



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115572282 A

(43) 申请公布日 2023.01.06

(21) 申请号 202110757318.4 *A01N 43/707* (2006.01)

(22) 申请日 2021.07.05 *A01N 43/58* (2006.01)

(71) 申请人 华东理工大学 *A01N 43/80* (2006.01)

地址 200237 上海市徐汇区梅陇路130号 *A01N 43/88* (2006.01)

(72) 发明人 李忠 邵旭升 徐晓勇 程家高 *A01P 7/02* (2006.01)

张露 陈睿嘉 *A01P 7/04* (2006.01)

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

专利代理师 徐迅 高一平

(51) Int. Cl.

*C07D 401/14* (2006.01)

*C07D 405/14* (2006.01)

*C07D 403/12* (2006.01)

*C07D 417/14* (2006.01)

*A01N 43/56* (2006.01)

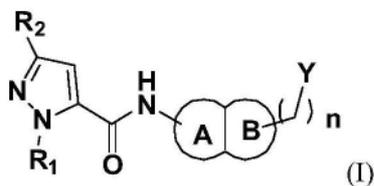
权利要求书3页 说明书40页

## (54) 发明名称

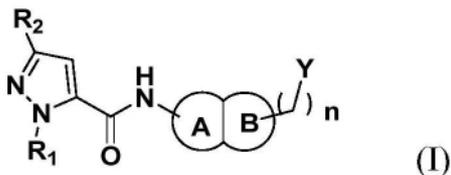
含芳杂环结构的吡唑酰胺类化合物及其制备方法和应用

## (57) 摘要

本发明涉及一种含芳杂环结构的吡唑酰胺类化合物及其制备方法与应用。具体地,本发明公开了式(I)所示结构,其中各基团和取代基的定义如说明书中所述;本发明还公开了所述化合物的制备方法及其在杀虫杀螨方面的用途。



1. 一种含芳杂环结构的吡唑酰胺类化合物、其光学异构体、顺反异构体或其农药学上可接受的盐,其特征在于,所述化合物具有式I所示结构,



其中,

$R_1$ 选自取代或未取代的下组基团: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、氢、苯基、萘环基、5-6元杂芳基、氨基、羟基、酰胺基、酰氧基、羧基甲基、硝基、氰基、磺酸基、卤素、甲酰基、酰基、羧基;所述取代是指被一个或多个(如2、3、4或5个)选自下组的取代基取代:卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氨基、硝基、羧基、羧基甲基、氰基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、酰胺基、酰氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 卤代环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 卤代烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-6}$ 卤代炔基、 $C_{5-7}$ 环烯基;

$R_2$ 选自取代或未取代的下组基团: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、氢、氨基、羟基、酰胺基、酰氧基、羧基甲基、硝基、氰基、磺酸基、卤素、甲酰基、酰基、羧基;所述取代指被一个或多个卤素取代;

A选自取代或未取代的苯基、取代或未取代的萘环基、取代或未取代的4-8元杂芳基、取代或未取代的 $C_{8-14}$ 杂芳二环或三环环系;所述取代是指被一个或多个(如2、3、4或5个)选自下组的取代基取代:卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氨基、硝基、羧基、羧基甲基、氰基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、酰胺基、酰氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 卤代环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 卤代烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-6}$ 卤代炔基、 $C_{5-7}$ 环烯基、苯基、萘基;

B为不饱和或饱和的5-6元含氮杂环基,其中,所述的杂环基含至少一个N杂原子以及0-2个选自N、O或S的杂原子;

n选自0或1;

Y选自下组:氢、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 卤代环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 卤代烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-6}$ 卤代炔基、 $C_{5-7}$ 环烯基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的萘环基、取代或未取代的4-8元杂芳基、取代或未取代的 $C_{8-14}$ 杂芳二环或三环环系、或3-7元杂环基;所述取代是指被一个或多个(如2、3、4或5个)选自下组的取代基取代: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羧基、羧基甲基、酰胺基、酰氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 卤代环烷基、 $C_{2-6}$ 卤代烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-6}$ 卤代炔基、 $C_{5-7}$ 环烯基、苯基、萘基。

2. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于, $R_1$ 选自取代或未取代的下组基团: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、5-6元杂芳基、氢、氨基、酰胺基、卤素、甲酰基、酰基、羧基;所述取代指被一个或多个(如2、3、4或5个)选自下组的取代基取代:卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氨基、硝基、羧基、羧基甲基、氰基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、酰胺基、酰氧基;

$R_2$ 选自取代或未取代的下组基团: $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-5}$ 环烷基、 $C_{2-5}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤素;所述取代指被一个或多个卤素取代;

A选自取代或未取代的苯基、取代或未取代的4-8元杂芳基;所述取代是指被选自下组的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氨基、硝基、羧基、羧基甲基、氰基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、酰胺基、酰氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 卤代环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 卤代烯基、 $C_{2-6}$

炔基、 $C_{2-6}$ 卤代炔基、 $C_{5-7}$ 环烯基、苯基、萘基；

B为不饱和的5-6元含氮杂环基，其中，所述的杂环基含至少一个N杂原子以及0-2个选自N、O或S的杂原子；

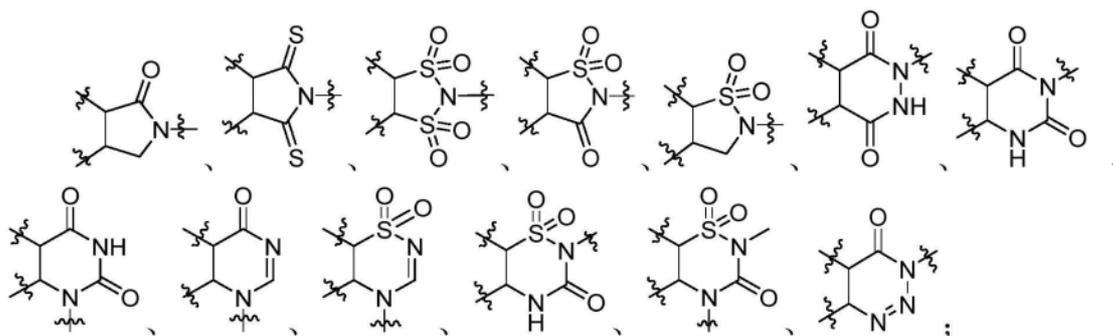
Y选自下组：氢、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的4-8元杂芳基；所述取代是指被选自下组的一个或多个取代基取代： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羧基、羧基甲基、酰胺基、酰氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 卤代环烷基、 $C_{2-6}$ 卤代烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-6}$ 卤代炔基、 $C_{5-7}$ 环烯基、苯基、萘基。

3. 如权利要求2所述的化合物，其特征在于， $R_1$ 选自取代或未取代的下组基团： $C_{1-6}$ 烷基、苯基、5-6元杂芳基、氢、氨基、酰胺基、卤素；所述取代指被一个或多个选自下组的取代基取代：卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氨基、硝基、羧基；

$R_2$ 选自取代或未取代的下组基团： $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-5}$ 烯基、卤素；所述取代指被一个或多个卤素取代；

A选自取代或未取代的苯基；所述取代是指被一个或多个选自下组的取代基取代：卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氨基、硝基、羧基、氰基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、酰胺基、酰氧基；

B选自下组：



Y选自下组：氢、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的4-8元杂芳基；所述取代是指被一个或多个选自下组的取代基取代： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羧基、羧基甲基、酰胺基、酰氧基。

4. 如权利要求3所述的化合物，其特征在于， $R_1$ 选自取代或未取代的下组基团： $C_{1-6}$ 烷基、苯基、5-6元杂芳基；所述取代指被一个或多个选自下组的取代基取代：卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氨基、硝基、羧基；

$R_2$ 选自取代或未取代的下组基团： $C_{1-5}$ 烷基、卤素；所述取代指被一个或多个卤素取代；

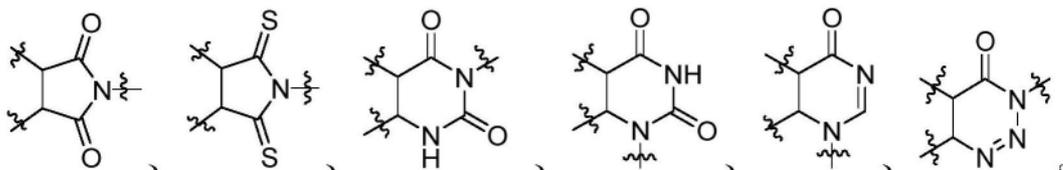
Y选自下组：氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的4-8元杂芳基；所述取代是指被一个或多个选自下组的取代基取代： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羧基、羧基甲基、酰胺基、酰氧基。

5. 如权利要求4所述的化合物，其特征在于， $R_1$ 选自取代或未取代的下组基团： $C_{1-5}$ 烷基、苯基、吡啶基；所述取代指被一个或多个卤素取代；

$R_2$ 选自卤素和 $C_{1-5}$ 卤代烷基。

6. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于， $R_1$ 选自取代或未取代的下组基团：苯基、5-6元杂芳基、氢、氨基、硝基、氰基、磺酸基、卤素；所述取代指被一个或多个卤素取代。

7. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于，B选自下组：



8. 一种农药组合物,其特征在于,包含:

1) 0.001-99.99重量%的权利要求1所述的化合物、其光学异构体、顺反异构体,或其农药学上可接受的盐,或者它们的组合;和

2) 农药学上可接受的载体和/或赋形剂。

9. 一种权利要求1所述的化合物、其光学异构体、顺反异构体,或其农药学上可接受的盐的用途,其特征在于,用于防治鳞翅目类害虫;或用于制备防治鳞翅目类害虫的杀虫剂和/或杀螨剂。

10. 一种杀虫和/或杀螨的方法,其特征在于,所述方法包括将如权利要求1-7所述的化合物或其农药学上可接受的盐或如权利要求8所属的农药组合物施加于遭受可能遭受虫害的植物体、其周围的土壤或环境中。

## 含芳杂环结构的吡唑酰胺类化合物及其制备方法和应用

## 技术领域

[0001] 本发明涉及农用化学品及其制备技术领域,具体地,本发明涉及一种含芳杂环结构的吡唑酰胺类化合物及其制备方法和应用。

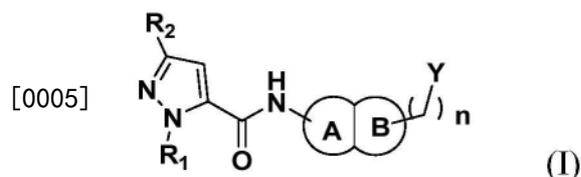
## 背景技术

[0002] 5-酰胺吡唑类杀虫剂是一类高效、杀虫谱广、应用作物范围大、效果卓越的药剂,并兼具杀虫、抑食、抑制产卵及杀菌作用。该类化合物作用于呼吸链复合体I,抑制电子在此处的传递,电子传递遭到阻碍,无法建立电化学(质子)梯度,无法驱动ATP合成,ATP供应不足,昆虫、螨虫或细菌、真菌死亡。

## 发明内容

[0003] 本发明的目的在于提供一种式I所示含芳杂环结构的吡唑酰胺类化合物及其制备和其在杀虫方面的用途。

[0004] 本发明的第一方面,提供了一种含芳杂环结构的吡唑酰胺类化合物、其光学异构体、顺反异构体或其农药学上可接受的盐,其特征在于,所述化合物具有式I所示结构,



[0006] 其中,

[0007]  $R_1$ 选自取代或未取代的下组基团: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、氢、苯基、萘环基、5-6元杂芳基、氨基、羟基、酰胺基、酰氧基、羧基甲基、硝基、氰基、磺酸基、卤素、甲酰基、酰基、羧基;所述取代是指被一个或多个(如2、3、4或5个)选自下组的取代基取代:卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氨基、硝基、羧基、羧基甲基、氰基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、酰胺基、酰氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 卤代环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 卤代烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-6}$ 卤代炔基、 $C_{5-7}$ 环烯基;

[0008]  $R_2$ 选自取代或未取代的下组基团: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、氢、氨基、羟基、酰胺基、酰氧基、羧基甲基、硝基、氰基、磺酸基、卤素、甲酰基、酰基、羧基;所述取代指被一个或多个卤素取代;

[0009] A选自取代或未取代的苯基、取代或未取代的萘环基、取代或未取代的4-8元杂芳基、取代或未取代的 $C_{8-14}$ 杂芳二环或三环环系;所述取代是指被一个或多个(如2、3、4或5个)选自下组的取代基取代:卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氨基、硝基、羧基、羧基甲基、氰基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、酰胺基、酰氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 卤代环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 卤代烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-6}$ 卤代炔基、 $C_{5-7}$ 环烯基、苯基、萘基;

[0010] B为不饱和或饱和的5-6元含氮杂环基,其中,所述的杂环基含至少一个N杂原子以及0-2个选自N、O或S的杂原子;

[0011] n选自0或1;

[0012] Y选自下组:氢、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 卤代环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 卤代烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-6}$ 卤代炔基、 $C_{5-7}$ 环烯基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的萘环基、取代或未取代的4-8元杂芳基、取代或未取代的 $C_{8-14}$ 杂芳二环或三环环系、或3-7元杂环基;所述取代是指被一个或多个(如2、3、4或5个)选自下组的取代基取代: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羧基、羧基甲基、酰胺基、酰氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 卤代环烷基、 $C_{2-6}$ 卤代烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-6}$ 卤代炔基、 $C_{5-7}$ 环烯基、苯基、萘基。

[0013] 在另一优选例中, $R_1$ 选自取代或未取代的下组基团: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、5-6元杂芳基、氢、氨基、酰胺基、卤素、甲酰基、酰基、羧基;所述取代指被一个或多个(如2、3、4或5个)选自下组的取代基取代:卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氨基、硝基、羧基、羧基甲基、氰基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、酰胺基、酰氧基;

[0014]  $R_2$ 选自取代或未取代的下组基团: $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-5}$ 环烷基、 $C_{2-5}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤素;所述取代指被一个或多个卤素取代;

[0015] A选自取代或未取代的苯基、取代或未取代的4-8元杂芳基;所述取代是指被选自下组的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、氨基、硝基、羧基、羧基甲基、氰基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、酰胺基、酰氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 卤代环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 卤代烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-6}$ 卤代炔基、 $C_{5-7}$ 环烯基、苯基、萘基;

[0016] B为不饱和的5-6元含氮杂环基,其中,所述的杂环基含至少一个N杂原子以及0-2个选自N、O或S的杂原子;

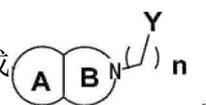
[0017] Y选自下组:氢、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的4-8元杂芳基;所述取代是指被选自下组的一个或多个取代基取代: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、卤素、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羧基、羧基甲基、酰胺基、酰氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 卤代环烷基、 $C_{2-6}$ 卤代烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-6}$ 卤代炔基、 $C_{5-7}$ 环烯基、苯基、萘基。

[0018] 在另一优选例中,B为在环上含有1-3个N杂原子和0-2个S杂原子的5元或6元含氮杂环基。

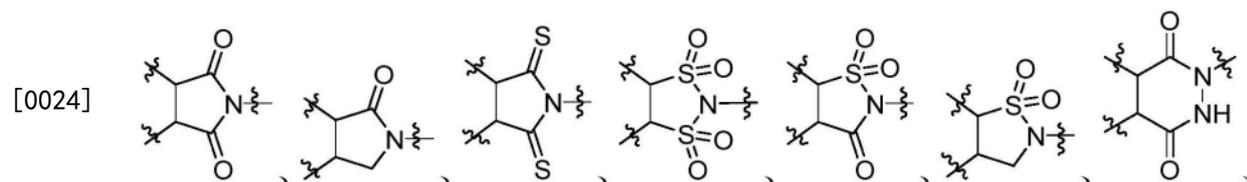
[0019] 在另一优选例中,B为含有1-3个氧代(=O)、硫代(=S)或双氧代(如在S上具有两个氧代,形成 $S(O)_2$ )取代基的含氮杂环基。

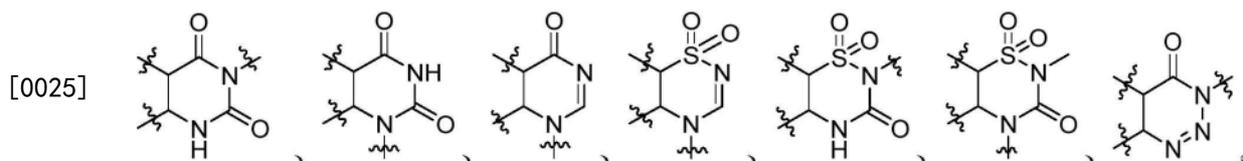
[0020] 在另一优选例中,B为5-6元含氮杂环基,其中,所述的杂环基含1、2或3个N杂原子以及0-2个选自N、O或S的杂原子,并且所述杂环基的环上杂原子的数量 $\leq 3$ (即为1、2、3)。

[0021] 在另一优选例中,所述的3-7元杂环基含有1-3个选自N、O和S的杂原子。

[0022] 在另一优选例中,B通过环上的N原子与 $-(CH_2)_n-Y$ 相连,即形成

[0023] 在另一优选例中,B选自下组:



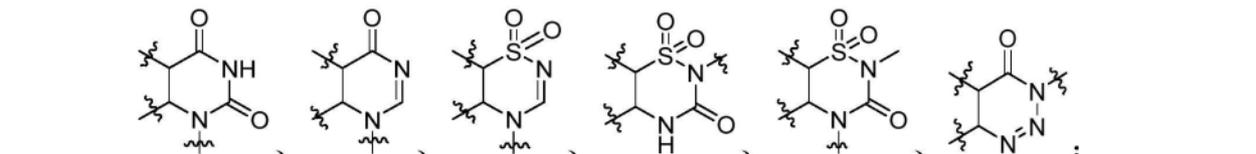
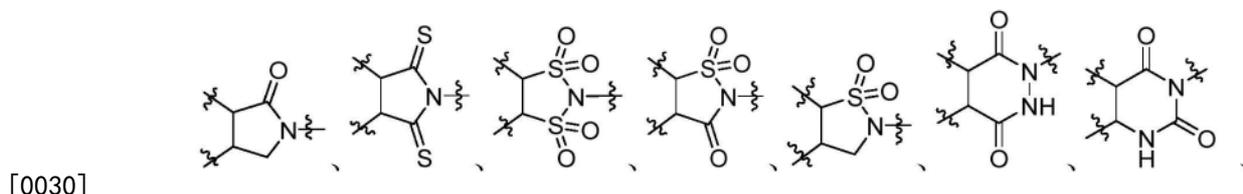


[0026] 在另一优选例中,  $R_1$  选自取代或未取代的下组基团:  $C_{1-6}$  烷基、苯基、5-6元杂芳基、氢、氨基、酰胺基、卤素; 所述取代指被一个或多个选自下组的取代基取代: 卤素、羟基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、氨基、硝基、羧基;

[0027]  $R_2$  选自取代或未取代的下组基团:  $C_{1-5}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-5}$  烯基、卤素; 所述取代指被一个或多个卤素取代;

[0028] A 选自取代或未取代的苯基; 所述取代是指被一个或多个选自下组的取代基取代: 卤素、羟基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、氨基、硝基、羧基、氰基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、酰胺基、酰氧基;

[0029] B 选自下组:



[0032] 在另一优选例中,  $R_1$  选自取代或未取代的下组基团:  $C_{1-6}$  烷基、苯基、5-6元杂芳基; 所述取代指被一个或多个选自下组的取代基取代: 卤素、羟基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、氨基、硝基、羧基;

[0033]  $R_2$  选自取代或未取代的下组基团:  $C_{1-5}$  烷基、卤素; 所述取代指被一个或多个卤素取代;

[0034] Y 选自下组: 氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的4-8元杂芳基; 所述取代是指被一个或多个选自下组的取代基取代:  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、卤素、 $C_{1-6}$  卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羧基、羧基甲基、酰胺基、酰氧基。

[0035] 在另一优选例中,  $R_1$  选自取代或未取代的下组基团:  $C_{1-5}$  烷基、苯基、吡啶基; 所述取代指被一个或多个卤素取代;

[0036]  $R_2$  选自卤素和  $C_{1-5}$  卤代烷基。

[0037] 在另一优选例中,  $R_1$  选自取代或未取代的下组基团:  $C_{1-5}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-5}$  烯基、 $C_{2-5}$  炔基、 $C_{1-4}$  烷氧基; 所述取代指被一个或多个选自下组的取代基取代: 卤素、羟基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、氨基、硝基、羧基、羧基甲基、氰基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、酰胺基、酰氧基。

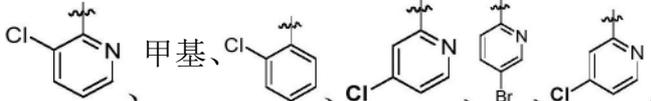
[0038] 在另一优选例中,  $R_1$  选自取代或未取代的下组基团: 苯基、5-6元杂芳基、氢、氨基、硝基、氰基、磺酸基、卤素; 所述取代指被一个或多个卤素取代。

[0039] 在另一优选例中,所述的 $R_1$ 为取代的苯环或取代的5-6元杂芳基。

[0040] 在另一优选例中,所述的 $R_1$ 为卤代的苯环或卤代的5-6元杂芳基。

[0041] 在另一优选例中,所述的5-6元杂芳基为含1-2个N杂原子的6元杂芳基,较佳地为吡啶基。

[0042] 在另一优选例中,所述的5-6元杂芳基为吡啶基,较佳地,吡啶基的环上的N原子位于邻位。

[0043] 在另一优选例中, $R_1$ 选自下组:

[0044] 在另一优选例中,所述 $C_{1-6}$ 烷基为甲基。

[0045] 在另一优选例中,所述5-6元杂芳基是被卤素取代的,如:2-氯吡啶。

[0046] 在另一优选例中, $R_2$ 选自取代或未取代的下组基团: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、苯基、氢、氨基、羟基、酰胺基、硝基、氰基、卤素;所述取代指被一个或多个卤素取代。

[0047] 在另一优选例中,所述 $C_{1-6}$ 烷基为卤素取代的,如二氟甲基。

[0048] 在另一优选例中,所述卤素为Br。

[0049] 在另一优选例中, $R_2$ 选自Br或二氟甲基。

[0050] 在另一优选例中,A选自取代或未取代的下组基团:苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基;所述取代指被一个或多个选自下组的取代基取代:卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、氨基、硝基。

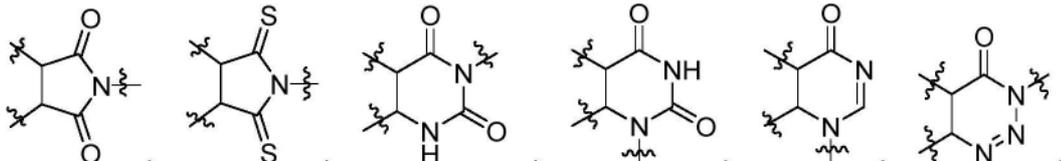
[0051] 在另一优选例中,Y选自下组:氢、C1-6烷氧基、C1-6烷基、C1-6卤代烷基、C2-6烯基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的4-8元杂芳基;所述取代是指被一个或多个选自下组的取代基取代:C1-6烷基、C2-6烯基、卤素、C1-6卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羧基、羧基甲基、酰胺基、酰氧基。

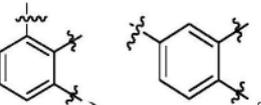
[0052] 在另一优选例中,Y选自下组:氢、C1-6烷基、C1-6卤代烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的4-8元杂芳基;所述取代是指被一个或多个选自下组的取代基取代:C1-6烷基、卤素、C1-6卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羧基。

[0053] 在另一优选例中,Y为取代的或未取代的选自下组的基团:苯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基;所述取代指被一个或多个选自下组的取代基取代:卤素、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、氨基、硝基。

[0054] 在另一优选例中,Y选自下组: $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CF_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 。

[0055] 在另一优选例中,B选自下组:

[0056] 

[0057] 在另一优选例中,A选自下组:

[0058] 在另一优选例中,所述的环A、环B、R1、R2和Y各自独立地为化合物1-423中对应的基团。

[0059] 在另一优选例中,所述的式I化合物选自表1中的化合物1至423。

[0060] 在另一优选例中,所述化合物选自表1中下列编号化合物:1、2、3、4、5、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、38、39、45、49、52、61、65、66、68、70、71、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、309、310、311、312、313、314、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、340、341、342、343、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396。

[0061] 本发明的第二方面,提供了一种农药组合物,包含:

[0062] 1) 0.001-99.99重量%的权利要求1所述的化合物、其光学异构体、顺反异构体,或其农药学上可接受的盐,或者它们的组合;和

[0063] 2) 农药学上可接受的载体和/或赋形剂。

[0064] 本发明的第三方面,提供了一种权利要求1所述的化合物、其光学异构体、顺反异构体,或其农药学上可接受的盐的用途,用于防治鳞翅目类害虫;或用于制备防治鳞翅目类害虫的杀虫剂和/或杀螨剂。

[0065] 在另一优选例中,所述害虫为粘虫和小菜蛾。

[0066] 本发明的第四方面,提供了一种杀虫和/或杀螨的方法,所述方法包括将如权利要求1-7所述的化合物或其农药学上可接受的盐或如权利要求8所属的农药组合物施加于遭受可能遭受虫害的植物体、其周围的土壤或环境中。

[0067] 在另一优选例中,所述含芳杂环结构的吡唑酰胺类化合物或其农药学上可接受的盐或所述农药组合物的施用浓度为0.05-200ppm;较佳地,为0.1-100ppm;更佳地,为0.5-50ppm。

[0068] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

## 具体实施方式

[0069] 本发明人经过长期而深入的研究,发现并合成了一系列结构新颖、具有显著杀虫效果的含芳杂环结构的吡唑酰胺类化合物。在此基础上,发明人完成了本发明。

[0070] 术语

[0071] 在本发明中,除非特别指出,所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。

[0072] 术语“C<sub>1-6</sub>烷基”是指具有1-6个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基或类似基团。

[0073] 术语“C<sub>2-6</sub>烯基”指具有2-6个碳原子的直链或支链的烯基,例如乙烯基、烯丙基、1-

丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基或类似基团。

[0074] 术语“C<sub>2-6</sub>炔基”是指具有2-6个碳原子的直链或支链的炔基,例如乙炔基、丙炔基或类似基团。

[0075] 术语“C<sub>3-6</sub>环烷基”指具有3-6个碳原子的环状烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或类似基团。

[0076] 术语“C<sub>5-7</sub>环烯基”指具有5-7个碳原子的、具有一个或多个双键的环状烯基,例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,3-环己二烯基、1,4-环己二烯基或类似基团。

[0077] 如本文所用,术语“C<sub>1-8</sub>烷氧基”指具有1-8个碳原子的直链或支链烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基或类似基团。

[0078] 术语“卤素”指氟、氯、溴、或碘。术语“卤代的”指被相同或不同的一个或多个上述卤原子取代的基团,例如三氟甲基、五氟乙基、七氟异丙基或类似基团。

[0079] 术语“杂环”指形成所述杂环骨架的原子中至少一个原子不是碳,为氮、氧或硫。通常,杂环包含不超过4个氮、不超过2个氧和/或不超过2个硫。除非另外指明,杂环可以是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的环。

[0080] 术语“烷基”是指烷烃分子中少掉一个氢原子而成的基团;术语“亚烷基”是指烷烃分子中少掉两个氢原子而成的基团。类似地,“亚烯基”、“亚炔基”、“亚环烷基”、“亚环烯基”、“亚苯基”、“亚萘基”、“亚杂环基”或“亚杂芳二环或三环环系”的定义类似。

[0081] 术语“芳基”表示包含一个或多个芳环的烃基部分。例如术语“C<sub>6-10</sub>芳基”是指在环上不含杂原子的具有6至10个碳原子的芳香族环基,如苯基、萘基等。

[0082] 术语“杂芳基”表示包含1至4个杂原子的杂芳族体系,所述杂原子包括氮、氧和S(O)<sub>r</sub>(其中r是整数0、1、2)的杂原子,例如,4-8元杂芳基指含有4-8个环原子的杂芳族体系,4-10元杂芳基指含有4-10个环原子的杂芳族体系,包括但不限于吡咯基、咪唑基、噻吩基、吡啶基、噻唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡喃基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、三唑基等。

[0083] 本发明所述的基团除非特别说明是“取代或未取代的”,否则本发明的基团均可被选自下组的取代基所取代:卤素、酰氧基、氰基、氨基、硝基、羧基、酰胺基、羧基甲基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>卤代烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>2-6</sub>卤代炔基、羟基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>卤代环烷基、羟基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>5-7</sub>环烯基、苯基、萘基等。

[0084] 惰性溶剂指的是不与原料发生反应的各种溶剂,包括各种直链、支链或环状的醇,醚或酮,卤代烷,1,4-二氧六环,乙腈,四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺(DMF),二甲基亚砜(DMSO)等。

[0085] 术语“农药学上可接受的盐”指该盐的阴离子在形成杀线虫剂药理学上可接受的盐时为已了解的和可接受的。较佳地,该盐为水溶性的。合适的,由式(I)的化合物形成的酸加成盐包括无机酸形成的盐,例如盐酸盐、磷酸盐、硫酸盐、硝酸盐;及包括有机酸形成的盐,如醋酸盐,苯甲酸盐等。

[0086] 术语“光学异构体”指本发明化合物所涉及手性碳原子可以为R构型,也可以为S构型,或其组合。发明的化合物可以含有一个或多个不对称中心,并因此以消旋体、外消旋混合物、单一对映体、非对映异构体化合物和单一非对映体的形式出现。可以存在的不对称中心,取决于分子上各种取代基的性质。每个这种不对称中心将独立地产生两个旋光异构体,

并且所有可能的旋光异构体和非对映体混合物和纯或部分纯的化合物包括在本发明的范围之内。本发明包括化合物的所有异构形式。

[0087] 本发明化合物的制备方法

[0088] 本发明通式所示化合物可通过如下的方法制得,然而该方法的条件,例如反应物、溶剂、碱、所用化合物的量、反应温度、反应所需时间等不限于下面的解释。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得,这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易的进行。如果可行,试剂可以通过商业途径购买。

[0089] 本发明的化合物中典型的实施方案可以使用下述的通用反应方案来合成。从本文中给出的描述中显而易见的是,可以通过用具有类似结构的其他材料代替来改变通用方案从而获得相应的不同产物。合成方法可以根据需要以提供大量的生产。原料可以通过商业方法获得或者使用公开的方法来合成。本文给出的实施例,通过简单的检验步骤,最终产物的特征通常使得必要原料的特征显而易见。

[0090] 合成反应参数可以使用,例如,以下的一般方法和程序,从容易获得的起始材料来制备本发明的化合物。将认识到在给出典型或优化方法条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、催化剂、压力等)的情况下,也可以使用其他的方法条件,除非另外指出。最佳的反应条件可以随所用的特定反应物或溶剂而变化,但是这样的条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序来决定。

[0091] 用于以下反应的原料通常是已知的化合物,或可以通过已知的步骤或其显而易见的修饰来制备。例如,很多原料可以通过商业供应者获得,其他的可以通过在标准参考文献正文中描述的步骤或者显而易见的修改来制备。

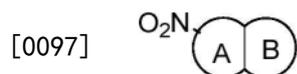
[0092] 在本发明的制备方法中,各反应通常在惰性溶剂中,反应温度-20~120℃(优选50~100℃或120~180℃)下进行。反应时间通常为2~24小时,较佳地为4~18小时,可以根据反应需要适当的延长反应时间,具体反应时间根据反应程度来定。

[0093] 典型地,在本发明的反应中所用的碱包括(但并不限于):三乙胺、二异丙基乙基胺、二乙胺、哌啶、哌嗪、吗啉、N-甲基吗啉、三乙烯二胺(DABCO)、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠或其组合。

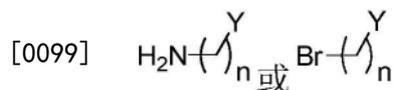
[0094] 本发明提供了一种如上所述含芳杂环结构的吡唑酰胺类化合物的制备方法,包括以下步骤:

[0095] 使化合物Z1和化合物Z2在碱性条件下加热回流反应,得化合物3;还原化合物3上硝基,得化合物4;使化合物4和化合物5加热回流反应,得最终化合物,即所述含芳杂环结构的吡唑酰胺类化合物。

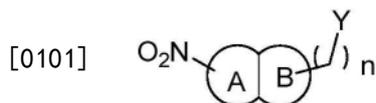
[0096] 其中,所述化合物1结构式如下:



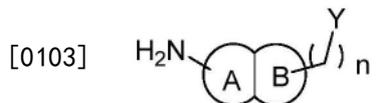
[0098] 所述化合物2的结构式如下:



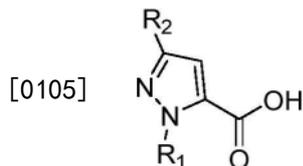
[0100] 所述化合物3的结构式如下：



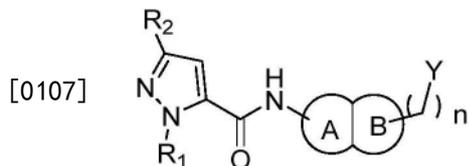
[0102] 所述化合物4的结构式如下：



[0104] 所述化合物5的结构式如下：



[0106] 所述最终化合物的结构式如下：



[0108] A、B、n、Y的定义同前所述。

[0109] 在另一优选例中，本发明的制备方法包括如下步骤：

[0110] 步骤一：在茄形瓶中加入化合物1，向茄形瓶中加入DMF溶解。依次加入化合物2、三乙胺，加热90℃，回流反应5h。然后将混合物倒入冰水中，析出沉淀。通过过滤分离得到的沉淀物，用过量的水洗涤沉淀物，并在70-75℃下干燥，得到的粗产物经乙醇重结晶纯化，得化合物3。

[0111] 步骤二：在茄形瓶中加入化合物3、铁粉、氯化铵，加乙醇和水(EtOH:H<sub>2</sub>O=2.5:1)溶解。加热至75℃，回流反应0.5h。用硅藻土过滤，取滤液。旋蒸除去乙醇和水，得固体。通过柱层析进行分离纯化(洗脱液：5%~10%甲醇/二氯甲烷)，蒸干溶剂得化合物4。

[0112] 步骤三：在茄形瓶中加入化合物4、化合物5、N-甲基咪唑、N,N,N',N'-四甲基氯代脲六氟磷酸盐，加乙腈溶解。加热至60℃，回流反应6h，TLC检测反应完成。将混合物倒入水中，析出沉淀。过滤，用过量的水洗涤沉淀物，得粗产物固体。通过柱层析进行分离纯化(洗脱液：15%~25%甲醇/二氯甲烷)，蒸干溶剂得最终产物，即含芳杂环结构的吡唑酰胺类化合物，

[0113] 在本发明的制备方法中，各反应通常在惰性溶剂中，反应温度-20~120℃(优选50~100℃或120~180℃)下进行。反应时间通常为2~24小时，较佳地为4~18小时，可以根据反应需要适当的延长反应时间，具体反应时间根据反应程度来定。

[0114] 所述惰性气体包括氮气、氦气、氩气或氙气中的至少一种。

[0115] 反应中所用的碱包括(但并不限于)：三乙胺、二异丙基乙基胺、二乙胺、哌啶、哌嗪、吗啉、N-甲基吗啉、三乙烯二胺(DABCO)、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠或其组合。

[0116] 组合物

[0117] 可将本发明的活性物质以常规的方法制备成杀剂组合物。这些活性化合物可做成常规的制剂,例如溶液剂、乳剂、混悬剂、粉剂、泡沫剂、糊剂、颗粒剂、气雾剂、用活性物质浸渍的天然的和合成的材料、在多聚物中的微胶囊、用于种子的包衣复方、和与燃烧装置一块使用的制剂,例如烟熏药筒、烟熏罐和烟熏盘,以及ULV冷雾(Cold mist)和热雾(Warm mist)制剂。

[0118] 这些制剂可用已知的方法生产,例如,将活性化合物与扩充剂混合,这些扩充剂就是液体的或液化气的或固体的稀释剂或载体,并可任意选用表面活性剂即乳化剂和/或分散剂和/或泡沫形成剂。例如在用水作扩充剂时,有机溶剂也可用作助剂。

[0119] 用液体溶剂作稀释剂或载体时,基本上是合适的,如:芳香烃类,例如二甲苯、甲苯或烷基萘;氯化的芳香或氯化的脂肪烃类,例如氯苯、氯乙烯或二氯甲烷;脂肪烃类,例如环己烷或石蜡,例如矿物油馏分;醇类,例如乙醇或乙二醇以及它们的醚和脂类;酮类,例如丙酮、甲乙酮、甲基异丁基酮或环己酮;或不常用的极性溶剂,例如二甲基甲酰胺和二甲基亚砷,以及水。

[0120] 液化气的稀释剂或载体,指的是在常温常压下将成为气体的液体,例如气溶胶推进剂,如卤化的烃类以及丁烷、丙烷、氮气和二氧化碳。

[0121] 固体载体可用磨碎的天然的矿物质,例如高岭土、粘土、滑石、石英、活性白土、蒙脱土、或硅藻土;和磨碎的合成的矿物质,例如高度分散的硅酸、氧化铝和硅酸盐。供颗粒用的固体载体是碾碎的和分级的天然锆石,例如方解石、大理石、浮石、海泡石和白云石,以及无机和有机粗粉合成的颗粒,和有机材料例如锯木屑、椰子壳、玉米棒子和烟草梗的颗粒等。

[0122] 非离子的和阴离子的乳化剂可用作乳化剂和/或泡沫形成剂。例如聚氧乙烯-脂肪酸酯类,聚氧乙烯-脂肪醇醚类,例如烷芳基聚乙二醇醚类,烷基磺酸酯类,烷基硫酸酯类,芳基磺酸酯类以及白蛋白水解产物。分散剂包括木质素亚硫酸盐废液和甲基纤维素。

[0123] 在制剂中可以用粘合剂,例如羧甲基纤维素和以粉末、颗粒或乳液形式的天然和合成的多聚物,例如阿拉伯胶、聚乙烯基醇和聚乙烯醋酸酯。

[0124] 可以用着色剂例如无机染料,如氧化铁、氧化钴和普鲁士蓝;有机染料,如偶氮染料或金属酞菁染料;和用痕量营养剂,如铁、锰、硼、铜、钴、铝和锌的盐等。

[0125] 本发明的这些活性化合物可与其他活性化合物制成一种混合物存在于它们的商品制剂中或从这些制剂制备的使用剂型中,这些其他的活性化合物为杀虫剂、杀菌剂、杀真菌剂、除草剂、生长控制剂等。杀虫剂包括例如磷酸酯类、氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类、氯化烃类以及由微生物产生的物质等,杀真菌剂包括甲氧基丙烯酸酯类、酰胺类、三唑类等,杀螨剂包括啞恶林类、脘类、有机硫类、有机锡类、噻嗪酮类等。

[0126] 此外,本发明的这些活性化合物也可与增效剂制成一种混合物存在于它们的商品制剂中或从这些制剂制备的使用剂型中,这些增效剂是提高化合物活性的化合物,由于活性化合物本身有活性,也可不必加增效剂。

[0127] 这些制剂通常含有占所述杀线虫剂组合物总重量的0.001-99.99重量%,优选0.01-99.9重量%,更优选0.05-90重量%的本发明的活性化合物。商品制剂或使用剂型中的活性化合物的浓度可在广阔的范围内变动。使用剂型中的活性化合物的浓度可从

0.0000001-100% (g/v), 优选在0.0001与1% (g/v) 之间。

[0128] 除非另行定义, 文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外, 任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

[0129] 与现有技术相比, 本发明具有一下主要优点:

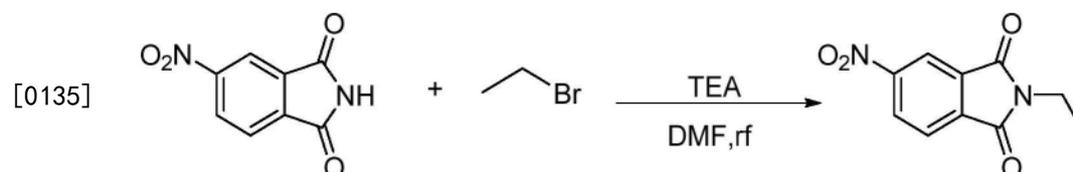
[0130] 所述化合物具有优异的杀虫活性, 可用于防治鳞翅目类害虫, 尤指粘虫和小菜蛾的防治。

[0131] 下面结合具体实施例, 进一步阐述本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明, 否则百分比和份数按重量计算。

[0132] 实施例

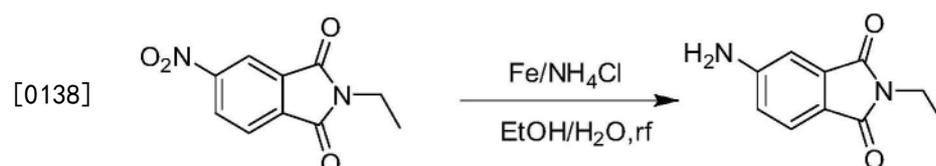
[0133] 实施例1:N-(2-乙基-1,3-二氧-5-异吲哚基)-3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的制备

[0134] 步骤1:2-乙基-5-硝基异吲哚啉-1,3-二酮的合成



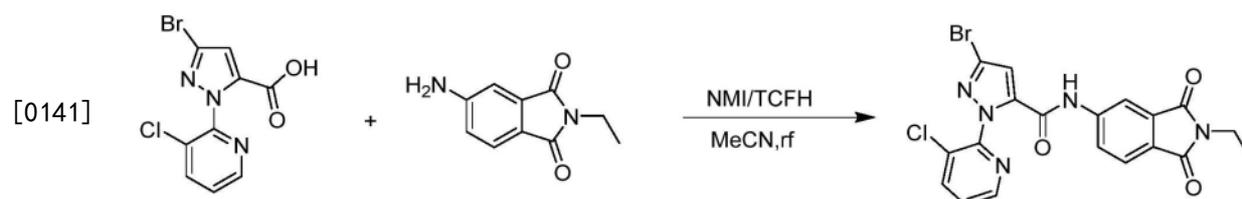
[0136] 在100mL茄型瓶中加入5-硝基邻苯二甲酰亚胺(10.00mmol), 加入40mL N,N-二甲基甲酰胺溶解, 依次将溴乙烷(20.00mmol)、三乙胺(TEA, 30.00mmol)加入茄型瓶中。加热至90℃, 回流反应5h, 然后将反应混合物倒入冰水中, 析出沉淀。过滤分离得到沉淀物, 用过量的水洗涤沉淀物, 并置于70-75℃下干燥, 得到的粗产物经乙醇重结晶纯化, 得到白色固体化合物2.00g, 产率91%。

[0137] 步骤2:2-乙基-5-氨基异吲哚啉-1,3-二酮的合成



[0139] 在100mL茄型瓶中加入步骤1得到的2-乙基-5-硝基异吲哚啉-1,3-二酮(8mmol)、铁粉(40mmol)、氯化铵(24mmol), 加入30mL乙醇和12mL水溶解。加热至75℃, 回流反应0.5h, 用硅藻土过滤, 取滤液。通过旋蒸除去乙醇和水, 得固体, 通过柱层析进行分离纯化(洗脱液:10%甲醇/二氯甲烷), 蒸干溶剂得到黄色固体产物1.22g, 产率80.5%。

[0140] 步骤3:N-(2-乙基-1,3-二氧-5-异吲哚基)-3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的合成



[0142] 在100mL圆底烧瓶中加入步骤2得到的2-乙基-5-氨基异吲哚啉-1,3-二酮(5mmol)、3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸(10mmol)、N-甲基咪唑(35mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯代脲六氟磷酸盐(12mmol),加40mL乙腈溶解。加热至60℃,回流反应6h,TLC检测反应完成。将反应混合物倒入水中,析出沉淀。过滤分离得到沉淀物,用过量的水洗涤沉淀物,得固体粗产物。通过柱层析进行分离纯化(洗脱液:20%甲醇/二氯甲烷),蒸干溶剂得到白色固体产物1.21g,产率51%。

[0143] 最终检测结果如下:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ11.05(s,1H),8.55-8.54(m,1H),8.27-8.25(m,1H),8.12(d,J=1.7Hz,1H),7.98-7.96(m,1H),7.84(d,J=8.2Hz,1H),7.69-7.66(m,1H),7.51(s,1H),3.65-3.52(m,2H),1.14(t,J=7.1Hz,3H).<sup>13</sup>C NMR(101MHz,DMSO) δ167.25,167.20,155.97,148.09,147.28,143.24,139.62,139.02,133.06,127.64,126.86,126.83,126.62,124.42,124.11,113.75,111.42,32.37,13.60.HRMS(ESI-TOF)分子式为C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>BrClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>:

[0144] [M-H]<sup>-</sup>相对分子质量计算值:471.9818,实测值:471.9809。

[0145] 实施例2:N-(2-(2-氟乙基)-1,3-二氧-5-异吲哚基)-3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的制备

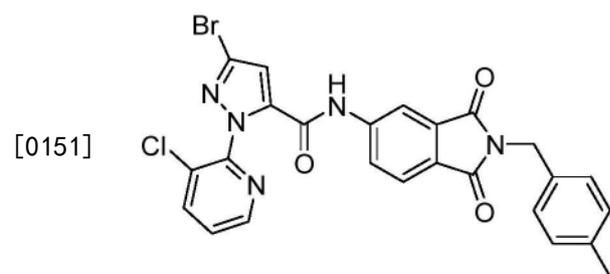


[0147] 采用与实施例1类似的合成方法,不同之处在于:

[0148] 步骤1中所述的原料溴乙烷,采用1-溴-2-氟乙烷。

[0149] 最终检测结果如下:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ11.07(s,1H),8.56-8.54(m,1H),8.27-8.24(m,1H),8.14(d,J=0.9Hz,1H),8.00-7.98(m,1H),7.87(d,J=8.2Hz,1H),7.69-7.65(m,1H),7.53(s,1H),4.42(m,2H),3.83(t,2H).<sup>13</sup>C NMR(101MHz,DMSO) δ167.23,166.85,155.87,148.69,147.18,143.44,139.52,139.12,133.03,127.94,126.76,126.63,126.42,124.72,124.01,113.55,111.42,60.26,44.01.<sup>19</sup>F NMR(376MHz,DMSO) δ-60.02.HRMS(ESI-TOF)分子式为C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>BrClFN<sub>5</sub>O:<sup>[M-H]<sup>-</sup></sup>相对分子质量计算值:489.9723,实测值:489.9725。

[0150] 实施例3:N-(2-(4-甲基苄基)-1,3-二氧-5-异吲哚基)-3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的制备



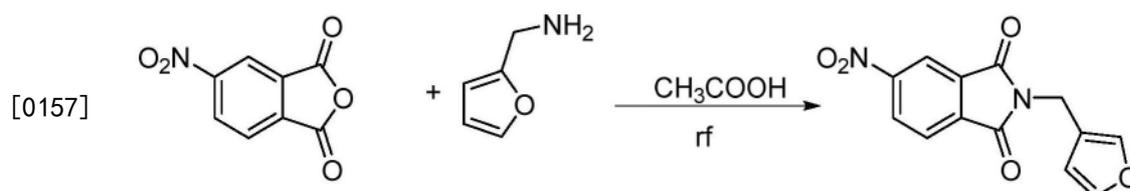
[0152] 采用与实施例1类似的合成方法,不同之处在于:

[0153] 实施例1步骤1中的原料溴乙烷,采用4-甲基溴苄。

[0154] 最终检测结果如下： $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  11.07 (s, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 8.27-8.24 (m, 1H), 8.14 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.87 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.12 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 4.69 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, DMSO)  $\delta$  167.22, 167.13, 155.99, 148.09, 147.27, 143.44, 139.61, 139.01, 136.58, 133.65, 132.89, 129.07, 127.63, 127.38, 126.85, 126.81, 126.41, 124.62, 124.38, 113.95, 111.45, 40.64, 20.60. HRMS (ESI-TOF) 分子式为 $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{BrClN}_5\text{O}_3$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  相对分子质量计算值: 548.0131, 实测值: 548.0130.

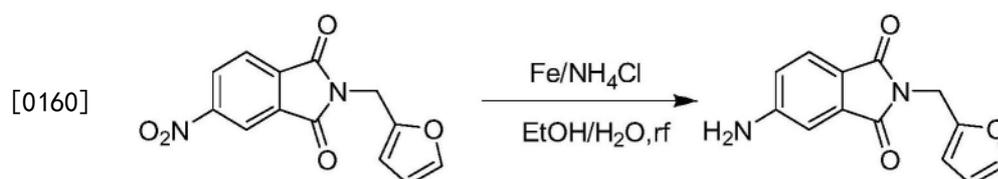
[0155] 实施例4: N-(2-甲基咪喃基-1,3-二氧化-5-异吲哚基)-3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的制备

[0156] 步骤1: N-(2-甲基咪喃基)-5-硝基异吲哚啉-1,3-二酮的合成



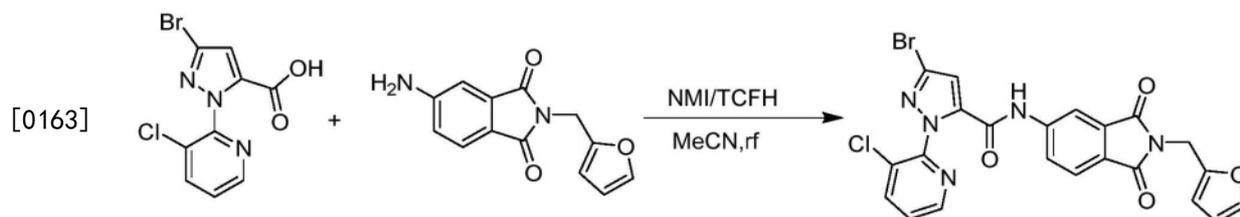
[0158] 在100mL茄型瓶中加入5-硝基邻苯二甲酸酐(10.00mmol),加入8mL冰乙酸溶解。然后将2-咪喃甲胺(12.00mmol)滴入茄型瓶中,加热至110 $^{\circ}\text{C}$ ,回流反应18h。将反应混合物倒入冰水中,析出沉淀。过滤分离得到沉淀物,用过量的水洗涤沉淀物,并在70-75 $^{\circ}\text{C}$ 下干燥。将得到的粗产物经乙醇重结晶纯化,得到白色固体化合物2.20g,产率81%。

[0159] 步骤2: N-(2-甲基咪喃基)-5-氨基异吲哚啉-1,3-二酮的合成



[0161] 在100mL茄型瓶中加入步骤1得到的N-2-(咪喃基-2-甲基)-5-硝基异吲哚啉-1,3-二酮(5mmol)、铁粉(25mmol)、氯化铵(15mmol),加入20mL乙醇和8mL水溶解。加热至75 $^{\circ}\text{C}$ ,回流反应0.5h,用硅藻土过滤,取滤液。通过旋蒸除去乙醇和水,得固体粗产物,通过柱层析进行分离纯化(洗脱液:10%甲醇/二氯甲烷),蒸干溶剂得到黄色固体产物1.03g,产率85%。

[0162] 步骤3: N-(2-甲基咪喃基-1,3-二氧化-5-异吲哚基)-3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的合成



[0164] 在100mL圆底烧瓶中加入步骤2得到的N-2-(咪喃基-2-甲基)-5-氨基异吲哚啉-1,3-二酮(4mmol)、3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸(8mmol)、N-甲基咪唑(28mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯代脲六氟磷酸盐(9.6mmol),加20mL乙腈溶解。加热至60 $^{\circ}\text{C}$ ,回流反应6h,TLC检测反应完成。将反应混合物倒入水中,析出沉淀。过滤分离得到沉淀物,

用过量的水洗涤沉淀物,得固体粗产物。通过柱层析进行分离纯化(洗脱液:22%甲醇/二氯甲烷),蒸干溶剂得到白色固体产物1.07g,产率51%。

[0165] 最终检测结果如下:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ11.09 (s, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 8.15 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.56 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.40-6.39 (m, 1H), 6.36 (d, J=3.1Hz, 1H), 4.74 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO) δ166.75, 166.65, 155.99, 149.32, 148.06, 147.30, 143.48, 142.64, 139.64, 138.97, 132.79, 127.63, 126.89, 126.84, 126.29, 124.66, 124.48, 113.93, 111.47, 110.61, 108.06, 34.12. HRMS (ESI-TOF) 分子式为C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>BrClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: [M-H]<sup>-</sup> 相对分子质量计算值:523.9767, 实测值:523.9770。

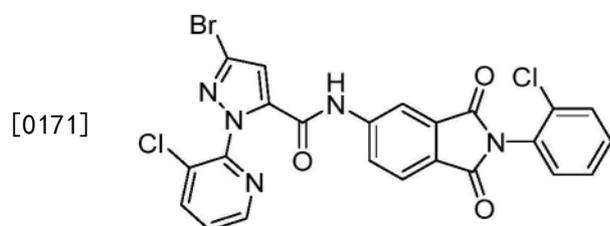
[0166] 实施例5:N-(4-甲基吡啶基-1,3-二氧化-5-异吡啶基)-3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酰胺的制备

[0167] 采用与实施例4类似的合成方法,不同之处在于:

[0168] 实施例4步骤1中原料2-呋喃甲胺,采用4-吡啶甲胺。

[0169] 最终检测结果如下:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ11.10 (s, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 8.28-8.25 (m, 1H), 8.16 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 4.91 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO) δ166.75, 166.65, 156.00, 148.06, 147.30, 143.52, 139.63, 138.97, 138.58, 132.76, 127.62, 127.01, 126.92, 126.88, 126.84, 126.24, 126.09, 124.69, 124.53, 113.97, 111.48, 109.25, 35.60. HRMS (ESI-TOF) 分子式为C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>BrClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: [M-H]<sup>-</sup> 相对分子质量计算值:534.9927, 实测值:534.9928。

[0170] 实施例6:N-(2-氯苯基-1,3-二氧化-5-异吡啶基)-3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡啶-5-羧酰胺的制备



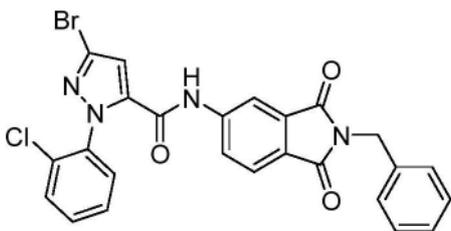
[0172] 采用与实施例4类似的合成方法,不同之处在于:

[0173] 实施例4步骤1中原料2-呋喃甲胺,采用2-氯苯胺。

[0174] 最终检测结果如下:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ11.08 (s, 1H), 8.58-8.54 (m, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H), 8.18 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO) δ166.72, 166.65, 156.00, 148.06, 147.30, 143.52, 139.63, 138.97, 138.58, 132.76, 127.62, 127.01, 126.92, 126.88, 126.84, 126.24, 126.09, 124.69, 124.53, 113.97, 111.48, 110.98, 110.52. HRMS (ESI-TOF) 分子式为C<sub>23</sub>H<sub>12</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: [M-H]<sup>-</sup> 相对分子质量计算值:553.9428, 实测值:553.9426。

[0175] 实施例7:N-(2-苄基-1,3-二氧化-5-异吡啶基)-3-溴-1-(2-氯苯基)-1H-吡啶-5-羧酰胺的制备

[0176]



[0177] 采用与实施例1类似的合成方法,不同之处在于:

[0178] 实施例1步骤1中的原料溴乙烷,采用溴苄;步骤3中的原料3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸,采用3-溴-1-(3-氯-2-苯基)-1H-吡唑-5-羧酸。

[0179] 最终检测结果如下:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ10.99 (s, 1H), 8.16 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.02 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.15-7.11 (t, J=8.8Hz, 2H), 4.72 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO) δ165.89, 164.57, 162.80, 161.62, 143.34, 139.08, 134.57, 132.20, 131.83, 130.81, 130.62, 130.54, 129.40, 128.51, 128.40, 127.72, 127.13, 126.87, 126.05, 123.91, 119.90, 115.28, 113.25, 109.35, 44.52. HRMS (ESI-TOF) 分子式为C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: [M-H]<sup>-</sup> 相对分子质量计算值:533.0022, 实测值:533.0023。

[0180] 实施例8:N-(2-(3-氰基苄基)-1,3-二氧-5-异吡啶基)-3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酰胺的制备

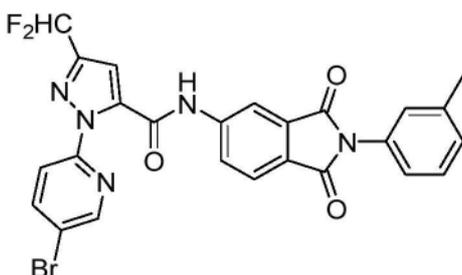
[0181] 采用与实施例1类似的合成方法,不同之处在于:

[0182] 实施例1步骤1中的原料溴乙烷,采用3-氰基溴苄;步骤3中的原料3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸,采用3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸。

[0183] 最终检测结果如下:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ10.58 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.89 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.99 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO) δ-113.48. <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO) δ168.66, 167.53, 166.72, 165.43, 162.81, 161.67, 155.82, 143.32, 139.76, 137.12, 132.25, 131.80, 130.62, 128.57, 126.05, 123.90, 119.92, 115.20, 109.65, 99.97, 44.52, 38.55. HRMS (ESI-TOF) 分子式为C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: [M-H]<sup>-</sup> 相对分子质量计算值:434.1070, 实测值:434.1071。

[0184] 实施例9:N-(3-甲基苄基-1,3-二氧代-5-异吡啶基)-3-二氟甲基-1-(5-溴-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的制备

[0185]



[0186] 采用与实施例1类似的合成方法,不同之处在于:

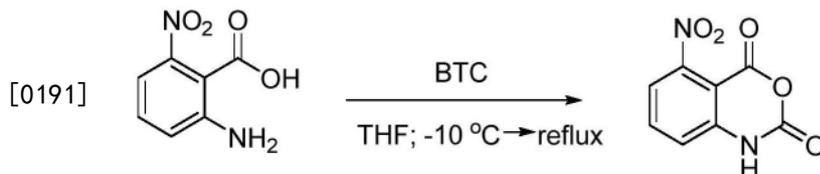
[0187] 实施例1步骤1中原料溴乙烷,采用3-甲基溴苄。

[0188] 最终检测结果如下:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ11.10 (s, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 8.28-8.25 (m, 1H), 8.16 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.70-

7.67 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.99 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, DMSO)  $\delta$ -110.29.  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, DMSO)  $\delta$  166.75, 166.65, 156.00, 148.06, 147.30, 143.52, 139.63, 138.97, 138.58, 136.74, 134.82, 132.76, 127.62, 127.01, 126.92, 126.88, 126.84, 126.24, 126.09, 124.69, 124.53, 118.66, 113.97, 111.48, 35.60. HRMS (ESI-TOF) 分子式为  $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{BrF}_2\text{N}_5\text{O}_3$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  相对分子质量计算值: 551.0410, 实测值: 551.0408。

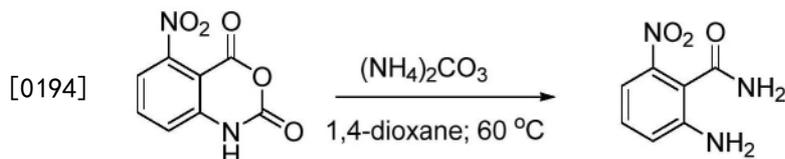
[0189] 实施例10: 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-N-(4-氧代-3,4-二氢-5-苯并[d][1,2,3]三嗪基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的制备

[0190] 步骤1: 5-硝基-2H-苯并[d][1,3]恶嗪-2,4(1H)-二酮的合成



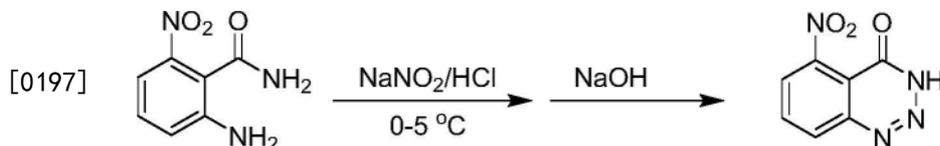
[0192] 将2-氨基-6-硝基苯甲酸 (40mmol) 加入四氢呋喃 (120mL) 中, 搅拌, 冷却至  $-10^\circ\text{C}$ 。将三光气 (40mmol) 溶解在四氢呋喃 (20mL) 中, 控温在  $-10^\circ\text{C}$  -  $-5^\circ\text{C}$  之间, 慢慢滴入上述反应液中, 约1小时滴加完毕。缓慢升温并回流。反应完毕后, 减压蒸除溶剂, 向残留物中加入无水乙醚 (150mL), 充分搅拌, 抽滤, 滤饼再经无水乙醚洗涤, 干燥, 得固体产物 7.32g, 产率 88% 以上。

[0193] 步骤2: 2-氨基-6-硝基苯甲酰胺的合成



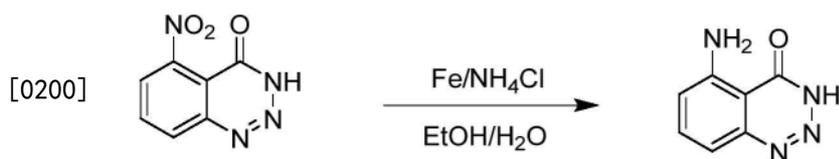
[0195] 将5-硝基-2H-苯并[d][1,3]恶嗪-2,4(1H)-二酮 (35mmol) 和碳酸铵 (70mmol), 加入到1,4-二氧六环 (100mL) 中, 搅拌使之呈混悬液。加热至  $60^\circ\text{C}$  反应, TLC跟踪反应进程。反应结束后, 冷却至室温, 减压蒸除溶剂。向残留物中加入水 (150mL), 乙酸乙酯萃取 ( $60\text{mL} \times 3$ ), 合并有机相, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 将滤液浓缩, 得固体产物 5.38g, 产率 85% 以上。

[0196] 步骤3: 5-硝基苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮的合成



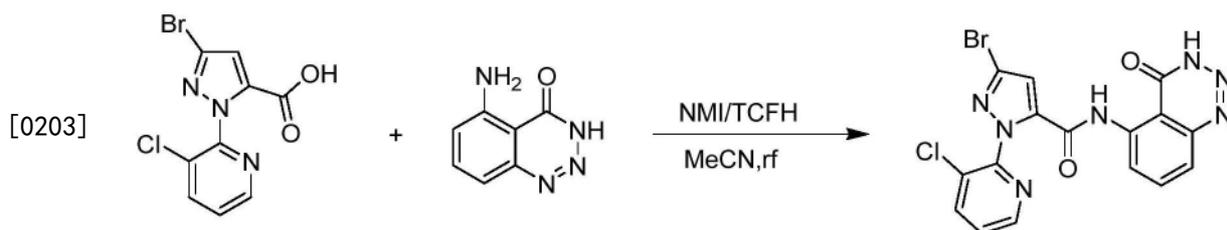
[0198] 将2-氨基-6-硝基苯甲酰胺 (30mmol) 溶于0.5M盐酸 (240mL) 中, 冰盐浴 (控温  $0-5^\circ\text{C}$  之间) 条件下搅拌, 缓慢滴加含有亚硝酸钠 (60mmol) 的水溶液, 约40分钟滴加完毕, 自然升温至室温继续反应2-3小时。用氢氧化钠水溶液调pH至7-8, 充分搅拌15分钟, 抽滤, 滤饼用水洗涤, 干燥, 得固体产物 4.90g, 产率 85% 以上。

[0199] 步骤4: 5-氨基苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮的合成



[0201] 在100mL茄型瓶中加入5-硝基苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(10mmol)、铁粉(50mmol)、氯化铵(30mmol),加入20mL乙醇和8mL水溶解。加热至75℃,回流反应0.5h,用硅藻土过滤,取滤液。旋蒸除去滤液中的乙醇和水,得固体,通过柱层析进行分离纯化(洗脱液:8%甲醇/二氯甲烷),蒸干溶剂得到黄色固体产物1.22g,产率75%以上。

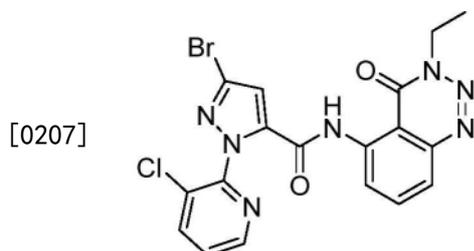
[0202] 步骤5:3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-N-(4-氧代-3,4-二氢-5-苯并[d][1,2,3]三嗪基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的合成



[0204] 在100mL圆底烧瓶中加入5-氨基苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(7mmol)、3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸(14mmol)、N-甲基咪唑(49mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯代脲六氟磷酸盐(16.8mmol),加40mL乙腈溶解。加热至60℃,回流反应6h,TLC监测反应完成。将混合物倒入水中,析出沉淀。过滤,用过量的水洗涤,得固体,通过柱层析进行分离纯化(洗脱液:20%甲醇/二氯甲烷),蒸干溶剂得最终白色固体产物1.60g,产率51%以上。

[0205] 最终检测结果如下:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ15.32(s,1H),12.58(s,1H),8.58(d,J=1.4Hz,1H),8.56(d,J=3.6Hz,1H),8.28(d,J=8.1Hz,1H),8.01-7.97(m,1H),7.89(d,J=8.1Hz,1H),7.73-7.69(m,1H),7.27(s,1H)。<sup>13</sup>CNMR(101MHz,DMSO) δ155.97,155.49,148.14,147.29,141.22,140.80,139.61,138.96,129.15,127.69,127.00,126.87,126.85,121.06,112.90,111.45。HRMS(ESI-TOF)分子式为C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>BrClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>: [M-H]<sup>-</sup>相对分子质量计算值:443.9617,实测值:443.9621。

[0206] 实施例11:3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-N-(3-乙基-4-氧代-3,4-二氢-5-苯并[d][1,2,3]三嗪基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的制备



[0208] 采用与实施例10类似的合成方法,不同之处在于:

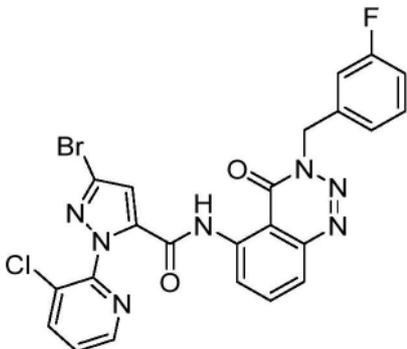
[0209] 实施例10步骤4中先上乙基后还原,方法如同实施例1中的步骤1。

[0210] 最终检测结果如下:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ11.18(s,1H),8.58(d,J=1.4Hz,1H),8.56(d,J=3.6Hz,1H),8.27(d,J=8.1,1.4Hz,1H),8.25-8.22(m,1H),8.18(d,J=8.9Hz,1H),7.71-7.67(m,1H),7.56(s,1H),4.39(q,J=7.2Hz,2H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)。<sup>13</sup>C NMR

(101MHz, DMSO)  $\delta$ 156.00, 154.41, 148.12, 147.30, 141.50, 140.41, 139.63, 138.95, 129.23, 127.67, 126.88, 126.87, 120.16, 113.06, 111.49, 44.44, 13.91. HRMS (ESI-TOF) 分子式为  $C_{18}H_{13}BrClN_7O_2$ : [M-H]<sup>-</sup> 相对分子质量计算值: 471.9930, 实测值: 471.9925.

[0211] 实施例12: 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-N-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢-5-苯并[d][1,2,3]三嗪基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的制备

[0212]



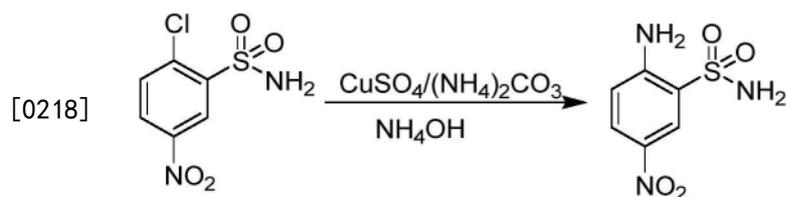
[0213] 采用与实施例10类似的合成方法, 不同之处在于:

[0214] 实施例10步骤4中先上3-氟苄基后还原, 方法如同实施例1中的步骤1。

[0215] 最终检测结果如下: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.49 (s, 1H), 8.61 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.55 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.27 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.40 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.78 (s, 2H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO)  $\delta$ -90.88. <sup>13</sup>CNMR (101MHz, DMSO)  $\delta$ 158.97, 157.14, 155.08, 147.89, 147.37, 144.28, 139.65, 139.20, 137.61, 136.63, 129.58, 127.83, 127.80, 127.40, 127.02, 123.02, 121.49, 118.78, 115.27, 114.03, 110.18, 107.42, 55.09. HRMS (ESI-TOF) 分子式为  $C_{23}H_{14}BrClFN_7O_2$ : [M-H]<sup>-</sup> 相对分子质量计算值: 553.0070, 实测值: 553.0068.

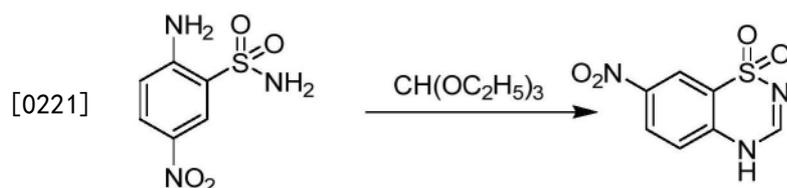
[0216] 实施例13: 3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-N-(1,1-二氧化物-4H-7-苯并[e][1,2,4]噻二嗪基)-1H-吡唑-5-羧酰胺5-氨基苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮的制备

[0217] 步骤1: 2-氨基-5-硝基苯磺酰胺的合成



[0219] 将2-氯-5-硝基苯磺酰胺 (40mmol)、碳酸铵 (80mmol) 和硫酸铜 (12mmol) 加入到氨水 (100mL) 中, 在高压反应瓶中120℃加热4小时。TLC检测反应完成, 将反应液冷却至常温, 倒入水中析出。抽滤, 滤饼用水洗涤, 干燥, 得固体产物7.38g, 产率85%以上。

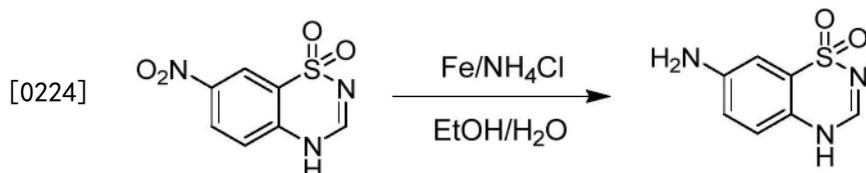
[0220] 步骤2: 7-硝基-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物的合成



[0222] 将2-氨基-5-硝基苯磺酰胺 (30mmol) 加入原甲酸三甲酯 (100mL) 中, 搅拌使之呈混

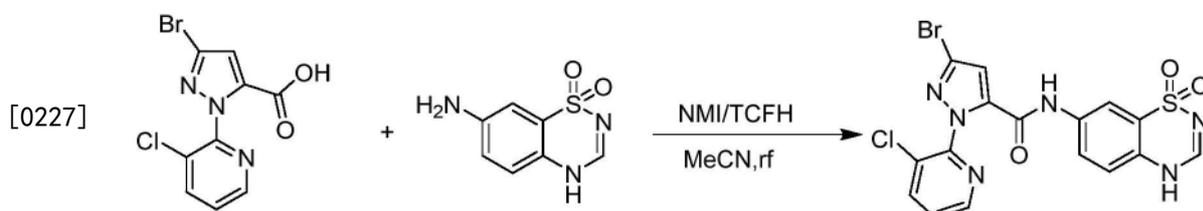
悬液。加热至140℃反应，TLC跟踪反应进程。反应结束后，冷却至室温，倒入水中析出。抽滤，滤饼用水洗涤，干燥，得固体产物4.77g，产率70%以上。

[0223] 步骤3:7-氨基-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物的合成



[0225] 在100mL茄型瓶中加入7-硝基-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(10mmol)、铁粉(50mmol)、氯化铵(30mmol)，加入20mL乙醇和8mL水溶解。加热至75℃，回流反应0.5h。用硅藻土过滤，取滤液，旋蒸除去乙醇和水，得固体，通过柱层析进行分离纯化(洗脱液:10%甲醇/二氯甲烷)，蒸干溶剂得到黄色固体产物1.48g，产率75%以上。

[0226] 步骤4:3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-N-(1,1-二氧化物-4H-7-苯并[e][1,2,4]噻二嗪基)-1H-吡唑-5-羧酰胺5-氨基苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮的合成



[0228] 在100mL圆底烧瓶中加入7-氨基-4H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪1,1-二氧化物(7mmol)、3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸(14mmol)、N-甲基咪唑(49mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯代脲六氟磷酸盐(16.8mmol)，加40mL乙腈溶解。加热至60℃，回流反应6h，TLC检测反应完成。将混合物倒入水中，析出沉淀。过滤，用过量的水洗涤沉淀物，干燥得固体。通过柱层析进行分离纯化(洗脱液:15%甲醇/二氯甲烷)，蒸干溶剂得最终白色固体产物1.72g，产率51%以上。

[0229] 最终检测结果如下:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ12.34(s, 1H), 10.87(s, 1H), 8.54(dd, J=4.7, 1.4Hz, 1H), 8.25(dd, J=8.1, 1.4Hz, 1H), 8.15(d, J=2.3Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.86(dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 7.67(dd, J=8.1, 4.7Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.34(d, J=9.0Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR(101MHz, DMSO) δ160.66, 155.90, 148.27, 146.69, 140.02, 136.85, 136.52, 133.71, 132.79, 125.71, 125.42, 123.42, 119.91, 118.69, 115.01, 114.38. HRMS(ESI-TOF)分子式为C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>BrClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S: [M-H]<sup>-</sup>相对分子质量计算值:478.9334, 实测值:478.9328。

[0230] 实施例14:3-溴-1-(3-氯吡啶-2-基)-N-(3-甲基-1,1-二氧化物-4H-7-苯并[e][1,2,4]噻二嗪基)-1H-吡唑-5-羧酰胺5-氨基苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮的制备



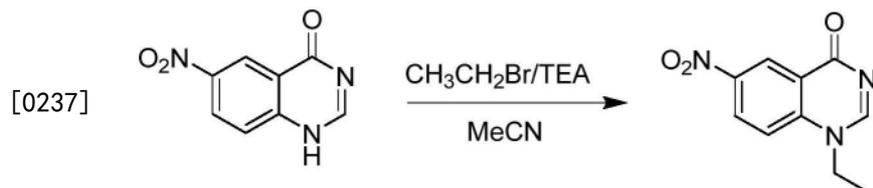
[0232] 采用与实施例13类似的合成方法，不同之处在于：

[0233] 实施例13步骤2中的溶剂原甲酸三甲酯，采用原乙酸三乙酯。

[0234] 最终检测结果如下： $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 10.85 (s, 1H), 8.56-8.48 (m, 1H), 8.29-8.21 (m, 1H), 8.10 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (s, 1H), 2.87 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, DMSO)  $\delta$ 160.60, 158.01, 155.89, 148.21, 140.19, 137.79, 136.82, 135.13, 132.82, 125.63, 125.48, 124.15, 121.87, 119.18, 116.82, 114.43, 19.25. HRMS (ESI-TOF) 分子式为 $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrClN}_6\text{O}_3\text{S}$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  相对分子质量计算值: 492.9491, 实测值: 492.9489.

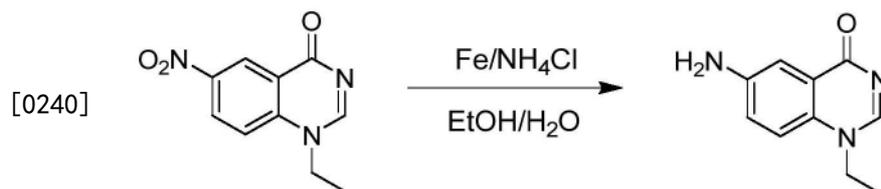
[0235] 实施例15: 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-N-(1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-6-喹唑啉基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的制备

[0236] 步骤1: 1-乙基-6-硝基-4(1H)-喹唑啉酮的合成



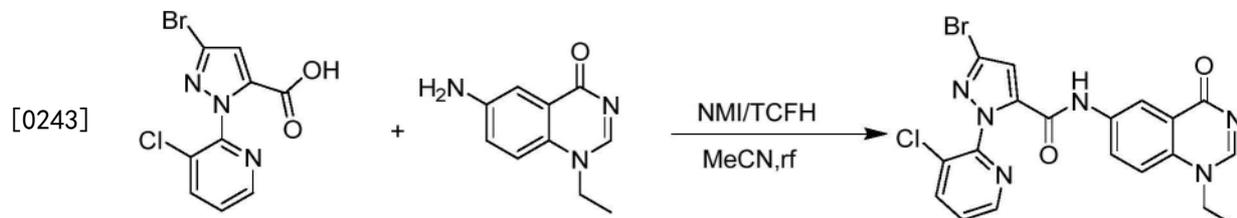
[0238] 在100mL茄型瓶中加入6-硝基-4(1H)-喹唑啉酮(20.00mmol), 加入40mL乙腈溶解, 依次将溴乙烷(40.00mmol)、三乙胺(TEA, 60.00mmol)加入茄型瓶中。加热至80℃, 回流反应5h。反应结束后, 冷却至室温, 减压蒸除溶剂。向残留物中加入水, 二氯甲烷萃取, 萃取三次, 合并有机相。用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 将滤液浓缩, 得固体产物3.72g, 产率85%以上。

[0239] 步骤2: 1-乙基-6-氨基-4(1H)-喹唑啉酮的合成



[0241] 在100mL茄型瓶中加入1-乙基-6-氨基-4(1H)-喹唑啉酮(10mmol)、铁粉(50mmol)、氯化铵(30mmol), 加入20mL乙醇和8mL水溶解。加热至75℃, 回流反应0.5h, 用硅藻土过滤, 取滤液。旋蒸除去乙醇和水, 得固体, 通过柱层析进行分离纯化(洗脱液: 10%甲醇/二氯甲烷), 蒸干溶剂得到黄色固体产物1.42g, 产率75%以上。

[0242] 步骤3: 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-N-(1-乙基-4-氧代-1,4-二氢-6-喹唑啉基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的合成



[0244] 在100mL圆底烧瓶中加入1-乙基-6-氨基-4(1H)-喹唑啉酮(7mmol)、3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸(14mmol)、N-甲基咪唑(49mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯代脲六氟磷酸盐(16.8mmol), 加40mL乙腈溶解。加热至60℃, 回流反应6h, TLC检测反应完成。将混合物倒入水中, 析出沉淀, 过滤。用过量的水洗涤沉淀物, 干燥得固体。通过柱层析进行分离纯化(洗脱液: 16%甲醇/二氯甲烷), 蒸干溶剂得最终白色固体产物1.69g, 产率51%以

上。

[0245] 最终检测结果如下： $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 10.88 (s, 1H), 8.58-8.54 (m, 1H), 8.49 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29-8.23 (m, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.67 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (s, 1H), 4.00 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.28 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, DMSO)  $\delta$ 163.28, 161.62, 160.57, 155.85, 148.27, 140.18, 139.39, 137.87, 136.85, 132.75, 128.77, 125.71, 125.42, 123.91, 117.87, 114.46, 114.42, 45.38, 12.39. HRMS (ESI-TOF) 分子式为 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrClN}_6\text{O}_2$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  相对分子质量计算值: 470.9977, 实测值: 470.9980。

[0246] 实施例16: 3-二氟甲基-1-(3-氯-2-吡啶基)-N-(4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的制备

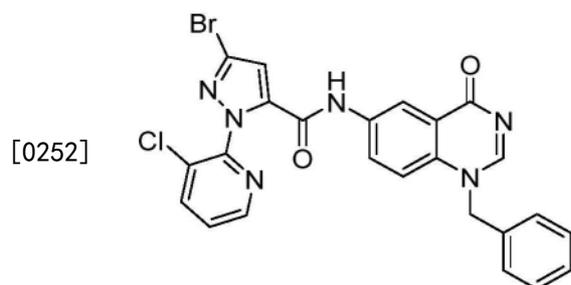


[0248] 采用与实施例15类似的合成方法, 不同之处在于:

[0249] 实施例15步骤1中的原料6-硝基-4(1H)-喹啉酮直接硝基还原; 步骤3中的原料3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸, 采用3-二氟甲基-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸。

[0250] 最终检测结果如下： $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 12.24 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.58-8.54 (m, 1H), 8.46 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.28-8.24 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.66 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (s, 1H), 6.45 (s, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, DMSO)  $\delta$ -115.52.  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, DMSO)  $\delta$ 163.22, 161.60, 155.91, 150.35, 148.27, 140.14, 137.25, 136.91, 135.56, 132.79, 125.70, 125.48, 122.94, 122.91, 116.89, 116.17, 114.45, 113.82. HRMS (ESI-TOF) 分子式为 $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_2$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$  相对分子质量计算值: 416.0606, 实测值: 416.0603。

[0251] 实施例17: 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-N-(1-苄基-4-氧代-1,4-二氢-6-喹啉基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的制备



[0253] 采用与实施例15类似的合成方法, 不同之处在于:

[0254] 实施例15步骤1中的原料溴乙烷, 采用溴苄。

[0255] 最终检测结果如下： $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 10.85 (s, 1H), 8.56-8.52 (m, 1H), 8.42 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 5H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.62 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (s, 1H), 5.23 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, DMSO)

$\delta$ 163.22, 161.60, 155.91, 150.35, 148.27, 140.14, 137.25, 136.91, 135.56, 132.79, 125.70, 125.48, 122.94, 122.91, 116.89, 116.17, 114.45. HRMS (ESI-TOF) 分子式为  $C_{24}H_{16}BrClN_6O_2$ : [M-H]<sup>-</sup> 相对分子质量计算值: 533.0134, 实测值: 533.0141。

[0256] 实施例18: 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-N-(2-异丙基-1,1,3,3-四氧化物-2H-苯并[d][1,3,2]二噻唑基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的制备

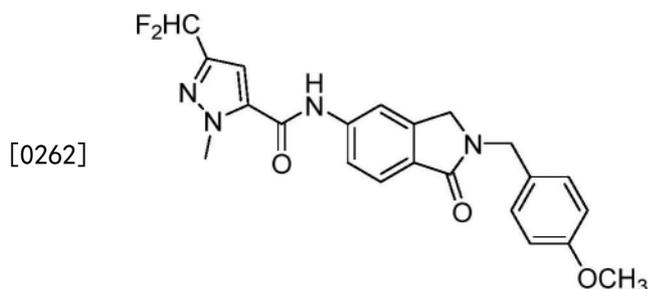


[0258] 采用与实施例1类似的合成方法, 不同之处在于:

[0259] 实施例1步骤1中的原料溴乙烷, 采用2-溴丙烷, 原料5-硝基邻苯二甲酰亚胺, 采用6-硝基-1,1-二氧化物-苯并[d]异噻唑。

[0260] 最终检测结果如下: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 10.89 (s, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 8.09 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.81 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 1.38 (d, J=6.9Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO)  $\delta$ 163.86, 161.60, 155.90, 148.22, 140.75, 140.13, 138.74, 136.88, 133.35, 132.81, 130.37, 125.70, 125.41, 124.12, 120.89, 114.46, 53.92, 20.41. HRMS (ESI-TOF) 分子式为  $C_{19}H_{15}BrClN_5O_4S$ : [M-H]<sup>-</sup> 相对分子质量计算值: 522.9722, 实测值: 522.9720。

[0261] 实施例19: 3-二氟甲基-1-甲基-N-(2-(4-甲氧基苄基)-1-氧代-5-异吡唑基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的制备



[0263] 采用与实施例1类似的合成方法, 不同之处在于:

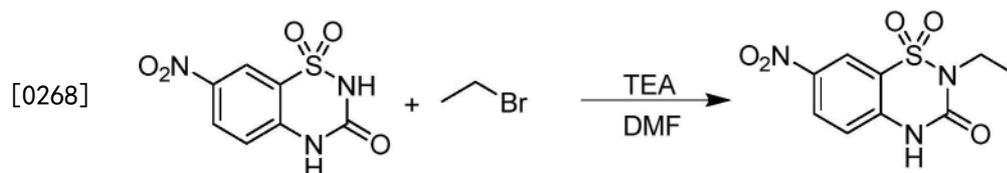
[0264] 实施例1步骤1中的原料溴乙烷, 采用4-甲氧基苄溴, 原料5-硝基邻苯二甲酰亚胺, 采用5-硝基-1-异吡唑酮; 步骤3中的原料3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸, 采用3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸。

[0265] 最终检测结果如下: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 11.02 (s, 1H), 8.58-8.52 (m, 1H), 8.29-8.22 (m, 1H), 8.12 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.11 (d, J=7.9Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO)  $\delta$ -112.38. <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO)  $\delta$ 161.69, 159.52, 155.87, 148.27, 141.49, 140.15, 137.97, 136.88, 136.75, 132.99, 132.76, 130.04, 128.95, 128.54, 125.72, 122.56, 114.48, 114.09, 55.67, 50.45, 40.98, 21.17. HRMS (ESI-TOF) 分子式为  $C_{22}H_{20}F_2N_4O_3$ : [M-H]<sup>-</sup> 相对分子质量计算值: 426.1509, 实测值: 426.1511。

[0266] 实施例20: 3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-N-(2-乙基-1,1-二氧化-3-氧代-3,4-二氢-

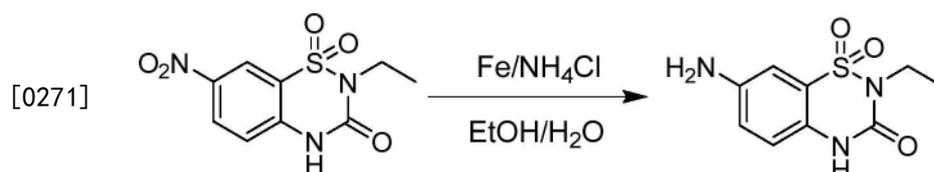
## 2H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的制备

[0267] 步骤1:2-乙基-7-硝基-2H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪-3(4H)-1,1-二氧化物的合成



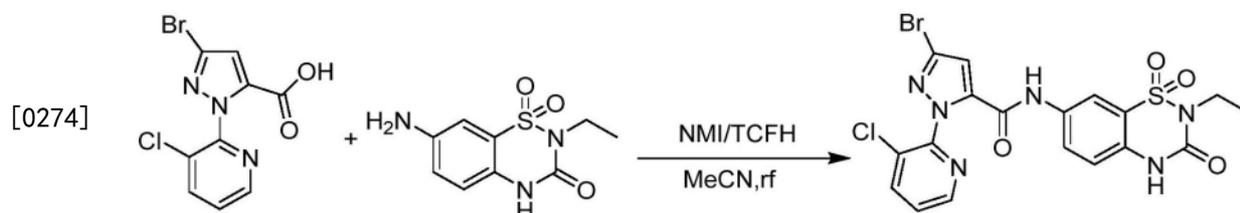
[0269] 在100mL茄型瓶中加入7-硝基-2H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪-3(4H)-1,1-二氧化物(20.00mmol),加入50mL N,N-二甲基甲酰胺溶解,依次将溴乙烷(20.00mmol)、三乙胺(TEA, 60.00mmol)加入茄型瓶中。加热至90℃,回流反应5h。然后将混合物倒入冰水中,析出沉淀。过滤,用过量的水洗涤沉淀物,并在70-75℃下干燥。得到的固体粗产物经乙醇重结晶纯化,得到白色固体化合物4.36g,产率80.5%。

[0270] 步骤2:2-乙基-7-氨基-2H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪-3(4H)-1,1-二氧化物的合成



[0272] 在100mL茄型瓶中加入2-乙基-7-硝基-2H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪-3(4H)-1,1-二氧化物(10mmol)、铁粉(50mmol)、氯化铵(30mmol),加入30mL乙醇和12mL水溶解。加热至75℃,回流反应0.5h。用硅藻土过滤,取滤液。旋蒸除去乙醇和水,得固体。通过柱层析进行分离纯化(洗脱液:10%甲醇/二氯甲烷),蒸干溶剂得到黄色固体产物1.81g,产率75%以上。

[0273] 步骤3:3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-N-(2-乙基-1,1-二氧化-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的合成



[0275] 在100mL圆底烧瓶中加入2-乙基-7-氨基-2H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪-3(4H)-1,1-二氧化物(5mmol)、3-溴-1-(2-氯吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸(10mmol)、N-甲基咪唑(35mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯代脲六氟磷酸盐(12mmol),加40mL乙腈溶解。加热至60℃,回流反应6h,TLC检测反应完成。将混合物倒入水中,析出沉淀。过滤,用过量的水洗涤沉淀物,得固体。通过柱层析进行分离纯化(洗脱液:15%甲醇/二氯甲烷),蒸干溶剂得最终白色固体产物1.34g,产率51%以上。

[0276] 最终检测结果如下:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ12.02(s,1H),10.85(s,1H),8.61-8.55(m,1H),8.48(d,J=2.4Hz,1H),8.35(s,1H),8.27-8.21(m,1H),8.05-7.98(m,1H),7.69-7.62(m,1H),7.51(s,1H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),1.28(t,J=7.1Hz,3H).<sup>13</sup>C NMR(101MHz,DMSO) δ161.60,155.98,149.11,148.32,140.18,136.85,136.53,132.79,131.57,126.32,125.70,125.46,123.77,121.16,114.71,114.42,38.45,13.62.HRMS(ESI-TOF)分子式为C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S:[M-H]<sup>-</sup>相对分子质量计算值:522.9596,实测值:522.9591。

[0277] 实施例21:3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-N-(2-氟乙基-2,4-二氧-1,2,3,4-四氢喹唑啉基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的制备



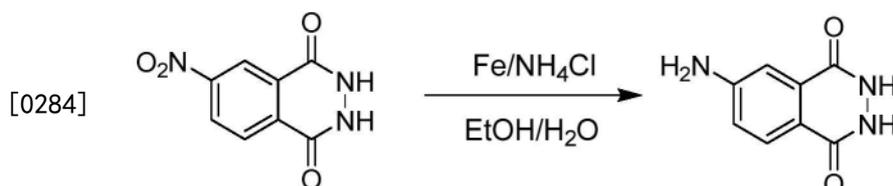
[0279] 采用与实施例20类似的合成方法,不同之处在于:

[0280] 实施例20步骤1中的原料7-硝基-2H-苯并[e][1,2,4]噻二嗪-3(4H)-1,1-二氧化物,采用6-硝基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮;原料溴乙烷,采用1-溴-2-氟乙烷。

[0281] 最终检测结果如下:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ11.96 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.62-8.53 (m, 1H), 8.50 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26-8.19 (m, 1H), 8.07-7.99 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.52-4.50 (m, 2H), 3.35 (t, J=7.1Hz, 2H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO) δ-90.82. <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO) δ162.72, 161.60, 155.95, 150.57, 148.31, 140.19, 138.44, 137.02, 136.88, 132.81, 127.34, 125.71, 125.42, 124.05, 117.65, 114.47, 110.24, 35.25, 14.57. HRMS (ESI-TOF) 分子式为C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>BrClFN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: [M-H]<sup>-</sup>相对分子质量计算值: 505.9911, 实测值: 505.9910。

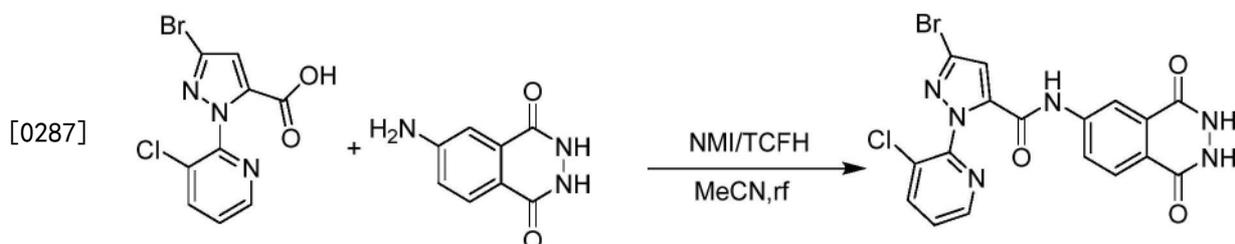
[0282] 实施例22:3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-N-(1,4-二氧-1,2,3,4-四氢酞嗪基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的制备

[0283] 步骤1:7-氨基-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮的合成



[0285] 在100mL茄型瓶中加入2-乙基-7-硝基-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮(10mmol)、铁粉(50mmol)、氯化铵(30mmol),加入30mL乙醇和12mL水溶解。加热至75℃,回流反应0.5h。用硅藻土过滤,取滤液,通过旋蒸除去乙醇和水,得固体。通过柱层析进行分离纯化(洗脱液:10%甲醇/二氯甲烷),蒸干溶剂得到黄色固体产物1.33g,产率75%以上。

[0286] 步骤2:3-溴-1-(3-氯-2-吡啶基)-N-(1,4-二氧-1,2,3,4-四氢酞嗪基)-1H-吡唑-5-羧酰胺的合成



[0288] 在100mL圆底烧瓶中加入2-乙基-7-氨基-2,3-二氢酞嗪-1,4-二酮(5mmol)、3-溴-1-(2-氯吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸(10mmol)、N-甲基咪唑(35mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯代脲六氟磷酸盐(12mmol),加40mL乙腈溶解。加热至60℃,回流反应6h,TLC检测反应完成。将

混合物倒入水中,析出沉淀。过滤,用过量的水洗涤沉淀物,得固体。通过柱层析进行分离纯化(洗脱液:15%甲醇/二氯甲烷),蒸干溶剂得最终白色固体产物1.17g,产率51%以上。

[0289] 最终检测结果如下:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ11.55-11.46 (m, 2H), 11.03 (s, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 1H)。 <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO) δ160.82, 156.91, 155.95, 154.02, 148.31, 141.80, 140.19, 138.63, 136.90, 132.82, 129.93, 127.25, 125.96, 125.77, 125.46, 118.01, 114.42。HRMS (ESI-TOF) 分子式为C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>BrClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: [M-H]<sup>-</sup> 相对分子质量计算值:459.9692, 实测值:459.9694。

[0290] 采用与实施例1-22类似的方法,使用不同的原料、吡唑类化合物制备表1中的其他化合物。

[0291] 为了进一步证明本发明的含芳杂环结构的吡唑酰胺类化合物的生物活性,本发明的发明人设计了以下试验方法。

[0292] 对于小菜蛾和粘虫的测试方法相同,都采用浸叶法。首先用不超过10%的表面活性剂溶于自来水中,并进行微波超声促使表面活性剂溶解均匀。使用不超过5%的二甲基亚砜(DMSO)溶解作为助溶,加入超声好的溶解表面活性剂的自来水,配制成不同浓度的不同药剂。将玉米叶苗用不同浓度的不同药剂浸叶处理,待晾干后,置于培养皿,后在每个培养皿中各接入10只2-3龄的小菜蛾或粘虫的幼虫,设置三组平行实验,并添加空白对照以及氯虫酰胺作为阳性对照,并每隔24小时观察一次,玉米叶苗可在虫子将叶子吃完时补加新鲜的叶子,72小时开始记录死亡和存活数,并计算出死亡率。

[0293] 死亡率(%) = (对照活虫数-处理活虫数)/对照活虫数 × 100%。

[0294] 其中,本发明的含芳杂环结构的吡唑酰胺类化合物的结构以及对粘虫和小菜蛾幼虫生物活性测定结果如表1所示。

[0295] 表1

[0296]

化合物 编号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	B	n	Y	死亡率 600ppm(%)	
							粘虫	小菜蛾
1		Br			0	H	80	100
2		Br			0		100	100
3		Br			0		80	100
4		Br			0		90	90
5		Br			0		100	100
6		Br			0		90	100
7		Br			0		100	90
8		Br			0		90	100
9		Br			0		100	100
10		Br			0		100	100
11		Br			0		90	90
12		Br			0		90	100
13		Br			0		80	100

[0297]

14		Br			0		100	100
15		Br			0		100	100
16		Br			0		100	100
17		Br			0		100	100
18		Br			0		100	90
19		Br			0		70	100
20		Br			0		100	100
21		Br			0		100	90
22		Br			0		100	100
23		Br			0		100	100
24		Br			0		100	100
25		Br			0		90	100
26		Br			0		100	100
27		Br			0		100	100
28		Br			0		90	100
29		Br			0		100	100
30		Br			0		100	90
31		Br			0		100	100
32		Br			0		100	100
33		Br			0		100	100
34		Br			0		80	100
35		Br			0		90	100
36		Br			0		100	100
37		Br			0		80	100
38		Br			1		90	100
39		Br			1		100	90
40		Br			1		90	100

[0298]

41		Br			1		100	100
42		Br			1		90	90
43		Br			1		90	100
44		Br			1		80	100
45		Br			1		100	100
46		Br			1		100	100
47		Br			1		100	100
48		Br			1		100	100
49		Br			1		100	90
50		Br			1		70	100
51		Br			1		100	100
52		Br			1		100	90
53		Br			1		100	100
54		Br			1		100	100
55		Br			1		100	100
56		Br			1		90	100
57		Br			1		100	100
58		Br			1		90	100
59		Br			1		100	100
60		Br			1		100	100
61		Br			1		100	100
62		Br			1		80	100
63		Br			1		90	90
64		Br			1		100	100
65		Br			1		90	100
66		Br			1		100	90
67		Br			1		90	100

[0299]

68		Br			1		100	100
69		Br			1		100	100
70		Br			1		90	90
71		Br			1		90	100
72		Br			1		80	100
73		Br			1		100	100
74		Br			1		100	100
75		Br			1		100	100
76		Br			1		100	100
77		Br			0	H	100	90
78		Br			0		70	100
79		Br			0		100	100
80		Br			0		100	90
81		Br			0		100	100
82		Br			0		100	100
83		Br			0		100	100
84		Br			0		90	100
85		Br			0		100	100
86		Br			0		100	100
87		Br			0		90	100
88		Br			0		100	100
89		Br			0		100	90
90		Br			0		100	100
91		Br			0		100	100
92		Br			0		100	100
93		Br			0		80	100
94		Br			0		90	90
95		Br			0		90	100

96		Br			0		100	100
97		Br			0		70	90
98		Br			0		80	80
99		Br			0		90	100
100		Br			0		100	100
101		Br			0		100	100
102		Br			0		100	100
103		Br			0		100	100
104		Br			0		100	100
105		Br			0		100	100
106		Br			0		90	100
107		Br			0		90	100
108		Br			0		100	100
109		Br			0		100	100
110		Br			0		70	60
111		Br			0		100	100
112		Br			0		100	100
113		Br			0		80	100
114		Br			0		100	80
115		Br			0		100	100
116		Br			1		70	100
117		Br			1		100	90
118		Br			1		100	100
119		Br			1		80	100
120		Br			1		100	100
121		Br			1		100	100
122		Br			1		80	100
123		Br			1		100	100

[0300]

124		Br			1		100	100
125		Br			1		80	100
126		Br			1		100	100
127		Br			1		100	100
128		Br			1		100	100
129		Br			1		100	100
130		Br			1		90	100
131		Br			1		90	100
132		Br			1		70	90
133		Br			1		80	100
134		Br			1		80	100
135		Br			1		100	100
136		Br			1		100	60
137		Br			1		100	100
138		Br			1		70	100
139		Br			1		70	100
140		Br			1		100	100
141		Br			1		100	100
142		Br			1		100	80
143		Br			1		100	100
144		Br			1		100	100
145		Br			1		90	100
146		Br			1		100	100
147		Br			1		100	100
148		Br			1		100	90
149		Br			1		100	100
150		Br			1		100	100
151		Br			1		100	80

[0301]

[0302]

152		Br			1		100	100
153		Br			1		80	100
154		Br			1		100	70
155		Br			1		100	90
156		Br			1		80	80
157		Br			1		100	100
158		Br			1		100	60
159		Br			1		90	80
160		Br			1		100	60
161		Br			1		100	90
162		Br			0	H	80	60
163		Br			0		100	70
164		Br			0		100	100
165		Br			0		80	100
166		Br			0		80	90
167		Br			0		80	100
168		Br			0		100	100
169		Br			0		100	90
170		Br			0		80	70
171		Br			0		100	100
172		Br			0		70	100
173		Br			0		80	80
174		Br			0		80	100
175		Br			0		80	100
176		Br			0		70	100
177		Br			0		70	100
178		Br			0		80	100

179		Br			0		100	100
180		Br			0		80	100
181		Br			1		100	100
182		Br			1		90	100
183		Br			1		100	60
184		Br			1		90	100
185		Br			1		70	100
186		Br			1		100	80
187		Br			1		100	90
188		Br			1		80	100
189		Br			1		70	60
190		Br			1		70	100
191		Br			1		80	90
192		Br			1		70	100
193		Br			1		70	100
194		Br			1		90	100
195		Br			1		70	100
196		Br			1		70	80
197		Br			1		80	90
198		Br			1		70	80
199		Br			0	H	70	90
200		Br			0		70	100
201		Br			0		80	90
202		Br			0		70	60
203		Br			0		70	100
204		Br			0		70	100
205		Br			0		70	80
206		Br			0		90	90

[0303]

[0304]

207		Br			0		80	100
208		Br			0		80	90
209		Br			0		70	100
210		Br			0		70	100
211		Br			1		100	100
212		Br			1		60	80
213		Br			1		100	70
214		Br			1		80	100
215		Br			1		100	100
216		Br			1		80	100
217		Br			1		80	100
218		Br			1		80	100
219		Br			1		100	90
220		Br			1		90	70
221		Br			1		100	100
222		Br			1		70	100
223		Br			1		80	80
224		Br			1		80	100
225		Br			1		80	100
226		Br			0	H	80	100
227		Br			0		60	80
228		Br			0		100	70
229		Br			0		100	100
230		Br			0		80	100
231		Br			0		80	100
232		Br			0		100	90
233		Br			0		80	70
234		Br			0		100	100
235		Br			0		70	100
236		Br			0		80	80

[0305]

237		Br			1		80	100
238		Br			1		80	80
239		Br			1		70	100
240		Br			1		60	80
241		Br			1		60	70
242		Br			1		70	100
243		Br			1		100	70
244		Br			1		80	100
245		Br			1		80	80
246		Br			0	H	100	100
247		Br			0		100	90
248		Br			0		60	80
249		Br			0		80	100
250		Br			0		70	100
251		Br			0		100	80
252		Br			0		80	100
253		Br			0		90	100
254		Br			0		70	80
255		Br			0		100	70
256		Br			1		70	100
257		Br			1		80	90
258		Br			1		100	100
259		Br			1		70	80
260		Br			1		70	100
261		Br			1		100	80
262		Br			1		80	100
263		Br			0	H	90	100
264		Br			0		70	80
265		Br			0		100	70
266		Br			1		70	100

[0306]

267		Br			1		80	90
268		Br			1		100	100
269		Br			1		70	100
270		Br			1		100	80
271		Br			1		80	100
272		Br			1		90	100
273		Br			1		70	80
274		Br			1		100	70
275		Br			1		70	100
276		Br			1		100	80
277		Br			1		80	100
278		Br			1		90	100
279	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0	H	70	80
280	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0		100	70
281	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0		70	100
282	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0		100	100
283	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0		100	100
284	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0		100	100
285	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		80	90
286	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		100	100
287	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		70	80
288	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		70	100
289	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		100	80
290	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		80	100
291	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		90	100
292	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		70	80
293	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		100	70
294	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		70	100

[0307]

295	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0	H	80	100
296	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0		90	100
297	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0		100	70
298	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0		70	100
299	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0		80	100
300	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0		90	100
301	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		70	80
302	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		100	70
303	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		70	100
304	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		70	100
305	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		80	90
306	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		100	100
307		CHF <sub>2</sub>			0		70	100
308		CHF <sub>2</sub>			0		70	100
309		CHF <sub>2</sub>			0		100	70
310		CHF <sub>2</sub>			0		70	100
311		CHF <sub>2</sub>			0		70	100
312		CHF <sub>2</sub>			1		80	90
313		CHF <sub>2</sub>			1		100	70
314		CHF <sub>2</sub>			1		70	100
315		Br			0	H	70	100
316		Br			0		100	80
317		Br			0		80	100
318		Br			1		90	100
319		Br			1		70	80
320		Br			1		100	70
321		Br			1		80	90
322		Br			1		100	100

[0308]

323		Br			1		100	80
324		Br			1		80	100
325		Br			0	H	90	100
326		Br			0		70	80
327		Br			0		100	70
328		Br			1		70	100
329		Br			1		80	90
330		Br			1		100	100
331		Br			1		70	100
332		Br			1		100	80
333		Br			1		80	100
334		CHF <sub>2</sub>			0		80	100
335		CHF <sub>2</sub>			1		70	80
336		CHF <sub>2</sub>			1		70	70
337		CHF <sub>2</sub>			0		70	100
338		CHF <sub>2</sub>			1		100	80
339		CHF <sub>2</sub>			1		80	100
340		CHF <sub>2</sub>			0		100	100
341		CHF <sub>2</sub>			0		70	100
342		CHF <sub>2</sub>			1		100	80
343		CHF <sub>2</sub>			1		80	100
344	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0	H	100	100
345	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		70	100
346	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0		100	80
347	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			1		80	100
348		CHF <sub>2</sub>			0		70	100
349		CHF <sub>2</sub>			1		100	80
350		CHF <sub>2</sub>			0		80	100

[0309]

351		CHF <sub>2</sub>			1		100	100
352		Br			0		70	100
353		CHF <sub>2</sub>			1		100	80
354	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0		80	100
355		CHF <sub>2</sub>			1		100	100
356		Br			1		70	100
357		CHF <sub>2</sub>			1		100	80
358	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0		80	100
359		CHF <sub>2</sub>			1		100	70
360		Br			0		70	100
361		CHF <sub>2</sub>			1		100	80
362		Br			0	H	70	80
363		Br			0		100	70
364		Br			0		70	100
365		Br			0		80	90
366		Br			0		100	100
367		Br			0		70	100
368		Br			0		80	90
369		Br			0		100	100
370		Br			0		70	100
371		Br			1		100	80
372		Br			1		80	100
373		Br			1		90	100
374		Br			1		70	80
375		Br			1		100	70
376		Br			1		70	100
377		Br			1		80	90

[0310]

378		Br			1		90	100
379		Br			1		100	80
380		Br			1		80	100
381		Br			1		90	100
382		Br			1		70	80
383		Br			1		100	70
384		Br			1		70	100
385		Br			1		80	90
386		Br			1		100	100
387		Br			1		70	100
388		Br			0	H	100	80
389		Br			0		100	80
390		Br			0		80	100
391		Br			1		100	70
392		Br			1		70	100
393		Br			1		70	100
394	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0		80	100
395		CHF <sub>2</sub>			1		60	100
396		Br			0		70	100
397		Br			0	H	100	80
398		Br			0		80	100
399		Br			1		80	90
400		Br			1		70	100
401		Br			0	H	60	70
402		Br			0		80	60
403		Br			1		70	60
404		CHF <sub>2</sub>			0	H	60	70
405	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0		90	80

[0311]

406		CHF <sub>2</sub>			0		100	70
407		Br			1		70	80
408		Br			0		70	80
409		Br			1		80	60
410		Br			0	H	90	80
411		Br			0		100	70
412		Br			1		70	80
413		CHF <sub>2</sub>			0		80	60
414		Br			0	H	90	80
415		Br			0		80	60
416		Br			1		70	80
417		Br			1		90	60
418	CH <sub>3</sub>	CHF <sub>2</sub>			0		90	70
419		Br			0		80	60
420		Br			1		70	80
421		Br			1		90	70
422		Br			0	H	80	60
423		Br			0		80	60

[0312] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。