



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103796996 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 14

(21) 申请号	201280044745. 7	<i>C07D 213/84</i> (2006. 01)
(22) 申请日	2012. 09. 11	<i>C07D 213/79</i> (2006. 01)
(30) 优先权数据		<i>C07D 401/04</i> (2006. 01)
	11181635. 1 2011. 09. 16 EP	<i>C07D 405/04</i> (2006. 01)
		<i>C07D 409/04</i> (2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日		<i>C07D 413/04</i> (2006. 01)
	2014. 03. 14	<i>A01N 43/40</i> (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2012/067706 2012. 09. 11

(87) PCT国际申请的公布数据
W02013/037755 EN 2013. 03. 21

(71) 申请人 先正达参股股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔
申请人 先正达有限公司

(72) 发明人 P · J · M · 容 J · 莱普纳
M · D · 拉夏 A · 德梅斯马克
M · M · W · 麦克拉克伦

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038
代理人 张敏

(51) Int. Cl.
C07D 213/75 (2006. 01)

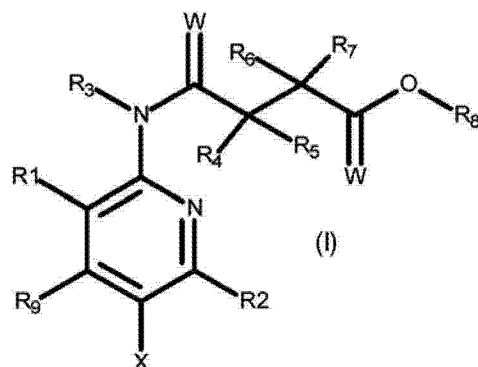
权利要求书4页 说明书35页

(54) 发明名称
植物生长调节化合物

(57) 摘要

本发明涉及新颖的非甾体类的油菜素内酯模拟物的衍生物、它们的制备方法与中间体、包含它们的植物生长调节剂组合物、以及将它们用于控制植物生长和 / 或促进种子萌发的方法。

1. 一种化学式 (I) 的化合物



其中

每个 W 独立地是 O 或 S；

R₁、R₂、以及 R₉ 独立地是 H，C₁-C₆ 卤烷基，C₁-C₆ 烷氧基，氰基，卤素，C₁-C₆ 烷基或者由一个或多个羟基、胺取代的 C₁-C₆ 烷基；

X 是卤素，C₁-C₆ 卤烷基，氰基，硫氰酸酯，硝基，C₁-C₆ 烷氧基，C₁-C₆ 卤烷氧基，C₁-C₆ 烷硫基，C₁-C₆ 卤代烷硫基，C₁-C₆ 烷基亚磺酰基，C₁-C₆ 卤烷基亚磺酰基，C₁-C₆ 烷基磺酰基，C₁-C₆ 卤烷基磺酰基，C₂-C₆ 烯基，C₂-C₆ 炔基，胺，N-C₁-C₆ 烷基胺，N，N-二-C₁-C₆ 烷基胺，C₁-C₆ 烷基羰基，C₁-C₆ 烷氧基羰基，C₁-C₆ 卤代烷氧基羰基，C₁-C₆ 卤代烷基羰基，C₃-C₈ 环烷基，甲酰基、硫基；或者 X 是杂芳基或由一个或多个卤素、氰基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 卤烷基取代的杂芳基；

并且条件是当 X 是卤素时，R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₉ 是氢，两个 W 都是氧，并且 R₈ 是氢、甲基、乙基、丙基或者由一个或两个的羟基、卤素或胺取代的 C₂-C₃ 烷基，此外 R₁ 不是氢、C₁-C₂ 烷基或者由一个或两个卤素、羟基或胺取代的 C₂ 烷基；

R₃ 是 H，C₁-C₆ 烷基，C₁-C₆ 卤烷基，C₁-C₆ 烷基羰基、C₁-C₆ 烷氧基羰基；

或者 R₃ 是由一个或多个氰基、胺、羰基胺取代的 C₁-C₆ 烷基；

R₄、R₅、R₆ 以及 R₇ 独立地是氢、卤素、硝基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤烷基、C₁-C₆ 烷氧基、羟基、-OC(O)R₁₀、胺、N-C₁-C₆ 烷基胺或者 N，N-二-C₁-C₆ 烷基胺；

R₈ 是氢，C₁-C₆ 烷基，C₁-C₆ 卤烷基，C₂-C₆ 烯基，C₂-C₆ 卤代烯基，C₂-C₆ 炔基，C₂-C₆ 卤炔基，C₃-C₆ 环烷基，C₄-C₆ 烷基环烷基，芳基或者由一个至五个取代基 R₁₁ 取代的芳基，杂芳基或者由一个至五个取代基 R₁₁ 取代的杂芳基，杂环基或者由一个至五个取代基 R₁₁ 取代的杂环基；

或者 R₈ 是由一个或多个氰基、硝基、胺取代的 C₁-C₆ 烷基，N-C₁-C₆ 烷基胺，N，N-二-C₁-C₆ 烷基胺，羟基、C₁-C₆ 烷氧基，C₁-C₆ 卤烷氧基，C₁-C₆ 烷硫基，C₁-C₆ 卤烷硫基，C₁-C₆ 烷基亚磺酰基、C₁-C₆ 卤烷基亚磺酰基，C₁-C₆ 烷基磺酰基，C₁-C₆ 卤烷基磺酰基，芳基或者由一个至五个取代基 R₁₁ 取代的芳基，杂芳基或者由一个至五个取代基 R₁₁ 取代的杂芳基，杂环基或者由一个至五个取代基 R₁₁ 取代的杂环基；

R₁₀ 是氢，C₁-C₆ 烷基，C₁-C₆ 烷氧基或者 C₁-C₆ 卤烷基；并且

每个 R₁₁ 独立地是氰基，硝基，氨基，羟基，卤素，C₁-C₆ 烷基，C₁-C₆ 卤烷基，C₁-C₄ 烷氧基 -C₁-C₄ 烷基，C₂-C₆ 烯基，C₂-C₆ 卤烯基，C₂-C₆ 炔基，C₂-C₆ 卤炔基，C₃-C₆ 环烷基，C₃-C₆ 卤环烷基，C₁-C₆ 烷氧基，C₁-C₆ 卤烷氧基，C₁-C₄ 烷氧基 -C₁-C₄ 烷氧基，C₁-C₆ 烷硫基，C₁-C₆ 卤烷硫基，C₁-C₆ 烷基亚磺酰基，C₁-C₆ 卤烷基亚磺酰基，C₁-C₆ 烷基磺酰基，C₁-C₆ 卤烷基磺酰基，N-C₁-C₆

烷氨基, N, N-二-(C₁-C₆ 烷基)-氨基, N, N-二-(C₁-C₆ 烷基)-氨基羰基, N, N-二-(C₁-C₆ 烷基)-氨基磺酰基, C₁-C₆ 烷基羰基, C₁-C₆ 烷基羰基氧基, C₁-C₆ 烷氧基羰基, C₁-C₆ 烷基羰基氨基;

或者其盐或 N-氧化物;

不包括下列化合物, 其中

X 是三氟甲基, R₁ 是氯, R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ 是氢, 并且两个 W 都是氧;

X 是氯或者溴, R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ 是氢, R₄ 是胺, 并且两个 W 都是氧;

X 是碘或者溴, R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₉ 是氢, R₂ 与 R₈ 是甲基, 并且两个 W 都是氧;

X 是溴, R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₉ 是氢, R₃ 是乙基, R₈ 是甲基, 并且两个 W 都是氧;

并且 X 是硝基、N-C₁-C₆ 烷基胺或者 N, N-二-C₁-C₆ 烷基胺, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ 是氢, 并且两个 W 都是氧。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

W 是 O;

R₁ 是 H、三氟甲基、氰基、卤素或者甲基;

R₂ 是 H、三氟甲基、氰基、卤素或者甲基;

X 是 C₁-C₆ 卤烷基或者氰基;

R₃ 是 H 或 C₁-C₆ 烷基;

R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 独立地是氢或甲基;

R₈ 是氢, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 卤烷基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基;

或者 R₈ 是由一个或多个 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基取代的 C₁-C₆ 烷基; 并且

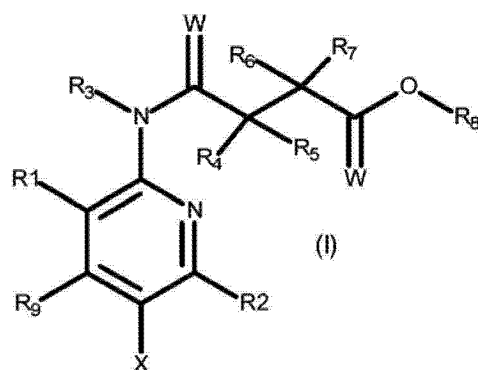
R₉ 是氢。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 X 是三氟甲基或者氰基。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物, 其中 R₈ 是氢、甲基、乙基、正丙基或者异丙基。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物, 其中 R₈ 是氢。

6. 一种植物生长调节剂或者促进种子萌发的组合物, 包括一种根据化学式 (I') 的化合物, 以及一种农业上可接受的配制品辅助剂, 化学式 (I') 是



其中

每个 W 独立地是 O 或 S;

R₁、R₂、以及 R₉ 独立地是 H, C₁-C₆ 卤烷基, C₁-C₆ 烷氧基, 氰基, 卤素, C₁-C₆ 烷基或者由一个或多个羟基、胺取代的 C₁-C₆ 烷基;

X 是卤素, C_1-C_6 卤烷基, 氰基, 硫氰酸酯, 硝基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤烷氧基, 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 卤烷基亚磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 卤烷基磺酰基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 胺, $N-C_1-C_6$ 烷基胺, N, N -二- C_1-C_6 烷基胺, C_1-C_6 烷基羰基, C_1-C_6 烷氧基羰基, C_1-C_6 卤代烷氧基羰基, C_1-C_6 卤代烷基羰基, C_3-C_8 环烷基, 甲酰基、硫基; 或者 X 是杂芳基或由一个或多个卤素、氰基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤烷基取代的杂芳基;

并且条件是当 X 是卤素时, $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9$ 是氢, 两个 W 都是氧, 并且 R_8 是氢、甲基、乙基、丙基或者由一个或两个羟基、卤素或胺取代的 C_2-C_3 烷基, 此外 R_1 不是氢、 C_1-C_2 烷基或者由一个或两个的卤素、羟基或胺取代的 C_2 烷基;

R_3 是 H, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 卤烷基, C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基;

或者 R_3 是由一个或多个氰基、胺、羰基胺取代的 C_1-C_6 烷基;

R_4, R_5, R_6 以及 R_7 独立地是氢、卤素、硝基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基、 $-OC(O)R_{10}$ 、胺、 $N-C_1-C_6$ 烷基胺或者 N, N -二- C_1-C_6 烷基胺;

R_8 是氢, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 卤烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 卤代烯基, C_2-C_6 炔基, C_2-C_6 卤炔基, C_3-C_6 环烷基, C_4-C_6 烷基环烷基, 芳基或者由一个至五个取代基 R_{11} 取代的芳基, 杂芳基或者由一个至五个取代基 R_{11} 取代的杂芳基, 杂环基或者由一个至五个取代基 R_{11} 取代的杂环基;

或者 R_8 是由一个或多个氰基、硝基、胺取代的 C_1-C_6 烷基, $N-C_1-C_6$ 烷基胺, N, N -二- C_1-C_6 烷基胺, 羟基、 C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤烷氧基, C_1-C_6 烷硫基, C_1-C_6 卤烷硫基, C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 卤烷基亚磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 卤烷基磺酰基, 芳基或者由一个至五个取代基 R_{11} 取代的芳基, 杂芳基或者由一个至五个取代基 R_{11} 取代的杂芳基, 杂环基或者由一个至五个取代基 R_{11} 取代的杂环基;

R_{10} 是氢, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基或者 C_1-C_6 卤烷基; 并且

每个 R_{11} 独立地是氰基, 硝基, 氨基, 羟基, 卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 卤烷基, C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_4 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 卤烯基, C_2-C_6 炔基, C_2-C_6 卤炔基, C_3-C_6 环烷基, C_3-C_6 卤环烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤烷氧基, C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_6 烷硫基, C_1-C_6 卤烷硫基, C_1-C_6 烷基亚磺酰基, C_1-C_6 卤烷基亚磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 卤烷基磺酰基, $N-C_1-C_6$ 烷氨基, N, N -二-(C_1-C_6 烷基)-氨基, N, N -二-(C_1-C_6 烷基)-氨基羰基, N, N -二-(C_1-C_6 烷基)-氨基磺酰基, C_1-C_6 烷基羰基, C_1-C_6 烷基羰基氧基, C_1-C_6 烷氧基羰基, C_1-C_6 烷基羰基氨基;

或者其盐或 N -氧化物;

不包括下列化合物, 其中

X 是硝基, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ 是氢, 并且两个 W 都是氧。

7. 一种用于在一个场所调节植物生长的方法, 其中, 该方法包括向该场所施用一种植物生长调节量值的根据如在权利要求 6 中定义的化学式 (I') 的化合物, 或者根据权利要求 6 所述的组合物。

8. 一种用于促进种子萌发的方法, 包括向这些种子、或者包含种子的场所施用一种促进种子萌发量值的根据如在权利要求 6 中定义的化学式 (I') 的化合物, 或者根据权利要求 6 所述的组合物。

9. 一种用于控制杂草的方法, 包括向包含种子的场所施用一种促进种子萌发量值的根

据如在权利要求 6 中定义的化学式 (I') 化合物,或者根据权利要求 6 所述的组合物,允许这些种子萌发,并且然后向该场所施用一种苗后除草剂。

10. 如在权利要求 6 中定义的化学式 (I') 化合物作为植物生长调节剂或者种子萌发促进剂的用途。

植物生长调节化合物

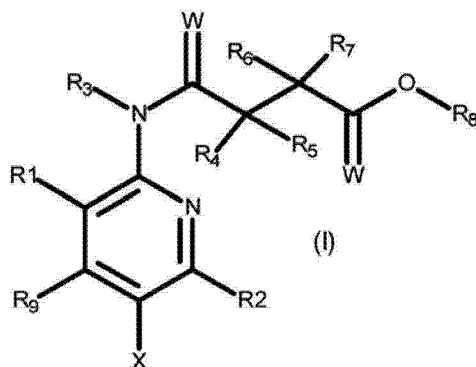
[0001] 本发明涉及新颖的非甾体类的油菜素内酯模拟物的衍生物、它们的制备方法与中间体、包含它们的植物生长调节剂组合物、以及将它们用于控制植物生长和 / 或促进种子萌发的方法。

[0002] 作用于油菜素内酯信号通路的各种化学衍生物已经被描述于, 例如, 生物有机化学与医药化学(Bioorg. Med. Chem., 1998), 6, p. 1975; 生物有机化学与医药化学通讯(Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999), 9, p. 425; 农业食品化学(J. Agric. Food Chem., 2002), 50; p. 3486; 植物学(Planta, 2001), 213, p. 716; W02008/049729, W02009/109570 以及化学与生物学(Chemistry&Biology, 2009), 16, p. 594-604 中。油菜素内酯及其类似物已经描述了具有有用植物的生长调节特性。

[0003] 出人意料地, 现在已经发现了某些新颖的非甾体类的油菜素内酯模拟物的衍生物具有用于控制植物生长和 / 或促进种子萌发的有用的特性。优选地, 这些新的化合物可以导致改进的植物生长特性, 例如更快的生长、更快的萌发、更早的萌发, 和 / 或降低的毒性。这些化合物可以提供其他的优点, 例如, 增强的溶解度, 或是更利于配制的, 提供到植物的更高效的输送, 提供改进的植物的摄入, 或者是更容易生物可降解的。

[0004] 根据本发明, 提供了一种化学式 (I) 的化合物

[0005]



[0006] 其中

[0007] 每个 W 独立地是 O 或 S;

[0008] R_1 、 R_2 、以及 R_9 独立地是 H, C_1 - C_6 卤烷基, C_1 - C_6 烷氧基, 氰基, 卤素, C_1 - C_6 烷基或者由一个或多个羟基、胺取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0009] X 是卤素, C_1 - C_6 卤烷基, 氰基, 硫氰酸酯, 硝基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤烷氧基, 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 卤烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, C_1 - C_6 卤烷基磺酰基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, 胺, N- C_1 - C_6 烷基胺, N, N-二- C_1 - C_6 烷基胺, C_1 - C_6 烷基羰基, C_1 - C_6 烷氧基羰基, C_1 - C_6 卤代烷氧基羰基, C_1 - C_6 卤代烷基羰基, C_3 - C_8 环烷基, 甲酰基、巯基; 或者 X 是杂芳基或由一个或多个卤素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤烷基取代的杂芳基;

[0010] 并且条件是当 X 是卤素时, R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 是氢, 两个 W 都是氧, 并且 R_8 是氢、甲基、乙基、丙基或者由一个或两个的羟基、卤素或胺取代的 C_2 - C_3 烷基,

- [0011] 此外 R_1 不是氢, C_1-C_2 烷基, 或者由一个或两个的卤素、羟基或胺取代的 C_2 烷基;
- [0012] R_3 是 H, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 卤烷基, C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基;
- [0013] 或者 R_3 是由一个或多个氰基、胺、羰基胺取代的 C_1-C_6 烷基;
- [0014] R_4 、 R_5 、 R_6 以及 R_7 独立地是氢、卤素、硝基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基、 $-OC(O)R_{10}$ 、胺、N- C_1-C_6 烷基胺或者 N, N-二- C_1-C_6 烷基胺;
- [0015] R_8 是氢, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 卤烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 卤代烯基, C_2-C_6 炔基, C_2-C_6 卤炔基, C_3-C_6 环烷基, C_4-C_6 烷基环烷基, 苄基或者由一个至五个取代基 R_{11} 取代的苄基, 芳基或者由一个至五个取代基 R_{11} 取代的芳基, 杂芳基或者由一个至五个取代基 R_{11} 取代的杂芳基, 杂环基或者由一个至五个取代基 R_{11} 取代的杂环基;
- [0016] 或者 R_8 是由一个或多个氰基、硝基、胺取代的 C_1-C_6 烷基, N- C_1-C_6 烷基胺, N, N-二- C_1-C_6 烷基胺, 羟基、 C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤烷氧基, C_1-C_6 烷硫基, C_1-C_6 卤烷硫基, C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 卤烷基亚磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 卤烷基磺酰基, 苄基或者由一个至五个取代基 R_{11} 取代的苄基, 芳基或者由一个至五个取代基 R_{11} 取代的芳基, 杂芳基或者由一个至五个取代基 R_{11} 取代的杂芳基, 杂环基或者由一个至五个取代基 R_{11} 取代的杂环基;
- [0017] R_{10} 是氢, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基或者 C_1-C_6 卤烷基; 并且
- [0018] 每个 R_{11} 独立地是氰基, 硝基, 氨基, 羟基, 卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 卤烷基, C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_4 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 卤烯基, C_2-C_6 炔基, C_2-C_6 卤炔基, C_3-C_6 环烷基, C_3-C_6 卤环烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤烷氧基, C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_6 烷硫基, C_1-C_6 卤烷硫基, C_1-C_6 烷基亚磺酰基, C_1-C_6 卤烷基亚磺酰基, C_1-C_6 烷基磺酰基, C_1-C_6 卤烷基磺酰基, N- C_1-C_6 烷基氨基, N, N-二-(C_1-C_6 烷基)-氨基, N, N-二-(C_1-C_6 烷基)-氨基羰基, N, N-二-(C_1-C_6 烷基)-氨基磺酰基, C_1-C_6 烷基羰基, C_1-C_6 烷基羰基氧基, C_1-C_6 烷氧基羰基, C_1-C_6 烷基羰基氨基;
- [0019] 或者其盐或 N-氧化物;
- [0020] 并且不包括下列化合物, 其中
- [0021] X 是三氟甲基, R_1 是氯, R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 是氢, 并且两个 W 都是氧;
- [0022] X 是氯或者溴, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 是氢, R_4 是胺, 并且两个 W 都是氧;
- [0023] X 是碘或者溴, R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 是氢, R_2 与 R_8 是甲基, 并且两个 W 都是氧;
- [0024] X 是溴, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 是氢, R_3 是乙基, R_8 是甲基, 并且两个 W 都是氧;
- [0025] 并且 X 是硝基、N- C_1-C_6 烷基胺或者 N, N-二- C_1-C_6 烷基胺, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 是氢, 并且两个 W 都是氧。
- [0026] 根据化学式 (I') 的化合物可以用在植物生长调节剂或者种子萌发促进剂组合物中或者用作一种植物生长调节剂或者一种种子萌发促进剂, 其中化学式 (I') 是与化学式 (I) 相同的, 但是仅在下述的条件下
- [0027] 当 X 是卤素时, R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 是氢, 两个 W 都是氧, 并且 R_8 是氢、甲基、乙基、丙基或者由一个或两个羟基、卤素或胺取代的 C_2-C_3 烷基, 此外 R_1 不是氢、 C_1-C_2 烷基或者由一个或两个的卤素、羟基或胺取代的 C_2 烷基;
- [0028] 并且不包括下列化合物, 其中
- [0029] X 是硝基, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 是氢, 并且两个 W 都是氧。

[0030] 下列化合物因此包含在化学式 (I') 中：

[0031] X 是三氟甲基, R_1 是氯, R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 是氢, 并且两个 W 都是氧；

[0032] X 是氯或者溴, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 是氢, R_4 是胺, 并且两个 W 都是氧；

[0033] X 是碘或者溴, R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 是氢, R_2 与 R_8 是甲基, 并且两个 W 都是氧；

[0034] X 是溴, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 是氢, R_3 是乙基, R_8 是甲基, 并且两个 W 都是氧；

[0035] 并且 X 是 $N-C_1-C_6$ 烷基胺或者 N, N-二- $-C_1-C_6$ 烷基胺, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 是氢, 并且两个 W 都是氧。

[0036] 在化学式 (I) 与化学式 (I') 的另外的实施方案中, 当 X 是卤素时, R_1 不是氢、 C_1-C_2 烷基或者由一到两个的卤素、羟基或胺取代的 C_2 烷基。

[0037] 化学式 (I) 或 (I') 的化合物能以不同的几何或光学异构体(非对映异构体以及对映异构体)或互变异构的形式存在。本发明涵盖了所有的此类异构体以及互变异构体以及它们的处于所有比例的混合物, 连同同位素形式, 例如氘化的化合物。本发明还涵盖了化学式 (I) 或 (I') 的化合物的所有的盐、N-氧化物、以及类金属的络合物。

[0038] 每个烷基部分(moiety)单独的或者作为一个大的基团的一部分(例如烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基)是直链的或支链的, 并且是例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基或新戊基。这些烷基优选地是 C_1 至 C_6 烷基, 更优选地 C_1-C_4 并且最优选 C_1-C_3 烷基。

[0039] 每个烯基部分单独的或者作为一个更大的基团的一部分(例如烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基)具有至少一个碳碳双键, 并且是例如乙烯基、烯丙基。这些烯基优选地是 C_2 至 C_6 烯基, 更优选地 C_2-C_4 烯基。

[0040] 每个炔基部分单独的或者作为一个更大的基团的一部分(例如烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基)具有至少一个碳碳三键, 并且是例如乙炔基、炔丙基。这些炔基优选地是 C_2 至 C_6 炔基, 更优选地 C_2-C_4 炔基。如在此使用的, 术语“炔基”, 除非另外指明, 包括具有至少一个碳碳三键的烷基部分(moiety), 其中, 烷基是如上定义的。

[0041] 卤素是氟、氯、溴、或碘。

[0042] 卤烷基(单独的或者作为一个更大的基团如卤代烷氧基或卤代烷硫基的一部分)是被具有一个或多个相同或不同的卤素原子取代的烷基, 并且是例如 $-CF_3$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CH_2CF_3$ 或 $-CH_2CHF_2$ 。

[0043] 羟烷基是由一个或多个羟基取代的烷基, 并且是例如 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 或者 $-CH(OH)CH_3$ 。

[0044] 在本说明书的上下文中术语“芳基”指一个可以是单环、双环或三环的环系统。此类环的例子包括苯基、萘基、蒽基、茚基或菲基。一个优选的芳基基团是苯基。

[0045] 除非另外指明, 烯基以及炔基, 它们自己或者作为另一个取代基的一部分, 可以是直链的或者支链的, 并且优选地包含 2 到 6 个碳原子, 优选 2 到 4 个, 更优选 2 到 3 个, 并且适当时, 可以是处于 (E)- 或者 (Z)- 构型的。实例包括乙烯基、烯丙基以及炔丙基。

[0046] 除非另外指明, 环烷基可以是单环或双环的, 可以由一个或多个 C_1-C_6 烷基可任选取代的, 并且优选地包含 3 至 7 个碳原子, 更优选 3 至 6 个碳原子。环烷基的实例包括环丙基、1-甲基环丙基、2-甲基环丙基、环丁基、环戊基以及环己基。

[0047] 每个 W 独立地是 O 或 S。优选两个 W 是相同的。更优选两个 W 都是 O。

[0048] 术语“杂芳基”指芳环系统,该芳环系统包括至少一个杂原子并且由一个单环或两个或更多个稠合的环组成。优选地,单环包括高达三个杂原子并且双环系统包括四个杂原子,这些杂原子优选地选自氮、氧和硫。此类基团的实例包括吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、呋喃基、苯硫基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基以及四唑基。优选的杂芳基是吡啶。

[0049] 术语“杂环基”被定义为包括杂芳基以及此外的它们的不饱和的或部分不饱和的类似物,例如 4, 5, 6, 7- 四氢苯并苯硫基、9H- 茛基、3, 4- 二氢 -2H- 苯并 -1, 4- 二氧杂环庚基、2, 3- 二氢 - 苯并呋喃基、哌啶基、1, 3- 二氧戊环基、1, 3- 二氧杂环己基、4, 5- 二氢异噁唑基、四氢呋喃基以及吗啉基。

[0050] 化学式 I 的化合物中的 W、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ 以及 X 优选的值是处于任何组合的形式,如以下提出的:

[0051] 两个 W 都是 O;

[0052] R₁ 是 H、三氟甲基、氰基、卤素或者甲基;

[0053] R₂ 是 H、三氟甲基、氰基、甲氧基、卤素或者甲基;

[0054] X 是 C₁-C₆ 卤烷基或者氰基;

[0055] R₃ 是 H 或 C₁-C₆ 烷基;

[0056] R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立地是氢或甲基;

[0057] R₈ 是氢, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 卤烷基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基,

[0058] 或者 R₈ 是由一个或多个 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基取代的 C₁-C₆ 烷基;并且 R₉ 是氢, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基或者卤素。

[0059] 更优选地, R₁ 是 H 或者甲基。特别地, R₁ 是 H。

[0060] 更优选地, R₂ 是 H。

[0061] 更优选地, X 是三氟甲基或者氰基。特别地, X 是三氟甲基。特别地, X 是氰基。

[0062] 更优选地, R₃ 是 H。

[0063] 优选地, R₈ 是氢、甲基、乙基、正丙基或者异丙基。更优选地, R₈ 是氢、甲基、或乙基。特别地, R₈ 是氢或者甲基。

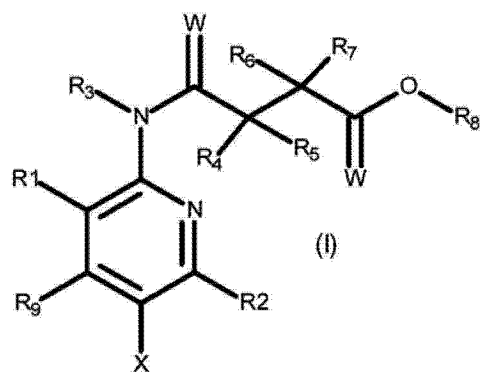
[0064] 更优选地, R₉ 是 H。

[0065] 特别地, R₄、R₅、R₆ 以及 R₇ 是 H。

[0066] 下面的表 1 包含了化学式 (I) 的化合物的实例,其中, W 是氧,并且 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ 以及 X 是如定义的。

[0067] 表 1

[0068]



[0069] 在所有列出的化合物中, W=O

[0070]

化合物	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
1. 00	CN	H	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H
1. 01	CF ₃	H	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H
1. 02	CN	H	H	H	H	H	H	H	H	H
1. 03	CF ₃	H	H	H	H	H	H	H	H	H
1. 04	CN	CH ₃	H	H	H	H	H	H	H	H
1. 05	CF ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	H	H	H
1. 06	CN	CH ₃	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H
1. 07	CF ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H
1. 08	CN	Cl	H	H	H	H	H	H	H	H
1. 09	CF ₃	Cl	H	H	H	H	H	H	H	H
1. 10	CN	Cl	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H
1. 11	CF ₃	Cl	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H
1. 12	CN	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	H	H
1. 13	CF ₃	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	H	H
1. 14	CN	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H
1. 15	CF ₃	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H
1. 16	CN	H	Cl	H	H	H	H	H	H	H

1. 17	CF ₃	H	Cl	H	H	H	H	H	H	H
1. 18	CN	H	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃	H
1. 19	CF ₃	H	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃	H
1. 20	CN	H	H	H	H	H	H	H	H	Cl
1. 21	CF ₃	H	H	H	H	H	H	H	H	Cl
1. 22	CN	H	H	H	H	H	H	H	CH ₃	Cl
1. 23	CF ₃	H	H	H	H	H	H	H	CH ₃	Cl

[0071] 根据本发明的化学式 I 的化合物可以自身被用作植物生长调节剂或者种子萌发促进剂,但是它们通常使用配制品辅助剂(例如载体、溶剂以及表面活性剂(SFA))配制成植物生长调节或种子萌发促进组合物中。因此,本发明进一步提供了一种植物生长调节剂组合物,包括一种在此描述的植物生长调节化合物以及一种农业上可接受的配制品辅助剂或载体。本发明进一步提供了一种种子萌发促进剂组合物,包括一种在此描述的种子萌发促进剂化合物以及一种农业上可接受的配制品辅助剂或载体。优选地,该组合物主要由化学式 I 的化合物以及一种农业上可接受的配制品辅助剂或载体组成。在替代方案中,该组合物由化学式 I 的化合物以及至少一种农业上可接受的配制品辅助剂或载体组成。在一个实施方案中,本发明提供了的一种包含化学式 I 的化合物以及农业上可接受的载体的组合物,其中在化学式 I 中,W 是 O;R₁ 是 H,三氟甲基,氰基,卤素或者甲基;R₂ 是 H,甲氧基,三氟甲基,氰基,卤素或者甲基;X 是 C₁-C₆ 卤烷基或者氰基;R₃ 是 H 或者 C₁-C₆ 烷基;R₄、R₅、R₆、以及 R₇ 各自独立地是氢或甲基;R₈ 是氢, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 卤烷基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基,或者 R₈ 是由至少一个 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基取代的 C₁-C₆ 烷基;并且 R₉ 是氢。

[0072] 在另一个实施方案中,本发明提供了的一种包含化学式 I 的化合物以及农业上可接受的载体的组合物,其中在化学式 I 中,W 是 O;R₁ 是 H 或者甲基;R₂ 是 H;X 是三氟甲基或者氰基;R₃ 是 H;R₄、R₅、R₆、以及 R₇ 各自独立地是氢或甲基;R₈ 是氢,或者甲基;并且 R₉ 是氢。

[0073] 该组合物可以按在使用前稀释的浓缩物的形式存在,虽然还可以制成即用的组合物。通常用水进行最终稀释,但是可以取代水,或者除了水,还可以使用例如液体肥料、微量营养素、生物有机体、油或溶剂。

[0074] 该组合物通常包括按重量计从 0.1% 到 99% 的,尤其是按重量计从 0.1% 到 95% 的化学式 I 的化合物以及按重量计从 1% 到 99.9% 的一种配制品辅助剂,该配制品辅助剂优选地包括按重量计从 0 到 25% 的一种表面活性物质。

[0075] 这些组合物可以选自多种配制品类型,其中很多从 Manual on Development and Use of FAO Specifications for Plant Protection Products(关于植物保护产品的 FAO 标准的发展和使用的手册),第 5 版,1999 年中得知。这些包括粉剂(DP)、可溶粉末(SP)、水溶颗粒(SG)、水可分散的颗粒(WG)、可湿性粉剂(WP)、颗粒(GR)(慢或快释的)、可溶的浓缩物(SL)、油易混合的液体(OL)、超低体积液体(UL)、可乳化的浓缩物(EC)、可分散的浓缩物(DC)、乳液(水包油(EW)和油包水(EO)两者)、微乳液(ME)、胶悬剂(SC)、气溶胶、胶囊悬浮

液(CS)以及种子处理的配制品。在任何情况下,所选择的配制品类型将取决于所打算的具体目的以及化学式(I)或(I')的化合物的物理、化学和生物学特性。

[0076] 可粉尘化的粉剂(DP)可通过将化学式(I)或(I')的一种化合物与一种或多种固体稀释剂(例如,天然粘土、高岭土、叶蜡石、膨润土、氧化铝、蒙脱石、硅藻土(kieselguhr)、白垩土、硅藻土(diatomaceous earths)、磷酸钙、碳酸钙和碳酸镁、硫、石灰、面粉、滑石和其他有机和无机的固体载体)混合并将该混合物机械地碾磨成细粉末来制备。

[0077] 可溶性粉剂(SP)可以通过将化学式(I)或(I')的一种化合物与一种或多种水溶性无机盐(如碳酸氢钠、碳酸钠或硫酸镁)或一种或多种水溶性有机固体(如多糖)以及可任选地的一种或多种润湿剂、一种或多种分散剂或所述试剂的混合物进行混合来制备以改进水分散性/水溶性。然后将该混合物研磨成细粉末。也可以将类似的组合物颗粒化以形成水溶性颗粒剂(SG)。

[0078] 可湿性粉剂(WP)可以通过将化学式(I)或(I')的一种化合物与一种或多种固体稀释剂或载体、一种或多种湿润剂以及优选地,一种或多种分散剂,以及可任选地,一种或多种的悬浮剂混合来制备以促进在液体中的分散。然后将该混合物研磨成细粉末。也可以将类似的组合物颗粒化以形成水可分散的颗粒剂(WG)。

[0079] 可以这样形成颗粒剂(GR):通过将化学式(I)或(I')的一种化合物与一种或多种粉状固体稀释剂或载体的混合物造粒来形成,或者通过将化学式(I)或(I')的一种化合物(或其一种适宜试剂中的溶液)吸收进多孔颗粒材料(例如浮石、凹凸棒石粘土、漂白土、硅藻土(kieselguhr)、硅藻土(diatomaceous earths)或玉米芯粉),或者通过将化学式(I)的一种化合物(或其一种适宜试剂中的溶液)吸附到硬芯材料(例如沙、硅酸盐、矿物碳酸盐、硫酸盐或磷酸盐)上并且如果必要的话,进行干燥来由预成型的空白颗粒形成。通常用来帮助吸收或吸附的试剂包括溶剂(例如脂肪族和芳香族的石油溶剂、醇、醚、酮和酯)以及粘着剂(例如聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇、糊精、糖和植物油)。也可以在颗粒中包括一种或多种其他添加剂(例如乳化剂、湿润剂或分散剂)。

[0080] 可分散的浓缩物(DC)可以通过将化学式(I)或(I')的一种化合物溶于水或有机溶剂例如酮、醇或乙二醇醚中来制备。这些溶剂可以包含表面活性剂(例如用来在喷雾槽中改进水稀释性或防止结晶)。

[0081] 可乳化的浓缩物(EC)或水包油乳液(EW)可以通过将化学式(I)或(I')的一种化合物溶于一种有机溶剂(任选地包含一种或多种湿润剂、一种或多种乳化剂或者所述试剂的混合物)中来制备。在EC中使用的合适的有机溶剂包括芳族烃(例如烷基苯或烷基萘,例如 SOLVESS0100、SOLVESS0150 和 SOLVESS0200; SOLVESS0 是注册商标)、酮(例如环己酮或甲基环己酮)和醇(例如苯甲醇、糠基醇或丁醇)、N-烷基吡咯烷酮(例如 N-甲基吡咯烷酮或 N-辛基吡咯烷酮)、脂肪酸的二甲基酰胺(例如 C₈-C₁₀ 脂肪酸二甲基酰胺)和氯代烃。EC 产品可以在加入水中时自发地乳化,产生具有足够稳定性以便允许通过适当设备喷雾施用的乳液。

[0082] EW 的制备涉及获得作为一种液体(如果它在室温下不是液体,则它可以在典型地低于 70°C 的合理温度下被熔化)或处于溶液中(通过将它溶于合适的溶剂)的化学式(I)或(I')的化合物,并且然后在高剪切下将所得液体或溶液乳化进包含一种或多种 SFA 的水中,以产生乳液。在 EW 中使用的合适的溶剂包括植物油、氯代烃(例如氯苯)、芳香族溶剂(例

如烷基苯或烷基萘)及其他在水中具有低溶解度的合适的有机溶剂。

[0083] 微乳液(ME)可以通过将水与一种或多种溶剂和一种或多种 SFA 的共混物混合来制备,以自发地产生一种热力学稳定的各向同性的液体配制品。化学式(I)或(I')的一种化合物一开始就存在于水中或溶剂/SFA 共混物中。适用于 ME 的溶剂包括以上所述用于 EC 或 EW 中的那些。ME 可以是水包油体系或油包水体系(存在哪种体系可以通过传导率测试来测定)并且可以适用于在同一配制品中混合水溶性的和油溶性的杀有害生物剂。ME 适于稀释进入水中,保持为微乳液或者形成常规的水包油乳液。

[0084] 悬浮体浓缩物(SC)可以包含化学式(I)或(I')的化合物的细分散的不溶固体颗粒的水性或非水性悬浮液。SC 可以可任选地使用一种或多种分散剂通过在适宜介质中球磨或珠磨化学式(I)或(I')的固体化合物来制备,以产生该化合物的细颗粒悬浮液。在该组合物中可以包括一种或多种湿润剂,并且可以包括悬浮剂以降低颗粒的沉降速度。可替代地,可以将化学式(I)或(I')的一种化合物干磨并将其加入包含以上所述试剂的水中,以产生所希望的最终产品。

[0085] 气雾剂配制品包含化学式(I)或(I')的一种化合物和适宜的推进剂(例如,正丁烷)。也可将化学式(I)或(I')的一种化合物溶于或分散于适宜的介质(例如水或可与水混溶的液体,如正丙醇)中以提供在不加压的手动喷雾泵中使用的组合物。

[0086] 胶囊悬浮液(CS)可以通过以与制备 EW 制剂类似的方式来制备,除了附加的聚合步骤之外,使得获得油滴的水分散体,其中每个油滴都被聚合物外壳包裹并且含有式(I)或(I')的化合物以及,任选地,为此的载体或稀释剂。该聚合物壳可以通过界面缩聚反应或通过凝聚程序来制备。这些组合物可以提供化学式(I)或(I')的化合物的受控释放并且它们可以用于种子处理。化学式(I)或(I')的化合物也可以被配制在可生物降解的聚合物基质中,以提供该化合物的缓慢的受控释放。

[0087] 该组合物可以包括一种或多种添加剂以改进该组合物的生物学性能(例如通过改进表面上的湿润性、保留或分布;在处理过的表面上的防雨性;化学式(I)或(I')的化合物的吸收或迁移性)。这样的添加剂包括表面活性剂(SFA)、基于油的喷雾添加剂,例如某些矿物油或天然植物油(例如大豆和油菜籽油),以及这些与其他生物增强助剂(可帮助或改变化学式(I)或(I')的化合物的作用的成分)的共混物。

[0088] 湿润剂、分散剂和乳化剂可以是阳离子、阴离子、两性的或非离子类型的 SFA。

[0089] 适当的阳离子型的 SAF 包括季铵类化合物(例如十六烷基三甲基溴化铵)、咪唑啉和胺盐。

[0090] 适当的阴离子的 SFA 包括脂肪酸的碱金属盐、硫酸脂肪族单酯的盐(例如,月桂基硫酸钠)、磺化的脂肪族化合物的盐(例如,十二烷基苯磺酸钠、十二烷基苯磺酸钙、丁基萘磺酸盐以及钠的二异丙基和三异丙基萘的磺酸盐混合物)、醚硫酸盐、醇醚硫酸盐(例如,月桂醇聚醚-3-硫酸钠)、醚的羧酸盐(例如月桂醇聚醚-3-羧酸钠)、磷酸酯(一种或多种脂肪醇与磷酸反应的产物(主要是单酯))或五氧化二磷(主要是二酯)之间的反应的产物、例如月桂基醇与四磷酸之间的反应;此外这些产物可以是乙氧基化的)、磺基琥珀酰胺盐、石蜡或链烯烃磺酸盐、氨基乙磺酸盐和木素磺酸盐。

[0091] 两性类型的适当的 SFA 包括甜菜碱、丙酸盐和甘氨酸盐。

[0092] 适当的非离子类型的 SFA 包括环氧烷(例如环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷或其混

合物)与脂肪醇(例如油烯基醇或鲸蜡醇)或与烷基酚(例如辛基酚、壬基酚或辛基甲酚)的缩合产物;衍生自长链脂肪酸或己糖醇酐的偏酯;所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物;嵌段聚合物(含有环氧乙烷和环氧丙烷);烷醇酰胺;单酯(如脂肪酸聚乙二醇酯);胺氧化物(如月桂基二甲基氧化胺);以及卵磷脂。

[0093] 适当的悬浮剂包括亲水胶体(如多糖类、聚乙烯吡咯烷酮或羧甲基纤维素钠)和膨化粘土(如膨润土或凹凸棒石)。

[0094] 本发明仍进一步提供了一种用于在一个场所调节植物生长的方法,其中,该方法包括向该场所施用一种植物生长调节量值的根据本发明的组合物。优选地,该组合物通过喷雾施加而施用到植物的叶子上。

[0095] 本发明还提供了一种用于促进种子萌发的方法,包括向这些种子、或者包含种子的场所施用一种促进种子萌发量值的根据本发明的组合物。

[0096] 通常通过喷洒该组合物进行施用,典型地是通过用于大面积的装在拖拉机上的喷雾机,但是还可以使用其他方法,例如撒粉(对于粉末)、滴加或浸湿。可替代地,该组合物可以在犁沟中施用或者在种植之前或种植时直接施用到种子上。

[0097] 本发明的化学式(I)或(I')的化合物或者组合物可以施用到植物、植物的一部分、植物器官、植物繁殖材料上或其周围区域中。

[0098] 在一个实施方案中,本发明涉及一种处理植物繁殖材料的方法,包括将本发明的组合物以一个促进萌发和/或调节植物生长的有效量值施用到植物繁殖材料上。本发明还涉及用一种本发明的化学式(I)或(I')的化合物或者组合物处理的植物繁殖材料。优选地,该植物繁殖材料是种子。

[0099] 术语“植物繁殖材料”指的是所有的植物的生殖部分,例如种子,它可以被用于后者的繁殖以及植物性的植物材料,例如插条和块茎。特别地,这里可以提及种子、根、果实、块茎、鳞茎以及根(状)茎。

[0100] 将活性成分施用到植物繁殖材料(尤其是种子)上的方法在本领域是已知的,并且包括繁殖材料的浸敷(dressing)、涂覆、造粒以及浸渍施用方法。该处理可以在种子收获与种子播种之间的任何时间或在播种过程中施用到该种子上。该种子还可以在该处理之前或之后进行涂覆。该化学式(I)或(I')的化合物可以任选地与一种控释的涂覆或工艺组合施用,以便于该化合物随时间而释放。

[0101] 本发明的组合物可以在苗前或苗后施用。适当的,当该组合物被用于调节作物植物生长时,可以在苗前或苗后施用,但是优选在作物的苗后施用。当该组合物被用于促进种子萌发时,可以苗前施用。

[0102] 化学式(I)的化合物的施用率可以在广泛范围内变化并取决于土壤的性质、施用方法(出苗前或出苗后;拌种;施用至种子犁沟;免耕应用等)、作物植物、主要气候条件、以及由施用方法支配的其他因素、施用时间以及目标作物。用于叶或浸湿施用时,根据本发明的化学式I的化合物通常以从0.001到2000g/ha,特别是从0.001到400g/ha的比率施用。用于种子处理时,该施用率通常是在每100kg种子0.0005与150g之间。

[0103] 根据本发明的组合物可以用在其中的植物包括:作物如谷类(例如小麦、大麦、黑麦或燕麦);甜菜(例如甜菜或饲用甜菜);水果(例如梨果、核果或浆果,例如苹果、梨、李子、桃、扁桃、樱桃、草莓、覆盆子或黑莓);豆科植物(例如蚕豆、滨豆、豌豆或大豆);油料植物(例

如油菜、芥菜、罌粟、橄榄、向日葵、椰子、蓖麻油植物、可可豆或落花生)；瓜类植物(例如嫩葫芦、黄瓜或甜瓜)；纤维植物(例如棉花、亚麻、大麻或黄麻)；柑橘类水果(例如橙子、柠檬、葡萄柚或橘子)；蔬菜(例如菠菜、莴苣、芦笋、卷心菜、胡萝卜、洋葱、番茄、马铃薯、葫芦或红辣椒)；樟科(例如鳄梨、肉桂或樟脑)；玉米；水稻；烟草；坚果；咖啡；甘蔗；茶；藤本植物；啤酒花；榴莲；香蕉；天然橡胶植物；草皮或观赏植物(例如花卉、灌木、阔叶树或常绿植物例如针叶树)。该清单不代表任何限制。

[0104] 本发明也可以用来调节生长，或促进非作物植物的种子萌发，例如，通过同步萌发来帮助控制杂草。

[0105] 应当理解的作物还包括那些已经通过常规的育种方法或通过基因工程改性的作物。例如，本发明可以与那些已经被赋予了除除草剂或多种类别的除草剂(例如 ALS-、GS-、EPSPS-、PPO-、ACC 酶、以及 HPPD 抑制剂)的耐受性的作物结合使用。通过常规的育种方法已经赋予其对咪唑啉酮(例如，甲氧咪草烟)的抗药性的作物的例子是 **Clearfield®** 夏季油菜(卡罗拉)。由于常规育种方法或遗传工程方法而被赋予了对多种除草剂的耐受性的作物的实例包括草甘膦和草丁膦抗性玉米品种，这些玉米品种在 **RoundupReady®** 和 **LibertyLink®** 商标名下是可商购的。赋予作物植物对 HPPD 抑制剂的耐受性的方法是已知的，例如从 W00246387 中；例如作物植物是关于一种多核苷酸转基因的，包括一个编码衍生自细菌(更具体地说，来自荧光假单胞菌或希瓦氏菌(*Shewanella colwelliana*))或来自植物(更具体地说，衍生自单子叶植物或仍更具体地说，来自大麦、玉米、小麦、水稻、臂形草属、蒺藜草属(*Chenchrus*)、黑麦草属、羊茅属、狗尾草属、蟋蟀草属、高粱属或燕麦属物种)的 HPPD 抑制剂抗性的 HPPD 酶的 DNA 序列。

[0106] 作物还应理解为是已经通过基因工程方法被赋予对有害昆虫的抗性的那些，例如 Bt 玉米(抗欧洲玉米螟) Bt 棉花(抗棉花棉铃象甲)以及还有 Bt 马铃薯(抗科罗拉多甲虫)。Bt 玉米的实例是 **NK®** 的 Bt176 玉米杂交体(先正达种子子公司(Syngenta Seeds))。该 Bt 毒素是一种由苏芸金芽胞杆菌土壤细菌自然形成的蛋白质。毒素或能合成此类毒素的转基因植物的实例描述在例如 EP-A-451878、EP-A-374753、W093/07278、W095/34656、W003/052073 以及 EP-A-427529 中。包含有一个或多个编码杀虫剂抗性和表达一种或多种毒素的基因的转基因植物的例子是 **KnockOut®** (玉米)、**Yield Gard®** (玉米)、**NuCOTIN33B®** (棉花)、**Bollgard®** (棉花)、**NewLeaf®** (马铃薯)、**NatureGard®** 和 **Protexcta®**。其植物作物或种子均可以是抗除草剂的并且同时是抗昆虫摄食(“叠加的”转基因结果)。例如，种子可以具有表达杀昆虫的 Cry3 蛋白能力同时是耐草甘膦的。

[0107] 作物还应理解为包括通过常规的育种或基因工程的方法获得并且包括所谓的输出型(output)性状(例如改进的存储能力、更高的营养价值以及改进的香味)的那些。

[0108] 本发明的化合物可以处于一种酯或酸的形式，其中任一者可能具有植物生长调节特性。如在 W02009/109570 中提出的，化学式 (I) 的化合物的酯的形式被认为是可以在植物中水解为酸的形式。当该酯化的化合物更容易被植物(例如通过叶片组织)吸收时，这可以是一个特别的优点。

[0109] 在本发明的另一个方面中，本发明的化合物或组合物可以与一种或多种具有杀有害生物作用的化合物组合施用。这些化合物包括那些具有杀菌的、除草的、安全的、植物生

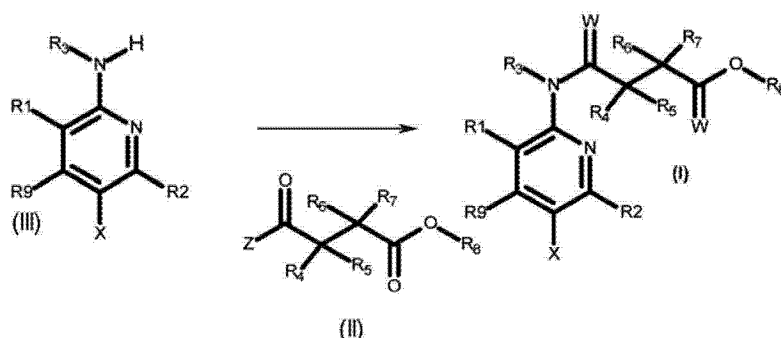
长调节的、杀昆虫的、杀线虫的或杀螨的活性的化合物。

[0110] 在本发明的另一个方面中,本发明的化合物或组合物可以与一种或多种其他的具有作物增强作用的化合物组合施用。这些化合物包括微量营养素、糖精、氨基酸、类黄酮、奎宁、以及植物活化剂/生长刺激剂。例如,这些化合物包括天然的或合成的激素、茁长素、油菜素内酯(brassinosteroid)、赤霉素、脱落酸、细胞分裂素、茉莉酸、金内酯(strigolactones)、水杨酸、乙烯、1-甲基环丙烯、抗倒酯乙酯或其衍生物。这些化合物还包括具有作物增强作用的有害生物剂,例如,丙烯酸酯类(包括啞菌酯、啞菌胺酯),以及新烟碱类(包括噻虫嗪、以及吡虫啉)。

[0111] 本发明的这些化合物可以通过下面的方法来制备。

[0112] 方案 1

[0113]

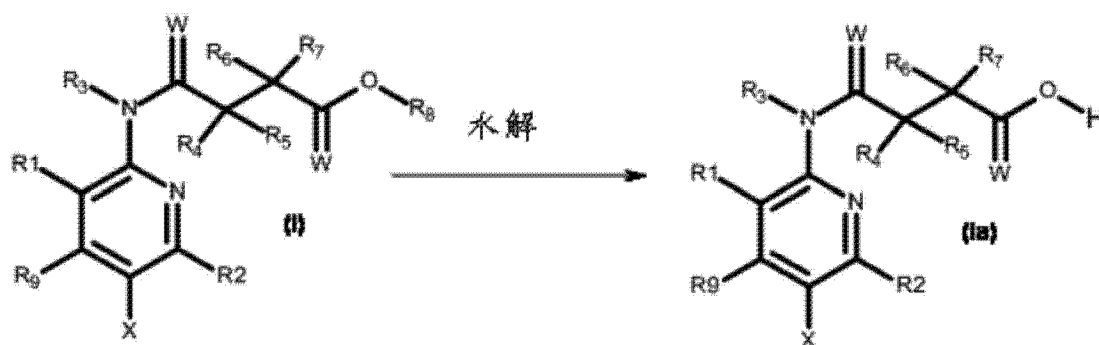


[0114] 化学式 (I) 或 (I') 的化合物可以从化学式 (III) 的化合物经由酰化通过使化学式 (II) 的化合物反应而制备,其中,Z 是卤素如氯并且 R8 是 C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、由羟基或胺取代的 C1-C6 烷基(受保护的或未受保护的),此类反应通常在一种碱存在下并且优选在一种亲核催化剂存在下进行。作为替代方案,有可能在包括有机溶剂(优选为乙酸乙酯)、及水性溶剂(优选为碳酸氢钠溶液)的双相系统中进行此反应。

[0115] 化学式 (II) 的化合物是可商购的,例如甲基琥珀酸酯氯化物(methyl succinate chloride)或者可以通过本领域的普通技术人员已知的方法制备。

[0116] 方案 2

[0117]

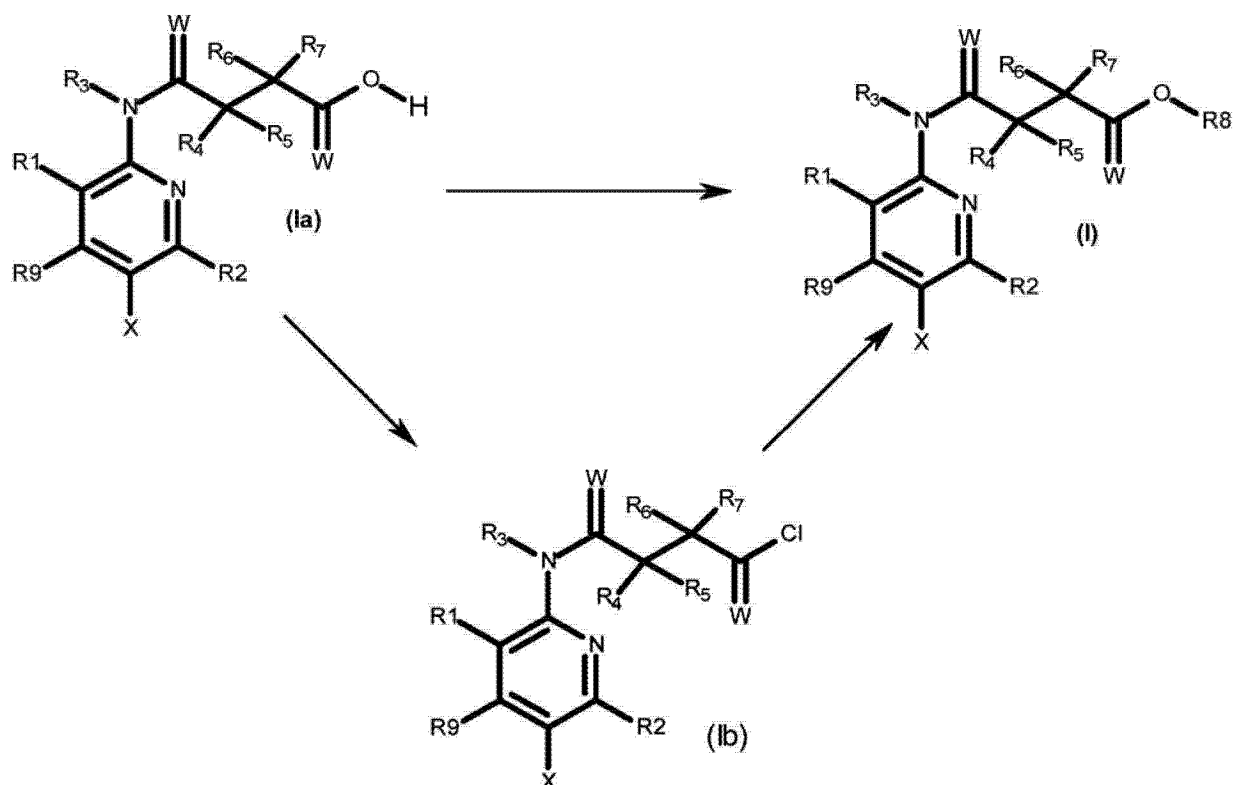


[0118] 化学式 (Ia) 的化合物可以在例如乙醇或四氢呋喃的溶剂中,在水存在的条件下,通过例如用碱金属氢氧化物如氢氧化钠或氢氧化钾处理化学式 (I) 或 (I') 的化合物(其中,R₈ 是 C1-C6 烷基、C1-C6 卤烷基、由羟基或胺取代的 C1-C6 烷基(受保护的或未受保护的))通过在标准条件下水解来制备。另一个替代方案是用一种酸(如三氟乙酸),在一种溶剂(如二氯甲烷)中的化学式 (Ia) 的酯,随后通过添加水处理。该反应是在从 -20℃ 至

+100℃的温度、优选从 20℃至 80℃,特别是在 50℃下进行的。

[0119] 方案 3

[0120]



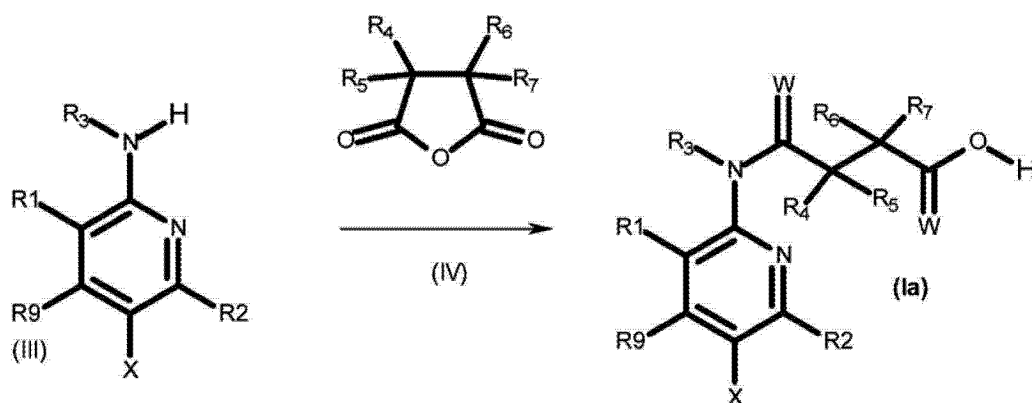
[0121] 化学式 (I) 或 (I') 的化合物可以从化学式 (Ia) 的化合物经由酰化反应通过在一种偶联剂,例如,DCC (N,N'-二环己基-碳二亚胺)、EDC (1-乙基-3-[3-二甲氨基-丙基]碳二亚胺盐酸盐)或者 BOP-Cl (二(2-氧-3-噁唑烷基)氯化磷)存在下,在一种碱(例如吡啶、三乙胺、4-(二甲氨基)吡啶或者二异丙基乙胺)存在下,并且任选地在一种亲核催化剂如羟基苯并三唑存在下使一种醇衍生物反应来制备。

[0122] 作为替代方案,化学式 (I) 或 (I') 的化合物可以从化学式 (Ib) 的化合物经由酰化反应制备。酰化反应可以在碱性条件下(例如在吡啶、三乙胺、4-(二甲氨基)吡啶或者二异丙基乙胺存在下)在一种适当的溶剂(如四氢呋喃)中,可任选的在一种亲核催化剂存在下进行。该反应是在从 -120℃至 +130℃,优选从 -100℃至 100℃的温度下进行的。作为替代方案,该反应可以在一个两相系统(包括一种有机溶剂,优选乙酸乙酯,以及一种水溶剂,优选一种碳酸氢钠的饱和溶液)中进行。

[0123] 化学式 (Ib) 的化合物可以从化学式 (Ia) 的化合物在一种溶剂(如二氯甲烷)中,在标准条件下例如用亚硫酰二氯或者草酰氯处理来制备。该反应优选地是在从 -20℃至 +100℃的温度、更优选从 0℃至 50℃,特别是在环境温度下进行的。

[0124] 方案 4

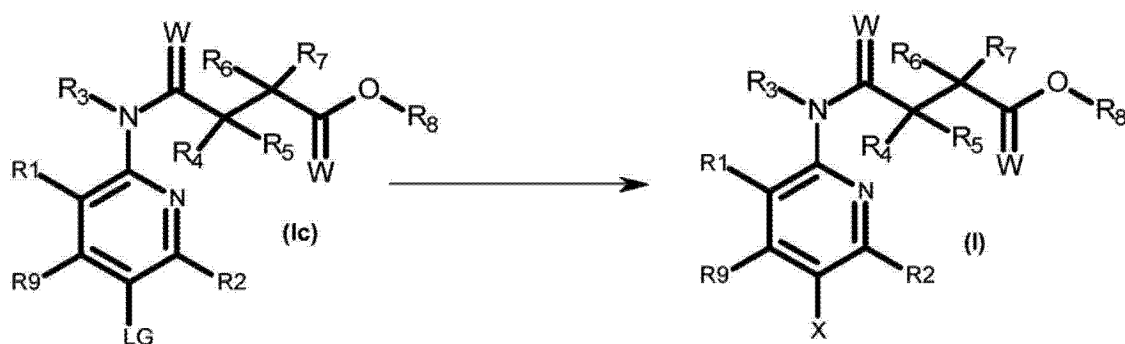
[0125]



[0126] 化学式 (Ia) 的化合物可以通过处理化学式 (III) 的化合物通过在一种溶剂(例如四氢呋喃)中用一种化学式 (IV) 的酸酐衍生物,如琥珀酐酸酐处理来制备。该反应优选地是在从 -20°C 至 $+120^{\circ}\text{C}$ 、更优选从 20°C 至 120°C 的温度下进行的。

[0127] 方案 5:

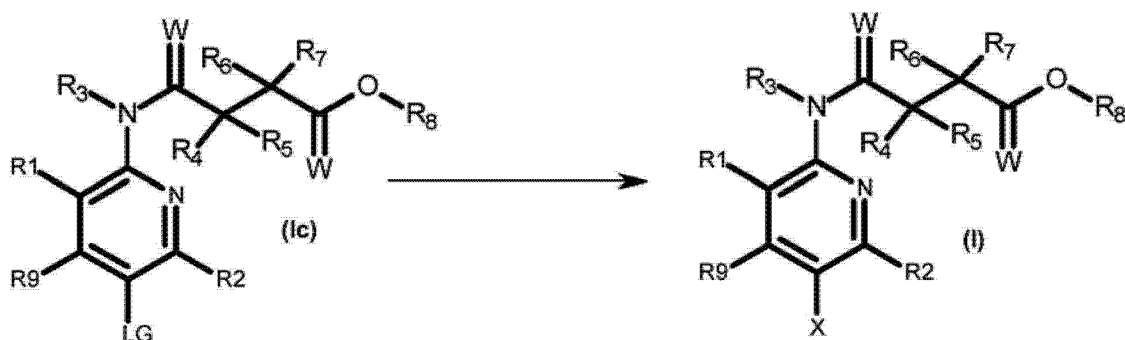
[0128]



[0129] 化学式 (I) 或 (I') 的化合物(其中, X 是芳基, 杂芳基或 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基衍生物, 如噻吩、乙烯基、烯丙基或环丙基) 可以通过在适当的催化剂 / 配体系统(通常是钯(0)络合物)存在下并且在一种碱(例如, 碳酸钾)存在或不存下, 使化学式 (Ic) 的化合物(其中, LG 是一个适当的离去基团, 如, 例如卤素或三氟甲磺酸盐) 与化学式 Z-X 的衍生物(其中, Z 是硼或锡衍生物并且 X 是如对于化学式 (I) 或 (I') 的化合物所说明的) 的反应来制备。这些反应可以或可以不在微波辐射下进行。这些反应是为本领域的普通技术人员所知的在史帝勒(Stille)、苏楚基(Suzuki)偶合的名下的, 参见例如: 有机合成中命名反应的战略性应用(Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis); 库尔蒂·拉兹罗(Kurti, Laszlo); 曹科·芭芭拉(Czako, Barbara); 编者. USA. (2005), 出版社: 爱思唯尔学术出版社, 伯灵顿, 马萨诸塞州. p. 448 (苏楚基偶合) 以及 p. 438 (史帝勒偶合) 以及引用的参考文献。

[0130] 方案 6:

[0131]



[0132] 化学式 (I) 或 (I') 的化合物(其中, X 是 CCR, 其中, R 是 C₁-C₆ 烷基、氢或者三烷基硅烷基)可以通过在适当的催化剂/配体系统(通常是具有或不具有如碘化亚铜的铜源的钯(0)络合物)存在下在并且一种有机碱(例如, 二异丙胺)存在或不存在下, 使化学式 (Ic) 的化合物(其中, LG 是一个适当的离去基团, 如, 例如卤素或三氟甲磺酸盐)与化学式 HCCR 的衍生物的反应来制备。该反应是为本领域的普通技术人员所知的在菌头偶联反应(Sonogashira coupling)名下的, 见例如: 有机合成中命名反应的战略性应用; 库尔蒂·拉兹罗(Kurti, Laszlo); 曹科·芭芭拉(Czako, Barbara); 编者: USA. (2005), 出版社: 爱思唯尔学术出版社, 伯灵顿, 马萨诸塞州. p. 424 (菌头偶联) 以及引用的参考文献。

[0133] 化学式 (I) 或 (I') 的化合物(其中, X 是 CCH)可以通过化学式 (I) 或 (I') 的化合物(其中, X 是 CCSiR₃, 其中, R 是 C₁-C₆ 烷基)的反应通过与一种碱, (例如, 碳酸钾)或一种氟化物源(例如氟化钾)进行反应来制备。

[0134] 化学式 (I) 或 (I') 的化合物(其中, W 是硫)可以从化学式 (I) 或 (I') 的化合物(其中, W 是氧)通过用硫代转移试剂(例如, 劳维森试剂或五硫化二磷)的处理来制备。

[0135] 实例

[0136] 以下的 HPLC-MS 的方法用于分析这些化合物:

[0137] 方法 A:

[0138] 在来自沃特斯(Waters)的 ZQ 质谱仪(单相四极质谱仪)上记录光谱, 该质谱仪配备有电喷射源(极性: 正离子或负离子, 毛细管: 3.00kV, 锥孔: 30.00V, 萃取器: 2.00V, 源温度: 100℃, 去溶剂化温度: 250℃, 锥孔气体流量: 50L/Hr, 去溶剂化气体流量: 400L/Hr; 质量范围: 100Da 至 900Da) 以及一个安捷伦(Agilent) 1100LC (溶剂脱气器、二元泵、加热管柱室以及二极管阵列检测器)。柱: Phenomenex Gemini C18, 3 μm, 30×3mm, 温度: 60℃; DAD 波长范围(nm): 210 到 500, 溶剂梯度: A= 水 +0.05% 甲酸, B= 乙腈 / 甲醇(4:1, v:v) +0.04% 甲酸; 梯度: 0min5%B; 2-2.8min100%B; 2.9-3min5%。流量(ml/min) 1.7

[0139] 方法 B:

[0140] 在来自沃特斯(Waters)的 ZQ 质谱仪(单相四极质谱仪)上记录光谱, 该质谱仪配备有电喷射源(极性: 正离子或负离子, 毛细管: 3.00kV, 锥孔: 30.00V, 萃取器: 2.00V, 源温度: 100℃, 去溶剂化温度: 250℃, 锥孔气体流量: 50L/Hr, 去溶剂化气体流量: 400L/Hr; 质量范围: 100Da 至 900Da) 以及一个安捷伦(Agilent) 1100LC (溶剂脱气器、二元泵、加热管柱室以及二极管阵列检测器)。柱: Phenomenex Gemini C18, 3 μm, 30×3mm, 温度: 60℃; DAD 波长范围(nm): 210 到 500, 溶剂梯度: A= 水 +5% 甲醇 +0.05% 甲酸, B= 乙腈 +0.05% 甲酸; 梯度: 0min0%B; 2-2.8min100%B; 2.9-3min0%。流量(ml/min) 1.7

[0141] 方法 C:

[0142] 在来自沃特斯(Waters)的 ZQ 质谱仪(单相四极质谱仪)上记录光谱,该质谱仪配备有电喷射源(极性:正离子或负离子,毛细管:3.00kV,锥孔范围:30V 至 60V,萃取器:2.00V,源温度:150℃,去溶剂化温度:350℃,锥孔气体流量:50L/Hr,去溶剂化气体流量:400L/Hr;质量范围:100Da 至 900Da)以及一个来自沃特斯(Waters)的 Acquity UPLC:二元泵、加热管柱室以及二极管阵列检测器。溶剂脱气器,二元泵,加热管柱室以及二极管阵列检测器。柱:Waters UPLC HSS T3,1.8 μ m,30 $\times$ 2.1mm,温度:60℃;DAD 波长范围(nm):210 到 500,溶剂梯度:A=水+5%甲醇+0.05%甲酸,B=乙腈+0.05%甲酸;梯度:0min10%B,90%A;1.2-1.5min100%B;流量(ml/min)0.85

[0143] 方法 D:

[0144] 在来自沃特斯(Waters)的 SQD 质谱仪(单相四极质谱仪)上记录光谱,该质谱仪配备有电喷射源(极性:正离子或负离子,毛细管:3.00kV,锥孔范围:30V 至 60V,萃取器:2.00V,源温度:150℃,去溶剂化温度:250℃,锥孔气体流量:0L/Hr,去溶剂化气体流量:650L/Hr;质量范围:100Da 至 900Da)以及一个来自沃特斯(Waters)的 Acquity UPLC:二元泵、加热管柱室以及二极管阵列检测器。溶剂脱气器,二元泵,加热管柱室以及二极管阵列检测器。柱:Phenomenex Gemini C18,3 μ m,30 $\times$ 2mm,温度:60℃;DAD 波长范围(nm):210 到 500,溶剂梯度:A=水+5%甲醇+0.05%甲酸,B=乙腈+0.05%甲酸;梯度:0min0%B,100%A;1.2-1.5min100%B;流量(ml/min)0.85

[0145] 方法 E:

[0146] 用于方法 C 的同样的条件,除了光谱仪是:来自沃特斯(Waters)的 SDQ 质谱仪(单相四极质谱仪)

[0147] 方法 F:

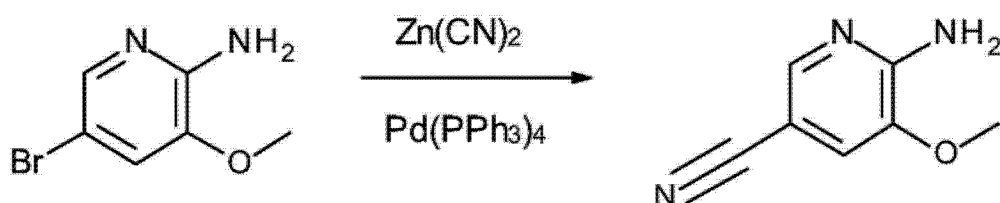
[0148] 在来自沃特斯(Waters)的(SDQ 或 ZQ 单相四极质谱仪)质谱仪上记录光谱,该质谱仪配备有电喷射源(极性:正离子或负离子,毛细管:3.00kV,锥孔:30-60V,萃取器:2.00V,源温度:150℃,去溶剂化温度:350℃,锥孔气体流量:0L/Hr,去溶剂化气体流量:650L/Hr;质量范围:100Da 至 900Da)以及一个来自沃特斯(Waters)的 Acquity UPLC:二元泵、加热管柱室以及二极管阵列检测器。溶剂脱气器,二元泵,加热管柱室以及二极管阵列检测器。柱:Waters UPLC HSS T3,1.8 μ m,30 $\times$ 2.1mm,温度:60℃;DAD 波长范围(nm):210 到 500,溶剂梯度:A=水+5%甲醇+0.05%甲酸,B=乙腈+0.05%甲酸;梯度:0min0%B,100%A;1.2-1.5min100%B;流量(ml/min)0.85

[0149] 整个本部分使用了以下缩写:s=单峰;bs=宽峰;d=二重峰;dd=双二重峰;dt=双三重峰;t=三重峰;tt=三三重峰;q=四重峰;m=多重峰;Me=甲基;Et=乙基;Pr=丙基;Bu=丁基;M.p.=熔点;RT=滞留时间;[M+H]⁺=分子阳离子(例如,测量的分子量)。

[0150] 中间产物的合成:

[0151] 实例 I:6-氨基-5-甲氧基-吡啶-3-腈的制备

[0152]



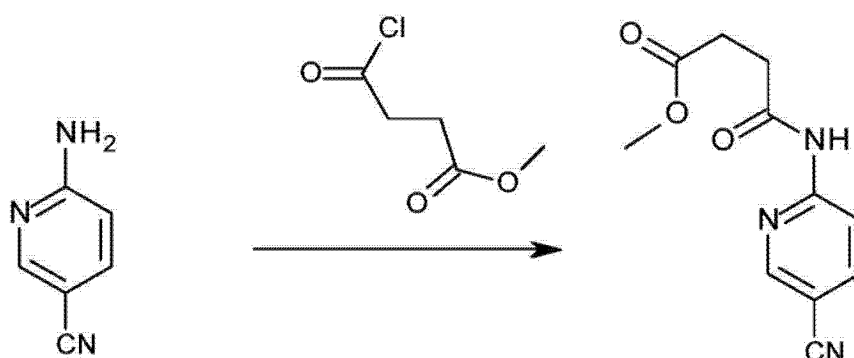
[0153] 在氮气氛下,向 5-溴-3-甲氧基-吡啶-2-胺(3.00g, 14.8mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(55mL)中的溶液内加入氰化锌(II)(2.78g, 23.6mmol)以及四(三苯基膦)钯(0)(2.06g, 1.77mmol)。将反应混合物在 100℃下搅拌 4h。将该反应混合物用乙酸乙酯稀释,并且相继地用氢氧化铵的饱和溶液以及盐水洗涤。分离各相。有机相用硫酸钠干燥并且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/环己烷 1:5),得到 6-氨基-5-甲氧基-吡啶-3-腈(1.2g, 54% 产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 7.99(s, 1H), 6.99(s, 1H), 3.88(s, 3H) ppm。 ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃): 152.83, 144.58, 141.27, 118.32, 115.52, 97.66, 55.65。 LC-MS (方法 B): RT0.69, 150 (M+H⁺)

[0154] 下面的化合物通过同样的方法用商业的或者所说明的起始氨基吡啶制备:

[0155] 6-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-3-腈(也可商购的):用于 A42 的起始材料

[0156] 实例 II: 4-[(5-氰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A1

[0157]



[0158] 将 6-氨基-3-氰基吡啶(可商购的, 0.470g, 1.0 当量)溶解于四氢呋喃(10mL)中, 然后相继加入 N,N-二甲基苯胺(0.5mL, 1.0 当量)以及甲基-4-氯-4-氧-丁酸酯(0.54mL, 1.1 当量)。将该混合物回流 12h。停止该反应, 并且将该溶液在乙酸乙酯与水之间分段。分离出水层并且用乙酸乙酯(2x)萃取。将合并的有机层在硫酸镁上干燥该并在真空中浓缩。通过快速色谱法用环己烷-乙酸乙酯洗脱来纯化该残余物, 从而得到 4-[(5-氰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A1 (71%)。M. p. = 161℃ - 164℃。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.78(s, 1H), 8.20(m, 2H), 3.58(s, 3H), 2.74(t, 2H), 2.61(t, 2H) ppm。 LC-MS (方法 B): RT1.19, 234 (M+H⁺)

[0159] 下面的来自表 A 或者 B 的化合物通过同样的方法用商业的或者所说明的起始氨基吡啶制备:

[0160] 4-[(3-氰基-5-碘-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A3

[0161] 4-[(3-溴-5-氯-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A5

[0162] 4-[(5-溴-3-甲氧基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A6

[0163] 4-[(5-氰基-3-甲氧基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A7

[0164] 4-[(5-溴-3-氯-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A8

[0165] 4-[(5-氰基-4,6-二甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A9

[0166] 4-[(3-氯-5-氰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A10

[0167] 4-[(3,5-二氯-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A11

[0168] 4-氧-4-[(3,5,6-三氯-2-吡啶基)氨基]丁酸甲基酯 A12

[0169] 4-[(5-氰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸乙基酯 A22, 通过同样的方法用 4-氯-4-氧-丁酸乙基酯替换甲基-4-氯-4-氧-丁酸酯合成

[0170] 4-氧-4-[[5-[1,2,2,2-四氟-1-(三氟甲基)乙基]-2-吡啶基]氨基]丁酸甲基酯 A24

[0171] 4-[(5-溴代-6-甲氧基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A26

[0172] 4-[(5-甲基硫烷基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A29

[0173] 4-[(5-甲氧基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A30

[0174] 4-[(5-氯-4-乙氧基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A31

[0175] 4-[(5-乙酰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A33

[0176] 4-[(5-氰基-6-甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A35

[0177] 4-[(5-氰基-2-吡啶基)氨基]-2,2-二甲基-4-氧-丁酸甲酯 B1, 在使用草酰氯以及一滴 DMF 产生酸氯化物的类似物之后, 作为反应剂使用商用 2,2'-二甲基琥珀酸甲基酯

[0178] 6-[(4-甲氧基-4-氧-丁酰基)氨基]吡啶-3-羧酸甲基酯 A37

[0179] 4-[(5-溴-4-乙氧基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A38

[0180] 4-[[5-氰基-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A42

[0181] 4-[[5-溴-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A44

[0182] 4-[[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A46

[0183] 4-[(5-氰基-3-甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A48

[0184] 4-[(5-溴-6-氯-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A49

[0185] 4-[(5-硝基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A55

[0186] 4-[(5-甲磺酰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A56

[0187] 4-[(5-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A57

[0188] 4-[(5-氯-6-甲氧基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A58

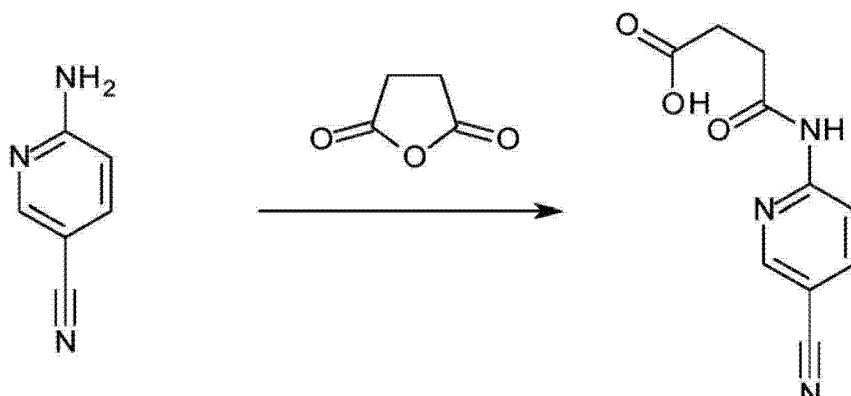
[0189] 4-[(5-溴代-4-甲氧基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A59

[0190] 4-氧-4-[[5-(1,1,2,2,2-五氟代乙基)-2-吡啶基]氨基]丁酸甲基酯 A60, 作为起始材料使用 5-(1,1,2,2,2-五氟代乙基)吡啶-2-胺(实例 X)

[0191] 4-[(5-甲酰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A76

[0192] 实例 III: 4-[(5-氰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A2

[0193]



[0194] 将 6-氨基-3-氰基吡啶(可商购的, 1.0g, 8.40mmol) 溶解于四氢呋喃(20mL)中,

然后加入琥珀酸酐(1.04g, 10.5mmol), 将该混合物在 100℃下搅拌 12h。停止该反应, 并且将该溶液用碳酸钠的饱和溶液洗涤。将该有机层在真空下浓缩。通过快速色谱法用甲醇-乙酸乙酯(5/95)洗脱来纯化该残余物, 从而得到 4-[(5-氰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A2 (0.325g, 18%)。M. p. =220℃-221℃, ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.18(bs, 1H), 11.04(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.21(m, 2H), 2.69(t, 2H), 2.52(m, 2H) ppm。LC-MS (方法 B): RT1.00, 218(M-H⁺)

[0195] 下面的来自表 A 的化合物是通过同样的方法制备的:

[0196] 4-[(5-溴-3-氯-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A13

[0197] 4-[(5-氰基-4,6-二甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A14

[0198] 4-[(5-氰基-3-甲氧基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A15

[0199] 4-氧-4-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]丁酸 A19

[0200] 4-[(5-溴-6-甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A21

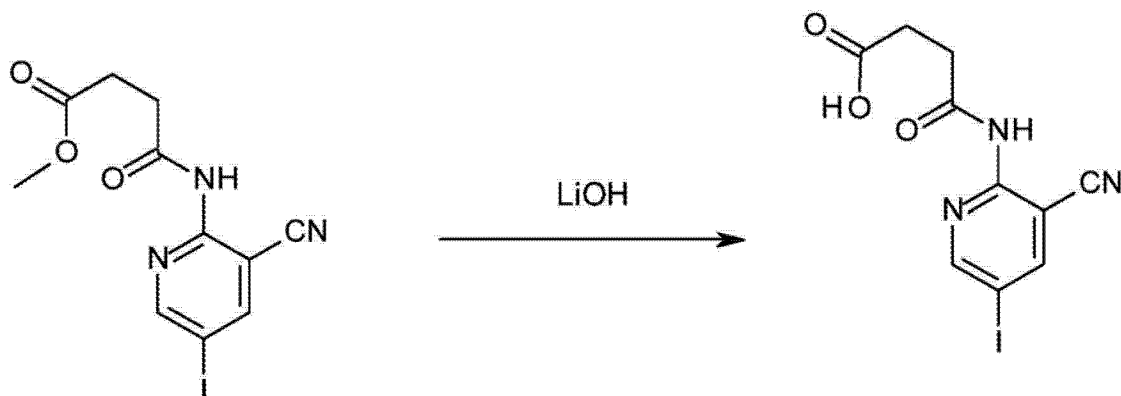
[0201] 4-[(5-溴-3-甲氧基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A43

[0202] 4-[[5-溴-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]-4-氧-丁酸 A45

[0203] 4-[[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]-4-氧-丁酸 A47

[0204] 实例 IV: 4-[(3-氰基-5-碘-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A4

[0205]



[0206] 在环境温度下将氢氧化锂(0.058g, 1.0当量)加入到 4-[(3-氰基-5-碘-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲酯(实例 I, A3, 0.500g, 1.0当量)在四氢呋喃(15mL)与水(5mL)的混合物溶液中。将该反应混合物在室温度下搅拌 3h。将残余物用碳酸氢钠饱和溶液稀释, 并且用乙酸乙酯洗涤。该水相通过添加盐酸水溶液(浓缩的)酸化并且用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层在硫酸镁上干燥并在真空中浓缩, 从而得到所希望的化合物 A4 (23.4%)。M. p. =215℃-218℃, ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.22(bs, 1H), 10.98(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.77(s, 1H), 2.72(t, 2H), 2.55(m, 2H) ppm。LC-MS (方法 A): RT1.08, 344(M-H⁺)

[0207] 下面的来自表 A 或者 B 的化合物是通过同样的方法制备的:

[0208] 4-氧-4-[(3,5,6-三氯-2-吡啶基)氨基]丁酸 A16

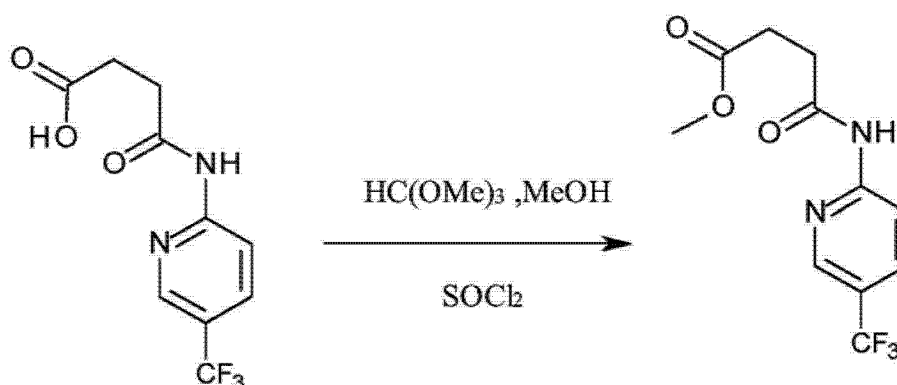
[0209] 4-[(3,5-二氯-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A17

[0210] 4-[(3-溴-5-氯-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A18

[0211] 4-氧-4-[[5-[1,2,2,2-四氟-1-(三氟甲基)乙基]-2-吡啶基]氨基]丁酸 A25

[0212] 4-[(5-溴-6-甲氧基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A27

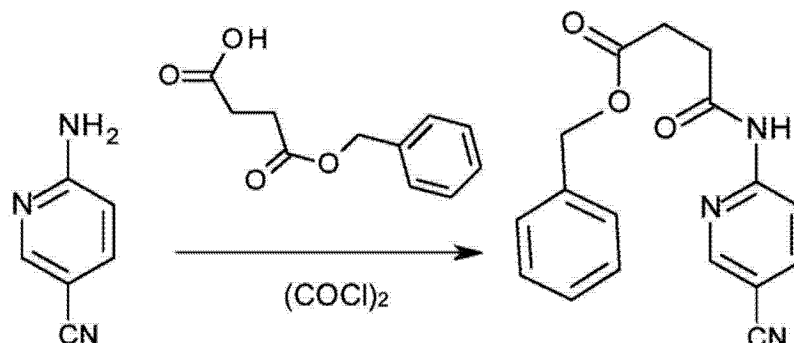
- [0213] 4-[(5-甲基硫烷基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A28
 [0214] 4-[(5-氯-4-乙氧基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A32
 [0215] 4-[(5-氰基-6-甲基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A36
 [0216] 4-[(5-氰基-2-吡啶基)氨基]-2,2-二甲基-4-氧-丁酸 B2
 [0217] 4-[(5-溴-4-乙氧基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A39
 [0218] 4-[(5-溴-6-氯-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A50
 [0219] 4-[(5-氯-4-甲氧基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A61
 [0220] 4-[(5-氯-6-甲氧基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A62
 [0221] 4-[(5-溴-4-甲氧基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A63
 [0222] 4-氧-4-[[5-(1,1,2,2,2-五氟代乙基)-2-吡啶基]氨基]丁酸 A64
 [0223] 实例 V:4-氧-4-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]丁酸甲基酯 A20
 [0224]



[0225] 将 4-氧-4-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]丁酸(实例 II, A19, 50mg, 0.19mmol) 以及原甲酸三甲酯(60.7mg, 3 当量) 溶解于甲醇(4mL) 中, 并滴加亚硫酸二氯(68.1mg, 3 当量)。将该反应在室温下搅拌 3h。将溶剂蒸发并将该粗提物用 Dowex1×80H 处理, 从而得到 4-氧-4-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]丁酸甲基酯 A20(36mg, 69%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 2.77(s, 4H), 3.73(s, 3H), 7.91(dd, 1H), 8.33(d, 1H), 8.54(s, 1H), 8.59(s, 1H)。

[0226] 实例 VI:4-[(5-氰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸苄基酯 A23

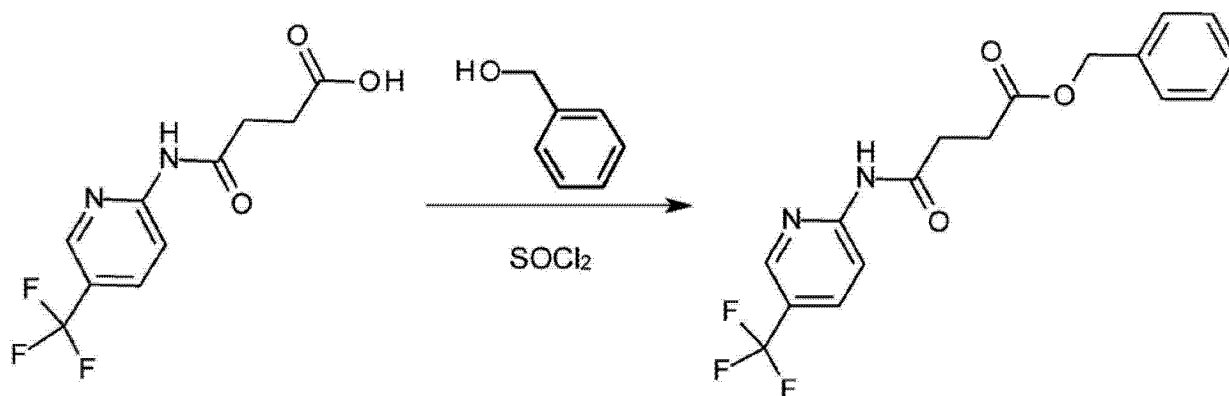
[0227]



[0228] 将 4-苄氧基-4-氧-丁酸(可商购的, 2.097g, 10.1mmol, 1.2 当量)溶解于二氯甲烷, 然后加入草酰氯(2.13g, 1.4mL, 16.8mmol, 2.0 当量) 以及一滴 N,N-二甲基甲酰胺。将该溶液在室温下搅拌 1h 并且然后回流 1h。去除溶剂并且通过真空干燥。将残余物溶解

于 30ml 的四氢呋喃中,并在混合物中加入在的四氢呋喃(30mL)以及吡啶(1.99g,2.03mL,25.2mmol,3.0 当量)中的 6-氨基吡啶-3-腈(可商购的,1.00g,8.39mmol,1.0 当量)。将该溶液回流 4h。停止该反应,并且将该溶液在乙酸乙酯与水之间分段。分离出水层并且用乙酸乙酯(2x)萃取。将合并的有机层在硫酸镁上干燥该并在真空中浓缩。通过快速色谱法用环己烷-乙酸乙酯(3/1)洗脱来纯化该残余物,从而得到苄基 4-[(5-氰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸酯 A23 (2.49g,96%)。LC-MS (方法 A):RT1.58,310 (M-H⁺),308 (M-H⁺)。

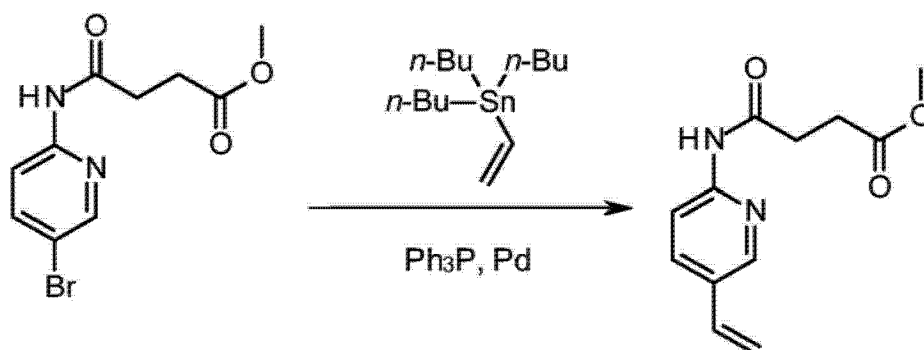
[0229] 实例 VII:4-氧-4-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]丁酸苄基酯(化合物 A34)
[0230]



[0231] 向苯甲醇(3mL)溶液中逐滴加入亚硫酸二氯(3 当量,2.29mmol,0.169mL)。5min 后,向该溶液中加入 4-氧-4-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]丁酸 A19(如前所述制备的,201mg,0.766mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。停止该反应,并且将该溶液在乙酸乙酯和碳酸氢钠的饱和溶液之间分段。分离出水层并且用乙酸乙酯(2x)萃取。将合并的有机层用水(x2)以及盐水洗涤,在硫酸镁上干燥该并在真空中浓缩。加入水直到上述酯分段,以去除苯甲醇。过滤该酯并且然后用水以及环己烷(20mL)洗涤。将该残余物首先溶解于乙酸乙酯中然后用环己烷沉淀并将所获得的固体过滤,从而得到苄基 4-氧-4-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]丁酸 A34 (32%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)8.7(s,1H),8.31(m,1H),8.22(bs,1H),7.90(m,1H),7.35(m,5H),5.15(s,2H),2.78(m,4H)ppm。

[0232] 来自表 A 的化合物 A51、A52、A53、A54、A73、A74、A78、A79、A80 以及 A81 是通过同样的方法用相对应的醇制备的。

[0233] 实例 VIII:甲基 4-氧-4-[(5-乙烯基-2-吡啶基)氨基]丁酸酯(化合物 A40)
[0234]

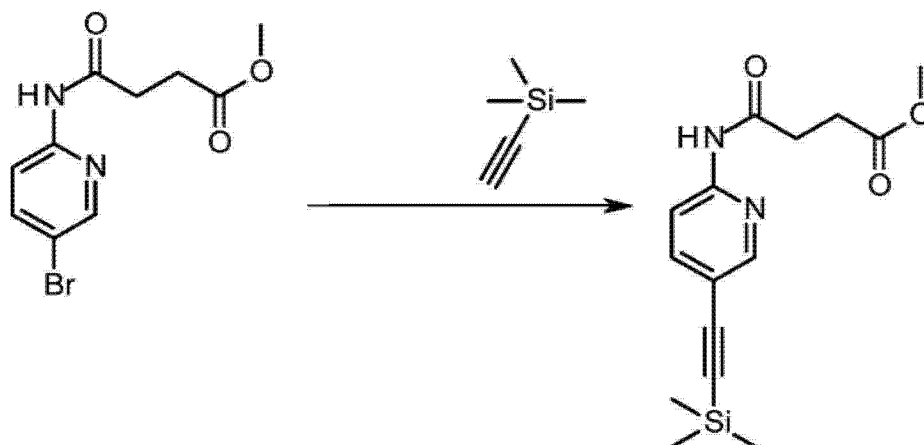


[0235] 向 4-[(5-溴代-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯(可商购的,0.25g,0.871mmol)在甲苯(10mL)中的溶液内加入钯、三苯基膦(0.101g,0.0871mmol)以及三丁基

(乙烯基)锡烷(0.33g, 0.30mL, 1.04mmol)。将该反应混合物回流过夜。然后,加入 0.05eq 的钯三苯基膦以及 0.6eq 的三丁基甲锡烷。在真空中去除挥发组分并且将残余物在乙腈中吸收(taken up)。将该乙腈相用己烷洗涤两次并在真空中浓缩。通过快速色谱法用环己烷-乙酸乙酯(3/1)洗脱来纯化该残余物,从而得到 4-氧-4-[(5-乙炔基-2-吡啶基)氨基]丁酸甲基酯(化合物 A40)(0.20g, 15%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.26(s, 1H), 8.19(sb, 1H), 8.15(m, 2H), 7.76(m, 1H), 6.65(m, 1H), 5.34(d, 1H), 5.30(d, 1H), 3.72(s, 3H), 2.75(m, 4H) ppm。

[0236] 实例 IX: 4-[(5-乙炔基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A41

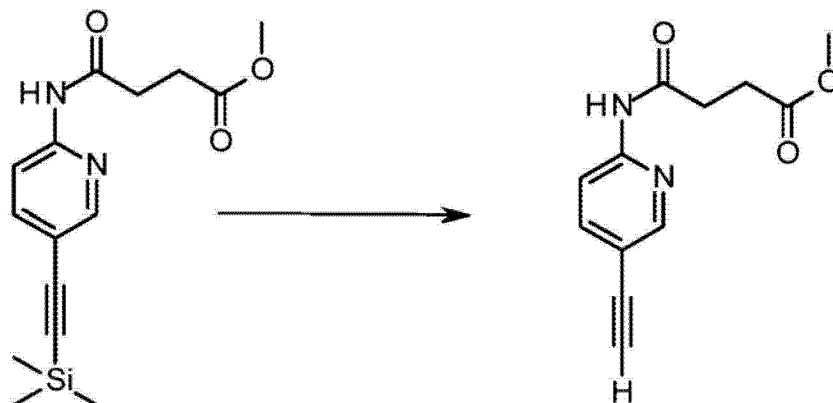
[0237] 步骤 1: 4-氧-4-[[5-(2-三甲基硅烷基乙炔基)-2-吡啶基]氨基]丁酸甲基酯
[0238]



[0239] 向 4-[(5-溴代-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯(可商购的, 0.25g, 0.871mmol)在四氢呋喃中的溶液内加入二(三苯基膦)二氯化钯(II)(61.7536mg, 0.087mmol)、碘化亚铜(I)(16.6mg, 0.087mmol)、三乙胺(889mg, 1.23mL, 8.70mmol)以及乙炔基三甲基硅烷(130mg, 0.19mL, 1.30mmol)。将该反应混合物在 65°C 下搅拌过夜。停止该反应, 并且将该溶液在乙酸乙酯与水之间分段。分离出水层并且用乙酸乙酯(2x)萃取。将合并的有机层在硫酸镁上干燥该并在真空中浓缩。通过快速色谱法用环己烷-乙酸乙酯(3/1)洗脱来纯化该残余物, 从而得到 4-氧-4-[[5-(2-三甲基硅烷基乙炔基)-2-吡啶基]氨基]丁酸甲基酯(26mg, 10% 产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.39(s, 1H), 8.14(m, 2H), 7.74(d, 1H), 3.72(s, 3H), 2.74(m, 4H), 0.24(s, 9H) ppm。

[0240] 步骤 2: 4-[(5-乙炔基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A41

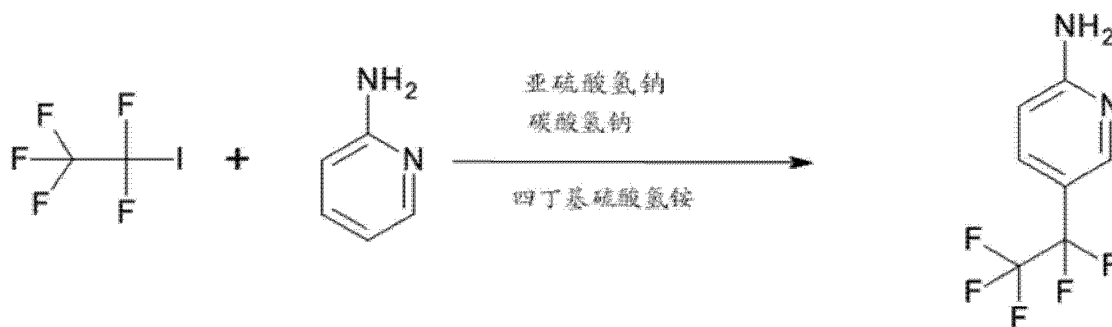
[0241]



[0242] 向 4-氧-4-[[5-(2-三甲基硅烷基乙炔基)-2-吡啶基]氨基]丁酸甲基酯(26mg, 0.085mmol) 在甲醇中的溶液内一次性加入碳酸钾(5.90mg, 0.042mmol) 并且将该反应混合物在室温下搅拌 2h。停止该反应, 并且将该溶液在乙酸乙酯与水之间分段。分离出水层并且用乙酸乙酯(2x) 萃取。将合并的有机层在硫酸镁上干燥该并在真空中浓缩, 从而得到 4-[(5-乙炔基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A41 (12mg, 60% 产率)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.39(d, 1H), 8.16(m, 2H), 7.77(d, 1H), 3.72(s, 3H), 2.74(m, 4H) ppm。

[0243] 实例 X: 5-(1, 1, 2, 2, 2-五氟代乙基)吡啶-2-胺

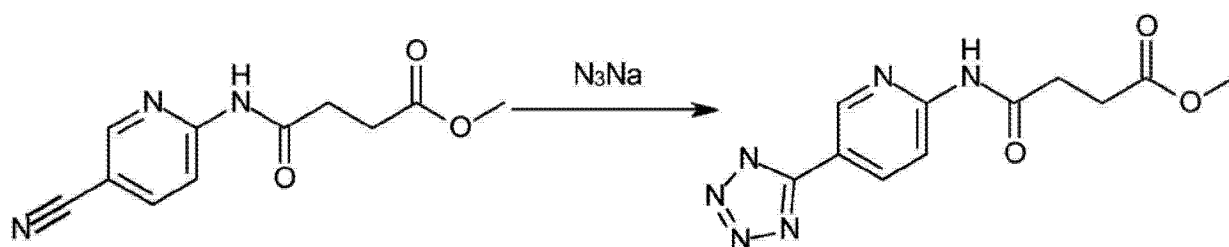
[0244]



[0245] 向 2-氨基吡啶(25.0g, 263mmol) 在水(250ml) 以及甲基叔丁基醚(25ml) 的混合物的溶液中, 相继地加入全氟乙基碘(80g, 38ml, 315mmol)、亚硫酸氢钠(64.6g, 26ml, 315mmol)、碳酸氢钠(26.5g, 315.6mmol) 以及四丁基硫酸氢铵(“TBAHS”) (0.11 当量, 9.92g, 28.9mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 16h。过滤该混合物并将滤液用叔丁基甲基醚萃取两次。将合并的有机相相继地用水、盐酸水溶液(1N) 以及盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥并浓缩。将该残余物通过快速色谱法(乙酸乙酯/ 环己烷) 纯化, 从而得到 5-(1, 1, 2, 2, 2-五氟乙基)吡啶-2-胺, 产率为 7%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.23(d, 1H), 7.61(d, 1H), 6.72(m, 1H), 5.04(sb, 2H, NH₂) ppm。主要的副产物是 3, 5-二(1, 1, 2, 2, 2-五氟代乙基)吡啶-2-胺。

[0246] 实例 XI: 4-氧-4-[[5-(1H-四氮唑-5-基)-2-吡啶基]氨基]丁酸甲基酯 A65

[0247]

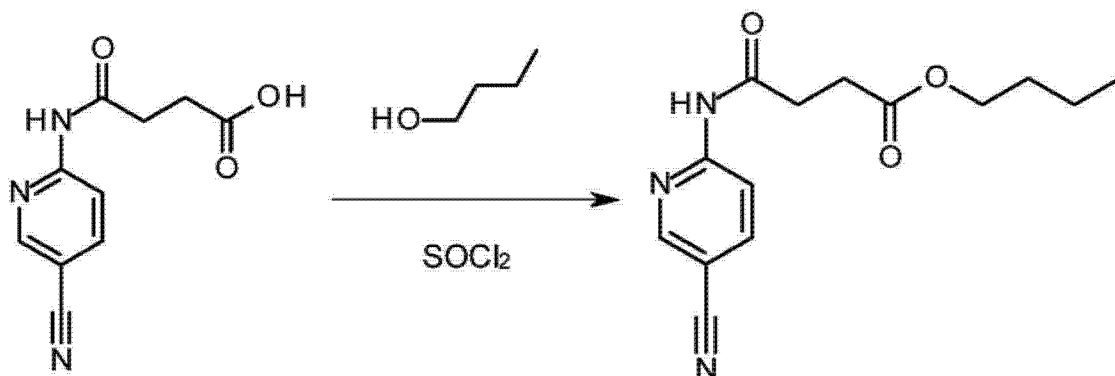


[0248] 将 4-[(5-氰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A1(0.200g, 0.857mmol)、叠氮化钠(0.169g, 0.09mL, 2.57mmol) 以及三乙基氯化铵(0.187g, 0.17mL, 1.33mmol) 的混合物在 1-甲基-2-吡咯烷酮(10mL) 中在 150℃ 下搅拌 4h。

[0249] 将该混合物冷却下来并用水稀释。用盐酸水溶液(1N) 酸化之后, 将滤液用乙酸乙酯萃取两次。将该有机相组合, 在硫酸钠上干燥并进行浓缩。将该残余物悬浮于乙酸乙酯中并过滤, 从而得到 4-氧-4-[[5-(1H-四氮唑-5-基)-2-吡啶基]氨基]丁酸甲基酯 A65 (0.06g, 25% 产率)。M. p.: 246℃ -248℃, LC-MS (方法 F): RT0.53, 277(M+H⁺)。

[0250] 实例 XII :4-[(5-氰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸丁基酯 A66

[0251]



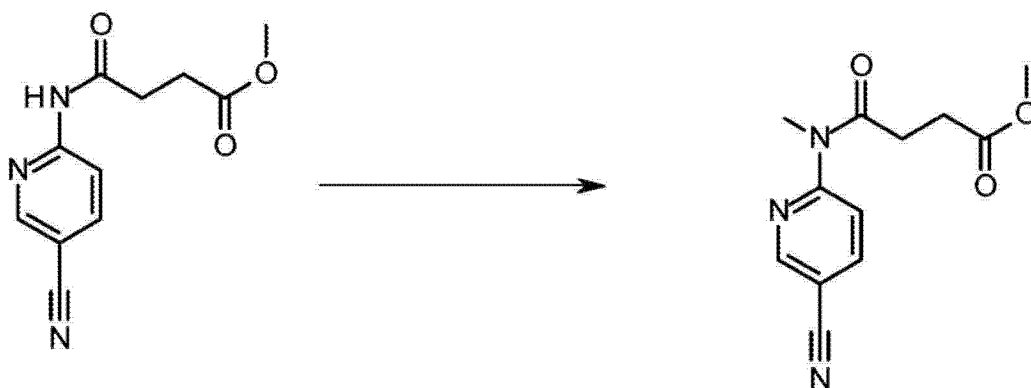
[0252] 向丁-1-醇(3mL)溶液中滴加亚硫酸二氯(2.73mmol,0.200mL,3eq)。5min后,向该溶液中加入4-[(5-氰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸A2(如前所述制备的,200mg,0.912mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。停止该反应,并且将该溶液在乙酸乙酯与水之间分段。分离出水层并且用乙酸乙酯(2x)萃取。将合并的有机层用碳酸氢钠的饱和溶液洗涤并在硫酸镁上干燥,然后在真空中浓缩。该残余物首先用环己烷洗涤,并将所得的固体通过快速色谱法用环己烷-乙酸乙酯洗脱来纯化,从而得到4-[(5-氰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸丁基酯A66(10%)以及副产物6-[(4-丁氧基-4-氧-丁酰基)氨基]吡啶-3-羧酸丁基酯A67(9%)。

[0253] 4-[(5-氰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸丁基酯A66;LC-MS(方法F) RT0.89,276(M+H⁺)。

[0254] 6-[(4-丁氧基-4-氧-丁酰基)氨基]吡啶-3-羧酸丁基酯A67;LC-MS(方法F) RT01.10,351(M+H⁺)。

[0255] 实例 XIII :4-[(5-氰基-2-吡啶基)-甲基-氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A68

[0256]



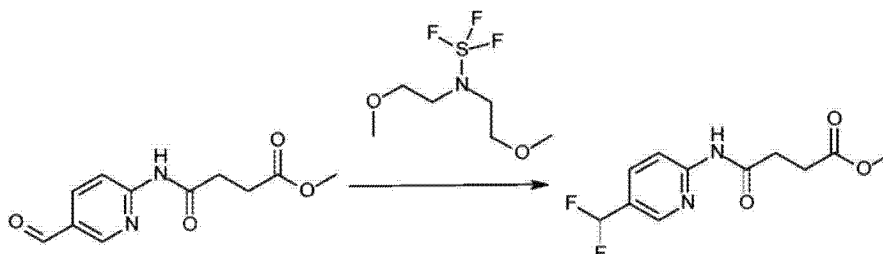
[0257] 向4-[(5-氰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸A2(如前所述制备的,200mg,0.857mmol,1当量)在乙腈(5mL)中的溶液内加入碘代甲烷(10当量,8.57mmol,0.534mL)以及氢化钠(1当量,0.857mmol,0.037mL)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。次日,加入1当量的氢化钠(34.3mg)以提高产物的量值并将该混合物在室温下搅拌1h。停止该反应,并且将该溶液在乙酸乙酯与水之间分段。分离出水层并且用乙酸乙酯(2x)萃取。将合并的有机层在硫酸镁上干燥,并且然后在真空中浓缩。将所得的固体通过快速色谱法用环己烷-乙酸乙酯洗脱来纯化,并且然后溶解于乙酸乙酯中并且用环己烷进行沉淀。用冰/水

冷却后,将该沉淀的固体过滤并且得到 4-[(5-氰基-2-吡啶基)-甲基-氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A68 (45%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.69(s, 1H), 7.90(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.52(s, 3H), 2.92(m, 2H), 2.71(m, 2H) ppm。

[0258] 来自表 A 的化合物 A69 是通过同样的方法用相对应的烷化剂制备的。

[0259] 实例 XIV: 4-[[5-(二氟甲基)-2-吡啶基]氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A77

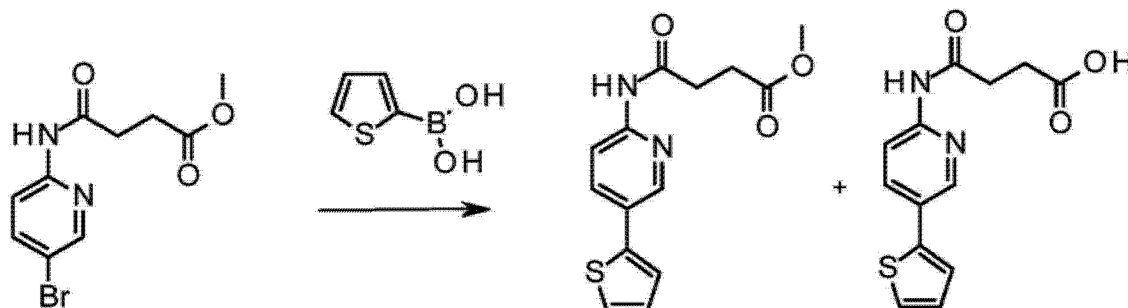
[0260]



[0261] 将 4-[(5-甲酰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A76(0.09g, 0.381mmol, 1 当量) 在甲苯(6mL) 中的悬浮液在脱氧氟(50 质量%) 的存在下在 80℃ 加热过夜。停止该反应, 并且将该溶液在乙酸乙酯与水之间分段。分离出水层并且用乙酸乙酯(2x) 萃取。将合并的有机层在硫酸镁上干燥, 并且然后在真空中浓缩。将所得的固体通过快速色谱法(FC) 用梯度环己烷-乙酸乙酯洗脱来纯化, 从而得到 4-[[5-(二氟甲基)-2-吡啶基]氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A77 (52%)。LC-MS (方法 F): RT0.71, 259 (M+H⁺)。

[0262] 实例 XV: 甲基 4-氧-4-[[5-(2-噻吩基)-2-吡啶基]氨基]丁酸酯 A71 以及 4-氧-4-[[5-(2-噻吩基)-2-吡啶基]氨基]丁酸 A72

[0263]



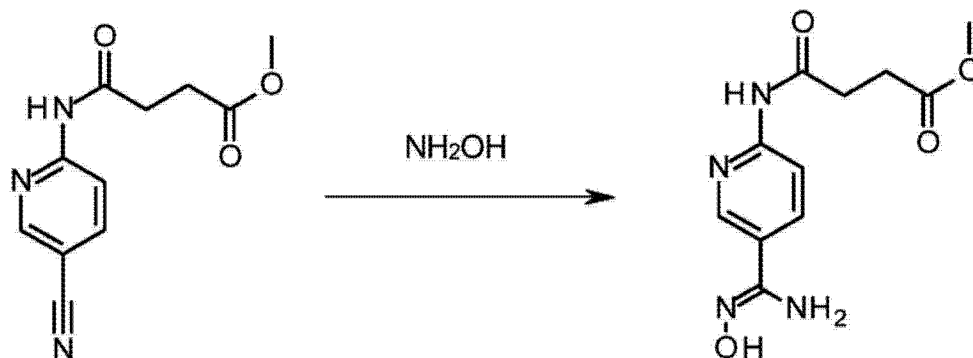
[0264] 在微波管中装入 4-[(5-溴代-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯(可商购的或用如在实例 II 中所描述的, 用起始材料可商购的 5-溴-2-氨基吡啶: 200mg, 0.696mmol, 1 当量制备的)、2-噻吩基硼酸(3 当量, 2.09mmol, 3 当量)、二(三-叔丁基膦)钯(0)(22mg, 0.043mmol, 0.06 当量)、碳酸钾(179mg, 1.28mmol, 1.8 当量)并溶解于乙二醇二甲醚(5ml)/水(2ml) 中。在微波下将反应混合物在 130℃ 下加热 20 分钟。停止该反应, 并且将该溶液在乙酸乙酯与碱性水之间分段。分离出水层并且用乙酸乙酯(2x) 萃取。将合并的有机层在硫酸镁上干燥, 并且然后在真空中浓缩。将所得的固体通过快速色谱法用梯度环己烷-乙酸乙酯洗脱来纯化, 从而得到 4-氧-4-[[5-(2-噻吩基)-2-吡啶基]氨基]-丁酸甲基酯 A71 (8%)。LC-MS (方法 F): RT0.85, 291 (M+H⁺)。

[0265] 将该水层用氯化氢酸化直至 pH1-2, 并且用乙酸乙酯(2x) 萃取。将合并的有机层在硫酸镁上干燥, 并且然后在真空中浓缩。将该固体用乙酸乙酯洗涤, 过滤并且干燥, 从而得到 4-氧-4-[[5-(2-噻吩基)-2-吡啶基]氨基]丁酸 A72 (31% 产率)。LC-MS (方

法 F): RT0.74, 277 (M+H⁺)。

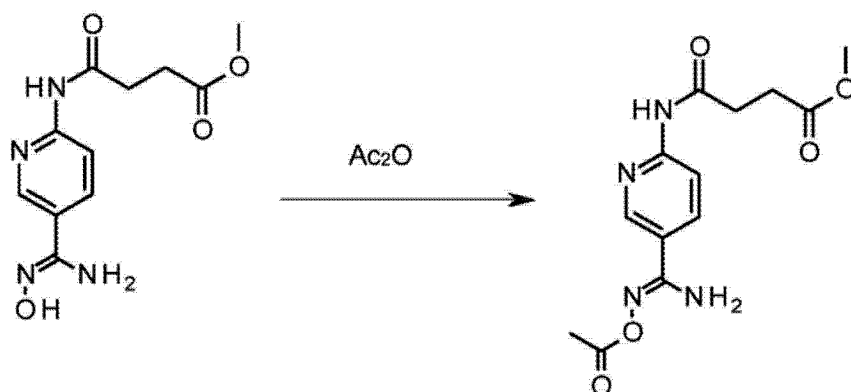
[0266] 实例 XVI: 甲基 4-[[5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4-氧-丁酸酯 A75

[0267] 步骤 1: 4-[[5-[(Z)-N'-羟基甲脒基]-2-吡啶基]氨基]-4-氧-丁酸甲基酯
[0268]



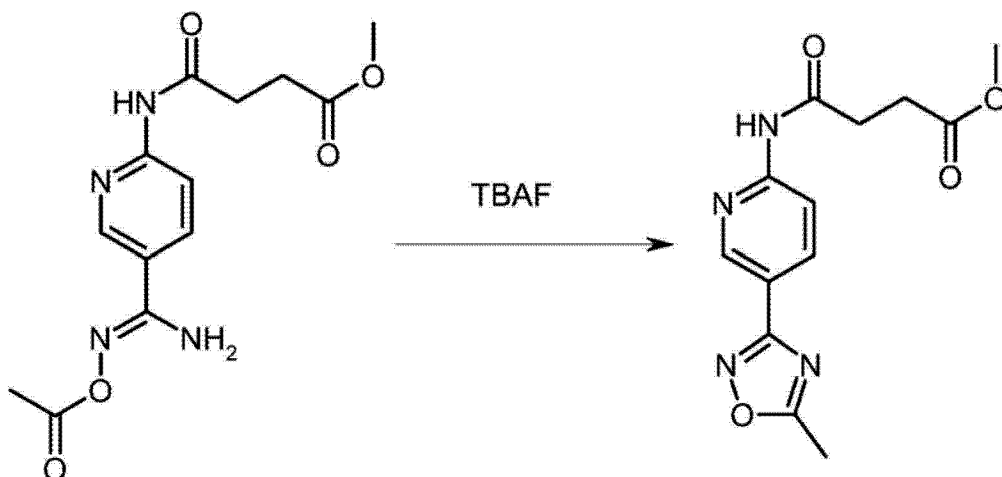
[0269] 在 80 °C 下, 向碳酸氢钠(1.81g, 21.4mmol, 5 当量) 以及盐酸羟胺(1.50g, 21.4mmol, 5 当量)在水(12mL)中的溶液里加入 4-[(5-氰基-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸 A2 (1.00g, 4.29mmol, 1 当量)在甲醇(120mL)中的溶液。在真空下浓缩之前, 将该溶液加热至 80 °C 过夜。将该残余物在乙酸乙酯(50mL)与水(50mL)之间分段。分离出水层并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层在硫酸镁上干燥, 并且然后在真空中浓缩, 从而得到 760mg 的粗产物。通过快速色谱法用梯度甲醇以及二氯甲烷(0 至 10% 在甲醇中)洗脱纯化之前, 将该粗产物吸附在 isolute 上, 从而得到 4-[[5-[(Z)-N'-羟基甲脒基]-2-吡啶基]氨基]-4-氧-丁酸甲基酯(0.46g, 1.73mmol, 40% 产率)。

[0270] 步骤 2: 4-[[5-[(Z)-N'-乙酰甲脒基]-2-吡啶基]氨基]-4-氧-丁酸甲基酯
[0271]



[0272] 向 4-[[5-[(Z)-N'-羟基甲脒基]-2-吡啶基]氨基]-4-氧-丁酸甲基酯(如在步骤 1 中说明的获得的, 0.15g, 0.56mmol, 1 当量)在二氯甲烷(30mL)的悬浮液中加入乙酸酐(1.98mL, 20.3mmol, 36 当量)。在真空下浓缩之前, 将该混合物搅拌 5 天, 得到 4-[[5-[(Z)-N'-乙酰甲脒基]-2-吡啶基]氨基]-4-氧-丁酸甲基酯, 将其不需要额外的纯化的用于下一个步骤。

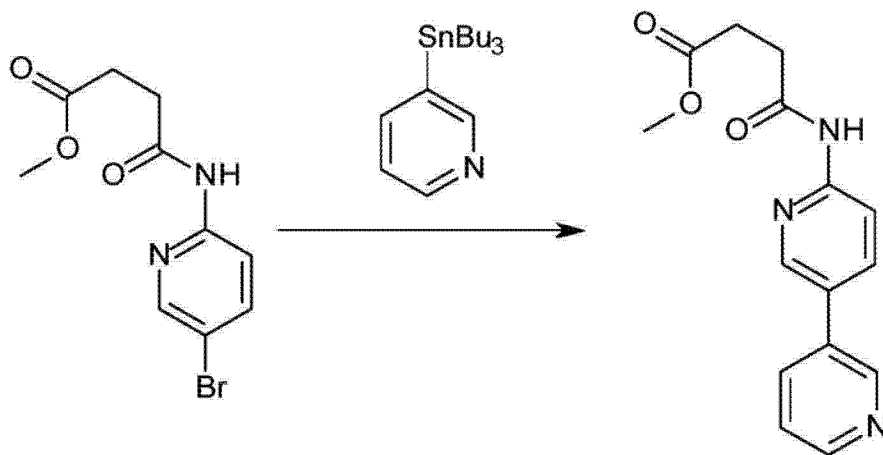
[0273] 步骤 3: 4-[[5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A75
[0274]



[0275] 在室温下,向 4-[[5-[(Z)-N'-乙酰肼基]-2-吡啶基]氨基]-4-氧-丁酸甲基酯(在步骤 2 中获得的,0.18g,0.58mmol,1 当量)在四氢呋喃(20mL)中的溶液内加入在 THF (0.053g,0.058mL,0.058mmol,0.1 当量)中的四丁基氟化铵(1.0mol/L)。将混合物在室温下搅拌 4h。将该残余物在乙酸乙酯与水之间分段。分离出水层并且用乙酸乙酯(3×50ml)萃取。将合并的有机层在硫酸镁上干燥,并且然后在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法用梯度乙酸乙酯以及环己烷洗脱来纯化,从而得到 4-[[5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4-氧-丁酸甲基酯 A75 (0.062g,37% 产率)。LC-MS (方法 F):RT0.72, 291 (M+H⁺)。

[0276] 实例 XVII:4-氧-4-[[5-(3-吡啶基)-2-吡啶基]氨基]丁酸甲基酯 A82

[0277]



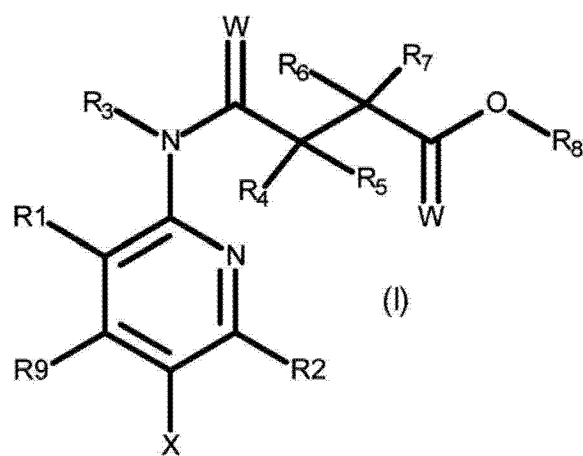
[0278] 在微波小管中将 4-[(5-溴代-2-吡啶基)氨基]-4-氧-丁酸甲基酯(可商购的或用如在实例 II 中所描述的,用起始材料可商购的 5-溴-2-氨基吡啶:200mg,0.697mmol 制备的)溶解于甲苯中,并且加入 3-吡啶基三丁基锡烷(0.836mmol,0.290mL)以及四(三苯基膦)合钯(0)(0.069mmol)。将氙气鼓泡穿过该混合物约 5min,并且在 150℃下将该小瓶在微波辐射下加热 10min。将溶剂蒸发,并将该残余物用乙腈稀释,用环己烷(2x)洗涤并蒸发。将产物通过快速色谱法(RF-设备,乙酸乙酯/环己烷:0/100→100/0)纯化,从而得到 4-氧-4-[[5-(3-吡啶基)-2-吡啶基]氨基]丁酸甲基酯(化合物 A82)(0.051g,26% 产率)。LC-MS (方法 F):RT0.50, 286 (M+H⁺)。

[0279] 来自表 A 的化合物 A83, A84 以及 A85 是通过同样的方法使用相应的偶联剂制备

的。

[0280] 表 A :化学式 (I) 的化合物,其中 R_4 、 R_5 、 R_6 以及 R_7 是 H,并且两个 W 都是氧

[0281]



[0282]

							分析数据: LCMS, Mp °C 或 ¹ H NMR		
化合物	X	R1	R2	R3	R8	R9	LCMS 方法	RT (min ,)	质谱
A1	CN	H	H	H	CH ₃	H	A	1.19	234 (M+H ⁺)
A2	CN	H	H	H	H	H	B	1.00	218 (M-H ⁺)
A3	I	CN	H	H	CH ₃	H	A	1.27	360 (M+H ⁺)
A4	I	CN	H	H	H	H	A	1.08	344 (M-H ⁺)
A5	Cl	Br	H	H	CH ₃	H	A	1.30	321 (M-H ⁺)
A6	Br	MeO	H	H	CH ₃	H	A	1.26	319 (M+H ⁺)
A7	CN	MeO	H	H	CH ₃	H	B	1.15	264 (M+H ⁺)
A8	Br	Cl	H	H	CH ₃	H	B	1.33	323 (M+H ⁺)
A9	CN	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	B	1.41	262 (M+H ⁺)
A10	CN	Cl	H	H	CH ₃	H	B	1.15	268 (M+H ⁺)
A11	Cl	Cl	H	H	CH ₃	H	A	1.29	275 (M-H ⁺)
A12	Cl	Cl	Cl	H	CH ₃	H	A	1.52	311 (M-H ⁺)
A13	Br	Cl	H	H	H	H	B	1.15	307 (M+H ⁺) 305

[0283]

									(M-H ⁺)
A14	CN	H	CH ₃	H	H	CH ₃	B	1.24	248 (M+H ⁺) 246 (M-H ⁺)
A15	CN	MeO	H	H	H	H	B	0.96	250 (M+H ⁺) 248 (M-H ⁺)
A16	Cl	Cl	Cl	H	H	H	A	1.34	297 (M-H ⁺)
A17	Cl	Cl	H	H	H	H	A	1.12	261 (M-H ⁺)
A18	Cl	Br	H	H	H	H	A	1.13	307 (M+H ⁺)
A19	CF ₃	H	H	H	H	H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 2.52 (t, 3H), 2.68 (t, 3H), 8.15 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 12.17 (br s, 1H)		
A20	CF ₃	H	H	H	CH ₃	H	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 2.77 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 7.91 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.59 (s, 1H)		
A21	Br	H	CH ₃	H	H	H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 2.47-2.50 (m, 5H), 2.61 (t, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 10.63 (s, 1H), 12.11 (br s, 1H)		
化合物	X	R1	R2	R3	R8	R9	LCM S 方法	RT (min)	质谱
A22	CN	H	H	H	乙基	H	A	1.31	248 (M+H ⁺) 246 (M-H ⁺)
A23	CN	H	H	H	苄基	H	A	1.58	310 (M+H ⁺) 308 (M-H ⁺)
A24	C3F	H	H	H	CH ₃	H	F	1.58	377

[0284]

	7								(M+H ⁺)
A25	C ₃ F ₇	H	H	H	H	H	F	0.89	363 (M+H ⁺)
A26	Br	H	OC H ₃	H	CH ₃	H	F	0.87	319 (M+H ⁺)
A27	Br	H	OC H ₃	H	H	H	F	0.76	305 (M+H ⁺)
A28	SCH ₃	H	H	H	H	H	F	0.59	241 (M+H ⁺)
A29	SCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	F	0.71	255 (M+H ⁺)
A30	OC H ₃	H	H	H	CH ₃	H	Mp °C 140°C		
化合物	X	R1	R2	R3	R8	R9	LCM S 方法	RT (min .)	质谱
A31	Cl	H	H	H	CH ₃	OEt	F	0.84	287 (M+H ⁺)
A32	Cl	H	H	H	H	OEt	F	0.72	273 (M+H ⁺) 271 (M-H ⁺)
A33	CH ₃ C(O)	H	H	H	CH ₃	H	F	0.61	251 (M+H ⁺)
A34	CF ₃	H	H	H	OC H ₂ P h	H	F	1.00	353 (M+H ⁺)
A35	CN	H	CH ₃	H	CH ₃	H	F	0.70	248 (M+H ⁺)
A36	CN	H	CH ₃	H	H	H	Mp °C 191°C		
A37	CO ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.90 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73(s, 3H), 2.74 (m, 4H) ppm		
化合物	X	R1	R2	R3	R8	R9	LCM S 方法	RT (min .)	质谱
A38	Br	H	H	H	CH ₃	OEt	D	0.81	333 (M+H ⁺) 331 (M-H ⁺)

[0285]

A39	Br	H	H	H	H	OEt	B	1.39	317 (M+H⁺)
A40	$\begin{smallmatrix} \text{H}_2\text{C} \\ \text{CH} \end{smallmatrix}$	H	H	H	CH ₃	H	B	1.27	235 (M+H⁺)
A41	HCC	H	H	H	CH ₃	H	B	1.31	233 (M+H⁺)
A42	CN	CF ₃	H	H	CH ₃	H	B	1.24	302 (M+H⁺) , 300 (M-H⁺)
A43	Br	H	H	H	H	$\begin{smallmatrix} \text{OC} \\ \text{H}_3 \end{smallmatrix}$	B	1.11	305 (M+H⁺) , 303 (M- H⁺)
A44	Br	CF ₃	H	H	CH ₃	H	B	1.39	357 (M+H⁺)
A45	Br	CF ₃	H	H	H	H	B	1.23	341 (M+H⁺)
A46	CF ₃	Cl	H	H	CH ₃	H	B	1.42	311 (M+H⁺)
A47	CF ₃	Cl	H	H	H	H	B	1.30	297 (M+H⁺)
A48	CN	CH ₃	H	H	CH ₃	H	B	1.09	248 (M+H⁺) , 246 (M- H⁺)
A49	Br	H	H	H	CH ₃	Cl	B	1.59	323 (M+H⁺) 321 (M-H⁺)
A50	Br	H	H	H	H	Cl	B	1.45	309 (M+H⁺)
A51	CF ₃	H	H	H	$\begin{smallmatrix} - \\ \text{CH}_2 \\ \text{C(H)} \\ \text{CH}_2 \end{smallmatrix}$	H	D	0.88	303 (M+H⁺) 301 (M- H⁺)
A52	CF ₃	H	H	H	$\begin{smallmatrix} - \\ \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \\ \text{OC} \\ \text{H}_3 \end{smallmatrix}$	H	D	0.79	321 (M+H⁺) , 319 (M-H⁺)
A53	CF ₃	H	H	H	$\begin{smallmatrix} - \\ (\text{CH}_2)_2\text{C} \\ \text{(H)C} \end{smallmatrix}$	H	B	1.73	317 (M+H⁺)

[0286]

					H ₂				
A54	CF ₃	H	H	H	CH ₂ CF ₃	H	D	0.92	345 (M+H ⁺)
A55	NO ₂	H	H	H	H	H	B	1.29	254 (M+H ⁺), 252 (M- H ⁺)
A56	SO ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	F	0.55	287 (M+H ⁺)
A57	Cl	H	H	H	CH ₃	OC H ₃	F	0.76	273 (M+H ⁺)
A58	Cl	H	OC H ₃	H	CH ₃	H	F	0.86	273 (M+H ⁺)
A59	Br	H	H	H	CH ₃	OC H ₃	F	0.78	319 (M+H ⁺)
A60	CF ₃ CF ₂	H	H	H	CH ₃	H	F	0.73	327 (M+H ⁺)
A61	Cl	H	H	H	H	OC H ₃	F	0.64	259 (M+H ⁺)
A62	Cl	H	OC H ₃	H	H	H	F	0.74	259 (M+H ⁺)
A63	Br	H	H	H	H	OC H ₃	F	0.66	303 (M+H ⁺)
A64	CF ₃ CF ₂	H	H	H	H	H	F	0.61	313 (M+H ⁺)
A65	四唑 -5- 基	H	H	H	CH ₃	H	F	0.53	277 (M+H ⁺)
A66	CN	H	H	H	Bu	H	F	0.89	276 (M+H ⁺)
A67	C(O) OBu	H	H	H	Bu	H	F	1.10	351 (M+H ⁺)
A68	CN	H	H	CH ₃	CH ₃	H	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.69 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.71 (m, 2H).		
A69	CN	H	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.71 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 4.05 (q, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.2.72 (m, 2H), 2.38(t, 3H).		
化合物	X	R1	R2	R3	R8	R9	LCM S	RT	质谱

[0287]

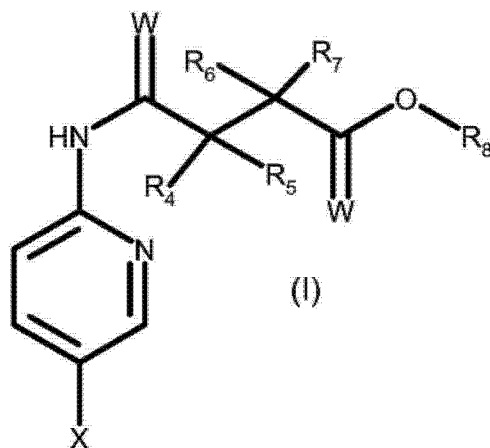
							方法	(min)	
A70	CN	H	H	H	iPr	H	F	0.80	220 (M+H ⁺)
A71	噻吩 -2- 基	H	H	H	CH ₃	H	F	0.85	291 (M+H ⁺)
A72	噻吩 -2- 基	H	H	H	H	H	F	0.74	277 (M+H ⁺)
A73	CF ₃	H	H	H	Bu	H	F	1.02	319 (M+H ⁺)
A74	CF ₃	H	H	H	环戊 基	H	F	1.03	331 (M+H ⁺)
A75	5-甲 基- 1,2,4 -噁 二唑 -3- 基	H	H	H	CH ₃	H	F	0.72	291 (M+H ⁺)
A76	C(O) H	H	H	H	CH ₃	H	F	0.58	237 (M+H ⁺)
A77	CHF 2	H	H	H	CH ₃	H	F	0.71	259 (M+H ⁺)
A78	CF ₃	H	H	H	CH ₂ CCH	H	F	0.89	301 (M+H ⁺)
A79	CF ₃	H	H	H	(CH ₂) ₂ SC H ₃	H	F	0.94	337 (M+H ⁺)
A80	CF ₃	H	H	H	CH ₂ CHC I ₂	H	F	1.00	359 (M+H ⁺)
A81	CF ₃	H	H	H	CH(CH ₃) 2	H	F	0.99	317 (M+H ⁺)
A82	吡啶 -3- 基	H	H	H	CH ₃	H	F	0.50	286 (M+H ⁺)
A83	2-呋 喃基	H	H	H	CH ₃	H	F	0.80	275 (M+H ⁺)

[0288]

A84	3-甲基-吡啶-2-基	H	H	H	CH ₃	H	F	0.64	300 (M+H ⁺)
A85	2-甲基硫烷基嘧啶-4-基	H	H	H	CH ₃	H	F	0.83	303 (M+H ⁺)

[0289] 表 B : 化学式 (I) 的化合物, 其中 R1、R2、R3 以及 R9 是 H, 并且两个 W 都是氧

[0290]



[0291]

化合物	X	R4	R5	R6	R7	R8	Mp °C		
B1	CN	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	129		
化合物	X	R4	R5	R6	R7	R8	LCMS 方法	RT (min.)	质谱
B2	CN	H	H	CH ₃	CH ₃	H	F	0.64	248 (M+H ⁺)

[0292] 生物学实例

[0293] 进行了两种生物测定以便于测定本发明的化合物的活性。在第一个测定中, 该化合物的活性是在大豆中基于其对第二片叶子的叶柄的伸长的作用进行定量的。在第二个测定中, 确定了该化合物对小麦的根生长的作用。

[0294] 实例 B1 : 大豆测定

[0295] 将法国豆(菜豆)的品种富尔维奥(Fulvio)播种在 0.5 升的花盆中的砂质壤土中, 无需额外的肥料。植物在温室条件下, 在 22°C / 18°C(日 / 夜)以及 80% 的相对湿度下生长; 光补偿超过 25kLux。

[0296] 播种十一天之后,当第二个节间的长为 2-5mm 时,用试验化合物处理植物。在施用之前,该化合物各自溶解于二甲亚砜中,并在羊毛脂油与丙酮(按体积计,比率 1:2)的混合物中稀释。用移液管吸取五微升的试验化合物到第二个节间的基部切除苞片叶之后形成的伤口处。施用十四天后,测定第二片叶子的叶柄的长度(从叶柄基部到第一片小叶的基部测量),以量化该化合物的活性。

[0297] 下列化合物给出了至少 10% 的第二片叶子的叶柄长度的增加:

[0298] A19、A2、A1、A4、A23、A31、A32、A38、A39、A52、A54、B2。

[0299] 实例 B2:小麦测定

[0300] 将试验化合物溶解于少量体积的二甲亚砜中,并且用水稀释至适当的浓度。将小麦(普通小麦)品种阿里娜(Arina)的种子播种在微型小袋(10.5×9.0cm)中,该袋中包含有 5mL 的适当的化合物溶液。将该微型小袋在 17℃ 下贮藏 3 天以使得这些种子能够萌发。然后将植株贮藏在 5℃。播种 / 施用 12 天后,将植物从微型小袋中移出并进行扫描。该化合物的作用是通过确定植物(根以及嫩枝)的面积以及根的卷曲(卷曲是油菜素内酯型活性的指标)来量化的。

[0301] 下列化合物减少了至少 15% 的植物(根以及嫩枝)面积,并显示了一种卷曲的根的表现型:

[0302] A19、A2、A1、A22、A31、A32、A38、A39、A52、A54。