原子、卤原子、硝基或烷基等；Y是卤原子或硝基等；Z是氢原子或C（=Z_1）Z_2、磷酰基等。所述组合物在农业上用于植物繁殖材料防止真菌疾病。



(I)

权　利　要　求　书

1.用于处理植物繁殖材料以防止真菌性疾病的组合物，其特征在于其至少含有一种式 I 的 3-苯基吡唑衍生物的活性成分:



I

其中: X_1、X_2、X_3、X_4和 X_5可以是相同或不同的，为:

~氢或卤原子，羟基，巯基，氰基、氰硫基，硝基或亚硝基，或者任意地由一个或两个烷基或苯基取代的氨基，

~烷基，羟烷基，烷氧基烷基，氨基烷基，烷磺酰基，烷硫基烷基，烷基亚磺酰基烷基，烷基磺酰基烷基，苄基，链烯基，炔基，氰基烷基，烷氧基，烯氧基，烷硫基，烷基亚磺酰基，甲酰基，乙酰基，烷基或烷氧基(硫代)羰基，一或二烷基氨基(硫代)羰基，氨基(硫代)羰基，一或二芳基氨基(硫代)羰基，羧基，羧酸盐基，氨基甲酰基或苯甲酰基团，

~苯基，苯氧基或苯硫基，

~烷基、烷氧基、一或二(烷基氨基)苯硫基(sulphenyl)或亚磺酰基或磺酰基，

~磺基，它的盐、酯和衍生的酰胺，

~由两个选自烷基，烷氧基，烷硫基和二烷基氨基，苄氧基，苯氧基或苯基的基团取代的磷酰基，

~三烷基或烷基苯基甲硅烷基，

两个相邻的 X_1、X_2、X_3、X_4和 X_5基团还可以形成具有 2-4 个链成员的桥，其中至少一个链成员被氧、硫或氮原子所取代，并且该桥可含有一个或多个下列原子或基团: 即 C，O，S，N，C=O，C=S，SO，SO_2，CH=CH，在这个桥上的碳原子可以被至少一个卤原子和/或至少一个羟基，氨基，烷基，烷氧基，烷硫基，一或二烷基氨基，烷基亚磺酰基或磺酰基，烷氧基羰基所取代或未被取代，其中的烷基部分定义如下，

其条件是 X_1-X_5不能同时为氢原子;

Y 是氢或卤原子，或硝基，氰基，羟基，烷基羰基氧基，烷氧基羰基氧基，

氨基羰基氧基，巯基，羧基，羧酸盐基，甲酰基，烷基(硫代)羰基，芳基羰基，烷氧基(硫代)羰基，氨基甲酰基，氨基烷基，氰硫基或烷基，链烯基，炔基，烷氧基或烷硫基，烷基亚磺酰基或磺酰基(这些基团的烷基部分可以任意地单或多卤化)，任意地为一个或两个烷基或苯基所取代的氨基；苯基，苯氧基，苯硫基，芳基亚磺酰基或磺酰基，

Y 与 X_1 或 X_5 还可以形成具有 1-3 个链成员的桥，该桥可含有一个或多个下列原子或基团：即 C，O，S，N，C=O，C=S，SO，SO_2，CH=CH，在这个桥上的碳原子可以被至少一个卤原子和/或至少一个羟基，烷氧基，烷硫基，一或二烷基氨基，烷基亚磺酰基或磺酰基所取代或未被取代，其中的烷基部分定义如下，

Z 是：

~ 氢或卤原子，或氰基，硝基或羟基，或者

~ 烷基，卤代烷基，羟烷基，甲酰氧基烷基，烷基或芳基(硫代)羰基氧基烷基，烷氧基(硫代)羰基氧基烷基，氨基(硫代)羰基氧基烷基，一或二烷基氨基(硫代)羰基氧基烷基，环烷基或环烷基烷基，环烷基部分可由下面定义的 GR4 基团所取代，

~ 任意地由羟基，烷氧基，烷硫基，烷基亚磺酰基或磺酰基所取代的烷氧基，

~ 苯氧基或苯硫基，苯基亚磺酰基或磺酰基，

~ 任意地为一个或两个烷基所取代的氨基，

~ 各自含有 3-7 个碳原子并任意取代的链烯基或炔基，

~ 任意取代的苯基或 Het，

~ 具有式 $C(=Z_1)Z_2$ 的基团，其中：

— Z_1 是氧、硫原子或烷基氨基、烷基亚氨基或芳基氨基、芳基亚氨基，

— Z_2 是：

氢或卤原子，或羟基，巯基，氰基或氨基，

烷基，烷氧基，卤代烷氧基，烷硫基，

分别含有 3-7 个碳原子的链烯基或炔基，或烯氧基，

苯基，苯基烷基，苯氧基，苯基烷氧基，

Het 或 Het-烷基，

苯基链烯基或苯基炔基，

Het-链烯基或 Het-炔基，

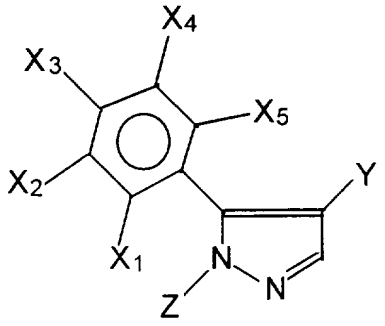
一或二烷基氨基，一或二苯基氨基，或者烷基或芳基磺酰基氨基，

~ 被两个选自烷基，烷氧基，烷硫基，二烷基氨基，环烷基或环烷基烷基，链烯基或炔基，苯基，苯基烷基，Het 或 Het-烷基的基团任意地取代的磷酰基，

~ 或者 $S(=Z_1)(=Z_3)Z_2$ 基团，其中 Z_1 和 Z_2 与上面所定义的相同，Z_3 与之相

同但不必等于 Z_1，

以及式 Ia 的互变异构形态，当 Z 是氢原子或 $C(=Z_1)Z_2$ 或 $S(=Z_1)(=Z_3)Z_2$ 时，



Ia

或它们的盐，金属配合物或 N-氧化物，

在此条件下，所有上述含义中:

- 烷基，链烯基和炔基是可含有多达 7 个碳原子的链段并且可任意地卤化(1-8 个卤原子)，

- 环烷基含有 3-7 个碳原子，并且任意地由至少一个选自下面定义的 GR4 基团的取代基所取代，

- 苯基任意地由 1-5 个选自卤原子、具有 1-3 个碳原子的烷基或烷氧基和硝基的取代基所取代，

- Het 是含有 5-10 个原子(其中 1-4 个是杂原子，如氧、硫、氮和磷)的一或二环的杂环基团;

- GR4 基团包括:

—卤原子或氰基，硝基，一或二烷基氨基，

—烷基，烷氧基，烷硫基(sulphenyl)，烷基磺酰基，烷基羰基，烷硫基羰基，烷氧基羰基，烷氧基硫代羰基，一或二烷基氨基羰基，或者一或二烷基氨基硫代羰基，一或二烷基氨基磺酰基(烷基基团和含有 1-4 个碳原子并任意地为 1-9 个卤原子所取代的片断)。

2.如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于在式 I 中，Y 是氯或溴原子。

3.如权利要求 1 和 2 中任何一项所述的组合物，其特征在于在式 I 中，Z 是氢原子或 $C(=Z_1)Z_2$ 基团，其中 Z_1 是氧或硫原子。

4.如权利要求 1-3 中任何一项所述的组合物，其特征在于在式 I 中，X_1、X_2 和 X_4 为氢或卤原子、硝基或氨基或任选的具有 1-4 个碳原子的卤代烷基。

5.如权利要求 1-3 中任何一项所述的组合物，其特征在于在式 I 中，X_3 是氢或氟原子。

6.如权利要求 1-3 中任何一项所述的组合物，其特征在于在式 I 中， X_1 和/或 X_5 是氢原子。

7.如权利要求 1-3 中任何一项所述的组合物，其特征在于在式 I 中，两个相邻的选自 X_1、 X_2、 X_3、 X_4 和 X_5 的取代基形成含有 3 或 4 个链成员的桥特别是任意卤代的并最好是氟代的亚甲基二氧基桥。

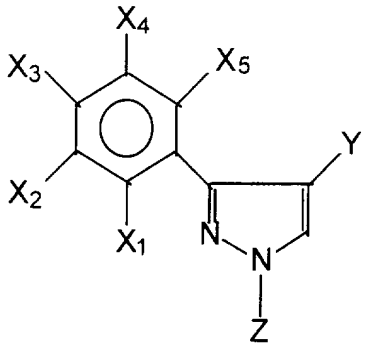
8.如权利要求 1-3 中任何一项所述的组合物，其特征在于在式 I 中， X_1、 X_3 和 X_5 是氢原子， X_2 和 X_4 分别是氯原子。

9.如权利要求 1-3 中任何一项所述的组合物，其特征在于在式 I 中， X_1 是硝基， X_2 和 X_4 分别是氯原子， X_3 是氟原子， X_5 是氢原子。

10.如权利要求 7 所述的组合物，其特征在于在式 I 中， X_1 是氟原子， X_2 和 X_4 分别是氯原子， X_3 是氟原子， X_3 和 X_5 是氢原子。

11.处理植物繁殖材料抵御疾病的方法，其特征在于用如权利要求 1 所定义的式 I 的 3-苯基吡唑衍生物或它们的盐、金属配合物或 N-氧化物处理所述繁殖材料。

12.式 I 的新的 3-苯基吡唑衍生物:



其中:

Y 是氯原子， Z 是氢原子，

X_1 是氢或卤原子或硝基，氨基，甲基，

X_2 是卤原子或硝基，氨基或甲基，

X_3 是氢或卤原子，

X_4 是卤原子或氨基，硝基或甲基，

X_5 是氢或卤原子;

或者它们的盐、金属配合物或 N-氧化物。

13.如权利要求 12 所述的化合物，其特征在于在式 I 中，

X_2 是氯或溴原子;

X_3 或 X_5 可以相同或不同，分别为氢或氟原子。

14.如权利要求 12 所述的衍生物，它选自包括一组式 I 的衍生物，其中:

X_1=H； X_2=CH_3； X_3=F； X_4=CH_3； X_5=H；

X_1=NO_2；X_2=Cl；X_3=F；X_4=Cl；X_5=H；

X_1=NH_2；X_2=Cl；X_3=F；X_4=Cl；X_5=H；

X_1=F；X_2=Cl；X_3=F；X_4=Cl；X_5=F；

X_1=H；X_2=Cl；X_3=H；X_4=F；X_5=H；

X_1=F；X_2=Cl；X_3=H；X_4=Cl；X_5=H；

X_1=F；X_2=Br；X_3=H；X_4=Br；X_5=H；

X_1=CH_3；X_2=NO_2；X_3=H；X_4=F；X_5=H；

X_1=F；X_2=Cl；X_3=F；X_4=Cl；X_5=H；

X_1=F；X_2=Cl；X_3=H；X_1=F；X_2=Cl；X_3=H；

X_1=H；X_2=Cl；X_3=F；X_4=Cl；X_5=H。

15.用于处理植物叶片抵御真菌疾病的组合物，其特征在于它们含有至少一种作为活性物质的如权利要求 11-13 中任何一项所述的 3-苯基吡唑衍生物，或它们的盐、金属配合物或 N-氧化物。

16.处理植物叶片抵御真菌疾病的方法，其特征在于用至少一种如权利要求 11-13 中任何一项所述的 3-苯基吡唑衍生物或它们的盐、金属配合物或 N-氧化物处理植物。

说　明　书

用于处理植物繁殖材料的基于 3-苯基吡唑衍生物的杀真菌组合物，新的 3-苯基吡唑衍生物及其杀真菌应用

本发明涉及使用 3-苯基吡唑衍生物保护植物繁殖材料抵御真菌疾病，含这些衍生物的组合物以及这一类型的新衍生物，涉及含这类新衍生物的组合物以及含这类衍生物的杀真菌组合物，并涉及用这些衍生物处理植物的方法。

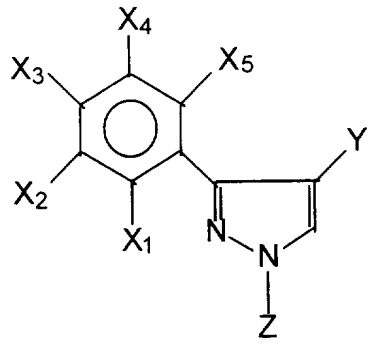
已公开的专利申请 EP0,538,156 和 WO 93/22287 具体地描述了一些 3-苯基吡唑衍生物在防止植物叶簇真菌疾病方面的优越性能。

“植物繁殖材料”指可用于再生和繁殖植物的植物有生殖力的所有部位(parts)。例如，它可指除土豆外的作物的种子(严格意义上的术语)、根、果实、块茎、鳞茎、根茎、植物的部位，或者发芽后或露出土壤后移种的发芽植物和幼苗。移种前这些幼苗可通过全部或部分的浸泡处理进行防病。在适合本发明方法处理的繁殖产物中，下列材料是较好的:

- 双子叶植物(如豌豆、黄瓜、甜瓜、大豆、棉花、向日葵、油菜、豆、亚麻和甜菜)的种子;
- 单子叶植物(如谷物、玉米、大米)的种子;
- 或土豆块茎。

宜以 0.1-500g 活性物质/100kg 种子、最好是 1-400g/100kg 的量涂覆种子。在块茎的情况下，块茎最好用适量的活性物质涂覆，相当于将块茎浸泡在含有 0.1-100g/l 活性物质的组合物中。

具体地说，本发明的一个主题是用于处理植物繁殖材料抵御真菌疾病的组合物，其特征在于这种组合物含有至少一种作为活性成分的式 I 的 3-苯基吡唑衍生物:



I

其中: X_1、X_2、X_3、X_4 和 X_5 可以是相同或不同的，为:

- 氢或卤原子，羟基，巯基，氰基、氰硫基，硝基或亚硝基，或者任意地

由一个或两个烷基或苯基取代的氨基，

~烷基，羟烷基，烷氧基烷基，氨基烷基，烷磺酰基，烷硫基烷基，烷基亚磺酰基烷基，烷基磺酰基烷基，苄基，链烯基，炔基，氰基烷基，烷氧基，烯氧基，烷硫基，烷基亚磺酰基，甲酰基，乙酰基，烷基或烷氧基(硫代)羰基，一或二烷基氨基(硫代)羰基，氨基(硫代)羰基，一或二芳基氨基(硫代)羰基，羧基，羧酸盐基，氨基甲酰基或苯甲酰基团，

~苯基，苯氧基或苯硫基，

~烷基、烷氧基、一或二(烷基氨基)苯基硫基(sulphenyl)或亚磺酰基或磺酰基，

~磺基，它的盐、酯和衍生的酰胺，

~由两个选自烷基，烷氧基，烷硫基和二烷基氨基，苄氧基，苯氧基或苯基的基团取代的磷酰基，

~三烷基或烷基苯基甲硅烷基，

两个邻近的 X_1、X_2、X_3、X_4和 X_5基团还可以形成具有 2-4 个链成员的桥，其中至少一个链成员被氧、硫或氮原子所取代，并且该桥可含有一个或多个下列原子或基团：即 C，O，S，N，C=O，C=S，SO，SO_2，CH=CH，在这个桥上的碳原子可以被至少一个卤原子和/或至少一个羟基，氨基，烷基，烷氧基，烷硫基，一或二烷基氨基，烷基亚磺酰基或磺酰基，烷氧基羰基所取代或未被取代，其中的烷基部分定义如下，

其条件是 X_1-X_5不能同时为氢原子；

Y 是氢或卤原子，或硝基，氰基，羟基，烷基羰基氧基，烷氧基羰基氧基，氨基羰基氧基，巯基，羧基，羧酸盐基，甲酰基，烷基(硫代)羰基，芳基羰基，烷氧基(硫代)羰基，氨基甲酰基，氨基烷基，氰硫基或烷基，链烯基，炔基，烷氧基或烷硫基，烷基亚磺酰基或磺酰基(这些基团的烷基部分可以任意地单或多卤化)，任意地为一个或两个烷基或苯基所取代的氨基；苯基，苯氧基，苯硫基，芳基亚磺酰基或磺酰基，

Y 与 X_1或 X_5还可以形成具有 1-3 个链成员的桥，该桥可含有一个或多个下列原子或基团：即 C，O，S，N，C=O，C=S，SO，SO_2，CH=CH，在这个桥上的碳原子可以被至少一个卤原子和/或至少一个羟基，烷氧基，烷硫基，一或二烷基氨基，烷基亚磺酰基或磺酰基所取代或未被取代，其中的烷基部分定义如下，

Z 是：

~氢或卤原子，或氰基，硝基或羟基，或者

~烷基，卤代烷基，羟烷基，甲酰氧基烷基，烷基或芳基(硫代)羰基氧基烷基，烷氧基(硫代)羰基氧基烷基，氨基(硫代)羰基氧基烷基，一或二烷基氨基(硫代)羰基氧基烷基，环烷基或环烷基烷基，环烷基部分可由下面定义的 GR4 基团

所取代，

~任意地由羟基，烷氧基和烷硫基，烷基亚磺酰基或磺酰基所取代的烷氧基，

~苯氧基或苯硫基，苯基亚磺酰基或磺酰基，

~任意地为一个或两个烷基所取代的氨基，

~各自含有 3-7 个碳原子并任意取代的链烯基或炔基，

~任意取代的苯基或 Het(杂环基)，

~具有式 $C(=Z_1)Z_2$ 的基团，其中：

— Z_1 是氧、硫原子或烷基氨基、烷基亚氨基或芳基氨基、芳基亚氨基，

— Z_2 是：

氢或卤原子，或羟基，巯基，氰基或氨基，

烷基，烷氧基，卤代烷氧基，烷硫基，

分别含有 3-7 个碳原子的链烯基或炔基，或烯氧基，

苯基，苯基烷基，苯氧基，苯基烷氧基，

Het 或 Het-烷基，

苯基链烯基或苯基炔基，

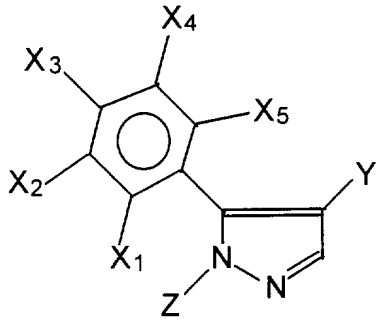
Het-链烯基或 Het-炔基，

一或二烷基氨基，一或二苯基氨基，或者烷基或芳基磺酰基氨基，

~被两个选自烷基，烷氧基，烷硫基，二烷基氨基，环烷基或环烷基烷基，链烯基或炔基，苯基，苯基烷基， Het 或 Het-烷基的基团任意地取代的磷酰基，

~或者 $S(=Z_1)(=Z_3)Z_2$ 基团，其中 Z_1 和 Z_2 与上面所定义的相同， Z_3 与之相同但未必等于 Z_1，

以及式 Ia 的互变异构形态(当 Z 是氢原子)或同分异构形式(当 Z 是式 $C(=Z_1)Z_2$ 或 $S(=Z_1)(=Z_3)Z_2$)，



Ia

它们的盐，如氢酸盐、高氯酸盐、硝酸盐、硫酸盐、烷基或苯基(任意取代的)磺酸盐及其它们的金属配合物和 N-氧化物，

在此条件下，所有上述含义中：

~烷基，烷氧基，链烯基和炔基是含有高达 7 个碳原子的链段并且可任意

卤化(1-8 个卤原子),

~ 环烷基含有 3-7 个碳原子，并且任意地由至少一个选自下面定义的 GR4 基团的取代基所取代,

~ 苯基任意地由 1-5 个选自卤原子、具有 1-3 个碳原子的烷基或烷氧基和硝基的基团所取代,

~ Het 是含有 5-10 个原子(其中 1-4 个是杂原子，如氧、硫、氮和磷)的一或二环的杂环基团;

~ GR4 基团包括:

一卤原子或氰基，硝基，一或二烷基氨基,

一烷基，烷氧基，烷基硫基(sulphenyl)，烷基磺酰基，烷基羰基，烷硫基羰基，烷氧基羰基，烷氧基硫代羰基，一或二烷基氨基羰基，或者一或二烷基氨基硫代羰基，一或二烷基氨基磺酰基(烷基基团或含有 1-4 个碳原子并任意地为 1-9 个卤原子所取代的片断)。

在式 I 中， Y 最好是氯或溴原子。

其它较好的衍生物是式 I 中， Z 是氢原子或 $C(=Z_1)Z_2$ 基团(其中 Z_1 是氧或硫原子)的化合物。

其它较好的衍生物是式 I 中， X_1、X_2 和 X_4 是氢或卤原子，硝基或氨基或任意地卤化的具有 1-4 个碳原子的烷基的化合物。

其它较好的衍生物是式 I 中， X_3 是氢或氟原子的化合物。

其它较好的衍生物是式 I 中， X_1 和/或 X_5 是氢原子的化合物。

其它较好的衍生物是式 I 中，两个邻近的选自 X_1， X_2， X_3， X_4 和 X_5 的取代基形成包括 3 或 4 个链成员的桥，特别是任意被卤化的并且最好是氟化的亚甲基二氧基桥的化合物。

芳基最好是苯基。

特别好的衍生物分别是式 I 中:

(a)X_1， X_3 和 X_5 为氢原子， X_2 和 X_4 分别为氯原子,

(b)X_1 是硝基， X_2 和 X_4 分别为氯原子， X_3 是氟原子， X_5 是氢原子,

(c)X_1 是氟原子， X_2 和 X_4 分别为氯原子， X_3 是氟原子，以及 X_3 和 X_5 是氢原子。

这些衍生物一部分是新的，是在式 I 中:

Y 是氯原子， Z 是氢原子,

X_1 是氢或卤原子或硝基，氨基，甲基,

X_2 是卤原子或硝基，氨基或甲基,

X_3 是氢或卤原子,

X_4 是卤原子或氨基，硝基或甲基,

X_5是氢或卤原子。

较好的新衍生物是式 I 中:

Y， Z， X_1和 X_4如上所述，

X_2是氯或溴原子，

X_3和 X_5可以是相同或不同的，分别为氢或氟原子。

本发明衍生物可按照本质上已知的方法(如在已公开的专利申请 EP 0,538,156 和 WO93/22287 中描述的方法)制得。

下列实施例分别说明新衍生物的制备，它们的物理化学性质(其结构由 NMR 分析确认)，它们在医治叶簇疾病方面的杀真菌性能以及本发明收集的衍生物在种子处理方面的杀真菌性能。

实施例 1： 苯甲酸类

(a)2,3-二氯-5-硝基苯甲酸

将 58g(0.57mol)硝酸钾分批加至冷却至 5 ℃的 100g(0.52mol)2,3-二氯苯甲酸溶解在 1000ml 浓硫酸中的溶液中。 1 小时后，将反应介质倒入 8 升冰中，经烧结玻璃过滤，然后干燥(产量 63%； 分析)。

(b)3-氯-4-氟-5-溴苯甲酸

在氩气氛中，使 10g(0.0265mol)3,5-二溴-4-氟苯甲酸溶解在 200ml 无水 THF 中。在-70 ℃滴加 37ml 1.6M 正丁基锂的己烷溶液。搅拌 1 小时后，加入 25.1g(0.106mol)六氯乙烷溶解在 20ml 无水 THF 中的溶液。在-70 ℃放置 2 小时后，逐渐地使介质的温度升至室温。使反应混合物在 50ml 水中水解，随后用乙醚萃取。加入 1N HCl 使水相酸化，随后用乙醚萃取。有机相用硫酸镁干燥并在减压下浓缩。在庚烷/乙醚混合液中将固体重结晶，得到 1.2g 3-氯-4-氟-5-溴苯甲酸(产量 18%，熔点 184 ℃)。

(c)3,5-二溴-4-氟苯甲酸

将 60.8g 氢氧化钠小丸溶解在 500ml 水中。加入 26ml 溴，同时使反应介质的温度保持在低于 10 ℃。加入 50.0g(0.169mol)3,5-二溴-4-氟苯乙酮溶解在 50ml 二噁烷中的溶液，同时使反应介质的温度保持在低于 10 ℃。使反应混合物的温度升至室温，同时控制放热效应以使温度不超出 35 ℃。在室温下持续搅拌 1.5 小时。水相用乙醚萃取，随后用 1N HCl 酸化至 pH 值接近 1，然后再用乙醚萃取。有机相用硫酸镁干燥并在真空下浓缩。固体在庚烷中研磨，得到 47.5g 3,5-二溴-4-氟苯甲酸(产量 74 %； 熔点： 201 ℃)。

(d)3,5-二氯-2,4,6-三氟苯甲酸

在-70 ℃和氩气氛中，将 57ml 1.6M 正丁基锂在己烷中的溶液滴入 10.4g(0.090mol)TMEDA 在 40ml 无水 THF 中的溶液中。在-70 ℃，滴加 15.0g(0.075mol)3,5-二氯-2,4,6-三氟苯在 10ml 无水 THF 中的溶液。在-70 ℃搅拌

1 小时后，将反应混合物倒入 100ml 无水 THF 中的固体二氧化碳中。搅拌反应介质，同时使温度逐渐回升至室温，随后用水水解并用乙醚萃取。水相用 1N HCl 酸化并用乙醚萃取。有机相用硫酸镁干燥并在真空下浓缩。在庚烷/乙醚混合液中将固体重结晶(产量 54 %；熔点 136 ℃)。

(e)3,5-二氯-2,4-二氟苯甲酸

在-50 ℃和氩气氛中，将 90ml 1.6M 正丁基锂在己烷中的溶液滴入 14.3g(0.090mol)二异丙胺在 100ml 无水 THF 中的溶液中。在-50 ℃放置半小时后，滴加 20.0g(0.109mol)3,5-二氯-2,4-二氟苯在 70ml 无水 THF 中的溶液。在-70 ℃将反应介质搅拌 1 小时，随后倒入 100ml 无水 THF 中的固体二氧化碳中。回升至室温后，反应混合物用水水解并用乙醚萃取。水相用 1N HCl 酸化并用乙醚萃取。有机相用硫酸镁干燥并在真空下浓缩。固体在庚烷/乙醚混合液中重结晶(产量 37 %；熔点 177 ℃)。

(f)3,5-二氯-2,6-二氟苯甲酸

将 9.5g(0.06mol)2,6-二氟苯甲酸和 7.8ml(0.09mol)草酰氯溶解在 50ml1,2-二氯乙烷中。加入 5 滴 DMF 并在室温下将混合物搅拌 1 小时。加入 24g(0.18mol)氯化铝并将介质升到 60-70 ℃。在将反应介质的温度保持在 60-70 ℃的同时通入氯气流 5 小时，然后将混合物倒入 100ml 1N HCl 中。过滤回收沉淀物，用水洗涤之并在减压下干燥，得到 13g 奶油色固体(产量 95.6%；^{1}H & ^{13}C NMR)。

使用上述步骤和合适的反应物可制得下列酸:

- 3-氟-5-溴苯甲酸(产量 78 %；熔点 144 ℃);
- 2-硝基-3-氯-5-甲基苯甲酸(产量 83 %；熔点 226 ℃);
- 3-氟-5-甲氧基苯甲酸(产量 90 %；熔点 121 ℃)。

实施例 2：苯乙酮类

(参见专利申请 WO93/22287 的实施例 4D)

根据下列步骤用上面制得的苯甲酸类制备苯乙酮类:

(a)2,3-二溴-5-甲基苯甲酰氯

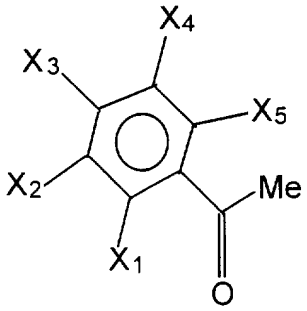
向 2.1g(0.00714mol)2,3-二溴-5-甲基苯甲酸溶解在 20ml 1,2-二氯乙烷中的溶液中加入 0.78ml(0.107mol)亚硫酰氯溶解在 5ml 1,2-二氯乙烷中的溶液。在 60 ℃将由此得到的混合物搅拌约 5 小时，随后在真空中浓缩之，得到油状的 2,3-二溴-5-甲基苯甲酰氯。

(b)(2,3-二溴-5-甲基苯基)乙酮

将 0.87g(0.0076mol)乙醇镁和 1.17ml(0.0076mol)丙二酸乙酯的混合物加至 30ml 乙醚中回流 3 小时。随后将 2g(0.0064mol)上面得到的酰氯(稀释在 5ml 乙醚中)加至该多相溶液中。接着将反应介质回流搅拌 3 小时。冷却后，向反应介质中加入 10ml 稀硫酸溶液，然后用乙醚萃取并用水洗涤。硫酸镁干燥后，蒸去

溶剂，得到的油状物直接进行脱羧步骤：在 5ml 乙酸、5ml 水和 1ml 浓硫酸的混合液中稀释，随后在 70 ℃加热约 2 小时。用乙酸乙酯萃取反应介质并用氢氧化钠水溶液中和之。硫酸镁干燥后蒸去溶剂，得到油状的(2,3-二溴-5-甲基苯基)乙酮。

用相同于上面的方法，由适当取代的苯甲酸可制得下列苯乙酮类(见下表)：



X_1,X_2,X_3,X_4,X_5,	产量(%)	熔点(℃)或分析
H,Br,F,Cl,H	50	分析
F,Cl,F,Cl,F	58	分析
F,Cl,F,Cl,H	63	48.5
甲基,Cl,F,Cl,H	13	62
Cl,Cl,H,NO_2,H	87	分析
甲基,NO_2,H,F,H	89	50
F_3C,Cl,H,H,H	42	NMR
Cl,OCF_3,H,Br,H	61	NMR
Cl,OCF_3,H,NO_2,H	82	NMR
Br,OCF_3,H,NO_2,H	89	NMR
F,Br,F,Cl,H	50	NMR
F,甲基,F,Cl,H	10	NMR
F,Cl,H,F,H	46	NMR
H,F,H,Br,H	54	73
NO_2,Cl,H,甲基,H	70	130
H,F,H,甲氧基,H	68	66
H,Cl,H,甲基,H	52	NMR

由 3,5-二氯苯胺制备(3,5-二氯苯基)乙酮(参见专利申请 WO 93/2228 的实施例 4F)

将 300ml 水和 70ml 浓盐酸加至 48.6g(0.30mol)3,5-二氯苯胺中。30 分钟后，滴加 27.5g(0.40mol)亚硝酸钠在 32ml 水中的溶液同时将温度控制在 0-5 ℃。向经过滤的反应混合物中加入 16.2g(0.2mol)乙酸钠。将得到的溶液滴入 28.5g(0.48mol)乙醛肟、25.0g(0.10mol)五水硫酸铜、20.5g(0.018mol)无水亚硫

酸钠和 121g(1.50mol)乙酸钠在 250ml 水中的溶液中并将温度控制在 15 ℃。搅拌 1 小时后，加入浓盐酸酸化该混合物。经蒸汽蒸馏并将粗产物以硅胶柱色谱(庚烷/乙酸乙酯 90： 10)纯化，回收到 16.6g(30 %)无色液体状(3,5-二氯苯基)乙酮。

使用上述步骤以 3-溴-5-三氟甲基苯胺作为原料，得到(3-溴-5-三氟甲基苯基)乙酮(产量 35 %； NMR)。

4-乙酰-2,6-二氯苯胺作为原料:

在 1200ml 浓盐酸和 5200ml 浓乙酸的混合液中重结晶 814g(4mol)4-乙酰-2,6-二氯苯胺(根据 1989 年 11 月 15 日的专利 DD 273,435 制得)。冷却至 0 ℃后，加入细流(fine steam)状的 290g(4.2mol)亚硝酸钠在 770ml 水中的溶液。在该温度下放置 2.5 小时后，将该溶液倒入 5 ℃的 2200ml 50%次磷酸水溶液中。当倾倒完成后，使温度回升至室温，加入 10 升水并用二氯甲烷萃取水相。澄清后，分离并干燥有机相，浓缩并蒸馏粗产物，得到 591g(产量： 78 %，沸点(小于 1mmHg)： 91-95 ℃)(3,5-二氯苯基)乙酮浅黄色液体。

使用上述方法，用 4-乙酰-6-溴-2-氯苯胺作为原料，得到(3-溴-5-氯苯基)乙酮(产量 89 %； NMR)。

使用上述方法，用 3,4,5-三氯苯胺作为原料，得到(3,4,5-三氯苯基)乙酮(产量 20 %； M.p.： 75 ℃)。

实施例 3： 2-氯苯乙酮类

通过氯乙酰化(Friedel-Crafts)2-氯-1-(2-氯-4-氟-5-甲基苯基)乙酮制备氯苯乙酮(参见专利申请 WO 93/22287 的实施例 4I)

将 14.1g(0.125mol)一氯乙酰氯滴入 16.66g(0.125mol)无水氯化铝在 100ml 无水 1,2-二氯乙烷中的悬浮液中同时用冰/丙酮浴将温度控制在-5 ℃。接着在相同温度下向得到的溶液中滴加 14.46g(0.1mol)4-氯-2-氟甲苯。在 5 ℃将反应混合物搅拌 1 小时，随后放置过夜，并升温至 60 ℃直至停止释放气体。用冰浴冷却后，滴加 5ml 浓盐酸在 100ml 水中的溶液。澄清后，分离出有机相，依次用 50ml 水、 50ml$NaHCO_3$饱和溶液和 50ml 水洗涤，接着用无水硫酸镁干燥。蒸去溶剂后，得到 22.3g 浅黄色油状的 2-氯-1-(2-氯-4-氟-5-甲基苯基)乙酮，该油在冷却时结晶(熔点： 32 ℃，产量： 100 %)。

同样可制得 2-氯-1-(3-甲基-4-氟-5-甲基苯基)乙酮(熔点： 86 ℃，产量 87 %)(FG 993)和 2-氯-1-(2-氟-3,5-二氯-4-氟苯基)乙酮(NMR 分析，产量 75 %)。

实施例 4： 3,5-二溴-4-氟苯乙酮

将 133.5g(1.00mol)氯化铝加至 400ml 1,2-二氯乙烷中。将混合物冷却至 10 ℃。加入 13.81g(0.10mol)4-氟苯乙酮溶解在 10ml1,2-二氯乙烷中的溶液。将反

应介质温热至 55 ℃，并在约 1 小时内滴加 51ml 溴。在 55 ℃连续搅拌 5 小时。将反应介质的温度降至室温，倒入以冰冷却的轻度酸化的水中并用二氯甲烷萃取之。有机相用硫酸镁干燥随后在真空中浓缩。得到 6.7g3,5-二溴-4-氟苯乙酮(产量： 23 %，熔点： 59 ℃)。

实施例 5： 3-甲基-4-氟-5-氯苯乙酮

将 16.7g(0.123mol)氯化铝加至 100ml1,2-二氯乙烷中。将混合物冷却至 10 ℃并加入 8.2ml 乙酰氯。在 10 ℃放置半小时后，加入 15.0g(0.104mol)2-氟-3-氯甲苯溶解在 10ml1,2-二氯乙烷中的溶液。使反应介质的温度降至室温，随后在 50 ℃加热 3 小时。冷却后，将混合物倒入 1N HCl 中并用二氯甲烷萃取之。有机相用硫酸镁干燥随后在真空中浓缩。得到 11.6g3-甲基-4-氟-5-氯苯乙酮。

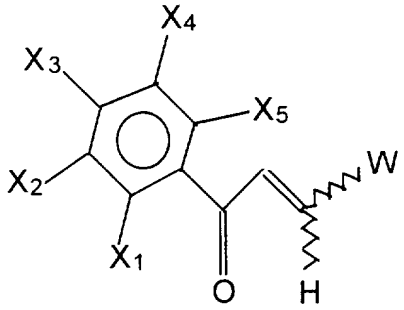
实施例 6： 烯胺酮类(enaminones)

(参见专利申请 WO 93/22287 的实施例 5 和 6)

1-(3,5-二氯苯基)-3-二甲基氨基-2-丙烯-1-酮

在室温边搅拌边将 10g(0.053mol)3',5'-二氯苯乙酮溶解在 50ml N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇(dimethyl acetal)中。在搅拌的同时在 90 ℃加热 2 小时。在减压下将介质浓缩至干。残余物溶解在 150ml 庚烷中。滤出橙色沉淀，得到 10.0g(产量： 77 %，熔点 100 ℃)1-(3,5-二氯苯基)-3-二甲基氨基-2-丙烯-1-酮。

使用相同的步骤，以适当取代的苯乙酮和适当的第二反应剂作为原料，可制得下式的烯胺酮衍生物(列于下表中):



$W=N(CH_3)_2$

X_1,X_2,X_3,X_4,X_5	产量(%)	熔点(℃)或分析
H,Br,F,Cl,H	80	分析
H,Br,F,Br,H	82	143
H,甲基,F,Cl,H	28	89
F,Cl,F,Cl,F	81	128
H,Cl,Cl,Cl,H	85	143
甲基,Cl,F,Cl,H	69	127
Cl,Cl,H,NO_2,H	60	分析
H,Cl,H,甲基,H	91	分析
F,Br,F,Cl,H	87	121
F,甲基,F,Cl,H	40	NMR
H,F,H,甲氧基,H	76	70

实施例 7： 氯烯胺酮类

1-(3,5-二甲基-4-氟苯基)-2-氯-3-二甲基氨基-2-丙烯-1-酮

将 6.0g(0.03mol)2-氯-3',5'-二甲基-4'-氟苯乙酮在 7.15g(0.06mol)二甲基甲酰胺缩二甲醇(dimethyl acetal)和 100ml 庚烷的混合液中的悬浮液温热至 50 ℃随后在该温度下搅拌 8 小时。冷却后，将反应介质进行过滤，得到的晶体用庚烷洗涤随后干燥(3.2g)。对滤液进行部分蒸发，得到一批新的晶体，用相同的方法处理之(0.8g)。随后用硅胶色谱处理两批合并的晶体，先用 70 % 庚烷和 30 % 乙酸乙酯的混合液、随后用 50 % 庚烷和 50 % 乙酸乙酯的混合液洗脱。得到 1.84g 原料 2-氯 3',5'-二甲基-4'-氟苯乙酮和 1.55g 1-(3,5-二甲基-4-氟苯基)-2-氯-3-二甲基氨基-2-丙烯-1-酮白色晶体，它在 177.5 ℃分解(产量 20 %)。

使用相同的步骤，以适当取代的苯乙酮和适当的第二反应剂为原料，可制得(3,5-二氯-2,4-二氟苯基)-2-氯-3-二甲基氨基-2-丙烯-1-酮(见 NMR 分析，产量 100 %)。

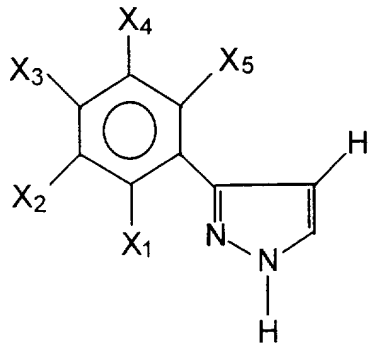
实施例 8： 1H-吡唑类

(见专利申请 WO 93/22287 的实施例 7)

3-(3,5-二氯苯基)-1H-吡唑

在室温，将 2.4g(0.05mol)水合肼缓慢地加至 9g(0.0369mol)1-(3,5-二氯苯基)-3-二甲基氨基-2-丙烯-1-酮在 100ml 乙醇中的溶液中。在室温将反应混合物搅拌 2 小时然后浓缩至干。残余物在庚烷中研磨，得到 7.1g(90%产量，熔点：156 ℃)3-(3,5-二氯苯基)-1H-吡唑。

使用相同的步骤，以适当取代的烯胺酮和适当的第二反应剂为原料，可制得下式的吡唑衍生物(列于下表中):



X_1,X_2,X_3,X_4,X_5	产量(%)	熔点(℃)或分析
H,Br,F,Cl,H	77	261
H,Br,F,Br,H	86	201
H,甲基,F,Cl,H	93	156
F,Cl,F,Cl,F	47	155
H,Cl,Cl,Cl,H	69	208
甲基,Cl,F,Cl,H	97	130
Cl,Cl,H,NO_2,H	60	分析
甲基,NO_2,H,F,H	81	98
H,Cl,H,甲基,H	80	分析
F,Br,F,Cl,H	88	161
F,Cl,H,Cl,F	70	150
F,CF_3,H,Cl,H	12	NMR
CF_3,Cl,H,H,H	97	NMR
Cl,OCF_3,H,Br,H	82	NMR
Cl,OCF_3,H,NO_2,H	50	NMR
Br,OCF_3,H,NO_2,H	66	NMR
F,H,H,Cl,H	75	NMR
Cl,H,H,CF_3,H	90	NMR
H,F,H,Br,H	69	NMR
NO_2,Cl,H,甲基,H	82	175
H,F,H,甲氧基,H	38	83
3-(2-萘基)	87	162
3-(苯并[b]噻吩-4-基)	60	147

实施例 9： 4-氯吡唑类

(a)3-(3,5-二甲基-4-氟苯基)-4-氯吡唑(化合物 1)

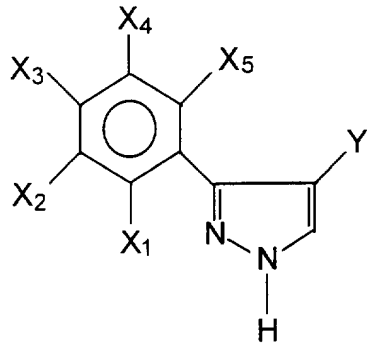
在室温，边搅拌边将 1.5g 水合肼在 30ml 冰醋酸中的冷溶液快速地加至 3.10g(0.0122mol)1-(3,5-二甲基-4-氟苯基)-2-氯-3-二甲基氨基-2-丙烯-1-酮在 20ml 冰醋酸中的悬浮液中。在室温搅拌 7 小时后，将反应介质倒入 200ml 水中，滤出生成的固体，用水洗涤并在 P_2O_5 的存在下真空干燥之。随后以 70 % 庚烷和 30 % 乙酸乙酯为洗脱液在硅胶色谱上纯化之，得到 2.09g 3-(3,5-二甲基-4-氟苯基)-4-氯吡唑，系一种熔点为 144 ℃的白色固体(产量： 76 %)。

使用相同的步骤，以适当取代的 1H-吡唑和适当的第二反应剂作为原料，可制得 3-(3,5-二氟-4-氟苯基)-4-氯吡唑(化合物 2)。

(b) 4-氯-3-(3,5-二氯苯基)-1H-吡唑(化合物 3)：(参见专利申请 WO 93/22287 的实施例 9a)：吡唑类的卤化

在室温，边搅拌边将 2.3g(0.0152mol)3-(3,5-二氯苯基)-1H-吡唑溶解在 300ml 二氯甲烷中。随后加入 2.07g(0.016mol)N-氯琥珀酰亚胺，接着在室温连续地搅拌 4 天。然后浓缩反应混合物并以硅胶色谱纯化(洗脱液：庚烷/乙酸乙酯：70:30)。得到 1.4g 4-氯 3-(3,5-二氯苯基)-1H-吡唑(产量 57 %，熔点： 192 ℃)。

使用相同的步骤，以适当取代的 1H-吡唑和适当的第二反应剂作为原料，可制得下式的 4-氯吡唑衍生物(列于下表中)。



化合物	X_1,X_2,X_3,X_4,X_5	Y	产量(%)	熔点(℃)或分析
4	H,Br,F,Cl,H	Cl	84	169
5	H,Br,F,Br,H	Cl	88	169
6	H,甲基,F,Cl,H	Cl	69	174
7	F,Cl,F,Cl,F	Cl	79	143
8	H,Cl,Cl,Cl,H	Cl	61	208
9	F,Cl,F,Cl,H	Cl	30	158
10	甲基,Cl,F,Cl,H	Cl	81	53
11	Cl,Cl,H,NO_2,H	Cl	70	172
12	甲基,NO_2,H,F,H	Cl	55	126
13	H,Cl,H,甲基,H	Cl	85	175
40	F,Br,F,Cl,H	Cl	92	167
41	CF_3,Cl,H,H,H	Cl	68	78
42	Cl,F,H,甲氧基,H	Cl	75	156
43	H,F,H,甲氧基,H	Cl	45	127
44	F,甲基,F,Cl,H	Cl	20	119
45	Cl,OCF_3,H,Br,H	Cl	56	109
46	Cl,OCF_3,H,NO_2,H	Cl	44	132
47	Br,OCF_3,H,NO_2,H	Cl	86	150
48	H,F,H,Br,H	Cl	39	155
49	F,H,H,Cl,H	Cl	19	116
50	Cl,H,H,CF_3,H	Cl	71	110
51	F,Cl,H,Cl,F	Cl	75	152
52	NO_2,Cl,H,甲基,H	Cl	55	172
53	3-(2-萘基)	Cl	37	140

(c)4-氯吡唑类(参见专利申请 WO 93/22287 实施例 12)

a-乙酰化

将 0.25g(0.005mol)4-二甲基氨基吡啶和 4.25g(0.042mol)三乙胺加至 11.0g(0.046mol)4-氯-3-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑(如法国专利申请 No. 91/12647 中描述的方法制得)溶解在 100mlTHF 中的溶液中。在 0℃向该溶液中滴入 3.6g(0.046mol)乙酰氯在 50mlTHF 中的溶液。在室温连续搅拌 3 小时。将反应混合物倒入 300ml 水中并用乙酸乙酯萃取之。有机相干燥并在真空中浓缩后，残余物在 50ml 庚烷中研磨，滤出并干燥，得到 12.8g 1-乙酰-4-氯-3-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)吡唑(化合物 14)，熔点 131℃。

b-硝化

在 0 ℃分小批将 6.3g(0.063mol)硝酸钾加至 12.8g 1-乙酰-4-氯-3-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)吡唑溶解在 21ml 硫酸(96 %)和 140ml 二氯甲烷中的溶液中。在 0 ℃将反应介质搅拌 3 小时随后倒至 300cm^3 的冰上。过滤回收沉淀，依次用水和庚烷洗涤之，干燥后得到 8.05g4-氯-3-(2,2-二氟-5-硝基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)吡唑，熔点 180 ℃(产量: 63 %)(化合物 15)。

使用相同的步骤，以适当取代的 1H-吡唑和适当的第二反应剂作为原料，可制得上式 4-氯吡唑衍生物(列于下表中)。

化合物	X_1,X_2,X_3,X_4,X_5	Y	产量(%)	熔点(℃)或分析
16	F,Cl,H,NO_2,H	Cl	74	147
17	F,Br,H,NO_2,H	Cl	34	154
18	NO_2,Cl,H,Cl,H	Cl	55	173
54	F,NO_2,H,Cl,H	Cl	46	177
55	Cl,NO_2,H,CF_3,H	Cl	22	128
56	NO_2,甲氧基,H,F,H	Cl	50	158

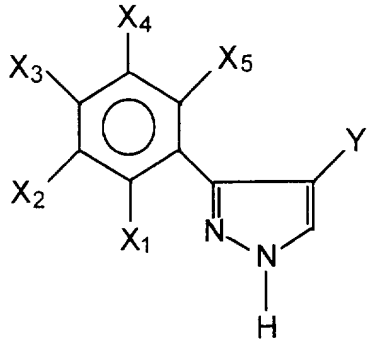
实施例 10： 3-(2-氨基苯基)-4-氯吡唑类

(见专利申请 WO 93/22287 的实施例 14)

3-(2-氨基-3,5-二氯)苯基-4-氯吡唑(化合物 19)

将 14.6g(0.05mol)实施例 12b 制得的 3-(2-硝基-3,5-二氯苯基)-4-氯吡唑溶解在 200ml 乙酸中的溶液加至 500ml 三颈圆底烧瓶中。将该溶液温热至 50 ℃，分批加入 8.4g(0.15mol)铁粉。随后将反应介质在 70 ℃搅拌 5 小时。冷却后，将反应介质倒入 800ml 水中，经烧结玻璃过滤之，用水洗涤并干燥，得到 3-(2-氨基-3,5-二氯苯基)-4-氯吡唑白色固体(产量: 90 %，熔点: 300 ℃分解)。

使用相同的步骤，以适当取代的 4-氯吡唑作为原料，可制得下式 4-氯吡唑衍生物(列于下表中)，其中引入的取代基标有星号。



化合物	X_1,X_2,X_3,X_4,X_5	Y	产量(%)	熔点(℃)或分析
20	NH_2,Cl,F,Cl,H	Cl	68	160
21	NH_2,Br,H,Br,H	Cl	47	169
22	Cl,Cl,H,NH_2,H	Cl	69	150
23	F,Cl,H,NH_2,H	Cl	90	145
24	F,Br,H,NH_2,H	Cl	75	155
57	NH_2,Cl,H,Cl,F	Cl	85	150
58	NO_2,Cl,H,NH_2,H	Cl	26	198

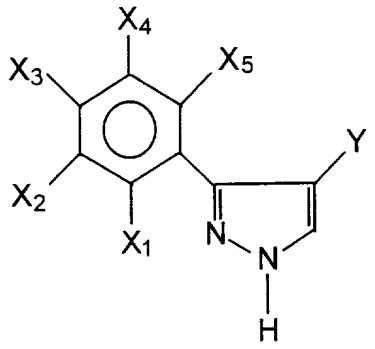
实施例 11： 4-氯吡唑类

(见专利申请 WO 93/22287 的实施例 15)

3-(2-甲硫基-3,5-二氯苯基)-4-氯吡唑(化合物 25)

本化合物可根据文献中描述的方法，通过 3-(2-氨基-3,5-二氯苯基)-4-氯吡唑的重氮化以及与二甲基二硫(dimethyl disulphide)反应制得：产量 30 %；浆状。

以适当取代的重氮盐为原料并与适当的反应试剂反应，可制得下式 3-苯基-4-氯或溴吡唑类(列于下表中)，其中引入的基团带有星号：



化合物	X_1,X_2,X_3,X_4,X_5	Y	产量(%)	熔点(℃)或分析
26	F*,Cl,H,Cl,H	Cl	75	180
27	F*,Cl,H,Br,H	Cl	74	175
28	F*,Br,H,Br,H	Cl	70	170
29	F*,Br,H,Cl,H	Cl	63	176
59	F,Br,,H,Cl*,H	Cl	64	176
60	F,甲基 H,Cl*,H	Cl	57	136

实施例 12： 3-(2-硝基苯基)-4-氯吡唑类

3-(2-硝基-3,5-二氯-4-氟苯基)-4-氯吡唑(化合物 30)

将 0.43ml(0.0104mol)发烟(100 %)硝酸滴入 2.50g(0.00943mol) 3-(3,5-二氯-4-氟苯基)-4-氯吡唑(根据专利申请 WO 93/22287 中描述的方法制得,化合物 266)在 25ml 100 % 硫酸中的溶液中同时将温度冷却在约 5 ℃(冰水浴)。在冷却状态下将反应介质搅拌 20 分钟随后在室温搅拌 1 小时，然后将其倒至 150g 冰上。形成的沉淀用 150ml 乙酸乙酯萃取。得到的溶液依次用 100ml 水、 100ml 碳酸氢钠饱和溶液和 100ml 水洗涤，硫酸镁干燥并在真空中蒸发。得到 2.78g3-(2-硝基-3,5-二氯-4-氟苯基)-4-氯吡唑白色固体，熔点 196.4 ℃(产量: 95 %)。

使用相同的步骤，以适当取代的 4-氯吡唑为原料，可制得上式 3-(2-硝基苯基)-4-氯吡唑衍生物(列于下表中):

化合物	X_1,X_2,X_3,X_4,X_5	Y	产量(%)	熔点(℃)或分析
31	NO_2,Br,H,Br,H	Cl	25	196
32	NO_2,Br,F,Br,H	Cl	73	221
33	NO_2,甲基,F,Cl,H	Cl	19	214
34	NO_2,Cl,F,甲基,H	Cl	20	205
61	NO_2,甲基,H,Br,H	Cl	13	184

实施例 13： 3-(5-氟苯基)-4-氯吡唑类

3-(2,3-二氯-5-氟苯基)-4-氯吡唑(化合物 35)

在 0 ℃将亚硝酸钠(0.0021mol)水溶液滴入含有 0.002mol 3-(5-氨基-2,3-二氯苯基)-4-氯吡唑和 5ml 50 % 四氟硼酸水溶液的溶液，制得 3-(5-氨基-2,3-二氯苯基)-4-氯吡唑的四氟硼酸重氮盐。将反应介质在 0 ℃搅拌 1 小时随后倒入 50ml 水和冰中。得到的沉淀在真空中快速干燥，然后在 145 ℃于干燥状态热分解。冷却后，将反应介质溶解在二氯甲烷中，并用硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯/庚烷(25： 75)作为洗脱混合液(产量: 19 %，熔点 122 ℃)。

使用相同的步骤，以适当取代的 4-氯吡唑为原料，可制得 3-(3-氯-2,5-二氟苯基)-4-氯吡唑(化合物 36，产量: 17 %，熔点 150 ℃)。

实施例 14： 3-(3-氯-5-羟基苯基)-4-氯吡唑(参考衍生物 A)

在 1000ml 三颈烧瓶中，将 49.5g(2mol) 4-氯-3-(3,5-二氯苯基)吡唑(如专利申请 WO 93/22287 中实施例 9 描述的方法制得)加至 500ml NMP(N-甲基吡咯烷酮)中。加入 43.2g(0.8mol)甲醇钠并将混合物在 140 ℃加热 50 小时。冷却后，将反应混合物倒入 500ml 水中，酸化并用乙酸乙酯萃取之。有机相干燥并真空浓缩后，用硅胶柱色谱(洗脱液: 庚烷/乙酸乙酯: 60:40)纯化之。得到 28g(0.12mol；产量 61 %； 熔点 222 ℃)4-氯-3-(3-氯-5-羟基苯基)吡唑。

实施例 15： 3-(3-氯-5-氟苯基)-4-氯吡唑(化合物 37)

在 0 ℃于 500ml 三颈烧瓶中，将 17.4g(0.075mol)4-氯-3-(3-氨基-5-氯苯基)吡唑(如专利申请WO 93/22287的实施例14描述的方法制得)加至150ml(1.20mol)氟硼酸(50 %的水溶液)中。滴加 5.7g(0.826mol)亚硝酸钠溶解在 10ml 水中的溶液同时将温度控制在 0-5 ℃。在室温连续搅拌 1 小时。经烧结玻璃滤出得到的固体并依次用水和戊烷洗涤之。干燥后，使该固体在 150 ℃分解生产棕色的油，在加热状态下使该油溶解在异丙醇中。经硅胶柱色谱(洗脱液：庚烷/乙酸乙酯 70:30)纯化后，得到 7.9g(0.0342mol；产量： 45.6%；熔点： 150 ℃)4-氯-3-(3-氯-5-氟苯基)吡唑。

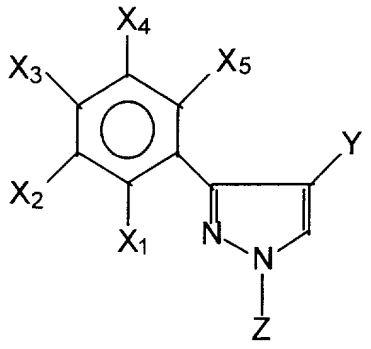
实施例 16： N-取代的吡唑类

(专利申请 WO 93/22287 的实施例 19D)

1-乙酰氧基甲基-4-氯-3-(3,5-二氯苯基)吡唑(化合物 38)

在室温将 0.15ml1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳烯-7 加至 2.55g(0.01mol)4-氯-3-(3,5-二氯苯基)-吡唑和 0.90g(0.030mol)仲甲醛在 70mlTHF 中的溶液中。在室温将反应混合物搅拌 4 小时。在 0 ℃滴加 1.20g(0.015mol)乙酰氯在 10mlTHF 中的溶液，并在室温连续搅拌 6 小时。将反应介质浓缩至干。残余物溶解在 15ml 庚烷中随后干燥。得到 3.05g1-乙酰氧基甲基-4-氯-3-(3,5-二氯苯基)吡唑，熔点 95 ℃。

使用相同的步骤，以取代的 1H-4-氯吡唑为原料可制得下式 I 的共衍生物(coderivatives).



化合物	X_1,X_2,X_3,X_4,X_5	Y	Z	产量(%)	熔点(℃)或分析
39	NO_2,Cl,F,Cl,H	Cl	CH_2OAc	97	100
40	F,Cl,H,Cl,H	Cl	CH_2OAc	95	90

实施例 17： 4-氯-3-(5-氯-3-氰基-2-氟苯基)吡唑(化合物 62)

将 3-(3-溴-5-氯-2-氟苯基)-4-氯吡唑(0.45g； 0.0014mol)和氰化铜(0.14g；0.0015mol)溶解在二甲基甲酰胺(DMF， 10ml)中，将混合物在 180 ℃加热 8 小时。冷却至室温后，将混合物倒入 14 % NH_4OH 溶液(50ml)中，随后用乙酸乙酯(2 × 50ml)萃取，硫酸镁干燥并在真空中蒸发。在一个干二氧化硅柱上纯化该油状残余物(用 30 % 乙酸乙酯在庚烷中的溶液洗脱)，得到 0.1g 黄色固体(产量：28 %； 熔点： 128 ℃)。

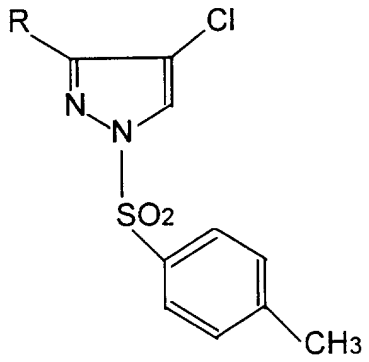
实施例 18： 4-氯-1-(4-甲基苯磺酰)吡唑(化合物 63)

在 10 ℃将吡唑(34g； 0.5mol)溶解在二氯甲烷(350ml)中，滴加磺酰氯(77.6g； 0.575mol)在二氯甲烷(150ml)中的溶液。加料完成后，将混合物加热回流 18 小时。随后在真空中除去二氯甲烷，残余物悬浮在吡啶(200ml)中，分批加入对甲苯磺酰氯(95.33g； 0.5mol)。然后将该混合物加热回流，冷却至室温。将该混合物在冰浴中冷却，边强力搅拌边加加水(800ml)。 1 小时后有固体形成，过滤收集之，用水洗涤并在乙醇中重结晶，得到 102g 白色粉末状 4-氯-1-(4-甲基苯磺酰)吡唑(产量： 80 %； 熔点 96-97 ℃)。

实施例 19： 4-氯-5-(3-氟苯基)-1-(4-甲基苯磺酰)吡唑(化合物 64)

在氩气氛中将 2.4g(0.0093mol)4-氯-1-(甲基苯磺酰)吡唑溶解在四氢呋喃(THF)(20ml)中并冷却至-78 ℃。在 10 分钟内滴加 2.5M 正丁基锂(3.92ml，0.0098mol)并在-78 ℃将该混合物连续搅拌 1.25 小时。在 10 分钟内滴加氯化锌在 THF 中的溶液(10ml； 0.01mol)。在-78 ℃将该混合物连续搅拌 0.5 小时，随后在室温搅拌 2 小时。接着加入四(三苯膦)钯($Pd(PPh_3)_4$)(0.35g； 0.0003mol)以及 3-氟碘苯(1.4g； 0.0062mol)在 15mlTHF 中的溶液。然后将该混合物回流 18 小时，冷却至室温，用 EDTA 溶液(50ml)稀释，接着用乙醚(3 × 50ml)萃取。有机萃取液用水洗涤，硫酸镁干燥，过滤并蒸发，得到黄色油状物(4.1g)。在干二氧化硅柱上纯化(10 % 乙酸乙酯在庚烷中的溶液洗脱)，得到 1.05g4-氯-5-(3-氟苯基)-1-(4-甲基苯磺酰)吡唑(产量： 48 %； 熔点： 110-111 ℃)。

使用上述步骤，以 4-氯-1-(甲基苯磺酰)吡唑和合适的反应试剂为原料，可制得下式及列于下表中的化合物：



化合物	R	产量(%)	熔点(℃)
65	苯并[b]噻吩-4-基	56	133
66	2-甲氧羰基苯并[b]噻吩-4-基	69	170
67	苯并[b]呋喃-4-基	67	102

根据下列步骤可制得合适的中间体:

(a)2-甲氧羰基(carbomethoxy)-4-碘苯并[b]噻吩:

在室温和氩气氛中，将 30.0g(0.012mol)2-氟-6-碘苯甲醛溶解在干燥的二甲亚砜(150ml)中。在 1 分钟内滴加 14.05g(0.0119mol)巯基乙酸甲酯以及 25.85g(0.255mol)三乙胺。混合物在 60 ℃加热 2 小时，冷却至室温，边搅拌边将其倒入水和冰的混合物(1000ml)中。过滤回收黄色沉淀，空气中干燥，并将其悬浮在 300ml 甲醇中，然后加热回流 10 分钟。将溶液冷却至 0 ℃，过滤回收沉淀并在真空中干燥之，得到 30.2g 奶油色固态 2-甲氧羰基-4-碘苯并[b]噻吩(产量: 79 %; 熔点: 123-124 ℃)。

(b)2-甲氧羰基-4-碘苯并[b]呋喃:

在氩气氛中将 4.36g(0.0109mol)氢化钠(在油中的 60 % 悬浮液)悬浮在 100ml 四氢呋喃中。使用冰水浴将该悬浮液冷却至 5-10 ℃。在 30 分钟内滴加 10.3g(0.115mol)巯基乙酸甲酯在 50mlTHF 中的溶液。在该温度将混合物搅拌 5 分钟。在 30 分钟内滴加 21g(0.084mol)2-氟-6-碘苯甲醛在 50mlTHF 中的溶液。介质的温度自然升高至 40 ℃。在室温连续搅拌 1 小时，用 2ml 甲醇和 50ml 水处理该介质，随后在减压下浓缩之。固态残余物用水洗涤，在冷却状态下以甲醇研磨并在减压下干燥，得到 11.3g 白色固体(产量: 45 %; 熔点: 141-143 ℃)。

(c)2-羧基-4-碘苯并[b]噻吩:

将 10M 氢氧化钠水溶液(5.8ml)加至 17.0g(0.053mol)2-甲氧羰基-4-碘苯并[b]噻吩在 150ml 乙醇中的混合物中，将得到的混合物加热回流 1 小时随后在减压下浓缩至干。残余物溶解在水(300ml)中并用乙酸乙酯(100ml)洗涤。用 36 % 的盐酸将水相酸化至 pH 为 1。过滤回收沉淀，依次用水和二异丙醚洗涤，随后在 70 ℃和减压下干燥，得到 15.0g 白色固体(产量: 93 %; 熔点: 260 ℃)。

(d)4-碘苯并[b]噻吩:

将4.3g涂覆钡的亚铬酸铜悬浮在70ml喹啉中并将得到的混合物加热至200℃。分批加入13.0g(0.043mol)2-羧基-4-碘苯并[b]噻吩。停止释放气体后(约15分钟),将介质的温度降至室温,并将其倒入36 % HCl(100ml)-冰的混合物中,并经硅藻土过滤。依次用水(200ml)和乙酸乙酯(100ml)洗涤硅藻土。再用乙酸乙酯(2 × 150ml)萃取滤液,用水(400ml)洗涤,硫酸镁干燥并在减压下浓缩,得到11.65g棕色油状物。在二氧化硅柱上纯化之(用纯庚烷洗脱)得到9.6g黄色固体(产量: 86 %; 熔点: 37-39 ℃)。

实施例20: 4-氯-3-(苯并[b]噻吩-4-基)吡唑(化合物68)

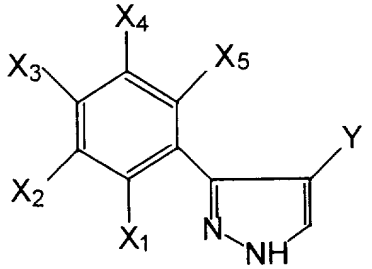
将5-(苯并[b]噻吩-4-基)-4-氯-1-(4-甲基苯磺酰)吡唑(3.3g; 0.00844mol)溶解在DMF(25ml)中,随后将该混合物在110 ℃加热18小时。冷却至室温后,边搅拌边将混合物倒入冰中,生成油状产物。该产物用乙酸乙酯(2 × 50ml)萃取,用水(3 × 100ml)洗涤并干燥。在干二氧化硅柱上纯化(20 % 乙酸乙酯在庚烷中的溶液洗脱),研磨后得到1.4g黄色固体(产量:70 %; 熔点: 123 ℃)。

使用上述方法,以合适的反应试剂为原料,可制得4-氯-3-(苯并[b]呋喃-4-基)吡唑(产量: 64 %; 熔点: 122 ℃)(化合物69)。

实施例21(金属化): 4-氯-3-(5-氯-2-氟-3-苯硫基苯基)吡唑(化合物70)

在氩气氛中将3-(3-溴-5-氯-2-氟苯基)吡唑(1.10g; 0.0035mol)溶解在四氢呋喃(THF, 20ml)中并冷却至-78 ℃。在10分钟内滴加1.6M正丁基锂(5.5ml; 0.088mol)并在-78 ℃将混合物连续搅拌0.5小时。滴加二苯基二硫(1.53g; 0.007mol)溶解在THF(10ml)中的溶液,得到的混合物在-78 ℃连续搅拌1小时,随后在室温放置至第二天。接着加入100ml水。用2 × 50ml乙酸乙酯萃取得到的混合物,硫酸镁干燥并在真空中蒸发,得到油状的残余物。在干二氧化硅柱上纯化(用30 % 乙酸乙酯在庚烷中的溶液洗脱),得到0.45g 4-氯-3-(5-氯-2-氟-3-苯硫基苯基)吡唑(38 %; ^{1}H & ^{13}C NMR)。

使用上述步骤,以4-氯-3-(3-溴-5-氯-2-氟苯基)吡唑和合适的反应试剂为原料,可制得下式和列于下表中的化合物,其中引入的取代基标有星号:



化合物	X_1,X_2,X_3,X_4,X_5	Y	产量(%)	熔点(℃)
71	F,CO_2H^*,H,Cl,H	Cl	37	184
72	F,CHO^*,H,Cl,H	Cl	26	NMR
73	F,CO_2Et^*,H,Cl,H	Cl	51	100

实施例 22： 4-氯-3-(3,5-二氯苯基)吡唑和氯化铜的金属配合物(化合物 74)

将氯化铜二水合物(1.70g； 0.01mol)溶解在无水乙醇(10ml)中，加入原甲酸三乙酯(1ml)。在室温将混合物连续搅拌 0.5 小时，加入 4-氯-3-(3,5-二氯苯基)吡唑(4.95g； 0.02mol)溶解在无水乙醇(10ml)中的溶液。在室温将得到的混合物连续搅拌 0.5 小时并放置至第二天。过滤收集沉淀，用乙醚洗涤之并在减压下干燥，得到 11.8g 浅绿色固体(产量: 定量; 熔点: 288 ℃(分解))。

使用上述步骤，以适当的吡唑和金属盐为原料，可以定量的产量制得式 I--L^-M^+--I 和列于下表中的化合物:

化合物	X_1,X_2,X_3,X_4,X_5	M^+	L-	颜色	熔点(℃)
75	H,Cl,H,Cl,H	Cu	Br	浅绿色	264(分解)
76	H,Cl,H,Cl,H	Cu	NO_3	蓝色	190(分解)
77	H,Cl,H,Cl,H	Zn	Cl	白色	195(分解)
78	H,Cl,H,Cl,H	Zn	AcO	白色	>300
79	H,Cl,H,Cl,H	Ni	Cl	奶油色	>300
80	NO_2,Cl,F,Cl,H	Cu	Cl	蓝色	255(分解)
81	F,Cl,H,Cl,H	Cu	Cl	绿色	287(分解)

还试验了其它式 I 化合物和从欧洲专利申请 0,538,156 中得知的化合物:

化合物 82： 4-氯-3-(2',2'-二氟-1',3'-苯并二氧杂环戊烯基)吡唑(欧洲专利申请 0,538,156 的化合物 25);

化合物 83： 4-氯-3-(2,3-二氯苯基)吡唑(欧洲专利申请 0,538,156 的化合物 12);

化合物 84： 4-氯-3-(2-硝基-3 氯苯基)吡唑(欧洲专利申请 0,538,156 的化合物 120)。

本发明还涉及遭受或容易遭受真菌疾病的庄稼植物的处理方法，其特征在于有效剂量的式 I 化合物或其盐、金属配合物或 N-氧化物是施加在这些植物的繁殖材料上的。有效剂量应理解为是指足以控制或杀灭存在于这些植物上的真菌的剂量。但是该剂量可根据欲控制的真菌、作物的类型和气候条件以及根据使用的化合物的不同在很大的范围内进行变化。

在实践中，化合物的施用剂量宜为每 100 公斤种子施用 0.1-500g 活性物质，最好为 1-400 克/100 公斤。

真菌疾病是指由使植物致病的真菌，特别是那些卵菌纲、子囊菌纲和担子菌纲真菌引起的疾病。

在可使用本发明化合物进行杀真菌处理的作物中，有稻、谷物，特别是小麦和大麦以及豆科植物。稻是较好的使用本发明化合物进行杀真菌处理的作物。

实施例 23： 种子消毒的体内(in vivo)试验

根据是天然感染的种子(大麦的 Drechslera graminea/Drechslera teres)还是人工感染的种子(禾旋孢霉(Cochliobolus sativus)/大刀镰孢(Fusarium culmorum)/雪腐病镰孢(Fusarium nivale)/颖枯壳针孢(Septoria nodorum))的不同，使用两种方法:

在 HEGE 杯中，用本发明活性物质，以含水悬浮浓缩物的形式，以 1.5 升/100 公斤的浓度处理 30g 种子。将 30g 种子播种在盆(7 × 7 × 8cm)中泥炭/火山灰基质上，每种处理的种子播种 3 盆。在相同条件下播种一盆感染而未经处理的对照组和一盆未感染的对照组(在人工感染的情况下)。

在人工感染的情况下，播种经处理的健康种子并施用狍子(spore)的悬浮液(每盆 10ml 含水悬浮液)。

该悬浮液的浓度随所研究的病原菌的不同而异:

病原菌	作物	孢子数
禾旋孢霉	大麦	200,000
大刀镰孢/雪腐病镰孢	小麦，大麦	400,000
颖枯壳针孢	小麦	250,000

将各盆置于受控环境箱中在 5 ℃和饱和相对湿度下放置一段时间，该时间取决于所进行的试验，即对 Drechslera graminea/Drechslera teres 和禾旋孢霉为 3 周，对大刀镰孢/雪腐病镰孢/颖枯壳针孢为 2 周。

随后将各盆移入 10 ℃(光照周期： 8 小时白天； 16 小时黑夜)、 80 % 相对湿度的受控环境箱内直至显示出症状。

与感染而未处理的对照组目测比较进行评分。

在这些条件下，在 100g/100kg 的剂量下可观察到良好的防病作用(至少 75 % 或全部):

~ 对 Drechslera graminea：使用下列衍生物： 3 、 4 、 5 、 7 、 10 、 18 、 26 、 30 、 68 、 69；

~ 对 Drechslera teres：使用下列衍生物：3、26、30、82、83、84；

~ 对禾旋孢霉：使用下列衍生物：3、26、30；

~ 对大刀镰孢：使用下列衍生物：3、26、30、82、83、84；

~ 对雪腐病镰孢：使用下列衍生物：1、3、4、7、8、9、12、20、26、27、28、30、37、82、83、84；

~ 对颖枯壳针孢：使用下列衍生物：3、26、30、82、83、84。

本发明还涉及遭受或容易遭受真菌疾病的庄稼植物的处理方法，其特征在于有效剂量的上述式 I 的新化合物是施加在这些植物的地上部分的。有效剂量应理解为是指足以控制或杀灭存在于这些植物上真菌的剂量。但是该剂量可根据欲控制的真菌、作物的类型和气候条件以及根据使用的化合物的不同在很大的范围内进行变化。

在实践中，化合物的施用剂量宜为 0.002-5kg/ha，最好为 0.005-1kg/ha。

真菌疾病是指由使植物致病的真菌，特别是那些卵菌纲、子囊菌纲和担子菌纲真菌引起的疾病。

在可使用本发明化合物进行杀真菌处理的作物中，有稻、谷物，特别是小麦和大麦以及豆科植物。稻是较好的使用本发明化合物进行杀真菌处理的作物。

实施例 24：在割下的西红柿叶片上对灰色葡萄孢(Botrytis cinerea)的体内试验(对苯并咪唑类敏感菌株和耐药菌株)：

经精细研磨制得具有下列成分的试验活性物质的含水悬浮液：

~ 活性物质：60mg

~ 用水稀释至 10 % 的 Tween 80 表面活性剂(聚氧乙烯化的脱水山梨醇衍生物的油酸酯)：0.3ml

~ 混合物加水至 60ml。

随后用水稀释该含水悬浮液直至得到要求的活性物质浓度。

通过喷洒各种浓度试验化合物的上述含水悬浮液对栽培在暖房(Marmande 种)中的 30 天龄西红柿进行处理。

24 小时后，割下叶片置于一个培替氏培养皿(直径 14cm)中，该培养皿的底部预先衬有一片圆的湿滤纸(每个培养皿放 10 片小叶片)。

随后使用注射器滴加(每片叶子 3 滴)对苯并咪唑敏感的或耐药的灰色葡萄孢孢子(经 15 天培养随后以 150,000 单位/cm^3 的比例悬浮)悬液以涂敷培养物。

感染 6 天后对照未处理的对照组进行观察。

在这些条件下，在 1 g/l 下列化合物的剂量下，在对苯并咪唑敏感的葡萄孢属上观察到良好的(至少 75 %)或完全的保护作用：1、2、3、4、5、6、7、9、10、12、13、19、20、21、26、27、28、30、31、32、33、

34、35、36、37、39、40、62、68、70、74、75、76、77、78、79、80、81。

实施例 25：对引起稻的 piriculariosis 的 Pyricularia oryzae 的体内试验

经精细研磨制得具有下列成分的试验活性物质的含水悬浮液：

- 活性物质：60mg
- 以水稀释至 10 % 的 Tween 80 表面活性剂(聚氧乙烯化的脱水山梨醇衍生物的油酸酯)：0.3ml
- 混合物中加水至 60ml。

随后用水稀释该含水悬浮液直至得到要求的活性物质浓度。

通过喷洒上述含水悬浮液对播种在盆内 50:50 肥沃泥炭和火山灰中的 10cm 高的阶段的稻进行处理。

24 小时后，将 Pyricularia oryzae 孢子(经 15 天培养，随后以 100,000 单位/cm^3 的比例悬浮)的含水悬浮液施加至叶片上。

将该稻作物在恒温箱(25 ℃，100 % 相对湿度)中放置 24 小时，随后在相同条件下在观察箱中放置 5 天。

感染 6 天后进行评分。

在这些条件下，在 1 g/l 的下列化合物的剂量下，可观察到良好的(至少 75 %)或完全的保护作用：1、5、6、8、9、10、12、13、17、19、20、21、23、24、26、27、28、30、31、32、33、34、35、36、37、39、40、68、70、80、81。

实施例 26：对葡萄生单轴霉(Plasmopara viticola)的体内试验：

经精细研磨制得具有下列成分的试验活性物质的含水悬浮液：

- 活性物质：60mg
- 以水稀释至 10 % 的 Tween 80 表面活性剂(聚氧乙烯化的脱水山梨醇衍生物的油酸酯)：0.3ml
- 混合物加水至 60ml。

随后用水稀释该含水悬浮液直至得到要求的活性物质浓度。

将葡萄(vine, Vitis vinifera)的插条(Chardonnay 种)栽培在盆中。当这些植物达到 2 月龄(8-10 叶阶段，10-15cm 高)时，对其喷洒上述含水悬浮液进行处理。

用不含活性物质的水溶液对作为对照的植物进行处理。

干燥 24 小时后，对各种植物喷洒葡萄生单轴霉(Plasmopara viticola) 孢子(经 7 天培养，随后以 100,000 单位/cm^3 的比例进行悬浮)的含水悬浮液进行感染。

随后将感染的植物在约 18 ℃ 与饱和湿度的气氛中保温 2 天，接着在约 20-

22 ℃、 90-100 % 的相对湿度中保温 5 天。

感染 7 天后对照对照植物进行评分。

在这些条件下，在 1 g/l 下列化合物的剂量下，可观察到良好的(至少 75 %)或完全的保护作用: 1、2、3、4、5、6、8、9、11、13、16、20、21、23、24、26、27、30、31、33、35、36、37、39、40、62、68、70、72、73、74、77、78、79、80、81。

实施例 27: 对隐匿柄锈菌(Puccinia recondita)(或称小麦锈病菌)的体内试验

经精细研磨制得具有下列成分的试验活性物质的含水悬浮液:

~ 活性物质: 60mg

~ 以水稀释至 10 % 的 Tween 80 表面活性剂(聚氧乙烯化的脱水山梨醇衍生物的油酸酯): 0.3ml

~ 混合物加水至 60ml，生成含有 1g/l 的悬浮液/溶液。

随后任选地用水稀释该含水悬浮液以得到要求的活性物质浓度。

用上述含水悬浮液对播种在盆内 50:50 泥炭/火山灰土基质中 10cm 高阶段的小麦进行喷雾处理。

用不含活性物质的水溶液对作为对照的植物进行处理。

干燥 24 小时后，将孢子的含水悬浮液(100,000 孢子/cm^3)喷雾至小麦上，该悬浮液来自已感染的植物。随后将小麦在约 20 ℃、 100 % 相对湿度的保温箱中放置 24 小时，接着在约 60 % 相对湿度中放置 7-14 天。

在感染的第八天至第十四天之间对照未处理的对照植物进行观察。

在这些条件下，在 1 g/l 下列化合物的剂量下，可观察到良好的(至少 75 %)或完全的保护作用: 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、13、20、21、26、27、28、30、31、32、33、35、37、40。

本发明的主题还包括用作杀真菌剂的组合物，其含有(作为活性物质)一种或多种上述式 I 化合物，该活性物质中混有农业上可接受的固态或液态载体以及同样是农业上可接受的表面活性剂。特别可使用标准的惰性载体和标准的表面活性剂。

这些组合物还可含有任何其它类型的成分，如保护胶体、粘合剂、增稠剂，触变剂，渗透剂，稳定剂，螯合剂等。通常，本发明使用的组合物可与常规制剂技术所采用的所有固态或液态添加剂相混合。

总而言之，本发明组合物常含有约 0.05-95%(重量)本发明化合物(下面称之为活性物质)，一种或多种固态或液态载体以及任选的一种或多种表面活性剂。

在本说明书中，术语“载体”指天然或合成的、有机或无机的物质，化合物与它混合是为了简化对植物、对种子或土壤的使用。在此这种载体通常是惰性的，并且必须是农业上特别是对欲处理的植物是可接受的。载体可以是固体

(粘土、天然或合成的硅酸盐、二氧化硅、树脂、蜡、固体肥料等)或液体(水、醇特别是丁醇等)。

表面活性剂可以是离子或非离子型乳化剂、分散剂或湿润剂，或者这些表面活性剂的混合物。可以例举的有例如聚丙烯酸盐、木素磺酸盐、羟基苯磺酸或萘磺酸盐、环氧乙烷和脂肪醇、脂肪酸或脂肪胺的缩聚物、取代酚(特别是烷基酚或芳基酚)、磺基琥珀酸酯盐、牛磺酸衍生物(特别是烷基牛磺酸酯)、醇或酚的聚氧乙烯化的磷酸酯、脂肪酸酯和多元醇以及含有硫酸酯、磺酸酯和磷酸酯官能团的上述化合物的衍生物。当化合物和/或惰性载体不溶于水并且当使用的赋形剂是水时，通常至少添加一种表面活性剂。

本发明农用组合物可含有很宽范围(0.05-95%(重量))的本发明活性物质。表面活性剂的含量最好为 5-40%(重量)。

本发明的这些组合物本身可为各种固态或液态制剂。

就组合物的固体形态而言，可例举可粉尘化的粉末(可含有高达 100 % 的化合物)和颗粒，特别是那些由颗粒化载体通过挤压、压缩、浸渍或粉末造粒形成的固体组合物(后面这些情况下颗粒中化合物的含量为 0.5-80%)，以及片剂包括泡腾片。

式 I 化合物也可以可粉尘化的粉末状使用；也可使用含有 50g 活性物质和 950g滑石粉的组合物;还可使用含有20g活性物质、10g粉碎的二氧化硅和970g滑石粉的组合物；将这些成分混合并研碎，通过撒粉施用这种混合物。

就组合物的液体形态或施用时要制成液体组合物的形态而言，可例举溶液，特别是水溶性浓缩物、可乳化的浓缩物、乳剂、悬浮浓缩物、气溶胶、可湿性粉剂(或用于喷洒的粉剂)、糊剂和凝胶。

可乳化或可溶性浓缩物常含有 10-80 % 的活性物质，准备施用的乳剂或溶液含有(按其份数计)0.001-20 % 的活性物质。

如有必要，除溶剂外，可乳化的浓缩物可含有 2-20%上述合适的添加剂，如稳定剂、表面活性剂、渗透剂、防腐蚀剂、着色剂或粘合剂。

特别适合于施用至作物上的任何浓度的乳剂可通过用水稀释这些浓缩物得到。

作为实施例，有下列几种可乳化浓缩物的组合物:

实施例 EC1：

~ 活性物质	400g/l
~ 十二烷基苯磺酸碱金属盐	24g/l
~ 含 10 个环氧乙烷分子的氧乙烯化的壬基酚	16g/l
~ 环己酮	200g/l

~ 芳香族溶剂　　加至 1 l

根据另一种可乳化浓缩物制剂，可使用下列配方:

实施例 EC2：

~ 活性物质	250g
~ 环氧化植物油	25g
~ 烷芳基磺酸盐和聚乙二醇醚和脂肪醇的混合物	100g
~ 二甲基甲酰胺	50g
~ 二甲苯	575g

制备也可喷洒施用的悬浮浓缩物，以获得不会沉淀的稳定的流体产品，它们常含有 10-75 % 活性物质、0.5-15 % 表面活性剂、0.1-10 % 触变剂、0-10 % 的合适的添加剂，如消泡剂、防腐蚀剂、稳定剂、渗透剂和粘合剂以及作为载体的活性物质仅微溶或不溶的水或有机液体，一些固态有机物质或无机盐可溶解在载体中以帮助防止沉淀或防止水冻结。

作为实施例，有下列悬浮浓缩物的组合物:

实施例 SC 1：

~ 活性物质	500g
~ 聚乙氧基化的磷酸三苯乙烯基苯酚酯	50g
~ 聚乙氧基化的烷基酚	50g
~ 聚羧酸钠	20g
~ 乙二醇	50g
~ 有机聚硅氧烷油(消泡剂)	1g
~ 多糖	1.5g
~ 水	316.5g

常制备可湿性粉末(或用于喷洒的粉末)使之含有 20-95%活性物质，除了固态载体外，它们常含有 0-30 % 的湿润剂、3-20 % 的分散剂，如有必要还可加入 0.1-10 % 的一种或多种稳定剂和/或其它添加剂如渗透剂、粘合剂或防结块剂、着色剂等。

为制备用于喷洒的粉末或可湿性粉末，在合适的掺合机中将活性物质与添加剂彻底地混合，并使用研磨机或合适的粉碎机研磨混合物。从而得到用于喷洒的粉末，可湿润和可悬浮是其优点；它们可以任何要求的浓度悬浮在水中，可很方便地使用这种悬浮液，特别是施用至植物的叶片上。

可制备糊剂代替可湿性粉末。制备和使用这种糊剂的条件和步骤相似于用于可湿性粉末或用于喷洒的粉末的条件或步骤。

作为实施例，有下列各种可湿性粉末(或用于喷洒的粉末)的组合物:

实施例 WP 1：

- 活性物质 50 %
- 乙氧基化的脂肪醇(湿润剂) 2.5 %
- 乙氧基化的苯基乙基苯酚(分散剂) 5 %
- 白垩(惰性载体) 42.5 %

实施例 WP 2：

- 活性物质 10 %
- 合成的以 8-10 个环氧乙烷单元乙氧基化的支链型 C_{13} 氧代醇(湿润剂) 0.75 %
- 中性木素磺酸钙(分散剂) 12 %
- 碳酸钙(惰性填充剂) 加至 100 %

实施例 WP 3：

本可湿性粉末含有与上面实施例相同的成分，其比例如下:

- 活性物质 75 %
- 湿润剂 1.50 %
- 分散剂 8 %
- 碳酸钙(惰性填充剂) 加至 100 %

实施例 WP 4：

- 活性物质 90 %
- 乙氧基化的脂肪醇(湿润剂) 4 %
- 乙氧基化的苯基乙基苯酚(分散剂) 6 %

实施例 WP 5：

- 活性物质 50 %
- 阴离子型和非离子型表面活性剂的混合物(湿润剂) 2.5 %
- 木素磺酸钠(分散剂) 5 %
- 高岭土(惰性载体) 42.5 %

含水分散液和乳剂(如通过用水稀释本发明的可湿性粉末或可乳化的浓缩

物制得的组合物）包括在本发明的总范围之内。乳剂可以是油包水或水包油型的，并且它们可象“蛋黄酱”那样具有厚的稠度 。

本发明的化合物可制成水分散性颗粒形式，这种制剂也包括在本发明的范围内。

这些可分散性颗粒的表观密度常为约 0.3-0.6，粒径常约为 150-2000，最好为 300-1500 微米。

在这些颗粒的活性物质含量常为约 1-90 %，最好为 25-90 %。

颗粒的其它成分主要包括固态填充剂以及任选的赋予颗粒以水中分散性的表面活性剂。这些颗粒可主要分成两种类型 ，取决于所选用的填充剂的水溶性或非水溶性。当填充剂具水溶性时，它可以是无机的，或最好是有机的。使用尿素已获得良好的结果。在非水溶性填充剂的情况下，这种填充剂最好是无机的，例如高岭土或膨润土。此时最好含有表面活性剂(占颗粒重量的 2-20 %)，这种表面活性剂的一半以上主要由例如至少一种阴离子型分散剂(如聚萘磺酸碱金属或碱土金属盐或木素磺酸碱金属或碱土金属盐)所组成，其余的由非离子型或阴离子型湿润剂(如烷基萘磺酸碱金属或碱土金属盐)所组成。

另外，尽管不是必不可少的，但还可加入其它助剂，如消泡剂。

通过混合必需的成分，随后按照几种本质上已知的技术造粒(滚珠造粒器、流化床、喷雾器、挤压等)可制得本发明的颗粒。制备步骤常以粉碎、随后以上述范围内选择的粒径过筛而告终。还可以使用如上制得的颗粒，随后用含有活性物质的组合物浸渍之。

最好使用下面实施例中描述的步骤，通过挤压制得颗粒

实施例 DG 1： 可分散的颗粒

在一个混合器中混合小球状的 90 %(重量)活性物质和 10 % 的尿素。随后在齿辊式破碎机中研磨该混合物。用约 8 %(重量)的水湿润得到的粉末。在多孔辊挤压机上挤压该湿润的粉末。干燥得到的颗粒，随后粉碎并过筛以分别保留 150-2000 微米粒径的颗粒。

实施例 DG 2： 可分散的颗粒

在混合器中混合下列成分:

~ 活性物质	75 %
~ 湿润剂(烷基萘磺酸钠)	2 %
~ 分散剂(聚萘磺酸钠)	8 %
~ 水溶性惰性填充剂(高岭土)	15 %

在水存在下在流化床中将混合物造粒，随后干燥、粉碎并过筛以获得 0.15~0.80mm 粒径的颗粒。

这些颗粒可单独使用、或用于水溶液或水分散剂以获得要求的剂量。它们还可与其它成分(特别是杀真菌剂、活性物质)一起制成复合物，活性成分可以是可湿性粉末、颗粒或含水悬浮液。

就适合于储存和运输的组合物而言，其最好含有 0.5-95%(重量)活性物质。