

REPUBLICA DE COLOMBIA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda



CSA054141

PCT

PATENTE DE INVENCION

09-136269

EXPEDIENTE



Contiene los documentos relativos a la solicitud de registro de:

Título: COMPUESTOS DE BENZAMIDA Y APLICACIONES DE LOS MISMOS.

Clase: de la Clasificación Internacional de Niza

Solicitante : SINOCHEM CORPORATION Y SHENYANG RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL INDUSTRY CO. LTD.

De BEIJING, LIAONING, CHINA.

Apoderado: MAURICIO JARAMILLO

Bogotá, D.C., Noviembre de 2009

Rd, Cuz

30-11-2009

PETITOR

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-136269- -00000-0000

Fecha: 2009-11-30 15:25:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capitulo I

☐ Capitulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre:

SINOCHEM CORPORATION y SHENYANG
RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL
INDUSTRY CO. LTD.

Dirección:

6-12F Central Tower Chemsunny World Trade
Center 28 Fuxingmennei Dajie Beijing 100045
(CN) y 8 Shenliaodong Road, Tiexi District
Shenyang, Liaoning 110021 (CHINA)

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

Domicilio:

CHINA

IDENTIFICACION

C.C.

NIT.

C.E.

Otro

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre:

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

Dirección:

CRA. 9 No. 73-24 , BOGOTA COLOMBIA

Teléfono:

310 7055

Fax:

310 6657

E-Mail:

mjaramillo@gpzlegal.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT.

C.E.

Otro

Número

80.421.942

TP

74.555

C.S.J.

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre:

LI, Bin; XIANG, Dong; CHAI, Baoshan; YUAN,
Jing; YANG, Huibin ZHANG, Hong WU, Hongfei
YU, Haibo

Dirección:

8 Shenliaodong Road, Tiexi District, Shenyang,
Liaoning 110021 (CN); 8 Shenliaodong Road, Tiexi
District, Shenyang, Liaoning 110021 (CN); 8
Shenliaodong Road, Tiexi District, Shenyang,
Liaoning 110021 (CN); 8 Shenliaodong Road, Tiexi
District, Shenyang, Liaoning 110021 (CN); 8
Shenliaodong Road, Tiexi District, Shenyang,
Liaoning 110021 (CN); 8 Shenliaodong Road, Tiexi
District, Shenyang, Liaoning 110021 (CN); 8
Shenliaodong Road, Tiexi District, Shenyang,
Liaoning 110021 (CN); 8 Shenliaodong Road, Tiexi
District, Shenyang, Liaoning 110021 (CN)

Domicilio:

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

C.C.

NIT.

5

PTC (86)

Solicitud internacional No PCT/CN2008/070830 Fecha 28.04.2008

Publicación Internacional No. WO 2008/134969 A1 Fecha 13.11.2008

6

TITULO (54)

COMPUESTOS DE BENZAMIDA Y APLICACIONES DE LOS MISMOS

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 401/04 (2006.01), A01N 43/56 (2006.01), A01P 3/00 (2006.01), A01P 7/04 (2006.01), C07D 231/14 (2006.01), C07D 231/16 (2006.01)

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

CHINA

30.04.2007

200710011176.7

SI ☒ NO ☐

9

Comprobante de pago No.

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

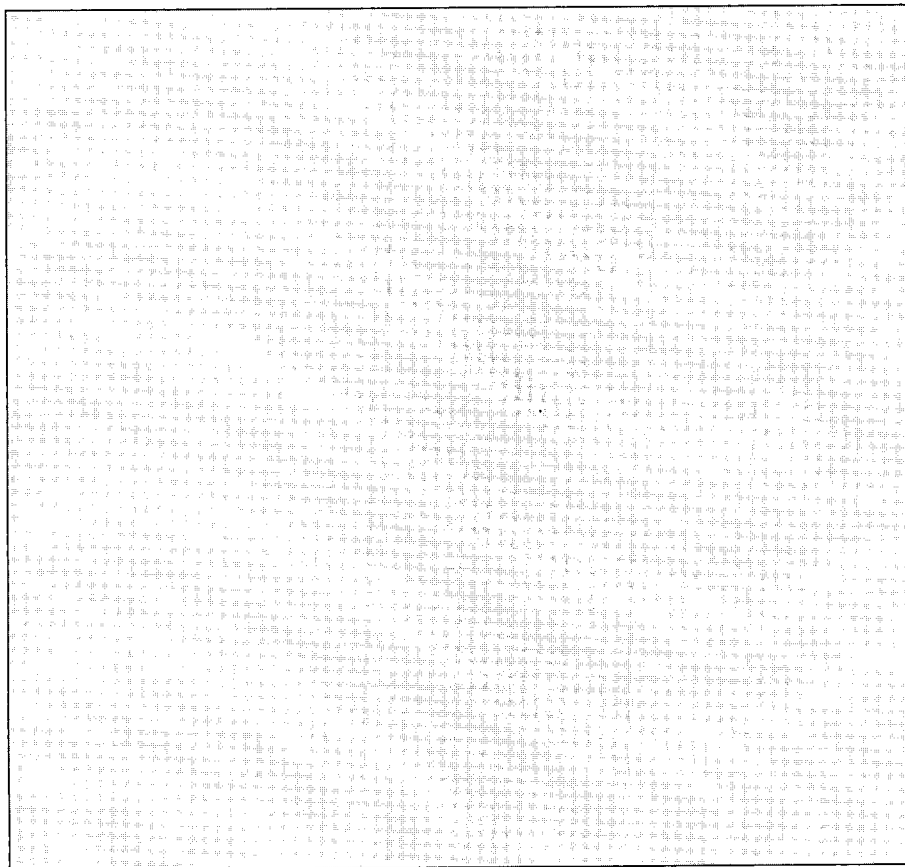
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

solicito la concesión de la patente

NOMBRE: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

FIRMA:

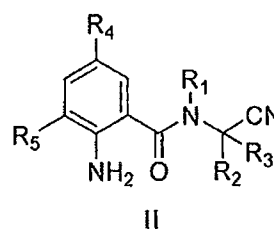
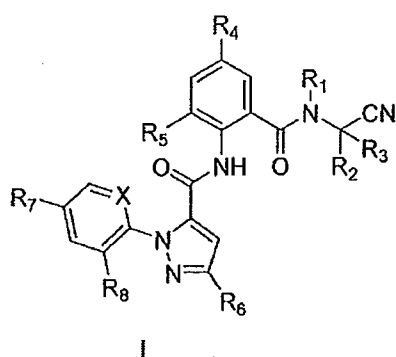
C.C. 80.421.942 de Usaquén T.P. 74.555 C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N. De solicitud : (22) fecha de solicitud : (30) prioridad (31) No. Prioridad (32) fecha 1: 200710011176.7- 30.04.2007 - CN (33) país CHINA		(51) Int. Cl: <i>C07D 401/04</i> (2006.01), <i>A01N 43/56</i> (2006.01), <i>A01P 3/00</i> (2006.01), <i>A01P 7/04</i> (2006.01), <i>C07D 231/14</i> (2006.01), <i>C07D 231/16</i> (2006.01) (71) Solicitante (s) SINOCHAM CORPORATION y SHENYANG RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL INDUSTRY CO. LTD. (72) Inventor (es) LI, Bin; XIANG, Dong; CHAI, Baoshan; YUAN, Jing; YANG, Huibin ZHANG, Hong WU, Hongfei YU, Haibo (74) Apoderado: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 30.11.2009 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 28.04.2008 No. De solicitud: PCT/CN2008/070830		(87) publicación internacional fecha (dd/mm/aa): 13.11.2008 N. publicación: WO 2008/134969	
(54) Titulo: COMPUESTOS DE BENZAMIDA Y APLICACIONES DE LOS MISMOS			

RESUMEN

Esta invención describe un tipo novedoso de compuestos de benzamida como se representa por la fórmula I, y los intermediarios para preparar los compuestos de la fórmula I como se representa por la fórmula II, y su uso de los mismos:



Cada sustituyente se define en el texto. Los compuestos de la fórmula I poseen actividades de fungicida o insecticida notables y pueden usarse para controlar los insectos o enfermedades.

COMPUESTOS DE BENZAMIDA Y APLICACIONES DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención pertenece al campo de los insecticidas y
5 fungicidas, se refiere a compuestos de benzamida y
aplicaciones de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La búsqueda para nuevos y mejores compuestos y
10 composiciones de fungicidas e insecticidas es continuamente
necesaria debido al surgimiento y desarrollo de hongos e
insectos resistente a los fungicidas e insecticidas
existentes después de un periodo de aplicaciones.

Algunas benzamidas de insecticidas se describieron en la
15 WO 03/015518A1, que son altamente efectivas contra el gusano
cogollero del maíz (*Spocloptera frugiperda*) a 50 ppm

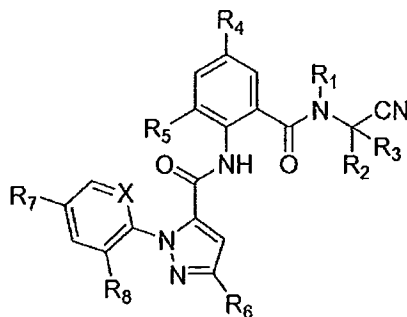
Ni la preparación de las benzamidas sustituidas con
cianoalquilo, ni su actividad fungicida o insecticida de
acuerdo a la presente invención se describen en ninguna
20 literatura.

SUMARIO DE LA INVENCION

El propósito de esta invención es proporcionar un tipo
de benzamidas novedosas, y sus aplicaciones como fungicidas o
25 insecticidas.

La modalidad técnica de esta invención es como sigue:

La presente invención proporciona un tipo de benzamidas como se representan por la fórmula I:



I

10 en donde:

R_1 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_2 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_3 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , el grupo hidrógeno en todos los sustituyentes puede además sustituirse por los siguientes grupos: halógeno, NO_2 , alcoxi C_1-C_3 , fenoxi, alquiltio C_1-C_3 , alquilsulfinilo C_1-C_3 o alquilsulfonilo C_1-C_3 ;

15

O R_2 y R_3 forman el cicloalquilo C_3-C_6 junto con su carbono conectado;

20 R_4 es H, halógeno o CN;

R_5 es halógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R_6 es halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 o haloalcoxi C_1-C_3 ;

R₇ es H, halógeno, CN, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃,
alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, alquilsufinilo C₁-C₃ o
alquilsulfonilo C₁-C₃;

R₈ es halógeno, CN, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃,
5 alcoxi C₁-C₃ o alquitio C₁-C₃;

X es CH, CF, CCl o N.

Los compuestos preferidos de la fórmula I en esta
invención son:

R₁ es H;

10 R₂ es H o alquilo C₁-C₃;

R₃ es alquilo C₁-C₃;

O R₂ y R₁ forman el cicloalquilo C₃-C₆ junto con su
carbono conectado;

R₄ es H, halógeno o CN;

15 R₅ es halógeno o alquilo C₁-C₃;

R₆ es halógeno o haloalquilo C₁-C₃;

R₇ es H, halógeno, CN o haloalquilo C₁-C₃;

R₈ es halógeno;

X es CH, CF, CCl o N.

20 Los compuestos más preferidos de la fórmula I en esta
invención son:

R₁ es H;

R₂ es H o metilo;

R₃ es metilo;

25 R₄ es Cl, Br, I, o CN;

R_5 es Cl, Br o metilo;

R_6 es Cl, Br o CF_3 ;

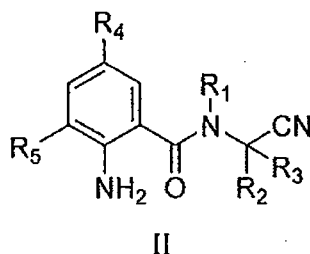
R_7 es H, Cl o CF_3 ;

R_8 es Cl;

5 X es CH, CF, CCl o N.

Esta invención se refiere además a los compuestos de la fórmula II para la preparación de los compuestos de la fórmula I, que no se describen en cualquier literatura.

10



en donde:

R_1 es H o alquilo C_1-C_6 ;

15

R_2 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_3 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , el grupo hidrógeno en todos los sustituyentes puede además sustituirse por los siguientes grupos: halógeno, NO_2 , alcoxi C_1-C_3 , fenoxi, alquiltio C_1-C_3 , alquilsulfinilo C_1-C_3 o alquilsulfonilo C_1-C_3 ;

20

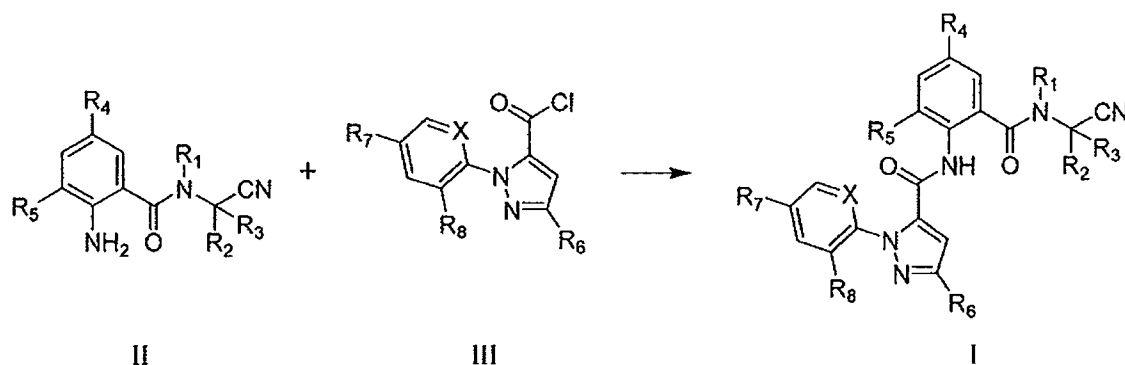
O R_2 y R_3 forman el cicloalquilo C_3-C_6 junto con su carbono conectado;

R_4 es H, halógeno o CN;

R_5 es halógeno o alquilo C_1-C_3 ;

En las definiciones de arriba de los compuestos de la fórmula I, el término "alquilo" indica un alquilo lineal o ramificado tal como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, n-hexilo, etc. El "cicloalquilo" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, etc. El "Haloalquilo" indica que el alquilo está parcialmente o completamente sustituido con átomos de halógeno. El "Alcoxi" es aquel en el final del alquilo es oxígeno, tal como metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, t-butoxi, etc. El "Haloalcoxi" es aquel en el final del alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno es oxígeno. El "Alquiltio" es aquel al final del alquilo que es azufre, tal como metiltio, etiltio etc. El "Alquilsulfinilo" es aquel en el final del alquilo es el grupo sulfinilo ($\text{SO}-$), tal como metsulfinilo. El "Alquilsulfonilo" es aquel en el final del alquilo es el grupo sulfonilo (SO_2-), tal como metsulfonilo. El "Halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo.

Los compuestos de la fórmula I en la presente invención pueden prepararse por los siguientes procesos y los sustituyentes en la fórmula de reacción son los mismos como en las definiciones de arriba:

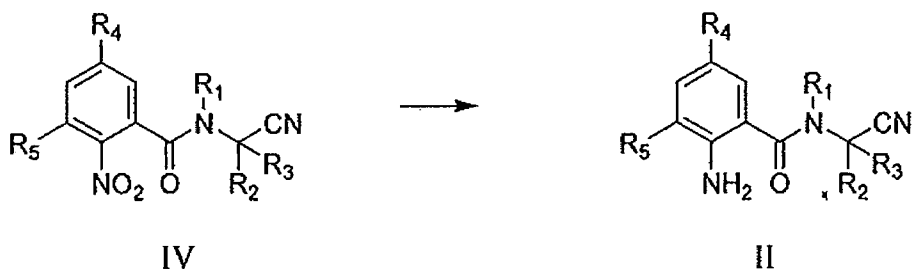


5

Los compuestos de la fórmula II y III en un solvente apropiado se hacen reaccionar para proporcionar los compuestos de la fórmula I en una cierta temperatura entre -10°C y el punto de ebullición del solvente durante 30 minutos hasta 48 horas. El solvente apropiado se eligió de diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, hexano, benceno, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, DMF o DMSO, etc.

La base apropiada es una ventaja para la reacción. La base apropiada se eligió de la base orgánica tal como metóxido de sodio, tert-butóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, trietilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, etc. o base inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, etc.

Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse por los siguientes procesos:



5 Los compuestos nitro IV se hacen reaccionar con agentes reductores tales como hierro, zinc o hidrógeno, etc. (de acuerdo al método descrito en la EPA0083055A2) en un solvente apropiado para obtener los compuestos de la fórmula II en una cierta temperatura entre -10°C y el punto de ebullición del

10 solvente durante 30 minutos a 48 horas. Los solventes apropiados incluyen agua, ácido acético, acetona, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, hexano, benceno, tolueno, acetato de etilo, etanol, DMF, THF, ioxano o el solvente de la mezcla de los dos o tres solventes de

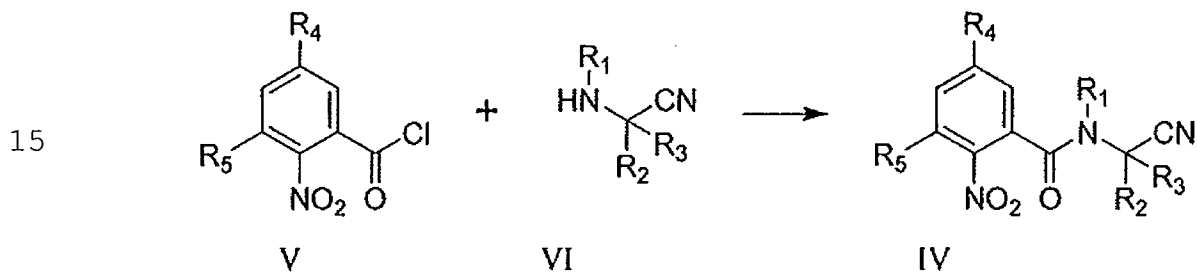
15 arriba, etc.

Los compuestos de la fórmula II (en donde R_4 es H) se hacen reaccionar con reactivos de halogenación tales como halógeno, N-clorosuccinimida, etc., en un solvente apropiado para obtener los compuestos de la fórmula II (en donde R_4 es

20 halógeno) en una cierta temperatura entre -10°C y el punto de ebullición del solvente durante 30 minutos a 48 horas. Los solventes apropiados incluyen diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, DMF, THF, dioxano o DMSO etc. Los halógenos incluyen yodo, bromo o cloro.

Los compuestos de la fórmula II (en donde R_4 is halógeno) se hacen reaccionar con reactivos de cianación en el solvente apropiado para obtener los compuestos de la fórmula II (en donde R_4 es CN) en una cierta temperatura entre -10°C y el punto de ebullición del solvente durante 30 minutos a 48 horas. Los reactivos de cianación incluyen cianuro de sodio, cianuro de potasio o cianuro cuproso. Los solventes apropiados incluyen DMF, THF, dioxano o dimetilsulfóxido, etc. Los halógenos incluyen yodo, bromo o cloro.

Los compuestos de la fórmula IV pueden prepararse por los siguientes procesos:



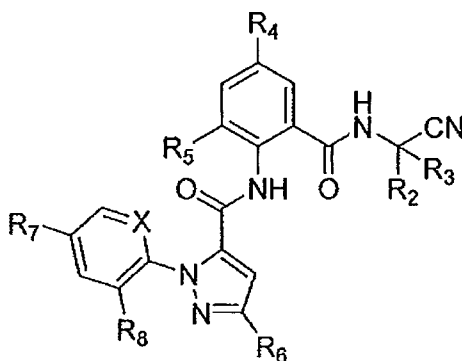
El cloruro de benzoilo V (comercialmente disponible, preparado de acuerdo a la siguiente literatura: March J, Advanced Organic Chemistry, 4th Ed, John Wiley & sons, 1992) se hace reaccionar con aminocianoalcano VI (comercialmente disponible, preparado de acuerdo a la siguiente literatura: J. Peptide Res. 56, 2000, 283-297) en un solvente apropiado para obtener los compuestos de la fórmula IV en una cierta temperatura entre -10°C y el punto de ebullición del solvente

durante 30 minutos a 48 horas. Los solventes apropiados incluyen cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, hexano, benceno, tolueno, acetato de etilo, DMF, THF o dioxano, etc. La base apropiada, por ejemplo, trietilamina, 5 piridina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o bicarbonato de sodio, etc. es una ventaja para la reacción.

Los compuestos de la fórmula III (cloruro de pirazolcarbonilo y el ácido correspondiente) se preparan de 10 acuerdo a la siguiente literatura: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005, 15, 4898-4906.

Las estructuras y sus propiedades físicas de algunos compuestos representativos de la fórmula I se muestran en la Tabla 1.

15 Tabla 1: Las estructuras y sus propiedades físicas de algunos compuestos representativos de la fórmula I



5

10

15

20

25

Compuesto	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	X	Apariencia (p.f.(°C))
1.1a	H	CH ₃	H	CH ₃	Br	H	Cl	N	Sólido blanco (146-150)
1.1	H	CH ₃	Cl	CH ₃	Br	H	Cl	N	Sólido blanco (205-207)
1.2	H	CH ₃	Cl	CH ₃	Cl	H	Cl	N	Sólido blanco (197-199)
1.3	H	CH ₃	Br	CH ₃	Cl	H	Cl	N	Sólido blanco (138-140)
1.4	H	CH ₃	Br	CH ₃	Br	H	Cl	N	Sólido blanco (208-209)
1.5	H	CH ₃	I	CH ₃	Cl	H	Cl	N	Sólido blanco (135-137)
1.6	H	CH ₃	Cl	Cl	Cl	H	Cl	N	Sólido blanco (165-168)
1.7	H	CH ₃	Br	Cl	Cl	H	Cl	N	Sólido blanco (167-170)
1.8	H	CH ₃	I	Cl	Cl	H	Cl	N	Sólido blanco (168-173)
1.9	H	CH ₃	Cl	Cl	Br	H	Cl	N	Sólido blanco (153-156)
1.10	H	CH ₃	Br	Cl	Br	H	Cl	N	Sólido blanco (153-157)
1.11	H	CH ₃	I	Cl	Br	H	Cl	N	Sólido blanco (154-158)
1.12	H	CH ₃	CN	Cl	Br	H	Cl	N	
1.13	H	CH ₃	CN	CH ₃	Br	H	Cl	N	Sólido blanco (210-213)
1.14a	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	Br	H	Cl	N	Sólido blanco (248-253)
1.14	CH ₃	CH ₃	Cl	CH ₃	Br	H	Cl	N	Sólido blanco (191-194)
1.15	CH ₃	CH ₃	Cl	CH ₃	Cl	H	Cl	N	Sólido blanco (213-216)
1.16	CH ₃	CH ₃	Br	CH ₃	Br	H	Cl	N	Sólido blanco (175-177)

5

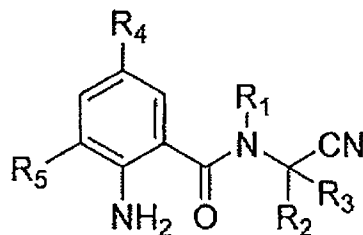
10

15

20

1.17	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	Cl	H	Cl	N	Sólido blanco (149-151)
1.18	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	Cl	H	Cl	N	Sólido blanco (254-256)
1.19	CH ₃	CH ₃	Cl	CH ₃	Cl	H	Cl	CH	Sólido blanco (252-254)
1.20	CH ₃	CH ₃	Br	CH ₃	Br	H	Cl	CH	Sólido blanco (248-250)
1.21	CH ₃	CH ₃	Br	Br	Br	H	Cl	CH	Sólido blanco (177-180)
1.22	CH ₃	CH ₃	CN	Cl	CF ₃	H	Cl	N	
1.23	CH ₃	CH ₃	CN	CH ₃	Br	H	Cl	N	Sólido blanco (140-142)
1.24	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	Br	H	Cl	CH	Sólido blanco (246-248)
1.25a	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	Cl	H	Cl	N	Sólido blanco (186-188)
1.25	i-C ₃ H ₇	CH ₃	Cl	CH ₃	Br	H	Cl	N	Sólido blanco (204-208)
1.26	i-C ₃ H ₇	CH ₃	Cl	CH ₃	Cl	H	Cl	N	Aceite
1.27	i-C ₃ H ₇	CH ₃	Cl	CH ₃	Br	H	Cl	CH	Sólido blanco (120-125)
1.28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	CH ₃	Cl	H	Cl	N	Sólido blanco (165-167)
1.29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	CH ₃	Br	H	Cl	N	Sólido blanco (252-256)
1.30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	CH ₃	Cl	H	Cl	N	Sólido blanco (226-228)
1.31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	CH ₃	Br	H	Cl	N	Sólido blanco (225-227)

Tabla 2: Las estructuras y sus propiedades físicas de algunos compuestos representativos de la fórmula II



Compuesto	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Apariencia (p.f. (°C))
2.1	H	CH ₃	H	CH ₃	Sólido blanco (105-106)
2.2	H	CH ₃	Cl	CH ₃	Sólido blanco (139-140)
2.3	H	CH ₃	Br	CH ₃	Cera
2.4	H	CH ₃	I	CH ₃	Cera
2.5	H	CH ₃	H	Cl	
2.6	H	CH ₃	Cl	Cl	
2.7	H	CH ₃	Br	Cl	
2.8	H	CH ₃	I	Cl	
2.9	H	CH ₃	CN	Cl	
2.10	H	CH ₃	CN	CH ₃	
2.11	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	Sólido blanco (173-174)
2.12	CH ₃	CH ₃	Cl	CH ₃	Sólido blanco (199-201)
2.13	CH ₃	CH ₃	Br	CH ₃	
2.14	CH ₃	CH ₃	I	CH ₃	Cera
2.15	CH ₃	CH ₃	CN	Cl	
2.16	CH ₃	CH ₃	CN	CH ₃	
2.17	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	Cera
2.18	i-C ₃ H ₇	CH ₃	Cl	CH ₃	Sólido blanco (125-127)
2.19	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	Sólido blanco (129-130)
2.20	i-C ₃ H ₇	CH ₃	Cl	Cl	
2.21	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	CH ₃	Sólido blanco (142-143)
2.22	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	CH ₃	Cera
2.23	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	CH ₃	Sólido blanco (136-138)
2.24	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	CH ₃	Sólido blanco (131-133)

Datos de los Compuestos ^1H RMN (300MHz, CDCl_3):

Compuesto 1.1a: 9.855 (s, 1H), 8.476-8.454 (q, 1H),
7.879-7.847 (q, 1H), 7.407-7.316 (m, 3H), 7.243-7.169 (m,
1H), 7.036 (s, 1H), 7.626-7.635 (d, 1H), 4.973-4.924 (m, 1H),
5 2.205 (s, 3H), 1.576-1.552 (d, 3H).

Compuesto 1.1: 9.663 (s, 1H), 8.463-8.443 (d, 1H),
7.878-7.845 (d, 1H), 7.402-7.359 (m, 1H), 7.280-7.241 (m,
2H), 7.070 (s, 1H), 6.716-6.692 (d, 1H), 4.958-4.908 (m, 1H),
2.175 (s, 3H), 1.589-1.564 (d, 3H).

10 Compuesto 1.2: 9.654 (s, 1H), 8.470-8.448 (d, 1H),
7.884-7.853 (d, 1H), 7.410-7.368 (m, 1H), 7.275-7.252 (m,
2H), 6.973 (s, 1H), 6.584-6.558 (d, 1H), 4.986-4.937 (m, 1H),
2.195 (s, 3H), 1.603-1.593 (d, 3H).

15 Compuesto 1.3: 9.627 (s, 1H), 8.445-8.424 (d, 1H),
7.870-7.837 (d, 1H), 7.408-7.343 (m, 3H), 6.992 (s, 1H),
6.830-6.804 (d, 1H), 4.919-4.871 (m, 1H), 2.151 (s, 3H),
1.556-1.532 (d, 3H).

20 Compuesto 1.4: 9.613 (s, 1H), 8.450-8.428 (d, 1H),
7.870-7.832 (d, 1H), 7.413-7.345 (m, 3H), 7.069 (s, 1H),
6.755-6.731 (d, 1H), 4.929-4.880 (m, 1H), 2.157 (s, 3H),
1.564-1.532 (d, 3H).

25 Compuesto 1.5: 9.632 (s, 1H), 8.463-8.441 (d, 1H),
7.878-7.847 (d, 1H), 7.696-7.597 (m, 2H), 7.402-7.359 (m,
1H), 6.948 (s, 1H), 6.443 (s, 1H), 4.996-4.945 (m, 1H), 2.174
(s, 3H), 1.633-1.581 (d, 3H).

Compuesto 1.6: 8.856 (s, 1H), 8.483-8.461 (d, 1H), 7.958-7.927 (d, 1H), 7.548-7.541 (m, 1H), 7.390-7.382 (m, 2H), 6.971 (s, 1H), 6.485-6.443 (d, 1H), 4.956-4.905 (m, 1H), 1.560 (s, 3H).

5 Compuesto 1.7: 8.867 (s, 1H), 8.467-8.458 (d, 1H), 7.928-7.907 (d, 1H), 7.688-7.675 (m, 1H), 7.527-7.520 (m, 1H), 7.428-7.400 (m, 1H), 6.971 (s, 1H), 6.483-6.254 (m, 1H), 4.965-4.896 (m, 1H), 1.556 (s, 3H).

10 Compuesto 1.8: 8.957 (s, 1H), 8.453-8.448 (d, 1H), 7.904-7.871 (d, 1H), 7.832 (s, 1H), 7.663 (s, 1H), 7.415-7.396 (m, 1H), 6.992 (s, 1H), 6.455 (s, 1H), 4.955-4.932 (m, 1H), 1.563 (s, 3H).

15 Compuesto 1.9: 8.875 (s, 1H), 8.465-8.318 (d, 1H), 7.923-7.895 (m, 1H) 7.556 (s, 1H), 7.394-7.376 (m, 2H), 7.056 (s, 1H), 6.523 (s, 1H), 4.958-1.939 (m, 1H), 1.571 (s, 3H).

Compuesto 1.10: 9.141 (s, 1H), 8.450-8.434 (d, 1H), 7.881-7.855 (d, 1H), 7.543-7.536 (d, 1H), 7.420-7.353 (m, 2H), 7.119 (s, 1H), 6.817-6.791 (d, 1H), 4.885-4.837 (m, 1H), 1.510-1.487 (d, 3H).

20 Compuesto 1.11: 8.978 (s, 1H), 8.489-8.464 (d, 1H), 7.923-7.845 (m, 2H), 7.673 (s, 1H), 7.425-7.386 (m, 1H), 7.069 (s, 1H), 6.493 (s, 1H), 4.956-4.913 (m, 1H), 1.569-1.548 (d, 3H).

25 Compuesto 1.13: 10.346 (s, 1H), 8.556-8.452 (d, 1H), 7.866-7.834 (m, 1H), 7.749-7.746 (m, 1H), 7.636 (m, 1H),

7.407-7.380 (m, 1H), 7.267 (br, 1H), 7.047 (s, 1H), 4.970 (m, 1H), 2.262 (s, 3H), 1.627-1.614 (d, 3H).

Compuesto 1.14a: 9.876 (s, 1H), 8.459-8.445 (d, 1H), 7.863-7.837 (d, 1H), 7.397-7.371 (m, 3H), 7.267-7.230 (m, 1H), 7.155 (s, 1H), 6.427 (s, 1H), 2.206 (s, 3H), 1.620 (s, 6H).

Compuesto 1.14: 9.699 (s, 1H), 8.435-8.414 (d, 1H), 7.860-7.829 (d, 1H), 7.387-7.345 (m, 2H), 7.311 (s, 1H), 7.192-7.139 (m, 1H), 6.591 (s, 1H), 2.161 (s, 3H), 1.675 (s, 6H).

Compuesto 1.15: 9.666 (s, 1H), 8.436-8.421 (d, 1H), 7.866-7.833 (d, 1H), 7.392-7.349 (m, 1H), 7.256-7.164 (m, 3H), 6.438 (s, 1H), 2.171 (s, 3H), 1.680 (s, 6H).

Compound 1.16: 9.722 (s, 1H), 8.428-8.407 (d, 1H), 7.855-7.822 (d, 1H), 7.379-7.324 (m, 3H), 7.264 (s, 1H), 6.651 (s, 1H), 2.130 (s, 3H), 1.649 (s, 6H).

Compuesto 1.17 (CDCl₃+DMSO): 10.152 (s, 1H), 8.375-8.355 (d, 1H), 8.210 (s, 1H), 7.799-7.767 (d, 1H), 7.451-7.409 (m, 1H), 7.346-7.304 (m, 2H), 7.217 (s, 1H), 1.550 (s, 6H).

Compuesto 1.18: 9.469 (s, 1H), 8.512-8.493 (d, 1H), 7.938-7.906 (d, 1H), 7.434-7.370 (m, 2H), 7.034-7.297 (d, 1H), 7.239-7.232 (d, 1H), 7.214 (s, 1H), 1.735 (s, 6H).

Compuesto 1.19: 9.424 (s, 1H), 7.517-7.486 (m, 1H), 7.425-7.326 (m, 3H), 7.109-7.101 (d, 2H), 7.040 (s, 1H), 6.713 (s, 1H), 2.051 (s, 3H), 1.678 (s, 6H).

Compuesto 1.20: 9.459 (s, 1H), 7.519-7.487 (m, 1H),
7.435-7.273 (m, 5H), 7.051 (s, 1H), 6.602 (s, 1H), 2.083 (s,
3H), 1.688 (s, 6H).

Compuesto 1.21: 9.011 (s, 1H), 7.528-7.497 (m, 1H),
5 7.388-7.271 (m, 5H), 7.167 (s, 1H), 7.025 (s, 1H), 2.175 (s,
3H), 1.621 (s, 6H).

Compuesto 1.24: 8.415 (br s, 1H), 8.234 (d, 1H), 7.915
(d, 1H), 7.518-7.310 (m, 5H), 7.310 (br s, 1H), 1.646 (s,
6H).

10 Compuesto 1.25a: 8.497-8.476 (q, 1H), 8.173-8.141 (q,
1H), 7.621-7.579 (q, 1H), 7.405-7.390 (m, 3H), 7.281 (s, 1H),
2.192-2.094 (m, 4H), 1.402 (s, 3H), 1.027-1.004 (d, 3H),
0.884-0.863 (d, 3H).

Compuesto 1.25: 8.494-8.482 (d, 1H), 8.175-8.149 (d,
15 1H), 7.627-7.585 (m, 1H), 7.528 (s, 1H), 7.392 (s, 1H), 7.316
(s, 1H), 2.260-2.193 (m, 4H), 1.410 (s, 3H), 1.024-1.002 (d,
3H), 0.877-0.853 (d, 3H).

Compuesto 1.26: 9.784 (s, 1H), 8.441-8.421 (q, 1H),
7.862-7.831 (q, 1H), 7.404-7.353 (m, 3H), 7.216 (s, 1H),
20 6.396 (s, 1H), 2.271-2.188 (m, 1H), 2.166 (s, 3H), 1.562 (s,
3H), 1.110-1.087 (d, 3H), 1.019-0.996 (d, 3H).

Compuesto 1.27: 9.555 (s, 1H), 7.501-7.350 (m, 4H),
7.282-7.274 (m, 1H), 7.230-7.222 (d, 1H), 7.178 (s, 1H),
7.150-7.142 (d, 1H), 2.148-2.109 (m, 4H), 1.601 (s, 3H),
25 1.150-1.128 (d, 3H), 1.048-1.027 (d, 3H).

Compuesto 1.28: 9.688 (s, 1H), 8.446-8.425 (m, 1H), 7.865-7.832 (m, 1H), 7.389-7.346 (m, 1H), 7.234-7.228 (m, 1H), 7.181-7.163 (m, 2H), 6.541 (s, 1H), 2.458-2.414 (m, 2H), 2.169 (s, 3H), 2.045-1.977 (m, 2H), 1.878-1.748 (m, 4H).

5 Compuesto 1.29 (DMSO): 10.209 (s, 1H), 8.615 (s, 1H), 8.454-8.434 (m, 1H), 7.927-7.895 (m, 1H), 7.667 (s, 1H), 7.478-7.436 (m, 1H), 7.386-7.378 (d, 1H), 7.320 (s, 1H), 2.310-2.102 (m, 7H), 1.816-1.719 (m, 4H).

10 Compuesto 1.30: 9.725 (s, 1H), 8.435-8.420 (d, 1H), 7.863-7.831 (m, 1H), 7.389-7.346 (m, 1H), 7.260-7.150 (m, 3H), 6.471 (s, 1H), 2.400-2.318 (m, 2H), 2.164 (s, 3H), 1.706-1.452 (m, 8H).

15 Compuesto 1.31: 9.692 (s, 1H), 8.446-8.432 (d, 1H), 7.865-7.834 (m, 1H), 7.394-7.351 (m, 1H), 7.260-7.250 (m, 2H), 7.184 (s, 1H), 6.326 (s, 1H), 2.401-2.356 (m, 2H), 2.170 (s, 3H), 1.725-1.564 (m, 8H).

Compuesto 2.3: 7.327-7.319 (d, 1H), 7.275-7.271 (d, 1H), 6.25-6.227 (d, 1H), 5.049-4.999 (m, 1H), 2.148 (s, 3H), 1.685-1.660 (m, 3H).

20 Compuesto 2.4: 7.453-7.476 (d, 1H), 7.431-7.426 (d, 1H), 6.231-6.214 (d, 1H), 5.048-4.999 (m, 1H), 2.125 (s, 3H), 1.685-1.651 (m, 3H).

Compuesto 2.14: 7.429-7.423 (d, 1H), 7.381-7.379 (d, 1H), 6.145 (s, 1H), 2.097 (s, 3H), 1.809 (s, 6H).

Compuesto 2.22: 7.132-7.126 (d, 1H), 7.028 (d, 1H), 6.492 (s, 1H), 5.389 (s, 2H), 2.499-2.434 (m, 2H), 2.222-2.144 (m, 2H), 1.907-1.876 (m, 4H).

El átomo de hidrógeno en las moléculas orgánicas puede
5 reemplazarse por metilo u otro alquilo para mejorar la liposolubilidad de la molécula orgánica. La liposolubilidad se relaciona cercanamente a la transportación de las moléculas orgánicas en los insectos, plantas y otros organismos biológicos. La transportación adecuada de las moléculas
10 bioactivas juega un papel importante en la eficacia biológica. La propiedad de transportación adecuada de las moléculas es imprevisible, solamente puede obtenerse a través de la investigación ampliamente creativa.

Los compuestos de acetonitrilo benzamida sustituidos con
15 alquilo como se muestra en la fórmula I en esta invención poseen actividad de insecticidad y actividad de fungicida sorprendentemente alta con los compuestos de acetonitrilo benzamida conocidos. Por lo tanto, esta invención también proporciona el uso de los compuestos de la fórmula I para
20 proteger la planta de los insectos y enfermedades.

Otra modalidad de esta invención incluye las composiciones de fungicidas o insecticidas, en las cuales los compuestos de la fórmula I son ingredientes activos. El porcentaje en peso de los ingredientes activos en las
25 composiciones es desde 1% hasta 99%. Existen también

21

portadores aceptables en la salud de la agricultura, forestal o publica en estas composiciones.

Las composiciones de la presente invención pueden usarse en la forma de diversas formulaciones. Usualmente, los
5 compuestos de la fórmula I, el ingrediente activo, se diluye con un portador líquido o sólido inerte para hacer una formulación tal como un polvo humectable o un concentrado emulsificable, etc. de modo que puede fácilmente dispersarse como un fungicida o un insecticida. Por lo tanto, en estas
10 composiciones, al menos un portador líquido o sólido se agrega, y tensoactivo usualmente adecuados pueden agregarse cuando sea necesario.

También todavía se proporciona por esta invención, el método de aplicación para controlar insectos, que puede
15 aplicarse a las composiciones de la presente invención para los lugares de crecimiento de los insectos como se menciona arriba. La dosificación efectiva adecuada de los compuestos de la presente invención está usualmente dentro de un rango de 10 g/ha hasta 1000 kg/ha, preferiblemente de 20 g/ha hasta
20 500 g/ha.

También se proporciona por esta invención el método de aplicación para controlar las enfermedades, que puede aplicarse a las composiciones de la presente invención para los lugares en crecimiento de las enfermedades como se
25 menciona arriba. La dosificación adecuadamente efectiva de

los compuestos de la presente invención está usualmente dentro de un rango desde 100 g/ha hasta 2000 g/ha, preferiblemente de 200 g/ha hasta 1000 g/ha.

Para algunas aplicaciones, uno o más de otros fungicidas, insecticidas, herbicidas, reguladores de crecimiento de las plantas o fertilizantes pueden agregarse en las composiciones de fungicidas o insecticidas de la presente invención para hacer meritos y efectos adicionales.

Se observara que las variaciones y cambios se permiten dentro de los alcances reivindicados en la presente invención.

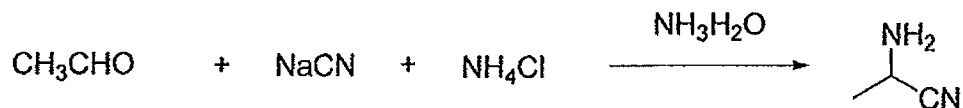
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los siguientes ejemplos y resultados de la síntesis de los pruebas biológicas se usan para ilustrar además la presente invención, pero no se limitan a ello.

EJEMPLOS DE LA SINTESIS

EJEMPLO 1: SINTESIS DEL COMPUESTO 1.2

(1) Síntesis de 2-aminopropanonitrilo:

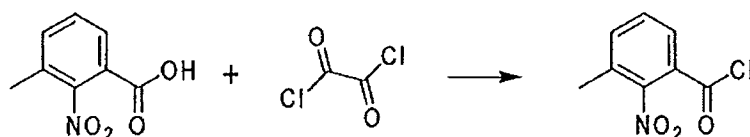


A un matraz de 500 mL se agregaron cianuro de sodio (4.95 g, 100 mmol) e hidrato de amoniaco (60 mL). Después de que cianuro de sodio se disolvió completamente, se agregaron

acetaldehído (11.00 g, 100 mmol) y cloruro de amonio (5.38 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Luego se agregó diclorometano para extraerse durante 3 veces (50 mL, 10 mL, 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y concentraron bajo vacío para dar el producto (2.57 g) como un aceite verde ligero en 32% de rendimiento.

(2) Síntesis de cloruro de 3-metil-2-nitrobenzoilo:

10



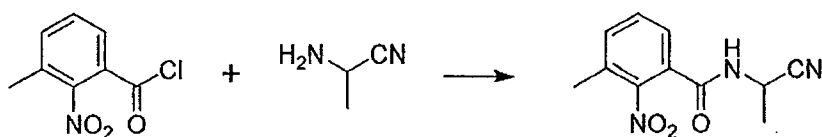
15

A un matraz de 500 mL se agregaron ácido 3-metil-2-nitrobenzoico (20.0 g, 110 mmol), 100 mL de diclorometano y dicloruro de oxalilo (21.0 g, 165 mmol). Después se agregaron cinco gotas de N,N-dimetil formamida, una gran cantidad de gas se liberó. Después de agitarse durante 8 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. Luego se agregó 100 mL de tolueno, y la mezcla de reacción se concentró nuevamente para dar el producto (22g) como un sólido blanco en 100% de rendimiento.

20

(3) Síntesis de N-(1-cianoetil)-3-metil-2-nitrobenzamida:

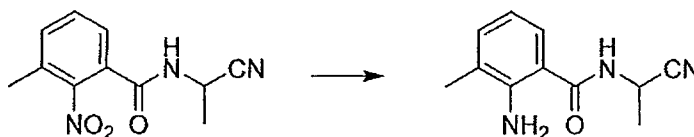
25



A un matraz de 500 mL se agregaron secuencialmente cloruro de 3-metil-2-nitrobenzoilo (21 g, 105 mmol), 200 mL de diclorometano y 2-aminopropanonitrilo (7.0 g, 100 mmol). A la mezcla se agregó gota a gota trietilamina (12.0 g, 120
 5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla se vació en 200 mL de agua y extrajo con acetato de etilo (3x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de carbonato de sodio saturado y salmuera, secaron sobre sulfato de magnesio
 10 anhidro y concentraron para dar 21.5 g de aceite café oscuro. Después de la separación a través de cromatografía de columna de gel de sílice (fluido: acetato de etilo/éter de petróleo = 1:1), 18.5 g sólido anaranjado se adquirió en 75% de rendimiento.

15 ^1H RMN (300MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 9.025-9.001 (d, 1H), 7.520-7.439 (m, 3H), 5.044-4.972 (m, 1H), 2.409 (s, 3H), 1.632-1.608 (d, 3H).

(4) Síntesis de 2-amino-N-(1-cianoetil)-3-metilbenzamida
 20 (Compuesto 2.1):



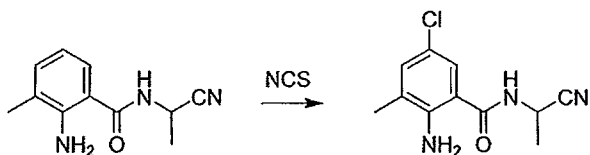
A un matraz de 250 mL se agregaron secuencialmente N-(1-
 25 cianoetil)-3-metil-2-nitrobenzamida (4.0 g, 17.2 mmol),

tetrahidrofurano (40 mL), agua (40 mL) y polvo de zinc (5.6 g, 86 mmol). Se agregó gota a gota ácido clorhídrico concentrado (5.2 g, 5 1.6 mmol) a la mezcla durante el periodo de 30 minutos a temperatura ambiente. La temperatura
 5 de la reacción se controló bajo 30°C. La mezcla de reacción se continuó para hacer reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente. Las sustancias insolubles se removieron por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con
 10 agua, solución de carbonato de sodio saturado y salmuera, secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y concentraron para dar el producto (2.8 g) como un sólido amarillo ligero en 80% de rendimiento.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): 7.246-7.220 (d, 1H), 7.160-7.137
 15 (d, 1H), 6.667-6.641 (d, 1H), 6.591-6.541 (t, 1H), 5.659 (s, 2H), 5.048-4.997 (m, 1H), 2.144 (s, 3H), 1.633-1.608 (d, 3H).

(5) Síntesis de 2-amino-5-cloro-N-(1-cianoetil)-3-metilbenzamida (Compuesto 2.2):

20



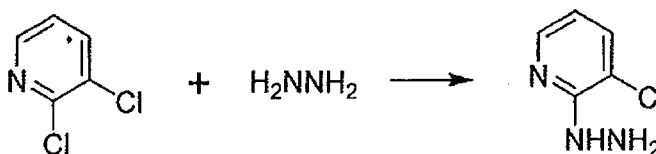
A un matraz de 50 mL se agregaron secuencialmente 2-amino-N-(1-cianoetil)-3-metilbenzamida (1.8 g, 8.9 mmol) N-
 25 cloro succinimida (referido como: NCS) (1.2 g, 8.9 mmol) y

dimetilformamida (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 100-110°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vació en 100 mL de agua y extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua; salmuera, y secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, concentraron para dar el producto (1.8 g) como sólido amarillo ligero en 86% de rendimiento. El análisis HPLC mostró que no hay impurezas significativas.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃): 7.535 (s, 1H), 7.331-7.324 (d, 1H), 7.104-7.102 (d, 1H), 5.040-5.016 (m, 1H), 2.131 (s, 3H), 1.671-1.647 (d, 3H).

(6) Síntesis de 3-cloro-2-hidrazinilpiridina:

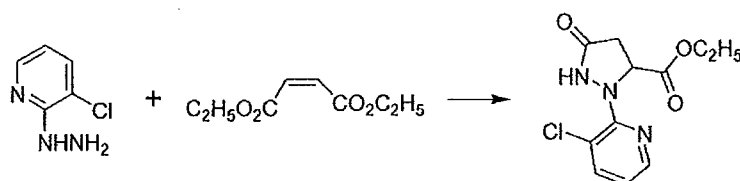
15



A un matraz de 1000 mL se agregaron secuencialmente 2,3-dicloropiridina (74 g, 500mmol), hidrazina al 50% (250 g, 2.5 mol) y dioxano (300 mL). La temperatura de la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas. Luego se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se precipitó el cristal blanco. El cristal blanco se aisló por medio de filtración y secó para dar el producto (51 g) como un sólido blanco en 71% de rendimiento.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): 8.113-8.092 (d, 1H), 7.493-7.463 (d, 1H), 6.672-6.630 (q, 1H), 6.237 (s, 1H), 3.905 (s, 2H).

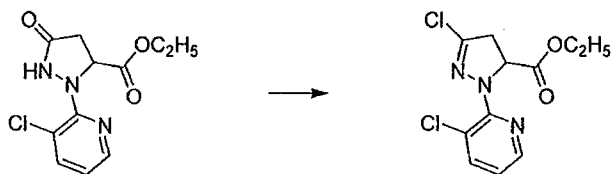
(7) Síntesis de 2-(3-cloropiridin-2-il)-5-oxopirazolidina-3-carboxilato de etilo:



A un matraz de 1000 mL se agregaron 300 mL de etanol anhidro, etóxido de sodio (15.6 g, 0.229 mo)) y 3-cloro-2-hidrazinilpiridina (30.0 g, 0.208 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 minutos. Se agregó gota a gota maleato de dietilo (36.0 g, 0.250 mmol) y calentó a reflujo durante 10 minutos. Después de enfriarse a 65°C, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético glacial (25.2 g, 0.420mol) y diluyó con 300 mL de agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el precipitado se formó. El producto se aisló por filtración, lavó con solución acuosa de etanol al 40% (3 x 50 mL) y secó para dar el producto (26.3g) como un sólido anaranjado en 42% de rendimiento.

^1H RMN (300MHz, DMSO): 8.289-8.269 (q, 1H), 7.956-7.190 (q, 1H), 7.231-7.190 (q, 1H), 4.862-4.816 (q, 1H), 4.236-4.165 (q, 2H), 2.967-2.879 (q, 1H), 2.396-2.336 (q, 1H), 1.250-1.202 (t, 3H).

(8) Síntesis de 3-cloro-1-(3-cloropiridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo:



5

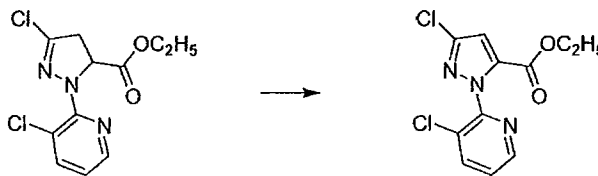
A un matraz de 100 mL se agregaron acetonitrilo (65 mL), 2-(3-cloropiridin-2-il)-5-oxopirazolidina-3-carboxilato de etilo (6.5 g, 28.8 mmol) y cloruro de fosforilo (4.4 g, 28.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se destiló para remover 30 mL del solvente. La mezcla de reacción concentrada se agregó a la mezcla de carbonato de sodio (10.1 g, 120 mmol) y agua (40 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos hasta que no se liberó más gas. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de diclorometano y agitó durante 50 minutos. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y concentraron por el evaporador giratorio para dar el producto (4.7 g) como un aceite color ámbar oscuro en 68% de rendimiento.

20

^1H RMN (300MHz, DMSO): 8.129-8.108 (q, 1H), 7.866-7.834 (q, 1H), 7.017-6.975 (q, 1H), 5.275-5.207 (q, 1H), 4.150-4.078 (q, 2H), 3.648-3.504 (m, 1H), 3.298-3.211 (m, 1H), 1.174-1.127 (t, 3H).

25

(9) Síntesis de 3-cloro-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo:



5

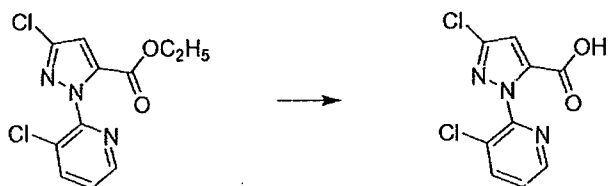
A un matraz de 100 mL se agregaron 3-cloro-1-(3-cloropiridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (4.0 g, 13.9 mmol), acetonitrilo (10 mL) y ácido sulfúrico al 98% (2.8 g, 27.3mmol). La mezcla de reacción se agitó durante algunos minutos. Luego se agregó el persulfato de potasio (6.0 g. 22.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla espesa anaranjada resultante se filtró mientras se calienta (50-65°C) para remover un precipitado blanco. La torta filtro se lavó con acetonitrilo (10 mL). El filtrado se concentró hasta alrededor de 10 mL en un evaporador giratorio. Luego se agregó 50 mL de agua. El producto sólido se removi6 por filtración, lavó con solución acuosa de acetonitrilo al 25% (3 x 15 mL) y secó para dar el producto (3.2 g) como un sólido anaranjado en 80% de rendimiento.

20

^1H RMN (300MHz, DMSO): 8.521-8.500 (d, 1H), 7.963-7.930 (d, 1H), 7.511-7.469 (q, 1H), 6.950 (s, 1H), 4.258-4.187 (q, 2H), 1.242-1.195 (t, 3H).

(10) Síntesis de ácido 3-cloro-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico:

5

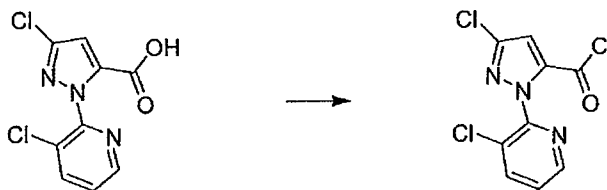


A un matraz de 100 mL se agregaron 3-cloro-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1.8 g, 6.3 mmol) y metanol (10 mL), agua (10 mL) e hidróxido de sodio (0.3 g, 6.9 mmol). Después de agitarse durante 1 hora a temperatura ambiente, todos los materiales de partida han desaparecido. La mezcla de reacción se concentró hasta alrededor de 10 mL de solución café oscura por el evaporador giratorio. Luego se agregó 40 mL de agua. La solución acuosa se extrajo con etil éter (50 mL) e hizo ácida con ácido clorhídrico concentrado hasta pH=4. El producto sólido se aisló por filtración, lavó con 2 x 50 mL de agua y secó para dar el producto (1.4 g) como un sólido blanco en 88% de rendimiento.

^1H RMN (300MHZ, DMSO): 8.578-8.566 (d, 1H), 8.278-8.251 (d, 1H), 7.719-7.677 (q, 1H), 7.234 (s, 1H).

(11) Síntesis de cloruro de 3-cloro-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carbonilo:

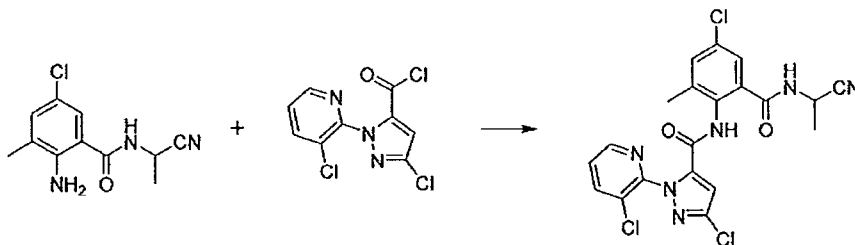
25



5 A un matraz de 100 mL se agregaron ácido 3-cloro-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (15.0 g, 58.1 mmol), diclorometano (100 mL) y dicloruro de oxalilo (11.1 g, 87.2 mmol). Después se agregaron cinco gotas de N,N-dimetil formamida, una gran cantidad de gas se liberó. Después de
 10 agitarse durante 8 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó hasta secarse en presión reducida. Luego se agregó 100 mL de tolueno, y la mezcla de reacción se concentró nuevamente bajo vacío para dar el producto (16 g) como un sólido verde en 100% de rendimiento.

15

(12) Síntesis del compuesto 1.2:



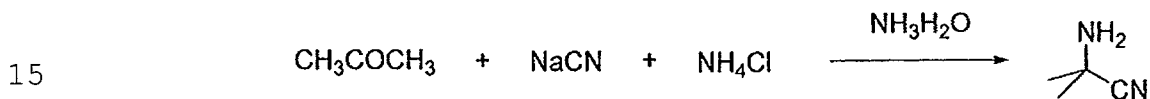
20

A un matraz de 100 mL se agregaron 2-amino-5-cloro-N-(1-cianoetil)-3-metilbenzamida (2.0 g, 8.4 mmol), diclorometano (20 mL), cloruro de 3-cloro-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-
 25 pirazol-5-carbonilo (2.8 g, 10.1 mmol) y trietilamina (1.1 g,

10.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego se vació la mezcla de reacción en 100 mL de agua, extrajo con acetato de etilo (2x 100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con solución de carbonato de sodio saturado y salmuera, secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y concentraron por el evaporador giratorio. El residuo se purificó por cromatografía en cromatografía de columna de gel de sílice (fluido: acetato de etilo/éter de petróleo=1/2) para dar el compuesto 1.2 (2.3 g) como un sólido blanco en 58% de rendimiento.

EJEMPLO 2: SINTESIS DEL COMPUESTO 1.14

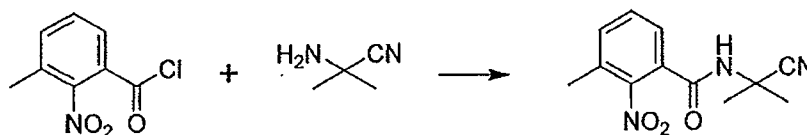
(1) Síntesis de 2-amino-2-metilpropanonitrilo:



A un matraz de 250 mL se agregaron cianuro de sodio (4.95 g, 100 mmol) e hidrato de amoníaco (60 mL). Después de agitarse a temperatura ambiente, cianuro de sodio se disolvió completamente, se agregaron acetona (5.84 g, 100 mmol) y cloruro de amonio (5.38 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se hizo reaccionar durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano por 3 veces (50 mL, 10 mL, 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y

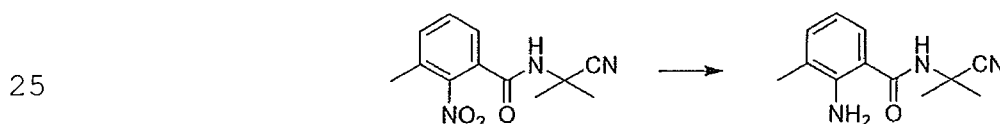
concentraron bajo vacío para dar el producto (5.25 g) como un aceite incoloro en 57% de rendimiento.

(2) Síntesis de N-(2-cianopropan-2-il)-3-metil-2-nitrobenzamida:



A un matraz de 500 mL se agregaron secuencialmente
 10 cloruro de 3-metil-2-nitrobenzoilo (21.0 g, 105 mmol),
 diclorometano (100 mL) y 2-amino-2-metilpropanonitrilo (8.8
 g, 105 mmol). Después se agregó gota a gota trietilamina
 (12.6 g, 126 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 3
 horas a temperatura ambiente. Luego se vació la mezcla de
 15 reacción en 200 mL de agua, extrajo con acetato de etilo
 (3x100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con
 solución de carbonato de sodio saturado y salmuera, secaron
 sobre sulfato de magnesio anhidro, y concentraron para dar el
 producto (19.2 g) como un sólido blanco en 74% de
 20 rendimiento.

(3) Síntesis de 2-amino-N-(2-cianopropan-2-il)-3-metilbenzamida (Compuesto 2.11):



34

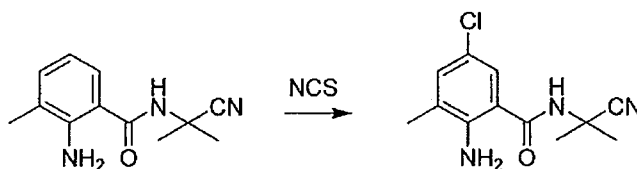
A un matraz de 250 mL se agregaron secuencialmente N-(2-cianopropan-2-il)-3-metil-2-nitrobenzamida (6.4 g, 25.9 mmol), ácido acético (80 mL) y polvo de hierro (5.8 g, 103.6 mmol). La temperatura de la reacción se controló bajo 80°C.

5 La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agregó 100 mL de agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y concentró para dar

10 el producto (4.5 g) como un sólido amarillo café en 80% de rendimiento.

(4) Síntesis de 2-amino-5-cloro-N-(2-cianopropan-2-il)-3-metilbenzamida (Compuesto 2.12):

15



A un matraz de 150 mL se agregaron secuencialmente 2-amino-N-(2-cianopropan-2-il)-3-metilbenzamida (4.3 g, 19.8 mmol), NCS (2.7g, 19.8 mmol) y dimetilformamida (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 100-110°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vació en 100 mL de agua y extrajo con acetato de

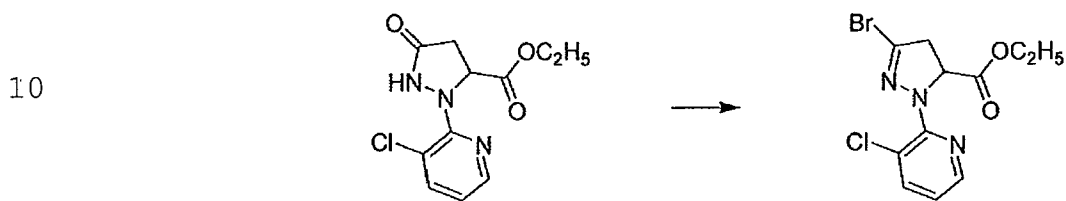
20 etilo (3x100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua

25

y salmuera, secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y concentraron para dar el producto (4.0 g) como un sólido negro en 80% de rendimiento.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): 7.145-7.126 (m, 2H), 6.054 (s, 1H), 2.143 (s, 3H), 1.807 (s, 6H).

(5) Síntesis de 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo:



A un matraz de 150 mL se agregaron acetonitrilo (65 mL), 2(3-cloropiridin-2-il)-5-oxopirazolidina-3-carboxilato de etilo (5.0 g, 18.5 mmol) y bromuro de fosforilo (3.4 g, 11.9 mmol). La temperatura de la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se destiló para remover 30 mL del solvente y se agregó a la mezcla de carbonato de sodio (10.1 g, 120 mmol) y agua (40 mL). La mezcla se agitó durante 20 minutos tiempo en el cual la evolución del gas cesó. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mL), agitó durante 50 minutos y extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, secaron sobre sulfato de magnesio anhidro,

15

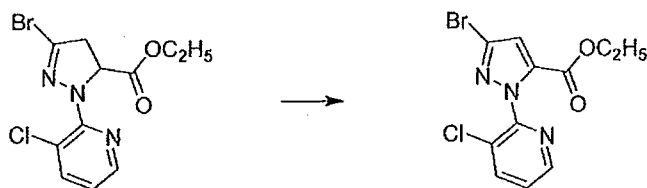
20

y concentraron por el evaporador giratorio para dar el producto (6.0 g) como un aceite ámbar en 97% de rendimiento.

^1H RMN: 8.093-8.073 (q, 1H), 7.681-7.650 (q, 1H), 6.892-6.851 (q, 1H), 5.293-5.224 (q, 1H), 4.220-4.150 (q, 2H),
 5 3.502-3.404 (q, 1H), 3.291-3.202 (q, 1H), 1.226-1.179 (t, 3H).

(6) Síntesis de 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo:

10



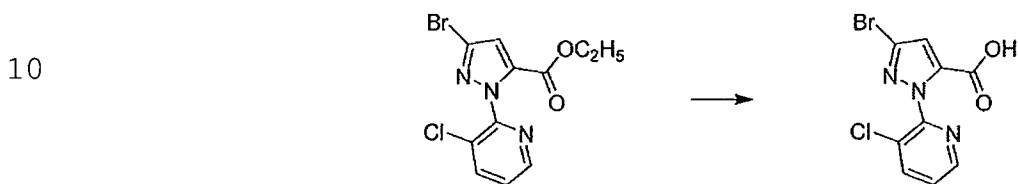
A un matraz de 100 mL se agregaron 3-bromo-1-(3-cloro-2-
 15 piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (4.0 g, 12.0 mmol), acetonitrilo (10 mL) y ácido sulfúrico al 98% (2.4 g, 24.0 mmol). La mezcla se agitó durante algunos minutos, y se agregó persulfato de potasio (5.2 g, 19.2mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas.
 20 La mezcla espesa anaranjada resultante mientras se calienta (50-65°C) se filtró para remover un precipitado blanco. La torta filtro se lavó por acetonitrilo (10 mL). El filtrado se concentró hasta alrededor de 10 mL en el evaporador giratorio. Luego se agregó agua (50 mL). El producto sólido
 25 se aisló por filtración, lavó con solución acuosa de

3X

acetonitrilo al 25% (3 x 15 mL) y secó para dar el producto (3.8 g) como un sólido anaranjado en 95% de rendimiento.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8.522-8.501 (q, 1H), 7.927-7.895 (q, 1H), 7.465-7.424 (q, 1H), 7.034 (s, 1H), 4.262-4.190 (q, 2H), 1.240-1.192 (t, 3H).

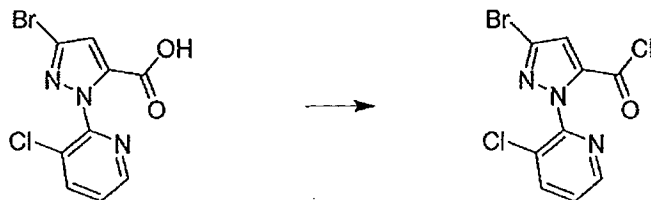
(7) Síntesis de ácido etil 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico:



A un matraz de 100 mL se agregaron 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1.4 g, 4.2 mmol), metanol (10 mL), agua (10 mL) e hidróxido de sodio (0.2g, 4.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se disolvieron todos los materiales de partida. La mezcla de reacción se concentró por el evaporador giratorio hasta alrededor de 10 mL de solución café oscura. Luego se agregó 40 mL de agua. La solución acuosa se extrajo con etil éter (50 mL) e hizo ácida con ácido clorhídrico concentrado hasta pH=4. El producto sólido se aisló por filtración, lavó con agua (2 x 5 mL) y secó para dar el producto (1.1 g) como un sólido blanco en 85% de rendimiento.

(8) Síntesis de cloruro de 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carbonilo:

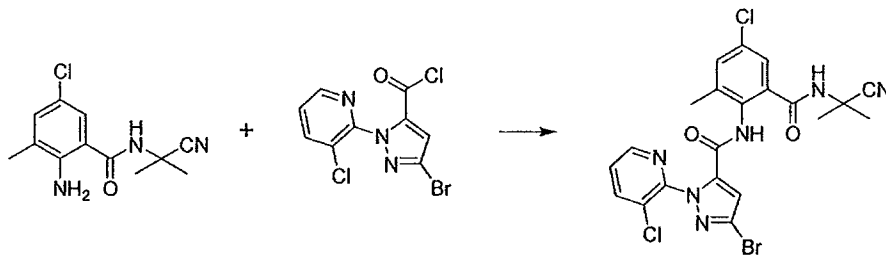
5



A un matraz de 100 mL se agregaron ácido 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0.9 g, 2.8 mmol), diclorometano (10 mL) y dicloruro de oxalilo (0.7 g, 5.6 mmol). Después de que se agregaron dos gotas de N,N-dimetilformamida, una gran cantidad de gas se liberó. Después de agitarse durante 8 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó hasta secarse en presión reducida. Luego se agregó 50 mL de tolueno, y la mezcla de reacción se concentró nuevamente bajo vacío para dar el producto (0.9 g) como un aceite en 100% de rendimiento.

20

(9) Síntesis del compuesto 1.14:

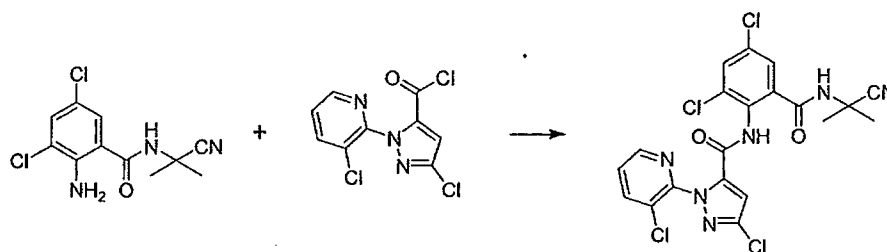


A un matraz de 100 mL se agregaron 2-amino-5-cloro-N-(2-cianopropan-2-il)-3-metilbenzamida (0.64 g, 2.0mmol), diclorometano (20 mL), cloruro de 3-bromo-1-(3-cloropiridin-

2-il)-1H-pirazol-5-carbonilo (0.5 g, 2.0 mmol) y trietilamina (0.24 g, 2.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se vació en agua (100 mL), extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con solución de carbonato de sodio saturado y salmuera, secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y concentraron por el evaporador giratorio. El residuo se purificó por cromatografía en cromatografía de columna de gel de sílice (fluido: acetato de etilo/éter de petróleo= 1/2) para dar el compuesto 1.14 (0.4 g) como un sólido blanco en 40% de rendimiento.

EJEMPLO 3: SINTESIS DEL COMPUESTO 1.17

15

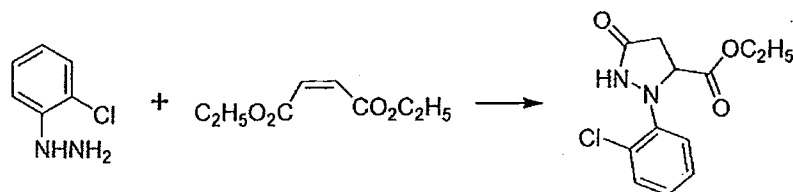


A un matraz de 100 mL se agregaron 2-amino-3,5-dicloro-N-(2-cianopropan-2-il)benzamida (0.51 g, 1.83 mmol) y diclorometano (20 mL), cloruro de 3-cloro-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carbonilo (0.5 g, 1.83 mmol) y trietilamina (0.22 g, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego se vació en agua la mezcla de reacción (100 mL), extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con

solución de carbonato de sodio saturado y salmuera, secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y concentraron por el evaporador giratorio. El residuo se purificó por cromatografía en cromatografía de columna de gel de sílice (fluido: acetato de etilo/éter de petróleo = 1/2) para dar el compuesto 1.17 (0.35 g) como un sólido blanco en 38% de rendimiento.

EJEMPLO 4: SINTESIS DEL COMPUESTO 1.19

(1) Síntesis de 2-(3-clorofenil)-5-oxopirazolidina-3-carboxilato de etilo:



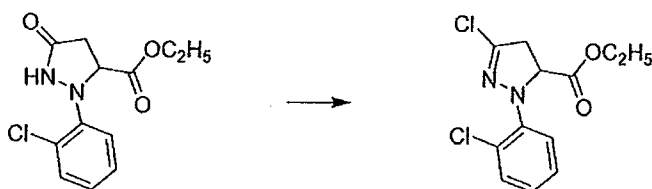
15

A un matraz de 1000 mL se agregaron etanol anhidro (300 ml), etóxido de sodio (35.7 g, 0.525 mol) y (2-clorofenil)hidrazina (71.5 g, 0.500 mol). La temperatura de la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 minutos. Se agregó gota a gota maleato de dietilo (82,8 g, 0.575 mmol) y la mezcla se volvió a calentar a reflujo durante 10 minutos. Después del enfriamiento a 65°C, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético glacial (57.6 g, 0.961 mol) y diluyó con agua (400 mL). Después de enfriarse a temperatura ambiente, el precipitado se formó. El sólido se

aisló por filtración, lavó con solución acuosa de etanol al 40% (3 x 50 mL) y secó para dar el producto (64 g) como un sólido en 48% de rendimiento.

^1H RMN (300MHz, DMSO): 10.129 (s, 1H), 7.418-7.392 (d, 1H), 7.311-7.265 (m, 2H), 7.129-7.072 (m, 1H), 4.385-4.317 (q, 1H), 4.239-4.167 (q, 2H), 3.040-2.952 (q, 1H), 2.276-2.221 (q, 1H), 1.290-1.214 (t, 3H).

(2) Síntesis de 3-cloro-1-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo:

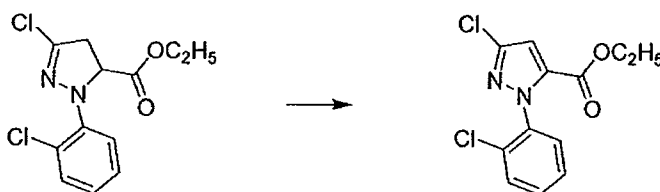


A un matraz de 100 mL se agregaron acetonitrilo (50 mL), 2-(2-clorofenil)-5-oxopirazolidina-3-carboxilato de etilo (5.0 g, 16.7 mmol) y cloruro de fosforilo (2.9 g, 16.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, La mezcla de reacción se destiló para remover 30 mL del solvente y se agregó a la mezcla de carbonato de sodio (10.1 g, 120 mmol) y agua (40 mL). La mezcla se agitó durante 20 minutos tiempo en el cual la evolución del gas cesó. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mL), agitó durante 50 minutos y extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, secaron

sobre sulfato de magnesio anhidro y concentraron por el evaporador giratorio para dar el producto (2.8 g) como un aceite en 58% de rendimiento.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.437-7.404 (q, 1H), 7.336-7.304 (m, 1H), 7.243-7.187 (m, 1H), 7.079-7.023 (m, 1H), 5.314-5.262 (q, 1H), 3.992-3.920 (q, 2H), 3.544-3.449 (q, 1H), 3.357-3.285 (q, 1H), 1.008-0.961 (t, 3H).

(3) Síntesis de 3-cloro-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo;

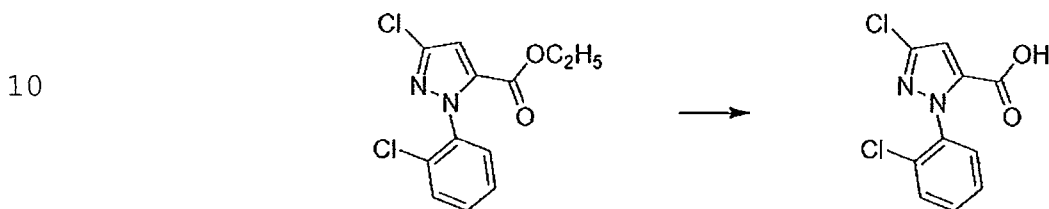


A un matraz de 100 mL se agregaron 3-cloro-1-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (2.8 g, 10.0 mmol), acetonitrilo (30 mL) y ácido sulfúrico al 98% (2.0 g, 20.0 mmol). La mezcla se agitó durante algunos minutos, y se agregó persulfato de potasio (4.3g, 16.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla espesa anaranjada resultante mientras se calienta (50-65°C) se filtró para remover el precipitado blanco. La torta filtro se lavó por acetonitrilo (10 mL). El filtrado se concentró hasta alrededor de 10 mL en el evaporador giratorio. Luego se agregó agua (50 mL). El producto sólido

se aisló por filtración, lavó con solución acuosa de acetonitrilo al 25% (3 x 15 mL) y secó para dar el producto (1.6 g) como el sólido anaranjado en 56% de rendimiento.

^1H RMN (300MHz, DMSO): 7.528-7.438 (m, 4H), 6.930 (s, 1H), 4.177-4.132 (q, 2H), 1.207-1.159 (t, 3H).

(4) Síntesis de ácido 3-cloro-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-carboxílico:



A un matraz de 100 mL se agregaron 3-cloro-1-(2-clorofenil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1.6 g, 5.6 mmol), metanol (10 mL), agua (10 mL) y hidróxido de sodio (0.27 g, 6.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y todos los materiales de partida se disolvieron. La mezcla de reacción se concentró hasta alrededor de 10 mL de solución café oscura en el evaporador giratorio. Luego se agregó 40 mL de agua. La solución acuosa se extrajo con etil éter (50 mL) e hizo ácida con ácido clorhídrico concentrado hasta pH=4. El producto sólido se aisló por filtración, lavó con agua (2 x 5 mL) y secó para dar el producto (1.1 g) como un sólido blanco en 79% de rendimiento.

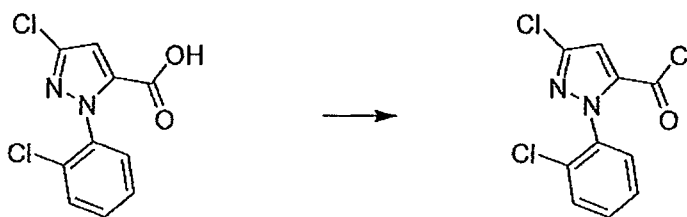
15

20

25

^1H RMN (300MHz, DMSO): 7.623-7.049 (m, 4H), 7.049 (s, 1H).

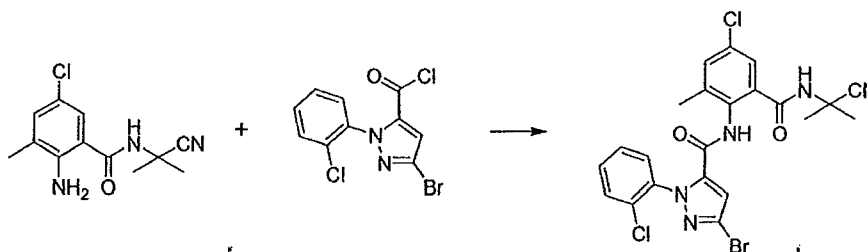
(5) Síntesis de cloruro de 3-cloro-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-carbonilo:



A un matraz de 50 mL se agregaron ácido 3-cloro-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-carboxílico (1.1 g, 4.3 mmol) y 20 mL de diclorometano y dicloruro de oxalilo (0.8 g, 6.4 mmol). Después se agregó una gota de N,N-dimetil formamida, una gran cantidad de gas se liberó. Después de agitarse durante 8 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó hasta secarse en presión reducida. Luego se agregó 20 mL de tolueno, y la mezcla de reacción se concentró bajo vacío para dar el producto (1.2 g) como un aceite en 100% de rendimiento.

20

(6) Síntesis del compuesto 1.19:



25

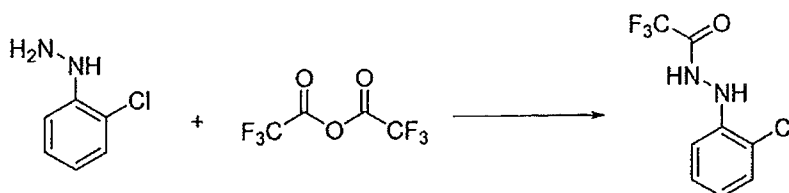
A un matraz de 50 mL se agregaron 2-amino-5-cloro-N-(2-cianopropan-2-il)-3-metilbenzamida (0.3 g, 1.2 mmol), diclorometano (10 mL), cloruro de 3-cloro-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-carbonilo (0.33 g, 1.2 mmol) y trietilamina (0.14 g, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego se vació en agua la mezcla de reacción (50 mL), y extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con solución de carbonato de sodio saturado y salmuera, secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y concentraron por el evaporador giratorio. El residuo se purificó por cromatografía en cromatografía de columna de gel de sílice (fluido: acetato de etilo/éter de petróleo=1/2) para dar el compuesto 1.19 (0.4 g) como un sólido blanco en 68% de rendimiento.

15

EJEMPLO 5: SINTESIS DEL COMPUESTO 1.24

(1) Síntesis de N'-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida:

20

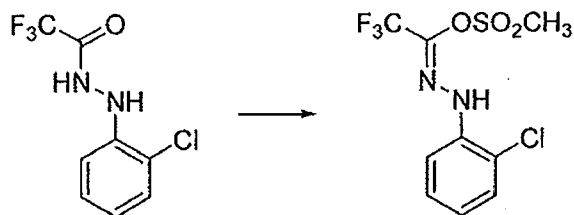


A un matraz de 3 cuellos se agregaron secuencialmente (2-clorofenil)hidrazina (10.0 g, 70.4 mmol) y tetrahidrofurano (80 mL). A la mezcla de anhídrido 2,2,2-

trifluoroacético (14.6g, 70.4 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó gota a gota, y la mezcla de reacción se hace reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se destiló para remover el solvente y vació en 50 mL de agua, extrajo con acetato de etilo (100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con 50 mL de solución de carbonato de sodio saturado y 50 mL de solución de salmuera, secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y evaporaron hasta secarse en presión reducida para dar el producto (15.7 g) como un sólido amarillo en 93% de rendimiento.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): 8.750 (br s, 1H), 7.306 (dd, 1H), 7.145 (dd, 1H), 6.947 (dd, 1H), 6.815 (dd, 1H), 6.590 (br s, 1H).

(2) Síntesis de anhídrido (Z)-N'-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroacetohidrazónico metanosulfónico:



20

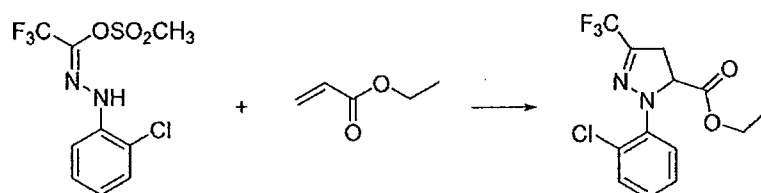
A un matraz de 3 cuellos se agregaron secuencialmente N'-(2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (5.00 g, 29.1 mmol) y acetato de etilo (50 mL) y se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (3.8 g, 32.5 mmol) durante un periodo de 30 minutos a 0°C. Después la mezcla de reacción se

25

agitó durante 30 minutos, se agregaron gota a gota trietilamina (4.11g, 40.6 mmol) y luego el precipitado sólido blanco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la mezcla de reacción se hizo reaccionar
 5 completamente. La mezcla de reacción se vació en 50 mL de agua, extrajo con 100 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con 50 mL de salmuera, secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporaron hasta secarse en presión reducida para dar el producto (4.2 g) como un sólido
 10 amarillo viscoso en 59% de rendimiento.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): 8.854 (br s, 1H), 7.526 (dd, 1H), 7.327-7.231 (m, 2H), 6.944 (dd, 1H), 3.402 (s, 3H).

(3) Síntesis de 1-(2-clorofenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo:
 15

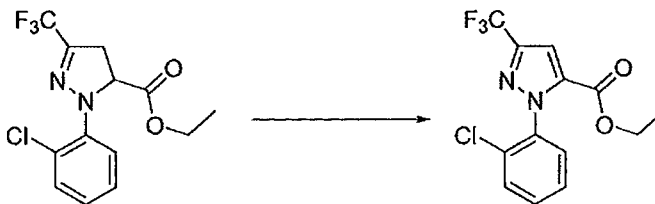


20 A un matraz de 3 cuellos se agregaron secuencialmente el producto de la etapa de arriba (200 g, 7.60 mmol), tolueno (20 ml) y acrilato de etilo (1.53 g. 15.2 nmol) y se agregó gota a gota trietilamina (0.92 g, 9.14 mmol) durante un periodo de 10 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se hizo
 25 reaccionar a temperatura ambiente durante la noche hasta que

la mezcla de reacción se hizo reaccionar completamente y el color de la solución cambio de amarillo a café. La mezcla de reacción se vació en 50 mL de agua, extrajo con acetato de etilo (100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con 50 mL de solución de carbonato de sodio saturado y 50 mL de salmuera, secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y evaporaron hasta secarse en presión reducida. Después de la separación a través de cromatografía de columna de gel de sílice, 0.8 g de aceite amarillo se adquirió en 36% de rendimiento.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): 7.439 (br s, 1H), 7.349 (dd, 1H), 7.261 (dd, 1H), 7.118 (dd, 1H), 5.463 (dd, 1H), 3.966 (q, 2H), 3.449-3.384 (m, 2H), 0.993 (t, 3H).

(4) Síntesis de 1-(2-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo:



20

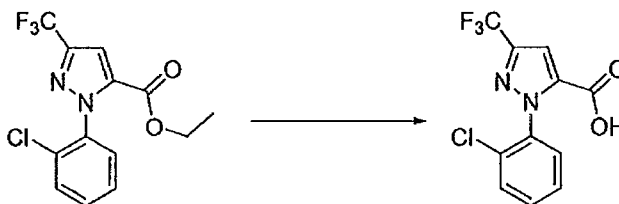
A un matraz de 3 cuellos se agregaron secuencialmente 1-(2-clorofenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1.00 g, 3.48 mmol) y 10 mL de tetrahidrofurano y se agregó en porciones a temperatura ambiente N-cloro succinimida (0.51 g, 3.48 mmol). La mezcla

25

de reacción se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 10 minutos y el color de la solución cambió de amarillo a negro. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se vació en 50 mL de agua, extrajo con acetato de etilo (100 mL). Los
 5 extractos orgánicos se lavaron con 50 mL de solución de carbonato de sodio saturado y 50 mL de salmuera, secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporaron en presión reducida. Después de la separación a través de cromatografía de columna de gel de sílice, 0.6 g aceite amarillo se
 10 adquirió en 61% de rendimiento.

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): 7.548-7.397 (m, 4H), 7.285 (s, 1H), 4.231 (q, 2H), 1.238 (t, 3H).

(5) Síntesis de ácido 1-(2-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico:
 15



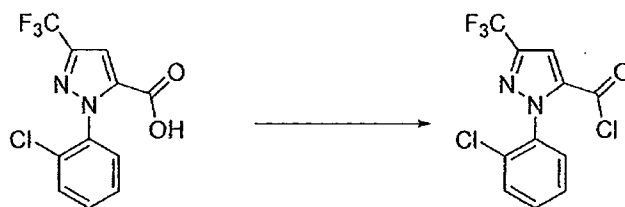
20 A un matraz de un cuello se agregaron secuencialmente 1-(2-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1.20 g, 3.72 mmol), tetrahidrofurano (10 mL) y 10 mL de solución acuosa de hidróxido de sodio (0.16 g, 3.72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 30°C. La mezcla de
 25 reacción se hizo reaccionar hasta CCD (fluido: acetato de

etilo/éter de petróleo=1/1) demostró que se hizo reaccionar completamente. La mezcla de reacción se vació en 50 mL de agua, extrajo con 100 mL de acetato de etilo. La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico concentrado hasta pH=2-3 y extrajo con 150 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (3x50 mL), secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y concentraron para dar el producto (0.89 g) como un sólido blanco en 82% de rendimiento.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃): 7.543-7.418 (m, 4H), 7.348 (s, 1H).

(6) Síntesis de cloruro de 1-(2-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbonilo:

15

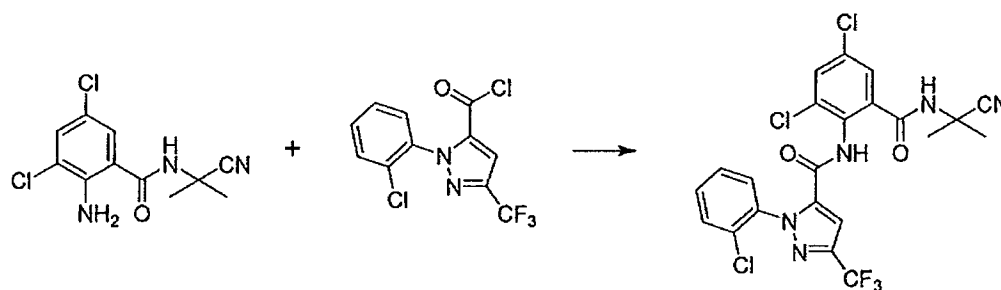


A un matraz de un cuello se agregaron secuencialmente ácido 1-(2-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (0.40 g, 36 mmol), diclorometano (10 mL) y dicloruro de oxalilo (0.34 g, 2.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y el burbujeo del gas se volvió menos. Después de que se agregó una gota de N,N-dimetil formamida, una gran cantidad de gas

se liberó. La mezcla de reacción se agitó durante 4-6 horas hasta que no se hicieron más burbujas de gas. Cuando se hizo reaccionar completamente, la mezcla de reacción se evaporó hasta secarse en presión reducida. Luego se agregó tolueno y la mezcla de se concentró bajo vacío para dar el producto (0.6 g) como un sólido amarillo en 100% de rendimiento.

(7) Síntesis del compuesto 1.24:

10



A un matraz de 100 mL se agregaron 2-amino-3,5-dicloro-
 15 N-(2-cianopropan-2-il)benzamida (0.52 g, 1.1 mmol), 20 mL de
 diclorometano y cloruro de 1-(2-clorofenil)-3-trifluorometil-
 1H-pirazol-5-carbonilo (0.6 g, 1.1 mmol) y piridina (0.15 g,
 1.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a
 temperatura ambiente. Luego se vació en 100 mL de agua la
 20 mezcla de reacción, extrajo con acetato de etilo (2x100 mL).
 Los extractos orgánicos se lavaron con solución de carbonato
 de sodio saturado y salmuera, secaron sobre sulfato de
 magnesio anhidro y concentraron por el evaporador giratorio.
 El residuo se purificó por cromatografía en cromatografía de
 25 columna de gel de sílice (fluido: acetato de etilo/éter de

petróleo=1/2) para dar el compuesto 1.24 (0.4 g) como un sólido blanco en 38% de rendimiento.

EJEMPLOS DE PRUEBA BIOLOGICOS

5 EJEMPLO 9 PRUEBA DE ACTIVIDAD DEL INSECTICIDA

De acuerdo a la solubilidad de los compuestos de prueba, las pesticidas originales se disuelven en acetona o dimetil sulfóxido, y luego se diluyen con solución al 1% de Tween 80 para el líquido de prueba de 50 ml, el contenido de acetona o
10 dimetil sulfóxido en la solución total no es más de 10%.

Ejemplo 6.1 Prueba contra la polilla de la col (*Plutella xylostella*)

Las hojas de la col se perforaron para obtener un disco
15 de hoja de 1 cm de diámetro por la perforadora. Ciertas concentraciones de los compuestos de prueba se rociaron en ambos lados del disco en el volumen de rocío de 0.5 mL del tratamiento de fumigación Airbrush. Diez insectos de prueba (2 años) se introdujeron en cada tratamiento después del
20 secado. Cada tratamiento se repite 3 veces. Los discos tratados se colocaron en una cámara a 24°C, humedad relativa al 60-70%, sin luz. Después de 96 horas, el número de insectos sobrevivientes se investigó y la relación de mortalidad se calculó.

En esta prueba, los siguientes compuestos exhiben mortalidad al 90% o más contra la polilla de la col en 150 ppm: 1.1, 1.2, 1.14a, 1.14, 1.25a, 1.26.

Los siguientes compuestos exhiben mortalidad de 90% o más contra la polilla de la col en 40 ppm: 1.1, 1.2, 1.14a, 1.26.

Los siguientes compuestos exhiben mortalidad de 90% o más contra la polilla de la col en 10 ppm: 1.1, 1.14, 1.16.

10 Ejemplo 6.2 Prueba contra el gusano cogollero de la col
(*Laphygma exigua* Hubner)

Las hojas de la col se perforaron para obtener un disco de hoja de 1 cm de diámetro por la perforadora. Ciertas concentraciones de los compuestos de prueba se rociaron en
15 ambos lados del disco en el volumen de rocío de 0.5 ml por el aerógrafo. Diez insectos de prueba (3 años) se introdujeron en cada tratamiento después del secado. Cada tratamiento se repite 3 veces. Los discos tratados se colocaron en una cámara a 24°C, humedad relativa al 60-70%, sin luz. Después
20 de 96 horas, el número de insectos sobrevivientes se investigó y la relación de mortalidad se calculó.

En esta prueba, los siguientes compuestos exhiben mortalidad de 100% contra el gusano cogollero de la col a 20 ppm: 1.23.

Los siguientes compuestos exhiben mortalidad de 90% o más contra el gusano cogollero de la col a 1 ppm: 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10, 1.11, 1.14, 1.15, 1.16, 1.17, 1.18, 1.19, 1.20, 1.21, 1.24, 1.27.

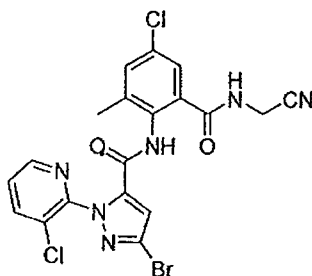
5 Los siguientes compuestos exhiben mortalidad de 90% o más contra el gusano cogollero de la col a 0.2 ppm: 1.1, 1.4, 1.14, 1.15, 1.18, 1.19, 1.21, 1.24.

De acuerdo al método de arriba, el compuesto 1.14 y KC (compuesto D477 en la patente de WO03/015518A1) se eligieron para la prueba en paralelo de la actividad contra el gusano cogollero de la col. El resultado se enlistó en la tabla 3.

Tabla 3: Resultado de la prueba en paralelo de los compuestos 1.14 y KC contra el gusano cogollero de la col (mortalidad, %)

Compuestos	Mortalidad (%)	Concentración (ppm)	0.2	0.1
1.14			100	87.5
KC			87.5	50

La estructura del compuesto KC se muestra como sigue:



KC

Ejemplo 7 Prueba de actividad fungicida

De acuerdo a la solubilidad de los compuestos de prueba, los pesticidas originales se disolvieron en acetona o sulfóxido de dimetilo y luego diluyeron en solución al 1% de Tween 80 al líquido de prueba 50 ml, el contenido de acetona o sulfóxido de dimetilo en la solución total no es más de 10%.

10 Ejemplo 7.1 Actividad fungicida in Vitro contra el añublo del arroz (*Pyricularia grisea*)

El medio de cultivo AEA fusionado se enfrió a 60-70°C y la cantidad calculada de los compuestos de prueba se agregan de acuerdo al diseño de concentración para preparar el medio de cultivo que contiene el compuesto, el contenido final del compuesto de prueba fue 25 ppm. Después de que el medio se enfrió lo suficiente, el patógeno de añublo de arroz de 0.5 cm de diámetro se inoculó y colocó en el horno de crecimiento. La evaluación se realizó después de 10 días de inoculación. La medición del diámetro de cada colonia se llevo a cabo y la relación de la inhibición del hongos se calculó.

La eficiencia del control del compuesto 1.17 contra el añublo del arroz es más del 90%.

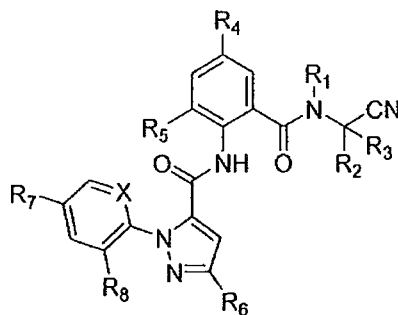
Ejemplo 7.2 Actividad fungicida in vivo contra el moho vellosa del pepino

Se selecciona un crecimiento consistente del moho vellosa del pepino, se corta en el punto del crecimiento y
5 dos hojas se reservan. Las soluciones del compuesto de prueba se rocian a 400 ppm. La suspensión del moho vellosa del pepino se inoculó en el segundo día después del tratamiento de los materiales de prueba, luego se colocaron en la cámara de clima artificial (temperatura: día 25°C, noche 20°C,
10 humedad relativa: 95~100%) al cultivo, se investiga la prevención y efecto de control después de 6 días de cultivación hidratante, se registra el inicio de la enfermedad en 6 niveles, se calcula el efecto de control de prevención de acuerdo al índice de la enfermedad.

15 El efecto de control protector del compuesto 1.14 contra el moho vellosa del pepino es más del 90%.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de benzamida, que comprende como se indica por la fórmula I:



I

10 en donde:

R_1 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_2 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_3 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , el grupo hidrógeno en todos los sustituyentes puede además sustituirse por los siguientes grupos: halógeno, NO_2 , alcoxi C_1-C_3 , fenoxi, alquiltio C_1-C_3 , alquilsulfinilo C_1-C_3 o alquilsulfonilo C_1-C_3 ;

15

O R_2 y R_3 se conectan al mismo carbono juntos para formar el cicloalquilo C_3-C_6 ;

20 R_4 es H, halógeno o CN;

R_5 es halógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R_6 es halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 o haloalcoxi C_1-C_3 ;

R_7 es H, halógeno, CN, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 ,
alcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , alquilsulfinilo C_1-C_3 o
alquilsulfonilo C_1-C_3 ;

R_8 es halógeno, CN, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 ,
5 alcoxi C_1-C_3 o alquitio C_1-C_3 ;

X es CH, CF, CCl o N.

2. Los compuestos de conformidad con la reivindicación
1, en donde:

R_1 es H;

10 R_2 es H o alquilo C_1-C_3 ;

R_3 es alquilo C_1-C_3 ;

O R_2 y R_3 se conectan al mismo carbono juntos para formar
el cicloalquilo C_3-C_6 ;

R_4 es H, halógeno o CN;

15 R_5 es halógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R_6 es halógeno o haloalquilo C_1-C_3 ;

R_7 es H, halógeno, CN o haloalquilo C_1-C_3 ;

R_8 es halógeno;

X es CH, CF, CCl o N.

20 3. Los compuestos de conformidad con la reivindicación
2, en donde:

R_1 es H;

R_2 es H o metilo;

R_3 es metilo;

25 R_4 es Cl, Br, I, o CN;

59

R_5 es Cl, Br o metilo;

R_6 es Cl, Br o CF_3 ;

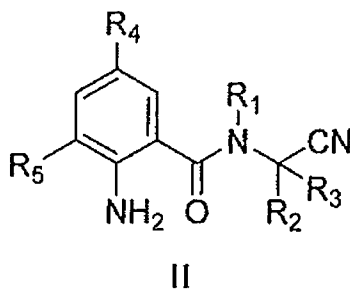
R_7 es H, Cl o CF_3 ;

R_8 es Cl;

5 X es CH, CF, CCl o N.

4. Un intermediario para preparar los compuestos de conformidad con la reivindicación 1, en donde es como se indica por la fórmula II:

10



en donde:

15 R_1 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_2 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R_3 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , el grupo hidrógeno en todos los sustituyentes puede además sustituirse por los siguientes grupos: halógeno, NO_2 , alcoxi C_1-C_3 , fenoxi, alquiltio C_1-C_3 , alquilsulfinilo C_1-C_3 o alquilsulfonilo C_1-C_3 ;

20

O R_2 y R_3 se conectan al mismo carbono juntos para formar el cicloalquilo C_3-C_6 ;

R_4 es H, halógeno o CN;

25 R_5 es halógeno o alquilo C_1-C_3 .

5. Los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en donde se usan para controlar insectos.

6. Los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en donde se usan para controlar las
5 enfermedades.

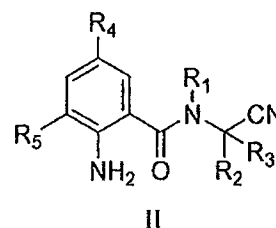
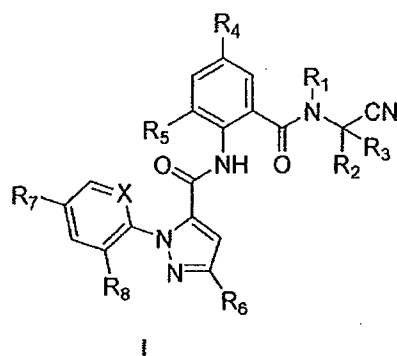
7. Una composición de fungicida o insecticida, en donde: comprende los compuestos caracterizados de la fórmula I de la reivindicación 1 y un portador aceptable en la salud de la agricultura, silvicultura o del público, en la cual el
10 porcentaje de peso de los ingredientes activos es 1%-99%.

8. Un método para controlar insectos en donde: se aplica la composición de la reivindicación 7 a plagas o su medio de crecimiento con dosificación efectiva dentro de un rango desde 10 g/ha hasta 1000 g/ha.

15 9. Un método para controlar las enfermedades en donde: se aplica la composición de la reivindicación 7 a enfermedades o su medio de crecimiento con dosificación efectiva dentro de un rango desde 100 g/ha hasta 2000 g/ha.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención describe un tipo novedoso de compuestos de benzamida como se representa por la fórmula I, y los intermediarios para preparar los compuestos de la fórmula I
 5 como se representa por la fórmula II, y su uso de los mismos:



10

Cada sustituyente se define en el texto. Los compuestos de la fórmula I poseen actividades de fungicida o insecticida notables y pueden usarse para controlar los insectos o
 15 enfermedades.

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2008 年 11 月 13 日 (13.11.2008)



PCT



(10) 国际公布号
WO 2008/134969 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/04 (2006.01) A01N 43/56 (2006.01)
C07D 231/16 (2006.01) A01P 7/04 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01) A01P 3/00 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2008/070830

(22) 国际申请日:

2008 年 4 月 28 日 (28.04.2008)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

200710011176.7

2007 年 4 月 30 日 (30.04.2007) CN

200810057102.1

2008 年 1 月 30 日 (30.01.2008) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 中国中化集团公司(SINOCHEM CORPORATION) [CN/CN];
中国北京市西城区复兴门内大街 28 号凯晨世贸中

心中座 F6-F12 层, Beijing 100045 (CN)。沈阳化工研究院(SHENYANG RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL INDUSTRY) [CN/CN]; 中国辽宁省沈阳市铁西区沈辽东路 8 号, Liaoning 110021 (CN)。

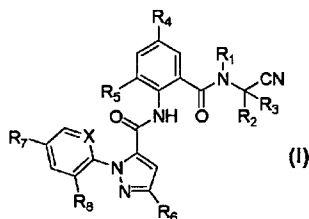
(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 李斌(LI, Bin) [CN/CN]; 中国辽宁省沈阳市铁西区沈辽东路 8 号, Liaoning 110021 (CN)。相东(XIANG, Dong) [CN/CN]; 中国辽宁省沈阳市铁西区沈辽东路 8 号, Liaoning 110021 (CN)。柴宝山(CHAI, Baoshan) [CN/CN]; 中国辽宁省沈阳市铁西区沈辽东路 8 号, Liaoning 110021 (CN)。袁静(YUAN, Jing) [CN/CN]; 中国辽宁省沈阳市铁西区沈辽东路 8 号, Liaoning 110021 (CN)。杨辉斌(YANG, Huibin) [CN/CN]; 中国辽宁省沈阳市铁西区沈辽东路 8 号, Liaoning 110021 (CN)。张弘(ZHANG, Hong) [CN/CN]; 中国辽宁省沈阳市铁西区沈辽东路 8 号, Liaoning 110021 (CN)。吴鸿飞(WU, Hongfei) [CN/CN]; 中国辽宁省沈阳市铁西区沈辽东路 8 号, Liaoning 110021 (CN)。于海波(YU, Haibo) [CN/CN]; 中国辽宁省沈阳市铁西区沈辽东路 8 号, Liaoning 110021 (CN)。

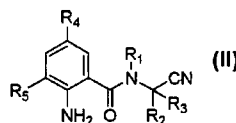
[见续页]

(54) Title: BENZAMIDE COMPOUNDS AND APPLICATIONS THEREOF

(54) 发明名称: 苯甲酰胺类化合物及其应用



(I)



(II)

(57) Abstract: Novel benzamide compounds and intermediate compounds thereof, as shown by formula I and II respectively, wherein the definition of each substituent see the description. Compounds with formula I has excellent insecticidal and fungicidal activities and can be used to control insect pest and diseases.

(57) 摘要:

本发明公开了一种结构新颖的苯甲酰胺类化合物以及可用于制备通式 I 化合物的中间体, 分别如通式 I 和通式 II 所示:

式中各取代基团的定义见说明书。通式化合物 I 具有优异的杀虫、杀菌活性, 可用于防治虫害和病害。

WO 2008/134969 A1



(74) 代理人：沈阳科苑专利商标代理有限公司 (SHENYANG PATENT & TRADEMARK AGENCY ACADEMIA SINICA); 中国辽宁省沈阳市和平区三好街24号, Liaoning 110004 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ,

TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

苯甲酰胺类化合物及其应用

技术领域

本发明属于农用杀虫、杀菌剂领域。涉及一种苯甲酰胺类化合物及其应用。

5

背景技术

由于杀虫剂、杀菌剂在使用一段时间后，害虫、病菌会对其产生抗性，因此，需要不断发明新型的和改进的具杀虫、杀菌活性的化合物和组合物。

WO03/015518A1 报道了某些苯甲酰胺类化合物具有杀虫活性，在 50 ppm 的浓度下对黏虫具有高的防治效果。

10

在现有技术中，如本发明所示的含烷基腈类苯甲酰胺化合物的制备及其杀虫、杀菌活性未见公开。

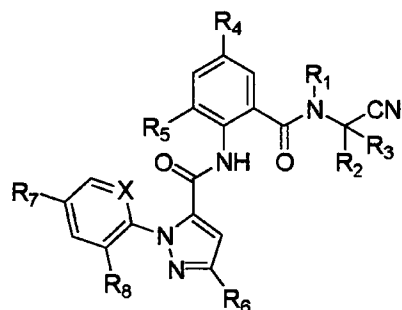
发明内容

本发明的目的在于提供一种结构新颖的苯甲酰胺化合物，它可应用于虫害、病害的防治。

15

本发明的技术方案如下：

本发明提供了一种苯甲酰胺类化合物，如通式 I 所示：



20

I

式中：

R₁ 选自 H 或 C₁-C₆ 烷基；

R₂ 选自 H 或 C₁-C₆ 烷基；

R₃ 选自 C₁-C₆ 烷基或 C₃-C₆ 环烷基，所述基团上的氢还可以被以下基团进一步取代：卤素、NO₂、C₁-C₃ 烷氧基、苯氧基、C₁-C₃ 烷硫基、C₁-C₃ 烷基亚磺酰基或 C₁-C₃ 烷基磺酰基；

25

或者 R₂ 和 R₃ 同所连接的碳一起形成 C₃-C₆ 环烷基；

R₄ 选自 H、卤素或 CN；

R₅ 选自卤素或 C₁-C₃ 烷基；

R₆ 选自卤素、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 卤烷基、C₁-C₃ 烷氧基或 C₁-C₃ 卤烷氧基；

R₇ 选自 H、卤素、CN、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 卤烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷硫基、C₁-C₃ 烷基亚磺酰基或 C₁-C₃ 烷基磺酰基；

R₈ 选自卤素、CN、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 卤烷基、C₁-C₃ 烷氧基或 C₁-C₃ 烷硫基；

5 X 选自 CH、CF、CCl 或 N。

本发明中进一步优选的化合物为，通式 I 中：

R₁ 选自 H；

R₂ 选自 H 或 C₁-C₃ 烷基；

R₃ 选自 C₁-C₃ 烷基；

10 或者 R₂ 和 R₃ 同所连接的碳一起形成 C₃-C₆ 环烷基；

R₄ 选自 H、卤素或 CN；

R₅ 选自卤素或 C₁-C₃ 烷基；

R₆ 选自卤素或 C₁-C₃ 卤烷基；

R₇ 选自 H、卤素、CN 或 C₁-C₃ 卤烷基；

15 R₈ 选自卤素；

X 选自 CH、CF、CCl 或 N。

本发明中更进一步优选的化合物为，通式 I 中：

R₁ 选自 H；

R₂ 选自 H 或甲基；

20 R₃ 选自甲基；

R₄ 选自氯、溴、碘或 CN；

R₅ 选自氯、溴或甲基；

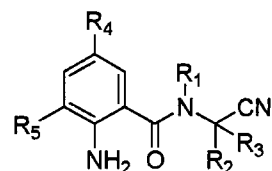
R₆ 选自氯、溴或三氟甲基；

R₇ 选自 H、氯或三氟甲基；

25 R₈ 选自氯；

X 选自 CH、CF、CCl 或 N。

本发明还包括直接用于制备通式 I 化合物的中间体，该中间体此前未见报道，结构如通式 II 所示：



II

30

式中：

R₁ 选自 H 或 C₁-C₆ 烷基；

R_2 选自 H 或 C_1-C_6 烷基;

R_3 选自 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基, 所述基团上的氢还可以被以下基团进一步取代: 卤素、 NO_2 、 C_1-C_3 烷氧基、苯氧基、 C_1-C_3 烷硫基、 C_1-C_3 烷基亚磺酰基或 C_1-C_3 烷基磺酰基;

5 或者 R_2 和 R_3 同所连接的碳一起形成 C_3-C_6 环烷基;

R_4 选自 H、卤素或 CN;

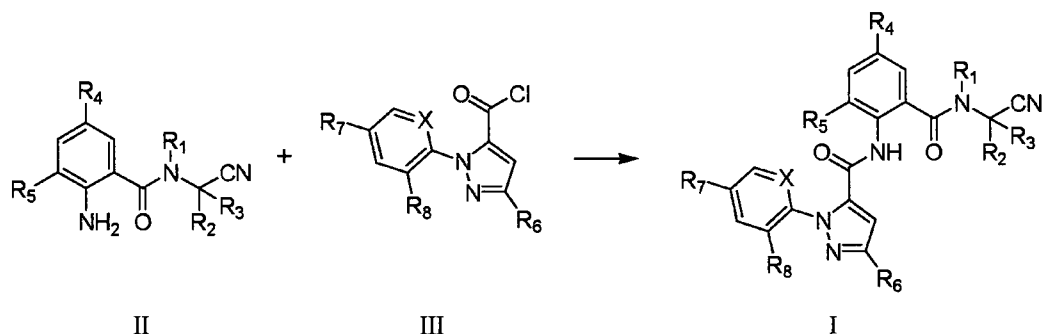
R_5 选自卤素或 C_1-C_3 烷基。

上面给出的通式 I 化合物的定义中, 汇集所用术语一般定义如下:

烷基是指直链或支链形式, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、特丁基、正戊基、异戊基、正己基等基团。环烷基是指包括环状链形式, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等基团。卤烷基是指烷基被一个或多个卤原子取代的基团。烷氧基是指烷基末端连有氧原子的基团, 例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、特丁氧基等。卤烷氧基是指烷基被一个或多个卤原子取代, 末端连有氧原子的基团。烷硫基是指烷基末端连有硫原子的基团, 例如甲硫基、乙硫基等。烷基亚磺酰基指的是烷基末端为 ($SO-$) 的基团, 如甲基亚磺酰基。烷基磺酰基指的是烷基末端为 (SO_2-) 的基团, 如甲基磺酰基。卤素是指氟、氯、溴、碘。

15

本发明的通式化合物 I 可由如下的方法制备, 反应式中各基团定义同前。

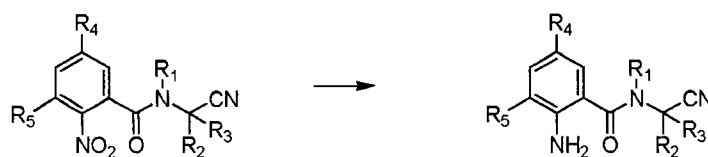


20 II 与 III 在适宜的溶剂中、温度为 $-10^{\circ}C$ 到沸点下反应 0.5-48 小时制得目标化合物 I。适宜的溶剂选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、己烷、苯、甲苯、乙酸乙酯、乙腈、THF、二氧六环、DMF 或二甲基亚砜等。

加入适宜的碱类物质对反应有利。适宜的碱选自有机碱如甲醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、三乙胺、N, N-二甲基苯胺或吡啶等, 或无机碱如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、氢氧化钠或氢氧化钾等。

25

通式化合物 II 的制备方法如下:



IV

II

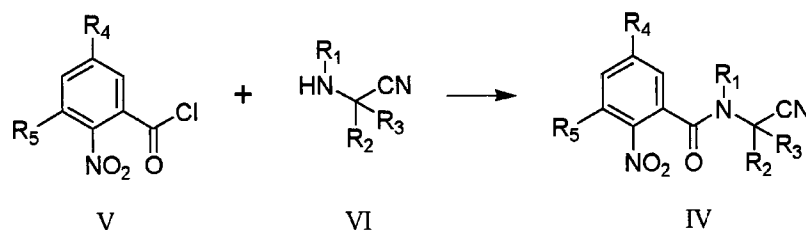
硝基化合物 IV 与还原剂如铁、锌或氢等反应（参见专利 EPA0083055A2 中描述的方法），在适宜的溶剂中，温度为-10℃到沸点下反应 0.5-48 小时制得化合物 II。溶剂可选自水、乙酸、丙酮、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、己烷、苯、甲苯、乙酸乙酯、乙醇、DMF、THF 或二氧六环；也可以选用由上述两种或三种溶剂组成的混合溶剂等。

R₄ 为卤原子的化合物 II 也可以用 R₄ 为氢的化合物 II 与卤化试剂在适宜的溶剂中，温度为-10℃到沸点下反应 0.5-48 小时制得。卤化试剂为卤素、卤代丁二酰亚胺等；溶剂可选自二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、DMF、THF、二氧六环或二甲基亚砜等。

10 卤素选自碘、溴或氯。

R₄ 为 CN 的化合物 II 也可以由 R₄ 为卤原子的化合物 II 与氰基化试剂在适宜的溶剂中，温度为-10℃到沸点下反应 0.5-48 小时制得。氰基化试剂为氰化钠、氰化钾或氰化亚铜等；溶剂可选自 DMF、THF、二氧六环或二甲基亚砜等。卤素选自碘、溴或氯。

15 通式化合物 IV 的制备方法如下：

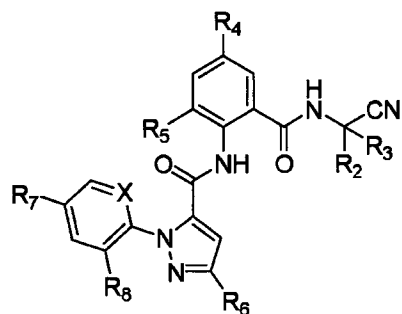


苯甲酰氯 V（有市售，也可按已知通用的方法制备，参见 March J, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Ed, John Wiley & sons, 1992）在适宜的溶剂中、与氨基烷基乙腈 VI（有市售，也可自制、制备方法参见 J. *Peptide Res.* 56, 2000, 283-297）在温度为-10℃到沸点下反应 0.5-48 小时制得化合物 IV。溶剂可选自氯仿、二氯甲烷、四氯化碳、己烷、苯、甲苯、乙酸乙酯、DMF、THF 或二氧六环等。加入碱类物质，如三乙胺、吡啶、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾或碳酸氢钠等对反应有利。

通式化合物 III（吡唑甲酰氯及其相应的原料羧酸）的制备可以参考 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15, 4898-4906 中的操作进行。

表 1 列出了部分通式 I 化合物的结构和物理性质。

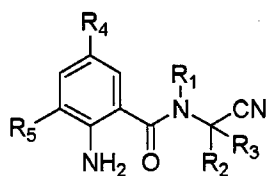
表 1 部分通式 I 化合物的结构



化合物	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	X	外观 (熔点 (°C))
1.1a	H	CH ₃	H	CH ₃	Br	H	Cl	N	白色固体(146-150)
1.1	H	CH ₃	Cl	CH ₃	Br	H	Cl	N	白色固体(205-207)
1.2	H	CH ₃	Cl	CH ₃	Cl	H	Cl	N	白色固体(197-199)
1.3	H	CH ₃	Br	CH ₃	Cl	H	Cl	N	白色固体(138-140)
1.4	H	CH ₃	Br	CH ₃	Br	H	Cl	N	白色固体(208-209)
1.5	H	CH ₃	I	CH ₃	Cl	H	Cl	N	白色固体(135-137)
1.6	H	CH ₃	Cl	Cl	Cl	H	Cl	N	白色固体(165-168)
1.7	H	CH ₃	Br	Cl	Cl	H	Cl	N	白色固体(167-170)
1.8	H	CH ₃	I	Cl	Cl	H	Cl	N	白色固体(168-173)
1.9	H	CH ₃	Cl	Cl	Br	H	Cl	N	白色固体(153-156)
1.10	H	CH ₃	Br	Cl	Br	H	Cl	N	白色固体(153-157)
1.11	H	CH ₃	I	Cl	Br	H	Cl	N	白色固体(154-158)
1.12	H	CH ₃	CN	Cl	Br	H	Cl	N	
1.13	H	CH ₃	CN	CH ₃	Br	H	Cl	N	白色固体(210-213)
1.14a	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	Br	H	Cl	N	白色固体(248-253)
1.14	CH ₃	CH ₃	Cl	CH ₃	Br	H	Cl	N	白色固体(191-194)
1.15	CH ₃	CH ₃	Cl	CH ₃	Cl	H	Cl	N	白色固体(213-216)
1.16	CH ₃	CH ₃	Br	CH ₃	Br	H	Cl	N	白色固体(175-177)
1.17	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	Cl	H	Cl	N	白色固体(149-151)
1.18	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	Br	H	Cl	N	白色固体(254-256)
1.19	CH ₃	CH ₃	Cl	CH ₃	Cl	H	Cl	CH	白色固体(252-254)
1.20	CH ₃	CH ₃	Br	CH ₃	Cl	H	Cl	CH	白色固体(248-250)
1.21	CH ₃	CH ₃	Br	Br	Cl	H	Cl	CH	白色固体(177-180)
1.22	CH ₃	CH ₃	CN	Cl	Br	H	Cl	N	
1.23	CH ₃	CH ₃	CN	CH ₃	Br	H	Cl	N	白色固体(140-142)
1.24	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	CF ₃	H	Cl	CH	白色固体(246-248)

1.25a	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	Br	H	Cl	N	白色固体(186-188)
1.25	i-C ₃ H ₇	CH ₃	Cl	CH ₃	Br	H	Cl	N	白色固体(204-208)
1.26	i-C ₃ H ₇	CH ₃	Cl	CH ₃	Cl	H	Cl	N	油
1.27	i-C ₃ H ₇	CH ₃	Cl	CH ₃	Br	H	Cl	CH	白色固体(120-125)
1.28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	CH ₃	Cl	H	Cl	N	白色固体(165-167)
1.29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	CH ₃	Br	H	Cl	N	白色固体(252-256)
1.30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	CH ₃	Cl	H	Cl	N	白色固体(226-228)
1.31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	CH ₃	Br	H	Cl	N	白色固体(225-227)

表 2 部分通式 II 化合物的结构



化合物	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	外观(熔点 (°C))
2.1	H	CH ₃	H	CH ₃	白色固体(105-106)
2.2	H	CH ₃	Cl	CH ₃	白色固体(139-140)
2.3	H	CH ₃	Br	CH ₃	蜡状物
2.4	H	CH ₃	I	CH ₃	蜡状物
2.5	H	CH ₃	H	Cl	
2.6	H	CH ₃	Cl	Cl	
2.7	H	CH ₃	Br	Cl	
2.8	H	CH ₃	I	Cl	
2.9	H	CH ₃	CN	Cl	
2.10	H	CH ₃	CN	CH ₃	
2.11	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	白色固体(173-174)
2.12	CH ₃	CH ₃	Cl	CH ₃	白色固体(199-201)
2.13	CH ₃	CH ₃	Br	CH ₃	
2.14	CH ₃	CH ₃	I	CH ₃	蜡状物
2.15	CH ₃	CH ₃	CN	Cl	
2.16	CH ₃	CH ₃	CN	CH ₃	
2.17	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	蜡状物
2.18	i-C ₃ H ₇	CH ₃	Cl	CH ₃	白色固体(125-127)

2.19	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	白色固体(129-130)
2.20	i-C ₃ H ₇	CH ₃	Cl	Cl	
2.21	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	CH ₃	白色固体(142-143)
2.22	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	CH ₃	蜡状物
2.23	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	CH ₃	白色固体(136-138)
2.24	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	CH ₃	白色固体(131-133)

部分化合物的 ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)数据如下:

化合物 1.1a: 9.855 (s, 1H), 8.476-8.454 (q, 1H), 7.879-7.847 (q, 1H), 7.407-7.316 (m, 3H), 7.243-7.169 (m, 1H), 7.036 (s, 1H), 7.626-7.635 (d, 1H), 4.973-4.924 (m, 1H), 2.205 (s, 3H), 1.576-1.552 (d, 3H)。

化合物 1.1: 9.663 (s, 1H), 8.463-8.443 (d, 1H), 7.878-7.845 (d, 1H), 7.402-7.359 (m, 1H), 7.280-7.241 (m, 2H), 7.070 (s, 1H), 6.716-6.692 (d, 1H), 4.958-4.908 (m, 1H), 2.175 (s, 3H), 1.589-1.564 (d, 3H)。

化合物 1.2: 9.654 (s, 1H), 8.470-8.448 (d, 1H), 7.884-7.853 (d, 1H), 7.410-7.368 (m, 1H), 7.275-7.252 (m, 2H), 6.973 (s, 1H), 6.584-6.558 (d, 1H), 4.986-4.937 (m, 1H), 2.195 (s, 3H), 1.603-1.593 (d, 3H)。

化合物 1.3: 9.627 (s, 1H), 8.445-8.424 (d, 1H), 7.870-7.837 (d, 1H), 7.408-7.343 (m, 3H), 6.992 (s, 1H), 6.830-6.804 (d, 1H), 4.919-4.871 (m, 1H), 2.151 (s, 3H), 1.556-1.532 (d, 3H)。

化合物 1.4: 9.613 (s, 1H), 8.450-8.428 (d, 1H), 7.870-7.832(d, 1H), 7.413-7.345 (m, 3H), 7.069 (s, 1H), 6.755-6.731 (d, 1H), 4.929-4.880 (m, 1H), 2.157 (s, 3H), 1.564-1.532 (d, 3H)。

化合物 1.5: 9.632 (s, 1H), 8.463-8.441 (d, 1H), 7.878-7.847(d, 1H), 7.696-7.597 (m, 2H), 7.402-7.359(m, 1H), 6.948 (s, 1H), 6.443 (s, 1H), 4.996-4.945 (m, 1H), 2.174 (s, 3H), 1.633-1.581 (d, 3H)。

化合物 1.6: 8.856 (s, 1H), 8.483-8.461 (d, 1H), 7.958-7.927(d, 1H), 7.548-7.541 (m, 1H), 7.390-7.382(m, 2H), 6.971 (s, 1H), 6.485-6.443 (d, 1H), 4.956-4.905 (m, 1H), 1.560 (s, 3H)。

化合物 1.7: 8.867 (s, 1H), 8.467-8.458 (d, 1H), 7.928-7.907(d, 1H), 7.688-7.675 (m, 1H), 7.527-7.520(m, 1H), 7.428-7.400 (m, 1H), 6.971 (s, 1H), 6.483-6.254(m, 1H), 4.965-4.896 (m, 1H), 1.556 (s, 3H)。

化合物 1.8: 8.957 (s, 1H), 8.453-8.448 (d, 1H), 7.904-7.871(d, 1H), 7.832 (s, 1H), 7.663 (s,1H), 7.415-7.396 (m, 1H), 6.992 (s, 1H), 6.455 (s, 1H), 4.955-4.932 (m, 1H),

1.563 (s, 3H)。

化合物 1.9: 8.875 (s, 1H), 8.465-8.318 (d, 1H), 7.923-7.895 (m, 1H), 7.556 (s, 1H), 7.394-7.376 (m, 2H), 7.056 (s, 1H), 6.523 (s, 1H), 4.958-4.939 (m, 1H), 1.571 (s, 3H)。

化合物 1.10: 9.141 (s, 1H), 8.450-8.434 (d, 1H), 7.881-7.855 (d, 1H), 7.543-7.536 (d, 1H), 7.420-7.353 (m, 2H), 7.119 (s, 1H), 6.817-6.791 (d, 1H), 4.885-4.837 (m, 1H), 1.510-1.487 (d, 3H)。

化合物 1.11: 8.978 (s, 1H), 8.489-8.464 (d, 1H), 7.923-7.845 (m, 2H), 7.673 (s, 1H), 7.425-7.386 (m, 1H), 7.069 (s, 1H), 6.493 (s, 1H), 4.956-4.913 (m, 1H), 1.569-1.548 (d, 3H)。

化合物 1.13: 10.346 (s, 1H), 8.556-8.452 (d, 1H), 7.866-7.834 (m, 1H), 7.749-7.746 (m, 1H), 7.636 (m, 1H), 7.407-7.380 (m, 1H), 7.267 (br, 1H), 7.047 (s, 1H), 4.970 (m, 1H), 2.262 (s, 3H), 1.627-1.614 (d, 3H)。

化合物 1.14a: 9.876 (s, 1H), 8.459-8.445 (d, 1H), 7.863-7.837 (d, 1H), 7.397-7.371 (m, 3H), 7.267-7.230 (m, 1H), 7.155 (s, 1H), 6.427 (s, 1H), 2.206 (s, 3H), 1.620 (s, 6H)。

化合物 1.14: 9.699 (s, 1H), 8.435-8.414 (d, 1H), 7.860-7.829 (d, 1H), 7.387-7.345 (m, 2H), 7.311 (s, 1H), 7.192-7.139 (m, 1H), 6.591 (s, 1H), 2.161 (s, 3H), 1.675 (s, 6H)。

化合物 1.15: 9.666 (s, 1H), 8.436-8.421 (d, 1H), 7.866-7.833 (d, 1H), 7.392-7.349 (m, 1H), 7.256-7.164 (m, 3H), 6.438 (s, 1H), 2.171 (s, 3H), 1.680 (s, 6H)。

化合物 1.16: 9.722 (s, 1H), 8.428-8.407 (d, 1H), 7.855-7.822 (d, 1H), 7.379-7.324 (m, 3H), 7.264 (s, 1H), 6.651 (s, 1H), 2.130 (s, 3H), 1.649 (s, 6H)。

化合物 1.17(CDCl₃+DMSO): 10.152 (s, 1H), 8.375-8.355 (d, 1H), 8.210 (s, 1H), 7.799-7.767 (d, 1H), 7.451-7.409 (m, 1H), 7.346-7.304 (m, 2H), 7.217 (s, 1H), 1.550 (s, 6H)。

化合物 1.18: 9.469 (s, 1H), 8.512-8.493 (d, 1H), 7.938-7.906 (d, 1H), 7.434-7.370 (m, 2H), 7.034-7.297 (d, 1H), 7.239-7.232 (d, 1H), 7.214 (s, 1H), 1.735 (s, 6H)。

化合物 1.19: 9.424 (s, 1H), 7.517-7.486 (m, 1H), 7.425-7.326 (m, 3H), 7.109-7.101 (d, 2H), 7.040 (s, 1H), 6.713 (s, 1H), 2.051 (s, 3H), 1.678 (s, 6H)。

化合物 1.20: 9.459 (s, 1H), 7.519-7.487 (m, 1H), 7.435-7.273 (m, 5H), 7.051 (s, 1H), 6.602 (s, 1H), 2.083 (s, 3H), 1.688 (s, 6H)。

化合物 1.21: 9.011 (s, 1H), 7.528-7.497 (m, 1H), 7.388-7.271 (m, 5H), 7.167 (s, 1H), 7.025 (s, 1H), 2.175 (s, 3H), 1.621 (s, 6H)。

化合物 1.24: 8.415 (br s, 1H), 8.234 (d, 1H), 7.915 (d, 1H), 7.518-7.310 (m, 5H), 7.310 (br s, 1H), 1.646 (s, 6H)。

化合物 1.25a: 8.497-8.476 (q, 1H), 8.173-8.141 (q, 1H), 7.621-7.579 (q, 1H), 7.405-7.390 (m, 3H), 7.281 (s, 1H), 2.192-2.094 (m, 4H), 1.402 (s, 3H), 1.027-1.004 (d, 3H),

0.884-0.863 (d, 3H)。

化合物 1.25: 8.494-8.482 (d, 1H), 8.175-8.149 (d, 1H), 7.627-7.585 (m, 1H), 7.528 (s, 1H), 7.392 (s, 1H), 7.316 (s, 1H), 2.260-2.193 (m, 4H), 1.410 (s, 3H), 1.024-1.002 (d, 3H), 0.877-0.858 (d, 3H)。

5 化合物 1.26: 9.784 (s, 1H), 8.441-8.421 (q, 1H), 7.862-7.831 (q, 1H), 7.404-7.353 (m, 3H), 7.216 (s, 1H), 6.396 (s, 1H), 2.271-2.188 (m, 1H), 2.166 (s, 3H), 1.562 (s, 3H), 1.110-1.087 (d, 3H), 1.019-0.996 (d, 3H)。

化合物 1.27: 9.555 (s, 1H), 7.501-7.350 (m, 4H), 7.282-7.274 (m, 1H), 7.230-7.222 (d, 1H), 7.178 (s, 1H), 7.150-7.142 (d, 1H), 2.148-2.109 (m, 4H), 1.601 (s, 3H), 1.150-1.128
10 (d, 3H), 1.048-1.027 (d, 3H)。

化合物 1.28: 9.688 (s, 1H), 8.446-8.425 (m, 1H), 7.865-7.832 (m, 1H), 7.389-7.346 (m, 1H), 7.234-7.228 (m, 1H), 7.181-7.163 (m, 2H), 6.541 (s, 1H), 2.458-2.414 (m, 2H), 2.169 (s, 3H), 2.045-1.977 (m, 2H), 1.878-1.748 (m, 4H)。

化合物 1.29 (DMSO): 10.209 (s, 1H), 8.615 (s, 1H), 8.454-8.434 (m, 1H),
15 7.927-7.895 (m, 1H), 7.667 (s, 1H), 7.478-7.436 (m, 1H), 7.386-7.378 (d, 1H), 7.320 (s, 1H), 2.310-2.102 (m, 7H), 1.816-1.719 (m, 4H)。

化合物 1.30: 9.725 (s, 1H), 8.435-8.420 (d, 1H), 7.863-7.831 (m, 1H), 7.389-7.346 (m, 1H), 7.260-7.150 (m, 3H), 6.471 (s, 1H), 2.400-2.318 (m, 2H), 2.164 (s, 3H), 1.706-1.452 (m, 8H)。

20 化合物 1.31: 9.692 (s, 1H), 8.446-8.432 (d, 1H), 7.865-7.834 (m, 1H), 7.394-7.351 (m, 1H), 7.260-7.250 (m, 2H), 7.184 (s, 1H), 6.326 (s, 1H), 2.401-2.356 (m, 2H), 2.170 (s, 3H), 1.725-1.564 (m, 8H)。

化合物 2.3: 7.327-7.319 (d, 1H), 7.275-7.271 (d, 1H), 6.251-6.227 (d, 1H), 5.049-4.999 (m, 1H), 2.148 (s, 3H), 1.685-1.660 (m, 3H)。

25 化合物 2.4: 7.483-7.476 (d, 1H), 7.431-7.426 (d, 1H), 6.231-6.214 (d, 1H), 5.048-4.999 (m, 1H), 2.125 (s, 3H), 1.685-1.651 (m, 3H)。

化合物 2.14: 7.429-7.423 (d, 1H), 7.381-7.379 (d, 1H), 6.145 (s, 1H), 2.097 (s, 3H), 1.809 (s, 6H)。

化合物 2.22: 7.132-7.126 (d, 1H), 7.028 (d, 1H), 6.492 (s, 1H), 5.389 (s, 2H),
30 2.499-2.434 (m, 2H), 2.222-2.144 (m, 2H), 1.907-1.876 (m, 4H)。

在有机分子中, 用甲基或其它烷基取代氢原子后, 可以提高有机分子的脂溶性。分子的脂溶性与分子在昆虫、植物等生物体内的输导性密切相关。生物活性分子合适的输导性能对药效的发挥起着重要的作用。生物活性分子输导性能的合适性是不可预知的, 而是需要大量的创造性劳动才能获知的。

35 现已发现, 同已知的苯甲酰胺基乙腈类化合物相比, 本发明通式 I 所示的苯甲酰

胺基烷基乙腈类化合物具有意想不到的高杀虫活性，同时具有高的杀菌活性。因此，本发明还包括通式 I 化合物用于控制虫害、病害的用途。

本发明还包括以通式 I 化合物作为活性组分的杀虫、杀菌组合物。该杀虫、杀菌组合物中活性组分的重量百分含量在 1-99% 之间。该杀虫、杀菌组合物中还包括农业、林业、卫生上可接受的载体。

本发明的组合物可以制剂的形式施用。通式 I 化合物作为活性组分溶解或分散于载体中或配制成制剂以便作为杀虫或杀菌剂使用时更易于分散。例如：这些化学制剂可被制成可湿性粉剂或乳油。在这些组合物中，至少加入一种液体或固体载体，并且当需要时可以加入适当的表面活性剂。

本发明的技术方案还包括防治虫害的方法：将本发明的杀虫组合物施于所述的害虫或其生长介质上。通常选择的较为适宜有效量为每公顷 10 克到 1000 克，优选有效量为每公顷 20 克到 500 克。

本发明的技术方案还包括防治病害的方法：将本发明的杀菌组合物施于所述的病害或其生长介质上。通常选择的较为适宜有效量为每公顷 100 克到 2000 克，优选有效量为每公顷 200 克到 1000 克。

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

应明确的是，在本发明的权利要求所限定的范围内，可进行各种变换和改动。

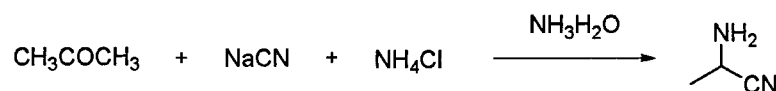
具体实施方式

下列合成实例、生测试验结果可用来进一步说明本发明，但不意味着限制本发明。

合成实例

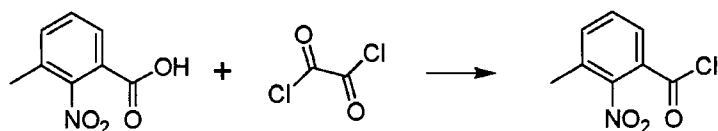
实例 1、化合物 1.2 的制备

(1)、2-氨基丙腈的合成



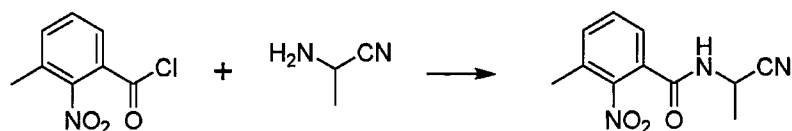
在 500 毫升的反应瓶中加入氰化钠（4.95 克，100 毫摩尔）和氨水（60 毫升），常温搅拌至氰化钠完全溶解，加入乙醛（11.00 克，100 毫摩尔）和氯化铵（5.38 克，100 毫摩尔），常温反应 48 小时，用二氯甲烷萃取三次（依次 50 毫升、10 毫升、10 毫升）反应液，合并有机相，用无水硫酸镁干燥，减压脱溶，得 2.57 克浅绿色油，收率：32%。

(2)、3-甲基-2-硝基苯甲酰氯的合成



在 500 毫升的反应瓶中加入 2-硝基-3-甲基苯甲酸 (20.0 克, 110 毫摩尔)、100 毫升二氯甲烷和草酰氯 (21.0 克, 165 毫摩尔), 再滴入 5 滴二甲基甲酰胺, 有大量气体放出。室温搅拌下反应 8 小时后将反应液减压浓缩, 加入 100 毫升甲苯, 减压浓缩后得 22 克白色固体, 收率: 100%。

(3)、N-(1-氰基乙基)-3-甲基-2-硝基苯甲酰胺的合成



在 500 毫升的反应瓶中依次加入 2-硝基-3-甲基苯甲酰氯 (21.0 克, 105 毫摩尔)、200 毫升二氯甲烷和 2-氨基丙腈 (7.0 克, 100 毫摩尔), 再滴加入三乙胺 (12.0 克, 120 毫摩尔), 室温下搅拌反应 3 小时。将反应液倒入 200 毫升水中, 用 3×100 毫升乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 经饱和碳酸钠溶液、食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 浓缩后得 21.5 克深棕色油状物。通过柱色谱分离 (淋洗液: 乙酸乙酯: 石油醚=1:1) 得 18.5 克橙黄色固体, 收率: 75%。

^1H NMR (300MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$): 9.025-9.001 (d, 1H), 7.520-7.439 (m, 3H), 5.044-4.972 (m, 1H), 2.409 (s, 3H), 1.632-1.608 (d, 3H)。

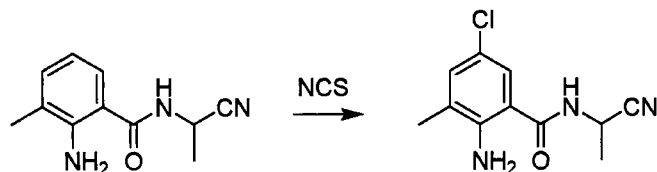
(4)、N-(1-氰基乙基)-3-甲基-2-氨基苯甲酰胺 (化合物 2.1) 的合成



在 250 毫升的反应瓶中依次加入 N-(1-氰基乙基)-3-甲基-2-硝基苯甲酰胺 (4.0 克, 17.2 毫摩尔)、40 毫升四氢呋喃、40 毫升水和锌粉 (5.6 克, 86 毫摩尔), 室温搅拌下在 30 分钟内滴加浓盐酸 (5.2 克, 51.6 毫摩尔), 控制反应温度不超过 30℃。室温下继续反应 3 小时。滤出反应液中不溶物, 滤液用 2×100 毫升乙酸乙酯萃取, 有机相经水、饱和碳酸钠溶液和饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 浓缩后得 2.8 克浅黄色固体, 收率 80%。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): 7.246-7.220 (d, 1H), 7.160-7.137 (d, 1H), 6.667-6.641 (d, 1H), 6.591-6.541 (t, 1H), 5.659 (s, 2H), 5.048-4.997 (m, 1H), 2.144 (s, 3H), 1.633-1.608 (d, 3H)。

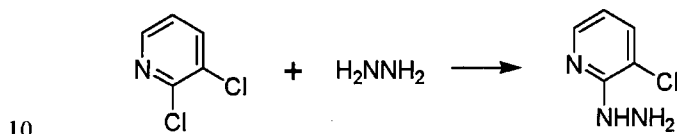
(5)、N-(1-氰基乙基)-5-氯-3-甲基-2-氨基苯甲酰胺 (化合物 2.2) 的合成



在 50 毫升的反应瓶中依次加入 N-(1-氰基乙基)-3-甲基-2-氨基苯甲酰胺 (1.8 克, 8.9 毫摩尔)、N-氯代丁二酰亚胺 (简称: NCS) (1.2 克, 8.9 毫摩尔) 和 20 毫升二甲甲酰胺, 升温至 100-110℃ 下搅拌 30 分钟。冷却至室温, 将反应液倾入 100 毫升水中, 用 2×100 毫升乙酸乙酯萃取, 有机相经水、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 浓缩后得 1.8 克浅黄色油状物, HPLC 分析无明显杂质, 收率 86%。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7.535 (s, 1H), 7.331-7.324 (d, 1H), 7.104-7.102 (d, 1H), 5.040-5.016 (m, 1H), 2.131 (s, 3H), 1.671-1.647 (d, 3H)。

(6)、3-氯-2-肼基吡啶的合成



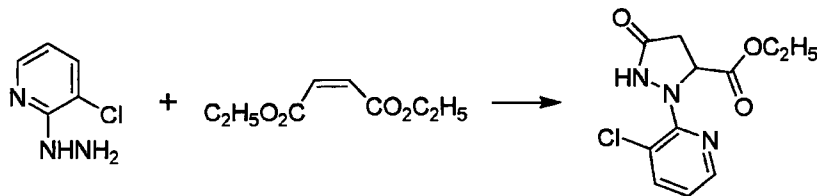
10

在 1000 毫升的反应瓶中依次加入 2,3-二氯吡啶 (74 克, 500 毫摩尔)、50% 水合肼 (250 克, 2.5 摩尔) 和 300 毫升二氧六环, 回流温度下搅拌 20 小时。反应液冷却过夜, 有白色晶体析出, 过滤, 干燥后得固体 51 克, 收率: 71%。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 8.113-8.092 (d, 1H), 7.493-7.463 (d, 1H), 6.672-6.630 (q, 1H), 6.237 (s, 1H), 3.905 (s, 2H)。

15

(7)、1-(3-氯吡啶-2-基)-3-吡唑烷酮-5-羧酸乙酯的合成



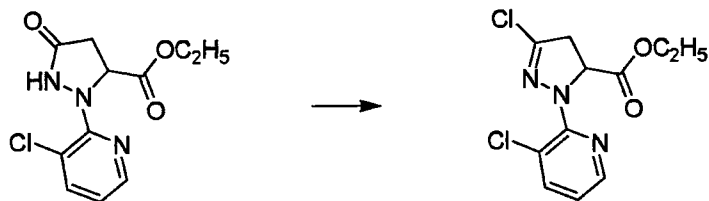
在 1000 毫升反应瓶内加入 300 毫升无水乙醇和乙醇钠 (15.6 克, 0.229 摩尔), 3-氯-2-肼基吡啶 (30.0 克, 0.208 摩尔), 混合物加热回流 5 分钟, 滴加马来酸二乙酯 (36.0 克, 0.250 摩尔)。继续加热回流 10 分钟。待冷却到 65℃ 后将反应混合物用冰乙酸 (25.2 克, 0.420 摩尔) 中和。混合物用 300 毫升水稀释, 冷至室温, 有固体析出。过滤收集固体, 用 3×50 毫升 40% 的乙醇水溶液洗涤。干燥后得到橙色固体 26.3 克, 收率 42%。

20

¹H NMR (300MHz, DMSO): 8.289-8.269 (q, 1H), 7.956-7.190 (q, 1H), 7.231-7.190 (q, 1H), 4.862-4.816 (q, 1H), 4.236-4.165 (q, 2H), 2.967-2.879 (q, 1H), 2.396-2.336 (q, 1H), 1.250-1.202 (t, 3H)。

25

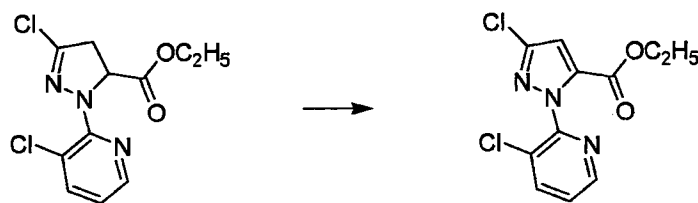
(8)、1-(3-氯吡啶-2-基)-3-氯-2-吡唑啉-5-羧酸乙酯的合成



在 100 毫升反应瓶内加入 65 毫升乙腈、1-(3-氯吡啶-2-基)-3-吡唑烷酮-5-羧酸乙酯(6.5 克, 24 毫摩尔)和三氯氧磷(4.4 克, 28.8 毫摩尔)。加热回流 2 小时, 蒸馏除去 30 毫升溶剂。将上述浓缩反应混合物加到碳酸氢钠(10.1 克, 120 毫摩尔)和 40 毫升水形成的混合物中, 搅拌 20 分钟至不再有气体逸出。混合物用 100 毫升二氯甲烷稀释, 然后搅拌 50 分钟。再用二氯甲烷 3×100 毫升萃取。有机相水洗、无水硫酸镁干燥后利用旋转蒸发仪浓缩。产物为 4.7 克深琥珀色油状物, 收率: 68%。

^1H NMR(300MHz, DMSO): 8.129-8.108 (q, 1H), 7.866-7.834 (q, 1H), 7.017-6.975 (q, 1H), 5.275-5.207 (q, 1H), 4.150-4.078 (q, 2H), 3.648-3.504 (m, 1H), 3.298-3.211 (m, 1H), 1.174-1.127 (t, 3H)。

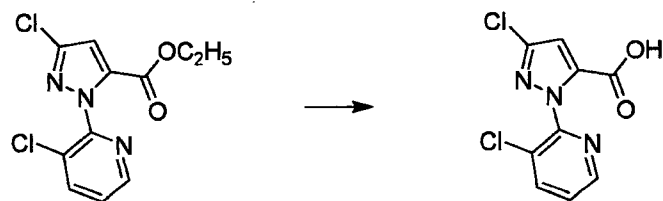
(9)、1-(3-氯吡啶-2-基)-3-氯-1H-吡唑-5-羧酸乙酯的合成



在 100 毫升反应瓶内加入 1-(3-氯-2-吡啶基)-3-氯-2-吡唑啉-5-羧酸乙酯(4.0 克, 13.9 毫摩尔)、10 毫升乙腈和 98%的硫酸 (2.8 克, 27.8 毫摩尔)。搅拌数分钟后, 加入过硫酸钾(6.0 克, 22.2 毫摩尔)。加热回流 5 小时。趁热 (50-65℃) 过滤生成的橙色浆液以移去白色细小沉淀物。滤饼用 10 毫升乙腈洗涤。在旋转蒸发仪上浓缩滤液至大约 10 毫升, 加入 50 毫升水, 过滤收集固体产物, 产物用 3×15 毫升 25%的乙腈水溶液洗涤, 干燥后得到橙色固体 3.2 克, 收率: 80%。

^1H NMR(300MHz, DMSO): 8.521-8.500 (d, 1H), 7.963-7.930 (d, 1H), 7.511-7.469 (q, 1H), 6.950 (s, 1H), 4.258-4.187 (q, 2H), 1.242-1.195 (t, 3H)。

(10)、1-(3-氯吡啶-2-基)-3-氯-1H-吡唑-5-羧酸的合成

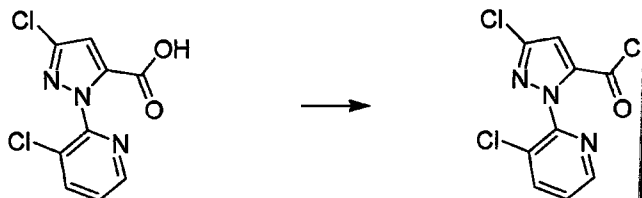


在 100 毫升反应瓶内加入 1-(3-氯-2-吡啶基)-3-氯-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.8 克, 6.3

毫摩尔)、甲醇、水各 10 毫升和氢氧化钠(0.3 克, 6.9 毫摩尔)。室温搅拌 1 小时后, 所有起始原料都已溶解。在旋转蒸发仪上浓缩形成的深棕橙色溶液到大约 10 毫升, 然后加水 40 毫升。水溶液用 50 毫升乙醚萃取, 用浓盐酸酸化至 pH=4。过滤收集生成的固体产物, 用 2×50 毫升水洗涤, 干燥后得到白色固体 1.4 克, 收率: 88%。

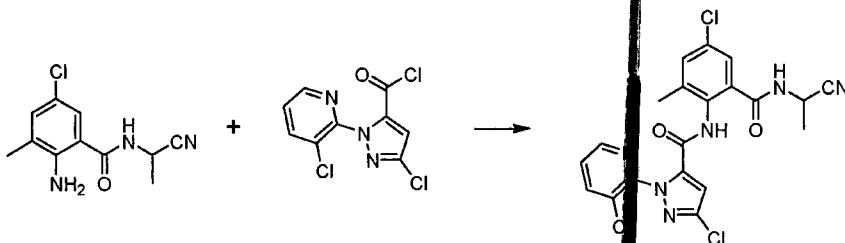
- 5 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO): 8.578-8.566 (d, 1H), 8.273-8.251 (d, 1H), 7.719-7.677 (q, 1H), 7.234 (s, 1H)。

(11)、1-(3-氯吡啶-2-基)-3-氯-1*H*-吡唑-5-甲酰氯的合成



- 10 在 100 毫升的反应瓶中加入 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-氯-1*H*-吡唑-5-羧酸(15.0 克, 58.1 毫摩尔)、100 毫升二氯甲烷和草酰氯(11.1 克, 87.2 毫摩尔), 再滴入 5 滴二甲基甲酰胺, 有大量气体生成。室温搅拌反应 8 小时后将反应液减压浓缩至干, 再加入 100 毫升甲苯, 减压浓缩后得 16 克绿色固体, 收率: 100%。

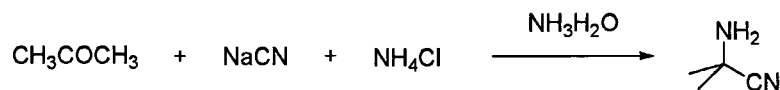
(12)、化合物 1.2 的合成



- 15 在 100 毫升的反应瓶中加入 N-(1-氰基乙基)-5-氯-3-甲基-2-氨基苯甲酰胺(2.0 克, 8.4 毫摩尔)、20 毫升二氯甲烷、1-(3-氯吡啶-2-基)-3-氯-1*H*-吡唑-5-甲酰氯(2.8 克, 10.1 毫摩尔)和三乙胺(1.1 克, 10.9 毫摩尔), 室温搅拌 3 小时。将反应液倾入 100 毫升水中, 用 2×100 毫升乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和碳酸钠溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥后浓缩, 残余物柱色谱提纯(淋洗液: 乙酸乙酯: 石油醚=1:2), 得
20 2.3 克白色固体化合物 1.2, 收率: 58%。

实例 2、化合物 1.14 的制备

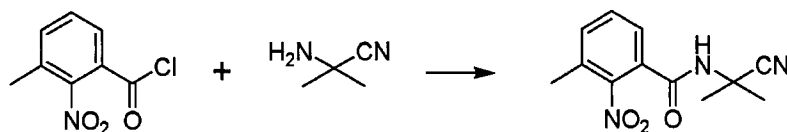
(1) 2-氨基-2-甲基丙腈的合成



- 25 在 250 毫升的反应瓶中加入氰化钠(4.95 克, 100 毫摩尔)和氨水(60 毫升), 常温搅拌至氰化钠完全溶解, 加入丙酮(5.84 克, 100 毫摩尔)和氯化铵(5.38 克, 100 毫摩尔), 常温反应 48 小时, 反应液用二氯甲烷萃取三次(依次 50 毫升、10 毫

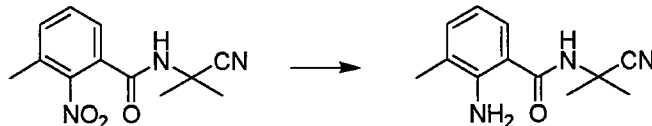
升、10 毫升), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥、减压脱溶, 得 5.25g 无色油, 收率: 57%。

(2)、N-(1-甲基-1-氰基乙基)-3-甲基-2-硝基苯甲酰胺的合成



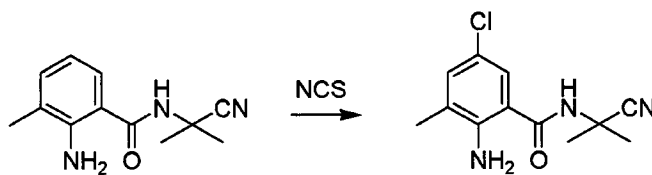
- 5 在 500 毫升的反应瓶中依次加入 2-硝基-3-甲基苯甲酰氯 (21.0 克, 105 毫摩尔)、200 毫升二氯甲烷和 2-氨基-2-甲基丙腈 (8.8 克, 105 毫摩尔), 再滴加入三乙胺 (12.6 克, 126 毫摩尔), 室温下搅拌反应 3 小时。将反应液倒入 200 毫升水中, 用 3×100 毫升乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 经饱和碳酸钠溶液、食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 浓缩后得 19.2 克白色固体。收率: 74%。

10 (3)、N-(1-甲基-1-氰基乙基)-3-甲基-2-氨基苯甲酰胺 (化合物 2.11) 的合成



- 在 250 毫升的反应瓶中依次加入 N-(1-甲基-1-氰基乙基)-3-甲基-2-硝基苯甲酰胺 (6.4 克, 25.9 毫摩尔)、80 毫升醋酸和铁粉 (5.8 克, 103.6 毫摩尔), 控制反应温度不超过 80℃, 反应 3 小时。冷至室温后加入 100 毫升水, 用 3×100 毫升乙酸乙酯萃取, 有机相经水、饱和碳酸钠溶液和饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 浓缩后得 4.5 克棕黄色固体, 收率 80%。

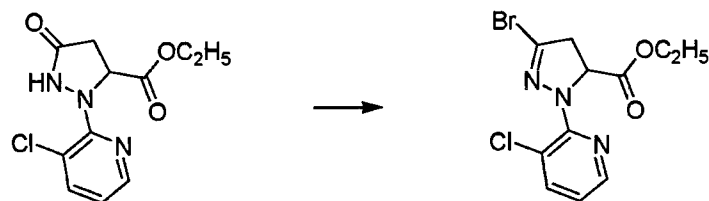
(4)、N-(1-甲基-1-氰基乙基)-5-氯-3-甲基-2-氨基苯甲酰胺 (化合物 2.12) 的合成



- 20 在 150 毫升的反应瓶中依次加入 N-(1-甲基-1-氰基乙基)-3-甲基-2-氨基苯甲酰胺 (4.3 克, 19.8 毫摩尔)、NCS (2.7 克, 19.8 毫摩尔) 和 50 毫升二甲基甲酰胺, 升温至 100-110℃ 下搅拌 30 分钟。冷却至室温, 将反应液倾入 100 毫升水中, 用 3×100 毫升乙酸乙酯萃取, 有机相经水、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 浓缩后得 4.0 克黑色固体, 收率 80%。

- 25 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 7.145-7.126 (m, 2H), 6.054 (s, 1H), 2.143 (s, 3H), 1.807 (s, 6H)。

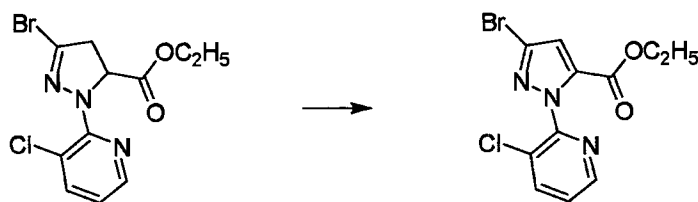
(5)、1-(3-氯吡啶-2-基)-3-溴-2-吡唑啉-5-羧酸乙酯的合成



在 150 毫升反应瓶内加入 65 毫升乙腈、1-(3-氯吡啶-2-基)-3-吡唑烷酮-5-羧酸乙酯(5.0 克, 18.5 毫摩尔)和三溴氧磷(3.4 克, 11.9 毫摩尔)。加热回流 2 小时, 蒸馏除去 30 毫升溶剂。将上述浓缩反应混合物加到碳酸氢钠(10.1 克, 120 毫摩尔)和 40 毫升水形成的混合物中, 搅拌 20 分钟至不再有气体逸出。混合物用 100 毫升二氯甲烷稀释, 然后搅拌 50 分钟。再用二氯甲烷 3×100 毫升萃取。有机相水洗、无水硫酸镁干燥后利用旋转蒸发仪浓缩。产物为 6.0 克琥珀色油状物, 收率: 97%。

$^1\text{H NMR}$: 8.093-8.073 (q, 1H), 7.681-7.650 (q, 1H), 6.892-6.851 (q, 1H), 5.293-5.224 (q, 1H), 4.220-4.150 (q, 2H), 3.502-3.404 (q, 1H), 3.291-3.202 (q, 1H), 1.226-1.179 (t, 3H)。

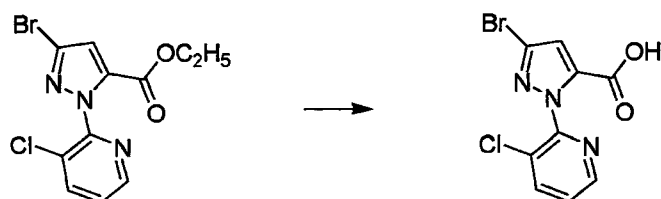
(6)、1-(3-氯吡啶-2-基)-3-溴-1H-吡唑-5-羧酸乙酯的合成



在 100 毫升反应瓶内加入 1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-2-吡唑啉-5-羧酸乙酯(4.0 克, 12.0 毫摩尔)、10 毫升乙腈和 98% 的硫酸 (2.4 克, 24.0 毫摩尔)。搅拌数分钟后, 加入过硫酸钾(5.2 克, 19.2 毫摩尔)。加热回流 5 小时。趁热 (50-65℃) 过滤生成的橙色浆液以移去白色细小沉淀物。滤饼用 10 毫升乙腈洗涤。在旋转蒸发仪上浓缩滤液至大约 10 毫升, 加入 50 毫升水, 过滤收集固体产物, 产物用 3×15 毫升 25% 的乙腈水溶液洗涤, 干燥后得到橙色固体 3.8 克, 收率: 95%。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8.522-8.501 (q, 1H), 7.927-7.895 (q, 1H), 7.465-7.424 (q, 1H), 7.034 (s, 1H), 4.262-4.190 (q, 2H), 1.240-1.192 (t, 3H)。

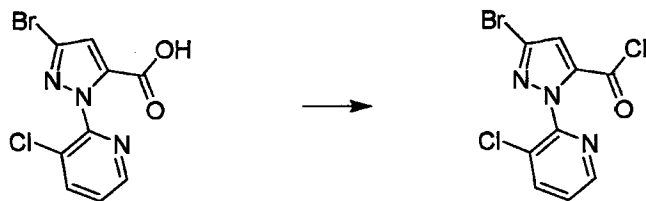
(7)、1-(3-氯吡啶-2-基)-3-溴-1H-吡唑-5-羧酸的合成



在 100 毫升反应瓶内加入 1-(3-氯-2-吡啶基)-3-溴-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.4 克, 4.2

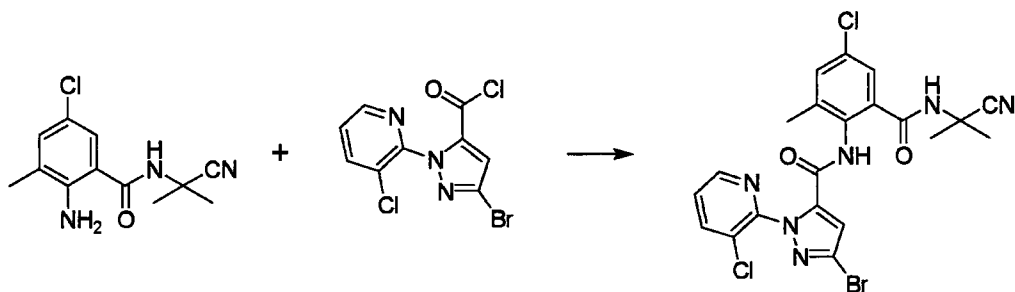
毫摩尔)、甲醇、水各 10 毫升和氢氧化钠(0.2 克, 4.6 毫摩尔)。室温搅拌 1 小时后, 所有起始原料都已溶解。在旋转蒸发仪上浓缩形成的深棕橙色溶液到大约 10 毫升, 然后加水 40 毫升。水溶液用 50 毫升乙醚萃取, 用浓盐酸酸化至 pH=4。过滤收集生成的固体产物, 用 2×50 毫升水洗涤, 干燥后得到白色固体 1.1 克, 收率: 85%。

5 (8)、1-(3-氯吡啶-2-基)-3-溴-1*H*-吡唑-5-甲酰氯的合成



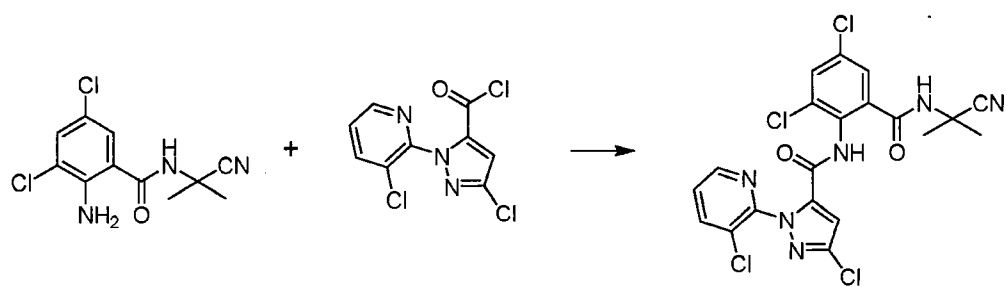
在 100 毫升的反应瓶中加入 1-(3-氯吡啶-2-基)-3-溴-1*H*-吡唑-5-羧酸 (0.9 克, 2.8 毫摩尔)、10 毫升二氯甲烷和草酰氯 (0.7 克, 5.6 毫摩尔), 再滴入 2 滴二甲基甲酰胺, 有大量气体生成。室温搅拌反应 8 小时后将反应液减压浓缩至干, 再加入 50 毫
10 升甲苯, 减压浓缩后得 0.9 克油状物, 收率: 100%。

(9)、化合物 1.14 的合成



在 100 毫升的反应瓶中加入 N-(1-甲基-1-氰基乙基)-5-氯-3-甲基-2-氨基苯甲酰胺 (0.64 克, 2.0 毫摩尔)、20 毫升二氯甲烷、1-(3-氯吡啶-2-基)-3-溴-1*H*-吡唑-5-甲酰氯
15 (0.5 克, 2.0 毫摩尔) 和三乙胺 (0.24 克, 2.4 毫摩尔), 室温搅拌 3 小时。将反应液倾入 100 毫升水中, 用 2×100 毫升乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和碳酸钠溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥后浓缩, 残余物柱色谱提纯 (淋洗液: 乙酸乙酯: 石油醚 =1:2), 得 0.4 克白色固体化合物 1.14, 收率: 40%。

实例 3、化合物 1.17 的制备



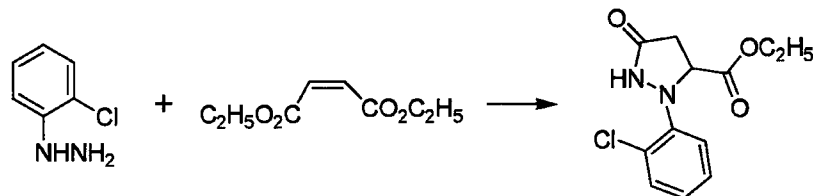
20

在 100 毫升的反应瓶中加入 N-(1-甲基-1-氰基乙基)-3,5-二氯-2-氨基苯甲酰胺

(0.51 克, 1.83 毫摩尔)、20 毫升二氯甲烷、1-(3-氯吡啶-2-基)-3-氯-1*H*-吡唑-5-甲酰氯 (0.5 克, 1.83 毫摩尔) 和三乙胺 (0.22 克, 2.2 毫摩尔), 室温搅拌 3 小时。将反应液倾入 100 毫升水中, 用 2×100 毫升乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和碳酸钠溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥后浓缩, 残余物柱色谱提纯 (淋洗液: 乙酸乙酯: 石油醚=1:2), 得 0.35 克白色固体化合物 1.17, 收率: 38%。

实例 4、化合物 1.19 的制备

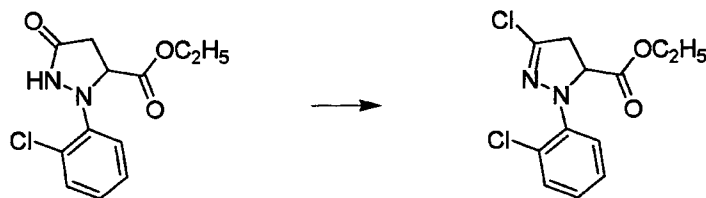
(1)、1-(2-氯苯基)-3-吡唑烷酮-5-羧酸乙酯的合成



在 1000 毫升反应瓶内加入 300 毫升无水乙醇和乙醇钠(35.7 克, 0.525 摩尔), 2-氯苯肼(71.5 克, 0.500 摩尔), 混合物加热回流 5 分钟, 滴加马来酸二乙酯(82.8 克, 0.575 摩尔)。继续加热回流 10 分钟。待冷却到 65℃后将反应混合物用冰乙酸(57.6 克, 0.961 摩尔)中和。混合物用 400 毫升水稀释, 冷至室温, 有固体析出。过滤收集固体, 用 3×50 毫升 40% 的乙醇水溶液洗涤。干燥后得到固体 64.0 克, 收率 48%。

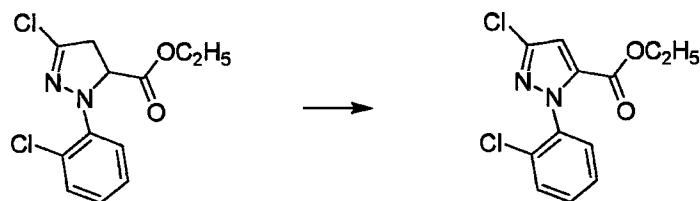
¹H NMR(300MHz, DMSO): 10.129 (s, 1H), 7.418-7.392 (d, 1H), 7.311-7.265 (m, 2H), 7.129-7.072 (m, 1H), 4.385-4.317 (q, 1H), 4.239-4.167 (q, 2H), 3.040-2.952 (q, 1H), 2.276-2.221 (q, 1H), 1.290-1.214 (t, 3H)。

(2)、1-(2-氯苯基)-3-氯-2-吡唑啉-5-羧酸乙酯的合成



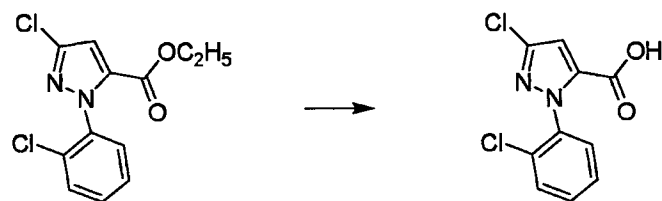
在 100 毫升反应瓶内加入 50 毫升乙腈、1-(2-氯苯基)-3-吡唑烷酮-5-羧酸乙酯(5.0 克, 16.7 毫摩尔)和三氯氧磷(2.9 克, 16.7 毫摩尔)。加热回流 2 小时, 蒸馏除去 30 毫升溶剂。将上述浓缩反应混合物加到碳酸氢钠(10.1 克, 120 毫摩尔)和 40 毫升水形成的混合物中, 搅拌 20 分钟至不再有气体逸出。混合物用 100 毫升二氯甲烷稀释, 然后搅拌 50 分钟。再用二氯甲烷 3×100 毫升萃取。有机相水洗、无水硫酸镁干燥后利用旋转蒸发仪浓缩。产物为 2.8 克油状物, 收率: 58%。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.437-7.404 (q, 1H), 7.336-7.304 (m, 1H), 7.243-7.187 (m, 1H), 7.079-7.023 (m, 1H), 5.314-5.262 (q, 1H), 3.992-3.920 (q, 2H), 3.544-3.449 (q, 1H), 3.357-3.285 (q, 1H), 1.008-0.961 (t, 3H)。

(3)、1-(2-氯苯基)-3-氯-1*H*-吡唑-5-羧酸乙酯的合成

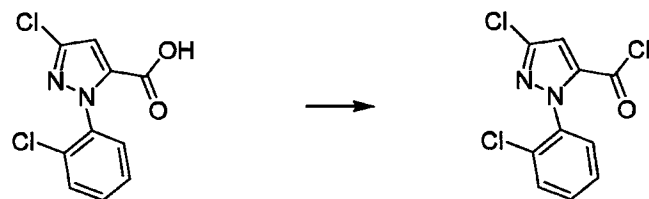
在 100 毫升反应瓶内加入 1-(2-氯苯基)-3-氯-2-吡唑啉-5-羧酸乙酯(2.8 克, 10.0 毫
 5 摩尔)、30 毫升乙腈和 98%的硫酸 (2.0 克, 20.0 毫摩尔)。搅拌数分钟后, 加入过硫
 酸钾(4.3 克, 16.0 毫摩尔)。加热回流 5 小时。趁热 (50-65℃) 过滤生成的橙色浆液
 以移去白色细小沉淀物。滤饼用 10 毫升乙腈洗涤。在旋转蒸发仪上浓缩滤液至大约
 10 毫升, 加入 50 毫升水, 过滤收集固体产物, 产物用 3×15 毫升 25%的乙腈水溶液
 洗涤, 干燥后得到橙色固体 1.6 克, 收率: 56%。

¹H NMR(300MHz, DMSO): 7.528-7.438 (m, 4H), 6.930 (s, 1H), 4.177-4.132 (q, 2H),
 10 1.207-1.159 (t, 3H)。

(4)、1-(2-氯苯基)-3-氯-1*H*-吡唑-5-羧酸的合成

在 100 毫升反应瓶内加入 1-(2-氯苯基)-3-氯-1*H*-吡唑-5-羧酸乙酯(1.6 克, 5.6 毫
 摩尔)、甲醇、水各 10 毫升和氢氧化钠(0.27 克, 6.7 毫摩尔)。室温搅拌 1 小时后, 所
 15 有起始原料都已溶解。在旋转蒸发仪上浓缩形成的深棕橙色溶液到大约 10 毫升, 然
 后加水 40 毫升。水溶液用 50 毫升乙醚萃取, 用浓盐酸酸化至 pH=4。过滤收集生成
 的固体产物, 用 2×50 毫升水洗涤, 干燥后得到白色固体 1.1 克, 收率: 79%。

¹H NMR(300MHz, DMSO): 7.623-7.049 (m, 4H), 7.049 (s, 1H)。

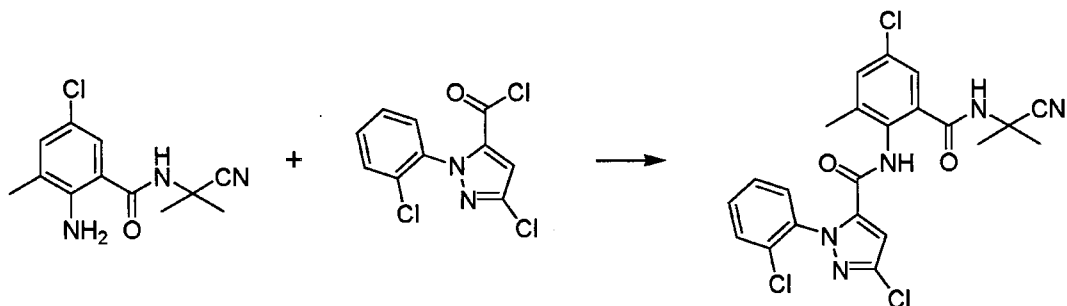
(5)、1-(2-氯苯基)-3-氯-1*H*-吡唑-5-甲酰氯的合成

20

在 50 毫升的反应瓶中加入 1-(2-氯苯基)-3-氯-1*H*-吡唑-5-羧酸 (1.1 克, 4.3 毫
 摩尔)、20 毫升二氯甲烷和草酰氯 (0.8 克, 6.4 毫摩尔), 再滴入 1 滴二甲基甲酰胺,
 有大量气体生成。室温搅拌反应 8 小时后将反应液减压浓缩至干, 再加入 20 毫升甲

苯，减压浓缩后得 1.2 克油状物，收率：100%。

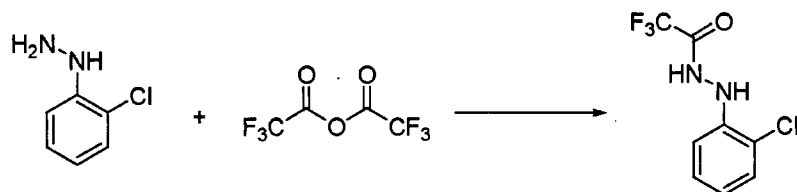
(6)、化合物 1.19 的合成



在 50 毫升的反应瓶中加入 N-(1-甲基-1-氰基乙基)-5-氯-3-甲基-2-氨基苯甲酰胺
 5 (0.3 克, 1.2 毫摩尔)、10 毫升二氯甲烷、1-(2-氯苯基)-3-氯-1H-吡唑-5-甲酰氯 (0.33 克, 1.2 毫摩尔) 和三乙胺 (0.14 克, 1.4 毫摩尔)，室温搅拌 3 小时。将反应液倾入 50 毫升水中，用 2×50 毫升乙酸乙酯萃取，有机层用饱和碳酸钠溶液、饱和食盐水洗涤，无水硫酸镁干燥后浓缩，残余物柱色谱提纯（淋洗液：乙酸乙酯：石油醚=1:2），得 0.4 克白色固体化合物 1.19，收率：68%。

10 实例 5、化合物 1.24 的制备

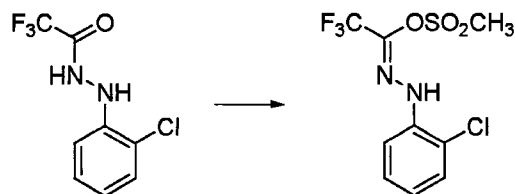
(1)、N'-(2-氯苯基)-2,2,2-三氟乙酰肼的制备



向三口瓶中依次加入 2-氯苯肼 (10.0 克, 70.4 毫摩尔)、四氢呋喃 (80 毫升)，滴
 15 加三氟乙酸酐 (14.6 克, 70.4 毫摩尔) 的四氢呋喃溶液 (20 毫升)，室温反应 3 小时，减压蒸尽溶剂，加入乙酸乙酯 (100 毫升)，水 (50 毫升) 分液萃取，有机层用分别用饱和碳酸氢钠溶液 (50 毫升)，氯化钠溶液 (50 毫升) 洗涤，无水硫酸镁干燥，减压蒸尽溶剂，得微黄色固体 15.7 克，收率 93%。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): 8.750 (br s, 1H), 7.306 (dd, 1H), 7.145 (dd, 1H), 6.947 (dd, 1H), 6.815 (dd, 1H), 6.590 (br s, 1H)。

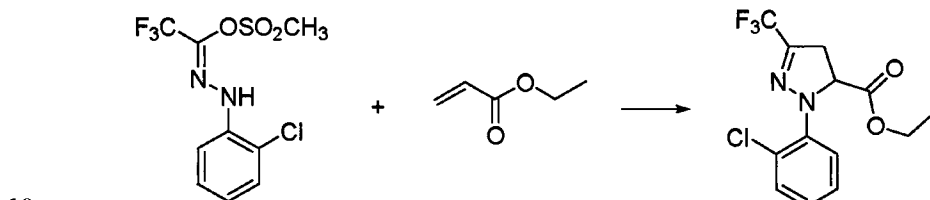
20 (2) N'-(2-氯苯基)-2,2,2-三氟乙酰甲基磺酸酯



向三口瓶中依次加入 N'-(2-氯苯基)-2,2,2-三氟乙酰肼 (5.00 克, 29.1 毫摩尔)、乙酸乙酯(50 毫升), 0℃下滴加甲基磺酰氯 (3.8 克, 32.5 毫摩尔), 30 分钟滴加完毕。继续搅拌反应 30 分钟后, 滴加三乙胺 (4.11 克, 40.6 毫摩尔), 有白色固体析出, 室温搅拌, 反应完全, 加入乙酸乙酯 (100 毫升), 水 (50 毫升) 分液萃取, 有机层用
5 分别用饱和氯化钠溶液(50 毫升)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸尽溶剂, 得粘稠黄色固体 4.2 克, 收率 59%。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 8.854 (br s, 1H), 7.526 (dd, 1H), 7.327-7.231 (m, 2H), 6.944 (dd, 1H), 3.402 (s, 3H)。

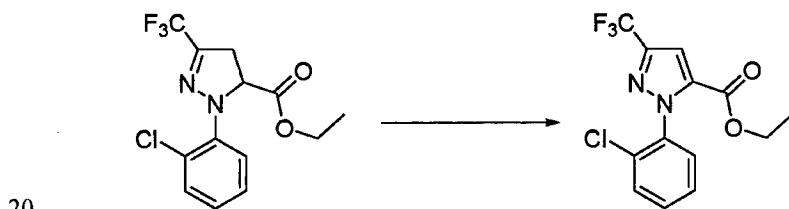
(3) 1-(2-氯苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的制备



向三口瓶中依次加入上步产物 (2.00 克, 7.60 毫摩尔)、甲苯溶液(20 毫升)、丙烯酸乙酯 (1.53 克, 15.2 毫摩尔), 0℃下滴加三乙胺 (0.92 克, 9.14 毫摩尔), 10 分钟滴完, 室温反应过夜, 溶液由黄色变为棕黄色, 反应完全。加入乙酸乙酯(100 毫升), 水 (50 毫升) 分液萃取, 有机层分别用饱和碳酸氢钠溶液 (50 毫升)、氯化钠
15 溶液(50 毫升)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸尽溶剂, 残余物柱色谱提纯得黄色油状物 0.8 克, 收率 36%。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 7.439 (br s, 1H), 7.349 (dd, 1H), 7.261 (dd, 1H), 7.118 (dd, 1H), 5.463 (dd, 1H), 3.966 (q, 2H), 3.449-3.384 (m, 2H), 0.993 (t, 3H)。

(4) 1-(2-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的制备

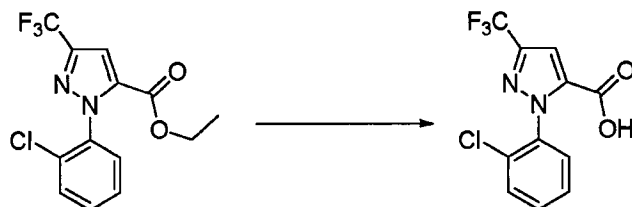


向三口瓶中依次加入 1-(2-氯苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (1.00 克, 3.48 毫摩尔)、四氢呋喃 (10 毫升), 室温下分批加入 N-氯代丁二酰胺 (0.51 克, 3.48 毫摩尔), 室温反应 10 分钟, 溶液由黄色变为黑色, 反应 4 小时, 加入乙酸乙酯(100 毫升)、水 (50 毫升) 分液萃取, 有机层分别用饱和碳酸氢钠溶液 (50 毫
25 升)、氯化钠溶液(50 毫升)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸尽溶剂, 残余物柱色谱提纯得 0.6 克黄色油状物, 收率 61%。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 7.548-7.397 (m, 4H), 7.285 (s, 1H), 4.231 (q, 2H), 1.238

(t, 3H)。

(5) 1-(2-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸的制备



向单口瓶中依次加入 1-(2-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (1.20 克, 3.72 毫摩尔)、四氢呋喃(10 毫升), 加入氢氧化钠 (0.16 克, 3.72 毫摩尔) 水溶液 (10 毫升), 升温至 30°C, TLC 监测(乙酸乙酯: 石油醚=1:1 作展开剂)至反应完全。加入乙酸乙酯(100 毫升)、水 (100 毫升) 分液萃取, 水层用浓盐酸调 pH 值 2~3, 加入乙酸乙酯(150 毫升)萃取, 有机层用饱和氯化钠溶液(3X50 毫升)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸尽溶剂, 得白色固体 0.89 克, 收率 82%。

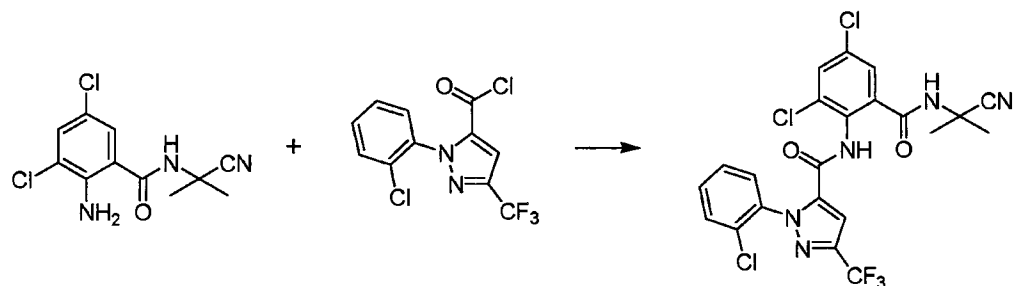
¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.543-7.418 (m, 4H), 7.348 (s, 1H)。

(6) 1-(2-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酰氯的制备



将 1-(2-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲酸 (0.40 克, 1.36 毫摩尔)、二氯甲烷 (10 毫升)、草酰氯 (0.34 克, 2.72 毫摩尔) 依次加入到单口瓶中, 室温搅拌 1 小时左右, 气体放出量减少; 加入一滴 DMF, 有大量气体放出, 继续搅拌 4-6 小时至无气体放出。待反应完全, 减压蒸尽溶剂, 加入甲苯继续脱溶得目标物 0.6 克, 黄色固体, 收率 100%。

(7) 化合物 1.24 的制备



在 100 毫升的反应瓶中加入 N-(1-甲基-1-氰基乙基)-3,5-二氯-2-氨基苯甲酰胺 (0.52 克, 1.1 毫摩尔)、20 毫升二氯甲烷、1-(2-氯苯基)-3-三氟-1H-吡唑-5-甲酰氯 (0.6 克, 1.1 毫摩尔) 和吡啶 (0.15 克, 1.1 毫摩尔), 室温搅拌反应 3 小时。将反应液倾

入 100 毫升水中, 用 2×100 毫升乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和碳酸钠溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥后浓缩, 残余物柱色谱提纯 (淋洗液: 乙酸乙酯: 石油醚=1:2), 得 0.4 克白色固体化合物 1.24, 收率:38%。

生物活性测定结果

5 实例 6、杀虫活性的测定

根据待测化合物的溶解性, 原药用丙酮或二甲亚砜溶解, 然后用 1%的吐温 80 溶液配制成所需浓度的待测液 50 毫升, 丙酮或二甲亚砜在总溶液中的含量不超过 10%。

实例 6.1 、杀小菜蛾活性的测定

10 将甘蓝叶片用打孔器打成直径 1 厘米的叶碟, 用 Airbrush 喷雾处理, 一定浓度的测试化合物在每叶碟正反面喷雾, 喷液量为 0.5 毫升, 阴干后每处理接入 10 头试虫 (2 龄), 每处理 3 次重复。处理后放入 24℃、相对湿度 60%~70%、无光照的室内培养, 96 小时后调查存活虫数, 计算死亡率。

部分测试结果如下:

15 药液浓度为 150 ppm 时, 化合物 1.1、1.2、1.14a、1.14、1.25a、1.26 对小菜蛾的死亡率在 90%以上。

药液浓度为 40 ppm 时, 化合物 1.1、1.2、1.14a、1.26 对小菜蛾的死亡率在 90%以上。

药液浓度为 10 ppm 时, 化合物 1.1, 1.14, 1.16 对小菜蛾的死亡率在 90%以上。

20 实例 6.2 、杀甜菜夜蛾活性的测定

将甘蓝叶片用打孔器打成直径 1 厘米的叶碟, 用 Airbrush 喷雾处理, 一定浓度的测试化合物在每叶碟正反面喷雾, 喷液量为 0.5 毫升, 阴干后每处理接入 8 头试虫 (3 龄), 每处理 3 次重复。处理后放入 24℃、相对湿度 60%~70%、无光照的室内培养, 96 小时后调查存活虫数, 计算死亡率。

25 药液浓度为 20 ppm 时, 化合物 1.23 等对甜菜夜蛾的防治效果为 100%。

部分供试的化合物中, 下列化合物在浓度为 1 ppm 时对甜菜夜蛾的防治效果较好, 死亡率在 90%以上: 1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、1.10、1.11、1.14、1.15、1.16、1.17、1.18、1.19、1.20、1.21、1.24、1.27。

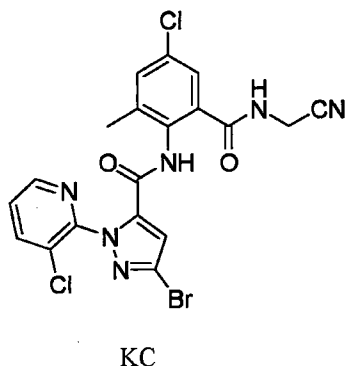
部分供试的化合物中, 下列化合物在浓度为 0.2 ppm 时对甜菜夜蛾的防治效果较
30 好, 死亡率在 90%以上: 1.1、1.4、1.14、1.15、1.18、1.19、1.21、1.24。

按照以上方法, 选取化合物 1.14 和已知化合物 KC (WO03/015518A1 中的化合物 D477) 进行了杀甜菜夜蛾活性的平行测定。结果见表 3。

表 3: 化合物 1.14 与已知化合物 KC 杀甜菜夜蛾活性平行比较 (死亡率, %)

化 合 物 \ 杀 虫 活 性 \ 浓 度 ppm	0.2	0.1
1.14	100	87.5
KC	87.5	50

化合物 KC 的结构式如下:



5

实例 7、杀菌活性的测定

根据待测化合物的溶解性, 原药用丙酮或二甲亚砜溶解, 然后用 1‰的吐温 80 溶液配制成所需浓度的待测液 50 毫升, 丙酮或二甲亚砜在总溶液中的含量不超过 10 %。

10 实例 7.1 、对稻瘟病的离体杀菌活性的测定

将熔好的 AEA 培养基冷却至 60℃~70℃, 按所设浓度加入定量药剂, 制成含有不同药量的含毒培养基, 测试化合物的浓度为 25 ppm, 待其充分冷却后, 接种直径为 0.5cm 的稻瘟病菌菌片, 放置培养箱中培养。在培养箱中培养 10 天后进行调查, 调查时分别测量每个处理的菌落生长直径, 并计算抑菌率。

15 化合物 1.17 对稻瘟病的防治效果在 90%以上。

实例 7.2 、对黄瓜霜霉病的杀菌活性的测定

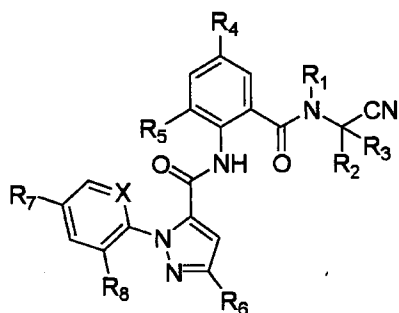
选择生长整齐一致的盆栽黄瓜幼苗剪去生长点保留二片真叶, 测试化合物的喷雾浓度为 400 ppm, 进行喷雾处理。处理后的试验材料在第二天接种黄瓜霜霉病孢子悬浮液, 然后放置人工气候室(温度: 昼 25℃、夜 20℃, 相对湿度: 95~100%) 培养, 保湿培养 6 天后调查防治效果, 按发病程度分 6 级记载, 以病指计算防效。

20

化合物 1.14 对黄瓜霜霉病的防治效果在 90%以上。

权 利 要 求 书

1、一种苯甲酰胺类化合物，如通式 I 所示：



5

I

式中：

R₁ 选自 H 或 C₁-C₆ 烷基；

R₂ 选自 H 或 C₁-C₆ 烷基；

10 R₃ 选自 C₁-C₆ 烷基或 C₃-C₆ 环烷基，所述基团上的氢还可以被以下基团进一步取代：卤素、NO₂、C₁-C₃ 烷氧基、苯氧基、C₁-C₃ 烷硫基、C₁-C₃ 烷基亚磺酰基或 C₁-C₃ 烷基磺酰基；

或者 R₂ 和 R₃ 同所连接的碳一起形成 C₃-C₆ 环烷基；

R₄ 选自 H、卤素或 CN；

R₅ 选自卤素或 C₁-C₃ 烷基；

15 R₆ 选自卤素、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 卤烷基、C₁-C₃ 烷氧基或 C₁-C₃ 卤烷氧基；

R₇ 选自 H、卤素、CN、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 卤烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷硫基、C₁-C₃ 烷基亚磺酰基或 C₁-C₃ 烷基磺酰基；

R₈ 选自卤素、CN、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 卤烷基、C₁-C₃ 烷氧基或 C₁-C₃ 烷硫基；

X 选自 CH、CF、CCl 或 N。

20 2、按照权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，通式 I 中：

R₁ 选自 H；

R₂ 选自 H 或 C₁-C₃ 烷基；

R₃ 选自 C₁-C₃ 烷基；

或者 R₂ 和 R₃ 同所连接的碳一起形成 C₃-C₆ 环烷基；

25 R₄ 选自 H、卤素或 CN；

R₅ 选自卤素或 C₁-C₃ 烷基；

R₆ 选自卤素或 C₁-C₃ 卤烷基；

R₇ 选自 H、卤素、CN 或 C₁-C₃ 卤烷基；

R₈ 选自卤素；

X 选自 CH、CF、CCl 或 N。

3、按照权利要求 2 所述的化合物，其特征在于，通式 I 中：

R₁ 选自 H；

R₂ 选自 H 或甲基；

5 R₃ 选自甲基；

R₄ 选自氯、溴、碘或 CN；

R₅ 选自氯、溴或甲基；

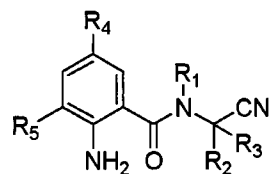
R₆ 选自氯、溴或三氟甲基；

R₇ 选自 H、氯或三氟甲基；

10 R₈ 选自氯；

X 选自 CH、CF、CCl 或 N。

4、一种制备权利要求 1 所述的通式 I 化合物的中间体，如通式 II 所示：



II

15 式中：

R₁ 选自 H 或 C₁-C₆ 烷基；

R₂ 选自 H 或 C₁-C₆ 烷基；

R₃ 选自 C₁-C₆ 烷基或 C₃-C₆ 环烷基，所述基团上的氢还可以被以下基团进一步取代：卤素、NO₂、C₁-C₃ 烷氧基、苯氧基、C₁-C₃ 烷硫基、C₁-C₃ 烷基亚磺酰基或 C₁-C₃ 烷基磺酰基；

或者 R₂ 和 R₃ 同所连接的碳一起形成 C₃-C₆ 环烷基；

R₄ 选自 H、卤素或 CN；

R₅ 选自卤素或 C₁-C₃ 烷基。

5、一种按照权利要求 1 所述的通式 I 化合物用于控制虫害的用途。

25 6、一种按照权利要求 1 所述的通式 I 化合物用于控制病害的用途。

7、一种杀虫、杀菌组合物，含有如权利要求 1 所述的通式 I 所示化合物为活性组分和农业、林业、卫生上可接受的载体，组合物中活性组分的重量百分含量为 1-99%。

8、一种控制虫害的方法，其特征在于：将权利要求 7 所述的组合物以每公顷 10 克到 1000 克的有效剂量施于需要控制的害虫或其生长的介质上。

9、一种控制病害的方法，其特征在于：将权利要求 7 所述的组合物以每公顷 100 克到 2000 克的有效剂量施于需要控制的病害或其生长的介质上。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/070830

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC C07D A01N A01P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, PAJ, EPODOC, CNKI, CPRS, STN; insecticid??, fungicid??, pesticid??, cyano, benzamide, anthranilamine, pyrazol+, carboxamid?

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO2003024222A1(E. I. Du Pont de Nemours & Co.), 27 March 2003(27.03.2003), the whole document, especially the examples and claims	1-4,5-6(part),7-9
A	WO2003015518A1(E. I. Du Pont de Nemours & Co.), 27 February 2003(27.02.2003), cited in the application, the whole document, especially the examples and claims	1-4,5-6(part),7-9
A	WO2005118552A2(E. I. Du Pont de Nemours & Co.), 15 December 2005(15.12.2005), the whole document, especially the examples and claims	1-4,5-6(part),7-9
A	WO2004067528A1(E. I. Du Pont de Nemours & Co.), 12 August 2004(12.08.2004), the whole document, especially the examples and claims	1-4,5-6(part),7-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 June 2008(30.06.2008)

Date of mailing of the international search report
14 Aug. 2008 (14.08.2008)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Lixueying

Telephone No. (86-10)62086305

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/070830

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5-6(part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The method of the treatment of a human or animal body(Rule 39.1(iv)) is not excluded from present claims 5-6.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fee.
 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
- Remark on protest**
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2008/070830

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO2003024222A1	27.03.2003	EP1427285A1	16.06.2004
		AU2002341819A1	01.04.2003
		KR20040035857A	29.04.2004
		BRPI0212993A	17.08.2004
		US2004209923A1	21.10.2004
		MXPA04002648A	01.06.2004
		JP2005502716T	27.01.2005
		HU0401893A2	28.01.2005
		ZA200400413A	30.03.2005
		INMUMNP200500443E	30.09.2005
		NZ532269A	28.10.2005
		JP3770495B2	26.04.2006
		CN1713819A	28.12.2005
		EP1427285B1	22.08.2007
		DE60221994E	04.10.2007
		INMUMNP200400090E	06.07.2007
		AU2002341819B9	16.08.2007
		AU2002341819B2	19.07.2007
		ES2291500T3	01.03.2008
WO2003015518A1	27.02.2003	EP1416796A1	12.05.2004
		AU2002355951A1	03.03.2003
		KR20040030069A	08.04.2004
		HU0401043A2	28.09.2004
		BRPI0212187A	05.10.2004
		JP2004538327T	24.12.2004
		CN1541063A	27.10.2004
		MXPA04001322A	01.06.2004
		US2005075372A1	07.04.2005
		ZA200309911A	25.05.2005
		JP3689817B2	31.08.2005
		RU2262231C1	20.10.2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2008/070830

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO2003015518A1	27.02.2003	ZA200400034A	26.10.2005
		NZ530442A	28.07.2006
		INMUMNP200400013E	09.03.2007
		AU2002355951B2	06.12.2007
WO2005118552A2	15.12.2005	AU2005250328A1	15.12.2005
		EP1751112A2	14.02.2007
		KR20060135881A	29.12.2006
		MXPA06011776A	01.01.2007
		US2007184018A1	09.08.2007
		BRPI0509413A	04.09.2007
		CN1972915A	30.05.2007
		INDELNP200604977E	17.08.2007
WO2004067528A1	12.08.2004	JP2007532661T	15.11.2007
		KR20050018941A	28.02.2005
		AU2004207848A1	12.08.2004
		EP1599463A1	30.11.2005
		BRPI0406709A	20.12.2005
		JP2006028159A	02.02.2006
		MXPA05007924A	01.10.2005
		JP3764895B1	12.04.2006
		JP3770500B2	26.04.2006
		US2006111403A1	25.05.2006
		JP2006515602T	01.06.2006
		ZA200505310A	27.09.2006
		JP2006290862A	26.10.2006
		CN1829707A	06.09.2006
		US7247647B2	24.07.2007
		KR20070036196A	02.04.2007
		US2007264299A1	15.11.2007
		NZ541112A	31.01.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/070830

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/04(2006.01) i
C07D231/16(2006.01) i
C07D231/14(2006.01) i
A01N43/56(2006.01) i
A01P7/04(2006.01) i
A01P3/00(2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2008/070830

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D A01N A01P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CPRS, STN, WPI, PAJ, EPODOC, CNKI; 虫, 菌, 氰基, 吡唑, 酰胺, 苯甲酰胺,
insecticid??, fungicid??, cyano, benzamide, anthranilamine, pyrazol+, carboxamid?

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO2003024222A1(E. I. Du Pont de Nemours & Co.), 27.03 月 2003(27.03.2003), 全文, 特别是权利要求和实施例	1-4, 5-6 (部分), 7-9
A	WO2003015518A1(E. I. Du Pont de Nemours & Co.), 27.02 月 2003(27.02.2003), 在申请中引用, 全文, 特别是权利要求和实施例	1-4, 5-6 (部分), 7-9
A	WO2005118552A2(E. I. Du Pont de Nemours & Co.), 15.12 月 2005(15.12.2005), 全文, 特别是权利要求和实施例	1-4, 5-6 (部分), 7-9
A	WO2004067528A1(E. I. Du Pont de Nemours & Co.), 12.08 月 2004(12.08.2004), 全文, 特别是权利要求和实施例	1-4, 5-6 (部分), 7-9

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇
引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引
用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了
理解发明之理论或原理的在后文件“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的
发明不是新颖的或不具有创造性“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件
结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时,
要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

30.6 月 2008 (30.06.2008)

国际检索报告邮寄日期

14.8 月 2008 (14.08.2008)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

李雪莹

电话号码: (86-10) 62086305

第II 栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第 1 页第 2 项)

按条约 17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1. ☒ 权利要求: 5-6 (部分)

因为它们涉及到不要求本国际检索单位进行检索的主题, 即:

权利要求 5-6 没有排除在人体或动物体上实施的方法(细则 39.1(iv))。

2. ☐ 权利要求:

因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索,
具体地说:

3. ☐ 权利要求:

因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

第III 栏 关于缺乏发明单一性时的意见(接第 1 页第 3 项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。
具体地说, 是权利要求:

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首次提及的发明:
包含该发明的权利要求是:

关于异议的说明: ☐ 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 但未缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2008/070830

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO2003024222A1	27.03.2003	EP1427285A1	16.06.2004
		AU2002341819A1	01.04.2003
		KR20040035857A	29.04.2004
		BRPI0212993A	17.08.2004
		US2004209923A1	21.10.2004
		MXPA04002648A	01.06.2004
		JP2005502716T	27.01.2005
		HU0401893A2	28.01.2005
		ZA200400413A	30.03.2005
		INMUMNP200500443E	30.09.2005
		NZ532269A	28.10.2005
		JP3770495B2	26.04.2006
		CN1713819A	28.12.2005
		EP1427285B1	22.08.2007
		DE60221994E	04.10.2007
		INMUMNP200400090E	06.07.2007
		AU2002341819B9	16.08.2007
		AU2002341819B2	19.07.2007
		ES2291500T3	01.03.2008
WO2003015518A1	27.02.2003	EP1416796A1	12.05.2004
		AU2002355951A1	03.03.2003
		KR20040030069A	08.04.2004
		HU0401043A2	28.09.2004
		BRPI0212187A	05.10.2004
		JP2004538327T	24.12.2004
		MXPA04001322A	01.06.2004
		CN1541063A	27.10.2004
		US2005075372A1	07.04.2005
		ZA200309911A	25.05.2005
		JP3689817B2	31.08.2005
		RU2262231C1	20.10.2005
		ZA200400034A	26.10.2005
		NZ530442A	28.07.2006
		INMUMNP200400013E	09.03.2007
		AU2002355951B2	06.12.2007

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2008/070830

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO2005118552A2	15.12.2005	AU2005250328A1	15.12.2005
		EPI751112A2	14.02.2007
		KR20060135881A	29.12.2006
		MXPA06011776A	01.01.2007
		US2007184018A1	09.08.2007
		BRPI0509413A	04.09.2007
		CN1972915A	30.05.2007
		INDELNP200604977E	17.08.2007
		JP2007532661T	15.11.2007
WO2004067528A1	12.08.2004	KR20050018941A	28.02.2005
		AU2004207848A1	12.08.2004
		EPI599463A1	30.11.2005
		BRPI0406709A	20.12.2005
		JP2006028159A	02.02.2006
		MXPA05007924A	01.10.2005
		JP3764895B1	12.04.2006
		JP3770500B2	26.04.2006
		US2006111403A1	25.05.2006
		JP2006515602T	01.06.2006
		ZA200505310A	27.09.2006
		JP2006290862A	26.10.2006
		CN1829707A	06.09.2006
		US7247647B2	24.07.2007
		KR20070036196A	02.04.2007
		US2007264299A1	15.11.2007
		NZ541112A	31.01.2008

主题的分类

C07D401/04(2006.01) i

C07D231/16(2006.01) i

C07D231/14(2006.01) i

A01N43/56(2006.01) i

A01P7/04(2006.01) i

A01P3/00(2006.01) i

1852 SHENYONG

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 83,150
FECHA : NOVIEMBRE 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-136269-00000-0000

Fecha: 2009-11-30 15:25:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GOMEZ PINZON ASEMARCAS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	43920590	05/11/2009	1,401,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

101



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-136269-00000-0000

Fecha: 2009-11-30 15:25:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 101

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
JARAMILLO CAMPUZANO MAURICIO

REFERENCIA	Radicación No.	9 136269
	Solicitud internacional	
	Fecha inicio fase nacional	
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	400

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.: 9 136269

JESUS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 18. ENE. 2010
adpall