



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 89100472.6

[51]Int.Cl⁶

C07D215 / 227

[45]授权公告日 1996 年 3 月 13 日

[24]颁证日 95.11.26

[21]申请号 89100472.6

[22]申请日 89.1.27

[30]优先权

[32]88.1.29 [33]US[31]150,266

[73]专利权人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 温德尔·雷·阿诺德

迈克尔·约瑟夫·科格伦

艾力史斯·维史托·克伦卡尔恩斯

格兰·菲尔·佐丹

罗伯特·乔治·苏尔

C07D215 / 60

A01N 43 / 42

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

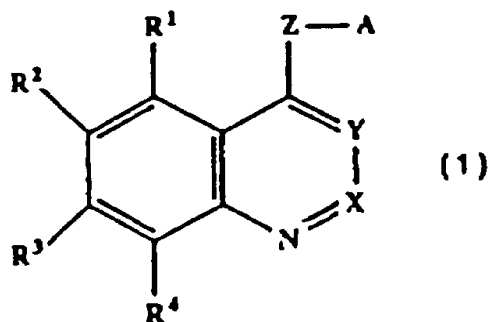
代理人 马崇德 林玉贞

权利要求书 3 页 说明书 68 页 附图页数 0 页

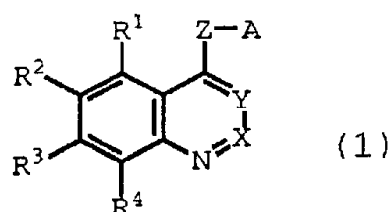
[54]发明名称 具有杀真菌活性的喹啉化合物的制备方法

[57]摘要

公开一种制备通式 (1) 化合物或其酸加成盐或 N-氧化物的方法, 通式中各取代基的定义如说明书所述。通式 (1) 化合物及其衍生物是一类新的植物杀真菌剂。



1. 一种制备通式 (1) 化合物或通式 (1) 化合物的酸加成盐, 或其中 Y 为 $\text{CR}^{5'}$ 和 $\text{R}^{5'}$ 为 H 的通式 (1) 化合物的 N-氧化物的方法,



通式中

X 是 CR^5 , R^5 是 H, Cl 或 CH_3 ;

Y 是 $\text{CR}^{5'}$, $\text{R}^{5'}$ 是 H, Cl 或 Br;

Z 是 O;

R^3 是 Cl 和 R^1 , R^2 和 R^4 是 H, 或

R^4 是 Cl 和 R^1 , R^2 和 R^3 是 H, 或

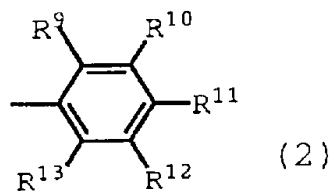
R^1 和 R^3 是 Cl 和 R^2 和 R^4 是 H, 或

R^1 和 R^3 是 CH_3 和 R^2 和 R^4 是 H;

A 是

(a) $\text{C}_3 - \text{C}_8$ 环烷基;

(b) 通式 (2) 的苯基



其中 $R^9 - R^{13}$ 各自独立地为

H,

CN,

NO_2 ,

OH,

卤素,

$\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基,

$\text{C}_3 - \text{C}_4$ 支链烷基,

$\text{C}_2 - \text{C}_4$ 烷酰基,

卤代 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基,

羟基 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基,

$\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷氧基,

卤代 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷氧基,

$\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷硫基,

卤代 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷硫基,

苯基, 取代的苯基, 苯氧基, 取代的苯氧基, 苯基- C_{1-4} 烷基, 取代的苯基- C_{1-4} 烷基, 苯甲酰基, 取代的苯甲酰基, 其中取代的苯基, 取代的苯氧基, 取代的苯基- C_{1-4} 烷基, 取代的苯甲酰基中的取代基是选自卤素, 卤代 C_{1-4} 烷基, OH 的最多三个基团;

条件是如果 $R^9 - R^{13}$ 不均为 H 或 F, 那么, $R^9 - R^{13}$ 中至少两个为 H;

条件是不包括如下化合物:

1) X 和 Y 均为 CH, R^3 为 Cl, $R^1 - R^4$ 的其余为 H, 和 A 是苯基, 4-氯苯基或 4-氟苯基的化合物; 和

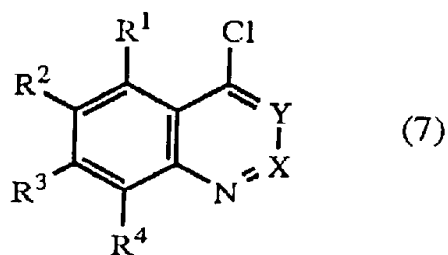
2) 7-氯-4-(3-三氟甲基苯氧基)喹啉;

3) 7-氯-4-[4-氯-3,5-二甲基苯氧基)喹啉;

4) 7-氯-4-[4-氯-3-甲基苯氧基)喹啉;

5) 8-氯-2-甲基-4-[2-硝基-4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉; 该方法包括

(a) 使通式(7)化合物与通式(8)化合物缩合, 得到通式(1)化合物,



通式(7)中 R^1, R^3, R^4, X 和 Y 的定义与通式(1)中的相同,
 $HO-A$ (8)

通式(8)中 A 的定义与通式(1)中的相同; 或者

(b) 氧化通式(1)的化合物, 得到相应的 N -氧化物,

其中 Y 是 $CR^{5'}$, $R^{5'}$ 是 H , 和 R^1, R^2, R^3, R^4, X 和 Y 的定义与通式(1)中的相同;

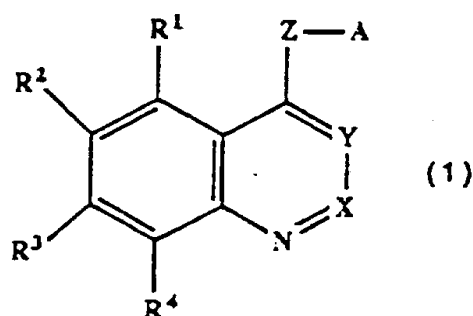
如果需要, 在步骤(a)中所得的通式(1)化合物可以用常规方法转化为其酸加成盐。

具有杀真菌活性的喹啉化合物的制备方法

本发明提供具有极好的植物杀真菌活性的新化合物。某些化合物还表现出杀昆虫和杀螨活性。本发明还提供含有本发明化合物作为活性成分的组合物和结合产品。某些结合产品对于抵抗植物病原体表现出增效活性。本发明还提供杀真菌方法。

由于目标病原体对已知的杀真菌剂迅速产生抗性，所以急需一些新的杀真菌剂。1983年观察到N-取代吡咯类杀真菌剂普遍不能控制大麦白粉病，这被认为是由于抗性的产生。目前普遍依靠DMI（脱甲基抑制剂）类杀真菌剂来预防谷类作物的白粉病，但从七十年代推出该杀真菌剂以来，它的田间性能已有所下降。导致葡萄孢病的病原群体是葡萄乃至浆果作物的头号病害，也是蕃茄和黄瓜等温室作物的头号病害，这个病原群体同样也转变为对苯并咪唑和二甲酰亚胺类杀真菌剂具有抗性的菌株。

本发明提供一种杀真菌方法，该方法包括，向真菌出没地点施用有效杀真菌量的式(1)化合物或式(1)化合物的酸加成盐，或Y为CH的式(1)化合物的N-氧化物。



式中

X 为 C R^5 或 N, 其中 R^5 为 H、Cl 或 CH_3 ;

如果 X 为 N, 则 Y 为 $\text{C R}^{5'}$; 如果 X 为 C R^5 , 则 Y 为 $\text{C R}^{5'}$ 或 N, 其中 $\text{R}^{5'}$ 为 H、Cl 或 Br;

Z 为 O、S、SO、 SO_2 、 NR^6 , 其中 R^6 为 H、($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 烷基、或 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 酰基、或 $\text{C R}^7\text{R}^8$, 其中 R^7 和 R^8 彼此独立地为 H、($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 酰基、($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 烷基、($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 链烯基、($\text{C}_2 - \text{C}_4$) 炔基、CN、或 OH, 或 R^7 和 R^8 结合而形成含 4 至 6 个碳原子的碳环。

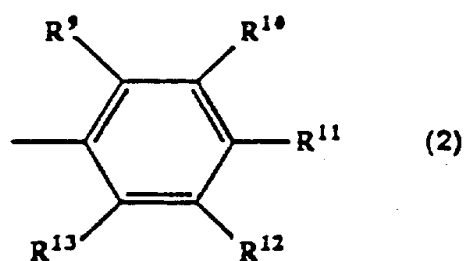
R^1 至 R^4 彼此独立地为 H、OH、 NO_2 、卤素、I、($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 烷基、($\text{C}_3 - \text{C}_4$) 支链烷基、($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 烷氧基、卤代($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 烷基、卤代($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 烷氧基、或卤代($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 烷硫基; 或者 R^1 和 R^2 或 R^2 和 R^3 结合而形成含 4 至 6 个碳原子的碳环;

A 为

(a) 饱和或不饱和的、直链或支链的 $\text{C}_1 - \text{C}_{18}$ 碳氢链。其中可任意含有一个选自 O、S、SO、 SO_2 、或 Si 的杂原子, 并可被卤素、卤代($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 烷氧基、羟基、或 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) 酰基取代;

(b) ($C_3 - C_8$) 环烷基或环烯基;

(c) 具有式(2)的苯基



式中 R^9 至 R^{13} 彼此独立地为

H、

CN、

NO_2 、

OH、

卤素、

I、

($C_1 - C_4$) 烷基、

($C_3 - C_4$) 支链烷基、

($C_3 - C_4$) 酰基、

卤代($C_1 - C_4$) 烷基、

羟基($C_1 - C_4$) 烷基、

($C_1 - C_4$) 烷氧基、

卤代($C_1 - C_4$) 烷氧基、

($C_1 - C_4$) 烷硫基、

卤代($C_1 - C_4$) 烷硫基、

苯基、

取代的苯基、

苯氧基、

取代的苯氧基、

苯硫基、

取代的苯硫基、

苯基($C_1 - C_4$)烷基、

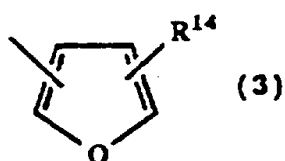
取代的苯基($C_1 - C_4$)烷基、

苯甲酰基、

取代的苯甲酰基、

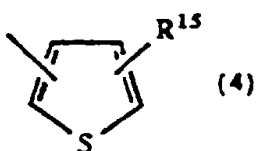
$SiR^{20}R^{21}R^{22}$ 或 $OSiR^{20}R^{21}R^{22}$, 其中, R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 为 H、直链或支链 $C_1 - C_4$ 烷基、苯基、或取代的苯基。条件是, R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 至少有一个不为 H, 或者 R^{11} 和 R^{12} 或 R^{12} 和 R^{13} 合并而形成一个碳环, 条件是, R^9 至 R^{13} 中至少有两个为 H, 除非 R^9 至 R^{13} 都为 H 或 F;

(d) 具有式 (3) 的呋喃基

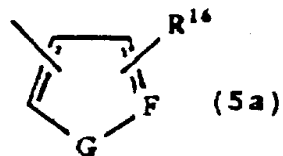
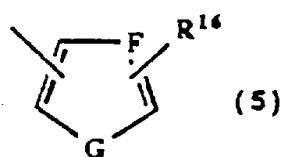


其中 R^{14} 为 H、卤素、卤代甲基、 CN 、 NO_2 、($C_1 - C_4$)烷基、($C_3 - C_4$)支链烷基、苯基、或($C_1 - C_4$)烷氧基。

(e) 具有式 (4) 的噻吩基



其中 R^{15} 为 H、卤素、卤代甲基、CN、 NO_2 、 $(C_1 - C_4)$ 烷基、 $(C_3 - C_4)$ 支链烷基、苯基、或 $(C_1 - C_4)$ 烷氧基；
(f) 具有式 (5) 或 (5a) 的基团



其中 R^{16} 为 H、卤素、卤代甲基、CN、 NO_2 、 $(C_1 - C_4)$ 烷基、 $(C_3 - C_4)$ 支链烷基、苯基、取代的苯基、或 $(C_1 - C_4)$ 烷氧基，而 F 为 N 或 CH，G 为 O、 NR^{19} 或 CH，条件是，或者 F 为 N，或者 G 为 NR^{19} ，其中 R^{19} 为 H、 $(C_1 - C_4)$ 烷基、 $(C_1 - C_4)$ 酰基、苯磺酰基、或取代的苯磺酰基；

(g) 选自如下基团之一：

1-萘基、

取代的 1-萘基、

4-吡唑基、

3-甲基-4-吡唑基、

1,3-苯并二噁茂基、

三环 [3.3.1.1(3.7)] 癸-2-基、

1-(3-氯苯基)-1H-四唑-5-基、

吡啶基、

哒嗪基、

条件是，如果 A 为 (d)、(e)、(f) 段所述的基团，则 Z 为 CR^7R^8 ；如果 A 为 (a) 段所述的基团，则 Z 为 S、SO 或 SO_2 。

本发明还提供具有如上所限定的式 (1) 的新化合物，

但不包括下列例外化合物:

1) 其中 X 和 Y 都为 CH, R^1 至 R^4 中, R^3 为 Cl, 其余为 H, 而 A 为苯基、4-氯苯基、或 4-氟苯基的化合物;

2) 其中 X 和 Y 都为 CH, R^1 至 R^4 为氢, 或 R^1 、 R^3 和 R^4 为 H 而 R^2 为 F, R^5 为 CH_3 , 而 Z 为 O 的化合物;

3) 其中 A 为取代的苯基, R^1 至 R^4 都为 H, 或 R^1 至 R^4 中 R^2 为 NO_2 , 其余为 H 的化合物;

4) 7-氯-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]喹啉;

5) 6-氟-2-甲基-4-[2-硝基-4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉;

6) 7-氯-4-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)喹啉;

7) 7-氯-4-(4-氯-3-甲基苯氧基)喹啉;

8) 5-氯-4-[2,6-二硝基-4-(三氟甲基)苯氧基]-2,8-二甲基喹啉;

9) 8-氯-2-甲基-4-[2-硝基-4-(三氟甲基)苯氧基]喹啉;

10) 其中 Z 为 NR^6 的化合物。

本发明的杀真菌结合物至少含有 1% 重量的式 (1) 化合物、或式 (1) 化合物的酸加成盐、或 Y 为 CH 的式 (1) 化合物的 N-氧化物, 与第二种杀真菌化合物相结合。

本发明的杀真菌组合物含有与一种植物学上可接受的载体相结合的式 (1) 化合物、或式 (1) 化合物的酸加成盐、或 Y 为 CH 的式 (1) 化合物的 N-氧化物。

在本文中, 所有温度都以摄氏度给出, 所有百分比都为重量百分

比。除非另有说明。

术语“卤素”在单独使用或与其它术语如烷基或烷氧基结合使用时是指 F、Cl 或 Br。

术语“(C₁ - C₄) 烷基”指直链烷基。

术语“支链(C₃ - C₄) 烷基”指除直链异构体外所有含指定碳原子数的烷基异构体。

术语“(C₁ - C₄) 烷氧基”指直链或支链烷氧基。

术语“卤代(C₁ - C₄) 烷基”指被一个或多个卤原子取代的直链或支链(C₁ - C₄) 烷基。

术语“卤代(C₁ - C₄) 烷氧基”指被一个或多个卤原子取代的(C₁ - C₄) 烷氧基。

术语“卤代(C₁ - C₄) 烷硫基”指被一个或多个卤原子取代的直链或支链(C₁ - C₄) 烷硫基。

术语“(C₁ - C₄) 酰基”指直链或支链酰基。

术语“取代的苯基”指被至多三个基团取代的苯基。取代基选自卤素、I、(C₁ - C₁₀) 烷基、支链(C₃ - C₆) 烷基、卤代(C₁ - C₄) 烷基、羟基(C₁ - C₄) 烷基、(C₁ - C₄) 烷氧基、卤代(C₁ - C₄) 烷氧基、苯氧基、苯基、NO₂、OH、CN、(C₁ - C₄) 链烷酰氧基、或苄氧基。

术语“取代的苯氧基”指被至三个基团取代的苯氧基。取代基选自卤素、I、(C₁ - C₁₀) 烷基、支链(C₃ - C₆) 烷基、卤代(C₁ - C₄) 烷基、羟基(C₁ - C₄) 烷基、(C₁ - C₄) 烷氧基、卤代(C₁ - C₄) 烷氧基、苯氧基、苯基、NO₂、OH、CN、(C₁ - C₄) 链烷酰氧基、或苄氧基。

术语“取代的苯硫基”指被至多三个基团取代的苯硫基。取代基选自卤素、I、(C₁ - C₁₀)烷基、支链(C₃ - C₆)烷基、卤代(C₁ - C₄)烷基、羟基(C₁ - C₄)烷基、(C₁ - C₄)烷氧基、卤代(C₁ - C₄)烷氧基、苯氧基、苯基、NO₂、OH、CN、(C₁ - C₄)链烷酰氧基、或苄氧基。

术语“取代的苯磺酰基”指被至多三个基团取代的苯磺酰基。取代基选自卤素、I、(C₁ - C₁₀)烷基、支链(C₃ - C₆)烷基、卤代(C₁ - C₄)烷基、羟基(C₁ - C₄)烷基、(C₁ - C₄)烷氧基、卤代(C₁ - C₄)烷氧基、苯氧基、苯基、NO₂、OH、CN、(C₁ - C₄)链烷酰氧基、或苄氧基。

术语“不饱和碳氢链”指含有1至3个重键部位的碳氢链。

术语“碳环”指含4至7个碳原子的饱和或不饱和环。

“HPLC”指高效液相色谱法。

化 合 物

虽然本发明的所有化合物都是有效的杀真菌剂，但其中某些类型的化合物由于效力较强或易于合成而为优选类型，即：

- 1) 式(1)化合物，其中在R¹至R⁴中至少有两个为H；
- 2) 优选的1)类化合物，其中R¹至R⁴中有三个为氢，一个不为氢；
- 3) 优选的2)类化合物，其中在R¹至R⁴中，R³为C₁，其余为H；
- 4) 优选的2)类化合物，其中在R¹至R⁴中，R⁴为C₁，其余为H；
- 5) 优选的1)类化合物，其中在R¹至R⁴中，R¹和R³都

为 Cl 或都为 CH_3 ，其余为 H ；

5 a) 优选的 5) 类化合物，其中 A 为未取代的苯基；

6) 式 (1) 化合物，其中 A 为取代的苯基；

7) 优选的 6) 类化合物，其中 R^{11} 为 F ；

8) 优选的 6) 类化合物，其中 A 为邻位由吸电子基团取代的苯基。

9) 优选的 8) 类化合物，其中 R^9 为卤素、 CF_3 、 CN 、或 NO_2 ；

10) 式 (1) 化合物，其中 X 和 Y 为 CH ， Z 为 O (即 4-噻啉基醚类)；

11) 优选的 10) 类化合物，其中在 R^1 至 R^4 中， R^3 为 Cl ，其余为 H (即 7-氯-4-噻啉基醚类)；

12) 优选的 10) 类化合物，其中在 R^1 至 R^4 中， R^3 为 Br ，其余为 H (即 7-溴-4-噻啉基醚类)；

13) 优选的 10) 类化合物，其中在 R^1 至 R^4 中， R^1 和 R^3 为 Cl ，其余为 H (即 5, 7-二氯-4-噻啉基醚类)；

14) 优选的 10) 类化合物，其中在 R^1 至 R^4 中， R^4 为 Cl ，其余为 H (即 8-氯-4-噻啉基醚类)；

15) 优选的 10) 类化合物，其中 A 为 4-氟苯基；

16) 式 (1) 化合物，其中 X 为 CH ， Y 为 N ， Z 为 O (即 4-噻唑啉基醚类)；

17) 优选的 16) 类化合物，其中在 R^1 至 R^4 中， R^3 为 Cl ，其余为 H (即 7-氯-4-噻唑啉基醚类)；

18) 优选的 16) 类化合物，其中在 R^1 至 R^4 中， R^3 为 Br 。

其余为H（即7-溴-4-喹唑啉基醚类）；

19）优选的16）类化合物，其中在 R^1 至 R^4 中， R^1 和 R^3 都为Cl或都为 CH_3 ，其余为H（即5,7-二氯-4-喹唑啉基醚类和5,7-二甲基-4-喹唑啉基醚类）；

20）优选的16）类化合物，其中在 R^1 至 R^4 中， R^4 为Cl，其余为H（即8-氯-4-喹唑啉基醚类）；

21）优选的16）类化合物，其中A为4-氟苯基；

22）优选的10）类化合物，其中A为邻位由吸电子基团取代的苯基；

23）优选的16）类化合物，其中A为邻位由吸电子基团取代的苯基。

对白粉病的治疗性和预防性控制来说，特别优选的是其中的X和Y为CH、Z为O、 R^3 为Cl的式(1)化合物（即7-氯-4-喹唑啉基醚类化合物），这类化合物中最为优选的是7-氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉（此化合物本身并未请求保护，但包括在请求保护的方法和组合物中）、7-氯-4-(2-硝基苯氧基)喹啉、4-(2-溴苯氧基)-7-氯喹啉、7-氯-4-(2-氯苯氧基)喹啉、2-[(7-氯-4-喹唑啉基)氧]苄腈、7-氯-4-(2,4-二氟苯氧基)喹啉、7-氯-4-(2-氰基苯氧基)喹啉及7-氯-4-[2-(三氟甲基)苯氧基]喹啉。

对白粉病的预防性控制及某种治疗性控制来说，特别优选的是其中的X和Y为CH、Z为O、 R^1 和 R^3 为Cl或 CH_3 的式(1)化合物（即5,7-二氯-4-喹唑啉基醚类和5,7-二甲基-4-喹唑啉基醚类）。这类化合物中最为优选的是5,7-二氯-4-(4

- 氟苯氧基) 喹啉、5, 7 - 二氯 - 4 - (4 - 氟苯氧基) 喹啉盐酸盐、5, 7 - 二氯 - 4 - (苯氧基) 喹啉、5, 7 - 二氯 - 4 - (4 - 氟苯氧基) 喹啉 - 1 - 氧化物。

对控制白粉病来说优选的另一个化合物是 7 - 氯 - 4 - [(4 - 氟苯基) 甲基] 喹啉。

就抗葡萄孢霉的活性而言, 特别优选的是其中的 X 和 Y 为 CH、Z 为 O、R⁴ 为 Cl 的式 (1) 化合物 (即 8 - 氯 - 4 - 喹啉基醚类)。这类化合物中最为优选的是 8 - 氯 - 4 - (2 - 氯苯氧基) 喹啉、8 - 氯 - 4 - (2 - 氯 - 4 - 氟苯氧基) 喹啉及 4 - (2 - 溴苯氧基) - 8 - 氯喹啉。

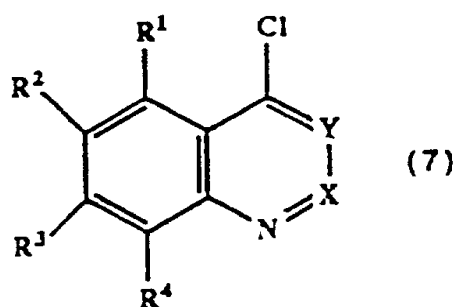
虽然已提到白粉菌和葡萄孢霉具有特殊意义, 但以下所给出的数据将证实本发明化合物同样可控制许多其它植物病原体。

合 成

利用熟知的化学方法来合成本发明的化合物。所需的原料可从市场上购得或易于用标准方法来合成。

Z 为 O 的化合物的合成

Z 为 O 的式 (1) 化合物可通过使式 (7) 化合物与式 (8) 化合物缩合来制备。



其中 R^1 至 R^4 如前面所限定。



其中 A 如前面所限定。

该反应可以净相进行。反应温度在 $80 - 150^\circ C$ 范围内。最好在 130 至 $140^\circ C$ 范围内。一般用过量的式 (8) 化合物。例如二倍过量。反应时间一般为 2 至 48 小时。接着用乙酸乙酯稀释反应混合物。用 NaOH 水溶液洗涤而除去起始式 (8) 化合物。用 $MgSO_4$ 干燥有机层。减压除去溶剂得到产物。

一种优选方法是。使式 (7) 的氯化物与 1.2 至 1.4 当量的式 (8) 原料在二甲苯中回流反应过夜。

Z 为 S 的化合物的合成

Z 为 S 的式 (1) 化合物可以利用与制备 Z 为 O 的化合物相同的方法。通过如上所述的式 (7) 化合物与式 (9) 化合物反应来制备。



其中 A 如前面所限定。也可以将这两种反应物在 80 至 $150^\circ C$ 下在 DMF 中与氢化钠一起搅拌。

Z 为 SO 或 SO_2 的化合物的合成

Z 为 SO 或 SO_2 的式 (1) 化合物可利用常规氧化法由 Z 为 S 的式 (1) 化合物制备。例如。Z 为 SO 的式 (1) 化合物可以利用一当量的间氯过氧苯甲酸对硫原子进行氧化来制备。反应于 0° 至 $25^\circ C$ 在 CH_2Cl_2 中进行。同样。Z 为 SO_2 的式 (1) 化合物可利用 2.2 当量的间氯过氧苯甲酸对硫原子进行氧化来制备。反应于 0° 至 $25^\circ C$ 在合适的溶剂中进行。

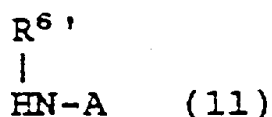
此外，Z 为 SO_2 的式 (1) 化合物也可以通过如上所限定的式 (7) 化合物与如下式的亚磺酸盐反应来制备。



式中 M 为金属离子，如 Na^+ 、 Li^+ 、或 K^+ ，A 如前所述。反应一般在 100°C 下，在偶极非质子性溶剂如 DMF 中进行。

Z 为 NR^6 的化合物的合成

Z 为 NR^6 的式 (1) 化合物通过式 (7) 化合物与式 (11) 的胺缩合来制备。



式中

R^6 为 H 或 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ 烷基。

A 如前面所限定。

使式 (7) 的氯化物在升高的温度下 ($100 - 140^\circ\text{C}$) 与式 (11) 的胺反应。用一当量的氢化钠来增强亲核反应。 R^6 为 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ 酰基的化合物由 $\text{R}^6 = \text{H}$ 的胺与诸如酰氯或酸酐等酰化剂反应而制备。反应于 $0 - 25^\circ\text{C}$ 下在碱性介质中进行 1 - 3 小时。

Z 为 CR^7R^8 的化合物的合成

Z 为 CR^7R^8 的式 (1) 化合物可以利用 Cutler 等人所述的方法 (R. Cutler et al., J. Am. Chem. Soc. 71, 3375, 1949) 来制备。

该方法是使合适的苯乙腈的钠盐与 4, 7 - 二氯喹啉在苯中回流反应。然后将所得的二芳基取代的乙腈溶于预先用无水 HCl 饱和的

正丁醇中，将所得混合物回流 1 - 18 小时。真空浓缩冷却的反应混合物，残渣用乙酸乙酯稀释并用 NaOH 水溶液洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机层，减压除去溶剂得所需化合物。

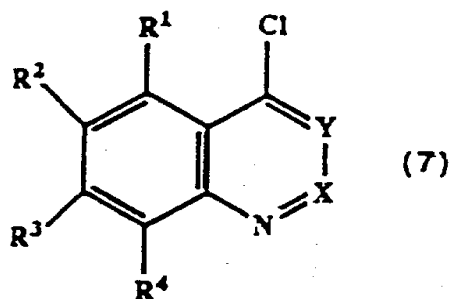
衍生物

式 (1) 化合物的 N - 氧化物通过式 (1) 化合物与诸如 3 - 氯过氧苯甲酸或过氧化氢等氧化剂反应来制备。反应于 -20 °C 至室温，最好于约 0 °C 在无反应性有机溶剂如二氯甲烷或氯仿中进行。

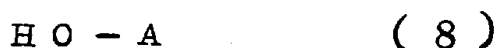
式 (1) 化合物的酸加成盐以通常方式获得。

本发明还提供一种制备式 (1) 化合物的方法，该方法包括：

(a) 使式 (7) 化合物与式 (8) 化合物缩合生成 Z 为 O 的式 (1) 化合物。



其中 R¹ 至 R⁴ 如式 (1) 中所限定。



其中 A 如式 (1) 中所限定。或

(b) 使如上所限定的式 (7) 化合物与式 (9) 化合物缩合生成 Z 为 S 的式 (1) 化合物。



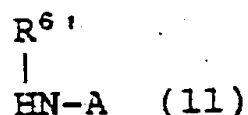
式中 A 如式 (1) 中所限定。或

(c) 利用常规方法氧化 Z 为 S 的式 (1) 化合物生成 Z 为 SO

的式(1)化合物。或

(d) 利用常规方法氧化 Z 为 S 的式(1)化合物生成 Z 为 SO₂ 的式(1)化合物。或

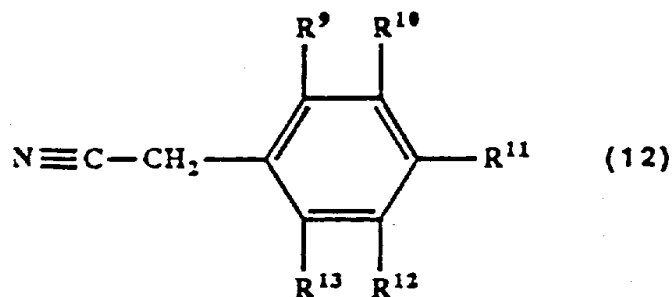
(e) 使式(11)化合物缩合生成 Z 为 NR^{6'} 的式(1)化合物。



式中 R^{6'} 为 H 或 (C₁ - C₄) 烷基。A 如式(1)中所限定。或

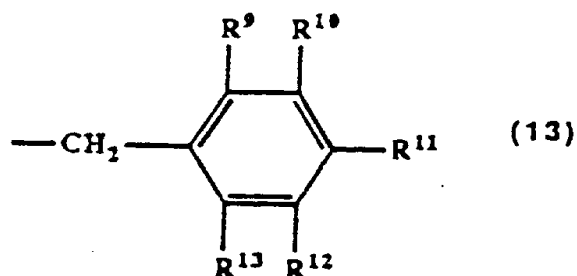
(f) 使 Z 为 NR^{6'} 的式(1)化合物酰化生成 Z 为其中 R⁶ 为 (C₁ - C₄) 酰基的 NR⁶ 的式(1)化合物。或

(g) 使如上所限定的式(7)化合物与式(12)的取代乙腈的钠盐反应



式中 R⁹ 至 R¹³ 如式(1)中所限定。

接着进行酸催化的脱氰基反应。生成一种式(1)化合物。其中的 -Z-A 为



(h) 氧化 Y 为 CH 的式 (1) 化合物生成相应的 N-氧化物。

起 始 原 料

式 (8) 的苯酚起始原料可从市场上购得。也可以由相应的苯胺通过布赫尔反应来合成。它是使苯胺与亚硫酸氢钠反应进行的 (Ang Chem. Int. Ed. Eng. 6, 307, 1967)。

对邻羟基三氟甲苯来说。优选的制备方法是使邻氯三氟甲苯与甲醇钠反应。然后将所得的醚氢解生成所需产物。

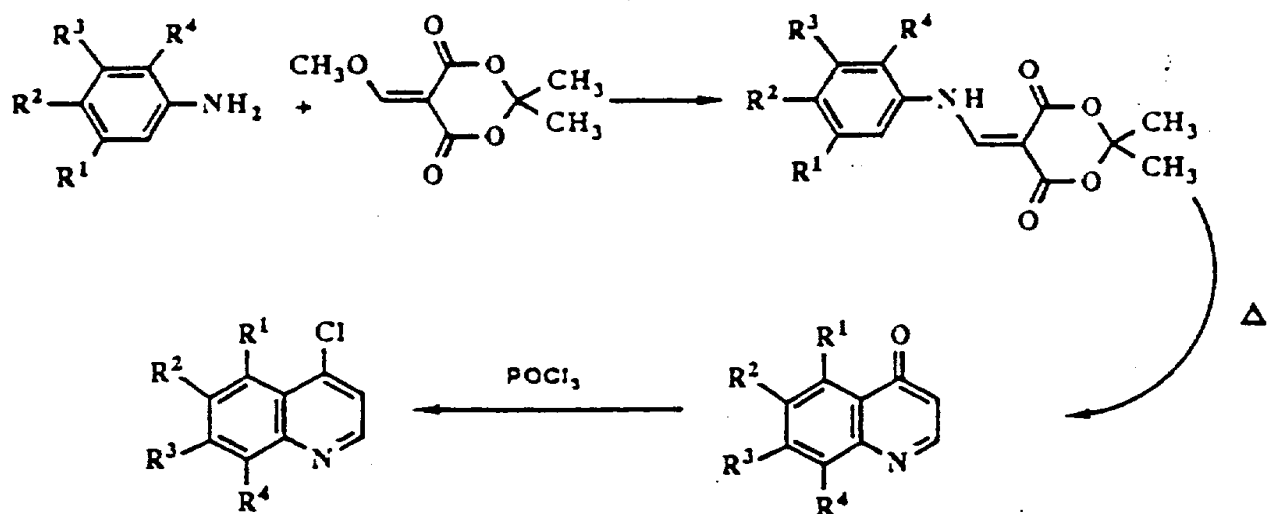
式 (9) 的硫酚起始原料同样可从市场购得或用常规方法来合成。

喹啉起始原料的制备

喹啉起始原料可利用多种已知方法来合成。

曾有文献给出制备 4, 7-二氯喹啉和其它多取代喹啉的方法 (Organic Syntheses, Collective Volume 3, 1955, 272-75)。也有文献描述了另一种一般方法 (Tetrahedron 41, 3033-36, 1985)。

以下实例中所用的许多喹啉起始原料都是如下列反应图示制备的。



如果得到的产物是异构体混合物，则将各种取代 4 - 喹啉的混合物在标准条件下进行氯化，然后利用液相层析分离 4 - 氯喹啉异构体。

4, 5 - 二氯喹啉是通过下述方法制备的，即使 3 - 氯苯胺与丙烯酸于室温下在水中反应两天。然后分离粗产物，将其溶于过量的多磷酸加热至 100 °C，从而得到 5 - 和 7 - 氯四氢喹啉 - 4 - 酮的混合物。用色谱法分离出 5 - 氯类似物，随后在热冰乙酸中用碘处理，得到 4 - 羟基 - 5 - 氯喹啉，将其卤化即得到所需的中间体。参见法国专利 1514280。

其它 4 - 氯 - 5 - 取代喹啉的制备方法是：将相应的 5 - 取代喹啉转变为 N - 氧化物，将其氯化，然后利用 HPLC 分离所得的 4 - 氯和 2 - 氯异构体的混合物。

5 - 氟和 5 - 溴喹啉可利用相同的一般方法来制备 (J. A. C. S. , 71, 1785, 1949)。溴喹啉可以接着进行锂化，并用适当的亲电子试剂在低温下骤冷而生成其它 5 - 取代喹啉。参见 Chem. Ber. , 696: 98, 1966)。

硝基喹啉类化合物的制备已有公开 (J. A. C. S. , 68:

1267, 1946)。4-氯喹啉进行硝基化可以较为纯净地得到5-和8-硝基-4-氯喹啉的混合物,该混合物可利用液相色谱法来分离。6-和7-硝基化合物可通过合适的硝基喹啉-3-羧酸的银盐进行脱羧反应来制备。

喹啉起始原料的制备

喹啉类似物利用已报道的方法来制备(C. M. Atkinson and J. C. Simpson J. Chem. Soc. London, 232, 1947)。利用亚硝酸钠和无机酸使取代的2-氨基苯乙酮于0-5℃在水中进行重氮化,重氮盐中间体与上述酮的烯醇成分反应生成所需的4-羟基喹啉。用常规方法进行氯化即生成所需的中间体。

喹唑啉起始原料的制备

喹唑啉起始原料也可从市场上购得,也可以利用已报导的方法来制备。例如,可以利用市售氨基甲酸酯类化合物作起始原料来合成喹唑啉类。一种有效的方法是通过氨基甲酸与过量甲酰胺在回流下进行缩合来合成4-羟基喹唑啉(M. Endicott et al., J. Am. Chem. Soc., 68: 1299, 1946)。羟基喹唑啉也可以利用Gold氏试剂在二噁烷中回流来进行制备(J. Gupton; Correia, K.; Hertel, G. Synthetic Communications, 14: 1013, 1984)。得到4-羟基喹唑啉后,如上述进行卤化。

实 例

下列实例为实际上由上述一般方法制备的化合物。每个化合物均给出了熔点。表格后描述了某些化合物的具体的说明性制备方法,这些化合物为实例2、19、21、28、31、35、114和116的化合物。

表 1

4 - (芳氧基) 喹啉类

实施例号	化 合 物	M. P.
1 *	7 - 氯 - 4 - [3 - (三氟甲基) 苯氧基] 喹啉	96-97°C
2 *	7 - 氯 - 4 - (4 - 氟苯氧基) 喹 啉	94°C
3 *	7 - 氯 - 4 - (4 - 氯苯氧基) 喹 啉	82°C
4	2 - [(7 - 氯 - 4 - 喹啉基) 氧] 苄腈	122-123°C
5 *	7 - 氯 - 4 - 苯氧基喹啉	44-46°C
6 *	7 - 氯 - 4 - (4 - 氟苯氧基) 喹 啉, 1 - 氧化物	164-165°C
7	7 - 氯 - 4 - (3 - 氯苯氧基) 喹 啉	99-101°C
8	4 - (2 - 溴苯氧基) - 7 - 氯喹 啉	71-73°C
9	7 - 氯 - 4 - (2 , 4 - 二氟苯氧 基) 喹啉	116-118°C
10	7 - 氯 - 4 - (2 , 3 , 5 , 6 - 四氟苯氧基) 喹啉	121-123°C
11	4 - (4 - 氟苯氧基) - 6 - 甲基 喹啉	62-63°C

12	7-氯-4-(4-氟苯氧基) 喹啉	76-77°C
13	7-氯-4-(3-吡啶氧基)喹 啉	105-107°C
14	7-氯-4-(2-氯苯氧基)喹 啉	69-70°C
15	7-氯-4-(1-萘氧基)喹啉	73-76°C
16	7-氯-4-(2,6-二氟苯氧 基)喹啉	134-136°C
17	4-(4-氟苯氧基)-6-甲氧 基喹啉	100-103°C
18	5,7-二氯-4-(4-氟苯氧 基)喹啉, 1-氧化物	139-140°C
19	7-氯-4-(2-氯-4-氟苯 氧基)喹啉, 1-氧化物	177-178°C
20	5,7-二氯-4-(4-氟苯氧 基)喹啉	213-220°C
21	7-氯-4-(4-氟苯氧基)喹 啉, 盐酸盐	221-224°C
22	8-溴-4-(2-氯苯氧基)喹 啉	68-71°C
23	7-氯-4-[2-(异丙基)苯 氧基]喹啉	油状物
24	4-(4-氟苯氧基)-5,7-	92-94°C

二甲基喹啉

25	7-氯-4-(五氟苯氧基)喹啉	95°C
26	4-(4-氟苯氧基)-8-甲基喹啉	油状物
27	7-氯-4-(3-氯-4-氟苯氧基)喹啉	124-127°C
28	5,7-二氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉	82°C
29	7-氯-4-(4-苯氧基苯氧基)喹啉	54-55°C
30	7-氯-4-[4-(叔丁基)苯氧基]喹啉	144-145°C
31	8-氯-4-(2-氯苯氧基)喹啉	56-58°C
32	8-氯-4-[2-(三氟甲基)苯氧基]喹啉	64-66°C
33	4-(2-溴苯氧基)-8-氯喹啉	70-72°C
34	8-氯-4-(2-氟苯氧基)喹啉	60-62°C
35	8-氯-4-(2-氯-4-氟苯氧基)喹啉	99-101°C
36	5,7-二氯-4-(2,4-二	110-111°C

	氣苯氧基) 喹啉	
37	5, 7-二氯-4-(2-硝基苯氧基) 喹啉	84-86°C
38	5, 7-二氯-4-[2-(三氟甲基) 苯氧基] 喹啉	86-89°C
39	5, 8-二氯-4-(2, 4-二氣苯氧基) 喹啉	102-103°C
40	5, 8-二氯-4-(4-氣苯氧基) 喹啉	114-115°C
41	6, 7-二氯-4-[2-(三氟甲基) 苯氧基] 喹啉	146-148°C
42	4-(2-氯-4-氣苯氧基)-8-硝基喹啉	126-128°C
43	8-氯-4-(4-氣苯氧基)-5-甲基喹啉	105-106°C
44	7-乙氧基-4-(4-氣苯氧基) 喹啉	93-95°C
45	6-乙氧基-4-(4-氣苯氧基) 喹啉	99-102°C
46	7-氯-4-[4-(异丙基) 苯氧基] 喹啉	52-55°C
47	6-溴-8-氯-4-(4-氣苯氧基) 喹啉	136-138°C
48	6-溴-8-氯-4-(2-氯-	130-132°C

	4-氟苯氧基) 喹啉	
49	8-氯-4-[4-(异丙基)苯氧基] 喹啉	101-103°C
50	7-乙基-4-(4-氟苯氧基) 喹啉	油状物
51	7-氯-4-(3-氟苯氧基) 喹啉	71-73°C
52	7-氯-4-(2-氟苯氧基) 喹啉	72-73°C
53	7-氯-4-(4-甲基苯氧基) 喹啉	78-80°C
54	7-氯-4-(4-甲氧基苯氧基) 喹啉	88-90°C
55	7-氯-4-(2-甲氧基苯氧基) 喹啉	81-83°C
56	7-氯-4-(2-甲基苯氧基) 喹啉	48-50°C
57	7-氯-4-(3-硝基苯氧基) 喹啉	149-151°C
58	7-氯-4-(2-硝基苯氧基) 喹啉	113-115°C
59	7-氯-4-(4-硝基苯氧基) 喹啉	157-159°C
60	7-氯-4-[2-(三氟甲基)]	59-61°C

	苯氧基]喹啉	
61	7-氯-4-[4-(三氟甲基) 苯氧基]喹啉	81-82°C
62	4-(2-溴-4-氟苯氧基)- 7-氯喹啉	100-102°C
63	8-氯-4-(2,4-二氯苯氧 基)喹啉	165-167°C
64	8-氯-4-(2-氟基苯氧基) 喹啉	119-121°C
65	8-氯-4-(2,6-二氯-4 -氟苯基)喹啉	161-162°C
66	7-硝基-4-(2-三氟甲基苯 氧基)喹啉	110-111°C
67	8-氯-4-(2-碘苯氧基)喹 啉	油状物
68	7-氯-4-(2,6-二溴-4 -氟苯氧基)喹啉	128-130°C
69	4-(4-氟苯氧基)喹啉	68-69°C
70	7-氯-4-[3-(叔丁基)苯 氧基]喹啉	油状物
71	7-氯-4-[2-(叔丁基)苯 氧基]喹啉	90-92°C
72	4-[(7-氯-4-喹啉基) 氧]苯酚	211-213°C

73	2 - [(7 - 氯 - 4 - 喹啉基) 氧] 苯酚	209-211°C
74	4 - [(1 , 1 ' - 联苯) - 2 - 基氧) - 7 - 氯喹啉	油状物
75	7 - 氯 - 4 - (2 - 氯 - 4 - 氟苯 氧基) 喹啉	86-89°C
76	7 - 氯 - 4 - (2 - 碘苯氧基) 喹 啉	68-70°C
77	6 - 氯 - 4 - (4 - 氟苯氧基) 喹 啉	98-100°C
78	8 - 氟 - 4 - (4 - 氟苯氧基) 喹 啉	85-87°C
79	4 - (4 - 氟苯氧基) - 5 , 7 - 二甲氧基喹啉	87-89°C
80	4 - (4 - 氟苯氧基) - 6 - 硝基 喹啉	176-178°C
81	4 - (2 - 氯苯氧基) - 8 - 硝基 喹啉	115-117°C
82	4 - (4 - 氟苯氧基) - 5 - 硝基 喹啉	132-134°C
83	7 - 氯 - (4 - 氟 - 2 - 硝基苯氧 基) 喹啉	148-151°C
84	5 - 氟 - 4 - (4 - 氟苯氧基) 喹 啉	91-93°C

85	7-溴-4-(4-氟苯氧基)喹啉	87-89°C
86	7-氯-6-氟-4-(4-氟苯氧基)喹啉	143-145°C
87	5-氯-4-(4-氟苯氧基)-6-甲基喹啉	110-112°C
88	5-氯-6-氟-4-(4-氟苯氧基)喹啉	117-118°C
89	5-溴-4-(4-氟苯氧基)喹啉	72-74°C
90	7-溴-4-(2,4-二氟苯氧基)喹啉	110-112°C
91	6-氯-4-(4-氟苯氧基)-8-羟基喹啉	117-120°C
92	5,6-二氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉	114-116°C
93	4-(4-氟苯氧基)-6-甲氧基-8-硝基喹啉	139-141°C
94	5,7-二氯-4-(2-氟苯氧基)喹啉	99-101°C
95	5,7-二氯-4-(2-氯苯氧基)喹啉	78-79°C
96	5,7-二氯-4-(2-氰基苯氧基)喹啉	88-90°C

97	5, 7 - 二氯 - 4 - (2 - 氯 - 4 - 氟苯氧基) 喹啉	83-85°C
98	8 - 氯 - 4 - (2, 4 - 二氟苯氧基) 喹啉	105-107°C
99	7, 8 - 二氯 - 4 - (2 - 氯苯氧基) 喹啉	120-121°C
100	8 - 氯 - 4 - (3 - 氯 - 2 - 硝基苯氧基) 喹啉	86-88°C
101	4 - (2 - 溴 - 4 - 氟苯氧基) - 8 - 氯喹啉	106-107°C
102	8 - 氯 - 4 - (3 - 氯苯氧基) 喹啉	82-84°C
103	7 - 氯 - 4 - [4 - (三氟甲硫基) 苯氧基] 喹啉	90-91°C
104	8 - 氯 - 4 - [4 - (三氟甲硫基) 苯氧基] 喹啉	112-114°C
105	4 - (4 - 氟苯氧基) - 7 - (三氟甲氧基) 喹啉	87-88°C
106	4 - (3 - 氯 - 4 - 氟苯氧基) - 8 - 氯喹啉	87-88°C
107	8 - 氯 - 4 - (2 - 甲基苯氧基) 喹啉	85-87°C
108	8 - 氯 - 4 - (2, 6 - 二氯苯氧基) 喹啉	156-159°C

109	8-氯-4-(2-甲氧基苯氧基)喹啉	120-122°C
110	8-氯-4-(4-甲氧基苯氧基)喹啉	119-121°C
111	5-氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉	62-64°C
112	5,7-二氯-6-氟-4-(4-氟苯氧基)喹啉	167-169°C

* 本身未请求保护的化合物

表2

4-(苄基)喹啉类

实施例号	化合物	M. P.
113	7-氯-4-[(4-氟苯基)甲基]喹啉	100-102°C
114	7-氯-4-(4-氟苯基)-4-喹啉乙腈	118-120°C
115	7-氯-4-[(4-氯苯基)甲基]喹啉	98-101°C

表 3

N-苄基-4-喹啉胺类

实施例号	化合物	M. P.
116 *	7-氯-N-(4-氟苯基)-4-喹啉胺	214-216°C
117 *	7-氯-N-(3-氟苯基)-4-喹啉胺	203-208°C

	—喹啉胺	
118*	7-氯-N-(五氟苯基)-4-喹啉胺	205-207°C
119*	7-氯-N-(2-氟苯基)-4-喹啉胺	178-179°C
120*	7-氯-N-(2,3,4-三氟苯基)-4-喹啉胺	214-216°C
121*	2-[(7-氯-4-喹啉基)氨基]-6-氟苄腈	208-210°C
122*	8-氟-N-(2-氟苯基)-4-喹啉胺	158-159°C
123*	7-氯-N-(3,5-二氟苯基)-4-喹啉胺单水合物	194-197°C
124*	7-氯-N-(4-氟苯基)-N-甲基-4-喹啉胺	83-85°C
125*	8-氯-N-(2-氯苯基)-4-喹啉胺	147-149°C

* 本身未请求保护的化合物

表 4

4-芳氧基喹啉类

实施例号	化 合 物	M. P.
126	7-氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉	144-145°C

表 5

4 - (苯氧基) 喹唑啉类

实施例号	化 合 物	M. P.
127	4 - (2 - 氯苯氧基) 喹唑啉	106-108°C
128	4 - (2 , 4 - 二氯苯氧基) 喹唑啉	122.5-124°C
129	8 - 氟 - 4 - (4 - 氟苯氧基) 喹唑啉	138-140°C
130	7 - 氯 - 4 - (4 - 氟苯氧基) 喹唑啉	121-122°C
131	4 - [3 - (叔丁基) 苯氧基] 喹唑啉	油状物

表 6

其它类化合物

实施例号	化 合 物	M. P.
132*	6 - 氟 - 2 - 甲基 - 4 - [2 - 硝基 - 4 - (三氟甲基) 苯氧基] 喹唑啉	140°C
133*	7 - 氯 - 4 - (4 - 氯 - 3 , 5 - 二甲基苯氧基) 喹唑啉	102°C
134*	7 - 氯 - 4 - (4 - 氯 - 3 - 甲基苯氧基) 喹唑啉	85°C
135*	5 - 氯 - 4 - [2 , 6 - 二硝基 - 4 - (三氟甲基) 苯氧基] - 2 , 8	189°C

-二甲基喹啉

136 *	8 - 氯 - 2 - 甲基 - 4 - [2 - 硝基 - 4 - (三氟甲基) 苯氧基] 喹啉	184°C
137	7 - 氯 - 4 - (3 - 甲基苯氧基) 喹啉	77-79°C
138	4 - [(7 - 氯 - 4 - 喹啉基) 氧] 苄腈	142-144°C
139	3 - [(7 - 氯 - 4 - 喹啉基) 氧] 苄腈	133-134°C
140	4 - (4 - 溴苯氧基) - 7 - 氯喹啉	82-84°C
141	7 - 氯 - 4 - (4 - 碘苯氧基) 喹啉	110-113°C
142	4 - (3 - 溴苯氧基) - 7 - 氯喹啉	89-91°C
143 *	7 - 氯 - N - 苯基 - 4 - 喹啉胺	202-204°C
144 *	N - 苯基 - 4 - 喹啉胺	205-206°C
145	7 - 氯 - 4 - (4 - 氟苯氧基) - 6 - 甲氧基喹啉	123-125°C
146	7 - 氯 - 4 - (2 - 甲基 - 3 - 吡唑氧基) 喹啉	181-183°C
147	8 - 氯 - 4 - (2 , 4 - 二氯 - 6 - 氟苯氧基) 喹啉	90-92°C

148	8-氯-4-(2-乙氧基苯氧基)喹啉	76-78°C
149	8-氯-4-(4-氟-2-甲基苯氧基)喹啉	103-105°C
150	7-氯-4-(2-甲基-4-氟苯氧基)喹啉	98-100°C
151	8-氯-4-(4-氯-2-氟苯氧基)喹啉	142-144°C
152	7-氯-4-[4-[2-(4-羟基苯基)乙基]苯氧基]喹啉	204-206°C
153	3-氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉	65°C
154	6-氯-4-(4-氟苯氧基)-2-甲基喹啉	188-190°C
155	4-(2-氯苯氧基)-6-氟-2-甲基喹啉	94-96°C
156	4-(2,6-二溴-4-硝基苯氧基)-8-氯喹啉	232-233°C
157	4-(4-溴-2-氟苯氧基)-8-氯喹啉	122-125°C
158	8-氯-4-(2,4-二溴苯氧基)喹啉	115-116°C
159	8-氯-4-(4-氟-2-硝基苯氧基)喹啉	133-135°C

160	8-氯-4-(2,4,6-三氯 苯氧基)喹啉	153-155°C
161	7-氯-4-(五氟苯硫基)喹啉	130° (蜡状物)
162	[4-[(7-氯-4-喹啉基) 氧]苯基](4-氟苯基)甲酮	89-91°C
163	7-氯-4-(2-吡啶氧基)喹 啉	170-171°C
164	4-[1-[4-[(7-氯-4 -喹啉基)氧]苯基]-2,2,2 -三氟-1-(三氟甲基)乙基] 苯酚	224-226°C
165	7-氯-4-(4-氟苯硫基)喹 啉	140-141°C
166	7-氯-4-(4-氟苯氧基)- 2-甲基喹啉	141-142°C
167	8-氯-4-(2-硝基苯氧基) 喹啉	142-144°C
168	4-(4-氟苯硫基)喹啉	92-94°C
169	5,7-二氯-4-(3-溴苯氧 基)喹啉	120-121°C
170	5,8-二氯-4-(2-硝基苯 氧基)喹啉	120-121°C
171	8-溴-4-(4-氟苯氧基)喹 啉	122-123°C

172	4 - (3 - 甲氧基苯氧基) 喹啉	46-48°C
173	4 - (3 - 甲基苯氧基) 喹啉	油状物
174	1 - (4 - 氟苯氧基) - 8 , 9 - 二氢 - 7 H - 环戊二烯并 [F] 喹 啉	53-54°C
175	4 - (4 - 氟苯氧基) - 7 , 8 - 二氢 - 6 H - 环戊二烯并 [G] 喹 啉	78-79°C
176	4 - (4 - 氟苯氧基) - 7 - (三氟 甲硫基) 喹啉	78-80°C
177 *	4 - 苯氧基 - 6 - 硝基喹啉	未得到
178	5 , 7 - 二氯 - 4 - (4 - 氟苯氧 基) - 6 - 甲基喹啉	110-112°C
179	4 - (4 - 氟苯氧基) - 7 - (甲 硫基) 喹啉	87-89°C
180	7 - 氯 - 4 - (2 , 4 - 二硝基苯 氧基) 喹啉	181-183°C
181	4 - (4 - 氟苯氧基) - 6 - 氟 - 2 - 甲基喹啉	126-128°C
182	8 - 氯 - 4 - (2 , 6 - 二溴 - 4 - 氟苯氧基) 喹啉	195-197°C
183	5 - 氯 - 2 , 8 - 二甲基 - 4 - (4 - 氟苯氧基) 喹啉	75-76°C

184	8-氯-4-(3-甲基苯氧基) 喹啉	46-48°C
185	4-(2-氯-4-氟苯氧基)喹 啉	158-160°C
186	4-(4-氟苯氧基)-5-甲氧 基-7-三氟甲基喹啉	108-110°C
187*	4-(2-溴苯基氨基)-8-氯 喹啉	147-149°C
188	7-氯-4-[2-(甲硫基)苯 氧基]喹啉	107-108°C
189	7-氯-4-(4-乙氧基苯氧 基)喹啉	113-115°C
190	8-氯-4-(4-乙氧基苯氧 基)喹啉	94-96°C
191	5,7-二氯-4-苯氧基喹啉	97-99°C
192	8-氯-4-(2-氯苯硫基)喹 啉	112-114°C
193	7-氯-4-(3-甲氧基苯氧 基)喹啉	69-70°C
194	8-氯-4-(4-碘苯氧基)喹 啉	114-116°C
195	4-(4-氟苯氧基)-7-硝基 喹啉	159-161°C

196	8-氯-4-(4-氯-2-甲基苯氧基)喹啉	143-145°C
197	4-(4-氯-3,5-二甲基苯氧基)-8-氯喹啉	128-129°C
198	4-(4-氯-2-硝基苯氧基)-8-氯喹啉	149-150°C
199	7-氯-4-(3-吡嗪氧基)喹啉	158-160°C
200	8-氯-4-(2-乙基苯氧基)喹啉	油状物
201	7-氯-4-[(4-氯-1-萘基)氧]喹啉	120-122°C
202	8-氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉	160-163°C
203	4-[(1,1'-联苯)-4-氧基]-7-氯喹啉	139-141°C
204	3-[(7-氯-4-喹啉基)氧]苯酚	150-154°C
205	7-氯-4-(2-苯氧基苯氧基)喹啉	84-86°C
206	4-(4-氟苯氧基)-8-(三氟甲基)喹啉	101-102°C
207	6,8-二氟-4-(4-氟苯氧基)喹啉	118-119°C

208	7-氯-4-(1,3-苯并二噁 茂-5-氧基)喹啉	85-87°C
209	8-氯-4-(2-氯苯氧基)喹 啉	127-129°C
210	8-氯-4-(2-氯-4-氟苯 氧基)喹啉	172-173°C
211	4-(1,3-苯并二噁茂-5- 氧基)-8-氯喹啉	120-122°C
212	8-氯-4-[2-(甲硫基)苯 氧基]喹啉	67-69°C
213	8-氯-4-(4-甲基苯氧基) 喹啉	97-98°C
214*	8-氯-N-(2-氯-4-氟苯 基)-4-喹啉胺	163-165°C
215	8-氯-4-(2,3-二甲基苯 氧基)喹啉	118-120°C
216	8-氯-4-(3,4-二甲基苯 氧基)喹啉	88-90°C
217	4-(2-溴苯氧基)-8-氯喹 啉	115-116°C
218	8-氯-4-(2-甲基苯氧基) 喹啉	100-102°C
219	7-氯-4-[4-(三氟甲氧 基)苯氧基]喹啉	79-80°C

220	8-氯-4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]喹啉	131-133°C
221	8-氯-4-(2,5-二氯苯氧基)喹啉	70-73°C
222	8-氯-4-(2,6-二甲基苯氧基)喹啉	125-127°C
223	8-氯-4-(3,5-二甲基苯氧基)喹啉	85-87°C
224	8-氯-4-(2-氯-6-甲基苯氧基)喹啉	154-156°C
225	8-氯-4-(2,5-二甲基苯氧基)喹啉	51-53°C
226	8-氯-4-[2-氯-5-(三氟甲基)苯氧基]喹啉	120-122°C
227	4-(2-氯-4-硝基苯氧基)-8-氯喹啉	179-181°C
228	8-氯- α -(2-氯苯基)-4-喹啉乙腈	135-137°C
229	6,8-二氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉	136-138°C
230*	4-苯氧基喹啉	油状物
231	6,8-二氯-4-(2-氯苯氧基)喹啉	98-100°C

232	4 - (4 - 氟苯氧基) - 8 - 硝基 喹啉	128-130°C
233	4 - (2 - 氟基苯氧基) - 5, 6, 7 - 三氯喹啉	163-165°C
234	5, 6, 7 - 三氯 - 4 - (2 - 氯 - 4 - 氟苯氧基) 喹啉	182-184°C
235	4 - (2, 4 - 二溴苯氧基) - 7 - 氯喹啉	134-136°C
236	5, 6, 7 - 三氯 - 4 - (4 - 氟苯 苯氧基) 喹啉	161-163°C
237	4 - (4 - 溴 - 2 - 氟苯氧基) - 7 - 氯喹啉	129-131°C
238	7 - 氯 - 4 - [三环 (3.3.1.1 - (3, 7)) - 癸 - 2 - 氧基] 喹 啉	136-138°C
239	8 - 氯 - 4 - [[1 - (3 - 氯苯 基) - 1 H - 四唑 - 5 - 基] 氧] 喹啉	148-150°C
240	8 - 氯 - 4 - (4 - 乙基苯氧基) 喹啉	70-72°C
241	4 - [(1, 1' - 联苯) - 2 - 氧基] 喹唑啉	得不到
242	7 - 氯 - 4 - (2, 6 - 二甲基苯 氧基) 喹啉	54-56°C

243	7-氯-4-吡唑(氧)喹啉	190-192°C
244	8-氟-4-(2-苯基苯氧基) 喹啉	未得到
245	4-(2-氯-4,6-二氟苯氧基)-8-氯喹啉	99-101°C
246	7-氯-4-(4-氟苯氧基)- 6-甲基喹啉	121-123°C
247	6,7-二氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉	134-136°C
248	7,8-二氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉	144-145°C
249	2-[(7,8-二氯-4-喹啉基)氧]辛腈	153-154°C
250	2-氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉	142-144°C
251	7,8-二氯-4-(2,4-二氟苯氧基)喹啉	153-154°C
252	7,8-二氯-4-(2-氟苯氧基)喹啉	143-145°C
253*	2-甲基-4-苯氧基喹啉	71-72°C
254	8-氯-4-[(1-甲基环戊基)氧]喹啉	82-83°C
255	5,6,7,8-四氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉	未得到

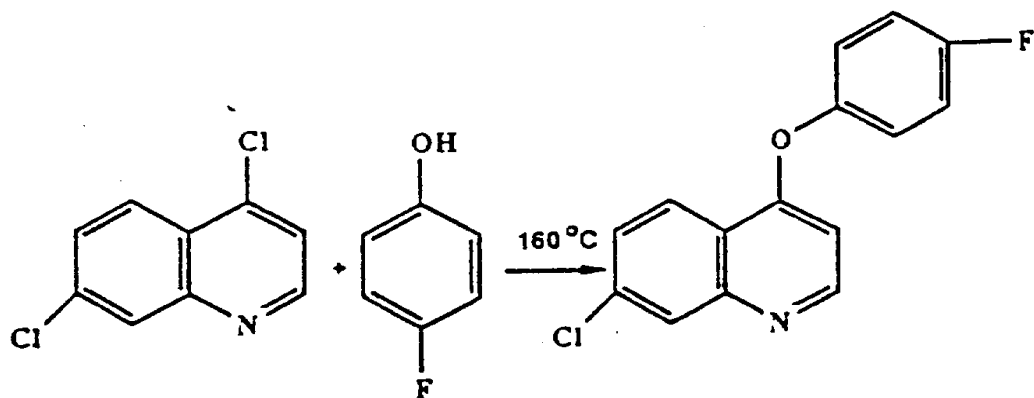
256	4 - [(5 , 7 - 二氯 - 4 - 喹啉基) 氧] 苄腈	161-163°C
257	7 - 氯 - 4 - (甲硫基) 喹啉	102-104°C
258	3 - 溴 - 7 - 氯 - 4 - (2 , 4 - 二氟苯氧基) 喹啉	113-114°C
259	3 - 溴 - 7 - 氯 - 4 - (4 - 氟苯氧基) 喹啉	96.5-98°C
260	3 - 溴 - 4 - (2 - 氯 - 4 - 氟苯氧基) - 7 - 氯喹啉	140-141°C
261	3 - 溴 - 4 - (2 - 氯苯氧基) - 7 - 氯喹啉	146-148°C
262	3 - 溴 - 4 - (2 - 溴 - 4 - 氟苯氧基) - 7 - 氯喹啉	152-154°C
263	7 - 氯 - 4 - (甲磺酰基) 喹啉	164-166°C
264	8 - 氯 - 4 - (甲磺酰基) 喹啉	98-100°C
265	3 - 溴 - 7 - 氯 - 4 - (甲磺酰基) 喹啉	140-142°C

* 本身未请求保护的化合物

以下详细描述的用来制备选定实施例的方法为用来制备其它实施例化合物的代表性方法。

实施例 2 和 21

7 - 氯 - 4 - (4 - 氟苯氧基) 喹啉和 7 - 氯 - 4 - (4 - 氟苯氧基) 喹啉, 盐酸盐



将含有 7.92 克 (0.04 摩尔) 4,7-二氯喹啉、4.48 克 (0.04 摩尔) 4-氟苯酚和 24 毫升二甲苯的浆状物搅拌并加热至回流。将所得的橙色透明溶液于 144°C 下回流 17 小时, 此时再加入 0.90 克 (0.008 摩尔) 4-氟苯酚, 并继续回流。将该混合物浓缩成棕色固体, 将该固体溶于 CH_2Cl_2 (50 毫升) 和 1 N NaOH (50 毫升) 的混合液中。有机层用 50 毫升 1 N NaOH 洗四次, 然后用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩成棕色油状物 (9.8 克) 后进行结晶。该产物为 7-氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉, 用己烷重结晶后得到白色结晶固体。

产率: 8.01 克 (73.2%)。M. P. 91-92°C

利用类似的方法制备相应的胺盐酸盐, 不同的是, 反应混合物回流 18 小时后, 将该混合物冷却至室温, 并用半小时时间通入无水 HCl 。然后将该混合物冷却至 0°C 并于 0°C 下放置 2 小时。然后过滤该混合物, 产物于 40°C 进行真空干燥。滤液于室温下搅拌 48 小时, 在此期间又沉淀出一些产物。该产物为 7-氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉盐酸盐, 用 40 毫升丙醇重结晶。

产率: 9.10克(73%)。M. P. 220-224°C。

实施例 19

7-氯-4-(2-氯-4-氟苯氧基)喹啉, 1-氧化物
于0°C下, 将5.0克(16.22毫摩尔)4-(2-氯-4-氟苯氧基)-7-氯喹啉、4.20克(19.47毫摩尔)80%3-氯过氧苯甲酸和50毫升 CH_2Cl_2 的混合物搅拌6小时。减压除去 CH_2Cl_2 , 将残余物溶于乙酸乙酯中, 用碱洗涤。有机层减压除去溶剂后, 形成白色固体。将其用乙酸乙酯重结晶。

产率3.04克(58%)。M. P. 177-178°C。

元素分析:

理论值: C, 55.58; H, 2.49; N, 4.32;

实测值: C, 55.67; H, 2.46; N, 4.43.

实施例 28

5,7-二氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉

将29.11克4,5,7-三氯喹啉和16.84克4-氟苯酚的混合物加热至160°C。大约40分钟后, 此熔融的溶液固化。将该固体溶于乙酸乙酯和2N NaOH中。用碱洗涤有机层以除去过量的苯酚, 然后进行干燥。减压除去溶剂, 残渣通过用庚烷重结晶而纯化, 得到29.49克标题产物。M. P. 105-106°C。

元素分析:

理论值: C, 58.47; H, 2.62; N, 4.55;

实测值: C, 58.38; H, 2.52; N, 4.55.

实施例 31

8-氯-4-(2-氯苯氧基)喹啉

将2.0克4,8-二氯喹啉和2.6克2-氯苯酚的混合物加热至160℃并进行搅拌。利用TLC监测反应进程。当不再剩有4,8-二氯喹啉时,用乙酸乙酯稀释反应混合物,用碱洗涤除去大部分过量苯酚。为除去洗涤后残留的苯酚,利用HPLC来纯化产物。合并含产物的部分并减压除去溶剂。将油状产物进行结晶。产率:1.36克(46%)。M. P. 56-58℃。

元素分析:

理论值: C, 62.09; H, 3.13; N, 4.83;

实测值: C, 62.14; H, 3.11; N, 5.04.

实施例35

8-氯-4-(2-氯-4-氟苯氧基)喹啉

将2.0克4,8-二氯喹啉和2.96克2-氯-4-氟苯酚的混合物加热至160℃并进行搅拌。利用TLC监测反应进程。当不再剩有4,8-二氯喹啉时,用碱洗涤产物除去苯酚,然后利用HPLC纯化之。所得的棕色固体用庚烷重结晶,得1.54克标题产物,为黄色结晶。产率:49%。M. P. 99-101℃。

元素分析:

理论值: C, 58.47; H, 2.62; N, 4.55;

实测值: C, 58.39; H, 2.85; N, 4.49.

实施例114

7-氯- α -(4-氟苯基)甲基喹啉

将100克(740毫摩尔)4-氟苯基乙腈在200毫升苯中的溶液加至冷却的(0℃)40克(945毫摩尔)氨基钠在600

毫升苯中的浆状物中。加完后，将溶液温热至室温并搅拌半小时。再将反应混合物冷却到 0℃，以逐渐增加的量加入 7.3·2 克 (3.70 毫摩尔) 固体二氯喹啉，然后于环境温度下将该混合物搅拌过夜。用 NH_4Cl 停止反应后进行后处理，得到二取代乙腈粗品，将其溶于 500 毫升用无水 HCl 饱和的正丁醇中。将此酸性溶液加热回流 18 小时。蒸馏除去大部分溶剂，残渣用溶剂稀释并用 10% NaOH 洗涤。干燥有机层并真空除去溶剂。利用 HPLC 进行纯化，得 6.7 克标题产物。产率：6.7%

实施例 116

7-氯-N-(4-氟苯基)-4-喹啉胺

向 2.0 克 4,7-二氯喹啉中加入 2.24 克 4-氟苯胺，将该混合物搅拌加热至 160℃。在此温度下几分钟后，该混合物即发烟，熔融物固化。使该固体冷却，然后溶解于乙酸乙酯中并洗去苯胺。用 MgSO_4 干燥有机层，然后减压除去溶剂。残渣用庚烷重结晶，得 1.27 克 7-氯-N-(4-氟苯基)-4-喹啉胺。M. P. 214-216℃。(产率为 46.1%)。

元素分析：

理论值： C, 66.07; H, 3.70; N, 10.27;

实测值： C, 66.34; H, 3.83; N, 10.56.

应用

业已发现式 (1) 化合物能够控制真菌特别是植物病原体。这些化合物在用于治疗植物的真菌病时，是将它们以抑制病害且植物学上可接受的量应用于植物的。这里所用的术语“抑制病害且植物学上可接受的量”，是指杀死或抑制需要控制的植物病害，但对植物没有明

显毒性的本发明化合物的量。这个量一般约为 1 - 1000ppm，最好为 10 - 500ppm。所需化合物的确切浓度随所要防治的真菌病、所采用的剂型、施用方法、特定的植物种属及气候条件等因素的不同而不同。本发明化合物也可以用来保护贮存谷物和其它非植物场所免受真菌侵染。

温 室 试 验

在实验室中进行下列实验以测定本发明化合物的杀真菌效力。

试 验 1

此筛选试验用来评价本发明化合物对各种不同的植物病原生物的效力。

施用 时，将 50 毫克化合物溶于 1.25 毫升溶剂中配制出试验化合物。该溶剂是由 50 毫升“吐温 20”（聚氧乙烯（20）山梨糖醇单月桂酸酯表面活性剂）与 475 毫升丙酮和 475 毫升乙醇混合而制得的。用去离子水将溶剂/化合物溶液稀释至 125 毫升。所得制剂含有 400ppm 试验化合物。用溶剂—表面活性剂混合液进行逐级稀释得到更低的浓度。

配制的试验化合物以叶片喷雾方式施用。采用如下植物病原体及其相应的植物。

病原体	在下列各表中的代号	宿主
<u>Erysiphe graminis tritici</u> 小麦白粉病	POWD MDEW	小麦
<u>Pyricularia oryzae</u> 稻瘟病	RICE BLAS	稻
<u>Puccinia recondita tritici</u> 叶锈病	LEAF RUST	小麦
<u>Botrytis cinerea</u> 灰绿葡萄孢	GRAY MOLD	葡萄浆果
<u>Pseudoperonospora cubensis</u> 瓜类假霜霉	DOWN MDEW	南瓜
<u>Cercospora beticola</u> 甜菜褐斑病尾孢霉	LEAF SPOT	甜菜
<u>Venturia inaequalis</u> 苹果黑星病	APPL SCAB	苹果籽苗
<u>Septoria tritici</u> 小麦叶枯病壳针孢霉	LEAF BLOT	小麦

将所配制的试验化合物喷到宿主植物的所有叶片表面（或摘下的浆果）上，直至出现径流。将分别栽有一种宿主植物的单个花盆放在支在通风室中的旋转轴架上。将试验溶液喷在所有叶片表面。待所有处理溶液都干燥后，在2—4小时内用适当的病原体对植物进行接种。

试验化合物控制病害的效力用下列等级进行分级：

0 = 未对特定病原生物进行测试

— = 在400ppm时有0—19%控制

+= 在400ppm时有20—89%控制

++ = 在400ppm时有90—100%控制

+++ = 在100ppm时有90—100%控制

结果示于表 7:

表 7

化 合 物 实 例 号	POWD MDEW	RICE BLAS	LEAF RUST	GRAY MOLD	DOWN MDEW	LEAF SPOT	APPL SCAB	LEAF BLOT
1	+	-	-	-	-	-	-	+
2	+++	-	-	-	+	0	-	+
3	++	-	-	-	+	0	-	+
4	+++	-	-	-	-	-	-	-
5	++	+	+	-	-	+	-	-
6	+++	-	+	-	+	++	-	+
7	++	-	-	-	-	-	-	-
8	+++	-	-	-	+	-	-	+
9	+++	-	-	-	-	+	-	-
10	+	-	+	-	+	+	-	+
11	+	+	++	-	++	-	+	+
12	+	-	+	-	++	-	-	-
13	+	-	++	-	+	-	+	-
14	+++	-	+	-	-	-	-	-
15	++	+	-	-	++	+	-	-
16	++	-	-	-	+	-	-	-
17	+++	+	++	-	+	-	-	-
18	+++	+	-	-	-	+	-	-
19	++	-	-	-	++	+	-	+
20	+++	-	-	-	+	0	0	0
21	+++	-	-	-	-	0	0	0
22	+++	++	-	++	++	0	0	0
23	++	++	-	+	+	0	0	0
24	+++	++	++	-	-	0	0	0
25	+	-	-	-	-	-	-	-
26	+	-	+	-	+	-	-	-
27	+	-	-	-	-	0	0	0
28	+++	-	+	-	-	+	-	-
29	+++	+	-	-	+	-	-	-
30	+	-	+	-	-	0	0	0
31	+	++	+	+++	++	+	+++	-
32	+	+	-	-	-	-	-	+
33	+	+	-	+++	+	-	+	-
34	+	-	-	+	-	0	0	0
35	+	-	+	+++	+	-	+++	+
36	+++	-	-	-	-	0	0	0
37	+	+	-	-	++	0	0	0

表 7

化合物 实例号	POWD MDEW -----	RICE BLAS -----	LEAF RUST -----	GRAY MOLD -----	DOWN MDEW -----	LEAF SPOT -----	APPL SCAB -----	LEAF BLOT -----
38	++	+	-	-	-	0	0	0
39	+++	+	-	-	-	-	-	-
40	++	+	-	-	-	-	-	-
41	++	-	-	-	-	0	0	0
42	-	-	-	+	-	0	0	0
43	++	-	-	-	-	0	0	0
44	+	+	+	-	-	0	0	0
45	+	-	-	-	+	0	0	0
46	+	-	-	-	-	0	0	0
47	-	-	-	-	+	0	0	0
48	++	-	-	-	-	0	0	0
49	-	-	-	+	-	0	0	0
50	++	-	++	-	++	0	0	0
51	++	+	-	-	-	-	-	+
52	+++	-	-	-	-	+	-	+
53	+	-	-	-	-	0	0	0
54	++	-	+	-	+	-	-	-
55	+	-	+	-	++	-	+	-
56	+	+	-	-	+	-	-	-
57	+	-	-	-	-	-	-	-
58	++	-	-	-	-	-	-	+
59	++	+	-	-	-	-	-	-
60	+++	+	-	-	+	-	-	-
61	+	-	-	-	+	0	0	0
62	+++	+	+	-	-	0	0	0
63	+	-	-	-	-	0	0	0
64	+	+	-	-	+	0	0	0
65	+	-	-	+	+	0	0	0
66	++	-	-	-	-	0	0	0
67	++	++	+	++	+	0	0	0
68	+	-	-	-	-	0	0	0
69	+	-	++	-	++	-	-	-
70	++	+	+	-	+	-	-	+
71	++	+	-	-	-	-	-	+
72	-	-	+	-	+	0	0	0
73	-	-	-	-	-	0	0	0
74	+	+	-	-	+	-	-	+
75	++	-	-	-	-	-	-	+

表 7

化合物 实例号	POWD MDEW	RICE BLAS	LEAF RUST	GRAY MOLD	DOWN MDEW	LEAF SPOT	APPL SCAB	LEAF BLOT
76	+++	-	+	-	-	-	-	+
77	-	-	+	-	-	0	0	0
78	-	+	+	+	++	-	+	+
79	-	++	+	-	+	0	0	0
80	+	-	-	-	-	0	0	0
81	-	+	-	+	-	0	0	0
82	+++	-	+	-	-	0	0	0
83	++	-	-	-	-	0	0	0
84	+	+	++	-	++	0	0	0
85	+++	+	+	-	-	0	0	0
86	+++	-	-	-	-	0	0	0
87	-	-	+	-	-	0	0	0
88	++	-	+++	-	-	0	0	0
89	+++	+	+++	-	-	0	0	0
90	+++	-	-	-	-	0	0	0
91	++	+++	+++	+	+++	0	0	0
92	-	-	++	-	-	0	0	0
93	++	-	-	-	-	0	0	0
94	+	-	-	-	-	0	0	0
95	+++	-	-	-	-	-	-	+
96	+	++	-	-	+	-	-	+
97	+++	-	-	-	+	-	-	-
98	+	+	-	++	++	0	0	0
99	-	-	-	+	-	0	0	0
100	-	++	+	++	+	0	0	0
101	+	+	-	++	+	0	0	0
102	+	-	+	+	-	0	0	0
103	++	-	-	-	-	0	0	0
104	+	-	-	+	-	0	0	0
105	+	-	-	-	-	0	0	0
106	-	-	+	++	+	0	0	0
107	++	++	+	++	++	0	0	0
108	++	-	-	+	-	0	0	0
109	+	+	-	+	-	0	0	0
110	-	-	-	++	-	0	0	0
111	++	+	++	-	-	0	0	0
112	+++	-	-	-	-	0	0	0
113	+++	-	-	-	-	-	-	++

表 7

化合物 实例号	POWD MDEW	RICE BLAS	LEAF RUST	GRAY MOLD	DOWN MDEW	LEAF SPOT	APPL SCAB	LEAF BLOT
114	++	-	-	-	+	+	-	-
115	++	-	-	-	-	0	0	0
116	-	-	+	-	+	0	0	0
117	-	-	+	-	+	0	0	0
118	-	-	+	-	+++	++	-	+
119	+	+	-	-	++	+	-	-
120	-	-	+	-	-	0	0	0
121	+	-	+	-	-	0	0	0
122	-	+	-	-	++	-	-	-
123	+	-	-	-	-	0	0	0
124	++	+	+	-	+	+	-	+
125	-	+	-	-	+	0	0	0
126	+++	-	+	-	-	+	-	-
127	-	-	-	-	+	0	0	0
128	-	-	-	-	-	0	0	0
129	-	-	++	-	-	0	0	0
130	+	-	-	-	-	-	-	-
131	+	-	-	+	+	+	-	+
132	-	-	-	-	-	0	0	0
133	+	-	-	-	-	0	0	0
134	++	-	-	-	-	-	-	-
135	-	-	+	-	-	-	-	-
136	-	-	+	-	-	0	0	0
137	++	-	+	-	-	-	-	-
138	-	-	-	-	-	0	0	0
139	+	-	-	-	+	0	0	0
140	+	-	-	-	-	0	0	0
141	-	-	-	-	-	0	0	0
142	-	-	+	-	-	0	0	0
143	-	-	+	-	++	+	-	-
144	-	-	-	-	+	0	0	0
145	-	0	-	-	-	0	0	0
146	+	-	+	-	+	0	0	0
147	++	+	-	++	+	0	0	0
148	+	+	-	-	+	0	0	0
149	++	-	-	++	-	0	0	0
150	+++	-	-	-	-	0	0	0
151	-	-	-	++	-	0	0	0

表 7

化合物 实例号	POWD MDEW	RICE BLAS	LEAF RUST	GRAY MOLD	DOWN MDEW	LEAF SPOT	APPL SCAB	LEAF BLOT
152	-	-	-	-	-	0	0	0
153	-	+	-	-	+	0	0	0
154	-	+	-	-	-	0	0	0
155	++	+	+	-	+	0	0	0
156	-	-	-	-	-	0	0	0
157	+	+	-	++	+	0	0	0
158	-	-	-	+	-	0	0	0
159	-	+	-	+	+	0	0	0
160	-	-	-	-	-	0	0	0
161	+	-	-	-	+	0	0	0
162	+	-	-	-	-	0	0	0
163	+	-	-	-	-	0	0	0
164	-	-	+	-	-	0	0	0
165	+	-	-	-	-	0	0	0
166	+	-	-	-	-	0	0	0
167	-	-	-	-	-	0	0	0
168	+	-	+	-	-	0	0	0
169	+	-	-	-	-	0	0	0
170	+	-	-	-	-	0	0	0
171	-	-	-	-	-	0	0	0
172	++	+	++	-	+	0	0	0
173	+	+	+	-	+	0	0	0
174	++	+	++	-	++	0	0	0
175	+	+	++	-	+	0	0	0
176	-	-	-	-	-	0	0	0
177	-	-	-	-	-	0	0	0
178	-	-	-	-	-	0	0	0
179	-	-	-	-	++	0	0	0
180	+	-	-	-	-	0	0	0
181	-	+	-	-	-	0	0	0
182	-	-	-	-	-	0	0	0
183	-	-	-	-	+	0	0	0
184	++	-	-	++	-	0	0	0
185	-	-	-	-	-	0	0	0
186	++	+	-	-	+	0	0	0
187	-	+	-	-	++	0	0	0
188	+	-	-	-	-	0	0	0
189	+	+	+	-	-	0	0	0

表 7

化合物 实例号	POWD MDEW	RICE BLAS	LEAF RUST	GRAY MOLD	DOWN MDEW	LEAF SPOT	APPL SCAB	LEAF BLOT
190	-	-	-	-	-	0	0	0
191	+++	-	+	-	-	0	0	0
192	+	-	-	-	-	0	0	0
193	+	-	+	-	+	0	0	0
194	-	-	-	-	-	0	0	0
195	-	-	-	-	-	0	0	0
196	-	-	-	++	-	0	0	0
197	-	-	-	-	-	0	0	0
198	+	+	+	-	+	0	0	0
199	+	+	+	-	-	0	0	0
200	+++	+	-	++	++	0	0	0
201	-	-	-	-	+	0	0	0
202	-	-	-	-	-	0	0	0
203	+	-	-	-	-	0	0	0
204	-	-	-	-	-	0	0	0
205	+	-	-	-	-	0	0	0
206	-	-	-	-	-	0	0	0
207	-	-	-	-	-	0	0	0
208	++	-	+	-	-	0	0	0
209	+	-	+	++	-	0	0	0
210	-	-	-	++	-	0	0	0
211	-	-	+	-	-	0	0	0
212	-	-	-	+	-	0	0	0
213	+	+	-	+	-	0	0	0
214	-	-	-	-	++	0	0	0
215	+	+	-	++	-	0	0	0
216	-	-	-	+	-	0	0	0
217	+	-	-	++	-	0	0	0
218	+++	-	-	++	-	0	0	0
219	++	-	-	-	-	0	0	0
220	-	-	-	-	-	0	0	0
221	-	+	-	++	++	0	0	0
222	++	-	-	-	+	0	0	0
223	-	-	-	+	-	0	0	0
224	+	-	-	+	-	0	0	0
225	++	+	+	+	++	0	0	0
226	-	-	-	-	+	0	0	0
227	-	-	-	-	-	0	0	0

表
7

化合物 实例号	POWD MDEW	RICE BLAS	LEAF RUST	GRAY MOLD	DOWN MDEW	LEAF SPOT	APPL SCAB	LEAF BLOT
228	-	-	-	-	-	0	0	0
229	+	-	-	-	-	0	0	0
230	+	+	+	-	++	0	0	0
231	-	+	-	-	-	0	0	0
232	-	-	-	-	-	0	0	0
233	-	-	-	-	-	0	0	0
234	+	-	-	-	-	0	0	0
235	+	-	-	-	-	0	0	0
236	-	-	-	-	-	0	0	0
237	+	-	-	-	-	0	0	0
238	+	-	-	-	-	0	0	0
239	+	-	-	-	-	0	0	0
240	++	+	+	+	-	0	0	0
241	+	+++	+	-	+	0	0	0
242	++	++	+	-	+	0	0	0
243	+	-	-	-	+	0	0	0
244	++	-	+	+	++	0	0	0
245	+++	++	-	+++	-	0	0	0
246	+	-	-	-	-	0	0	0
247	-	-	-	-	-	0	0	0
248	-	-	-	-	-	0	0	0
249	-	-	-	-	-	0	0	0
250	-	-	-	-	-	0	0	0
251	-	-	-	-	-	0	0	0
252	-	-	-	-	-	0	0	0
253	+	+	+	-	+	-	+	-
254	+	++	+	-	++	0	0	0
255	-	-	-	-	-	0	0	0
256	-	-	-	-	-	0	0	0
257	+	-	-	-	++	0	0	0
258	-	-	-	-	-	0	0	0
259	+	-	-	-	-	0	0	0
260	-	-	-	-	-	0	0	0
261	-	-	-	-	-	0	0	0
262	-	-	+	0	-	0	0	0
263	-	+	+	-	+	0	0	0
264	-	-	+	-	+	0	0	0
265	-	-	-	-	-	0	0	0

其它植物病理学试验

所选的化合物进一步在温室中对各种病原体进行测试。化合物的配制及叶片喷雾施用同试验1。结果用表7的分级标准分级，示于下列表8-10。

以下各表中采用下列缩写：

P M W = 小麦白粉菌

P M B = 大麦白粉菌

P M G = 葡萄白粉菌

P M C = 黄瓜白粉菌

P M A = 苹果白粉菌

B G = 葡萄葡萄孢

B T = 蕃茄葡萄孢

B B = 菜豆葡萄孢

D M G = 葡萄霜霉

L R W = 小麦叶锈菌

L S = 小麦叶斑菌

L B = 小麦叶疱菌

A S = 苹果黑星病

T B = 蕃茄疫病

P C H = Pseudocercospora herpotrichoides

表 8

化合物 实施例号	PMW	PMB	PMG	PMC	PMA
-----	----	----	----	----	----
1	0	0	0	0	+++
2	+++	++	+++	+++	+++
4	+++	0	0	0	0
6	++	0	0	0	0
8	+++	0	0	0	0
9	+++	0	0	0	0
12	-	0	0	0	0
14	+++	0	0	0	++
16	++	0	0	0	0
17	+++	0	0	0	0
18	+++	0	0	0	0
20	+++	0	0	0	0
21	+++	0	0	0	0
24	+++	0	0	0	0
28	+++	+++	0	++	+++
35	++	0	0	0	0
36	+++	0	0	0	0
52	+++	0	0	0	0
58	+++	0	0	0	++
60	+++	+	0	+	++
62	+++	0	0	0	0
75	+++	0	0	0	0
77	-	0	0	0	0
82	+++	0	0	0	0
85	+++	0	0	0	0
86	+++	0	0	0	0
88	++	0	0	0	0
89	+++	0	0	0	0
90	+++	0	0	0	0
91	++	0	0	0	0
113	+++	0	0	0	0
126	+++	0	0	0	0
130	+	0	0	0	0
150	++	0	0	0	0
166	-	0	0	0	0
191	+++	0	0	0	0

表 8

化合物 实施例号	PMW ---	PMB ---	PMG ---	PMC ---	PMA ---
218	-	0	0	0	0
230	++	0	0	0	0
245	+	0	0	0	0
255	-	0	0	0	0

表 9

化合物 实施例号	BG ---	BT ---	BB ---	DMG ---	LRW ---
2	0	0	0	+	+
28	0	0	0	0	+
31	+++	++	+	++	0
32	0	-	0	0	0
33	-	+++	0	0	0
34	0	++	0	0	0
35	+++	+++	0	0	0
58	0	0	0	0	-
60	0	0	0	0	-
78	0	0	0	++	0
91	0	0	0	++	+++
98	0	+++	0	0	0
118	0	0	0	+++	0
119	0	0	0	++	0
157	0	+	0	0	0
167	0	-	0	0	0
184	0	+	0	0	0
209	++	0	0	0	0
210	++	+	0	0	0
245	0	++	0	0	0

表 10

化合物 实施例号	LS	LB	AS	TB	PCH
	---	---	---	---	---
2	0	+	0	0	0
6	+	0	0	0	0
28	0	0	0	0	+
35	+	0	+++	+	0
91	0	0	0	++	0
113	0	0	0	0	++
118	0	0	0	+	0
119	0	0	0	++	0

结 合 物

已知真菌病病原能够对杀真菌剂产生抗性。如果已经产生了杀真菌剂抗性菌株，则需要施用越来越大量的杀真菌剂才能得到所要求的效果。为延缓对新的杀真菌剂产生抗性，需要与其它杀真菌剂结合来施用新杀真菌剂。使用结合产物还能使产物的活性谱得以调节。

因此，本发明的另一方面是一种杀真菌剂结合物，它含有至少1%重量的式(1)化合物与第二种杀真菌剂结合。

可望从中选择第二种杀真菌剂的杀真菌剂类型包括：

- 1) N-取代吡咯类，例如 Propiconazole、三唑二甲酮、flusilazol、diniconazole、ethyltrianol、myclobutanil、Prochloraz；
- 2) 嘧啶类，如双氯苯嘧醇和 nuarimol；
- 3) 吗啉类，如 fenpropimorph 和环吗啉；
- 4) 哌嗪类，如 嗪胺灵；
- 5) 吡啶类，如 PyrifenoX。

这五类杀真菌剂的作用都是抑制固醇的生物合成。另一些类型的具有其它作用机理的候选杀真菌剂包括：

- 6) 二硫代氨基甲酸酯类，如代森锰和代森锰锌；
- 7) 邻苯二甲酰亚胺类，如敌菌丹；
- 8) 间苯二腈类，如百菌清；
- 9) 二甲酰亚胺类，如二氯苯基甲乙基二氧咪唑羧酰胺；
- 10) 苯并咪唑类，如苯菌灵和多菌灵；
- 11) 2-氨基嘧啶类，如乙嘧啶；
- 12) 甲酰胺类，如萎锈灵；
- 13) 二硝基苯酚类，如消螨普。

本发明的杀真菌剂结合物含式(1)化合物的重量至少为1%，通常为20-80%，更典型的是50-75%。

已发现本发明的某些结合物对抵抗许多真菌病原体具有增效活性。对抵抗白粉菌和锈菌的增效作用不仅已在温室试验中观察到，而且在大田条件观察到。

更具体地说，已对某些结合物观察到了增效作用，这些结合物中的第二杀真菌剂成分为 nuarimol、苯菌灵、百菌清、prochloraz、Propiconazole、三唑二甲酮、或环吗啉。在这样一些结合物中测试了实施例2、14、28、35和60化合物。一般认为，在适当条件下，可以期望某些结合物具有增效作用，这些结合物中含有式(1)化合物与抑制C-14脱甲基类型的固醇抑制性杀真菌剂结合；但是，如前面的列举所示，用其它类型的杀真菌剂也观察到了增效作用。

在提到某个组合物显示出增效作用时，是指在该组合物的试验中

观察到的病害控制百分比超过了由下列公式推算的值：

$$E = X + Y - \frac{X \cdot Y}{100}$$

式中 X 为组分 A 以浓度 p 施用而进行试验时所观察到的控制百分比，Y 为组分 B 以浓度 q 施用而进行试验时所观察到的控制百分比，E 为 A + B 结合而以浓度 p + q 施用时所预期的控制百分比。这一检验方法是以 S. R. Colby 的论文为基础的 (S. R. Colby, "Calculating Synergistic and Antagonistic Responses of Herbicide Combinations", Weeds, 15: 20-22, 1967)。该检验法是建立在这样一种理论的基础上的，即，如果组分 A 和 B 彼此独立地各杀伤 50% 的病原生物，则若 A 和 B 共同使用，在 A 杀伤 50% 病原生物后，B 预期最多能杀伤其余病原生物的 50%，从而达到预期的 75% 的总控制率。

一种给定的杀真菌剂组合物可能在某些条件下显示增效作用而在另一些条件下不显示。对确定是否显示增效作用有意义的因素包括，例如施用率、施用时间、病原生物对组合物的某个组分的遗传抗性。如果结合物的施用率大到仅一个组分的施用量就能完全控制病原生物，就没有什么改进的余地了，并且该结合物的增效能力可能不明显。就时间的选择而言，如果在真菌病原生物旺盛生长之前施用杀真菌剂，则该生物较为敏感，因而表现增效能力的机会较病原生物旺盛生长的情况为小。另一方面，如果病原生物对结合物的一个组分具有遗传抗性，使得仅一个组分的施用量对该特定生物没有什么控制效果，则结合物对抵抗该生物表现增效作用的机会较大，而在对非抗性病原生物

使用相同的施用浓度时这种机会较小。

螨 / 昆虫筛选

在下列螨 / 昆虫筛选中，测试实施例 1 - 265 化合物的杀螨活性和杀昆虫活性。

每个试验化合物的配制都是将化合物溶于丙酮 / 乙醇 (50 : 50) 混合液中，每升该混合液中含有 23 克 “ Toximul R ” (磺酸盐 / 非离子性表面活性剂掺合物) 和 13 克 “ Toximul S ” (磺酸盐 / 非离子性表面活性剂掺合物)。然后用水稀释这些混合液而得到指定浓度。

将棉叶螨 (Tetranychus urticae Koch) 和棉蚜 (Aphis gossypii Glover) 放在南瓜子叶上，使其在叶片两面生长繁殖。使栽在同一处理的花盆中的植物不受侵染。然后用 DeVilbiss 自动喷雾器以 10 磅 / 英寸² 的压力对叶片喷洒 5 毫升试验溶液。使药液覆盖叶片的两面直至径流，然后令其干燥 1 小时。切下两片未侵染的叶片放在装有南方灰翅夜蛾 (Spodoptera eridania Cramer) 的培养皿中。

为评价对黄瓜十一星叶甲食根亚种 (Diabrotica undecimpunctata howardi Barber) 的活性，在一个一盎司的塑料容器中加入 2 毫升自来水、一粒预浸过的玉米种子及 15 克干砂壤土。用 1 毫升含预定浓度试验化合物的试验溶液处理土壤。干燥 6 至 12 小时后，每杯分别放入五只 2 - 3 龄的叶甲幼虫，然后盖好于 23℃ 下放置。

标准接触期过后，评价死亡百分率和植物毒性。有活性的化合物的测定结果示于表 11。其余化合物不显示活性。表 11 中采用了下

列缩写:

C R W是指黄瓜十一星叶甲

S A W是指南方灰翅夜蛾

S M是指棉叶螨

M A是指棉蚜。

表 11

实例号	CRW 浓度 PPM	CRW 结果 %	SAW SM & MA 浓度 PPM	SAW 结果 %	SM 结果 %	MA 结果 %
2	12.00	0	200	0	0	10
12	24.00	0	400	0	90	0
	12.00	0	200	0	40	0
21	24.00	0	400	0	40	50
48	24.00	0	400	0	70	60
83	24.00	0	400	0	0	80
	12.00	0	200	0	0	0
94	24.00	100	400	0	0	0
	12.00	0	200	0	0	0
108	24.00	100	400	0	0	0
	12.00	0	200	0	0	0
122	12.00	100	200	0	0	0
	12.00	100	200	100	0	0
155	24.00	100	400	0	0	0
	12.00	0	200	0	0	80
160	24.00	100	400	0	90	90
	12.00	100	200	0	0	0
168	12.00	0	200	0	30	0
172	24.00	0	400	0	80	80
181	24.00	0	400	100	0	0
	12.00	60	200	0	0	0
197	24.00	0	400	80	0	0
	12.00	0	200	0	0	0
208	24.00	0	400	0	0	0
	12.00	0	200	0	0	80
224	24.00	80	400	0	0	0
	12.00	0	200	0	0	0
254	24.00	100	400	0	0	0
	12.00	0	200	0	0	80
264	24.00	0	400	60	0	0
	12.00	0	200	0	0	0

组 合 物

本发明的化合物是以组合物的形式施用的，这些组合物是本发明的重要实施方案，它们含有本发明化合物和植物学上可接受的惰性载体。这些组合物或者是分散于水中施用的浓缩制剂，或者是无需进一步处理就可施用的粉剂或颗粒制剂。这些组合物按农业化学领域内常规方法和配方来配制，但这些方法和配方新颖且重要，因为其中有本发明的化合物。不管怎样，下面将给出有关组合物配制方法的一些描述，以确保农业化学家能容易地配制任何所需的组合物。

施用化合物所用的分散体系最常见的是由化合物的浓缩制剂制备的水悬浮液或乳液。这类水溶性、水悬浮性、或可乳化的制剂，或者是通常称为可湿性粉剂的固体，或者是通常称为乳油或水悬浮液的液体。可湿性粉剂可压制成可分散于水中的颗粒，它们是含有活性化合物、惰性载体和表面活性剂的紧密混合物。活性化合物的浓度通常约为10%至90%（重量）。惰性载体通常选自硅镁土、蒙脱土、硅藻土、或纯化的硅酸盐。有效的表面活性剂约占0.5%至10%的可湿性粉剂，这些表面活性剂选自磺化木素、稠合萘磺酸盐、萘磺酸盐、烷基苯磺酸盐、烷基硫酸盐、以及非离子型表面活性剂如烷基苯酚的环氧乙烷加合物。

这些化合物的乳油制剂含有方便浓度例如液体重量的约10%至约50%的溶解在惰性载体中的化合物，惰性载体或者是可与水互溶的溶剂，或者是水不溶性有机溶剂与乳化剂的混合物。有用的有机溶剂包括芳香族化合物尤其是二甲苯，石油的某些馏分尤其是石油的高沸点萘部分和烯烃部分（如重芳香石脑油）。也可以应用其他有机溶剂如花类溶剂，包括松香衍生物、脂肪族酮类（如环己酮）、及

复合醇类(如2-乙氧基乙醇)。适用于乳油制剂 的乳化剂选自常规非离子型表面活性剂,如前面提到的表面活性剂。

水悬浮剂含有分散于水性载体中的本发明水不溶性化合物的悬浮物,其浓度范围约为5%至50%(重量)。悬浮剂的制备方法是,将化合物精细研磨,将其与由水和选自上述同一类型的表面活性剂组成的载体充分混合。还可以加入惰性成分如无机盐和合成树胶或天然树胶,以增加水性载体的密度和粘度。同时研磨和混合化合物常常最为有效,方法是先制备水性混合物,然后在诸如砂磨、球磨、或活塞式均化器等工具中进行均化。

这些化合物还可以作为颗粒状组合物来施用,这特别适用于土壤施用。颗粒状组合物通常含有约0.5%至约10%(重量)的分散于惰性载体中的化合物,惰性载体则全部或大部分由粘土或类似的廉价物质组成。这类组合物的制备方法通常是将化合物溶于合适的溶剂中,将其涂到预制成适当粒度(0.5至3mm的范围内)的颗粒载体上。配制这类组合物时也可以先制出载体和化合物的捏塑体或糊状物,然后粉碎并干燥得所要求的颗粒粒度。

含有化合物的粉剂的制备方法是简单地使粉状化合物与合适的粉状农用载体(如高岭土、研碎的火山岩等)紧密混合。粉剂可适当含有约1%至约10%的化合物。

已制备出本发明化合物的下列制剂,这些制剂是适用于本发明实施的典型组合物。

A. 乳 油

7-氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉	12.50%
"TOXIMUL D"	1.75%

(非离子型 / 阴离子型表面活性剂掺合物)

“ TOXIMUL H ” 3.25%

(非离子型 / 阴离子型表面活性剂掺合物)

“ PANASOL AN 3N ” 64.50%

(萘类溶剂)

“ DOWANOL PM ” 18.00%

(丙二醇单甲基醚)

B. 干流动剂

7 - 氯 - 4 - (4 - 氟苯氧基) 喹啉 18.13%

“ STEPANOL M. E. ” (阴离子
表面活性剂) 2.50%

阿拉伯树胶 0.50%

“ SELLOGEN HR ” 3.00%

(阴离子型分散剂和润滑剂)

“ HISIL 233 ” 3.00%

(二氧化硅载体)

“ POLYFON H ” 4.00%

(木素磺酸盐分散剂)

高岭土 8.87%

C. 可湿性粉剂

7 - 氯 - 4 - (4 - 氟苯氧基) 喹啉 78.125%

“ STEPANOL ME ” 5.000%

“ HISIL 233 ” 5.000%

“ POLYFON H ” 5.000%

高岭土	6.875%
-----	--------

D. 水悬浮液

7-氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉	12.5%
“MAKON 10”	1.0%
(10摩尔环氧乙烷壬基苯酚表面活性剂)	
“ZEOSYL 200”(二氧化硅)	1.0%
“POLYFON H”	0.2%
“AF-100”	0.2%
(硅基防泡剂)	
2%合成生物聚合胶溶液	10.0%
自来水	75.1%

E. 水悬浮液

5,7-二氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉	12.5%
“MAKON 10”	1.0%
“ZEOSYL 200”	1.0%
“AF-100”	0.2%
“POLYFON H”	0.2%
2%合成生物聚合胶溶液	10.0%
自来水	75.1%

F. 水悬浮液

5,7-二氯-4-(4-氟苯氧基)喹啉	12.5%
“TOXIMUL D”	2.0%
“TOXIMUL H”	2.0%
“EXXON 200”(萘类溶剂)	83.5%

G. 乳 油

8 - 氯 - 4 - (2 - 氯苯氧基) 喹啉	17.8%
“TOXIMUL D”	2.5%
“TOXIMUL H”	2.5%
“EXXON 200”	77.2%

H. 乳 油

8 - 氯 - 4 - (2 - 氯苯氧基) 喹啉	12.5%
“TOXIMUL D”	2.5%
“TOXIMUL H”	2.5%
“EXXON 200”	82.5%

I. 乳 油

8 - 氯 - 4 - (2 - 氯 - 4 - 氯苯氧基) 喹啉	17.6%
“TOXIMUL D”	2.5%
“TOXIMUL H”	2.5%
“EXXON 200”	77.4%

J. 乳 油

8 - 氯 - 4 - (2 - 氯 - 4 - 氯苯氧基) 喹啉	12.5%
“TOXIMUL D”	2.5%
“TOXIMUL H”	2.5%
“EXXON 200”	82.5%

K. 乳 油

5 , 7 - 二氯 - 4 - (4 - 氯苯氧基) 喹啉	12.5%
“TOXIMUL D”	2.0%
“TOXIMUL H”	2.0%

“EXXON 200”	83.5%
L. 可湿性粉剂	
8-氯-4-(2-氯-4-氟苯氧基)喹啉	25.8%
“SELLOGEN HR”	5.0%
“POLYFON H”	4.0%
“STEPANOL ME DRY”	2.0%
“HISIL 233”	3.0%
高岭土	60.2%