

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 233/92 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580005310.1

[45] 授权公告日 2009 年 8 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 100526300C

[22] 申请日 2005.2.15

[21] 申请号 200580005310.1

[30] 优先权

[32] 2004.2.18 [33] JP [31] 041381/2004

[32] 2004.9.27 [33] JP [31] 278999/2004

[86] 国际申请 PCT/JP2005/002668 2005.2.15

[87] 国际公布 WO2005/077913 英 2005.8.25

[85] 进入国家阶段日期 2006.8.18

[73] 专利权人 大塚制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 新滨光一

[56] 参考文献

US3341548A 1967.9.12

US4925949A 1990.5.15

US4021442A 1977.5.3

审查员 刘元霞

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 顾颂邈

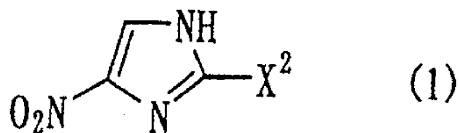
权利要求书 2 页 说明书 48 页

[54] 发明名称

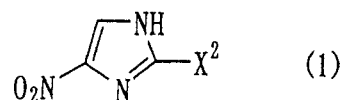
生产 4-硝基咪唑化合物的方法

[57] 摘要

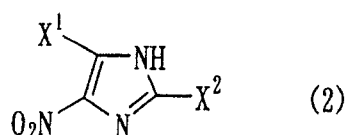
本发明提供了通过几乎不引起危险例如爆炸的安全方法以高产率和高纯度生产通式(1)表示的 4-硝基咪唑化合物的方法。本发明的生产方法包括使通式(2)表示的 4-硝基咪唑化合物碘化,其中 X¹和 X²各自代表氯原子或溴原子,然后还原所得的通式(3)表示的 5-碘代-4-硝基咪唑化合物,其中 X²与上述定义相同。



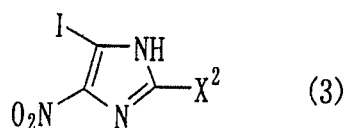
1. 生产通式(1)表示的 4-硝基咪唑化合物的方法:



其中 X² 代表氯原子或溴原子,
包括使通式(2)表示的 4-硝基咪唑化合物碘化:



其中 X¹ 和 X² 各自代表氯原子或溴原子,
然后还原所得的通式(3)表示的 5-碘代-4-硝基咪唑化合物:



其中 X² 与上述定义相同。

2. 根据权利要求 1 的生产方法, 其中, 碘化试剂是卤素分子、氢碘酸或氢碘酸的金属盐。

3. 根据权利要求 2 的生产方法, 其中, 氢碘酸的金属盐是碘化钠、碘化锂、碘化锌、碘化镁或碘化铝。

4. 根据权利要求 3 的生产方法, 其中, 碘化试剂相对于化合物(2)使用的摩尔比为 1.5: 1 到 15: 1, 且碘化试剂是碘化钠。

5. 根据权利要求 1 的生产方法, 其中, 反应在相转移催化剂的存在下进行。

6. 根据权利要求 5 的方法, 其中, 相转移催化剂相对于化合物(2)使用的摩尔比为 0.01: 1 到 1: 1, 且相转移催化剂是季铵盐、磷盐或吡啶鎓盐。

7. 根据权利要求1的生产方法,其中,还原剂是氢化还原剂,且该还原剂相对于化合物(3)使用的摩尔比为 1: 1 到 10: 1。

8. 根据权利要求1的生产方法,其中,还原剂是催化氢化还原剂,且该还原剂相对于化合物(3)使用的重量比为 0.1 重量%到 40 重量%。

9. 根据权利要求8的生产方法,其中,反应在三乙胺、三甲胺或N-乙基二异丙胺的存在下进行。

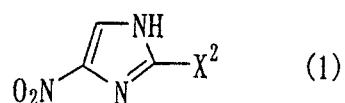
生产 4-硝基咪唑化合物的方法

技术领域

本发明涉及生产 4-硝基咪唑化合物的方法。

背景技术

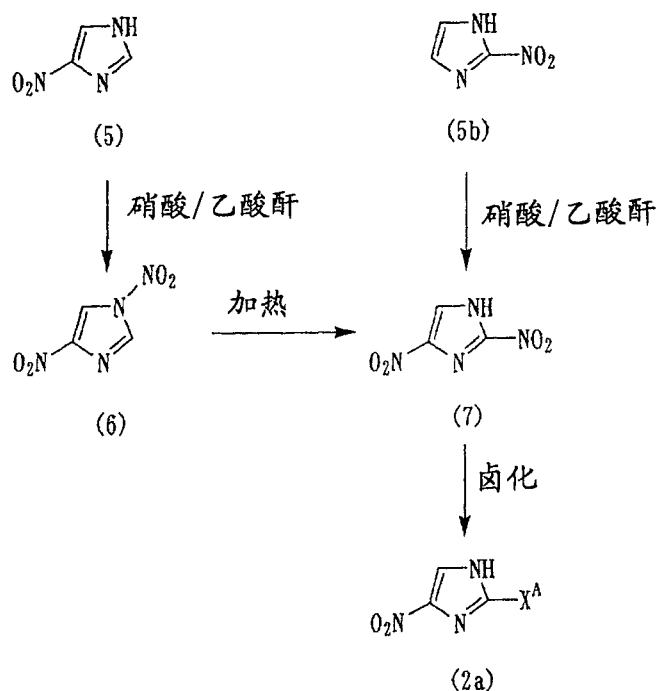
下列通式 (1) 表示的 4-硝基咪唑化合物：



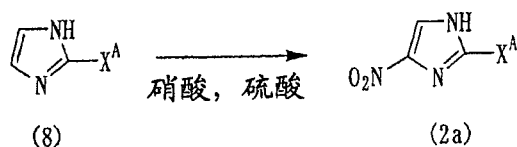
其中 X^2 代表氯原子或溴原子，用作合成中间体用于生产各种药物和农药，尤其是用于生产抗结核药。

例如，先前已经知道下列反应流程图-1 和-2 表示的方法是生产通式 (1) 表示的 4-硝基咪唑化合物的方法 (Jerzy Suwinski, Ewa Salwinska, Jan Watras, and Maria Widel, Polish Journal of Chemistry, 56, 1261-1272 (1982))。

反应流程图-1 (其中的英文翻译标注在原文中, 下同)



反应流程图-2



其中 X^A 代表卤原子。

然而, 这些方法有很多缺点, 因此, 不适合作为工业应用的生产方法。

例如, 在反应流程图-1 表示的方法中, 反应中间体化合物 (6) 和 (7) 是化学不稳定的, 这些化合物可能存在由于碰撞例如跌落或摩擦而爆炸的危险。除此之外, 在该方法中, 在通过加热而从化合物 (6) 得到化合物 (7) 的反应过程中所应用的温度 (大约 130°C) 超过了化合物 (6) 的 TNR (不反转的温度 (Temperature of No Return)); 最大温度范围为 60°C 到 70°C , 在此温度下可以在化学处理装置中安全地处理化合

物)。因此,用该方法在工业上大量生产感兴趣的化合物是极其危险的。

反应流程图-2 表示的方法包括使化合物(8)硝化的反应。然而,通过这种硝化作用只能以低产率获得化合物(1a),因此,该方法在工业上是不利的。

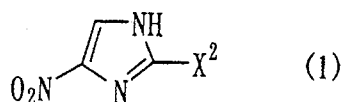
发明的公开

本发明的目的是通过几乎不引起危险例如爆炸的更安全的方法提供用于生产高产率和高纯度的通式(1)表示的 4-硝基咪唑化合物的方法。

为了达到上述目的,本发明人已经对生产通式(1)表示的 4-硝基咪唑化合物的方法进行了深入的研究。结果,本发明人发现上述目的可以通过用碘原子选择性地取代下述通式(2)表示的 4-硝基咪唑化合物 5 位上的氯原子或溴原子,然后选择性的还原所得的下述通式(3)表示的 5-碘代-4-硝基咪唑化合物的 5 位而实现。也就是说,本发明人发现了通式(1)表示的 4-硝基咪唑化合物可以通过几乎不引起危险例如爆炸的安全方法而以高产率和高纯度生产,该方法包括用碘原子选择性地取代下述通式(2)表示的化合物 5 位上的氯原子或溴原子,然后选择性的还原所得的下述通式(3)表示的 5-碘代-4-硝基咪唑化合物的 5 位。

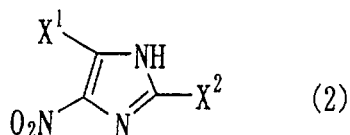
基于这些发现而完成了本发明。

1. 本发明提供了生产通式(1)表示的 4-硝基咪唑化合物的方法:



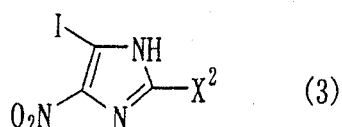
其中 X^2 代表氯原子或溴原子,

包括使通式(2)表示的 4-硝基咪唑化合物碘化:



其中 X^1 和 X^2 各自代表氯原子或溴原子,

然后将所得的通式 (3) 表示的 5-碘代-4-硝基咪唑化合物还原:



其中 X^2 与上述定义相同。

2. 在上述生产方法中, 本发明提供了生产 4-硝基咪唑化合物的方法, 其中碘化试剂是卤素分子、氢碘酸或氢碘酸的金属盐。

3. 在上述生产方法中, 本发明提供了生产 4-硝基咪唑化合物的方法, 其中氢碘酸的金属盐是碘化钠、碘化钾、碘化锂、碘化锌、碘化镁或碘化铝。

4. 在上述生产方法中, 本发明提供了生产 4-硝基咪唑化合物的方法, 其中所用的碘化试剂与化合物 (2) 的摩尔比为 1.5: 1 到 15: 1, 并且, 碘化试剂是碘化钠。

5. 在上述生产方法中, 本发明提供了生产 4-硝基咪唑化合物的方法, 其中反应在相转移催化剂的存在下进行。

6. 在上述生产方法中, 本发明提供了生产 4-硝基咪唑化合物的方法, 其中所用的相转移催化剂与化合物 (2) 的摩尔比为 0.01: 1 到 1: 1, 并且, 相转移催化剂是季铵盐、磷盐或吡啶鎓盐。

7. 在上述生产方法中, 本发明提供了生产 4-硝基咪唑化合物的方法, 其中还原剂是氢化还原剂, 所用的还原剂与化合物 (3) 的摩尔比为 1: 1 到 10: 1。

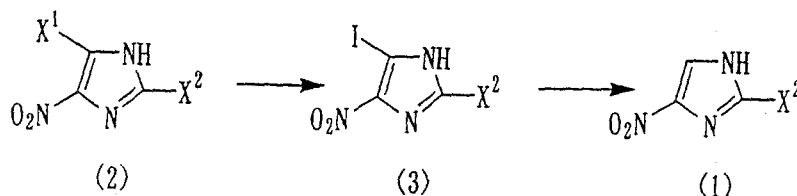
8. 在上述生产方法中, 本发明提供了生产 4-硝基咪唑化合物的方法, 其中还原剂是催化氢化还原剂, 所用的还原剂与化合物 (3) 的重量比为 0.1 重量%到 40 重量%。

9. 在上述生产方法中, 本发明提供了生产 4-硝基咪唑化合物的方法, 其中反应在三乙胺、三甲胺或 N-乙基二异丙胺的存在下进行。

实现本发明的最佳方式

下面将描述生产本发明通式(1)表示的 4-硝基咪唑化合物的方法。

反应流程图-3



其中 X^1 和 X^2 与上述定义相同。

在以上反应流程图-3 中,从化合物(2)获得化合物(3)的反应可以在碘化试剂的存在下在适当的溶剂中进行。

作为碘化试剂,已知的碘化试剂可以广泛使用。这种碘化试剂的实例可包括卤原子例如碘,氢碘酸,和氢碘酸的金属盐,例如碘化钠、碘化钾、碘化锂、碘化锌、碘化镁或碘化铝。在这些当中,优选碘化钠。对化合物(2)通常过量使用这种碘化试剂,优选的摩尔比为 1.5: 1 到 15: 1。

溶剂的实例可包括:水;醇,例如甲醇、乙醇或异丙醇;酮,例如丙酮;乙腈;卤代烃,例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿或四氯化碳;芳烃,例如苯、甲苯或二甲苯;酯,例如乙酸甲酯或乙酸乙酯;醚,例如四氢呋喃、二噁烷、二乙醚、二甲氧基乙烷或叔丁基甲基醚;二甲基甲酰胺;及其混合溶剂。优选的溶剂是水和醇。

酸例如氢碘酸和/或催化剂例如相转移催化剂可以加入到反应体系中,在该反应体系中进行以上反应。

相转移催化剂的实例可包括季铵盐、磷盐和吡啶鎓盐。

季铵盐的实例可包括这样的季铵盐,其中取代有选自下列的基团:包含 1 到 18 个碳原子的直链或支链烷基;苯基烷基,其中烷基部分是包含 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;和苯基。这种季铵盐的具体实例可包括氯化四丁铵、溴化四丁铵、氟化四丁铵、碘化四丁铵、氢

氧化四丁铵、亚硫酸氢四丁铵、氯化三丁基甲基铵、氯化三丁基苄基铵、氯化四戊铵、溴化四戊铵、氯化四己铵、氯化苄基二甲基辛基铵、氯化甲基三己基铵、氯化苄基二甲基十八烷基铵、氯化甲基三癸基铵、氯化苄基三丙基铵、氯化苄基三乙基铵、氯化苯基三乙基铵、氯化四乙铵和氯化四甲铵。

磷盐的实例可包括其中被包含1到18个碳原子的直链或支链烷基取代的磷盐。这种磷盐的具体实例可为氯化四丁基磷。

吡啶鎓盐的实例可包括其中被包含1到18个碳原子的直链或支链烷基取代的吡啶鎓盐。这种吡啶鎓盐的具体实例可为1-十二烷基氯化吡啶鎓。

上述相转移催化剂是单独使用或者两种或多种类型联合使用。

相对于1摩尔化合物(2)，相转移催化剂的使用量通常为0.01到1摩尔，优选0.01到0.5摩尔。

以上反应通常在0℃到150℃之间进行，优选0℃到120℃，在终止前反应通常进行1到80个小时。

在以上反应中，选择性对咪唑环5位上的氯原子或溴原子进行碘化，从而有效地生成了化合物(3)。

从化合物(3)获得化合物(1)的反应在还原剂的存在下在适当溶剂中进行。

已知的氢化还原剂、催化氢化还原剂和其它试剂用作该还原剂。

氢化还原剂的实例可包括：亚硫酸盐化合物，例如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸铵、亚硫酸铵一水合物或亚硫酸氢铵；四低级烷基铵硼氢化物，例如硼氢化四甲铵、硼氢化四乙铵、硼氢化四正丁铵或氰基硼氢化四正丁铵；氰基硼氢化钠、氰基硼氢化锂、硼氢化钠和二硼烷。这些氢化还原剂单独使用或两种或多种类型联合使用。

催化氢化还原剂的实例可包括钨、钨-黑、钨-碳、氢氧化钨-碳、铈-氧化铝、铂、氧化铂、亚铬酸铜、醋酸钨、铂-氧化铝、铂-碳、钨-氧化铝、铂黑和Raney镍。这些催化氢化还原剂单独使用或两种或多

种类型联合使用。

在这些还原剂中，优选催化氢化还原剂，尤其是氧化铂和钨-氧化铝。

在本发明中，上述氢化还原剂和催化氢化还原剂可以联合使用。

此处所用的溶剂的实例可包括水；脂肪酸，例如乙酸；低级醇，例如甲醇、乙醇或异丙醇；脂肪烃，例如正己烷或环己烷；酮，例如丙酮或甲乙酮；醚，例如二乙醚、四氢呋喃、二异丙醚、monoglime、diglime、1,4-二噁烷或二甲氧基乙烷；芳烃，例如苯、甲苯或二甲苯；酯，例如乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸正丁酯；非质子极性溶剂，例如二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或1-甲基-2-吡咯烷酮(pyrrolidinone) (NMP)；和它们的混合溶剂。

当二硼烷等用作氢化还原剂时，使用无水溶剂是适当的。当氧化铂或钨-氧化铝用作催化氢化还原剂时，优选使用包含水的混合溶剂，尤其是由水和脂肪酸、酮、醚或非质子极性溶剂组成的混合溶剂。

相对于1摩尔化合物(3)，氢化还原剂的使用量通常至少为1摩尔，优选1到10摩尔。

使用氢化还原剂的反应通常在0℃到150℃之间进行，优选0℃到120℃。在终止前反应通常进行1到30个小时。

当使用催化氢化还原剂时，反应通常在常压到20个大气压的氢气氛中进行，优选常压到10个大气压，温度通常为-30℃到100℃，优选0℃到80℃。在终止前反应通常进行1到90个小时。

相对于化合物(3)，使用的催化氢化还原剂的重量比通常为0.1重量%到40重量%，并且优选0.1重量%到20重量%。

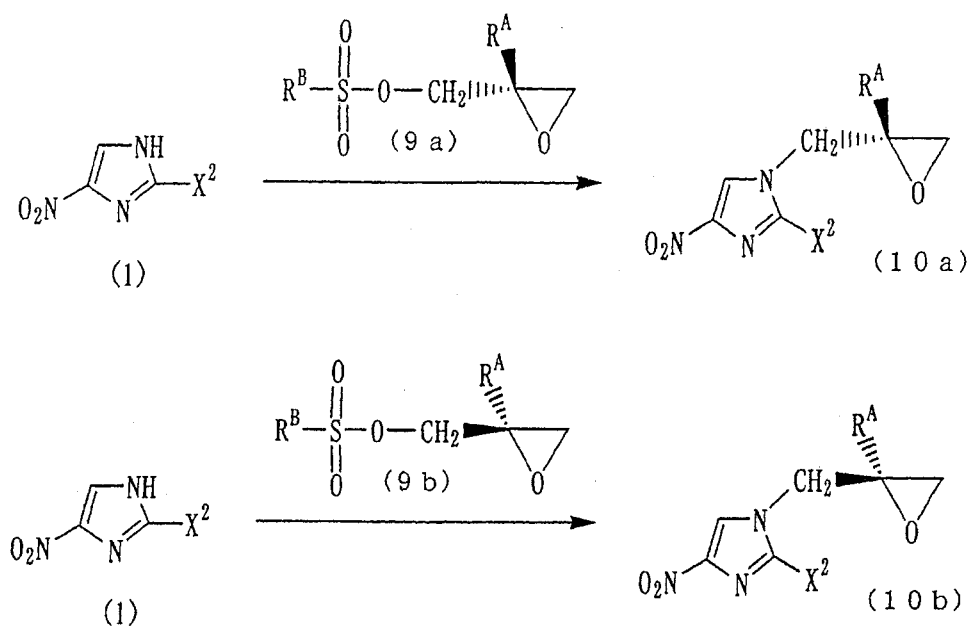
为了促进反应，可将胺例如三甲胺、三乙胺或N-乙基二异丙胺加入到使用催化氢化还原剂的反应体系中。

上述还原反应的结果是，咪唑环5位取代的碘原子被选择性地除去，以能够有效获得通式(1)表示的目标化合物。本发明人第一次发现了这个事实。

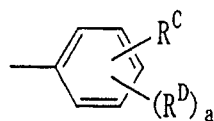
本发明通式(1)表示的4-硝基咪唑化合物可以通过下列反应流程

图-4 和反应流程图-5 表示的方法生成用作抗结核药的化合物 (13a) 或 (13b):

反应流程图-4



其中 X² 与上述定义相同; R^A 代表氢原子或低级烷基; 并且 R^B 代表下列基团:



其中 R^C 代表硝基; R^D 表示卤原子或低级烷基; 且 a 代表 0、1 或 2, 并且, 当 a 代表 2 时, 两个 R^D 可相同或不同。

通式 (1) 表示的 4-硝基咪唑化合物和化合物 (9a) 或 (9b) 之间的反应在碱性化合物的存在下在适当溶剂中进行。

此处所用的溶剂的实例可包括: 芳烃, 例如苯、甲苯或二甲苯; 醚, 例如二乙醚、四氢呋喃、二噁烷或二乙二醇二甲基醚; 卤代烃,

例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳；低级醇，例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇或叔丁醇；乙酸；酯，例如乙酸乙酯或甲酸乙酯；酮，例如丙酮或甲乙酮；乙腈；吡啶；2,4,6-collidine；二甲亚砜；二甲基甲酰胺；六甲基磷酸三酰胺；和它们的混合溶剂。

已知的无机碱和有机碱可以广泛用作碱性化合物。

无机碱的实例可包括：碱金属碳酸盐，例如碳酸钠或碳酸钾；碱金属碳酸氢盐，例如碳酸氢钠或碳酸氢钾；碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠或氢氧化钾；碱金属磷酸盐，例如磷酸钠或磷酸钾；碱金属氢化物，例如氢化钠或氢化钾；碱金属，例如钾或钠；碱金属酰胺化物，例如氨基钠；和碱金属醇化物，例如甲醇钠或乙醇钠。

有机碱的实例可包括吡啶、三甲胺、三乙胺、N-乙基二异丙胺、2,4,6-collidine、二甲基苯胺、二甲基氨基吡啶、1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP)、N-甲基吗啉、N,N-二甲基-4-氨基吡啶、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烯-5 (DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳烯-7 (DBU) 和 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷 (DABCO)。

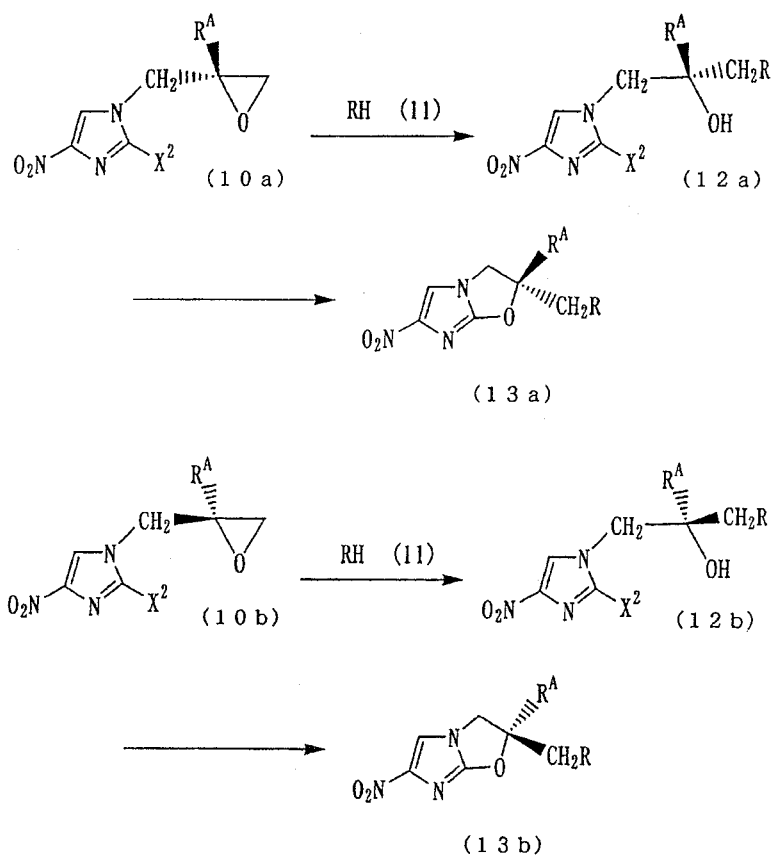
这些碱性化合物单独使用或者两种或多种类型联合使用。

相对于1摩尔化合物 (9a) 或 (9b)，化合物 (1) 的使用量通常至少为1摩尔，优选1到3摩尔。相对于1摩尔化合物 (9a) 或 (9b)，碱性化合物的使用量通常为1到10摩尔，优选等摩尔到5摩尔。

化合物 (1) 和化合物 (9a) 或 (9b) 之间的反应通常在室温到 150℃ 的温度下进行，优选室温到 100℃。在结束前反应通常进行1到100个小时。

在以上反应期间，可将卤化物例如氟化铯加入到反应体系中。

反应流程图-5



其中 R^A 和 X^2 与上述定义相同；并且 R 代表下列通式 (A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F) 或 (G) 表示的基团。

通式 (A) 表示的基团：



(其中 R^3 代表：

A1) 氢原子；

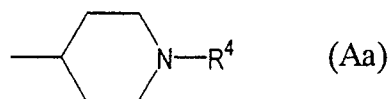
A2) C_1-C_6 烷基；

A3) C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基；

A4) 苯基 C_1-C_6 烷基 (其中，在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团：苯基 C_1-C_6 烷氧基；卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基；和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基；和苯氧基 [其中，在苯基环上可取代至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基])；

A5) 联苯基 C_1-C_6 烷基；

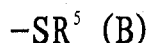
- A6) 苯基 C_2-C_6 链烯基;
 A7) C_1-C_6 烷基磺酰基;
 A8) 苯磺酰基, 其可取代有 C_1-C_6 烷基;
 A9) C_1-C_6 烷基;
 A10) 通式 (Aa) 表示的基团:



(其中 R^4 代表: C_1-C_6 烷氧羰基; 苯基 C_1-C_6 烷氧羰基 [其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 苯基 C_1-C_6 烷氧基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]; 或者苯基 C_1-C_6 烷基 [其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 苯基 C_1-C_6 烷氧基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]);

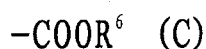
- A11) 联苯基 C_1-C_6 烷氧羰基;
 A12) 苯并噁唑基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯并噁唑环上可取代至少一个氧代基);
 A13) 苯并噁唑基; 或
 A14) 噁唑基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在噁唑环上可取代至少一个选自苯基和 C_1-C_6 烷基的基团)。

通式 (B) 表示的基团:



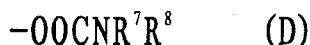
(其中 R^5 代表四唑基 [其中, 在四唑环上可取代含有卤原子的 C_1-C_6 烷基或苯基] 或苯并噁唑基)。

通式 (C) 表示的基团:



(其中 R^6 代表 C_1-C_6 烷基)。

通式 (D) 表示的氨基甲酰氧基:



(其中 R^7 和 R^8 各自相同或不同地代表:

D1) 氢原子;

D2) $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基;

D3) 卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

D4) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧羰基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

D5) $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基;

D6) 苯基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、和卤素取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基);

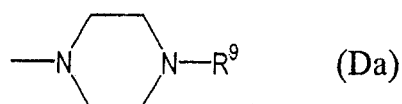
D7) 苯基 (其中, 在苯基环上可取代 1 到 3 个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、卤素取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酰基、羧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧羰基、苯基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧羰基、氨基甲酰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氨基甲酰基、氨基磺酰基和吗啉代基);

D8) 萘基; 或

D9) 吡啶基; 或进一步地,

D10) R^7 和 R^8 可直接地或通过其它杂原子或碳原子与它们相邻的氮原子一起彼此连接, 形成由任一下述 (D10-1) 到 (D10-3) 表示的饱和杂环, 或任一下述 (D10-4) 到 (D10-7) 表示的苯稠和的杂环基团:

(D10-1) 通式 (Da) 表示的哌嗪基:



(其中 R^9 代表:

(Da1) 氢原子;

(Da2) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

(Da3) 苯基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、和卤素取代或

未取代的 C_1-C_6 烷氧基的基团);

(Da4) 苯基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

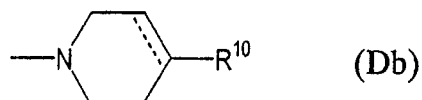
(Da5) C_1-C_6 烷氧羰基;

(Da6) 苯基 C_1-C_6 烷氧羰基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Da7) 苯基 C_3-C_6 链烯氧基羰基(其中, 在苯基环上可取代至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基); 或

(Da8) 苯基 C_1-C_6 亚烷基取代的氨基(其中, 在苯基环上可取代至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基));

(D10-2) 通式 (Db) 表示的基团:



(其中虚线代表该键可为双键; 和 R^{10} 代表:

(Db1) 氢原子;

(Db2) 苯基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤素、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Db3) 苯氧基(其中, 在苯基环上可取代至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基); 或

(Db4) 苯基氨基(其中, 在苯基环上可取代至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基));

(D10-3) 吗啉代基;

(D10-4) 二氢吡啶基(其中, 在二氢吡啶环上可取代至少一个卤原子);

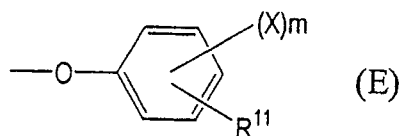
(D10-5) 异二氢吡啶基(其中, 在异二氢吡啶环上可取代至少一个

卤原子);

(D10-6) 1, 2, 3, 4-四氢喹啉基 (其中, 在 1, 2, 3, 4-四氢喹啉环上可取代至少一个卤原子); 或

(D10-7) 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基 (其中, 在 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉环上可取代至少一个卤原子)。

通式 (E) 表示的苯氧基:



[其中 X 代表卤原子或可含有作为取代基的 C_1-C_6 烷基的氨基取代的 C_1-C_6 烷基; m 代表 0 到 3 的整数; 和 R^{11} 代表:

E1) 氢原子;

E2) 卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基;

E3) 卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基;

E4) 通式 (Ea) 表示的基团:



(其中 W 代表基团 $-CO-$ 或 C_1-C_6 亚烷基; o 代表 0 或 1; R^{12} 和 R^{13} 各自相同或不同地代表:

(Ea1) 氢原子;

(Ea2) C_1-C_6 烷基;

(Ea3) C_1-C_6 烷酰基;

(Ea4) C_1-C_6 烷氧羰基;

(Ea5) 苯基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子; 卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基; 卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基; 和苯氧基 [其中, 在苯基环上可取代至少一个作为取代基的选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基], 和进一步其中, C_1-C_6 烷氧亚氨基的 C_1-C_6 烷基部分可被取代);

(Ea6) 苯基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团:

卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Ea7) 苯甲酰基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Ea8) 吡啶基 (其中, 在吡啶环上可取代至少一个卤原子);

(Ea9) 苯基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Ea10) 苯氧基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基); 或

(Ea11) 苯甲酰基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基));

E5) 咪唑基;

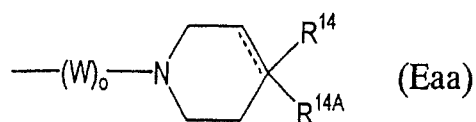
E6) 三唑基;

E7) 吗啉代基;

E8) 硫代吗啉代基;

E9) S-氧化物硫代吗啉代基(s-oxide thiomorpholino group);

E10) 通式(Eaa)表示的哌啶基:



(其中 W 和 o 与上述定义相同; R^{14A} 代表氢原子、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、或苯基 [其中, 在苯基环上可取代卤原子]; 虚线代表该键可为双键, 和当虚线代表这样的双键时, 只有 R^{14} 被取代; 并且, R^{14} 和 R^{14A} 可与它们相邻的碳原子一起彼此连接, 形成 C_1-C_4 亚烷基二氧基, 其中 R^{14} 代表:

(Eaa1) 氢原子;

(Eaa2) C_1-C_6 烷氧羰基;

(Eaa3) 苯氧基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子; 卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基; 卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基; C_1-C_4 亚烷基二氧基; C_1-C_6 烷氧羰基; 氰基; C_2-C_6 链烯基; 硝基; 苯基; 氨基, 其可含有作为取代基的选自苯基、 C_1-C_6 烷基、氨基甲酰基、和 C_1-C_6 烷酰基的基团; C_1-C_6 烷酰基取代的 C_1-C_6 烷基; 羟基; C_1-C_6 烷氧羰基取代的 C_1-C_6 烷基; 苯基 C_1-C_6 烷基; C_1-C_6 烷酰基; C_1-C_6 烷硫基; 1, 2, 4-三唑基; 异噁唑基; 咪唑基; 苯并噻唑基; 2H-苯并三唑基; 吡咯基; 苯并噁唑基; 哌嗪基[其中, 在哌嗪环上可取代作为取代基的至少一个选自 C_1-C_6 烷氧羰基和苯基 C_1-C_6 烷基的基团(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基)]; 哌啶基[其中, 在哌啶环上可取代至少一个氨基, 其中, 在氨基上可取代作为取代基的至少一个选自 C_1-C_6 烷基和苯基的基团(其中, 在苯基环上可被取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基)]; 和氨基甲酰基);

(Eaa4) 羟基;

(Eaa5) 羧基;

(Eaa6) 苯基(其中, 在苯基环上可取代作为取代基的至少一个选自下列的基团: 苯氧基[其中, 在苯基环上可取代作为取代基的至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]、卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Eaa7) C_1-C_6 烷氧基;

(Eaa8) C_3-C_8 环烷基- C_1-C_6 烷氧基;

(Eaa9) 苯基氨基甲酰基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代

或未取代的 C_1-C_6 烷基);

(Eaa10) 四氢吡喃氧基;

(Eaa11) 1,3-二氧戊环基;

(Eaa12) 氧代基 (oxo group);

(Eaa13) 萘氧基 (其中, 在萘环上可取代至少一个 C_1-C_6 烷基);

(Eaa14) 2,3-二氢苯并呋喃氧基 (其中, 2,3-二氢苯并呋喃环上可取代至少一个选自 C_1-C_6 烷基和氧代基的基团);

(Eaa15) 苯并噻唑氧基 (其中, 在苯并噻唑环上可取代至少一个 C_1-C_6 烷基);

(Eaa16) 1,2,3,4-四氢萘氧基 (其中, 在 1,2,3,4-四氢萘环上可取代至少一个氧代基);

(Eaa17) 1,3-benzoxathiolanyloxy group (其中, 在 1,3-benzoxathiolane 环上可取代至少一个氧代基);

(Eaa18) 异喹啉氧基;

(Eaa19) 吡啶氧基;

(Eaa20) 喹啉氧基 (其中, 在喹啉环上可取代至少一个 C_1-C_6 烷基);

(Eaa21) 二苯并呋喃氧基;

(Eaa22) 2H-苯并吡喃氧基 (其中, 在 2H-苯并吡喃环上可取代至少一个氧代基);

(Eaa23) 苯并异噻唑氧基;

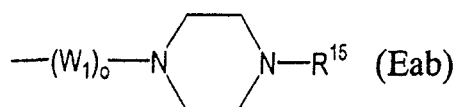
(Eaa24) 喹喔啉氧基;

(Eaa25) 2,3-二氢-1H-茛氧基 (其中, 2,3-二氢-1H-茛环上可取代至少一个氧代基);

(Eaa26) 苯并呋喃氧基; 或

(Eaa27) 苯基 C_2-C_6 链烯基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基));

E11) 通式 (Eab) 表示的基团:



(其中 o 与上述定义相同; W_1 代表低级亚烷基; 并且 R^{15} 代表:

(Eab1) 氢原子;

(Eab2) C_1-C_6 烷基 (其中, 在烷基上可取代可含有作为取代基的 C_1-C_6 烷基的哌啶代基、苯甲酰基、氨基甲酰基, 或氰基);

(Eab3) C_3-C_8 环烷基;

(Eab4) 苯基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、氰基、苯基、硝基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、苯基 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烷酰氧基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、和 1, 2, 3-噁二唑基);

(Eab5) C_2-C_6 链烯基;

(Eab6) 苯基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、氰基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Eab7) C_1-C_6 烷酰基;

(Eab8) 苯基 C_2-C_6 烷酰基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Eab9) 苯甲酰基 (其中, 在苯环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Eab10) C_1-C_{20} 烷氧羰基 (其中, 在烷氧基上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、可含有作为取代基的 C_1-C_6 烷基的氨基、和 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Eab11) 苯基 C_1-C_6 烷氧羰基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、卤素取

代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、硝基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷硫基、可含有 C_1-C_6 烷酰基的氨基、苯基 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氧羰基、和 1, 2, 3-噻二唑基);

(Eab12) 苯基 C_3-C_6 链烯氧基羰基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Eab13) 苯氧羰基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Eab14) 苯基 C_1-C_6 烷基氨基甲酰基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Eab15) 苯基氨基甲酰基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Eab16) 苯并呋喃基取代的 C_1-C_6 烷氧羰基 (其中, 在苯并呋喃环上可取代至少一个卤原子);

(Eab17) 苯并噻吩基 C_1-C_6 烷氧羰基 (其中, 在苯并噻吩环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Eab18) 萘基取代的 C_1-C_6 烷氧羰基;

(Eab19) 吡啶基取代的 C_1-C_6 烷氧羰基 (其中, 在吡啶环上可取代至少一个卤原子);

(Eab20) 呋喃基取代的 C_1-C_6 烷氧羰基 (其中, 在呋喃环上可取代至少一个硝基);

(Eab21) 噻吩基取代的 C_1-C_6 烷氧羰基 (其中, 在噻吩环上可取代至少一个卤原子);

(Eab22) 噻唑基取代的 C_1-C_6 烷氧羰基 (其中, 在噻唑环上可取代至少一个选自 C_1-C_6 烷基和苯基的基团 [其中, 在苯基环上可取代至

少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基]);

(Eab23) 四唑基取代的 C_1-C_6 烷氧羰基 (其中, 在四唑环上可取代至少一个选自 C_1-C_6 烷基和苯基的基团 [其中, 在苯基环上可取代至少一个卤原子]);

(Eab24) 2,3-二氢-1H-茚氧基羰基;

(Eab25) 金刚烷取代的 C_1-C_6 烷氧羰基;

(Eab26) 苯基 C_3-C_6 炔氧羰基;

(Eab27) 苯基硫代 C_1-C_6 烷氧羰基;

(Eab28) 苯基 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷氧羰基;

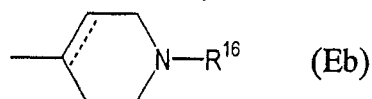
(Eab29) C_2-C_6 链烯基氧羰基;

(Eab30) C_2-C_6 炔氧羰基;

(Eab31) C_3-C_8 环烷基取代的 C_1-C_6 烷氧羰基; 或

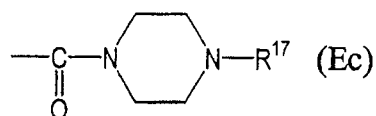
(Eab32) 苯甲酰基取代的 C_1-C_6 烷氧羰基);

E12) 通式 (Eb) 表示的基团:



(其中虚线代表该键可为双键; 和 R^{16} 代表与 R^{15} 相同的基团);

E13) 通式 (Ec) 表示的基团:



(其中 R^{17} 代表:

(Ec1) 苯基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

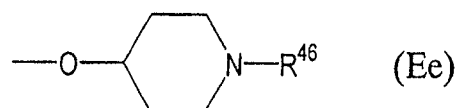
(Ec2) C_1-C_6 烷氧羰基; 或

(Ec3) 苯基 C_1-C_6 烷氧羰基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选

自下列的基团：卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基))；

E14) 吡啶基；

E15) 通式 (Ee) 表示的基团：



(其中 R^{46} 代表：苯基 [其中，在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]；苯基 C_1-C_6 烷基 [其中，在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]；苯基 C_1-C_6 烷氧羰基 [其中，在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]；或 C_1-C_6 烷氧羰基))；

E16) 苯氧基 (其中，在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基))；

E17) 苯甲酰基 (其中，在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基))；

E18) 8-氮杂双环 [3, 2, 1] 辛烷基 (其中，在 8-氮杂双环 [3, 2, 1] 辛烷环上可取代至少一个苯氧基 (其中，在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基))；

E19) 下列通式 (Ef) 表示基团：



(其中 R^{47} 和 R^{48} 各自相同或不同地代表：氢原子； C_1-C_6 烷基；苯基 [其中，在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子、卤素

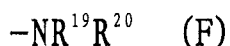
取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]; 或吡啶基[其中, 在吡啶环上可取代作为取代基的至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基], 且进一步其中, R^{47} 和 R^{48} 可直接地或通过其它杂原子或碳原子与它们相邻的氮原子一起彼此连接, 形成 5-7 元饱和杂环, 其中, 在杂环上可取代作为取代基的至少一个苯基[其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]);

E20) 苯基 C_1-C_6 烷氧基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

E21) 氨基取代的 C_2-C_6 链烯基(其中, 在氨基上可取代至少一个选自 C_1-C_6 烷基和苯基的基团[其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]); 或

E22) 噁唑烷基(其中, 在噁唑烷环上可取代至少一个氧代基)]。

通式(F)表示的基团:



[其中 R^{19} 和 R^{20} 各自相同或不同地代表:

F1) 氢原子;

F2) C_1-C_6 烷基;

F3) 苯基 C_1-C_6 烷基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 苯氧基[其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]; 卤原子; 卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基; 卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基; 氨基(其中, 在氨基上可取代至少一个选自 C_1-C_6 烷基和苯基 C_1-C_6 烷基的基团[其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]); 哌嗪基[其中, 在哌嗪环上可取代至少一个苯基 C_1-C_6 烷基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团:

卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基)]; 和哌啶基[其中, 在哌啶环上可取代至少一个氨基, 其中在氨基上可取代至少一个选自苯基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基)和 C_1-C_6 烷基的基团)];

F4) 苯氧基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

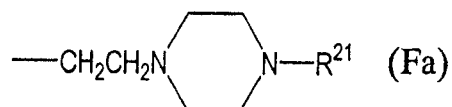
F5) 氨基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在氨基上可取代至少一个选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧羰基和苯基的基团[其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基]);

F6) 苯基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、苯氧基[其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]、和 C_1-C_6 烷氧羰基);

F7) C_1-C_6 烷氧羰基;

F8) 苯基 C_1-C_6 烷氧羰基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

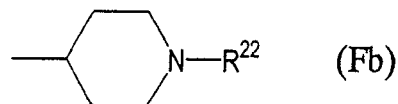
F9) 通式 (Fa) 表示的基团:



(其中 R^{21} 代表: C_1-C_6 烷氧羰基; 苯基 C_1-C_6 烷氧羰基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、氰基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基); 苯基 C_1-C_6 烷基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基); 或苯基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、氰基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷

基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基));

F10) 通式 (Fb) 表示的 1-取代的-4-哌啶基:

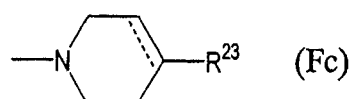


(其中 R^{22} 代表: C_1-C_6 烷氧羰基; 苯基 C_1-C_6 烷氧羰基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基); 或苯基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、氰基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基)); 或

F11) 哌啶基 C_1-C_6 烷基(其中, 在哌啶环上可取代至少一个苯氧基(其中, 在苯基环上可取代至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基)); 或进一步地,

F12) R^{19} 和 R^{20} 可直接地或通过其它杂原子或碳原子与它们相邻的氮原子一起彼此连接, 形成下述任一 (F12-1) 到 (F12-10) 表示的杂环:

(F12-1) 通式 (Fc) 表示的基团:



[其中虚线代表该键可为双键; 并且 R^{23} 代表:

(Fc1) C_1-C_6 烷基;

(Fc2) 苯基 C_1-C_6 烷基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Fc3) 苯基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子; 卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基; 卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基; 可含有作为取代基的选自 C_1-C_6 烷基和苯基 C_1-C_6 烷基[其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未

取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]的氨基；苯氧基[其中，在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]；苯基 C_1-C_6 烷氧基[其中，在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]；和哌啶基[其中，在哌啶环上可取代至少一个氨基，且其中，在氨基上可取代至少一个选自苯基 C_1-C_6 烷基(其中，在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基)和 C_1-C_6 烷基的基团]]；

(Fc4) 苯基 C_1-C_6 烷氧基(其中，在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基)；

(Fc5) 联苯基 C_1-C_6 烷氧基；

(Fc6) 苯基 C_3-C_6 链烯氧基，其中，在苯基环上可取代至少一个卤原子；

(Fc7) 苯氧基(其中，在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子、氰基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基)；

(Fc8) 苯甲酰基(其中，在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基)；

(Fc9) C_1-C_6 烷氧羰基；

(Fc10) 苯基 C_1-C_6 烷氧羰基(其中，在苯基环上可取代至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基)；

(Fc11) 苯基 C_1-C_6 烷基氨基甲酰基，其中，在苯基环上可取代至少一个卤原子；

(Fc12) 苯基氨基甲酰基(其中，在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代

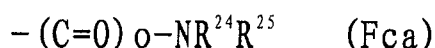
或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Fc13) 苯基硫代基(其中, 在苯基环上可取代至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Fc14) 苯基亚砷(其中, 在苯基环上可取代至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Fc15) 吡啶基 C_1-C_6 烷氧基; 或

(Fc16) 通式 (Fca) 表示的基团:



(其中 o 与上述定义相同; R^{24} 和 R^{25} 各自代表:

(Fca1) 氢原子;

(Fca2) C_1-C_6 烷基;

(Fca3) 苯基 C_1-C_6 烷基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Fca4) 苯基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、氰基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Fca5) C_1-C_6 烷酰基;

(Fca6) 苯基 C_2-C_6 烷酰基, 其中, 在苯基环上可取代至少一个卤原子;

(Fca7) 苯甲酰基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Fca8) C_1-C_6 烷氧羰基;

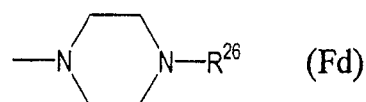
(Fca9) 苯基 C_1-C_6 烷氧羰基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Fca10) 苯基氨基甲酰基(其中, 在苯基环上可取代至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基); 或

(Fca11) 哌啶氧羰基(其中,在哌啶环上可取代作为取代基的至少一个苯基[其中,在苯基环上可取代至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基]);或进一步地,

(Fca12) R^{24} 和 R^{25} 通过它们相邻的氮原子可形成 5-或 6-元饱和杂环,其中,在杂环上可取代至少一个选自下列的基团: C_1-C_6 烷氧羰基;苯甲酰基(其中,在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团:卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);苯氧基(其中,在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团:卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);苯基 C_1-C_6 烷基(其中,在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团:卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);苯基 C_1-C_6 烷氧羰基(其中,在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团:卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);苯基 C_2-C_6 链烯基(其中,在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团:卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);和苯基(其中,在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团:卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

F12-2) 通式 (Fd) 表示的 4-取代的-1-哌嗪基:



(其中 R^{26} 代表:

(Fd1) 氢原子;

(Fd2) C_1-C_6 烷基;

(Fd3) C_3-C_8 环烷基;

(Fd4) C_3-C_8 环烷基 C_1-C_6 烷基;

(Fd5) C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷基;

(Fd6) 苯基 C_2-C_6 链烯基;

(Fd7) 苯基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯基环上可取代 1 到 3 个选自下列的基团: 卤原子; 氰基; 卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基; C_3-C_8 环烷基; 卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基; 可含有作为取代基的 C_1-C_6 烷基的氨基; C_1-C_6 烷氧羰基; 苯氧基; 苯基 C_1-C_6 烷基; 苯基 C_2-C_6 链烯基; 吡啶基; 咪唑基; 和哌啶基);

(Fd8) 联苯基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、和可含有作为取代基的 C_1-C_6 烷基的氨基);

(Fd9) 萘基 C_1-C_6 烷基;

(Fd10) 苯基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子; 氰基; 可含有作为取代基的 C_1-C_6 烷基的氨基; 卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基; 卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基; C_1-C_6 烷氧羰基; 羧基; 苯氧基 [其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]; 氨基 C_1-C_6 烷基 [其中, 在氨基上可取代至少一个选自下列的基团: 苯基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基) 和 C_1-C_6 烷基]; 和苯基 C_1-C_6 烷氧基 [其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]);

(Fd11) 联苯基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基);

(Fd12) 氨基、其中取代 C_1-C_6 烷氧羰基的氨基、苯基 C_1-C_6 烷基氨基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基)、或苯基氨基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基);

(Fd13) 苯甲酰基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个卤原子);

(Fd14) 苯基氨基甲酰基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯基环上可取代至

少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基);

(Fd15) 噻唑基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在噻唑环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤素取代或未取代的苯基和 C_1-C_6 烷基);

(Fd16) 噁唑基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在噁唑环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤素取代或未取代的苯基和 C_1-C_6 烷基);

(Fd17) 吡啶基 C_1-C_6 烷基;

(Fd18) 咪唑基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在咪唑环上可取代至少一个卤素取代或未取代的苯基);

(Fd19) 咪唑基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在咪唑环上可取代苯基);

(Fd20) 喹啉基 C_1-C_6 烷基;

(Fd21) 四唑基 (其中, 在四唑环上可取代苯基);

(Fd22) 嘧啶基, 其中可取代苯基;

(Fd23) 吡啶基;

(Fd24) 苯并噁唑基;

(Fd25) 苯并噻唑基;

(Fd26) 苯并噁唑基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯并噁唑环上可取代至少一个氧代基);

(Fd27) 苯氧基 C_2-C_6 烷酰基, 其中, 在苯基环上可取代卤原子;

(Fd28) 苯基硫代 C_2-C_6 烷酰基, 其中, 在苯基环上可取代卤原子;

(Fd29) 苯基 C_2-C_6 烷酰基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Fd30) 苯甲酰基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、可含有作为取代基的 C_1-C_6 烷基的氨基);

(Fd31) 联苯羰基;

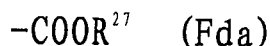
(Fd32) 吡啶羰基;

(Fd33) 苯基 C_2-C_6 链烯基羰基, 其中, 在苯基环上可取代卤原子;

(Fd34) 苯基 C_1-C_6 烷基磺酰基, 其中, 在苯基环上可取代卤原子;

(Fd35) 苯磺酰基 (其中, 在苯环上可取代至少一个选自卤原子和 C_1-C_6 烷基的基团);

(Fd36) 通式 (Fda) 表示的基团:



(其中 R^{27} 代表:

(Fda1) 卤素取代或未取代的 C_1-C_8 烷基;

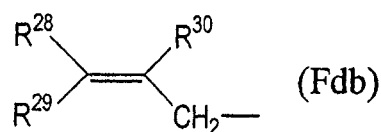
(Fda2) C_3-C_8 环烷基;

(Fda3) C_3-C_8 环烷基- C_1-C_6 烷基;

(Fda4) C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基;

(Fda5) 氨基- C_1-C_6 烷基, 其中可含有 C_1-C_6 烷基;

(Fda6) 通式 (Fdb) 表示的基团:



(其中 R^{28} 、 R^{29} 和 R^{30} 各自代表: 氢原子; C_1-C_6 烷基; 或苯基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基));

(Fda7) 苯基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯基环上可取代 1 到 5 个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、苯基 C_1-C_6 烷氧基、羟基、 C_1-C_6 烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 C_1-C_6 烷基磺酰氧基、氰基、 C_1-C_6 烷基、苯甲酰基、在其烷基部分可含有 C_1-C_6 烷氧基的苯基 C_1-C_6 烷基、氨基、硝基、氨基甲酰基、 C_1-C_6 烷基氨基、 C_1-C_6 烷氧羰基、 C_1-C_6 烷基氨基羰基、 C_1-C_6 烷氧羰基氨基、三 C_1-C_6 烷基硅烷氧基 (alkylsiloxy)、吡咯基、四氢吡喃氧基和咪唑基);

(Fda8) 联苯基 C_1-C_6 烷基;

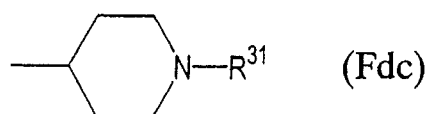
(Fda9) 二苯甲基 (其中, 在苯环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、三氟甲基和三氟甲氧基);

(Fda10) 苯氧基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Fda11) 苯基 C_2-C_6 炔基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基);

(Fda12) 吡啶基 C_1-C_6 烷基;

(Fda13) 通式 (Fdc) 表示的基团:



(其中 R^{31} 代表: 苯基 [其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、氰基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]; 苯基 C_1-C_6 烷基 [其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]; 或苯甲酰基 [其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]]);

(Fda14) 哌啶子基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在哌啶环上可取代苯氧基, 苯氧基在苯基环上可含有作为取代基的至少一个卤素取代或未取代的烷基);

(Fda15) 氨基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在氨基上可取代至少一个选自下列的基团: C_1-C_6 烷基和苯基, 其在苯基环上可含有作为取代基的卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Fda16) 1, 2, 3, 6-四氢吡啶基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在 1, 2, 3, 6-四氢吡啶环上可取代至少一个苯基 [其中, 在苯基环上可取代至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]]);

(Fda17) 萘基 C_1-C_6 烷基;

(Fda18) 苄基 C_1-C_6 烷基;

(Fda19) 吡啶基 C_1-C_6 烷基;

(Fda20) 呋喃基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在呋喃环上可取代卤素取代或未取代的苯基);

(Fda21) 噻吩基 C_1-C_6 烷基;

(Fda22) 噁唑基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在噁唑环上可取代卤原子或卤素取代或未取代的苯基);

(Fda23) 噁二唑基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在噁二唑环上可取代卤素取代或未取代的苯基);

(Fda24) 吡唑基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在吡唑环上可取代卤素取代或未取代的苯基);

(Fda25) 苯并噻吩基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯并噻吩环上可取代至少一个选自卤原子和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基的基团);

(Fda26) 噻吩基 C_1-C_6 烷基, 其中, 在噻吩环上可取代卤原子;

(Fda27) 苯并噻唑基 C_1-C_6 烷基;

(Fda28) 苯并呋喃基 C_1-C_6 烷基, 其中, 在苯并呋喃环上可取代卤原子;

(Fda29) 二氢吡啶基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在吡啶环上可取代至少一个选自 C_1-C_6 烷基和氧代基的基团);

(Fda30) 苯并噁唑基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯并噁唑环上可取代至少一个选自卤原子、 C_1-C_6 烷基和氧代基的基团);

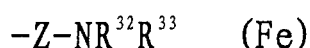
(Fda31) 色烯基 C_1-C_6 烷基;

(Fda32) 1, 2, 3, 4-四氢喹啉基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在喹啉环上可取代至少一个选自 C_1-C_6 烷基和氧代基的基团);

(Fda33) 噻唑基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在噻唑环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的苯基、和 C_1-C_6 烷基);
或

(Fda34) 四唑基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在四唑环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤素取代或未取代的苯基和 C_1-C_6 烷基);

(Fd37) 通式 (Fe) 表示的基团:



(其中 Z 代表 $-C=O$ 或 $-C=S$; R^{32} 和 R^{33} 各自相同或不同地代表:

(Fe1) 氢原子;

(Fe2) C_1-C_6 烷基;

(Fe3) C_3-C_8 环烷基;

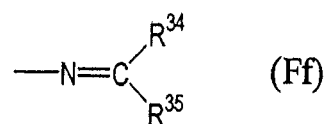
(Fe4) 苯基 C_1-C_6 烷基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Fe5) 苯基 C_2-C_6 链烯基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基); 或

(Fe6) 苯基 (其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基); 或进一步地,

(Fe7) R^{32} 和 R^{33} 可通过其它碳原子与它们相邻的氮原子一起彼此连接, 形成吡啶环或 1, 2, 3, 6-四氢吡啶环, 其中, 在吡啶环或 1, 2, 3, 6-四氢吡啶环上可取代苯基, 并且进一步地, 在苯基上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基);

(Fd38) 通式 (Ff) 表示的基团:

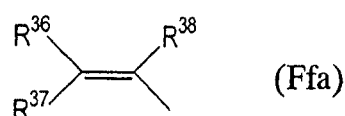


(其中 R^{34} 代表氢原子或 C_1-C_6 低级烷基; 并且 R^{35} 代表:

(Ff1) C_3-C_8 环烷基;

(Ff2) C_3-C_8 环烯基;

(Ff3) 通式 (Ffa) 表示的基团:



(其中 R^{36} 、 R^{37} 和 R^{38} 各自代表: 氢原子; C_1-C_6 烷基; 苯基 [其中,

在苯基环上可取代1到5个选自下列的基团：卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_4 亚烷基二氧基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷硫基、硝基、和可含有作为取代基的 C_1-C_6 烷酰基的氨基]；苯并呋喃基[其中，在苯并呋喃环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]；联苯基；呋喃基[其中，在呋喃环上可取代可含有作为取代基的卤原子的苯基]；或噻唑基[其中在噻唑环上可取代至少一个可含有卤原子的苯基]]；

(Ff4) 苯基(其中，在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子；卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基； C_3-C_8 环烷基；羟基；卤素取代或未取代的 C_1-C_8 烷氧基； C_3-C_8 环烷氧基； C_1-C_4 亚烷基二氧基；氰基；硝基；苯基 C_2-C_6 链烯基； C_2-C_6 烷酰氧基；可含有作为取代基的 C_1-C_6 烷酰基的氨基； C_1-C_6 烷基磺酰基氨基；苯基 C_1-C_6 烷氧基；苯氧基；其中取代了至少一个 C_1-C_6 烷基的氨基；其中取代了至少一个苯基的氨基；氨基 C_1-C_6 烷氧基[其中，在氨基上可取代至少一个 C_1-C_6 烷基]； C_1-C_6 烷氧羰基； C_1-C_6 烷氧羰基 C_1-C_6 烷氧基； C_1-C_6 烷硫基；吡咯基(pyrolyl group)；咪唑基；哌啶基；吗啉代基；吡咯烷基；噻吩基；苯并呋喃基；哌嗪基[其中，在哌嗪环上可取代至少一个选自下列的基团： C_1-C_6 烷基、苯基 C_1-C_6 烷基、和可含有至少一个作为取代基的 C_1-C_6 烷基的苯甲酰基]；喹啉基[其中，在喹啉环上可取代至少一个选自 C_1-C_6 烷氧基和氧代基的基团]；哌啶基羰基，其中，在哌啶环上可取代喹诺酮基；和三唑基)；

(Ff5) 萘基(其中，在萘环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、和可含有作为取代基的 C_1-C_6 烷基的氨基)；

(Ff6) 联苯基(其中，在联苯基环上可取代至少一个选自下列的基团：卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基)；

(Ff7) 苄基；苈基；

(Ff8) 苯并呋喃基(其中,在苯并呋喃环上可取代至少一个选自下列的基团:卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Ff9) 苯并噻吩基(其中,在苯并噻吩环上可取代至少一个选自下列的基团:卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基);

(Ff10) 吡啶基(其中,在吡啶环上可取代至少一个选自下列的基团:卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、苯基[其中,在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团:卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]、呋喃基、和噻吩基);

(Ff11) 呋喃基(其中,在呋喃环上可取代1到3个选自下列的基团: C_1-C_6 烷基、硝基、和苯基[其中,在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团:卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、和硝基]);

(Ff12) 苯并噻唑基(其中,在苯并噻唑环上可取代至少一个苯基,其中在苯基环上可含有作为取代基的 C_1-C_6 烷氧基);

(Ff13) 噻吩基(其中,在噻吩环上可取代至少一个选自下列的基团:卤原子,硝基, C_1-C_6 烷基,吡唑基,其中,在吡唑环上可取代至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基,和噻吩基,其中,在噻吩环上可取代卤原子);

(Ff14) 吡啶基(其中,在吡啶环上可取代至少一个选自下列的基团:可含有作为取代基的 C_1-C_6 烷基的苯基磺酰基、苯基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧羰基、和苯基);

(Ff15) 吡咯基(其中,在吡咯环上可取代至少一个选自下列的基团:其中可取代至少一个卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基的苯基,和 C_1-C_6 烷基);

(Ff16) 香豆基(coumaryl group);

(Ff17) 苯并咪唑基(其中,在苯并咪唑环上可取代至少一个噻吩

基);

(Ff18) 噁唑基(其中, 在噁唑环上可取代至少一个可含有卤原子的苯基);

(Ff19) 噻唑基(其中, 在噻唑环上可取代至少一个苯基, 并且进一步其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、硝基和苯基);

(Ff21) 喹啉基;

(Ff22) 3, 4-二氢喹诺酮基(其中, 在 3, 4-二氢喹诺酮环上可取代至少一个选自下列的基团: C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基和苯基 C_1-C_6 烷氧基); 喹诺酮基(其中, 在喹诺酮环上可取代至少一个选自下列的基团: C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基和苯基 C_1-C_6 烷氧基);

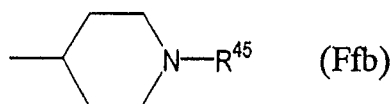
(Ff23) 咪唑并[2, 1-b]噻唑基;

(Ff24) 咪唑并[2, 1-a]吡啶基;

(Ff25) 苯并二氢吡喃基(其中, 在苯并二氢吡喃环上可取代至少一个 C_1-C_6 烷基); 或

(Ff26) 2, 3-二氢苯并呋喃基; 或

(Fd39) 通式 (Ffb) 表示的基团:



(其中 R^{45} 代表: C_1-C_6 烷氧羰基; 苯基[其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]; 氨基取代的 C_1-C_6 烷基[其中, 在氨基上可取代至少一个选自下列的基团: 苯基(其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基)和 C_1-C_6 烷基]; 苯甲酰基[其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、和卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基]; 苯基

C₁-C₆ 烷基 [其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、和卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基]; 苯基 C₁-C₆ 烷氧羰基 [其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、和卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基]; 或苯基 C₂-C₆ 链烯基 [其中, 在苯基环上可取代至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、和卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基]]);

F12-3) 吗啉代基;

F12-4) 咪唑基;

F12-5) 1,4-dioxazaspiro[4,5] 癸基 (其中, 在 1,4-dioxazaspiro[4,5] 癸烷环上可取代至少一个氧代基);

F12-6) 高哌嗪基(homopiperaziny1) (其中, 在高哌嗪环上可取代至少一个选自下列的基团: C₁-C₆ 烷氧羰基、苯基 C₁-C₆ 烷氧羰基、和苯基取代或未取代的苯基);

F12-7) 哌嗪基(其中, 在哌嗪环上可取代至少一个选自下列的基团: 氧代基、C₁-C₆ 烷基、和苯基 C₁-C₆ 烷基[其中, 在苯基环上可取代至少一个卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基]);

F12-8) 哌啶基(其中, 在哌啶环上可取代至少一个氧代基);

F12-9) 吡咯烷基 (其中, 在吡咯烷环上可取代至少一个苯氧基 C₁-C₆ 烷基, 它可含有作为取代基的卤素取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基); 或

F12-10) 异二氢吲哚基; 或进一步地

F13) R¹⁹ 和 R²⁰ 可直接地或通过杂原子与它们相邻的氮原子彼此连接, 形成下列任一 (F13-1) 到 (F13-11) 表示的环二酰亚胺 (cyclic imide) 或酰胺:

(F13-1) 琥珀酰亚胺基;

(F13-2) 噁唑烷基(其中, 在噁唑烷环上可取代至少一个氧代基);

(F13-3) 苯并-1,3-噁唑烷基(其中, 在苯并-1,3-噁唑烷环上可取代至少一个选自下列的基团: 氧代基、卤原子和苯基);

(F13-4) 咪唑烷基(其中,在咪唑烷环上可取代至少一个选自下列的基团:氧代基、苯基 C_1-C_6 烷基[其中,在苯基环上可取代1到3个选自卤原子和 C_1-C_6 烷氧基的基团]和苯基);

(F13-5) 苯并咪唑烷基(其中,在苯并咪唑烷环上可取代至少一个选自下列的基团:氧代基、卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、可含有作为取代基的 C_1-C_6 烷基的氨基、 C_1-C_6 烷氧羰基、和哌啶基[其中,在哌啶环上可取代至少一个选自下列的基团: C_1-C_6 烷基,苯基,其中,在苯基环上可取代1到3个卤原子, C_1-C_6 烷氧羰基,和苯基 C_1-C_6 烷氧羰基]);

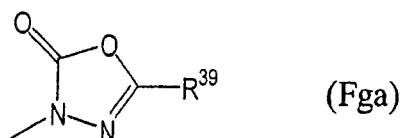
(F13-6) 邻苯二甲酰亚胺基;

(F13-7) 二氢吡啶基(其中,在二氢吡啶环上可取代至少一个选自下列的基团: C_1-C_6 烷基、卤原子和氧代基);

(F13-8) 2,3-二氢苯并噻唑基(其中,在2,3-二氢苯并噻唑环上可取代至少一个氧代基);

(F13-9) 1H-2,4-苯并噁嗪基(其中,在1H-2,4-苯并噁嗪环上可取代至少一个氧代基);

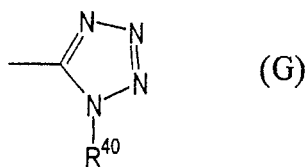
(F13-10) 通式 (Fga) 表示的基团:



(其中 R^{39} 代表: 氢原子; 苯基 C_1-C_6 烷基, 其中在苯环上可含有作为取代基的卤原子; 苯氧 C_1-C_6 烷基, 其中在苯环上可含有作为取代基的卤原子; 苯基 C_2-C_6 链烯基, 其中在苯环上可含有作为取代基的卤原子; 苯基, 其中, 在苯基环上可取代作为取代基的至少一个选自下列的基团: 卤原子、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基和苯基; 吡啶基; 或吡嗪基); 或

(F13-11) 1,3-噻唑烷基(其中,在1,3-噻唑烷上可取代作为取代基的至少一个选自下列的基团: 氧代基和苯基 C_1-C_6 亚烷基, 其中在苯基环上可含有卤素取代或未取代的 C_1-C_6 烷基)。

通式 (G) 表示的基团:



(其中 R^{40} 代表 C_1-C_6 烷基或卤素取代或未取代的苯基)。

化合物 (10a) 或 (10b) 与化合物 (11) 间的反应在适当溶剂中或不在溶剂中进行, 在存在或不存在碱性化合物的情况下。

此处使用的溶剂的实例可包括: 水; 醇, 例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇; 芳烃, 例如苯、甲苯、二甲苯、1, 2, 3, 4-四氢化萘、邻氯苯、间氯苯或 2, 3-二氯苯; 卤代烃, 例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿或四氯化碳; 醚, 例如二乙醚、二甲氧基乙烷、二噁烷、四氢呋喃、diglyme 或二丙醚; 饱和烃, 例如正己烷、正丁烷、环己烷或液体石蜡; 酮, 例如丙酮或甲乙酮; 极性溶剂, 例如 N-N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、六甲基磷酸三酰胺、乙腈、N, N-二甲基乙酰胺或 NMP; 和它们的混合溶剂。

已知的无机碱和有机碱可以广泛用作碱性化合物。

无机碱的实例可包括: 碱金属碳酸盐, 例如碳酸钠或碳酸钾; 碱金属碳酸氢盐, 例如碳酸氢钠或碳酸氢钾; 碱金属氢氧化物, 例如氢氧化钠或氢氧化钾; 碱金属磷酸盐, 例如磷酸钠或磷酸钾; 碱金属氯化物, 例如氯化钠或氯化钾; 碱金属, 例如钾或钠; 碱金属酰胺化物, 例如氨基钠; 和碱金属醇化物, 例如甲醇钠、乙醇钠或叔丁醇钠。

有机碱的实例可包括: 醋酸盐例如醋酸钠或醋酸钾、吡啶、三甲胺、三乙胺、二异丙基乙胺、二甲基苯胺、1-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉、N, N-二甲基-4-氨基吡啶、1, 5-二氮杂双环[4. 3. 0]壬烯-5 (DBN)、1, 8-二氮杂双环[5. 4. 0]十一碳烯-7 (DBU)、和 1, 4-二氮杂双环[2. 2. 2]辛烷 (DABCO)。

相对于 1 摩尔化合物 (10a) 或 (10b), 化合物 (11) 的使用量通常至

少为 1 摩尔，并且优选 1 到 5 摩尔。

相对于 1 摩尔摩尔化合物 (10a) 或 (10b)，碱性化合物的使用量通常为 0.1 到 1 摩尔，优选 0.1 到 0.5 摩尔。

化合物 (10a) 或 (10b) 与化合物 (11) 之间的反应通常在室温到 150℃ 的温度下进行，优选室温到 120℃。在终止前反应通常进行 10 分钟到 24 个小时。

从化合物 (12a) 获得化合物 (13a) 的反应和从化合物 (12b) 获得化合物 (13b) 的反应都在碱性化合物的存在下在适当的溶剂中或不在溶剂中进行。

可以在上述化合物 (10a) 或 (10b) 与化合物 (11) 之间的反应中使用的所有溶剂和碱性化合物也可以在此处作为溶剂和碱性化合物使用。

相对于 1 摩尔化合物 (12a) 或 (12b)，碱性化合物的使用量通常为至少 1 摩尔，优选 1 到 2 摩尔。

以上反应通常在 0℃ 到 150℃ 的温度下进行，优选为 0℃ 到 120℃。在终止前反应通常进行 10 分钟到 48 个小时。

在本发明通式 (1) 表示的 4-硝基咪唑化合物当中，含有碱基的那些化合物可以很容易地与通常药理学可接受的酸一起形成盐。这样酸的实例可包括：无机酸，例如硫酸、硝酸、盐酸、磷酸或氢溴酸；和有机酸，例如醋酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、草酸、马来酸、富马酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、丙二酸、乳酸或苯甲酸。

每一以上反应获得的令人感兴趣的化合物通过普通的分离方法从反应混合物中分离，并且其可以进一步纯化。这种分离和纯化方法的实例可包括蒸馏、重结晶、柱色谱法、离子交换色谱法、凝胶色谱法、亲和色谱法、制备薄层色谱法和溶剂萃取法。

根据本发明，通式 (1) 表示的令人感兴趣的化合物可以不经过中间体状态而生产，该中间体具有爆炸的危险。

本发明的生产方法包括简单的操作，它不需要复杂的纯化过程。

根据本发明的生产方法，通式 (1) 表示的令人感兴趣的 4-硝基咪唑化合物可以以高产率和高纯度经济地生产。

相应地，本发明的方法在工业上是极其有利的。

在下列实施例中将更加明确地描述本发明。

参考实施例 1

2,5-二溴代-4-硝基咪唑的生产

剧烈搅拌由 4-硝基咪唑(100 g, 884 mmol)、碳酸氢钠 (164 g, 1.94 mol)和水(500 ml)组成的混合物，然后，在室温下(23℃到 25℃)，在 6 小时内逐滴将溴(106 ml, 2.07 mol)加到混合物中(其中在滴入过程中它剧烈地起泡)。将如此获得的混合物在加热(50℃到 55℃，4 小时)下进一步搅拌。然后，在冰冷却下(10℃或更低)将水(400 ml)和浓盐酸(80 ml)加入其中，搅拌所得混合物 1 小时。过滤收集结晶。所得结晶用水洗涤(在滤纸上，用 400 ml 水)，分散地洗涤(用 800 ml 水，两次)，并风干(50℃，16 小时)。

产量：213 g (产率：88.9%)，灰黄色结晶。

IR (KBr): 3074, 1548, 1468, 1392, 1361, 1345, 1310, 1259, 1172, 1066, 975, 830, 667 cm^{-1} 。

参考实施例 2

2,5-二氯-4-硝基咪唑的生产

加热(77℃到 80℃，16 小时)搅拌 2,5-二溴代-4-硝基咪唑(27.1 g, 100 mmol)和浓盐酸(434 ml)的混合物。将反应混合物放至冷却，然后在冰冷却下搅拌(5℃到 10℃，2 小时)。然后，过滤收集沉淀结晶，风干(50℃，5 小时)。干燥产物的产量是 8.26 g。用乙酸乙酯(300 ml)进一步萃取滤液，然后干燥(MgSO_4)，接着真空浓缩和干燥。干燥产物的产量是 9.63 g。由此获得了 17.9 g (总共)的 2,5-二氯-4-硝基咪唑(产率：98.3%)。

IR (KBr): 1566, 1475, 1403, 1366, 1332, 1272, 1190, 1091, 996, 834, 679 cm^{-1} 。

MS (70 eV) m/z (相对强度): 183 (15, M+), 181 (25), 108 (28),

74 (42), 62 (100)。

实施例 1

2-氯代-5-碘代-4-硝基咪唑的生产

加热由 2,5-二氯-4-硝基咪唑 (7.66 g, 42.1 mmol)、碘化钠 (75.7 g, 505 mmol) 和水 (77 ml) 组成的混悬液至回流 (102℃, 35 小时)。将反应混合物冷却至室温。然后过滤收集结晶, 用水洗涤 (在滤纸上, 77 ml), 然后风干 (50℃, 20 小时)。

产量: 9.36 g (产率: 81.3%), 灰黄色结晶。

IR (KBr): 3199, 1538, 1468, 1394, 1346, 1300, 1262, 1166, 1049, 986, 831, 756, 734, 674 cm^{-1}

MS (70 eV) m/z (相对强度): 274 (34, M^+), 273 (100), 166 (35), 154 (80)。

实施例 2

2-溴代-5-碘代-4-硝基咪唑的生产

加热由 2,5-二溴代-4-硝基咪唑 (27.1 g, 100 mmol)、碘化钠 (150 g, 1.00 mol) 和水 (271 ml) 组成的混悬液至回流 (102℃, 15 小时)。将反应混合物冷却到室温。然后, 过滤收集结晶, 用水洗涤 (在滤纸上, 270 ml), 然后风干 (50℃, 20 小时)。

产量: 29.0 g (产率: 91.2%), 灰黄色结晶

IR (KBr): 3218, 1537, 1456, 1386, 1336, 1288, 1250, 1156, 1048, 969, 829, 756, 731, 665 cm^{-1}

MS (70 eV) m/z (相对强度): 319 (80, M^+), 317 (82), 154 (100), 106 (78)。

实施例 3

2-溴代-5-碘代-4-硝基咪唑的生产

加热 (80℃到 85℃, 27 小时) 搅拌由 2,5-二溴代-4-硝基咪唑 (2.71

g, 10.0 mmol)、碘化钠(15.0 g, 100 mmol)、碘化四丁铵(185 mg, 0.50 mmol)和水(27 ml)组成的混悬液。将反应混合物冷却到室温。然后, 过滤收集结晶, 用水洗涤(在滤纸上, 27 ml), 然后风干(50℃, 18 小时)。

产量: 2.71 g (产率: 85.3%), 灰黄色结晶

IR (KBr): 3218, 1537, 1456, 1386, 1336, 1288, 1250, 1156, 1048, 969, 829, 756, 731, 665 cm^{-1}

MS (70 eV) m/z (相对强度): 319 (80, M^+), 317 (82), 154 (100), 106 (78)。

实施例 4

2-溴代-5-碘代-4-硝基咪唑的生产

加热(50℃到 60℃, 56 小时)搅拌由 2, 5-二溴代-4-硝基咪唑(2.71 g, 10.0 mmol)、碘化钠(15.0 g, 100 mmol)、水(27 ml)和 57%氢碘酸水溶液(5.4 ml)组成的混悬液。将反应混合物冷却到室温。然后, 过滤收集结晶, 用水洗涤(在滤纸上, 27 ml), 然后风干(50℃, 15 小时)。

产量: 2.43 g (产率: 76.4%), 灰黄色结晶

IR (KBr): 3218, 1537, 1456, 1386, 1336, 1288, 1250, 1156, 1048, 969, 829, 756, 731, 665 cm^{-1}

MS (70 eV) m/z (相对强度): 319 (80, M^+), 317 (82), 154 (100), 106 (78)。

实施例 5

2-溴代-5-碘代-4-硝基咪唑的生产

加热(50℃到 60℃, 36 小时)搅拌由 2, 5-二溴代-4-硝基咪唑(2.71 g, 10.0 mmol)、水(13.6 ml)和 57% 氢碘酸水溶液(13.6 ml)组成的混悬液。将反应混合物冷却到室温。然后, 过滤收集结晶, 用水洗涤 (在滤纸上, 27 ml), 然后风干(50℃, 15 小时)。

产量: 1.11 g (产率: 34.9%), 灰黄色结晶

IR (KBr): 3218, 1537, 1456, 1386, 1336, 1288, 1250, 1156, 1048, 969, 829, 756, 731, 665 cm^{-1}

MS (70 eV) m/z (相对强度): 319 (80, M^+), 317 (82), 154 (100), 106 (78)。

实施例 6

2-氯代-4-硝基咪唑的生产

在常压下, 在氢气气氛中, 室温搅拌由 2-氯代-5-碘代-4-硝基咪唑 (273 mg, 1.00 mmol)、乙醇 (2.7 ml)、三乙胺 (443 mg, 3.00 mmol) 和氧化铂 (2.9 mg, 1.1 wt %) 组成的混合物 2 小时。减压浓缩并干燥滤液, 然后将残渣溶于乙酸乙酯 (30 ml) 中。用 3% 稀盐酸 (10 ml) 和饱和盐水 (5 ml, 两次) 洗涤有机层, 然后干燥 (MgSO_4), 接着真空浓缩并干燥。

产量: 144 mg (产率: 97.6%)

IR (KBr): 1556, 1510, 1472, 1404, 1375, 1358, 1193, 1093, 998, 979, 822, 753, 679, 595, 523 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.40 (s, 1H), 14.2 (br, s, 1H)。

实施例 7

2-溴代-4-硝基咪唑的生产

在常压下, 在氢气气氛中, 室温搅拌由 2-溴代-5-碘代-4-硝基咪唑 (607 mg, 2.00 mmol)、乙醇 (6.4 ml)、三乙胺 (607 mg, 6.00 mmol) 和氧化铂 (3.4 mg, 0.53 wt %) 组成的混合物 3 小时。减压浓缩并干燥滤液, 然后将残渣溶于乙酸乙酯 (50 ml) 中。用 3% 稀盐酸 (10 ml) 和饱和盐水 (10 ml, 两次) 洗涤有机层, 然后干燥 (MgSO_4), 接着真空浓缩并干燥。

产量: 365 mg (产率: 95.1%)

IR (KBr): 1548, 1514, 1453, 1392, 1373, 1258, 1168, 1085,

968, 823, 799, 751, 668 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.45 (s, 1H), 14.1 (br, s, 1H)。

实施例 8

2-溴代-4-硝基咪唑的生产

在常压下,在氢气气氛中,在 50℃到 60℃搅拌由 2-溴代-5-碘代-4-硝基咪唑(636 mg, 2.00 mmol)、乙醇(6.4 ml)、三乙胺(607 mg, 6.00 mmol)和 2% Pd 氧化铝(95.4 mg, 15 wt %)组成的混合物 15 小时。减压浓缩并干燥滤液,然后将残渣溶于乙酸乙酯(50 ml)中。用 3%稀盐酸(10 ml)和饱和盐水(10 ml, 两次)洗涤有机层,然后干燥(MgSO_4),接着真空浓缩并干燥。

产量: 364 mg (产率: 94.8%)

IR (KBr): 1548, 1514, 1453, 1392, 1373, 1258, 1168, 1085, 968, 823, 799, 751, 668 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.45 (s, 1H), 14.1 (br, s, 1H)。

实施例 9

2-溴代-4-硝基咪唑的生产

在氢气气氛中,一边施加压力(3 到 4 个大气压),一边室温搅拌由 2-溴代-5-碘代-4-硝基咪唑(1.27 g, 4.00 mmol)、乙醇(13 ml)、三乙胺(1.21 g, 12.0 mmol)和 2% Pd 氧化铝(191 mg, 15 wt %)组成的混合物 14 小时。减压浓缩并干燥滤液,并将残渣溶于乙酸乙酯(100 ml)中。用 3%稀盐酸(30 ml)和饱和盐水(20 ml, 两次)洗涤有机层,然后干燥(MgSO_4),接着真空浓缩并干燥。

产量: 761 mg (产率: 99.1%)

IR (KBr): 1548, 1514, 1453, 1392, 1373, 1258, 1168, 1085, 968, 823, 799, 751, 668 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.45 (s, 1H), 14.1 (br, s, 1H)。

实施例 10

2-溴代-4-硝基咪唑的生产

将硼氢化四正丁铵 (602 mg, 2.34 mmol) 加入到通过将 2-溴代-5-碘代-4-硝基咪唑 (186 mg, 0.585 mmol) 溶于干燥二噁烷 (2.8 ml) 而得到的溶液中。将所得混合物在 60℃ 下搅拌 28 小时。将反应混合物冷却到室温, 然后倾入 10% 稀盐酸 (10 ml) 中。用乙酸乙酯萃取反应产物, 干燥 (MgSO₄) 乙酸乙酯萃取溶液 (40 ml), 接着真空浓缩并干燥。

产量: 86 mg (产率: 76.6%)

IR (KBr): 1548, 1514, 1453, 1392, 1373, 1258, 1168, 1085, 968, 823, 799, 751, 668 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 8.45 (s, 1H), 14.1 (br, s, 1H)。

实施例 11

2-溴代-4-硝基咪唑的生产

在氢气气氛中, 一边施加压力 (3 到 4 个大气压), 一边在 60℃ 搅拌由 2-溴代-5-碘代-4-硝基咪唑 (2.43 g, 7.64 mmol)、异丙醇 (12.2 ml)、水 (2.4 ml)、三乙胺 (2.32 g, 22.9 mmol) 和 5% Pd-氧化铝 (12.2 mg) 组成的混合物 3 小时。减压浓缩并干燥滤液, 然后将所得反应产物溶于水 (10 ml) 中。用活性炭 (243 mg) 处理如此获得的溶液 (室温搅拌 1 小时)。冰冷却下搅拌滤液, 加入 35% 浓盐酸 (0.7 ml) 使溶液的 pH 变为 2。在冰冷却下进一步搅拌如此获得的溶液 1 小时。然后, 过滤收集沉淀结晶, 然后在 50℃ 下干燥 16 小时。

产量: 1.14 g (产率: 77.7%)

NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 8.42 (s, 1H), 14.1 (br, s, 1H)。

实施例 12

2-溴代-4-硝基咪唑的生产

将 2-溴代-5-碘代-4-硝基咪唑 (1.00 g, 3.15 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (8 ml) 和水 (3 ml) 中。冰冷却下搅拌所得的溶液, 然后将 50%

到 55% 亚硫酸氢铵水溶液 (3.6 ml, 23.5 mmol, 含量 52.5%) 加入其中。将所得混合物在室温下搅拌 3 天。然后, 将冷水 (30 ml) 加入到反应产物中, 接着用乙酸乙酯萃取 3 次 (总共 167 ml)。用 5% 盐水洗涤有机层两次, 然后干燥 (MgSO_4), 接着真空浓缩并干燥。

产量: 375 mg (产率: 62.1%)

NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.44 (s, 1H). 14.1 (br, s, 1H)。

实施例 13

2-溴代-4-硝基咪唑的生产

将 2-溴代-5-碘代-4-硝基咪唑 (1.54 g, 4.84 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (12.3 ml) 和水 (6.2 ml) 中。然后, 将亚硫酸钠 (1.22 g, 9.70 mmol) 加入到所得溶液中。将混合物加热到 40°C 到 60°C, 然后在该温度下搅拌 20 小时, 然后再次将亚硫酸钠 (2.44 g, 19.4 mmol) 加入到反应溶液中, 将所得混合物在 60°C 下搅拌 15 小时。将反应混合物冷却到室温, 然后, 加入稀盐酸, 接着用乙酸乙酯萃取 (3 次, 共 200 ml)。干燥有机层 (MgSO_4), 将水 (10 ml) 加入到浓缩获得的油状残渣中。过滤收集沉淀出来的结晶, 然后在 60°C 干燥 15 小时。

产量: 349 mg (产率: 37.5%)

IR (KBr): 3201, 3146, 1547, 1514, 1452, 1391, 1373, 1356, 1258, 1167, 1084, 968, 823, 798, 750, 668 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 8.43 (s, 1H). 14.1 (br, s, 1H)。

实施例 14 到 19

以与实施例 12 相同的方法但使用下表 1 中所示的亚硫酸盐和溶剂生产 2-溴代-4-硝基咪唑, 反应温度和反应时间如下表所示确定。2-溴代-4-硝基咪唑的产率也显示在表 1 中。在表中, 所用亚硫酸盐的量 (摩尔) 是用 1 摩尔的 2-溴代-5-碘代-4-硝基咪唑作为标准确定的值。除此之外, 所用的溶剂 (二甲基甲酰胺 (DMF)、水或 1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP)) 的量是用 1 毫摩尔的 2-溴代-5-碘代-4-硝基咪唑作为标准

确定的值。

[表 1]

实施例 编号	亚硫酸盐 (摩尔)	溶剂 (ml)	反应温 度 (°C)	反应时间 (小时)	产率 (%)
14	亚硫酸钠 (6.0 摩尔)	DMF 2.4ml 水 0.8ml	65-70	31	40.0
15	亚硫酸氢钠 (4.6 摩尔)	DMF 2.5ml 水 1.3ml	50	20	47.6
16	焦亚硫酸钠 (4.0 摩尔)	DMF 2.5ml 水 1.3ml	50	24	43.9
17	亚硫酸铵一水合物 (4.0 摩尔)	DMF 2.5ml 水 1.3ml	50	18	49.5
18	50%到 55% 亚硫酸氢铵 水溶液 (7.4 摩尔)	DMF 2.5ml 水 1.0ml	25	96	62.1
19	50%到 55% 亚硫酸氢铵 水溶液 (7.3 摩尔)	NMP 1.6ml	25	72	65.9

实施例 20

2-溴代-5-碘代-4-硝基咪唑的生产

在氩气流中, 将由 2, 5-二溴代-4-硝基咪唑(108.3 g, 400 mmol)、乙醇 (184 ml)、碘化钠(120 g, 800 mmol)组成的混合物加热至回流(65-70°C, 26 小时)。将反应混合物冷却到室温, 过滤除去沉淀的无机盐。浓缩滤液(300 ml)的 78% (234 ml), 并减压干燥(25-50°C)。将残渣(褐色油, 172 g)混悬在冷冻水(422 ml)中, 加入浓盐酸(10 ml)使溶液的 pH 变为 1 到 2。冰冷却下进一步搅拌如此获得的溶液 2 小时。然后, 过滤收集沉淀出来的结晶, 然后在 50°C 干燥 24 小时。

产量: 89.2 g (产率: 89.9 %), 灰黄色结晶

IR (KBr): 3218, 1537, 1456, 1386, 1336, 1288, 1250, 1156, 1048, 969, 829, 756, 731, 665 cm^{-1}

MS (70 eV) m/z (相对强度): 319 (80, M^+), 317 (82), 154 (100), 106 (78)。