

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A01N 43/40 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00811780.2

[45] 授权公告日 2008年5月14日

[11] 授权公告号 CN 100387127C

[22] 申请日 2000.8.11 [21] 申请号 00811780.2

[30] 优先权

[32] 1999.8.18 [33] GB [31] 9919588.5

[86] 国际申请 PCT/EP2000/008269 2000.8.11

[87] 国际公布 WO2001/011966 英 2001.2.22

[85] 进入国家阶段日期 2002.2.19

[73] 专利权人 拜尔农科股份公司

地址 德国美因河畔法兰克福

[72] 发明人 T·库克 T·埃克乌鲁 D·哈迪

P·米尔瓦德 B·莫洛尼

A·佩廷格 P·S·托马斯

R·M·特纳

[56] 参考文献

US4968805 1990.11.6

审查员 杨 明

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 陈剑华

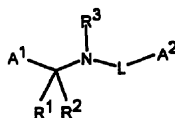
权利要求书 2 页 说明书 31 页

[54] 发明名称

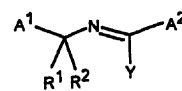
杀真菌剂

[57] 摘要

通式(I)或(II)的化合物作为植物病原体杀真菌剂的应用,其中,各种基团和取代基如说明书所定义,该农药组合物含有这些化合物,抗击害虫的方法包括这些化合物的应用。

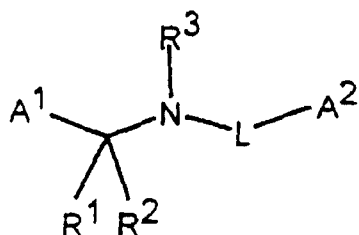


(I)



(II)

## 1. 通式 I 的化合物或其盐作为杀致植物病真菌剂的应用



(I)

其中

$A^1$  是 2-吡啶基或其 N 位氧化物，它们各自可以被 1-4 个选自卤素和卤烷基的基团取代，在这些取代基团中至少有一个是卤烷基；

$A^2$  选自咪唑基、吡啶基或嘧啶基，各基团可被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、烷氧基、烷硫基；

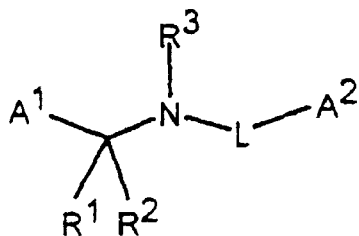
$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  都是氢；

L 是  $-\text{C}(=\text{O})-$ 。

2. 如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述通式 I 中：

$A^1$  为 3-Cl-5-CF<sub>3</sub>-2-吡啶基， $A^2$  为 6-Cl-3-吡啶基、5-Cl-6-MeO-3-吡啶基、2-Cl-3-吡啶基、3-吡啶基、5,6-二氯-3-吡啶基、2-吡啶基、5-Br-3-吡啶基、2-MeS-3-吡啶基、2-MeO-3-吡啶基、6-MeO-3-吡啶基、2-Cl-6-Me-3-吡啶基、2-Cl-4-吡啶基、2,6-二 MeO-3-吡啶基、4-CF<sub>3</sub>-3-吡啶基、4-吡啶基、2-Cl-4-CF<sub>3</sub>-嘧啶-5-基或 4,6-二 MeO-嘧啶-2-基。

3. 通式 I 的化合物或其盐作为杀致植物病真菌剂的应用



(I)

式中：

A<sup>1</sup> 为 3-Cl-5-CF<sub>3</sub>-2-吡啶基；

A<sup>2</sup> 为 2-PhO-3-吡啶基或 1-Ph-咪唑-4-基；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 都是 H； 和

L 是-C(=O)-。

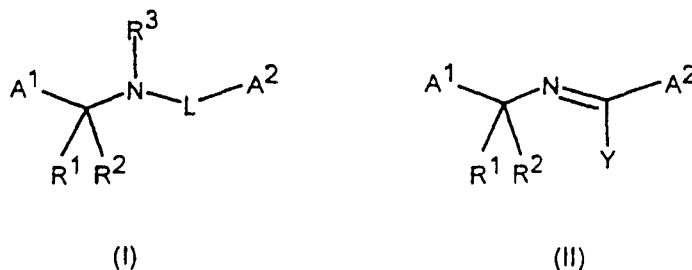
4. 一种杀真菌剂组合物，它含有至少一种权利要求 1—3 中任一项所述的化合物和农业上可接受的稀释剂或载体。

5. 一种在被感染地点或有可能被感染的地方抗击致植物病真菌的方法，该方法包括在这些地方使用权利要求 1—3 中任一项所述的化合物。

## 杀真菌剂

本发明涉及具有杀真菌活性的化合物。

本发明一方面提供通式 I 或 II 的化合物或其盐作为植物病原体杀真菌剂的应用：



其中

$A^1$  是 2-吡啶基或其 N 位氧化物，它们各自可以被最多 4 个基团取代，在这些取代基团中至少有一个是卤烷基；

$A^2$  是杂环基或碳环基，各基团可以被取代( $A^2$  优选为可被任意取代的杂环基或可被任意取代的苯基)；

$R^1$  和  $R^2$  可以相同或不同地是  $R^b$ 、氰基、硝基、卤素、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$  或可被任意取代的氨基，或者  $R^1$  和  $R^2$  可与它们所连接的碳一起形成 3、4、5 或 6 元碳环或杂环，它们可以被取代( $R^1$  和  $R^2$  优选为氢、酰基、可被任意取代的烷基或氰基)；

$R^3$  是  $R^b$ 、 $-OR^b$  或  $-N(R^b)_2$ 、氰基、N-取代的亚氨基甲基或硝基，或者  $R^3$  和  $A^2$  和与它们互连的原子一起形成 5 或 6 元环( $R^3$  优选是氢、N-取代的亚氨基甲基或可被任意取代的烷基)；

L 是  $-C(=X)-$  或  $-SO_2-$ ，其中 X 是氧、硫、 $N-OR^b$ 、 $N-R^b$  或  $N-N(R^b)_2$  (L 优选是  $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$  或  $-C(=NOR^b)-$ )；和

Y 是卤素、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-NR^b(OR^b)$  或  $-NR^bN(R^b)_2$  (较佳是  $-OR^b$ 、 $-SR^b$  或  $-N(R^b)_2$ )；和

$R^b$  可以相同或不同地是烷基、链烯基、炔基、碳环基或杂环基，各基团可以被取代；或者是氢或酰基，或者两个相邻的  $R^b$  基团可以和与它们互连的原子形成 5 元或 6 元环；

条件是，当  $A^1$  是 2-吡啶基、 $R^1$  是氢、 $R^2$  是氢、可被任意取代的烷基或酰基、 $L$  是  $-C(=X)-$  或  $-SO_2-$ 、 $X$  是氧或硫以及  $R^3$  是氢或可被任意取代的烷基时， $A^2$  不是可被任意取代的苯基。

2-吡啶基( $A^1$ )上优选的取代基是卤素、羟基、氰基、硝基、 $SF_5$ 、三烷基甲硅烷基、可任选取代的氨基、酰基、或者  $-R^a$ 、 $-OR^a$  或  $-SR^a$ 、或者  $-C(R^a)=N-Q$ ，其中  $Q$  是  $-R^a$ 、 $-OR^a$  或  $-SR^a$  或可被任意取代的氨基；其中， $R^a$  是烷基、链烯基、炔基、碳环基或杂环基，各基团可以被取代；或者，两个邻近的基团与它们所连接的原子一起形成可被任意取代的环，该环最多可含有 3 个杂原子。特别优选的取代基是烷氧基、烷基、氰基、卤素、硝基、烷氧基羰基、烷基亚硫酸基、烷基磺酰基和三氟甲基，尤其是氯和三氟甲基。

较佳的是，2-吡啶基在 3 位和/或 5 位被取代。

本发明还包括下文特别举例说明的所有化合物。

任何烷基可以是直链或支链，优选含有 1-10 个碳原子，更佳是 1-7 个，最佳是 1-5 个。

任何链烯基或炔基可以是直链或支链，较佳有 2-7 个碳原子，可最多含有 3 个可共轭的双键或三键，例如乙烯基、烯丙基、丁间二烯基或炔丙基。

任何碳环基可以是饱和的、不饱和的或芳族的，含有 3-8 个环原子。饱和的碳环基较佳是环丙基、环戊基或环己基。不饱和的碳环基较佳含有最多 3 个双键。优选的芳族碳环基是苯基。术语“碳环的”的解释应该类似。另外，术语“碳环基”包括碳环基的任何稠合的组合，例如萘基、菲基、2,3-二氢化茛基和茛基。

任何杂环基可以是饱和的、不饱和的或芳族的，含有 5-7 个环原子，其中至多有 4 个环原子可以是杂原子，如氮、氧和硫。杂环基的例子包括咪唑基、噁吩基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、二氧戊环基、噁唑基、噻唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡喃基、吡啶基、哌啶基、二噁烷基、吗啉代、二噻烷基、硫代吗啉代、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、环丁砜基、四唑基、三嗪基、氮杂环庚三烯基、氧杂氮杂环庚三烯基、硫杂氮杂环庚三烯基、二氮杂环庚三烯基和噻唑啉基。另外，术语“杂环基”包括稠合的杂环基，例如苯并咪唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基、苯并噁嗪基、苯并噻嗪基、噁唑并吡啶基、苯并咪唑基、喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、二氢喹唑啉基、苯并噻唑基、邻苯二酰亚氨基、

苯并呋喃基、苯并二氮杂环庚三烯基、吲哚基和异吲哚基。术语“杂环的”的解释应该类似。

任何烷基、链烯基、炔基、碳环基或杂环基，当被取代时可以被一个或多个取代基取代，取代基可以相同或不同，选自：羟基、巯基、叠氮基、硝基、卤素、氰基、酰基、可被任意取代的氨基、可被任意取代的碳环基、可被任意取代的杂环基、氰酸基、硫代氰酸基、 $-SF_5$ 、 $-OR^a$  和  $-Si(R^a)_3$ ，其中  $R^a$  是烷基、链烯基、炔基、碳环基或杂环基，上述各基团可以被取代。对于任何碳环基或杂环基，上述取代基还包括烷基、链烯基和炔基，各基团可以被取代。烷基、链烯基或炔基上较佳的取代基是烷氧基、卤代烷氧基或烷硫基，这些取代基各含有 1-5 个碳原子、卤素或可被任意取代的苯基。任何碳环基或杂环基上的较佳的取代基是烷基、卤烷基、烷氧基、卤代烷氧基或烷硫基，各取代基含有 1-5 个碳原子、卤素或可被任意取代的苯基。

对于任何烷基或在任何碳环基或杂环基上的任何不饱和的环碳原子，上述取代基包括二价的基团，如氧代、亚氨基，后者可以被可被任意取代的氨基、 $R^a$  或  $-OR^a$  取代。较佳的基团是氧代、亚氨基、烷基亚氨基、羟基亚氨基、烷氧基亚氨基或亚肼基。

任何氨基基团，当被取代且在适当的位置被取代时可以被一个或多个取代基取代，这些取代基可以相同或不同，选自：可被任意取代的烷基、可被任意取代的氨基、 $-OR^a$  和酰基。或者，两个取代基与它们所连接的氮一起形成杂环基团，较佳是 5-7 元的杂环基团，这些基团可以被取代，可含有其它的杂原子，例如吗啉代、硫代吗啉代或哌啶基。

术语“酰基”包括含硫和含磷的酸以及羧酸的残基。通常这些残基中由通式  $-C(=X^a)R^c$ 、 $-S(O)_pR^c$  和  $-P(=X^a)(OR^a)(OR^a)$  代表，其中  $X^a$  是 O 或 S， $R^c$  是  $R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、可被任意取代的氨基或酰基；p 是 1 或 2。优选的基团是  $-C(=O)R^d$ 、 $-C(=S)R^d$  和  $-S(O)_pR^d$ ，其中  $R^d$  是烷基、 $C_1$  到  $C_5$  烷氧基、 $C_1$  到  $C_5$  烷硫基、苯基、杂环基或氨基，这些基团可以被取代。

本发明的化合物的络合物通常由式  $MAn_2$  的盐形成，其中 M 是二价金属阳离子，如铜、镁、钴、镍、铁或锌， $An$  是阴离子，如氯根、硝酸根或硫酸根。

在本发明化合物以 E 和 Z 异构体的形式存在的情况下，本发明包括单个的异构体及其混合物。

在本发明化合物以互变异构体的形成存在的情况下，本发明包括单个的互变异构体及其混合物。

在本发明化合物以光学异构体存在的情况下，本发明包括单个的异构体及其混合物。

本发明的化合物具有杀真菌剂的活性，特别是抗植物的真菌疾病，如霉病，尤其是谷类粉末状霉病（禾白粉菌(*Erysiphe graminis*)）和藤本植物绒毛状霉病（葡萄生单轴霉(*Plasmopara viticola*)）、稻瘟病（(*Pyricularia oryzae*)）、谷类轮纹病（(*Pseudocercospora herpotrichoides*)）、稻纹枯病（佐佐木薄膜革菌(*Pellicularia sasakii*)）、grey mould（灰葡萄孢(*Botrytis cinerea*)）、猝倒病（立枯丝核菌(*Rhizoctonia solani*)）、小麦叶锈病（(*Puccinia recondita*)）、晚期西红柿或马铃薯枯萎病（致病疫霉(*Phytophthora infestans*)）、苹果黑星病（苹果黑星菌(*Venturia inaequalis*)）和麦类颖斑病（(*Leptosphaeria nodorum*)）。受这些化合物抗性的其它的真菌包括其它的粉末状霉菌、其它的锈病菌和其它的半知菌类、子囊菌类、藻状菌类和担子菌类的普通病原体。

本发明还提供一种在感染地点或有可能被感染的地方抗击真菌的方法，该方法包括在该地点使用式 I 的化合物。

本发明还提供一种农业组合物，它包括式 I 的化合物以及一种农业上可接受的稀释剂或载体。

本发明组合物当然可包括一种以上本发明的化合物。

另外，该组合物可包括一种或多种额外的活性组分，例如已知具有植物生长调节、除草、杀真菌、杀虫、杀螨、抗菌或抗细菌特性的化合物。或者本发明的组合物可与其它活性组分按顺序使用。

本发明组合物中的稀释剂或载体可以是可任选地与表面活性剂联合的固体或液体，如分散剂、乳化剂或润湿剂。合适的表面活性剂包括阴离子性化合物如羧酸盐（例如长链脂肪酸的金属羧酸盐）、N-酰基肌氨酸盐、具有脂肪醇乙氧基化合物或烷基苯酚乙氧基化合物的单酯或二酯或者这些酯的盐、脂肪醇硫酸酯（如十二烷基硫酸钠、十八烷基硫酸钠或十六烷基硫酸钠）、乙氧基化的脂肪醇硫酸酯、乙氧基化的烷基苯酚硫酸酯、木素磺酸盐、石油磺酸盐、烷基-芳基磺酸盐（如烷基-苯磺酸盐或低级烷基萘磺酸盐，如丁基-萘磺酸盐）、磺化的萘-甲醛缩合物的盐、磺化的苯酚-甲醛缩合物的盐、或者更复杂的磺酸盐络合物（如酰胺磺酸盐，例如

油酸和 N-甲基牛磺酸的磺化缩合物)、二烷基磺基丁二酸盐如二辛基磺基丁二酸钠、烷基糖苷和烷基聚糖苷物质的酸衍生物和它们的金属盐(如烷基聚糖苷柠檬酸盐或酒石酸盐、或者是柠檬酸的单烷基酯)、柠檬酸二烷基酯或三烷基酯以及它们的金属盐。

非离子性表面活性剂包括脂肪酸酯、脂肪醇、脂肪酸酰胺或脂肪-烷基或脂肪-链烯基取代的苯酚与乙烯和/或丙烯氧化物的缩合产物,多元醇醚的脂肪酸酯(如山梨聚糖脂肪酸酯),这些酯与乙烯氧化物的缩合产物(如聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯),烷基糖苷、烷基聚糖物质,乙烯氧化物和丙烯氧化物的嵌段共聚物,炔烃邻二醇(如 2,4,7,9-四甲基-5-癸炔-4,7-二醇)、乙氧基化的炔烃邻二醇,丙烯酸基的接枝共聚物,乙氧基化的硅氧烷表面活性剂,或者是咪唑啉型的表面活性剂(如 1-羟基乙基-2-烷基咪唑啉)。

阳离子性表面活性剂包括如脂肪族的单、二或多胺的醋酸盐、环烷酸盐或油酸盐,含氧的胺如氧化胺、聚氧乙烯烷基胺或聚氧丙烯烷基胺,由羧酸与二或多胺的缩合物制得的连接了酰胺的胺,或者季铵盐。

可将本发明组合物配制成农业化肥制剂领域中周知的型式,例如溶液、气溶胶、分散体系、水性乳化液、微乳状液、可分散的浓缩物、喷洒用的粉末、种子拌料(seed dressing)、熏蒸剂、烟、可分散的粉末、可乳化的浓缩物、颗粒或浸渗片(impregnated strip)。而且,本发明的组合物可以是适合于直接使用的型式,或者是在使用前需要用适量的水或其它稀释剂稀释的浓缩物或基本组合物的型式。

可分散的浓缩物含有溶解在一种或多种水溶性或水半溶性的溶剂中的本发明化合物以及一种或多种表面活性剂和/或聚合物物质。将该制剂加到水中将导致活性组分的结晶,该过程由表面活性剂和/或聚合物控制,产生极好的分散体系。

喷洒用的粉末含有紧密混合的本发明化合物,并与固体粉状稀释剂(如高岭土)研磨。

可乳化的浓缩物含有溶解在水溶性溶剂中的本发明化合物,在乳化剂的存在下加入水中,该浓缩物形成乳化体系或微乳化体系。

粒状固体含有与稀释剂联合的本发明化合物,该稀释剂与可用于喷洒用的粉末中的稀释剂类似,但是此粒状固体是通过已知的方法而成为粒状。或者,它含有吸附或涂覆在预形成颗粒载体(如漂白土、硅镁土、硅土或石灰石)上的活性组分。

可湿润的粉末、颗粒或细粒通常含有该活性组分和合适的表面活性剂以及惰性的粉末稀释剂(如粘土或硅藻土)。

另一合适的浓缩物是可流动的悬浮浓缩物,它通过将该化合物与水或其它液体、表面活性剂和悬浮剂研磨而得到。

本发明组合物中的活性组分的浓缩物,当施加给植物时,较佳是 0.0001-1.0wt.%,更佳是 0.0001-0.01wt.%。在基本的组合物中,活性组分的量可以大范围地改变,例如可以占该组合物的 5-95wt.%。

本发明一般用于种子、植物或它们的生境。因此,该化合物可以在条播之前、之时或之后直接应用于土壤中,这样土壤中的活性组分的存在能控制可能攻击种子的真菌的生长。当直接处理土壤时,该活性组分可以任何使其与土壤紧密混合的方式应用,如通过喷射、播撒颗粒的固体型式,或者在条播的同时将活性组分与种子一起加入相同的条播孔中。适合的应用比例是 5-1000g/公顷,更佳是 10-500g/公顷。

或者,该活性组分可直接施加到植物上,例如在植物上开始出现真菌时喷射或喷洒,或者在真菌出现之前作为预防性方法而使用。在这两种情况中,较佳的应用方式是喷洒叶片。通常,重要的是在植物生长的早期获得对真菌的良好控制,因为这时是植物可能被最严重地损伤的时候。如果认为需要,喷射物或喷洒物可方便地含有(杂草)出现前或出现后用的除草剂。有时,在种植之前或种植时可处理植物的根、鳞茎、块茎或其它的植物繁殖体,例如将这些根浸在合适的液体或固体组合物中。当直接给植物施加该活性组分时,合适的施加比例是 0.025-5kg/公顷,更佳是 0.05-1kg/公顷。

另外,本发明化合物可应用于收获时节的水果、蔬菜或种子,以防止储存期间的感染。

另外,本发明化合物可应用于经遗传修改具有如真菌和/或除草抗性的植物或其部分。

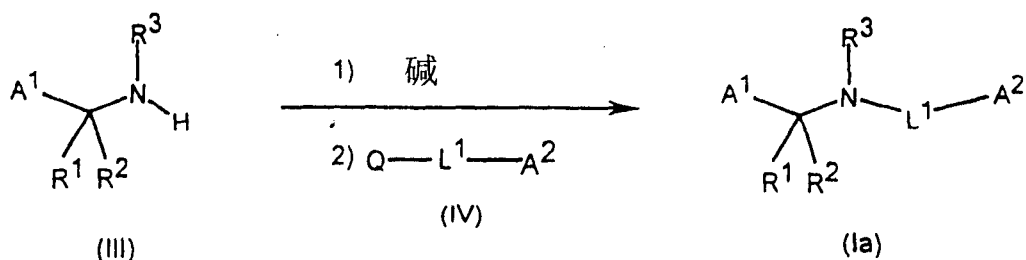
另外,本发明化合物可用于处理木材中的真菌感染以及用于公众健康。本发明化合物还可应用于处理家里的和驯养的动物中的昆虫和真菌感染。

可以已知的方式用多种方法制备本发明化合物。

可根据反应方案 1 由式 III 化合物或它们的盐酸盐与式 IV 化合物反应制得式 Ia 的化合物,即 L 是 L1 (L1 是 -C(=O)-、-C(=S)-、-SO<sub>2</sub>-或 -C(=NOH)-) 的通式 I

的化合物, 其中, Q 是离去基团如卤素, 优选是氯。较佳的碱是三乙胺。

### 方案 1

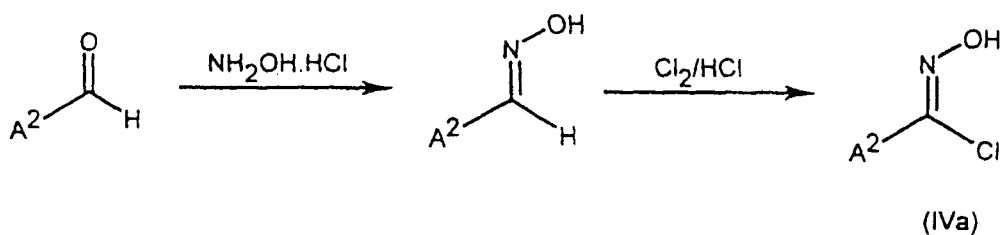


可采用熟练化学师周知的方法由相应的羟基化合物制备  $\text{L}^1$  式是  $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$  或  $-\text{SO}_2-$  的式 IV 化合物。

根据方案 1, 可分离和使用式 IV 化合物。或者, 可采用熟练化学师所周知的方法, 例如使用  $\text{POCl}_3$  从相应的羧酸产生酰基氯, 接着加入 III, 从而原位产生 IV。

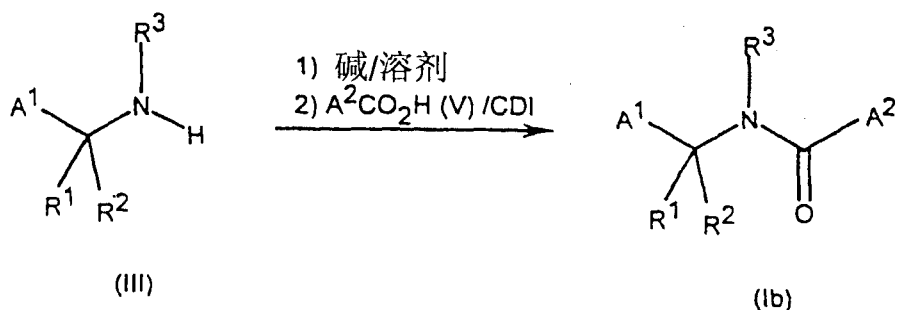
可根据反应方案 2 制备式 IVa 化合物, 即  $\text{L}^1$  是  $-\text{C}(=\text{NOH})-$  的通式 IV 的化合物。

### 方案 2



可根据方案 3, 在合适的碱(如三乙胺)和碳酰二咪唑(CDI)的存在下使式 III 化合物与式 V 化合物反应, 制得式 Ib 化合物, 即 L 是  $-\text{C}(=\text{O})-$  的通式 I 化合物。

### 方案 3

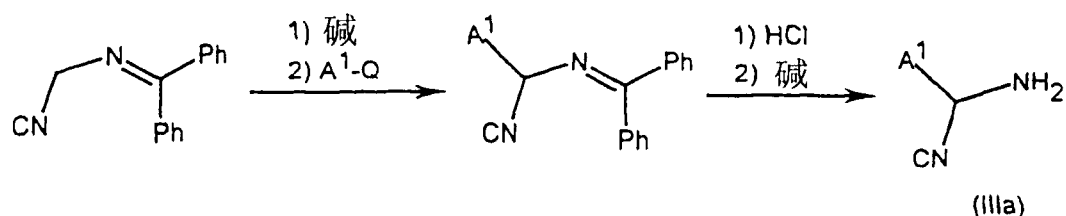


根据 P C Unangst、D T Connor、S R Miller, *J.Het.Chem.*, 1996, 33, 2025-2030 中描述的方法制备  $\text{A}^2$  是 3-羟基-2-苯并[b]咪喃基的式 V 化合物。

可采用国际申请 PCT/GB/99/00304 中所述的方法制备式 III 的许多化合物。

可采用与本文所述类似的方法(见反应方案 3a)制备式 IIIa 化合物, 即  $R_1$  是氢、 $R_2$  是氰基的式 III 化合物。

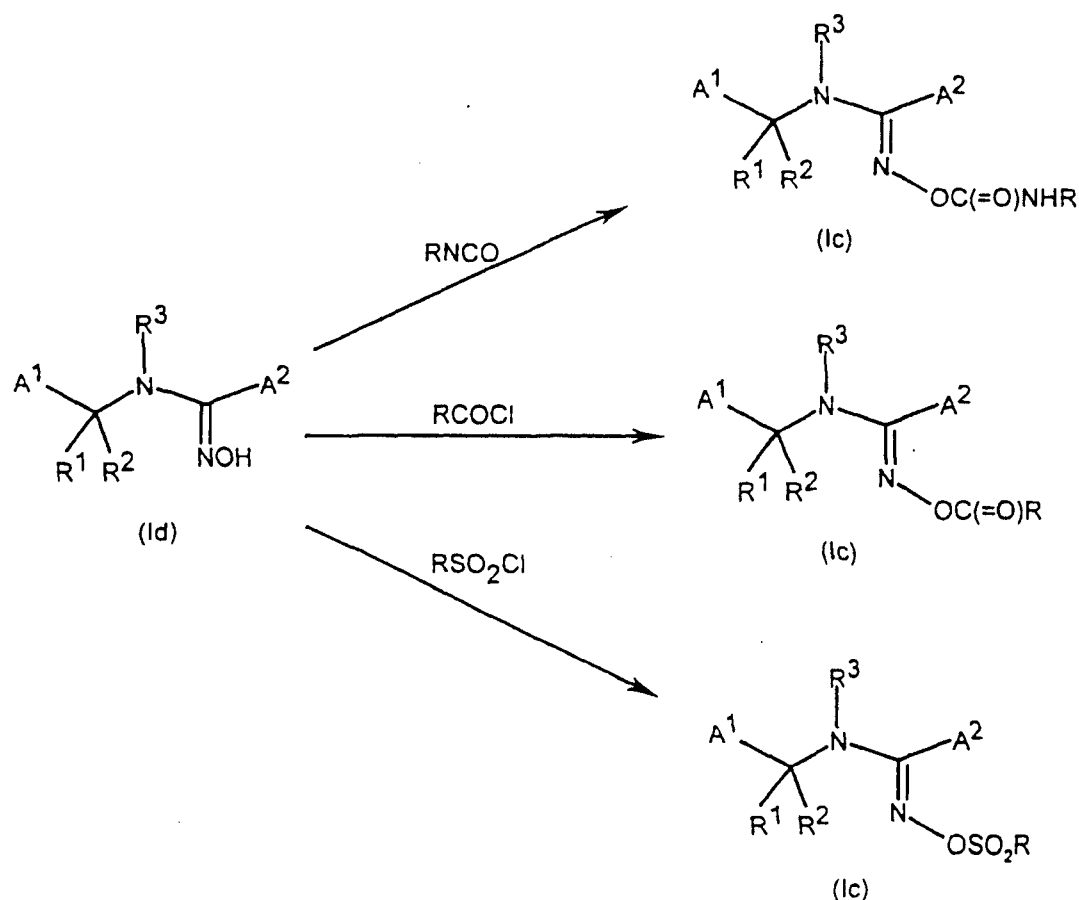
### 方案 3a



可通过将  $R^1$  是氢的类似物烷基化, 从而制备  $R^1$  是烷基、 $R^2$  是氰基或酰基的式 III 化合物。

可根据方案 4, 采用熟练化学师所周知的方法, 由 L1 是  $-(C=NOH)-$  的式 Id 化合物制备式 Ic 化合物, 即 L 是  $-C(=N-OR^b)-$  的通式 I 化合物。例如, 可通过与  $R-NCO$  的反应制备  $R^b$  是  $-C(=O)NHR$  的式 Ic 化合物; 可通过与  $RCOCl$  的反应制备  $R^b$  是  $-C(=O)R$  的化合物; 可通过与  $RSO_2Cl$  的反应制备  $R^b$  是  $-SO_2R$  的化合物。

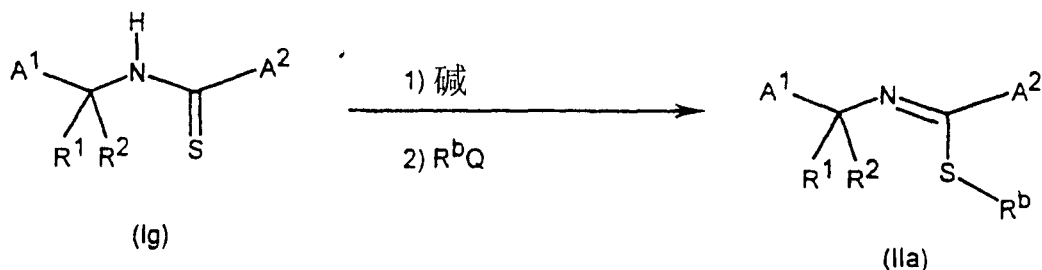
### 方案 4



可根据反应方案 5, 由式 Ig 化合物 (即 L1 是  $-C(=S)-$  的式 Ia 化合物) 制备式

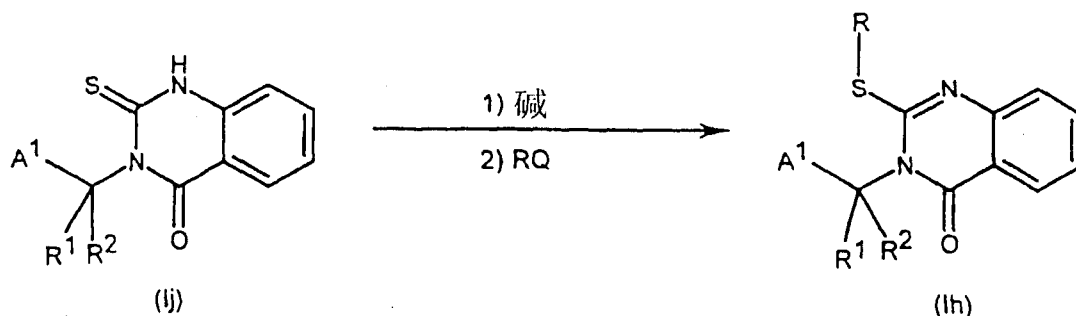
IIa 化合物, 即 Y 是  $-SR^b$  的通式 II 化合物。反应条件包括用碱如氢氧化钠处理 Ig, 接着使其与  $R^bQ$  反应, 其中 Q 是离去基团, 较佳是卤素。

### 方案 5



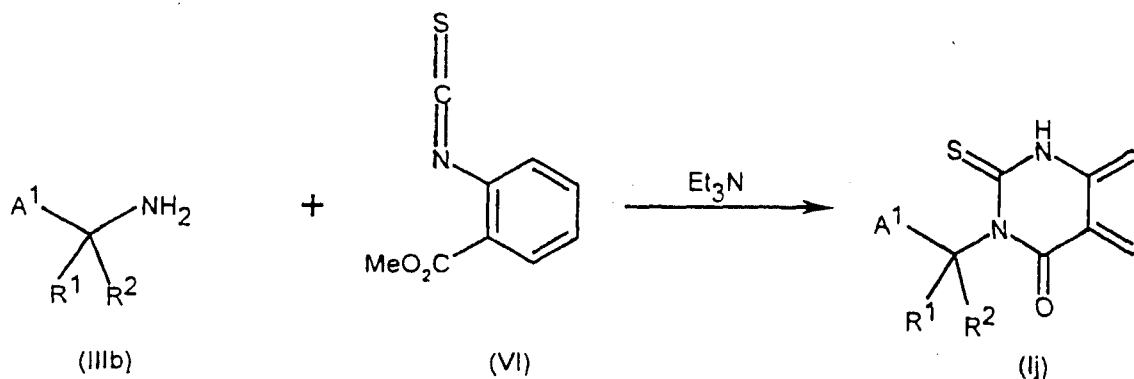
可根据反应方案 6, 用碱, 较佳是丙酮中的碳酸钾处理式 Ij 化合物, 接着用 Q 是离去基团的 RQ 处理 Ij, 从而制得式 Ih 化合物, 即  $A^2$  是 2 位取代的苯基、此取代基与  $R^3$  以及在它们之间连接的原子一起形成 6 元环的式 I 化合物。

### 方案 6



可根据反应方案 7, 使式 IIIb 化合物与式 VI 化合物在合适的碱如三乙胺存在下反应, 从而制得通式 Ij 化合物。

### 方案 7



可采用熟练化学师周知的方法, 由相应的氨基化合物制备式 VI 化合物。

可进行熟练化学师所周知的反应, 由相应的吡啶基衍生物制备  $A^1$  是吡啶基

N 位氧化的式 I 或 II 化合物，例如，通过与过乙酸反应。

本领域熟练的化学师将明白其它的方法，以及制备原料和中间物的方法。

式 I 和 II 化合物的汇集还可以平行的方式手工地、自动地或半自动地进行。这种平行的制备可应用于反应过程、反应结束或产物或中间物的纯化过程中。S.H.DeWitt 在“关于组合化学和分子多样性：自动化的合成的年报(Annual Reports in Combinatorial Chemistry 和 Molecular Diversity: Automated synthesis)”(卷 1, Verlag Escom 1997, 69-77 页)中回顾了这些方法。

此外，可采用固体支载的方法制备式 I 或 II 化合物，其中反应物被结合到人造树脂上。例如，见 Barry A、Bunin 的“组合的索引(The Combinatorial Index)”(Academic Press, 1998)和“The tea-bag methods”(Houghten, US 4631211; Houghten 等人, Proc.natl.Acad.Sci., 1985, 82, 5131-5135)。

使用下列实施例阐述本发明。分离的新颖的化合物的结构由 NMR 和/或其它适当的分析确定。

### 实施例 1

N-[(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基甲基)-2-糠酰胺(化合物 1)]

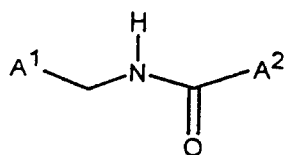
室温将三乙胺(1mmol)加到(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基)甲胺(1mmol)在四氢呋喃(5ml)中的混合液中，室温搅拌该混合物 1.5 小时。室温将该混合物加到 2-呋喃甲酰氯(1mmol)在四氢呋喃(5ml)中的溶液中，室温搅拌过夜。蒸干该混合物，用水洗涤所得残留物。过滤该固体，用乙醚/石油醚(b.p. 60-80°C)洗涤，干燥得到标题产物。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.9 (2H, d), 6.55 (1H, m), 7.2 (1H, m), 7.5 (1H, s), 7.8 (1H, br. s), 8.0 (1H, s)和 8.8 (1 H, s)。

### 实施例 2

N-[(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基甲基)-5-溴糠酰胺(化合物 23)]

将(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基)甲胺加到 5-溴呋喃甲酸(0.19g)和碳酰二咪唑(CDI)在二氯甲烷中的溶液中，室温搅拌该混合物过夜。用 2M 盐酸洗涤该混合物，然后用饱和的重碳酸钠洗涤，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥，蒸发得到标题产物，熔点为 77.8°C。

可采用与实施例 1 和 2 类似的方法制备下述式 Ik 化合物(见表 A)，即 L 是-C(=O)-和 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 是氢的通式 I 化合物，



(Ik)

表 A

化合物	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>	熔点(°C)
1	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	1-呋喃基	油状物
2	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	2-噻吩基	油状物
3	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	3,5-二 Me-异噻唑-4-基	油状物
4	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	5-Me-1,2,3-噻二唑-4-基	油状物
5	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	6-Cl-3-吡啶基	油状物
6	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	5-Cl-6-MeO-3-吡啶基	油状物
7	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	2-Cl-4-CF <sub>3</sub> -噻啶-5-基	油状物
8	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	1-Ph-5-CF <sub>3</sub> -吡啶-4-基	油状物
9	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	2-Cl-3-吡啶基	油状物
10	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	3-吡啶基	油状物
11	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	3-Cl-2-噻吩基	油状物
12	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	2-喹啉基	油状物
13	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	3-Cl-2-苯并[b]噻吩基	油状物
14	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基		油状物
15	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	2-PhO-3-吡啶基	油状物
16	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	2-Me-5-(4-Cl-苯基)-3-呋喃基	油状物
17	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	5,6-二氯-3-吡啶基	171-3
18	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	1-(4-F-2-CF <sub>3</sub> -苄基)-咪唑-2-基	121
19	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	2-吡啶基	112
20	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	5-(3,5-二氯-苯氧基)-2-呋喃基	107
21	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	4,5-二溴-2-噻吩基	125

22	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	异噁唑-5-基	110-1
23	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	5-Br-2-呋喃基	77-8
24	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	3-Me-2-噻吩基	134-5
25	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	5-MeO-2-苯并[b]噻吩基	122-3
26	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	5-NO <sub>2</sub> -2-苯并[b]噻吩基	149-51
27	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	5-Me-噻吩基	129-30
28	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	2,4-二 Me-5-噻唑基	103-4
29	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	1-二 Me-氨磺酰基咪唑-4-基	159-60
30	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	3,5-二 Me-1-Ph-咪唑-4-基	158-9
31	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	1-Ph-咪唑-4-基	126-7
32	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	4,6-二 MeO-2-(4-Cl-一, 一二 Me-苄基) 嘧啶-5-基	油状物
33	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	5-Br-3-吡啶基	131-3
34	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	2-MeS-3-吡啶基	131-2
35	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	2-MeO-3-吡啶基	149-50
36	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	6-MeO-3-吡啶基	114-5
37	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	2-Cl-6-Me-3-吡啶基	108-9
38	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	2-苯基硫代甲基硫代-3-吡啶基	110-1
39	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	2-Cl-4-吡啶基	109-10
40	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	2-Ph-喹啉-4-基	152-3
41	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	2,6-二 MeO-3-吡啶基	181
42	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	1-Me-3-吡啶基	171
43	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	3-2H-苯并吡喃基	123
44	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	4,6-二 MeO-嘧啶-2-基	200
45	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	4-CF <sub>3</sub> -3-吡啶基	油状物
46	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	1-Me-4,5-二溴-2-吡咯基(pyrolyl)	油状物
47	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	4,5-二溴-2-吡咯基	油状物
48	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	4-吡啶基	124-5
49	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	5-Me-吡嗪-2-基	118-9

50	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	2-Br-4-CF <sub>3</sub> -噻唑-5-基	72-3
51	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	5-Cl-3-苄氧基-2-苯并[b]呋喃基	155-7
52	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	3-MeO-2-苯并[b]呋喃基	油状物
53	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	3-Pr <sup>t</sup> O-2-苯并[b]呋喃基	油状物
54	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	3-BzO-2-苯并[b]呋喃基	油状物
55	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	3,6-二 MeO-2-苯并[b]呋喃基	油状物
56	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	3-BzO-6-MeO-苯并[b]呋喃基	油状物
57	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	5-Cl-3-MeO-2-苯并[b]呋喃基	油状物
58	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	4-吡啶基	154
59	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	苯基环丙基	油状物
60	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	4-吗啉基	油状物
61	3-Cl-5-CF <sub>3</sub> -2-吡啶基	1-(Bu <sup>t</sup> OC(=O))-吡咯烷(pyrolidin)-2-基	油状物

## 化合物 1

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.9 (2H, d), 6.55 (1H, m), 7.2 (1H, m), 7.5 (1H, s), 7.8 (1H, br. s), 8.0 (1H, s) 和 8.8 (1H, s).

## 化合物 2

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.9 (2H, d), 7.1 (1H, s), 7.5 (1H, m), 7.6 (1H, br. s), 7.65 (1H, m), 8.0 (1H, s) 和 8.8 (1H, s).

## 化合物 3

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2.5 (3H, s), 2.7 (3H, s), 4.9 (2H, d), 7.4 (1H, br. s), 8.0 (1H, s) 和 8.8 (1H, s).

## 化合物 4

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.05 (3H, s), 4.9 (2H, d), 7.7 (1H, br. s), 8.0 (1H, s) 和 8.8 (1H, s).

## 化合物 5

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.9 (2H, d), 7.45 (1H, d), 7.8 (1H, br. s), 8.0 (1H, s), 8.2 (1H, m), 8.8 (1 H, s) 和 8.9 (1 H, d).

## 化合物 6

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.1 (3H, s), 4.9 (2H, d), 7.7 (1 H, br. s), 8.0 (1 H, s), 8. (1H, s), 8.6 (1H, s) 和 8.8 (1 H, s).

## 化合物 7

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.9 (2H, d), 7.7 (1 H, br. s), 8.0 (1 H, s), 8.7 (1H, s) 和 9.0(1H,s).

## 化合物 8

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.95 (2H, d), 7.4-7.65 (5H, m), 8.0 (1H, s), 8.1 (1H, s) 和 8.8 (1 H, s).

## 化合物 9

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.6 (2H, s), 4.9 (2H, d), 6.9-7.1 (3H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.1 (1H, br. s) 和 8.8 (1H, s).

## 化合物 10

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.95 (2H, d), 7.45 (1 H, m), 7.85 (1 H, s), 8.0 (1 H, s), 8.25 (1H, m), 8.8 (2H, m) 和 9.2 (1H, s).

## 化合物 11

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.9 (2H, d), 7.0 (1 H, d), 7.5 (1 H, d), 8.0 (1 H, s), 8.6 (1H, s) 和 8.8 (1H, s).

## 化合物 12

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.05 (2H, d), 7.85-8.0 (3H, m), 8.85 (1H, s), 9.2 (1H, s)

和 9.7 (1H, d).

#### 化合物 13

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 5.0 (2H, d), 7.55 (2H, m), 7.85 (1H, m), 7.95 (1H, m), 8.0 (1H, s) 和 8.85 (1H, s)

#### 化合物 14

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 2.75 (3H, s), 4.1 (3H, s), 5.0 (2H, d), 8.0 (1H, s), 8.75 (1H, s) 和 8.9 (1H, s).

#### 化合物 15

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 4.50 (2H, d), 7.3 (4H, m), 7.5 (2H, t), 7.95 (1H, s), 8.25 (1H, m), 8.55 (1H, br. s), 8.6 (1H, s) 和 8.7 (1H, s).

#### 化合物 16

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 2.75 (3H, s), 4.9 (2H, d), 6.8 (1H, s), 7.35 (2H, d), 7.65 (2H, d), 8.0 (1H, s) 和 8.8 (1H, s).

#### 化合物 32

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 1.75 (6H, d, 2xMe), 3.92 (6H, d, 2xMe), 4.89 (2H, d, 2xMe), 7.20-3.0 (4H, m. Ar), 7.85 (1H, s, NH), 7.95 (1H, s, py-H) 和 8.70 (1H, s, py-H).

#### 化合物 45

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 4.92 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 7.51 (1H, br. s, NH), 7.61 (1H, d, pyH), 8.00 (1H, s, py-H), 8.90 (1H, d, py-H) 和 8.96 (1H, s, pyH).

#### 化合物 46

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 3.98 (3H, s), 4.82 (2H, d), 6.80 (s, Ar-H), 7.36 (1H, br. s), 7.97 (s, Ar-H) 和 8.77 (s, ArH).

## 化合物 47

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) 4.73 (2H, d), 7.00 (s, Ar-H), 8.46 (ArH, s), 8.76 (NH, t), 8.91 (1H, s, Ar) 和 12.75 (br. s. NH).

## 化合物 52

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.45 (3H, s), 5.00 (2H, d), 7.35 (1H, t), 7.45 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.40 (1H, t) 和 8.80 (1H, s).

## 化合物 53

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.57 (6H, d), 5.00 (2H, d), 5.15 (1H, m), 7.35 (1H, t), 7.45 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.75 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.70 (1H, t) 和 8.80 (1H, s).

## 化合物 54

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.95 (2H, d), 5.60 (2H, s), 7.35 (1H, t), 7.40-7.60 (7H, m), 7.80 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.30 (1H, s) 和 8.55 (1H, t).

## 化合物 55

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.90 (3H, s), 4.35 (3H, s), 5.00 (2H, d), 6.95 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.65 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.55 (1H, t) 和 8.80 (1H, s).

## 化合物 56

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.90 (3H, s), 4.95 (2H, d), 5.60 (2H, s), 6.95 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.40 (3H, m), 7.55 (2H, m), 7.65 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.3 (1H, s) 和 8.40 (1H, t).

## 化合物 57

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.40 (3H, s), 5.00 (2H, d), 7.40 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.80 (1H, s), 8.40 (1H, t) 和 8.80 (1H, s), (1H, s),

## 化合物 59

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1, 3 (1H, m), 1, 65 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.55 (1H, m), 4.75 (2H, d), 7.1-7.3 (5H, m), 7.95 (1H, s) 和 8.7 (1H, s).

## 化合物 60

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.4 (4H, dd), 3.8 (4H, dd), 4.75 (2H, d), 6.1 (1H, br. s), 7.95 (1H, s) 和 8.95 (1H, s).

## 化合物 61

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.05 (2H, d), 7.4-7.6 (4H, m), 7.8 (1H, d), 7.9-8.05 (3H, m) 8.4 (1H, d) 和 8.75 (1H, s).

### 实施例 3

*N*-[1-3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基]-1-氰基乙基]-2,6-二氯-苯甲酰胺(化合物 110)

将无水三乙胺(0.3ml)加到氯化 1-(3-氯-5-三氟甲基)-2-吡啶基-1-氰基乙基铵(0.51g)在无水二氯甲烷(10ml)中的悬浮液中,接着滴入 2,6-二氯苯甲酰氯(0.42g),搅拌该混合物 4 小时。用碳酸钾水溶液洗涤该反应混合物(2×10ml),用  $\text{MgSO}_4$  干燥有机相。在二氧化硅上蒸发滤出液,以乙醚/二氯甲烷(0-20%)为洗脱液进行硅胶色谱法纯化,得到标题化合物,熔点为 166-7°C。

### 原料的制备

(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基)[二苯基亚甲基]氨基]乙腈

在氮气中,将 *N*-(二苯基亚甲基)氨基乙腈(11.1g)在无水二甲基甲酰胺(60ml)中的溶液加到 60%的氢氧化钠(0.4g)在 0-2°C 无水二甲基甲酰胺中的悬浮液中。0°C 搅拌该混合物 1 小时。在 10 分钟内滴入 2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶(7ml)在无水二甲基甲酰胺(20ml)中的溶液。0°C 搅拌该混合物 30 分钟,然后在 3 小时内将温度升至 22°C。重新将该混合物冷却至 10°C 以下,然后滴入乙醇(3ml),继续搅拌 15 分钟。将混合物以细流倒入搅拌着的乙醚(500ml)和 20%饱和的氯化铵水溶液的混合物中。各层分离,用 20%饱和的氯化铵水溶液洗涤有机相(2×150ml)。用无水硫酸镁干燥有机相,过滤,将其蒸发到硅胶上(50g),以 5-20%乙醚在 40/60° Bp

汽油为洗脱液进行快速色谱法，得到标题化合物，熔点为 108-110°C。

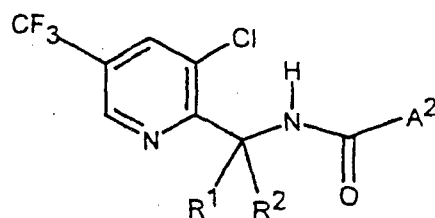
### 2-(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基)-2-[(二苯基亚甲基)氨基]丙腈

在氮气下，将上述由 a)阶段得到的产物在无水四氢呋喃(20ml)中的溶液滴加到搅拌着的叔丁氧钾(1.91g)在-60°C无水四氢呋喃(50ml)中的溶液中。-60°C搅拌该混合物 15 分钟，然后滴入甲基碘(1.5ml)，在 18 小时内将混合物温度升至 22°C。真空中蒸发溶剂，使残留物在乙醚和 50%的饱和氯化铵水溶液中分配。用乙醚抽提水相(2×50ml)，用无水硫酸镁干燥合并的有机抽提物。将过滤的有机相蒸发到用于进行快速色谱法的硅胶上(20g)。以 10-30%乙醚在石油醚(沸点为 40-60°C)中的溶液为洗脱液进行色谱法纯化，得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ (ppm) 2.24 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 7.107.62 (1 OH, m, Ar-H), 7.90 (1 H, s, py-H) 和 8.54 (1 H, s, py-H)。

### 盐酸 2-氨基-2-(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基)-丙腈

在氮气下，将 2M 盐酸水溶液(100ml)加到剧烈搅拌的 b)阶段产物(5.5g)在乙醚(100ml)中的溶液中，继续搅拌 36 小时。各层分离，用 2M 盐酸水溶液抽提有机相(2×20ml)。用乙醚抽提合并的水相(2×20ml)，弃去有机抽提物。真空中蒸发水相，然后使其与甲苯共沸(3×50ml)。用乙醚研磨，接着过滤，真空中干燥，得到标题化合物，熔点为 165-70°C。

可采用与实施例 1、2 和/或 3 类似的方法制备下述式 Im 化合物(见表 B)，即 A<sup>1</sup> 是 3-Cl-5-CF<sub>3</sub>-2-吡啶基、L 是-C(=O)-和 R<sup>3</sup> 是氢的式 I 化合物。



(Im)

表 B

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	A <sup>2</sup>	熔点(°C)
101	乙氧基羰基	H	5-Cl-6-MeO-3-吡啶基	148-50
102	乙氧基羰基	H	2-噻吩基	油状物
103	Me	H	2-呋喃基	134
104	Me	H	2-噻吩基	121
105	哌啶基	H	4-CF <sub>3</sub> -3-吡啶基	
106	Me	H	4-吗啉基	139
107	烯丙基	H	2,6-二氯-苯基	122
108	氰基	H	2-Cl-6-F-苯基	114
109	氰基	H	2-Br-6-Cl-苯基	179
110	氰基	Me	2,6-二氯-苯基	166
111	氰基	Me	2-Cl-6-F-苯基	174
112	氰基	Me	2-Br-6-Cl 苯基	油状物
113	氰基	H	2,4-二氯-苯基	110
114	氰基	Me	2,4-二氯-苯基	160
115	氰基	H	4-氯-苯基	油状物
116	氰基	H	3,5-二氯苯基	135
117	氰基	Me	3,4-二氯苯基	207
118	氰基	Me	3,4-二氯苯基	207
119	氰基	Me	4-F-苯基	201
120	羟基	H	4,5-二氯-苯基	油状物

下面是表 B 中室温时不是固体的化合物的 <sup>1</sup>H NMR 数据。

化合物 102

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.23 (1H, t), 4.25 (1H, m), 6.46 (1H, d), 7.12 (1H, m), 7.44 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.63 (1H, d) 和 8.78 (1H, s)。

化合物 112

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2.32 (3H, s, Me), 7.22 (1H, m, Ar-H), 7.40 (1H, d, Ar-

H), 7.54 (1H, d, Ar-H), 8.14 (1H, d, py-H), 8.36 (1H, s, NHCO) 和 8.76 (1H, d, py-H)。

#### 化合物 115

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6.54 (1H, d, CHCN), 7.46 (2H, m, 2xAr-H), 7.80 (2H, m, 2xAr-H), 7.9 (1H, d, NHCO), 8.12 (1H, d, py-H) 和 8.80 (1H, d, py-H)。

#### 化合物 120

$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) inter alia 7.6 (1 H, d, Ar-H), 7.75 (2H, d, 2xAr-H), 8.18 (1 H, d, py-H), 8.84 (1H, d, pyH)。

### 实施例 4

N-[(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基)甲基]-N-[(氰基亚氨基)甲基]-4-氯苯甲酰胺(化合物 205)

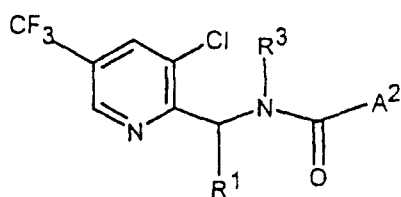
采用与实施例 1 类似的方法, 使用 2-氯苄氧基氯和下述原料制备此化合物。

#### 原料的制备

N-氰基-N'-(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基甲基)甲酰胺

将三乙胺(10.7ml)加到搅拌着的盐酸(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基)甲铵(19g)在乙醇(180ml)中的悬浮液中, 加完后继续搅拌 15 分钟。然后滴入乙氧基氰基亚氨酸(imidate)(8.29g)在乙醇(20ml)中的溶液, 室温搅拌 20 分钟。真空中去除溶剂, 使残留物在乙醚和水之间分配。分离出有机层, 将其过滤。干燥( $\text{MgSO}_4$ )滤出物, 蒸发得到标题产物, 熔点为 106-8°C。

采用与实施例 1、2、3 和/或 4 类似的方法制备下述式 In 的化合物(见表 C), 即  $\text{A}^1$  是 3-Cl-5- $\text{CF}_3$ -2-吡啶基、L 是  $\text{-C(=O)-}$ 和  $\text{R}^2$  是氢的通式 I 化合物。



(In)

表 C

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	A <sup>2</sup>	熔点(°C)
201	乙氧基羰基	Et	2-噻吩基	油状物
202	甲氧基羰基	Pr	2-呋喃基	
203	乙氧基羰基	Me	2-噻吩基	
204	H	N-氰基亚氨基甲基	4-Bu <sup>1</sup> -苯基	
205	H	N-氰基亚氨基甲基	4-Cl-苯基	油状物
206	H	N-氰基亚氨基甲基	2-CF <sub>3</sub> -苯基	油状物
207	H	N-氰基亚氨基甲基	4-CF <sub>3</sub> O-苯基	
208	H	N-氰基亚氨基甲基	4-CF <sub>3</sub> O-苯基	
209	H	N-氰基亚氨基甲基	4-CF <sub>3</sub> O-苯基	208 的异构体
210	H	N-氰基亚氨基甲基	3,5-二氯-苯基	
211	H	N-氰基亚氨基甲基	3-Pr <sup>1</sup> O-苯基	
212	H	N-氰基亚氨基甲基	3-PhO-苯基	
213	H	N-氰基亚氨基甲基	4-联苯基	
214	H	N-氰基亚氨基甲基	2-甲苯基	
215	H	N-氰基亚氨基甲基	3-CN-苯基	

下面是表 B 中室温时不是固体的化合物的 <sup>1</sup>H NMR 数据。

化合物 205

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.24-5.36 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.45-7.56 (4H, m, Ar-H), 7.82-7.88 (1H, s, Ar-H), 8.50-8.56 (1H, s, N=CH) 和 8.84-8.96 (1H, m, ArH)。

化合物 206

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.3-5.5 (2H, m, CFh), 7.6-7.8 (4H, m, Ar-H), 7.9 (1H, s), 8.5 (1H, m, N=CH) 和 8.65 (1H, s, ArH)。

### 实施例 5

N-[(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基)甲基]-2-硝基苯基乙酰肼(化合物 304)

采用与实施例 1 类似的方法, 用 2-硝基-α-氯苯甲醛肼替换呋喃甲酰肼制备

此化合物(见下面的步骤 b)

### 原料的制备

#### a) 2-硝基苯甲醛肟

将醋酸钠(13.6g)加到 2-硝基苯甲醛(15.1g)和盐酸羟胺(6.6g)在乙醇(110ml)和水(4ml)中的溶液中, 室温搅拌该混合物 4 小时。将该混合物倒入 500ml 水中, 过滤混合物得到标题化合物。

#### b) 2-硝基- $\alpha$ -氯-苯甲醛肟

将氯气导入冰冷的 a)步得到的产物(10.7g)在浓盐酸(60ml)和水(12.3ml)中的溶液中 1 小时。室温搅拌混合物过夜。过滤, 得标题化合物。

### 实施例 6

N-[3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基甲基]-2-硝基苯基乙酰胺-O-(苯基氨基甲酰基)肟(化合物 305)

将 3 滴三乙胺加入搅拌的实施例 5 的产物(0.9 克)和异氰酸 2,6-二氯苯酯(0.33 克)在乙腈(50ml)中的混合物。加热回流该化合物 2 小时。冷却中去除溶剂, 在硅胶上进行色谱法纯化所得残留物, 得到标题化合物, 熔点为 138-40°C。

采用与实施例 5 和 6 类似的方法, 可制备式 Ip 的下列化合物(见表 D), 即 A<sup>1</sup> 是 3-Cl-5-CF<sub>3</sub>-2-吡啶基、R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 以及 R<sup>3</sup> 是氢、L 是-(C=X)-的式 I 化合物。

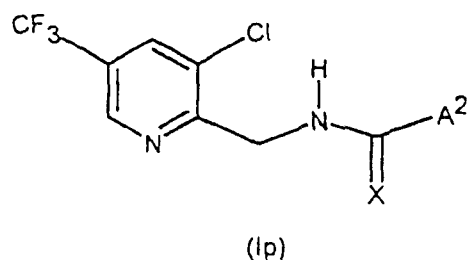


表 D

化合物	X	A <sup>2</sup>	熔点(°C)
301	=NOH	2,6-二氯-苯基	189-91
302	=NOC(=O)N-Ph	2,6-二氯-苯基	168-70
303	=NOC(=O)Et	2,6-二氯-苯基	89-90
304	=NOH	2-NO <sub>2</sub> -苯基	122-6
305	=NOC(=O)-2,6-二 ClPh	2-NO <sub>2</sub> -苯基	138-40
306	=NOS(=O) <sub>2</sub> Me	2-NO <sub>2</sub> -苯基	油状物

下面是表 D 中室温时不是固体的化合物的 <sup>1</sup>H NMR 数据。

#### 化合物 306

3.1 (3H, s), 4.4 (2H, d), 7.15 (1H, br. t), 7.65 (1H, m), 7.8 (2H, m), 7.8 (2H, m), 7.9 (1H, s), 8.25 (1H, d) 和 8.8 (1H, s)。

#### 实施例 7

盐酸 N<sup>1</sup>-[(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基)甲基]-2-氯-苄脒(化合物 307)

采用 R C Schnur, *J.Org.Chem.*, 1979, 44 卷, No.213726 中所述的方法, 由盐酸(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基)甲铵和氢碘酸 2-氯硫代苯亚氨酸甲酯(benzimidate)制备此化合物。采用 Masuda 等人, *Synthetic Communications*, 1997, 2393 中所述的方法制备氢碘酸 2-氯硫代苯亚氨酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.10 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 7.60 (1H, m, ArH). (3H, m, ArH), 8.60 (1H, m, py-H), 9.04 (1H, m, py-H). 9.80-10.00 (2H, br m, =NHHCl) 和 10.55 (1H, br. m, NH)。

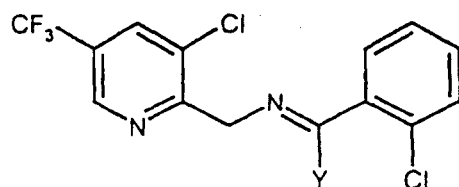
#### 实施例 8

N-(α-烯丙基硫代-2-氯-亚苄甲基)-(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基)甲胺(化合物 403)

将 N-[(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基)甲基]-2-氯苯硫代甲酰胺(PCT/GB/99/00304 的制品)(3.07g)在四氢呋喃(50ml)中的溶液滴加到氢氧化钠(0.33g 在四氢呋喃(10ml)中的溶液)中, 搅拌 20 分钟, 直到停止冒泡。将烯丙基溴化物(0.09g)在四氢呋喃(5ml)中的溶液加到该反应混合物中, 室温搅拌该混合物过夜。蒸干混合物,

使残留物在二氯甲烷(10ml)、水(5ml)和盐水(5ml)中分配。分离出有机相，真空中蒸发溶剂和任何残留的水。以石油醚(沸点为 60-80°C)/乙醚为洗脱液在硅胶上进行色谱法纯化，得到标题产物。

采用与实施例 8 类似的方法，可制备式 IIb 的下述化合物 9(见表 E)，即 A<sup>1</sup> 是 3-Cl-5-CF<sub>3</sub>-2-吡啶基、A<sup>2</sup> 是 2-Cl-苯基、R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是氢的式 II 化合物。



(IIb)

表 E

化合物	Y	质谱数据[m/z(API)]
401	SMe	379(M+H) <sup>+</sup>
402	SEt	393(M+H) <sup>+</sup>
403	烯丙基硫代	405(M+H) <sup>+</sup>
404	苄基硫代	455(M+H) <sup>+</sup>
405	2-Me-苄基硫代	469(M+H) <sup>+</sup>
406	4-Cl-苄基硫代	489(M+H) <sup>+</sup>

### 实施例 9

N-{-3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基}甲基-4,5-二氯-3,6-环氧基-1,2-二羧酸酰亚胺(化合物 503)

室温将三乙胺(1mmol)加到(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基)甲胺(1mmol)在二甲苯(5ml)中的混合物中，室温搅拌该混合物 1.5 小时。过滤该混合物，室温将滤液加到 4,5-二氯-3,6-环氧基-1,2-二羧酸酐(1mmol)在二甲苯(5ml)中的溶液中。130°C 加热该混合物 48 小时。冷却去除溶剂，用乙醚/石油醚(沸点为 60-80°C)洗涤所得残留物，干燥得到标题化合物。

### 实施例 10

3-(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基)甲基-1,2,3,4-四氢-4-氧代-2-硫代喹啉(化合物

504)

将 10 滴三乙胺加到氯化[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲铵(0.12g)和 2-(甲氧基羰基)苯基硫代异氰酸酯(0.10g)在无水四氢呋喃(10ml)中的悬浮液中。室温搅拌混合物过夜。真空蒸发去除溶剂,用乙酸乙酯抽提所得产物,用 2M 盐酸洗涤。收集有机层,真空中蒸发,得到标题产物。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6.15 (2H, s), 7.15 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.7 (1H, t), 7.9 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.75 (1H, s) 和 10.2 (1H, s, NH)。

### 实施例 11

(3-(3-氯-5-三氟甲基-3-吡啶基)甲基-3,4-二氢-4-氧代-2[(4-氯苄基)硫代]喹唑啉(化合物 507)

采用与实施例 8 类似的方法,由实施例 10 的产物和 4-氯苄基溴化物制备此化合物,熔点为 137°C。

### 实施例 12

N-[(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基)甲基]邻苯二甲酰亚胺(化合物 518)

148°C 搅拌邻苯二甲酸酐(0.601g)、盐酸 3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基甲铵(1.0g)和粉末状碳酸钾(0.28g)在二甲基甲酰胺中的混合物 7 小时。冷却时加入水(10ml),过滤该混合物,得到固体。将该固体溶解在乙酸乙酯中,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,去除溶剂。在乙醚中研磨残留物,得到标题产物,熔点为 145-6°C。

### 实施例 13

2- {[-3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基} -3-羟基-2,3-二氢-1-茛酮(化合物 516)

在 5 分钟内将氢硼化钠分批加到实施例 12 的产物(1.23g)在甲醇(12.3ml)中的冰冷溶液中,加完后继续搅拌过夜。使混合物在饱和的氯化铵(50ml)和乙酸乙酯(50ml)中分配。分离出各层,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机层。蒸发得到标题化合物,熔点为 174-8°C。

采用与实施例 9、10、11、12 和/或 13 类似的方法,可制备式 Iq 的下述化合物(见表 F),即 A<sup>1</sup> 是 3-Cl-5-CF<sub>3</sub>-2-吡啶基、R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是氢、R<sup>3</sup> 和 A<sup>2</sup> 与连接在它们

之间的原子一起形成一个环的式 I 化合物。将化合物 516 简单地烷基化即可制得化合物 514、515 和 517；这些方法对熟练的化学师来说是熟悉的。

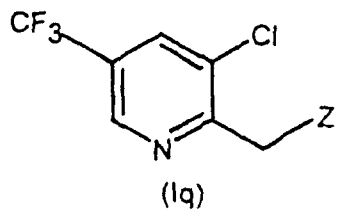
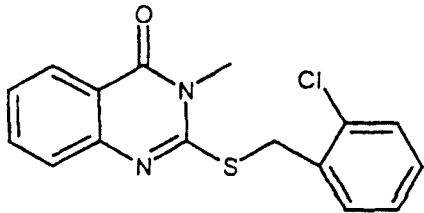
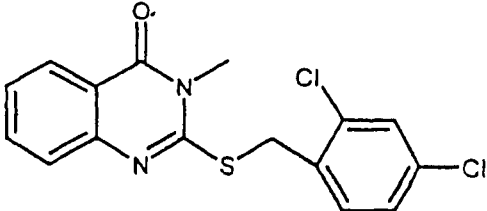
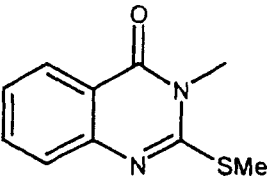
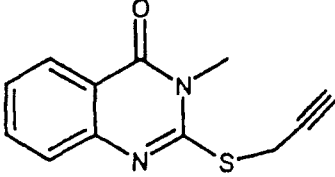
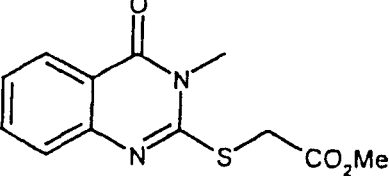
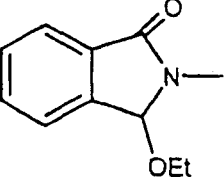
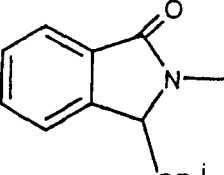
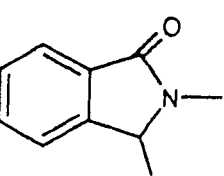
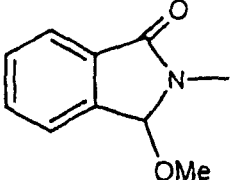
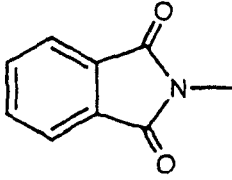


表 F

化合物	Z	熔点(°C)
501		126
502		油状物
503		油状物
504		油状物
505		148-50
506		134-6
507		137
508		105

509		149
510		85-8
511		油状物
512		油状物
513		油状物
514		油状物
515		油状物
516		174-8

517		油状物
518		145-6

下面是表 F 中室温时不是固体的化合物的 NMR 数据。

#### 化合物 502

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 1.6 (1H, d), 1.8 (1H, d), 2.4 (4H, s), 4.9 (2H, s), 6.15 (2H, s), 7.9 (1H, s) 和 8.6 (1H, s)。

#### 化合物 503

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 3.25 (1H, d), 3.85 (1H, d), 3.95 (1H, d), 4.35 (1H, m), 4.9 (1H, s), 4.95 (2H, s), 5.1 (1H, m), 7.9 (1H, s) 和 8.65 (1H, s)。

#### 化合物 504

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 6.15 (2H, s), 7.15 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.7 (1H, t), 7.9 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.75 (1H, s) 和 10.2 (1H, s, NH)。

#### 化合物 511

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 2.7 (3H, s), 5.7 (2H, s), 7.25 (1H, t), 7.65 (1H, d), 7.75 (1H, t), 7.95 (1H, s), 8.25 (1H, d) 和 8.6 (1H, s)。

#### 化合物 512

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 2.25 (1H, t), 4.1 (2H, d), 5.65 (2H, s), 7.45 (1H, t), 7.65 (1H, d), 7.75 (1H, t), 7.95 (1H, s), 8.25 (1H, d) 和 8.6 (1H, s)。

## 化合物 513

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 3.8 (3H, s), 4.05 (2H, s), 5.65 (2H, s), 7.45 (1H, t), 7.55(1H, d), 7.75 (1H, t), 7.95 (1H, s), 8.25 (1H, d) 和 8.6 (1H, s)。

## 化合物 514

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 1.1 (3H, t), 3.1 (1H, m), 3.3 (2H, s), 4.6 (1H, d), 5.4 (1H, d), 6.1 (1H, s), 7.4-7.6 (3H, m), 7.9 (2H, m) 和 8.6 (1H, s)。

## 化合物 515

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 1.1 (3H, d), 1.2 (3H, d), 3.7 (1H, m), 4.7 (1H, d), 5.4 (1H, d), 6.1 (1H, s), 7.4-7.6 (3H, m), 8.8-8.9 (2H, m) 和 8.6 (1H, s)。

## 化合物 517

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 3.0 (3H, m), 4.6 (1H, d), 5.4 (1H, d), 6.1 (1H, s), 7.5-7.7 (3H, m), 7.9 (2H, m) 和 8.6 (1H, s)。

### 检测实施例

评估化合物对下列一种或多种病害的抗性：

致病疫霉：晚期西红柿枯萎病

葡萄生单轴霉：藤本植物绒毛状霉病

禾白粉菌 [(*Erysiphe graminis* f. sp. *tritici*)]：谷类粉末状霉病

*Pyricularia oryzae*：稻瘟病

*Leptosphaeria nodorum*：麦类颖斑病

将含有所需浓度的化合物的水溶液或分散体系(包括润湿剂)适当地喷射或喷洒在试验植物的茎基上。过了给定的时间后，在使用了适当的化合物之前或之后将植物或植物部分与适当的试验病原体培育，并保持在可控制的适合维持植物生长和疾病发生的环境条件中。培育适当的时间后，可从视觉上评估植物的感染部分的感染程度。以 1-3 的分值评估化合物，1 是少量或没有控制，2 是适度控制，3 是很好地完全控制。在 500ppm(w/v)或以下的浓度下述化合物抗所述的真菌的分值在 2 以上。

---

致病疫霉：7、14、34、37、45、104、108、110、111、112、206、210 和 214；

葡萄生单轴霉：7、14、34、37、41、42、43、44、45、109、110、111、112、  
206、214 和 301；

禾白粉菌：2、4、15、31、108 和 516

*Pyricularia oryzae*: 4、39、41、108、109、113、116、201、215、512 和 516

*Leptosphaeria nodorum*: 11、15、46、48、49 和 50 。