

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.⁷
C07D239/54



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00137297.1

[45] 授权公告日 2005 年 2 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1187340C

[22] 申请日 2000.12.7 [21] 申请号 00137297.1

[30] 优先权

[32] 1999.12.7 [33] JP [31] 348025/1999

[32] 2000.6.2 [33] JP [31] 165751/2000

[71] 专利权人 住友化学工业株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 远山芳伴 实光穰 后藤友彦

审查员 康 蕾

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

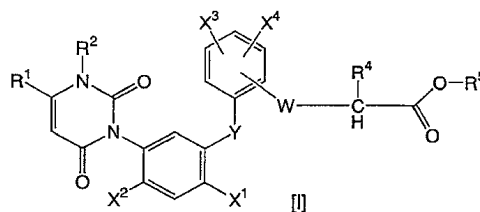
代理人 张元忠 罗才希

权利要求书 2 页 说明书 126 页

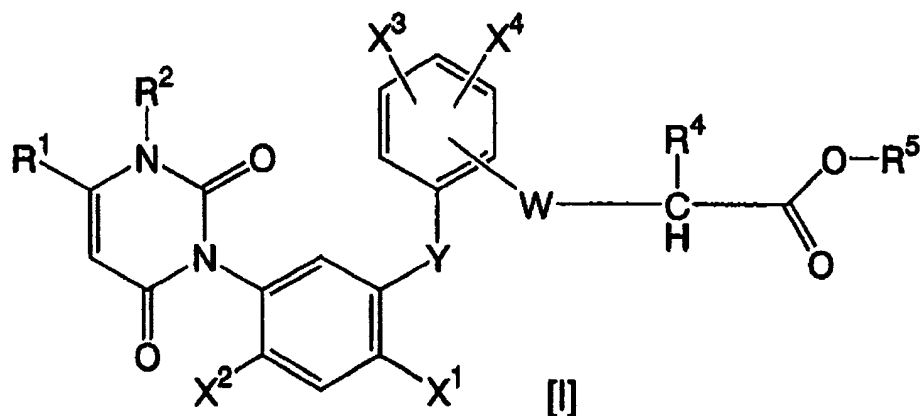
[54] 发明名称 尿嘧啶化合物及其用途

[57] 摘要

本发明涉及式 [I] 尿嘧啶化合物: 其中, W 表示氧, 硫, 亚氨基或 C₁ 到 C₃ 烷基亚氨基; Y 表示氧, 硫, 亚氨基或 C₁ 到 C₃ 烷基亚氨基; R¹ 表示 C₁ 到 C₃ 烷基或 C₁ 到 C₃ 卤代烷基; R² 表示 C₁ 到 C₃ 烷基, R⁴ 表示氢或甲基; R⁵ 表示 C₁ 到 C₆ 烷基, C₁ 到 C₆ 卤代烷基, 等; X¹ 表示卤素, 氰基, 或硝基; X² 表示氢或卤素; X³ 和 X⁴ 各自独立地表示氢, 卤素, C₁ 到 C₆ 烷基等。 本发明化合物具有出色的除草活性。

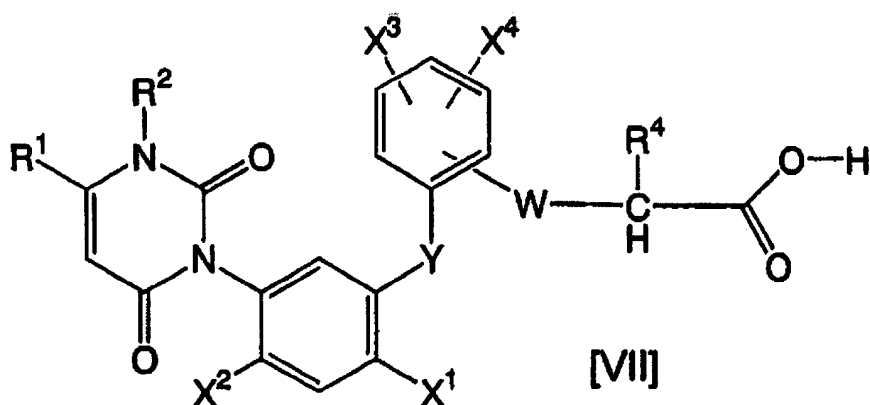


1. 式[I]尿嘧啶化合物:



- 5 其中, W 表示氧; Y 表示氧; R¹ 表示三氟甲基; R² 表示甲基; R⁴ 表示氢或甲基; R⁵ 表示 C₁ 到 C₆ 烷基, C₁ 到 C₆ 卤代烷基, C₃ 到 C₆ 链烯基; X¹ 表示卤素, 氰基或硝基; X² 表示氟; X³ 和 X⁴ 各自独立地表示氢, 氯, 甲基或甲氧基。

2. 权利要求 1 的尿嘧啶化合物,其中 X¹ 为卤素。
- 10 3. 权利要求 1 的尿嘧啶化合物,其中 X¹ 为氯。
4. 权利要求 1 到 3 之一的尿嘧啶化合物,其中苯环上 W 的取代位置在 Y 的邻位。
5. 权利要求 1 到 3 之一的尿嘧啶化合物,其中 X³ 和 X⁴ 为氢。
6. 权利要求 1 到 3 之一的尿嘧啶化合物,其中 R⁵ 为甲基或乙基。
- 15 7. 除草剂组合物,其包含权利要求 1 的尿嘧啶化合物,以及惰性载体或稀释剂。
8. 控制杂草的方法,其包括给杂草或生长或可能生长杂草的地带施用有效量的权利要求 1 的尿嘧啶化合物。
9. 权利要求 1 的尿嘧啶化合物作为除草剂的用途。
- 20 10. 式[VII]尿嘧啶化合物:



其中,W 表示氧; Y 表示氧; R¹ 表示三氟甲基; R² 表示甲基; R⁴ 表示氢或甲基; X¹ 表示卤素,氰基或硝基; X² 表示氟; X³ 和 X⁴ 各自独立地表示氢, 氯, 甲基, 甲氧基。

5 11. 权利要求 10 的尿嘧啶化合物,其中苯环上 W 的取代位置在 Y 的邻位。

12. 权利要求 1 的尿嘧啶化合物,其中 R¹ 为三氟甲基,R² 为甲基,R⁴ 为氢,R⁵ 为 甲基,X¹ 为氯,X² 为氟,X³ 为氢,X⁴ 为氢,W 为氧,Y 为氧,苯环上 W 的取代位置在 Y 的邻位。

13. 权利要求 1 的尿嘧啶化合物,其中 R¹ 为三氟甲基,R² 为甲基,R⁴ 为氢,R⁵ 10 为乙基,X¹ 为氯,X² 为氟,X³ 为氢,X⁴ 为氢,W 为氧,Y 为氧,苯环上 W 的取代位置在 Y 的邻位。

尿嘧啶化合物及其用途

技术领域

5 本发明涉及尿嘧啶化合物及其用途。

本发明的目的是提供具有出色除草活性的化合物。

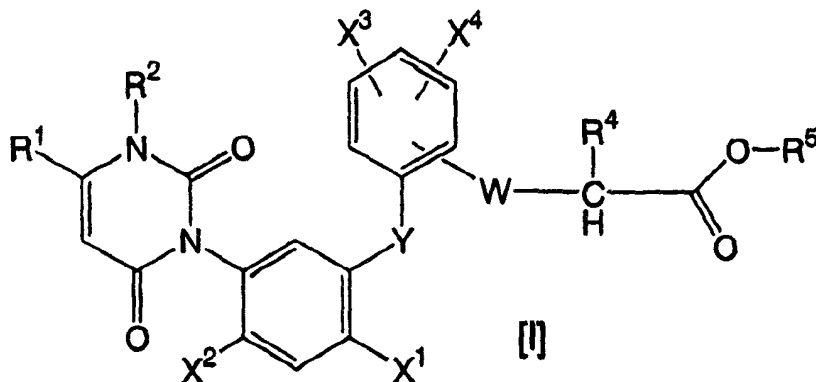
技术背景

最近,大量除草剂被出售并使用。但是,由于需要控制的杂草种类很多,并且在很
长的周期里它们都可以生长,因此需要开发除草效力更高,除草谱更广,并且对作物
无植物毒性的除草剂。

10 USP 4,859,229 公开了某些具有除草活性的苯基尿嘧啶化合物,但是,这些苯基
尿嘧啶化合物作为除草剂并不总是具有足够的活性。WO97 /01541 和 WO
98/41093 也公开了具有除草活性的取代的苯氧基苯基尿嘧啶化合物,但是,这些化
合物作为除草剂并不总是具有足够的活性。

发明内容

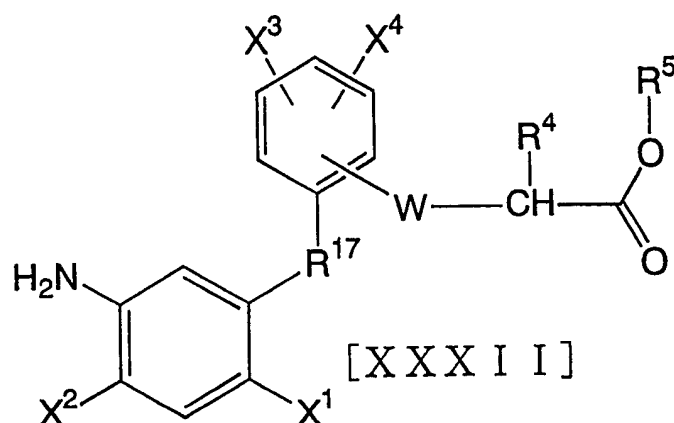
15 为了发现具有出色除草活性的化合物,本发明的发明者进行了深入的研究,结
果发现下列式(I)的尿嘧啶化合物具有出色的除草活性,由此完成了本发明。也就是
说,本发明提供了式(I)的尿嘧啶化合物 (I) (下文称本发明化合物):



其中,W表示氧,硫,亚氨基或C₁到C₃烷基亚氨基,Y表示氧,硫,亚氨基或C₁到C₃烷
基亚氨基,R¹表示C₁到C₃烷基或C₁到C₃卤代烷基,R²表示C₁到C₃烷基,R⁴表示氢
或甲基,R⁵表示氢,C₁到C₆烷基,C₁到C₆卤代烷基,C₃到C₆链烯基,C₃到C₆卤代链烯
20 基,C₃到C₆炔基,或C₃到C₆卤代炔基,X¹表示卤素,氰基,或硝基,X²表示氢或卤素,X³
和X⁴各自独立地表示氢,卤素,C₁到C₆烷基,C₁到C₆卤代烷基,C₃到C₆链烯基,C₃到
C₆卤代链烯基,C₃到C₆炔基,C₃到C₆卤代炔基,C₁到C₆烷氧基C₁到C₆烷基,C₁到

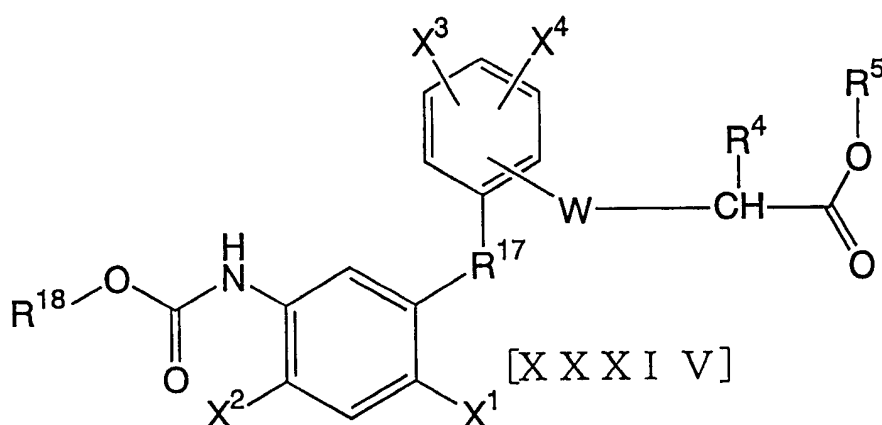
C₆烷氧基,C₁到C₆卤代烷氧基,C₁到C₆烷氧羰基 C₁到C₆烷氧基或氰基,以及含有这些化合物作为有效成分的除草剂。

另外,本发明还提供了用作制备本发明化合物的中间体的式(XXXII)苯胺化合物[XXXIII]:



- 5 其中,W 表示氧,硫,亚氨基或 C₁ 到 C₃ 烷基亚氨基;R¹⁷ 表示氧或硫;R⁴ 表示氢或甲基;R⁵ 表示 C₁ 到 C₆ 烷基,C₁ 到 C₆ 卤代烷基,C₃ 到 C₆ 链烯基,C₃ 到 C₆ 卤代链烯基,C₃ 到 C₆ 炔基,C₃ 到 C₆ 卤代炔基;X¹ 表示卤素,氰基,或硝基;X² 表示氢或卤素;X³ 和 X⁴ 各自独立地表示氢,卤素,C₁ 到 C₆ 烷基,C₁ 到 C₆ 卤代烷基,C₃ 到 C₆ 链烯基,C₃ 到 C₆ 卤代链烯基,C₃ 到 C₆ 炔基,C₃ 到 C₆ 卤代炔基,C₁ 到 C₆ 烷氧基 C₁ 到 C₆ 烷基,C₁ 到 C₆ 烷氧基,C₁ 到 C₆ 卤代烷氧基,C₁ 到 C₆ 烷氧羰基 C₁ 到 C₆ 烷氧基或氰基,

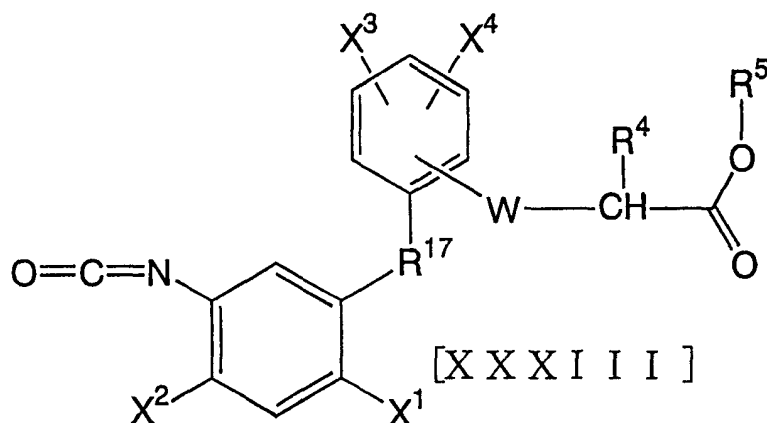
式(XXXIV)化合物[XXXIV]:



其中,W 表示氧,硫,亚氨基或 C₁ 到 C₃ 烷基亚氨基;R¹⁷ 表示氧或硫;R⁴ 表示氢或甲基;R⁵ 表示 C₁ 到 C₆ 烷基,C₁ 到 C₆ 卤代烷基,C₃ 到 C₆ 链烯基,C₃ 到 C₆ 卤代链烯基,C₃ 到 C₆ 炔基,或 C₃ 到 C₆ 卤代炔基;R¹⁸ 表示 C₁ 到 C₆ 烷基或苯基;X¹ 表示卤素,氰基,或

硝基;X²表示氢或卤素;X³和X⁴各自独立地表示氢,卤素,C₁到C₆烷基,C₁到C₆卤代烷基,C₃到C₆链烯基,C₃到C₆卤代链烯基,C₃到C₆炔基,C₃到C₆卤代炔基,C₁到C₆烷氧基,C₁到C₆烷基,C₁到C₆烷氧基,C₁到C₆卤代烷氧基,C₁到C₆烷氧羰基,C₁到C₆烷氧基或氰基,以及

5 式(XXXIII)化合物[XXXIII]:



其中,W表示氧,硫,亚氨基或C₁到C₃烷基亚氨基,R¹⁷表示氧或硫,R⁴表示氢或甲基,R⁵表示C₁到C₆烷基,C₁到C₆卤代烷基,C₃到C₆链烯基,C₃到C₆卤代链烯基,C₃到C₆炔基,或C₃到C₆卤代炔基,X¹表示卤素,氰基,或硝基,X²表示氢或卤素,X³和X⁴各自独立地表示氢,卤素,C₁到C₆烷基,C₁到C₆卤代烷基,C₃到C₆链烯基,C₃到C₆卤代链烯基,C₃到C₆炔基,C₃到C₆卤代炔基,C₁到C₆烷氧基,C₁到C₆烷基,C₁到C₆烷氧基,C₁到C₆卤代烷氧基,C₁到C₆烷氧羰基,C₁到C₆烷氧基或氰基。

本发明中,由W表示的C₁到C₃烷基亚氨基包括甲基亚氨基,乙基亚氨基等,

由Y表示的C₁到C₃烷基亚氨基包括甲基亚氨基,乙基亚氨基等,

由R¹表示的C₁到C₃烷基指甲基,乙基,丙基,异丙基,

15 由R¹表示的C₁到C₃卤代烷基包括溴甲基,氯甲基,氟甲基,二氯甲基,三氯甲基,二氟甲基,三氟甲基,五氟乙基,1,1-二氟乙基,3,3,3-三氟丙基等,

由R²表示的C₁到C₃烷基指甲基,乙基,丙基,异丙基,

20 由R⁵表示的C₁到C₆烷基包括甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,s-丁基,t-丁基等,由R⁵表示的C₁到C₆卤代烷基包括溴甲基,氯甲基,氟甲基,二氯甲基,三氯甲基,二氟甲基,氯二氟甲基,溴二氟甲基,三氟甲基,五氟乙基,2-氟乙基,1,1-二氟乙基,2,2,2-三氯乙基,3,3,3-三氟丙基,3,3,3-三氯丙基等,由R⁵表示的C₃到C₆链烯基包括烯丙基,1-甲基烯丙基,1,1-二甲基烯丙基,2-甲基烯丙基,1-丁烯基,2-丁烯基,3-丁烯基等,由R⁵

- 表示的C₃到C₆卤代链烯基包括1-氯烯丙基,1-溴烯丙基,2-氯烯丙基,3,3-二氯烯丙基等,由R⁵表示的C₃到C₆炔基包括2-丙炔基,1-甲基-2-丙炔基,1,1-二甲基-2-丙炔基,2-丁炔基,3-丁炔基,1-甲基-2-丁炔基等,由R⁵表示的C₃到C₆卤代炔基包括3-氯-2-丙炔基,3-溴-2-丙炔基,1-氟-2-丙炔基,1-氯-2-丙炔基,1-溴-2-丙炔基,1-氯-2-丁炔基等,
- 5 由R¹⁸表示的C₁到C₆烷基包括甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,s-丁基,t-丁基,等,
由X¹表示的卤素指氟,氯,溴,碘,
由X²表示的卤素指氟,氯,溴,碘,
由X³和X⁴表示的卤素指氟,氯,溴,碘,
由X³和X⁴表示的C₁到C₆烷基包括甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,s-丁基,t-丁基,
- 10 等,由X³和X⁴表示的C₁到C₆卤代烷基包括溴甲基,氯甲基,氟甲基,二氯甲基,三氯甲基,二氟甲基,氯二氟甲基,溴二氟甲基,三氟甲基,五氟乙基,2-氟乙基,1,1-二氟乙基,2,2,2-三氯乙基,3,3,3-三氟丙基,3,3,3-三氯丙基,等,由X³和X⁴表示的C₃到C₆链烯基包括烯丙基,1-甲基烯丙基,1,1-二甲基烯丙基,2-甲基烯丙基,1-丁烯基,2-丁烯基,3-丁烯基,等,由X³和X⁴表示的C₃到C₆卤代链烯基包括1-氯烯丙基,1-溴烯丙基,2-氯
- 15 烯丙基,3,3-二氯烯丙基,等,由X³和X⁴表示的C₃到C₆炔基包括2-丙炔基,1-甲基-2-丙炔基,1,1-二甲基-2-丙炔基,2-丁炔基,3-丁炔基,1-甲基-2-丁炔基,等,由X³和X⁴表示的C₃到C₆卤代炔基包括3-氯-2-丙炔基,3-溴-2-丙炔基,1-氟-2-丙炔基,1-氯-2-丙炔基,1-溴-2-丙炔基,1-氯-2-丁炔基,等,由X³和X⁴表示的C₁到C₆烷氧基C₁到C₆烷基包括甲氧基甲基,2-甲氧基乙基,1-甲氧基乙基,3-甲氧基丙基,乙氧基甲基,2-乙氧基
- 20 乙基,3-乙氧基丙基,异丙氧基甲基,2-异丙氧基乙基,等,由X³和X⁴表示的C₁到C₆烷氧基包括甲氧基,乙氧基,丙氧基,异丙氧基,丁氧基,s-丁氧基,t-丁氧基,等,由X³和X⁴表示的C₁到C₆卤代烷氧基包括氯甲氧基,溴甲氧基,二氯甲氧基,三氯甲氧基,三氟甲氧基,2-氟乙氧基,2,2,2-三氯乙氧基,等,由X³和X⁴表示的C₁到C₆烷氧羰基C₁到C₆烷氧基包括甲氧羰基甲氧基,乙氧羰基甲氧基,1-甲氧羰基乙氧基,1-乙氧羰基
- 25 乙氧基,2-甲氧羰基乙氧基,2-乙氧羰基乙氧基,等。

本发明化合物中,就杀虫活性而言,优选其中R¹为由氟原子取代的甲基,如三氟甲基,二氟甲基,等,或由氟原子取代的乙基,如五氟乙基,1,1-二氟乙基,等,更优选三氟甲基,R²为甲基或乙基,更优选甲基,R⁵为C₁到C₃烷基,如甲基,乙基,和丙基,更优选甲基或乙基,X¹为卤素,更优选氯,X²为卤素,更优选氟,X³为氢,X⁴为氢,W为氧,和/或

30 Y为氧的化合物。W在苯环上的取代位置优选Y的邻位,在这种情况下,R⁴优选为

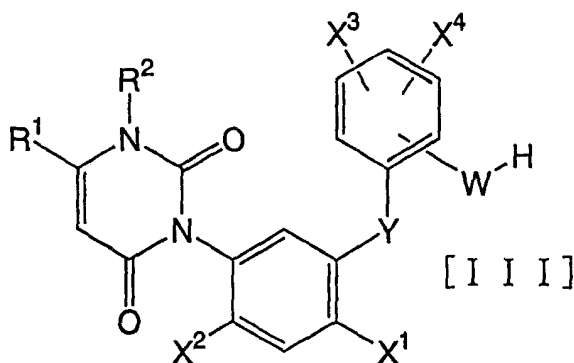
氢或甲基,更优选为氢。

在本发明化合物中,有时存在由双键衍生的几何异构体,由手性碳衍生的光学异构体,以及非对映异构体,本发明化合物也包括其异构体及其混合物。

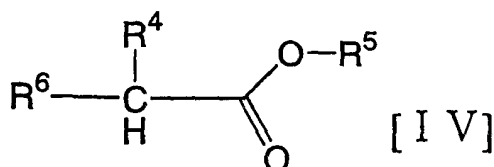
下面将描述本发明化合物的制备方法。

- 5 例如,本发明化合物可按下列制备方法((制备方法 1)到(制备方法 6))制备。
(制备方法 1)

通过在碱的存在下,使式[III]化合物[III]



其中, $R^1, R^2, W, Y, X^1, X^2, X^3$ 和 X^4 定义如上,
与式[IV]化合物[IV]



- 10 其中, R^4 和 R^5 定义如上, R^6 表示离去基团,如氯,溴,碘,甲磺酰氧基,对甲苯磺酰氧基,等,

反应,可制备本发明化合物。

该反应通常在溶剂中进行,反应温度通常为 0 到 200°C,优选 20 到 100°C,反应时间通常为一瞬间到 72 小时。

- 15 就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[III],理论剂量为 1 摩尔化合物[IV]和 1 摩尔碱,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

可使用的碱包括有机碱,如吡啶,喹啉,苄基二甲基胺,乙氧苄基二甲基胺,N-甲基吗啉,1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯,1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯,1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷,4-二甲氨基吡啶,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三乙胺,三-n-丙基

胺,三异丙基胺,三-n-丁基胺,二异丙基乙胺,等,以及无机碱,如碳酸锂,碳酸钠,碳酸钾,碳酸钙,碳酸钡,碳酸氢钠,碳酸氢钾,氢化钠,氢化钾,氢氧化锂,等。

- 可使用的溶剂的例子包括脂族烃,如 n-己烷,n-庚烷,溶剂汽油,环己烷,石油醚,等;芳香烃,如苯,甲苯,二甲苯,等;卤代芳香烃,如氯苯,二氯苯,三氟甲苯,等;醚,如乙醚,二异丙基醚,甲基-t-丁基醚,二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,二甘醇二甲醚,等;酮,如丙酮,2-丁酮,甲基异丁基酮,等;酯,如甲酸乙酯,乙酸乙酯,乙酸丁酯,碳酸二乙酯,等;硝基化合物,如硝基甲烷,硝基苯,等;腈,如乙腈,异丁腈,等;酰胺,如 N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,等;含硫化合物,如二甲亚砜,环丁砜,等;或其混合物。

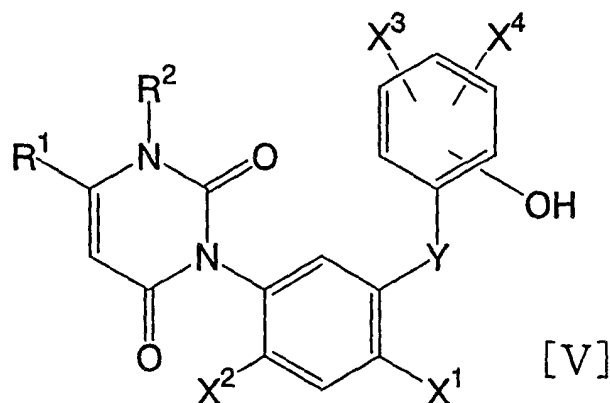
反应完全后,通过,例如,下列处理方法 1)或 2),可得到所需的本发明化合物。

- 10 1) 将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取,并将得到的有机层干燥及浓缩。
- 2) 将反应溶液浓缩,或者,如果需要,在浓缩前将其过滤。

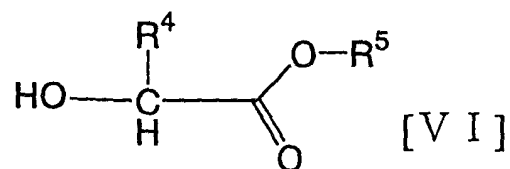
另外,还可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

(制备方法 2)

在本发明化合物中,在脱水剂的存在下,使式[V]化合物[V]



- 15 其中, $R^1, R^2, Y, X^1, X^2, X^3$ 和 X^4 定义如上,
与式[VI]醇类化合物[VI]



其中, R^4 和 R^5 定义如上,

反应,可制备其中 W 为氧的本发明化合物[I]。

该反应通常在溶剂中进行,反应温度通常为-20 到 150℃,优选 0 到 100℃,反应时

间通常为一瞬间到48小时。

可使用的脱水剂为三芳基磷如三苯基磷等或三烷基磷如三乙基磷等,以及偶氮二甲酸二(低级烷基)酯如偶氮二甲酸二乙基酯,偶氮二甲酸二异丙基酯等。

就该反应所使用的反应试剂的量而言,基于1摩尔化合物[V],醇化合物[VI]的量
5 为1到3摩尔,优选1到1.5摩尔,三芳基磷或三烷基磷的量为1到3摩尔,优选1到1.5摩尔,偶氮二甲酸二(低级烷基)酯的量为1到3摩尔,优选1到1.2摩尔。根据反应条件的不同这些试剂的比例可任意变化。

反应中可使用的溶剂包括脂族烃,如n-己烷,n-庚烷,溶剂汽油,环己烷,石油醚,等,芳香烃,如苯,甲苯,二甲苯,等,卤代芳香烃,如氯苯,二氯苯,三氟甲苯,等,醚,如乙醚,二
10 异丙基醚,二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,二甘醇二甲醚,等,或其混合物。

反应完全后,通过,例如,下列处理方法1)或2),可得到所需的本发明化合物。

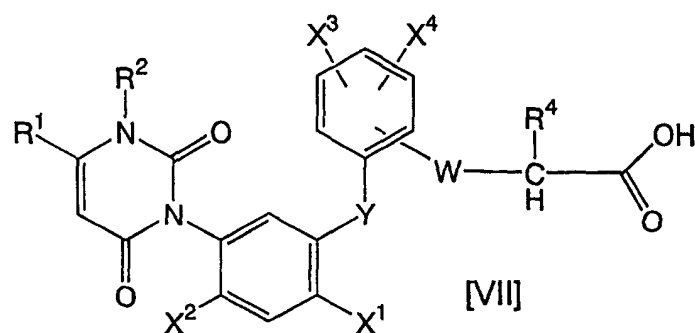
1) 将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取,并将有机层干燥及浓缩,再将残留物层析纯化。

2) 将反应溶液浓缩,并将残留物层析纯化。

15 另外,还可将所得本发明化合物通过重结晶,等步骤纯化。

(制备方法3)

通过使用式[VII]羧酸化合物[VII]



其中, $R^1, R^2, R^4, W, Y, X^1, X^2, X^3$ 和 X^4 定义如上,

和式[VIII]醇类化合物[VIII]

20 $HO-R^5$ [VIII]

其中, R^5 定义如上,可制备本发明化合物。

该反应进行的步骤为,通过,例如,使羧酸化合物[VII]与氯化剂反应得到酰氯(下文中称作<方法3-1>),然后,在碱存在下使该酰氯与化合物[VIII]反应(下文中称作<

方法 3-2>。

<方法 3-1>

该反应可在有或无溶剂存在下进行,反应温度通常为 0 到 150℃,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

- 5 就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔羧酸化合物[VII],氯化剂的理论剂量为 1 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

可使用的氯化剂的例子包括亚硫酸氯,硫酸氯,光气,草酰氯,三氯化磷,五氯化磷,磷酰氯,等。

- 10 可使用的溶剂的例子包括脂族烃,如 n-己烷,n-庚烷,壬烷,癸烷,溶剂汽油,环己烷,石油醚,等;芳香烃,如苯,甲苯,二甲苯,1,3,5-三甲基苯,等;卤代脂族烃,如二氯甲烷,氯仿,四氯化碳,1,2-二氯乙烷,1,2,3-三氯丙烷,等;卤代芳香烃,如氯苯,二氯苯,三氟甲苯,等;醚,如乙醚,二异丙基醚,甲基-t-丁基醚,1,4-二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,二甘醇二甲醚,等;或其混合物。

反应完全后,例如,可将反应溶液浓缩,残留物用于<方法 3-2>。

- 15 <方法 3-2>

该反应可在有或无溶剂存在下进行,反应温度通常为-20 到 100℃,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

- 20 就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔<方法 3-1>中所用的羧酸化合物[VII],醇化合物[VIII]和碱的理论剂量为 1 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

- 所使用的碱的例子包括无机碱,如碳酸氢钠,碳酸氢钾,碳酸锂,碳酸钠,碳酸钾,等,含氮芳香化合物,如吡啶,喹啉,4-二甲氨基吡啶,2-甲基吡啶,3-甲基吡啶,4-甲基吡啶,2,3-二甲基吡啶,2,4-二甲基吡啶,2,5-二甲基吡啶,2,6-二甲基吡啶,3,4-二甲基吡啶,3,5-二甲基吡啶,3-氯吡啶,2-乙基-3-甲基吡啶,5-乙基-2-甲基吡啶,等;叔胺,如三乙胺,二异丙基乙胺,三-n-丙基胺,三-n-丁基胺,苄基二甲基胺,乙氧苄基二甲基胺,N-甲基吗啉,1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯,1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯,1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷,等。
- 25

- 可使用的溶剂的例子包括脂族烃,如 n-己烷,n-庚烷,壬烷,癸烷,溶剂汽油,环己烷,石油醚,等;芳香烃,如苯,甲苯,二甲苯,1,3,5-三甲基苯,等;卤代脂族烃,如二氯甲烷,氯仿,四氯化碳,1,2-二氯乙烷,1,2,3-三氯丙烷,等;卤代芳香烃,如氯苯,二氯苯,三氟甲苯,
- 30

等,醚,如乙醚,二异丙基醚,甲基-t-丁基醚,1,4-二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,二甘醇二甲醚,等,或其混合物。

反应完全后,通过,例如,下列处理方法 1)或 2),可得到所需的本发明化合物。

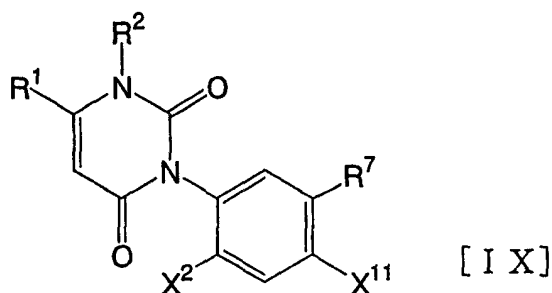
- 1) 将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取,并将有机层干燥及浓缩。
- 5 2) 将反应溶液浓缩,或者,如果需要,在浓缩前将其过滤。

另外,还可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

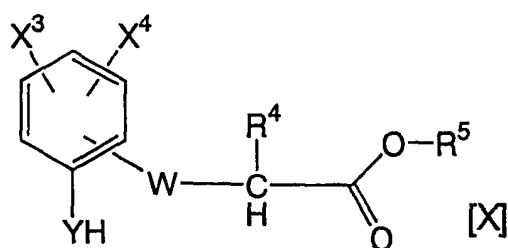
该反应的进行并不限于上述方法,也可在缩合剂如 1,1'-羰基二咪唑,1,3-二环己基碳化二亚胺,等的存在下进行反应,也可在酸催化剂的存在下进行反应,也可按其已知方法进行反应。

10 (制备方法 4)

通过在碱的存在下,使式[IX]尿嘧啶化合物[IX]



其中, R^1 , R^2 和 X^2 定义如上, R^7 表示氟,氯,溴或碘,以及 X^{11} 表示硝基或氰基,与式[X]化合物[X]



其中, R^4 , R^5 , W, Y, X^3 , 和 X^4 定义如上,

- 15 反应,可制备其中 X^1 为硝基或氰基的本发明化合物[I]。

该反应通常在有或无溶剂存在下进行,反应温度通常为 0 到 200°C,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔尿嘧啶化合物[IX],理论剂量为 1 摩尔化合物[X]和 1 摩尔碱,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

可使用的碱包括有机碱,如吡啶,喹啉,苄基二甲基胺,乙氧苄基二甲基胺,N-甲基吗啉,1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯,1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯,1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷,4-二甲氨基吡啶,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三乙胺,三-n-丙基胺,三异丙基胺,三-n-丁基胺,二异丙基乙胺,等,以及无机碱,如碳酸锂,碳酸钠,碳酸钾,碳酸钙,碳酸钡,碳酸氢钠,碳酸氢钾,氢化钠,氢化钾,氢氧化锂,氢氧化钠,氢氧化钾,氢氧化钙,氢氧化钡,等。

可使用的溶剂的例子包括脂族烃,如 n-己烷,n-庚烷,溶剂汽油,环己烷,石油醚,等;芳香烃,如苯,甲苯,二甲苯,等;卤代芳香烃,如氯苯,二氯苯,三氟甲苯,等;醚,如乙醚,二异丙基醚,甲基-t-丁基醚,二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,二甘醇二甲醚,等;酮,如丙酮,2-丁酮,甲基异丁基酮,等;酯,如甲酸乙酯,乙酸乙酯,乙酸丁酯,碳酸二乙酯,等;硝基化合物,如硝基甲烷,硝基苯,等;腈,如乙腈,异丁腈,等;酰胺,如 N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,等;含硫化合物,如二甲亚砜,环丁砜,等;或其混合物。

该反应有时需要使用催化剂来加速。催化剂可为碘化铜,溴化铜,氯化铜,铜粉,等,基于 1 摩尔尿嘧啶化合物[IX],反应中所使用的催化剂的量为 0.0001 到 0.1 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

反应完全后,通过,例如,下列处理方法 1)或 2),可得到所需的本发明化合物。

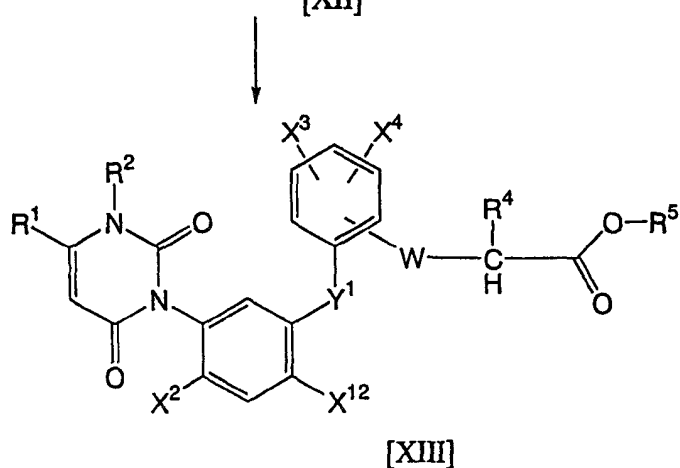
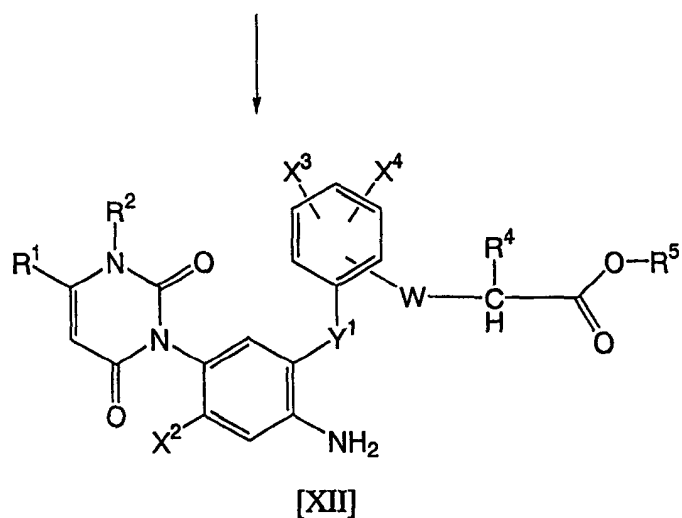
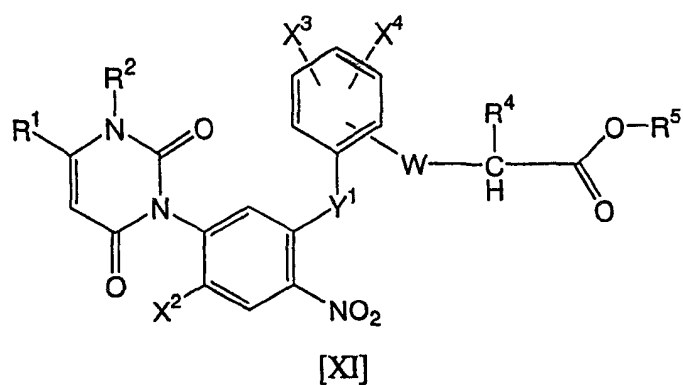
1) 将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取,并将有机层干燥及浓缩。

2) 将反应溶液浓缩,或者,如果需要,在浓缩前将其过滤。

另外,还可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

20 (制备方法 5)

按下列反应步骤中描述的方法可制备其中 X^1 为氟,氯,溴或碘的本发明化合物 II。



其中, $R^1, R^2, R^4, R^5, W, X^2, X^3$ 和 X^4 定义如上, X^{12} 表示氟、氯、溴或碘, 以及 Y^1 表示氧、硫、亚氨基或烷基亚氨基。

<方法 5-1>: 由化合物[XI]制备化合物[XII]的方法

通过, 例如, 在酸的存在下, 在溶剂中, 用铁粉还原化合物[XI]可制备化合物

5 [XII]。

该反应通常在有或无溶剂存在下进行, 反应温度通常为 0 到 200°C, 优选室温到

回流温度,反应时间通常为一瞬间到24小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于1摩尔化合物[XI],铁粉的剂量为3摩尔到过量,酸的剂量为1摩尔到10摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

5 所使用的酸为乙酸,等。

可使用的溶剂的例子为水,乙酸,乙酸乙酯,等,或其混合物。

反应完全后,通过常规的后处理如过滤,然后,将反应溶液倒入水中,以及过滤收集沉淀出的结晶,或用有机溶剂萃取,中和,浓缩等,可得到所需的本发明化合物。

也可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

10 <方法 5-2>:由化合物[XII]制备化合物[XIII]的方法

通过 i)在溶剂中将化合物[XII]重氮化,然后,ii)根据目的化合物的不同,使重氮化合物与碘化钾,溴化铜[II],氯化铜[II]或氢氟酸和硼酸的混合物(下文中称氢硼氟酸)在溶剂中反应,可制备化合物[XIII]。

15 第一步重氮化反应中,反应温度通常为-20 到 20℃,反应时间通常为一瞬间到5小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于1摩尔化合物[XII],重氮化试剂的理论量为1mol,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

所使用的重氮化试剂为亚硝酸化物如亚硝酸钠,亚硝酸钾,亚硝酸异戊酯,亚硝酸-t-丁酯,等。

20 可使用的溶剂的例子为乙腈,氢溴酸,盐酸,硫酸,水,等,或其混合物。

反应完全后,反应溶液直接用于下步反应。

第二步反应中,反应温度通常为0 到 80℃,反应时间通常为一瞬间到24小时。

25 就该反应所使用反应试剂的量而言,基于1摩尔化合物[XII],碘化钾,溴化铜[II],氯化铜[II]或氢硼氟酸的剂量各为1 到3 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

使用溴化铜[II]时,反应也可在溴化铜[III]的存在下进行,使用氯化铜[II]时,反应也可在氯化铜[III]的存在下进行。

所使用的溶剂的例子为乙腈,乙醚,t-丁基甲基醚,氢溴酸,盐酸,硫酸,水,等,或其混合物。

30 反应完全后,通过,例如,下列处理方法 1)或 2),可得到所需的本发明化合物。

- 1) 将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取,并将有机层干燥及浓缩。
- 2) 将反应溶液浓缩,或者,如果需要,在浓缩前将其过滤。

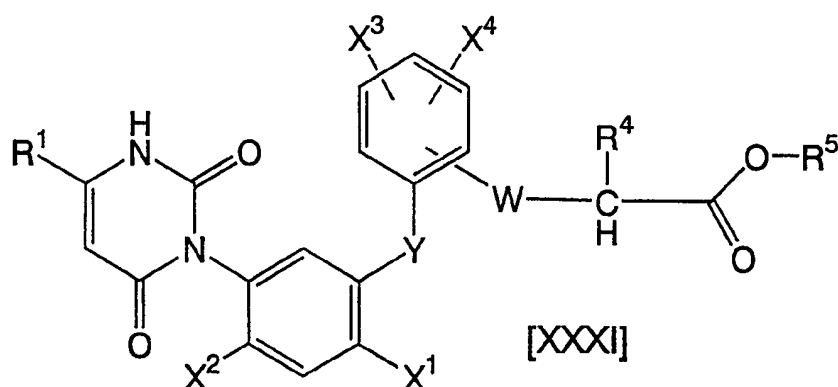
另外,还可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化(见 Org.Syn.Coll.Vol.2,604(1943),Vol.1,136(1932))。

- 5 另外,该反应不限于上述方法,根据目的化合物的不同,通过在碘化钾,溴化铜[I],氯化铜[I]或氢硼氟酸的存在下,使化合物[XII]与重氮化试剂反应,也可进行上述反应(见 Heterocycles.,38,1581(1994),等)。

使用溴化铜[I]时,反应也可在溴化铜[III]的存在下进行,使用氯化铜[I]时,反应也可在氯化铜[III]的存在下进行。

10 (制备方法6)

通过在碱的存在下,使式[XXXI]尿嘧啶化合物[XXXI]



其中, $R^1, R^4, R^5, W, Y, X^1, X^2, X^3$ 和 X^4 定义如上,
与式[XXXX]化合物[XXXX]



- 15 其中, R^{18} 表示离去基团,如氯,溴,碘,甲磺酰氧基,对苯甲磺酰氧基,等, R^2 定义如上,反应,可制备本发明化合物。

该反应通常在有或无溶剂的存在下进行,反应温度通常为 0 到 200°C,优选 20 到 100°C,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

- 20 就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔尿嘧啶化合物[XXXI],理论剂量为 1 摩尔化合物[XXXX]和 1 摩尔碱,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

可使用的碱包括有机碱,如吡啶,喹啉,苄基二甲基胺,乙氧苄基二甲基胺,N-甲基

吗啉,1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯,1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯,1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷,4-二甲氨基吡啶,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三乙胺,三-n-丙基胺,三异丙基胺,三-n-丁基胺,二异丙基乙胺,等,金属醇化物,如甲醇钠,乙醇钠,t-丁醇钾,等,以及无机碱,如碳酸锂,碳酸钠,碳酸钾,碳酸钙,碳酸钡,碳酸氢钠,碳酸氢钾,氢化钠,氢化钾,氢氧化锂,氢氧化钠,氢氧化钾,氢氧化钙,氢氧化钡,等。

可使用的溶剂的例子包括脂族烃,如 n-己烷,n-庚烷,溶剂汽油,环己烷,石油醚,等;芳香烃,如苯,甲苯,二甲苯,等;卤代芳香烃,如氯苯,二氯苯,三氟甲苯,等;醚,如乙醚,二异丙基醚,甲基-t-丁基醚,二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,二甘醇二甲醚,等;酮,如丙酮,2-丁酮,甲基异丁基酮,等;酯,如甲酸乙酯,乙酸乙酯,乙酸丁酯,碳酸二乙酯,等;硝基化合物,如硝基甲烷,硝基苯,等;腈,如乙腈,异丁腈,等;酰胺,如 N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,等;含硫化合物,如二甲亚砜,环丁砜,等;醇,如甲醇,乙醇,乙二醇,异丙醇,t-丁醇,等,或其混合物。

反应完全后,通过,例如,下列处理方法 1)或 2),可得到所需的本发明化合物。

- 1) 将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取,并将有机层干燥及浓缩。
- 2) 将反应溶液浓缩,或者,如果需要,在浓缩前将其过滤。

另外,还可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

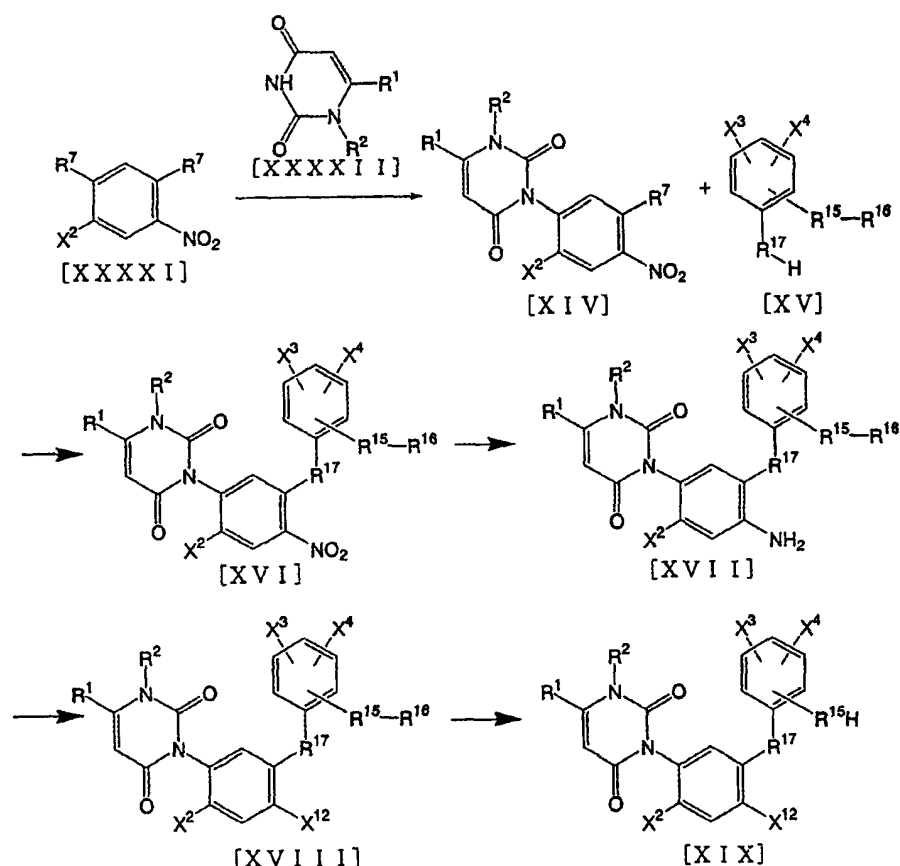
制备本发明化合物的方法中所使用的化合物[IV],醇化合物[VI],醇化合物[VIII]和化合物[X]可按已知方法制备,或,使用商业上可得到的原料。

通过将本发明化合物[I]酸水解可得到羧酸化合物[VII]。

制备本发明化合物的方法中所使用的一些中间体可通过,例如,下列制备方法((中间体制备方法 1)到(中间体制备方法 16))制备。

(中间体制备方法 1)

化合物[III]中,其中 W 和 Y 为氧或硫的化合物(即化合物[XIX])和化合物[XIV]可按下列反应步骤所述的方法制备。



其中, R^1 , R^2 , R^7 , X^2 , X^3 , X^4 和 X^{12} 定义如上, R^{15} , R^{17} 各自独立地表示氧或硫,以及 R^{16} 表示保护基团如甲硅烷基,如t-丁基二甲基甲硅烷基,等,可以被取代的 C_1 到 C_6 烷基,如t-丁基,甲基,等;可被取代的苄基,如苄基,等;甲氧基甲基,乙酰基,甲氧羰基,乙氧羰基,等。

5 <方法 A1-1>:由化合物[XXXXI]制备化合物[XIV]的方法

在碱存在下使化合物[XXXXI]与化合物[XXXXII]反应,可得到化合物[XIV]。

该反应通常在有或无溶剂的存在下进行,反应温度通常为 0 到 200°C,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[XXXXI],理论剂量为 1 摩尔化合物[XXXXII]和 1 摩尔碱,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

可使用的碱包括有机碱,如吡啶,喹啉,苄基二甲基胺,乙氧苄基二甲基胺,N-甲基吗啉,1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯,1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯,1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷,4-二甲氨基吡啶,N,N-二甲基苄胺,N,N-二乙基苄胺,三乙胺,三-n-丙基胺,三异丙基胺,三-n-丁基胺,二异丙基乙胺,等,以及无机碱,如碳酸锂,碳酸钠,碳酸钾,碳酸钙,碳酸钡,碳酸氢钠,碳酸氢钾,氢化钠,氢化钾,等。

可使用的溶剂的例子包括脂族烃,如n-己烷,n-庚烷,溶剂汽油,环己烷,石油醚,等;芳香烃,如苯,甲苯,二甲苯,等;卤代芳香烃,如氯苯,二氯苯,三氟甲苯,等;醚,如乙醚,二异丙基醚,甲基-t-丁基醚,二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,二甘醇二甲醚,等;酮,如丙酮,2-丁酮,甲基异丁基酮,等;酯,如甲酸乙酯,乙酸乙酯,乙酸丁酯,碳酸二乙酯,等;硝基化合物,如硝基甲烷,硝基苯,等;腈,如乙腈,异丁腈,等;酰胺,如N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,等;含硫化合物,如二甲亚砜,环丁砜,等;或其混合物。

反应完全后,通过,例如,下列处理方法 1),2)或 3),可得到所需的本发明化合物。

- 1) 将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取,并将有机层干燥及浓缩。
- 2) 将反应混合物倒入水中,过滤收集沉淀出的结晶。
- 10 3) 将反应溶液浓缩,或者,如果需要,在浓缩前将其过滤。

另外,还可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

<方法 A1-2>:由化合物[XIV]制备化合物[XVI]的方法

在碱存在下使化合物[XIV]与化合物[XV]反应,可得到化合物[XVI]。

该反应通常在有或无溶剂的存在下进行,反应温度通常为-20 到 200℃,优选-5
15 到 80℃,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于1摩尔化合物[XIV],理论剂量为1摩尔化合物[XV]和1摩尔碱,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

可使用的碱包括有机碱,如吡啶,喹啉,苄基二甲基胺,乙氧苄基二甲基胺,N-甲基吗啉,1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯,1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯,1,4-二氮杂双
20 环[2.2.2]辛烷,4-二甲氨基吡啶,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三乙胺,三-n-丙基胺,三异丙基胺,三-n-丁基胺,二异丙基乙胺,等,以及无机碱,如碳酸锂,碳酸钠,碳酸钾,碳酸钙,碳酸钡,碳酸氢钠,碳酸氢钾,氢化钠,氢化钾,氢氧化锂,等。

可使用的溶剂的例子包括脂族烃,如n-己烷,n-庚烷,溶剂汽油,环己烷,石油醚,等;芳香烃,如苯,甲苯,二甲苯,等;卤代芳香烃,如氯苯,二氯苯,三氟甲苯,等;醚,如乙醚,二
25 异丙基醚,甲基-t-丁基醚,二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,二甘醇二甲醚,等;酮,如丙酮,2-丁酮,甲基异丁基酮,等;酯,如甲酸乙酯,乙酸乙酯,乙酸丁酯,碳酸二乙酯,等;硝基化合物,如硝基甲烷,硝基苯,等;腈,如乙腈,异丁腈,等;酰胺,如N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,等;含硫化合物,如二甲亚砜,环丁砜,等;或其混合物。

反应完全后,通过,例如,下列处理方法 1)或 2),可得到所需的本发明化合物。

- 30 1) 将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取,并将有机层用盐酸、盐水洗涤、干

干燥及浓缩。

2) 将反应溶液浓缩,或者,如果需要,在浓缩前将其过滤。

另外,还可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

<方法 A1-3>:由化合物[XVI]制备化合物[XVII]的方法

5 通过,例如,在酸的存在下,在溶剂中,用铁粉还原化合物[XVI]可制备化合物[XVII]。

该反应的反应温度通常为 0 到 200°C,优选室温到回流温度,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[XVI],铁粉的剂量为 3
10 摩尔到过量,酸的剂量为 1 摩尔到 10 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

所使用的酸为乙酸,等。

可使用的溶剂的例子为水,乙酸,乙酸乙酯,等,或其混合物。

反应完全后,通过常规的后处理如过滤,然后,将反应溶液倒入水中,以及过滤收
15 集产生的结晶,或用有机溶剂萃取反应溶液,中和,浓缩等,可得到所需的本发明化合物。

也可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

<方法 A1-4>:由化合物[XVII]制备化合物[XVIII]的方法

通过 i)在溶剂中将化合物[XVII]重氮化,然后,ii) 使重氮化合物与碘化钾,溴化铜
20 [I],氯化铜[I]或氢硼氟酸在溶剂中反应,可制备化合物[XVIII]。

第一步重氮化反应中,反应温度通常为-20 到 20°C,反应时间通常为一瞬间到 5 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔通式化合物[XVII],重氮化试剂的理论量为 1 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

25 所使用的重氮化试剂为亚硝酸化物如亚硝酸钠,亚硝酸钾,亚硝酸异戊酯,亚硝酸-t-丁酯,等。

可使用的溶剂的例子为乙腈,氢溴酸,盐酸,硫酸,水,等,或其混合物。

反应完全后,反应溶液直接用于下步反应。

第二步反应中,反应温度通常为 0 到 80°C,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

30 就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[XVII],碘化钾,溴化铜[I],

氯化铜[II]或氢硼氟酸的每种剂量为1到3摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。使用溴化铜[II]时,反应也可在溴化铜[II]的存在下进行,使用氯化铜[II]时,反应也可在氯化铜[II]的存在下进行。

所使用的溶剂的例子为乙腈,乙醚,t-丁基甲基醚,氢溴酸,盐酸,硫酸,水,等,或其混合物。

反应完全后,通过常规的后处理如过滤收集产生的结晶(如果需要,可通过加入水),或用有机溶剂萃取,浓缩,等,可得到所需的本发明化合物。

也可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

另外,该反应不限于上述方法,也可通过在碘化钾,溴化铜[II],氯化铜[II]或氢硼氟酸的存在下,使化合物[XVII]与重氮化试剂在溶剂(例如,乙腈,乙醚,t-丁基甲基醚,氢溴酸,盐酸,硫酸,水,等,或其混合物)中反应,而进行上述反应(见 Heterocycles, 38, 1581 (1994), 等)。

<方法 A1-5>: 由化合物[XVIII]制备化合物[XIX]的方法

按照 Protective Groups in Organic Synthesis (由 Wiley-Interscience publication 出版) 所述的方法,使用三溴化硼,氢溴酸/乙酸,浓盐酸,浓硫酸,等,使化合物[XVIII]脱保护,可制备化合物[XIX]。

当化合物[XVIII]中的R¹⁶为可被取代的苄基,如苄基时,化合物[XIX]也可通过在催化剂存在下氢化化合物[XVIII]而制备。

该反应通常在溶剂中进行。反应温度通常为-20 到 150°C,优选 0 到 50°C。反应时间通常为一瞬间到 48 小时。该反应也可在加压下进行,该反应通常在 100 到 500kPa (1 到 5 个大气压) 下进行。

基于化合物[XVIII]的重量,该反应中所使用的催化剂的量为 0.001 到 100%。

用于该反应的催化剂的例子为无水钨/碳,含水钨/碳,氧化铂,等。

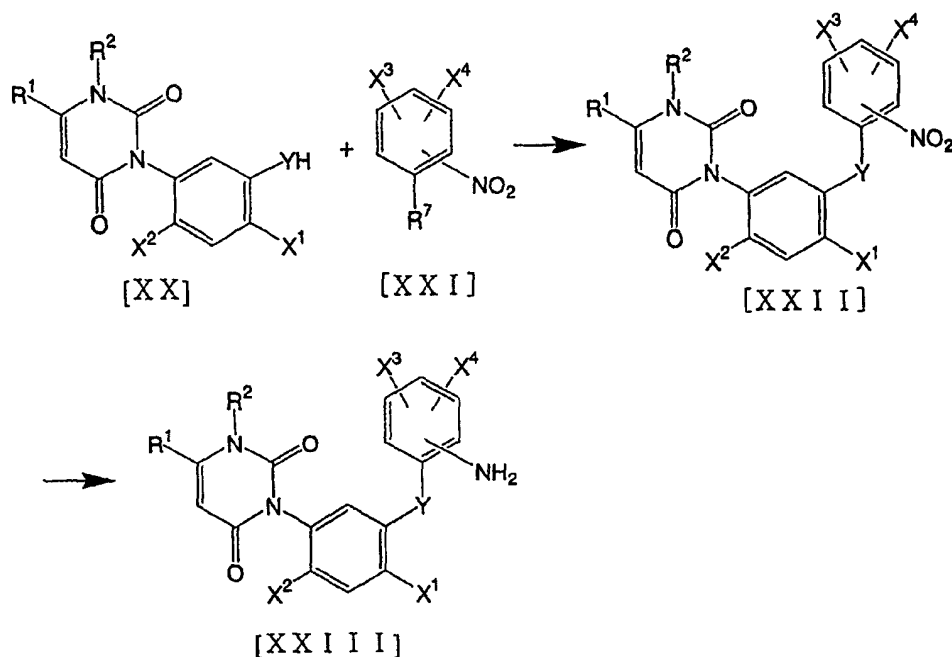
溶剂包括羧酸如甲酸,乙酸,丙酸,等;酯如甲酸乙酯,乙酸乙酯,乙酸丁酯,碳酸二乙酯,等;醚如 1,4-二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,等;醇如甲醇,乙醇,异丙醇,等;水;或其混合物。

反应完全后,通过常规的后处理如过滤,然后浓缩溶液,或把反应溶液倒入水中,然后过滤收集产生的结晶,或将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取所得混合物,浓缩,等,可得到所需的本发明化合物。

也可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

(中间体制备方法2)

化合物[III]中,其中W为NH的化合物(即化合物[XXIII]化合物)可按下列反应步骤所述的方法制备。



其中, $R^1, R^2, R^7, Y, X^1, X^2, X^3$ 和 X^4 定义如上。

5 <方法 A2-1>:由化合物[XX]制备化合物[XXIII]的方法

在碱存在下使化合物[XX]与化合物[XXI]反应,可得到化合物[XXIII]。

该反应通常在有或无溶剂的存在下进行,反应温度通常为 0 到 200℃,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[XX],理论剂量为 1 摩尔化合物[XXI]和 1 摩尔碱,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

可使用的碱包括有机碱,如吡啶,喹啉,苄基二甲基胺,乙氧苄基二甲基胺,N-甲基吗啉,1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯,1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯,1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷,4-二甲氨基吡啶,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三乙胺,三-n-丙基胺,三异丙基胺,三-n-丁基胺,二异丙基乙胺,等,以及无机碱,如碳酸锂,碳酸钠,碳酸钾,碳酸钙,碳酸钡,碳酸氢钠,碳酸氢钾,氢化钠,氢化钾,氢氧化锂,等。

可使用的溶剂的例子包括脂族烃,如 n-己烷,n-庚烷,溶剂汽油,环己烷,石油醚,等;芳香烃,如苯,甲苯,二甲苯,等;卤代芳香烃,如氯苯,二氯苯,三氟甲苯,等;醚,如乙醚,二

异丙基醚,甲基-t-丁基醚,二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,二甘醇二甲醚,等;酮,如丙酮,2-丁酮,甲基异丁基酮,等;酯,如甲酸乙酯,乙酸乙酯,乙酸丁酯,碳酸二乙酯,等;硝基化合物,如硝基甲烷,硝基苯,等;腈,如乙腈,异丁腈,等;酰胺,如 N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,等;含硫化合物,如二甲亚砜,环丁砜,等,或其混合物。

5 有时,加入催化剂可加速该反应。

基于 1 摩尔化合物[XX],该反应中所使用的催化剂的量为 0.0001 到 0.1 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

催化剂为碘化铜,溴化铜,氯化铜,铜粉,等。

反应完全后,通过,例如,下列处理方法 1),或 2),可得到所需的本发明化合物。

10 1) 将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取,并将所得的有机层干燥及浓缩。

2) 将反应溶液浓缩,或者,如果需要,在浓缩前将其过滤。

另外,还可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

<方法 A2-2>:由化合物[XXII]制备化合物[XXIII]的方法

通过,例如,在酸的存在下,在溶剂中,用铁粉还原化合物[XXII]可制备化合物
15 [XXIII]。

该反应的反应温度通常为 0 到 200°C,优选室温到回流温度,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[XXII],铁粉的剂量为 3 摩尔到过量,酸的剂量为 1 摩尔到 10 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地
20 变化。

所使用的酸为乙酸,等。

可使用的溶剂的例子为水,乙酸,乙酸乙酯,等,或其混合物。

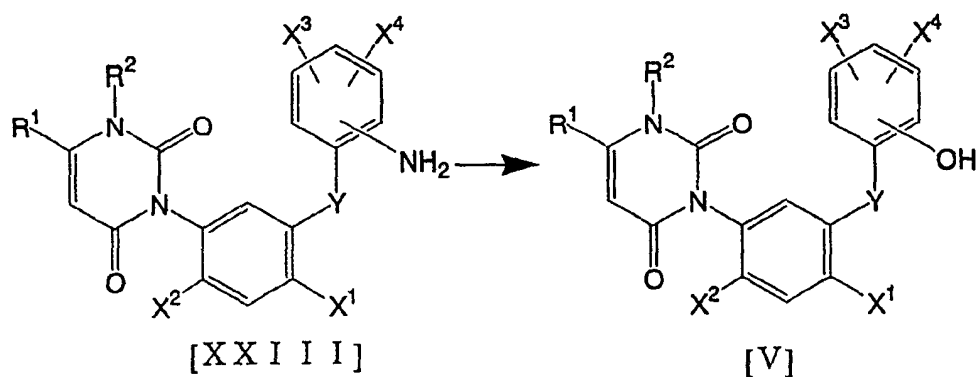
反应完全后,通过常规的后处理如过滤,然后,过滤收集产生的结晶(如果需要,通过加入水),或用有机溶剂萃取反应溶液,中和,浓缩,等,可得到所需的本发明化合物
25 物。

也可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

(中间体制备方法 3)

化合物[III]中,其中 W 为氧的化合物(即化合物[V])可按下列反应步骤所述的方法制备。

30



其中, $R^1, R^2, Y, X^1, X^2, X^3$ 和 X^4 定义如上。

通过 i) 在溶剂中使化合物[XXIII]与重氮化试剂反应, 然后, ii) 在酸性溶剂中加热该产物, 或, 在铜催化剂存在下使该产物与铜盐作用, 可制备化合物[V]。

第一步重氮化反应中, 反应温度通常为-20 到 10°C, 反应时间通常为一瞬间到 5 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言, 基于 1 摩尔化合物[XXIII], 重氮化试剂的理论量为 1 摩尔, 但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

所使用的重氮化试剂为亚硝酸化物如亚硝酸钠, 亚硝酸钾, 亚硝酸异戊酯, 亚硝酸-t-丁酯, 等。

10 可使用的溶剂的例子为乙腈, 盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 水, 等, 或其混合物。

反应完全后, 反应溶液直接用于下步反应。

在酸性溶剂中加热的第二步反应中, 反应温度为 60°C 到回流温度, 反应时间通常为一瞬间到 48 小时。

酸性溶剂的例子为盐酸, 氢溴酸, 硫酸溶液, 等, 或其混合物。

15 反应完全后, 通过常规的后处理如过滤收集产生的结晶(如果需要, 通过加入水), 或用有机溶剂萃取, 浓缩, 等, 可得到所需的本发明化合物。

也可将所得本发明化合物通过如层析, 重结晶, 等步骤纯化。

在铜催化剂存在下使产物与铜盐作用的第二步反应可在溶剂中进行。反应温度为 0°C 到回流温度, 反应时间为一瞬间到 24 小时。

20 就该反应所使用反应试剂的量而言, 基于 1 摩尔化合物[XXIII], 铜催化剂的量为 0.001 到 5 摩尔, 铜盐的量为 1 到 100 摩尔, 但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

所使用的铜催化剂为氧化铜[II],等,铜盐为硫酸铜[II],硝酸铜[II],等。

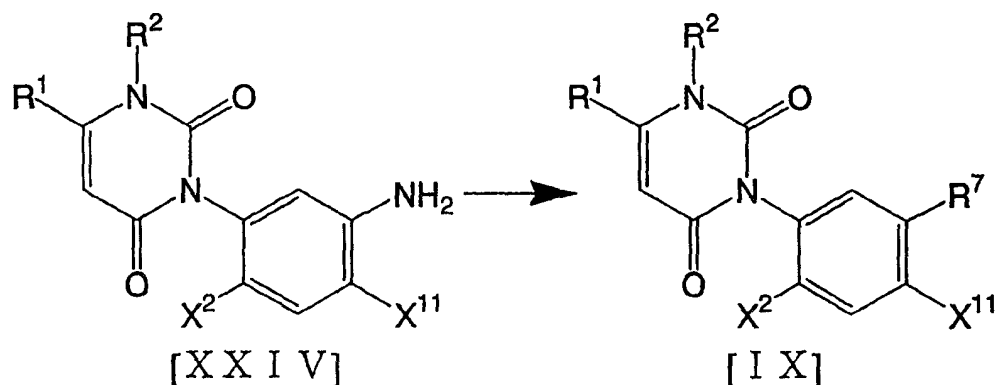
所使用的溶剂的例子为水,盐酸,硫酸,等,或其混合物。

反应完全后,通过常规的后处理如用有机溶剂萃取,浓缩,等,可得到所需的本发明化合物。

- 5 也可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

(中间体制备方法4)

按下列反应步骤中描述的方法可制备化合物[IX]。



其中, R^1, R^2, R^7, X^2 和 X^{11} 定义如上。

- 10 通过在溶剂中将化合物[XXIV]重氮化,然后使重氮化合物与卤化试剂反应,可制备化合物[IX]。

<第一步(重氮化反应)>

反应温度:-20 到 20°C

反应时间:一瞬间到 5 小时

重氮化试剂的量:1 摩尔到过量(基于 1 摩尔化合物[XXIV])

- 15 重氮化试剂:亚硝酸化物如亚硝酸钠,亚硝酸异戊酯,亚硝酸-t-丁酯,等
溶剂:乙腈,盐酸,等

<第二步>

反应温度:0 到 80°C

反应时间:一瞬间到 24 小时

- 20 卤化试剂的量:1 到 3 摩尔(基于 1 摩尔化合物[XXIV])

卤化试剂:碘化钾,溴化铜[II],氯化铜[II]或氢硼氟酸,等

溶剂:乙腈,盐酸,等

在卤化试剂的存在下,使化合物[XXIV]与重氮化试剂在溶剂中反应,也可制备

化合物[IX]。

反应温度:0 到 80°C

反应时间:一瞬间到 48 小时

重氮化试剂的量:1 摩尔到过量(基于 1 摩尔化合物[XXIV])

5 重氮化试剂:亚硝酸化物如亚硝酸异戊酯,亚硝酸-t-丁酯,等

卤化试剂的量:1 到 3 摩尔(基于 1 摩尔化合物[XXIV])

卤化试剂:碘化钾,溴化铜[II],氯化铜[II]或氢硼氟酸,等

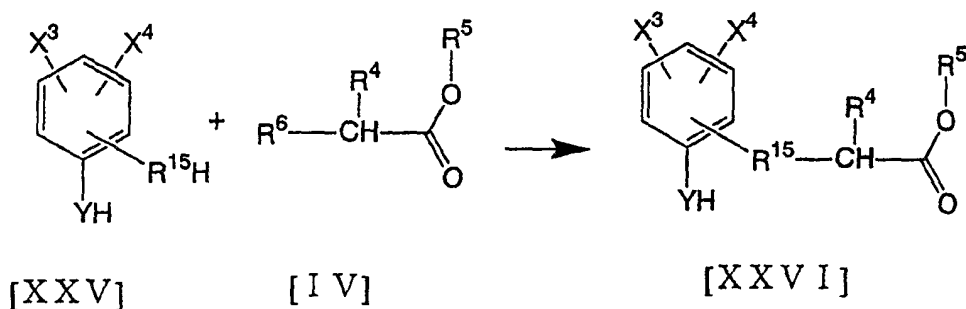
溶剂:乙腈,等

使用溴化铜[II]时,反应也可在溴化铜[II]的存在下进行,使用氯化铜[II]时,反应也

10 可在氯化铜[II]的存在下进行。

(中间体制备方法 5)

按下列反应步骤中描述的方法可制备其中 W 为氧或硫的化合物[X](即化合物[XXVI])。



其中,R⁴,R⁵,R⁶,R¹⁵,Y,X³和X⁴定义如上。

15 在碱的存在下,使化合物[XXV]与化合物[IV]在溶剂中反应,可制备化合物[XXVI]。

反应温度:0 到 200°C

反应时间:一瞬间到 72 小时

化合物[IV]的量:1 到 3 摩尔(基于 1 摩尔化合物[XXV])

20 碱的量:1 到 3 摩尔(基于 1 摩尔化合物[XXV])

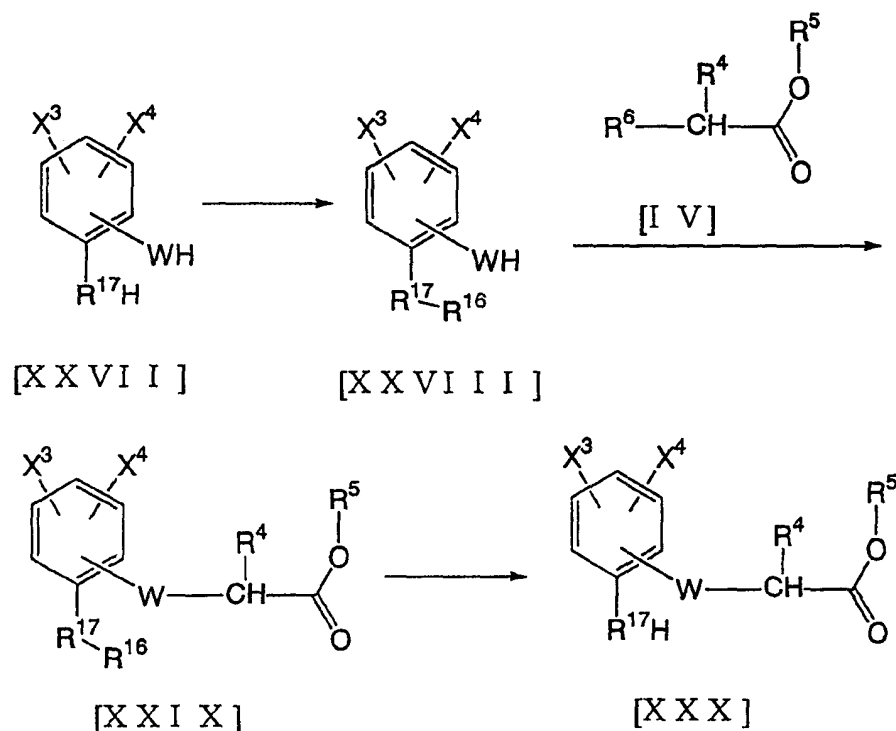
碱:三乙胺,碳酸钾,氢化钠,等

溶剂:四氢呋喃,乙腈,N,N-二甲基甲酰胺,二甲亚砜,甲醇,水,等,或其混合物

(中间体制备方法 6)

按下列反应步骤中描述的方法可制备其中 Y 为氧或硫的化合物[X](即化合物

[XXX])。



其中, $R^4, R^5, R^6, R^{16}, R^{17}, W, n, X^3$ 和 X^4 定义如上。

<方法 A6-1>:由化合物[XXVII]制备化合物[XXVIII]的方法

通过使化合物[XXVII]与 t-丁基二甲基甲硅烷基氯化物,异丁烯,苄基氯,苄基溴,等反应可制备化合物[XXVIII](见 Protective Groups in Organic Synthesis(由 Wiley-Interscience publication 出版))。

<方法 A6-2>:由化合物[XXVIII]制备化合物[XXIX]的方法

在碱的存在下,使化合物[XXVIII]与化合物[IV]在溶剂中反应,可制备化合物[XXIX]。

10 反应温度:0 到 200°C

反应时间:一瞬间到 72 小时

化合物[IV]的量:1 到 3 摩尔(基于 1 摩尔化合物[XXVIII])

碱的量:1 到 3 摩尔(基于 1 摩尔化合物[XXVIII])

碱:三乙胺,碳酸钾,氢化钠,等

15 溶剂:四氢呋喃,乙腈,N,N-二甲基甲酰胺,二甲亚砜,甲醇,水,等;或其混合物

<方法 A6-3>:由化合物[XXIX]制备化合物[XXX]的方法

按照“Yuki Kagaku Jikken no Tebiki(Manual of Organic Chemical Experiment 出

版)”, vol.4, (Kagaku Dojin sha 出版), Protective Groups in Organic Synthesis (由 Wiley-Interscience publication 出版)所述的方法,使化合物[XXIX]脱保护,可制备化合物[XXX]。特别是,通过在溶剂如二氯甲烷,乙酸乙酯,水,等中与三氟乙酸或氟化四丁基铵等反应,可使其中 R^{18} 为甲硅烷基如 t-丁基二甲基甲硅烷基等的化合物[XXIX]脱保护。

5 脱保护。通过在催化剂存在下与氢反应,可使其中 R^{18} 为可被取代的苺基如苺基的化合物[XXIX]脱保护。

反应温度:-20 到 150°C,优选 0 到 50°C

反应时间:一瞬间到 48 小时

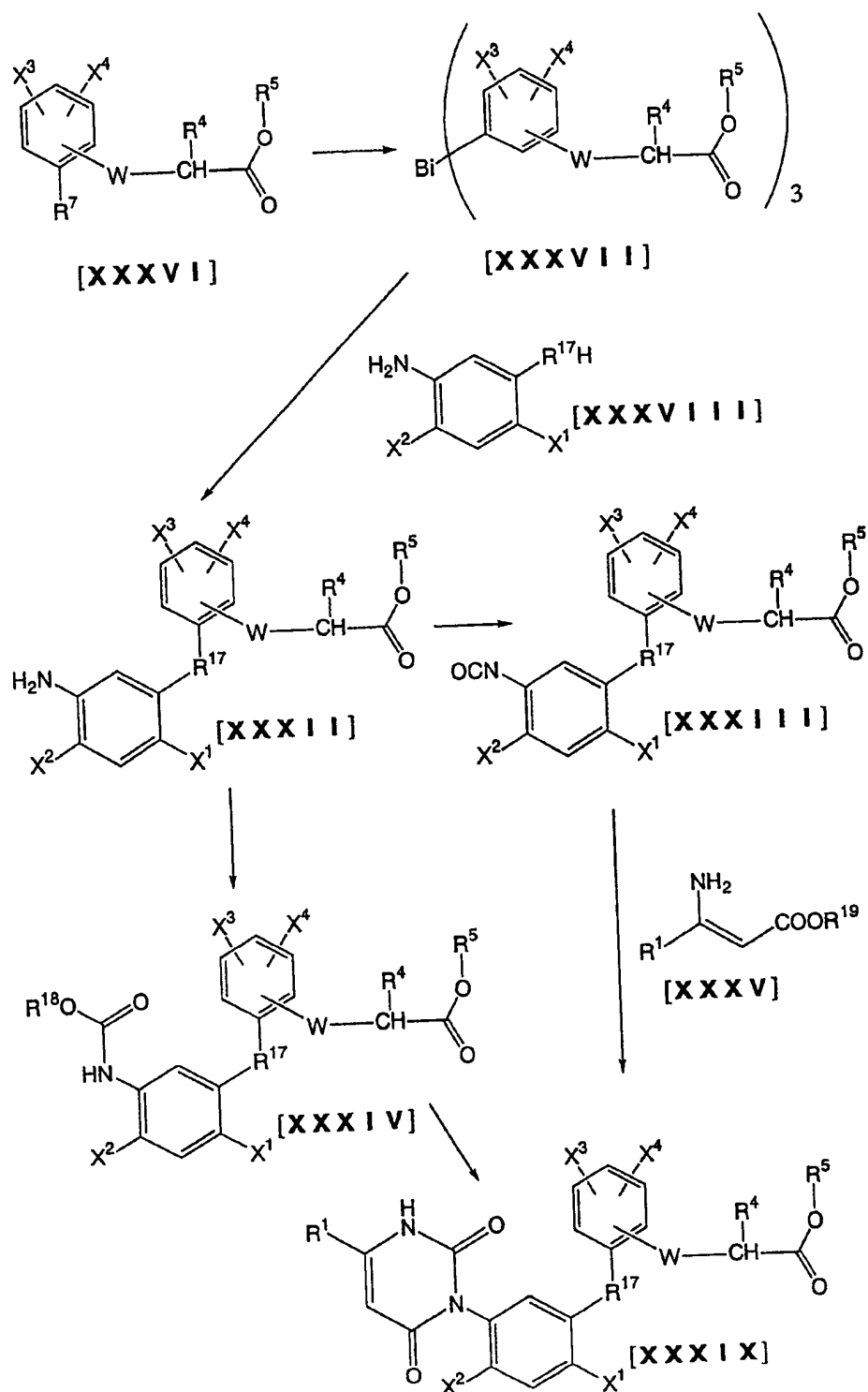
催化剂的量:0.001 到 100%重量比(基于化合物[XXIX])

10 催化剂:无水钨/碳,含水钨/碳,氧化钨,等

溶剂:乙酸,乙酸乙酯,甲醇,等

(中间体制备方法 7)

按下列反应步骤中描述的方法可制备其中 Y 为氧或硫的化合物[XXXI]



其中, $R^1, R^4, R^5, R^7, R^{17}, W, X^1, X^2, X^3$ 和 X^4 定义如上。 R^{18} 表示 C_1 到 C_6 烷基(例如, 甲基, 乙基, 等)或苯基, R^{19} 表示 C_1 到 C_6 烷基(例如, 甲基, 乙基, 等)。

<方法 A7-1>: 由化合物 [XXXVI] 制备化合物 [XXXIX] 的方法

通过将化合物[XXXVI]转化成化合物[XXXVII],然后与化合物[XXXVIII]反应,可制备化合物[XXXII](见 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol.5, p.1035, (1995))。

<方法 A7-2>:由化合物[XXXII]制备化合物[XXXIII]的方法

- 5 按 USP 4,859,229 等所述的已知方法,由化合物[XXXII]制备化合物[XXXIII]。

特别地,在有或没有溶剂的存在下,通过使化合物[XXXII]异氰化可制备化合物[XXXIII]。

异氰化试剂:光气,氯甲酸三氯甲基酯,草酰氯,等

异氰化试剂的量:1 摩尔到过量(基于 1 摩尔化合物[XXXII])

- 10 溶剂:芳香烃如苯,甲苯,等,卤代芳香烃如氯苯,等,酯如乙酸乙酯,等

反应温度:室温到回流温度

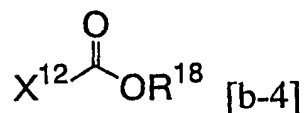
反应时间:一瞬间到 48 小时

反应完全后,通过浓缩反应溶液,等可得到所需要的化合物。该化合物也可通过如重结晶,等步骤纯化。

- 15 <方法 A7-3>:由化合物[XXXII]制备化合物[XXXIV]的方法

按 USP 4,879,229 等所述的已知方法,由化合物[XXXII]制备化合物[XXXIV]。

特别地,在碱的存在下,通过使化合物[XXXII]与式[b-4]化合物[b-4]反应可制备化合物[XXXIV]



其中, R^{18} 和 X^{12} 定义如上。

- 20 该反应通常在溶剂中进行,也可在无溶剂的情况下进行。反应温度通常为-20 到 200°C,反应时间通常为一瞬间到 48 小时。

基于 1 摩尔化合物[XXXII],该反应所使用的化合物[b-4]的量为 0.5 摩尔到过量,优选 1.0 到 1.2 摩尔。

- 25 基于 1 摩尔化合物[XXXII],该反应所使用的碱的量为 0.5 摩尔到过量,优选 1.0 到 1.2 摩尔。

可使用的碱包括无机碱,如碳酸钠,氢氧化钠,等,有机碱,如吡啶,4-二甲氨基吡啶,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三乙胺,二异丙基乙胺,等。

可使用的溶剂包括卤代脂族烃,如氯仿,等,醚,如四氢呋喃,1,4-二噁烷,等,腈,如乙腈,等,酯,如乙酸乙酯,等,水或其混合物,等。

反应完全后,通过常规的后处理方法如过滤反应溶液然后浓缩,或,将反应溶液倒入水中,过滤收集得到的结晶,或,将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取所得混合物,浓缩,等,可得到所需要的化合物。该化合物也可通过如重结晶,层析,等步骤纯化。

<方法 A7-4>:由化合物[XXXIII]制备化合物[XXXIX]的方法

按 USP 4,879,229 等所述的已知方法,由化合物[XXXIII]与化合物[XXXV]可制备化合物[XXXIX]

10 特别地,在碱的存在下,通过使化合物[XXXIII]与化合物[XXXV]在溶剂中反应可制备化合物[XXXIX]。

化合物[XXXV]的量:基于1摩尔化合物[XXXIII],0.5摩尔到过量,优选0.8到1.2摩尔

碱:无机碱如氢化钠,等,金属醇化物如甲醇钠,乙醇钠,等

15 碱的量:基于1摩尔化合物[XXXIII],0.5摩尔到过量,优选0.8到1.2摩尔

溶剂:芳香烃如苯,甲苯,等;卤代芳香烃如氯苯,等;酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺,等;醚如四氢呋喃,等;卤代脂族烃如氯仿,等;含硫化合物如二甲亚砜,等;及其混合物

反应温度:-40°C到溶剂回流温度

反应时间:一瞬间到72小时。

20 反应完全后,通过后处理方法如过滤反应溶液然后浓缩,或,向反应溶液中加入酸,过滤收集得到的结晶,或,向反应溶液中加入酸,然后用有机溶剂萃取所得混合物,浓缩,等,可得到所需要的化合物。可加入的酸为盐酸,乙酸,三氟乙酸,p-甲苯磺酸,或其水溶液,等。该化合物也可通过如重结晶,层析,等步骤纯化。

所得化合物也可不经后处理如分离,等,直接按(制备方法 6)所述的方法,与化合物[XXXX]反应来制备本发明化合物。

<方法 A7-5>:由化合物[XXXIV]制备化合物[XXXIX]的方法

按 USP 4,879,229 等所述的已知方法,由化合物[XXXIV]与化合物[XXXV]可制备化合物[XXXIX]

30 特别地,在碱的存在下,通过使化合物[XXXIV]与化合物[XXXV]反应可制备化合物[XXXIX]。

该反应通常在溶剂中进行,反应温度通常为-20 到 200℃,优选0 到 130℃,反应时间通常为一瞬间到 72 小时。

基于 1 摩尔化合物[XXXIV],反应中使用的化合物[XXXV]的量为 0.5 摩尔到过量,优选 0.8 到 1.2 摩尔。

- 5 基于 1 摩尔化合物[XXXIV],反应中使用的碱的量为 0.5 摩尔到过量,优选 0.8 到 1.2 摩尔

碱包括有机碱如 4-二甲氨基吡啶,二异丙基乙胺,等,无机碱如碳酸钠,碳酸钾,氢化钠,氢化钾,等,金属醇化物如甲醇钠,乙醇钠,t-丁醇钾,等。

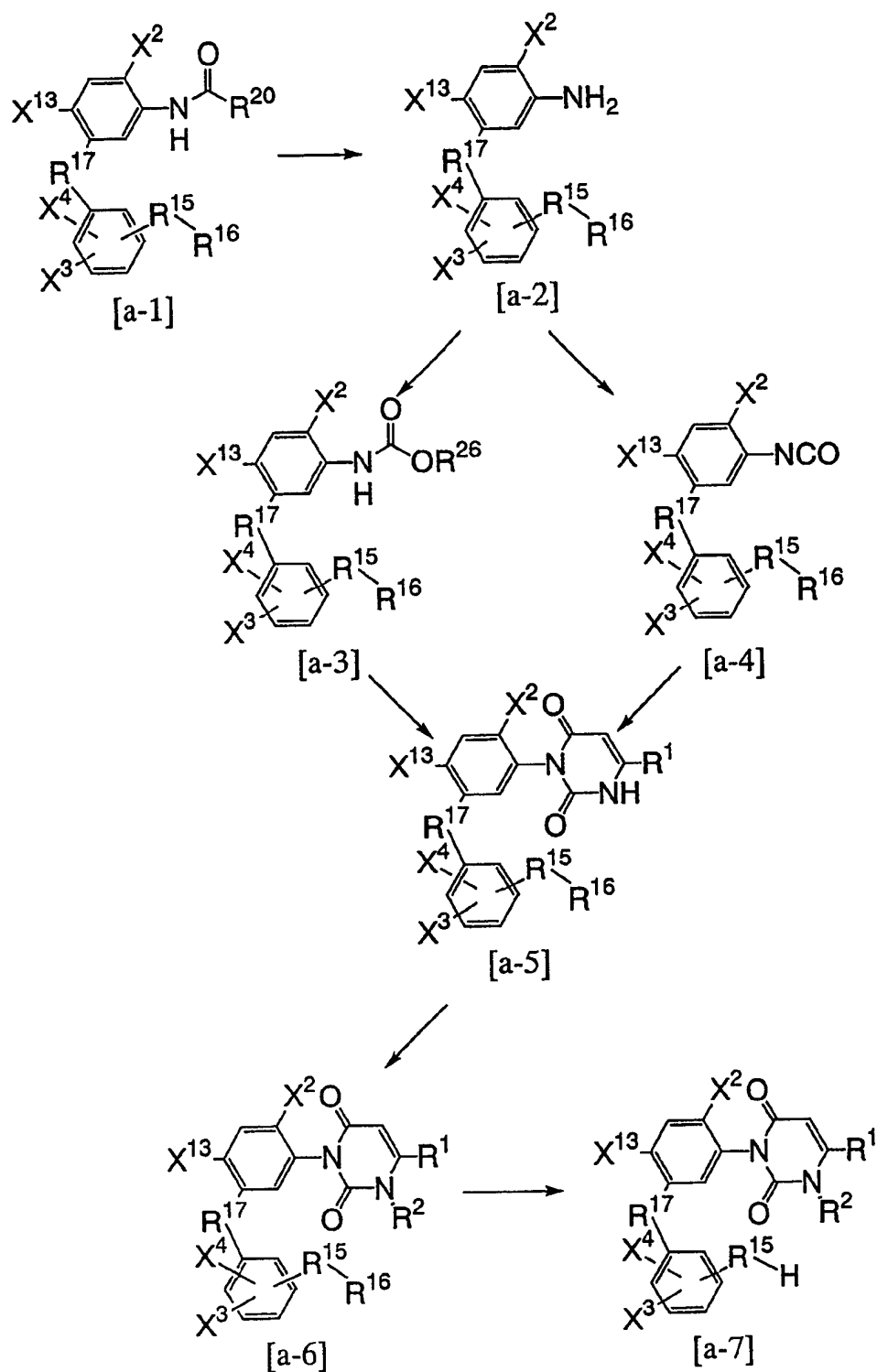
- 10 溶剂包括酮如丙酮,甲基异丁基酮,等,脂族烃如己烷,庚烷,石油醚,等,芳香烃如苯,甲苯,乙基苯,二甲苯,1,3,5-三甲基苯,等,醚如乙醚,二异丙基醚,1,4-二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,甲基-t-丁基醚,等,酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,等,叔胺如吡啶,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三乙胺,二异丙基乙胺,等,含硫化合物如二甲亚砜,环丁砜,等,或其混合物,等。

- 15 反应完全后,通过常规的后处理方法如过滤反应溶液然后浓缩,或,向反应溶液加入酸,过滤收集得到的结晶,或,向反应溶液中加入酸,用有机溶剂萃取所得混合物,浓缩,等,可得到所需要的化合物。可加入的酸为盐酸,乙酸,三氟乙酸,p-甲苯磺酸,或其水溶液,等。该化合物也可通过如重结晶,层析,等步骤纯化。

所得化合物[XXXIX]也可不经后处理如分离,等,直接按(制备方法 6)所述的方法,与化合物[XXXX]反应来制备本发明化合物。

- 20 (中间体制备方法 8)

按下列反应步骤中描述的方法可制备其中 Y 和 W 为氧或硫的化合物[XXXI]



其中, $R^1, R^2, R^{15}, R^{16}, R^{17}, X^2, X^3$ 和 X^4 定义如上。 R^{20} 表示可被取代的 C_1 到 C_6 烷基如, 甲基, 乙基, 三氟甲基, 三氯甲基, 等 R^{26} 表示可被取代的 C_1 到 C_6 烷基如, 甲基, 乙基, 等, 可被取代的苯基如苯基, 等, 或可被取代的苯基 C_1 到 C_6 烷基如苄基, 等, 以及 X^{13} 表示

硝基,氟,氯,溴或碘。

<方法 A8-1>:由化合物[a-1]制备化合物[a-2]的方法

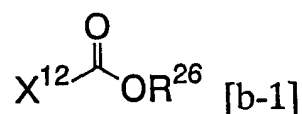
例如按照,“Yuki Kagaku Jikken no Tebiki(Manual of Organic Chemical Experiment 出版)”,vol.4,(Kagaku Dojin sha 出版),Protective Groups in Organic Synthesis(由
5 Wiley-Interscience publication 出版)所述的方法,使化合物[a-1]脱保护,或按照下列方法可制备化合物[a-2]。

该反应通常在有或没有溶剂存在的情况下进行,反应温度通常为 0 到 200℃,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[a-1],理论剂量为 1 摩尔反应试剂,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。可使用的反应试剂为三氟化硼乙醚化物,三氟化硼甲醇配合物,三乙基氧磷四氟
10 硼酸盐,等。可使用的溶剂为脂族烃如己烷,庚烷,辛烷,溶剂汽油,等;芳香烃如苯,甲苯,乙基苯,二甲苯,1,3,5-三甲基苯,等;卤代脂族烃如二氯甲烷,氯仿,四氯化碳,1,2-二氯乙烷,1,2,3-三氯丙烷,等;卤代芳香烃如氯苯,二氯苯,三氟甲苯,等;醚如 1,4-二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,甲基-t-丁基醚,等;醇如甲醇,乙醇,等;或其混合物。

15 反应完全后,通过后处理方法如将反应溶液倒入水中,过滤收集沉淀出的结晶,干燥,或,用有机溶剂萃取,干燥,浓缩有机层,或浓缩反应溶液,等,可得到所需要的化合物。该化合物也可通过如重结晶,层析,等步骤纯化。

<方法 A8-2>:由化合物[a-2]制备化合物[a-3]的方法

在碱的存在下,通过使化合物[a-2]与式[b-1]化合物[b-1]反应可制备化合物[a-3]



20 其中,R²⁶和 X¹²定义如上。

该反应通常在溶剂中进行,也可在无溶剂的情况下进行。反应温度通常为-20 到 200℃,反应时间通常为一瞬间到 48 小时。

基于 1 摩尔化合物[a-2],该反应所使用的化合物[b-1]的量为 0.5 摩尔到过量,优选 1.0 到 1.2 摩尔。

25 基于 1 摩尔化合物[a-2],该反应所使用的碱的量为 0.5 摩尔到过量,优选 1.0 到 1.2 摩尔。

可使用的碱包括无机碱,如碳酸钠,氢氧化钠,等,有机碱,如吡啶,4-二甲氨基吡

啉,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三乙胺,二异丙基乙胺,等。

可使用的溶剂的例子包括卤代脂族烃,如氯仿,等,醚,如四氢呋喃,1,4-二噁烷,等,腈,如乙腈,等,酯,如乙酸乙酯,水或其混合物,等。

反应完全后,通过后处理方法如过滤反应溶液然后浓缩,或,将反应溶液倒入水中,过滤收集得到的结晶,或,将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取所得混合物,浓缩,等,可得到所需要的化合物。该化合物也可通过如重结晶,层析,等步骤纯化。

<方法 A8-3>:由化合物[a-3]制备化合物[a-5]的方法

在碱的存在下,通过使化合物[a-3]与化合物[XXXV]反应可制备化合物[a-5]。

该反应通常在溶剂中进行,反应温度通常为-20 到 200°C,优选 0 到 130°C,反应时间通常为一瞬间到 72 小时。

基于 1 摩尔化合物[a-3],反应中使用的化合物[XXXV]的量为 0.5 摩尔到过量,优选 0.8 到 1.2 摩尔。

基于 1 摩尔化合物[a-3],反应中使用的碱的量为 0.5 摩尔到过量,优选 0.8 到 1.2 摩尔

碱包括有机碱如 4-二甲氨基吡啶,二异丙基乙胺,等,无机碱如碳酸钠,碳酸钾,氢化钠,氢化钾,等,金属醇化物如甲醇钠,乙醇钠,t-丁醇钾,等。

溶剂包括酮如丙酮,甲基异丁基酮,等;脂族烃如己烷,庚烷,石油醚,等;芳香烃如苯,甲苯,乙基苯,二甲苯,1,3,5-三甲基苯,等;醚如乙醚,二异丙基醚,1,4-二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,甲基-t-丁基醚,等;硝基化合物如硝基甲烷,硝基苯,等;酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,等;叔胺如吡啶,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三乙胺,二异丙基乙胺,等;含硫化合物如二甲亚砜,环丁砜,等;或其混合物,等。

反应完全后,通过后处理方法如过滤反应溶液然后浓缩,或,向反应溶液中加入酸,过滤收集得到的结晶,或向反应溶液中加入酸,然后用有机溶剂萃取所得混合物,浓缩,等,可得到所需要的化合物。可加入的酸为盐酸,乙酸,三氟乙酸,p-甲苯磺酸,或其水溶液,等。该化合物也可通过如重结晶,层析,等步骤纯化。另外,所得化合物[a-5]也可不经分离直接用于以下步骤。

<方法 A8-4>:由化合物[a-2]制备化合物[a-4]的方法

在有或没有溶剂的存在下,通过使化合物[a-2]与异氰化试剂反应使其异氰化可制备化合物[a-4]。

异氰化试剂:光气,三氯甲基氯甲酸酯,草酰氯,等

异氰化试剂的量:1 摩尔到过量(基于 1 摩尔化合物[a-2])

溶剂:芳香烃如苯,甲苯,等,卤代芳香烃如氯苯,等,酯如乙酸乙酯,等

反应温度:室温到回流温度

反应时间:一瞬间到 48 小时

- 5 反应完全后,通过浓缩反应溶液,等可得到所需要的化合物。该化合物也可通过如重结晶,等步骤纯化。

<方法 A8-5>:由化合物[a-4]制备化合物[a-5]的方法

在碱的存在下,通过使化合物[a-4]与化合物[XXXV]在溶剂中反应可制备化合物[a-5]。

- 10 化合物[XXXV]的量:0.9 到 10 摩尔(基于 1 摩尔化合物[a-4])

碱:无机碱如氢化钠,氢氧化钾,氢氧化钠,等,金属醇化物如甲醇钠,乙醇钠,等。

碱的量:0.1 到 10 摩尔(基于 1 摩尔化合物[a-4])

溶剂:芳香烃如苯,甲苯,等,卤代芳香烃如氯苯,等,酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺,等,醚如四氢呋喃,等,卤代脂族烃如氯仿,等,含硫化合物如二甲亚砷,等,或其混合物,等。

15

反应温度:-40 到溶剂回流温度

反应时间:一瞬间到 72 小时

反应完全后,通过后处理方法如中和,然后,将反应溶液倒入水中,收集沉淀出的结晶并干燥,或,用有机溶剂萃取,干燥,浓缩有机层,或,浓缩反应溶液,等,可得到所需要的化合物。该化合物也可通过如重结晶,层析,等步骤纯化。

20

另外,所得化合物[a-5]也可不经分离直接用于以下步骤。

<方法 A8-6>:由化合物[a-5]制备化合物[a-6]的方法

在碱的存在下,通过使化合物[a-5]与化合物[XXXX]在溶剂中反应可制备化合物[a-6]。

- 25 该反应通常在溶剂中进行,反应温度通常为-20 到 200℃,优选 0 到 100℃,反应时间通常为一瞬间到 48 小时。

基于 1 摩尔化合物[a-5],反应中使用的化合物[XXXX]的量为 0.5 摩尔到过量,优选 0.8 到 1.2 摩尔。

基于 1 摩尔化合物[a-5],反应中使用的碱的量为 0.5 摩尔到过量,优选 0.8 到 1.2 摩尔

30

碱包括有机碱如吡啶,4-二甲氨基吡啶,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三乙胺,二异丙基乙胺,等;碳酸钠,碳酸钾,氢化钠,氢化钾,等。

溶剂包括脂族烃如己烷,庚烷,辛烷,溶剂汽油,环己烷,等;芳香烃如苯,甲苯,乙基苯,二甲苯,1,3,5-三甲基苯,等;醚如乙醚,二异丙基醚,1,4-二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,甲基-t-丁基醚,等;硝基化合物如硝基甲烷,硝基苯,等;酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,等;叔胺如吡啶,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三乙胺,二异丙基乙胺,等;含硫化合物如二甲亚砜,环丁砜,等;醇如甲醇,乙醇,乙二醇,异丙醇,t-丁醇,等;或其混合物,等。

反应完全后,通过通常后处理方法如过滤反应溶液然后浓缩,或,将反应溶液倒入水中,收集产生的结晶,或,将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取所得混合物,浓缩,等,可得到所需要的化合物。

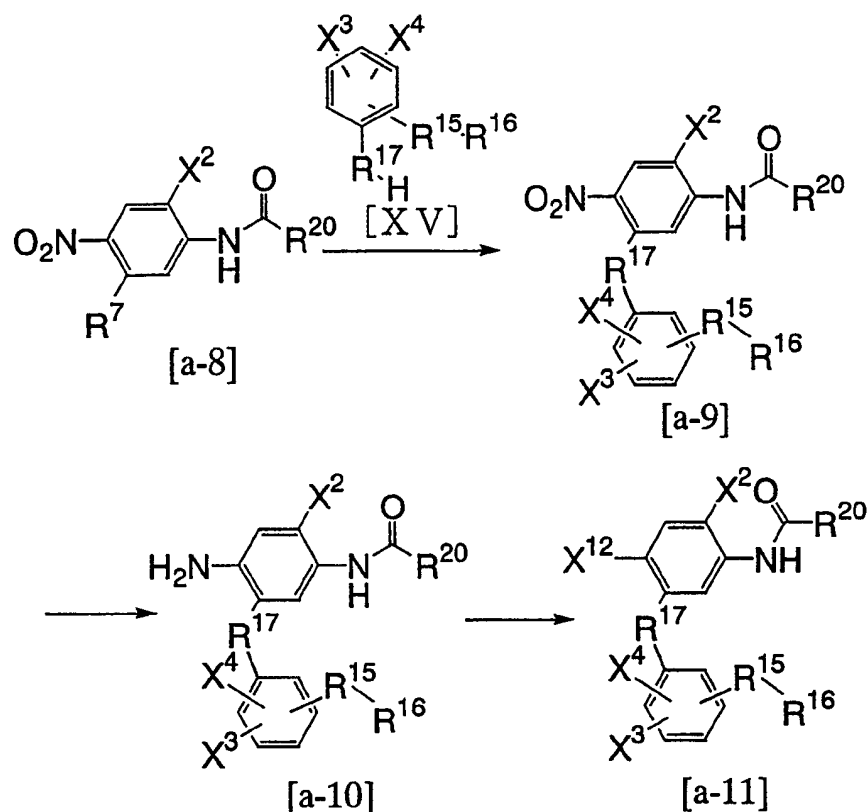
该化合物也可通过如重结晶,层析,等步骤纯化。

<方法 A8-7>:由化合物[a-6]制备化合物[a-7]的方法

按中间体制备方法 1 的方法 A1-5,可由化合物[a-6]制备化合物[a-7]

15 (中间体制备方法 9)

按下列反应步骤中描述的方法可制备化合物[a-1](其中,化合物[a-1]表示为化合物[a-9]或化合物[a-11])。



其中, R⁷, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R²⁰, X², X³, X⁴ 和 X¹² 定义如上。

<方法 A9-1>: 由化合物[a-8]制备化合物[a-9]的方法

在碱的存在下, 使化合物[a-8]与化合物[XV]反应可制备化合物[a-9]。

该反应通常可在有或无溶剂存在下进行, 反应温度通常为 0 到 200°C, 反应时间通常为的一瞬间到 24 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言, 基于 1 摩尔化合物[a-8], 理论剂量为 1 摩尔化合物[XV]和 1 摩尔碱, 但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

可使用的碱包括有机碱, 如吡啶, 喹啉, 苄基二甲基胺, 乙氧苄基二甲基胺, N-甲基吗啉, 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯, 1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯, 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷, 4-二甲氨基吡啶, N,N-二甲基苯胺, N,N-二乙基苯胺, 三乙胺, 三-n-丙基胺, 三异丙基胺, 三-n-丁基胺, 二异丙基乙胺, 等, 金属醇盐, 如甲醇钠, 乙醇钠, t-丁醇钾, 等, 以及无机碱, 如碳酸锂, 碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸钙, 碳酸钡, 碳酸氢钠, 碳酸氢钾, 氢化钠, 氢化钾, 氢氧化锂, 氢氧化钠, 氢氧化钾, 氢氧化钙, 氢氧化钡, 等。

可使用的溶剂的例子包括脂族烃, 如 n-己烷, n-庚烷, 溶剂汽油, 环己烷, 石油醚, 等; 芳香烃, 如苯, 甲苯, 二甲苯, 等; 卤代芳香烃, 如氯苯, 二氯苯, 三氟甲苯, 等; 醚, 如乙醚, 二异丙基醚, 甲基-t-丁基醚, 二噁烷, 四氢呋喃, 乙二醇二甲醚, 二甘醇二甲醚, 等; 酮, 如丙

酮,2-丁酮,甲基异丁基酮,,等;酯,如甲酸乙酯,乙酸乙酯,乙酸丁酯,碳酸二乙酯,等;硝基化合物,如硝基甲烷,硝基苯,等;腈,如乙腈,异丁腈,等;酰胺,如 N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,等;含硫化合物,如二甲亚砷,环丁砷,等;醇,如甲醇,乙醇,乙二醇,异丙醇,t-丁醇,等;或其混合物。

5 反应完全后,通过,例如,下列处理方法 1)或 2),可得到所需的本发明化合物。

1) 将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取,并将有机层干燥及浓缩。

2) 将反应溶液浓缩,或者,如果需要,在浓缩前将其过滤。

另外,还可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

<方法 A9-2>:由化合物[a-9]制备化合物[a-10]的方法

10 通过,例如,在酸的存在下,在溶剂中,用铁粉还原化合物[a-9]可制备化合物[a-10]。

该反应的反应温度通常为 0 到 200℃,优选室温到回流温度,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[a-9],铁粉的剂量为 3 摩尔到过量,酸的剂量为 1 摩尔到 10 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

所使用的酸为乙酸,等。

可使用的溶剂的例子为水,乙酸,乙酸乙酯,等,或其混合物。

反应完全后,通过常规的后处理如将反应溶液直接倒入或过滤后倒入水中,以及收集产生的结晶,或,用有机溶剂萃取,中和,浓缩,等,可得到所需的本发明化合物。

也可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

<方法 A9-3>:由化合物[a-10]制备化合物[a-11]的方法

通过 i)在溶剂中将化合物[a-10]重氮化,然后,ii)使重氮化合物与碘化钾,溴化铜[II],氯化铜[II]或氢硼氟酸在溶剂中反应,可制备化合物[a-11]。

第一步重氮化反应中,反应温度通常为-20 到 20℃,反应时间通常为一瞬间到 5 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[a-10],重氮化试剂的理论量为 1 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

30 所使用的重氮化试剂为亚硝酸化物如亚硝酸钠,亚硝酸钾,亚硝酸异戊酯,亚硝

酸-t-丁酯,等。

可使用的溶剂的例子为乙腈,氢溴酸,盐酸,硫酸,水,等,或其混合物。

反应完全后,反应溶液直接用于下步反应。

第二步反应中,反应温度通常为 0 到 80℃,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

- 5 就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[a-10],碘化钾,溴化铜[II],氯化铜[II]或氢硼氟酸的各剂量为 1 到 3 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。使用溴化铜[II]时,反应也可在溴化铜[II]的存在下进行,使用氯化铜[II]时,反应也可在氯化铜[II]的存在下进行。

- 所使用的溶剂的例子为乙腈,乙醚,t-丁基甲基醚,氢溴酸,盐酸,硫酸,水,等,或其混合物。

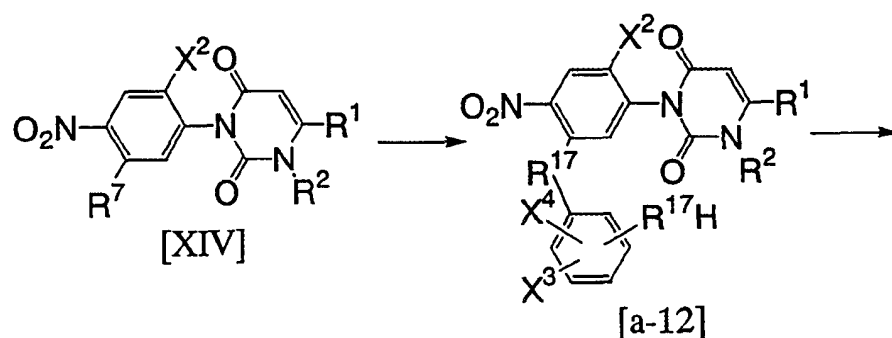
反应完全后,通过过滤收集产生的结晶(如果需要,通过加入水),或,用有机溶剂萃取,浓缩,等,可得到所需的本发明化合物。

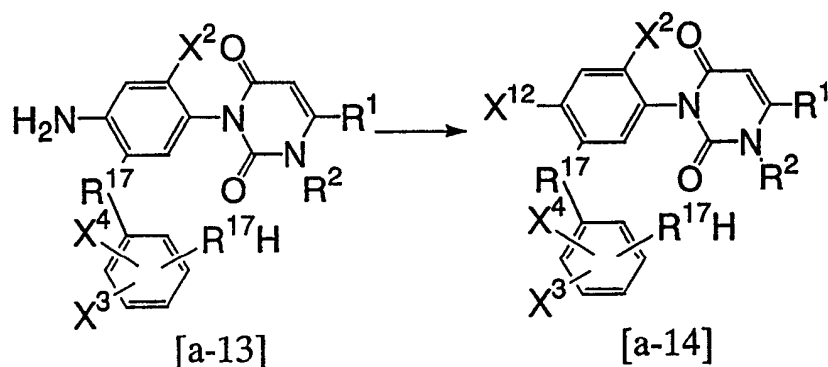
也可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

- 另外,该反应不限于上述方法,通过在碘化钾,溴化铜[II],氯化铜[II]或氢硼氟酸的存在下,使化合物[a-10]与重氮化试剂在溶剂(例如乙腈,乙醚,t-丁基甲基醚,氢溴酸,盐酸,硫酸,水,等,或其混合物)中反应,也可进行上述制备。

(中间体制备方法 10)

按下列反应步骤也可制备其中 X¹ 为硝基,氟,氯,溴或碘,Y 和 W 为氧或硫的化合物[III]

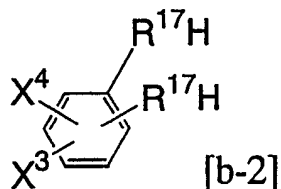




其中, $R^1, R^2, R^7, R^{17}, X^2, X^3, X^4$ 和 X^{12} 定义如上。

<方法 A10-1>: 由化合物[XIV]制备化合物[a-12]的方法

在碱的存在下, 使化合物[XIV]与式[b-2]的化合物[b-2]反应, 可制备化合物[a-12]



其中 R^{17}, X^3 和 X^4 定义如上。

- 5 该反应通常在有或无溶剂存在下进行, 反应温度通常为 0 到 200°C, 反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言, 基于 1 摩尔化合物[XIV], 理论剂量为 1 摩尔化合物[b-2]和 1 摩尔碱, 但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

- 10 可使用的碱包括有机碱, 如吡啶, 喹啉, 苄基二甲基胺, 乙氧苄基二甲基胺, N-甲基吗啉, 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯, 1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯, 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷, 4-二甲氨基吡啶, N,N-二甲基苯胺, N,N-二乙基苯胺, 三乙胺, 三-n-丙基胺, 三异丙基胺, 三-n-丁基胺, 二异丙基乙胺, 等, 以及无机碱, 如碳酸锂, 碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸钙, 碳酸钡等。

- 15 可使用的溶剂的例子包括脂族烃, 如 n-己烷, n-庚烷, 溶剂汽油, 环己烷, 石油醚, 等; 芳香烃, 如苯, 甲苯, 二甲苯, 等; 卤代芳香烃, 如氯苯, 二氯苯, 三氟甲苯, 等; 醚, 如乙醚, 二异丙基醚, 甲基-t-丁基醚, 二噁烷, 四氢呋喃, 乙二醇二甲醚, 二甘醇二甲醚, 等; 酮, 如丙酮, 2-丁酮, 甲基异丁基酮, 等; 酯, 如甲酸乙酯, 乙酸乙酯, 乙酸丁酯, 碳酸二乙酯, 等; 硝基化合物, 如硝基甲烷, 硝基苯, 等; 腈, 如乙腈, 异丁腈, 等; 酰胺, 如 N,N-二甲基甲酰胺

胺,N,N-二甲基乙酰胺,等,含硫化合物,如环丁砜,等,或其混合物。

反应完全后,通过,例如,下列处理方法 1)或 2),可得到所需的本发明化合物。

1) 将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取,并将有机层干燥及浓缩。

2) 将反应溶液浓缩,或者,如果需要,在浓缩前将其过滤。

5 另外,还可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

<方法 A10-2>:由化合物[a-12]制备化合物[a-13]的方法

通过,例如,在酸的存在下,在溶剂中,用铁粉还原化合物[a-12]可制备化合物[a-13]。

10 该反应的反应温度通常为 0 到 200°C,优选室温到回流温度,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[a-12],铁粉的剂量为 3 摩尔到过量,酸的剂量为 1 摩尔到 10 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

所使用的酸为乙酸,等。

15 可使用的溶剂的例子为水,乙酸,乙酸乙酯,等,或其混合物。

反应完全后,通过将反应溶液直接倒入或过滤后倒入水中,以及过滤收集产生的结晶,或,用有机溶剂萃取,中和,浓缩,等,可得到所需的本发明化合物。

也可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

<方法 A10-3>:由化合物[a-13]制备化合物[a-14]的方法

20 通过 i)在溶剂中将化合物[a-13]重氮化,然后,ii)使重氮化合物与碘化钾,溴化铜[I],氯化铜[I]或氢硼氟酸在溶剂中反应,可制备化合物[a-14]。

第一步重氮化反应中,反应温度通常为-20 到 20°C,反应时间通常为一瞬间到 5 小时。

25 就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[a-13],重氮化试剂的理论量为 1 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

所使用的重氮化试剂为亚硝酸盐如亚硝酸钠,亚硝酸钾,等,有机亚硝酸化合物如亚硝酸异戊酯,亚硝酸-t-丁酯,等。

可使用的溶剂的例子为乙腈,氢溴酸,盐酸,硫酸,水,等,或其混合物。

反应完全后,反应溶液直接用于下步反应。

30 第二步反应中,反应温度通常为 0 到 80°C,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[a-13],碘化钾,溴化铜[II],氯化铜[II]或氢硼氟酸的剂量各为 1 到 3 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。使用溴化铜[II]时,反应也可在溴化铜[II]的存在下进行,使用氯化铜[II]时,反应也可在氯化铜[II]的存在下进行。

- 5 所使用的溶剂的例子为乙腈,乙醚,t-丁基甲基醚,氢溴酸,盐酸,硫酸,水,等,或其混合物。

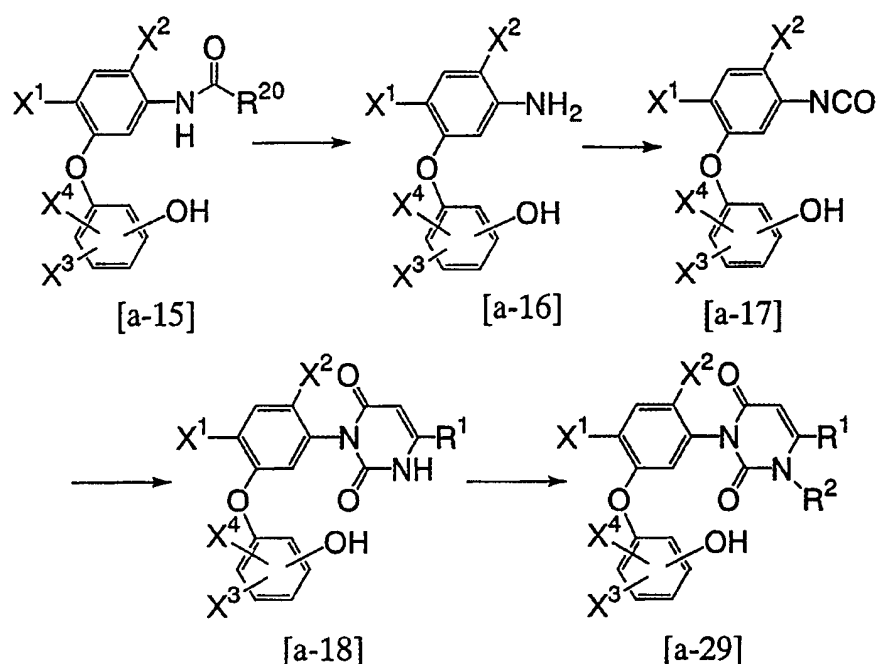
反应完全后,收集产生的结晶(如果需要,通过加入水),或,用有机溶剂萃取,浓缩,等,可得到所需的本发明化合物。

也可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

- 10 另外,该反应不限于上述方法,通过在碘化钾,溴化铜[II],氯化铜[II]或氢硼氟酸的存在下,使化合物[a-13]与重氮化试剂在溶剂(例如乙腈,乙醚,t-丁基甲基醚,氢溴酸,盐酸,硫酸,水,等,或其混合物)中反应,也可进行上述制备。

(中间体制备方法 11)

按下列反应步骤中描述的方法可制备其中 Y 和 W 为氧或硫的化合物[III]



- 15 其中, $R^1, R^2, R^{20}, X^1, X^2, X^3$ 和 X^4 定义如上。

<方法 A11-1>:由化合物[a-15]制备化合物[a-16]的方法

按照,例如,“Yuki Kagaku Jikken no Tebiki(Manual of Organic Chemical Experiment 出版)”,vol.4,(Kagaku Dojin sha 出版),Protective Groups in Organic Synthesis(由

Wiley-Interscience publication 出版)所述的方法,使化合物[a-15]脱保护,或按照下列方法可制备化合物[a-16]。

该反应通常在有或没有溶剂存在的情况下进行,反应温度通常为 0 到 200℃,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[a-15], 反应试剂的理论剂量为 1 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。可使用的反应试剂为三氟化硼甲醇配合物,三乙基氧磷,四氟硼酸盐,等。可使用的溶剂为脂族烃如己烷,庚烷,辛烷,溶剂汽油,等;芳香烃如苯,甲苯,乙基苯,二甲苯,1,3,5-三甲基苯,等;卤代脂族烃如二氯甲烷,氯仿,四氯化碳,1,2-二氯乙烷,1,2,3-三氯丙烷,等;卤代芳香烃如氯苯,二氯苯,三氟甲苯,等;醚如 1,4-二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,甲基-t-丁基醚,等;醇如甲醇,乙醇,等,或其混合物。

反应完全后,通过后处理方法如将反应溶液倒入水中,收集沉淀出的结晶,干燥,或,用有机溶剂萃取,干燥,浓缩有机层,或浓缩反应溶液,等,可得到所需要的化合物。该化合物也可通过如重结晶,层析,等步骤纯化。

<方法 A11-2>:由化合物[a-16]制备化合物[a-17]的方法

在有或没有溶剂的存在下,通过使化合物[a-16]与异氰化试剂反应异氰化可制备化合物[a-17]。

异氰化试剂:光气,三氯甲基氯甲酸酯,草酰氯,等

异氰化试剂的量:1 摩尔到过量(基于 1 摩尔化合物[a-16])

溶剂:芳香烃如苯,甲苯,等;卤代芳香烃如氯苯,等;酯如乙酸乙酯,等

反应温度:室温到回流温度

反应时间:一瞬间到 48 小时

反应完全后,通过浓缩反应溶液,等可得到所需要的化合物。该化合物也可通过如重结晶,等步骤纯化。

<方法 A11-3>:由化合物[a-17]制备化合物[a-18]的方法

在碱的存在下,通过使化合物[a-17]与化合物[XXXV]在溶剂中反应可制备化合物[a-18]。

化合物[XXXV]的量:0.9 到 10 摩尔(基于 1 摩尔化合物[a-17])

碱:无机碱如氢化钠,氢化钾,氢氧化钠,等;金属醇化物如甲醇钠,乙醇钠,等。

碱的量:0.1 到 10 摩尔(基于 1 摩尔化合物[a-17])

溶剂:芳香烃如苯,甲苯,等;卤代芳香烃如氯苯,等;酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺,等;

醚如四氢呋喃,等;卤代脂族烃如氯仿,等;或其混合物,等。

反应温度:-40℃到溶剂回流温度

反应时间:一瞬间到 72 小时

反应完全后,通过后处理方法如中和,然后,将反应溶液倒入水中,过滤收集沉淀
5 出的结晶,或,用有机溶剂萃取,干燥,浓缩有机层,或,浓缩反应溶液,等,可得到所需要的化合物。该化合物也可通过如重结晶,层析,等步骤纯化。

另外,所得化合物[a-18]也可不经分离直接用于以下步骤。

<方法 A11-4>:由化合物[a-18]制备化合物[a-29]的方法

在碱的存在下,通过使化合物[a-18]与化合物[XXXX]反应可制备化合物[a-
10 29]。

该反应通常在溶剂中进行,反应温度通常为-20 到 200℃,优选 0 到 100℃,反应时间通常为一瞬间到 48 小时。

基于 1 摩尔化合物[a-18],反应中使用的化合物[XXXX]的量为 0.5 摩尔到过量,优选 0.8 到 1.2 摩尔。

15 基于 1 摩尔化合物[a-18],反应中使用的碱的量为 0.5 摩尔到过量,优选 0.8 到 1.2 摩尔

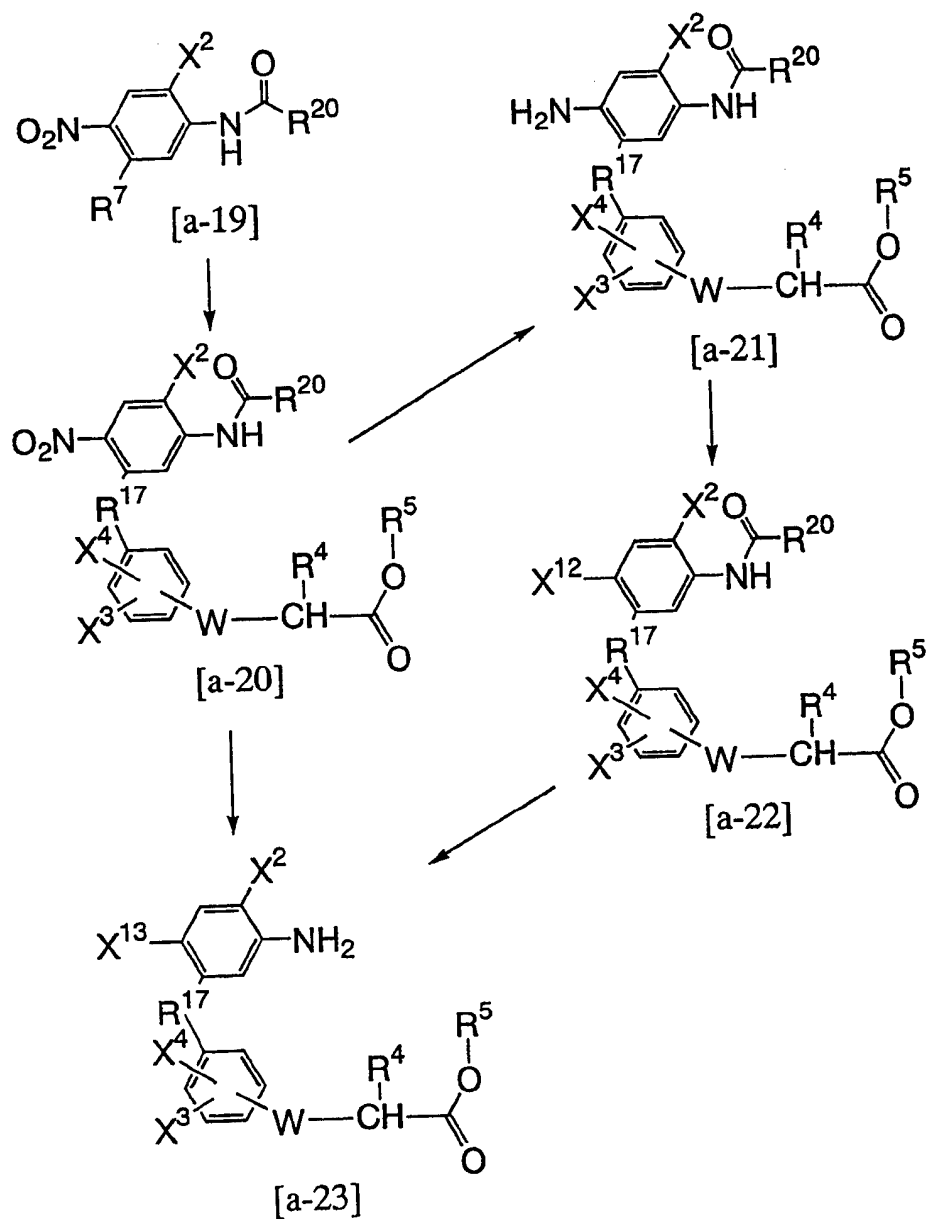
碱包括有机碱如吡啶,4-二甲氨基吡啶,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三乙胺,二异丙基乙胺,等;碳酸钠,碳酸钾,氢化钠,氢化钾,等。

溶剂包括脂族烃如己烷,庚烷,辛烷,溶剂汽油,环己烷,石油醚,等;芳香烃如苯,甲
20 苯,乙基苯,二甲苯,1,3,5-三甲基苯,等;醚如乙醚,二异丙基醚,1,4-二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,甲基-t-丁基醚,等;硝基化合物如硝基甲烷,硝基苯,等;酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,等;叔胺如吡啶,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三乙胺,二异丙基乙胺,等;含硫化合物如二甲亚砜,环丁砜,等;或其混合物,等。

反应完全后,通过常规的后处理方法如过滤反应溶液然后浓缩,或,将反应溶液
25 倒入水中,收集得到的结晶,或,将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取所得混合物,浓缩,等,可得到所需要的化合物。该化合物也可通过如重结晶,层析,等步骤纯化。

(中间体制备方法 12)

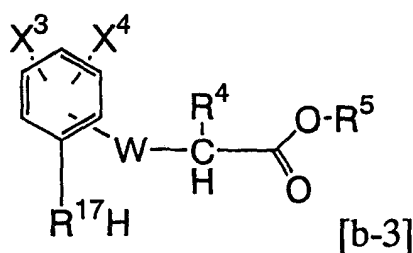
按下列反应步骤也可制备其中 X¹ 为硝基,氟,氯,溴或碘的化合物[XXXII]



其中, $\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^7, \text{R}^{17}, \text{R}^{20}, \text{W}, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^{12}$ 和 X^{13} 定义如上。

<方法 A12-1>: 由化合物[a-19]制备化合物[a-20]的方法

在碱的存在下, 使化合物[a-19]与式[b-3]的化合物[b-3]反应, 可制备化合物[a-20]



其中 $R^4, R^5, R^{17}, W, Y, X^3$ 和 X^4 定义如上。

该反应通常在有或无溶剂存在下进行,反应温度通常为 0 到 200℃,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[a-19],理论剂量为 1 摩尔化合物[b-3]和 1 摩尔碱,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

可使用的碱包括有机碱,如吡啶,喹啉,苄基二甲基胺,乙氧基苯二甲基胺,N-甲基吗啉,1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯,1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯,1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷,4-二甲氨基吡啶,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三乙胺,三-n-丙基胺,三异丙基胺,三-n-丁基胺,二异丙基乙胺,等,无机碱,如碳酸锂,碳酸钠,碳酸钾,碳酸钙,碳酸钡,碳酸氢钠,碳酸氢钾,氢化钠,氢化钾,等。

可使用的溶剂的例子包括脂族烃,如 n-己烷,n-庚烷,溶剂汽油,环己烷,石油醚,等;芳香烃,如苯,甲苯,二甲苯,等;卤代芳香烃,如氯苯,二氯苯,三氟甲苯,等;醚,如乙醚,二异丙基醚,甲基-t-丁基醚,二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,二甘醇二甲醚,等;酮,如丙酮,2-丁酮,甲基异丁基酮,等;酯,如甲酸乙酯,乙酸乙酯,乙酸丁酯,碳酸二乙酯,等;硝基化合物,如硝基甲烷,硝基苯,等;腈,如乙腈,异丁腈,等;酰胺,如 N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,等;含硫化合物,如二甲基亚砷、环丁砷,等;或其混合物。

反应完全后,通过,例如,下列处理方法 1)或 2),可得到所需的本发明化合物。

1) 将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取,并将有机层干燥及浓缩。

2) 将反应溶液浓缩,或者,如果需要,在浓缩前将其过滤。

另外,还可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

<方法 A12-2>:由化合物[a-20]制备化合物[a-21]的方法

通过,例如,在酸的存在下,在溶剂中,用铁粉还原化合物[a-20]可制备化合物[a-21]。

该反应的反应温度通常为 0 到 200℃,优选室温到回流温度,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[a-20],铁粉的剂量为从 3 摩尔到过量,酸的剂量为 1 摩尔到 10 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

所使用的酸为乙酸,等。

- 5 可使用的溶剂的例子为水,乙酸,乙酸乙酯,等,或其混合物。

反应完全后,通过常规的后处理如将反应溶液直接或过滤后倒入水中,过滤收集产生的结晶,或,用有机溶剂萃取,中和,浓缩,等,可得到所需的本发明化合物。

也可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

<方法 A12-3>:由化合物[a-21]制备化合物[a-22]的方法

- 10 通过 i) 在溶剂中将化合物[a-21]重氮化,然后, ii) 使重氮化合物与碘化钾,溴化铜[II], 氯化铜[II]或氢硼氟酸在溶剂中反应,可制备化合物[a-22]。

在第一步重氮化反应中,反应温度通常为-20 到 20℃,反应时间通常为一瞬间到 5 小时。

- 15 就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[a-21],重氮化试剂的理论量为 1 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

所使用的重氮化试剂为亚硝酸化物如亚硝酸钠,亚硝酸钾,亚硝酸异戊酯,亚硝酸-t-丁酯,等。

可使用的溶剂的例子为乙腈,氢溴酸,盐酸,硫酸,水,等,或其混合物。

反应完全后,反应溶液直接用于下步反应。

- 20 在第二步反应中,反应温度通常为 0 到 80℃,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[a-21],碘化钾,溴化铜[II], 氯化铜[II]或氢硼氟酸的剂量为 1 到 3 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

- 25 所使用的溶剂的例子为乙腈,乙醚,t-丁基甲基醚,氢溴酸,盐酸,硫酸,水,等,或其混合物。

反应完全后,通过常规的后处理如收集产生的结晶(如果需要,通过加入水),或,用有机溶剂萃取,浓缩,等,可得到所需的本发明化合物。

也可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

- 30 另外,该反应不限于上述方法,通过在碘化钾,溴化铜[II],氯化铜[II]或氢硼氟酸的

存在下,使化合物[a-21]与重氮化试剂在溶剂(例如乙腈,乙醚,t-丁基甲基醚,氢溴酸,盐酸,硫酸,水,等,或其混合物)中反应,也可进行上述制备。使用溴化铜[II]时,反应也可在溴化铜[III]的存在下进行,使用氯化铜[II]时,反应也可在氯化铜[III]的存在下进行。

<方法 A12-4>:由化合物[a-22]制备化合物[a-23]的方法

- 5 按照,例如,“Yuki Kagaku Jikken no Tebiki(Manual of Organic Chemical Experiment 出版)”,vol.4,(Kagaku Dojin sha 出版),Protective Groups in Organic Synthesis(由 Wiley-Interscience publication 出版)所述的方法,使化合物[a-22]脱保护,或按照下列方法可制备化合物[a-23]。

- 该反应通常在有或没有溶剂存在的情况下进行,反应温度通常为 0 到 200°C,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[a-22],反应试剂的理论剂量为 1 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。可使用的反应试剂为三氟化硼甲醇配合物,三乙基氧膦四氟硼酸盐,等。可使用的溶剂为脂族烃如己烷,庚烷,辛烷,溶剂汽油,等;芳香烃如苯,甲苯,乙基苯,二甲苯,1,3,5-三甲基苯,等;卤代脂族烃如二氯甲烷,氯仿,四氯化碳,1,2-二氯乙烷,1,2,3-三氯丙烷,等;卤代芳香烃如氯苯,二氯苯,三氟甲苯,等;醚如 1,4-二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,甲基-t-丁基醚,等;醇如甲醇,乙醇,等;或其混合物,等。
- 10 15

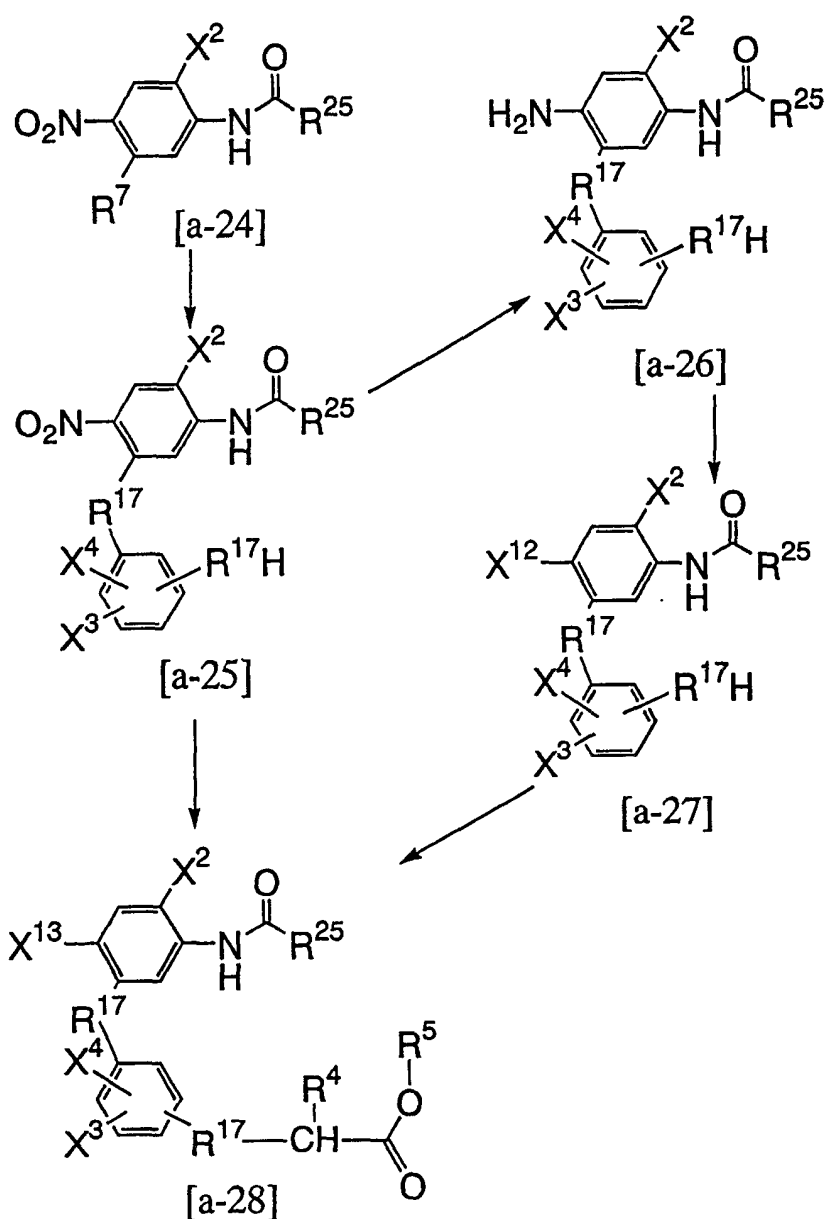
反应完全后,通过后处理方法如将反应溶液倒入水中,过滤收集沉淀出的结晶,干燥,或,用有机溶剂萃取,干燥,浓缩有机层,或浓缩反应溶液,等,可得到所需要的化合物。该化合物也可通过如重结晶,层析,等步骤纯化。

- 20 <方法 A12-5>:由化合物[a-20]制备化合物[a-23]的方法

按<方法 A12-4>所述的方法,由化合物[a-20]制备其中 X^{13} 为硝基的化合物[a-23]。

(中间体制备方法 13)

- 按下列反应步骤也可制备其中 X^1 为硝基,氟,氯,溴或碘的化合物[XXXIV]和化合物[a-15],化合物[a-20],和化合物[a-22]
- 25



其中, $R^4, R^5, R^7, R^{17}, X^2, X^3, X^4, X^{12}$ 和 X^{13} 定义如上。 X^{25} 表示可被取代的 C_1 到 C_6 烷基如甲基, 乙基, 三氟甲基, 三氯甲基, 等; 或可被取代的 C_1 到 C_6 烷氧基如甲氧基, 乙氧基, 等; 或可被取代的苯氧基如苯氧基, 等。

<方法 A13-1>: 由化合物[a-24]制备化合物[a-25]的方法

5 在碱的存在下, 使化合物[a-24]与化合物[b-2]反应, 可制备化合物[a-25]

该反应通常在有或无溶剂存在下进行, 反应温度通常为 0 到 200°C, 反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言, 基于 1 摩尔化合物[a-24], 理论剂量为 1 摩尔化合物[b-2]和 1 摩尔碱, 但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

可使用的碱包括有机碱,如吡啶,喹啉,苄基二甲基胺,乙氧苄基二甲基胺,N-甲基吗啉,1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯,1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯,1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷,4-二甲氨基吡啶,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三乙胺,三-n-丙基胺,三异丙基胺,三-n-丁基胺,二异丙基乙胺,等,无机碱,如碳酸锂,碳酸钠,碳酸钾,碳酸钙,碳酸钡,碳酸氢钠,碳酸氢钾,氢化钠,氢化钾,氢氧化锂,氢氧化钠,氢氧化钾,氢氧化钙,氢氧化钡,等。

可使用的溶剂的例子包括脂族烃,如n-己烷,n-庚烷,溶剂汽油,环己烷,石油醚,等;芳香烃,如苯,甲苯,二甲苯,等;卤代芳香烃,如氯苯,二氯苯,三氟甲苯,等;醚,如乙醚,二异丙基醚,甲基-t-丁基醚,二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,二甘醇二甲醚,等;酮,如丙酮,2-丁酮,甲基异丁基酮,等;酯,如甲酸乙酯,乙酸乙酯,乙酸丁酯,碳酸二乙酯,等;硝基化合物,如硝基甲烷,硝基苯,等;腈,如乙腈,异丁腈,等;酰胺,如N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,等;含硫化合物,如二甲基亚砷、环丁砷,等;或其混合物。

该反应有时可使用催化剂来加速。可使用的催化剂为碘化铜,溴化铜,氯化铜,铜粉,等,基于1摩尔化合物[a-24],该反应所使用的催化剂的量为0.0001到0.1摩尔碱,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

反应完全后,通过,例如,下列处理方法1)或2),可得到所需的本发明化合物。

1) 将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取,并将有机层干燥及浓缩。

2) 将反应溶液浓缩,或者,如果需要,在浓缩前将其过滤。

另外,还可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

<方法A13-2>:由化合物[a-25]制备化合物[a-26]的方法

通过,例如,在酸的存在下,在溶剂中,用铁粉还原化合物[a-25]可制备化合物[a-26]。

该反应的反应温度通常为0到200℃,优选室温到回流温度,反应时间通常为一瞬间到24小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于1摩尔化合物[a-25],铁粉的剂量为3摩尔到过量,酸的剂量为1摩尔到10摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

所使用的酸为乙酸,等。

可使用的溶剂的例子为水,乙酸,乙酸乙酯,等,或其混合物。

反应完全后,通过常规的后处理如将反应溶液直接倒入或过滤后倒入水中,过

滤收集产生的结晶,或,用有机溶剂萃取,中和,浓缩,等,可得到所需的本发明化合物。

也可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

<方法 A13-3>:由化合物[a-26]制备化合物[a-27]的方法

- 5 通过i)在溶剂中将化合物[a-26]重氮化,然后,ii)使重氮化合物与碘化钾,溴化铜[II],氯化铜[II]或氢硼氟酸在溶剂中反应,可制备化合物[a-27]。

在第一步重氮化反应中,反应温度通常为-20 到 20℃,反应时间通常为一瞬间到 5 小时。

- 10 就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[a-26],重氮化试剂的理论量为 1 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

所使用的重氮化试剂为亚硝酸化物如亚硝酸钠,亚硝酸钾,亚硝酸异戊酯,亚硝酸-t-丁酯,等。

可使用的溶剂的例子为乙腈,氢溴酸,盐酸,硫酸,水,等,或其混合物。

反应完全后,反应溶液直接用于下步反应。

- 15 第二步反应中,反应温度通常为 0 到 80℃,反应时间通常为一瞬间到 24 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[a-26],碘化钾,溴化铜[II],氯化铜[II]或氢硼氟酸的各剂量为 1 到 3 摩尔,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。使用溴化铜[II]时,反应也可在溴化铜[II]的存在下进行,使用氯化铜[II]时,反应也可在氯化铜[II]的存在下进行。

- 20 所使用的溶剂的例子为乙腈,乙醚,t-丁基甲基醚,氢溴酸,盐酸,硫酸,水,等,或其混合物。

反应完全后,通过常规的后处理如过滤收集产生的结晶(如果需要,通过加入水),或,用有机溶剂萃取,浓缩,等,可得到所需的本发明化合物。

也可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

- 25 另外,该反应不限于上述方法,通过在碘化钾,溴化铜[II],氯化铜[II]或氢硼氟酸的存在下,使化合物[a-26]与重氮化试剂在溶剂(例如乙腈,乙醚,t-丁基甲基醚,氢溴酸,盐酸,硫酸,水,等,或其混合物)中反应,也可进行上述制备。使用溴化铜[II]时,反应也可在溴化铜[II]的存在下进行,使用氯化铜[II]时,反应也可在氯化铜[II]的存在下进行。

<方法 A13-4>:由化合物[a-27]制备化合物[a-28]的方法

- 30 在碱的存在下,使化合物[a-27]与化合物[IV]反应,可制备化合物[a-28]。

该反应通常在溶剂中进行,反应温度通常为 0 到 200°C,反应时间通常为一瞬间到 72 小时。

就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[a-27],理论剂量为 1 摩尔化合物[IV]和 1 摩尔碱,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

5 可使用的碱包括有机碱,如吡啶,喹啉,苄基二甲基胺,乙氧苄基二甲基胺,N-甲基吗啉,1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯,1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯,1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷,4-二甲氨基吡啶,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三乙胺,三-n-丙基胺,三异丙基胺,三-n-丁基胺,二异丙基乙胺,等,无机碱,如碳酸锂,碳酸钠,碳酸钾,碳酸钙,碳酸钡,碳酸氢钠,碳酸氢钾,氢化钠,氢化钾,等。

10 可使用的溶剂的例子包括脂族烃,如 n-己烷,n-庚烷,溶剂汽油,环己烷,石油醚,等,芳香烃,如苯,甲苯,二甲苯,等,卤代芳香烃,如氯苯,二氯苯,三氟甲苯,等,醚,如乙醚,二异丙基醚,甲基-t-丁基醚,二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,二甘醇二甲醚,等,酮,如丙酮,2-丁酮,甲基异丁基酮,等,酯,如甲酸乙酯,乙酸乙酯,乙酸丁酯,碳酸二乙酯,等,腈,如乙腈,异丁腈,等,酰胺,如 N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,等,含硫化合物,如二甲亚砆、环丁砆,等;或其混合物。

反应完全后,通过,例如,下列处理方法 1)或 2),可得到所需的本发明化合物。

1) 将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取,并将有机层干燥及浓缩。

2) 将反应溶液浓缩,或者,如果需要,在浓缩前将其过滤。

另外,还可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

20 <方法 A13-5>:由化合物[a-25]制备化合物[a-28]的方法

在碱的存在下,使化合物[a-25]与化合物[IV]反应,可制备其中 X^{13} 为硝基的化合物[a-28]。

该反应通常在溶剂中进行,反应温度通常为 0 到 200°C,反应时间通常为一瞬间到 72 小时。

25 就该反应所使用反应试剂的量而言,基于 1 摩尔化合物[a-25],理论剂量为 1 摩尔化合物[IV]和 1 摩尔碱,但该剂量可根据反应条件的不同任意地变化。

可使用的碱包括有机碱,如吡啶,喹啉,苄基二甲基胺,乙氧苄基二甲基胺,N-甲基吗啉,1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯,1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯,1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷,4-二甲氨基吡啶,N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三乙胺,三-n-丙基胺,三异丙基胺,三-n-丁基胺,二异丙基乙胺,等,无机碱,如碳酸锂,碳酸钠,碳酸钾,碳酸

30

钙,碳酸钡,碳酸氢钠,碳酸氢钾,氢化钠,氢化钾,等。

可使用的溶剂的例子包括脂族烃,如 n-己烷,n-庚烷,溶剂汽油,环己烷,石油醚,等;芳香烃,如苯,甲苯,二甲苯,等;卤代芳香烃,如氯苯,二氯苯,三氟甲苯,等;醚,如乙醚,二异丙基醚,甲基-t-丁基醚,二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,二甘醇二甲醚,等;酮,如丙酮,2-丁酮,甲基异丁基酮,等;酯,如甲酸乙酯,乙酸乙酯,乙酸丁酯,碳酸二乙酯,等;腈,如乙腈,异丁腈,等;酰胺,如 N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,等;含硫化合物,如二甲基亚砷、环丁砷,等;或其混合物。

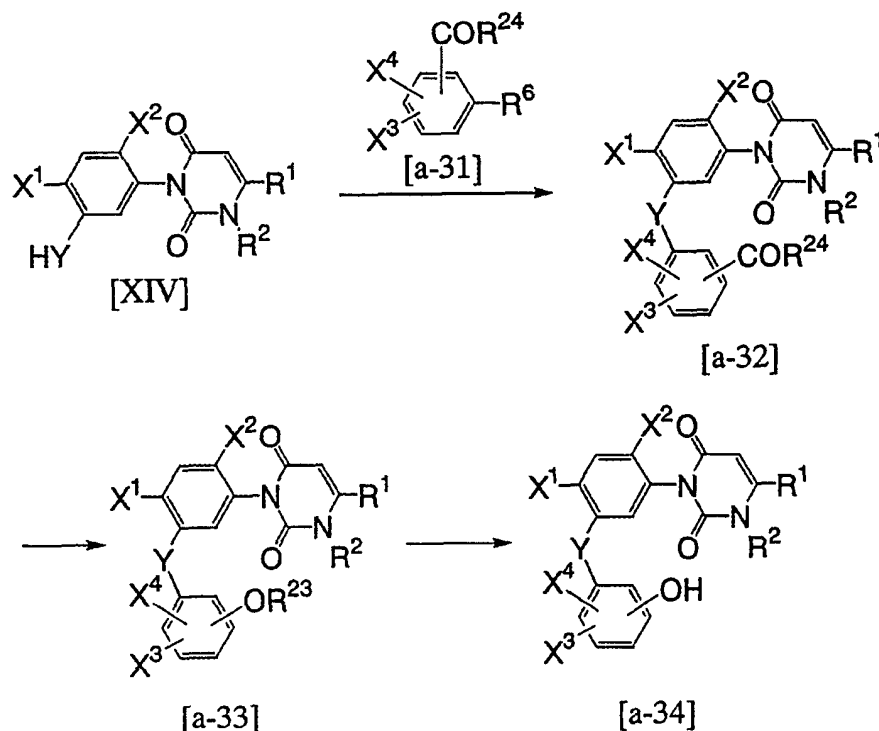
反应完全后,通过,例如,下列处理方法 1)或 2),可得到所需的本发明化合物。

- 1) 将反应溶液倒入水中,用有机溶剂萃取,并将有机层干燥及浓缩。
- 10 2) 将反应溶液浓缩,或者,如果需要,在浓缩前将其过滤。

另外,还可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

(中间体制备方法 14)

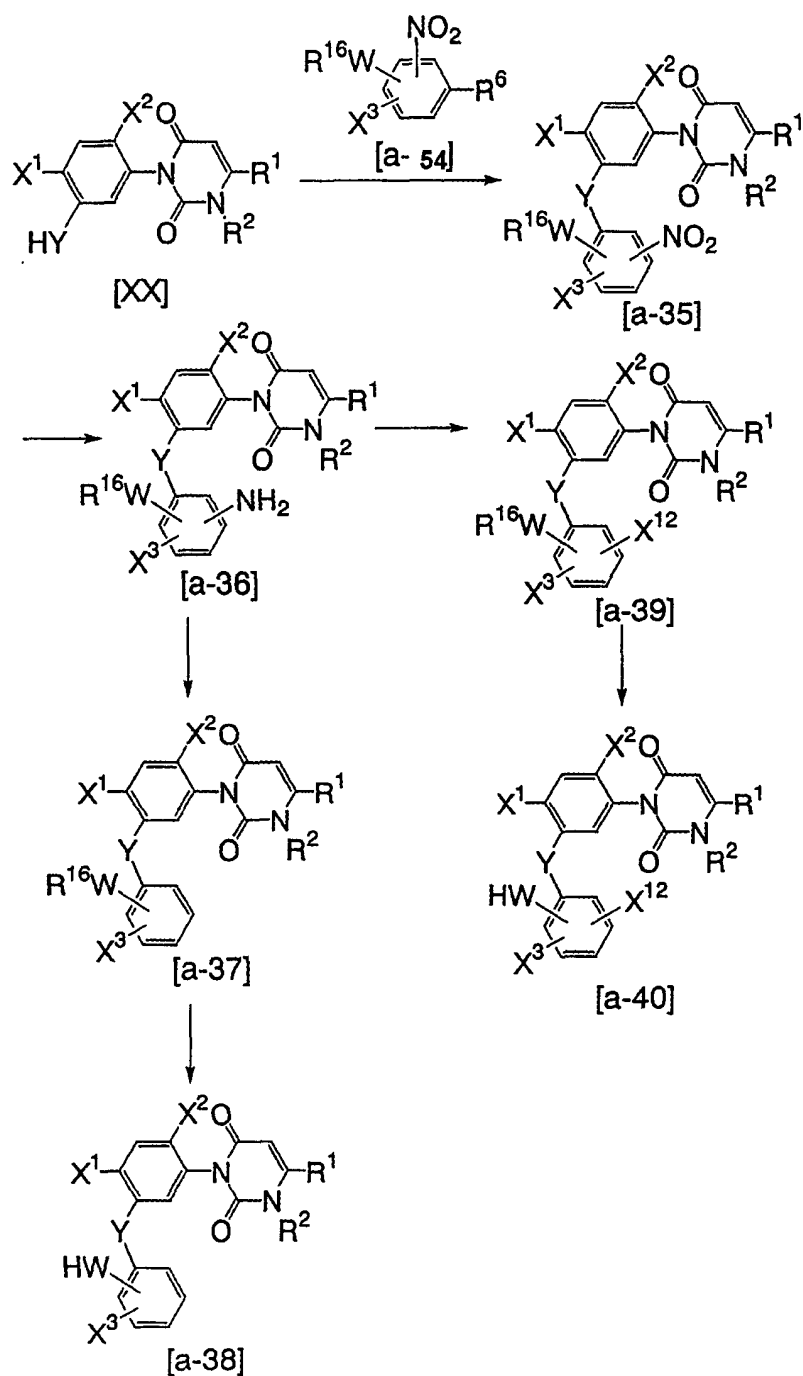
按下列反应步骤也可制备其中 W 为氧的化合物[III]



其中, $R^1, R^2, R^6, X^1, X^2, X^3, X^4$ 和 Y 定义如上。 R^{23} 表示可被取代的甲酰基, 烷羰基如乙酰基等, 或可被取代的烷氧羰基如甲氧羰基, 等, 以及 R^{24} 表示氢, 可被取代的烷基如甲基, 等, 或可被取代的烷氧基如甲氧基。

(中间体制备方法 15)

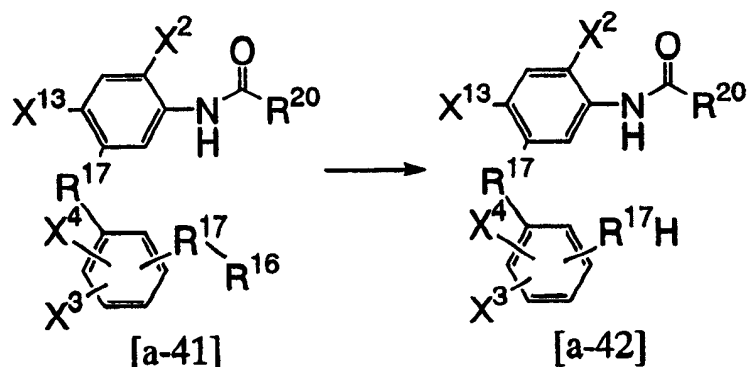
按下列反应步骤也可制备其中 X^4 为氢、氟、氯、溴或碘的化合物[III]



其中, $R^1, R^2, R^6, R^{16}, W, X^1, X^2, X^3, X^{12}$ 和 Y 定义如上。

(中间体制备方法 16)

按下列反应步骤也可制备其中 R^{25} 定义如 R^{20} 的化合物[a-25]和[a-27]



其中 R^{16} , R^{17} , R^{20} , X^2 , X^3 , X^4 和 X^{13} 定义如上。

按照 Protective Groups in Organic Synthesis(由 Wiley-Interscience publication 出版)所述的方法,使用三溴化硼,氢溴酸/乙酸,浓盐酸或浓硫酸,等,可由化合物[a-41]制备化合物[a-42]。

- 5 剂量:1 摩尔到过量(基于 1 摩尔化合物[a-41])

溶剂:芳香烃如苯,甲苯,等,卤代脂肪族烃如二氯甲烷,氯仿,等,卤代芳香烃如氯苯,等,或其混合物

反应温度:-20°C到回流温度

反应时间:一瞬间到 48 小时

- 10 反应完全后,通过常规的后处理如将反应溶液倒入水中或在反应溶液中加入酸如浓盐酸,等并过滤收集沉淀出的结晶,或,用有机溶剂萃取所得反应溶液,干燥并浓缩有机层,或,浓缩反应溶液,等,可得到所需的本发明化合物。也可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

当化合物[a-41]中的 R^{16} 为可被取代的苄基时,也可通过催化氢化由化合物[a-41]

- 15 制备化合物[a-42]。

该反应通常在溶剂中进行。反应温度通常为-20 到 150°C,优选 0 到 50°C。反应时间通常为一瞬间到 48 小时。

该反应可在加压下进行,该反应优选在 100 到 500kPa(1 到 5 个大气压)下进行。

基于化合物[a-41],该反应中所使用的催化剂的量为 0.001 到 100%重量。

- 20 用于该反应的催化剂的例子为无水钨/碳,含水钨/碳,氧化铂,等。

溶剂包括羧酸如甲酸,乙酸,丙酸,等;酯如甲酸乙酯,乙酸乙酯,乙酸丁酯,碳酸二乙酯,等;醚如 1,4-二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲醚,等;醇如甲醇,乙醇,丙醇,异丙醇,丁

醇,t-丁醇,戊醇,异戊醇,t-戊醇,等;水;或其混合物,等。

反应完全后,通过常规的后处理如过滤,浓缩溶液,等,可得到所需的本发明化合物。也可将所得本发明化合物通过如层析,重结晶,等步骤纯化。

- 化合物[XXXXII]可按,例如,WO98/08824 所述的方法或本申请所述的方法制备,
5 化合物[XXXXI],化合物[XXI],化合物[XXIV],化合物[XX]和化合物[XXV]可按已知方法制备或可使用商业上可得到的产品。

本发明化合物具有出色的除草活性,其中一些化合物对作物和杂草具有出色的选择性。也就是说,本发明化合物对叶处理和高地田泥土处理中遇到的下列各种杂草具有出色的除草活性。

- 10 柳叶菜科杂草:
大花柳叶菜,cutleaf eveningprimrose(月见草属)
毛茛科杂草:
刺果毛茛,扬子毛茛
蓼科杂草:
15 野荞麦,酸模叶蓼,pennsylvania smartweed(宾夕法尼亚蓼), ladythumb(Polygonum persicaria),皱叶酸模,宽页酸模(Rumex obtusifolius),虎杖
马齿苋科杂草:
马齿苋
石竹科杂草:
20 繁缕,sticky chicweed(Cerastium glomeratum)
藜科杂草:
藜,扫帚苗
苋科杂草:
反枝苋,绿穗苋
25 十字花科杂草:
野萝卜,野欧白芥,芥,北美独行菜
豆科杂草:
hemp sesbania(Sesbania exaltata),sicklepod(Cassia obtusifolia),南美山蚂蝗,白车轴草,救
荒野豌豆,天蓝苜蓿
30 锦葵科杂草:

- velvetleaf(*Abutilon theophrasti*), prickly sida(*Sida spinosa*)
- 堇菜科杂草:
- 耕地堇菜, 三色堇
- 茜草科杂草:
- 5 猪殃殃
- 旋花科杂草:
- ivy leaf morningglory(*Ipomoea hedracea*), tall morningglory(*Ipomoea purpurea*), entire leaf morningglory(*Ipomoea hedracea* var. *integriscula*), pitted morningglory(*Ipomoea lacunosa*), 田旋花
- 10 唇形科杂草:
- red deadnettle(*Lamium purpureum*), 宝盖草
- 茄科杂草:
- 曼陀罗, 龙葵
- 玄参科杂草:
- 15 阿拉伯婆婆纳, 直立婆婆纳, 长春藤叶婆婆纳
- 菊科杂草:
- common cocklebur(*Xanthium pensylvanicum*), 向日葵, wild camomille (*Matricaria chamomilla*), 无味母菊, corn marigold(*Chrysanthemum segetum*), 日花母菊, 豚草, 三裂豚草, 加拿大飞蓬, 魁蒿, tall goldenrod (*Solidago altissima*), 药蒲公英
- 20 柴草科杂草:
- forget-me-not(*Myosotis arvensis*)
- 萝藦科杂草: common milkweed(*Asclepias syriaca*)
- 大戟科杂草:
- 泽漆, 美洲地锦
- 25 Geraniaceous 科杂草:
- 野老鹳草
- 酢浆草科杂草:
- 铜锤草
- 葫芦科杂草:
- 30 burcucumber(*Sicyos angulatus*)

禾本科杂草:

西来稗,狗尾草,法氏狗尾草,马唐,southern crabgrass(*Digitaria ciliaris*)牛筋草,早熟禾,大穗看麦娘,光轴野燕麦,石茅高粱,偃麦草,旱雀麦,狗牙根,洋野黍,Texas panicum(*Panicum texanum*),蜀黍,膝曲看麦娘

5 鸭跖草科杂草:

鸭跖草

木贼科杂草:

问荆

莎草科杂草:

10 碎米莎草,香附子,油豆莎。

另外,本发明化合物对主要作物如玉米,小麦,大麦,水稻,高粱,大豆,棉花,甜菜,花生,向日葵,和油菜;园艺植物如花和观赏植物;以及蔬菜作物不具有明显的植物毒性。本发明化合物对危害非耕作的大豆,玉米,小麦,及其他作物的各种杂草也可达到有效的控制。另外,某些本发明化合物对上述作物不具有明显的植物毒性。

15 本发明化合物对下列危害稻田灌溉的各种杂草具有除草活性。

禾本科杂草:

稻田稗

玄参科杂草:

陌上菜

20 千屈菜科杂草:

节节菜,多花水苳

沟繁缕科杂草:

三蕊沟繁缕

莎草科杂草:

25 异型莎草,萤蔺,needle spikerush(*Eleocharis acicularis*),水莎草,water chestnut(*Eleocharis kuroguwai*)

久雨花科杂草:

鸭舌草

泽泻科杂草:

30 矮慈姑,arrowhead(*Sagittaria trifolia*),窄叶泽泻

眼子菜科杂草:

眼子菜

眼子菜科杂草:

眼子菜

5 伞形科杂草:

watercelery sp.(*Oenanthe javanica*)

另外,某些本发明化合物对移植水稻不具有明显的植物毒性。

本发明化合物对果园,草地,草坪,森林,航道,运河,或其他需要控制杂草的非耕作地如大堤,河床,公路边,铁路,公园绿地,场地,停车场,飞机场,工业场所(例如工厂,储藏设备),休闲地,空地,等处的生长的或可能生长的各种各样的杂草都有控制效果。本发明化合物对水边如河流,运河,航道或水库等处生长的或可能生长的各种水生杂草,如凤眼莲,具有除草活性。

本发明化合物具有与国际专利申请 WO95/34659 公开说明书所公开的除草化合物基本相同的性质。当栽培引入上述公开说明书所述的除草剂耐受基因而使作物具有耐受性的作物时,可使用比处理不具有耐受性的普通作物时的剂量更多的本发明化合物,这可更有效地控制其他并不需要的杂草。

当本发明化合物用作除草剂有效组分时,它们通常与固体或液体载体或稀释剂,表面活性剂,以及其他辅助剂混合,制备成可乳化浓缩液,可湿性粉末,可流动制剂,颗粒剂,浓缩乳剂,水-分散颗粒,或其他制剂。

20 这些制剂可含有任何本发明化合物作为活性组分,基于制剂总重量,活性组分的量为 0.001 到 80%重量,优选 0.005 到 70%重量。

可使用的固体载体或稀释剂包括,例如,下列材料的细粉或颗粒:矿物性物质如高岭土,attapulgitic clay,膨润土,酸性粘土,叶蜡石,滑石,硅藻土,和方解石;有机物质如核桃壳粉末;水溶性有机物如尿素;无机盐如硫酸铵;以及合成水合氧化硅。可使用的液体载体或稀释剂包括,例如,芳香烃如甲基萘,苯基二甲苯基乙烷,和烷基苯(例如,二甲苯);醇如异丙醇,乙二醇,和 2-乙氧基乙醇;酯如邻苯二甲酸二烷基酯;酮如丙酮,环己酮,和异氟尔酮;矿物油如机油;植物油如大豆油和棉籽油;二甲亚砷,N,N-二甲基甲酰胺,乙腈,N-甲基吡咯烷酮,和水。

30 用于乳化,分散,或喷雾(spredding)的表面活性剂包括阴离子表面活性剂,如烷基硫酸盐,烷基磺酸盐,烷基芳基磺酸盐,二烷基硫代琥珀酸盐酯,和聚氧乙烯烷基芳

基醚磷酸盐;以及非离子型表面活性剂,如聚氧乙烯烷基醚,聚氧乙烯烷基芳基醚,聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物,脱水山梨醇脂肪酸酯,和聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯。

辅助剂包括木质素磺酸盐,藻酸盐,聚乙烯醇,阿拉伯胶,CMC(羧甲基纤维素),和
5 PAP(酸式磷酸异丙基酯)。

本发明化合物通常按上述方法制剂,然后用于芽前或芽后的土壤,叶,或杂草的灌溉处理。土壤处理包括土壤表面处理和土壤混合处理。叶处理包括用于植物表面和仅直接将药剂用于杂草而不接触作物。

与其他除草剂混合使用时,本发明化合物常常具有增加的除草活性。它们也可
10 与杀虫剂,杀螨剂,杀线虫剂,杀真菌剂,杀菌剂,植物生长调节剂,肥料,和土壤调节剂混合使用。

可与本发明化合物混合使用的除草剂的例子为莠去津,氰草津,异戊乙净,嗪草酮,扑草净,西玛津,西草净,绿麦隆,敌草隆,氟草隆,异丙隆,利谷隆,甲基苯噻隆,敌稗,灭草松,溴苯腈,碘苯腈,吡草特,抑草磷,氟硫草定,乙丁烯氟灵,二甲戊灵,噻唑烟酸,氟乐灵,乙草胺,甲草胺,草丁胺,乙酰甲草胺,丙草胺,毒草胺,环庚草醚,三氟羧草醚,杂草净,benzfendizone,甲羧除草醚,butafenacil,甲氧除草醚,氟磺胺草醚,乳氟禾草灵,噁草酮,oxadiargyl,乙氧氟草醚,carfentrazone-ethyl, fluazolate, 氟烯草酸,丙炔氟草胺,fluthiacet-methiacet-methyl, isopropazol, 甲磺草胺,thidiazimin,azafenidin,pyraflufen-ethyl,cinidon-ethyl,野燕枯,敌草快,百草快,2,4-D,2,4-DB,二氯吡啶酸,麦草畏,氯氟吡
15 氧乙酸,2-甲-4-氯丙酸,二氯喹啉酸,三氯吡氧乙酸,四唑嘧磺隆,苄嘧磺隆,氯嘧磺隆,氯磺隆,cloransulam-methyl, 环丙嘧磺隆,diclosulam, 乙氧嘧磺隆,啶嘧磺隆,flucarbazone,唑嘧磺草胺,flupyrsulfuron,氯吡嘧磺隆,唑吡嘧磺隆,indosulfuron,磺草唑胺,甲磺隆,烟嘧磺隆,oxasulfuron,氟嘧磺隆,procarbazone-sodium,氟磺隆,吡嘧磺隆,砒嘧磺隆,甲嘧磺隆,sulfosulfuron,醚苯磺隆,苯磺隆,tritosulfuron,噻吩磺隆,氟胺磺
20 隆,pyribenzoxim, 双草醚,pyriminobac-methyl, 嘧草硫醚,imazameth, 咪草酸,imazamox,imazapic, 咪唑烟酸,imazaquin,imazethapyr, tepraloxym,aloxym-sodium,烯草酮,炔草酸,dihalofop-butyl, dihalofop-methyl,噁唑禾草灵,精噁唑禾草灵,吡氟禾草灵,精吡氟禾草灵,haloxyfop-methyl,精喹禾灵,烯禾定,三甲苯草酮,吡氟醚草胺,氟草酮,氟草敏,吡草酮,isoxaflutole,吡唑特,苄草唑,磺草酮,异噁草
25 松,mesotrione,isoxachlortole,双丙氨酰膦,草铵膦,草甘膦,sulfosate,敌草腈,异噁酰草

胺,benthiocarb,丁草敌,哌草丹,EPTC,戊草丹,禾草敌,稗草丹,野麦畏,溴丁酰草胺,DSMA,MSMA,苯酮唑,daimron,epoprodan,氟胺草唑,吡喃隆,pentoxazone,哌草磷,trialiflam,beflubutamid, benzobicyclon,氯甲酰草胺,fentrazamide,flufenacet,florasulam,indanofan,isoxadifen,mesotrione,naploamilide,oxaziclomefone,pethoxyamid,phnothiol,pyridafol。

上述化合物描述于 the catalog of Farm Chemicals Handbook,1995 (Meister Publishing Company);AG CHEM NEW COMPOUND REVIEW, VOL.13,1995,VOL.15,1997,VOL.16,1998or,VOL.17,1999 (AG CHEM INFORMATION SERVICES);or Josouzai Kenkyu Souran (Hakuyu-sha)。

当本发明化合物用作除草剂的活性组分时,尽管其用量可随气候条件,剂型,使用时间,使用方法,土壤条件,被保护的作物,被控制的杂草,以及其他因素变化,但其范围通常为每公顷 0.01 到 20,000 克,优选 1 到 12,000 克。在使用可乳化浓缩液,可湿性粉末,可流动制剂,浓缩乳剂,水-分散颗粒,或其他相似制剂时,通常将指定剂量的制剂用比例为每公顷 10 到 1000 升的水(如果需要,可含有辅助剂如喷雾剂)稀释后使用。在使用颗粒剂或某些可流动制剂时,通常不需要稀释便可使用。

除上述表面活性剂外,可使用(如果需要)的辅助剂包括聚氧乙烯树脂酸(酯),木素磺酸盐,松香酯,二萘甲烷二磺酸酯,作物油浓缩液,以及植物油如大豆油,玉米油,棉花籽油,和向日葵油。

具体实施方式

下列制备实施例,制剂实施例和试验实施例,等将进一步详细地说明本发明,但它们并不用来限制本发明的范围。

首先,将显示本发明化合物的制备实施例和中间体的制备实施例。本发明化合物的化合物编号与下面表 1 到 5 中所述的编号相对应。

制备实施例 1: 化合物 1-1 的制备

将 0.43 克 4-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯酚(在中间体制备实施例 1 中制备)溶于 2.0 毫升 N,N-二甲基甲酰胺,在室温及搅拌下,在其中加入 0.15 克无水碳酸钾和 0.17 克 2-溴丙酸甲酯,然后将该混合物在 70°C 下搅拌 3 小时。将反应溶液冷却至室温,然后将反应溶液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到 0.39 克 2-[4-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}丙酸甲酯][本发明化合物 1-1]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) δ (ppm): 1.61 (d, 3H, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.52 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.70 (q, 1H, $J=6.7\text{ Hz}$), 6.31 (s, 1H), 6.7 to 6.8 (m, 1H), 6.8 to 6.9 (m, 2H), 6.9 to 7.0 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, $J=9.0\text{ Hz}$)

制备实施例2: 化合物2-1 的制备

将 0.30 克 3-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯酚(下文描述,在中间体制备实施例2中制备)溶于1.4毫升N,N-二甲基甲酰胺,在室温及搅拌下,在其中加入0.10克无水碳酸钾和0.11克2-溴丙酸甲酯,然后,将该混合物在70℃下搅拌3小时。将反应溶液冷却至室温,然后,将反应溶液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到0.28克2-[3-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]丙酸甲酯[本发明化合物2-1]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) δ (ppm): 1.60 (d, 3H, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.53 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.74 (q, 1H, $J=6.7\text{ Hz}$), 6.32 (s, 1H), 6.5 to 6.7 (m, 3H), 6.9 to 7.0 (m, 1H), 7.1 to 7.3 (m, 1H), 7.38 (d, 1H, $J=8.9\text{ Hz}$)

制备实施例3: 化合物3-1 的制备

10 将 0.23 克 2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯酚溶于6毫升N,N-二甲基甲酰胺,在室温及搅拌下,在其中加入0.22克无水碳酸钾和0.13克2-溴丙酸甲酯,然后,将该混合物在80℃下搅拌3小时。将反应溶液冷却至室温,然后,将反应溶液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到0.23克2-[2-
15 {2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]丙酸甲酯[本发明化合物3-1]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/250\text{ MHz}$) δ (ppm): 1.47 (d, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.50 (q, 3H, $J=0.7\text{ Hz}$), 3.6 to 3.8 (m, 3H), 4.6 to 4.8 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.7 to 6.8 (m, 1H), 6.8 to 6.9 (m, 1H), 6.9 to 7.1 (m, 1H), 7.1 to 7.2 (m, 2H), 7.3 to 7.4 (m, 1H)

按与制备实施例3相同的方法制备的本发明化合物的物理数据如下所示。

2-[2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基]

基}苯氧基]丙酸乙酯[本发明化合物 3-2]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/250\text{ MHz}$) δ (ppm): 1.23 (t, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$),
1.47 (d, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.50 (s, 3H), 4.1 to 4.3 (m, 2H), 4.6
to 4.8 (m, 1H), 6.3 to 6.4 (m, 1H), 6.7 to 7.0 (m, 3H), 7.0
to 7.2 (m, 2H), 7.3 to 7.4 (m, 1H)

[2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸甲酯[本发明化合物 3-11]

熔点:116.4°C

- 5 [2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸乙酯[本发明化合物 3-12]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) δ (ppm): 1.26 (t, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$),
3.50 (s, 3H), 4.19 (q, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.64 (s, 2H), 6.28 (s,
1H), 6.7 to 6.8 (m, 1H), 6.9 to 7.2 (m, 4H), 7.36 (d, 1H, $J=8.8$
Hz)

制备实施例 4: 化合物 3-189 的制备

方法 1:

- 将 0.365 克 2-[2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶
10 -1-基]苯氧基}苯氧基]丙酸甲酯[本发明化合物 3-1]溶于 4 毫升 1,4-二噁烷,搅拌下向
其中加入 1 毫升浓盐酸和 1 毫升水的混合溶液,然后,在搅拌下将该化合物加热回流
5 小时 45 分钟。然后,将该溶液冷却,把冰水倒入该溶液中,在该溶液中加入乙酸乙
酯和饱和盐水,随后分层,在有机层中加入碳酸氢钠水溶液,然后分离,在水层中加
入盐酸水溶液酸化,加入乙酸乙酯,然后分离,将有机层用饱和盐水洗涤,用硫酸镁
15 干燥,然后浓缩得到 0.183 克 2-[2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-
1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]丙酸。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/250\text{ MHz}$) δ (ppm): 1.53 (d, 3H, $J=6.9\text{ Hz}$),
3.51 (s, 3H), 4.76 to 4.83 (m, 1H), 6.32 (d, 1H, $J=3.5\text{ Hz}$),
6.63 to 6.67 (m, 1H), 7.0 to 7.1 (m, 2H), 7.1 to 7.2 (m, 2H),
7.38 (d, 1H, $J=9.0\text{ Hz}$)

方法 2:

将 2-[2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯

氧基}苯氧基]丙酸溶于四氢呋喃,搅拌下加入亚硫酸氯,然后在搅拌下将该混合物加热回流。然后,将该溶液冷却,浓缩,溶于四氢呋喃(下文中称溶液A)。将四氢呋喃加入1-戊醇,在其中加入溶液A,然后加入吡啶。在室温下搅拌该混合物,在反应溶液中倒入2%盐酸水溶液,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,然后,浓缩。将残留物进行硅胶柱层析(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯=5/1),得到2-[2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]丙酸戊酯[本发明化合物3-189]。

制备实施例5: 化合物3-20的制备

方法1:

10 将0.4克[2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸甲酯[本发明化合物3-11']溶于4毫升1,4-二噁烷,搅拌下在其中加入1毫升浓盐酸和1毫升水的混合溶液,然后,在搅拌下将该混合物加热回流12小时。然后,将该溶液冷却,在该溶液中加入冰水,在该溶液中加入乙酸乙酯和饱和盐水,随后分离,在有机层中加入碳酸氢钠水溶液,然后分离,在水层中加入盐酸水溶液酸化,加入乙酸乙酯,然后分离,将有机层用饱和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,然后浓
15 缩得到0.252克[2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/250\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.50 (d, 3H, $J=1.2\text{ Hz}$),
4.66 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.69 (d, 1H, $J=6.5\text{ Hz}$), 6.98 to
7.20 (m, 4H), 7.38 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$)

方法2:

20 将1.0克[2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸溶于四氢呋喃,搅拌下加入0.7毫升亚硫酸氯,然后在搅拌下将该混合物加热回流2小时。然后,将该溶液冷却,浓缩,溶于3毫升四氢呋喃(下文中称溶液B)。将0.7毫升四氢呋喃加入0.05克烯丙醇,在其中加入分成三份的溶液B,然后加入0.17毫升吡啶。将该混合物室温下搅拌2小时,在反应溶液中倒入2%盐酸水溶液,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,然后,浓
25 缩。将残留物进行硅胶柱层析(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯=5/1),得到0.08克[2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸烯丙基酯[本发明化合物3-20]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /300 MHz) δ (ppm): 3.50 (d, 3H, $J=1.2$ Hz), 4.62 to 4.64 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.22 to 5.32 (m, 2H), 5.8 to 6.0 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, $J=6.5$ Hz), 6.91 to 7.14 (m, 4H), 7.35 (d, 1H, $J=8.6$ Hz)

制备实施例 6: 化合物 3-16 的制备

将 0.20 克 2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯酚溶于 2 毫升 N,N-二甲基甲酰胺, 向其中加入 0.083 克碳酸钾, 在室温下搅拌混合物 50 分钟。在其中加入 0.077 克氯乙酸 t-丁基酯, 然后, 将该混合物在 40 到 60°C 下搅拌 2 小时。冷却后, 在反应溶液中倒入冰水, 加入乙酸乙酯和饱和盐水, 然后分离。将有机层用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 浓缩。将残留物进行硅胶柱层析(洗脱剂: n-己烷/乙酸乙酯=6/1), 得到 0.39 克 [2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸叔丁基酯[本发明化合物 3-16]。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /250 MHz) δ (ppm): 1.44 (s, 9H), 3.49 (d, 3H, $J=1.1$ Hz), 4.53 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.80 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 6.8 to 7.2 (m, 4H), 7.35 (d, 1H, $J=8.9$ Hz)

10 熔点: 55.6°C

制备实施例 7: 化合物 3-198 的制备

将 1.5 克 [2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸溶于 6 毫升四氢呋喃, 搅拌下加入 1 毫升亚硫酸氯, 然后在搅拌下将该混合物加热回流 2 小时 10 分钟。然后, 将该溶液冷却, 浓缩, 溶于 3 毫升四氢呋喃(下文中称溶液 C)。将 1 毫升四氢呋喃加入 0.273 克异丁醇, 在其中加入分成三份的溶液 C, 然后加入 0.25 毫升吡啶。在室温下搅拌该混合物 2 小时, 在反应溶液中倒入 2% 盐酸水溶液, 加入乙酸乙酯, 然后分离。将有机层用饱和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后, 浓缩。将残留物进行硅胶柱层析(洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯=6/1), 得到 0.34 克 [2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸异丁基酯[本发明化合物 3-198]

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/250\text{ MHz}$) δ (ppm): 0.89 (d, 6H, $J=6.7\text{ Hz}$),
1.8 to 2.0 (m, 1H), 3.50 (d, 3H, $J=1.2\text{ Hz}$), 3.92 (d, 2H, $J=6.7$
Hz), 4.67 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.77 (d, 1H, $J=6.6\text{ Hz}$), 6.85
to 7.15 (m, 4H), 7.36 (d, 1H, $J=8.9\text{ Hz}$)

制备实施例 8: 化合物 3-11 的制备

在 0.93 克[2-{2-氯-5-[2,6-二氧化-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]-4-氟苯氧基}苯氧基]乙酸甲酯中加入 10 毫升 N,N-二甲基甲酰胺和 0.31 克碳酸钾,然后在反应溶液中加入 0.58 克碘甲烷,将该混合物在室温下搅拌 2 小时。在反应溶液中加入
5 50 毫升稀盐酸,用乙酸乙酯萃取。将有机层先用水洗后用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到 0.82 克[2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧化-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸甲酯[本发明化合物 3-11]。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/250\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.49-3.50 (m, 3H), 3.73
(s, 3H), 4.66 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, $J=6.6\text{ Hz}$),
6.9-7.2 (m, 4H), 7.36 (d, 1H, $J=8.9\text{ Hz}$)

制备实施例 9: 化合物 3-12 的制备

在[2-{2-氯-4-氟-5-[2,6-二氧化-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸乙酯中加入 N,N-二甲基甲酰胺和碳酸钾,然后在反应溶液中加入碘甲烷,将该混合物在室温下搅拌。在反应溶液中加入稀盐酸,用乙酸乙酯萃取。将有机层先用水后用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到
10 [2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧化-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸乙酯[本发明化合物 3-12]。
15

制备实施例 10: 化合物 1-2 的制备

将 100 毫克 4-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧化-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯酚(在中间体制备实施例 1 中制备)溶于 1.0 毫升 N,N-二甲基甲酰胺,在室温及搅拌下,在其中加入 42 毫克无水碳酸钾和 46 毫克 2-溴丙酸乙酯,然后,将该混合物在 60°C 下搅拌 2 小时。将反应溶液冷却至室温,然后将反应溶液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到 85 毫克 2-[4-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧化-4-(三氟甲
20

基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]丙酸乙酯[本发明化合物 1-2]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) δ (ppm): 1.27 (t, 3H, $J=7.0\text{ Hz}$),
1.60 (d, 3H, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.52 (s, 3H), 4.23 (q, 2H, $J=7.0\text{ Hz}$),
4.68 (q, 1H, $J=6.9\text{ Hz}$), 6.31 (s, 1H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.8-6.9
(m, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, $J=8.9\text{ Hz}$)

制备实施例 11: 化合物 1-11 的制备

将 150 毫克 4-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯酚(下文描述,在中间体制备实施例 1 中制备)溶于 1.0 毫升 N,N-二甲基
5 甲酰胺,在室温及搅拌下,在其中加入 51 毫克无水碳酸钾和 50 毫克溴乙酸甲酯,然后,将该混合物在 60°C 下搅拌 2 小时。将反应溶液冷却至室温,然后,将反应溶液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到 167 毫克[4-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸甲酯[本发明化合物 1-11]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/250\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.52 (q, 3H, $J=1.1\text{ Hz}$),
3.81 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.74 (d, 1H, $J=6.6$
Hz), 6.8-6.9 (m, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, $J=8.9\text{ Hz}$)

10 制备实施例 12: 化合物 2-11 的制备

将 100 毫克 3-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯酚(下文描述,在中间体制备实施例 2 中制备)溶于 1 毫升 N,N-二甲基
15 甲酰胺,在室温及搅拌下,在其中加入 34 毫克无水碳酸钾和 37 毫克溴乙酸甲酯,然后,将该混合物在 60°C 下搅拌 1 小时。将反应溶液冷却至室温,然后,将反应溶液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到 110 毫克[3-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸甲酯[本发明化合物 2-11]

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.53 (q, 3H, $J=0.9\text{ Hz}$),
3.80 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), ,
6.6-6.7 (m, 2H), 6.92 (d, 1H, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.23 (d, 1H, $J=7.9$
Hz), 7.39 (d, 1H, $J=9.0\text{ Hz}$)

制备实施例 13: 化合物 5-7 的制备

将 72 毫克 3-{2-氰基-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯酚(下文描述,在中间体制备实施 9 中制备)溶于 1.0 毫升 N,N-二甲基甲酰胺,在室温及搅拌下,在其中加入 31 毫克无水碳酸钾和 31 毫克 2-溴丙酸甲酯,然后将该混合物在 70℃ 下搅拌 1 小时。将反应溶液冷却至室温,然后将反应溶液
5 倒入水中,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到 80 毫克 2-[3-{2-氰基-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]丙酸甲酯[本发明化合物 5-7]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /250 MHz) δ (ppm): 1.62 (d, 3H, $J=6.8$ Hz),

3.53 (q, 3H, $J=1.4$ Hz), 3.77 (s, 3H), 4.75 (q, 1H, $J=6.8$ Hz),

6.3-6.4 (m, 1H), 6.6-6.8 (m, 3H), 6.8-6.9 (m, 1H), 7.2-7.3

(m, 1H), 7.53 (d, 1H, $J=8.4$ Hz)

制备实施例 14: 化合物 5-22 的制备

10 将 32 毫克 3-{2-氰基-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯酚(下文描述,在中间体制备实施 9 中制备)溶于 0.5 毫升乙腈,在其中加入 13 毫克溴乙酸甲酯和 13 毫克无水碳酸钾,然后将该混合物在 60℃ 下搅拌 1.5 小时。将反应溶液冷却至室温,然后将反应溶液进行硅胶柱层析,得到 26 毫克[3-{2-氰基-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]
15 乙酸甲酯[本发明化合物 5-22]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /300 MHz) δ (ppm): 3.53 (q, 3H, $J=1.0$ Hz),

3.81 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.6-6.7 (m, 1H),

6.7-6.8 (m, 2H), 6.85 (d, 1H, $J=5.9$ Hz), 7.2-7.4 (m, 1H), 7.54

(d, 1H, $J=8.4$ Hz)

制备实施例 15: 化合物 4-19 的制备

将 15.16 克 2-(甲氧羰基)甲氧基苯酚, 29.23 克 2,5-二氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]硝基苯(中间体制备实施 4 中制备), 11.5 克无水碳酸钾和 160 毫升 N,N-二甲基甲酰胺的混合物在室温下搅拌 30 分钟,然后,在 70℃ 下
20 搅拌 3 小时。在该混合物中加入 5 克 2-(甲氧羰基)甲氧基苯酚,搅拌 1 小时。将反应溶液倒入 2% 盐酸水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫

酸镁干燥,浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到 17.8 克 2-{2-(甲氧羰基)甲氧基苯氧基}5-氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]硝基苯[本发明化合物 4-19]。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.50 (q, 3H, $J=1.0\text{ Hz}$), 3.70 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.93 (d, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.0-7.1 (m, 1H), 7.1-7.3 (m, 2H), 7.87 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$)

制备实施例 16: 本发明化合物 3-11 的制备

- 5 室温下,将 11.02 克亚硝酸异戊酯和 45 毫升乙腈的混合物滴入 15.16 克 5-氟-2-{2-(甲氧羰基)甲氧基苯氧基}-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯胺(在中间体制备实施例 10 中制备),6.21 克氯化铜(I),12.65 克氯化铜(II),和 250 毫升乙腈的混合物中,并将该混合物搅拌 2 小时。将该溶液倒入 2%盐酸中,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残留物
- 10 进行硅胶柱层析,得到 13 克[2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸甲酯[本发明化合物 3-11]。

制备实施例 17: 本发明化合物 4-20 的制备

- 按照制备实施例 16 的方法,由 5-氟-2-{2-(甲氧羰基)甲氧基苯氧基}-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯胺(在中间体制备实施例 10 中制备)制备[2-{2,4-二氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸甲酯[本发明化合物 4-20]。
- 15

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/250\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.52 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.8-7.2 (m, 6H)

制备实施例 18: 本发明化合物 4-21 的制备

- 按照制备实施例 16 的方法,由 5-氟-2-{2-(甲氧羰基)甲氧基苯氧基}-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯胺(中间体制备实施例 10 中制备)制备[2-{2-溴-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸甲酯[本发明化合物 4-21]。
- 20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.53 (q, 3H, $J=1.0\text{ Hz}$),
3.72 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.72 (d, 1H, $J=6.4$
Hz), 6.8-7.2 (m, 4H), 7.53 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$)

制备实施例 19: 本发明化合物 4-22 的制备

按照下文中间体制备实施例 9 前面方法,由[2-{2-溴-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸甲酯[本发明化合物 4-21]制备[2-{2-氟-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸甲酯[本发明化合物 4-22]。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/250\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.49 (q, 3H, $J=0.8\text{ Hz}$),
3.71 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.79 (d, 1H, $J=5.8$
Hz), 6.87 (d, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.0-7.1 (m, 1H), 7.1-7.3 (m, 2H),
7.49 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$)

中间体制备实施例 1: 4-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯酚的制备

方法(I)

冰冷却下,将 1.71 克 4-苄氧基苯酚和 4.0 毫升 N,N-二甲基甲酰胺的混合物滴入 0.34 克氢化钠和 8.5 毫升 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中,将该混合物搅拌 20 分钟。在相同的温度下,滴入 3.0 克 2,5-二氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]硝基苯(下文描述,中间体制备实施例 4)和 7.0 毫升 N,N-二甲基甲酰胺的混合物,并搅拌 1 小时。将反应溶液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。将有机层用 1N 盐酸洗涤一次,用饱和盐水洗涤一次,并用无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到 2.0 克 2-(4-苄氧基苯氧基)-5-氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]硝基苯。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/250\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.51 (q, 3H, $J=1.2\text{ Hz}$),
5.04 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.9 to
7.1 (m, 4H), 7.3 to 7.5 (m, 5H), 7.84 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$)

方法(II)

在保持反应溶液的温度为 35°C 或更低的同时,将 2.0 克铁粉,6 毫升乙酸和 0.6

- 毫升水的混合物滴入 1.9 克 2-(4-苄氧基苯氧基)-5-氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]硝基苯在 5.0 毫升乙酸中形成的溶液中。滴完后,将该混合物搅拌 2 小时,然后将反应溶液用 Celite 过滤,并用乙酸乙酯稀释。将该混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并浓缩,然后,将所得残留物进行硅胶柱层析,得到 1.0 克 2-(4-苄氧基苯氧基)-5-氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /250 MHz) δ (ppm): 3.51 (q, 3H, $J=1.3$ Hz), 5.02 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.58 (d, 1H, $J=6.9$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J=10.8$ Hz), 7.3 to 7.5 (m, 5H)

方法(III)

- 室温下,将 0.46 克亚硝酸异戊酯滴入 1.0 克 2-(4-苄氧基苯氧基)-5-氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯胺,0.38 克氯化铜(I),0.78 克氯化铜(II),和 14 毫升乙腈的混合物中,并将该混合物搅拌 1 小时。将该溶液倒入 2%盐酸中,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到 0.73 克([4-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]甲基)苯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /300 MHz) δ (ppm): 3.51 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.74 (d, 1H, $J=6.5$ Hz), 6.9 to 7.0 (m, 4H), 7.2 to 7.5 (m, 6H)

方法(IV)

- 在 0.72 克([4-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]甲基)苯中加入 2 毫升乙酸乙酯,0.7 毫升乙醇和 36 毫克 10%钯/碳,在室温及氢气氛下,将该混合物搅拌 5 小时。在反应系统中鼓入氮气,然后将反应溶液用 Celite 过滤,浓缩滤液,得到 0.48 克 4-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯酚。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /300 MHz) δ (ppm): 3.51 (s, 3H), 5.2 to 5.5 (b, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.6 to 7.0 (m, 5H), 7.36 (d, 1H, $J=9.0$ Hz)

- 20 中间体制备实施例 2: 3-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯酚的制备

方法(I)

冰冷却下,将 1.71 克 3-苄氧基苯酚和 4.0 毫升 N,N-二甲基甲酰胺的混合物滴入 0.34 克氢化钠和 8.5 毫升 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中,将该混合物搅拌 20 分钟。在相同的温度下,滴入 3.0 克 2,5-二氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]硝基苯(下文描述,中间体制备实施例 4)和 7.0 毫升 N,N-二甲基甲酰胺的混合物,并搅拌 1 小时。将反应溶液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。将有机层用 1N 盐酸洗涤一次,用饱和盐水洗涤一次,并用无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到 2.4 克 2-(3-苄氧基苯氧基)-5-氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]硝基苯。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.53 (q, 3H, $J=1.2\text{ Hz}$), 5.03 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.6 to 6.7 (m, 1H), 6.7 to 6.8 (m, 1H), 6.8 to 6.9 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.2 to 7.5 (m, 6H), 7.87 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$)

10 方法(II)

在保持反应溶液的温度为 35°C 或更低的同时,将 2.5 克铁粉,8 毫升乙酸和 0.8 毫升水的混合物中滴入 2.4 克 2-(3-苄氧基苯氧基)-5-氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]硝基苯在 6.0 毫升乙酸中形成的溶液。滴完后,将该混合物搅拌 2 小时,然后将反应溶液用 Celite 过滤,并用乙酸乙酯稀释。将该混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并浓缩,然后,将所得残留物进行硅胶柱层析,得到 1.5 克 2-(3-苄氧基苯氧基)-5-氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯胺。

熔点: 67.0°C

方法(III)

20 室温下,将 0.34 克亚硝酸异戊酯滴入 1.5 克 2-(3-苄氧基苯氧基)-5-氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯胺,0.57 克氯化铜(I),1.17 克氯化铜(II),和 21 毫升乙腈的混合物中,并将该混合物搅拌 1 小时。将该溶液倒入 2%盐酸中,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到 1.01 克([3-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]甲基)苯。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.53 (q, 3H, $J=0.9\text{ Hz}$), 5.03 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.6 to 6.7 (m, 2H), 6.7 to 6.8 (m, 1H), 6.92 (d, 1H, $J=6.5\text{ Hz}$), 7.2 to 7.5 (m, 7H)

方法(IV)

在 1.01 克[3-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]甲基)苯中加 3 毫升乙酸乙酯,1 毫升乙醇和 50 毫克 10%钯/碳,在室温及氢气氛下,将该混合物搅拌 5 小时。在反应系统中鼓入氮气,然后,将反应溶液用 Celite 过滤,浓缩滤液,得到 0.68 克 3-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯酚。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.52 (s, 3H), 5.5 to 5.8 (b, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.4 to 6.5 (m, 1H), 6.5 to 6.6 (m, 2H), 6.93 (d, 1H, $J=6.7\text{ Hz}$), 7.17 (dd, 1H, $J=8.3\text{ Hz}$, 7.9 Hz), 7.38 (d, 1H, $J=9.0\text{ Hz}$),

中间体制备实施例 3: 2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯酚的制备

方法(I)

冰冷却下,将 4.05 克 2-苄氧基苯酚和 9.5 毫升 N,N-二甲基甲酰胺的混合物滴入 0.80 克氢化钠和 20 毫升 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中,将该混合物搅拌 30 分钟。在相同的温度下,滴入 7.1 克 2,5-二氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]硝基苯(下文描述,中间体制备实施例 4)和 17 毫升 N,N-二甲基甲酰胺的混合物,并搅拌 1 小时。将反应溶液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。将有机层用 1N 盐酸洗涤一次,用饱和盐水洗涤一次,并用无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到 8.6 克 2-(2-苄氧基苯氧基)-5-氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]硝基苯。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/250\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.52 (q, 3H, $J=1.1\text{ Hz}$), 5.01 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.81 (d, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.9 to 7.1 (m, 2H), 7.1 to 7.4 (m, 7H), 7.78 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$)

方法(II)

在保持反应溶液的温度为 35°C 或更低的同时,将 8.6 克铁粉,27 毫升乙酸和 2.7

毫升水的混合物中滴入 8.6 克 2-(2-苄氧基苯氧基)-5-氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]硝基苯在 23 毫升乙酸中形成的溶液中。滴完后,将该混合物搅拌 2 小时,然后将反应溶液用 Celite 过滤,并用乙酸乙酯稀释。将该混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并浓缩,然后,将所得残留物进行硅胶柱层析,得到 6.46 克 2-(2-苄氧基苯氧基)-5-氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /250 MHz) δ (ppm): 3.50 (q, 3H, $J=1.2$ Hz), 5.06 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.57 (dd, 1H, $J=8.5, 1.6$ Hz), 6.9 to 7.0 (m, 1H), 7.0 to 7.1 (m, 3H), 7.2 to 7.4 (m, 6H)

方法(III)

室温下,将 4.46 克亚硝酸异戊酯滴入 6.46 克 2-(2-苄氧基苯氧基)-5-氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯胺,2.45 克氯化铜(I),5.04 克氯化铜(II),和 90 毫升乙腈的混合物中,并将该混合物搅拌 1 小时。将该反应溶液倒入 2% 盐酸中,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到 4.6 克([2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]甲基)苯。

熔点:50.8°C

15 方法(IV)

在 4.5 克([2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]甲基)苯中加入 230 毫升乙酸乙酯和 0.46 克 10%钯/碳,在室温及氢气氛下,将该混合物搅拌 5 小时。在反应系统中鼓入氮气,然后将反应溶液用 Celite 过滤,浓缩滤液,得到 3.57 克 2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯酚。

熔点:55.4°C

中间体制备实施例 4: 2,5-二氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]硝基苯的制备

将 1.77 克 2,4,5-三氟硝基苯和 1.94 克 3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶溶于 10 毫升二甲亚砜,室温下加入 1.52 克无水碳酸钾,然后将该混合物在 80°C 搅拌 1 小时。将反应溶液冷却至室温,然后将反应溶液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残留物进行硅胶

柱层析,得到1.51克2,5-二氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]硝基苯。

熔点:150°C

中间体制备实施例 5: [2-{2-氯-4-氟-5-[2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸甲酯的制备

方法(I)

将 2.73 克 2-甲氧基苯酚和 5.5 克碳酸钾加入 20 毫升 N,N-二甲基甲酰胺中,将该混合物加热至 60°C。在 60 到 65°C 的温度下,在该混合物中滴入由 4.3 克 N-(2,5-二氟-4-硝基苯基)乙酰胺和 30 毫升 N,N-二甲基甲酰胺组成的溶液。搅拌下,使该混合物的温度保持 1 小时,然后将该混合物冷却至室温,倒入水中,用乙酸乙酯萃取,将有机层用稀盐酸洗涤,用水洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩,得到 5.52 克 N-[2-氟-5-(2-甲氧基苯氧基)-4-硝基苯基]乙酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.16 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.85 to 7.22 (4H, m), 7.75 to 7.83 (1H, br), 7.83 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

方法(II)

冰冷却下,将 5.4 克 N-[2-氟-5-(2-甲氧基苯氧基)-4-硝基苯基]乙酰胺溶于 50 毫升二氯甲烷,然后,加入 4.7 克三溴化硼。将该混合物在相同的温度下搅拌 2 小时,在该溶液中加入浓盐酸,并将所得混合物倒入水中,用乙酸乙酯萃取,将有机层用水洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩,t-丁基甲基醚洗涤所得结晶,得到 3.2 克 N-[2-氟-5-(2-羟基苯氧基)-4-硝基苯基]乙酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.20 (3H, s), 6.33 (1H, bs), 6.86 to 7.23 (4H, m), 7.63 (1H, bs), 7.81 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=6.7$ Hz)

方法(III)

将 3.02 克 N-[2-氟-5-(2-羟基苯氧基)-4-硝基苯基]乙酰胺溶于 20 毫升 N,N-二甲基甲酰胺,然后,加入 1.5 克碳酸钾,将该混合物在室温下搅拌 1 小时。然后,在室温下加入 1.6 克溴乙酸甲酯。将该混合物在相同的条件下搅拌 2 小时,倒入水中,用乙酸乙酯萃取,将有机层用稀盐酸洗涤,用水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩,用 t-丁基甲基醚

洗涤所得结晶,得到 3.01 克[2-(5-乙酰氨基-4-氟-2-硝基苯氧基)苯氧基]乙酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.16 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.95 to 7.26 (4H, m), 7.71 (1H, bs), 7.85 (1H, d, $J=10.7$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=6.9$ Hz)

方法(IV)

- 在 40 毫升乙酸和 40 毫升水的混合物中加入 2.2 克铁粉,将该混合物加热至 80 °C。在该混合物中加入 3.0 克[2-(5-乙酰氨基-4-氟-2-硝基苯氧基)苯氧基]乙酸甲酯, 5 将该混合物加热回流 30 分钟。然后,将该混合物倒入水中,用乙酸乙酯萃取,将有机层用水洗涤,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩,得到 2.01 克[2-(5-乙酰氨基-2-氨基-4-氟苯氧基)苯氧基]乙酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.11 (3H, s), 3.31 to 4.15 (2H, br), 3.76 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=11.9$ Hz), 6.90 to 7.01 (4H, m), 7.17 (1H, bs), 7.69 (1H, d, $J=7.54$ Hz)

方法(V)

- 10 在 30 毫升浓盐酸中加入 2.0 克[2-(5-乙酰氨基-2-氨基-4-氟苯氧基)苯氧基]乙酸甲酯,将该混合物在室温下搅拌 1 小时。然后,在冰冷却下加入 0.42 克亚硝酸钠和 3 毫升水的混合物。将该混合物在相同的条件下搅拌 1 小时,然后,加入 40 毫升 *t*-丁基甲基醚,然后,加入 0.85 克氯化铜(I)。将该混合物搅拌 30 分钟,然后,在其中加入水,用 *t*-丁基甲基醚萃取,将有机层用水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩,将所得残留物通过 15 柱层析纯化(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯=2/1),得到 0.52 克[2-(5-乙酰氨基-2-氯-4-氟苯氧基)苯氧基]乙酸甲酯。

熔点:138.9°C

方法(VI)

- 20 搅拌下,在 10 毫升三氟化硼甲醇配合物·甲醇溶液中加入 0.25 克[2-(5-乙酰氨基-2-氯-4-氟苯氧基)苯氧基]乙酸甲酯,并在搅拌下将该混合物加热 3 小时。然后,将反应溶液浓缩,将残留物溶于乙酸乙酯,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩,得到 0.2 克[2-(5-氨基-2-氯-4-氟苯氧基)苯氧基]乙酸甲酯[中间体化合物 A3-22]。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.74 (3H, s), 3.86 (2H, br), 4.70 (2H, s), 6.36 (1H, d, $J=8.21$ Hz), 6.83 to 7.09 (5H, m)

方法(VII)

在[2-(5-氨基-2-氯-4-氟苯氧基)苯氧基]乙酸甲酯[中间体化合物 A3-22],氯甲酸甲酯和四氢呋喃的混合物中滴加吡啶,在室温下搅拌该混合物。在反应溶液中加入稀盐酸,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,浓缩,得到

5 [2-(2-氯-4-氟-5-甲氧羰基氨基苯氧基)苯氧基]乙酸甲酯[中间体化合物 A9-22]。

方法(VIII)

在 3-氨基-4,4,4-三氟巴豆酸乙酯中加入 N,N -二甲基甲酰胺和氢化钠,在 0°C 下搅拌该混合物。然后,在反应溶液中加入[2-(2-氯-4-氟-5-甲氧羰基氨基苯氧基)苯氧基]乙酸甲酯[中间体化合物 A9-22]和 N,N -二甲基甲酰胺的混合物,将该混合物在 80°C 搅拌。然后将反应溶液冷却至室温,然后,倒入盐酸和冰水的混合物中,过滤收集沉淀出的结晶,得到[2-{2-氯-4-氟-5-[2,6-二氧化-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸甲酯。

10

中间体制备实施例 6: [2-{2-氯-4-氟-5-[2,6-二氧化-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯氧基]乙酸乙酯的制备

15 方法(I)

将 1.1 克儿茶酚和 2.76 克碳酸钾加入 20 毫升 N,N -二甲基甲酰胺中,将该混合物加热至 60°C 。在 65 到 70°C 的温度下,在该混合物中滴入由 2.16 克 N -(2,5-二氟-4-硝基苯基)乙酰胺和 10 毫升 N,N -二甲基甲酰胺组成的溶液。使该混合物的温度保持 1 小时,然后,将该混合物冷却至室温,倒入水中,用乙酸乙酯萃取,将有机层用稀

20 盐酸洗涤,用水洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩,用 t -丁基甲基醚洗涤所得结晶,得到 2.56 克 N -[2-氟-5-(2-羟基苯氧基)-4-硝基苯基]乙酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.20 (3H, s), 6.33 (1H, bs), 6.86 to 7.23 (4H, m), 7.63 (1H, bs), 7.81 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=6.7$ Hz)

方法(II)

在 25 毫升乙酸和 25 毫升水的混合物中加入 9.5 克铁粉,将该混合物加热至 80°C 。在该混合物中滴入由 10.0 克 N -[2-氟-5-(2-羟基苯氧基)-4-硝基苯基]乙酰胺和

100 毫升乙酸乙酯组成的溶液。将该混合物加热回流 1 小时,然后将该混合物倒入水中,用乙酸乙酯萃取,将有机层用水洗涤,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩,得到 7.42 克 N-[4-氨基-2-氟-5-(2-羟基苯氧基)苯基]乙酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.16 (3H, s), 6.48 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 6.74 to 6.78 (2H, m), 6.93 to 6.96 (2H, m), 7.35 (1H, bs), 7.47 (1H, d, $J=7.4$ Hz)

方法(III)

- 5 7.4 克 N-[4-氨基-2-氟-5-(2-羟基苯氧基)苯基]乙酰胺溶于 30 毫升乙腈,然后,加入 5.42 克氯化铜(II),并在室温下搅拌该混合物。在大约室温下,在其中滴加由 4.16 克亚硝酸 t-丁基酯和 5 毫升乙腈组成的溶液。将该混合物在室温下搅拌 1 小时,然后,倒入水中,用乙酸乙酯萃取,将有机层用稀盐酸洗涤,用水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩,将所得残留物进行硅胶柱层析纯化(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯=2/1),得到 3.92 克 N-[4-
10 氯-2-氟-5-(2-羟基苯氧基)苯基]乙酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.19 (3H, s), 5.72 (1H, s), 6.70 to 6.84 (2H, m), 7.01 to 7.03 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 7.34 (1H, bs), 8.18 (2H, d, $J=7.4$ Hz).

方法(IV)

- 将 N-[4-氯-2-氟-5-(2-羟基苯氧基)苯基]乙酰胺溶于 N,N-二甲基甲酰胺,然后,加入碳酸钾,将该混合物在室温下搅拌。然后,在室温下加入溴乙酸乙酯。将该混合物在相同的温度下搅拌,倒入水中,用乙酸乙酯萃取,将有机层用稀盐酸洗涤,用水洗涤,
15 用硫酸镁干燥并浓缩,所得结晶用 t-丁基甲基醚洗涤,得到[2-(5-乙酰氨基-2-氯-4-氟苯氧基)苯氧基]乙酸乙酯。

方法(V)

- 搅拌下,在三氟化硼甲醇配合物·甲醇溶液中加入[2-(5-乙酰氨基-2-氯-4-氟苯氧基)苯氧基]乙酸乙酯,并在搅拌下将该混合物加热。然后,将反应溶液浓缩,将残留物溶于乙酸乙酯,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩,得到[2-(5-氨基-2-
20 氯-4-氟苯氧基)苯氧基]乙酸乙酯[中间体化合物 A3-23]。

方法(VI)

在[2-(5-氨基-2-氯-4-氟苯氧基)苯氧基]乙酸乙酯[中间体化合物 A3-23],氯甲酸乙酯和四氢呋喃的混合物中滴加吡啶,在室温下搅拌该混合物。在反应溶液中加入

稀盐酸,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,浓缩,得到[2-(2-氯-4-氟-5-乙氧羰基氨基苯氧基)苯氧基]乙酸乙酯[中间体化合物 A8-23]。

方法(VII)

在 3-氨基-4,4,4-三氟巴豆酸乙酯中加入 N,N-二甲基甲酰胺和氢化钠,在 0℃下
5 搅拌该混合物。然后,在反应溶液中加入[2-(2-氯-4-氟-5-乙氧羰基氨基苯氧基)苯氧基]乙酸乙酯[中间体化合物 A8-23]和N,N-二甲基甲酰胺的混合物,将该混合物在 80℃搅拌。然后将反应溶液冷却至室温,然后,倒入盐酸和冰水的混合物中,过滤收集沉淀出的结晶,得到[2-{2-氯-4-氟-5-[2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]-4-氟苯氧基}苯氧基]乙酸乙酯。

10 中间体制备实施例 7:[2-{2-氯-5-[2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]-4-氟苯氧基}苯氧基]乙酸乙酯的制备

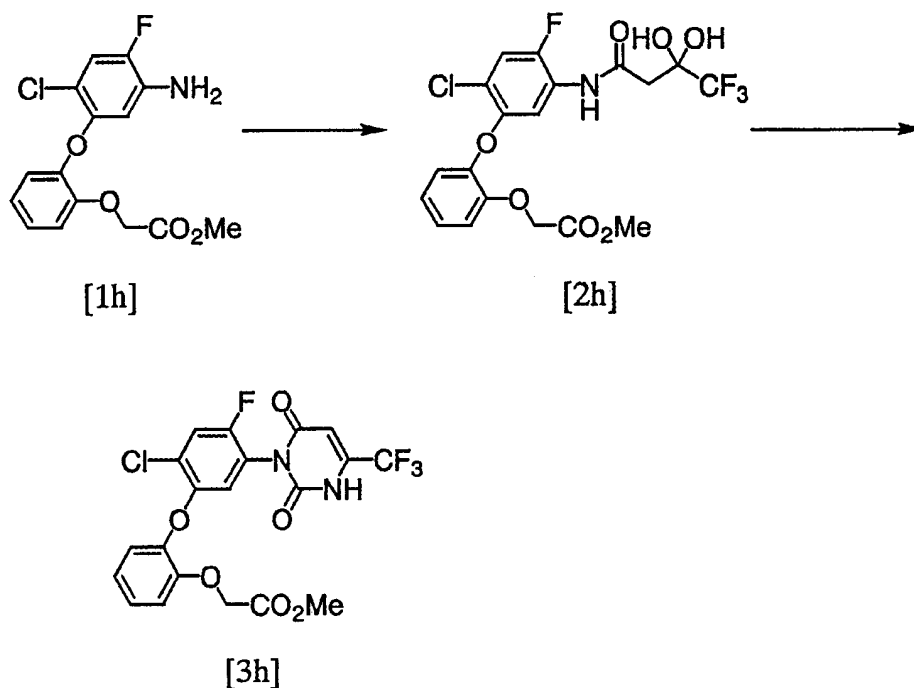
方法(I)

在[2-(5-氨基-2-氯-4-氟苯氧基)苯氧基]乙酸乙酯[中间体化合物 A3-23],氯甲酸三氯甲基酯和甲苯的混合物中滴加活性碳,将该混合物加热回流。过滤反应溶液,
15 蒸发溶剂,得到 4-氯-2-氟-5-{2-乙氧羰基甲氧基}苯氧基}苯基 异氰酸酯[中间体化合物 A12-23]。

方法(II)

在 3-氨基-4,4,4-三氟巴豆酸乙酯中加入 N,N-二甲基甲酰胺和氢化钠,在 0℃下
搅拌该混合物。然后,在反应溶液中加入 4-氯-2-氟-5-{2-乙氧羰基甲氧基}苯氧基}
20 苯基 异氰酸酯[中间体化合物 A12-23]和 N,N-二甲基甲酰胺的混合物,将该混合物在室温下搅拌。然后将反应溶液倒入盐酸和冰水的混合物中,过滤收集沉淀出的结晶,得到[2-{2-氯-5-[2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]-4-氟苯氧基}苯氧基]乙酸乙酯。

中间体制备实施例 8:[2-{2-氯-5-[2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]-4-
25 氟苯氧基}苯氧基]乙酸乙酯的制备



方法(I):由化合物[1h]制备化合物[2h]

在6小时内使由4.85克化合物[1h],2.88克三氟乙酰乙酸乙酯和40毫升甲苯组成的溶液通过分子筛5A进行共沸,除去乙醇。冷却后,在反应混合物中加入50毫升乙酸乙酯,然后,将有机层用浓盐酸,水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残留物用己烷洗涤,得到5.82克粗品化合物[2h]。

熔点:165.3°C

方法(II):由化合物[2h]制备化合物[3h]

在由1.0克粗品化合物[2h]和3毫升四氢呋喃组成的溶液中加入4毫升乙酸和0.87克氰酸钾,将该混合物在室温下搅拌6小时,然后,在120°C加热回流2小时。冷却后,在反应混合物中加入30毫升水,将该混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液,水和饱和盐水洗涤,然后,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到0.67克化合物[3h]。

¹H-NMR (CDCl₃/250 MHz) δ (ppm): 3.72 (3H, s), 4.65 (2H, s), 6.16 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=6.6Hz), 6.89-7.15 (4H, m), 7.36 (1H, d, J=8.9Hz)

按中间体制备实施例8的方法,由[2-(5-氨基-2-氯-4-氟苯氧基)苯氧基]乙酸乙酯

[中间体化合物 A3-23]制备[2-{2-氯-5-[2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]-4-氟苯氧基}苯氧基]乙酸乙酯。

中间体制备实施例9:3-{2-氰基-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯酚的制备

5 方法(I)

将3.53克3-甲氧基苯酚,5.12克无水碳酸钾,10克2,5-二氟-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]硝基苯(上文描述,中间体制备实施例4)和40毫升N,N-二甲基甲酰胺的混合物在60到70℃搅拌2小时。将反应溶液倒入盐酸水溶液和冰水的混合物中,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到4.17克5-氟-2-(3-甲氧基苯氧基)-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]硝基苯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /250 MHz) δ (ppm): 3.53 (q, 3H, $J=1.2$ Hz), 3.79 (s, 3H), 6.33 (s, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.7-6.8 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, $J=6.1$ Hz), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.88 (d, 1H, $J=8.6$ Hz)

方法(II)

在20分钟内将由4.17克5-氟-2-(3-甲氧基苯氧基)-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]硝基苯和10毫升乙酸组成的溶液滴入由4.5克铁粉,10毫升乙酸和1毫升水组成的混合物中。滴完后,将该混合物搅拌2小时,然后,将反应溶液用Celite过滤,并用乙酸乙酯稀释。将所得混合物用水洗涤2次,有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到3.67克5-氟-2-(3-甲氧基苯氧基)-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /300 MHz) δ (ppm): 3.52 (q, 3H, $J=1.0$ Hz), 3.76 (s, 3H), 4.0-4.2 (b, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.5-6.7 (m, 4H), 6.73 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.1-7.3 (m, 1H)

20 方法(III)

在0℃下,在1小时内,在213毫克5-氟-2-(3-甲氧基苯氧基)-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯胺,93毫克溴化铜(I)和1毫升乙腈的混合物中滴加57毫克亚硝酸t-丁基酯。将该混合物搅拌30分钟,然后,在室温下搅拌10

小时。将该溶液倒入 2%盐酸中,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到 75 毫克 5-氟-2-(3-甲氧基苯氧基)-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]溴苯。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.52 (q, 3H, $J=1.2\text{ Hz}$), 3.77 (s, 3H), 6.31 (s, 1H), 6.5-6.6 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.6-6.7 (m, 1H), 6.86 (d, 1H, $J=6.7\text{ Hz}$), 7.22 (dd, 1H, $J=9.0$, 8.7 Hz), 7.54 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$)

方法(IV)

- 5 将 75 毫克 5-氟-2-(3-甲氧基苯氧基)-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]溴苯,27 毫克氰化铜和 0.5 毫升 N-甲基-2-吡咯烷酮的混合物在 170 到 180°C 搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温,在该混合物中加入水,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到 57 毫克 5-氟-2-(3-甲氧基苯氧基)-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]氰基苯。
- 10

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.52 (q, 3H, $J=1.0\text{ Hz}$), 3.79 (s, 3H), 6.31 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.6-6.7 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.84 (d, 1H, $J=5.8\text{ Hz}$), 7.29 (dd, 1H, $J=9.1$, 8.6 Hz), 7.53 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$)

方法(V)

- 在 0°C 下,在由 57 毫克 5-氟-2-(3-甲氧基苯氧基)-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]氰基苯和 0.6 毫升氯仿组成的溶液中滴入 48 微升三溴化硼。加完后,将反应混合物的温度升至室温并搅拌 1 小时。将该混合物冷却至 0°C,
- 15 加入 1 毫升甲醇。减压除去溶剂,用乙酸乙酯稀释残留物,然后加入饱和碳酸氢钠水溶液,使 pH 值为 4。将所得混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到 36 毫克 3-{2-氟基-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}苯酚。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.52 (q, 3H, $J=1.0\text{ Hz}$),

6.32 (s, 1H), 6.3-6.5 (b, 1H), 6.5-6.6 (m, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.87 (d, 1H, J=5.8 Hz), 7.21 (dd, 1H, J=8.3, 8.1 Hz), 7.51 (d, 1H, J=8.4 Hz)

中间体制备实施例 10: 5-氟-2-{2-(甲氧羰基)甲氧基苯氧基}-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯胺的制备

在冰冷却下,将由 19.12 克 5-氟-2-{2-(甲氧羰基)甲氧基苯氧基}-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]硝基苯[本发明化合物 4-19]和 60 毫升乙酸组成的溶液滴入由 19 克铁粉,60 毫升乙酸和 6 毫升水组成的溶液中。滴完后,将该混合物的温度升至室温并搅拌 4 小时。将反应混合物用氟镁石过滤,并用乙酸乙酯稀释。将稀释液用水,饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残留物进行硅胶柱层析,得到 15.16 克 5-氟-2-{2-(甲氧羰基)甲氧基苯氧基}-4-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯胺。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/250\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.51 (q, 3H, J=0.9 Hz), 3.76 (s, 3H), 4.2-4.4 (b, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.9-7.1 (m, 4H)

10

中间体制备实施例 11: [2-(2-氯-4-氟-5-甲氧羰基氨基苯氧基)苯氧基]乙酸甲酯[中间体化合物 A9-22]的制备

方法(I)

按中间体制备实施例 5 的方法(VI)的方法,由 N-[4-氯-2-氟-5-(2-羟基苯氧基)苯基]乙酰胺(由中间体制备实施例 6 的方法(III)制备)制备 4-氯-2-氟-5-(2-羟基苯氧基)苯胺[中间体化合物 A3-4]。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) δ (ppm): 3.76 (bs, 2H), 5.78 (bs, 1H), 6.41 (d, 1H, J=8.3 Hz), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.09 (d, 1H, J=10.2 Hz)

方法(II)

在 4-氯-2-氟-5-(2-羟基苯氧基)苯胺[中间体化合物 A3-4],氯甲酸甲酯和四氢呋喃的混合物中滴加 N,N-二甲基甲酰胺,将该混合物在室温下搅拌。在反应溶液中加入稀盐酸,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并浓缩,得到在 2-(2-氯-4-氟-5-甲氧羰基氨基苯氧基)苯酚[中间体化合物 A9-4]。

20

方法(III)

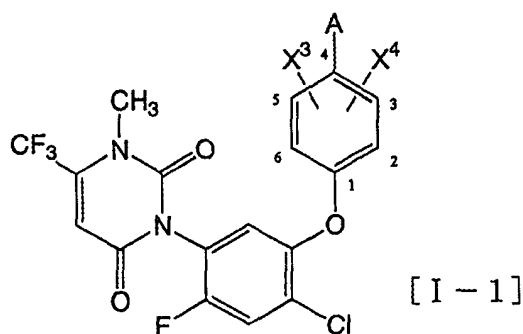
将 2-(2-氯-4-氟-5-甲氧羰基氨基苯氧基)苯酚[中间体化合物 A9-4]溶于 N,N-二甲基甲酰胺,然后,加入碳酸钾,将该混合物在室温下搅拌 1 小时。然后,在室温下加入溴乙酸甲酯。将该混合物在 60℃搅拌 2 小时,倒入水中,用乙酸乙酯萃取,将有机层用稀盐酸和水洗涤,用硫酸镁干燥,并浓缩,得到[2-(2-氯-4-氟-5-甲氧羰基氨基苯氧基)苯氧基]乙酸甲酯[中间体化合物 A9-22]。

下面将列出某些本发明化合物。具体化合物对应表 1 到 5 中的化合物编号。本发明化合物不限于这些列出的化合物。

化合物[I-1](化合物编号如表 1 中所示)

10

表 1



化合物编号	X ³	X ⁴	A
1-1	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
1-2	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-3	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-4	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-5	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
1-6	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-7	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-8	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1-9	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-10	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
1-11	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
1-12	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-13	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

化合物编号	X ³	X ⁴	A
1-14	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-15	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
1-16	H	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-17	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-18	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1-19	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-20	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
1-21	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
1-22	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-23	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-24	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-25	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
1-26	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-27	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-28	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1-29	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-30	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
1-31	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₃
1-32	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-33	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-34	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-35	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
1-36	H	H	SCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-37	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-38	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl

化合物编号	X ³	X ⁴	A
1-39	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-40	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
1-41	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
1-42	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-43	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-44	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-45	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
1-46	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-47	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-48	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1-49	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-50	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂

化合物编号	X ³	X ⁴	A
1-51	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
1-52	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-53	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-54	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-55	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
1-56	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-57	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-58	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1-59	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-60	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
1-61	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-62	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
1-63	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-64	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-65	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
1-66	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-67	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-68	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1-69	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-70	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
1-71	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-72	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
1-73	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-74	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-75	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂

化合物编号	X ³	X ⁴	A
1-76	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-77	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-78	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1-79	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-80	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
1-81	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
1-82	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-83	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-84	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-85	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
1-86	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-87	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-88	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1-89	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-90	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
1-91	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
1-92	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-93	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-94	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-95	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
1-96	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-97	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-98	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1-99	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-100	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂

化合物编号	X ³	X ⁴	A
1-101	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
1-102	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-103	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-104	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-105	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
1-106	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-107	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-108	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1-109	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-110	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
1-111	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
1-112	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-113	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-114	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-115	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
1-116	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-117	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-118	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1-119	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-120	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
1-121	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
1-122	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-123	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-124	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-125	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂

化合物编号	X ³	X ⁴	A
1-126	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-127	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-128	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1-129	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-130	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
1-131	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
1-132	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-133	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-134	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-135	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
1-136	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-137	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-138	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1-139	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-140	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
1-141	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
1-142	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-143	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-144	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-145	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
1-146	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-147	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-148	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1-149	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-150	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂

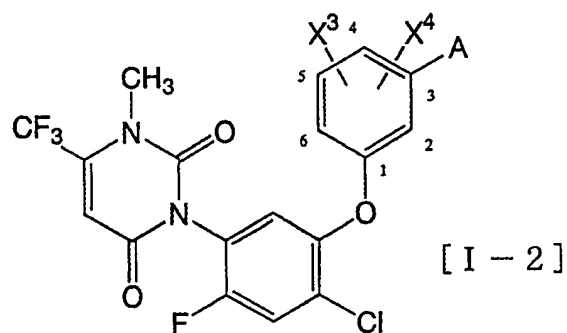
化合物编号	X ³	X ⁴	A
1-151	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
1-152	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-153	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-154	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-155	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
1-156	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-157	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-158	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1-159	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-160	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
1-161	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
1-162	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-163	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-164	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-165	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
1-166	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-167	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-168	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1-169	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-170	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
1-171	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₃
1-172	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-173	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-174	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-175	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂

化合物编号	X ³	X ⁴	A
1-176	H	H	NHCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
1-177	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
1-178	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
1-179	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
1-180	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
1-181	H	H	N(CH ₃)CH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
1-182	H	H	N(CH ₃)CH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-183	H	H	N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ CH ₃
1-184	H	H	N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
1-185	H	H	N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-186	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂
1-187	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
1-188	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
1-189	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-190	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
1-191	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
1-192	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-193	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃
1-194	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂
1-195	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃
1-196	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ C≡CH
1-197	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂
1-198	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
1-199	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
1-200	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

化合物编号	X ³	X ⁴	A
1-201	H	H	$\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$

通式[I-2]的化合物(化合物编号如表2 中所示)

表 2



化合物编号	X ³	X ⁴	A
2-1	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
2-2	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-3	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-4	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-5	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
2-6	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-7	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-8	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-9	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-10	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
2-11	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
2-12	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-13	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

化合物编号	X ³	X ⁴	A
2-14	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-15	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
2-16	H	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-17	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-18	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-19	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-20	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
2-21	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
2-22	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-23	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-24	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-25	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂

化合物编号	X ³	X ⁴	A
2-26	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-27	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-28	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-29	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-30	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
2-31	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₃
2-32	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-33	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-34	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-35	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
2-36	H	H	SCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-37	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-38	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-39	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-40	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
2-41	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
2-42	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-43	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-44	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-45	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
2-46	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-47	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-48	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-49	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-50	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂

化合物编号	X ³	X ⁴	A
2-51	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
2-52	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-53	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-54	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-55	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
2-56	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-57	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-58	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-59	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-60	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
2-61	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-62	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
2-63	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-64	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-65	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
2-66	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-67	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-68	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-69	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-70	2-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
2-71	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-72	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
2-73	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-74	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-75	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂

化合物编号	X ³	X ⁴	A
2-76	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-77	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-78	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-79	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-80	2-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
2-81	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
2-82	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-83	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-84	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-85	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
2-86	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-87	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-88	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-89	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-90	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
2-91	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
2-92	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-93	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-94	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-95	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
2-96	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-97	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-98	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-99	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-100	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂

化合物编号	X ³	X ⁴	A
2-101	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
2-102	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-103	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-104	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-105	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
2-106	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-107	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-108	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-109	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-110	2-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
2-111	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
2-112	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-113	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-114	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-115	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
2-116	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-117	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-118	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-119	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-120	2-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
2-121	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
2-122	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-123	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-124	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-125	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂

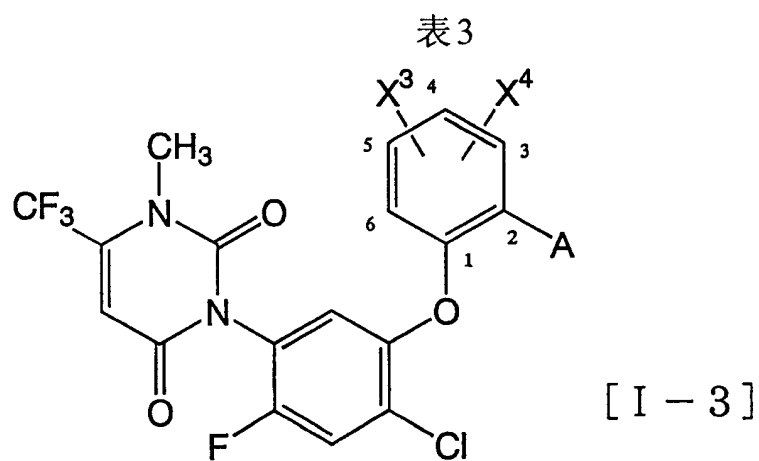
化合物编号	X ³	X ⁴	A
2-126	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-127	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-128	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-129	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-130	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
2-131	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
2-132	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-133	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-134	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-135	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
2-136	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-137	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-138	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-139	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-140	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
2-141	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
2-142	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-143	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-144	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-145	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
2-146	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-147	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-148	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-149	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-150	2-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂

化合物编号	X ³	X ⁴	A
2-151	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
2-152	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-153	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-154	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-155	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
2-156	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-157	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-158	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-159	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-160	2-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
2-161	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
2-162	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-163	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-164	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-165	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
2-166	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-167	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-168	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-169	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-170	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
2-171	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₃
2-172	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-173	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-174	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-175	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂

化合物编号	X ³	X ⁴	A
2-176	H	H	NHCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
2-177	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
2-178	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
2-179	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
2-180	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
2-181	H	H	N(CH ₃)CH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
2-182	H	H	N(CH ₃)CH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-183	H	H	N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ CH ₃
2-184	H	H	N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
2-185	H	H	N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-186	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂
2-187	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
2-188	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
2-189	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-190	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
2-191	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
2-192	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-193	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃
2-194	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂
2-195	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃
2-196	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ C≡CH
2-197	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂
2-198	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
2-199	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
2-200	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

化合物编号	X ³	X ⁴	A
2-201	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ C≡CH

通式[I-3]的化合物(化合物编号如表3 中所示)



化合物编号	X ³	X ⁴	A
3-1	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
3-2	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-3	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-4	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-5	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
3-6	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-7	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-8	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-9	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-10	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
3-11	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
3-12	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-13	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-14	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-15	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
3-16	H	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-17	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-18	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-19	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-20	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
3-21	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
3-22	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-23	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-24	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-25	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂

化合物编号	X ³	X ⁴	A
3-26	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-27	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-28	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-29	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-30	H	H	SCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
3-31	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₃
3-32	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-33	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-34	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-35	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
3-36	H	H	SCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-37	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-38	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-39	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-40	H	H	SCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
3-41	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
3-42	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-43	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-44	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-45	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
3-46	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-47	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-48	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-49	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-50	3-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂

化合物编号	X ³	X ⁴	A
3-51	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
3-52	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-53	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-54	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-55	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
3-56	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-57	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-58	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-59	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-60	3-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
3-61	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-62	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
3-63	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-64	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-65	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
3-66	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-67	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-68	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-69	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-70	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
3-71	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-72	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
3-73	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-74	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-75	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂

化合物编号	X ³	X ⁴	A
3-76	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-77	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-78	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-79	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-80	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
3-81	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
3-82	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-83	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-84	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-85	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
3-86	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-87	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-88	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-89	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-90	3-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
3-91	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
3-92	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-93	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-94	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-95	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
3-96	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-97	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-98	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-99	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-100	3-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂

化合物编号	X ³	X ⁴	A
3-101	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
3-102	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-103	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-104	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-105	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
3-106	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-107	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-108	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-109	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-110	4-OCH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
3-111	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
3-112	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-113	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-114	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-115	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
3-116	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-117	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-118	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-119	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-120	4-OCH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
3-121	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
3-122	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-123	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-124	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-125	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂

化合物编号	X ³	X ⁴	A
3-126	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-127	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-128	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-129	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-130	3-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
3-131	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
3-132	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-133	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-134	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-135	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
3-136	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-137	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-138	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-139	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-140	3-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
3-141	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
3-142	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-143	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-144	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-145	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
3-146	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-147	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-148	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-149	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-150	4-Cl	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂

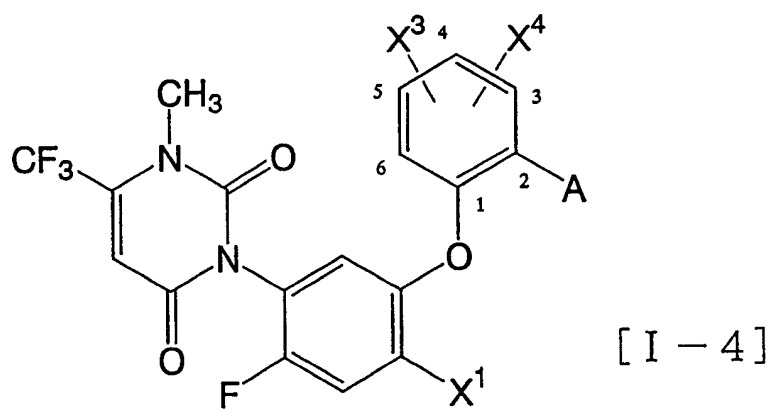
化合物编号	X ³	X ⁴	A
3-151	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
3-152	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-153	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-154	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-155	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂
3-156	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-157	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-158	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-159	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-160	4-Cl	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
3-161	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
3-162	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-163	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-164	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-165	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
3-166	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-167	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-168	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-169	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-170	H	H	NHCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
3-171	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₃
3-172	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-173	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-174	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-175	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂

化合物编号	X ³	X ⁴	A
3-176	H	H	NHCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃
3-177	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ F
3-178	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
3-179	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CCl ₃
3-180	H	H	NHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
3-181	H	H	N(CH ₃)CH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
3-182	H	H	N(CH ₃)CH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-183	H	H	N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ CH ₃
3-184	H	H	N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
3-185	H	H	N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-186	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂
3-187	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
3-188	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
3-189	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-190	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
3-191	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
3-192	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃
3-193	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃
3-194	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂
3-195	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃
3-196	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ C≡CH
3-197	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂
3-198	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
3-199	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
3-200	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

化合物编号	X ³	X ⁴	A
3-201	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ C≡CH

通式[I-4]的化合物(化合物编号如表4中所示)

表4

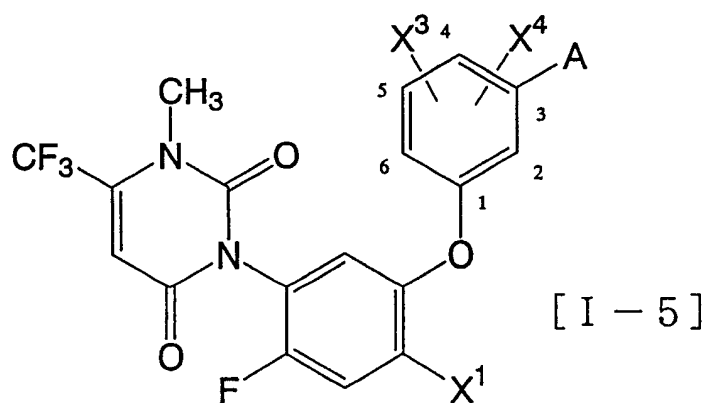


化合物编号	X ¹	X ³	X ⁴	A
4-1	NO ₂	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ H
4-2	F	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ H
4-3	Br	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ H
4-4	CN	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ H
4-5	NO ₂	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
4-6	Br	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
4-7	CN	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
4-8	NO ₂	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
4-9	F	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
4-10	CN	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
4-11	Br	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-12	CN	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-13	NO ₂	5-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-14	CN	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-15	NO ₂	H	H	OCH ₂ CO ₂ H
4-16	F	H	H	OCH ₂ CO ₂ H
4-17	Br	H	H	OCH ₂ CO ₂ H
4-18	CN	H	H	OCH ₂ CO ₂ H
4-19	NO ₂	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
4-20	F	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
4-21	Br	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
4-22	CN	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
4-23	CN	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
4-24	NO ₂	5-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
4-25	NO ₂	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃

化合物编号	X ¹	X ³	X ⁴	A
4-26	F	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
4-27	Br	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
4-28	CN	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
4-29	NO ₂	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
4-30	CN	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
4-31	NO ₂	5-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
4-32	CN	5-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
4-33	NO ₂	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-34	CN	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-35	NO ₂	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
4-36	CN	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

通式[I-5]的化合物(化合物编号如表5中所示)

表5

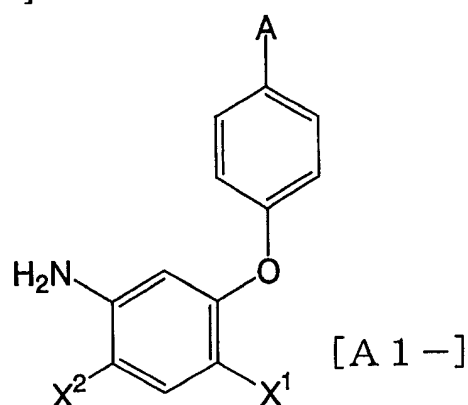


化合物编号	X ¹	X ³	X ⁴	A
5-1	NO ₂	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ H
5-2	F	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ H
5-3	Br	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ H
5-4	CN	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ H
5-5	NO ₂	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
5-6	Br	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
5-7	CN	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
5-8	NO ₂	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
5-9	F	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
5-10	CN	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
5-11	Br	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
5-12	CN	4-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
5-13	NO ₂	5-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
5-14	CN	H	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
5-15	NO ₂	H	H	OCH ₂ CO ₂ H
5-16	F	H	H	OCH ₂ CO ₂ H
5-17	Br	H	H	OCH ₂ CO ₂ H
5-18	CN	H	H	OCH ₂ CO ₂ H
5-19	NO ₂	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
5-20	F	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
5-21	Br	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
5-22	CN	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
5-23	CN	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
5-24	NO ₂	5-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
5-25	NO ₂	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃

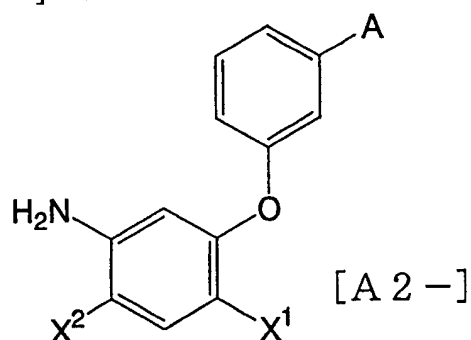
化合物编号	X ¹	X ³	X ⁴	A
5-26	F	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
5-27	Br	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
5-28	CN	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
5-29	NO ₂	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
5-30	CN	4-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
5-31	NO ₂	5-CH ₃	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
5-32	CN	5-CH ₃	H	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
5-33	NO ₂	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
5-34	CN	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
5-35	NO ₂	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
5-36	CN	H	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

下面将列出用于制备本发明化合物的典型的中间体。中间体的特征由下述结构式和表6所示的定义取代基的副-编号共同限定。(例如,中间体 A1-1 为其中取代基 X^1 , X^2 和 A 为表6中副-编号 1 所述基团的通式[A1-]的化合物)。

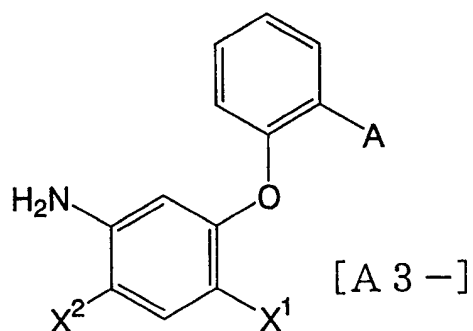
5 式[A1-]的化合物



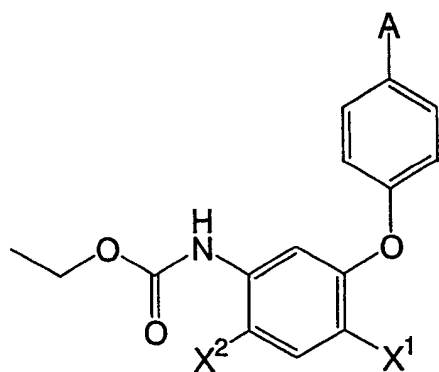
式[A2-]的化合物



式[A3-]的化合物

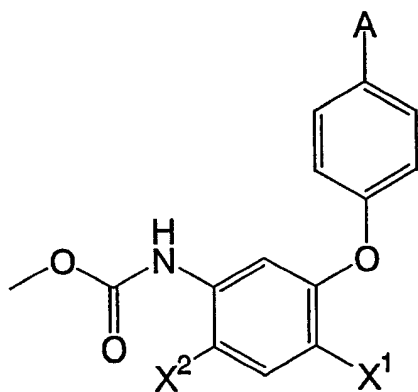


式[A4-]的化合物



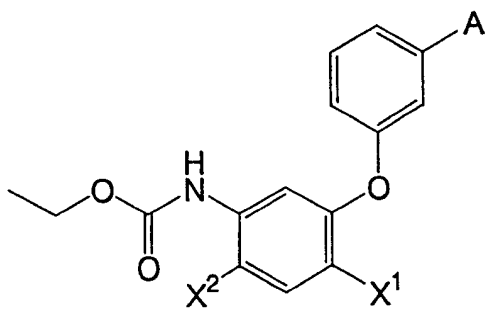
[A 4 -]

式[A5一]的化合物



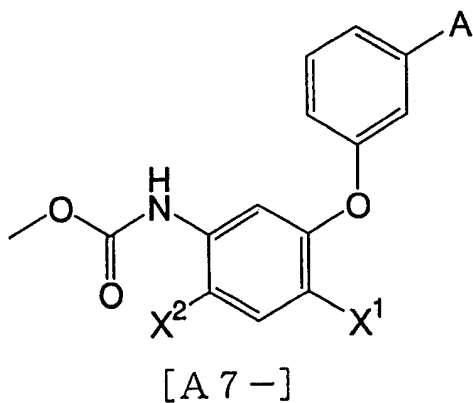
[A 5 -]

式[A6一]的化合物

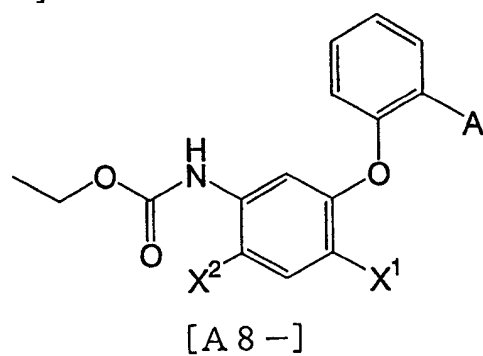


[A 6 -]

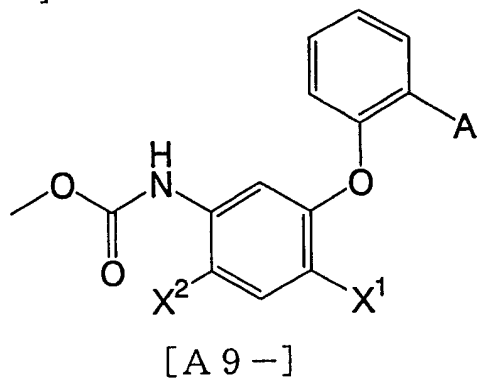
式[A7一]的化合物



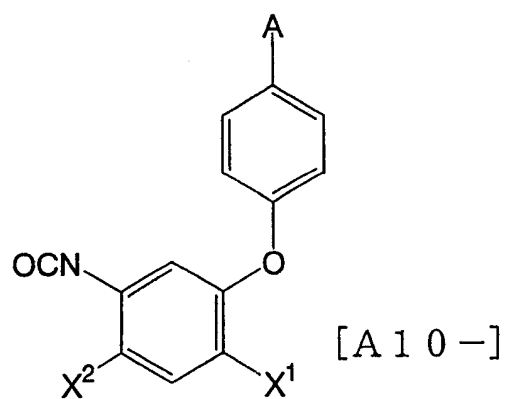
式[A8-]的化合物



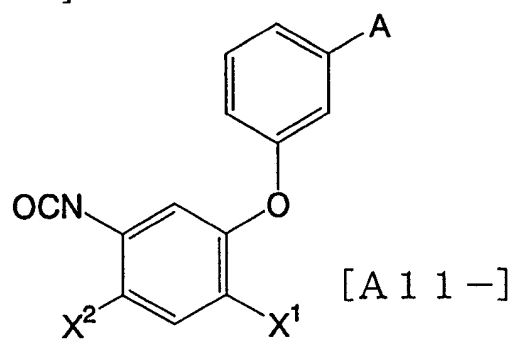
式[A9-]的化合物



式[A10-]的化合物



式[A11-]的化合物



式[A12-]的化合物

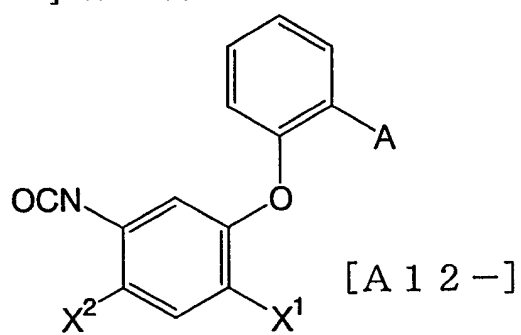


表6

副编号	X ¹	X ²	A
1	Cl	F	OCH ₃
2	Cl	F	OCH ₂ CH ₃
3	Cl	F	OCH(CH ₃) ₂
4	Cl	F	OH
5	Cl	F	OCH ₂ Ph
6	Cl	F	OCH(CH ₃)CO ₂ H
7	Cl	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
8	Cl	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
9	Cl	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
10	Cl	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
11	Cl	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃) ₂
12	Cl	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
13	Cl	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
14	Cl	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
15	Cl	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
16	Cl	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
17	Cl	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃
18	Cl	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂
19	Cl	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃
20	Cl	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ C≡CH
21	Cl	F	OCH ₂ CO ₂ H
22	Cl	F	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
23	Cl	F	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
24	Cl	F	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂

副编号	X ¹	X ²	A
2 5	Cl	F	$\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
2 6	Cl	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
2 7	Cl	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
2 8	Cl	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
2 9	Cl	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
3 0	Cl	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
3 1	Cl	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
3 2	Cl	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
3 3	Cl	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
3 4	Cl	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$
3 5	Cl	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$
3 6	Br	F	OCH_3
3 7	Br	F	OCH_2CH_3
3 8	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
3 9	Br	F	OH
4 0	Br	F	OCH_2Ph
4 1	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$
4 2	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$
4 3	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
4 4	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
4 5	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
4 6	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
4 7	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
4 8	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
4 9	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

副编号	X ¹	X ²	A
5 0	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
5 1	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
5 2	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
5 3	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
5 4	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$
5 5	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$
5 6	Br	F	$\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$
5 7	Br	F	$\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
5 8	Br	F	$\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
5 9	Br	F	$\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
6 0	Br	F	$\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
6 1	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
6 2	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
6 3	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
6 4	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
6 5	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
6 6	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
6 7	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
6 8	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
6 9	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$
7 0	Br	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$
7 1	NO ₂	F	OCH_3
7 2	NO ₂	F	OCH_2CH_3
7 3	NO ₂	F	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
7 4	NO ₂	F	OH

副编号	X ¹	X ²	A
7 5	NO ₂	F	OCH ₂ Ph
7 6	NO ₂	F	OCH(CH ₃)CO ₂ H
7 7	NO ₂	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
7 8	NO ₂	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
7 9	NO ₂	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
8 0	NO ₂	F	OCH ₂ CO ₂ H
8 1	NO ₂	F	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
8 2	NO ₂	F	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
8 3	NO ₂	F	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
8 4	CN	F	OCH ₃
8 5	CN	F	OCH ₂ CH ₃
8 6	CN	F	OCH(CH ₃) ₂
8 7	CN	F	OH
8 8	CN	F	OCH ₂ Ph
8 9	CN	F	OCH(CH ₃)CO ₂ H
9 0	CN	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃
9 1	CN	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH ₃
9 2	CN	F	OCH(CH ₃)CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
9 3	CN	F	OCH ₂ CO ₂ H
9 4	CN	F	OCH ₂ CO ₂ CH ₃
9 5	CN	F	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃
9 6	CN	F	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂

下面描述本发明化合物制剂实施例。其中,本发明化合物如表 1 到 5 中化合物编号所示,“份”表示“以重量计算的份”。

制剂实施例 1

将五十(50)份本发明化合物 1-1 到 1-201,2-1 到 2-201,3-1 到 3-201,4-1 到 4-36 和 5-1 到 5-36,3 份木素磺酸钙,2 份十二烷基硫酸钠,和 45 份合成含水二氧化硅磨成细粉并混合,得到各可湿性粉末。

制剂实施例 2

将十(10)份本发明化合物 1-1 到 1-201,2-1 到 2-201,3-1 到 3-201,4-1 到 4-36 和 5-1 到 5-36,14 份聚氧乙烯苯乙烯基苯基醚,6 份十二烷基苯磺酸钙,35 份二甲苯,和 35 份环己酮混合,得到各可乳化浓缩液。

制剂实施例 3

将二(2)份本发明化合物 1-1 到 1-201,2-1 到 2-201,3-1 到 3-201,4-1 到 4-36 和 5-1 到 5-36,2 份合成含水二氧化硅,2 份木素磺酸钙,30 份膨润土,和 64 份高岭土充分研磨并混合,加入水并充分捏合后,制粒并干燥,得到各颗粒剂。

15 制剂实施例 4

将二十五(25)份本发明化合物 1-1 到 1-201,2-1 到 2-201,3-1 到 3-201,4-1 到 4-36 和 5-1 到 5-36,50 份 10%聚乙烯醇水溶液,和 25 份水混合,湿法研磨至平均颗粒直径等于或小于 $5\mu\text{m}$,得到各可流动制剂。

制剂实施例 5

20 将五(5)份本发明化合物 1-1 到 1-201,2-1 到 2-201,3-1 到 3-201,4-1 到 4-36 和 5-1 到 5-36 加入到 40 份 10%聚乙烯醇水溶液中,使用均化器将该混合物乳化和分散至平均颗粒直径等于小于 $10\mu\text{m}$,然后,向所得混合物中加入 55 份水得到各浓缩乳剂。

下面描述本发明化合物作为除草剂活性组分的试验实施例。其中,本发明化合物如表 1 到 5 中化合物编号所示。

试验实施例 1:

30 将一个直径 10 厘米深 10 厘米的筒形塑料罐装满泥土,然后种植 *Ivy leaf morning glory* (*Ipomoea hederacea*),白麻,西来稗和大穗看麦娘。使试验植物在温室中生长 9 天。然后,将化合物 1-1,2-1,3-1,3-2,3-11 和 3-12 按制剂实施例 2 制备成可乳化的浓缩液,然后用含喷雾剂的水稀释到指定的量,并按每公顷 1000 升的比例用喷

雾器将稀释液均匀地喷洒在试验植物的叶子上。施药后,使试验植物在温室中生长 7 天,测定所使用的组合物的除草活性。结果显示,当化合物 1-1,2-1,3-1,3-2,3-11 和 3-12 的剂量分别为 125g/ha 时,Ivyleaf morningglory(*Ipomoea hederacea*),白麻,西来稗和大穗看麦娘的生长被完全控制。

5 试验实施例 2:

将一个直径 10 厘米深 10 厘米的筒形塑料罐装满泥土,然后种植 Ivyleaf morningglory(*Ipomoea hederacea*),白麻和西来稗。然后,将化合物 1-1,2-1 和 3-1 按制剂实施例 2 制备成可乳化浓缩液然后用水稀释到指定的量,并按每公顷 1000 升的比例用喷雾器将稀释液均匀地喷洒在土壤表面。施药后,使试验植物在温室中生长 7 天,测定所使用的组合物的除草活性。结果显示,当化合物 1-1,2-1 和 3-1 的剂量分别为 500g/ha 时,Ivyleaf morningglory(*Ipomoea hederacea*),白麻和西来稗的发芽被完全控制。

试验实施例 3:

将一个直径 10 厘米深 10 厘米的筒形塑料罐装满泥土,然后种植 Ivyleaf morningglory(*Ipomoea hederacea*),白麻和西来稗。使试验植物在温室中生长 9 天。然后,将化合物 3-16,3-20 和 3-198 按制剂实施例 2 制备成可乳化浓缩液然后按指定的量用含喷雾剂的水稀释,并按每公顷 1000 升的比例用喷雾器将稀释液均匀地喷洒在试验植物叶的表面。施药后,使试验植物在温室中生长 7 天,测定所使用的组合物的除草活性。结果显示,当化合物 3-16,3-20 和 3-198 的剂量分别为 500g/ha 时,Ivyleaf morningglory(*Ipomoea hederacea*),白麻和西来稗的生长被完全控制。

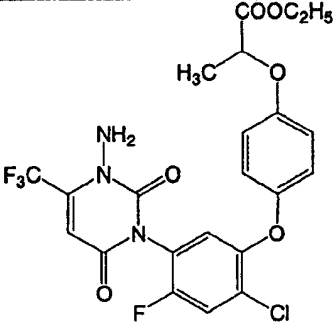
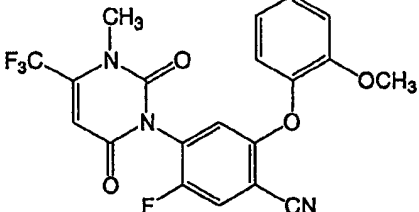
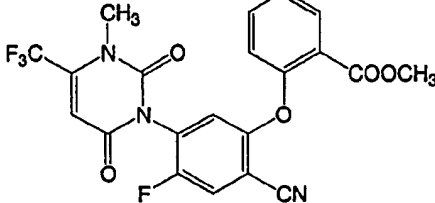
试验实施例 4:

将一个直径 10 厘米深 10 厘米的筒形塑料罐装满泥土,然后种植 Ivyleaf morningglory(*Ipomoea hederacea*),白麻,西来稗和大穗看麦娘。然后,将化合物 3-2,3-11,3-12,3-16,3-20 和 3-198 按制剂实施例 2 制备成可乳化浓缩液,然后用水稀释到指定的量,并按每公顷 1000 升的比例用喷雾器将稀释液均匀地喷洒在泥土表面。施药后,使试验植物在温室中生长 7 天,测定所使用的组合物的除草活性。当化合物 3-2,3-11,3-12,3-16,3-20 和 3-198 的剂量分别为 2000g/ha 时,Ivyleaf morningglory(*Ipomoea hederacea*),白麻,西来稗和大穗看麦娘的发芽被完全控制。

在下列试验实施例中,用 0 到 10 的指数,即,数字“0”,“1”,“2”,“3”,“4”,“5”,“6”,“7”,“8”,“9”或“10”,分 11 个级别评价除草活性,其中“0”表

示测定时处理或未处理试验植物之间发芽或生长程度无差别或只有很小差别,
“10”表示试验植物完全死亡或其萌芽或生长完全被抑制。

表 7

化合物编号	结构式	注
A		WO 98/41093
B		WO 97/01541
C		WO 97/01541

试验实施例 5

- 5 将一个直径 18.5 厘米深 15 厘米的筒形塑料罐装满泥土,然后种植繁缕。使试验植物在温室中生长 29 天。然后,将化合物 1-2 和化合物 A 按制剂实施例 2 制备成可乳化浓缩液然后用含喷雾剂的水稀释到指定的量,并按每公顷 1000 升的比例用喷雾器将稀释液均匀地喷洒在试验植物叶的表面。施药后,使试验植物在温室中生长 9 天,测定除草活性。试验结果如下列表 8 所示。

10 表 8

化合物编号	剂量(g/公顷)	除草活性
1-2	10	10
A	10	5

试验实施例 6

将一个塑料罐(27 厘米×19 厘米×7 厘米)中装满泥土,然后种植石茅高粱,法氏狗毛草,西来稗,马唐,Broadleaf signalgrass(*Bracharia platyphylla*)和光轴野麦草。使试验植物在温室中生长 25 天。然后,将化合物 3-11,4-22,B 和 C 按制剂实施例 2 制备成可乳化浓缩液,然后用含喷雾剂的水稀释到指定的量,并按每公顷 1000 升的比例用喷雾器将稀释液均匀地喷洒在试验植物叶的表面。施药后,使试验植物在温室中生长 4 天,测定除草活性。试验结果如下列表 9 所示(在表 9 中,试验植物按下表方式表示)。

石茅高粱:J,法氏狗毛草:GF,西来稗:B

马唐:LC,Broadleaf signalgrass:BC

10 光轴野麦草:W

表 9

化合物编号	剂量 (g/ha)	除草活性					
		J	GF	B	LC	BC	W
3-11	3.3	10	9	10	10	10	10
	1	9	9	8	9	9	10
	0.33	8	8	7	8	8	8
4-22	3.3	9	10	9	9	9	10
	1	8	8	9	9	8	9
	0.33	8	7	8	9	8	8
B	3.3	7	7	7	8	8	7
	1	7	5	6	7	6	5
	0.33	2	3	2	3	2	2
C	3.3	6	4	6	5	6	5
	1	4	3	4	3	3	3
	0.33	2	1	1	2	2	1