



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101296913 B

(45) 授权公告日 2013. 02. 13

(21) 申请号 200680040057. 8

(22) 申请日 2006. 10. 23

(30) 优先权数据

05023222. 2 2005. 10. 25 EP

06004191. 0 2006. 03. 02 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 04. 25

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2006/010185 2006. 10. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02007/048556 EN 2007. 05. 03

(73) 专利权人 先正达参股股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 H·托布勒 H·沃尔特

J·埃伦弗罗因德 C·科西

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 张敏

(51) Int. Cl.

C07D 277/56 (2006. 01)

C07D 231/14 (2006. 01)

C07D 213/89 (2006. 01)

C07D 207/46 (2006. 01)

C07D 207/34 (2006. 01)

C07C 211/61 (2006. 01)

C07C 205/45 (2006. 01)

C07C 205/37 (2006. 01)

C07C 205/12 (2006. 01)

C07C 205/06 (2006. 01)

A01N 43/36 (2006. 01)

A01N 43/40 (2006. 01)

A01N 43/56 (2006. 01)

A01N 43/78 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2004/035589 A1, 2004. 04. 29, 权利要求
1、9、10, 说明书表 3-29.

审查员 韩镭

权利要求书 1 页 说明书 41 页

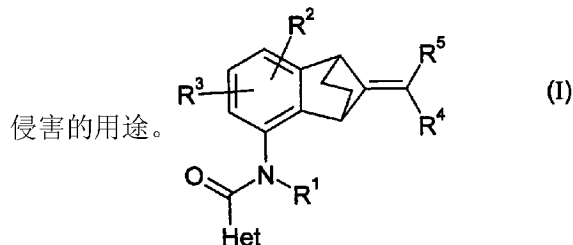
(54) 发明名称

用作杀微生物剂的杂环酰胺衍生物

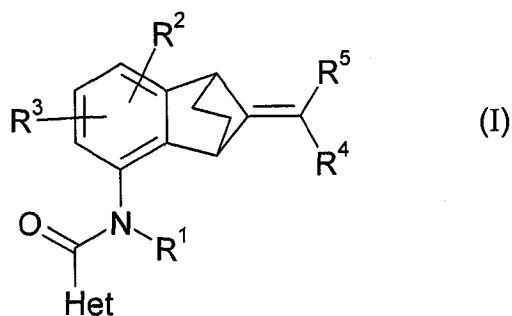
(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的杀真菌活性化合物: 其中 Het 是含有一到三个杂原子的 5- 或 6- 元杂环, 所述杂原子各自独立地选自氧、氮和硫, 所述环被基团 R^6 、 R^7 和 R^8 取代; R^1 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 $CH_2C \equiv CR^9$ 、 $CH_2CR^{10} = CHR^{11}$ 、 $CH = C = CH_2$ 或 COR^{12} ; R^2 和 R^3 各自独立地是氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 卤代烷氧基; R^4 和 R^5 各自独立地选自卤素、氰基和硝基; 或者 R^4 和 R^5 中的一个为氢, 另一个选自卤素、氰基和硝基; R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地是氢、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}) 烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基 (C_{1-4}) 烷基或 C_{1-4} 卤代烷氧基, 条件是 R^6 、 R^7 和 R^8 中的至少一个不是氢; R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地是氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4}) 烷基; 并且 R^{12} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4})

烷基、 C_{1-4} 烷硫基 (C_{1-4}) 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或芳基; 涉及这些化合物的制备、用于制备这些化合物的新的中间体、包含至少一种所述新化合物作为活性成分的农药组合物、所述农药组合物的制备以及所述活性成分或组合物在农业或园艺中用于控制或预防植物被植物病原性微生物, 尤其是真菌



1. 式 (I) 的化合物：



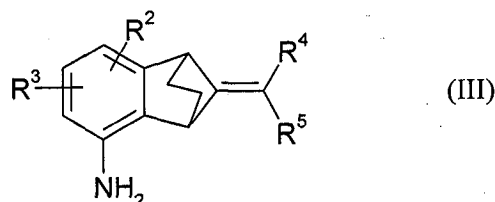
其中 Het 是 2-甲基-4-三氟甲基噻唑-5-基、2-氯吡啶-3-基、1-甲基-4-三氟甲基吡咯-3-基、1-甲基-3-三氟甲基吡唑-4-基或 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-基；

R^1 、 R^2 和 R^3 均是氢；以及 R^4 和 R^5 均是氟、均是氯或均是溴。

2. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物，其中 R^4 和 R^5 均是氟。

3. 根据权利要求 1 的化合物，所述化合物是 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸-(9-二氯亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基-萘-5-基)-酰胺。

4. 式 (III) 的化合物：



其中 R^2 和 R^3 各自独立地是氢；并且 R^4 和 R^5 均是氟、均是氯或均是溴。

5. 控制和保护免受植物病原性微生物侵害的组合物，其包含根据权利要求 1 的式 (I) 化合物和惰性载体。

6. 控制或预防有用植物被植物病原性微生物侵害的方法，其中将根据权利要求 1 的式 I 化合物或包含该化合物作为活性成分的组合物施用于植物、植物的部分或其所在场所。

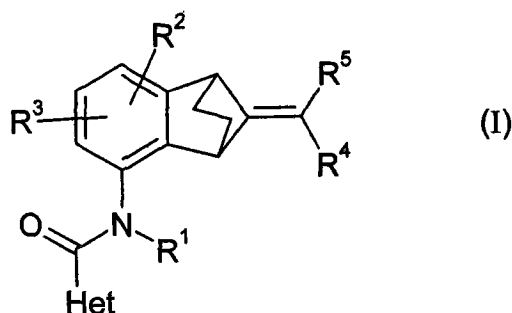
用作杀微生物剂的杂环酰胺衍生物

[0001] 本发明涉及具有杀微生物活性,尤其是杀真菌活性的新三环胺衍生物。本发明还涉及这些化合物的制备、用于制备这些化合物的新的中间体、包含至少一种所述新化合物作为活性成分的农药组合物、所述农药组合物的制备以及所述活性成分或组合物在农业或园艺中用于控制或预防植物被植物病原性微生物,尤其是真菌侵害的用途。

[0002] WO 2004/035589 中描述了某些三环胺衍生物的制备和杀微生物活性用途。本发明涉及提供具有杀微生物活性的替代性的三环胺衍生物。

[0003] 本发明提供式 (I) 化合物:

[0004]



[0005] 其中 Het 是含有一到三个杂原子的 5- 或 6- 元杂环,所述杂原子各自独立地选自氧、氮和硫,所述环被基团 R^6 、 R^7 和 R^8 取代;

[0006] R^1 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 $CH_2C \equiv CR^9$ 、 $CH_2CR^{10} = CHR^{11}$ 、 $CH = C = CH_2$ 或 COR^{12} ;

[0007] R^2 和 R^3 各自独立地是氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[0008] R^4 和 R^5 各自独立地选自卤素、氰基和硝基;或者 R^4 和 R^5 中的一个为氢,另一个选自卤素、氰基和硝基;

[0009] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地是氢、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}) 烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基 (C_{1-4}) 烷基或 C_{1-4} 卤代烷氧基,条件是 R^6 、 R^7 和 R^8 中的至少一个不是氢;

[0010] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地是氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4}) 烷基;和

[0011] R^{12} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4}) 烷基、 C_{1-4} 烷硫基 (C_{1-4}) 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或芳基。

[0012] 卤素,无论是作为单独的取代基还是与另外的取代基结合时(例如卤代烷基),一般是氟、氯、溴或碘,并且通常是氟、氯或溴。

[0013] 每个烷基部分(或者烷氧基、烷硫基等中的烷基部分)均是直链或支链的,并且是例如,甲基、乙基、正-丙基、正-丁基、正-戊基、正-己基、异-丙基、仲-丁基、异-丁基、叔-丁基、新-戊基、正-庚基或 1,3-二甲基丁基,这取决于其含有 1 到 4 或是含有 1 到 6 个碳原子,并且烷基通常为甲基或乙基。

[0014] 卤代烷基部分是被一个或多个相同或不同的卤原子取代的烷基部分,并且是例

如,单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、单氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、2-氟乙基、1,1-二氟乙基、1-氟乙基、2-氯乙基、五氟乙基、1,1-二氟-2,2,2-三氯乙基、2,2,3,3-四氟乙基和2,2,2-三氯乙基,并且一般为三氯甲基、二氟氯甲基、二氟甲基、三氟甲基和二氯氟甲基。

[0015] 烷氧基是,例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异-丙氧基、正-丁氧基、异-丁氧基、仲-丁氧基和叔-丁氧基,并且通常是甲氧基或乙氧基。

[0016] 卤代烷氧基是,例如,氟代甲氧基、二氟代甲氧基、三氟代甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2,2-二氟乙氧基和2,2,2-三氯乙氧基,并且通常是二氟甲氧基、2-氯乙氧基和三氟甲氧基。

[0017] 烷硫基是,例如,甲硫基、乙硫基、丙硫基、异-丙硫基、正-丁硫基、异-丁硫基、仲-丁硫基或叔-丁硫基,并且通常是甲硫基或乙硫基。

[0018] 烷氧基烷基是,例如,甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、正-丙氧基甲基、正-丙氧基乙基、异丙氧基甲基或异丙氧基乙基。

[0019] 芳基包括苯基、萘基、蒽基、茚基和茚满基,但是通常是苯基。

[0020] 式(I)化合物可以以不同的几何或光学异构体或者以不同的互变异构的形式存在。这些异构体可以通过公知的(通常为色谱)技术得到分离和拆分,并且所有这样的异构体和互变体以及它们的各种比例的混合物以及同位素形式,例如氘化合物,均是本发明的一部分。

[0021] 在本发明的一个方面,Het、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是如上定义的并且 R^1 是氢、 $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CR}^9$ 、 $\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ 或 COR^{12} ,其中 R^9 和 R^{12} 是如上定义的。通常 R^1 是氢、 $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ 、 $\text{CO}(\text{CH}_3)$ 或 $\text{CO}(\text{OCH}_3)$,一般地是氢、 $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 或 $\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$,并且优选是氢。

[0022] 在本发明的另一个方面,Het、 R^1 、 R^4 和 R^5 是如上定义的并且 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、卤素(尤其是氟、氯或溴)、 C_{1-4} 烷基(尤其是甲基)或 C_{1-4} 烷氧基(尤其是甲氧基)。通常 R^2 和 R^3 中的一个为氢,另一个为氟、氯、溴或甲基(例如,7-氟、7-氯、6-溴或7-甲基)或者 R^2 和 R^3 二者均为氢、均为氟、氯或溴(例如,6,8-二溴)或者均为甲氧基(例如,6,8-二甲氧基或7,8-二甲氧基)。一般地, R^2 和 R^3 二者均为氢。

[0023] 在本发明的又一个方面,Het、 R^1 、 R^2 和 R^3 是如上定义的并且 R^4 和 R^5 二者均为氟、氯、溴、碘或氰基或者 R^4 和 R^5 中的一个为氢另一个为氟、氯、溴、碘、氰基或硝基。一般地, R^4 和 R^5 二者均为氟、氯、溴、碘或氰基,优选二者均为氟。

[0024] 能够想到的是当 R^4 和 R^5 不同时,通式(I)化合物可能以(E)-和(Z)-异构体的形式存在。它们可能具有不同的生物学特性并且可以通过已知的色谱手段从它们的混合物中得以分离和拆分。虽然本发明既包括单独的异构体也包括混合物,但已经发现使用外消旋混合物来用于杀微生物应用,特别是杀真菌应用是令人满意的。

[0025] 仍在本发明的又一个方面, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是如上定义的并且Het是吡咯基、吡唑基、噁唑基、噁唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、2,3-二氢-[1,4]氧硫杂环己二烯基、噁嗪基、噁嗪基或三嗪基,所述环被如上定义的基团 R^6 、 R^7 和 R^8 中的至少一个所取代。通常Het是吡咯基(尤其是吡咯-3-基)、吡唑基(尤其是吡唑-4-基)、噁唑基(尤其是噁唑-5-基)、噁唑基(尤其是噁唑-5-基)、1,2,3-三唑基(尤其是2-吡啶基(尤其是吡啶-3-基)或2,3-二氢-[1,4]氧硫杂环己二烯基(尤其是2,3-二氢-[1,4]氧硫杂

环己二烯-5-基), 一般为吡咯-3-基、吡唑-4-基、噻唑-5-基或吡啶-3-基并且优选吡唑-4-基。

[0026] Het 的取代基 (R^6 、 R^7 和 R^8) 是相互独立地的, 其通常是氢、氟、氯、溴、 C_{1-4} 烷基 (尤其是甲基和乙基)、 C_{1-4} 卤代烷基 (尤其是三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基和氯二氟甲基) 和 (C_{1-4}) 烷氧基 (C_{1-4}) 烷基 (尤其是甲氧基甲基)。

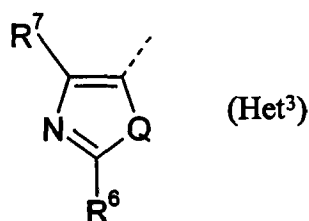
[0027] Het 的代表性结构是通式 (Het¹) 的吡咯-3-基和通式 (Het²) 的吡唑-4-基:

[0028]



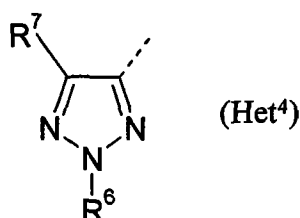
[0029] 其中 R^6 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4}) 烷基 (尤其是甲基、乙基或甲氧基甲基), R^7 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基 (尤其是甲基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基或氯二氟甲基) 并且 R^8 是氢或卤素 (尤其是氢、氟或氯); 通式 (Het³) 的噻唑-5-基和噁唑-5-基

[0030]



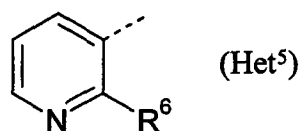
[0031] 其中 Q 氧或硫, R^6 是 C_{1-4} 烷基 (尤其是甲基) 并且 R^7 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基 (尤其是甲基或三氟甲基); 通式 (Het⁴) 的 1,2,3-三唑-4-基:

[0032]



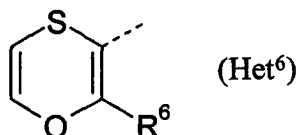
[0033] 其中 R^6 是 C_{1-4} 烷基 (尤其是甲基) 并且 R^7 是 C_{1-4} 卤代烷基 (尤其是三氟甲基、二氟甲基或单氟甲基); 通式 (Het⁵) 的吡啶-3-基:

[0034]



[0035] 其中 R^6 是卤素或 C_{1-4} 卤代烷基 (尤其是氯、溴或三氟甲基); 或者通式 (Het⁶) 的 2,3-二氢[1,4]氧硫杂环己二烯-5-基:

[0036]



[0037] 其中 R^6 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基（尤其是甲基或三氟甲基）。

[0038] 特别关心的化合物是那些 Het 是上面刚刚描述的代表性结构之一并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是以下四组定义之一的化合物：

[0039] 1) R^1 是氢、 $CH_2C \equiv CR^9$ 、 $CH = C = CH_2$ 或 COR^{12} ，其中 R^9 是氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氧基（ C_{1-4} ）烷基， R^{12} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基（ C_{1-4} ）烷基、 C_{1-4} 烷硫基（ C_{1-4} ）烷基、 C_{1-4} 烷氧基或芳基； R^2 和 R^3 各自独立地是氢、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基； R^4 和 R^5 二者均为氟、氯、溴、碘或氰基，或者 R^4 和 R^5 中一个是氢，另一个是氟、氯、溴、碘、氰基或硝基。

[0040] 2) R^1 是氢、 $CH_2C \equiv CH$ 、 $CH = C = CH_2$ 、 $CO(CH_3)$ 或 $CO(OCH_3)$ ； R^2 和 R^3 中一个是氢，另一个是氟、氯、溴或甲基，或者 R^2 和 R^3 二者均是氢、均是氟、均是氯、均是溴或者均是甲氧基； R^4 和 R^5 二者均是氟、氯、溴、碘或氰基，或者 R^4 和 R^5 中一个是氢，另一个是氟、氯、溴、碘、氰基或硝基。

[0041] 3) R^1 是氢、 $CH_2C \equiv CH$ 或 $CH = C = CH_2$ ； R^2 和 R^3 二者均是氢并且 R^4 和 R^5 二者均是氟、均是氯、均是溴、均是碘或均是氰基。

[0042] 4) R^1 是氢； R^2 和 R^3 二者均是氢； R^4 和 R^5 二者均是氟、均是氯、均是溴、均是碘或均是氰基，或者 R^4 和 R^5 中一个是氢，另一个是氟、氯、溴、碘、氰基或硝基。

[0043] 5) R^1 是氢； R^2 和 R^3 二者均是氢； R^4 和 R^5 二者均是氟、均为氯、均是溴、均是碘或均是氰基，优选均是氟。

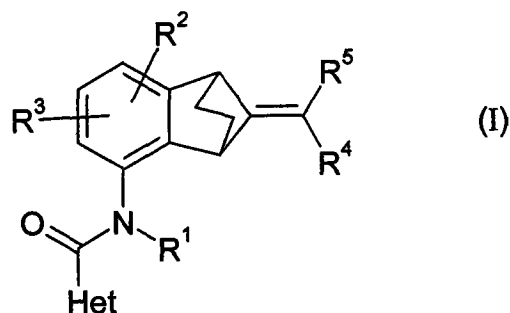
[0044] 在本发明的另一方面，提供了一种通式 (I) 的化合物，其中 Het 是吡咯-3-基，其 1-位被 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基（ C_{1-4} ）烷基（尤其是甲基、乙基或甲氧基甲基）取代、4-位被 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基（尤其是甲基、二氟甲基、单氟甲基或氯-二氟甲基）取代以及任选地 2-位被卤素（尤其是氟或氯）取代，吡啶基-4-基，其 1-位被 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基（ C_{1-4} ）烷基（尤其是甲基、乙基或甲氧基甲基）取代、其 3-位被 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基（尤其是甲基、二氟甲基、单氟甲基或氯-二氟甲基）取代以及任选地在 5-位被卤素（尤其是氟或氯）取代，噻唑-5-基或噁唑-5-基，其 2-位被 C_{1-4} 烷基（尤其是甲基）取代以及 4-位被 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基（尤其是甲基或三氟甲基）取代，2,3-二氢 [1,4] 氧硫杂环己二烯-5-基，其 6-位被 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基（尤其是甲基或三氟甲基）取代，吡啶-3-基，其 2-位被卤素或 C_{1-4} 卤代烷基（尤其是氯、溴或三氟甲基）取代，或者 1,2,3-三唑-4-基，其 2-位被 C_{1-4} 烷基（尤其是甲基）取代以及 5-位被 C_{1-4} 卤代烷基（尤其是三氟甲基、二氟甲基和单氟甲基）取代； R^1 是氢、 $CH_2C \equiv CH$ 、 $CH = C = CH_2$ 或 COR^{12} ，其中 R^{12} 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基（尤其是甲基或甲氧基）； R^2 是氢、6-卤代、7-卤代或 7- C_{1-4} 烷基（尤其是 6-溴、7-氯、7-氟或 7-甲基）， R^3 是氢，或者 R^2 和 R^3 共同成为 6,8-二- C_{1-4} 烷氧基、6,8-二卤代或 7,8-二- C_{1-4} 烷氧基（尤其是 6,8-二甲氧基、6,8-二溴或 7,8-二甲氧基）；并且 R^4 和 R^5 二者均是卤素或者均是氰基，或者 R^4 和 R^5 中一个是氢，另一个是卤素、氰基或硝基（尤其是二者均是氟、氯、溴或碘）。

[0045] 在本发明的又一方面，提供了一种通式 (I) 的化合物，其中 Het 是 2- C_{1-4} 烷基-4- C_{1-4} 卤代烷基噻唑-5-基、2-卤代吡啶-3-基、1- C_{1-4} 烷基-4- C_{1-4} 卤代烷基吡咯-3-基、1- C_{1-4} 烷基-3- C_{1-4} 卤代烷基吡啶-4-基或 1- C_{1-4} 烷基-3- C_{1-4} 卤代烷基吡啶-4-基； R^1 、 R^2 和 R^3 均是氢；并且 R^4 和 R^5 均是卤素。

[0046] 仍在本发明的又一方面,提供了一种通式(I)的化合物,其中Het是2-甲基-4-三氟甲基噻唑-5-基、2-氯-吡啶-3-基、1-甲基-4-三氟甲基吡咯-3-基、1-甲基-3-三氟甲基吡唑-4-基或1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-基; R^1 、 R^2 和 R^3 均是氢;并且 R^4 和 R^5 均是氟、均是氯或均是溴。

[0047] 本发明通过下表1至30中列出的单个式(I)化合物得到进一步的解释说明。表征数据在表31中给出。

[0048]



[0049] 表1到30

[0050] 表1到30各包含69个式(I)化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有下表X中给出的定义并且Het具有随后相关的表1到30中给出的定义。因此表1相当于是当X是1并且Het具有表1表头下给出的定义时的表X,表2相当于是当X是2并且Het具有表2表头下给出的定义时的表X,以次类推为表3到30。

[0051]

化合物编号	R^1	R^2, R^3	R^4, R^5
X. 01	H	H, H	Cl, Cl
X. 02	$\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$	H, H	Cl, Cl
X. 03	$\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	H, H	Cl, Cl

[0052]

X. 04	$\text{CO}(\text{CH}_3)$	H, H	Cl, Cl
X. 05	$\text{CO}(\text{OCH}_3)$	H, H	Cl, Cl
X. 06	H	H, H	H, Cl (E/Z-混合物)
X. 07	$\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$	H, H	H, Cl (E/Z-混合物)
X. 08	$\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	H, H	H, Cl (E/Z-混合物)
X. 09	$\text{CO}(\text{CH}_3)$	H, H	H, Cl (E/Z-混合物)
X. 10	$\text{CO}(\text{OCH}_3)$	H, H	H, Cl (E/Z-混合物)

X. 11	H	H, H	F, F
X. 12	$\text{CH}_2\text{-C} \equiv \text{CH}$	H, H	F, F
X13	$\text{CH} = \text{C} = \text{CH}_2$	H, H	F, F
X. 14	$\text{CO}(\text{CH}_3)$	H, H	F, F
X. 15	$\text{CO}(\text{OCH}_3)$	H, H	F, F
X16	H	H, H	H, F (E/Z- 混合物)
X. 17	$\text{CH}_2\text{-C} \equiv \text{CH}$	H, H	H, F (E/Z- 混合物)
X. 18	$\text{CH} = \text{C} = \text{CH}_2$	H, H	H, F (E/Z- 混合物)
X. 19	$\text{CO}(\text{CH}_3)$	H, H	H, F (E/Z- 混合物)
X. 20	$\text{CO}(\text{OCH}_3)$	H, H	H, F (E/Z- 混合物)
X. 21	H	H, H	Br, Br
X. 22	$\text{CH}_2\text{-C} \equiv \text{CH}$	H, H	Br, Br
X23	$\text{CH} = \text{C} = \text{CH}_2$	H, H	Br, Br
X. 24	$\text{CO}(\text{CH}_3)$	H, H	Br, Br
X. 25	$\text{CO}(\text{OCH}_3)$	H, H	Br, Br
X. 26	H	H, H	H, Br (E/Z- 混合物)
X. 27	$\text{CH}_2\text{-C} \equiv \text{CH}$	H, H	H, Br (E/Z- 混合物)
X. 28	$\text{CH} = \text{C} = \text{CH}_2$	H, H	H, Br (E/Z- 混合物)
X. 29	$\text{CO}(\text{CH}_3)$	H, H	H, Br (E/Z- 混合物)
X. 30	$\text{CO}(\text{OCH}_3)$	H, H	H, Br (E/Z- 混合物)
X. 31	H	H, H	I, I
X. 32	$\text{CH}_2\text{-C} \equiv \text{CH}$	H, H	I, I
X33	$\text{CH} = \text{C} = \text{CH}_2$	H, H	I, I
X. 34	$\text{CO}(\text{CH}_3)$	H, H	I, I

X. 35	$\text{CO}(\text{OCH}_3)$	H, H	I, I
X. 36	H	H, H	H, I(E/Z- 混合物)
X. 37	$\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$	H, H	H, I(E/Z- 混合物)

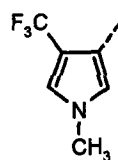
[0053]

X. 38	$\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	H, H	H, I(E/Z- 混合物)
X. 39	$\text{CO}(\text{CH}_3)$	H, H	H, I(E/Z- 混合物)
X. 40	$\text{CO}(\text{OCH}_3)$	H, H	H, I(E/Z- 混合物)
X. 41	H	H, H	CN, CN
X. 42	$\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$	H, H	CN, CN
X. 43	$\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	H, H	CN, CN
X. 44	$\text{CO}(\text{CH}_3)$	H, H	CN, CN
X. 45	$\text{CO}(\text{OCH}_3)$	H, H	CN, CN
X. 46	H	H, H	H, CN(E/Z- 混合物)
X. 47	$\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$	H, H	H, CN(E/Z- 混合物)
X. 48	$\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	H, H	H, CN(E/Z- 混合物)
X. 49	$\text{CO}(\text{CH}_3)$	H, H	H, CN(E/Z- 混合物)
X. 50	$\text{CO}(\text{OCH}_3)$	H, H	H, CN(E/Z- 混合物)
X. 51	H	H, H	H, NO_2 (E/Z- 混合物)
X. 52	$\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$	H, H	H, NO_2 (E/Z- 混合物)
X. 53	$\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	H, H	H, NO_2 (E/Z- 混合物)
X. 54	$\text{CO}(\text{CH}_3)$	H, H	H, NO_2 (E/Z- 混合物)
X. 55	$\text{CO}(\text{OCH}_3)$	H, H	H, NO_2 (E/Z- 混合物)
X. 56	H	7-Cl, H	F, F
X. 57	H	7- CH_3 , H	F, F

X. 58	H	7-F, H	F, F
X. 59	H	6-Br, H	F, F
X. 60	H	6-OCH ₃ , 8-OCH ₃	F, F
X. 61	H	7-OCH ₃ , 8-OCH ₃	F, F
X. 62	H	6-Br, 8-Br	F, F
X. 63	H	7-Cl, H	H, CN(E/Z- 混合物)
X. 64	H	7-CH ₃ , H	H, CN(E/Z- 混合物)
X. 65	H	7-F, H	H, CN(E/Z- 混合物)
X. 66	H	6-Br, H	H, CN(E/Z- 混合物)
X. 67	H	6-OCH ₃ , 8-OCH ₃	H, CN(E/Z- 混合物)
X. 68	H	7-OCH ₃ , 8-OCH ₃	H, CN(E/Z- 混合物)
X. 69	H	6-Br, 8-Br	H, CN(E/Z- 混合物)

[0054] 表 1 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

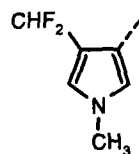
[0055]



[0056] 并且 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如表 X 中所定义。

[0057] 表 2 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

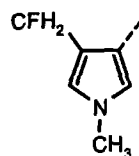
[0058]



[0059] 并且 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如表 X 中所定义。

[0060] 表 3 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

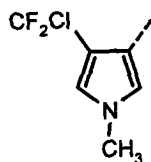
[0061]



[0062] 并且 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如表 X 中所定义。

[0063] 表 4 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

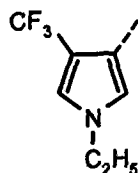
[0064]



[0065] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0066] 表 5 提供了 69 个式 (I) 化合物,其中 Het 是

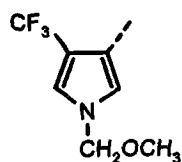
[0067]



[0068] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0069] 表 6 提供了 69 个式 (I) 化合物,其中 Het 是

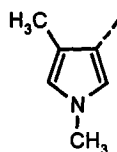
[0070]



[0071] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0072] 表 7 提供了 69 个式 (I) 化合物,其中 Het 是

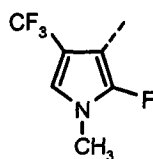
[0073]



[0074] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0075] 表 8 提供了 69 个式 (I) 化合物,其中 Het 是

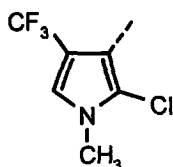
[0076]



[0077] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0078] 表 9 提供了 69 个式 (I) 化合物,其中 Het 是

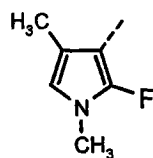
[0079]



[0080] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0081] 表 10 提供了 69 个式 (I) 化合物,其中 Het 是

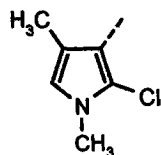
[0082]



[0083] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0084] 表 11 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

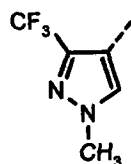
[0085]



[0086] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0087] 表 12 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

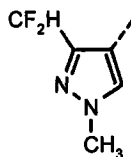
[0088]



[0089] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0090] 表 13 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

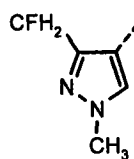
[0091]



[0092] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0093] 表 14 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

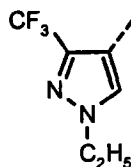
[0094]



[0095] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0096] 表 15 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

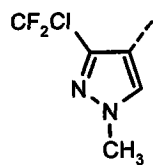
[0097]



[0098] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0099] 表 16 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

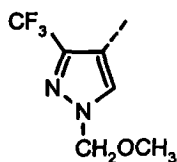
[0100]



[0101] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0102] 表 17 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

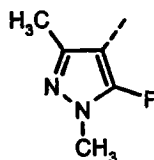
[0103]



[0104] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0105] 表 18 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

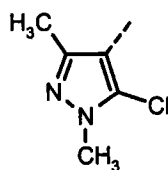
[0106]



[0107] 并且 R^2 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0108] 表 19 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

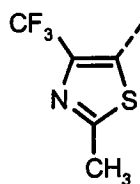
[0109]



[0110] 并且 R^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0111] 表 20 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

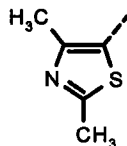
[0112]



[0113] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0114] 表 21 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

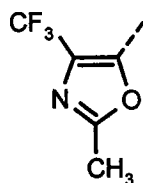
[0115]



[0116] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0117] 表 22 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

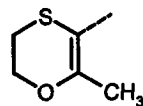
[0118]



[0119] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0120] 表 23 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

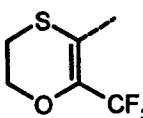
[0121]



[0122] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0123] 表 24 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

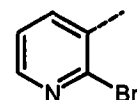
[0124]



[0125] 并且 R^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0126] 表 25 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

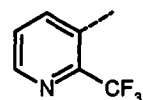
[0127]



[0128] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0129] 表 26 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

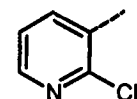
[0130]



[0131] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0132] 表 27 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

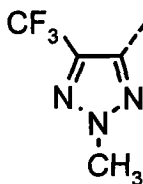
[0133]



[0134] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0135] 表 28 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

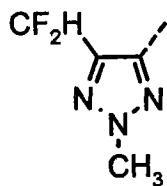
[0136]



[0137] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

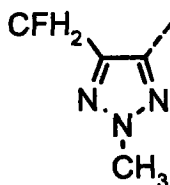
[0138] 表 29 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

[0139]

[0140] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0141] 表 30 提供了 69 个式 (I) 化合物, 其中 Het 是

[0142]

[0143] 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如表 X 中所定义。

[0144] 表 31

[0145] 表 31 显示了选取的熔点和选取的 NMR 数据, 除非另有说明, 否则对于表 1 到 30 中的化合物来说全部采用 CDCl_3 作为溶剂。并没有试图列举所有情况中的全部表征数据。

[0146] 在表 31 中以及在整个以下的说明书中, 温度均是以摄氏温度给出的; “NMR” 的含义是核磁共振谱; MS 代表质谱; 除非相应的浓度是以其它单位表示的, 否则 “%” 是重量百分数; 并且使用以下缩写:

[0147] m. p. = 熔点 b. p. = 沸点

[0148] s = 单峰 br = 宽峰

[0149] d = 双峰 dd = 双二重峰

[0150] t = 三峰 q = 四重峰

[0151] m = 多重峰 ppm = 百万分之一

[0152] THF = 四氢呋喃

[0153] 表 31

[0154]

化合物 编号	m. p (°C)	^1H -NMR 质子位移 δ (ppm) (CDCl_3)
1. 01	183-188	7. 78 (d, 1H), 7. 70 (brd, 可与 D_2O 互换, 1H), 7. 39 (brd s, 1H), 7. 16 (t, 1H), 7. 01 (d 与 brd s 交叠, 2H), 4. 00 (m, 1H), 3. 94 (m, 1H), 3. 72 (s, 3H), 2. 10 (m, 2H), 1. 51 (m, 1H), 1. 38 (m, 1H).

1. 11	133-135	7. 76(d, 1H), 7. 70(brd, 可与 D ₂ O 互换, 1H), 7. 39(brd s, 1H), 7. 13(t, 1H), 7. 01(brd s, 1H), 7. 00(d, 1H), 3. 98(m, 1H), 3. 93(m, 1H), 3. 72(s, 3H), 2. 04(m, 2H), 1. 49(m, 1H), 1. 36(m, 1H).
1. 21	155-158	7. 79(d, 1H), 7. 70(brd, 可与 D ₂ O 互换, 1H), 7. 39(brd s, 1H), 7. 17(t, 1H), 7. 02(d, 1H), 7. 01(brd s, 1H), 3. 98(m, 1H), 3. 91(m, 1H), 3. 72(s, 3H), 2. 11(m, 2H), 1. 50(m, 1H), 1. 39(m, 1H).
12. 01	179-181	8. 06(s, 1H), 7. 69(d 与 brd 信号重叠, 可与 D ₂ O 互换, 2H), 7. 18(t, 1H), 7. 06(d, 1H), 4. 00(s, 3H), 3. 96(m, 2H), 2. 12(m, 2H), 1. 51(m, 1H), 1. 39(m, 1H).
12. 11	137-143	8. 06(s, 1H), 7. 68(brd, 可与 D ₂ O 互换, 1H), 7. 67(d, 1H), 7. 14(d, 1H), 4. 00(s, 3H), 3. 94(m, 2H), 2. 06(m, 2H), 1. 48(m, 1H), 1. 36(m, 1H).

[0155]

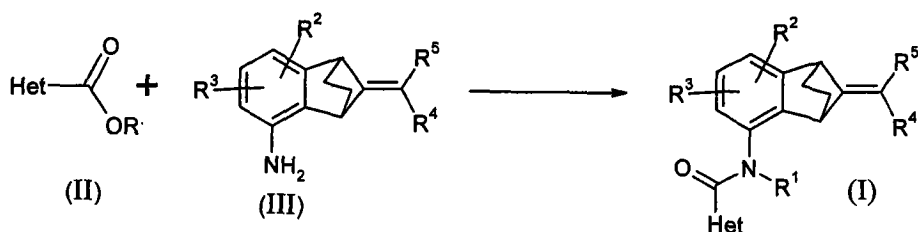
12. 21	198-200	8. 06(s, 1H), 7. 71(d, 1H), 7. 68(brd, 可与 D ₂ O 互换, 1H), 7. 18(t, 1H), 7. 05(d, 1H), 4. 00(s, 3H), 3. 95(m, 1H), 3. 93(m, 1H), 2. 12(m, 2H), 1. 50(m, 1H), 1. 38(m, 1H).
13. 01	148-150	8. 11(brd, 可与 D ₂ O 互换, 1H), 8. 06(s, 1H), 7. 82(d, 1H), 7. 17(t, 1H), 7. 03(d, 1H), 6. 89(t, J _{HF} = 54 Hz, 1H), 4. 06(m, 1H), 3. 95(s, 3H, 与 m 重叠, 1H), 2. 10(m, 2H), 1. 49(m, 1H), 1. 38(m, 1H).
13. 11	144-147	8. 10(brd, 可与 D ₂ O 互换, 1H), 8. 06(s, 1H), 7. 78(d, 1H), 7. 14(t, 1H), 7. 01(d, 1H), 6. 89(t, J _{HF} = 54 Hz, 1H), 4. 03(m, 1H), 3. 96(s, 3H), 3. 93(m, 1H), 2. 04(m, 2H), 1. 47(m, 1H), 1. 36(m, 1H).
13. 21	143-145	8. 10(brd, 可与 D ₂ O 互换, 1H), 8. 06(s, 1H), 7. 83(d, 1H), 7. 18(t, 1H), 7. 03(d, 1H), 6. 88(t, J _{HF} = 54 Hz, 1H), 4. 03(m, 1H), 3. 96(s, 3H), 3. 92(m, 1H), 2. 11(m, 2H), 1. 48(m, 1H), 1. 37(m, 1H).

20.01	136-139	7.74(brd, 可与 D ₂ O 互换, 1H), 7.60(d, 1H), 7.19(t, 1H), 7.10(d, 1H), 3.97(m, 2H), 2.78(s, 3H), 2.12(m, 2H), 1.52(m, 1H), 1.39(m, 1H).
20.11	125-127	7.74(brd, 可与 D ₂ O 互换, 1H), 7.58(d, 1H), 7.16(t, 1H), 7.08(d, 1H), 3.95(m, 2H), 2.78(s, 3H), 2.06(m, 2H), 1.49(m, 1H), 1.37(m, 1H).
20.21	155-157	7.73(brd, 可与 D ₂ O 互换, 1H), 7.61(d, 1H), 7.20(t, 1H), 7.10(d, 1H), 3.94(m, 2H), 2.78(s, 3H), 2.14(m, 2H), 1.51(m, 1H), 1.38(m, 1H).
27.01	175-177	8.54(d, 1H), 8.26(d, 1H), 8.16(brd, 可与 D ₂ O 互换, 1H), 7.66(d, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.10(d, 1H), 4.06(m, 1H), 3.98(m, 1H), 2.13(m, 2H), 1.57(m, 1H), 1.42(m, 1H).
27.11	109-115	8.54(d, 1H), 8.28(d, 1H), 8.16(brd, 可与 D ₂ O 互换, 1H), 7.64(d, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.18(t, 1H), 7.08(d, 1H), 4.04(m, 1H), 3.97(m, 1H), 2.09(m, 2H), 1.55(m, 1H), 1.41(m, 1H).
27.21	185-187	8.55(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.15(brd, 可与 D ₂ O 互换, 1H), 7.67(d, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.10(d, 1H), 4.04(m, 1H), 3.95(m, 1H), 2.16(m, 2H), 1.41(m, 1H), 1.26(m, 1H).

[0156] 式 (I) 化合物可以根据反应流程 1 至 4 如下所述地制备。

[0157]

流程 1

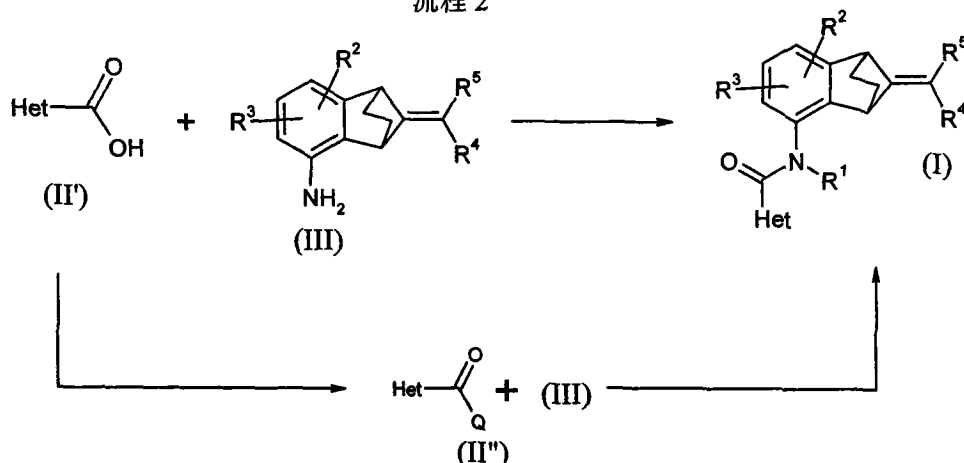


[0158] 如流程 1 中所示, 式 (I) 化合物, 其中 R¹ 是氢并且 Het、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 是如上定义的, 可以通过式 (II) 化合物与式 (III) 的苯胺反应来合成, 其中式 (II) 化合物中的 Het 是如上定义的并且 R' 是 C₁₋₅ 烷基, 式 (III) 的苯胺中的 R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 是如上定义的, 如 J. Wang 等人. Synlett, 2001, 1485 页中所描述的, 所述反应在 NaN(TMS)₂ 的存在下在 -10°C

至环境温度下,优选在干燥的 THF 中进行。

[0159]

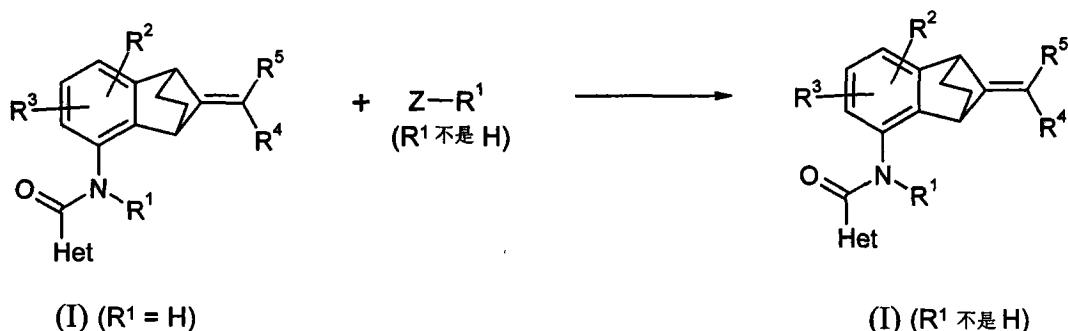
流程 2



[0160] 或者,如流程 2 中所示,式 (I) 化合物,其中 R¹ 是氢并且 Het、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 是如上定义的,可以通过式 (II') 化合物与式 (III) 的苯胺反应来制备,其中式 (II) 化合物中的 Het 是如上定义的,式 (III) 苯胺中的 R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 是如上定义的,所述反应在活化剂例如 BOP-Cl (双-(2-氧代-3-噁唑烷基)-膦酸) 和两当量的碱,例如三乙胺的存在下在溶剂例如二氯甲烷中进行(如,例如 J. Cabré 等人, *Synthesis* 1984, 413 页中所描述的),或者通过式 (II'') 化合物与式 (III) 的苯胺反应来制备,其中式 (II'') 化合物中的 Het 是如上定义的并且 Q 是氯、氟或溴,式 (III) 的苯胺中的 R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 是如上定义的,所述反应在一当量的碱,例如三乙胺或者碳酸钠或碳酸钾或碳酸氢钠或钾的存在下在溶剂例如二氯甲烷、乙酸乙酯或 N, N-二甲基甲酰胺中,优选在 -10 到 30°C 下进行。式 (II'') 化合物是通过用卤化剂在溶剂例如甲苯、二氯甲烷或乙腈中处理式 (II') 化合物而获得的,所述卤化剂例如是二氯亚砷、亚硫酸溴、草酰氯、光气、SF₄/HF、DAST ((二乙基氨基)三氟化硫) 或 **Deoxo-Fluor**[®] ([双(2-甲氧基乙基)氨基]三氟化硫)。

[0161]

流程 3

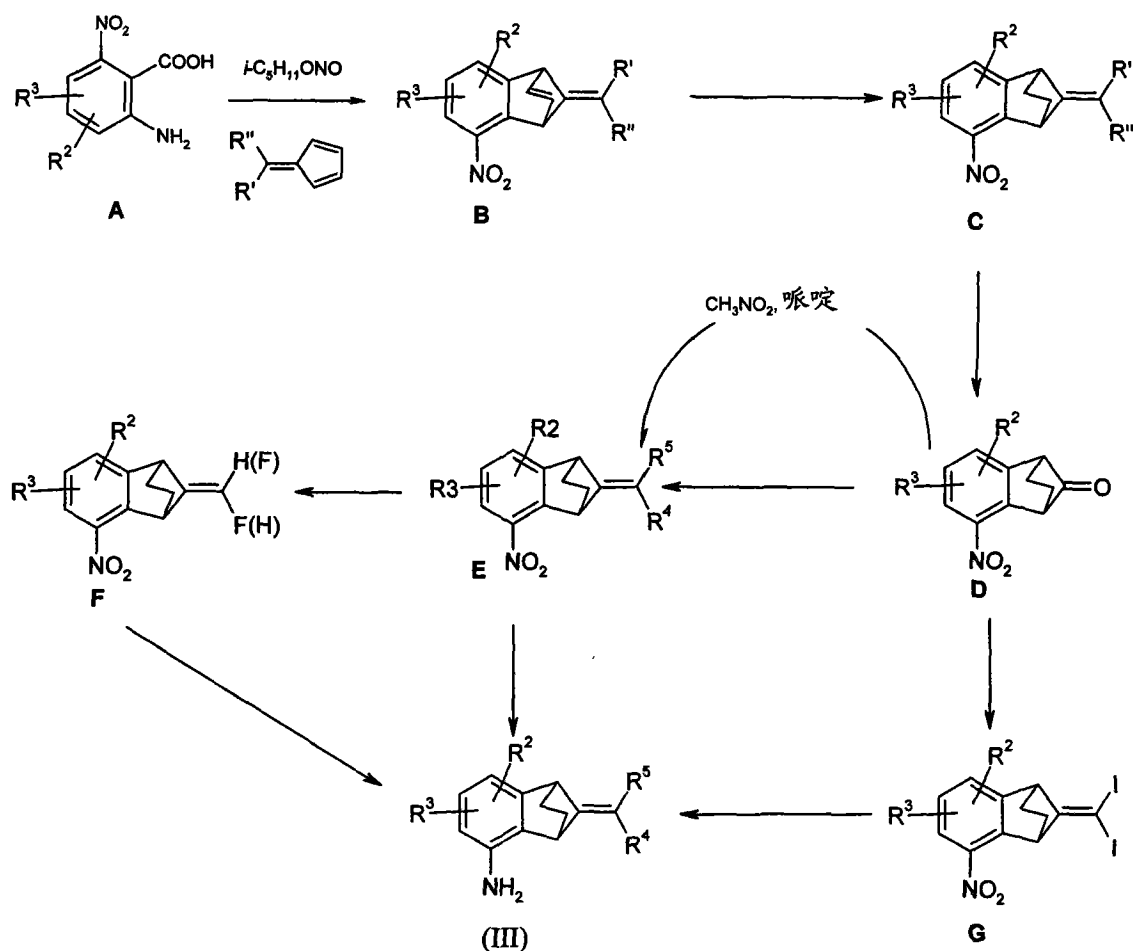


[0162] 式 (I) 化合物,其中 R¹ 不是氢并且 Het、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 是如上定义的,可以通过式 (I) 化合物,其中 R¹ 是氢并且 Het、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 是如上定义的,与物质 Z-R¹ 反应制备,Z-R¹ 中的 R¹ 是如上定义的但不是氢,并且 Z 优选是氯、溴或碘或者 Z 使得 Z-R¹ 为酐(即,当 R¹ 是 CoR¹² 时,Z 是 OCOR¹²),所述反应在碱,例如氢化钠、氢氧化钠或氢氧化钾、NaN(TMS)₂、三乙胺、碳酸氢钠或碳酸钾的存在下,在适当的溶剂例如乙酸乙酯中或者在两相混合物例如二氯甲烷/水混合物中在 -10 到 30°C 下进行。

[0163] 化合物 (II) 和 (II') 通常是已知化合物,其可以如化学文献中所描述的制备或者从商业来源获得。化合物 (III) 是新化合物,其可以参照流程 4 中所描述的来制备。

[0164]

流程 4



[0165] 如流程 4 中所示的,式 (III) 化合物可以通过硝基 - 化合物 (E)、(F) 和 (G) 的贝尚还原 (Bechamp reduction) 或者通过其它确定的方法,例如通过选择性催化氢化来制备。

[0166] 9- 二卤代亚甲基 -5- 硝基 - 苯并降冰片烯 (E), 其中 R^4 和 R^5 是氯、溴或氟, 可以通过酮 (D) 与就地产生的二卤代亚甲基膦 $\text{R}'''\text{P}=\text{C}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 的 Wittig 烯化而获得, 其中 $\text{R}'''\text{P}=\text{C}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 中的 R''' 是三苯基、三 C_{1-4} 烷基或三二甲基胺并且 R^4 和 R^5 是卤素, 所述烯化是根据或类似于 H-D. Martin 等人, Chem. Ber. 118, 2514 (1985), S. Hayashi 等人, Chem. Lett. 1979, 983, 或 M. Suda, Tetrahedron Letters, 22, 1421 (1981) 中所描述的方法进行的。

[0167] 9- 单卤代亚甲基 -5- 硝基 - 苯并降冰片烯 (E) 的 E/Z- 混合物, 其中 R^4 是氢并且 R^5 是氯、溴或碘, 可以由化合物 (D) 通过与 Tetrahedron Letters, 37, 1913 (1996), Synthesis, 1087 (2003) 或 Tetrahedron Letters 43, 2725 (2002) 中所描述的方法类似的方法制备。混合的二卤代亚甲基物可以通过 P. Knochel, Synthesis, 1797 (2003) 中所描述的方法获得。

[0168] 9- 氰基 - 亚甲基 -5- 硝基 - 苯并降冰片烯 (E), 其中 R^4 是氢并且 R^5 是氰基, 可以通过酮 (D) 与氰基 - 亚甲基膦的 Wittig 烯化或者通过 9- 二氰基 - 亚甲基衍生物与丙二腈的碱缩合来制备, 以上两种方法都是根据文献中确定的方法进行的。9- 硝基 - 亚甲基 -5- 硝基 - 苯并降冰片烯 (E) 的 E/Z- 混合物, 其中 R^4 是氢并且 R^5 是硝基, 可以通过酮 (D) 与硝基甲

烷的碱缩合获得,所述缩合是在哌啶存在下在 Y. Jang 等人, Tetrahedron 59,4979(2003) 所描述的条件下进行的。

[0169] 9- 单氟亚甲基 -5- 硝基 - 苯并降冰片烯 (F) 的 E/Z- 混合物可以通过用还原剂例如 **Red-A1[®]**、 LiAlH_4 、 $\text{AlH}(\text{Bu}-i)$ 或正 $-\text{Bu}-\text{Li}$ 处理 9- 二氟亚甲基 -5- 硝基 - 苯并降冰片烯 (E), 其中 R^4 和 R^5 二者均是氟而获得, 如 S. Hayashi 等人, Chem Lett. 1979, 983, X. Huang 等人, J. Org. Chem. 65, 627 (2000), Y. Li 等人, Organic Letters 6, 4467 (2004) 和 A. Oky 等人, J. Org. Chem. 53, 3089 (1988) 中所描述的。优选的溶剂是四氢呋喃、乙醚和甲苯。

[0170] 9- 二碘亚甲基物 (G), 其中 R^4 和 R^5 均是碘, 可以由化合物 (D) 通过 Duhamel 开发的方法获得, 所述方法使用 LiHMDS (2 当量)、 $\text{ICH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ 和碘在四氢呋喃中在 -78°C 下进行两小时 (Synthesis, 1071 (1993) 和 J. Org. Chem. 64, 8770 (1999))。

[0171] 9- 氧代 -5- 硝基 - 苯并降冰片烯 (D) 可以由 9- 亚烷基 - 苯并降冰片烯 (C) 在标准条件下 (在二氯甲烷中在 -70°C 下) 臭氧分解, 接着再用还原剂例如三苯基膦 (J. J. Pappas 等人, J. Org. Chem. 33, 787 (1968))、甲硫醚 (J. J. Pappas 等人, Tetrahedron Letters, 7, 4273 (1966))、亚磷酸三甲酯 (W. S. Knowles 等人, J. Org. Chem. 25, 1031 (1960)) 或锌 / 乙酸 (R. Muneyuki 和 H. Tanida, J. Org. Chem. 31, 1988 (1966)) 进行还原处理而获得。常用的溶剂是, 例如, 二氯甲烷、氯仿和甲醇。

[0172] 5- 硝基 - 苯并降冰片烯 (C), 其中 R' 是氢或 C_{1-4} 烷基并且 R'' 是 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基或者 R' 和 R'' 与它们相连的碳原子一起形成 4-6 元环烷基环, R^2 和 R^3 是如上定义的, 可以通过对化合物 (B) 的选择加氢来制备, 所述选择加氢是使用 Pd/C (或其它适宜的催化剂例如 Ra/Ni) 在冰冷却下吸收 1 当量的氢通过利用与 R. Muneyuki 和 H. Tanida, J. Org. Chem. 31, 1988 (1966) 中的方法相类似的方法进行的。其它条件是, 所述氢化是在匀相催化剂 (例如 Wilkinson 催化剂、三 (三苯基膦) 氯化铑, 或其等同物) 的存在下, 在四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇等中在环境温度下进行的。

[0173] 9- 亚烷基 -5- 硝基 - 苯并降冰片二烯 (B), 其中 R' 是氢或 C_{1-4} 烷基并且 R'' 是 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基或者 R' 和 R'' 与它们相连的碳原子一起形成 4-6 元环烷基环, 并且 R^2 和 R^3 是如上定义的, 可以通过就地产生的苯炔 [例如, 如 L. Paquette 等人, J. Amer. Chem. Soc. 99, 3734 (1977) 所描述的从式 (A) 的 6- 硝基邻氨基苯甲酸开始, 或从其它适宜的前体开始 (参见 H. Pellissier 等人, Tetrahedron, 59, 701 (2003), R. Muneyuki 和 H. Tanida, J. Org. Chem. 31, 1988 (1966)] 与 6- 烷基 - 或 6, 6- 二烷基富烯的加成来制备, 所述加成是根据或通过类似于 R. Muneyuki 和 H. Tanida, J. Org. Chem. 31, 1988 (1966), P. Knoche 等人, Angew. Chem. 116, 4464 (2004), J. W. Coe 等人, Organic Letters 6, 1589 (2004), L. Paquette 等人, J. Amer. Chem. Soc. 99, 3734 (1977), R. N. Warrener 等人, Molecules, 6, 353 (2001), R. N. Warrener 等人, Molecules, 6, 194 (2001) 所描述的方法之一进行的。用于该方法的适合的非质子溶剂包括二乙醚、丁甲醚、乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、四氢呋喃、甲苯、2- 丁酮和乙二醇二甲醚。反应温度范围是从室温到 100°C , 优选 $35-80^\circ\text{C}$ 。

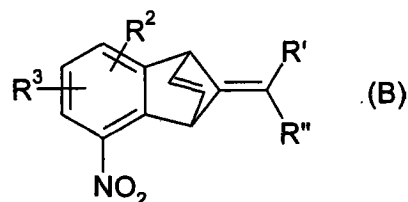
[0174] 6- 烷基 - 或 6, 6- 二烷基富烯是如 M. Neuenschwander 等人, Helv. Chim. Acta, 54, 1037 (1971), ibid 48, 955 (1965), R. D. Little 等人, J. Org. Chem. 49, 1849 (1984), I. Brden 等人, J. Org. Chem. 60, 813 (1995) 和 S. Collins 等人, J. Org. Chem. 55, 3395 (1990) 中所描述的那样制备的。

[0175] 式 (A) 的 6-硝基邻氨基苯甲酸通常是已知化合物,其可以如化学文献中所描述的那样制备或者从商业来源获得。

[0176] 式 (B)、(C)、(D)、(E)、(F)、(G) 和 (III) 的中间体化合物是新化合物,它们构成了本发明的进一步的方面。

[0177] 特别是,本发明包括式 (B) 化合物:

[0178]



[0179] 其中包括单独的 E- 和 Z- 异构体,所述异构体单独地或以混合物的形式存在,其中 R' 是氢或 C₁₋₄ 烷基, R'' 是 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基,或者 R' 和 R'' 与它们相连的碳原子一起形成 4 到 6 元环烷基环, R² 和 R³ 各自独立地为氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基。

[0180] 适合地是, R² 和 R³ 各自独立地是氢、卤素 (尤其是氟、氯或溴)、C₁₋₄ 烷基 (尤其是甲基) 或 C₁₋₄ 烷氧基 (尤其是甲氧基)。通常, R² 和 R³ 中的一个为氢,另一个为氟、氯、溴或甲基 (例如 7- 氟、7- 氯、6- 溴或 7- 甲基) 或者 R² 和 R³ 均为氢、均为氟、氯或溴 (例如 6, 8- 二溴) 或均为甲氧基 (例如, 6, 8- 二甲氧基或 7, 8- 二甲氧基)。

[0181] 特别关心的是这些式 (B) 化合物,其中 R' 和 R'' 是如上定义的, R² 是氢、6- 卤代、7- 卤代或 7-C₁₋₄ 烷基 (尤其是 6- 溴、7- 氯、7- 氟或 7- 甲基), R³ 是氢,或者 R² 和 R³ 共同形成 6, 8- 二 C₁₋₄ 烷氧基、6, 8- 二卤代或 7, 8- 二 -C₁₋₄ 烷氧基 (尤其是 6, 8- 二甲氧基、6, 8- 二溴或 7, 8- 二甲氧基)。尤其关心的是这些式 (B) 化合物,其中 R' 和 R'' 是如上定义的, R² 是氢、6- 卤代、7- 卤代或 7-C₁₋₄ 烷基 (尤其是 6- 溴、7- 氯、7- 氟或 7- 甲基), R³ 是氢,或者 R² 和 R³ 共同形成 6, 8- 二 -C₁₋₄ 烷氧基、6, 8- 二卤代或 7, 8- 二 -C₁₋₄ 烷氧基 (尤其是 6, 8- 二甲氧基、6, 8- 二溴或 7, 8- 二甲氧基)。一般地, R² 和 R³ 均为氢。

[0182] 下表 32 中列出的是示例性的式 (B) 化合物。这些化合物的表征数据在表 33 中给出。

[0183] 表 32

[0184]

化合物 编号	R'	R''	R ²	R ³
32.01	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H
32.02	CH ₃	CH ₃	H	H
32.03*	H	CH ₃	H	H
32.04*	H	C ₂ H ₅	H	H
32.05*	H	异-C ₃ H ₇	H	H
32.06*	H	环丙基	H	H
32.07*	H	环己基	H	H
32.08	-C ₃ H ₆ -		H	H
32.09	-C ₄ H ₈ -		H	H
32.10	-C ₅ H ₁₀ -		H	H
32.11	正-C ₃ H ₇	正-C ₃ H ₇	H	H
32.12*	H	正-C ₃ H ₇	H	H
32.13*	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H
32.14	CH ₃	CH ₃	7-Cl	H
32.15	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
32.16	CH ₃	CH ₃	7-F	H
32.17	CH ₃	CH ₃	6-Br	H
32.18	CH ₃	CH ₃	6-OCH ₃	8-OCH ₃
32.19	CH ₃	CH ₃	7-OCH ₃	8-OCH ₃
32.20	CH ₃	CH ₃	6-Br	8-Br

[0185] *表示是 E/Z- 混合物

[0186] 表 33

[0187]

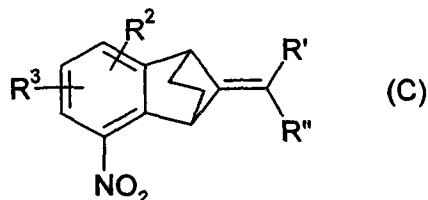
化合物编号	物理数据	NMR, δ (ppm) (CDCl ₃)
32.01	m. p. 60-61°C	¹ H: 7.70(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.06(t, 1H), 6.99(m, 2H), 5.31(br s, 1H), 4.46(br s, 1H), 1.96(m, 4H), 0.89(t, 6H).
32.02	m. p. 95-96°C	¹ H: 7.70(d, 1H), 7.41(d, 1H), 7.07(t, 1H), 6.99(m, 2H), 5.34(br s, 1H), 4.47

[0188]

		(br s, 1H), 1.57 (2s, 6H). ¹³ C : 159.83, 154.30, 147.33, 144.12, 142.89, 141.93, 125.23 (2C' s), 119.32, 105.68, 50.51, 50.44, 19.05, 18.90.
32.05	粘性油状	¹ H : 7.72 (2xd, 1H), 7.43 (2xd, 1H), 7.08 (2xt, 1H), 6.92 (m, 2H), 5.34 和 4.47 (各 自为 br s), 5.02 和 4.18 (各自为 br s) : 4 个信号对应于 2H, 4.43 (2xd, 1H), 2.41 (m, 1H), 0.96 (m, 3H), 0.83 (m, 3H).
32.06	粘性油状	¹ H : 7.73 (2xd, 1H), 7.49 和 7.40 各自为 d, 与 1H 一起), 7.08 (2xt, 1H), 7.02 (m, 2H) ; 5.46, 5.06, 4.35 和 4.22 (各自为 br s, 2H 一组) ; 1.36 (m, 1H), 0.66 (m, 2H), 0.26 和 0.21 (2xm, 2H).
32.09	m. p. 102–103°C	¹ H : 7.71 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 5.17 (br s, 1H), 4.31 (br s, 1H), 2.19 (m, 4H), 1.59 (m, 4H).

[0189] 本发明还包括式 (C) 化合物 :

[0190]



[0191] 其中包括单独的 E- 和 Z- 异构体, 所述异构体单独地或以混合物的形式存在, 其中 R' 是氢或 C₁₋₄ 烷基, R'' 是 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基, 或者 R' 和 R'' 与它们相连的碳原子一起形成 4 到 6 元环烷基环, R² 和 R³ 各自独立地为氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基。

[0192] 适合地是, R² 和 R³ 各自独立地是氢、卤素 (尤其是氟、氯或溴)、C₁₋₄ 烷基 (尤其是甲基) 或 C₁₋₄ 烷氧基 (尤其是甲氧基)。通常, R² 和 R³ 中的一个为氢, 另一个为氟、氯、溴或甲基 (例如 7- 氟、7- 氯、6- 溴或 7- 甲基) 或者 R² 和 R³ 均为氢、均为氟、氯或溴 (例如 6, 8- 二溴) 或者均为甲氧基 (例如, 6, 8- 二甲氧基或 7, 8- 二甲氧基)。

[0193] 特别关心的是其中 R' 和 R'' 是如上定义的, R² 是氢、6- 卤代、7- 卤代或 7- C₁₋₄ 烷基 (尤其是 6- 溴、7- 氯、7- 氟或 7- 甲基), R³ 是氢, 或者 R² 和 R³ 共同形成 6, 8- 二 -C₁₋₄ 烷氧基、6, 8- 二卤代或 7, 8- 二 -C₁₋₄ 烷氧基 (尤其是 6, 8- 二甲氧基、6, 8- 二溴或 7, 8- 二甲氧基) 的式 (C) 化合物。尤其关心的是其中 R' 和 R'' 是如上定义的, R² 是氢、6- 卤代、7- 卤代或 7- C₁₋₄ 烷基 (尤其是 6- 溴、7- 氯、7- 氟或 7- 甲基), R³ 是氢, 或者 R² 和 R³ 共同形成 6, 8- 二 -C₁₋₄ 烷氧基、6, 8- 二卤代或 7, 8- 二 -C₁₋₄ 烷氧基 (尤其是 6, 8- 二甲氧基、6, 8- 二溴或 7, 8- 二甲氧基) 的式 (C) 化合物。一般地, R² 和 R³ 均为氢。

[0194] 下表 34 中列出的是示例性的式 (C) 化合物。这些化合物的表征数据在表 35 中给出。

[0195] 表 34

化合物编号	R'	R''	R ²	R ³
34.01	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H
34.02	CH ₃	CH ₃	H	H
34.03*	H	CH ₃	H	H
34.04*	H	C ₂ H ₅	H	H
34.05*	H	异-C ₃ H ₇	H	H
34.06*	H	环丙基	H	H
34.07*	H	环己基	H	H
34.08	-C ₃ H ₆		H	H
34.09	-C ₄ H ₈ -		H	H
[0196] 34.10	-C ₅ H ₁₀ -		H	H
34.11	正-C ₃ H ₇	正-C ₃ H ₇	H	H
34.12*	H	正-C ₃ H ₇	H	H
34.13*	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H
34.14	CH ₃	CH ₃	7-Cl	H
34.15	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
34.16	CH ₃	CH ₃	7-F	H
34.17	CH ₃	CH ₃	6-Br	H
34.18	CH ₃	CH ₃	6-OCH ₃	8-OCH ₃
34.19	CH ₃	CH ₃	7-OCH ₃	8-OCH ₃
34.20	CH ₃	CH ₃	6-Br	8-Br

[0197] * 代表 E/Z- 混合物

[0198] 表 35

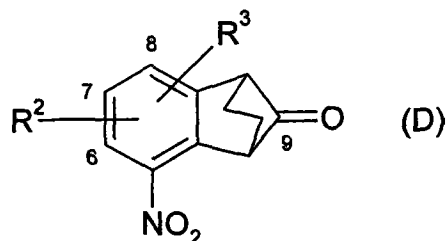
[0199]

化合物编号	物理数据	NMR, δ (ppm) (CDCl ₃)
34.01	m. p. 55-56 °C	¹ H : 7.83 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.01 (m, 2+4H), 1.31 (m, 2H), 0.93 (t, 6H).

34.02	m. p. 88–89°C	^1H : 7.83 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.34 (m, 1H), 1.24 (m, 1H). ^{13}C : 150.99, 146.26, 143.16, 142.14, 126.03, 125.18, 120.39, 113.80, 43.68, 43.54, 26.65, 25.67, 19.96, 19.80.
-------	---------------	---

[0200] 本发明进一步包括式 (D) 化合物:

[0201]



[0202] 其中 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 卤代烷氧基。

[0203] 适合地是, R^2 和 R^3 各自独立地是氢、卤素 (尤其是氟、氯或溴)、 C_{1-4} 烷基 (尤其是甲基) 或 C_{1-4} 烷氧基 (尤其是甲氧基)。通常, R^2 和 R^3 中的一个为氢, 另一个为氟、氯、溴或甲基 (例如 7-氟、7-氯、6-溴或 7-甲基) 或者 R^2 和 R^3 均为氢、均为氟、氯或溴 (例如 6, 8-二溴) 或者均为甲氧基 (例如, 6, 8-二甲氧基或 7, 8-二甲氧基)。

[0204] 特别关心的是其中 R^2 为氢、6-卤代、7-卤代或 7- C_{1-4} 烷基 (尤其是 6-溴、7-氯、7-氟或 7-甲基), R^3 为氢, 或者 R^2 和 R^3 共同形成 6, 8-二- C_{1-4} 烷氧基、6, 8-二卤代或 7, 8-二- C_{1-4} 烷氧基 (尤其是 6, 8-二甲氧基、6, 8-二溴或 7, 8-二甲氧基) 的式 (D) 化合物。尤其关心的是其中 R^2 为氢、6-卤代、7-卤代或 7- C_{1-4} 烷基 (尤其是 6-溴、7-氯、7-氟或 7-甲基), R^3 为氢, 或者 R^2 和 R^3 共同形成 6, 8-二- C_{1-4} 烷氧基、6, 8-二卤代或 7, 8-二- C_{1-4} 烷氧基 (尤其是 6, 8-二甲氧基、6, 8-二溴或 7, 8-二甲氧基) 的式 (D) 化合物。一般地, R^2 和 R^3 均为氢。

[0205] 下表 36 中列出了示例性的式 (D) 化合物以及这些化合物的表征数据。

[0206] 表 36

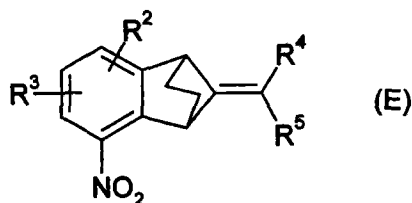
[0207]

化合物 编号	R^2	R^3	物理数据	NMR, δ (ppm) (CDCl_3)
-----------	--------------	--------------	------	---

36.01	H	H	m. p. 112–114°C	¹ H :8.07(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.41(t, 1H), 4.25(d, 1H), 3.49(d, 1H), 2.35(m, 2H), 1.53(m, 1H), 1.41(m, 1H). ¹³ C :203.79, 143.51, 143.03, 136.10, 127.17(2x), 122.31, 46.98(2x), 22.32, 21.35.
36.02	7-Cl	H		
36.03	7-CH ₃	H		
36.04	7-F	H		
36.05	6-Br	H		
36.06	6-OCH ₃	8-OCH ₃		
36.07	7-OCH ₃	8-OCH ₃		
36.08	6-Br	8-Br		

[0208] 本发明进一步包括式 (E) 化合物：

[0209]



[0210] 其中包括单独的 E- 和 Z- 异构体, 所述异构体单独地或以混合物的形式存在, R² 和 R³ 各自独立地是氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基; R⁴ 和 R⁵ 各自独立地是卤素、氰基或硝基, 或者 R⁴ 和 R⁵ 中的一个为氢。

[0211] 适合地是, R² 和 R³ 各自独立地是氢、卤素 (尤其是氟、氯或溴)、C₁₋₄ 烷基 (尤其是甲基) 或 C₁₋₄ 烷氧基 (尤其是甲氧基)。通常, R² 和 R³ 中的一个为氢, 另一个为氟、氯、溴或甲基 (例如 7- 氟、7- 氯、6- 溴或 7- 甲基) 或者 R² 和 R³ 均为氢、均为氟、氯或溴 (例如 6, 8- 二溴) 或者均为甲氧基 (例如, 6, 8- 二甲氧基或 7, 8- 二甲氧基)。

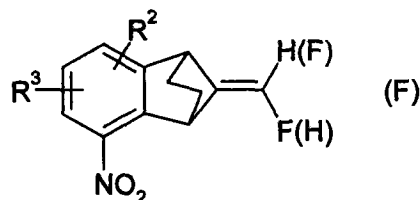
[0212] 特别关心的是其中 R² 为氢、6- 卤代、7- 卤代或 7-C₁₋₄ 烷基 (尤其是 6- 溴、7- 氯、7- 氟或 7- 甲基), R³ 为氢, 或者 R² 和 R³ 共同形成 6, 8- 二-C₁₋₄ 烷氧基、6, 8- 二卤代或 7, 8- 二-C₁₋₄ 烷氧基 (尤其是 6, 8- 二甲氧基、6, 8- 二溴或 7, 8- 二甲氧基) 的式 (E) 化合物。尤其关心的是 R² 为氢、6- 卤代、7- 卤代或 7-C₁₋₄ 烷基 (尤其是 6- 溴、7- 氯、7- 氟或 7- 甲基), R³ 为氢, 或者 R² 和 R³ 共同形成 6, 8- 二-C₁₋₄ 烷氧基、6, 8- 二卤代或 7, 8- 二-C₁₋₄ 烷氧基。

基（尤其是 6,8-二甲氧基、6,8-二溴或 7,8-二甲氧基）的式 (E) 化合物。一般地, R^2 和 R^3 均是氢。

[0213] 适合的是, R^4 和 R^5 二者均是氟、氯、溴、碘或氰基, 或者 R^4 和 R^5 中的一个为氢, 另一个是氟、氯、溴、碘、氰基或硝基。一般地, R^4 和 R^5 二者均是氟、氯、溴、碘或氰基, 并且优选二者均是氟。

[0214] 式 (E) 化合物的一个子集是式 (F) 化合物:

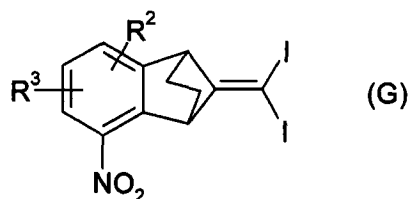
[0215]



[0216] 其中包括单独的 E- 和 Z- 异构体或其混合物, 其中 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 卤代烷氧基; R^2 和 R^3 的优选定义同以上对化合物 (E) 的描述。

[0217] 化合物 (E) 的另一个子集是化合物 (G):

[0218]



[0219] 其中 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 卤代烷氧基。 R^2 和 R^3 的优选定义同以上对化合物 (E) 的描述。

[0220] 下表 37 中列出的是示例性的式 (E)、(F) 和 (G) 化合物。这些化合物的表征数据在表 38 中给出。

[0221] 表 37

[0222]

化合物编号	R^2	R^3	R^4	R^5
37.01	H	H	F	F
37.02	H	H	Cl	Cl
37.03	H	H	Br	Br
37.04	H	H	I	I
37.05*	H	H	F	H
37.06*	H	H	Cl	H

37.07*	H	H	Br	H
37.08*	H	H	I	H
37.09	H	H	CN	CN
37.10*	H	H	CN	H
37.11*	H	H	NO ₂	H
37.12	7-Cl	H	F	F
37.13	7-CH ₃	H	F	F
37.14	7-F	H	F	F
37.15	6-Br	H	F	F
37.16	6-OCH ₃	8-OCH ₃	F	F
37.17	7-OCH ₃	8-OCH ₃	F	F
37.18	6-Br	8-Br	F	F

[0223] * 代表 E/Z- 混合物

[0224] 表 38

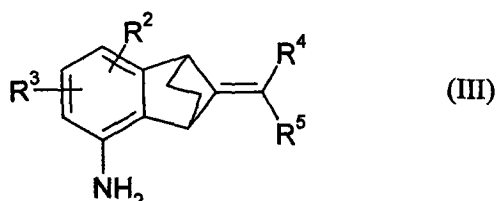
[0225]

化合物 编号	物理数据	NMR, δ (ppm) (CDCl ₃)
37.01	m. p. 99–101°C	¹ H : 7.9 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 1.38 (m, 1H). ¹³ C : 149.27, 145.75 (t, 276.7Hz), 142.04, 141.27, 127.13, 125.46, 121.18, 103.73 (t, 103.73 (t, 25Hz), 42.26, 42.17, 27.22, 26.18.
37.02	m. p. 136–137°C	¹ H : 7.94 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.37 (m, 1H). ¹³ C : 150.02, 147.95, 142.22, 140.15, 127.34, 125.91, 121.53, 105.42, 46.54 (2x), 26.33, 25.27.

37.03	m. p. 153–155°C	^1H : 7.94(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.31(t, 1H), 4.79(m, 1H), 4.03(m, 1H), 2.23(m, 2H), 1.47(m, 1H), 1.35(m, 1H); ^{13}C : 156.88, 147.58, 142.32, 139.83, 127.36, 126.00, 121.61, 72.62, 48.80(2x), 26.08, 25.00.
-------	-----------------	---

[0226] 本发明进一步包括式 (III) 化合物:

[0227]



[0228] 其中包括单独的 E- 和 Z- 异构体, 所述异构体单独地或以混合物的形式存在, 其中 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 卤代烷氧基; R^4 和 R^5 各自独立地是卤素、氰基或硝基, 或者 R^4 和 R^5 中的一个为氢。

[0229] 适合的是, R^2 和 R^3 各自独立地是氢、卤素 (尤其是氟、氯或溴)、 C_{1-4} 烷基 (尤其是甲基) 或 C_{1-4} 烷氧基 (尤其是甲氧基)。通常, R^2 和 R^3 中的一个为氢, 另一个为氟、氯、溴或甲基 (例如 7- 氟、7- 氯、6- 溴或 7- 甲基) 或者 R^2 和 R^3 二者均为氢、均为氟、氯或溴 (例如 6, 8- 二溴) 或者均为甲氧基 (例如, 6, 8- 二甲氧基或 7, 8- 二甲氧基)。

[0230] 特别关心的是其中 R^2 是氢、6- 卤代、7- 卤代或 7- C_{1-4} 烷基 (尤其是 6- 溴、7- 氯、7- 氟或 7- 甲基), R^3 是氢, 或者 R^2 和 R^3 共同形成 6, 8- 二- C_{1-4} 烷氧基、6, 8- 二卤代或 7, 8- 二- C_{1-4} 烷氧基 (尤其是 6, 8- 二甲氧基、6, 8- 二溴或 7, 8- 二甲氧基) 的式 (III) 化合物。尤其关心的是其中 R^2 是氢、6- 卤代、7- 卤代或 7- C_{1-4} 烷基 (尤其是 6- 溴、7- 氯、7- 氟或 7- 甲基), R^3 是氢, 或者 R^2 和 R^3 共同形成 6, 8- 二- C_{1-4} 烷氧基、6, 8- 二卤代或 7, 8- 二- C_{1-4} 烷氧基 (尤其是 6, 8- 二甲氧基、6, 8- 二溴或 7, 8- 二甲氧基) 的式 (III) 化合物。一般地, R^2 和 R^3 均为氢。

[0231] 适合的是, R^4 和 R^5 二者均为氟、氯、溴、碘或氰基, 或者 R^4 和 R^5 中的一个为氢, 另一个为氟、氯、溴、碘、氰基或硝基。一般地, R^4 和 R^5 二者均为氟、氯、溴、碘或氰基, 并且优选二者均为氟。

[0232] 下表 39 中列出的是示例性的式 (III) 化合物。这些化合物的表征数据在表 40 中给出。

[0233] 表 39

[0234]

化合物编号	R^2	R^3	R^4	R^5
39.01	H	H	F	F
39.02	H	H	Cl	Cl
39.03	H	H	Br	Br

39.04	H	H	I	I
39.05*	H	H	F	H
39.06*	H	H	Cl	H
39.07*	H	H	Br	H
39.08*	H	H	I	H
39.09	H	H	CN	CN
39.10*	H	H	CN	H
39.11*	H	H	NO ₂	H
39.12	7-Cl	H	F	F
39.13	7-CH ₃	H	F	F
39.14	7-F	H	F	F
39.15	6-Br	H	F	F
39.16	6-OCH ₃	8-OCH ₃	F	F
39.17	7-OCH ₃	8-OCH ₃	F	F
39.18	6-Br	8-Br	F	F

[0235] * 表示 E/Z- 混合物

[0236] 表 38

[0237]

化合物 编号	物理数据	NMR, δ (ppm) (CDCl ₃)
39.01	m. p. 99-101 °C	¹ H : 6.94 (t, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.72 (br, 2H, 可与 D ₂ O 互换), 2.01 (m, 2H), 1.36 (m, 2H). ¹³ C : 147.16, 144.93 (t, J _{C-F} = 277Hz), 138.50, 130.00, 127.18, 113.94, 110.99, 104.49 (t, J _{C(9)-F} = 25Hz), 42.62, 38.43, 27.59, 26.78.

39.02	m. p. 136-137°C	¹ H :6.96 (t, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.62 (br, 2H, 可与 D ₂ O 互换), 2.06 (m, 2H), 1.37 (m, 2H). ¹³ C :151.55, 145.97, 138.92, 128.83, 127.49, 114.10, 111.23, 102.71, 47.18, 43.01, 26.70, 25.88.
39.03	m. p. 153-155°C	¹ H :6.96 (t, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.62 (br, 2H, 可与 D ₂ O 互换), 2.08 (m, 2H), 1.35 (m, 2H). ¹³ C :145.61, 139.00, 128.48, 127.50, 114.12, 111.30, 69.89, 49.50, 45.34, 26.42, 25.62.

[0238] 现已发现,根据本发明的式(I)化合物从实用目的来看具有非常有利的活性谱,可以用于保护有用植物抵抗由植物病原性微生物,例如真菌、细菌或病毒所引起的病害。

[0239] 本发明涉及一种控制或预防有用植物被植物病原性微生物侵害的方法,其中将式(I)化合物作为活性成分施用到植物、植物的部分或其场所。根据本发明的式(I)化合物的突出之处在于其在低施用量下具有优异的活性,其良好的植物耐受性和环境安全性。它们具有非常有用的治疗、预防和内吸特性,并且可用于保护多种有用植物。式(I)化合物可以用于抑制或杀灭出现在各种有用植物作物的植株或植株部分(果实、花、叶、茎、块茎、根)上的病害,同时还能保护以后生长的植株部分,例如使其免受植物病原性微生物的侵害。

[0240] 还可以使用式(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)和植物插条,以用于防御真菌侵染以及土壤中存在的植物病原性真菌。

[0241] 此外,根据本发明的式(I)化合物还可以用于控制相关领域中的真菌,所述相关领域例如工业材料,包括木材和与木材有关的工业产品的保护、食品贮存或卫生保健管理。

[0242] 例如,式(I)化合物能够有效地抵抗以下种类的植物病原性真菌:半知菌纲(例如葡萄孢属、梨孢属(Pyricularia)、长蠕孢属、镰孢属、壳针孢属、尾孢属和链格孢属)和担子菌纲(例如丝核菌属、驼孢锈属、柄锈菌属)。此外,它们对子囊菌纲(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)核卵菌纲(例如疫霉属、腐霉属、单轴菌属)也是有效的。已经观察到其对亚洲大豆锈病(豆薯层锈病)具有优良的活性。还观察到其对锈病,例如隐匿柄锈病菌属(Puccinia recondita spp)具有优良的活性。此外,式(I)新化合物对植物病原性细菌和病毒(例如对黄单孢菌属、假单胞菌属、解淀粉欧文氏菌以及烟草花叶病毒)也均有效。

[0243] 在本发明范围内,所保护的有用植物一般包括以下种属的植物:禾谷类(小麦、大麦、黑麦、燕麦、水稻、玉米、高粱及相关种属);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);油料植物(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);纤维植物(棉花、亚麻、大麻、黄麻);柑果(橙、柠檬、葡萄柚、桔);蔬菜类(菠菜、莴苣、芦笋、卷心菜、胡萝卜、洋葱、番茄、马铃薯、红辣椒);樟科(鳄梨、肉桂、樟脑)或例如烟草、坚果、咖啡、茄、甘蔗、茶、胡椒、藤本植物、蛇麻草、香蕉和天然橡胶植物之类的植物,以及观赏植物。

[0244] 术语“有用植物”应理解为还包括作为常规育种或基因工程方法的结果使之已经对除草剂如溴苯腈或除草剂类（例如 HPPD 抑制剂、ALS 抑制剂，例如氟嘧磺隆、氟磺隆和三氟啶磺隆，EPSPS(5-烯醇-焦酒石酸-草莽酸-3-磷酸-合成酶(5-enol-pyrovyl-shikimate-3-phosphate-synthase)) 抑制剂，GS(谷胺酸合成酶)抑制剂)或 PPO(原卟啉原氧化酶)抑制剂具有抗性的有用植物。通过常规育种（发生诱变）方法使之对咪唑啉酮类例如甲氧咪草烟具有耐受性的作物的例子是**Clearfield®**夏季芸苔(Canola)。通过基因工程方法使之对除草剂或除草剂类具有耐受性的作物的例子包括抗草甘膦和草铵膦的玉米品种，该品种可根据商品名**RoundupReady®**、**Herculex I®**和**LibertyLink®**商购获得。

[0245] 术语“有用植物”应理解为还包括那些通过使用重组 DNA 技术得到转化使之能够合成一种或多种选择性作用毒素的有用植物，所述毒素例如已知，例如来自于毒素-生产细菌，尤其是芽孢杆菌属的那些毒素。

[0246] 术语“有用植物”应理解为还包括那些通过使用重组 DNA 技术得到转化使之能够合成具有选择性作用的抗病原物质，例如所谓的“致病-相关蛋白”(PRPs, 参见例如 EP-A-0 392 225) 的有用植物。所述抗病原物质和能够合成所述抗病原物质的转基因植物的例子已知于例如 EP-A-0 392 225、WO 95/33818 和 EP-A-0 353 191。所述转基因植物的生产方法通常是本领域技术人员已知的并且被描述于例如上面提到的出版物中。

[0247] 如本文中所使用的术语有用植物的“场所”意图包括有用植物的生长地点，播种有用植物的繁殖材料的地点或有用植物的植物繁殖材料将要被置入土壤中的地点。这样的场所的一个例子是植物生长的大田。

[0248] 术语“植物繁殖材料”应理解为表示植物的有生殖能力的部分，例如种子其能够用于繁殖植物，和营养材料，例如插条或块茎，例如马铃薯。可提及的有例如种子（严格意义上的）、根、果实、块茎、球茎、根茎和植株部分。还可以提到的是将在发芽或从土壤中出苗后被移植的发芽植物和幼苗。这些幼苗可以在移植前通过全部或部分的浸渍处理来进行保护。优选地，“植物繁殖材料”理解为表示种子。

[0249] 式 (I) 化合物可以以未改性的形式使用或者，优选地，与制剂领域中常用的载体和助剂一起使用。

[0250] 因此本发明还涉及用于控制和防止植物病原性微生物的组合物，其包含式 (I) 化合物和惰性载体，以及一种控制或预防有用植物被植物病原性微生物侵染的方法，其中将包含式 (I) 化合物活性成分和惰性载体的组合物施用于植物、植物部分或其场所。

[0251] 为此目的，可以将式 (I) 化合物和惰性载体以已知的方式方便地配制为缩油、可涂布糊剂、可直接喷施的喷雾或可稀释的溶液、稀乳剂、可湿性粉剂、可溶性粉剂、粉剂、粒剂、以及胶囊例如包封在聚合物内的胶囊。与选择组合物类型一样，施用方法例如喷雾、雾化、撒粉、散粉、涂敷或泼洒，也是根据预定目的和主要环境来选择的。组合物还可以含有其它助剂例如稳定剂、消泡剂、粘度调节剂、粘合剂或粘着剂以及肥料、微量营养元素给体或用于获得特定效果的其它制剂。

[0252] 合适的载体和助剂可以是固态或液态的，并且是制剂技术领域中有用的物质，例如天然或再生的矿物质、溶剂、分散剂、湿润剂、粘着剂、增稠剂、粘合剂或肥料。这样的载体例如在 WO 97/33890 有描述。

[0253] 可以将式 (I) 化合物或者包含式 (I) 化合物作为活性成分和惰性载体的组合物, 同时或依次地与其它化合物共同施用于预处理的植物场所或植物上。这些其它化合物可以是例如肥料或营养元素给体者是能够影响植物生长的其它制剂。它们还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, 同时还含有制剂领域常用的其它载体、表面活性剂或促施用助剂。

[0254] 式 (I) 化合物或者包含式 (I) 化合物作为活性成分和惰性载体的组合物的优选施用方法是叶面施用。施用频率和施用量取决于相应病原体引起侵染的危险性。然而, 式 (I) 化合物还可以通过用液体制剂喷湿植物所在场所或通过所述化合物以固态形式施用到土壤中, 例如以颗粒形式 (土壤施药) 而经由土壤通过根部渗透到植物内 (内吸作用)。在水稻作物中, 可以将这样的颗粒剂施用到灌水稻田中。式 (I) 化合物还可以通过用所述杀真菌剂的液体制剂浸渍种子或块茎或者通过用固体制剂包涂它们而被施用于种子 (包衣)。

[0255] 制剂, 即包含式 (I) 化合物以及如果需要的话还包含固体或液体助剂的组合物, 是以已知方式制备的, 一般地是通过将所述化合物与增量剂例如溶剂、固体载体以及任选地表面活性化合物 (表面活性剂) 进行紧密混合和 / 或研磨。

[0256] 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, 和 0-25 % 重量, 优选 0.1-25 % 重量的表面活性剂。

[0257] 尽管市售产品优选被配制为浓缩物, 但最终用户通常使用稀制剂。

[0258] 有利的施用量通常为 5g-2kg 活性成分 (a. i.) 每公顷 (ha), 优选 10g-1kg a. i. / ha, 最优选 20g-600g a. i. / ha。当用作拌种剂时, 适宜的施用量是 10mg-1g 活性物质每 kg 种子。为获得预期作用所需的施用量是通过实验确定的。其取决于例如作用的类型、有用植物的发育阶段以及取决于所述施用本身 (场所、时间和施用方法) 并且由于这些参数, 其施用量可以在宽范围内变化。

[0259] 如上所述的式 (I) 化合物或其可药用盐还具有用于在动物中治疗和 / 或预防微生物感染的有益活性谱。

[0260] “动物”可以是任何动物, 例如昆虫、哺乳动物、爬行动物、鱼、两栖动物, 优选哺乳动物, 最优选人。“治疗”的意思是指用在受到微生物感染的动物上从而减少或延缓或阻止感染的增加或蔓延, 或者降低感染或治愈感染。“预防”的意思是指用在没有明显的微生物感染迹象的动物上从而预防任何将来的感染, 或者减少或延缓任何将来的感染的增加或蔓延。

[0261] 根据本发明, 提供了式 (I) 化合物在制备用于在动物中治疗和 / 或预防微生物感染的药物方面的用途。还提供了式 (I) 化合物作为药物的用途。还提供了式 (I) 化合物作为抗微生物剂在动物治疗中的用途。根据本发明, 还提供了一种药物组合物, 其包含作为活性成分的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 和药学上可接受的稀释剂或载体。该组合物可以用于在动物中治疗和 / 或预防微生物感染。该药物组合物可以为适于口服给药的形式, 例如片剂、锭剂、硬胶囊、水悬剂、油悬剂、乳剂、可分散粉剂、可分散颗粒剂、糖浆和酞剂。或者该药物组合物还可以是适于局部施用的形式, 例如喷雾剂、霜剂或洗剂。或者该药物组合物还可以是适于胃肠外给药的形式, 例如注射剂。或者该药物组合物还可以是吸入

给药的形式,例如气雾剂。

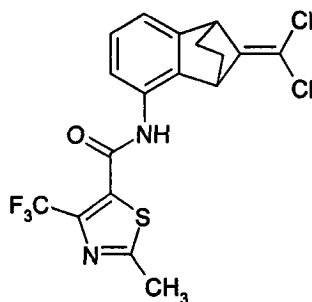
[0262] 式(I)化合物可以有效地抵抗多种能在动物中导致微生物感染的微生物物种。这样的微生物物种的例子是那些导致曲霉病的微生物物种例如烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)、黄曲霉(*A.flavus*)、土曲霉(*A.terrus*)、构巢曲霉(*A.nidulans*)和黑曲霉(*A.niger*);那些导致芽生菌病的微生物物种例如皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*);那些导致念珠菌病的微生物物种例如白色念珠菌(*Candida albicans*)、光滑假丝酵母(*C.glabrata*)、热带假丝酵母(*C.tropicalis*)、近平滑假丝酵母(*C.parapsilosis*)、克鲁斯假丝酵母(*C.krusei*)和葡萄牙假丝酵母(*C.lusitaniae*);那些导致球孢子菌病的微生物物种例如粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*);那些导致隐球菌病的微生物物种例如新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*);那些导致组织胞浆菌病的微生物物种例如荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)以及那些导致接合菌病的微生物物种例如伞枝梨头霉(*Absidia corymbifera*)、*Rhizomucor pusillus*和少根根霉(*Rhizopus arrhizus*)。进一步的例子是镰孢菌属例如尖镰孢(*Fusarium oxysporum*)和腐皮镰孢(*Fusarium solani*)以及足放线病菌属例如尖端足分支霉(*Scedosporium apiospermum*)和足分支霉菌(*Scedosporium prolificans*)。更进一步的例子是小孢霉属、毛癣菌属、表皮癣菌属、毛霉菌属、*Sporothrix* Spp、瓶霉属、芽枝霉属、*Petrella* spp、副球菌属和组织胞浆菌属(*Histoplasma* Spp)。

[0263] 下列非限定性的实施例更加详细地解释说明了上述本发明。

[0264] 实施例 1

[0265] 本实施例解释说明了 2-甲基-4-三氟甲基-噻唑-5-甲酸(9-二氯亚甲基-苯并降冰片烯-5-基)酰胺(化合物编号 20.01)的制备。

[0266]

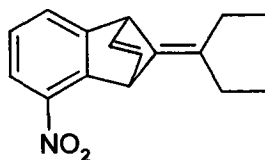


[0267] 使 9-二氯亚甲基-5-氨基-苯并降冰片烯(175mg, 0.73mmol)、2-甲基-4-三氟甲基-噻唑-5-甲酸(162mg, 0.77mmol, 1.05 当量)和三乙胺(184mg, 1.8mmol, 2.5 当量)与双-(2-氧代-3-噁唑烷基)-膦酰氯(278mg, 1.09mmol, 1.5 当量)在二氯甲烷(10ml)中在 25℃下反应 20 小时。将乙酸乙酯中的反应混合物依次用水和饱和的氯化钠溶液洗涤。用硫酸钠进行干燥,蒸发并通过硅胶纯化(乙酸乙酯-己烷-(1 : 2)),获得 250mg 无色晶体(m. p. 136-139℃)。

[0268] 实施例 2

[0269] 本实施例解释说明了 9-(3-亚戊基)-5-硝基-苯并降冰片二烯(化合物编号 32.01)的制备:

[0270]



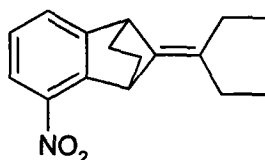
[0271] 58℃下,在8分钟内向充分搅拌的亚硝酸异戊酯(2.31ml,1.3当量)的乙二醇二甲醚溶液(50ml)中滴加入溶解在25ml乙二醇二甲醚中的6-硝基邻氨基苯甲酸(2.76g,1当量)和6,6-二乙基富烯(6.45g,纯度79%,2.5当量)的混合物,同时升温至67℃。30分钟后蒸发深色反应混合物并在己烷-乙酸乙酯-(20:1)中通过硅胶进行纯化,得到3.02g(78%)所需产品(m.p.60-61℃),所述产品为油状并且在室温下会固化。

[0272]

实施例 3

[0273] 本实施例解释说明了9-(3-亚戊基)-5-硝基-苯并降冰片烯(化合物编号34.01)的制备:

[0274]



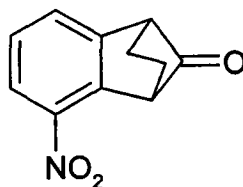
[0275] 将THF(70ml)中的化合物32.01(7.97g,如实施例2中所描述的制备)在20℃在Rh(PPh₃)₃Cl(Wilkinson催化剂;0.8g)的存在下进行氢化。在吸收了一当量的氢气之后停止反应。蒸发粗产物,并在乙酸乙酯-己烷-(100:2)中通过硅胶对其进行过滤,得到所需的产品(m.p.69-56℃),所述产品为油状(7.90g)并且在室温下静置时会固化。

[0276]

实施例 4

[0277] 本实施例解释说明了9-氧代-5-硝基-苯并降冰片烯(化合物编号36.01)的制备:

[0278]



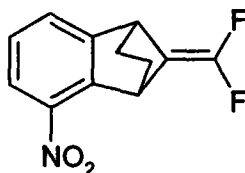
[0279] 在-70℃对溶解在二氯甲烷(300ml)和甲醇(5ml)中的化合物34.01(7.0g,27.2mmol;如实施例3中所描述的制备)进行臭氧化(2.8lO₂/min,100Watt,相当于9.7gO₃/h)直至观察到稳定的蓝色(在大约15分钟后)。用氮气冲洗反应混合物。加入三苯基膦(8.4g,32.03mmol,1.18当量)并将温度温热至20-25℃。在蒸发掉溶剂后将残余物在己烷-EtOAc-3:1中通过硅胶纯化,得到5.2g化合物36.01(m.p.112-114℃)。

[0280]

实施例 5

[0281] 本实施例解释说明了9-二氟亚甲基-5-硝基-苯并降冰片烯(化合物编号37.01)的制备:

[0282]



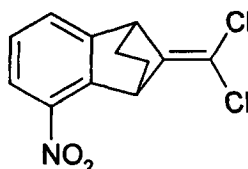
[0283] 0℃下,在20分钟内向二溴二氟甲烷(6.30g,30mmol)的THF(50ml)溶液中加入三-(二甲基氨基)-膦(97%,10.1g,相当于11.2ml,60mmol)的THF(30ml)溶液。室温下搅拌1小时后,在25分钟内向所得的悬浮液中滴加入9-氧代-5-硝基-苯并降冰片烯(化合物36.01)(6.10g,30mmol;如实施例4中所描述的制备)的THF溶液(20ml),接着搅拌21小时。将悬浮液倾倒在冰水上并用乙酸乙酯萃取。在乙酸乙酯-己烷-(1:4)中通过硅胶进行纯化,生成4.675g的化合物37.01(m.p. 99-101℃)。

[0284]

实施例6

[0285] 本实施例解释说明了2,9-二氯亚甲基-5-硝基-苯并降冰片烯(化合物编号37.02)的制备:

[0286]



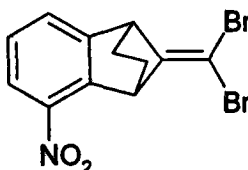
[0287] 室温下使干燥的四氯化碳(5.9g,33mmol)与三苯基膦(14.46g,55.1mmol)在二氯甲烷(30ml)中反应1小时。滴加入9-氧代-5-硝基-苯并降冰片烯(化合物36.01)(5.60g,27.56mmol;如实施例4中描述的制备)的二氯甲烷溶液(10ml)并在室温下搅拌20小时。在用水(冰-水)处理之后用二氯甲烷萃取,将粗产物在乙酸乙酯-己烷-(1:4)中通过硅胶纯化以获得所需的化合物37.02(1.83g;m.p. 136-137℃)。回收一些起始原料(4.06g)。

[0288]

实施例7

[0289] 本实施例解释说明了3,9-二溴亚甲基-5-硝基-苯并降冰片烯(化合物编号37.03)的制备:

[0290]



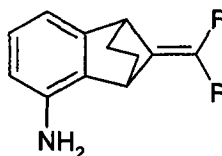
[0291] 室温下,使四溴化碳(98%的4.66g,13.8mmol)与三苯基膦(7.23g,27.6mmol)在搅拌下在二氯甲烷中(50ml)反应50分钟。滴加入9-氧代-5-硝基-苯并降冰片烯(化合物36.01)(2.8g,13.8mmol;如实施例4中描述的制备)的二氯甲烷溶液(10ml)并且在室温下搅拌过夜。水(冰-水)处理之后用二氯甲烷萃取,接着将粗产物用柱色谱纯化(乙酸乙酯-己烷-(1:9))以获得所需的产品化合物37.03(2.1g;m.p. 153-155℃)。

[0292]

实施例8

[0293] 本实施例解释说明了9-二氟亚甲基-5-氨基-苯并降冰片烯(化合物编号39.01)的制备:

[0294]



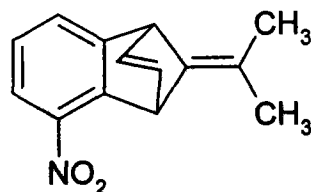
[0295] 使在 THF (25ml) 和 5% 含水乙酸 (8ml) 混合物中的 9-二氟亚甲基-5-硝基-苯并降冰片烯 (化合物 37.01) (3.0g, 12.65mmol ;如实施例 5 中制备) 与铁粉 (共 6.29g) 在回流温度下反应 22 小时,所述铁粉是在 4 小时内分 3 批加入的。用 **Hyflo®** 过滤反应混合物并在乙醚中进行水处理,接着在乙酸乙酯-己烷-(1 : 4) 中通过硅胶进行纯化以获得所需的苯胺化合物 39.01 (2.06g)。

[0296]

实施例 9

[0297] 本实施例解释说明了 9-异亚丙基-5-硝基-苯并降冰片二烯 (化合物编号 32.02) 的制备:

[0298]



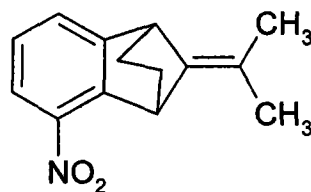
[0299] 在 72°C 在氮气气氛下,将在 700ml 乙二醇二甲醚中的 110.4g 6-硝基邻氨基苯甲酸 (0.6mol) 和 98.5g 6,6-二甲基富烯 (1.5 当量) 的混合物滴加到 96.3g 亚硝酸叔丁基酯 (1.4 当量) 在 2 升 1,2-乙二醇二甲醚的溶液中。开始形成气体并且温度升高至 79°C。30 分钟后不再形成气体。搅拌反应混合物 3 小时,接着冷却到环境温度。蒸发反应混合物并在己烷-乙酸乙酯 (95 : 5) 中通过硅胶进行纯化,得到 76.7g 黄色晶体形式的所需产品 (94-95 °C)。¹H-NMR(CDCl₃), ppm: 7.70 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 5.34 (brd s, 1H), 4.47 (brd s, 1H), 1.57 (2d, 6H)。¹³C-NMR(CDCl₃), ppm: 159.83, 154.30, 147.33, 144.12, 142.89, 141.93, 125.23 (2x), 119.32, 105.68, 50.51, 50.44, 19.05, 18.90。

[0300]

实施例 10

[0301] 本实施例解释说明了 9-异亚丙基-5-硝基-苯并降冰片二烯 (化合物编号 34.02) 的制备:

[0302]



[0303] 将 49.0g 9-异亚丙基-5-硝基-苯并降冰片二烯 (化合物编号 32.02) 溶解在 500ml 四氢呋喃中并在 20°C 在 5g Rh(PPh₃)₃Cl (Wilkinson 催化剂) 的存在下进行氢化。在消耗了 1 当量的氢气后 (在 2.5 小时后) 停止反应。蒸发粗产品,并在乙酸乙酯-己烷-(1 : 6) 中通过硅胶对其进行过滤,接着在己烷中研制从而获得 48.3g 所需的固体产品 (收率: 98% ;88-89°C)

[0304] 式(I)化合物的制剂实施例

[0305] 实施例 F-1.1 至 F-1.3 :乳油

[0306]

组分	F-1.1	F-1.2	F-1.3
表 1 至 30 的化合物	25%	40%	50%
十二烷基苯磺酸钙	5%	8%	6 %
蓖麻油聚乙二醇醚 (36 mol 亚乙基氧单元)	5%	-	-
三丁基苯酚聚乙二醇醚 (30 mol 亚乙基氧单元)	-	12%	4%
环己酮	-	15%	20%
二甲苯混合物	65%	25%	20%

[0307] 通过用水稀释这样的浓缩物可以制备任何所需浓度的乳液。

[0308] 实施例 F-2 :乳油

[0309]	组分	F-2
[0310]	表 1 至 30 的化合物	10
[0311]	辛基苯酚聚乙二醇醚	
[0312]	(4 至 5mol 亚乙基氧单元)	3%
[0313]	十二烷基苯磺酸钙	3%
[0314]	蓖麻油聚乙二醇醚	
[0315]	(36mol 亚乙基氧单元)	4%
[0316]	环己酮	30%
[0317]	二甲苯混合物	50%

[0318] 通过用水稀释这样的浓缩物可以制备任何所需浓度的乳液。

[0319] 实施例 F-3.1 至 3.4 :溶液

[0320]

组分	F-3.1	F-3.2	F-3.3	F-3.4
表 1 至 30 的化合物	80%	10%	5%	95%
丙二醇单甲醚	20%	-	-	-
聚乙二醇(相对分子量: 400 原子质量单位)	-	70%	-	-
N-甲基吡咯烷-2-酮	-	20%	-	-
环氧化椰子油	-	-	1%	5%
石脑油(沸程: 160-190℃)	-	-	94%	-

[0321] 所述溶液适合于以微滴的形式使用。

[0322] 实施例 F-4.1 至 4.4 :颗粒

[0323]

组分	F-4.1	F-4.2	F-4.3	F-4.4
表 1 至 30 的化合物	5%	10%	8%	21%
高岭土	94%	-	79%	54%
高分散性硅酸	1%	-	13%	7%
凹凸棒石	-	90%	-	18%

[0324] 将新化合物溶于二氯甲烷,将溶液喷到载体上,然后通过真空蒸馏除去溶剂。

[0325] 实施例 F-5.1 至 5.2:粉剂

组分	F-5.1	F-5.2
表 1 至 30 的化合物	2%	5%
高分散性硅酸	1%	5%
滑石	97%	-
高岭土	-	90%

[0327] 通过将所有组分紧密混合而获得即可使用的粉剂。

[0328] 实施例 F-6.1 至 6.3:可湿性粉剂

组分	F-6.1	F-6.2	F-6.3
表 1 至 30 的化合物	25%	50%	75%
木质素磺酸钠	5%	5%	-
月桂基硫酸钠	3%	-	5%
二异丁基萘磺酸钠	-	6%	10%
辛基苯酚聚乙二醇醚 (7 至 8 mol 亚乙基氧单元)	-	2%	-
高分散性硅酸	5%	10%	10%
高岭土	62%	27%	-

[0330] 混合所有的组分并将混合物在合适的磨中充分研磨以获得可湿性粉剂,该可湿性粉剂可以用水稀释成为任何所需浓度的悬浮剂。

[0331] 实施例 F7:用于种子处理的可流动浓缩剂

[0332]	表 1 至 30 的化合物	40%
[0333]	丙二醇	5%
[0334]	丁醇 PO/EO 共聚物	2%
[0335]	具有 10-20 摩尔 EO 的三苯乙烯基苯酚	2%
[0336]	1,2- 苯并异噻唑啉 -3- 酮 (20%水溶液的形式)	0.5%
[0337]	单偶氮颜料钙盐	5%
[0338]	硅油 (75%水乳液的形式)	0.2%
[0339]	水	45.3%

[0340] 将精细研磨的活性成分与助剂紧密混合,得到悬浮浓缩物,用水对其进行稀释可

以获得任何所需稀释度的悬浮液。上述稀释液可以通过喷雾、浇洒或浸渍而用于处理活的植物以及植物繁殖材料并且保护它们免受微生物的侵害。

[0341] 生物实施例：杀真菌作用

[0342] 实施例 B-1：抗隐匿柄锈菌 (*Puccinia recondita*) / 小麦（小麦锈病）作用

[0343] 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 周龄的 Arina 品种小麦植株。施药一天后, 通过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°C 和 95% 相对湿度下培育植株 2 天后, 再将所述植株在温室中在 20°C 和 60% 相对湿度下培育 8 天。接种 10 天后评价发病率。化合物 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 和 27.21 在本试验中显示出优良的活性 (侵染 < 20%)。

[0344] 实施例 B-2：抗白叉丝单囊壳 (*Podosphaera leucotricha*) / 苹果（苹果白粉病）作用

[0345] 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 周龄的 McIntosh 品种苹果幼苗。施药一天后, 通过在试验植株上方摇动侵染有苹果白粉病的植株对施药苹果植株进行接种。在 14/10 小时 (明 / 暗) 光照方案下于 22°C 和 60% 相对湿度下培育 12 天后评价发病率。

[0346] 化合物 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 和 27.21 各自显示出强大的效力 (侵染 < 20%)。

[0347] 实施例 B-3：抗苹果黑星菌 (*Venturia inaequalis*) / 苹果（苹果黑星病）作用

[0348] 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 周龄的 McIntosh 品种苹果幼苗。施药一天后, 通过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°C 和 95% 相对湿度下培育 4 天后, 再将所述植株置于温室中在 21°C 和 60% 相对湿度下培育 4 天。经再一次在 21°C 和 95% 相对湿度下培育 4 天后评价发病率。

[0349] 化合物 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 和 27.21 各自显示出强大的效力 (侵染 < 20%)。

[0350] 实施例 B-4：抗禾谷白粉菌 (*Erysiphe graminis*) / 大麦（大麦白粉病）作用

[0351] 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 周龄的 Regina 品种大麦植株。施药一天后, 通过在试验植株上方摇动侵染有白粉病植株对大麦植株进行接种。在 20°C / 18°C 小时 (昼 / 夜) 和 60% 相对湿度下于温室中培育 6 天后评价发病率。

[0352] 化合物 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 和 27.21 各自显示出强大的效力 (侵染 < 20%)。

[0353] 实施例 B-5：抗灰葡萄孢菌 (*Botrytis cinerea*) / 葡萄（葡萄灰霉病）作用

[0354] 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 周龄的 Gutedel 品种葡萄幼苗。施药两天后, 通过向试验植株喷洒孢子悬浮液 (1×10^6 分生孢子 / ml) 对葡萄植株进行接种。在 21°C 和 95% 相对湿度下于温室中培育 4 天后评价发病率。

[0355] 在本试验中化合物 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 和 27.21 各自显示出了优良的活性 (发病率 < 50%)。

[0356] 实施例 B-6：抗灰葡萄孢菌 (*Botrytis cinerea*) / 番茄（番茄灰霉病）作用

[0357] 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 周龄的 Roter

Gnom 品种番茄植株。施药两天后,通过向试验植株喷洒孢子悬浮液 (1×10^5 分生孢子 /ml) 对番茄植株进行接种。在 20℃ 和 95% 相对湿度下于温室中培育 4 天后评价发病率。

[0358] 化合物 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 和 27.21 各自显示出优良的效力 (发病率 < 50%)。

[0359] 实施例 B-7 :抗颖枯壳针孢 (*Septoria nodorum*) / 小麦 (小麦叶枯病) 作用

[0360] 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 周龄的 Arina 品种小麦植株。施药一天后,通过向试验植株喷洒孢子悬浮液 (5×10^5 分生孢子 /ml) 对小麦植株进行接种。在 20℃ 和 95% 相对湿度下培育 1 天后,再将所述植株在温室中于 20℃ 和 60% 相对湿度下培育 10 天。在接种 11 天后评价发病率。

[0361] 在本试验中化合物 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 和 27.21 各自显示出优良的活性力 (发病率 < 50%)。

[0362] 实施例 B-8 :抗大麦网斑长蠕孢 (*Helminthosporium teres*) / 大麦 (大麦网斑病) 作用

[0363] 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 周龄的 Regina 品种大麦植株。施药两天后,通过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% 相对湿度下于温室中培育 4 天后评价发病率。

[0364] 在本试验中化合物 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 和 27.21 各自显示出优良的活性 (发病率 < 20%)。

[0365] 实施例 B-9 :抗马索兰尼氏链格孢 (*Alternaria solani*) / 番茄 (番茄早疫病) 作用

[0366] 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 周龄的 Roter Gnom 品种番茄植株。施药两天后,通过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 20℃ 和 95% 相对湿度下于温室中培育 3 天后评价发病率。

[0367] 在本试验中化合物 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 和 27.21 各自显示出优良的活性 (发病率 < 20%)。

[0368] 实施例 B-10 :抗葡萄白粉病菌 (*Uncinula necator*) / 葡萄 (葡萄白粉病) 作用

[0369] 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 周龄的 Gutedel 品种葡萄幼苗。施药一天后,通过在试验植株上方摇动侵染有葡萄白粉病的植株对施药葡萄植株进行接种。在 14/10 小时 (明 / 暗) 光照方案下于 26℃ 和 60% 相对湿度下培育 7 天后评价发病率。

[0370] 在本试验中化合物 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 和 27.21 各自显示出优良的活性 (发病率 < 20%)。

[0371] 实施例 B-11 :抗禾谷白粉菌 (*Erysiphe graminis*) / 大麦 (大麦白粉病) 的内吸作用 (小袋试验)

[0372] 将试验化合物的加工制剂 (0.002% 活性成分) 施用到入事先装有滤纸的小袋中。接着将施药的大麦种子 (Express 品种) 播种到滤纸的上部缺口中。然后在 23℃ / 18℃ (昼 / 夜) 和 80% 相对湿度下培育所制备的小袋。1 周后,通过在试验植株上方摇动侵染有白粉病的植株对播种的大麦植株进行接种。培育 6 天后评价发病率。将各试验化合物的效力用作内吸活性指示物。

[0373] 在本试验中化合物 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 和 27.21 各自显示出优良的活性（发病率 < 50%）。

[0374] 实施例 B-12 : 抗黄色镰刀菌 (*Fusarium culmorum*) / 小麦 (小麦赤霉病) 作用 (小袋试验)

[0375] 将黄色镰刀菌的分生孢子悬浮液 (7×10^5 分生孢子 / ml) 与试验化合物的加工制剂 (0.002% 活性成分) 混合。将混合物施用到事先装有滤纸的小袋中。施药后将小麦种子 (Orestis 品种) 播种到滤纸的上部缺口中。接着将制备的小袋在约 10–18°C 和 100% 相对湿度下用每天 14 小时的光照周期培育 11 天。通过评价根部褐斑形式的疾病发生的程度来进行评价。

[0376] 在本试验中化合物 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 和 27.21 各自显示出优良的活性（发病率 < 50%）。

[0377] 实施例 B-13 : 抗禾顶囊壳病毒 (*Gaeumannomyces graminis*) / 小麦 (小麦全蚀病) 作用 (小袋试验)

[0378] 将规定量的禾顶囊壳病毒菌丝体与水混合。向菌丝体悬浮液中加入试验化合物的加工制剂 (0.002% 活性成分)。将混合物施用到事先装有滤纸的小袋中。施药后将小麦种子 (Orestis 品种) 播种到滤纸的上部缺口中。接着将制备的小袋在 18°C / 16°C (昼 / 夜) 和 80% 相对湿度下用每天 14 小时的光照周期培育 14 天。通过评价根部变褐的程度来进行评价。

[0379] 在本试验中化合物 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 和 27.21 各自显示出优良的活性（发病率 < 50%）。

[0380] 实施例 B-14 : 抗隐匿柄锈菌 (*Puccinia recondita*) / 小麦 (小麦褐锈病) 作用 (小袋试验)

[0381] 将试验化合物的加工制剂 (0.002% 活性成分) 施用到事先装有滤纸的小袋中。施药后将小麦种子 (Arina 品种) 播种到滤纸的上部缺口中。接着在 23°C / 18°C (昼 / 夜) 和 80% 相对湿度下培育所制备的小袋。播种一周后, 通过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 23°C 和 95% 相对湿度下培育 1 天后, 再将所述植株于 20°C / 18°C (昼 / 夜) 和 80% 相对湿度下培育 9 天。在接种 10 天后评价发病率。将各试验化合物的效力用作内吸活性指示物。

[0382] 在本试验中化合物 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 和 27.21 各自显示出优良的活性（发病率 < 50%）。

[0383] 实施例 B-15 : 抗立枯丝核菌 (*Rhizoctonia solani*) / 水稻 (水稻纹枯病) 作用 (小袋试验)

[0384] 将规定量的立枯丝核菌丝体与水混合。向菌丝体悬浮液中加入试验化合物的加工制剂 (0.002% 活性成分)。将混合物施用到事先装有滤纸的小袋中。施药后将水稻种子 (Koshihikari 品种) 播种到滤纸的上部缺口中。接着将制备的小袋在 23°C / 21°C (昼 / 夜) 和 100% 相对湿度下用每天 14 小时的光照周期培育 10 天。通过评价根部褐斑形式的疾病发生的程度来进行评价。

[0385] 在本试验中, 化合物 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 和 27.21 各自显示出优良的活性（发病率 < 50%）。

[0386] 实施例 B-16 :抗颖枯壳针孢 (Septoria nodorum)/ 小麦 (小麦叶斑病) 作用 (小袋试验)

[0387] 将试验化合物的加工制剂 (0.002% 活性成分) 施用到事先装有滤纸的小袋中。施药后, 将小麦种子 (Arina 品种) 播种到入滤纸的上部缺口中。接着在 23°C /18°C (昼/夜) 和 80% 相对湿度下培育所制备的小袋。播种一周后, 通过向试验植株喷洒孢子悬浮液 (5×10^5 分生孢子 /ml) 对小麦植株进行接种。在 23°C 和 95% 相对湿度下培育 1 天后, 再将所述植株于 20°C /18°C (昼/夜) 和 80% 相对湿度下培育 9 天。在接种 8 天后评价发病率。将各试验化合物的效力用作内吸活性指示物。

[0388] 在本试验中, 化合物 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 和 27.21 各自显示出优良的活性 (发病率 < 50%)。

[0389] 实施例 B-17 :抗小麦壳针孢 (Septoria tritici)/ 小麦 (小麦叶斑病) 作用

[0390] 在喷雾室内用试验化合物的加工制剂 (0.02% 活性成分) 处理 2 周龄的 Riband 品种小麦植株。施药一天后, 通过向试验植株喷洒孢子悬浮液 (10×10^5 分生孢子 /ml) 对小麦植株进行接种。在 23°C 和 95% 相对湿度下培育 1 天后, 再将所述植株在温室中于 23°C 和 60% 相对湿度下培育 16 天。在接种 18 天后评价发病率。

[0391] 在本试验中化合物 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 和 27.21 各自显示出优良的活性力 (发病率 < 20%)。