

吡啶联噻唑双酰胺类化合物的设计、合成及杀虫活性

陈 澍 邵莹莹 付欣豪 陈庆悟 杜晓华 谭成侠*

(浙江工业大学化学工程学院 杭州 310014)

摘要 以氯虫苯甲酰胺作为先导化合物, 2-氰基吡啶作为起始原料, 经加成、环合、取代、水解、氯化 and 胺解反应, 设计合成了 30 个新型的吡啶联噻唑双酰胺类化合物, 其结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和高分辨质谱进行表征. 初步杀虫活性测试结果显示, 在浓度为 500 mg/L 条件下, **IX7**、**IX12**、**IX20** 以及 **IX26** 对粘虫(*Mythimna separata*)的杀虫活性为 100%, 另外, **IX20** 在 500 mg/L 时对草地贪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)的杀虫活性也为 100%. 当浓度为 200 mg/L 时, **IX20** 对粘虫的杀虫活性为 50%.

关键词 噻唑; 双酰胺类; 吡啶; 杀虫活性

Design, Synthesis and Insecticidal Activities of Pyridyl Thiazole Diamide Compounds

Chen, Shu Shao, Yingying Fu, Xinhao Chen, Qingwu Du, Xiaohua Tan, Chengxia*

(College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract Based on the chlorantraniliprole as leading compound, thirty novel pyridyl thiazole diamide compounds using 2-cyanopyridine as the starting material were synthesized through addition, cyclization, substitution, hydrolysis, chlorination, and ammonolysis reactions. The structures of title compounds were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR and HRMS. The bioassay results indicated that at 500 mg/L, compounds **IX7**, **IX12**, **IX20** and **IX26** exhibited 100% insecticidal activities against *Mythimna separata*, and compound **IX20** exhibited 100% insecticidal activity against *Spodoptera frugiperda*. When the concentration was at 200 mg/L, **IX20** exhibited 50% insecticidal activity against *Mythimna separata*.

Keywords thiazole; diamide; pyridine; insecticidal activity

近年来, 双酰胺类杀虫剂因其具有较为新颖的作用机制并且活性高、选择性好以及与传统农药无交互抗性等特点而成为新农研发热点^[1-2]. 该类双酰胺类化合物作用于昆虫的鱼尼丁受体^[3-5], 对自然界非靶标生物较为安全并对环境友好. Tsuda 等^[6]在 1989 年合成了具有除草活性的邻苯二甲酰胺类化合物, 并以此为基础, 开发了第一款作用于鱼尼丁受体的杀虫剂氟虫双酰胺^[7](图 1). 随后, 2000 年杜邦公司以该化合物为先导, 研发得到了氯虫苯甲酰胺, 之后开发了溴氰虫酰胺^[8-9].

噻唑环是药物研发中常见的一类杂环, 其衍生物具有较好的生物活性^[10-16], 因此在杀虫类药物^[17-19]合成中也被广泛应用(图 2). 例如噻唑类衍生物 **A** 对叶螨(*Tetranychus urticae*)具有较好的防治效果, 衍生物 **B** 对

叶蝉(*Cicadellidae*)和蚜虫(*Aphidoidea*)也具有一定的防效. 本工作以氯虫苯甲酰胺作为先导化合物, 利用生物电子等排原理, 以噻唑环替换吡啶环得到吡啶联噻唑结构, 再引入苯甲酰胺结构, 最终设计合成了一系列吡啶联噻唑的双酰胺类化合物, 设计思路如图 3. 并且对合成的目标产物进行了结构表征和杀虫活性测定, 活性测定结果表明, 当浓度为 500 mg/L 时 **IX7**、**IX12**、**IX20** 以及 **IX26** 对粘虫的杀虫活性达 100%. 其合成路线如 Scheme 1 所示.

1 结果与讨论

1.1 中间体 VIII 的合成

在该系列化合物合成中, 本文以中间体 **VIII** 作为

* Corresponding author. E-mail: tanchengxia@zjut.edu.cn

Received May 16, 2022; revised July 6, 2022; published online August 10, 2022.

Project supported by the Collaborative Innovation Center of Zhejiang Province Green Pesticide.

浙江省绿色农药 2011 协同创新中心开放基金资助项目.

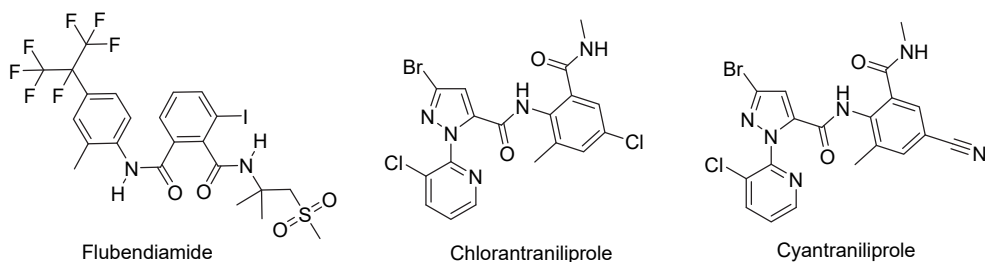


图1 氟虫双酰胺、氯虫苯甲酰胺和溴氰虫酰胺的化学结构
Figure 1 Chemical structures of flubendiamide, chlorantraniliprole and cyantraniliprole

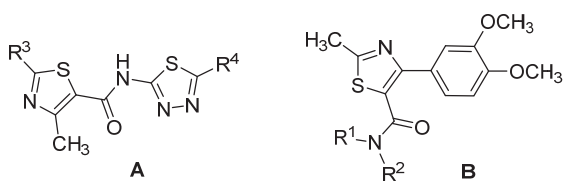


图2 噻唑类衍生物的化学结构
Figure 2 Chemical structures of thiazole derivatives

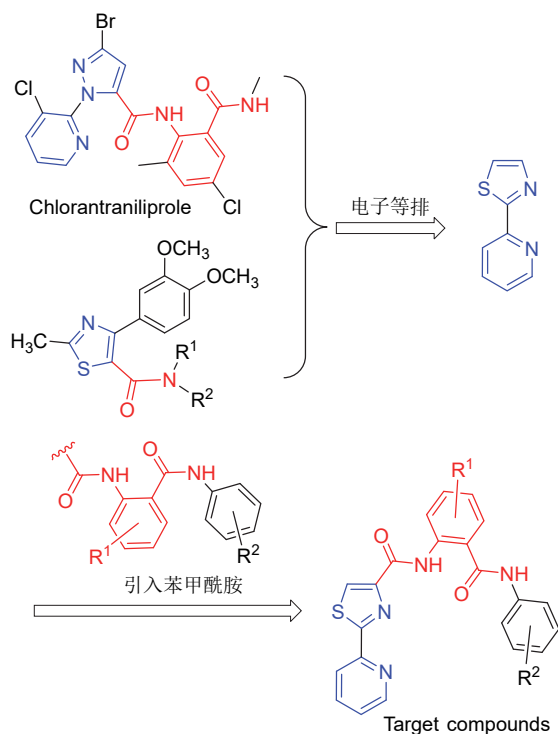
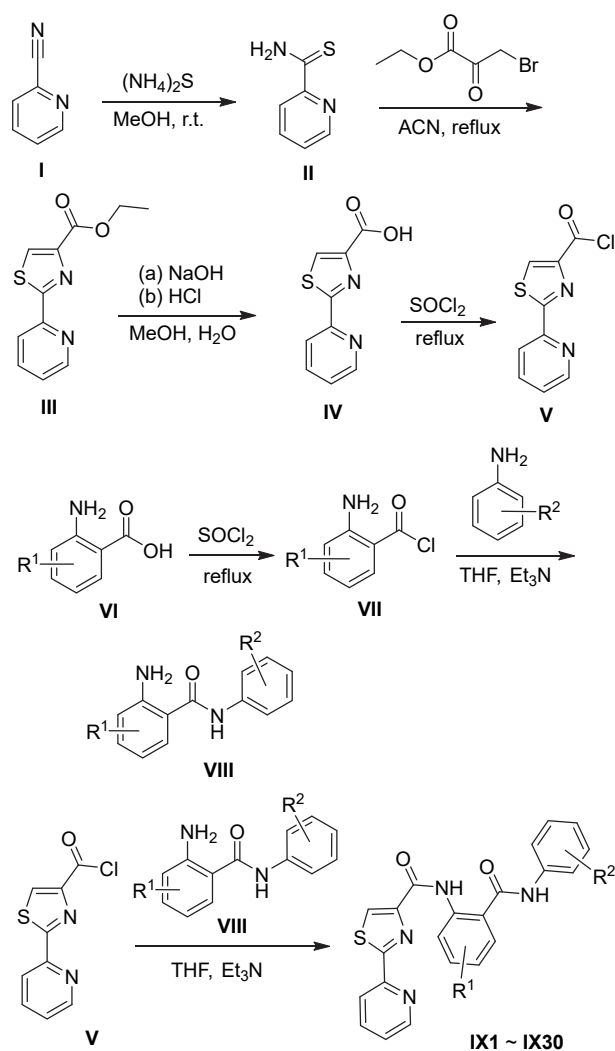


图3 目标化合物的分子设计示意图
Figure 3 Design strategy of the target compounds

研究对象,因为在合成 **VII** 到 **VIII** 的过程中, **VII** 会与自身的氨基发生酰化反应,产生相应的副产物.为了减少副反应的发生,尝试了不同反应条件对中间体 **VIII** 收率的影响.在不断的研究和实践中发现,使用无水四氢呋喃溶解中间体 **VII** 后加入相应取代基的苯胺,在冰水浴中反应 0.5 h 后,再用滴液漏斗缓慢滴加三乙胺,可以明显减少副产物的生成,中间体 **VIII** 的收率可提高

至 81%.



$\text{R}^1 = 4\text{-Me}, 4\text{-F}, 5\text{-F}; \text{R}^2 = 2\text{-Me}, 3\text{-Me}, 4\text{-Me}, \text{etc.}$

图式1 目标化合物 IX1~IX30 的合成路线
Scheme 1 Synthetic route of compounds IX1~IX30

1.2 化合物的波谱分析

以目标化合物 **IX1** 的核磁氢谱为例进行解析, δ 在 12.32 和 10.23 处的单峰为 CONH 上胺基氢的吸收峰, δ 在 8.68 处的双峰为吡啶环上氮氢最近的碳上一个氢的

吸收峰, δ 在 8.57 处的单峰为噻唑环上氢的吸收峰, δ 在 8.54~8.15 间的多重峰为吡啶环上其余两个氢的吸收峰, δ 在 7.82 的单峰苯环上甲基与酰胺键相邻氢的吸收峰, δ 在 7.56 的三双重峰为吡啶上离氮间隔一位氢的吸收峰. δ 在 7.45~7.25 的多重峰为苯环上五个氢的吸收峰, δ 在 2.41 和 2.30 的两个单峰为苯环上甲基氢的吸收峰.

1.3 化合物的杀虫活性

目标化合物 **IX1**~**IX30** 对粘虫(*Mythimna separata*)与草地贪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)的杀虫活性测试结果如表 1. 可知在 500 mg/L 浓度下, 目标化合物 **IX7**、**IX12**、**IX20** 以及 **IX26** 对粘虫的死亡率为 100%, 有较

高的杀虫活性, 并且化合物 **IX20** 对草地贪夜蛾的杀虫活性也为 100%. 当浓度为 200 mg/L 时, 目标化合物 **IX7**、**IX12**、**IX20** 以及 **IX26** 对粘虫仍具有一定的杀虫活性, 其中化合物 **IX20** 的活性为 50%. 对比基团结构与活性数据分析可以看出, 当苯环上 R^1 为 4-Me 或 4-F 取代, R^2 为 3-Me 时其针对粘虫的杀虫活性比 R^2 为 2-Me 和 4-Me 时杀虫活性更高一些, 说明当 R^2 为供电基团时, 在苯环上进行间位取代其活性效果更理想. 当 R^1 为 4-Me 并且 R^2 为 2-Cl 时, 在 500 mg/L 浓度下其针对粘虫活性为 100%, 明显高于 R^2 为 2-F 时的活性, 说明 R^2 在邻位被卤素取代时电负性越强, 可能其对粘虫的杀虫活性越差. 当 R^1 为 4-F, R^2 为 2,6-Me₂ 时其对粘虫的杀虫活

表 1 目标化合物 **IX1**~**IX30** 的杀虫活性(死亡率/%)^a
Table 1 Insecticidal activities (mortality/%) of compounds **IX1**~**IX30**

Compd.	R ¹	R ²	c/(mg·L ⁻¹)	<i>Mythimna separata</i>	<i>Spodoptera frugiperda</i>
IX1	4-Me	2-Me	500	40	0
IX2	4-Me	3-Me	500	60	0
IX3	4-Me	4-Me	500	30	10
IX4	4-Me	2-F	500	46.7	10
IX5	4-Me	3-F	500	10	0
IX6	4-Me	4-F	500	30	0
IX7	4-Me	2-Cl	500	100	20
			200	46.7	—
IX8	4-Me	3-Cl	500	10	0
IX9	4-Me	4-Cl	500	10	10
IX10	4-Me	2,6-Me ₂	500	5	0
IX11	4-F	2-Me	500	40	0
IX12	4-F	3-Me	500	100	40
			200	20	—
IX13	4-F	4-Me	500	30	20
IX14	4-F	2-F	500	10	0
IX15	4-F	3-F	500	20	0
IX16	4-F	4-F	500	40	0
IX17	4-F	2-Cl	500	26.7	10
IX18	4-F	3-Cl	500	0	20
IX19	4-F	4-Cl	500	20	0
IX20	4-F	2,6-Me ₂	500	100	100
			200	50	10
IX21	5-F	2-Me	500	0	0
IX22	5-F	3-Me	500	30	0
IX23	5-F	4-Me	500	20	20
IX24	5-F	2-F	500	0	0
IX25	5-F	3-F	500	40	20
IX26	5-F	4-F	500	100	30
			200	26.7	—
IX27	5-F	2-Cl	500	30	10
IX28	5-F	3-Cl	500	0	0
IX29	5-F	4-Cl	500	0	0
IX30	5-F	2,6-Me ₂	500	0	0
Chlorantraniliprole			500	100	100
			200	100	100

^a — Refers to “not tested”.

性为 100%, 并且明显高于 2-Me 取代的活性数据, 说明当芳环第 6 位上增加供电基团时可能对粘虫的杀虫活性提高有一定效果. 当苯环上 R^1 为 5-F 时, R^2 为 4-F 的化合物针对粘虫活性为 100%, 高于 R^2 为 4-Me 和 4-Cl, 并且也高于 R^2 为 2-F 和 3-F, 说明 R^1 为 5-F 时, R^2 为对位取代并且取代的基团电负性越强, 对粘虫的杀虫活性越理想.

2 结论

本实验以 2-氰基吡啶为起始原料, 经加成、环合、取代、水解、氯化及胺解反应合成了 30 个新型的吡啶联噻唑双酰胺类化合物. 初步的杀虫活性测试结果显示, 目标化合物 **IX7**、**IX12**、**IX20** 以及 **IX26** 在 500 mg/L 下对粘虫的死亡率为 100%, 其中化合物 **IX20** 对草地贪夜蛾的杀虫活性也为 100%. 当浓度为 200 mg/L 时, 目标化合物 **IX7**、**IX12**、**IX20** 以及 **IX26** 对粘虫具有一定的杀虫活性, 其中化合物 **IX20** 对粘虫的活性为 50%. 因此可对化合物 **IX20** 进行结构优化, 有望成为良好的杀虫类先导化合物.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker AVANC III 500 MHz 核磁共振仪; 上海精密科学仪器有限公司 X-4 型数字显示熔点测定仪(温度计未校正); UPLC H-CLASS/QTOF G2-XS 质谱仪; 上海上自仪转速表电机有限公司 LOOYEZX98-1 旋转蒸发器; 柱层析分离纯化(柱层析硅胶为 H 型, 青岛海洋化工厂, 200~300 目). 所用试剂和溶剂均为分析纯.

3.2 中间体吡啶-2-硫代酰胺(II)的合成

参考文献[20], 在室温下将 2.1 g (0.02 mol) 2-氰基吡啶溶于 25 mL 无水甲醇中, 随后滴加 6.8 g (0.02 mol) 硫化铵质量分数为 20% 的水溶液, 室温搅拌反应 2 h. 反应结束后, 减压蒸馏得到中间体 **II**, 黄色固体, 粗收率 97%, m.p. 136~137 °C.

3.3 中间体 2-(2-吡啶基)-1,3-噻唑-4-甲酸乙酯(III)的合成

参考文献[21], 将 2.93 g (0.15 mol) 3-溴丙酮酸乙酯与 2.07 g (0.15 mol) 吡啶-2-硫代酰胺加入 50 mL 乙腈溶液中溶解, 加热至回流反应 3 h. 反应结束后, 柱层析($V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=2:1$)分离得到中间体 **III**, 褐色液态产物, 收率 81%.

3.4 中间体 2-(2-吡啶基)噻唑-4-甲酸(IV)的合成

在 100 mL 圆底烧瓶中加入 2.3 g (0.01 mol) 中间体 **III** 和 16 mL 甲醇水溶液($V_{\text{甲醇}}:V_{\text{水}}=1:1$), 再加入 0.8

g (0.02 mol) 氢氧化钠, 室温搅拌反应 2 h. 反应液减压蒸馏, 滴加适量盐酸析出固体, 减压抽滤得到中间体 **IV**, 土黄色固体, 收率 79%. m.p. 224~225 °C (Lit.^[21] 224~226 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.13 (s, 1H, COOH), 8.67 (d, $J=4.3$ Hz, 1H, Py-H), 8.58 (s, 1H, thiazole-H), 8.16 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, Py-H), 8.02 (td, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H, Py-H), 7.56 (ddd, $J=7.5, 4.8, 1.1$ Hz, 1H, Py-H).

3.5 中间体 2-(2-吡啶基)噻唑-4-甲酰氯(V)的合成

在 50 mL 圆底烧瓶中加入 0.4 g (2.0 mmol) 中间体 **IV** 和 20 mL 氯化亚砷, 加热回流反应 2 h, 减压蒸馏得到中间体 **V**, 产品不经纯化直接用于下一步反应.

3.6 中间体 2-氨基苯甲酰苯胺(VIII)的合成

以 2-氨基-5-甲基苯甲酸为例, 在 50 mL 圆底烧瓶中加入 1.5 g (0.01 mol) 2-氨基-5-甲基苯甲酸和 15 mL 氯化亚砷, 加热回流反应 2 h, 减压蒸馏得到中间体 **VII**, 产品不经纯化直接用于下一步反应.

在 50 mL 圆底烧瓶中加入 20 mL 无水四氢呋喃溶解中间体 **VII**, 加入 0.01 mol 邻甲苯胺, 在冰水浴中反应 0.5 h, 用滴液漏斗缓慢滴加 2.0 g 三乙胺, 冰浴反应 2 h. 反应液脱溶, 柱层析($V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=1:1$)分离得到中间体 **VIII**, 白色固体, 收率 81%. m.p. 168~170 °C (Lit.^[22] 170 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.61 (s, 1H, NH), 7.52 (s, 1H, Ph-H), 7.30 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, Ph-H), 7.26 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, Ph-H), 7.20 (td, $J=7.6, 1.7$ Hz, 1H, Ph-H), 7.15 (td, $J=7.3, 1.5$ Hz, 1H, Ph-H), 7.04 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H, Ph-H), 6.67 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, Ph-H), 6.16 (s, 2H, NH₂), 2.22 (d, $J=6.4$ Hz, 6H, CH₃-H).

3.7 目标化合物 N-2-(2-吡啶基)-噻唑双酰胺类化合物 IX1~IX30 的制备

在装有中间体 **V** 的圆底烧瓶中加入 3.0 mmol 中间体 **VIII** 和 20 mL 二氯甲烷, 缓慢滴加 0.6 g 三乙胺, 冰浴反应 2 h. 反应液脱溶, 柱层析($V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=1:1$)分离得到目标化合物 **IX1~IX30**.

[4-甲基-2-(*o*-甲苯甲酰基)苯基]-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX1**): 白色固体, 收率 85%. m.p. 263~264 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.32 (s, 1H, NH), 10.23 (s, 1H, NH), 8.68 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.57 (s, 1H, thiazole-H), 8.54 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Py-H), 8.15 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 7.92 (td, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.82 (s, 1H, Ar-H), 7.56 (ddd, $J=7.6, 4.8, 1.1$ Hz, 1H, Py-H), 7.45 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.32 (d, $J=6.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.25 (dtd, $J=18.5, 7.3, 1.4$ Hz, 2H, Ar-H), 2.41 (s, 3H, CH₃-H), 2.30 (s, 3H, CH₃-H); ^{13}C NMR (126 MHz,

DMSO- d_6) δ : 168.8, 167.5, 159.0, 151.1, 150.4, 150.2, 138.2, 136.3, 136.1, 134.4, 133.0, 132.9, 130.8, 129.4, 127.8, 127.1, 126.9, 126.5, 126.3, 122.9, 120.8, 119.8, 21.0, 18.4; ESI HRMS calcd for $C_{24}H_{21}N_4O_2S$ $[M+H]^+$ 429.1380, found 429.1381.

N-[4-甲基-2-(*m*-甲苯甲酰基)苯基]-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX2**): 白色固体, 收率 82%. m.p. 237~238 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.28 (s, 1H, NH), 10.51 (s, 1H, NH), 8.70 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.57 (s, 1H, thiazole-H), 8.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Py-H), 8.30 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.03 (td, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.77 (s, 1H, Ar-H), 7.73 (d, $J=1.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.65 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.59 (ddd, $J=7.6$, 4.8, 1.1 Hz, 1H, Py-H), 7.45 (dd, $J=8.5$, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.31 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 6.99 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 2.40 (s, 3H, CH_3 -H), 2.35 (s, 3H, CH_3 -H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.7, 167.5, 158.9, 151.0, 150.4, 150.2, 139.2, 138.3, 138.2, 136.0, 133.0, 132.8, 129.5, 129.0, 127.7, 126.3, 125.3, 123.3, 121.5, 120.6, 119.7, 118.1, 21.8, 20.9; ESI HRMS calcd for $C_{24}H_{21}N_4O_2S$ $[M+H]^+$ 429.1380, found 429.1387.

N-[4-甲基-2-(*p*-甲苯甲酰基)苯基]-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX3**): 白色固体, 收率 86%. m.p. 289~290 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.26 (s, 1H, NH), 10.52 (s, 1H, NH), 8.70 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.57 (s, 1H, thiazole-H), 8.54 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Py-H), 8.30 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, Py-H), 8.08 (td, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.73~7.71 (m, 1H, Ar-H), 7.60 (ddd, $J=7.5$, 4.8, 1.1 Hz, 1H, Py-H), 7.45 (dd, $J=8.5$, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.24 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, Ar-H), 2.40 (s, 3H, CH_3 -H), 2.32 (s, 3H, CH_3 -H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.0, 166.5, 159.3, 150.7, 150.3, 150.2, 138.4, 136.9, 136.4, 134.3, 133.6, 133.1, 132.9, 129.4, 127.6, 126.9, 126.6, 126.2, 120.4, 120.0, 20.9, 19.0; ESI HRMS calcd for $C_{24}H_{21}N_4O_2S$ $[M+H]^+$ 429.1380, found 429.1384.

N-(((2-氟苯基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX4**): 白色固体, 收率 75%. m.p. 241~242 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.33 (s, 1H, NH), 10.46 (s, 1H, NH), 8.68 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.56 (d, $J=7.9$ Hz, 2H, thiazole-H, Py-H), 8.19 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, Py-H), 7.94 (td, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.82 (s, 1H, Ar-H), 7.70 (td, $J=7.8$, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (ddd, $J=7.6$, 4.8, 1.1 Hz, 1H, Py-H), 7.47 (dd, $J=8.5$, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.39~7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.29

(td, $J=7.4$, 1.9 Hz, 1H, Ar-H), 2.40 (s, 3H, CH_3 -H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.7, 167.6, 159.0, 156.4 (d, $J=247.4$ Hz), 151.1, 150.3, 150.2, 138.2, 136.3, 133.4, 132.8, 129.7, 127.9 (d, $J=6.6$ Hz), 127.8, 127.6, 126.3, 125.6 (d, $J=13.7$ Hz), 124.8 (d, $J=3.1$ Hz), 122.0, 120.8, 119.8, 116.4 (d, $J=19.7$ Hz), 20.9; ESI HRMS calcd for $C_{23}H_{18}FN_4O_2S$ $[M+H]^+$ 433.1129, found 433.1134.

N-(((3-氟苯基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX5**): 白色固体, 收率 78%. m.p. 248~249 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.22 (s, 1H, NH), 10.79 (s, 1H, NH), 8.70 (d, $J=5.4$ Hz, 1H, Py-H), 8.57 (s, 1H, thiazole-H), 8.54 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Py-H), 8.33 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.02 (td, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.94 (dt, $J=11.9$, 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.74 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.64~7.58 (m, 2H, Ar-H, Py-H), 7.50~7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.01 (td, $J=8.6$, 2.6 Hz, 1H, Ar-H), 2.41 (s, 3H, CH_3 -H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.6, 167.9, 162.5 (d, $J=241.0$ Hz), 158.8, 150.9, 150.4, 150.3, 141.05 (d, $J=11.1$ Hz), 138.1, 136.0, 133.3, 132.8, 130.8 (d, $J=9.4$ Hz), 129.5, 127.7, 126.3, 123.0, 120.7, 119.8, 116.7 (d, $J=2.5$ Hz), 111.1 (d, $J=21.0$ Hz), 107.6 (d, $J=26.6$ Hz), 20.9; ESI HRMS calcd for $C_{23}H_{18}FN_4O_2S$ $[M+H]^+$ 433.1129, found 433.1133.

N-(((4-氟苯基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX6**): 白色固体, 收率 81%. m.p. 263~264 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.24 (s, 1H, NH), 10.65 (s, 1H, NH), 8.69 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.56 (s, 1H, thiazole-H), 8.54 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Py-H), 8.28 (dt, $J=7.9$, 1.1 Hz, 1H, Py-H), 8.10 (td, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.90 (d, $J=9.1$, 5.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.73 (d, $J=1.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.59 (ddd, $J=7.6$, 4.8, 1.1 Hz, 1H, Py-H), 7.46 (dd, $J=8.5$, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.30 (t, $J=8.9$ Hz, 2H, Ar-H), 2.40 (s, 3H, CH_3 -H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.7, 167.5, 159.0 (d, $J=240.7$ Hz), 158.9, 151.0, 150.4, 150.2, 138.4, 136.0, 135.6 (d, $J=2.7$ Hz), 133.1, 132.8, 129.5, 127.7, 126.3, 123.1, 122.8 (d, $J=8.1$ Hz), 120.7, 119.8, 115.8 (d, $J=22.3$ Hz), 20.9; ESI HRMS calcd for $C_{23}H_{18}FN_4O_2S$ $[M+H]^+$ 433.1129, found 433.1132.

N-(((2-氯苯基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX7**): 白色固体, 收率 75%. m.p. 228~229 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.30 (s, 1H, NH), 10.42 (s, 1H, NH), 8.68 (ddd, $J=4.8$, 1.6, 0.9 Hz, 1H, Py-H), 8.58~8.53 (m, 2H, Py-H, thiazole-H), 8.17 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 7.92 (td, $J=7.7$, 1.7 Hz,

1H, Ar-H), 7.85~7.83 (m, 1H, Ar-H), 7.68 (dd, $J=7.9$, 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.62 (dd, $J=8.0$, 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.55 (ddd, $J=7.6$, 4.8, 1.1 Hz, 1H, Py-H), 7.49~7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.37 (td, $J=7.7$, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 2.41 (s, 3H, CH₃-H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 168.7, 167.7, 159.0, 151.1, 150.3, 150.2, 138.2, 136.4, 135.0, 133.4, 132.9, 130.3, 130.1, 129.5, 129.1, 128.4, 128.0, 127.8, 126.3, 122.2, 120.9, 119.9, 21.0; ESI HRMS calcd for C₂₃H₁₈ClN₄O₂S [M+H]⁺ 449.0834, found 449.0835.

N-(((3-氯苯基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX8**): 白色固体, 收率 83%. m.p. 259~260 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.26 (s, 1H, NH), 10.75 (s, 1H, NH), 8.70 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, Py-H), 8.56 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, Py-H, thiazole-H), 8.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.21 (t, $J=1.9$ Hz, 1H, Ar-H), 8.05 (td, $J=7.7$, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.75~7.71 (m, 2H, Ar-H), 7.62~7.58 (m, 1H, Py-H), 7.46 (t, $J=8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 7.25~7.22 (m, 1H, Ar-H), 2.40 (s, 3H, CH₃-H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 168.7, 167.8, 158.9, 151.0, 150.4, 150.3, 140.8, 138.2, 136.1, 133.5, 133.3, 132.8, 130.9, 129.6, 127.7, 126.3, 124.3, 122.8, 120.7, 120.4, 119.7, 119.3, 20.9; ESI HRMS calcd for C₂₃H₁₈ClN₄O₂S [M+H]⁺ 449.0834, found 449.0844.

N-(((4-氯苯基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX9**): 白色固体, 收率 77%. m.p. 282~283 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.17 (s, 1H, NH), 10.72 (s, 1H, NH), 8.69 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.57 (s, 1H, thiazole-H), 8.54 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Py-H), 8.27 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, Py-H), 8.12 (td, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.92 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.73 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (ddd, $J=7.6$, 4.8, 1.1 Hz, 1H, Py-H), 7.51 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.46 (dd, $J=8.5$, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 2.40 (s, 3H, CH₃-H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 168.7, 167.6, 158.9, 151.0, 150.4, 150.2, 138.4, 138.3, 135.9, 133.2, 132.9, 129.6, 129.1, 128.3, 127.7, 126.3, 123.2, 122.4, 120.7, 119.8, 20.9; ESI HRMS calcd for C₂₃H₁₈ClN₄O₂S [M+H]⁺ 449.0834, found 449.0843.

N-(2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX10**): 白色固体, 收率 86%. m.p. 213~214 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.20 (s, 1H, NH), 10.14 (s, 1H, NH), 8.67 (ddd, $J=4.8$, 1.6, 0.9 Hz, 1H, Py-H), 8.57 (s, 1H, thiazole-H), 8.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Py-H), 8.06 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 7.84 (td, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.81 (d, $J=1.6$ Hz, 1H,

Ar-H), 7.55 (ddd, $J=7.6$, 4.8, 1.1 Hz, 1H, Py-H), 7.46 (dd, $J=8.5$, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.21~7.15 (m, 3H, Ar-H), 2.41 (s, 3H, CH₃-H), 2.26 (s, 6H, CH₃-H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 168.8, 167.4, 159.0, 151.1, 150.4, 150.2, 138.1, 136.1, 136.0, 135.2, 132.9, 132.8, 129.1, 128.3, 127.8, 127.5, 126.3, 123.3, 120.8, 119.8, 21.0, 18.6; ESI HRMS calcd for C₂₅H₂₃N₄O₂S [M+H]⁺ 443.1536, found 443.1541.

N-[4-氟-2-(*o*-甲苯甲酰基)苯基]-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX11**): 白色固体, 收率 84%. m.p. 266~267 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.28 (s, 1H, NH), 10.30 (s, 1H, NH), 8.69~8.64 (m, 2H, Py-H), 8.60 (s, 1H, thiazole-H), 8.14 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 7.92 (td, $J=7.7$, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.88~7.84 (m, 1H, Ar-H), 7.57~7.51 (m, 2H, Py-H, Ar-H), 7.47 (d, $J=7.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.34~7.31 (m, 1H, Ar-H), 7.29~7.22 (m, 2H, Ar-H), 2.30 (s, 3H, CH₃-H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 168.9, 166.2, 159.1, 157.72 (d, $J=243.2$ Hz), 150.8, 150.4, 150.2, 138.2, 136.0, 135.1, 134.4, 130.9, 128.1, 127.1 (d, $J=6.4$ Hz), 126.5, 126.3, 124.6 (d, $J=6.4$ Hz), 123.0 (d, $J=7.5$ Hz), 122.9, 119.8, 119.2 (d, $J=21.9$ Hz), 115.9 (d, $J=23.9$ Hz), 18.4; ESI HRMS calcd for C₂₃H₁₈F-N₄O₂S [M+H]⁺ 433.1129, found 433.1136.

N-[4-氟-2-(*m*-甲苯甲酰基)苯基]-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX12**): 白色固体, 收率 79%. m.p. 232~233 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.25 (s, 1H, NH), 10.58 (s, 1H, NH), 8.70 (d, $J=5.3$ Hz, 1H, Py-H), 8.66 (dd, $J=9.2$, 5.2 Hz, 1H, Py-H), 8.60 (s, 1H, thiazole-H), 8.30 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.04 (td, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.81 (dd, $J=9.3$, 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.75 (s, 1H, Ar-H), 7.64 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (ddd, $J=7.6$, 4.8, 1.1 Hz, 1H, Py-H), 7.53 (td, $J=8.7$, 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.32 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.01 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 2.35 (s, 3H, CH₃-H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 168.3, 165.6, 158.5, 157.2 (d, $J=241.8$ Hz), 150.3, 149.9, 149.7, 138.4, 137.9, 137.7, 134.4, 128.6, 127.5, 125.9, 125.0, 124.5 (d, $J=6.2$ Hz), 122.2 (d, $J=8.0$ Hz), 121.1 (d, $J=6.8$ Hz), 119.2, 118.7 (d, $J=23.7$ Hz), 117.8, 115.5 (d, $J=21.5$ Hz), 21.3; ESI HRMS calcd for C₂₃H₁₈FN₄O₂S [M+H]⁺ 433.1129, found 433.1137.

N-[4-氟-2-(*p*-甲苯甲酰基)苯基]-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX13**): 白色固体, 收率 86%. m.p. 256~257 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.25 (s, 1H, NH), 10.59 (s, 1H, NH), 8.71~8.69 (m, 1H, Py-H), 8.66 (dd, $J=9.2$, 5.2 Hz, 1H, Py-H), 8.59 (s, 1H, thiazole-H),

8.29 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.08 (td, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.80 (dd, $J=9.3$, 2.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.76 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.60 (ddd, $J=7.5$, 4.8, 1.1 Hz, 1H, Py-H), 7.52 (td, $J=8.9$, 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.25 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, Ar-H), 2.32 (s, 3H, CH₃-H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 168.8, 166.0, 159.0, 157.7 (d, $J=241.6$ Hz), 150.7, 150.4, 150.2, 138.3, 136.5, 134.8, 134.0, 129.6, 128.0, 126.4, 125.1 (d, $J=5.5$ Hz), 122.7 (d, $J=7.2$ Hz), 121.0, 119.8, 119.2, 116.01 (d, $J=24.4$ Hz), 21.0; ESI HRMS calcd for C₂₃H₁₈FN₄O₂S [M+H]⁺ 433.1129, found 433.1133.

N-(4-氟-2-((2-氟苯基)氨基甲酰基)苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX14**): 白色固体, 收率 75%. m.p. 239~240 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.29 (s, 1H, NH), 10.56 (s, 1H, NH), 8.68 (q, $J=5.2$ Hz, 2H, Py-H), 8.60 (s, 1H, thiazole-H), 8.18 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 7.95 (td, $J=7.7$, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.86 (dd, $J=9.3$, 2.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.72 (td, $J=7.9$, 1.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.58~7.53 (m, 2H, Py-H, Ar-H), 7.41~7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.30 (td, $J=7.3$, 6.8, 2.0 Hz, 1H, Ar-H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 168.8, 166.3, 159.1, 157.6 (d, $J=241.9$ Hz), 156.3 (d, $J=247.8$ Hz), 150.8, 150.3, 150.2, 138.2, 135.2 (d, $J=2.2$ Hz), 128.1, 128.0, 127.6, 126.3, 125.3 (d, $J=12.3$ Hz), 124.9 (d, $J=3.6$ Hz), 123.8 (d, $J=7.6$ Hz), 122.9 (d, $J=7.9$ Hz), 119.8, 119.7 (d, $J=21.7$ Hz), 116.4 (d, $J=19.7$ Hz), 116.1 (d, $J=24.2$ Hz); ESI HRMS calcd for C₂₂H₁₅F₂N₄O₂S [M+H]⁺ 437.0878, found 437.0883.

N-(4-氟-2-((3-氟苯基)氨基甲酰基)苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX15**): 白色固体, 收率 79%. m.p. 256~257 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.20 (s, 1H, NH), 10.83 (s, 1H, NH), 8.71~8.68 (m, 1H, Py-H), 8.65 (dd, $J=9.2$, 5.2 Hz, 1H, Py-H), 8.59 (s, 1H, thiazole-H), 8.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.01 (td, $J=7.7$, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.92 (dt, $J=11.8$, 2.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.82 (dd, $J=9.3$, 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.62~7.58 (m, 2H, Ar-H, Py-H), 7.54 (td, $J=8.7$, 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.50~7.45 (m, 1H, Ar-H), 7.02 (td, $J=8.4$, 2.1 Hz, 1H, Ar-H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 168.7, 166.4, 162.5 (d, $J=241.4$ Hz), 158.9, 157.6 (d, $J=241.8$ Hz), 150.7, 150.4, 150.2, 140.8 (d, $J=11.1$ Hz), 138.1, 134.9 (d, $J=2.6$ Hz), 130.9 (d, $J=9.4$ Hz), 128.0, 126.4, 124.6 (d, $J=6.4$ Hz), 122.8 (d, $J=7.9$ Hz), 119.8, 119.5 (d, $J=21.8$ Hz), 116.8, 116.1 (d, $J=24.3$ Hz), 111.3 (d, $J=21.2$ Hz), 107.8 (d, $J=26.7$ Hz); ESI HRMS calcd for C₂₂H₁₅F₂N₄O₂S [M+H]⁺

437.0878, found 437.0884.

N-(4-氟-2-((4-氟苯基)氨基甲酰基)苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX16**): 白色固体, 收率 80%. m.p. 265~266 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.23 (s, 1H, NH), 10.70 (s, 1H, NH), 8.70~8.63 (m, 2H, Py-H), 8.57 (s, 1H, thiazole-H), 8.27 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.09 (td, $J=7.7$, 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.89 (dd, $J=9.0$, 5.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.81 (dd, $J=9.3$, 2.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.58 (dd, $J=7.0$, 5.3 Hz, 1H, Py-H), 7.52 (td, $J=8.8$, 2.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.30 (t, $J=8.9$ Hz, 2H, Ar-H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 168.8, 166.1, 159.2 (d, $J=241.0$ Hz), 159.0, 157.7 (d, $J=241.7$ Hz), 150.7, 150.4, 150.2, 138.4, 135.4 (d, $J=2.4$ Hz), 134.9 (d, $J=2.4$ Hz), 127.9, 126.3, 124.7 (d, $J=6.4$ Hz), 122.9 (d, $J=8.0$ Hz), 122.7 (d, $J=7.5$ Hz), 119.8, 119.3 (d, $J=22.0$ Hz), 116.0 (d, $J=26.4$ Hz), 115.8 (d, $J=22.4$ Hz); ESI HRMS calcd for C₂₂H₁₅F₂N₄O₂S [M+H]⁺ 437.0878, found 437.0879.

N-(2-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-4-氟苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX17**): 白色固体, 收率 77%. m.p. 257~258 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.25 (s, 1H, NH), 10.54 (s, 1H, NH), 8.69~8.65 (m, 2H, Py-H), 8.60 (s, 1H, thiazole-H), 8.17 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 7.92 (td, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.85 (dd, $J=9.2$, 2.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.69 (dd, $J=7.9$, 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.62 (dd, $J=8.0$, 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.59~7.54 (m, 2H, Py-H, Ar-H), 7.46 (td, $J=7.7$, 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (td, $J=7.8$, 1.6 Hz, 1H, Ar-H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 168.8, 166.4, 159.1, 157.7 (d, $J=241.9$ Hz), 150.8, 150.4, 150.2, 138.2, 135.2 (d, $J=2.6$ Hz), 134.7, 130.4, 130.2, 129.2, 128.7, 128.1, 128.0, 126.3, 123.9 (d, $J=6.3$ Hz), 123.1 (d, $J=7.5$ Hz), 119.9, 119.7 (d, $J=21.8$ Hz), 115.9 (d, $J=24.6$ Hz); ESI HRMS calcd for C₂₂H₁₅ClF₂N₄O₂S [M+H]⁺ 453.0583, found 453.0589.

N-(2-((3-氯苯基)氨基甲酰基)-4-氟苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX18**): 白色固体, 收率 73%. m.p. 259~260 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.24 (s, 1H, NH), 10.80 (s, 1H, NH), 8.70 (ddd, $J=4.8$, 1.5, 0.9 Hz, 1H, Py-H), 8.67 (dd, $J=9.2$, 5.2 Hz, 1H, Py-H), 8.59 (s, 1H, thiazole-H), 8.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.19 (t, $J=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 8.06 (td, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.84 (dd, $J=9.3$, 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.71 (dd, $J=7.8$, 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (ddd, $J=7.6$, 4.8, 1.1 Hz, 1H, Py-H), 7.55 (td, $J=8.3$, 3.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.47 (t, $J=8.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.25 (ddd, $J=8.0$, 2.1, 0.8 Hz, 1H, Ar-H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 168.8, 166.5, 159.0, 157.6

(d, $J=241.5$ Hz), 150.7, 150.4, 150.2, 140.5, 138.2, 135.0(d, $J=2.2$ Hz), 133.5, 130.9, 128.0, 126.4, 124.5, 124.5 (d, $J=6.7$ Hz), 122.7 (d, $J=7.6$ Hz), 120.5, 119.7, 119.5, 119.4, 116.1 (d, $J=24.4$ Hz); ESI HRMS calcd for $C_{22}H_{15}ClFN_4O_2S$ $[M+H]^+$ 453.0583, found 453.0590.

N-(2-((4-氯苯基)氨基甲酰基)-4-氟苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX19**): 白色固体, 收率 81%. m.p. 276~277 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.15 (s, 1H, NH), 10.77 (s, 1H, NH), 8.70 (d, $J=4.5$ Hz, 1H, Py-H), 8.65 (dd, $J=9.2, 5.2$ Hz, 1H, Py-H), 8.59 (s, 1H, thiazole-H), 8.27 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.12 (td, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.91 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.82 (dd, $J=9.2, 2.9$ Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (dd, $J=7.4, 5.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.57~7.50 (m, 3H, Py-H, Ar-H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.8, 166.2, 159.0, 157.7 (d, $J=252.7$ Hz), 150.7, 150.4, 150.2, 138.4, 138.0, 134.9 (d, $J=2.8$ Hz), 134.3, 129.2, 128.5, 128.0, 126.3, 124.8, 122.5, 119.8, 119.5, 116.1 (d, $J=23.7$ Hz); ESI HRMS calcd for $C_{22}H_{15}ClFN_4O_2S$ $[M+H]^+$ 453.0583, found 453.0591.

N-(2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-4-氟苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX20**): 白色固体, 收率 86%. m.p. 241~242 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.21 (s, 1H, NH), 10.24 (s, 1H, NH), 8.70~8.65 (m, 2H, Py-H), 8.60 (s, 1H, thiazole-H), 8.06 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 7.88~7.79 (m, 2H, Ar-H), 7.58~7.52 (m, 2H, Py-H, Ar-H), 7.22~7.15 (m, 3H, Ar-H), 2.26 (s, 6H, Ar-H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.9, 166.1, 159.1, 157.7 (d, $J=241.8$ Hz), 150.8, 150.4, 150.1, 138.1, 136.1, 135.0 (d, $J=2.7$ Hz), 134.8, 128.3, 128.1, 127.7, 126.3, 124.7 (d, $J=6.2$ Hz), 122.9 (d, $J=7.9$ Hz), 119.7, 119.2 (d, $J=21.9$ Hz), 115.5 (d, $J=24.1$ Hz), 18.5; ESI HRMS calcd for $C_{24}H_{20}FN_4O_2S$ $[M+H]^+$ 447.1286, found 447.1291.

N-[5-氟-2-(*o*-甲苯甲酰基)苯基]-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX21**): 白色固体, 收率 84%. m.p. 260~261 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.80 (s, 1H, NH), 10.28 (s, 1H, NH), 8.68 (d, $J=4.3$ Hz, 1H, Py-H), 8.63 (s, 1H, thiazole-H), 8.53 (dd, $J=11.9, 2.6$ Hz, 1H, Py-H), 8.15 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.13~8.09 (m, 1H, Ar-H), 7.93~7.88 (m, 1H, Ar-H), 7.56 (ddd, $J=7.5, 4.8, 1.0$ Hz, 1H, Py-H), 7.47 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.34 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.27 (dtd, $J=20.7, 7.3, 1.3$ Hz, 2H, Ar-H), 7.18 (td, $J=8.4, 2.6$ Hz, 1H, Ar-H), 2.31 (s, 3H, CH₃-H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.9, 166.8, 164.2 (d, $J=247.6$ Hz), 159.5, 150.6, 150.4, 150.1,

141.1 (d, $J=12.4$ Hz), 138.2, 136.1, 134.5, 131.6 (d, $J=10.6$ Hz), 130.9, 128.5, 127.2, 127.0, 126.5, 126.3, 119.8, 118.7 (d, $J=2.7$ Hz), 110.3 (d, $J=21.5$ Hz), 107.4 (d, $J=28.0$ Hz), 18.4; ESI HRMS calcd for $C_{23}H_{18}FN_4O_2S$ $[M+H]^+$ 433.1129, found 433.1133.

N-[5-氟-2-(*m*-甲苯甲酰基)苯基]-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX22**): 白色固体, 收率 87%. m.p. 243~244 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.76 (s, 1H, NH), 10.53 (s, 1H, NH), 8.69 (d, $J=4.7$ Hz, 1H, Py-H), 8.61 (s, 1H, thiazole-H), 8.52 (dd, $J=11.9, 2.7$ Hz, 1H, Py-H), 8.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.06~7.99 (m, 2H, Ar-H), 7.77 (s, 1H, Ar-H), 7.64 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.61~7.57 (m, 1H, Py-H), 7.32 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.16 (td, $J=8.4, 2.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.00 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 2.36 (s, 3H, CH₃-H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.8, 166.7, 164.2 (d, $J=247.3$ Hz), 159.3, 150.5, 150.4, 150.1, 141.0 (d, $J=12.5$ Hz), 139.1, 138.3, 138.2, 131.7 (d, $J=10.3$ Hz), 129.0, 128.4, 126.4, 125.4, 121.6, 119.8, 119.0 (d, $J=2.7$ Hz), 118.3, 110.2 (d, $J=22.1$ Hz), 107.2 (d, $J=28.1$ Hz), 21.8; ESI HRMS calcd for $C_{23}H_{18}FN_4O_2S$ $[M+H]^+$ 433.1129, found 433.1133.

N-[5-氟-2-(*p*-甲苯甲酰基)苯基]-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX23**): 白色固体, 收率 80%. m.p. 270~271 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.76 (s, 1H, NH), 10.54 (s, 1H, NH), 8.68 (s, 1H, Py-H), 8.61 (s, 1H, thiazole-H), 8.51 (d, $J=11.0$ Hz, 1H, Py-H), 8.31 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, Py-H), 8.10~7.99 (m, 2H, Ar-H), 7.77 (d, $J=7.4$ Hz, 2H, Ar-H, Py-H), 7.59 (s, 1H, Ar-H), 7.25 (d, $J=7.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.15 (s, 1H, Ar-H), 2.32 (s, 3H, CH₃-H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.8, 166.6, 164.1 (d, $J=248.8$ Hz), 159.3, 150.5, 150.4, 150.2, 140.9 (d, $J=12.4$ Hz), 138.3, 136.6, 133.8, 131.7 (d, $J=9.7$ Hz), 129.6, 128.3, 126.4, 121.1, 119.9, 119.1, 110.2 (d, $J=22.0$ Hz), 107.2 (d, $J=27.7$ Hz), 21.0; ESI HRMS calcd for $C_{23}H_{18}FN_4O_2S$ $[M+H]^+$ 433.1129, found 433.1135.

N-(5-氟-2-((2-氟苯基)氨基甲酰基)苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX24**): 白色固体, 收率 88%. m.p. 249~250 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.80 (s, 1H, NH), 10.52 (s, 1H, NH), 8.69~8.67 (m, 1H, Py-H), 8.63 (s, 1H, thiazole-H), 8.54 (dd, $J=11.9, 2.7$ Hz, 1H, Py-H), 8.19 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.11 (dd, $J=8.7, 6.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.94 (td, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.71 (td, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (ddd, $J=7.6, 4.8, 1.1$ Hz, 1H, Py-H), 7.41~7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.31 (td, $J=7.4, 1.9$ Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (td, $J=8.4, 2.7$ Hz, 1H,

Ar-H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.9, 166.9, 164.4 (d, $J=247.7$ Hz), 159.5, 156.4 (d, $J=247.8$ Hz), 150.5, 150.4, 150.1, 141.3 (d, $J=13.2$ Hz), 138.2, 132.0 (d, $J=10.9$ Hz), 128.5, 128.0 (d, $J=7.4$ Hz), 127.7, 126.3, 125.5 (d, $J=12.2$ Hz), 124.8 (d, $J=3.3$ Hz), 119.8, 117.9, 116.4 (d, $J=19.9$ Hz), 110.4 (d, $J=21.7$ Hz), 107.3 (d, $J=27.7$ Hz); ESI HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437.0878, found 437.0886.

N-(5-氟-2-((3-氟苯基)氨基甲酰基)苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX25**): 白色固体, 收率 83%. m.p. 241~242 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.73 (s, 1H, NH), 10.78 (s, 1H, NH), 8.68 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, Py-H), 8.59 (s, 1H, thiazole-H), 8.50 (dd, $J=11.8$, 2.7 Hz, 1H, Py-H), 8.33 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.04 (dd, $J=8.7$, 6.4 Hz, 1H, Ar-H), 8.00~7.92 (m, 2H, Ar-H), 7.63~7.56 (m, 2H, Ar-H, Py-H), 7.50~7.43 (m, 1H, Ar-H), 7.16 (td, $J=8.4$, 2.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.01 (td, $J=8.4$, 2.2 Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.7, 167.1, 164.3 (d, $J=247.9$ Hz), 162.5 (d, $J=241.0$ Hz), 159.3, 150.4, 150.4, 150.2, 141.1 (d, $J=12.3$ Hz), 140.9 (d, $J=11.2$ Hz), 138.0, 131.8 (d, $J=10.8$ Hz), 130.8 (d, $J=9.3$ Hz), 128.3, 126.3, 119.8, 118.6 (d, $J=2.3$ Hz), 116.8 (d, $J=1.9$ Hz), 111.1 (d, $J=21.3$ Hz), 110.2 (d, $J=22.2$ Hz), 107.8 (d, $J=26.8$ Hz), 107.2 (d, $J=27.7$ Hz); ESI HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437.0878, found 437.0883.

N-(5-氟-2-((4-氟苯基)氨基甲酰基)苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX26**): 白色固体, 收率 85%. m.p. 283~284 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.73 (s, 1H, NH), 10.66 (s, 1H, NH), 8.69~8.67 (m, 1H, Py-H), 8.61 (s, 1H, thiazole-H), 8.51 (dd, $J=11.9$, 2.7 Hz, 1H, Py-H), 8.29 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, Py-H), 8.09 (td, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 8.04 (dd, $J=8.8$, 6.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.90 (dd, $J=9.1$, 5.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.58 (ddd, $J=7.5$, 4.8, 1.1 Hz, 1H, Py-H), 7.30 (t, $J=8.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.17 (td, $J=8.4$, 2.7 Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.8, 166.7, 164.2 (d, $J=247.7$ Hz), 159.3, 159.1 (d, $J=241.0$ Hz), 150.5, 150.4, 150.1, 141.0 (d, $J=12.4$ Hz), 138.4, 135.5 (d, $J=2.0$ Hz), 131.8 (d, $J=10.3$ Hz), 128.3, 126.3, 123.0 (d, $J=8.0$ Hz), 119.8, 118.8, 115.8 (d, $J=22.3$ Hz), 110.2 (d, $J=21.8$ Hz), 107.2 (d, $J=28.0$ Hz); ESI HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437.0878, found 437.0884.

N-(2-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-5-氟苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX27**): 白色固体, 收率 79%. m.p.

268~269 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.77 (s, 1H, NH), 10.50 (s, 1H, NH), 8.68 (d, $J=4.7$ Hz, 1H, Py-H), 8.64 (s, 1H, thiazole-H), 8.54 (dd, $J=11.9$, 2.6 Hz, 1H, Py-H), 8.18 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.12 (dd, $J=8.7$, 6.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.91 (td, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.69 (dd, $J=7.9$, 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.64 (dd, $J=8.0$, 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (ddd, $J=7.5$, 4.8, 1.1 Hz, 1H, Py-H), 7.47 (td, $J=7.7$, 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.39 (td, $J=7.8$, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.20 (td, $J=8.4$, 2.7 Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.9, 167.0, 164.4 (d, $J=246.9$ Hz), 159.5, 150.5, 150.4, 150.1, 141.3 (d, $J=12.2$ Hz), 139.8, 138.2, 134.9, 131.8 (d, $J=10.3$ Hz), 130.5, 130.1, 129.3, 128.6 (d, $J=4.5$ Hz), 128.0, 126.3, 119.9, 118.0, 110.4 (d, $J=21.4$ Hz), 107.4 (d, $J=28.0$ Hz); ESI HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClFN}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.0583, found 453.0587.

N-(2-((3-氯苯基)氨基甲酰基)-5-氟苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX28**): 白色固体, 收率 86%. m.p. 246~247 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.75 (s, 1H, NH), 10.74 (s, 1H, NH), 8.69 (d, $J=4.3$ Hz, 1H, Py-H), 8.61 (s, 1H, thiazole-H), 8.53 (dd, $J=11.9$, 2.7 Hz, 1H, Py-H), 8.33 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, Py-H), 8.21 (t, $J=2.0$ Hz, 1H, Ar-H), 8.08~8.01 (m, 2H, Ar-H), 7.72~7.69 (m, 1H, Ar-H), 7.59 (ddd, $J=7.5$, 4.9, 1.0 Hz, 1H, Py-H), 7.46 (t, $J=8.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.24 (ddd, $J=8.0$, 2.0, 0.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.17 (td, $J=8.4$, 2.7 Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.8, 167.1, 164.4 (d, $J=247.3$ Hz), 159.3, 150.4, 150.4, 150.2, 141.2 (d, $J=12.3$ Hz), 140.6, 138.2, 133.5, 131.9 (d, $J=10.4$ Hz), 130.8, 128.4, 126.4, 124.4, 120.5, 119.7, 119.4, 118.5 (d, $J=2.1$ Hz), 110.2 (d, $J=22.1$ Hz), 107.2 (d, $J=28.3$ Hz); ESI HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClFN}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.0583, found 453.0591.

N-(2-((4-氯苯基)氨基甲酰基)-5-氟苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX29**): 白色固体, 收率 83%. m.p. 298~299 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.66 (s, 1H, NH), 10.72 (s, 1H, NH), 8.71~8.67 (m, 1H, Py-H), 8.62 (s, 1H, thiazole-H), 8.51 (dd, $J=11.8$, 2.7 Hz, 1H, Py-H), 8.29 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, Py-H), 8.11 (td, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 8.04 (dd, $J=8.8$, 6.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.92 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.60 (ddd, $J=7.6$, 4.8, 1.1 Hz, 1H, Py-H), 7.52 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.17 (td, $J=8.4$, 2.7 Hz, 1H, Ar-H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.8, 166.9, 164.3 (d, $J=248.0$ Hz), 159.3, 150.4, 150.4, 150.1, 141.0 (d, $J=12.2$ Hz), 138.4, 138.2,

131.9 (d, $J=11.3$ Hz), 129.1, 129.0, 128.4, 126.4, 122.6, 119.8, 118.8 (d, $J=2.1$ Hz), 110.2 (d, $J=22.1$ Hz), 107.3 (d, $J=27.8$ Hz); ESI HRMS calcd for $C_{22}H_{15}ClFN_4O_2S$ $[M+H]^+$ 453.0583, found 453.0587.

N-(2-((2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基)-5-氟苯基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-4-甲酰胺(**IX30**): 白色固体, 收率 88%. m.p. 239~240 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.68 (s, 1H, NH), 10.20 (s, 1H, NH), 8.67 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, Py-H), 8.63 (s, 1H, thiazole-H), 8.53 (dd, $J=11.8$, 2.6 Hz, 1H, Py-H), 8.12~8.05 (m, 2H, Py-H, Ar-H), 7.84 (td, $J=7.7$, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.55 (ddd, $J=7.5$, 4.9, 1.0 Hz, 1H, Py-H), 7.19 (q, $J=5.5$ Hz, 4H, Ar-H), 2.27 (s, 6H, Ar-H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.9, 166.6, 164.1 (d, $J=246.9$ Hz), 159.4, 150.6, 150.4, 150.1, 140.9 (d, $J=12.2$ Hz), 138.1, 136.2, 135.0, 131.2 (d, $J=10.2$ Hz), 128.5, 128.3, 127.6, 126.3, 119.8, 119.0 (d, $J=2.3$ Hz), 110.4 (d, $J=21.9$ Hz), 107.4 (d, $J=28.1$ Hz), 18.5; ESI HRMS calcd for $C_{24}H_{20}FN_4O_2S$ $[M+H]^+$ 447.1286, found 447.1289.

3.8 生物活性测试

生物活性测试实验根据《创制农药生物活性评价 SOP(杀虫剂卷)》, 采用叶片浸渍法测定了目标化合物 **IX1-IX30** 对粘虫(*Mythimna separata*)和草地贪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)的杀虫活性。

References

- [1] Meissner, G. *Annu. Rev. Physiol.* **1994**, 56, 485.
- [2] Sattelle, D. B.; Cordova, D.; Cheek, T. R. *Invert Neurosci.* **2008**, 8, 107.
- [3] Fill, M.; Copello, J. A. *Physiol. Rev.* **2002**, 82, 893.
- [4] Nelson, B. R.; Wu, F.; Liu, Y.; Anderson, M. D. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2013**, 110, 11881.
- [5] Masaki, T.; Yasokawa, N.; Tohnishi, M.; Nishimatsu, T.; Tsubata, K.; Inoue, K.; Motoba, K.; Hirooka, T. *Mol. Pharmacol.* **2006**, 69, 1733.
- [6] Tsuda, T.; Yasui, H.; Ueda, H. *Pestic. Sci.* **1989**, 14, 241.
- [7] Tohnishi, M.; Nakao, H.; Furuya, T.; Seo, A.; Kodama, H.; Tsubata, K.; Fujioka, S.; Hirooka, T.; Nishimatsu, T. *J. Pestic. Sci.* **2005**, 30, 354.
- [8] Lahm, G. P.; Myers, B. J.; Selby, T. P.; Stevenson, T. M. *WO 2001070671*, **2001**.
- [9] Selby, T. P.; Lahm, G. P.; Stevenson, T. M.; Hughes, K. A.; Cordova, D.; Annan, I. B.; Barry, J. D.; Benner, E. A.; Currie, M. J.; Pashutski, T. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 6341.
- [10] Samadhiya, P.; Sharma, R.; Srivastava, S. K.; Srivastava, S. D. *J. Serb. Chem. Soc.* **2012**, 77, 599.
- [11] Jung, K. Y.; Kim, S. K.; Gao, Z. G.; Gross, A. S.; Melman, N.; Jacobson, K. A.; Kim, Y. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 613.
- [12] Jagani, C. L.; Sojitra, N. A.; Vanparia, S. F.; Patel, T. S.; Dixit, R. B.; Dixit, B. C. *J. Saudi Chem. Soc.* **2012**, 16, 363.
- [13] Pereira, de Sá, N.; Lino, C. I.; Fonseca, N. C.; Borelli, B. M.; Ramos, J. P.; Souza-Fagundes, E. M.; Rosa, C. A.; Santos, D. A.; Barbosa de Oliveira, R.; Johann, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 102, 233.
- [14] Wang, W. B.; Li, Z. X. Y.; Gao, W.; Liu, X. Y.; Lv, Y.; Hao, Z. S.; Tang, L. F.; Li, K.; Zhao, B.; Fan, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, 69, 9461.
- [15] Edwards, J. A.; Kemski, M. M.; Rappleye, C. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, 57, 4349.
- [16] Bian, Q.; Zhao, R. Q.; Peng, X. J.; Gao, L. J.; Zhou, G. N.; Yu, S. J.; Zhao, W. G. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, 69, 3848.
- [17] Shiga, Y.; Okada, I.; Fukuchi, T. *J. Pestic. Sci.* **2003**, 28, 61.
- [18] Liu, C. L.; Li, Z. M. *Agrochemicals* **2004**, 43, 157 (in Chinese). (刘长令, 李正名, 农药, **2004**, 43, 157.)
- [19] Liu, C. L.; Li, Z. M.; Zhong, B. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 1287-1290.
- [20] Bagley, M. C.; Chapaneri, K.; Glover, C.; Merritt, E. A. *Synlett* **2004**, 36, 2615.
- [21] Majouga, A. G.; Beloglazkina, E. K.; Frolov, V. V.; Moiseeva, A. A.; Zyk, N. V. *Russ. Chem. Bull.* **2010**, 41, 844.
- [22] Shridhar, D. R.; Narang, K. S. *J. Indian Chem. Soc.* **1956**, 33, 305.

(Lu, Y.)