



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110724136 B

(45) 授权公告日 2023.02.17

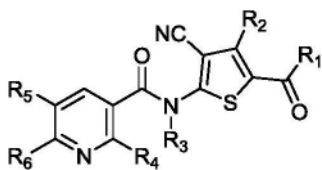
(21) 申请号 201810784037.6  
 (22) 申请日 2018.07.17  
 (65) 同一申请的已公布的文献号  
 申请公布号 CN 110724136 A  
 (43) 申请公布日 2020.01.24  
 (73) 专利权人 沈阳中化农药化工研发有限公司  
 地址 110021 辽宁省沈阳市铁西区沈辽东  
 路8-1号  
 (72) 发明人 徐靖博 吴鸿飞 孙芹 徐利保  
 李志念 程学明 孙宁宁 郭春晓  
 于海波  
 (74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限  
 责任公司 11240  
 专利代理人 韩建伟 白雪

(51) Int.Cl.  
 C07D 409/12 (2006.01)  
 A01N 43/40 (2006.01)  
 A01P 3/00 (2006.01)  
 (56) 对比文件  
 WO 0250072 A1,2002.06.27  
 JP 2001072513 A,2001.03.21  
 WO 2005044008 A2,2005.05.19  
 JP 2001072511 A,2001.03.21  
 CN 1146993 A,1997.04.09  
 Yunfeng Xie 等.Identification and  
 synthesis of N-(thiophen-2-yl) benzamide  
 derivatives as BRAFV600E inhibitors.  
 《Bioorganic & Medicinal Chemistry  
 Letters》.2013,第23卷  
 审查员 郭晓赞

权利要求书3页 说明书18页

(54) 发明名称  
 酰胺类化合物及其制备方法和应用

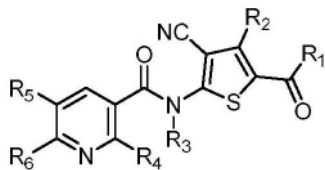
(57) 摘要  
 本发明提供了一种酰胺类化合物及其制备方法和应用。该酰胺类化合物具有式I所示结构，较高的杀菌活性，尤其是对多种作物上由卵菌纲、担子菌纲、子囊菌和半知菌类等多种真菌引起的病害具有良好的防治作用，例如在较低剂量下对黄瓜霜霉病、黄瓜灰霉病、黄瓜炭疽病、黄瓜白粉病、番茄早疫病、番茄晚疫病、辣椒疫病、葡萄霜霉病、葡萄白腐病、苹果轮纹病、苹果斑点落叶病、水稻纹枯病、水稻稻瘟病、小麦锈病、小麦叶斑病、小麦白粉病、油菜菌核病、玉米小斑病等病害都有着很好的防效。



式 I。

CN 110724136 B

1. 一种酰胺类化合物,其特征在于,所述酰胺类化合物具有式I所示结构:




式 I

所述式I中:

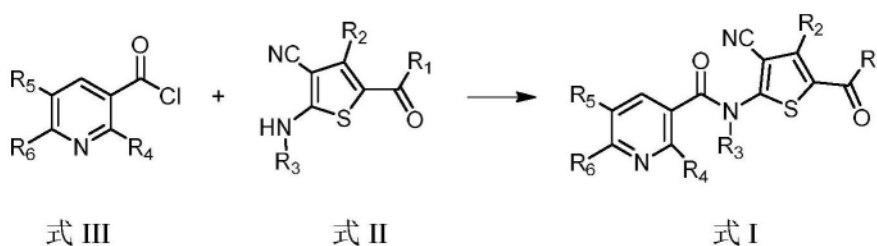
R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>的具体结构如下表1所示:

表1

编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
3	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
5	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Br	Cl
6	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Br	Br
8	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	F	Cl
9	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	F	Br
10	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
14	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Br
15	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Br	Cl
16	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Br	Br
20	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	CN	Cl
24	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl
25	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	Cl	Br
26	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	Br	Cl
27	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	Br	Br
28	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	CN	Cl

29	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	CN	OH
36	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	CN	-NHNH <sub>2</sub>
41	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CHF <sub>2</sub>	CN	Cl
42	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CF <sub>3</sub>	CN	Cl
48	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
51	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
52	-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
53	- OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
54	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
55		-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
56	-OCH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
67	-NHPh	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl

2. 一种权利要求1所述的酰胺类化合物的制备方法,其特征在于,所述制备方法中按照以下路线合成所述酰胺类化合物:



其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>的定义和权利要求1中的定义相同。

3. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括以下步骤:将具有所述式II结构的化合物和具有所述式III结构的化合物在溶剂中反应,得到所述酰胺类化合物。

4. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,所述溶剂选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、己烷、苯、甲苯、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、乙腈、二氧六环、THF、DMF及DMSO中的一种或多种。

5. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述反应在碱的存在下进行,所述碱选自三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、吡啶、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、甲醇钠及叔丁醇钾中的一种或多种。

6. 根据权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述反应过程中的反应温度为-10℃

至所述溶剂的沸点温度,反应时间为0.5-48小时。

7. 一种权利要求1所述的酰胺类化合物在农业、林业及卫生领域中作为杀菌剂的用途。

8. 一种杀菌组合物,其特征在于,所述杀菌组合物包括权利要求1所述的酰胺类化合物及农业上可接受的载体。

9. 根据权利要求8所述的杀菌组合物,其特征在于,所述通式I所示化合物为活性组分,所述杀菌组合物中活性组分的重量百分含量为0.1-99%。

10. 一种控制植物病害的方法,其特征在于,所述方法包括:将权利要求8或9所述的杀菌组合物以每公顷10克至1000克的剂量施于需要控制的病害或其生长介质上。

## 酰胺类化合物及其制备方法和应用

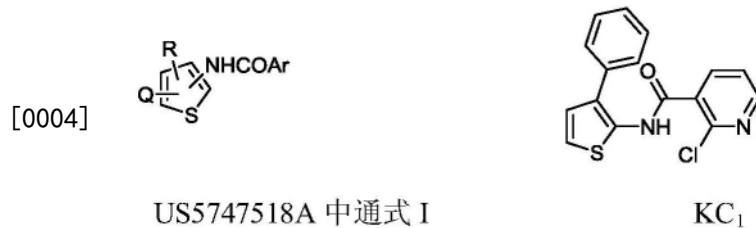
## 技术领域

[0001] 本发明涉及农用杀菌剂领域,具体而言,涉及一种酰胺类化合物及其制备方法和应用。

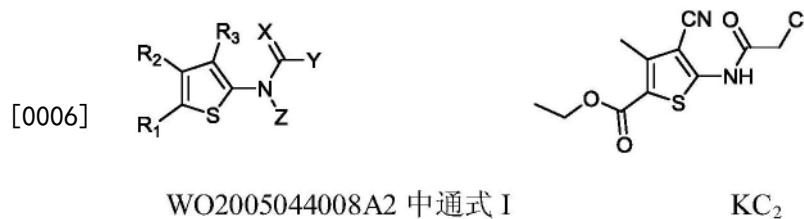
## 背景技术

[0002] 近年来,由于在农业及园艺领域中常年使用传统的杀菌剂而使有害真菌产生了严重的抗性,防治工作变得异常困难。另外,高毒农药的使用也存在着诸多问题,因此需要不断研发新的、作用机制独特的杀菌剂。

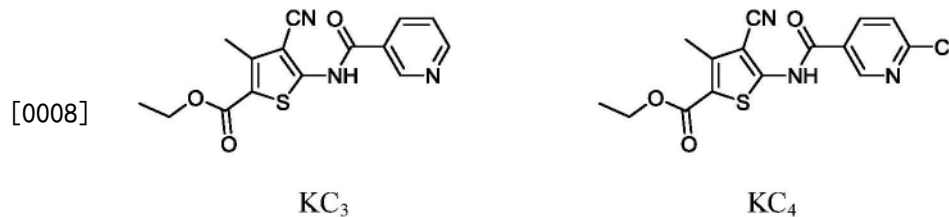
[0003] US5747518A中公开了杀菌化合物 $KC_1$ (专利编号为化合物3.13)在200ppm浓度下对菜豆灰霉病和小麦褐色锈病的防效均大于或等于80%。



[0005] WO2005044008A2中公开了杀菌化合物 $KC_2$ (专利编号为化合物14-495)在10ppm浓度下对眼斑病的抑制率大于或等于90%。



[0007] Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters (2013), 23 (8), 2306-2312中公开了化合物 $KC_3$ 和 $KC_4$ 作为一种BRAF<sup>V600E</sup>酶抑制剂用于治疗癌症。

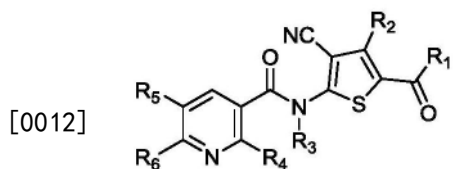


[0009] 然而,如本发明提供的酰胺类化合物及其杀菌活性均未见报道。

## 发明内容

[0010] 本发明的主要目的在于提供一种酰胺类化合物及其制备方法和应用,它可用于农业和其它领域中的病菌防治。

[0011] 为了实现上述目的,根据本发明的一个方面,提供了一种酰胺类化合物,其具有式 I 所示结构:



式 I

[0013] 式I中:

[0014]  $R_1$ 选自氢、卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_2-C_8$ 烯基、 $C_2-C_8$ 炔基、 $-OR_7$ 、 $-NR_7R_8$ 、未取代或任意取代的芳基、或芳基取代的 $C_1-C_6$ 烷基;其中 $R_7$ 和 $R_8$ 各自独立地选自氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_2-C_8$ 烯基、 $C_2-C_8$ 炔基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 烷基、未取代或任意取代的芳基、或芳基取代的 $C_1-C_6$ 烷基,且 $R_7$ 和 $R_8$ 不同时为氢;

[0015]  $R_2$ 选自氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_2-C_8$ 烯基、 $C_2-C_8$ 炔基、未取代或任意取代的芳基、未取代或任意取代的杂芳基;

[0016]  $R_3$ 选自氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_2-C_8$ 烯基或 $C_2-C_8$ 炔基;

[0017]  $R_4$ 选自氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_2-C_8$ 烯基、 $C_2-C_8$ 炔基、未取代或任意取代的芳基、未取代或任意取代的杂芳基;

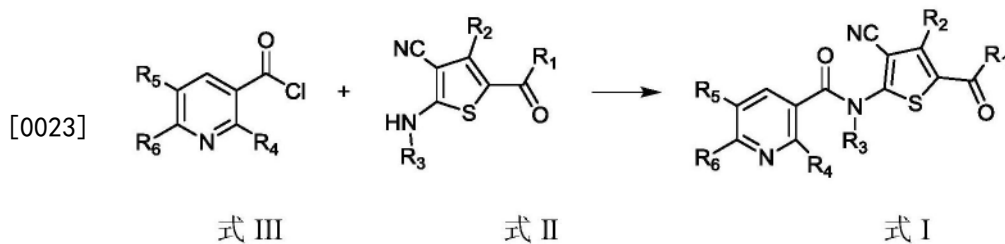
[0018]  $R_5$ 和 $R_6$ 各自独立地选自卤素、氰基、硝基、羟基、巯基、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 卤代烷氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、 $C_1-C_6$ 卤代烷硫基、 $C_2-C_8$ 烯基、 $C_2-C_8$ 炔基、 $C_1-C_6$ 烷基氨基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基氨基、 $C_1-C_6$ 二烷基氨基、 $C_3-C_8$ 环烷基氨基、 $C_1-C_6$ 烷基胍基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基胍基、 $C_1-C_6$ 二烷基胍基、 $C_3-C_8$ 环烷基胍基、未取代或任意取代的芳基、未取代或任意取代的杂芳基。

[0019] 进一步地,式I中, $R_5$ 和 $R_6$ 各自独立地选自卤素、氰基、硝基、羟基、巯基、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 卤代烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、 $C_1-C_4$ 卤代烷硫基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基氨基、 $C_1-C_4$ 二烷基氨基、 $C_3-C_6$ 环烷基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基胍基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基胍基、 $C_1-C_4$ 二烷基胍基、 $C_3-C_6$ 环烷基胍基、未取代或任意取代的芳基、未取代或任意取代的杂芳基;优选地, $R_5$ 和 $R_6$ 各自独立地选自卤素、氰基、硝基、羟基、巯基、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基或 $C_1-C_4$ 烷基氨基;更优选地, $R_5$ 和 $R_6$ 各自独立地选自卤素、氰基、硝基、羟基、巯基、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $C_1-C_4$ 卤代烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基或 $C_1-C_4$ 烷基氨基;进一步优选地, $R_5$ 和 $R_6$ 各自独立地选自卤素、氰基、硝基、羟基、巯基、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、三氟甲基、甲氧基、甲硫基或甲氨基。

[0020] 进一步地,式I中, $R_1$ 选自氢、卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、 $-OR_7$ 、 $-NR_7R_8$ 、未取代或任意取代的芳基、或芳基取代的 $C_1-C_4$ 烷基;其中 $R_7$ 和 $R_8$ 各自独立地选自氢、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷基、未取代或任意取代的芳基、或芳基取代的 $C_1-C_4$ 烷基;优选地, $R_1$ 选自氢、卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-OR_7$ 或 $-NR_7R_8$ ;其中 $R_7$ 和 $R_8$ 各自独立地选自氢、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷基、未取代或任意取代的苯基、或苯甲基;更优选地, $R_1$ 选自 $-OR_7$ 或 $-NR_7R_8$ ;其中 $R_7$ 和 $R_8$ 各自独立地选自氢、 $C_1-C_4$ 烷基、三氟乙基、环丙基、1-丙烯基、丙炔基、甲氧基乙基、苯基或苯甲基。

[0021] 进一步地,式I中, $R_2$ 选自氢、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、未取代或任意取代的芳基、未取代或任意取代的杂芳基; $R_3$ 选自氢、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、 $C_2-C_6$ 烯基或 $C_2-C_6$ 炔基; $R_4$ 选自氢、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、未取代或任意取代的芳基、未取代或任意取代的杂芳基;优选地, $R_2$ 选自氢、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、未取代或任意取代的苯基; $R_3$ 选自氢、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、 $C_2-C_6$ 烯基或 $C_2-C_6$ 炔基; $R_4$ 选自氢、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、未取代或任意取代的苯基;更优选地, $R_2$ 选自 $C_1-C_4$ 烷基; $R_3$ 选自氢或甲基; $R_4$ 选自氢、甲基、二氟甲基或三氟甲基。

[0022] 根据本发明的另一方面,还提供了一种上述酰胺类化合物的制备方法,其按照以下路线合成酰胺类化合物:



[0024] 其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 的定义和权利要求1至4中任一项中的定义相同。

[0025] 进一步地,制备方法包括以下步骤:将具有式II结构的化合物和具有式III结构的化合物在溶剂中反应,得到酰胺类化合物;优选地,溶剂选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、己烷、苯、甲苯、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、乙腈、二氧六环、THF、DMF及DMSO中的一种或多种;优选地,反应在碱的存在下进行,更优选碱选自三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、吡啶、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、甲醇钠及叔丁醇钾中的一种或多种;优选地,反应过程中的反应温度为 $-10^{\circ}\text{C}$ 至溶剂的沸点温度,反应时间为0.5-48小时。

[0026] 根据本发明的另一方面,还提供了一种酰胺类化合物在农业、林业及卫生领域中作为杀菌剂的用途。

[0027] 根据本发明的另一方面,还提供了一种杀菌组合物,其包括上述的酰胺类化合物及农业上可接受的载体。

[0028] 进一步地,通式I所示化合物为活性组分,杀菌组合物中活性组分的重量百分含量为0.1-99%。

[0029] 根据本发明的另一方面,还提供了一种控制植物病害的方法,其包括:将上述的杀菌组合物以每公顷10克至1000克的剂量施于需要控制的病害或其生长介质上。

[0030] 本发明提供了一种酰胺类化合物。本发明的酰胺类化合物具有较高的杀菌活性,尤其是对多种作物上由卵菌纲、担子菌纲、子囊菌和半知菌类等多种真菌引起的病害具有良好的防治作用,例如在较低剂量下对黄瓜霜霉病、黄瓜灰霉病、黄瓜炭疽病、黄瓜白粉病、番茄早疫病、番茄晚疫病、辣椒疫病、葡萄霜霉病、葡萄白腐病、苹果轮纹病、苹果斑点落叶病、水稻纹枯病、水稻稻瘟病、小麦锈病、小麦叶斑病、小麦白粉病、油菜菌核病、玉米小斑病等病害都有着很好的防效。

## 具体实施方式

[0031] 需要说明的是,在不冲突的情况下,本申请中的实施例及实施例中的特征可以相

互组合。下面将结合实施例来详细说明本发明。

[0032] 各取代基定义如下：

[0033] 未取代表示所有取代基都为氢。

[0034] 卤素：指氟、氯、溴或碘。

[0035] 烷基：直链或支链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基或不同的丁基、戊基或己基异构体。

[0036] 卤代烷基：直链或支链烷基，在这些烷基上的氢原子可部分或全部被卤素所取代，例如氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、七氟异丙基等。

[0037] 环烷基：取代或未取代的环状烷基，例如环丙基、环戊基或环己基；取代基如甲基、卤素等。

[0038] 烯基：包括直链或支链烯类，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基和不同的丁烯基、戊烯基和己烯基异构体；烯基还包括多烯类如1,2-丙二烯基和2,4-己二烯基。

[0039] 炔基：包括直链或支链炔类，如乙炔基、1-丙炔基和不同的丁炔基、戊炔基和己炔基异构体；炔基还包括由多个三键组成的基团，例如2,5-己二炔基。

[0040] 烷氧基：直链或支链烷基，经氧原子键连接到结构上，例如甲氧基、乙氧基、叔丁氧基等。

[0041] 卤代烷氧基：直链或支链烷氧基，在这些烷氧基上的氢原子可部分或全部被卤素所取代，例如氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯氟甲氧基、三氟乙氧基等。

[0042] 烷硫基：直链或支链烷基，经硫原子键连接到结构上，例如甲硫基、乙硫基等。

[0043] 卤代烷硫基：直链或支链烷硫基，在这些烷硫基上的氢原子可部分或全部被卤素所取代，例如二氟甲硫基、三氟乙硫基等。

[0044] 烷基氨基：直链或支链烷基，经氮原子键连接到结构上，例如甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基或同分异构的丁基胺。

[0045] 二烷基氨基：两个相同或不同的直链或支链烷基，经氮原子键连接到结构上，例如二甲基氨基、甲基乙基氨基等。

[0046] 环烷基氨基：环烷基-NH-，例如环丙氨基。

[0047] 烷基胍基：烷基-NH-NH-，例如甲基胍基、乙基胍基、正丙基胍基、异丙基胍基或同分异构的丁基胍。

[0048] 二烷基胍基：两个相同或不同的直链或支链烷基，经氮原子键连接到结构上，例如 $(\text{CH}_3)_2\text{N-NH-}$ 。

[0049] 环烷基胍基：环烷基-NH-NH-，例如环丙胍基。

[0050] 烷氧基烷基：烷基-O-烷基-，例如 $\text{CH}_3\text{OCH}_2-$ 。

[0051] 芳基：包括苯基和萘基。

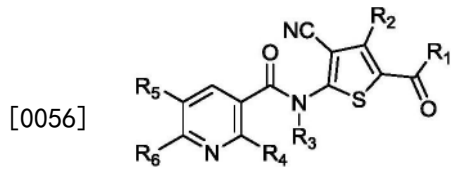
[0052] 芳基取代的烷基：芳基-烷基-，例如 $\text{PhCH}_2-$ 。

[0053] 杂芳基：指含1个或多个N、O、S杂原子的五元环或六元环。例如吡咯基、咪唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、恶唑基、噻唑基、异恶唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、哒嗪酮基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并恶唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、喹啉基等。



[0054] 以下结合具体实施例对本申请作进一步详细描述,这些实施例不能理解为限制本申请所要求保护的范

[0055] 本发明提供了一种酰胺类化合物,其特征在于,酰胺类化合物具有式I所示结构:



式 I

[0057] 式I中:

[0058]  $R_1$ 选自氢、卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_2-C_8$ 烯基、 $C_2-C_8$ 炔基、 $-OR_7$ 、 $-NR_7R_8$ 、未取代或任意取代的芳基、或芳基取代的 $C_1-C_6$ 烷基;其中 $R_7$ 和 $R_8$ 各自独立地选自氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_2-C_8$ 烯基、 $C_2-C_8$ 炔基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 烷基、未取代或任意取代的芳基、或芳基取代的 $C_1-C_6$ 烷基,且 $R_7$ 和 $R_8$ 不同时为氢; $R_2$ 选自氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_2-C_8$ 烯基、 $C_2-C_8$ 炔基、未取代或任意取代的芳基、未取代或任意取代的杂芳基; $R_3$ 选自氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_2-C_8$ 烯基或 $C_2-C_8$ 炔基; $R_4$ 选自氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_2-C_8$ 烯基、 $C_2-C_8$ 炔基、未取代或任意取代的芳基、未取代或任意取代的杂芳基; $R_5$ 和 $R_6$ 各自独立地选自卤素、氰基、硝基、羟基、巯基、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_1-C_6$ 卤代烷氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、 $C_1-C_6$ 卤代烷硫基、 $C_2-C_8$ 烯基、 $C_2-C_8$ 炔基、 $C_1-C_6$ 烷基氨基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基氨基、 $C_1-C_6$ 二烷基氨基、 $C_3-C_8$ 环烷基氨基、 $C_1-C_6$ 烷基胍基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基胍基、 $C_1-C_6$ 二烷基胍基、 $C_3-C_8$ 环烷基胍基、未取代或任意取代的芳基、未取代或任意取代的杂芳基。

[0059] 本发明的酰胺类化合物具有较高的杀菌活性,尤其是对多种作物上由卵菌纲、担子菌纲、子囊菌和半知菌类等多种真菌引起的病害具有良好的防治作用,例如在较低剂量下对黄瓜霜霉病、黄瓜灰霉病、黄瓜炭疽病、黄瓜白粉病、番茄早疫病、番茄晚疫病、辣椒疫病、葡萄霜霉病、葡萄白腐病、苹果轮纹病、苹果斑点落叶病、水稻纹枯病、水稻稻瘟病、小麦锈病、小麦叶斑病、小麦白粉病、油菜菌核病、玉米小斑病等病害都有着很好的防效。

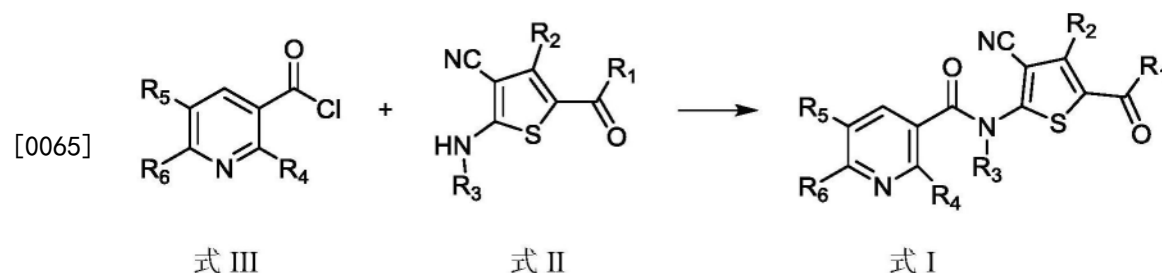
[0060] 为了进一步提高上述酰胺类化合物的杀菌活性,在一种优选的实施方式中, $R_5$ 和 $R_6$ 各自独立地选自卤素、氰基、硝基、羟基、巯基、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 卤代烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、 $C_1-C_4$ 卤代烷硫基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基氨基、 $C_1-C_4$ 二烷基氨基、 $C_3-C_6$ 环烷基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基胍基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基胍基、 $C_1-C_4$ 二烷基胍基、 $C_3-C_6$ 环烷基胍基、未取代或任意取代的芳基、未取代或任意取代的杂芳基。

[0061] 综合制备成本和杀菌活性,从而进一步提高该酰胺类化合物在杀菌领域的大规模使用性,优选地, $R_5$ 和 $R_6$ 各自独立地选自卤素、氰基、硝基、羟基、巯基、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 卤代烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基或 $C_1-C_4$ 烷基氨基;更优选地, $R_5$ 和 $R_6$ 各自独立地选自卤素、氰基、硝基、羟基、巯基、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $C_1-C_4$ 卤代烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基或 $C_1-C_4$ 烷基氨基;进一步优选地, $R_5$ 和 $R_6$ 各自独立地选自卤素、氰基、硝基、羟基、巯基、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、三氟甲基、甲氧基、甲硫基或甲氨基。

[0062] 在一种优选的实施方式中,  $R_1$  选自氢、卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $-OR_7$ 、 $-NR_7R_8$ 、未取代或任意取代的芳基、或芳基取代的  $C_1-C_4$  烷基; 其中  $R_7$  和  $R_8$  各自独立地选自氢、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_1-C_4$  烷氧基  $C_1-C_4$  烷基、未取代或任意取代的芳基、或芳基取代的  $C_1-C_4$  烷基。选用上述  $R_1$  结构, 酰胺类化合物的杀菌效果更佳。优选地,  $R_1$  选自氢、卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-OR_7$  或  $-NR_7R_8$ ; 其中  $R_7$  和  $R_8$  各自独立地选自氢、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_1-C_4$  烷氧基  $C_1-C_4$  烷基、未取代或任意取代的苯基、或苯甲基; 更优选地,  $R_1$  选自  $-OR_7$  或  $-NR_7R_8$ ; 其中  $R_7$  和  $R_8$  各自独立地选自氢、 $C_1-C_4$  烷基、三氟乙基、环丙基、1-丙烯基、丙炔基、甲氧基乙基、苯基或苯甲基。

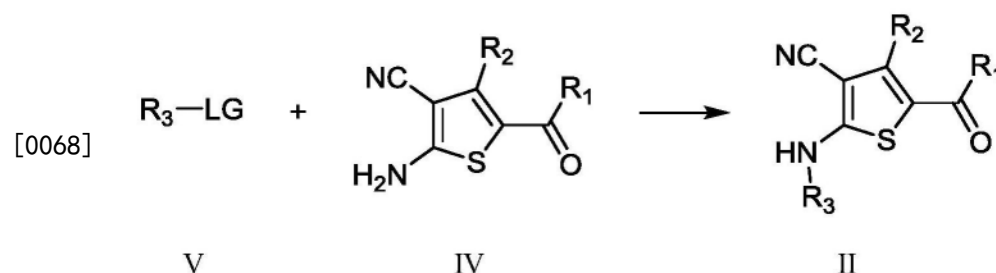
[0063] 为了进一步提高化合物的杀菌活性, 并降低生产成本, 在一种优选的实施方式中, 式 I 中,  $R_2$  选自氢、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、未取代或任意取代的芳基、未取代或任意取代的杂芳基;  $R_3$  选自氢、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  烯基或  $C_2-C_6$  炔基;  $R_4$  选自氢、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、未取代或任意取代的芳基、未取代或任意取代的杂芳基; 优选地,  $R_2$  选自氢、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、未取代或任意取代的苯基;  $R_3$  选自氢、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  烯基或  $C_2-C_6$  炔基;  $R_4$  选自氢、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、未取代或任意取代的苯基; 更优选地,  $R_2$  选自  $C_1-C_4$  烷基;  $R_3$  选自氢或甲基;  $R_4$  选自氢、甲基、二氟甲基或三氟甲基。

[0064] 根据本发明的另一方面, 还提供了一种上述酰胺类化合物的制备方法, 其是按照以下路线合成酰胺类化合物:



[0066] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  的定义和前述酰胺类化合物中的定义相同。

[0067] 上述式 II 化合物可按照以下方法制备, 除另有注明外, 式中各基团的定义同前。



[0069] 具体地, 通式 IV 化合物与通式 V 化合物在适宜的溶剂中、在有或无适宜的碱存在下、温度为  $-10^{\circ}C$  到反应适宜的溶剂沸点下反应 0.5-48 小时制得通式 II 化合物。其中适宜的溶剂选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、己烷、苯、甲苯、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、乙腈、二氧六环、THF、DMF 或 DMSO 等。适宜的碱选自三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、吡啶、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、甲醇钠、叔丁醇钾等。此处碱起到的是缚酸剂的作用。

[0070] 上述制备方法中:LG表示离去基团,合适的离去基团可选自卤素或其它常规的离去基团,例如氯、溴、碘、甲磺酸基或甲基苯磺酸基。

[0071] 通式IV化合物可通过购买或按公知方法(例如W02015136557、Advances in Colour Science and Technology(2003),6(3),63-72或American Journal of Organic Chemistry(2015),5(2),73-77等)制备;通式V化合物可通过购买得到。

[0072] 本发明使用的通式III化合物可通过购买或按公知方法(例如W02014184234、W02012158844、W02008085118或Journal of Medicinal Chemistry(2014),57(14),5949-5964等)制备。

[0073] 在一种优选的实施方式中,上述制备方法包括以下步骤:将具有式II结构的化合物和具有式III结构的化合物在溶剂中反应,得到酰胺类化合物;优选地,溶剂选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、己烷、苯、甲苯、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、乙腈、二氧六环、THF、DMF及DMSO中的一种或多种;优选地,反应在碱的存在下进行,更优选碱选自三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、吡啶、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、甲醇钠及叔丁醇钾中的一种或多种;优选地,反应过程中的反应温度为-10℃至溶剂的沸点温度,反应时间为0.5-48小时。

[0074] 利用本发明提供的上述制备方法制备酰胺类化合物,反应路线较短、条件温和,收率较高。

[0075] 另外,本发明还提供了一种上述酰胺类化合物在农业、林业及卫生领域中作为杀菌剂的用途。该化合物对多种作物上由卵菌纲、担子菌纲、子囊菌和半知菌类等多种真菌引起的病害具有良好的防治作用,例如在较低剂量下对黄瓜霜霉病、黄瓜灰霉病、黄瓜炭疽病、黄瓜白粉病、番茄早疫病、番茄晚疫病、辣椒疫病、葡萄霜霉病、葡萄白腐病、苹果轮纹病、苹果斑点落叶病、水稻纹枯病、水稻稻瘟病、小麦锈病、小麦叶斑病、小麦白粉病、油菜菌核病、玉米小斑病等病害都有着很好的防效。也可以用于卫生领域中的杀菌剂使用。

[0076] 根据本发明的又一方面,还提供了一种杀菌组合物,其包括前述的酰胺类化合物及农业上可接受的载体。

[0077] 上述“农业上可接受的载体”,具体可以是满足下述条件的物质:它与活性成分(具有杀菌作用的活性成分,例如上述酰胺类化合物)配置后便与施用于待处理的位点,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,包括通常为气体但已压缩成液体的物质,通常在配制杀虫、杀菌组合物中所用的载体均可使用。

[0078] 合适的固体载体包括天然或合成的粘土或硅酸盐,例如硅藻土、滑石、硅镁土、硅酸铝(高岭土)、蒙脱石、云母;碳酸钙;硫酸钙;硫酸铵;合成氧化硅、合成硅酸钙或硅酸铝;元素如碳、硫;天然的或合成的树脂如苯并呋喃树脂、聚氯乙烯、苯乙烯聚合物或共聚物;固体多氯苯酚;沥青;蜡如蜂蜡、石蜡。

[0079] 合适的液体载体包括水;醇如异丙醇、乙醇;酮如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丙基酮、环己基酮;醚;芳烃如苯、甲苯、二甲苯;石油馏分如煤油、矿物油;氯代烃如四氯化碳、全氯乙烯、三氯乙烯。通常,这些液体的混合物也是合适的。

[0080] 上述杀菌组合物中,酰胺类化合物可以是单一化合物,也可以是多种化合物的混合。

[0081] 在一种优选的实施方式中,通式I所示化合物为活性组分,杀菌剂组合物中活性组分的重量百分含量为0.1-99%。

[0082] 根据本发明的又一方面,还提供了一种控制植物病害的方法,其包括:将上述杀菌组合物以每公顷10克至1000克的剂量施于需要控制的病害或其生长介质上。

[0083] 对于某些应用,例如在农业上可在本发明的杀菌组合物中加入一种或多种其它的杀虫剂、杀菌剂、除草剂、植物生长调节剂或肥料等,由此可产生附加的优点和效果。

[0084] 以下通过实施例进一步说明本发明的有益效果:

[0085] 实施例1至69



[0086] 实施例1至69中分别制备了具有前述式I结构  的化合物1

至69,各化合物中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 的具体结构如下表1所示:

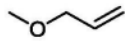


[0087] 表1

编号	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$	$R_6$
1	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Br	Br


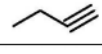

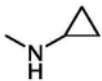
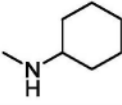
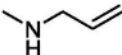
[0089]

2	OH	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
3	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
4	-OCH <sub>3</sub>		H	H	Cl	Cl
5	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Br	Cl
6	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Br	Br
7	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	F	F
8	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	F	Cl
9	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	F	Br
10	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
11	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	H	Cl	Cl
12	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Ph	H	H	Cl	Cl
13	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
14	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Br
15	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Br	Cl
16	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Br	Br
17	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	I	Cl
18	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	Cl
19	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CF <sub>3</sub>	Cl
20	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	CN	Cl
21	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	CN	-Ph
22	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	Cl
23	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	NO <sub>2</sub>	Cl

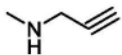
[0090]

24	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	Cl	Cl
25	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	Cl	Br
26	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	Br	Cl
27	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	Br	Br
28	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	CN	Cl
29	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	CN	OH
30	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	CN	-OCH <sub>3</sub>
31	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	CN	
32	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	CN	-NHCH <sub>3</sub>
33	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	CN	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
34	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	CN	-SCH <sub>3</sub>
35	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	CN	-SCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
36	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	CN	-NHNH <sub>2</sub>
37	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	Cl
38	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H		Cl	Cl
39	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-Ph	Cl	Cl
40	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H		Cl	Cl
41	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CHF <sub>2</sub>	CN	Cl
42	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CF <sub>3</sub>	CN	Cl
43	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl
44	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl
45	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	Cl	Cl

[0091]

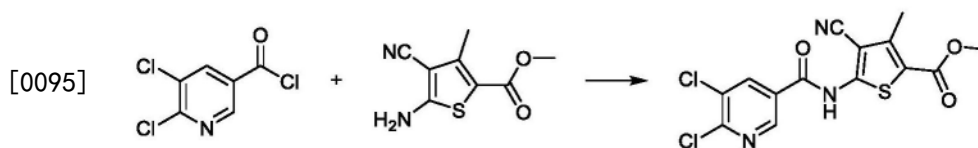
46	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		H	Cl	Cl
47	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		H	Cl	Cl
48	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
49	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	Cl	Cl
50	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
51	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
52	-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
53	$\begin{matrix} - \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} \\ 3 \end{matrix}$	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
54	-OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
55		-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
56	-OCH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
57	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
58	-NHNH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
59	-NHCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
60	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
61	-NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
62		-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
63		-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
64		-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl

[0092]

65		-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
66	-NHCH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
67	-NHPh	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
68	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl
69	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	Cl

[0093] 其中上述化合物的具体制备方法如下：

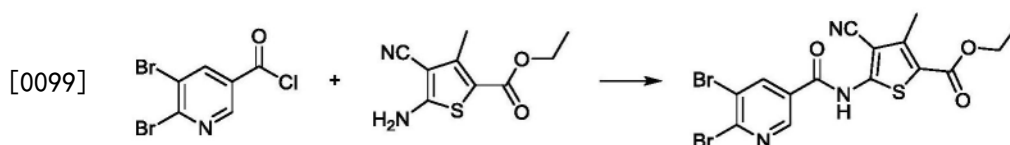
[0094] 化合物3的制备：



[0096] 将5-氨基-4-氰基-3-甲基-2-噻吩甲酸甲酯(2.00g, 10mmol)加入单口瓶中, 然后加入三乙胺(1.23g, 12mmol)和15mL二氯甲烷, 开动搅拌, 冰浴条件下缓慢滴加溶于10mL二氯甲烷的5,6-二氯-3-吡啶酰氯(2.36g, 11mmol)溶液, 滴毕, 撤掉冰浴, 继续室温反应6小时, TLC监测反应。待反应完成后, 反应液用饱和食盐水洗涤, 分层, 无水硫酸镁干燥、过滤、减压脱溶, 残余物经乙醇重结晶得到化合物3, 浅黄色固体2.33g, 产率61.6%。

[0097]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO-D $6\delta$ ): 2.57 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 8.59 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 12.59 (s, 1H)。

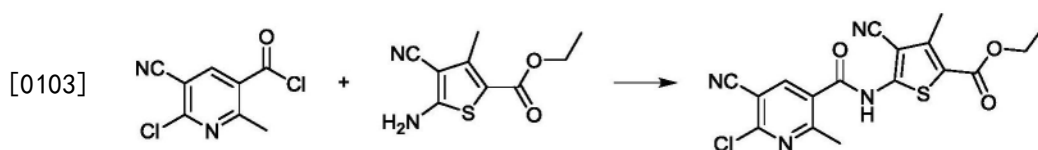
[0098] 化合物16的制备：



[0100] 将5-氨基-4-氰基-3-甲基-2-噻吩甲酸乙酯(0.43g, 2mmol)加入单口瓶中, 然后加入三乙胺(0.25g, 2.4mmol)和5mL二氯甲烷, 开动搅拌, 冰浴条件下缓慢滴加溶于5mL二氯甲烷的5,6-二溴-3-吡啶酰氯(0.67g, 2.2mmol)溶液, 滴毕, 撤掉冰浴, 继续室温反应6小时, TLC监测反应。待反应完成后, 减压除去溶剂, 残余物经过柱色谱(乙酸乙酯和石油醚作洗脱剂, 青岛海洋生物化工厂分厂生产的300~400目硅胶)得到化合物16, 浅棕色固体0.55g, 产率57.0%。

[0101]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO-D $6\delta$ ): 1.35 (t, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 8.71 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 12.59 (s, 1H)。

[0102] 化合物28的制备：

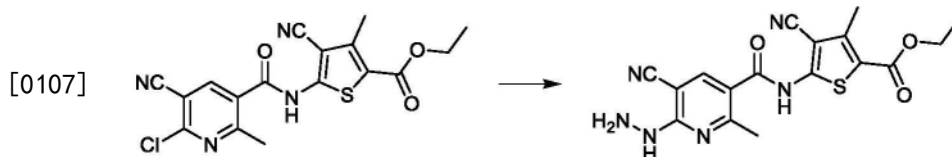


[0104] 将5-氨基-4-氰基-3-甲基-2-噻吩甲酸乙酯(1.29g, 6mmol)加入单口瓶中, 然后加入三乙胺(0.75g, 7.2mmol)和10mL二氯甲烷, 开动搅拌, 冰浴条件下缓慢滴加溶于8mL二氯甲烷的2-甲基-5-氰基-6-氯-3-吡啶酰氯(1.45g, 6.6mmol)溶液, 滴毕, 撤掉冰浴, 继续室温反应8小时, TLC监测反应。待反应完成后, 反应液用饱和食盐水洗涤, 分层, 无水硫酸镁干燥、过滤、减压脱溶, 残余物经乙醇重结晶得到化合物28, 棕黄色固体1.56g, 产率65.5%。

[0105]  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, CDCl $_3\delta$ ): 1.40 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 4.35 (q, 2H), 8.18 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)。

[0106] 化合物36的制备：

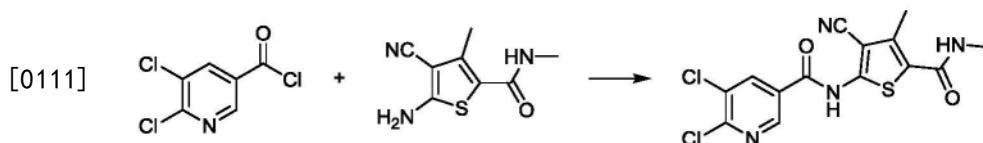




[0108] 在反应瓶中加入化合物28 (1.19g, 3mmol)、7mL乙醇和3mL水合肼,在80℃下搅拌5小时,TLC监测反应。待反应完成后,降温逐渐有固体析出,过滤,滤饼用少量乙醇和水洗涤得到化合物36,淡黄色固体0.75g,产率63.7%。

[0109]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-D6 $\delta$ ) : 1.34 (t, 3H) , 2.56 (s, 3H) , 2.63 (s, 3H) , 4.29 (q, 2H) , 8.44 (s, 1H) 。

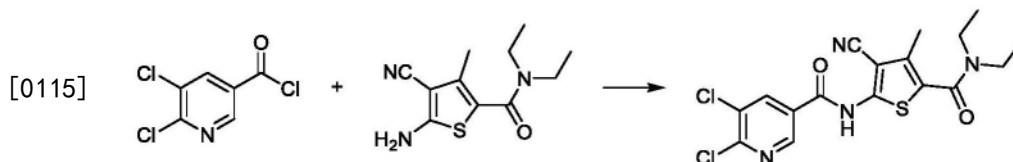
[0110] 化合物59的制备:



[0112] 将5-氨基-4-氰基-3-甲基-N-甲基-2-噻吩甲酰胺 (0.40g, 2mmol) 混悬在8mL甲苯中,室温下加入溶于5mL甲苯的5,6-二氯-3-吡啶酰氯 (0.47g, 2.2mmol) 溶液,继续升温至回流反应4小时,TLC监测反应。待反应完成后,降温逐渐有固体析出,过滤,滤饼用少量甲苯洗涤得到化合物59,灰白色固体0.43g,产率57.1%。

[0113]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-D6 $\delta$ ) : 2.47 (s, 3H) , 2.75 (d, 3H) , 8.06 (t, 1H) , 8.64 (d, 1H) , 8.87 (d, 1H) , 12.44 (s, 1H) 。

[0114] 化合物69的制备:



[0116] 将5-氨基-4-氰基-3-甲基-N,N-二乙基-2-噻吩甲酰胺 (0.24g, 1mmol) 混悬在5mL甲苯中,室温下加入溶于3mL甲苯的5,6-二氯-3-吡啶酰氯 (0.24g, 1.1mmol) 溶液,继续升温至回流反应4小时,TLC监测反应。待反应完成后,降温逐渐有固体析出,过滤,滤饼用少量甲苯洗涤得到化合物69,浅棕色固体0.26g,产率61.9%。

[0117]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-D6 $\delta$ ) : 1.13 (t, 6H) , 2.21 (s, 3H) , 3.39 (q, 4H) , 8.64 (d, 1H) , 8.87 (d, 1H) , 12.44 (s, 1H) 。

[0118] 本发明的其他通式I化合物可参照上述方法合成。

[0119] 部分化合物的 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-D6 $\delta$ ) 及物化性质如下表2所示:

[0120] 表2

[0121]

化合物	核磁数据	物性
3	2.57 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 8.59 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 12.59 (s, 1H).	浅黄色固体
5	2.53 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 8.69 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 12.60 (s, 1H).	棕色固体
6	2.56 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 8.73 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 12.66 (s, 1H).	黄色固体
8	1.35 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 8.43 (dd, 1H), 8.80 (d, 1H), 12.60 (s, 1H).	浅黄色固体
9	1.35 (t, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.61 (s, 1H).	黄色固体
10	1.34 (t, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.86 (d, 1H).	棕黄色固体
14	1.35 (t, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 12.61 (s, 1H).	白色固体
15	1.35 (t, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 8.72 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 12.59 (s, 1H).	浅棕色固体
16	1.35 (t, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 8.71 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 12.59 (s, 1H).	浅棕色固体
20	1.35 (t, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 12.65 (s, 1H).	浅黄色固体
23	1.30 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 8.91 (d, 1H), 9.24 (d, 1H), 12.65 (s, 1H).	棕色固体
25	1.34 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 8.35 (s, 1H), 12.73 (s, 1H).	黄色固体

[0122]	26	1.33 (t, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 8.23 (s, 1H), 12.48 (s, 1H).	白色固体
	27	1.34 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 8.43 (s, 1H), 12.71 (s, 1H).	白色固体
	36	1.34 (t, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 8.44 (s, 1H).	淡黄色固体
	42	1.35 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 9.14 (s, 1H).	浅黄色固体
	48	1.21 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 3.03 (q, 2H), 4.30 (q, 2H), 8.60 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 12.59 (s, 1H).	棕色固体
	51	1.01 (t, 3H), 1.75 (q, 2H), 2.57 (s, 3H), 4.21 (t, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 12.61 (s, 1H).	白色固体
	52	1.35 (d, 6H), 2.56 (s, 3H), 5.07-5.15 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 12.60 (s, 1H).	白色固体
	53	0.97 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.70 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 12.60 (s, 1H).	白色固体
	54	1.56 (s, 9H), 2.54(s, 3H), 8.61 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 12.49 (s, 1H).	黄色固体
	55	2.56 (s, 3H), 4.77 (d, 2H), 5.29 (d, 2H), 5.39 (d, 2H), 5.96-6.09 (m, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 12.66 (s, 1H).	棕色固体
	56	2.57 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.35-7.45 (m, 5H), 8.63 (d, 1H), 8.86 (d, 1H).	浅棕色固体
	57	2.57 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 4.36 (t, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.87 (d, 1H).	白色固体
	59	2.47 (s, 3H), 2.75 (d, 3H), 8.06 (t, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 12.44 (s, 1H).	灰白色固体
	61	2.49 (s, 3H), 4.03 (q, 2H), 8.65 (t, 1H), 8.79 (t, 1H), 8.88 (d, 1H), 12.56 (s, 1H).	灰白色固体
	62	0.58 (q, 2H), 0.69 (q, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.75-2.82 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 12.41 (s, 1H).	灰白色固体
	67	2.49 (s, 3H), 7.09 (t, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.67 (d, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 10.08 (s, 1H), 12.51 (s, 1H).	白色固体
	69	1.13 (t, 6H), 2.21 (s, 3H), 3.39 (q, 4H), 8.64 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 12.44 (s, 1H).	浅棕色固体

[0123] 部分化合物的<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>δ) 及物化性质如下表3所示:

化合物	核磁数据	物性	
[0124]	24	1.35 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.80 (s, 1H).	黄色固体
	28	1.40 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 4.35 (q, 2H), 8.18 (s, 1H), 9.95 (s, 1H).	棕黄色固体
	29	1.39 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 4.36 (q, 2H), 7.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 10.01 (s, 1H).	黄色固体
[0125]	41	1.39 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 6.93 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.22 (s, 1H).	白色固体

[0126] 性能表征:

[0127] 生物活性测定实施例

[0128] 杀菌活性的测定

[0129] 用上述获得的本发明化合物对植物的多种病害进行了试验。试验方法如下:

[0130] (1) 活体保护活性试验

[0131] 试验采用盆栽幼苗测定法。选择生长一致的两叶期盆栽黄瓜幼苗作为黄瓜霜霉病试验寄主植物；选择生长一致的两叶期盆栽黄瓜幼苗作为黄瓜炭疽病试验寄主植物。用本发明化合物按照设计浓度进行叶面喷雾处理。另设喷清水的空白对照，3次重复，处理后第二天进行病害接种。接种后，将植物放在人工气候室中保湿培养（温度：昼25℃，夜20℃，相对湿度95-99%）。试验材料培养24h后，移植温室培养，将不需要保湿培养的植物直接在温室内接种并培养。待对照充分发病后（通常为一周时间）进行化合物防病效果评估。结果调查参照美国植病学会编写的《A Manual of Assessment Keys for Plant Diseases》，用100~0来表示，以“100”级代表无病和“0”级代表最严重的发病程度。

[0132] 部分测试结果如下：

[0133] 对黄瓜霜霉病的防效：

[0134] 部分供试的化合物中，下列化合物在浓度为400ppm时防效较好，防效 $\geq 80\%$ ：化合物3、5、6、8、9、10、14、15、16、20、24、26、27、28、29、41、42、48、51、52、53、54、55、56、67。

[0135] 按照以上试验方法，选取化合物10、28和已知化合物KC<sub>1</sub>（US5747518A中的化合物3.13）、KC<sub>2</sub>（W02005044008A2中的化合物14-495）、KC<sub>3</sub>（Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters (2013), 23 (8), 2306-2312中的化合物）和KC<sub>4</sub>（Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters (2013), 23 (8), 2306-2312中的化合物）进行对黄瓜霜霉病防效的平行测定，试验结果见表4。

[0136] 表4(防效,%)

[0137]	化合物	防效 (%)	
		25ppm	6.25ppm
	化合物 10	95	90
	化合物 28	90	60
	KC <sub>1</sub>	0	0
[0138]	KC <sub>2</sub>	0	0
	KC <sub>3</sub>	0	0
	KC <sub>4</sub>	30	10

[0139] 对黄瓜炭疽病的防效：

[0140] 部分供试的化合物中，下列化合物在浓度为400ppm时防效较好，防效 $\geq 80\%$ ：化合物5、6、14、16、28、36、48、51、52、53、67。

[0141] 按照以上试验方法，选取化合物16、28、36和已知化合物KC<sub>1</sub>（US5747518A中的化合物3.13）、KC<sub>2</sub>（W02005044008A2中的化合物14-495）、KC<sub>3</sub>（Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters (2013), 23 (8), 2306-2312中的化合物）和KC<sub>4</sub>（Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters (2013), 23 (8), 2306-2312中的化合物）进行对黄瓜炭疽病防效的平行测定，试验结果见表5。

[0142] 表5(防效,%)

化合物	防效 (%)	
	100ppm	25ppm
化合物 16	80	60
化合物 28	70	60
[0143] 化合物 36	80	75
KC <sub>1</sub>	0	0
KC <sub>2</sub>	0	0
KC <sub>3</sub>	0	0
KC <sub>4</sub>	0	0

[0144] 2、离体抑菌活性试验

[0145] 测定方法如下：采用高通量筛选方法，即将待测化合物样品用适合的溶剂（溶剂的种类如丙酮、甲醇、DMF等，并且依据其对样品的溶解能力而选择）溶解，配制成所需浓度待测液。在超净工作环境下，将待测液加入到96孔培养板的微孔中，再将病原菌繁殖体悬浮液加入其中，处理后的培养板放置在恒温培养箱中培养。24小时后进行调查，调查时目测病原菌繁殖体萌发或生长情况，并根据对照处理的萌发或生长情况，评价化合物抑菌活性。

[0146] 部分化合物的离体抑菌活性（以抑制率表示）测试结果如下：

[0147] 水稻稻瘟病病菌：

[0148] 部分供试的化合物中，下列化合物在浓度为25ppm时防治效果较好，抑制率 $\geq$ 80%：化合物3、6、8、14、15、16、25、27、28、48、51、54、55、56。

[0149] 按照以上试验方法，选取化合物15、25、28、48、51和已知化合物KC<sub>1</sub>（US5747518A中的化合物3.13）、KC<sub>2</sub>（W02005044008A2中的化合物14-495）、KC<sub>3</sub>（Bioorganic& MedicinalChemistry Letters (2013), 23 (8), 2306-2312中的化合物）和KC<sub>4</sub>（Bioorganic& MedicinalChemistry Letters (2013), 23 (8), 2306-2312中的化合物）进行对稻瘟病抑制率的平行测定，试验结果见表6。

[0150] 表6（抑制率，%）

化合物	抑制率 (%)	
	25ppm	8.3ppm
化合物 15	100	100
化合物 25	100	100
化合物 28	100	80
[0151] 化合物 48	100	100
化合物 51	100	100
KC <sub>1</sub>	0	0
KC <sub>2</sub>	0	0
KC <sub>3</sub>	0	0
KC <sub>4</sub>	0	0

[0152] 从以上的描述中,可以看出,本发明上述的实施例实现了如下技术效果:

[0153] 本发明的酰胺类化合物具有较高的杀菌活性,尤其是对多种作物上由卵菌纲、担子菌纲、子囊菌和半知菌类等多种真菌引起的病害具有良好的防治作用,例如在较低剂量下对黄瓜霜霉病、黄瓜灰霉病、黄瓜炭疽病、黄瓜白粉病、番茄早疫病、番茄晚疫病、辣椒疫病、葡萄霜霉病、葡萄白腐病、苹果轮纹病、苹果斑点落叶病、水稻纹枯病、水稻稻瘟病、小麦锈病、小麦叶斑病、小麦白粉病、油菜菌核病、玉米小斑病等病害都有着很好的防效。

[0154] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。