

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D213/61



[12] 发明专利说明书

C07D213/89 C07D405/12

C07D213/77 C07D401/12

C07D213/81 C07D213/64

C07D409/12 C07D417/12

C07D498/04 C07D401/06

A01N 43/40

[21] ZL 专利号 00811776.4

[45] 授权公告日 2005 年 1 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1185216C

[22] 申请日 2000.8.11 [21] 申请号 00811776.4

[30] 优先权

[32] 1999. 8. 18 [33] GB [31] 9919558.8

[86] 国际申请 PCT/EP2000/008268 2000. 8. 11

[87] 国际公布 WO2001/012604 英 2001. 2. 22

[85] 进入国家阶段日期 2002. 2. 19

[71] 专利权人 阿方蒂农科有限公司

地址 德国美因河畔法兰克福

[72] 发明人 T·库克 D·哈迪

B·A·莫洛尼 M·J·奥马赫尼

M·G·佩蒂特 G·帕特尔

S·施纳特洛

审查员 肖 鹏

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 陈剑华

权利要求书 1 页 说明书 40 页

[54] 发明名称 杀真菌剂

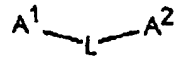
[57] 摘要

通式(I)的化合物或其盐作为植物病原体杀真菌剂的应用, 其中, 各种基团和取代基如说明书中所定义的, 农药组合物含有这些化合物, 抗击有害生物的方法包括这些化合物的应用。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

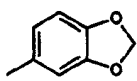
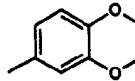
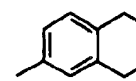
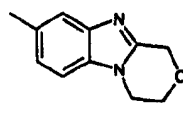
1. 通式 I 的化合物或其盐作为杀致植物病真菌剂的应用:



5 其中

A^1 是 3-Cl-5-CF₃-2-吡啶基;

A^2 选自苯基、环丙基、环己基、甲苯基、吡咯基、噻吩基、2,4-二甲苯基、2,5-二甲苯基, 萘基、2-吡啶基、联苯基、咪唑基、吡嗪基、嘧啶基、异噁唑

基、噻唑基、喹啉基、、、 或 , 各

10 自可任选地被选自以下的基团取代: C1-10 烷基; 硝基; 卤素; MeSO₂; 环己基; 吗啉基; 被卤素和/或 C1-10 烷基任选取代的苄基; -OR^a 或 -SR^a, 其中 R^a 是可任选地被卤素或卤代 C1-10 烷基取代的 C1-10 烷基或苯基;

但当 L 是 -CH₂OCH₂- 时, A^2 不是含有 N 或 O 的杂环基;

L 是 3 原子连接基团, 选自: -CH(R¹)N(R³)CH(R²)-、-C(=X)N(R³)CH(R¹)-、
15 CH(R¹)OC(=X)-、-CH(R¹)OCH(R²)-、-CH(R¹)N=C(R²)-、-O-N=C(R¹)、-O-N(R³)C(=X)-; 其中, A^1 连接在连接基团 L 的左侧;

其中 R¹ 和 R² 可以相同或不同, 表示 R^b、氰基或任选被卤素取代的苯基;

R³ 和 R⁴ 可以相同或不同, 表示 R^b;

R^b 是: 被卤素和/或氰基任选取代的 C1-10 烷基; 氢; 或选自 -C(=X^a)R^c、
20 CH₂(O=)COEt、-S(O)_pR^c 或 -P(=X^a)(OR^a)(OR^a) 的酰基, 其中, X^a 为 O 或 S, R^a 任
选地被卤素或卤代 C1-10 烷基取代的为 C1-10 烷基或苯基, R^c 是 R^a、-OR^a、-SR^a、
氨基或 -C(=O)-OMe, p 为 1 或 2;

X 是氧。

2. 一种杀真菌组合物, 它含有至少一种权利要求 1 所述的化合物和农业上
25 可接受的稀释剂或载体。

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

杀真菌剂

5 本发明涉及具有杀真菌活性的化合物。

迄今知道的包括与本发明化合物在化学结构上类似的化合物的现有技术有 EP0288976。该说明书公开了保护植物抵抗有害微生物如植物病原体真菌、细菌和病毒的攻击的化合物。尽管如此，该文没有提及这类化合物对致病有机体新陈代谢的最终作用。

10 本发明一方面提供通式 I 化合物或其盐作为植物病原体杀真菌剂的应用：



其中

A¹ 是 3-Cl-5-CF₃-2-吡啶基；

15 A² 是可任选地取代的杂环基或可任选地取代的碳环基(A² 较佳是苯基、环己基、环丙基或杂环基，各基团可以被取代)；除了当 L 是 -N(R₃)N(R₄)C(=O)- 或 -CH₂OCH₂- 时，A² 不能是任何含有 N 或 O 的杂环基；

L 是 3 个原子的连接基团，选自：-CH(R¹)N(R³)CH(R²)-、-N(R³)N(R⁴)C(=X)-、-C(=X)N(R³)CH(R¹)-、-CH(R¹)OC(=X)-、-CH(R¹)OCH(R²)-、-N(R³)C(=X)N(R⁴)-、-C(R¹)=C(R²)C(=X)-、-CH(R¹)N=C(R²)-、-O-N=C(R¹)、-O-N(R³)N=C(X)-、-N(R³)N(R⁴)CH(R¹)-、-N(R³)C(Y)=N-、-N=C(Y)-N(R³)-、-C(=X)-N(R³)N(R⁴)-、-C(Y)=N-N(R⁴)-和 -N(R³)CH(R¹)C(=X)-；其中，A¹ 连接到连接基团 L 的左侧(L 较佳选自：-CH(R¹)N(R³)CH(R²)-、-N(R³)N(R⁴)C(=X)-、-C(=X)N(R³)CH(R¹)-、-CH(R¹)OC(=X)-、-CH(R¹)OCH(R²)-、-N(R³)C(=X)N(R⁴)-、-C(R¹)=C(R²)C(=X)-、-CH(R¹)N=C(R²)-、-O-N=C(R¹)、-O-N(R³)N=C(X)-)；

25 其中 R¹ 和 R² 可以相同或不同地是 R^b、氰基、硝基、卤素、-OR^b、-SR^b 或可任选地取代的氨基(R¹ 和 R² 较佳是氢、酰基、可任选地取代的烷基、氰基或可任选地取代的苯基)；

R³ 和 R⁴ 可以相同或不同地是 R^b、氰基或硝基(R³ 和 R⁴ 优选是氢、酰基或可任选地取代的烷基)；

或者, 任何 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 与相互连接的原子一起, 和任何其它 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 共同形成 5 元或 6 元环; 或者, 任何 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 与相互连接的原子一起, 和 A^2 共同形成 5 元或 6 元环;

X 是氧、硫、 $N-OR^b$ 、 $N-R^b$ 或 $N-N(R^b)_2$ (X 较佳是氧或硫); Y 是卤素、 $-OR^b$ 、
5 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-NR^b(OR^b)$ 或 $-NR^bN(R^b)_2$;

其中, R^b 是烷基、链烯基、炔基、碳环基或杂环基, 各基团可以被取代; 或者是氢或酰基, 或者两个相邻的 R^b 基团可以和与它们连接的氮原子一起形成 5 元或 6 元环。

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

较佳的是, 2-吡啶基在 3 位和/或 5 位被取代。

本发明还包括下文特别举例说明的所有化合物。

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

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

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

任何杂环基可以是饱和的、不饱和的或芳族的, 含有 5-7 个环原子, 其中至
多有 4 个环原子可以是杂原子, 如氮、氧和硫。杂环基的例子包括咪唑基、噁吩
基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、二氧戊环基、噁唑基、噻唑基、咪
唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、异噁唑基、异噻唑基、噁二

三烯基和噻唑啉基。另外，术语“杂环基”包括稠合的杂环基，例如苯并咪唑基、苯并噻唑基、咪唑并吡啶基、苯并噁嗪基、苯并噻嗪基、噻唑并吡啶基、苯并呋喃基、喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、二氢喹唑啉基、苯并噻唑基、邻苯二酰亚氨基、苯并呋喃基、苯并二氮杂环庚三烯基、吡啶基和异吡啶基。术语“杂环的”的解释应该类似。

任何烷基、链烯基、炔基、碳环基或杂环基，当被取代时可以被一个或多个取代基取代，取代基可以相同或不同，选自：羟基、巯基、叠氮基、硝基、卤素、氰基、酰基、可任选地取代的氨基、可任选地取代的碳环基、可任选地取代的杂环基、氰酸基、硫代氰酸基、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 和 $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$ ，其中 R^a 是烷基、链烯基、炔基、碳环基或杂环基，上述各基团可以被取代。对于任何碳环基或杂环基，上述取代基还包括烷基、链烯基和炔基，各基团可以被取代。烷基、链烯基或炔基上较佳的取代基是烷氧基、卤代烷氧基或烷硫基，这些取代基各含有1-5个碳原子、卤素或可任选地取代的苯基。任何碳环基或杂环基上的较佳的取代基是烷基、卤烷基、烷氧基、卤代烷氧基或烷硫基，各取代基含有1-5个碳原子、卤素或可任选地取代的苯基。

对于任何烷基或在任何碳环基或杂环基上的任何不饱和的环碳原子，上述取代基包括二价的基团，如氧代、亚氨基，后一取代基可以被可任选地取代的氨基、 R^a 或 $-\text{OR}^a$ 取代。较佳的基团是氧代、亚氨基、烷基亚氨基、羟基亚氨基、烷基氧基亚氨基或亚胍基。

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

术语“酰基”包括含硫和磷的酸以及羧酸的残基。通常这些残基包括通式 $-\text{C}(=\text{X}^a)\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 和 $-\text{P}(=\text{X}^a)(\text{OR}^a)(\text{OR}^a)$ ，其中 X^a 是O或S， R^c 是 R^a 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、可任选地取代的氨基或酰基；p是1或2。优选的基团是 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^d$ 和 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ ，其中 R^d 是烷基、 C_1 到 C_5 烷氧基、 C_1 到 C_5 烷硫基、苯基、杂环基或氨基，这些基团可以被取代。

本发明的化合物的络合物通常由式 MAn_2 的盐形成，其中M是二价金属阳离

$S(O)_pR^d$, 其中 R^d 是烷基、 C_1 到 C_5 烷氧基、 C_1 到 C_5 烷硫基、苯基、杂环基或氨基, 这些基团可以被取代。

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

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

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

10 在本发明化合物以光学异构体的形式存在时, 本发明包括单个的异构体及其混合物。

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

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

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

25 本发明组合物当然可包括一种以上本发明的化合物。

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

30 本发明组合物中的稀释剂或载体可以是可任选地与表面活性剂联合的固体或液体, 如分散剂、乳化剂或润湿剂。合适的表面活性剂包括阴离子性化合物如羧

氧基化的烷基苯酚硫酸酯、木素磺酸盐、石油磺酸盐、烷基-芳基磺酸盐(如烷基-苯磺酸盐或低级烷基萘磺酸盐, 如丁基-萘磺酸盐)、磺化的萘-甲醛缩合物的盐、磺化的苯酚-甲醛缩合物的盐、或者更复杂的磺酸盐络合物(如酰胺磺酸盐, 例如油酸和 N-甲基牛磺酸的磺化缩合物)、二烷基磺基丁二酸盐如二辛基磺基丁二酸钠、烷基苷和烷基聚苷物质的酸衍生物和它们的金属盐(如烷基聚苷柠檬酸盐或酒石酸盐、或者是柠檬酸的单烷基酯、二烷基酯或三烷基酯以及它们的金属盐。

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

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

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

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

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

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

粒状固体含有与稀释剂联合的本发明化合物, 该稀释剂与可用于喷洒用的粉末中的稀释剂类似, 但是此粒状固体是通过已知的方法而成为粒状。或者, 它含

下加入水中，该浓缩物形成乳化体系或微乳化体系。

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

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

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

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

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

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

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

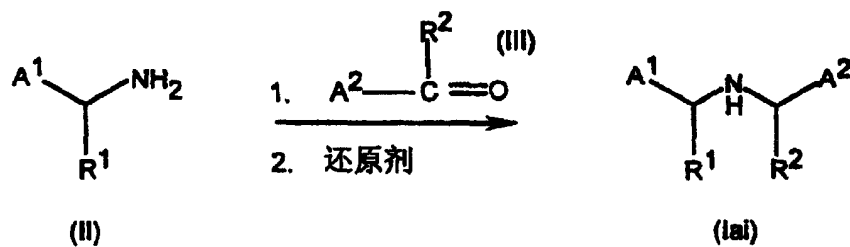
另外，本发明化合物可应用于经遗传修改具有如真菌和/或除草抗性的植物或其部分。

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

可以已知的方式用多种的方法制备本发明化合物。

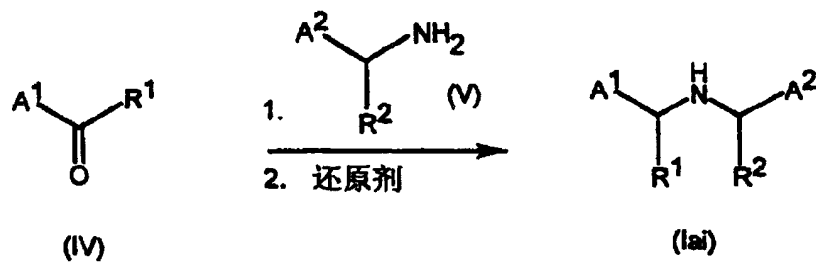
- 可根据反应方案 1 制备式 Iai 的化合物, 即 L 是 $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{NHCH}(\text{R}^2)-$ 的通式
 5 L 的化合物。可将式 II 的化合物或它们的盐酸盐与式 III 的化合物缩合, 然后用合适的试剂(如氰基氢硼化钠)还原所得中间物, 得到式 Iai 的化合物。

方案 1



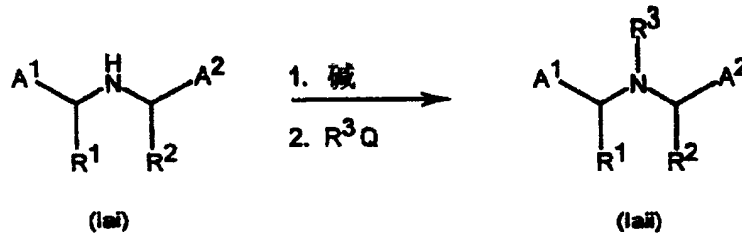
- 10 可采用国际申请 PCT/GB/99/00304 中所述的方法制备式 II 的化合物。
 还可采用与上面所述相同的方法由式 IV 化合物与式 V 化合物反应得到式 Iai 化合物(方案 2)。

方案 2



- 15 可由式 Iai 化合物与碱以及 R^3Q (其中 Q 是离去基团如卤素)反应制得式 Iaii 化合物, 即 L 是 $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^3)\text{CH}(\text{R}^2)-$ 、 R^3 不是氢的通式 I 化合物。合适的碱是三乙胺(方案 3)。

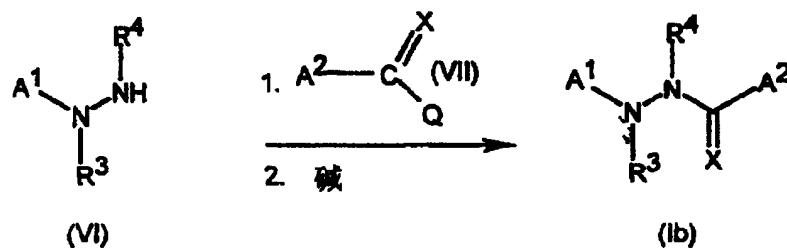
20 方案 3



根据反应方案 4, 可由式 VI 化合物与式 VII 化合物反应, 制得式 Ib 的化合物, 即 L 是 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{X})-$ 的通式 I 的化合物, 其中, 式 VII 化合物中的 Q 是离去基团如卤素, 较佳是氯。较佳的碱是三乙胺。

5

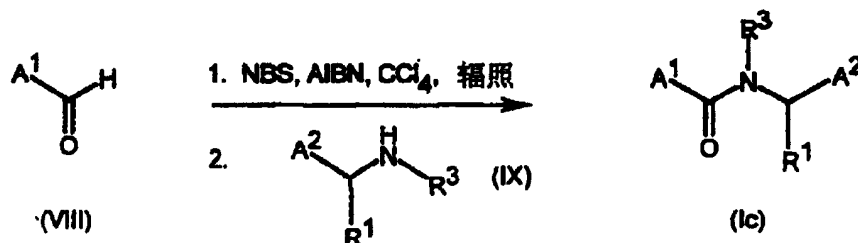
方案 4



根据方案 5, 可通过式 VIII 化合物的游离基溴化反应, 接着将所得的这些中间物与式 IX 的化合物反应, 从而制得式 Ic 化合物, 即 L 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{CH}(\text{R}^1)-$ 的通式 I 的化合物。较佳的反应条件是辐照在 N-溴丁二酰亚胺和催化量的 2,2'-偶氮二异丁腈的存在下四氯化碳中的 VIII 溶液, 接着加入 IX。

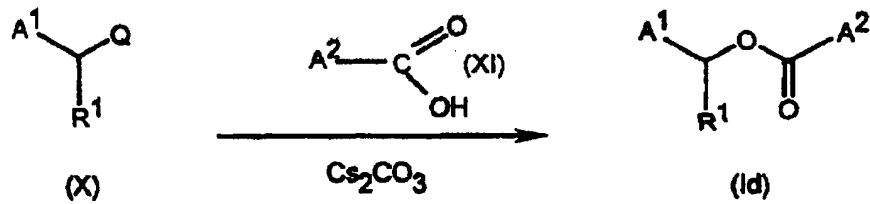
10

方案 5

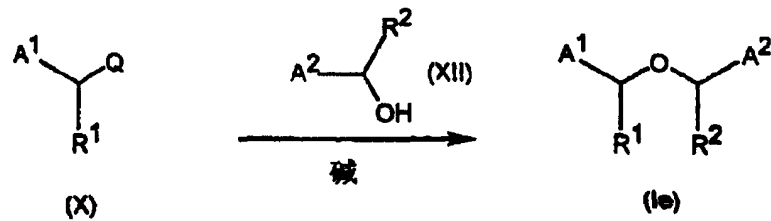


15

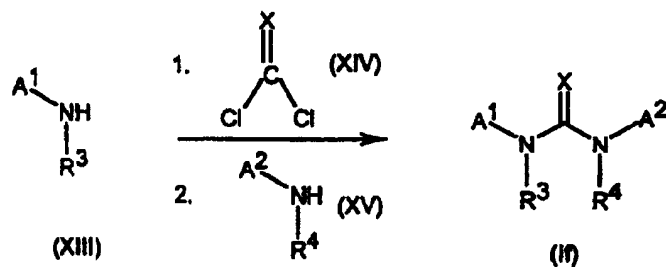
根据反应方案 6, 可通过形成式 IX 化合物的铯盐, 接着使其与式 X 化合物(其中 Q 是合适的离去基团, 如氯)反应, 制得式 Id 的化合物, 即 L 是 $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{O}(\text{C}=\text{O})-$ 的通式 I 的化合物。

方案 6

根据反应方案 7, 可通过使式 XII 的化合物与合适的碱(如氢氧化钠)反应, 接着将所得的阴离子与式 X 的化合物(其中 Q 是合适的离去基团如卤素)反应, 5 制得式 Ie 的化合物, 即 L 是 $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{OCH}(\text{R}^2)-$ 的通式 I 的化合物。

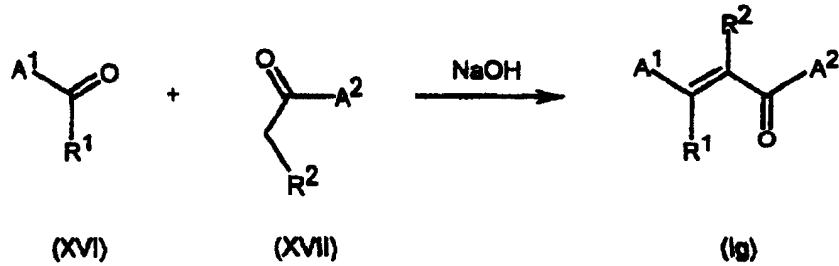
方案 7

根据反应方案 8, 可通过使式 XIII 的化合物与式 XIV 的化合物(其中 X 是 10 O 或 S)反应, 接着加入式 XV 的化合物, 制得式 If 的化合物, 即 L 是 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{X})\text{N}(\text{R}^4)-$ 的通式 I 的化合物。式 XIII 和 XV 化合物的加入顺序可以倒过来。

方案 8

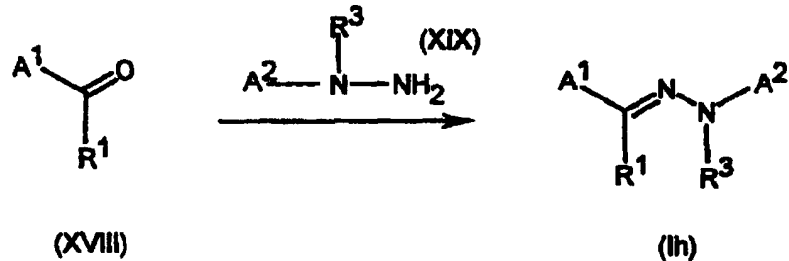
15

根据反应方案 9, 可使式 XVI 的化合物在氢氧化钠的存在下与式 XVII 的化合物反应, 制得式 Ig 的化合物, 即 L 是 $-\text{C}(\text{R}^1)=\text{C}(\text{R}^2)(=\text{O})-$ 的通过 I 的化合物。

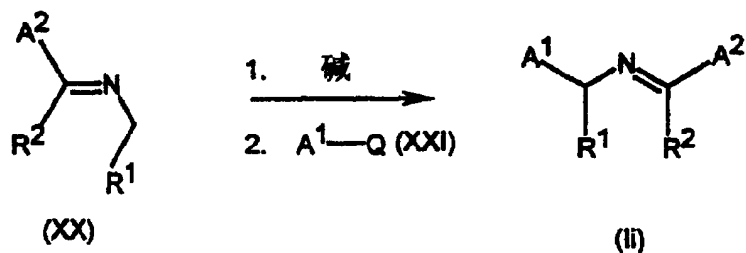
方案 9

根据反应方案 10, 可使式 XVIII 的化合物与式 XIX 的化合物反应, 制得式 Ih 的化合物, 即 L 是 $-\text{C}(\text{R}^1)=\text{N}-\text{N}(\text{R}^3)-$ 的通式 I 的化合物。

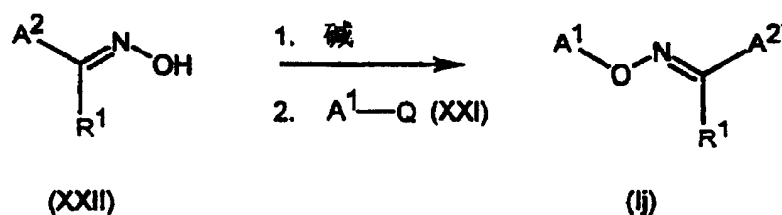
5

方案 10

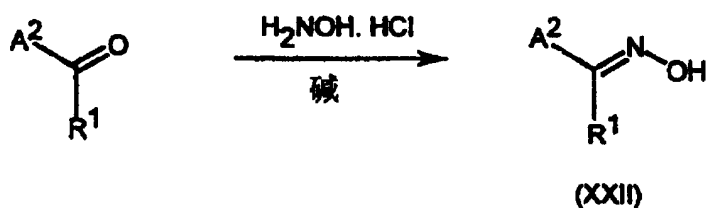
根据反应方案 11, 可通过使式 XX 的化合物与碱反应, 接着使其与式 XXI 的化合物(其中 Q 是合适的离去基团, 较佳是氯)反应, 制得式 Ii 的化合物, 即 L 是 $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{N}=\text{C}(\text{R}^2)-$ 的通式 I 的化合物。合适的碱是氢氧化钠。式 XX 的化合物是已知的, 或者可由熟练的化学师以已知的方法制备。

方案 11

15 根据反应方案 12, 可使式 XXII 的化合物与碱反应, 接着使其与式 XXI 的化合物(其中 Q 是合适的离去基团, 较佳是氯)反应, 制得式 Ij 的化合物, 即 L 是 $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^1)-$ 的通式 I 的化合物。合适的碱是氢氧化钠。

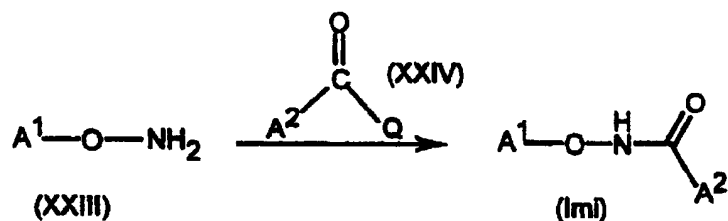
方案 12

可根据反应方案 13 制备式 XXII 的化合物。

方案 13

5

可根据反应方案 14, 使式 XXIII 的化合物与式 XXIV 的化合物(其中 Q 是合适的离去基团)反应, 制得式 Imi 的化合物, 即 L 是 -O-NHC(=O)- 的通式 I 的化合物。

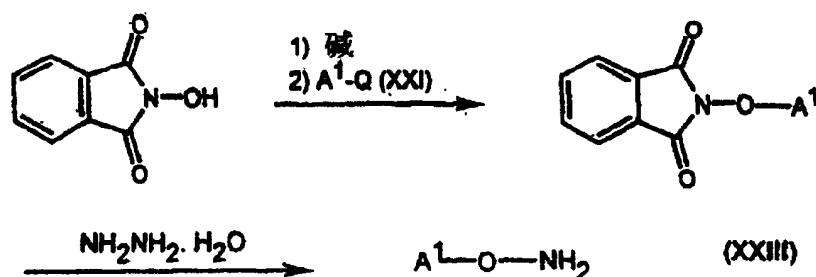
10 方案 14

可采用熟练化学师所周知的方法, 由相应的羟基化合物制备式 XXIV 的化合物。可根据方案 14 分离和使用式 XXIV 的化合物, 或者可原位产生该化合物, 并且不需分离即可使用。采用熟练化学师所周知的典型的方法, 使用

15 碳酰二咪唑原位产生式 XXIV 的化合物。

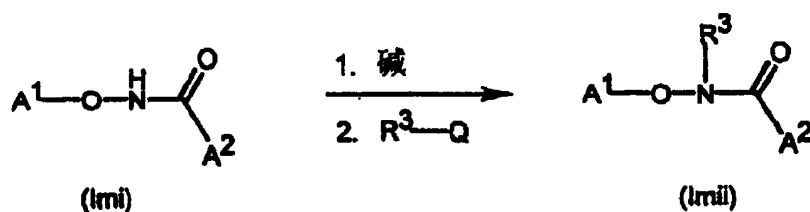
可根据反应方案 15 制备式 XXIII 的化合物。

方案 15



- 可使式 Imi 的化合物与碱反应，接着使其与 R^3Q (其中 Q 是合适的离去基团，如卤素) 反应，制得式 Imii 的化合物，即 L 是 $-\text{O}-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})-$ 、 R^3 不是氢的通式 I 的化合物。合适的碱是叔丁醇钾(方案 16)

方案 16



本领域熟练的化学师将会明白其它的方法，以及制备原料和中间物的方法。

- 10 式 I 化合物的汇集还可以平行的方式手工地、自动地或半自动地进行。这种平行的制备可应用于反应过程、反应结束或产品或中间物的纯化过程中。S.H.DeWitt 在“关于组合化学和分子的多样：自动的合成的年报(Annual Reports in Combinatorial Chemistry 和 Molecular Diversity: Automated synthesis)”(卷 1, Verlag Escom 1997, 69-77 页)中回顾了这些方法。
- 15 此外，可采用固体支载的方法制备式 I 化合物，其中反应物被连接到人造树脂上。例如可参见 Barry A. Bunin 的“组合的索引(The Combinatorial Index)”(Academic Press, 1998)和“茶袋方法 (The Tea-bag methods)”(Houghten, US 4631211; Houghten 等人, Proc.natl.Acad.Sci., 1985, 82, 5131-5135)。

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

实施例 1

N-(2-氯苄基)-N- {1-[3-氯-5-三氟甲基]-2-吡啶基} 乙基} 胺(化合物 27)

将 α -甲基-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-甲胺(0.2g)溶解在原甲酸三甲酯

(10ml)中, 加入三乙胺(0.22ml)。5 分钟后, 加入 2-氯苯甲醛(0.26g), 室温搅拌所得产物 3.5 小时, 得到沉淀物。然后加入氰基氢硼化钠(1.5ml、0.1M 的在四氢呋喃中的溶液)和乙酸(0.1ml), 室温搅拌该混合物 16 小时。然后加入盐水(5ml)和水(10ml), 搅拌该混合物 20 分钟。分离各层, 蒸发有机相。硅胶色谱法纯化残留物, 得到标题产物, 熔点为 117°C。

实施例 2

N- {[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基} -N-[1-(3,4-二氟苯基)-乙基]胺(化合物 23)

10 将三乙胺(0.08ml)和 1-(3,4-二氟苯基)-1-乙胺(0.11g)溶解在原甲酸三甲酯(10ml)中。加入 3-氯-(5-三氟甲基)-吡啶-2-甲醛(0.15g), 室温搅拌该溶液 4 小时。然后加入氰基氢硼化钠(1ml、0.1M 的在四氢呋喃中的溶液)和乙酸(0.07ml), 室温搅拌该混合物 16 小时。然后加入盐水(5ml)和水(10ml), 搅拌该混合物 20 分钟。分离出各层, 蒸发有机相。硅胶色谱法纯化该粗的物质, 得到标题产物。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.4(3H, d), 2.6(1H, 宽 s), 3.8(1H, q), 3.9(1H, s), 7.1-7.3(3H, m), 7.9(1H, s)和 8.8(1H, s)。

实施例 3

2-[乙酰基(苄基)氨基]-2-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙酸乙酯(化合物 4)

20 将三乙胺(0.7mmol)加到化合物 1(0.6mmol)在乙醚中的溶液中, 接着加入乙酰氯(0.7mmol)在乙醚中的溶液。室温搅拌该混合物 2 小时, 之后加入盐酸(8ml, 2M)。分离出有机相, 用重碳酸钠(10ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发得到标题化合物, ¹H NMR(CDCl₃)(ppm) δ 1.2(3H, t), 2.3(3H, s), 4.2(2H, q), 4.8(2H, q), 6.8-7.1(6H, m), 7.5(1H, s)和 8.5(1H, s)。

25

可采用与实施例 1、2 和 3 类似的方法制备下述式 Iz 的化合物(见表 A), 即 A¹ 是 3-Cl-5-CF₃-2-吡啶基、L 是-CH(R¹)N(R³)CH(R²)-的通式 I 的化合物。采用国际申请 PCT/GB/99/00304 中所述的方法获得胺原料。

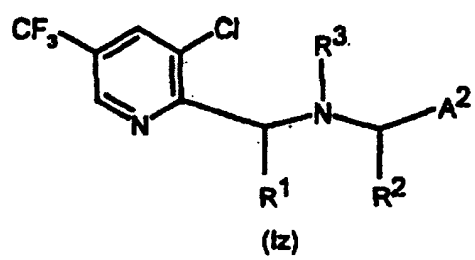
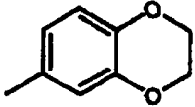


表 A

化合物	R ¹	R ²	R ³	A ²	熔点(°C)
1	EtOC(=O)-	H	H	苯基	油状物
2	EtOC(=O)-	H	H	2-Cl-苯基	油状物
3	EtOC(=O)-	H	H	3,4-亚甲基二氧苯基	油状物
4	EtOC(=O)-	H	MeC(=O)-	苯基	油状物
5	EtOC(=O)-	H	MeOCH ₂ C(=O)-	苯基	油状物
6	EtOC(=O)-	H	MeOC(=O)-C(=O)-	苯基	104-7
7	EtOC(=O)-	H	MeC(=O)-	2-Cl-苯基	77-81
8	EtOC(=O)-	H	MeOCH ₂ C(=O)-	2-Cl-苯基	油状物
9	EtOC(=O)-	H	MeOC(=O)-C(=O)-	2-Cl-苯基	128-31
10	EtOC(=O)-	H	MeC(=O)-	3,4-亚甲基二氧苯基	油状物
11	EtOC(=O)-	H	MeOHCH ₂ C(=O)-	3,4-亚甲基二氧苯基	油状物
12	EtOC(=O)-	H	MeOC(=O)-C(=O)-	3,4-亚甲基二氧苯基	106-9
13	H	MeOC(=O)CH ₂ -	H	苯基	油状物
14	H	EtOC(=O)CH ₂ -	H	苯基	油状物
15	H	H	H	苯基	油状物
16	H	H	H	2-Cl-6-F-苯基	油状物
17	H	Me	H	2-Cl-苯基	油状物
18	H	Me	H	2,6-二氟-苯基	油状物
19	H	Me	H		油状物
20	H	Me	H	4-甲苯基	油状物
21	H	H	H	2,5-二氟-苯基	油状物
22	H	Me	H	4-NO ₂ -苯基	油状物
23	H	Me	H	3,4-二氟-苯基	油状物
24	H	H	H	2-Cl-苯基	油状物
25	H	H	H	4-PhO-苯基	油状物
26	H	H	H	2-NO ₂ -苯基	油状物

27	Me	H	H	2-Cl-苯基	117
28	Me	H	H	2-NO ₂ -苯基	136
29	H	Me	H	苯基	油状物
30	H	Me	H	3-CF ₃ O-苯基	油状物
31	H	Me	H	4-CF ₃ O-苯基	油状物
32	H	Me	H		油状物
33	H	Me	H	4-Cl-苯基	油状物
34	H	Me	H	4-Br-苯基	油状物
35	Me	H	H	环己基	油状物
36	Me	H	H	2-F-苯基	油状物
37	Me	H	H	4-Cl-苯基	油状物
38	Me	H	H	2,5-二 MeO-苯基	油状物
39	Me	H	H	2-Cl-6-F-苯基	油状物
40	Me	H	H	2-Br-苯基	油状物
41	Me	H	H	3-CF ₃ O-苯基	油状物
42	Me	H	H	4-MeS-苯基	油状物
43	Me	H	H	2,5-二甲苯基	油状物
44	H	H	H	环己基	油状物
45	H	H	H	3-Br-苯基	油状物
46	H	H	H	4-Me ₂ N-苯基	油状物
47	H	H	H	4-Cl-苯基	油状物
48	H	H	H	2-F-苯基	油状物
49	H	H	H	2,5-二 MeO-苯基	油状物
50	H	H	H	2-Br-苯基	油状物
51	H	H	H	4-NO ₂ -苯基	油状物
52	H	H	H	2,5-二甲苯基	油状物
53	H	Me	Me		油状物
54	H	H	H	五氟-苯基	油状物

下面是表 A 中室温时不是固体的那些化合物的 ¹H NMR 数据或质谱数据。

化合物 1

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.2(3H, t), 2.9(1H, 宽 s), 3.8(1H, q), 4.2(1H, m), 5.0(1H, s), 7.4-7.2(5H, m), 7.9(1H, s), 8.7(1H, s)。

化合物 2

5 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.2(3H, t), 3.1(1H, 宽 s), 4.0(2H, q), 4.2(2H, m), 5.1(1H, s), 7.5-7.2(4H, m), 8.0(1H, s), 8.7(1H, s)。

化合物 3

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.2(3H, t), 2.4(1H, 宽 s), 3.8(2H, q), 4.2(2H, m), 5.0(1H, s), 5.9(2H, s), 6.74(1H, d), 6.76(1H, s), 6.83(1H, s), 7.9(1H, s), 8.7(1H, s)。

化合物 4

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.3(3H, t), 2.3(3H, s), 4.2(2H, q), 4.8(2H, q), 6.8-7.1(6H, m), 7.5(1H, s), 8.5(1H, s)。

化合物 5

15 $m/z(\text{APCI})445(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 8

$m/z(\text{APCI})479(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 10

$m/z(\text{APCI})487(\text{M}^-)$ 。

20 化合物 11

$m/z(\text{APCI})459(\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 13

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 2.7(1H, dd), 2.9(1H, dd), 3.6(1H, s), 3.9(2H, s), 4.2(1H, m), 7.3(5H, m), 7.8(1H, s), 8.8(1H, m)。

25 化合物 14

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.2(3H, t), 2.7(1H, dd), 2.8(1H, dd), 3.9(2H, s), 4.1(2H, q), 4.2(1H, m), 7.2-7.4(5H, m), 7.8(1H, s), 8.8(1H, s)。

化合物 15

30 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 4.2(2H, s), 5.3(2H, s), 7.3(6H, m), 8.8(1H, s), 8.9(1H, s)。

化合物 16

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 2.7(1H, 宽 s), 4.05(4H, s), 6.9-7.2(3H, m), 7.8(1H, s), 8.6(1H, s)。

化合物 17

5 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.4(3H, d), 2.5(1H, 宽 s), 3.9(2H, m), 4.3(1H, q), 7.1-7.3(3H, m), 7.5(1H, m), 7.8(1H, s), 8.7(1H, s)。

化合物 18

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.5(3H, d), 2.6(1H, 宽 s), 3.8(1H, m), 4.0(1H, m), 4.3(1H, q), 6.8(2H, m), 7.1(1H, m), 7.8(1H, s), 8.6(1H, s)。

10 化合物 19

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.4(3H, d), 2.6(1H, 宽 s), 3.8(1H, q), 4.0(2H, s), 4.3(4H, s), 6.8(2H, s), 6.9(1H, s), 7.9(1H, s), 8.7(1H, s)。

化合物 20

15 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.5(3H, d), 2.4(3H, s), 2.8(1H, 宽 s), 3.8(1H, q), 4.0(2H, m), 7.2(2H, d), 7.3(2H, d), 7.8(1H, s), 8.7(1H, s)。

化合物 21

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 2.5(1H, 宽 s), 4.0(2H, s), 4.1(2H, s), 6.8(2H, m), 7.2(1H, m), 7.8(1H, s), 8.6(1H, s)。

化合物 22

20 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.4(3H, d), 2.5(1H, 宽 s), 3.86(2H, s), 3.9(1H, m), 7.5(2H, d), 7.8(1H, s), 8.1(2H, d), 8.7(1H, s)。

化合物 23

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.4(3H, d), 2.6(1H, 宽 s), 3.8(1H, q), 3.9(1H, s), 7.1-7.3(3H, m), 7.9(1H, s), 8.8(1H, s)。

25 化合物 24

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 4.1(4H, m), 4.4(1H, dd), 4.6(1H, dd), 6.5(1H, 宽 s), 7.2-7.4(5H, m), 7.8(1H, s), 8.6(1H, s)。

化合物 25

30 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 3.9(1H, dd), 4.2(1H, dd), 4.4(2H, m), 6.0(1H, 宽 s), 6.9-7.0(5H, m), 7.2-7.4(4H, m), 8.0(1H, s), 8.7(1H, s)。

化合物 26

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 4.3(2H, m), 4.7(2H, m), 7.0(1H, 宽 s), 7.6(1H, m), 7.7(2H, m), 7.9(1H, s), 8.2(1H, m), 8.6(1H, s)。

化合物 29

5 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 1.5(3H, s), 2.6(1H, 宽 s), 3.9(1H, q), 4.0(2H, s), 7.2-7.4(5H, m), 7.8(1H, s), 8.79(1H, s)。

化合物 30

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 1.4(3H, d), 2.6(1H, 宽 s), 3.8(1H, q), 3.9(2H, s), 4.0(2H, s), 7.0(1H, m), 7.2-7.3(3H, m), 7.8(1H, s)。

10 化合物 31

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 1.5(3H, d), 2.7(1H, 宽 s), 3.8(1H, q), 6.5(1H, m), 7.1(2H, d), 7.4(2H, d), 7.9(1H, s), 8.8(1H, s)。

化合物 32

15 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 1.5(3H, d), 1.8(4H, m), 2.8(4H, m), 3.8(1H, q), 4.0(2H, s), 7.1(3H, m), 7.9(1H, s), 8.8(1H, s)。

化合物 33

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 1.42(3H, d), 2.62(1H, 宽 s), 3.83(1H, q), 3.92(2H, s), 7.3(4H, s), 7.82(1H, s), 8.75(1H, s)。

化合物 34

20 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 1.42(3H, d), 2.58(1H, s, 宽), 3.82(1H, q), 3.92(2H, s), 7.25(2H, m), 7.45(2H, m), 7.85(1H, s), 8.72(1H, s)。

化合物 35

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 峰选在 1.38(3H, d), 4.35(1H, q), 7.85(1H, s), 8.75(1H, s)。

25 化合物 36

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 1.38(3H, d), 2.35(1H, 宽 s), 3.68(2H, m), 4.42(1H, q), 6.95(1H, m), 7.05(1H, m), 7.16(1H, m), 7.32(1H, m), 7.82(1H, s), 8.75(1H, s)。

化合物 37

30 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 峰选在 1.38(3H, d), 3.56(2H, m), 4.4(1H, q),

7.88(1H, s), 8.78(1H, s)。

化合物 39

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.3(3H, d), 2.7(1H, 宽 s), 3.8(2H, s), 4.4(1H, q), 6.75(1H, m), 6.98(2H, m), 7.72(1H, s), 8.55(1H, s)。

5 化合物 40

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.41(3H, d), 2.3(1H, 宽 s), 3.72(2H, m), 4.25(1H, q), 7.05-7.5(4H, m), 7.85(1H, s), 8.75(1H, s)。

化合物 41

10 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.38(3H, d), 2.4(1H, s, 宽), 3.6(2H, m), 4.4(1H, q), 7.05-7.5(4H, m), 7.88(1H, s), 8.78(1H, s)。

化合物 42

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.38(3H, d), 2.48(3H, s), 3.6(2H, m), 4.45(1H, q), 7.2(4H, m), 7.88(1H, s), 8.78(1H, s)。

化合物 43

15 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.4(3H, d), 2.25(3H, s), 2.32(3H, s), 2.5(1H, 宽 s), 3.58(2H, m), 4.48(1H, q), 6.9-7.08(3H, m), 7.9(1H, s), 8.78(1H, s)

化合物 44

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm)峰选在 2.53(2H, d), 4.1(2H, s), 7.85(1H, s), 8.75(1H, s)。

20 化合物 45

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm)峰选在 3.85(1H, s), 4.1(1H, s), 7.9(1H, s), 8.75(1H, s)。

化合物 46

25 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm)峰选在 7.8(1H, s), 8.68(1H, s), 3.5(1H, m), 3.9(2H, m), 4.1(1H, m)。

化合物 47

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm)峰选在 3.86(2H, s), 4.08(2H, s), 7.90(1H, s), 8.72(1H, s)。

化合物 48

30 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm)峰选在 2.65(1H, s, 宽), 3.98(2H, s), 4.15(2H,

s), 7.9(1H, s), 8.75(1H, s)。

化合物 49

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm)峰选在 3.80(3H, s), 3.85(3H, s), 6.88(2H, m), 7.06(1H, m), 7.90(1H, s), 8.72(1H, s)。

5 化合物 50

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm)峰选在 4.0(2H, s), 4.1(2H, s), 7.85(1H, s), 8.70(1H, s)。

化合物 51

10 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm)峰选在 2.65(1H, 宽 s), 3.83(2H, s), 4.0(2H, s), 7.8(1H, s), 8.65(1H, s)。

化合物 52

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm)峰选在 3.83(2H, s), 4.18(2H, s), 7.9(1H, s), 8.75(1H, s)。

化合物 53

15 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.4(3H, d), 2.5(1H, 宽 s), 3.8(1H, s), 3.9(2H, s), 6.0(2H, s), 6.8-6.9(3H, m), 7.9(1H, s), 8.7(1H, s)。

化合物 54

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm)峰选在 7.75(1H, s), 8.80(1H, s)。

20

实施例 4

N' -1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,6-二氯--1-苯甲酰肼(化合物 102)

25 将 3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基肼(0.32g)溶解在二氯甲烷(7ml)中, 滴加 2,6-二氯苯甲酰氯(0.31g)在二氯甲烷(2ml)中的溶液进行处理。然后加入三乙胺(0.15g), 室温搅拌该反应混合物过夜。依次用重碳酸钠溶液、盐水洗涤有机溶液, 蒸发得到固体。通过(在二氯甲烷中)研磨纯化所得残留物, 得到标题化合物, 熔点为 212-5 $^{\circ}\text{C}$ 。

可采用与实施例 4 类似的方法制备下述式 I_y 的化合物(见表 B), 即 L 是-N(R³)NHC(=O)-的通式 I 的化合物。

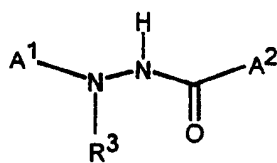


表 B

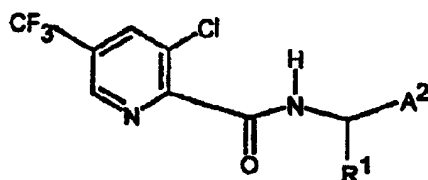
化合物	A ¹	R ³	A ²	熔点(°C)
101	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	2-Cl-苯基	168-70
102	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	2,6-二氯-苯基	212-5
103	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	2-NO ₂ -苯基	182-3
104	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	2,6-二 MeO-苯基	204-6
105	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	2-甲基苯基	168-9
106	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	4,6-二 MeO-嘧啶-2-基	170-1
107	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	环丙基	152-4
108	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	环己基	111-4
109	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	2,6-二氯-苯基	219-20
110	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	2-NO ₂ -苯基	198-9
111	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	2,6-二 MeO-苯基	234-6
112	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	2-甲基苯基	202-4
113	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	2-Cl-6-F-苯基	207-8
114	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	4,6-二 MeO-嘧啶-2-基	178-80
115	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	环丙基	159-60
116	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	环己基	216-9
117	5-Cl-3-CF ₃ -2-吡啶基	H	2,6-二氯-苯基	199-203
118	5-Cl-3-CF ₃ -2-吡啶基	H	2-NO ₂ -苯基	156-8
119	5-Cl-3-CF ₃ -2-吡啶基	H	2,6-二 MeO-苯基	194-5
120	5-Cl-3-CF ₃ -2-吡啶基	H	2-甲基苯基	180-1
121	5-Cl-3-CF ₃ -2-吡啶基	H	2-Cl-6-F-苯基	173-5
122	5-Cl-3-CF ₃ -2-吡啶基	H	4,6-二 MeO-嘧啶-2-基	158
123	5-Cl-3-CF ₃ -2-吡啶基	H	环丙基	143-5
124	5-Cl-3-CF ₃ -2-吡啶基	H	环己基	121
125	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	2,3,6-三氟-苯基	154-6
126	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	2-Cl-6-F-苯基	192

实施例 5

N-2-(苄乙基)-3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶甲酰胺(化合物 206)

将 3-氯-(5-三氟甲基)吡啶-2-甲醛(0.15g)溶解在四氯化碳(10ml)中。加入 2,2'-偶氮二异丁腈(0.002g)和 N-溴丁二酰亚胺(0.16g)，使用太阳灯加热回流该混合物。45 分钟后，将该溶液冷却至 0℃。加入(R)-(+)- α -甲基苄基胺(0.09g)在四氯化碳(0.3ml)中的溶液，0℃搅拌 20 分钟，然后室温搅拌 3 小时。用二氯甲烷稀释该混合物，用水洗涤。分离出有机层，用硫酸镁干燥，蒸发得到粗的化合物。硅胶色谱法纯化该粗的物质，得到标题化合物，熔点为 88℃。

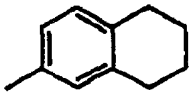
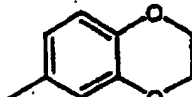
10 可采用与实施例 5 类似的方法制备下述式 Ix 的化合物(表 C)，即 A¹ 是 3-Cl-5-CF₃-吡啶基、L 是 -C(=O)NHCH(R¹)- 的通式 I 化合物。



(Ix)

表 C

化合物	R ¹	A ²	熔点(℃)
201	H	2,6-二氟-苯基	137
202	Me	2,6-二氟-苯基	97
203	H	2-Cl-苯基	100-7
204	H	2,6-二氯-苯基	114-6
205	Me	2-Cl-苯基	120
206	Me	苯基	88
207	Me	4-Cl-苯基	129
208	Me	4-Br-苯基	139
209	Me	3,4-二氟-苯基	127
210	Me		123

211	Me	4-CF ₃ O-苯基	95
212	Me	3-CF ₃ O-苯基	114
213	Me		125
214	Me		129
215	H	4-甲基苯基	113

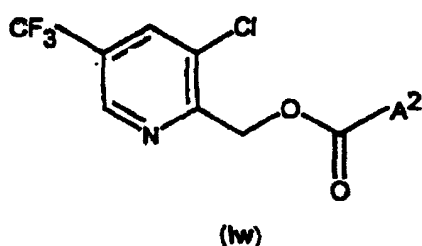
实施例 6

[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基 2-氯苯甲酸酯(化合物 301)

将碳酸铯(0.1g)加到 2-氯苯甲酸(0.1g)在二甲基甲酰胺中的溶液中，搅拌
5 所得溶液 1 小时。加入 3-氯-2-(氯甲基)-5-三氟甲基吡啶(0.14g)，继续搅拌 48
小时。用乙醚(10ml)稀释该溶液，用水(10ml)洗涤。分离出有机相，干燥、蒸
发得到粗产物。进行硅胶色谱法纯化(汽油：乙醚=7：3)，得到标题化合物。
¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm)5.6(2H, s), 7.3(1H, m), 7.4(2H, m), 7.87(1H, s),
7.88(1H, d)和 8.8(1H, s)。

10

可采用与实施例 6 类似的方法制备下述式 Iw 的化合物(表 D)，即 A¹ 是 3-
Cl-5-CF₃-2-吡啶基、L 是 -CH₂O(C=O)- 的通式 I 的化合物。



15

表 D

化合物	A ²	熔点(°C)
301	2-Cl-苯基	油状物
302	2,6-二氯-苯基	93-5

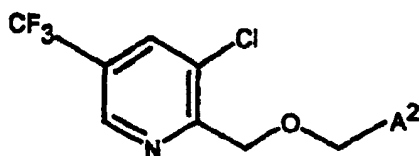
实施例 7

[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基(2,4-二氯苄基)醚(化合物 401)

在氮气下, 将氢化钠(1.1 当量)分批加入 2,4-二氯苄醇(0.27g)在四氢呋喃中的溶液中。室温搅拌所得溶液 1 小时后, 滴加入 3-氯-2-(氯甲基)-5-三氟甲基吡啶(0.35g)在四氢呋喃中的溶液。然后室温搅拌该溶液 16 小时。用四氢呋喃/甲醇溶液处理该溶液, 然后蒸发溶剂。使残留物在水和乙酸乙酯之间分配, 分离出有机相, 用盐水洗涤, 干燥、蒸发得到粗产物。进行硅胶色谱法纯化(汽油: 乙酸乙酯=95: 5), 得到标题化合物。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm)4.8(2H, s), 7.3(1H, m), 7.4(1H, m), 7.5(1H, m), 8.0(1H, s)和 8.8(1H, m)。

10

可采用与实施例 7 类似的方法制备下述式 Iv 的化合物(表 E), 即 A¹ 是 3-Cl-5-CF₃-2-吡啶基、L 是 -CH₂OCH₂- 的通式 I 的化合物。



(iv)

表 E

化合物	A ²	熔点(°C)
401	2,4-二氯-苄基	油状物
402	2,6-二氯-苄基	油状物

15 下面是表 E 中室温时不是固体的化合物的 ¹H NMR 数据。

化合物 402

¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm)4.9(2H, s), 5.0(2H, s), 7.2(1H, m), 7.3(2H, m), 8.0(1H, s), 8.8(1H, s)。

20

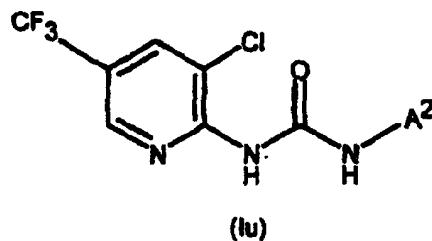
实施例 8

N-[2-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-N'-(2,6-二氯苄基)脒(化合物 501)

室温下, 在 30 分钟内将三光气(1.1g)在二氯甲烷(20ml)中的溶液加到搅拌

着的 2-氨基-3-氯-5-(三氟甲基)吡啶(1.96g)和三乙胺(2ml)在二氯甲烷(35ml)中的溶液中。15 分钟后,快速加入 2,6-二氯苯胺(1.62g)和三乙胺(2ml)在二氯甲烷(20ml)中的溶液,搅拌所得混合物 30 分钟,之后蒸发溶剂。将残留物悬浮在乙酸乙酯中,滤出固体。用硫酸氢钾溶液、重碳酸钠溶液洗涤滤出物,然后 5. 后用盐水洗涤。干燥(MgSO₄),蒸发溶剂,得到粗产物,硅胶色谱法纯化该粗产物,得到标题化合物,熔点为 155-8℃。

可采用与实施例 8 类似的方法制备下述式 Iu 的化合物(表 F),即 A¹ 是 3-Cl-5-CF₃-2-吡啶基、L 是-NHC(=O)NH-的通式 I 的化合物。



10

表 F

化合物	A ²	熔点(℃)
501	2,6-二氯-苯基	155-8
502	苯基	173-5
503	2-NO ₂ -苯基	178-80

实施例 9

3-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-1(2-硝基苯基)-2-丙烯-1-酮(化合物 601)

15 将氢氧化钠(0.55g)溶解在水(5ml)中,用乙醇(3ml)稀释所得溶液。20℃加入 2-硝基苯乙酮(1.8g),搅拌所得溶液 5 分钟。加入 3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲醛(2.25g),继续搅拌 16 小时。用乙酸酸化该溶液,分离出有机层,用硫酸镁干燥,过滤、蒸发得到褐色油状物。进行硅胶色谱法纯化,接着重结晶(汽油),得到标题化合物,88-9℃。

20

实施例 10

3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶甲醛 2-(2-硝基苯基)脞(化合物 701)

加热回流 3-氯-5-(三氟甲基)吡啶 2-甲醛(1.05g)和 2-硝基苯基肼(0.76g)在乙醇(75ml)中的混合液 2.5 小时,然后冷却至室温过夜。过滤分离出所得的橙色固体,重结晶(汽油)得到标题化合物的异构体混合物,熔点为 127-35℃。

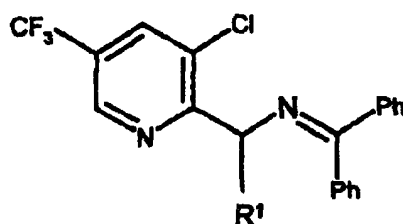
5

实施例 11

[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基][二苯基亚甲基]氨基]甲基脒(化合物 803)

在 0℃、氮气气氛中,将[(二苯基亚甲基)氨基]甲基脒(11.1g)的二甲基甲酰胺溶液滴加到 60%氢化钠(4.0g)在二甲基甲酰胺中的悬浮液中,同时维持温度为 0-2℃。0℃搅拌该溶液 1 小时。滴加入 2,3-二氯 050 三氟甲基吡啶(7ml)在二甲基甲酰胺中的溶液中,0℃搅拌该混合物 30 分钟,之后在 3 小时内将其温度升至环境温度。将该混合物的温度冷却至 10℃,加入乙醇(3ml),搅拌该溶液 15 分钟。然后将该反应混合物以细流的形式倒到剧烈搅拌着的乙醚(500ml)和氯化铵(500ml)的混合液中。分离出有机层,用氯化铵洗涤(2×150ml),干燥,过滤、蒸发得到残留物。进行硅胶色谱法纯化(乙醚:汽油=5:15 95),得到淡褐色固体标题产物,熔点为 108-10℃。

可采用与实施例 11 类似的方法制备式下述 It 的化合物(表 G),即 A¹ 是 3-Cl-5-CF₃-2-吡啶基、L 是 -CH(R¹)N=C(Ph)-、A² 是苯基的通式 I 的化合物。



(It)

20

表 G

化合物	R ¹	熔点(℃)
801	CH ₂ CN	82-4
802	CO ₂ Et	油状物
803	CN	101-10

下面是表 G 中室温时不是固体的化合物的质谱数据。

化合物 802

$m/z(\text{EI})(\text{M}^+-\text{CO}_2\text{Et})$

5

实施例 12

1-联苯基-1-乙酯 O-1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]脞(化合物 936)

在氮气气氛中，将氢氧化钠(0.5g)分批加到 2-乙酰基联苯基脞(2.5g)在二甲基甲酰胺(13ml)中的溶液中，同时冷却。40℃搅拌所得混合物 20 分钟，直到产生悬浮液。然后加入 2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶(2.5g)在二甲基甲酰胺(7ml)中的溶液，室温搅拌所得溶液 18 小时。用异丙醇(2ml)处理该混合物，搅拌 5 分钟，之后将其倒入 300ml 冰水/盐水溶液中。用乙醚抽提所产生的沉淀(2×125ml)用水洗涤有机层，干燥，过滤、蒸发得到固体，(在乙醚中)研磨和(在甲苯中)重结晶该固体，得到标题化合物熔点为 122℃。

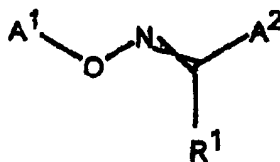
原料的制备

15 4-乙酰基联苯基脞

在氮气气氛中，将盐酸羟胺(14.5g)在水(25ml)中的溶液加到 4-乙酰基联苯(25.4g)在乙醇(230ml)和水(4ml)中的悬浮液中，接着加入 50%的氢氧化钾水溶液(40g)。加热回流所得溶液 18 小时，然后冷却至室温。将该混合物加到冰/水(500ml)中，将其酸化至 pH 为 2，产生沉淀。滤出该沉淀，用水洗涤，直到所产生的洗液的 pH 为 6，然后从乙醇中重结晶，得到标题化合物。

20

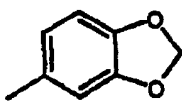
可采用与实施例 12 类似的方法制备下述式 Is 的化合物(见表 H)，即 L 是-O-N=C(R¹)-的通式 I 和化合物。Is 中交叉的键表示化合物可依该双键而存在顺式或反式异构体。可分离一些化合物的两种异构体。

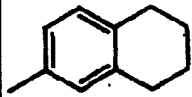


(Is)

25

表 H

化合物	A ¹	R ¹	A ²	熔点(°C)
901	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	2-Cl-苯基	96-7
902	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	4-吡啶基	205-6
903	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	3-(2-Cl-4-CF ₃ -苯氧基)苯基	65-7
904	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	2-Cl-6-F-苯基	119-23
905	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	2,6-二氯-苯基	136-7
906	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	1-Me-2-吡咯基(pyrolyl)	88-9
907	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	2-甲基苯基	油状物
908	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	2-甲基苯基	油状物
909	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	3-CF ₃ -苯基	油状物
910	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	2-CF ₃ -苯基	油状物
911	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me		油状物
912	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	tBu	2-吡啶基	油状物
913	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	2-噻吩基	油状物
914	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	4-MeO-苯基	油状物
915	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	2,4-二甲苯基	油状物
916	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	6-Me-2-吡啶基	油状物
917	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	2-萘基	油状物
918	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	1-萘基	油状物
919	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	4-EtO-苯基	油状物
920	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	2-甲基苯基	油状物
921	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	2-MeO-苯基	油状物
922	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Et	苯基	油状物
923	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	3-NO ₂ -苯基	116-8
924	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	CF ₃	2-甲基苯基	油状物
925	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	(EtO) ₂ P(=O)-	环己基	油状物
926	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	-CN	苯基	76

927	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	苯基	油状物
928	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	2-NO ₂ -苯基	油状物
929	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	2-Cl 苯基	87
930	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	3-甲苯基	油状物
931	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	3-吡啶基	油状物
932	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	3-吡啶基	137-8
933	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	H	1-萘基	85-9
934	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	2-Cl-苯基	127
935	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	2-Cl-苯基	70-1
936	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	联苯基	122
937	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	-CN	2,6-二氯-苯基	128-9
938	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	-CN	2,6-二氯-苯基	71-2
939	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	-CN	2-CN-苯基	139-43
940	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	-CN	2-Cl-苯基	83-4
941	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	-CN	2-Cl-苯基	88
942	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	2-MeSO ₂ -苯基	油状物
943	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Ph	2-萘基	油状物
944	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	6-MeO-2-萘基	油状物
945	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	4-F-1-萘基	油状物
946	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	4-环己基-苯基	油状物
947	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me		油状物
948	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Pr	4-Cl-苯基	油状物
949	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	环己基	油状物
950	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	4-PhO-苯基	油状物
951	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	2,5-二 Me-3-咪唑基	油状物
952	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	3,5-二 Me-异噻唑-2-基	油状物
953	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Et	2,4-二氯-苯基	油状物
954	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	2,3-二氯-苯基	油状物

955	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	-CN	2-吡啶基	油状物
956	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	CF ₃	3-噻吩基	油状物
957	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	Me	4-吡啶基	油状物
958	3-Cl-5-CF ₃ -2-吡啶基	4-Cl-苯基	4-Cl-苯基	油状物

下面是表 H 中室温时不是固体的那些化合物的 ¹H NMR 或质谱数据。

化合物 907

¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 2.4(6H, s), 7.2-7.4(4H, m), 7.95(1H, s), 8.45(1H, s)。

5 化合物 908

¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 2.3(3H), 2.4(3H), 7.1(1H), 7.3(3H, m), 7.8(1H), 8.45(1H)。

化合物 909

m/z(EI)382(M⁺)。

10 化合物 910

¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 2.5(3H), 7.45(1H, d), 7.5-7.7(2H, m), 7.75(1H, d), 8.0(1H, d), 8.5(1H, d)。

化合物 911

15 ¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.8(t), 1.15(d), 1.4(q), 2.0(s), 2.3(s), 3.65(dd), 7.7(m), 7.95(m)。

化合物 912

m/z(EI)357(M⁺)。

化合物 913

m/z(EI)320(M⁺)。

20 化合物 914

m/z(EI)330(M⁺)。

化合物 915

m/z(EI)342(M⁺)。

化合物 916

25 *m/z*(EI)315(M⁺)。

- 化合物 917
 $m/z(\text{EI})364(\text{M}^+)$.
- 化合物 918
 $m/z(\text{EI})364(\text{M}^+)$.
- 5 化合物 919
 $m/z(\text{EI})344(\text{M}^+)$.
- 化合物 920
 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 2.35(s), 2.5(s), 7.4(d), 7.8(m), 7.9(d).
- 化合物 921
10 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 3.9(3H, m), 6.9-7.05(2H, m), 7.5-7.75(2H, m), 7.95(1H, d), 8.0(1H, d), 8.5(1H), 9.1(1H).
- 化合物 922
 $m/z(\text{EI})328(\text{M}^+)$.
- 化合物 924
15 $m/z(\text{EI})382(\text{M}^+)$.
- 化合物 925
 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 1.3(m), 2.7(m), 4.2(m), 7.75(d), 7.95(d).
- 化合物 927
 $m/z(\text{EI})314(\text{M}^+)$.
- 20 化合物 928
 $m/z(\text{EI})345(\text{M}^+)$.
- 化合物 930
 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 2.35(d), 7.25(m), 7.5(d), 7.9(d), 8.5(d), 8.65(s).
- 化合物 931
25 $m/z(\text{EI})301(\text{M}^+)$.
- 化合物 942
 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 2.6(3H, s), 3.05(3H, s), 8.0(5H, m), 8.5(1H, s).
- 化合物 943
30 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 7.4-7.6(7H, m), 7.8-8.0(6H, m), 8.5(1H, d).

化合物 944 $m/z(\text{EI})393(\text{M}^+)$.化合物 945

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 2.7(3H, s), 7.15(1H, dd), 7.5-7.65(3H, m),
5 7.95(1H, d), 8.1-8.25(2H, m), 8.5(1H, d).

化合物 946 $m/z(\text{EI})396(\text{M}^+)$.化合物 947 $m/z(\text{EI})368(\text{M}^+)$.10 化合物 949

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 0.1-1.5(5H, m), 1.7-1.9(5H, m), 2.6(1H, t), 8.0(1H,
m), 8.55(1H, m).

化合物 950 $m/z(\text{EI})406(\text{M}^+)$.15 化合物 951 $m/z(\text{EI})332(\text{M}^+)$.化合物 952 $m/z(\text{EI})349(\text{M}^+)$.化合物 953

20 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 1.4(3H, t), 3.0(2H, q), 7.2(3H, t)异构体, 7.3(1H,
d), 7.55(1H, dd), 8.0(1H, d, m), 8.55(1H, d, m).

化合物 954

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 2.5(3H, m), 7.2-7.4(2H, m), 7.5(1H, d), 7.9(1H),
8.4(1H).

25 化合物 955

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 2.6(s), 4.8(s), 7.25(t), 7.5(dd), 7.9(m), 7.05(d),
8.15(d), 8.5(s), 8.8(d).

化合物 956 $m/z(\text{EI})374(\text{M}^+)$.30 化合物 957

m/z (EI)314(M^+).

化合物 958

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 7.35-7.6(8H, m), 7.9(1H), 8.5(1H).

5

实施例 13

N-(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)-1-萘甲酰胺(化合物 1012)

在氮气气氛中搅拌 1-萘甲酸(0.46g)和羰基二咪唑(0.44g)在四氢呋喃(40ml)中的混合物 16 小时。然后加入步骤 b)得到的产物(0.57g), 搅拌该混合物 5 天。将该溶液倒入饱和盐水中, 用乙酸乙酯抽提有机部分 3 次, 用硫酸镁干燥, 10 过滤, 蒸发。硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/汽油)所得残留物, (在二异丙醚中)研磨得到标题化合物, 熔点为 198-9℃。

原料的制备

a) 2- {[-3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基} -1,3-异吲哚啉二酮

5 分钟内将 2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶(50.0g)加到搅拌着的 N-羟基邻苯二甲酰亚胺(37.5g)和三乙胺(25.8g)在丙酮(750ml)中的溶液中。回流该混合物 8 15 小时, 放置在室温环境中 16 小时。过滤该溶液, 蒸发滤出液, 得到一固体, 使该固体在乙酸乙酯和重碳酸钠溶液中分配。分离出有机部分, 进一步使用成批的乙酸乙酯再抽提该水性物质。用水洗涤合并的有机抽提物, 干燥, 过滤和蒸发, 得到粗产物。用二异丙醚研磨该残留物, 得到白色固体标题化合物。 20 物。

b) O-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]羟胺

将一水合肼(1.7g)加到步骤 a)的产物(11.3g)在四氢呋喃(200ml)中的溶液中, 搅拌该混合物 16 小时。然后过滤该混合物, 用小体积的四氢呋喃和乙酸乙酯洗涤所残留的固体, 然后用 0.02M 的用氯化钠饱和的氢氧化钠溶液洗涤 4 25 次。用二氯甲烷抽提合并的水层 2 次, 干燥该合并的有机抽提物, 过滤和蒸发, 得到标题化合物。

实施例 14

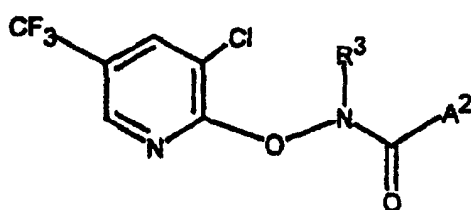
N-(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺(化合物 1017)

30 将碘代甲烷(0.82g)加到搅拌着的实施例 13 的产物(化合物 1012, 1.93g)和

叔丁醇钾(0.61g)在四氢呋喃(50ml)中的溶液中。搅拌该混合物 48 小时。蒸发溶剂,使残留物在乙酸乙酯和饱和的氯化铵水溶液中分配。分离出水层,用 3 份乙酸乙酯抽提。干燥合并的有机相,过滤和蒸发,得到残留物,硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/汽油)该残留物,得到标题化合物。 $m/z(EI)380(M^+)$ 。

5

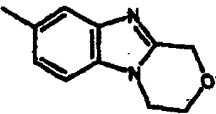
可采用与实施例 13 和 14 类似的方法制备下述式 Ir 的化合物(见表 J),即 A^1 是 3-Cl-5-CF₃-2-吡啶基、L 是 -O-N(R³)C(=O)- 的通式 I 的化合物。



(Ir)

表 J

化合物	R ³	A ²	熔点(°C)
1001	H	5-Me-2-吡啶基	202-6
1002	H	4-甲基苯基	190-3
1003	H	2-Cl-4-CF ₃ -嘧啶-5-基	204-5
1004	H	4-Cl-苄基	191-3
1005	H	2-NO ₂ -5-(2-Cl-4-CF ₃ -苯氧基)-苄基	168-70
1006	H	3,5-二 Me-4-异噻唑基	108-11
1007	H	2,4-二 Me-5-噻唑基	152-5
1008	H	4,6-二 MeO-2-(α, α -二 Me-4-Cl-苄基)-嘧啶-5-基	124-5
1009	H	5-(3,5-二氯-苯氧基)-2-咪唑基	120-2
1010	H	6-MeO-3-吡啶基	157-9
1011	H	2-萘基	180
1012	H	1-萘基	198-9
1013	H	2-Cl-苄基	170
1014	H	3-喹啉基	238-9

1015	H		油状物
1016	H	4-吗啉基-3-NO ₂ -苯基	217-8
1017	Me	1-萘基	油状物
1018	H	1-萘基	218-20
1019	H	2,6-二氯-苯基	246-7

下面是表 J 中室温时不是固体的化合物的质谱数据。

化合物 1015

$m/z(\text{EI})412(\text{M}^+)$ 。

5 实施例 1017

$m/z(\text{EI})412(\text{M}^+)$ 。

实施例 15

2-甲基-1,2,3,4-四氢-1-萘酮 O-1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]脞(化合物
10 1101)

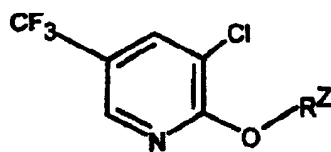
将原料(0.58g)溶解于四氢呋喃(5ml)中,然后将溶解在四氢呋喃(5ml)中的叔丁醇钾(0.42g)加到此溶液中。搅拌该混合物过夜,加入 2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶(0.72g)在四氢呋喃(2ml)中的溶液。室温搅拌该混合物 48 小时,然后蒸发溶剂。使残留物在乙酸乙酯和水之间分配。分离出有机层,干燥,过滤和蒸
15 发,得到浅黄色胶状物标题产物。 $m/z(\text{EI})354(\text{M}^+)$ 。

2-甲基-1,2,3,4-四氢-1-萘酮脞

将盐酸羟胺(1.81g)在甲醇(15ml)中的溶液和三乙胺(2.63g)加到 2-甲基-1-四氢萘酮(3.20g)在甲醇(5ml)中的溶液中。65℃搅拌该混合物 5 小时,使其冷却,室温放置 16 小时。蒸发溶剂,将水加到残留物中。用乙酸乙酯(3 份)抽提所得
20 产品,干燥合并的抽提物,过滤和蒸发,得到橙色油状物。静止放置,此油状物分成两层。去除上层,下层慢慢固化,得到橙色固体标题产物。

可采用与实施例 15 类似的方法制备下述式 Iq 的化合物(见表 K),即 A¹

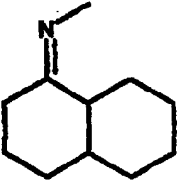
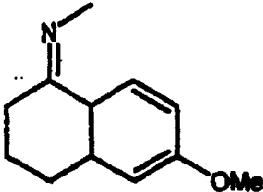
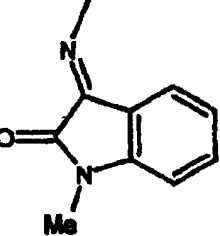
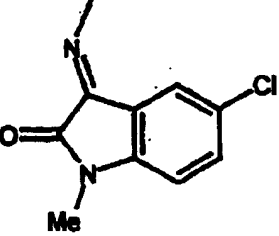
是 3-Cl-5-CF₃-2-吡啶基、L 是 -O-N=C(R¹)-、其中 R¹ 和 A² 和与它们相互连接的原子一起形成 5 元或 6 元环的通式 I 的化合物。



(Iq)

表 K

化合物	R ^Z	熔点(°C)
1101		油状物
1102		油状物
1103		油状物
1104		油状物
1105		油状物
1106		油状物

1107		油状物
1108		油状物
1109		油状物
1110		油状物

下面是表 K 中不具有分立熔点的化合物的特征性质谱数据。

化合物 1101

$m/z(\text{EI})354(\text{M}^+)$ 。

5

化合物 1102

$m/z(\text{EI})370(\text{M}^+)$ 。

化合物 1103

10

$m/z(\text{EI})385(\text{M}^+)$ 。

化合物 1104

$m/z(\text{EI})342(\text{M}^+)$ 。

化合物 1105 $m/z(\text{EI})376(\text{M}^+)$.化合物 11065 $m/z(\text{EI})358(\text{M}^+)$.化合物 1107 $m/z(\text{EI})346(\text{M}^+)$.10 化合物 1108 $m/z(\text{EI})370(\text{M}^+)$.化合物 1109 $m/z(\text{EI})355(\text{M}^+)$.

15

化合物 1110 $m/z(\text{EI})389(\text{M}^+)$.实施例 16

20 2- { [2-(3-溴-4-甲氧基苯基)-1H-1-咪唑基] -3-氯-5-(三氟甲基)吡啶(化合物 1201)

将氢氧化钠(0.08g)加到 2-(3-溴-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑(0.5g)在四氢呋喃中的溶液中。30 分钟后, 加入 3-氯-2-(氯甲基)-5-三氟甲基吡啶(0.46g), 加热该混合物, 直到反应结束。冷却反应混合物, 将其倒入水中, 用二氯甲烷抽提
25 有机相, 干燥和蒸发, 得到橙色胶状物粗产物。进行硅胶色谱法纯化, 得到一胶状物, 用二异丙醚进一步处理该胶状物, 过滤。蒸发滤出物, 得到标题化合物。 $m/z(\text{APCI})445(\text{M}^+)$ 。

30 采用熟练化学师所周知的方法, 由 3-溴-4-甲氧基苄腈合成 2-(3-溴-4-甲氧基苯基)咪唑。

测试实施例

评估化合物对下列一种或多种病害的抗性：

- 5 致病疫霉：晚期西红柿枯萎病
 葡萄生单轴霉：藤本植物绒毛状霉病
 禾白粉菌 (*Erysiphe graminis f. sp. tritici*)：谷类粉末状霉病
Pyricularia oryzae：稻瘟病
Leptosphaeria nodorum：麦类颖斑病

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

致病疫霉：49、102、119、126、202、214、215、601、902、912、927、953、1101 和 1102；

葡萄生单轴霉：5-7、9、10、12、102、109、126、214、215、601、901、907、914、915、921、926-30、958、1001 和 1013；

20 禾白粉菌：501、901、906、913-5、923、926-931、933、935、936、948-50、952、954、1008、1102、1102、1107 和 1108；

Pyricularia oryzae：7、9、11、17、126、901、906、907、913、922、923、926-31、937、938、939 和 1001；

25 *Leptosphaeria nodorum*：23、51、53、126、207、208、906、923、926、929、933、1007 和 1009。