

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380102170.0

[51] Int. Cl.

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 411/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 333/36 (2006.01)

A01N 43/56 (2006.01)

A01N 43/36 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 8 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 100526310C

[51] Int. Cl. (续)

A01N 43/78 (2006.01)

A01N 43/40 (2006.01)

A01N 43/32 (2006.01)

[22] 申请日 2003.10.24

[21] 申请号 200380102170.0

[30] 优先权

[32] 2002.11.1 [33] GB [31] 0225554.5

[86] 国际申请 PCT/EP2003/011805 2003.10.24

[87] 国际公布 WO2004/039799 英 2004.5.13

[85] 进入国家阶段日期 2005.4.27

[73] 专利权人 辛根塔参与股份公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 J·埃伦弗兰德 H·托布勒

H·沃尔特

[56] 参考文献

US 4743602 A 1998.5.10

EP 0737682 A 1996.10.16

GB 2126587 A 1984.3.28

审查员 代庆伟

[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

代理人 张敏

权利要求书 4 页 说明书 35 页

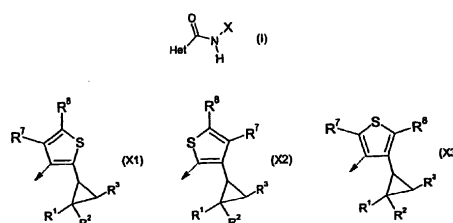
[54] 发明名称

用作杀真菌剂的环丙基-噻吩基-甲酰胺

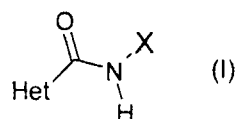
[57] 摘要

本发明涉及杀真菌活性的式(I)化合物: 其中 X 是(X1), (X2)或(X3); Het 是含有 1-3 个杂原子的 5-或 6-元杂环, 这些杂原子各自独立地选自氧, 氮和硫, 条件是所述环不能是 1, 2, 3-三唑, 并且所述环被基团 R⁴, R⁵和 R⁶取代; R¹和 R²各自独立地为氢, 卤素或甲基; R³是任选取代的 C₂₋₁₂烷基, 任选取代的 C₂₋₁₂链烯基, 任选取代的 C₂₋₁₂炔基, 任选取代的 C₃₋₁₂环烷基, 任选取代的苯基或任选取代的杂环基; R⁴, R⁵和 R⁶各自独立地选自氢, 卤素, 氰基, 硝基, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, C₁₋₄烷氧基(C₁₋₄)亚烷基和 C₁₋₄卤代烷氧基(C₁₋₄)亚烷基, 条件是 R⁴, R⁵和 R⁶中至少一个不是氢; 以及 R⁷和 R⁸各自独立地为氢, 卤素, C₁₋₄烷基或 C₁₋₄卤代烷基。 本发明也涉及这些化合物的制备、制备这些化合物用的新中间体、包括至少一

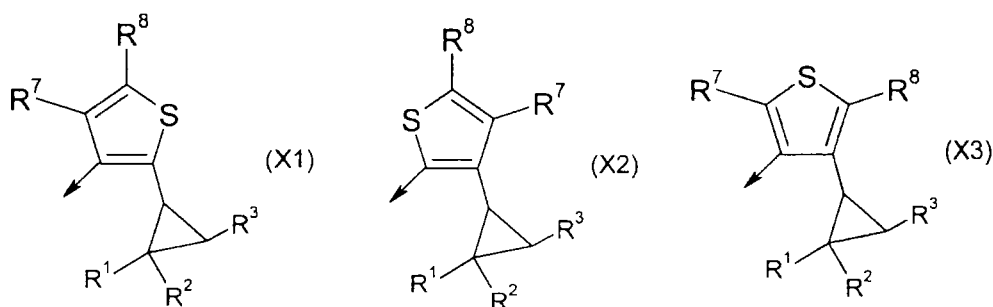
种所述新化合物作为活性成分的农药组合物、以及所述活性成分或组合物在农业或园艺领域防治或预防植物病原微生物(优选真菌)侵染植物方面的应用。



1. 式 (I) 化合物:



其中 X 是 (X1)、(X2) 或 (X3);



Het 是选自吡咯基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 噻吩基, 呋喃基, 异噻唑基和异噁唑基的 5-或 6-元杂环, 所述环被基团 R^4 , R^5 和 R^6 取代;

R^1 和 R^2 各自独立地为氢, 卤素或甲基;

R^3 是任选取代的 C_{2-12} 烷基, 其中各个任选取代基, 当存在时, 独立地选自卤素, 羟基, 氰基, COC_{1-4} 烷基, 甲酰基, 硝基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基, C_{1-4} 烷硫基, C_{1-4} 卤代烷硫基, $\text{HC}(\text{OR}')=\text{N}$ 和 $\text{R}'\text{R}''\text{NN}=\text{C}(\text{H})$;

任选取代的 C_{2-12} 链烯基, 其中各个任选取代基, 当存在时, 独立地选自卤素, 羟基, 氰基, COC_{1-4} 烷基, 甲酰基, 硝基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基, C_{1-4} 烷硫基, C_{1-4} 卤代烷硫基, $\text{HC}(\text{OR}')=\text{N}$ 和 $\text{R}'\text{R}''\text{NN}=\text{C}(\text{H})$;

任选取代的 C_{2-12} 炔基, 其中各个任选取代基, 当存在时, 独立地选自卤素, 羟基, 氰基, COC_{1-4} 烷基, 甲酰基, 硝基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基, C_{1-4} 烷硫基, C_{1-4} 卤代烷硫基, $\text{HC}(\text{OR}')=\text{N}$ 和 $\text{R}'\text{R}''\text{NN}=\text{C}(\text{H})$;

任选取代的 C_{3-12} 环烷基, 其中各个任选取代基, 当存在时, 独立地选自 C_{1-3} 烷基, 卤素, 羟基, 氰基, COC_{1-4} 烷基, 甲酰基, 硝基,

C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基, C_{1-4} 烷硫基, C_{1-4} 卤代烷硫基, $HC(OR')=N$ 和 $R'R''NN=C(H)$;

任选取代的苯基, 其中各个任选取代基, 当存在时, 独立地选自 C_{1-6} 烷基, 卤素, 羟基, 氰基, $COOC_{1-4}$ 烷基, 甲酰基, 硝基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基, C_{1-4} 烷硫基, C_{1-4} 卤代烷硫基, $HC(OR')=N$ 和 $R'R''NN=C(H)$; 或

任选取代的杂环基, 其中各个任选取代基, 当存在时, 独立地选自 C_{1-6} 烷基, 卤素, 羟基, 氰基, $COOC_{1-4}$ 烷基, 甲酰基, 硝基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基, C_{1-4} 烷硫基, C_{1-4} 卤代烷硫基, $HC(OR')=N$ 和 $R'R''NN=C(H)$;

R' 和 R'' 各自独立地为氢或 C_{1-4} 烷基;

R^4 , R^5 和 R^6 各自独立地选自氢, 卤素, 氰基, 硝基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4}) 亚烷基和 C_{1-4} 卤代烷氧基 (C_{1-4}) 亚烷基, 条件是 R^4 , R^5 和 R^6 中至少一个不是氢; 以及

R^7 和 R^8 各自独立地为氢, 卤素, C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。

2. 权利要求 1 所述的式 (I) 化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为氢或氟。

3. 权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 化合物, 其中 R^3 是 C_{2-6} 烷基;

任选取代的 C_{3-8} 环烷基, 其中各个任选取代基, 当存在时, 独立地选自 C_{1-3} 烷基, 卤素, 羟基, 氰基, $COOC_{1-4}$ 烷基, 甲酰基, 硝基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基, C_{1-4} 烷硫基, C_{1-4} 卤代烷硫基, $HC(OR')=N$ 和 $R'R''NN=C(H)$;

任选取代的苯基, 其中各个任选取代基, 当存在时, 独立地选自 C_{1-6} 烷基, 卤素, 羟基, 氰基, $COOC_{1-4}$ 烷基, 甲酰基, 硝基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基, C_{1-4} 烷硫基, C_{1-4} 卤代烷硫基, $HC(OR')=N$ 和 $R'R''NN=C(H)$;

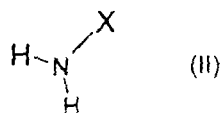
任选取代的噻吩基, 其中各个任选取代基, 当存在时, 独立地选自 C_{1-6} 烷基, 卤素, 羟基, 氰基, $COOC_{1-4}$ 烷基, 甲酰基, 硝基, C_{1-4} 烷

氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基, C_{1-4} 烷硫基, C_{1-4} 卤代烷硫基, $HC(OR')=N$ 和 $R'R''$
 $NN=C(H)$; 或

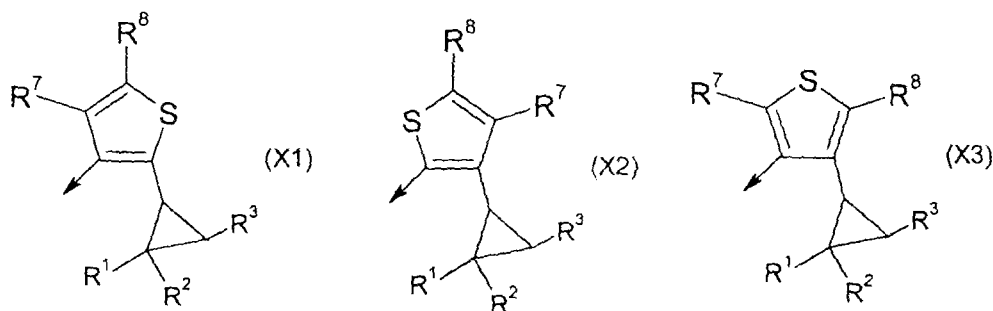
任选取代的呋喃基, 其中各个任选取代基, 当存在时, 独立地选自 C_{1-6} 烷基, 卤素, 羟基, 氰基, $COOC_{1-4}$ 烷基, 甲酰基, 硝基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷氧基, C_{1-4} 烷硫基, C_{1-4} 卤代烷硫基, $HC(OR')=N$ 和 $R'R''$
 $NN=C(H)$ 。

4. 权利要求 1 所述的式 (I) 化合物, 其中 R^4 , R^5 和 R^6 独立地选自氢, 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4}) 亚烷基, 条件是 R^4 , R^5 和 R^6 中至少一个不是氢。

5. 式 (II) 的化合物:

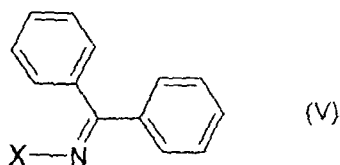


其中 X 是 (X1)、(X2) 或 (X3);



其中 R^3 如权利要求 1 中定义; 并且 R^1 , R^2 , R^7 和 R^8 各自为氢。

6. 由下述式 (V) 化合物制备权利要求 5 所述式 (II) 化合物的方法:



其中 X 如权利要求 5 中定义, 该方法包括使式 (V) 化合物与盐酸羟胺在碱存在下进行氨基转移反应, 或者使式 (V) 化合物与酸进行水解反

应。

7. 一种用于防治微生物和预防植物受微生物侵袭和侵染的组合物, 其中活性成分是权利要求 1 所述的式 (I) 化合物, 此外还包括适当载体。

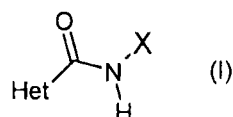
8. 一种防治或预防植物病原微生物侵染栽培植物的方法, 该方法包括对植物、植物的各个部位或其生长场所施用权利要求 1 所述的式 (I) 化合物。

用作杀真菌剂的环丙基-噻吩基-甲酰胺

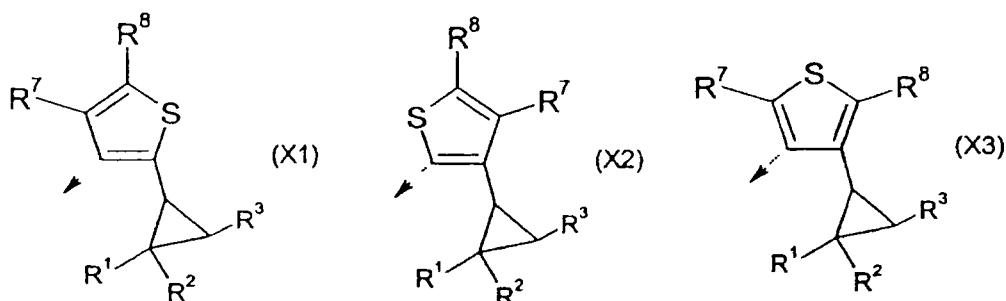
本发明涉及新的邻位-环丙基-噻吩基-甲酰胺类化合物，它们具有杀微生物活性，尤其是杀真菌的活性。本发明也涉及这些化合物的制备、制备这些化合物用的新中间体、这些中间体的制备、包括至少一种所述新化合物作为活性成分的农药组合物、以及所述活性成分或组合物在农业或园艺领域防治或预防植物病原微生物（优选真菌）侵染植物方面的应用。

WO 01/05769A2, EP-A-0-737-683 和 GB-A-2-126-587 中公开了具有杀真菌活性的杂环芳族酰胺。EP-A-0-253-502 中公开了含有环丙烷环的杀真菌叔胺化合物。

本发明提供式 (I) 化合物：



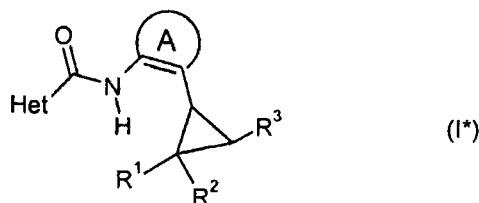
其中 X 是 (X1), (X2) 或 (X3)；



Het 是含有 1-3 个杂原子的 5-或 6-元杂环，这些杂原子各自独立地选自氧，氮和硫，条件是所述环不能是 1, 2, 3-三唑，并且所述环被基团 R^4 , R^5 和 R^6 取代； R^1 和 R^2 各自独立地为氢，卤素或甲基； R^3 是任选取代的 C_{2-12} 烷基，任选取代的 C_{2-12} 链烯基，任选取代的 C_{2-12} 炔基，任选取代的 C_{3-12} 环烷基，任选取代的苯基或任选取代的杂环基； R^4 , R^5 和 R^6 各自独立地选自氢，卤素，氰基，硝基， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 卤代烷基， C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4}) 亚烷基和 C_{1-4} 卤代烷氧基 (C_{1-4}) 亚烷基，条件是 R^4 , R^5 和 R^6 中至少

一个不是氢；以及 R^7 和 R^8 各自独立地为氢，卤素， C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。

另一方面，本发明提供式 (I') 化合物：



其中 Het 是含有 1-3 个杂原子的 5-或 6-元杂环，这些杂原子各自独立地选自氧，氮和硫，条件是所述环不能是 1, 2, 3-三唑，并且这些环被基团 R^4 , R^5 和 R^6 取代；A 是被基团 R^7 和 R^8 取代的噻吩基环(选自所有可能的噻吩基异构体)， R^1 和 R^2 各自独立地为氢，卤素或甲基； R^3 是任选取代的 C_{2-12} 烷基，任选取代的 C_{2-12} 链烯基，任选取代的 C_{2-12} 炔基，任选取代的 C_{3-12} 环烷基，任选取代的苯基或任选取代的杂环基； R^4 , R^5 和 R^6 各自独立地选自氢，卤素，氰基，硝基， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 卤代烷基， C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4}) 亚烷基和 C_{1-4} 卤代烷氧基 (C_{1-4}) 亚烷基，条件是 R^4 , R^5 和 R^6 中至少一个不是氢；以及 R^7 和 R^8 各自独立地为氢，卤素， C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。

卤素是指氟、氯或溴。

各烷基部分是直链或支链的，例如为甲基、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。同样，各个亚烷基部分也是直链或支链的。

烷基部分上的各个任选取代基，当存在时，独立地选自卤素，羟基，氰基， $COOC_{1-4}$ 烷基，甲酰基，硝基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 卤代烷氧基， C_{1-4} 烷硫基， C_{1-4} 卤代烷硫基， $HC(OR')=N$ 和 $R'R''$ ， $NN=C(H)$ ；其中 R' 和 R'' 各自独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。

链烯基和炔基部分可以是直链或支链的形式。链烯基部分在适当情况下可以是 (E)-或 (Z)-构型。实例为乙烯基、烯丙基和炔丙基。

链烯基或炔基上的各个任选取代基，当存在时，独立地选自上面烷基部分所给出的那些任选取代基。

环烷基包括环丙基, 环丁基, 环戊基和环己基。

环烷基上的任选取代基, 当存在时, 各自独立地选自 C_{1-3} 烷基以及上面烷基部分所给出的那些任选取代基。

术语“杂环基”是指包含至多 10 个原子的非芳香性或芳香性环, 这些原子中包括一个或多个(优选一个或两个)各自独立选自 O、S 和 N 的杂原子。这类环的实例包括 1,3-二氧戊环基, 四氢呋喃基, 吗啉基、噻吩基和呋喃基。

苯基或杂环基上的各个任选取代基, 当存在时, 独立地选自 C_{1-6} 烷基以及上面烷基部分所给出的那些任选取代基。当存在时, 苯基上的任选取代基最多存在四个, 并且各自是独立选择的。

烷基上的每个任选取代基, 当存在时, 优选独立地选自卤素、羟基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氰基和硝基。

链烯基或炔基上的每个任选取代基, 当存在时, 优选独立地选自卤素和氰基。

环烷基上的每个任选取代基, 当存在时, 优选独立地选自甲基, 乙基, 三氟甲基, 甲氧基, 三氟甲氧基和氰基。

苯基或杂环基上的每个任选取代基, 当存在时, 优选独立地选自卤素, 羟基, 甲氧基, 三氟甲氧基, 二氟甲氧基和氰基。

优选 Het 是吡咯基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 噻吩基, 呋喃基, 异噻唑基或异噁唑基(更优选吡咯基, 吡唑基或噻唑基), 它们各自被基团 R^4 , R^5 和 R^6 取代。

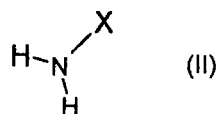
优选 R^1 和 R^2 各自独立地为氢或氟。

优选 R^3 是 C_{2-6} 烷基, 任选取代的 C_{3-8} 环烷基, 苯基, 噻吩基或呋喃基。

优选 R^4 , R^5 和 R^6 独立地选自氢, 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4}) 亚烷基, 条件是 R^4 , R^5 和 R^6 中至少一个不是氢。更优选 R^4 , R^5 和 R^6 独立地选自氢, 卤素, 甲基, C_{1-2} 卤代烷基和甲氧基亚甲基, 条件是 R^4 , R^5 和 R^6 中至少一个不是氢。

优选 R^7 和 R^8 独立地选自氢, 卤素和甲基

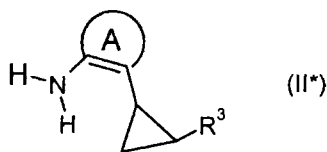
其中 X 和 R³ 如上面式 (I) 化合物所定义; 并且 R¹, R², R⁷ 和 R⁸ 各自为氢的式 (II) 化合物:



也是新的, 并且可用作制备式 (I) 化合物的中间体。

因此, 本发明的另一个方面提供了其中 X 和 R³ 如上面式 (I) 化合物所定义; 并且 R¹, R², R⁷ 和 R⁸ 各自为氢的式 (II) 化合物。

另一方面, 本发明提供了式 (II') 化合物:



其中 A 为未被取代的噻吩基环 (选自所有可能的噻吩基异构体) 且 R³ 如上面式 (I) 化合物所定义

式 (I)、(II)、(I') 和 (II') 的化合物可以不同的几何异构体或旋光异构体的形式或以不同的互变异构体的形式存在。对于每种通式化合物, 本发明包括所有这些异构体和互变异构体及其所有比例的混合物以及同位素的形式如氘代化合物。

下面表 1-18 中的化合物用来说明本发明的化合物。

表 V 代表表 1 [当 V 是 1 时], 表 2 [当 V 是 2 时] 以及代表表 3 (当 V 是 3 时)。

表 W 代表表 4 [当 W 是 4 时], 表 5 [当 W 是 5 时], 表 6 (当 W 是 6 时), 表 7 (当 W 是 7 时), 表 8 (当 W 是 8 时) 以及表 9 (当 W 是 9 时)。

表 X 代表表 10 [当 X 是 10 时], 表 11 [当 X 是 11 时] 以及表 12 (当 X 是 12 时)。

表 Y 代表表 13 [当 Y 是 13 时], 表 14 [当 Y 是 14 时] 以及表 15 (当 Y 是 15 时)。

表 Z 代表表 16 [当 Z 是 16 时], 表 17 [当 Z 是 17 时] 以及表 18 (当 Z 是 18 时)。

表 V

化合物序号	R ³
V. 1	CH ₂ CH ₃
V. 2	CH ₂ CH ₂ CH ₃
V. 3	CH (CH ₃) ₂
V. 4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
V. 5	CH ₂ CH (CH ₃) ₂
V. 6	C (CH ₃) ₃
V. 7	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
V. 8	CH ₂ CH ₂ CH (CH ₃) ₂
V. 9	CH ₂ CH ₂ CH (CH ₃) ₂
V. 10	环丙基
V. 11	环丁基
V. 12	环戊基
V. 13	环己基
V. 14	环庚基
V. 15	环辛基
V. 16	苯基
V. 17	4-Cl-C ₆ H ₄
V. 18	4-F-C ₆ H ₄
V. 19	4-Br-C ₆ H ₄
V. 20	2-噻吩基
V. 21	3-噻吩基
V. 22	2-呋喃基
V. 23	3-呋喃基
V. 24	α-甲基环丙基

表 W

化合物序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
W. 1	H	H	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	H
W. 2	H	H	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₂ OCH ₃	H
W. 3	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	H
W. 4	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 5	H	H	CH (CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₃	H
W. 6	H	H	CH (CH ₃) ₂	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 7	H	H	CH (CH ₃) ₂	CFH ₂	CH ₃	H
W. 8	H	H	CH (CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	Cl
W. 9	H	H	CH (CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	Cl
W. 10	H	H	CH (CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	F
W. 11	H	H	CH (CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	F
W. 12	H	H	CH (CH ₃) ₂	CF ₂ Cl	CH ₃	F
W. 13	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	H
W. 14	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 15	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	F
W. 16	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl
W. 17	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₃	H
W. 18	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 19	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂	CFH ₂	CH ₃	H
W. 20	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₂ OCH ₃	H
W. 21	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	F
W. 22	H	H	CH ₂ CH (CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	Cl
W. 23	H	H	C (CH ₃) ₃	CF ₃	CH ₃	H
W. 24	H	H	C (CH ₃) ₃	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 25	H	H	C (CH ₃) ₃	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 26	H	H	C (CH ₃) ₃	CH ₃	CH ₃	F
W. 27	H	H	C (CH ₃) ₃	CH ₃	CH ₃	Cl

化合物序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
W. 28	H	H	C(CH ₃) ₃	CF ₂ Cl	CH ₃	H
W. 29	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	H
W. 30	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₃	H
W. 31	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 32	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃	H
W. 33	H	H	环丙基	CF ₃	CH ₃	H
W. 34	H	H	环丙基	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 35	H	H	环丙基	CH ₃	CH ₃	F
W. 36	H	H	环丙基	CH ₃	CH ₃	Cl
W. 37	H	H	环丁基	CF ₃	CH ₃	H
W. 38	H	H	环丁基	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 39	H	H	环戊基	CF ₃	CH ₃	H
W. 40	H	H	环戊基	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 41	H	H	环戊基	CFH ₂	CH ₃	H
W. 42	H	H	环戊基	CF ₂ Cl	CH ₃	H
W. 43	H	H	环戊基	CH ₃	CH ₃	F
W. 44	H	H	环戊基	CH ₃	CH ₃	Cl
W. 45	H	H	环己基	CF ₃	CH ₃	H
W. 46	H	H	环己基	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 47	H	H	环己基	CFH ₂	CH ₃	H
W. 48	H	H	环己基	CF ₂ Cl	CH ₃	H
W. 49	F	F	环己基	CF ₃	CH ₃	H
W. 50	H	H	环己基	CH ₃	CH ₃	F
W. 51	H	H	环己基	CH ₃	CH ₃	Cl
W. 52	H	H	环庚基	CF ₃	CH ₃	H
W. 53	H	H	环庚基	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H
W. 54	H	H	环庚基	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 55	H	H	环庚基	CFH ₂	CH ₃	H

化合物序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
W. 56	H	H	环庚基	CF ₂ Cl	CH ₃	F
W. 57	H	H	环庚基	CH ₃	CH ₃	F
W. 58	H	H	环庚基	CH ₃	CH ₃	Cl
W. 59	H	H	环辛基	CF ₃	CH ₃	H
W. 60	H	H	环辛基	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 61	H	H	苯基	CF ₃	CH ₃	H
W. 62	H	H	苯基	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 63	H	H	苯基	CFH ₂	CH ₃	H
W. 64	H	H	苯基	CH ₃	CH ₃	F
W. 65	H	H	苯基	CH ₃	CH ₃	Cl
W. 66	H	H	4-F-C ₆ H ₄	CF ₃	CH ₃	H
W. 67	H	H	4-F-C ₆ H ₄	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 68	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	CF ₃	CH ₃	H
W. 69	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 70	H	H	4-Br-C ₆ H ₄	CF ₃	CH ₃	H
W. 71	H	H	4-Br-C ₆ H ₄	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 72	H	H	2-噻吩基	CF ₃	CH ₃	H
W. 73	H	H	3-噻吩基	CF ₃	CH ₃	H
W. 74	H	H	2-呋喃基	CF ₃	CH ₃	H
W. 75	H	H	3-呋喃基	CF ₃	CH ₃	H
W. 76	H	H	α -甲基环丙基	CF ₃	CH ₃	H
W. 77	H	H	α -甲基环丙基	CF ₂ H	CH ₃	H
W. 78	H	H	α -甲基环丙基	CH ₃	CH ₃	F
W. 79	H	H	α -甲基环丙基	CH ₃	CH ₃	Cl

表 X

化合物序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
X. 1	H	H	CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃
X. 2	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
X. 3	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃
X. 4	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
X. 5	H	H	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₃
X. 6	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
X. 7	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃
X. 8	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃
X. 9	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
X. 10	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₃
X. 11	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
X. 12	H	H	C(CH ₃) ₃	CF ₃	CH ₃
X. 13	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃
X. 14	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
X. 15	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃	CH ₃
X. 16	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
X. 17	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃
X. 18	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃	CH ₃
X. 19	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
X. 20	H	H	环丙基	CF ₃	CH ₃
X. 21	H	H	环丙基	CH ₃	CH ₃
X. 22	H	H	环丁基	CF ₃	CH ₃
X. 23	H	H	环丁基	CH ₃	CH ₃
X. 24	H	H	环戊基	CF ₃	CH ₃
X. 25	H	H	环戊基	CH ₃	CH ₃
X. 26	H	H	环戊基	CF ₃	CH ₃
X. 27	H	H	环戊基	CH ₃	CH ₃

化合物序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
X. 28	F	F	环戊基	CF ₃	CH ₃
X. 29	H	H	环庚基	CF ₃	CH ₃
X. 30	H	H	环庚基	CH ₃	CH ₃
X. 31	H	H	环辛基	CF ₃	CH ₃
X. 32	H	H	环辛基	CH ₃	CH ₃
X. 33	H	H	苯基	CF ₃	CH ₃
X. 34	H	H	苯基	CH ₃	CH ₃
X. 35	H	H	4-F-C ₆ H ₄	CF ₃	CH ₃
X. 36	H	H	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃
X. 37	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	CF ₃	CH ₃
X. 38	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	CF ₃	CH ₃
X. 39	H	H	4-Br-C ₆ H ₄	CF ₃	CH ₃
X. 40	H	H	4-Br-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃
X. 41	H	H	2-噻吩基	CF ₃	CH ₃
X. 42	H	H	2-噻吩基	CH ₃	CH ₃
X. 43	H	H	3-噻吩基	CF ₃	CH ₃
X. 44	H	H	3-噻吩基	CH ₃	CH ₃
X. 45	H	H	2-呋喃基	CF ₃	CH ₃
X. 46	H	H	2-呋喃基	CH ₃	CH ₃
X. 47	H	H	3-呋喃基	CF ₃	CH ₃
X. 48	H	H	3-呋喃基	CH ₃	CH ₃
X. 49	H	H	α -甲基环丙基	CF ₃	CH ₃
X. 50	H	H	α -甲基环丙基	CH ₃	CH ₃

表 Y

化合物序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Y. 1	H	H	CH ₂ CH ₃	Cl
Y. 2	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl
Y. 3	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Br
Y. 4	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃
Y. 5	H	H	CH(CH ₃) ₂	Cl
Y. 6	H	H	CH(CH ₃) ₂	Br
Y. 7	H	H	CH(CH ₃) ₂	CF ₃
Y. 8	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl
Y. 9	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Br
Y. 10	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃
Y. 11	H	H	C(CH ₃) ₃	Cl
Y. 12	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl
Y. 13	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Br
Y. 14	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃
Y. 15	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl
Y. 16	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Br
Y. 17	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl
Y. 18	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Br
Y. 19	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl
Y. 20	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Br
Y. 21	H	H	环丙基	Cl
Y. 22	H	H	环丙基	Br
Y. 23	H	H	环丁基	Cl
Y. 24	H	H	环丁基	Br
Y. 25	H	H	环戊基	Cl
Y. 26	H	H	环戊基	Br
Y. 27	F	F	环戊基	CF ₃

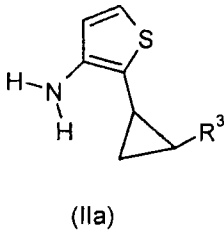
化合物序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Y. 28	H	H	环己基	Cl
Y. 29	H	H	环己基	Br
Y. 30	H	H	环己基	CF ₃
Y. 31	H	H	环庚基	Cl
Y. 32	H	H	环庚基	Br
Y. 33	H	H	环庚基	CF ₃
Y. 34	H	H	环辛基	Cl
Y. 35	H	H	苯基	Cl
Y. 36	H	H	苯基	Br
Y. 37	H	H	4-F-C ₆ H ₄	Cl
Y. 38	H	H	4-F-C ₆ H ₄	Br
Y. 39	H	H	4-F-C ₆ H ₄	CF ₃
Y. 40	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	Cl
Y. 41	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	Br
Y. 42	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	CF ₃
Y. 43	H	H	4-Br-C ₆ H ₄	Cl
Y. 44	H	H	2-噻吩基	Cl
Y. 45	H	H	2-噻吩基	Br
Y. 46	H	H	3-噻吩基	Cl
Y. 47	H	H	3-噻吩基	Cl
Y. 48	H	H	2-呋喃基	Cl
Y. 49	H	H	2-呋喃基	Br
Y. 50	H	H	3-呋喃基	Cl
Y. 51	H	H	3-呋喃基	Br
Y. 52	H	H	2-吡啶基	Cl
Y. 53	H	H	α -甲基环丙基	Cl
Y. 54	H	H	α -甲基环丙基	Br

表 Z

化合物序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Z. 1	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃
Z. 2	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃
Z. 3	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
Z. 4	H	H	CH(CH ₃) ₂	CF ₃
Z. 5	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
Z. 6	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃
Z. 7	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
Z. 8	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃
Z. 9	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃
Z. 10	H	H	C(CH ₃) ₃	CF ₃
Z. 11	H	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃
Z. 12	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃
Z. 13	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
Z. 14	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CF ₃
Z. 15	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃
Z. 16	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₃
Z. 17	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
Z. 18	H	H	环丙基	CF ₃
Z. 19	H	H	环丙基	CH ₃
Z. 20	H	H	环丁基	CF ₃
Z. 21	H	H	环丁基	CH ₃
Z. 22	H	H	环庚基	CF ₃
Z. 23	H	H	环庚基	CH ₃
Z. 24	H	H	环庚基	CF ₃
Z. 25	H	H	环戊基	CH ₃
Z. 26	H	H	环戊基	CF ₃
Z. 27	F	F	环庚基	CH ₃

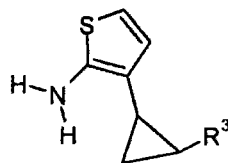
化合物序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Z. 28	H	H	环辛基	CF ₃
Z. 29	H	H	苯基	CF ₃
Z. 30	H	H	苯基	CH ₃
Z. 31	H	H	4-F-C ₆ H ₄	CF ₃
Z. 32	H	H	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃
Z. 33	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	CF ₃
Z. 34	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃
Z. 35	H	H	4-Br-C ₆ H ₄	CF ₃
Z. 36	H	H	2-噻吩基	CF ₃
Z. 37	H	H	2-噻吩基	CH ₃
Z. 38	H	H	3-噻吩基	CF ₃
Z. 39	H	H	3-噻吩基	CH ₃
Z. 40	H	H	2-呋喃基	CF ₃
Z. 41	H	H	3-呋喃基	CF ₃
Z. 42	H	H	2-吡啶基	CF ₃
Z. 43	H	H	4-吡啶基	CF ₃
Z. 44	H	H	α -甲基环丙基	CF ₃
Z. 45	H	H	α -甲基环丙基	CH ₃

表 1 提供 24 个式 (IIa) 化合物:



其中 R³ 如表 1 中定义。

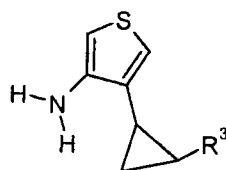
表 2 提供 24 个式 (IIb) 化合物:



(IIb)

其中 R^3 如表 2 中定义。

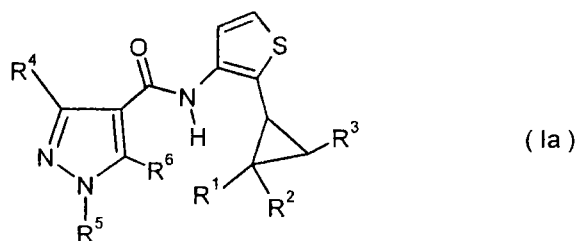
表 3 提供 24 个式 (IIc) 化合物:



(IIc)

其中 R^3 如表 3 中定义。

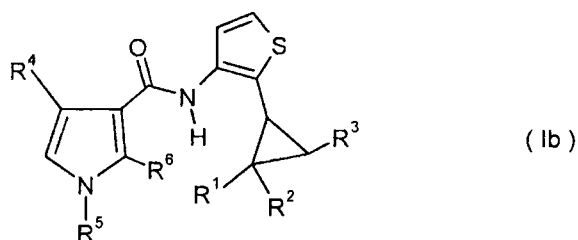
表 4 提供 79 个式 (Ia) 化合物:



(Ia)

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 如表 4 中定义。

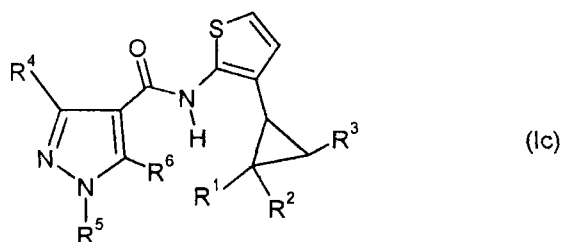
表 5 提供 79 个式 (Ib) 化合物:



(Ib)

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 如表 5 中定义。

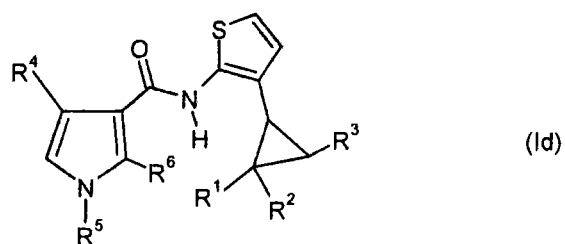
表 6 提供 79 个式 (Ic) 化合物:



(Ic)

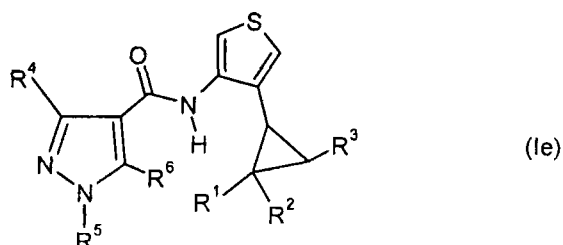
其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 如表 6 中定义。

表 7 提供 79 个式 (Id) 化合物:



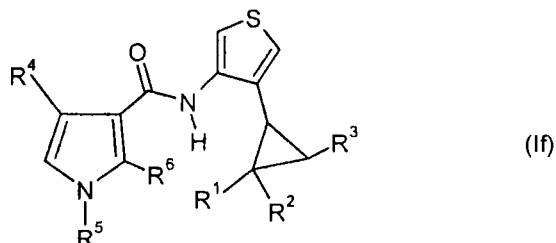
其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 如表 7 中定义。

表 8 提供 79 个式 (Ie) 化合物:



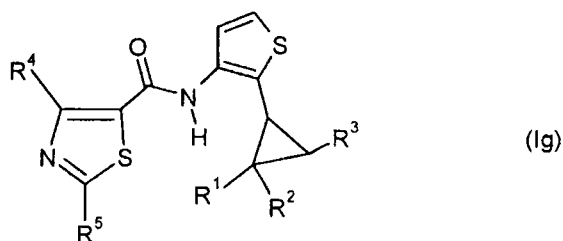
其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 如表 8 中定义。

表 9 提供 79 个式 (If) 化合物:



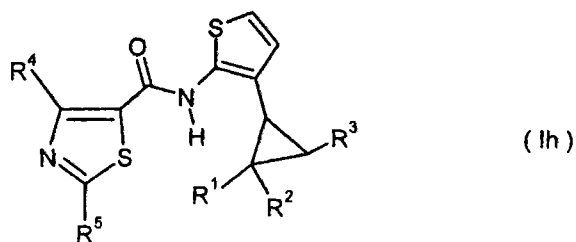
其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 和 R^6 如表 9 中定义。

表 10 提供 50 个式 (Ig) 化合物:

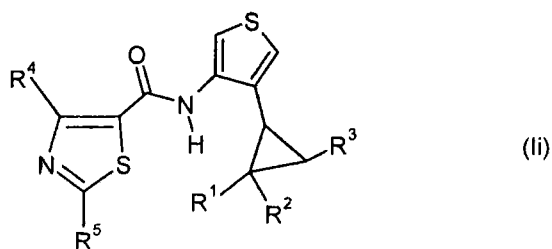


其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 如表 11 中定义。

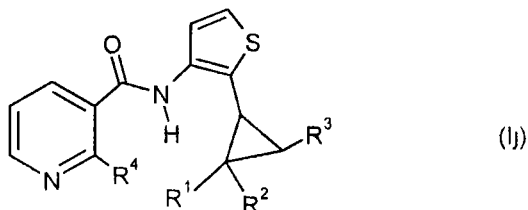
表 11 提供 50 个式 (Ih) 化合物:



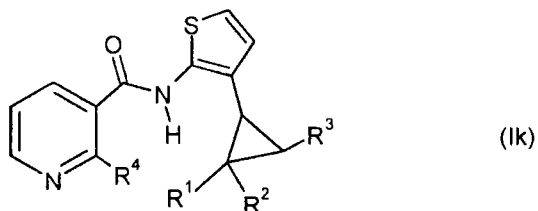
其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 如表 11 中定义。
表 12 提供 50 个式 (Ii) 化合物:



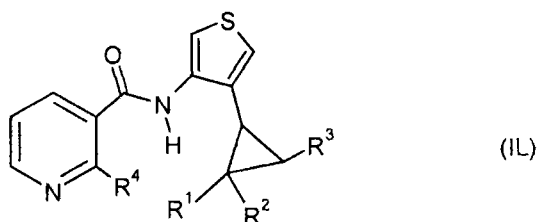
其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 如表 12 中定义。
表 13 提供 54 个式 (Ij) 化合物:



其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 如表 13 中定义。
表 14 提供 54 个式 (Ik) 化合物:

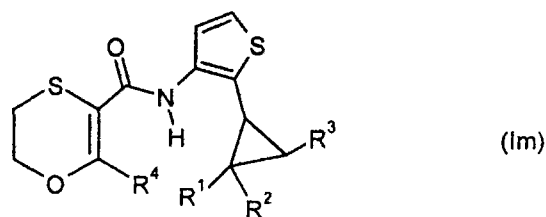


其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 如表 14 中定义。
表 15 提供 54 个式 (IL) 化合物:



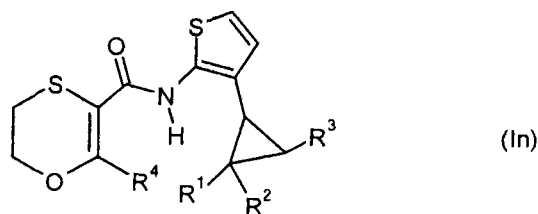
其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 如表 15 中定义。

表 16 提供 45 个式 (Im) 化合物:



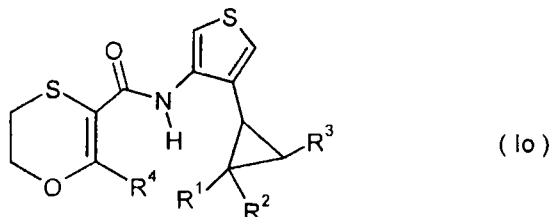
其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 如表 16 中定义。

表 17 提供 45 个式 (In) 化合物:



其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 如表 17 中定义。

表 18 提供 45 个式 (Io) 化合物:



其中 R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 如表 18 中定义。

在本说明书中, 所给出的温度以摄氏度为单位, "NMR" 表示核磁共振光谱; MS 表示质谱; "%" 指重量百分比, 但相应的浓度以其它单位表示的除外。

本说明书中使用下列缩写:

m. p. = 熔点

b. p. = 沸点

s = 单峰

br = 宽峰

d = 二重峰

dd = 双二重峰

t = 三重峰

q = 四重峰

m = 多重峰

ppm = 百万分之一

表 19 给出表 1-18 中化合物的代表性的熔点和代表性的 NMR 数据, 所有这些 NMR 数据均以 CDCl_3 为溶剂 (另有说明除外; 如果存在溶剂混合物, 则以例如 $[\text{CDCl}_3 / d_6\text{-DMSO}]$ 的方式表示), (在所有情形下都没有打

算列出全部表征数据)。除另有说明外,所述数据是指每个化合物的顺/反式混合物情形。以字母‘c’结尾的化合物序号只涉及其顺式异构体,而以字母‘t’结尾的化合物序号则只涉及其反式异构体。

表 19

化合物序号	¹ H-NMR 数据: (ppm/多重性/H 数量).	m. p. / (°C)
1.6t	0.67/m/1H; 0.85/m/1H; 0.94/s/9H; 1.03/m/1H; 1.59/m/1H; 3.55/s(宽峰)/2H(NH ₂); 6.52/d/1H; 6.85/d/1H.	油状物
1.10t	0.01/m/2H; 0.27/m/2H; 0.58/m/2H; 0.73/m/1H; 0.88/m/1H; 1.31/m/1H; 3.33/s(宽峰)/2H(NH ₂); 6.34/d/1H; 6.68/m/1H.	油状物
1.17t	1.35-1.45/m/2H, 1.99/m/1H, 2.12/m/1H, 3.49/s(宽峰)/2H(NH ₂), 6.58/d/1H, 6.93/d/1H, 7.08/d/2H, 7.25/d/2H.	油状物
1.18t	1.30-1.40/m/2H, 1.97/m/1H, 2.14/m/1H, 3.5/s/2H(NH ₂), 6.58/d/1H, 6.93/d/1H, 6.97-7.02/m/2H, 7.10-7.18/m/2H.	油状物
1.24t	0.03/m/4H; 0.49/m/2H; 0.99/s/3H(Me); 1.05/m/1H; 1.23/m/1H; 3.40/s(宽峰)/2H(NH ₂); 6.30/d/1H; 6.62/d/1H.	油状物
4.23t		115-116
4.24t		105-106
4.33		103-107
4.34t		76-79
4.66t		161-162
4.67t		104-105
4.68t		147-148
4.69t		102-104

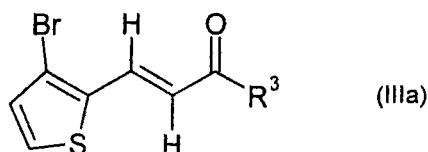
4.76		100-108
4.77	0.15-0.38/m/8H(顺式+反式); 0.60/m/1H(顺式); 0.7-0.8 /m/2H(反式); 0.97/s/3H(顺式-Me); 1.02/m/1H(顺式); 1.19/s/3H(反式-Me); 1.40/m/1H(反式); 1.50/m/1H(顺式); 1.62/m/1H(反式); 1.98/m/1H(顺式); 3.97/s/6H (顺式+反式-NMe); 6.88/t/1H(顺式-CF ₃ H) 6.89/t/1H(反式-CF ₃ H); 7.0/d/1H(反式); 7.06/d/1H(顺式); 7.62/d/1H(反式); 7.76/d/1H(顺式); 8.03/s/1H(反式); 8.05/s/1H(顺式); 8.20/s/1H(反式-NH); 8.38/s/1H(顺式-NH).	树脂
4.78		105-113
5.23t		90-92
5.33t		110-112
5.66t		146-148
5.68t		143-144
5.76	0.18-0.35/m/8H(顺式+反式); 0.58/m/1H(顺式); 0.75/m/ 2H(反式); 0.98/s/3H(顺式-Me); 1.01/m/1H(顺式); 1.18/ s/3H(反式-Me); 1.38/m/1H(反式); 1.47/m/1H(顺式); 1.59/m/1H(反式); 1.95/m/1H(顺式); 3.70/s/6H(反式+ 顺式-Nme); 7.00/2xd/2H(反式); 7.08/d/1H(顺式); 7.38	树脂

	/d/1H(反式); 7.40/d/1H(顺式); 7.64/d/1H(反式); 7.79 /d/1H(顺式); 7.87/s/1H(反式-NH); 8.0/s/1H(顺式 -NH).	
10.12t		71-73
10.20t		93-95
10.35t		126-128
10.37t		121-123
10.49		85-88
13.11t		135-136
13.37t		143-145
13.40t		128-129
13.53	0.2-0.35/m/8H(顺式+反式); 0.61/m/1H(顺式); 0.80/m/ 2H(反式); 0.99/s/3H(顺式-Me); 1.06/m/1H(顺式); 1.18 /s/3H(反式-Me); 1.40/m/1H(反式); 1.49/m/1H(顺 式); 1.60/m/1H(反式); 1.99/m/1H(顺式); 7.07/d/1H(反 式), 7.11/d/1H(顺式); 7.42/m/2H(顺式+反式); 7.68/d/1H (反式); 7.78/d/1H(顺式); 8.28/dd/1H(反式); 8.36/m/ 1H(顺式); 8.40/s/1H(反式-NH); 8.53/m/2H(顺式+ 反式); 8.68/s/1H(顺式-NH).	树脂

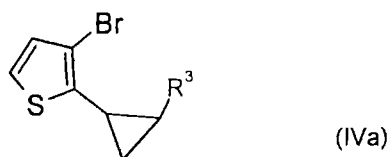
式(I)化合物可以按照下述反应流程制备。

流程 1

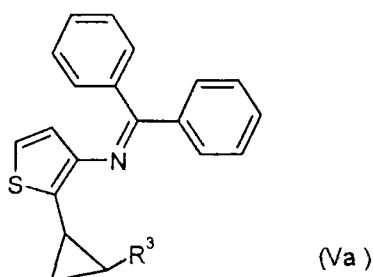
式(IIa)化合物[其中 R^3 如上面式(I)化合物所定义]可通过连续反应过程制备: 首先是在 NaOH 或 KOH 的存在下, 在溶剂(如水或乙醇)中使 3-溴-2-甲酰基噻吩与式 $CH_3C(O)R^3$ 的酮[其中 R^3 如上面式(I)化合物所定义]进行交叉醇醛缩合反应, 该反应通常是在回流条件下进行; 或者使 3-溴-2-甲酰基噻吩与适当维悌希试剂在标准条件下(例如: DMSO, 20°C - 100°C)反应。然后将生成的式(IIIa) α, β -不饱和酮[其中 R^3 如上面式(I)化合物所定义]:



通过下述反应转化成式(IVa)化合物[其中 R^3 如上面式(I)化合物所定义]:



首先在回流条件下在乙醇中与水合肼反应, 然后在 KOH 存在下加热(温度范围: 150 - 250°C)(蒸馏除去溶剂)。在强碱[如叔丁醇钠]和配体[如外消旋的 2,2'-二(二苯膦基)-1,1'-联萘(BINAP)]的存在下, 使式(IVa)化合物与二苯酮亚胺(benzophenonimine)在溶剂[例如苯、甲苯或二噁烷]中进行 Pd-催化反应[使用三-二亚苺基丙酮二钯($Pd_2(dba)_3$)作为催化剂]反应, 反应温度为 30°C 到回流温度, 结果得到式(Va)亚胺[其中 R^3 如上面式(I)化合物所定义]:

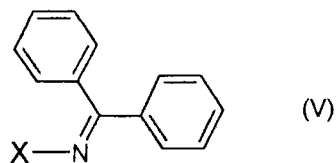


在碱[优选乙酸钠、碳酸钠、碳酸钾或三乙胺]的存在下, 优选在溶

剂[如 MeOH、EtOH 或 THF]中并且优选在 20℃-回流温度下,使式(Va)化合物与盐酸羟胺进行氨基转移反应;或者选择使式(Va)化合物与酸[优选 HCl(优选 0.1-12N)或硫酸(优选 0.1%-98%)]进行水解反应,均能够获得式(IIa)化合物的顺/反-混合物,进而可通过蒸馏或快速色谱法加以提纯。

其它两种式(IIb)和(IIc)的氨基噻吩异构体的合成可以采用上述方法学使用合适的溴甲酰基噻吩为起始原料完成。

因此,本发明的另一个方面提供由式(V)化合物制备式(II)化合物的方法:



其中 X 和 R³ 如上面式(I)化合物定义;且 R¹, R², R⁷ 和 R⁸ 均为氢,该方法包括使式(V)化合物与盐酸羟胺在碱存在下进行氨基转移反应;或者使式(V)化合物与酸进行水解反应。

此外,本发明的另一个方面提供了由式(IV)化合物制备式(V)化合物的方法:



其中 X 和 R³ 如上面式(I)化合物所定义;且 R¹, R², R⁷ 和 R⁸ 各自为氢,该方法包括在 30℃至回流温度下[优选在溶剂的回流温度下],在强碱[优选叔丁醇钠或叔丁醇钾]和配体[优选 BINAP]的存在下,使式(IV)化合物与二苯酮亚胺进行由三-二亚苄基丙酮二钯催化的反应。

流程 2A

于 50℃至回流温度的条件下,在脂族二胺[譬如 1,2-二氨基环己烷]和碱[如碳酸钾]的存在下,在溶剂[如二噁烷或甲苯]中使合适的邻位环丙基取代的溴噻吩前体与 HetCONH₂ 类型的酰胺[其中 Het 如上面式(I)化合物定义]进行 CuI 催化的偶联反应,可以合成得到式(I)化合物。

流程 2B

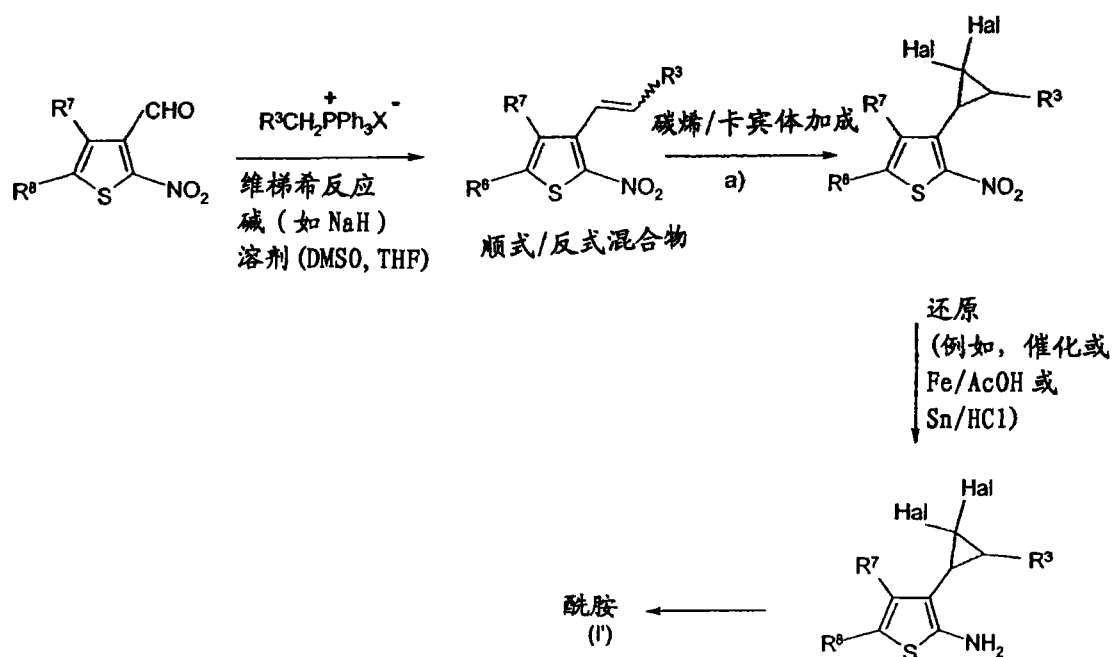
式(I)化合物也可以制备如下: 在碱(譬如三乙胺、Hunig 碱、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、吡啶或喹啉, 但优选三乙胺)存在下, 在溶剂 (譬如乙醚、TBME、THF、二氯甲烷、氯仿、DMF 或 NMP) 中使式 Het-C(=O)-R' 的化合物[其中 R' 为卤素、羟基或 C_{1-6} 烷氧基, 而且优选氯; 并且 Het 如上面式(I)化合物定义]与按照上文所述制备的式(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物反应, 反应时间为 10 分钟 - 48 小时(优选 12-24 小时), 反应温度为 0°C - 回流温度(优选 $20-25^{\circ}\text{C}$)。当 R' 为羟基时, 需要使用偶联剂[如六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷, 双-(2-氧代-3-噁唑烷基)-次膦酰氯(BOP-Cl)、N, N' -二环己基碳二亚胺(DCC)或 1, 1' -羰基-二咪唑(CDI)]。

应当指出的是, 对于式(IIa)、(IIb)和(IIc)化合物, 环丙基环上仅有的取代基是 R^3 ; 为了通过与流程 2B 类似的反应制备其中 R^1 和 R^2 中至少一个不是氢的式(I)化合物, 有必要按流程 3 所述制备合适的前体。

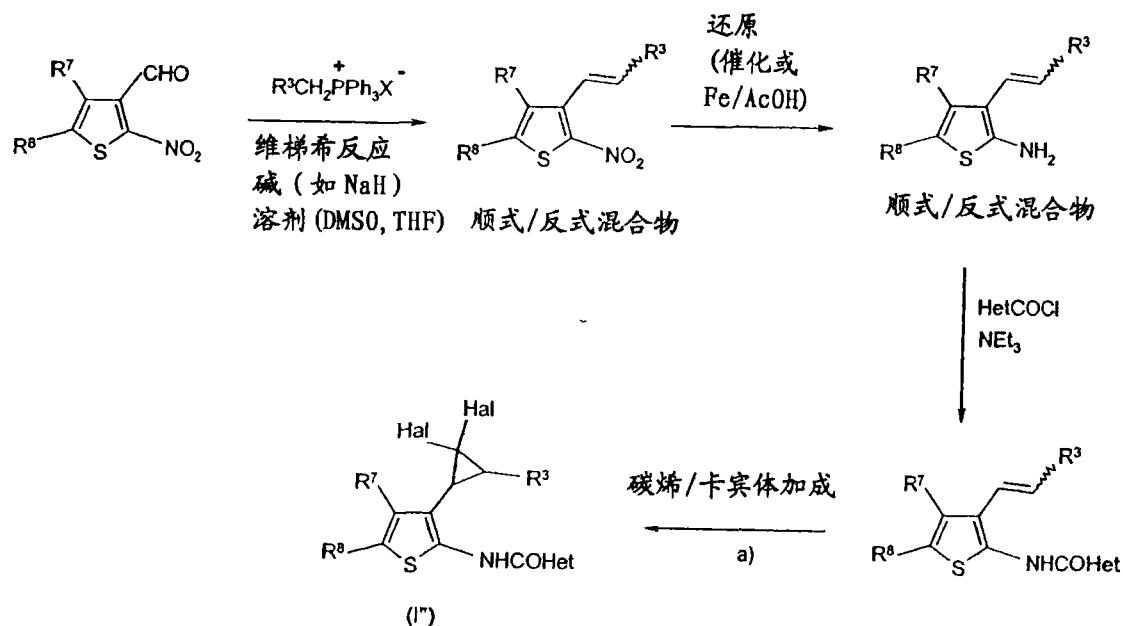
流程 3

流程 3 为合成其中 R^1 和 R^2 各自独立地为氢, 卤素和甲基(条件是 R^1 和 R^2 不同时为氢)和 R^7 和 R^8 如上面式(I)化合物定义的邻位环丙基取代的氨基噻吩的路线。用于该连续合成反应的起始原料是 2-硝基噻吩-3-甲醛。这种 2-硝基噻吩及相关化合物的合成已记载在文献中(例如, Pharmazie 1996, 51, 386, J.Org.Chem. 1989, 54, 5094, Tetr. Letters 1987, 28, 3021 或 Chem. Scr. 1980, 15, 20)。

流程 3A



流程 3B



关于步骤 a) 的文献: Hal = Br, Cl, F

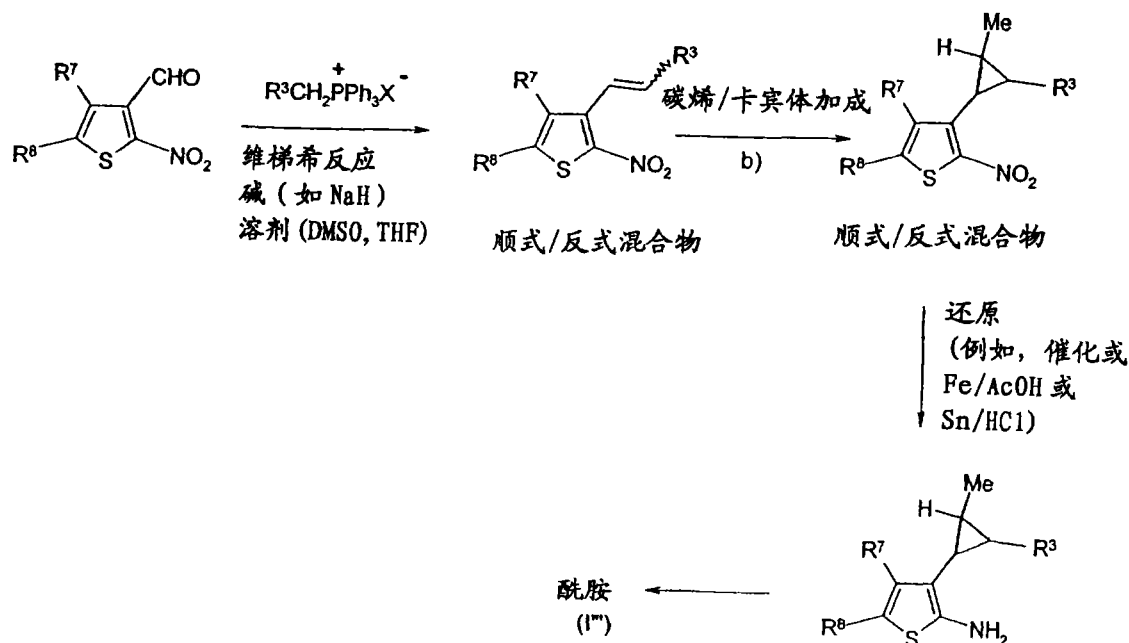
a1) (Hal = F): J. Amer. Chem. Soc. 1975, 97, 344, J. Org. Chem. 1990, 55, 5420, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1991, 12, 826, J. Amer. Chem. Soc. 2001, 123, 8139 和 Russian J. Org. Chem. 2001, 37, 207;

a2) (Hal = Cl): Chem. Ber. 1967, 100, 1858, Angew. Chemie 1974, 86, 744, J. Chem. Res. Synopses 1977, 3, 72, Synthesis 1977, 10, 682, 专利申请 DE 2820410, Tetrahedron Letters 1989, 30, 4697 和

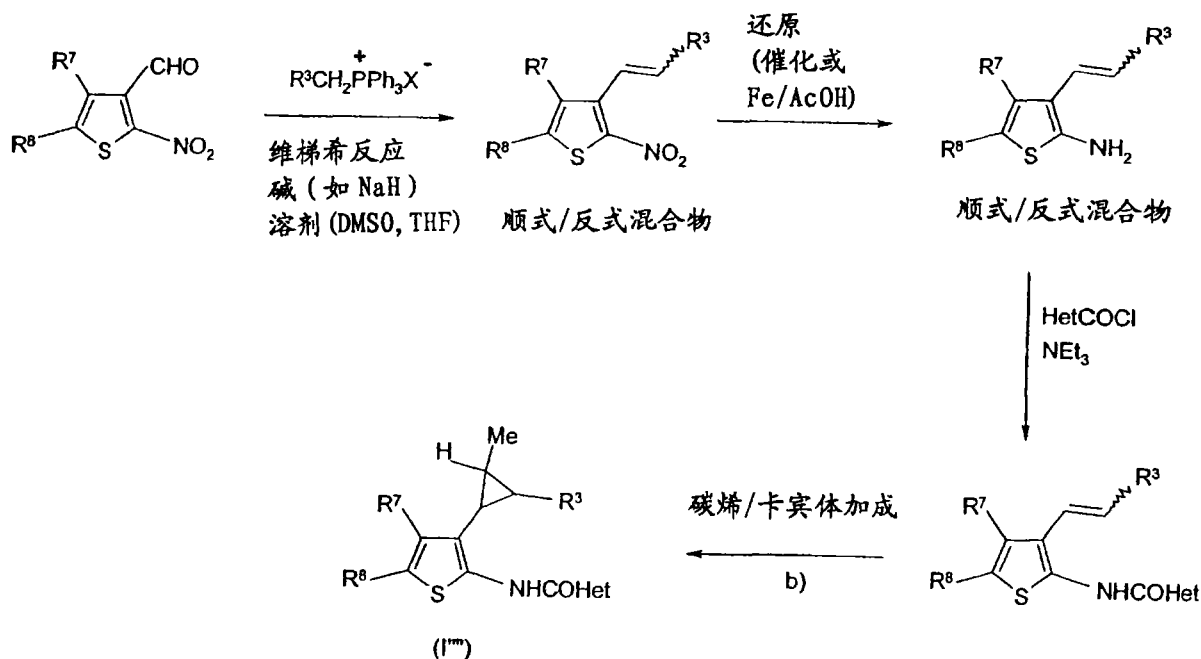
Synthetic Comm. 1999, 29, 4101;

a3) (Hal = Br): Tetrahedron Letters 1973, 16, 1367, Synthetic Comm. 1973, 3, 305, J. Org. Chem. 1977, 42, 1082, J. Amer. Chem. Soc. 1985, 107, 5443 和 Synthetic Comm. 1988, 18, 2117.

流程 3C:



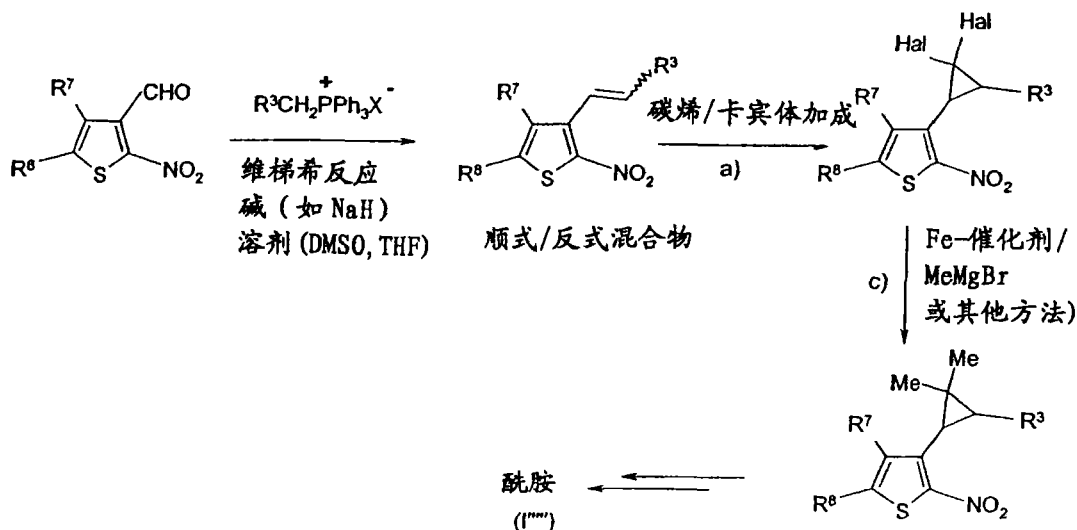
流程 3D:



关于步骤 (b) 的文献: J. Org. Chem. 1991, 56, 6974 或

J. Amer. Chem. Soc. 2001, 123, 139.

流程 3E:



关于步骤(c)的文献: Synlett 1998, 1, 67 和 Bull. Chem. Soc. Jpn. 1977, 50, 1600.

类似于流程 3A-E 所述的合成, 使用 3-硝基噻吩-2-甲醛(例如, J. Chem. Soc. Perkin 反式 1 1979, 5, 1337 或 Chem. Scr. 1980, 15, 135)或 3-硝基噻吩-4-甲醛(例如, Chem. Scr. 1972, 2, 245)作为起始原料可以制备相应的其它两种噻吩基异构体。

令人惊奇的是, 现已发现式(I)新化合物在实践中具有非常有用的活性谱, 用于保护植物抵抗由真菌以及细菌和病毒所致的病害。

式(I)化合物可以作为活性成分在农业方面以及相关领域中用于防治植物病虫害。这些新化合物的突出之处在于它们在低施用剂量下具有优越的活性, 良好的植物耐受性和环境安全性。它们具有非常有用的治愈、预防和内吸性质, 可用于保护多种栽培植物。式(I)化合物可用于抑制或杀灭出现在各种有用作物的植株或植株部分(果实、花、叶、茎、块茎、根)上的有害生物, 同时亦能保护以后生长的植株部分, 例如使其免受植物病原微生物的侵害。

也可以使用式(I)化合物作为拌种剂用于处理植物繁殖材料,尤其是种子(果实、块茎、谷粒)和植物扦插物(例如稻),以防御真菌侵染和土壤中存在的植物病原真菌。

此外,本发明的化合物还可以用于防治例如工业材料(包括木材和与木材有关的工业产品)的保护、食物储存、卫生保健管理等相关领域中的真菌。

例如,式(I)化合物对下列种类的植物病原真菌有效:半知菌类(例如葡萄孢属、梨孢属(*Pyricularia*)、长孺孢属、镰孢属、壳针孢属、尾孢属和链格孢属)和担子菌纲(如丝核菌属、驼孢锈菌属、柄锈菌属)。另外,它们还对子囊菌纲(例如黑星菌属和白粉菌属、叉丝单囊壳属、链核盘菌属、钩丝壳属)以及卵菌纲(如疫霉属、腐霉属、单轴霉属)有效。已经观察到对白粉菌(白粉菌属)具有显著活性。此外,式I新化合物对植物病原细菌和病毒(例如对黄单胞菌属、假单胞菌属、解淀粉欧文氏菌以及烟草花叶病毒)也都有效。

在本发明范围内,要保护的靶标作物通常包括以下种属植物:禾谷类(小麦、大麦、黑麦、燕麦、稻、玉米、高粱及有关种类);甜菜(糖用甜菜和饲用甜菜);梨果、核果和浆果(苹果、梨、李、桃、杏、樱桃、草莓、树莓和黑莓);豆科植物(菜豆类、扁豆类、豌豆类、大豆类);油科植物(油菜、芥菜、罂粟、橄榄、向日葵、椰子、蓖麻、可可豆、落花生);瓜类植物(南瓜、黄瓜、甜瓜);纤维类植物(棉花、亚麻、大麻、黄麻);桔果(橙、柠檬、葡萄柚、柑橘);蔬菜类(菠菜、莴苣、芦笋、圆白菜、胡萝卜、洋葱、番茄、马铃薯、红辣椒);樟科(鳄梨、肉桂、樟脑)或诸如烟草、坚果、咖啡、茄、甘蔗、茶、胡椒、葡萄、忽布、香蕉和天然橡胶植物之类植物,以及观赏植物。

式I化合物可以以其原有形式、或者(优选)与加工配制领域常用的辅助剂一起使用。为此,它们可以用已知方法很方便地加工成乳油、可涂布性糊剂、可直接喷雾或可稀释的溶液剂、稀乳剂、可湿性粉剂、可溶性粉剂、撒粉剂、颗粒剂、以及微囊剂(如在聚合物中的微囊剂)。与选择组合物类型的情形一样,根据预定目的和主要条件来选择施用方

法，例如喷雾、弥雾、喷粉、撒粉、涂敷或浇泼。所述组合物也可以包含其它助剂如稳定剂、消泡剂、粘度调节剂、粘合剂或增稠剂以及肥料、微量营养元素供体或能获得特定效果的其它制剂。

合适的载体和辅助剂可以是固态或液态的，并且是加工配制领域有用的物质，例如天然或再生矿物质、溶剂、分散剂、湿润剂、粘着剂、增稠剂、粘合剂或肥料。这些载体在例如 W0 97/33890 中有记载。

式(I)化合物通常以组合物形式使用，并且可以与其它化合物同时或依次施于欲处理的作物区或植物上。这些其它化合物可以是例如肥料或微量营养元素供体或能影响植物生长的其它制剂。它们也可以是选择性的除草剂以及杀虫剂、杀真菌剂、杀细菌剂、杀线虫剂、杀软体动物剂或数种这些制剂的混合物，如果需要，还含有其它载体、表面活性剂或配制加工领域惯用的促施用助剂。

式 I 化合物可以与其它杀真菌剂一起混用，结果在一些情形下能产生意想不到的协同活性。特别优选的混用组分为唑类，例如戊环唑、BAY 14120、双苯三唑醇、糠菌唑、环唑醇、噁醚唑、烯唑醇、氧唑菌、腈苯唑、喹唑菌酮、氟硅唑、粉唑醇、己唑醇、烯菌灵、酰胺唑、环戊唑醇、环戊唑菌、腈菌唑、稻瘟酯、戊菌唑、啉斑肟、丙氟灵、丙环唑、simeconazole、戊唑醇、氟醚唑、三唑酮、唑菌醇、氟菌唑、戊叉唑菌；嘧啶基甲醇类，例如嘧啶醇、异嘧菌醇、氟苯嘧啶醇；2-氨基嘧啶类，例如磺嘧菌灵、甲菌定、乙菌定；吗啉类，例如吗菌灵、苯锈啉、丁苯吗啉、螺噁茂胺、克啉菌；苯氨基嘧啶类，例如环丙嘧啶、嘧菌胺、二甲嘧菌胺；吡咯类，例如拌种咯、氟噁菌；苯基酰胺类，例如苯霜灵、呋氮丙灵、甲霜灵、R-甲霜灵、甲呋酰胺、噁霜灵；苯并咪唑类，例如苯菌灵、多菌灵、双乙氧咪唑威、麦穗宁、涕必灵；二酰胺类，例如乙菌利、菌核利、异丙定、甲菌利、杀菌利、烯菌酮；酰胺类，例如萎锈灵、呋菌胺、氟酰胺、丙氧灭锈胺、氧化萎锈灵、溴氟唑菌；胍类，例如双胍盐、多果定、iminocladine；strobilurines，例如腈嘧菌酯、亚胺菌、叉氨苯酰胺、SSF-129、trifloxystrobin、picoxystrobin、BAS 500F（建议名 pyraclostrobin）、BAS 520；二硫代氨基甲酸类，

例如福美铁、代森锰锌、代森锰、代森联、甲基代森锌、福美双、代森锌、福美锌；N-卤素甲硫基邻苯二甲酰亚胺类，例如敌菌丹、克菌丹、抑菌灵、氟菌安、灭菌丹、对甲抑菌灵；铜化合物，例如波尔多液、氢氧化铜、王铜、硫酸铜、氧化亚铜、锰铜混剂、喹啉铜；硝基苯酚衍生物，例如敌螨普、异丙消；有机磷衍生物，例如克瘟散、异稻瘟净、稻瘟灵、双氟苯磷、定菌磷、甲基立枯磷；其他，例如 acibenzolar-S-methyl、敌菌灵、benthiavalicarb、灭瘟素、灭螨猛、地茂散、百菌清、cyflufenamid、清菌脲、二氯萘醌、哒菌清、氯硝胺、乙霉威、烯酰吗啉、SYP-L190(建议名 flumorph)、二噻农、ethaboxam、氯唑灵、噁唑酮菌、fenamidone、fenoxanil、三苯锡基、嘧菌胺、氟啶胺、磺菌胺、fenhexamid、藻菌磷、土菌消、iprovalicarb、IKF-916(cyazofamid)、春雷霉素、磺菌威、metrafenone、nicobifen、戊菌隆、四氯苯酞、多氧霉素、噻菌灵、百维灵、咯嗪酮、喹氧灵、五氯硝基苯、硫、唑菌嗪、三环唑、噻菌灵、有效霉素、zoxamide (RH7281)。

施用式(I)化合物或包含至少一种所述化合物的农药组合物的优选方法是叶面施用。施用次数和施用量取决于相应病原引起的侵染危险性。但式I化合物也可以通过用液体制剂喷湿植物所在场所，经土壤通过根部进入植物体内(内吸)，或者通过将固体形式(如颗粒形式)的化合物施于土壤(土施)。在水稻作物中，这类颗粒剂可以施用到灌水稻田中。式I化合物也可以通过用杀菌剂的液体制剂浸渍种子或块茎、或用固体制剂包涂它们而施药于种子(包衣)。

制剂[即包含式I化合物和如果需要还含有固体或液体助剂的组合物]使用已知方法制备，典型的制法是将化合物与增量剂如溶剂、固体载体以及任选的表面活性化合物(表面活性剂)致密混合和/或研磨。

农药制剂中通常含有0.1 - 99%重量、优选0.1-95%重量的式I化合物，99.9-1%重量、优选99.8 - 5%重量的固体或液体助剂，以及0-25%重量、优选0.1 - 25%重量的表面活性剂。

有利的施用量通常为每公顷(ha)5g - 2kg 活性成分(a.i.)，优选10g - 1 kg a.i./ha，最优选为20g - 600g a.i./ha。当用作浸种剂

时, 适宜剂量为每千克种子 10mg - 1g 活性物质。

虽然市售产品优选配制成浓缩物形式, 但最终用者通常要使用稀释制剂。

上述本发明用下列非限制性实施例详细说明。

实施例 1

本实施例说明化合物 1.10 的制备。

在磺化烧瓶中, 向 50ml 无水 DMSO 中加入 0.37g (0.02mol) NaH (55%)。在 80℃加热 90 分钟后, 分批加入 8.5g (0.02mol) 溴化环丙基羰基甲基-三苯磷。室温搅拌所得悬浮液 45 分钟, 然后逐滴加入 3.82g (0.02mol) 3-溴-2-甲酰基噻吩在 15ml DMSO 中的溶液。于 50℃加热所得混合物 3 小时后, 将混合物倒入 300ml 冰水中。用乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 在水喷射泵真空下蒸馏除去溶剂, 得到粗产物。进一步蒸馏纯化。

收率: 4.45g E-3-(3-溴噻吩-2-基)-1-环丙基丙烯酮, 为黄色油体 (b. p.: 95℃/1 Pa)。

在磺化烧瓶中, 将由 4.23g (16mmol) E-3-(3-溴噻吩-2-基)-1-环丙基丙烯酮和 1.2g (23.4mmol) 水合肼在 25ml 乙醇中形成的混合物在回流温度下加热 2 小时。然后加入 1.27g (19.2mmol) 粉状氢氧化钾 (85%), 从烧瓶中蒸除过量的肼和溶剂。剩余的混合物然后在 185-190℃下加热 1 小时。在约 50℃的温度下将所得树脂物溶于 75ml 乙酸乙酯。水洗之后用硫酸钠干燥乙酸乙酯相, 在水喷射泵真空下蒸除溶剂, 得到粗产物。纯化采用硅胶快速色谱法完成 (洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯 30:1)。收率: 1.53g 2-联环丙烷-2-基-3-溴噻吩, 为无色油体 (顺/反式混合物)。

在氮气氛围中, 将 1.37g (5.63 mmol) 2-联环丙烷-2-基-3-溴噻吩、1.22g (6.75mmol) 二苯酮亚胺、0.76g (7.88 mmol) 叔丁醇钠、0.0021g (0.022 mmol) 三-二亚苄基丙酮二钯 ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、0.039g (0.063 mmol) 外消旋-2,2'-双(二苯基磷基)-1,1'-联萘 (BINAP) 与 40 ml

无水甲苯形成的混合物在回流温度下加热 15 小时。冷却后，反应混合物用 200ml 乙酸乙酯稀释，有机层用盐水洗涤数次。干燥有机相 (Na_2SO_4) 并蒸发溶剂，得到粗产物。粗产物利用硅胶快速色谱纯化(洗脱剂: 己烷/二丙醚 20: 1)。

收率: 1.85g 二苯亚甲基-(2-联环丙烷-2-基-噻吩-3-基)胺，为黄色油体。

在磺化烧瓶中，将 0.61g (8.7mmol) 盐酸羟胺和 0.95g (11.62mmol) 乙酸钠与 40ml 甲醇一起搅拌约 30 分钟。然后逐滴加入 1.66g (4.84mmol) 二苯亚甲基-2-联环丙烷-2-基-噻吩-3-基胺在 10ml 甲醇中的溶液。在室温下继续搅拌 2 小时。将反应混合物倒入 300ml 冰水中。用乙酸乙酯萃取，干燥有机相 (Na_2SO_4)，蒸发溶剂，得到粗产物。粗产物进而利用硅胶快速色谱(洗脱剂: 己烷/二异丙醚 2: 1) 纯化。收率: 0.78g 2-联环丙烷-2-基噻吩-3-基胺，为橙色油体(顺/反式混合物; 比例约 1: 5.5)。在经过另一次快速色谱纯化后得到纯净形式的反式异构体。

实施例 2

本实施例说明化合物 4.34 的制备。

于 0℃，向由 0.210g (1.12 mmol) 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸、0.185g (1.03mmol) 2-联环丙烷-2-基-噻吩-3-基胺、0.21g (2.05 mmol) 三乙胺和 5ml 二氯甲烷构成的溶液中加入 0.3g (1.18 mmol) N,N-双(2-氧代-噁唑烷基)次膦酰氯(BOP-Cl)。然后移去冰浴，室温搅拌混合物 15 小时。除去溶剂，残留物直接通过硅胶快速色谱纯化(洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯 3: 2)。将如此得到的树脂物在冷戊烷中结晶，得到 97%纯度的反式异构体。收率: 0.21g 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(2-联环丙烷-2-基-噻吩-3-基)酰胺，为白色粉末(97%纯度的反式异构体); m. p.: 76-79℃。

式(I)化合物的制剂实施例

制备式 I 化合物的制剂如乳油、溶液、颗粒剂、粉剂和可湿性粉剂的加工方法见 WO 97/33890 中所述。

生物实施例: 杀真菌作用

实施例 B-1: 抗小麦叶锈病 (*Puccinia recondita*) 作用

在喷雾室内, 用试验化合物的加工制剂 (0.02%活性成分) 处理 1 周龄 “Arina” 品种小麦植株。施药 1 天后, 向试验植株喷洒孢子悬浮液 (1×10^5 夏孢子/ml) 对小麦植株进行接种。在 20℃ 和 95% 相对湿度 (r. h.) 下培育植株 2 天后, 再在温室中于 20℃ 和 60% r. h. 下保持 8 天。接种 10 天后评价病害发生情况。

表 4-12 的化合物在本试验中显示出良好活性 (<20% 侵染率)。下列化合物基本上能完全防止发生侵染 (0-5% 侵染率): 化合物 4.23, 4.24, 4.33, 4.34, 4.77, 4.78, 5.23, 5.33, 5.76, 10.12, 10.20 和 10.49。

实施例 B-2: 抗苹果梢白粉病 (*Podosphaera leucotricha*) 作用

在喷雾室内, 用试验化合物的加工制剂 (0.002%活性成分) 处理 5 周龄 “McIntosh” 品种苹果幼苗。施药 1 天后, 通过在试验植株上方振摇侵染苹果白粉病的枝条对苹果植株进行接种。在 14/10 小时 (明/暗) 光照方案下于 22℃ 和 60% r. h. 下培育 12 天后, 评价病害发生情况。

表 4, 5 和 10 的化合物在本试验中显示出良好活性。化合物 4.23, 4.24, 4.33, 4.34, 4.76, 4.77, 4.78, 5.23, 5.33, 5.76, 10.12, 10.20 和 10.49 均显示强大效力 (<20% 侵染率)。

实施例 B-3: 抗苹果黑星病 (*Venturia inaequalis*) 作用

在喷雾室内, 用试验化合物的加工制剂 (0.02%活性成分) 处理 4 周龄 “McIntosh” 品种苹果幼苗。施药 1 天后, 向试验植株喷洒孢子悬浮液 (4×10^5 分生孢子/ml) 对苹果植株进行接种。在 21℃ 和 95% r. h. 下培育植株 4 天后, 再放置在温室中于 21℃ 和 60% r. h. 下 4 天。经进一步在 21℃ 和 95% r. h. 下培育 4 天后, 评价病害发生情况。

表 4, 5 和 10 的化合物在本试验中显示出良好活性。化合物 4.23, 4.24, 4.33, 4.34, 4.76, 4.77, 4.78, 5.23, 5.33, 5.76, 10.12, 10.20

和 10.49 均显示强大效力(<20%侵染率)。

实施例 B-4: 抗大麦白粉病(*Erysiphe graminis*)作用

在喷雾室内,用试验化合物的加工制剂(0.02%活性成分)处理1周龄“Express”品种大麦植株。施药1天后,通过在试验植株上方振摇侵染白粉病的植株对大麦植株进行接种。在温室中于20℃/18℃(昼/夜)和60% r.h.条件下培育6天后,评价病害发生情况。

表4,5和10的化合物在本试验中显示良好活性。化合物4.23, 4.24, 4.33, 4.34, 4.76, 4.77, 4.78, 5.23, 5.33, 5.76, 10.12, 10.20和10.49均显示强大效力(<20%侵染率)。

实施例 B-5: 抗大麦网斑病(*Pyrenophora teres*)作用

在喷雾室内,用试验化合物的加工制剂(0.002%活性成分)处理1周龄“Express”品种大麦植株。施药两天后,向试验植株喷洒孢子悬浮液(3×10^4 分生孢子/ml)对大麦植株进行接种。在20℃和95% r.h.下培育2天后,将植株在温室中于20℃和60% r.h.的条件下保持2天。接种后4天评价病害发生情况。

表4-18的化合物在本试验中显示良好活性。化合物4.23, 4.24, 4.33, 4.34, 4.76, 4.77, 4.78, 5.23, 5.33, 5.76, 10.12, 10.20, 10.49, 13.11和13.53均显示强大效力(<20%侵染率)。

实施例 B-6: 抗番茄早疫病(*Alternaria solani*)作用

在喷雾室内,用试验化合物的加工制剂(0.02%活性成分)处理4周龄“Roter Gnom”品种番茄植株。施药两天后,向试验植株喷洒孢子悬浮液(2×10^5 分生孢子/ml)对番茄植株进行接种。在生长室中于20℃和95% r.h.下培育3天后,评价病害发生情况。

化合物4.33, 4.34, 4.76, 4.77, 4.78, 5.33, 5.76, 10.20, 10.49和13.53在本试验中均显示良好活性(<20%病害发生率)。

实施例 B-7: 抗葡萄白粉病 (*Uncinula necator*) 作用

在喷雾室内, 用试验化合物的加工制剂 (0.02%活性成分) 处理 5 周龄 “Gutedel” 品种葡萄幼苗。施药 1 天后, 通过在试验植株上方振摇侵染葡萄白粉病的植株对葡萄植株进行接种。按照 14/10 小时 (明/暗) 光照方案于 26℃ 和 60% r.h. 培育 7 天后, 评价病害发生情况。

化合物 4.33, 4.34, 4.76, 4.77, 4.78, 5.33, 5.76, 10.20 和 13.53 在本试验中均显示良好活性 (<20%病害发生率)。

实施例 B-8: 抗小麦叶枯病 (*Septoria tritici*) 作用

在喷雾室内, 用试验化合物的制剂 (0.02%活性成分) 处理 2 周龄 “Riband” 品种小麦植株。施药 1 天后, 向试验植株喷雾孢子悬浮液 (10×10^5 分生孢子/ml) 对小麦植株进行接种。在 23℃ 和 95% r.h. 下培育植株 1 天后, 再在温室中于 23℃ 和 60% r.h. 下保持 16 天。接种后 18 天评价病害发生情况。

化合物 4.76, 4.77, 4.78, 5.76 和 10.49 在本试验中均显示良好活性 (<20%病害发生率)。