



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118401112 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 26

(21) 申请号 202280083483.9

(22) 申请日 2022.12.15

(30) 优先权数据

63/289,671 2021.12.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2022/051330 2022.12.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/112033 EN 2023.06.22

(71) 申请人 安道麦阿甘有限公司

地址 以色列

(72) 发明人 E·佛格勒 M·格拉巴尼克

D·西尔韦

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 张敏

(51) Int.Cl.

A01N 43/18 (2006.01)

C07D 207/273 (2006.01)

C07D 207/38 (2006.01)

C07D 211/78 (2006.01)

C07D 211/90 (2006.01)

C07D 307/33 (2006.01)

C07D 307/46 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

A01N 43/36 (2006.01)

权利要求书87页 说明书141页 附图14页

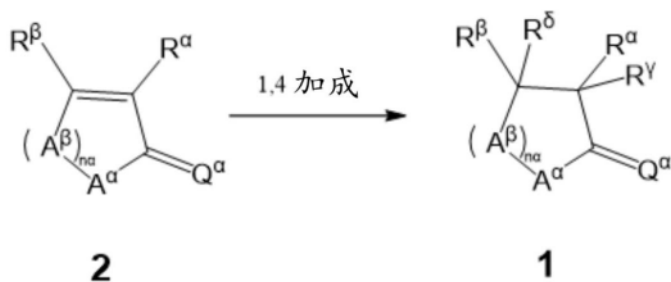
(54) 发明名称

用于制备各种农用化学品的化合物及其标记

(57) 摘要

本发明涉及各种化合物,这些化合物是用于制备被称为饱和靶标的某些化合物及其无定型和晶型的新型方法中的新型且有用的中间体、和包括储存标记化合物在内的某些标记化合物,还涉及这些化合物的制备方法,这些化合物的用途,和包含这些化合物的组合物,包括使饱和靶标的产物和组合物中储存标记的含量百分比最小化的方法。

1. 一种用于根据以下方案从式2的不饱和前体制备式1的饱和靶标的工艺B1,



所述工艺包括对1,4系统的取代,例如使用格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂、氢化、氢化物来源、电子来源(还原,例如Zn/AcOH)或酶进行的1,4-加成,其中

R^{β} 、 A^{α} 、 A^{β} 、 $n\alpha$ 、 Q^{α} 和 R^{ϵ} 中的每一个具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义,并且

R^{α} 是H、卤素或含碳基团,所述含碳基团例如:经取代或未经取代的烷基、芳基、杂环、萘基;酯,包括脂肪族和芳族酯,例如 $C(O)OC_6H_5$ 、 $-C(O)OC_6H_4F$;酰胺,包括脂肪族和芳族酰胺,例如 $-C(O)NHC_6H_5$;脒酰胺,包括脂肪族和芳族脒酰胺,例如 $-C(O)NHNHC_6H_5$;硫代酸酯;硫羧酯;和类似化合物,例如 $-C(O)NHOC_6H_5$ 和 $-C(S)SC_6H_5$ 等,其中

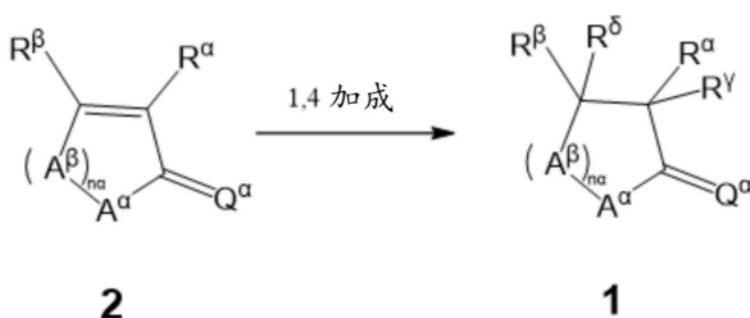
R^{α} 不经由O或N原子连接到环,因此例如 R^{α} 不是 $-OMe$,并且其中每当在所述1,4系统的4位添加H时, R^{α} 不是H,并且其中

R^{γ} 是H或含碳基团,所述含碳基团如经取代或未经取代的烷基、芳基、萘基等,

R^{δ} 是H或含碳基团,所述含碳基团如经取代或未经取代的烷基、芳基、萘基等。

2. 一种如工艺B1、B1b、B1c、B1d、B2、B2a、B3、B3a、B4、B5、B6、B6a、B7、B8、B9、B10、B11、B12、B13、B14、B15、B16、B16a、B16b、B16c、B16d、B17、B18、B18a、B18b、B18c、B18d、B19、B19a、B19b、B19c、B20、B21a、B21b、B21c、B22、B23、B24、B25、B26、B27a、B27b、B28a、B28b、B29a、B29b、B30a、B30b、B31、B32、B33、B34、B35、B36、B37、B38、B39、B40、B41、B42、B43、B44、B45、B46、B47、B48、B49、B50和B51中的任一种所定义的或选自以下的组的工艺:

a) 用于从式2的不饱和前体制备式1的饱和靶标的工艺B1b,



所述工艺包括对1,4系统的

取代,例如使用格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂、氢化、氢化物来源、电子来源、例如Zn/AcOH的还原、或酶进行的1,4-加成,其中

R^{β} 、 A^{α} 、 A^{β} 、 $n\alpha$ 、 Q^{α} 和 R^{ϵ} 中的每一个具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义,并且其中

R^{α} 是H、卤素或含碳基团,所述含碳基团例如:经取代或未经取代的烷基、芳基、杂环、萘基;酯,包括脂肪族和芳族酯,例如 $C(O)OC_6H_5$ 或 $-C(O)OC_6H_4F$;酰胺,包括脂肪族和芳族酰胺,例如 $-C(O)NHC_6H_5$;脒酰胺,包括脂肪族和芳族脒酰胺,例如 $-C(O)NHNHC_6H_5$;硫代酸酯;

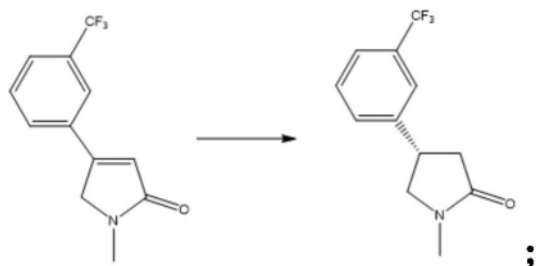
硫羰酯;和类似化合物,如-C(O)NHC₆F₅)、-C(S)SC₆H₅)等,

R^γ是H或含碳基团,所述含碳基团如经取代或未经取代的烷基、芳基、萘基等,

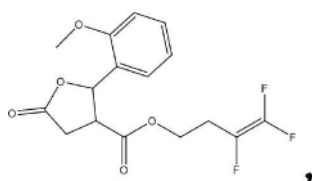
R^δ是H或含碳基团,所述含碳基团如经取代或未经取代的烷基、芳基、萘基等,

条件是

R^α不經由O或N原子连接到环,因此例如,R^α不是-OMe,并且每当在所述1,4系统的4位添加H时,R^α不是H,除了当A^α是N(Me)并且R^β是间-(三氟甲基)苯、间-(三氟甲基)苯、或6-(三氟甲基)吡啶-3-基时则R^α能够是H,如以下方案中:

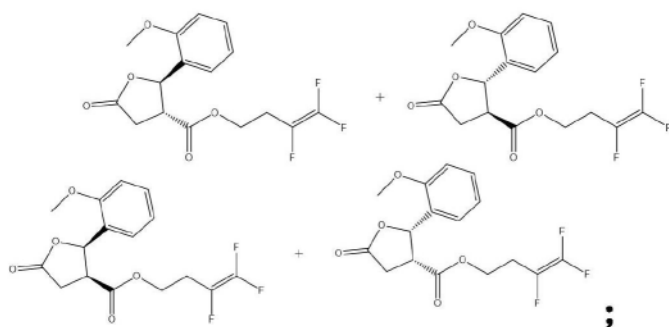


b) 用于根据工艺B1和B1b中的任一种从对应的不饱和前体制备饱和靶标的工艺B1c,所述工艺包括将所述不饱和前体,亲核试剂例如格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂、氢来源例如H₂/Pd/C或氢化物来源或电子来源例如Zn/AcOH与至少一种溶剂组合,以影响所述不饱和前体上的1,4系统取代例如1,4-加成反应,以获得如由下式所定义的所述饱和靶标:

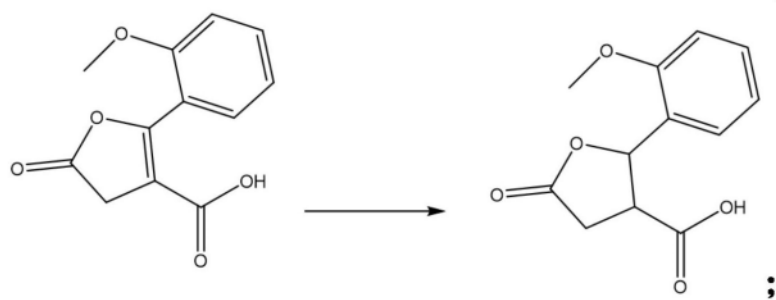
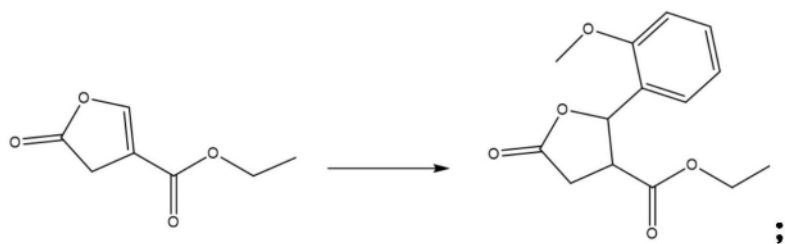
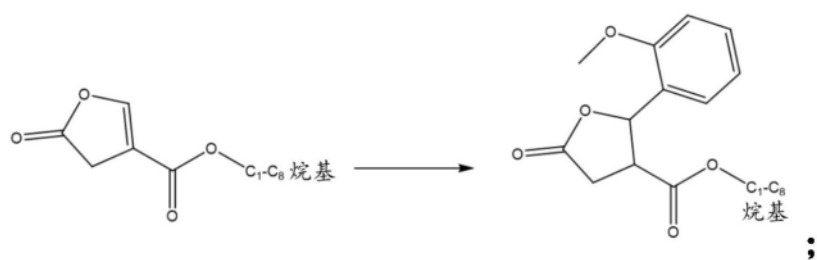
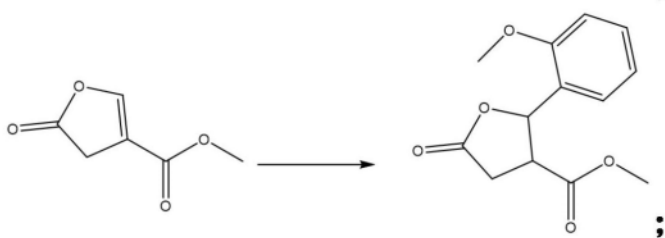
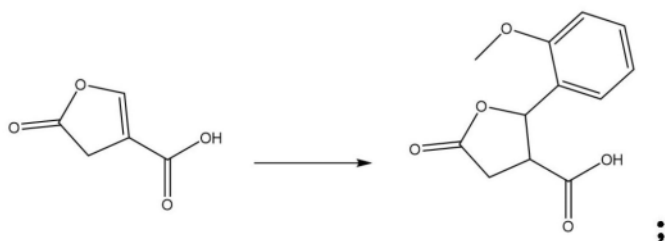
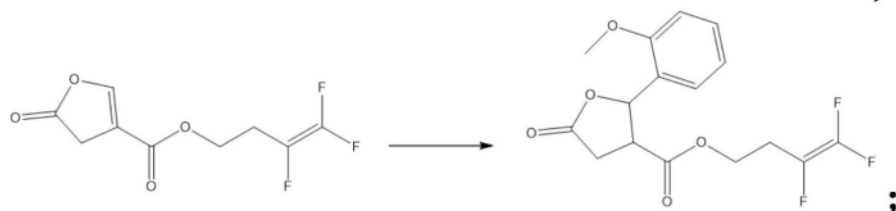
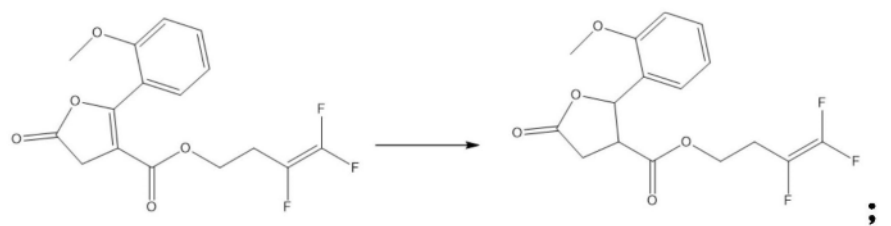


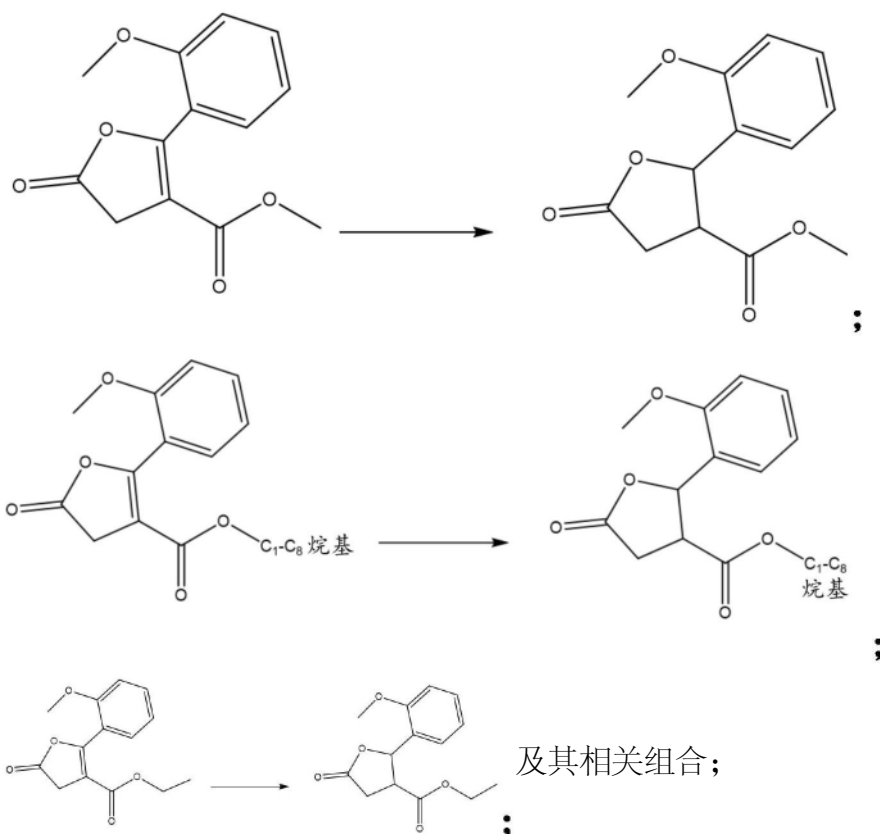
其中优选地,取决于反应条件,异构体中的一种或多种是过量

的,所述异构体例如反式异构体或顺式异构体:



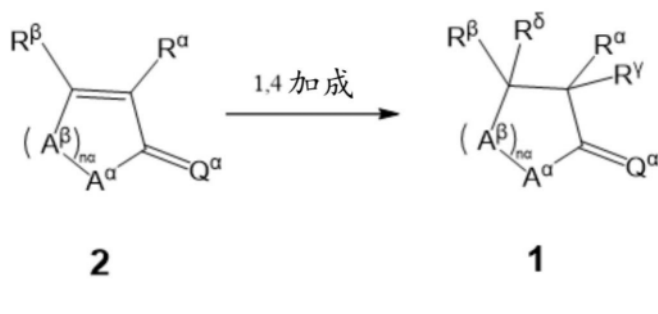
c) 用于从对应的不饱和前体制备饱和靶标的工艺B1d,所述工艺包括例如通过使用格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂、氢化或氢化物来源进行的1,4-加成来对不饱和前体1,4系统进行取代,其中获得的饱和靶标产物具有过量的可能的异构体中的一种或多种,所述工艺由选自以下的组的方案表示:





d) 根据选自B1和B1b的工艺中的任一种的工艺B2,所述工艺包括将不饱和前体,亲核试剂例如格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂、氢来源如 $H_2/Pd/C$ 或氢化物来源或电子来源如 $Zn/AcOH$ 与溶剂组合,以影响所述不饱和前体的1,4系统取代如1,4-加成反应,以获得所述饱和靶标;

e) 用于从式2的不饱和前体制备式1的饱和靶标的工艺B2a



所述工艺包括对1,4系统的取代,如使用格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂、氢化或氢化物来源进行的1,4-加成,

其中所述饱和靶标产物具有过量的可能的异构体中的一种或多种,其中 R^alpha 、 R^beta 、 A^alpha 、 A^beta 、 n 、 Q^alpha 和 R^delta 中的每一个具有与针对化合物A2所定义的含义相同的含义,

R^gamma 是H或 R^alpha 并且

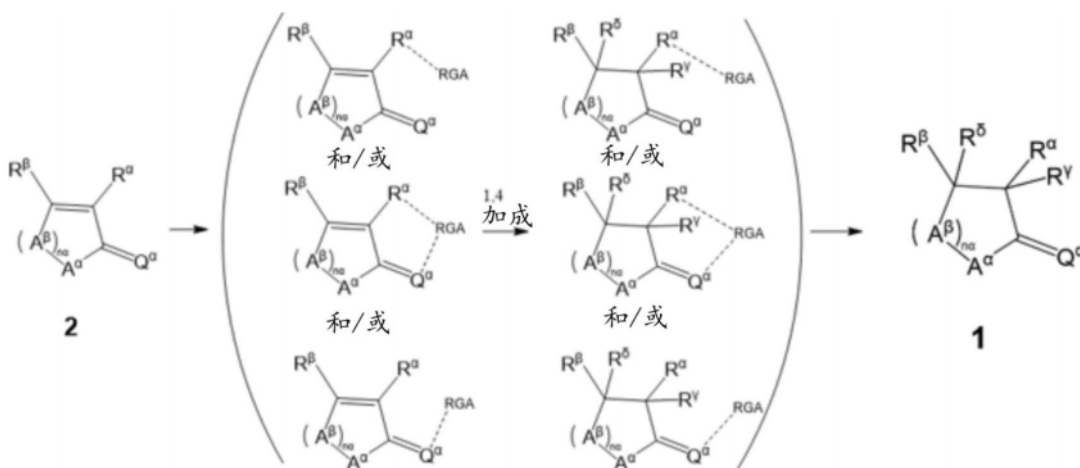
R^delta 是H或 R^alpha

f) 根据工艺B2和工艺B2a中的任一种的工艺B3,所述工艺包括将不饱和前体,亲核试剂如格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂或氢化物来源,溶剂和一种或多种各自选自催化剂、预催化剂和助催化剂的催化组分组合;以影响所述不饱和前体的1,4系统取代如1,4-加成

反应,以获得所述饱和靶标;

g) 根据工艺B2和工艺B2a中的任一种的工艺B3a,所述工艺包括将不饱和前体,亲核试剂如格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂或氢化物来源,溶剂和一种或多种各自选自催化剂、预催化剂和助催化剂的催化组分组合;以影响所述不饱和前体的1,4系统取代如1,4-加成反应,以获得所述饱和靶标,其中所述饱和靶标产物具有过量的可能的异构体中的一种或多种;

h) 根据工艺B2、B2a、B3和B3a中的任一种的工艺B4,所述工艺包括在以下方案中的任一种或其任何组合中将针对所述不饱和前体如路易斯酸的作为可逆结合加合物来源的添加剂包括在所述组合内,以提供对所述不饱和前体上的所述1,4-加成反应的改进,以获得所述饱和靶标,其中RGA是所述可逆结合加合物;



其中提供的所述改进是以下中的任一项:保护部分所述不饱和前体不发生不期望的反应;增加途径选择性;增加对特定所需异构体的选择性;增加所述不饱和前体的反应性;以及实现需要的 R^δ 来源如格氏试剂的量的减少,

其中 R^α 、 R^β 、 R^γ 、 A^α 、 A^β 、 α^α 、 Q^α 和 R^ϵ 以及 R^δ 具有与工艺B1、B1a、B1b、B2和B2a中的任一种所定义的含义相同的含义;

i) 如工艺B2、B2a、B3、B3a和B4中任一项所定义的工艺B5,所述工艺进一步包括纯化所获得的饱和靶标产物的步骤;

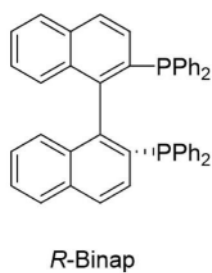
j) 根据工艺B2、B2a、B3、B3a、B4、和B5中的任一种的工艺B6,所述工艺进一步包括使所获得的饱和靶标产物结晶的步骤;

k) 根据工艺B2、B2a、B3、B3a、B4、和B5中的任一种的工艺B6a,所述工艺进一步包括通过将工艺B2、B2a、B3、B3a、B4中的任一种的工艺获得的所述饱和靶标进行处理如喷雾干燥、冷冻干燥或通过将所述饱和靶标的溶液吸附到固体载体材料上来获得非结晶固体饱和靶标产物的步骤;

l) 根据工艺B2-B6中的任一种的工艺B7,所述工艺包括将不饱和前体,亲核试剂如格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂或氢化物来源,溶剂,一种或多种各自选自催化剂、预催化剂、助催化剂的催化组分与作为可逆结合加合物来源的添加剂组合,以影响1,4-加成反应,以获得所述饱和靶标,所述工艺进一步包括纯化和结晶反应产物以获得结晶的、纯化的饱和靶标产物的步骤;

m) 工艺B8 B7,其中所述组合步骤包括格氏试剂,有机锂试剂,有机锌试剂或氢化物来源,与溶剂如乙醚,以及两种或更多种各自选自催化剂、预催化剂、助催化剂及其混合物的催化组分,以及路易斯酸;

n) 根据工艺B1至B8中的任一种的工艺B9,所述工艺包括将所述不饱和前体溶解在溶剂如乙醚中,并优选地添加催化组分,所述催化组分包含催化剂、预催化剂、助催化剂中的一种或多种,如CuBr·SMe₂(溴化铜(I)二甲基硫醚络合物)与R-BINAP或(S)-N-((S)-1-(丁基氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-2-(((E)-2-(二苯基磷烷基)亚苄基)氨基)-3-甲基丁酰胺的组合



在连续反应器等中通过例如搅拌或通过混合来搅动反应物料,并且任

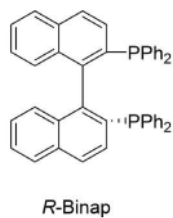
选地添加针对所述不饱和前体如路易斯酸例如三甲基甲硅烷基氯的可逆结合加合物来源,并且继续搅动合适的时间如约20分钟,将温度调节至最佳水平,优选冷温度,例如-20℃至-25℃之间,添加亲核试剂,例如格氏试剂或氢化物来源,并且搅动一段时间以通过平衡以期望的品质和在合理的反应时间内可接受的产率的考虑为代表的参数来获得最佳产物,将所述反应物料淬灭例如在NH₄Cl水溶液中淬灭,并且任选地用合适的溶剂萃取,任选地用例如饱和盐水溶液洗涤合并的有机层,并且任选地例如经Na₂SO₄干燥并任选地浓缩,以获得所述饱和靶标产物;

o) 根据工艺B9的工艺B10,所述工艺进一步包括纯化所获得的饱和靶标产物的步骤;

p) 根据工艺B9和B10中的任一种的工艺B11,所述工艺进一步包括使所获得的饱和靶标产物结晶的步骤;

q) 根据工艺B1的工艺B12,所述工艺包括以下步骤:

在第一器皿A中,将不饱和前体溶解在溶剂如乙醚中,并搅动,任选地将反应物料冷却至合适的温度如20℃至-25℃之间,并添加路易斯酸如三甲基甲硅烷基氯,并搅动,在第二器皿B中,引入催化组分,所述催化组分包含催化剂、预催化剂、助催化剂中的一种或多种,如CuBr·SMe₂(溴化铜(I)二甲基硫醚络合物)与R-BINAP二者的组合



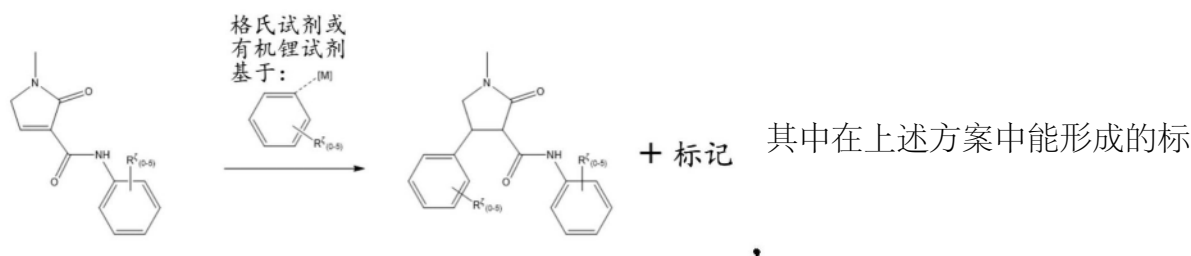
向器皿B中添加亲核组分,例如格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂或氢化物来源,并搅动,将器皿A的内容物添加至器皿B中并将物料搅拌一段时间例如20分钟,将反应物料淬灭例如在NH₄Cl水溶液中淬灭,并且任选地用溶剂萃取,任选地用例如饱和盐水溶液洗涤合并的有机层,并且任选地例如经Na₂SO₄干燥,并且任选地浓缩以获得所述饱和靶标产物;

r) 根据工艺B12的工艺B13,所述工艺进一步包括纯化所获得的饱和靶标的步骤;

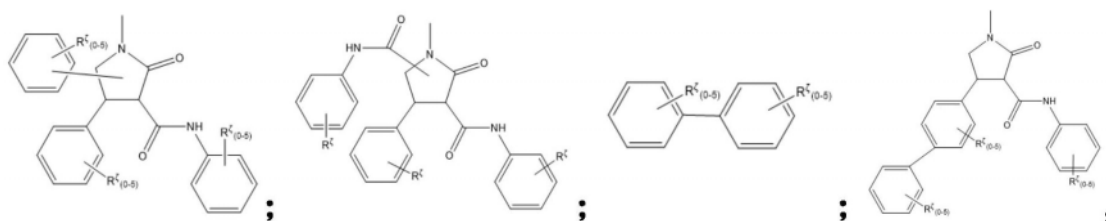
s) 根据工艺B12和B13中的任一种的工艺B14,所述工艺进一步包括使所获得的饱和靶标产物结晶的步骤;

t) 根据工艺B1至B14中的任一种的工艺B15,其中所述不饱和前体是化合物A1-A35中的任一种,所述工艺包括对所述不饱和前体的1,4系统的取代,如使用格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂或氢化物来源进行的1,4-加成;

u) 根据工艺B1-B15中的任一种的工艺B16,其中所述不饱和前体是化合物A10,所述工艺由以下方案表示,

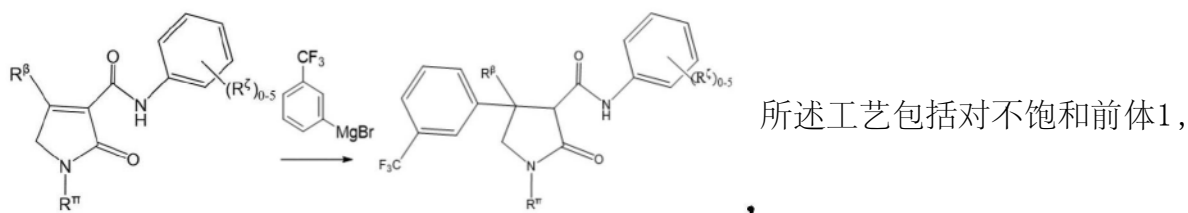


记能包括以下结构中的一个、一些或全部:



所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代,如使用格氏试剂或/和有机锂试剂如(3-(三氟甲基)苯基)锂)进行的1,4-加成;

v) 根据工艺B1-B15中的任一种的工艺B16a,其中所述不饱和前体是化合物A10,所述工艺如由以下方案表示,

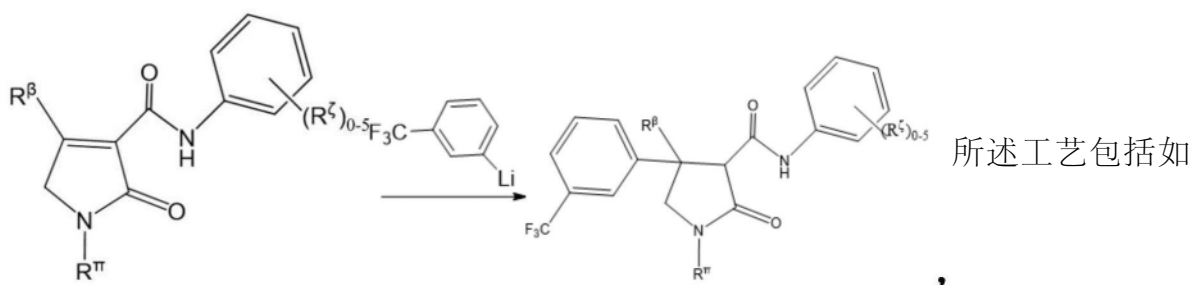


4系统的取代,如使用格氏试剂进行的1,4-加成,所述格氏试剂如

3-(三氟甲基)苯基溴化镁或

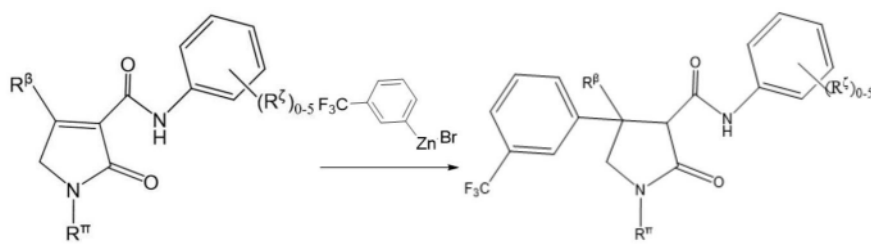
3-(三氟甲基)苯基]氯化镁等;

w) 根据工艺B1-B15中的任一种的工艺B16b,其中所述不饱和前体是化合物A10,所述工艺如由以下方案表示,



通过使用有机锂试剂例如3-(三氟甲基)苯基锂进行的1,4-加成来对不饱和前体1,4系统进行取代；

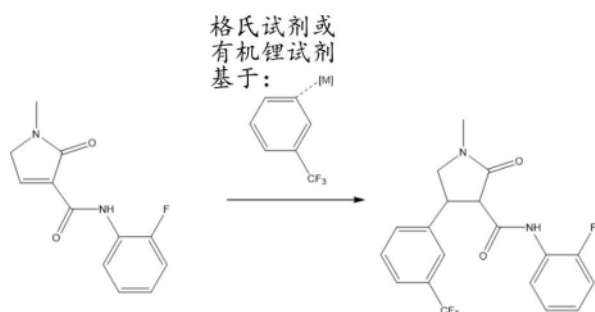
x) 根据工艺B1-B15中的任一种的工艺B16c, 其中所述不饱和前体是化合物A10, 所述工艺如由以下方案表示,



所述工艺包括如通过

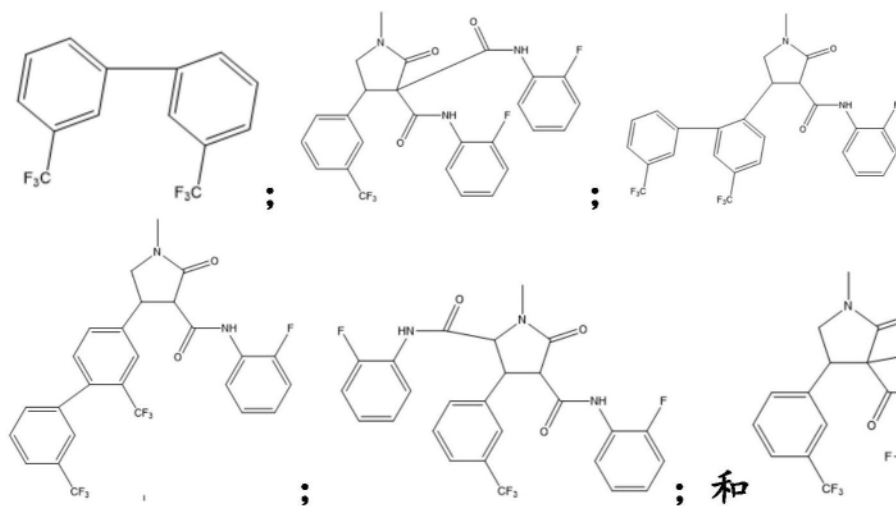
使用有机锌试剂例如3-(三氟甲基)苯基溴化锌(II)进行的1,4-加成来对不饱和前体1,4系统进行取代；

y) 根据工艺B1-B15中的任一种的工艺B16d, 其中所述不饱和前体是化合物A10, 所述工艺如由以下方案表示,



+ 标记 其中在上述方案中能形成的标

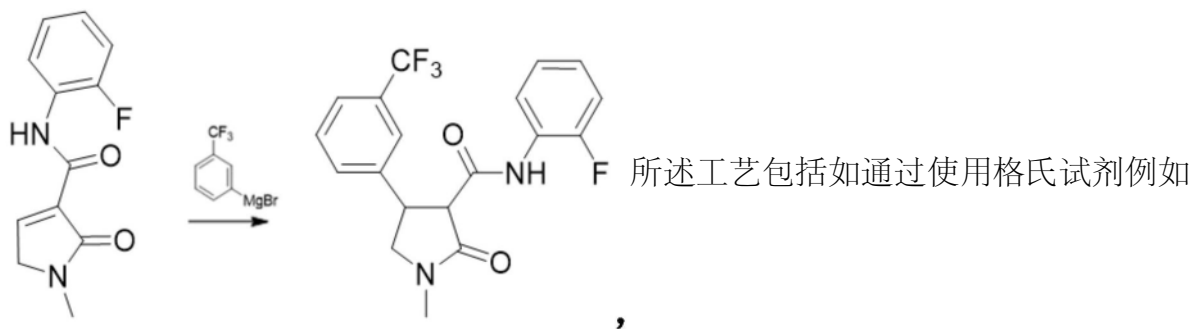
记能包括以下结构中的一个、一些或全部:



所述工

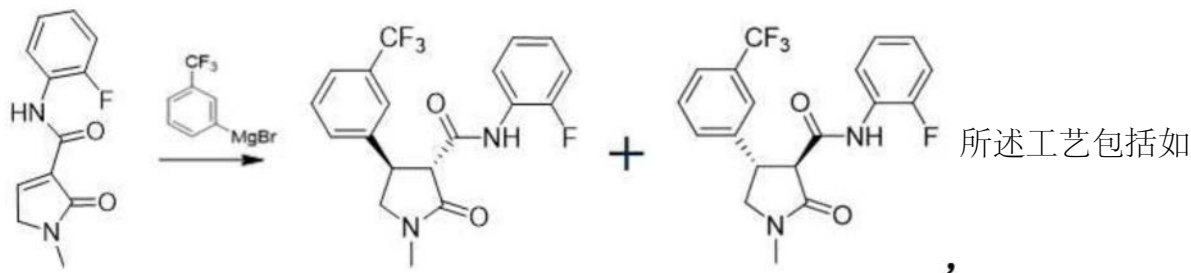
艺包括如通过使用格氏试剂或/和有机锂试剂例如3-(三氟甲基)苯基锂进行的1,4-加成来对不饱和前体1,4系统进行取代；

z) 如由以下方案表示的工艺B17,



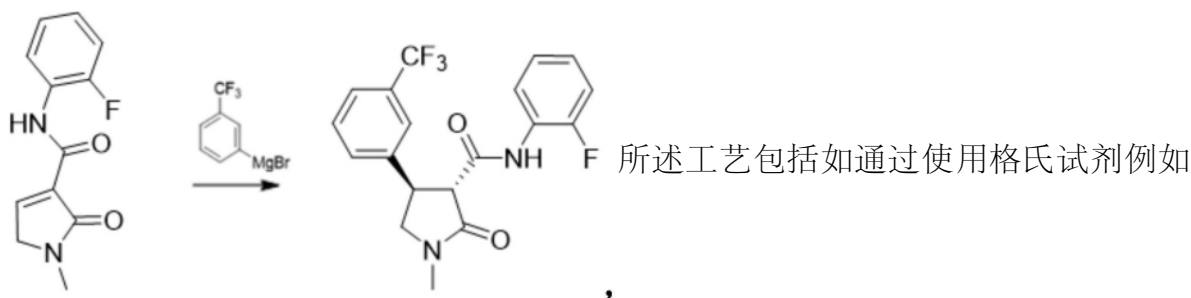
3- (三氟甲基) 苯基溴化镁进行的1,4-加成来对所述不饱和前体1,4系统进行取代；

aa) 如由以下方案表示的工艺B18,



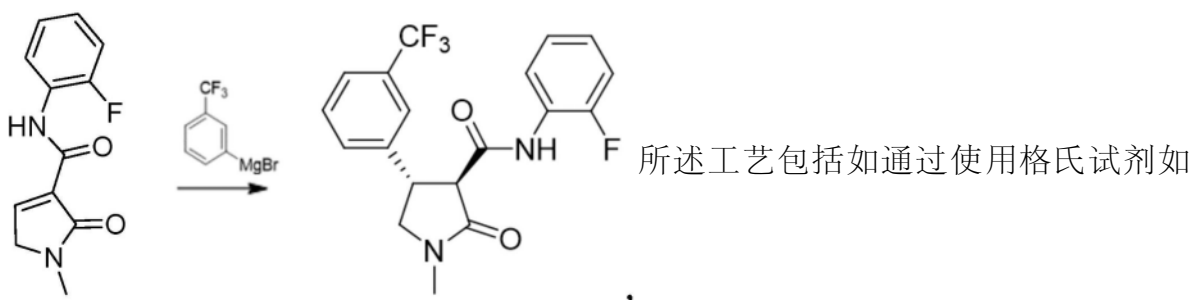
通过使用格氏试剂例如3- (三氟甲基) 苯基溴化镁进行的1,4-加成来对1,4系统进行取代；

bb) 根据工艺B18的如由以下方案表示的工艺B18a,



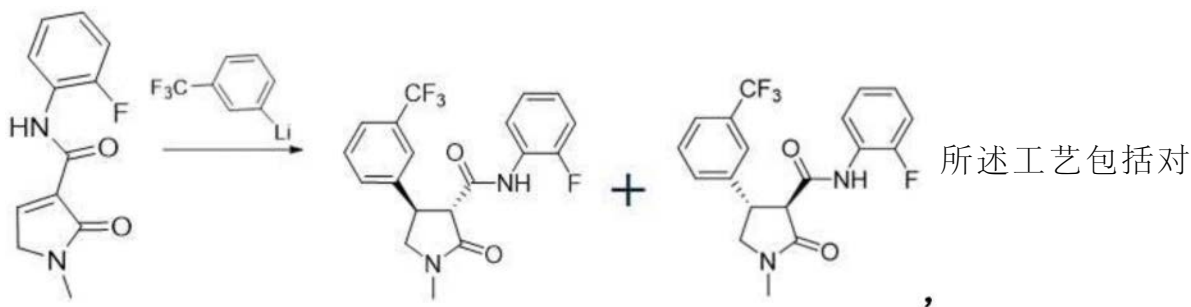
3- (三氟甲基) 苯基溴化镁进行的1,4-加成来对1,4系统进行取代；

cc) 根据工艺B18的如由以下方案表示的工艺B18b,

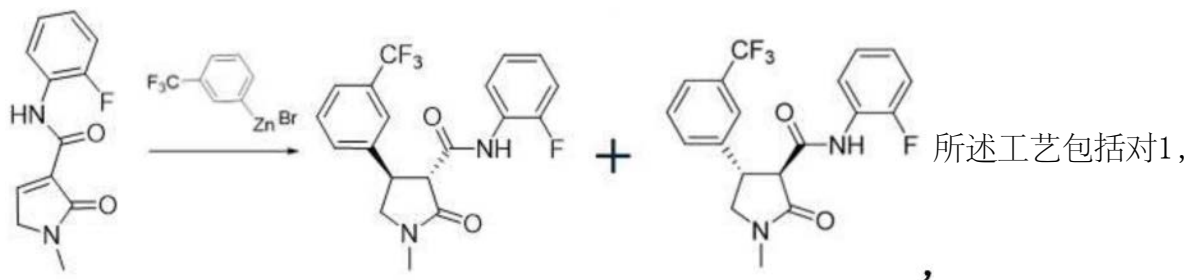


[3- (三氟甲基) 苯基] 溴化镁) 进行的1,4-加成来对1,4系统进行取代；

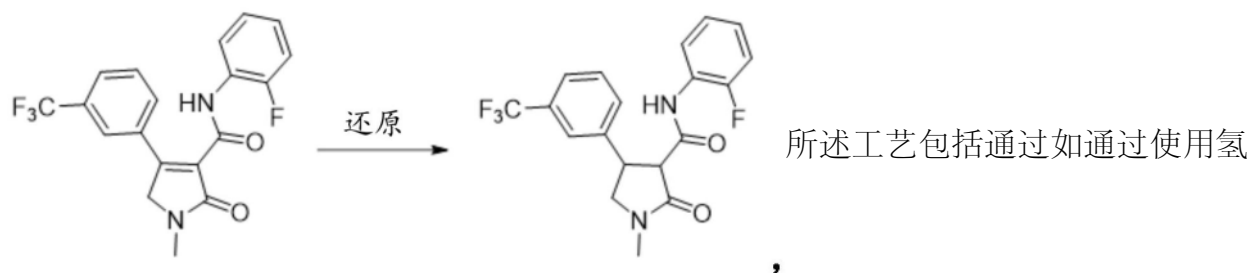
dd) 如由以下方案表示的工艺B18c,



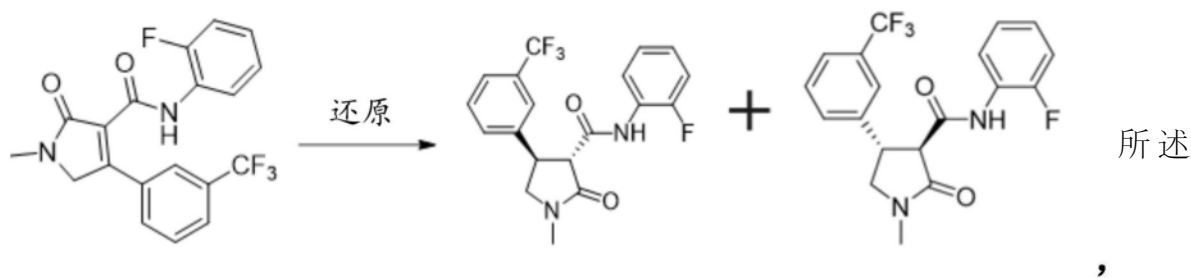
1,4系统的取代,如使用有机锂试剂如3-(三氟甲基)苯基锂进行的1,4-加成;
ee) 如由以下方案表示的工艺B18d,



4系统的取代,如使用有机锌试剂如3-(三氟甲基苯基溴化锌(II)进行的1,4-加成;
ff) 如由以下方案表示的工艺B19,

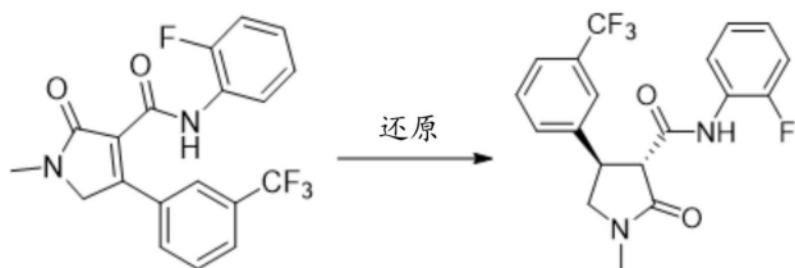


化物来源对1-甲基-2H-吡咯-5-酮的双键进行的还原来对1,4系统进行取代;
gg) 根据工艺B19的如由以下方案表示的工艺B19a,



工艺包括通过如通过使用氢化物来源对1-甲基-2H-吡咯-5-酮基团中的双键进行的还原来对1,4系统进行取代;

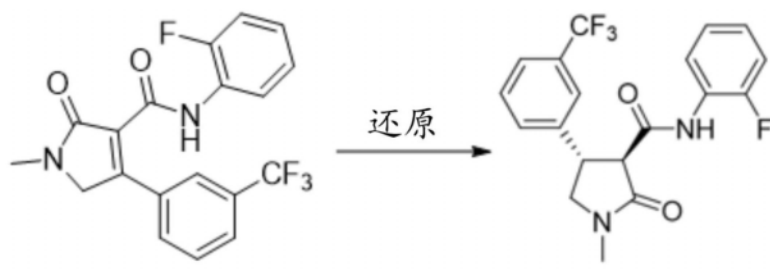
hh) 如由以下方案表示的工艺B19b,



所述工艺包括通过例如通

过使用氢化物来源对1-甲基-2H-吡咯-5-酮基团中的双键进行的还原来对1,4系统进行取代；

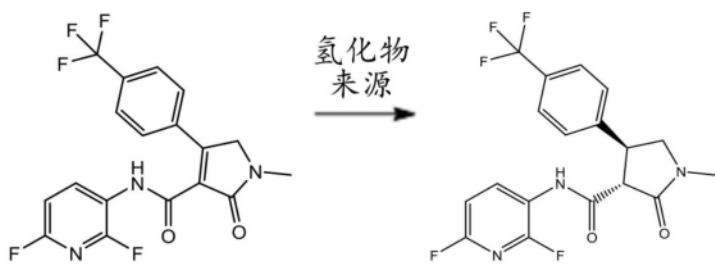
ii) 如由以下方案表示的工艺B19c，



所述工艺包括通过如通过使

用氢化物来源对1-甲基-2H-吡咯-5-酮基团中的双键进行的还原来对1,4系统进行取代；

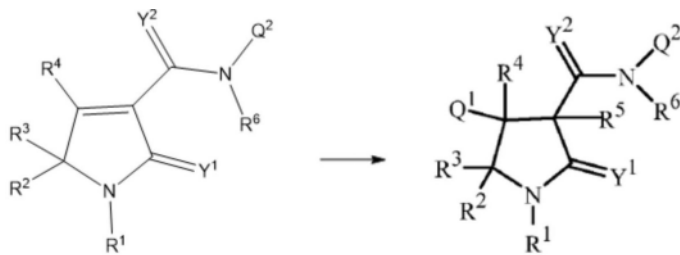
jj) 如由以下方案表示的工艺B20，



所述工艺包括通过如通过使用

氢化物来源对1-甲基-2H-吡咯-5-酮基团中的双键进行的还原来对1,4系统进行取代；

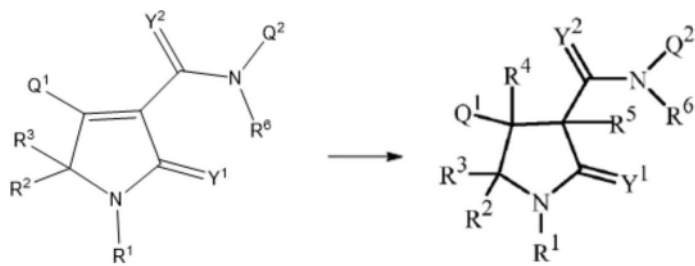
kk) 如由以下方案表示的用于从不饱和前体获得饱和靶标的工艺B21a，



所述工艺包括如通过使用格氏试剂

或氢化物来源进行的1,4-加成来对1,4系统进行取代,其中所述饱和靶标是如公开为W0 2015/084796的申请PCT/US 2014/068073的权利要求1中所定义的化合物,其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 Y^1 和 Y^2 等具有如公开为W0 2015/084796的申请PCT/US 2014/068073的权利要求1中所定义的含义,其中此工艺中的结构的取代基是如针对化合物A35a所定义的；

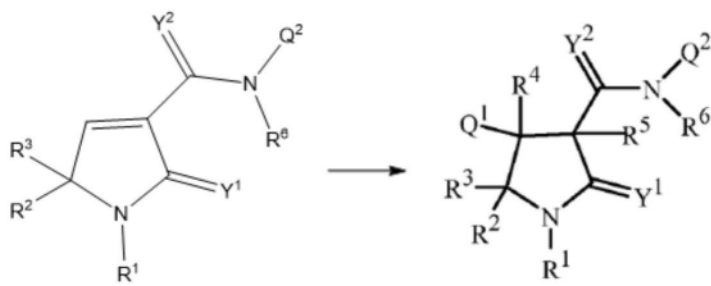
ll) 如由以下方案表示的用于从不饱和前体获得饱和靶标的工艺B21b，



所述工艺包括如通过使用格氏试

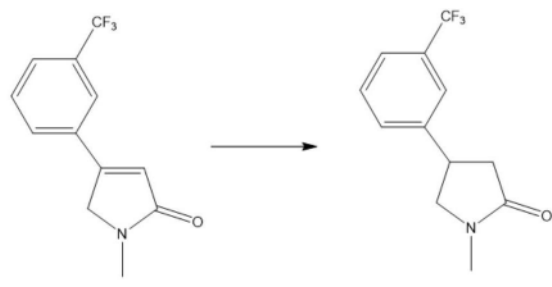
剂或氢化物来源进行的1,4-加成来对1,4系统进行取代,其中所述饱和靶标是如公开为W0 2015/084796的申请PCT/US 2014/068073的权利要求1中所定义的化合物,其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 Y^1 和 Y^2 等具有如公开为W0 2015/084796的申请PCT/US 2014/068073的权利要求1中所定义的含义,其中此工艺中的结构的取代基是如针对化合物A35a所定义的;

mm) 如由以下方案表示的用于从不饱和前体获得饱和靶标的工艺B21c,



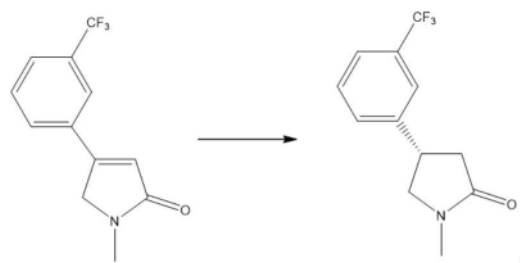
所述工艺包括如通过使用格氏试

剂或氢化物来源进行的1,4-加成来对1,4系统进行取代,其中所述饱和靶标是如公开为W0 2015/084796的申请PCT/US 2014/068073的权利要求1中所定义的化合物,其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 Y^1 和 Y^2 等具有如公开为W0 2015/084796的申请PCT/US 2014/068073的权利要求1中所定义的含义,其中此工艺中的结构的取代基是如针对化合物A35a所定义的nn) 如由以下方案表示的工艺B22,



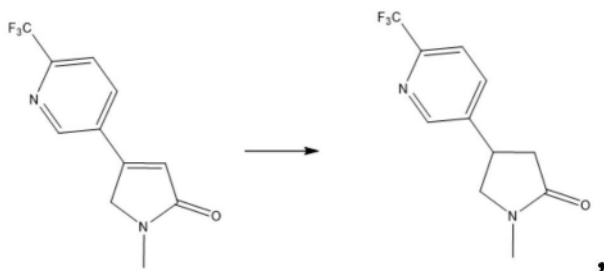
所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代;

oo) 如由以下方案表示的工艺B23,



所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代;

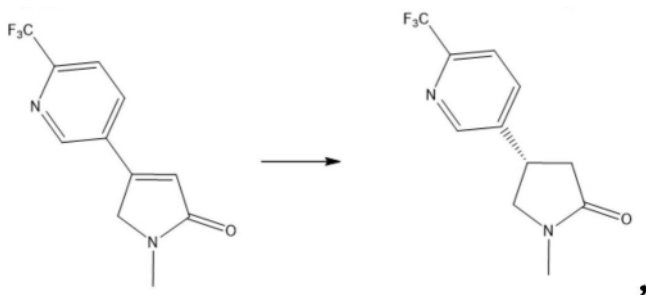
pp) 如由以下方案表示的工艺B24,



所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取

代；

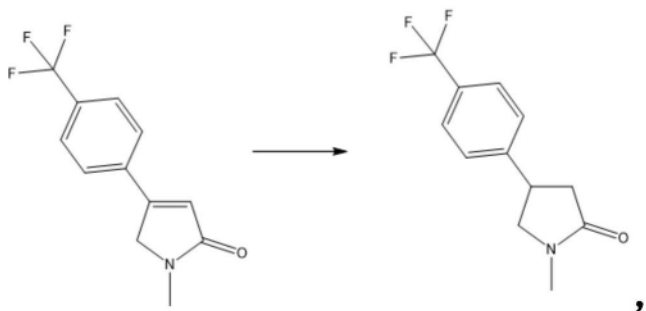
qq) 如由以下方案表示的工艺B25，



所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的

取代；

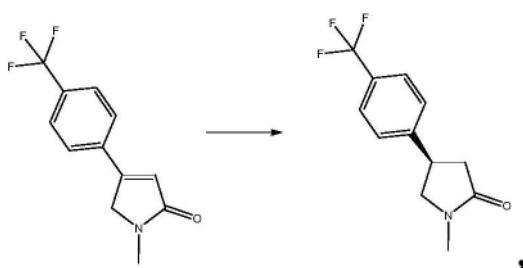
rr) 如由以下方案表示的工艺B26，



所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的

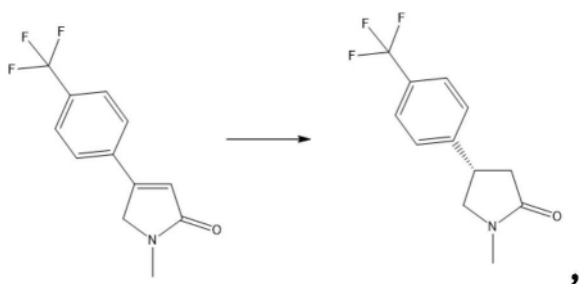
取代；

ss) 如由以下方案表示的工艺B27a，



所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代；

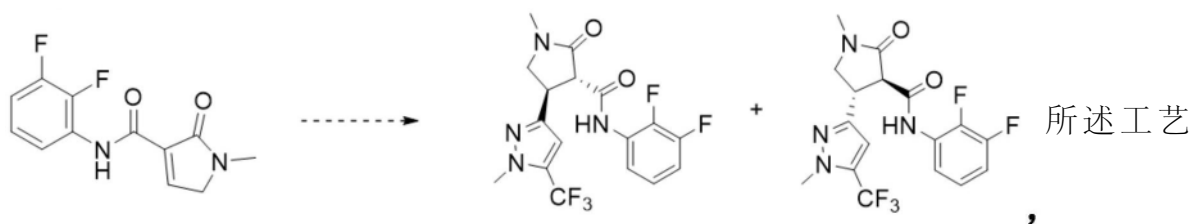
tt) 如由以下方案表示的工艺B27b，



所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取

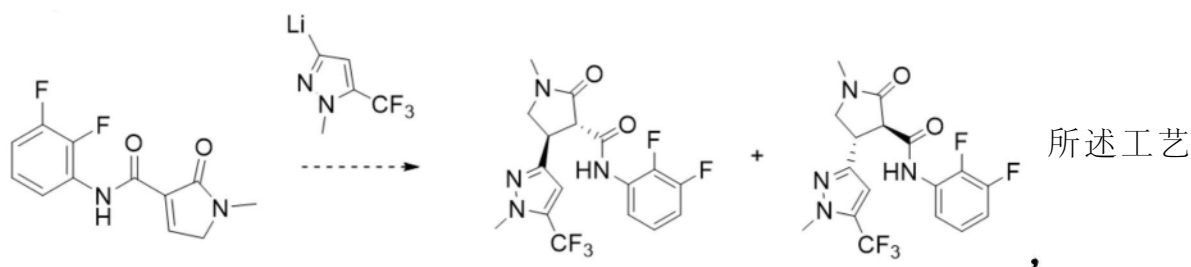
代;

uu) 如由以下方案表示的工艺B28a,



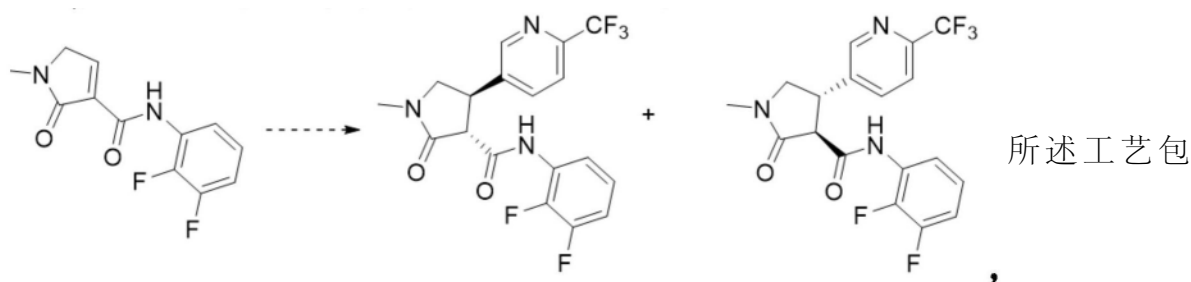
包括如通过1,4-加成来对1,4系统进行取代

vv) 如由以下方案表示的工艺B28b,



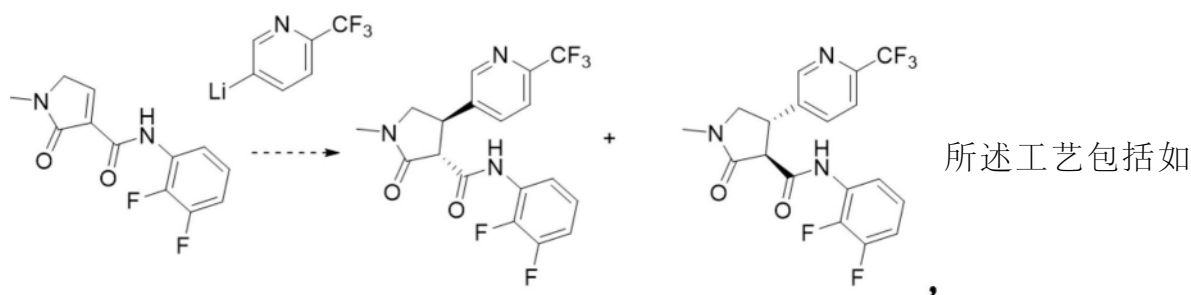
包括如通过使用有机锂试剂如1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基锂进行的1,4-加成来对1,4系统进行取代;

ww) 如由以下方案表示的工艺B29a,



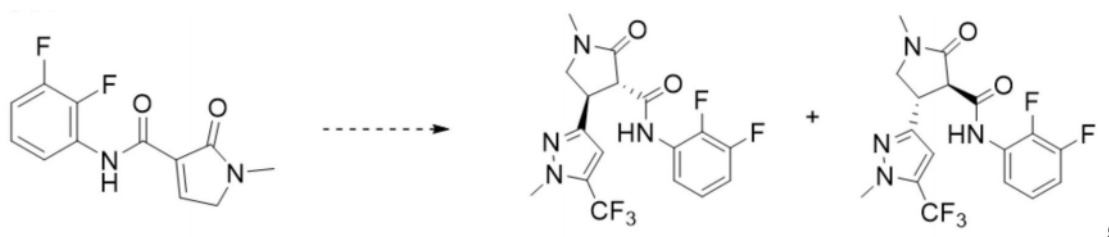
括如通过1,4-加成来对1,4系统进行取代;

xx) 如由以下方案表示的工艺B29b,



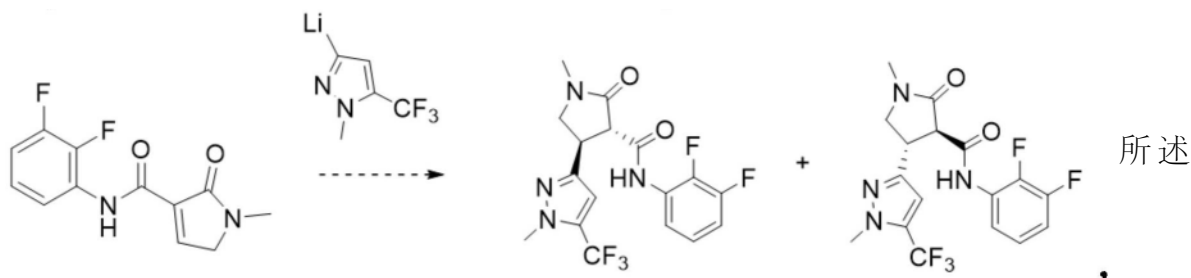
通过使用有机锂试剂如(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)锂进行的1,4-加成来对1,4系统进行取代;

yy) 如由以下方案表示的工艺B30a,



所述工艺包括如通过1,4-加成来对1,4系统进行取代；

zz) 如由以下方案表示的工艺B30b,



工艺包括如通过使用有机锂试剂例如1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基锂进行的1,4-加成来对1,4系统进行取代；

aaa) 根据工艺B1-B30b中的任一种的工艺B31,其中获得过量的可能的异构体中的一种或多种；

bbb) 根据工艺B1-B30b中的任一种的工艺B32,其中获得过量的一种或多种anti-异构体；

ccc) 根据工艺B1-B30b中的任一种的工艺B33,其中获得过量的一种或多种syn-异构体；

ddd) 根据工艺B1-B33中的任一种的工艺B34,其中获得相对于其他过量的可能的手性异构体中的一种或多种；

eee) 根据工艺B1-B34中的任一种的工艺B35,其中获得过量的手性anti-异构体；

fff) 根据工艺B1-B34中的任一种的工艺B36,其中获得过量的具有S,S构型的手性anti-异构体；

ggg) 根据工艺B1-B36中的任一种的工艺B37,其中使用镁、锂、锌、iPrMgCl、iPrMgBr、iPrMgI、己基锂、丁基锂、叔丁基锂、4-甲基-戊基-锂、异丁基锂或其组合将用于对1,4系统进行取代的试剂在原位制备和/或在其用于取代反应中之前制备；

hhh) 根据工艺B1-B36中的任一种的工艺B38,其中使用镁卤素交换或锂卤素交换将用于对1,4系统进行取代的试剂在原位制备和/或在其使用之前制备；

iii) 在金属的存在下进行的根据工艺B1-B38中的任一种的工艺B39；

jjj) 根据工艺B39的工艺B40,其中所述金属选自Cu、Ni、Ti、Co、和Fe；

kkk) 根据工艺B39的工艺B41,其中所述金属选自Cu、Ni、和Ti；

lll) 根据工艺B39的工艺B42,其中所述金属是Cu；

mmm) 根据工艺B39的工艺B43,其中所述金属是Ni；

nnn) 根据工艺B39-B43中的任一种的工艺B44,其中所述金属以催化量存在；

ooo) 在手性化合物的存在下进行的根据工艺B1-B44中的任一种的工艺B45,所述手性化合物任选地连接至固体材料或基底或所述固体材料或基底的部分；

ppp) 根据工艺B45的工艺B46,其中所述手性化合物选自含有以下的组:天然存在的、合成的、经修饰的(例如,经取代的等)氨基酸,如N,N-二甲基-L-脯氨酸衍生物和L-脯氨酸;肽,例如(S)-N-((S)-1-丁基氨基-1-氧代-3-苯基丙-2-基-2-(E)-2-二苯基磷烷基亚苄基氨基-3-甲基丁酰胺;磷配体,如R-BINAP;蛋白质;酶;和糖;

qqq) 根据工艺B45-B46中的任一种的工艺B47,其中所述手性化合物选自(S)-N-((S)-1-(丁基氨基-1-氧代-3-苯基丙-2-基-2-(E)-2-二苯基磷烷基亚苄基氨基-3-甲基丁酰胺;

rrr) 根据工艺B45-B47中的任一种的工艺B48,其中所述手性化合物以催化量存在;

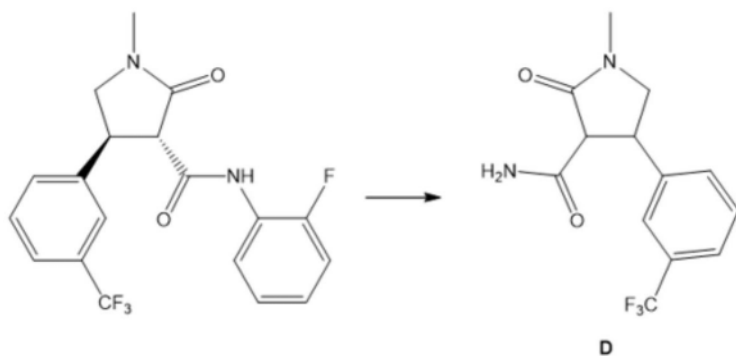
sss) 根据工艺B45-B48中的任一种的工艺B49,其中路易斯碱存在于后处理中,所述路易斯碱如 NH_4^+Cl^- (氯化铵)、 NH_4^+OH^- (氢氧化铵)、 NH_3 、 CN^- 离子(例如,来自KCN或NaCN)、吡啶、DMA、DMSO、DMF、TEMADA、 OH^- 离子、 PH_3 和 H_2PO_3^- 离子等;

ttt) 根据工艺B49的工艺B50,其中所述后处理中的所述路易斯碱选自 NH_4^+Cl^- (氯化铵)、 NH_4^+OH^- (氢氧化铵)、 NH_3 和例如来自KCN或NaCN的 CN^- 离子,以及

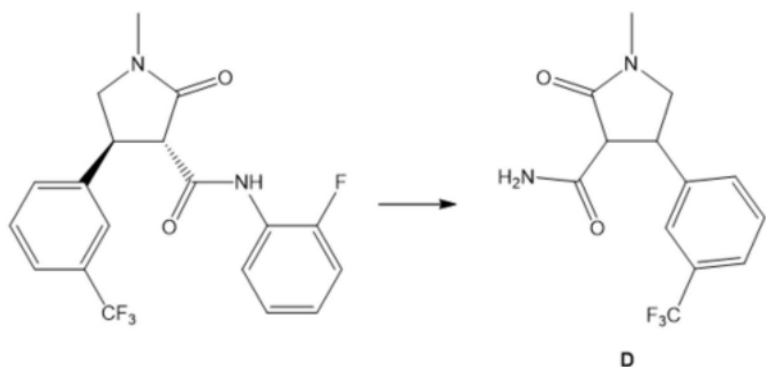
uuu) 在强碱的存在下进行的根据工艺B1-B50中的任一种的工艺B51,所述强碱如MeMgCl、MeMgBr、iPrMgCl、iPrMgBr、BuLi、tert-BuLi、己基锂、NaH和KH等。

3. 一种选自工艺B16、B16a、B16b、B16c、B16d、B17、B18、B18a、B18b、B18c、B18d、B19、B19a、B19b、和工艺B19c中的任一种的工艺。

4. 一种如由以下方案表示的工艺,所述方案由起始化合物暴露于阳光来介导



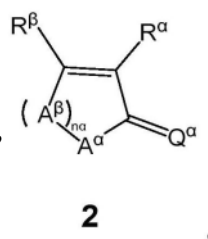
5. 一种用于产生式D的储存标记化合物的工艺,所述工艺如由以下方案表示,



其中所产生的式D的储存标

记化合物的转化速率和程度以及量、以及所述储存标记化合物在与产生其的化合物的组合物的混合物中的含量百分比由所述组合物的特征以及其在各种限定的环境条件下特别是暴露于阳光下的储存历史来介导。

6. 一种式2的不饱和前体化合物A1以及例如其盐等,



其中,

R^{α} 是卤素;含碳基团,例如经取代或未经取代的烷基、芳基、杂环、萘基;酯,包括脂肪族和芳族酯,例如 $C(O)OC_6H_5$ 、 $-C(O)OC_6H_4F$;酰胺,包括脂肪族和芳族酰胺,例如 $-C(O)NHC_6H_5$;肼酰胺,包括脂肪族和芳族肼酰胺,例如 $-C(O)NHNHC_6H_5$;硫代酸酯;硫羰酯;和类似化合物,如 $C(O)NHC_6F_5$ 、 $-C(S)SC_6H_5$ 等,条件是 R^{α} 不經由O或N连接到环,使得 R^{α} 不能是 $-OMe$,

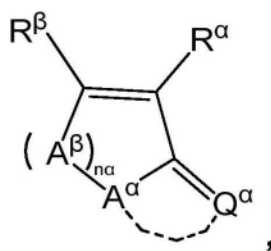
R^{β} 是氢或含碳基团,所述含碳基团如经取代或未经取代的烷基、芳基、萘基、杂环等,经由C原子或相关时的Si原子连接到环,条件是

R^{β} 不是经由N连接到环的胺

R^{β} 不是经由O连接到环的醚

R^{β} 不是经由S连接到环的硫醚

A^{α} 是具有或不具有取代的C、N、O或S原子,例如 $-N(Me)-$ 或 $-O-$;其中如果存在, A^{α} 的取代基也能连接到分子的另一部分,如 Q^{α} 、 A^{β} 等,如在以下结构中,



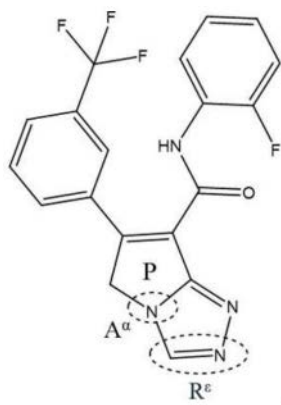
每个 A^{β} 单独地且独立地是具有或不具有取代的C、N、O或S原子,例如 $-CH_2-$ 或 $-O-$,

其中在存在的情况下,每个 A^{β} 的取代基能连接到分子的另一部分,如 A^{α} 、 A^{β} 、 R^{β} 等,条件是,至少一个 A^{β} 是饱和原子,例如 CH_2 ,

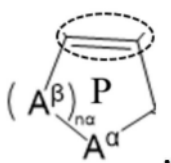
na 是1、2或3,

每个 Q^{α} 单独地且独立地是O、S或 NR^{ϵ} ,

R^{ϵ} 是具有或不具有取代的C、N、O或S原子,例如 $-N(Me)_2$,在存在的情况下, R^{ϵ} 上的取代基能是氢或含碳和/或含氮基团,所述含碳和/或含氮基团如经取代或未经取代的烷基、芳基、萘基、杂环等,经由C原子或相关时的Si原子连接到环,并且在存在的情况下, R^{ϵ} 的取代基也能经由C原子或相关时的Si原子在环中连接到分子的另一部分,如 Q^{α} 、 A^{β} 等,如在以下结构中

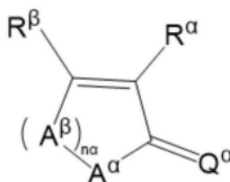


其中优选地,在以下结构中标记为P的所述不饱和前体的环部分



此外,该环部分中的双键不是其外部的芳族附加环的部分。

7. 一种式2的不饱和前体化合物A2以及例如其盐



其中,所述不饱和前体不包括任何共价氮-卤素键,并且其中,

2,

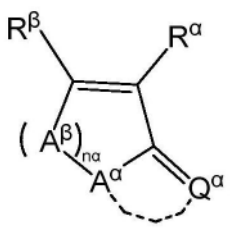
R^{α} 是卤素(Hal.)、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 卤代烷基、 R^{μ} 或 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$,

任选地 R^{α} 也能在环中连接到分子的另一部分,如 Q^{α} 、 A^{β} 等,

Q^{β} 是O、S、 NR^{ϵ} 、 NR^{π} - NR^{π} 、 NR^{π} -O、 NR^{π} -S、S- NR^{π} 或O- NR^{π} ,

R^{β} 是H、 R^{ϵ} 或 $Si(R^{\epsilon})_3$

A^{α} 是具有0-2个取代基的C、N、O或S原子,其中所述取代基当存在时能选自H和/或 R^{θ} ,任选地, A^{α} 选自-N(Me)-、-C(Et)H-和-O-,和任选地, A^{α} 的取代基在存在时连接到分子的另一部分如 Q^{α} 、 A^{β} 等作为环,如在以下结构中:



并且其中

每个 A^{β} 单独地且独立地是具有0-2个取代基的C、N、O或S原子,任选地, A^{β} 是-N(Me)-、-C(Et)H-、-O-等中的任一个,其中每个 A^{β} 上的取代基选自H和/或 R^{θ} ,条件是环上的 A^{β} 原子中的至少一个是饱和原子如 CH_2 ,

其中任选地,每个 A^{β} 能与分子的另一部分如 Q^{α} 、 A^{α} 或另一个 A^{β} 等连接以形成环,

$n\alpha$ 是1-3,

Q^{α} 是O、S、 NR^{ϵ} ,并且任选地 Q^{α} 能在环中连接到分子的另一部分,如 A^{β} 等,

每个 R^0 单独地且独立地是卤素(Hal.)、羟基(OH)、氰基(CN)、硝基、氨基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 氰基烷基、 C_1 - C_8 氰基烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、 C_1 - C_8 羟基烷基、 C_1 - C_8 硝基烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 卤代烯基、 C_2 - C_8 硝基烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_2 - C_8 卤代炔基、 C_2 - C_8 烷氧基烷基、 C_3 - C_8 烷氧基烷氧基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、环丙基甲基、1-甲基环丙基、2-甲基环丙基、 C_4 - C_{10} 环烷基烷基、 C_4 - C_{10} 卤代环烷基烷基、 C_5 - C_{12} 烷基环烷基、 C_5 - C_{12} 环烷基烯基、 C_5 - C_{12} 环烷基炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 卤代环烷基、 C_4 - C_{10} 烷基环烷基、 C_6 - C_{12} 环烷基环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、 C_3 - C_8 卤代环烯基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基烷氧基、 C_2 - C_8 烷氧基烷氧基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基烷基、 C_3 - C_{10} 烷氧基烷氧基烷基、 C_2 - C_8 烷硫基烷基、 C_2 - C_8 烷基亚磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基氨基、 C_2 - C_8 二烷基氨基、 C_2 - C_8 卤代二烷基氨基、 C_2 - C_8 烷基氨基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷基氨基烷基、 C_4 - C_{10} 环烷基氨基烷基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基烷基、 $-CHO$ 、 C_2 - C_8 烷基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基羰基、 $-C(isO)OH$ 、 C_2 - C_8 烷氧基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基羰基、 C_5 - C_{12} 环烷基烷氧基羰基、 $-C(isO)NH_2$ 、 C_2 - C_8 烷基氨基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基氨基羰基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、 C_2 - C_8 烷氧基烷氧基、 C_2 - C_8 烯基氧基、 C_2 - C_8 卤代烯基氧基、 C_3 - C_8 炔基氧基、 C_3 - C_8 卤代炔基氧基、 C_3 - C_8 环烷氧基、 C_3 - C_8 卤代环烷氧基、 C_4 - C_{10} 环烷基烷氧基、 C_3 - C_{10} 烷基羰基烷氧基、 C_2 - C_8 烷基羰基氧基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基氧基、 C_4 - C_{10} 环烷基羰基氧基、 C_1 - C_8 烷基磺酰基氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基磺酰基氧基、 C_1 - C_8 烷硫基、 C_1 - C_8 卤代烷硫基、 C_3 - C_8 环烷硫基、 C_1 - C_8 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_8 卤代烷基亚磺酰基、 C_1 - C_8 烷基磺酰基、 C_1 - C_8 卤代烷基磺酰基、 C_3 - C_8 环烷基磺酰基、甲酰基氨基、 C_2 - C_8 烷基羰基氨基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基氨基、 C_3 - C_8 环烷基氨基、 C_2 - C_8 烷氧基羰基氨基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基氨基、 $-SF_5$ 、 $-SCN$ 、 SO_2NH_2 、 C_3 - C_{12} 三烷基甲硅烷基、 C_4 - C_{12} 三烷基甲硅烷基烷基、 C_4 - C_{12} 三烷基甲硅烷基烷氧基、 R^σ 、 $R^\eta S(=O)=N-$ 、 $R^\eta S(=O)_2N$ 、 $R^\eta-C(=O)-$ 、 $R^\eta(R^\eta N)=S(=O)_p$ 、氰基、甲酰基、 C_3 - C_8 烷基羰基烷基、 $-C(C_1-C_4\text{烷基})=N-O(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 C_2 - C_6 氰基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_4 - C_8 环烯基、芳基羰基、芳基烯基烷基、芳基羰基烷基或 $-CPh=N-O(C_1-C_4\text{烷基})$ ，其中各自任选地在环成员上被至多5个独立地选自 R^η 的取代基取代，

其中在 R^0 连接到分子的另一部分的情况下，所述连接是通过饱和、部分不饱和或完全不饱和的链，所述链含有选自以下的2至4个原子：

最多四个C原子，

最多一个O原子，

最多一个S原子和

最多两个N原子，

其中所述链的最多2个碳成员独立地选自 $C(-O)$ 和 $C(-S)$ ，并且所述链的硫原子成员选自 $S(-O)_u(-NR^\zeta)_v$ ；所述链任选地被最多5个取代基取代，所述取代基独立地选自在碳和/或氮原子上被取代的 R^η ；

R^λ 是H或 R^μ ，

其中 R^λ 能连接到分子的另一部分，如 Q^α 、 A^β ，

R^μ 是苯环或萘基环系统，每个环或环系统是未经取代的或被最多5个独立地选自 R^ζ 的取代基取代；4-7元杂环；和8-10元双环系统，每个环或环系统含有选自碳原子和1至4个杂原子的环成员，所述杂原子独立地选自：

最多两个O原子,
最多两个S原子和
最多五个N原子,

其中最多三个C环成员独立地选自C(=O)和C(=S),并且硫原子环成员独立地选自S(=O)_u(=NR^ξ)_v,每个环或环系统被最多5个取代基取代或未经取代,所述取代基独立地选自碳原子环成员上的R^ξ和选自氮原子环成员上的R^η,

R^π是H或R^θ,

R^ε是具有0-2个取代基的C、N、O或S原子,每个取代基选自R^π,如-N(Me)₂,其中取代基任选地另外在环中连接到分子的另一部分,如Q^α、A^β等,

每个R^ξ单独地且独立地是Hal、OH、CN、硝基、氨基、C₁-C₈烷基、
C₁-C₈氰基烷基、C₁-C₈氰基烷氧基、C₁-C₈卤代烷基、C₁-C₈羟基烷基、C₁-C₈硝基烷基、
C₂-C₈烯基、C₂-C₈卤代烯基、C₂-C₈硝基烯基、C₂-C₈炔基、C₂-C₈卤代炔基、
C₂-C₈烷氧基烷基、C₃-C₈烷氧基烷氧基烷基、C₂-C₈卤代烷氧基烷基、C₂-C₈卤代烷氧基卤代烷氧基、C₃-C₆环烷基、环丙基甲基、1-甲基环丙基、2-甲基环丙基、
C₄-C₁₀环烷基烷基、C₄-C₁₀卤代环烷基烷基、C₅-C₁₂烷基环烷基烷基、
C₅-C₁₂环烷基烯基、C₅-C₁₂环烷基炔基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈卤代环烷基、
C₄-C₁₀烷基环烷基、C₆-C₁₂环烷基环烷基、C₃-C₈环烯基、C₃-C₈卤代环烯基、
C₂-C₈卤代烷氧基烷氧基、C₂-C₈烷氧基烷氧基、C₄-C₁₀环烷氧基烷基、C₃-C₁₀烷氧基烷氧基烷基、C₂-C₈烷硫基烷基、C₂-C₈烷基亚磺酰基烷基、C₂-C₈烷基磺酰基烷基、C₂-C₈烷基氨基、
C₂-C₈二烷基氨基、C₂-C₈卤代二烷基氨基、C₂-C₈烷基氨基烷基、C₂-C₈卤代烷基氨基烷基、
C₄-C₁₀环烷基氨基烷基、C₃-C₁₀二烷基氨基烷基、-CHO、C₂-C₈烷基羰基、
C₂-C₈卤代烷基羰基、C₄-C₁₀环烷基羰基、-C(iso)OH、C₂-C₈烷氧基羰基、
C₂-C₈卤代烷氧基羰基、C₄-C₁₀环烷氧基羰基、C₅-C₁₂环烷基烷氧基羰基、-C(=O)NH₂、C₂-C₈烷基氨基羰基、C₄-C₁₀环烷基氨基羰基、

C₃-C₁₀二烷基氨基羰基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈卤代烷氧基、C₂-C₈烷氧基烷氧基、
C₂-C₈烯基氧基、C₂-C₈卤代烯基氧基、C₃-C₈炔基氧基、C₃-C₈卤代炔基氧基、
C₃-C₈环烷氧基、C₃-C₈卤代环烷氧基、C₄-C₁₀环烷基烷氧基、
C₃-C₁₀烷基羰基烷氧基、C₂-C₈烷基羰基氧基、C₂-C₈卤代烷基羰基氧基、
C₄-C₁₀环烷基羰基氧基、C₁-C₈烷基磺酰基氧基、C₁-C₈卤代烷基磺酰基氧基、
C₁-C₈烷硫基、C₁-C₈卤代烷硫基、C₃-C₈环烷硫基、C₁-C₈烷基亚磺酰基、
C₁-C₈卤代烷基亚磺酰基、C₁-C₈烷基磺酰基、C₁-C₈卤代烷基磺酰基、C₃-C₈环烷基磺酰基、
甲酰基氨基、C₂-C₈烷基羰基氨基、C₂-C₈卤代烷基羰基氨基、C₃-C₈环烷基氨基、C₂-C₈烷氧基羰基氨基、C₁-C₆烷基磺酰基氨基、C₁-C₆卤代烷基磺酰基氨基、-SF₅、-SCN、SO₂NH₂、C₃-C₁₂三烷基甲硅烷基、C₄-C₁₂三烷基甲硅烷基烷基、C₄-C₁₂三烷基甲硅烷基烷氧基、R^η、R^ηS(=O)=N-、R^ηS(=O)₂NR^η-C(=O)-或R^η(R^ηN=)S(=O)_p-,其中向右突出的自由键表示如与R^μ的连接点;任选地R^ξ能连接到分子的另一部分如Q^α、A^β等以形成环,

每个R^η单独地且独立地是CN、C₁-C₃烷基、C₁-C₈羟基烷基、C₂-C₃烯基、

C₂-C₃炔基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₃烷氧基烷基、C₁-C₃烷氧基、C₂-C₃烷基羰基、C₂-C₃烷氧基羰基、C₂-C₃烷基氨基烷基或C₃-C₄二烷基氨基烷基,其中任选地R^η能连接到分子的另一部分如Q

α 、 A^β 等,以形成环,

每个 R^σ 单独地且独立地是苯基、苯基甲基(苄基)、吡啶基甲基、苯基羰基(即苯甲酰基)、苯氧基、苯基乙炔基、苯基磺酰基或5或6元杂环,每个在环成员上被最多5个独立地选自 R^λ 的取代基取代或未经取代,

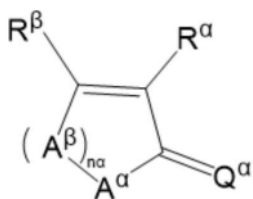
q是0-4,

p是0-4,

u是0-4,并且

v是0-4。

8.一种式2的不饱和前体化合物



其选自如权利要求6所述的(A1)、如权利要求7所述的(A2)不饱和

2

前体化合物中的任一种中所定义、描绘或描述的组或为选自以下的组的化合物A2、A2a、A2b、A2c、A2d、A3、A4、A5、A6、A7、A8、A9、A10、A11、A12、A13、A14、A15、A16、A16a、A17、A17a、A18、A19、A20、A21、A22、A23、A24、A25、A26、A27、A28、A29、A30、A31、A32、A33、A34、和A35a中的任一种:

a. 如权利要求6所述的式2的不饱和前体化合物A1以及例如其盐等;

b. 如权利要求7所述的式2的不饱和前体化合物A2以及例如其盐等;

c. 作为所述化合物A2的不饱和前体化合物A2a以及例如其盐,其中,
 n_α 是1,并且其中,

R^α 、 R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 A^α 和 R^μ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

d. 作为所述化合物A2的不饱和前体化合物A2b以及例如其盐,其中,
 n_α 是2,并且其中,

R^α 、 R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 A^α 和 R^μ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

e. 作为所述化合物A2的不饱和前体化合物A2c以及例如其盐,其中,
 R^β 是H,并且

R^α 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 A^α 、 R^μ 和 n_α 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

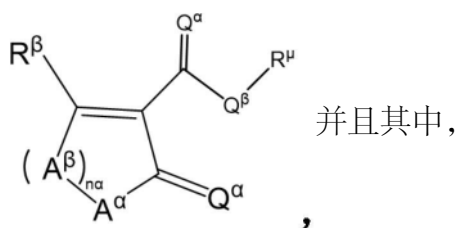
f. 作为所述化合物A2的不饱和前体化合物A2d以及例如其盐,其中,

R^α 、 R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 A^α 、 R^μ 和 n_α 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义,条件是 R^β 不是

H;

g. 作为化合物A2、A2a、A2b、A2c、或A2d中的任一种的不饱和前体化合物A3以及例如其盐,其中,

R^α 是 $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$,或以下结构

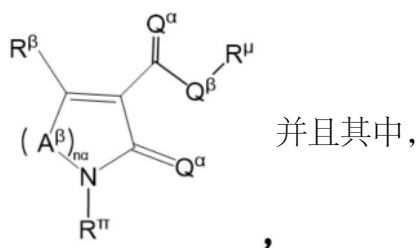


R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 A^α 、 R^μ 和 $n\alpha$ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

h. 作为化合物A2、A2a、A2b、A2c或A2d中的任一种的不饱和前体化合物A4以及例如其盐,其中,

R^α 是 $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$, 并且

A^α 是 $-N(R^\pi)-$, 如在以下环结构中



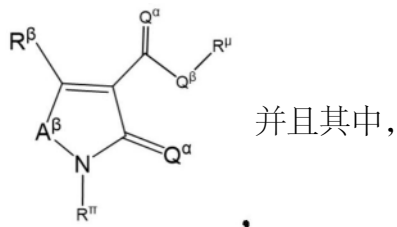
R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 R^π 、 R^μ 和 $n\alpha$ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

i. 作为化合物A2、A2c或A2d中的任一种的不饱和前体化合物A5以及例如其盐,其中,

R^α 是 $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$,

A^α 是 $-N(R^\pi)-$, 并且

$n\alpha$ 是1, 如在以下环结构中



R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 R^π 和 R^μ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

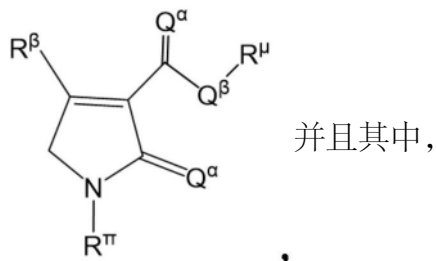
j. 作为化合物A2、A2c和A2d中的任一种的不饱和前体化合物A6以及例如其盐,其中,

R^α 是 $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$

A^α 是 $-N(R^\pi)-$

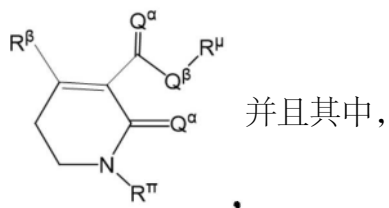
$n\alpha$ 是1

A^β 是 CH_2 , 如在以下环结构中,



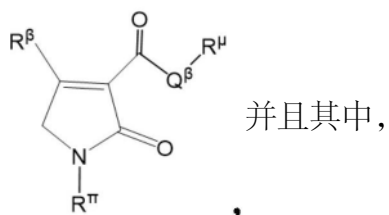
R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 R^π 和 R^μ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

k. 作为化合物A2、A2c和A2d中的任一种的不饱和前体化合物A7以及例如其盐,其中,
 R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$,
 A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$,
 $n\alpha$ 是2,
 A^{β} 是 CH_2 ,如在以下环结构中,



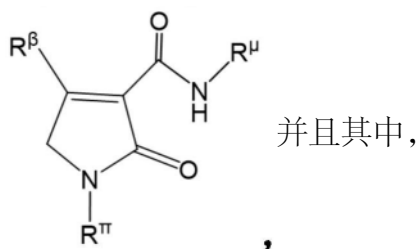
R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 R^{π} 和 R^{μ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

l. 作为化合物A2、A2c和A2d中的任一种的不饱和前体化合物A8以及例如其盐,其中,
 R^{α} 是 $-C(O)Q^{\beta}R^{\mu}$
 A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$
 $n\alpha$ 是1
 A^{β} 是 CH_2
 Q^{α} 是O,如在以下环结构中



R^{β} 、 Q^{β} 、 R^{π} 和 R^{μ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

m. 作为化合物A2、A2c和A2d中的任一种的不饱和前体化合物A9以及例如其盐,其中,
 R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$
 A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$
 $n\alpha$ 是1
 A^{β} 是 CH_2
 Q^{α} 是O
 Q^{β} 是NH,如在以下环结构中



R^{β} 、 R^{π} 和 R^{μ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

n. 作为化合物A2、A2c和A2d中的任一种的不饱和前体化合物A10以及例如其盐,其中,
 R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$
 A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$

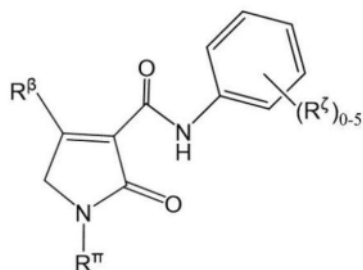
$n\alpha$ 是1

A^β 是 CH_2

Q^α 是0,

Q^β 是NH并且

R^μ 是未经取代或被最多5个独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环,如在以下环结构中,



并且其中,

R^β 、 R^π 和 R^ζ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义,

o. 作为所述化合物A2的不饱和前体化合物A11以及例如其盐,其中,

R^α 是 $-C(O)NHR^\mu$

A^α 是 $-N(R^\pi)-$

$n\alpha$ 是1

A^β 是 CH_2

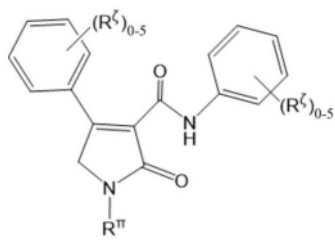
Q^α 是0

Q^β 是NH

R^μ 是未经取代或被最多5个独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环

R^β 是 R^λ ,其是未经取代或被最多5个独立地

选自 R^ζ 的取代基取代的苯环,如在以下环结构中



并且其中 R^π 和 R^ζ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含

义;

p. 作为所述化合物A2的不饱和前体化合物A12以及例如其盐,其中,

R^α 是 $-C(O)NHR^\mu$

A^α 是 $-N(Me)-$

$n\alpha$ 是1

A^β 是 CH_2

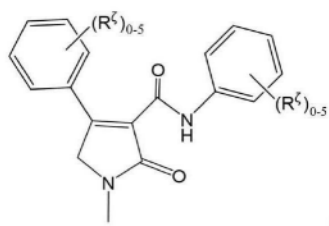
Q^α 是0

Q^β 是NH

R^μ 是未经取代或被最多5个独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环

R^β 是 R^λ ,其是未经取代或被最多5个独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环,

如在以下环结构中



其中, R^{ζ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

q. 作为所述化合物A2的不饱和前体化合物A13以及例如其盐, 其中,

R^{α} 是 $-C(=O)NHR^{\mu}$

A^{α} 是 $-NH-$

n_{α} 是 1

A^{β} 是 CH_2

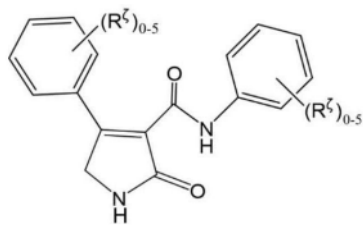
Q^{α} 是 0

Q^{β} 是 NH

R^{μ} 是未经取代或被最多5个独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环

R^{β} 是 R^{λ} , 其是未经取代或被最多5个独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环,

如在以下环结构中,



并且其中, R^{ζ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

r. 作为所述化合物A2的不饱和前体化合物A14以及例如其盐, 其中,

R^{α} 是 $-C(=O)NHR^{\mu}$

A^{α} 是 $-NH-$

n_{α} 是 2

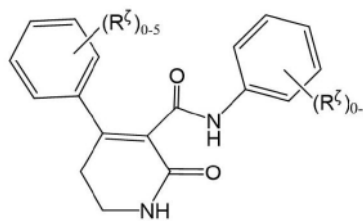
A^{β} 是 CH_2

Q^{α} 是 0

Q^{β} 是 NH

R^{μ} 是未经取代或被最多5个独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环

R^{β} 是 R^{λ} , 其是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环, 如在以下环结构中,



并且其中, R^{ζ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

s. 作为所述化合物A2的不饱和前体化合物A15以及例如其盐, 其中,

R^{α} 是 $-C(=O)NHR^{\mu}$

A^{α} 是 $-N(Me)-$

n_{α} 是 2

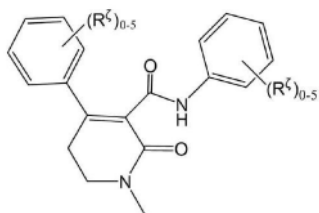
a. A^β 是 CH_2

Q^α 是 O

Q^β 是 NH

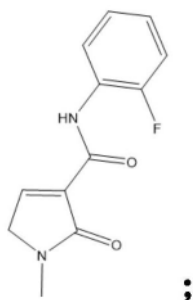
R^μ 是未经取代或被最多 5 个独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环

R^β 是 R^λ , 其是未经取代或被最多 5 个各自独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环, 如在以下环结构中,

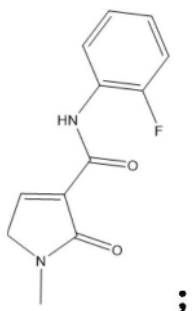


并且其中, R^ζ 具有与化合物 A2 中所定义的含义相同的含义;

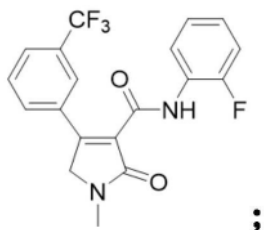
t. 具有以下结构的不饱和前体化合物 A16,



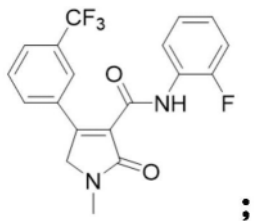
u. 具有以下结构的不饱和前体化合物 A16a,



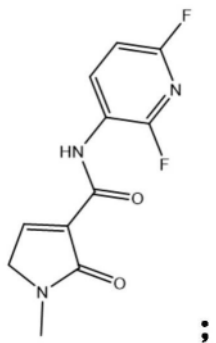
v. 具有以下结构的不饱和前体化合物 A17,



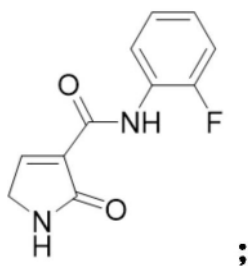
w. 具有以下结构的杀有害生物剂合成中间体化合物 A17a,



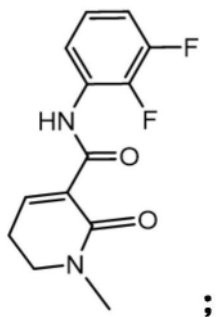
x. 具有以下结构的不饱和前体化合物A18,



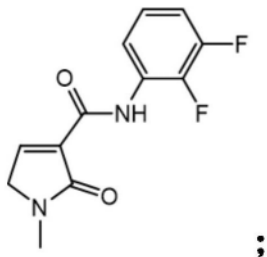
y. 具有以下结构的不饱和前体化合物A19,



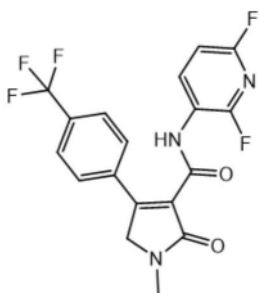
z. 具有以下结构的不饱和前体化合物A20,



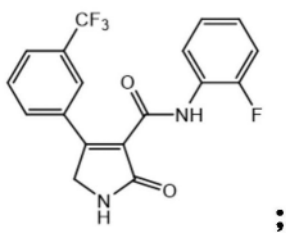
aa. 具有以下结构的不饱和前体化合物A21,



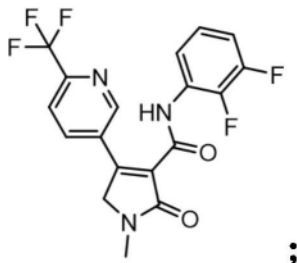
bb. 具有以下结构的不饱和前体化合物A22,



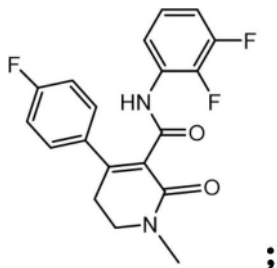
cc. 具有以下结构的不饱和前体化合物A23,



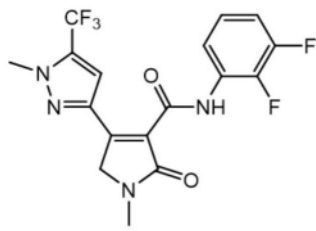
dd. 具有以下结构的不饱和前体化合物A24,



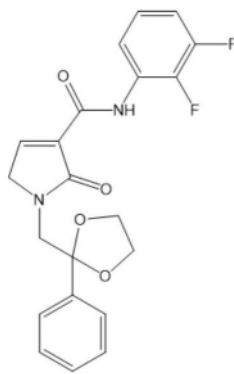
ee. 具有以下结构的不饱和前体化合物A25,



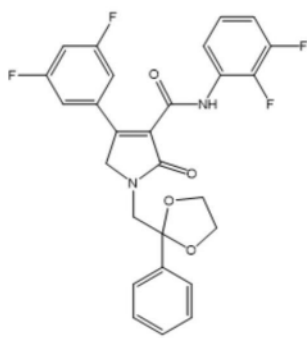
ff. 具有以下结构的不饱和前体化合物A26,



gg. 具有以下结构的不饱和前体化合物A27,

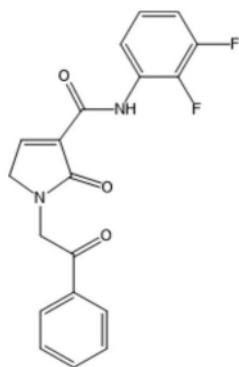


hh. 具有以下结构的不饱和前体化合物A28,



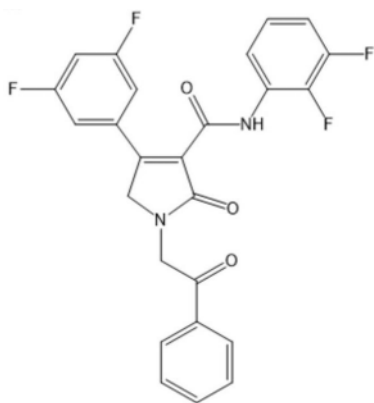
;

ii. 具有以下结构的不饱和前体化合物A29,



;

jj. 具有以下结构的不饱和前体化合物A30,



;

kk. 作为所述化合物A2的不饱和前体化合物A31以及例如其盐,其中,

R^a 是 $-C(O)NHR^b$,

A^a 是 $-N(R^b)-$,

n_a 是1,

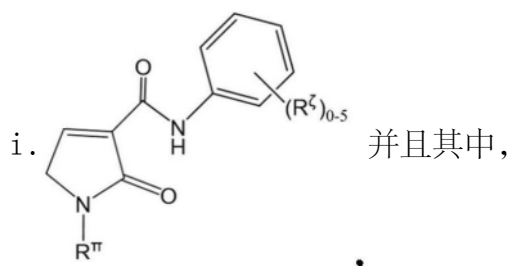
A^b 是 CH_2 ,

Q^a 是O,

Q^b 是NH,

R^b 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^c 的取代基取代的苯环,并且

R^b 是H,如在以下环结构中,



R^π 和 R^ζ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

11. 作为化合物A2的不饱和前体化合物A32以及例如其盐,其中, R^a 是 $-C(O)NHR^u$,
 A^a 是 $-NH-$,

$n\alpha$ 是1,

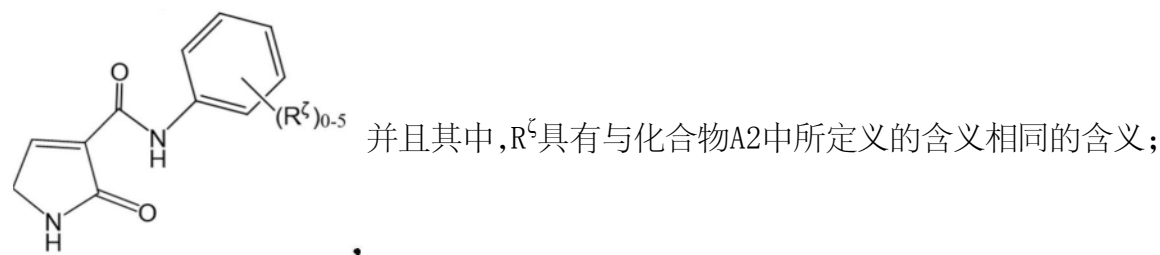
A^β 是 CH_2 ,

Q^a 是0,

Q^β 是 NH ,

R^u 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环,并且

R^β 是H,如在以下环结构中,



mm. 作为化合物A2的不饱和前体化合物A33以及例如其盐,其中,

R^a 是 $-C(O)NHR^u$,

A^a 是 $-NH-$,

$n\alpha$ 是2,

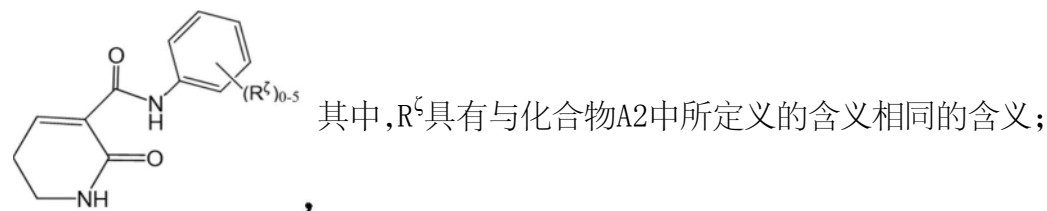
A^β 是 CH_2 ,

Q^a 是0,

Q^β 是 NH ,

R^u 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环,并且

R^β 是H,如在以下环结构中,



nn. 作为化合物A2的不饱和前体化合物A34以及例如其盐,其中,

R^a 是 $-C(O)NHR^u$,

A^a 是 $-N(Me)-$,

$n\alpha$ 是2,

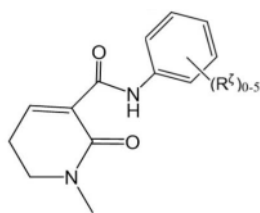
A^β 是 CH_2 ,

Q^a 是O,

Q^b 是NH,

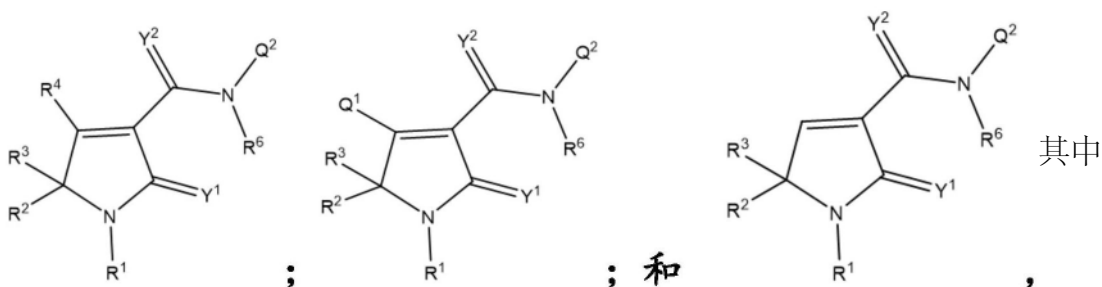
R^u 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^c 的取代基取代的苯环,

R^b 是H,如在以下环结构中,



并且其中, R^c 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义,并且

oo.选自以下结构的不饱和前体化合物A35a,



Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 Y^1 和 Y^2 等具有如公开为W0 2015/084796的申请PCT/US2014/068073的权利要求1中所定义的含义。

9.一种如在选自如权利要求8所述的A1、A2、A2a、A2b、A2c、A2d、A3、A4、A5、A6、A7、A8、A9、A10、A11、A12、A13、A14、A15、A16、A16a、A17、A17a、A18、A19、A20、A21、A22、A23、A24、A25、A26、A27、A28、A29、A30、A31、A32、A33、A34和A35a的任一种化合物中所定义、描绘或描述的不饱和前体,用于作为杀有害生物剂,并且优选地作为除草剂合成工艺中间体和/或标记化合物使用。

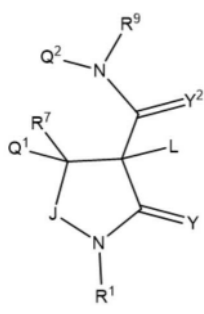
10.一种如选自如权利要求8所述的A16、A16a、A17、A17a、A18和A19的任一种化合物中所定义、描绘或描述的化合物。

11.一种如在如权利要求8所述的化合物A16中所定义、描绘或描述的化合物。

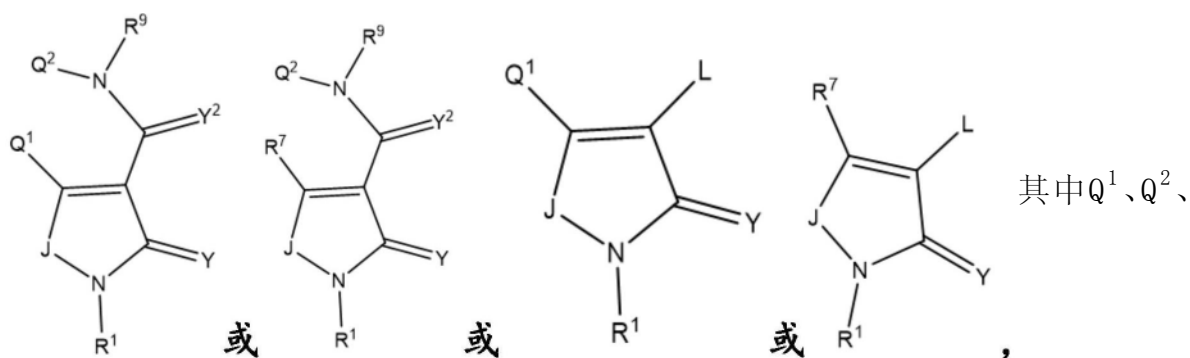
12.一种如在如权利要求8所述的化合物A17中所定义、描绘或描述的化合物。

13.一种如选自以下的组合A41a、A42a、A43a、B1a、B15b、B15d、C2b、C35b、C36b、C37c、C38a、C41、C42a、C43a、E2、M1、M2、M3、M4中的任一个所定义、描绘或描述的组合:

a.如公开为W0 2018/222647的PCT/US2018/035017的权利要求1中所定义的下式的饱和和靶标、其氮氧化物及盐与至少一种不饱和前体组合的组合A41a:

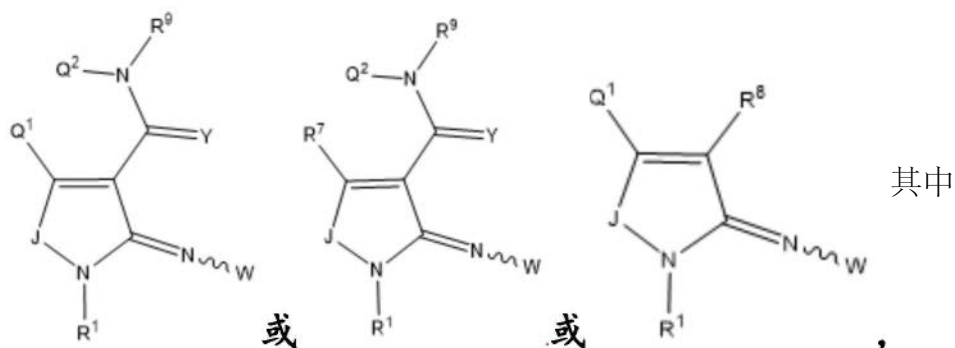
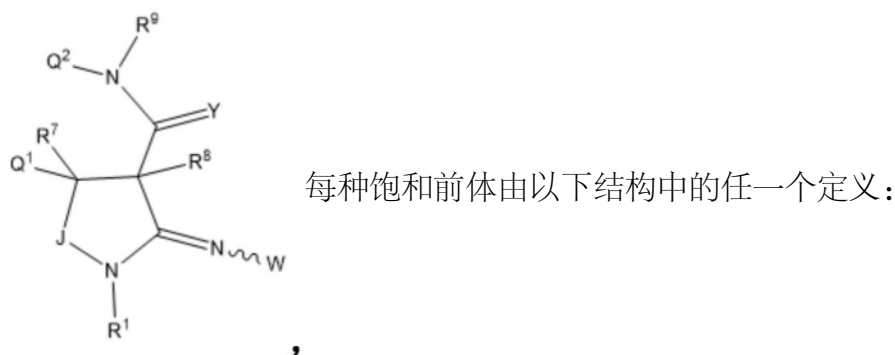


每种不饱和前体由以下结构中的任一个定义:



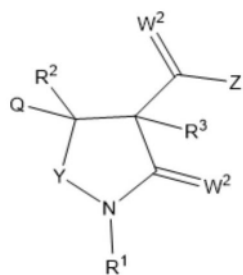
R^1 、 R^7 、 R^9 、 J 、 L 、 Y 和 Y^2 等具有如在W0 2018/222647中公开的申请PCT/US2018/035017的权利要求1中所定义的含义；

b. 饱和靶标、其氮氧化物盐及立体异构体与至少一种饱和前体组合的组合A42a, 其中所述饱和靶标是如公开为W0 2018/222646公开为W0 2018222646的PCT/US2018/035015的权利要求1中所定义的下式的化合物：

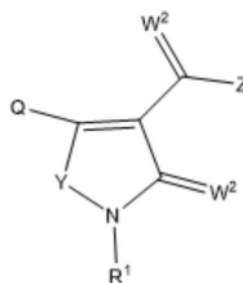


Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 J 、 Y 和 W 等具有如公开为W0 2018/222646的申请PCT/US2018/035015的权利要求1中所定义的含义；

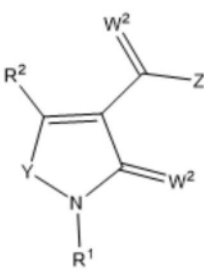
c. 下式的饱和靶标及其盐与至少一种不饱和前体组合的组合A43a, 其中所述饱和靶标是如公开为W0 2018/184890的PCT/EP 2018/057628的权利要求1中所定义的下式的化合物：



每种不饱和前体由以下结构中的任一个定义：



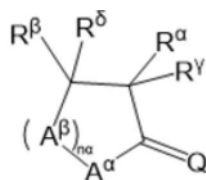
或



其中Q、W²、R¹、R²、Y和Z等具有如公开为W0 2018/

184890的申请PCT/EP 2018/057628的权利要求1中所定义的含义；

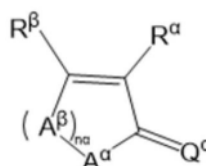
d. 如工艺B1中所定义的式1的饱和靶标



与一定量的选自化合物A1至A52和选自工艺B1的下式2的中间体不饱和

1

前体化合物组合的组合B1a,



2

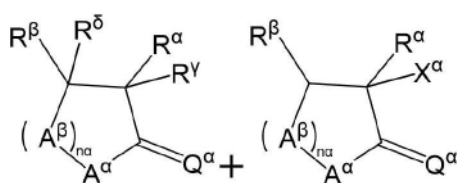
,

所述饱和靶标从作为杂质的所述中间体不饱和前体化合物产生；

e. 如工艺B1中所定义的饱和靶标与中间体不饱和前体化合物组合的组合B15b,使用工艺B1至B14中的任一种工艺所述饱和靶标经由作为杂质的所述中间体不饱和前体化合物产生；

f. 如工艺B1中所定义的饱和靶标与中间体不饱和前体化合物组合的组合B15d,通过工艺B1至B14中的任一种的方法所述靶标经由作为杂质的所述中间体不饱和前体化合物产生；

g. 式1的饱和靶标化合物与式3的中间体化合物组合的组合C2b,所述饱和靶标化合物经由作为杂质的所述中间体化合物产生

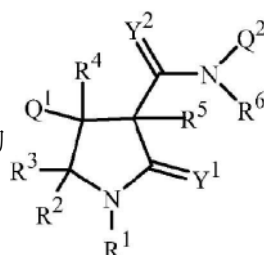


1 **3** ,

其中所述中间体是如化合物C1a、C1b、C1c和C2中的

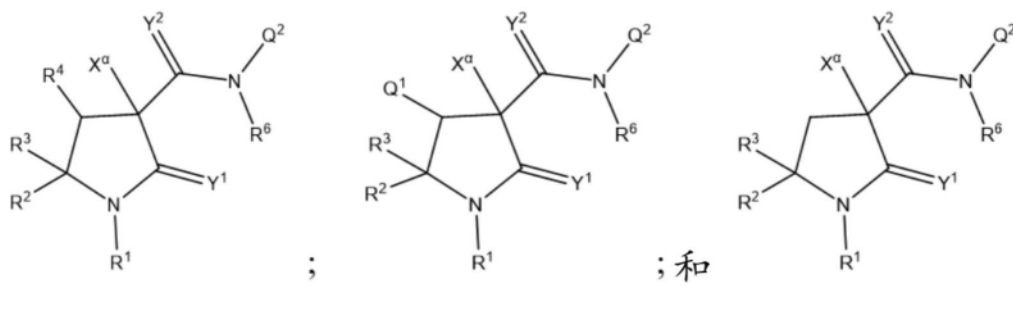
任一种所定义的化合物,并且其中R^γ具有与工艺B1、B1a、B1b、B2和B2a中的任一种所定义的含义相同的含义;

h. 具有以下结构的饱和靶标化合物



与至少一种由下式中的任一个

所定义的化合物组合的组合C35b:

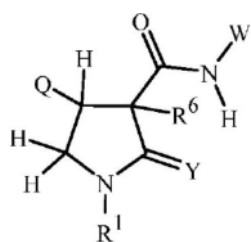


其中Q¹、Q²、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、Y1和Y2等具有如公开为W0 2015/084796的申请PCT/US2014/068073的权利要求1中所定义的含义,并且其中

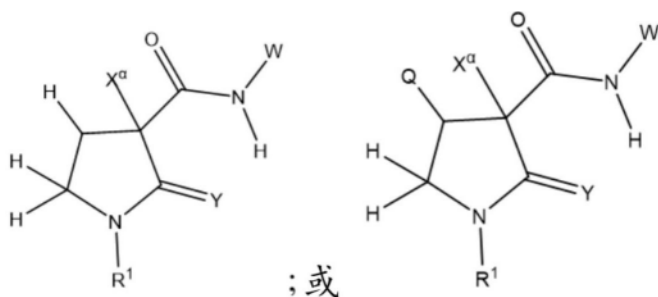
X^α = SPh、SePh、SG^α、SeG^α

G^α = 烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基;

i. 具有以下结构的饱和靶标化合物



与至少一种由下式的任一个所定义的化合物组合的组合C36b,



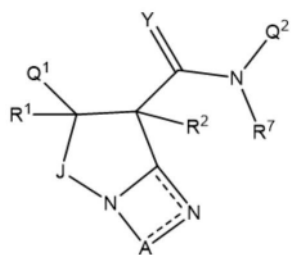
其中Q、R¹、R⁶、Y和W等具有如公开为

WO 2020/242946的申请PCT/US2020/034232的权利要求1中所定义的含义,并且其中,

X^a 是SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a ,并且

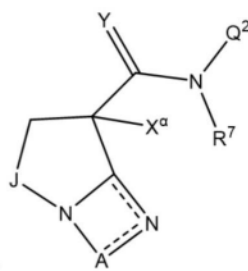
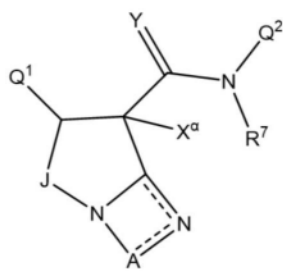
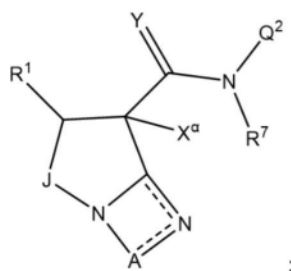
G^a 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基;

j. 具有以下结构的饱和靶标化合物



与至少一种由以下结构中的任一个所定义的化合物组合的组合

C37c,



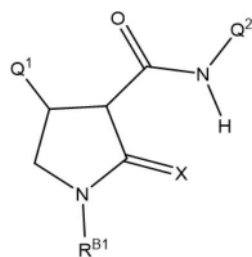
并且其中

Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^7 、Y、A和J具有如公开为WO 2016/182780的申请PCT/US2016/030450的权利要求1中所定义的含义,并且其中,

X^a 是SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a ,并且

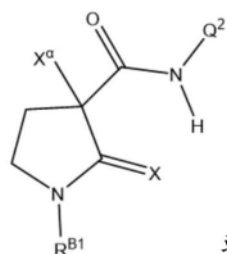
G^a 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基;

k. 如公开为WO 2020/161147的申请PCT/EP 2020/052780的权利要求1 (B) 中所定义的下式的饱和靶标化合物

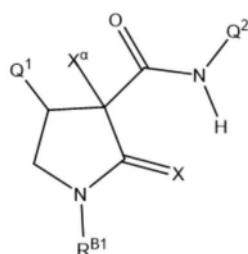


与至少一种由以下结构中的任一个所定义的化合物组合的组合

C38a:



或



其中 Q^1 、 Q^2 、 R^B1 和X等具有如公开为WO 2020/

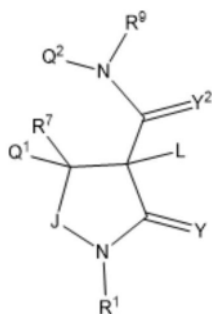
161147的申请PCT/EP 2020/052780的权利要求1中所定义的含义,

并且其中,

X^a 是SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a ,

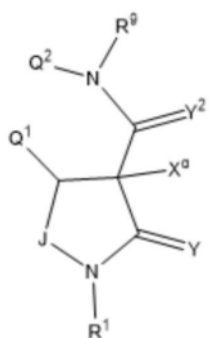
G^a 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基；

1. 如公开为W0 2018/222647的申请PCT/US2018/035017的权利要求1中所定义的下式的饱和靶标

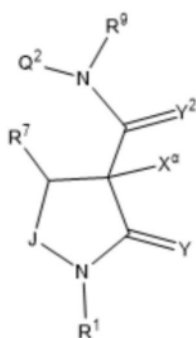


其氮氧化物及盐与至少一种各自由以下结构中的任一个所定义的化

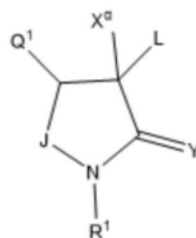
合物组合的组合C41:



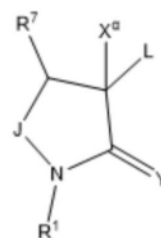
; 或



; 或



; 或



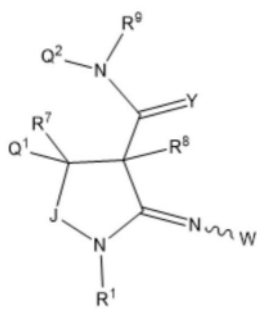
其中,

Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^7 、 R^9 、 J 、 L 、 Y 和 Y^2 等具有如公开为W0 2018/222647的申请PCT/US2018/035017的权利要求1中所定义的含义,并且其中,

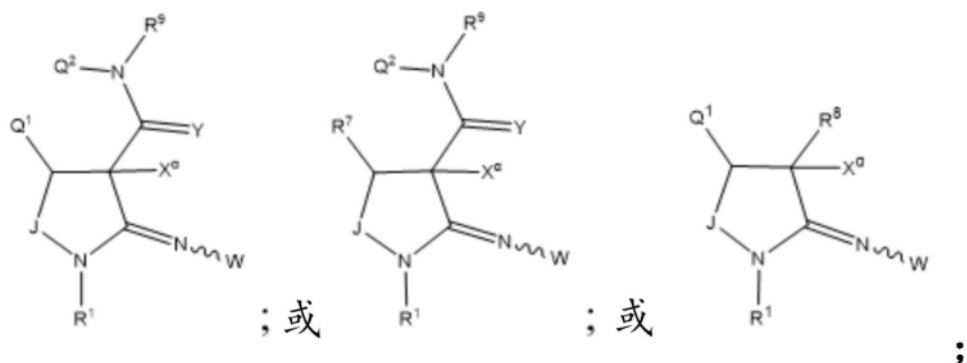
X^a 是SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a ,并且

G^a 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基;

m. 饱和靶标、其氮氧化物盐及立体异构体与至少一种化合物组合的组合C42,其中所述饱和靶标是如公开为W0 2018/222646的申请PCT/US2018/035015的权利要求1中所定义的具有下式的化合物:



所述至少一种化合物各自由以下结构中的任一个定义:



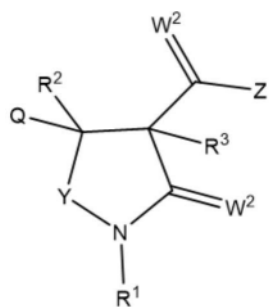
其中，

Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 J 、 Y 和 W 等具有如公开为W0 2018/222646的申请PCT/US2018/035015的权利要求1中所定义的含义，并且其中，

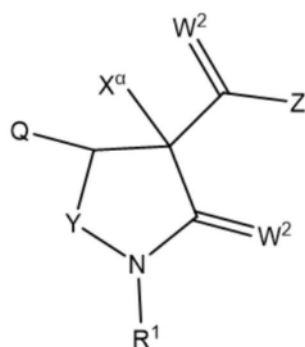
X^a 是SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a

G^a 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基；

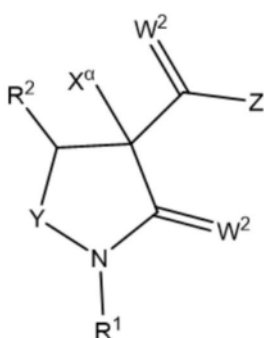
n. 饱和靶标及其盐与至少一种化合物组合的组合C43a，其中所述饱和靶标是如公开为W0 2018/184890的申请PCT/EP 2018/057628的权利要求1中所定义的具有下式的化合物：



所述至少一种化合物由以下结构中的任一个定义：



或



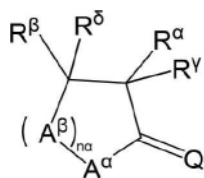
其中，

Q 、 W^2 、 R^1 、 R^2 、 Y 和 Z 等具有如公开为W0 2018/184890的申请PCT/EP 2018/057628的权利要求1中所定义的含义，并且其中

X^a 是SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a

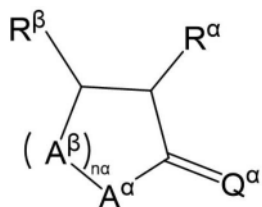
G^a 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基；

o. 式1的饱和靶标化合物



与下式4的中间体化合物以及例如其盐等组合的组合E2:

1



所述饱和靶标化合物经由作为杂质的所述中间体化合物以及例如

4

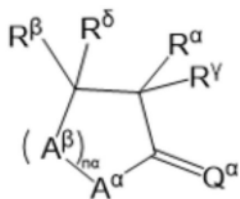
,

其盐等产生,并且其中,

R^α 、 R^β 、 A^α 、 A^β 、 na 和 Q^α 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义,并且

R^δ 和 R^γ 具有与工艺B1中所定义的含义相同的含义;

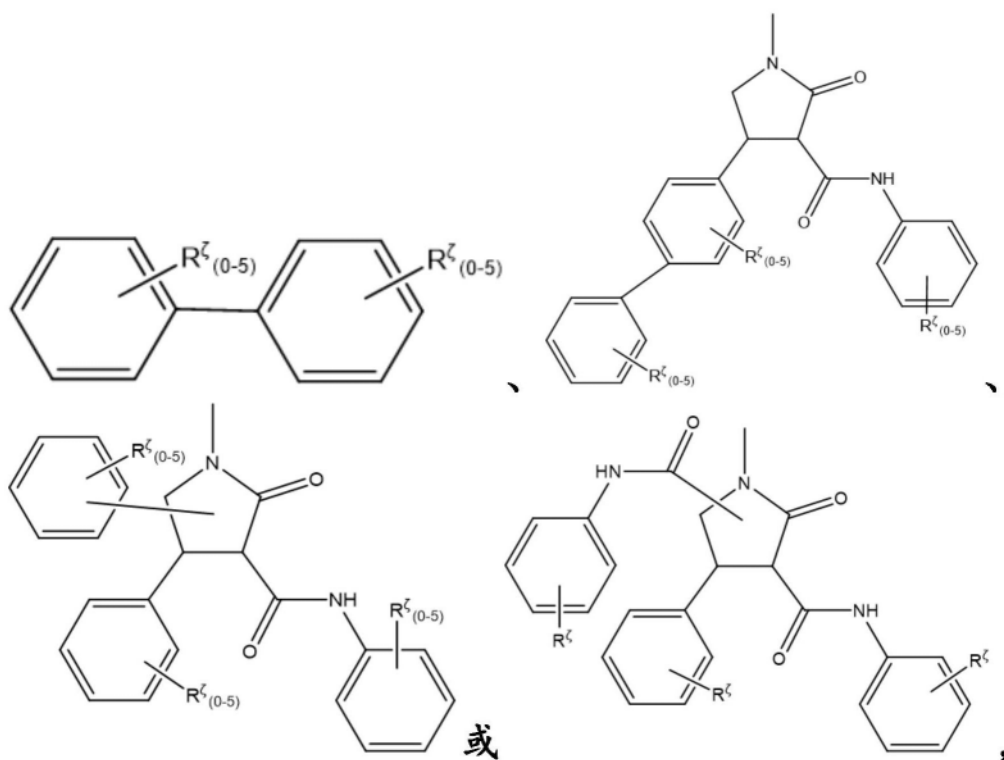
p. 如工艺B1中所定义的式1的饱和靶标



与一定量的具有下式的标记、杂质、降解物化合物中的任一种组合的

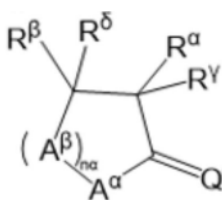
1

组合M1:



其中每个 R^Z 是如化合物A1至A52中的任一种和工艺B1中所定义的；

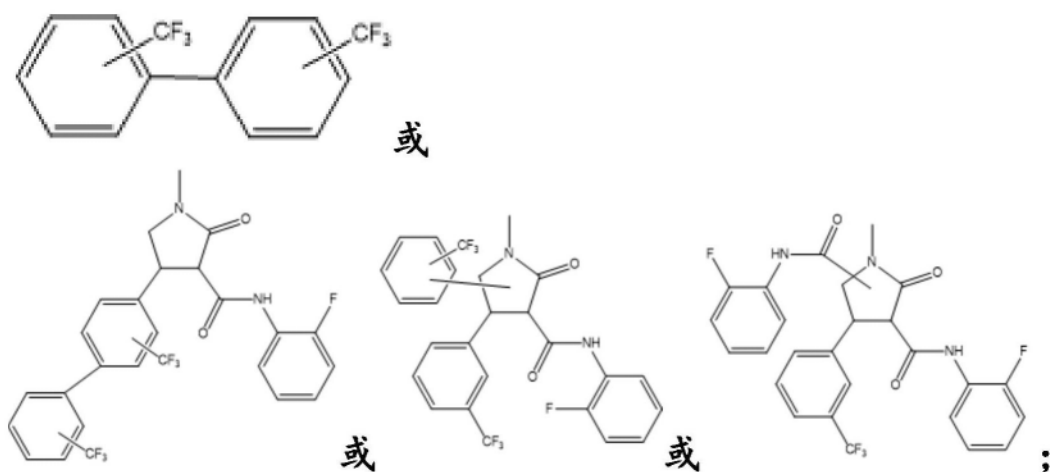
q. 如工艺B1中所定义的式1的饱和靶标



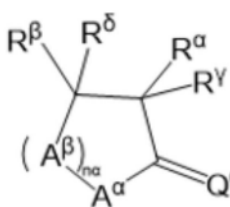
与一定量的具有下式的标记、杂质、降解物化合物中的任一种组合的

1

组合M2:



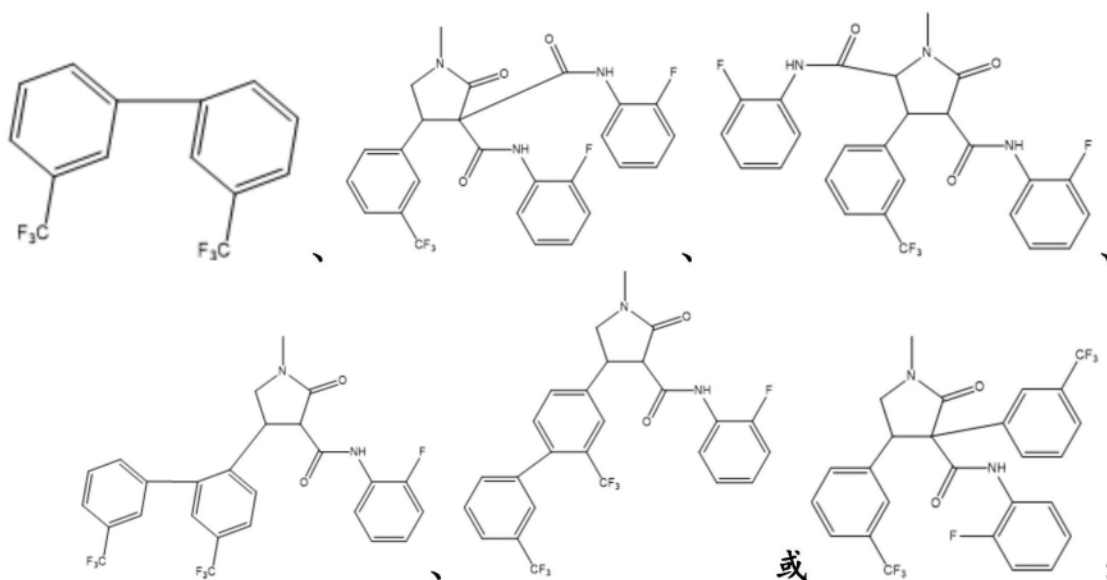
r. 如工艺B1中所定义的式1的饱和靶标



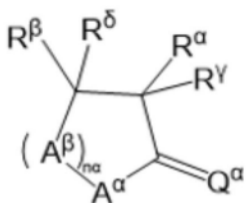
与一定量的具有下式的标记、杂质、降解物化合物中的任一种组合的

1

组合M3:



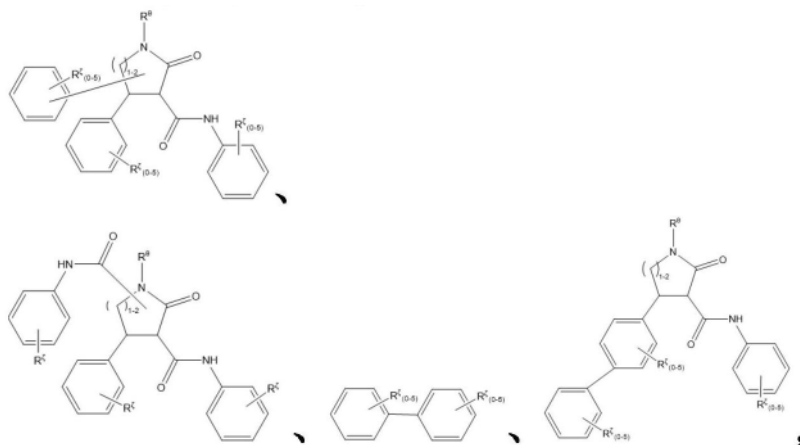
s. 如工艺B1中所定义的式1的饱和靶标



与一定量的具有下式的标记、杂质、降解物化合物中的任一种组合的

1

组合M4:

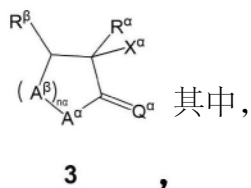


其中每个 R^{θ} 和每个 R^{ζ} 是如化

合物A2中所定义的。

14. 一种如化合物C1a、C1b、C1c、C2、C3a、C3b、C4a、C4b、C5a、C5b、C5c、C6a、C6b、C7a、C7b、C8a、C8b、C9a、C9b、C9c、C10、C11、C12、C12a、C12b、C13、C14、C15、C16、C16a、C16b、C16c、C16d、C16e、C16f、C16g、C16h、C17a、C17b、C17c、C17d、C17e、C17f、C17g、C17h、C17i、C18a、C18b、C19a、C19b、C20a、C20b、C21a、C21b、C22a、C22b、C23a、C23b、C24a、C24b、C25a、C25b、C26a、C26b、C27a、C27b、C28a、C28b、C29a、C29b、C30a、C30b、C31a、C31b、C32a、C32b、C33、C34、C35a、C36a、C37a、C37b、C38、C39、C40、C42和C43中的任一种所定义、描绘或描述的或选自以下的组的化合物：

(a) 式3的化合物C1a以及例如其盐等

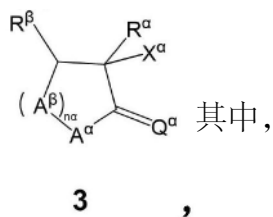


X^{α} 是SPh、SePh、SG $^{\alpha}$ 、SeG $^{\alpha}$

G $^{\alpha}$ 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基，并且

R $^{\alpha}$ 、R $^{\beta}$ 、A $^{\alpha}$ 、A $^{\beta}$ 、n $_{\alpha}$ 和Q $^{\alpha}$ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义；

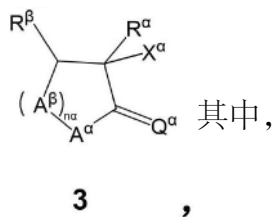
(b) 式3的化合物C1b以及例如其盐等



X^{α} 是卤素，并且

R $^{\alpha}$ 、R $^{\beta}$ 、A $^{\alpha}$ 、A $^{\beta}$ 、n $_{\alpha}$ 和Q $^{\alpha}$ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义；

(c) 式3的化合物C1c以及例如其盐等

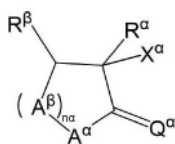


X^{α} 是N(G $^{\alpha}$) $_2$ 、N $^+$ (O $^-$)(G $^{\alpha}$) $_2$ [即N(G $^{\alpha}$) $_2$ 的氮氧化物]；

G $^{\alpha}$ 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基；并且

R $^{\alpha}$ 、R $^{\beta}$ 、A $^{\alpha}$ 、A $^{\beta}$ 、n $_{\alpha}$ 和Q $^{\alpha}$ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义；

(d) 式3的化合物C2以及例如其盐等



其中所述式3的化合物不包括任何共价氮-卤素键,并且其中,

3 ,

X^{α} 是卤素、SPh、SePh、 SG^{α} 、 SeG^{α} ;

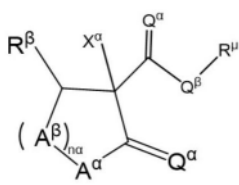
G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基;
并且 R^{α} 、 R^{β} 、 A^{α} 、 A^{β} 、 na 和 Q^{α} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(e) 化合物C2的化合物C3a以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中

R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$,

X^{α} 是SPh、SePh、 SG^{α} 、 SeG^{α}

G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



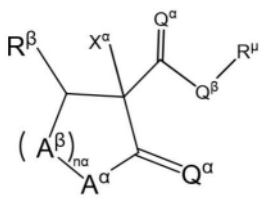
其中,

R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 A^{β} 、 A^{α} 、 R^{μ} 和 na 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(f) 化合物C2的化合物C3b以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$,

X^{α} 是卤素、 $N(G^{\alpha})_2$ 、 $N^{+}(O^{-})(G^{\alpha})_2$;



并且其中,

R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 A^{β} 、 A^{α} 、 R^{μ} 和 na 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

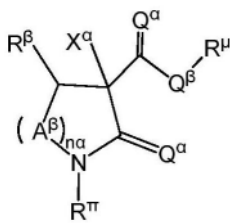
(g) 化合物C2的化合物C4a以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$;

A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$;

X^{α} 是SPh、SePh、 SG^{α} 、 SeG^{α} ;

G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



并且其中,

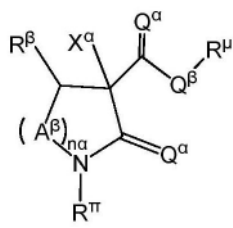
R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 A^{β} 、 R^{π} 、 R^{μ} 和 na 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(h) 化合物C2的化合物C4b以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$,并且

A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$

X^{α} 是卤素、 $N(G^{\alpha})_2$ 、 $N^{+}(O^{-})(G^{\alpha})_2$



并且其中,

R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 A^{β} 、 R^{π} 、 R^{μ} 和 $n\alpha$ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(i) 化合物C2的化合物C5a以及例如其盐,其中,

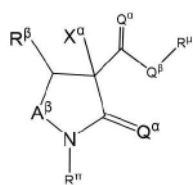
R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$,

A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$,并且

$n\alpha$ 是1

X^{α} 是SPh、SePh、 SG^{α} 、 SeG^{α}

G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



并且其中,

R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 A^{β} 、 R^{π} 和 R^{μ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

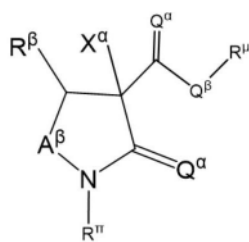
(j) 化合物C2的化合物C5b以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$;

A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$;

$n\alpha$ 是1;

X^{α} 是卤素



并且其中,

R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 A^{β} 、 R^{π} 和 R^{μ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(k) 化合物C2的化合物C5c以及例如其盐,其中,

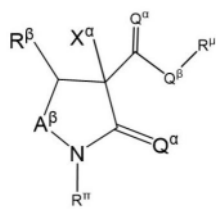
R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$,

A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$,并且

$n\alpha$ 是1

X^{α} 是SPh、SePh,

G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



并且其中,

R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 R^π 和 R^μ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(1) 化合物C2的化合物C6a以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

R^α 是 $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$

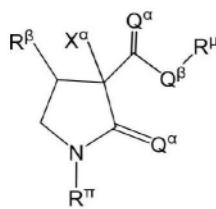
A^α 是 $-N(R^\pi)-$

$n\alpha$ 是1

A^β 是 CH_2

X^α 是SPh、SePh、 SG^α 、 SeG^α

G^α 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



并且其中,

R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 R^π 和 R^μ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(m) 化合物C2的化合物C6b以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

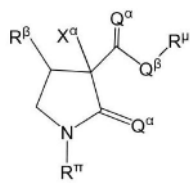
R^α 是 $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$

A^α 是 $-N(R^\pi)-$

$n\alpha$ 是1

A^β 是 CH_2

X^α 是卤素



并且其中,

R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 R^π 和 R^μ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(n) 化合物C2的化合物C7a以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

R^α 是 $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$,

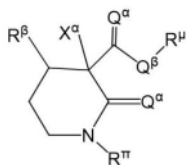
A^α 是 $-N(R^\pi)-$,

$n\alpha$ 是2,

A^β 是 CH_2

X^α 是SPh、SePh、 SG^α 、 SeG^α

G^α 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



并且其中,

R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 R^π 和 R^μ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(o) 化合物C2的化合物C7b以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

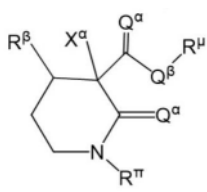
R^α 是 $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$,

A^α 是 $-N(R^\pi)-$,

$n\alpha$ 是2,

A^β 是 CH_2

X^α 是卤素



并且其中,

R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 R^π 和 R^μ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(p) 化合物C2的化合物C8a以及例如其盐,其中,

R^α 是 $-C(O)Q^\beta R^\mu$

A^α 是 $-N(R^\pi)-$

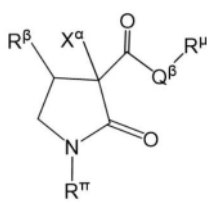
$n\alpha$ 是1

A^β 是 CH_2

Q^α 是O

X^α 是SPh、SePh、 SG^α 、 SeG^α

G^α 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



并且其中,

R^β 、 Q^β 、 R^π 和 R^μ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(q) 化合物C2的化合物C8b以及例如其盐,其中,

R^α 是 $-C(O)Q^\beta R^\mu$

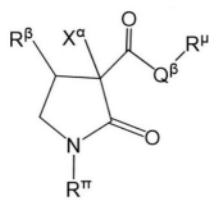
A^α 是 $-N(R^\pi)-$

$n\alpha$ 是1

A^β 是 CH_2

Q^α 是O

X^α 是 $N^+(O^-)(G^\alpha)_2$



并且其中,

R^B 、 Q^B 、 R^II 和 R^mu 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(r) 化合物C2的化合物C9a以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

R^alpha 是 $-C(O)NHR^mu$

A^alpha 是 $-N(R^II) -$

$n\alpha$ 是1

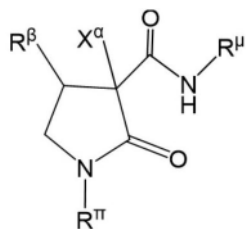
A^beta 是 CH_2

Q^alpha 是0

Q^beta 是NH

X^alpha 是SPh、SePh、 SG^alpha 、 SeG^alpha

G^alpha 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



并且其中,

R^B 、 R^II 和 R^mu 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(s) 化合物C2的化合物C9b以及例如其盐,其中,

R^alpha 是 $-C(O)NHR^mu$

A^alpha 是 $-N(R^II) -$

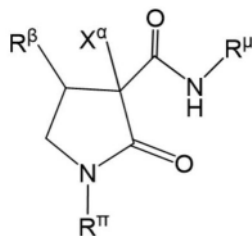
$n\alpha$ 是1

A^beta 是 CH_2

Q^alpha 是0

Q^beta 是NH

X^alpha 是SPh、SePh,



并且其中,

R^B 、 R^II 和 R^mu 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(t) 化合物C2的化合物C9c以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

R^alpha 是 $-C(O)NHR^mu$

A^alpha 是 $-N(R^II) -$

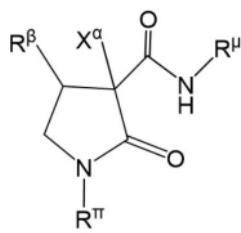
$n\alpha$ 是1

A^β 是 CH_2

Q^α 是O

Q^β 是NH

X^α 是卤素



并且其中,

R^β 、 R^π 和 R^μ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(u) 化合物C2的化合物C10以及例如其盐,其中,

R^α 是 $-C(O)NHR^\mu$

A^α 是 $-N(R^\pi)-$

$n\alpha$ 是1

A^β 是 CH_2

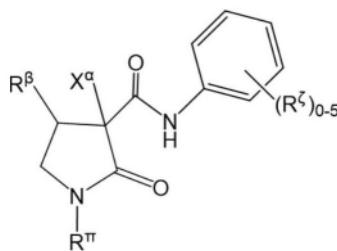
Q^α 是O,

Q^β 是NH并且

R^μ 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环

X^α 是SPh、SePh、 SG^α 、 SeG^α ,

G^α 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



并且其中,

R^β 、 R^π 和 R^ζ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(v) 化合物C2的化合物C11以及例如其盐,其中,

R^α 是 $-C(O)NHR^\mu$

A^α 是 $-N(R^\pi)-$

$n\alpha$ 是1

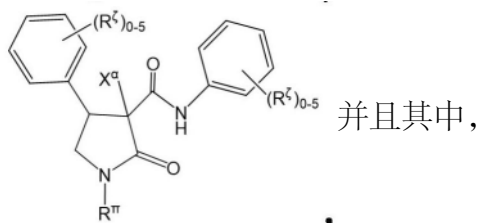
A^β 是 CH_2

Q^α 是O

Q^β 是NH

R^μ 是未经取代或被最多5个独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环
 R^β 是 R^λ , 其是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环

X^α 是SPh、SePh,



R^{II} 和 R^z 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(w) 化合物C2的化合物C12以及例如其盐,其中,

R^a 是 $-C(=O)NHR^u$

A^a 是 $-N(Me)-$

n_a 是1

A^b 是 CH_2

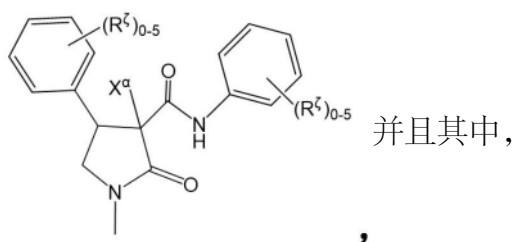
Q^a 是0

Q^b 是NH

R^u 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^z 的取代基取代的苯环

$R^b = R^l$, 其是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^z 的取代基取代的苯环,

X^a 是SPh、SePh,



R^z 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(x) 化合物C2的化合物C12a以及例如其盐,其中,

R^a 是 $-C(=O)NHR^u$,

A^a 是 $-N(Me)-$,

n_a 是1,

A^b 是 CH_2 ,

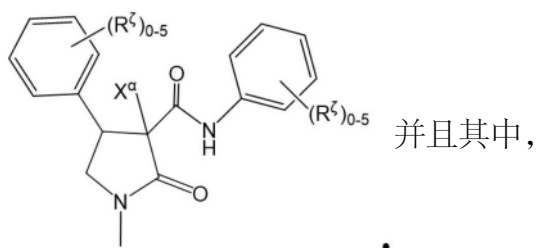
Q^a 是0,

Q^b 是NH,

R^u 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^z 的取代基取代的苯环,

$R^b = R^l$, 其是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^z 的取代基取代的苯环,

X^a 是卤素,



R^z 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(y) 化合物C2的化合物C12b以及例如其盐, 其中,

R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$,

A^{α} 是 $-N(Me)-$,

$n\alpha$ 是1,

A^{β} 是 CH_2 ,

Q^{α} 是O,

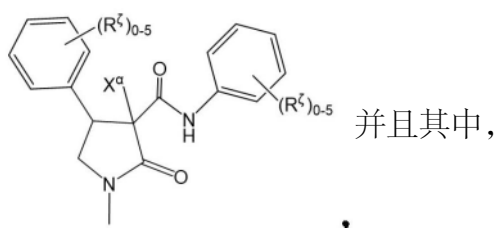
Q^{β} 是NH,

R^{μ} 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环,

$R^{\beta}=R^{\lambda}$, 其是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环,

X^{α} 是 $N^{+}(O^{-})(G^{\alpha})_2$,

G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



R^{ζ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(z) 化合物C2的化合物C13以及例如其盐, 其中,

R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$,

A^{α} 是 $-NH-$,

$n\alpha$ 是1,

A^{β} 是 CH_2 ,

Q^{α} 是O,

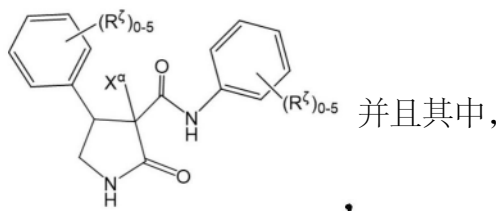
Q^{β} 是NH,

R^{μ} 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环,

$R^{\beta}=R^{\lambda}$, 其是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环,

X^{α} 是SPh、SePh、 SG^{α} 、 SeG^{α} 、 $N^{+}(O^{-})(G^{\alpha})_2$

G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



R^{ζ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(aa) 化合物C2的化合物C14以及例如其盐, 其中,

R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$,

A^{α} 是 $-NH-$,

$n\alpha$ 是2,

A^β 是 CH_2 ,

Q^α 是0,

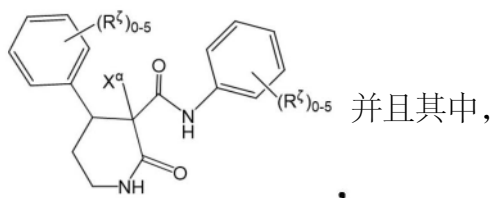
Q^β 是NH,

R^μ 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环,

$R^\beta = R^\lambda$, 其是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环

X^α 是SPh、SePh、 SG^α 、 SeG^α 、 $\text{N}^+(0^-)$ (G^α)₂

G^α 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



R^ζ 具有与化合物A中所定义的含义相同的含义;

(bb) 化合物C2的化合物C15以及例如其盐, 其中,

R^α 是 $-\text{C}(0)\text{NHR}^\mu$,

A^α 是 $-\text{N}(\text{Me})-$,

$n\alpha$ 是2,

A^β 是 CH_2 ,

Q^α 是0,

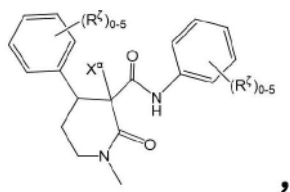
Q^β 是NH,

R^μ 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环,

$R^\beta = R^\lambda$, 其是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环,

X^α 是SPh、SePh、 SG^α 、 SeG^α 、 $\text{N}^+(0^-)$ (G^α)₂,

G^α 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



其中, R^ζ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(cc) 化合物C1-C15中任一个的化合物C16以及例如其盐, 其中,

X^α 是SPh, 并且其中,

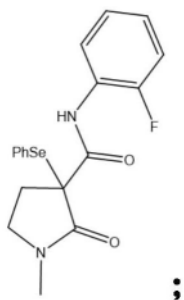
R^α 、 R^β 、 A^α 、 A^β 、 $n\alpha$ 和 Q^α 具有与化合物A2中的含义相同的含义;

(dd) 化合物C1-C15中任一个的化合物C16a以及例如其盐, 其中,

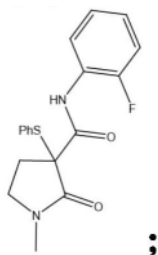
X^α 是 $\text{N}(\text{Me})_2$, 并且其中,

R^α 、 R^β 、 A^α 、 A^β 、 $n\alpha$ 和 Q^α 具有与化合物A2中的含义相同的含义;

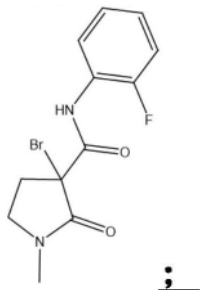
(ee) 具有下式的化合物C16b:



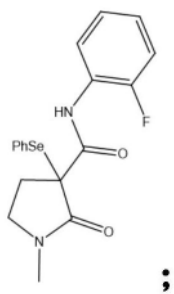
(ff) 具有下式的化合物C16c:



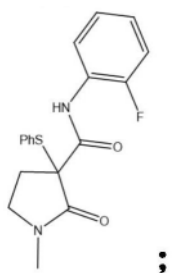
(gg) 具有下式的化合物C16d:



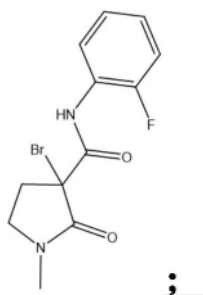
(hh) 化合物C16e,其用作杀有害生物剂,优选地用作以下结构的除草剂合成工艺中间体和/或标记化合物:



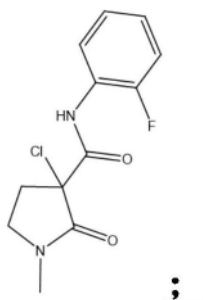
(ii) 化合物C16f,其用作杀有害生物剂,优选地用作以下结构的除草剂合成工艺中间体和/或标记化合物:



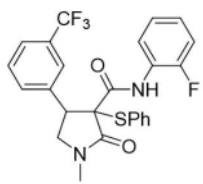
(jj) 化合物C16g,其用作杀有害生物剂,优选地用作以下结构的除草剂合成工艺中间体和/或标记化合物:



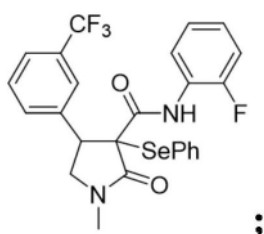
(kk) 化合物C16h,其用作杀有害生物剂,优选地用作以下结构的除草剂合成工艺中间体和/或标记化合物:



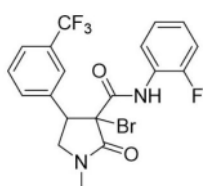
(ll) 具有下式的化合物C17a:



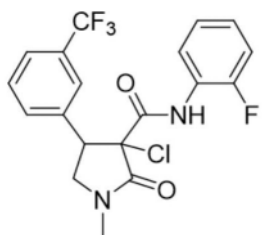
(mm) 具有下式的化合物C17b:



(nn) 具有下式的化合物C17c:

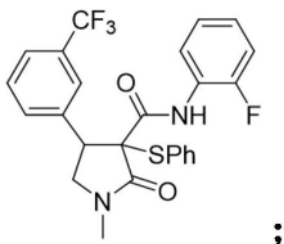


(oo) 具有下式的化合物C17d:

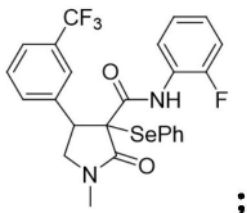


(pp) 化合物C17f,其用作杀有害生物剂,优选地用作以下结构的除草剂合成工艺中间

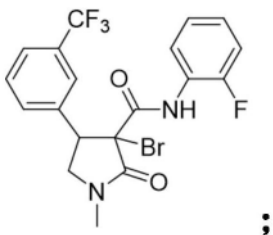
体和/或标记化合物:



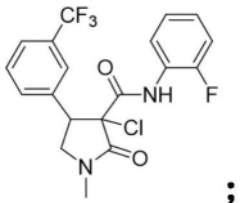
(qq) 化合物C17g,其用作杀有害生物剂,优选地用作以下结构的除草剂合成工艺中间体和/或标记化合物:



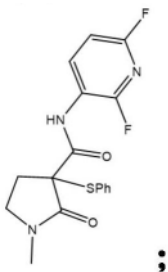
(rr) 化合物C17h,其用作杀有害生物剂,优选地用作以下结构的除草剂合成工艺中间体和/或标记化合物:



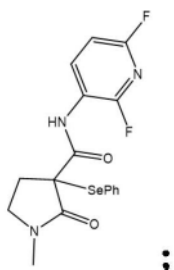
(ss) 化合物C17i,其用作杀有害生物剂,优选地用作以下结构的除草剂合成工艺中间体和/或标记化合物:



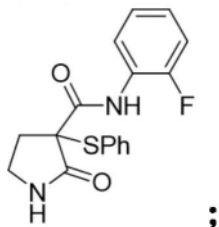
(tt) 具有下式的化合物C18a:



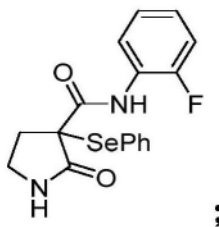
(uu) 具有下式的化合物C18b:



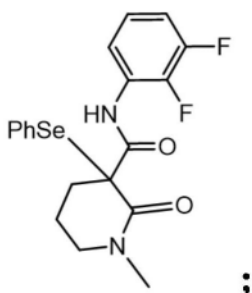
(vv) 具有下式的化合物C19a:



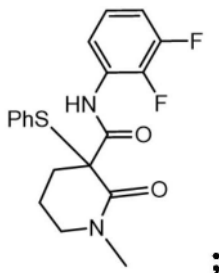
(ww) 具有下式的化合物C19b:



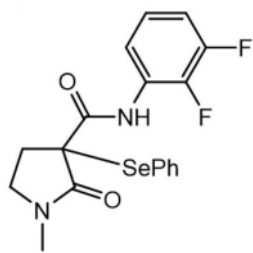
(xx) 具有下式的化合物C20a:



(yy) 具有下式的化合物C20b:

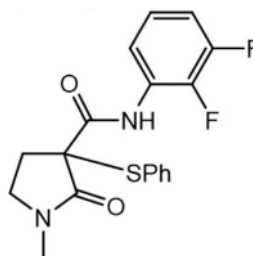


(zz) 具有下式的化合物C21a:



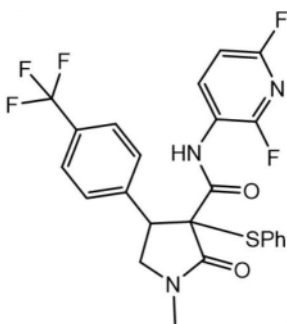
;

(aaa) 具有下式的化合物C21b:



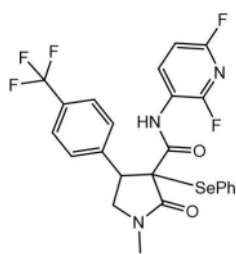
;

(bbb) 具有下式的化合物C22a:



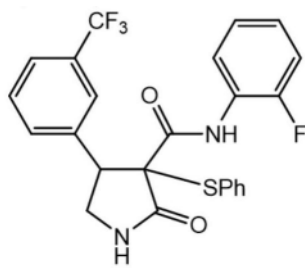
;

(ccc) 具有下式的化合物C22b:



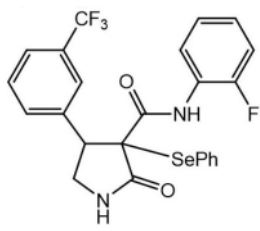
;

(ddd) 具有下式的化合物C23a:

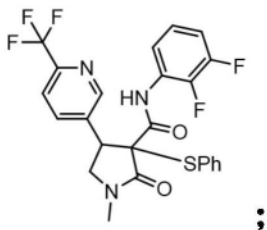


;

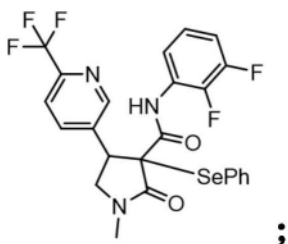
(eee) 具有下式的化合物C23b:



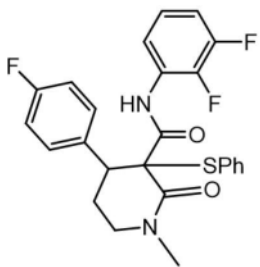
(fff) 具有下式的化合物C24a:



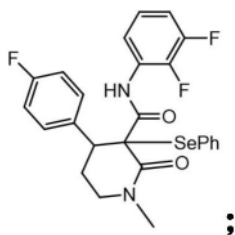
(ggg) 具有下式的化合物C24b:



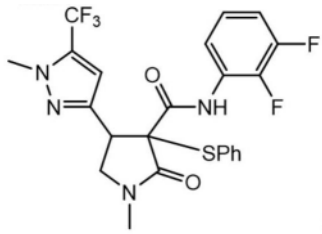
(hhh) 具有下式的化合物C25a:



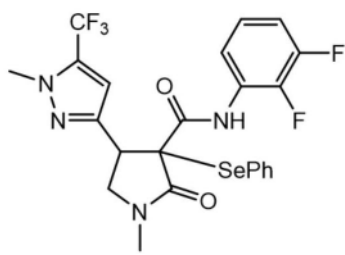
(iii) 具有下式的化合物C25b:



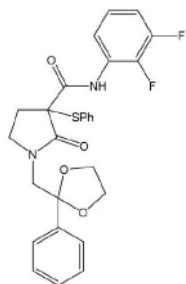
(jjj) 具有下式的化合物C26a:



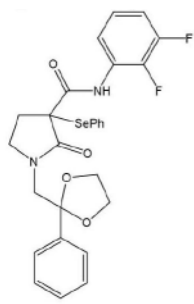
(kkk) 具有下式的化合物C26b:



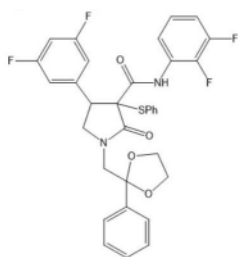
(111) 具有下式的化合物C27a:



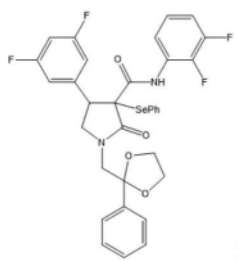
(mmm) 具有下式的化合物C27b:



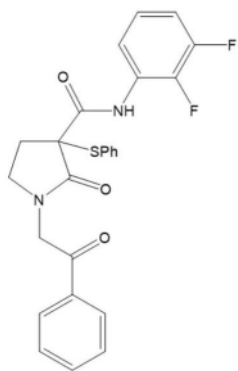
(nnn) 具有下式的化合物C28a:



(ooo) 具有下式的化合物C28b:

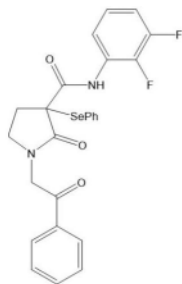


(ppp) 具有下式的化合物C29a:



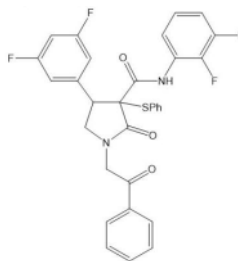
;

(qqq) 具有下式的化合物C29b:



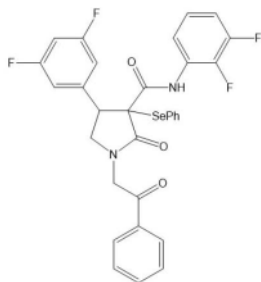
;

(rrr) 具有下式的化合物C30a:



;

(sss) 具有下式的化合物C30b:



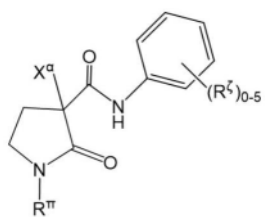
;

(ttt) 化合物C2的化合物C31a以及例如其盐,其中,

 R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$ A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$ n_{α} 是1 A^{β} 是 CH_2 Q^{α} 是0 Q^{β} 是NH R^{μ} 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环 R^{β} 是H

X^a 是SPh、SePh、SG^a、SeG^a

G^a是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基，



并且其中，

R^{π} 和 R^z 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义；

(uuu) 化合物C2的化合物C31b以及例如其盐，其中，

R^a 是-C(O)NHR^u

A^a 是-N(R^π)-

n_a 是1

A^b 是CH₂

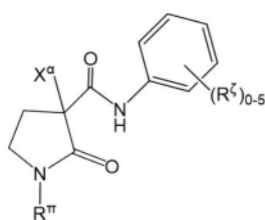
Q^a 是O

Q^b 是NH

R^u 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^z 的取代基取代的苯环

R^b 是H

X^a 是卤素



并且

其中，

R^{π} 和 R^z 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义；

(vvv) 化合物C2的化合物C32a以及例如其盐，其中，

R^a 是-C(O)NHR^u

A^a 是-NH-

n_a 是1

A^b 是CH₂

Q^a 是O

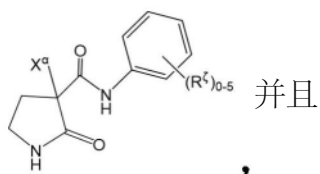
Q^b 是NH

R^u 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^z 的取代基取代的苯环

R^b 是H

X^a 是SPh、SePh、SG^a、SeG^a

G^a是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基，



其中,

R^{ζ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(www) 化合物C2的化合物C32b以及例如其盐,其中,

R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$,

A^{α} 是 $-NH-$,

n_{α} 是1,

A^{β} 是 CH_2 ,

Q^{α} 是0,

Q^{β} 是NH,

R^{μ} 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环,

R^{β} 是H,

X^{α} 是卤素,



R^{ζ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(xxx) 化合物C2的化合物C33以及例如其盐,其中,

R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$,

A^{α} 是 $-NH-$,

n_{α} 是2,

A^{β} 是 CH_2 ,

Q^{α} 是0,

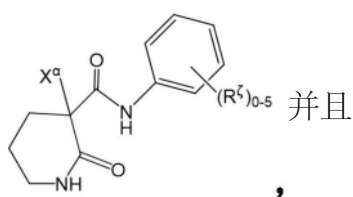
Q^{β} 是NH,

R^{μ} 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环

R^{β} 是H

X^{α} 是SPh、SePh、SG $^{\alpha}$ 、SeG $^{\alpha}$

G $^{\alpha}$ 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



其中,

R^5 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义；

(yyy) 化合物C2的化合物C34以及例如其盐, 其中,

R^a 是 $-C(O)NHR^u$

A^a 是 $-N(Me)-$

na 是2

A^b 是 CH_2

Q^a 是O

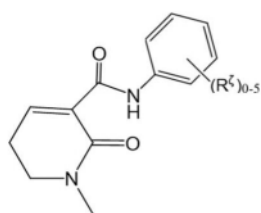
Q^b 是NH

R^u 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^5 的取代基取代的苯环

R^b 是H

X^a 是SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a

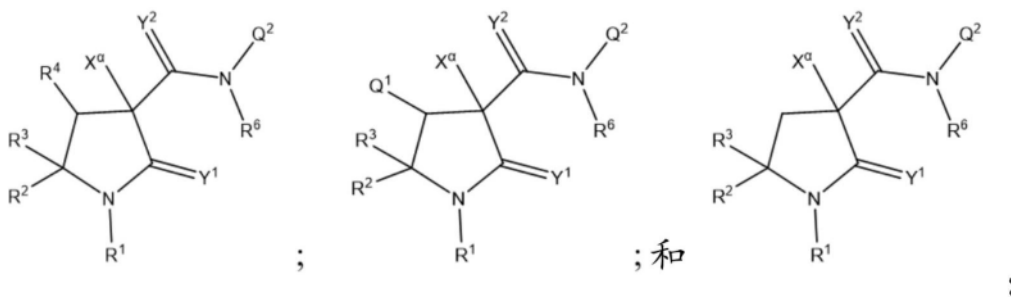
G^a 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



并且其中,

R^5 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义；

(zzz) 由以下结构中的任一个所定义的化合物C35a,



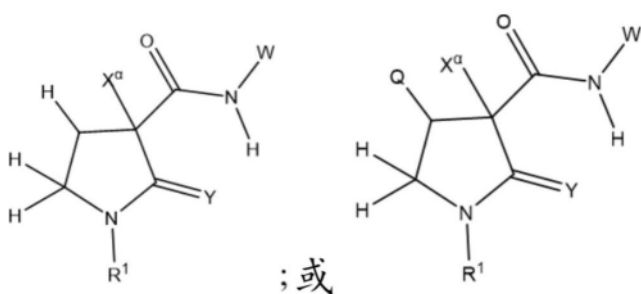
其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 Y^1 和 Y^2 等具有如公开为W0 2015/084796的PCT/US2014/068073的权利要求1中所定义的含义,

其中

X^a = SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a

G^a = 烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基;

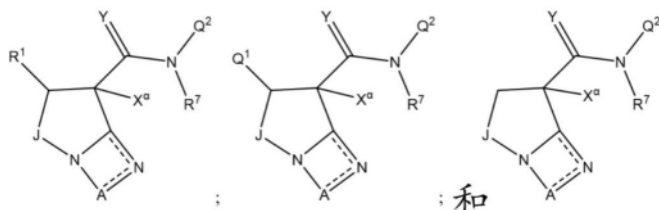
(aaaa) 由以下结构中的任一个所定义的化合物C36a,



其中 Q 、 R^1 、 Y 和 W 具有如公开为W0 2020/242946的PCT/US 2020/034232的权利要求1中所定义的含义,并且其中,

$X^a = \text{SPh}$ 、 SePh 、 SG^a 、 SeG^a , 并且

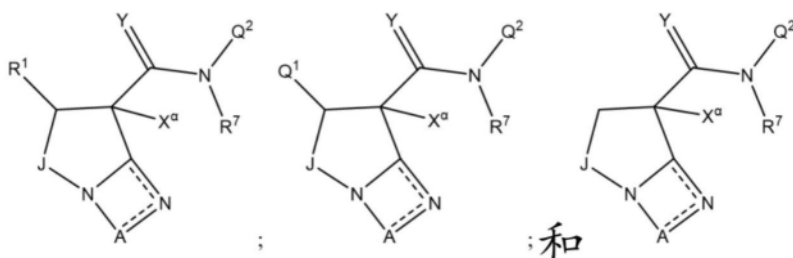
G^a = 烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基;
(bbbb) 由下式中的任一个所定义的化合物C37a,



其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 Y 、 A 和 J 等具有如公开为W0 2016/182780的PCT/US2016/030450的权利要求1中所定义的含义,并且其中,

X^a 是 SPh 、 SePh 、 SG^a 、 SeG^a

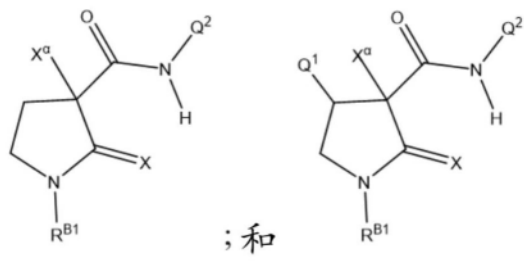
G^a 是 烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基;
(cccc) 化合物C37b, 其用作杀有害生物剂, 优选地用作具有以下结构中的任一个的除草剂合成工艺中间体和/或标记,



其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 Y 、 A 和 J 等具有如公开为W0 2016/182780的PCT/US2016/030450的权利要求1中所定义的含义,并且其中

X^a 是 SPh 、 SePh 、 SG^a 、 SeG^a

G^a 是 烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基;
(dddd) 由下式中的任一个所定义的化合物C38,

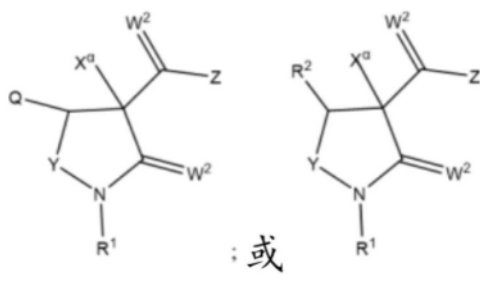


其中 Q^1 、 Q^2 、 R^{B1} 和 X 具有如公开为W0 2020/161147的PCT/EP 2020/052780的权利要求1中所定义的含义,

并且其中,

X^a 是 SPh 、 SePh 、 SG^a 、 SeG^a

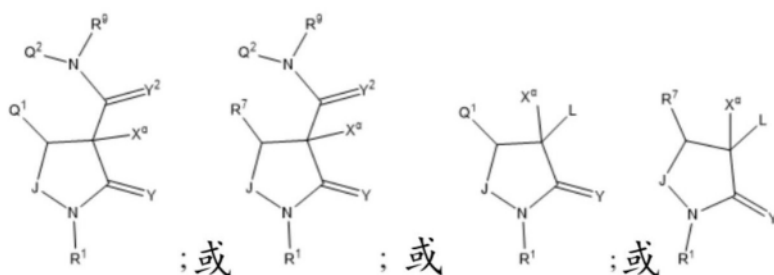
G^a 是 烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基;
(eeee) 由下式中的任一个所定义的化合物C39,



其中Q、W²、R¹、Y和Z等具有如公开为W0 2019/025156的PCT/EP 2018/069001的权利要求1中所定义的含义,并且其中

X^a是SPh、SePh、SG^a、SeG^a

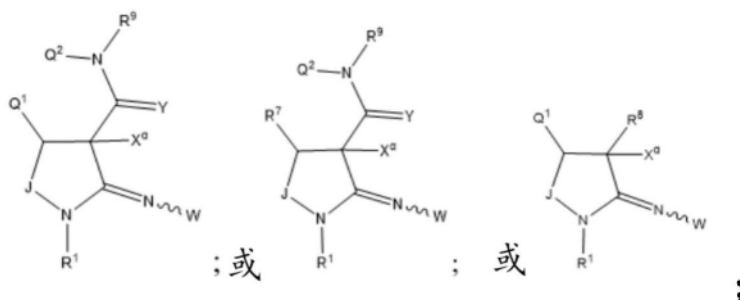
G^a是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基;
(ffff)由下式中的任一个所定义的化合物C40,



其中Q¹、Q²、R¹、R⁷、R⁹、J、L、Y和Y²等具有如公开为W0 2018/222647的PCT/US2018/035017的权利要求1中所定义的含义,并且其中,

X^a是SPh、SePh、SG^a、SeG^a;

G^a是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基;
(gggg)由下式中的任一个所定义的化合物C42,

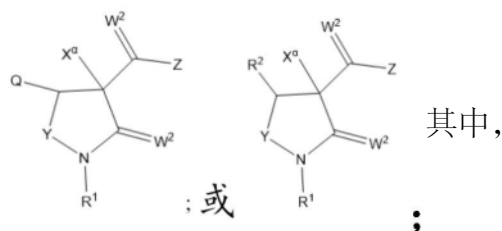


其中Q¹、Q²、R¹、R⁷、R⁸、R⁹、J、Y和W等具有如公开为W0 2018/222646的PCT/US2018/035015的权利要求1中所定义的含义,并且其中

X^a是SPh、SePh、SG^a、SeG^a

G^a是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,
并且

(hhhh)由下式中的任一个所定义的化合物C43,



Q、W²、R¹、R²、Y和Z等具有如公开为W0 2018/184890的PCT/EP 2018/057628的权利要求1中所定义的含义,

并且其中

X^α是SPh、SePh、SG^α、SeG^α

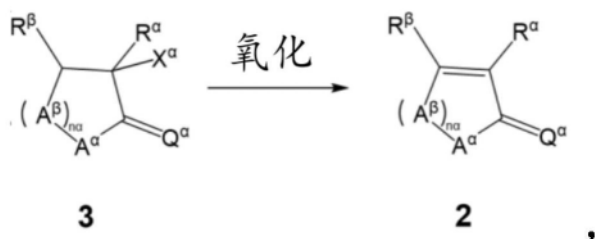
G^α是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基。

15. 一种如化合物C16c中所定义、描绘或描述的化合物。

16. 一种如化合物C17a中所定义、描绘或描述的化合物。

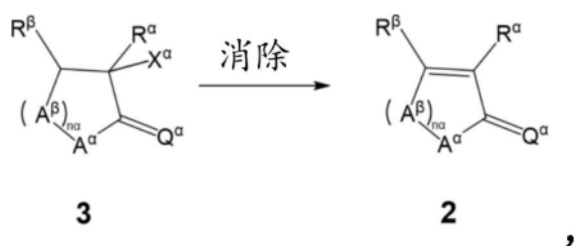
17. 一种如工艺D1a、D1b、D2a、D2b、D3a、D3b、D3c、D4a、D4b、D5a、D5b、D6a、D6b、D7a、D7b、D8a、D8b、D9a和D9b中的任一种所定义、描绘或描述的或选自以下的组的工艺:

(a) 如上文总体上描述的用于从式3的化合物制备式2的不饱和前体的工艺D1a



所述工艺包括将式3的对应化合物使用氧化剂如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H₂O₂) 氧化, 其中X^α、R^α、R^β、A^α、A^β、nα和Q^α中的每一个具有与化合物C1a中的含义相同的含义;

(b) 如上文总体上描述的用于从式3的化合物制备式2的不饱和前体的工艺D1b



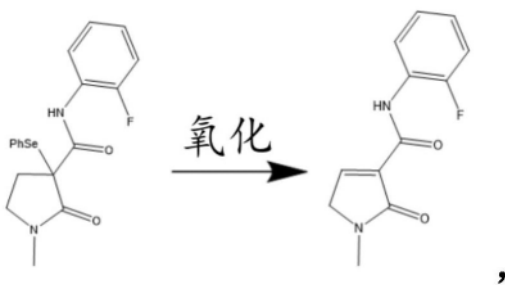
所述工艺包括利用激活剂如碱或路易斯酸进行的消除反应, 其中X^α、R^α、R^β、A^α、A^β、nα和Q^α中的每一个具有与化合物C1a中的含义相同的含义;

(c) 工艺D1a的工艺D2a, 所述工艺D2a包括将式3的化合物在合适的溶剂例如乙酸中溶解, 搅动 (例如, 搅拌等) 一段时间例如约20min, 在合适的温度下逐份添加氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H₂O₂), 然后, 在基本上相同的温度下将反应物料搅动一段时间, 例如约2h, 能将所述反应物料在例如NaHCO₃水溶液中淬灭, 并通常用合适的溶剂萃取两次, 能将合并的有机层浓缩, 以获得对应的式2的不饱和前体;

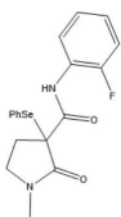
(d) 工艺D1a的工艺D2b, 所述工艺D2b包括将式3的化合物溶解在合适的溶剂例如氯苯中, 搅动 (例如, 通过搅拌等) 一段时间例如约20min, 在合适的温度下逐份添加激活剂例如碱或路易斯酸, 然后, 在基本上相同的温度下将反应物料搅动一段时间, 例如约2h, 能将所

述反应物料例如在 NH_4Cl 溶液中淬灭,并通常用合适的溶剂萃取两次,能将合并的有机层浓缩,以获得对应的式2的不饱和前体;

(e) 通过以下方案举例说明的工艺D3a,



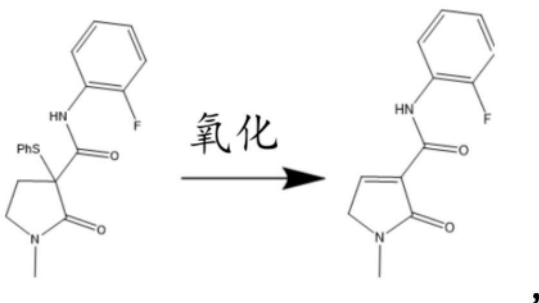
所述工艺包括将下式的化合物



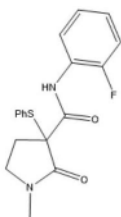
使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化,以获得对应

的不饱和前体化合物;

(f) 通过以下方案举例说明的工艺D3b,

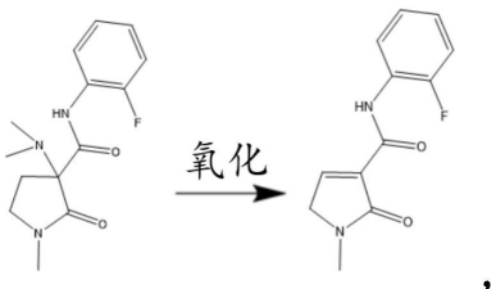


所述工艺包括将下式的化合物

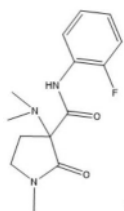


使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化,以获得对应的不饱和前体;

(g) 通过以下方案举例说明的工艺D3c,



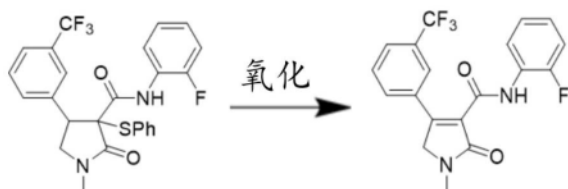
所述工艺包括将下式的化合物



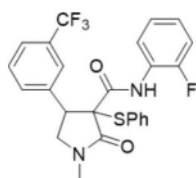
使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化, 以获得对应

的不饱和前体化合物;

(h) 通过以下方案举例说明的工艺D4a,



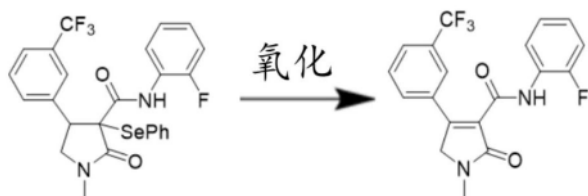
所述工艺包括将下式的化合物



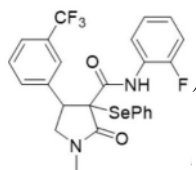
使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化, 以获得

对应的不饱和前体化合物;

(i) 通过以下方案举例说明的工艺D4b,



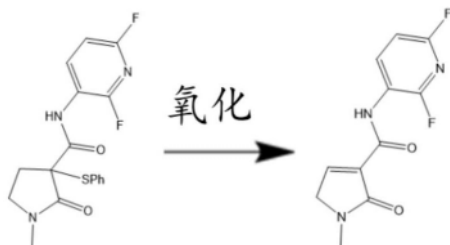
所述工艺包括将下式的化合物



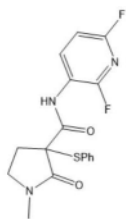
使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化, 以获得

对应的不饱和前体化合物;

(j) 通过以下方案举例说明的工艺D5a,



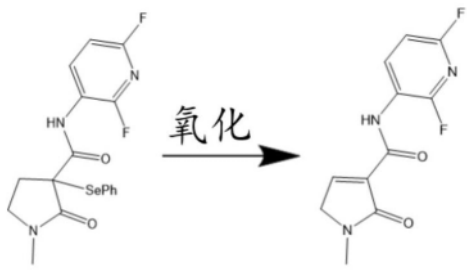
所述工艺包括将下式的化合物



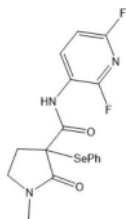
使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化, 以获得对应

的不饱和前体化合物;

(k) 通过以下方案举例说明的工艺D5b,



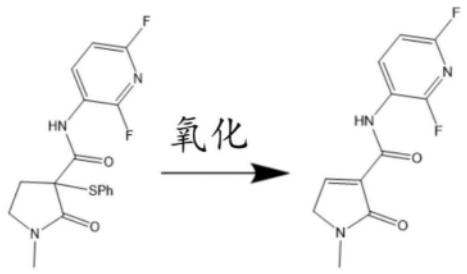
所述工艺包括将下式的化合物



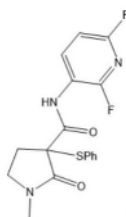
使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化, 以获得对应

的不饱和前体化合物;

(l) 通过以下方案举例说明的工艺D6a,



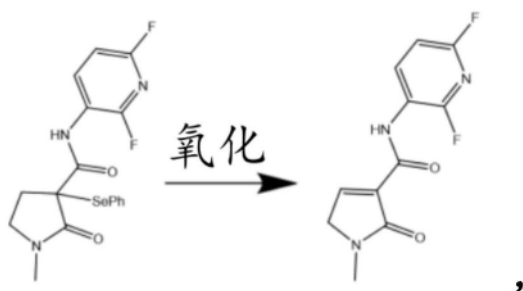
所述工艺包括将下式的化合物



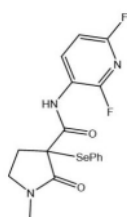
使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化, 以获得对应

的不饱和前体化合物;

(m) 通过以下方案举例说明的工艺D6b,



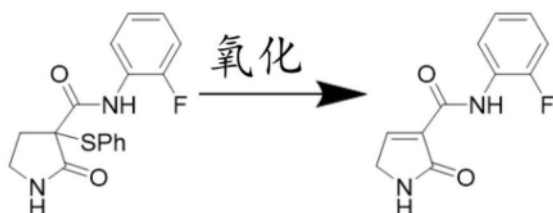
所述工艺包括将下式的化合物



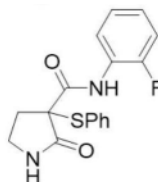
使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化, 以获得对应

的不饱和前体化合物;

(n) 通过以下方案举例说明的工艺D7a,



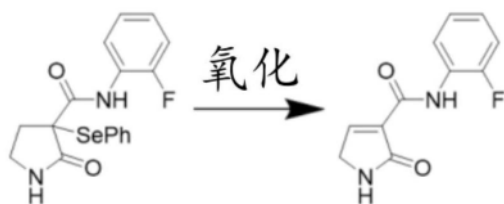
所述工艺包括将下式的化合物



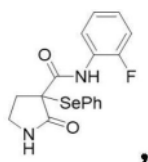
使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化, 以获得对

应的不饱和前体化合物:

(c) 通过以下方案举例说明的工艺D7b,

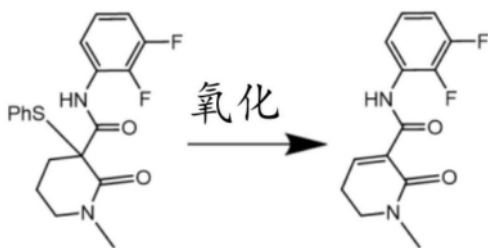


所述工艺包括将下式的化合物

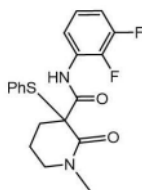


使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化, 以获得对应的不饱和前体化合物;

(p) 通过以下方案举例说明的工艺D8a,



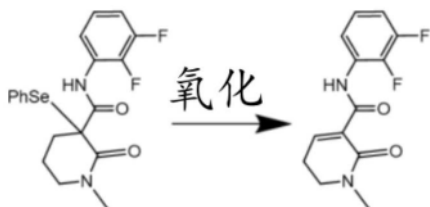
所述工艺包括将下式的化合物



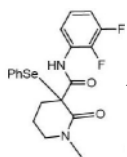
使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化, 以获得对

应的不饱和前体化合物;

(q) 通过以下方案举例说明的工艺D8b,



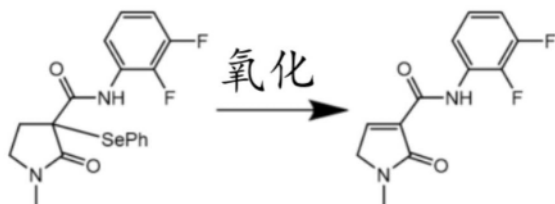
所述工艺包括将下式的化合物



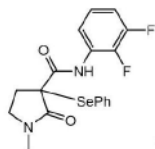
使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化, 以获得对应

的不饱和前体化合物;

(r) 通过以下方案举例说明的工艺D9a,



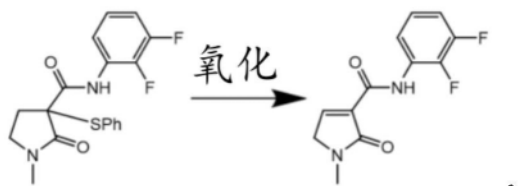
所述工艺包括将下式的化合物



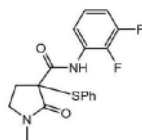
使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化, 以获得对

应的不饱和前体化合物, 以及

(s) 通过以下方案举例说明的工艺D9b,



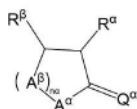
所述工艺包括将下式的化合物



使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化, 以获得对

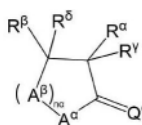
应的不饱和前体化合物。

18. 一种如化合物E1中所定义、描绘或描述的化合物或式4的化合物E1以及例如其盐等,



4 ,

在制备下式1的对应的饱和靶标的方法中用作中间体,



1 ,

且 R^δ 和 R^γ 具有与工艺B中所定义的含义相同的含义。

19. 如在工艺F1a、F1b、F1c、F2a、F2b、F3和F4中的任一种中所定义、描绘或描述的或选自以下的组的工艺:

(a) 用于从式4的化合物制备式3的化合物的工艺F1a,



4

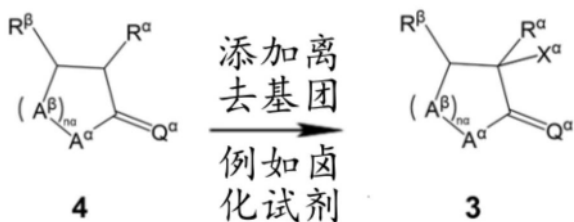
3

,

所述工艺包括通过利用碱和亲电体添加 X^α “离去”基团,

其中 X^α 、 R^α 、 R^β 、 A^α 、 A^β 、 $n\alpha$ 和 Q^α 中的每一个具有与化合物C1a中的含义相同的含义;

(b) 用于从式4的化合物制备式3的化合物的工艺F1b,



4

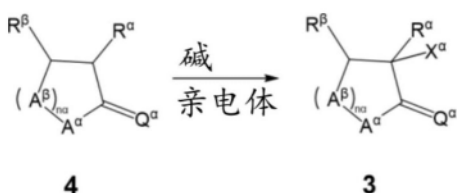
3

所述工艺包括通过利用离去基团来源如

,

卤化试剂添加 X^α 离去基团, 其中 X^α 、 R^α 、 R^β 、 A^α 、 A^β 、 $n\alpha$ 和 Q^α 中的每一个具有与化合物C1a中的含义相同的含义;

(c) 用于从式4的化合物制备式3的化合物的工艺F1c,



所述工艺包括通过利用碱和亲电体添加 X^{α} 基团,其

中 X^{α} 、 R^{α} 、 R^{β} 、 A^{α} 、 A^{β} 、 α 和 Q^{α} 中的每一个具有与化合物C1b中的含义相同的含义;

(d) 工艺F1a的工艺F2a,所述工艺F2a包括将式4的化合物在指定温度下通常通过冷却而溶解于具有碱如氢氧化钠的合适溶剂中,搅动(例如,搅拌等)一段时间例如约20min,在基本上相同的温度下添加在合适的溶剂中溶解的亲电体,例如二苯基二硫醚、苯次磺酰氯、苯基溴化硒中的任一种,在基本上相同的温度下将反应物料搅动一段时间,能将所述反应物料例如在 NH_4Cl 溶液中淬灭,并通常用合适的溶剂萃取两次或更多次,能将合并的有机层洗涤并经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,以获得对应的式3的化合物;

(e) 工艺F1b的工艺F2b,所述工艺F2b包括在特定温度下将式4的化合物溶解在合适的溶剂连同离去基团来源例如卤化试剂(例如,溴来源)中,任选地添加碱和/或催化剂(包含催化剂、预催化剂、助催化剂中的一种或多种的催化组分),在基本上相同的温度下将反应物料搅动(例如,搅拌等)一段时间例如约2小时,将所述反应物料淬灭并用合适的溶剂萃取,优选地再次洗涤所述物料和/或将合并的有机层洗涤,任选地经例如 Na_2SO_4 干燥,并浓缩,以获得对应的式3的化合物;

(f) 工艺F2a或F2b中的任一种的工艺F3,所述工艺F3进一步包括将由所述工艺F2a或F2b中的任一种获得的所述式3的化合物纯化的步骤,以及

(g) 工艺F1-F3中的任一种的工艺F4,所述工艺F4将二苯基二硫醚和苯次磺酰氯中的任一种用作亲电体。

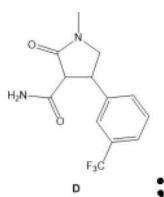
20. 一种如在化合物G1、G2、DD1、DD2、DD3、DD4、DD5、DD6、DD7、DD8、DD9、DD10和DD11中的任一种中所定义、描绘或描述的或选自以下的组的化合物:

(a) 具有以下结构的储存标记G1以及例如其盐:



R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 和 R^{π} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(b) 通过将四氟咯草胺暴露于阳光可获得的式D的储存标记化合物G2



(c) 下式的储存标记化合物DD1,



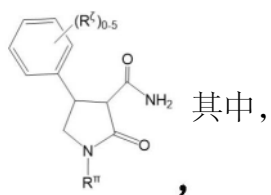
R^{β} 、 Q^{α} 、 A^{β} 、 A^{α} 和 n 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义；

(d) 下式的储存标记化合物DD2，



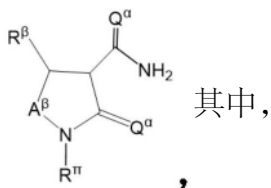
R^{β} 、 Q^{α} 、 A^{β} 和 R^{π} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义；

(e) 下式的储存标记化合物DD3，



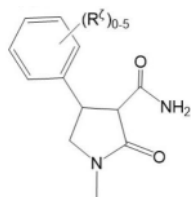
R^{π} 和 R^{ζ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义；

(f) 下式的储存标记化合物DD4，



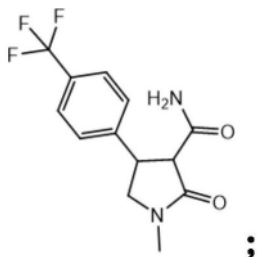
R^{β} 、 Q^{α} 、 A^{β} 和 R^{π} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义；

(g) 下式的储存标记化合物DD5，

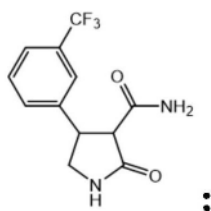


其中，每个 R^{ζ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义；

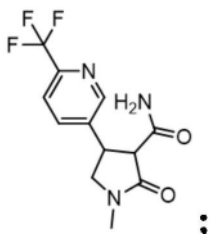
(h) 下式的储存标记化合物DD6，



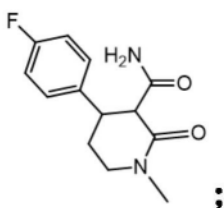
(i) 下式的储存标记化合物DD7，



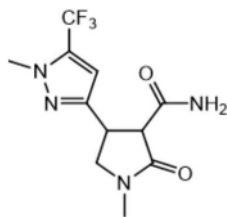
(j) 下式的储存标记化合物DD8,



(k) 下式的储存标记化合物DD9,

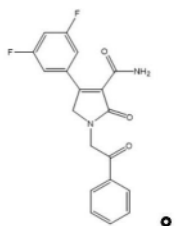


(l) 下式的储存标记化合物DD10,



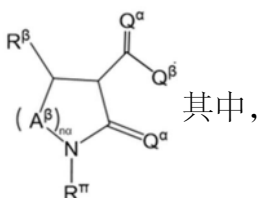
以及

(m) 下式的储存标记化合物DD11,



21. 一种如在化合物G1、G2、DD1、DD2、DD3、DD4、DD5、DD6、DD7、DD8、DD9、DD10和DD11中的任一种中所定义、描绘或描述的或选自以下的组的储存标记化合物:

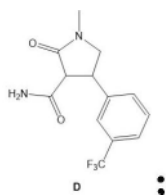
(a) 具有以下结构的储存标记G1以及例如其盐:



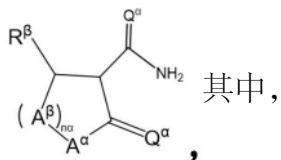
其中,

R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 和 R^{π} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(b) 通过将四氟咯草胺暴露于阳光可获得的式D的储存标记化合物G2

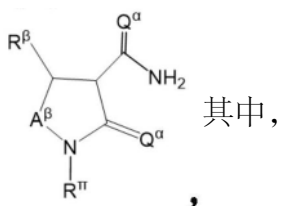


(c) 下式的储存标记化合物DD1,



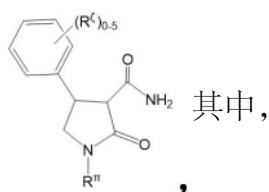
R^{β} 、 Q^{α} 、 A^{β} 、 A^{α} 和 $n\alpha$ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义；

(d) 下式的储存标记化合物DD2,



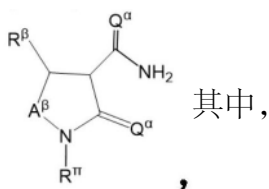
R^{β} 、 Q^{α} 、 A^{β} 和 R^{π} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义；

(e) 下式的储存标记化合物DD3,



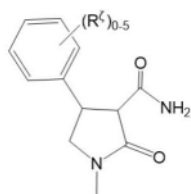
R^{π} 和 R^{ζ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义；

(f) 下式的储存标记化合物DD4,



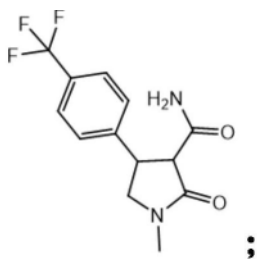
R^{β} 、 Q^{α} 、 A^{β} 和 R^{π} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义；

(g) 下式的储存标记化合物DD5,

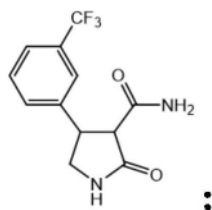


其中,每个 R^{ζ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义；

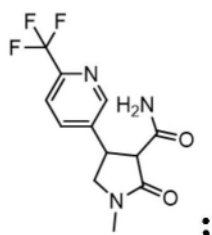
(h) 下式的储存标记化合物DD6,



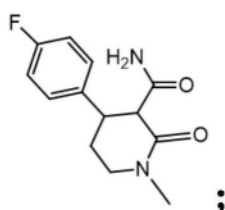
(i) 下式的储存标记化合物DD7,



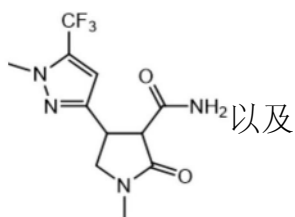
(j) 下式的储存标记化合物DD8,



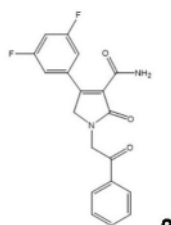
(k) 下式的储存标记化合物DD9,



(l) 下式的储存标记化合物DD10,



(m) 下式的储存标记化合物DD11,

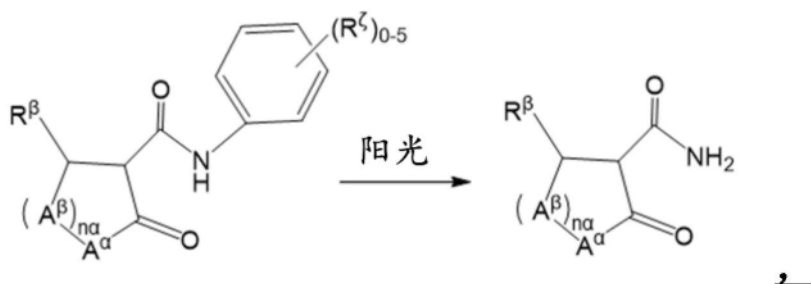


22. 一种如化合物G2所定义、描绘或描述的储存标记化合物。

23. 一种如在工艺H1、H2、H2a、H3、H4、H5和H6中的任一种中所定义、描绘或描述的或选自以下的组的工艺：

(a) 工艺H1, 所述工艺用于在以下通用方案中从对应的饱和靶标化合物制备储存标记

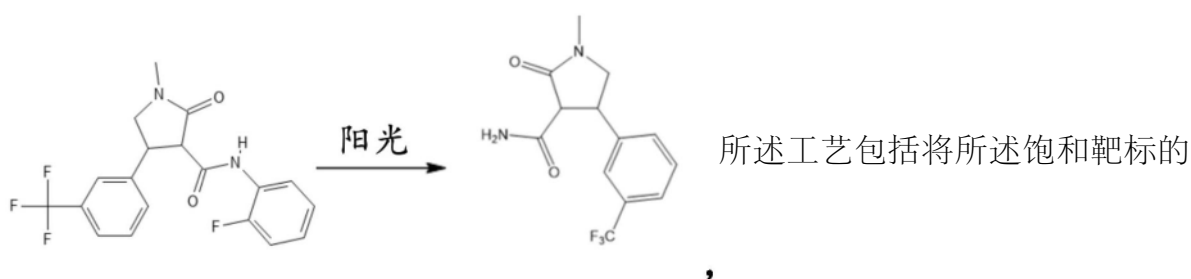
化合物,其中将所述饱和靶标暴露于阳光足够的时间以使得可检测量的对应储存标记在通过分析方法例如HPLC且特别是HPLC-MS测量时形成,



其中,

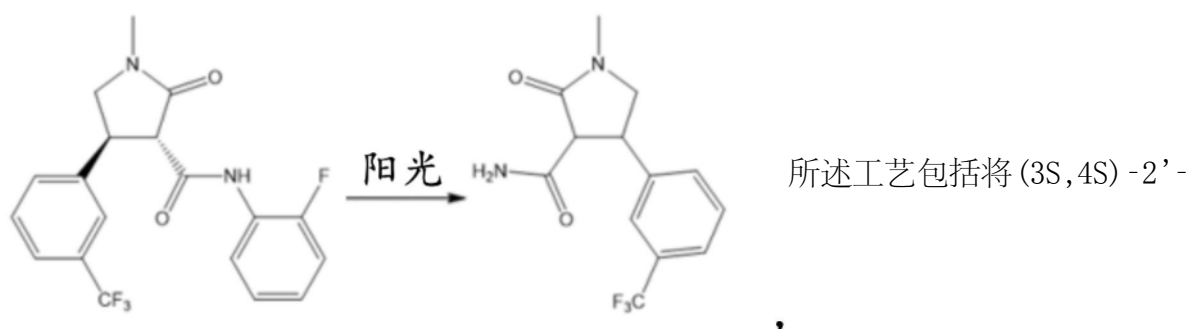
R^β 、 A^β 、 A^α 、 R^ζ 和 $n\alpha$ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(b) 工艺H2,所述工艺用于在以下通用方案中从对应的饱和靶标化合物制备储存标记化合物:



组合物如溶液暴露于阳光足够的时间,以使得可检测量的对应的储存标记在所述组合物中形成,并且特别地所述量为超过使用分析技术例如HPLC-MS的定量限的量;

(c) 工艺H2a,所述工艺用于在以下方案中从饱和靶标化合物制备对应的储存标记化合物,所述饱和靶标化合物是(3S,4S)-2'-氟-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰苯胺,



氟-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰苯胺的组合物如溶液暴露于阳光足够的时间,以使得可检测量的对应的储存标记在所述组合物中形成,并且特别地所述量为超过使用分析技术例如HPLC-MS的定量限的量;

(d) 如工艺H2或H2a中的任一种的工艺H3,其中所述组合物包含溶液、尤其是水溶液,所述溶液通过例如将合适的缓冲液包含在优选水溶液中的方法而维持在预定义水平的酸度/碱度、优选pH;

(e) 工艺H3的工艺H4,其中通过将有效浓度的合适的缓冲液包含在优选水溶液中而将所述饱和靶标的溶液维持在一定水平的酸度/碱度,例如饱和靶标的水溶液具有选自约4±

1、7±1和10±1的pH；

(f) 工艺H2、H2a、H3和H4中的任一种的工艺H5，其中通过选择包含所述饱和靶标的组合物的酸度/碱度来进一步介导对应的储存标记通过暴露于阳光从饱和靶标化合物形成的速率，以及

(g) 工艺H3、H4和H5中的任一种的工艺H6，其中所述组合物是水溶液，并且其中通过选择所述饱和靶标的水溶液的pH来介导对应的储存标记通过暴露于阳光从所述饱和靶标形成的速率。

24. 一种如在工艺H7、H8、H9、H10、H11和H12中的任一种中所定义、描绘或描述的或选自以下的组的工艺：

(a) 工艺H7，所述工艺用于将在组合物中的2'-氟-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰苯胺向对应的储存标记转化的速率最小化，所述工艺包括最小化和/或避免所述组合物向阳光的暴露和/或减轻所述向阳光的暴露的转化效应；

(b) 工艺H8，所述工艺用于将组合物中的四氟咯草胺向对应的储存标记的转化速率最小化，所述工艺包括最小化所述组合物向阳光暴露的时间和程度和/或减轻所述向阳光的暴露的转化效应；

(c) 工艺H9，所述工艺用于将组合物中的四氟咯草胺向对应的储存标记的转化速率最小化，所述工艺包括将成分、赋形剂、佐剂、载体、或任何添加剂中的至少一种包含在所述组合物中，所述成分、赋形剂、佐剂、载体、或任何添加剂能减轻所述向阳光的暴露的转化效应，或降低在不存在所述成分、赋形剂、佐剂、载体或添加剂的情况下暴露于阳光时发生所述转化的速率；

(d) 工艺H10，所述工艺用于将包含含有四氟咯草胺的溶液的四氟咯草胺组合物的产品中的四氟咯草胺在所述产品的制造、包装、加标签、运输和储存期间向对应的储存标记转化的速率最小化，所述工艺包括通过将所述组合物包含在耐光的、优选基本上不透明的包装和/或容器（例如，容器封闭系统）内或琥珀色容器内来减轻或克服所述产品暴露于阳光的效应，所述耐光的、优选基本上不透明的包装和/或容器借助于包括任何施加到其上的涂层在内的其组成材料的特定特性保护内容物免受阳光的转化效应，包括通过耐光或不透明覆盖物或通过使用二次包装变得耐光的透明、无色或半透明容器，其中耐光性和不透明度与介导四氟咯草胺向所述对应的储存标记转化的光的波长相关；

(e) 工艺H1至H10中的任一种的工艺H11和/或组合物，其中所述饱和靶标化合物优选四氟咯草胺在液体、溶液、乳液或悬浮液组合物中，以及

(f) 工艺H12，所述工艺用于将四氟咯草胺的水溶液在当将所述溶液暴露于阳光时向对应的储存标记化合物转化的速率最小化，所述工艺包括将所述水溶液的pH维持在约6至约8之间的范围，并且优选约7。

25. 一种如在工艺H13、H14、H15和H16中的任一种中所定义、描绘或描述的或选自以下的组的工艺：

(a) 工艺H13，所述工艺用于确定包含饱和靶标化合物的储存组合物、尤其是四氟咯草胺组合物在储存时暴露于阳光的时间段，所述工艺包括测量和定量对应的储存标记化合物相比于所述组合物中所述饱和靶标的含量的相对含量，并通过参考包含所述饱和靶标化合物的一种或多种参考组合物中的标准校准转化速率来评价所述暴露于阳光的时间段；

(b) 工艺H13的工艺H14,其中所述相对含量的所述测量和定量是通过例如以下的方法:通过适当的HPLC分析计算测试样品中每种化合物的解析特征峰下各自面积的比率;

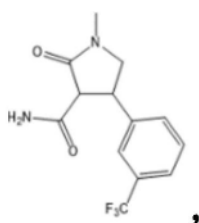
(c) 工艺H13和H14中的任一种的工艺H15,其中所述标准校准速率是针对具有与所储存的测试组合物相同的酸度/碱度的参考组合物确定的,以及

(d) 工艺H13、H14和H15中的任一种的工艺H16,其中所述标准校准速率是针对包装在与所储存的测试组合物相同的容器系统中的参考组合物确定的。

26. 一种如在组合物I1、I2、I3、I4、I5和I13中的任一种中所定义、描绘或描述的或选自以下的组的储存的包装组合物:

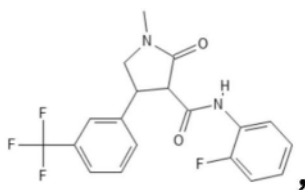
(a) 储存的包装组合物I1,所述储存的包装组合物包含可检测量的储存标记化合物与通过例如工艺H2的工艺的工艺向其转化的对应的饱和靶标化合物的组合;

(b) 组合物I1的储存的包装组合物I2,所述储存的包装组合物包含可检测量、优选可测量量的下式的储存标记化合物:



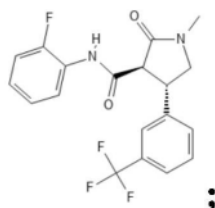
包括其任何异构体或对映异构体,所述储存标记化合物与下式的饱和靶

标化合物相组合:



包括其任何异构体或对映异构体,尤其例如

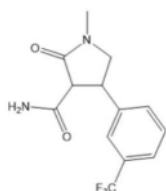
下式的 (3S,4S)-2'-氟-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰苯胺,



(c) 组合物I1和I2中的任一种的储存的包装组合物I3,其中所述组合物包含所述饱和靶标的溶液、尤其是水溶液,所述溶液通过例如将合适的缓冲液系统包含在优选水溶液中的方法而维持在预定义水平的酸度/碱度、优选pH;

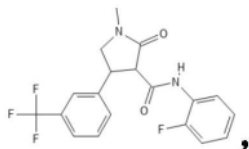
(d) 组合物I3的储存的包装组合物I4,其中通过以下方式将所述饱和靶标的溶液维持在一定水平的酸度/碱度:将合适的缓冲液以有效维持所述酸度/碱度水平的浓度包含在优选水溶液中,例如所述饱和靶标的水溶液维持在选自约 4 ± 1 、约 7 ± 1 和约 10 ± 1 的pH,以及

(d) 组合物I1-I4中的任一种的储存的包装组合物I5,其中所述储存标记化合物尤其是下式的化合物



通过在储存时暴露于阳光从对应的饱和靶标尤其是从下式的化合物形成

的速率



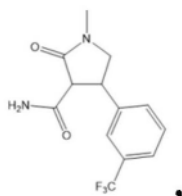
进一步通过选择在储存期内所述饱和靶标的组合物的酸度/碱度来

介导；

(e) 包含饱和靶标化合物的储存的包装组合物I13,所述储存的包装组合物在阳光照射的环境中储存大于2个月的时间段后包含小于可测量量、优选小于可检测量的对应的储存标记化合物。

27. 一种如组合物I6中所定义和描述的四氟咯草胺的包装的水基组合物或

四氟咯草胺的包装的水基组合物I6,其特征在于在所述组合物在储存期间暴露于阳光时,所述四氟咯草胺转化为对应的下式的储存标记的速率被最小化:

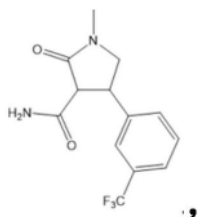


包括其任何异构体、对映异构体或混合物,其中通过将成分、赋形剂或其

他组分例如缓冲液或缓冲液系统包含在所述组合物中来将所述组合物调适为在储存期间将pH维持在约6至约8之间的范围、且优选约7。

28. 一种如产品I7或I8中的任一种中所定义、描绘或描述的或选自以下的组的农业产品:

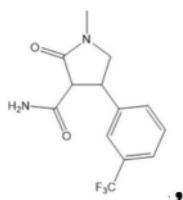
(a) 农业产品I7,所述农业产品包含2'-氟-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰苯胺的、尤其是四氟咯草胺的组合物,所述农业产品的特征在于在储存期间发生的向对应的下式的储存标记的转化的速率被最小化:



包括其任何异构体、对映异构体或混合物,其中所述产品被调适为限制、

减少或最小化在储存期间所述产品内的所述组合物暴露于阳光的时间和程度或基本上避免所述暴露,其中所述最小化是与未进行所述调适的农业四氟咯草胺产品相比,以及

(b) 农业产品I8,所述农业产品包含四氟咯草胺组合物,所述四氟咯草胺组合物在所述组合物的制造、包装、加标签、运输或储存期间在可检测的程度上被保护免于阳光介导的向对应的下式的储存标记化合物的转化:

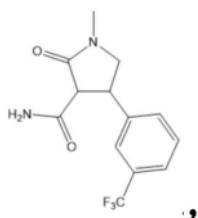


所述农业产品的特征在于所述产品包含所述组合物,所述组合物被包含

和/或遮蔽在基本上耐光的、优选不透明的包装和/或容器封闭系统内或琥珀色容器内,所述基本上耐光的、优选不透明的包装和/或容器封闭系统借助于包括任何施加到其上的涂层在内的其组成材料的特定特性保护内容物免受阳光的影响,包括通过不透明覆盖物或通过使用二次包装变得耐光的透明和无色或半透明容器。

29. 一种如产品I7或I8中的任一个所定义、描绘或描述的或选自以下的组的组合物:

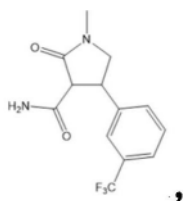
(a) 农业产品I7,所述农业产品包含2'-氟-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰苯胺的、尤其是四氟咯草胺的组合物,所述农业产品的特征在于在储存期间发生的向对应的下式的储存标记的转化的速率被最小化:



包括其任何异构体、对映异构体或混合物,其中所述产品被调适为限制、

减少或最小化在储存期间所述产品内的所述组合物暴露于阳光的时间和程度或基本上避免所述暴露,其中所述最小化是与未进行所述调适的农业四氟咯草胺产品相比,以及

(b) 农业产品I8,所述农业产品包含四氟咯草胺组合物,所述四氟咯草胺组合物在所述组合物的制造、包装、加标签、运输或储存期间在可检测的程度上被保护免于阳光介导的向对应的下式的储存标记化合物的转化:

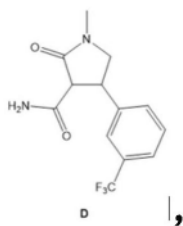


所述农业产品的特征在于所述产品包含所述组合物,所述组合物被包含

和/或遮蔽在基本上耐光的、优选不透明的包装和/或容器封闭系统内或琥珀色容器内,所述基本上耐光的、优选不透明的包装和/或容器封闭系统借助于包括任何施加到其上的涂层在内的其组成材料的特定特性保护内容物免受阳光的影响,包括通过不透明覆盖物或通过使用二次包装变得耐光的透明和无色或半透明容器。

30. 一种如在组合物I9、I10和I12中的任一种中所定义、描绘或描述的或选自以下的组的四氟咯草胺组合物:

(a) 四氟咯草胺组合物I9,其特征在于阳光介导的四氟咯草胺向对应的下式的储存标记转化的最小速率或程度:



所述四氟咯草胺组合物包含成分、赋形剂、佐剂、载体或添加剂中的至少

一种,所述成分、赋形剂、佐剂、载体或添加剂能减轻暴露于阳光的转化效应或降低在不存在所述成分、赋形剂、佐剂、载体或添加剂的情况下暴露于阳光时发生所述转化的速率;

(b) 四氟咯草胺组合物I10,所述四氟咯草胺组合物在制造、包装、加标签、运输和储存期间稳定到至少可测量的程度,以免于阳光介导的向对应的储存标记的转化,所述四氟咯草胺组合物的特征在于所述组合物包含成分、赋形剂、佐剂、载体或添加剂中的至少一种,所述成分、赋形剂、佐剂、载体或添加剂能减轻暴露于阳光的转化效应和/或降低在不存在所述成分、赋形剂、佐剂、载体或添加剂的情况下发生所述转化的速率,以及

(c) 四氟咯草胺组合物I12,所述四氟咯草胺组合物在制造、包装、加标签、运输和储存期间稳定到至少可测量的程度以免于向对应的储存标记的转化,或显示出与包含所述四氟咯草胺的一种或多种参考组合物中的标准校准转化速率相比向对应的储存标记的转化的可测量地降低的转化速率,所述四氟咯草胺组合物的特征在于所述组合物包含至少一种组分,所述至少一种组分是以下中的任一种、一些或全部:

- i) 将所述组合物的pH维持在 7 ± 1 的缓冲液;
 - ii) UV吸收剂;
 - iii) 展现出与所述四氟咯草胺的吸收光谱基本上相似的吸收光谱的成分等,例如合适的染料、着色剂或色素;
 - iv) 能够减少照射在材料上的阳光的量的成分等;
 - v) 遮光剂;
 - vi) 反射色素,如二氧化钛;
 - vii) 在所述组合物中的所述四氟咯草胺的至少一部分上的光保护层;
 - viii) 四氟咯草胺与络合剂的络合物,例如与例如环糊精的包合络合物;
- 其中所述参考组合物包含不存在所述组分的四氟咯草胺。

31. 一种如产品I11和I15中的任一个所定义、描绘或描述的或选自以下的组的产品:

(a) 产品I11,所述产品包含四氟咯草胺组合物,在所述组合物的制造、包装、加标签、运输、或储存中的任一个期间所述组合物被遮蔽以免于阳光介导的向对应的储存标记的转化,所述产品的特征在于所述产品包含所述四氟咯草胺组合物,所述四氟咯草胺组合物被包含在基本上耐光的、优选不透明的包装中,基本上如工艺H10中所详述的;

以及

(b) 组合物I1至I12中的任一种的产品和/或组合物I15,其中所述饱和靶标优选四氟咯草胺在液体、溶液、乳液或悬浮液组合物中。

32. 一种如组合物I14中所定义、描绘或描述的经缓冲四氟咯草胺组合物或

一种经缓冲四氟咯草胺组合物,所述经缓冲四氟咯草胺组合物在阳光照射的环境中储存等于或大于2个月的时间段后包含小于可测量量、优选小于可检测量的对应的储存标记化合物。

33. 一种N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酰胺或四氟咯草胺的结晶多晶型物I,所述结晶多晶型物I如结晶多晶型物J1或J2中的任一种所定义的或选自以下的组:

(a) N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酰胺的结晶多晶型J1I型,

其展现出以下特性中的至少一种:

基本上如图9所示的红外光谱,

基本上如图5所示的X射线粉末衍射图,

具有9.6的以 $2\theta (\pm 0.20)$ 表示的区分峰的X射线粉末衍射图,

具有9.6、15.0、17.3、17.9、21.6和24.6的以 $2\theta (\pm 0.20)$ 表示的特征峰中的至少4个的X射线粉末衍射图以及

(b) 四氟咯草胺的结晶多晶型J2 I型,其展现出以下特性中的至少一种:

基本上如图9所示的红外光谱,

基本上如图5所示的X射线粉末衍射图,

具有9.6的以 $2\theta (\pm 0.20)$ 表示的区分峰的X射线粉末衍射图,

具有9.6、15.0、17.3、17.9、21.6和24.6以 $2\theta (\pm 0.20)$ 表示的特征峰中的至少4个的X射线粉末衍射图。

34. 一种如组合物J3、J4和J5中的任一种所定义的或选自以下的组的组合物:

(a) 组合物J3,所述组合物包含如结晶多晶型J1或J2中的任一种所定义的结晶多晶型I型四氟咯草胺;

(b) 杀有害生物组合物、优选除草组合物J4,所述组合物包含结晶多晶型物J1和J2中的任一种的结晶多晶型物I型、和除草可接受的稀释剂或载体,以及

(c) 杀有害生物组合物、优选除草组合物J5,所述组合物制备自结晶多晶型物J1和J2中的任一种的结晶多晶型物I型。

35. 一种N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酰胺或四氟咯草胺的结晶多晶型物II,所述结晶多晶型物如结晶多晶型物K1和K2中的任一种所定义或选自以下的组:

(a) N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酰胺的结晶多晶型物K1II型,其展现出以下特性中的至少一种:

基本上如图10所示的红外(IR)吸收光谱,

具有选自以下值的以 $\text{cm}^{-1} (\pm 1\text{cm}^{-1})$ 表示的至少一个特征峰的红外(IR)吸收光谱: 1678、1546、1395、946、924、885、825和662,

基本上如图6所示的X射线粉末衍射图,

具有6.9的以 $2\theta (\pm 0.20)$ 表示的区分峰的X射线粉末衍射图,

具有选自以下值的以 $2\theta (\pm 0.20)$ 表示的特征峰中的至少4个的X射线粉末衍射图: 6.9、11.2、17.7、23.5和26.3,以及

(b) 四氟咯草胺的结晶多晶型K2 II型,其展现出以下特性中的至少一种:

基本上如图10所示的红外(IR)吸收光谱,

具有选自以下值的以 $\text{cm}^{-1} (\pm 1\text{cm}^{-1})$ 表示的至少一个特征峰的红外(IR)吸收光谱:

1678、1546、1395、946、924、885、825和662，

基本上如图6所示的X射线粉末衍射图，

具有6.9的以 $2\theta (\pm 0.20)$ 表示的区分峰的X射线粉末衍射图，

具有选自以下值的以 $2\theta (\pm 0.20)$ 表示的特征峰中的至少4个的X射线粉末衍射图：6.9、11.2、17.7、23.5和26.3。

36. 一种N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酰胺或四氟咯草胺的非结晶固体形式，所述非结晶固体形式通过例如以下中的任一种的工艺制备：沉淀；喷雾干燥；冻干；吸附在固体载体之中或之上；在聚合物、蜡、糖或盐中的固体溶液以及及与高分子电解质或环糊精的络合。

37. 一种N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酰胺或四氟咯草胺的固体形式的组合，所述组合包含选自以下的组的至少两个：N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酰胺或四氟咯草胺的结晶多晶型物I型、结晶多晶型物II型和结晶多晶型物III型。

38. 一种如组合物K3、K4和K5中的任一种所定义的或选自以下的组的组合物：

(a) 组合物K3，所述组合物包含根据结晶多晶型物K1或K2中的任一种的结晶多晶型物II型；

(b) 杀有害生物组合物、优选除草组合物K4，所述组合物包含根据结晶多晶型物K1和K2中的任一种的结晶多晶型物II型；和杀有害生物的、优选除草可接受的稀释剂或载体，以及

(c) 杀有害生物组合物、优选除草组合物K5，所述组合物制备自根据结晶多晶型物K1和K2中的任一种的结晶多晶型物II型。

39. 一种如方法K6和K6a中的任一种所定义和或所描述的或选自以下的组的制备方法：

(a) 结晶方法K6，所述结晶方法用于制备根据结晶多晶型物J1和J2中的任一种的结晶多晶型物I型，所述方法包括从叔丁基甲基醚重结晶，以及

(b) 方法K6a，所述方法用于制备根据结晶多晶型物J1和J2中的任一种的结晶多晶型物I型，所述方法包括：

i) 将(3R,4S)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酸溶解在乙腈(200mL)中，

ii) 添加2-氟苯胺和N-甲基咪唑，

iii) 将所得内容物在环境温度下混合一段时间例如10min，

iv) 添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸盐，

v) 将所得混合物在环境温度下搅拌一段时间例如10h，

vi) 例如通过蒸发去除溶剂，

vii) 将残余物溶解在例如二氯甲烷中，

viii) 用例如硫酸氢钠水溶液和盐水洗涤，

ix) 在减压下干燥和浓缩以获得粗产物，

x) 从叔丁基甲基醚中重结晶粗产物。

40. 一种如方法K7和K7a中的任一种所定义和或所描述的或选自以下的组的制备方法：

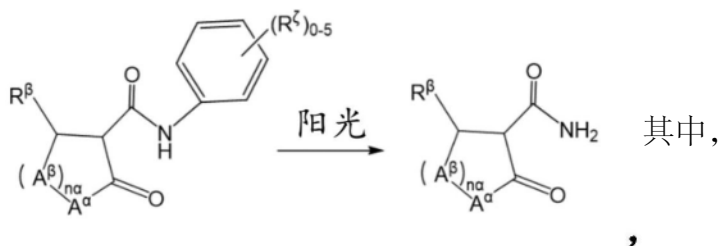
(a) 根据结晶多晶型物K1和K2中的任一种制备结晶多晶型物II型K7的方法，所述方法包括：用庚烷研磨，以及

(b) 根据结晶多晶型物K1和K2中的任一种制备结晶多晶型物II型K7a的方法,所述方法包括:

- i) 将N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺溶解在乙醚中,
- ii) 添加例如 $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$,
- iii) 添加例如2,2'-双(二苯基磷烷基)-1,1'-联萘,
- iv) 将反应物料搅拌一段时间例如20分钟,
- v) 将反应物料冷却,
- vi) 添加例如三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯
- vii) 搅拌一段时间例如20分钟,
- viii) 添加3-(三氟甲基)苯基溴化镁
- ix) 搅拌一段时间例如2小时,
- x) 将反应物料在例如 NH_4Cl 水溶液中淬灭
- xi) 用乙酸乙酯萃取
- xii) 用盐水溶液洗涤合并的有机层,
- xiii) 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩以获得粗品
- xiv) 通过例如柱色谱纯化,使用乙酸乙酯/己烷(20:80)作为洗脱液,以及
- xv) 用庚烷(5mL)研磨获得的固体。

41. 一种如程序N1和N2中的任一个所定义、描绘或描述的或选自以下的组的程序:

(a) 通用程序N1, 所述通用程序用于从饱和靶标制备储存标记:



R^β 、 A^β 、 A^α 和 R^ζ 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义,以及

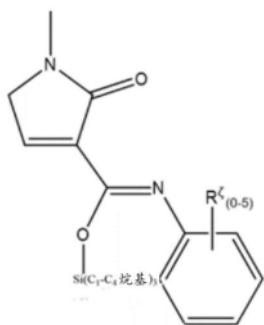
(b) 通用程序N2, 所述通用程序用于基于各自在不同pH下缓冲的饱和靶标的三种水性组合物制备用于校准pH依赖性的储存标记,

将三批约50mg的饱和靶标各自悬浮于约2ml的乙腈在水中的2%溶液中,并超声处理约20分钟,

分别向pH=4、pH=7和pH=10的各个中添加约0.1ml的三种不同缓冲液中的一种,将三种经缓冲溶液各自过滤并引入石英管中并暴露于自然阳光大约2个月,通过HPLC-MS的分析显示在pH相关浓度的每种溶液中形成对应的储存标记。

42. 一种如在化合物P1、P1a、P2、P2a、P3、P3a、Q1、Q2和Q3中的任一种中所定义、描绘或描述的或选自以下的组的化合物:

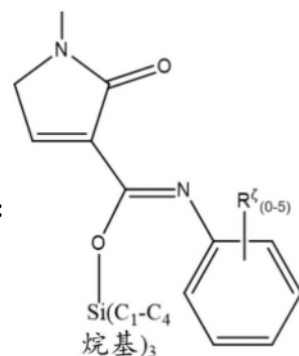
(a) 下式的化合物P1:



或其盐或氮氧化物,其中,

每个 R^{ζ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(b) 用于制备饱和靶标的下式的合成中间体化合物P1a:

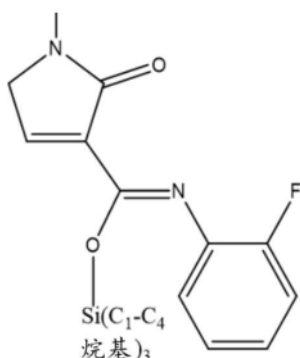


或其

盐或氮氧化物,其中,

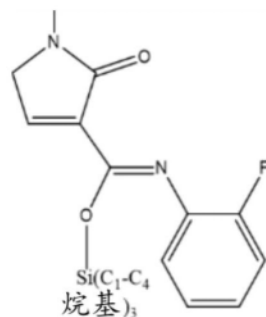
R^{ζ} 具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(c) 下式的化合物P2:



或其盐或氮氧化物;

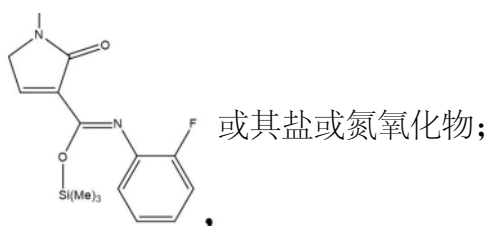
(d) 用于制备饱和靶标的下式的合成中间体化合物P2a:



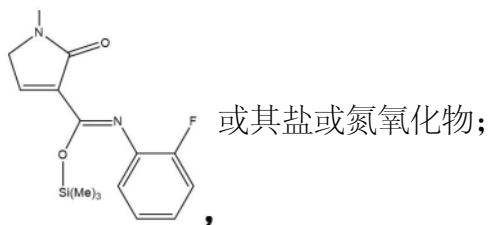
或其盐

或氮氧化物;

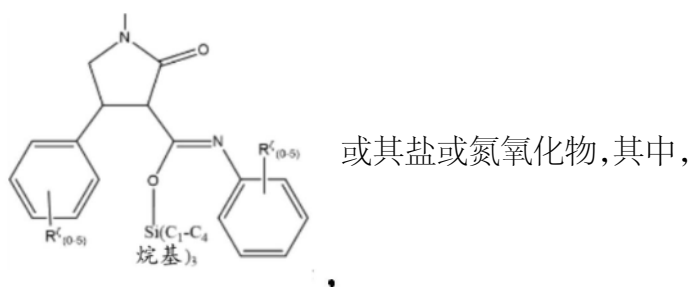
(e) 下式的化合物P3:



(f) 用于制备饱和靶标的下式的合成中间体化合物P3a,

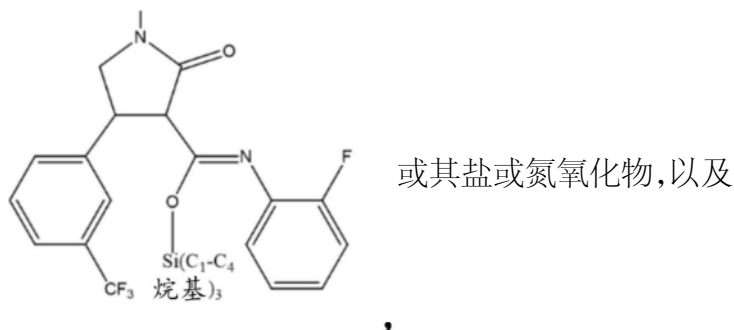


(g) 下式的化合物Q1,

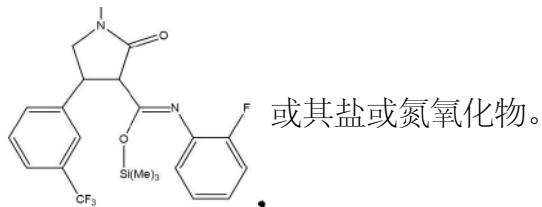


每个R^ζ具有与化合物A2中所定义的含义相同的含义;

(h) 下式的化合物Q2:



(i) 下式的化合物Q3:



43. 一种以下制备中的任一个所定义、描绘或描述的工艺、方法或合成: A、B、C、D1、D2、D3、D4、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、W、X、Y、Z、AA、AB、AC、AD、AE、AF、AG、AH、AI、AJ、AK、AL和AM。

44. 一种工艺B15a, 其中化合物A1-A35中的任一种的不饱和前体在如工艺B1至B14中的任一种定义的制备饱和靶标的方法中用作中间体。

45. 一种工艺B15c,所述工艺包括将工艺B1中的任一种的不饱和前体在工艺B1至B14中的任一种中的制备饱和靶标的方法中用作中间体。

用于制备各种农用化学品的化合物及其标记

技术领域

[0001] 本发明涉及化学和特别是杀有害生物剂合成领域。本发明特别地涉及合成中间体、多晶型物和标记化合物及其盐,它们的制备工艺及它们的用途。

背景技术

[0002] 据报道,WO 2015/084796和WO 2016/196593披露了多种经取代的环酰胺、使用它们作为除草剂的方法和制备它们的方法。WO 2016/094117披露了某些3-氧代-3-(芳基氨基)丙酸酯、其盐和组合物,制备它们的工艺和它们在制备某些吡咯烷酮中的用途,这些吡咯烷酮显然尤其可用作农业化学品,特别地据报道用作除草剂。

[0003] 据报道,WO 2018/175226披露了某些吡咯烷酮、中间体和制备它们的方法。类似地注意到公开案WO 2020/242946、WO 2020/064260、US10,676,431、WO 2019/025156、WO 2018/222647、WO 2018/222646、WO 2018/184890、US2018/099935、EP 3650430、US2018/077931、WO 2016/164201、US2017/158638和US2020010415。还注意到WO 01/76566,其传授了含酰胺基的聚合化合物或含氨基的聚合化合物(例如聚乙烯吡咯烷酮、交联聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物、以及聚诺昔林)在稳定对酸性环境敏感的化合物中的用途。

[0004] 本文披露的本发明的创造性的中间体;标记;组合物;制备它们的工艺;以及它们在工艺中的用途;混合物;组合物;晶型;以及无定型固体形式未在这些先前的公开案中披露。提及的已知的手性化合物制备方法是有缺陷的,并且具有包括以下中的至少一种的缺点:因为它们使用昂贵的起始材料所以通常是昂贵的;涉及多个合成步骤;涉及使用和基于采用重金属(如钯、铑、铱等)的催化;涉及环闭合步骤;并且在合成的早期阶段将手性引入系统中,使得化合物I的期望的syn或anti异构体的选择性制备具有挑战性。持续需要可以减轻这些问题中的至少一些的替代工艺和新颖合成中间体。本发明的几个另外的新颖的且非显而易见的有用的方面和实施例是本文披露的创造性工艺和新颖合成中间体的直接结果。

发明内容

[0005] 本发明涉及各种化合物,这些化合物是用于制备被称为饱和靶标的某些化合物及其无定型和晶型的新颖方法中的新颖且有用的中间体、和包括储存标记化合物在内的某些标记化合物;这些化合物的制备方法;这些化合物的用途;和包含这些化合物的组合物;包括使饱和靶标的产物和组合物中储存标记的含量百分比最小化的方法。

附图说明

[0006] 图1. 四氟咯草胺I型-DSC

[0007] 图2. 四氟咯草胺II型-DSC

[0008] 图3. 四氟咯草胺I型-TGA

- [0009] 图4.四氟咯草胺II型-TGA
- [0010] 图5.四氟咯草胺I型-XRD
- [0011] 图6.四氟咯草胺II型-XRD
- [0012] 图7.四氟咯草胺I型和II型-XRD叠加
- [0013] 图8.四氟咯草胺9:1混合物I型和II型-XRD
- [0014] 图9.四氟咯草胺I型IR光谱
- [0015] 图10.四氟咯草胺II型IR光谱
- [0016] 图11.四氟咯草胺I型和II型-IR叠加光谱
- [0017] 图12.储存标记-LC/MS-四氟咯草胺的储存标记,分子量286
- [0018] 图13.四氟咯草胺+储存标记-LC/MS
- [0019] 图14.储存标记分子量286-LC/MS

具体实施方式

[0020] 定义

[0021] 在详细阐述本主题之前,提供本文使用的某些术语的定义可能是有帮助的。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本主题所涉及的领域技术人员通常所理解的相同的含义。

[0022] 除非另外特别说明,否则如本文所用的术语“一个/一种(a)”或“一个/一种(an)”包括单数和复数。因此,术语“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”或“至少一个/一种(at least one)”在本申请中可以互换使用。

[0023] 此外,除非有相反的明确说明,否则“或”是指包含性的或而不是排他性的或。例如,以下任一者满足条件A或B:A为真(或存在)并且B为假(或不存在),A为假(或不存在)并且B为真(或存在),以及A和B二者为真(或存在)。

[0024] 贯穿本申请,不同实施例的描述使用术语“包括/包含(comprising)”,然而,本领域技术人员将理解,在一些特定情况下,可以可替代地使用“含有”、“基本上由……组成”或“由……组成”的语言来描述实施例。

[0025] 出于更好地理解本教授内容并决不限制这些教授内容的范围的目的,除非另外指明,则表示量、百分比或比例的所有数值以及说明书和权利要求中所用的其他数值应理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。

[0026] 因此,除非指明相反,否则在以下说明书和所附权利要求中列出的数值参数是近似值,其可以根据所寻求获得的所期望的特性而变化。至少,每一个数值参数至少应该按照报告的有效数字的数量以及通过应用普通的舍入技术来解释。在这方面,除非另有明确说明,否则本文使用的术语“约”特别地包括所指示值的 $\pm 10\%$ 的范围。另外,本文中涉及相同组分或特性的所有范围的端点包括端点,是可独立组合的,并且包括所有中间点和范围。

[0027] 在本发明中,以下术语等具有以下含义。

[0028] 本文针对饱和靶标化合物、不饱和前体化合物、化合物III、化合物IV或储存标记化合物的所有图表和参考文献旨在包括其类似物、异构体、盐、氮氧化物、酯等,正如本领域普通技术人员所理解的以合理地具有预期或归因于该引用化合物的功能和效用,除非另有特别定义或除非提及它们的上下文明确限于特定结构或当它们的包含会引入不可申请专

利的事项或范围时不适用。

[0029] 饱和靶标、不饱和前体、化合物III、化合物IV和储存标记有时以复数被提及,例如多个饱和靶标、多个不饱和前体、多个化合物III、多个化合物IV和多个储存标记,以反映描述它们的通用结构所涵盖的多个化合物,如果使用单数术语以便于组织,则不应将任何意义归因于此,也不应进行推断。

[0030] 在适当的情况下,特定化合物的所披露结构用数字标记以更好地协助化合物的更清楚的鉴定。

[0031] 通常在适当的情况下,所披露的特定结构进一步用字母和数字标记,以便更容易与本文披露的通用合成方案比较。

[0032] 使用本文所述的创造性的制备方法,饱和靶标化合物和可以产生这些化合物的一些创造性的中间体、不饱和前体、化合物III和化合物IV以及储存标记化合物可以作为异构体,并且特别是作为一种或多种立体异构体存在。各种立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、阻转异构体和几何异构体。例如,饱和靶标应理解为具有手性。在只有一个结构被绘制或标记为“1”或描述为饱和靶标的情况下,1或饱和靶标的伴随对映异构体、非对映异构体或旋光异构体等(包括其光学活性和外消旋混合物)是被明确预期的,并且除非特别说明或者从结构出现的上下文中是清楚的,否则不应从配偶体化合物的对应结构的省略中作出推断。同样,本发明的中间体和标记化合物、不饱和前体、化合物III和化合物IV以及储存标记和对应的饱和靶标的示例是异构的,并且包括例如顺式-反式和或E-Z异构体等。在仅绘制或标记一个异构体结构的情况下,当本领域的普通技术人员清楚所有伴随异构体将具有相似的功能/特征时,所有伴随异构体都是被明确预期的,并且除非特别说明或者从结构出现的上下文中是清楚的,否则不应从对应结构的省略(以便组织)中作出推断。

[0033] 在区分本文所述的仅两种已知的四氟咯草胺晶型方面,虽然通常理解化合物的晶型不能通过X射线粉末衍射图中的单峰完全表征,但是应注意,每个相应的X射线粉末衍射图显示在其他多晶型的X射线粉末衍射图中不存在或强度低于检测限值的至少一个峰。因此,当晶型已经在化学上被鉴定为四氟咯草胺时,本文披露的两种新颖多晶型可以通过此单个特征峰来区分。因此,诸位发明人将这种类型的峰称为区分峰。显然,区分峰各自也是特征峰列表中每一个的一部分。

[0034] 在所披露的结构中,术语“羰基”旨在包括被保护为 C_1 - C_8 醇的缩醛的对应的“羰基”,该 C_1 - C_8 醇例如乙醇或 C_1 - C_8 二醇,如乙二醇、1,3-丙二醇、丙二醇。例如,术语“二甲基羰基”将包括对应的缩醛,例如 $MeC(OCH_2CH_2O)Me$ 。

[0035] 在本文中,术语“金属”旨在包括所有形式的金属,包括但不限于金属盐、金属络合物等。

[0036] 在本文披露的本发明的合成工艺实施例中,在指示使用格氏试剂的情况下,特别优选不是脂肪族的那些格氏试剂,例如它们不是烷基型格氏试剂。

[0037] 此外,在本文披露的本发明的合成工艺实施例中,在指示使用格氏试剂的情况下,这些制备领域的技术人员将清楚类似的有机金属化合物或替代的亲核试剂可以替代格氏试剂。这些替代的亲核试剂的优选示例是有机锂、有机铜和有机锌化合物,例如苯基(3-(三氟甲基)苯基)锌、3-(三氟甲基)苯基)锂、双(3-(三氟甲基)苯基)锌、(3-(三氟甲基)苯基)溴化锌(II)、双(3-(三氟甲基)苯基)铜酸盐(I)、双(3-(三氟甲基)苯基)铜等,并且清楚地

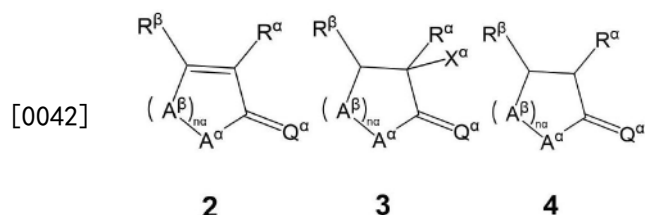
包括这些类型的试剂的组合。

[0038] 在本文披露的本发明的合成工艺实施例中,在指示使用亲核试剂例如格氏试剂的情况下,使用氢/氢化物来源或氢化还旨在作为包括在使用亲核试剂(例如,使用 H_2/Pd 、 $NaBH_4$ 、 CuH 或 H_2 /雷尼镍等以及电子来源(例如,使用 $Zn/AcOH$ 、 Na/NH_3 等))的概念内的选项。

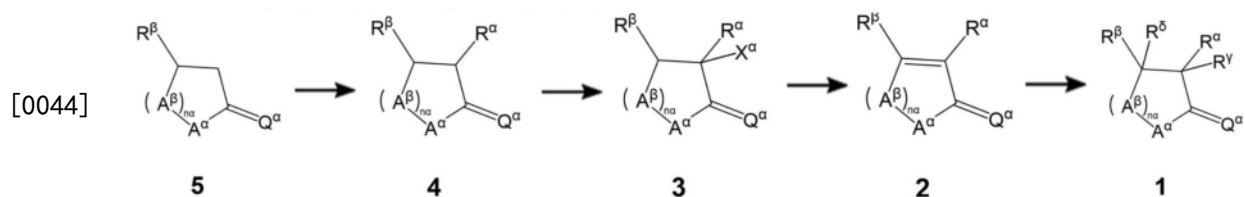
[0039] 术语格氏试剂包括其中 Mg 与碳连接的有机镁化合物,包括Ate络合物、Turbo格氏试剂等,例如 $iPrMgCl$ 、 $MeMgCl_2Li$ 等。

[0040] 在表示一组化合物的通用结构中,除非另有说明,否则取代基的每个示例可独立地选自该取代基的任何定义。例如,由 $CH(R')_3$ (其中 R' 定义为 F 、 Cl 或 I)表示的组内的化合物可包括化合物 $CH(F)$ (Cl) (I)。

[0041] 本发明尤其涉及如下文所定义的式2、3和4的化合物中的每一种(其在本文中称为不饱和前体)以及中间体III和IV,

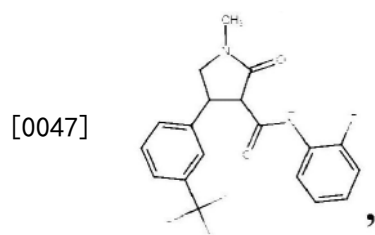


[0043] 如下文所进一步定义的,它们是本文披露的制备某些农业化学化合物(特别是在本文中被鉴定为式1的化合物并且通常被称为下文定义的饱和靶标的吡咯烷酮)的新颖方法中的新颖有用中间体。这些方法的一个示例在以下方案中表示。



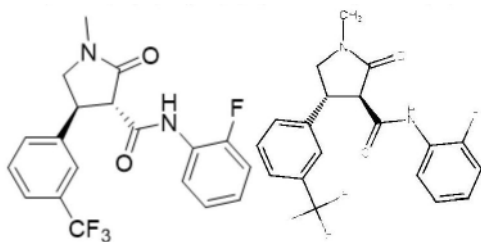
[0045] 然而,不饱和前体、化合物III和IV中的每一种单独地可用作制备饱和靶标的中间体,而不依赖于所举例说明的一系列反应中的其他物质。有利的饱和靶标包括那些作为苯胺杀有害生物剂的吡咯烷酮,最典型的是,

[0046] 2'-氟-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰苯胺



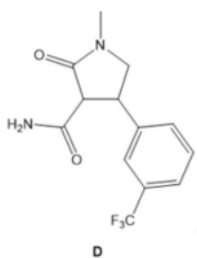
[0048] 和最尤其地,可用作除草剂的其旋光异构体和/或非对映异构体,这些异构体包括以下结构:

[0049]



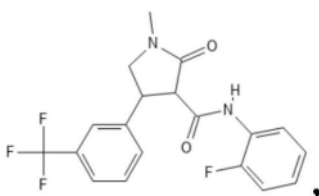
[0050] 本发明还涉及某些标记化合物,这些标记化合物包括本文鉴定为储存标记的那些,例如下式D的化合物:

[0051]



[0052] 这些储存标记进一步由具有以下结构的示例性饱和靶标化合物产生:

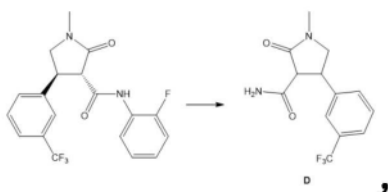
[0053]



该示例饱和靶标化合物最尤其由以下举例说明:

[0054] (3S,4S)-2'-氟-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰苯胺,如以下方案:

[0055]



[0056] 其中所产生的式D的储存标记的转化速率和程度以及该储存标记的量以及该储存标记在与产生其的饱和靶标化合物的组合物的混合物中的含量百分比由所述组合物的特征以及该组合物在各种定义的环境条件(特别是暴露于阳光)下的储存历史来介导,因此式D的储存标记新颖且创造性地用作所述组合物特征的指示性标记和历史储存条件的证据。

[0057] 因此,本发明还涉及制备饱和靶标化合物的方法,以及制备本文中称为不饱和前体和化合物III和IV的各种单独中间体以及式D的储存标记化合物(作为本发明实施例主题)中的每一种的方法,以及用于有效制备某些吡咯烷酮的工业上有用的方法,这些吡咯烷酮是苯胺杀有害生物剂,特别地例如,

[0058] 来自上述中间体化合物的2'-氟-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰苯胺的光学活性化合物。

[0059] 本发明类似地涉及新颖的混合物和组合物(包含饱和靶标和储存标记化合物),例如苯胺杀有害生物剂连同上述相应标记的混合物,这些标记指示或证明例如所述混合物的次优储存条件和/或不利的组合物特征或成分。

[0060] 本发明进一步涉及可用于通过尤其最小化、避免或减轻所述组合物暴露于例如阳

光的效应来最小化所述储存标记化合物在饱和靶标的组合物中的含量百分比的方法、成分和包装。

[0061] 本发明清楚地、密不可分地与饱和靶标化合物的那些新颖的物理/化学特征和/或属性相关,这些特征和/或属性是通过利用本发明的不饱和前体和化合物III和IV作为其制备中的中间体的工艺产生的。

[0062] 因此,在化学上,利用不饱和前体、化合物III或IV中的任一种作为中间体制备的饱和靶标化合物可以具有新颖杂质特征,其可以包括至少痕量的不饱和中间体、III或IV中的任一种作为该工艺中产生的杂质,并且因此将新颖地提供已经使用创造性的化合物、不饱和中间体、III或IV作为中间体制备饱和靶标化合物的证据。饱和靶标与

[0063] 不饱和前体、III或IV中的任一种的组合本身是新颖的,并且尤其可用于分析测试饱和靶标以确定其制备途径和其他用途,而与制备中间体无关。

[0064] 如上所述,已通过利用本发明的称为不饱和前体、III和IV的化合物作为其制备中的中间体的工艺产生的饱和靶标化合物也将因此具有新颖的物理特征和/或属性。在一个非限制性示例中,这些特征包括但不限于当通过创造性的方法和中间体产生时2'-氟-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰苯胺的及其单独的对映异构体/非对映异构体及其混合物的新型且有用的多晶型。

[0065] 因此,本发明另外既涉及(3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酰胺(四氟咯草胺)的无定形或非结晶固体形式,又涉及它的结晶多晶型物I型和II型中的每一个以及I型和II型二者的混合物(作为纯活性成分或与非晶型、载体或附加成分等组合)。所有这些混合物在本文中包括术语组合物中。因此,通常,本说明书中的术语组合物应理解为包括多于一种材料的所有混合物,包括活性成分、中间体和标记的混合物,即使当不包括非活性或惰性成分或载体材料时也如此。

[0066] 很好理解的是,具有不同结晶多晶型的化合物通常取决于多晶型物可以在宽范围的参数中典型地展示不同的物理特征,无论是关于溶解速率、流动性、稳定性、可压缩性还是甚至反射亮度等。鉴于大量的杀有害生物组合物特别是除草组合物,每种组合物都有其自身的要求。具有允许配制成更宽范围的递送形式的农业活性成分的替代的新的且有用的多晶型本身是有利的,并且尤其是在允许更大范围的配制技术方面有用。例如因为非结晶或无定形形式通常更快的溶解速率,类似的优点通常可以通过产生它们获得。尽管必须考虑敏感化合物的稳定性,但喷雾干燥、冷冻干燥、固体溶液和吸附到载体基底上是用于获得此类固体形式的一些典型方法。

[0067] 本发明特别地包括新颖的四氟咯草胺多晶型物I型,其展现出以下特性中的至少一种:

[0068] 基本上如图9所示的红外光谱。

[0069] 基本上如图5所示的X射线粉末衍射图。

[0070] 具有9.6的以 $2\theta (\pm 0.20)$ 表示的区分峰的X射线粉末衍射图,

[0071] 具有9.6、15.0、17.3、17.9、21.6和24.6的以 $2\theta (\pm 0.20)$ 表示的特征峰中的至少4个的X射线粉末衍射图。

[0072] 本发明特别地包括新颖的四氟咯草胺多晶型物II型,其展现出以下特性中的至少一种:

[0073] 基本上如图10所示的红外 (IR) 吸收光谱。

[0074] 具有选自以下值的以 cm^{-1} ($\pm 1\text{cm}^{-1}$) 表示的至少一个特征峰的红外 (IR) 吸收光谱: 1678、1546、1395、946、924、885、825 和 662。

[0075] 基本上如图6所示的X射线粉末衍射图。

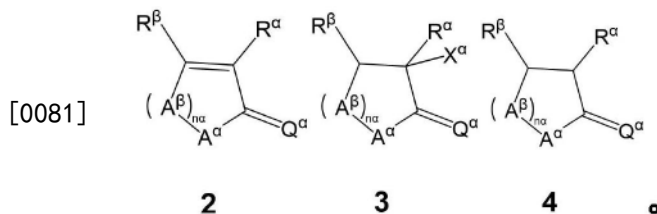
[0076] 具有6.9的以 2θ (± 0.20) 表示的区分峰的X射线粉末衍射图,

[0077] 具有选自以下值的以 2θ (± 0.20) 表示的特征峰中的至少4个的X射线粉末衍射图: 6.9、11.2、17.7、23.5 和 26.3。

[0078] 本发明另外涉及用于制备如本发明所述的 (3S,4S) -N- (2-氟苯基) -1-甲基-2-氧代-4-[3- (三氟甲基) 苯基]-3-吡咯烷甲酰胺 (四氟咯草胺) 的结晶多晶型物I型和II型的工艺。

[0079] 实施例和描述

[0080] 式2、3和4的化合物 (也分别称为不饱和前体、III和IV, 如下文和以下实施例中定义) 可以由本领域技术人员通过合成有机化学领域已知的通用方法各自单独制备



[0082] 化合物、不饱和前体、III和IV中的每一种是以下中的至少一个, 优选全部:

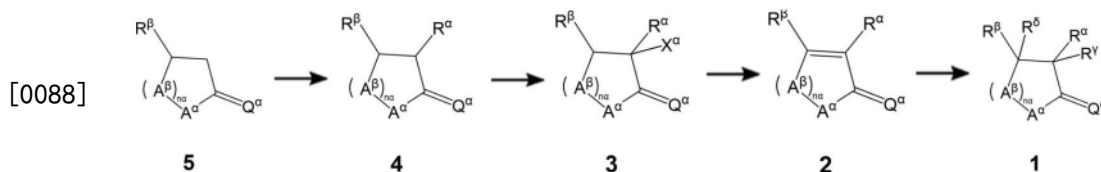
[0083] a. 迄今未披露用于任何化学、生物或农业目的的新颖化合物;

[0084] b. 迄今未披露的新颖合成中间体, 其可用于对应的饱和靶标化合物的制备方法中;

[0085] c. 饱和靶标化合物的新组合配偶体, 其在用作所述饱和靶标的制备中的合成中间体后残留为合成杂质; 以及

[0086] d. 标记化合物, 其检验或证明制备饱和靶标材料的测试样品的新颖方法的使用。

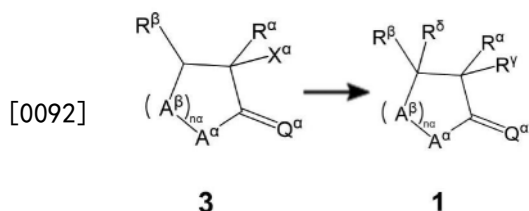
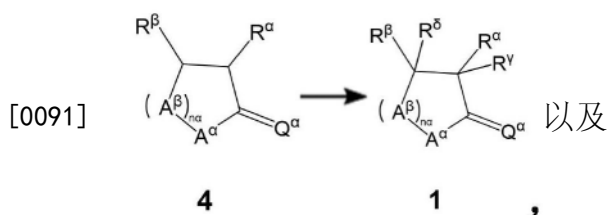
[0087] 在一方面, 用于制备饱和靶标化合物的创造性的方法可涉及利用所有化合物、不饱和前体、III和IV的方案, 并且清楚地还包括制备每种中间体化合物的方法的各个方面, 而不涉及它们随后在多步制备中作为中间体的用途。



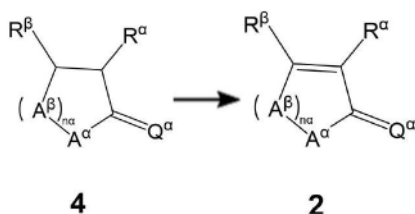
[0089] 然而, 完全在本发明的范围内和诸位发明人特别考虑的是, 用于制备饱和靶标化合物饱和靶标的创造性的工艺将仅包括使用三种对应的新颖中间体化合物中的一种和/或两种, 而不出现其他一种或多种。因此, 将所要求保护的化合物中的每一种视为创造性地彼此独立是有用的。

[0090] 诸位发明人特别地考虑到了用于在不涉及任何其他披露的中间体化合物的情况下直接和/或经由其他未要求保护的中间体从对应的式3的中间体化合物或饱和靶标式4制备式1的饱和靶标饱和靶标的工艺。示例将包括以下通用方案的工艺, 在本文披露材料之后

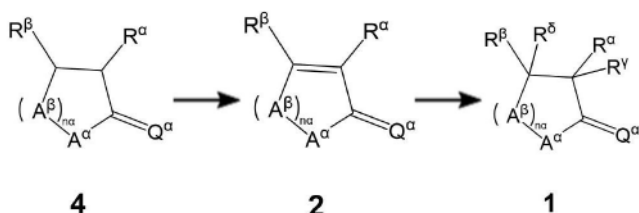
并且作为本文披露材料的结果,通用方案的细节对这些合成化学领域的技术人员将立即变得清楚。



[0093] 类似地,在一些情况下,式2的不饱和前体可直接从式4的一些化合物IV制备。

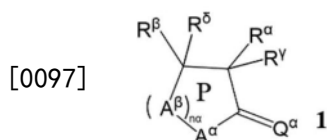


[0094]

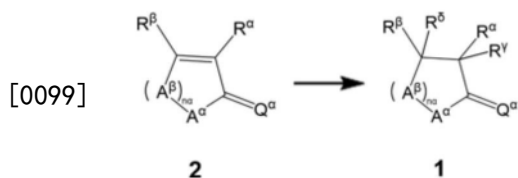


[0095] 因此,化合物、不饱和前体、III和IV中的每一种单独地可作用于制备饱和靶标的中间体,而不依赖于如上所举例说明的反应链中的其他物质。

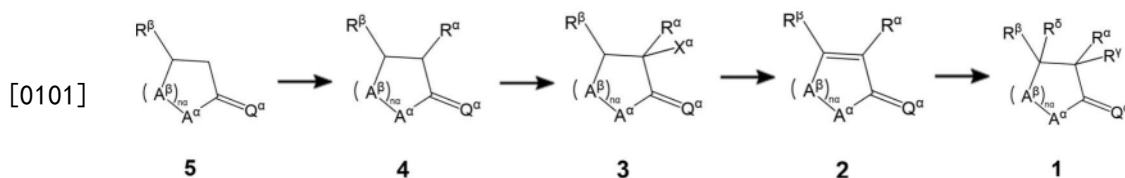
[0096] 制备式1的饱和靶标的已知方法通常是昂贵的,因为它们使用昂贵的起始材料,涉及多个合成步骤,涉及使用和/或基于使用重金属如钯、铑、铱等的催化,涉及闭合以下结构中标记为P的环和/或在合成的早期阶段将手性引入系统中,使得选择性制备所需的式1的化合物的syn或anti异构体具有挑战性。



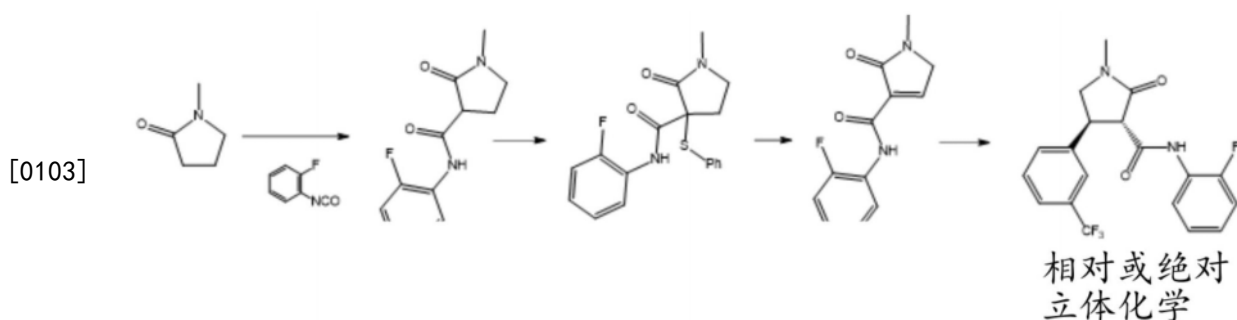
[0098] 因此,在一方面,本发明提供了新颖的中间体化合物,其可以用于经由在式2的不饱和前体的环系统中的环状双键处的反应来合成式1的饱和靶标的新颖方法,此步骤不需要如在先前工艺中所需要的相同的昂贵的催化剂如Pd、Rh或Ir。



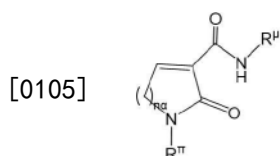
[0100] 本发明还传授并提供了可用于合成不饱和前体的廉价的环闭合起始材料和中间体,避免了对以下方案中举例说明的任何环闭合合成步骤的需要。



[0102] 此方面可以通过以下方案举例说明,该方案使用便宜且可获得的溶剂N-甲基吡咯烷酮(NMP)作为起始材料。



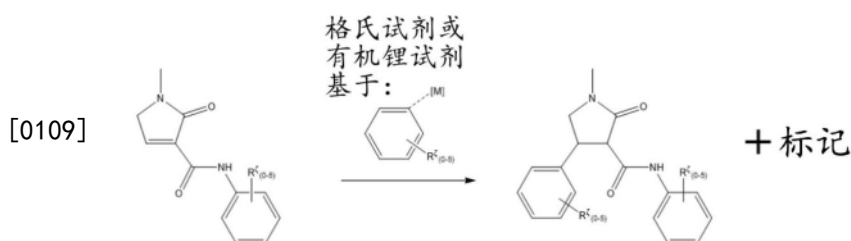
[0104] 值得注意的是,以下结构的内酰胺/仲酰胺与



[0106] 格氏试剂或有机锂试剂的反应导致1,4加成,而不是简单的内酰胺/仲酰胺的去质子化和去活化,或其他不希望的反应(例如对酰胺的攻击)。

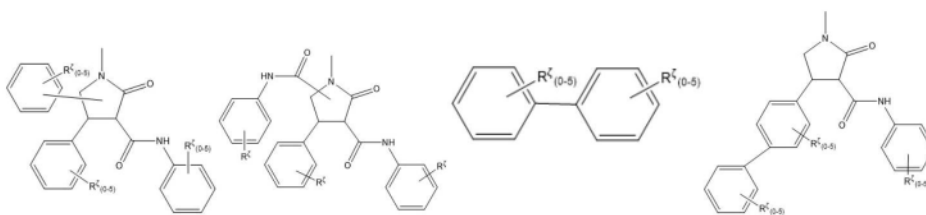
[0107] 本发明合成制备方法的实施实现了无需昂贵金属如Pd、Rh、Pt、Ir等的工艺,并且使用相对便宜且容易获得的格氏试剂或有机锂试剂通常还可以有利地产生一些标记化合物,这些标记化合物可用于证明本发明方法的使用,但是并非总是产生全部或任何标记。

[0108] 例如,在以下方案中,



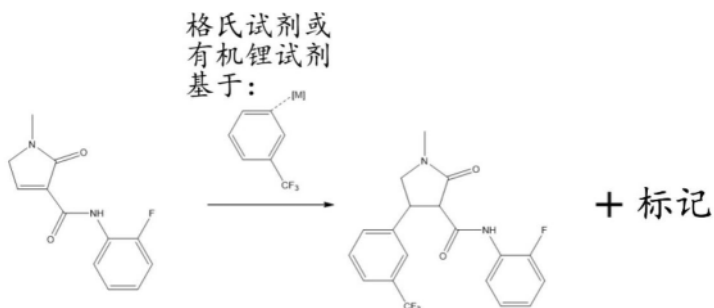
[0110] 可以在上述方案中形成的标记可以包含一些以下结构,

[0111]



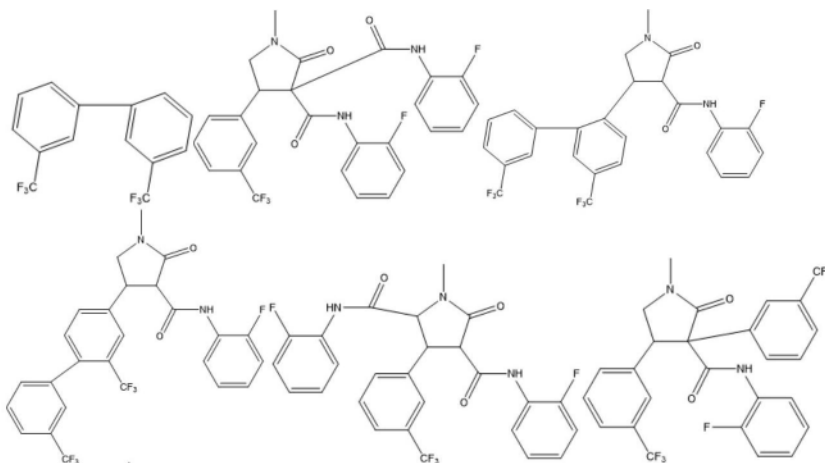
[0112] 另一个示例可以在以下方案中看到,

[0113]



[0114] 可以在此方案中形成的标记可以包含一些以下结构,

[0115]



[0116] 如所提及的,这种类型的格氏试剂和/或有机锂试剂的使用对于工业规模的生产是非常期望的,减少和/或消除了一些问题包括废物问题(例如重金属、B等)以及一种或多种昂贵金属(例如Rh、Pd、Ir、Pt等)的使用,减少了合成步骤的数量,消除了从残余的有问题的杂质中纯化所需的饱和靶标产物的需要。

[0117] 本文披露的创造性的中间体和工艺的使用还可以伴随有以下潜在优点中的一些或全部。Syn-anti选择性的改善和在合成后期手性的引入降低了最终饱和靶标产物中部分或甚至完全外消旋化的风险,从而提高了所需手性化合物的产率,并因此降低了生产成本。

[0118] 所披露的工艺还减少了制备饱和靶标产物所需的合成步骤的数量,并且允许从环状化合物开始合成,因此避免了对作为合成的一部分的环化的需要。

[0119] 起始材料也可以比先前披露的起始材料显著更便宜,并且该工艺需要更便宜的试剂和催化剂,并且避免了对昂贵的重金属如钯和钌等的需要。

[0120] 下面披露的一些更详细的说明性工艺方法可用于理解本发明的一些方面和实施例。本文下面描述的工艺细节都不应该以任何途径或方式被认为限制诸位发明人设想的本发明的范围。相反,以下说明中的单独的步骤和工艺细节不应仅被视为特定完整合成方案的一部分,而是可以被视为各自具有价值的单独步骤,而不必将其他步骤视为本文传授的

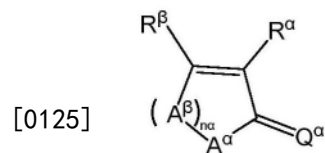
那些步骤。

[0121] 对于本领域技术人员立即清楚的是,以下披露的方法不一定是优选的方法,而是旨在为更通用的描述提供一些颜色、范围、深度和广度。

[0122] 本发明的实施例包括:

[0123] 实施例A1

[0124] 一种式2的不饱和前体以及例如其盐等



2

[0126] 其中,

[0127] R^{α} 是卤素;含碳基团,例如经取代或未经取代的烷基、芳基、杂环、萘基;酯,包括脂肪族和芳族酯,例如 $C(O)OC_6H_5$ 、 $-C(O)OC_6H_4F$;酰胺,包括脂肪族和芳族酰胺,例如 $-C(O)NHC_6H_5$;脒酰胺,包括脂肪族和芳族脒酰胺,例如 $-C(O)NHNHC_6H_5$;硫代酸酯(thioesters);硫羧酯(thionoester);和类似化合物,如 $-C(O)NHOC_6F_5$ 、 $-C(S)SC_6H_5$ 等,条件是 R^{α} 不經由O或N连接到环,因此例如 R^{α} 不能是 $-OMe$,

[0128] R^{β} 是氢或含碳基团,所述含碳基团例如经取代或未经取代的烷基、芳基、萘基、杂环等,经由C原子或相关时的Si原子连接到环,条件是

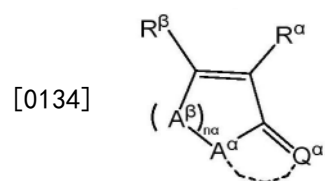
[0129] R^{β} 不能是经由N连接到环的胺

[0130] R^{β} 不能是并且不是经由O连接到环的醚

[0131] R^{β} 不能是并且不是经由S连接到环的硫醚

[0132] A^{α} 是具有或不具有取代的C、N、O或S原子,例如 $-N(Me)-$ 、 $-O-$,

[0133] 在存在的情况下, A^{α} 的取代基也能连接到分子的另一部分,如 Q^{α} 、 A^{β} 等,例如在以下类型的结构中,



[0135] 每个 A^{β} 单独地且独立地是具有或不具有取代的C、N、O或S原子,例如 $-CH_2-$ 或 $-O-$,

[0136] 在存在的情况下,每个 A^{β} 的取代基能连接到分子的另一部分,如 A^{α} 、 A^{β} 、 R^{β} 等,条件是,至少一个 A^{β} 是饱和原子,例如 CH_2 ,

[0137] na 是1、2或3

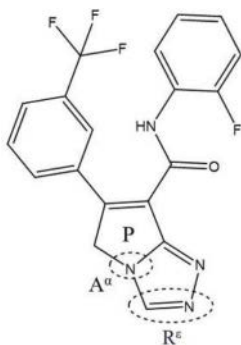
[0138] 每个 Q^{α} 单独地且独立地是O、S或 NR^{ϵ}

[0139] R^{ϵ} 是具有或不具有取代的C、N、O或S原子,例如 $-N(Me)_2$,

[0140] R^{ϵ} 上的取代基能是氢或含碳和/或氮的基团,例如经取代或未经取代的烷基、芳基、萘基、杂环等,经由C原子或相关时的Si原子连接到环,

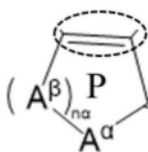
[0141] 在存在的情况下, R^{ϵ} 的取代基还能经由C原子或相关时的Si原子在环中连接到分子的另一部分如 Q^{α} 、 A^{β} 等,例如在以下结构中,

[0142]



[0143] 通常,不饱和前体的环部分(在下面标记为P)不是芳族的,即不是所有的原子都能够缀合,另外,以下所指示的环部分中的双键也不是其外部的芳族附加环的部分。

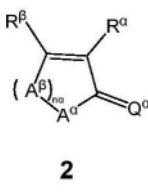
[0144]



[0145] 实施例A2

[0146] 一种式2的不饱和前体以及例如其盐

[0147]



[0148] 其中,所述不饱和前体不包括任何共价氮-卤素键,并且其中,

[0149] R^α 是卤素(Hal.)、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 卤代烷基、 R^μ 或 $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$,

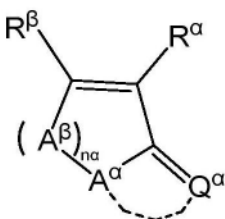
[0150] 在一些情况下, R^α 也能在环中连接到分子的另一部分,如 Q^α 、 A^β 等,

[0151] Q^β 是O、S、 NR^e 、 $NR^\pi-NR^\pi$ 、 $NR^\pi-O$ 、 $NR^\pi-S$ 、 $S-NR^\pi$ 或 $O-NR^\pi$ R^β 是H、 R^e 或 $Si(R^e)_3$

[0152] A^α 是具有0-2个取代基的C、N、O或S原子,在存在的情况下,取代基能选自H和/或以下定义的 R^0 , A^α 的示例包括 $-N(Me)-$ 、 $-C(Et)H-$ 、 $-O-$,

[0153] 在一些情况下, A^α 的取代基也能在环中连接到分子的另一部分,如 Q^α 、 A^β 等,例如:

[0154]



[0155] 每个 A^β 单独地且独立地是具有0-2个取代基的C、N、O或S原子,例如, A^β 能是 $-N(Me)-$ 、 $-C(Et)H-$ 、 $-O-$ 等,每个 A^β 上的取代基选自H和/或以下定义的 R^0 ,条件是环上的 A^β 原子中的至少一个是饱和原子,例如 CH_2 ,

[0156] 此外,每个 A^β 在一些情况下能连接到分子的另一部分如 Q^α 、 A^α 或连接到另一个 A^β 等以形成环,

[0157] na 是1-3

[0158] Q^α 是O、S、 NR^e ,并且在某些情况下能在环中连接到分子的另一部分如 A^β 等,

[0159] 每个 R^0 单独地且独立地是卤素(Hal.)、羟基(OH)、氰基(CN)、硝基、氨基、 C_1-C_8 烷

基、 C_1-C_8 氰基烷基、 C_1-C_8 氰基烷氧基、 C_1-C_8 卤代烷基、 C_1-C_8 羟基烷基、 C_1-C_8 硝基烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 卤代烯基、 C_2-C_8 硝基烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_2-C_8 卤代炔基、 C_2-C_8 烷氧基烷基、 C_3-C_8 烷氧基烷氧基烷基、 C_2-C_8 卤代烷氧基烷基、 C_2-C_8 卤代烷氧基卤代烷氧基、 C_3-C_6 环烷基、环丙基甲基、1-甲基环丙基、2-甲基环丙基、 C_4-C_{10} 环烷基烷基、 C_4-C_{10} 卤代环烷基烷基、 C_5-C_{12} 烷基环烷基烷基、 C_5-C_{12} 环烷基烯基、 C_5-C_{12} 环烷基炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 卤代环烷基、 C_4-C_{10} 烷基环烷基、 C_6-C_{12} 环烷基环烷基、 C_3-C_8 环烯基、 C_3-C_8 卤代环烯基、 C_2-C_8 卤代烷氧基烷氧基、 C_2-C_8 烷氧基烷氧基、 C_4-C_{10} 环烷氧基烷基、 C_3-C_{10} 烷氧基烷氧基烷基、 C_2-C_8 烷硫基烷基、 C_2-C_8 烷基亚磺酰基烷基、 C_2-C_8 烷基磺酰基烷基、 C_2-C_8 烷基氨基、 C_2-C_8 二烷基氨基、 C_2-C_8 卤代二烷基氨基、 C_2-C_8 烷基氨基烷基、 C_2-C_8 卤代烷基氨基烷基、 C_4-C_{10} 环烷基氨基烷基、 C_3-C_{10} 二烷基氨基烷基、 $-CHO$ 、 C_2-C_8 烷基羰基、 C_2-C_8 卤代烷基羰基、 C_4-C_{10} 环烷基羰基、 $-C(=O)OH$ 、 C_2-C_8 烷氧基羰基、 C_2-C_8 卤代烷氧基羰基、 C_4-C_{10} 环烷氧基羰基、 C_5-C_{12} 环烷基烷氧基羰基、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_2-C_8 烷基氨基羰基、 C_4-C_{10} 环烷基氨基羰基、 C_3-C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 卤代烷氧基、 C_2-C_8 烷氧基烷氧基、 C_2-C_8 烯基氧基、 C_2-C_8 卤代烯基氧基、 C_3-C_8 炔基氧基、 C_3-C_8 卤代炔基氧基、 C_3-C_8 环烷氧基、 C_3-C_8 卤代环烷氧基、 C_4-C_{10} 环烷基烷氧基、 C_3-C_{10} 烷基羰基烷氧基、 C_2-C_8 烷基羰基氧基、 C_2-C_8 卤代烷基羰基氧基、 C_4-C_{10} 环烷基羰基氧基、 C_1-C_8 烷基磺酰基氧基、 C_1-C_8 卤代烷基磺酰基氧基、 C_1-C_8 烷硫基、 C_1-C_8 卤代烷硫基、 C_3-C_8 环烷硫基、 C_1-C_8 烷基亚磺酰基、 C_1-C_8 卤代烷基亚磺酰基、 C_1-C_8 烷基磺酰基、 C_1-C_8 卤代烷基磺酰基、 C_3-C_8 环烷基磺酰基、甲酰基氨基、 C_2-C_8 烷基羰基氨基、 C_2-C_8 卤代烷基羰基氨基、 C_3-C_8 环烷基氨基、 C_2-C_8 烷氧基羰基氨基、 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基、 C_1-C_6 卤代烷基磺酰基氨基、 $-SF_5$ 、 $-SCN$ 、 SO_2NH_2 、 C_3-C_{12} 三烷基甲硅烷基、 C_4-C_{12} 三烷基甲硅烷基烷基、 C_4-C_{12} 三烷基甲硅烷基烷氧基、 R^{σ} 、 $R^{\eta}S(=O)=N-$ 、 $R^{\eta}S(=O)_2N$ 、 $R^{\eta}-C(=O)-$ 、 $R^{\eta}(R^{\eta}N=)S(=O)_p$ 、氰基、甲酰基、 C_3-C_8 烷基羰基烷基、 $-C(C_1-C_4\text{烷基})isN-O(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 C_2-C_6 氰基烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_8 环烯基、芳基羰基、芳基烯基烷基、芳基羰基烷基或 $-CPhisN-O(C_1-C_4\text{烷基})$ ，它们各自任选地在环成员上被最多5个独立地选自 R^{η} 的取代基取代，

[0160] 在 R^0 连接到分子的另一部分的情况下，该连接是通过饱和、部分不饱和或完全不饱和的链，该链含有选自以下的2至4个原子：最多四个C原子、最多一个O原子、最多一个S原子和最多两个N原子，其中所述链的最多2个碳成员独立地选自 $C(=O)$ 和 $C(=S)$ ，并且所述链的硫原子成员选自 $S(=O)_u(=NR^{\zeta})_v$ ；所述链任选地被最多5个取代基取代，所述取代基独立地选自在碳和/或氮原子上被取代的 R^{η} ；

[0161] R^{λ} 是H或 R^{μ} ，

[0162] 其中 R^{λ} 能连接到分子的另一部分，如 Q^{α} 、 A^{β} 等，

[0163] R^{μ} 是苯环或萘基环系统，每个环或环系统被最多5个独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代或未经取代；或4-7元杂环；或8-10元双环系统，每个环或环系统含有选自碳原子和1至4个杂原子的环成员，所述杂原子独立地选自最多两个O、最多两个S和最多五个N原子，其中最多三个C环成员独立地选自 $C(=O)$ 和 $C(=S)$ ，并且硫原子环成员独立地选自 $S(=O)_u(=NR^{\zeta})_v$ ，每个环或环系统被最多5个取代基取代或未经取代，所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^{ζ} 和选自氮原子环成员上的 R^{η}

[0164] R^{π} 是H或 R^0

[0165] R^{ϵ} 是具有0-2个各自选自 R^{π} 的取代基的C、N、O或S原子，例如 $-N(Me)_2$ ，取代基能另外

在环中连接到分子的另一部分如 Q^a 、 A^b 等,

[0166] 每个 R^c 单独地且独立地是 $Ha1$ 、 OH 、 CN 、硝基、氨基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 氰基烷基、 C_1 - C_8 氰基烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、 C_1 - C_8 羟基烷基、 C_1 - C_8 硝基烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 卤代烯基、 C_2 - C_8 硝基烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_2 - C_8 卤代炔基、 C_2 - C_8 烷氧基烷基、 C_3 - C_8 烷氧基烷氧基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、环丙基甲基、1-甲基环丙基、2-甲基环丙基、 C_4 - C_{10} 环烷基烷基、 C_4 - C_{10} 卤代环烷基烷基、 C_5 - C_{12} 烷基环烷基烷基、 C_5 - C_{12} 环烷基烯基、 C_5 - C_{12} 环烷基炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 卤代环烷基、 C_4 - C_{10} 烷基环烷基、 C_6 - C_{12} 环烷基环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、 C_3 - C_8 卤代环烯基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基烷氧基、 C_2 - C_8 烷氧基烷氧基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基烷基、 C_3 - C_{10} 烷氧基烷氧基烷基、 C_2 - C_8 烷硫基烷基、 C_2 - C_8 烷基亚磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基氨基、 C_2 - C_8 二烷基氨基、 C_2 - C_8 卤代二烷基氨基、 C_2 - C_8 烷基氨基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷基氨基烷基、 C_4 - C_{10} 环烷基氨基烷基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基烷基、 $-CHO$ 、 C_2 - C_8 烷基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基羰基、 $-C(=O)OH$ 、 C_2 - C_8 烷氧基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基羰基、 C_5 - C_{12} 环烷基烷氧基羰基、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_2 - C_8 烷基氨基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基氨基羰基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、 C_2 - C_8 烷氧基烷氧基、 C_2 - C_8 烯基氧基、 C_2 - C_8 卤代烯基氧基、 C_3 - C_8 炔基氧基、 C_3 - C_8 卤代炔基氧基、 C_3 - C_8 环烷氧基、 C_3 - C_8 卤代环烷氧基、 C_4 - C_{10} 环烷基烷氧基、 C_3 - C_{10} 烷基羰基烷氧基、 C_2 - C_8 烷基羰基氧基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基氧基、 C_4 - C_{10} 环烷基羰基氧基、 C_1 - C_8 烷基磺酰基氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基磺酰基氧基、 C_1 - C_8 烷硫基、 C_1 - C_8 卤代烷硫基、 C_3 - C_8 环烷硫基、 C_1 - C_8 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_8 卤代烷基亚磺酰基、 C_1 - C_8 烷基磺酰基、 C_1 - C_8 卤代烷基磺酰基、 C_3 - C_8 环烷基磺酰基、甲酰基氨基、 C_2 - C_8 烷基羰基氨基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基氨基、 C_3 - C_8 环烷基氨基、 C_2 - C_8 烷氧基羰基氨基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基氨基、 $-SF_5$ 、 $-SCN$ 、 SO_2NH_2 、 C_3 - C_{12} 三烷基甲硅烷基、 C_4 - C_{12} 三烷基甲硅烷基烷基、 C_4 - C_{12} 三烷基甲硅烷基烷氧基、 R^n 、 $R^nS(=O)=N-$ 、 $R^nS(=O)_2NR^n$ 、 $C(=O)-$ 或 $R^n(R^nN=)_qS(=O)_p-$, 其中向右突出的自由键表示例如与 R^u 的连接点;

[0167] 在一些情况下, R^c 能连接到分子的另一部分如 Q^a 、 A^b 等以形成环,

[0168] 每个 R^n 单独地且独立地是 CN 、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_8 羟基烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_3 烷氧基烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_2 - C_3 烷基羰基、 C_2 - C_3 烷氧基羰基、 C_2 - C_3 烷基氨基烷基或 C_3 - C_4 二烷基氨基烷基,

[0169] R^n 能连接到分子的另一部分如 Q^a 、 A^b 等,以形成环,每个 R^o 单独地且独立地是苯基、苯基甲基(苄基)、吡啶基甲基、苯基羰基(即苯甲酰基)、苯氧基、苯基乙炔基、苯基磺酰基或5或6元杂环,每个在环成员上被最多5个独立地选自 R^l 的取代基取代或未经取代,

[0170] q 是0-4,

[0171] p 是0-4,

[0172] u 是0-4,并且

[0173] v 是0-4。

[0174] 实施例A2a

[0175] 如实施例A2所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0176] $n\alpha$ 是1,并且其中,

[0177] R^a 、 R^b 、 Q^a 、 Q^b 、 A^b 、 A^a 和 R^u 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0178] 实施例A2b

[0179] 如实施例A2所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0180] $n\alpha$ 是2,并且其中,

[0181] R^α 、 R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 A^α 和 R^μ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0182] 实施例A2c

[0183] 如实施例A2所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0184] R^β 是H,并且

[0185] R^α 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 A^α 、 R^μ 和 $n\alpha$ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0186] 实施例A2d

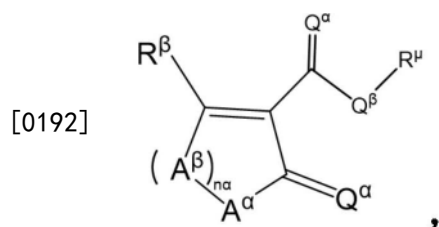
[0187] 如实施例A2所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0188] R^α 、 R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 A^α 、 R^μ 和 $n\alpha$ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义,条件是 R^β 不是H。

[0189] 实施例A3

[0190] 如实施例A2、A2a、A2b、A2c和A2d中任一项所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0191] R^α 是 $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$,



[0193] 并且其中,

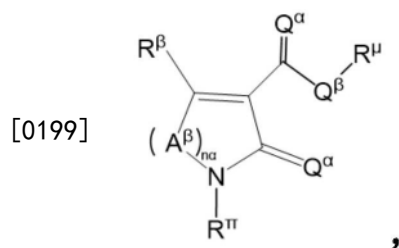
[0194] R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 A^α 、 R^μ 和 $n\alpha$ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0195] 实施例A4

[0196] 如实施例A2、A2a、A2b、A2c和A2d中任一项所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0197] R^α 是 $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$,并且

[0198] A^α 是 $-N(R^\pi)-$



[0200] 并且其中,

[0201] R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 R^π 、 R^μ 和 $n\alpha$ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0202] 实施例A5

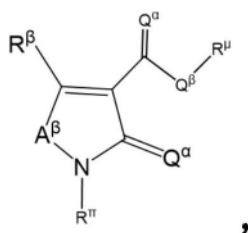
[0203] 如实施例A2、A2c和A2d中任一项所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0204] R^α 是 $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$,

[0205] A^α 是 $-N(R^\pi)-$,并且

[0206] $n\alpha$ 是1

[0207]



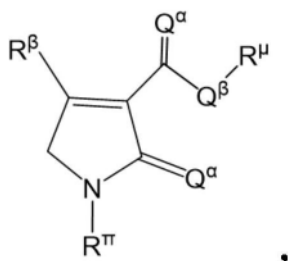
[0208] 并且其中,

[0209] R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 R^π 和 R^μ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。[0210] 实施例A6

[0211] 如实施例A2、A2c和A2d中任一项所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0212] R^α 是 $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$ [0213] A^α 是 $-N(R^\pi)-$ [0214] n_α 是1[0215] A^β 是 CH_2

[0216]



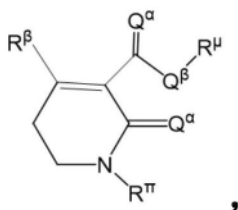
[0217] 并且其中,

[0218] R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 R^π 和 R^μ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。[0219] 实施例A7

[0220] 如实施例A2、A2c和A2d中任一项所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0221] R^α 是 $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$,[0222] A^α 是 $-N(R^\pi)-$,[0223] n_α 是2,[0224] A^β 是 CH_2

[0225]



[0226] 并且其中,

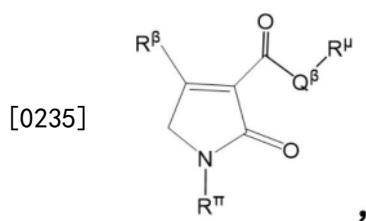
[0227] R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 R^π 和 R^μ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。[0228] 实施例A8

[0229] 如实施例A2、A2c和A2d中任一项所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0230] R^α 是 $-C(O)Q^\beta R^\mu$ [0231] A^α 是 $-N(R^\pi)-$ [0232] n_α 是1

[0233] A^β 是 CH_2

[0234] Q^α 是O



[0236] 并且其中,

[0237] R^β 、 Q^β 、 R^π 和 R^μ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0238] 实施例A9

[0239] 如实施例A2、A2c和A2d中任一项所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0240] R^α 是 $-C(O)NHR^\mu$

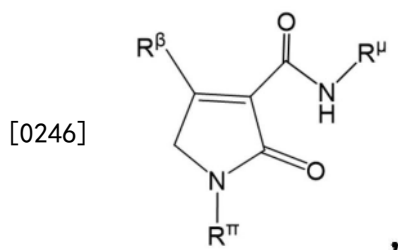
[0241] A^α 是 $-N(R^\pi)-$

[0242] n_α 是1

[0243] A^β 是 CH_2

[0244] Q^α 是O

[0245] Q^β 是NH



[0247] 并且其中,

[0248] R^β 、 R^π 和 R^μ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0249] 实施例A10

[0250] 如实施例A2、A2c和A2d中任一项所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0251] R^α 是 $-C(O)NHR^\mu$

[0252] A^α 是 $-N(R^\pi)-$

[0253] n_α 是1

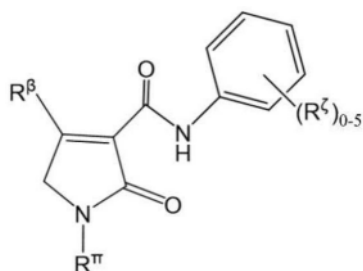
[0254] A^β 是 CH_2

[0255] Q^α 是O,

[0256] Q^β 是NH并且

[0257] R^μ 是未经取代或被最多5个独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环

[0258]



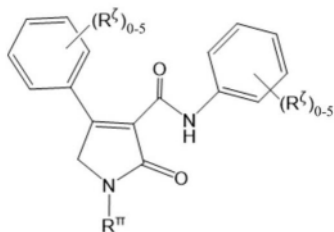
[0259] 并且其中,

[0260] R^β 、 R^π 和 R^ζ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。[0261] 实施例A11

[0262] 如实施例A2所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0263] R^α 是 $-C(O)NHR^\mu$ [0264] A^α 是 $-N(R^\pi)-$ [0265] $n\alpha$ 是1[0266] A^β 是 CH_2 [0267] Q^α 是O[0268] Q^β 是NH[0269] R^μ 是未经取代或被最多5个独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环 R^β 是 R^λ ,其是未经取代或被最多5个独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环

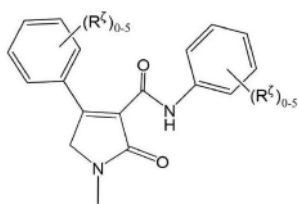
[0270]

[0271] 其中, R^π 和 R^ζ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。[0272] 实施例A12

[0273] 如实施例A2所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0274] R^α 是 $-C(O)NHR^\mu$ [0275] A^α 是 $-N(Me)-$ [0276] $n\alpha$ 是1[0277] A^β 是 CH_2 [0278] Q^α 是O[0279] Q^β 是NH[0280] R^μ 是未经取代或被最多5个独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环 R^β 是 R^λ ,其是未经取代或被最多5个独立地选自 R^ζ 的取代基取代的苯环,

[0281]



[0282] 并且其中, R^{ζ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0283] 实施例A13

[0284] 如实施例A2所述的不饱和前体以及例如其盐, 其中,

[0285] 不饱和前体

[0286] R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$

[0287] A^{α} 是 $-NH-$

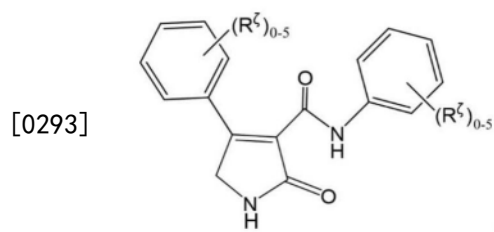
[0288] n_{α} 是 1

[0289] A^{β} 是 CH_2

[0290] Q^{α} 是 O

[0291] Q^{β} 是 NH

[0292] R^{μ} 是未经取代或被最多5个独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环 R^{β} 是 R^{λ} , 其是未经取代或被最多5个独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环



[0294] 并且其中, R^{ζ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0295] 实施例A14

[0296] 如实施例A2所述的不饱和前体以及例如其盐, 其中,

[0297] R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$

[0298] A^{α} 是 $-NH-$

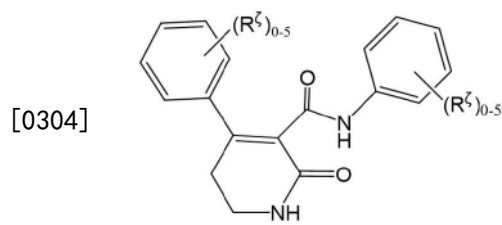
[0299] n_{α} 是 2

[0300] A^{β} 是 CH_2

[0301] Q^{α} 是 O

[0302] Q^{β} 是 NH

[0303] R^{μ} 是未经取代或被最多5个独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环 R^{β} 是 R^{λ} , 其是未经取代或被最多5个独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环



[0305] 并且其中, R^{ζ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0306] 实施例A15

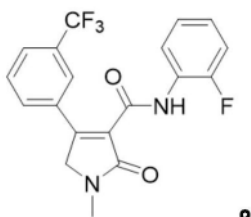
[0307] 如实施例A2所述的不饱和前体以及例如其盐, 其中,

[0308] R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$

[0309] A^{α} 是 $-N(Me)-$

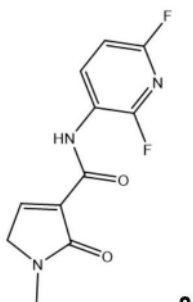
[0310] n_{α} 是 2

[0328]

[0329] 实施例A18

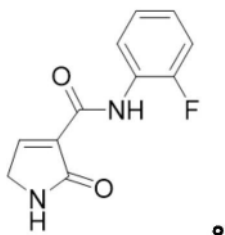
[0330] 一种具有以下结构的不饱和前体:

[0331]

[0332] 实施例A19

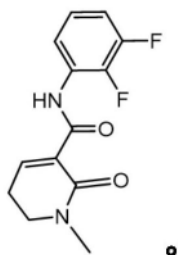
[0333] 一种具有以下结构的不饱和前体:

[0334]

[0335] 实施例A20

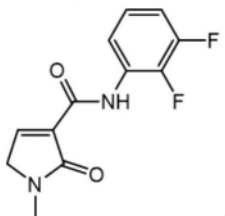
[0336] 一种具有以下结构的不饱和前体:

[0337]

[0338] 实施例A21

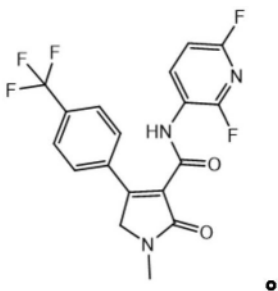
[0339] 一种具有以下结构的不饱和前体:

[0340]

[0341] 实施例A22

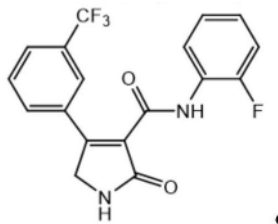
[0342] 一种具有以下结构的不饱和前体:

[0343]

[0344] 实施例A23

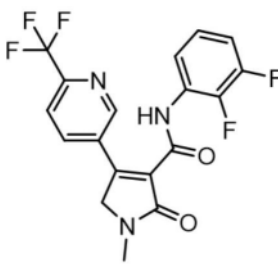
[0345] 一种具有以下结构的不饱和前体:

[0346]

[0347] 实施例A24

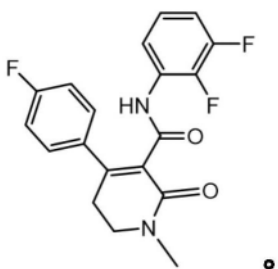
[0348] 一种具有以下结构的不饱和前体:

[0349]

[0350] 实施例A25

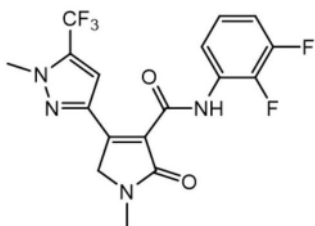
[0351] 一种具有以下结构的不饱和前体:

[0352]

[0353] 实施例A26

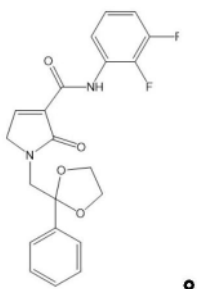
[0354] 一种具有以下结构的不饱和前体:

[0355]

[0356] 实施例A27

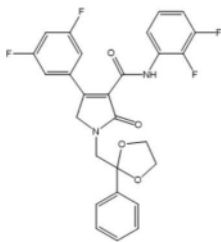
[0357] 一种具有以下结构的不饱和前体:

[0358]

[0359] 实施例A28

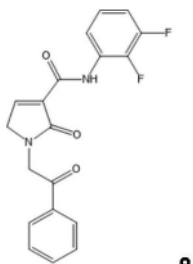
[0360] 一种具有以下结构的不饱和前体:

[0361]

[0362] 实施例A29

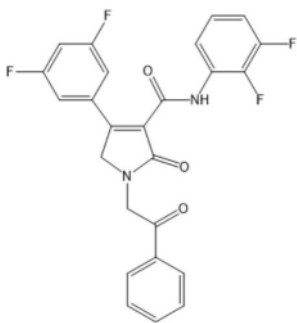
[0363] 一种具有以下结构的不饱和前体:

[0364]

[0365] 实施例A30

[0366] 一种具有以下结构的不饱和前体:

[0367]

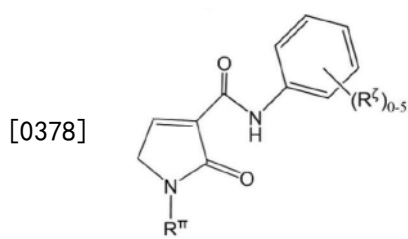
[0368] 实施例A31

[0369] 如实施例所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0370] R^a 是 $-C(O)NHR^d$,[0371] A^a 是 $-N(R^b)-$,[0372] n_a 是1,[0373] A^b 是 CH_2 ,[0374] Q^a 是O,[0375] Q^b 是NH,

[0376] R^u 是未经取代或被最多5个独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环,并且

[0377] R^{β} 是H



[0379] 并且其中, R^{π} 和 R^{ζ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0380] 实施例A32

[0381] 如实施例A2所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0382] R^a 是 $-C(O)NHR^u$,

[0383] A^a 是 $-NH-$,

[0384] n_a 是1,

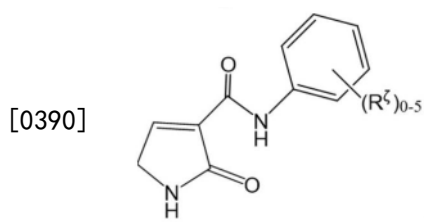
[0385] A^{β} 是 CH_2 ,

[0386] Q^a 是0,

[0387] Q^{β} 是NH,

[0388] R^u 是未经取代或被最多5个独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环,并且

[0389] R^{β} 是H



[0391] 并且其中, R^{ζ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0392] 实施例A33

[0393] 如实施例A2所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0394] R^a 是 $-C(O)NHR^u$,

[0395] A^a 是 $-NH-$,

[0396] n_a 是2,

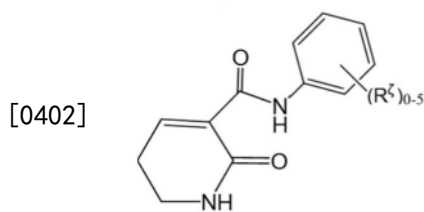
[0397] A^{β} 是 CH_2 ,

[0398] Q^a 是0,

[0399] Q^{β} 是NH,

[0400] R^u 是未经取代或被最多5个独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环,并且

[0401] R^{β} 是H



[0403] 并且其中, R^{ζ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0404] 实施例A34

[0405] 如实施例A2所述的不饱和前体以及例如其盐, 其中,

[0406] R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$,

[0407] A^{α} 是 $-N(Me)-$,

[0408] $n\alpha$ 是 2,

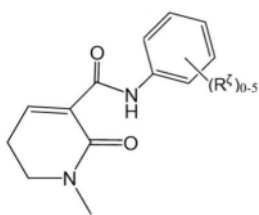
[0409] A^{β} 是 CH_2 ,

[0410] Q^{α} 是 O,

[0411] Q^{β} 是 NH,

[0412] R^{μ} 是未经取代或被最多 5 个独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环, R^{β} 是 H, 以及

[0413]

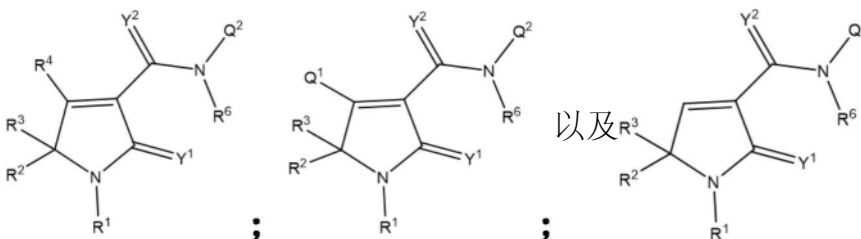


[0414] 并且其中, R^{ζ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0415] 实施例A35a

[0416] 一种由以下结构中的任一个所定义的不饱和前体:

[0417]



[0418] 其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 Y^1 和 Y^2 等具有如公开为 W0 2015/084796 的 PCT/US2014/068073 的权利要求 1 中所定义的含义, 从 W0 2015/084796 的第 286 页第 6 行至第 289 页第 23 行的权利要求 1 提取的文本被通过引用特别并入, 仅用于限定此实施例的结构的目的,

[0419] Q^1 是苯环或萘基环系统, 每个环或环系统任选地被最多 5 个独立地选自 R^7 的取代基取代; 或 5 至 6 元杂环或 8 至 10 元杂芳族双环系统, 每个环或环系统含有选自碳原子和 1 至 4 个杂原子的环成员, 所述杂原子独立地选自最多 2 个 O、最多 2 个 S 和最多 4 个 N 原子, 其中最多 3 个碳环成员独立地选自 $C(=O)$ 和 $C(=S)$, 并且所述硫原子环成员独立地选自 $S(=O)_u(=NR^8)_v$, 每个环或环系统任选地被最多 5 个取代基取代, 所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^7 和选自氮原子环成员上的 R^9 ;

[0420] Q^2 是苯环或萘基环系统, 每个环或环系统任选地被最多 5 个独立地选自 R^{10} 的取代基取代; 或 5 至 6 元完全不饱和杂环或 8 至 10 元杂芳族双环系统, 每个环或环系统含有选自碳原子和 1 至 4 个杂原子的环成员, 所述杂原子独立地选自最多 2 个 O、最多 2 个 S 和最多 4 个 N 原子, 其中最多 3 个碳环成员独立地选自 $C(=O)$ 和 $C(=S)$, 并且所述硫原子环成员独立地选自 $S(=O)_u(=NR^8)_v$, 每个环或环系统任选地被最多 5 个取代基取代, 所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^{10} 和选自氮原子环成员上的 R^{11} ;

[0421] Y^1 和 Y^2 各自独立地是O、S或 NR^{12} ;

[0422] R^1 是H、羟基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 炔基、 C_4 - C_8 环烷基烷基、 C_2 - C_8 烷氧基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基烷基、 C_2 - C_8 烷硫基烷基、 C_2 - C_8 烷基亚磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基羰基、 C_2 - C_8 烷氧基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基羰基、 C_2 - C_8 烷基氨基羰基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基氨基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 卤代烷硫基、 C_3 - C_8 环烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基亚磺酰基、 C_3 - C_8 环烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基、 C_3 - C_8 环烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基氨基磺酰基、 C_2 - C_8 二烷基氨基磺酰基、 C_3 - C_{10} 三烷基甲硅烷基或 G^1 ;

[0423] R^2 和 R^3 各自独立地是H、卤素或 C_1 - C_4 烷基;或者

[0424] R^2 和 R^3 连同它们所键合的碳原子一起形成 C_3 - C_7 环烷基环;

[0425] R^4 和 R^5 各自独立地是H、卤素或 C_1 - C_4 烷基;

[0426] R^6 是H、羟基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 炔基、 C_2 - C_8 烷氧基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基烷基、 C_2 - C_8 烷硫基烷基、 C_2 - C_8 烷基亚磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基羰基、 C_2 - C_8 烷氧基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基羰基、 C_2 - C_8 烷基氨基羰基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基氨基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 卤代烷硫基、 C_3 - C_8 环烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基亚磺酰基、 C_3 - C_8 环烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基、 C_3 - C_8 环烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基氨基磺酰基、 C_2 - C_8 二烷基氨基磺酰基、 C_3 - C_{10} 三烷基甲硅烷基或 G^1 ;

[0427] 每个 R^7 和 R^{10} 独立地是卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 卤代烷基、 C_1 - C_8 硝基烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 卤代烯基、 C_2 - C_8 硝基烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_2 - C_8 卤代炔基、 C_4 - C_{10} 环烷基烷基、 C_4 - C_{10} 卤代环烷基烷基、 C_5 - C_{12} 烷基环烷基烷基、 C_5 - C_{12} 环烷基烯基、 C_5 - C_{12} 环烷基炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 卤代环烷基、 C_4 - C_{10} 烷基环烷基、 C_6 - C_{12} 环烷基环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、 C_3 - C_8 卤代环烯基、 C_2 - C_8 烷氧基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基烷基、 C_3 - C_8 卤代烷氧基烷氧基、 C_3 - C_8 烷氧基烷氧基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基烷基、 C_3 - C_{10} 烷氧基烷氧基烷基、 C_2 - C_8 烷硫基烷基、 C_2 - C_8 烷基亚磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基氨基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷基氨基烷基、 C_4 - C_{10} 环烷基氨基烷基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基烷基、 $-CHO$ 、 C_2 - C_8 烷基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基羰基、 $-C(=O)OH$ 、 C_2 - C_8 烷氧基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基羰基、 C_5 - C_{12} 环烷基烷氧基羰基、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_2 - C_8 烷基氨基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基氨基羰基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、 C_2 - C_8 烷氧基烷氧基、 C_2 - C_8 烯基氧基、 C_2 - C_8 卤代烯基氧基、 C_3 - C_8 炔基氧基、 C_3 - C_8 卤代炔基氧基、 C_3 - C_8 环烷氧基、 C_3 - C_8 卤代环烷氧基、 C_4 - C_{10} 环烷基烷氧基、 C_3 - C_{10} 烷基羰基烷氧基、 C_2 - C_8 烷基羰基氧基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基氧基、 C_4 - C_{10} 环烷基羰基氧基、 C_1 - C_8 烷基磺酰基氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基磺酰基氧基、 C_1 - C_8 烷硫基、 C_1 - C_8 卤代烷硫基、 C_3 - C_8 环烷硫基、 C_1 - C_8 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_8 卤代烷基亚磺酰基、 C_1 - C_8 烷基磺酰基、 C_1 - C_8 卤代烷基磺酰基、 C_3 - C_8 环烷基磺酰基、甲酰基氨基、 C_2 - C_8 烷基羰基氨基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基氨基、 C_2 - C_8 烷氧基羰基氨基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基氨基、 $-SF_5$ 、 $-SCN$ 、 SO_2NH_2 、 C_3 - C_{12} 三烷基甲硅烷基、 C_4 - C_{12} 三烷基甲硅烷基烷基、 C_4 - C_{12} 三烷基甲硅烷基烷氧基或 G^2 ;

[0428] 每个 R^8 独立地是H、氰基、 C_2 - C_3 烷基羰基或 C_2 - C_3 卤代烷基羰基;

[0429] 每个 R^9 和 R^{11} 独立地是氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_3 烷氧基烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_2 - C_3 烷基羰基、 C_2 - C_3 烷氧基羰基、 C_2 - C_3 烷基氨基烷基或 C_3 - C_4 二烷基氨基烷基；

[0430] 每个 R^{12} 独立地是H、氰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 $-(C=O)CH_3$ 或 $-(C=O)CF_3$ ；

[0431] 每个 G^1 独立地是苯基、苯基甲基、吡啶基甲基、苯基羰基、苯氧基、苯基乙炔基、苯基磺酰基或5或6元杂芳族环，其各自任选地在环成员上被最多5个独立地选自 R^{13} 的取代基取代；

[0432] 每个 G^2 独立地是苯基、苯基甲基、吡啶基甲基、苯基羰基、苯氧基、苯基乙炔基、苯基磺酰基或5或6元杂芳族环，其各自任选地在环成员上被最多5个独立地选自 R^{14} 的取代基取代；

[0433] 每个 R^{13} 和 R^{14} 独立地是卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、 $-CHO$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_8 烷基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基、 C_2 - C_8 烷氧基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基羰基、 C_5 - C_{12} 环烷基烷氧基羰基、 C_2 - C_8 烷基氨基羰基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_2 - C_8 烷基羰基氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 卤代烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基氨基磺酰基、 C_2 - C_8 二烷基氨基磺酰基、 C_3 - C_{10} 三烷基甲硅烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_2 - C_8 二烷基氨基、 C_2 - C_8 烷基羰基氨基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基氨基、苯基、吡啶基或噻吩基；以及

[0434] 在 $S(=O)_u(=NR^8)_v$ 的每种情形中，每个 u 和 v 独立地是0、1或2，条件是 u 和 v 的和是0、1或2；

[0435] 其条件是

[0436] (a) 所述式1的化合物不是N-1H-苯并三唑-1-基-2-氧代-4-苯基-3-吡咯烷甲酰胺；

[0437] (b) 当 Q^1 包含与式1的其余部分直接键合的3-呋喃基或3-吡啶基环时，则所述环被至少一个选自 R^7 的取代基取代；

[0438] (c) 当 Q^1 是未经取代的苯环，并且 Q^2 包含与式1的其余部分直接键合的苯环时，则所述 Q^2 环被 R^{10} 取代而不是任选地在2位被苯氧基或F、在4位被氰基或 $-CF_3$ 取代，并且 R^5 是H或卤素；

[0439] (d) 当 Q^1 是未经取代的苯基，并且 Q^2 包含与式1的其余部分直接键合的吡啶环时，则所述吡啶基环被至少一个选自 R^{10} 的取代基取代；

[0440] (e) 当 Q^1 是被4-苯基或4-苯氧基取代的苯环时，所述 Q^1 环进一步被 R^7 取代基取代；

[0441] (f) 当 Q^1 包含与式1的其余部分直接键合的苯环并且所述环在两个邻位(相对于与式1的其余部分的键)被 R^7 取代时，则所述环也独立地在至少一个另外的位置被 R^7 取代；

[0442] (g) 当 Q^1 不是未经取代的1-萘基时，则 Q^2 不是2,3-二氟苯基或2- CF_3 -苯基；

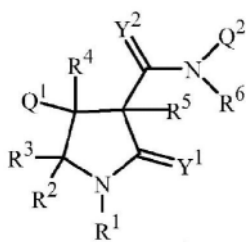
[0443] (h) Q^2 不是任选地经取代的1H-吡唑-5-基；以及

[0444] (i) 当 Q^2 包含与式1的其余部分直接键合的1H-吡唑-3-基环时，所述环在1位被 R^9 取代。

[0445] 实施例A35b

[0446] 一种具有以下结构的饱和靶标：

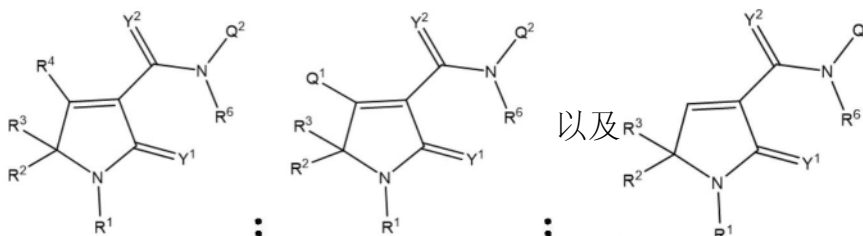
[0447]



其与至少一种不饱和前体组合、掺混、混合等,所述至少一种

不饱和前体由以下结构中的任一个定义:

[0448]



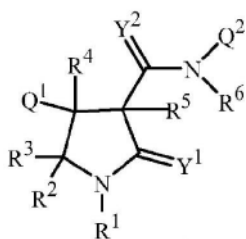
以及

[0449] 其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 Y^1 和 Y^2 等具有如公开为W0 2015/084796的PCT/US2014/068073的权利要求1中所定义的含义,从W0 2015/084796的第286页第6行至第289页第23行的权利要求1提取的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A35a中再现。

[0450] 实施例A35c

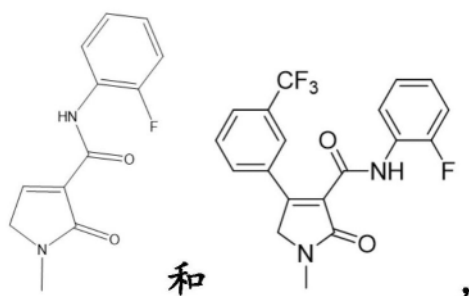
[0451] 一种具有以下结构的饱和靶标:

[0452]



[0453] 其与至少一种不饱和前体组合、掺混、混合等,所述至少一种不饱和前体是由以下结构中的任一个所定义的不饱和前体:

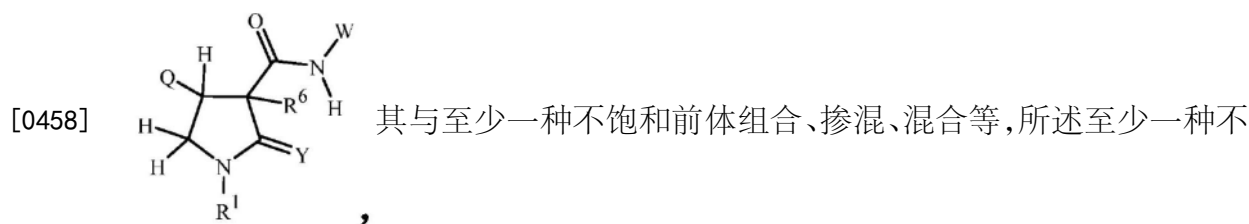
[0454]



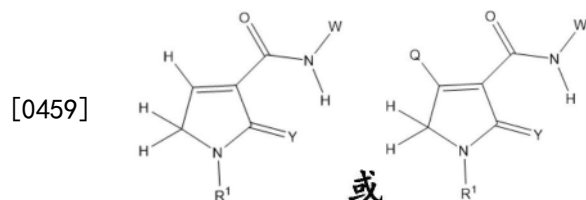
[0455] 其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 Y^1 和 Y^2 等具有如公开为W0 2015/084796的PCT/US2014/068073的权利要求1中所定义的含义,从W0 2015/084796的第286页第6行至第289页第23行的权利要求1提取的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A35a中再现。

[0456] 实施例A36a

[0457] 一种具有以下结构的饱和靶标:

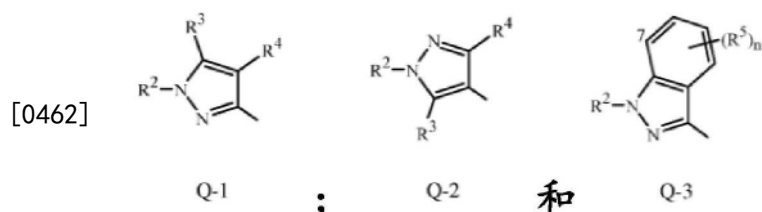


饱和前体由以下结构中的任一个定义:



[0460] 其中Q、R¹、R⁶、Y和W等具有如公开为W0 2020/242946的PCT/US2020/034232的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2020/242946的第87页第3行至第88页第6行的权利要求1的文本被通过引用特别并入本文,仅用于限定此实施例的结构的目的,

[0461] 其中Q选自由以下组成的组:



[0463] R¹是H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₇环烷基或C₄-C₈环烷基烷基;

[0464] R²是C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

[0465] R³是卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆卤代烷氧基;

[0466] Y是O或S;

[0467] R⁴是H、卤素、C₁-C₄烷基或C₁-C₄卤代烷基;

[0468] R⁵是卤素、C₁-C₄烷基或C₁-C₄卤代烷基;

[0469] n是1、2、3或4;

[0470] R⁶是H、卤素、羟基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基或C₁-C₄烷基;

[0471] W是苯基或吡啶基,每个苯基或吡啶基任选地被最多5个R⁹取代;以及

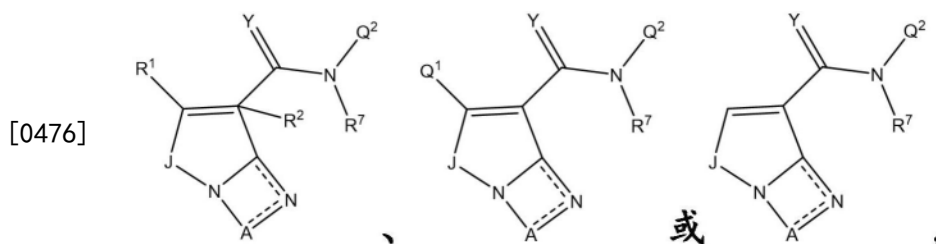
[0472] 每个R⁹独立地是卤素、氰基、硝基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄卤代烯基、C₂-C₄炔基、C₂-C₄卤代炔基、C₁-C₄硝基烷基、C₂-C₄硝基烯基、C₂-C₄烷氧基烷基、C₂-C₄卤代烷氧基烷基、C₃-C₄环烷基、C₃-C₄卤代环烷基、环丙基甲基、甲基环丙基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₂-C₄烯基氧基、C₂-C₄卤代烯基氧基、C₃-C₄炔基氧基、C₃-C₄卤代炔基氧基、C₃-C₄环烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄卤代烷硫基、C₁-C₄烷基亚磺酰基、C₁-C₄卤代烷基亚磺酰基、C₁-C₄烷基磺酰基、C₁-C₄卤代烷基磺酰基、羟基、甲酰基、C₂-C₄烷基羰基、C₂-C₄烷基羰基氧基、C₁-C₄烷基磺酰基氧基、C₁-C₄卤代烷基磺酰基氧基、氨基、C₁-C₄烷基氨基、C₂-C₄二烷基氨基、甲酰基氨基、C₂-C₄烷基羰基氨基、-SF₅、-SCN、C₃-C₄三烷基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基甲基或三甲基甲硅烷基甲氧基;

[0473] 条件是所述化合物不是式1的化合物,其中Q是Q-1;R¹是H;R²是CH₃;R³是C(CH₃)₃;R⁴

是H;R⁶是H;Y是O,W是在2位被R⁹取代的苯基;并且R⁹是F。

[0474] 实施例A37a

[0475] 一种由以下结构中的任一个所定义的不饱和前体:



[0477] 其中Q¹、Q²、R¹、R²、R⁷、Y、A和J等具有如公开为WO 2016182780的PCT/US2016/030450的权利要求1中所定义的含义,WO 2016/182780的第101页第3行至第106页第28行的权利要求1的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,

[0478] Q¹是苯环或苄基环或萘基环系统,每个环或环系统任选地被最多5个独立地选自R⁹的取代基取代;或5至6元完全不饱和杂环或8至10元杂芳族双环系统,每个环或环系统含有选自碳原子和1至4个杂原子的环成员,所述杂原子独立地选自最多2个O、最多2个S和最多4个N原子,其中最多3个碳环成员独立地选自C(=O)和C(=S),并且所述硫原子环成员独立地选自S(=O)_u(=NR⁸)_v,每个环或环系统任选地被最多5个取代基取代,所述取代基独立地选自碳原子环成员上的R⁹和选自氮原子环成员上的R¹⁰;

[0479] Q²是苯环或萘基环系统,每个环或环系统任选地被最多5个独立地选自R¹¹的取代基取代;或5至6元完全不饱和杂环或8至10元杂芳族双环系统,每个环或环系统含有选自碳原子和1至4个杂原子的环成员,所述杂原子独立地选自最多2个O、最多2个S和最多4个N原子,其中最多3个碳环成员独立地选自C(=O)和C(=S),并且所述硫原子环成员独立地选自S(=O)_u(=NR⁸)_v,每个环或环系统任选地被最多5个取代基取代,所述取代基独立地选自碳原子环成员上的R¹¹和选自氮原子环成员上的R¹²;

[0480] R¹和R²各自独立地是H、卤素、羟基或C₁-C₄烷基;

[0481] Y是O、S或NR¹⁵;

[0482] A是饱和、部分不饱和或完全不饱和的链,所述链含有选自以下的2至4个原子:最多4个碳、最多1个O、最多1个S和最多2个N原子,其中最多2个碳成员独立地选自C(=O)和C(=S),并且所述硫原子成员选自S(=O)_u(=NR⁸)_v;所述链任选地被最多5个取代基取代,所述取代基独立地选自碳原子上的R³和氮原子上的R⁴;

[0483] 每个R³独立地是卤素、氰基、羟基、-CO₂H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₂-C₄烷氧基烷基、C₂-C₄烷基羰基、C₂-C₄烷氧基羰基、C₃-C₆环烷基或C₄-C₆环烷基烷基;或者

[0484] 两个R³连同它们所键合的一个或多个碳原子一起形成C₃-C₇环烷基环;

[0485] 每个R⁴独立地是氰基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₂-C₄烷基羰基、C₂-C₄烷氧基羰基或C₃-C₆环烷基;

[0486] J是-CR⁵R⁶-或-CR⁵R⁶-CR^{5a}R^{6a}-,其中-CR⁵R⁶-部分直接连接到N;

[0487] R⁵和R⁶各自独立地是H、卤素、羟基、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷氧基;或者

[0488] R⁵和R⁶连同它们所键合的碳原子一起形成C₃-C₇环烷基环;

[0489] R^{5a}和R^{6a}各自独立地是H、卤素或C₁-C₄烷基,或

[0490] R^{5a} 和 R^{6a} 连同它们所键合的碳原子一起形成 C_3 - C_7 环烷基环；

[0491] R^7 是H、羟基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 炔基、 C_2 - C_8 烷氧基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基烷基、 C_2 - C_8 烷硫基烷基、 C_2 - C_8 烷基亚磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基羰基、 C_2 - C_8 烷氧基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基羰基、 C_2 - C_8 烷基氨基羰基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基氨基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 卤代烷硫基、 C_3 - C_8 环烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基亚磺酰基、 C_3 - C_8 环烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基、 C_3 - C_8 环烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基氨基磺酰基、 C_2 - C_8 二烷基氨基磺酰基、 C_3 - C_{10} 三烷基甲硅烷基或 G^1 ；

[0492] 每个 R^8 独立地是H、氰基、 C_2 - C_3 烷基羰基或 C_2 - C_3 卤代烷基羰基；

[0493] 每个 R^9 独立地是卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_4 氰基烷基、 C_1 - C_4 氰基烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、 C_1 - C_8 硝基烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 卤代烯基、 C_2 - C_8 硝基烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_2 - C_8 卤代炔基、 C_4 - C_{10} 环烷基烷基、 C_4 - C_{10} 卤代环烷基烷基、 C_5 - C_{12} 烷基环烷基烷基、 C_5 - C_{12} 环烷基烯基、 C_5 - C_{12} 环烷基炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 卤代环烷基、 C_4 - C_{10} 烷基环烷基、 C_6 - C_{12} 环烷基环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、 C_3 - C_8 卤代环烯基、 C_2 - C_8 烷氧基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基烷基、 C_3 - C_8 卤代烷氧基烷基、 C_1 - C_4 羟基烷基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基烷基、 C_3 - C_{10} 烷氧基烷氧基烷基、 C_2 - C_8 烷硫基烷基、 C_2 - C_8 烷基亚磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基氨基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷基氨基烷基、 C_4 - C_{10} 环烷基氨基烷基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基烷基、 $-CHO$ 、 C_2 - C_8 烷基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基羰基、 $-C(=O)OH$ 、 C_2 - C_8 烷氧基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基羰基、 C_5 - C_{12} 环烷基烷氧基羰基、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_2 - C_8 烷基氨基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基氨基羰基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、 C_2 - C_8 烷氧基烷氧基、 C_2 - C_8 烯基氧基、 C_2 - C_8 卤代烯基氧基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基卤代烷氧基、 C_3 - C_8 炔基氧基、 C_3 - C_8 卤代炔基氧基、 C_3 - C_8 环氧基、 C_3 - C_8 卤代环烷氧基、 C_4 - C_{10} 环烷基烷氧基、 C_3 - C_{10} 烷基羰基烷氧基、 C_2 - C_8 烷基羰基氧基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基氧基、 C_4 - C_{10} 环烷基羰基氧基、 C_1 - C_8 烷基磺酰基氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基磺酰基氧基、 C_1 - C_8 烷硫基、 C_1 - C_8 卤代烷硫基、 C_3 - C_8 环烷硫基、 C_1 - C_8 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_8 卤代烷基亚磺酰基、 C_1 - C_8 烷基磺酰基、 C_1 - C_8 卤代烷基磺酰基、 C_3 - C_8 环烷基磺酰基、甲酰基氨基、 C_2 - C_8 烷基羰基氨基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基氨基、 C_2 - C_8 烷氧基羰基氨基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基氨基、 $-SF_5$ 、 $-SCN$ 、 SO_2NH_2 、 C_3 - C_{12} 三烷基甲硅烷基、 C_4 - C_{12} 三烷基甲硅烷基烷基、 C_4 - C_{12} 三烷基甲硅烷基烷氧基或 G^2 ；

[0494] 每个 R^{11} 独立地是卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_4 氰基烷基、 C_1 - C_4 氰基烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、 C_1 - C_8 硝基烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 卤代烯基、 C_2 - C_8 硝基烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_2 - C_8 卤代炔基、 C_4 - C_{10} 环烷基烷基、 C_4 - C_{10} 卤代环烷基烷基、 C_5 - C_{12} 烷基环烷基烷基、 C_5 - C_{12} 环烷基烯基、 C_5 - C_{12} 环烷基炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 卤代环烷基、 C_4 - C_{10} 烷基环烷基、 C_6 - C_{12} 环烷基环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、 C_3 - C_8 卤代环烯基、 C_2 - C_8 烷氧基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基烷基、 C_3 - C_8 卤代烷氧基烷基、 C_1 - C_4 羟基烷基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基烷基、 C_3 - C_{10} 烷氧基烷氧基烷基、 C_2 - C_8 烷硫基烷基、 C_2 - C_8 烷基亚磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基氨基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷基氨基烷基、 C_4 - C_{10} 环烷基氨基烷基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基烷基、 $-CHO$ 、 C_2 - C_8 烷基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基羰基、 $-C(=O)OH$ 、 C_2 - C_8 烷氧基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基羰基、 C_5 - C_{12} 环烷基烷氧基羰基、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_2 - C_8 烷基氨基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基氨基羰基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、 C_2 - C_8 烷氧基烷氧基、 C_2 - C_8 烯基氧基、

C₂-C₈卤代烯基氧基、C₂-C₈卤代烷氧基、C₃-C₈炔基氧基、C₃-C₈卤代炔基氧基、C₃-C₈环烷氧基、C₃-C₈卤代环烷氧基、C₄-C₁₀环烷基烷氧基、C₃-C₁₀烷基羰基烷氧基、C₂-C₈烷基羰基氧基、C₂-C₈卤代烷基羰基氧基、C₄-C₁₀环烷基羰基氧基、C₁-C₈烷基磺酰基氧基、C₁-C₈卤代烷基磺酰基氧基、C₁-C₈烷硫基、C₁-C₈卤代烷硫基、C₃-C₈环烷硫基、C₁-C₈烷基亚磺酰基、C₁-C₈卤代烷基亚磺酰基、C₁-C₈烷基磺酰基、C₁-C₈卤代烷基磺酰基、C₃-C₈环烷基磺酰基、甲酰基氨基、C₂-C₈烷基羰基氨基、C₂-C₈卤代烷基羰基氨基、C₂-C₈烷氧基羰基氨基、C₁-C₆烷基磺酰基氨基、C₁-C₆卤代烷基磺酰基氨基、-SF₅、-SCN、SO₂NH₂、C₃-C₁₂三烷基甲硅烷基、C₄-C₁₂三烷基甲硅烷基烷基、C₄-C₁₂三烷基甲硅烷基烷氧基或G³;

[0495] 每个R¹⁰和R¹²独立地是氰基、C₁-C₃烷基、C₂-C₃烯基、C₂-C₃炔基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₃烷氧基烷基、C₁-C₃烷氧基、C₂-C₃烷基羰基、C₂-C₃烷氧基羰基、C₂-C₃烷基氨基烷基或C₃-C₄二烷基氨基烷基;

[0496] R¹⁵是H、氰基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、-(C=O)CH₃或-(C=O)CF₃;

[0497] 每个G¹独立地是苯基、苯基甲基、吡啶基甲基、吡啶基氧基、苯基羰基、苯氧基、苯基乙炔基、苯磺酰基、苯基羰基(C₁-C₄烷基);或5或6元杂芳族环,其各自任选地在环成员上被最多5个独立地选自R¹³的取代基取代;

[0498] 每个G²独立地是苯基、苯基甲基、吡啶基甲基、苯基羰基、苯基羰基烷基、苯氧基、苯基乙炔基、苯磺酰基或吡啶基氧基;或5或6元杂芳族环,其各自任选地在环成员上被最多5个独立地选自R¹⁴的取代基取代;或R¹⁶ON=CR¹⁷-、(R¹⁸)₂C=NO-、(R¹⁹)₂NN=CR¹⁷-、(R¹⁸)₂C=NNR²⁰-、R²¹N=CR¹⁷-、(R¹⁸)₂C=N-、R²²ON=CR¹⁷C(R²³)₂-或(R¹⁸)₂C=NOC(R²³)₂-,其中向右侧突出的自由键表示与Q¹的连接点;

[0499] 每个G³独立地是苯基、苯基甲基、吡啶基甲基、苯基羰基、苯基羰基烷基、苯氧基、苯基乙炔基、苯磺酰基或吡啶基氧基、或5或6元杂芳族环,其各自任选地在环成员上被最多5个独立地选自R¹⁵的取代基取代;

[0500] 每个R¹³、R¹⁴和R¹⁵独立地是卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、-CHO、-C(=O)OH、-C(=O)NH₂、-SO₂NH₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₂-C₈烷基羰基、C₂-C₈卤代烷基羰基、C₂-C₈烷氧基羰基、C₄-C₁₀环烷氧基羰基、C₅-C₁₂环烷基烷氧基羰基、C₂-C₈烷基氨基羰基、C₃-C₁₀二烷基氨基羰基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₈烷基羰基氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆卤代烷硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆卤代烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆卤代烷基磺酰基、C₁-C₆烷基氨基磺酰基、C₂-C₈二烷基氨基磺酰基、C₃-C₁₀三烷基甲硅烷基、C₁-C₆烷基氨基、C₂-C₈二烷基氨基、C₂-C₈烷基羰基氨基或C₁-C₆烷基磺酰基氨基;

[0501] 每个R¹⁶独立地是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆炔基、C₂-C₈烷氧基烷基、C₂-C₈卤代烷氧基烷基、C₂-C₈烷硫基烷基、C₂-C₈烷基亚磺酰基烷基、C₂-C₈烷基磺酰基烷基、C₂-C₈烷基羰基、C₂-C₈卤代烷基羰基、C₄-C₁₀环烷基羰基、C₂-C₈烷氧基羰基、C₂-C₈卤代烷氧基羰基、C₄-C₁₀环烷氧基羰基、C₂-C₈烷基氨基羰基、C₃-C₁₀二烷基氨基羰基、C₄-C₁₀环烷基氨基羰基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆卤代烷基亚磺酰基、C₃-C₈环烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆卤代烷基磺酰基、C₃-C₈环烷基磺酰基、C₁-C₆烷基氨基磺酰基、C₂-C₈二烷基氨基磺酰基、C₃-C₁₀三烷基甲硅烷基或G¹;

[0502] 每个R¹⁷独立地是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆炔基、C₂-C₈烷氧基烷基、C₂-C₈卤代烷氧基烷基、C₂-C₈烷硫基烷基、C₂-C₈烷基亚

磺酰基烷基、C₂-C₈烷基磺酰基烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆卤代烷硫基、C₃-C₈环烷硫基、C₃-C₁₀三烷基甲硅烷基或G¹；

[0503] 每个R¹⁸独立地是H、羟基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆炔基、C₂-C₈烷氧基烷基、C₂-C₈卤代烷氧基烷基、C₂-C₈烷硫基烷基、C₂-C₈烷基亚磺酰基烷基、C₂-C₈烷基磺酰基烷基、C₂-C₈烷基羰基、C₂-C₈卤代烷基羰基、C₄-C₁₀环烷基羰基、C₂-C₈烷氧基羰基、C₂-C₈卤代烷氧基羰基、C₄-C₁₀环烷氧基羰基、C₂-C₈烷基氨基羰基、C₃-C₁₀二烷基氨基羰基、C₄-C₁₀环烷基氨基羰基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆卤代烷硫基、C₃-C₈环烷硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆卤代烷基亚磺酰基、C₃-C₈环烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆卤代烷基磺酰基、C₃-C₈环烷基磺酰基、C₁-C₆烷基氨基磺酰基、C₂-C₈二烷基氨基磺酰基、C₃-C₁₀三烷基甲硅烷基或G¹；

[0504] 每个R¹⁹独立地是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆炔基、C₂-C₈烷氧基烷基、C₂-C₈卤代烷氧基烷基、C₂-C₈烷硫基烷基、C₂-C₈烷基亚磺酰基烷基、C₂-C₈烷基磺酰基烷基、C₂-C₈烷基羰基、C₂-C₈卤代烷基羰基、C₄-C₁₀环烷基羰基、C₂-C₈烷氧基羰基、C₂-C₈卤代烷氧基羰基、C₄-C₁₀环烷氧基羰基、C₂-C₈烷基氨基羰基、C₃-C₁₀二烷基氨基羰基、C₄-C₁₀环烷基氨基羰基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆卤代烷基亚磺酰基、C₃-C₈环烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆卤代烷基磺酰基、C₃-C₈环烷基磺酰基、C₁-C₆烷基氨基磺酰基、C₂-C₈二烷基氨基磺酰基、C₃-C₁₀三烷基甲硅烷基或G¹；

[0505] 每个R²⁰独立地是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆炔基、C₂-C₈烷氧基烷基、C₂-C₈卤代烷氧基烷基、C₂-C₈烷硫基烷基、C₂-C₈烷基亚磺酰基烷基、C₂-C₈烷基磺酰基烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₀三烷基甲硅烷基或G¹；

[0506] 每个R²¹独立地是H、羟基、氨基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆炔基、C₂-C₈烷氧基烷基、C₂-C₈卤代烷氧基烷基、C₂-C₈烷硫基烷基、C₂-C₈烷基亚磺酰基烷基、C₂-C₈烷基磺酰基烷基、C₂-C₈烷基羰基、C₂-C₈卤代烷基羰基、C₄-C₁₀环烷基羰基、C₂-C₈烷氧基羰基、C₂-C₈卤代烷氧基羰基、C₄-C₁₀环烷氧基羰基、C₂-C₈烷基氨基羰基、C₃-C₁₀二烷基氨基羰基、C₄-C₁₀环烷基氨基羰基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆卤代烷基亚磺酰基、C₃-C₈环烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆卤代烷基磺酰基、C₃-C₈环烷基磺酰基、C₁-C₆烷基氨基磺酰基、C₂-C₈二烷基氨基磺酰基、C₃-C₁₀三烷基甲硅烷基或G¹；

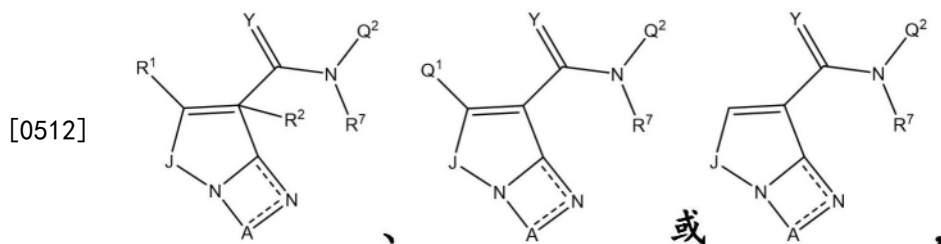
[0507] 每个R²²独立地是H、C₁-C₄烷基、C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₂-C₄烷氧基烷基、C₂-C₄烷基羰基、C₂-C₄烷氧基羰基或C₃-C₆环烷基，

[0508] 每个R²³独立地是H、卤素、氰基、羟基、C₁-C₄烷基、C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₂-C₄烷氧基烷基、C₂-C₄烷基羰基、C₂-C₄烷氧基羰基或C₃-C₆环烷基；以及

[0509] 在S(=O)_u(=NR₈)_v的每种情形中，每个u和v独立地是0、1或2，条件是u和v的和是0、1或2；并且条件是所述化合物不是式1的化合物，其中Q¹是Ph(3-CF₃)；Q²是Ph(2-F)；R¹是H；R²是H；Y是O，A是-CH₂CH₂-；J是CR⁵R⁶-；R⁵是H；R⁶是H；并且R⁷是H。

[0510] 实施例A37b

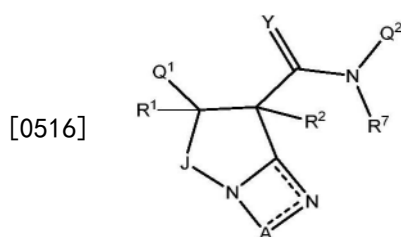
[0511] 一种由以下结构中的任一个所定义的杀有害生物剂合成中间体化合物：



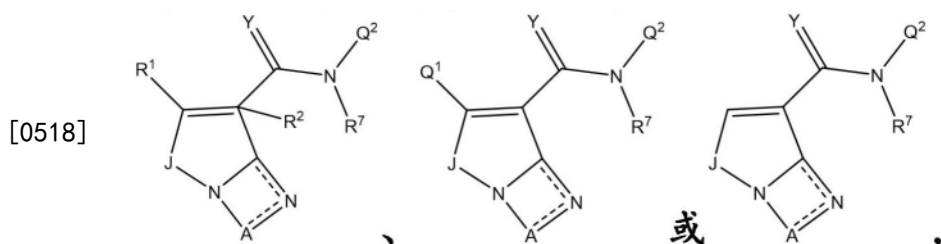
[0513] 其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^7 、Y、A和J等具有如公开为W0 2016/182780的PCT/US2016/030450的权利要求1中所定义的含义,W0 2016/182780的第101页第3行至第106页第28行的权利要求1的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A37a中再现。

[0514] 实施例A37c

[0515] 一种具有以下结构的饱和靶标:



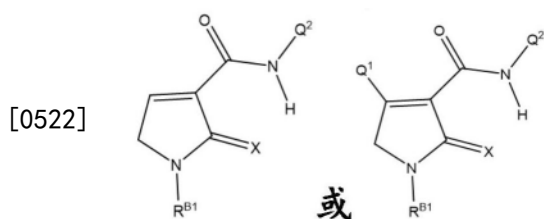
[0517] 其与至少一种不饱和前体组合、掺混、混合等,所述至少一种不饱和前体由以下结构中的任一个定义:



[0519] 其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^7 、Y、A和J等具有如公开为W0 2016182780的PCT/US2016/030450的权利要求1中所定义的含义,W0 2016/182780的第101页第3行至第106页第28行的权利要求1的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A37a中再现。

[0520] 实施例A38

[0521] 一种由下式中的任一个所定义的不饱和前体:



[0523] 其中 Q^1 、 Q^2 、 R^{B1} 和X等具有如公开为W0 2020/161147的PCT/EP 2020/052780的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2020/161147的第74页第10行至第75页第10行的权利要求1的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,

[0524] R^{B1} 是H、甲基或甲氧基;

[0525] X是O或S;

[0526] Q^1 是二或三取代的吡唑,其在一个环氮上被 R^{B2} 取代并且在至少一个环碳上被 R^{B3} 取代,其中

[0527] R^{B2} 是 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 氟烷基并且每个 R^{B3} 独立地是卤素、 C_1-C_3 氟烷基、 C_1-C_3 卤代烷氧基、 C_1-C_3 烷氧基、或 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 氟烷基、 C_1-C_3 卤代烷氧基、 C_1-C_3 烷氧基、或 C_1-C_3 烷基;

[0528] 或 Q^1 是二取代的吡唑,其在一个环氮上被 R^{B2} 取代并在相邻环碳上被 R^{B3} 取代,其中

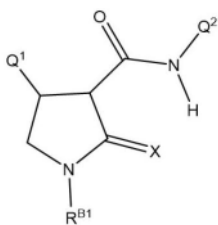
[0529] R^{B2} C_1-C_3 烷基并且 R^{B3} 是 C_1-C_3 氟烷基或 C_1-C_3 烷基,并且 R^{B2} 和 R^{B3} 与它们所连接的原子和 Q^1 一起形成八元或九元稠合杂环双环系统;

[0530] Q^2 是苯基、吡啶基、或噻吩基环系统,其任选地被1、2或3个 R^{B5} 取代基取代;以及

[0531] 每个 R^{B5} 独立地是卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、氰基、硝基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、或 C_1-C_6 烷基磺酰基;或其N-氧化物或盐形式。

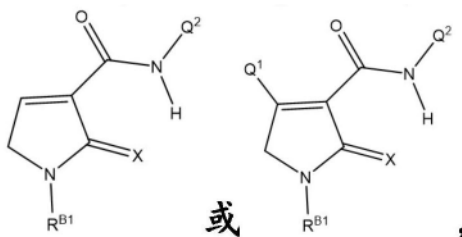
[0532] 实施例A38a

[0533] 一种如公开为W0 2020/161147的PCT/EP 2020/052780的权利要求1中所定义的饱和和靶标



[0534] 其与至少一种不饱和前体组合、掺混、混合等,每种不饱和前体

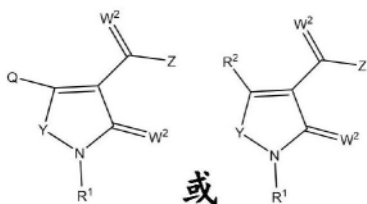
由以下结构中的任一个定义:



[0536] 其中 Q^1 、 Q^2 、 R^{B1} 和X等具有如公开为W0 2020/161147的PCT/EP 2020/052780的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2020/161147的第74页第10行至第75页第10行的权利要求1的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A38中再现。

[0537] 实施例A39

[0538] 一种由下式中的任一个所定义的不饱和前体:

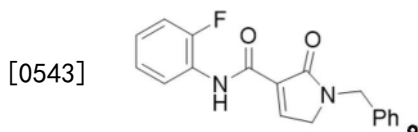


[0540] 其中Q、 W^2 、 R^1 和Y和Z等具有如公开为W0 2019/025156的PCT/EP 2018/069001的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2019/025156的第109页第3行至第112页第6行的权利要求1

的德语文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的。

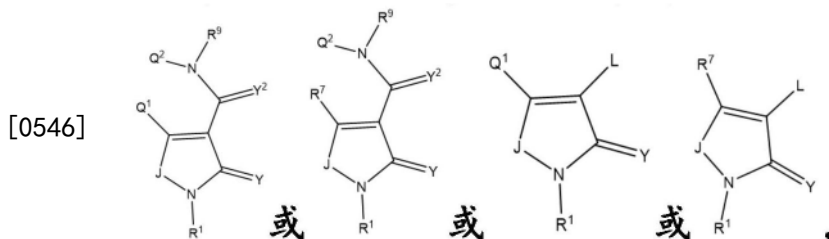
[0541] 实施例A40

[0542] 一种具有以下结构的不饱和前体:

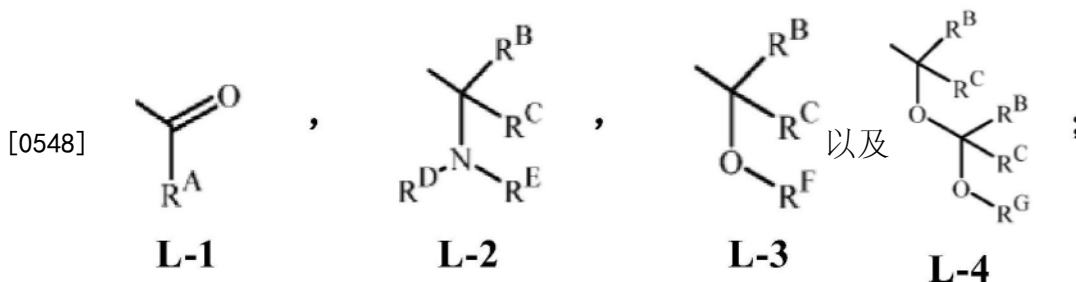


[0544] 实施例A41

[0545] 一种由以下结构中的任一个所定义的不饱和前体:



[0547] 其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^7 、 R^9 、 J 、 L 、 Y 和 Y^2 等具有如公开为W0 2018/222647的PCT/US2018/035017的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2018/222647的第84页第5行至第89页第27行的权利要求1的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的, L 选自



[0549] R^A 是 C_1 - C_7 烷基、 C_1 - C_7 卤代烷基、 C_3 - C_9 环烷基、 C_3 - C_9 卤代环烷基、 C_1 - C_7 烷氧基、 C_1 - C_7 卤代烷氧基、 C_3 - C_9 环烷氧基、 C_3 - C_9 卤代环烷氧基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 卤代烯基、 C_1 - C_7 烷基氨基、 C_1 - C_7 卤代烷基氨基、 C_2 - C_9 二烷基氨基、 C_2 - C_9 卤代二烷基氨基、 C_3 - C_9 环烷基氨基或 C_3 - C_9 卤代环烷基氨基,其各自被最多3个独立地选自 R^8 的取代基取代或未经取代;或 G^1 或者

[0550] R^A 是 G^1 或 OG^1 ;或者

[0551] R^A 连同 R^9 一起作为 $-C(R^I)(R^J)C(=O)-$;

[0552] R^B 是H、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷基或 C_1 - C_4 烷基;或被卤素或 C_1 - C_4 烷基取代或未经取代的苯基;

[0553] R^C 是H、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷基或 C_1 - C_4 烷基;或被卤素或 C_1 - C_4 烷基取代或未经取代的苯基;

[0554] R^D 是H、 C_1 - C_4 烷基或 C_2 - C_4 烷基羰基;

[0555] R^E 是H、羟基、氨基、氰基、甲酰基、 $-C(O)NH_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 氰基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基烷基、 C_2 - C_8 烷氧基烷基、 C_3 - C_8 烷氧基烷氧基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 卤代烯基、 C_2 - C_8 烯基烷基、 C_2 - C_8 卤代烯基烷基、 C_2 - C_8 烷基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基羰基、 C_5 - C_{10} 环烷基羰基烷基、 C_2 - C_8 烷氧基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基羰基、 C_2 - C_8 烷基氨基羰基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基

氨基羰基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 卤代烷基亚磺酰基、 C_3-C_8 环烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_t-C_6 卤代烷基磺酰基、 C_3-C_8 环烷基磺酰基、 C_1-C_6 烷基氨基磺酰基或 C_2-C_8 二烷基氨基磺酰基；或 G^E 或 $W^E G^E$ ；

[0556] R^F 是H、甲酰基、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_2-C_8 烷基羰基、 C_2-C_8 卤代烷基羰基、 C_4-C_{10} 环烷基羰基、 C_2-C_8 烷氧基羰基、 C_2-C_8 卤代烷氧基羰基、 C_4-C_{10} 环烷氧基羰基、 C_2-C_8 烷基氨基羰基、 C_3-C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_4-C_{10} 环烷基氨基羰基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 卤代烷基亚磺酰基、 C_3-C_8 环烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_1-C_6 卤代烷基磺酰基、 C_3-C_8 环烷基磺酰基、 C_1-C_6 烷基氨基磺酰基、 C_2-C_8 二烷基氨基磺酰基、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 C_1-C_6 二烷基磷酰基、 C_1-C_6 卤代烷基磷酰基、 C_3-C_8 环烷基磷酰基、 C_2-C_8 二烷氧基磷酰基、 C_6-C_{14} 二环烷氧基磷酰基、 C_8-C_{16} 二环烷基烷氧基磷酰基、 C_2-C_{12} 双(烷基氨基)磷酰基、 C_4-C_{24} 双(二烷基氨基)磷酰基；或 G^F 或 $W^F G^F$ ；

[0557] R^G 是甲酰基、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_2-C_8 烷基羰基、 C_2-C_8 卤代烷基羰基、 C_4-C_{10} 环烷基羰基、 C_2-C_8 烷氧基羰基、 C_2-C_8 卤代烷氧基羰基、 C_4-C_{10} 环烷氧基羰基、 C_2-C_8 烷基氨基羰基、 C_3-C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_4-C_{10} 环烷基氨基羰基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 卤代烷基亚磺酰基、 C_3-C_8 环烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_1-C_6 卤代烷基磺酰基、 C_3-C_8 环烷基磺酰基、 C_1-C_6 烷基氨基磺酰基、 C_2-C_8 二烷基氨基磺酰基、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 C_1-C_6 二烷基磷酰基、 C_1-C_6 卤代烷基磷酰基、 C_3-C_8 环烷基磷酰基、 C_2-C_8 二烷氧基磷酰基、 C_6-C_{14} 二环烷氧基磷酰基、 C_8-C_{16} 二环烷基烷氧基磷酰基、 C_2-C_{12} 双(烷基氨基)磷酰基、 C_4-C_{24} 双(二烷基氨基)磷酰基；或被 R^{16} 取代或未经取代的苯基；或 $W^G G^G$ ；

[0558] R^I 是H、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷基或 C_1-C_4 烷基；或被卤素或 C_1-C_4 烷基取代或未经取代的苯基；

[0559] R^J 是H、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷基或 C_1-C_4 烷基；或被卤素或 C_1-C_4 烷基取代或未经取代的苯基；

[0560] Q^1 是苯环或萘基环系统，每个环或环系统被最多5个独立地选自 R^7 的取代基取代或未经取代；或4至7元杂环；或8至10元双环系统，每个环或环系统含有选自碳原子和1至5个杂原子的环成员，所述杂原子独立地选自最多2个O、最多2个S和最多5个N原子，其中最多3个碳环成员独立地选自 $C(=O)$ 和 $C(=S)$ ，并且所述硫原子环成员独立地选自 $S(=O)_u(=NR^{14})_v$ ，每个环或环系统被最多5个取代基取代或未经取代，所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^{10} 和选自氮原子环成员上的 R^{12} ；或者

[0561] Q^2 是苯环或萘基环系统，每个环或环系统被最多5个独立地选自 R^{10} 的取代基取代或未经取代；或4至7元杂环；或8至10元双环系统，每个环或环系统含有选自碳原子和1至4个杂原子的环成员，所述杂原子独立地选自最多2个O、最多2个S和最多5个N原子，其中最多3个碳环成员独立地选自 $C(=O)$ 和 $C(=S)$ ，并且所述硫原子环成员独立地选自 $S(=O)_u(=NR^{14})_v$ ，每个环或环系统被最多5个取代基取代或未经取代，所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^{11} 和选自氮原子环成员上的 R^{13} ；或者

[0562] J 是 $-CR^2R^3-$ 、 $-CR^2R^3-CR^4R^5-$ 、 $-NR^6-$ 或 $-O-$ ；

[0563] Y^1 和 Y^2 各自独立地是O、S或 NR^{15} ；

[0564] R^1 是H、羟基、氨基、氰基、甲酰基、 C_3-C_8 烷基羰基烷基、 $-C(C_1-C_4\text{烷基})=N-O(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_2-C_6 氰基烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_8 环烯基、 C_4-C_8 环烷基烷基、 C_2-C_8 烷氧基烷基、 C_3-C_8 烷氧基烷氧基烷基、 C_2-C_8 卤代

烷氧基烷基、C₂-C₈卤代烯基烷基、C₂-C₈烷硫基烷基、C₂-C₈烷基亚磺酰基烷基、C₂-C₈烷基磺酰基烷基、C₂-C₈烷基羰基、C₂-C₈卤代烷基羰基、C₄-C₁₀环烷基羰基、C₅-C₁₀环烷基羰基烷基、C₂-C₈烷氧基羰基、C₂-C₈卤代烷氧基羰基、C₄-C₁₀环烷氧基羰基、C₂-C₈烷基氨基羰基、C₃-C₁₀二烷基氨基羰基、C₄-C₁₀环烷基氨基羰基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆卤代烷硫基、C₃-C₈环烷硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆卤代烷基亚磺酰基、C₃-C₈环烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆卤代烷基磺酰基、C₃-C₈环烷基磺酰基、C₁-C₆烷基氨基磺酰基、C₂-C₈二烷基氨基磺酰基、C₃-C₁₀三烷基甲硅烷基；或-CPh=N-O (C₁-C₄烷基)，其各自在环成员上被最多5个独立地选自R¹³的取代基取代或未经取代；或G¹；

[0565] R²和R³各自独立地是H、卤素、羟基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基或C₁-C₄烷氧基；或者

[0566] R²和R³连同它们所键合的碳原子一起形成C₃-C₇环烷基环；

[0567] R⁴和R⁵各自独立地是H、卤素、羟基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基或C₁-C₄烷氧基；

[0568] R₆是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆炔基或C₁-C₆烷氧基；或者

[0569] R¹和R⁶一起作为C₃-C₆亚烷基或-CH₂OCH₂-；

[0570] R₇是H、卤素、羟基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基或C₁-C₄烷基；

[0571] 每个R⁸独立地是氰基、羟基、氨基、硝基、-CHO、-C(=O)OH、-C(=O)NH₂、-SO₂NH₂、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₂-C₈烷基羰基、C₂-C₈卤代烷基羰基、C₂-C₈烷氧基羰基、C₄-C₁₀环烷氧基羰基、C₅-C₁₂环烷基烷氧基羰基、C₂-C₈烷基氨基羰基、C₃-C₁₀二烷基氨基羰基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₈烷基羰基氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆卤代烷硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆卤代烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆卤代烷基磺酰基、C₁-C₆烷基氨基磺酰基、C₂-C₈二烷基氨基磺酰基、C₃-C₁₀三烷基甲硅烷基、C₁-C₆烷基氨基、C₂-C₈二烷基氨基、C₂-C₈烷基羰基氨基或C₁-C₆烷基磺酰基氨基；

[0572] R⁹是H、羟基、氨基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆炔基、C₂-C₈烷氧基烷基、C₂-C₈卤代烷氧基烷基、C₂-C₈烷硫基烷基、C₂-C₈烷基亚磺酰基烷基、C₂-C₈烷基磺酰基烷基、C₂-C₈烷基羰基、C₂-C₈卤代烷基羰基、C₄-C₁₀环烷基羰基、C₂-C₈烷氧基羰基、C₂-C₈卤代烷氧基羰基、C₄-C₁₀环烷氧基羰基、C₂-C₈烷基氨基羰基、C₃-C₁₀二烷基氨基羰基、C₄-C₁₀环烷基氨基羰基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆卤代烷硫基、C₃-C₈环烷硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆卤代烷基亚磺酰基、C₃-C₈环烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆卤代烷基磺酰基、C₃-C₈环烷基磺酰基、C₁-C₆烷基氨基磺酰基、C₂-C₈二烷基氨基磺酰基或C₃-C₁₀三烷基甲硅烷基或G¹；

[0573] 每个R¹⁰和R¹¹独立地是卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈氰基烷基、C₁-C₈氰基烷氧基、C₁-C₈卤代烷基、C₁-C₈羟基烷基、C₁-C₈硝基烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈卤代烯基、C₂-C₈硝基烯基、C₂-C₈炔基、C₂-C₈卤代炔基、C₂-C₈烷氧基烷基、C₃-C₈烷氧基烷氧基烷基、C₂-C₈卤代烷氧基烷基、C₂-C₈卤代烷氧基卤代烷氧基、C₃-C₆环烷基、环丙基甲基、1-甲基环丙基、2-甲基环丙基、C₄-C₁₀环烷基烷基、C₄-C₁₀卤代环烷基烷基、C₅-C₁₂烷基环烷基烷基、C₅-C₁₂环烷基烯基、C₅-C₁₂环烷基炔基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈卤代环烷基、C₄-C₁₀烷基环烷基、C₆-C₁₂环烷基环烷基、C₃-C₈环烯基、C₃-C₈卤代环烯基、C₂-C₈卤代烷氧基烷氧基、C₂-C₈烷氧基烷氧基、C₄-C₁₀环烷氧基烷基、C₂-C₈烷硫基烷基、C₂-C₈烷基亚磺酰基烷基、C₂-C₈烷基磺酰基烷基、C₂-C₈烷基氨基、C₂-C₈二烷基氨基、C₂-C₈卤代二烷基氨基、C₂-C₈烷基氨基烷基、C₂-C₈卤代烷基氨基烷基、C₄-C₁₀环烷基氨基烷基、C₃-C₁₀二烷基氨基烷基、-CHO、C₂-C₈烷基羰基、C₂-C₈卤代烷基

羰基、 C_4-C_{10} 环烷基羰基、 $-C(=O)OH$ 、 C_2-C_8 烷氧基羰基、 C_2-C_8 卤代烷氧基羰基、 C_4-C_{10} 环烷氧基羰基、 C_5-C_{12} 环烷基烷氧基羰基、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_2-C_8 烷基氨基羰基、 C_4-C_{10} 环烷基氨基羰基、 C_3-C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_8 卤代烷氧基、 C_2-C_8 烯基氧基、 C_2-C_8 卤代烯基氧基、 C_3-C_8 炔基氧基、 C_3-C_8 卤代炔基氧基、 C_3-C_8 环烷氧基、 C_3-C_8 卤代环烷氧基、 C_4-C_{10} 环烷基烷氧基、 C_3-C_{10} 烷基羰基烷氧基、 C_2-C_8 烷基羰基氧基、 C_2-C_8 卤代烷基羰基氧基、 C_4-C_{10} 环烷基羰基氧基、 C_1-C_8 烷基磺酰基氧基、 C_1-C_8 卤代烷基磺酰基氧基、 C_1-C_8 烷基硫基、 C_1-C_8 卤代烷基硫基、 C_3-C_8 环烷硫基、 C_1-C_8 烷基亚磺酰基、 C_1-C_8 卤代烷基亚磺酰基、 C_1-C_8 烷基磺酰基、 C_1-C_8 卤代烷基磺酰基、 C_3-C_8 环烷基磺酰基、甲酰基氨基、 C_2-C_8 烷基羰基氨基、 C_2-C_8 卤代烷基羰基氨基、 C_3-C_8 环烷基氨基、 C_2-C_8 烷氧基羰基氨基、 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基、 C_1-C_6 卤代烷基磺酰基氨基、 $-SF_5$ 、 $-SCN$ 、 SO_2NH_2 、 C_3-C_{12} 三烷基甲硅烷基、 C_4-C_{12} 三烷基甲硅烷基烷基或 C_4-C_{12} 三烷基甲硅烷基烷氧基；或 G^2 ；或 $R^{20}S(=O)=N$ 、 $R^{20}S(=O)_2NR^{19}-C(=O)-$ 或 $R^{20}(R^{19}N=)_qS(=O)_p-$ ，其中向右突出的自由键表示与 Q^1 的连接点；或者

[0574] 每个 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氰基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_8 羟基烷基、 C_2-C_3 烯基、 C_2-C_3 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_3 烷氧基烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_2-C_3 烷基羰基、 C_2-C_3 烷氧基羰基、 C_2-C_3 烷基氨基烷基或 C_3-C_4 二烷基氨基烷基；

[0575] 每个 R^{14} 独立地是H、氰基、 C_2-C_3 烷基羰基或 C_2-C_3 卤代烷基羰基；

[0576] 每个 R^{15} 独立地是H、氰基、羟基、 CHO 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_2-C_6 烷基羰基、 C_2-C_6 卤代烷基羰基、 $-(C=O)CH_3$ 或 $-(C=O)CF_3$ ；

[0577] 每个 G^1 独立地是苯基；或5或6元杂环，其各自在环成员上被最多5个独立地选自 R^{17} 的取代基取代或未经取代；

[0578] 每个 W^E 、 W^F 和 W^G 独立地是 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-S(=O)_2-$ ；

[0579] 每个 G^E 、 G^F 和 G^G 独立地是被 R^{16} 取代或未经取代的苯基；或5或6元杂环，每个杂环在环成员上被最多5个独立地选自 R^{16} 的取代基取代或未经取代；

[0580] 每个 G^2 独立地是苯基、苯基甲基、吡啶基甲基、苯基羰基、苯氧基、苯基乙炔基、苯基磺酰基或5或6元杂环，其各自在环成员上被最多5个独立地选自 R^{18} 的取代基取代或未经取代；

[0581] 每个 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地是卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、 $-CHO$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_2-C_8 烷基羰基、 C_2-C_8 卤代烷基羰基、 C_2-C_8 烷氧基羰基、 C_4-C_{10} 环烷氧基羰基、 C_5-C_{12} 环烷基烷氧基羰基、 C_2-C_8 烷基氨基羰基、 C_3-C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_2-C_8 烷基羰基氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 卤代烷硫基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 卤代烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_1-C_6 卤代烷基磺酰基、 C_1-C_6 烷基氨基磺酰基、 C_2-C_8 二烷基氨基磺酰基、 C_3-C_{10} 三烷基甲硅烷基、 C_1-C_6 烷基氨基、 C_2-C_8 二烷基氨基、 C_2-C_8 烷基羰基氨基、 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基、苯基、吡啶基或噻吩基；

[0582] 每个 R^{19} 独立地是H、氰基、 C_2-C_3 烷基羰基或 C_2-C_3 卤代烷基羰基；

[0583] 每个 R^{20} 独立地是H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_4-C_8 环烷基烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_2-C_8 烷氧基烷基、 C_2-C_8 卤代烷氧基烷基、 C_2-C_8 烷硫基烷基、 C_2-C_8 烷基亚磺酰基烷基、 C_2-C_8 烷基磺酰基烷基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_{10} 三烷基甲硅烷基；或 G^1 ；

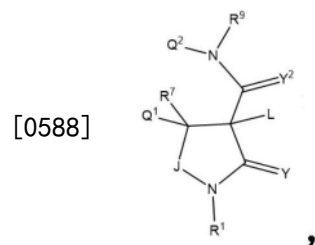
[0584] 在 $S(=O)_u(=NR^{14})_v$ 的每种情形中，每个u和v独立地是0、1或2，条件是u和v的和是

0、1或2;并且

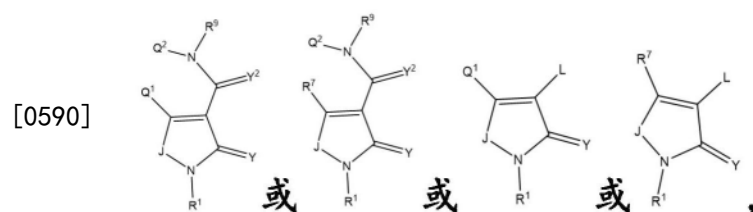
[0585] 在 $R^{20}(R^{19}N=)_qS(=O)_p$ -的每种情形中,每个p和q独立地是0、1或2,条件是u和v的和为0、1或2,并且当p是0时,q不是1或2。

[0586] 实施例A41a

[0587] 一种如公开为W0 2018/222647的PCT/US2018/035017的权利要求1中所定义的下式的饱和靶标、其氮氧化物及盐:



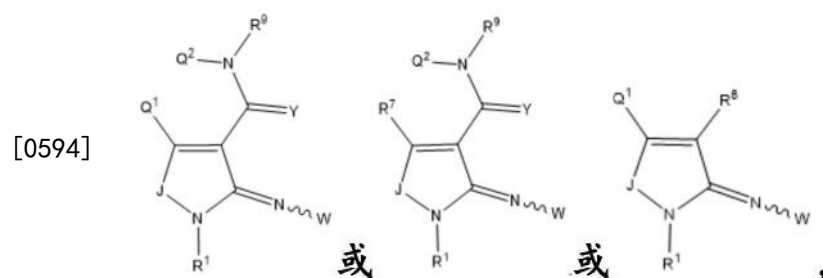
[0589] 其与至少一种不饱和前体组合,每种不饱和前体由以下结构中的任一个定义:



[0591] 其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^7 、 R^9 、J、L、Y和 Y^2 等具有如公开为W0 2018/222647的PCT/US2018/035017的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2018222647的第84页第5行至第89页第27行的权利要求1的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A41中再现。

[0592] 实施例A42

[0593] 一种由下式中的任一个所定义的不饱和前体:



[0595] 其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、J、Y和W等具有如公开为W0 2018/222646的PCT/US2018/035015的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2018/222646的第82页第6行至第86页第21行的权利要求1的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,W是 $-NR^A R^B$ 或 $-OR^C$

[0596] R^A 是H、氰基、CHO、 C_2 - C_4 烷基羰基、 C_1 - C_4 烷基;或被卤素或 C_1 - C_4 烷基取代或未经取代的苯基;

[0597] R^B 是H、氰基、羟基、CHO、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 炔基、 C_2 - C_8 烷氧基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基烷基、 C_2 - C_8 烷硫基烷基、 C_2 - C_8 烷基亚磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基羰基、 C_2 - C_8 烷氧基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷

氧基羰基、 C_4-C_{10} 环烷氧基羰基、 C_2-C_8 烷基氨基羰基、 C_3-C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_4-C_{10} 环烷基氨基羰基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 卤代烷硫基、 C_3-C_8 环烷硫基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 卤代烷基亚磺酰基、 C_3-C_8 环烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_1-C_6 卤代烷基磺酰基、 C_3-C_8 环烷基磺酰基、 C_1-C_6 烷基氨基磺酰基、 C_2-C_8 二烷基氨基磺酰基或 C_3-C_{10} 三烷基甲硅烷基；或苯环或萘基环系统，每个环或环系统被最多5个独立地选自 R^{16} 的取代基取代或未经取代；或4至7元杂环，其在环成员上被最多5个独立地选自 R^{16} 的取代基取代或未经取代；或者

[0598] R^A 和 R^B 连同它们都键合的氮原子一起形成含有选自碳、氧、氮和 $-C(=O)-$ 的环成员的4、5或6元环；或一起作为6至10元双环系统；或一起作为8至13元三环系统，每个环或环系统含有选自碳、氮和 $-C(=O)-$ 的环成员，并且被卤素、氰基或 C_1-C_4 烷基取代或未经取代；

[0599] R^C 是 C_1-C_4 卤代烷基、 C_2-C_4 卤代烷基羰基、 C_3-C_6 环烷基；或被卤素、氰基或 C_1-C_4 烷基取代或未经取代的苯基；或被卤素、氰基或 C_1-C_4 烷基取代或未经取代的6元含氮芳族环；

[0600] J是 $-CR^2R^3-$ 、 $-CR^2R^3-CR^4R^5-$ 、 $-NR^6-$ 或 $-O-$ ；

[0601] Y是O、S或 NR^{15} ；

[0602] R^1 是H、羟基、氨基、氰基、 CHO 、 C_3-C_8 烷基羰基烷基、 $-C(C_1-C_4\text{烷基})=N-O(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_2-C_6 氰基烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_8 环烯基、 C_4-C_8 环烷基烷基、 C_2-C_8 烷氧基烷基、 C_3-C_8 烷氧基烷氧基烷基、 C_2-C_8 卤代烷氧基烷基、 C_2-C_8 卤代烯基烷基、 C_2-C_8 烷硫基烷基、 C_2-C_8 烷基亚磺酰基烷基、 C_2-C_8 烷基磺酰基烷基、 C_2-C_8 烷基羰基、 C_2-C_8 卤代烷基羰基、 C_4-C_{10} 环烷基羰基、 C_5-C_{10} 环烷基羰基烷基、 C_2-C_8 烷氧基羰基、 C_2-C_8 卤代烷氧基羰基、 C_4-C_{10} 环烷氧基羰基、 C_2-C_8 烷基氨基羰基、 C_3-C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_4-C_{10} 环烷基氨基羰基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 卤代烷硫基、 C_3-C_8 环烷硫基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 卤代烷基亚磺酰基、 C_3-C_8 环烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_1-C_6 卤代烷基磺酰基、 C_3-C_8 环烷基磺酰基、 C_1-C_6 烷基氨基磺酰基、 C_2-C_8 二烷基氨基磺酰基、 C_3-C_{10} 三烷基甲硅烷基；或 $-CPh=N-O(C_1-C_4\text{烷基})$ ，其中所述苯基被最多5个独立地选自 R^{13} 的取代基取代或未经取代；或 G^1 ；

[0603] Q^1 是苯环或萘基环系统，每个环或环系统被最多5个独立地选自 R^{10} 的取代基取代或未经取代；或4至7元杂环；或8至10元双环系统，每个环或环系统含有选自碳原子和1至5个杂原子的环成员，所述杂原子独立地选自最多2个O、最多2个S和最多5个N原子，其中最多3个碳环成员独立地选自 $C(=O)$ 和 $C(=S)$ ，并且所述硫原子环成员独立地选自 $S(=O)_v(=NR^{14})_v$ ，每个环或环系统被最多5个取代基取代或未经取代，所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^{10} 和选自氮原子环成员上的 R^{12} ；

[0604] Q^2 是苯环或萘基环系统，每个环或环系统被最多5个独立地选自 R^{11} 的取代基取代或未经取代；或4至7元杂环；或8至10元双环系统，每个环或环系统含有选自碳原子和1至4个杂原子的环成员，所述杂原子独立地选自最多2个O、最多2个S

和最多5个N原子，其中最多3个碳环成员独立地选自 $C(=O)$ 和 $C(=S)$ ，并且所述硫原子环成员独立地选自 $S(=O)_v(=NR^{14})_v$ ，每个环或环系统被最多5个取代基取代或未经取代，所述取代基独立地选自碳原子环成员上的 R^{11} 和选自氮原子环成员上的 R^{13} ；

[0606] R^2 和 R^3 各自独立地是H、卤素、羟基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基或 C_1-C_4 烷氧基；或者

[0607] R^2 和 R^3 连同它们所键合的碳原子一起形成 C_3-C_7 环烷基环；

[0608] R^4 和 R^5 各自独立地是H、卤素、羟基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基或 C_1-C_4 烷氧基；

[0609] R^6 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 炔基或 C_1 - C_6 烷氧基；或者

[0610] R^1 和 R^6 一起作为 C_3 - C_6 亚烷基或 $-CH_2OCH_2-$ ；

[0611] R^7 和 R^8 各自独立地是H、卤素、羟基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷基或 C_1 - C_4 烷基；

[0612] R^9 是H、羟基、氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 炔基、 C_2 - C_8 烷氧基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基烷基、 C_2 - C_8 烷硫基烷基、 C_2 - C_8 烷基亚磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基羰基、 C_2 - C_8 烷氧基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基羰基、 C_2 - C_8 烷基氨基羰基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基氨基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 卤代烷硫基、 C_3 - C_8 环烷硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基亚磺酰基、 C_3 - C_8 环烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基、 C_3 - C_8 环烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基氨基磺酰基、 C_2 - C_8 二烷基氨基磺酰基或 C_3 - C_{10} 三烷基甲硅烷基；或 G^1 ；

[0613] 每个 R^{10} 和 R^{11} 独立地是卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 氰基烷基、 C_1 - C_8 氰基烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、 C_1 - C_8 羟基烷基、 C_1 - C_8 硝基烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 卤代烯基、 C_2 - C_8 硝基烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_2 - C_8 卤代炔基、 C_2 - C_8 烷氧基烷基、 C_3 - C_8 烷氧基烷氧基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、环丙基甲基、1-甲基环丙基、2-甲基环丙基、 C_4 - C_{10} 环烷基烷基、 C_4 - C_{10} 卤代环烷基烷基、 C_5 - C_{12} 烷基环烷基烷基、 C_5 - C_{12} 环烷基烯基、 C_5 - C_{12} 环烷基炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 卤代环烷基、 C_4 - C_{10} 烷基环烷基、 C_6 - C_{12} 环烷基环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、 C_3 - C_8 卤代环烯基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基烷氧基、 C_2 - C_8 烷氧基烷氧基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基烷基、 C_3 - C_{10} 烷氧基烷氧基烷基、 C_2 - C_8 烷硫基烷基、 C_2 - C_8 烷基亚磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基磺酰基烷基、 C_2 - C_8 烷基氨基、 C_2 - C_8 二烷基氨基、 C_2 - C_8 卤代二烷基氨基、 C_2 - C_8 烷基氨基烷基、 C_2 - C_8 卤代烷基氨基烷基、 C_4 - C_{10} 环烷基氨基烷基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基烷基、 $-CHO$ 、 C_2 - C_8 烷基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基羰基、 $-C(=O)OH$ 、 C_2 - C_8 烷氧基羰基、 C_2 - C_8 卤代烷氧基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷氧基羰基、 C_5 - C_{12} 环烷基烷氧基羰基、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_2 - C_8 烷基氨基羰基、 C_4 - C_{10} 环烷基氨基羰基、 C_3 - C_{10} 二烷基氨基羰基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、 C_2 - C_8 烷氧基烷氧基、 C_2 - C_8 烯基氧基、 C_2 - C_8 卤代烯基氧基、 C_3 - C_8 炔基氧基、 C_3 - C_8 卤代炔基氧基、 C_3 - C_8 环烷氧基、 C_3 - C_8 卤代环烷氧基、 C_4 - C_{10} 环烷基烷氧基、 C_3 - C_{10} 烷基羰基烷氧基、 C_2 - C_8 烷基羰基氧基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基氧基、 C_4 - C_{10} 环烷基羰基氧基、 C_1 - C_8 烷基磺酰基氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基磺酰基氧基、 C_1 - C_8 烷硫基、 C_1 - C_8 卤代烷硫基、 C_3 - C_8 环烷硫基、 C_1 - C_8 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_8 卤代烷基亚磺酰基、 C_1 - C_8 烷基磺酰基、 C_1 - C_8 卤代烷基磺酰基、 C_3 - C_8 环烷基磺酰基、甲酰基氨基、 C_2 - C_8 烷基羰基氨基、 C_2 - C_8 卤代烷基羰基氨基、 C_3 - C_8 环烷基氨基、 C_2 - C_8 烷氧基羰基氨基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基氨基、 $-SF_5$ 、 $-SCN$ 、 SO_2NH_2 、 C_3 - C_{12} 三烷基甲硅烷基、 C_2 - C_{12} 三烷基甲硅烷基烷基或 C_4 - C_{12} 三烷基甲硅烷基烷氧基；或 G^2 ；或 $R^{20}S(=O)=N-$ 、 $R^{20}S(=O)_2NR^{19}-C(=O)-$ 或 $R^{20}(R^{19}N=)_qS(=O)_p-$ ，其中向右突出的所述自由键表示与 Q^1 的连接点；

[0614] 每个 R^{12} 和 R^{13} 独立地是氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_8 羟基烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_3 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_3 烷氧基烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_2 - C_3 烷基羰基、 C_2 - C_3 烷氧基羰基、 C_2 - C_3 烷基氨基烷基或 C_3 - C_4 二烷基氨基烷基；

[0615] 每个 R^{14} 独立地是H、氰基、 C_2 - C_3 烷基羰基或 C_2 - C_3 卤代烷基羰基；

[0616] R^{15} 是H、氰基、羟基、 CHO 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_2 - C_6 烷基羰基或

C₂-C₆卤代烷基羰基;

[0617] 每个G¹独立地是苯基;或5或6元杂环,其各自在环成员上被最多5个独立地选自R¹⁷的取代基取代或未经取代;

[0618] 每个G²独立地是苯基、苯基甲基、吡啶基甲基、苯基羰基、苯氧基、苯基乙炔基、苯基磺酰基或5或6元杂环,其各自在环成员上被最多5个独立地选自R¹⁸的取代基取代或未经取代,

[0619] 每个R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸独立地是卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、-CHO、-C(=O)OH、-C(=O)NH₂、-SO₂NH₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₂-C₈烷基羰基、C₁-C₈羟基烷基、C₂-C₈卤代烷基羰基、C₂-C₆烷氧基烷基、C₂-C₆烷基氨基烷基、C₂-C₈烷氧基羰基、C₃-C₈环烷基、C₄-C₁₀环烷氧基羰基、C₅-C₁₂环烷基烷氧基羰基、C₂-C₈烷基氨基羰基、C₃-C₁₀二烷基氨基羰基、C₃-C₈二烷基氨基烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₂-C₈烷基羰基氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆卤代烷硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆卤代烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆卤代烷基磺酰基、C₁-C₆烷基氨基磺酰基、C₂-C₈二烷基氨基磺酰基、C₃-C₁₀三烷基甲硅烷基、C₁-C₆烷基氨基、C₂-C₈二烷基氨基、C₂-C₈烷基羰基氨基、C₁-C₆烷基磺酰基氨基、苯基、吡啶基或噻吩基；

[0620] 每个R¹⁹独立地是H、氰基、C₁-C₃烷基羰基或C₁-C₃卤代烷基羰基;

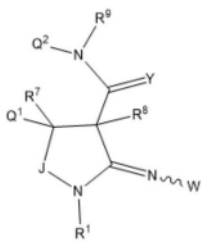
[0621] 每个R²⁰独立地是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆炔基、C₂-C₈烷氧基烷基、C₂-C₈卤代烷氧基烷基、C₂-C₈烷硫基烷基、C₂-C₈烷基亚磺酰基烷基、C₉-C₈烷基磺酰基烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₀三烷基甲硅烷基或G¹;

[0622] 每个u和v独立地是0、1或2,条件是u和v的和是0、1或2;并且

[0623] 每个p和q独立地是0、1或2,条件是u和v的和是0、1或2,并且当p是0时,q不是1或2。

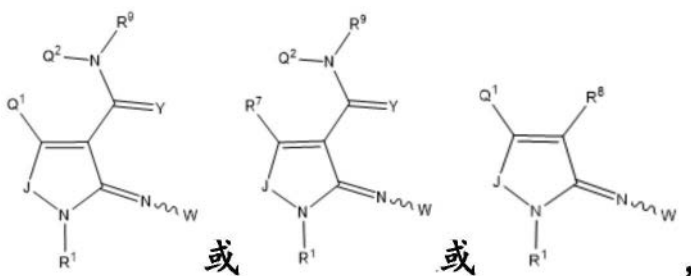
[0624] 实施例A42a

[0625] 一种饱和靶标、其氮氧化物盐及立体异构体,其中所述饱和靶标是如公开为WO 2018/222646公开为WO 2018222646的PCT/US 2018/035015的权利要求1中所定义的下式的化合物:



其与至少一种饱和前体组合,每种饱和前体由以下结构中的任一

个定义:

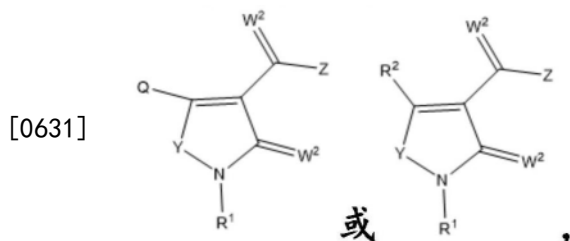


[0628] 其中Q¹、Q²、R¹、R⁷、R⁸、R⁹、J、Y和W等具有如公开为WO 2018/222646的PCT/US2018/

035015的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2018/222646的第82页第6行至第86页第21行的权利要求1的文本被通过引用特别并入本文,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A42中再现。

[0629] 实施例A43

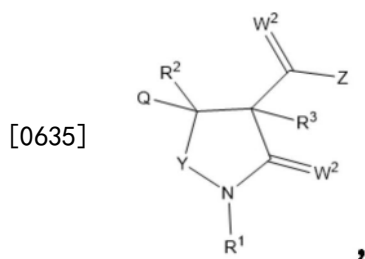
[0630] 一种由下式中的任一个所定义的不饱和前体:



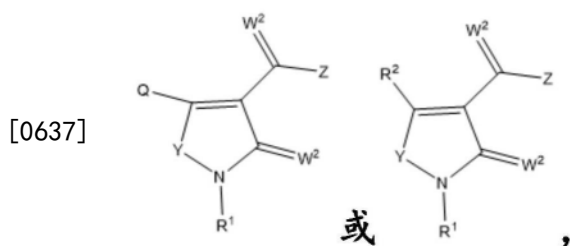
[0632] 其中Q、W²、R¹、R²、Y和Z等具有如公开为W0 2018/184890的PCT/EP 2018/057628的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2018/184890的第133页第9行至第136页第4行的权利要求1的德语文本被通过引用特别并入本文,仅用于限定此实施例的结构的目的。

[0633] 实施例A43a

[0634] 一种下式的饱和靶标及其盐,其中所述饱和靶标是如公开为W0 2018/184890的PCT/EP 2018/057628的权利要求1中所定义的下式的化合物:



[0636] 其与至少一种不饱和前体组合,每种不饱和前体由以下结构中的任一个定义:



[0638] 其中Q、W²、R¹、R²、Y和Z等具有如公开为W0 2018/184890的PCT/EP 2018/057628的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2018184890的第133页第9行至第136页第4行的权利要求1的德语文本被通过引用特别并入本文,仅用于限定此实施例的结构的目的。

[0639] 实施例A44

[0640] 如实施例A1-A16、A31-A34中任一项所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0641] R^a是-C(Q^a)-CH₂A,并且

[0642] CHA是手性的含碳基团,例如经取代或未经取代的、环状或非环状的氨基醇、2-噁唑烷酮、醇、胺、亚磺酰胺糖、氨基酸衍生物(包括氨基酸)、烷基、芳基、杂环、萘基、酯(所述酯包括脂肪族和芳族酯),例如(S)-1-(2-氟苯基)乙-1-胺、(S)-1-苯基乙-1-醇,并且其中,

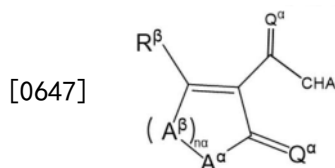
[0643] R^β、Q^a、Q^β、A^β、A^a、R^μ和nα具有与实施例A1-A16、A31-A34中所定义的含义相同的含

义。

[0644] 实施例A45

[0645] 如实施例A2所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0646] R^{α} 是-C(Q^{α})-CHA,并且



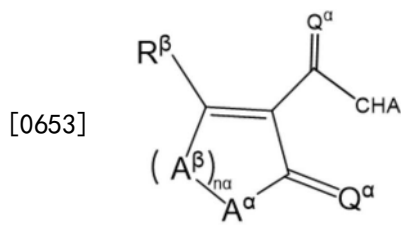
[0648] CHA是手性的含碳基团,例如经取代或未经取代的、环状或非环状的氨基醇、2-噁唑烷酮、醇、胺、亚磺酰胺糖、烷基、芳基、杂环、萘基、酯(所述酯包括脂肪族和芳族酯),并且其中,

[0649] R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 A^{β} 、 A^{α} 、 R^{μ} 和 $n\alpha$ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0650] 实施例A46

[0651] 如实施例A2所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0652] R^{α} 是-C(Q^{α})-CHA



[0654] CHA是手性助剂,如在Chirality[手性].2019;1-37中所提及的和在Key Chiral Auxiliary Applications (Second Edition) (ed.:Roos,G.) [关键手性助剂应用(第二版)(编辑:Roos,G.)],Academic Press[学术出版社],Boston[波士顿],2014ISBN 978-0-12-417034-6中参考的以及在

[0655] Glorius,F.;Gnas,Y. (2006). "Chiral Auxiliaries—Principles and Recent Applications". [“手性助剂-原理和近期的应用”]. Synthesis[合成]. 2006 (12):1899-1930中参考的那些和在

[0656] Jamali,Fakhreddin(1993). "Chapter 14:Stereochemically Pure Drugs:An Overview" [“第14章:立体化学纯药物:概述”]. 于Wainer,Irving W. (编辑). Drug Stereochemistry:Analytical Methods and Pharmacology[药物立体化学:分析方法和药理学]. Marcel Dekker, Inc. pp.375-382 [第375-382页]中参考的那些和在

[0657] Evans,D.A.;Helmchen,G.;Rüping,M. (2007). "Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis" [“不对称合成中的手性助剂”]. 于Christmann,M (编辑). Asymmetric Synthesis—The Essentials[不对称合成-要点]. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. pp.3-9 [第3-9页]中参考的那些以及在

[0658] J. Am. Chem. Soc. [美国化学会] 97 (23):6908-6909中参考的那些,其中

[0659] R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 A^{β} 、 A^{α} 、 R^{μ} 和 $n\alpha$ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

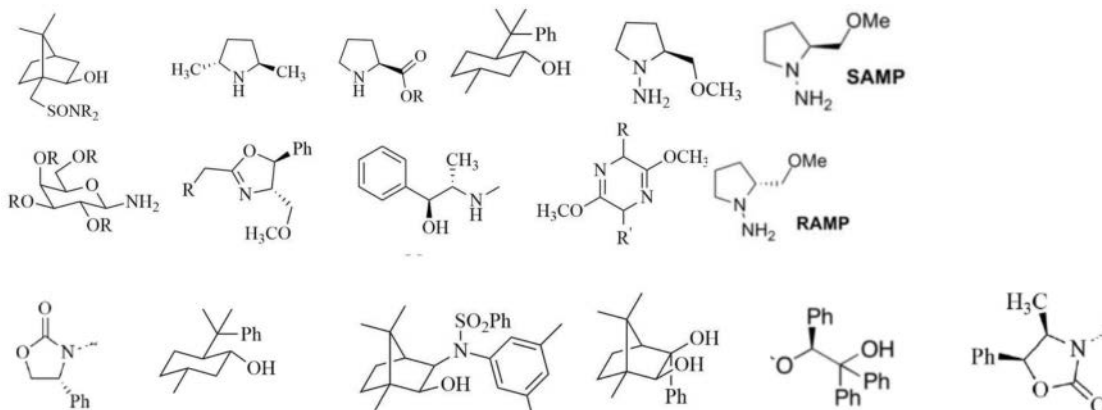
[0660] 实施例A46a

[0661] 如实施例A2所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0662] R^α 是 $-C(Q^\alpha)-CHA$

[0663] 其中,

[0664] CHA是以下中的任一个: (R)-BINOL、(S)-BINOL、反式-2-苯基环己醇、



[0665]

[0666] 并且其中,

[0667] $R=R^c$,并且其中,

[0668] R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 A^α 、 R^μ 、 R^c 和 $n\alpha$ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0669] 实施例A47

[0670] 如实施例A1-A16、A31-A34中任一项所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0671] R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 A^α 、 R^μ 和 $n\alpha$ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义,或与实施例A1-A16、A31-A34中所定义的含义相同的含义,并且其中,

[0672] R^α 是 $-C(Q^\alpha)-CHA$,其中,CHA是手性助剂,如在

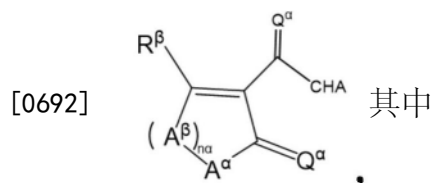
[0673] Chirality[手性].2019;1-37中所提及的和在Key Chiral Auxiliary Applications(Second Edition)(ed.:Roos,G.)[关键手性助剂应用(第二版)(编辑:Roos,G.)],Academic Press[学术出版社],Boston[波士顿],2014ISBN 978-0-12-417034-6中参考的以及

[0674] 在

[0675] Glorius,F.;Gnas,Y.(2006).“Chiral Auxiliaries—Principles and Recent Applications”.[“手性助剂-原理和近期的应用”.]Synthesis[合成].2006(12):1899-

[0690] 如实施例A2所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

[0691] R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})-CHA$



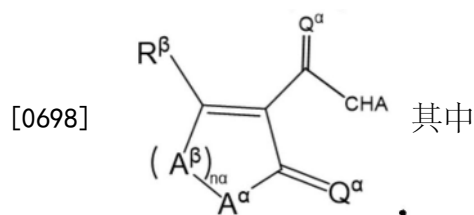
[0693] CHA 是手性 $Q^{\beta}(R^{\theta})_3$ 、 $Q^{\beta}H(R^{\theta})_2$ 或 $Q^{\beta}H_2R^{\theta}$,并且其中,

[0694] R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 A^{β} 、 A^{α} 、 R^{μ} 和 $n\alpha$ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0695] 实施例A49

[0696] 如实施例A1-A16、A31-A34所述的不饱和前体以及例如其盐,其中,

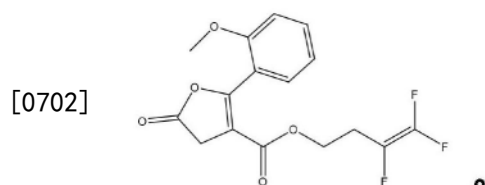
[0697] R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})-CHA$



[0699] CHA 是手性 $Q^{\beta}(R^{\theta})_3$ 、 $Q^{\beta}H(R^{\theta})_2$ 或 $Q^{\beta}H_2R^{\theta}$,并且其中 R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 A^{β} 、 A^{α} 、 R^{μ} 和 $n\alpha$ 具有与实施例A1-A16、A31-A34中任一项所定义的含义相同的含义。

[0700] 实施例A50

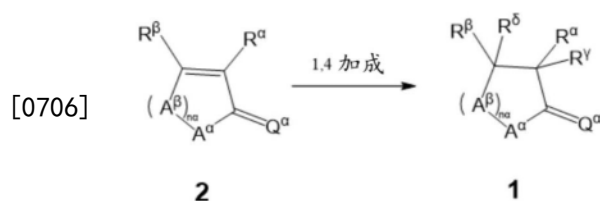
[0701] 一种具有以下结构的不饱和前体:



[0703] 实施例B1

[0704] 如上总体上描述的工艺,所述工艺用于从式2的不饱和前体制备

[0705] 式1的饱和靶标



[0707] 所述工艺包括对1,4系统的取代,例如使用格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂、氢化、氢化物来源、电子来源(还原,例如 $Zn/AcOH$)或酶进行的1,4-加成,其中

[0708] R^{β} 、 A^{α} 、 A^{β} 、 $n\alpha$ 、 Q^{α} 和 R^{ϵ} 中的每一个具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义,并且

[0709] R^{α} 是H、卤素或含碳基团,所述含碳基团例如:经取代或未经取代的烷基、芳基、杂环、萘基;酯,包括脂肪族和芳族酯,例如 $C(O)OC_6H_5$ 、 $-C(O)OC_6H_4F$;酰胺,包括脂肪族和芳族酰胺,例如 $-C(O)NHC_6H_5$;脞酰胺,包括脂肪族和芳族脞酰胺,例如

[0710] $-C(O)NHNHC_6H_5$;硫代酸酯;硫羧酯;和类似化合物,例如

[0711] $-C(O)NHC_6F_5$ 、和 $-C(S)SC_6H_5$ 等,其中

[0712] R^a 不經由O或N原子连接到环,因此例如 R^a 不是 $-OMe$,并且其中每当在所述1,4系统的4位添加H时, R^a 不是H,并且其中

[0713] R^y 是H或含碳基团,所述含碳基团如经取代或未经取代的烷基、芳基、萘基等,

[0714] R^{δ} 是H或含碳基团,所述含碳基团如经取代或未经取代的烷基、芳基、萘基等。

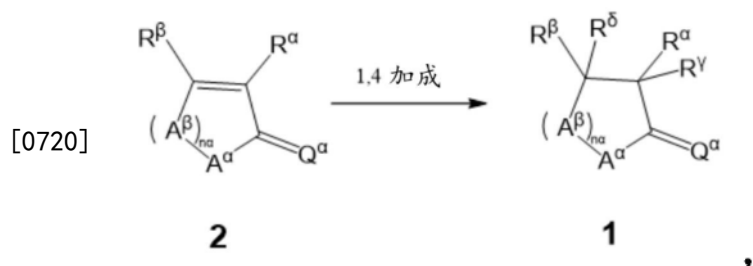
[0715] 实施例B1a

[0716] 一种如实施例B1中所定义的式1的饱和靶标,其与一定量的如实施例A1至A52和B1中任一项所定义的中间体不饱和前体组合,所述饱和靶标从作为杂质的所述中间体不饱和前体产生。

[0717] 实施例B1b

[0718] 如上总体上描述的工艺,所述工艺用于从式2的不饱和前体制备

[0719] 式1的饱和靶标



[0721] 所述工艺包括对1,4系统的取代,例如使用格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂、氢化、氢化物来源、电子来源、还原(例如 $Zn/AcOH$)或酶进行的1,4-加成,其中

[0722] R^{β} 、 A^{α} 、 A^{β} 、 $n\alpha$ 、 Q^{α} 和 R^{ϵ} 中的每一个具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义,并且其中

[0723] R^{α} 是H、卤素或含碳基团,所述含碳基团例如:经取代或未经取代的烷基、芳基、杂环、萘基;酯,包括脂肪族和芳族酯,例如 $C(O)OC_6H_5$ 或 $-C(O)OC_6H_4F$;酰胺,包括脂肪族和芳族酰胺,例如 $-C(O)NHC_6H_5$;脒酰胺,包括脂肪族和芳族脒酰胺,例如 $-C(O)NHNHC_6H_5$;硫代酸酯;硫羧酯;和类似化合物,如 $-C(O)NHC_6F_5$ 、 $-C(S)SC_6H_5$ 等,

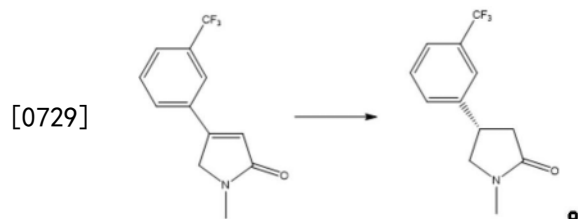
[0724] R^y 是H或含碳基团,所述含碳基团如经取代或未经取代的烷基、芳基、萘基等,

[0725] R^{δ} 是H或含碳基团,所述含碳基团如经取代或未经取代的烷基、芳基、萘基等,

[0726] 条件是

[0727] R^a 不經由O或N原子连接到环,因此例如, R^a 不是 $-OMe$,并且每当在所述1,4系统的4位添加H时, R^a 不是H,除了当 A^{α} 是 $N(Me)$ 并且 R^{β} 是间-(三氟甲基)苯、

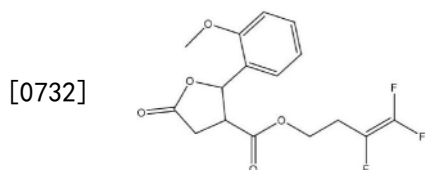
[0728] 间-(三氟甲基)苯、或6-(三氟甲基)吡啶-3-基时则 R^a 能是H,例如在以下方案中:



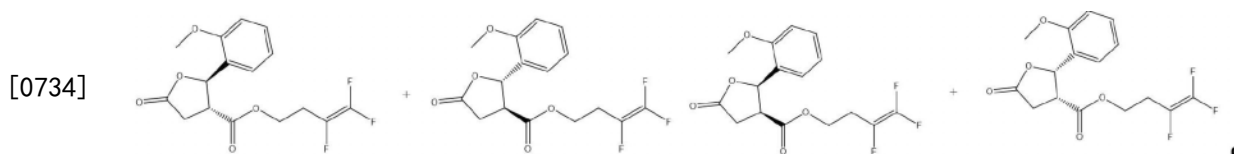
[0730] 实施例B1c

[0731] 一种用于根据例如实施例B1和B1b等工艺中的任一种从对应的不饱和前体制备饱

和靶标的工艺,所述工艺包括将所述不饱和前体,亲核试剂例如格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂、氢来源例如 $H_2/Pd/C$ 或氢化物来源或电子来源例如 $Zn/AcOH$ 与至少一种溶剂组合,以影响所述不饱和前体上的1,4系统取代例如1,4-加成反应,以获得总体上由下式所定义的所述饱和靶标:



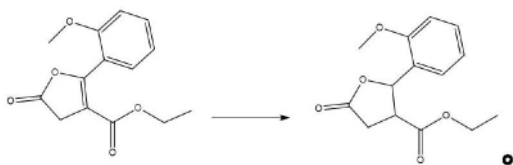
[0733] 优选地,取决于反应条件,异构体中的一种或多种是过量的,所述异构体例如反式异构体或顺式异构体:



[0735] 实施例B1d

[0736] 如前面总体上描述的工艺,所述工艺用于从对应的不饱和前体制备饱和靶标所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代,例如使用格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂、氢化或氢化物来源进行的1,4-加成,在此工艺中,获得的饱和靶标产物具有过量的可能的异构体中的一种或多种,所述工艺由各自选自以下组的通用方案表示:

[0740]



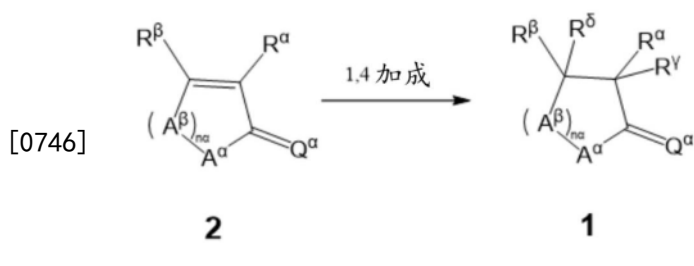
[0741] 实施例B2

[0742] 根据例如实施例B1和B1b等工艺中的任一种的工艺,所述工艺包括将不饱和前体,亲核试剂例如格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂、氢来源例如 H_2 /Pd/C或氢化物来源或电子来源例如Zn/AcOH与溶剂组合,以影响所述不饱和前体的1,4系统取代例如1,4-加成反应,以获得所述饱和靶标。

[0743] 实施例B2a

[0744] 如上总体上描述的工艺,所述工艺用于从式2的不饱和前体制备

[0745] 式1的饱和靶标



[0747] 所述工艺包括1,4系统的取代,例如使用格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂、氢化或氢化物来源进行的1,4-加成,

[0748] 在此工艺中,所述饱和靶标产物具有过量的可能的异构体中的一种或多种,其中 R^alpha 、 R^beta 、 A^alpha 、 A^beta 、 $n\alpha$ 、 Q^alpha 和 R^e 中的每一个具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义,并且

[0749] R^gamma 是H或 R^alpha

[0750] R^delta 是H或 R^alpha 。

[0751] 实施例B3

[0752] 如实施例B2和B2a中任一项所述的工艺,所述工艺包括将不饱和前体,亲核试剂例如格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂或氢化物来源,溶剂和一种或多种各自选自催化剂、预催化剂和助催化剂的催化组分组合,以影响所述不饱和前体的1,4系统取代例如1,4-加成反应,以获得所述饱和靶标。

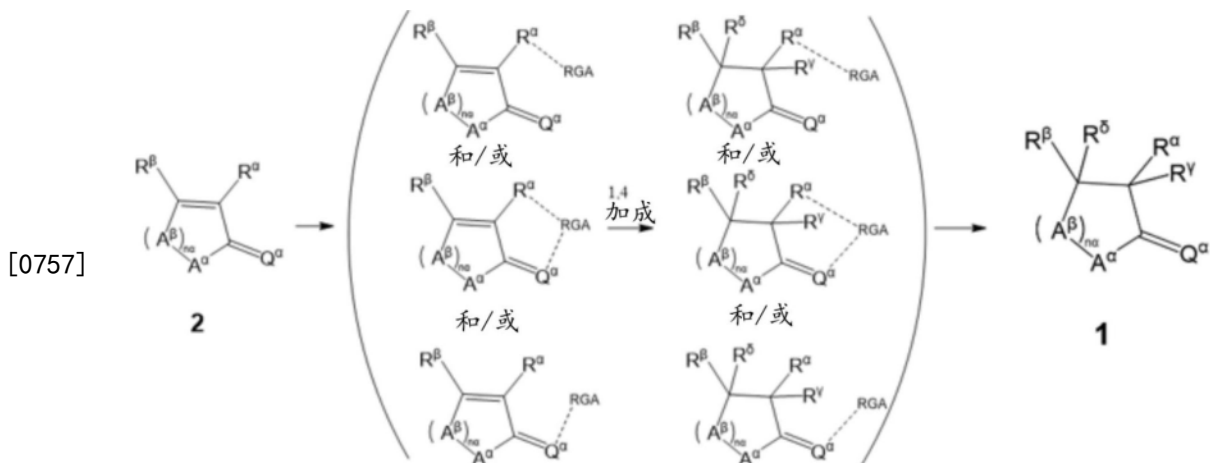
[0753] 实施例B3a

[0754] 如实施例B2和B2a中任一项所述的工艺,所述工艺包括将不饱和前体,亲核试剂例如格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂或氢化物来源,溶剂和一种或多种各自选自催化剂、预催化剂和助催化剂的催化组分组合,以影响所述不饱和前体的1,4系统取代例如1,4-加成反应,以获得所述饱和靶标,在此工艺中,所述饱和靶标产物具有过量的可能的异构体中的一种或多种。

[0755] 实施例B4

[0756] 如实施例B2、B2a、B3和B3a中任一项所述的工艺,所述工艺包括在以下方案中的任一种或其任何组合中将针对所述不饱和前体如路易斯酸的作为可逆结合加合物来源的添加剂进一步包括在所述组合内,以提供对所述不饱和前体上的所述1,4-加成反应的改进,

以获得所述饱和靶标,其中RGA是所述可逆结合加合物;



[0758] 其中所提供的所述改进是以下中的任何一种:

[0759] 保护部分所述不饱和前体免受不期望的反应,

[0760] 增加途径选择性;

[0761] 增加对特定所需异构体的选择性;

[0762] 增加所述不饱和前体的反应性;以及

[0763] 实现需要的R^δ来源例如格氏试剂的量的减少,

[0764] 其中 R^{α} 、 R^{β} 、 R^{γ} 、 A^{α} 、 A^{β} 、 $n\alpha$ 、 Q^{α} 和 R^{ε} 以及 R^{δ} 具有与实施例B1、B1a、B1b、B2和B2a中任一项所定义的含义相同的含义。

[0765] 实施例B5

[0766] 如实施例B2、B2a、B3、B3a和B4中任一项所述的工艺,所述工艺进一步包括纯化所获得的饱和靶标产物的步骤。

[0767] 实施例B6

[0768] 如实施例B2、B2a、B3、B3a、B4和B5中任一项所述的工艺,所述工艺进一步包括使所获得的饱和靶标产物结晶的步骤。

[0769] 实施例B6a

[0770] 如实施例B2、B2a、B3、B3a、B4和B5中任一项所述的工艺,所述工艺进一步包括通过将通过实施例B2、B2a、B3、B3a、B4中的任一项的工艺获得的所述饱和靶标进行喷雾干燥、冷冻干燥等或通过将所述饱和靶标的溶液吸附到固体载体材料上来获得非结晶固体饱和靶标产物的步骤。

[0771] 实施例B7

[0772] 如实施例B2至B6中任一项所述的工艺,所述工艺包括将不饱和前体,亲核试剂例如格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂或氢化物来源,溶剂,一种或多种各自选自催化剂、预催化剂、助催化剂的催化组分与针对不饱和前体的作为可逆结合加合物来源的添加剂组合,以影响1,4-加成反应,以获得所述饱和靶标,所述工艺进一步包括纯化和结晶反应产物以获得结晶的、纯化的饱和靶标产物的步骤。

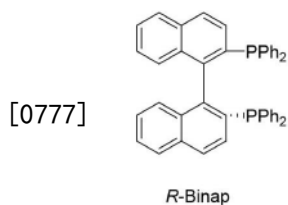
[0773] 实施例B8

[0774] 如实施例B7所述的工艺,其中所述组合步骤包括格氏试剂,有机锂试剂,有机锌试

剂或氢化物来源,与溶剂如乙醚,以及两种或更多种各自选自催化剂、预催化剂、助催化剂及其混合物的催化组分,以及路易斯酸。

[0775] 实施例B9

[0776] 如实施例B1至B8中任一项所述的工艺,所述工艺包括将所述不饱和前体溶解在溶剂例如乙醚中,并且优选地添加催化组分,所述催化组分包括催化剂、预催化剂、助催化剂中的一种或多种,如CuBr·SMe₂ (溴化铜(I) 二甲基硫醚络合物) 与R-BINAP或(S)-N-((S)-1-(丁基氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-2-(((E)-2-(二苯基磷烷基)亚苄基)氨基)-3-甲基丁酰胺的组合



[0778] 在连续反应器等中通过例如搅拌或通过混合来搅动所述反应物料,并任选地添加针对所述不饱和前体如路易斯酸例如三甲基甲硅烷基氯的可逆结合加合物来源,并继续搅动合适的时间例如约20分钟,将温度调节至最佳水平,优选冷温度,例如-20℃至-25℃之间,添加亲核试剂,例如格氏试剂或氢化物来源,并搅动一段时间以通过平衡以期望的品质和在合理的反应时间内可接受的产率的考虑为代表的参数来获得最佳产物,将反应物料例如在NH₄Cl水溶液中淬灭,并任选地用合适的溶剂萃取,任选地,用例如饱和盐水溶液洗涤合并的有机层,并任选地例如经Na₂SO₄干燥,并任选地浓缩以获得饱和靶标产物。

[0779] 实施例B10

[0780] 如实施例B9所述的工艺,所述工艺进一步包括纯化所获得的饱和靶标产物的步骤。

[0781] 实施例B11

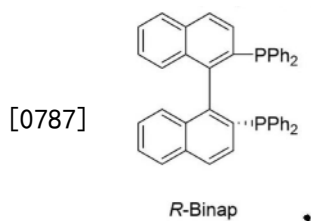
[0782] 如实施例B9或B10中任一项所述的工艺,所述工艺进一步包括使所获得的饱和靶标产物结晶的步骤。

[0783] 实施例B12

[0784] 如实施例B1所述的工艺,所述工艺包括:

[0785] 在第一器皿A中,将不饱和前体溶解在溶剂例如乙醚中,并在合适的温度下搅动,任选地,将反应物料冷却至合适的温度,如-20℃至-25℃之间,并添加路易斯酸,例如三甲基甲硅烷基氯,并搅动适当的时间段,

[0786] 在第二器皿B中,引入催化组分,所述催化组分包括催化剂、预催化剂、助催化剂中的一种或多种,例如CuBr·SMe₂ (溴化铜(I) 二甲基硫醚络合物) 与R-BINAP的组合



[0788] 在合适的温度(优选冷)下向器皿B中添加亲核组分,例如格氏试剂、有机锂试剂、

有机锌试剂或氢化物来源,并搅动一段时间,在合适的温度(优选冷)下以适当的添加速率将器皿A的内容物添加至器皿B,并将物料搅动合适的时间,通常为20分钟,将反应物料例如在 NH_4Cl 水溶液中淬灭,并任选地用合适的溶剂萃取,任选地,用例如饱和盐水溶液洗涤合并的有机层,并如果需要,例如经 Na_2SO_4 干燥,并任选地浓缩以获得饱和靶标产物。

[0789] 实施例B13

[0790] 如实施例B12所述的工艺,所述工艺进一步包括纯化所获得的饱和靶标的步骤。

[0791] 实施例B14

[0792] 如实施例B12和B13中任一项所述的工艺,所述工艺进一步包括使所获得的饱和靶标产物结晶的步骤。

[0793] 实施例B15

[0794] 如实施例B1至B14中任一项所述的工艺,其中所述不饱和前体是如以上所定义的实施例A1-A35中的任一种,所述工艺包括所述不饱和前体的1,4系统的取代,例如使用格氏试剂、有机锂试剂、有机锌试剂或氢化物来源进行的1,4-加成。

[0795] 实施例B15a

[0796] 以上定义的实施例A1-A35中任一项的不饱和前体作为如实施例B1至B14中任一项所定义的制备饱和靶标的方法中的中间体的用途。

[0797] 实施例B15b

[0798] 一种如B1中所定义的饱和靶标,其与所述中间体不饱和前体组合,使用实施例B1至B14的方法中的任一种所述饱和靶标经由作为杂质的所述中间体不饱和前体产生。

[0799] 实施例B15c

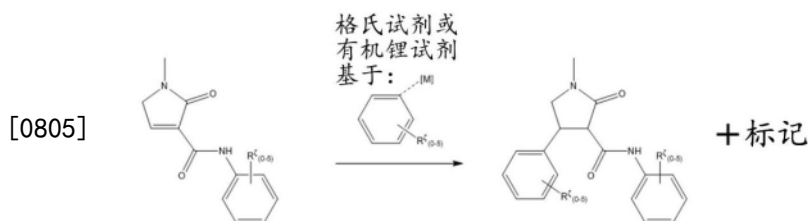
[0800] 以上定义的实施例B1中任一项的不饱和前体作为如实施例B1至B14中任一项所定义的制备饱和靶标的方法中的中间体的用途。

[0801] 实施例B15d

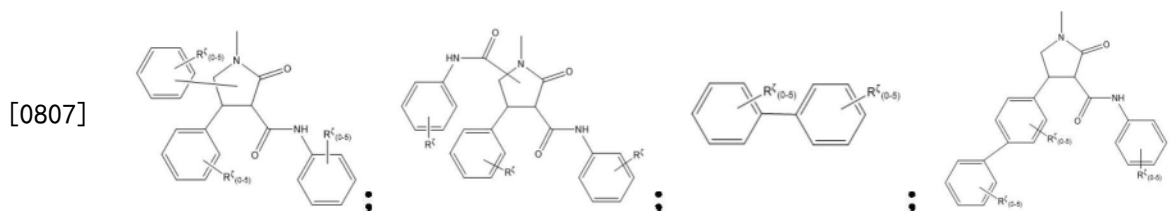
[0802] 如B1中所定义的饱和靶标,其与所述中间体不饱和前体组合,通过实施例B1至B14中任一项的方法所述饱和靶标经由作为杂质的所述中间体不饱和前体产生。

[0803] 实施例B16

[0804] 如实施例B1-B15中任一项所述的工艺,其中所述不饱和前体是实施例A10的化合物,例如以下方案:



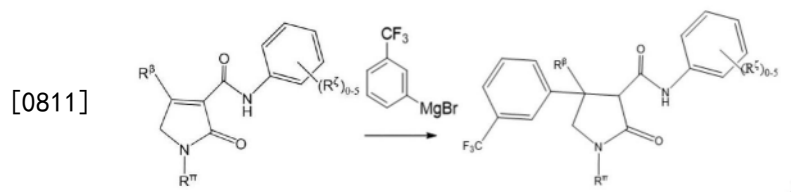
[0806] 其中在上述方案中能形成的标记能包括以下结构中的一个、一些或全部:



[0808] 所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代,如使用格氏试剂或/和有机锂试剂例如3-(三氟甲基)苯基)锂)进行的1,4-加成。

[0809] 实施例B16a

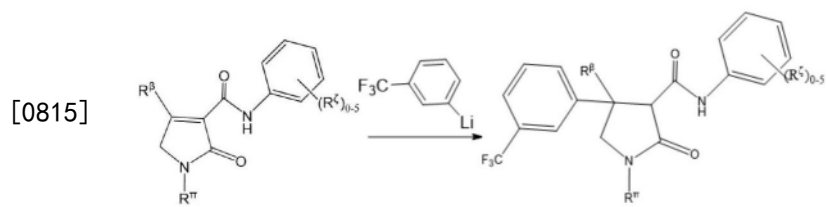
[0810] 如实施例B1-B15中任一项所述的工艺,其中所述不饱和前体是实施例A10的化合物,例如以下方案:



[0812] 所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代,如使用格氏试剂例如3-(三氟甲基)苯基溴化镁和3-(三氟甲基)苯基]氯化镁等进行的1,4-加成。

[0813] 实施例B16b

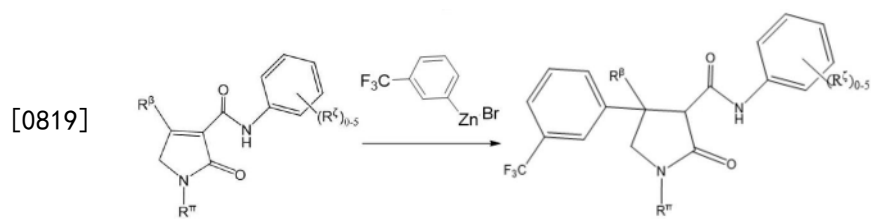
[0814] 如实施例B1-B15中任一项所述的工艺,其中所述不饱和前体是实施例A10的化合物,例如以下方案:



[0816] 所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代,如使用有机锂试剂例如3-(三氟甲基)苯基锂进行的1,4-加成。

[0817] 实施例B16c

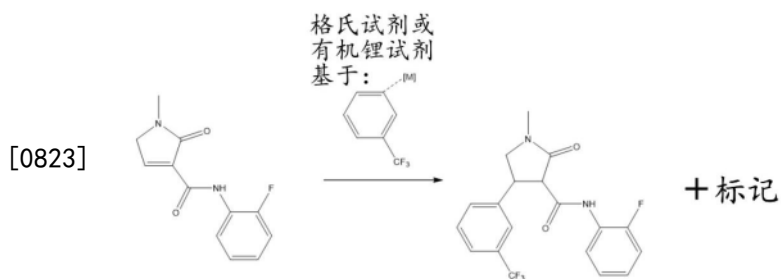
[0818] 如实施例B1-B15中任一项所述的工艺,其中所述不饱和前体是实施例A10的化合物,例如以下方案:



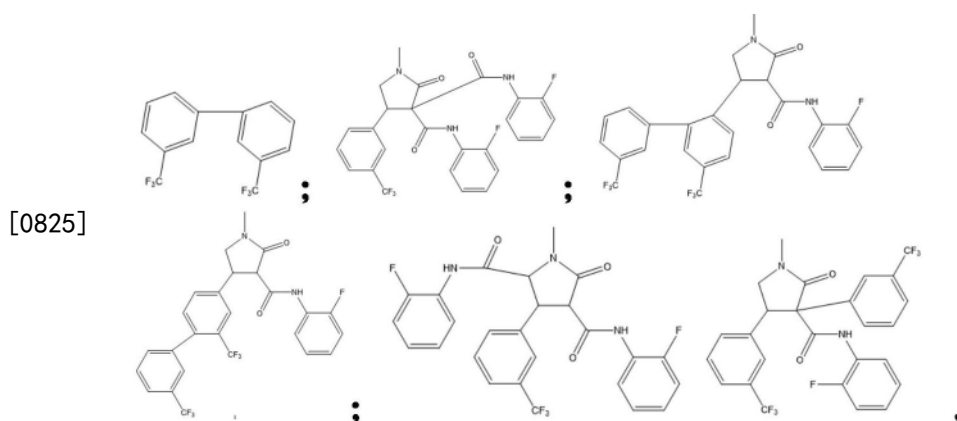
[0820] 所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代,如使用有机锌试剂例如3-(三氟甲基)苯基溴化锌(II))进行的1,4-加成。

[0821] 实施例B16d

[0822] 如实施例B1-B15中任一项所述的工艺,其中所述不饱和前体是实施例A10的化合物,例如以下方案:



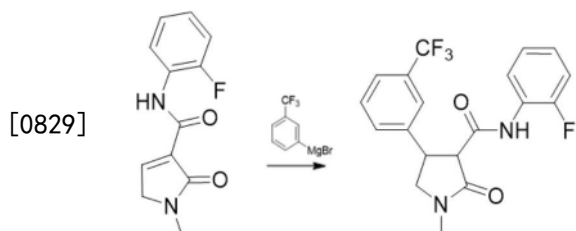
[0824] 其中在上述方案中能形成的标记能包括以下结构中的一个、一些或全部:



[0826] 所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代,如使用格氏试剂或/和有机锂试剂例如3-(三氟甲基)苯基)锂)进行的1,4-加成。

[0827] 实施例B17

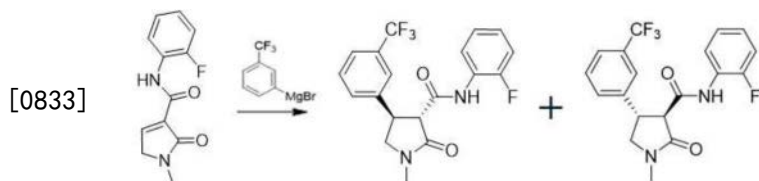
[0828] 由以下方案举例说明的工艺,



[0830] 所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代,如使用格氏试剂例如3-(三氟甲基)苯基溴化镁进行的1,4-加成。

[0831] 实施例B18

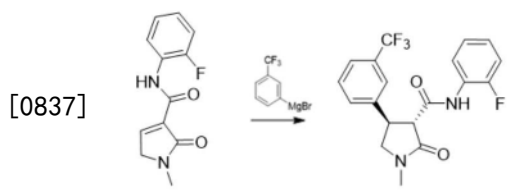
[0832] 一种由以下方案举例说明的工艺,



[0834] 所述工艺包括对1,4系统的取代,如使用格氏试剂例如3-(三氟甲基)苯基溴化镁进行的1,4-加成。

[0835] 实施例B18a

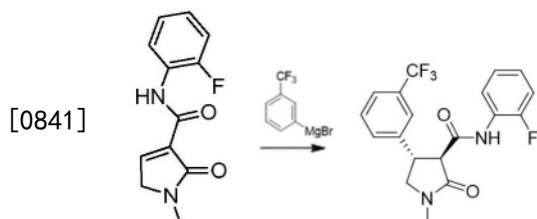
[0836] 由以下方案举例说明的如实施例B18所述的工艺,



[0838] 所述工艺包括对1,4系统的取代,如使用格氏试剂例如3-(三氟甲基)苯基溴化镁进行的1,4-加成。

[0839] 实施例B18b

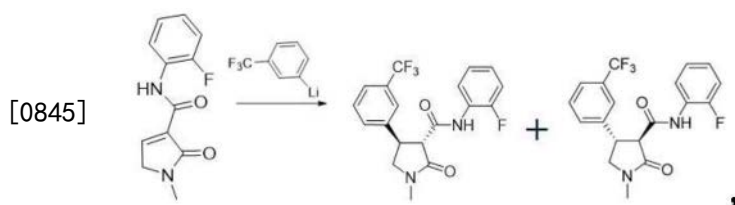
[0840] 由以下方案举例说明的如实施例B18所述的工艺,



[0842] 所述工艺包括对1,4系统的取代,如使用格氏试剂例如[3-(三氟甲基)苯基]溴化镁)进行的1,4-加成。

[0843] 实施例B18c

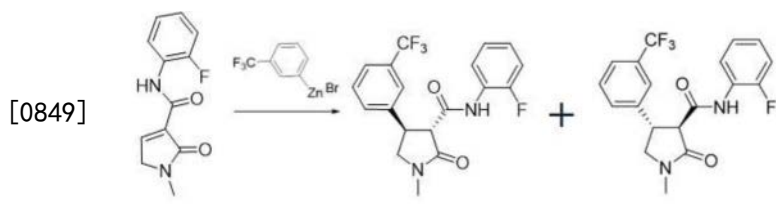
[0844] 一种由以下方案举例说明的工艺,



[0846] 所述工艺包括对1,4系统的取代,如使用有机锂试剂例如3-(三氟甲基)苯基锂进行的1,4-加成。

[0847] 实施例B18d

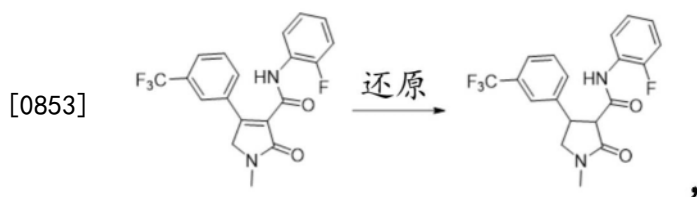
[0848] 由以下方案举例说明的工艺,



[0850] 所述工艺包括对1,4系统的取代,如使用有机锌试剂例如3-(三氟甲基)苯基溴化锌(II)进行的1,4-加成。

[0851] 实施例B19

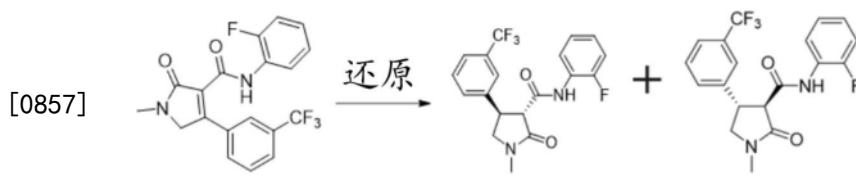
[0852] 一种由以下方案举例说明的工艺,



[0854] 所述工艺包括通过例如使用氢化物来源对1-甲基-2H-吡咯-5-酮的双键进行的还原来对1,4系统进行取代。

[0855] 实施例B19a

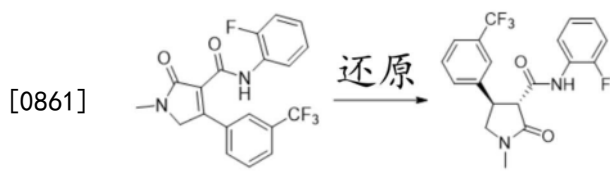
[0856] 由以下方案举例说明的如实施例B19所述的工艺，



[0858] 所述工艺包括通过例如使用氢化物来源对1-甲基-2H-吡咯-5-酮基团中的双键进行的还原来对1,4系统进行取代。

[0859] 实施例B19b

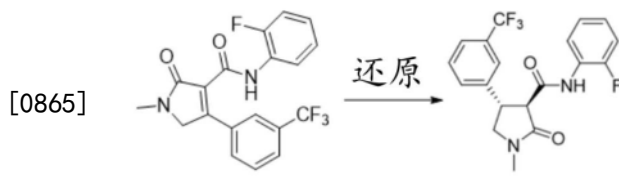
[0860] 由以下方案举例说明的工艺，



[0862] 所述工艺包括通过例如使用氢化物来源对1-甲基-2H-吡咯-5-酮基团中的双键进行的还原来对1,4系统进行取代。

[0863] 实施例B19c

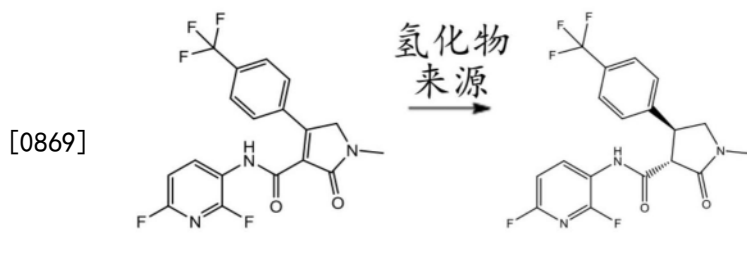
[0864] 由以下方案举例说明的工艺，



[0866] 所述工艺包括通过例如使用氢化物来源对1-甲基-2H-吡咯-5-酮基团中的双键进行的还原来对1,4系统进行取代。

[0867] 实施例B20

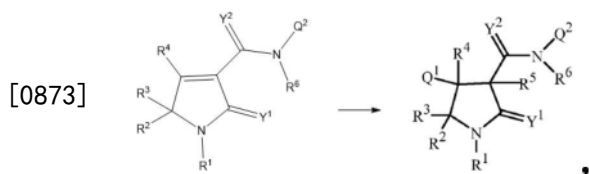
[0868] 一种由以下方案表示的工艺：



[0870] 所述工艺包括通过例如使用氢化物来源对1-甲基-2H-吡咯-5-酮基团中的双键进行的还原来对1,4系统进行取代。

[0871] 实施例B21a

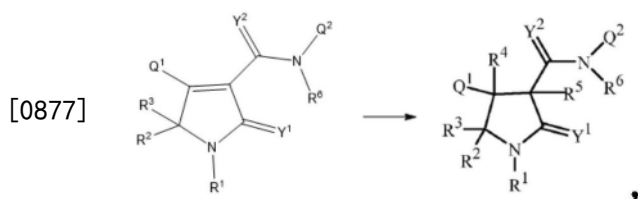
[0872] 由以下方案表示的用于从不饱和前体获得饱和靶标的工艺：



[0874] 所述工艺包括对1,4系统的取代,如使用格氏试剂或氢化物来源进行的1,4-加成,其中所述饱和靶标是如公开为W0 2015/084796的PCT/US2014/068073的权利要求1中所定义的化合物,其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 Y^1 和 Y^2 等具有如公开为W0 2015/084796的PCT/US2014/068073的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2015/084796的第286页第6行至第289页第23行的权利要求1的文本被通过引用特别并入本文,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A35a中再现。

[0875] 实施例B21b

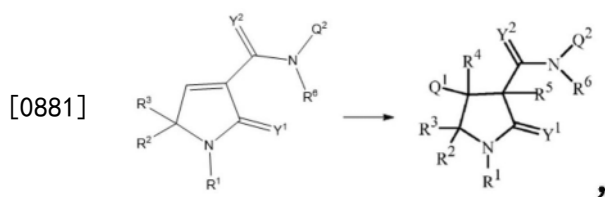
[0876] 一种由以下方案表示的用于从不饱和前体获得饱和靶标的工艺:



[0878] 所述工艺包括对1,4系统的取代,如使用格氏试剂或氢化物来源进行的1,4-加成,其中所述饱和靶标是如公开为W0 2015/084796的PCT/US2014/068073的权利要求1中所定义的化合物,其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 Y^1 和 Y^2 等具有如公开为W0 2015/084796的PCT/US2014/068073的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2015/084796的第286页第6行至第289页第23行的权利要求1的文本被通过引用特别并入本文,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A35a中再现。

[0879] 实施例B21c

[0880] 用于从不饱和前体获得饱和靶标的工艺,

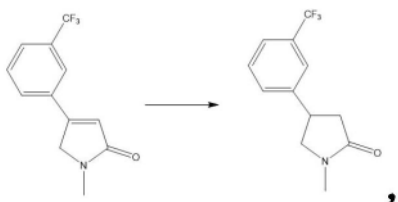


[0882] 所述工艺包括对1,4系统的取代,如使用格氏试剂或氢化物来源进行的1,4-加成,其中所述饱和靶标是如公开为W0 2015/084796的PCT/US2014/068073的权利要求1中所定义的化合物,其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 Y^1 和 Y^2 等具有如公开为W0 2015/084796的PCT/US2014/068073的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2015/084796的第286页第6行至第289页第23行的权利要求1的文本被通过引用特别并入本文,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A35a中再现。

[0883] 实施例B22

[0884] 一种由以下方案举例说明的工艺,

[0885]

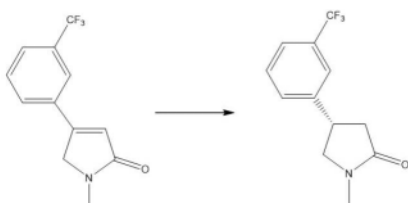


[0886] 所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代。

[0887] 实施例B23

[0888] 一种由以下方案举例说明的工艺，

[0889]

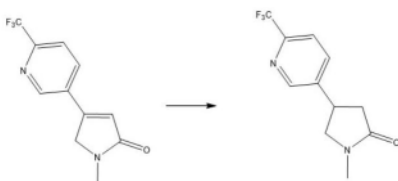


[0890] 所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代。

[0891] 实施例B24

[0892] 一种由以下方案举例说明的工艺，

[0893]

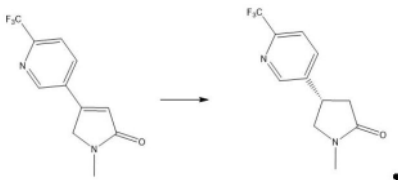


[0894] 所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代。

[0895] 实施例B25

[0896] 一种由以下方案举例说明的工艺，

[0897]

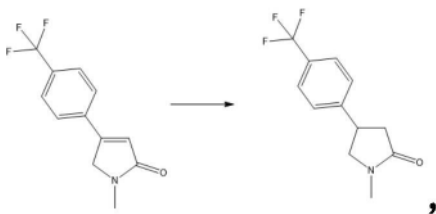


[0898] 所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代。

[0899] 实施例B26

[0900] 一种由以下方案举例说明的工艺，

[0901]

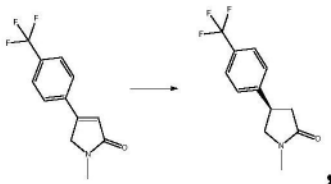


[0902] 所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代。

[0903] 实施例B27a

[0904] 一种由以下方案举例说明的工艺，

[0905]

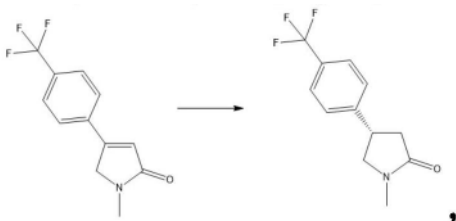


[0906] 所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代。

[0907] 实施例B27b

[0908] 一种由以下方案举例说明的工艺，

[0909]

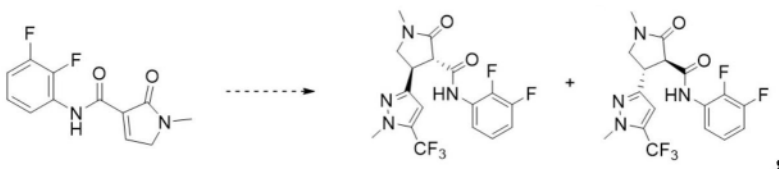


[0910] 所述工艺包括对不饱和前体1,4系统的取代。

[0911] 实施例B28a

[0912] 一种由以下方案举例说明的工艺，

[0913]

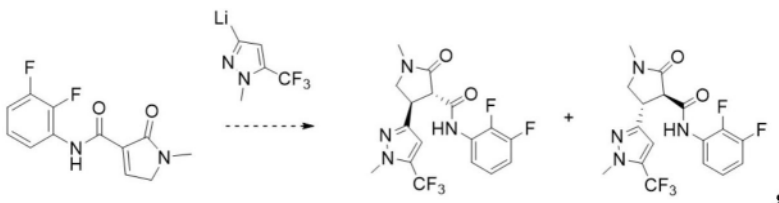


[0914] 所述工艺包括对1,4系统的取代,如1,4-加成。

[0915] 实施例B28b

[0916] 由以下方案举例说明的工艺，

[0917]

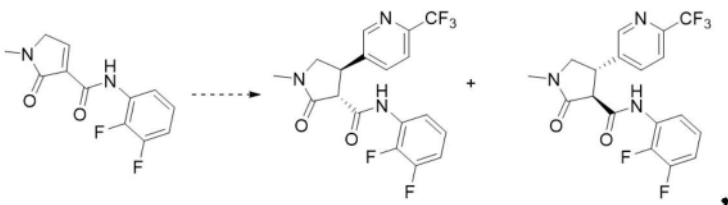


[0918] 所述工艺包括对1,4系统的取代,如使用有机锂试剂例如1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基锂进行的1,4-加成。

[0919] 实施例B29a

[0920] 由以下方案举例说明的工艺，

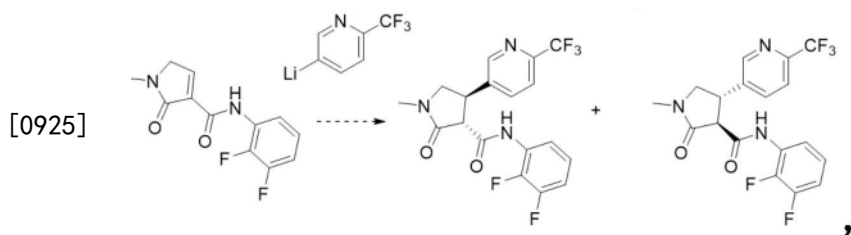
[0921]



[0922] 所述工艺包括对1,4系统的取代,如1,4-加成。

[0923] 实施例B29b

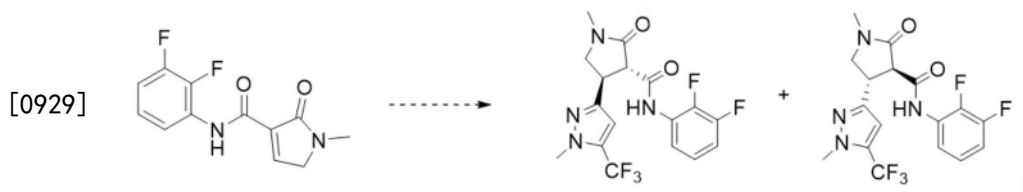
[0924] 由以下方案举例说明的工艺，



[0926] 所述工艺包括对1,4系统的取代,如使用有机锂试剂例如(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)锂进行的1,4-加成。

[0927] 实施例B30a

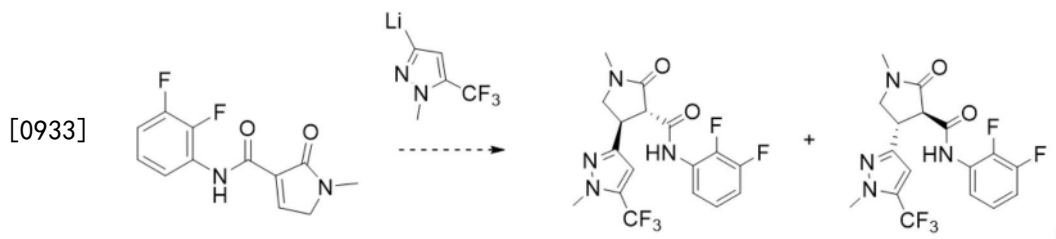
[0928] 由以下方案举例说明的工艺,



[0930] 所述工艺包括对1,4系统的取代,如1,4-加成。

[0931] 实施例B30b

[0932] 由以下方案举例说明的工艺,



[0934] 所述工艺包括对1,4系统的取代,如使用有机锂试剂

[0935] 例如1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基锂进行的1,4-加成。

[0936] 实施例B31

[0937] 如实施例B1-B30b中任一项所述的工艺,其中获得过量的可能的异构体中的一种或多种。

[0938] 实施例B32

[0939] 如实施例B1-B30b中任一项所述的工艺,其中获得过量的一种或多种anti-异构体。

[0940] 实施例B33

[0941] 如实施例B1-B30b中任一项所述的工艺,其中获得过量的一种或多种syn-异构体。

[0942] 实施例B34

[0943] 如实施例B1-B33中任一项所述的工艺,其中获得相对于其他过量的可能的手性异构体中的一种或多种。

[0944] 实施例B35

[0945] 如实施例B1-B34中任一项所述的工艺,其中获得过量的手性anti-异构体。

[0946] 实施例B36

[0947] 如实施例B1-B34中任一项所述的工艺,其中获得过量的具有S,S构型的手性anti-

异构体。

[0948] 实施例B37

[0949] 如实施例B1-B36中任一项所述的工艺,其中使用镁、锂、锌、iPrMgCl、iPrMgBr、iPrMgI、己基锂、丁基锂、叔丁基锂、4-甲基-戊基-锂、异丁基锂或其组合将用于对1,4系统进行取代的试剂在原位制备和/或在其用于取代反应中之前制备。

[0950] 实施例B38

[0951] 如实施例B1-B36中任一项所述的工艺,其中使用镁卤素交换或锂卤素交换将用于对1,4系统进行取代的试剂在原位制备和/或在其使用之前制备。

[0952] 实施例B39

[0953] 在金属的存在下进行的如实施例B1-B38中任一项所述的工艺。

[0954] 实施例B40

[0955] 如实施例B39所述的工艺,其中所述金属选自Cu、Ni、Ti、Co和Fe。

[0956] 实施例B41

[0957] 如实施例B39所述的工艺,其中所述金属选自Cu、Ni和Ti。

[0958] 实施例B42

[0959] 如实施例B39所述的工艺,其中所述金属是Cu。

[0960] 实施例B43

[0961] 如实施例B39所述的工艺,其中所述金属是Ni。

[0962] 实施例B44

[0963] 如实施例B39-B43中任一项所述的工艺,其中所述金属以催化量存在。

[0964] 实施例B45

[0965] 在手性化合物的存在下进行的如实施例B1-B44中任一项所述的工艺,所述手性化合物任选地连接至固体材料或基底或所述固体材料或基底的部分。

[0966] 实施例B46

[0967] 如实施例B45所述的工艺,其中所述手性化合物选自含有以下的组:天然存在的、合成的、经修饰的(例如,经取代的等)氨基酸,例如N,N-二甲基-L-脯氨酸卤化物和L-脯氨酸;肽,例如(S)-N-((S)-1-丁基氨基-1-氧代-3-苯基丙-2-基-2-(E)-2-二苯基磷烷基亚苄基氨基-3-甲基丁酰胺;磷配体,例如R-BINAP;蛋白质;酶;和糖。

[0968] 实施例B47

[0969] 如实施例B45-B46中任一项所述的工艺,其中所述手性化合物选自(S)-N-(S)-1-(丁基氨基-1-氧代-3-苯基丙-2-基-2-(E)-2-二苯基磷烷基亚苄基氨基-3-甲基丁酰胺。

[0970] 实施例B48

[0971] 如实施例B45-B47中任一项所述的工艺,其中所述手性化合物以催化量存在。

[0972] 实施例B49

[0973] 如实施例B45-B48中任一项所述的工艺,其中路易斯碱存在于后处理中,所述路易斯碱例如 NH_4^+Cl^- (氯化铵)、 NH_4^+OH^- (氢氧化铵)、 NH_3 、 CN^- 离子(例如来自KCN或NaCN)、吡啶、DMA、DMSO、DMF、TEMADA、 OH^- 离子、 PH_3 和 H_2PO_3^- 离子等。

[0974] 实施例B50

[0975] 如实施例B49所述的工艺,其中所述后处理中的所述路易斯碱选自 NH_4^+Cl^- (氯化

铵)、 NH_4^+OH^- (氢氧化铵)、 NH_3 和例如来自KCN或NaCN的 CN^- 离子,

[0976] 在一些情况下,路易斯碱的存在能改善后处理和/或增加产率。

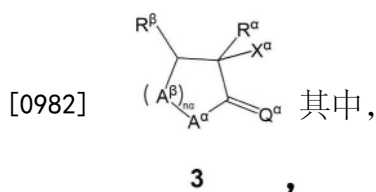
[0977] 实施例B51

[0978] 在强碱的存在下进行的如实施例B1-B50中任一项所述的工艺,所述强碱例如MeMgCl、MeMgBr、iPrMgCl、iPrMgBr、BuLi、tert-BuLi、己基锂、NaH和KH等,

[0979] 在一些情况下,强碱的存在实现所需的其它成分的量的减少。

[0980] 实施例C1a

[0981] 一种式3的化合物以及例如其盐等



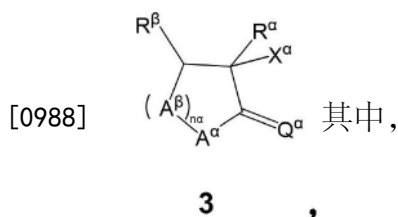
[0983] X^α 是SPh、SePh、 SG^α 、 SeG^α

[0984] G^α 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,并且

[0985] R^α 、 R^β 、 A^α 、 A^β 、 na 和 Q^α 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0986] 实施例C1b

[0987] 一种式3的化合物以及例如其盐等

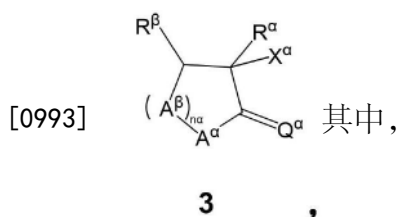


[0989] X^α 是卤素,并且

[0990] R^α 、 R^β 、 A^α 、 A^β 、 na 和 Q^α 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0991] 实施例C1c

[0992] 一种式3的化合物以及例如其盐等



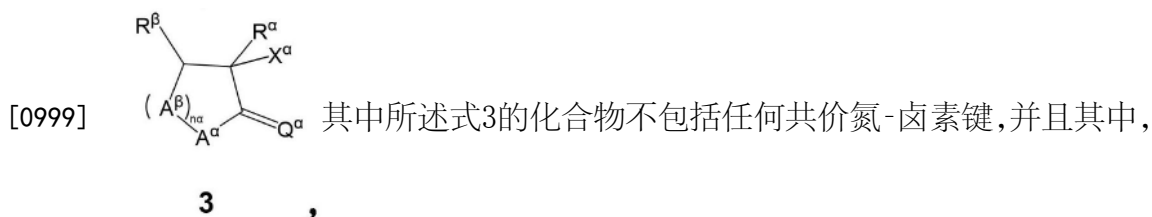
[0994] X^α 是 $\text{N}(\text{G}^\alpha)_2$ 、 $\text{N}^+(\text{O}^-)(\text{G}^\alpha)_2$ [即 $\text{N}(\text{G}^\alpha)_2$ 的氮氧化物];

[0995] G^α 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基;并且

[0996] R^α 、 R^β 、 A^α 、 A^β 、 na 和 Q^α 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[0997] 实施例C2

[0998] 一种式3的化合物以及例如其盐等

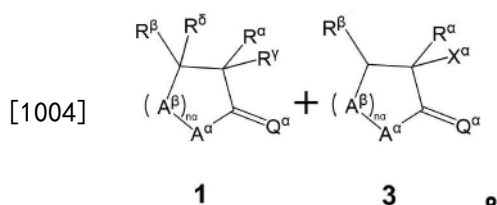


[1000] X^{α} 是卤素、SPh、SePh、 SG^{α} 、 SeG^{α} ;

[1001] G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基;并且 R^{α} 、 R^{β} 、 A^{α} 、 A^{β} 、 na 和 Q^{α} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1002] 实施例C2b

[1003] 一种式1的饱和靶标化合物,其与式3的中间体化合物组合,所述饱和靶标化合物经由作为杂质的所述中间体化合物产生,其中所述中间体是如实施例C1a、C1b、C1c和C2中任一项所定义的化合物,并且 R^{γ} 具有与实施例B1、B1a、B1b、B2和B2a中任一项所定义的含义相同的含义,



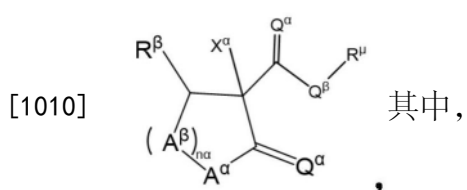
[1005] 实施例C3a

[1006] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中

[1007] R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$,

[1008] X^{α} 是SPh、SePh、 SG^{α} 、 SeG^{α}

[1009] G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



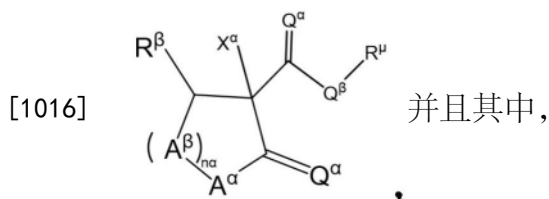
[1011] R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 A^{β} 、 A^{α} 、 R^{μ} 和 na 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1012] 实施例C3b

[1013] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

[1014] R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$,

[1015] X^{α} 是卤素、 $N(G^{\alpha})_2$ 、 $N^+(O^-)(G^{\alpha})_2$;



[1017] R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 A^{β} 、 A^{α} 、 R^{μ} 和 na 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1018] 实施例C4a

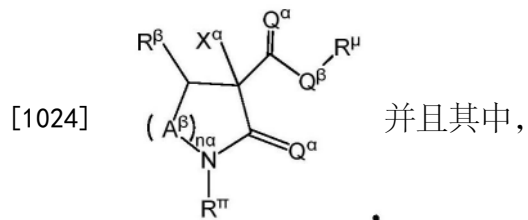
[1019] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

[1020] R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$;

[1021] A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$;

[1022] X^{α} 是SPh、SePh、 SG^{α} 、 SeG^{α} ;

[1023] G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



[1025] R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 A^{β} 、 R^{π} 、 R^{μ} 和 n^{α} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

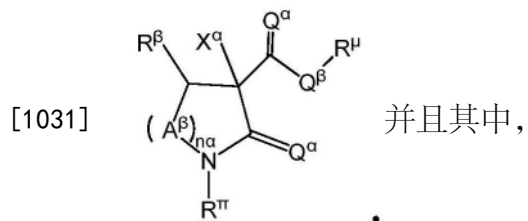
[1026] 实施例C4b

[1027] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

[1028] R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$,并且

[1029] A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$

[1030] X^{α} 是卤素、 $N(G^{\alpha})_2$ 、 $N^+(O^-)(G^{\alpha})_2$



[1032] R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 A^{β} 、 R^{π} 、 R^{μ} 和 n^{α} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1033] 实施例C5a

[1034] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,其中,

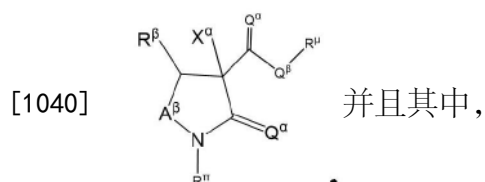
[1035] R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$,

[1036] A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$,并且

[1037] n^{α} 是1

[1038] X^{α} 是SPh、SePh、 SG^{α} 、 SeG^{α}

[1039] G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



[1041] R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 A^{β} 、 R^{π} 和 R^{μ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1042] 实施例C5b

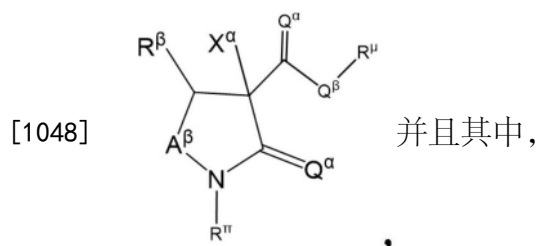
[1043] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

[1044] R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$;

[1045] A^α 是 $-N(R^\pi)-$;

[1046] $n\alpha$ 是1;

[1047] X^α 是卤素



[1049] R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 R^π 和 R^μ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1050] 实施例C5c

[1051] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,其中,

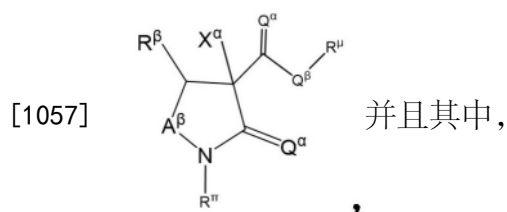
[1052] R^α 是 $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$,

[1053] A^α 是 $-N(R^\pi)-$,并且

[1054] $n\alpha$ 是1

[1055] X^α 是SPh、SePh,

[1056] G^α 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



[1058] R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 A^β 、 R^π 和 R^μ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1059] 实施例C6a

[1060] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

[1061] R^α 是 $-C(Q^\alpha)Q^\beta R^\mu$

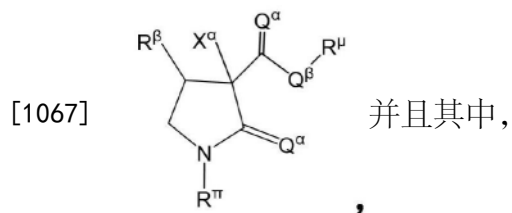
[1062] A^α 是 $-N(R^\pi)-$

[1063] $n\alpha$ 是1

[1064] A^β 是 CH_2

[1065] X^α 是SPh、SePh、 SG^α 、 SeG^α

[1066] G^α 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



[1068] R^β 、 Q^α 、 Q^β 、 R^π 和 R^μ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1069] 实施例C6b

[1070] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

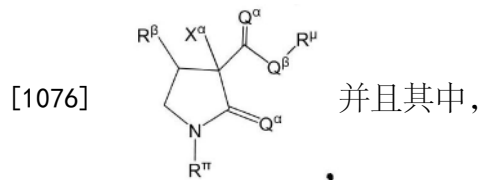
[1071] R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$

[1072] A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$

[1073] n_{α} 是1

[1074] A^{β} 是 CH_2

[1075] X^{α} 是卤素



[1077] R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 R^{π} 和 R^{μ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1078] 实施例C7a

[1079] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

[1080] R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$,

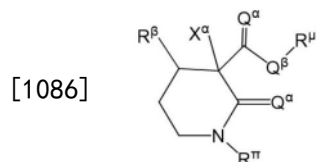
[1081] A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$,

[1082] n_{α} 是2,

[1083] A^{β} 是 CH_2

[1084] X^{α} 是SPh、SePh、 SG^{α} 、 SeG^{α}

[1085] G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



[1087] 并且其中,

[1088] R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 R^{π} 和 R^{μ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1089] 实施例C7b

[1090] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

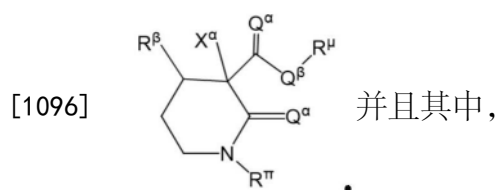
[1091] R^{α} 是 $-C(Q^{\alpha})Q^{\beta}R^{\mu}$,

[1092] A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$,

[1093] n_{α} 是2,

[1094] A^{β} 是 CH_2

[1095] X^{α} 是卤素



[1097] R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 、 R^{π} 和 R^{μ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1098] 实施例C8a

[1099] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,其中,

[1100] R^{α} 是 $-C(O)Q^{\beta}R^{\mu}$

[1101] A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$

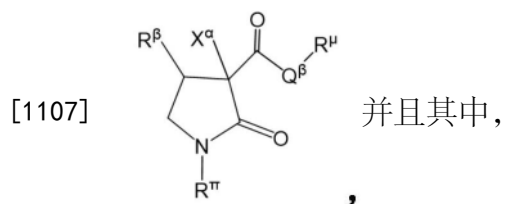
[1102] n_{α} 是1

[1103] A^{β} 是 CH_2

[1104] Q^{α} 是O

[1105] X^{α} 是SPh、SePh、 SG^{α} 、 SeG^{α}

[1106] G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



[1108] R^{β} 、 Q^{β} 、 R^{π} 和 R^{μ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1109] 实施例C8b

[1110] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,其中,

[1111] R^{α} 是 $-C(O)Q^{\beta}R^{\mu}$

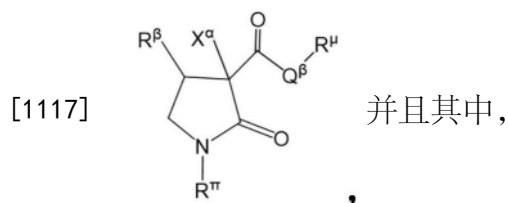
[1112] A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$

[1113] n_{α} 是1

[1114] A^{β} 是 CH_2

[1115] Q^{α} 是O

[1116] X^{α} 是 $N^{+}(O^{-})(G^{\alpha})_2$



[1118] R^{β} 、 Q^{β} 、 R^{π} 和 R^{μ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1119] 实施例C9a

[1120] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

[1121] R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$

[1122] A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$

[1123] n_{α} 是1

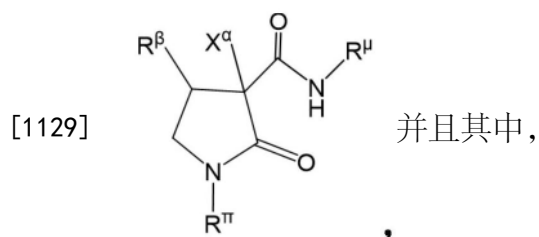
[1124] A^{β} 是 CH_2

[1125] Q^{α} 是O

[1126] Q^{β} 是NH

[1127] X^{α} 是SPh、SePh、 SG^{α} 、 SeG^{α}

[1128] G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



[1130] R^{β} 、 R^{π} 和 R^{μ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1131] 实施例C9b

[1132] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,其中,

[1133] R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$

[1134] A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$

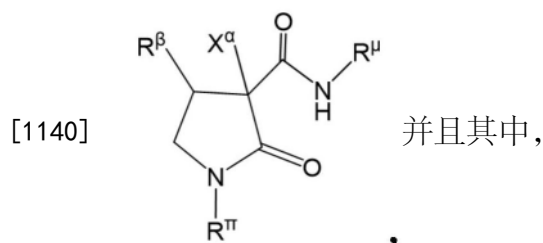
[1135] n_{α} 是1

[1136] A^{β} 是 CH_2

[1137] Q^{α} 是O

[1138] Q^{β} 是NH

[1139] X^{α} 是SPh、SePh,



[1141] R^{β} 、 R^{π} 和 R^{μ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1142] 实施例C9c

[1143] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,作为工艺中间体和/或标记,其中,

[1144] R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$

[1145] A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$

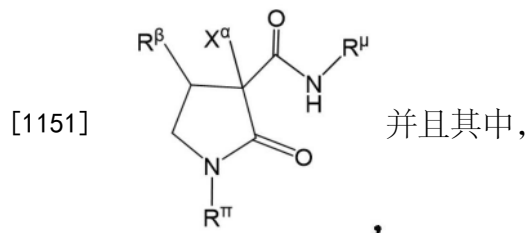
[1146] n_{α} 是1

[1147] A^{β} 是 CH_2

[1148] Q^{α} 是O

[1149] Q^{β} 是NH

[1150] X^{α} 是卤素



[1152] R^{β} 、 R^{π} 和 R^{μ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1153] 实施例C10

[1154] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,其中,

[1155] R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$

[1156] A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$

[1157] $n\alpha$ 是1

[1158] A^{β} 是 CH_2

[1159] Q^{α} 是O,

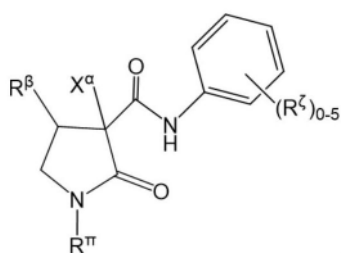
[1160] Q^{β} 是NH并且

[1161] R^{μ} 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环

[1162] X^{α} 是SPh、SePh、 SG^{α} 、 SeG^{α} ,

[1163] G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,

[1164]



并且其中,

[1165] R^{β} 、 R^{π} 和 R^{ζ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1166] 实施例C11

[1167] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,其中,

[1168] R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$

[1169] A^{α} 是 $-N(R^{\pi})-$

[1170] $n\alpha$ 是1

[1171] A^{β} 是 CH_2

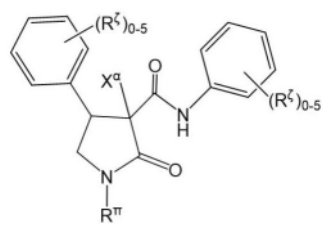
[1172] Q^{α} 是O

[1173] Q^{β} 是NH

[1174] R^{μ} 是未经取代或被最多5个独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环 R^{β} 是 R^{λ} ,其是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环

[1175] X^{α} 是SPh、SePh,

[1176]



并且其中,

[1177] R^{π} 和 R^{ζ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1178] 实施例C12

[1179] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,其中,

[1180] R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$

[1181] A^{α} 是 $-N(Me)-$

[1182] $n\alpha$ 是1

[1183] A^β 是 CH_2

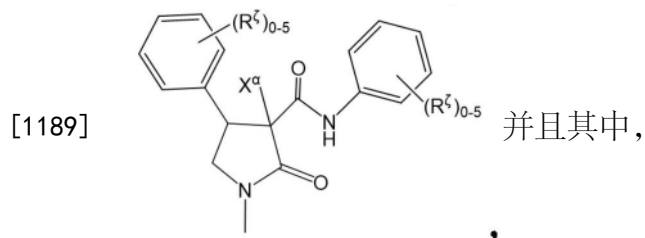
[1184] Q^α 是O

[1185] Q^β 是NH

[1186] R^u 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^z 的取代基取代的苯环

[1187] $R^b=R^l$, 其是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^z 的取代基取代的苯环,

[1188] X^α 是SPh、SePh,



[1190] R^z 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1191] 实施例C12a

[1192] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐, 其中,

[1193] R^a 是 $-C(O)NHR^u$,

[1194] A^α 是 $-N(Me)-$,

[1195] $n\alpha$ 是1,

[1196] A^β 是 CH_2 ,

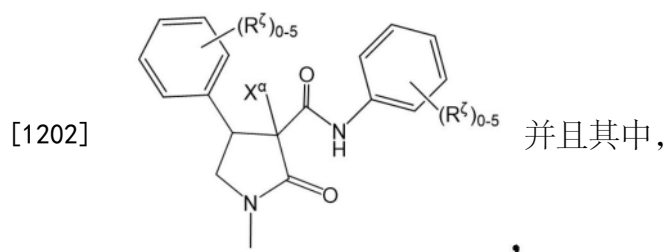
[1197] Q^α 是O,

[1198] Q^β 是NH,

[1199] R^u 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^z 的取代基取代的苯环,

[1200] $R^b=R^l$, 其是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^z 的取代基取代的苯环,

[1201] X^α 是卤素,



[1203] R^z 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1204] 实施例C12b

[1205] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐, 其中,

[1206] R^a 是 $-C(O)NHR^u$,

[1207] A^α 是 $-N(Me)-$,

[1208] $n\alpha$ 是1,

[1209] A^β 是 CH_2 ,

[1210] Q^α 是O,

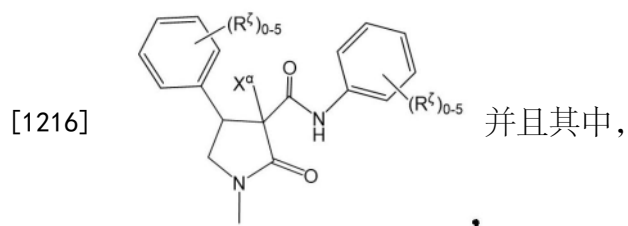
[1211] Q^β 是NH,

[1212] R^u 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^z 的取代基取代的苯环,

[1213] $R^{\beta}=R^{\lambda}$, 其是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环,

[1214] X^{α} 是 $N^{+}(O^{-})(G^{\alpha})_2$,

[1215] G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



[1217] R^{ζ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1218] 实施例C13

[1219] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐, 其中,

[1220] R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$,

[1221] A^{α} 是 $-NH-$,

[1222] $n\alpha$ 是1,

[1223] A^{β} 是 CH_2 ,

[1224] Q^{α} 是O,

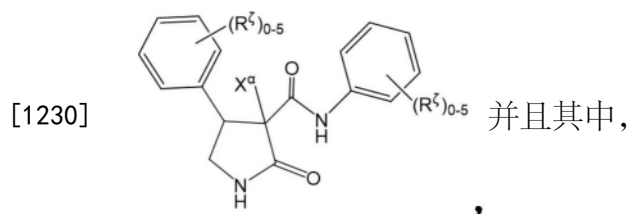
[1225] Q^{β} 是NH,

[1226] R^{μ} 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环,

[1227] $R^{\beta}=R^{\lambda}$, 其是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环,

[1228] X^{α} 是SPh、SePh、 SG^{α} 、 SeG^{α} 、 $N^{+}(O^{-})(G^{\alpha})_2$

[1229] G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,



[1231] R^{ζ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1232] 实施例C14

[1233] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐, 其中,

[1234] R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$,

[1235] A^{α} 是 $-NH-$,

[1236] $n\alpha$ 是2,

[1237] A^{β} 是 CH_2 ,

[1238] Q^{α} 是O,

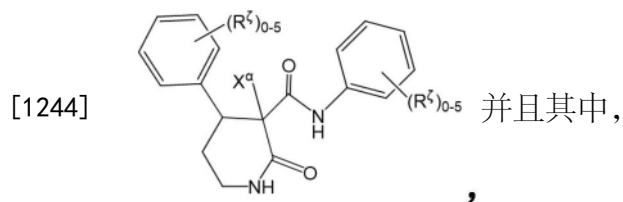
[1239] Q^{β} 是NH,

[1240] R^{μ} 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环,

[1241] $R^{\beta}=R^{\lambda}$, 其是未经取代或被最多5个独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环

[1242] X^a 是SPh、SePh、SG^a、SeG^a、N⁺(O⁻)(G^a)₂

[1243] G^a是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基，



[1245] R^z具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1246] 实施例C15

[1247] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐，其中，

[1248] R^a是-C(O)NHR^u，

[1249] A^a是-N(Me)-，

[1250] n_a是2，

[1251] A^β是CH₂，

[1252] Q^a是O，

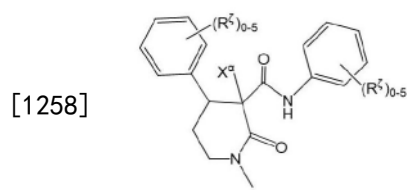
[1253] Q^β是NH，

[1254] R^u是未经取代或被最多5个各自独立地选自R^z的取代基取代的苯环，

[1255] R^β=R^λ，其是未经取代或被最多5个各自独立地选自R^z的取代基取代的苯环，

[1256] X^a 是SPh、SePh、SG^a、SeG^a、N⁺(O⁻)(G^a)₂，

[1257] G^a是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基，



[1259] 其中R^z具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1260] 实施例C16

[1261] 如实施例C1-C15中任一项所述的化合物以及例如其盐，其中，X^a是SPh，并且其中，

[1262] R^a、R^β、A^a、A^β、n_a和Q^a具有与实施例A2中的含义相同的含义。

[1263] 实施例C16a

[1264] 如实施例C1-C15中任一项所述的化合物以及例如其盐，其中，

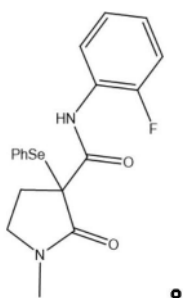
[1265] X^a是N(Me)₂，并且其中，

[1266] R^a、R^β、A^a、A^β、n_a和Q^a具有与实施例A2中的含义相同的含义。

[1267] 实施例C16b

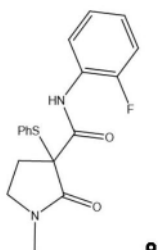
[1268] 一种具有下式的化合物：

[1269]

[1270] 实施例C16c

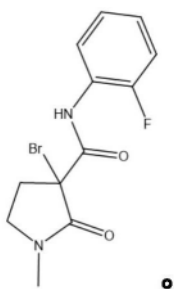
[1271] 一种具有下式的化合物:

[1272]

[1273] 实施例C16d

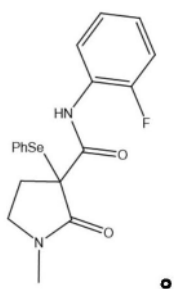
[1274] 一种具有下式的化合物:

[1275]

[1276] 实施例C16e

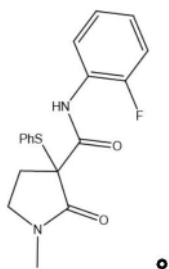
[1277] 一种化合物,其用作杀有害生物剂,优选地用作以下结构的除草剂合成工艺中间体和/或标记化合物:

[1278]

[1279] 实施例C16f

[1280] 一种化合物,其用作杀有害生物剂,优选地用作以下结构的除草剂合成工艺中间体和/或标记化合物:

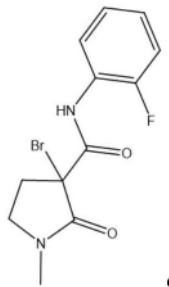
[1281]



[1282] 实施例C16g

[1283] 一种化合物,其用作杀有害生物剂,优选地用作以下结构的除草剂合成工艺中间体和/或标记化合物:

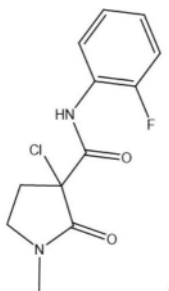
[1284]



[1285] 实施例C16h

[1286] 一种化合物,其用作杀有害生物剂,优选地用作以下结构的除草剂合成工艺中间体和/或标记化合物:

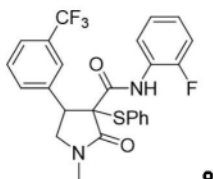
[1287]



[1288] 实施例C17a

[1289] 一种具有下式的化合物,

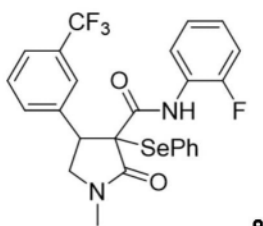
[1290]



[1291] 实施例C17b

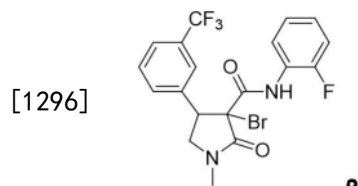
[1292] 一种具有下式的化合物,

[1293]



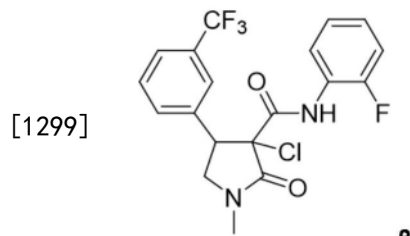
[1294] 实施例C17c

[1295] 一种具有下式的化合物:



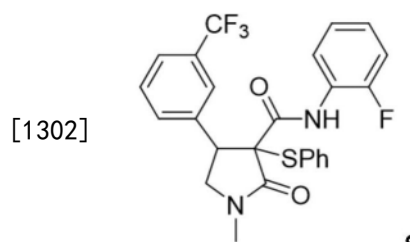
[1297] 实施例C17d

[1298] 一种具有下式的化合物:



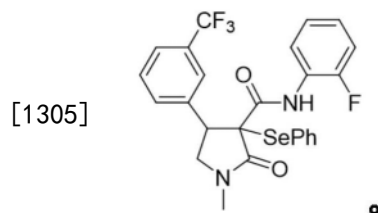
[1300] 实施例C17f

[1301] 一种化合物,其用作杀有害生物剂,优选地用作以下结构的除草剂合成工艺中间体和/或标记化合物:



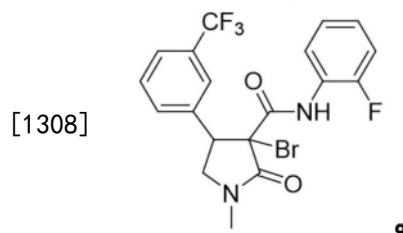
[1303] 实施例C17g

[1304] 一种化合物,其用作杀有害生物剂,优选地用作以下结构的除草剂合成工艺中间体和/或标记化合物:



[1306] 实施例C17h

[1307] 一种化合物,其用作杀有害生物剂,优选地用作以下结构的除草剂合成工艺中间体和/或标记化合物:

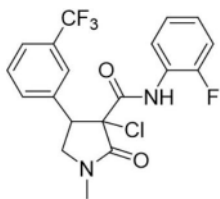


[1309] 实施例C17i

[1310] 一种化合物,其用作杀有害生物剂,优选地用作以下结构的除草剂合成工艺中间

体和/或标记化合物:

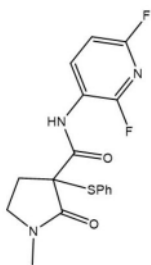
[1311]



[1312] 实施例C18a

[1313] 一种具有下式的化合物:

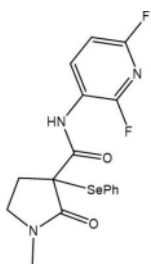
[1314]



[1315] 实施例C18b

[1316] 一种具有下式的化合物:

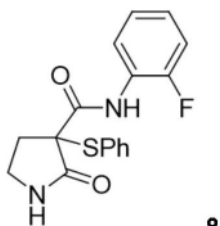
[1317]



[1318] 实施例C19a

[1319] 一种具有下式的化合物:

[1320]



[1321] 实施例C19b

[1322] 一种具有下式的化合物:

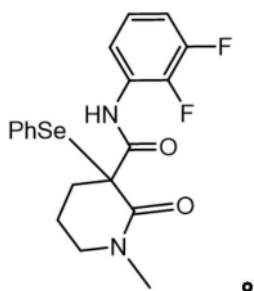
[1323]



[1324] 实施例C20a

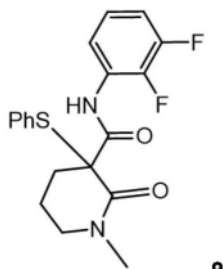
[1325] 一种具有下式的化合物:

[1326]

[1327] 实施例C20b

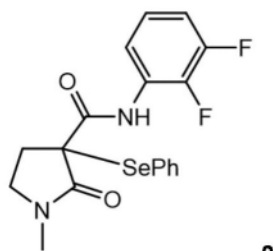
[1328] 一种具有下式的化合物:

[1329]

[1330] 实施例C21a

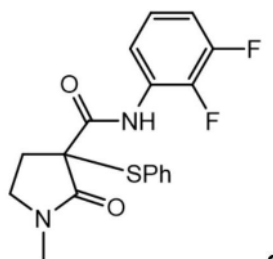
[1331] 一种具有下式的化合物:

[1332]

[1333] 实施例C21b

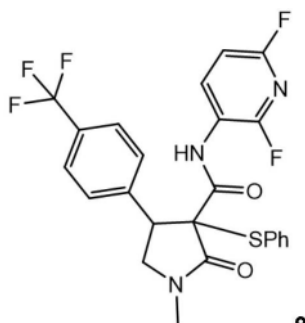
[1334] 一种具有下式的化合物:

[1335]

[1336] 实施例C22a

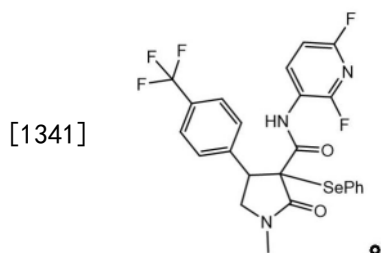
[1337] 一种具有下式的化合物:

[1338]



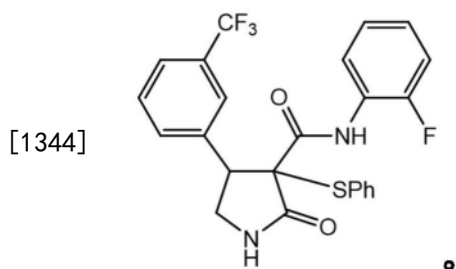
[1339] 实施例C22b

[1340] 一种具有下式的化合物:



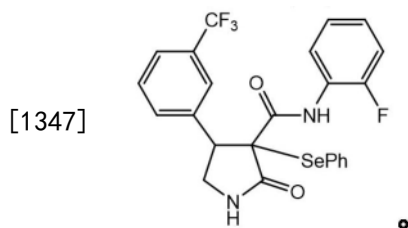
[1342] 实施例C23a

[1343] 一种具有下式的化合物:



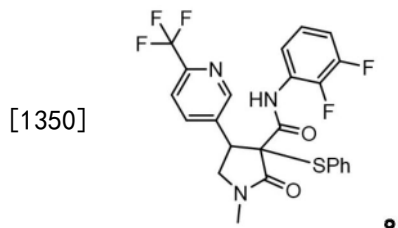
[1345] 实施例C23b

[1346] 一种具有下式的化合物:



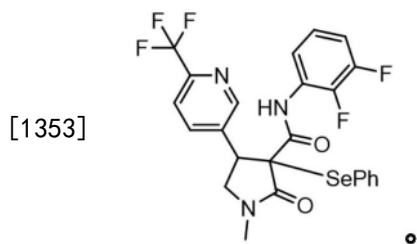
[1348] 实施例C24a

[1349] 一种具有下式的化合物:



[1351] 实施例C24b

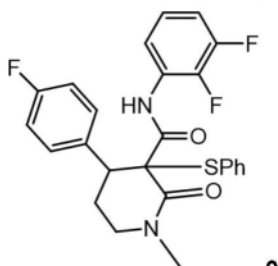
[1352] 一种具有下式的化合物:



[1354] 实施例C25a

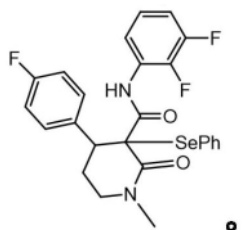
[1355] 一种具有下式的化合物:

[1356]

[1357] 实施例C25b

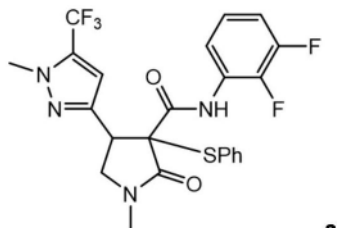
[1358] 一种具有下式的化合物:

[1359]

[1360] 实施例C26a

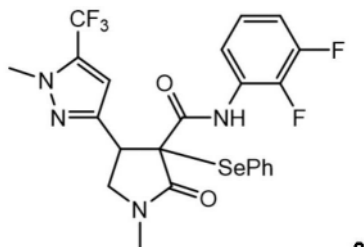
[1361] 一种具有下式的化合物:

[1362]

[1363] 实施例C26b

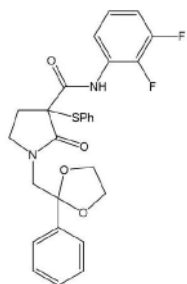
[1364] 一种具有下式的化合物:

[1365]

[1366] 实施例C27a

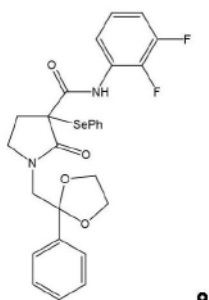
[1367] 一种具有下式的化合物:

[1368]

[1369] 实施例C27b

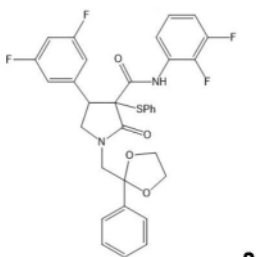
[1370] 一种具有下式的化合物:

[1371]

[1372] 实施例C28a

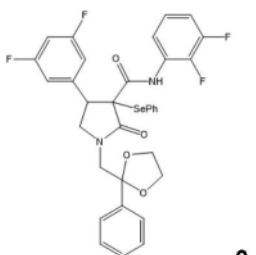
[1373] 一种具有下式的化合物:

[1374]

[1375] 实施例C28b

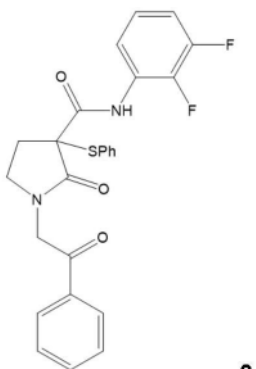
[1376] 一种具有下式的化合物:

[1377]

[1378] 实施例C29a

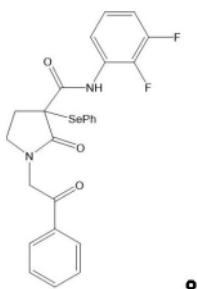
[1379] 一种具有下式的化合物:

[1380]

[1381] 实施例C29b

[1382] 一种具有下式的化合物:

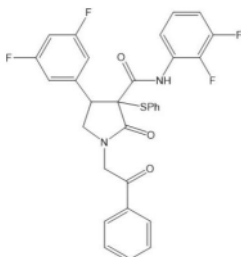
[1383]



[1384] 实施例C30a

[1385] 一种具有下式的化合物:

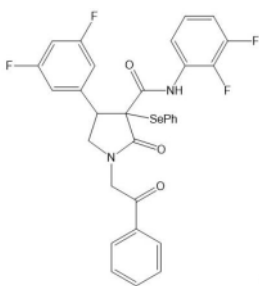
[1386]



[1387] 实施例C30b

[1388] 一种具有下式的化合物:

[1389]

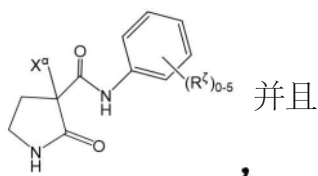


[1390] 实施例C31a

[1391] 如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,其中,

[1392] R^a 是 $-C(O)NHR^b$ [1393] A^a 是 $-N(R^b)-$ [1394] $n\alpha$ 是1[1395] A^b 是 CH_2 [1396] Q^a 是O[1397] Q^b 是NH[1398] R^a 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^c 的取代基取代的苯环[1399] R^b 是H[1400] X^a 是SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a [1401] G^a 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,

[1430]



[1431]

其中,

[1432]

 R^{ζ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1433]

实施例C32b

[1434]

如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,其中,

[1435]

 R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$,

[1436]

 A^{α} 是 $-NH-$,

[1437]

 n_{α} 是1,

[1438]

 A^{β} 是 CH_2 ,

[1439]

 Q^{α} 是O,

[1440]

 Q^{β} 是NH,

[1441]

 R^{μ} 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环,

[1442]

 R^{β} 是H,

[1443]

 X^{α} 是卤素,

[1444]



[1445]

 R^{ζ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1446]

实施例C33

[1447]

如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,其中,

[1448]

 R^{α} 是 $-C(O)NHR^{\mu}$,

[1449]

 A^{α} 是 $-NH-$,

[1450]

 n_{α} 是2,

[1451]

 A^{β} 是 CH_2 ,

[1452]

 Q^{α} 是O,

[1453]

 Q^{β} 是NH,

[1454]

 R^{μ} 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^{ζ} 的取代基取代的苯环

[1455]

 R^{β} 是H

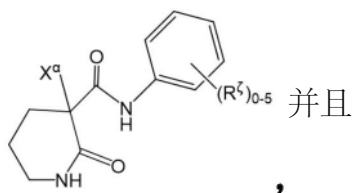
[1456]

 X^{α} 是SPh、SePh、 SG^{α} 、 SeG^{α}

[1457]

 G^{α} 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,

[1458]



并且

[1459]

其中,

[1460]

 R^5 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1461]

实施例C34

[1462]

如实施例C2所述的化合物以及例如其盐,其中,

[1463]

 R^a 是 $-C(O)NHR^u$

[1464]

 A^a 是 $-N(Me)-$

[1465]

 n_a 是2

[1466]

 A^b 是 CH_2

[1467]

 Q^a 是O

[1468]

 Q^b 是NH

[1469]

 R^u 是未经取代或被最多5个各自独立地选自 R^5 的取代基取代的苯环

[1470]

 R^b 是H

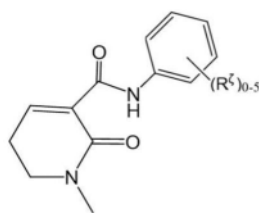
[1471]

 X^a 是SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a

[1472]

 G^a 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基,

[1473]



并且其中,

[1474]

 R^5 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

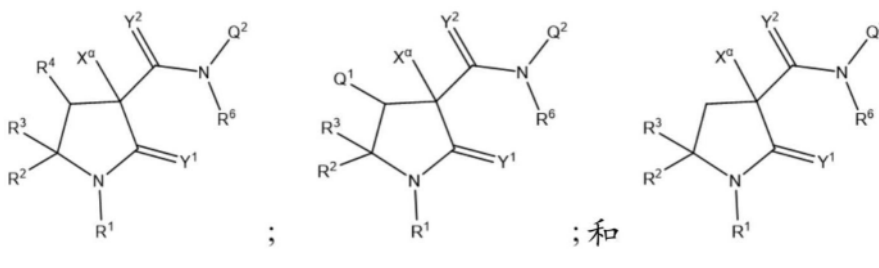
[1475]

实施例C35a

[1476]

一种由以下结构中的任一个所定义的化合物,

[1477]



[1478]

其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 Y^1 和 Y^2 等具有如公开为W0 2015/084796的PCT/US2014/068073的权利要求1中所定义的含义,从W0 2015/084796的第286页第6行至第289页第23行的权利要求1提取的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A35a中再现,

[1479]

其中

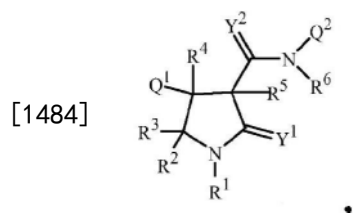
[1480]

 $X^a = SPh, SePh, SG^a, SeG^a$

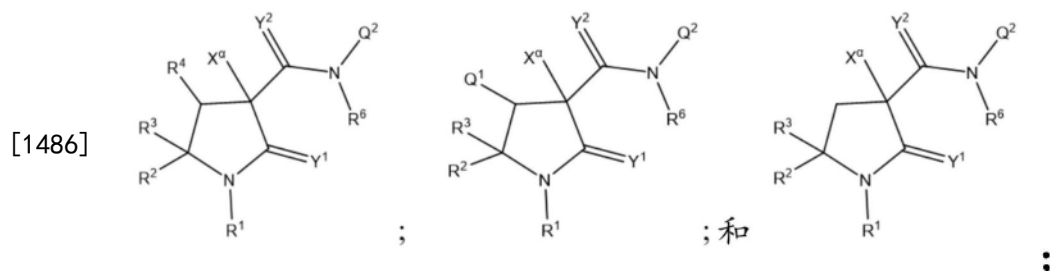
[1481] G^a = 烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基。

[1482] 实施例C35b

[1483] 一种具有以下结构的饱和靶标化合物：



[1485] 其与至少一种由下式中的任一个所定义的化合物组合：



[1487] 其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R_6 、 Y_1 和 Y_2 等具有如公开为W0 2015/084796的PCT/US2014/068073的权利要求1中所定义的含义,从W0 2015/084796的第286页第6行至第289页第23行的权利要求1提取的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A35a中再现

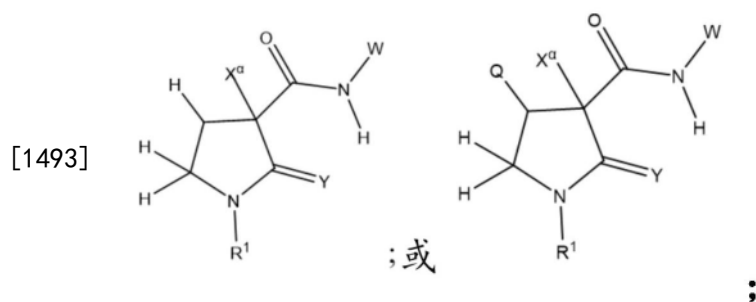
[1488] 并且其中

[1489] X^a = SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a

[1490] G^a = 烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基。

[1491] 实施例C36a

[1492] 一种由以下结构中的任一个所定义的化合物，



[1494] 其中 Q 、 R^1 、 Y 和 W 具有如公开为W0 2020/242946的PCT/US 2020/034232的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2020242946的第87页第3行至第88页第6行的权利要求1的文本被通过引用特别并入本文,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A36a中再现,并且其中,

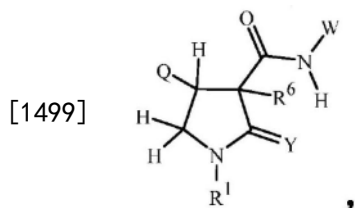
[1495] X^a = SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a , 并且

[1496] G^a = 烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的

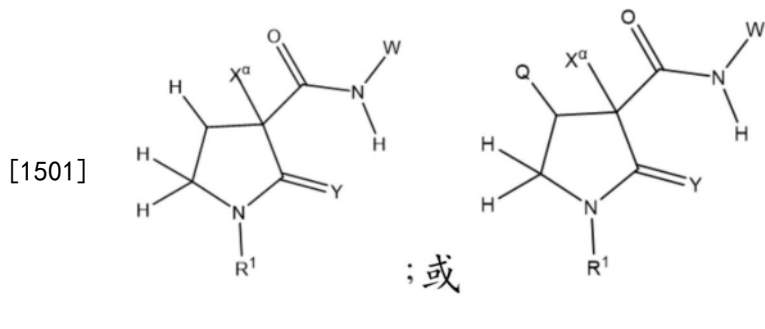
苯基。

[1497] 实施例C36b

[1498] 一种具有以下结构的饱和靶标化合物：



[1500] 其与至少一种由下式中的任一个所定义的化合物组合：



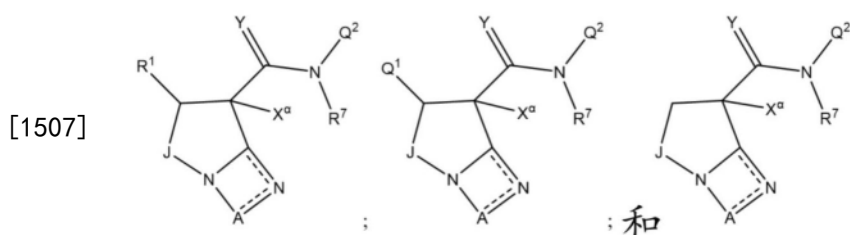
[1502] 其中Q、R¹、R⁶、Y和W等具有如公开为W0 2020/242946的PCT/US2020/034232的权利要求1中所定义的含义，来自W0 2020/242946的第87页第3行至第88页第6行的权利要求1的文本被通过引用特别并入本文，仅用于限定此实施例的结构的目的该文本在实施例A36a中再现，并且其中，

[1503] X^a是SPh、SePh、SG^a、SeG^a

[1504] G^a是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基。

[1505] 实施例C37a

[1506] 一种由下式中的任一个所定义的化合物：



[1508] 其中Q¹、Q²、R¹、R²、R⁷、Y、A和J等具有如公开为W0 2016/182780的PCT/US2016/030450的权利要求1中所定义的含义，W0 2016/182780的第101页第3行至第106页第28行的权利要求1的文本被通过引用特别并入，仅用于限定此实施例的结构的目的，该文本在实施例A37a中再现，并且其中，

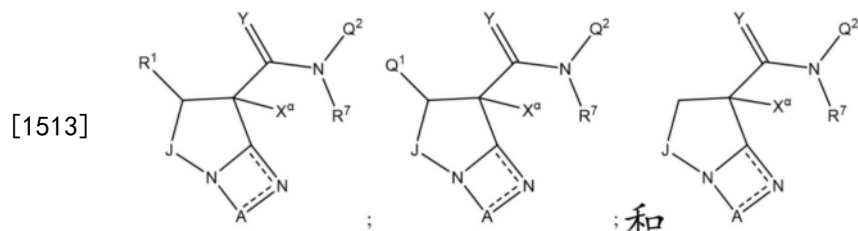
[1509] X^a是SPh、SePh、SG^a、SeG^a

[1510] G^a是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基。

[1511] 实施例C37b

[1512] 一种化合物，其用作杀有害生物剂，优选地用作具有以下结构中的任一个的除草

剂合成工艺中间体和/或标记:



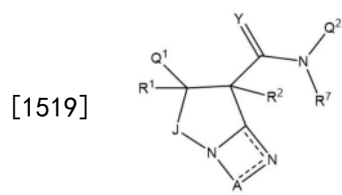
[1514] 其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^7 、Y、A和J等具有如公开为W0 2016/182780的PCT/US2016/030450的权利要求1中所定义的含义,W0 2016/182780的第101页第3行至第106页第28行的权利要求1的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A37a中再现,并且其中

[1515] X^a 是SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a

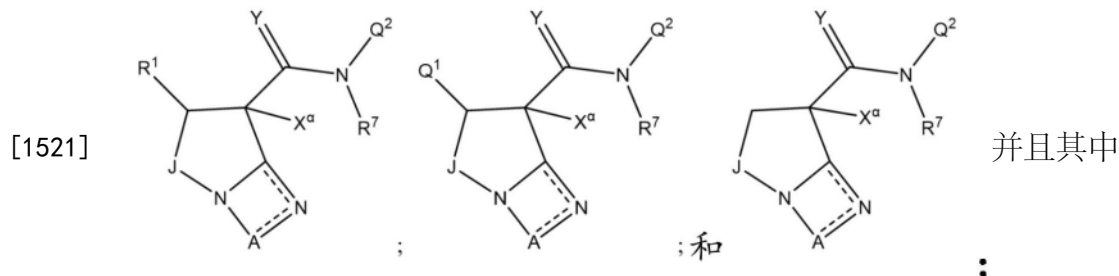
[1516] G^a 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基。

[1517] 实施例C37c

[1518] 一种具有以下结构的饱和靶标化合物:



[1520] 其与至少一种由以下结构中的任一个定义的化合物组合:



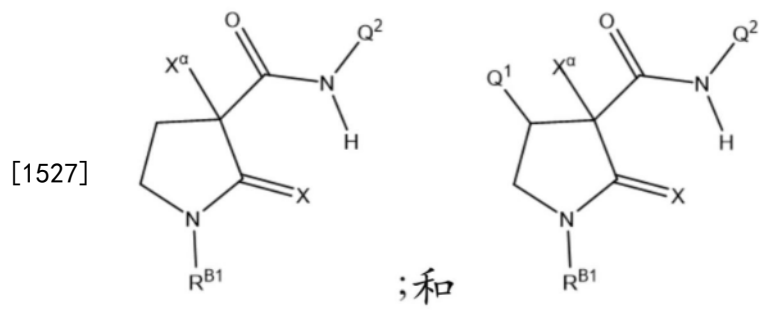
[1522] Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 R^7 、Y、A和J具有如公开为W0 2016/182780的PCT/US2016/030450的权利要求1中所定义的含义,W0 2016/182780的第101页第3行至第106页第28行的权利要求1的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A37a中再现,并且其中,

[1523] X^a 是SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a ,

[1524] G^a 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基。

[1525] 实施例C38

[1526] 一种由下式中的任一个所定义的化合物:



[1528] 其中 Q^1 、 Q^2 、 R^{B1} 和 X 具有如公开为W0 2020/161147的PCT/EP 2020/052780的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2020/161147的第74页第10行至第75页第10行的权利要求1的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A38中再现,

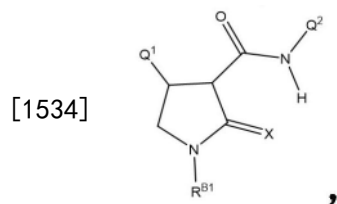
[1529] 并且其中,

[1530] X^a 是SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a

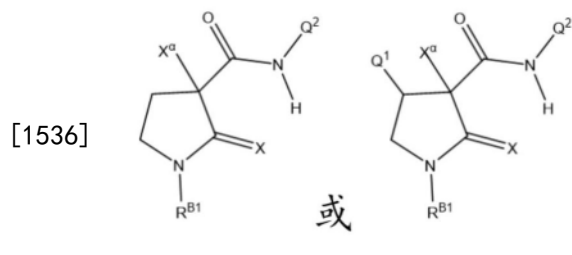
[1531] G^a 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基。

[1532] 实施例C38a

[1533] 一种如公开为W0 2020/161147的PCT/EP 2020/052780的权利要求1 (B) 中所定义的下式的饱和靶标化合物:



[1535] 其与至少一种由以下结构中的任一个定义的化合物组合:



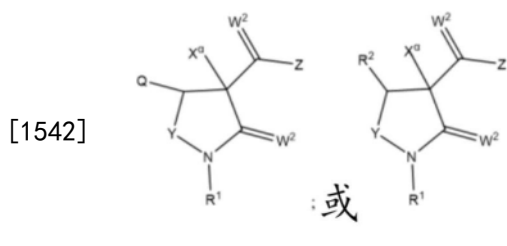
[1537] 其中 Q^1 、 Q^2 、 R^{B1} 和 X 等具有如公开为W0 2020/161147的PCT/EP 2020/052780的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2020/161147的第74页第10行至第75页第10行的权利要求1的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A38中再现,并且其中

[1538] X^a 是SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a ,

[1539] G^a 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基。

[1540] 实施例C39

[1541] 一种由下式中的任一个所定义的化合物:



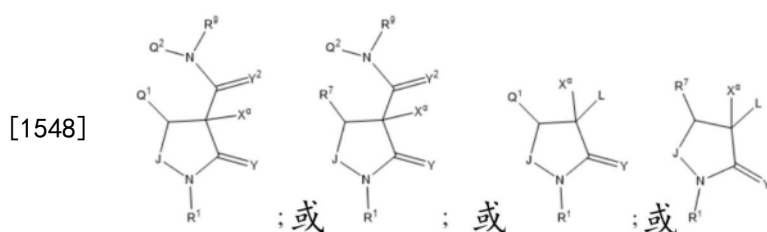
[1543] 其中Q、W²、R¹、Y和Z等具有如公开为W0 2019/025156的PCT/EP 2018/069001的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2019025156的第109页第3行至第112页第6行的权利要求1的德语文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,并且其中

[1544] X^α是SPh、SePh、SG^α、SeG^α

[1545] G^α是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基。

[1546] 实施例C40

[1547] 一种由下式中的任一个所定义的化合物:



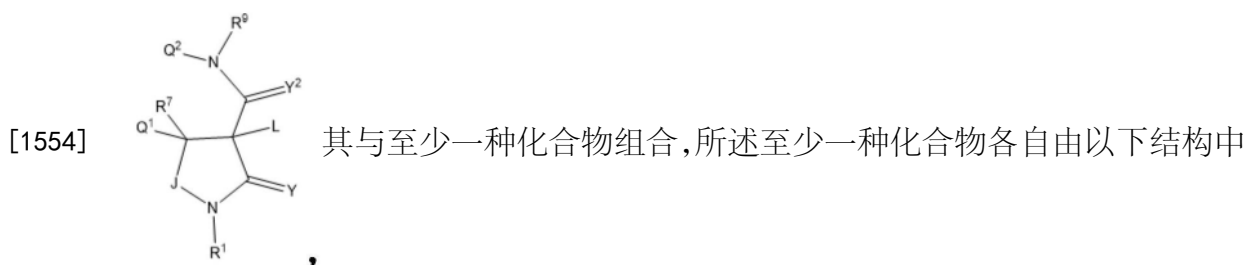
[1549] 其中Q¹、Q²、R¹、R⁷、R⁹、J、L、Y和Y²等具有如公开为W0 2018/222647的PCT/US2018/035017的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2018/222647的第84页第5行至第89页第27行的权利要求1的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A41中再现,并且其中,

[1550] X^α是SPh、SePh、SG^α、SeG^α;

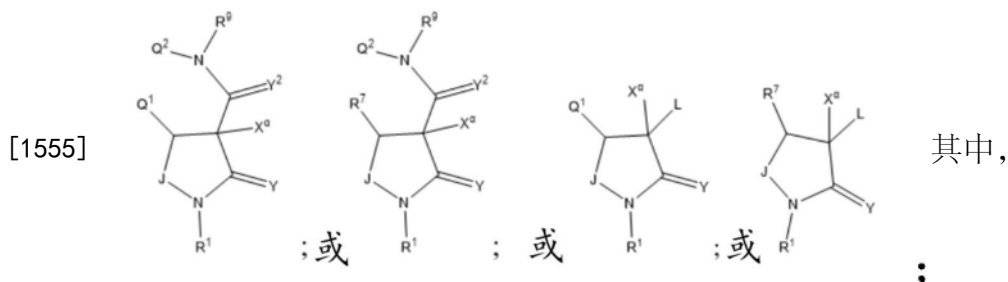
[1551] G^α是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基。

[1552] 实施例C41

[1553] 一种如公开为W0 2018/222647的PCT/US2018/035017的权利要求1中所定义的下式的饱和靶标、其氮氧化物及盐:



的任一个定义:



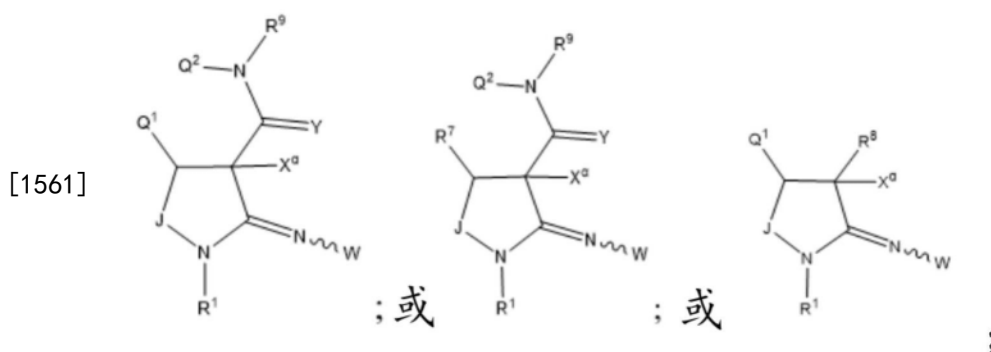
[1556] Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^7 、 R^9 、 J 、 L 、 Y 和 Y^2 等具有如公开为W0 2018/222647的PCT/US2018/035017的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2018/222647的第84页第5行至第89页第27行的权利要求1的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A41中再现,并且其中,

[1557] X^a 是SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a ;

[1558] G^a 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基。

[1559] 实施例C42

[1560] 一种由下式中的任一个所定义的化合物:



[1562] 其中 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 J 、 Y 和 W 等具有如公开为W0 2018/222646的PCT/US2018/035015的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2018/222646的第82页第6行至第86页第21行的权利要求1的文本被通过引用特别并入,仅用于限定此实施例的结构的目的

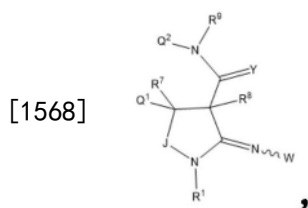
[1563] 并且其中

[1564] X^a 是SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a

[1565] G^a 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基

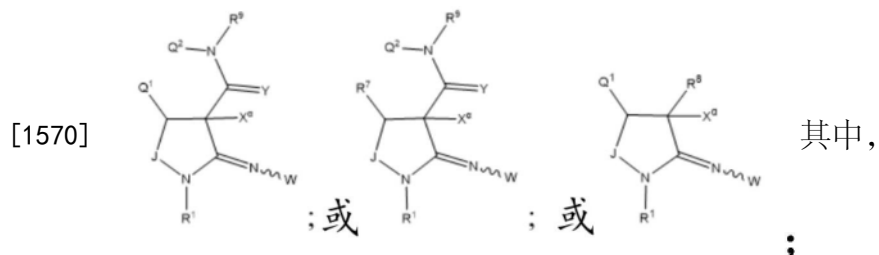
[1566] 实施例C42a

[1567] 一种饱和靶标、其氮氧化物盐及立体异构体,其中所述饱和靶标是如公开为W0 2018/222646的PCT/US2018/035015的权利要求1中所定义的具有下式的化合物:



[1569] 其与至少一种化合物组合,所述至少一种化合物各自由以下结构中的任一个定

义:



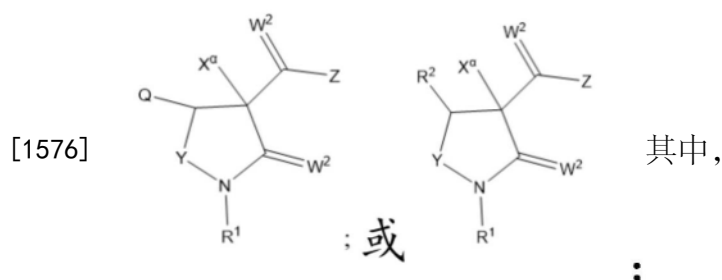
[1571] Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 J 、 Y 和 W 等具有如公开为W0 2018/222646的PCT/US2018/035015的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2018/222646的第82页第6行至第86页第21行的权利要求1的文本被通过引用特别并入本文,仅用于限定此实施例的结构的目的,该文本在实施例A42中再现,并且其中,

[1572] X^a 是SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a

[1573] G^a 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基。

[1574] 实施例C43

[1575] 一种由下式中的任一个所定义的化合物,



[1577] Q 、 W^2 、 R^1 、 R^2 、 Y 和 Z 等具有如公开为W0 2018/184890的PCT/EP 2018/057628的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2018184890的第133页第9行至第136页第4行的权利要求1的文本被通过引用特别并入本文仅用于限定此实施例的结构的目的,

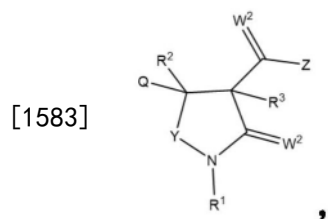
[1578] 并且其中

[1579] X^a 是SPh、SePh、 SG^a 、 SeG^a

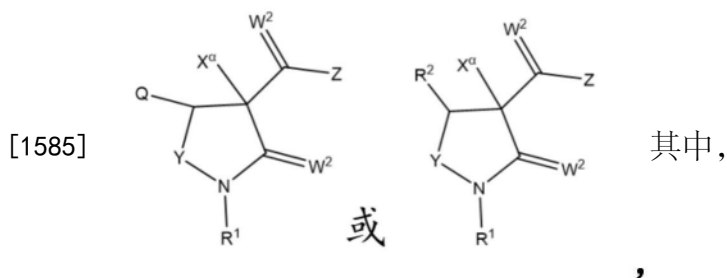
[1580] G^a 是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基。

[1581] 实施例C43a

[1582] 一种饱和靶标及其盐,其中所述饱和靶标及其盐,其中所述饱和靶标是如公开为W0 2018/184890的PCT/EP 2018/057628的权利要求1中所定义的下式的化合物:



[1584] 其与至少一种由以下结构中的任一个定义的化合物组合:



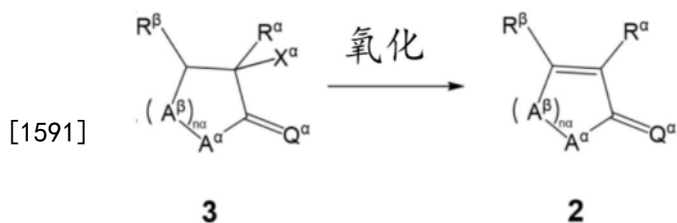
[1586] Q、W²、R¹、R²、Y和Z等具有如公开为W0 2018/184890的PCT/EP 2018/057628的权利要求1中所定义的含义,来自W0 2018/184890的第133页第9行至第136页第4行的权利要求1的德语文本被通过引用特别并入本文,仅用于限定此实施例的结构的目的,并且其中

[1587] X^α是SPh、SePh、SG^α、SeG^α

[1588] G^α是烷基、卤代烷基、苯基、被0-5个各自选自卤素、烷基和卤代烷基的基团取代的苯基

[1589] 实施例D1a

[1590] 如上文总体上描述的用于从式3的化合物制备式2的不饱和前体的工艺

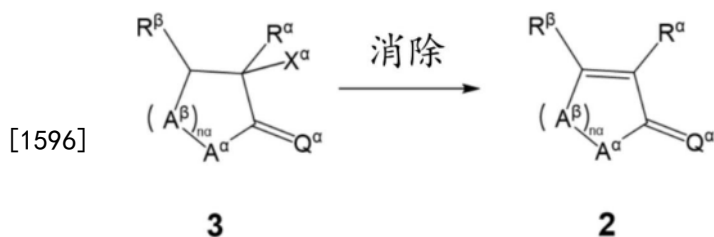


[1592] 所述工艺包括将式3的对应化合物使用氧化剂如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H₂O₂) 氧化,其中X^α、R^α、R^β、A^α、A^β、nα和Q^α中的每一个具有与实施例C1a中的含义相同的含义,

[1593] 在X^α是硫醚或硒醚时,此工艺是优选的。

[1594] 实施例D1b

[1595] 如上文总体上描述的用于从式3的化合物制备式2的不饱和前体的工艺



[1597] 所述工艺包括利用激活剂如碱或路易斯酸进行的消除反应,其中X^α、R^α、R^β、A^α、A^β、nα和Q^α中的每一个具有与实施例C1a中的含义相同的含义。

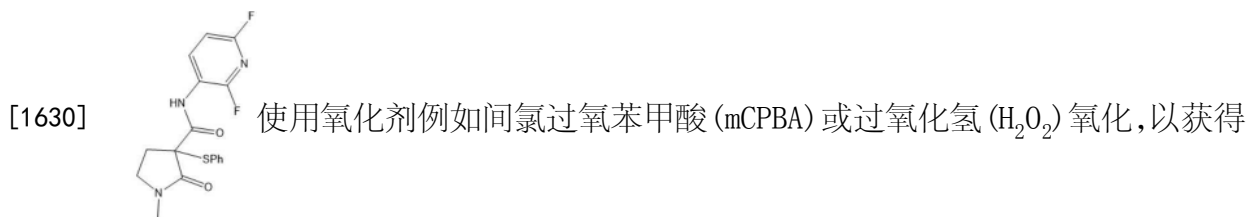
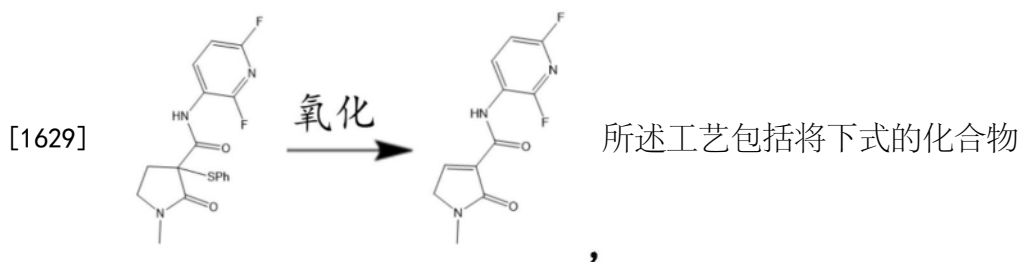
[1598] 实施例D2a

[1599] 如实施例D1a所述的工艺,所述工艺包括将式3的化合物在合适的溶剂例如乙酸中溶解,搅动(例如,搅拌等)一段时间例如约20min,在合适的温度下逐份添加氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H₂O₂),然后,在基本上相同的温度下将反应物料搅动一段时间,例如约2h,能将所述反应物料在例如NaHCO₃水溶液中淬灭,并通常用合适的溶剂萃

获得对应的不饱和前体化合物。

[1627] 实施例D5a

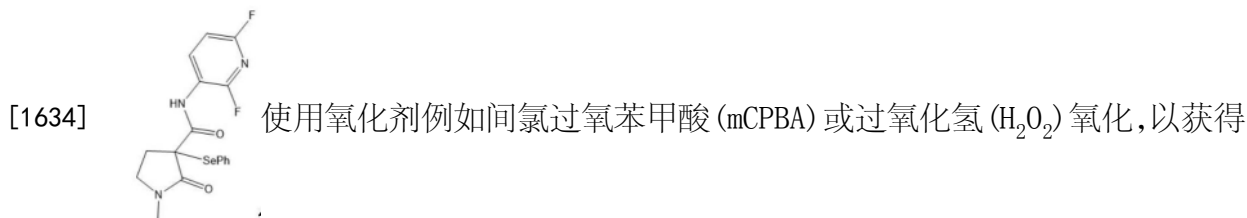
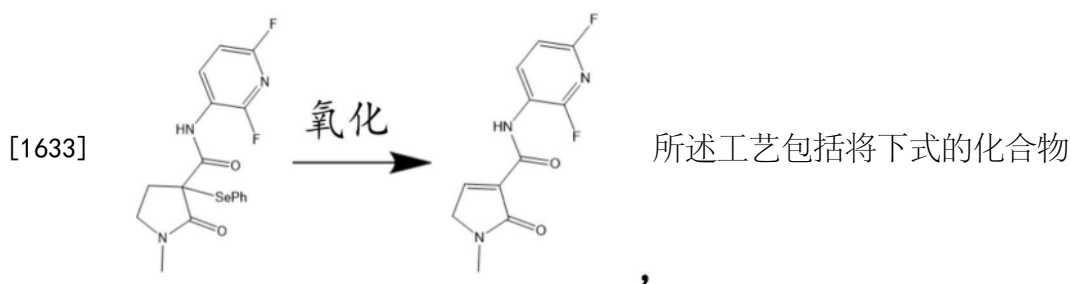
[1628] 由以下方案举例说明的工艺，



对应的不饱和前体化合物。

[1631] 实施例D5b

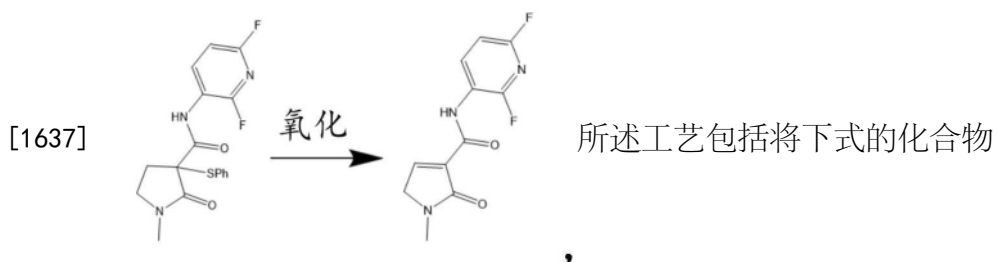
[1632] 由以下方案举例说明的工艺，

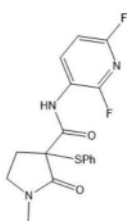


对应的不饱和前体化合物。

[1635] 实施例D6a

[1636] 一种由以下方案举例说明的工艺，

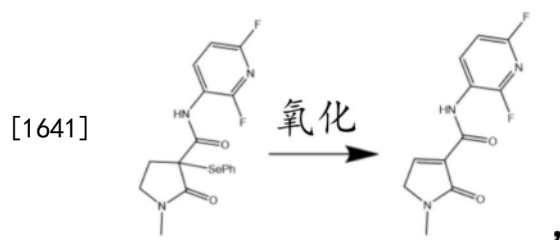


[1638]  使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化,以获得

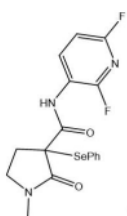
对应的不饱和前体化合物。

[1639] 实施例D6b

[1640] 由以下方案举例说明的工艺,



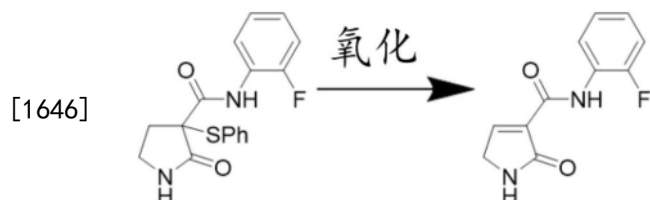
[1642] 所述工艺包括将下式的化合物

[1643]  使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化,以获得

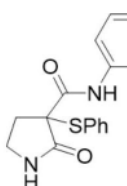
对应的不饱和前体化合物。

[1644] 实施例D7a

[1645] 一种由以下方案举例说明的工艺,



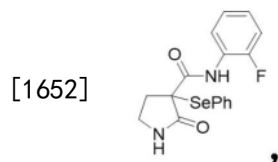
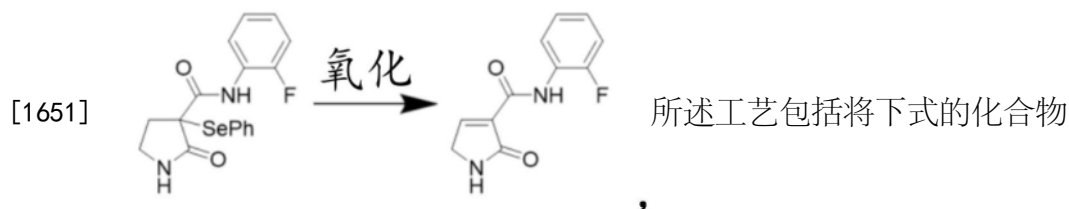
[1647] 所述工艺包括将下式的化合物

[1648]  使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化,以

获得对应的不饱和前体化合物。

[1649] 实施例D7b

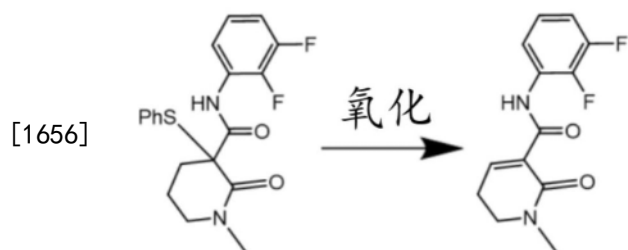
[1650] 由以下方案举例说明的工艺,



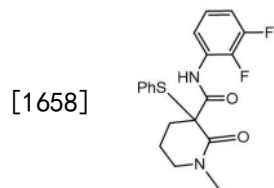
[1653] 使用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 或过氧化氢 (H_2O_2) 氧化, 以获得对应的不饱和前体化合物。

[1654] 实施例D8a

[1655] 由以下方案举例说明的工艺,



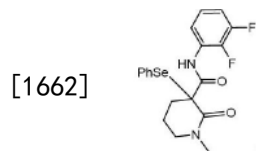
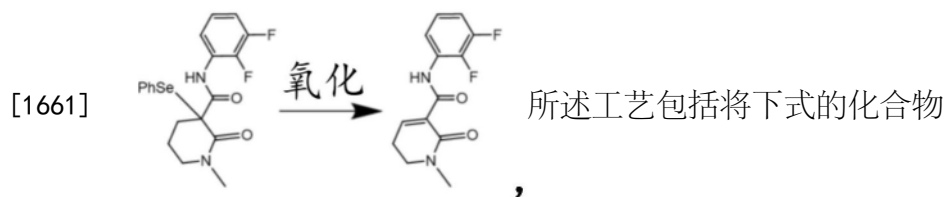
[1657] 所述工艺包括将下式的化合物



得对应的不饱和前体化合物。

[1659] 实施例D8b

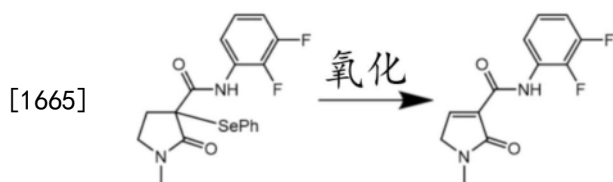
[1660] 由以下方案举例说明的工艺,



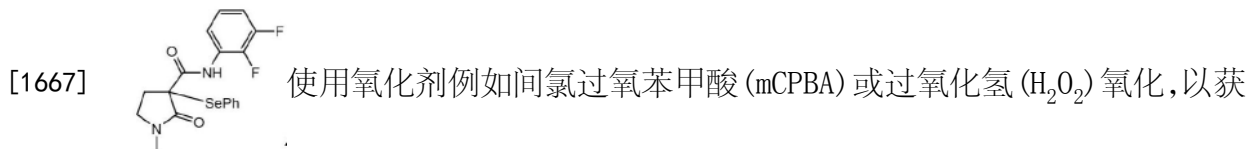
对应的不饱和前体化合物。

[1663] 实施例D9a

[1664] 由以下方案举例说明的工艺,



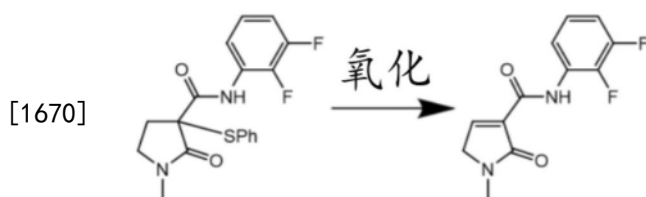
[1666] 所述工艺包括将下式的化合物



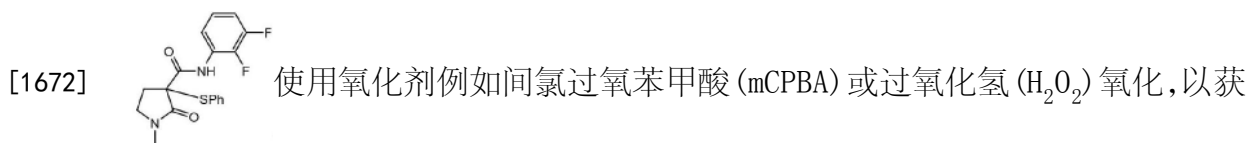
得对应的不饱和前体化合物。

[1668] 实施例D9b

[1669] 一种由以下方案举例说明的工艺,



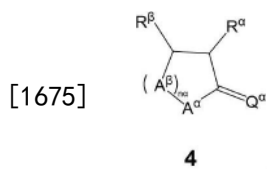
[1671] 所述工艺包括将下式的化合物



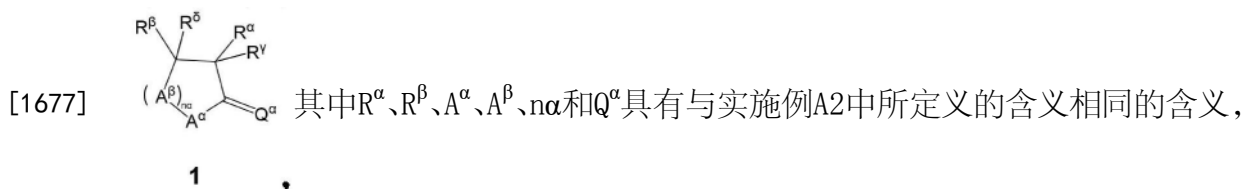
得对应的不饱和前体化合物。

[1673] 实施例E1

[1674] 一种式4的化合物以及例如其盐等,



[1676] 在制备下式1的对应的饱和靶标的方法中用作中间体,



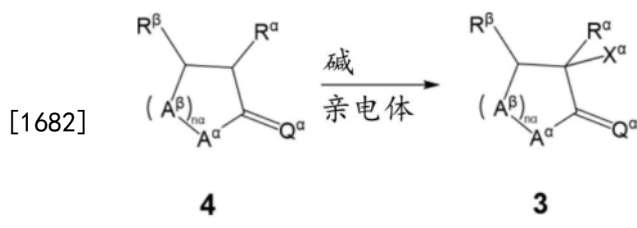
并且R^δ和R^γ具有与实施例B1中所定义的含义相同的含义。

[1678] 实施例E2

[1679] 一种饱和靶标化合物, 其与如实施例E1中所定义的式4的中间体化合物组合, 所述饱和靶标化合物经由作为杂质的所述中间体化合物产生。

[1680] 实施例F1a

[1681] 如上文总体上描述的用于从式4的化合物制备式3的化合物的工艺,



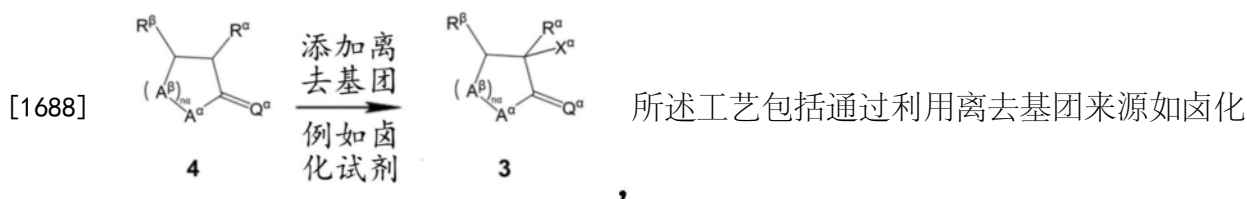
[1683] 所述工艺包括通过利用碱和亲电体添加X^α“离去”基团,

[1684] 其中X^α、R^α、R^β、A^α、A^β、nα和Q^α中的每一个具有与实施例C1a中的含义相同的含义,

[1685] 在R^β是H时,此工艺是优选的。

[1686] 实施例F1b

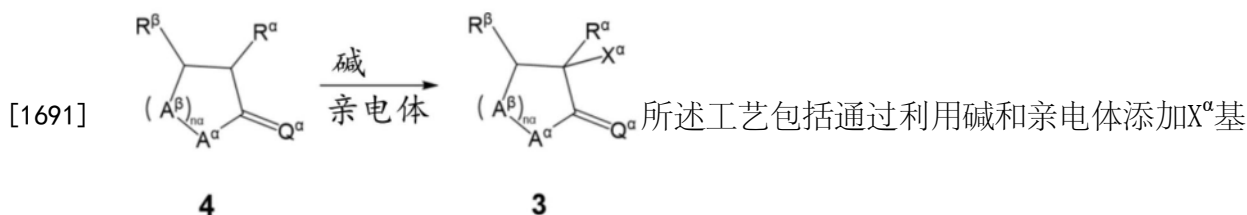
[1687] 如上文总体上描述的用于从式4的化合物制备式3的化合物的工艺,



试剂添加X^α离去基团,其中X^α、R^α、R^β、A^α、A^β、nα和Q^α中的每一个具有与实施例C1a中的含义相同的含义。

[1689] 实施例F1c

[1690] 如上文总体上描述的用于从式4的化合物制备式3的化合物的工艺



团,其中X^α、R^α、R^β、A^α、A^β、nα和Q^α中的每一个具有与实施例C1b中的含义相同的含义,在R^β是H时,此工艺是优选的。

[1692] 实施例F2a

[1693] 如实施例F1a所述的工艺,所述工艺包括将式4的化合物在指定温度下通常通过冷却而溶解于具有碱如氢氧化钠的合适溶剂中,搅动(例如,搅拌等)一段时间例如约20min,在基本上相同的温度下添加在合适的溶剂中溶解的亲电体,例如二苯基二硫醚、苯次磺酰氯、苯基溴化硒中的任一种,在基本上相同的温度下将反应物料搅动一段时间,能将反应物料例如在NH₄Cl溶液中淬灭,并通常用合适的溶剂萃取两次或更多次,能将合并的有机层洗涤并经Na₂SO₄干燥并浓缩,以获得对应的式3的化合物,在R^β是H时,此工艺是优选的。

[1694] 实施例F2b

[1695] 如实施例F1b所述的工艺,所述工艺包括在特定温度下将式4的化合物溶解在合适的溶剂连同离去基团来源例如卤化试剂(例如,溴来源)中,任选地添加碱和/或催化剂(包含催化剂、预催化剂、助催化剂中的一种或多种的催化组分),在基本上相同的温度下将反应物料搅动(例如,搅拌等)一段时间例如约2小时,将所述反应物料淬灭并用合适的溶剂萃取,优选地再次洗涤所述物料和/或将合并的有机层洗涤,任选地经例如Na₂SO₄干燥,并浓

缩,以获得对应的式3的化合物。

[1696] 实施例F3

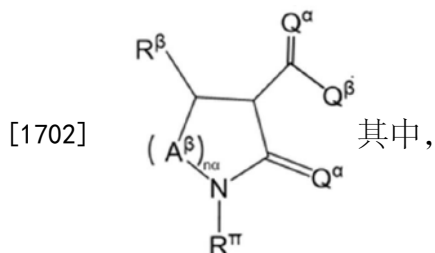
[1697] 如实施例F2a或F2b中任一项所述的工艺,所述工艺进一步包括将由所述工艺获得的所述式3的化合物纯化的步骤。

[1698] 实施例F4

[1699] 如实施例F1-F3中任一项所述的工艺,所述工艺将二苯基二硫醚和苯次磺酰氯中的任一种用作亲电体。

[1700] 实施例G1

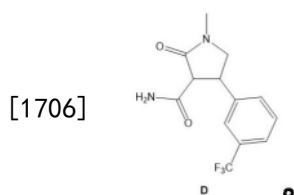
[1701] 一种具有以下结构的储存标记以及例如其盐:



[1703] R^{β} 、 Q^{α} 、 Q^{β} 和 R^{π} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

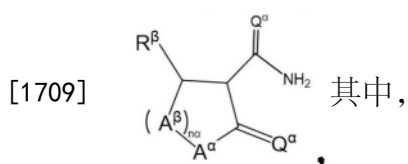
[1704] 实施例G2

[1705] 一种通过将四氟咯草胺暴露于阳光可获得的式D的储存标记化合物



[1707] 实施例DD1

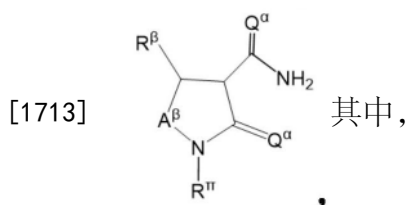
[1708] 一种下式的储存标记化合物:



[1710] R^{β} 、 Q^{α} 、 A^{β} 、 A^{α} 和 n_{α} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1711] 实施例DD2

[1712] 一种下式的储存标记化合物:

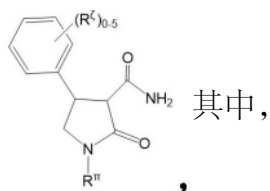


[1714] R^{β} 、 Q^{α} 、 A^{β} 和 R^{π} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1715] 实施例DD3

[1716] 一种下式的储存标记化合物:

[1717]



[1718]

R^{π} 和 R^{ξ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

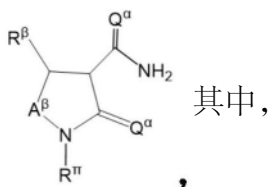
[1719]

实施例DD4

[1720]

一种下式的储存标记化合物：

[1721]



[1722]

R^{β} 、 Q^{α} 、 A^{β} 和 R^{π} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

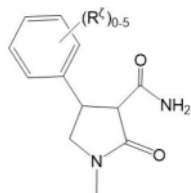
[1723]

实施例DD5

[1724]

一种下式的储存标记化合物：

[1725]



[1726]

其中每个 R^{ξ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

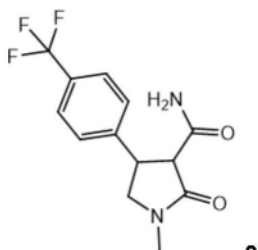
[1727]

实施例DD6

[1728]

一种下式的储存标记化合物：

[1729]



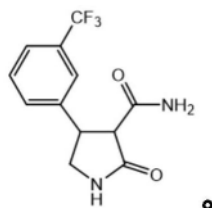
[1730]

实施例DD7

[1731]

一种下式的储存标记化合物：

[1732]



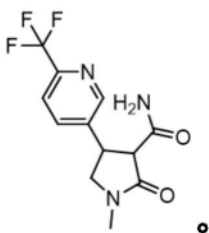
[1733]

实施例DD8

[1734]

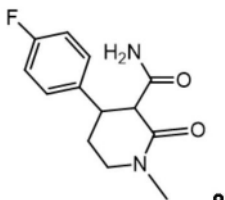
一种下式的储存标记化合物：

[1735]

[1736] 实施例DD9

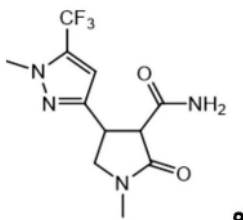
[1737] 一种下式的储存标记化合物:

[1738]

[1739] 实施例DD10

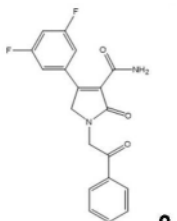
[1740] 一种下式的储存标记化合物:

[1741]

[1742] 实施例DD11

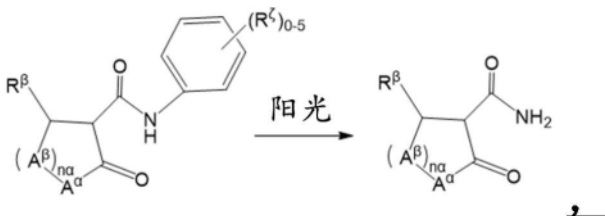
[1743] 一种下式的储存标记化合物:

[1744]

[1745] 实施例H1

[1746] 一种工艺,所述工艺用于在以下通用方案中从对应的饱和靶标化合物制备储存标记化合物,其中将所述饱和靶标暴露于阳光足够的时间以使得可检测量的对应储存标记在通过分析方法例如HPLC且特别是HPLC-MS测量时形成,

[1747]

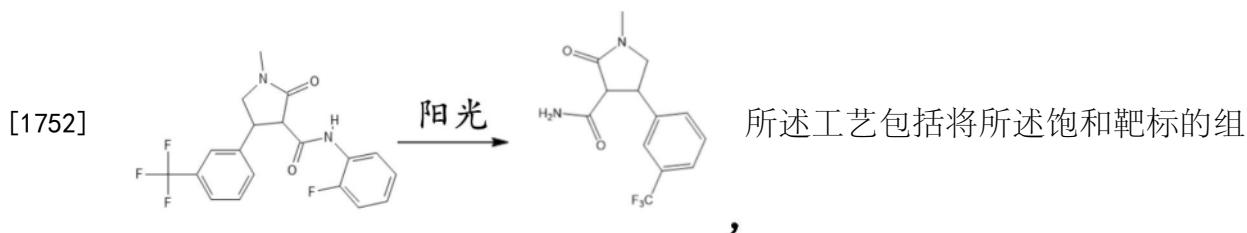


[1748] 其中,

[1749] R^{β} 、 A^{β} 、 A^{α} 、 R^{ζ} 和 $n\alpha$ 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。[1750] 实施例H2

[1751] 一种工艺,所述工艺用于在以下通用方案中从对应的饱和靶标化合物制备储存标

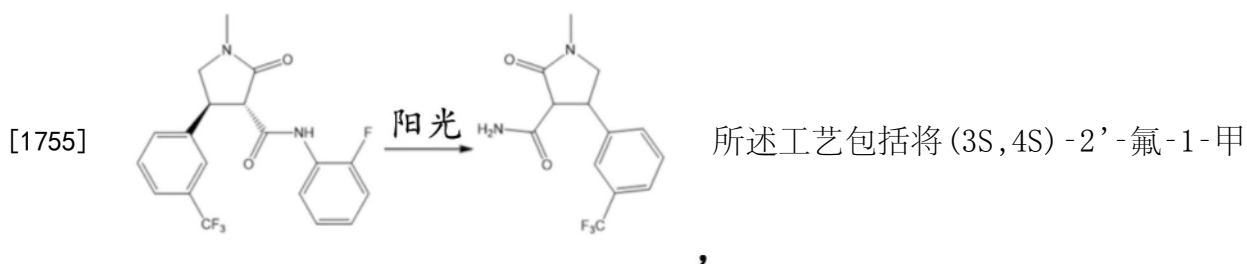
记化合物:



合物如溶液暴露于阳光足够的时间,以使得可检测量的对应的储存标记在所述组合物中形成,并且特别地所述量为超过使用分析技术例如HPLC-MS的定量限的量。

[1753] 实施例H2a

[1754] 一种工艺,所述工艺用于在以下方案中从饱和靶标化合物制备对应的储存标记化合物,所述饱和靶标化合物是(3S,4S)-2'-氟-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰苯胺,



基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰苯胺的组合物如溶液暴露于阳光足够的时间,以使得可检测量的对应的储存标记在所述组合物中形成,并且特别地所述量为超过使用分析技术例如HPLC-MS的定量限的量。

[1756] 实施例H3

[1757] 如实施例H2或H2a中任一项所述的工艺,其中所述组合物包含溶液、尤其是水溶液,所述溶液通过例如将合适的缓冲液包含在优选水溶液中的方法而维持在预定义水平的酸度/碱度、优选pH。

[1758] 实施例H4

[1759] 如实施例H3所述的工艺,其中通过将有效浓度的合适的缓冲液包含在优选水溶液中而将所述饱和靶标的溶液维持在一定水平的酸度/碱度,例如饱和靶标的水溶液具有选自约 4 ± 1 、 7 ± 1 和 10 ± 1 的pH。

[1760] 实施例H5

[1761] 如实施例H2、H2a、H3和H4中任一项所述的工艺,其中通过选择包含所述饱和靶标的组合物的酸度/碱度来进一步介导对应的储存标记通过暴露于阳光从饱和靶标化合物形成的速率。

[1762] 实施例H6

[1763] 如实施例H3、H4和H5中任一项所述的工艺,其中所述组合物是水溶液,并且其中通过选择所述饱和靶标的水溶液的pH来介导对应的储存标记通过暴露于阳光从所述饱和靶标形成的速率。

[1764] 实施例H7

[1765] 一种工艺,所述工艺用于将

[1766] 在组合物中的2'-氟-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰苯胺向对应的储存标记转化的速率最小化,所述工艺包括最小化和/或避免所述组合物向阳光的暴露和/或减轻所述向阳光的暴露的转化效应。

[1767] 实施例H8

[1768] 一种工艺,所述工艺用于将组合物中的四氟咯草胺向对应的储存标记的转化速率最小化,所述工艺包括最小化所述组合物向阳光暴露的时间和程度和/或减轻所述向阳光的暴露的转化效应。

[1769] 实施例H9

[1770] 一种工艺,所述工艺用于将组合物中的四氟咯草胺向对应的储存标记的转化速率最小化,所述工艺包括将成分、赋形剂、佐剂、载体、或任何添加剂中的至少一种包含在所述组合物中,所述成分、赋形剂、佐剂、载体、或任何添加剂能减轻所述向阳光的暴露的转化效应,或降低在不存在所述成分、赋形剂、佐剂、载体或添加剂的情况下暴露于阳光时发生所述转化的速率。

[1771] 实施例H10

[1772] 一种工艺,所述工艺用于将包含含有四氟咯草胺的溶液的四氟咯草胺组合物的产品中的四氟咯草胺在所述产品的制造、包装、加标签、运输和储存期间向对应的储存标记转化的速率最小化,所述工艺包括通过将所述组合物包含在耐光的、优选基本上不透明的包装和/或容器(例如,容器封闭系统)内或琥珀色容器内来减轻或克服所述产品暴露于阳光的效应,所述耐光的、优选基本上不透明的包装和/或容器借助于包括任何施加到其上的涂层在内的其组成材料的特定特性保护内容物免受阳光的转化效应,包括通过耐光或不透明覆盖物或通过使用二次包装变得耐光的透明、无色或半透明容器,其中耐光性和不透明度与介导四氟咯草胺向对应的储存标记转化的光的波长相关。

[1773] 实施例H11

[1774] 如实施例H1至H10中任一项所述的工艺和/或组合物,其中所述饱和靶标化合物优选四氟咯草胺在液体、溶液、乳液或悬浮液组合物中。

[1775] 实施例H12

[1776] 一种工艺,所述工艺用于将四氟咯草胺的水溶液在当将所述溶液暴露于阳光时向对应的储存标记化合物转化的速率最小化,所述工艺包括将所述水溶液的pH维持在约6至约8之间的范围,并且优选约7。

[1777] 实施例H13

[1778] 一种工艺,所述工艺用于确定包含饱和靶标化合物的储存组合物、尤其是四氟咯草胺组合物在储存时暴露于阳光的时间段,所述工艺包括测量和定量对应的储存标记化合物相比于所述组合物中所述饱和靶标的含量的相对含量,并通过参考包含所述饱和靶标化合物的一种或多种参考组合物中的标准校准转化速率来评价所述暴露于阳光的时间段。

[1779] 实施例H14

[1780] 如实施例H13所述的工艺,其中所述相对含量的所述测量和定量是通过例如以下的方法:通过适当的HPLC分析计算测试样品中每种化合物的解析特征峰下各自面积的比率。

[1781] 实施例H15

[1782] 如实施例H13和H14中任一项所述的工艺,其中所述标准校准速率是针对具有与所储存的测试组合物相同的酸度/碱度的参考组合物确定的。

[1783] 实施例H16

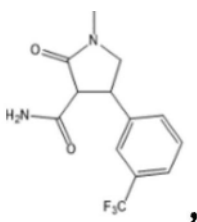
[1784] 如实施例H13、H14和H15中任一项所述的工艺,其中所述标准校准速率是针对包装在与所储存的测试组合物相同的容器系统中的参考组合物确定的。

[1785] 实施例I1

[1786] 一种储存的包装组合物,所述储存的包装组合物包含可检测量的储存标记化合物与通过例如实施例H2的工艺的工艺向其转化的对应的饱和靶标化合物的组合。

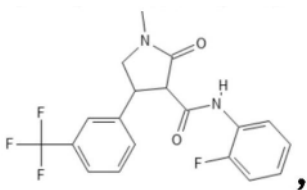
[1787] 实施例I2

[1788] 如实施例I1所述的储存的包装组合物,所述储存的包装组合物包含可检测量、优选可测量量的下式的储存标记化合物:



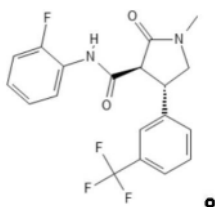
[1789] 包括其任何异构体或对映异构体,所述储存标记化合物与下式的饱和

和靶标化合物相组合:



[1790] 包括其任何异构体或对映异构体,尤其例如下式的(3S,

4S)-2'-氟-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰苯胺,



[1791]

[1792] 实施例I3

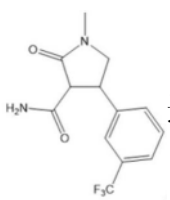
[1793] 如实施例I1和I2中任一项所述的储存的包装组合物,其中所述组合物包含所述饱和和靶标的溶液、尤其是水溶液,所述溶液通过例如将合适的缓冲液系统包含在优选水溶液中的方法而维持在预定义水平的酸度/碱度、优选pH。

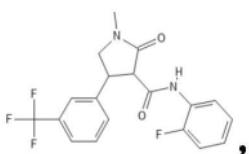
[1794] 实施例I4

[1795] 如实施例I3所述的储存的包装组合物,其中通过以下方式将所述饱和和靶标的溶液维持在一定水平的酸度/碱度:将合适的缓冲液以有效维持所述酸度/碱度水平的浓度包含在优选水溶液中,例如所述饱和和靶标的水溶液维持在选自约 4 ± 1 、约 7 ± 1 和约 10 ± 1 的pH。

[1796] 实施例I5

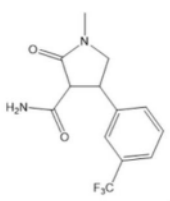
[1797] 如实施例I1-I4中任一项所述的储存的包装组合物,其中所述储存标记化合物尤其是下式的化合物

[1798]  通过在储存时暴露于阳光从对应的饱和靶标尤其是从下式的化合物形成的速率

[1799]  进一步通过选择在储存期内所述饱和靶标的组合物的酸度/碱度来介导。

[1800] 实施例I6

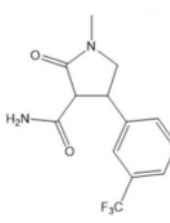
[1801] 一种四氟咯草胺的包装的水基组合物,其特征在于在所述组合物在储存期间暴露于阳光时,所述四氟咯草胺转化为对应的下式的储存标记的速率被最小化:

[1802]  包括其任何异构体、对映异构体或混合物,其中通过将成分、赋形剂

或其他组分例如缓冲液或缓冲液系统包含在所述组合物中来将所述组合物调适为在储存期间将pH维持在约6至约8之间的范围、且优选约7。

[1803] 实施例I7

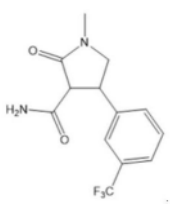
[1804] 一种农业产品,所述农业产品包含2'-氟-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰苯胺的、尤其是四氟咯草胺的组合物,所述农业产品的特征在于在储存期间发生的向对应的下式的储存标记的转化的速率被最小化:

[1805]  包括其任何异构体、对映异构体或混合物,其中所述产品被调适为

限制、减少或最小化在储存期间所述产品内的所述组合物暴露于阳光的时间和程度或基本上避免所述暴露,其中所述最小化是与未进行所述调适的农业四氟咯草胺产品相比。

[1806] 实施例I8

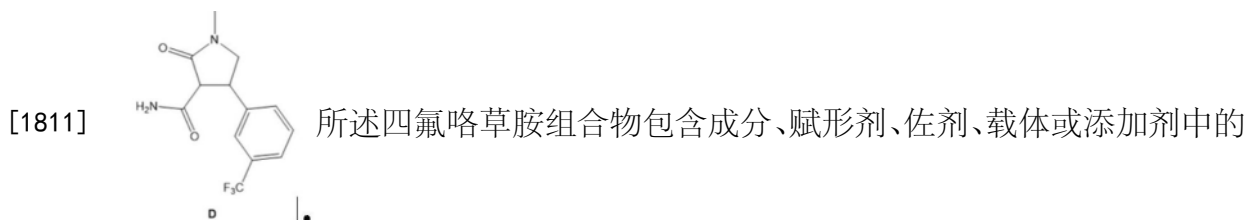
[1807] 一种农业产品,所述农业产品包含四氟咯草胺组合物,所述四氟咯草胺组合物在所述组合物的制造、包装、加标签、运输或储存期间在可检测的程度上被保护免于阳光介导的向对应的下式的储存标记化合物的转化:

[1808]  所述农业产品的特征在于所述产品包含所述组合物,所述组合物被

包含和/或遮蔽在基本上耐光的、优选不透明的包装和/或容器封闭系统内或琥珀色容器内,所述基本上耐光的、优选不透明的包装和/或容器封闭系统借助于包括任何施加到其上的涂层在内的其组成材料的特定特性保护内容物免受阳光的影响,包括通过不透明覆盖物或通过使用二次包装变得耐光的透明和无色或半透明容器。

[1809] 实施例I9

[1810] 一种四氟咯草胺组合物,其特征在于阳光介导的四氟咯草胺向对应的下式的储存标记转化的最小速率或程度:



至少一种,所述成分、赋形剂、佐剂、载体或添加剂能减轻暴露于阳光的转化效应或降低在不存在所述成分、赋形剂、佐剂、载体或添加剂的情况下暴露于阳光时发生所述转化的速率。

[1812] 实施例I10

[1813] 一种四氟咯草胺组合物,所述四氟咯草胺组合物在制造、包装、加标签、运输和储存期间稳定到至少可测量的程度,以免于阳光介导的向对应的储存标记的转化,所述四氟咯草胺组合物的特征在于所述组合物包含成分、赋形剂、佐剂、载体或添加剂中的至少一种,所述成分、赋形剂、佐剂、载体或添加剂能减轻暴露于阳光的转化效应和/或降低在不存在所述成分、赋形剂、佐剂、载体或添加剂的情况下发生所述转化的速率。

[1814] 实施例I11

[1815] 一种产品,所述产品包含四氟咯草胺组合物,在所述组合物的制造、包装、加标签、运输、或储存中的任一个期间所述组合物被遮蔽以免于阳光介导的向对应的储存标记的转化,所述产品的特征在于所述产品包含所述四氟咯草胺组合物,所述四氟咯草胺组合物被包含在基本上耐光的、优选不透明的包装中,基本上如实施例H10中所详述的。

[1816] 实施例I12

[1817] 一种四氟咯草胺组合物,所述四氟咯草胺组合物在制造、包装、加标签、运输和储存期间稳定到至少可测量的程度以免于向对应的储存标记的转化,或显示出与包含所述四氟咯草胺的一种或多种参考组合物中的标准校准转化速率相比向对应的储存标记的转化的可测量地降低的转化速率,所述组合物的特征在于所述组合物包含至少一种组分,所述至少一种组分是以下中的任一种、一些或全部:

[1818] a) 将所述组合物的pH维持在 7 ± 1 的缓冲液;

[1819] b) UV吸收剂;

[1820] c) 展现出与所述四氟咯草胺的吸收光谱基本上相似的吸收光谱的成分等,例如合适的染料、着色剂或色素;

[1821] d) 能够减少照射在材料上的阳光的量的成分等;

[1822] e) 遮光剂;

[1823] f) 反射色素,如二氧化钛;

- [1824] g) 在所述组合物中的所述四氟咯草胺的至少一部分上的光保护层;
- [1825] h) 四氟咯草胺与络合剂的络合物,例如与例如环糊精的包合络合物;
- [1826] 其中所述参考组合物包含不存在所述组分的四氟咯草胺。
- [1827] f
- [1828] 实施例I14
- [1829] 一种经缓冲四氟咯草胺组合物,所述经缓冲四氟咯草胺组合物在阳光照射的环境中储存等于或大于2个月的时间段后包含小于可测量量、优选小于可检测量的对应的储存标记化合物。
- [1830] 实施例I15
- [1831] 如实施例I1至I12中任一项所述的产品和或组合物,其中所述饱和靶标优选四氟咯草胺在液体、溶液、乳液或悬浮液组合物中。
- [1832] 实施例J1
- [1833] 一种N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酰胺的结晶多晶型物I型,
- [1834] 其展现出以下特性中的至少一种:
- [1835] 基本上如图9所示的红外光谱,
- [1836] 基本上如图5所示的X射线粉末衍射图,
- [1837] 具有9.6的以 $2\theta (\pm 0.20)$ 表示的区分峰的X射线粉末衍射图,
- [1838] 具有9.6、15.0、17.3、17.9、21.6和24.6的以 $2\theta (\pm 0.20)$ 表示的特征峰中的至少4个的X射线粉末衍射图。
- [1839] 实施例J2
- [1840] 一种四氟咯草胺的结晶多晶型物I型,其展现出以下特性中的至少一种:
- [1841] 基本上如图9所示的红外光谱,
- [1842] 基本上如图5所示的X射线粉末衍射图,
- [1843] 具有9.6的以 $2\theta (\pm 0.20)$ 表示的区分峰的X射线粉末衍射图,
- [1844] 具有9.6、15.0、17.3、17.9、21.6和24.6以 $2\theta (\pm 0.20)$ 表示的特征峰中的至少4个的X射线粉末衍射图。
- [1845] 实施例J3
- [1846] 一种组合物,所述组合物包含如实施例J1或J2中任一项所定义的结晶多晶型I型四氟咯草胺。
- [1847] 实施例J4
- [1848] 一种杀有害生物组合物、优选除草组合物,所述组合物包含实施例J1和J2中任一项的结晶多晶型物I型、和除草可接受的稀释剂或载体。
- [1849] 实施例J5
- [1850] 一种杀有害生物组合物、优选除草组合物,所述组合物制备自实施例J1和J2中任一项的结晶多晶型物I型。
- [1851] 实施例K1
- [1852] 一种N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡咯烷甲酰胺的结晶多晶型物II型,

- [1853] 其展现出以下特性中的至少一种：
- [1854] 基本上如图10所示的红外 (IR) 吸收光谱，
- [1855] 具有选自以下值的以 cm^{-1} ($\pm 1\text{cm}^{-1}$) 表示的至少一个特征峰的红外 (IR) 吸收光谱：1678、1546、1395、946、924、885、825和662，
- [1856] 基本上如图6所示的X射线粉末衍射图，
- [1857] 具有6.9的以 2θ (± 0.20) 表示的区分峰的X射线粉末衍射图，
- [1858] 具有选自以下值的以 2θ (± 0.20) 表示的特征峰中的至少4个的X射线粉末衍射图：6.9、11.2、17.7、23.5和26.3。
- [1859] 实施例K2
- [1860] 一种四氟咯草胺的结晶多晶型物II型，其展现出以下特性中的至少一种：
- [1861] 基本上如图10所示的红外 (IR) 吸收光谱，
- [1862] 具有选自以下值的以 cm^{-1} ($\pm 1\text{cm}^{-1}$) 表示的至少一个特征峰的红外 (IR) 吸收光谱：1678、1546、1395、946、924、885、825和662，
- [1863] 基本上如图6所示的X射线粉末衍射图，
- [1864] 具有6.9的以 2θ (± 0.20) 表示的区分峰的X射线粉末衍射图，
- [1865] 具有选自以下值的以 2θ (± 0.20) 表示的特征峰中的至少4个的X射线粉末衍射图：6.9、11.2、17.7、23.5和26.3。
- [1866] 实施例K3
- [1867] 一种组合物，所述组合物包含如实施例K1或K2中任一项所述的结晶多晶型物II型。
- [1868] 实施例K4
- [1869] 一种杀有害生物组合物、优选除草组合物，所述组合物包含如实施例K1和K2中任一项所述的结晶多晶型物II型、和杀有害生物的、优选除草可接受的稀释剂或载体。
- [1870] 实施例K5
- [1871] 一种杀有害生物组合物、优选除草组合物，所述组合物制备自如实施例K1和K2中任一项所述的结晶多晶型物II型。
- [1872] 实施例K6
- [1873] 一种结晶方法，所述结晶方法用于制备如实施例J1和J2中任一项所述的结晶多晶型物I型，所述方法包括从叔丁基甲基醚重结晶。
- [1874] 实施例K6a
- [1875] 一种用于制备如实施例J1和J2中任一项所述的结晶多晶型物I型的方法，所述方法包括：
- [1876] 1. 将 (3R,4S) -1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基) 苯基) 吡咯烷-3-甲酸溶解在乙腈 (200mL) 中，
- [1877] 2. 添加2-氟苯胺和N-甲基咪唑，
- [1878] 3. 将所得内容物在环境温度下混合一段时间例如10min，
- [1879] 4. 添加氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐，
- [1880] 5. 将所得混合物在环境温度下搅拌一段时间例如10h，
- [1881] 6. 例如通过蒸发去除溶剂，

- [1882] 7. 将残余物溶解在例如二氯甲烷中，
 [1883] 8. 用例如硫酸氢钠水溶液和盐水洗涤，
 [1884] 9. 在减压下干燥和浓缩以获得粗产物，
 [1885] 10. 从叔丁基甲基醚中重结晶粗产物。

[1886] 实施例K7

[1887] 一种制备如实施例K1和K2中任一项所述的结晶多晶型物II型的方法，所述方法包括：用庚烷研磨。

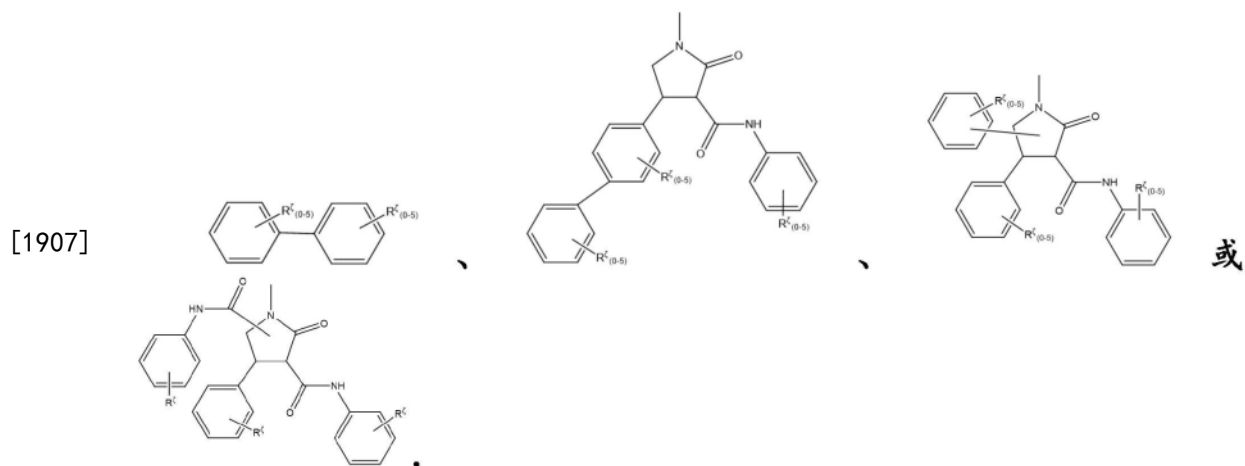
[1888] 实施例K7a

[1889] 一种制备如实施例K1和K2中任一项所述的结晶多晶型物II型的方法，所述方法包括，

- [1890] 1. 将N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺溶解在乙醚中，
 [1891] 2. 添加例如CuBr·SMe₂，
 [1892] 3. 添加例如2,2'-双(二苯基磷烷基)-1,1'-联萘，
 [1893] 4. 将反应物料搅拌一段时间例如20分钟，
 [1894] 5. 将反应物料冷却，
 [1895] 6. 添加例如三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯
 [1896] 7. 搅拌一段时间例如20分钟，
 [1897] 8. 添加3-(三氟甲基)苯基溴化镁
 [1898] 9. 搅拌一段时间例如2小时，
 [1899] 10. 将反应物料在例如NH₄Cl水溶液中淬灭
 [1900] 11. 用乙酸乙酯萃取
 [1901] 12. 用盐水溶液洗涤合并的有机层，
 [1902] 13. 经Na₂SO₄干燥并浓缩以获得粗品
 [1903] 14. 通过例如柱色谱纯化，使用乙酸乙酯/己烷(20:80)作为洗脱液，以及
 [1904] 15. 用庚烷(5mL)研磨获得的固体。

[1905] 实施例M1

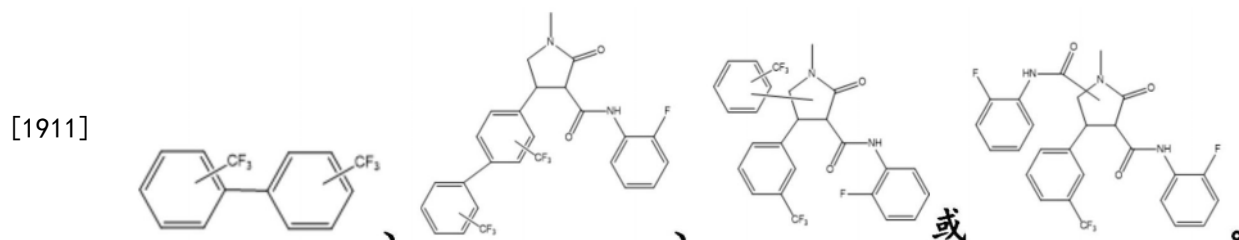
[1906] 一种如实施例B1中所定义的式1的饱和靶标，其与一定量的具有下式的标记、杂质、降解物化合物中的任一种组合：



[1908] 其中每个R^C如实施例A1至A52和B1中任一项所定义。

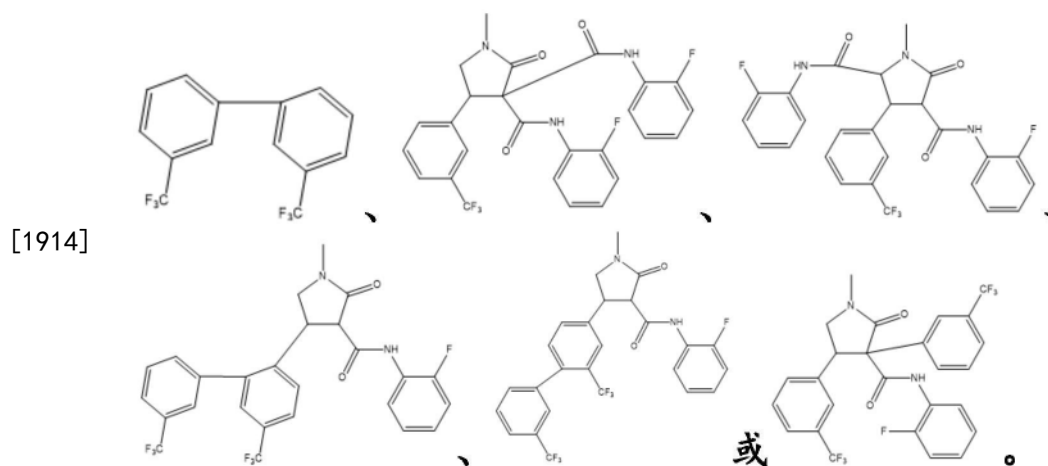
[1909] 实施例M2

[1910] 一种如实施例B1中所定义的式1的饱和靶标,其与一定量的具有下式的标记、杂质、降解物化合物中的任一种组合:



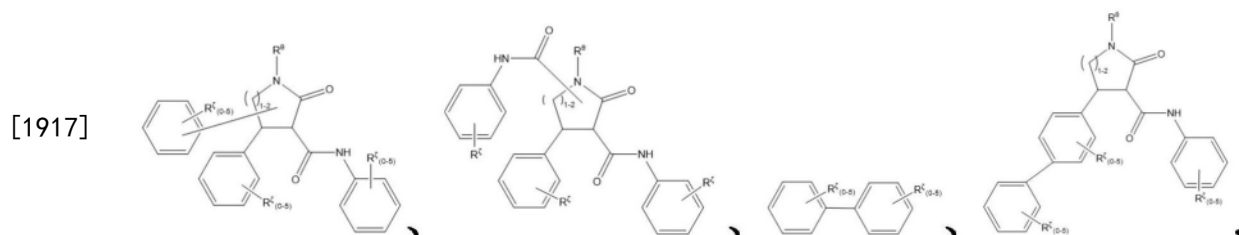
[1912] 实施例M3

[1913] 一种如实施例B1中所定义的式1的饱和靶标,其与一定量的具有下式的标记、杂质、降解物化合物中的任一种组合:



[1915] 实施例M4

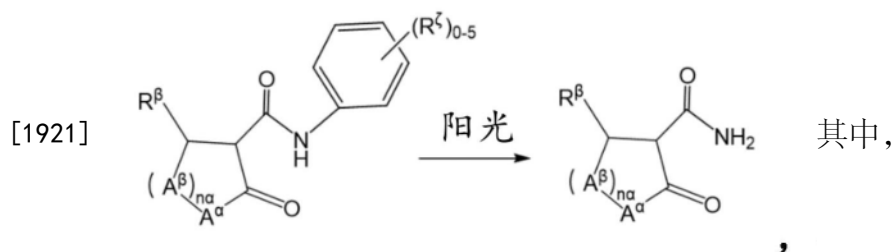
[1916] 一种如实施例B1中所定义的式1的饱和靶标,其与一定量的具有下式的标记、杂质、降解物化合物中的任一种组合:



[1918] 其中每个 R^0 和每个 R^1 如实施例A2中所定义。

[1919] 实施例N1

[1920] 一种通用程序,所述通用程序用于从饱和靶标制备储存标记:



[1922] R^{β} 、 A^{β} 、 A^{α} 和 R^{ζ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1923] 实施例N2

[1924] 一种通用程序,所述通用程序用于基于各自在不同pH下缓冲的饱和靶标的三种水性组合物制备用于校准pH依赖性的储存标记,

[1925] 将三批约50mg的饱和靶标各自悬浮于约2ml的乙腈在水中的2%溶液中,并超声处理约20分钟,

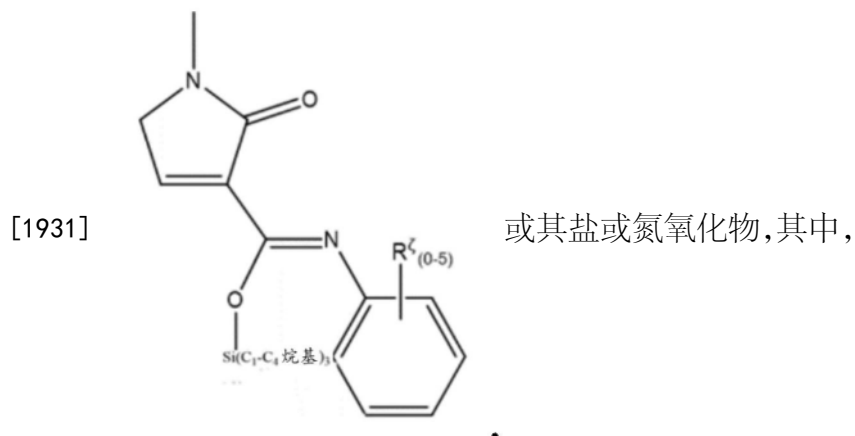
[1926] 分别向pH=4、pH=7和pH=10的各个中添加约0.1ml的三种不同缓冲液中的一种,

[1927] 将三种经缓冲溶液各自过滤并引入石英管中并暴露于自然阳光大约2个月,

[1928] 通过HPLC-MS的分析显示在pH相关浓度的每种溶液中形成对应的储存标记。

[1929] 实施例P1

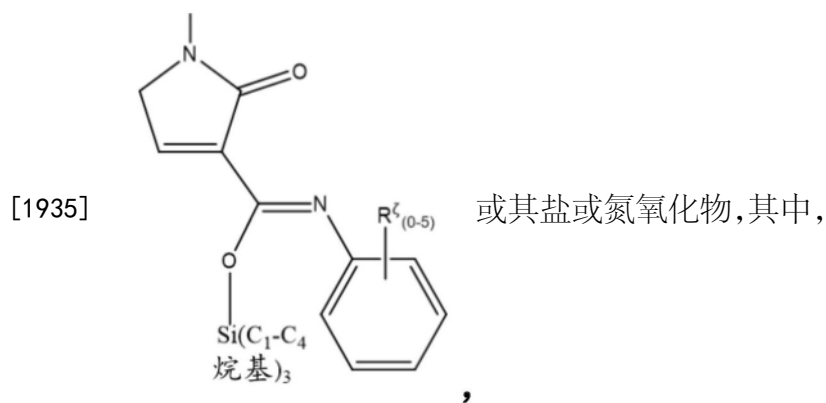
[1930] 一种下式的化合物:



[1932] 每个 R^{ζ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1933] 实施例P1a

[1934] 一种用于制备饱和靶标的下式的合成中间体化合物:



[1936] R^{ζ} 具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1937] 实施例P2

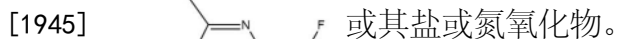
[1938] 一种下式的化合物:



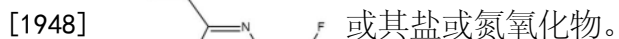
[1941] 一种用于制备饱和靶标的下式的合成中间体化合物:



[1944] 一种下式的化合物:

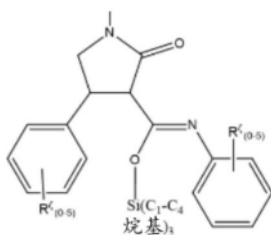


[1947] 一种用于制备饱和靶标的下式的合成中间体化合物:



[1950] 一种下式的化合物:

[1951]



或其盐或氮氧化物,其中,

[1952]

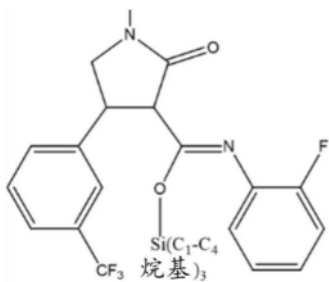
每个R⁵具有与实施例A2中所定义的含义相同的含义。

[1953]

实施例Q2

[1954]

一种下式的化合物:



[1955]

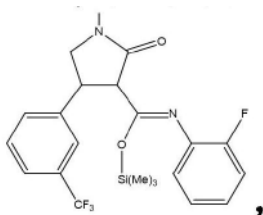
或其盐或氮氧化物。

[1956]

实施例Q3

[1957]

一种下式的化合物:



[1958]

或其盐或氮氧化物。

[1959]

制备A

[1960]

从N-甲基吡咯烷酮(1-甲基吡咯烷-2-酮)制备作为实施例E1的合成中间体化合物的示例性示例的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺。

[1961]

将例如THF中的1-甲基吡咯烷-2-酮冷却至并维持在-75℃-78℃之间。

[1962]

例如添加在THF中的二异丙基氨基锂。

[1963]

将反应物料搅拌例如约30分钟。

[1964]

例如,经一段时间例如约5min逐滴添加溶解在THF中的1-氟-2-异氰酸苯酯。

[1965]

允许将反应物料温热至环境温度并搅拌例如约2h。

[1966]

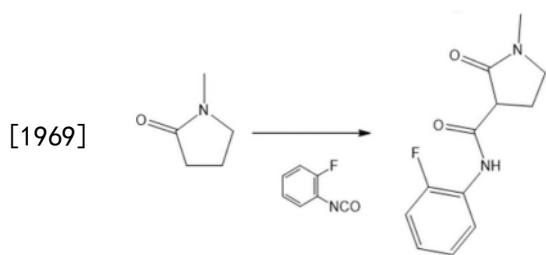
将反应混合物例如在饱和NH₄Cl中淬灭,并用例如乙酸乙酯萃取。

[1967]

将合并的有机层用饱和NaCl溶液洗涤,经例如Na₂SO₄干燥,并浓缩,以获得粗化合物。

[1968]

将粗化合物通过例如柱色谱(使用例如乙酸乙酯/己烷作为洗脱液)纯化,以获得N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺。



[1970] 一个特别的示例：

[1971] 将10ml THF (10体积) 中的10.08mmol的1-甲基吡咯烷-2-酮 (1gm) 冷却至75℃-78℃之间。在约-75℃-78℃-75℃至-78℃之间的相同温度下添加在10.1ml THF (2.16gm) 中的20.16mmol的2M二异丙基氨基锂。

[1972] 将反应物料在约-75℃至-78℃之间搅拌约30分钟。

[1973] 经约5分钟的时间段逐滴添加溶解在THF (5ml) 中的10.08mmol的1-氟-2-异氰酸苯酯 (1.4gm)。

[1974] 允许将反应物料温热至约20℃-25℃之间并搅拌大约2h。

[1975] 将反应混合物在饱和NH₄Cl中淬灭并且用乙酸乙酯萃取。

[1976] 将合并的有机层用饱和NaCl溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩, 以获得粗化合物。

[1977] 将粗化合物通过硅胶 (60-120目) 柱色谱 (使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液) 纯化, 以得到400mg呈浅棕色固体的N- (2-氟苯基) -1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺, 其产率大约是17%, 纯度是约88%, 如通过HPLC所分析的。

[1978] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ10.08 (s, 1H) 8.04-7.98 (m, 1H) , 7.29-7.24 (m, 1H) , 7.17-7.12 (m, 2H) , 3.73-3.68 (t, 8.8Hz, 1H) , 3.39-3.36 (m, 2H) , 2.77 (s, 3H) , 2.25-2.20 (m, 2H) 。

[1979] LCMS (EI) : m/z 237.3 [M+1] 。

[1980] 制备B

[1981] 从N- (2-氟苯基) -1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺制备作为如先前所定义的式3的化合物的示例的合成中间体N- (2-氟苯基) -1-甲基-2-氧代-3- (苯硫基) 吡咯烷-3-甲酰胺。

[1982] 将N- (2-氟苯基) -1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺溶解在例如THF中。然后, 在例如约0℃-5℃之间的温度下添加例如氢化钠。

[1983] 将反应物料在例如约0℃-5℃之间的温度下搅拌例如约20分钟。然后, 在例如约0℃-5℃之间的温度下添加例如溶解在例如THF中的二苯基二硫醚。

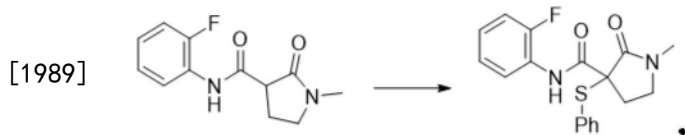
[1984] 将反应物料在例如约20℃-25℃下搅拌例如约12小时。

[1985] 将反应物料在例如NH₄Cl水溶液中淬灭并用两批例如乙酸乙酯萃取 (两次) 。

[1986] 将合并的有机层用例如饱和NaCl溶液洗涤, 经例如Na₂SO₄干燥, 并浓缩, 以获得粗化合物。

[1987] 将粗化合物通过例如硅胶柱色谱 (使用例如乙酸乙酯/己烷作为洗脱液) 纯化, 以获得呈固体的N- (2-氟苯基) -1-甲基-2-氧代-3- (苯硫基)

[1988] 吡咯烷-3-甲酰胺。



[1990] 一个特别的示例：

[1991] 将21.18mmol的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺(5gm)溶解在50ml的THF(10体积)中。在约0℃-5℃之间的温度下添加42.37mmol的氢化钠(1g)。

[1992] 将反应物料在约0℃-5℃之间的温度下搅拌约20分钟。在约0℃-5℃之间的温度下添加溶解在THF(5ml)中的25.42mmol的二苯基二硫醚(5.5g)。

[1993] 将反应物料在约20℃-25℃下搅拌大约12小时。

[1994] 将反应物料在NH₄Cl水溶液中淬灭并用两批约50ml乙酸乙酯萃取(两次)。

[1995] 将合并的有机层用饱和NaCl溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩,以获得粗化合物。

[1996] 将粗化合物通过硅胶柱色谱(使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液)纯化,以获得3.8gm的呈灰白色固体的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯硫基)吡咯烷-3-甲酰胺,产率接近于约52%,具有约98%的纯度(根据LC-MS分析)。

[1997] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ10.16(s,1H)8.15-8.13(t,8Hz,1H),7.50-7.43(m,3H),7.38-7.34(m,2H),7.24-7.29(m,1H),7.19-7.11(m,2H),3.30-3.27(dd,8Hz,1H),3.22-3.25(m,1H),2.81(s,3H)2.70-2.62(m,1H),2.22-2.16(m,1H)。

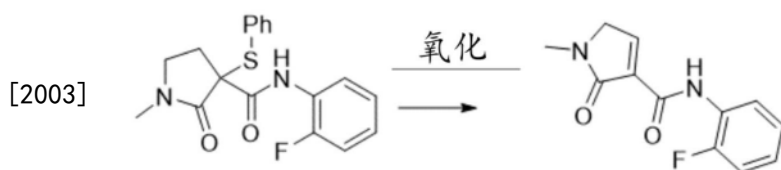
[1998] LCMS(ES):m/z 345.4[M+1]。

[1999] 制备C

[2000] 从N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯硫基)吡咯烷-3-甲酰胺合成作为示例性不饱和前体的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺。

[2001] 将N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯硫基)吡咯烷-3-甲酰胺溶解在例如乙酸中并搅拌例如约20min。然后在例如环境温度下逐份添加例如间氯过氧苯甲酸。将反应物料搅拌例如约2h。

[2002] 将反应物料在例如NaHCO₃水溶液中淬灭,并用例如乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层浓缩,以获得粗化合物。



[2004] 一个特别的示例：

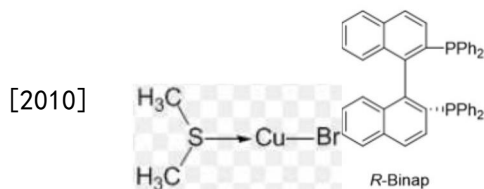
[2005] 将0.29mol的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯硫基)吡咯烷-3-甲酰胺(100mg)溶解在2ml的乙酸(20体积)中,并搅拌约20min,以获得基本上澄清的溶液。在大约20℃-25℃下逐份添加0.29mmol的间氯过氧苯甲酸(50mg mCPBA)。将反应物料在约20℃-25℃下搅拌约2h。然后将反应物料在NaHCO₃水溶液中淬灭并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层浓缩,以获得粗化合物。通过LC-MS分析粗材料揭示N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺的产率是约48%。

[2006] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ11.16(s,1H),8.41-8.36(dt,8Hz,1H),8.09(s,1H)7.35-7.30(m,1H),7.23-7.12(m,2H),4.26(s,2H),3.03(s,3H)。LCMS(EI):m/z 393.4[M+1]。

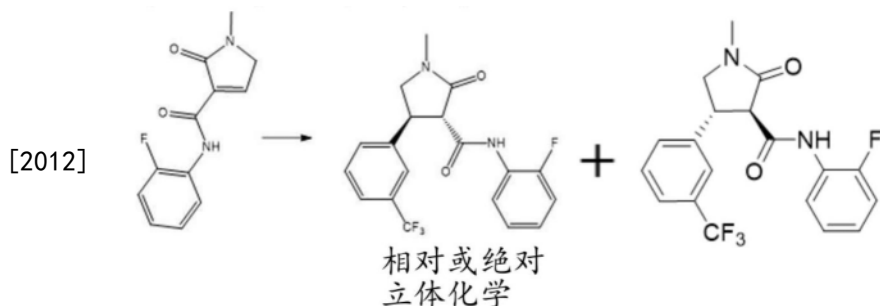
[2007] 制备D1

[2008] 使用三甲基甲硅烷基氯和BINAP从对应的不饱和前体N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺合成作为示例性饱和靶标的(3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺。

[2009] 将N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺溶解在例如乙醚中,然后添加溴化铜(I)二甲基硫醚络合物,随后添加R-BINAP。



[2011] 将反应物料搅拌例如约20分钟。将反应物料维持在冷温度下,例如约-20℃与-25℃之间的温度。添加三甲基甲硅烷基氯并搅拌例如大约10分钟。然后添加例如3-(三氟甲基)苯基)溴化镁溶液并搅拌例如大约2小时。将反应物料在例如NH₄Cl水溶液中淬灭并用例如乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用例如饱和盐水溶液洗涤,经例如Na₂SO₄干燥并浓缩,以获得粗产物。



[2013] 一个特别的示例:

[2014] 将2.13mmol的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(500mg)溶解在25ml的乙醚中。在约-20℃-25℃的温度下,添加0.1mmol的溴化铜(I)二甲基硫醚络合物(22mg CuBr·SMe₂),然后添加0.12mmol的R-BINAP(约75mg)。

[2015] 将反应物料在大约-20℃至-25℃搅拌约20分钟。

[2016] 将反应物料保持在约-20℃至-25℃之间。添加约4.7mmol的三甲基甲硅烷基氯(约506mg)并搅拌大约10分钟。在约-20℃至-25℃之间的温度下添加6.39mmol的1.62M 3-(三氟甲基)苯基)溴化镁溶液(1.6gm,3.9ml),并搅拌大约2小时。

[2017] 将反应物料在NH₄Cl水溶液中淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和盐水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,以获得约1g粗产物,其具有约54%纯度的纯度,如通过定量HPLC分析所测量的,代表大约77%的粗测定校正产率。

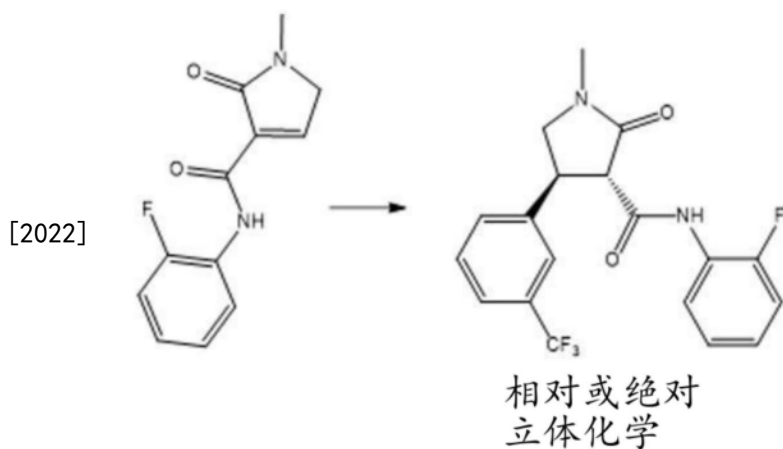
[2018] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ10.11 (s, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.82-3.77 (t, 8Hz, 1H), 3.48-3.47 (m, 1H), 2.84 (s, 3H)。

[2019] LCMS (ES): m/z 381.5 [M+1]。

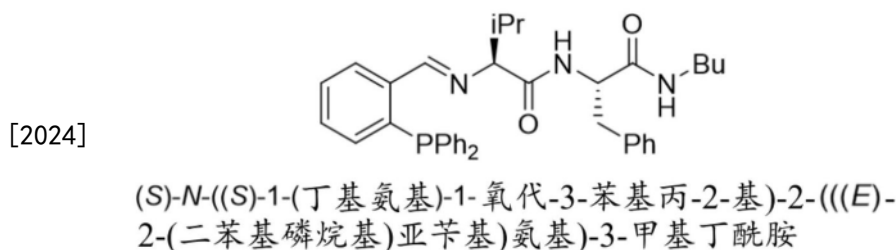
[2020] 制备D2

[2021] 使用三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯和(S)-N-((S)-1-(丁基氨基)-1-氧代-3-苯基

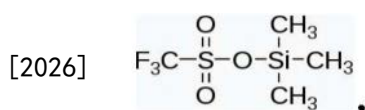
丙-2-基)-2-(((E)-2-(二苯基磷烷基)亚苄基)氨基)-3-甲基丁酰胺作为配体从作为对应的不饱和前体的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺合成作为示例性饱和靶标的(3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺。



[2023] 将2.13mmol的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(500mg)溶解在25ml的乙醚中。在20℃-25℃下,添加0.1mmol的溴化铜(I)二甲基硫醚络合物(22mg CuBr·SMe₂),随后添加0.12mmol的(S)-N-((S)-1-(丁基氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-2-(((E)-2-(二苯基磷烷基)亚苄基)氨基)-3-甲基丁酰胺(76mg)。

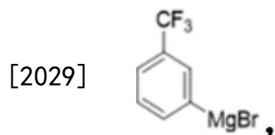


[2025] 将反应物料在约20℃-25℃下搅拌大约20分钟。将反应物料冷却至并维持在-20℃至-25℃之间,并添加三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(1g)



[2027] 并搅拌约10分钟。

[2028] 在约-20℃至-25℃之间的温度下添加6.39mmol的1.62M 3-(三氟甲基)苯基)溴化镁(1.6gm,3.9ml)



取。将合并的有机层用饱和盐水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,以获得产物,将其用硅胶(60-120目)柱色谱(使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液)纯化,并获得210mg的呈灰白色固体的(anti)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺,代表大约26%的产率,纯度是约67%,如通过HPLC所分析的。通过手性HPLC分析,产物包含1:1.32比率的对映异构体,如R,R/S,S。

[2030] 制备D3

[2031] 从作为对应的不饱和前体的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺合成作为示例性饱和靶标的(3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺,避免了使用三甲基甲硅烷基型路易斯酸,例如TMSI、TMSCl、TMSOTf等。

[2032] 将2.13mmol的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(500mg)溶解在25ml的乙醚中。在约20℃-25℃的温度下添加0.12mmol的R-BINAP(约75mg),并将反应物料搅拌大约20分钟。在约-20℃至-25℃之间的温度下添加6.39mmol的1.62M 3-(三氟甲基)苯基)溴化镁(1.6gm,3.9ml),并搅拌大约2小时。

[2033] 将反应物料在NH₄Cl水溶液中淬灭,并用乙酸乙酯(2x25 mL)萃取两次。将合并的有机层用饱和盐水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,以获得260mg的粗产物,其是呈灰白色固体的(anti)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺,代表32%的产率,纯度是大约94%,如通过HPLC所测量的。

[2034] 制备D4

[2035] 使用三氟化硼-乙醚络合物BF₃·Et₂O从作为对应的不饱和前体的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺合成作为示例性饱和靶标的(3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺。

[2036] 将0.42mmol N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(100mg)溶解在5ml乙醚中。

[2037] 在20℃-25℃下,添加0.02mmol的溴化铜(I)二甲基硫醚络合物(4mg CuBr·SMe₂),然后添加0.02mmol BINAP(15mg)。

[2038] 将反应物料在约20℃-25℃下搅拌约20分钟。

[2039] 将反应物料冷却至并维持在约-20℃与约-25℃之间,并添加0.92mmol三氟化硼乙醚络合物(0.12mL),并搅拌大约20分钟。

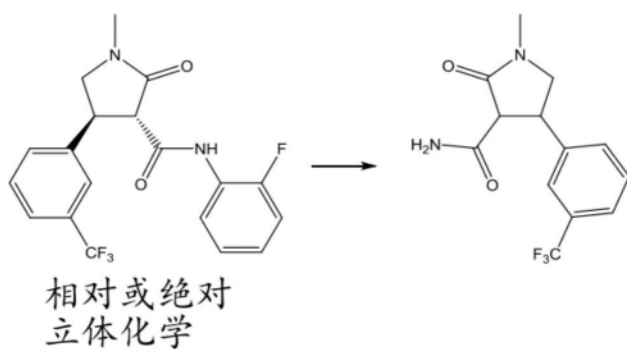
[2040] 在约-20℃至-25℃下添加1.26mmol的3-(三氟甲基)苯基)溴化镁(0.78mL,1.62M)并搅拌大约2小时。

[2041] 将反应物料在NH₄Cl水溶液中淬灭,用乙酸乙酯(2x5 mL)萃取两次。将合并的有机层用饱和盐水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,以获得300mg的粗(anti)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺,代表多于6%的产率,纯度是约12%,如通过HPLC所测量的。

[2042] 制备E

[2043] 从作为示例性饱和靶标的四氟咯草胺的三种组合物制备储存标记,每种组合物在不同的pH下缓冲。

[2044]



[2045] 将三批约50mg的四氟咯草胺各自悬浮于乙腈在水中的约2ml的2%溶液中,并超声处理约20分钟。

[2046] 向每批中添加约0.1ml的不同缓冲液,分别为pH=4、pH=7和pH=10。

[2047] 将三种溶液各自过滤并引入石英管中并向自然阳光暴露大约2个月。

[2048] 通过HPLC-MS的分析显示在每种溶液中形成储存标记。

[2049] 与在pH=7下缓冲的溶液相比,在pH 4和pH 10下缓冲的溶液含有大约高一个数量级浓度的储存标记。

[2050] 用于饱和靶标[380]和储存标记-杂质[286]的LC/MS方法柱:安捷伦Zorbax Eclipse XDB C18,150x4.6 mm ID,5.0 μ m

[2051] 注射体积:5 μ L

[2052] 柱温箱温度:40 $^{\circ}$ C

[2053] 检测器:UV, λ =230、250、280nm

[2054] 在1.0ml/min的流速下的溶剂递送系统条件:

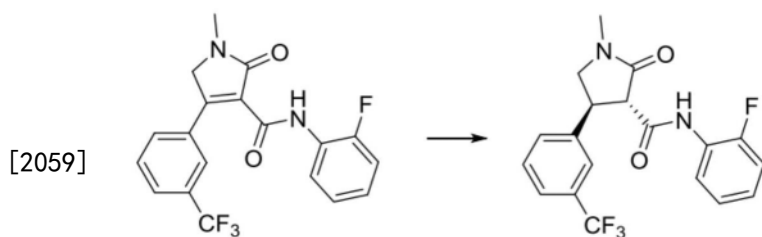
[2055]

时间 (分钟)	乙腈, %	在水中的 0.1% 甲酸, %
0	10	90
1	10	90
16	99	1
19	99	1

[2056] 后运行时间4min

[2057] 制备F

[2058] 从N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺合成(3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺。

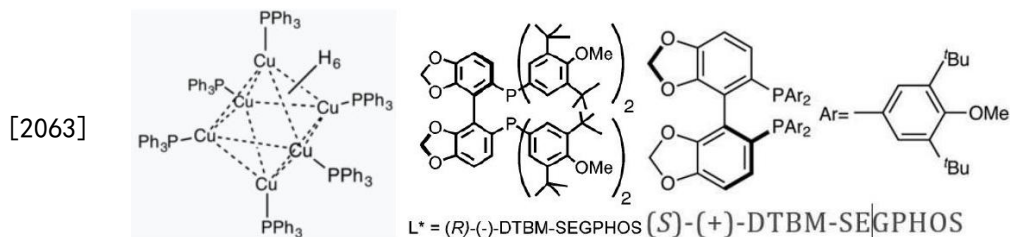


相对立体化学

[2060] 将5mL圆底烧瓶火焰干燥并用氩气吹扫。

[2061] 添加0.009mmol (2mg) 的Stryker试剂 $[(PPh_3)_6CuH]_6$ 作为预催化剂/催化剂, 和0.0017mmol (2mg) 的(R)-DTBM-SEGPHOS或(S)-(+)-DTBM-SEGPHOS作为

[2062] 预催化剂/催化剂。



[2064] 添加1mL THF并将溶液冷却至大约0℃。添加3.36mmol (224μl) 的聚甲基氢硅氧烷 (PMHS) 作为氢化物来源, 将其例如经由注射筒引入, 然后添加1.81mmol *t*-BuOH (173μl) 和0.83mmol N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺 (313mg)。将混合物在约0℃下搅拌, 直到如通过定量TLC证明反应完成 (通常在3小时与12小时之间)。

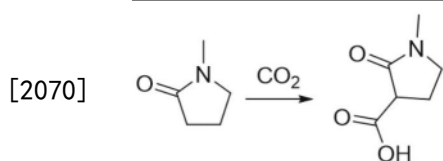
[2065] 将反应通过倒入饱和NaHCO₃中淬灭, 并用水中的乙醚 (Et₂O/H₂O) 稀释, 然后在环境温度下搅拌大约2小时。

[2066] 将水层用乙醚萃取两次, 并将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并通过旋转蒸发来浓缩。

[2067] 将获得的粗材料通过硅胶 (60-120目) 柱色谱 (使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液) 纯化, 以获得呈灰白色固体的 (anti)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基) 吡咯烷-3-甲酰胺。约70%产率, 纯度是大约90%, 如通过HPLC所测量的。通过手性HPLC分析, 原则上可获得约1:9的对映异构体比率。根据手性催化组分的选择, 对映异构体过量可以导向所需产物。这种和其他特定的制备也可以用这些领域的从业者所理解的具有等效功能和/或效果的替代试剂和条件进行。

[2068] 制备G

[2069] 合成1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸:

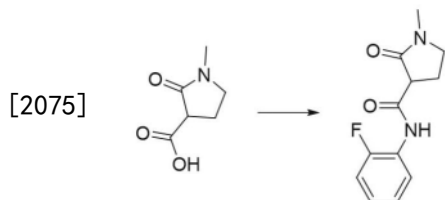


[2071] 将50.5mmol的1-甲基吡咯烷-2-酮 (5g) 溶解在50mL THF (10体积) 中, 并冷却至并维持在约-75℃至-78℃之间。

[2072] 在约-75℃至-78℃之间添加101mmol的2M二异丙基氨基锂(10.2gm, 50ml)。将反应物料在-75℃至-78℃下搅拌大约30分钟。将反应物料逐滴添加到固体CO₂上并搅拌约1h。允许将反应物料逐渐温热至约20℃-25℃并搅拌约1h。将反应混合物在稀HCl中淬灭,并用二氯甲烷(4x 25ml)中的10%异丙醇萃取,经Na₂SO₄干燥并浓缩,以获得2.2gm的呈棕色油状物的粗1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸,30.5%产率,纯度约58%(根据HPLC)。

[2073] 制备H

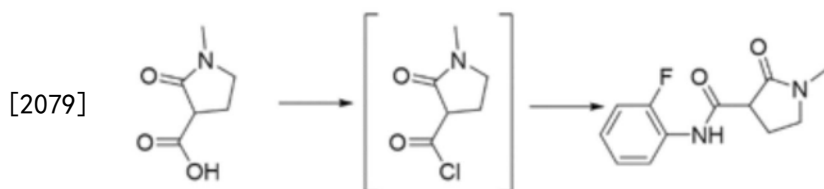
[2074] 使用丙基膦酸酐(T3P)合成N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺



[2076] 将6.99mmol的1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸(1g)溶解在20ml二甲基甲酰胺(20体积)中,并冷却至约0℃-5℃。在0℃-5℃之间,添加20.97mmol的三乙胺(2.1g)和7.68mmol的2-氟苯胺(850mg),然后添加13.98mmol的T3P(9ml的在EtOAc中的50%溶液)。将反应物料在约0℃-5℃之间搅拌大约2h。将反应物料添加到水中并用2×150ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水随后用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并且浓缩,以获得粗产物。将粗产物溶解在5ml二氯甲烷中,并用20ml正庚烷沉淀,将获得的固体搅拌并过滤,以获得700mg的呈灰白色固体的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺。42.4%产率,具有约99%的纯度(根据HPLC分析)。

[2077] 制备I

[2078] 经由酰氯合成N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺



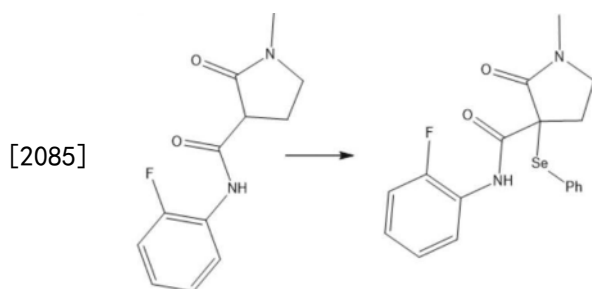
[2080] 将13.98mmol 1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸(2g)溶解在20ml二氯甲烷(10体积)中。添加2.73mmol二甲基甲酰胺(0.2ml)并冷却至约0℃-5℃。在约0℃-5℃下添加20.97mol草酰氯(2.6g)。将反应物料在约0℃-5℃下搅拌大约2h。通过TLC通过在乙醇中淬灭来监测酰氯的形成。

[2081] 将反应物料浓缩至干燥,用新鲜的二氯甲烷稀释,并在约0℃-5℃下添加到13.98mmol 2-氟苯胺(1.5gm)和27.96mmol三乙胺(2.8g)在10ml二氯甲烷(5体积)中的搅拌溶液中。

[2082] 将反应物料温热至约20℃-25℃并搅拌大约2h。将反应物料在水中淬灭并用二氯甲烷(2x 150ml)萃取。将合并的有机层用水随后用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并且浓缩,以获得粗产物。获得500mg的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺。15.1%产率,88.8%的纯度(根据LCMS)。

[2083] 制备J

[2084] 合成N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯基硒基)吡咯烷-3-甲酰胺



[2086] 将63.5mmol的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺(15g)溶解在60ml THF中。在约0℃-5℃下添加127.1mmol的NaH(3.0g)。将反应物料在约0℃-5℃下搅拌大约20分钟。在约0℃-5℃下添加溶解在THF中的69.9mmol的苯基溴化硒(16.5g),并在0℃-5℃下搅拌大约2h。将反应物料在冰冷的水中淬灭,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层浓缩,以获得粗化合物,将其通过硅胶柱色谱(使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液)纯化,以获得呈灰白色固体的24g的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯基硒基)吡咯烷-3-甲酰胺。产率=96%,纯度=97.1%(根据LCMS)。

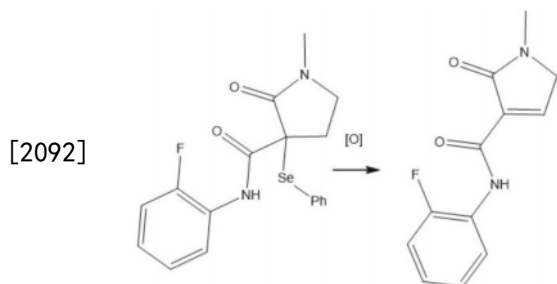
[2087] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10.26 (s, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 1sH)。

[2088] LCMS (EI): m/z 393.4 (M+1)。

[2089] 制备K

[2090] 一种工艺方案,所述工艺方案从实施例E1的化合物开始,经由实施例C1a的化合物,然后经由实施例A1或实施例A2的不饱和前体化合物,并由此获得饱和靶标,例如但不限于四氟咯草胺。

[2091] 合成N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺



[2093] 将38.2mmol的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯基硒基)吡咯烷-3-甲酰胺(15g)溶解在150ml二氯甲烷(MDC 10体积)中。在约0℃-5℃下添加76.5mmol H_2O_2 (2.6ml)。将反应物料在0℃-5℃下搅拌大约2h。将反应物料在冰冷的饱和 NaHCO_3 溶液中淬灭。将获得的固体搅拌,过滤并真空干燥。将获得的固体悬浮在150ml正庚烷中,搅拌,过滤并干燥,以获得7.1gm的呈灰白色固体的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(不饱和前体)。

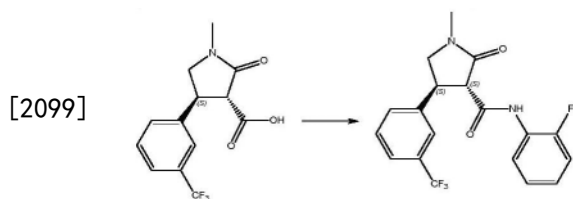
[2094] 产率=79.3%,

[2095] 纯度=98.1%(根据LCMS)。

[2096] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 11.16 (s, 1H), 8.41-8.36 (dt, 8Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.03 (s, 3H)。LCMS (EI): m/z 393.4 [M+1]。

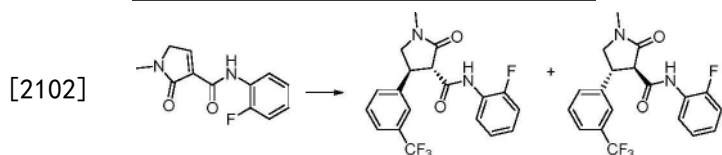
[2097] 制备L四氟咯草胺多晶型物I型

[2098] 多晶型物的制备:



[2100] 将(3R,4S)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酸(21.2g, 73.8mmol)(WO 2018/175226)溶解在乙腈(200mL)中,将2-氟苯胺(9.02g,81.2mmol)和N-甲基咪唑(30.3g,369mmol)添加到溶液中。将所得混合物在环境温度下搅拌10min,并将氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸盐(22.8g,81.2mmol)以单份添加到混合物中。将所得混合物在环境温度下搅拌10h,然后将溶剂蒸发,将残余物溶解在二氯甲烷(500mL)中,并用饱和硫酸氢钠水溶液(2×100mL)和盐水(1×100mL)洗涤,干燥并在减压下浓缩,以得到粗产物,将其从叔丁基甲基醚(20mL)重结晶,以得到(3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺(10.1g,36%),根据手性HPLC,手性对映异构体比率>99:1。

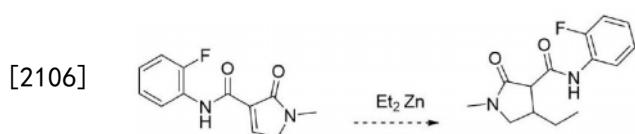
[2101] 制备M(四氟咯草胺多晶型物II型)



[2103] 在50mL双颈圆底烧瓶中,将N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(500mg,2.13mmol)溶解在干乙醚(25mL)中,在环境温度下,添加CuBr·SMe₂(22mg,0.1mmol),随后添加2,2'-双(二苯基磷烷基)-1,1'-联萘(79mg,0.12mmol)。将反应物料在环境温度下搅拌20分钟。使用干冰/乙腈将反应物料冷却至-20℃至-25℃,添加三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(1 gm,4.68mmol)并搅拌20分钟。在-20℃至-25℃下,经由5mL注射筒(1.6gm,6.39mmol 3.9mL)添加1.62M 3-(三氟甲基)苯基溴化镁并搅拌2小时,此时TLC分析指示反应完成(30:70乙酸乙酯:己烷,起始材料的R_f是0.3,R_f产物0.5)。将反应物料在NH₄Cl水溶液(20mL)中淬灭,用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水溶液(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在250mL圆底烧瓶中在40℃下以60rpm进行600mm Hg真空旋转30min来浓缩,以获得粗品(1g),将其通过硅胶(60-120目)柱色谱(使用乙酸乙酯/己烷(20:80)作为洗脱液)纯化,并将获得的固体用庚烷(5mL)研磨,以获得360mg的呈灰白色固体的anti-(3,4)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺(44.3%产率,纯度94.6%(根据HPLC)),根据手性HPLC,手性对映异构体比率为50.5:49.4。

[2104] 制备N

[2105] 使用有机锌合成4-乙基-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺。



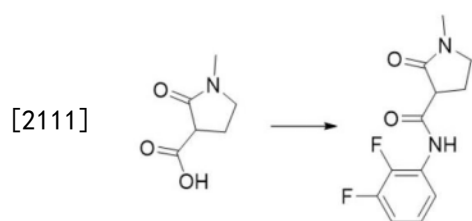
[2107] 将(S)-N-((S)-1-(丁基氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-2-(((E)-2-(二苯基磷烷

基) 亚苄基) - 氨基) - 3-甲基丁酰胺 (75mg, 0.12mmol) 和三氟甲磺酸铜(I) 苯络合物 $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ (25mg, 0.05mmol) 溶解在甲苯 (6ml, 20体积) 中, 在20℃-25℃下添加N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺 (300mg, 1.28mmol) 并搅拌10min。将反应物料冷却至-35℃至-30℃, 将二乙基锌 (3.84mL, 1M, 3当量) 添加到反应混合物中。将反应物料在-35℃-30℃下搅拌4h。将反应物料在 NH_4Cl 水溶液中淬灭, 用乙酸乙酯 (2x 25mL) 萃取。将合并的有机层用饱和盐水溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩以获得粗品, 将其通过硅胶 (60-120目) 柱色谱 (使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液) 纯化, 并获得120mg的呈灰白色固体的4-乙基-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺 (35.5%产率, 纯度88.9% (HPLC) 和58.3% LCMS纯度), 根据手性HPLC, 手性对映异构体比率为49.4:49.4。

[2108] LCMS (ES) : m/z 265.2 (M+1)。

[2109] 制备O

[2110] 使用丙基膦酸酐 (T3P) 合成N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺。



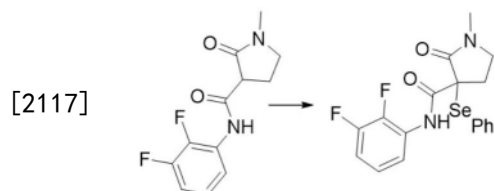
[2112] 将1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸 (5g, 34.9mmol) 溶解在二甲基甲酰胺 (20ml, 4体积) 中, 冷却至0℃-5℃, 在0℃-5℃下添加三乙胺 (10.5g, 103.9mmol)、2,3-二氟苯胺 (4.9g, 37.9mmol), 然后添加T3P丙基膦酸酐 (44g, 138.3mmol; 在EtOAc中的50%溶液)。将反应物料在0℃-5℃下搅拌2h。将反应物料添加到水中并用乙酸乙酯 (2x 50mL) 萃取。将合并的有机层用水随后用盐水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥并且浓缩, 以获得固体。

[2113] 向此固体中添加庚烷 (10体积) 并搅拌1h, 过滤并在真空中干燥, 以获得8g的呈灰白色固体的N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺, 90.9%产率, 纯度98.9% (根据LCMS)。

[2114] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.27 (s, 1H), 7.95-7.77 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 3.74-3.69 (t, 18Hz, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 2H)。LCMS (EI) : m/z 255.2 (M+1)。

[2115] 制备P

[2116] 合成N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯基硒基)吡咯烷-3-甲酰胺:



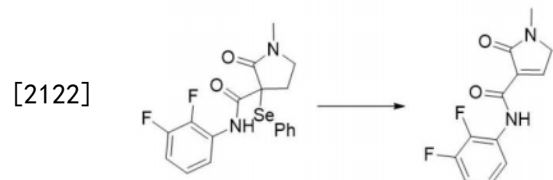
[2118] 将N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺 (2g, 7.8mmol) 溶解在THF (20ml) 中, 在0℃-5℃下添加NaH (0.629g, 26.2mmol)。将反应物料在0℃-5℃下搅拌20分钟。在0℃-5℃下添加溶解在THF (5mL) 中的苯基溴化硒 (2g, 8.5mmol) 并搅拌2h。将反应物料在冷水中淬灭, 用乙酸乙酯 (2x 50mL) 萃取。将合并的有机层浓缩, 以获得粗化合物, 将其通过硅胶柱色谱 (使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液) 纯化, 以得到2.2g的呈浅黄色固体的N-(2,3-

二氟苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺。68.7%产率,纯度98.2%(根据LCMS)。

[2119] ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 10.4(s,1H),7.99-7.94(m,1H),7.58-7.56(m,2H),7.47-7.43(m,1H),7.35-7.31(m,2H),7.20-7.12(m,2H),3.31-3.27(m,1H),3.18(m,1H),2.79(s,3H),2.64-2.55(m,1H),2.18-2.13(m,1H)。LCMS(EI): m/z 411.2(M+1)。

[2120] 制备Q

[2121] 合成N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺

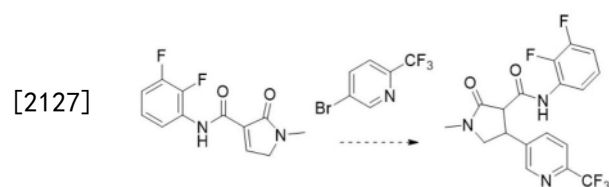


[2123] 将N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯基硒基)吡咯烷-3-甲酰胺(2g,4.8mmol)溶解在二氯甲烷(20mL,10体积)中,在0℃-5℃下添加 H_2O_2 (1.1g,32.3mmol;30%溶液)。将反应物料在0℃-5℃下搅拌2h。将反应物料在冰冷的饱和 NaHCO_3 溶液中淬灭并用二氯甲烷(2x 50mL)萃取。将有机层用 NaHCO_3 溶液(3x 20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,以得到粗品。将粗化合物悬浮于IPA(5mL)中,搅拌2h,过滤固体并干燥,以获得1g的呈浅黄色固体的N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺,83.3%产率,纯度96.1%(根据LCMS)。

[2124] ^1H NMR(CDCl_3): δ 11.1(s,1H),8.24-8.20(m,1H),8.0-7.99(bt,1.6Hz,1H),7.10-7.03(m,1H),6.99-6.90(m,1H),4.12-4.11(bd,2H),3.16(s,3H)。LCMS(EI): m/z 253.2(M+1)。

[2125] 制备R

[2126] 合成N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺。

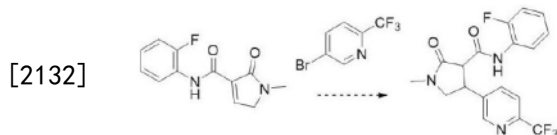


[2128] 在25mL双颈圆底烧瓶中,将5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(0.80g,3.57mmol)溶解在干乙醚(8mL,10体积)中。将反应物料冷却至-78℃至-70℃,向反应混合物中添加正丁基锂(4.26mL,2.5M,3当量)。允许将反应物料在-78℃-70℃下搅拌1h。在另一个烧瓶中,取得(添加)在 Et_2O (9mL,30体积)中的N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(0.3g,1.19mmol)、溴化铜(I)二甲基硫醚络合物(12.2mg,0.059mmol)和2,2'-双(二苯基磷烷基)-1,1'-联萘(44.4mg,0.071mmol),并将反应混合物冷却至-78℃-70℃。在-78℃-70℃下向此反应物料中逐滴添加锂化的5-溴-2-(三氟甲基)吡啶并搅拌1h。将反应物料在 NH_4Cl 水溶液中淬灭,用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩以得到粗品,将其通过硅胶(60-120目)柱色谱(使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液)纯化,并获得60mg的呈浅黄色固体的N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺。12.7%产率,纯度67.1%(通过LCMS得出)。

[2129] ^1H NMR (CDCl₃) : δ 10.06 (s, 1H) , 7.96-7.89 (m, 2H) , 7.03-6.99 (m, 2H) , 6.93-6.89 (m, 2H) , 4.21-4.18 (m, 1H) , 3.87-3.82 (m, 1H) , 3.65-3.63 (m, 1H) , 3.54-3.49 (m, 1H) , 3.05 (s, 3H) 。LCMS (ES) : m/z 400.3 (M+1) 。

[2130] 制备S

[2131] 合成N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺。

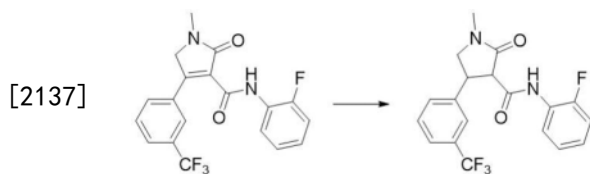


[2133] 在25mL双颈圆底烧瓶中,将5-溴-2-(三氟甲基)吡啶(0.84g, 3.73mmol)溶解在干乙醚(8mL, 10体积)中。将反应物料冷却至-78℃至-70℃,向反应混合物中添加正丁基锂(4.4mL, 2.5M, 3当量)。允许将反应物料在-78℃-70℃下搅拌1h。在另一个烧瓶中,取得在Et₂O(9mL, 3体积)中的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(0.3g, 1.28mmol)、溴化铜(I)二甲基硫醚络合物(13mg, 0.063mmol)和2,2'-双(二苯基磷烷基)-1,1'-联萘(47mg, 0.075mmol),并将反应混合物冷却至-78℃-70℃。在-78℃-70℃下向此反应物料(RM)中逐滴添加锂化的5-溴-2-(三氟甲基)吡啶并搅拌1h。将反应物料在NH₄Cl水溶液中淬灭,用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗品,将其通过硅胶(60-120目)柱色谱(使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液)纯化,并获得50mg的呈油状液体的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酰胺,10.2%产率,纯度49.1%(通过LCMS得出)。

[2134] LCMS (ES) : m/z 382.3 (M+1) 。

[2135] 制备T

[2136] 从N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺合成N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺(程序1)。

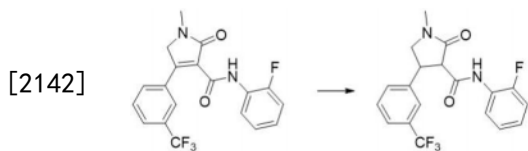


[2138] 在25mL圆底烧瓶(RBF)中,将N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(100mg, 0.26mmol)溶解在乙酸(5mL, 50体积)中。将反应物料冷却至0℃至5℃,添加锌粉(0.17g, 2.64mmol)。将RM在20℃-25℃下搅拌12h。将RM过滤并浓缩以得到粗品。粗品LCMS指示30.6%的anti-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺。

[2139] LCMS (ES) : m/z 381.3 (M+1) 。

[2140] 制备U

[2141] 从N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺合成N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺(制备程序#2)。

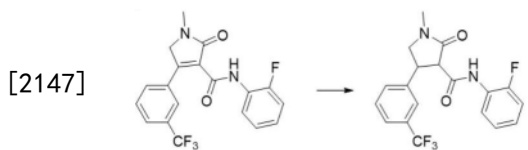


[2143] 在25mL RBF中,将N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(50mg,0.13mmol)溶解在甲醇(5mL,50体积)中。将反应物料冷却至0℃至5℃,添加氯化镍(II)六水合物(15mg,0.06mmol),然后添加硼氢化钠(5mg,0.13mmol)。将RM在20℃-25℃下搅拌12h。通过LCMS监测反应。LCMS指示形成高达约15%的所需质量。

[2144] LCMS(ES):m/z 381.3(M+1)。

[2145] 制备V

[2146] 从N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺合成N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺。

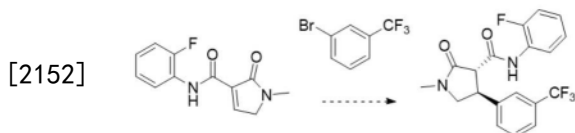


[2148] 在25mL RBF中,将N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(50mg,0.13mmol)溶解在甲醇(5mL,50体积)中,添加三(三苯基膦)氯化铑(I)(12mg,0.013mmol)。将RM在H₂压力下搅拌。使用氢气囊在20℃-25℃下施加压力持续12h。使用LCMS监测反应。将RM用2N NaOH溶液(0.2mL)淬灭,并用乙酸乙酯(2×5mL)萃取,并浓缩,以获得粗品。粗品LCMS指示形成高达约10%的所需质量。

[2149] LCMS(ES):m/z 381.2(M+1)。

[2150] 制备W

[2151] 从N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺合成(3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺(程序#3)。



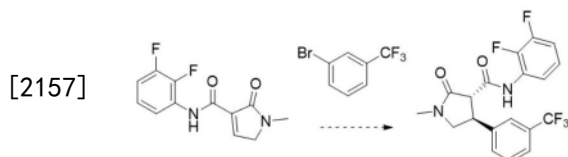
[2153] 在25mL双颈RBF中,将1-溴-3-(三氟甲基)苯(0.28g,1.28mmol)溶解在乙醚(3mL,10体积)中。将反应物料冷却至-78℃至-70℃,向反应混合物中添加正丁基锂(1.02mL,2.5M,2当量)。允许将RM在-78℃-70℃下搅拌1h。将此锂化溶液用于与N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(中间体[234])反应。在另一个烧瓶中,取得在Et₂O(5mL)中的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(0.1g,0.427mmol)、溴化铜(I)二甲基硫醚络合物(4mg,0.021mmol)和(S)-N-((S)-1-(丁基氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-2-(((E)-2-(二苯基磷烷基)亚苄基)氨基)-3-甲基丁酰胺(15mg,0.025mmol),并冷却至-78℃-70℃。在-78℃-70℃下向此反应物料中添加锂化的1-溴-3-(三氟甲基)苯并搅拌4h。通过LCMS和TLC监测该反应。TLC指示形成新斑点,并且LCMS指示存在所需质量。将反应物料使用NH₄Cl水溶液淬灭,并用乙酸乙酯(2x 25mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水溶液洗涤并经Na₂SO₄干燥。将有机层在低于45℃下在减压下浓缩,以获得粗品。将获得的粗品通过硅胶(60-120目)柱色谱(使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液)纯化。获得

30mg的呈浅黄色固体的anti-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺(18.5%产率,纯度30.9%(通过LCMS得出))。

[2154] LCMS(ES):m/z 381.2(M+1)。

[2155] 制备X

[2156] 合成(3S,4S)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺。



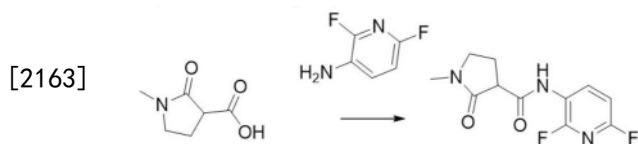
[2158] 在25mL双颈RBF中,将1-溴-3-(三氟甲基)苯(0.8g,3.57mmol)溶解在干乙醚(10mL,12.5体积)中。将反应物料冷却至-78℃至-70℃,然后向反应混合物中添加正丁基锂(2.8mL,2.5M,2当量)。允许将RM在-78℃至-70℃下搅拌1h。将此锂化溶液用于与N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(中间体[252])反应。

[2159] 在另一个烧瓶中,取得在Et₂O(6mL,20体积)中的N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(0.3g,1.19mmol)、溴化铜(I)二甲基硫醚络合物(12mg,0.059mmol)和(S)-N-((S)-1-(丁基氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-2-(((E)-2-(二苯基磷烷基)亚苄基)氨基)-3,3-二甲基丁酰胺(43mg,0.071mmol)。将所得反应物料冷却至-78℃-70℃,然后在-78℃-70℃下添加锂化的1-溴-3-(三氟甲基)苯。然后将反应物料在-78℃-70℃下搅拌4h。4h后,允许将反应物料温热至20℃-25℃并在20℃-25℃下维持12h。通过TLC和LCMS监测反应物料。TLC显示形成新斑点,类似地,LCMS指示形成所需质量。然后将反应物料用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,然后用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的乙酸乙酯层用饱和盐水溶液洗涤并经Na₂SO₄干燥。然后在低于45℃下在减压下蒸发乙酸乙酯以得到粗化合物。然后将获得的粗品通过硅胶(60-120目)柱色谱(使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液)纯化。获得55mg的呈浅黄色固体的N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺(11.2%产率,纯度72.3%(通过LCMS得出))。

[2160] LCMS(ES):m/z 399(M+1)。

[2161] 制备Y

[2162] 使用丙基膦酸酐(T3P)合成N-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺



[2164] 将1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸(5g,34.9mmol)溶解在二甲基甲酰胺(20mL,4体积)中,冷却至0℃-5℃,在0℃-5℃下,添加三乙胺(10.5g,103.9mmol)、2,6-二氟吡啶-3-胺(5g,38.4mmol),然后添加丙基膦酸酐(T3P)(44g,138.3mmol;在EtOAc中的50%溶液)。将反应物料在0℃-5℃下搅拌2h。将反应物料添加到水中并用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用水、随后用盐水溶液洗涤。将有机物经硫酸钠干燥并浓缩以获得固体。

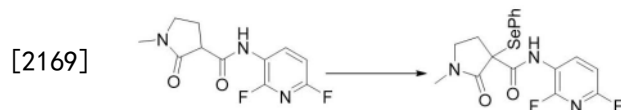
[2165] 向此固体中添加10V的正庚烷(10体积)并搅拌1h。然后过滤固体并在真空中干燥,

以得到5.5g的呈灰白色固体的N-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺(61.7%产率,纯度91.6%(根据LCMS))。

[2166] ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 10.30(s,1H),8.60-8.54(m,1H),7.19-7.16(m,1H),3.71-3.67(t,18Hz,1H),3.43-3.32(m,2H),2.89(s,3H),2.31-2.20(m,2H)。LCMS(EI): m/z 256.2(M+1)。

[2167] 制备Z

[2168] 合成N-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯基硒基)吡咯烷-3-甲酰胺

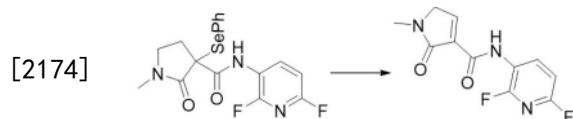


[2170] 在0℃-5℃下,向NaH(1.25g,52.08mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加溶解在THF(20mL)中的N-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺(4g,15.68mmol)。将反应物料在0℃-5℃下搅拌20分钟。在0℃-5℃下添加溶解在THF(10mL)中的苯基溴化硒(4.07g,17.25mmol)并搅拌2h。将反应物料在冷水中淬灭,用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。将合并的有机层浓缩,以得到粗化合物,将其通过硅胶柱色谱(使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液)纯化,以得到4.2g的呈浅黄色固体的N-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯基硒基)吡咯烷-3-甲酰胺。65.6%产率,纯度99.2%(根据LCMS)。

[2171] ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 10.23(brs,1H),8.71-8.64(m,1H),7.59-7.56(m,2H),7.47-7.43(m,1H),7.35-7.31(m,2H),7.19-7.16(m,1H),3.39-3.28(m,1H),3.24-3.18(m,1H),2.79(s,3H),2.63-2.55(m,1H),2.19-2.14(m,1H)。LCMS(EI): m/z 412.2(M+1)。

[2172] 制备AA

[2173] 合成N-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺:

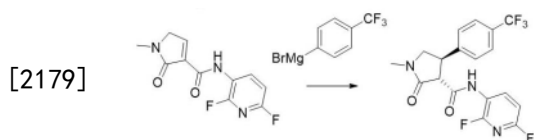


[2175] 将N-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯基硒基)吡咯烷-3-甲酰胺(4g,9.73mmol)溶解在二氯甲烷(40mL,10体积)中,在0℃-5℃下添加 H_2O_2 (2.2g,64.8mmol;30%水溶液)。将反应物料在0℃-5℃下搅拌2h。在0℃-5℃下将反应物料在 NaHCO_3 的饱和溶液中淬灭,然后进行二氯甲烷(2x 100mL)萃取。将有机层用 NaHCO_3 溶液(4x 50mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩,以得到粗品。将粗化合物悬浮在IPA(5mL)中,搅拌2h,过滤固体并干燥,以得到1.5g的呈浅黄色固体的N-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺,62.5%产率,纯度91.6%(根据LCMS)。

[2176] ^1H NMR(CDCl_3): δ 11.1(s,1H),8.98-8.92(m,1H),8.0(s,1H),6.83(m,1H)4.13(s,2H),3.15(s,3H)。LCMS(EI): m/z 254.2(M+1)。

[2177] 制备AB

[2178] 合成(3R,4R)-N-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-甲基-2-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)-吡咯烷-3-甲酰胺:

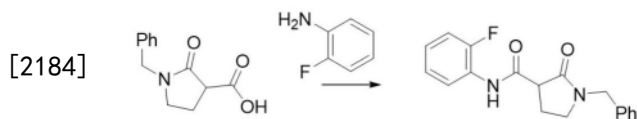


[2180] 在25mL双颈RBF中,将N-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(300mg,1.18mmol)溶解在干乙醚(10mL)中,在20℃-25℃下,添加CuBr·SMe₂(12mg,0.05mmol),随后添加(R)-2,2'-双(二苯基磷烷基)-1,1'-联萘(44mg,0.071mmol)。将反应物料在20℃-25℃下搅拌20分钟。使用干冰/乙腈将反应物料冷却至-20℃至-25℃,添加三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(0.57g,2.6mmol)并搅拌20分钟。在-20℃至-25℃下添加4-(三氟甲基)苯基溴化镁(2.2mL,1.6M)并搅拌2小时,此时TLC分析指示反应完成(50:50乙酸乙酯:己烷,R_f起始材料=0.3,R_f产物=0.5)。将反应物料在NH₄Cl水溶液(20mL)中淬灭,用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水溶液(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗品,将其通过硅胶(60-120目)柱色谱(使用乙酸乙酯/己烷(20:80)作为洗脱液)纯化,并获得120mg的呈浅黄色固体的(3R,4R)-N-(2,6-二氟吡啶-3-基)-1-甲基-2-氧代-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺(24.6%产率,纯度89.8%(根据LCMS)),根据手性HPLC,手性对映异构体比率为47.5:47.8。

[2181] ¹H NMR(CDCl₃):δ10.07(s,1H),8.76-8.69(m,1H),7.66-7.64(m,2H),7.51-7.48(m,2H),6.79-6.76(m,1H),4.16-4.09(m,1H),3.83-3.79(m,1H),3.65-3.62(d,9.6Hz,1H),3.50-3.56(m,1H),3.07(s,3H)。LCMS(ES):m/z 400.3(M+1)。

[2182] 制备AC

[2183] 使用丙基膦酸酐(T3P)合成1-苄基-N-(2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺。



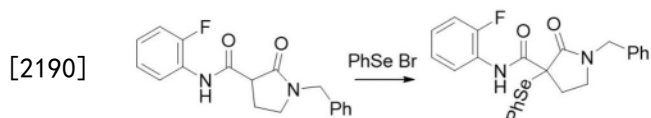
[2185] 将1-苄基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸(3g,13.69mmol)(参见WO 2010/142801)溶解在二甲基甲酰胺(15mL,5体积)中,冷却至0℃-5℃,添加三乙胺(4.15g,41.0mmol)、2-氟苯胺(1.67g,15.06mmol),然后在0℃-5℃下添加丙基膦酸酐(T3P)(8.7g,27.36mmol;在EtOAc中的50%溶液)。将反应物料在0℃-5℃下搅拌2h。将反应物料添加到水中并用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用水随后用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并且浓缩,以得到固体。向此固体中添加庚烷(10体积)并搅拌1h,过滤并在真空中干燥,以得到4.0g的呈灰白色固体的1-苄基-N-(2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺。95.2%产率,纯度94.6%(根据LCMS)。

[2186] ¹H NMR(DMSO-d₆):δ10.12(s,1H),8.06-8.01(m,1H),7.37-7.30(m,2H),7.28-7.24(m,4H),7.20-7.14(m,2H),4.44(s,2H),3.85-3.81(t,J=8Hz,1H),3.36-3.22(m,2H),2.31-2.22(m,2H)。

[2187] LCMS(EI):m/z 313.3(M+1)。

[2188] 制备AD

[2189] 合成1-苄基-N-(2-氟苯基)-2-氧代-3-(苯基硒基)吡咯烷-3-甲酰胺:



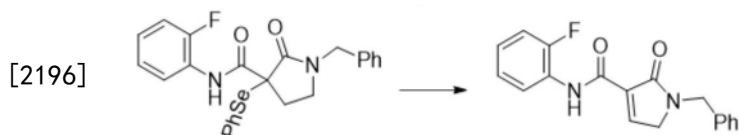
[2191] 在0℃-5℃下,向NaH(974mg, 40.59mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加溶解在THF(20mL, 5.2体积)中的1-苄基-N-(2-氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺(3.8g, 12.17mmol)。将反应物料在0℃-5℃下搅拌20分钟。在0℃-5℃下添加溶解在THF(10mL)中的苯基溴化硒(3.16g, 13.39mmol)并搅拌2h。将反应物料在冷水中淬灭,用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。将合并的有机层浓缩,以得到粗化合物,将其通过硅胶柱色谱(使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液)纯化,以得到5.1g的呈浅黄色固体的1-苄基-N-(2-氟苯基)-2-氧代-3-(苯基硒基)吡咯烷-3-甲酰胺(89.4%产率,纯度98.6%(根据LCMS))。

[2192] ¹H NMR(DMSO-d₆): δ10.12(brs, 1H), 8.33-8.29(t, J=8Hz, 1H), 7.61-7.59(m, 2H), 7.40-7.30(m, 8H), 7.12-7.10(m, 3H), 4.56-4.41(dd, 2H), 3.26-3.12(m, 2H), 2.68-2.60(m, 1H), 2.28-2.22(m, 1H)。

[2193] LCMS(EI): m/z 469.3(M+1)。

[2194] 制备AE

[2195] 合成1-苄基-N-(2-氟苯基)-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺:

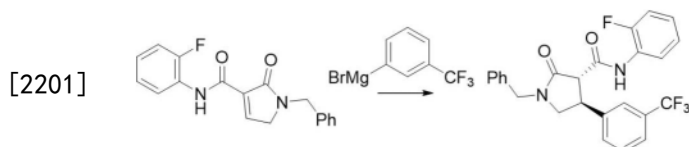


[2197] 将1-苄基-N-(2-氟苯基)-2-氧代-3-(苯基硒基)吡咯烷-3-甲酰胺(5g, 10.68mmol)溶解在二氯甲烷(50mL, 10体积)中,在0℃-5℃下添加H₂O₂(2.4g, 71.22mmol; 30%溶液)。将反应物料在0℃-5℃下搅拌2h。将反应物料在冰冷的饱和NaHCO₃溶液中淬灭并用二氯甲烷(3x 100mL)萃取。将有机层用NaHCO₃溶液(2x100 mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,以得到粗品。将粗化合物悬浮在IPA(10mL, 2体积)中,搅拌2h,过滤固体并干燥,以得到2.2g的呈灰白色固体的1-苄基-N-(2-氟苯基)-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺。66.6%产率,纯度94.4%(根据LCMS)。

[2198] LCMS(EI): m/z 311.2(M+1)。

[2199] 制备AF

[2200] 合成(3S,4S)-1-苄基-N-(2-氟苯基)-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺



[2202] 在25mL双颈RBF中,将1-苄基-N-(2-氟苯基)-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(300mg, 0.96mmol)溶解在干乙醚(9mL)中,在20℃-25℃下,添加CuBr·SMe₂(mg, mmol),随后添加(R)-2,2'-双(二苯基磷烷基)-1,1'-联萘(10mg, 0.04mmol)。将反应物料在20℃-25℃下搅拌20分钟。使用干冰/乙腈将反应物料冷却至-20℃至-25℃,添加三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(0.46g, 2.1mmol)并搅拌20分钟。在-20℃至-25℃下添加(3-(三氟甲基)苯基)

溴化镁 (1.8mL, 1.6M) 并搅拌2小时。将反应物料在NH₄Cl水溶液 (20mL) 中淬灭, 用乙酸乙酯 (2x 50mL) 萃取。将合并的有机层用饱和盐水溶液 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶 (60-120目) 柱色谱 (使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液) 纯化, 并获得50mg的呈油状液体的1-苄基-N- (2-氟苯基) -2-氧代-4- (3- (三氟甲基) 苯基) 吡咯烷-3-甲酰胺。

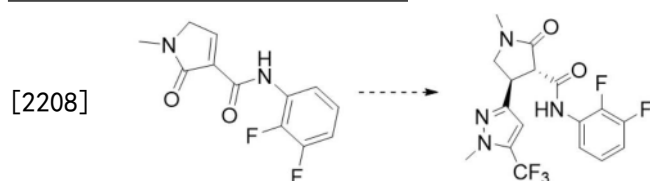
[2203] 16.6%产率, 纯度42.5% (根据LCMS)。

[2204] ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 10.15 (s, 1H), 8.0-7.97 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65-7.56 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 4H), 7.29-7.24 (m, 2H), 4.54-4.42 (m, 2H), 4.19-4.17 (m, 1H), 4.10-4.08 (q, J=8Hz, 1H), 3.80-3.75 (t, J=12Hz, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H)。

[2205] LCMS (ES) : m/z 457.3 (M+1)。

[2206] 制备AG

[2207] 合成 (3S, 4R) -N- (2, 3-二氟苯基) -1-甲基-4- (1-甲基-5- (三氟甲基) -1H-吡唑-3-基) -2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺



[2209] 在25mL双颈RBF中, 将3-溴-1-甲基-5- (三氟甲基) -1H-吡唑 (810mg, 3.57mmol) 溶解在干乙醚 (10mL, 12.5体积) 中。将反应物料冷却至-78℃至-70℃, 向反应混合物中添加正丁基锂 (4.28mL, 2.5M, 3.0当量)。允许将RM在-78℃-70℃下搅拌1h。在另一个烧瓶中, 取得在干乙醚 (9mL, 30体积) 中的N- (2, 3-二氟苯基) -1-甲基-2-氧代-2, 5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺 (300mg, 1.19mmol)、溴化铜 (I) 二甲基硫醚络合物 (12mg, 0.059mmol) 和2, 2'-双 (二苯基磷烷基) -1, 1'-联萘 (44mg, 0.071mmol), 并将反应混合物冷却至-78℃-70℃。在-78℃-70℃下向此RM中逐滴添加锂化的N- (2, 3-二氟苯基) -1-甲基-2-氧代-2, 5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺并搅拌1h。将反应物料在NH₄Cl水溶液中淬灭, 用乙酸乙酯 (2x 25mL) 萃取。将合并的有机层用饱和盐水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶 (60-120目) 柱色谱 (使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液) 纯化, 并获得30mg的呈无色液体的 (3S, 4R) -N- (2, 3-二氟苯基) -1-甲基-4- (1-甲基-5- (三氟甲基) -1H-吡唑-3-基) -2-氧代吡咯烷-3-甲酰胺及其对映异构体。6%产率, 纯度43.2% (通过LCMS得出)。

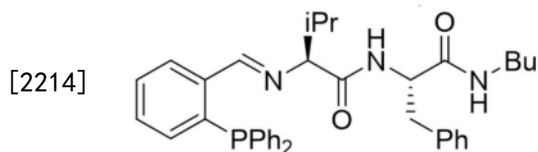
[2210] LCMS (ES) : m/z 403.3 (M+1)。

[2211] 制备AH

[2212] 使用 (CuOTf)₂·C₆H₆ 合成 (3S, 4S) -N- (2-氟苯基) -1-甲基-2-氧代-4- (3- (三氟甲基) 苯基) 吡咯烷-3-甲酰胺

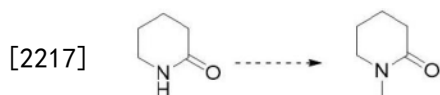
[2213] 将N- (2-氟苯基) -1-甲基-2-氧代-2, 5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺 (500mg, 2.13mmol) 溶解在干乙醚 (20mL, 4体积), 在20℃-25℃添加溴化铜 (I) 二甲基硫醚络合物 (22mg, 0.1mmol) 和 (S) -N- ((S) -1- (丁基氨基) -1-氧代-3-苯基丙-2-基) -2- ((E) -2- (二苯基磷烷基) 亚苄基) 氨基) -3-甲基丁酰胺 (76mg, 0.12mmol) 并在20℃-25℃下搅拌20分钟。将反应物料冷却至-17℃至-23℃, 添加三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯 (1g, 4.68mmol) 并搅拌10min。在-17℃至-23℃下添加3- (三氟甲基) 苯基溴化镁 (7.9mL, 0.8M, 3.0当量) 并搅拌2小时。将反应物料在NH₄Cl水溶液中淬灭, 用乙酸乙酯 (2x 25mL) 萃取。将合并的有机层用饱

和盐水溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,以得到960mg的呈无色液体的粗(3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺,根据手性HPLC,手性对映异构体比率为1:1.43(S,S对映异构体过量)。



[2215] 制备AI

[2216] 合成1-甲基哌啶-2-酮



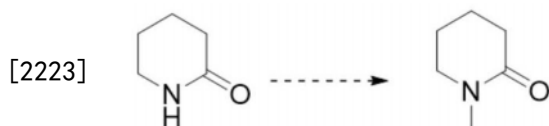
[2218] 在0℃-5℃下取得在THF (50mL, 5.5体积) 中的氢化钠 (9.0g, 378.7mmol), 添加溶解在THF (50mL, 10体积) 中的哌啶-2-酮 (25g, 252.5mmol)。在搅拌30min后, 向反应混合物中逐滴添加甲基碘 (89.5g, 631.3mmol)。将RM缓慢温热至20℃-25℃并搅拌6h。将反应物料在稀HCL中淬灭, 用10% MeOH:DCM (2x 250mL) 萃取。将合并的有机层在硫酸钠中干燥并浓缩, 以得到粗化合物, 将其通过硅胶柱色谱 (使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液) 纯化, 以得到27.0g的呈无色液体的1-甲基哌啶-2-酮 (94.7%产率, 纯度94.5% (根据LCMS))。

[2219] ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 3.23-3.20 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.18-2.15 (t, J is 12Hz, 2H), 1.73-1.65 (m, 4H)。

[2220] LCMS (EI) : m/z 114.0 (M+1)。

[2221] 制备AJ

[2222] 合成1-甲基-2-氧代哌啶-3-甲酸:



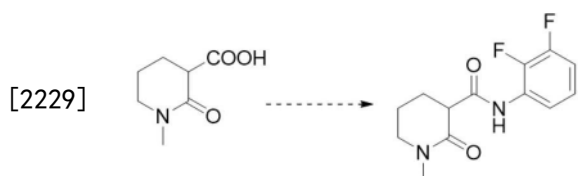
[2224] 在0℃-5℃下取得在THF (50mL, 9.4体积) 中的氢化钠 (5.3g, 221.23mmol), 添加溶解在THF (25mL, 5体积) 中的1-甲基哌啶-2-酮 (5g, 44.24mmol)。将RM温热至60℃-65℃并在此温度下搅拌1h。在搅拌1h后, 向反应混合物中逐滴添加碳酸二乙酯 (31.3g, 265.26mmol), 并在60℃-65℃下搅拌12h。将反应物料在冷水中淬灭并用2-MeTHF萃取。将水层用HCL酸化, 用10% IPA:DCM (5x 50mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩以得到粗品。将粗化合物悬浮在IPA (5体积) 中, 搅拌2h, 过滤固体并干燥, 以得到4.7g的呈灰白色固体的1-甲基-2-氧代哌啶-3-甲酸。68.1%产率, 纯度94.7% (根据LCMS)。

[2225] ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 12.56 (s, 1H), 3.33-3.20 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.88-1.69 (m, 3H)。

[2226] LCMS (EI) : m/z 158.1 (M+1)。

[2227] 制备AK

[2228] 合成N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代哌啶-3-甲酰胺



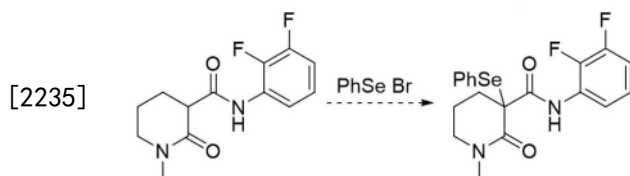
[2230] 将1-甲基-2-氧代哌啶-3-甲酸(4g, 25.4mmol)溶解在二甲基甲酰胺(20ml, 5体积)中, 冷却至0℃-5℃, 在0℃-5℃下, 添加三乙胺(7.7g, 76.4mmol)、2,3-二氟苯胺(3.6g, 28.0mmol), 然后添加T3P(32.4g, 101.9mmol; 在EtOAc中的50%溶液)。将反应物料在0℃-5℃下搅拌2h。将反应物料添加到水中并用乙酸乙酯(2x 50ml)萃取。将合并的有机层用水随后用盐水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥并且浓缩, 以得到固体。向此固体中添加庚烷(10体积)并搅拌1h, 过滤并在真空中干燥, 以得到2.1g的呈灰白色固体的N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代哌啶-3-甲酰胺。29.4%产率, 纯度92.2%(根据LCMS)。

[2231] ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 10.29(s, 1H), 7.83-7.7.78(m, 1H), 7.20-7.13(m, 2H), 3.62-3.58(t, 16Hz, 1H), 3.37-3.25(m, 2H), 2.89(s, 3H), 2.05-2.0(m, 2H), 1.99-1.85(m, 1H), 1.76-1.70(m, 1H)。

[2232] LCMS(EI): m/z 269.2(M+1)。

[2233] 制备AL

[2234] 合成N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯基硒基)哌啶-3-甲酰胺



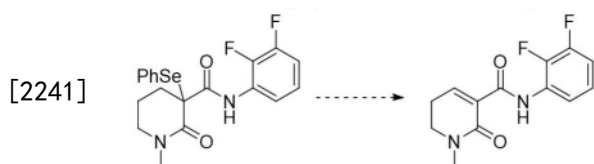
[2236] 将N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代哌啶-3-甲酰胺(2g, 7.46mmol)溶解在THF(20ml, 10体积)中, 在0℃-5℃下添加NaH(0.89g, 37.3mmol)。将反应物料在0℃-5℃下搅拌30分钟。在0℃-5℃下添加溶解在THF(5mL)中的苯基溴化硒(1.76g, 7.46mmol)并搅拌2h。将反应物料在冷水中淬灭, 用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机层浓缩, 以得到粗化合物, 将其通过硅胶柱色谱(使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液)纯化, 以得到2.6g的呈浅黄色固体的N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯基硒基)哌啶-3-甲酰胺。83.8%产率, 纯度93.1%(根据LCMS)。

[2237] ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 10.94(s, 1H), 7.98-7.94(m, 1H), 7.53-7.51(m, 2H), 7.45-7.41(m, 1H), 7.34-7.31(m, 2H), 7.19-7.11(m, 2H), 3.40-3.31(m, 2H), 2.93(s, 3H), 2.23-2.17(m, 1H), 2.19-1.88(m, 2H), 1.67-1.64(m, 1H)。

[2238] LCMS(EI): m/z 425.2(M+1)。

[2239] 制备AM

[2240] 合成N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺



[2242] 将N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯基硒基)哌啶-3-甲酰胺(2.5g,

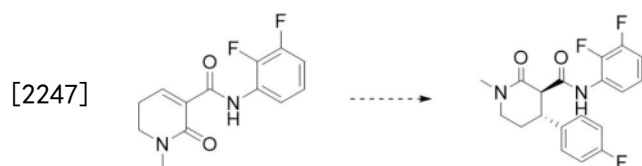
5.89mmol) 溶解在MDC (25mL, 10体积) 中, 在0℃-5℃下添加H₂O₂ (1.3g, 39.30mmol; 30%溶液)。将反应物料在0℃-5℃下搅拌2h。将反应物料在冰冷的饱和NaHCO₃溶液中淬灭并用二氯甲烷 (2x 50mL) 萃取。将有机层用NaHCO₃溶液 (3x 20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 以得到粗品。将粗化合物悬浮在IPA (5mL) 中, 搅拌2h, 过滤固体并干燥, 以得到1.2g的呈浅黄色固体的N- (2,3-二氟苯基) -1-甲基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺, 80%产率, 纯度98.3% (根据LCMS)。

[2243] ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ12.32 (s, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 7.86-7.84 (t, Jis 8 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 3.53-3.49 (t, Jis 16 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 2H)。

[2244] LCMS (EI) : m/z 267.2 (M+1)。

[2245] 制备AN

[2246] 合成anti-N- (2,3-二氟苯基) -4- (4-氟苯基) -1-甲基-2-氧代哌啶-3-甲酰胺



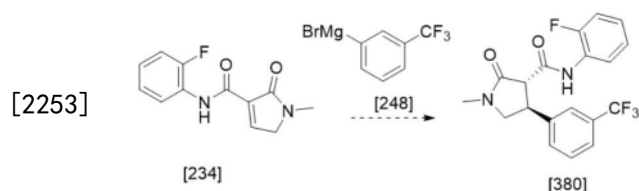
[2248] 在25mL双颈RBF中, 将1-溴-4-氟苯 (530mg, 3.0mmol) 溶解在干THF (6mL, 11体积) 中。将反应物料冷却至-78℃至-70℃, 向反应混合物中添加正丁基锂 (1.8mL, 2.5M, 1.5当量)。允许将RM在-78℃-70℃下搅拌1h。在另一个烧瓶中, 取得在THF (5mL, 20体积) 中的N- (2,3-二氟苯基) -1-甲基-2-氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺 (250mg, 0.93mmol)、溴化铜(I) 二甲基硫醚络合物 (9mg, 0.046mmol) 和2,2'-双(二苯基磷烷基)-1,1'-联萘 (35mg, 0.056mmol), 并将反应混合物冷却至-78℃-70℃。在-78℃-70℃下向此RM中逐滴添加锂化的1-溴-4-氟苯并搅拌1h。将反应物料在NH₄Cl水溶液中淬灭, 用乙酸乙酯 (2x 50mL) 萃取。将合并的有机层用饱和盐水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶 (60-120目) 柱色谱 (使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液) 纯化, 并获得40mg的呈灰白色固体的anti-N- (2,3-二氟苯基) -4- (4-氟苯基) -1-甲基-2-氧代哌啶-3-甲酰胺。11.7%产率, 纯度约90% (通过LCMS得出)。

[2249] ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ9.91 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 4H), 3.84-3.81 (d, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.07-1.96 (m, 2H)。

[2250] LCMS (ES) : m/z 363.3 (M+1)。

[2251] 制备ANa

[2252] 使用在甲基叔丁基醚中的(R) - (+) -1,1'-双(2-萘酚) 作为溶剂合成(3S,4S) -N- (2-氟苯基) -1-甲基-2-氧代-4- (3- (三氟甲基) 苯基) 吡咯烷-3-甲酰胺



[2254] 在25mL烧瓶A中, 在20℃-25℃下将(R) - (+) -1,1'-双(2-萘酚) (91mg, 0.320mmol) 吸收到2mL的干甲基叔丁基醚中并搅拌50min。在烧瓶B中, 在氮气下在0℃-5℃下, 将(3- (三氟甲基) 苯基) 溴化镁 (5.3mL, 4.26mmol, 在Et₂O中0.8M) 缓慢添加到在3mL干甲基叔丁基醚

中的双-[2-(N,N-二甲基氨基乙基醚 (683mg, 4.27mmol) 中, 然后搅拌30min。然后在0℃-5℃下将混合物A引入混合物B中。然后将RM温热至20℃-25℃, 并搅拌1h。然后将RM冷却至0℃-5℃, 逐滴添加在甲基叔丁基醚 (5mL) 中的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺 (500mg, 2.13mmol)。将混合物温热至20℃-25℃并搅拌12h。将反应应用10% HCl水溶液淬灭并用乙酸乙酯 (25mL x 2) 萃取。将合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥, 并在真空中蒸发, 以得到800mg的粗品。将粗产物通过硅胶 (60-120目) 柱色谱 (使用乙酸乙酯/己烷 (20:80) 作为洗脱液) 纯化, 并获得50mg的 (3S, 4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基) 苯基) 吡咯烷-3-甲酰胺, 根据手性HPLC, 手性对映异构体比率 (R,R对映异构体:S,S对映异构体) 为1:2。

[2255] LCMS (ES) : m/z 381.2 (M+1)。

[2256] 制备A0

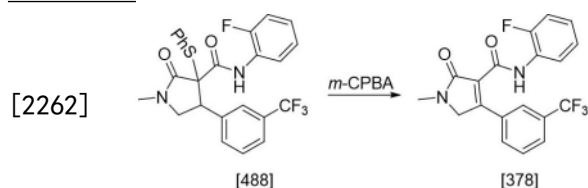
[2257] 合成N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯硫基)-4-(3-(三氟甲基) 苯基) 吡咯烷-3-甲酰胺

[2258] 在0℃-5℃下, 向NaH (0.94g, 39.47mmol) 在THF (10mL) 中的搅拌溶液中添加在THF (10mL) 中的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基) 苯基) 吡咯烷-3-甲酰胺 (1.5g, 3.94mmol)。将反应物料在0℃-5℃下搅拌20分钟。在0℃-5℃下添加在THF (10mL) 中的二苯基二硫醚 (1.29g, 5.92mmol)。将RM在20℃-25℃下搅拌48h。将反应物料在冷水中淬灭, 用乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取。将合并的有机层浓缩, 以得到粗化合物, 将其通过硅胶柱色谱 (使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液) 纯化, 以得到1.5g的呈灰白色固体的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯硫基)-4-(3-(三氟甲基) 苯基) 吡咯烷-3-甲酰胺。78.9%产率, 纯度96.6% (根据LCMS)。

[2259] ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 10.28 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 5H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.19-7.02 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.91 (s, 3H)。LCMS (EI) : m/z 489.3 (M+1)。

[2260] 制备AP

[2261] 合成N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基) 苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺



[2263] 将N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-3-(苯硫基)-4-(3-(三氟甲基) 苯基) 吡咯烷-3-甲酰胺 (1.5g, 3.07mmol) 溶解在二氯甲烷 (15mL, 10体积) 中, 在20℃-25℃下添加间CPBA (1.05g, 6.14mmol)。将反应物料在20℃-25℃下搅拌4h。将反应物料在冰冷的饱和NaHCO₃溶液中淬灭, 并用二氯甲烷 (2x 50mL) 萃取。将有机层用NaHCO₃溶液 (2x 50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 以得到粗品。将固体悬浮在庚烷 (10mL) 中, 搅拌2h, 过滤固体并干燥, 以得到600mg的呈灰白色固体的N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-4-(3-(三氟甲基) 苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺 (54.5%产率, 纯度82.8% (根据LCMS))。

[2264] ¹H NMR (CDCl₃) : δ 11.52 (s, 1H), 8.40-8.36 (m, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.79 (s,

1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.14-7.04 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 3.21 (s, 3H)。
LCMS (EI): m/z 379.2 (M+1)。

[2265] 本领域技术人员认识到,各种官能团可以转化成其他官能团以提供由如上所定义的通式1所涵盖的不同饱和靶标化合物。有关以简单明了的方式说明官能团相互转化的有价值的来源,参见Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* [全面的有机转化: 官能团制备指南], 2nd Ed. [第2版], Wiley-VCH, New York [纽约], 1999。

[2266] 应当认识到,上述用于制备饱和靶标化合物和对应的新颖且有创造性的中间体的一些试剂和反应条件可能与制备它们的创造性的中间体中存在的某些官能团不相容。在这些情况下,将保护/去保护序列或官能团互相转化并入合成中将有助于获得所需产物。保护基团的使用和选择对于化学合成领域的技术人员是清楚的(参见例如, Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis* [有机合成中的保护基团], 2nd ed. [第2版]; Wiley: New York [纽约], 1991)。

[2267] 本领域技术人员将认识到,在一些情况下,在引入如任何单独方案中所述的给定试剂之后,可能需要进行未详细描述另外的常规合成步骤,以完成尤其是如上所定义的通式1所涵盖的饱和靶标化合物和本文详述的新颖的且有创造性的中间体的合成。本领域技术人员还将认识到,可能需要以不同于所描绘的用以制备包括饱和靶标化合物在内的化合物的特定方案所隐含的顺序进行上述方案中所展示的步骤的组合。

[2268] 本领域技术人员还将认识到,饱和靶标化合物和创造性的中间体、杂质、标记和降解化合物(尤其包括如本文描述和定义的通式II、III、IV和D所涵盖的化合物)可进行各种亲电、亲核、自由基、有机金属、氧化和还原反应以添加取代基或修饰现有的取代基。

[2269] 无需进一步阐述,认为使用本披露说明书,本领域技术人员可以最大程度地利用本发明。因此,上述实例、所描述的实施例和工艺的描述应被解释为仅仅是说明性的,而丝毫不以任何方式限制本披露。

[2270] 诸位发明人要求保护其发明的所有工作实施例,如果无意中不可行的实施例无意地包括在广泛描述或定义的范围之内,则发明人澄清所有不可行的实施例被明确且毫无保留地排除在受保护的权利要求之外。换句话说,根据定义,不可行的实施例在所要求的保护范围的广度之外。

[2271] 诸位发明人要求保护他们的发明的所有新颖的且非显而易见的实施例,如果无意中将非新颖的实施例无意地包括在广泛描述或定义的范围之内,则诸位发明人澄清所有此类预期实施例是并且已经被排除在受保护的权利要求之外。换句话说,如果在包括几种化合物的多组分实施例中,在审查时确定包括所涵盖的组分组的某个预期成员,则根据定义,诸位发明人并非旨在包括它,而是该化合物是并且总是在所要求的保护范围的广度之外。应通过删除错误的组成员来纠正由于组织不正确而无意中将预期化合物包括在广泛的化合物列表中的错误,而不会影响该列表或组中的其余化合物。

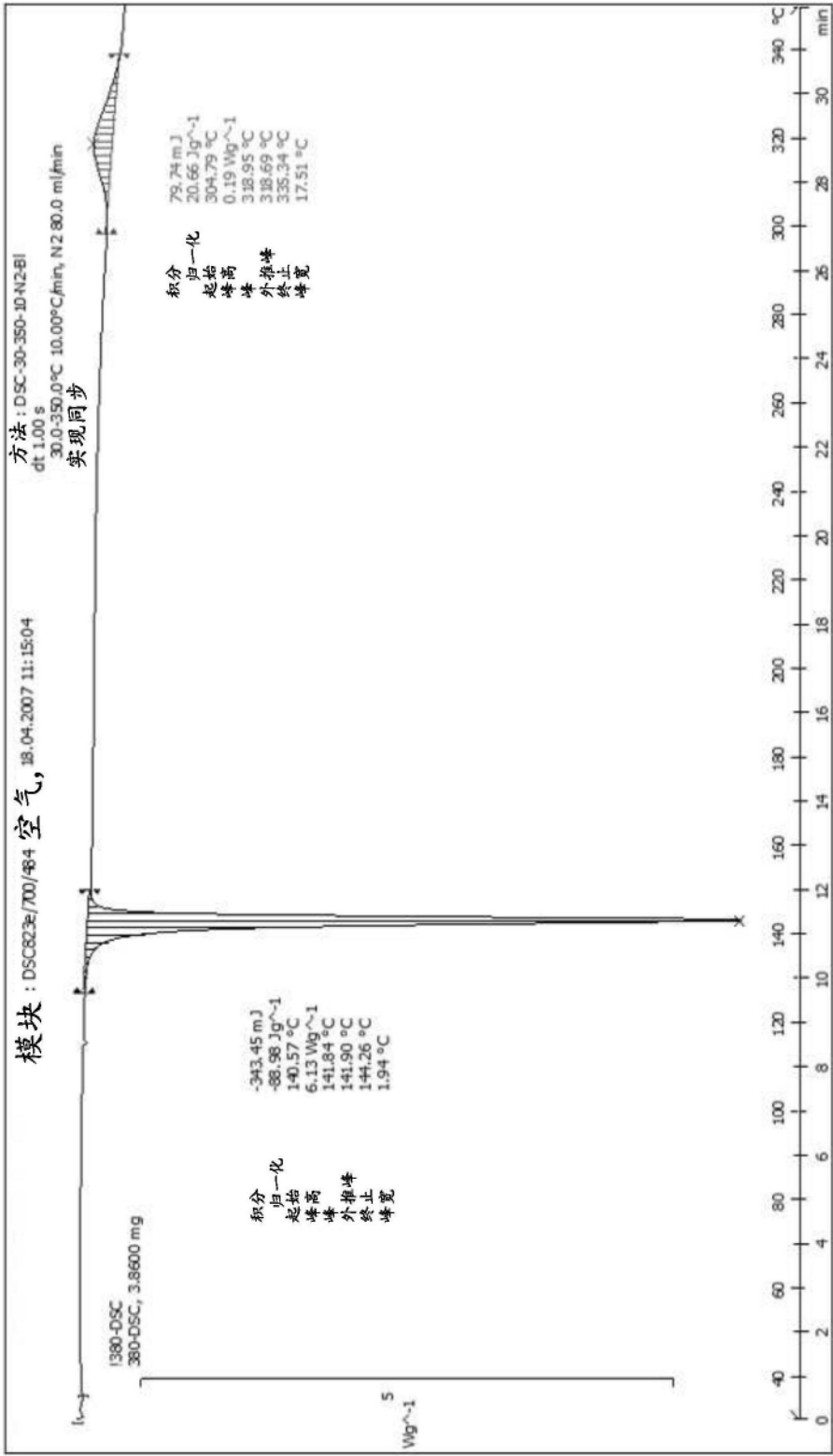


图1

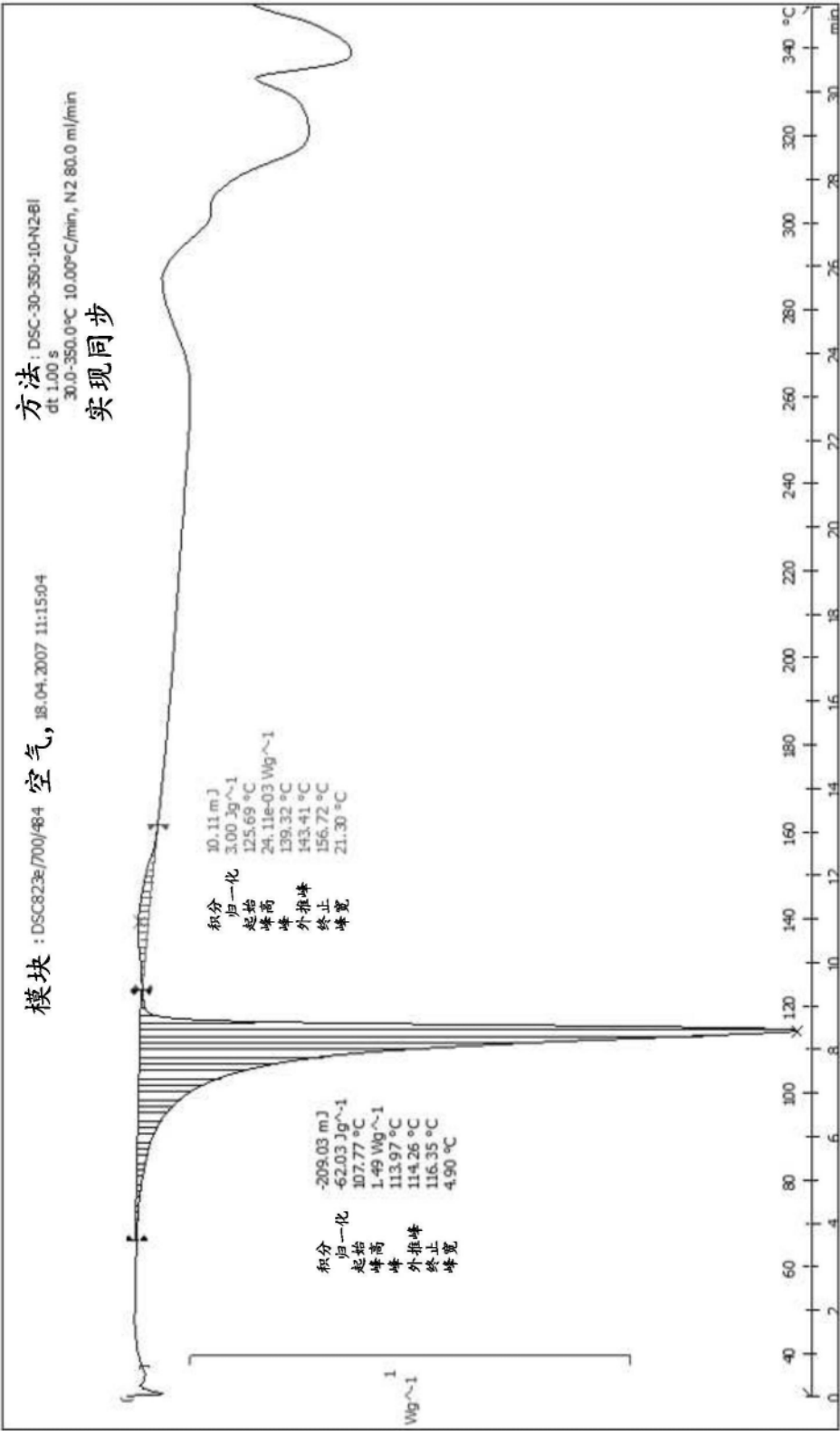


图2

运行日期: 2021年7月7日11:59
仪器: TGA Q500 V20.13 Build 39

方法: 斜坡RT->300oC@5oC/min
评价: 300oC-iso5min 吹扫 N2=90ml/min 空白校正

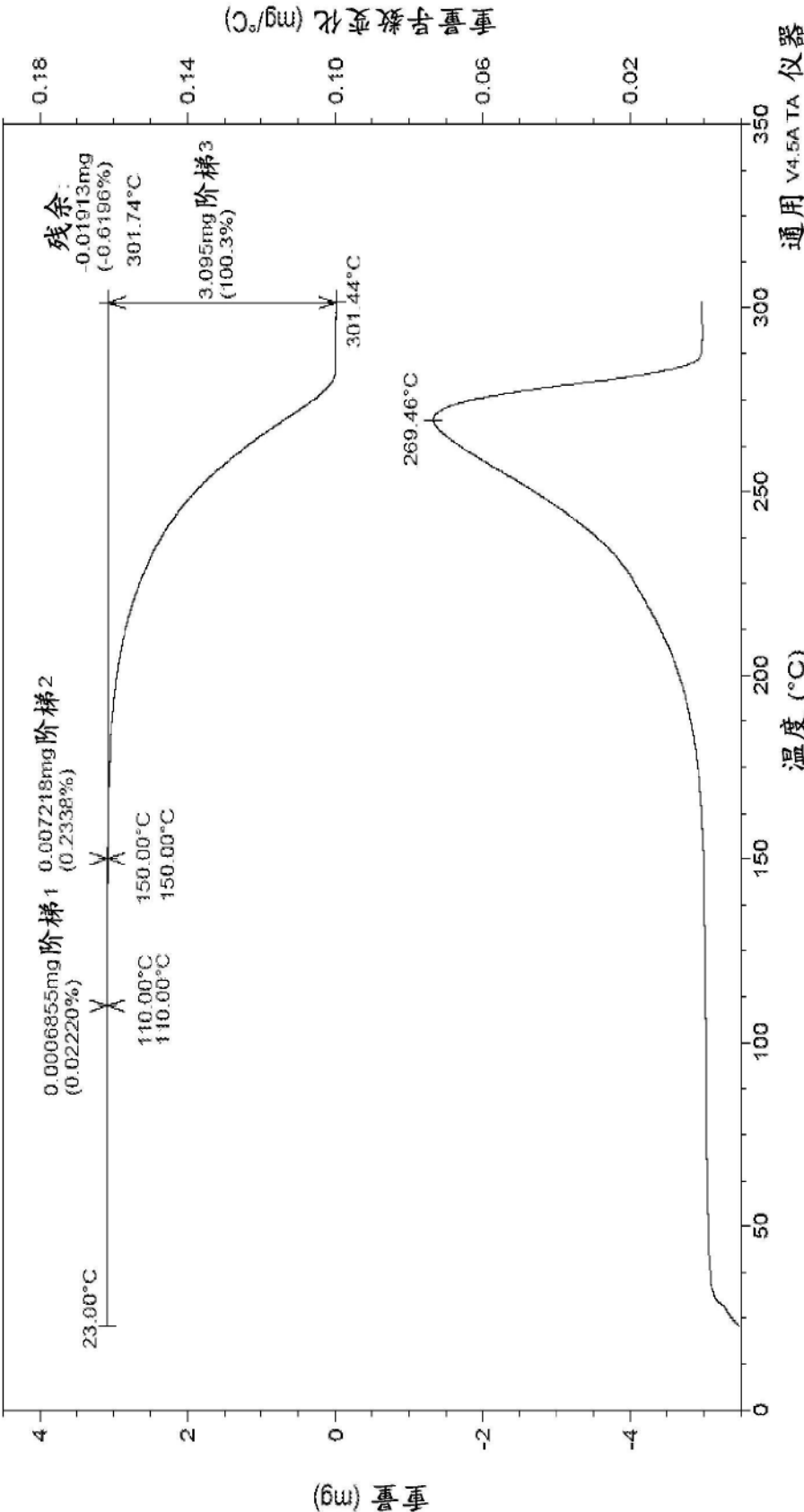


图3

运行日期: 2021年7月8日06:53
仪器: TGA Q500 V20.13 Build 39

方法: 斜坡 RT-->300oC@5oC/min
评价: 300oC-Iso5min 吹扫 N2=90ml/min 空白校正

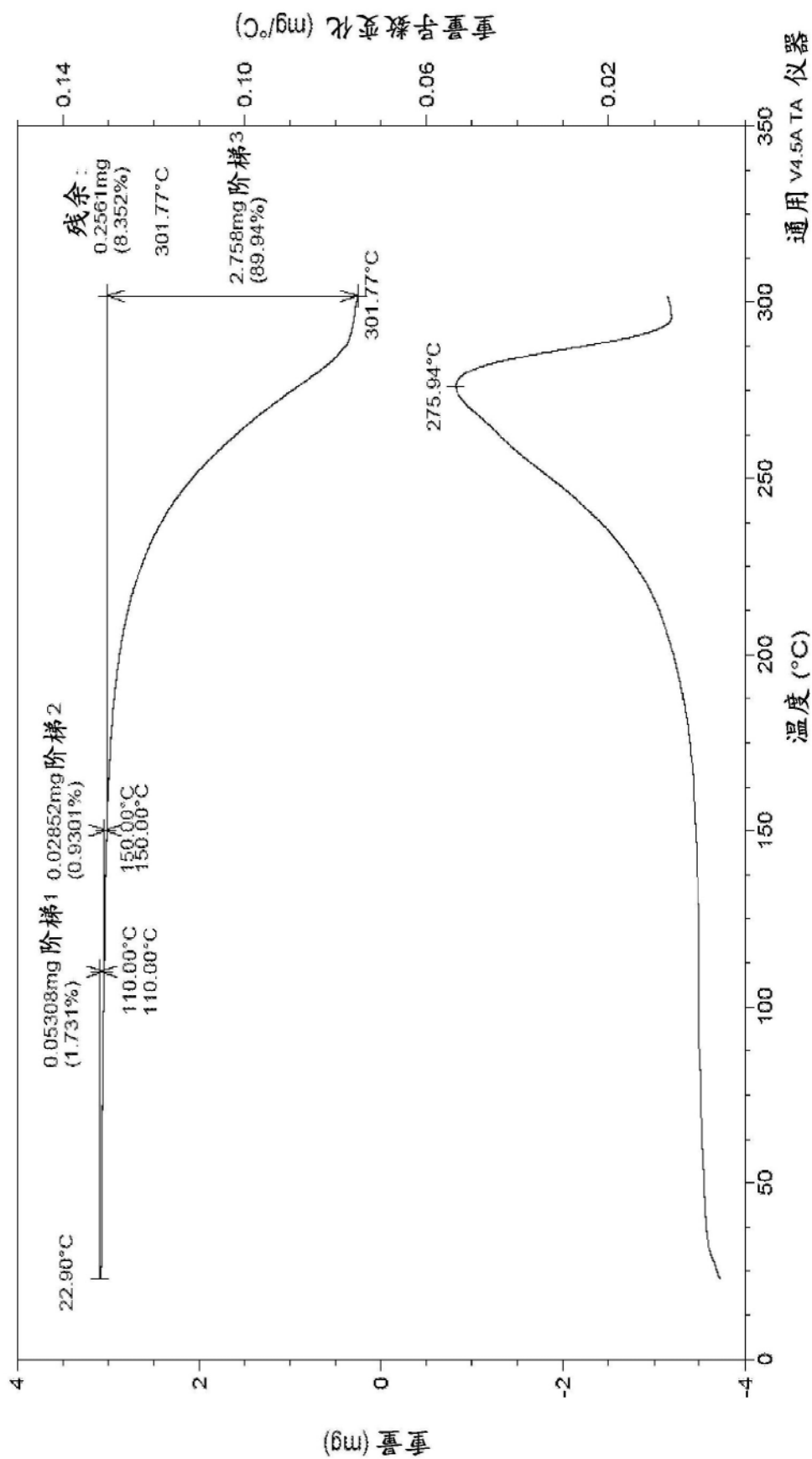


图4

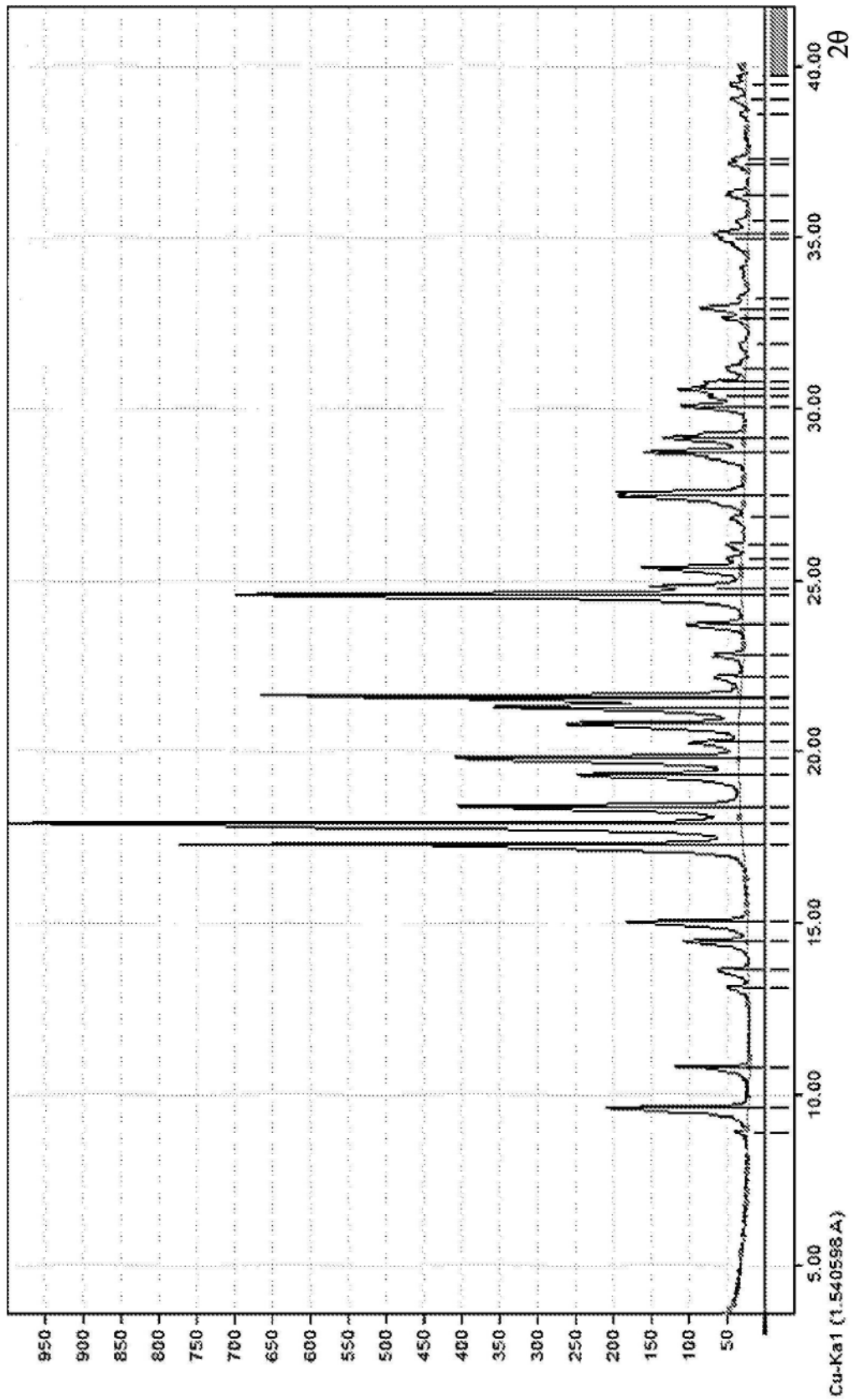


图5

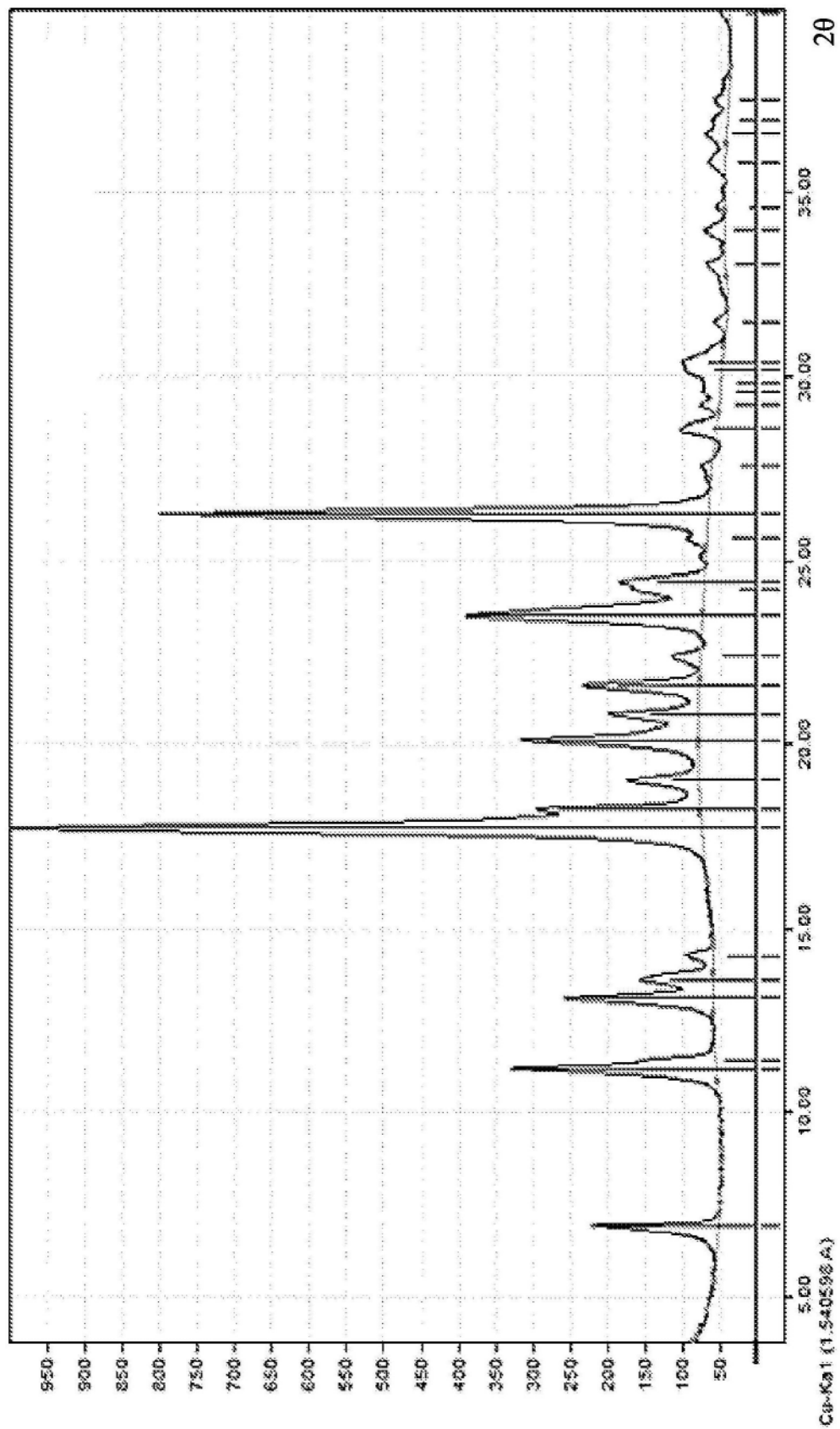


图6

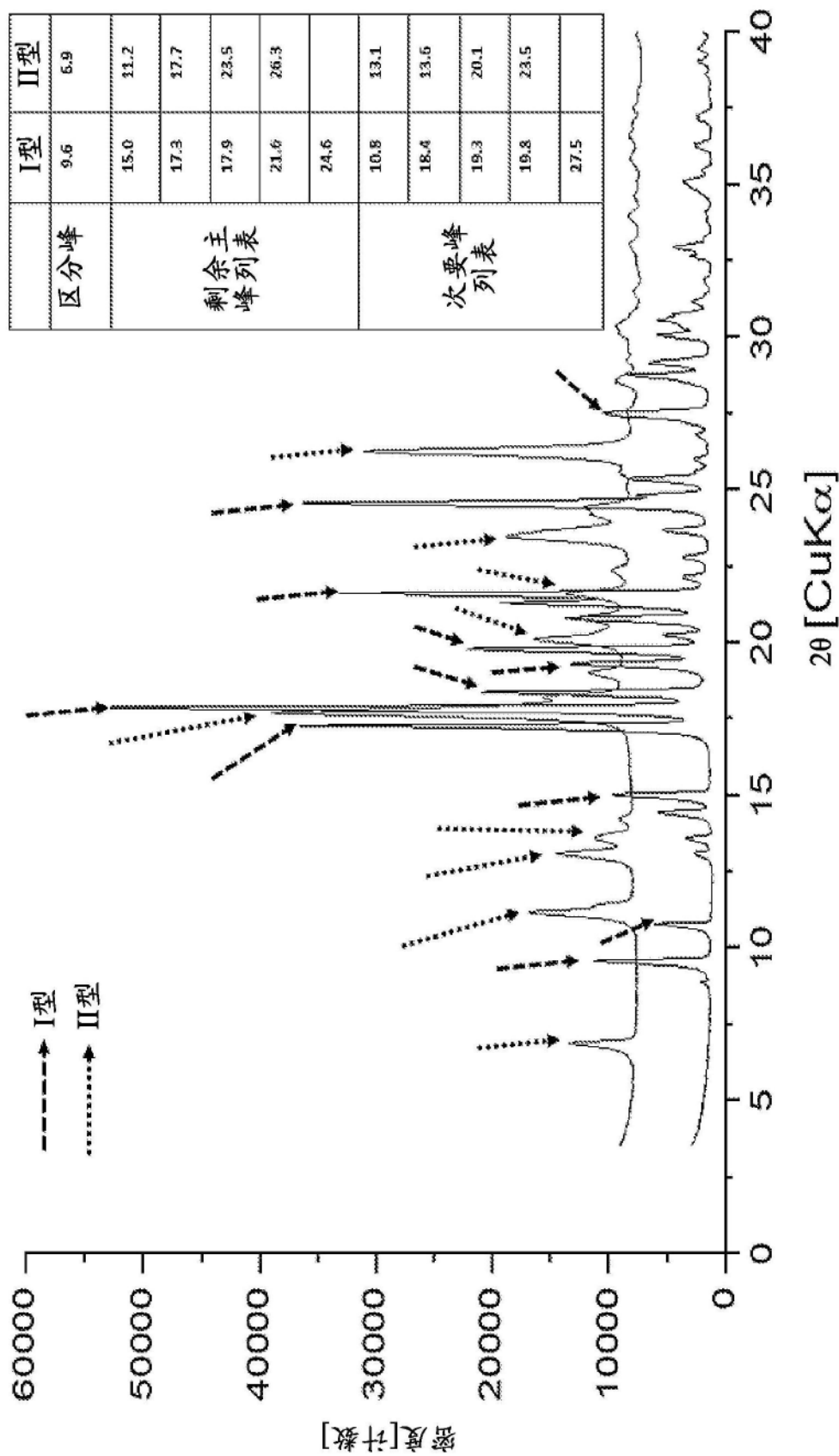


图7

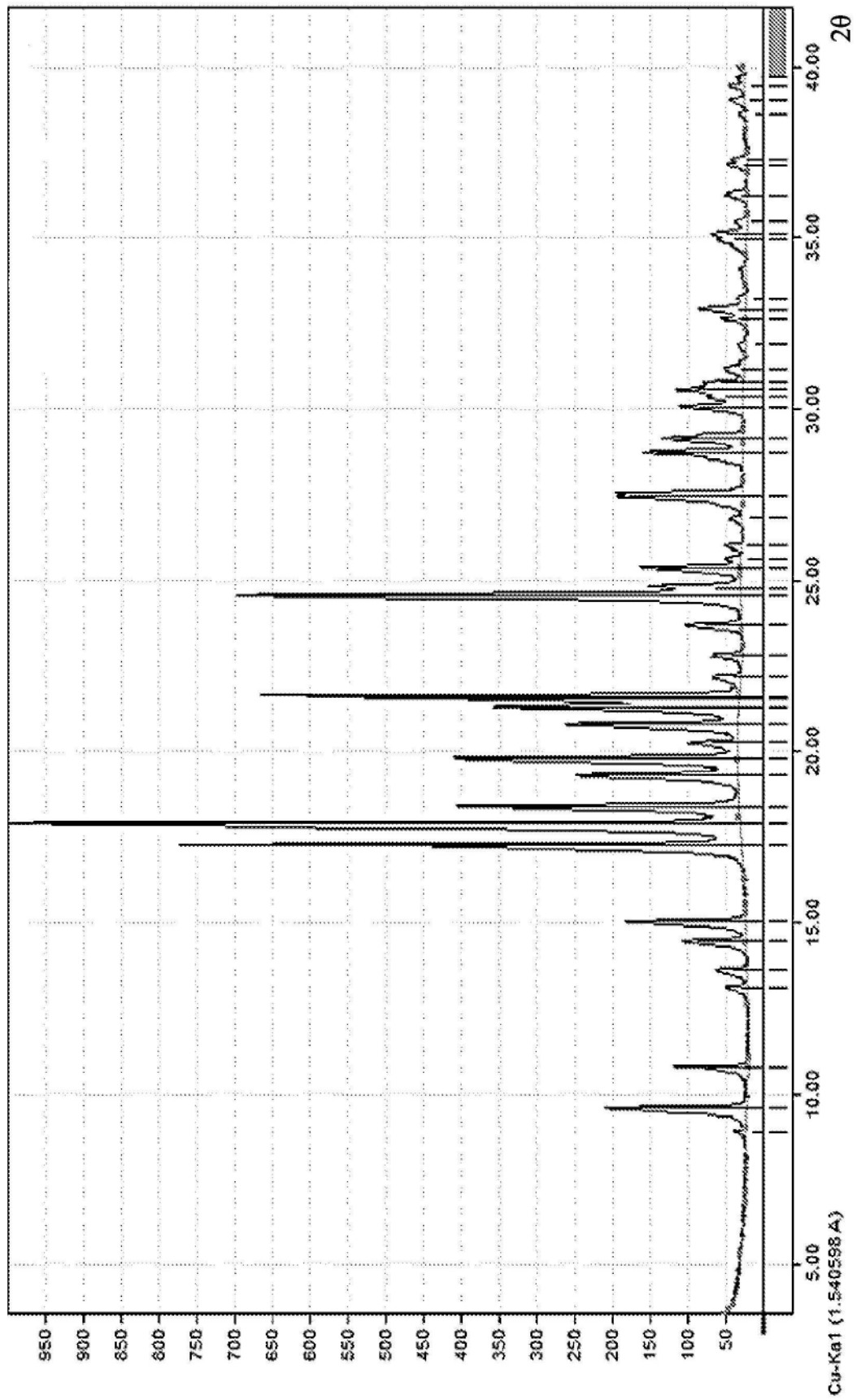


图8

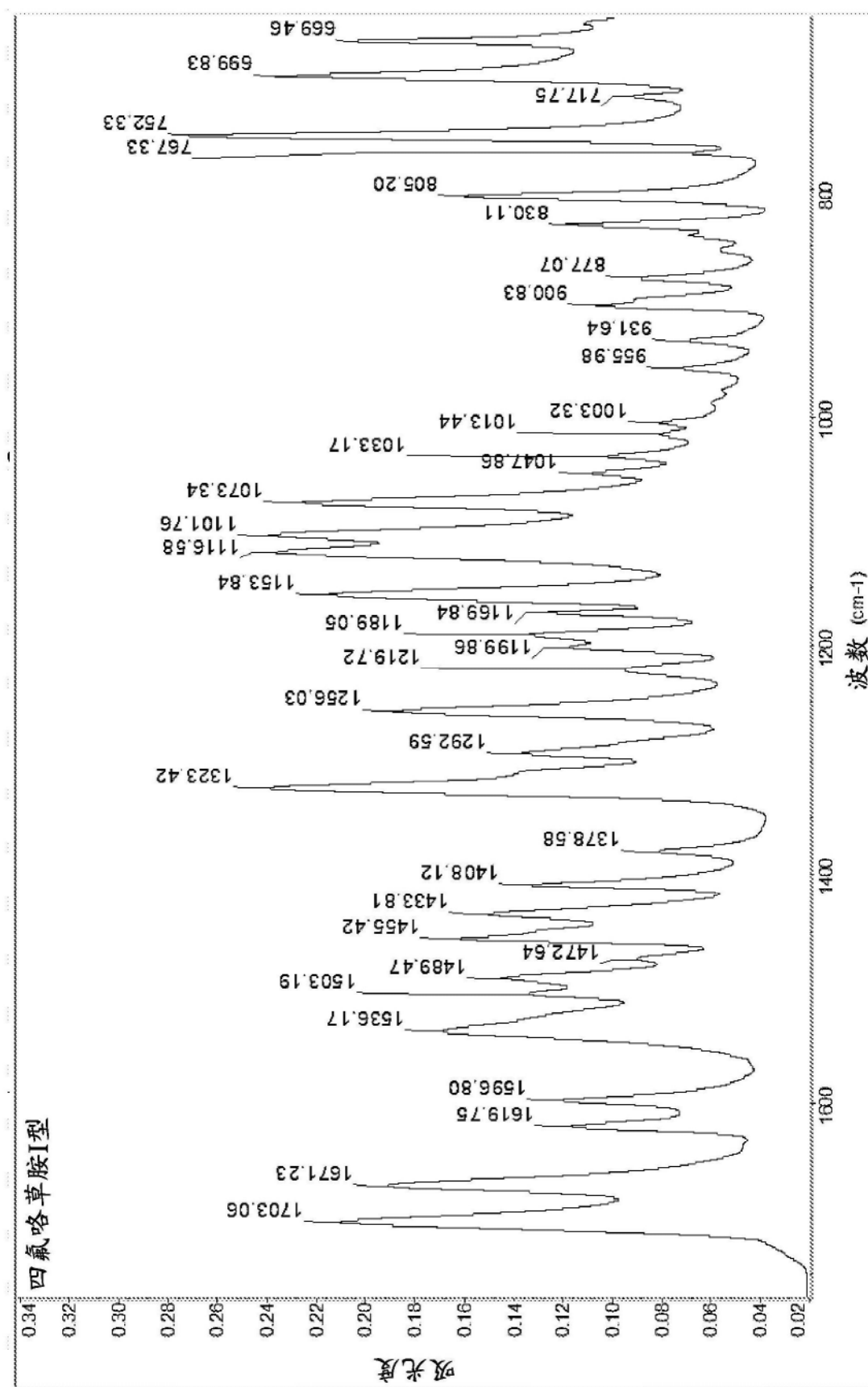


图6

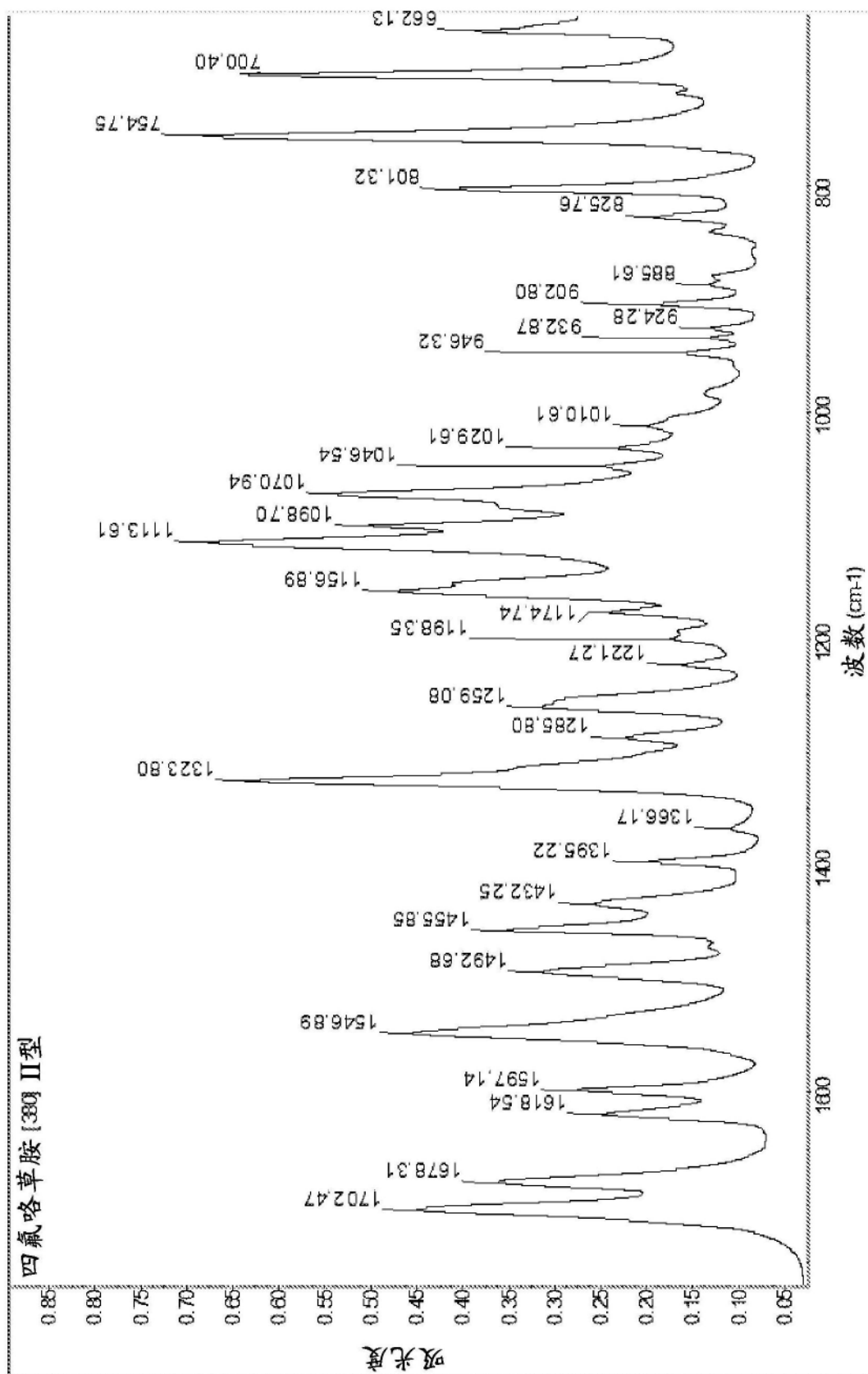


图10

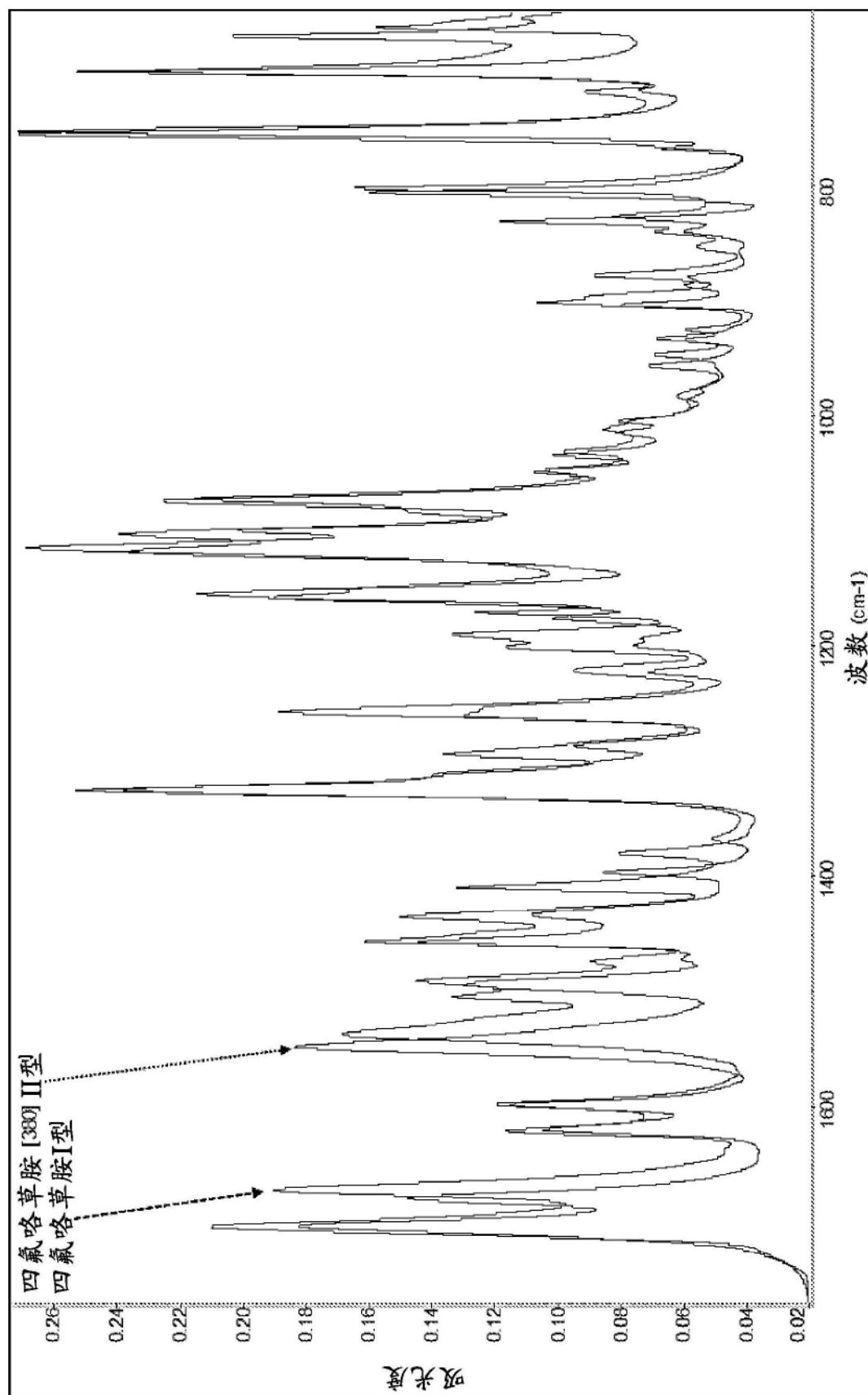


图11

四氟咯草胺的储存标记, 摩尔重量286

用于[380] - 杂质[286]的LC/MS方法

柱: 安捷伦 Zorbax Eclipse XDB C18, 150x4.6mm ID, 5.0 μ m
 注射体积: 5 μ L
 柱温箱温度: 40°C
 检测器: UV, λ = 230, 250, 280 nm

在 1.0 ml/min 的流速下的溶剂递送系统条件:

时间(分钟)	乙腈, %	水中的0.1%甲酸, %
0	10	90
1	10	90
16	99	1
19	99	1

后运行时间 4 min

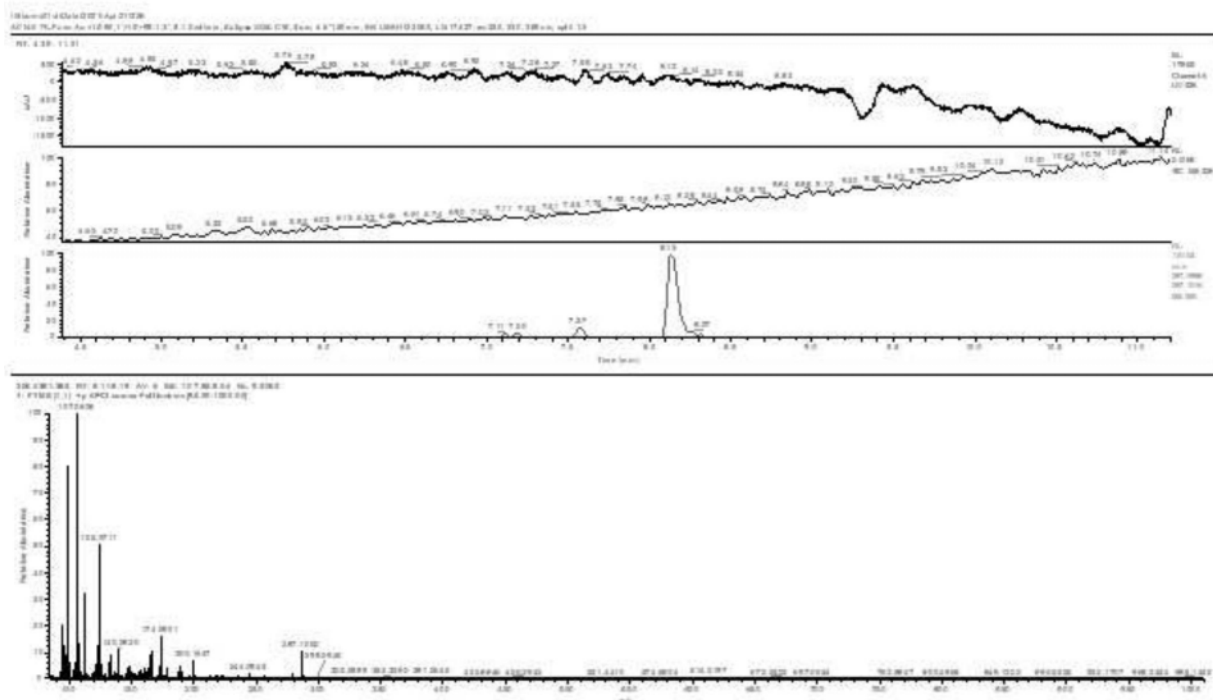
通过完整质量 287.1002 ± 5 ppm. RT 8.13 min 搜索离子。

图12

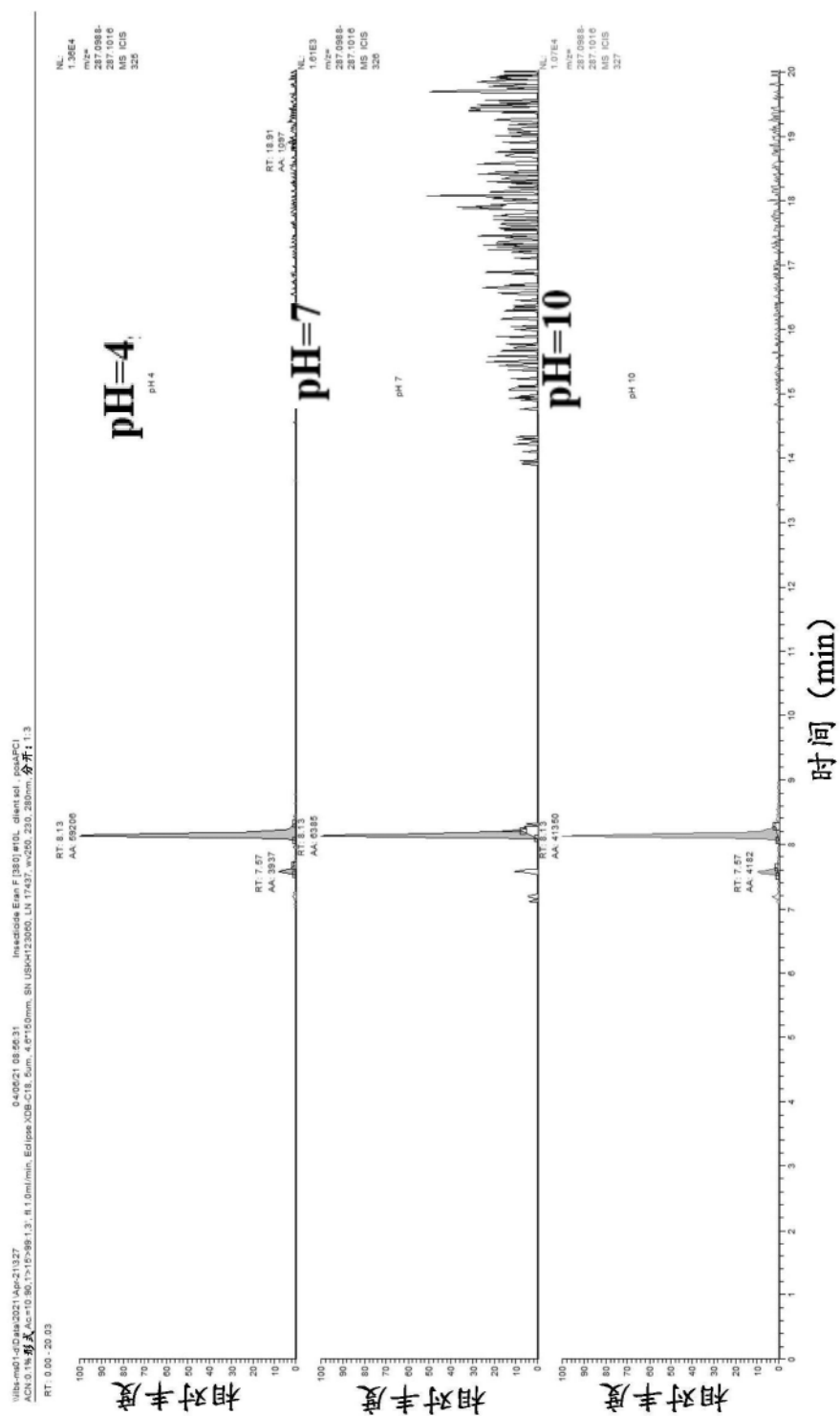


图14