



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102066354 A

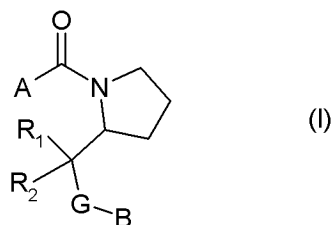
(43) 申请公布日 2011.05.18

(21) 申请号 200980122895.3 (51) Int. Cl.  
(22) 申请日 2009.06.09 C07D 401/06 (2006.01)  
(30) 优先权数据 C07D 403/06 (2006.01)  
0811451.4 2008.06.20 GB A01N 43/56 (2006.01)  
(85) PCT申请进入国家阶段日  
2010.12.20  
(86) PCT申请的申请数据  
PCT/EP2009/057099 2009.06.09  
(87) PCT申请的公布数据  
W02009/153191 EN 2009.12.23  
(71) 申请人 先正达参股股份有限公司  
地址 瑞士巴塞尔  
(72) 发明人 D·斯狄尔利 H·沃尔特  
S·温德伯恩 A·戴纳  
(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 李华英

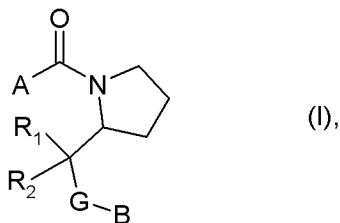
权利要求书 3 页 说明书 39 页

(54) 发明名称  
新的杀微生物剂

(57) 摘要  
其中取代基如权利要求 1 中所定义  
的式 (I) 化合物, 适于用作杀微生物剂。



## 1. 式 I 化合物



其中

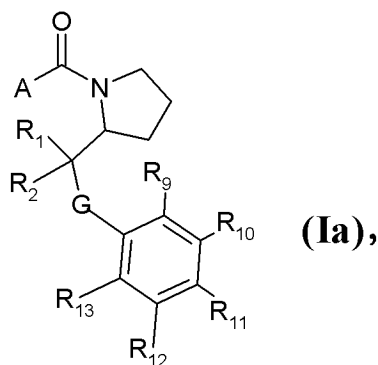
A 是吡唑或吡啶环, 由一个或多个选自  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  卤代烷基和卤素的取代基取代;  $R_1$  和  $R_2$  相互独立地是氢, 羟基, 卤素或  $C_1-C_6$  烷基; 或  $R_1$  和  $R_2$  一起是  $C=O$  或  $C=N(O-C_1-C_6$  烷基);

B 是苯基, 其可以被一个或多个选自卤素,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_3-C_6$  环烷基,  $C_1-C_6$  卤代烷基,  $-C(C_1-C_4$  烷基) =  $N-O-C_1-C_6$  烷基或  $-C(H) = N-O-C_1-C_6$  烷基的取代基取代; 和

G 是氧, 硫,  $CH_2$ ,  $(CH_2)_2$  或键;

以及这些化合物的互变异构体 / 异构体 / 对映体。

2. 根据权利要求 1 的式 I 化合物, 其由式 Ia 化合物代表,



其中

A,  $R_1$ ,  $R_2$  和 G 如权利要求 1 中的式 I 所定义而  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  和  $R_{13}$  相互独立地是氢, 卤素,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_1-C_6$  卤代烷基或  $C(H)NO-C_1-C_6$  烷基。

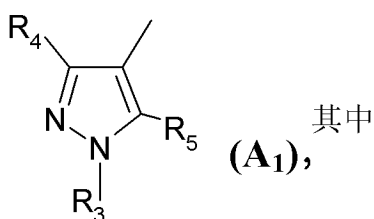
3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  和  $R_{13}$  相互独立地是氢, 卤素,  $C_1-C_6$  烷基或  $C(H)NO-C_1-C_6$  烷基。

4. 根据权利要求 2 的化合物, 其中  $R_1$  和  $R_2$  相互独立地是氢, 羟基或者  $R_1$  和  $R_2$  一起是  $C=O$  或  $C=N(O-C_1-C_6$  烷基)。

5. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 G 是氧或键。

6. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

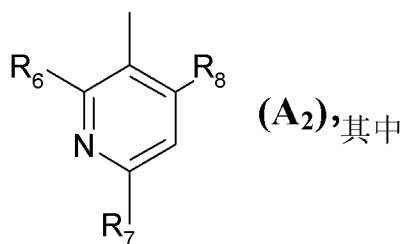
A 是基团  $A_1$



$R_3$  是甲基;  $R_4$  是  $C_1-C_4$  卤代烷基而

$R_5$  是氢。

7. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 A 是基团  $A_2$



$R_6$  和  $R_8$  相互独立地是氢, 甲基或氯; 和

$R_7$  是氢, 甲基, 氯或  $-C(H) = N-O-CH_3$ 。

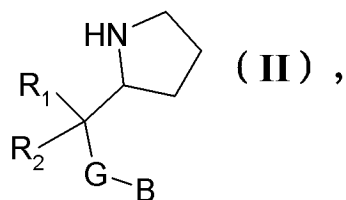
8. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R_1$  和  $R_2$  是氢。

9. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R_1$  和  $R_2$  一起是  $C = O$  或  $C = N(O-C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 。

10. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 G 是氧或键。

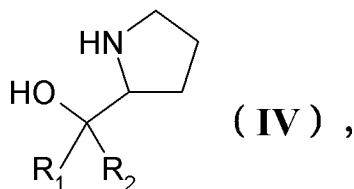
11. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 G 是氧。

12. 式 II 化合物



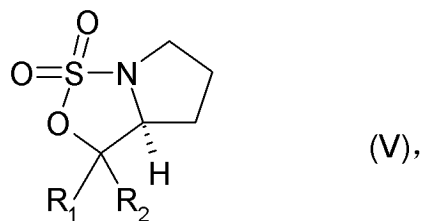
其中 B, G,  $R_1$  和  $R_2$  如式 I 所定义。

13. 式 IV 化合物



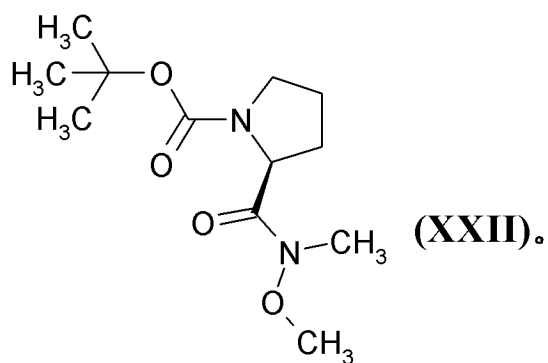
其中  $R_1$  和  $R_2$  如式 I 所定义。

14. 式 V 化合物

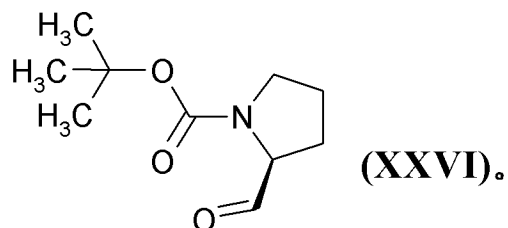


其中  $R_1$  和  $R_2$  如式 I 所定义。

15. 式 XXII 化合物



16. 式 XXVI 化合物



17. 防治或预防致植物病微生物侵染有用植物的方法, 其中将权利要求 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至植物、至其部分或其处所。

18. 防治或保护对抗致植物病微生物的组合物, 包含权利要求 1 的式 I 化合物和惰性载体。

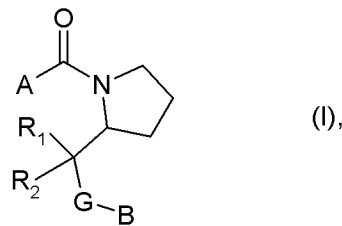
## 新的杀微生物剂

[0001] 本发明涉及新的杀微生物活性的,尤其是杀真菌活性的,脯氨酸酰胺。本发明还涉及用于制备这些化合物的中间体,涉及包含这些化合物的组合物并且涉及它们在农业或园艺中防治或预防优选真菌的致植物病微生物侵染植物的用途。

[0002] 作为食欲肽受体拮抗剂的某些脯氨酸,哌啶和吗啉衍生物描述于 WO 02/089800。已发现新的脯氨酸酰胺具有杀微生物活性。

[0003] 因此,本发明涉及式 I 化合物。

[0004]



[0005] 其中

[0006] A 是吡唑或吡啶环,由一个或多个选自  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  卤代烷基和卤素的取代基取代;  $R_1$  和  $R_2$  相互独立地是氢,羟基,卤素或  $C_1-C_6$  烷基;或  $R_1$  和  $R_2$  一起是  $C=O$  或  $C=N(O-C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ;

[0007] B 是苯基,其可以被一个或多个选自卤素,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_3-C_6$  环烷基,  $C_1-C_6$  卤代烷基,  $-C(C_1-C_4 \text{ 烷基})=N-O-C_1-C_6 \text{ 烷基}$  或  $-C(H)=N-O-C_1-C_6 \text{ 烷基}$  的取代基取代;和

[0008] G 是氧,硫,  $CH_2$ ,  $(CH_2)_2$  或键;

[0009] 以及这些化合物的互变异构体/异构体/对映体。

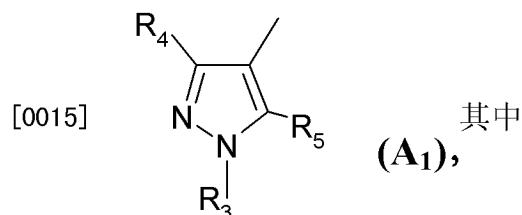
[0010] 取代基定义中出现的烷基可以是直链或支链的,并且是例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

[0011] 在本发明的上下文中,取代基定义中的“被一个或多个取代基取代”取决于所述取代基的化学结构一般意指,一取代至七取代,优选一取代至五取代,更优选一、二或三取代。

[0012] 卤素通常是氟、氯、溴或碘,优选氟、溴或氯。相应地,这也适用于与其它结构结合的卤素,比如卤代烷基或卤代烷氧基。卤代烷基基团优选具有 1 到 4 个碳原子的链长。卤代烷基是,例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、2-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;优选三氟甲基、二氟氯甲基、二氟甲基、三氟甲基和二氯氟甲基。

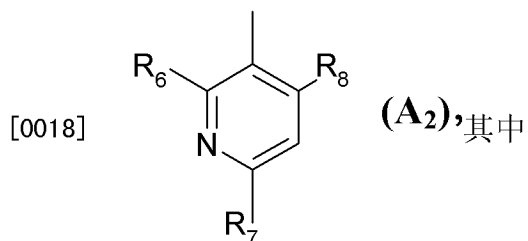
[0013] 在式 I 化合物的优选基团中,

[0014] A 是基团 A1



[0016]  $R_3$  是甲基;  $R_4$  是  $C_1-C_4$  卤代烷基,优选二氟甲基或三氟甲基和

[0017]  $R_5$  是氢或 A 是基团  $A_2$



[0019]  $R_6$  和  $R_8$  相互独立地是氢, 甲基或氯; 和

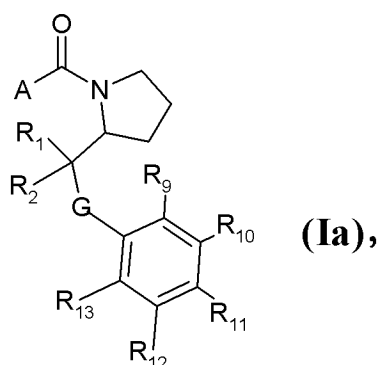
[0020]  $R_7$  是氢, 甲基, 氯或  $-C(H) = N-O-CH_3$ 。

[0021] 优选,  $R_1$  和  $R_2$  是氢; 或  $R_1$  和  $R_2$  一起是  $C=O$  或  $C=N(O-C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 。

[0022] 在更优选的式 I 化合物中, G 是氧或键。

[0023] 更优选的式 I 化合物由式 Ia 化合物代表,

[0024]

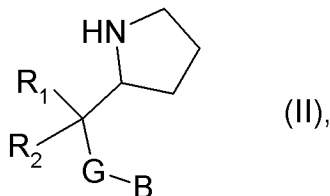


[0025] 其中

[0026] A,  $R_1$ ,  $R_2$  和 G 如上述式 I 所定义而  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  和  $R_{13}$  相互独立地是氢, 卤素,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_1-C_6$  卤代烷基或  $C(H)NO-C_1-C_6$  烷基。该组的优选化合物是那些, 其中  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  和  $R_{13}$  相互独立地是氢, 卤素,  $C_1-C_6$  烷基或  $C(H)NO-C_1-C_6$  烷基。在更优选的式 Ia 化合物中,  $R_1$  和  $R_2$  相互独立地是氢, 羟基或  $R_1$  和  $R_2$  一起是  $C=O$  或  $C=N(O-C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 。特别优选的是式 Ia 化合物, 其中 G 是氧或键。

[0027] 式 I 化合物可以这样制备: 在  $0^\circ\text{C}$  至回流, 优选 20 至  $25^\circ\text{C}$  的温度下将式 II 化合物或其盐

[0028]



[0029] 其中 B, G,  $R_1$  和  $R_2$  如式 I 所定义, 与式 III 化合物

[0030]  $A-C(=O)-R^*$  (III),

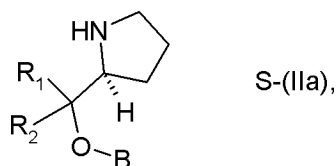
[0031] 其中 A 如式 I 所定义, 而  $R^*$  是卤素, 羟基, 或  $C_1-C_6$  烷氧基, 优选氯, 在碱比如三乙胺、Hunig 碱、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、吡啶或喹啉, 优选三乙胺存在下, 和在溶剂, 比如二乙醚、TBME、THF、二氯甲烷、氯仿、DMF 或 NMP 中, 反应 10 分至 48 小时, 优选 12 至 24 小时。当  $R^*$  是羟基时, 可以使用偶联剂, 比如苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸

盐,二-(2-氧代-3-噁唑烷基)-次膦酰氯 (BOP-Cl), N, N'-二环己基碳二亚胺 (DCC) 或 1,1'-羰基-二咪唑 (CDI)。

[0032] 其中 B, R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 如式 I 所定义的式 II 中间体可以根据下述反应方案 (方案 1 至 5) 或与那些反应方案类似地来制备。

[0033] 式 (S)-IIa 的手性中间体

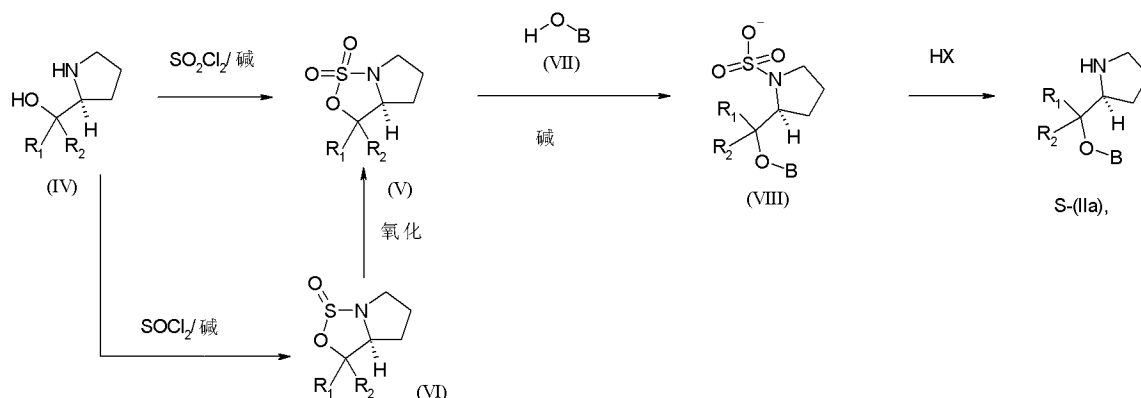
[0034]



[0035] 其中 B, R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 如式 I 所定义,可以按反应方案 1 和 2 的描述来制备。

[0036] 方案 1 :

[0037]



[0038] 其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 如式 I 所定义的式 V 手性二环磺酰胺可以这样制备:在碱存在下将式 IV 氨基醇与磺酰氯反应。适宜的碱包括有机胺,例如三乙胺或优选吡啶。在 -60°C 或 -60°C 以下,在适宜的非质子溶剂,比如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、苯、甲苯或吡啶中混合反应物,并搅拌 5 至 60 分钟。使反应混合物随着搅拌逐渐温热至例如 -40°C,持续 1 至 3 小时,然后温热至 0°C,持续 30 至 60 分钟,直到反应完成。另选地,可以通过将式 IV 氨基醇与亚硫酰氯反应制备式 VI 手性二环磺酰胺。该环化反应可以在碱存在下进行。适宜的碱是吡啶。适宜的溶剂包括二氯甲烷和腈比如乙腈和丙腈。反应温度一般地为 -50°C 至 20°C。

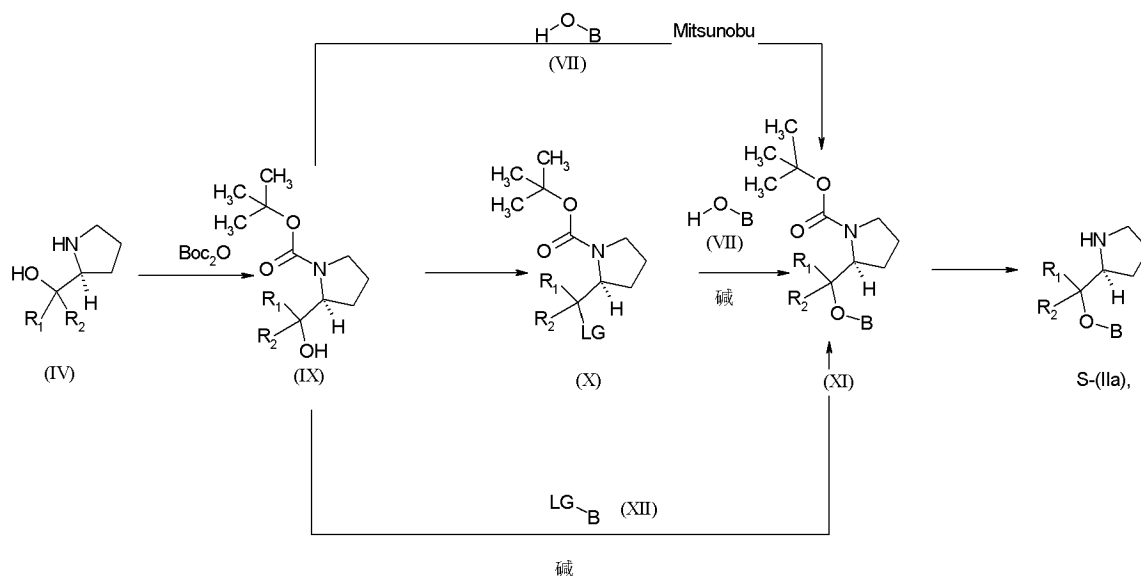
[0039] 其中 A, R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 如式 Ib 所定义的式 V 手性二环磺酰胺可以这样制备:氧化式 VI 环状磺酰胺。适宜的氧化剂是与 NaIO<sub>4</sub> 组合的 RuCl<sub>3</sub> · 3H<sub>2</sub>O 和 RuO<sub>4</sub>。适宜的溶剂包括腈和水的混合物;作为腈可以使用例如乙腈或丙腈。反应温度一般为 0°C 至 30°C。

[0040] 环状硫酸酯和磺酰胺的制备方法综述参见 Lohray, B. B. in *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Academic Press: San Diego, 1997; 第 68 卷, 第 89-180 页; 和 Posakony J. J., *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 5164-5169。

[0041] 式 V 环状磺酰胺然后可以与其中 B 如式 I 所定义的式 VII 化合物反应,形成式 VIII 的化合物。该使用氧亲核物质的开环反应可以在碱存在下进行。适宜的碱包括碳酸盐,比如碳酸铯,碳酸钾,或金属氢化物,比如氢化钠和氢化锂。适宜的溶剂包括醚比如四氢呋喃二乙基醚等。然后蒸发溶剂,剩余的式 VIII 氨基磺酸盐用酸的水溶液水解,形成式 IIa 的胺,其可以作为游离胺或作为酸加成盐分离。

[0042] 方案 2:

[0043]



[0044] 其中  $R_1$  和  $R_2$  如式 II 所定义的式 IX 的 N-保护的氨基醇可以起始自式 IV 氨基醇通过已知方法来制备。

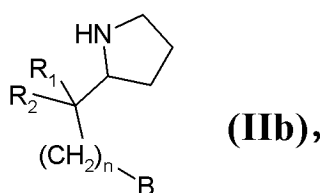
[0045] 式 XI 化合物, 其中 B,  $R_1$  和  $R_2$  如式 II 所定义, 能够通过 Mitsunobu (O. Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1-28) 描述的反应在 1-2 当量三苯基膦和 1-2 当量偶氮二羧酸二烷基酯, 比如偶氮二羧酸二乙基酯或偶氮二羧酸二异丙基酯存在下直接制备自式 IX 和 VII 的 N-保护的氨基醇。上述反应一般在惰性溶剂比如四氢呋喃或二氯甲烷中, 在  $0^{\circ}\text{C}$  至  $20^{\circ}\text{C}$  的温度范围下进行。

[0046] 式 XI 的化合物还能够经由其中  $R_1$  和  $R_2$  如式 II 所定义而 LG 代表离去基团的式 X 化合物制备自式 IX 的 N-保护的氨基醇。典型的离去基团是氯代基, 溴代基, 碘代基, (甲基磺酰基) 氧基或 [(4-甲基苯基) 磺酰基] 氧基。将醇转化为卤化物的标准方法描述于: March, J. Advanced Organic Chemistry; J. Wiley & Sons; New York, (1992); 第 4 版, 第 498-499 页。在这种反应中, 离去基团 LG 在酸受体存在下被取代, 所述酸受体可以是叔胺, 比如三乙胺, 醇盐, 比如叔-丁醇钾, 碳酸盐, 比如碳酸钾或金属氢化物, 比如氢化钠和氢化锂。上述取代能够在惰性极性非质子溶剂比如二甲基甲酰胺或二甲亚砜, 醚溶剂比如四氢呋喃或二噁烷中进行。反应温度一般为  $20^{\circ}\text{C}$  至  $150^{\circ}\text{C}$ 。

[0047] 另选地式 XI 的化合物可以这样制备: 用上述将式 X 的化合物转化为式 XI 的化合物所描述的取代条件将式 IX 的化合物与式 XII 化合物反应。在所述式 XII 化合物是活化的卤素-芳族化合物的情况下, 可以优选使用该亲核取代反应。在所述式 XII 化合物是非-活化的化合物的情况下, 所述反应可以在钯-或铜-催化剂介导的条件下进行。

[0048] 式 IIb 中间体

[0049]

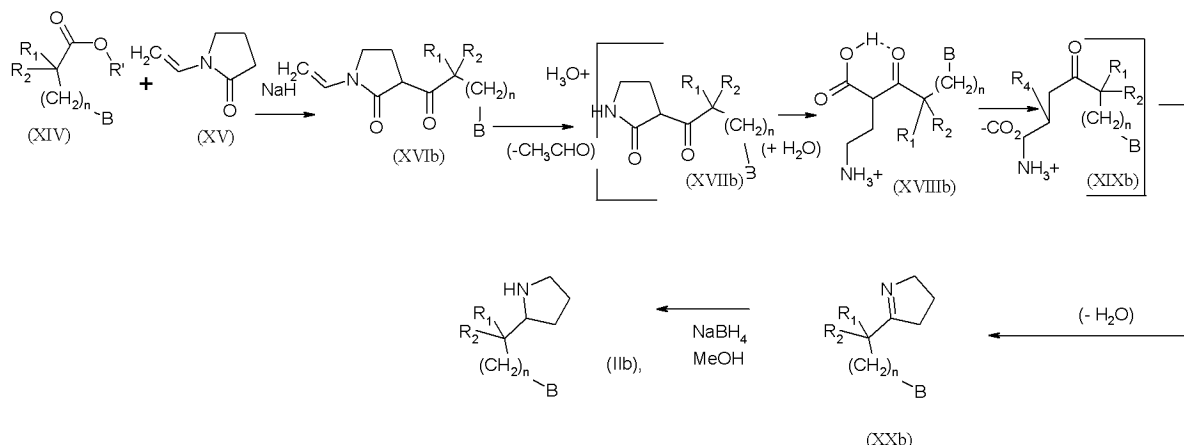




[0050] 其中 B, R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 如式 I 所定义而 n 是 0、1 或 2; 可以按反应方案 3 的描述来制备。

[0051] 方案 3:

[0052]

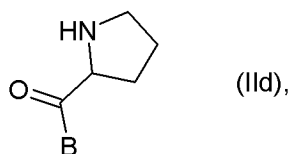


[0053] 式 XVIb 的酮内酰胺中间体, 其中 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 和 B 如式 I 所定义, 可以这样制备: 在金属氢化物, 比如氢化钠和氢化锂存在下将式 XIV 酯与式 XV N- 乙烯基吡咯烷酮反应。该酰化能够在非质子溶剂, 比如四氢呋喃或甲苯中进行。反应温度一般为 20°C 之下至回流温度。式 XXb 的吡咯啉衍生物可以用 Brandage 和 Lindblom 方法 (Acta Chem. Scand. B, 1976, 30, 93) 的变形通过酸介导的式 XVIb 酮内酰胺的水解、脱羧和环化来产生。可以通过将式 XVIb 酮内酰胺缓慢加入至回流中的 6N HCl 来进行水解、脱羧和环化。然后可以这样制备式 IIb 胺: 将式 XXb 的化合物与还原剂比如硼氢化钠和硼氢化钾反应。该反应能够在质子溶剂比如醇, 例如甲醇、乙醇、异丙醇或叔 - 丁醇中进行。反应温度一般为 -5°C 至 30°C。

[0054] 式 XVIc 的化合物可以这样制备: 在金属氢化物比如氢化钠和氢化锂存在下用烷基卤化物烷基化 XVIb。该烷基化能够在非质子溶剂比如四氢呋喃或甲苯中进行。反应温度一般为 -5°C 至 40°C。然后可以用制备式 XXb 和 IIb 的化合物所描述的不同方法类似地制备式 IIc 胺。

[0055] 式 IIc 中间体

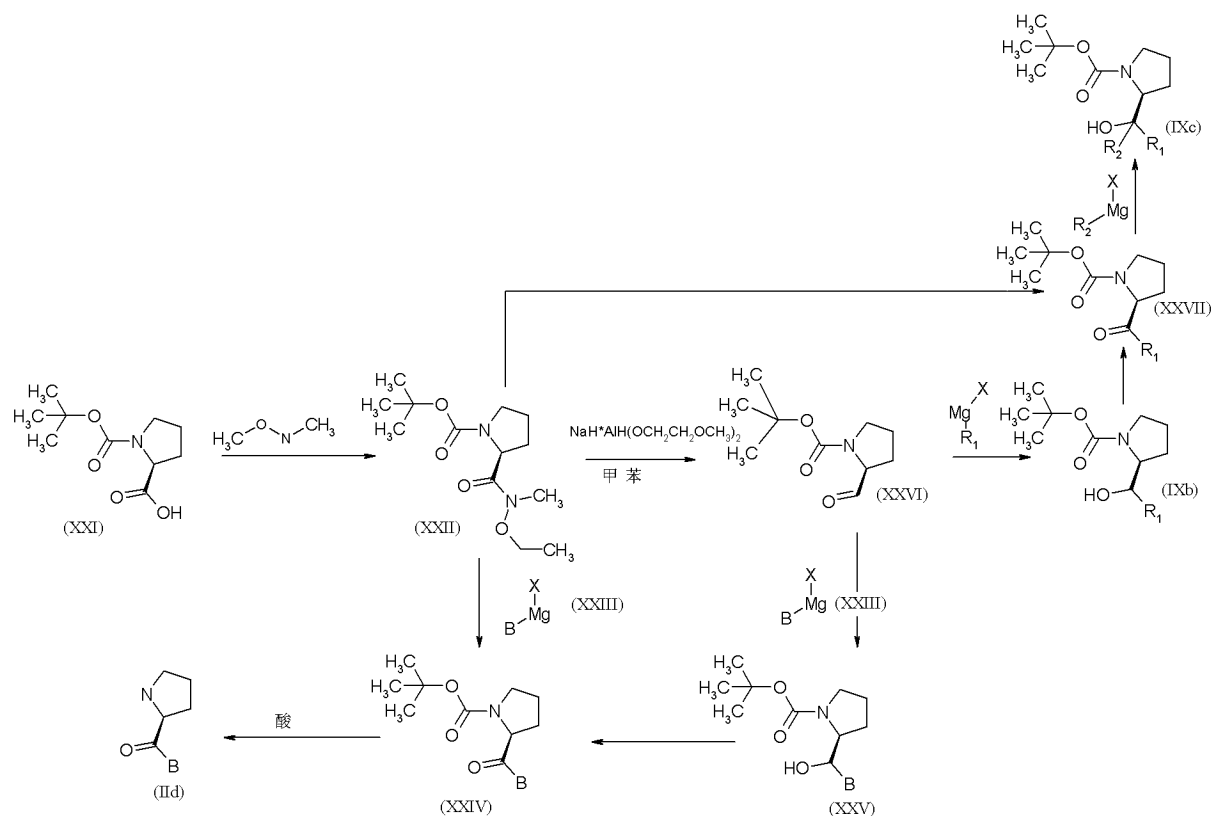
[0056]



[0057] 其中 B 如式 I 所定义, 可以按反应方案 4 的描述来制备。

[0058] 方案 4:

[0059]



[0060] 式 XXII 的 Weinreb 酰胺可以这样制备：用偶联剂比如苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐,二-(2-氧代-3-噁唑烷基)-次磷酰氯 (BOP-Cl), N, N'-二环己基碳二亚胺 (DCC) 或 1,1'-羰基-二咪唑 (CDI) 将式 XXI 的 N-保护的氨基酸与 N,O-二甲基羟胺或其盐反应。

[0061] 随后将式 XXII 的 Weinreb 酰胺与其中 B 如式 II 所定义的式 XXIII 格氏试剂反应,产生式 XXIV 酮,通过脱保护 Boc 基团能够将其转化为式 IIId 的化合物。Boc 基团能够在强酸比如二氯甲烷中的三氟乙酸存在下方便地除去,产生式 IIId 胺。

[0062] 式 XXIV 酮中间体也可以通过氧化式 XXV 醇来制备。有利的氧化程序可以基于硫氧化剂(于文献中称为例如 Swern-氧化或类似氧化)、基于金属的氧化剂或在金属催化剂比如  $\text{Na}_2\text{WO}_4$  存在下的过氧化氢(参照例如 R. Noyori, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1999, 72, 2287-2306)。

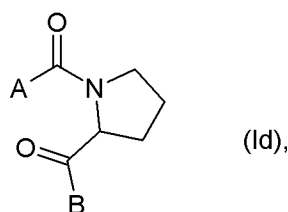
[0063] 式 XXV 的化合物可以这样制备：将式 XXVI 的化合物与式 XXIII 格氏试剂反应。

[0064] 式 XXVI 醛可以这样制备：-50°C 至 -10°C 的温度下于甲苯中用 Vitride(氢化二(2-甲氧基乙氧基)铝钠)还原式 XII 化合物。

[0065] 此外式 IXb 和 IXc 的中间体也可以用上文描述的相同方法制备自式 XXII 的化合物。

[0066] 式 Id 化合物

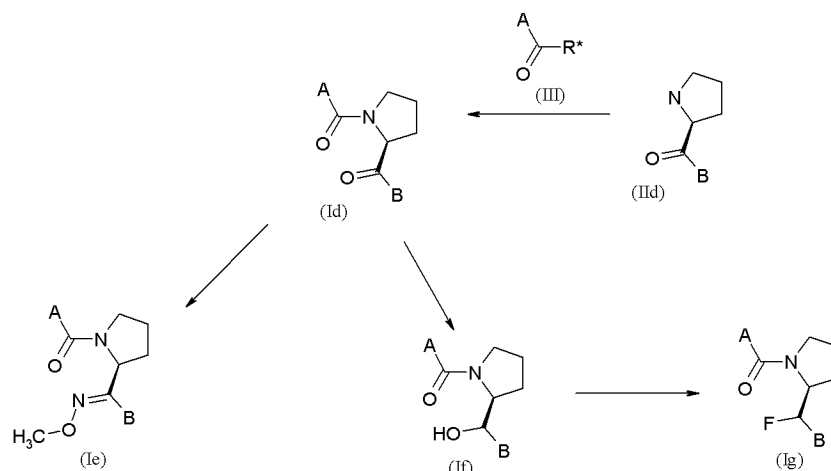
[0067]



[0068] 其中 A 和 B 如式 I 所定义, 如反应方案 5 的描述通过已知方法可以制备并进一步转化为新的式 Ie, If, Ig 的化合物。参见制备实施例 P5 至 P7。

[0069] 方案 5:

[0070]



[0071] 其中取代基如上文所述的式 IV, VII, XII, XIII, XV 和 XXI 化合物是已知的和可商购的或者能够根据上述参考文献或根据本领域的已知方法制得。

[0072] 其中取代基如上文所述的式 III 和 IIIb 的化合物是已知的和部分可商购的。它们可以按照例如 WO 00/09482、WO 02/38542、W004/018438、EP-0-589-301、WO 93/11117 和 Arch. Pharm. Res. 2000, 23(4), 315-323 中的描述类似地制备。

[0073] 为了制备根据 A, B, G, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, 和 R<sub>3</sub> 的定义官能化的全部其它式 I 化合物, 有许多适宜的已知标准方法, 比如烷基化, 卤化, 酰化, 酰胺化, 脲化, 氧化和还原。适宜制备方法的选择取决于中间体中取代基的性质(反应性)。

[0074] 产生式 I 化合物的反应在非质子惰性有机溶剂中有利地进行。这种溶剂是烃类如苯、甲苯、二甲苯或环己烷, 氯化烃类如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷或氯苯, 醚类如二乙基醚、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚、四氢呋喃或二氧六环, 腈类如乙腈或丙腈, 酰胺类如 N, N-二甲基甲酰胺、二乙基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮。反应温度有利地是 -20°C 至 +120°C。反应通常稍微放热, 因此它们一般可以在环境温度下进行。为减少反应时间或开始反应, 可以短暂加热混合物至该反应混合物的沸点。还可以通过加入几滴碱作为反应催化剂来减少反应时间。适宜的碱特别是叔胺如三甲胺、三乙胺、喹核碱、1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷、1,5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯或 1,5-二氮杂二环 [5.4.0] 癸-7-烯。然而, 作为碱也可以使用无机碱, 比如氢化物, 例如氢化钠或氢化钙, 氢氧化物, 例如氢氧化钠或氢氧化钾, 碳酸盐, 比如碳酸钠和碳酸钾或者碳酸氢盐, 比如碳酸氢钾和碳酸氢钠。所述碱可以原样使用, 或者与催化剂的相转移催化剂, 例如冠醚, 特别是 18-冠-6, 或者四烷基铵盐一起使用。

[0075] 式 I 化合物可以常规方式通过浓缩和 / 或通过蒸发溶剂来分离, 随后通过在其不易溶解的溶剂中重结晶或研磨固体残余物来纯化, 所述不易溶解的溶剂是如醚类、芳香烃类或氯化烃类。

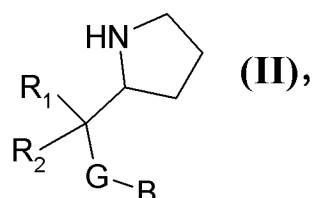
[0076] 根据在分子中出现的不对称碳原子的数目、绝对和相对构型和 / 或取决于分子中出现的非芳香性双键的构型, 化合物 I 以及适当时其互变异构体, 能以可能的异构体之一

或者其混合物的形式存在,例如以纯异构体形式,比如对映体和 / 或非对映体,或作为异构体混合物,比如对映体混合物,例如外消旋体,非对映体混合物或外消旋体混合物;本发明涉及该纯异构体并且也涉及所有可能的异构体混合物,而且在上下文中的所有情况下都应如此理解,即使立体化学细节未在所有情况下明确提及。

[0077] 化合物 I 以及适当时其互变异构体,如果适当,还可以以水合物和 / 或包括其它溶剂的形式获得,所述溶剂例如是用于结晶以固体形式存在的化合物的那些。

[0078] 式 II 的中间体

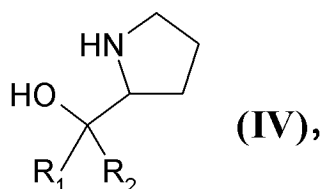
[0079]



[0080] 其中 B, G, R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 如式 I 所定义,是新的并且是特别为了制备所述式 I 化合物而研发。因此,所述中间体也代表本发明的目的。

[0081] 式 IV 中间体

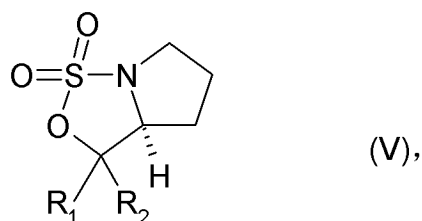
[0082]



[0083] 其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 如式 I 所定义,是新的并且是特别为制备所述式 I 化合物而研发。因此,所述中间体也代表本发明的目的。

[0084] 式 V 中间体

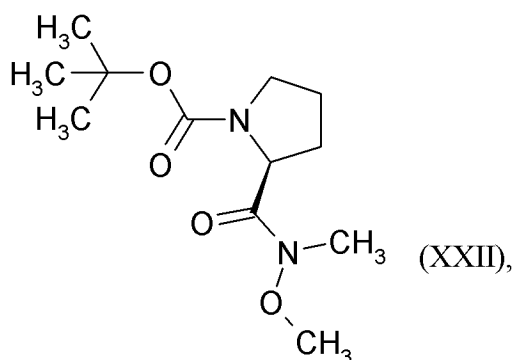
[0085]



[0086] 其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 如式 I 所定义,是新的并且是特别为制备所述式 I 化合物而研发。因此,所述中间体也代表本发明的目的。

[0087] 式 XXII 中间体

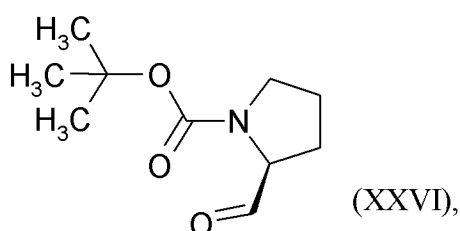
[0088]



[0089] 是新的并且是特别为制备所述式 I 化合物而研发。因此,所述中间体也代表本发明的目的。

[0090] 式 XXVI 中间体

[0091]



[0092] 是新的并且是特别为制备所述式 I 化合物而研发。因此,所述中间体也代表本发明的目的。

[0093] 现在发现本发明式 I 化合物出于实践目的具有非常有利的活性谱,其保护有用植物对抗如真菌、细菌或病毒的致植物病微生物所引起的病害。

[0094] 本发明涉及防治或预防致植物病微生物侵染有用植物的方法,其中式 I 化合物作为活性成分被施用至植物、至其部分或其处所。本发明式 I 化合物的特征是在低施用率下有优异活性、被植物良好耐受和对环境安全。它们具有非常有用的治疗、预防和内吸性质,并被用于保护大量有用植物。式 I 化合物可以被用于抑制或消灭在有用植物的不同作物的植物或植物部分(果实、花卉、叶、茎、块茎、根)上发生的病害,同时还保护以后生长的那些植物部分,例如免于致植物病微生物侵害。

[0095] 还可以将式 I 化合物用作拌种试剂来处理植物繁殖材料,尤其是种子(果实、块茎、谷粒)和植物插条(例如稻),以保护对抗真菌侵染以及对抗土壤中存在的致植物病性真菌。

[0096] 此外,本发明的式 I 化合物可以用于在相关领域中,例如在包括木材和木材相关工业产品的工业材料的保护中,在食物储存中或在卫生管理中,来防治真菌。

[0097] 式 I 化合物例如有效地对抗下述类别的致植物病性真菌:半知菌类(Fungi imperfecti)(例如葡萄孢属(Botrytis),梨孢属(Pyricularia),长蠕孢属(Helminthosporium),镰孢属(Fusarium),壳针孢属(Septoria),尾孢属(Cercospora)和链格孢属(Alternaria))和担子菌纲(Basidiomycetes)(例如丝核菌属(Rhizoctonia),驼孢锈菌属(Hemileia),柄锈菌属(Puccinia))。另外,它们还有效地对抗子囊菌纲(Ascomycetes classes)(例如黑星菌属(Venturia)和白粉菌属(Erysiphe)、叉丝单囊壳属(Podosphaera)、链核盘菌属(Monilinia)、钩丝壳属(Uncinula))和其它卵菌纲(Oomycetes classes)(例如疫霉属(Phytophthora)、腐霉属(Pythium)、单轴霉属

(Plasmopara)。观察到对抗白粉病(白粉菌属(*Erysiphe* spp.))的显著活性。此外,所述新形式 I 化合物有效对抗致植物病细菌和病毒(例如对抗黄单胞杆菌属(*Xanthomonas* spp)、假单胞杆菌属(*Pseudomonas* spp)、梨火疫病菌(*Erwinia amylovora*)以及烟草花叶病毒)。观察到对抗亚洲大豆锈病(Asian soybean rust)(豆薯层锈(*Phakopsora pachyrhizi*))的良好活性。

[0098] 在本发明范围内,待保护的有用植物一般包含下列类别的植物:谷物(小麦、大麦、黑麦、燕麦、稻、玉米、高粱和相关物种);甜菜(糖用甜菜和饲用甜菜);仁果、核果和浆果(苹果、梨、李、桃、扁桃、樱桃、草莓、木莓和黑莓);豆科植物(菜豆、小扁豆、豌豆、大豆);油料植物(油菜、芥菜、罂粟、橄榄、向日葵、椰子、蓖麻油用植物、可可豆、大豆属植物);黄瓜属植物(南瓜、黄瓜、甜瓜);纤维植物(棉花、亚麻、大麻、黄麻);柑橘类水果(橙、柠檬、葡萄柚、柑);蔬菜(菠菜、莴苣、芦笋、卷心菜、胡萝卜、洋葱、番茄、马铃薯、辣椒);樟科(*lauraceae*)(鳄梨、肉桂、樟脑)或植物,比如烟草、坚果、咖啡、茄子、甘蔗、茶、胡椒、藤本植物、啤酒花、香蕉和天然橡胶植物,以及观赏植物。

[0099] 术语“有用植物”应理解为还包括由于常规育种方法或基因工程方法使其耐受除草剂如溴苯腈或多类除草剂(比如,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-丙酮酰-莽草酸-3-磷酸-合成酶)抑制剂,GS(谷氨酰胺合成酶)抑制剂或 PPO(原卟啉原氧化酶)抑制剂)的有用植物。已通过常规育种方法(诱变)使其耐受咪唑啉酮类如甲氧咪草烟的作物的实例是**Clearfield®**夏季油菜(Canola)。通过基因工程方法使之耐受除草剂或除草剂类的作物实例包括抗草甘膦和抗草铵膦的玉米,该品种可根据商品名**RoundupReady®**、**Herculex I®**和**LibertyLink®**购得。

[0100] 术语“有用植物”应理解为还包括已通过使用重组 DNA 技术转化使其能合成一种或多种选择性作用毒素的有用植物,所述毒素比如已知来自毒素产生性细菌,特别是芽孢杆菌属的那些细菌。

[0101] 上述植物的实例是:**YieldGard®**(表达 CryIA(b) 毒素的玉米品种);

[0102] **YieldGard Rootworm®**(表达 CryIIIB(b1) 毒素的玉米品种);  
**YieldGard Plus®**(表达 CryIA(b) 和 CryIIIB(b1) 毒素的玉米品种);**Starlink®**(表达 Cry9(c) 毒素的玉米品种);**Herculex I®**(玉米品种,表达 CryIF(a2) 毒素和草铵膦酸(phosphinothricine)N-乙酰转移酶(PAT),实现耐受除草剂草铵膦);**NuCOTN 33B®**(表达 CryIA(c) 毒素的棉花品种);**Bollgard I®**(表达 CryIA(c) 毒素的棉花品种);**Bollgard II®**(表达 CryIA(c) 和 CryIIA(b) 毒素的棉花品种);**VIPCOT®**(表达 VIP 毒素的棉花品种);**NewLeaf®**(表达 CryIIIA 毒素的马铃薯品种);**NatureGard® Agrisure® GT Advantage**(GA21 草甘膦-耐受性状),**Agrisure® CB Advantage**(Bt11 玉米钻孔虫(CB)性状),**Agrisure® RW**(玉米根虫性状)和**Protecta®**。

[0103] 术语“有用植物”应理解为还包括已通过使用重组 DNA 技术转化使其能合成选择性作用抗病原物质,比如,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合成所述抗病原物质的转基因植物的实例已知于例如 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是本领域技术人员通常已知的,并且描述于例如上述出版物中。

[0104] 文中使用的术语有用植物的“处所”意在涵盖有用植物生长的地点、有用植物的植

物繁殖材料播种的地点或有用植物的植物繁殖材料置于土壤中的地点。这种处所的实例是作物植物生长于其上的大田。

[0105] 术语“植物繁殖材料”应理解为表示植物的生殖部分,比如可用于植物繁殖的种子,以及植物材料,比如插条或块茎,例如马铃薯。可以提及例如种子(严格意义的)、根、果实、块茎、鳞茎、根茎和植物部分。还可提及,发芽后或从土壤中出苗后待移植的已发芽植物和幼苗。在移植前通过整体或部分浸渍处理可以保护这些幼苗。优选地“植物繁殖材料”应理解为表示种子。

[0106] 式 I 化合物可以以未经改变的形式使用或优选与制剂领域中常用的载体和助剂一起使用。

[0107] 因此,本发明还涉及防治或保护对抗致植物病微生物的组合物,其包含式 I 化合物和惰性载体,以及防治或预防有用植物被致植物病微生物侵染的方法,其中将包含作为活性成分的式 I 化合物和惰性载体的组合物施用至植物、至其部分或其处所。

[0108] 为此,式 I 化合物和惰性载体以已知方式方便地配制为乳油、可包衣糊剂、可直接喷雾或可直接稀释的溶液剂、稀释乳剂、可湿性粉剂、可溶性粉剂、粉剂、颗粒剂以及例如在聚物质中胶囊化。与组合物的类型相似地,同样根据目标对象和主要环境来选择施用方法,比如喷雾、雾化、喷粉、撒播、被覆或浇注。该组合物还可以包含其它助剂比如稳定剂、消泡剂、粘度调节剂、粘合剂或增粘剂以及肥料、微量营养素供体或其它用来获得特殊效果的配制剂。

[0109] 适宜的载体和助剂可以是固体或液体并且是制剂技术中有用的物质,例如天然的或经再生的矿物质、溶剂、分散剂、润湿剂、增粘剂、增稠剂、粘合剂或肥料。这些载体例如描述于 WO 97/33890。

[0110] 可将式 I 化合物或者包含作为活性成分的式 I 化合物和惰性载体的组合物与其它化合物同时或先后施用至植物的处所或待处理的植物。这些其它化合物可以是例如肥料或微量营养素供体或其它影响植物生长的制剂。它们还可以是选择性除草剂和杀昆虫剂、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,视需要还与制剂领域惯用的其它载体、表面活性剂或施用促进助剂一起。

[0111] 施用式 I 化合物或包含作为活性成分的式 I 化合物和惰性载体的组合物的优选方法是叶面施用。施用频率和施用率将取决于被相应病原菌侵染的风险。然而,通过用液体制剂灌注植物处所或将该化合物以固体形式,例如以颗粒形式施用至土壤(土壤施用),式 I 化合物可以经由土壤通过根部透入植物(内吸作用)。在水稻作物中,这种颗粒剂可以被施用至淹灌的稻田。也可以通过用杀真菌剂液体制剂浸渍种子或块茎或者用固体制剂将它们包衣,从而将式 I 化合物施用至种子(包衣)。

[0112] 制剂,也即包含式 I 化合物和根据需要的固体或液体助剂的组合物,是以已知方式制备的:通常通过将该化合物与增量剂紧密混合和/或磨粉,所述增量剂例如是溶剂、固体载体并任选是表面活性化合物(表面活性剂)。

[0113] 农业化学制剂通常包括 0.1 到 99%重量、优选 0.1 到 95%重量的式 I 化合物,99.9 到 1%重量、优选 99.8 到 5%重量的固体或液体助剂,以及 0 到 25%重量、优选 0.1 到 25%重量的表面活性剂。

[0114] 尽管优选将商业产品制剂为浓缩物,但终端用户一般使用稀释制剂。

[0115] 有利的施用率通常是 5g 到 2kg 的活性成分 (a. i.) 每公顷 (ha), 优选 10g 到 1kg a. i. /ha, 最优选 20g 到 600g a. i. /ha。当用作种子处理试剂时, 适宜的施用率是 10mg 到 1g 活性成分每 kg 种子。可以通过实验确定产生希望作用的施用率。施用率取决于例如作用类型、有用植物的发育阶段以及施用 (地点、时机、施用方法), 并且随这些参数在宽范围内变化。

[0116] 令人惊讶地, 目前发现式 I 化合物还可以用于保护有用植物作物对抗致植物病生物侵袭以及处理被致植物病生物侵染的有用植物作物的方法, 包括将草甘膦与至少一种式 I 化合物的组合施用至植物或其处所, 其中该植物是对草甘膦有抗性的或敏感的。

[0117] 与在草甘膦不存在时使用式 I 化合物相比, 所述方法可以提供出人意料的经改善的病害防治。所述方法可以有效增强式 I 化合物对病害的防治。草甘膦与至少一种式 I 化合物的混合物可以增大由式 I 化合物至少部分地防治的病害谱, 同时也可以观察到式 I 化合物对已知被式 I 化合物以某种程度防治的病害种类的活性有所增加。

[0118] 所述方法特别有效地对抗真菌 (Fungi) 界担子菌门 (Basidiomycot) 锈菌纲 (Uredinomyces) 锈菌亚纲 (Urediniomycetidae) 锈菌目 (Uredinales) (通常称为锈菌) 的致植物病生物。农业上具有特别大范围影响的锈菌种包括层锈菌科 (Phakopsoraceae) 的那些, 特别是层锈菌属 (Phakopsora) 的那些, 例如豆薯层锈 (Phakopsora pachyrhizi), 其也称为亚洲大豆锈病, 和柄锈科 (Pucciniaceae) 的那些, 特别是柄锈菌属 (Puccinia) 的那些, 如在谷物作物中是问题病害的禾柄锈菌 (Puccinia graminis), 也称为秆锈病或者黑锈病, 以及隐匿柄锈菌 (Puccinia recondita), 也称为褐锈病。

[0119] 所述方法的一种实施方式是保护有用植物作物对抗致植物病生物侵袭和 / 或处理被致植物病生物侵染的有用植物作物的方法, 所述方法包括将草甘膦, 包括其盐或酯, 和至少一种式 I 化合物同时施用, 所述式 I 化合物具有对抗选自植物、植物部分和植物处所的致植物病生物的活性。

[0120] 上述式 I 化合物或其药物盐还具有在动物中治疗和 / 或预防微生物感染的有利活性谱。“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”是指在被微生物感染的动物上用以减少或减慢或停止感染的增加或散布, 或减少感染或者治愈感染的用途。“预防”是指在没有明显微生物感染迹象的动物上用以预防任何可能的感染, 或者减少或减慢任何可能感染的增加或散布的用途。

[0121] 按照本发明, 提供式 (I) 化合物在制药中的用途, 所述药物用于在动物中治疗和 / 或预防微生物感染。还提供式 (I) 化合物作为药剂的用途。还提供式 (I) 化合物在动物治疗中作为抗微生物剂的用途。按照本发明还提供包含作为活性成分的式 (I) 化合物或其可药用盐和可药用的稀释剂或载体的药物组合物。该组合物可以用于在动物中治疗和 / 或预防抗微生物感染。该药物组合物可以是适宜用于口服给药的形式, 比如片剂、锭剂、硬胶囊剂、水悬浮剂、油悬浮剂、乳剂、可分散粉剂、可分散颗粒剂、糖浆剂和酏剂。可选地, 该药物组合物可以是适宜用于局部施用的形式, 比如喷雾剂、霜剂或洗剂。可选地, 该药物组合物可以是适宜用于肠胃外施用的形式, 例如注射剂。可选地, 该药物组合物可以是可吸入形式, 例如气雾喷雾剂。

[0122] 式 (I) 化合物可以有效对抗各种能在动物中导致微生物感染的微生物种。这些微生物种的实例是引起曲霉病 (Aspergillosis) 的那些, 比如烟曲霉 (Aspergillus



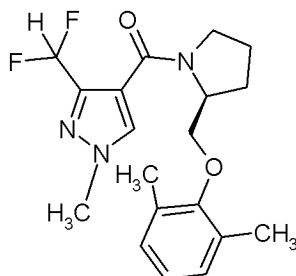
fumigatus)、黄曲霉 (*A. flavus*)、土曲霉 (*A. terreus*)、构巢曲菌 (*A. nidulans*) 和黑曲霉 (*A. niger*) ;引起芽生菌病 (Blastomycosis) 的那些, 比如皮炎芽生菌 (*Blastomyces dermatitidis*) ;引起念珠菌病 (Candidiasis) 的那些, 比如白色念珠菌 (*Candida albicans*)、光滑念珠菌 (*C. glabrata*)、热带念珠菌 (*C. tropicalis*)、近平滑念珠菌 (*C. parapsilosis*)、克鲁斯念珠菌 (*C. krusei*) 和葡萄牙念珠菌 (*C. lusitaniae*) ;引起球孢子菌病 (Coccidioidomycosis) 的那些, 比如粗球孢子菌 (*Coccidioides immitis*) ;引起隐球菌病 (Cryptococcosis) 的那些, 比如新生隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*) ;引起组织胞浆菌病 (Histoplasmosis) 的那些, 比如荚膜组织胞浆菌 (*Histoplasma capsulatum*) 以及引起接合菌病 (Zygomycosis) 的那些, 比如伞枝犁头霉 (*Absidia corymbifera*)、微小根毛霉 (*Rhizomucor pusillus*) 和少根根霉 (*Rhizopus arrhizus*)。其它实例是镰孢属 (*Fusarium Spp*), 比如尖孢镰孢 (*Fusarium oxysporum*) 和茄病镰孢 (*Fusarium solani*) 和赛多孢属 (*Scedosporium Spp*), 比如尖端赛多孢 (*Scedosporium apiospermum*) 和多育赛多孢 (*Scedosporium prolificans*)。其它实例是小孢子菌属 (*Microsporum Spp*)、毛癣菌属 (*Trichophyton Spp*)、表皮癣菌属 (*Epidermophyton Spp*)、毛霉属 (*Mucor Spp*)、孢子丝菌属 (*Sporothrix Spp*)、瓶霉属 (*Phialophora Spp*)、支孢属 (*Cladosporium Spp*)、皮特里霉属 (*Petriellidium spp*)、副球孢子菌属 (*Paracoccidioides Spp*) 和组织胞浆菌属 (*Histoplasma Spp*)。

[0123] 下述非限制性实施例以更多的细节举例说明上述发明, 而不是加以限制。

[0124] 制备实施例:

[0125] 实施例 P1: 制备 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[(S)-2-(2,6-二甲基-苯氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮 (化合物 1.225):

[0126]



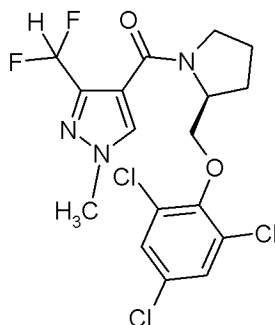
[0127] 在冰浴中冷却按实施例 P8 的描述制备的 (3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-((S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮 (2.0g ;7.7mmol), 三苯基膦 (2.1g ;8.0mmol) 和 2,6-二甲基苯酚 (0.94g ;7.7mmol) 在无水 THF (30ml) 中的混合物。伴随搅拌在氮气氛下于 10 分钟内滴加偶氮羧酸二异丙基酯 (1.60g ;8.0mmol) 的无水 THF (15ml) 溶液。反应混合物在环境温度下搅拌 6 小时。在真空中除去溶剂之后, 残余物 (6.81g) 通过快速色谱法用硅胶纯化 (洗脱液: 2 : 8 的环己烷 / 乙酸乙酯)。获得 1.31g (46.8% 理论收率) 的 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[(S)-2-(2,6-二甲基-苯氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮 (化合物 1.225), 是白色固体形式, 熔点 137-140°C。

[0128]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.92-1.99 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.22 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 2.38-2.46 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.85-3.94 (m, 1H), 3.96 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.09-4.12 (m, 1H), 4.59-4.62 (m, 1H), 6.90-7.15 (m, 3H, Ar-H, t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7.60 (s, 1H)。

MS[M+H]<sup>+</sup>364。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -68.3 (c5.75, CHCl<sub>3</sub>)。

[0129] 实施例 P2a: 制备 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[(S)-2-(2,4,6-三氯-苯氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮(化合物 1.006):

[0130]

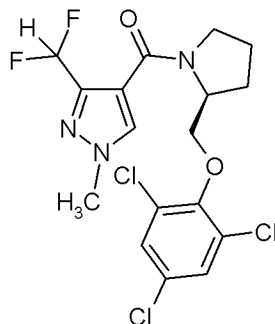


[0131] 在 0℃ 的温度下, 将 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-碳酰氯 (0.243g; 1.24mmol) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液滴加至搅拌中的按实施例 P12 的描述制备的 (S)-2-(2,4,6-三氯-苯氧基甲基)-吡咯烷盐酸盐 (0.35g; 1.24mmol) 和三乙胺 (0.35ml; 2.48mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液。除去冰浴, 将反应混合物搅拌 3 小时。将反应混合物用 1M NaOH (10ml), 2M HCl (10ml) 和饱和的 NaCl (50ml) 洗涤, 然后在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。在除去溶剂之后, 残余物 (0.45g, 油状物形式) 通过快速色谱法在硅胶上纯化 (洗脱液: 2:8 的环己烷/乙酸乙酯)。获得 0.27g (50% 理论收率) 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[(S)-2-(2,4,6-三氯-苯氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮, 为油状物形式, 其在放置之后固化。

[0132] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.92-1.99 (m, 1H), 2.16-2.22 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 1H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.96 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.31-4.34 (m, 1H), 4.59-4.62 (m, 1H), 6.96-7.24 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7.28 (s, 2H, Ar-H), 7.60 (s, 1H)。MS[M+H]<sup>+</sup>338/340/342。[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -54.2 (c 5.0, CHCl<sub>3</sub>)。

[0133] 实施例 P2b: 制备 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[(S)-2-(2,4,6-三氯-苯氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮(化合物 1.006):

[0134]

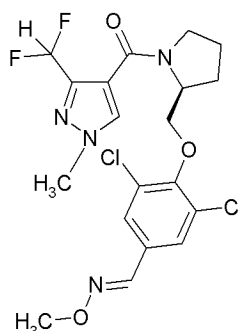


[0135] 在环境温度下, 在 5 分钟内将氢化钠 (55%, 在油中, 62mg, 1.4mmol) 加至 2,4,6-三氯苯酚 (0.28g, 1.4mmol) 的 DMF (5ml) 溶液。搅拌反应混合物 15 分钟, 然后加入按实施例 P9 的描述制备的 ((S)-2-氯甲基-吡咯烷-1-基)-(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮 (0.43g, 1.55mmol) 的 DMF (5ml) 溶液。反应混合物在环境温度下搅拌 2 小时。将反应混合物加热至 70℃, 再搅拌 15 小时。冷却之后将反应混合物倾倒至 1N

HCl (40ml), 然后用乙酸乙酯 (2x40ml) 萃取。有机层用饱和的 NaCl (50ml) 洗涤, 然后在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥。在蒸发溶剂之后, 粗产品 (0.68g, 油状物形式) 通过快速色谱法在硅胶上纯化 (洗脱液: 2 : 8 的环己烷 / 乙酸乙酯), 提供 30mg (4.0% 理论收率) 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[(S)-2-(2,4,6-三氯-苯氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮, 是无色油状物。

[0136] 实施例 P3: 制备 3,5-二氯-4-[(S)-1-(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-吡咯烷-2-基甲氧基]-苯甲醛 O-甲基-脞 (化合物 1.021):

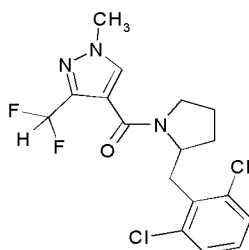
[0137]



[0138] 在 0°C 的温度下, 将 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-碳酰氯 (0.103g; 0.53mmol) 的二氯甲烷 (4ml) 溶液滴加至搅拌中的按实施例 P12 的描述类似地制备的 3,5-二氯-4-[(S)-1-吡咯烷-2-基甲氧基]-苯甲醛 O-甲基-脞 (0.16g; 0.53mmol) 和三乙胺 (146  $\mu\text{l}$ ; 1.05mmol) 的二氯甲烷 (7ml) 溶液。除去冰浴, 将反应混合物搅拌 4 小时。反应混合物用 2M HCl (10ml), 1M NaOH (10ml) 和饱和的 NaCl (30ml) 洗涤, 然后在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥。在除去溶剂之后, 残余物 (0.20g, 油状物形式) 通过快速色谱法在硅胶上纯化 (洗脱液: 1 : 1 的环己烷 / 乙酸乙酯)。获得 0.14g (57% 理论收率) 3,5-二氯-4-[(S)-1-(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-吡咯烷-2-基甲氧基]-苯甲醛 O-甲基-脞, 是油状物形式。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.95 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.96 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.22-4.24 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 7.01-7.28 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7.50 (s, 2H, Ar-H), 7.61 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)。MS [M+H]<sup>+</sup> 361/363/365。

[0139] 实施例 P4: 制备 [2-(2,6-二氯-苄基)-吡咯烷-1-基)-(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮 (化合物 1.110):

[0140]



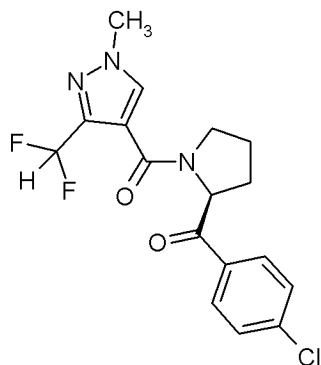
[0141] 在 0°C 的温度下, 将 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-碳酰氯 (0.97g; 5.0mmol) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液滴加至搅拌中的按实施例 P17 的描述制备的 2-(2,6-二氯-苄基)-吡咯烷 (1.20g; 5.0mmol) 和三乙胺 (1.5g; 15.0mmol) 的二氯甲烷 (15ml) 悬浮液。除去冰浴, 将反应混合物搅拌 15 小时。反应混合物用 2M NaOH (20ml), 2M HCl (20ml) 和饱和的 NaCl (20ml) 洗涤, 然后在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥。在除去溶剂之后, 残余物 (1.9g 油状物) 通过快速

色谱法在硅胶上纯化(洗脱液:3:7的环己烷/乙酸乙酯)。获得1.53g(78.8%理论收率)的[2-(2,6-二氯-苄基)-吡咯烷-1-基]-(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮,是油状物形式。

[0142]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.74-2.29(m, 4H), 2.94-3.80(m, 4H), 3.85+3.97(s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.5+4.95(2m, 1H), 6.60-7.77(m, 5H,  $\text{CHF}_2$ +Ar-H)。MS[M+H] $^+$ 388/390/392。

[0143] 实施例 P5:制备(4-氯-苄基)-[(S)-1-(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-吡咯烷-2-基]+甲酮(化合物 1.259):

[0144]

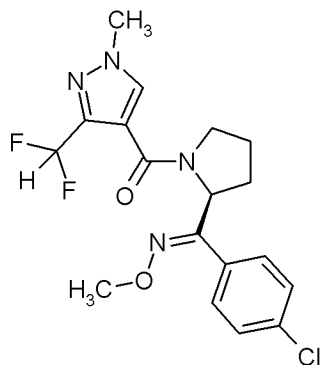


[0145] 在0℃的温度下,将3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-碳酰氯(1.94g;10.0mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液滴加至搅拌中的按实施例P16的描述制备的(4-氯-苄基)-(S)-吡咯烷-2-基-甲酮盐酸盐(2.46g;10.0mmol)和三乙胺(3.0g;30.0mmol)的二氯甲烷(25ml)悬浮液。将二氯甲烷(40ml)加入混合物。除去冰浴,将反应混合物搅拌3小时。反应混合物用1M NaOH(20ml),1M HCl(20ml)和饱和的NaCl(20ml)洗涤,然后在 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥。在除去溶剂之后,残余物通过快速色谱法在硅胶上纯化(洗脱液:1:19的环己烷/乙酸乙酯)。获得3.58g(97.3%理论收率)的(4-氯-苄基)-[(S)-1-(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-吡咯烷-2-基]-甲酮,是油状物形式。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.91-1.98(m, 1H), 2.02-2.16(m, 2H), 2.33-2.42(m, 1H), 3.75-3.85(m, 2H), 3.97(s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 5.61-5.65(m, 1H), 6.99-7.28(t, 1H,  $\text{CHF}_2$ ), 7.45-7.47(d, 2H, Ar-H), 7.73(s, 1H) 7.96-7.98(d, 2H, Ar-H)。

[0146] MS[M+H] $^+$ 368/370。

[0147] 实施例 P6:制备((S)-2-{(4-氯-苄基)-[(E)-甲氧基亚氨基]-甲基}-吡咯烷-1-基)-(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮(化合物 1.281):

[0148]



[0149] 在环境温度下,向按实施例P5的描述制备的(4-氯-苄基)-[(S)-1-(3-二氟甲

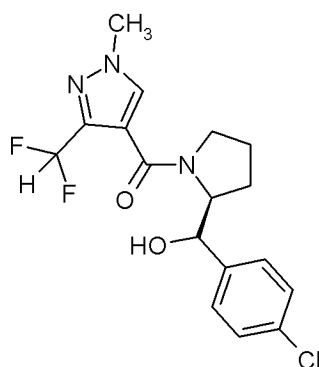
基-1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-吡咯烷-2-基]-甲酮 (370mg; 1.0mmol) 的甲醇 (5ml) 溶液加入 O-甲基盐酸羟胺 (126mg; 1.5mmol) 和吡啶 (113  $\mu$ l; 1.4mmol)。搅拌反应混合物 1.5 小时,加水 (30ml)。混合物用乙酸乙酯 (3x20ml) 萃取,用 1N HCl (20ml) 洗涤。有机层在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤,浓缩,在真空中干燥,提供 0.390g 油状物。

[0150] 残余物通过快速色谱法在硅胶上纯化 (洗脱液:1:9 的环己烷/乙酸乙酯)。获得 245mg (61.7%理论收率) 的 ((S)-2-[(4-氯-苯基)-[(E)-甲氧基亚氨基]-甲基]-吡咯烷-1-基)-(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮,是油状物形式。

[0151] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.68-1.73 (m, 1H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.98-2.13 (m, 2H), 3.63-3.71 (m, 2H), 3.97 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.48-4.59 (2m, 1H), 6.13-6.28 (d, 1H), 6.96-7.23 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7.36 (dxd, 4H, Ar-H), 7.68 (s, 1H)。MS[M+H]<sup>+</sup>397/399。

[0152] 实施例 P7:制备 {(S)-2-[(4-氯苯基)-羟基-甲基]-吡咯烷-1-基)-(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮 (化合物 1.237):

[0153]

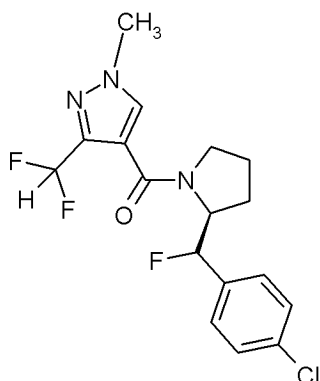


[0154] 在 0°C 下,向按实施例 P5 的描述制备的 (4-氯-苯基)-[(S)-1-(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-吡咯烷-2-基]-甲酮 (370mg; 1.0mmol) 的甲醇 (5ml) 溶液分批加入硼氢化钠 (35mg; 1.0mmol)。搅拌反应混合物 0.5 小时,加入 1N HCl 直到 pH 达到 7。减压除去溶剂,剩余的混合物用乙酸乙酯 (2x20ml) 萃取。经合并的有机层在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤,浓缩,在真空中干燥,提供 0.31g (83.3%理论收率) 的 {(S)-2-[(4-氯苯基)-羟基-甲基]-吡咯烷-1-基)-(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮,是油状物。

[0155] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.51-1.58 (m, 1H), 1.61-1.73 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 2H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.97 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.53-4.69 (q, 1H), 4.62-4.69 (d, 1H), 5.82 (s<sub>宽</sub>, 1H), 6.96-7.23 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7.33 (dxd, 4H, Ar-H), 7.64 (s, 1H)。MS[M+H]<sup>+</sup>370/372。

[0156] 实施例 P8:制备 {(S)-2-[(4-氯苯基)-氟-甲基]-吡咯烷-1-基)-(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮 (化合物 1.215):

[0157]

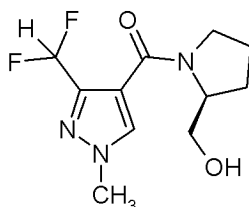


[0158] 在 0°C 下, 向按实施例 P7 的描述制备的 {(S)-2-[(4-氯苯基)-羟基-甲基]-吡咯烷-1-基}-(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮 (370mg; 1.0mmol) 的二氯甲烷 (4ml) 溶液滴加 DAST (0.15ml; 1.1mmol) 的二氯甲烷 (1ml) 溶液。搅拌反应混合物 15 小时, 加水 (30ml)。混合物用乙酸乙酯 (2x20ml) 萃取, 用 1N HCl (30ml)、饱和 NaHCO<sub>3</sub> (20ml)、水 (20ml) 洗涤。有机层在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤, 浓缩, 在真空中干燥, 提供 0.290g 的褐色油状物。

[0159] 残余物通过快速色谱法在硅胶上纯化两次 (洗脱液: 1 : 19 的环己烷 / 乙酸乙酯)。获得 45mg (12.1% 理论收率) 的 {(S)-2-[(4-氯苯基)-氟-甲基]-吡咯烷-1-基}-(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮, 是油状物形式。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.68-1.73 (m, 1H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.98-2.13 (m, 2H), 3.63-3.71 (m, 2H), 3.97 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.48-4.59 (2m, 1H), 6.13-6.28 (d, 1H), 6.96-7.23 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7.36 (dxd, 4H, Ar-H), 7.68 (s, 1H)。MS [M+H]<sup>+</sup> 372/374。

[0160] 实施例 P8: 制备 (3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-((S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮:

[0161]



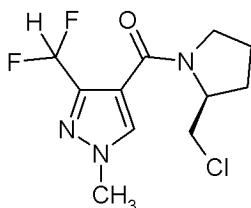
[0162] 在 0°C 的温度下, 将 3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-碳酰氯 (1.9g, 10.0mmol) 的二氯甲烷 (40ml) 溶液滴加至搅拌中的 (S)-吡咯烷-2-基-甲醇 (1.0g, 10.0mmol) 和三乙胺 (2.8ml, 20.0mmol) 的二氯甲烷 60ml 溶液。在环境温度下搅拌反应混合物 10 分钟, 然后在环境温度放置 3 小时。反应混合物用 1M NaOH (30ml) 和 2M HCl (30ml) 洗涤, 然后在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。在除去溶剂之后, 残余物 (1.76g 油状物形式) 通过快速色谱法在硅胶上纯化 (洗脱液: 9 : 1 的二氯甲烷 / 甲醇)。获得 1.28g (49% 理论收率) 的 (3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-((S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮, 是油状物形式。

[0163] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.64-1.74 (m, 1H), 1.82-2.04 (m, 2H), 2.01-2.18 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.63-3.70 (m, 2H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.96 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.37-4.38 (d, 1H), 4.54-4.56 (d, 1H), 6.92-7.20 (t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7.61 (s, 2H, Ar-H)。MS [M+H]<sup>+</sup> 260。[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -69.3 (c 5.8, CHCl<sub>3</sub>)。

[0164] 实施例 P9: 制备 ((S)-2-氯甲基-吡咯烷-1-基)-(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡

唑-4-基)-甲酮:

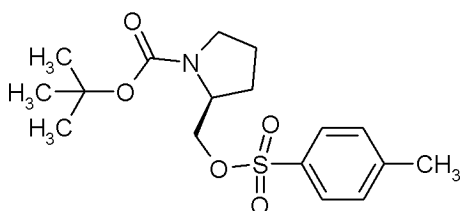
[0165]



[0166] 在0℃下,将对-甲苯磺酰氯(0.92g,4.8mmol)分批加入至搅拌中的按实施例P8的描述制备的(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-((S)-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮(1.0g,3.9mmol)和吡啶(2.35ml,29.3mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液。在0℃下搅拌反应混合物30分钟,然后让其在环境温度放置15小时。然后加入二氯甲烷(40ml)。用水(4x50ml)和饱和的NaCl(50ml)洗涤该溶液,然后在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥。在蒸发溶剂之后,粗产品(0.88g油状物形式)通过快速色谱法在硅胶上纯化(洗脱液:3:7的环己烷/乙酸乙酯),提供0.58g(36.0%理论收率)的((S)-2-氯甲基-吡咯烷-1-基)-(3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮,是无色油状物。

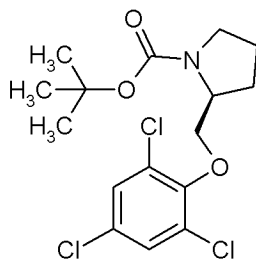
[0167] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.88-1.93(m, 1H), 2.03-2.22(m, 3H), 3.54-3.60(m, 1H), 3.63-3.68(m, 1H), 3.77-3.85(m, 1H), 3.94-3.97(m, 1H), 4.00(s, 3H), 4.50(m, 1H), 6.95-7.22(t, 1H, CHF<sub>2</sub>), 7.60(s, 1H)。MS[M+H]<sup>+</sup>278/80。[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -104.41(c 5.21, CHCl<sub>3</sub>)。

[0168] 实施例P10:制备(S)-2-(甲苯-4-磺酰基氧基甲基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯:  
[0169]



[0170] 在0℃的温度下,将对-甲苯磺酰氯(6.0g,30.4mmol)分批加入搅拌中的(S)-羟基甲基-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(4.9g,24.3mmol)和吡啶(14.6ml,181mmol)的二氯甲烷(50ml)溶液。在0℃下搅拌反应混合物30分钟,然后让其在环境温度放置15小时。然后加入二氯甲烷(50ml)。用水(4x50ml)和饱和的NaCl(50ml)洗涤该溶液,然后在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥。在蒸发溶剂之后,粗产品(9.83g油状物形式)通过快速色谱法在硅胶上纯化(洗脱液:1:1的环己烷/乙酸乙酯),提供8.07g(83.4%理论收率)的(S)-2-(甲苯-4-磺酰基氧基甲基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯,是无色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO): δ 1.29和1.35(s, 9H), 1.72(m, 3H), 1.92(m, 1H), 2.43(s, 3H), 3.18(m, 2H), 3.83(m, 1H), 4.03(m, 2H), 7.49(d, 2H), 7.78(d, 2H)。MS[M+H]<sup>+</sup>256。[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -39.1(c 5.98, CHCl<sub>3</sub>)。

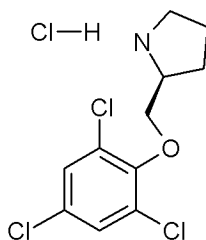
[0171] 实施例P11:制备(S)-2-(2,4,6-三氯-苯氧基甲基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯:  
[0172]



[0173] 在 0℃ 的温度下, 在 10 分钟内将氢化钠 (55%, 在油中, 0.12g, 2.8mmol) 加入至 2,4,6-三氯苯酚 (0.55g, 2.8mmol) 的 DMF (10ml) 溶液。将反应混合物温热至环境温度并搅拌 20 分钟, 然后加入按实施例 P10 的描述制备的 (S)-2-(甲苯-4-磺酰基氧基甲基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (1.0g, 2.8mmol) 的 DMF (5ml) 溶液。反应混合物在环境温度下搅拌 15 小时。将反应混合物加热至 80℃ 温度并再搅拌 5 小时。冷却之后, 将反应混合物倾倒至 1N HCl (50ml), 然后用乙酸乙酯 (2x80ml) 萃取。有机层用饱和的 NaCl (50ml) 洗涤, 然后在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。在蒸发溶剂之后, 粗产品 (0.81g, 黄色油状物形式) 通过快速色谱法在硅胶上纯化 (洗脱液: 9 : 1 的环己烷 / 乙酸乙酯), 提供 0.32g (29.9% 理论收率) 的 (S)-2-(2,4,6-三氯-苯氧基甲基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯, 是无色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.48 和 1.52 (s, 9H), 1.72 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 4.13 (m, 3H), 7.30 (s, 2H, Ar-H)。MS [M+H]<sup>+</sup> 380/382/384。[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -31.6 (c 4.13, CHCl<sub>3</sub>)。

[0174] 实施例 P12: 制备 (S)-2-(2,4,6-三氯-苯氧基甲基)-吡咯烷盐酸盐:

[0175]

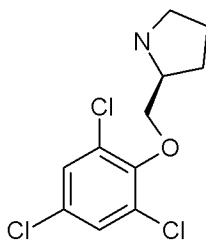


[0176] 在环境温度下, 于 4N HCl 的二噁烷 (2ml) 溶液中将按实施例 P11 的描述制备的 (S)-2-(2,4,6-三氯-苯氧基甲基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (280mg, 0.73mmol) 搅拌 2 小时。在蒸发溶剂之后, 将残余物于乙醚 (5ml) 一起搅拌。过滤出白色晶体, 用乙醚 (5ml) 洗涤, 在真空炉中于 30℃ 下干燥。获得 70mg (34% 理论收率) 的 (S)-2-(2,4,6-三氯-苯氧基甲基)-吡咯烷盐酸盐, 是白色固体。

[0177] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.80 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 7.75 (s, 2H)。MS [M+H]<sup>+</sup> 280/282/284。

[0178] 实施例 P13: 制备 (S)-2-(2,4,6-三氯-苯氧基甲基)-吡咯烷:

[0179]



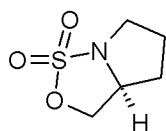
[0180] 在 10℃ 的温度下于氮下, 在 10 分钟内将氢化钠 (55%, 在油中, 1.4g; 29.8mmol)



分批加入搅拌中的 2,4,6-三氯苯酚 (5.89g ;29.8mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (90ml) 溶液。在环境温度下搅拌反应混合物 20 分钟,随后加入按实施例 P14 的描述制备的 (S)-四氢-吡咯并 [1,2-c][1,2,3] 噁嗪 1,1-二氧化物 (5.0g ;30.6mmol) 的二甲基甲酰胺 (25ml) 溶液。在环境温度下搅拌反应混合物 4 小时,然后倾倒入 1M HCl (400ml),用乙酸乙酯 (2x200ml) 萃取。经合并的乙酸乙酯层用水 (2x100ml),饱和的 NaCl (100ml) 洗涤,然后在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。在除去溶剂之后,将残余物 (11.1g 油状物) 溶于二噁烷 (150ml),用硫酸 (2.9ml) 和水 (2.9ml) 处理。反应混合物在环境温度下搅拌 15 小时。将反应混合物倾倒入饱和 NaHCO<sub>3</sub> (300ml),用二氯甲烷 (3x200ml) 萃取。有机层用饱和的 NaCl (100ml) 洗涤,然后在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。在蒸发溶剂之后,粗产品 (7.16g, 橙色油状物形式) 通过快速色谱法在硅胶上纯化 (洗脱液 :9 : 1 的二氯甲烷 / 甲醇),提供 3.53g (42.0% 理论收率) 的 (S)-2-(2,4,6-三氯-苯氧基甲基)-吡咯烷,是油状物。

[0181] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.79-1.87 (m, 1H), 2.01-2.14 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 1H), 3.39-3.51 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 2H), 4.75 (m 宽, 1H, NH) 7.28 (s, 2H, Ar-H)。MS [M+H]<sup>+</sup> 280/282/284。[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -20.4 (c 4.5, CHCl<sub>3</sub>)。

[0182] 实施例 P14 :制备 (S)-四氢-吡咯并 [1,2-c][1,2,3] 噁嗪 1,1-二氧化物 :  
[0183]



[0184] 向 (S)-吡咯烷-2-基-甲醇 (25.0g, 0.247mol) 的二氯甲烷 (165ml) 溶液加入吡啶 (41ml, 0.508mol)。搅拌溶液,同时在干冰 / 丙酮浴中冷却直到混合物温度在 -68°C 以下。在 45 分钟内加入磺酰氯 (20ml, 0.247mol),同时保持反应温度在 -60°C 以下。使反应温度温热至 -40°C 并保持 2 小时,此时吡啶盐酸盐沉淀。使反应混合物温热至环境温度并再搅拌 50 分钟。将反应混合物倾倒入冰水 (300ml)。分离有机层,用二氯甲烷 (150ml) 萃取水相。经合并的有机层用 1N HCl (100ml),水 (100ml) 和饱和的 NaCl (100ml) 洗涤,然后在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。在蒸发溶剂之后,粗产品 (32.4g, 橙色树脂形式) 通过快速色谱法在硅胶上纯化 (洗脱液 :6 : 4 的环己烷 / 乙酸乙酯),提供 29.3g (72.7% 理论收率) 的 (S)-四氢-吡咯并 [1,2-c][1,2,3] 噁嗪 1,1-二氧化物,是白色固体,熔点 46-50°C。

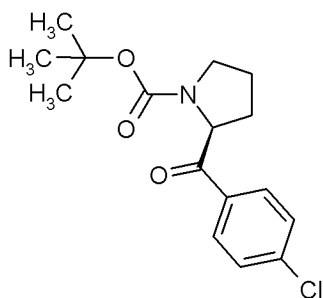
[0185] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.78-1.87 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.17-2.22 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 4.03-4.09 (m, 1H), 4.24-4.31 (m, 1H), 4.54-4.59 (m, 1H)。

[0186] MS [M+H]<sup>+</sup> 164。

[0187] [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +42.0 (c 5.34, CHCl<sub>3</sub>)。

[0188] 实施例 P15 :制备 (S)-2-(4-氯-苯甲酰基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 :

[0189]

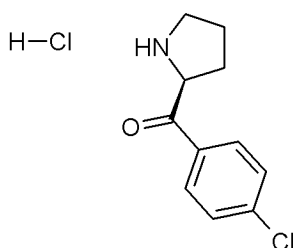


[0190] 在 0℃下,在 15 分钟内将 THF/ 甲苯 (66.7ml,60mmol) 中的 4- 氯苯基镁溴化物 (0.9 摩尔浓度) 加入 (S)-2-( 甲氧基 - 甲基 - 氨基甲酰基 ) - 吡咯烷 -1- 羧酸叔丁基酯 (CAS 115186-37-3,5.16g,20mmol) 的无水 THF (50ml) 溶液。将反应混合物温热至环境温度并再搅拌 4 小时。将反应混合物倾倒入 1N HCl/ 冰 (150ml), 然后用乙酸乙酯 (2x100ml) 萃取。有机层用水 (2x50ml), 饱和的 NaCl (50ml) 洗涤, 然后在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。在蒸发溶剂之后, 粗产品 (7.5g, 黄色油状物形式) 通过快速色谱法在硅胶 (150g) 上纯化, (洗脱液: 9 : 1 的环己烷 / 乙酸乙酯), 提供 4.3g (69.4% 理论收率) 的 (S)-2-(4- 氯 - 苯甲酰基) - 吡咯烷 -1- 羧酸叔丁基酯, 是白色固体, 熔点 117-122℃。

[0191] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.26 (m, 9H), 1.86-1.98 (m, 3H), 2.23-2.37 (m, 1H), 3.45-3.69 (m, 2H), 5.13-5.37 (m, 1H), 7.46 (d, 2H, Ar-H), 7.91 (d, 2H, Ar-H)。MS [M+H]<sup>+</sup> 380/382/384。

[0192] 实施例 P16 : 制备 (4- 氯 - 苯基) - (S) - 吡咯烷 -2- 基 - 甲酮盐酸盐 :

[0193]

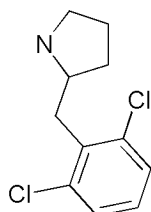


[0194] 在 0℃下, 将按实施例 P15 的描述制备的 (S)-2-(4- 氯 - 苯甲酰基) - 吡咯烷 -1- 羧酸叔丁基酯 (4.2g, 13.5mmol) 一批加入 4M HCl 的二噁烷 (10ml, 40mmol) 溶液, 并搅拌 2 小时。在除去溶剂之后, 过滤出残余物, 用乙醚 (10ml) 洗涤并干燥, 提供 2.58g (77.3% 理论收率) 的 (4- 氯 - 苯基) - (S) - 吡咯烷 -2- 基 - 甲酮盐酸盐, 是白色固体, 熔点 176-179℃。

[0195] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) : δ 1.78-1.91 (m, 2H), 1.93-2.04 (m, 1H), 2.47-2.52 (m, 1H), 3.24-3.27 (m, 2H), 5.32-5.39 (m, 1H), 7.68 (d, 2H, Ar-H), 8.11 (d, 2H, Ar-H)。

[0196] 实施例 P17 : 制备 2-(2,6- 二氯 - 苄基) - 吡咯烷 :

[0197]

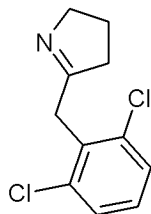


[0198] 在 0℃下, 向按实施例 P18 的描述制备的 5-(4- 氯 - 苄基) -3,4- 二氢 -2H- 吡咯 (1.14g ; 5.0mmol) 的甲醇 (20ml) 溶液分批加入硼氢化钠 (0.38g ; 10mmol)。在环境温度下

搅拌反应混合物 1.5 小时,加入冰-水 (100ml)。反应混合物用二氯甲烷 (3x40ml) 萃取,用 1M NaOH 洗涤,然后在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥。在除去溶剂之后,获得 1.15g (100% 理论收率) 的 2-(2,6-二氯-苄基)-吡咯烷,是液体形式。MS[M+H]<sup>+</sup>230/232/234。

[0199] 实施例 P18:制备 5-(2,6-二氯-苄基)-3,4-二氢-2H-吡咯:

[0200]



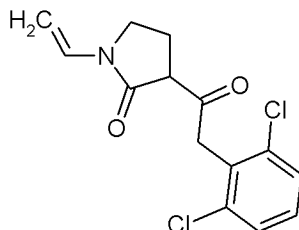
[0201] 在回流温度下,于 15 分钟期间向水 (45ml) 和浓 HCl (45ml) 的混合物滴加按实施例 P19 的描述制备的 3-[2-(2,6-二氯-苄基)-乙酰基]-1-乙烯基-吡咯烷-2-酮 (2.98g; 10mmol) 的 THF (25ml) 溶液。在旋转蒸发仪上将溶液浓缩至干。将残余物溶于二氯甲烷 (20ml),用水 (2x30ml) 洗涤,在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥,过滤通过硅胶 (5g)。在除去溶剂之后,获得 2.60g (> 100% 理论收率) 的 5-(2,6-二氯-苄基)-3,4-二氢-2H-吡咯,是褐色液体形式。

[0202] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.85-1.89 (m, 2H), 2.48-2.53 (t, 2H), 3.55+3.73 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 7.10-7.17 (dxd, 1H, Ar-H), 7.28-7.31 (d, 2H, Ar-H)。

[0203] MS[M+H]<sup>+</sup>228/230/232。

[0204] 实施例 P19:制备 3-[2-(2,6-二氯-苄基)-乙酰基]-1-乙烯基-吡咯烷-2-酮:

[0205]



[0206] 将 N-乙烯基吡咯烷酮 (2.78g; 25mmol) 和 (2,6-二氯-苄基)-乙酸乙酯 (6.41g; 27.5mmol) 在 THF (4ml) 中的混合物缓慢滴加至 NaH (3.0g; 70mmol) 在 THF (14ml) 中的 60% 悬浮液,同时在 50°C 下于氮气流下搅拌 30 分钟。在 62°C 下再搅拌混合物 1.5 小时。

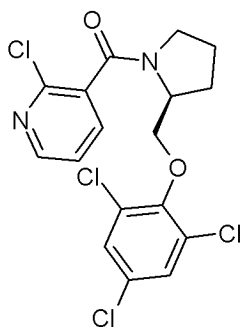
[0207] 将混合物冷却至环境温度,仔细倾倒至饱和氯化铵 (80ml) 中。混合物用乙酸乙酯 (70ml) 萃取,用水 (20ml) 洗涤。有机层在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥,过滤,浓缩,在真空中干燥,提供 7.0g 油状物。残余物通过快速色谱法在硅胶上纯化 (洗脱液:9:1 的环己烷/乙酸乙酯)。获得 4.3g (57.7% 理论收率) 的 3-[2-(2,6-二氯-苄基)-乙酰基]-1-乙烯基-吡咯烷-2-酮,是白色固体形式,熔点 101-108°C。

[0208] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.15-2.24 (m, 1H), 2.67-2.74 (m, 1H), 3.47-3.62 (m, 2H), 3.85-3.89 (m, 1H), 4.25-4.30 (d, 1H), 4.45-4.54 (m, 2H), 4.74-4.78 (d, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.14-7.18 (dxd, 1H, Ar-H), 7.31-7.34 (d, 2H, Ar-H)。MS[M+H]<sup>+</sup>298/300/302。

[0209] 实施例 P20:制备 (2-氯-吡啶-3-基)-[(S)-2-(2,4,6-三氯-苯氧基甲基)-吡

咯烷-1-基]-甲酮(化合物 2.006):

[0210]

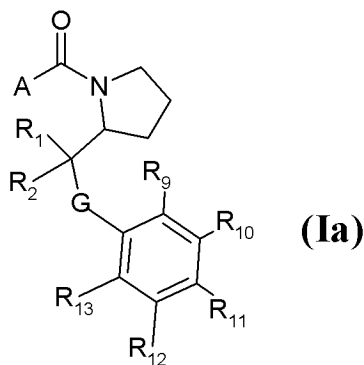


[0211] 在 0°C 的温度下,将 2-氯-烟酰氯 (0.313g;1.78mmol) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液逐滴加入搅拌中的按实施例 P13 的描述制备的 (S)-2-(2,4,6-三氯-苯氧基甲基)-吡咯烷 (0.30g;1.78mmol) 和三乙胺 (0.50ml;3.56mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液。除去冰浴,在环境温度下将反应混合物搅拌 16 小时。将二氯甲烷 (40ml) 加入混合物。反应混合物用 2M HCl (40ml), 1M NaOH (50ml) 和饱和的 NaCl (50ml) 洗涤,然后在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。在除去溶剂之后,残余物 (0.21g 油状物形式) 通过快速色谱法在硅胶上纯化 (洗脱液:1:1 的环己烷/乙酸乙酯)。获得 0.134g (17.9% 理论收率) 的 (2-氯-吡啶-3-基)-[(S)-2-(2,4,6-三氯-苯氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-甲酮,是油状物形式。

[0212] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.88-1.97 (m, 1H), 2.10-2.28 (m, 2H), 2.47-2.54 (m, 1H), 3.30-3.41 (m, 2H), 4.21-4.24 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 7.26 (s, 2H, Ar-H), 7.30-7.34 (m, 1H, Py-H), 7.68-7.72 (m, 1H, Py-H), 8.42-8.44 (m, 1H, Py-H)。MS [M+H]<sup>+</sup> 419/421/423/425。

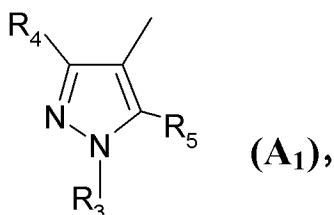
[0213] 表 1:式 Ia 化合物:

[0214]



[0215] 其中 A 是基团 A<sub>1</sub>,

[0216]



[0217] 其中 R<sub>3</sub> 是甲基, R<sub>4</sub> 是二氟甲基和 R<sub>5</sub> 是氢。

[0218] “Me”是甲基,“Et”是乙基,“正-Pr”是正-丙基,“异-Pr”是异丙基,“环-Pr”是

环丙基，“环-Bu”是环丁基，“正-Bu”是正-丁基，“异-Bu”是异丁基，“叔-Bu”是叔丁基和“正-Hex”是正-己基。

[0219] 表 1：

[0220]

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	G	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>13</sub>
1.001	H	H	O	Cl	H	H	H	H
1.002	H	H	O	H	H	Cl	H	H
1.003	H	H	O	Cl	H	Cl	H	H
1.004	H	H	O	Cl	H	H	H	Cl
1.005	H	H	O	Cl	Cl	H	H	Cl
1.006	H	H	O	Cl	H	Cl	H	Cl
1.007	H	H	O	Cl	H	Br	H	Cl
1.008	H	H	O	Cl	H	I	H	Cl
1.009	H	H	O	Cl	H	CHF <sub>2</sub>	H	Cl
1.010	H	H	O	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	Cl
1.011	H	H	O	Cl	H	Me	H	Cl
1.012	H	H	O	Cl	H	Et	H	Cl
1.013	H	H	O	Cl	H	正-Pr	H	Cl
1.014	H	H	O	Cl	H	异-Pr	H	Cl
1.015	H	H	O	Cl	H	环-Pr	H	Cl
1.016	H	H	O	Cl	H	正-Bu	H	Cl
1.017	H	H	O	Cl	H	异-Bu	H	Cl
1.018	H	H	O	Cl	H	环-Bu	H	Cl
1.019	H	H	O	Cl	H	叔-Bu	H	Cl
1.020	H	H	O	Cl	H	正-Hex	H	Cl
1.021	H	H	O	Cl	H	CH=NOMe	H	Cl
1.022	H	H	O	Cl	H	CH=NOEt	H	Cl
1.023	H	H	O	Cl	H	CH=NO-正-Pr	H	Cl
1.024	H	H	O	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	Cl
1.025	H	H	O	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	Cl
1.026	H	H	O	Cl	H	H	H	Me
1.027	H	H	O	Cl	H	Cl	H	Me
1.028	H	H	O	Cl	H	Br	H	Me
1.029	H	H	O	Cl	H	I	H	Me
1.030	H	H	O	Cl	H	CHF <sub>2</sub>	H	Me
1.031	H	H	O	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	Me
1.032	H	H	O	Cl	H	Me	H	Me
1.033	H	H	O	Cl	H	Et	H	Me

[0221]

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	G	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>13</sub>
1.034	H	H	O	Cl	H	正-Pr	H	Me
1.035	H	H	O	Cl	H	异-Pr	H	Me
1.036	H	H	O	Cl	H	环-Pr	H	Me
1.037	H	H	O	Cl	H	正-Bu	H	Me
1.038	H	H	O	Cl	H	异-Bu	H	Me
1.039	H	H	O	Cl	H	环-Bu	H	Me
1.040	H	H	O	Cl	H	叔-Bu	H	Me
1.041	H	H	O	Cl	H	正-Hex	H	Me
1.042	H	H	O	Cl	H	CH=NOMe	H	Me
1.043	H	H	O	Cl	H	CH=NOEt	H	Me
1.044	H	H	O	Cl	H	CH=NO-正-Pr	H	Me
1.045	H	H	O	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	Me
1.046	H	H	O	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	Me
1.047	H	H	O	Br	H	H	H	Br
1.048	H	H	O	Br	H	Cl	H	Br
1.049	H	H	O	Br	H	Br	H	Br
1.050	H	H	O	Br	H	I	H	Br
1.051	H	H	O	Br	H	CHF <sub>2</sub>	H	Br
1.052	H	H	O	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	Br
1.053	H	H	O	Br	H	Me	H	Br
1.054	H	H	O	Br	H	Et	H	Br
1.055	H	H	O	Br	H	正-Pr	H	Br
1.056	H	H	O	Br	H	异-Pr	H	Br
1.057	H	H	O	Br	H	环-Pr	H	Br
1.058	H	H	O	Br	H	正-Bu	H	Br
1.059	H	H	O	Br	H	异-Bu	H	Br
1.060	H	H	O	Br	H	环-Bu	H	Br
1.061	H	H	O	Br	H	叔-Bu	H	Br
1.062	H	H	O	Br	H	正-Hex	H	Br
1.063	H	H	O	Br	H	CH=NOMe	H	Br
1.064	H	H	O	Br	H	CH=NOEt	H	Br
1.065	H	H	O	Br	H	CH=NO-正-Pr	H	Br
1.066	H	H	O	Br	H	C(Me)=NOMe	H	Br
1.067	H	H	O	Br	H	C(Me)=NOEt	H	Br
1.068	H	H	O	Me	H	H	H	Me
1.069	H	H	O	Me	H	Cl	H	Me
1.070	H	H	O	Me	H	Br	H	Me
1.071	H	H	O	Me	H	I	H	Me
1.072	H	H	O	Me	H	CHF <sub>2</sub>	H	Me
1.073	H	H	O	Me	H	CF <sub>3</sub>	H	Me
1.074	H	H	O	Me	H	Me	H	Me
1.075	H	H	O	Me	H	Et	H	Me
1.076	H	H	O	Me	H	正-Pr	H	Me
1.077	H	H	O	Me	H	异-Pr	H	Me
1.078	H	H	O	Me	H	环-Pr	H	Me
1.079	H	H	O	Me	H	正-Bu	H	Me
1.080	H	H	O	Me	H	异-Bu	H	Me
1.081	H	H	O	Me	H	环-Bu	H	Me
1.082	H	H	O	Me	H	叔-Bu	H	Me

[0222]

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	G	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>13</sub>
1.083	H	H	O	Me	H	正-Hex	H	Me
1.084	H	H	O	Me	H	CH=NOMe	H	Me
1.085	H	H	O	Me	H	CH=NOEt	H	Me
1.086	H	H	O	Me	H	CH=NO-正-Pr	H	Me
1.087	H	H	O	Me	H	C(Me)=NOMe	H	Me
1.088	H	H	O	Me	H	C(Me)=NOEt	H	Me
1.089	H	H	O	Cl	H	H	H	H
1.090	H	H	O	Cl	H	Cl	H	H
1.091	H	H	O	Cl	H	Br	H	H
1.092	H	H	O	Cl	H	I	H	H
1.093	H	H	O	Cl	H	CHF <sub>2</sub>	H	H
1.094	H	H	O	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H
1.095	H	H	O	Cl	H	Me	H	H
1.096	H	H	O	Cl	H	Et	H	H
1.097	H	H	O	Cl	H	正-Pr	H	H
1.098	H	H	O	Cl	H	异-Pr	H	H
1.099	H	H	O	Cl	H	环-Pr	H	H
1.100	H	H	O	Cl	H	正-Bu	H	H
1.101	H	H	O	Cl	H	异-Bu	H	H
1.102	H	H	O	Cl	H	环-Bu	H	H
1.103	H	H	O	Cl	H	叔-Bu	H	H
1.104	H	H	O	Cl	H	正-Hex	H	H
1.105	H	H	O	Cl	H	CH=NOMe	H	H
1.106	H	H	O	Cl	H	CH=NOEt	H	H
1.107	H	H	O	Cl	H	CH=NO-正-Pr	H	H
1.108	H	H	O	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	H
1.109	H	H	O	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	H
1.110	H	H	键	Cl	H	H	H	Cl
1.111	H	H	键	Cl	H	Cl	H	Cl
1.112	H	H	键	Cl	H	Br	H	Cl
1.113	H	H	键	Cl	H	I	H	Cl
1.114	H	H	键	Cl	H	CHF <sub>2</sub>	H	Cl
1.115	H	H	键	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	Cl
1.116	H	H	键	Cl	H	Me	H	Cl
1.117	H	H	键	Cl	H	Et	H	Cl
1.118	H	H	键	Cl	H	正-Pr	H	Cl
1.119	H	H	键	Cl	H	异-Pr	H	Cl
1.120	H	H	键	Cl	H	环-Pr	H	Cl
1.121	H	H	键	Cl	H	正-Bu	H	Cl
1.122	H	H	键	Cl	H	异-Bu	H	Cl
1.123	H	H	键	Cl	H	环-Bu	H	Cl
1.124	H	H	键	Cl	H	叔-Bu	H	Cl
1.125	H	H	键	Cl	H	正-Hex	H	Cl
1.126	H	H	键	Cl	H	CH=NOMe	H	Cl
1.127	H	H	键	Cl	H	CH=NOEt	H	Cl
1.128	H	H	键	Cl	H	CH=NO-正-Pr	H	Cl
1.129	H	H	键	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	Cl
1.130	H	H	键	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	Cl

[0223]

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	G	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>13</sub>
1.131	H	H	键	Cl	H	H	H	Me
1.132	H	H	键	Cl	H	Cl	H	Me
1.133	H	H	键	Cl	H	Br	H	Me
1.134	H	H	键	Cl	H	I	H	Me
1.135	H	H	键	Cl	H	CHF <sub>2</sub>	H	Me
1.136	H	H	键	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	Me
1.137	H	H	键	Cl	H	Me	H	Me
1.138	H	H	键	Cl	H	Et	H	Me
1.139	H	H	键	Cl	H	正-Pr	H	Me
1.140	H	H	键	Cl	H	异-Pr	H	Me
1.141	H	H	键	Cl	H	环-Pr	H	Me
1.142	H	H	键	Cl	H	正-Bu	H	Me
1.143	H	H	键	Cl	H	异-Bu	H	Me
1.144	H	H	键	Cl	H	环-Bu	H	Me
1.145	H	H	键	Cl	H	叔-Bu	H	Me
1.146	H	H	键	Cl	H	正-Hex	H	Me
1.147	H	H	键	Cl	H	CH=NOMe	H	Me
1.148	H	H	键	Cl	H	CH=NOEt	H	Me
1.149	H	H	键	Cl	H	CH=NO-正-Pr	H	Me
1.150	H	H	键	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	Me
1.151	H	H	键	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	Me
1.152	H	H	键	Br	H	H	H	Br
1.153	H	H	键	Br	H	Cl	H	Br
1.154	H	H	键	Br	H	Br	H	Br
1.155	H	H	键	Br	H	I	H	Br
1.156	H	H	键	Br	H	CHF <sub>2</sub>	H	Br
1.157	H	H	键	Br	H	CF <sub>3</sub>	H	Br
1.158	H	H	键	Br	H	Me	H	Br
1.159	H	H	键	Br	H	Et	H	Br
1.160	H	H	键	Br	H	正-Pr	H	Br
1.161	H	H	键	Br	H	异-Pr	H	Br
1.162	H	H	键	Br	H	环-Pr	H	Br
1.163	H	H	键	Br	H	正-Bu	H	Br
1.164	H	H	键	Br	H	异-Bu	H	Br
1.165	H	H	键	Br	H	环-Bu	H	Br
1.166	H	H	键	Br	H	叔-Bu	H	Br
1.167	H	H	键	Br	H	正-Hex	H	Br
1.168	H	H	键	Br	H	CH=NOMe	H	Br
1.169	H	H	键	Br	H	CH=NOEt	H	Br
1.170	H	H	键	Br	H	CH=NO-正-Pr	H	Br
1.171	H	H	键	Br	H	C(Me)=NOMe	H	Br
1.172	H	H	键	Br	H	C(Me)=NOEt	H	Br
1.173	H	H	键	Me	H	H	H	Me
1.174	H	H	键	Me	H	Cl	H	Me
1.175	H	H	键	Me	H	Br	H	Me
1.176	H	H	键	Me	H	I	H	Me



[0224]

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	G	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>13</sub>
1.177	H	H	键	Me	H	CHF <sub>2</sub>	H	Me
1.178	H	H	键	Me	H	CF <sub>3</sub>	H	Me
1.179	H	H	键	Me	H	Me	H	Me
1.180	H	H	键	Me	H	Et	H	Me
1.181	H	H	键	Me	H	正-Pr	H	Me
1.182	H	H	键	Me	H	异-Pr	H	Me
1.183	H	H	键	Me	H	环-Pr	H	Me
1.184	H	H	键	Me	H	正-Bu	H	Me
1.185	H	H	键	Me	H	异-Bu	H	Me
1.186	H	H	键	Me	H	环-Bu	H	Me
1.187	H	H	键	Me	H	叔-Bu	H	Me
1.188	H	H	键	Me	H	正-Hex	H	Me
1.189	H	H	键	Me	H	CH=NOMe	H	Me
1.190	H	H	键	Me	H	CH=NOEt	H	Me
1.191	H	H	键	Me	H	CH=NO-正-Pr	H	Me
1.192	H	H	键	Me	H	C(Me)=NOMe	H	Me
1.193	H	H	键	Me	H	C(Me)=NOEt	H	Me
1.194	H	H	键	Cl	H	H	H	H
1.195	H	H	键	Cl	H	Cl	H	H
1.196	H	H	键	Cl	H	Br	H	H
1.197	H	H	键	Cl	H	I	H	H
1.198	H	H	键	Cl	H	CHF <sub>2</sub>	H	H
1.199	H	H	键	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H
1.200	H	H	键	Cl	H	Me	H	H
1.201	H	H	键	Cl	H	Et	H	H
1.202	H	H	键	Cl	H	正-Pr	H	H
1.203	H	H	键	Cl	H	异-Pr	H	H
1.204	H	H	键	Cl	H	环-Pr	H	H
1.205	H	H	键	Cl	H	正-Bu	H	H
1.206	H	H	键	Cl	H	异-Bu	H	H
1.207	H	H	键	Cl	H	环-Bu	H	H
1.208	H	H	键	Cl	H	叔-Bu	H	H
1.209	H	H	键	Cl	H	正-Hex	H	H
1.210	H	H	键	Cl	H	CH=NOMe	H	H
1.211	H	H	键	Cl	H	CH=NOEt	H	H
1.212	H	H	键	Cl	H	CH=NO-正-Pr	H	H
1.213	H	H	键	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	H
1.214	H	H	键	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	H
1.215	F	H	键	H	H	Cl	H	H
1.216	F	H	键	Cl	H	H	H	Cl
1.217	F	H	键	Cl	H	Cl	H	Cl
1.218	F	H	键	Cl	H	Br	H	Cl
1.219	F	H	键	Cl	H	I	H	Cl
1.220	F	H	键	Cl	H	CHF <sub>2</sub>	H	Cl
1.221	F	H	键	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	Cl
1.222	F	H	键	Cl	H	Me	H	Cl

[0225]

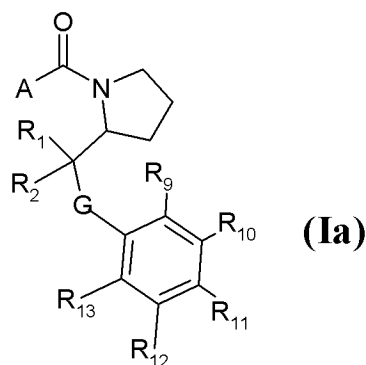
化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	G	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>13</sub>
1.223	F	H	键	Cl	H	Et	H	Cl
1.224	F	H	键	Cl	H	正-Pr	H	Cl
1.225	F	H	键	Cl	H	异-Pr	H	Cl
1.226	F	H	键	Cl	H	环-Pr	H	Cl
1.227	F	H	键	Cl	H	正-Bu	H	Cl
1.228	F	H	键	Cl	H	异-Bu	H	Cl
1.229	F	H	键	Cl	H	环-Bu	H	Cl
1.230	F	H	键	Cl	H	叔-Bu	H	Cl
1.231	F	H	键	Cl	H	正-Hex	H	Cl
1.232	F	H	键	Cl	H	CH=NOMe	H	Cl
1.233	F	H	键	Cl	H	CH=NOEt	H	Cl
1.234	F	H	键	Cl	H	CH=NO-正-Pr	H	Cl
1.235	F	H	键	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	Cl
1.236	F	H	键	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	Cl
1.237	OH	H	键	H	H	Cl	H	H
1.238	OH	H	键	Cl	H	H	H	H
1.239	OH	H	键	Cl	H	Cl	H	Cl
1.240	OH	H	键	Cl	H	Br	H	Cl
1.241	OH	H	键	Cl	H	I	H	Cl
1.242	OH	H	键	Cl	H	CHF <sub>2</sub>	H	Cl
1.243	OH	H	键	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	Cl
1.244	OH	H	键	Cl	H	Me	H	Cl
1.245	OH	H	键	Cl	H	Et	H	Cl
1.246	OH	H	键	Cl	H	正-Pr	H	Cl
1.247	OH	H	键	Cl	H	异-Pr	H	Cl
1.248	OH	H	键	Cl	H	环-Pr	H	Cl
1.249	OH	H	键	Cl	H	正-Bu	H	Cl
1.250	OH	H	键	Cl	H	异-Bu	H	Cl
1.251	OH	H	键	Cl	H	环-Bu	H	Cl
1.252	OH	H	键	Cl	H	叔-Bu	H	Cl
1.253	OH	H	键	Cl	H	正-Hex	H	Cl
1.254	OH	H	键	Cl	H	CH=NOMe	H	Cl
1.255	OH	H	键	Cl	H	CH=NOEt	H	Cl
1.256	OH	H	键	Cl	H	CH=NO-正-Pr	H	Cl
1.247	OH	H	键	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	Cl
1.258	OH	H	键	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	Cl
1.259	=O		键	H	H	Cl	H	H
1.260	=O		键	Cl	H	H	H	H
1.261	=O		键	Cl	H	Cl	H	Cl
1.262	=O		键	Cl	H	Br	H	Cl
1.263	=O		键	Cl	H	I	H	Cl
1.264	=O		键	Cl	H	CHF <sub>2</sub>	H	Cl
1.265	=O		键	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	Cl
1.266	=O		键	Cl	H	Me	H	Cl
1.267	=O		键	Cl	H	Et	H	Cl
1.268	=O		键	Cl	H	正-Pr	H	Cl

[0226]

化合物编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	G	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	R <sub>13</sub>
1.269	=O		键	Cl	H	异-Pr	H	Cl
1.270	=O		键	Cl	H	环-Pr	H	Cl
1.271	=O		键	Cl	H	正-Bu	H	Cl
1.272	=O		键	Cl	H	异-Bu	H	Cl
1.273	=O		键	Cl	H	环-Bu	H	Cl
1.274	=O		键	Cl	H	叔-Bu	H	Cl
1.275	=O		键	Cl	H	正-Hex	H	Cl
1.276	=O		键	Cl	H	CH=NOMe	H	Cl
1.277	=O		键	Cl	H	CH=NOEt	H	Cl
1.278	=O		键	Cl	H	CH=NO-正-Pr	H	Cl
1.279	=O		键	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	Cl
1.280	=O		键	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	Cl
1.281	C=NOMe		键	H	H	Cl	H	H
1.282	C=NOMe		键	Cl	H	H	H	H
1.283	C=NOMe		键	Cl	H	Cl	H	Cl
1.284	C=NOMe		键	Cl	H	Br	H	Cl
1.285	C=NOMe		键	Cl	H	I	H	Cl
1.286	C=NOMe		键	Cl	H	CHF <sub>2</sub>	H	Cl
1.287	C=NOMe		键	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	Cl
1.288	C=NOMe		键	Cl	H	Me	H	Cl
1.289	C=NOMe		键	Cl	H	Et	H	Cl
1.290	C=NOMe		键	Cl	H	正-Pr	H	Cl
1.291	C=NOMe		键	Cl	H	异-Pr	H	Cl
1.292	C=NOMe		键	Cl	H	环-Pr	H	Cl
1.293	C=NOMe		键	Cl	H	正-Bu	H	Cl
1.294	C=NOMe		键	Cl	H	异-Bu	H	Cl
1.295	C=NOMe		键	Cl	H	环-Bu	H	Cl
1.296	C=NOMe		键	Cl	H	叔-Bu	H	Cl
1.297	C=NOMe		键	Cl	H	正-Hex	H	Cl
1.298	C=NOMe		键	Cl	H	CH=NOMe	H	Cl
1.299	C=NOMe		键	Cl	H	CH=NOEt	H	Cl
1.300	C=NOMe		键	Cl	H	CH=NO-正-Pr	H	Cl
1.301	C=NOMe		键	Cl	H	C(Me)=NOMe	H	Cl
1.302	C=NOMe		键	Cl	H	C(Me)=NOEt	H	Cl

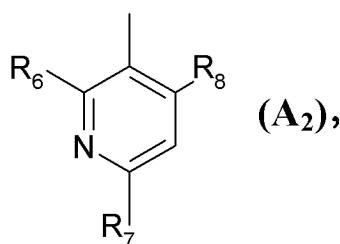
[0227] 表 2 : 式 Ia 化合物 :

[0228]



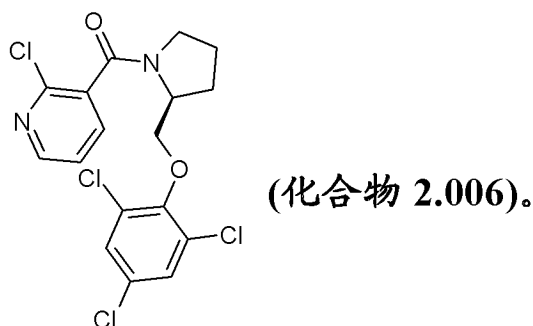
[0229] 其中 A 是基团 A<sub>2</sub>,

[0230]



[0231] 其中 R<sub>6</sub> 是氯, R<sub>7</sub> 是氢而 R<sub>8</sub> 是氢。表 2 的其余取代基定义相应于上表 1。相应地编号单个化合物。例如,表 2 的化合物 2.006 除了取代基“A”的含义外相应于化合物 1.006:

[0232]



[0233] 表 3 :表征数据

[0234] 表 3 显示表 1 化合物的经选择的熔点和经选择的 NMR 数据。将 CDCl<sub>3</sub> 用作 NMR 测量的溶剂,除非另有说明。如果存在溶剂的混合物,则表示为例如 :CDCl<sub>3</sub>/d<sub>6</sub>-DMSO)。此处并不尝试列出全部情况下的全部表征数据。

[0235] 在表 3 和下文的全部描述中,用摄氏度表示温度 ;“ NMR ” 意指核磁共振谱 ;MS 代表质谱 ;“ % ” 是重量百分比,除非指出有关浓度使用其它单位。在说明书全文中使用下述缩写 :

[0236] m. p. = 熔点

b. p. = 沸点

[0237] S = 单峰

br = 宽峰

[0238] d = 双峰

dd = 双二重峰

[0239] t = 三重峰

q = 四重峰

[0240] m = 多重峰

ppm = 百万分之一

[0241] 在分析型 Waters LC-MS 设备 (W2790, ZQ-2000) 上获得用于理化表征的 LCMS- 数据。柱是 Atlantis dC18, 3 μm 3.0mmx20mm。溶剂是 :A = 含 0.1% 甲酸的水, B = 含 0.1% 甲酸的乙腈。梯度是 2.9 分钟内 20% 至 80% B ;流速是 1.7ml/ 分。用下述格式报告理化数据 :保留时间 (分) ;正离子化模式测得的 M(m/z<sup>+</sup>)。

[0242] 表 3 :

[0243]

化合物编号	<sup>1</sup> H-NMR 数据: ppm (多重度/H 的个数)	MS [M+H] <sup>+</sup>	熔点(°C)	LCMS 数据
1.005				1.46 分; 403
1.006	1.92-1.99(m,1H), 2.16-2.22(m,2H), 2.38-2.46(m,1H), 3.64-3.69(m,2H), 3.96(s,3H,NC H <sub>3</sub> ), 4.18-4.22(m,1H), 4.31-4.34(m,1H), 4.59-4.62(m,1H), 6.96-7.24(t,1H, CHF <sub>2</sub> ), 7.28(s,2H, Ar-H), 7.60(s,1H)	438/440/442	树脂	1.67 分; 437
1.007				1.70 分; 480
1.008				1.75 分; 528
1.011				1.61 分; 417
1.021	1.95(m,1H), 2.20(m,2H), 2.45(m,1H), 3.68(m,2H), 3.96(s,3H,NCH <sub>3</sub> ), 3.98(s,3H,OC H <sub>3</sub> ), 4.22-4.24(m,1H), 4.38(m,1H), 4.61(m,1H), 7.01-7.28(t,1H, CHF <sub>2</sub> ), 7.50(s,2H, Ar-H), 7.61(s,1H), 7.89(s,1H)	361/363/365	树脂	-
1.026				1.55 分; 383
1.027				1.65 分; 417
1.032				1.59 分; 397
1.048				1.72 分; 524
1.050				1.79 分; 616
1.052				1.75 分; 558
1.054				1.77 分; 519
1.055				1.90 分; 533
1.061				1.94 分; 547
1.068	1.92-1.99(m,1H), 2.15-2.24(m,2H), 2.22(s, 6H,2xCH <sub>3</sub> ), 2.38-2.46(m,1H), 3.62-3.70(m,2H), 3.85-3.94(m,1H), 3.96(s,3H,NCH <sub>3</sub> ), 4.09-4.12(m,1H), 4.59-4.62(m,1H), 6.90-7.15(m,3H,Ar-H,t,1H,CHF <sub>2</sub> ), 7.60(s,1H)	364	137-140	-
1.074				1.56 分; 377
1.110	1.74-2.29(m,4H), 2.94-3.80(m,4H), 3.85+3.97(s,3H,NCH <sub>3</sub> ), 4.5+4.95(2m,1H), 6.60-7.77(m,5H, CHF <sub>2</sub> +Ar-H)	388/390/392	树脂	-

[0244]

化合物编号	<sup>1</sup> H-NMR 数据: ppm (多重度/H 的个数)	MS [M+H] <sup>+</sup>	熔点(°C)	LCMS 数据
1.215	1.68-1.73(m,1H), 1.73-1.79(m,1H), 1.98-2.13(m,2H), 3.63-3.71(m,2H), 3.97(s,3H,NC H <sub>3</sub> ), 4.48-4.59(2m,1H), 6.13-6.28(d,1H), 6.96-7.23(t,1H, CHF <sub>2</sub> ), 7.36(dxd,4H, Ar-H), 7.68(s,1H)	372/374	树脂	-
1.237	1.51-1.58(m,1H), 1.61-1.73(m,1H), 1.74-1.84(m,2H), 3.49-3.55(m,1H), 3.65-3.73(m,1H), 3.97(s,3H,NCH <sub>3</sub> ), 4.53-4.69(q,1H), 4.62-4.69(d,1H), 5.82(s,1H), 6.96-7.23(t,1H, CHF <sub>2</sub> ), 7.33(dxd,4H, Ar-H), 7.64(s,1H)	370/372	树脂	-
1.259	1.91-1.98(m,1H), 2.02-2.16(m,2H), 2.33-2.42(m,1H), 3.75-3.85(m,2H), 3.97(s,3H,NC H <sub>3</sub> ), 5.61-5.65(m,1H), 6.99-7.28(t,1H, CH F <sub>2</sub> ), 7.45-7.47(d,2H, Ar-H), 7.73(s,1H) 7.96-7.98(d,2H, Ar-H)	368/370	树脂	-
1.281	1.68-1.73(m,1H), 1.73-1.79(m,1H), 1.98-2.13(m,2H), 3.63-3.71(m,2H), 3.97(s,3H,NC H <sub>3</sub> ), 4.03(s,3H,OCH <sub>3</sub> ), 4.48-4.59(2m,1H), 6.13-6.28(d,1H), 6.96-7.23(t,1H, CHF <sub>2</sub> ), 7.36(dxd,4H, Ar-H), 7.68(s,1H)	397/399	树脂	-
2.006	1.88-1.97(m,1H), 2.10-2.28(m,2H), 2.47-2.54(m,1H), 3.30-3.41(m,2H), 4.21-4.24(m,1H), 4.44(m,1H), 4.60-4.65(m,1H), 7.26(s,2H, Ar-H), 7.30-7.34(m,1H, Py-H), 7.68-7.72(m,1H, Py-H), 8.42-8.44(m,1H, P y-H). MS [M+H] <sup>+</sup> 419/421/423/425.		油状物	

[0245] 式 I 化合物的配制实施例:

[0246] 实施例 F-1.1 至 F-1.2: 乳油

组分	F-1.1	F-1.2
表 1 化合物	25%	50%
十二烷基苯磺酸钙	5%	6%
蓖麻油聚乙二醇醚		
(36 mol 环氧乙烷单元)	5%	-
三丁基苯酚聚乙二醇醚		
(30 mol 环氧乙烷单元)	-	4%
环己酮	-	20%
二甲苯混合物	65%	20%

[0248]

[0249] 可以通过用水稀释此浓缩物制备任何希望浓度的乳剂。

[0250] 实施例 F-2 :乳油

	组分	F-2
	表 1 化合物	10%
	辛基苯酚聚乙二醇醚 (4 至 5 mol 环氧乙烷单元)	3%
[0251]	十二烷基苯磺酸钙	3%
	蓖麻油聚乙二醇醚 (36 mol 环氧乙烷单元)	4%
	环己酮	30%
	二甲苯混合物	50%

[0252] 可以通过用水稀释此浓缩物制备任何希望浓度的乳剂。

[0253] 实施例 F-3.1 至 F-3.4 :溶液

	组分	F-3.1	F-3.2	F-3.3	F-3.4
	表 1 化合物	80%	10%	5%	95%
[0254]	丙二醇一甲基醚	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%	-	-
	环氧化的椰子油	-	-	1%	5%
[0255]	汽油(沸程: 160-190°)	-	-	94%	-

[0256] 该溶液剂适合以微滴形式使用。

[0257] 实施例 F-4.1 至 F-4.4 :颗粒剂

组分	F-4.1	F-4.2	F-4.3	F-4.4
表 1 化合物	5%	10%	8%	21%
[0258] 高岭土	94%	-	79%	54%
高分散硅酸	1%	-	13%	7%
凹凸棒石	-	90%	-	18%

[0259] 将所述新化合物溶于二氯甲烷,将溶液喷雾到载体上然后通过真空蒸馏除去溶剂。

[0260] 实施例 F-5.1 和 F-5.2 :粉剂

组分	F-5.1	F-5.2
表 1 化合物	2%	5%
[0261] 高分散硅酸	1%	5%
滑石	97%	-
高岭土	-	90%

[0262] 通过将所有组分密切混合得到即用粉剂。

[0263] 实施例 F-6.1 至 F-6.3 :可湿性粉剂



组分	F-6.1	F-6.2	F-6.3
表 1 化合物	25%	50%	75%
木质素磺酸钠	5%	5%	-
月桂基硫酸钠	3%	-	5%
[0264] 二异丁基萘磺酸钠	-	6%	10%
辛基苯酚聚乙二醇醚 (7 至 8 mol 环氧乙烷单元)	-	2%	-
高分散硅酸	5%	10%	10%
高岭土	62%	27%	-

[0265] 混合所有组分并在适宜的磨中充分研磨此混合物,得到可湿性粉剂,其可以用水稀释成任何希望浓度的悬浮剂。

[0266] 实施例 F7 :种子处理悬浮剂

[0267] 表 1 化合物 40%

[0268] 丙二醇 5%

[0269] 丁醇 PO/EO 共聚物 2%

[0270] 具有 10-20 摩尔 EO 的三苯乙烯苯酚 2%

[0271] 1,2- 苯并异噻唑啉 -3- 酮 (20% 的水溶液形式) 0.5%

[0272] 单偶氮色素钙盐 5%

[0273] 硅油 (75% 的水乳液形式) 0.2%

[0274] 水 45.3%

[0275] 用助剂与细磨的活性成分密切混合,得到浓悬浮剂,用水稀释可由其获得任意希望稀释度的悬浮剂。通过喷雾、灌注或浸泡,用该稀释剂可处理活的植物以及植物繁殖材料并保护其对抗微生物侵染。

[0276] 生物学实施例 :杀真菌作用

[0277] 实施例 B-1 :对灰葡萄孢 (*Botrytis cinerea*) 的作用 - 真菌生长测试

[0278] 将来自低温存储器的真菌分生孢子直接混入营养肉汤中 (PDB 马铃薯葡萄糖肉汤)。在将试验化合物的 (DMSO) 溶液 (0.002% 活性成分) 置于微量滴定板 (96- 孔规格) 之后加入含有真菌孢子的营养肉汤。在 24°C 温育试验板,在 3-4 天之后对生长抑制进行光度法测量。化合物的活性体现为真菌生长抑制 (0 = 没有生长抑制,等级评定 80% 至 99% 表示良好至非常好的抑制,100% = 完全抑制)。

[0279] 在该试验中化合物 1.005, 1.006, 1.007, 1.008, 1.011, 1.021, 1.026, 1.027, 1.032, 1.048, 1.050, 1.052, 1.054, 1.055, 1.061 和 1.068 显示非常好的活性 ( $\geq 80\%$  抑制)。

[0280] 实施例 B-2 :对落花生球腔菌 (*Mycosphaerella arachidis*) (花生早叶斑 ;落花生尾孢 (*Cercospora arachidicola*) [无性型]) 的作用 - 真菌生长测试

[0281] 将来自低温存储器的真菌分生孢子直接混入营养肉汤中 (PDB 马铃薯葡萄糖肉汤)。在将试验化合物的 (DMSO) 溶液 (0.002%活性成分) 置于微量滴定板 (96-孔规格) 之后加入含有真菌孢子的营养肉汤。在 24°C 温育试验板, 在 6-7 天之后对生长抑制进行光度法测量。化合物的活性体现为真菌生长抑制 (0 = 没有生长抑制, 等级评定 80% 至 99% 表示良好至非常好的抑制, 100% = 完全抑制)。

[0282] 在该试验中化合物 1.005, 1.006, 1.007, 1.008, 1.011, 1.021, 1.026, 1.027, 1.032, 1.048, 1.050, 1.052, 1.054, 1.055, 1.061, 1.068, 1.074, 1.110 和 1.215 显示非常好的活性 ( $\geq 80\%$  抑制)。

[0283] 实施例 B-3 :对小麦壳针孢 (*Septoria tritici*) 的作用 - 真菌生长测试

[0284] 将来自低温存储器的真菌分生孢子直接混入营养肉汤中 (PDB 马铃薯葡萄糖肉汤)。在将试验化合物的 (DMSO) 溶液 (0.002%活性成分) 置于微量滴定板 (96-孔规格) 之后加入含有真菌孢子的营养肉汤。在 24°C 温育试验板, 在 72 小时之后对生长抑制进行光度法测定。化合物的活性体现为真菌生长抑制 (0 = 没有生长抑制, 等级评定 80% 至 99% 表示良好至非常好的抑制, 100% = 完全抑制)。

[0285] 在该试验中化合物 1.005, 1.006, 1.007, 1.008, 1.011, 1.021, 1.026, 1.027, 1.032, 1.048, 1.050, 1.052, 1.054, 1.055, 1.061, 1.068, 1.074, 1.110 和 1.215 显示非常好的活性 ( $\geq 80\%$  抑制)。

[0286] 实施例 B-4 :对雪腐明梭孢 (*Monographella nivalis*) (无性型 :雪腐镰孢 (*Fusarium nivale*), 白小羊蹄菌 (*Microdochium nivale*); 雪腐病) 的作用 - 真菌生长测试

[0287] 将来自低温存储器的该真菌分生孢子直接混入营养肉汤中 (PDB 马铃薯葡萄糖肉汤)。在将试验化合物的 DMSO- 溶液 (0.002%活性成分) 置于微量滴定板 (96-孔规格) 之后加入含有真菌孢子的营养肉汤。在 24°C 温育试验板, 在 72 小时之后对生长抑制进行光度法测量 (0 = 没有生长抑制, 等级评定 80% 至 99% 表示良好至非常好的抑制, 100% = 完全抑制)。

[0288] 在该试验中化合物 1.006 和 1.050 显示良好的活性 ( $\geq 50\%$  抑制)。

[0289] 实施例 B-5 :对立枯丝核菌 (*Rhizoctonia solani*) 的作用 - 真菌生长测试

[0290] 将新培养的真菌液体培养物的菌丝体碎片直接混入营养肉汤 (PDB 马铃薯右旋糖肉汤)。在将试验化合物的 (DMSO) 溶液 (0.002%活性成分) 置于微量滴定板 (96-孔规格) 之后加入含有真菌孢子的营养肉汤。在 24°C 温育试验板, 在 3-4 天之后对生长抑制进行光度法测量。化合物的活性体现为真菌生长抑制 (0 = 没有生长抑制, 等级评定 80% 至 99% 表示良好至非常好的抑制, 100% = 完全抑制)。

[0291] 在该试验中化合物 1.006, 1.011, 1.021, 1.027, 1.032, 1.048, 1.050, 1.052, 1.054, 1.055, 1.061 和 1.068 显示非常好的活性 ( $\geq 50\%$  抑制)。

[0292] 实施例 B-6 :对禾白粉菌小麦专化型 (*Erysiphe graminis* f. sp. *tritici*) (小麦白粉病) 的作用

[0293] 将小麦叶节置于多孔板 (24-孔规格) 中的琼脂上, 用试验溶液 (0.02% 活性成

分) 喷雾。干燥后,用所述真菌的孢子悬浮液接种叶碟。在适当的温育之后,于接种 7 天后评价化合物的预防性杀真菌活性。

[0294] 在该试验中化合物 1.005, 1.006, 1.008, 1.026, 1.027, 1.032, 1.048, 1.050, 1.052 和 1.068 显示非常好的活性 ( $\geq 80\%$  抑制)。在该试验中化合物 1.110 显示良好的活性 ( $\geq 50\%$  抑制)。

[0295] 实施例 B-7 :对小麦上的隐匿柄锈菌 (*Puccinia recondita*) (褐锈病) 的保护性作用

[0296] 将小麦叶节置于多孔板 (24-孔规格) 中的琼脂上,用试验溶液 (0.02% 活性成分) 喷雾。干燥后,用所述真菌的孢子悬浮液接种叶碟。在适当的温育之后,于接种 8 天后评价化合物的预防性杀真菌活性。

[0297] 在该试验中化合物 1.005, 1.006, 1.007, 1.008, 1.011, 1.021, 1.027, 1.032, 1.048, 1.050, 1.052, 1.054, 1.055, 1.061, 1.068 和 1.074 显示非常好的活性 ( $\geq 80\%$  抑制)。

[0298] 实施例 B-8 :对小麦上的隐匿柄锈菌 (*Puccinia recondita*) (褐锈病) 的治疗性作用

[0299] 将小麦叶节置于多孔板 (24-孔规格) 中的琼脂上,用真菌的孢子悬浮液接种。在接种 1 天之后用试验溶液 (0.02% 活性成分) 喷雾叶节。在适当的温育之后,于接种 8 天后评价化合物的治疗性杀真菌活性。

[0300] 在该试验中化合物 1.006, 1.007, 1.027, 1.052, 1.055 和 1.068 显示非常好的活性 ( $\geq 80\%$  抑制)。

[0301] 实施例 B-9 :对小麦上的颖枯小球腔菌 (*Leptosphaeria nodorum*) (颖枯壳针孢 (*Septoria nodorum*); 小麦颖枯病) 的作用

[0302] 将小麦叶节置于多孔板 (24-孔规格) 中的琼脂上,用试验溶液 (0.02% 活性成分) 喷雾。干燥后,用所述真菌的孢子悬浮液接种叶碟。在适当的温育之后,于接种 4 天后评价化合物的预防性杀真菌活性。

[0303] 在该试验中化合物 1.006, 1.068 和 1.215 显示良好的活性 ( $\geq 50\%$  抑制)。

[0304] 实施例 B-10 :对大麦上的圆核腔菌 (*Pyrenophora teres*) (网斑病) 的作用

[0305] 将大麦叶节置于多孔板 (24-孔规格) 中的琼脂上,用试验溶液 (0.02% 活性成分) 喷雾。干燥后,用所述真菌的孢子悬浮液接种叶碟。在适当的温育之后,于接种 4 天后评价化合物的预防性杀真菌活性。

[0306] 在该试验中化合物 1.006, 1.007, 1.008, 1.021, 1.026, 1.027, 1.032, 1.048, 1.050, 1.052, 1.055, 1.061, 1.068, 1.074, 1.110 和 1.215 显示非常好的活性 ( $\geq 80\%$  抑制)。在该试验中化合物 1.259 显示良好的活性 ( $\geq 50\%$  抑制)。