

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl<sup>6</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96193395.X

C07D249 / 12  
 C07D261 / 12 C07D275 / 03  
 C07D233 / 30 C07D231 / 14  
 A01N 43 / 74 A01N 43 / 56  
 A01N 43 / 653 A01N 43 / 50  
 C07D403 / 12 C07D405 / 12  
 C07D401 / 12 C07D413 / 12  
 [11] 公开号 CN 1182423A

[43]公开日 1998年5月20日

[22]申请日 96.2.14

[30]优先权

[32]95.2.24 [33]US[31]08 / 393,743

[86]国际申请 PCT / US96 / 02333 96.2.14

[87]国际公布 WO96 / 26191 英 96.8.29

[85]进入国家阶段日期 97.10.20

[71]申请人 纳慕尔杜邦公司

地址 美国特拉华州威尔明顿

[72]发明人 R·J·布劳恩 D·A·弗拉思尔

C·哈佩尔瑟特 P·P·卡斯特罗

C·G·斯特尔伯尔格

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

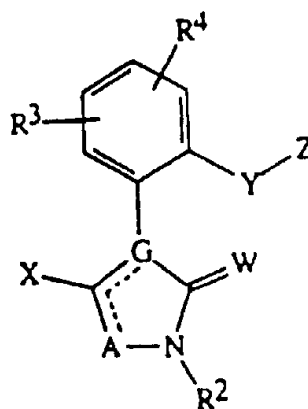
代理人 吴玉和 王景朝

权利要求书 11 页 说明书 68 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 杀菌环酰胺

[57]摘要

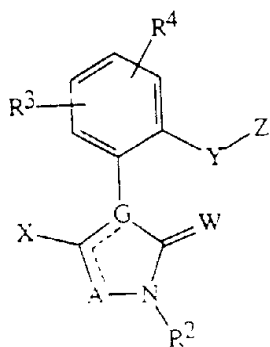
公开了作为杀菌剂的式(I)化合物,其N-氧化物及其农业上适用的盐,其中A表示O;S;N;NR<sup>5</sup>;或CR<sup>14</sup>,G表示C或N;条件是当G是C,A是O,S或NR<sup>5</sup>时,可变双键与G相连;和当G是N,A是N或CR<sup>14</sup>时,可变双键与A相连,W表示O;S;NH;N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基);或NO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基),X表示OR<sup>1</sup>;S(O)<sub>m</sub>R<sup>1</sup>;或卤素,Z表示含有至少一个氮原子的单环或稠合-双芳杂环系;或稠合-双环和稠合三环系。也公开了含有式(I)化合物的组合物以及防治由植物致病真菌引起的植物疾病的方法,该方法包括施用有效量的式(I)化合物。



权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物, 其 N-氧化物及其农业上适用的盐

5



10 其中

A 表示 O; S; N; NR<sup>5</sup>; 或 CR<sup>14</sup>;

G 表示 C 或 N; 条件是当 G 是 C, A 是 O, S 或 NR<sup>5</sup> 时, 位置未固定的双键与 G 相连; 和当 G 是 N, A 是 N 或 CR<sup>14</sup> 时, 位置未固定的双键与 A 相连;

15 W 表示 O; S; NH; N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基); 或 NO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基);

X 表示 OR<sup>1</sup>; S(O)<sub>m</sub>R<sup>1</sup>; 或卤素;

R<sup>1</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立地表示 H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代炔基; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烷基羰基; 或 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基羰基;

20 R<sup>2</sup> 表示 H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代炔基; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烷基羰基; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基羰基; 羟基; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷氧基或乙酰氧基;

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 各自独立地表示 H; 卤素; 氰基; 硝基; 羟基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代炔基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯氧基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔氧基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基亚磺酰基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基; 甲酰基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧羰基; NH<sub>2</sub>C(O); (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)NHC(O); (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)<sub>2</sub>NC(O); Si(R<sup>25</sup>)<sub>3</sub>; Ge(R<sup>25</sup>)<sub>3</sub>; (R<sup>25</sup>)<sub>3</sub>Si-C≡C-; 或苯基, 苯基乙炔基, 苯甲酰基或苯磺酰基, 各自被 R<sup>8</sup> 取代和任选被一个或多个 R<sup>10</sup> 取代;

30 Y 表示 -O-; -S(O)<sub>n</sub>-; -NR<sup>6</sup>-; -C(=O)-; -CH(OR<sup>6</sup>)-; -CHR<sup>6</sup>-; -CHR<sup>6</sup>CHR<sup>6</sup>-; -CR<sup>6</sup>=CR<sup>6</sup>-; -C≡C-; -CHR<sup>6</sup>O-; -OCHR<sup>6</sup>-; -CHR<sup>6</sup>S(O)<sub>n</sub>-; -S(O)<sub>n</sub>CHR<sup>6</sup>-; -CHR<sup>6</sup>O-N=C(R<sup>7</sup>)-; -(R<sup>7</sup>)C=N-O-CH(R<sup>6</sup>)-; -(R<sup>7</sup>)C=N-O-; -O-N=C(R<sup>7</sup>)-; -

CHR<sup>6</sup>OC(=O)N(R<sup>15</sup>)-; 或表示键; Y 的连接方向为所示的左侧部分与苯环相连和右侧部分与 Z 相连;

各个 R<sup>6</sup> 独立地表示 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基;

R<sup>7</sup> 表示 H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基亚磺酰基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷硫基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基亚磺酰基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基磺酰基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代炔基; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烷基羰基; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧羰基; 卤素; 氰基或吗啉基;

Z 表示选自下述的环系:

10 i) 8-14 元稠合双环和稠合三环系, 其中所述环系为芳香或非芳香碳环系;

ii) 8-14 元稠合双环和稠合三环系, 其中含有 1 或 2 个非芳香环, 它们各自包括 1 个或 2 个 Q 作为环原子和 1 个或 2 个各自独立地选自 C(=O) 和 S(=O)<sub>2</sub> 的环原子, 以及其余任何环均为芳香碳环;

15 iii) 含有至少一个氮原子的 5-10 元单环和稠合双芳杂环系的 N-氧化物, 其中各个杂环系含有 0-3 个另外的杂原子, 这些杂原子各自独立地选自氮、氧和硫, 条件是各个杂环系含有不多于 2 个氧原子, 和不多于 2 个的硫原子;

iv) 金刚烷基;

20 i), ii), iii) 和 iv) 中各环系被 R<sup>9</sup> 取代和任选被一个或多个 R<sup>10</sup> 取代;

各个 Q 各自独立地选自 -CHR<sup>13</sup>-, -NR<sup>13</sup>-, -O- 和 -S(O)<sub>p</sub>-;

R<sup>8</sup> 表示 H; 1-2 个卤素; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷硫基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基亚磺酰基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 链烯氧基; CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基); NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基); N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)<sub>2</sub>; 氰基; 硝基; SiR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>; 或 GeR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>R<sup>21</sup>;

R<sup>9</sup> 表示 H; 1-2 个卤素; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷硫基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基亚磺酰基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 链烯氧基; CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基); NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基); N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)<sub>2</sub>; -C(R<sup>18</sup>)=NOR<sup>17</sup>; 氰基; 硝基; SF<sub>5</sub>; SiR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>; 或

GeR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>; 或 R<sup>9</sup> 表示苯基, 苄基, 苯甲酰基, 苯氧基, 吡啶基, 吡啶基氧基, 噻吩基, 噻吩基氧基, 呋喃基, 嘧啶基或嘧啶基氧基, 各基团可任选被 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> 中的一个取代, 或任选被 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> 二者取代;

5 各个 R<sup>10</sup> 独立地表示卤素; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基; 硝基或氰基; 或

当 R<sup>9</sup> 和一个 R<sup>10</sup> 连接在 Z 上的相邻原子上时, R<sup>9</sup> 与所述相邻连接的 R<sup>10</sup> 可一起表示 -OCH<sub>2</sub>O- 或 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-; 所述连接在一起的 R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 中各个 CH<sub>2</sub> 基团可任选被 1-2 个卤素取代; 或

10 当 Y 和一个 R<sup>10</sup> 连接在 Z 上的相邻原子上和 Y 表示 -CHR<sup>6</sup>O-N=C(R<sup>7</sup>)- 或 -O-N=C(R<sup>7</sup>)- 时, R<sup>7</sup> 和所述相邻连接的 R<sup>10</sup> 可共同表示 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-J-, 使 J 与 Z 相连;

J 表示 -CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -OCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>O-; -SCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>S; -N(R<sup>16</sup>)CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)-, 所述的 J 的各个 CH<sub>2</sub> 基团可任选被 1-2 个 CH<sub>3</sub> 取代;

15 R<sup>11</sup> 和 R<sup>12</sup> 各自独立地表示卤素; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷氧基; 硝基; 氰基; Si(R<sup>25</sup>)<sub>3</sub>; 或 Ge(R<sup>25</sup>)<sub>3</sub>;

各个 R<sup>13</sup> 独立地表示 H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基; 或任选被卤素, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷氧基, 硝基或氰基取代的苯基;

20 R<sup>14</sup> 表示 H; 卤素; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代炔基; 或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基;

R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> 和 R<sup>18</sup> 各自独立地表示 H; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基; 或任选被卤素, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷氧基, 硝基或氰基取代的苯基;

25 R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> 和 R<sup>24</sup> 各自独立地表示 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基或苯基;

各 R<sup>25</sup> 独立地表示 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基;

m, n 和 p 各自独立地表示 0, 1 或 2; 和

r 表示 0 或 1。

30 2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

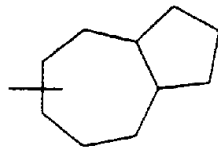
W 表示 O;

R<sup>1</sup> 表示 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 卤代烷基;

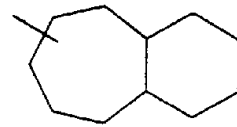




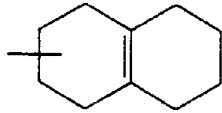




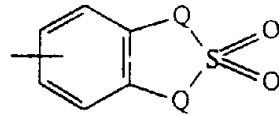
Z-29



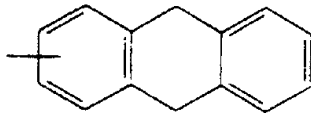
Z-30



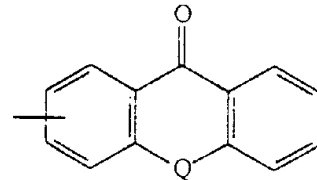
Z-31



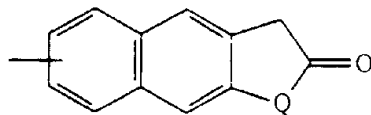
Z-32



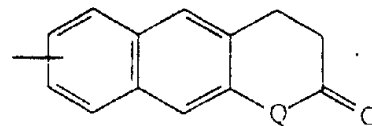
Z-33



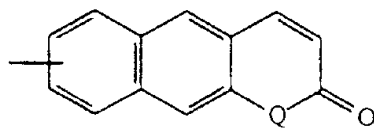
Z-34



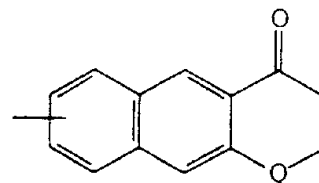
Z-35



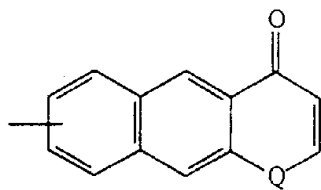
Z-36



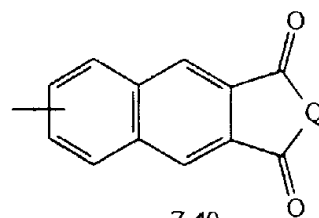
Z-37



Z-38

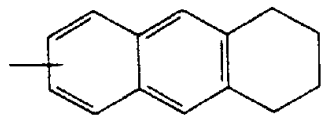


Z-39

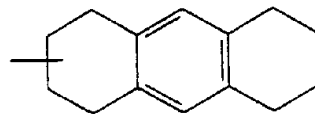


Z-40

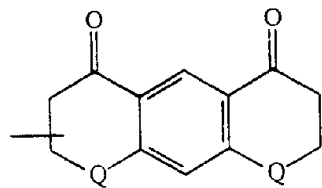




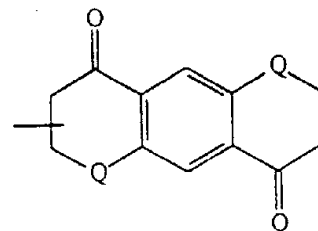
Z-41



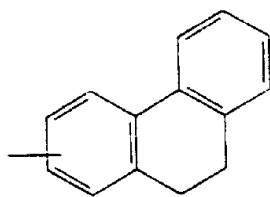
Z-42



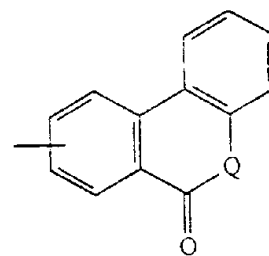
Z-43



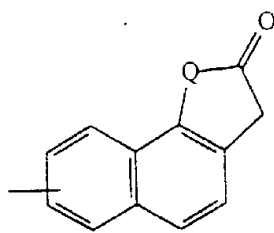
Z-44



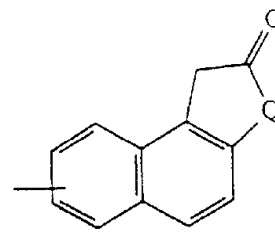
Z-45



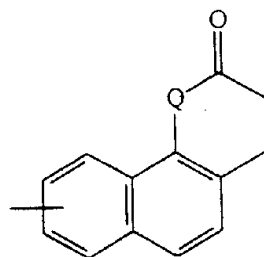
Z-46



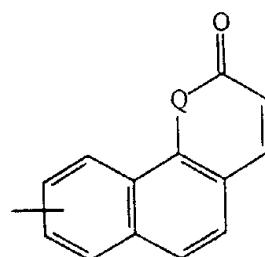
Z-47



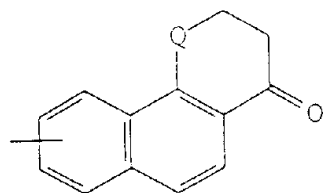
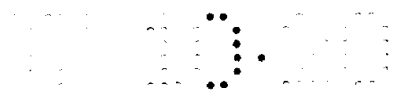
Z-48



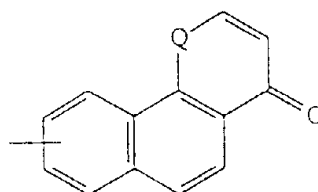
Z-49



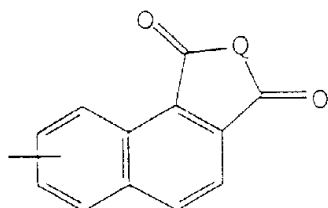
Z-50



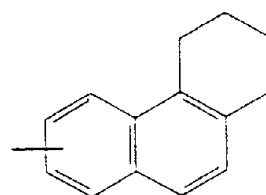
Z-51



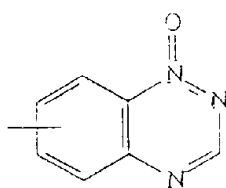
Z-52



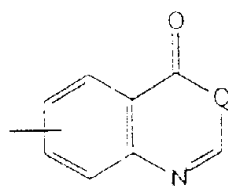
Z-53



Z-54



Z-55



Z-56



Z-57

5

10

15

20

25

30

其中 Y 的连接点可选自整个多环系的任何合适的位置，各个多环系被  $R^9$  取代和任选被一个或多个  $R^{10}$  取代；和

$R^9$  表示 H；1-2 个卤素； $C_1-C_6$  烷基； $C_1-C_6$  卤代烷基； $C_1-C_6$  烷氧基； $C_1-C_6$  卤代烷氧基； $C_1-C_6$  烷硫基；氰基； $CO_2(C_1-C_6$  烷基)； $NH(C_1-C_6$  烷基)； $N(C_1-C_6$  烷基) $_2$ ； $SiR^{22}R^{23}R^{24}$ ；或  $GeR^{22}R^{23}R^{24}$ ；或  $R^9$  表示  $C_3-C_6$  环烷基，苯基，苯氧基，吡啶基，吡啶基氧基，嘧啶基或嘧啶基氧基，各自任选被  $R^{11}, R^{12}$  中的一个取代，或任选被  $R^{11}, R^{12}$  二者取代；

3. 根据权利要求 2 的化合物，其中

Z 选自 Z-1 至 Z-24 和 Z-55 至 Z-57，各个多环系被  $R^9$  取代和任选被一个或多个  $R^{10}$  取代；

$R^7$  表示 H； $C_1-C_6$  烷基； $C_1-C_6$  卤代烷基； $C_1-C_6$  烷氧基； $C_2-C_6$  链烯基； $C_2-C_6$  炔基；环丙基；或氰基；

当 Y 和一个  $R^{10}$  连接在 Z 上的相邻原子上和 Y 表示  $-CH_2O-N=C(R^7)-$  时， $R^7$  和所述相邻连接的  $R^{10}$  可共同表示  $-(CH_2)_r-J-$ ，使 J 与 Z 相连；



J 表示  $-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ; 和  
r 表示 1。

4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中

A 表示 O; N;  $\text{NR}^5$  或  $\text{CR}^{14}$ ;

5 X 表示  $\text{OR}^1$ ;

$\text{R}^1$  表示  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  烷基;

$\text{R}^2$  表示 H 或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$  烷基;

$\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  各自独立地表示 H; 卤素; 氰基; 甲基; 三氟甲基; 甲氧基;  
三氟甲氧基; 或甲硫基;

10 Y 表示  $-\text{O}-$ ;  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ;  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^7)-$ ; 或  $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$ ;

$\text{R}^7$  表示 H;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  烷基;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  卤代烷基;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  烷氧基; 或环丙基;  
和

Z 选自基团 Z-1, Z-5, Z-19, Z-21, Z-22, Z-23, Z-24, Z-55,  
Z-56 和 Z-57, 各个多环系被  $\text{R}^9$  取代和任选被一个或多个  $\text{R}^{10}$  取代。

15 5. 根据权利要求 4 的化合物, 其中

A 表示 O 或  $\text{NR}^5$ ;

G 表示 C;

Y 表示  $-\text{O}-$ ;  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ; 或  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^7)-$  和

$\text{R}^7$  表示 H;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$  烷基;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$  卤代烷基;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$  烷氧基; 或环丙基。

20 6. 根据权利要求 5 的化合物, 其中

$\text{R}^1$  表示甲基; 和

$\text{R}^2$  表示甲基;

7. 根据权利要求 4 的化合物, 其中

A 表示 N 或  $\text{CR}^{14}$ ;

25 G 表示 N;

Y 表示  $-\text{O}-$ ;  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ; 或  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^7)-$  和

$\text{R}^7$  表示 H;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$  烷基;  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$  卤代烷基; 甲氧基; 或环丙基。

8. 根据权利要求 7 的化合物, 其中

$\text{R}^1$  表示甲基; 和

30  $\text{R}^2$  表示甲基。

9. 根据权利要求 8 的化合物, 其中所述化合物选自:

2,4-二氢-5-甲氧基-2-甲基-4-[2-[[[1-(2-萘基)亚乙基]氨基]氧基]甲基]苯

基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

2,4-二氢-5-甲氧基-2-甲基-4-[2-[[[1-(5,6,7,8-四氢-2-萘基)亚乙基]氨基]氧基]甲基]苯基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

2,4-二氢-5-甲氧基-2-甲基-4-[2-甲基-6-[[[1-(2-萘基)亚乙基]氨基]氧基]甲基]苯基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

10. 一种杀菌组合物，它含有杀菌有效量的权利要求 1 的化合物和至少一种表面活性剂、固体稀释剂或液体稀释剂。

11. 一种防治由植物致病真菌引起的植物疾病的方法，它包括向植物或其有关部份、或向植物的种子或秧苗施用杀菌有效量的权利要求 1 的化合物。

10

# 说明书

## 杀菌环酰胺

### 本发明背景

5 本发明涉及某些环酰胺,它们的 N-氧化物,农业上适用的盐和组合物,以及它们作为杀菌剂的使用方法。

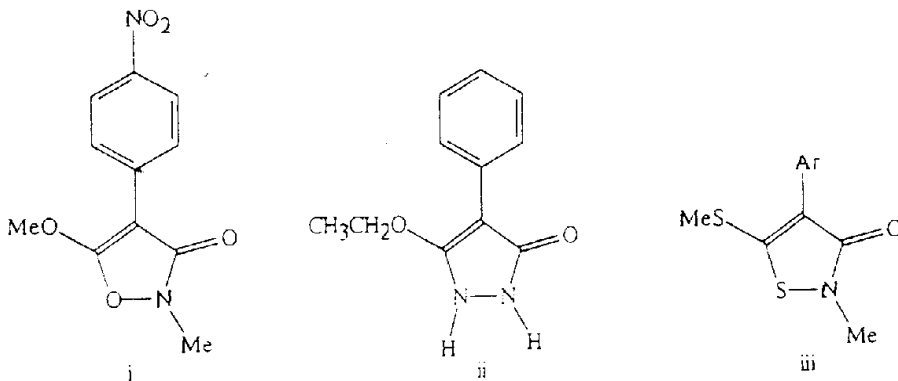
控制由植物致病真菌引起的植物疾病对获得作物高产量是极其重要的。植物疾病对观赏植物,蔬菜,田地,谷类作物和水果作物的破坏可造成大幅度减产,从而使消费者的费用增加。市场上已有许多用于此目的产  
10 品,但是仍然需要更有效,成本更低,毒性更小,对环境更安全或具有不同作用方式的新的化合物。

EP260,794, EP363,818, EP398,692, WO93/07116, WO93/15046, EP463,488 和 EP585,751 公开了某些非环杀菌酰胺,未公开本发明的环酰胺。

15 EP508,126, WO95/01971, US4,098,896 和 WO92/16510 公开了作为杀菌剂、除草剂或杀虫剂的某些环酰胺,本发明的环酰胺不在其公开之列。

*J. Heterocyclic Chem.*, (1987),24,465, *J. Heterocyclic Chem.*, (1988),25,1307,和 *Australian J.Chem.*,(1977), 30(8),1815 分别公开了 4-硝基异噻唑 ( i ), 苯基吡唑酮 ( ii ) 和芳基异噻唑啉酮 ( iii )

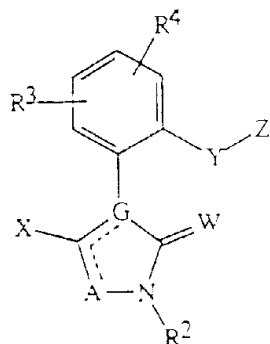
20



但是并未公开作为杀菌剂的应用和本发明邻位取代的化合物。

### 本发明概述

30 本发明公开了包括其所有几何和立体异构体, N-氧化物和农业上适用的盐在内的式 I 化合物及含有上述化合物的农用组合物,以及它们作为菌剂的应用。



5

其中

A 表示 O; S; N; NR<sup>5</sup>; 或 CR<sup>14</sup>;

G 表示 C 或 N; 条件是当 G 是 C, A 是 O, S 或 NR<sup>5</sup> 时, 位置未固定的双键与 G 相连; 和当 G 是 N, A 是 N 或 CR<sup>14</sup> 时, 位置未固定的双键与 A 相连;

W 表示 O; S; NH; N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基); 或 NO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基);

X 表示 OR<sup>1</sup>; S(O)<sub>m</sub>R<sup>1</sup>; 或卤素

R<sup>1</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立地表示 H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代炔基; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烷基羰基; 或 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基羰基;

R<sup>2</sup> 表示 H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代炔基; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烷基羰基; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基羰基; 羟基; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷氧基或乙酰氧基;

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 各自独立地表示 H; 卤素; 氰基; 硝基; 羟基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 卤代炔基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯氧基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔氧基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基硫基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基亚磺酰基; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺酰基; 甲酰基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧羰基; NH<sub>2</sub>C(O); (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)NHC(O); (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)<sub>2</sub>NC(O); Si(R<sup>25</sup>)<sub>3</sub>; Ge(R<sup>25</sup>)<sub>3</sub>; (R<sup>25</sup>)<sub>3</sub>Si-C≡C-; 或苯基, 苯基乙炔基, 苯甲酰基或苯磺酰基, 各自被 R<sup>8</sup> 取代和任选被一个或多个 R<sup>10</sup> 取代;

Y 表示 -O-; -S(O)<sub>n</sub>-; -NR<sup>6</sup>-; -C(=O)-; -CH(OR<sup>6</sup>)-; -CHR<sup>6</sup>-; -CHR<sup>6</sup>CHR<sup>6</sup>-; -CR<sup>6</sup>=CR<sup>6</sup>-; -C≡C-; -CHR<sup>6</sup>O-; -OCHR<sup>6</sup>-; -CHR<sup>6</sup>S(O)<sub>n</sub>-; -S(O)<sub>n</sub>CHR<sup>6</sup>-; -CHR<sup>6</sup>O-N=C(R<sup>7</sup>)-; -(R<sup>7</sup>)C=N-O-CH(R<sup>6</sup>)-; -(R<sup>7</sup>)C=N-O-; -O-N=C(R<sup>7</sup>)-; -CHR<sup>6</sup>OC(=O)N(R<sup>15</sup>)-; 或表示键; Y 的连接方向为所示的左侧部分与苯环相连和右侧部分与 Z 相连;

各个 R<sup>6</sup> 独立地表示 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基;



$R^7$  表示 H;  $C_1-C_6$  烷基;  $C_1-C_6$  卤代烷基;  $C_1-C_6$  烷氧基;  $C_1-C_6$  卤代烷氧基;  $C_1-C_6$  烷硫基;  $C_1-C_6$  烷基亚磺酰基;  $C_1-C_6$  烷基磺酰基;  $C_1-C_6$  卤代烷硫基;  $C_1-C_6$  卤代烷基亚磺酰基;  $C_1-C_6$  卤代烷基磺酰基;  $C_2-C_6$  链烯基;  $C_2-C_6$  卤代链烯基;  $C_2-C_6$  炔基;  $C_2-C_6$  卤代炔基;  $C_3-C_6$  环烷基;  $C_2-C_4$  烷基羰基;  $C_2-C_4$  烷氧羰基; 卤素; 氰基或吗啉基;

Z 表示选自下述的环系:

i) 8-14 元稠合双环和稠合三环系, 其中所述环系为芳香或非芳香碳环系;

ii) 8-14 元稠合双环和稠合三环系, 其中含有 1 或 2 个非芳香环, 它们各自包括 1 个或 2 个 Q 作为环原子和 1 个或 2 个各自独立地选自  $C(=O)$  和  $S(=O)_2$  的环原子, 以及其余任何环均为芳香碳环;

iii) 含有至少一个氮原子的 5-10 元单环和稠合双芳杂环系的 N-氧化物, 其中各个杂环系含有 0-3 个另外的杂原子, 这些杂原子各自独立地选自氮、氧和硫, 条件是各个杂环系含有不多于 2 个氧原子, 和不多于 2 个硫原子;

iv) 金刚烷基;

i), ii), iii) 和 iv) 中各环系被  $R^9$  取代和任选被一个或多个  $R^{10}$  取代;

各个 Q 各自独立地选自  $-CHR^{13}-$ ,  $-NR^{13}-$ ,  $-O-$  和  $-S(O)_p-$ ;

$R^8$  表示 H; 1-2 个卤素;  $C_1-C_6$  烷基;  $C_1-C_6$  卤代烷基;  $C_1-C_6$  烷氧基;  $C_1-C_6$  卤代烷氧基;  $C_2-C_6$  链烯基;  $C_2-C_6$  卤代链烯基;  $C_2-C_6$  炔基;  $C_1-C_6$  烷硫基;  $C_1-C_6$  卤代烷硫基;  $C_1-C_6$  烷基亚磺酰基;  $C_1-C_6$  烷基磺酰基;  $C_3-C_6$  环烷基;  $C_3-C_6$  链烯氧基;  $CO_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ;  $NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ;  $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ ; 氰基; 硝基;  $SiR^{19}R^{20}R^{21}$ ; 或  $GeR^{19}R^{20}R^{21}$ ;

$R^9$  表示 H; 1-2 个卤素;  $C_1-C_6$  烷基;  $C_1-C_6$  卤代烷基;  $C_1-C_6$  烷氧基;  $C_1-C_6$  卤代烷氧基;  $C_2-C_6$  链烯基;  $C_2-C_6$  卤代链烯基;  $C_2-C_6$  炔基;  $C_1-C_6$  烷硫基;  $C_1-C_6$  卤代烷硫基;  $C_1-C_6$  烷基亚磺酰基;  $C_1-C_6$  烷基磺酰基;  $C_3-C_6$  环烷基;  $C_3-C_6$  链烯氧基;  $CO_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ;  $NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ;  $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ ;  $-C(R^{18})=NOR^{17}$ ; 氰基; 硝基;  $SF_5$ ;  $SiR^{22}R^{23}R^{24}$ ; 或  $GeR^{22}R^{23}R^{24}$ ; 或  $R^9$  表示苯基, 苄基, 苯甲酰基, 苯氧基, 吡啶基, 吡啶基氧基, 噻吩基, 噻吩基氧基, 呋喃基, 噻啶基或噻啶基氧基, 各基团可任选被  $R^{11}, R^{12}$  中的一个取代, 或任选被  $R^{11}, R^{12}$  二者取代;

各个  $R^{10}$  独立地表示卤素;  $C_1$ - $C_4$  烷基;  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基;  $C_1$ - $C_4$  烷氧基; 硝基或氰基; 或

当  $R^9$  和一个  $R^{10}$  连接在  $Z$  上的相邻原子上时,  $R^9$  与所述相邻连接的  $R^{10}$  可一起表示  $-OCH_2O-$  或  $-OCH_2CH_2O-$ ; 所述连接在一起的  $R^9$  和  $R^{10}$  中各个  $CH_2$  基团可任选被 1-2 个卤素取代; 或

当  $Y$  和一个  $R^{10}$  连接在  $Z$  上的相邻原子上和  $Y$  表示  $-CHR^6O-N=C(R^7)-$  或  $-O-N=C(R^7)-$  时,  $R^7$  和所述相邻连接的  $R^{10}$  可共同表示  $-(CH_2)_r-J-$ , 使  $J$  与  $Z$  相连;

$J$  表示  $-CH_2-$ ;  $-CH_2CH_2-$ ;  $-OCH_2-$ ;  $-CH_2O-$ ;  $-SCH_2-$ ;  $-CH_2S$ ;  $-N(R^{16})CH_2-$  或  $-CH_2N(R^{16})-$ , 所述  $J$  的各个  $CH_2$  基团可任选被 1-2 个  $CH_3$  取代;

$R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地表示卤素;  $C_1$ - $C_4$  烷基;  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基;  $C_1$ - $C_4$  烷氧基;  $C_1$ - $C_4$  卤代烷氧基; 硝基; 氰基;  $Si(R^{25})_3$ ; 或  $Ge(R^{25})_3$ ;

各个  $R^{13}$  独立地表示  $H$ ;  $C_1$ - $C_6$  烷基;  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基; 或任选被卤素,  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基,  $C_1$ - $C_4$  烷氧基,  $C_1$ - $C_4$  卤代烷氧基, 硝基或氰基取代的苯基;

$R^{14}$  表示  $H$ ; 卤素;  $C_1$ - $C_6$  烷基;  $C_1$ - $C_6$  卤代烷基;  $C_2$ - $C_6$  链烯基;  $C_2$ - $C_6$  卤代链烯基;  $C_2$ - $C_6$  炔基;  $C_2$ - $C_6$  卤代炔基; 或  $C_3$ - $C_6$  环烷基;

$R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立地表示  $H$ ;  $C_1$ - $C_3$  烷基; 或任选被卤素,  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基,  $C_1$ - $C_4$  烷氧基,  $C_1$ - $C_4$  卤代烷氧基, 硝基或氰基取代的苯基;

$R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  和  $R^{24}$  各自独立地表示  $C_1$ - $C_6$  烷基;  $C_2$ - $C_6$  链烯基;  $C_1$ - $C_4$  烷氧基或苯基;

各  $R^{25}$  独立地表示  $C_1$ - $C_4$  烷基;

$m$ ,  $n$  和  $p$  各自独立地表示 0, 1 或 2; 和

$r$  表示 0 或 1。

### 本发明详述

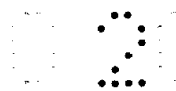
在上面的叙述中, 不论单独使用或在复合词如“烷硫基”或“卤代烷基”中使用术语“烷基”均包括直链或支链烷基, 例如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 或丁基, 戊基或己基的不同的异构体。“链烯基”包括直链或支链烯基如乙烯基, 1-丙烯基, 2-丙烯基, 和丁烯基, 戊烯基和己烯基



的不同的异构体。“链烯基”也包括多烯烃如 1, 2-丙二烯基和 2, 4-己二烯基。“炔基”包括直链或支链炔基如乙炔基, 1-丙炔基, 2-丙炔基, 和丁炔基, 戊炔基和己炔基的不同的异构体。“炔基”也包括由多个三键组成的基团如 2, 5-己二炔基。“烷氧基”包括例如甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基和丁氧基, 戊氧基和己氧基的不同的异构体。“链烯氧基”包括直链或支链链烯氧基, 链烯氧基的实例包括  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$ ,  $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$ ,  $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$  和  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 。“炔氧基”包括直链或支链炔氧基。炔氧基的实例包括  $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$  和  $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 。“烷硫基”包括直链或支链烷硫基如甲硫基, 乙硫基, 和丙硫基, 丁硫基, 戊硫基及己硫基的不同的的异构体。“烷基亚磺酰基”包括烷基亚磺酰基的两种对映体。“烷基亚磺酰基”的实例包括  $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})$ 和丁基亚磺酰基, 戊基亚磺酰基及己基亚磺酰基的不同异构体。“烷基磺酰基”的实例包括  $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})_2$  和丁基磺酰基, 戊基磺酰基及己基磺酰基的不同异构体。

“环烷基”包括例如环丙基, 环丁基, 环戊基, 和环己基。术语“芳香碳环系”包括完全的芳香碳环系和多环系中至少一个环为芳香环的碳环系(这里芳香是指符合 Huckel 规则)。术语“非芳香碳环系”是指完全饱和的碳环系, 以及环系中任何环均不符合 Huckel 规则的部分或完全不饱和的碳环系。术语“芳香杂环系”包括完全的芳香杂环系和多环系中至少一个环为芳香环的杂环系(这里芳香是指符合 Huckel 规则)。通过取代所述碳或氮上的氢原子, 杂环系可与任何适合的碳或氮相连。本领域熟练技术人员应当理解并非所有的含氮杂环均可形成 N-氧化物, 这是因为需要氮有可用的孤电子对可供氧化为氧化物。本领域熟练技术人员应当能够识别可形成 N-氧化物的含氮杂环。

不论单独使用或在复合词如“卤代烷基”中使用的术语“卤素”均包括氟, 氯, 溴或碘。术语“1-2个卤素”是指 1 或 2 个可取代位置的取代基可以是独立地选择的卤素。而且当在复合词如“卤代烷基”中使用时, 所述烷基可部分或完全被相同或不同的卤原子取代。“卤代烷基”的实例包括  $\text{F}_3\text{C}$ ,  $\text{ClCH}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_2$  和  $\text{CF}_3\text{CCl}_2$ 。术语“卤代链烯基”, “卤代炔基”, “卤代烷氧基”等与术语“卤代烷基”的定义类似。“卤代链烯基”的实例包括  $(\text{Cl})_2\text{C}=\text{CHCH}_2$  和  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$ 。“卤代炔基”的实例包括



$\text{HC}\equiv\text{CCHCl}$ ,  $\text{CF}_3\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $\text{CCl}_3\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $\text{FCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ 。 “卤代烷氧基”的实例包括  $\text{CF}_3\text{O}$ ,  $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$  和  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 。 “卤代烷硫基”的实例包括  $\text{CCl}_3\text{S}$ ,  $\text{CF}_3\text{S}$ ,  $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{S}$  和  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ 。 “卤代烷基磺酰基”的实例包括  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2$ ,  $\text{CCl}_3\text{S}(\text{O})_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$  和  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{S}(\text{O})_2$ 。

5 在取代基中总的碳原子数由“ $\text{C}_i\text{-C}_j$ ”表示，其中前缀  $i$  和  $j$  表示 1-6。例如  $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷基磺酰基表示甲磺酰基至丙磺酰基；和  $\text{C}_2$  烷氧基表示  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ 。 “烷基羰基”的实例包括  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  和  $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。 “烷氧羰基”的实例包括  $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})$  以及丁氧羰基或戊氧羰基的不同的异构体。在上面的叙述中，当式 I 化合物由一个或多个杂环杂环构成时，  
10 通过取代所述碳或氮上的氢原子，所有的取代基均通过碳或氮与这些环相连。

当某基团含有可为氢的取代基时，例如  $\text{R}^3$  或  $\text{R}^9$ ，当该取代基为氢时，我们认为这种情况等同于该取代基未被取代。

15 本发明化合物存在一种或多种立体异构体，这些多种立体异构体包括对映体，非对映体，稳定的构象异构体和几何异构体。本领域普通技术人员应当明白一种立体异构体的活性可能更大和/或当其相对另一种立体异构体而言过量时或当与另一种立体异构体分离时可能呈现有益的作用。此外熟练技术人员知道如何分离、富集、和/或选择性制备所述立体异构体。  
20 因此，本发明包括式 I 化合物，其 N-氧化物和农业上适用的盐。本发明化合物可以立体异构体混合物，单一立体异构体或以光活性的形式存在。

本发明化合物的盐包括与无机酸或有机酸的酸加成盐，这些酸如氢溴酸，盐酸，硝酸，磷酸，硫酸，乙酸，丁酸，富马酸，乳酸，马来酸，丙二酸，草酸，丙酸，水杨酸，酒石酸，4-甲基苯磺酸或戊酸。当化合物含  
25 有酸性基团如苯酚时，本发明化合物的盐也包括与有机碱（如吡啶，氨水或三乙胺）或无机碱（例如钠，钾，锂，钙，镁或钡的氢化物，氢氧化物，或碳酸盐）形成的盐。

优选的化合物是指活性更大和/或更易合成的化合物，它们是：

30 优选 1，上述式 I 化合物，其 N-氧化物和农业上适用的盐，其中

W 表示 O；

$\text{R}^1$  表示  $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷基或  $\text{C}_1\text{-C}_3$  卤代烷基；

$\text{R}^2$  表示 H；  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基；  $\text{C}_1\text{-C}_6$  卤代烷基；或  $\text{C}_3\text{-C}_6$  环烷基；



$R^3$  和  $R^4$  各自独立地选自 H；卤素；氨基；硝基； $C_1$ - $C_6$  烷基； $C_1$ - $C_6$  卤代烷基； $C_1$ - $C_6$  烷氧基； $C_1$ - $C_6$  卤代烷氧基；或  $C_1$ - $C_6$  烷硫基；

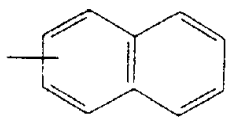
Y 表示 -O-；-CH=CH-；-C≡C-；-CH<sub>2</sub>O-；-OCH<sub>2</sub>-；-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>n</sub>-；-CH<sub>2</sub>-O-N=C(R<sup>7</sup>)-；-C(R<sup>7</sup>)=N-O-；-CH<sub>2</sub>OC(O)NH-；或键；

5  $R^7$  表示 H； $C_1$ - $C_6$  烷基； $C_1$ - $C_6$  卤代烷基； $C_1$ - $C_6$  烷氧基； $C_2$ - $C_6$  链烯基； $C_2$ - $C_6$  炔基； $C_3$ - $C_6$  环烷基；卤素；或氨基或

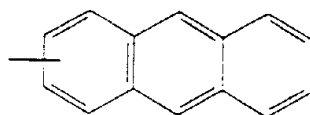
当 Y 和一个  $R^{10}$  连接在 Z 上的相邻原子上和 Y 表示 -CH<sub>2</sub>O-N=C(R<sup>7</sup>)- 时， $R^7$  和所述相邻连接的  $R^{10}$  可共同表示 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-J，使 J 与 Z 相连；

Z 选自下述基团：

10

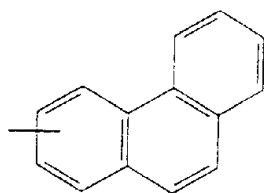


Z-1

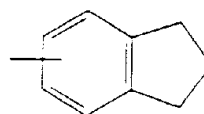


Z-2

15

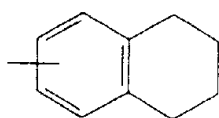


Z-3

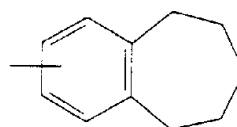


Z-4

20

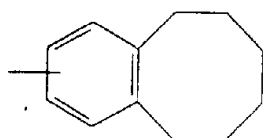


Z-5

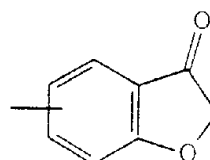


Z-6

25

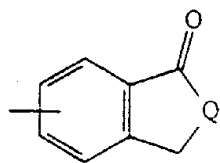


Z-7

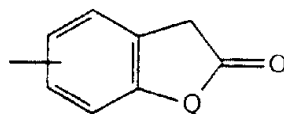


Z-8

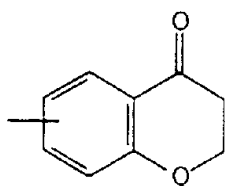
30



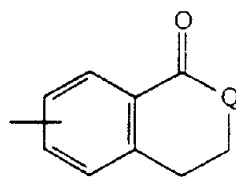
Z-9



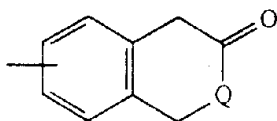
Z-10



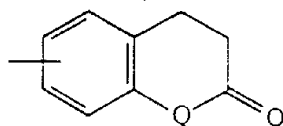
Z-11



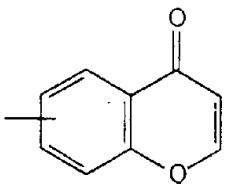
Z-12



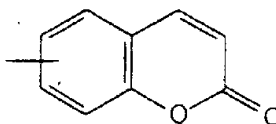
Z-13



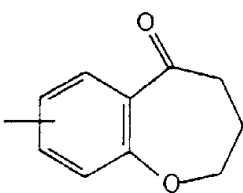
Z-14



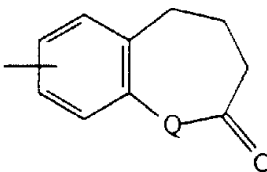
Z-15



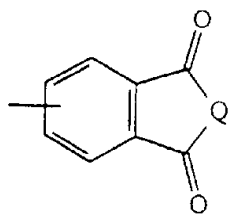
Z-16



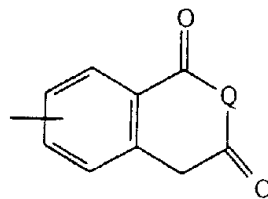
Z-17



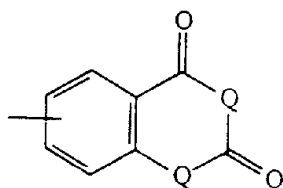
Z-18



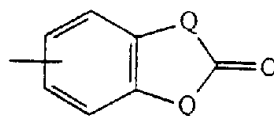
Z-19



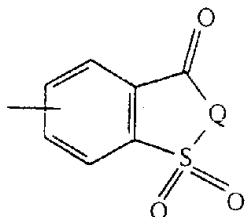
Z-20



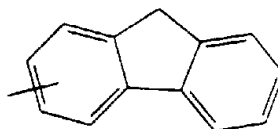
Z-21



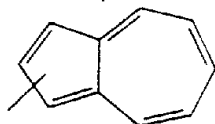
Z-22



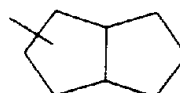
Z-23



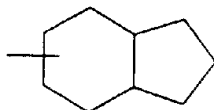
Z-24



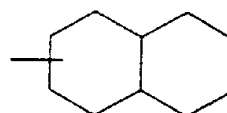
Z-25



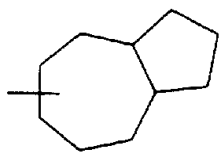
Z-26



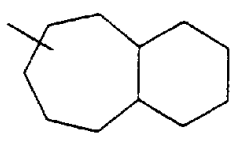
Z-27



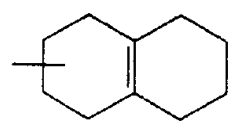
Z-28



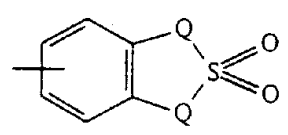
Z-29



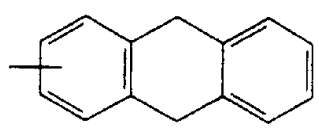
Z-30



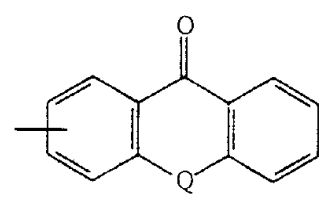
Z-31



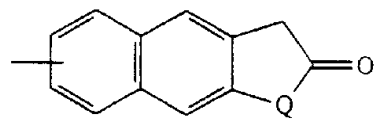
Z-32



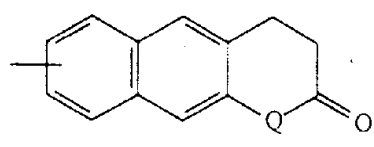
Z-33



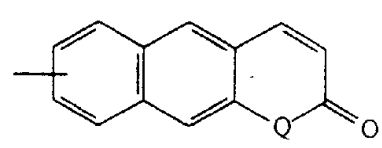
Z-34



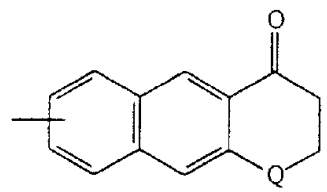
Z-35



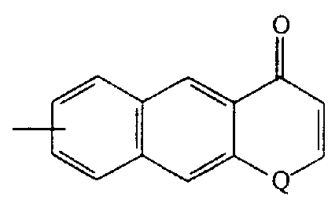
Z-36



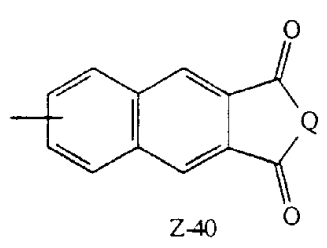
Z-37



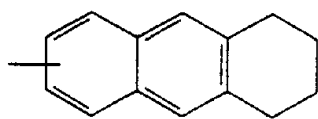
Z-38



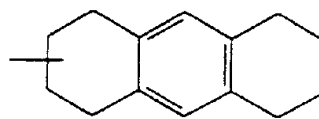
Z-39



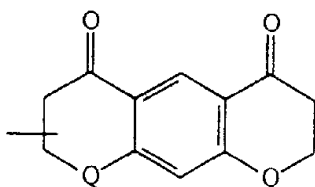
Z-40



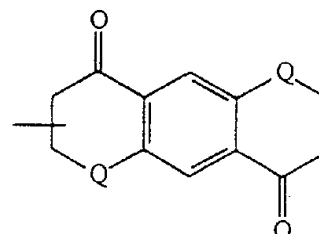
Z-41



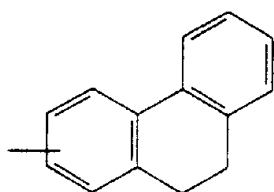
Z-42



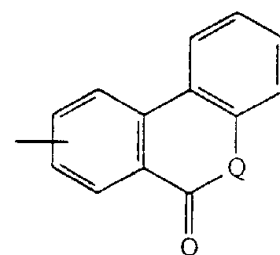
Z-43



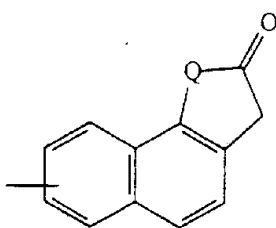
Z-44



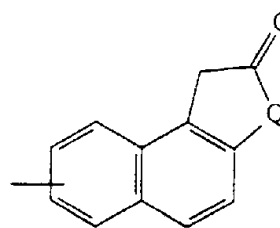
Z-45



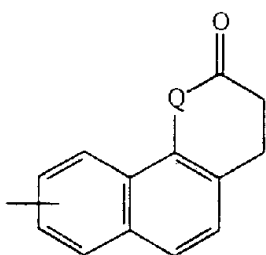
Z-46



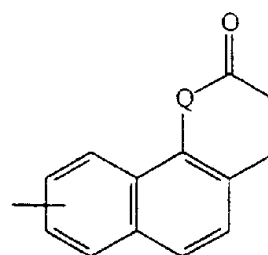
Z-47



Z-48

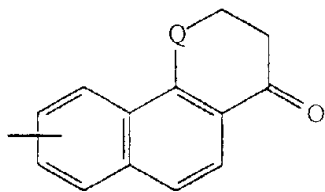


Z-49

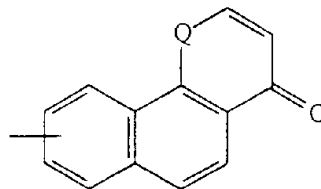


Z-50

5

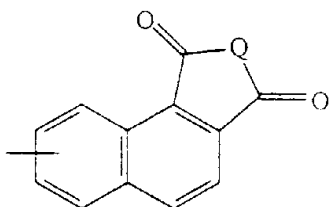


Z-51

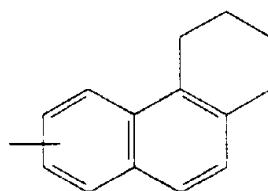


Z-52

10

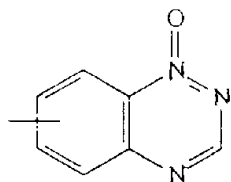


Z-53

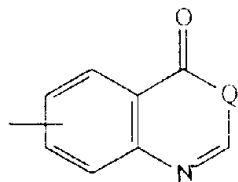


Z-54

15

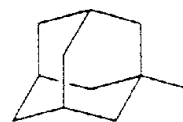


Z-55



Z-56

和



Z-57

20

其中 Y 的连接点可在整个多环系的任何合适的位置，各个多环系被  $R^9$  取代和任选被一个或多个  $R^{10}$  取代；和

$R^9$  表示 H；1-2 个卤素； $C_1-C_6$  烷基； $C_1-C_6$  卤代烷基； $C_1-C_6$  烷氧基； $C_1-C_6$  卤代烷氧基； $C_1-C_6$  烷硫基；氰基； $CO_2(C_1-C_6$  烷基)； $NH(C_1-C_6$  烷基)； $N(C_1-C_6$  烷基) $_2$ ； $SiR^{22}R^{23}R^{24}$ ；或  $GeR^{22}R^{23}R^{24}$ ；或  $R^9$  表示  $C_3-C_6$  环烷基，苯基，苯氧基，吡啶基，吡啶基氧基，嘧啶基或嘧啶基氧基，各自任选被  $R^{11}, R^{12}$  中的一个取代，或任选被  $R^{11}, R^{12}$  二者取代；

30 优选 2. 优选 1 中的化合物，其中

Z 选自 Z-1 至 Z-24 和 Z-55 至 Z-57，各个多环系被  $R^9$  取代和任选被一





个或多个  $R^{10}$  取代;

$R^7$  表示 H;  $C_1-C_6$  烷基;  $C_1-C_6$  卤代烷基;  $C_1-C_6$  烷氧基;  $C_2-C_6$  链烯基;  $C_2-C_6$  炔基; 环丙基; 或氰基;

5 当 Y 和一个  $R^{10}$  连接在 Z 上的相邻原子上和 Y 表示  $-CH_2O-N=C(R^7)-$  时,  $R^7$  和所述相邻连接的  $R^{10}$  可共同表示  $-(CH_2)_r-J-$ , 使 J 与 Z 相连;

J 表示  $-CH_2-$  或  $-CH_2CH_2-$ ; 和

r 表示 1。

优选 3. 优选中 2 的化合物, 其中

A 表示 O; N;  $NR^5$  或  $CR^{14}$ ;

10 X 表示  $OR^1$ ;

$R^1$  表示  $C_1-C_3$  烷基;

$R^2$  表示 H 或  $C_1-C_2$  烷基;

$R^3$  和  $R^4$  各自独立地表示 H; 卤素; 氰基; 甲基; 三氟甲基; 甲氧基; 三氟甲氧基; 或甲硫基;

15 Y 表示  $-O-$ ;  $-CH=CH-$ ;  $-CH_2O-$ ;  $-CH_2O-N=C(R^7)-$ ; 或  $-CH_2OC(=O)NH-$ ;

$R^7$  表示 H;  $C_1-C_3$  烷基;  $C_1-C_3$  卤代烷基;  $C_1-C_3$  烷氧基; 或环丙基;

和

Z 选自基团 Z-1, Z-5, Z-19, Z-21, Z-22, Z-23, Z-24, Z-55, Z-56 和 Z-57, 各个多环系被  $R^9$  取代和任选被一个或多个  $R^{10}$  取代;

20 优选 4. 优选中 3 的化合物, 其中

A 表示 O 或  $NR^5$ ;

G 表示 C;

Y 表示  $-O-$ ;  $-CH_2O-$ ; 或  $-CH_2O-N=C(R^7)-$  和

$R^7$  表示 H;  $C_1-C_2$  烷基;  $C_1-C_2$  卤代烷基;  $C_1-C_2$  烷氧基; 或环丙基。

25 优选 5. 优选中 4 的化合物, 其中

$R^1$  表示甲基; 和

$R^2$  表示甲基;

优选 6. 优选中 3 的化合物, 其中

A 表示 N 或  $CR^{14}$ ;

30 G 表示 N;

Y 表示  $-O-$ ;  $-CH_2O-$ ; 或  $-CH_2O-N=C(R^7)-$  和

$R^7$  表示 H;  $C_1-C_2$  烷基;  $C_1-C_2$  卤代烷基; 甲氧基; 或环丙基。

优选7. 优选中6的化合物, 其中

$R^1$  表示甲基; 和

$R^2$  表示甲基.

5 最优选的是选自下述的优选7中的化合物:

2,4-二氢-5-甲氧基-2-甲基-4-[2-[[[1-(2-萘基)亚乙基]氨基]氧基]甲基]苯基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

2,4-二氢-5-甲氧基-2-甲基-4-[2-[[[1-(5,6,7,8-四氢-2-萘基)亚乙基]氨基]氧基]甲基]苯基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮;

10 2,4-二氢-5-甲氧基-2-甲基-4-[2-甲基-6-[[[1-(2-萘基)亚乙基]氨基]氧基]甲基]苯基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮.

本发明也涉及含有杀菌有效量本发明化合物和至少一种表面活性剂, 固体稀释剂或液体稀释剂的杀菌组合物. 本发明优选组合物即含有上述优选化合物的组合物.

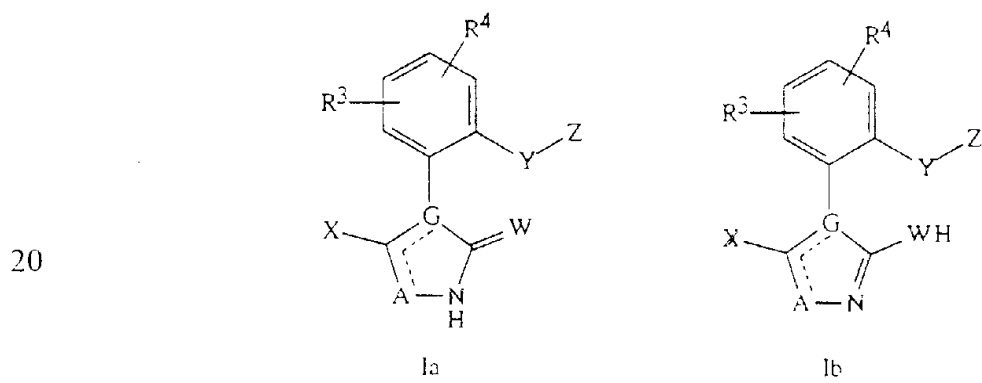
15 本发明也涉及控制由植物致病真菌引起的植物疾病的方法, 该方法包括向植物或其有关部分, 或向植物的种子或秧苗施用杀菌有效量的本发明化合物(例如以这里所述的组合物的形式施用). 优选的使用方法是施用上述优选化合物.

值得提及的是下述实施方案: 其中 W 是 O 或 S; 其中  $R^1$ ,  $R^2$  和  $R^5$  各自独立地表示 H,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_1-C_6$  卤代烷基,  $C_2-C_6$  链烯基,  $C_2-C_6$  卤代链烯基,  $C_2-C_6$  炔基,  $C_2-C_6$  卤代炔基, 或  $C_3-C_6$  环烷基,  $C_2-C_4$  烷基羰基或  $C_2-C_4$  烷氧羰基; 其中  $R^3$  和  $R^4$  各自独立地表示 H, 卤素, 氰基, 硝基,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_1-C_6$  卤代烷基,  $C_2-C_6$  链烯基,  $C_2-C_6$  卤代链烯基,  $C_2-C_6$  炔基,  $C_2-C_6$  卤代炔基,  $C_1-C_6$  烷氧基,  $C_1-C_6$  卤代烷氧基,  $C_2-C_6$  链烯氧基,  $C_2-C_6$  炔氧基, 或被  $R^8$  取代和任选被一或多个  $R^{10}$  取代的苯基; 其中  $R^3$  和  $R^4$  各自独立地表示 H, 卤素, 氰基, 硝基,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_1-C_6$  卤代烷基,  $C_1-C_6$  烷氧基, 或  $C_1-C_6$  卤代烷氧基; 其中  $R^3$  和  $R^4$  各自独立地表示 H; 其中  $R^7$  表示 H,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_1-C_6$  卤代烷基,  $C_2-C_6$  链烯基,  $C_2-C_6$  炔基, 环丙基或氰基; 其中  $R^7$  表示 H,  $C_1-C_3$  烷基,  $C_1-C_3$  卤代烷基或环丙基; 其中  $R^7$  表示 H,  $C_1-C_2$  烷基,  $C_1-C_2$  卤代烷基或环丙基; 其中 Z 表示选自 i) 8-14 元稠合双环和稠合三环系, 其中所述环系为芳香或非芳香碳环系 ii) 的 8-14 元稠合双环和稠合三环系, 含有 1 或 2 个非芳香环, 它们各自包括 1

个或 2 个 Q 作为环原子和 1 个或 2 个各自独立地选自 C(=O) 和 S(=O)<sub>2</sub> 的环原子，以及其余任何环均为芳香碳环，各多环系被 R<sup>9</sup> 取代和任选被一或多个 R<sup>10</sup> 取代；其中 Z 选自 Z-1 至 Z-54，这里各多环系被 R<sup>9</sup> 取代和任选被一或多个 R<sup>10</sup> 取代；其中 Z 选自 Z-1 至 Z-24，这里各多环系被 R<sup>9</sup> 取代和  
 5 任选被一或多个 R<sup>10</sup> 取代；其中 Z 选自 Z-1，Z-5，Z-21，Z-22，Z-23 和 Z-24，这里各多环系被 R<sup>9</sup> 取代和任选被一或多个 R<sup>10</sup> 取代；其中 R<sup>9</sup> 不是 SF<sub>5</sub>；和其中 R<sup>19</sup>，R<sup>20</sup>，R<sup>21</sup>，R<sup>22</sup>，R<sup>23</sup>，和 R<sup>24</sup> 各自独立地表示 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基或苯基。

式 I 化合物可通过反应路线 1-33 所述一种或多种方法及方法变型制  
 10 备。通式 1-55 中 A,G,W,X,R<sup>1</sup>-R<sup>25</sup>,Y,Z,Q,J,m,n,p 和 r 的定义如前面本发明概述部分所述。式 Ia-In 化合物是式 I 化合物的各种亚型，式 Ia-In 化合物的定义如式 I 化合物所述。

本领域熟练技术人员应当能够认识到式 I 化合物可以一种或多种互变  
 15 异构形式存在。例如其中 R<sup>2</sup> 是 H 的式 I 化合物可以 Ia 或 Ib 互变异构体存在，或 Ia 和 Ib 同时存在。本发明包括式 I 化合物的所有互变异构形式



按下面步骤 1 ) -5 ) 可制备式 I 化合物。步骤 1 ) -4 ) 描述了芳基部分  
 25 生成后形成酰胺环的合成方法。步骤 5 ) 描述了酰胺环已存在时芳基部分的合成方法。

### 1 ) 烷基化步骤

在惰性溶剂中有或没有另外的酸性或碱性试剂或其余试剂存在下，采  
 用合适的烷基转移试剂处理式 1 化合物得到式 I 化合物（反应路线 1）。  
 合适的溶剂选自极性非质子溶剂如乙腈，二甲基甲酰胺或二甲亚砜；醚类  
 30 如四氢呋喃，二甲氧基乙烷，或二乙醚；酮类如丙酮或 2-丁酮；烃类如甲  
 苯或苯；和卤代烃如二氯甲烷或氯仿。



( J.Danklmaier 和 H.Honig, *Synth.Commun.*,(1990),20,203)所述由合适的醇和三氯乙腈制备。

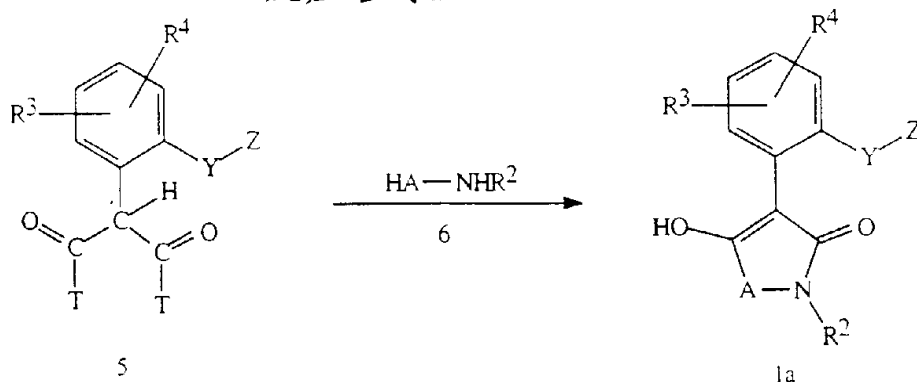
式 I 化合物也可通过用式 4 四氟硼酸三烷基氧鎓 (即 Meerwein 盐) 处理制备 (方法 3)。三烷基氧鎓作为有力的烷基化试剂是本领域熟知的 (参  
5 考 U.Schollkopf, U.Groth, C.Deng.*Angew. Chem.Int.Ed.Engl.*(1981),20,798 )。

可将式 1 羰基化合物转化为式 I 化合物的其它烷基化剂有硫酸二甲酯, 磺酸卤代烷基酯如三氟甲磺酸甲酯, 和烷基卤化物如碘甲烷和炔丙基溴 (方  
10 法 4)。这些烷基化反应可在有或没有其它碱的存在下进行。合适的碱包括碱金属醇化物如叔丁醇钾, 无机碱如氢氧化钠和碳酸钾, 或叔胺如三乙胺, 吡啶, 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 ( DBU ), 和三亚乙基二胺。采用这类试剂的烷基化实施例参考 R.E.Benson, T.L.Cairns,*J.Am.Chem.Soc.*,(1948),70,2115。

式 1a 化合物 (其中 G=C, W=O 和 X=OH 的式 I 化合物) 可通过式 5 丙  
15 二酸酯或丙二酸酯衍生物与式 6 两可离子亲核试剂进行缩合制备 (反应路线 2)。式 6 亲核试剂是 N-取代羟基胺 ( HO-NHR<sup>2</sup> ) 和取代胍 ( HN(R<sup>5</sup>)-NHR<sup>2</sup> )。亲核试剂的实例是 N 甲基羟胺和甲基胍。式 5 丙二酸酯类可通过下面的方法制备。也可通过下述方法将式 5 酯活化: 首先水解酯生成相应羧酸, 然后采用亚硫酸酐或草酰酐将羧酸转化为相应的酰氯  
20 ( T=Cl ), 或用 1,1'-羰基二咪唑处理转化为酰基咪唑 ( T=1-咪唑基)。

式 Iaa 化合物可通过式 5b 腈酯与式 6 两可离子亲核试剂进行反应制备, 参见 M.Scobie 和 G.Tennant, *J.Chem.Soc.Comm.*,(1994),2451。在碱存在下采用烷基卤化物对 1aa 进行烷基化反应得到式 1ab 化合物。或者用烷基胺或烷氧基胺处理 1aa 得到得到式 1ab 化合物。

### 反应路线 2

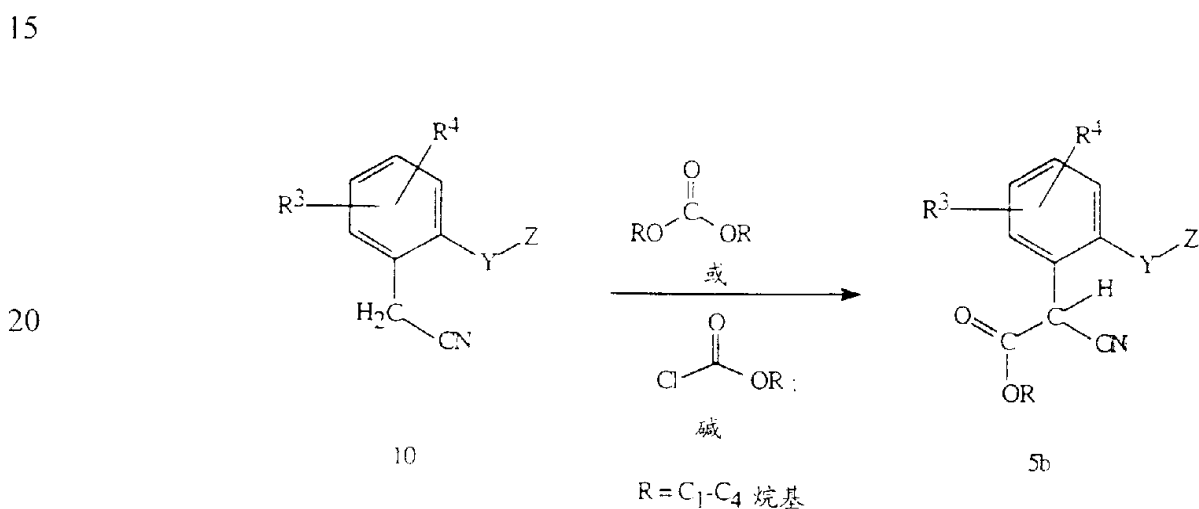
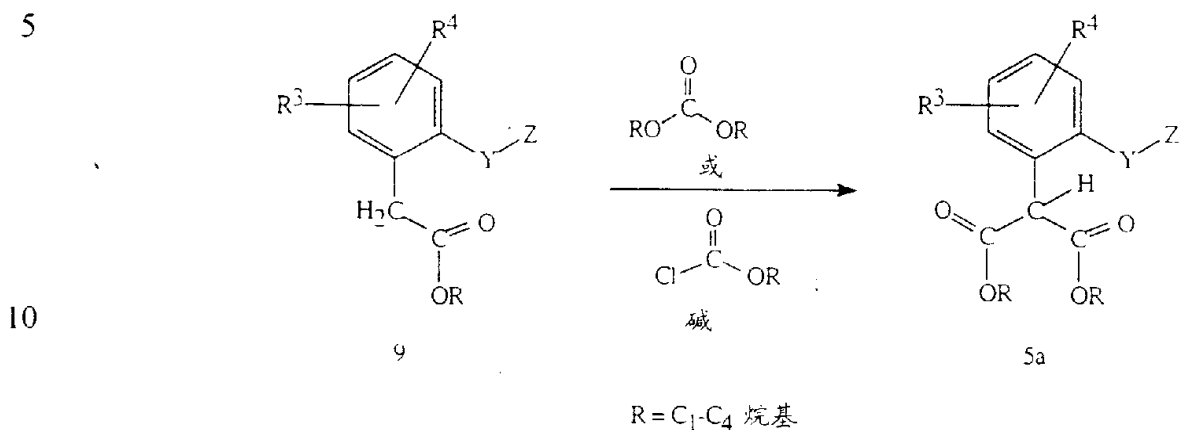


T = OC<sub>1-4</sub>烷基, Cl, 1-咪唑基



烷基酯或氯甲酸烷基酯处理式 9 乙酸苯基酯也可制备式 5a 丙二酸酯(反应路线 4)。例如可参见 *J.Am.Chem.Soc.*(1928),50,2758。类似的可由式 10 化合物制备式 5b 腈酯。

#### 反应路线 4

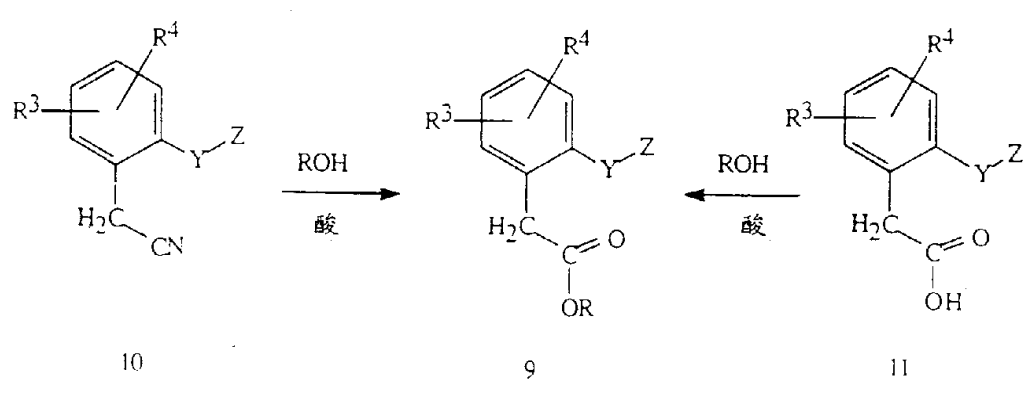


25

30

如反应路线 5 所述, 通过使式 10 苯基乙腈进行酸催化醇解反应或使式 11 苯基乙酸进行酯化反应可以制备式 9 酯(参见 *Org.Synth., Coll.Vol.I*, (1941), 270)。

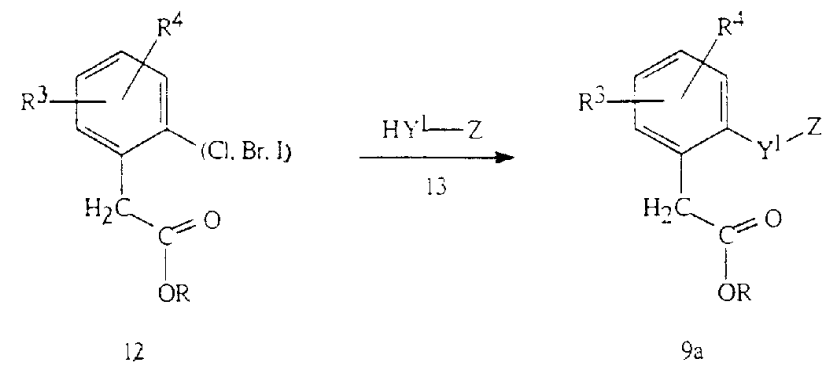
#### 反应路线 5



R = C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基

10 如 EP307,103 和反应路线 6 所述, 也可通过铜 ( I ) -催化的式 12 苯基卤化物与式 13 化合物的缩合反应制备式 9a 苯基乙酸酯。

反应路线 6



R = C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基  
Y<sup>1</sup> = O, S, OCHR<sup>6</sup>, SCHR<sup>6</sup>, O-N=C(R<sup>7</sup>), NR<sup>6</sup>

20

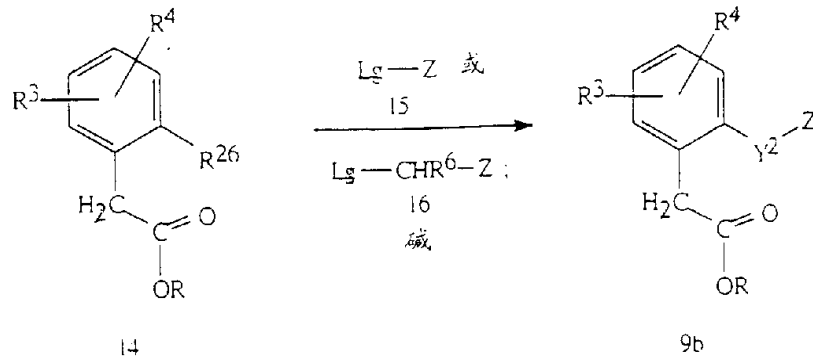
采用常规的亲核取代方法通过形成 Y<sup>2</sup> 桥也可制备某些式 9 酯 (式 9b) (反应路线 7)。用式 14 的亲核酯可取代式 15 或 16 亲电试剂中合适的离去基团 (Lg) 得到式 9b 化合物。采用碱如氢氧化钠生成相应的式 14 化合物的醇化物或硫醇化物。

反应路线 7

30



5



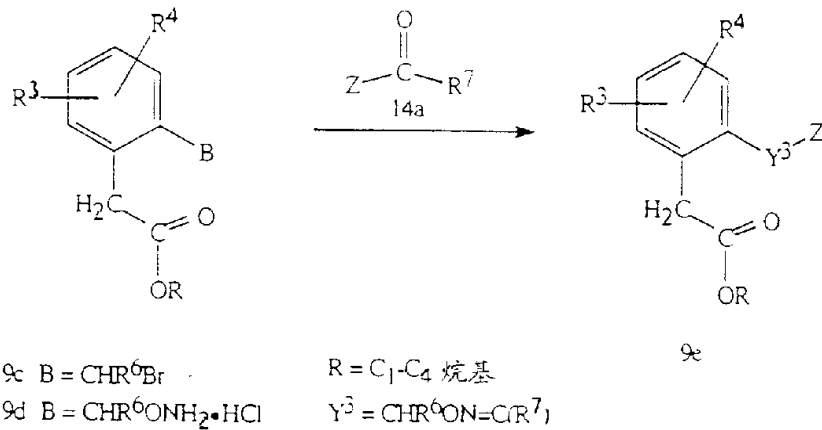
10

R = C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基  
 R<sup>26</sup> = OH, SH, CHR<sup>6</sup>OH, CHR<sup>6</sup>SH, NHR<sup>6</sup>  
 Y<sup>2</sup> = O, S, OCHR<sup>6</sup>, SCHR<sup>6</sup>, CHR<sup>6</sup>O, CHR<sup>6</sup>S, NR<sup>6</sup>  
 Lg = Br, Cl, I, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>(4-Me-Ph)

通过取代羟胺 9d 和羰基化合物 14a 形成 Y<sup>3</sup> 桥也可制备某些式 9 酯 (式 9e)。羟胺 9d 则可由酯 9c 制得。该方法如 EP600,835 和反应路线 8 所述。

15

反应路线 8



20

25

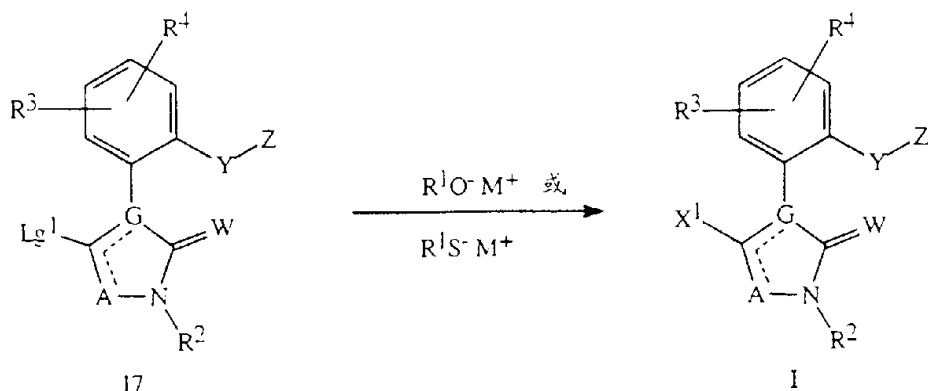
2) 取代和共轭加成/消除反应

也可通过合适溶剂中式 17 化合物与碱金属醇化物 (R<sup>1</sup>O-M<sup>+</sup>) 或碱金属硫醇化物 (R<sup>1</sup>S-M<sup>+</sup>) 的反应制备式 I 化合物 (反应路线 9)。式 17 酰胺中的离去基团 Lg<sup>1</sup> 可为能够进行这类取代反应的本领域公知的任何基团。合适的离去基团的实例包括氯、溴和磺酰基以及磺酸基。合适的惰性溶剂的实例包括二甲基甲酰胺或二甲亚砜。

30

反应路线 9

5



10

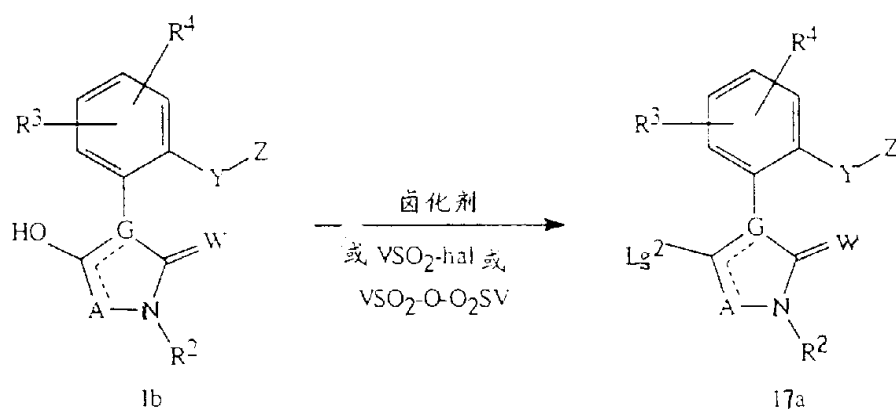
 $Lg^1 = Cl, Br, -SO_2V, \text{ 或 } -OSO_2V$ 
 $V = C_1-C_6 \text{ 烷基 } C_1-C_6 \text{ 卤代烷基, 或 } 4-CH_3-C_6H_4$ 
 $M = K \text{ 或 } Na$ 
 $X^1 = R^1O \text{ 或 } R^1S$ 

15

通过与卤化剂如亚硫酸氯或三溴氧化磷反应形成相应的  $\beta$ -卤-取代衍生物, 可由式 1b 化合物 (其中  $X=OH$  的式 1 化合物) 制备式 17a 化合物 (反应路线 10)。或者, 可用磺酰基卤化物或卤代烷基磺酸酐如甲磺酰氯, 对甲苯磺酰氯和三氟甲磺酸酐处理式 1b 化合物, 得到相应的式 17a  $\beta$ -烷基磺酸酯。与磺酰基卤化物的反应可在合适的碱 (如三乙胺) 的存在下进行。

### 反应路线 10

20



25

 $Lg^2 = Cl, Br, \text{ 或 } -OSO_2V$ 
 $V = C_1-C_6 \text{ 烷基 } C_1-C_6 \text{ 卤烷基, 或 } 4-CH_3-C_6H_4$ 
 $hal = Br, Cl \text{ 或 } F$ 

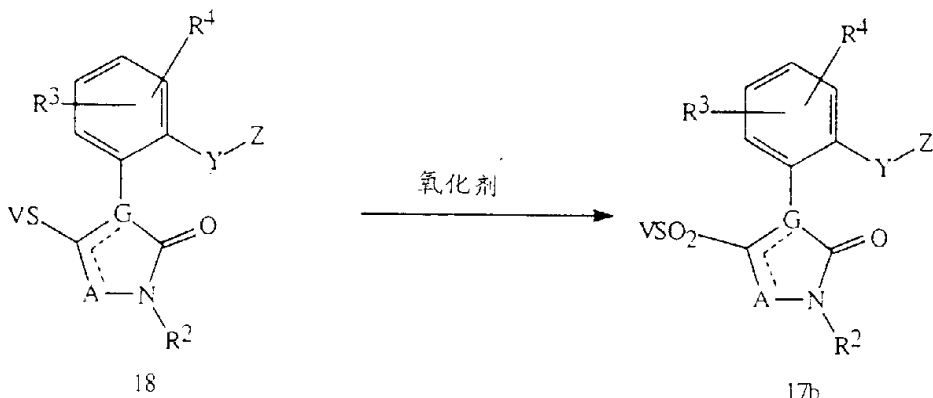
30

如反应路线 11 所示, 采用本领域熟知的氧化硫的方法 (参见 Schrenk, K. In The Chemistry of Sulphones and Sulfoxides; Patai, S. 等,

Eds.; Wiley:New York,1988 )通过氧化相应的式 18 含硫化合物得到式 17b 磺酰基化合物。合适的氧化剂包括间氯过氧苯甲酸, 过氧化氢或 Oxone®(KHSO<sub>5</sub>)。

反应路线 11

5



V = C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤烷基, 或 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

10

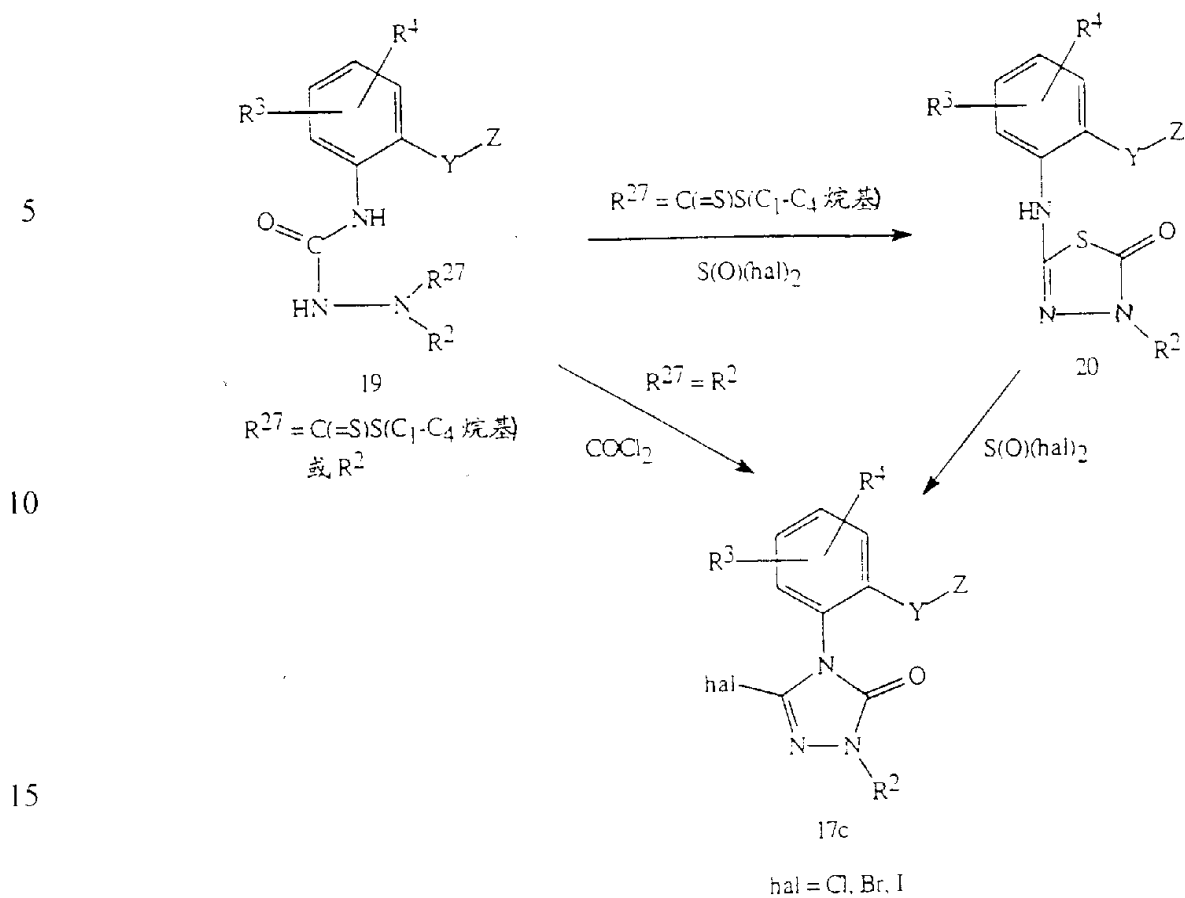
15 或者如反应路线 12 所示, 由式 19 酰肼制备式 17c 卤代-化合物 (即其中 A=N, G=N 和 W=O 的式 17a 化合物)。当 R<sup>27</sup>=C(=S)S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)时, 用过量亚硫酸卤 (例如过量亚硫酸氯) 处理式 19 化合物。首先生成的产物是式 20 关环化合物, 可将其分离或就地转化为化合物 17c; 对该方法的描述可参考 P.Molina, A.T ó rraga, A.E.spinosa, *Synthesis*,(1989),923。

20 或者, 当如上所述 R<sup>27</sup>=R<sup>2</sup> 时, 式 19 酰肼与光气环合形成式 17c 的环脲 (其中 hal=Cl), 对该方法的详细描述见 *J.Org.Chem.*,(1989),54,1048。

25

30

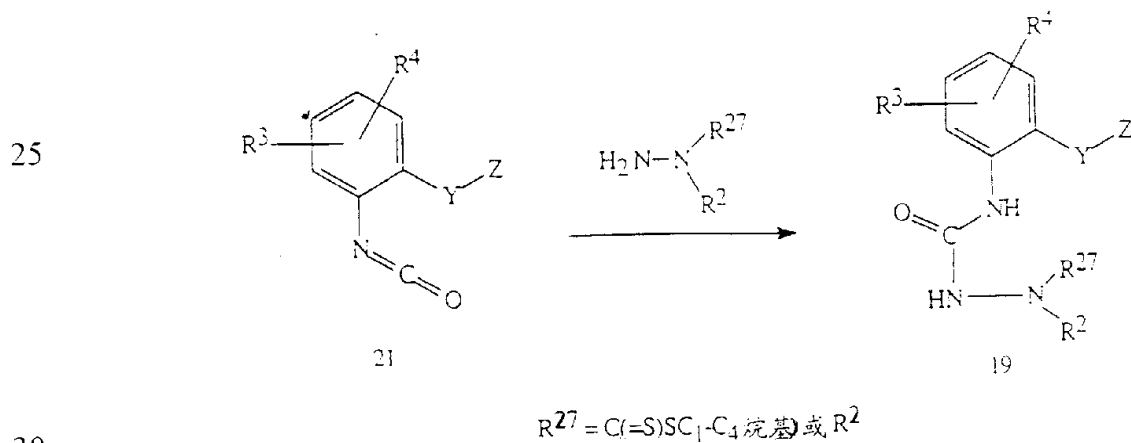
### 反应路线 12



式 19 酰肼可如反应路线 13 所示制备。即在惰性溶剂如四氢呋喃中使式 21 异氰酸酯与式  $H_2N-NR^2R^{27}$  肼进行缩合得到酰肼。

20 通过与四氯硼酸三烷基酯的反应可实现式 22b 化合物向式 22c 化合物的转化。

### 反应路线 13

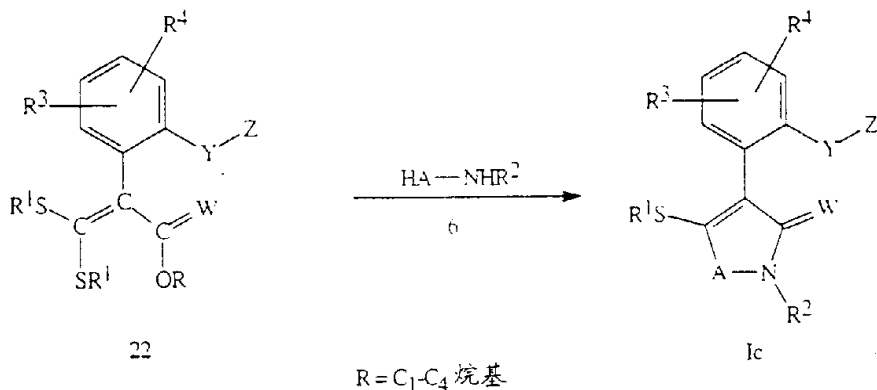


### 3) 共轭加成/环化步骤

除了前面公开的方法外，其中  $X=SR^1$  和  $G=C$  (式 Ic) 的式 I 化合物

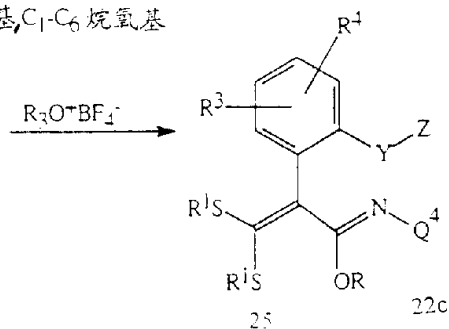
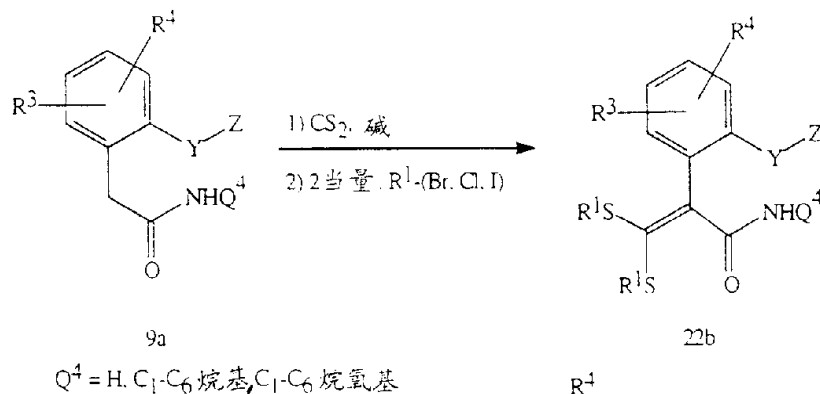
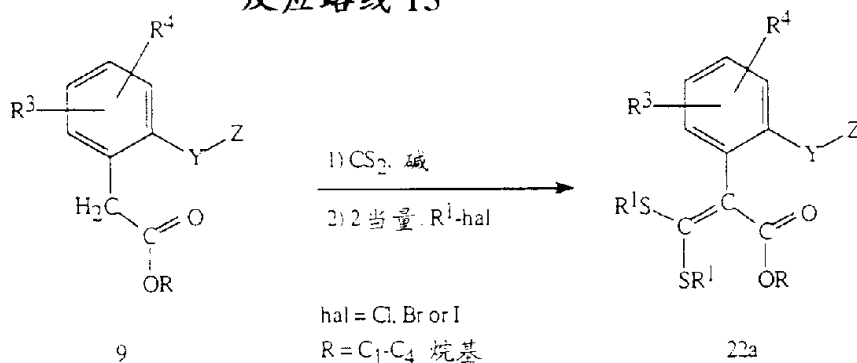
也可通过用式 6 两可离子亲核试剂处理式 22 乙烯酮二硫缩醛制备(反应路线 14)。式 6 亲核试剂如上所述。

反应路线 14



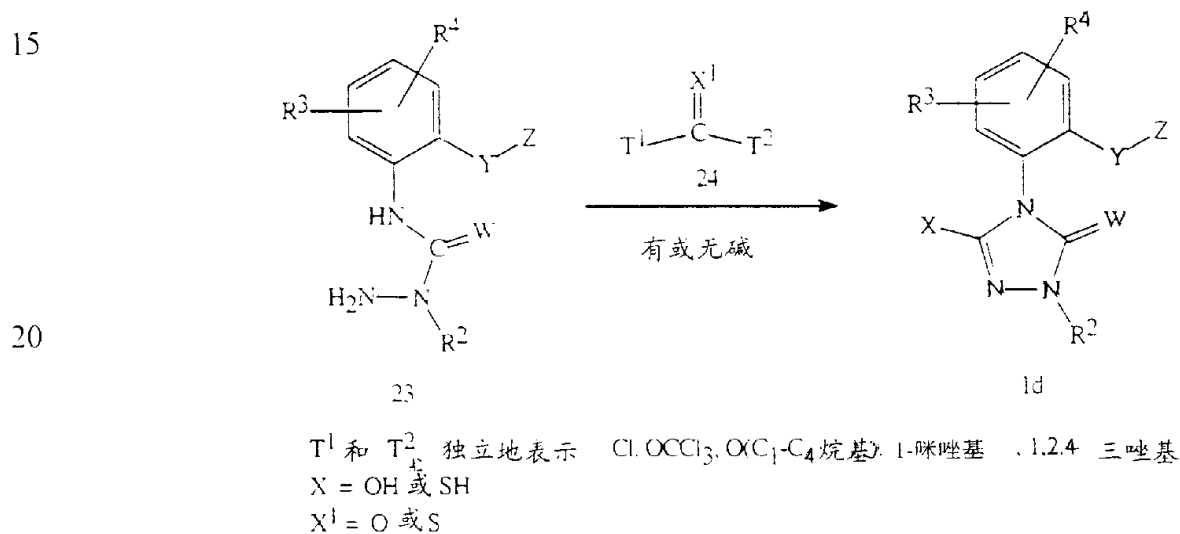
在合适的碱的存在下, 通过式 9 苯基乙酸酯或式 9a 的酰胺分别与二硫化碳缩合, 接着与 2 当量  $R^1$ -卤化物如碘甲烷或炔丙基溴反应, 可以分别得到式 22a 或 22b 乙烯酮二硫缩醛(反应路线 15)。通过与三烷基四氟硼酸酯的反应可实现式 22b 化合物向式 22c 化合物的转化。

反应路线 15



通过式 23 N-氨基-脒与式 24 羰基化剂的缩合反应可以制备式 1d 化合物 (其中 A=N, G=N) (反应路线 16)。式 24 羰基化剂是羰基或硫代羰基转移试剂如光气, 硫代光气, 双光气 (ClC(=O)OCCl<sub>3</sub>), 三光气 (Cl<sub>3</sub>COC(=O)OCCl<sub>3</sub>), N,N'-羰基二咪唑, N,N'-硫代羰基二咪唑和 1,1'-羰基二(1,2,4-三唑)。或者式 24 化合物可为氯甲酸烷基酯或碳酸二烷基酯。一些羰基化反应可能需要加入碱以影响反应。合适的碱包括碱金属醇化物如叔丁醇钾, 无机碱如氢氧化钠和碳酸钾, 叔胺如三乙胺和三亚乙基二胺, 吡啶或 1,8-二氮杂双环[5.4.0]-十一碳-7-烯 (DBU)。合适的溶剂包括极性非质子溶剂如乙腈, 二甲基甲酰胺, 或二甲亚砜; 醚类如四氢呋喃, 二甲氧基乙烷, 或二乙醚; 酮类如丙酮或 2-丁酮; 烃类如甲苯或苯; 或卤代烃如二氯甲烷或氯仿。反应温度可在 0 °C 和 150 °C 之间变化, 根据反应选择的碱, 溶剂, 温度和底物, 反应时间在 1-72 小时之间变化。

### 反应路线 16

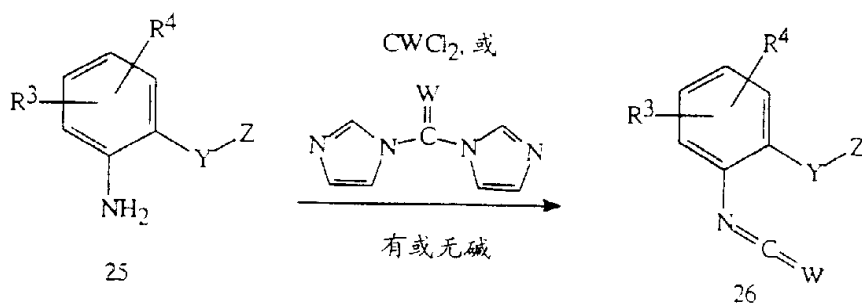


25 按反应路线 17 所述可制备式 23 的 N-氨基-脒。用光气, 硫代光气, N,N'-羰基二咪唑, 或 N,N'-硫代羰基二咪唑处理式 25 苯胺得到式 26 异氰酸酯或硫代异氰酸酯。在与光气或硫代光气的反应中可加入碱, 随后用 R<sup>2</sup>-取代脒处理异(硫代)氰酸酯得到式 23 N-氨基-脒。

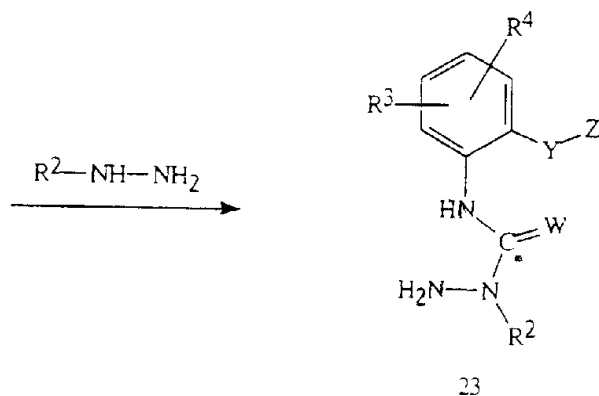
### 反应路线 17

30

5



10

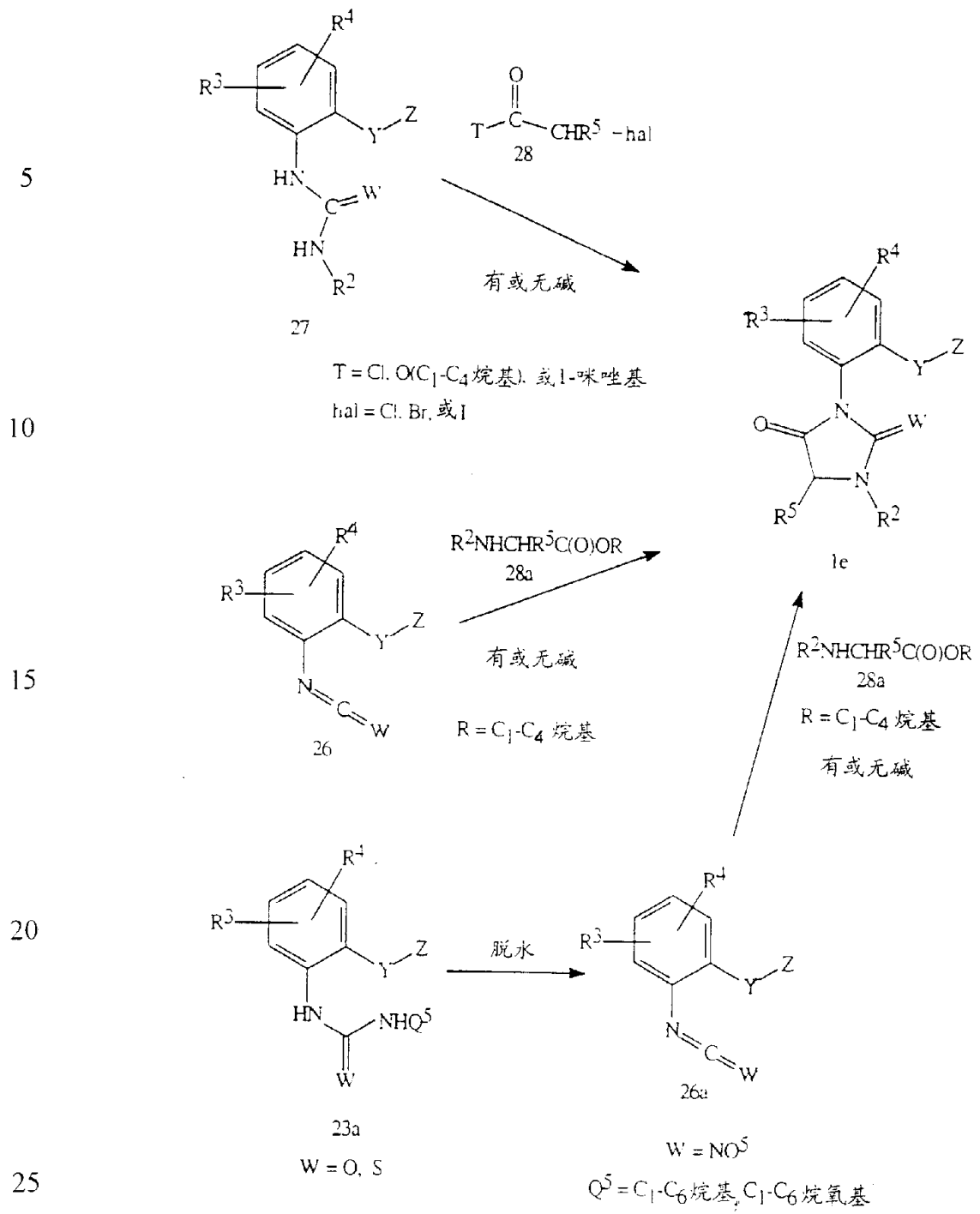


15

按反应路线 18 所述的任何一个方法均可制备式 1e 化合物 (其中  $A=CR^5$ ,  $G=N$  和  $X=O$  的式 1 化合物)。使式 27 脲与活化 2-卤代羧酸衍生物如 2-卤代酰氯, 2-卤代羧酸酯或 2-卤代酰基咪唑反应。在苯胺氮原子上首先酰化之后, 接着进行 2-卤代基团的分子内取代反应以实现环化。可加入碱以加速酰化反应和/或随后的环化反应。合适的碱包括三乙胺和氢氧化钠。如上所述, 可加入碱以加速对式 1b 化合物的酰化反应和/或随后的环化反应。以式 26 化合物为起始原料, 按反应路线 18 所述可以制备碳化二亚胺 26a。或者可通过式 26 异氰酸酯与式 28a 酯的反应制备式 1e 化合物。如上所述, 可加入碱以加速对式 1e 化合物的酰化反应和/或随后的环化反应。或者, 式 1b 化合物可通过式 26 异(硫代)氰酸酯或式 26a 碳化二亚胺与式 28a 酯的反应制备。

### 反应路线 18

30

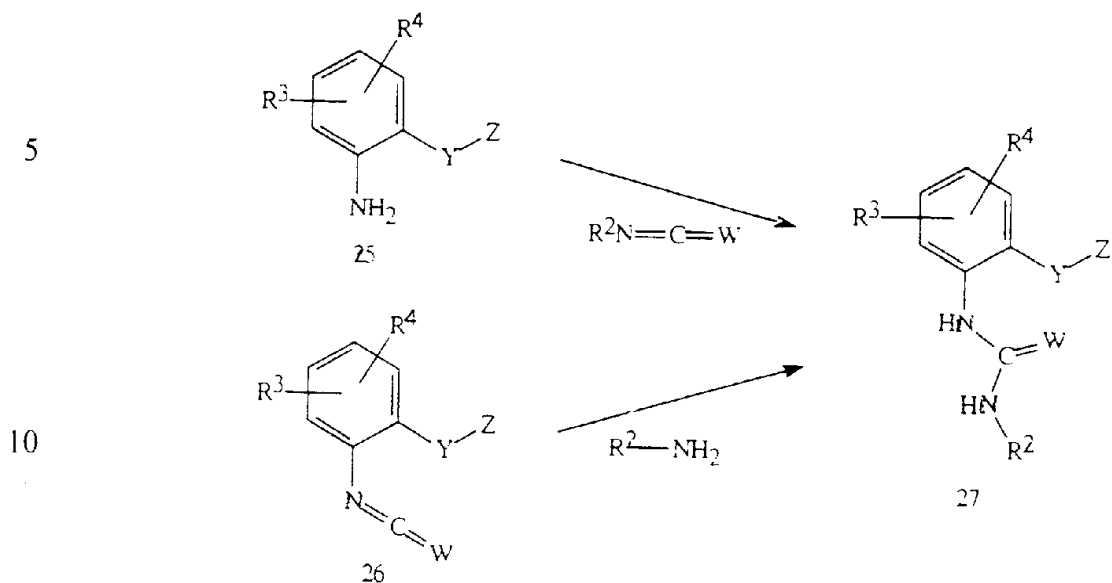


按反应路线 19 所述的任何一个方法可以制备式 27 的脲类或脘类化合物。使式 25 苯胺与上述式 R<sup>2</sup>N=C=W 异氰酸酯或硫代异氰酸酯接触。或者使式 26 异氰酸酯或硫代异氰酸酯或式 26 碳化二亚胺与式 R<sup>2</sup>-NH<sub>2</sub> 缩合生成脲或脘。式 25 和 26 的苯胺和异(硫代)氰酸酯可分别从市场上获得或通过公知方法制备。例如通过 *J.Heterocycl.Chem.*, (1990), 27, 407 所述方法可以制备异硫代氰酸酯。通过 March, *J.Advanced Organic Chemistry*; 第三



版, John Wiley: New York, (1985), pp944, 1166 所述方法可以制备异氰酸酯。

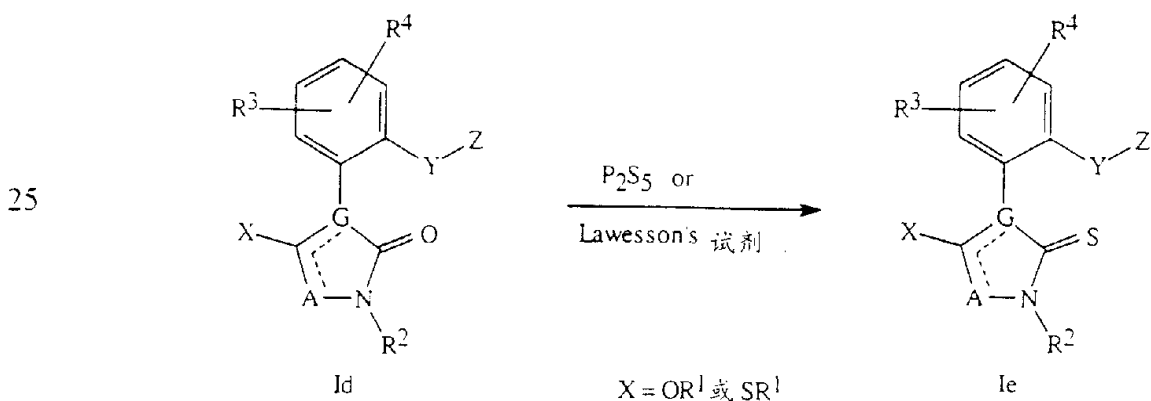
### 反应路线 19



#### 4) 硫代步骤

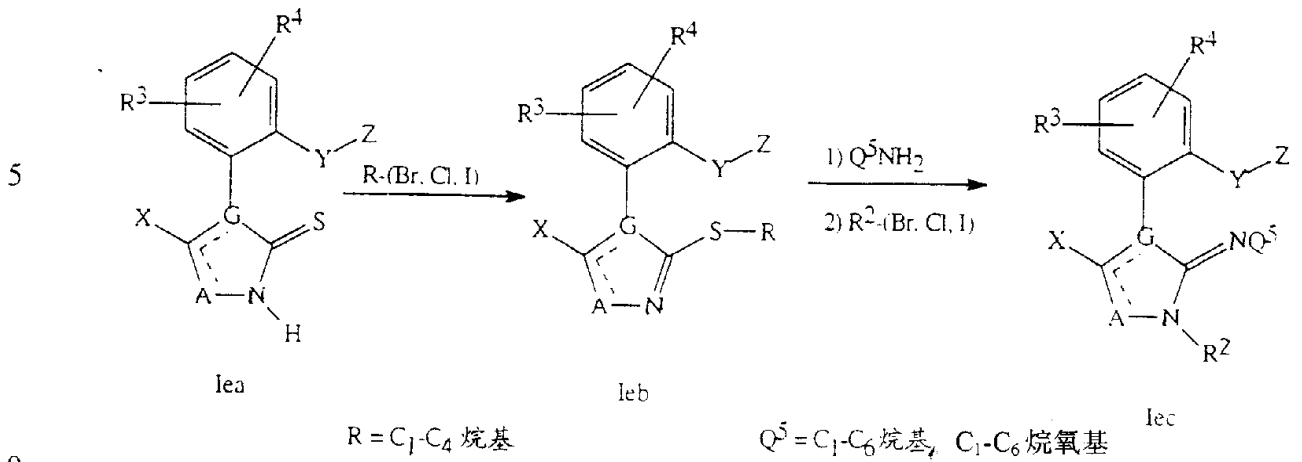
15 如反应路线 20 所述, 可通过用硫代试剂如  $P_2S_5$  或 Lawesson 试剂 (2,4-二(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂环丁烷-2,4-二硫化物) 处理式 Id 化合物 (其中  $W=O$  的式 I 化合物) 制备式 Ie 化合物 (其中  $W=S$  的式 I 化合物) (参见 *Bull.Soc.Chim.Belg.*(1978), 87, 229; 和 *Tetrahedron Lett.*, (1983), 24, 3815)。

### 20 反应路线 20



30 在碱存在下式 Iea 化合物与烷基卤化物反应可得到式 Ieb 化合物, 它可与式  $Q^5NH_2$  化合物反应, 然后用  $R^2$ -(Br, Cl 或 I) 烷基化得到式 Iec 化合物。

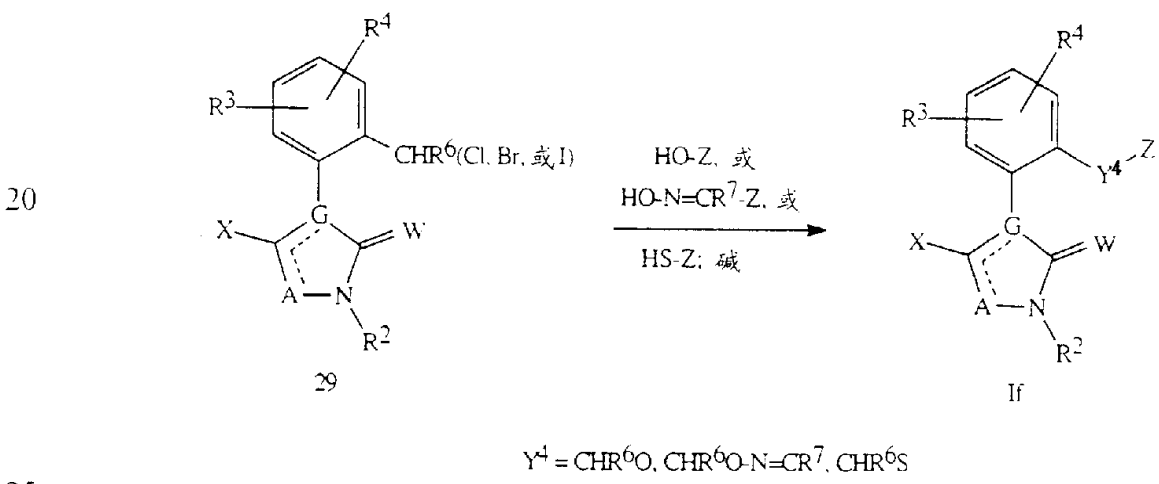
### 反应路线 20a



5) 芳基部分合成步骤

通过式 29 苄基卤化物与各种亲核试剂接触可以制备式 If 化合物 (其中  $Y=CHR^6O$ ,  $CHR^6S$  或  $CHR^6O-N=CR^7$  的式 I 化合物) (反应路线 21)。用碱例如氢氧化钠处理合适的醇或硫醇形成相应的醇化物或硫醇化物, 这些醇化物或硫醇化物即为亲核试剂。

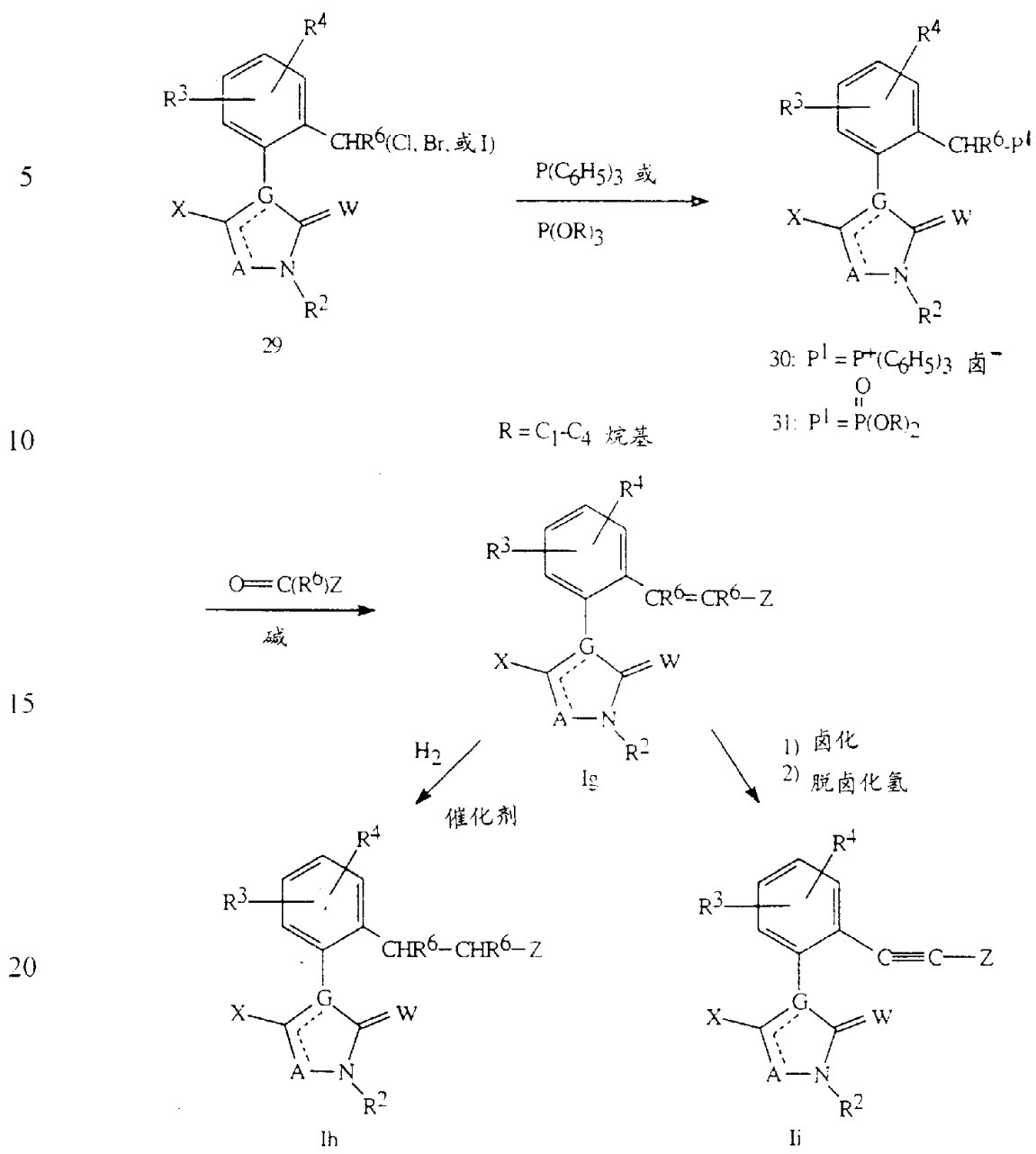
反应路线 21



式 29 的苄基卤化物可通过相应烷基化合物 (即在式 29 中 H 代元替了卤素) 的游离基卤化反应制备, 或通过对相应甲醚 (即在式 29 中 OMe 代替了卤素) 的酸裂解反应制备。

如反应路线 22 所述可以制备其中  $Y=CR^6=CR^6$  和  $CHR^6-CHR^6$  的式 I 化合物 (分别为式 Ig 和 Ih)。用三苯膦或亚磷酸三烷基酯处理式 29 苄基卤化物分别得到相应膦盐 (式 30) 或磷酸酯 (式 31)。磷化合物与碱和式  $Z(R^6)C=O$  羧基化合物的缩合得到式 Ig 烯化合物。

### 反应路线 22

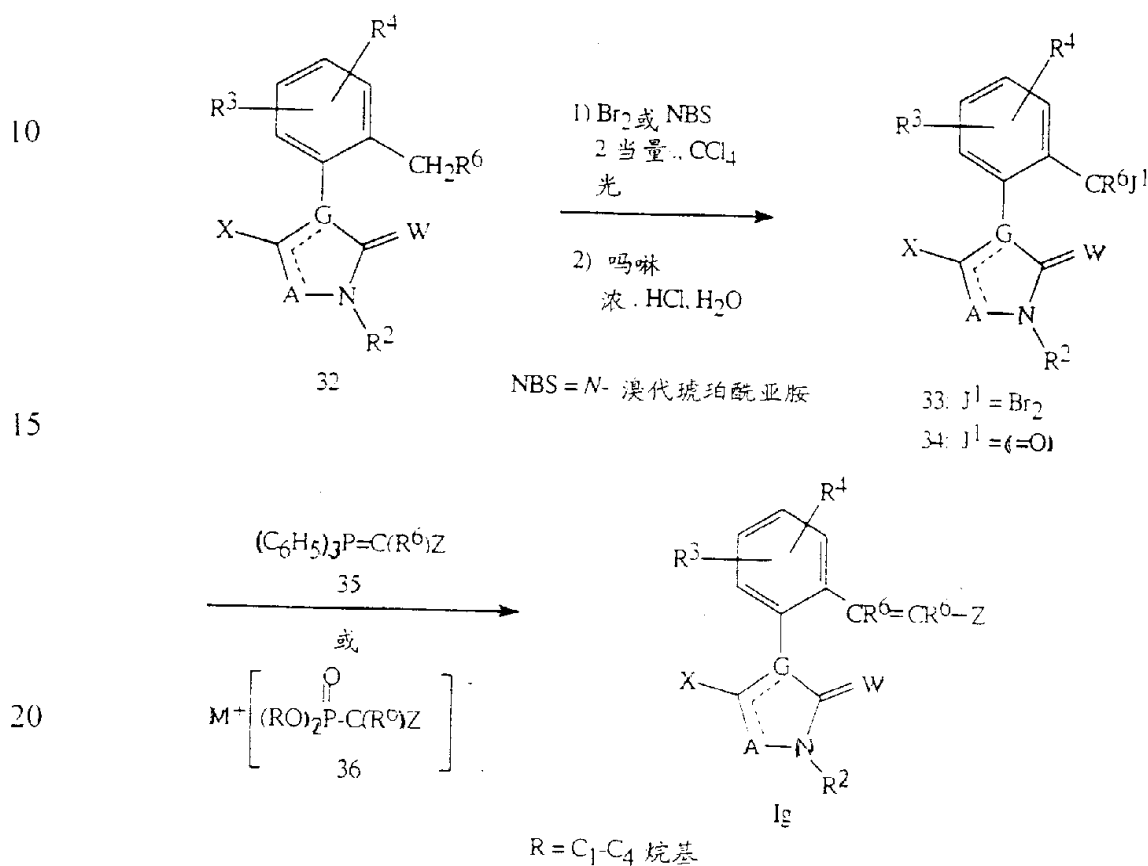


通过本领域公知的金属催化剂如钯/炭进行氢化，可将式 I<sub>g</sub> 烯烃转化为饱和的式 I<sub>h</sub> 化合物（参考 Rylander, *Catalytic Hydrogenation, in Organic Synthesis*; Academic: New York, 1979）。

采用本领域公知的方法通过式 I<sub>g</sub> 烯的卤化/脱卤化氢反应可以制备式 I<sub>i</sub> 炔（ March, *J. Advanced Organic Chemistry*; 第三版, John Wiley: New York, (1985), p924 ）。此外式 I<sub>i</sub> 炔可通过公知的芳香卤化物与炔衍生物在催化剂如镍或钯存在下的反应制备（参考 *J. Organomet. Chem.*, (1975), 93 253-257）。

也可通过 Wittig 或 Horner-Emmons 缩合反应中转化反应物的反应活性制备式 Ig 烯化合物。例如如反应路线 23 所示可将式 31 的 2-烷基苯基衍生物转化为相应的式 33 的二溴-化合物(参考 Synthesis, (1988), 330)。可水解该二溴化合物得到式 34 羧基化合物, 再与式 35 或 36 的含磷亲核试剂进行缩合得到式 Ig 烯。

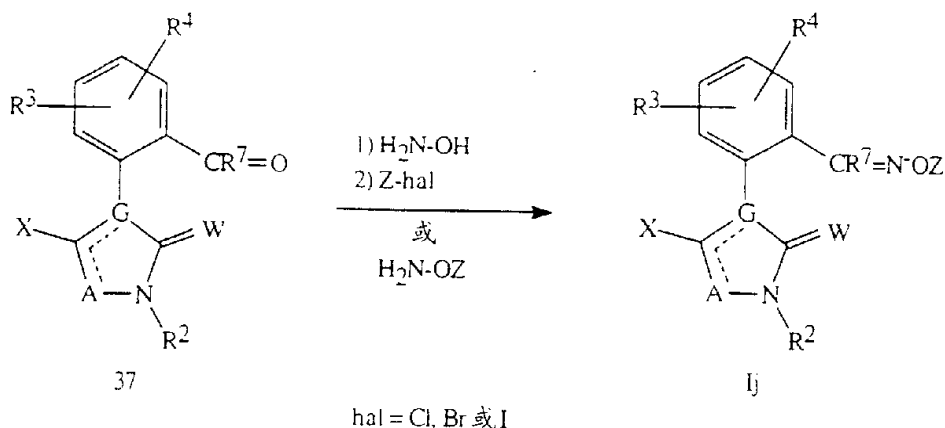
### 反应路线 23



式 Ij 脲(其中 Y 是  $\text{C}(\text{R}^7)=\text{N}-\text{O}$  的式 I 化合物)可由式 37 的羧基化合物, 通过与羟胺缩合, 接着与式 Z-(Cl, Br 或 I) 亲电试剂进行 O-烷基化反应制备 (反应路线 24)。或者使 O-取代羟胺与式 37 羧基化合物缩合直接得到式 Ij 脲。

### 反应路线 24

5

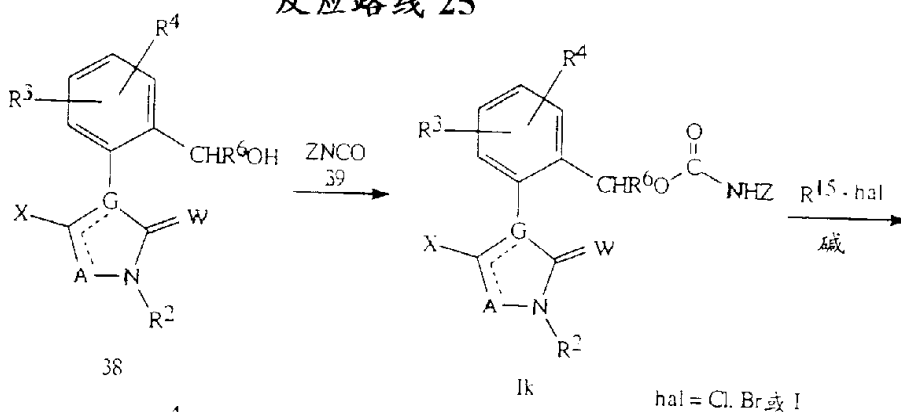


式 Ik 的氨基甲酸酯可通过式 38 苄基醇与式 39 异氰酸酯的反应直接制备（反应路线 25），可加入碱如三乙胺以催化反应。如图所示，式 Ik 氨基甲酸酯可进一步烷基化得到式 II 氨基甲酸酯。

式 Im 向式 In 化合物的转化在反应路线 25 中概述。在碱或六甲基二硅氮烷存在下在酸存在下，仲酰胺与（甲）硅烷基化剂如三甲基甲硅烷基氯反应得到甲硅烷基化中间体，用过氧-钼化合物  $\text{MoO}_5 \cdot \text{HMPA}$  与吡啶或二甲基甲酰胺的复合物将该中间体就地氧化，随后用 EDTA（乙二胺四乙酸）水溶液水解释放出羟基化酰胺（S.A.Martin.P.g.Sammes 和 R.M.Upton, *J.Chem.Soc., Perkin Trans.1*, (1979), 2481 和 J.H.Rigby 和 M.Qabar, *J.Org.Chem.*, (1989), 54, 5852）。在碱存在下用  $\text{C}_1\text{-C}_2$  烷基卤化物或用乙酸酐可对羟基酰胺 In（其中  $\text{R}^{2'} = \text{OH}$ ）任选进行烷基化或酰基化。

20

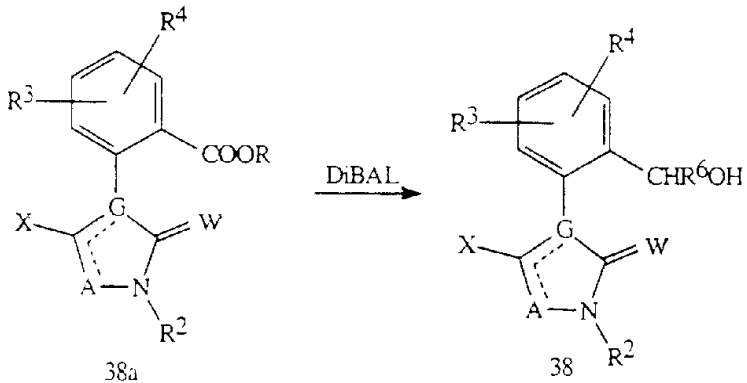
### 反应路线 25



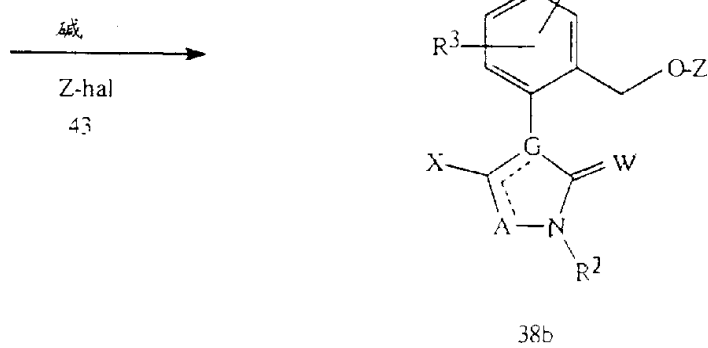
25

30

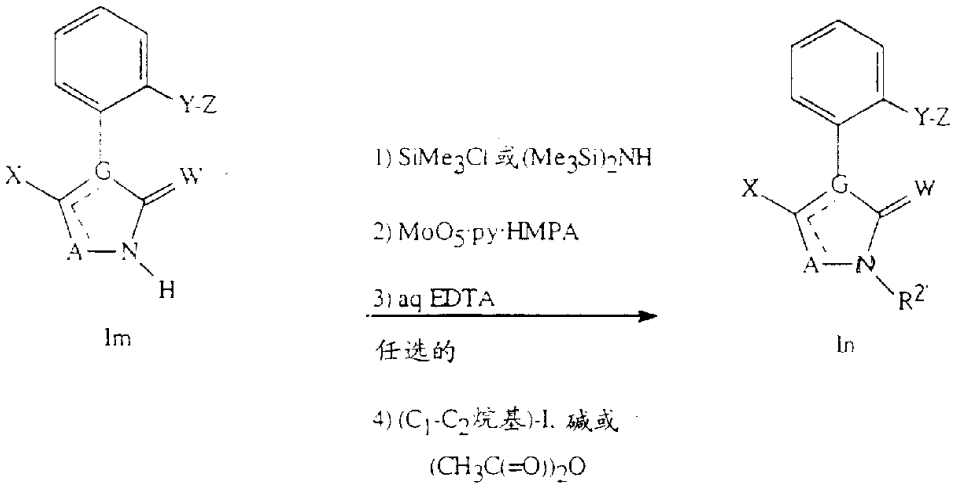
5



10



15



20

25

$R^2 = \text{OH}, \text{OC}_{1-2} \text{烷基}, \text{或} \text{OC(O)CH}_3$

例如采用二异丁基氢化铝 ( DiBAL ) 还原式 38a 化合物可以得到式 38 化合物 ( 其中  $R^6 = \text{H}$  )。在碱存在下通过式 38 化合物 ( 其中  $R^6 = \text{H}$  ) 与式 43 化合物的偶合也可制备式 38b 化合物。

30

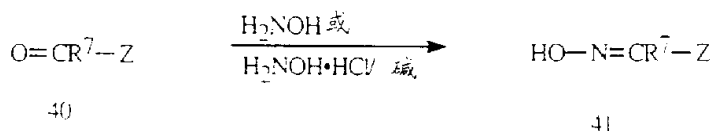
本发明化合物可结合反应路线 1-25 所述反应制备, 其中 Z 表示如概述部分所述的基团。本领域熟练技术人员通过将具体 Z-L 反应试剂和反应顺序适当结合, 即可以制备含有如概述部分所述 Z 基团, 被 L 取代的化合物



(任何连接于 Z 的基团均如各个反应路线中所述)。在化学领域可用的已知反应的基础上可改变这些反应顺序。一般性参考可参看 March, *J. Advanced Organic Chemistry*; 第三版, John Wiley: New York, (1985) 和其中提及的参考文献。从下面段落中可看到在各个反应路线中 L 如何定义, 以及代表性 Z-L 实施例的制备方法。

在反应路线 26 中式 41 化合物可由式 40 化合物通过与羟胺或羟胺盐的反应制备, 方法参见 Sandler and Karo, "Organic Functional Group Preparation," "Vol. 3 Academic Press, New York (1972) 372-381。当  $Y^1 = O-N=C(R^7)$  时化合物 41 相当于反应路线 6 中的式 13 化合物和反应路线 21 中的试剂  $HO-N=CR^7$ 。

### 反应路线 26

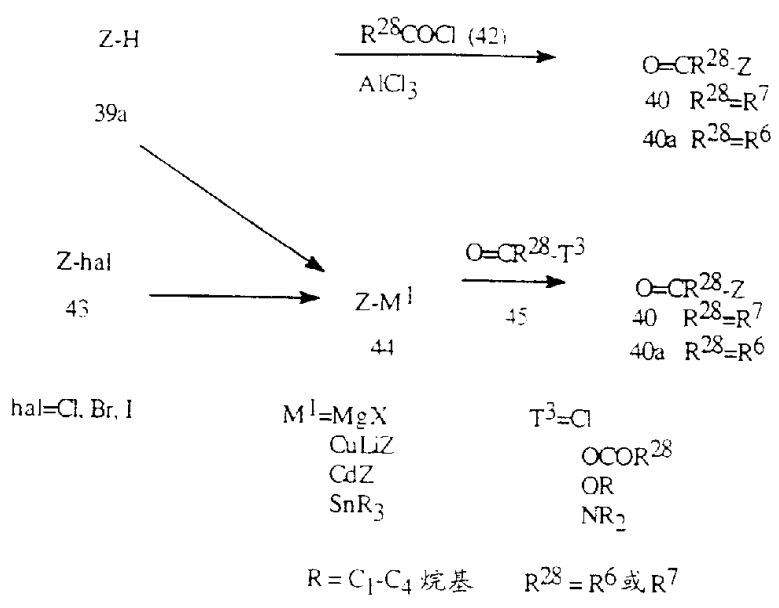


式 40 化合物可由式 39a 化合物通过与式 42 化合物的 Friedel-Crafts 酰化反应制备 (反应路线 27) (一般性综述参看 Olah, G. "Friedel-Crafts and Related Reactions", Interscience, New York (1963-1964))。式 40 化合物也可通过式 45 的酰卤、酸酐、酯或酰胺与式 44 的有机金属试剂反应制备 (参考 March, *J. Advanced Organic Chemistry*; 第三版, John Wiley: New York, (1985), pp 433-435 以及其中提及的参考文献)。式 44 有机金属化合物可采用例如镁或有机锂试剂, 通过对式 43 含卤素化合物的还原性金属取代或卤素-金属交换反应来制备, 或者采用强碱如氨基锂或有机锂试剂对式 39a 化合物脱质子化, 接着通过金属转移作用制备。化合物 40 对应于反应路线 8 中的化合物 14a, 而化合物 40a 对应于反应路线 22 中的  $O=C(R^6)Z$ 。

### 反应路线 27



5



10

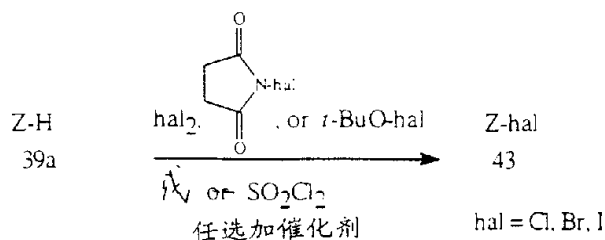
根据 Z 的性质，式 43 化合物可在游离基或芳香亲电卤化反应条件下，  
 15 在有或没有其它催化剂存在下，通过式 39a 化合物与例如溴或氯的反应制备（反应路线 28）。或者作为卤素来源可以采用如 N-卤代琥珀酰亚胺，次卤酸叔丁基酯或 SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（参考 March, *J. Advanced Organic Chemistry*; 第三版, John Wiley: New York, (1985), pp476-479 以及其中提及的参考文献）。游离基卤化反应参考 Huyser, in Patai, “The Chemistry of the  
 20 Carbon-Halogen Bond,” 第一部分, Wiley, New York (1973), pp549-607。亲电取代反应参考 de la Mare “Electrophilic Halogenation,” 剑桥大学出版社, 伦敦 (1976)。式 43 化合物相应于反应路线 7 中的式 15 化合物（其中 Lg=Br, Cl 或 I）和反应路线 24 中的试剂 Z-hal。式 47 化合物可按类似的方法从化合物 46 制备。式 47 化合物相应于反应路线 7 中的式 16 化合物  
 25 （其中 Lg=Br, Cl 或 I）。反应路线 23 中式 35 或 36 化合物可通过式 47 化合物分别与三苯膦或亚磷酸三烷基酯反应，接着用碱脱质子化制备，对这些试剂的综述可参考 Cadogan, “Organophosphorus Reagent in Organic Synthesis”, Academic Press, New York (1979)。

反应路线 28

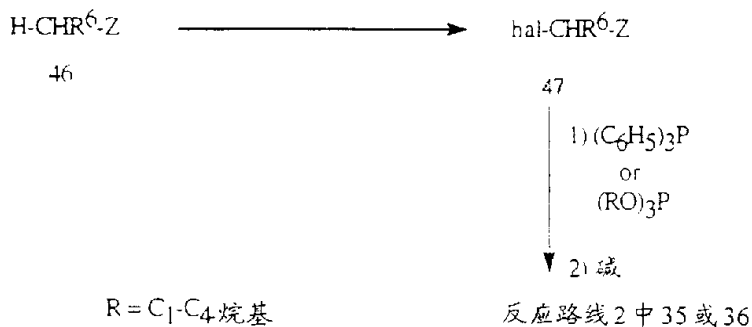
30



5



10



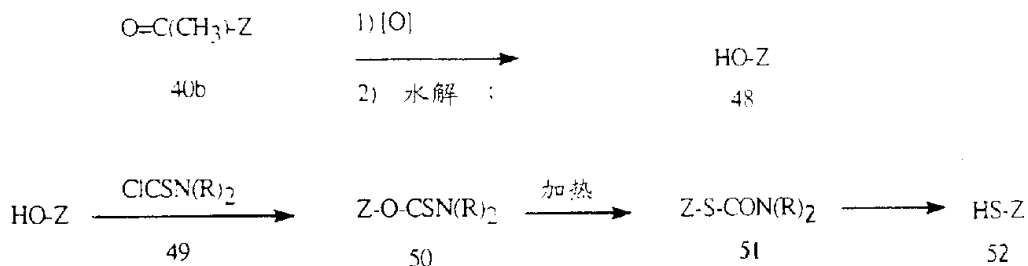
15

20

在酸性催化剂存在下，用过酸如过苯甲酸或过乙酸或用其它的过氧化合物处理式 40b 化合物，接着水解得到的酯可以制备式 48 化合物。例如参考 Plesnicar, in Trahanovsky, "Oxidation in Organic Chemistry", pt. C, Academic Press, New York(1978)pp254-267。当  $Y^1=O$  时式 48 化合物相应于反应路线 6 中式 13 化合物和反应路线 21 中的试剂 HO-Z。式 52 化合物可通过将式 48 化合物转化为式 50 的二烷基硫代氨基甲酸酯，接着重排得到式 51 化合物和随之水解制备。参考 M.S.Newsman 和 H.A.karnes, *J.Org.Chem.*(1966),31,3980-4。当  $Y^1=S$  时式 52 化合物 相应于反应路线 6 中化合物 13 和反应路线 21 中的试剂 HS-Z。

### 反应路线 29

25



R = C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基

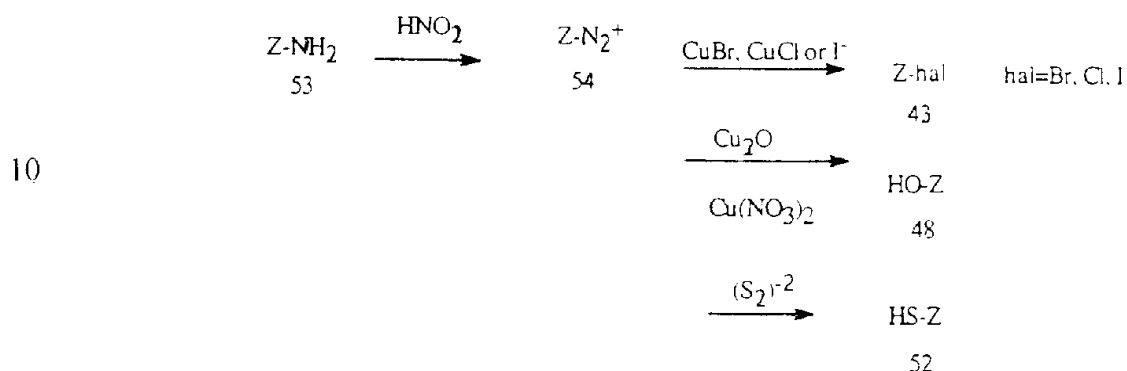
30

通过亚硝酸处理（中间）经过重氮化合物 54，接着进行后续反应可将式 53 化合物转化为式 43，48 或 52 化合物（反应路线 30）。参考 Hegarty,



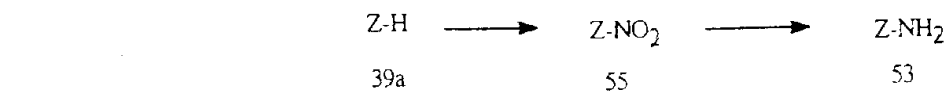
pt.2,pp511-91 和 Schank,pt.2,pp645-657, in Patai, "The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups," Wiley:New York(1978)。用卤化亚铜或碘离子处理式 54 化合物得到式 43 化合物。在过量硝酸铜存在下,用氧化亚铜处理式 54 化合物得到式 48 化合物。(Cohen,和 Miser,*J.Org.Chem.*(1977), 42,2053)。用 $(S_2)^{-2}$ 处理式 54 化合物得到式 52 化合物。

### 反应路线 30



15 式 53 化合物可由式 39a 化合物,通过硝化,接着进行还原反应制备(反应路线 31)。可采用多种硝化剂(参考 Schofield, "Aromatic Nitration," 剑桥大学出版社,剑桥(1980))。硝基化合物的还原可用多种方法可完成(参考 March, *J.Advanced Organic Chemistry*;第三版,John Wiley:New York,(1985), pp1103-4 以及其中提及的参考文献)。当  $Y^1=NR^6$  和  $R^6=H$  时,式 53 化合物相应于反应路线 6 中的式 13 化合物。

### 反应路线 31



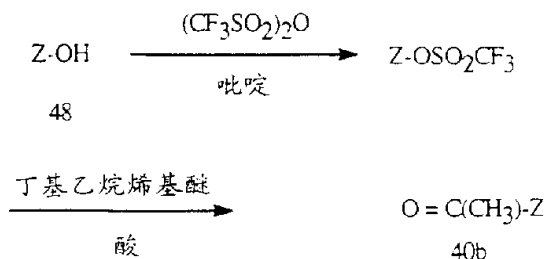
式 40b 化合物可由式 48 化合物,通过形成三氟甲磺酸酯,接着进行钨催化丁基乙烯基醚芳基化反应,并用酸处理以形成相应的芳基甲基酮来制备(Cabri,W.,Ilaria,C.Bedesche,*A.J.Org.Chem.*,(1990),55,3654)。

### 反应路线 32

30



5

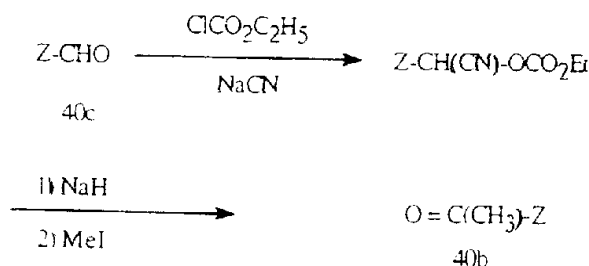


10

通过形成氰基碳酸酯可由式 40c 化合物制备式 40b 化合物。通过用氯化钠烷基化，接着用稀碱脱保护可以实现向酮的转化(Au.A.T.,Synthesis Communications ,(1984), 14, 743).

### 反应路线 33

15



20

应当能够认识到当中间体内存在着某些官能基时，上述的制备式 I 化合物的反应试剂和反应条件可能并不适用。在这些例子中，将保护/脱保护(顺序)步骤或官能基相互转化步骤并入合成方法中有助于得到所需产物。保护基的使用和选择对本领域熟练技术人员来说是显而易见的(例如可参考 Greene,T.W.;Wuts,P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第二版, Wiley:New York,1991)。本领域熟练技术人员应当能够认识到，在某些情况下，当如任一反应路线所述引入指定试剂后，可能有必要进行未详细描述的其他途径合成步骤以完成式 I 化合物的制备。本领域熟练技术人员也应当能够认识到，有必要将反应路线 1-33 所述步骤按不同于所示的制备式 I 化合物的特定顺序的顺序结合。

25

30

本领域熟练技术人员也应当能够认识到，式 I 化合物及所述中间体可进行多种亲电，亲核，游离基，有机金属，氧化，以及还原反应以加上取代基或修饰现存取代基。

不需进一步详述，本领域熟练技术人员根据前面的描述应当能够最大

程度地实施本发明。因此，下面的实施例只是说明性的，并非以任何方式限制本发明的范围。除了色谱法中的溶剂混合物或另外说明，百分比是指重量百分比。除非另外说明，份数和色谱法中的溶剂混合物是指体积百分比。<sup>1</sup>H NMR 谱是指相对四甲基硅烷低磁场方向的位移，以 ppm 表示；  
5 s=单峰，d=双峰，t=三峰，q=四峰，dd=双双峰，br s=宽单峰，AB q=“AB”四峰。

### 实施例 1

#### 步骤 A: 制备 2-(溴甲基)苯乙酸甲酯

10 在 200ml 四氯化碳中将邻甲基苯乙酸甲酯(24g), N-溴琥珀酰亚胺(27.2g)和过氧化苯甲酰(约 5mg)混合并用高强度光源加热回流 1.5 小时。冷却后，通过过滤除去沉淀并真空浓缩滤液得到 36g(产率约 100%)步骤 A 标题化合物，为琥珀色油状物。  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34 (m,1H), 7.26 (m,2H), 7.16 (m,1H), 4.57 (s,2H), 3.80 (s,2H), 3.69 (s,3H).

#### 15 步骤 B: 制备 2-[[[ (苯甲酰基氨基) 氧基 ] 甲基 ] 苯乙酸甲酯

将苯基异羟肟酸(17g)和碳酸钾(18.7g)悬浮于 200ml 乙腈中并在 60 °C 搅拌所得的混合物 30 分钟，在 0.5 小时内滴加入 28g 步骤 A 标题化合物的 100ml 乙腈溶液，在 60 °C 搅拌混合物 3 小时，然后冷却到室温过夜。再继续加热 4 小时，冷却混合物并过滤，真空浓缩滤液，将残留物溶于 200ml 乙酸乙酯中并用 100ml 6% 碳酸钾溶液洗涤，用 100ml 乙酸乙酯提取水洗液。  
20 用 100ml 水洗涤合并的有机相，干燥有机相(硫酸镁)，过滤并真空浓缩得到 31.5g(产率 93%)步骤 B 标题化合物，为橙色油状物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.09 (br s,1H), 7.60 (m,2H), 7.47 (m,1H), 7.37 (m,3H), 7.29 (m,3H), 5.14 (s,2H), 3.88 (s,2H), 3.71 (s,3H).

#### 25 步骤 C: 制备 2-[[[ (氨基氧基) 甲基 ] 苯乙酸甲酯盐酸盐

向 HCl 的甲醇溶液(通过将 20ml 乙酰氯缓慢加入 200ml 甲醇中制备)中加入步骤 B 标题化合物(31.5g)，在 60 °C 加热所得的混合物 1.5 小时，真空除去溶剂。将残留物溶于 100ml 二乙醚中并在室温搅拌 30 分钟。将醚倾析掉并将固体溶于 100ml 四氢呋喃中并加热到约 50 °C。然后在冰水中将混合物冷却并通过过滤收集固体得到 11.5g(产率 47%)步骤 C 标题化合物，为白色固体，mp 169-170 °C。

#### 步骤 D: 制备 2-[[[[[ 1-(2-萘基)亚乙基 ] 氨基 ] 氧基 ] 甲基 ] 苯乙酸甲酯

将 2'-乙酰萘酮(1.02g)和步骤 C 标题化合物(1.39g)溶于 40ml 吡啶中, 将溶液于 90 °C 加热 3 小时, 然后冷却到室温过夜。真空除去吡啶并将残留物溶于 40ml 1N 盐酸中和并用乙酸乙酯(3 × 50ml)提取, 干燥合并的有机层(硫酸镁), 过滤并真空浓缩得到 2.2g(产率约 100%)步骤 D 标题化合物, 为琥珀色油状物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.99 (d, 1H), 7.86 (m, 4H), 7.48 (m, 3H), 7.31 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

#### 步骤 E: 制备 2-[[[[1-(2-萘基)亚乙基]氨基]氧基]甲基]苯基]丙二酸二甲酯

10 将步骤 D 化合物(2.1g)溶于 10ml 碳酸二甲酯中, 向其中加入 480mg 氢氧化钠(60%油悬浮液)于 10ml 四氢呋喃中的浆液并加热回流混合物 2 小时。冷却混合物, 用 15ml 1N 盐酸中止并用乙酸乙酯提取(3 × 25ml)。干燥合并的有机层(硫酸镁), 过滤并真空浓缩得到 2.6g 步骤 E 标题化合物的粗产物, 为琥珀色油状物。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.99 (br s, 1H), 7.85 (m, 4H), 7.3-7.6 (m, 6H), 5.33 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.31 (s, 3H).

#### 步骤 F: 制备 5-甲氧基-2-甲基-4-[2-[[[[1-(2-萘基)亚乙基]氨基]氧基]甲基]苯基]-3(2H)-异噻唑

20 将 N-甲基羟胺盐酸盐(1.5g)溶于 25ml 甲醇中, 在冰浴冷却下加入 2.02g 氢氧化钾溶于 25ml 甲醇中的溶液。15 分钟后, 通过过滤除去沉淀的氯化钾, 向滤液中加入 2.4g 步骤 E 标题化合物的 10ml 甲醇溶液。在室温搅拌所得的混合物过夜, 用水稀释混合物, 盐酸酸化并用二氯甲烷提取(3 × 30ml)。干燥合并的有机层(硫酸镁), 过滤并真空浓缩得到 2.35g 琥珀色油状物, 将其溶于 30ml 甲苯和 3ml 甲醇中, 滴加入 10% 三甲基甲硅烷基重氮甲烷的己烷(4ml)溶液并在室温搅拌所得的溶液 4 小时。真空除去溶剂并通过快速色

25 谱纯化残留物(1:1 己烷:乙酸乙酯作为洗脱剂)。收集第二部分洗脱的馏份得到 670mg(产率 28%)步骤 F 标题化合物, 即本发明化合物, 为琥珀色油状物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.97 (d, 1H), 7.83 (m, 4H), 7.56 (t, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

#### 实施例 2

#### 30 骤 A: 制备步 2,2-二甲基-N-(2-甲基苯基)胍甲酰胺

在氮气气氛下将邻甲苯基异氰酸酯(10.0g)溶于 75ml 甲苯中, 将溶液冷却到 5 °C 并向其中加入 1,1-二甲基胍(5.7ml)的甲苯溶液。添加完成后, 除

去冰浴并再搅拌所得的浆液 10 分钟。滤除固体并顺序用己烷, 少量 20% 二乙醚/己烷, 然后再用己烷漂洗, 得到 11.1g(产率 77%) 步骤 A 标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.1 (br s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.99 (t, 1H), 5.23 (br s, 1H), 2.63 (s, 6H), 2.27 (s, 3H).

5 步骤 B: 制备 5-氯-2,4-二氢-2-甲基-4-(2-甲基苯基)-3H-1,2,4-三唑-3-酮

在氮气气氛下, 向 11.1g 步骤 A 标题化合物溶于 600ml 二氯甲烷(所得的) 溶液中加入 17.1g 三光气, 加热回流溶液过夜, 冷却, 然后减压浓缩。将残留物溶于乙酸乙酯中, 用水, 然后用饱和氯化钠水溶液洗涤。干燥有机相(硫酸镁), 过滤并减压浓缩。通过快速色谱纯化残留物(30-50% 乙酸乙酯/ 10 己烷为洗脱剂)得到 8.25g(产率 64%) 步骤 B 标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42-7.30 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

步骤 C: 2,4-二氢-5-甲氧基-2-甲基-4-(2-甲基苯基)-3H-1,2,4-三唑-3-酮

在氮气气氛下将 8.25g 步骤 B 标题化合物溶于 80ml 1:1 二甲氧基乙烷/ 15 甲醇中, 加入 14.0ml 甲醇钠(30% 甲醇溶液)并加热回流混合物 3 小时。冷却混合物, 用乙酸乙酯稀释, 用水, 然后用饱和氯化钠溶液洗涤。干燥得到的有机提取物(硫酸镁), 过滤并减压浓缩, 通过快速色谱纯化残留物(50-70 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂)并用 50% 二乙醚/己烷研制得到 6.7g 步骤 C 标题 20 化合物(95% 纯)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35-7.27 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

步骤 D: 制备 4-[2-(溴甲基)苯基]-2,4-二氢-5-甲氧基-2-甲基-3H-1,2,4-三唑-3-酮

在氮气气氛下, 向 6.7g 步骤 C 标题化合物溶于 95ml 四氯化碳所得的溶 25 液/悬浮液中加入 N-溴琥珀酰亚胺(6.53g), 接着加入催化量的过氧化苯甲酰。加热回流所得的溶液 2 小时, 在加入其余的 1.63g N-溴琥珀酰亚胺和催化量过氧化苯甲酰后, 再加热回流溶液 1 小时。冷却后向其中加入二氯甲烷, 然后用水, 0.1N 硫代硫酸钠, 和饱和氯化钠水溶液顺序洗涤有机层, 干燥合并的有机提取物(硫酸镁), 过滤并减压浓缩。通过快速色谱纯化残留物 30 (3-10% 二乙醚/二氯甲烷作为洗脱剂)得到 3.12g 步骤 D 标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.5 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.47 (s, 3H).

步骤 E: 制备 2,4-二氢-5-甲氧基-2-甲基-4-[2-[[[1-(2-萘基)亚乙基]氨基]氧基]甲基]苯基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮

向 0.56g(3.02mmol)1-(2-萘基)-乙酮肟的 10mlDMF 溶液中加入 0.13g(3.28mmol)氯化钠, 然后向反应物中加入 0.75g((2.52mmol)步骤 D 标题化合物并在室温搅拌混合物 3 小时。顺序用水和饱和氯化钠溶液洗涤反应混合物, 然后用乙酸乙酯提取。用硫酸镁干燥合并的有机提取物, 过滤并浓缩。通过硅胶快速色谱法纯化粗产物, 采用 60%乙酸乙酯/己烷为洗脱剂得到 0.80g(产率 79%)步骤 E 标题化合物, 即本发明化合物, 为固体, mp91-94 °C。

10

实施例 3

步骤 A: 制备 N-[2-(溴甲基)苯基]-2,2-二甲基胍甲酰胺

加热回流邻甲苯基异氰酸酯(50.4g)和 75.2gN-溴琥珀酰亚胺的 800ml 四氯化碳溶液, 加入过氧化苯甲酰(1.1g)并加热回流混合物 1.5 小时。将溶液冷却到室温并通过过滤除去沉淀。真空浓缩滤液并再次溶于 500ml 甲苯中, 冷却到 5 °C。滴加入 1,1-二甲基胍(30ml)的 20ml 甲苯溶液, 室温搅拌反应混合物过夜, 过滤收集沉淀的固体并再次溶于 1L 二氯甲烷中。用 500ml 水, 然后用 500ml 饱和氯化钠水溶液洗涤有机溶液。干燥有机相(硫酸镁), 过滤并浓缩得到 58g(产率 56%)步骤 A 标题化合物, 为米色固体。<sup>1</sup>NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.6 (br s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.04 (t, 1H), 5.70 (br s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.67 (s, 6H)。

20

该物质无需进一步分析即可用于下一步骤。

步骤 B: 制备 5-氯-4-[2-(氯甲基)苯基]-2,4-二氢-2-甲基-3H-1,2,4-三唑-3-酮

将步骤 A 标题化合物(58g)溶于 800ml 二氯甲烷中并一次加入 86g 三光气, 可观察到少量放热, 然后加热回流混合物过夜。冷却所得的反应混合物并真空除去溶剂, 将得到的固体溶于 1L 乙酸乙酯中并用 500ml 水, 500ml 饱和碳酸氢钠水溶液和再用 500ml 饱和氯化钠水溶液洗涤。干燥有机相(硫酸镁), 过滤并浓缩得到深色油状物, 使其静置固化。在 2:1 己烷:叔丁基氯化物中研制所得的固体得到 32g 米色固体, 该固体用 150ml 热甲醇重结晶得到 21g 步骤 B 标题化合物, 为白色, 蓬松固体, mp122-124 °C。可从重结晶母液中得到第二部分产物。

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-7.6

(m,3H), 7.25 (m,1H), 4.68 (d,1H), 4.46 (d,1H), 3.56 (s,3H).

在 <sup>1</sup>H NMR 谱中可观察到约 10% 4-[2-(溴甲基)苯基]-5-氯-2,4-二氢-2-甲基-3H-1,2,4-三唑-3-酮。

步骤 C: 制备 1-(5,6,7,8-四氢-2-萘基)乙酮肟

5 在氮气气氛下向 6-乙酰基-1,2,3,4-四氢化萘(5.0g,29mmol)的甲醇(30ml)溶液中加入羟胺盐酸盐(2.18g,32mmol)和乙酸钠(2.59g,32mmol)并搅拌所得的混合物过夜,减压浓缩反应混合物并将残留物溶于二乙醚中,用水,然后用饱和氯化钠溶液洗涤。干燥有机相(硫酸镁)并减压浓缩得到可固化的油状物。将固体磨成粉状用己烷漂洗得到步骤 C 标题化合物(3.85g),为  
10 灰色固体。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.1

(br s,1H), 7.33 (m,2H), 7.07 (d,1H), 2.78 (m,4H), 2.27 (s,3H), 1.79 (m,4H).

步骤 D: 制备 5-氯-2,4-二氢-2-甲基-4-[2-[[[1-(5,6,7,8-四氢-2-萘基)亚乙基]氨基]氧基]甲基]苯基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮

15 向步骤 C 标题化合物(700mg,3.7mmol)的二甲基甲酰胺(10ml)溶液中加入氯化钠(60%油悬浮液形式)(160mg),接着加入步骤 B 化合物,在室温搅拌所得的混合物 4 小时,然后用乙酸乙酯稀释。用水和饱和氯化钠溶液洗涤溶液,干燥有机相(硫酸镁)并减压浓缩得到油状物。通过硅胶色谱纯化该油状物,以 20-30%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到 1.0g 步骤 D 标题化合物,即本  
20 发明化合物,为可静置固化的油状物。 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68(m,7H), 5.2(m,2H), 3.47(s,3H), 2.75(m,4H), 2.15(s,3H), 1.78(m,4H)。该物质不需进一步分析即可用于制备实施例 4 化合物。

#### 实施例 4

25 制备 2,4-二氢-5-甲氧基-2-甲基-4-[2-[[[1-(5,6,7,8-四氢-2-萘基)亚乙基]氨基]氧基]甲基]苯基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮

30 向实施例 3 步骤 D 标题化合物(1.0g,2.4mmol)的二甲氧基乙烷(2.5ml)溶液中加入甲醇钠的 30%甲醇溶液(1.4ml,7.3mmol)并加热回流所得的混合物 1 小时,使混合物冷却到室温过夜并再加热回流 1.5 小时。冷却混合物到室温并用乙酸乙酯稀释,用水,然后用饱和氯化钠溶液洗涤。干燥有机相(硫酸镁)并减压浓缩得到油状物,通过硅胶色谱纯化该油状物,以 50-60%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到 550mg 实施例 4 标题化合物,即本发明化合物,为可静置形成固体的油状物,mp106-109 °C。



## 实施例 5

### 步骤 A: 制备 2-氨基-3-甲基苯甲酸甲酯

在氮气气氛下向 2-氨基-3-甲基苯甲酸(25.0g,165mmol)的对-二氧杂环  
5 己烷(43ml)溶液中加入双光气(20ml,165mmol)并在 60 ℃ 搅拌所得的混合物  
过夜,冷却到室温后过滤混合物并用己烷洗涤沉淀固体,和真空干燥得到  
28.49g 灰色固体。不需进一步分析,可将该物质悬浮于无水二甲基甲酰胺  
(320ml)和甲醇(11.7ml),向此悬浮液中加入 4-二甲氨基吡啶(3.9g)并在 60  
℃ 搅拌所得的溶液 2 天。用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化铵溶液稀释冷却  
10 后的反应混合物并用乙酸乙酯提取 3 次,干燥合并的有机相(硫酸镁)并减  
压浓缩得到步骤 A 标题化合物(25.40g),为油状物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ  
7.73(d,1H), 7.10(d,1H), 6.52(dd,1H), 5.85(br s,2H), 3.80(s,3H),  
2.07(s,3H)。该物质不需进一步分析即可用于步骤 B。

### 步骤 B: 制备 2-[[[(2,2-二甲基胍基)羰基]氨基]-3-甲基苯甲酸甲酯

15 在氮气气氛下向步骤 A 标题化合物(2.54g,154mmol)的对-二氧杂环己烷  
(500ml)溶液中加入双光气(22.3ml,184mmol),接着加入三乙胺  
(25.6ml,184mmol),形成白色沉淀,并在 60 ℃ 加热反应混合物过夜。冷却  
混合物至室温并过滤,用二乙醚洗涤沉淀并减压浓缩滤液得到油状物  
(30.97g),不需进一步分析,将其溶于甲苯(400ml)中。在 0 ℃ 氮气气氛下向  
20 此溶液中加入 1,1-二甲基胍(12.3ml,162mmol)并在 0 ℃ 搅拌所得的奶状悬  
浮液 30 分钟。通过过滤收集沉淀并用己烷洗涤得到步骤 B 标题化合物  
(25.57g),为米色固体。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.22 (br s,1H),  
7.75 (d,1H), 7.40 (d,1H), 7.14 (t,1H), 5.32 (br s,1H), 3.88 (s,3H), 2.66 (s,6H), 2.35  
(s,3H)。

### 25 步骤 C: 制备 2-(3-氯-1,5-二氢-1-甲基-5-氧代-4H-1,2,4-三唑-4-基)-3-甲 基苯甲酸甲酯

在 40 分钟内向加热至 75 ℃ 的三光气(51.5g,174mmol)的乙酸乙酯  
(500ml)溶液中,泵入步骤 B 标题化合物(15.57g,62mmol)于乙酸乙酯(100ml)  
中的浆液,在整个加入过程中保持混合物的温度为 75 ℃ 然后再继续保持 2  
30 小时。冷却混合物至室温并搅拌过夜,将反应混合物倾入到饱和碳酸氢钠  
溶液中并用乙酸乙酯萃取。干燥合并的有机相(硫酸镁)并减压浓缩得到步  
骤 C 标题化合物(14.59 克),为灰色固体。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  8.01 (dd,1H), 7.58 (d,1H), 7.50 (t,1H), 3.82 (s,3H), 3.56 (s,3H), 2.28 (s,3H).

**步骤 D: 5-氯-2,4-二氢-4-[2-(羟甲基)-6-甲基苯基]-2-甲基-3H-1,2,4-三唑-3-酮**

5 在氮气气氛下向冷却到 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 的步骤 C 标题化合物(7.0g,24.8mmol)的二氯甲烷(60ml)溶液中,加入 1M DIBAL(二异丁基氢化铝)的二氯甲烷(62ml,62mmol)溶液,加完后,使反应混合物温热到室温 1 小时,在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 加入另一份 1M DIBAL 的二氯甲烷(31ml)溶液并使混合物温热到室温 1 小时。用 1N 盐酸使反应中止并用二氯甲烷提取 3 次。用饱和氯化铵溶液洗  
10 涤合并的有机相,干燥(硫酸镁)并减压浓缩。研制残留物得到 4.4g 步骤 D 标题化合物,为固体。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  7.44 (apparent d,2H), 7.33 (t,1H), 4.46 (m,2H), 3.57 (s,3H), 2.66 (m,1H), 2.18 (s,3H).

**步骤 E: 制备 4-[2-(溴甲基)-6-甲基苯基]-5-氯-2,4-二氢-2-甲基-3H-1,2,4-三唑 3-酮**

15 在氮气气氛下向冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 的步骤 D 标题化合物(3.0g,12mmol)的二氯甲烷(56ml)溶液中加入三苯膦(3.72g,14mmol),接着加入四溴化碳(5.9g,18mmol),使混合物温热到室温并搅拌 2 小时。减压浓缩混合物并通过快速色谱纯化残留物(2:1 己烷:乙酸乙酯)得到 3.19g 步骤 E 标题化合物,  
20 为浅黄色粉末。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  7.3-7.39 (m,3H), 4.35 (AB q,2H), 3.56 (s,3H), 2.16 (s,3H).

**步骤 F: 制备 2,4-二氢-5-甲氧基-2-甲基-4-[2-甲基-6-[[[[1-(2-萘基)亚乙基]氨基]氧基]甲基]苯基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮**

25 在氮气气氛下向冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 的 1-(2-萘基)乙酮肟(492mg,2.65mmol)的四氢吡喃(7.5ml)溶液中加入 95%氢化钠(69mg,2.88mmol)并搅拌混合物 20 分钟,然后将步骤 E 标题化合物(700mg,2.21mmol)加到反应混合物中并在室温搅拌所得的混合物 3 小时。加入 30%甲醇钠的甲醇溶液(1.3ml,6.63mmol)并加热回流反应混合物 10 小时。将所得的反应混合物冷却到室温,用乙酸乙酯稀释并用饱和氯化铵溶液洗涤,干燥有机相(硫酸镁)并减压浓缩,  
30 通过硅胶快速色谱纯化粗产物(25%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂)得到 306mg 步骤 F 标题化合物,即本发明化合物,为金黄色油状物。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta$  2.19 (s,3H), 2.32 (s,3H), 3.41 (s,3H), 3.89 (s,3H), 5.21 (AB q,2H), 7.30 (d,1H), 7.36-7.5 (m,4H), 7.8 (m,4H), 7.97 (s,1H).

## 实施例 6

### 步骤 A: 制备 2-[[[(2,2-二甲基胍基)羰基]氨基]苯甲酸甲酯

在氮气气氛下向冷却至 0 °C 的含有 50g 2-甲氧基羰基苯基异氰酸酯的  
5 300ml 甲苯溶液中，滴加入 21.44ml 1,1-二甲基胍。使反应混合物温热到室  
温并搅拌过夜，然后将混合物冷却到约 0 °C，过滤并用己烷漂洗固体得到  
61.5g 步骤 A 标题化合物，为白色固体。

### 步骤 B: 制备 2-(3-氯-1,5-二氢-1-甲基-5-氧代-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲 酸甲酯

在氮气气氛，外部冷却保持反应温度在 0-20 °C 的条件下，向含有 61.5g  
步骤 A 标题化合物的 1300ml 二氯甲烷溶液中分批加入 154g 三苯膦，然后  
加热回流反应混合物约 24 小时，然后冷却到 0 °C。将反应混合物倾入到水  
中，分离有机层并用水和饱和氯化铵水溶液洗涤。然后用硫酸镁干燥有机  
15 层，过滤并蒸发滤液得到 35.49g 白色固体。通过硅胶柱色谱法纯化此固体，  
以 2:1 己烷/乙酸乙酯洗脱。收集仅含极性最大组分的馏份并蒸发(根据硅胶  
薄层色谱，以 1:1 己烷/乙酸乙酯混合物作为展开剂)得到 12.2g 步骤 B 标题  
化合物，为白色固体。

### 步骤 C: 制备 2-(1,5-二氢-3-甲氧基-1-甲基-5-氧代-4H-1,2,4-三唑-4-基) 苯甲酸甲酯

氮气气氛下向溶解 10g 步骤 B 标题化合物的 110ml 1,2-二甲氧基乙烷和  
50ml 甲醇的溶液中，滴加入 21.4ml 30% 甲醇钠，在室温搅拌反应混合物  
约 24 小时，然后在 40 °C 加热 1 小时，在 50 °C 加热 4 小时，并最后冷却到 0  
°C。将反应混合物倾入到饱和氯化铵水溶液中，分离有机层并用饱和氯化  
铵水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥有机层并过滤，然后蒸发滤液得到 7.74g  
25 步骤 C 标题化合物，为白色固体。

### 步骤 D: 制备 2,4-二氢-4-[2-(羟甲基)苯基]-5-甲氧基-2-甲基-3H-1,2,4-三 唑-3-酮

氮气气氛下向冷却到 -78 °C，溶解了 6g 步骤 C 标题化合物的 120ml 二  
氯甲烷溶液中加入 68.4ml 1.0M 二异丁基氢化铝，在 -78 °C 搅拌反应 1 小时，  
30 然后使之温热到室温并搅拌过夜，然后将反应物冷却到 -78 °C 并滴加入  
10ml 丙酮。在 -78 °C 向所得混合物中滴加入 10ml 1N 氢氧化钠，使反应混  
合物温热到室温并倾入到水中，并用二氯甲烷提取所得的混合物。用饱和

氯化钠水溶液洗涤有机提取物，硫酸镁干燥并过滤，然后蒸发滤液得到 4.15g 步骤 D 标题化合物，为白色固体，mp117-127 °C。 <sup>1</sup>H NMR(400MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 3.472(s,3H), 3.969(m,4H), 4.4-4.56(m,2H), 7.19(d,1H), 7.423(t,1H), 7.485(t,1H), 7.547(d,1H).

5

步骤 E: 制备 2,4-二氢-5-甲氧基-4-[2-[(7-甲氧基-1,2,4-苯并三嗪-3-基)氧基]苯基]-2-甲基-3H-1,2,4-三唑-3-酮 N-氧化物

氮气气氛下向含有 0.11g 步骤 D 标题化合物的 25ml N,N-二甲基甲酰胺溶液中加入 0.17g 碳酸钾和 0.11g 3-氯-7-甲氧基-1,2,4-苯并三嗪 1-氧化物，在室温搅拌反应混合物约 24 小时，然后倾入水中并用二氯甲烷提取，用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机提取物，用无水硫酸镁干燥有机层，过滤，然后蒸发滤液得到黄色油状物。用 1-氯丁烷/己烷重结晶该黄色油状物得到 0.11g 步骤 E 标题化合物，即本发明化合物，为黄色固体，mp191-192 °C。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.250 (s,3H), 3.827 (s,3H), 3.964 (s,3H), 7.4-7.52 (m,5H), 7.65 (d,1H), 7.723 (d,1H).

15

### 实施例 7

步骤 A: 制备 2-(2-硝基苯氧基)萘

室温下向搅拌中的 2-羟基萘(5g,34.7mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入 2-氯硝基苯(4.90g,34.7mmol)，加热回流所得的反应混合物过夜，冷却到室温后，减压浓缩反应混合物，用水稀释残留物，并用二氯甲烷提取得到的混合物两次和干燥合并的有机提取物(硫酸镁)。减压浓缩所得的有机层得到 9.2g 步骤 A 标题化合物，为油状物。 R<sub>f</sub>=0.45(硅胶，4:1 己烷-乙酸乙酯)。

20

步骤 B: 制备 2-(2-萘氧基)苯胺

在蒸汽浴上将步骤 A 标题化合物(9.2g,34.7mmol)和 10ml 水的 100ml 乙酸溶液加热到 65 °C，然后移去蒸汽浴并分批加入铁粉(6.4g,115mmol)使得反应温度不超过 90 °C。加完铁粉后，在 85 °C 加热反应混合物 5 分钟，冷却到室温并用二氯甲烷稀释和通过 Celite® 过滤，用水洗涤滤液一次，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次，干燥(硫酸镁)并减压浓缩有机溶液得到 7.6g 步骤 B 标题化合物，为油状物。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 3.8 (br s,2H),

30

6.7-6.8 (m,1H), 6.9 (m,1H), 6.95 (m,1H), 7.0 (m,1H), 7.2-7.3 (m,2H), 7.3-7.5 (m,2H), 7.6-7.7 (m,1H), 7.8 (m,2H).

步骤 C: 制备 2-(2-异氰酸根合苯氧基)萘

在室温下向步骤 B 标题化合物(7.6g,32.3mmol)的 150ml 甲苯溶液中加入原甲酸三氯甲基酯(6.40g,32.3mmol), 然后加热回流混合物过夜, 减压浓缩反应混合物得到步骤 C 标题化合物, 为油状物, 它全部用于步骤 D。

5

步骤 D: 制备 2,2-二甲基-N-[2-(2-萘氧基)苯基]胍甲酰胺

将步骤 C 标题化合物溶于 100ml 无水四氢呋喃中并冷却到 0 °C, 然后在 0 °C 加入 1,1-二甲基胍(2.3g,38.2mmol), 在室温搅拌所得的混合物过夜, 减压浓缩反应混合物, 用水稀释, 用二氯甲烷提取两次并干燥合并的提取物(硫酸镁), 然后减压浓缩有机溶液得到步骤 D 标题化合物, 为棕色固体, 它全部用于步骤 E。

10

步骤 E: 制备 5-氯-2,4-二氢-2-甲基-4-[2-(2-萘氧基)苯基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮

将步骤 D 化合物溶于 250ml 二氯甲烷中, 向此溶液中 10 分钟内分批加入三光气(9.44g,31.8mmol), 加热回流所得的混合物过夜。冷却反应混合物至室温并减压浓缩, 然后用水稀释粗残留物并用二氯甲烷提取所得的混合物两次, 和干燥合并的提取物(硫酸镁), 然后减压浓缩有机溶液得到 10.7g 步骤 E 标题化合物, 即本发明化合物, 为褐色固体, mp147-150 °C。

15

20

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}): \delta 3.41 (\text{s}, 3\text{H}), 7.05 (\text{m}, 1\text{H}), 7.20 (\text{m}, 1\text{H}), 7.3-7.5 (\text{m}, 6\text{H}), 7.7 (\text{m}, 1\text{H}), 7.8 (\text{m}, 2\text{H}).$

实施例 8

制备 2,4-二氢-5-甲氧基-2-甲基-4-[2-(2-萘氧基)苯基]-3H-1,2,4-三唑-3-酮

室温下分批向实施例 7 步骤 D 标题化合物(10.7g,31.7mmol)的 150ml 甲醇溶液中加入甲醇钠(4.89g,90.6mmol), 回流所得的混合物 7 小时, 冷却到室温并减压浓缩。用 1N 盐酸稀释残留物, 用二氯甲烷提取两次并干燥合并的提取物(硫酸镁), 然后减压浓缩有机溶液得到褐色固体, 通过硅胶色谱将其纯化, 以 1:1 己烷-乙酸乙酯作为洗脱剂将其洗脱得到 6.5g 实施例 8 标题化合物, 即本发明化合物, 为油状物。

25

30

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}): \delta 3.34 (\text{s}, 3\text{H}), 3.82 (\text{s}, 3\text{H}), 7.05 (\text{m}, 1\text{H}), 7.21 (\text{m}, 2\text{H}), 7.36-7.50 (\text{m}, 5\text{H}), 7.71 (\text{d}, 1\text{H}), 7.81 (\text{d}, 2\text{H}).$



根据本文描述的方法和本领域已知的方法，可以制备表 1-7 化合物。在表中采用下述缩写： $t$ =叔， $Me$ =甲基， $Bu$ =丁基， $Ph$ =苯基， $nap$ =萘基， $Ome$ =甲氧基， $OPh$ =苯氧基， $SMe$ =甲硫基， $CN$ =氰基和  $TMS$ =三甲基甲硅烷基。

5

表 1

式 I 化合物，其中  $A=N$ ， $G=N$ ， $W=O$ ， $X=OMe$ ， $R^2=Me$ ， $R^3=R^4=H$ ， $Z=2-nap$ ，位置未固定的双键与  $A$  相连，和

10

$Y = CH_2ON=C(Me)$				
$R^9$	$R^9$	$R^9$	$R^9$	$R^9$
H	6-Me	6-OMe	6-Br	6-OH
5-Br	1-Br	4-Me	4-Cl	6-CF <sub>3</sub>
5-Me	6-TMS	6-C≡CH	7-OCF <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub>
8-Me	6-Ph	5-CN	4- <i>t</i> -Bu	6-OPh
3-Me	6-SF <sub>5</sub>			

15

$Y = CH_2O$				
$R^9$	$R^9$	$R^9$	$R^9$	$R^9$
H	6-Me	6-OMe	6-Br	6-OH
5-Br	1-Br	4-Me	4-Cl	6-CF <sub>3</sub>
5-Me	6-TMS	6-C≡CH	7-OCF <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub>
8-Me	6-Ph	5-CN	4- <i>t</i> -Bu	6-OPh
3-Me	6-SF <sub>5</sub>			

20

表 2

25 式 I 化合物，其中  $A=O$ ， $G=C$ ， $W=O$ ， $X=OMe$ ， $R^2=Me$ ， $R^3=R^4=H$ ， $Z=2-nap$ ，位置未固定的双键与  $G$  相连，和

30

$Y = CH_2ON=C(Me)$				
$R^9$	$R^9$	$R^9$	$R^9$	$R^9$
H	6-Me	6-OMe	6-Br	6-OH
5-Br	1-Br	4-Me	4-Cl	6-CF <sub>3</sub>
5-Me	6-TMS	6-C≡CH	7-OCF <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub>
8-Me	6-Ph	5-CN	4- <i>t</i> -Bu	6-OPh
3-Me	6-SF <sub>5</sub>			

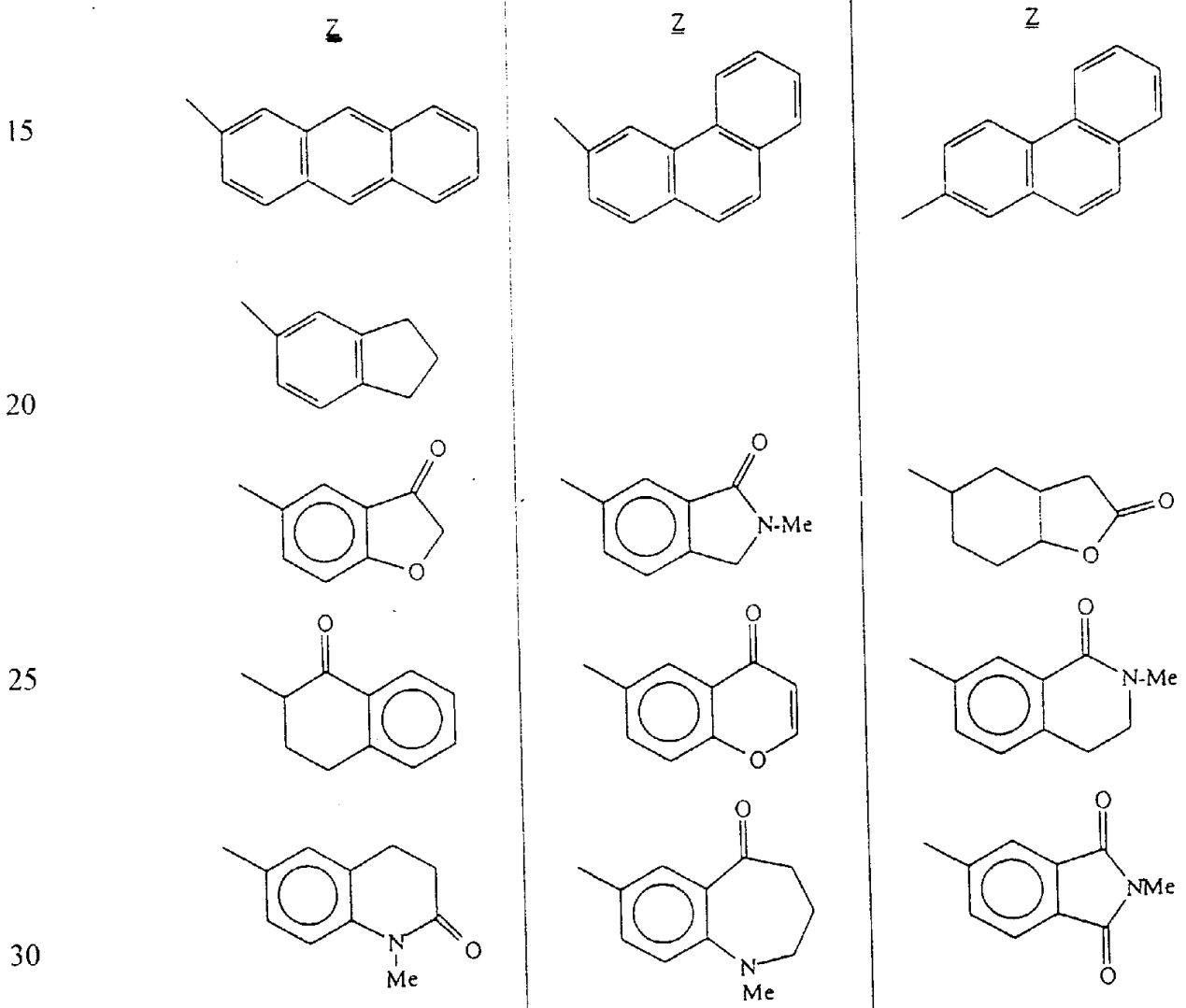
$Y = CH_2O$

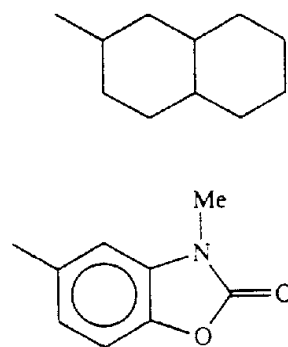
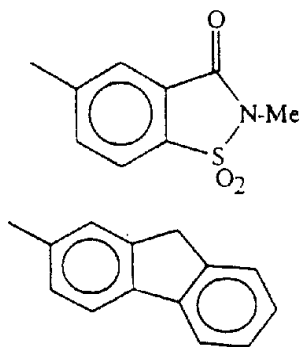
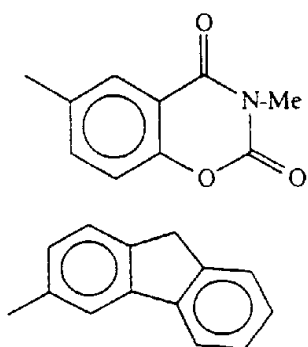
	$R^9$	$R^9$	$R^9$	$R^9$
5	H	6-Me	6-OMe	6-Br
	5-Br	1-Br	4-Me	4-Cl
	5-Me	6-TMS	6-C≡CH	7-OCF <sub>3</sub>
	8-Me	6-Ph	5-CN	4- <i>r</i> -Bu
	3-Me	6-SF <sub>5</sub>		6-OH
				6-CF <sub>3</sub>
				4-CF <sub>3</sub>
				6-OPh

表 3

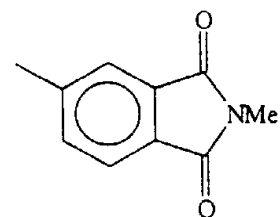
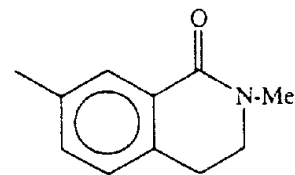
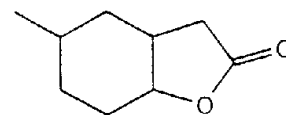
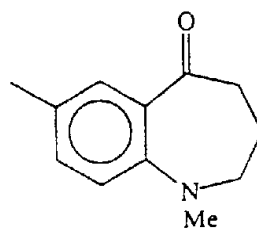
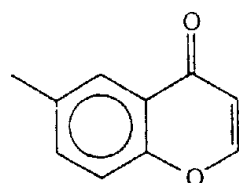
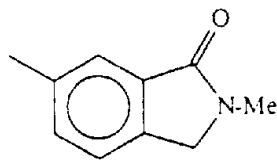
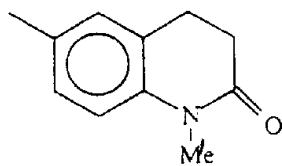
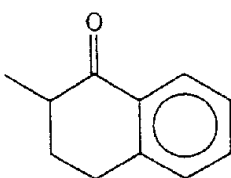
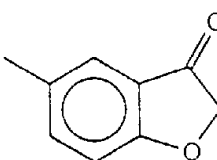
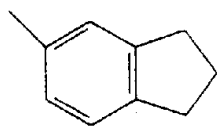
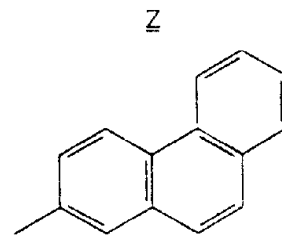
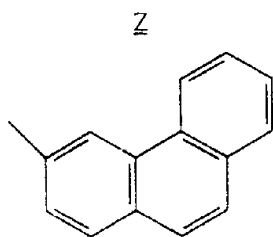
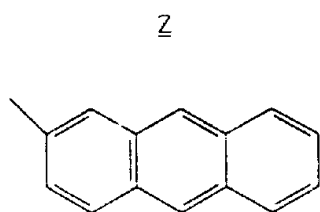
10 式 I 化合物, 其中  $A=N$ ,  $G=N$ ,  $W=O$ ,  $X=OMe$ ,  $R^2=Me$ ,  $R^3=R^4=H$ , 位置未固定的双键与 A 相连, 和

$Y = CH_2ON=C(Me)$





$Y = CH_2O$





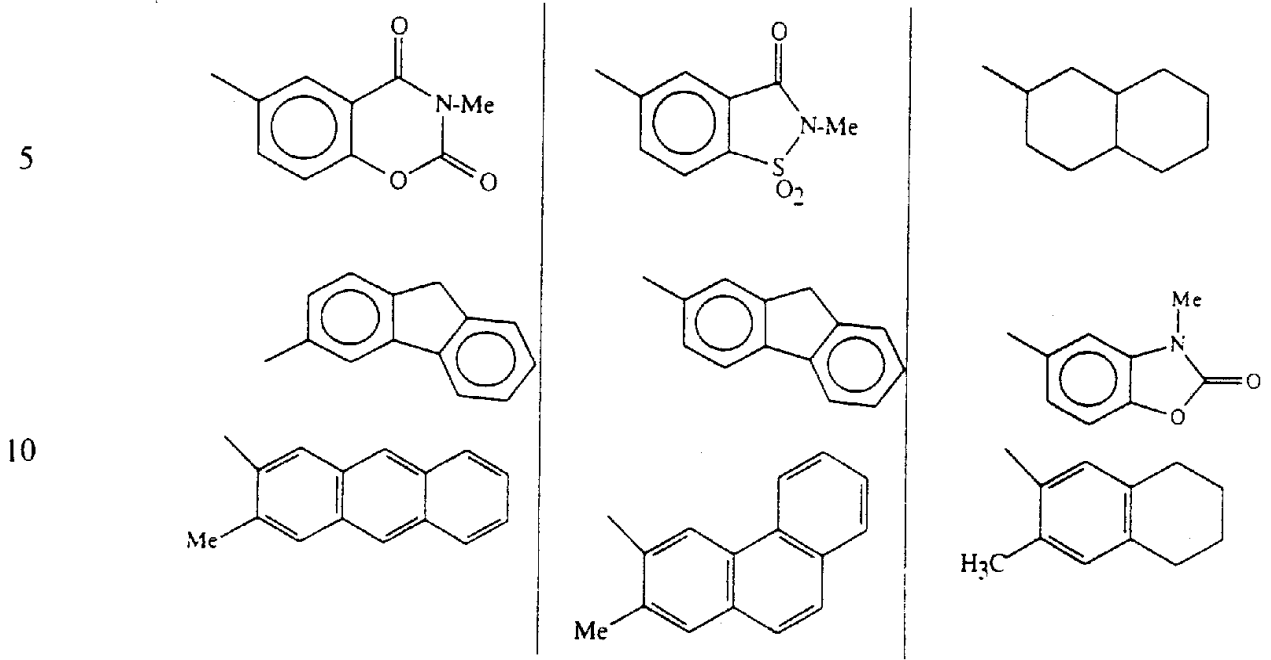
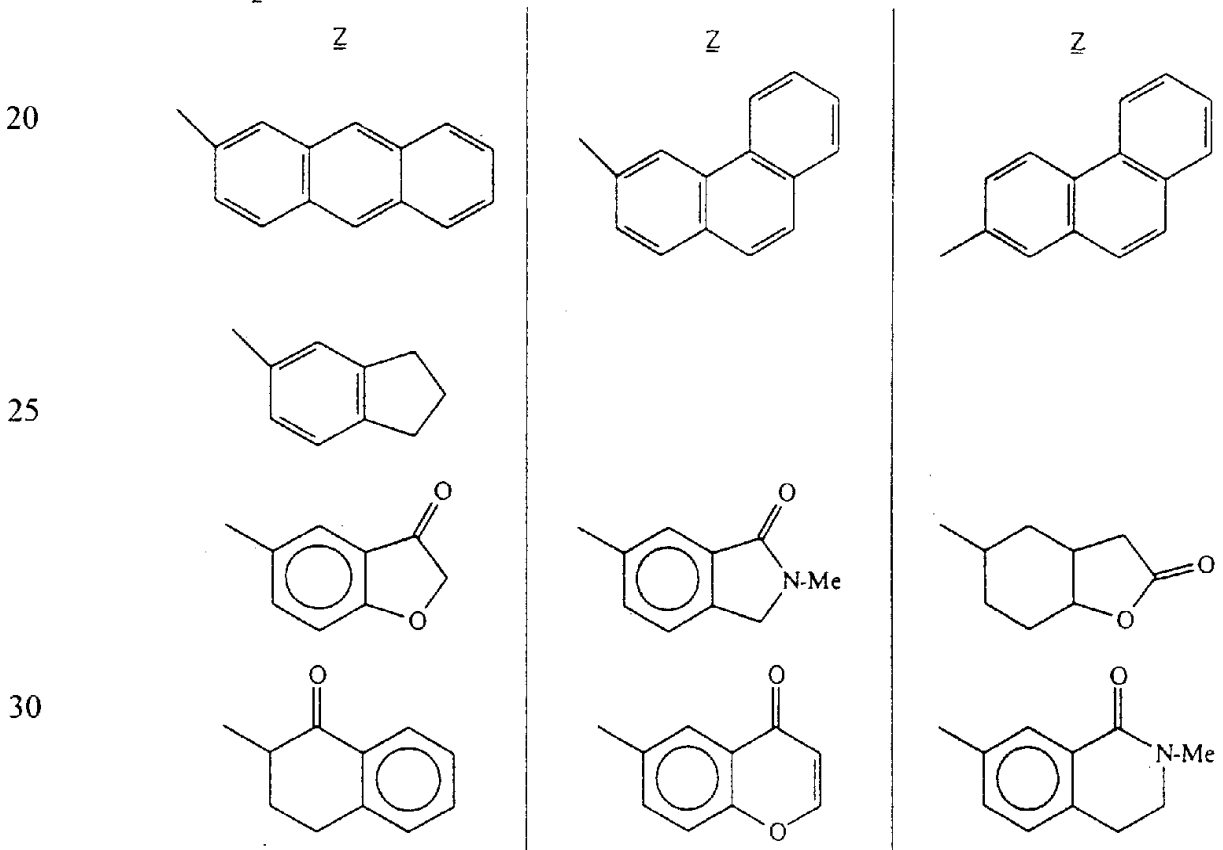
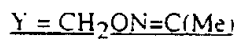
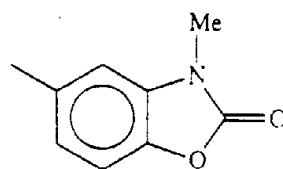
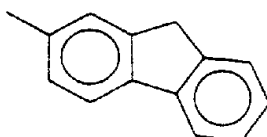
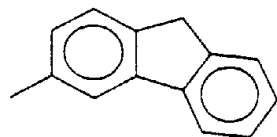
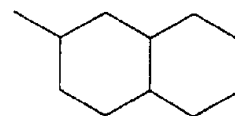
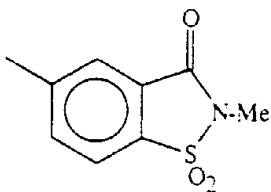
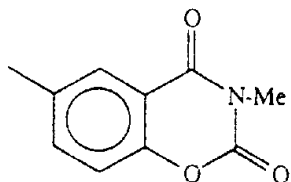
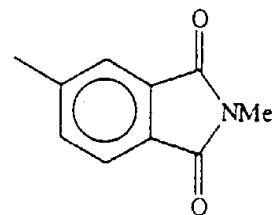
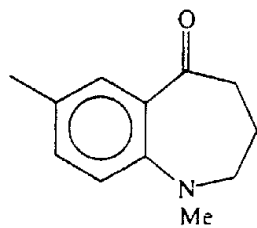
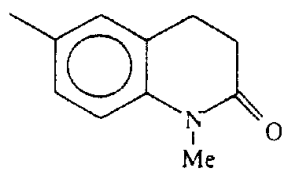


表 4

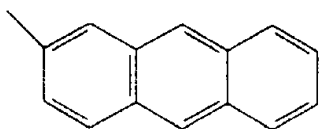
式 I 化合物, 其中  $A=O$ ,  $G=C$ ,  $W=O$ ,  $X=OMe$ ,  $R^2=Me$ ,  $R^3=R^4=H$ , 位置未固定的双键与 G 相连, 和



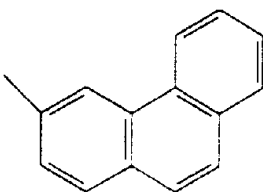


$Y = CH_2O$

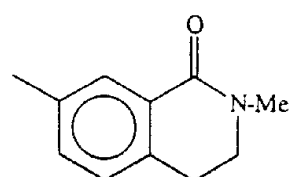
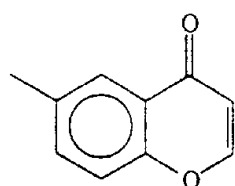
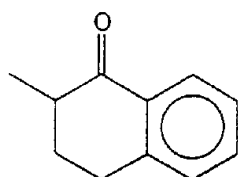
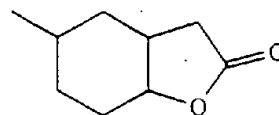
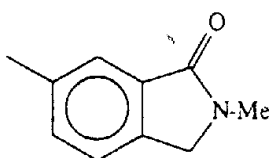
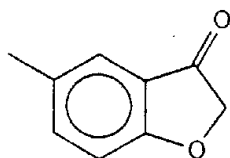
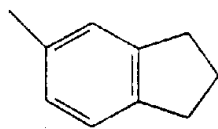
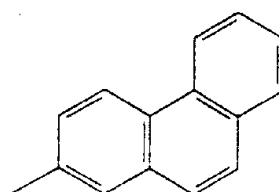
Z



Z



Z



5

10

15

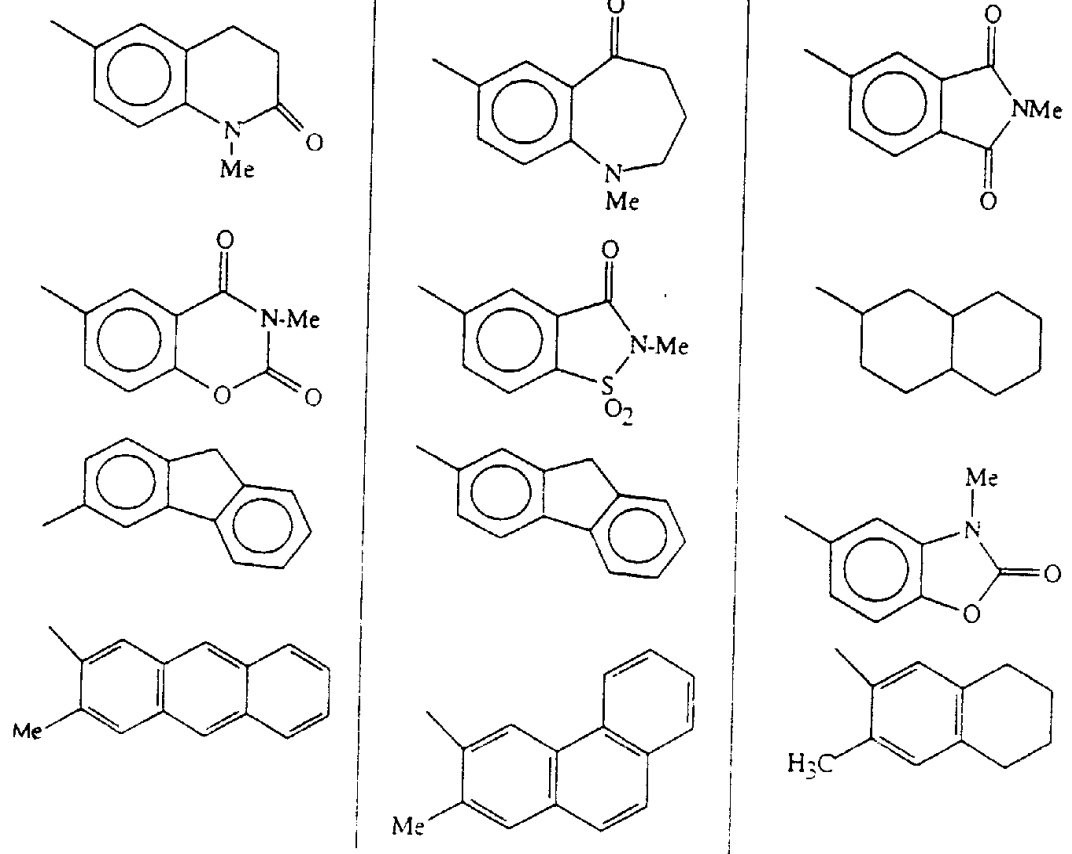


表 5

式 I 化合物, 其中 A=N, G=N, W=O, X=OMe, R<sup>2</sup>=Me, Z=2-nap, 位置未固定的双键与 A 相连, 和

20

25

30

Y = CH<sub>2</sub>ON=C(Me)

R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
6-OMe	H	3-F	H
4-OMe	H	4-SMe	H
6-F	H	6-SMe	H
5-Cl	H	3-CN	H
6-Me	H	6-CN	H
4-Me	H	3-OCF <sub>3</sub>	H
3-Me	H	6-I	H
3-SMe	H	4-Me	6-Me
4-Br	H	3-Me	6-Me
4-C≡CH	H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>
5-CF <sub>3</sub>	H	4-OMe	5,6-di-OMe
3-CF <sub>3</sub>	H		4,5-OCH <sub>2</sub> O-

<u>Y = CH<sub>2</sub>O</u>		<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>
5		6-OMe	H	3-F	H
		4-OMe	H	4-SMe	H
		6-F	H	6-SMe	H
		5-Cl	H	3-CN	H
		6-Me	H	6-CN	H
		4-Me	H	3-OCF <sub>3</sub>	H
		3-Me	H	6-I	H
		3-SMe	H	4-Me	6-Me
		4-Br	H	3-Me	6-Me
		4-C≡CH	H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>
10		5-CF <sub>3</sub>	H	4-OMe	5,6-di-OMe
		3-CF <sub>3</sub>	H		4,5-OCH <sub>2</sub> O-

**表 6**

式 I 化合物, 其中 A=O, G=C, W=O, X=OMe, R<sup>2</sup>=Me, Z=2-nap, 位置未固定的双键与 G 相连, 和

<u>Y = CH<sub>2</sub>ON=C(Me)</u>		<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>
20		6-OMe	H	3-F	H
		4-OMe	H	4-SMe	H
		6-F	H	6-SMe	H
		5-Cl	H	3-CN	H
		6-Me	H	6-CN	H
		4-Me	H	3-OCF <sub>3</sub>	H
		3-Me	H	6-I	H
		3-SMe	H	4-Me	6-Me
		4-Br	H	3-Me	6-Me
		4-C≡CH	H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>
25		5-CF <sub>3</sub>	H	4-OMe	5,6-di-OMe
		3-CF <sub>3</sub>	H		4,5-OCH <sub>2</sub> O-

<u>Y = CH<sub>2</sub>O</u>		<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>
30		6-OMe	H	3-F	H
		4-OMe	H	4-SMe	H
		6-F	H	6-SMe	H



5-Cl	H	3-CN	H
6-Me	H	6-CN	H
4-Me	H	3-OCF <sub>3</sub>	H
3-Me	H	6-I	H
3-SMe	H	4-Me	6-Me
4-Br	H	3-Me	6-Me
4-C≡CH	H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>
5-CF <sub>3</sub>	H	4-OMe	5,6-di-OMe
3-CF <sub>3</sub>	H		4,5-OCH <sub>2</sub> O-

表 7

式 I 化合物, 其中 A=N, G=N, W=O, X=OMe, R<sup>2</sup>=Me, Z=5,6,7,8-四氢-2-nap, 位置未固定的双键与 A 相连, 和

Y = CH<sub>2</sub>ON=C(Me)

	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
15	6-OMe	H	3-F	H
	4-OMe	H	4-SMe	H
	6-F	H	6-SMe	H
	5-Cl	H	3-CN	H
	6-Me	H	6-CN	H
	4-Me	H	3-OCF <sub>3</sub>	H
	3-Me	H	6-I	H
	3-SMe	H	4-Me	6-Me
	4-Br	H	3-Me	6-Me
20	4-C≡CH	H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>
	5-CF <sub>3</sub>	H	4-OMe	5,6-di-OMe
	3-CF <sub>3</sub>	H		4,5-OCH <sub>2</sub> O-

Y = CH<sub>2</sub>O

	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
25	6-OMe	H	3-F	H
	4-OMe	H	4-SMe	H
	6-F	H	6-SMe	H
	5-Cl	H	3-CN	H
	6-Me	H	6-CN	H
	4-Me	H	3-OCF <sub>3</sub>	H
	3-Me	H	6-I	H
30	3-SMe	H	4-Me	6-Me



4-Br	H	3-Me	6-Me
4-C≡CH	H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>
5-CF <sub>3</sub>	H	4-OMe	5,6-di-OMe
3-CF <sub>3</sub>	H		4,5-OCH <sub>2</sub> O-

5

### 剂型/应用

通常本发明化合物可与农业上适用的载体一起用于制剂或组合物,该制剂或组合物包括至少一种液体稀释剂, 固体稀释剂或表面活性剂, 剂型或组合物组分的选择应与活性成分的物理性质、施用方式和环境因素如土壤类型, 湿度和温度相一致。有用的制剂方包括液体如溶液(包括可乳油), 悬浮液, 乳液(包括微乳液和/或悬浮乳液)以及可任意增稠转化为胶体的类似的物质。有用的制剂进一步包括固体如粉尘剂, 粉剂, 颗粒剂, 丸剂, 片剂, 薄膜和水一分散(“可湿性”)剂或水一溶解剂。可将活性成分装入(微)胶囊并进一步制成悬浮液或固体剂型; 或者可将活性成分整个制剂(的制剂)装入胶囊(或“进行涂布”)。胶囊可控制或延迟活性成分的释放。喷洒剂可分散在合适的介质中并按每公顷约一升至几百升的喷洒体积使用。高浓度组合物主要用作进一步制剂的中间体。

15

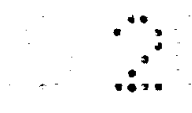
典型的制剂中含有有效量的在下述大概范围内的活性成分、稀释剂和表面活性剂, 总和加至按重量计 100 %。

20

	重量百分比		
	活性成分	稀释剂	表面活性剂
水可分散性和水可溶解性 颗粒剂, 片剂和粉剂		5-90	0-94 1-15
悬浮液, 乳液, 溶液 (包括可乳油)	5-50	40-95	0-15
粉尘剂	1-25	70-90	0-5
颗粒剂和丸剂	0.01-99	5-99.99	0-15
高浓度组合物	90-99	0-10	0-2

25

30



典型的固体稀释剂如下文所述： Watkins 等, *Handbook of Insecticide Dust diluents and Carriers*, 第 2 版, Dorland Book, Caldwell, New Jersey .

典型的液体稀释剂如下文所述： Marsden , *Solvents Guide*, 第 2 版, Interscience, New, York , 1950. McCutcheon's *Detergent and Emulsifiers Annual*, Allured Publ.Corp., Ridgewood , New Jersey, 以及在 Sisely 和 Wood, *Encyclopedis of Surface Active Agents*, Chemical Publ.Co., Inc., New Jersey, 1964s 列举了表面活性剂并推荐了用途。所有的制剂中均含有少量可减少发泡, 结饼, 腐蚀, 微生物生长等的添加剂, 或含有增稠剂以增加粘度。

表面活性剂包括例如多乙氧基醇, 多乙氧基烷基苯酚, 多乙氧基脂肪酸脱水山梨糖醇酯, 磺基琥珀酸二烷基酯盐, 硫酸烷基酯盐, 烷基苯磺酸盐, 有机硅氧烷, N,N-二烷基氨基乙磺酸盐, 木质素磺酸盐, 萘磺酸酯甲  
醛缩合物, 多羧化物, 聚氧乙烯/聚氧丙烯嵌段共聚物。固体稀释剂包括例如, 粘土类诸如膨润土, 蒙脱土, 绿坡缕石和高岭土, 淀粉, 糖, 二氧化硅, 滑石, 硅藻土, 尿素, 碳酸钙, 碳酸钠和碳酸氢钠, 以及硫酸钠。液体稀释剂包括, 例如水, N,N-二甲基甲酰胺, 二甲亚砷, N-烷基吡咯烷酮, 乙二醇, 聚丙二醇, 石蜡, 烷基苯, 烷基萘, 橄榄油, 蓖麻油, 亚麻子油, 桐油, 芝麻油, 玉米油, 花生油, 棉籽油, 大豆油, 菜籽油和椰子油, 脂肪酸酯类, 酮类如环己酮, 2-庚酮, 异佛尔酮和 4-羟基-4-甲基-2-戊酮, 以及醇类如甲醇, 环己基醇, 癸醇和四氢糠醇。

溶液, 包括可乳油, 可通过简单地将组分混合制备。粉尘剂或粉剂可通过混合制备, 通常是在锤磨机或液体动力磨上研磨制备。悬浮液通常通过湿磨法制备, 参考例如 U.S. 3,060,084。颗粒剂或丸剂可通过将活性成分喷到预先备好的颗粒载体上制备或通过附聚技术制备, 参考 Browning, "Agglomeration", *Chemical Engineering*, 1967, 12, 4, pp147-48, Perry's *Chemical Engineer's Handbook*, 第 4 版, McGraw-Hill, New York, 1963, pp8-57 以及下述文献, 和 WO91/13546。可根据 U.S.4,172,714 制备丸剂, 根据 U.S.4,144,050, U.S.3,920,442 和 DE 3,246,493 制备水-分散性颗粒和水-溶解性颗粒, 根据 U.S.5,180,587, U.S.5,232,701 和 U.S.5,208,030 制备片剂, 根据 GB2,095,558 和 U.S.3,299,566 制备薄膜。

有关制剂领域更进一步的信息可参考: U.S.3,235,361, 第 6 列 16 行至



第 7 列 19 行和实施例 10-41; U.S.3,309,192,第 5 列 43 行至第 7 列 62 行和  
 实施例 8,12,15,39,41,52,53,58,132,138-140,162-164,166,167 和 169-182;  
 U.S.2,891,855, 第 3 列 66 行至第 5 列 17 行, 和实施例 1-4; Klingman,Weed  
 Control as a Science, John Wiley and Sons, Inc., New York,1961, pp81-96;  
 5 和 Hance 等., Weed Control Handbook, 第 8 版, Blackwell Science  
 Publicaation, Oxford,1989。

在下面的实施例中, 所有的百分比是指重量百分比并且所有的制剂均  
 是通过常规方法制备的。化合物编号是指简表 A-F 中的化合物编号。

实施例 A

10	<u>可湿性粉剂</u>		
	化合物 7	65.0%	
	十二烷基苯酚聚乙二醇醚		2.0%
	木质素磺酸钠	4.0%	
	硅铝酸钠	6.0%	
15	蒙脱土(钙化)	23.0%	

实施例 B

	<u>颗粒剂</u>		
	化合物 7	10.0%	
20	绿坡缕石颗粒(低挥发物质, 0.71/0.30mm;U.S.S.No.25-50 筛)	90.0%	

实施例 C

	<u>压出丸剂</u>		
25	化合物 7	25.0%	
	无水硫酸钠	10.0%	
	粗木质素磺酸钙	5.0%	
	烷基萘磺酸钠	1.0%	
	膨润土钙/镁	59.0%	

30

实施例 D

乳油





化合物 7	20.0%
油可溶解的磷酸盐和聚氧亚乙基醚的混合物	10.0%
异佛尔酮	70.0%

5

本发明化合物可用作植物疾病的防治剂,因此本发明进一步包括防治由植物致病真菌引起的植物疾病的方法,该方法包括向植物或预保护的部位,或预保护的植物的种子或秧苗施用有效量的本发明化合物或含有所述化合物的杀菌组合物。本发明的化合物和组合物可控制担子菌,子囊菌,卵菌亚纲和半知菌纲的广谱植物致病真菌引起的疾病,它们在控制广谱植物疾病,特别是观赏植物,蔬菜,田地,谷类,和水果作物的疾病是有效的。这些疾病包括葡萄霜霉病,马铃薯晚疫病, *Peronospora tabacina*, 黄瓜霜霉病, 菜豆绵腐病, 甘蓝黑斑病, 小麦颖枯病, *Septoria tritica*, *Cercosporidium personatum*, *Cercospora arachidicola*, *Pseudocercospora herpotrichoides*, 甜菜褐斑病, 甘薯灰霉僵腐病, *Pyricularia oryzae*, 稻瘟病, 苹果白粉病, 苹果黑星病, 麦类白粉病, 葡萄白粉病, 大麦叶锈病, 鸭茅秆锈病, *Hemileia vastatrix*, 小麦条锈病, *Puccinia arachidis*, *Rhizoctonia solani*, 黄瓜白粉病, 甘薯蔓枯病, *Verticillium dahliae*, 甜菜幼苗猝倒病, *Phytophthora megasperma*, 花生大菌核病, *Sclerotium rolfsii*, *Erysiphe polygoni*, *pyrenophora teres*, *Gaeumannomyces graminis*, *Rynchosporium secalis*, 大豆赤霉病, *Bremia lactucae* 以及与这些疾病密切相关的其它 genera 和种类。

本发明化合物可与一或多种其它杀虫剂,杀真菌剂,杀线虫剂,杀(细)菌剂,杀螨剂,生长调节剂,化学绝育剂,半化学品,排斥剂,吸引剂,信息素,进食促进剂或其它生物活性化合物混合形成多组分杀虫剂,从而获得更广谱的农业保护作用。可与本发明化合物一起配方的这样的农业保护剂实例为:杀虫剂如齐墩螨素,高灭磷,谷硫磷,氟氯菊酯,噻嗪酮,虫螨威,毒死蜱,甲基-毒死蜱, cyfluthrin, 氟氯氟菊酯,溴氟菊酯, diafenthiuron, 二嗪农,除虫脲,乐果,高氟戊菊酯,甲氟菊酯,氟戊菊酯, fipronil, 氟氯戊菊酯,氟胺氟菊酯,地虫硫磷,吡虫磷,异丙胺磷,马拉硫磷,蜗牛敌,甲胺磷,杀扑磷,灭多威,烯虫酯,甲氧滴滴涕,久效磷,杀线威,对硫磷,甲基-对硫磷,氟菊酯,甲拌磷,伏杀硫磷,七氟

30



菊酯，特丁磷，杀虫威，四溴菊酯，敌百虫和杀虫隆；杀菌剂如 azoxystrobin(ICIA5504)，苯菌灵，灭瘟素，波尔多液 (tribasic copper sulfate)，糠菌唑，敌菌丹，克菌丹，多菌灵，地茂散，百菌清，王铜，铜盐，霜脍氰，环唑醇，cyprodinil(CGA 219417)，哒菌清，氯硝胺，恶醚唑，烯酰吗啉，烯唑醇，diniconazole-M，多果定，克瘟散，epoxyconazole(BAS 480F)，氯苯嘧啶醇，解草唑，拌种咯，苯锈啉，丁苯吗啉，fluquinconazole，氟硅唑，氟酰胺，粉唑醇，灭菌丹，乙磷铝，咪霜灵，己唑醇，ipconazole，异稻瘟净，异菌脲，双丁乐灵，春雷霉素，kresoxim-methyl(BAS 490F)，代森锰锌，代森锰，灭锈胺，甲霜灵，metconazole，腈菌唑，neo-asozin(ferric methanearsonate)，恶霜灵，戊菌唑，戊菌隆，烯丙异噻唑，咪酰胺，丙环唑，啉斑肟，咯嗪酮，硫黄，戊唑醇，氟醚唑，噻菌灵，甲基-硫菌灵，福美双，三唑酮，三唑醇，三环唑，triticonazole，烯效唑，稻纹散，乙烯菌核利；杀线虫剂如氟涕灭威和虫胺磷；杀菌剂如链霉素；杀螨剂如双虫脒，灭螨猛，乙酯杀螨醇，三环锡，三氯杀螨醇，氯甲硫磷，噻螨醚，苯丁锡，甲氰菊酯，唑螨酯，噻螨酮，克螨特，哒螨酮，tebufenpyrad；和生物制剂如 *Bacillus thuringiensis*，*Bacillus thuringiensis*  $\delta$ -内毒素，baculovirus，和昆虫致病细菌，病毒和真菌。

在某些情况下，与其它抗菌剂的结合（具有类似的控制谱，但不同的作用方式）对耐药控制是特别有利的。

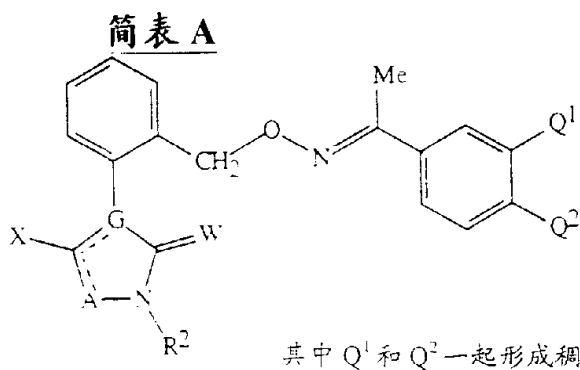
优选的混合物是本发明化合物与下述抗菌剂的混合物：环唑醇，cyprodinil(CGA 219417)，epoxyconazole(BAS 480F)，苯锈啉，丁苯吗啉，氟硅唑和戊唑醇。更优选的混合物（化合物编号是指在简表 A-F 中的化合物）选自：化合物 1 与环唑醇；化合物 1 和 cyprodinil(CGA 219417)；化合物 1 和 epoxyconazole(BAS 480F)；化合物 1 和苯锈啉；化合物 1 和丁苯吗啉；化合物 1 和氟硅唑；化合物 1 和戊唑醇；化合物 7 与环唑醇；化合物 7 和 cyprodinil(CGA 219417)；化合物 7 和 epoxyconazole(BAS 480F)；化合物 7 和苯锈啉；化合物 7 和丁苯吗啉；化合物 7 氟硅唑；化合物 7 和戊唑醇；化合物 10 与环唑醇；化合物 10 和 cyprodinil(CGA 219417)；化合物 10 和 epoxyconazole(BAS 480F)；化合物 10 和苯锈啉；化合物 10 和丁苯吗啉；化合物 10 氟硅唑；化合物 10 和戊唑醇。

植物疾病的防治通常是在感染前或感染后，将有效量的本发明化合物

施加到植物预保护的部位如根，茎，叶，果实，种子，块茎或球茎，或施加到预保护植物生长的介质（如土壤或沙地）中。化合物也可施加到种子上以保护种子和秧苗。

5 这些化合物的施加比例受很多环境因素的影响，应当根据实际应用时的条件决定。通常当按少于 1g/ha-5,000g/ha 活性成分的比例处理时可使叶子得到保护，通常当按 0.1-10g/kg 种子的比例处理种子时可使种子和秧苗得到保护。

10 下面的试验证明了本发明化合物对具体致病因素的控制活性，但是，化合物的致病因素控制保护作用并不局限于此。对化合物的描述见简表 A-F，在简表中使用下述缩写：n=正，Me=甲基，Pr=丙基，Bu=丁基，MeO=甲氧基。



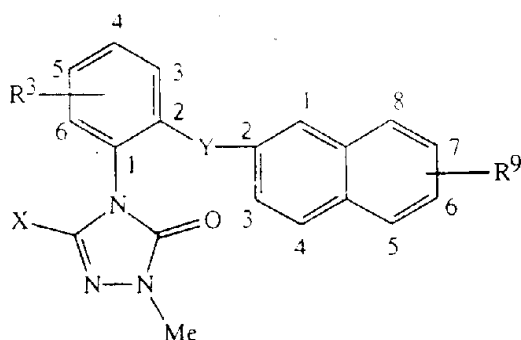
5

化合物号.	G	A	W	X	R <sup>2</sup>	Q <sup>1</sup> -Q <sup>2</sup>	m. p. (°C)
1 (Ex. 2)	N	N	O	MeO	Me	CH=CH-CH=CH	91-94
2 (Ex. 1)	C	O	O	MeO	Me	CH=CH-CH=CH	油
3	C	O	O	MeO	Me	CH=CH-C(Me)=CH	油
4	C	O	O	MeO	Me	CH=CH-C(OMe)=CH	油
5	C	O	O	MeO	Me	CH=CH-C(Br)=CH	油
6	C	O	O	MeO	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	油
7 (Ex. 4)	N	N	O	MeO	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	106-109
8	N	N	O	MeO	Me	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	油

20

25

**简表 B**



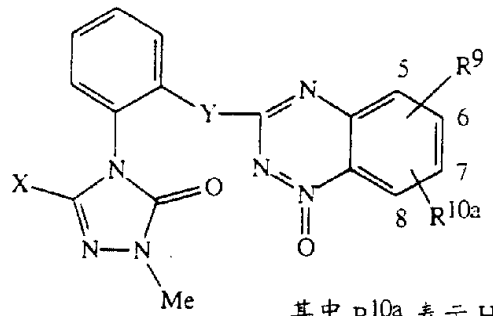
30



化合物号.	X	R <sup>3</sup>	R <sup>9</sup>	Y	m. p. (°C)
9	MeO	H	H	-CH <sub>2</sub> ON=C(OMe)-	油
10 (Ex. 5)	MeO	6-Me	H	-CH <sub>2</sub> ON=C(Me)-	油
11 (Ex. 7)	Cl	H	H	-O-	147-150
12 (Ex. 8)	MeO	H	H	-O-	油
13	MeO	H	7-MeO	-O-	油

5

**简表 C**



其中 R<sup>10a</sup> 表示 H 或 R<sup>10</sup>

10

15

化合物号.	X	R <sup>9</sup>	R <sup>10a</sup>	Y	m. p. (°C)
14	Cl	H	H	-CH <sub>2</sub> O-	159-162
15	Cl	5-Me	7-Me	-CH <sub>2</sub> O-	204-209
16	Cl	6-Cl	H	-CH <sub>2</sub> O-	175-181
17	MeO	5-Me	7-Me	-CH <sub>2</sub> O-	187-197
18	MeO	6-Br	7-Me	-CH <sub>2</sub> O-	205-209
19	MeO	5-Me	H	-CH <sub>2</sub> O-	205-208
20	MeO	5-Me	6-Me	-CH <sub>2</sub> O-	210-214
21	MeO	5-Me	7-Me	-O-	210-216
22	MeO	7-MeO	H	-O-	194-192
23	MeO	7-Cl	H	-CH <sub>2</sub> O-	225-229
24	MeO	7-MeO	H	-CH <sub>2</sub> O-	207-210
25	MeO	6-Me	7-Me	-O-	218-219
26	MeO	5-Me	H	-O-	195-199
27	MeO	6-Br	7-Me	-O-	187-189

20

25

30



2	$\delta$ 2.34 (s,3H), 3.43 (s,3H), 3.93 (s,3H), 5.33 (s,2H), 7.35 (m,3H), 7.47 (m,2H), 7.56 (t,1H), 7.83 (m,4H), 7.97 (d,1H).
3	$\delta$ 2.34 (s,3H), 2.51 (s,3H), 3.44 (d,3H), 3.94 (d,3H), 5.32 (s,2H), 7.35 (m,4H), 7.565 (m,2H), 7.71 (m,2H), 7.83 (m,1H), 7.93 (s,1H).
5	
4	$\delta$ 2.33 (s,3H), 3.43 (s,3H), 3.91 (s,3H), 3.93 (s,3H), 5.32 (s,2H), 7.13 (m,2H), 7.35 (m,3H), 7.56 (m,1H), 7.70 (m,1H), 7.75 (m,1H), 7.83 (m,1H), 7.905 (s,1H).
5	$\delta$ 2.33 (s,3H), 3.44 (s,3H), 3.95 (s,3H), 5.33 (s,2H), 7.35 (m,3H), 7.55 (m,2H), 7.70 (t,2H), 7.925 (m,3H).
10	
6	$\delta$ 1.78 (m,4H), 2.21 (s,3H), 2.75 (d,4H), 3.43 (s,3H), 3.92 (s,3H), 5.26 (s,2H), 7.01 (m,1H), 7.20 (m,1H), 7.32 (m,5H), 7.52 (m,1H).
8	$\delta$ 1.26 (m,12H), 1.68 (s,4H), 2.18 (s,3H), 3.41 (s,3H), 3.89 (s,3H), 5.20 (d,1H), 5.23 (d,1H), 7.25 (m,2H), 7.3-7.5 (m,4H).
9	$\delta$ 3.41 (s,3H), 3.88 (s,3H), 4.02 (s,3H), 5.17 (AB q,2H), 7.25 (m,1H), 7.46 (m,4H), 7.64 (m,1H), 7.8 (m,4H), 8.12 (s,1H).
15	
10	$\delta$ 2.19 (s,3H), 2.32 (s,3H), 3.41 (s,3H), 3.89 (s,3H), 5.21 (AB q,2H), 7.30 (d,1H), 7.36-7.5 (m,4H), 7.8 (m,4H), 7.97 (s,1H).
12	$\delta$ 3.34 (s,3H), 3.82 (s,3H), 7.05 (m,1H), 7.21 (m,2H), 7.36-7.50 (m,5H), 7.71 (d,1H), 7.81 (d,2H).
13	$\delta$ 3.35 (s,3H), 3.84 (s,3H), 3.88 (s,3H), 7.0 (m,4H), 7.2 (m,2H), 7.4 (m,2H), 7.71 (dd,2H), 8.03 (s,1H).
20	
32	$\delta$ 1.6-1.8 (m,13H), 2.0-2.1 (m,5H), 3.44 (s,3H), 3.94 (s,3H), 5.09 (s,2H), 7.32 (m,3H), 7.48 (m,1H).

a  $^1\text{H NMR}$  表示相对四甲基硅烷而言低磁场方向的位移，以 ppm 表示。偶合表示为：(s)-单峰，(d)-双峰，(t)-三峰，(q)-四峰，(m)-多重峰，AB q=“AB”四峰。

### 25 本发明的生物学实施例

首先将试验化合物溶于丙酮中达到最终体积浓度 3%，然后以 200ppm 的浓度将其悬浮于含有 250ppm 表面活性剂 Trem®014（多元醇酯）的纯水中，然后得到的试验悬浮液即可用于下面的试验。向试验植物进行试验的部位喷洒 200ppm 上述试验悬浮液相当于以 500g/ha 的比例施用。

30

#### 试验 A

向小麦秧苗进行实验的部位喷洒上述所得的试验悬浮液，之后秧苗用



含有 *Erysiphe graminis F.sp.teitici* (小麦白粉病的致病因素) 的孢子土培养并在生长室中 20 ℃ 孵育 7 天, 之后确定疾病的等级。

#### 试验 B

向小麦秧苗进行试验的部位喷洒上述所得的试验悬浮液, 之后秧苗用  
5 *Puccinia recondita*(小麦叶锈病致病因素) 孢子悬浮液培养并在饱和气氛中 20 ℃ 孵育 24 小时, 然后移至生长室中于 20 ℃ 孵育 6 天, 之后确定疾病的等级。

#### 试验 C

向水稻秧苗进行试验的部位喷洒上述所得的试验悬浮液, 之后秧苗用  
10 *Pyricularia oryzae* (稻瘟病致病因素) 孢子悬浮液培养并在饱和气氛中 27 ℃ 孵育 24 小时, 然后移至生长室中于 30 ℃ 孵育 5 天, 之后确定疾病的等级。

#### 试验 D

向西红柿秧苗进行试验的部位喷洒上述所得的试验悬浮液, 之后秧苗用  
15 *Phytophthora infestans* (马铃薯和西红柿晚疫病致病因素) 孢子悬浮液培养并在饱和气氛中 20 ℃ 孵育 24 小时, 然后移至生长室中于 20 ℃ 孵育 5 天, 之后确定疾病的等级。

#### 试验 E

向葡萄秧苗进行试验的部位喷洒上述所得的试验悬浮液, 之后秧苗用  
20 *Plasmopara viticola*(葡萄霜霉病致病因素) 孢子悬浮液培养并在饱和气氛中 20 ℃ 孵育 24 小时, 然后移至生长室中于 20 ℃ 孵育 6 天, 然后再在饱和气氛中 20 ℃ 孵育 24 小时, 之后确定疾病的等级。

#### 试验 F

向甘薯秧苗进行试验的部位喷洒上述所得的试验悬浮液, 之后秧苗用  
25 *Botrytis cinerea*(甘薯灰霉僵腐病致病因素) 孢子悬浮液培养并在饱和气氛中 20 ℃ 孵育 48 小时, 然后移至生长室中于 20 ℃ 孵育 5 天, 之后确定疾病的等级。

试验 A-F 的结果在表 A 中给出, 在该表中, 等级 100 表示疾病得到 100% 控制, 和等级 0 表示没有疾病得到控制 (相对于对照组)。符号 (—) 表示没有试验结果。  
30

表 A

	化合物编号	试验A	试验B	试验C	试验D	试验E	试验F
5	1	98	100	94	97	100*	18
	2	89	100	74	92	82*	0
	3	98	93	53	93	72*	91
	4	99	81	32	75	37*	60
	5	95	99	51	92	86*	68
	6	98*	100	94	92	89*	80
	7	95	100	74	63	100*	0
10	8	87	100	91	26	87*	49
	9	99	99	91	100	99*	64
	10	86	99	85	94**	100*	0
	11	89	86	0	12	-	0
	12	50	94	0	57	23*	0
	13	63	67	85	82	-	0
15	14	0	20	0	91	-	64
	15	0	0	0	96	0*	0
	16	0	20	0	71	0*	0
	17	98	93	0	24	16*	32
	18	92	85	0	93	100**	0
	19	62	85	0	0	-	0
20	20	98	86	0	18	10*	0
	21	61	94	0	92	100*	0
	22	77	94	0	85	1*	43
	23	92	68	0	60	20*	0
	24	60	93	0	63	8*	32
	25	95	93	0	92	-	0
	26	97	100	73	100	-	0
25	27	91	97	30	84	-	0
	28	73	85	0	0	-	82
	29	73	85	53	25	16*	0
	30	90	93	53	0	28*	45
	31	61	68	0	41	1*	0
	32	69	100	0	25	55*	41
30							

\* 化合物以 10ppm 浓度喷洒

\*\* 化合物以 40ppm 浓度喷洒。