

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D213/64

A01N 43/40

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97192055.9

[45] 授权公告日 2002 年 8 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1089338C

[22] 申请日 1997.1.16

[21] 申请号 97192055.9

[30] 优先权

[32]1996.2.9 [33]GB [31]9602623.2

[86] 国际申请 PCT/GB97/00117 1997.1.16

[87] 国际公布 WO97/29088 英 1997.8.14

[85] 进入国家阶段日期 1998.8.4

[73] 专利权人 曾尼卡有限公司

地址 英国英格兰伦敦

[72] 发明人 P·J·德弗莱纳

[56] 参考文献

EP278595A 1988.8.17

EP350691A 1990.1.17

审查员 李 越

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

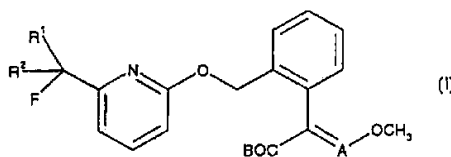
代理人 谭明胜

权利要求书 2 页 说明书 24 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 作为杀真菌剂的吡啶衍生物

[57] 摘要

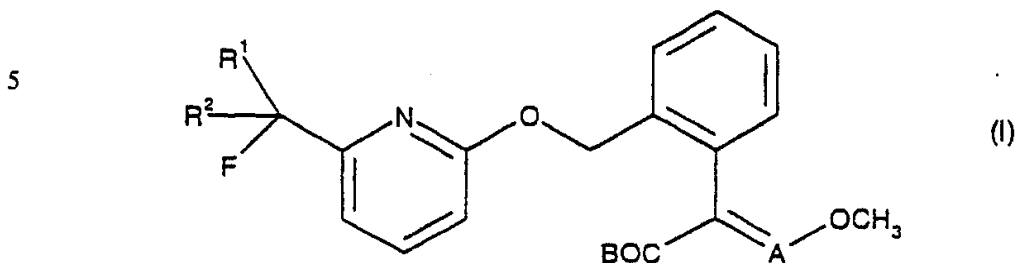
具有下列通式(I)的抗真菌化合物或其立体异构体,其中 A 为 CH 或 N, B 为 OCH₃ 或 NHCH₃, R¹ 为 H、氯或甲基, R² 为 H、氟、氯或甲基。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 具有下列通式(I)的化合物或其立体异构体:



10 其中 A 为 CH 或 N, B 为 OCH₃ 或 NHCH₃, R¹ 为 H、氯或甲基, R² 为 H、氯、氟或甲基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 为 H、氯或甲基, R² 为氯或甲基。

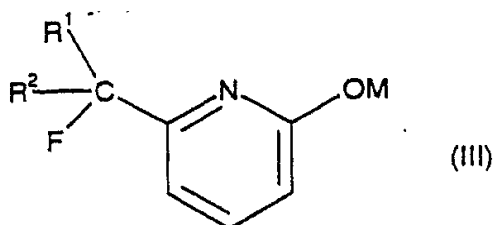
3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 为 H 或甲基, R² 为氯或甲基。

15 4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 为 H 或氯, R² 为氯或甲基。

5. 根据前述权利要求任一项的化合物, 其中 A 为 CH, B 为 OCH₃。

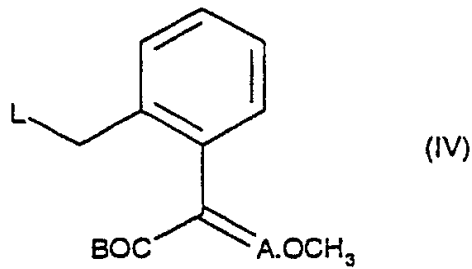
6. 根据前述权利要求任一项的化合物, 就基团 BOC.C = A.OCH₃ 而言为(E)异构体的形式。

20 7. 制备权利要求 1 化合物的方法, 它包括使式(III)吡啶酮的金属盐:



25

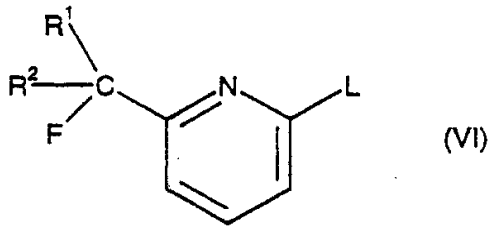
其中 R¹ 和 R² 如权利要求 1 所定义, M 为金属原子, 与式(IV)化合物反应:



5

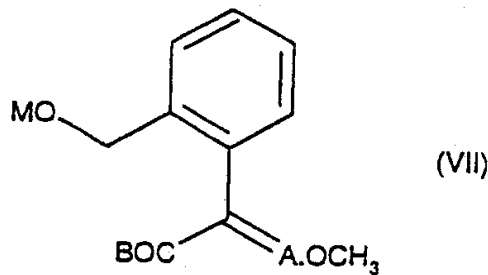
其中 A 和 B 如权利要求 1 所定义, L 为适当的离去基团。

8. 制备权利要求 1 化合物的方法, 它包括使式(VI)吡啶:



10

其中 R¹ 和 R² 如权利要求 1 所定义, L 为适当的离去基团, 与式(VII)化合物的金属盐反应:



15

20

其中 A 和 B 如权利要求 1 所定义, M 为金属原子。

9. 抗真菌组合物, 它包括抗真菌有效量的权利要求 1 的化合物和抗真菌可接受的载体或稀释剂。

10. 抗真菌的方法, 它包括将权利要求 1 的化合物施用于植物、植物的种子或植物或种子的所在区域。

11. 抗真菌的方法, 它包括将权利要求 9 的组合物施用于植物、植物的种子或植物或种子的所在区域。

说明书

作为杀真菌剂的吡啶衍生物

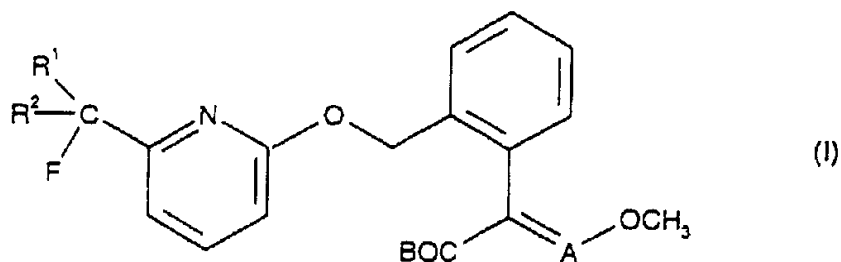
5 本发明涉及新的含氮杂环化合物、其制备方法、含有它们的组合物和使用它们抗真菌的方法，特别是抗植物的真菌感染。

更具体地说，本发明涉及抗真菌的化合物，其中取代的吡啶环通过氧亚甲基连接基团连接于含有邻位甲基β-甲氧基丙烯酸酯基团或甲基β-甲氧基亚氨基乙酸酯基团或其酰胺衍生物的苯环上。

10 例如在 EP-A-0278595 和 EP-A-0350691 中已有描述抗真菌化合物，其中取代的吡啶环通过氧亚甲基基团连接于含有邻位甲基β-甲氧基丙烯酸酯基团的苯环上。此类化合物包括吡啶上具有 6-三氟代甲基取代基的化合物。例如在 EP-A-0363818 和 EP-A-0398692 中也描述了含有甲基β-甲氧基亚氨基乙酸酯基团和其酰胺衍生物的相似的化合物。
15 在某些抗真菌性能方面相对于已知的化合物，本发明的化合物显示出意料之外的优势。

根据本发明提供具有下列通式(I)的化合物或其立体异构体：

20



25

其中：A 为 CH 或 N，B 为 OCH₃ 或 NHCH₃，R¹ 为 H、氯或甲基，R² 为 H、氟、氯或甲基。

特别重要的化合物为其中 A 为 N，B 为 OCH₃ 或 NHCH₃，更重

要的为其中 A 为 CH, B 为 OCH₃ 的化合物。

由于基团 BOC.C=A.OCH₃ 中的碳碳双键是不对称取代的, 因此本发明的化合物可以以(E)-和(Z)-几何异构体的混合物形式获得。然而, 可以将这些化合物分离为单独的异构体, 因此本发明包括这些异构体以及其任何比例的混合物。就基团 BOC.C=A.OCH₃ 而言, (E)-异构体一般更具有抗真菌活性, 为本发明优选的实施方案。

此外, 当 R¹ 与 R² 不同时, R² 不是氟, 本发明的化合物可以以光学异构体的混合物形式存在。然而, 可以用熟知的方法将这些混合物分离为组分异构体, 因此本发明包括此类异构体以及其任何比例的混合物。

另一方面, 本发明包括式(I)化合物或其立体异构体, 其中 A 为 CH 或 N, B 为 OCH₃ 或 NHCH₃, R¹ 为 H 或氟, R² 为氟或甲基。适合 A 为 N, B 为 OCH₃ 或 NHCH₃, 优选 A 为 CH, B 为 OCH₃。

另一方面, 本发明包括具有通式(I)的化合物或其立体异构体, 其中 A 为 CH 或 N, B 为 OCH₃ 或 NHCH₃, R¹ 为 H 或甲基, R² 为氟或甲基。适合 A 为 N, B 为 OCH₃ 或 NHCH₃, 优选 A 为 CH, B 为 OCH₃。

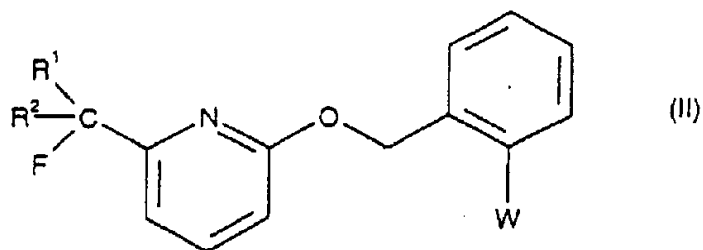
另一方面, 本发明包括具有通式(I)的化合物及其立体异构体, 其中 A 为 CH 或 N, B 为 OCH₃ 或 NHCH₃, R¹ 为 H 或氟, R² 为氟或甲基。适合 A 为 N, B 为 OCH₃ 或 NHCH₃, 优选 A 为 CH, B 为 OCH₃。

可以用表 1 至表 4 列出的通式(II)的化合物来说明本发明。在所有的表中 W 基团具有(E)-构型。

在表 1 中的化合物中, W 为 CH₃O.CH=C.CO₂CH₃。

25

表 1



化合物 编号	R ¹	R ²	化合物 编号	R ¹	R ²
1	H	H	6	Cl	Cl
2	H	F	7	Cl	CH ₃
3	H	Cl	8	CH ₃	F
4	H	CH ₃	9	CH ₃	CH ₃
5	Cl	F			

表 2

表 2 包括 9 个化合物, 这些化合物具有相同的结构式并且和表 1 中相应编号的化合物有相同的 R¹ 和 R² 的值, 但在此情况下, W 为 CH₃O.CH=C.CONHCH₃。

表 3

表 3 包括 9 个化合物, 这些化合物具有相同的结构式并且和表 1 中相应编号的化合物有相同的 R¹ 和 R² 的值, 但在此情况下, W 为 CH₃O.N=C.COCH₃。

表 4

表 4 包括 9 个化合物, 这些化合物具有相同的结构式并且和表 1 中相应编号的化合物有相同的 R¹ 和 R² 的值, 但在此情况下, W 为 CH₃O.N=C.CONHCH₃。



表 5

5 表 5 显示在表 1 至 4 中列出的部分化合物可测定的熔点和在 270MHz 处获得的选择性的质子 NMR 数据。除特别指明外，化学位移是在 20 °C 时以距四甲基硅烷的 ppm 测定的，用氘代氯仿作溶剂。使用下列缩写：

s = 单峰

m = 多峰

d = 双峰

br = 宽峰

t = 三峰

ppm = 百万分之一

10

q = 四峰

15

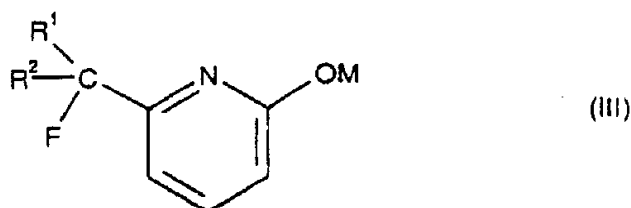
20

25

化合物 编号 (表号)	熔点 °C	¹ H NMR 数据(δ) ppm
2(1)	油	3.64(3H,s); 3.81(3H,s); 5.29(2H,s); 6.28, 6.49, 6.70(1H,t); 7.1-7.4(4H,m); 7.55(1H,s); 7.56(1H,m); 7.67(1H,t).
2(3)	油	3.86(3H,s); 4.03(3H,s); 5.28(2H,s); 6.37, 6.47, 6.68(1H,t); 6.80(1H,d); 7.2-7.6(4H,m); 7.68(1H,t); 7.70(1H,d).
2(4)	68-70	2.91(3H,d); 3.93(3H,s); 5.28(2H,s); 6.29, 6.49, 6.70(1H,t); 6.75(1H,brs); 6.80(1H,d); 7.19(1H,d); 7.2- 7.6(4H,m); 7.68(1H,t).
4(1)	油	[1.60(d), 1.68(d) - 3H]; 3.68(3H,s); 3.81(3H,s); 5.25(2H,s); [5.45(q), 5.45(q)-1H]; 6.65(1H,d); 7.01(1H,d); 7.1-7.6(5H,m); 7.57(1H,s).
5(1)	油	3.68(3H,s); 3.82(3H,s); 5.33(2H,s); 6.84(1H,d); 7.1- 7.7(6H,m); 7.56(1H,s).
8(1)	油	1.94(3H,t); 3.67(3H,s); 3.78(3H,s); 5.30(2H,s); 6.78(1H,d); 7.1-7.7(7H,m); 7.56(1H,s).
9(1)	油	1.58(3H,s); 1.68(3H,s); 3.68(3H,s); 3.80(3H,s); 5.25(2H,s); 6.61(1H,d); 7.1-7.6(6H,m); 7.57(1H,s).

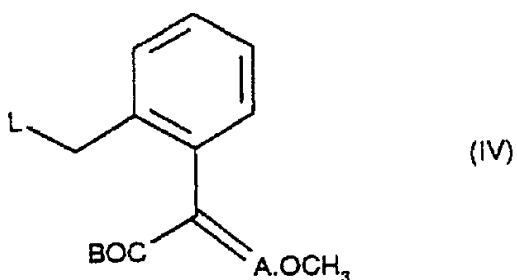
可以根据文献记录的方法制备式(I)化合物。例如在 EP-A-0278595 和 EP-A-0350691 中公开了适当的方法，在此引入作参考。

因此，可以通过使式(III)吡啶酮的金属盐：



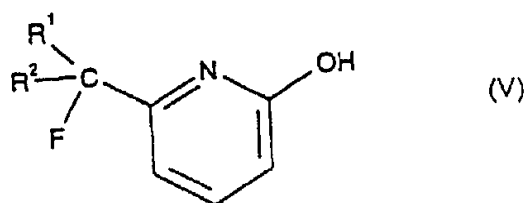
其中 R¹ 和 R² 如上述所定义及 M 为金属原子，与式(IV)化合物反应制

备式(I)化合物:



其中 A 和 B 如上述所定义, L 为适当的离去基团。

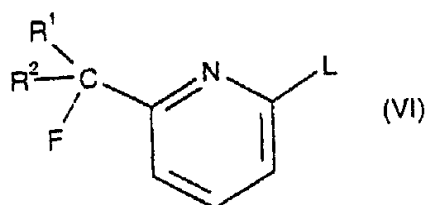
10 在实际操作中, 使式(V)羟基吡啶:



15

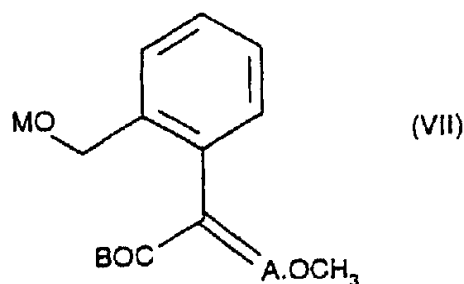
或其互变异构体吡啶酮在适当的碱例如碳酸银在适当的溶剂例如甲苯中与式(IV)反应。在此情况下, 反应通过式 III 化合物, 其中 M 为银进行。在式(IV)化合物中, 离去基团 L 适合为卤素(氯、碘, 优选为溴)或 OSO_2CF_3 。一般而言, 将反应剂在甲苯溶剂中回流 3 至 4 小时。

20 作为选择, 可以通过使式(VI)吡啶:



25

其中 R^1 、 R^2 和 L 如上述定义, 与式(VII)化合物的金属盐反应制备式(I)化合物:



5

反应，其中 A、B 和 M 如上述所定义。此处金属原子 M 一般为碱金属或碱土金属，或为另一个金属例如银。

10 在文献中已充分记录式(IV)化合物，尤其是 L 为溴的化合物，此类化合物可以通过所描述的方法制备；见例如 EP-A-0203606(其中 A 为 CH，B 为 OCH₃)，EP-A-0363818(其中 A 为 N，B 为 OCH₃)和 EP-A-0398692(其中 A 为 N，B 为 NHCH₃)。可以通过用甲胺在适当的溶剂例如甲醇中处理酯，由相应的酯(其中 B 为 OCH₃)很容易地制备酰胺(其中 B 为 NHCH₃)。

15 可以通过用常规的技术形成相应的羟甲基化合物的金属盐制备式(VII)化合物。例如可以用 WO9307116 所述方法制备羟甲基化合物。

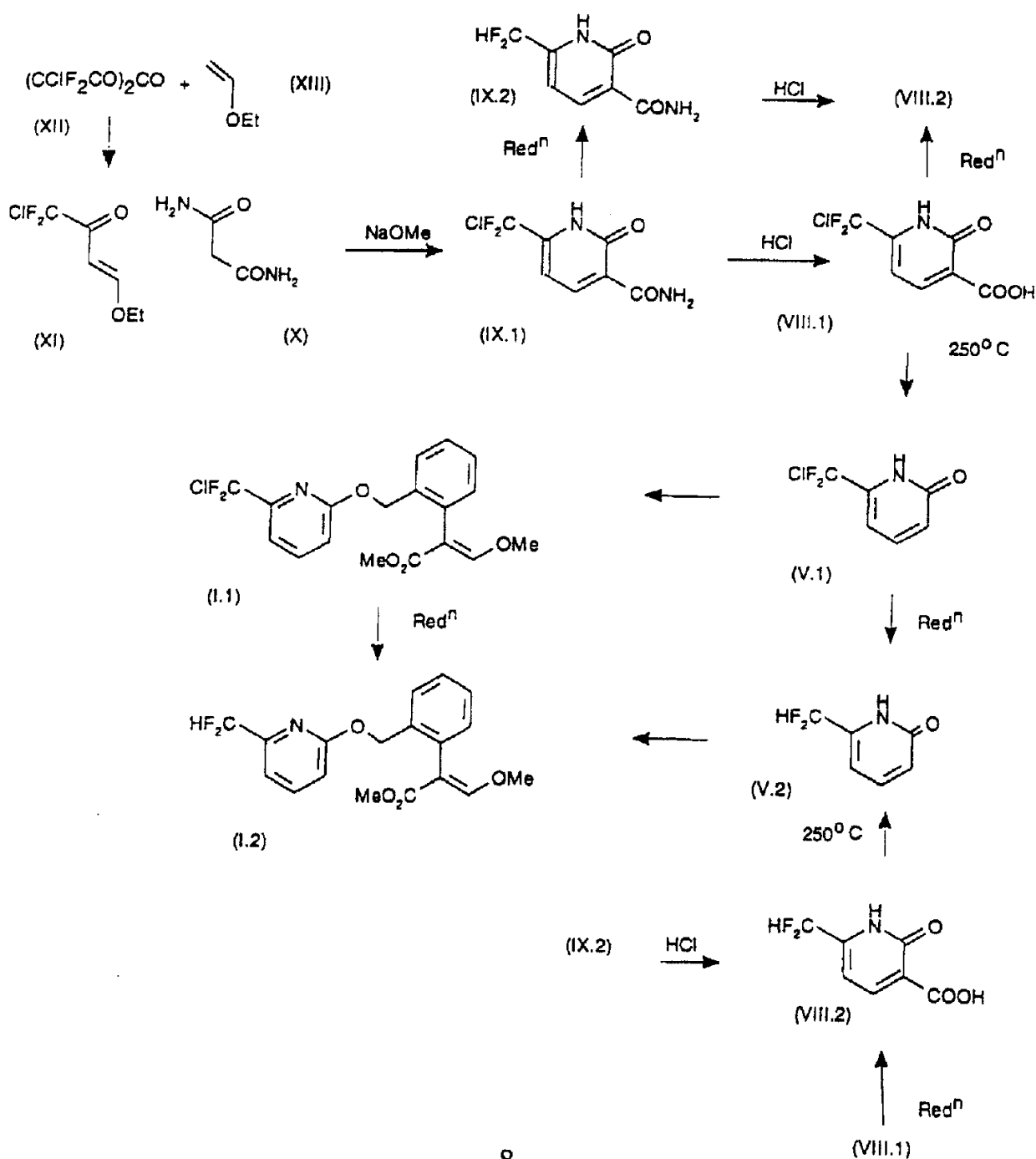
20 式(V)和(VI)吡啶类化合物通过商业获得或者用化学文献中所述方法用商业可得到的原料制备。一个新的特别方便的制备式(V)吡啶类化合物(其中 R¹ 为氟和 R² 为 H 或氯)的方法包括流程 1 所示的途径，它可以用于制备其它吡啶类化合物 (V) 即互变异构体吡啶酮类化合物。

25 在流程 1 中，可以由无环原料制备吡啶(V)的吡啶酮互变异构体(V.1)，其中 R¹ 为氟和 R² 为氯及吡啶(V)的吡啶酮互变异构体(V.2)，其中 R¹ 为氟和 R² 为 H 并用于制备式(I)化合物，其中 R¹ 为氟和 R² 为氯(I.1)或其中 R¹ 为氟和 R² 为 H(I.2)。

化合物(I.2)可以通过使吡啶酮(V.2)与 2-[2-(溴代甲基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯(化合物(IV)，其中 A 为 CH，B 为 OCH₃，L 为 Br)反应或者用例如锌粉还原化合物(I.1)制备。通过使相应的 2-羟基烟酸

(VIII.1)或(VIII.2)在升高温度至190℃以上,一般250℃去羧基制备吡啶酮(V.1)和(V.2)。或者,通过使吡啶酮(V.1)还原制备吡啶酮(V.2)。可以通过R W Lang 和 P F Wenk 在 Helv. Chim. Acta.[1988, 71(3), 596-601]中所述的通用的方法制备2-羟基烟酸(VIII.1)和(VIII.2),该方法包括相应的烟酰胺(IX.1)或(IX.2)的酸化。或者,可使2-羟基烟酸(VIII.1)还原制备2-羟基烟酸(VIII.2)。

流程 1



可以根据 Lang 和 Wenk 所述, 用丙二酰胺(X)使式(XI)化合物环化制备 2-羟基烟酰胺(IX.1)。可以使 2-羟基烟酰胺(IX.1)还原制备 2-羟基烟酰胺(IX.2)。可以使氯代二氟乙酸酐(XII)(可以由商业获得)与乙基乙烯基醚(XIII)反应制备式(XI)化合物。

5 或者, 可以从式(XIV)的乙酸苯酯或式(XV)的酮酯通过流程 2 所示的步骤制备式(I)化合物, 其中 R^1 和 R^2 如上述所定义, A 为 CH 和 B 为 OCH_3 。在整个流程 2 中, R^1 和 R^2 如上述所定义, R^3 为氢或金属例如钠或钾, R 为烷基。在适当的温度和通常(虽然不总是)在适当的溶剂中进行每一个转化。

10 因此, 可以通过用碱例如氢氧化钠或甲醇钠和甲酸甲酯处理式(XIV)的乙酸苯酯制备式(I)化合物。如果随后向反应混合物中加入式 CH_3L' 物质, 其中 L' 为离去基团如卤素(例如氯、溴或碘)或 $CH_3SO_4^-$ 阴离子, 则得到式(I)化合物。如果向所述反应混合物中加入质子酸(protic acid), 则得到式(XVI)化合物, 其中 R_3 为氢。或者, 可以从反应混合物中分离式(XVI)化合物, 其中 R^3 为金属例如钠。

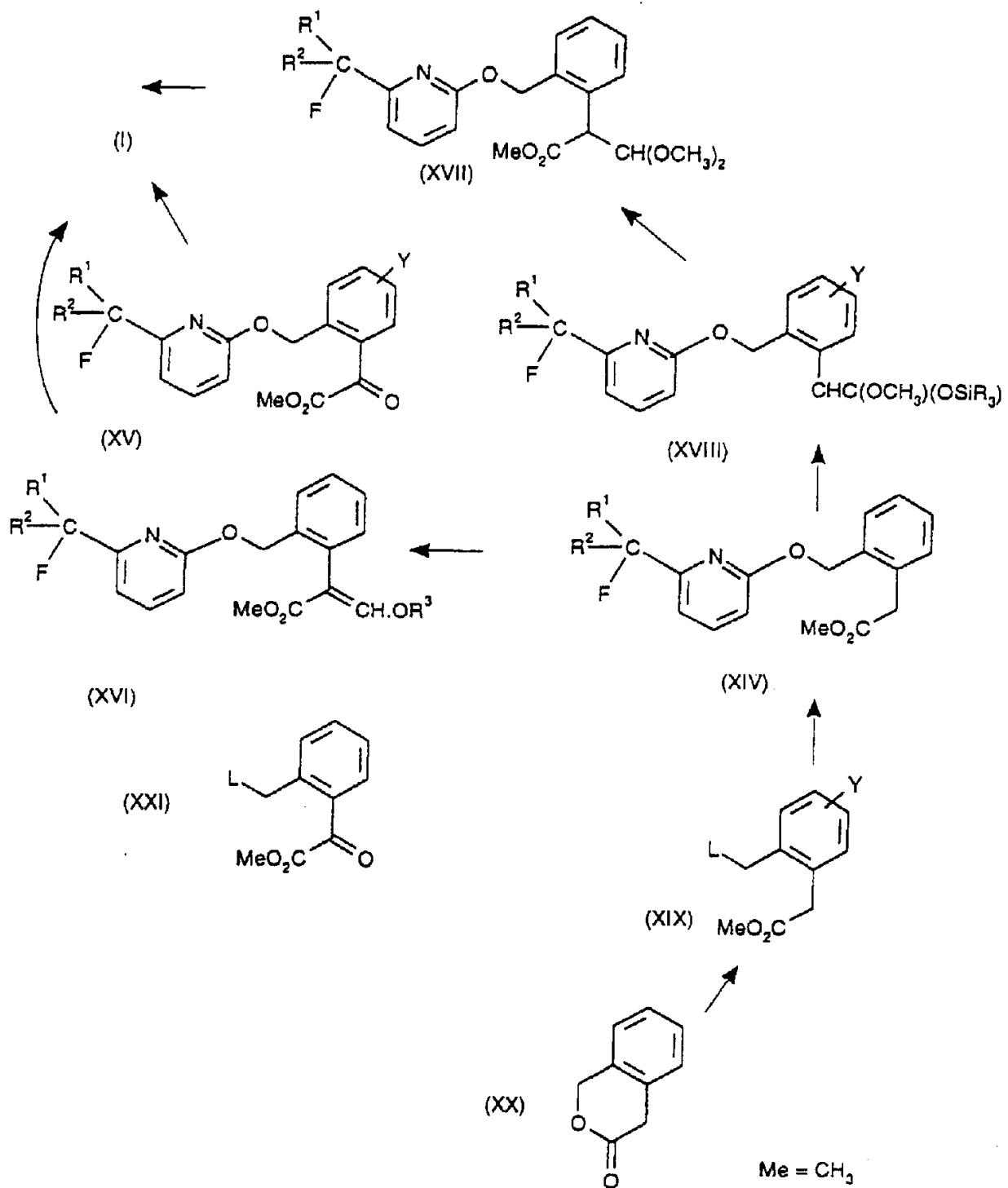
15 可以用 CH_3L' (其中 L' 如上述所定义)处理, 使式(XVI)化合物(其中 R^3 为金属)转化为式(I)化合物。可以通过连续用碱例如碳酸钾和通式 CH_3L' 的物质处理使式(XVI)化合物(其中 R^3 为氢)转化为式(I)化合物。

20 或者, 可以在酸性或碱性条件下消除甲醇从式(XVII)的缩醛制备式(I)化合物。可以用于此转化的试剂或试剂混合物的实例为二异丙基氨基锂、硫酸氢钾(见, 例如 T Yamada, H Hagiwara and H Uda, J. Chem. Soc. Chemical Communications, 1980, 838 和其中的参考), 及三乙胺, 通常在 Lewis 酸例如四氯化钛存在下(见, 例如 K Nsunda and L Heresi, J. Chem. Soc. Chemical Communications, 1985, 1000)。

25

流程 2

5



可以用原甲酸三甲酯在 Lewis 酸例如四氯化钛存在下处理式 (XVIII) 的甲基甲硅烷基乙烯酮缩乙二醇制备式 (XVII) 缩醛(见, 例如 K Saigo, M Osaki and T Mukaiyama, Chemistry Letters, 1976, 769).

5 可以用碱和式 R_3SiCl 或 R_3SiBr 卤代三烷基硅烷例如氯化三甲基硅烷或碱例如三乙胺和式 $R_3Si-OSO_2CF_3$ 的三氟甲磺酸三烷基硅烷酯处理式 (XIV) 的乙酸苯酯制备式 (XVIII) 的甲基甲硅烷基乙烯酮缩乙二醇(见, 例如 C Ainsworth, F Chen and Y Kuo, J. Organometallic Chemistry, 1972, 46, 59).

10 分离中间体(XVII)和(XVIII)并非总是必要的。在适当的条件下可以通过连续加入上述所列的适当的试剂从式(XIV)乙酸苯酯“一步法”制备式(I)化合物。

可以从式(XIX)乙酸苯酯制备式(XIV)乙酸苯酯。因此, 如果用适当的碱例如碳酸银处理式(V)化合物并加入式(XIX)乙酸苯酯可以获得式(XIV)乙酸苯酯。

15 可以通过用 HL(其中 L 优选为溴)在甲醇中处理式 (XX) 异苯并二氢吡喃-4-酮制备式 (XIX) 乙酸苯酯。如果用 HL 在非醇性溶剂中处理式 (XX) 异苯并二氢吡喃-4-酮, 然后用标准的方法酯化所产生的苯基乙酸那么该转化也可以分两步完成(见例如, I Matsumoto 和 J Yoshizawa, Jpn. Kokai(Tokkyo Koho) 79138536, 27.10.1979, ChemAbs., 1980, 92, 180829h; 和 G M Lim, Y G Perron 和 R D Droghini, Res. Discl., 1979, 188, 672, Chem.Abs., 1980, 92, 128526t). 在化学文献中异苯并二氢吡喃-4-酮是熟知的。

或者, 可以用甲氧基亚甲基化试剂例如甲氧基亚甲基三苯基正膦处理式(XV)的酮酯制备式(I)化合物(见例如 EP-A-0044448).

25 可以如上所述用式(V)化合物处理, 由式(XXI)的酮酯制备式(XV)的酮酯。式(XXI)酮酯在 EP-A-0331061 中描述。

可以通过用甲氧基胺(或甲氧基胺的盐)处理, 从式(XV)酮酯制备式(I)化合物, 其中 R^1 和 R^2 如上述所定义, A 为 N, B 为 OCH_3 。而

且可以通过用亚硝酸或亚硝酸酯在碱例如甲醇钠存在下使式(XIV)乙酸苯酯亚硝化制备相同的式(I)化合物(见例如, O Touster, Organic Reactions, 1953, 7, 327 和 S Kukulja 等, J. Med. Chem., 1985, 28, 1896).

5 可以用甲胺在适当的溶剂例如甲醇中处理式(I)化合物, 其中 A 为 N, B 为 OCH₃ 制备式(I)化合物, 其中 A 为 N, B 为 NHCH₃.

式(I)化合物具有抗真菌的活性, 可以用于控制下列一种或多种病原体: 水稻和小麦上的 *Pyricularia oryzae* 和其他宿主上的其他 *Pyricularia* spp; 隐匿柄锈菌, 条形柄锈菌和其他小麦锈菌, 大麦柄锈菌, 条形柄锈菌和其他大麦锈菌和其他宿主例如草丛、裸麦、咖啡、梨树、苹果树、花生、甜菜、蔬菜和观赏性植物上锈菌; 大麦、小麦、裸麦和草丛上的禾白粉菌(白粉病)和各种宿主例如蛇麻花上的斑点单丝壳, 葫芦(如胡瓜)上的单丝壳, 苹果树上的苹果白粉病菌和葡萄树上的葡萄钩丝壳; 谷类(例如小麦、大麦和裸麦)、草丛和其他宿主上的旋孢腔菌属, 长蠕孢属, *Drechslera* spp. (核腔菌属), 喙孢属, 壳针孢属(包括禾生球腔菌和小球腔菌属 *nodorum*), *Pseudocercospora herpotrichoides* 和禾顶囊壳; 花生上的落花生尾孢和 *Cercosporidium personatum* 和在其他宿主例如甜菜、香蕉、大豆和稻类上的其他尾孢种; 蕃茄、草莓、蔬菜、葡萄树和其他宿主上的灰葡萄孢(灰霉菌)和其宿主上的葡萄孢属; 蔬菜(例如胡瓜)、油菜、苹果、蕃茄、谷类(例如小麦)和其他宿主上的链格孢属; 苹果、梨、核果、树核果和其他宿主上的黑星菌属(包括苹果上的苹果黑星菌(疮痂病)); 在包括谷类(例如小麦)上的枝孢属; 在核果、树核果和其他宿主上的链核盘菌; 在蕃茄、草丛、小麦和其他宿主上的亚隔孢壳属; 在油菜、草丛、水稻、土豆、小麦和其他宿主上的茎点霉属; 和在小麦、木材和其他宿主上的曲霉属和短梗霉属; 在豌豆、小麦、大麦和其他宿主上的壳二孢属; 在葡萄树上的葡萄生单轴霉; 其他霜霉如莴苣上的盘梗霉, 大豆、烟草、洋葱和其他宿主上的霜霉属; 蛇麻花上的律草假霜霉和葫芦上的古巴假霜霉; 草

10
15
20
25

丛和其他宿主上的腐霉属(包括终极腐霉); 土豆和蕃茄上的致病疫霉和蔬
菜、草莓、鳄梨、胡椒、观赏性植物、烟草、可可和其他宿主上的其他疫霉属;
水稻和草丛上的瓜亡革菌和各种宿主例如小麦和大麦、蔬菜、棉花和草丛上的其他丝核菌种;
5 草丛、花生、油菜和其他宿主上的核盘菌属;草丛、花生和其他宿主上的小核菌属; 宿主包括草
丛、咖啡和蔬菜上的刺盘孢属;草丛上的 *Laetisaria fuciformis*;香蕉、花生、柑橘类植物、大胡桃、番木瓜和其他宿主上的球腔菌属;柑橘类植
物、大豆、西瓜、梨、羽扇豆科植物(*lupin*)和其他宿主上的间座壳属;
10 柑橘类植物、葡萄树、橄榄、大胡桃、玫瑰和其他宿主上的痂囊腔菌属;油菜和其他宿主上的埋核盘菌属;可可上的引起脉管纹顶死的
Oncobasidium theobromae;在各种宿主上特别是小麦、大麦、草丛和玉米上的镰孢属, 核瑚菌属, *Microdochium nivale*, 黑粉菌属, 条黑粉菌属, 腥黑粉菌属和麦角菌属;在甜菜和各种宿主上的柱隔孢属;特别是水果收获后疾病(如桔子上的指状青霉和意大利青霉和绿色木霉,香蕉上的刺盘孢属 *musae* 和香蕉盘长孢以及葡萄上的灰葡萄孢);葡萄树上的其他病原体尤其有弯孢壳属 *lata*, 葡萄球座菌, 火木层孔菌, 拟茎点霉属 *viticola*, 维管束假盘菌和毛韧革菌;木材上的病原体尤其有 *Cephaloascus fragrans*, 长喙壳属, *Ophiostoma piceae*, 青霉属, 木霉属 *pseudokoningii*, 绿色木霉, 木霉属 *harzianum*, 曲霉属 *niger*,
20 *Leptographium lindbergi* 和出芽短梗霉;以及真菌载体的病毒性疾病, 如大麦黄色花斑病病毒(BYMV)作载体的谷类多粘霉。

而且, 部分化合物可以用于种子包衣以抵抗包括谷类上的镰孢属, 壳针孢属, 腥黑粉菌属(如腥黑粉病, 一种小麦种子病), 黑粉菌属和长蠕孢属, 棉花上的立枯丝核菌, 水稻上的 *Pyricularia oryzae* 病原体。
25 特别是, 部分化合物显示良好的根除葡萄生单轴霉和终极腐霉的活性。

化合物在植物组织内趋向顶端/局部移动。而且, 该化合物具有充分的挥发性以气相形式可以抗植物上的真菌。因此, 本发明提供抗真

菌的方法，它包括将前文所定义的化合物的抗真菌的有效量或其含有的组合物应用于植物、植物的种子或植物或者种子的所在区域。

5 所述化合物可以直接用于农业，但是用载体或者稀释剂制成组合物更方便。因此本发明提供含有前述所定义的化合物和可接受的载体或稀释剂的抗真菌的组合物。优选所有的组合物，包括固体和液体制剂，含有 0.0001-95%，更优选 1-85%，，例如 1-25%或 25-60%的前述所定义的化合物。

当用于植物的叶时，本发明化合物的施用比例为每公顷 0.1g-10kg，优选 1g-8kg，更优选 10g-4kg 的活性成分(本发明化合物)。

10 当用于种子包衣时，本发明化合物的施用比例为每公斤种子 0.0001g(例如 0.001g 或 0.05g)至 10g，优选 0.005g 至 8g，更优选 0.005g 至 4g 活性成分(本发明化合物)。

15 可以以多种方法施用所述化合物。例如，可以以制剂或非制剂形式直接施用于植物的叶、种子或植物生长的或待种植的其他介质中，或者也可以喷洒、喷雾或以乳液或膏剂使用或者以气或缓慢释放的颗粒施用。

20 可以施用于植物的任何部分，包括叶、茎、枝杈或根或者根周围的土壤，或者在种子种植前用于种子，或者通常的土壤，种稻的水或溶液培养系统。也可以将本发明的化合物注射入植物内或用电动喷雾技术或其他小容积的方法喷洒于植物上，或通过地上或空中灌溉系统施用。

此处所用术语“植物”包括幼苗、矮树丛和树木。而且，本发明的抗真菌的方法包括阻止、保护、预防、系统和根除的处理。

25 优选以组合物的形式将本发明的化合物用于农业和园艺，在何种情况下用何种类型的组合物取决于面临的特定的目的。

组合物可以为粉末或颗粒的形式，它包括活性组分(本发明化合物)和固体稀释剂或载体，例如填充剂例如高岭土、皂土、硅藻土、白云石、碳酸钙、滑石、粉状氧化镁、漂白土、石膏、矽藻土和瓷土。该

颗粒可以直接施用于土壤不经进一步处理。这些颗粒可以通过将填料颗粒浸透活性成分或者将活性成分和粉末填充剂的混合物压成颗粒而制备。用于种子包衣的组合物可以包括帮助组合物粘附于种子上的试剂(例如矿物油); 或者用有机溶剂(例如 N-甲基吡咯烷酮、丙二醇或 N,N-二甲基甲酰胺)将活性成分制成适合种子包衣的形式。组合物可以为水分散粉末或水分散颗粒形式, 包括有助于在液体中分散的润湿剂或分散剂。所述粉末和颗粒也可以含有填充剂和悬浮剂。

所述组合物也可以为可溶性粉或颗粒的形式, 或为极性溶剂中的溶液的形式。

可以通过将活性成分与水溶性盐例如碳酸氢钠、碳酸钠、硫酸镁或多糖, 润湿剂或分散剂混合以提高水分散性/溶解性而制备可溶性粉末。然后将所述混合物碾成细粉。也可以将相似的组合物制成水溶性颗粒。将活性成分溶于极性溶剂例如酮、醇和乙二醇醚中制备溶液。这些溶液可以含有表面活性剂以提高水的稀释度和阻止在喷雾器中结晶。

可以将活性组分溶于有机溶剂, 可任选含有润湿剂或乳化剂, 然后将所述混合物加至水中(也可以包括润湿剂或乳化剂)制备乳化浓缩液或乳液。适合的有机溶剂为芳香性溶剂例如烷基苯和烷基萘, 酮例如环己酮和甲基环己酮, 氯化的烃例如氯苯和三氯乙烷, 醇例如苄醇, 糠醇, 丁醇和乙二醇醚。

可以用球或珠磨机研磨, 其中包括以阻止固体沉积的分散剂和悬浮剂, 可以制备基本不溶性固体的水的悬浮浓缩液。

用作喷雾的组合物可以为气溶胶的形式, 其中将制剂在抛射剂例如氟代三氯甲烷或二氯二氟甲烷的压力下保持于容器中。

可以将本发明的化合物在干燥状态下与焰火制造的混合物混合形成适合在密封空间内产生含有所述化合物烟的组合物。

或者, 可以将化合物制成微胶囊形式。也可以将其制成生物可降解的聚合物制剂形式以获得活性物质的缓慢、可控制的释放。

通过包括适当的添加剂，例如提高吸收、分布、在处理表面的粘附力和对雨的抵抗力的添加剂，不同的用途用不同的组合物为好。可以包括其他的添加剂以提高各种制剂的生物效能。此类添加剂可以是表面活性物质以提高制剂处理表面的湿润性和保持力，同样提高活性物质的吸收和移动性，或另外可以包括油基质的喷雾添加剂，例如某些矿物油和天然植物油(例如豆油和菜籽油)添加剂，或它们与其他辅助剂的混合物。

本发明的化合物也可以与(化学)肥料(例如含氮、钾或磷肥料)混合使用。优选只含有掺入例如用式(I)化合物包衣的肥料颗粒的组合物。此类颗粒适合含有多至25%(重量)的化合物。因此，本发明也提供含有肥料和通式(I)化合物或其盐或其金属复合物的肥料的组合物。

水分散性粉、乳化浓缩物和悬浮浓缩物正常含有表面活性剂，例如润湿剂、分散剂、乳化剂或悬浮剂。这些试剂可以是阳离子、阴离子或非离子试剂。

适合的阳离子剂为季铵化合物，例如十六烷基三甲基溴化铵。适合的阴离子剂为皂类、硫酸的脂肪族单酯的盐(例如十二烷基硫酸钠)、磺酸化的芳香化合物的盐(例如十二烷基苯磺酸钠，木素磺酸钠、钙或铵，丁基萘磺酸盐和二异丙基和三异丙基萘磺酸钠的混合物)。

适合的非离子剂为环氧乙烷与脂肪醇例如油醇或十六烷醇或者与烷基苯酚例如十六烷基或壬基苯酚和辛基甲酚的缩合产物。其他的非离子剂为长链脂肪酸与己醇酐、烷基葡糖苷、多糖和卵磷脂衍生的部分酯以及所述部分酯与环氧乙烷的缩合产物。适合的悬浮剂为亲水性胶体(例如，聚乙烯吡咯烷酮和羧甲基纤维素钠)和溶胀粘土例如膨润土或硅镁石。

作为水分散剂或乳液使用的组合物一般以含有高比例的活性成分浓缩物形式提供，用前用水稀释，这些浓缩物优选能够长时储存，并且在储存后可以用水稀释以形成水制剂，可以在足够的时间内保持均一以能够用常规的喷雾设备施用。所述浓缩物可以含有多至95%，

适合为 1 至 85%，例如 1 至 25% 或 25 至 60%(重量)的活性成分。在稀
释形成水溶液制剂后，该制剂含有的活性成分的量取决于希望达到的
目的，但是可以用含有 0.0001 至 10%，例如 0.005 至 10%(重量)活性
成分的水溶液制剂。

5 本发明的组合物可以含有其他具有生物活性的化合物，例如具有
相似或互补的抗真菌活性或具有植物生长调节、除草或杀虫活性的化
合物。

通过包括另一种抗真菌剂，所产生的组合物与单独的通式(I)化合
物相比可以具有更宽的活性谱或更高水平的内在活性。而且其他抗真
菌剂可以具有对通式(I)化合物的抗真菌活性的协同作用。可以包括于
10 本发明组合物中的抗真菌化合物的实例有(E)-N-甲基-2-(2-苯氧基苯
基)-2-甲氧基亚氨基乙酰胺、(E)-N-甲基-2-[2-(2,5-二甲基苯氧基甲基)
苯基]-2-甲氧基亚氨基乙酰胺、(RS)-1-氨基丙基膦酸、(RS)-4-(4-氯代
苯基)-2-苯基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)丁腈、Z)-N-丁-2-烯氧基甲基
15 -2-氯代-2',6'-二乙基 N-乙酰苯胺、1-(2-氟基-2-甲氧基亚氨基乙酰
基)-3-乙脲、4-(2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)吡咯-3-腈、4-
溴代-2-氟基-N,N-二甲基-6-三氟甲基苯并咪唑-1-磺酰胺、5-乙基-5,8-
二氢-8-氧代(1,3)-间二氧杂环戊烯-(4,5-g)喹啉-7-羧酸、 α -[N-(3-氯代-
2,6-二甲苯基)-2-甲氧基-乙酰氨基]- γ -丁内酯、N-(2-甲氧基-5-吡啶基)
20 环丙烷甲酰胺、alanycarb, aldimorph, ampropylfos, 敌菌灵,
azaconazole, azafenidin, azoxystrobin, benalaxyl, 苯菌灵, biloxazol, 乐
杀螨, bitertanol, 灭瘟素, bromuconazole, bupirimate, butenachlor,
buthiobate, 敌菌丹, 克菌丹, 多菌灵, 多菌灵 chlorhydrate, 萎锈灵,
carvone, 灭螨猛, chlorbenzthiazole, 地茂散, 百菌清, chlorozolate,
25 clozylacon, 含有铜的化合物, 例如王铜, copper oxyquinolate, 硫酸
铜, 树脂酸铜和波尔多液, 放线菌铜, cymoxanil, cyproconazole,
cyprofuram, debacarb, 二-2-吡啶基二硫化物 1,1'-二氧化物, 抑菌灵,
二氯萘醌, diclobutrazol, diclomezine, dicloran, 二癸基二甲基氯化

铵, diethofencarb, difenoconazole, difenzoquat, diflumetorim, O,O-二-
异-丙基-S-硫代磷酸苄酯, dimefluazole, dimetconazole, dimethomorph,
甲菌定, diniconazole, 敌螨普, dipyrithione, ditalimfos, 二噻农, 吗菌灵,
多果定, doguadine, 克瘟散, epoxiconazole, etaconazole, 乙菌定, 促长啉,
5 (Z)-N-苄基-N-([甲基(甲基硫代亚乙基氨基-氧代羰基)氨基]硫代)-β-丙
氨酸乙酯, etridiazole, famoxadone, fenaminosulph, fenapanil,
fenarimol, fenbuconazole, fenfuram, fempiclonil, fenpropidin,
fenpropimorph, 薯瘟锡, 毒菌锡, 福美锡, ferimzone, fluazinam,
fluidioxonil, 氟代亚酰胺, flumetover, fluquinconazole, flusilazole,
10 flutolanil, flutriafol, 灭菌丹, 麦穗宁, furalaxyl, furametpyr,
furconazole-cis, 双胍盐, hexaconazole, 土菌消, hymexazole,
imazalil, imibenconazole, ipconazole, iprobenfos, iprodione, 氨基甲酸异
丙基丁酯, 富士一号, 春雷霉素, kresoxim-methyl, 代森锰锌, 代森
锰, mefenoxam, mepanipyrim, mepronil, metalaxyl, metconazole,
15 methfuroxam, 代森联, 代森联锌, metsulfovax, myclobutanil, NTN0301,
甲肫铁铵, 福美镍, nitrothal-isopropyl, nuarimol, ofurace, 有机汞化合
物, oxadixyl, oxasulfuron, oxolinic acid, 氧化萎锈灵, pefurazoate,
penconazole, pencycuron, 叶枯净, phosetyl-A1, 磷酸, 四氯苯胺, 多氧
霉素, 代森联, 噻菌灵, prochloraz, procymidone, propamocarb,
20 propamocarb 盐酸盐, propiconazole, 甲基代森锌, 丙酸, 胺丙威, 比锈
灵, 定菌磷, pyrifenox, pyrimethanil, pyroquilon, pyroxyfur, pyrrolnitrin,
季铵化合物, quinconazole, 灭螨猛, quinoxifen, 五氯硝基苯,
rabenazole, 五氯酚钠, spiroxamine, 链霉素, 硫, tebuconazole,
techlofthalam, 四氯硝基苯, tetraconazole, 涕必灵, thicyofen,
25 thifluzamide, 2-(硫代氨基甲基硫代)苯并噻唑, 甲基托布津, 福美双,
timibenconazole, tolclofos-methyl, 对甲抑菌灵, 1,1'-亚氨基二(1,8-亚
辛基)二胍三乙酸盐, triadimefon, triadimenol, triazbutyl, triazoside,
tricyclazole, 克啉菌, 噻菌灵, triflumizole, triticonazole, 有效霉素,

威百亩, vinclozolin, XRD-563, 代森锌和福美锌。可以将通式(I)化合物与土壤、泥炭或其他栽培介质混合, 以免除种子、土壤或叶的真菌性疾病。

5 下列实施例说明本发明。在实施例中, 除特别指明外, 术语“醚”指乙醚, 硫酸镁用于干燥溶液, 溶液在减压条件下浓缩。所有的反应在氮气环境下进行, 适当时, 将溶剂在用前干燥。除特别指明外, 层析在以硅胶作固定相的柱子上进行。在整篇中使用下列缩写:

ppm = 百万分之一

DMF = N,N-二甲基甲酰胺

mp = 熔点

THF = 四氢呋喃

10 NMR 数据缩写列于表 5。

实施例 1

本实施例说明 6-二氟代甲基吡啶-2-酮的制备

15 将 6-氯代二氟甲基吡啶-2-酮(0.3g)置于 3-颈烧瓶中并溶于乙酸(20ml)中。向该溶液中加入锌(1.0g 325 目粉末)并将烧瓶放入超声浴中。于室温下将所述反应混合物超声 90 分钟, 然后通过 'Hyflo Supercel'(用乙酸乙酯洗涤)过滤。浓缩滤液并用水稀释残留物, 用碳酸氢钠中和, 用乙酸乙酯萃取。干燥合并的萃取物并浓缩得到固体, 用石油醚洗涤, 空气干燥得到为白色固体的 6-二氟代甲基吡啶-2-酮(0.15g, 67%产率), m.p. 125-7 °C;

20 NMR (270MHz): δ 6.31, 6.53, 6.75 (1H,t), 6.56(1H,m), 6.75(1H,m), 7.52(1H,m), 12.5(1H,brs) ppm.

25 将 6-氯代二氟甲基-2-羟基烟酸(1.1g)加热至 250 °C 10 分钟至起泡停止。冷却后将其吸收于乙酸乙酯中并用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤有机相。干燥合并的有机相, 用活性炭脱色并浓缩得到为灰白色固体的 6-氯代二氟甲基吡啶-2-酮 (0.41g, 47%产率);

^1H NMR (270MHz): δ 6.89(2H,m), 7.12(1H,t), 13.5(1H,brs) ppm.

将 6-氯代二氟甲基-2-羟基烟酰胺(48.5g)于稀硫酸(36ml 于 250ml 水中)加热 12 小时。将反应物浓缩至约一半的体积并在冰中冷却。过滤沉淀,用水洗涤,空气干燥得到为淡棕色固体的 6-氯代二氟甲基-2-羟基烟酸(48.1g, 98%产率) mp. 131-3 °C;

5 $^1\text{H NMR}$ (270MHz): δ 7.36(1H,d), 8.33(1H,d) ppm.

将丙二酰胺(27.5g)加至甲醇钠在甲醇的溶液中(由钠(8.7g)和甲醇(300ml)制备)。15 分钟后,加入(E)-乙氧基-1,1,1-氯代二氟丁烯-2-酮(50.2g)并将反应混合物加热回流 2 小时。冷却后,浓缩反应混合物,然后用水稀释,用浓盐酸酸化,过滤沉淀。用水洗涤并干燥得到为白色固体的 6-氯代二氟甲基-2-羟基烟酰胺(48.8g, 81%产率), mp. 230-232 °C;

10

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz): δ 7.29(1H,brm), 8.03(1H,brs),

8.38(2H,d), 13.6(1H,brs) ppm.

15

在氮气环境下保持温度低于 10 °C, 将吡啶(24g)加至乙基乙烯基醚(22g)在氯仿(75ml)的溶液中。保持温度低于 20 °C, 用 90 分钟加入氯代二氟乙酸酐(75g)。将反应物搅拌 16 小时然后用水骤冷。用水洗涤氯仿层,干燥并浓缩得到为桔黄色液体的(E)-乙氧基-1,1,1-氯代二氟丁烯-2-酮 (50.2g, 91%产率);

20

$^1\text{H NMR}$ (270mhz): δ 1.43(3H,t), 4.12(2H,q), 5.89(1H,d), 7.90(1H,d) ppm.

实施例 2

25

本实施例说明 2-[2-(6-二氟甲基吡啶-2-基氧代甲基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯(表 1 化合物 2)的制备。

将 6-二氟甲基吡啶-2-酮(3.2g)(根据实施例 1 所述制备或按下述制备)、2-[2-(溴代甲基)苯基]-3-甲氧基丙烯酸甲酯(6.3g)和碳酸银(3.64g)一起在甲苯(200ml)中回流 4 小时。冷却后,通过 'Hyflo supercel' (用

乙酸乙酯洗涤)过滤反应混合物, 浓缩并层析, 用二氯甲烷作洗脱剂得到为澄清淡黄色油状物的目标化合物(3.3g, 42%产率); $^1\text{H NMR}$ 在表 5 中给出。

5 向 2-叔丁氧基-6-二氟甲基吡啶(4.3g)在二氯甲烷(25ml)中的溶液中加入三氟乙酸(2ml), 将反应物搅拌 16 小时然后浓缩, 用水稀释残留物, 用碳酸氢钠中和, 将形成的固体萃取进入乙酸乙酯中, 干燥并浓缩得到为白色固体的 6-二氟甲基吡啶-2-酮 (3.2g, 72%产率);

$^1\text{H NMR}$ (270MHz): δ 6.31, 6.53, 6.75 (1H,t), 6.56(1H,m), 6.75(1H,m), 7.52(1H,m), 12.5(1H,brs) ppm.

10

于 - 40 $^{\circ}\text{C}$ 将二乙基氨基三氟化硫(2.5ml)加至 2-叔丁氧基-6-吡啶
15 甲醛(1.5g)在二氯甲烷(20ml)的溶液中。使所述反应物温热至室温然后搅拌 2 小时, 用水骤冷, 用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤有机萃取物, 干燥, 浓缩并层析用二氯甲烷作洗脱剂得到为淡棕色油状物的 2-叔丁氧基-6-二氟甲基吡啶(1.1g, 66%产率);

$^1\text{H NMR}$ (270MHz): δ 1.58(9H,s), 6.26, 6.48, 6.69(1H,t), 6.71(1H,d), 7.11(1H,d), 7.61(1H,t) ppm.

20

于 - 90 $^{\circ}\text{C}$ 将丁基锂(13.6ml, 2.5M 于己烷中)加至 2-溴代-6-叔丁基
吡啶(4.0g)在 THF(100ml)的溶液中。将该反应物搅拌 30 分钟然后迅速
加入 DMF(3ml)在 THF(15ml)中的溶液, 使反应物升至室温然后用饱和
的氯化铵溶液骤冷并用乙醚萃取。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干
燥并浓缩得到为棕色液体的 2-叔丁氧基-6-吡啶甲醛(2.8g, 93%产率);

25

$^1\text{H NMR}$ (270MHz): δ 1.65(9H,s), 6.89(1H,s), 7.51(1H,d), 7.68(1H,t), 9.92(1H,s) ppm.

将 2,6-二溴代吡啶(50g)加至叔丁醇钾(35.5g)在叔丁醇(300ml)的
溶液中。将混合物加热回流 3.5 小时然后冷却并浓缩, 用水骤冷残留

物并萃取进入乙酸乙酯中。用盐水洗涤合并的有机萃取物，干燥并浓缩得到为澄清油状物的 2-溴代-6-叔丁基吡啶(21.4g, 44%产率);

$^1\text{H NMR}$ (270MHz): δ

1.55(9H,s), 6.58(1H,d), 6.98(1H,d), 7.33(1H,t)ppm.

5

实施例 3

本实施例说明 2-[2-(6-二氟甲基吡啶-2-基氧代甲基)苯基]-(O-甲基羟亚氨基)乙酸甲酯(表 3 化合物 2)的制备。

10 将 6-二氟甲基吡啶-2-酮(1.45g)、2-[2-(溴代甲基)苯基]乙醛酸酯 O-甲基脞(2.5g)和碳酸银(1.3g)一起在甲苯(200ml)中回流 3 小时。进一步加入 6-二氟甲基吡啶-2-酮(0.73g)、2-[2-(溴代甲基)苯基]乙醛酸酯 O-甲基脞(1.1g)和碳酸银(0.6g)并将混合物再回流 6 小时。冷却后，将反应混合物通过 'Hyflo supercel'(用乙酸乙酯洗涤)过滤。浓缩并层析，用二氯甲烷作洗脱剂得到黄色油状物，将其与己烷和叔丁基甲基
15 醚研磨得到为白色固体的目标化合物(0.89g, 24%产率); $^1\text{H NMR}$ 在表 5 中给出。

实施例 4

本实施例说明 2-[2-(6-二氟甲基吡啶-2-基氧代甲基)苯基]-(O-甲基羟亚氨基)乙酰胺(表 4 化合物 2)的制备。

20 将 2-[2-(6-二氟甲基吡啶-2-基氧代甲基)苯基]-(O-甲基羟亚氨基)乙酸甲酯(0.43g, 如在实施例 3 中制备)溶于甲胺(20ml, 33%在乙醇中的溶液)中并搅拌 1 小时。浓缩反应混合物并真空去除挥发物得到为淡棕色油状物的目标化合物(0.41g, 96%产率); $^1\text{H NMR}$ 在表 5 中给出。

实施例 5

25 测试了所述化合物抗各种植物的叶真菌性疾病的性能。所用技术如下。

将植物种植于含有 John Innes Potting Compost(No 1 或 2)的 4 厘米直径的小罐中。通过用 Dispersol T 水溶液珠磨或者作为在丙酮或丙酮

/乙醇中的溶液配制受试化合物，并在用前稀释至所需的浓度。将制剂(100ppm 活性成分)喷洒于叶上或者施用到土壤中的植物的根上。使喷洒物有最大时间的保留并使根浸润在终浓度约相当于 40ppm a.i.的干燥土壤中。当喷洒谷物时，加入 Tween 20 至终浓度为 0.05%。

- 5 对于大多数试验而言，在接种所述病于植物上之前一或二天，将受试化合物施用于土壤(根上)或者叶(喷洒)上。而对于禾白粉菌和隐匿柄锈菌的试验例外，其中植物分别在处理之前 24 小时和 48 小时接种。将叶病原体以游走孢子悬浮液喷洒在受试植物的叶子上。接种后，将所述植物置于适当的环境中使感染得以发展，然后孵育至可以评定疾病
- 10 病的程度。接种和评价之间的间隔根据疾病和环境的不同在 4 至 14 天之间变化。

用下列评价标准记录每一处理的植物的现在的疾病的水平(即活性芽孢病覆盖叶子的面积):

- | | |
|------------------|------------------|
| 0 = 0% 染病 | 20 = 10.1-20%染病 |
| 15 1 = 0.1-1% 染病 | 30 = 20.1-30%染病 |
| 3 = 1.1-3% 染病 | 60 = 30.1-60%染病 |
| 5 = 3.1-5% 染病 | 90 = 60.1-100%染病 |
| 10 = 5.1-10%染病 | |

- 20 然后每个评价以占未处理对照植物染病的百分比表示，该计算的值称为 POCOP(对照百分比)值。实施例的一般计算如下:

未处理对照疾病水平 = 90

处理植物疾病水平 = 30

$$POCO = (\text{处理植物疾病水平} / \text{未处理对照疾病水平}) \times 100 = (30 / 90) \times 100 = 33.3$$

- 25 然后将该计算的 POCO 值四舍五入至上述所示的 9-分评价的接近值。在这个特定的实施例中，POCO 接近 30。如果计算的 POCO 值正好在两个分值的中间，那么使其四舍五入至两个值的较低值。

结果列于表 6。

表 6

化合物号 (表号)	ERYSGT	LEPTNO	PUCCRT	PLASVI	PHYTIN	VENTIN
2(1)	0	0	0	0	0	0
2(3)	0	10	-	0	0	0
2(4)	0	0	-	0	5	0
4	0	0	0	0	-	0
5	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0

- 无结果

除特别指明外，下列应用中数据代表的活性为叶子喷雾和根部在
100ppm 浸润合并处理的结果。

疾病关键词

ERYSGT 禾白粉菌 tritici

PLASVI 葡萄生单轴菌

LEPTNO 颖枯壳针孢

PHYTIN 致病疫霉 lycopersici

PUCCRT 隐匿柄锈菌

VENTIN 苹果黑星菌