



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101351442 B

(45) 授权公告日 2011. 12. 14

(21) 申请号 200680049479. 1

A01N 37/38 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 10. 20

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

312428/2005 2005. 10. 27 JP

EP 1295868 A1, 2003. 03. 26, 说明书第 1-54 页.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2008. 06. 26

WO 00/71500 A1, 2000. 11. 30, 说明书第 1-70 页.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/JP2006/321440 2006. 10. 20

审查员 李亨

(87) PCT 申请的公布数据

W02007/049728 EN 2007. 05. 03

(73) 专利权人 住友化学株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 小森岳

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 林毅斌 段家荣

(51) Int. Cl.

C07C 235/54 (2006. 01)

C07C 235/46 (2006. 01)

C07C 323/42 (2006. 01)

A01N 37/36 (2006. 01)

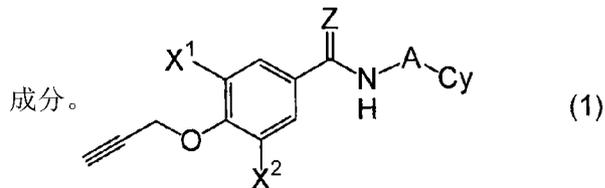
权利要求书 1 页 说明书 78 页

(54) 发明名称

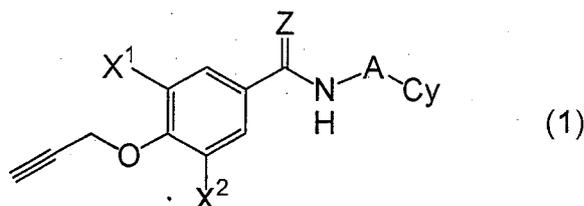
酰胺化合物及其用途

(57) 摘要

由于式 (1) 表示的酰胺化合物有效控制植物疾病, 因此将其用作控制植物疾病组合物的有效



1. 一种式 (1) 表示的酰胺化合物



其中 X^1 表示氟原子或甲氧基,

X^2 表示氢原子、氟原子或甲氧基,

Z 表示氧原子或硫原子,

A 表示单键或 CH_2 基团、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 基团,

Cy 表示任选被至少一个选自以下的基团取代的 C3-C6 环烷基: C1-C4 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、卤原子、羟基、氰基、羧基或 (C1-C3 烷氧基) 羰基。

2. 权利要求 1 的酰胺化合物, 其中在式 (1) 中 Z 为氧原子。

3. 权利要求 1 或 2 的酰胺化合物, 其中在式 (1) 中 X^1 为氟原子和 X^2 为氢原子; 或 X^1 为氟原子和 X^2 为氟原子; X^1 为甲氧基和 X^2 为氢原子; 或 X^1 为甲氧基和 X^2 为甲氧基。

4. 权利要求 1 或 2 的酰胺化合物, 其中在式 (1) 中 X^1 为甲氧基和 X^2 为甲氧基。

5. 权利要求 1 或 2 的酰胺化合物, 其中在式 (1) 中 X^1 为甲氧基和 X^2 为氢原子。

6. 权利要求 1 的酰胺化合物, 其中在式 (1) 中 A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的 C3-C6 环烷基。

7. 权利要求 1 的酰胺化合物, 其中在式 (1) 中 A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的环己基。

8. 权利要求 1 或 2 的酰胺化合物, 其中在式 (1) 中 A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被甲基取代的环己基。

9. 权利要求 3 的酰胺化合物, 其中在式 (1) 中 A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被甲基取代的环己基。

10. 权利要求 4 的酰胺化合物, 其中在式 (1) 中 A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被甲基取代的环己基。

11. 权利要求 5 的酰胺化合物, 其中在式 (1) 中 A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被甲基取代的环己基。

12. 权利要求 1 的酰胺化合物, 其中在式 (1) 中 X^1 为氟原子和 X^2 为氟原子。

13. 一种用于控制植物疾病的组合物, 所述组合物包括作为有效成分的权利要求 1 的酰胺化合物和惰性载体。

14. 一种用于控制由藻菌引起的植物疾病的方法, 所述方法包括用有效量的权利要求 1 的酰胺化合物处理植物或植物生长的土壤的步骤。

15. 权利要求 1 的酰胺化合物在控制由藻菌引起的植物疾病中的用途。

酰胺化合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及酰胺化合物及其用途。

技术背景

[0002] 迄今为止已进行了植物疾病控制组合物的研发,而且已发现许多对控制植物疾病有效的化合物。但是,这些化合物的活性不总是足够。因此,还需要研发具有植物疾病控制活性的新化合物。

[0003] 发明公开

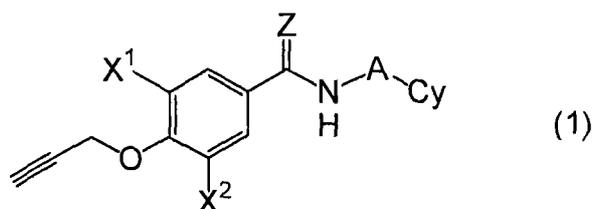
[0004] 本发明意欲提供具有优良植物控制活性的化合物。

[0005] 为寻找具有优良植物控制活性的化合物,本发明者进行了深入研究,结果发现了具有优良植物控制活性的式 (1) 表示的酰胺化合物。由此,完成了本发明。

[0006] 也就是说,本发明提供了:

[0007] 一种式 (1) 表示的酰胺化合物

[0008]



[0009] 其中 X^1 表示氟原子或甲氧基,

[0010] X^2 表示氢原子、氟原子或甲氧基,

[0011] Z 表示氧原子或硫原子,

[0012] A 表示单键或 CH_2 基团、 $CH(CH_3)$ 基团、 $C(CH_3)_2$ 基团或 $CH(CH_2CH_3)$ 基团,

[0013] Cy 表示任选被至少一个选自以下的基团取代的 C3-C6 环烷基: C1-C4 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、卤原子如氯原子、羟基、氰基、羧基或 (C1-C3 烷氧基) 羰基;

[0014] 以上 [1] 的酰胺化合物,其中在式 (1) 中 Z 为氧原子;

[0015] 以上 [1] 或 [2] 的酰胺化合物,其中在式 (1) 中 X^1 为氟原子和 X^2 为氢原子;或 X^1 为氟原子和 X^2 为氟原子;或 X^1 为甲氧基和 X^2 为氢原子;或 X^1 为甲氧基和 X^2 为甲氧基;

[0016] 以上 [1] 或 [2] 的酰胺化合物,其中在式 (1) 中 X^1 为甲氧基和 X^2 为甲氧基;

[0017] 以上 [1] 或 [2] 的酰胺化合物,其中在式 (1) 中 X^1 为甲氧基和 X^2 为氢原子;

[0018] 以上 [1] 至 [5] 中任一项的酰胺化合物,其中在式 (1) 中 A 为单键、 CH_2 基团或 $CH(CH_3)$ 基团和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的 C3-C6 环烷基;

[0019] 以上 [1] 至 [5] 中任一项的酰胺化合物,其中在式 (1) 中 A 为单键、 CH_2 基团或 $CH(CH_3)$ 基团和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的环己基;

[0020] 以上 [1] 至 [5] 中任一项的酰胺化合物,其中在式 (1) 中 A 为单键、 CH_2 基团或 $CH(CH_3)$ 基团和 Cy 为任选被甲基取代的环己基;

[0021] 以上 [1] 的酰胺化合物,其中在式 (1) 中 X^1 为氟原子和 X^2 为氟原子;

[0022] 一种用于控制植物疾病的组合物,所述组合物包括作为有效成分的以上 [1] 至 [8] 中任一项的酰胺化合物和惰性载体;

[0023] 一种用于控制植物疾病的方法,所述方法包括用有效量的以上 [1] 至 [8] 中任一项的酰胺化合物处理植物或植物所生长的土壤的步骤;和

[0024] 以上 [1] 至 [8] 中任一项的酰胺化合物在控制植物疾病中的用途。

[0025] 在任选被选自以下基团取代的 C3-C6 环烷基(由 Cy 表示)中:C1-C4 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、氯原子、羟基、氰基、羧基或(C1-C3 烷氧基)羰基,作为取代基的 C1-C4 烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基;作为取代基的 C2-C4 烯基的实例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基和 3-丁烯基;作为取代基的 C2-C4 炔基的实例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和 3-丁炔基;和作为取代基的(C1-C3 烷氧基)羰基的实例包括甲氧基羰基和乙氧基羰基。

[0026] Cy 表示的任选取代的 C3-C6 环烷基的 C3-C6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0027] Cy-A 表示的基团的具体实例包括环丙基、2,2,3,3-四甲基环丙基、环丁基、环戊基、2-甲基环戊基、2-羟基环戊基、2-乙基环己基、环己基、1-甲基环己基、2-甲基环己基、3-甲基环己基、4-甲基环己基、2,3-二甲基环己基、2,6-二甲基环己基、2,2-二甲基环己基、2-羟基环己基、环丙基甲基、(1-甲基环丙基)甲基、(2-甲基环丙基)甲基、(1-羟基环丙基)甲基、(2-羟基环丙基)甲基、(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲基、环丁基甲基、(1-甲基环丁基)甲基、(2-甲基环丁基)甲基、(3-甲基环丁基)甲基、(1-羟基环丁基)甲基、(2-羟基环丁基)甲基、(3-羟基环丁基)甲基、环戊基甲基、(1-甲基环戊基)甲基、(2-甲基环戊基)甲基、(3-甲基环戊基)甲基、(1-羟基环戊基)甲基、(2-羟基环戊基)甲基、(3-羟基环戊基)甲基、环己基甲基、(1-甲基环己基)甲基、(2-甲基环己基)甲基、(3-甲基环己基)甲基、(4-甲基环己基)甲基、(2,3-二甲基环己基)甲基、(1-羟基环己基)甲基、(2-羟基环己基)甲基、(3-羟基环己基)甲基、(4-羟基环己基)甲基、2-氯环己基、1-(环丙基)乙基、1-(环丁基)乙基、1-(环戊基)乙基、1-(环己基)乙基、1-(1-甲基环己基)乙基、1-(1-羟基环己基)乙基、1-甲基-1-(环丙基)乙基、1-甲基-1-(环丙基)乙基、1-甲基-1-(环丁基)乙基、1-甲基-1-(环戊基)乙基、1-甲基-1-(环己基)乙基和 1-(环己基)丙基。

[0028] 本发明化合物的一个方面提及以下化合物:

[0029] 式(1)表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子;

[0030] 式(1)表示的酰胺化合物,其中 X¹ 为氟原子和 X² 为氢原子;

[0031] 式(1)表示的酰胺化合物,其中 X¹ 为氟原子和 X² 为氟原子;

[0032] 式(1)表示的酰胺化合物,其中 X¹ 为甲氧基和 X² 为甲氧基;

[0033] 式(1)表示的酰胺化合物,其中 X¹ 为甲氧基和 X² 为氢原子;

[0034] 式(1)表示的酰胺化合物,其中 X¹ 为甲氧基和 X² 为氟原子;

[0035] 式(1)表示的酰胺化合物,其中 Cy 为任选被至少一个选自以下的基团取代的 C5-C6 环烷基:C1-C4 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、氯原子、羟基、氰基、羧基或(C1-C3 烷氧基)羰基;

[0036] 式(1)表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子和 Cy 为任选被至少一个选自以下的基

团取代的 C5-C6 环烷基 ;C1-C4 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、氯原子、羟基、氰基、羧基或 (C1-C3 烷氧基) 羰基 ;

[0037] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 X^1 为氟原子, X^2 为氢原子和 Cy 为任选被至少一个选自以下的基团取代的 C5-C6 环烷基 :C1-C4 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、氯原子、羟基、氰基、羧基或 (C1-C3 烷氧基) 羰基 ;

[0038] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 X^1 为氟原子, X^2 为氟原子和 Cy 为任选被至少一个选自以下的基团取代的 C5-C6 环烷基 :C1-C4 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、氯原子、羟基、氰基、羧基或 (C1-C3 烷氧基) 羰基 ;

[0039] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 X^1 为甲氧基, X^2 为甲氧基和 Cy 为任选被至少一个选自以下的基团取代的 C5-C6 环烷基 :C1-C4 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、氯原子、羟基、氰基、羧基或 (C1-C3 烷氧基) 羰基 ;

[0040] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 X^1 为甲氧基, X^2 为氢原子和 Cy 为任选被至少一个选自以下的基团取代的 C5-C6 环烷基 :C1-C4 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、氯原子、羟基、氰基、羧基或 (C1-C3 烷氧基) 羰基 ;

[0041] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的 C3-C6 环烷基 ;

[0042] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的 C5-C6 环烷基 ;

[0043] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的环己基 ;

[0044] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的环戊基 ;

[0045] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被甲基取代的环己基 ;

[0046] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被甲基取代的环戊基 ;

[0047] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子,A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的 C3-C6 环烷基 ;

[0048] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子,A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的 C5-C6 环烷基 ;

[0049] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子,A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的环己基 ;

[0050] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子,A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的环戊基 ;

[0051] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子,A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被甲基取代的环己基 ;

[0052] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子,A 为单键、 CH_2 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团和 Cy 为任选被甲基取代的环戊基 ;

[0053] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子,A 为单键和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基

取代的 C3-C6 环烷基；

[0054] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为单键和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的 C5-C6 环烷基；

[0055] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为单键和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的环己基；

[0056] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为单键和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的环戊基；

[0057] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为单键和 Cy 为任选被甲基取代的环己基；

[0058] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为单键和 Cy 为任选被甲基取代的环戊基；

[0059] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为 CH₂ 基团或 CH(CH₃) 基团和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的 C3-C6 环烷基；

[0060] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为 CH₂ 基团或 CH(CH₃) 基团和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的 C5-C6 环烷基；

[0061] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为 CH₂ 基团或 CH(CH₃) 基团和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的环己基；

[0062] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为 CH₂ 基团或 CH(CH₃) 基团和 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的环戊基；

[0063] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为 CH₂ 基团或 CH(CH₃) 基团和 Cy 为任选被甲基取代的环己基；

[0064] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为 CH₂ 基团或 CH(CH₃) 基团和 Cy 为任选被甲基取代的环戊基；

[0065] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为单键和 Cy 为环己基。

[0066] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为单键和 Cy 为 2- 甲基环己基；

[0067] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为单键和 Cy 为 3- 甲基环己基；

[0068] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为单键和 Cy 为 4- 甲基环己基；

[0069] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为 CH₂ 基团和 Cy 为环己基；

[0070] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为 CH₂ 基团和 Cy 为 1- 甲基环己基；

[0071] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为 CH₂ 基团和 Cy 为 2- 甲基环己基；

[0072] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为 CH₂ 基团和 Cy 为 3- 甲基环己基；

[0073] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为 CH₂ 基团和 Cy 为 4- 甲基环己基；

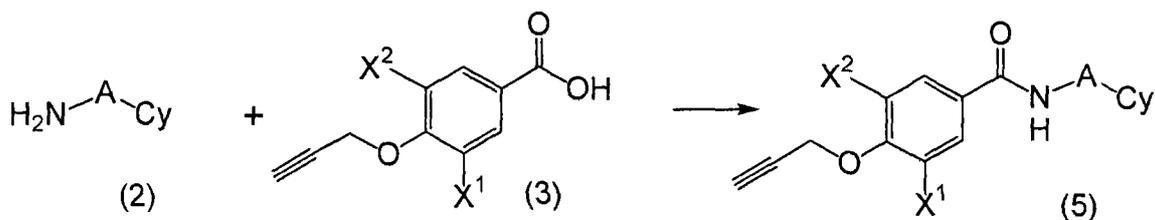
[0074] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为 CH(CH₃) 基团和 Cy 为环己基；

[0075] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为 CH(CH₃) 基团和 Cy 为 1- 甲基环己基；

[0076] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为 CH(CH₃) 基团和 Cy 为 2- 甲基环己基；

[0077] 式 (1) 表示的酰胺化合物, 其中 Z 为氧原子, A 为 CH(CH₃) 基团和 Cy 为 3- 甲基环己基；

- [0078] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子, A 为 CH(CH₃) 基团和 Cy 为 4- 甲基环己基;
- [0079] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子, A 为单键和 Cy 为环戊基;
- [0080] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子, A 为单键和 Cy 为 2- 甲基环戊基;
- [0081] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子, A 为单键和 Cy 为 3- 甲基环戊基;
- [0082] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子, A 为单键和 Cy 为 4- 甲基环戊基;
- [0083] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子, A 为 CH₂ 基团和 Cy 为环戊基;
- [0084] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子, A 为 CH₂ 基团和 Cy 为 1- 甲基环戊基;
- [0085] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子, A 为 CH₂ 基团和 Cy 为 2- 甲基环戊基;
- [0086] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子, A 为 CH₂ 基团和 Cy 为 3- 甲基环戊基;
- [0087] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子, A 为 CH₂ 基团和 Cy 为 4- 甲基环戊基;
- [0088] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子, A 为 CH(CH₃) 基团和 Cy 为环戊基;
- [0089] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子, A 为 CH(CH₃) 基团和 Cy 为 1- 甲基环戊基;
- [0090] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子, A 为 CH(CH₃) 基团和 Cy 为 2- 甲基环戊基;
- [0091] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子, A 为 CH(CH₃) 基团和 Cy 为 3- 甲基环戊基;
- [0092] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Z 为氧原子, A 为 CH(CH₃) 基团和 Cy 为 4- 甲基环戊基;
- [0093] 式 (1) 表示的酰胺化合物, Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的 C3-C6 环烷基或羟基;
- [0094] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Cy 为任选被 C1-C4 烷基取代的 C5-C6 环烷基或羟基;
- [0095] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Cy 为任选被甲基取代的 C3-C6 环烷基或羟基;
- [0096] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 Cy 为任选被甲基取代的 C5-C6 环烷基或羟基;
- [0097] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 X¹ 为氟原子, X² 为氢原子, Z 为氧原子和 Cy 为任选被甲基取代的 C5-C6 环烷基或羟基;
- [0098] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 X¹ 为氟原子, X² 为氟原子, Z 为氧原子和 Cy 为任选被甲基取代的 C5-C6 环烷基或羟基;
- [0099] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 X¹ 为甲氧基, X² 为甲氧基, Z 为氧原子和 Cy 为任选被甲基取代的 C5-C6 环烷基或羟基;和
- [0100] 式 (1) 表示的酰胺化合物,其中 X¹ 为甲氧基, X² 为氢原子, Z 为氧原子和 Cy 为任选被甲基取代的 C5-C6 环烷基或羟基。
- [0101] 下文将举例说明本发明化合物的制备方法。
- [0102] 本发明化合物可通过例如制备方法 1 至制备方法 7 制备。
- [0103] 制备方法 1
- [0104] 在本发明化合物中,其中 Z 为氧原子的式 (5) 表示的化合物可通过使用脱水缩合剂,由式 (2) 表示的化合物与式 (3) 表示的化合物反应制备。
- [0105]



[0106] 其中 X^1 表示氟原子或甲氧基,

[0107] X^2 表示氢原子、氟原子或甲氧基,

[0108] A 表示单键、 CH_2 基团、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 基团、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 基团或 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 基团,

[0109] Cy 表示任选被至少一个选自以下的基团取代的 C3-C6 环烷基: C1-C4 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、卤原子、羟基、氰基、羧基或 (C1-C3 烷氧基) 羰基。

[0110] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0111] 用于该反应的溶剂的实例包括醚类如四氢呋喃(下文有时候称为 THF)、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚(下文有时候称为 MTBE)等;脂肪烃类如己烷、庚烷、辛烷等;芳族烃类如甲苯、二甲苯等;卤代烃类如氯苯等;酯类如乙酸丁酯、乙酸乙酯等;腈类如乙腈等;酰胺如 N, N-二甲基甲酰胺(下文有时候称为 DMF)等;亚砜类如二甲亚砜(下文有时候称为 DMSO)等;及其混合物。

[0112] 用于该反应的脱水缩合剂包括碳二亚胺类如 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺·盐酸盐(下文称为WSC)、1,3-二环己基碳二亚胺等。

[0113] 通常,基于 1mol 式(2)表示的化合物计算,式(3)表示的化合物的使用比例为 1-3mol,脱水缩合剂的使用比例为 1-5mol。

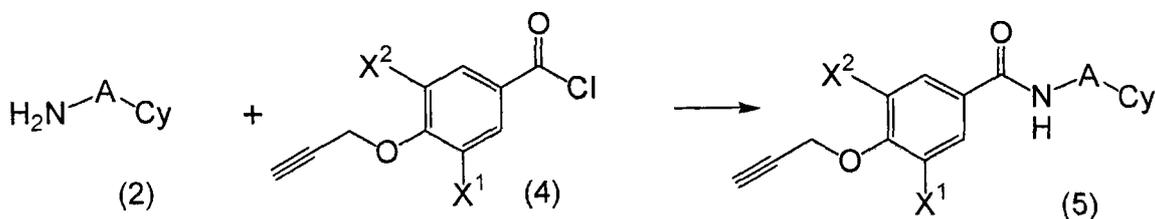
[0114] 反应温度范围通常为 0-140°C,反应时间通常为 1-24 小时。

[0115] 在反应完成后,式(5)表示的化合物可通过后处理分离,例如将反应混合物过滤,随后滤液用有机溶剂萃取,将有机层干燥并浓缩。分离的式(5)表示的化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0116] 制备方法 2

[0117] 在本发明化合物中,其中 Z 为氧原子的式(5)表示的化合物可在碱存在下,通过式(2)表示的化合物与式(4)表示的化合物反应制备。

[0118]



[0119] 其中 A、Cy、 X^1 和 X^2 如上定义。

[0120] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0121] 用于该反应的溶剂的实例包括醚类如 THF、乙二醇二甲醚、MTBE 等;脂肪烃类如己烷、庚烷、辛烷等;芳族烃类如甲苯、二甲苯等;卤代烃类如氯苯等;酯类如乙酸丁酯、乙酸乙酯等;腈类如乙腈等;酰胺如 DMF 等;亚砜类如 DMSO 等;及其混合物。

[0122] 用于该反应的碱包括碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾等;叔胺如三乙胺、二异丙基乙基胺等;含氮芳族化合物如吡啶、4-二甲基氨基吡啶等。

[0123] 通常,基于 1mol 式 (2) 表示的化合物计算,式 (4) 表示的化合物的使用比例为 1-3mol,碱的比例使用为 1-10mol。

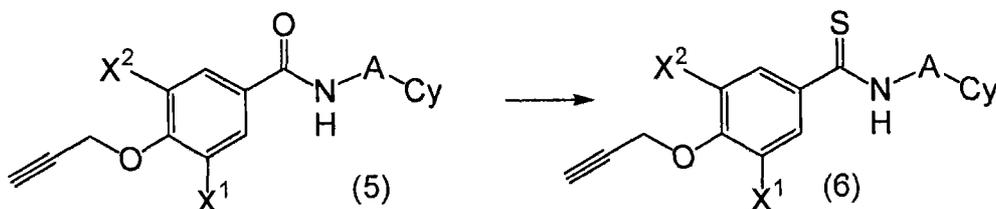
[0124] 反应温度范围通常为 -20 至 100°C,反应时间通常为 0.1 至 24 小时。

[0125] 在反应完成后,式 (5) 表示的化合物可通过后处理分离,例如反应混合物用有机溶剂萃取,将有机层干燥并浓缩。分离的式 (5) 表示的化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0126] 制备方法 3

[0127] 在本发明化合物中,其中 Z 为硫原子的式 (6) 表示的化合物可通过其中 Z 为氧原子的式 (5) 表示的化合物与 2,4-二(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂环丁烷(diphosphetane)-2,4-二硫化物(下文称为 Lawesson's 试剂)反应制备。

[0128]



[0129] 其中 A、Cy、X¹ 合 X² 如上定义。

[0130] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0131] 用于该反应的溶剂的实例包括醚类如 THF、乙二醇二甲醚、MTBE 等;脂肪烃类如己烷、庚烷、辛烷等;芳族烃类如甲苯、二甲苯等;卤代烃类如氯苯等;有机腈类如乙腈、丁腈等;亚砷类如二甲亚砷等;及其混合物。

[0132] 通常,基于 1mol 式 (5) 表示的化合物计算,所述 Lawesson's 试剂使用比例为 1-2mol。

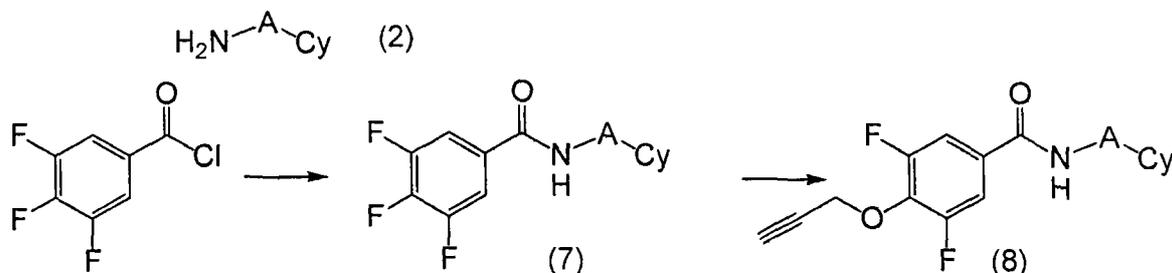
[0133] 反应温度范围通常为 25-150°C,反应时间通常为 0.1-24 小时。

[0134] 在反应完成后,式 (6) 表示的化合物可通过后处理分离,例如反应混合物用有机溶剂萃取,将有机层干燥并浓缩。分离的式 (6) 表示的化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0135] 制备方法 4

[0136] 在本发明化合物中,其中 X¹ 和 X² 为氟原子的式 (8) 表示的化合物可按照以下流程制备。

[0137]



[0138] 其中 A 和 Cy 如上定义。

[0139] 式 (7) 表示的化合物可通过在碱存在下,由 3,4,5-三氟苯甲酰氯与式 (2) 表示的化合物反应制备。

[0140] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0141] 用于该反应的溶剂的实例包括醚类如 THF、乙二醇二甲醚、MTBE 等；脂肪烃类如己烷、庚烷、辛烷等；芳族烃类如甲苯、二甲苯等；卤代烃类如氯苯等；酯类如乙酸丁酯、乙酸乙酯等；腈类如乙腈等；酰胺如 DMF 等；亚砜类如二甲亚砜等；及其混合物。

[0142] 用于该反应的碱包括碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾等；叔胺如三乙胺、二异丙基乙基胺等；含氮芳族化合物如吡啶、4-二甲基氨基吡啶等。

[0143] 通常，基于 1mol 式 (2) 表示的化合物计算，3,4,5-三氟苯甲酰氯的使用比例为 1-3mol，碱的使用比例为 1-10mol。

[0144] 反应温度范围通常为 -20 至 100°C 和反应时间通常为 0.1 至 24 小时。

[0145] 在反应完成后，式 (7) 表示的化合物可通过后处理分离，例如反应混合物用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。分离的式 (7) 表示的化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0146] 式 (8) 表示的化合物可通过在碱存在下由式 (7) 表示的化合物与炔丙基醇反应制备。

[0147] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0148] 用于该反应的溶剂的实例包括醚类如 THF、乙二醇二甲醚、MTBE 等；脂肪烃类如己烷、庚烷、辛烷等；酮类如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮等；芳族烃类如甲苯、二甲苯等；卤代烃类如氯苯等；酯类如乙酸丁酯、乙酸乙酯等；腈类如乙腈等；酰胺如 DMF 等；亚砜类如二甲亚砜等；及其混合物。

[0149] 用于该反应的碱包括碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾等；碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钠等；碱金属氢化物如氢化钠等；碱金属氢氧化物如氢氧化钠等。

[0150] 通常，基于 1mol 式 (7) 表示的化合物计算，炔丙基醇的使用比例为 1-3mol，碱的使用比例为 1-2mol。

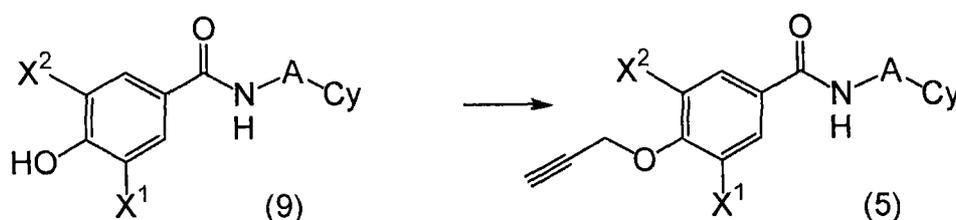
[0151] 反应温度范围通常为 -20 至 100°C，反应时间通常为 0.1 至 24 小时。

[0152] 在反应完成后，式 (8) 表示的化合物可通过后处理分离，例如反应混合物用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。分离的式 (8) 表示的化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0153] 制备方法 5

[0154] 在本发明化合物中，其中 Z 为氧原子的式 (5) 表示的化合物可通过在碱存在下，由式 (9) 表示的化合物与炔丙基溴反应来制备。

[0155]



[0156] 其中 A、Cy、X¹ 和 X² 如上定义。

[0157] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0158] 用于该反应的溶剂的实例包括醚类如 THF、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚等；芳族

烃类如甲苯、二甲苯等；卤代烃类如氯苯等；腈类如乙腈等；酰胺如DMF等；亚砷类如二甲亚砷等；水；及其混合物。

[0159] 用于该反应的碱包括碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等；碱金属氢氧化物如氢氧化钠等；碱金属氢化物如氢化钠等；等。

[0160] 通常，基于1mol式(9)表示的化合物计算，炔丙基溴的使用比例为1-3mol，碱的使用比例为1-3mol。

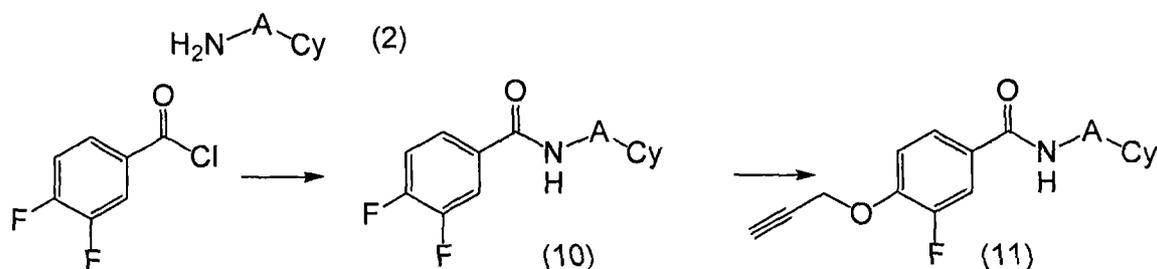
[0161] 反应温度范围通常为-20至100℃，反应时间通常为0.1至24小时。

[0162] 在反应完成后，式(5)表示的化合物可通过后处理分离，例如反应混合物用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。分离的式(5)表示的化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0163] 制备方法6

[0164] 在本发明化合物中，其中 X^1 为氟原子和 X^2 为氢原子的式(11)表示的化合物可按照以下流程制备。

[0165]



[0166] 其中A和Cy如上定义。

[0167] 式(10)表示的化合物可通过在碱存在下由3,4-二氟苯甲酰氯与式(2)表示的化合物反应制备。

[0168] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0169] 用于该反应的溶剂的实例包括醚类如THF、乙二醇二甲醚、MTBE等；脂肪烃类如己烷、庚烷、辛烷等；芳族烃类如甲苯、二甲苯等；卤代烃类如氯苯等；酯类如乙酸丁酯、乙酸乙酯等；腈类如乙腈等；酰胺如DMF等；亚砷类如二甲亚砷等；及其混合物。

[0170] 用于该反应的碱包括碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾等；叔胺如三乙胺、二异丙基乙基胺等；含氮芳族化合物如吡啶、4-二甲基氨基吡啶等。

[0171] 通常，基于1mol式(2)表示的化合物计算，3,4-二氟苯甲酰氯的使用比例为1-3mol，碱的使用比例为1-10mol。

[0172] 反应温度范围通常为-20至100℃，反应时间通常为0.1至24小时。

[0173] 在反应完成后，式(10)表示的化合物可通过后处理分离，例如反应混合物用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。分离的式(10)表示的化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0174] 式(11)表示的化合物可通过在碱存在下，由式(10)表示的化合物与炔丙基醇反应制备。

[0175] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0176] 用于该反应的溶剂的实例包括醚类如THF、乙二醇二甲醚、MTBE等；脂肪烃类如己

烷、庚烷、辛烷等；酮类如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮等；芳族烃类如甲苯、二甲苯等；卤代烃类如氯苯等；酯类如乙酸丁酯、乙酸乙酯等；腈类如乙腈等；酰胺如 DMF 等；亚砜类如二甲亚砜等；及其混合物。

[0177] 用于该反应的碱包括碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾等；碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钠等；碱金属氢化物如氢化钠等；碱金属氢氧化物如氢氧化钠等。

[0178] 通常，基于 1mol 式 (10) 表示的化合物计算，炔丙基醇的使用比例为 1-3mol，碱的使用比例为 1-2mol。

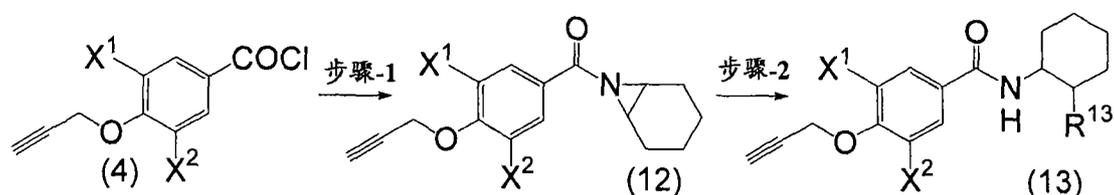
[0179] 反应温度范围通常为 -20 至 100°C，反应时间通常为 0.1 至 24 小时。

[0180] 在反应完成后，式 (11) 表示的化合物可通过后处理分离，例如反应混合物用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。分离的式 (11) 表示的化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0181] 制备方法 7

[0182] 在本发明化合物中，式 (13) 表示的化合物可按照以下流程所示方法制备。

[0183]



[0184] 其中 X^1 和 X^2 如上定义， R^{13} 表示卤原子或氰基。

[0185] 步骤 -1

[0186] 式 (12) 表示的化合物可按照制备方法 2 中所述方法，由式 (4) 表示的化合物与 7-氮杂二环 [4.1.0] 庚烷制备。

[0187] 步骤 -2

[0188] 式 (13) 表示的化合物可通过式 (12) 表示的化合物和 $(R^{13})^-$ 表示的亲核源反应制备。

[0189] 反应通常在溶剂存在下进行。

[0190] 反应中使用的溶剂的实例包括醚类如 THF、乙二醇二甲醚、MTBE 等；芳族烃类如甲苯、二甲苯等；卤代烃类如氯苯、氯仿等；酯类如乙酸丁酯、乙酸乙酯等；腈类如乙腈等；酰胺如 DMF 等；及其混合物。

[0191] 反应中使用的 $(R^{13})^-$ 表示的亲核源的实例包括氟化钾、氟化四丁基铵、氯化钠、二氯化锌 (II)、溴化钠、二溴化锌 (II)、碘化钾、二碘化锌 (II)、氰化钾、氰化三甲基甲硅烷等，所述源可根据 R^{13} 种类适宜地选择。

[0192] 基于 1mol 式 (12) 表示的化合物计算， $(R^{13})^-$ 表示的亲核源通常使用比例为 1-10mol。

[0193] 反应温度范围通常为 -20 至 150°C，反应时间通常为 0.1 至 24 小时。

[0194] 在反应完成后，式 (13) 表示的化合物可通过后处理分离，例如将反应混合物倾入水中，将其用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩等。分离的式 (13) 表示的化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

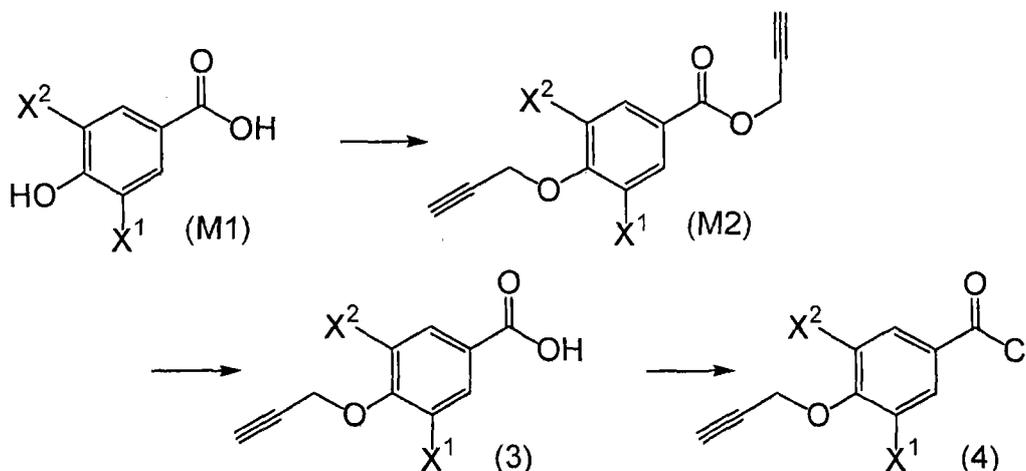
[0195] 用于制备本发明化合物的中间体可通过例如以下中间体制备方法 1 至中间体制

备方法 7 制备。

[0196] 中间体制备方法 1

[0197] 式 (3) 表示的化合物和式 (4) 表示的化合物可按照以下流程制备。

[0198]



[0199] 其中 X¹ 和 X² 如上定义。

[0200] 式 (M2) 表示的化合物可通过在碱存在下,由式 (M1) 表示的化合物与炔丙基溴反应制备。

[0201] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0202] 用于该反应的溶剂的实例包括酰胺如 DMF 等;亚砜类如 DMSO 等。

[0203] 用于该反应的碱包括碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等;碱金属氢氧化物如氢氧化钠等。

[0204] 通常,基于 1mol 式 (M1) 表示的化合物计算,炔丙基溴的使用比例为 2-5mol,碱的使用比例为 2-5mol。

[0205] 反应温度范围通常为 0-140℃,反应时间通常为 0.5 至 24 小时。

[0206] 在反应完成后,式 (M2) 表示的化合物可通过后处理分离,例如反应混合物用有机溶剂萃取,将有机层干燥并浓缩。分离的式 (M2) 表示的化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0207] 式 (3) 表示的化合物可通过在碱存在下水解式 (M2) 表示的化合物制备。

[0208] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0209] 用于该反应的碱包括碱金属氢氧化物如氢氧化钠、氢氧化钾等;等。

[0210] 用于该反应的溶剂的实例包括醚类如四氢呋喃、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚等;醇类如甲醇、乙醇等;及其混合物。

[0211] 基于 1mol 式 (M2) 表示的化合物计算,水的使用比例为 1mol 至过量,碱的使用比例通常为 1-10mol。

[0212] 反应温度范围通常为 0-120℃,反应时间通常为 0.5-24 小时。

[0213] 在反应完成后,式 (3) 表示的化合物可通过后处理分离,例如将反应混合物酸化,随后用有机溶剂萃取,将有机层干燥并浓缩。分离的式 (3) 表示的化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0214] 式 (4) 表示的化合物可通过式 (3) 表示的化合物与亚硫酸氯反应制备。

[0215] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0216] 用于该反应的溶剂的实例包括脂肪烃类如己烷、庚烷、辛烷等；芳族烃类如甲苯、二甲苯等；卤代烃类如氯苯等；酰胺如 DMF 等；及其混合物。

[0217] 基于 1mol 式 (3) 表示的化合物计算，亚硫酰氯的使用比例通常为 1-2mol。

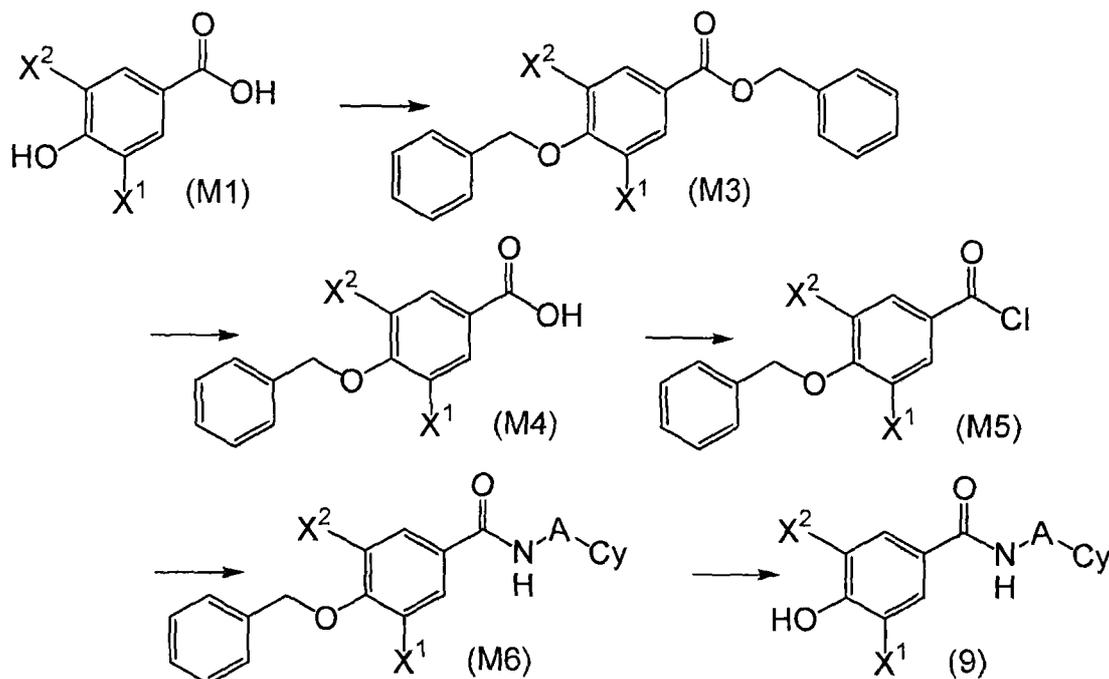
[0218] 反应温度范围通常为 20-120°C，反应时间通常为 0.1 至 24 小时。

[0219] 在反应完成后，式 (4) 表示的化合物可通过直接将反应混合物浓缩分离。

[0220] 中间体制备方法 2

[0221] 式 (9) 表示的化合物可按照以下流程制备。

[0222]



[0223] 其中 A、Cy、X¹ 和 X² 如上定义。

[0224] 式 (M3) 表示的化合物可通过在碱存在下，由式 (M1) 表示的化合物与苄基溴反应制备。

[0225] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0226] 用于该反应的溶剂的实例包括酰胺如 DMF 等；亚砜类如 DMSO 等。

[0227] 反应使用的碱的实例包括碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等；碱金属氢氧化物如氢氧化钠等。

[0228] 通常，基于 1mol 式 (M1) 表示的化合物计算，苄基溴的使用比例为 2-5mol，碱的使用比例为 2-5mol。

[0229] 反应温度范围通常为 0-140°C，反应时间通常为 0.5 至 24 小时。

[0230] 在反应完成后，式 (M3) 表示的化合物可通过后处理分离，例如反应混合物用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。分离的式 (M3) 表示的化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0231] 式 (M4) 表示的化合物可通过在碱存在下水解式 (M3) 表示的化合物制备。

[0232] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0233] 反应使用的碱的实例包括碱金属氢氧化物如氢氧化钠、氢氧化钾等；等。

[0234] 用于该反应的溶剂的实例包括醚类如四氢呋喃、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚等；醇类如甲醇、乙醇等；及其混合物。

[0235] 基于 1mol 式 (M3) 表示的化合物计算, 水的使用比例为 1mol 至过量, 碱的使用比例通常为 1-10mol。

[0236] 反应温度范围通常为 0-120°C, 反应时间通常为 0.5 至 24 小时。

[0237] 在反应完成后, 式 (M4) 表示的化合物可通过后处理分离, 例如将反应混合物酸化, 随后用有机溶剂萃取, 将有机层干燥并浓缩。分离的式 (M4) 表示的化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0238] 式 (M5) 表示的化合物可通过式 (M4) 表示的化合物与亚硫酸氯反应制备。

[0239] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0240] 用于该反应的溶剂的实例包括脂肪烃类如己烷、庚烷、辛烷等；芳族烃类如甲苯、二甲苯等；卤代烃类如氯苯等；酰胺如 DMF 等；及其混合物。

[0241] 基于 1mol 式 (M4) 表示的化合物计算, 亚硫酸氯的使用比例通常为 1-2mol。

[0242] 反应温度范围通常为 20-120°C, 反应时间通常为 0.1 至 24 小时。

[0243] 在反应完成后, 式 (M5) 表示的化合物可通过直接将反应混合物浓缩分离。

[0244] 按照制备方法 2 所述方法, 式 (M6) 表示的化合物可通过在碱存在下, 由式 (M5) 表示的化合物与式 (2) 表示的化合物反应制备。

[0245] 式 (9) 表示的化合物可通过在钨碳存在下, 由式 (M6) 表示的化合物与氢反应制备。

[0246] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0247] 用于该反应的溶剂的实例包括脂肪烃类如己烷、庚烷、辛烷等；芳族烃类如甲苯、二甲苯等；醇类如甲醇、乙醇等；酯类如乙酸乙酯等；醚类如 THF、MTBE 等；水；及其混合物。

[0248] 通常, 基于 1mol 式 (M6) 表示的化合物计算, 钨碳的使用比例为 0.01-0.1mol, 氢的使用比例为 1-2mol。

[0249] 反应温度范围通常为 0-50°C, 反应时间通常为 0.1 至 24 小时。

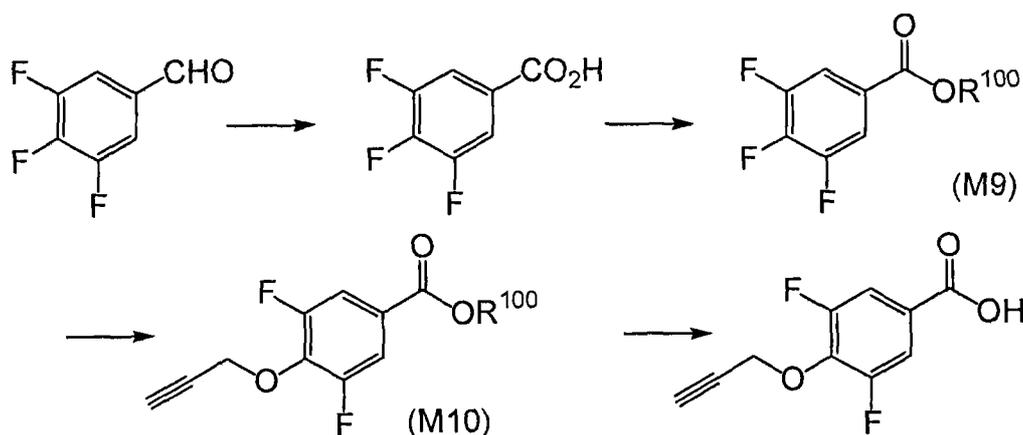
[0250] 在反应完成后, 式 (9) 表示的化合物可通过后处理分离, 例如将反应混合物过滤, 用有机溶剂萃取, 将有机层干燥并浓缩。分离的式 (9) 表示的化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0251] 在式 (3) 表示的化合物中, 其中 X^1 和 X^2 为氟原子的化合物 (即 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酸) 可通过中间体制备方法 3 或中间体制备方法 4 所述方法由 3,4,5-三氟苯甲醛制备。

[0252] 中间体制备方法 3

[0253] 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酸可按照以下流程制备。

[0254]



[0255] 其中 R^{100} 表示 C1-C4 烷基、2-丙炔基或苄基。

[0256] 3,4,5-三氟苯甲酸可通过 3,4,5-三氟苯甲醛与氧化剂反应制备。

[0257] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0258] 用于该反应的溶剂的实例包括酮类如丙酮、异丁基酮等；腈类如乙腈等；酰胺如 DMF 等；卤代烃类如氯仿等；水；及其混合物。

[0259] 反应使用的氧化剂的实例包括高锰酸钾、3-氯过苯甲酸和单过硫酸氢钾。

[0260] 基于 1mol 3,4,5-三氟苯甲醛计算，氧化剂的使用比例通常为 1-5mol。

[0261] 反应温度范围通常为 0-100°C，反应时间通常为 0.5 至 24 小时。

[0262] 在反应完成后，3,4,5-三氟苯甲酸可通过后处理分离，例如反应混合物用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。分离的 3,4,5-三氟苯甲酸还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0263] 式 (M9) 表示的化合物可通过在碱存在下由 3,4,5-三氟苯甲酸与 $R^{100}-L^1$ [其中 L^1 表示氯原子、溴原子、碘原子或甲磺酰基氧基] 反应制备。

[0264] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0265] 用于该反应的溶剂的实例包括腈类如乙腈等；酰胺如 DMF 等；亚砜类如 DMSO 等；水；及其混合物。

[0266] 反应使用的碱的实例包括碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等；碱金属氢氧化物如氢氧化钠等。

[0267] 通常，基于 1mol 3,4,5-三氟苯甲酸计算， $R^{100}-L^1$ 表示的化合物的使用比例为 1-5mol，碱的使用比例为 1-5mol。

[0268] 反应温度范围通常为 0-140°C，反应时间通常为 0.5 至 24 小时。

[0269] 在反应完成后，式 (M9) 表示的化合物可通过后处理分离，例如反应混合物用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。分离的式 (M9) 表示的化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0270] 式 (M10) 表示的化合物可通过在碱存在下由式 (M9) 表示的化合物与炔丙基醇反应制备。

[0271] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0272] 用于该反应的溶剂的实例包括腈类如乙腈等；酰胺如 DMF 等；亚砜类如 DMSO 等。

[0273] 用于该反应的碱包括碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等；碱金属氢氧化物如氢氧化钠等；碱金属氢化物如氢化钠等。

[0274] 通常,基于 1mol 式 (M9) 表示的化合物计算,炔丙基醇的使用比例为 1-5mol,碱的使用比例为 1-5mol。

[0275] 反应温度范围通常为 0-140℃,反应时间通常为 0.5 至 24 小时。

[0276] 在反应完成后,式 (M10) 表示的化合物可通过后处理分离,例如反应混合物用有机溶剂萃取,将有机层干燥并浓缩。分离的式 (M10) 表示的化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0277] 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸可通过在碱存在下水解式 (M10) 表示的化合物制备。

[0278] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0279] 反应使用的碱的实例包括碱金属氢氧化物如氢氧化钠、氢氧化钾等。

[0280] 用于该反应的溶剂的实例包括醚类如四氢呋喃、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚等;醇类如甲醇、乙醇等;及其混合物。

[0281] 通常,基于 1mol 式 (M10) 表示的化合物计算,水的使用比例为 1mol 至过量,碱的使用比例为 1-10mol。

[0282] 反应温度范围通常为 0-120℃,反应时间通常为 0.5 至 24 小时。

[0283] 在反应完成后,3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸可通过后处理分离,例如将反应混合物酸化,随后用有机溶剂萃取,将有机层干燥并浓缩。分离的 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0284] 中间体制备方法 4

[0285] 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸可按照以下流程制备。

[0286]



[0287] 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲醛可通过在碱存在下由 3,4,5-三氟苯甲醛与炔丙基醇反应制备。

[0288] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0289] 用于该反应的溶剂的实例包括烃如甲苯等;腈类如乙腈等;酰胺如 DMF 等;亚砜类如 DMSO 等;酮类如丙酮、甲基异丁基酮等;水;及其混合物。

[0290] 反应使用的碱包括碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等;碱金属氢氧化物如氢氧化钠等;碱金属氢化物如氢化钠等。

[0291] 通常,基于 1mol 3,4,5-三氟苯甲醛计算,炔丙基醇的使用比例为 1-5mol,碱的使用比例为 1-5mol。

[0292] 反应温度范围通常为 0-100℃,反应时间通常为 0.5 至 24 小时。

[0293] 在反应完成后,3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲醛可通过后处理分离,例如反应混合物用有机溶剂萃取,将有机层干燥并浓缩。分离的 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲醛还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0294] 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸可通过3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲醛与氧化剂反应制备。

[0295] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0296] 用于该反应的溶剂的实例包括酮类如丙酮、异丁基酮等；腈类如乙腈等；酰胺如DMF等；卤代烃类如氯仿等；水及其混合物。

[0297] 反应使用的氧化剂的实例包括高锰酸钾、3-氯过苯甲酸和单过硫酸氢钾。

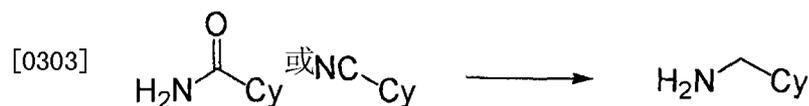
[0298] 基于1mol 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲醛计算，氧化剂的使用比例通常为1-5mol。

[0299] 反应温度范围通常为0-100℃，反应时间通常为0.5至24小时。

[0300] 在反应完成后，3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸可通过后处理分离，例如反应混合物用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。分离的3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0301] 中间体制备方法6

[0302] 在式(2)表示的化合物中，其中A为CH₂基团的化合物可通过式Cy-CONH₂表示的化合物（其中Cy如上定义）或式Cy-CN表示的化合物（其中Cy如上定义）与还原剂（例如氢化铝锂）反应制备。



[0304] 其中Cy如上定义。

[0305] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0306] 用于该反应的溶剂的实例包括醚类如THF、乙二醇二甲醚、MTBE等。

[0307] 通常，基于1mol起始化合物计算，还原剂的使用比例为1-3mol。

[0308] 反应温度范围通常为-20至100℃，反应时间通常为0.1至24小时。

[0309] 在反应完成后，目标化合物可通过后处理分离，例如反应混合物用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。分离的目标化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0310] 中间体制备方法7

[0311] 在式(2)表示的化合物中，其中A为CH(CH₃)基团的化合物可通过在过渡金属催化剂（例如钨碳）存在下，由式Cy-COCH₃表示的化合物（其中Cy如上定义）与甲酸铵反应制备。

[0312]



[0313] 其中Cy如上定义。

[0314] 该反应通常在溶剂存在下进行。

[0315] 反应使用的溶剂的实例包括醚类如THF、乙二醇二甲醚、MTBE等；醇类如甲醇、乙醇等；酯类如乙酸乙酯等；水等。

[0316] 通常，基于1mol起始化合物计算，甲酸铵的使用比例为1-10mol，催化剂的使用比例为0.001-0.1mol。

[0317] 反应温度范围通常为 0-100°C, 反应时间通常为 0.1 至 24 小时。

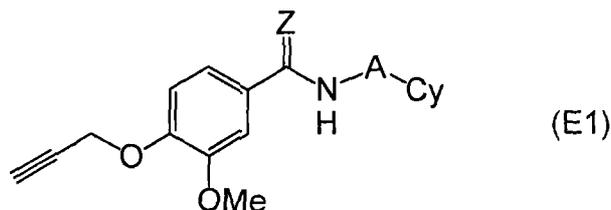
[0318] 在反应完成后, 目标化合物可通过后处理分离, 例如反应混合物用有机溶剂萃取, 将有机层干燥并浓缩。分离的目标化合物还可经层析、重结晶等进一步纯化。

[0319] 式 (2) 表示的化合物还可根据“实验化学教程 (Experimental Chemistry Course)”, 第四版, 20, 第 279-318 页 (由 MARUZEN 出版) 中所述方法制备。

[0320] 而后, 本发明化合物的具体实例如下所示。在下文中, 甲基有时候称为 Me, 乙基有时候称为 Et。

[0321] 式 (E1) 表示的化合物

[0322]



[0323] 在上述式 (E1) 中, A、Cy 和 Z 各取代基为表 1 至表 4 中所述的组合。

[0324] 表 1

[0325]

A	Z	Cy
-	O	环丙基
-	O	环丁基
-	O	环戊基
-	O	环己基
-	O	1-甲基环戊基
-	O	2-甲基环戊基
-	O	3-甲基环戊基
-	O	1-甲基环己基
-	O	2-甲基环己基
-	O	3-甲基环己基
-	O	4-甲基环己基
-	O	1-乙炔基环己基
-	O	2-氯环己基
-	O	3-氯环己基

[0326]	-	O	4-氯环己基
	-	O	1-羟基环己基
	-	O	2-羟基环己基
	-	O	3-羟基环己基
	-	O	4-羟基环己基
	-	O	2,2-二甲基环己基
	-	O	2,3-二甲基环己基
	-	O	2,6-二甲基环己基
	CH ₂	O	环丙基
CH ₂	O	环丁基	

[0327] 表 2

A	Z	Cy
CH ₂	O	环戊基
CH ₂	O	环己基
CH ₂	O	1-甲基环戊基
CH ₂	O	1-甲基环己基
CH ₂	O	1-羟基环己基
CH(Me)	O	环丙基
CH(Me)	O	环丁基
CH(Me)	O	环戊基
CH(Me)	O	环己基
CH(Me)	O	1-甲基环戊基
CH(Me)	O	1-甲基环己基
CH(Me)	O	1-羟基环己基
C(Me) ₂	O	环丙基
C(Me) ₂	O	环丁基
C(Me) ₂	O	环戊基

[0329]	C(Me) ₂	O	环己基
	C(Me) ₂	O	1-甲基环戊基
	C(Me) ₂	O	1-甲基环己基
	CH(Et)	O	环丙基
	CH(Et)	O	环丁基
	CH(Et)	O	环戊基
	CH(Et)	O	环己基
	CH(Et)	O	1-甲基环戊基
	CH(Et)	O	1-甲基环己基

[0330] 表 3

A	Z	Cy
-	S	环丙基
-	S	环丁基
-	S	环戊基
-	S	环己基
-	S	1-甲基环戊基
-	S	2-甲基环戊基
-	S	3-甲基环戊基
-	S	1-甲基环己基
-	S	2-甲基环己基
-	S	3-甲基环己基
-	S	4-甲基环己基
-	S	1-乙炔基环己基
-	S	2-氯环己基
-	S	3-氯环己基
-	S	4-氯环己基
-	S	1-羟基环己基

[0332]	-	S	2-羟基环己基
	-	S	3-羟基环己基
	-	S	4-羟基环己基
	-	S	2,2-二甲基环己基
	-	S	2,3-二甲基环己基
	-	S	2,6-二甲基环己基
	CH ₂	S	环丙基
CH ₂	S	环丁基	

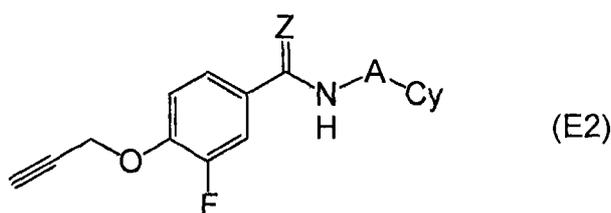
[0333] 表 4

A	Z	Cy
CH ₂	S	环戊基
CH ₂	S	环己基
CH ₂	S	1-甲基环戊基
CH ₂	S	1-甲基环己基
CH ₂	S	1-羟基环己基
CH(Me)	S	环丙基
CH(Me)	S	环丁基
CH(Me)	S	环戊基
CH(Me)	S	环己基
CH(Me)	S	1-甲基环戊基
CH(Me)	S	1-甲基环己基
CH(Me)	S	1-羟基环己基
C(Me) ₂	S	环丙基
C(Me) ₂	S	环丁基
C(Me) ₂	S	环戊基
C(Me) ₂	S	环己基
C(Me) ₂	S	1-甲基环戊基

[0335]	C(Me) ₂	S	1-甲基环己基
	CH(Et)	S	环丙基
	CH(Et)	S	环丁基
	CH(Et)	S	环戊基
	CH(Et)	S	环己基
	CH(Et)	S	1-甲基环戊基
	CH(Et)	S	1-甲基环己基

[0336] 式 (E2) 表示的化合物

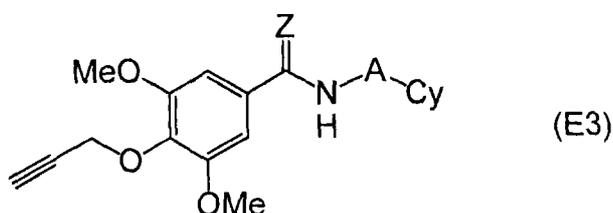
[0337]



[0338] 在上述式 (E2) 中, A、Cy 和 Z 各取代基为表 1 至表 4 所述的组合。

[0339] 式 (E3) 表示的化合物

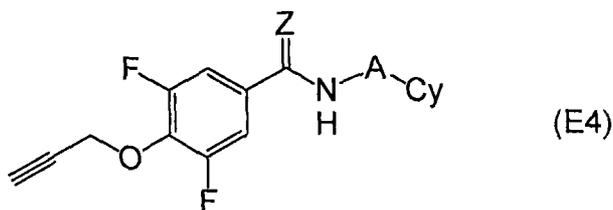
[0340]



[0341] 在上述式 (E3) 中, A、Cy 和 Z 各取代基为表 1 至表 4 所述的组合。

[0342] 式 (E4) 表示的化合物

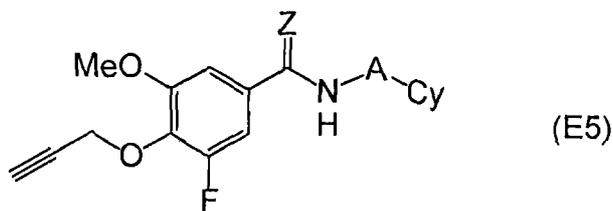
[0343]



[0344] 在上述式 (E4) 中, A、Cy 和 Z 各取代基为表 1 至表 4 所述的组合。

[0345] 式 (E5) 表示的化合物

[0346]



[0347] 在上述式 (E5) 中, A、Cy 和 Z 各取代基为表 1 至表 4 所述的组合。

[0348] 本发明化合物具有控制活性的植物疾病实例包括 Pycomycetes (藻菌) 引起的植物疾病、真菌引起的植物疾病和细菌引起的植物疾病, 且具体包括以下:

[0349] 稻的 *Pyricularia oryzae*、*Cochliobolus miyabeanus* 和立枯丝核菌 (*Rhizoctonia solan*);

[0350] 小麦、大麦、黑麦和燕麦的禾白粉菌 (*Erysiphe graminis*)、玉米黍赤霉 (*Gibberella zeae*)、条形柄锈菌 (*Puccinia striiformis*)、*P. graminis*、*P. recondita*、*P. hordei*、核糊菌属 (*Typhula sp.*)、*Micronectriella nivalis*、小麦散黑粉菌 (*Ustilago tritici*)、*U. nuda*、小麦网腥黑粉菌 (*Tilletiacaries*)、*Pseudocercospora herpotrichoides*、黑麦喙孢 (*Rhynchosporium secalis*)、小麦壳针孢 (*Septoria tritici*) 和 *Leptosphaerianodorum*;

[0351] 柑桔的柑桔间座壳 (*Diaporthe citri*)、柑桔痂囊腔菌 (*Elsinoefawcetti*)、指状青霉 (*Penicillium Digitatum*) 和 *P. italicum*;

[0352] 苹果的苹果核盘菌 (*Sclerotinia mali*)、苹果黑腐皮壳 (*Valsa mali*)、白叉丝单囊壳 (*Podosphaera leucotricha*)、苹果链格孢 (*Alternaria mali*) 和苹果黑星菌 (*Venturia inaequalis*);

[0353] 梨的 *Venturia nashicola*、*V. pirina*、菊池链格孢 (*Alternariakikuchiana*) 和梨胶锈菌 (*Gymnosporangium haraeanaum*);

[0354] 桃的核果核盘菌 (*Sclerotinia cinerea*)、嗜果枝孢 (*Cladosporiumcarpophilum*) 和拟茎点霉属 (*Phomopsis sp.*);

[0355] 葡萄的痂囊腔菌 (*Elsinoe ampelina*)、围小丛壳 (*Glomerellacingulata*)、葡萄钩丝壳 (*Uncinula necator*)、*Phakopsora ampelopsidis*、葡萄球座菌 (*Guignardia bidwellii*) 和葡萄生单轴霉 (*Plasmoparaviticola*);

[0356] 日本柿 (Japanese persimmon) 的柿盘长孢 (*Gloeosporium kaki*)、柿尾孢 (*Cercospora kaki*) 和柿叶球腔菌 (*Mycosphaerella nawae*);

[0357] 葫芦的葫芦科刺盘孢 (*Colletotrichum lagenarium*)、单丝壳 (*Sphaerotheca fuliginea*)、甜瓜球腔菌 (*Mycosphaerella melonis*)、尖镰孢 (*Fusarium oxysporum*)、古巴假霜霉 (*Pseudoperonospora cubensis*)、疫霉属 (*Phytophthora sp.*) 和腐霉属 (*Pythium sp.*);

[0358] 番茄的 *Alternaria solani*、黄枝孢 (*Cladosporium fulvum*) 和致病疫霉 (*Phytophthora infestans*);

[0359] 茄子的茄褐纹拟茎点霉 (*Phomopsis vexans*) 和二孢白粉菌 (*Erysiphe cichoracearum*);

[0360] 十字花科的 *Alternaria japonica* 和芸苔小尾孢 (*Cercosporellabraceae*);

[0361] 韭葱的葱柄锈菌 (*Puccinia allii*);

[0362] *var. sojae* 大豆的菊池尾孢 (*Cercospora kikuchii*)、*Elsinoe glycines* 和菜豆间座壳 (*Diaporthe phaseolorum*);

[0363] 棉豆的豆刺盘孢 (*Colletotrichum lindemthianum*);

[0364] 花生的球座尾孢 (*Cercospora personata*) 和落花生尾孢 (*Cercospora*

arachidicola;

[0365] 豌豆的豌豆白粉菌 (*Erysiphe pisi*);

[0366] 马铃薯的 *Alternaria solani* 和致病疫霉 (*Phytophthora infestans*);

[0367] 草莓的蓇草单丝壳 (*Sphaerotheca humuli*);

[0368] 茶的网状外担菌 (*Exobasidium reticulatum*) 和 *Elsinoe leucospila*;

[0369] 烟草的长柄链格孢 (*Alternaria longipes*)、二孢白粉菌 (*Erysiphecichoracearum*)、烟草刺盘孢 (*Colletotrichum tabacum*)、*Peronosporatabacina* 和烟草疫霉 (*Phytophthora nicotianae*);

[0370] 甜菜的蓇菜生尾孢 (*Cercospora beticola*);

[0371] 蔷薇的蔷薇双壳 (*Diplocarpon rosae*) 和蔷薇单丝壳 (*Sphaerothecapannosa*);

[0372] *crythansumum* 的野菊壳针孢 (*Septoria chrysanthemi-indici*) 和崛柄锈菌 (*Pucciniahoriana*);

[0373] 不同作物的 *Botrytis cinerea* 和 *Sclerotinia sclerotiorum*。

[0374] 用于控制植物疾病的本发明组合物包括作为活性成分的本发明化合物和惰性载体。通常,用于控制植物疾病的本发明组合物制备成乳剂、可润湿粉剂、水可分散颗粒剂、流动剂型、粉剂、颗粒剂等制剂,这些形式通过混合本发明化合物、惰性载体(固体载体、液体载体等)来制备,且如必要表面活性剂和其他助剂也可用于制备。这些制剂通常包含 0.1-90% 重量的本发明化合物。

[0375] 用于制剂的固体载体的实例包括例如矿物的细粉末或颗粒如高岭土、绿坡缕石土 (*attapulgitic clay*)、膨润土、蒙脱石、白土、寿山石、滑石、硅藻土、方解石 (*lime stones*) 等;天然有机物如玉米芯粉、胡桃壳粉等;合成有机物如脲等;盐如碳酸钙、硫酸铵等;合成无机物如合成水合氧化硅等。液体载体实例包括例如芳烃如二甲苯、烷基苯、甲基萘等;醇如 2-丙醇、乙二醇、丙二醇、乙二醇一甲醚等;酮如丙酮、环己烷、异佛尔酮等;植物油如大豆油、棉籽油等;脂族烃;酯;二甲基亚砷;乙腈和水。

[0376] 表面活性剂的实例包括例如阴离子表面活性剂如烷基硫酸酯盐、烷基芳基磺酸盐、二烷基磺基琥珀酸盐、聚氧乙烯烷基芳基醚磷酸酯盐、木素磺酸盐、缩聚萘磺酸甲醛 (*naphthalene sulfonate and formaldehyde polycondensation*) 等;和非离子表面活性剂如聚氧乙烯烷基芳基醚、聚氧乙烯烷基聚氧丙烯嵌段共聚物、脱水山梨醇脂肪酸酯等。

[0377] 其他制剂助剂的实例包括例如水溶性聚合物如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮等;多糖如阿拉伯胶;藻酸及其盐;CMC(羧甲基纤维素);黄原胶等;无机物如硅酸铝镁、氧化铝溶胶等;防腐剂;着色剂;和稳定剂如 PAP(酸性磷酸异丙基酯)、BHT 等。

[0378] 用于控制植物疾病的本发明组合物通过将本发明植物疾病控制组合物施用处理于植物本身使其免受植物疾病的侵害;和通过将本发明植物疾病控制组合物施用于土壤,使生长于所述土壤的植物免受植物疾病的侵害。

[0379] 当用于植物疾病控制的本发明组合物用于处理植物叶或茎时,或当用于植物疾病控制的本发明组合物用于处理土壤时,其使用量可随控制目标植物的种类、所处理目标疾病的种类和感染程度、制剂类型、施用时间、天气条件等变化,每 10,000m² 施用量通常为 1-5000 克,优选 5-1000 克本发明化合物。

[0380] 在使用用于处理的乳剂、可润湿粉末、流动剂型等的情况中,用水稀释后喷洒。在

这种情况下,本发明化合物的浓度通常在0.0001-3% (重量) 范围内,优选0.0005-1% (重量)。粉剂和颗粒剂通常无需稀释直接施用。

[0381] 此外,用于控制植物疾病的本发明组合物可用于种子消毒等方法。种子消毒方法的实例包括将植物的种子浸在用于控制植物疾病的本发明组合物中,该组合物按照1-1,000ppm的本发明化合物浓度制备;在植物种子上喷洒或涂覆用于控制植物疾病的本发明组合物,该组合物按照1-1,000ppm的本发明化合物浓度制备;和以粉剂的形式将用于控制植物疾病的本发明组合物涂覆在植物种子上。

[0382] 通常,本发明控制植物疾病的方法通过将有效量的本发明控制植物疾病的组合物施用于怀疑感染植物疾病的植物或植物生长的土壤和/或施用于确证已感染植物疾病的植物或生长植物的土壤来进行。

[0383] 用于控制植物疾病的本发明组合物通常用作农业或园艺的控制植物疾病药剂,即作为控制植物疾病药剂控制耕地、稻田、果园、茶园、草原、草坪等中的植物疾病。

[0384] 用于控制植物疾病的本发明组合物可与其他植物疾病控制组合物、杀虫剂、杀螨剂、杀线虫剂、除草剂、植物生长调节剂和/或肥料一起使用。

[0385] 这些植物控制制剂的有效成分的实例包括:百菌清;氟啶胺;抑菌灵(dichlofluanide);三乙膦酸铝;环状二酰亚胺衍生物(克菌丹、敌菌丹、灭菌丹等)、二硫代氨基甲酸酯衍生物(代森锰、代森锰锌、福美双、福美锌、代森锌、丙森锌等);无机或有机铜衍生物(碱性硫酸铜、碱性氯化铜、氢氧化铜、8-羟基喹啉铜等);酰基丙氨酸衍生物(甲霜灵、呋霜灵、甲呋酰胺、酯菌胺、苯霜灵、恶霜灵等);strobilurin 样化合物(醚菌酯(kresoxim-甲基)、亚妥敏(azoxystrobin)、三氟敏(trifloxystrobin)、啉氧菌酯(picoxystrobin)、百克敏(pyraclostrobin)、醚菌胺(dimoxystrobin)等);苯氨基吡啉衍生物(嘧菌环胺、嘧霉胺、嘧菌胺等);苯基吡咯衍生物(拌种咯、咯菌腈等)、二酰亚胺衍生物(腐霉利、异菌脲、乙烯菌核利等);苯并咪唑衍生物(多菌灵、苯菌灵、噻菌灵、甲基硫菌灵等);胺衍生物(芬普福(fenpropimorph)、十三吗啉、苯锈啉(fenpropidine)、spiroxamine等);吡咯衍生物(丙环唑、三唑醇、咪鲜胺、戊菌唑、戊唑醇、氟硅唑、烯唑醇、糠菌唑、氧唑菌、苯醚甲环唑、环丙唑醇、叶菌唑、氟菌唑、氟醚唑、腈菌唑、腈苯唑、己唑醇、氟唑唑、灭菌唑、联苯三唑醇、抑霉唑、粉唑醇、丙硫菌唑等);propamocarbe;霜脲氰;烯酰吗啉;恶唑酮菌(famoxadone);咪唑菌酮(fenamidon);pyribencarb;丙森锌(iprovalicarb);苯噻菌胺(benthiavalicarb);mandipropamide;赛座灭(cyazofamid);吡啶环菌胺(amisulbrom);苯酰菌胺(zoxamide);噻唑菌胺(ethaboxam);啉酰菌胺(boscalid);环酰菌胺(fenhexamid);喹氧灵(quinoxifen);丙氧喹啉(proquinazid);metraphenone;环氟菌胺(cyflufenamid);乙霉威;氟吡菌胺(fluopicolide)和苯并噻二唑-S-甲基(acibenzolar-S-methyl)。

[0386] 在下文中,本发明将通过制备实施例、制剂实施例、测试实施例等更详细地举例说明,但本发明不受其限制。

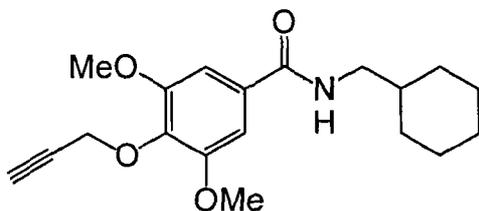
[0387] 首先,本发明化合物的制备将通过制备实施例举例说明。

[0388] 制备实施例 1

[0389] 在冰冷却下,往75ml 乙酸乙酯和7.4g 4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二甲氧基苯甲酰氯的混合物中滴加3.6g 环己基甲基胺、3.5g 三乙胺和10ml 乙酸乙酯的混合物。在室温下,

将得到的混合物搅拌 4 小时。随后,往反应混合物中加入乙酸乙酯并将其用 Celite 硅藻土过滤。将滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化,得到由下式表示的 7.7g N-环己基甲基-4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二甲氧基苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 1):

[0390]



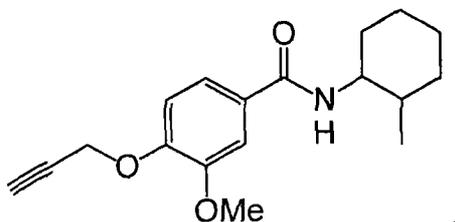
[0391] 本发明化合物 1:

[0392] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92-1.08 (2H, m), 1.10-1.32 (3H, m), 1.48-1.89 (6H, m), 2.43 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.29 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 3.90 (6H, s), 4.76 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.18 (1H, br s), 6.99 (2H, s).

[0393] 制备实施例 2

[0394] 在冰冷却下,往 3ml THF 和 0.3g 3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯的混合物中依次滴加 0.19g 2-甲基环己基胺和 0.16g 三乙胺。在室温下,将得到的混合物搅拌 4 小时。随后,往反应混合物中加入乙酸乙酯,其经 Celite 硅藻土过滤。将滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化,得到 0.36g 由下式表示的 N-(2-甲基环己基)-3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 2):

[0395]



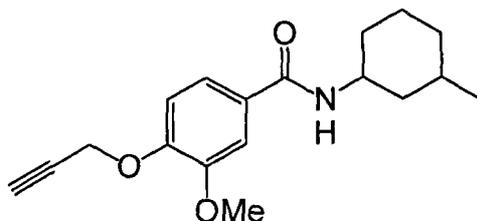
[0396] 本发明化合物 2:

[0397] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (1.0H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 0.99 (2.0H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.08-1.83 (8.0H, m), 1.91-2.10 (1.0H, m), 2.47-2.52 (1.0H, m), 3.69 (0.7H, ddd, $J = 20.2, 10.4, 3.6\text{Hz}$), 3.92 (3.1H, s), 4.21-4.29 (0.3H, m), 4.79 (2.0H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.76 (0.7H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.04 (0.3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.00-7.05 (1.0H, m), 7.22 (1.0H, dd, $J = 8.3, 1.7\text{Hz}$), 7.43-7.47 (1.0H, m).

[0398] 制备实施例 3

[0399] 采用与制备实施例 2 相同的方法,不同之处在于用 3-甲基环己基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-(3-甲基环己基)-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 3):

[0400]



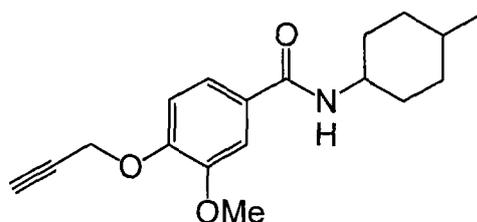
[0401] 本发明化合物 3 :

[0402] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.77-1.84(10.0H, m), 2.02-2.16(2.0H, m), 2.52(1.0H, t, J = 2.2Hz), 3.90-3.98(3.8H, m), 4.28-4.38(0.2H, m), 4.81(2.0H, t, J = 2.2Hz), 5.88(0.8H, d, J = 7.2Hz), 6.16(0.2H, d, J = 7.0Hz), 7.01(0.8H, d, J = 8.5Hz), 7.03(0.2H, d, J = 8.2Hz), 7.22(1.0H, dd, J = 8.5, 1.9Hz), 7.43(0.8H, d, J = 1.7Hz), 7.46(0.2H, d, J = 1.9Hz).

[0403] 制备实施例 4

[0404] 采用与制备实施例 2 相同的方法,不同之处在于用 4-甲基环己基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-(4-甲基环己基)-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 4):

[0405]



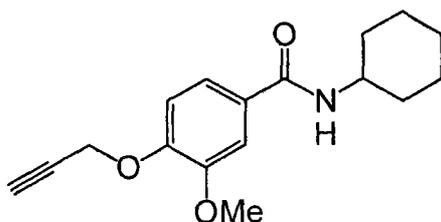
[0406] 本发明化合物 4 :

[0407] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.92(1.8H, d, J = 6.6Hz), 0.95(1.2H, d, J = 6.3Hz), 1.04-1.43(4.0H, m), 1.50-1.83(4.0H, m), 2.03-2.12(1.0H, m), 2.49-2.55(1.0H, m), 3.83-3.99(3.6H, m), 4.15-4.24(0.4H, m), 4.79-4.82(2.0H, m), 5.86(0.6H, d, J = 7.3Hz), 6.14(0.4H, d, J = 6.8Hz), 7.01(0.6H, d, J = 8.4Hz), 7.03(0.4H, d, J = 8.4Hz), 7.20-7.25(1.0H, m), 7.43(0.6H, d, J = 2.0Hz), 7.46(0.4H, d, J = 2.0Hz).

[0408] 制备实施例 5

[0409] 采用与制备实施例 2 相同的方法,不同之处在于用环己基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-(环己基)-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 5):

[0410]



[0411] 本发明化合物 5 :

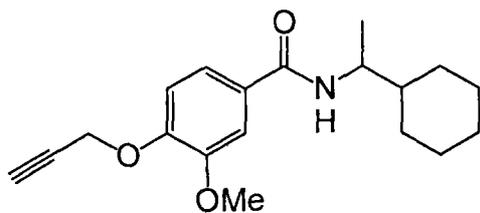
[0412] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.13-1.31(3H, m), 1.35-1.51(2H, m), 1.59-1.81(3H, m),

1. 97-2. 07 (2H, m), 2. 52 (1H, t, $J = 2. 4\text{Hz}$), 3. 89-4. 00 (4H, m), 4. 80 (2H, d, $J = 2. 4\text{Hz}$), 5. 98 (1H, d, $J = 7. 6\text{Hz}$), 7. 01 (1H, d, $J = 8. 3\text{Hz}$), 7. 23 (1H, dd, $J = 8. 3, 2. 2\text{Hz}$), 7. 44 (1H, d, $J = 2. 0\text{Hz}$).

[0413] 制备实施例 6

[0414] 采用与制备实施例 2 相同的方法, 不同之处在于用 1-(环己基)乙基胺代替 2-甲基环己基胺, 得到由下式表示的 N-(1-(环己基)乙基)-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 6):

[0415]



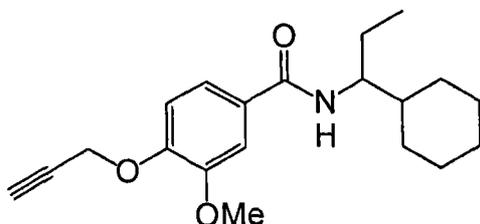
[0416] 本发明化合物 6:

[0417] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0. 95 (3H, t, $J = 7. 4\text{Hz}$), 0. 99-1. 31 (4H, m), 1. 36-1. 53 (2H, m), 1. 58-1. 85 (5H, m), 2. 53 (1H, t, $J = 2. 3\text{Hz}$), 3. 87-3. 99 (4H, m), 4. 81 (2H, d, $J = 2. 2\text{Hz}$), 5. 79 (1H, d, $J = 9. 5\text{Hz}$), 7. 03 (1H, d, $J = 8. 3\text{Hz}$), 7. 23 (1H, dd, $J = 8. 3, 2. 0\text{Hz}$), 7. 49 (1H, d, $J = 2. 0\text{Hz}$).

[0418] 制备实施例 7

[0419] 采用与制备实施例 2 相同的方法, 不同之处在于用 1-(环己基)丙基胺代替 2-甲基环己基胺, 得到由下式表示的 N-(1-(环己基)丙基)-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 7):

[0420]



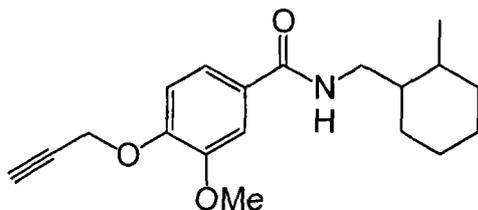
[0421] 本发明化合物 7:

[0422] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0. 96-1. 48 (10H, m), 1. 55-1. 91 (6H, m), 2. 52 (1H, t, $J = 2. 4\text{Hz}$), 3. 93 (3H, s), 4. 00-4. 13 (1H, m), 4. 81 (2H, d, $J = 2. 4\text{Hz}$), 5. 92 (1H, d, $J = 8. 8\text{Hz}$), 7. 02 (1H, d, $J = 8. 3\text{Hz}$), 7. 23 (1H, dd, $J = 8. 3, 2. 2\text{Hz}$), 7. 47 (1H, d, $J = 2. 0\text{Hz}$).

[0423] 制备实施例 8

[0424] 采用与制备实施例 2 相同的方法, 不同之处在于用 (2-甲基环己基) 甲基胺代替 2-甲基环己基胺, 得到由下式表示的 N-(2-甲基环己基) 甲基-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 8):

[0425]



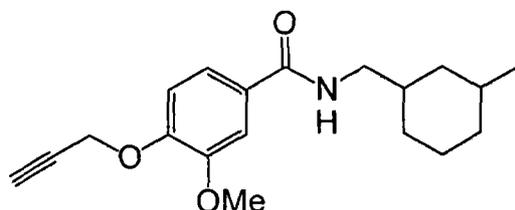
[0426] 本发明化合物 8 :

[0427] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.82-1.57(10H, m), 1.60-1.84(2H, m), 1.87-1.97(1H, m), 2.51-2.54(1H, m), 3.23-3.38(2H, m), 3.92(3H, s), 4.80(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.09(1H, br s), 7.02(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

[0428] 制备实施例 9

[0429] 采用与制备实施例 2 相同的方法, 不同之处在于用 (3-甲基环己基) 甲基胺代替 2-甲基环己基胺, 得到由下式表示的 N-(3-甲基环己基) 甲基-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 9) :

[0430]



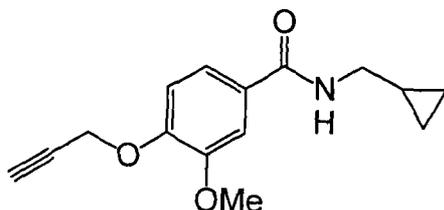
[0431] 本发明化合物 9 :

[0432] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.58-0.95(5H, m), 1.12-1.96(8H, m), 2.53(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.25-3.41(2H, m), 3.93(3H, s), 4.81(2H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.07-6.21(1H, m), 7.02(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.20-7.28(1H, m), 7.44-7.48(1H, m).

[0433] 制备实施例 10

[0434] 采用与制备实施例 2 相同的方法, 不同之处在于用环丙基甲基胺代替 2-甲基环己基胺, 得到由下式表示的 N-环丙基甲基-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 10) :

[0435]



[0436] 本发明化合物 10 :

[0437] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.24-0.30(2H, m), 0.52-0.59(2H, m), 1.00-1.11(1H, m), 2.53(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.30(2H, dd, $J = 7.1, 5.6\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 4.81(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.28(1H, br s), 7.02(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.29(1H, dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

[0438] 制备实施例 11

[0439] 在冰冷却下, 往 10ml THF 和 0.3g 3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰氯的混

合物中依次滴加 0.15g 环戊基甲基胺和 0.16g 三乙胺。在室温下,将得到的混合物搅拌 4 小时。随后,往该反应混合物中加入乙酸乙酯,其经 Celite 硅藻土过滤。将滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化,得到 0.31g 由下式表示的 N-环戊基甲基-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 11):

[0440]



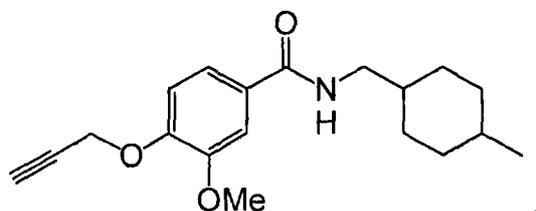
[0441] 本发明化合物 11:

[0442] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.32 (2H, m), 1.50-1.85 (6H, m), 2.09-2.22 (1H, m), 2.53 (1H, t, $J = 2.3\text{Hz}$), 3.38 (2H, dd, $J = 7.1, 5.9\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 4.80 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.20 (1H, br s), 7.02 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

[0443] 制备实施例 12

[0444] 采用与制备实施例 2 相同的方法,不同之处在于用(4-甲基环己基)甲基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-(4-甲基环己基)甲基-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 12):

[0445]



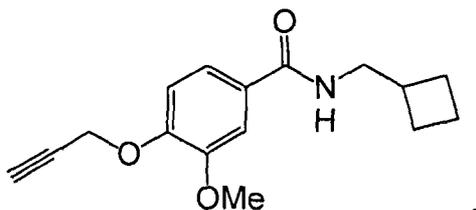
[0446] 本发明化合物 12:

[0447] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81-1.08 (4H, m), 1.22-1.57 (6H, m), 1.59-1.82 (3H, m), 2.53 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.26-3.42 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.80 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.14-6.27 (1H, br m), 7.01 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$).

[0448] 制备实施例 13

[0449] 采用与制备实施例 2 相同的方法,不同之处在于用环丁基甲基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-环丁基甲基-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 13):

[0450]



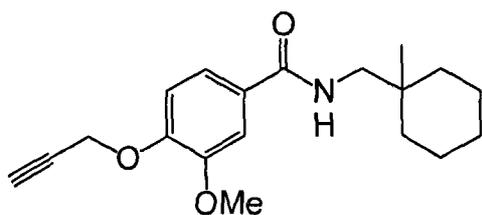
[0451] 本发明化合物 13 :

[0452] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.69-1.81(2H, m), 1.85-1.98(2H, m), 2.03-2.15(2H, m), 2.53(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.54-2.64(1H, m), 3.47(2H, dd, $J = 7.2, 5.7\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 4.80(2H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.17(1H, br s), 7.01(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.24(1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.45(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

[0453] 制备实施例 14

[0454] 采用与制备实施例 2 相同的方法,不同之处在于用(1-甲基环己基)甲基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-(1-甲基环己基)甲基-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 14):

[0455]



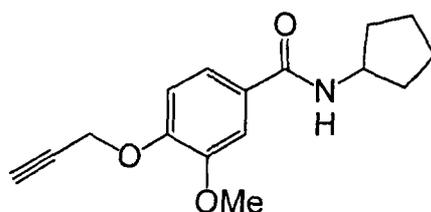
[0456] 本发明化合物 14 :

[0457] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.96(3H, s), 1.23-1.63(10H, m), 2.52(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.32(2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.93(3H, s), 4.81(2H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.09(1H, br s), 7.03(1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J = 8.5, 1.9\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$).

[0458] 制备实施例 15

[0459] 采用与制备实施例 2 相同的方法,不同之处在于用环戊基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-环戊基-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 15):

[0460]



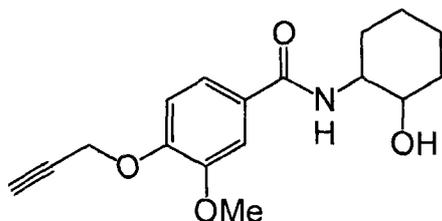
[0461] 本发明化合物 15 :

[0462] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.42-1.55(2H, m), 1.56-1.80(4H, m), 2.00-2.15(2H, m), 2.52(1H, t, $J = 2.3\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 4.38(1H, td, $J = 14.0, 7.0\text{Hz}$), 4.80(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.08(1H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.23(1H, dd, $J = 8.2, 1.9\text{Hz}$), 7.45(1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$).

[0463] 制备实施例 16

[0464] 采用与制备实施例 2 相同的方法,不同之处在于用 2-羟基环己基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-(2-羟基环己基)-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 16):

[0465]



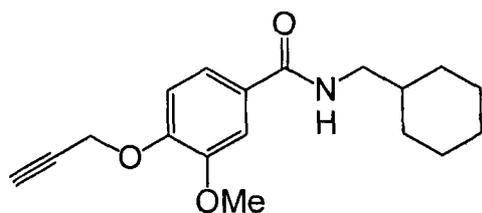
[0466] 本发明化合物 16 :

[0467] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.22-1.45 (4H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 2.01-2.15 (2H, m), 2.53 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.43 (1H, td, $J = 10.0, 4.3\text{Hz}$), 3.51-3.69 (1H, m), 3.77-3.88 (1H, m), 3.91-3.95 (3H, m), 4.81 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.27 (1H, dd, $J = 8.2, 2.2\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$).

[0468] 制备实施例 17

[0469] 在冰冷却下,往 10ml THF 和 0.20g 3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯的混合物中依次滴加 0.22g 环己基甲基胺和 0.20g 三乙胺。在室温下,将得到的混合物搅拌 4 小时。随后,将反应混合物减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化,得到 0.22g 由下式表示的 N-环己基甲基-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 17) :

[0470]



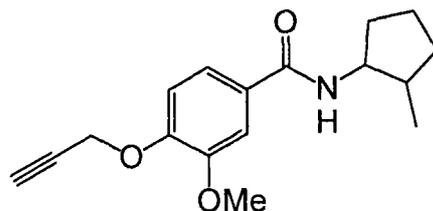
[0471] 本发明化合物 17 :

[0472] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.92-1.08 (2H, m), 1.10-1.32 (3H, m), 1.51-1.83 (6H, m), 2.52 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.29 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.81 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.14 (1H, br s), 7.02 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$).

[0473] 制备实施例 18

[0474] 往 20ml THF、0.50g 2-甲基环戊基胺·盐酸盐和 1.0g 三乙胺的混合物中加入 0.50g 3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯。在室温下,将得到的混合物搅拌 3 小时。随后,往该反应混合物中加入水并且该混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化,得到 235mg 由下式表示的 N-(2-甲基环戊基)-3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 18) :

[0475]



[0476] 本发明化合物 18 :

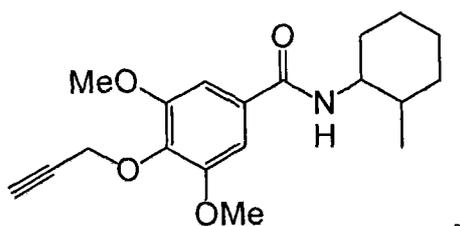
[0477] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.95 (1.1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.09 (1.9H, d, $J = 6.5\text{Hz}$),

1. 21-2. 32 (7. 0H, m), 2. 51-2. 53 (1. 0H, m), 3. 92-4. 02 (0. 7H, m), 3. 93 (3. 0H, s), 4. 40-4. 48 (0. 3H, m), 4. 81 (2. 0H, d, J = 2. 4Hz), 5. 92-5. 94 (1. 0H, br m), 7. 00-7. 04 (1. 0H, m), 7. 20-7. 25 (1. 0H, m), 7. 45-7. 48 (1. 0H, m).

[0478] 制备实施例 19

[0479] 在室温下, 往 15ml THF 和 0. 45g 3, 5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰氯的混合物中依次加入 0. 24g 2-甲基环己基胺和 0. 27g 三乙胺。在室温下, 将得到的混合物搅拌 4 小时。随后, 往该反应混合物中加入乙酸乙酯, 该混合物经 Celite 硅藻土过滤。将滤液减压浓缩。得到的残余物用甲基叔丁醚和己烷洗涤, 得到 0. 49g 由下式表示的 N-(2-甲基环己基)-3, 5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 19):

[0480]



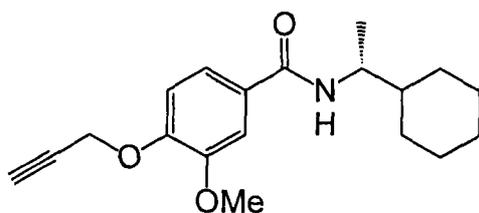
[0481] 本发明化合物 19:

[0482] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0. 93-0. 96 (0. 8H, m), 0. 97-1. 00 (2. 2H, m), 1. 09-2. 09 (9. 0H, m), 2. 40-2. 46 (1. 0H, m), 3. 64-3. 75 (1. 0H, m), 3. 90 (6. 6H, s), 3. 91 (2. 4H, s), 4. 72-4. 81 (2. 0H, m), 5. 83 (0. 7H, d, J = 9. 2Hz), 6. 03 (0. 3H, d, J = 8. 0Hz), 6. 97 (0. 5H, s), 6. 98 (1. 5H, s).

[0483] 制备实施例 20

[0484] 采用与制备实施例 2 相同的方法, 不同之处在于用 (1R)-1-(环己基) 乙基胺代替 2-甲基环己基胺, 得到由下式表示的 N-((1R)-1-环己基) 乙基-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 20):

[0485]



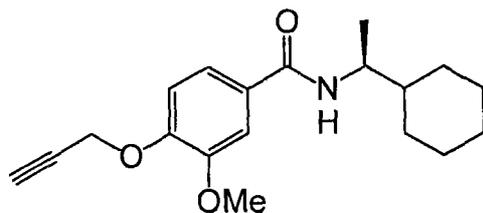
[0486] 本发明化合物 20:

[0487] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0. 97-1. 31 (5H, m), 1. 19 (3H, d, J = 6. 8Hz), 1. 38-1. 49 (1H, m), 1. 62-1. 85 (5H, m), 2. 52 (1H, t, J = 2. 4Hz), 3. 93 (3H, s), 4. 02-4. 12 (1H, m), 4. 81 (2H, d, J = 2. 4Hz), 5. 87 (1H, d, J = 8. 5Hz), 7. 02 (1H, d, J = 8. 5Hz), 7. 22 (1H, dd, J = 8. 3, 2. 1Hz), 7. 47 (1H, d, J = 1. 9Hz).

[0488] 制备实施例 21

[0489] 在室温下, 往 10ml THF 和 0. 30g 3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰氯的混合物中依次加入 0. 21g (1S)-1-(环己基) 乙基胺和 0. 20g 三乙胺。在室温下, 将得到的混合物搅拌 4 小时。随后, 往该反应混合物中加入乙酸乙酯, 该混合物经 Celite 硅藻土过滤。将滤液减压浓缩。残余物用甲基叔丁醚和己烷洗涤, 得到 0. 33g 由下式表示的 N-((1S)-1-环己基乙基)-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 21):

[0490]



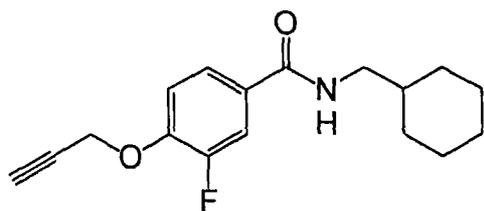
[0491] 本发明化合物 21 :

[0492] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97-1.31 (5H, m), 1.19 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.38-1.48 (1H, m), 1.63-1.85 (5H, m), 2.52 (1H, t, $J = 2.3\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.01-4.13 (1H, m), 4.81 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.88 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.22 (2H, dd, $J = 8.3, 2.1\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$).

[0493] 制备实施例 22

[0494] 在室温下, 往 10ml THF 和 0.40g 3-氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯的混合物中依次加入 0.45g 环己基甲基胺和 0.50g 三乙胺。在室温下, 将得到的混合物搅拌 1 小时。随后, 往该反应混合物中加入乙酸乙酯, 该混合物经 Celite 硅藻土过滤。将滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化, 得到 0.35g 由下式表示的 N-环己基甲基-3-氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 22) :

[0495]



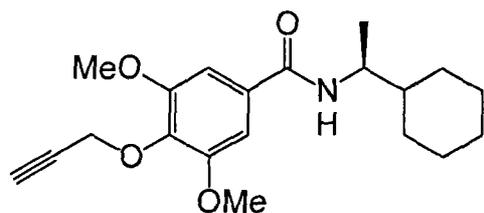
[0496] 本发明化合物 22 :

[0497] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92-1.06 (2H, m), 1.09-1.33 (3H, m), 1.49-1.82 (6H, m), 2.56 (1H, t, $J = 2.1\text{Hz}$), 3.28 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 4.81 (2H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.09 (1H, br s), 7.13 (1H, t, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.48-7.58 (2H, m).

[0498] 制备实施例 23

[0499] 在室温下, 往 5ml THF 和 0.38g 3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯的混合物中依次加入 0.21g (1S)-1-(环己基)乙基胺和 0.23g 三乙胺。在室温下, 将得到的混合物搅拌 4 小时。随后, 往该反应混合物中加入乙酸乙酯, 该混合物经 Celite 硅藻土过滤。将滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化, 得到 0.42g 由下式表示的 N-((1S)-1-环己基乙基)-4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二甲氧基苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 23) :

[0500]



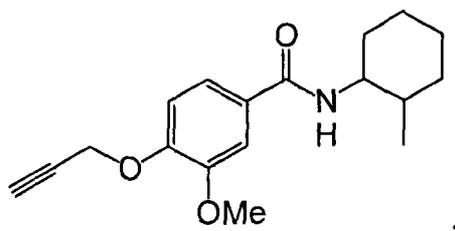
[0501] 本发明化合物 23 :

[0502] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.85-1.31 (5H, m), 1.19 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.37-1.50 (1H, m), 1.61-1.86 (5H, m), 2.43 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.89-3.91 (6H, m), 3.99-4.12 (1H, m), 4.76 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.90 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.98 (2H, s).

[0503] 制备实施例 24

[0504] 采用与制备实施例 2 相同的方法得到的 N-(2-甲基环己基)-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺经硅胶渗透层析, 得到由下式表示的反式-N-(2-甲基环己基)-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 24):

[0505]

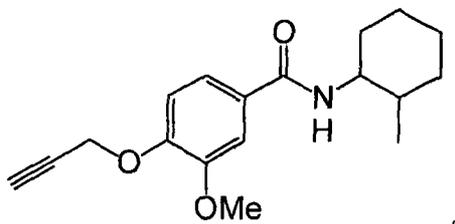


[0506] 本发明化合物 24:

[0507] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.99 (3H, dd, $J = 6.5, 2.9\text{Hz}$), 1.09-1.48 (5H, m), 1.67-1.84 (3H, m), 2.01-2.10 (1H, m), 2.52 (1H, t, $J = 2.7\text{Hz}$), 3.65-3.76 (1H, m), 3.93 (3H, d, $J = 2.9\text{Hz}$), 4.79-4.83 (2H, m), 5.82 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J = 8.2, 2.9\text{Hz}$), 7.21-7.28 (1H, m), 7.46 (1H, s);

[0508] 和由下式表示的顺式-N-(2-甲基环己基)-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 25):

[0509]



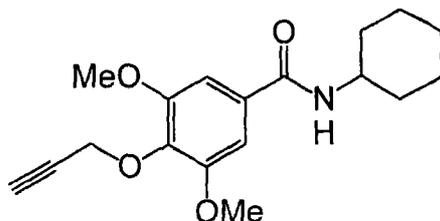
[0510] 本发明化合物 25:

[0511] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.94 (3H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.11-1.69 (7H, m), 1.70-1.83 (1H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.53 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.94 (3H, s), 4.21-4.32 (1H, m), 4.81 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$).

[0512] 制备实施例 25

[0513] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 不同之处在于用环己基胺代替环己基甲基胺, 得到由下式表示的 N-环己基-4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二甲氧基苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 26):

[0514]



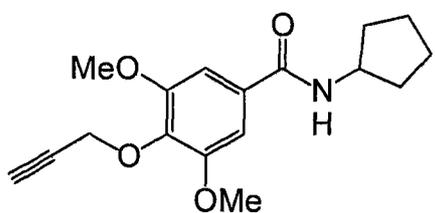
[0515] 本发明化合物 26 :

[0516] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.12-1.32 (3H, m), 1.34-1.52 (2H, m), 1.59-1.83 (3H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.43 (1H, t, $J = 2.5\text{Hz}$), 3.85-4.02 (1H, m), 3.91 (6H, s), 4.76 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.89 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 6.96 (2H, s).

[0517] 制备实施例 26

[0518] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 不同之处在于用环戊基胺代替环己基甲基胺, 得到由下式表示的 N-环戊基-4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二甲氧基苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 27) :

[0519]



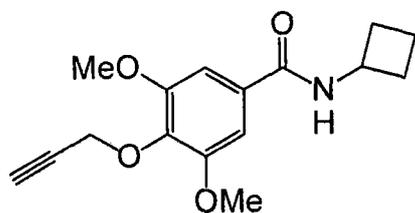
[0520] 本发明化合物 27 :

[0521] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.42-1.56 (2H, m), 1.58-1.80 (4H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 2.43 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.90 (6H, s), 4.32-4.43 (1H, m), 4.76 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.04 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 6.97 (2H, s).

[0522] 制备实施例 27

[0523] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 不同之处在于用环丁基胺代替环己基甲基胺, 得到由下式表示的 N-环丁基-4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二甲氧基苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 28) :

[0524]



[0525] 本发明化合物 28 :

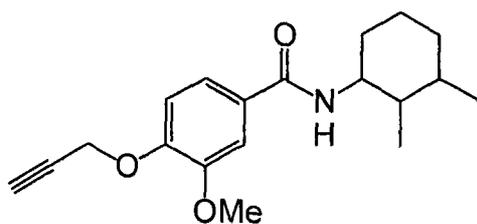
[0526] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.72-1.82 (2H, m), 1.91-2.05 (2H, m), 2.37-2.49 (3H, m), 3.89 (6H, s), 4.51-4.63 (1H, m), 4.76 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.28 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.98 (2H, s).

[0527] 制备实施例 28

[0528] 采用与制备实施例 2 相同的方法, 不同之处在于用 2,3-二甲基环己基胺代替 2-甲基环己基胺, 得到由下式表示的 N-(2,3-二甲基环己基)-4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧

基苯甲酰胺（下文称作本发明化合物 29）：

[0529]



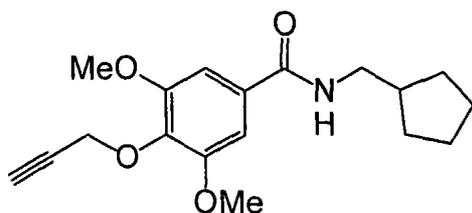
[0530] 本发明化合物 29：

[0531] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.80(1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 0.87-1.03(6H, m), 1.06-2.21(7H, m), 2.52(1H, t, $J = 2.2\text{Hz}$), 3.68-4.37(1H, m), 3.93(3H, s), 4.81(2H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.79-6.19(1H, m), 6.98-7.06(1H, m), 7.19-7.26(1H, m), 7.43-7.48(1H, m).

[0532] 制备实施例 29

[0533] 在室温下,往 5ml THF 和 0.30g 3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯的混合物中依次加入 0.15g 1-(环戊基)甲基胺和 0.21g 三乙胺。在室温下,将得到的混合物搅拌 1 小时。随后,往该反应混合物中加入乙酸乙酯,该混合物经 Celite 硅藻土过滤。将滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化,得到 0.13g 由下式表示的 N-环戊基甲基-3,5-二甲氧基-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 30)：

[0534]



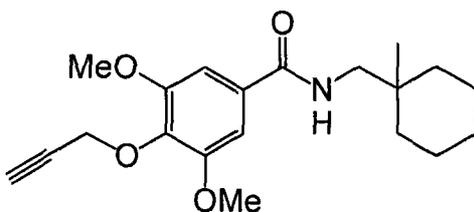
[0535] 本发明化合物 30：

[0536] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.21-1.34(2H, m), 1.51-1.72(4H, m), 1.73-1.87(2H, m), 2.10-2.24(1H, m), 2.43(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.39(2H, dd, $J = 7.4, 5.9\text{Hz}$), 3.90(6H, s), 4.77(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.10(1H, br s), 6.98(2H, s).

[0537] 制备实施例 30

[0538] 采用与制备实施例 1 相同的方法,不同之处在于用(1-甲基环己基)甲基胺代替环己基甲基胺,得到由下式表示的 N-(1-甲基环己基)甲基-4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二甲氧基苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 31)：

[0539]



[0540] 本发明化合物 31：

[0541] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.97(3H, s), 1.22-1.69(10H, m), 2.44(1H, t, $J = 2.5\text{Hz}$), 3.32(2H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.91(6H, s), 4.77(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.08(1H, br s), 6.98(2H,

s).

[0542] 制备实施例 31

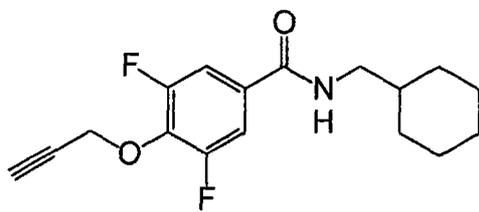
[0543] 往 10ml 乙酸乙酯中依次加入 0.50g 3,4,5-三氟苯甲酰氯、0.32g 环己基甲基胺和 0.50g 三乙胺并在室温下将得到的混合物搅拌 3 小时。该反应混合物经 Celite 硅藻土过滤。将滤液减压浓缩。得到的晶体用己烷和 MTBE 的混合物洗涤,得到 0.70g N-环己基甲基-3,4,5-三氟苯甲酰胺。

[0544] N-环己基甲基-3,4,5-三氟苯甲酰胺:

[0545] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.92-1.80(11H, m), 3.28(2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 6.17(1H, brs), 7.42(2H, dd, $J = 7.7, 6.5\text{Hz}$).

[0546] 在 0°C 下,往 10ml DMF 中依次加入 0.50g N-环己基甲基-3,4,5-三氟苯甲酰胺和 0.15g 炔丙基醇,随后往得到的混合物中加入 100mg 氢化钠。在室温下,将得到的混合物搅拌 2 小时。随后,将反应混合物浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化,得到 0.49g 由下式表示的 N-环己基甲基-4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二氟苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 32):

[0547]



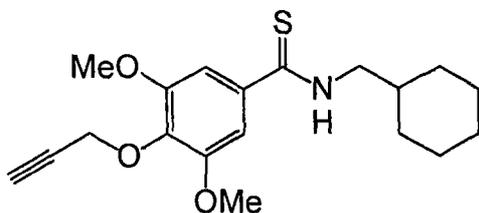
[0548] 本发明化合物 32:

[0549] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.91-1.31(5H, m), 1.51-1.81(6H, m), 2.52(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.27(2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 4.87(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.25(1H, br s), 7.36(2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$).

[0550] 制备实施例 32

[0551] 往 30ml 甲苯中依次加入 1.2g N-环己基甲基-4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二甲氧基苯甲酰胺和 1.8g Lawesson's 试剂并且将得到的该混合物于回流下加热 2 小时。随后,将反应混合物浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化,得到 0.80g 由下式表示的 N-环己基甲基-4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二甲氧基硫代苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 33):

[0552]



[0553] 本发明化合物 33:

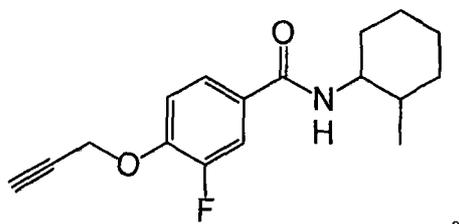
[0554] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.01-1.36(6H, m), 1.60-1.89(5H, m), 2.44(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.68(2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.89(6H, s), 4.73(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.94(2H, s), 7.64(1H, br s).

[0555] 制备实施例 33

[0556] 在室温下,往 5ml 乙酸乙酯和 0.30g 3-氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯的混合物中依次加入 0.19g 2-甲基环己基胺和 0.20g 三乙胺。在室温下,将得到的混合物搅拌 1

小时。随后,往该反应混合物中加入乙酸乙酯,该混合物经 Celite 硅藻土过滤。将滤液减压浓缩。残余物依次用甲基叔丁醚和己烷洗涤,得到 0.38g 由下式表示的 N-(2-甲基环己基)-3-氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 34):

[0557]



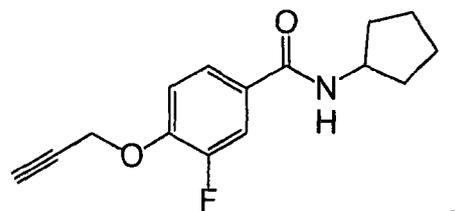
[0558] 本发明化合物 34:

[0559] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.88-1.00 (3.0H, m), 1.06-1.46 (5.0H, m), 1.53-1.83 (3.0H, m), 1.92-2.10 (1.0H, m), 2.55-2.57 (1.0H, m), 3.62-3.73 (0.7H, m), 4.20-4.29 (0.3H, m), 4.79-4.83 (2.0H, m), 5.83 (0.7H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.04 (0.3H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.08-7.17 (1.0H, m), 7.46-7.60 (2.0H, m).

[0560] 制备实施例 34

[0561] 采用与制备实施例 22 相同的方法,不同之处在于用环戊基胺代替环己基甲基胺,得到由下式表示的 N-环戊基-3-氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 35):

[0562]



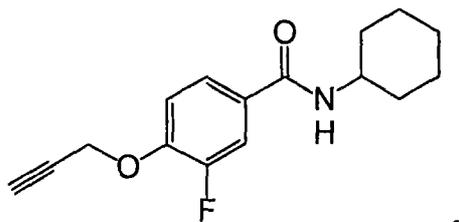
[0563] 本发明化合物 35:

[0564] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.40-1.56 (2H, m), 1.59-1.79 (4H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.56 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.32-4.43 (1H, m), 4.81 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.97 (1H, d, $J = 5.3\text{Hz}$), 7.12 (1H, t, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.47-7.56 (2H, m).

[0565] 制备实施例 35

[0566] 采用与制备实施例 22 相同的方法,不同之处在于用环己基胺代替环己基甲基胺,得到由下式表示的 N-环己基-3-氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 36):

[0567]



[0568] 本发明化合物 36:

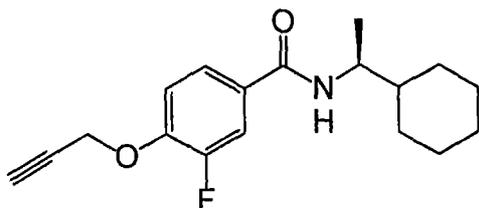
[0569] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.12-1.31 (3H, m), 1.31-1.50 (2H, m), 1.58-1.83 (3H, m),

1.95-2.08 (2H, m), 2.56 (1H, s), 3.88-4.01 (1H, m), 4.81 (2H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 5.92 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 7.11 (1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.47-7.57 (2H, m).

[0570] 制备实施例 36

[0571] 在室温下, 往 5ml 乙酸乙酯和 0.30g 3-氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯的混合物中依次加入 0.22g (1S)-1-(环己基)乙基胺和 0.20g 三乙胺。在室温下, 将得到的混合物搅拌 1 小时。随后, 往该反应混合物中加入乙酸乙酯, 该混合物经 Celite 硅藻土过滤。将滤液减压浓缩。残余物用己烷洗涤, 得到 0.37g 由下式表示的 N-((1S)-1-环己基乙基)-3-氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 37):

[0572]



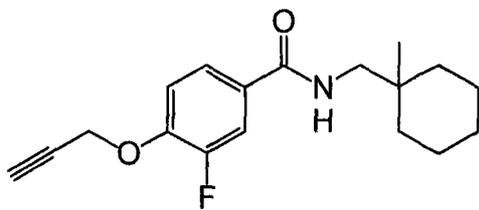
[0573] 本发明化合物 37:

[0574] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95-1.48 (9H, m), 1.61-1.85 (5H, m), 2.56 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.00-4.15 (1H, m), 4.81 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.84 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.13 (1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.48-7.57 (2H, m).

[0575] 制备实施例 37

[0576] 采用与制备实施例 22 相同的方法, 不同之处在于用 (1-甲基环己基) 甲基胺代替环己基甲基胺, 得到由下式表示的 N-(1-甲基环己基) 甲基-3-氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 38):

[0577]



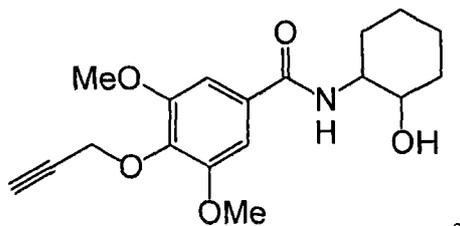
[0578] 本发明化合物 38:

[0579] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, s), 1.23-1.61 (10H, m), 2.56 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.31 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 4.82 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.04 (1H, br s), 7.14 (1H, t, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.48-7.58 (2H, m).

[0580] 制备实施例 38

[0581] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 不同之处在于用 2-羟基环己基胺代替环己基甲基胺, 得到由下式表示的 N-(2-羟基环己基)-3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 39):

[0582]



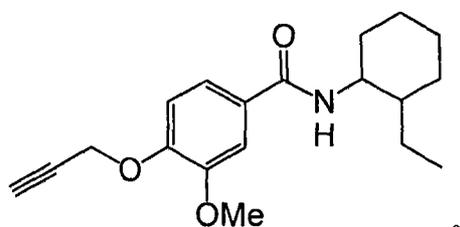
[0583] 本发明化合物 39 :

[0584] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.85 (6.0H, m), 1.95-2.16 (2.0H, m), 2.43 (1.0H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.38-3.49 (1.3H, m), 3.77-4.16 (7.7H, m), 4.76-4.78 (2.0H, m), 6.08 (0.7H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.47 (0.3H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.98-7.00 (2.0H, m).

[0585] 制备实施例 39

[0586] 采用与制备实施例 2 相同的方法, 不同之处在于用 2-乙基环己基胺代替 2-甲基环己基胺, 得到由下式表示的 N-(2-乙基环己基)-3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 40) :

[0587]



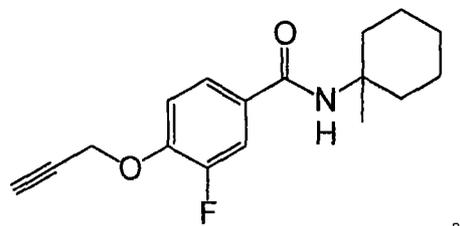
[0588] 本发明化合物 40 :

[0589] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85-0.95 (3.0H, m), 1.03-2.09 (11.0H, m), 2.51-2.54 (1.0H, m), 3.75-3.86 (0.4H, m), 3.94 (3.0H, s), 4.35-4.43 (0.6H, m), 4.80-4.82 (2.0H, m), 5.74-5.82 (0.4H, br m), 6.07-6.17 (0.6H, br m), 7.01-7.06 (1.0H, m), 7.19-7.24 (1.0H, m), 7.46-7.49 (1.0H, m).

[0590] 制备实施例 40

[0591] 采用与制备实施例 22 相同的方法, 不同之处在于用 1-甲基环己基胺代替环己基甲基胺, 得到由下式表示的 N-(1-甲基环己基)-3-氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 41) :

[0592]



[0593] 本发明化合物 41 :

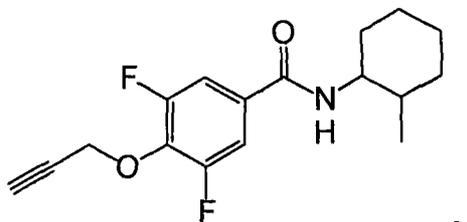
[0594] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28-1.64 (11H, m), 2.07-2.17 (2H, m), 2.56 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.81 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.72 (1H, br s), 7.12 (1H, t, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.46-7.53 (2H, m).

[0595] 制备实施例 41

[0596] 在冰冷却下, 往 5ml 四氢呋喃、170mg 2-甲基环己基胺和 182mg 三乙胺的混合物

中滴加 346mg 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯和 1ml 四氢呋喃的混合物。在室温下,将得到的混合物搅拌 0.5 小时。将反应混合物过滤。将滤液减压浓缩。往残余物中加入水并且该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸镁干燥并减压浓缩,得到 295mg 由下式表示的 N-(2-甲基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 42):

[0597]



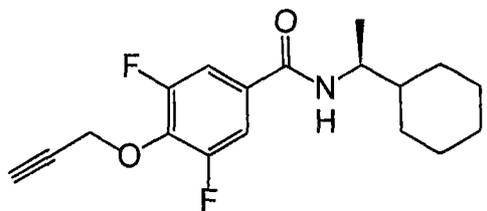
[0598] 本发明化合物 42:

[0599] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.93 (0.6H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 0.97 (2.4H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.07-2.08 (9.0H, m), 2.49-2.53 (1.0H, m), 3.59-3.73 (0.8H, m), 4.19-4.28 (0.2H, m), 4.85-4.89 (2.0H, m), 5.65-5.76 (0.8H, m), 5.93-6.01 (0.2H, m), 7.30-7.40 (2.0H, m).

[0600] 制备实施例 42

[0601] 在冰冷却下,往 5ml 四氢呋喃、191mg ((1S)-1-环己基)乙基胺和 182mg 三乙胺的混合物中滴加 346mg 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯和 1ml 四氢呋喃的混合物。在室温下,将得到的混合物搅拌 0.5 小时。将该反应混合物过滤。将滤液减压浓缩。往残余物中加入水并且该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸镁干燥并减压浓缩,得到 295mg 由下式表示的 N-((1S)-1-环己基)乙基-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 43):

[0602]



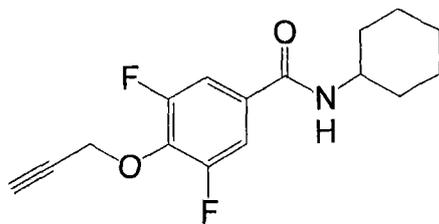
[0603] 本发明化合物 43:

[0604] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.00-1.81 (14H, m), 2.51 (1H, t, $J = 2.3\text{Hz}$), 3.98-4.09 (1H, m), 4.87 (2H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 5.79 (1H, d, $J = 10.7\text{Hz}$), 7.30-7.38 (2H, m).

[0605] 制备实施例 43

[0606] 采用与制备实施例 41 相同的方法,不同之处在于用环己基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-环己基-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 44):

[0607]



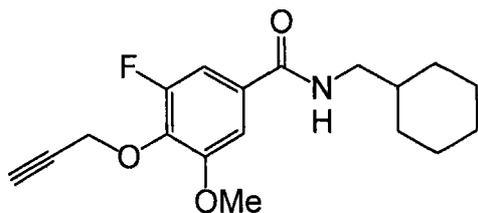
[0608] 本发明化合物 44 :

[0609] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.15-1.28 (3H, m), 1.37-1.48 (2H, m), 1.62-1.80 (3H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.51 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.88-4.00 (1H, m), 4.87 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.82 (1H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.29-7.38 (2H, m).

[0610] 制备实施例 44

[0611] 在冰冷却下,往 5ml 四氢呋喃、93mg 环己基甲基胺和 100mg 三乙胺的混合物中滴加 200mg 3-氟-5-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯和 1ml 四氢呋喃的混合物。随后,在室温下将得到的混合物搅拌 0.5 小时。将该反应混合物过滤。将滤液减压浓缩。往残余物中加入水并且该混合物用氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥并减压浓缩,得到 223mg 由下式表示的 N-环己基甲基-3-氟-5-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 45) :

[0612]



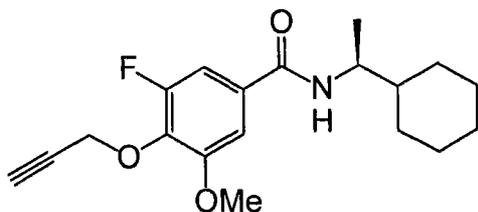
[0613] 本发明化合物 45 :

[0614] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.94-1.05 (2H, m), 1.15-1.32 (3H, m), 1.52-1.81 (6H, m), 2.46 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.29 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.82 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.07 (1H, br s), 7.04 (1H, dd, $J = 10.3, 2.1\text{Hz}$), 7.24-7.27 (1H, m).

[0615] 制备实施例 45

[0616] 在冰冷却下,往 5ml 四氢呋喃、105mg ((1S)-1-环己基)乙基胺和 100mg 三乙胺的混合物中滴加 200mg 3-氟-5-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯和 1ml 四氢呋喃的混合物。在室温下,将得到的混合物搅拌 0.5 小时。随后,将该反应混合物过滤。将滤液减压浓缩。往残余物中加入水并且该混合物用氯仿萃取。有机层经无水硫酸镁干燥并减压浓缩,得到 268mg 由下式表示的 N-((1S)-1-环己基)乙基-3-氟-5-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 46) :

[0617]



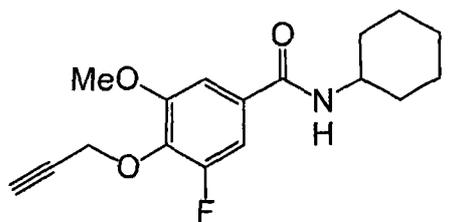
[0618] 本发明化合物 46 :

[0619] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.96-1.83(11H, m), 1.19(3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.47(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.93(3H, s), 4.01-4.10(1H, m), 4.83(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.81(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.02(1H, dd, $J = 10.3, 2.1\text{Hz}$), 7.25-7.26(1H, m).

[0620] 制备实施例 46

[0621] 采用与制备实施例 44 相同的方法, 不同之处在于用环己基胺代替环己基甲基胺, 得到由下式表示的 N-环己基-3-氟-5-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 47):

[0622]



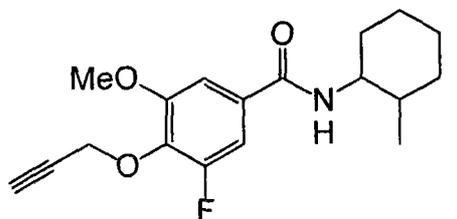
[0623] 本发明化合物 47:

[0624] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.14-1.49(5H, m), 1.61-1.81(3H, m), 1.97-2.07(2H, m), 2.46(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.88-3.99(1H, m), 3.93(3H, s), 4.82(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.88(1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.03(1H, dd, $J = 10.3, 2.1\text{Hz}$), 7.23(1H, t, $J = 1.7\text{Hz}$).

[0625] 制备实施例 47

[0626] 在室温下, 往 5ml 乙酸乙酯和 0.30g 3-氟-5-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯的混合物中依次加入 0.15g 2-甲基环己基胺和 0.40g 三乙胺。在室温下, 将得到的混合物搅拌 2 小时。随后, 反应产物经硅胶柱层析纯化, 得到 0.34g 由下式表示的 N-(2-甲基环己基)-3-氟-5-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 48):

[0627]



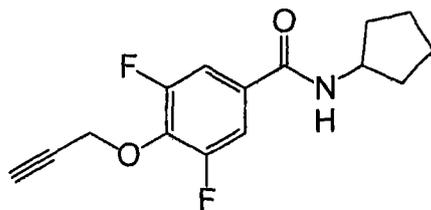
[0628] 本发明化合物 48:

[0629] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.94(0.6H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 0.98(2.4H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 1.08-1.48(5.0H, m), 1.56-1.84(3.0H, m), 2.00-2.09(1.0H, m), 2.46-2.48(1.0H, m), 3.63-3.73(0.8H, m), 3.93(3.0H, s), 4.21-4.28(0.2H, m), 4.81-4.84(2.0H, m), 5.76(0.8H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.01(0.2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.02(0.2H, dd, $J = 10.3, 2.1\text{Hz}$), 7.03(0.8H, dd, $J = 10.1, 1.9\text{Hz}$), 7.25(1.0H, t, $J = 1.8\text{Hz}$).

[0630] 制备实施例 48

[0631] 采用与制备实施例 41 相同的方法, 不同之处在于用环戊基胺代替 2-甲基环己基胺, 得到由下式表示的 N-环戊基-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 49):

[0632]



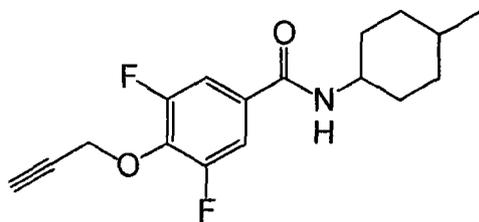
[0633] 本发明化合物 49 :

[0634] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.43-1.52 (2H, m), 1.61-1.78 (4H, m), 2.05-2.14 (2H, m), 2.51 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.36 (1H, td, $J = 13.9, 6.9\text{Hz}$), 4.87 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.91 (1H, brs), 7.30-7.36 (2H, m).

[0635] 制备实施例 49

[0636] 采用与制备实施例 41 相同的方法, 不同之处在于用 4-甲基环己基胺代替 2-甲基环己基胺, 得到由下式表示的 N-(4-甲基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 50) :

[0637]



[0638] 本发明化合物 50 :

[0639] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.92 (1.8H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 0.96 (1.2H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.08-1.26 (4H, m), 1.62-1.78 (4H, m), 2.03-2.08 (1H, m), 2.50-2.52 (1H, m), 3.82-3.92 (0.6H, m), 4.14-4.21 (0.4H, m), 4.87-4.88 (2H, m), 5.77 (0.6H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.04 (0.4H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.30-7.37 (2H, m).

[0640] 制备实施例 50

[0641] 采用与制备实施例 41 相同的方法, 不同之处在于用环丙基胺代替 2-甲基环己基胺, 得到由下式表示的 N-环丙基-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 51) :

[0642]



[0643] 本发明化合物 51 :

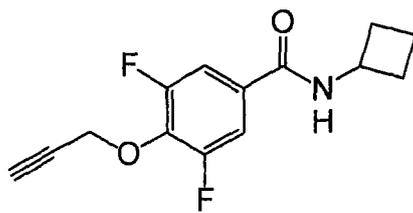
[0644] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.60-0.64 (2H, m), 0.86-0.91 (2H, m), 2.51 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.85-2.91 (1H, m), 4.87 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.13 (1H, br s), 7.29-7.36 (2H, m).

[0645] 制备实施例 51

[0646] 采用与制备实施例 41 相同的方法, 不同之处在于用环丁基胺代替 2-甲基环己基胺, 得到由下式表示的 N-环丁基-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本

发明化合物 52) :

[0647]



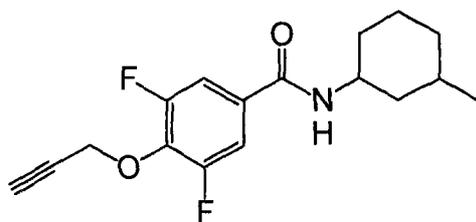
[0648] 本发明化合物 52 :

[0649] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74-1.82 (2H, m), 1.90-2.01 (2H, m), 2.40-2.47 (2H, m), 2.51 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.55 (1H, td, $J = 16.2, 8.2\text{Hz}$), 4.87 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.10 (1H, brs), 7.31-7.37 (2H, m).

[0650] 制备实施例 52

[0651] 采用与制备实施例 41 相同的方法, 不同之处在于用 3-甲基环己基胺代替 2-甲基环己基胺, 得到由下式表示的 N-(3-甲基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 53) :

[0652]



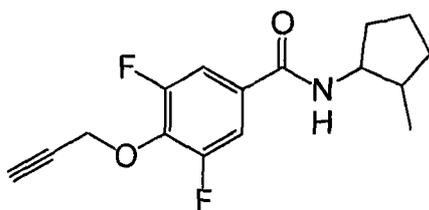
[0653] 本发明化合物 53 :

[0654] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.79-2.06 (12.0H, m), 2.50-2.52 (1.0H, m), 3.88-3.97 (0.7H, m), 4.28-4.33 (0.3H, m), 4.87-4.88 (2.0H, m), 5.75 (0.7H, br s), 6.04 (0.3H, br s), 7.30-7.36 (2.0H, m).

[0655] 制备实施例 53

[0656] 在冰冷却下, 往 1ml 乙酸乙酯和 0.23g 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯的混合物中滴加 0.12g 2-甲基环戊基胺、0.2ml 三乙胺和 1ml 乙酸乙酯的混合物。在室温下, 将得到的混合物搅拌 12 小时。随后, 反应混合物经硅胶柱层析纯化, 得到 0.07g 由下式表示的 N-(2-甲基环戊基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 54) :

[0657]



[0658] 本发明化合物 54 :

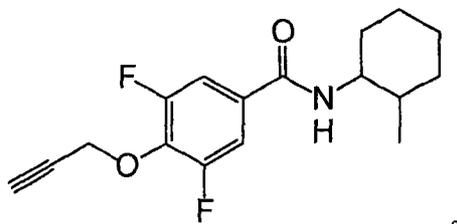
[0659] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (1.8H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.07 (1.2H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.26-2.29 (7.0H, m), 2.51-2.52 (1.0H, m), 3.90-3.98 (0.4H, m), 4.37-4.45 (0.6H, m),

4.87(2.0H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.88-5.94(1.0H, m), 7.30-7.38(2.0H, m).

[0660] 制备实施例 54

[0661] N-(2-甲基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺经凝胶渗透层析纯化,得到由下式表示的顺式-N-(2-甲基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 55):

[0662]

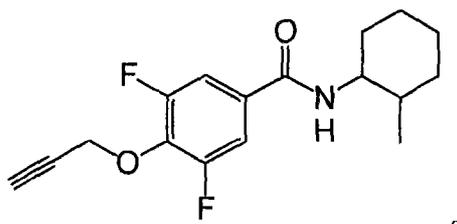


[0663] 本发明化合物 55:

[0664] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.93(3H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.26-1.77(8H, m), 1.92-2.01(1H, m), 2.52(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.20-4.26(1H, m), 4.88(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.02(1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.30-7.37(2H, m);

[0665] 和由下式表示的反式-N-(2-甲基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 56):

[0666]



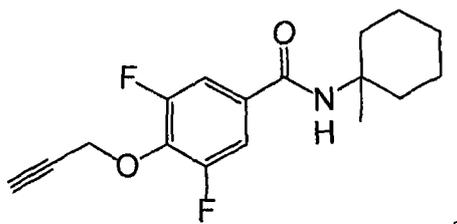
[0667] 本发明化合物 56:

[0668] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.96(3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.07-1.41(5H, m), 1.68-1.81(3H, m), 2.00-2.04(1H, m), 2.52(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.61-3.70(1H, m), 4.86(2H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.02(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.33-7.40(2H, m).

[0669] 制备实施例 55

[0670] 采用与制备实施例 41 相同的方法,不同之处在于用 1-甲基环己基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-(1-甲基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 57):

[0671]



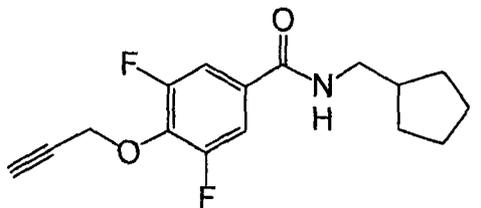
[0672] 本发明化合物 57:

[0673] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.43-2.13(13H, m), 2.51(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.87(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.68(1H, br s), 7.27-7.34(2H, m).

[0674] 制备实施例 56

[0675] 在冰冷却下,往 3ml 乙酸乙酯和 0.46g 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苄基氯的混合物中滴加 0.50g 环戊基甲基胺、0.4ml 三乙胺和 2ml 乙酸乙酯的混合物。在室温下,将得到的混合物搅拌 12 小时。随后,将反应混合物减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化,得到 0.24g 由下式表示的 N-环戊基甲基-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 58):

[0676]



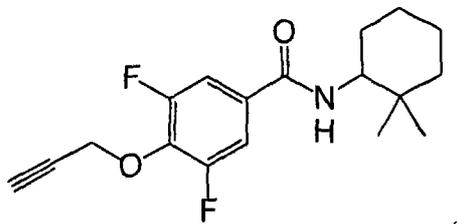
[0677] 本发明化合物 58:

[0678] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.21-1.84 (8H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.52 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.37 (2H, dd, $J = 7.2, 5.8\text{Hz}$), 4.87 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.11 (1H, br s), 7.31-7.38 (2H, m).

[0679] 制备实施例 57

[0680] 采用与制备实施例 41 相同的方法,不同之处在于用 2,2-二甲基环己基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-(2,2-二甲基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 59):

[0681]



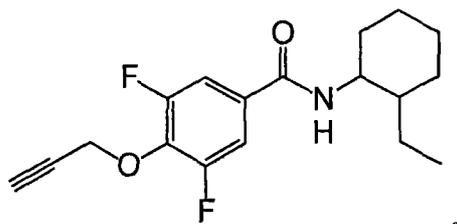
[0682] 本发明化合物 59:

[0683] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.93 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.36-1.59 (6H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 2.52 (1H, t, $J = 2.5\text{Hz}$), 3.88-3.94 (1H, m), 4.87 (2H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 5.85 (1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.30-7.37 (2H, m).

[0684] 制备实施例 58

[0685] 采用与制备实施例 41 相同的方法,不同之处在于用 2-乙基环己基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-(2-乙基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 60):

[0686]



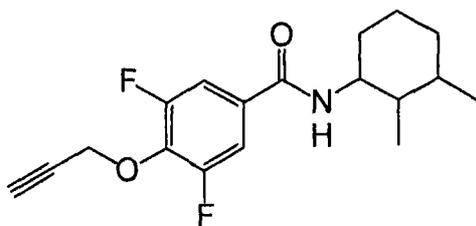
[0687] 本发明化合物 60:

[0688] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :0.84-0.92(3.0H, m), 1.02-2.04(11.0H, m), 2.52-2.54(1.0H, m), 3.71-3.80(0.3H, m), 4.33-4.36(0.7H, m), 4.85-4.87(2.0H, m), 6.23(0.7H, br s), 6.37(0.3H, brs), 7.31-7.43(2.0H, m).

[0689] 制备实施例 59

[0690] 采用与制备实施例 41 相同的方法,不同之处在于用 2,3-二甲基环己基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-(2,3-二甲基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 61):

[0691]



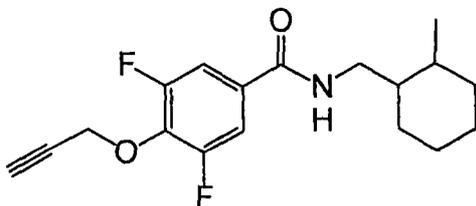
[0692] 本发明化合物 61:

[0693] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :0.79-2.17(14H, m), 2.52(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.67-4.32(1H, m), 4.87(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.99-6.08(1H, m), 7.32-7.39(2H, m).

[0694] 制备实施例 60

[0695] 采用与制备实施例 41 相同的方法,不同之处在于用 (2-甲基环己基) 甲基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-(2-甲基环己基) 甲基-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 62):

[0696]



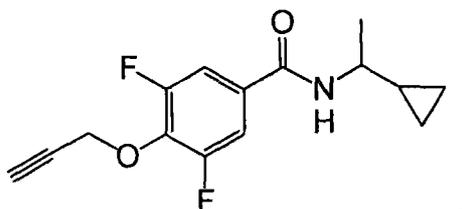
[0697] 本发明化合物 62:

[0698] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :0.91-1.48(9H, m), 1.63-1.80(3H, m), 1.88-1.94(1H, m), 2.52(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.24-3.66(2H, m), 4.87(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.18(1H, s), 7.32-7.39(2H, m).

[0699] 制备实施例 61

[0700] 采用与制备实施例 41 相同的方法,不同之处在于用 1-(环丙基) 乙基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-(1-环丙基) 乙基-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 63):

[0701]



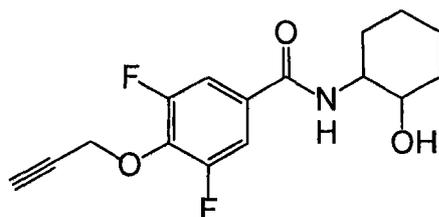
[0702] 本发明化合物 63 :

[0703] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.25-0.31(1H, m), 0.36-0.59(3H, m), 0.87-0.96(1H, m), 1.29(3H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 2.53(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.49-3.58(1H, m), 4.87(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.36(1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.35-7.42(2H, m).

[0704] 制备实施例 62

[0705] 采用与制备实施例 41 相同的方法,不同之处在于用 2-羟基环己基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-(2-羟基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 64):

[0706]



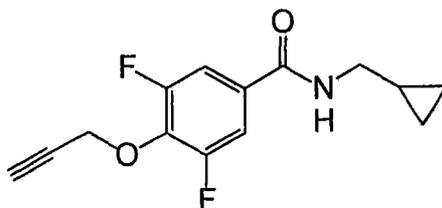
[0707] 本发明化合物 64 :

[0708] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.25-2.17(8.0H, m), 2.51(1.0H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.88-4.10(3.0H, m), 4.87-4.89(2.0H, m), 6.02(0.3H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 6.45(0.7H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.34-7.40(2.0H, m).

[0709] 制备实施例 63

[0710] 采用与制备实施例 41 相同的方法,不同之处在于用环丙基甲基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-环丙基甲基-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 65):

[0711]



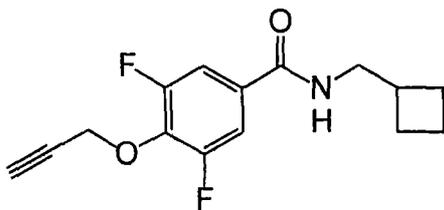
[0712] 本发明化合物 65 :

[0713] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.25-0.29(2H, m), 0.54-0.59(2H, m), 1.02-1.08(1H, m), 2.52(1H, t, $J = 2.3\text{Hz}$), 3.29(2H, dd, $J = 7.1, 5.4\text{Hz}$), 4.87(2H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.28(1H, s), 7.35-7.41(2H, m).

[0714] 制备实施例 64

[0715] 采用与制备实施例 41 相同的方法,不同之处在于用环丁基甲基胺代替 2-甲基环己基胺,得到由下式表示的 N-环丁基甲基-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 66):

[0716]



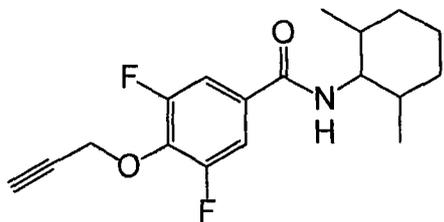
[0717] 本发明化合物 66 :

[0718] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.78 (2H, m), 1.87-2.00 (2H, m), 2.06-2.14 (2H, m), 2.51-2.61 (2H, m), 3.46 (2H, dd, $J = 7.4, 5.7\text{Hz}$), 4.87 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.10 (1H, br s), 7.31-7.38 (2H, m).

[0719] 制备实施例 65

[0720] 采用与制备实施例 41 相同的方法, 不同之处在于用 2,6-二甲基环己基胺代替 2-甲基环己基胺, 得到由下式表示的 N-(2,6-二甲基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 67) :

[0721]



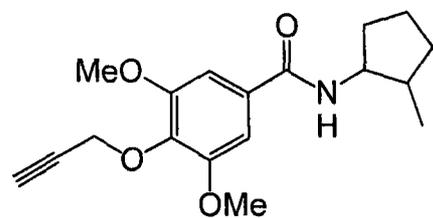
[0722] 本发明化合物 67 :

[0723] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89-2.19 (14.0H, m), 2.51-2.54 (1.0H, m), 3.40-3.47 (0.2H, m), 3.83-3.89 (0.3H, m), 4.26-4.30 (0.5H, m), 4.87-4.88 (2.0H, m), 5.73 (0.2H, d, $J = 10.1\text{Hz}$), 5.84 (0.5H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.95 (0.3H, d, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.31-7.40 (2.0H, m).

[0724] 制备实施例 66

[0725] 往 1ml 乙酸乙酯和 0.2g 2-甲基环戊基胺·盐酸盐的混合物中加入 0.48ml 三乙胺, 随后在冰冷却下往其中滴加 0.25g 3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯和 1ml 乙酸乙酯的混合物。在室温下, 将得到的混合物搅拌 12 小时。随后, 将反应混合物减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化, 得到 0.21g 由下式表示的 N-(2-甲基环戊基)-3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 68) :

[0726]



[0727] 本发明化合物 68 :

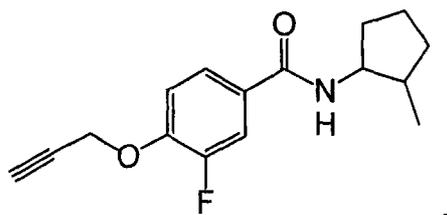
[0728] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (1.1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.10 (1.9H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 1.57-2.17 (7.0H, m), 2.43 (1.0H, t, $J = 2.3\text{Hz}$), 3.91-4.01 (6.6H, m), 4.40-4.47 (0.4H, m), 4.77 (2.0H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.87 (1.0H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.96-6.98 (2.0H, m).

[0729] 制备实施例 67

[0730] 往 10ml THF 和 0.60g 3,4-二氟苯甲酰氯的混合物中加入 0.37g 2-甲基环戊基胺·盐酸盐和 1.0g 三乙胺,并在室温下,将得到的混合物搅拌 3 小时。随后,往该反应混合物中加入乙酸乙酯,经 Celite 硅藻土过滤。将滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化,得到 0.55g N-(2-甲基环戊基)-3,4-二氟苯甲酰胺。

[0731] 往 2ml DMF 中加入 0.23g N-(2-甲基环戊基)-3,4-二氟苯甲酰胺和 0.11g 炔丙基醇。在 0℃ 下,往得到的混合物中加入 60mg 60% 氢化钠(油)。在室温下,将该混合物搅拌 2 小时。随后,往该反应混合物中加入稀盐酸并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化,得到 0.11g 由下式表示的 N-(2-甲基环戊基)-3-氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 69):

[0732]



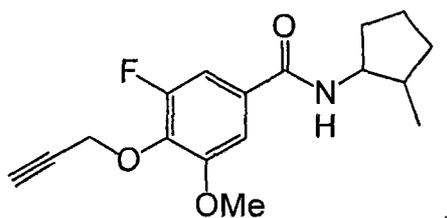
[0733] 本发明化合物 69:

[0734] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.94 (1.2H, dd, $J = 7.0, 0.7\text{Hz}$), 1.07 (1.8H, dd, $J = 6.5, 1.0\text{Hz}$), 1.26-2.27 (7.0H, m), 2.55-2.57 (1.0H, m), 3.91-3.99 (0.6H, m), 4.39-4.46 (0.4H, m), 4.81-4.81 (2.0H, m), 5.94 (1.0H, br s), 7.10-7.15 (1.0H, m), 7.49-7.56 (2.0H, m).

[0735] 制备实施例 68

[0736] 往 1ml 乙酸乙酯和 0.2g 2-甲基环戊基胺·盐酸盐的混合物中加入 0.48ml 三乙胺,随后在冰冷却下往其中滴加 0.24g 3-氟-5-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯和 1ml 乙酸乙酯的混合物。在室温下,将得到的混合物搅拌 12 小时。随后,将反应混合物减压浓缩。得到的残余物经硅胶柱层析纯化,得到 0.21g 由下式表示的 N-(2-甲基环戊基)-3-氟-5-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 70):

[0737]



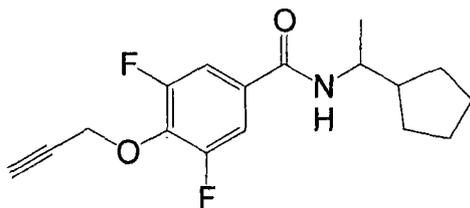
[0738] 本发明化合物 70:

[0739] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.93-0.96 (1.0H, m), 1.05-1.09 (2.0H, m), 1.24-2.28 (7.0H, m), 2.47-2.48 (1.0H, m), 3.89-3.97 (3.7H, m), 4.37-4.45 (0.3H, m), 4.81-4.82 (2.0H, m), 6.13-6.27 (1.0H, m), 7.04-7.11 (1.0H, m), 7.24-7.26 (1.0H, m).

[0740] 制备实施例 69

[0741] 采用与制备实施例 1 相同的方法,得到由下式表示的 N-(1-环戊基)乙基-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 71):

[0742]



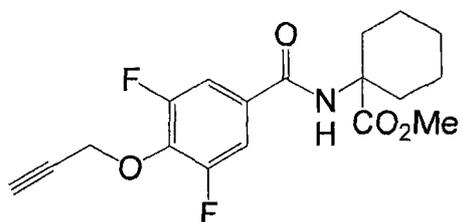
[0743] 本发明化合物 71 :

[0744] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.21-1.82(11H, m), 1.92(1H, td, $J = 16.7, 8.5\text{Hz}$), 2.51(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.99-4.08(1H, m), 4.87(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.87(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.30-7.36(2H, m).

[0745] 制备实施例 70

[0746] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-甲氧基羰基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 72):

[0747]



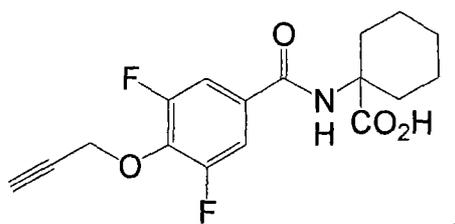
[0748] 本发明化合物 72 :

[0749] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.36-1.74(6H, m), 1.91-1.99(2H, m), 2.11-2.16(2H, m), 2.52(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.73(3H, s), 4.88(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.14(1H, br s), 7.33-7.39(2H, m).

[0750] 制备实施例 71

[0751] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-羧基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 73):

[0752]



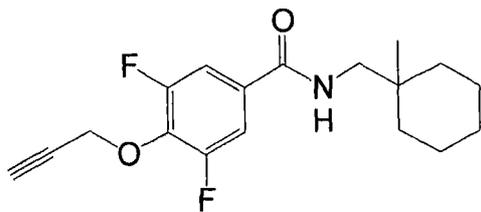
[0753] 本发明化合物 73 :

[0754] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ :1.26-1.31(1H, m), 1.51-1.56(5H, m), 1.71-1.77(2H, m), 2.09-2.12(2H, m), 3.66(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.95(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.64-7.70(2H, m), 8.28(1H, br s), 12.24(1H, br s).

[0755] 制备实施例 72

[0756] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-甲基环己基)甲基-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 74):

[0757]



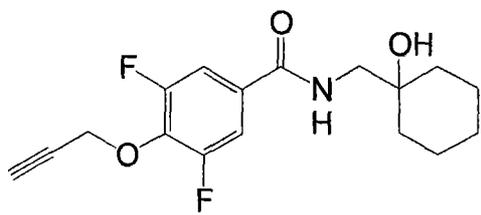
[0758] 本发明化合物 74 :

[0759] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.96 (3H, s), 1.31-1.34 (5H, m), 1.43-1.61 (5H, m), 2.52 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.30 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 4.88 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.04 (1H, s), 7.31-7.38 (2H, m).

[0760] 制备实施例 73

[0761] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-羟基环己基) 甲基-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 75) :

[0762]



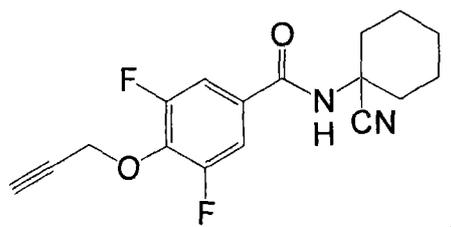
[0763] 本发明化合物 75 :

[0764] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.35-1.58 (10H, m), 2.50-2.53 (2H, m), 3.47 (2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.87 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.75-6.76 (1H, br m), 7.37-7.43 (2H, m).

[0765] 制备实施例 74

[0766] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-氰基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 76) :

[0767]



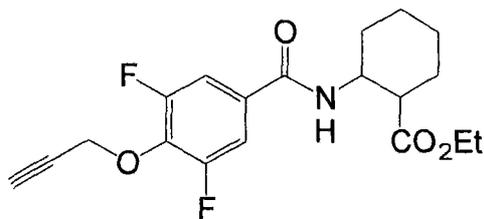
[0768] 本发明化合物 76 :

[0769] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.31-1.39 (1H, m), 1.73-1.78 (7H, m), 2.49-2.52 (3H, m), 4.90 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.99 (1H, brs), 7.33-7.40 (2H, m).

[0770] 制备实施例 75

[0771] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(2-乙氧基羰基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 77) :

[0772]



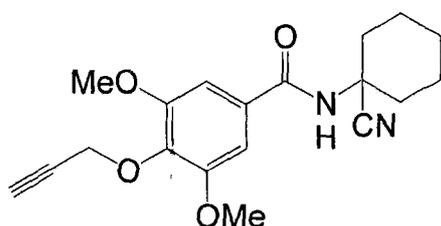
[0773] 本发明化合物 77 :

[0774] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-2.26 (11H, m), 2.52 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.85-2.89 (1H, m), 4.10-4.31 (3H, m), 4.87 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.31-7.39 (3H, m).

[0775] 制备实施例 76

[0776] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-氰基环己基)-3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 78) :

[0777]



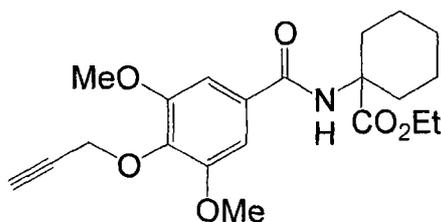
[0778] 本发明化合物 78 :

[0779] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19-2.01 (8H, m), 2.44 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.50-2.54 (2H, m), 3.88 (6H, s), 4.76 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.34 (1H, br s), 6.98 (2H, s).

[0780] 制备实施例 77

[0781] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-乙氧基羰基环己基)-3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 79) :

[0782]



[0783] 本发明化合物 79 :

[0784] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.37-1.75 (6H, m), 1.93-2.00 (2H, m), 2.15-2.18 (2H, m), 2.44 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.91 (6H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.78 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.16 (1H, br s), 7.00 (2H, s).

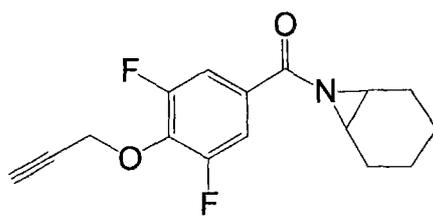
[0785] 制备实施例 78

[0786] 步骤 1

[0787] 在冰冷却下, 往 10ml 乙酸乙酯和 2.3g 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯的混合物中滴加 1.45g 7-氮杂二环 [4.1.0] 庚烷、2ml 三乙胺和 3ml 乙酸乙酯的混合物。在室温下, 将得到的混合物搅拌 4 小时。将反应混合物减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化, 得到 1.8g 由下式表示的 7-[3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰基]-7-氮杂二环

[4.1.0] 庚烷：

[0788]



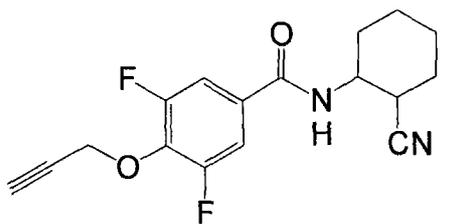
[0789] 7-[3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰基]-7-氮杂二环[4.1.0]庚烷：

[0790] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33-1.41 (2H, m), 1.51-1.60 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 2.53 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.78 (2H, t, $J = 1.7\text{Hz}$), 4.90 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.52-7.59 (2H, m).

[0791] 步骤 2

[0792] 在室温下, 往 12ml 四氢呋喃和 291mg 7-[3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰基]-7-氮杂二环[4.1.0]庚烷的混合物中滴加 99mg 氰化三甲基甲硅烷, 另再加入氟化四丁基铵 (0.05ml 1M 四氢呋喃溶液)。在 40°C 下, 将得到的混合物加热 8 小时。将反应混合物减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化, 得到 0.24g 由下式表示的 N-(2-氰基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 80)：

[0793]



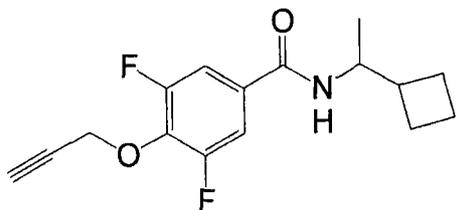
[0794] 本发明化合物 80：

[0795] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26-1.82 (6H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.53 (1H, t, $J = 2.3\text{Hz}$), 2.76 (1H, td, $J = 10.5, 3.5\text{Hz}$), 4.10-4.18 (1H, m), 4.88 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.31 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.34-7.41 (2H, m).

[0796] 制备实施例 79

[0797] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-环丁基)乙基-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 81)：

[0798]



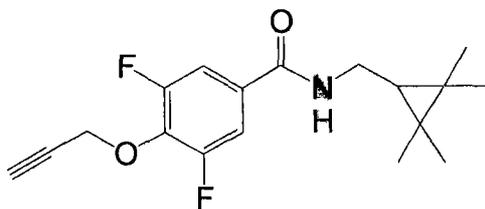
[0799] 本发明化合物 81：

[0800] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.12 (3H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 1.72-2.08 (6H, m), 2.31-2.37 (1H, m), 2.52 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.08-4.18 (1H, m), 4.87 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.31-7.37 (2H, m).

[0801] 制备实施例 80

[0802] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(2,2,3,3-四甲基环丙基) 甲基-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 82) :

[0803]



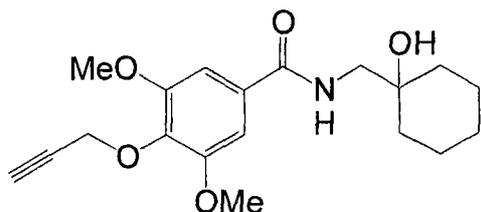
[0804] 本发明化合物 82 :

[0805] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.50 (1H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 1.04 (6H, s), 1.12 (6H, s), 2.52 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.44 (2H, dd, $J = 7.7, 5.1\text{Hz}$), 4.88 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.00-6.02 (1H, br m), 7.30-7.37 (2H, m).

[0806] 制备实施例 81

[0807] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-羟基环己基) 甲基-3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 83) :

[0808]



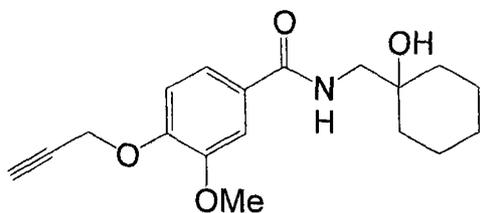
[0809] 本发明化合物 83 :

[0810] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.25-1.58 (10H, m), 2.45 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.75 (1H, br s), 3.46 (2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 3.86 (6H, s), 4.76 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.82 (1H, br s), 7.03 (2H, s).

[0811] 制备实施例 82

[0812] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-羟基环己基) 甲基-3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 84) :

[0813]



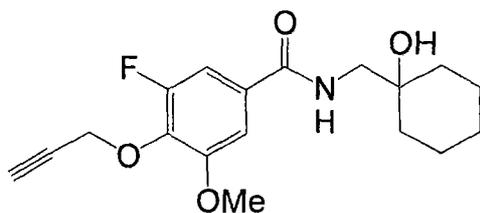
[0814] 本发明化合物 84 :

[0815] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.24-1.60 (10H, m), 2.56 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.06 (1H, br s), 3.45-3.46 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.78 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.94-7.00 (2H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$).

[0816] 制备实施例 83

[0817] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-羟基环己基) 甲基-3-氟-5-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 85):

[0818]



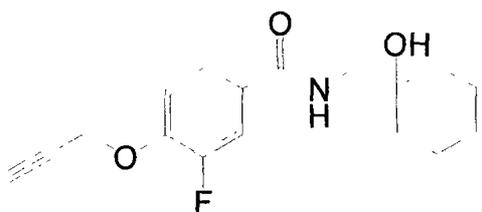
[0819] 本发明化合物 85:

[0820] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.36-1.60 (10H, m), 2.17 (1H, br s), 2.47 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.48 (2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 4.83 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.55 (1H, br s), 7.10 (1H, dd, $J = 10.4, 1.8\text{Hz}$), 7.25-7.27 (1H, m).

[0821] 制备实施例 84

[0822] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-羟基环己基) 甲基-3-氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 86):

[0823]



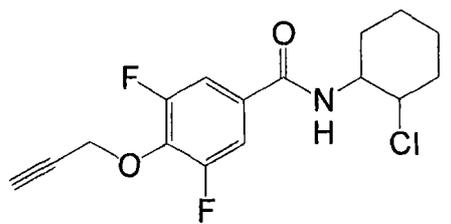
[0824] 本发明化合物 86:

[0825] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33-1.55 (10H, m), 2.04 (1H, br s), 2.57 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.47 (2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.81 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.58 (1H, br s), 7.10-7.14 (1H, m), 7.54-7.60 (2H, m).

[0826] 制备实施例 85

[0827] 在 60°C 下搅拌 4ml 氯仿和 298mg 二氯化锌 (II) 的混合物。在 5 分钟后, 在 60°C 下往其中滴加 291mg 7-[3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰基]-7-氮杂二环 [4.1.0] 庚烷和 2ml 氯仿的混合物, 并在回流下将得到的混合物加热 5 小时。随后, 往反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液, 并将其用氯仿萃取。有机层经硫酸镁干燥, 并减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析纯化, 得到 0.22g 由下式表示的 N-(2-氯环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 87):

[0828]



[0829] 本发明化合物 87:

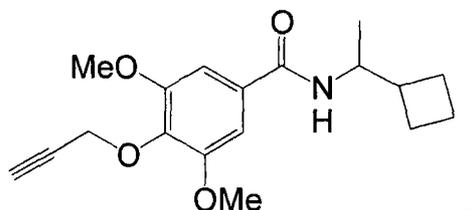
[0830] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26-1.53 (3H, m), 1.75-1.86 (3H, m), 2.27-2.34 (2H, m),

2.52(1H, t, J = 2.4Hz), 3.84(1H, td, J = 10.5, 4.1Hz), 3.97-4.05(1H, m), 4.88(2H, d, J = 2.4Hz), 6.01(1H, d, J = 7.1Hz), 7.33-7.40(2H, m).

[0831] 制备实施例 86

[0832] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-环丁基) 乙基-3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 88):

[0833]



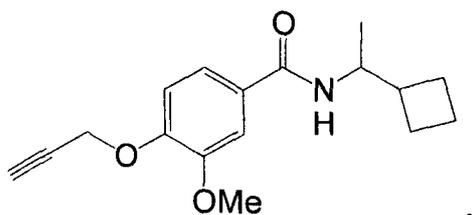
[0834] 本发明化合物 88:

[0835] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.14(3H, d, J = 6.5Hz), 1.75-1.92(4H, m), 1.97-2.10(2H, m), 2.31-2.39(1H, m), 2.43(1H, t, J = 2.4Hz), 3.91(6H, s), 4.11-4.21(1H, m), 4.77(2H, d, J = 2.4Hz), 5.71(1H, d, J = 8.9Hz), 6.96(2H, s).

[0836] 制备实施例 87

[0837] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-环丁基) 乙基-3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 89):

[0838]



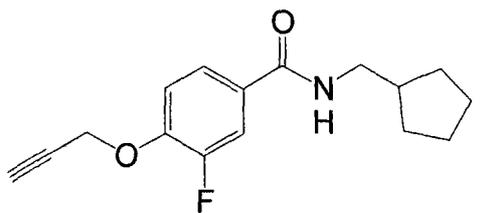
[0839] 本发明化合物 89:

[0840] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.13(3H, d, J = 6.8Hz), 1.77-1.90(4H, m), 1.99-2.08(2H, m), 2.30-2.40(1H, m), 2.52(1H, t, J = 2.3Hz), 3.94(3H, s), 4.11-4.21(1H, m), 4.81(2H, d, J = 2.4Hz), 5.75(1H, d, J = 8.2Hz), 7.02(1H, d, J = 8.2Hz), 7.21(1H, dd, J = 8.3, 2.1Hz), 7.45(1H, d, J = 1.9Hz).

[0841] 制备实施例 88

[0842] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-环戊基) 甲基-3-氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 90):

[0843]



[0844] 本发明化合物 90:

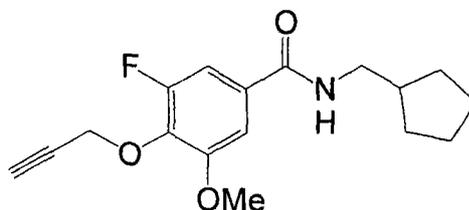
[0845] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.23-1.85(8H, m), 2.10-2.17(1H, m), 2.56(1H, t, J = 2.3Hz),

3.38(2H, dd, $J = 7.2, 5.8\text{Hz}$), 4.82(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.05(1H, br s), 7.11-7.15(1H, m), 7.49-7.56(2H, m).

[0846] 制备实施例 89

[0847] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-环戊基) 甲基-3-氟-5-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 91):

[0848]



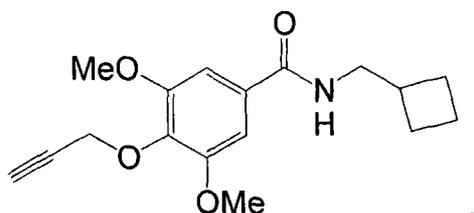
[0849] 本发明化合物 91:

[0850] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.85(8H, m), 2.11-2.21(1H, m), 2.47(1H, t, $J = 2.3\text{Hz}$), 3.38(2H, dd, $J = 7.2, 5.8\text{Hz}$), 3.93(3H, s), 4.83(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.08(1H, br s), 7.04(1H, dd, $J = 10.1, 1.9\text{Hz}$), 7.24-7.25(1H, m).

[0851] 制备实施例 90

[0852] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-环丁基) 甲基-3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 92):

[0853]



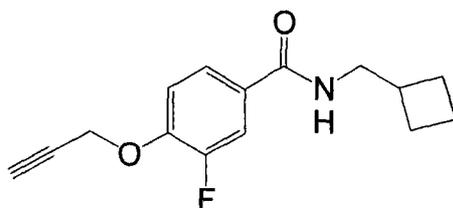
[0854] 本发明化合物 92:

[0855] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.78(2H, m), 1.86-1.94(2H, m), 2.03-2.11(2H, m), 2.44(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.53-2.61(1H, m), 3.44(2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.85(6H, s), 4.74-4.75(2H, m), 6.55(1H, br s), 7.02(2H, s).

[0856] 制备实施例 91

[0857] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-环丁基) 甲基-3-氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 93):

[0858]



[0859] 本发明化合物 93:

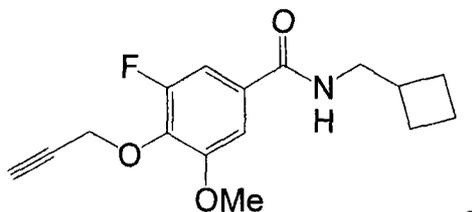
[0860] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.78(2H, m), 1.86-1.96(2H, m), 2.04-2.13(2H, m), 2.53-2.61(2H, m), 3.45(2H, dd, $J = 7.1, 5.9\text{Hz}$), 4.80(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.25(1H, br s),

7.09-7.13(1H, m), 7.51-7.57(2H, m).

[0861] 制备实施例 92

[0862] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-环丁基) 甲基-3-氟-5-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 94):

[0863]



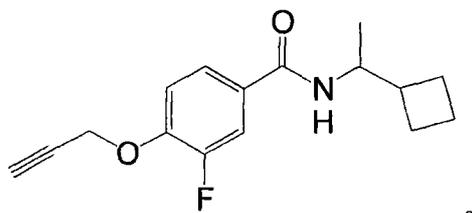
[0864] 本发明化合物 94:

[0865] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.79(2H, m), 1.85-1.97(2H, m), 2.06-2.13(2H, m), 2.47(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.51-2.61(1H, m), 3.45(2H, dd, $J = 7.2, 5.8\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 4.82(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.26(1H, br s), 7.06(1H, dd, $J = 10.4, 1.9\text{Hz}$), 7.24(1H, dd, $J = 1.9, 1.7\text{Hz}$).

[0866] 制备实施例 93

[0867] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-环丁基) 乙基-3-氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 95):

[0868]



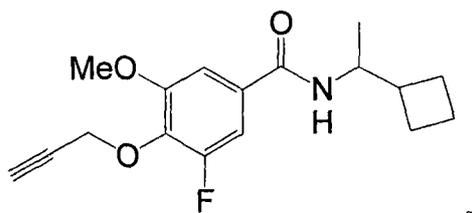
[0869] 本发明化合物 95:

[0870] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12(3H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 1.73-1.92(4H, m), 1.97-2.08(2H, m), 2.29-2.39(1H, m), 2.56(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.10-4.19(1H, m), 4.81(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.76(1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.10-7.14(1H, m), 7.48-7.55(2H, m).

[0871] 制备实施例 94

[0872] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-环丁基) 乙基-3-氟-5-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 96):

[0873]



[0874] 本发明化合物 96:

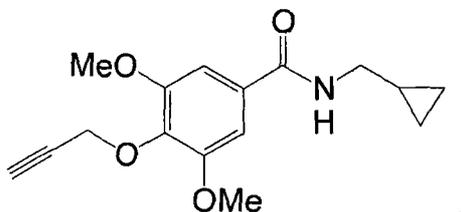
[0875] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12(3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.75-1.90(4H, m), 1.99-2.08(2H, m), 2.31-2.38(1H, m), 2.47(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 4.09-4.19(1H, m), 4.82(2H, d, J

= 2.4Hz), 5.92(1H, d, J = 8.0Hz), 7.04(1H, dd, J = 10.4, 1.9Hz), 7.24-7.25(1H, m).

[0876] 制备实施例 95

[0877] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-环丙基) 甲基-3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 97):

[0878]



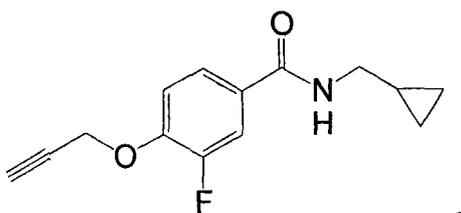
[0879] 本发明化合物 97:

[0880] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.24-0.28(2H, m), 0.50-0.56(2H, m), 1.02-1.12(1H, m), 2.44-2.46(1H, m), 3.26-3.30(2H, m), 3.87-3.87(6H, m), 4.75(2H, d, J = 2.4Hz), 6.63(1H, brs), 7.05(2H, s).

[0881] 制备实施例 96

[0882] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-环丙基) 甲基-3-氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 98):

[0883]



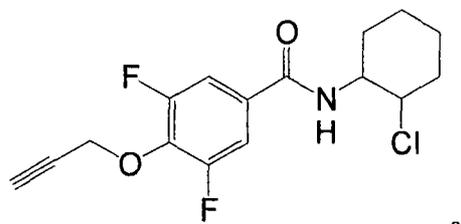
[0884] 本发明化合物 98:

[0885] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.25-0.29(2H, m), 0.54-0.58(2H, m), 1.03-1.07(1H, m), 2.56(1H, t, J = 2.4Hz), 3.30(2H, dd, J = 7.2, 5.3Hz), 4.82(2H, d, J = 2.4Hz), 6.16(1H, brs), 7.11-7.16(1H, m), 7.53-7.59(2H, m).

[0886] 制备实施例 97

[0887] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(2-氯环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 99):

[0888]



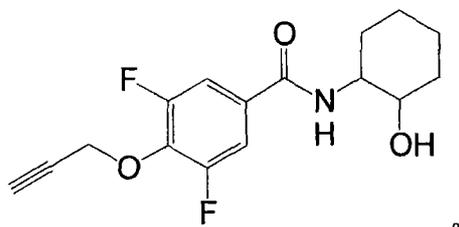
[0889] 本发明化合物 99:

[0890] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.37-1.58(2H, m), 1.67-1.95(5H, m), 2.11-2.17(1H, m), 2.52(1H, t, J = 2.4Hz), 4.24-4.31(1H, m), 4.55-4.57(1H, m), 4.88(2H, d, J = 2.4Hz), 6.23(1H, d, J = 8.2Hz), 7.32-7.39(2H, m).

[0891] 制备实施例 98

[0892] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(2-羟基环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 100):

[0893]



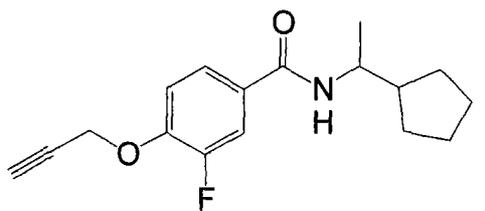
[0894] 本发明化合物 100:

[0895] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.44 (4H, m), 1.74-1.80 (2H, m), 2.09-2.13 (2H, m), 2.51 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.43 (1H, dt, $J = 14.6, 5.3\text{Hz}$), 3.77-3.86 (1H, m), 4.88 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.05 (1H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 7.34-7.40 (2H, m).

[0896] 制备实施例 99

[0897] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-环戊基) 乙基-3-氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 101):

[0898]



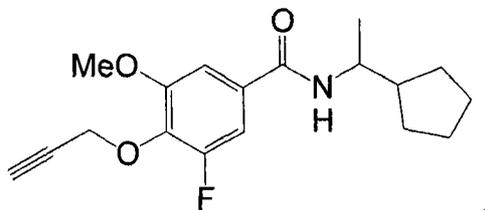
[0899] 本发明化合物 101:

[0900] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.95 (9H, m), 1.22 (3H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 2.55-2.57 (1H, m), 3.99-4.12 (1H, m), 4.81-4.82 (2H, m), 5.89-5.91 (1H, br m), 7.09-7.16 (1H, m), 7.48-7.56 (2H, m).

[0901] 制备实施例 100

[0902] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-环戊基) 乙基-3-氟-5-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 102):

[0903]



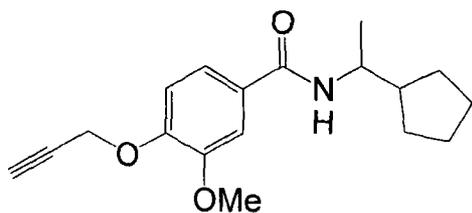
[0904] 本发明化合物 102:

[0905] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.96 (9H, m), 1.23 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.47 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.02-4.13 (1H, m), 4.82 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.88-5.90 (1H, br m), 7.02 (1H, dd, $J = 10.4, 1.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J = 1.8, 1.8\text{Hz}$).

[0906] 制备实施例 101

[0907] 采用与制备实施例 1 相同的方法,得到由下式表示的 N-(1-环戊基)乙基-3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 103):

[0908]



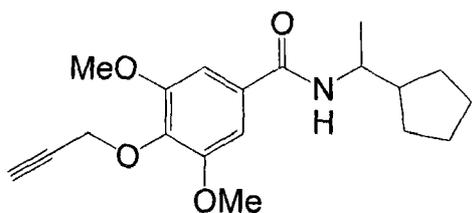
[0909] 本发明化合物 103:

[0910] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.23 (3H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 1.23-1.41 (2H, m), 1.47-1.99 (7H, m), 2.52 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.02-4.13 (1H, m), 4.81 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.88-5.90 (1H, br m), 7.02 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

[0911] 制备实施例 102

[0912] 采用与制备实施例 1 相同的方法,得到由下式表示的 N-(1-环戊基)乙基-3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 104):

[0913]



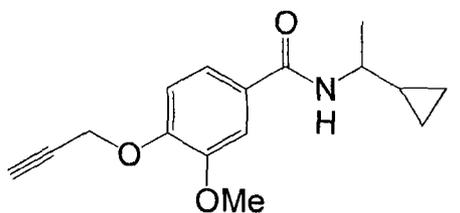
[0914] 本发明化合物 104:

[0915] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.22-1.42 (2H, m), 1.24 (3H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 1.50-2.01 (7H, m), 2.43 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.91 (6H, s), 4.01-4.12 (1H, m), 4.77 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.87-5.89 (1H, br m), 6.96 (2H, s).

[0916] 制备实施例 103

[0917] 采用与制备实施例 1 相同的方法,得到由下式表示的 N-(1-环丙基)乙基-3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 105):

[0918]



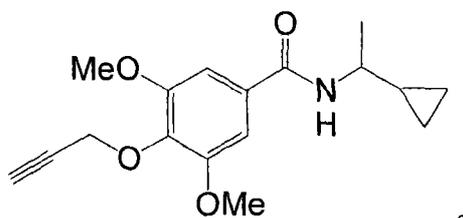
[0919] 本发明化合物 105:

[0920] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.26-0.31 (1H, m), 0.37-0.58 (3H, m), 0.87-0.95 (1H, m), 1.30 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.53 (1H, t, $J = 2.3\text{Hz}$), 3.53-3.62 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.80 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.22 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.26-7.29 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$).

[0921] 制备实施例 104

[0922] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-环丙基) 乙基-3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 106):

[0923]



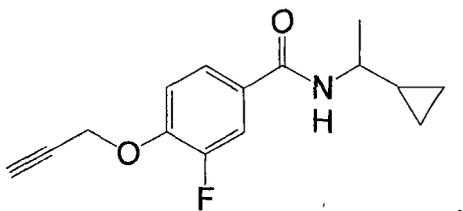
[0924] 本发明化合物 106:

[0925] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.27-0.33 (1H, m), 0.38-0.60 (3H, m), 0.88-0.97 (1H, m), 1.32 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.43 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.51-3.61 (1H, m), 3.91 (6H, s), 4.77 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.07 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.99 (2H, s).

[0926] 制备实施例 105

[0927] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-环丙基) 乙基-3-氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 107):

[0928]



[0929] 本发明化合物 107:

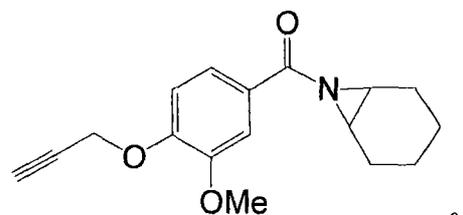
[0930] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.25-0.31 (1H, m), 0.36-0.58 (3H, m), 0.86-0.95 (1H, m), 1.29 (3H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 2.57 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.51-3.60 (1H, m), 4.81 (2H, t, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.19 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.09-7.14 (1H, m), 7.52-7.58 (2H, m).

[0931] 制备实施例 106

[0932] 步骤 1

[0933] 采用与制备实施例 78 步骤 1 相同的方法, 不同之处在于 3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰氯代替 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰氯, 得到由下式表示的 7-[3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰基]-7-氮杂二环 [4.1.0] 庚烷:

[0934]



[0935] 7-[3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基) 苯甲酰基]-7-氮杂二环 [4.1.0] 庚烷:

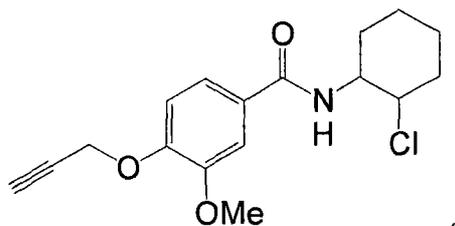
[0936] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.31-1.40 (2H, m), 1.52-1.61 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.56 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.75-2.76 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.83 (2H, d, J

= 2.4Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.3, 2.0Hz).

[0937] 步骤 2

[0938] 在室温下, 将 2ml 氯仿和 224mg 二氯化锌 (II) 的混合物搅拌 5 分钟。随后, 在室温下往其中滴加 235mg 7-[3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰基]-7-氮杂二环[4.1.0]庚烷和 2ml 氯仿, 并在室温下将得到的混合物搅拌 5 小时。随后, 往反应混合物中加入饱和的氯化铵水溶液, 将其用氯仿萃取。有机层经硫酸镁干燥, 并减压浓缩。残余物用己烷洗涤, 得到由下式表示的 0.25g N-(2-氯环己基)-3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 108):

[0939]



[0940] 本发明化合物 108:

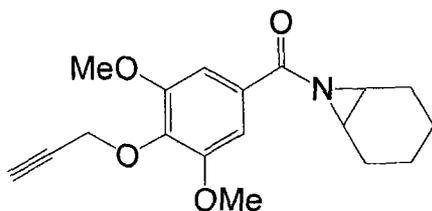
[0941] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33-1.49 (3H, m), 1.75-1.84 (3H, m), 2.29-2.32 (2H, m), 2.53 (1H, t, J = 2.3Hz), 3.84-3.95 (4H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.81 (2H, d, J = 2.4Hz), 6.22 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 2.0Hz).

[0942] 制备实施例 107

[0943] 步骤 1

[0944] 采用与制备实施例 78 步骤 1 相同的方法, 不同之处在于用 3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯代替 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯, 得到由下式表示的 7-[3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰基]-7-氮杂二环[4.1.0]庚烷:

[0945]



[0946] 7-[3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰基]-7-氮杂二环[4.1.0]庚烷

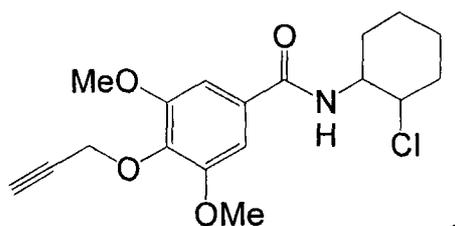
[0947] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32-1.41 (2H, m), 1.52-1.61 (2H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 2.48 (1H, t, J = 2.4Hz), 2.75-2.79 (2H, m), 3.91 (6H, s), 4.79 (2H, d, J = 2.4Hz), 7.27 (2H, s).

[0948] 步骤 2

[0949] 在室温下, 将 2ml 氯仿和 258mg 二氯化锌 (II) 的混合物搅拌 5 分钟。而后, 在室温下往其中滴加 300mg 7-[3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰基]-7-氮杂二环[4.1.0]庚烷和 2ml 氯仿的混合物, 并在室温下将得到的混合物搅拌 5 小时。随后, 往反应混合物中加入饱和的氯化铵水溶液, 将其用氯仿萃取。有机层经硫酸镁干燥, 并减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化得到 0.16g 由下式表示的 N-(2-氯环己基)-3,5-二甲氧

基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 109):

[0950]



[0951] 本发明化合物 109:

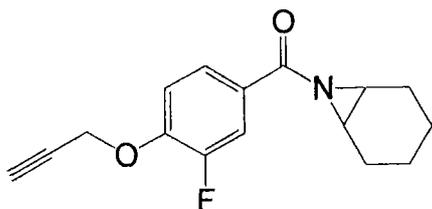
[0952] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.45 (3H, m), 1.72-1.80 (3H, m), 2.17-2.31 (2H, m), 2.44 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.86-3.92 (7H, m), 3.99-4.12 (1H, m), 4.76 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.04 (2H, s).

[0953] 制备实施例 108

[0954] 步骤 1

[0955] 采用与制备实施例 78 步骤 1 相同的方法, 不同之处在于用 3-氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯代替 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯, 得到由下式表示的 7-[3-氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰基]-氮杂二环[4.1.0]庚烷:

[0956]



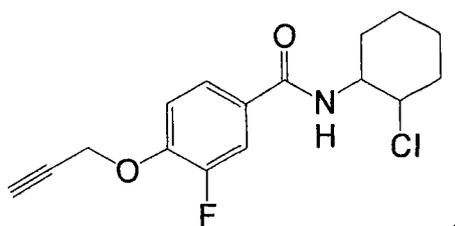
[0957] 7-[3-氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰基]-氮杂二环[4.1.0]庚烷

[0958] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31-1.40 (2H, m), 1.51-1.60 (2H, m), 1.88-1.95 (2H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 2.60 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.75-2.76 (2H, m), 4.83 (2H, t, $J = 1.7\text{Hz}$), 7.12-7.17 (1H, m), 7.70-7.78 (2H, m).

[0959] 步骤 2

[0960] 在室温下, 将 2ml 氯仿和 229mg 二氯化锌(II)的混合物搅拌 5 分钟。随后, 在室温下往其中滴加 230mg 7-[3-氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰基]-7-氮杂二环[4.1.0]庚烷和 2ml 氯仿的混合物, 并在室温下将得到的混合物搅拌 5 小时。随后, 往该反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液, 将其用氯仿萃取。有机层经硫酸镁干燥, 并减压浓缩。残余物用己烷洗涤, 得到 0.20g 由下式表示的 N-(2-氯环己基)-3-氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 110):

[0961]



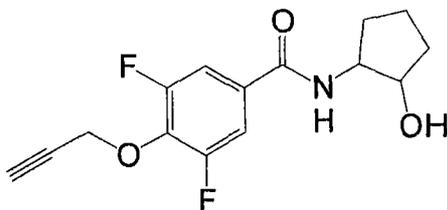
[0962] 本发明化合物 110:

[0963] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.53 (3H, m), 1.72-1.85 (3H, m), 2.28-2.34 (2H, m), 2.56 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.86 (1H, td, $J = 10.5, 4.1\text{Hz}$), 3.98-4.06 (1H, m), 4.82 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.10 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.11-7.15 (1H, m), 7.52-7.58 (2H, m).

[0964] 制备实施例 109

[0965] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(2-羟基环戊基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 111):

[0966]



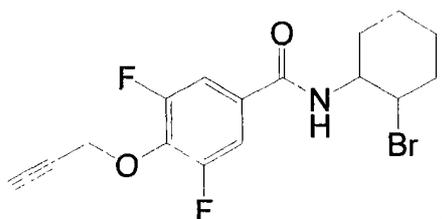
[0967] 本发明化合物 111:

[0968] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49-1.58 (1H, m), 1.68-1.92 (3H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 2.52 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.97-4.10 (2H, m), 4.15 (1H, br s), 4.89 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.17 (1H, br s), 7.33-7.39 (2H, m).

[0969] 制备实施例 110

[0970] 在室温下, 将 2ml 氯仿和 450mg 二溴化锌 (II) 的混合物搅拌 5 分钟。随后, 在室温下往其中滴加 291mg 7-[3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰基]-7-氮杂二环 [4.1.0] 庚烷和 2ml 氯仿的混合物, 并在室温下将得到的混合物搅拌 12 小时。随后, 往该反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液, 将其用氯仿萃取。有机层经硫酸镁干燥, 并减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化。得到的固体用己烷洗涤, 得到 0.30g 由下式表示的 N-(2-溴环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 112):

[0971]



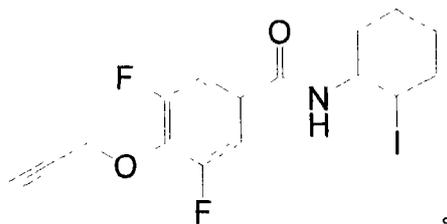
[0972] 本发明化合物 112:

[0973] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.53 (3H, m), 1.76-1.83 (2H, m), 1.92-2.02 (1H, m), 2.30-2.36 (1H, m), 2.42-2.48 (1H, m), 2.52 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.98 (1H, td, $J = 10.7, 4.1\text{Hz}$), 4.04-4.11 (1H, m), 4.88 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.02 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.34-7.40 (2H, m).

[0974] 制备实施例 111

[0975] 采用与制备实施例 110 相同的方法, 不同之处在于用二碘化锌 (II) 代替二溴化锌 (II), 得到 0.40g 由下式表示的 N-(2-碘环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 113):

[0976]



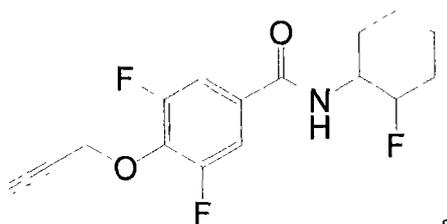
[0977] 本发明化合物 113：

[0978] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26-1.65 (4H, m), 1.85-1.93 (1H, m), 2.11-2.29 (2H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 4.06-4.16 (2H, m), 4.88 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.05 (1H, br s), 7.35-7.42 (2H, m).

[0979] 制备实施例 112

[0980] 在室温下, 往 4ml 四氢呋喃和 291mg 7-[3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰基]-7-氮杂二环[4.1.0]庚烷的混合物中滴加 1.2ml 氟化四丁基铵 (1M 四氢呋喃溶液)。在室温下将该混合物搅拌 1 小时。随后往反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液, 并将其用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥, 并减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化, 得到 0.13g 由下式表示的 N-(2-氟环己基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 114)：

[0981]



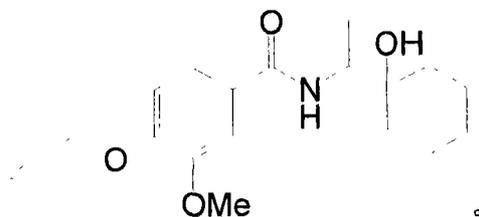
[0982] 本发明化合物 114：

[0983] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.22-1.46 (3H, m), 1.56-1.73 (2H, m), 1.81-1.87 (1H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.51 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.02-4.15 (1H, m), 4.37 (1H, dtd, $J = 50.6, 10.0, 4.6\text{Hz}$), 4.88 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.04 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.33-7.40 (2H, m).

[0984] 制备实施例 113

[0985] 采用与制备实施例 1 相同的方法, 得到由下式表示的 N-(1-(1-羟基环己基)乙基)-3-甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺 (下文称作本发明化合物 115)：

[0986]



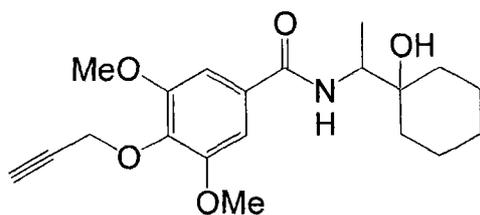
[0987] 本发明化合物 115：

[0988] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.22 (3H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.24-1.69 (11H, m), 2.52 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.19 (1H, dt, $J = 15.7, 7.0\text{Hz}$), 4.81 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.45-6.47 (1H, br m), 7.02 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.27 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$).

[0989] 制备实施例 114

[0990] 采用与制备实施例 1 相同的方法,得到由下式表示的 N-(1-(1-羟基环己基)乙基)-3,5-二甲氧基-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 116):

[0991]



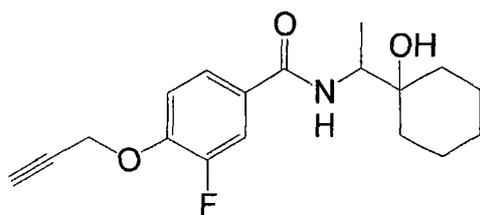
[0992] 本发明化合物 116:

[0993] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.23 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.24-1.38 (1H, m), 1.43-1.72 (10H, m), 2.43 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.91 (6H, s), 4.14-4.24 (1H, m), 4.77 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.45-6.48 (1H, br m), 7.01 (2H, s).

[0994] 制备实施例 115

[0995] 采用与制备实施例 1 相同的方法,得到由下式表示的 N-(1-(1-羟基环己基)乙基)-3-氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 117):

[0996]



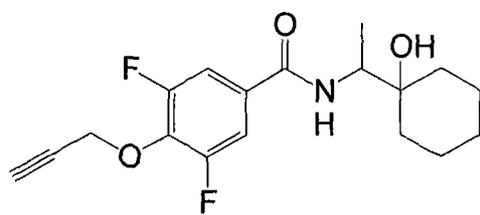
[0997] 本发明化合物 117:

[0998] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.21 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.22-1.38 (1H, m), 1.42-1.76 (10H, m), 2.56 (1H, t, $J = 2.3\text{Hz}$), 4.13-4.22 (1H, m), 4.82 (2H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.41-6.43 (1H, br m), 7.12 (1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.51-7.60 (2H, m).

[0999] 制备实施例 116

[1000] 采用与制备实施例 1 相同的方法,得到由下式表示的 N-(1-(1-羟基环己基)乙基)-3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰胺(下文称作本发明化合物 118):

[1001]



[1002] 本发明化合物 118:

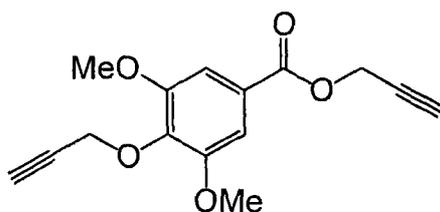
[1003] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.21 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.22-1.38 (1H, m), 1.41-1.67 (10H, m), 2.52 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.11-4.20 (1H, m), 4.87 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.34-7.41 (2H, m).

[1004] 而后,本发明化合物的中间体的制备将通过参考制备实施例予以举例说明。

[1005] 参考制备实施例 1

[1006] 往 100ml DMF 中加入 11.8g 4-羟基-3,5-二甲氧基苯甲酸、15.7g 炔丙基溴和 18g 碳酸钾,并在室温下将得到的混合物搅拌 8 小时,随后在 80℃下搅拌 4 小时。随后,往该反应混合物中加入乙酸乙酯,该混合物经 Celite 硅藻土过滤。往滤液中依次加入水和稀盐酸并将其用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩。得到的结晶用己烷与 MTBE 的混合溶剂洗涤,得到 15.5g 由下式表示的 4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二甲氧基苯甲酸 2-丙炔基酯:

[1007]

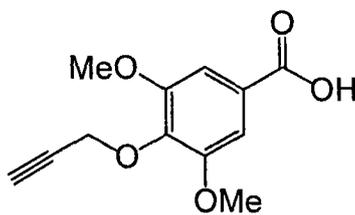


[1008] 4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二甲氧基苯甲酸 2-丙炔基酯:

[1009] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.52 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.91 (6H, s), 4.81 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.92 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.33 (2H, s).

[1010] 往 50ml 甲醇中加入 15.5g 4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二甲氧基苯甲酸 2-丙炔基酯和 40ml 15% 氢氧化钠水溶液并且在 50℃下将得到的混合物搅拌 4 小时。随后将反应混合物加至盐酸中酸化。通过过滤收集沉淀出的结晶并干燥,得到由下式表示的 13.0g 4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二甲氧基苯甲酸:

[1011]

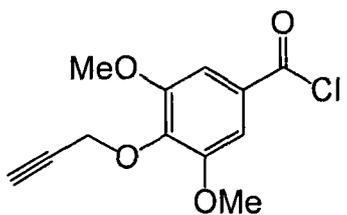


[1012] 4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二甲氧基苯甲酸:

[1013] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.35 (1H, br s), 3.45 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.83 (6H, s), 4.70 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.24 (2H, s).

[1014] 往 100ml 甲苯中加入 13.0g 4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二甲氧基苯甲酸、9.5g 亚硫酸氯和 50mg DMF 并且将得到的混合物于回流下加热 3 小时。随后,将反应混合物浓缩。得到的固体用己烷洗涤,得到 12.0g 由下式表示的 4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二甲氧基苯甲酰氯:

[1015]



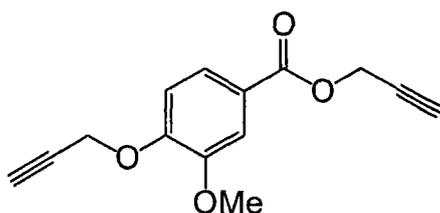
[1016] 4-(2-丙炔基氧基)-3,5-二甲氧基苯甲酰氯:

[1017] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:2.46(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.93(6H, s), 4.87(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.38(2H, s).

[1018] 参考制备实施例 2

[1019] 往 100ml DMF 中加入 10g 4-羟基-3-甲氧基苯甲酸、15.7g 炔丙基溴和 18g 碳酸钾, 并且在室温下将得到的混合物搅拌 8 小时, 随后在 80°C 下搅拌 2 小时。随后往该反应混合物中加入乙酸乙酯, 该混合物经 Celite 硅藻土过滤。往滤液中依次加入水和稀盐酸, 并将其用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩。得到的晶体用己烷和 MTBE 的混合溶剂洗涤, 得到 13.2g 由下式表示的 4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酸 2-丙炔基酯:

[1020]

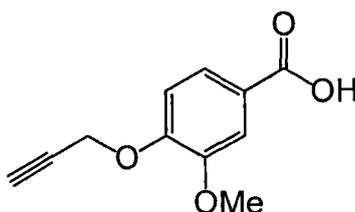


[1021] 4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酸 2-丙炔基酯:

[1022] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:2.52(1H, t, $J = 2.5\text{Hz}$), 2.55(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.93(3H, s), 4.83(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.91(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$), 7.72(1H, dd, $J = 8.5, 1.9\text{Hz}$).

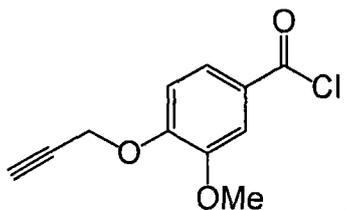
[1023] 往 50ml 甲醇加入 13.2g 4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酸 2-丙炔基酯和 40ml 15% 氢氧化钠水溶液, 并且在室温下将得到的混合物搅拌 8 小时, 随后在 50°C 下搅拌 2 小时。随后, 将该反应混合物加至盐酸中酸化。通过过滤收集沉淀出的结晶并干燥, 得到 12.0g 由下式表示的 4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酸:

[1024]



[1025] 往 100ml 甲苯中加入 12.0g 4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酸、9.0g 亚硫酸氯和 50mg DMF, 并且在回流下将该混合物加热 3 小时。随后, 将反应混合物浓缩。得到的固体用己烷洗涤, 得到 11.0g 由下式表示的 4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰氯:

[1026]



[1027] 4-(2-丙炔基氧基)-3-甲氧基苯甲酰氯:

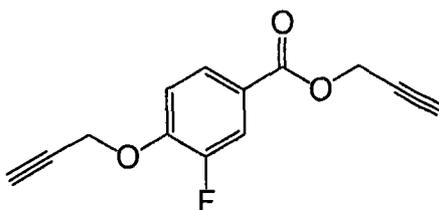
[1028] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:2.59(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.94(3H, s), 4.87(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$),

7.10(1H, d, J = 8.7Hz), 7.56(1H, d, J = 2.2Hz), 7.84(1H, dd, J = 8.7, 2.2Hz).

[1029] 参考制备实施例 3

[1030] 往 50ml DMF 中加入 5.5g 4-羟基-3-氟苯甲酸、9.4g 炔丙基溴和 11g 碳酸钾, 并且在室温下将该混合物搅拌 8 小时。随后, 往该反应混合物中加入乙酸乙酯, 随后该混合物经 Celite 硅藻土过滤。往滤液中依次加入水和稀盐酸并将其用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化, 得到 10.8g 由下式表示的 4-(2-丙炔基氧基)-3-氟苯甲酸 2-丙炔基酯:

[1031]

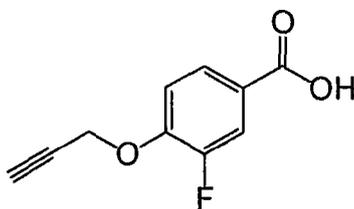


[1032] 4-(2-丙炔基氧基)-3-氟苯甲酸 2-丙炔基酯:

[1033] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50(1H, t, J = 2.5Hz), 2.56(1H, t, J = 2.4Hz), 4.82(2H, d, J = 2.4Hz), 4.89(2H, d, J = 2.4Hz), 7.13(1H, t, J = 8.3Hz), 7.78(1H, dd, J = 11.5, 2.1Hz), 7.82-7.86(1H, m).

[1034] 往 50ml 乙醇中加入 10.8g 4-(2-丙炔基氧基)-3-氟苯甲酸 2-丙炔基酯和 30ml 15% 氢氧化钠水溶液, 并且在室温下将得到的混合物搅拌 2 小时。随后, 将该反应混合物加至盐酸中酸化。通过过滤收集沉淀出的结晶并干燥, 得到 8.0g 由下式表示的 4-(2-丙炔基氧基)-3-氟苯甲酸:

[1035]



[1036] 4-(2-丙炔基氧基)-3-氟苯甲酸:

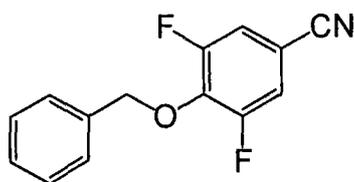
[1037] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.21-3.59(1H, m), 3.68(1H, t, J = 2.3Hz), 5.01(2H, d, J = 2.2Hz), 7.34(1H, t, J = 8.5Hz), 7.71(1H, dd, J = 11.8, 1.9Hz), 7.77-7.83(1H, m).

[1038] 参考制备实施例 4

[1039] (a) 往 50ml N-甲基吡咯烷酮中加入 10g 3,4,5-三氟溴苯和 8.5g 氰化铜, 并且在 150°C 下将得到的混合物搅拌 4 小时。随后, 往该反应混合物中加入氨水并且该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化, 得到 5.0g 3,4,5-三氟苜睛。

[1040] 在 0°C 下, 往 5.0g 3,4,5-三氟苜睛和 4.5g 苜基醇在 25ml DMF 中的溶液中加入 1.5g 60% 氢化钠 (油)。在室温下将该混合物搅拌 4 小时。随后, 往该反应混合物中加入稀盐酸并且该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化, 得到 7.0g 由下式表示的 4-苜氧基-3,5-二氟苜睛:

[1041]

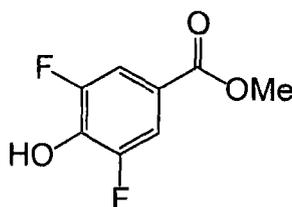


[1042] 4-苄氧基-3,5-二氟苯腈：

[1043] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :5.29(2H, s), 7.14-7.23(2H, m), 7.29-7.43(5H, m).

[1044] 往 100ml 甲醇中加入 4-苄氧基-3,5-二氟苯腈和 15ml 浓硫酸并且在回流下将该混合物加热 5 天。随后,往该反应混合物中加入水并且该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化得到 4.5g 由下式表示的 3,5-二氟-4-羟基苯甲酸甲酯：

[1045]

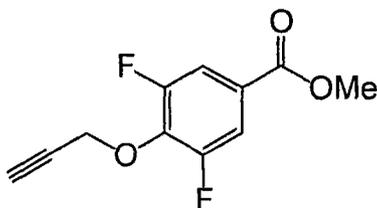


[1046] 3,5-二氟-4-羟基苯甲酸甲酯：

[1047] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :3.91(3H, s), 6.00(1H, br s), 7.58-7.67(2H, m).

[1048] 往 80ml 乙腈中加入 4.5g 3,5-二氟-4-羟基苯甲酸甲酯、3.5g 炔丙基溴和 9.4g 碳酸铯,并且在回流下将得到混合物加热 2 小时。反应混合物经 Celite 硅藻土过滤。将滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化,得到 5.5g 由下式表示的 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸甲酯：

[1049]

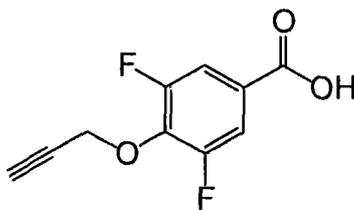


[1050] 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸甲酯：

[1051] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :2.53(1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 4.91(2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.61(2H, ddd, $J = 15.1, 7.5, 2.2\text{Hz}$).

[1052] 往 30ml 乙醇中加入 5.5g 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸甲酯和 10ml 15% 氢氧化钠水溶液并在室温下将得到的混合物搅拌 2 小时。随后,将反应混合物减压浓缩。往残余物中加入盐酸酸化,随后通过过滤收集沉淀出的固体,得到 5.0g 由下式表示的 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸：

[1053]

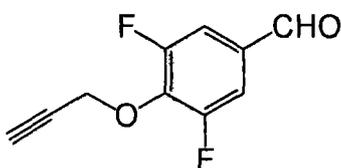


[1054] 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸:

[1055] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (1H, t, $J = 2.2\text{Hz}$), 4.94 (2H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.65-7.72 (2H, m).

[1056] (b) 往 50ml 乙腈中加入 12g 炔丙基醇、16g 3,4,5-三氟苯甲醛和 15g 碳酸钾,并且在室温下将得到的混合物搅拌 1 天。随后往该反应混合物中加入水并且该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用稀盐酸和盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化,得到 20g 由下式表示的 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲醛:

[1057]



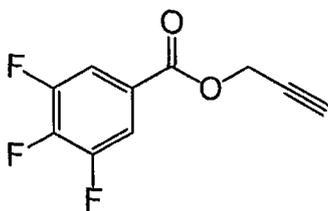
[1058] 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲醛:

[1059] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.96 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.44-7.52 (2H, m), 9.87 (1H, t, $J = 1.8\text{Hz}$).

[1060] 往 100ml 氯仿中加入 20g 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲醛和 25g 3-氯过苯甲酸并且在室温下将得到的混合物搅拌过夜。随后,往该反应混合物中加入亚硫酸钠水溶液并依次用氯仿和乙酸乙酯萃取。合并有机层,经硫酸镁干燥并减压浓缩,得到 40g 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸。

[1061] (c) 往 50ml DMF 依次加入 5.0g 3,4,5-三氟苯甲酸、4.0g 炔丙基溴和 4.7g 碳酸钾并且在室温下将得到的混合物搅拌 30 分钟,随后在 80°C、搅拌下加热 1 小时。随后,往该反应混合物中加入乙酸乙酯并且该混合物经 Celite 硅藻土过滤。往滤液中依次加入水和稀盐酸并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩,得到 6.0g 由下式表示的 3,4,5-三氟苯甲酸 2-丙炔基酯:

[1062]



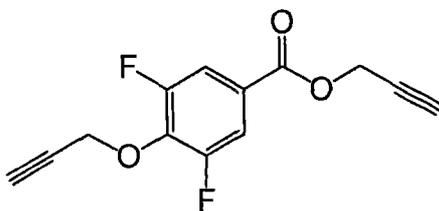
[1063] 3,4,5-三氟苯甲酸 2-丙炔基酯:

[1064] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.93 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.68-7.76 (2H, m).

[1065] 在 0°C 下,往 5.0g 3,4,5-三氟苯甲酸 2-丙炔基酯和 1.7g 炔丙基醇在 20ml DMF 中的溶液中加入 1.1g 60% 氢化钠 (油状物)。在 0°C 下将该混合物搅拌 30 分钟,随后在

室温下搅拌 1 小时。随后,往该反应混合物中加入水并且该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化,得到 2.9g 由下式表示的 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸 2-丙炔基酯:

[1066]



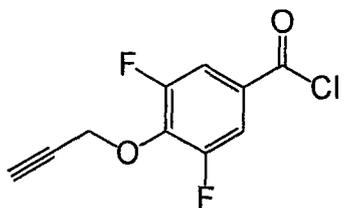
[1067] 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸 2-丙炔基酯:

[1068] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.52 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.54 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.91 (2H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 4.92 (2H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.62-7.68 (2H, m).

[1069] 往 10ml 乙醇中加入 2.2g 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸 2-丙炔基酯和 6ml 15% 氢氧化钠水溶液,并且在 50°C 下将得到的混合物搅拌 1 小时。随后,将反应混合物减压浓缩。往残余物加入盐酸酸化。通过过滤收集沉淀出的结晶并干燥,得到 1.8g 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸。

[1070] 往 17ml 甲苯中加入 1.8g 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酸、1ml 亚硫酸氯和 10mg DMF 并在回流下将该混合物加热 4 小时。随后,将反应混合物减压浓缩,得到 1.9g 由下式表示的 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯:

[1071]



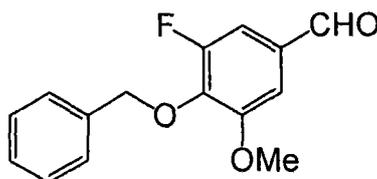
[1072] 3,5-二氟-4-(2-丙炔基氧基)苯甲酰氯:

[1073] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.55 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.98 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.69-7.76 (2H, m).

[1074] 参考制备实施例 5

[1075] 往 40ml 乙腈中加入 7.3g 3-氟-4-羟基-5-甲氧基苯甲醛、8.8g 苄基溴、16.8g 碳酸铯和 10ml DMF,并在回流下将得到的混合物加热 10 小时。将反应混合物减压浓缩。往残余物中加入盐酸并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化,得到 7.5g 由下式表示的 4-苄氧基-3-氟-5-甲氧基苯甲醛:

[1076]

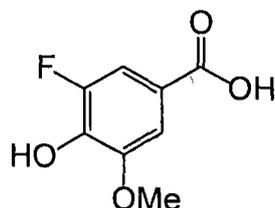


[1077] 在 15-20°C 下,往 200ml 水和 6.8g 高锰酸钾的混合物中滴加 7.5g 4-苄氧基-3-氟-5-甲氧基苯甲醛在 200ml 丙酮中的溶液。在室温下,将该混合物搅拌 3 天。将该

反应混合物减压浓缩至约 1/2 量。往浓缩液中加入亚硫酸氢钠水溶液和稀盐酸并用乙酸乙酯萃取两次。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩,得到 4- 苄氧基 -3- 氟 -5- 甲氧基苯甲酸。

[1078] 往 4- 苄氧基 -3- 氟 -5- 甲氧基苯甲酸中加入 20ml 甲醇、20ml 乙酸乙酯和 50mg 10% 钨碳并在室温、氢气气氛下将该混合物搅拌 4 小时。随后该反应混合物经 Celite 硅藻土过滤。将滤液减压浓缩得到 4.5g 由下式表示的 3- 氟 -4- 羟基 -5- 甲氧基苯甲酸:

[1079]

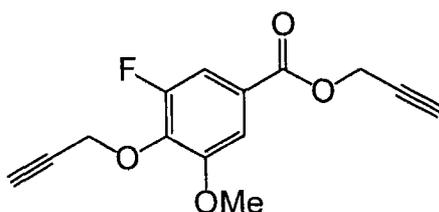


[1080] 3- 氟 -4- 羟基 -5- 甲氧基苯甲酸:

[1081] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.87 (3H, s), 7.32-7.36 (2H, m).

[1082] 往 80ml DMF 中加入 4.5g 3- 氟 -4- 羟基 -5- 甲氧基苯甲酸、7.0g 炔丙基溴和 9.1g 碳酸钾,并在室温下将得到的混合物搅拌 2 天。随后往该反应混合物中加入盐酸并且该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化,得到 4.5g 由下式表示的 3- 氟 -5- 甲氧基 -4-(2- 丙炔基氧基) 苯甲酸 2- 丙炔基酯:

[1083]

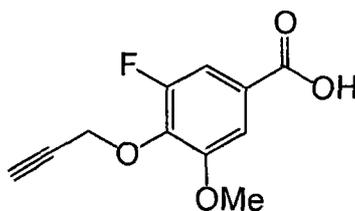


[1084] 3- 氟 -5- 甲氧基 -4-(2- 丙炔基氧基) 苯甲酸 2- 丙炔基酯:

[1085] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.54 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.94 (3H, s), 4.87 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 4.91 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J = 1.8, 1.8\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J = 10.4, 1.8\text{Hz}$).

[1086] 往 40ml 甲醇中加入 4.5g 3- 氟 -5- 甲氧基 -4-(2- 丙炔基氧基) 苯甲酸 2- 丙炔基酯和 20ml 15% 氢氧化钠水溶液,并在室温下将得到的混合物搅拌 8 小时。随后,将反应混合物浓缩。往残余物加入盐酸酸化。通过过滤收集沉淀出的固体并干燥,得到 3.7g 由下式表示的 3- 氟 -5- 甲氧基 -4-(2- 丙炔基氧基) 苯甲酸:

[1087]



[1088] 3- 氟 -5- 甲氧基 -4-(2- 丙炔基氧基) 苯甲酸:

[1089] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (1H, t, $J = 2.4\text{Hz}$), 3.95 (3H, s), 4.89 (2H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.46-7.57 (2H, m).

[1090] 接下来,将描述制剂实施例。所有份表示重量份。

[1091] 制剂实施例 1

[1092] 将 50 份本发明化合物 1-70 中的各化合物、3 份木素磺酸钙、2 份十二烷基硫酸镁及 45 份合成水合二氧化硅充分粉碎并混合,得到各本发明化合物的可湿润散剂。

[1093] 制剂实施例 2

[1094] 在将 20 份本发明化合物 1-70 中的各化合物及 1.5 份脱水山梨醇三油酸酯与 28.5 份含 2 份聚乙烯醇的水溶液混合后,将混合物湿法粉碎成细粉。随后往其中加入 40 份含 0.05 份黄原胶和 0.1 份硅酸铝镁的水溶液。再往其中加入 10 份丙二醇并将该混合物混合,得到各本发明化合物的流动制剂。

[1095] 制剂实施例 3

[1096] 将两份本发明化合物 1-70 中的各化合物与 88 份高岭土及 10 份滑石充分粉碎并混合,得到各本发明化合物的粉剂。

[1097] 制剂实施例 4

[1098] 将 5 份本发明化合物 1-70 中的各化合物、14 份聚氧乙烯苯乙基苯基醚、6 份十二烷基苯磺酸钙及 75 份二甲苯充分混合,得到各本发明化合物的乳剂。

[1099] 制剂实施例 5

[1100] 将 2 份本发明化合物 1-70 中的各化合物、1 份合成水合二氧化硅、2 份木素磺酸钙、30 份膨润土及 65 份高岭土充分粉碎并混合,向其中加入水并将混合物充分捏合、制粒并干燥,得到各本发明化合物的颗粒剂。

[1101] 制剂实施例 6

[1102] 将 10 份本发明化合物 1-70 中的各化合物、35 份含 50 份聚氧乙烯烷基醚硫酸铵的白碳 (white carbon) 及 55 份水混合并将混合物湿法充分粉碎,得到各本发明化合物的制剂。

[1103] 接下来,在测试实施例中举例说明本发明化合物有效控制植物疾病。

[1104] 在测试实施例中,通过肉眼观察测试植物的损害面积并比较未处理的植物损害面积与用本发明化合物处理植物的损害面积来评价控制效果。

[1105] 测试实施例 1

[1106] 将砂质垆姆 (loam) 压制成塑料盆,并播下番茄 (品种: Patio) 种子并在温室中生长 20 天。按照制剂实施例 6 将每种本发明化合物 2、3、5、6、10、11、13、15、16、17、19、21、22、23、24、25、27、28、29、31、32、34、36、37、38、39、43、44、46、48、49、54、55、59、63、64、65、66、68、69、74、76、80、100、103、104、105、106、108、110、115、116 和 117 制成流动制剂,然后为制备测试溶液将这些制剂用水稀释以使本发明化合物浓度为 500ppm。将这些测试溶液喷洒到叶和茎上使该溶液在上述番茄苗的叶表面上完全附着。在叶表面上的测试溶液风干后,往番茄秧苗上喷洒 (以每颗苗约 2ml 的比例) 致病疫霉 (*Phytophthora infestans*) 的游动孢子囊 (zoosporangia) 悬浮水液 (1ml 悬浮液中约含 30,000 个游动孢子囊)。番茄秧苗在 23°C、90% 或更高的相对湿度下生长一天,转移至温室中生长 4 天 (温室白天为 24°C,夜晚为 20°C),然后观察番茄秧苗的致病疫霉的损害面积。

[1107] 与未处理秧苗损害面积比较,用本发明化合物 2、3、5、6、10、11、13、15、16、17、19、21、22、23、24、25、27、28、29、31、32、33、34、36、37、38、39、43、44、46、48、49、54、55、59、63、

64、65、66、68、69、74、76、80、100、103、104、105、106、108、110、115、116 和 117 处理的秧苗损害面积为 30%或更少。

[1108] 测试实施例 2

[1109] 将砂质垆姆 (loam) 压制成塑料盆,并播下番茄 (品种:Patio) 种子并在温室中生长 20 天。按照制剂实施例 6 将每种本发明化合物 1、2、5、6、11、13、14、15、16、17、19、21、22、23、24、25、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、43、44、46、48、49、54、55、56、59、66、68、69、70、74、89、105、106、108、109、110、111、115、116 和 117 制成流动制剂,然后为制备测试溶液将这些制剂用水稀释以使本发明化合物浓度为 200ppm。将这些测试溶液喷洒在叶和茎上使该溶液在上述番茄苗的叶表面上完全附着。在叶表面上的测试溶液风干后,往番茄秧苗上喷洒 (以每颗植物约 2ml 的比例) 致病疫霉 (*Phytophthora infestans*) 的游动孢子囊 (zoosporangia) 悬浮水液 (1ml 悬浮液中约含 30,000 个游动孢子囊)。番茄秧苗在 23°C、90%或更高的相对湿度下生长一天,转移至温室中生长 4 天 (温室白天为 24°C,夜晚为 20°C),然后观察番茄秧苗的致病疫霉的损害面积。

[1110] 与未处理秧苗损害面积比较,用本发明化合物 1、2、5、6、11、13、14、15、16、17、19、21、22、23、24、25、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、43、44、46、48、49、54、55、56、59、66、68、69、70、74、89、105、106、108、109、110、111、115、116 和 117 处理的秧苗损害面积为 30%或更少。

[1111] 测试实施例 3

[1112] 将砂质垆姆 (loam) 压制成体积为 160ml 塑料盆,并播下番茄 (品种:Patio) 种子并在温室中生长 13 天。按照制剂实施例 6 将每种本发明化合物 1、2、6、16、17、21、22、23、24、26、27、28、30、34、39、42、48、54、55、56、64、68、69、70、75、81、87、89、95、101、102、103、104、108、111、112、115、116 和 117 制成流动制剂,然后为制备测试溶液将这些制剂用水稀释以使本发明化合物浓度为 200ppm。通过冲洗处理 (以每盆 20ml 的比例) 将这些测试溶液的施用在上述番茄秧苗的底部。将番茄秧苗转移至温室中生长 7 天 (温室白天为 24°C,夜晚为 20°C)。将致病疫霉 (*Phytophthora infestans*) 的游动孢子囊 (zoosporangia) 悬浮水液 (1ml 悬浮液中约含 30,000 个游动孢子囊) 喷洒 (以每颗植物约 2ml 的比例) 在番茄秧苗上。番茄秧苗在 23°C、90%或更高的相对湿度下生长一天,转移至温室中生长 4 天 (温室白天为 24°C,夜晚为 20°C),然后观察番茄秧苗的致病疫霉的损害面积。

[1113] 与未处理秧苗损害面积比较,用本发明化合物 1、2、6、16、17、21、22、23、24、26、27、28、30、34、39、42、48、54、55、56、64、68、69、70、75、81、87、89、95、101、102、103、104、108、111、112、115、116 和 117 处理的秧苗损害面积为 30%或更少。

[1114] 工业适用性

[1115] 由于本发明化合物具有优异的控制植物疾病的活性,因此它们用作控制植物疾病的组合物的活性成分。