



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111662280 B

(45) 授权公告日 2023. 03. 03

(21) 申请号 202010689526.0

CN 102227423 A, 2011.10.26

(22) 申请日 2020.07.17

WO 2013191866 A1, 2013.12.27

(65) 同一申请的已公布的文献号

审查员 杨森

申请公布号 CN 111662280 A

(43) 申请公布日 2020.09.15

(73) 专利权人 南开大学

地址 300071 天津市南开区卫津路94号

(72) 发明人 赵卫光 边强 赵瑞琪 彭星洁

(51) Int. Cl.

C07D 417/14 (2006.01)

A01N 43/78 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101970432 A, 2011.02.09

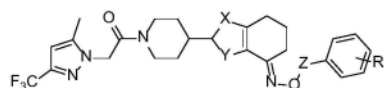
权利要求书3页 说明书21页

(54) 发明名称

一种嘧啶基四氢苯并噻唑肟醚类衍生物及应用

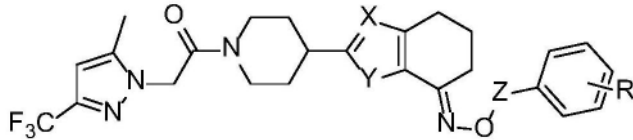
(57) 摘要

本发明涉及如通式 (I) 所示的嘧啶基四氢苯并噻唑肟醚类衍生物及其作为杀菌剂的应用。该类化合物代表一种新颖的杀菌剂结构类型,具有优异的杀菌活性,能用于防治卵菌纲病原菌产生的病害,如霜霉病、晚疫病、霜疫病等,具体的如黄瓜霜霉病、葡萄霜霉病、白菜霜霉病、番茄晚疫病、马铃薯晚疫病、辣椒晚疫病、荔枝霜疫霉病、大豆疫霉根腐病等。本发明化合物也能适用于菌核病、轮纹病、灰霉病、纹枯病等。本发明化合物可以直接使用,也可以加上农业上接受的载体使用,也可以和其它杀菌剂复配使用。



(I)

1. 具有如下通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐:



(I)

其中, X, Y 分别为 N, S;

Z 为 CH_2 , CO, CHCH_3 ;

R 任选 1-5 个取代基, 选自氢、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、苄氧基、苯基, 所述苄氧基和苯基苯环上的氢任选被 1-5 个选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基的取代基取代。

2. 根据权利要求 1 所述的通式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于:

Z 优选为 CH_2 ;

R 优选为氢、甲基、卤素、甲氧基、三氟甲基。

3. 根据权利要求 1 所述的通式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物选自:

1- (4- (7- ((苯甲酰氧基) 亚氨基) -4, 5, 6, 7-四氢苯并[d]噻唑-2-基) 哌啶-1-基) -2- (5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基) 乙烷-1-酮

2- (5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基) -1- (4- (7- (((2-甲基苄基) 氧基) 亚氨基) -4, 5, 6, 7-四氢苯并[d]噻唑-2-基) 哌啶-1-基) 乙烷-1-酮

1- (4- (7- (((2-氯苄基) 氧基) 亚氨基) -4, 5, 6, 7-四氢苯并[d]噻唑-2-基) 哌啶-1-基) -2- (5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基) 乙-1-酮

1- (4- (7- (((2-氟苄基) 氧基) 亚氨基) -4, 5, 6, 7-四氢苯并[d]噻唑-2-基) 哌啶-1-基) -2- (5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基) 乙-1-酮

1- (4- (7- (((2-溴苄基) 氧基) 亚氨基) -4, 5, 6, 7-四氢苯并[d]噻唑-2-基) 哌啶-1-基) -2- (5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基) 乙-1-酮

2- (5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基) -1- (4- (7- (((3-甲基苄基) 氧基) 亚氨基) -4, 5, 6, 7-四氢苯并[d]噻唑-2-基) 哌啶-1-基) 乙烷-1-酮

1- (4- (7- (((3-氯苄基) 氧基) 亚氨基) -4, 5, 6, 7-四氢苯并[d]噻唑-2-基) 哌啶-1-基) -2- (5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基) 乙-1-酮

1- (4- (7- (((3-氟苄基) 氧基) 亚氨基) -4, 5, 6, 7-四氢苯并[d]噻唑-2-基) 哌啶-1-基) -2- (5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基) 乙-1-酮

1- (4- (7- (((3-溴苄基) 氧基) 亚氨基) -4, 5, 6, 7-四氢苯并[d]噻唑-2-基) 哌啶-1-基) -2- (5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基) 乙-1-酮

2- (5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基) -1- (4- (7- (((4-甲基苄基) 氧基) 亚氨基) -4, 5, 6, 7-四氢苯并[d]噻唑-2-基) 哌啶-1-基) 乙烷-1-酮

1- (4- (7- (((4-氯苄基) 氧基) 亚氨基) -4, 5, 6, 7-四氢苯并[d]噻唑-2-基) 哌啶-1-

基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮
1-(4-(7-(((4-氟苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮
1-(4-(7-(((4-溴苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮
1-(4-(7-((3-溴-2-氟苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮
1-(4-(7-((2-氯-6-氟苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮
1-(4-(7-((2-溴-5-氟苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮
1-(4-(7-((2,6-二氯苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮
1-(4-(7-(((2,6-二甲基苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮
1-(4-(7-(((2,6-二氟苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮
1-(4-(7-((苄氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮
2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(7-(((2-甲基苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮
1-(4-(7-(((2-氟苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮
2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(7-(((3-甲基苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮
1-(4-(7-(((3-氯苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮
1-(4-(7-(((3-氟苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮
1-(4-(7-(((3-溴苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮
2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(7-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮
1-(4-(7-(((4-氯苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮
1-(4-(7-(((4-氟苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮
1-(4-(7-(((4-溴苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮

2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(7-(((4-三氟甲基苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮

1-(4-(7-(((2-甲氧基苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮

2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(4-(((2-甲基苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮

1-(4-(4-(((2-氟苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮

1-(4-(4-(((2-氯苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮

1-(4-(4-(((2-溴苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮

2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(4-(((3-甲基苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮

1-(4-(4-(((3-氯苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮

1-(4-(4-(((3-溴苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮

2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(4-(((4-甲基苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮

1-(4-(4-(((4-溴苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮

1-(4-(4-(((2,6-二甲基苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮

1-(4-(4-(((2-氟苄甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮。

4. 一种农药组合物,包含权利要求1-3中任意一项的化合物及其药学上可接受的盐以及载体。

5. 权利要求1-3中任意一项化合物及其药学上可接受的盐作为杀菌剂防治植物卵菌纲病害中的应用。

一种哌啶基四氢苯并噻唑脲类衍生物及应用

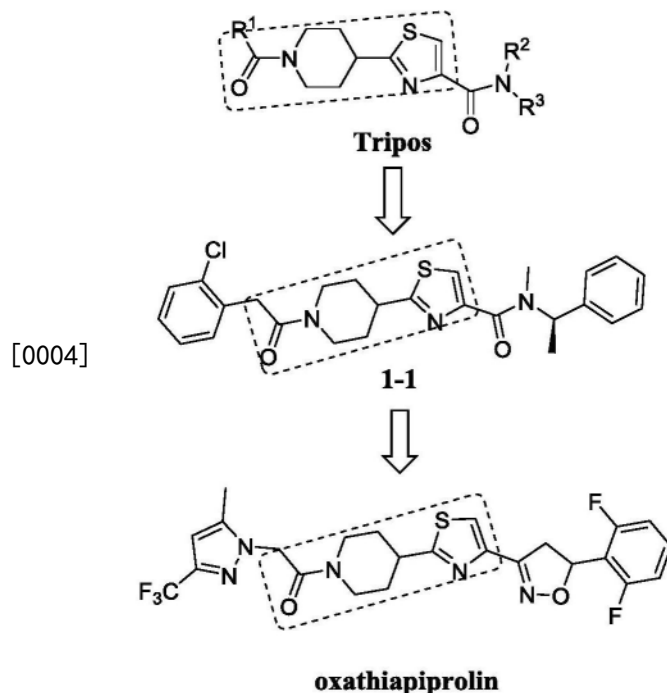
技术领域

[0001] 本发明属于农药领域,特别涉及哌啶基四氢苯并噻唑脲类衍生物及其作为杀菌剂应用。

背景技术

[0002] 在农业生产中,经常受到虫、草、菌等有害生物的危害而引起粮食减产甚至绝产。卵菌纲病原菌是农业上一类重要的病原菌,寄主范围广,包括蔬菜、水果、花卉、林木、棉、麻、油等各种作物。卵菌植物病原菌对寄主植物的破坏性强、危害性大、潜育期短、再侵染频繁,因而在植物的一个生长季节内,病菌可四处传播侵染,并难以控制,从而导致农林业上的严重的损失。

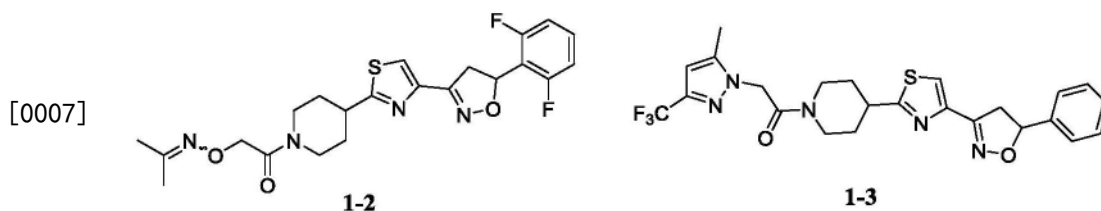
[0003] 哌啶基噻唑类杀菌剂是一类防治植物卵菌病害的一类结构新颖的杀菌剂,其作用机制与原来治疗卵菌纲的羧酸酰胺类杀菌剂不同。杜邦公司通过对德国默克公司Tripos数据库中用于抑制MTP(微粒体甘油三脂转移蛋白)的噻唑基哌啶衍生物进行高通量的活性筛选,发现化合物1-1对番茄晚疫病和黄瓜霜霉病有微弱的预防效果,从而以哌啶-噻唑-羰基为活性片段,从左右两方面进行结构优化,在2007年研发出了第一个哌啶基噻唑异噁唑啉类杀菌剂oxathiapiprolin(氟噻唑吡乙酮)。



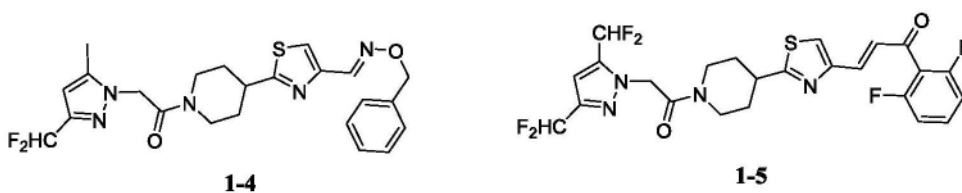
[0005] Oxathiapiprolin作为杜邦公司开发的一种新型杀菌剂,属于氧化甾醇结合蛋白同源物抑制剂(OSPPI),商品名:Zorvec、Orobdis等,2012年公开,2016年上市,从发现到上市历经了14年。它对病原卵菌表现出优异的活性,包括对辣椒疫霉菌(*Phytophthora capsici*)、致病疫霉菌(*Phytophthora infestans*)、大豆疫霉菌(*Phytophthora sojae*)、瓜类疫霉菌(*Phytophthora melonis*)、葡萄霜霉病菌(*Plasmopara viticola*)、黄瓜霜霉病菌

(*Phytophthora cubensis*) 等。在 10mg L^{-1} 的浓度下,就可以有效抑制辣椒疫霉菌游动孢子的释放和移动。Oxathiapiprolin对于植物的叶面和根系的治疗和防御都是有效的,表现出具有内吸向顶传导的特点。因此,嘧啶基噻唑类衍生物近年来引起了世界各大农化公司的高度关注,纷纷投入巨资用于该类杀菌剂的研发。

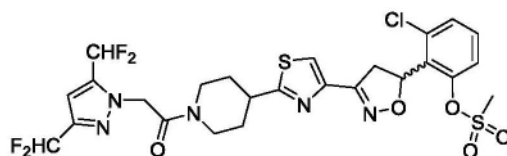
[0006] 杜邦公司在oxathiapiprolin引入脞报道的化合物1-2 (WO 2010065579A2),在 10mg L^{-1} 的浓度下,对葡萄霜霉病和番茄晚疫病的治疗控制率达到100%。化合物1-3 (WO 2009094407 A2),在 40mg L^{-1} 的浓度下,对葡萄霜霉病和番茄晚疫病的治疗控制率效果达到99%以上。



[0008] 拜耳和先正达先后以其为先导化合物,进行衍生,并申请了一些专利。拜耳公司在噻唑环上引入了脞醚结构,得到了化合物1-4 (WO 2010037479A1),在 100mg L^{-1} 的浓度下,对葡萄霜霉病和葡萄晚疫病和治疗控制率效果达到80%以上;在噻唑环上引入了烯酮结构,得到了化合物1-5 (US 20110312999 A1), 500mg L^{-1} 的浓度下,对番茄疫病的防控效果达到100%。2011年,拜耳公司研发出了另一个嘧啶基噻唑异噁唑啉类杀菌剂-Fluoxapiprolin (CN 103180317A),这是该类杀菌剂第二个获得ISO (国际标准化组织) 通用名的杀菌剂,并即将上市。



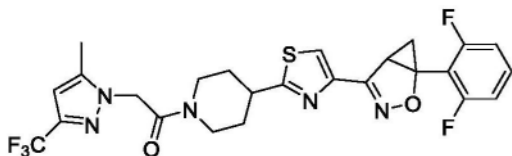
[0009]



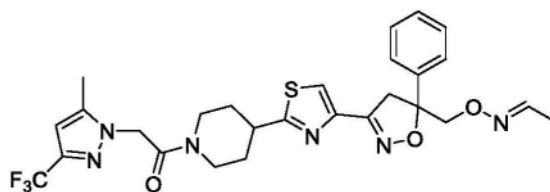
Fluoxapiprolin

[0010] 2014年先正达公司在氟噻唑吡乙酮母核中的异噁唑啉环引入环丙基,得到化合物1-6 (WO 2014118142 A1), 200mg L^{-1} 对番茄晚疫病、马铃薯晚疫病和葡萄霜霉病的预防和治疗效果达到80%以上。同年还报道了化合物1-7 (WO 2014154530 A1), 200mg L^{-1} 对番茄晚疫病、马铃薯晚疫病和葡萄糖霜霉病的预防和治疗效果达到80%以上。

[0011]



1-6



1-7

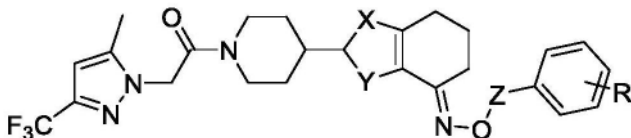
[0012] 本发明对氟噻唑吡乙酮化合物的进行优化,设计合成了一类全新的哌啶基四氢苯并噻唑脲醚类化合物,经过对辣椒疫霉致病菌的杀菌活性测试,结果表明本发明化合物具有优异的杀菌活性。

发明内容

[0013] 本发明的目的在于提供一种哌啶基四氢苯并噻唑脲醚类衍生物。该类化合物具有优异的杀菌活性,制备药物前景广阔。

[0014] 本发明提供的哌啶基四氢苯并噻唑脲醚类衍生物是具有如下通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:

[0015]



(I)

[0016] 其中,X,Y分别为N,S或S,N或N,O或O,N;

[0017] Z为 CH_2 ,CO,CHCH₃;

[0018] R任选1-5个取代基,选自氢、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、苄氧基、苯基,所述苄氧基和苯基苯环上的氢任选被1-5个选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基的取代基取代;

[0019] X,Y优选为N,S;

[0020] Z优选为 CH_2 ;

[0021] R优选为氢、甲基、卤素、甲氧基、三氟甲基。

[0022] 另外,本发明涉及如式(I)所定义的化合物作为植物杀菌剂的用途。

[0023] 在本发明中,术语“烷基”指直链或支链的饱和烃。此类取代基的例子包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、戊基、新戊基、己基。

[0024] 同样,术语“烷氧基”指直链或支链的饱和烷氧基。此类取代基的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、新戊氧基、己氧基。

[0025] 术语“烯基”指直链或支链的烯基,此类取代基的例子包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、1-己烯基。

[0026] 术语“炔基”指直链或支链的炔基,此类取代基的例子包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、1-己炔基。

[0027] 术语“卤代烷基”为直链或支链烷基,在这些烷基上氢原子可以部分或全部被卤素原子取代;术语“卤代烷氧基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”的定义与术语“卤代烷基”类似。

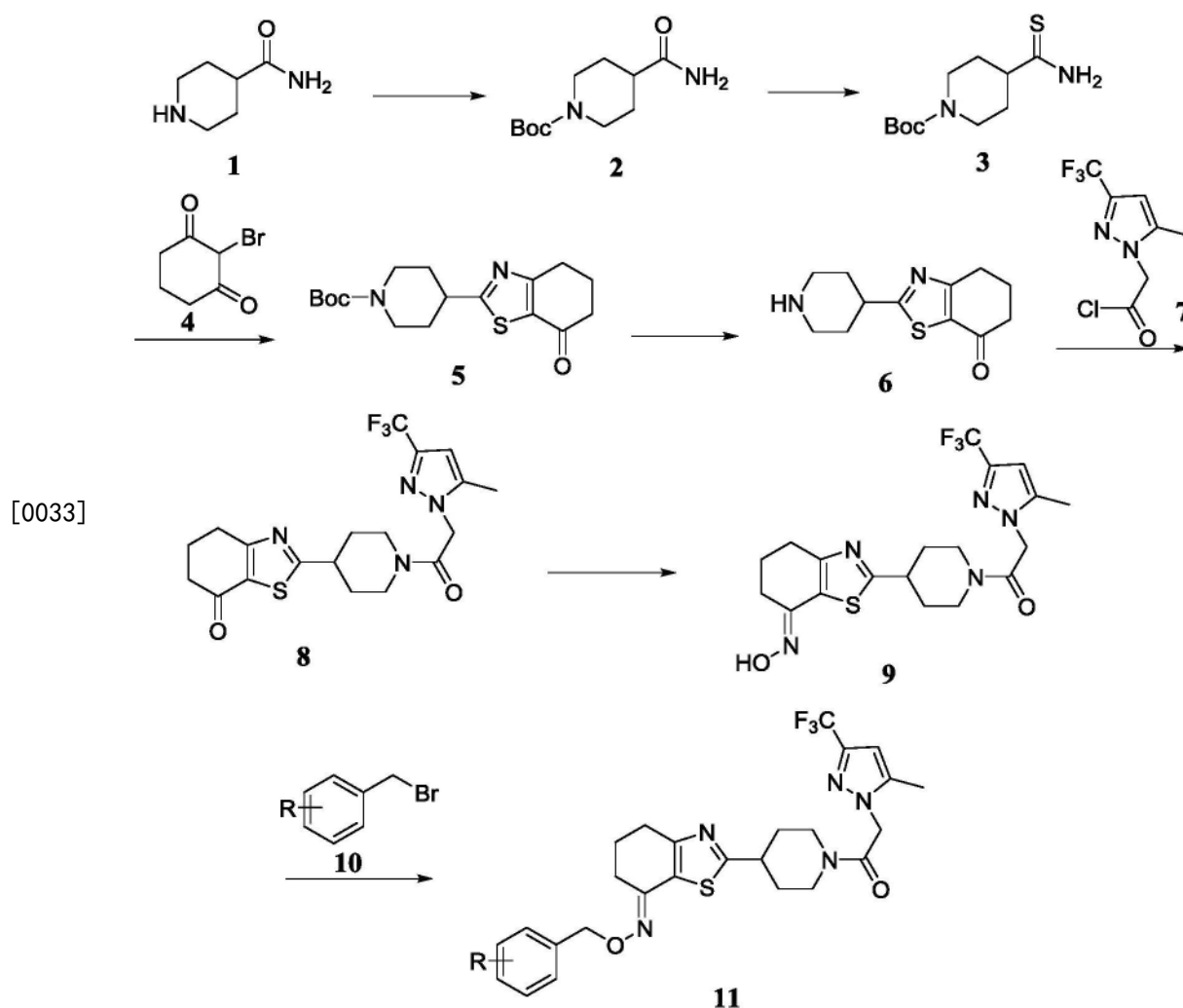
[0028] 术语“卤素”指氟、氯、溴、碘。

[0029] 本发明进一步提供农药组合物,其包含有效量的式(I)化合物和载体。本发明还提供农药组合物,其包含有效量的实施例部分所公开的具体化合物之一和载体。

[0030] 本发明化合物(I)制备路线如下,所有的原料都是通过这些示意图中描述的方法、通过有机化学领域普通技术人员熟知的方法制备的或者可商业购买。本发明的全部最终化合物都是通过这些示意图中描述的方法或通过与其类似的方法制备的,这些方法是有机化学领域普通技术人员熟知的。

[0031] 按照本发明的通式(I)化合物,X和Y、Z、R如发明内容所定义。

[0032] 当X和Y分别为N和S,Z为CH₂,通式化合物11的合成路线为:



[0034] 通式化合物11的合成路线

[0035] 在合成路线中,将化合物1吗啉氮原子保护,得到化合物2;化合物2通过硫代反应,得到化合物3;化合物3与2-溴-1,3-二酮环己烷通过环化缩合反应得到化合物5;化合物5水解,得到化合物6;化合物6与化合物7反应,得到化合物8;化合物8与盐酸羟胺反应,得到化合物9后,与溴化苯反应得到通式11所示的化合物。

[0036] 本发明还提供所述通式11化合物的制备方法,该方法包括如下步骤:

[0037] 1) 将4-哌啶甲酰胺溶于有机溶剂后,加入二羰基二叔丁酯和缚酸剂,室温搅拌至反应完成,脱溶,加入有机溶剂重新溶解,再用饱和碳酸氢钠和水洗涤有机层,无水硫酸镁干燥有机层,脱溶,得到白色的固体化合物2,所说的有机溶剂指乙醚、异丙醚、乙酸乙酯、二氯乙烷、氯仿或甲苯。

[0038] 2) 将N-Boc-4-哌啶甲酰胺2溶于有机溶剂,加入劳森试剂,室温搅拌至反应完成,脱溶,加入有机溶剂重新溶解,用柠檬酸溶液,饱和碳酸钠和水依次洗涤有机层,无水硫酸镁干燥有机层,脱溶,化合物3。

[0039] 3) 将Boc-4-哌啶硫代甲酰胺3溶于有机溶剂后,室温加入2-溴-1,3-二酮环己烷4,加热搅拌至反应完成,过滤,脱溶,加有机溶剂重新溶解,加饱和碳酸氢钠和水洗涤有机层,无水硫酸镁干燥有机层,脱溶,得到化合物5。

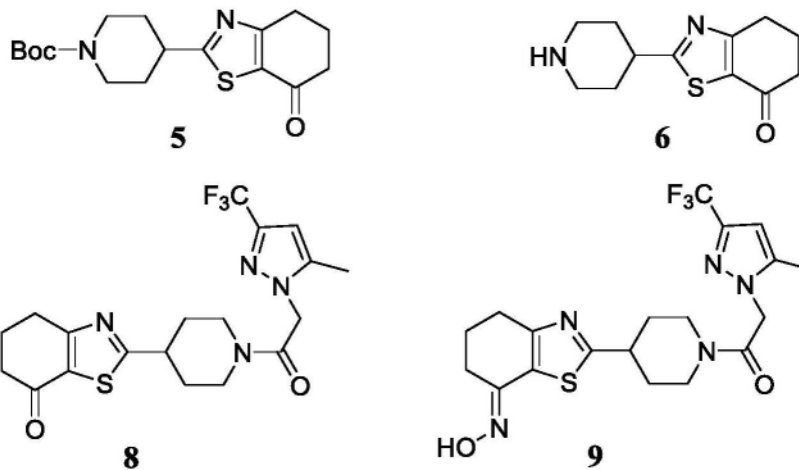
[0040] 4) 在化合物5中,加入合适浓度的盐酸和有机溶剂,加热回流至反应完成,反应液降温,加碱调节水层为弱碱性,分离出有机层,萃取水层,合并有机层,干燥,脱溶,得到化合物6。

[0041] 5) 将化合物6溶于有机溶剂,加碱,室温搅拌,加入化合物7,室温反应至反应完成,脱溶,加有机溶剂重新溶解,水分别洗涤有机层,干燥,脱溶,得到白色固体8。所说的碱指碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、三乙胺、N-甲基吗啉或吡啶。

[0042] 6) 将化合物8溶于有机溶剂后,加入盐酸羟胺和碱,加热回流至反应完成,反应液降温,过滤,脱溶,加有机溶剂重新溶解,水洗,干燥,脱溶,得到化合物9。

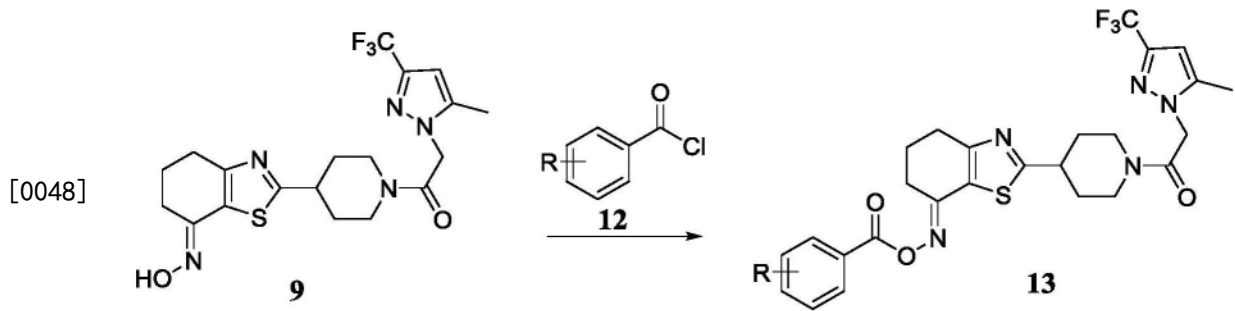
[0043] 7) 有机溶剂中加入碱和化合物9,搅拌一会后,滴加溴化苄,搅拌至反应完成,加水,用有机溶剂萃取,干燥,过滤,脱溶得到化合物11。

[0044] 中间体5、6、8和9



[0046] 中间体5、6、8和9是专门用来制备通式(I)化合物。

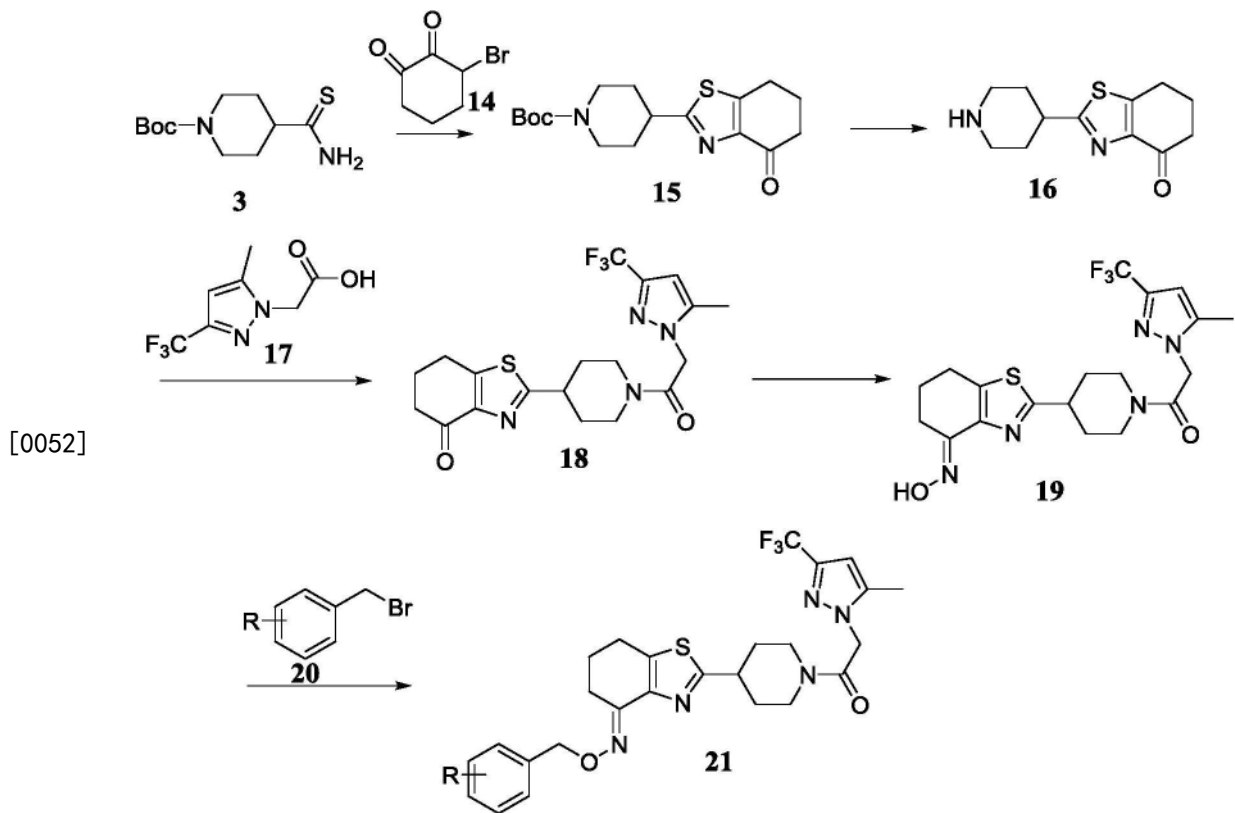
[0047] 当X和Y分别为N和S,Z为CO时,化合物9与苯甲酰氯12反应,得到通式化合物13,其合成路线为:



[0049] 本路线具体实验步骤如下:

[0050] 有机溶剂中加入碱和化合物9,搅拌一会后,滴加苯甲酰氯12,搅拌至反应完成,加水,用有机溶剂萃取,干燥,过滤,得到化合物13。

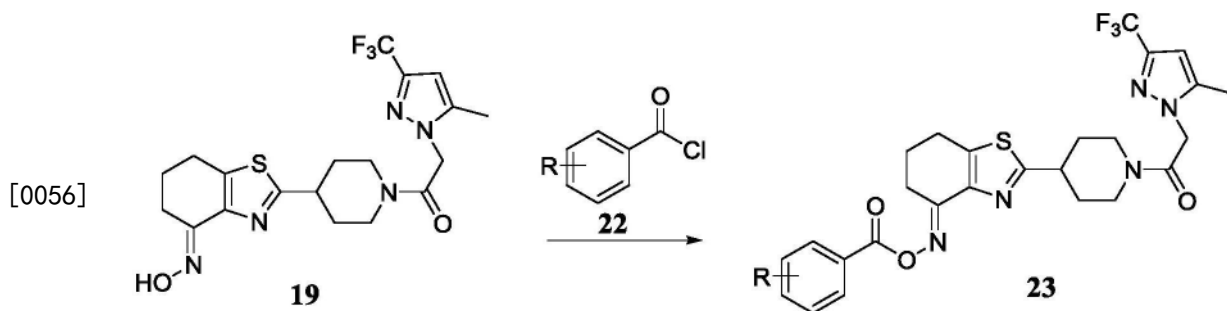
[0051] 当X和Y分别为S和N,Z为CH₂,通式化合物20的合成路线为:



[0053] 在合成路线中,将化合物3与3-溴-1,2-二酮环己烷14通过环化缩合反应,得到化合物15;化合物15水解,得到化合物16;化合物16与化合物17反应,得到化合物18;化合物18与盐酸羟胺,反应得到化合物19;化合物19与溴化苄20反应得到通式21所示的化合物。

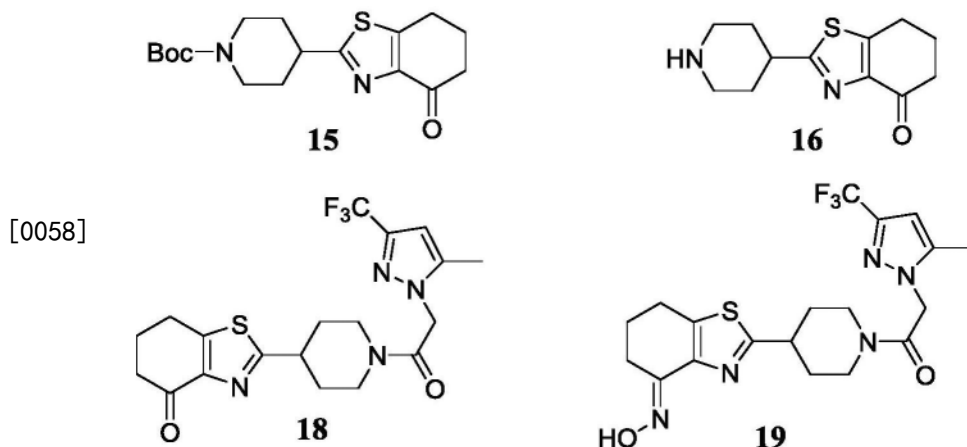
[0054] 本发明还提供所述通式21化合物的制备方法。

[0055] 当X和Y分别为S和N,Z为CO时,化合物19与苯甲酰氯22反应,得到通式化合物23,其合成路线为:



通式化合物 23 的合成路线

[0057] 中间体15、16、18和19



[0059] 中间体15、16、18和19是专门用来制备通式(I)化合物。

[0060] 本发明提供的结构式(I)化合物是具有优异的杀菌活性的化合物,能用于防治卵菌纲病原菌产生的病害如霜霉病、晚疫病、霜疫病等,具体的如黄瓜霜霉病、葡萄霜霉病、白菜霜霉病、番茄晚疫病、马铃薯晚疫病、辣椒晚疫病、荔枝霜疫霉病、大豆疫霉根腐病等。本发明化合物也能适用于菌核病、轮纹病、灰霉病、纹枯病等。本发明化合物可以直接使用,也可以加上农业上接受的载体使用,也可以和其它杀菌剂复配使用。

具体实施方式

[0061] 下文中提供的实施例和制备例进一步阐明和举例说明本发明化合物及其制备方法。应当理解,下述实施例和制备例的范围并不以任何方式限制本发明的范围。

[0062] 实施例1:N-Boc-4-哌啶甲酰胺2的合成

[0063] 将4-哌啶甲酰胺1(12.00g,93.63mmol)溶于220mL的乙腈溶液,机械搅拌,分别加入二羰基二叔丁酯(22.48g,102.99mmol)和4-二甲氨基吡啶(DMAP)(1.20g,9.82mmol),然后室温搅拌10h,TLC监测至反应完成,脱溶,加入150mL二氯甲烷重新溶解,80mL饱和碳酸氢钠洗涤有机层,80mL饱和氯化铵洗涤有机层,80mL的水洗涤有机层,80mL的饱和氯化钠洗涤有机层,无水硫酸镁干燥有机层,过滤,脱溶,得到白色固体17.54g,收率82.1%,熔点:153-155℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.54(s,2H,CNH₂),4.13(s,2H,CH₂),2.75(s,2H,CH₂),2.25-2.33(m,1H,CH),1.84(d,J=15.8Hz,2H,CH₂),1.60-1.67(m,2H,CH₂),1.44(s,9H,t-Bu-H)。

[0064] 实施例2:N-Boc-4-哌啶硫代甲酰胺3的合成

[0065] 将N-Boc-4-哌啶甲酰胺2(1.00g,4.38mmol)溶于20mL的四氢呋喃溶液,然后再加

入劳森试剂(LR) (1.06g, 2.63mmol), 室温机械搅拌12h, TLC监测至反应完成, 脱溶, 加入20mL乙酸乙酯重新溶解, 15mL*2的10%的柠檬酸洗涤有机层, 15mL*2的饱和碳酸钠洗涤有机层, 15mL的水洗涤有机层, 无水硫酸镁干燥有机层, 过滤, 脱溶, 得到白色固体0.88g, 收率82.2%, 熔点: 126-129°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.45 (s, 1H, NH₂), 6.90 (s, 1H, NH₂), 4.22 (s, 2H, CH₂), 2.65-2.82 (m, 3H, CH+CH₂), 1.85-1.91 (m, 2H, CH₂), 1.66-1.77 (m, 2H, CH₂), 1.46 (s, 9H, t-Bu-H)。

[0066] 实施例3: 4-(7-氧代-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯5的合成

[0067] 取Boc-4-哌啶硫代甲酰胺3 (1.00g, 4.09mmol), 加入20mL的乙醇溶剂中, 室温搅拌过程中, 分六批次加入2-溴-1,3-二酮环己烷4 (0.78g, 4.09mmol), 每次加0.26g, 间隔15min, 完毕继续室温搅拌15min后, 升温至85°C, 加热回流3h, TLC监测至反应完成, 反应液降温, 过滤, 脱溶得油状物1.02g, 20mL二氯甲烷重新溶解, 加入15mL的水洗涤有机层, 无水硫酸镁干燥有机层, 过滤, 脱溶得到黄色油状物0.72g, 常压柱层析, 得到黄色蜡状固体0.35g, 收率25.4%, 熔点: 77-79°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ4.21 (s, 2H, CH₂), 3.09-3.16 (m, 1H, CH), 3.02 (d, J=5.8Hz, 2H, CH₂), 2.85 (s, 2H, CH₂), 2.61 (d, J=5.6Hz, 2H, CH₂), 2.18-2.24 (m, 2H, CH₂), 2.04-2.09 (m, 2H, CH₂), 1.67-1.77 (m, 2H, CH₂), 1.46 (s, 9H, t-Bu-H)。

[0068] 实施例4: 2-(哌啶-4-基)-5,6-二氢苯并[d]噻唑-7(4H)-酮6的合成

[0069] 取4-(7-氧代-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯5 (3.00g, 8.92mmol), 分别加入30mL 10%的盐酸和30mL二氯甲烷溶剂, 升温至40°C, 加热回流10h, TLC监测至反应完成, 反应液降温, 加碳酸钠溶液调节水层的pH=9~10, 分离出有机层, 加入30mL*5的二氯甲烷萃取水层, 合并萃取液, 无水硫酸镁干燥萃取液, 过滤, 脱溶得到黄色油状物2.01g, 收率95.4%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.57 (d, J=11.8Hz, 2H, CH₂), 3.29-3.33 (m, 1H, CH), 3.13 (t, J=9.8Hz, 2H, CH₂), 3.02 (t, J=5.6Hz, 2H, CH₂), 2.63 (t, J=5.6Hz, 2H, CH₂), 2.41 (d, J=15.6Hz, 2H, CH₂), 2.19-2.33 (m, 4H, CH₂+CH₂)。

[0070] 实施例5: 2-(1-(2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)-5,6-二氢苯并[d]噻唑-7(4H)-1 8的合成

[0071] 将2-(哌啶-4-基)-5,6-二氢苯并[d]噻唑-7(4H)-酮6 (1g, 2.975mmol) 溶于15mL的二氯甲烷, 加三乙胺 (0.90g, 8.925mmol), 将2-(5-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙酰氯7 (0.67g, 2.975mmol) 溶于5mL二氯甲烷, 缓慢滴入反应液, 室温反应10h, TLC监测至反应完成, 反应液加10mL稀盐酸洗, 10mL饱和碳酸钠洗, 10mL水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 脱溶, 乙酸乙酯重结晶, 得到白色固体0.89g, 产率70.2%, 熔点: 150-152°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.35 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.02 (d, J=3.4Hz, 2H, CH₂), 4.62 (d, J=15.8Hz, 1H, CH₂), 3.25-3.33 (m, 2H, CH₂), 3.04 (t, J=5.6Hz, 2H, CH₂), 2.87 (t, J=13.2Hz, 1H, CH), 2.64 (t, J=7.2Hz, 2H, CH₂), 2.33 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.16-2.27 (m, 4H, CH₂+CH₂), 1.73-1.85 (m, 2H, CH₂)。

[0072] 实施例6: 1-(4-(7-(羟亚胺)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮9的合成

[0073] 将2-(1-(2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)-5,6-二氢苯并[d]噻唑-7(4H)-1 8 (4.00g, 9.38mmol) 加入80mL的无水甲醇中, 然后再分别加入盐酸

羟胺 (0.98g, 14.08mmol) 和碳酸钾 (1.95g, 14.08mmol), 升温到65℃, 回流搅拌10h, TLC监测至反应完成, 降温, 过滤, 脱溶, 得5.43g黄色固体, 加入70mL二氯甲烷重新溶解, 40mL*3的水洗涤有机层, 无水硫酸镁干燥有机层, 过滤, 脱溶, 常压柱层析得到3.33g白色固体, 产率80.8%, 熔点: 120-122℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H, NOH), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 4.95-5.05 (m, 2H, CH₂), 4.61 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.23-3.31 (m, 2H, CH₂), 2.99 (t, J=5.8Hz, 2H, CH₂), 2.80-2.89 (m, 1H, CH), 2.65 (t, J=5.4Hz, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.19 (t, J=13.6Hz, 2H, CH₂), 2.04-2.10 (m, 2H, CH₂), 1.74-1.82 (m, 2H, CH₂) .

[0074] 实施例7: 1-(4-(7-((苯甲酰氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮11a的合成

[0075] 将氢化钠 (0.06g, 1.50mmol) 加入15mL的无水N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 反应溶剂中, 搅拌后, 加入1-(4-(7-(羟基亚基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮9 (0.60g, 1.36mmol), 搅拌1h, 然后再缓慢滴加溴化苄10a (0.24g, 1.50mmol), 5min滴完, 滴完后升室温搅拌2h, TLC监测至反应完成, 滴加少量的饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 直到反应液没有气泡为止, 加入50mL的水, 用30mL*3的乙酸乙酯萃取, 合并萃取液, 再用30mL*3的水反洗, 无水硫酸镁干燥有机层, 过滤脱溶后常压柱层析, 得白色固体0.6g, 收率: 71.9%, 熔点: 110-112℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.42 (m, 5H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.24 (s, 2H, CH₂), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.59 (d, J=13.2Hz, 1H, CH₂), 4.02 (d, J=14.0Hz, 1H, CH₂), 3.22-3.30 (m, 2H, CH₂), 2.96 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.81-2.87 (m, 1H, CH), 2.62 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.11-2.19 (m, 2H, CH₂), 2.03-2.06 (m, 2H, CH₂), 1.75-1.81 (m, 2H, CH₂) .

[0076] 按照实施例7的方法, 选择合适的原料和试剂, 分别制得11b至11s的化合物。应该理解的是, 精通此领域的技术人员可以根据实施例的需要选择出合适的原料和试剂。

[0077] 实施例8: 2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(7-(((2-甲基苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮11b的合成

[0078] 白色固体, 熔点: 103-105℃, 收率: 12.2%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.39 (m, 1H, Ar-H), 7.18-7.24 (m, 3H, Ar-H), 6.32 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.25 (s, 2H, CH₂), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.59 (d, J=13.2Hz, 1H, CH₂), 4.02 (d, J=14.0Hz, 1H, CH₂), 3.17-3.28 (m, 2H, CH₂), 2.95 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.83-2.86 (m, 1H, CH), 2.63 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.41 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.02-2.17 (m, 4H, CH₂+CH₂), 1.71-1.80 (m, 2H, CH₂) .

[0079] 实施例9: 1-(4-(7-(((2-氯苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮11c的合成

[0080] 白色固体, 熔点: 101-103℃, 收率: 31.2%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.24-7.27 (m, 2H, Ar-H), 6.32 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.35 (s, 2H, CH₂), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.59 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 4.02 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.17-3.30 (m, 2H, CH₂), 2.96 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.84-2.89 (m, 1H, CH), 2.63 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.11-2.23 (m, 2H, CH₂), 2.05-2.08 (m, 2H, CH₂), 1.75-1.81 (m, 2H, CH₂) .

[0081] 实施例10: 1-(4-(7-(((2-氟苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮11d的合成

[0082] 白色固体, 熔点: 109-111℃, 收率: 28.9%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.46 (m,

1H, Ar-H), 7.29-7.34 (m, 1H, Ar-H), 7.13-7.17 (m, 1H, Ar-H), 7.06-7.10 (m, 1H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.31 (s, 2H, CH₂), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.59 (d, J=13.2Hz, 1H, CH₂), 4.02 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.18-3.30 (m, 2H, CH₂), 2.95 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.81-2.88 (m, 1H, CH), 2.62 (t, J=6.4Hz, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.11-2.19 (m, 2H, CH₂), 2.02-2.08 (m, 2H, CH₂), 1.72-1.84 (m, 2H, CH₂).

[0083] 实施例11: 1-(4-(7-(((2-溴苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮11e的合成

[0084] 白色固体, 熔点: 99-101°C, 收率: 18.3%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.59 (m, 1H, Ar-H), 7.42-7.44 (m, 1H, Ar-H), 7.30-7.34 (m, 1H, Ar-H), 7.16-7.21 (m, 1H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.33 (s, 2H, CH₂), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.59 (d, J=13.2Hz, 1H, CH₂), 4.03 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.21-3.31 (m, 2H, CH₂), 2.97 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.82-2.88 (m, 1H, CH), 2.64 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.13-2.21 (m, 2H, CH₂), 2.03-2.09 (m, 2H, CH₂), 1.76-1.82 (m, 2H, CH₂).

[0085] 实施例12: 2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(7-(((3-甲基苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮11f的合成

[0086] 白色固体, 熔点: 101-103°C, 收率: 79.3%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.29 (m, 1H, Ar-H), 7.20-7.22 (m, 2H, Ar-H), 7.12-7.14 (m, 1H, Ar-H), 6.32 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.20 (s, 2H, CH₂), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.58 (d, J=13.2Hz, 1H, CH₂), 4.02 (d, J=14.0Hz, 1H, CH₂), 3.18-3.30 (m, 2H, CH₂), 2.95 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.81-2.87 (m, 1H, CH), 2.62 (t, J=6.4Hz, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.11-2.19 (m, 2H, CH₂), 2.01-2.08 (m, 2H, CH₂), 1.75-1.81 (m, 2H, CH₂).

[0087] 实施例13: 1-(4-(7-(((3-氯苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮11g的合成

[0088] 白色固体, 熔点: 95-97°C, 收率: 22.9%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.40 (s, 1H, Ar-H), 7.27-7.30 (m, 3H, Ar-H), 6.32 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.20 (s, 2H, CH₂), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.59 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 4.03 (d, J=14.0Hz, 1H, CH₂), 3.19-3.31 (m, 2H, CH₂), 2.96 (t, J=6.0Hz, 2H, CH₂), 2.82-2.88 (m, 1H, CH), 2.61 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.12-2.21 (m, 2H, CH₂), 2.02-2.08 (m, 2H, CH₂), 1.72-1.85 (m, 2H, CH₂).

[0089] 实施例14: 1-(4-(7-(((3-氟苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮11h的合成

[0090] 白色固体, 熔点: 89-91°C, 收率: 35.9%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.36 (m, 1H, Ar-H), 7.10-7.17 (m, 2H, Ar-H), 6.98-7.03 (m, 1H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.23 (s, 2H, CH₂), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.58 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 4.03 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.21-3.31 (m, 2H, CH₂), 2.96 (t, J=5.4Hz, 2H, CH₂), 2.82-2.88 (m, 1H, CH), 2.62 (t, J=5.2Hz, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.12-2.20 (m, 2H, CH₂), 2.03-2.07 (m, 2H, CH₂), 1.73-1.85 (m, 2H, CH₂).

[0091] 实施例15: 1-(4-(7-(((3-溴苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮11i的合成

[0092] 白色固体, 熔点: 88-90°C, 收率: 48.2%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.58 (m, 1H,

Ar-H), 7.43-7.46 (m, 1H, Ar-H), 7.31-7.34 (m, 1H, Ar-H), 7.20-7.24 (m, 1H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.20 (s, 2H, CH₂), 4.99 (s, 2H, CH₂), 4.59 (d, J=13.4Hz, 1H, CH₂), 4.03 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.20-3.32 (m, 2H, CH₂), 2.96 (t, J=6.0Hz, 2H, CH₂), 2.83-2.90 (m, 1H, CH), 2.60-2.64 (m, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.17 (t, J=16.0Hz, 2H, CH₂), 2.02-2.08 (m, 2H, CH₂), 1.73-1.86 (m, 2H, CH₂).

[0093] 实施例16: 2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(7-(((4-甲基苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮11j的合成

[0094] 白色固体,熔点:150-152°C,收率:66.5%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.25-7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.14-7.19 (m, 2H, Ar-H), 6.32 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.20 (s, 2H, CH₂), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.59 (d, J=13.2Hz, 1H, CH₂), 4.01 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.18-3.29 (m, 2H, CH₂), 2.95 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.80-2.88 (m, 1H, CH), 2.62 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, PH-H), 2.32 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.10-2.18 (m, 2H, CH₂), 2.01-2.07 (m, 2H, CH₂), 1.74-1.83 (m, 2H, CH₂).

[0095] 实施例17: 1-(4-(7-(((4-氯苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮11k的合成

[0096] 白色固体,熔点:106-108°C,收率:68.6%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.28-7.33 (m, 4H, Ar-H) 6.32 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.18 (s, 2H, CH₂), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.58 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 4.01 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.19-3.29 (m, 2H, CH₂), 2.94 (t, J=6.0Hz, 2H, CH₂), 2.79-2.86 (m, 1H, CH), 2.60 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.29 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.10-2.18 (m, 2H, CH₂), 2.00-2.06 (m, 2H, CH₂), 1.71-1.84 (m, 2H, CH₂).

[0097] 实施例18: 1-(4-(7-(((4-氟苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮11l的合成

[0098] 白色固体,熔点:109-111°C,收率:61.0%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.36-7.40 (m, 2H, Ar-H), 7.03-7.08 (m, 2H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.19 (s, 2H, CH₂), 4.98 (d, J=3.2Hz, 2H), 4.60 (d, J=13.2Hz, 1H, CH₂), 4.04 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.18-3.30 (m, 2H, CH₂), 2.95 (t, J=6.0Hz, 2H, CH₂), 2.80-2.87 (m, 1H, CH), 2.60-2.63 (m, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.11-2.19 (m, 2H, CH₂), 2.01-2.08 (m, 2H, CH₂), 1.71-1.84 (m, 2H, CH₂).

[0099] 实施例19: 1-(4-(7-(((4-溴苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮11m的合成

[0100] 白色固体,熔点:113-115°C,收率:46.8%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.45-7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.24-7.32 (m, 2H, Ar-H), 6.35 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.20 (s, 2H, CH₂), 5.01 (s, 2H, CH₂), 4.62 (d, J=14.0Hz, 1H, CH₂), 4.05 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.18-3.33 (m, 2H, CH₂), 2.98 (t, J=6.0Hz, 2H, CH₂), 2.83-2.90 (m, 1H, CH), 2.63 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.33 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.14-2.22 (m, 2H, CH₂), 2.03-2.10 (m, 2H, CH₂), 1.74-1.87 (m, 2H, CH₂).

[0101] 实施例20: 1-(4-(7-((3-溴-2-氟苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮11n的合成

[0102] 淡黄色固体,熔点:120-122°C,收率:32.8%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.47-7.53 (m, 1H, Ar-H), 7.34-7.39 (m, 1H, Ar-H), 7.00-7.05 (m, 1H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.30 (s, 2H, CH₂), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.59 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 4.02 (d, J=13.6Hz, 1H,

CH₂), 3.18-3.31 (m, 2H, CH₂), 2.95 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.81-2.89 (m, 1H, CH), 2.61 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.12-2.20 (m, 2H, CH₂), 2.00-2.07 (m, 2H, CH₂), 1.72-1.85 (m, 2H, CH₂).

[0103] 实施例21:1-(4-(7-((2-氯-6-氟苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮11o的合成

[0104] 白色固体,熔点:128-130℃,收率:62.0%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.20-7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.01-7.08 (m, 1H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.38 (d, J=2.0Hz, 2H, CH₂), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.58 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.99 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.16-3.28 (m, 2H, CH₂), 2.88-2.95 (m, 2H, CH₂), 2.79-2.86 (m, 1H, CH), 2.61 (t, J=6.4Hz, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 1.99-2.16 (m, 4H, CH₂+CH₂), 1.68-1.80 (m, 2H, CH₂).

[0105] 实施例22:1-(4-(7-((2-溴-5-氟苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮11p的合成

[0106] 白色固体,熔点:99-101℃,收率:43.8%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.48-7.53 (m, 1H, Ar-H), 7.11-7.15 (m, 1H, Ar-H), 6.86-6.93 (m, 1H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.28 (s, 2H, CH₂), 4.99 (s, 2H, CH₂), 4.60 (d, J=14.0Hz, 1H, CH₂), 4.03 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.19-3.32 (m, 2H, CH₂), 2.98 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.86-2.90 (m, 1H, CH), 2.64 (t, J=6.4Hz, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.15-2.22 (m, 2H, CH₂), 2.02-2.10 (m, 2H, CH₂), 1.74-1.87 (m, 2H, CH₂).

[0107] 实施例23:1-(4-(7-((2,6-二氯苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮11q的合成

[0108] 白色固体,熔点:126-128℃,收率:41.9%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.33-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.20-7.25 (m, 1H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.50 (s, 2H, CH₂), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.58 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 4.00 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.15-3.28 (m, 2H, CH₂), 2.93 (t, J=6.0Hz, 2H, CH₂), 2.80-2.86 (m, 1H, CH), 2.63 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.01-2.16 (m, 4H, CH₂+CH₂), 1.69-1.79 (m, 2H, CH₂).

[0109] 实施例24:1-(4-(7-(((2,6-二甲基苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮11r的合成

[0110] 白色固体,熔点:98-100℃,收率:56.0%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.03-7.18 (m, 3H, Ar-H), 6.32 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.28 (s, 2H, CH₂), 4.97 (s, 2H, CH₂), 4.57 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 4.00 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.17-3.27 (m, 2H, CH₂), 2.93 (t, J=6.0Hz, 2H, CH₂), 2.81-2.84 (m, 1H, CH), 2.63 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.43-2.47 (m, 6H, CH₃+CH₃), 2.30 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.01-2.16 (m, 4H, CH₂+CH₂), 1.67-1.77 (m, 2H, CH₂).

[0111] 实施例25:1-(4-(7-(((2,6-二氟苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮11s的合成

[0112] 白色固体,熔点:139-141℃,收率:18.1%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.27-7.35 (m, 1H, Ar-H), 6.88-6.96 (m, 2H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.30 (s, 2H, CH₂), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.58 (d, J=13.2Hz, 1H, CH₂), 4.00 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.16-3.30 (m, 2H, CH₂), 2.92 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.85-2.88 (m, 1H, CH), 2.60 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.08-2.16 (m, 2H, CH₂), 1.99-2.05 (m, 2H, CH₂), 1.72-1.81 (m, 2H, CH₂).

[0113] 实施例26:1-(4-(7-((苄氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮13a的合成

[0114] 低温,将氢化钠(0.07g,1.75mmol)加入20mL的无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF)反应溶剂中,搅拌后,加入1-(4-(7-(羟基亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮9(1.59g,0.70mmol),搅拌1h,然后再缓慢滴加苯甲酰氯12a(0.23g,1.67mmol),5min滴完,滴完后升室温搅拌1h,TLC监测至反应完成,滴加少量的饱和氯化铵水溶液淬灭反应,直到反应液没有气泡为止,然后反应液加入75mL的水,用50mL*3的乙酸乙酯萃取,合并萃取液,再用70mL*3的水反洗,无水硫酸镁干燥有机层,过滤脱溶后常压柱层析,得白色固体0.73g,收率:84.7%,熔点:220-222℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.19-8.21(m,2H,Ar-H),7.65-7.69(m,1H,Ar-H),7.54-7.58(m,2H,Ar-H),6.33(s,1H,Pyrazolyl-H),4.99(d,J=4.4Hz,2H,CH₂),4.62(d,J=13.6Hz,1H,CH₂),4.06(d,J=13.6Hz,1H,CH₂),3.24-3.32(m,2H,CH₂),3.04(t,J=6.2Hz,2H,CH₂),2.83-2.91(m,3H,CH₂+CH),2.31(s,3H,Pyrazolyl-CH₃),2.14-2.18(m,4H,CH₂+CH₂),1.77-1.81(m,2H,CH₂)。

[0115] 按照实施例26的方法,选择合适的原料和试剂,分别制得13b至13m的化合物。应该理解的是,精通此领域的技术人员可以根据实施例的需要选择出合适的原料和试剂。

[0116] 实施例27:2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(7-(((2-甲基苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮13b的合成

[0117] 淡黄色固体,熔点:93-95℃,收率:72.5%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.90-7.98(m,1H,Ar-H),7.43-7.52(m,1H,Ar-H),7.28-7.36(m,2H,Ar-H),6.33(d,J=9.2Hz,1H,Pyrazolyl-H),4.97-5.00(m,2H,CH₂),4.59(d,J=13.2Hz,1H,CH₂),4.03(d,J=13.6Hz,1H,CH₂),3.18-3.29(m,2H,CH₂),3.03(t,J=6.2Hz,2H,CH₂),2.93-2.98(m,1H,CH),2.86-2.90(m,2H,CH₂),2.64(s,3H,Ar-CH₃),2.30(s,3H,Pyrazolyl-CH₃),2.07-2.23(m,4H,CH₂+CH₂),1.72-1.80(m,2H,CH₂)。

[0118] 实施例28:1-(4-(7-(((2-氟苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮13c的合成

[0119] 白色固体,熔点:188-190℃,收率:80.8%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.99-8.03(m,1H,Ar-H),7.59-7.65(m,1H,Ar-H),7.22-7.33(m,2H,Ar-H),6.32(s,1H,Pyrazolyl-H),4.92-5.02(m,2H,CH₂),4.59(d,J=13.6Hz,1H,CH₂),4.03(d,J=13.6Hz,1H,CH₂),3.20-3.30(m,2H,CH₂),3.02(t,J=6.2Hz,2H,CH₂),2.84-2.89(m,3H,CH+CH₂),2.31(s,3H,Pyrazolyl-CH₃),2.10-2.19(m,4H,CH₂+CH₂),1.70-1.80(m,2H,CH₂)。

[0120] 实施例29:2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(7-(((3-甲基苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮13d的合成

[0121] 白色固体,熔点:143-145℃,收率:48.6%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.87-8.02(m,2H,Ar-H),7.35-7.48(m,2H,Ar-H),6.33(s,1H,Pyrazolyl-H),4.93-5.02(m,2H,CH₂),4.59(d,J=13.2Hz,1H,CH₂),4.02(d,J=14.0Hz,1H,CH₂),3.23-3.32(m,2H,CH₂),3.03(t,J=6.2Hz,2H,CH₂),2.94-3.00(m,1H,CH),2.87-2.90(m,2H,CH₂),2.44(d,J=7.2Hz,3H,Ar-CH₃),2.32(d,J=4.8Hz,3H,Pyrazolyl-CH₃),2.07-2.22(m,4H,CH₂+CH₂),1.75-1.85(m,2H,CH₂)。

[0122] 实施例30:1-(4-(7-(((3-氯苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮13e的合成

[0123] 白色固体,熔点:160-162°C,收率:62.2%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.20 (t, J=1.8Hz, 1H, Ar-H), 8.05-8.08 (m, 1H, Ar-H), 7.60-7.63 (m, 1H, Ar-H), 7.49 (t, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 6.31 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.59 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 4.03 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.24-3.33 (m, 2H, CH₂), 3.03 (t, J=6.0Hz, 2H, CH₂), 2.90-2.99 (m, 1H, CH), 2.84-2.88 (m, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.08-2.23 (m, 4H, CH₂+CH₂), 1.74-1.87 (m, 2H, CH₂) .

[0124] 实施例31:1-(4-(7-(((3-氟苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮13f的合成

[0125] 白色固体,熔点:155-157°C,收率:48.3%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.98 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 7.86-7.90 (m, 1H, Ar-H), 7.50-7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.33-7.38 (m, 1H, Ar-H), 6.32 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.61 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 4.06 (d, J=14.0Hz, 1H, CH₂), 3.21-3.33 (m, 2H, CH₂), 3.03 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.82-2.89 (m, 3H, CH+CH₂), 2.30 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.09-2.22 (m, 4H, CH₂+CH₂), 1.73-1.86 (m, 2H, CH₂) .

[0126] 实施例32:1-(4-(7-(((3-溴苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮13g的合成

[0127] 白色固体,熔点:159-161°C,收率:52.4%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.38 (t, J=1.8Hz, 1H, Ar-H), 8.10-8.13 (m, 1H, Ar-H), 7.76-7.79 (m, 1H, Ar-H), 7.43 (t, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 6.32 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 4.98 (s, 2H, CH₂), 4.59 (d, J=13.2Hz, 1H, CH₂), 4.04 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.24-3.34 (m, 2H, CH₂), 3.04 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.86-2.99 (m, 3H, CH+CH₂), 2.30 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.09-2.25 (m, 4H, CH₂+CH₂), 1.77-1.88 (m, 2H, CH₂) .

[0128] 实施例33:2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(7-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮13h的合成

[0129] 白色固体,熔点:207-209°C,收率:53.0%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.06-8.08 (m, 2H, Ar-H), 7.34 (d, J=10.4Hz, 2H, Ar-H), 6.32 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 4.94-5.03 (m, 2H, CH₂), 4.61 (d, J=14.0Hz, 1H, CH₂), 4.04 (d, J=14.0Hz, 1H, CH₂), 3.22-3.31 (m, 2H, CH₂), 3.02 (t, J=6.0Hz, 2H, CH₂), 2.81-2.97 (m, 3H, CH+CH₂), 2.46 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.30 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.08-2.21 (m, 4H, CH₂+CH₂), 1.73-1.83 (m, 2H, CH₂) .

[0130] 实施例34:1-(4-(7-(((4-氯苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮13i的合成

[0131] 白色固体,熔点:210-212°C,收率:79.6%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.11-8.14 (m, 2H, Ar-H), 7.51-7.54 (m, 2H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 4.98 (d, J=6.0Hz, 2H, CH₂), 4.62 (d, J=14.0Hz, 1H, CH₂), 4.07 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.23-3.32 (m, 2H, CH₂), 3.03 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.85-2.89 (m, 3H, CH+CH₂), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.10-2.21 (m, 4H, CH₂+CH₂), 1.73-1.86 (m, 2H, CH₂) .

[0132] 实施例35:1-(4-(7-(((4-氟苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮13j的合成

[0133] 白色固体,熔点:195-197°C,收率:58.4%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.20-8.23 (m,

2H, Ar-H), 7.21-7.25 (m, 2H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 4.98 (d, J=7.6Hz, 2H, CH₂), 4.62 (d, J=14.0Hz, 1H, CH₂), 4.08 (d, J=14.0Hz, 1H, CH₂), 3.23-3.32 (m, 2H, CH₂), 3.04 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.94-3.00 (m, 1H, CH), 2.87-2.90 (m, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.07-2.20 (m, 4H, CH₂+CH₂), 1.75-1.85 (m, 2H, CH₂).

[0134] 实施例36: 1-(4-(7-(((4-溴苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮13k的合成

[0135] 白色固体,熔点:205-207℃,收率:73.0%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.02-8.05 (m, 2H, CH₂), 7.67-7.70 (m, 2H, CH₂), 6.31 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 4.98 (d, J=4.8Hz, 2H, CH₂), 4.61 (d, J=13.2Hz, 1H, CH₂), 4.05 (d, J=16.0Hz, 1H, CH₂), 3.22-3.31 (m, 2H, CH₂), 3.02 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.84-2.87 (m, 3H, CH+CH₂), 2.30 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.09-2.20 (m, 4H, CH₂+CH₂), 1.72-1.85 (m, 2H, CH₂).

[0136] 实施例37: 2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(7-(((4-三氟甲基苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮13l的合成

[0137] 白色固体,熔点195-197℃,收率:32.0%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J=8.4Hz, 2H, CH₂), 7.82 (d, J=8.4Hz, 2H, CH₂), 6.32 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 4.93-5.03 (m, 2H, CH₂), 4.63 (d, J=14.0Hz, 1H, CH₂), 4.09 (d, J=13.2Hz, 1H, CH₂), 3.25-3.32 (m, 2H, CH₂), 3.05 (t, J=6.0Hz, 2H, CH₂), 2.82-2.91 (m, 3H, CH+CH₂), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.14-2.21 (m, 4H, CH₂+CH₂), 1.75-1.86 (m, 2H, CH₂).

[0138] 实施例38: 1-(4-(7-(((2-甲氧基苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮13m的合成

[0139] 白色固体,熔点:133-135℃,收率:35.2%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.84 (m, 1H, Ar-H), 7.49-7.57 (m, 1H, Ar-H), 6.99-7.07 (m, 2H, Ar-H), 6.31 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 4.91-5.01 (m, 2H, CH₂), 4.58 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 4.01 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.16-3.31 (m, 2H, CH₂), 3.00 (t, J=6.0Hz, 2H, CH₂), 2.78-2.87 (m, 3H, CH+CH₂), 2.29 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.06-2.17 (m, 4H, CH₂+CH₂), 1.69-1.75 (m, 2H, CH₂).

[0140] 实施例39: 4-(4-氧代-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯15的合成

[0141] 取Boc-4-哌啶硫代甲酰胺3 (1.00g, 4.09mmol), 加入20mL的叔丁醇溶剂中, 室温搅拌过程中, 加入3-溴-1,2-二酮环己烷14 (0.86g, 4.50mmol), 完毕, 继续室温搅拌15min后, 升温至85℃, 加热回流5h, TLC监测至反应完成, 反应液降温, 过滤, 脱溶, 加20mL二氯甲烷重新溶解, 加入15mL的水洗涤有机层, 15mL*2饱和碳酸氢钠洗涤有机层, 15mL的水再洗涤有机层, 无水硫酸镁干燥有机层, 过滤, 脱溶, 常压柱层析得到黄色油状物固体0.64g, 产率46.5%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.20 (s, 2H, CH₂), 3.14-3.21 (m, 1H, CH), 3.08 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.84 (t, J=13.6Hz, 2H, CH₂), 2.66 (t, J=6.6Hz, 2H, CH₂), 2.22-2.28 (m, 2H, CH₂), 2.06-2.10 (m, 2H, CH₂), 1.67-1.77 (m, 2H, CH₂), 1.47 (s, 9H, t-Bu-H).

[0142] 实施例40: 2-(哌啶-4-基)-6,7-二氢苯并[d]噻唑-4(5H)-酮16的合成

[0143] 取4-(4-氧代-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯15 (7.62g, 22.67mmol), 分别加入75mL 10%的盐酸溶液和75mL二氯甲烷, 反应液升温至40℃, 加热回流10h, TLC监测至反应完成, 反应液降温, 加碳酸钠, 调节pH=9~10, 分离出有机层, 水层加

入60mL*4的二氯甲烷萃取,合并萃取液,无水硫酸镁干燥萃取液,过滤,脱溶得到黄色油状物1.46g,收率53.3%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.17-3.19 (m, 1H, CH), 3.12-3.16 (m, 2H, CH₂), 3.06 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.68-2.75 (m, 2H, CH₂), 2.63 (t, J=6.6Hz, 2H, CH₂), 2.19-2.26 (m, 2H, CH₂), 2.08-2.11 (m, 2H, CH₂), 2.05-2.07 (m, 1H, NH), 1.64-1.74 (m, 2H, CH₂) .

[0144] 实施例41:2-(1-(2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)-6,7-二氢苯并[d]噻唑-4(5H)-118的合成

[0145] 在冰水浴,将2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸17(2.56g, 12.32mmol)溶于25mL的四氢呋喃,加入N,N'-羰基二咪唑(CDI)(2.20g, 13.55mmol),室温搅拌1h,再分别加入三乙胺(1.87g, 18.48mmol)和4-二甲氨基吡啶(DMAP)(0.32g, 2.62mmol),后将2-(哌啶-4-基)-6,7-二氢苯并[d]噻唑-4(5H)-酮16(3.20g, 13.55mmol)溶于25mL THF,缓慢滴入反应液,室温反应10h,TLC监测至反应完成,反应液滴加的稀盐酸调pH=1,加入40mL*3的乙酸乙酯萃取有机层,合并,无水硫酸镁干燥萃取液,过滤,脱溶,得到浅黄色固体3.89g,产率74.1%,熔点:145-147℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 4.98 (d, J=6.4Hz, 2H, CH₂), 4.58 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.22-3.33 (m, 2H, CH₂), 3.09 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.79-2.86 (m, 1H, CH), 2.65 (t, J=6.4Hz, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.22-2.28 (m, 2H, CH₂), 2.12-2.19 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.84 (m, 2H, CH₂) .

[0146] 实施例42:1-(4-(4-(羟亚胺)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮19的合成

[0147] 将2-(1-(2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)-6,7-二氢苯并[d]噻唑-4(5H)-118(0.6g, 1.41mmol)加入15mL的无水甲醇中,然后再分别加入盐酸羟胺(0.15g, 2.11mmol)和碳酸钾(0.29g, 2.11mmol),升温到65℃,回流搅拌10h,TLC监测至反应完成,降温,过滤,脱溶得黄色固体,15mL二氯甲烷重新溶解,加入10mL*3水洗涤有机层,无水硫酸镁干燥有机层,过滤,脱溶,常压柱层析,得到0.42g白色固体,产率67.7%,熔点:116-118℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.71 (s, 1H, NOH), 6.31 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 4.99 (s, 2H, CH₂), 4.54 (d, J=13.8Hz, 1H, CH₂), 3.21-3.29 (m, 2H, CH₂), 2.79-2.88 (m, 5H, CH₂+CH+CH₂), 2.29 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.11-1.20 (m, 2H, CH₂), 1.96-2.02 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.81 (m, 2H, CH₂) .

[0148] 实施例43:2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(4-(((2-甲基苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮21a的合成

[0149] 低温,将氢化钠(0.06g, 1.50mmol)加入15mL的无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF)反应溶剂中,搅拌后,加入1-(4-(4-(羟亚胺)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮19(0.60g, 1.36mmol),搅拌1h,然后再缓慢滴加2-甲基溴化苄20a(0.26g, 1.43mmol),5min滴完,滴完后升室温搅拌2h,TLC监测至反应完成,滴加少量的饱和氯化铵水溶液淬灭反应,直到反应液没有气泡为止,然后反应液加入50mL的水,用30mL*3的乙酸乙酯萃取,合并萃取液,再用30mL*3的水反洗,无水硫酸镁干燥有机层,过滤脱溶后常压柱层析,得白色固体0.6g,收率:80.9%,熔点:150-152℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.36-7.38 (m, 1H, Ar-H), 7.16-7.24 (q, J=21.2, 3H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.32 (s, 2H, CH₂), 4.98 (m, 2H, CH₂), 4.64 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 4.02 (d, J=14.0Hz, 1H, CH₂), 3.34-3.42 (m, 1H, CH), 3.19-3.26 (m, 1H, CH₂), 2.86 (t, J=6.0Hz, 2H, CH₂),

2.81 (t, J=6.4Hz, 2H, CH₂), 2.72-2.76 (m, 1H, CH₂), 2.37 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.14-2.24 (m, 2H, CH₂), 1.93-1.20 (m, 2H, CH₂), 1.63-1.77 (m, 2H, CH₂).

[0150] 按照实施例43的方法,选择合适的原料和试剂,分别制得21b至21j的化合物。应该理解的是,精通此领域的技术人员可以根据实施例的需要选择出合适的原料和试剂。

[0151] 实施例44:1-(4-(4-(((2-氟苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮21b的合成

[0152] 白色固体,熔点:159-161℃,收率:77.6%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.42-7.46 (m, 1H, Ar-H), 7.25-7.30 (m, 1H, Ar-H), 7.10-7.14 (m, 1H, Ar-H), 7.01-7.06 (m, 1H, Ar-H), 6.32 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.36 (s, 1H, CH), 4.98 (q, J=20.4Hz, 2H, CH₂), 4.64 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 4.02 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.34-3.40 (m, 1H, CH), 3.23 (t, J=11.8Hz, 1H, CH₂), 2.81-2.88 (m, 4H, CH₂+CH₂), 2.74-2.76 (m, 1H, CH₂), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.14-2.24 (m, 2H, CH₂), 1.94-2.01 (m, 2H, CH₂), 1.63-1.76 (m, 2H, CH₂).

[0153] 实施例45:1-(4-(4-(((2-氯苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮21c的合成

[0154] 白色固体,熔点:168-170℃,收率:70.2%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.44-7.47 (m, 1H, Ar-H), 7.34-7.36 (m, 1H, Ar-H), 7.21-7.25 (m, 2H, Ar-H), 6.32 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.41 (s, 1H, CH), 4.97 (q, J=22.0Hz, 2H, CH₂), 4.63 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 4.00 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.32-3.40 (m, 1H, CH), 3.21 (t, J=11.6Hz, 1H, CH₂), 2.85-2.88 (m, 4H, CH₂+CH₂), 2.72-2.78 (m, 1H, CH₂), 2.30 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.12-2.22 (m, 2H, CH₂), 1.96-2.02 (m, 2H, CH₂), 1.61-1.74 (m, 2H, CH₂).

[0155] 实施例46:1-(4-(4-(((2-溴苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮21d的合成

[0156] 白色固体,熔点:156-158℃,收率:74.5%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.54-7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.44-7.46 (m, 1H, Ar-H), 7.28-7.32 (m, 1H, Ar-H), 7.13-7.17 (m, 1H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.38 (s, 2H, CH₂), 4.91-5.05 (m, 2H, CH₂), 4.64 (d, J=13.8Hz, 1H, CH₂), 4.03 (d, J=14.0Hz, 1H, CH₂), 3.34-3.41 (m, 1H, CH), 3.22 (t, J=13.0Hz, 1H, CH₂), 2.88 (t, J=6.4Hz, 4H, CH₂+CH₂), 2.76 (t, J=12.8Hz, 1H, CH₂), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.13-2.23 (m, 2H, CH₂), 1.97-2.03 (m, 2H, CH₂), 1.66-1.75 (m, 2H, CH₂).

[0157] 实施例47:2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(4-(((3-甲基苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮21e的合成

[0158] 黄色油状物,收率:73.6%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.20-7.25 (m, 3H, Ar-H), 7.11-7.14 (m, 1H, Ar-H), 6.34 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.27 (s, 2H, CH₂), 4.92-5.05 (m, 2H, CH₂), 4.64 (d, J=13.4Hz, 1H, CH₂), 3.34-3.42 (m, 1H, CH), 3.20-3.27 (m, 1H, CH₂), 2.81-2.88 (m, 4H, CH₂+CH₂), 2.73-2.80 (m, 1H, CH₂), 2.36 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.32 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.14-2.24 (m, 2H, CH₂), 1.94-2.01 (m, 2H, CH₂), 1.67-1.73 (m, 2H, CH₂).

[0159] 实施例48:1-(4-(4-(((3-氯苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮21f的合成

[0160] 黄色油状物,收率:65.5%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.39-7.40 (m, 1H, Ar-H), 7.27-7.28 (m, 3H, Ar-H), 6.34 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.28 (s, 2H, CH₂), 4.92-5.05 (m, 2H, CH₂), 4.64

(d, J=13.2Hz, 1H, CH₂), 4.04 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.33-3.41 (m, 1H, CH), 3.20-3.27 (m, 1H, CH₂), 2.82-2.90 (m, 4H, CH₂+CH₂), 2.73-2.81 (m, 1H, CH₂), 2.32 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.14-2.24 (m, 2H, CH₂), 1.96-2.03 (m, 2H, CH₂), 1.63-1.76 (m, 2H, CH₂).

[0161] 实施例49:1-(4-(4-(((3-溴苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮21g的合成

[0162] 黄色油状物, 收率:68.7%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.53 (s, 1H, Ar-H), 7.41 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar-H), 7.30 (d, J=7.6Hz, 1H, Ar-H), 7.21 (t, J=7.8, 1H, Ar-H), 6.32 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.25 (s, 2H, CH₂), 4.90-5.03 (m, 2H, CH₂), 4.62 (d, J=13.2Hz, 1H, CH₂), 4.01 (d, J=14.4Hz, 1H, CH₂), 3.31-3.39 (m, 1H, CH), 3.22 (t, J=12.8Hz, 1H, CH₂), 2.80-2.88 (m, 4H, CH₂+CH₂), 2.75 (t, J=11.6Hz, 1H, CH₂), 2.30 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.12-2.22 (m, 2H, CH₂), 1.94-2.01 (m, 2H, CH₂), 1.63-1.74 (m, 2H, CH₂).

[0163] 实施例50:2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(4-(((4-甲基苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮21h的合成

[0164] 褐色固体, 熔点:117-119°C, 收率:97.1%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.30 (d, J=7.6Hz, 2H, Ar-H), 7.16 (d, J=7.6Hz, 2H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.25 (s, 2H, CH₂), 4.91-5.04 (m, 2H, CH₂), 4.63 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 4.01 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.33-3.40 (m, 1H, CH), 3.19-3.26 (m, 1H, CH₂), 2.85 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.80 (t, J=6.6Hz, 2H, CH₂), 2.73-2.76 (m, 1H, CH₂), 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.13-2.23 (m, 2H, CH₂), 1.92-1.98 (m, 2H, CH₂), 1.62-1.75 (m, 2H, CH₂).

[0165] 实施例51:1-(4-(4-(((4-溴苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮21i的合成

[0166] 白色固体, 熔点:143-145°C, 收率:65.0%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.47 (d, J=8.4Hz, 2H, Ar-H), 7.27 (d, J=6.4Hz, 2H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.24 (s, 2H, CH₂), 4.91-5.05 (m, 2H, CH₂), 4.63 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 4.02 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.32-3.40 (m, 1H, CH), 3.19-3.26 (m, 1H, CH₂), 2.86 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.80 (t, J=6.4Hz, 2H, CH₂), 2.72-2.75 (m, 1H, CH₂), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.13-2.22 (m, 2H, CH₂), 1.94-2.00 (m, 2H, CH₂), 1.62-1.75 (m, 2H, CH₂).

[0167] 实施例52:1-(4-(4-(((2,6-二甲基苄基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮21j的合成

[0168] 白色固体, 熔点:89-91°C, 收率:33.9%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.12-7.16 (m, 1H, Ar-H), 7.04-7.06 (m, 2H, Ar-H), 6.34 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 5.36 (s, 2H, CH₂), 4.92-5.06 (m, 2H, CH₂), 4.64 (d, J=13.2Hz, 1H, CH₂), 4.03 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 3.35-3.43 (m, 1H, CH), 3.21-3.27 (m, 1H, CH₂), 2.85 (t, J=6.0Hz, 2H, CH₂), 2.78-2.81 (m, 1H, CH₂), 2.74 (t, J=6.4Hz, 2H, CH₂), 2.43 (s, 6H, CH₃+CH₃), 2.32 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.16-2.25 (m, 2H, CH₂), 1.90-1.97 (m, 2H, CH₂), 1.64-1.77 (m, 2H, CH₂).

[0169] 实施例53:1-(4-(4-(((2-氟苯甲酰基)氧基)亚氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙-1-酮23a的合成

[0170] 低温, 将氢化钠(0.10g, 2.49mmol)加入20mL的无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF)反应溶剂中, 搅拌后, 加入1-(4-(4-(羟亚胺)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基)哌啶-1-基)-2-

(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-酮19 (1.00g, 2.27mmol), , 搅拌1h, 然后再缓慢滴加邻氟苯甲酰氯22a (0.38g, 2.38mmol), 5min滴完, 滴完后升室温搅拌1h, TLC监测至反应完成, 滴加少量的饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 直到反应液没有气泡为止, 然后反应液加入75mL的水, 用50mL*3的乙酸乙酯萃取, 合并萃取液, 再用70mL*3的水反洗, 无水硫酸镁干燥有机层, 过滤脱溶后常压柱层析, 得到白色固体0.81g, 熔点: 109-111°C, 收率: 63.4%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.02-8.06 (m, 1H, Ar-H), 7.54-7.59 (m, 1H, Ar-H), 7.24-7.28 (m, 1H, Ar-H), 7.15-7.19 (m, 1H, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Pyrazolyl-H), 4.96-5.05 (m, 2H, CH₂), 4.60 (d, J=13.6Hz, 1H, CH₂), 4.03 (d, J=14.0Hz, 1H, CH₂), 3.32-3.36 (m, 1H, CH), 3.24-3.30 (m, 1H, CH₂), 3.02 (t, J=6.4Hz, 2H, CH₂), 2.96 (t, J=6.2Hz, 2H, CH₂), 2.80-2.87 (m, 1H, CH₂), 2.31 (s, 3H, Pyrazolyl-CH₃), 2.15-2.27 (m, 2H, CH₂), 2.05-2.11 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.86 (m, 2H, CH₂) .

[0171] 实施例54: 活性测试实验实施例

[0172] 离体平皿法杀菌活性的测定

[0173] 将供试病菌打成菌片接入含50μg mL⁻¹药液的培养皿内, 放入25°C生化培养箱中黑暗培养, 3天后调查抑菌效果。每处理5次重复。以只加无菌水不加药剂者为对照。

[0174] 防效 (%) = $\frac{\text{空白菌落直径} - \text{处理菌落直径}}{\text{空白菌落直径} - 4} \times 100$

[0175] 表1通式化合物(I)的辣椒疫霉离体杀菌活性(抑制率100%)

药品 编号	取代基	辣椒疫霉离体 (μg mL ⁻¹)				
		50	25	12.5	6.25	3.125
11a	H	81.3	75.0	75.0	65.6	65.6
11b	<i>o</i> -CH ₃	100	100	100	100	100
11c	<i>o</i> -Cl	34.4	21.9	18.8	18.8	18.8
11d	<i>o</i> -F	100	100	100	100	100
11e	<i>o</i> -Br	100	100	100	100	100
11f	<i>m</i> -CH ₃	80	56.7	26.7	13.3	6.7
11g	<i>m</i> -Cl	100	100	100	100	100
11h	<i>m</i> -F	100	100	97.1	82.4	76.5

[0176]

	11i	<i>m</i> -Br	93.5	63.6	40.9	18.2	4.5
	11j	<i>p</i> -CH ₃	100	82.4	67.6	50	38.2
	11k	<i>p</i> -Cl	21.7	21.7	10.9	6.5	4.3
	11l	<i>p</i> -F	85.2	50	31.8	13.6	2.3
	11m	<i>p</i> -Br	93.5	68.2	40.9	27.3	4.5
	11n	2-F, 3-Br	32.6	21.7	17.4	10.9	6.5
	11o	2-F, 6-Cl	43.5	39.1	32.6	21.7	6.5
	11p	2-Br, 5-F	21.7	10.9	6.5	6.5	2.2
	11q	2-Cl, 6-Cl	47.8	43.5	32.6	30.4	21.7
	11r	2-CH ₃ ,6-CH ₃	43.5	30.4	21.7	17.4	8.7
	11s	2-F, 6-F	71.9	68.8	65.6	62.5	56.3
	13a	H	100	97.1	85.3	67.6	50.0
	13b	<i>o</i> -CH ₃	83.3	66.7	46.7	20.0	6.7
	13c	<i>o</i> -F	100	94.1	82.4	55.9	23.5
	13d	<i>m</i> -CH ₃	90.3	63.6	31.8	18.2	9.1
	13e	<i>m</i> -Cl	90.3	54.5	31.8	13.6	4.5
	13f	<i>m</i> -F	54.3	43.5	39.1	28.3	19.6
[0177]	13g	<i>m</i> -Br	43.5	32.6	15.2	10.9	2.2
	13h	<i>p</i> -CH ₃	87.1	54.5	27.3	18.2	4.5
	13i	<i>p</i> -Cl	100	73.5	55.9	23.5	8.8
	13j	<i>p</i> -F	100	76.5	52.9	23.5	8.8
	13k	<i>p</i> -Br	65.2	43.5	32.6	21.7	8.7
	13l	<i>p</i> -CF ₃	83.9	63.6	40.9	18.2	4.5
	13m	<i>o</i> -OCH ₃	90.3	86.4	72.7	45.5	27.3
	21a	<i>o</i> -CH ₃	92.9	82.1	75.0	67.9	57.1
	21b	<i>o</i> -F	100	96.4	89.3	82.1	78.6
	21c	<i>o</i> -Cl	71.4	64.3	57.1	35.7	21.4
	21d	<i>o</i> -Br	78.6	60.7	50.0	42.9	25.0
	21e	<i>m</i> -CH ₃	87.1	87.1	87.1	87.1	80.6
	21f	<i>m</i> -Cl	100	83.9	71.0	54.8	32.3
	21g	<i>m</i> -Br	90.3	80.6	64.5	48.4	22.6
	21h	<i>p</i> -CH ₃	87.1	87.1	87.1	87.1	87.1
	21i	<i>p</i> -Br	96.8	83.9	64.5	48.4	22.6
	21j	2-CH ₃ ,6-CH ₃	77.4	64.5	51.6	41.9	19.4
	烯酰吗啉		100	100	100	100	100
	双炔酰菌胺		100	100	100	100	100

[0178] “-”:活性未测试

[0179] 对通式化合物(I)中活性较好的化合物降低筛选浓度对辣椒疫霉做了进一步的离体杀菌活性筛选。

[0180] 表2部分化合物在较低浓度对辣椒疫霉离体杀菌活性(抑制率100%)

药品编号	辣椒疫毒离体 ($\mu\text{g mL}^{-1}$)						
	0.2	0.1	0.05	0.025	0.0125	0.006	0.003
11b	100	93.1	89.7	79.3	58.6	37.9	10.3
11d	62.1	37.9	13.8	-	-	-	-
11e	44.8	20.7	10.3	-	-	-	-
11g	37.9	10.3	-	-	-	-	-
烯酰吗啉	63.2	42.1	26.3	0	-	-	-
双炔酰菌胺	82.7	70.6	56.3	32.3	10.1	0.0	-

[0182] “-”:活性未测试