



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117736196 A

(43) 申请公布日 2024.03.22

(21) 申请号 202211122914.6

A01P 7/02 (2006.01)

(22) 申请日 2022.09.15

A01P 5/00 (2006.01)

(71) 申请人 顺毅股份有限公司

地址 318000 浙江省台州市椒江区外沙路
97号

(72) 发明人 王传伟 包如胜 张军 王伟
林健

(74) 专利代理机构 北京市中伦律师事务所
11410

专利代理师 王奕勋

(51) Int. Cl.

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

A01N 43/56 (2006.01)

A01P 7/04 (2006.01)

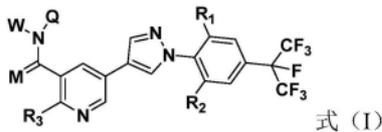
权利要求书4页 说明书36页

(54) 发明名称

一种吡啶酰胺衍生物及其用途

(57) 摘要

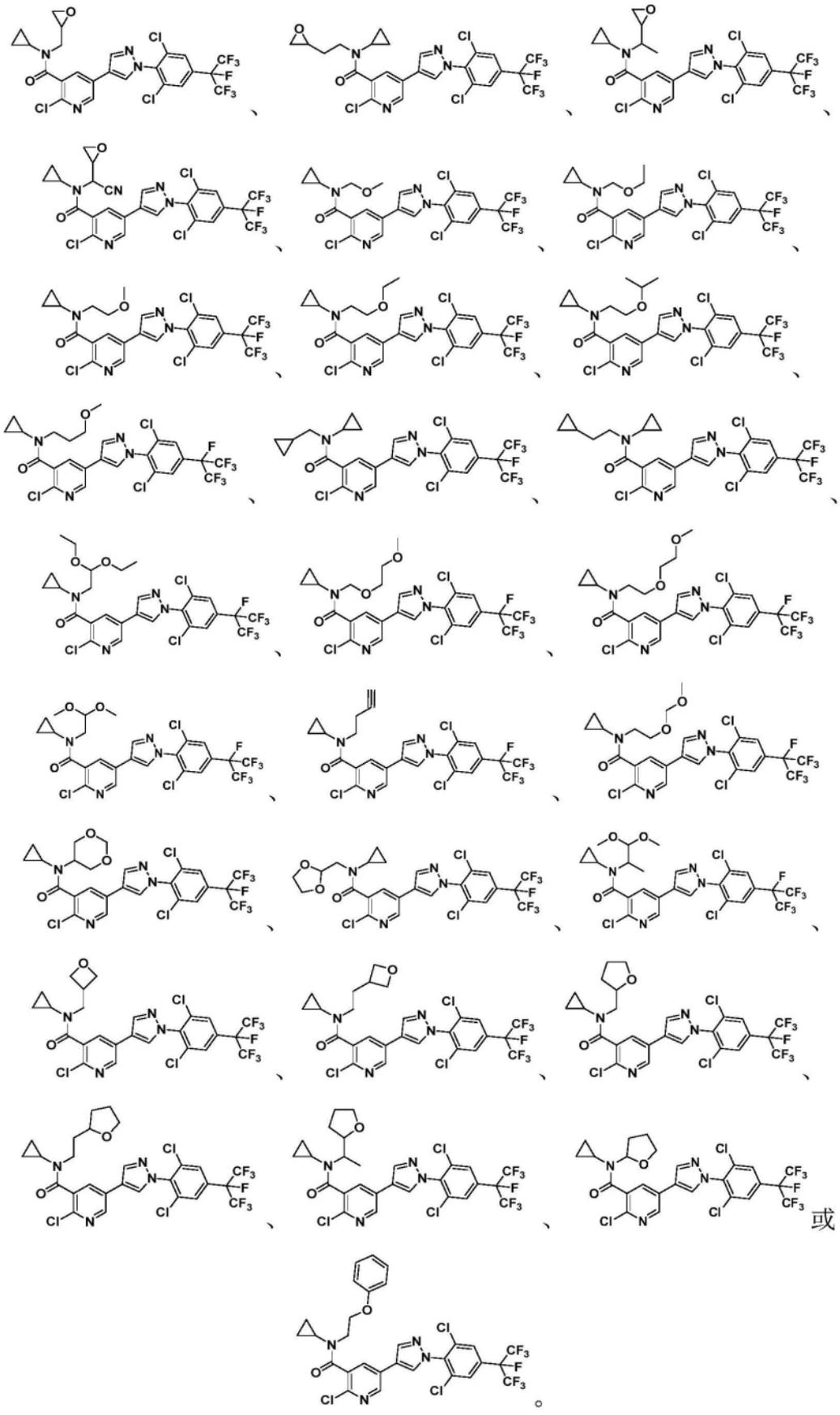
本发明涉及一种吡啶酰胺衍生物及其用途。具体地,本发明涉及作为吡啶酰胺衍生物的式(I)化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其农药学上可接受的盐,以及所述化合物在制备用于害虫防治的杀虫剂中的用途。此类化合物能够以更低的剂量达到更好的害虫防治效果,特别是针对鳞翅目、鞘翅目、同翅目、半翅目、缨翅目、等翅目、双翅目、膜翅目、食毛目、虱目、直翅目、蜚蠊目、蚤目、蜉蝣目或线虫纲等害虫。



4. 根据权利要求1所述的式 (I) 化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其农药学上可接受的盐, 其中,

Q为氧杂环戊基、氧杂环己基或被一个或多个取代基取代的甲基、乙基、正丙基或异丙基, 所述一个或多个取代基各自独立地选自氰基、甲基、乙基、乙烯、乙炔、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环己基、硫杂环己基、苯氧基、苯甲氧基、 $-OCH_2OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 。

5. 根据权利要求1所述的式 (I) 化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其农药学上可接受的盐, 其具有下式结构:



6. 一种杀虫剂组合物,其包含根据权利要求1-5中任一项所述的式(I)化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其农药学上

可接受的盐,以及农药学上可接受的载体。

7. 根据权利要求6所述的杀虫剂组合物,其剂型选自粉剂、颗粒剂、液剂、悬浮剂或喷雾剂,优选可湿性粉剂、可湿性液剂、可溶性粉剂、可分散液剂、水剂、微乳剂、乳油、水乳剂、可喷洒溶液、可分散油悬浮剂、微囊悬浮剂、水分散粒剂、水溶性粒剂、大粒剂、用于撒播和土壤施药的颗粒剂、气雾剂、超低容量剂或蜡制品。

8. 根据权利要求1-5中任一项所述的式(I)化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其农药学上可接受的盐在制备用于害虫防治的杀虫剂中的用途。

9. 根据权利要求8所述的用途,其中所述害虫选自属于鳞翅目、鞘翅目、同翅目、半翅目、缨翅目、等翅目、双翅目、膜翅目、食毛目、虱目、直翅目、蜚蠊目、蚤目、蜱螨目或线虫纲的害虫。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中所述害虫选自小菜蛾、褐飞虱、草地贪夜蛾、粘虫、韭菜迟眼蕈蚊、点蜂缘蝽、茶小绿叶蝉或紫薇绒蚧。

一种吡啶酰胺衍生物及其用途

技术领域

[0001] 本发明属于农药领域,具体地,涉及用于一种吡啶酰胺衍生物及其用途。

背景技术

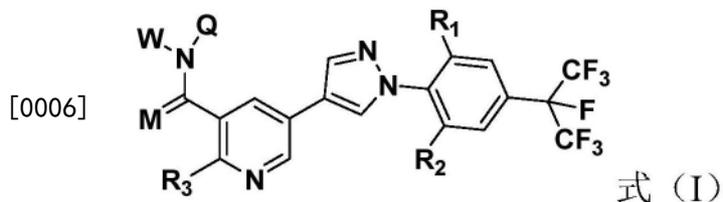
[0002] 杀虫剂是农药中品种最多、用量最大的一类药剂,在解决人类粮食问题方面有着至关重要的作用。最开始发现的是天然杀虫剂及无机化合物,其用量大、持效期短;在有机氯、有机磷和氨基甲酸酯等有机杀虫剂中,有些对哺乳动物急性毒性较高。此外,随着农药的使用,当前许多市售杀虫剂的抗药性日益增强,需要加大剂量才能杀灭害虫,给环境带来了极大的负担。因此,本领域持续需要更有效、更经济、毒性更小、对环境更安全或具有不同作用机理的新型化合物来替代老一代产品。

[0003] 随着研究人员不断的开发和研究,多氟原子取代的化合物逐渐进入研究人员的视野,专利申请CN106103414A、CN105873908A、CN111050559A中均公开了对多氟化合物进行了研究,但上述研究结果在功效、持久性、毒性等方面仍不甚令人满意。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一类新的吡啶酰胺化合物,此类化合物能够以更低的剂量达到更好的害虫防治效果,特别是针对鳞翅目、半翅目、双翅目或同翅目等害虫。

[0005] 在第一方面,本发明提供了作为吡啶酰胺衍生物的式(I)化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其农药学上可接受的盐,



[0007] 其中,

[0008] R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自氢、卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基;

[0009] M选自氧或硫;

[0010] W选自 C_3 - C_6 环烷基或三元至六元杂环烷基,其中所述 C_3 - C_6 环烷基或三元至六元杂环烷基中的1至3个氢原子任选地被卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基取代;

[0011] Q为三元至六元杂环烷基或被一个或多个取代基取代的 C_1 - C_3 烷基,所述一个或多个取代基各自独立地选自卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、三元至六元杂环烷基、苯氧基、苯甲氧基或 $-O-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-CH_3$;

[0012] m为1至3中的任一整数;并且

[0013] n为0至2中的任一整数。

[0014] 在本发明的一个实施方式中，

[0015] R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 氟代烷基、 C_1 - C_3 烷氧基或 C_1 - C_3 氟代烷氧基，优选氢、氟、氯、溴、甲基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、氟乙基、甲氧基、一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或乙氧基；

[0016] M选自氧或硫；

[0017] W选自环丙基，其中所述环丙基中的1至3个氢原子任选地被卤素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 烷氧基或 C_1 - C_3 卤代烷氧基取代，优选任选地被氟、氯、溴、氰基、甲基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、氟乙基、甲氧基、一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或乙氧基取代；

[0018] Q为三元至六元杂环烷基或被一个或多个取代基取代的 C_1 - C_3 烷基，所述一个或多个取代基各自独立地选自氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、三元至六元杂环烷基、苯氧基、苯甲氧基或 $-O-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-CH_3$ ；

[0019] m为1、2或3；并且

[0020] n为0、1或2。

[0021] 在本发明的另一个实施方式中，

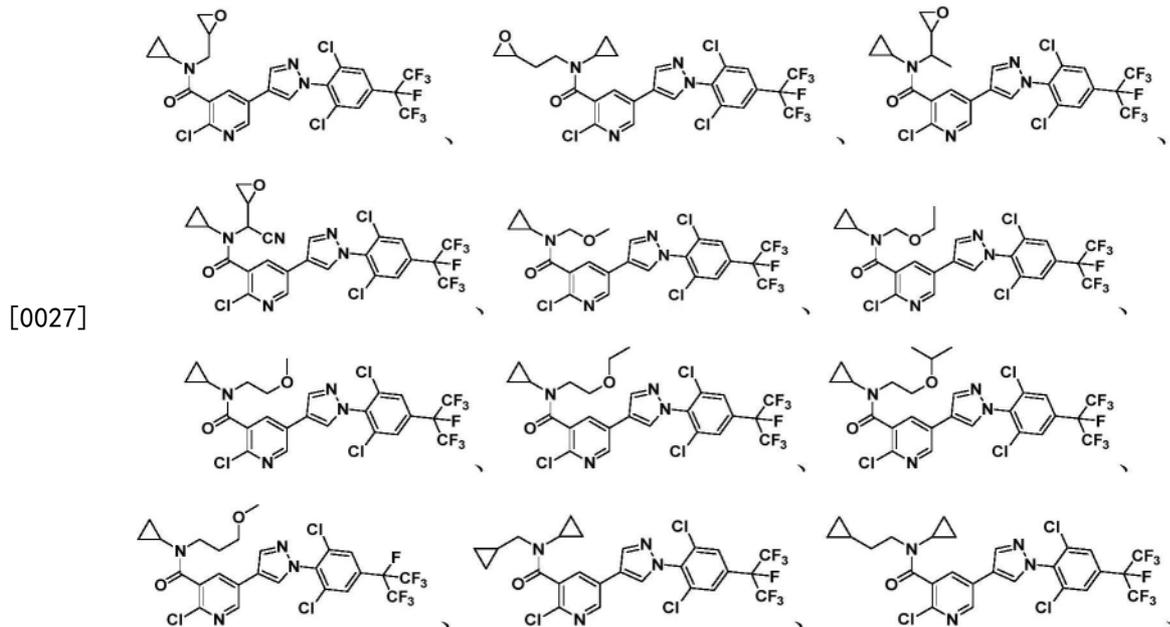
[0022] 所述杂环烷基为氧杂环烷基、氮杂环烷基或硫杂环烷基，其包含1至3个氧杂原子、氮杂原子或硫杂原子，优选1或2个氧杂原子、氮杂原子或硫杂原子。

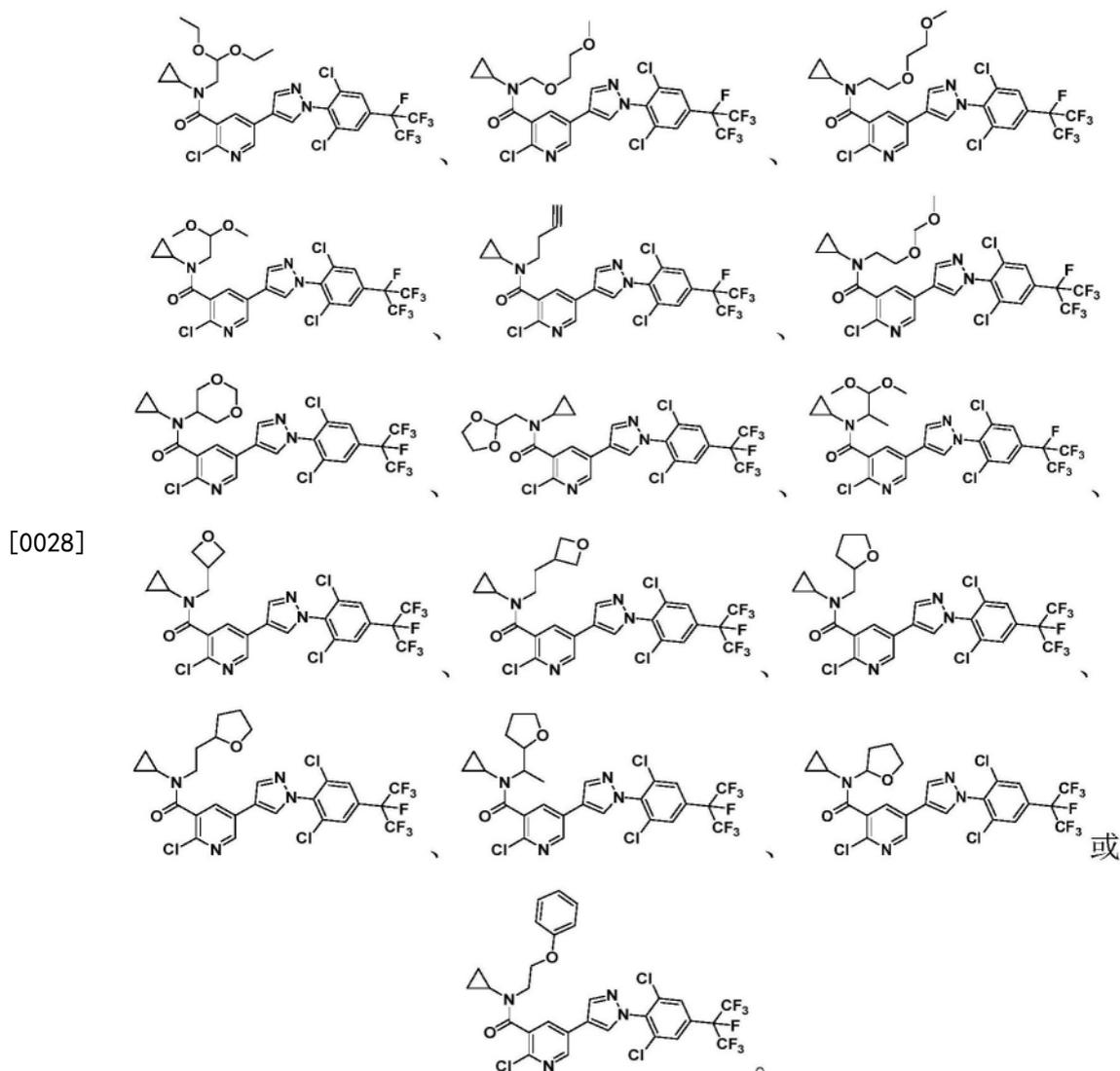
[0023] 在本发明的另一个优选实施方式中，

[0024] Q为氧杂环戊基、氧杂环己基或被一个或多个取代基取代的甲基、乙基、正丙基或异丙基，所述一个或多个取代基各自独立地选自氰基、甲基、乙基、乙烯、乙炔、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氮杂环己基、硫杂环己基、苯氧基、苯甲氧基、 $-OCH_2OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 。

[0025] 在本发明的另一个优选实施方式中，

[0026] 所述式(I)化合物特别地具有下式结构：





[0029] 为了简明起见,后文所述“吡啶酰胺衍生物”、“式(I)化合物”或“本发明的化合物”也可以涵盖式(I)化合物的任意同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其农药学上可接受的盐。

[0030] 术语“光学异构体”意指,当化合物具有一个或更多个手性中心时,每个手性中心可以存在R构型或S构型,由此构成的各种异构体为光学异构体。光学异构体包括所有的非对映异构体、对映异构体、内消旋体、外消旋体或其混合物形式。例如,通过手性色谱柱或通过手性合成可以分离光学异构体。

[0031] 术语“几何异构体”意指,当化合物中存在双键时,该化合物可以存在顺式异构体、反式异构体、E型异构体和Z型异构体。几何异构体包括顺式异构体、反式异构体、E型异构体、Z型异构体或其混合物形式。

[0032] 术语“互变异构体”指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的异构体。本领域技术人员可以理解:互变异构体之间可以互相转变,在某一状态下可能会达到一种平衡状态而共存。

[0033] 除非另有指明,本文提到“吡啶酰胺衍生物”、“式(I)化合物”或“本发明的化合物”时也涵盖该化合物中任一个原子被其同位素原子代替而得到的同位素标记化合物。本发明

包括式(I)化合物的所有药学上可接受的同位素标记化合物,其中,一个或者多个原子被具有与通常在自然界中所发现的原子相同原子序数但是不同原子质量或者质量数的原子所替换。

[0034] 适用于包含在本发明的化合物中的同位素的实例包括氢的同位素,诸如 ^2H (D)和 ^3H (T),碳的同位素,诸如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ,氯的同位素,诸如 ^{37}Cl ,氟的同位素,诸如 ^{18}F ,碘的同位素,诸如 ^{123}I 和 ^{125}I ,氮的同位素,诸如 ^{13}N 和 ^{15}N ,氧的同位素,诸如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ,以及硫的同位素,诸如 ^{35}S 。

[0035] 式(I)的同位素标记化合物一般可以通过本领域技术人员已知的常规技术或者通过使用合适的同位素标记试剂代替先前使用的非标记试剂以类似于在本文所附的实例和制备中所描述的方法,来进行制备。

[0036] 式(I)化合物可以农药学上可接受的盐的形式存在,比如,式(I)化合物的酸加成盐和/或碱加成盐。除非另有指明,否则本文所用的“农药学上可接受的盐”包括可出现于式(I)化合物内的酸加成盐或碱加成盐。

[0037] 式(I)化合物的农药学上可接受的盐类包括其酸加成盐和碱加成盐。适当的酸加成盐是由形成无毒性盐的酸所形成的。其实例包括但不限于:乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己胺磺酸盐、乙二磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡萄糖庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、2-(4-羟苄基)苯甲酸盐、氯化物/氯化物、氢溴化物/溴化物、氢碘化物/碘化物、2-羟乙磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、十六酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、葡萄糖二酸盐、硬脂酸盐、水杨酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。适当的碱加成盐是由形成无毒性盐的碱所形成的。其实例包括但不限于:铝、精氨酸、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、葡甲胺、乙醇胺、钾、钠、氨丁三醇和锌盐。还可形成酸和碱的半盐,例如半硫酸盐和半钙盐。关于合适的盐的综述,参见Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use by Stahl and Wermuth(Wiley-VCH, 2002)。用于制备本文中所述的化合物的农药学上可接受的盐的方法是本领域技术人员已知的。

[0038] 为了避免歧义,下面对本文中所使用的术语给出定义。除非另有说明,本文所用术语的含义如下。

[0039] 术语“羟基”是指-OH;术语“氨基”是指-NH₂;术语“硝基”是指-NO₂;术语“氰基”是指-CN;术语“苯氧基”是指-O-Phe;并且术语“苯甲氧基”是指-O-CH₂-Phe。

[0040] 在本文中使用时,术语“被取代”是指基团中的一个或多个(优选1至5个,更优选1至3个)氢原子独立地被相应数目的取代基所代替。

[0041] 在本文中使用时,术语“各自独立地”是指当取代基的个数超过一个时,这些取代基可以相同也可以不同。

[0042] 在本文中使用时,术语“烷基”是指饱和的脂族烃,包括直链及支链。在一些实施方式中,烷基基团具有1-8个、或1-6个、或1-3个碳原子。例如,术语“C₁₋₈烷基”是指具有1-8个碳原子的直链或支链原子团。术语“C₁₋₈烷基”在其定义中包括术语“C₁₋₆烷基”、“C₁₋₃烷基”和“C₁-C₄烷基”。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、

叔丁基、戊基、2-戊基、3-戊基、异戊基、新戊基、(R)-2-甲基丁基、(S)-2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,3-二甲基丙基、2,3-二甲基丁基、己基等。烷基基团可任选地被一或多个(例如,1至5个)适当的取代基所取代。

[0043] 在本文中使用时,术语“卤代烷基”是指具有一或多个卤素取代基的烷基基团(至多全卤代烷基,即,烷基基团的每个氢原子均被卤素原子所取代)。例如,术语“C₁-C₆卤代烷基”是指具有一或多个卤素取代基的C₁-C₆烷基基团(至多全卤代烷基,即,烷基基团的每个氢原子均被卤素原子所取代)。另举一例,术语“C₁-C₄卤代烷基”是指具有一或多个卤素取代基的C₁-C₄烷基基团(至多全卤代烷基,即,烷基基团的每个氢原子均被卤素原子所取代);术语“C₁-C₃卤代烷基”是指具有一或多个卤素取代基的C₁-C₃烷基基团(至多全卤代烷基,即,烷基基团的每个氢原子均被卤素原子所取代);且术语“C₁-C₂卤代烷基”是指具有一或多个卤素取代基的C₁-C₂烷基基团(即,甲基或乙基)(至多全卤代烷基,即,烷基基团的每个氢原子均被卤素原子所取代)。再另举一例,术语“C₁卤代烷基”是指具有1、2或3个卤素取代基的甲基基团。卤代烷基基团的例子包括:CF₃、C₂F₅、CHF₂、CH₂F、CH₂CF₃、CH₂Cl等。

[0044] 在本文中使用时,术语“n元杂环烷基”是指具有m个形成环的碳原子和(n-m)个形成环的杂原子的杂环烷基,所述杂原子选自O、S及N。例如,4-7元杂环烷基包括但不限于氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、氮杂环丁烷、四氢咪喃、四氢噻吩、吡咯烷、四氢吡喃、四氢噻喃、哌啶、吗啉、哌嗪、氧杂环庚烷、硫杂环庚烷、氮杂环庚烷。此外,杂环烷基可任选地被一或多个适当的取代基所取代。

[0045] 本文中,与取代基个数、碳原子个数、环原子个数相关的数目范围表示该范围内所有整数的逐个列举,而范围仅是作为一种简化的表示法。例如:“1-4个取代基”表示1、2、3或4个取代基;“3-8个环原子”表示3个、4个、5个、6个、7个或8个环原子。因此,与取代基个数、碳原子个数、环原子个数相关的数目范围也涵盖其任意一个子范围,且每一个子范围也视为被本文公开。

[0046] 本发明化合物可按有机合成领域技术人员已知的多种方式制备。本领域技术人员可以参照本发明具体实施例的具体化合物的合成路线,对反应原料和反应条件进行适当调整而得到其它化合物的合成方法。

[0047] 此外,本发明还列出了多个已合成的示例性化合物,其具体基团选择如下表1所示。应当理解的是,本发明的范围不限于下表中列出的示例性化合物,并且下表1中化合物的各基团选择可以进行任意组合,而没有特别限制。

[0048] 表1

[0049]

编号	R1	R2	R3	M	W	Q
1	H	H	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
2	H	Br	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
3	H	F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
4	H	Cl	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
5	H	CF ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
6	H	OCF ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
7	H	CH ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
8	H	CH ₂ CH ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
9	H	OCH ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
10	H	OCH ₂ CH ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
11	H	CH ₂ F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基

[0050]

12	H	CHF ₂	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
13	H	OCH ₂ F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
14	H	OCHF ₂	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
15	Cl	F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
16	Br	F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
17	F	F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
18	CF ₃	F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
19	OCF ₃	F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
20	CH ₃	F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
21	CH ₂ CH ₃	F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
22	OCH ₃	F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
23	OCH ₂ CH ₃	F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
24	CHF ₂	F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
25	CH ₂ CH ₂ F	F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
26	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
27	Cl	Br	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
28	Cl	CF ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
29	Cl	OCF ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
30	Cl	CH ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
31	Cl	CH ₂ CH ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
32	Cl	OCH ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
33	Cl	OCH ₂ CH ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
34	Cl	CH ₂ F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
35	Cl	CHF ₂	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
36	Cl	OCH ₂ F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
37	Cl	OCHF ₂	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
38	Cl	CH ₂ CH ₂ F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
39	Cl	Cl	H	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
40	Cl	Cl	Br	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
41	Cl	Cl	F	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
42	Br	Br	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
43	Br	CF ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
44	Br	OCF ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
45	Br	CH ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
46	Br	OCH ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
47	Br	CHF ₂	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
48	Br	OCH ₂ F	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
49	CH ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
50	CH ₃	OCF ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
51	CH ₃	CH ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
52	CH ₃	OCH ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
53	CH ₃	CHF ₂	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
54	CH ₃	OCHF ₂	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基

[0051]

55	CF ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
56	CF ₃	OCF ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
57	CF ₃	OCH ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
58	CF ₃	CHF ₂	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
59	CF ₃	OCHF ₂	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
60	OCH ₃	OCF ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
61	OCH ₃	OCH ₃	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
62	OCH ₃	CHF ₂	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
63	OCH ₃	OCHF ₂	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
64	OCF ₃	CHF ₂	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
65	OCF ₃	OCHF ₂	Cl	O	环丙基	氧杂环丙基甲基
66	Cl	Cl	Cl	O	环丙基氰基	氧杂环丙基甲基
67	Cl	Cl	Cl	S	环丙基	氧杂环丙基甲基
68	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-(氧杂环丙-2-基)乙基
69	Cl	Cl	Cl	O	环丙基氰基	2-(氧杂环丙-2-基)乙基
70	CH ₃	Cl	Cl	O	环丙基	2-(氧杂环丙-2-基)乙基
71	CH ₃	CH ₃	Cl	O	环丙基	2-(氧杂环丙-2-基)乙基
72	CF ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	2-(氧杂环丙-2-基)乙基
73	CF ₃	OCF ₃	Cl	O	环丙基	2-(氧杂环丙-2-基)乙基
74	OCH ₃	Br	Cl	O	环丙基	2-(氧杂环丙-2-基)乙基
75	OCH ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	2-(氧杂环丙-2-基)乙基
76	OCF ₃	Br	Cl	O	环丙基	2-(氧杂环丙-2-基)乙基
77	OCF ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	2-(氧杂环丙-2-基)乙基
78	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-(氧杂环丙-2-基)丙基
79	Cl	Cl	Cl	O	环丙基氰基	2-(氧杂环丙-2-基)丙基
80	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	1-(氧杂环丙-2-基)乙基
81	Cl	Cl	Cl	O	环丙基氰基	1-(氧杂环丙-2-基)乙基
82	Cl	CF ₃	Cl	O	环丙基	氰基(氧杂环丙-2-基)甲基
83	Cl	OCF ₃	Cl	O	环丙基	氰基(氧杂环丙-2-基)甲基
84	Cl	Br	Cl	O	环丙基	氰基(氧杂环丙-2-基)甲基
85	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	氰基(氧杂环丙-2-基)甲基
86	Cl	Cl	Cl	S	环丙基	氰基(氧杂环丙-2-基)甲基
87	CH ₃	Cl	Cl	O	环丙基	氰基(氧杂环丙-2-基)甲基
88	CH ₃	CH ₃	Cl	O	环丙基	氰基(氧杂环丙-2-基)甲基
89	CF ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	氰基(氧杂环丙-2-基)甲基
90	CF ₃	OCF ₃	Cl	O	环丙基	氰基(氧杂环丙-2-基)甲基
91	OCH ₃	Br	Cl	O	环丙基	氰基(氧杂环丙-2-基)甲基
92	OCH ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	氰基(氧杂环丙-2-基)甲基
93	OCF ₃	Br	Cl	O	环丙基	氰基(氧杂环丙-2-基)甲基
94	OCF ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	氰基(氧杂环丙-2-基)甲基
95	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	甲氧基甲基
96	Cl	Cl	Cl	S	环丙基	甲氧基甲基
97	Cl	Br	Cl	O	环丙基	甲氧基甲基

[0052]

98	Cl	CF ₃	Cl	O	环丙基	甲氧基甲基
99	Cl	Cl	Cl	O	环丙基氰基	甲氧基甲基
100	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	乙氧基甲基
101	Cl	Cl	Cl	O	环丙基氰基	乙氧基甲基
102	Cl	Cl	Cl	S	环丙基	乙氧基甲基
103	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	丙氧基甲基
104	Cl	Cl	Cl	O	环丙基氰基	丙氧基甲基
105	Cl	Cl	Cl	S	环丙基	丙氧基甲基
106	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-甲氧基乙基
107	Cl	Cl	Cl	O	环丙基氰基	2-甲氧基乙基
108	OCF ₃	Br	Cl	O	环丙基	2-甲氧基乙基
109	OCF ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	2-甲氧基乙基
110	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-乙氧基乙基
111	Cl	Cl	Cl	O	环丙基氰基	2-乙氧基乙基
112	Cl	Cl	Cl	S	环丙基	2-乙氧基乙基
113	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-异丙氧基乙基
114	Cl	Cl	Cl	O	环丙基氰基	2-异丙氧基乙基
115	OCF ₃	Br	Cl	O	环丙基	2-异丙氧基乙基
116	OCF ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	2-异丙氧基乙基
117	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	3-甲氧基丙基
118	Cl	Cl	Cl	O	环丙基氰基	3-甲氧基丙基
119	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
120	Cl	Cl	Cl	O	环丙基氰基	环丙基甲基
121	Cl	Cl	Cl	S	环丙基	环丙基甲基
122	Br	Br	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
123	Br	CF ₃	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
124	Br	OCF ₃	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
125	Br	CH ₃	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
126	Br	OCH ₃	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
127	Br	CHF ₂	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
128	Br	OCH ₂ F	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
129	CH ₃	Cl	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
130	CH ₃	Br	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
131	CH ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
132	CH ₃	OCF ₃	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
133	CH ₃	CH ₃	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
134	CH ₃	OCH ₃	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
135	CF ₃	Cl	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
136	CF ₃	Br	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
137	CF ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
138	CF ₃	OCF ₃	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
139	CF ₃	CH ₃	Cl	O	环丙基	环丙基甲基
140	Cl	CF ₃	Cl	O	环丙基	2-环丙基乙基
141	Cl	OCF ₃	Cl	O	环丙基	2-环丙基乙基

[0053]

142	Cl	Br	Cl	O	环丙基	2-环丙基乙基
143	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-环丙基乙基
144	Cl	Cl	Cl	O	环丙基氧基	2-环丙基乙基
145	CH ₃	OCH ₃	Cl	O	环丙基	2-环丙基乙基
146	CH ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	2-环丙基乙基
147	CF ₃	Br	Cl	O	环丙基	2-环丙基乙基
148	CF ₃	OCF ₃	Cl	O	环丙基	2-环丙基乙基
149	OCF ₃	CH ₃	Cl	O	环丙基	2-环丙基乙基
150	OCF ₃	Br	Cl	O	环丙基	2-环丙基乙基
151	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-环丙基丙基
152	Cl	Cl	Cl	O	环丙基氧基	2-环丙基丙基
153	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2,2-二乙氧基甲基
154	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2,2-二乙氧基乙基
155	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基甲氧基)甲基
156	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基甲氧基)丙基
157	Cl	Br	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基乙氧基)甲基
158	Cl	CF ₃	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基乙氧基)甲基
159	Cl	OCF ₃	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基乙氧基)甲基
160	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基乙氧基)甲基
161	CH ₃	Cl	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基乙氧基)甲基
162	CH ₃	Br	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基乙氧基)甲基
163	CH ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基乙氧基)甲基
164	CH ₃	OCF ₃	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基乙氧基)甲基
165	CH ₃	CH ₃	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基乙氧基)甲基
166	CH ₃	OCH ₃	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基乙氧基)甲基
167	CF ₃	Cl	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基乙氧基)甲基
168	CF ₃	Br	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基乙氧基)甲基
169	CF ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基乙氧基)甲基
170	CF ₃	OCF ₃	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基乙氧基)甲基
171	CF ₃	CH ₃	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基乙氧基)甲基
172	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	(2-甲氧基丙氧基)甲基
173	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-(2-甲氧基乙氧基)丙基
174	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-(2-乙氧基甲氧基)丙基
175	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-(2-甲氧基乙氧基)乙基
176	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-(2-甲氧基乙氧基)甲基
177	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-(2-乙氧基乙氧基)甲基
178	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-(2-乙氧基乙氧基)丙基
179	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2,2-二甲氧基甲基
180	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2,2-二甲氧基乙基
181	CH ₃	Cl	Cl	O	环丙基	2,2-二甲氧基乙基
182	CH ₃	CH ₃	Cl	O	环丙基	2,2-二甲氧基乙基
183	CF ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	2,2-二甲氧基乙基
184	CF ₃	OCF ₃	Cl	O	环丙基	2,2-二甲氧基乙基
185	OCH ₃	Br	Cl	O	环丙基	2,2-二甲氧基乙基

[0054]

186	OCH ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	2,2-二甲氧基乙基
187	OCF ₃	Br	Cl	O	环丙基	2,2-二甲氧基乙基
188	OCF ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	2,2-二甲氧基乙基
189	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	乙-3-炔-1-基
190	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	丙-3-炔-1-基
191	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	丁-3-炔-1-基
192	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-(甲氧基甲氧基)乙基
193	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-(乙氧基甲氧基)乙基
194	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	1,3-二氧杂环己烷-5-基
195	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	1,4-二氮杂环己烷-5-基
196	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	1,2-二硫杂环己烷-5-基
197	Cl	CH ₃	Cl	O	环丙基	(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基
198	Cl	OCF ₃	Cl	O	环丙基	(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基
199	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基
200	CH ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基
201	CH ₃	CH ₃	Cl	O	环丙基	(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基
202	CF ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基
203	CF ₃	OCF ₃	Cl	O	环丙基	(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基
204	OCH ₃	Br	Cl	O	环丙基	(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基
205	OCH ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基
206	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)乙基
207	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	(1,2-二氮杂环戊烷-2-基)乙基
208	Cl	Br	Cl	O	环丙基	1,1-二甲氧基丙烷-2-基
209	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	1,1-二甲氧基丙烷-2-基
210	Cl	CH ₃	Cl	O	环丙基	1,1-二甲氧基丙烷-2-基
211	CH ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	1,1-二甲氧基丙烷-2-基
212	CH ₃	CH ₃	Cl	O	环丙基	1,1-二甲氧基丙烷-2-基
213	CF ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	1,1-二甲氧基丙烷-2-基
214	CF ₃	OCF ₃	Cl	O	环丙基	1,1-二甲氧基丙烷-2-基
215	OCH ₃	Br	Cl	O	环丙基	1,1-二甲氧基丙烷-2-基
216	OCH ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	1,1-二甲氧基丙烷-2-基
217	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	1,1-二乙氧基丙烷-2-基
218	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	氧杂环丁烷-3-基甲基
219	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	氧杂环丁烷-3-基丙基
220	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-(氧杂环丁烷-3-基)乙基
221	Cl	Br	Cl	O	环丙基	(四氢呋喃-2-基)甲基
222	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	(四氢呋喃-2-基)甲基
223	Cl	CH ₃	Cl	O	环丙基	(四氢呋喃-2-基)甲基
224	CF ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	(四氢呋喃-2-基)甲基
225	CF ₃	OCF ₃	Cl	O	环丙基	(四氢呋喃-2-基)甲基
226	OCH ₃	Br	Cl	O	环丙基	(四氢呋喃-2-基)甲基
227	OCH ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	(四氢呋喃-2-基)甲基
228	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-(四氢呋喃-2-基)乙基
229	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	1-(四氢呋喃-2-基)乙基

[0055]	230	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	四氢呋喃-2-基
	231	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-苯氧基甲基
	232	Cl	Br	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	233	Cl	CF ₃	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	234	Cl	OCF ₃	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	235	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	236	CH ₃	Cl	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	237	CH ₃	Br	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	238	CH ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	239	CH ₃	OCF ₃	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	240	CH ₃	CH ₃	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	241	CH ₃	OCH ₃	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	242	CF ₃	Cl	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	243	CF ₃	Br	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	244	CF ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	245	CF ₃	OCF ₃	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	246	CF ₃	CH ₃	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	247	CF ₃	OCH ₃	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	248	OCH ₃	Cl	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	249	OCH ₃	Br	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	250	OCH ₃	CF ₃	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	251	OCH ₃	OCF ₃	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	252	OCF ₃	CH ₃	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	253	OCF ₃	OCH ₃	Cl	O	环丙基	2-苯氧基乙基
	254	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-苯甲氧基甲基
	255	Cl	Cl	Cl	O	环丙基	2-苯甲氧基乙基

[0056] 在第二方面,本发明提供了一种杀虫剂组合物,其包含式(I)化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其农药学上可接受的盐,以及农药学上可接受的载体。

[0057] 农药学上可接受的载体可以是有机或无机惰性载体材料,例如,合适的载体包括水、明胶、阿拉伯树胶、硬脂酸镁、滑石、植物油、聚亚烷基二醇、凡士林、甘露醇、纤维素、纤维素衍生物、糖精钠、碳酸镁、盐水、甘油、乙醇等。此外,杀虫剂组合物还可含有其他添加剂,例如防腐剂、稳定剂、乳化剂、缓冲剂、稀释剂、黏合剂、润湿剂、润滑剂、助流剂等。

[0058] 本发明的杀虫剂组合物的剂型可以是液体剂型、固体剂型或半固体剂型,而没有特别限制。在一些实施方式中,所述杀虫剂组合物的剂型选自粉剂、颗粒剂、液剂、悬浮剂或喷雾剂,优选可湿性粉剂、可湿性液剂、可溶性粉剂、可分散液剂、水剂、微乳剂、乳油、水乳剂、可喷洒溶液、可分散油悬浮剂、微囊悬浮剂、水分散粒剂、水溶性粒剂、大粒剂、用于撒播和土壤施药的颗粒剂、气雾剂、超低容量剂或蜡制品。

[0059] 本发明的化合物在其杀虫剂组合物中的含量可以根据实际需要(例如剂型、施用方式、施用对象等)进行调整,包括但不限于为0.001mg/L-10mg/L,例如0.001mg/L、0.01mg/L、0.1mg/L、0.5mg/L、1mg/L、2.5mg/L、5mg/L或10mg/L。

[0060] 具体的施用频率可以由相关领域的技术人员确定,例如为1天1次、2天1次、3天1次、4天1次、5天1次、6天1次、1天2次、1天3次等。

[0061] 在第三方面,本发明提供了式(I)化合物或其同位素标记化合物、或其光学异构体、几何异构体、互变异构体或异构体混合物、或其农药学上可接受的盐在制备用于害虫防治的杀虫剂中的用途。

[0062] 本发明化合物适于防治害虫或害螨,也即控制害虫或害螨,所述的害虫或害螨指的有害的或不想要的昆虫或螨类,尤其是农业、林业、储藏品保护和材料保护以及卫生领域所遇到的有害的或不想要的昆虫或螨类,本发明化合物对于一般敏感性和抗性物种都是有活性的,并且在害虫或害螨发育的所有阶段都有效。

[0063] 本发明还涉及一种防治害虫或害螨的方法,该方法包括对昆虫所在地、昆虫栖息地、害虫栖息地、要求保护的面积、或直接在要控制的昆虫上施用防治有效量的式(I)化合物。本发明的化合物也可以用来控制其它无脊椎害虫或生物。

[0064] 具体地,所述昆虫栖息地、害虫栖息地或害螨栖息地是指昆虫、害虫或害螨生活或它们的卵存在的环境,包括其周围的空气、食用的食物或接触的物体。例如,通过将活性化合物施用至植株的种子(在种植前)、至秧苗、或种植的插条、叶子、茎、果实、谷粒和/或根,或至土壤或其它生长介质(在作物种植前或之后),可以控制食用、毁坏或接触可食用农产品、观赏植物、草皮、牧草植物或其它具有经济价值的植物的昆虫或害螨,也可以通过控制食汁液的害虫如粉虱、飞虱、蚜虫等或害螨如二斑叶螨、朱砂叶螨等而达到保护这些植物抵抗病毒、真菌或细菌导致的疾病;所述植物包括通过常规方法繁殖得到的植物,也包括通过现代生物技术改变基因得到的具有昆虫或害螨抵抗力、除草剂抵抗力、高产量/或其它有益特性的植物。可以预期这些化合物能适用于保护织物、纸、储存的谷物、种子和其它食品、房屋、建筑物等物品和/或场所,通过将本发明的化合物施用到这些物体上或这些物体附近来实现。

[0065] 本发明的发明人发现,即便以较低的剂量来施用本发明的化合物,其同样能够表现出对害虫,特别是针对鳞翅目、鞘翅目、同翅目、半翅目、缨翅目、等翅目、双翅目、膜翅目、食毛目、虱目、直翅目、蜚蠊目、蚤目、蜉蝣目、线虫纲等害虫时具有高效防治效果。因此,在本发明的一个实施方式中,所述害虫选自属于鳞翅目、鞘翅目、同翅目、半翅目、缨翅目、等翅目、双翅目、膜翅目、食毛目、虱目、直翅目、蜚蠊目、蚤目、蜉蝣目、线虫纲的害虫。更具体的害虫分类如下所示:

[0066] 鳞翅目:棉铃虫(*Heliothis* spp.)、棉铃虫(*Helicoverpa* spp.)、夜蛾(*Spodoptera* spp.)、秘夜蛾粘虫(*Mythimna unipuncta*)、小地老虎(*Agrotis ipsilon*)、金刚钻(*Earias* spp.)、粉纹夜蛾(*Trichoplusia ni*)、黎豆夜蛾(*Anticarsia gemmatalis*)、薄荷灰叶蛾(*Rachiplusia nu*)、小菜蛾(*Plutella xylostella*)、二化螟(*Chilo* spp)、三化螟(*Scirpophaga incertulas*)、大螟(*Sesamia inferens*)、稻纵卷叶螟(*Cnaphalocrocismedinalis*)、玉米螟(*Ostrinia nubilalis*)、苹果蠹蛾(*Cydia pomonella*)、桃小食心虫(*Carposina niponensis*)、棉褐带卷叶蛾(*Adoxophyes orana*)、果树黄卷蛾(*Archipsargyrospilus*)、苹褐卷叶蛾(*Pandemis heparana*)、夜小卷蛾(*Epinotia aporema*)、葡萄与苹果卷叶蛾(*Eupoecilia ambiguella*)、葡萄花翅小卷蛾(*Lobesia botrana*)、*Polychrosis biteana*、棉红铃虫(*Pectinophora gossypiella*)、菜青虫(*Pieris rapae*)、*Phyllonorycters* spp.、旋纹潜蛾(*Leucoptera malifoliella*)、柑橘潜叶蛾(*Phyllocnistis citrella*)、甜菜夜蛾(*Podoptera exigua* Hübner);

[0067] 鞘翅目:叶甲(*Diabrotica* spp.)、马铃薯叶甲(*Leptinotarsa decemlineata*)、稻负泥虫(*Oulema oryzae*)、棉铃象甲虫(*Anthonomus grandis*)、稻水象甲(*Lissorhoptrusoryophilus*)、金针虫叩甲(*Agriotes* spp.)、*Melanotus communis*、日本豆金龟子(*Popillia japonica*)、圆头犀金龟属种(*Cyclocephala* spp.)、拟谷盗(*Tribolium* spp.);

[0068] 同翅目:蚜虫(*Aphis* spp.)、烟蚜(*Myzus Persicae*)、*Rhopalosiphum* spp.、车前圆尾蚜(*Dysaphis plantaginea*)、桔蚜(*Toxoptera* spp.)、苜蓿蚜虫(*Aphis craccivora*Koch)、大戟长管蚜(*Macrosiphum euphorbiae*)、茄无网蚜(*Aulacorthum solani*)、麦长管蚜(*Sitobion avenae*)、麦无网长管蚜(*Metopolophium dirhodum*)、麦二叉蚜(*Schizaphisgraminum*)、麦双尾蚜(*Brachycolus noxius*)、黑尾叶蝉(*Nephotettix* spp.)、褐飞虱(*Nilaparvata lugens*)、白背飞虱(*Sogatella furcifera*)、灰飞虱(*Laodelphaxstriatellus*)、烟粉虱(*Bemisiatabaci*)、温室白粉虱(*Trialeurodes vaporariorum*)、*Aleurodes proletella*、丝绒粉虱(*Aleurothrixus floccosus*)、梨园蚧(*Quadraspidiotusperniciosus*)、矢尖蚧(*Unaspis yanonenses*)、红蜡蚧(*Ceroplastes rubens*)、红圆蚧(*Aonidiella aurantii*);

[0069] 半翅目:盲蝽(*Lygus* spp.)、*Eurygaster maura*、稻绿蝽(*Nezaraviridula*)、*Piezodorus guildingi*、稻缘椿象(*Leptocorisa varicornis*)、温带臭虫(*Cimex lectularius*)、热带臭虫(*Cimex hemipterus*);

[0070] 缨翅目:西花蓟马(*Frankliniella occidentalis*)、蓟马(*Thrips* spp.)、茶黄蓟马(*Scirtothrips dorsalis*);

[0071] 等翅目:黄肢散白蚁(*Reticulitermes flavipes*)、家白蚁(*Coptotermesformosanus*)、南方散白蚁(*Reticulitermes virginicus*)、*Heterotermesaureus*、西方散白蚁(*Reticulitermes hesperus*)、*Coptotermes frenchii*、*Shedorhinotermes* spp.、桑特散白蚁(*Reticulitermes santonensis*)、*Reticulitermes grassei*、*Reticulitermesbanyulensis*、黄胸散白蚁(*Reticulitermes speratus*)、*Reticulitermes hageni*、美黑胫散白蚁(*Reticulitermes tibialis*)、湿木白蚁(*Zootermopsis* spp.)、楹白蚁(*Incisitermes* spp.)、缘白蚁(*Marginitermes* spp.)、大白蚁(*Macrotermes* spp.)、大锯白蚁(*Microcerotermes* spp.)、蛮白蚁(*Microtermes* spp.);

[0072] 双翅目:斑潜蝇(*Liriomyza* spp.)、家蝇(*Musca domestica*)、斑蚊(*Aedes* spp.)、家蚊(*Culex* spp.)、疟蚊(*Anopheles* spp.)、厕蝇(*Fannia* spp.)、废蝇(*Stomoxys* spp.);

[0073] 膜翅目:红蚁(*Iridomyrmex humilis*)、火蚁(*Solenopsis* spp.)、法老蚁(*Monomorium pharaonis*)、*Atta* spp.、收获蚁(*Pogonomyrmex* spp.)、弓背蚁(*Camponotus*spp.)、小家蚁(*Monomorium* spp.)、臭家蚁(*Tapinoma sessile*)、铺道蚁(*Tetramorium*spp.)、*Xylocapa* spp.、胡蜂(*Vespa* spp.)、长足胡蜂(*Polistes* spp.);

[0074] 食毛目:羽虱(chewing lice);

[0075] 虱目:吸血虱(sucking lice)、耻阴虱(*Pthirus pubis*)、虱类(*Pediculus*spp.);

[0076] 直翅目:黑蝗(*Melanoplus* spp.)、东亚飞蝗(*Locusta migratoria*)、沙漠蝗(*Schistocerca gregaria*)、蝼蛄(*Gryllotalpidae*) (蝼蛄(mole crickets));

[0077] 蜚蠊目:蜚蠊(cockroaches)、东方蠊(*Blatta orientalis*)、德国小蠊(*Blattella*

germanica)、美洲大蠊(*Periplaneta americana*)、长须蜚蠊(*Supellalongipalpa*)、澳洲蜚蠊(*Periplaneta australasiae*)、褐斑大蠊(*Periplaneta brunnea*)、宾夕法尼亚木蠊(*Parcoblatta pennsylvanica*)、黑胸大蠊(*Periplaneta fuliginosa*)、蔗蠊(*Pycnoscelus surinamensis*)；

[0078] 蚤目:跳蚤(*Ctenophalides* spp.)、人蚤(*Pulex irritans*)；

[0079] 蜱螨目:叶螨科(*Tetranychidae*)、真足螨科(*Eupodidae*)、瘿螨科(*Eriophyiade*)、植绥螨科(*Phytoseiidae*)、粉螨科(*Acaridae*)，具体包括但不限于叶螨(*Tetranychus* spp.)、蜘蛛螨(*Panonychus* spp.)、朱砂叶螨(*Tetranychuscinnabarinus*)、东方叶螨(*Eotetranychus carpini*)、二斑叶螨(*Tetranychus urticae*Koch.)、柑桔锈螨(*Phyllocoptruta oleivora*)、*Aculus pelekassi*、紫红短须螨(*Brevipalpus phoenicis*)、牛蜱(*Boophilus* spp.)、变异革蜱(*Dermacentorvariabilis*)、血红扇头蜱(*Rhipicephalussanguineus*)、美洲花蜱(*Amblyommaamericanum*)、真蜱(*Ixodes* spp.)、猫背肛螨(*Notoedres cati*)、疥螨(*Sarcoptescabiei*)、尘螨(*Dermatophagoides* spp.)；

[0080] 线虫纲(*Nematoda*)：犬恶丝虫(*Dirofilaria immitis*)、根结线虫(*Meloidogynespp.*)、包囊线虫(*Heterodera* spp.)、冠线虫(*Hoplolaimus columbus*)、针刺线虫(*Belonolaimus* spp.)、根腐线虫(*Pratylenchus* spp.)、肾形线虫(*Rotylenchusreniformis*)、装饰小环线虫(*Criconemella ornata*)、茎线虫(*Ditylenchus* spp.)、叶芽线虫(*Aphelenchoides besseyi*)、稻田潜根线虫(*Hirschmanniella* spp.)。

[0081] 在本发明的另一个优选实施方式中，所述害虫可以选自小菜蛾、褐飞虱、草地贪夜蛾、粘虫、韭菜迟眼蕈蚊、点蜂缘蝽、茶小绿叶蝉或紫薇绒蚧。

[0082] 本领域技术人员能够理解，在本发明的一个方面中描述的定义和优选项同样适用于其他方面。本领域技术人员能够明了本发明各个方面的实施方式可以以各种方式组合，而不偏离本发明的主题和思想，这些组合也包括在本发明的范围内。

具体实施方式

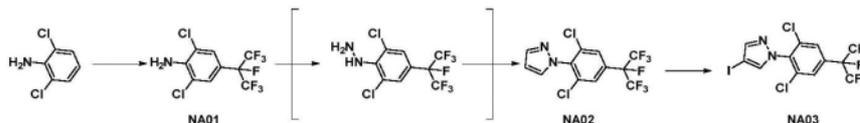
[0083] 本发明式(I)化合物可以用有机合成领域的技术人员所熟悉的多种方法合成。以下具体实施例中给出了一些示例性的式(I)化合物的合成方法，这些方法是合成化学领域所公知的。显然，参照本专利中的示例性方案，本领域技术人员可以适当调整反应物、反应条件和保护基团而容易地设计其他式(I)化合物的合成路线。

[0084] 下面进一步结合实施例来阐述本发明；但这些实施例并不限制本发明的范围。除非另有声明，各实施例中所用的所有反应物均从商业途径获得；合成实验和产物分析检测中所用仪器设备等均为有机合成中通常使用的常规仪器和设备。

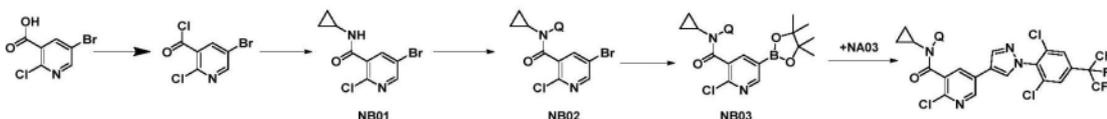
[0085] 具体地，实施例中使用的核磁共振氢谱的测试条件是：室温条件下，布鲁克(Bruker) 400MHz或600MHz的核磁仪，以 $CDCl_3$ 、 d_6 -DMSO、 CD_3OD 或 d_6 -丙酮为溶剂(报导以ppm为单位)，用TMS(0ppm)或氯仿(7.26ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候，将使用下面的缩写：s(singlet,单峰)，d(doublet,双峰)，t(triplet,三重峰)，q(quartet,四重峰)，m(multiplet,多重峰)，br(broadened,宽峰)，dd(doublet of doublets,双二重峰)，dt(doublet of triplets,双三重峰)。偶合常数J,单位用赫兹(Hz)表示。

[0086] 实施例中所用质谱分析方法为：使用Agilent 1260HPLC;Agilent 6120ESI。

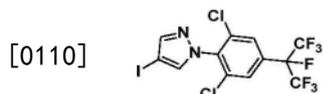
- [0087] A相:乙腈(含0.1%甲酸);B相:水(含0.1%甲酸)。
- [0088] 梯度洗脱:0-2min,80-5%B;2-6min,5%B。
- [0089] 流速:0.6ml/min。
- [0090] 检测波长:254nm。
- [0091] MS参数:ESI正扫描,碰撞诱导电离:70V。
- [0092] 干燥氮气:12L/min,雾化气压力:40psi,气体温度:350℃。
- [0093] 取适量样品,溶于0.5mL甲醇,进样,在正ESI模式下进行一级MS全扫描得到准分子离子峰[M+1]⁺读数。
- [0094] 实施例中的缩写如下:
- [0095] DMSO:二甲基亚砷;
- [0096] DMF:N,N-二甲基甲酰胺
- [0097] THF:四氢呋喃
- [0098] NBS:N-溴代琥珀酰亚胺
- [0099] NIS:N-碘代琥珀酰亚胺
- [0100] NaHCO₃:碳酸氢钠
- [0101] K₂CO₃:碳酸钾
- [0102] NaH:氢化钠
- [0103] NaOH:氢氧化钠
- [0104] NaSO₄:硫酸钠
- [0105] “RT”、“室温”是指温度在大约0℃-40℃或大约20℃-30℃或大约23℃-28℃或大约25℃。
- [0106] 实施例
- [0107] 在以下实施例中,发明人以本发明的部分化合物为例,详细描述了本发明化合物的制备过程。



[0108]



[0109] 中间体NA03:1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-4-碘代-1H-吡唑的合成



[0111] 步骤1:2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯胺的合成

[0112] 将2,6-二氯苯胺(64.8g,0.4mol)和500ml乙酸乙酯+500ml水置于2L的反应瓶中,搅拌中依次加入四丁基硫酸氢铵(13.6g,40mmol)、连二亚硫酸钠(69.6g,0.4mol),然后经过60min缓慢滴加七氟异丙基碘(130.24g,0.44mol)和100ml乙酸乙酯的混合液,期间通过滴加40%K₂CO₃溶液使pH保持在6~7之间,完毕后,RT下搅拌反应.6h后,反应完毕,静置分

层,乙酸乙酯萃取水层,合并有机相,有机相用饱和NaCl溶液和2.5% HCl溶液洗涤,硫酸钠干燥,抽滤旋蒸得产物。得红色液体63.2g,收率:48%。LC-MS: (M+1)m/z=330.2。

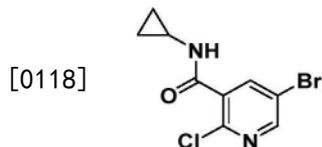
[0113] 步骤2:1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑的合成

[0114] 将2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯胺(22.4g,68mmol)和150ml冰乙酸、75ml质量分数50%的硫酸,置于1000ml的四口瓶中,在0~5℃下,30min内缓慢加入亚硝酸钠(5.4g,78.2mmol)于10ml水中的溶液。添加完成后,将反应混合物在该温度下搅拌15min,然后一次性加入抗坏血酸(14.0g,78.2mmol)。将反应混合物在2h内升至室温,然后加热至65℃,并在此温度下加入1,1,3,3-四甲氧基丙烷(11.3g,68mmol)。将反应在此温度下再搅拌5h。反应完毕后,冷却至室温,加水250ml稀释,混合物用200ml乙酸乙酯萃取2次,合并的有机相用150ml,10%质量分数的NaOH水溶液洗涤,有机相用NaSO₄干燥,抽滤,减压旋蒸除去溶剂,得红色油状物21.5g,收率:83%。LC-MS: (M+1)m/z=381.1。

[0115] 步骤3:1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-4-碘代-1H-吡唑的合成

[0116] 将1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑(38.1g,0.1mol)和200ml乙腈置于500ml的反应瓶中,搅拌中分批加入NIS(24.8g,0.11mol),在RT下搅拌反应30min,然后升温至90℃回流搅拌反应6h。反应完毕后,冷却至室温,加水淬灭,乙酸乙酯萃取200ml*3次,合并有机相,依次用水洗,饱和食盐水洗涤,硫酸钠干燥,抽滤旋蒸得产物。反复多次通过铺有硅胶的砂芯漏斗用正己烷进行洗涤,纯化。得到红色液体45.0g,收率:89%。LC-MS: (M+1)m/z=507.2。

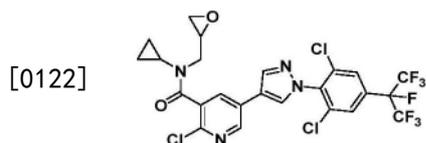
[0117] 中间体NB01:5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺的合成



[0119] 将5-溴-2-氯烟酸(118g,0.5mol)和300ml甲苯置于1000ml的反应瓶中,搅拌中缓慢加入氯化亚砷(59.5g,5mol),然后加入2ml DMF催化。完毕后升温至80℃下回流反应2h。反应完毕后,冷却至室温,减压旋蒸除去溶剂及未反应物,得酰氯备用。

[0120] 将环丙胺(34.2g,0.6mol)和800ml二氯甲烷置于2000ml的反应瓶中,冰浴条件下,搅拌中加入三乙胺(60.6g,0.6mol),然后缓慢滴加上述步骤得到的酰氯,完毕后,RT下搅拌反应过夜。12h后,结束反应,加水500ml搅拌,静置分层,乙酸乙酯萃取水层,合并有机相,旋蒸除去溶剂得到白色固体128g,收率:93%。LC-MS: (M+1)m/z=275.1。

[0121] 实施例1:化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(氧杂环丙-2-基甲基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物26)



[0123] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(氧杂环丙-2-基甲基)烟酰胺的合成将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g,4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g,6mmol),30min后再将溴甲基环氧丙烷(0.82g,6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3

次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,0.96g,收率:73%)。LC-MS: (M+1)m/z=331.1。

[0124] 第二步:2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(氧杂环丙-2-基甲基)烟酰胺的合成

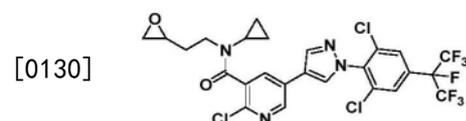
[0125] 将5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(氧杂环丙-2-基甲基)烟酰胺(0.66g,2mmol)和20ml二甲基亚砜加入100ml单口瓶中,然后加入乙酸钾(0.78g,8mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(0.08g,0.12mmol)、双(频哪醇合)二硼(1.02g,4mmol),氮气置换3次,完毕后,80℃下反应6h。反应完毕后,冷却至室温,得到目标物,不经进一步处理直接进行下步反应。

[0126] 向上述步骤得到的硼酯反应液中,依次加入10ml水和1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-4-碘代-1H-吡唑(1.12g,2mmol)、碳酸钾(0.83g,6mmol)、四(三苯基膦)钼(0.23g,0.2mmol),氮气置换3次,完毕后100℃下回流反应24h。反应完毕后,冷却至室温,加水淬灭(15ml),水相用二氯甲烷萃取(10ml x3),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1],得到标题化合物(白色固体,0.65g,收率:52%)。

[0127] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.65 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 2.96 (tt, J=7.1, 3.6Hz, 2H), 1.33-1.31 (m, 1H), 1.28 (s, 1H), 1.02-0.90 (m, 2H), 0.91-0.81 (m, 2H), 0.78-0.63 (m, 2H)。

[0128] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.19, -181.64. LC-MS: (M+1)m/z=631.1。

[0129] 实施例2:化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-(氧杂环丙-2-基)乙基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物68)



[0131] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(2-(氧杂环丙-2-基)乙基)烟酰胺的合成将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g,4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g,6mmol),30min后再将2-(2-溴乙基)氧杂环丙烷(0.90g,6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,1.17g,收率:85%)。LC-MS: (M+1)m/z=345.0。

[0132] 第二步:2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-(氧杂环丙-2-基)乙基)烟酰胺的合成

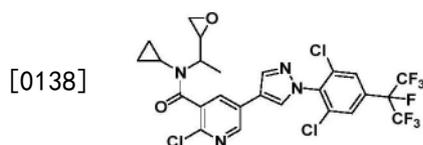
[0133] 将5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(2-(氧杂环丙-2-基)乙基)烟酰胺(0.69g,2mmol)和20ml二甲基亚砜加入100ml单口瓶中,然后加入乙酸钾(0.78g,8mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(0.08g,0.12mmol)、双(频哪醇合)二硼(1.02g,4mmol),氮气置换3次,完毕后,80℃下反应6h。反应完毕后,冷却至室温,得到目标物,不经进一步处理直接进行下步反应。

[0134] 向上述步骤得到的硼酯反应液中,依次加入10ml水和1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-4-碘代-1H-吡唑(1.12g,2mmol)、碳酸钾(0.83g,6mmol)、四(三苯基膦)钯(0.23g,0.2mmol),氮气置换3次,完毕后100℃下回流反应24h。反应完毕后,冷却至室温,加水淬灭(15ml),水相用二氯甲烷萃取(10ml x3),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1],得到标题化合物(白色固体,0.59g,收率:46%)。

[0135] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.68 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 3.93 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.75 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 1.79 (t, J=5.6Hz, 2H), 1.09-0.51 (m, 4H)。

[0136] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.19, -181.64. LC-MS: (M+1)m/z=645.1。

[0137] 实施例3:化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(氧杂环丙-2-基)乙基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物80)



[0139] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(1-(氧杂环丙-2-基)乙基)烟酰胺的合成将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g,4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g,6mmol),30min后再将2-(1-溴乙基)氧杂环丙烷(0.90g,6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,0.94g,收率:68%)。LC-MS: (M+1)m/z=345.0。

[0140] 第二步:2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(氧杂环丙-2-基)乙基)烟酰胺的合成

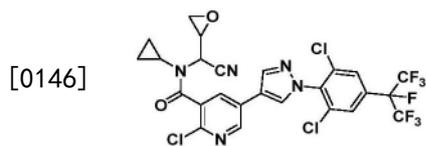
[0141] 将5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(1-(氧杂环丙-2-基)乙基)烟酰胺(0.69g,2mmol)和20ml二甲基亚砜加入100ml单口瓶中,然后加入乙酸钾(0.78g,8mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(0.08g,0.12mmol)、双(频哪醇合)二硼(1.02g,4mmol),氮气置换3次,完毕后,80℃下反应6h。反应完毕后,冷却至室温,得到目标物,不经进一步处理直接进行下一步反应。

[0142] 向上述步骤得到的硼酯反应液中,依次加入10ml水和1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-4-碘代-1H-吡唑(1.12g,2mmol)、碳酸钾(0.83g,6mmol)、四(三苯基膦)钯(0.23g,0.2mmol),氮气置换3次,完毕后100℃下回流反应24h。反应完毕后,冷却至室温,加水淬灭(15ml),水相用二氯甲烷萃取(10ml x3),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1],得到标题化合物(白色固体,0.64g,收率:50%)。

[0143] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.88 (d, J=11.4Hz, 1H), 8.72 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.82 (d, J=10.5Hz, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.02-0.90 (m, 1H), 0.83-0.34 (m, 4H)。

[0144] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.19, -181.64. LC-MS: (M+1)m/z=645.1。

[0145] 实施例4:化合物2-氯-N-(氰基(氧杂环丙-2-基)甲基)-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物85)



[0147] 第一步:5-溴-2-氯-N-(氰基(氧杂环丙-2-基)甲基)-N-环丙基烟酰胺的合成

[0148] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g,4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g,6mmol),30min后再将2-溴-2-(氧杂环丙-2-基)乙腈(0.97g,6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,0.75g,收率:53%)。LC-MS:(M+1)m/z=356.1。

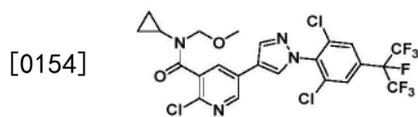
[0149] 第二步:2-氯-N-(氰基(氧杂环丙-2-基)甲基)-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)烟酰胺的合成

[0150] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行,以得到标题化合物(白色固体,0.47g,收率:36%)。

[0151] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.65(d,J=2.6Hz,1H),8.29(d,J=2.5Hz,1H),8.16(s,1H),7.95(s,1H),7.75(s,2H),3.03-2.98(m,2H),2.82(d,J=10.5Hz,1H),2.73-2.69(m,1H),1.02-0.90(m,1H),0.83-0.34(m,4H)。

[0152] ^{19}F NMR(377MHz,CDCl₃) δ -75.19,-181.64.LC-MS:(M+1)m/z=656.0。

[0153] 实施例5:化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(甲氧基甲基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物95)



[0155] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(甲氧基甲基)烟酰胺的合成

[0156] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g,4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g,6mmol),30min后再将溴(甲氧基)甲烷(0.75g,6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,0.11g,收率89%)。LC-MS:(M+1)m/z=319.0。

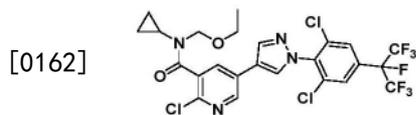
[0157] 第二步:2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(甲氧基甲基)烟酰胺的合成

[0158] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行,以得到标题化合物(白色固体,0.53g,收率:43%)。

[0159] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 9.08(s,1H),8.29(s,1H),8.22(s,1H),7.99(s,1H),7.76(s,2H),5.27(s,2H),3.37(s,3H),2.26(m,1H),0.91-0.81(m,2H),0.78-0.63(m,2H)。

[0160] ^{19}F NMR(377MHz,CDCl₃) δ -75.20,-181.65.LC-MS:(M+1)m/z=619.2。

[0161] 实施例6:化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(乙氧基甲基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物100)



[0163] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(乙氧基甲基)烟酰胺的合成

[0164] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g,4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g,6mmol),30min后再将(溴甲氧基)乙烷(0.83g,6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,1.02g,收率77%)。LC-MS:(M+1)m/z=333.1。

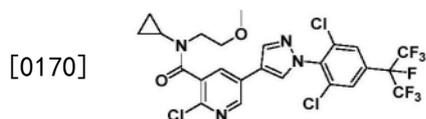
[0165] 第二步:2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(乙氧基甲基)烟酰胺的合成

[0166] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行,以得到标题化合物(白色固体,0.46g,收率:36%)。

[0167] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.65(d,J=2.6Hz,1H),8.29(d,J=2.5Hz,1H),8.16(s,1H),7.95(s,1H),7.75(s,2H),5.56(s,2H),3.86-3.83(m,2H),2.98-2.95(m,1H),1.09-0.98(q,3H),0.91-0.81(m,2H),0.78-0.63(m,2H)。

[0168] ^{19}F NMR(377MHz,CDC $_3$) δ -75.19,-181.64.LC-MS:(M+1)m/z=633.0。

[0169] 实施例7:化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物106)



[0171] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(2-甲氧基乙基)烟酰胺的合成

[0172] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g,4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g,6mmol),30min后再将1-溴-2-甲氧基乙烷(0.83g,6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,0.70g,收率:53%)。LC-MS:(M+1)m/z=333.1。

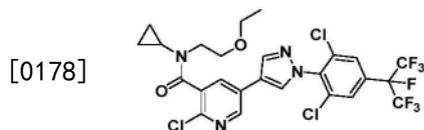
[0173] 第二步:2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)烟酰胺的合成

[0174] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行,以得到标题化合物(白色固体,0.38g,收率:30%)。

[0175] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.89(s,1H),8.83(d,J=2.5Hz,1H),8.55(s,1H),8.20(d,J=2.5Hz,1H),8.12(s,2H),3.88-3.73(m,2H),3.57(s,3H),3.20(t,J=7.1Hz,2H),3.08-2.99(m,1H),0.89-0.61(m,4H)。

[0176] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.19, -181.64. LC-MS: (M+1)m/z=633.1。

[0177] 实施例8: 化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-乙氧基乙基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物110)



[0179] 第一步: 5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(2-乙氧基乙基)烟酰胺的合成

[0180] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g, 4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中, 冰浴条件下, 分批加入60%NaH(0.24g, 6mmol), 30min后再将1-溴-2-乙氧基乙烷(0.91g, 6mmol)缓慢加入反应体系中, 室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕, 加水淬灭(30ml), 水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1], 得到标题化合物(白色固体, 0.64g, 收率:46%)。LC-MS: (M+1)m/z=347.3。

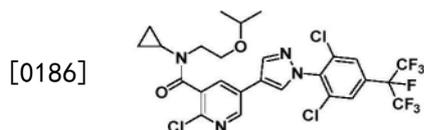
[0181] 第二步: 2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-乙氧基乙基)烟酰胺的合成

[0182] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行, 以得到标题化合物(白色固体, 0.32g, 收率:25%)。

[0183] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.65(d, J=2.5Hz, 1H), 8.29(d, J=2.6Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.75(s, 2H), 3.37-3.23(m, 4H), 2.96(dq, J=7.1, 3.5Hz, 1H), 2.67-2.63(m, 2H), 1.24(m, 3H), 0.94(dd, J=7.2, 1.7Hz, 2H), 0.70(dt, J=3.9, 1.5Hz, 2H)。

[0184] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.19, -181.73. LC-MS: (M+1)m/z=647.0。

[0185] 实施例9: 化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-异丙氧基乙基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物113)



[0187] 第一步: 5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(2-异丙氧基乙基)烟酰胺的合成

[0188] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g, 4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中, 冰浴条件下, 分批加入60%NaH(0.24g, 6mmol), 30min后再将2-(2-溴乙氧基)丙烷(1.0g, 6mmol)缓慢加入反应体系中, 室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕, 加水淬灭(30ml), 水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1], 得到标题化合物(白色固体, 0.66g, 收率:46%)。LC-MS: (M+1)m/z=361.0。

[0189] 第二步: 2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-异丙氧基乙基)烟酰胺的合成

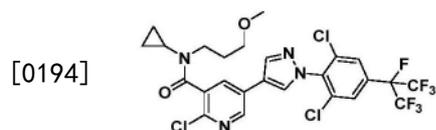
[0190] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行, 以得到标题化合物(白色固体, 0.30g, 收率:23%)。

[0191] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.65(d, J=2.6Hz, 1H), 8.28(dd, J=2.6, 1.1Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.75(s, 2H), 3.69-3.65(m, 1H), 3.54-3.50(m, 2H), 3.01-2.95(m,

1H), 2.79-2.75 (m, 2H), 1.90-1.61 (m, 6H), 1.00-0.84 (m, 2H), 0.75-0.64 (m, 2H) .

[0192] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.19, -181.64. LC-MS: (M+1)m/z=661.0.

[0193] 实施例10: 化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(3-甲氧基丙基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物117)



[0195] 第一步: 5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(3-甲氧基丙基)烟酰胺的合成

[0196] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g, 4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中, 冰浴条件下, 分批加入60%NaH(0.24g, 6mmol), 30min后再将2-(2-溴乙氧基)-2-甲基丙烷(1.08g, 6mmol)缓慢加入反应体系中, 室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕, 加水淬灭(30ml), 水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1], 得到标题化合物(白色固体, 0.72g, 收率: 52%)。LC-MS: (M+1)m/z=347.0。

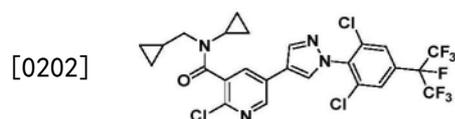
[0197] 第二步: 2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(3-甲氧基丙基)烟酰胺的合成

[0198] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行, 以得到标题化合物(白色固体, 0.56g, 收率: 43%)。

[0199] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 2.87 (d, J=7.8Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.67-2.56 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.18-1.04 (m, 2H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.87-0.73 (m, 2H) .

[0200] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.19, -181.64. LC-MS: (M+1)m/z=647.0.

[0201] 实施例11: 化合物2-氯-N-环丙基-N-(环丙基甲基)-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物119)



[0203] 第一步: 5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(环丙基甲基)烟酰胺的合成

[0204] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g, 4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中, 冰浴条件下, 分批加入60%NaH(0.24g, 6mmol), 30min后再将(溴甲基)环丙烷(0.80g, 6mmol)缓慢加入反应体系中, 室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕, 加水淬灭(30ml), 水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1], 得到标题化合物(白色固体, 1.06g, 收率: 81%)。LC-MS: (M+1)m/z=329.0。

[0205] 第二步: 2-氯-N-环丙基-N-(环丙基甲基)-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)烟酰胺的合成

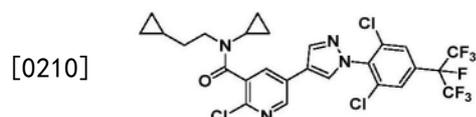
[0206] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行, 以得到标题化合物(白色固体, 0.64g, 收率: 51%)。

[0207] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.78-8.65 (m, 1H), 8.48 (dd, J=2.6, 1.2Hz, 1H), 8.13

(s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 4.12 (d, J=1.2Hz, 2H), 2.96 (dt, J=3.8, 2.6Hz, 1H), 1.67-1.62 (m, 1H), 1.43-1.38 (m, 4H), 0.90 (dd, J=5.8, 1.3Hz, 2H), 0.70-0.39 (m, 2H).

[0208] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.20, -181.61. LC-MS: (M+1)m/z=629.0.

[0209] 实施例12: 化合物2-氯-N-环丙基-N-(2-环丙基乙基)-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物143)



[0211] 第一步: 5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(2-环丙基乙基)烟酰胺的合成

[0212] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g, 4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中, 冰浴条件下, 分批加入60%NaH(0.24g, 6mmol), 30min后再将(2-溴乙基)环丙烷(0.89g, 6mmol)缓慢加入反应体系中, 室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕, 加水淬灭(30ml), 水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1], 得到标题化合物(白色固体, 1.03g, 收率: 76%)。LC-MS: (M+1)m/z=343.0.

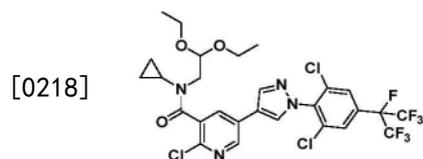
[0213] 第二步: 2-氯-N-环丙基-N-(2-环丙基乙基)-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)烟酰胺的合成

[0214] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行, 以得到标题化合物(白色固体, 0.55g, 收率: 43%)。

[0215] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.65 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.16 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.95 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 4.75-3.92 (m, 2H), 2.97 (dq, J=7.2, 3.5Hz, 1H), 2.63-2.58 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 1H), 0.99-0.88 (m, 4H), 0.74-0.34 (m, 4H).

[0216] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.20, -181.61. LC-MS: (M+1)m/z=643.1.

[0217] 实施例13: 化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2,2-二乙氧基乙基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物154)



[0219] 第一步: 5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(2,2-二乙氧基乙基)烟酰胺的合成

[0220] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g, 4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中, 冰浴条件下, 分批加入60%NaH(0.24g, 6mmol), 30min后再将2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(1.12g, 6mmol)缓慢加入反应体系中, 室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕, 加水淬灭(30ml), 水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1], 得到标题化合物(白色固体, 0.80g, 收率: 51%)。LC-MS: (M+1)m/z=391.2.

[0221] 第二步: 2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2,2-二乙氧基乙基)烟酰胺的合成

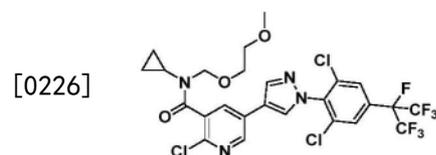
[0222] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行, 以得到标题化合物(白色固体, 0.43g,

收率:31%)。

[0223] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.69 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 5.73 (m, 1H), 3.97-3.73 (m, 4H), 3.12 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 2H), 2.97-2.93 (m, 1H), 1.59 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 6H), 0.97-0.75 (m, 2H), 0.75-0.28 (m, 2H)。

[0224] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.20, -181.61. LC-MS: (M+1) m/z =691.1。

[0225] 实施例14: 化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-((2-甲氧基乙氧基)甲基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物160)



[0227] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-((2-甲氧基乙氧基)甲基)烟酰胺的合成

[0228] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g, 4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g, 6mmol), 30min后再将1-(氯甲氧基)-2-甲氧基乙烷(0.74g, 6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,0.87g,收率:60%)。LC-MS: (M+1) m/z =363.1。

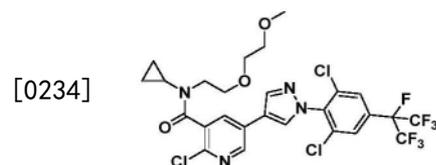
[0229] 第二步:2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-((2-甲氧基乙氧基)甲基)烟酰胺的合成

[0230] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行,以得到标题化合物(白色固体,0.57g,收率:43%)。

[0231] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.65 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 2H), 5.10 (d, $J=16.7\text{Hz}$, 2H), 3.65-3.53 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 2.88 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 1.20-0.18 (m, 4H)。

[0232] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.22, -181.69. LC-MS: (M+1) m/z =663.0。

[0233] 实施例15: 化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物175)



[0235] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)烟酰胺的合成

[0236] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g, 4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g, 6mmol), 30min后再将1-氯-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(0.83g, 6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,0.65g,收率:43%)。LC-MS: (M+1) m/z =377.1。

[0237] 第二步:2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-

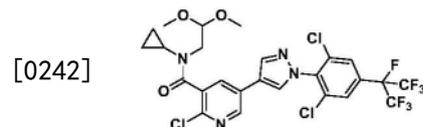
基)-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)烟酰胺的合成

[0238] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行,以得到标题化合物(白色固体,0.43g,收率:32%)。

[0239] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.69 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 4.56 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.50 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 4H), 0.90 (dd, $J=7.1, 1.7\text{Hz}$, 2H), 0.68-0.53 (m, 2H)。

[0240] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.20, -181.68. LC-MS: (M+1) m/z =677.0。

[0241] 实施例16:化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2,2-二甲氧基乙基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物180)



[0243] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(2,2-二甲氧基乙基)烟酰胺的合成

[0244] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g, 4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g, 6mmol), 30min后再将2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(1.00g, 6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,0.55g,收率:38%)。LC-MS: (M+1) m/z =363.0。

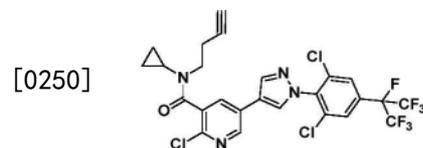
[0245] 第二步:2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2,2-二甲氧基乙基)烟酰胺的合成

[0246] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行,以得到标题化合物(白色固体,0.43g,收率:32%)。

[0247] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.69 (s, 1H), 8.48 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.12 (s, 6H), 3.19-2.54 (m, 1H), 1.60 (s, 2H), 0.99-0.77 (m, 2H), 0.71-0.44 (m, 2H)。

[0248] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.20, -181.68. LC-MS: (M+1) m/z =663.1。

[0249] 实施例17:化合物N-(丁-3-炔-1-基)-2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物191)



[0251] 第一步:5-溴-N-(丁-3-炔-1-基)-2-氯-N-环丙基烟酰胺的合成

[0252] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g, 4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g, 6mmol), 30min后再将2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(1.00g, 6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合

物(白色固体,0.68g,收率:52%)。LC-MS: (M+1)m/z=327.1。

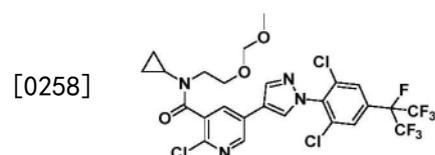
[0253] 第二步:N-(丁-3-炔-1-基)-2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)烟酰胺的合成

[0254] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行,以得到标题化合物(白色固体,0.50g,收率:40%)。

[0255] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.54 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.51-2.46 (m, 2H), 0.99-0.77 (m, 2H), 0.71-0.44 (m, 2H)。

[0256] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.29, -181.72.LC-MS: (M+1)m/z=627.0。

[0257] 实施例18:化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物192)



[0259] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)烟酰胺的合成

[0260] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g,4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g,6mmol),30min后再将1-溴-2-(甲氧基甲氧基)乙烷(1.01g,6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,0.62g,收率:43%)。LC-MS: (M+1)m/z=363.0。

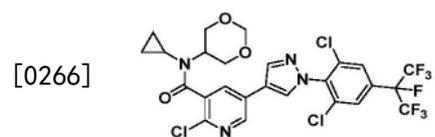
[0261] 第二步:2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)烟酰胺的合成

[0262] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行,以得到标题化合物(白色固体,0.25g,收率:19%)。

[0263] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.65 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.96 (t, J=7.1, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.13 (t, J=3.6, 2H), 2.98-2.95 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 2H), 0.91-0.81 (m, 2H)。

[0264] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.19, -181.64.LC-MS: (M+1)m/z=663.1。

[0265] 实施例19:化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1,3-二氧杂环己烷-5-基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物194)



[0267] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(1,3-二氧杂环己烷-5-基)烟酰胺的合成

[0268] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g,4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g,6mmol),30min后再将5-溴-1,3-二氧杂环己烷(1.10g,6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭

(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,0.55g,收率:38%)。LC-MS: (M+1)m/z=361.2。

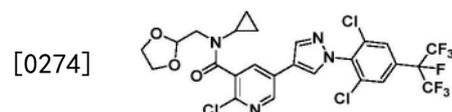
[0269] 第二步:2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1,3-二氧杂环己烷-5-基)烟酰胺的合成

[0270] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行,以得到标题化合物(白色固体,0.33g,收率:25%)。

[0271] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.14 (d, J=12.8Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 4.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 4H), 2.58-2.56 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 2H), 0.82-0.79 (m, 2H)。

[0272] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.21, -181.68. LC-MS: (M+1)m/z=661.0。

[0273] 实施例20:化合物N-((1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基)-2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物199)



[0275] 第一步:N-((1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基)-5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺的合成

[0276] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g, 4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g, 6mmol), 30min后再将2-(氯甲基)-1,3-二氧杂环戊烷(0.73g, 6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,0.45g,收率:31%)。LC-MS: (M+1)m/z=361.1。

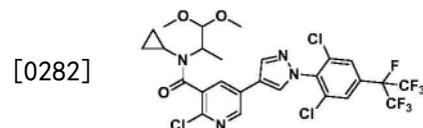
[0277] 第二步:N-((1,3-二氧杂环戊烷-2-基)甲基)-2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)烟酰胺的合成

[0278] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行,以得到标题化合物(白色固体,0.29g,收率:22%)。

[0279] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.69 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.48 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 6.15 (t, J=7.2, 1H), 4.08-4.03 (m, 4H), 3.36 (d, J=12.8Hz, 2H), 2.95 (dt, J=7.2, 3.6Hz, 1H), 0.89 (td, J=6.2, 5.2, 2.9Hz, 2H), 0.63 (ddd, J=7.0, 4.0, 2.7Hz, 2H)。

[0280] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.21, -181.67. LC-MS: (M+1)m/z=661.0。

[0281] 实施例21:化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1,1-二甲氧基丙烷-2-基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物209)



[0283] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(1,1-二甲氧基丙烷-2-基)烟酰胺的合成

[0284] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺 (1.10g, 4mmol) 和30ml THF置于100ml的单口瓶中, 冰浴条件下, 分批加入60% NaH (0.24g, 6mmol), 30min后再将2-氯-1,1-二甲氧基丙烷 (0.83g, 6mmol) 缓慢加入反应体系中, 室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕, 加水淬灭 (30ml), 水相用乙酸乙酯萃取 (20ml x3次), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 残留物经硅胶柱层析分离 [石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10/1], 得到标题化合物 (白色固体, 0.57g, 收率: 38%)。LC-MS: (M+1)m/z = 377.1。

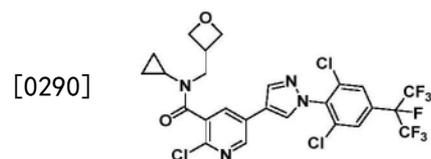
[0285] 第二步: 2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1,1-二甲氧基丙烷-2-基)烟酰胺的合成

[0286] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行, 以得到标题化合物 (白色固体, 0.43g, 收率: 32%)。

[0287] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.69 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.05-2.71 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.00-0.77 (m, 2H), 0.64 (dd, J = 4.3, 2.3Hz, 2H)。

[0288] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.20, -181.66。LC-MS: (M+1)m/z = 677.0。

[0289] 实施例22: 化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)烟酰胺的合成 (对应于表1中的化合物218)



[0291] 第一步: 5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)烟酰胺的合成

[0292] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺 (1.10g, 4mmol) 和30ml THF置于100ml的单口瓶中, 冰浴条件下, 分批加入60% NaH (0.24g, 6mmol), 30min后再将3-(溴甲基)氧杂环丁烷 (0.90g, 6mmol) 缓慢加入反应体系中, 室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕, 加水淬灭 (30ml), 水相用乙酸乙酯萃取 (20ml x3次), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 残留物经硅胶柱层析分离 [石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10/1], 得到标题化合物 (白色固体, 0.72g, 收率: 52%)。LC-MS: (M+1)m/z = 345.0。

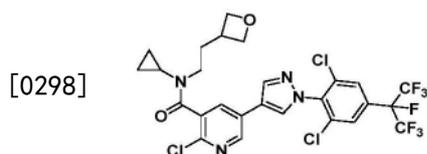
[0293] 第二步: 2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)烟酰胺的合成

[0294] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行, 以得到标题化合物 (白色固体, 0.49g, 收率: 38%)。

[0295] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.65 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 5.41 (dd, J = 7.6, 4.5Hz, 4H), 4.18 (d, J = 7.4Hz, 2H), 4.06-3.80 (m, 1H), 3.19-2.64 (m, 1H), 0.96-0.80 (m, 2H), 0.72-0.47 (m, 2H)。

[0296] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.21, -181.73。LC-MS: (M+1)m/z = 645.1。

[0297] 实施例23: 化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)烟酰胺的合成 (对应于表1中的化合物220)



[0299] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(2-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)烟酰胺的合成

[0300] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g,4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g,6mmol),30min后再将3-(2-溴乙基)氧杂环丁烷(1.0g,6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,0.86g,收率:60%)。LC-MS:(M+1)m/z=359.2。

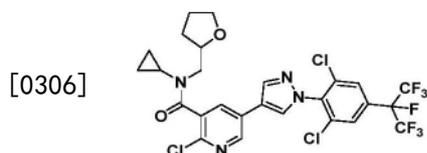
[0301] 第二步:2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)烟酰胺的合成

[0302] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行,以得到标题化合物(白色固体,0.36g,收率:27%)。

[0303] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.69(d,J=2.6Hz,1H),8.48(d,J=2.5Hz,1H),8.13(s,1H),7.90(s,1H),7.74(s,2H),5.00-4.87(m,4H),3.65(t,J=7.2,2H),3.05-2.91(m,3H),2.83-2.77(m,1H),1.00-0.77(m,2H),0.64(dd,J=4.3,2.3Hz,2H)。

[0304] ^{19}F NMR(377MHz,CDCl₃) δ -75.19,-181.66.LC-MS:(M+1)m/z=659.0。

[0305] 实施例24:化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物222)



[0307] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)烟酰胺的合成

[0308] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g,4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g,6mmol),30min后再将2-(溴甲基)四氢呋喃(1.0g,6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,0.62g,收率:43%)。LC-MS:(M+1)m/z=359.1。

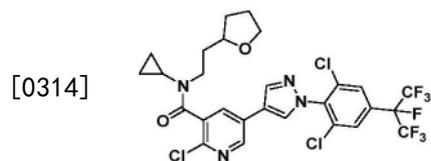
[0309] 第二步:2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)烟酰胺的合成

[0310] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行,以得到标题化合物(白色固体,0.25g,收率:19%)。

[0311] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.69(d,J=2.5Hz,1H),8.48(d,J=2.5Hz,1H),8.13(s,1H),7.89(s,1H),7.74(s,2H),4.37-4.33(m,1H),3.72-3.65(m,2H),3.07-3.01(m,3H),1.72-1.55(m,4H),0.97-0.74(m,2H),0.72-0.55(m,2H)。

[0312] ^{19}F NMR(377MHz,CDCl₃) δ -75.19,-181.66.LC-MS:(M+1)m/z=659.3。

[0313] 实施例25:化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-(四氢呋喃-2-基)乙基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物228)



[0315] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(2-(四氢呋喃-2-基)乙基)烟酰胺的合成

[0316] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g,4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g,6mmol),30min后再将2-(2-溴乙基)四氢呋喃(1.1g,6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,0.76g,收率:51%)。LC-MS:(M+1)m/z=373.0。

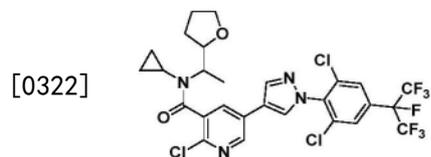
[0317] 第二步:2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-(四氢呋喃-2-基)乙基)烟酰胺的合成

[0318] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行,以得到标题化合物(白色固体,0.29g,收率:22%)。

[0319] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.69(d,J=2.6Hz,1H),8.46(s,1H),8.13(s,1H),7.89(s,1H),7.74(s,2H),3.89-3.76(m,3H),4.56(t,J=7.1Hz,2H),3.03-2.96(m,1H),1.92-1.66(m,6H),0.90(dd,J=7.1,1.7Hz,2H),0.68-0.53(m,2H)。

[0320] ^{19}F NMR(377MHz,CDC $_3$) δ -75.20,-181.68.LC-MS:(M+1)m/z=673.1。

[0321] 实施例26:化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(四氢呋喃-2-基)乙基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物229)



[0323] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(1-(四氢呋喃-2-基)乙基)烟酰胺的合成

[0324] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g,4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g,6mmol),30min后再将2-(1-溴乙基)四氢呋喃(1.1g,6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,0.56g,收率:38%)。LC-MS:(M+1)m/z=373.2。

[0325] 第二步:2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(四氢呋喃-2-基)乙基)烟酰胺的合成

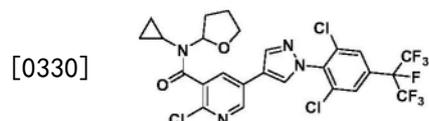
[0326] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行,以得到标题化合物(白色固体,0.42g,收率:31%)。

[0327] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.65(d,J=2.5Hz,1H),8.29(d,J=2.5Hz,1H),8.16(d,J=0.7Hz,1H),7.95(d,J=0.7Hz,1H),7.75(s,2H),4.75-4.71(m,1H),3.95-3.82(m,3H),

2.97-2.92(m, 1H), 1.91-1.76(m, 4H), 1.31(t, J=3.5Hz, 3H), 0.99-0.88(m, 2H), 0.74-0.69(m, 2H).

[0328] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.22, -181.69.LC-MS: (M+1)m/z=673.0。

[0329] 实施例27:化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(四氢呋喃-2-基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物230)



[0331] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(四氢呋喃-2-基)烟酰胺的合成

[0332] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g, 4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g, 6mmol), 30min后再将2-溴四氢呋喃(0.9g, 6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,0.40g,收率:29%)。LC-MS: (M+1)m/z=345.0。

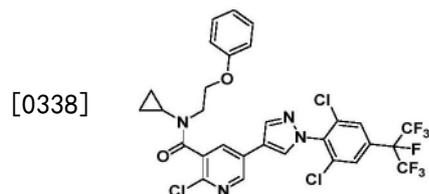
[0333] 第二步:2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(四氢呋喃-2-基)烟酰胺的合成

[0334] 按照与实施例1中第二步类似的方法进行,以得到标题化合物(白色固体,0.27g,收率:21%)。

[0335] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.65(d, J=2.5Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.75(s, 2H), 5.41(dd, J=7.6, 4.5Hz, 2H), 4.06-3.93(m, 1H), 3.19-2.64(m, 1H), 2.25-1.83(m, 4H), 0.96-0.80(m, 2H), 0.72-0.47(m, 2H)。

[0336] ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -75.21, -181.73.LC-MS: (M+1)m/z=645.1。

[0337] 实施例28:化合物2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-苯氧基乙基)烟酰胺的合成(对应于表1中的化合物235)



[0339] 第一步:5-溴-2-氯-N-环丙基-N-(2-苯氧基乙基)烟酰胺的合成

[0340] 将5-溴-2-氯-N-环丙基烟酰胺(1.10g, 4mmol)和30ml THF置于100ml的单口瓶中,冰浴条件下,分批加入60%NaH(0.24g, 6mmol), 30min后再将(2-氯乙氧基)benzene(0.94g, 6mmol)缓慢加入反应体系中,室温下搅拌反应过夜。12h后反应完毕,加水淬灭(30ml),水相用乙酸乙酯萃取(20ml x3次),合并有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物经硅胶柱层析分离[石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1],得到标题化合物(白色固体,0.87g,收率:55%)。

[0341] LC-MS: (M+1)m/z=395.1。

[0342] 第二步:2-氯-N-环丙基-5-(1-(2,6-二氯-4-(全氟丙烷-2-基)苯基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-苯氧基乙基)烟酰胺的合成

观察,以毛笔轻触虫体,无反应视为死虫,试验重复3次,另设不加药剂的空白对照。试验浓度为1mg/L。

[0356] 试验结果发现,本发明化合物对草地贪夜蛾具有较好的生物活性,其中,实施例1、实施例28的化合物在1mg/L剂量下对草地贪夜蛾的防效为100%;而实施例11的化合物在1mg/L剂量下对草地贪夜蛾的防效为95%以上。相比之下,对照化合物KC₁、KC₂在1mg/L测试浓度下对草地贪夜蛾的防效为80%。

[0357] 4) 粘虫活性测定:采用浸叶法,将适量玉米叶片在配好的药液中充分浸润后自然阴干,放入垫有滤纸的培养皿中,接粘虫3龄中期幼虫10头/皿,置于24~27℃观察室内培养,96h后调查结果。以毛笔触动虫体,无反应视为死虫。试验浓度分别为100mg/L、10mg/L。

[0358] 试验结果发现,本发明化合物对粘虫有优异的生物活性,其中实施例1、实施例2、实施例9、实施例11、实施例14、实施例16、实施例20、实施例21、实施例24、实施例28的化合物在100mg/L剂量下对粘虫的防效为100%;而实施例5、实施例13的化合物在100mg/L剂量下对粘虫的防效为90%以上。进一步降低剂量后,实施例1、实施例11、实施例14、实施例28的化合物在10mg/L剂量下对粘虫的防效为100%;而实施例9的化合物在10mg/L剂量下对粘虫的防效为80%以上。

[0359] 另外,本发明化合物在进一步降低剂量后,仍对粘虫具有较好的防效(致死率),具体试验结果如表2所示:

[0360] 表2:部分化合物对粘虫较低剂量下的平行测试结果(致死率,%)

化合物	致死率(%)			
	5mg/L	2.5mg/L	0.5mg/L	0.1mg/L
实施例 1	100	81.25	6.67	0
实施例 11	100	100	100	79.21
[0361] 实施例 14	95.21	83.62	35.16	3.33
实施例 28	97.98	90.79	44.44	4.60
KC ₁	100	90.00	13.33	0
KC ₂	99.33	76.26	21.32	1.25
KC ₃	100	64.53	33.33	0

[0362] 5) 韭菜迟眼蕈蚊活性测定:采用胃毒触杀联合法。将干净滤纸平铺在直径为8cm,底下铺有琼脂的培养皿内,在滤纸上滴加1mL配好的药液,将韭菜假茎部分用剪成约2cm的小段,分别放于不同浓度剂量药液中浸泡30s,取出后用吸水纸吸去多余药液,放于滴加相同浓度药液的滤纸上,每培养皿5段。随后用毛笔挑大小一致的3龄韭菜迟眼蕈蚊幼虫放于培养皿内,每皿30头,3次重复,同时设空白对照。48小时后调查结果,以毛笔轻触虫体,无反应视为死亡,结果如下表3所示。

[0363] 表3:部分化合物对韭菜迟眼蕈蚊的平行测试结果(致死率,%)

	化合物	致死率 (%)	
		100mg/L	10mg/L
[0364]	实施例 2	90.36	52.18
	KC ₁	65.43	26.02

[0365] 6) 点蜂缘蝽活性测定:采用浸渍法。点蜂缘蝽成虫置于下铺滤纸的透明塑料盒(顶部开小孔)中,将四季豆切成2cm小段,置于不同浓度的药液中30s后取出,待四季豆表面药液晾干后放入透明塑料盒中,每个盒中4段,置于25±1℃培养箱内。每个处理10头,重复3次,同时设溶剂对照。96小时后调查结果,以镊子触动虫体,无反应视为死虫,结果如下表4所示。

[0366] 表4:部分化合物对点蜂缘蝽的平行测试结果(致死率,%)

	化合物	致死率 (%)	
		100mg/L	10mg/L
[0367]	实施例 12	86.46	40.00
	KC ₂	71.28	23.33

[0368] 7) 茶小绿叶蝉活性测定:采用浸叶法,选择新鲜的桃树叶,用湿棉花包住叶柄,浸液后置于垫有滤纸的一次性塑料杯中阴干,每杯接茶小绿叶蝉3龄若虫15-20头,于26~28℃、光照(16/8h)观察室内。药后48h调查结果。每处理重复3次,并设溶剂对照,结果如下表5所示。

[0369] 表5:部分化合物对茶小绿叶蝉的平行测试结果(致死率,%)

	化合物	致死率 (%)	
		100mg/L	10mg/L
[0370]	实施例 4	95.26	56.33
	KC ₃	74.32	31.25

[0371] 8) 紫薇绒蚧活性测定:在显微镜下数枝干上的紫薇绒蚧2龄若虫数量,记录为基数。小心地将有紫薇绒蚧的枝条浸入药液中10秒,取出,用浸湿的棉花包住枝条基部以保湿,置于培养盒中。放入温度为25℃,湿度为65%的培养箱内。48小时后在显微镜下数枝条上的活的紫薇绒蚧数量,用昆虫针轻轻拨动紫薇绒蚧,若虫体爬动,或者发现足摆动,视为活虫,否则为死虫。每个处理3个重复,结果如下表6所示。

[0372] 表6:部分化合物对紫薇绒蚧的平行测试结果(致死率,%)

	化合物	致死率 (%)	
		100mg/L	10mg/L
[0373]	实施例 11	72.33	12.26
	KC ₁	46.41	0
	KC ₂	58.30	6.52

[0374] 除了害虫防治特性外,与现有技术的化合物相比,根据本发明的化合物还出人意料地显示具有改进的降解特性。另外,与现有技术化合物相比,根据本发明的化合物还出人意料地显示出对蜜蜂(或水生动物)的毒性更低。

[0375] 以上详细描述了本发明的优选实施方式,但是,本发明并不限于上述实施方式中的具体细节,在本发明的技术构思范围内,可以对本发明的技术方案进行多种简单变型,这些简单变型均属于本发明的保护范围。

[0376] 另外需要说明的是,在上述具体实施方式中所描述的各个具体技术特征,在不矛盾的情况下,可以通过任何合适的方式进行组合,为了避免不必要的重复,本发明对各种可能的组合方式不再另行说明。

[0377] 此外,本发明的各种不同的实施方式之间也可以进行任意组合,只要其不违背本发明的思想,其同样应当视为本发明所公开的内容。