

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A01N 43/90

C07D487/04

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96103723.7

[45]授权公告日 2001年11月14日

[11]授权公告号 CN 1074650C

[22]申请日 1992.12.28

[21]申请号 96103723.7

分案原申请号 92115232.9

[30]优先权

[32]1991.12.30 [33]EP [31]91122422.8

[73]专利权人 国际壳牌研究有限公司

地址 荷兰海牙

[72]发明人 K-J·皮斯 G·艾伯特

[56]参考文献

EP0071792A	1983. 2. 16	A01N43/90 C96D487/02
FR1567021A	1967. 1. 27	C07D487/04

审查员 赵霞

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 徐汝巽

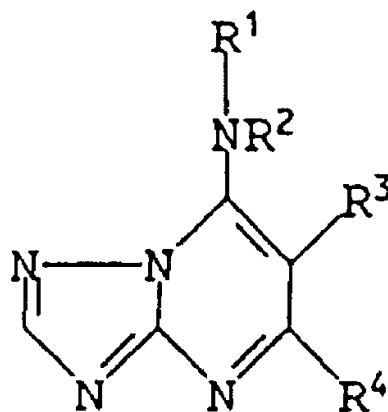
权利要求书2页 说明书53页 附图页数0页

[54]发明名称 含三唑并嘧啶衍生物的组合物及其杀真菌的用途

[57]摘要

本发明涉及含下述通式的某些三唑并嘧啶衍生物的组合物及其杀真菌剂用途。

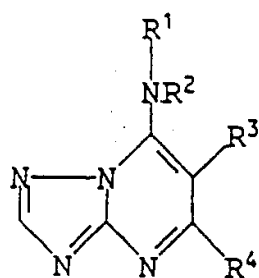
其中 R¹表示任意取代的烷基,链烯基,炔基,链二烯基,环烷基、双环烷基或杂环基;R²表示氢原子或烷基;或 R¹和 R²与其中间位置的氮原子共同表示任意取代的杂环;R³表示任意取代的芳基;R⁴表示氢或卤原子或 -NR⁵R⁶基,在此 R⁵表示氢原子或氨基,烷基,环烷基或双环烷基而 R⁶表示氢原子或烷基。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 杀真菌组合物，它包括载体和 0.5 至 95 重量% 的作为活性成分的下述式 I 化合物



(I)

其中，

R¹ 表示烷基、链烯基、炔基、链二烯基、环烷基、双环烷基或杂环基，每一个基团或环任意地被一个或多个下述取代基所取代：卤原子、硝基、氰基、羟基、C₁-₄烷基、C₁-₄卤代烷基、C₁-₄烷氧基、C₁-₄卤代烷氧基、氨基、C₁-₄烷基氨基、二-C₁-₄烷基氨基、甲酰基、C₁-₄烷氧羰基、羧基、苯基、C₁-₄卤代烷基苯基、二-C₁-₄烷氧基苯基、呋喃基和二卤代-C₃-₆环烷基；

R² 表示氢原子或烷基；或者

R¹ 和 R² 与其中间位置的氮原子一起表示任意地被一个或多个下述取代基所取代的杂环：苯基、C₁-₄烷基和卤原子；

R³ 表示苯基或萘基，每个基团任意地被一个或多个选自下述

基团的取代基取代：卤原子、硝基、氰基、羟基、 $C_1 - 12$ 烷基、 $C_1 - 12$ 卤代烷基、 $C_1 - 12$ 烷氧基、 $C_1 - 12$ 卤代烷氧基、氨基、 $C_1 - 4$ 烷基氨基，二- $C_1 - 4$ 烷基氨基、甲酰基、 $C_1 - 4$ 烷氧羰基，羧基、苯基、苯氧基和苄氧基；和

R^4 表示氢原子或卤原子或 $-NR^5R^6$ 基团，在此 R^5 表示氢原子或氨基、烷基、环烷基或双环烷基， R^6 表示氢原子或烷基。

2.根据权利要求1的杀真菌组合物，其中 R^4 表示氯原子， R^3 表示2-氯-6-氟-苯基。

3.权利要求1或2的组合物用作杀真菌剂。

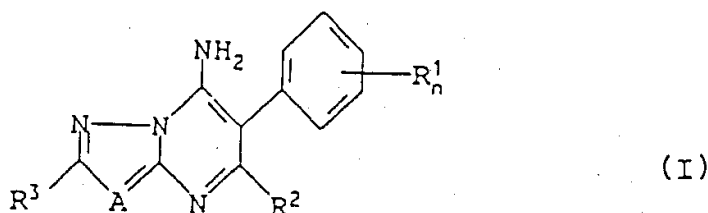
4.权利要求1或2的组合物的消灭真菌的用途，包括将该组合物处理真菌所在地。

说明书

含三唑并嘧啶衍生物的组合物及其杀真菌的用途

本发明涉及某些三唑并嘧啶衍生物，其制备方法，含有这种化合物的组合物及其杀菌剂用途。

EP0071792A 公开了下述通式化合物

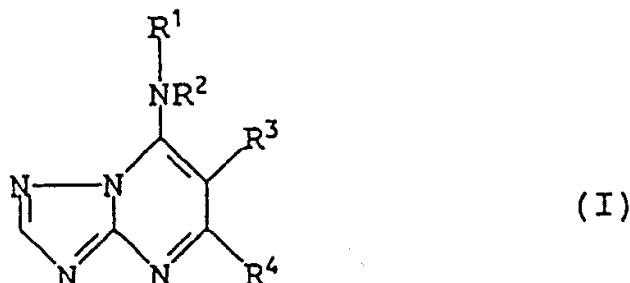


其中 R^1 表示烷基，卤素，烷氧基，氰基，环烷基，芳基，芳氧基，芳硫基，芳烷基，芳基烷氧基或芳基烷硫基，各自任意地被卤素或烷氧基取代，或 R'_n 表示苯，1,2-二氢萘或与苯环稠合的四氢化萘环，上述基团的芳族基部分任意地被烷基，烷氧基，卤素或氰基取代； n 是 1 或 2； R^2 和 R^3 各自是氢，烷基或芳基， A 表示氮原子或 CR^4 基团； R^4 如同 R^2 ，但也可以是卤素，氰基或烷氧羰基或者与 R^3 一起能形成亚烷基链，此链含多到二个双键。据说这些化合物是抗多种植物病源体真菌活性的，特别是那些藻形菌类真菌。然而仅提供了所公开的 80 个化合物中的 17 个化合物的抗葡萄霜霉菌 (*Plasmopara viticola*)，藻形菌类真菌的成员的杀菌活性的证据。

现已发现一组新的三唑并嘧啶衍生物，它表现出不同的杀菌活性谱，这些新化合物特别是抗子囊菌类成员真菌活性的，例如黑星菌

属 (*Venturia inaequalis*) 灰绿葡萄孢 (*Botrytis cinerea*) 和马铃薯早疫病交链孢 (*Alternaria solani*)。

根据本发明, 为此提供了下述通式化合物



其中R¹表示任意取代的烷基, 链烯基, 炔基, 链二烯基, 环烷基, 二环烷基或杂环基; R²表示氢原子或烷基; 或者R¹和R²与其处于中间的氮原子一起表示可被任意取代的杂环; R³表示任意取代的芳基; 和R⁴表示氢或卤原子或基团-NR⁰R⁰在此R⁰表示氢原子或氨基, 烷基, 环烷基或二环烷基和R⁰表示氢原子或烷基。

当本发明化合物含烷基, 链烯基, 炔基或链二烯基取代基时, 可是直链或支链的, 且可含有多至12个, 优选至6个, 更优选至4个, 碳原子。环烷基基团可含有3至8个, 优选3至6个, 碳原子。二环烷基可含有4至12个, 优选4至8个, 碳原子。芳基可以是任何芳烃基, 特别是苯基或萘基。杂环可以是任何含至少一个杂原子的饱和或不饱和环系统, 3至6元环是优选的, 5和6元环是更优选的。含氮杂环, 如吡丙啶基, 吡咯烷基, 吗啡基和噻唑基, 特别优选。

当任一上述取代基被指定为任意地被取代的时, 则任意存在的取代基可是任何一个或多个这样的取代基: 它们是通常用于改进杀虫化合物的取代基和/或用于改善这样的化合物以影响它们的结构/活性, 持续性, 渗透性或其他性能的取代基。这样的取代基的实例包

括, 例如, 卤原子, 硝基, 氰基, 氰硫基, 氰酰, 羟基, 烷基, 卤代烷基, 烷氧基, 卤代烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 甲酰基, 烷氧羰基, 羧基, 链烷酰基, 烷硫基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基, 氨基甲酰基, 烷基酰氨基, 苯基, 苯氧基, 苄基, 苄氧基, 杂环基, 特别是咪喃基, 和环烷基, 特别是环丙基。一般可以存在0-3个取代基。当任一上述取代基表示或含有一个烷基取代基时, 这可以是直链或支链的且可含有多至12个, 优选至6个, 特别至4个, 碳原子。当任一上述取代基表示或含有一个芳基或环烷基部分时, 芳基或环烷基部分自身可以被一个或多个卤原子, 硝基, 氰基, 烷基, 卤代烷基, 烷氧基或卤代烷氧基所取代。在环烷基和杂环基基团情况下, 任意的取代基也含有与环烷基或杂环基的两个相邻碳原子共同形成饱和或不饱和烃基环的基团。换句话说, 饱和或不饱和烃基环可以任意地与环烷基或杂环基稠合。

优选 R^1 表示 C_{1-12} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基, C_{4-12} 链二烯基, C_{3-6} 环烷基或 C_{4-6} 双环烷基或3至6元杂环, 各基团或环可任意地被一个或多个选自下述的取代基取代: 卤原子, 硝基, 氰基, 羟基, 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, 氨基, C_{1-4} 烷基氨基, 二- C_{1-4} 烷基氨基, 甲酰基, C_{1-4} 烷氧羰基, 羧基, 苯基, C_{1-4} 卤代烷基苯基, 二- C_{1-4} 烷氧基苯基, 咪喃基和二卤代- C_{3-6} 环烷基或者, 在 R^1 表示 C_{3-6} 环烷基或3至6元杂环时, 任意地与苯环单边稠合。

更优选的, R^1 表示 C_{1-12} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{2-4} 炔基, C_{4-6} 链二烯基, C_{3-6} 环烷基, C_{4-6} 双环烷基或3至6元含氮杂环, 各基团或环任意地被多至三个的下述取代基取代: 卤素, 特别是氯原子; 羟基; C_{1-4} 烷基, 特别甲基; C_{1-4} 卤代烷基, 特别三氟甲基; C_{1-4} 烷氧基, 特别甲

氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基, 特别三氟甲氧基; 苯基; C_{1-4} 卤代烷基苯基; 二- C_{1-4} 烷氧基苯基; 呋喃基和二卤代- C_{3-6} 环烷基基团或者, 当 R^1 表示 C_{3-6} 环烷基或3至6元杂环时, 任意地与苯环单边稠合。

优选 R^2 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基。

还优选 R^3 表示苯基或萘基, 各基团任意地被一或多个下述取代基取代: 卤原子, 硝基, 氰基, 羟基, C_{1-12} 烷基, C_{1-12} 卤代烷基, C_{1-12} 烷氧基, C_{1-12} 卤代烷氧基, 氨基, C_{1-4} 烷基氨基, 二- C_{1-4} 烷基氨基, 甲酰基, C_{1-4} 烷氧羰基, 羧基, 苯基, 苯氧基和苄氧基。

更优选 R^3 表示任意地被多至三个下述取代基取代的苯基: 卤原子, 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, 苯基, 苯氧基和苄氧基, 或萘基。

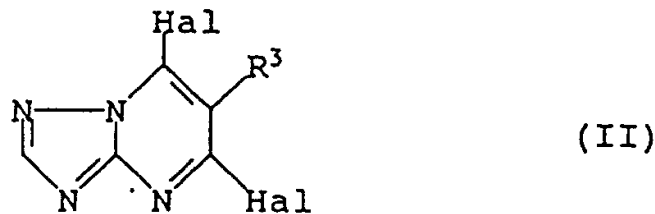
优选 R^4 表示氢或卤原子或基团- NR^5R^6 , 这里 R^5 表示氢原子或氨基, C_{1-4} 烷基, 特别甲基, C_{3-6} 环烷基或 C_{4-6} 双环烷基和 R^6 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, 特别甲基。

式 I 化合物的特别优选的小组是那些化合物, 其中 R^1 表示甲基, 乙基, 丙基, 庚基, 十二烷基, 苄基, 二氯环丙基甲基, 呋喃甲基, 三氟甲基苯乙基, 二甲氧基苯乙基, 戊烯基, 丙炔基, 二甲基辛二烯基, 环丙基, 环戊基, 羟基环戊基, 三甲基环戊基, 环己基, 三甲基环己基, 环辛基, 1,2-二氢化茛基, 双环庚基, 二氯吡丙啉基, 吡咯烷基, 吗啉基或苯并噻唑基; R^2 表示氢原子, 甲基或乙基; 或 R^1 和 R^2 与其中间位置的氮原子共同表示苯基氮杂环己基; R^3 表示苯基, 氟苯基, 氯苯基, 溴苯基, 氯氟苯基, 甲基苯基, 丙基苯基, 三氟甲基苯基, 甲氧基苯基, 乙氧基苯基, 二甲氧基苯基, 三甲氧基苯基, 三氟甲氧基苯基, 联苯基, 苯

氧苯基, 苄氧苯基或萘基; 和R⁴表示氢, 氟, 氯, 溴或碘原子或氨基, 甲基, 二甲氨基, 胍基, 环戊基氨基或双环庚基氨基。

本发明还提供制备上面定义的式I化合物的方法, 包括

(a) 使下述通式化合物



其中R³如上定义且Hal表示氯或溴原子, 与如下通式化合物反应



其中R¹和R²如上定义, 生成其中R⁴表示氯或溴原子的式I化合物;

(b) 如果需要, 使 (a) 中生成的式I化合物与氟化剂反应, 制备其中R⁴表示氟原子的式I化合物;

(c) 如果需要, 使 (a) 中生成的式I化合物与还原剂反应, 制备其中R⁴表示氢原子的式I化合物;

(d) 如果需要, 使 (a) 中生成的式I化合物与下述通式化合物反应



其中R⁵和R⁶如上定义, 生成其中R⁴表示-NR⁵R⁶基团的式I化合物;
和

(e) 如果需要, 使 (d) 中生成的R⁵和R⁶两者均表示氢原子的式I化合物在重氮化试剂存在下与二碘甲烷反应, 制备其中R⁴表示碘原子的式I化合物。

步骤 (a) 的方法通常在溶剂存在下进行。合适的溶剂包括醚, 如

二恶烷, 二乙醚, 特别是四氢呋喃, 卤代烃, 如二氯甲烷, 和甲苯。反应适于在0℃至70℃温度范围内进行, 优选的反应温度是10℃至35℃。还优选反应在碱存在下进行。合适的碱包括叔胺, 如三乙胺, 和无机碱, 如碳酸钾或碳酸钠, 另一方面, 过量的式Ⅲ化合物可用作碱。

步骤(b)的方法通常在溶剂存在下进行。合适的溶剂包括四氢噻吩, 二甲基甲酰胺或乙腈和冠醚的混合物。如果将四氢噻吩或二甲基甲酰胺用作溶剂, 则用甲苯作共溶剂存在帮助氟化剂脱水是有益的。反应适于在室温(约15℃)至反应混合物回流温度范围内进行, 优选的反应温度是40℃至反应混合物回流温度。合适的氟化剂包括碱金属氟化物, 特别是氟化钾, 和氟化铯。

在步骤(c)中所用的还原剂通常是催化加氢剂, 即在催化剂存在下, 于升高压力下使用氢气。优选催化剂是炭载钯。还优选此步骤在碱存在下进行。合适的碱包括叔胺, 如三乙胺, 和无机碱, 如碳酸钠或特别氢氧化钠。此步骤也通常可在溶剂存在下进行。合适的溶剂包括醇, 如甲醇。反应合适在0℃至70℃温度范围内进行, 优选反应温度为10℃至35℃。

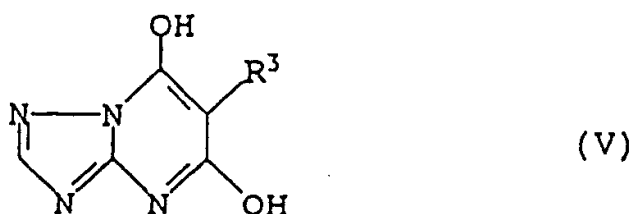
步骤(d)的方法通常在溶剂存在下进行。合适的溶剂包括醚, 如二恶烷, 二乙醚和四氢呋喃; 卤代烃, 如二氯甲烷; 和特别是甲苯。反应适于在20℃至反应混合物回流温度范围内进行, 优选的反应温度是40℃至反应混合物回流温度。还优选反应在碱存在下进行。合适的碱包括叔胺, 如三乙胺, 和无机碱, 如碳酸钾或碳酸钠。另一方面, 过量的式Ⅳ化合物可用作碱。

在所得式I化合物中当R¹表示与R⁶一样的取代基和R²表示与R⁶

一样的取代基时, 式Ⅲ化合物将与式Ⅳ化合物相同, 且通过使用两倍的式Ⅲ/Ⅳ胺, 步骤(a)和(d)从而可以作为一个步骤完成。

在步骤(e)中使用的重氮化试剂可以是亚硝酸的任何烷基酯, 亚硝酸异戊酯特别优选。如果使用亚硝酸烷基酯, 这也可作为二碘甲烷的共溶剂。反应通常在60至120℃进行, 合适的反应温度是70℃至110℃。

式Ⅱ化合物可以通过使如下通式化合物



其中R³如上定义, 与氯化或溴化剂如磷酰氯或磷酰溴反应来制备。

式Ⅴ化合物可按照Y. Makisumi, Chem. Pharm. Bull. 9, 801, (1961)的方法, 通过3-氨基-1, 2, 4-三唑与合适的丙二酸酯于碱性条件下反应制备。

式Ⅲ和式Ⅳ化合物是已知化合物, 或可通过与已知的方法相似的方法制备。

已发现通式I化合物有杀菌活性。从而, 本发明进一步提供了含有载体和上面定义的式I化合物作为活性成分的杀菌组合物。也提供了制备这种组合物的方法, 它包括使上面定义的式I化合物与至少一种载体结合。这种组合物可含有单一化合物或本发明几个化合物的混合物。也观察到不同的异构体或异构体混合物也有不同的活性

水平或活性谱，并且这种组合物可含有单一的异构体或异构体混合物。

按照本发明的组合物优选含0.5至95% (重量) 活性成分。

按照本发明的组合物的载体是满足下述条件的任何物质：它与活性成分配成后便于施用于待处理地的位点，例如可以是植物，种子或土壤；或者有利于贮存；运输或操作。载体可以是固体或液体包括通常是气体但已压缩成液体的物质，和可使用任何通常在配制杀菌组合物中所用的载体。

合适的固体载体包括天然和合成的粘土和硅酸盐，例如天然的硅石如硅藻土；硅酸镁如滑石；硅酸铝镁，例如硅镁土和蛭石；硅酸铝如高岭土，蒙脱石和云母；碳酸钙；硫酸钙；硫酸铵；合成的水合氧化硅和合成硅酸钙或硅酸铝；元素如碳和硫；天然的和合成的树脂如苯并呋喃树脂，聚氯乙烯，和苯乙烯聚合物和共聚物；固体多氯苯酚；沥青；蜡如蜂蜡，石蜡，和氯代地蜡；和固体肥料如酸性磷酸盐。

合适的液体载体包括水；醇如异丙醇和甘醇；酮如丙酮，甲乙酮，甲基异丁酮和环己酮；醚；芳烃或芳脂烃如苯，甲苯和二甲苯；石油馏份如煤油和轻矿物油；氯代烃如四氯化碳，全氯乙烯和三氯乙烷。通常，不同液体的混合物也是合适的。

通常制成杀菌组合物并将其转化为浓缩形式，在施用之前由使用者将其稀释。少量的表面活性剂载体的存在有助于稀释过程。这样，按照本发明的组合物中，至少有一种载体优选是表面活性剂。例如组合物可含有至少两种载体，其中至少一种是表面活性剂。

表面活性剂可以是乳化剂，分散剂或湿润剂；它可以是非离子的

或离子的。合适的表面活性剂的例子包括聚丙烯酸和木质磺酸钠或钙盐；分子中含至少12个碳原子的酯肪酸或脂族胺或酰胺与环氧乙烷和/或环氧丙烷的缩合物；甘醇，山梨醇，蔗糖或季戊四醇脂肪酯；这些酯与环氧乙烷和/或环氧丙烷的缩合物；脂肪醇或烷基苯酚如对辛基苯酚或对辛基甲苯酚与环氧乙烷和/或环氧丙烷的缩合物；这些缩合产物的硫酸盐或磺酸盐；在分子中含有至少10个碳原子的硫酸或磺酸酯的碱金属或碱土金属盐，优选钠盐，例如硫酸月桂酯钠，硫酸仲烷基酯钠，磺化蓖麻油钠盐，磺酸烷基芳基酯钠如十二烷基苯磺酸酯钠盐；和环氧乙烷聚合物和环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物。

本发明的组合物例如可成型为可湿性粉剂，粉剂，颗粒剂，溶液，可乳化的浓缩剂，乳剂，悬浮浓缩剂和气雾剂。可湿性粉剂通常含25、50或75%（重量）活性成分，且通常除固体惰性载体之外，还含有3-10%（重量）分散剂，且若需要加入0-10%（重量）稳定剂和/或其它添加剂如渗透剂或粘着剂。粉剂通常可成型为具有与可湿性粉剂相似的组成但没有分散剂的粉剂浓缩剂，在地里进一步用固体载体稀释，得到通常含1/2-10%（重量）活性成分的组合物。粒剂通常制备成具有10和100BS目（1.676-0.152mm）大小，且可用成团或注入技术制备。通常，粒剂含1/2-75%（重量）活性成分和0-10%（重量）添加剂如稳定剂，表面活性剂，缓释改良剂和粘结剂。所谓的“可流动干粉”由具有相对高浓度活性成分的相对小的颗粒组成。可乳化浓缩剂除溶剂外，当需要时通常含有共溶剂，1-50% W/V活性成分，2-20% W/V乳化剂和0-20% W/V其他添加剂如稳定剂，渗透剂和腐蚀抑制剂。悬浮浓缩剂通常这样配制以得到稳定的不沉淀的可流动产物，且通常含有10-

75% (重量) 活性成分, 0.5-15% (重量) 分散剂, 0.1-10% (重量) 悬浮剂如保护胶体和触变剂, 0-10% (重量) 其他添加剂如消泡剂, 腐蚀抑制剂, 稳定剂, 渗透剂和粘着剂, 和水和有机液体, 活性成分在其中基本不溶; 某些有机固体或无机盐可以存在, 在配制时溶解, 有助于防止沉淀或作为水防冻剂。

水分散剂和乳剂, 例如通过用水稀释按照本发明的可湿性粉剂或浓缩剂得到, 也列入本发明范围。所说的乳剂可具有油包水或水包油两个类型, 可具有如浓'mayonnaise'似的稠度。

本发明的组合物也有含有其他成分, 如具有除草、杀虫或杀菌性能的其他化合物。

使用载体增加本发明化合物的保护活性时间是特别有意义的, 载体使杀菌化合物缓慢释放到待保护的植物的环境中。这种缓释剂型可以, 列入进入蔓藤植物的根的邻近的土壤中, 或者能包括使他们能直接施于蔓藤植物的茎的粘着成分。

本发明还进一步提供上面定义的通式I 化合物或上面定义的组合物用作杀菌剂和提供了就地消灭真菌的方法, 它包括用这种化合物或组合物处理真菌所在地, 真菌所在地例如可以是遭到真菌侵害的植物, 这种植物的种子或这种植物正在生长或将生长于其中的介质。

本发明在保护作物植物抗真菌方面有广阔的有用性。可以保护的具体作物包括蔓藤, 谷类作物如小麦和大麦, 苹果和蕃茄。保护的时限通常取决于所选的化合物自身, 也取决于多种外部因素, 如气候, 它的影响通常由使用合适的剂型来减轻。

用下述实施例来进一步说明本发明。

实施例1

制备5-氯-6-(4-甲基苯基)-7-环戊基氨基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶

(R¹=环戊基; R²=H; R³=4-甲基苯基; R⁴=Cl)

将5,7-二氯-6-(4-甲基苯基)-1,2,4-三唑并[1,5-a]-嘧啶(1.8g, 6mmol)溶于四氢呋喃中。然后于搅拌下将环戊胺(0.51g, 6mmol)和四乙胺(0.61g, 6mmol)在四氢呋喃(2ml)中的溶液加入,并于室温(20℃)下继续搅拌3小时。然后将反应混合物真空蒸发,用二氯甲烷和水(各100ml)萃取残留物。在硫酸钠上干燥有机层并真空蒸发溶剂,从乙酸乙酯中结晶残留物,得到1.7g5-氯-6-(4-甲基苯基)-7-环戊基氨基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶为淡黄色晶体, m. pt. 158℃。产率: 87%理论值。

¹H-NMR: δ = 1.3-1.75 (2m, 8H); 2.43 (s, 1H); 3.73 (m, 1H); 5.97 (d, 1H); 7.25 (m, 4H); 8.25 (s, 1H) ppm。

实施例2

制备5-溴-6-苯基-7-环戊基氨基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶

(R¹=环戊基; R²=H; R³=苯基; R⁴=Br)

将5,7-二溴-6-苯基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶(2g, 5.7mmol)溶于四氢呋喃(40ml)中。然后于搅拌下加三乙胺(0.61g, 6mmol)和环戊基胺(0.51g, 6mmol)在四氢呋喃(5ml)中的溶液,并于室温(20℃)

下继续搅拌2小时。然后将反应混合物真空蒸发并用乙酸乙酯和水(各100ml)萃取残留物。将有机层在硫酸钠上干燥并真空蒸发溶剂。将残留物在硅胶柱(3.5X15cm)上进行柱色谱分离,用3:7乙酸乙酯:石油醚作洗脱液,得到0.6g 5-溴-6-苯基-7-环戊基氨基-1,2,4-三唑并[1,5-]嘧啶为淡黄色油状物。

产率:28%理论值。

$^1\text{H-NMR}$: δ = 1.3-1.7 (2m, 8H); 3.64 (m, 1H); 6.05 (d, 1H); 7.34 (m, 2H); 7.50 (m, 3H); 8.26 (s, 1H) ppm。

实施例3

制备6-(4-甲氧苯基)-7-环戊基氨基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶

(R^1 =环戊基; R^2 =H; R^3 =4-甲氧苯基; R^4 =H)

将按类似实施例1的方法制备的5-氯-6-(4-甲氧苯基)-7-环戊基氨基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶(5.1g, 14.8mmol)溶于甲醇(100ml)和氢氧化钠水溶液(1N, 15ml)的混合物中,将钯(0.5g在炭上,5%E10N)加入并于氢气氛下(5bar)下将反应混合物搅拌3小时。滤除催化剂并于真空蒸发滤液。将残留物在硅胶柱(3.5X15cm)上进行柱色谱分离,用4:1乙酸乙酯:石油醚作洗脱液并真空蒸发溶剂,得到2.6g 6-(4-甲氧苯基)-7-环戊基氨基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶为无色晶体, m. pt. 127°C。产率57%理论值。

$^1\text{H-NMR}$: δ = 1.35-1.76 (2m, 8H); 3.88 (s, 3H); 6.16 (d, 1H); 7.00 (dd, 2H); 7.34 (m, 2H); 8.32 (s, 1H); 8.34 (s, 1H) ppm。

实施例4

制备5-甲氨基-6-苯基-7-环戊基氨基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶
(R^1 =环戊基; R^2 =H; R^3 =苯基; R^4 =-NR^oR^o; R^5 =CH₃; R^6 =H)

将按类似实施例2的方法制备的5-氯-6-苯基-7-环戊基氨基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶(3.1g, 10mmol), 甲胺(5ml), 三乙胺(5ml)和甲苯(50ml)的混合物回流10小时。冷却后, 将反应混合物用水(50ml)洗涤并分离有机层, 在硫酸钠上干燥并蒸发。将固体残留物从二异丙醚中重结晶, 得到2.3g 5-甲氨基-6-苯基-7-环戊基氨基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶为无色结晶, m. pt. 158-160°C。

产率: 75%理论值

¹H-NMR: δ = 1.25-1.7 (m, 8H); 2.95 (d, 3H); 3.42 (m, 1H); 4.48 (m, 1H); 5.55 (d, 1H); 7.3-7.5 (m, 5H); 8.03 (s, 1H)。

实施例5

制备5-氟-6-(4-甲氧苯基)-7-环戊基氨基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶

(R^1 =环戊基; R^2 =H; R^3 =4-甲氧苯基; R^4 =F)

将氟化钾(3.1g, 0.05mol)悬浮于干燥四氢噻吩砜(60ml)和甲苯(20ml)的混合物中并将混合物于水分离器上回流6小时。将按类似上述实施例1的方法得到的5-氯-6-(4-甲氧苯基)-7-环戊基氨基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶(8.5g, 0.025mol)于室温下加入, 馏出四氢噻吩砜和甲苯的共沸混合物至反应温度达到200°C。然后在冷

至室温前将反应混合物于200℃保持3小时,然后倾入水中(600ml)。然后过滤混合物,用水洗涤沉淀。然后将沉淀溶于二氯甲烷中,用水洗萃取两次,用硫酸钠干燥,真空馏出溶剂。然后用温热的二乙醚洗涤残留物两次,倾析出醚馏份然后于真空干燥。在硅胶上进行快速柱色谱分离,用石油醚和乙酸乙酯的混合物作洗脱液,得到4.5g 5-氟-6-(4-甲氧苯基)-7-环戊基氨基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶为无色晶状固体, m. pt. 124℃。

产率: 55%理论值。

实施例6

制备5-碘-6-(2-氯苯基)-7-环戊基氨基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶

(R¹=环戊基; R²=H; R³=2-氯苯基; R⁴=I)

将按类似于上述实施例4的方法得到的5-氨基-6-(2-氯苯基)-7-环戊基氨基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶(3.3g, 10mmol)和二碘甲烷(50ml)共同混合,于氮气氛下加入亚硝酸异戊酯(20ml)并将反应混合物于90℃下加热3小时。然后将反应混合物冷至室温并过滤。真空馏出溶剂,在硅胶上用快速柱色谱法提纯残留物,用7:3石油醚:乙酸乙酯作洗脱液,产出1.33g 5-碘-6-(2-氯苯基)-7-环戊基氨基-1,2,4-三唑并[1,5-a]嘧啶为无色晶体, m. pt. 150℃。

产率: 30.3%理论值。

实施例7至117

用类似于上述实施例1至6的方法制备出的按照本发明的进一步的化合物详列于下表1中。在表中参照式I鉴别化合物。实施例7至117的化合物的熔点, NMR和C, H, N的分析数据列于下表IA中。

表 I

实施例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
7	环戊基	H	2-OCH ₃ 苯基	Cl
8	环戊基	H	3-OCH ₃ 苯基	Cl
9	环戊基	H	4-OC ₂ H ₅ 苯基	Cl
10	2-OH环戊基	H	4-OCH ₃ 苯基	Cl
11	2,4,4-(CH ₃) ₃ 环戊基	H	苯基	Cl
12	环戊基	H	4-OCH ₃ 苯基	Cl
13	4-苯基哌啶基	H	苯基	Cl
14	2,4-(CH ₃) ₂ 戊-3-基	H	苯基	Cl
15	环戊基	H	4-OCH ₃ 苯基	环戊基氨基
16	环戊基	H	4-OCH ₃ 苯基	-NHCH ₃
17	-CH(CH ₃) ₂	H	4-OC ₂ H ₅ 苯基	Cl
18	2,2,5-(CH ₃) ₃ 环己基	H	苯基	Cl
19	1,2-二氢化茛-2-基	H	苯基	Cl
20	-CH ₃	-CH ₃	3-Cl 苯基	Cl
21	-CH(CH ₃) ₂	H	4-CH ₃ 苯基	Cl
22	环戊基	H	4-OCH ₃ 苯基	Cl
23	环己基	H	苯基	Cl
24	C ₁₂ H ₂₅	H	苯基	Cl
25	环戊基	H	苯基	Cl
26	环丙基	H	苯基	Cl
27	环戊基	H	3-CF ₃ 苯基	Cl
28	环戊基	H	4-'C ₈ H ₇ 苯基	Cl

表 I (续)

实施例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
32	环戊基	H	2-Cl 苯基	Cl
33	环戊基	H	4-F 苯基	Cl
34	环戊基	H	4-联苯基	Cl
35	-CH ₂ CH	H	苯基	Cl
36	苄基	H	苯基	Cl
37	环戊基	H	2-Br 苯基	Cl
38	-CH(CH ₃) ₂	H	2-Br 苯基	Cl
39	双环[2.2.1]庚-2-基	H	2-Br 苯基	Cl
40	环戊基	H	2-F 苯基	Cl
41	-CH(CH ₃) ₂	H	2-F 苯基	Cl
42	-CH(CH ₃) ₂	H	萘-2-基	Cl
43	-CH(CH ₃) ₂	H	2-Cl 苯基	Cl
44	-CH(CH ₃) ₂	H	4-F 苯基	Cl
45	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	H	苯基	Cl
46	-CH ₃	-CH ₃	4-OCH ₃ 苯基	Cl
47	-CH ₂ CH=C(CH ₃)CH ₂ - CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	H	4-CH ₃ 苯基	Cl
48	-CH ₂ CH=C(CH ₃)CH ₂ - CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	H	4-OCH ₃ 苯基	Cl
49	-CH ₃	CH ₃	4-OCH ₃ 苯基	-N(CH ₃) ₂
50	咪喃-2-基甲基	H	苯基	Cl
51	苯并噻唑-2-基	H	苯基	Cl

表 1 (续)

实施例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
62	-CH(CH ₃) ₂	-H	4-OCH ₂ C ₆ H ₅ 苯基	-Cl
63	双环[2.2.1]庚-2-基	-H	4-OCH ₃ 苯基	-Cl
64	双环[2.2.1]庚-2-基	-H	2-Cl 苯基	-Cl
65	环戊基	-H	4-Br 苯基	-Cl
66	-CH(CH ₃) ₂	-H	4-Br 苯基	-Cl
67	双环[2.2.1]庚-2-基	-H	4-Br 苯基	-Cl
68	双环[2.2.1]庚-2-基	-H	3-Br 苯基	-Cl
69	环戊基	-H	3-Br 苯基	-Cl
70	双环[2.2.1]庚-2-基	-H	2-F 苯基	-Cl
71	环戊基	-H	3-F 苯基	-Cl
72	-CH(CH ₃) ₂	-H	3-F 苯基	-Cl
73	双环[2.2.1]庚-2-基	-H	3-F 苯基	-Cl
74	环戊基	-H	2-OCH ₂ C ₆ H ₅ 苯基	-Cl
75	-CH(CH ₃) ₂	-H	2-OCH ₂ C ₆ H ₅ 苯基	-Cl
76	双环[2.2.1]庚-2-基	-H	2-OCH ₂ C ₆ H ₅ 苯基	-Cl
77	环戊基	-H	2,3-(OCH ₃) ₂ 苯基	-Cl
78	-CH(CH ₃) ₂	-H	2,3-(OCH ₃) ₂ 苯基	-Cl
79	双环[2.2.1]庚-2-基	-H	2,3-(OCH ₃) ₂ 苯基	-Cl
80	-CH ₂ CH ₂ -(3-CF ₃ 苯基)	-H	4-OCH ₃ 苯基	-Cl
81	-CH ₂ CH ₂ -(3-CF ₃ 苯基)	-H	2-Cl 苯基	-Cl
82	2,2-双氯丙烷-基	-H	4-OCH ₃ 苯基	-Cl
83	2,2-双氯丙烷-基	-H	2-Cl 苯基	-Cl
84	吡咯烷-1-基	-H	2-Cl 苯基	-Cl

表 I (续)

实施例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
88	双环[2.2.1]庚-2-基	-H	2-Cl 苯基	H
89	环戊基	-H	2-Cl 苯基	-NH-NH ₂
90	环戊基	-H	4-OCH ₃ 苯基	-NH-NH ₂
91	双环[2.2.1]庚-2-基	-H	2-Cl 苯基	-NH-NH ₂
92	2,2-二氯环丙-1-基	-H	3,4,5-(OCH ₃) ₃ 苯基	-Cl
93	环戊基	-H	2-F 苯基	-NH-NH ₂
94	双环[2.2.1]庚-2-基	-H	苯基	-Br
95	-CH(CH ₃) ₂	-H	苯基	-Br
96	2,2-二氯环丙-1-基	-H	苯基	-Br
97	-CH ₃	-H	2-Cl 苯基	-Cl
98	-CH ₃	-CH ₃	2-Cl 苯基	-Cl
99	-C ₂ H ₅	-H	2-Cl 苯基	-Cl
100	-CH ₃	-H	2-F 苯基	-Cl
101	-CH ₃	-CH ₃	2-F 苯基	-Cl
102	-C ₂ H ₅	-H	2-F 苯基	-Cl
103	环戊基	-H	4-OCH ₃ 苯基	-NH ₂
104	环戊基	-H	2-Cl 苯基	-NH ₂
105	环戊基	-H	2-Cl,6-F 苯基	-Cl
106	-CH(CH ₃) ₂	-H	2-Cl,6-F 苯基	-Cl
107	双环[2.2.1]庚-2-	-H	2-Cl,6-F 苯基	-Cl
108	-CH ₂ CH ₂ - (3,4-(OCH ₃) ₂ 苯基	-H	2-Cl,6-F 苯基	-Cl
109	-CH ₃	-H	2-Cl,6-F 苯基	-Cl

110	双环[2.2.1]庚-2-基	-CH ₃	2-Cl 苯基	-NH ₂
111	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	2-Cl,6-F 苯基	-Cl
112	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	2-F 苯基	-Cl
113	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	2-Br 苯基	-Cl
114	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	2-Cl 苯基	-Cl
115	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	4-OCH ₃ 苯基	-Cl
116	环戊基	-H	4-OCH ₃ 苯基	I
117	双环[2.2.1]庚-2-基	-H	2-Cl 苯基	I

表 IA

实施 例号	¹ H-NMR(ppm)	M. pt. (°C)	元素分析			
			C 理论值	C 实测值	H 理论值	H 实测值
7	1.3-1.7(m, 8H), 3.7 (m, 1H), 3.75(s, 3H), 6.1(d, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.25(m, 1H), 7.48(dt, 1H), 8.25 (s, 1H)	121				
8	1.35-1.78(m, 8H), 3.75(m, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.05(d, 1H), 6.95(m, 3H), 7.88 (dt, 1H), 8.27(s, 1H)	110				
9	1.3-1.8(2m, 8H), 1.45(t, 3H), 3.78 (m, 1H), 4.08(q, 2H), 6.05(d, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.25(m, 2H), 8.25(s, 1H)	118				
10	1.3-2.03(3m, 6H), 3.25(m, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.75(d, 1H), 7.02(m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.44(dd, 1H), 8.20(s, 1H)	148				
11	0.5-1.8(mm, 13H), 6.06(d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.45(m, 3H), 8.28(s, 1H)	124- 130				

表 IA (续)

实施 例号	¹ H-NMR(ppm)	M.pt. (°C)	元素分析			
			C 理论值	C 实测值	H 理论值	H 实测值
12	1.1-1.75(m,14H), 3.55(m,1H), 3.9 (s,3H), 6.05(d,1H), 7.05(dd,2H), 7.25 (dd,2H)	118				
13	1.7-1.9(m,4H), 2.6 (m,1H), 2.75(m,2H), 4.84(m,2H), 7.1-7.5 (mm,10H), 8.4(s,1H)	168				
14	0.5-2.7(mm,15H), 6.45(m,1H), 7.2-7.6 (mm,5H), 8.32(s,1H)	oil				
15	1.07-2.05(mm,16H), 3.37(m,1H), 3.86 (s,3H), 4.30(d,1H), 4.45(m,1H), 4.97 (d,1H), 7.0(dd,2H), 7.28(dd,2H), 8.0 (s,1H)	oil				
16	1.3-1.9(mm,8H), 2.95(d,3H), 3.87 (s,3H), 4.40(d,1H), 5.50(d,1H), 7.00 m,2H), 7.24(m,2H), 8.03(s,1H)	180				
17	1.03(2s,6H), 1.46 (t,3H), 3.67(m,1H), 4.06(q,2H), 5.85 (d,1H), 7.0(d,2H), 7.23(d,2H), 8.26 (s,1H)	122				

表 IA (续)

实施 例号	¹ H-NMR(ppm)	M.pt. (°C)	元素分析					
			C		H		N	
			理论值	实测值	理论值	实测值	理论值	实测值
18	0.5-1.7(m, 17H), 3.25(m, 1H), 5.95 (d, 1H), 7.34(m, 2H), 7.47(m, 3H), 8.28 (s, 1H)	130						
19	1.2-1.9(m, 1H), 2.1- 2.25(m, 1H), 2.55- 2.7(m, 1H), 2.86-2.96 (m, 1H), 5.05(s, 1H), 6.29(d, 1H), 7.12-7.57 (2m, 4H)	oil						
20		177- 179	50.66	50.60	3.59	3.83	22.72	22.66
21		113	59.69	59.59	5.34	5.33	23.20	23.33
22	1.3-1.8(2m, 8H), 3.8(m, 1H), 3.90 (s, 3H), 6.03(d, 1H), 6.98(dd, 2H), 7.28 (dd, 2H), 8.27(s, 1H)	140	59.38	59.42	5.27	5.39	20.37	20.39
23		130- 132	62.28	62.26	5.58	5.48	21.36	21.31
24		92-94	66.76	66.74	7.79	7.78	16.91	16.79
25	1.3-1.8(2m, 8H), 3.63(m, 1H), 6.08 (d, 1H), 7.35(m, 2H), 7.56(m, 3H), 8.30 (s, 1H)	125	61.23	61.15	5.13	5.16	22.32	22.33
26		175	58.84	58.69	4.23	4.22	24.51	24.47

表 IA (续)

实施 例号	$^1\text{H-NMR}$ (ppm)	M.pt. (°C)	元素分析			
			C 理论值	H 实测值	N 理论值	N 实测值
27	1.05-1.86(m, 8H), 2.6(s, 1H), 3.4-3.7 (2m, 2H), 7.60-8.0 (m, 4H), 8.6(s, 1H)	165				
28	1.05-1.7(mm, 14H), 2.6(s, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.46(m, 1H), 7.38-7.44(2m, 4H), 8.68(s, 1H)	112				
29	1.05-1.7(mm, 8H), 2.6(s, 1H), 3.6 (m, 1H), 7.60(dd, 2H), 7.68(dd, 2H), 8.62 s, 1H)	oil				
30	1.0-1.7(mm, 8H), 2.6(m, 1H), 3.46 (s, 1H), 7.68(m, 3H), 8.1(m, 4H), 8.70 (s, 1H)	107				
31	1.1-1.8(mm, 8H), 3.48(s, 1H), 3.84 (d, 3H), 3.94(d, 3H), 6.9-7.35(m, 3H), 8.63(s, 1H)	oil				
32	1.34-1.8(m, 8H), 3.55(m, 1H), 6.22 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 4H), 8.32(s, 1H)	145				

表 IA (续)

实施 例号	¹ H-NMR(ppm)	M.p.c. (°C)	元素分析					
			C		H		N	
			理论值	实测值	理论值	实测值	理论值	实测值
33	1.23-1.75(m, 8H), 3.46(s, 1H), 3.72 (m, 1H), 7.45(m, 2H), 7.65(m, 2H), 8.65 (s, 1H)	oil						
34	1.05-1.8(m, 8H), 3.48(s, 1H), 3.74 (m, 1H), 7.48-8.0 (m, 9H), 8.68(s, 1H)	65						
35		126	59.26	59.48	3.55	3.78	24.68	24.68
36		105	64.37	65.69	4.20	4.36	20.85	19.50
37		160						
38		60						
39		140						
40		97						
41		142						
42		150						
43		128						
44		99						
45		95						

表 IA (续)

实施 例号	¹ H-NMR(ppm)	M.p.c. (°C)	元素分析			
			C 理论值. 实测值	H 理论值. 实测值	N 理论值. 实测值	
46		134	56.68 56.62	5.07 5.08	22.04 22.03	
47	(CDCl ₃): 1.4(s, 3H); 1.55(s, 3H); 1.7(s, 3H); 1.9(m, 2H); 2.4(s, 3H); 3.5(m, 2H); 5.0(m, 1H); 5.1(m, 1H); 6.0(m, 1H); 7.25(m, 4H); 8.3(s, 1H)					
48	(CDCl ₃): 1.4(s, 3H); 1.5(s, 3H); 1.6(s, 3H); 1.9(m, 2H); 3.5(m, 2H); 3.8(s, 3H); 5.0(m, 1H); 5.1(m, 1H); 5.9(t, 1H); 6.9(d, 2H); 7.2(d, 2H); 8.2(s, 1H)					
49		194				
50		100				
51		198				
52	(CDCl ₃): 2.3(m, 2H); 2.6(m, 4H); 3.5(m, 2H); 7.2(s, 1H); 7.25(m, 2H); 7.4(m, 3H); 8.4(s, 1H)					
53		162 (分解)				

表 IA (续)

实施 例号	¹ H-NMR(ppm)	M. p. t. (°C)	元素分析					
			C		H		N	
			理论值	实测值	理论值	实测值	理论值	实测值
54	(dms _o -d ₆): 1.2-1.4(m, 2H); 1.6-1.8(m, 6H); 3.7(m, 1H); 7.1-7.3 (m, 5H); 7.5-7.6 (m, 4H); 7.7(d, 1H); 8.6(s, 1H)							
55		138						
56		100						
57		108						
58		145						
59		65-70						
60		150						
61		138						
62	(dms _o -d ₆): 1.1(d, 6H); 3.6(m, 1H); 5.3(s, 2H); 7.2(d, 1H); 7.4-7.6(m, 7H); 8.6(s, 1H)							
63	(acetone-d ₆): 0.5(m, 1H); 0.9 (m, 1H); 1.1(d, 1H); 1.2-1.6(m, 6H); 1.80(m, 1H); 2.2(m, 2H); 3.3(m, 1H); 3.9(s, 3H); 6.3(d, 1H); 7.1(m, 2H); 7.4-7.5(m, 2H); 8.4(s, 1H)							

表 IA (续)

实施 例号	¹ H-NMR(ppm)	M. p. t. (°C)	元素分析			
			C 理论值	C 实测值	H 理论值	H 实测值
64	(丙酮-d ₆): ppm: 0.2-0.4(m, 1H); 0.9(m, 1H); 1.1(m, 1H); 1.2-1.6(m, 5H); 2.20 (m, 2H); 3.2(m, 1H); 6.6(τ, 1H); 7.5-7.8 (m, 4H); 8.4(s, 1H)					
65		167				
66		80				
67		180				
68		140				
69		150				
70		174				
71		130				
72		130				
73		170				
74	(dmsO-d ₆): 1.3-1.5(m, 4H); 1.5-1.7(m, 4H); 3.7 (m, 1H); 5.1(s, 2H); 6.1(d, 1H); 7.05 (m, 2H); 7.3(m, 6H); 7.4(τ, 1H); 8.3(s, 1H)					
75	(CDCl ₃): 1.1(m, 6H); 3.6(m, 1H); 5.1(s, 1H); 5.95(d, 1H); 7.3-7.3(m, 6H); 7.4 (τ, 1H); 8.3(s, 1H)					

表 IA (续)

实施 例号	¹ H-NMR(ppm)	M. pt. (°C)	元素分析			
			C 理论值	C 实测值	H 理论值	H 实测值
76	(CDCl ₃): 0.1(m, 1H); 0.7 (m, 1H); 0.8-1.3(m, 7H); 2.0 (m, 1H); 3.0(m, 1H); 4.9(s, 1H); 5.9(m, 1H); 6.8-6.9(m, 2H); 7.0-7.15(m, 6H); 7.25(m, 1H); 8.05(s, 1H)					
77		162				
78		141				
79		73 (amorph.)				
80		140				
81		112				
82	(CDCl ₃): 1.2(t, 1H); 1.6 (t, 1H); 1.8(m, 1H); 3.1(m, 1H); 3.8(m, 1H); 3.9(s, 3H); 6.25(t, 1H); 7.0(d, 2H); 7.3(d, 2H); 8.3(s, 1H)					
83		68-78 (非晶形的)				
84		240				
85		258				
86		170				

表 IA (续)

实例 例号	¹ H-NMR(ppm)	M.p.t. (°C)	元素分析			
			C 理论值. 实测值	H 理论值. 实测值	N 理论值. 实测值	
87	(CDCl ₃): 0.3(m, 1H); 0.9(m, 1H); 1.1(d, 1H); 1.2-1.6 (m, 5H); 1.7(m, 1H); 2.2(m, 1H); 3.4(m, 1H); 3.9(s, 3H); 7.0 (d, 1H); 7.2(d, 2H); 7.5(d, 2H); 8.3 (s, 1H); 8.6(s, 1H)					
88	(dmso-d ₆): 0.0(m, 1H); 0.7(m, 1H); 0.8-1.7(m, 7H); 3.1(m, 1H); 6.9(d, 1H); 7.4(m, 2H); 7.6(m, 2H); 8.2(s, 1H); 8.5(s, 1H)	122				
89	(dmso-d ₆): 1.2-1.4(m, 2H); 1.4-1.7(m, 6H); 3.4(m, 1H); 4.4(m, 2H); 5.8(m, 1H); 6.5(d, 1H); 6.9(m, 1H); 7.6(m, 3H); 7.8(d, 1H); 8.3(s, 1H)					
90		121				
91	(dmso-d ₆): 0-0.2(m, 1H); 0.8(m, 1H); 1.0-1.6 (m, 6H); 2.0(m, 1H); 2.2(m, 1H); 2.7(m, 1H); 6.1(d, 1H); 7.5(m, 3H); 7.6((d, 1H); 8.2(s, 1H)					

表 IA (续)

实施 例号	¹ H-NMR(ppm)	M.pt. (°C)	元素分析			
			C 理论值. 实测值	H 理论值. 实测值	N 理论值. 实测值	
92		205				
93	(dmso-d ₆): 1.1-1.3(m, 2H); 1.4-1.7(m, 6H); 3.4(m, 1H); 4.0-4.6 (broad, 2H); 6.4 (d, 1H); 7.0(broad, 1H); 7.2(m, 1H); 7.3-7.5(m, 2H); 7.6(m, 1H); 8.2(s, 1H)					
94	(dmso-d ₆): 0.1(m, 1H); 0.7 (m, 1H); 1(m, 1H); 1.1-1.6(m, 5H); 2.0(m, 1H); 2.1 (m, 1H); 3.0(m, 1H); 6.9(d, 1H); 7.4- 7.6(m, 5H); 8.6 (s, 1H)					
95		148				
96		116				
97		112				
98		150				
99		154				
100		210				
101		163				
102		160				
103		213				
104		230				

表 IA (续)

实施 例号	$^1\text{H-NMR}$ (ppm)	M.p.c. (°C)	元素分析					
			C		H		N	
			理论值	实测值	理论值	实测值	理论值	实测值
105		102						
106		140						
107		185						
108		143						
109		138						
110		275						
111		163						
112		150						
113	(dms o-d_6):							
	1.0(t, 6H); 3.2(m, 2H);							
	3.5(m, 2H); 7.6(m, 2H);							
	7.9(d, 1H); 8.6(s, 1H)							
114	(dms o-d_6):							
	1.0(t, 6H); 3.2(q, 4H);							
	7.3(m, 2H); 7.5(m, 2H);							
	8.6(s, 1H)							
115	(dms o-d_6):							
	1.0(t, 6H); 3.2(q, 4H);							
	3.8(s, 1H); 7.1(d, 2H);							
	7.4(d, 2H); 8.6(s, 1H)							
116		200						
117		84						

(非晶形的)

实施例118

在Malus sp. 上对苹果黑星病菌的杀菌活性

多种Morgenduft 苹果的插枝, 约6周令, 用试验化合物(400ppm)的水/丙酮/Triton X或水/甲醇/Triton X的溶液处理, 24小时后, 植物被Venturia inaequalis (约50, 000分生孢子/ml) 分生孢子悬浮液感染, 在相对湿度100%的暗气候室(dark climatic chamber) 孵育48小时, 随后在白天保持相对湿度95-99%及温度18-20℃, 晚上保持13℃, 持续约14天。感染的程度按照下表评估:

0=无感染;

1=1-10%感染;

2=11-40%感染;

3=41-100%感染。

试验结果列于下表 II 中:

表 II

实例号	活性
1	1
2	0
3	2.5
4	2.3
7	1.8
8	1
9	1
11	2.8
12	1.3
13	2.3
14	2
15	2.7
16	2.7
17	0
19	2.4
20	3.
21	1.4
22	0

表 II (续)

实施 例号	活性
23	2.5
24	3
25	1
27	2.5
28	2.3
29	1.8
30	1.3
31	2.3
32	0
33	0
34	1.5
37	1.3
38	0
39	1.0
40	0
41	0
43	0
46	1.0
47	2.8
48	2.9
49	2.9
50	2.9
51	2.5
52	2.8
55	2.5*
56	1.5*
57	1.5*
58	2.3*

* 试验化合物起作用的浓度=200ppm.

表 II (续)

实施 例号	活性
59	1.8*
60	1.5*
61	0
62	0
63	0
64	0
70	0
71	1.3
73	2.8
80	0.8
81	2.3
82	2.3
83	1.6
86	1.3
87	0
88	0
91	2.0
105	0
106	0
107	0

* 试验化合物起作用的浓度=200ppm

实施例119

抗多种植物致病真菌化合物MIC值的测定

MIC值(最低抑制浓度)是采用48孔微量滴定盘,通过系列稀释试验测定的。试验化合物在营养液中的稀释及分配到孔中是由TECANRSP5000自动样品处理机完成的。

化合物稀释至下列浓度:

100、50、25、12.5、6.25、3.13、1.56、0.78、0.39、0.20、0.10及0.05 $\mu\text{g/ml}$ 。

营养液的制备,由V₈汁(商标名)加碳酸钙中和并离心。上清液用蒸馏水(1:5)稀释到最终浓度。

真菌(马铃薯早疫病交链孢(*Alternaria Solani*)、灰绿葡萄孢(*Botrytis Cinerea*),麦类颖斑枯病壳针孢霉(*Septoria nodorum*)以孢子悬浮液的形式滴加到孔中。微量滴定盘在20℃培养6-8天。目测观察该盘决定MIC值。对马铃薯早疫病交链孢和灰绿葡萄孢而言,系列稀释浓度中无菌丝生长的最低浓度被定义为MIC值。对于麦类颖斑枯病壳针孢霉,无MIC值,但仅常常观察到对生长的强烈抑制作用。

这些试验的结果列入下表Ⅲ:

表 III

实施 例号	MIC-值 (ppm)		
	灰绿葡萄孢	马铃薯早疫病 交链孢	麦类颖斑枯 病壳针孢霉
1	12.5	1.56	
6	6.25	3.13	
7	25.0		
8	6.25		
9	3.13		
10		12.5	
18	>100.0		
19	50.0	>100.0	
20	100.0	100.0	

表 III (续)

实施 例号	MIC-值 (ppm)		
	灰绿葡萄孢	马铃薯早疫病 交链孢	麦类颖斑枯 病壳针孢
21	12.5	25.0	
22	1.56	0.39	> 12.5
24	>100.0		
25	6.25	0.78	> 3.13
26	50.0		
28			> 12.5
29			> 3.13
32	0.78	0.39	> 0.39
33	6.25	1.56	> 3.13
35	50.0		
36	>100.0		
37		0.78	
38	12.50	25.00	
39	25.00	0.39	
40	3.13	0.78	
41	25.00	12.50	
43	6.25	12.50	
46	12.50	12.50	
63	6.25	0.05	
64	3.13	0.05	
65		3.13	
70	3.13	0.20	
71		3.13	
73		1.56	
82	12.50	3.13	
83	6.25	1.56	
85		6.25	

表 III (续)

实施 例号	MIC-值 (ppm)		
	灰绿葡萄孢	马铃薯早疫病 交链孢	麦类颖斑枯 病壳针孢菌
86	25.00	1.56	
87		12.50	
88		12.50	
91		12.50	
94		1.56	
98	25.00		
99	12.50		
103		25.00	
104		25.00	
105	1.56	0.39	
106	3.13	3.13	
107	3.13	0.39	
110	25.00	12.50	
111	0.39	3.13	
112	3.13		
113	3.13		
114	1.56	12.50	
115	12.50	12.50	
116	25.00	3.13	
117	6.25	3.13	

实施例120

发明化合物的杀菌活性通过下面的试验测定。

(a) 抗蕃茄晚疫病的直接保护剂活性

(*Phytophthora infestans*: PIP)

该试验是采用叶片喷射的直接保护剂试验，具有两个展开叶片的植物蕃茄 (CV. 首先在地里) 的上叶片表面，用含有0.04%‘吐温20’ (商标名: 聚氧乙烯脱水山梨醇酯表面活性剂) 活性物质的1:1水/丙酮溶液喷射。植物用带有雾化喷头的自动喷射线处理。化合物的浓度为1000ppm, 喷射体积为700l/ha。随后在标准温室条件下经过24小时后，叶片的上表面通过喷射含有 2×10^6 游动孢子/ml 的水悬浮液接种。被接种植物在高湿度室中保持24小时并在生长室条件下保持5天。评估是建立在病害的叶面积与对照叶相比所占的百分比上。

(b) 抗葡萄霜霉病的直接保护剂活性

(*Plasmopara Viticola*: PVP)

该试验是采用叶片喷射的直接保护剂试验。在整个植物葡萄 (CV Cabernet Sauvignon) 的叶片下表面，喷射试验化合物，剂量是1000ppm, 采用如(a)所述的自动喷射线。随后在标准温室条件下24小时后，叶片的下表面通过喷射含有 2.5×10^4 游动孢子/ml 的水悬浮液接种。被接种植物在高湿度室中保持24小时，在标准温室条件下保持5天，再在高湿度下保持24小时。评估是建立在孢子形成所复盖的叶面积与对照叶相比所占的百分比上。

(c) 抗番茄早疫病活性 (*Alternaria solani*; AS)

该试验是测定当采用叶片喷射时，试验化合物的接触预防活性。

蕃茄籽苗 (CV Outdoor Girl) 生长到第二真叶展升阶段, 植物用 (a) 中所述的自动喷射线处理。试验化合物可以溶液或与丙酮和水 (50 : 50 V/V) 混合的悬浮液的形成施用, 该悬浮液含 0.04% 的表面活性剂 ('吐温 20' - 商标名)。处理一天之后, 籽苗可通过向叶片的上表面喷射含有 10^4 孢子/ml 的 *A. Solani* 分生孢子的悬浮液接种。接种后, 植物在 21°C, 在湿度室中保持湿润 4 天。对病害的评估是在接种后 4 天, 是建立在损害所占叶面积的百分比上。

(d) 抗蚕豆灰霉病的直接保护剂活性

(*Botrytis Cinerea*; BCB)

该试验是采用叶片喷射的直接保护剂试验。植物蚕豆 (CV The sutton) 的叶片上表面用试验化合物喷射, 剂量为 1000ppm, 采用如 (a) 所述的自动喷射线。喷射后 24 小时, 叶片用含有 10^6 分生孢子/ml 的水悬浮液接种。接种后植物于 21°C, 在湿度室中保持湿润 4 天。对病害的评估是在接种后 4 天, 是建立在损害所占叶面积的百分比上。

(e) 抗小麦叶斑病活性 (*Leptosphaeria nodorum*; LN)

该试验是采用叶片喷射的直接保护剂试验。小麦 (CV Norman) 在长到单叶时, 用含有 1×10^6 孢子/ml 的水悬浮液喷射接种, 处理前被接种植物在高湿度室中保持 24 小时。植物用含试验化合物的溶液喷射, 剂量为 1000ppm, 采用如 (a) 所述的自动喷射线。干燥后, 植物在 22°C、中等湿度下保持 6-8 天, 然后再评估。这种评估是建立在与对照植物叶片相比单位叶片的损害度上。

(f) 抗小麦叶锈病活性 (*Puccinia recondita*; PR)

该试验是采用叶片喷射的直接保护剂试验。小麦籽苗 (CV

Avalon)长到1-1/2叶片时,用试验化合物喷射,剂量为1000ppm,采用如(a)所述的自动喷射线。化合物可以溶液或丙酮和水(50:50 V/V)混合的悬浮液的形式施用,含0.04%的表面活性剂('吐温 20'-商标名)。处理后18-24小时,通过向植物各个方向喷射含约 10^6 孢子/ml的孢子悬浮水液使籽苗接种。接种后,植物在20-22℃、高湿度条件下保持18小时。随后,植物保持在环境温室条件下,也就是中等相对湿度及20℃温度。接种后10天,对病害评估,这是建立在与对照组植物相比植物胞孢形成的百分比上。

(g) 抗大麦白粉病活性 (*Erysiphe graminis* f. sp. *hordei*; EG)

该试验是采用叶片喷射的直接治疗试验。大麦籽苗(CV. Golden Promise)叶的接种,是在用试验化合物处理前一天采用霉病分生孢子喷粉。接种植物在处理前,在温室中环境温度和湿度下保持过夜。该植物用试验化合物喷射,剂量为1000ppm,采用如(a)所述的自动喷射线。干燥后,植物重新在20-25℃及中等湿度的室中保持7天后再评估。这种估计是建立在与对照组植物的叶相比较孢子形成所占叶面积的百分比上。

(h) 抗稻瘟病活性 (*Pyricularia oryzae*; PO)

该试验是采用叶片喷射的直接治疗试验。稻籽苗(CV Aichiaishi-每盆约30个籽苗)的叶,在用试验化合物处理前20-24小时,用含有 10^6 孢子/ml的水悬浮液喷射。接种植物在高湿度下保持过夜并使之干燥,干燥之前先用试验化合物喷射,剂量为1000ppm,采用如(a)所述的自动喷射线。处理后,植物在25-30℃及高湿度下置于稻室中。处理后4-5天再作评估,这种评估是建立在与对照组植

物相比较每个叶片的坏死损害度上。

(i) 玻璃试管中抗小麦眼斑病活性

(*Pseudocercospora herpotrichoides*; PHI)

该试验是在玻璃试管中测量化合物抗产生小麦眼斑病真菌的活性。将试验化合物溶解或悬浮于丙酮中,再将其加入分配在25室培养皿中的半强度土豆葡萄糖肉汤(Potato Dextrose Broth)的4ml等分部分中,得到最后浓度为50ppm化合物及2.5%丙酮。

各室都用6mm直径的琼脂/菌丝体塞接种,它是
P. herpotrichoides 经14天的培养得到。

盘在20℃培养12天,直到可以估计菌丝体生长。

(j) 玻璃试管中抗镰孢霉属活性(*Fusarium culmorum*; FSI)

该试验是在玻璃试管中测量化合物抗镰孢霉属活性,该菌可造成茎和根腐烂。将试验化合物溶解或悬浮于丙酮中,将其加入灭菌的半强度的土豆葡萄糖琼脂(Potato Dextrose Agar)中,得到最后浓度为50ppm化合物及2.5%丙酮。琼脂凝固后,盘用6mm直径的琼脂及菌丝体塞接种,该菌丝是由*Fusarium sp.*。培养7天得到。盘在20℃培育5天,可以测量由塞上的辐射生长。

(k) 玻璃试管中抗丝核菌属活性(*Rhizoctonia solani*; RSI)

该试验是在玻璃试管中测量化合物抗*Rhizoctonia solani*活性。该菌可造成茎和根的腐烂。将试验化合物溶解或悬浮于丙酮中,将其加入分配在25室培养皿中的半强度土豆葡萄糖肉汤(Potato Dextrose Broth)的4ml等分部分中,得到最终浓度为50ppm化合物及2.5%丙酮。

真菌接种物由在振荡培养瓶中生长的 *R. solani* 菌丝碎片组成, 将之加到肉汤中得到 2×10^8 碎片/ml 肉汤。

盘在 20°C 培育 10 天, 至评估菌丝生长。

上述所有试验病害控制的范围, 是以与空白对照或稀释 - 喷射 - 对照相比较的值表示的, 按照标准:

0 = 少于 50% 病害得到控制

1 = 约 50-80% 病害得到控制

2 = 大于 80% 病害得到控制

这些试验的结果如下表 IV 所示:

表 IV

实例号	杀菌活性										
	PIP	PVP	AS	BCB	LN	PR	EG	PO	PHI	FSI	RSI
10		1	2	1			1				
34				2							
37			2			2	1			1	
38	1			2		2	2			1	
39	1		2	2							
40			2	2			2		1		2
41			2	2	2		2	2	1		2
42				2		1				1	
43			2	2		1	2	2	1		
44				2		1			1		
53		1	2	1							
54			1								

表 IV (续)

实施 例号	杀菌活性										
	PIP	PVP	AS	BCB	LN	PR	EG	PO	PHI	FSI	RSI
65			2	1		1					
66				2		1	1		1	1	
67			2						2		
68			2			2					
69							1				
70			2	2		1			2	1	
71			2	1		2	1		2		
72						2					
73			2								
74						1					
75						1					
76						1					
77			2	1		1					
78			2	2		1					
79			1	1							
82			2	2					2		2
84											1
85			2	1					1		
86			1						1		

实施例121

发明化合物的杀菌活性通过下列试验测定。

(a) 对葡萄霜霉病的抗孢子活性 (*Plasmopara viticola*; PVA)

该试验是采用叶片喷射的直接抗孢子试验。植物葡萄 (CV Cabernet Sauvignon) 的叶下表面, 约8cm高, 用含有 5×10^4 游动孢子/ml的水悬浮液接种。接种植物在21℃高湿度室中保持24小时, 再在20℃及40%相对湿度的温室中保持24小时, 用含有0.04%吐温 20 (商标名: 聚氧乙烯脱水山梨醇酯表面活性剂) 的试验化合物的1:1水/丙酮溶液, 喷射感染叶的下表面。用装有两个空气-雾化喷头的轨道喷雾器向植物喷射, 化合物的浓度为600ppm且喷射体积为750L/ha。干燥后, 植物再返回20℃及40%相对湿度的温室中保持96小时, 接着移至高湿度室中保持24小时以诱发孢子开成。评估是建立在与对照叶相比较孢子形成所占叶面积的百分比上。

(b) 抗蕃茄晚疫病的直接保护剂活性 (*Phytophthora infestans*; PIP)

该试验是采用叶片喷射的直接保护剂试验。具有两个展开叶片的植物蕃茄 (CV. 首先在地里) 用试验化合物喷射, 采用如(a)所述的600ppm 剂量。干燥后, 植物在20℃及40%相对湿度的温室中保持24小时。接着, 叶上表面用含 2×10^5 游动孢子/ml的水悬浮液接种。接种植物在18℃高湿度室中保持24小时, 接着在15℃及80%相对湿度的生长室中5天, 保持14小时日照/天。评估是建立在与对照叶相比较病害叶面积所占的百分比上。

(c) 抗蕃茄早疫病活性 (*Alternaria solani*; AS)

该试验是采用叶片喷射的直接预防试验。蕃茄籽苗 (CV Outdoor Girl) 长到第二叶片展开时, 用试验化合物喷射, 采用如 (a) 所述的剂量 600ppm。干燥后, 植物在 20℃ 及 40% 相对湿度的温室中保持 24 小时, 接着, 叶上表面用含 1×10^6 分生孢子/ml 的 *A. solani* 分生孢子的水悬浮液接种。在 21℃ 高湿度室中 4 天后, 对病害的评估是建立在与对照植物相比损害所占叶表面积的百分比上。

(d) 抗蚕豆灰霉病的直接保护剂活性 (*Botrytis cinerea*; BCB)

该试验是采用叶片喷射的直接保护剂试验。具有两个叶对的蚕豆 (CV The Sutton) 用试验化合物喷射, 剂量为如 (a) 所述的 600ppm。干燥后, 植物在 20℃ 及 40% 相对湿度的温室中保持 24 小时。叶上表面用含 1×10^6 分生孢子/ml 的水的悬浮液接种。植物在 22℃ 高湿度室中保持 4 天, 评估是建立在与对照叶相比病害叶面积所占的百分比上。

(e) 抗大麦白粉病活性 (*Erysiphe graminis* f. sp. *hordei*; EG)

该试验是采用叶片喷射的直接治疗试验。大麦籽苗叶 (CV Golden Promise) 长到单叶时, 其叶用霉病分生孢子喷粉接种并在 18℃ 及 40% 相对湿度温室中保持 24 小时。植物接着用试验化合物喷射, 采用如 (a) 所述的 600ppm 剂量。干燥后, 植物再回到 18℃ 及 40% 相对湿度温室中保持 7 天。评估是建立在与对照植物的叶相比孢子形成所占叶面积的百分比上。

(f) 抗稻瘟病活性 (*Pyricularia oryzae*; PO)

该试验是采用叶片喷射的直接治疗试验, 稻籽苗长到第二叶开始弯曲时 (CV Aichiaishi), 其叶用含 10^6 孢子/ml 的水的悬浮液接种。

接种植物在18℃高湿度室中保持24小时,接着用试验化合物喷射,采用如(a)所述的600ppm剂量。处理过的植物在22℃及90%相对湿度的温室中保持8-9天。评估是建立在与对照植物相比的坏死损害度上。

(g) 玻璃试管中抗小麦眼斑病活性

(*Pseudocercospora herpotrichoides*; PHI)

该试验是在玻璃试管中测量化合物抗产生小麦眼斑病真菌的活性。将试验化合物溶解或悬浮于丙酮中,并将其加入分散在25室培养皿中的半强度土豆葡萄糖肉汤的4ml等分部分中,得到最后浓度10ppm

试验化合物及0.825%丙酮。真菌接种物是由在振荡瓶中,由生长在半强度土豆葡萄糖肉汤中的*P. herpotrichoides*的菌丝碎片组成,将其加到肉汤中,得到 5×10^4 菌丝碎片/ml肉汤。培养皿在20℃培育10天直到可以评估菌丝生长。

(h) 玻璃试管中抗丝核菌属活性 (*Rhizoctonia solani*; RSI)

该试验是在玻璃试管中测量抗*Rhizoctonia solani*活性,该菌可造成茎和根的腐烂。将试验化合物溶解或悬浮于丙酮中,并将其加入分配在25室培养皿中的半强度土豆葡萄糖肉汤的4ml等分部分中,得到最后浓度化合物10ppm及丙酮0.825%。真菌接种物是由在振荡培养瓶中,由生长在半强度土豆葡萄糖肉汤中的*R. solani*菌丝碎片组成,将其加到肉汤中得到 5×10^4 碎片/ml肉汤。培养皿在20℃培育10天直到可以评估菌丝生长。

(i) 在玻璃试管中抗苹果黑星病活性 (*Venturia inaequalis*; VII)

该试验是在玻璃试管中测量化合物抗*Venturia inaequalis*活

性, 该菌可造成苹果黑星病。将试验化合物溶解或悬浮于丙酮中, 并将其加入分配在25室培养皿中的半强度土豆葡萄糖肉汤的4ml 等分部分中, 得到最终浓度为10ppm化合物及0.825%丙酮。将由生长在麦芽琼脂上的*V. inaequalis* 菌丝碎片和孢子组成的真菌接种物加到肉汤中, 得到 5×10^4 繁殖(芽)体/ml肉汤。培养皿在20℃培养10 天至可以评估菌丝的生长。

上述所有试验病害控制的范围, 是以与空白对照或稀释-喷射-对照相比较的值表示的, 按照标准:

0=少于50%病害得到控制

1=50-80%病害得到控制

2=大于80%病害得到控制

这些试验的结果列于下表V:

表 v

实施 例号	杀菌活性								
	PVA	PIP	AS	BCB	EG	PO	PHI	RSI	VII
45									2**
89			1	1					1*
90		1	2						1*
92	1					1			
93		2							
94			2					1	2
95			2					1	2
96			2						2
97		2							
98		2	2	1				1	1
99		2	2	2	1			2	2

表 . v (续)

实施 例号	杀菌活性								
	PVA	PIP	AS	BCB	EG	PO	PHI	RSI	VII
100		2							
101			2					1	
102		2	2		1			1	2
106		2	2	2	2	1	1	2	1
107		2	2	2	2		1	2	1
108		2							
109		2	2	2	1			2	

* 试验化合物起作用的浓度=30ppm

** 试验化合物起作用的浓度=3ppm