(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110959005 B
(45)授权公告日 2024.01.19

(21)申请号 201880048449.1
(22)申请日 2018.07.20
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110959005 A
(43)申请公布日 2020.04.03
(30)优先权数据
17183655.4 2017.07.28 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.01.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/069712 2018.07.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/020501 EN 2019.01.31
(73)专利权人 巴斯夫欧洲公司
地址 德国莱茵河畔路德维希港
(72)发明人 W·格拉门奥斯 M·拉克
V·泰特扬-塞瑟 C·科拉迪恩
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 王丹丹 刘金辉
(51)Int.Cl.
C07D 271/06(2006.01)
(56)对比文件
CN 106455572 A,2017.02.22
CN 103764635 A,2014.04.30
US 2016039774 A1,2016.02.11
WO 2014151863 A1,2014.09.25
US 2010204119 A1,2010.08.12
WO 2013066838 A1,2013.05.10
KE Andersen等,.“Oxadiazoles as bioisosteric transformations of carboxylic functionalities. Part I”.《EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY》.1994,第29卷(第5期),第393-399页.
审查员 梁艳辉

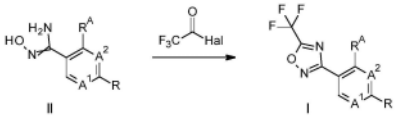
权利要求书3页 说明书34页

(54)发明名称

取代的3-芳基-5-三氟甲基-1,2,4-噁二唑类的制备

(57)摘要

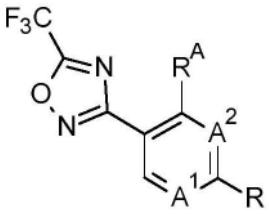
本发明涉及一种使用三氟乙酰卤制备3-芳基-5-三氟甲基-1,2,4-噁二唑类的方法,其可用作杀真菌化合物或者用作合成杀真菌噁二唑化合物的中间体。



II I

CN 110959005 B

1.一种制备式I化合物的方法：



I

其中

A^1为CH；

A^2为CH；

R^A为氢或氟；

R为-COOH、-$COOR^1$或-C(=W)NR^1R^2；

W为O或S；

R^1为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧亚氨基-C_1-C_4烷基、C_3-C_{11}环烷基、C_3-C_8环烯基、苯基-C_1-C_4烷基、杂芳基-C_1-C_4烷基、苯基或杂芳基；并且其中杂芳基为5或6员芳族杂环，其中环除了碳原子外包括1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子作为环成员原子；并且其中任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的选自卤素、氰基、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基的相同或不同基团取代；

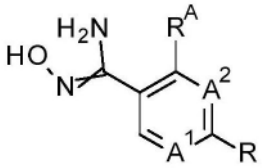
R^2为氢、甲酰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、炔丙基、

C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烯基、C_3-C_8环烷基-C_1-C_4烷基、苯基、C_1-C_6烷基氨基或二-C_1-C_6烷基氨基；并且其中任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3、4个或至多最大可能数目的选自卤素、氰基、

C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基的相同或不同基团取代；

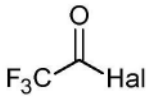
所述方法包括：

使式II化合物与式IIa的三氟乙酰卤反应：



II

其中A^1、A^2、R^A和R如上所定义，



IIa

其中Hal为氯。

2.根据权利要求1的方法，其中所述方法在惰性有机溶剂存在下进行。

3.根据权利要求1的方法，其中所述方法在选自三甲胺、三乙胺、三丁胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、5-乙基-2-甲基吡啶、乙酸钠、乙酸钾、碳酸钠、碳酸钾及其混合物的碱存在下进行。

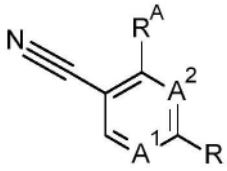
4.根据权利要求1-3中任一项的方法，其中所述方法在1-20atm的压力下进行。

5.根据权利要求1-3中任一项的方法，其中所述方法在0-100℃的温度下进行。

6.根据权利要求4的方法，其中所述方法在0-100℃的温度下进行。

7.根据权利要求1-3中任一项的方法,所述方法包括两个步骤:

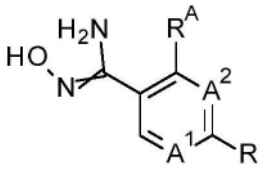
i)使式V化合物与羟胺或其盐反应:



V

其中R如权利要求1所定义;

ii)使步骤i)的产物—式II化合物与三氟乙酰卤根据如权利要求1-6中任一项所定义的方法反应:

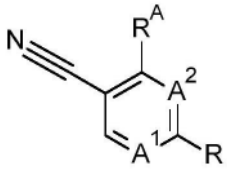


Ⅱ

其中R如上所定义。

8.根据权利要求6的方法,所述方法包括两个步骤:

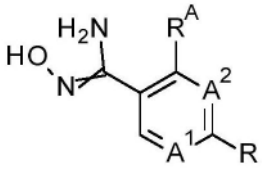
i)使式V化合物与羟胺或其盐反应:



V

其中R如权利要求1所定义;

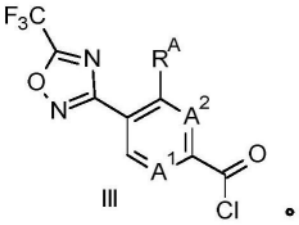
ii)使步骤i)的产物—式II化合物与三氟乙酰卤根据如权利要求1-6中任一项所定义的方法反应:



Ⅱ

其中R如上所定义。

9.根据权利要求1-3中任一项的方法,进一步包括使式I化合物反应而得到式III化合物的步骤:

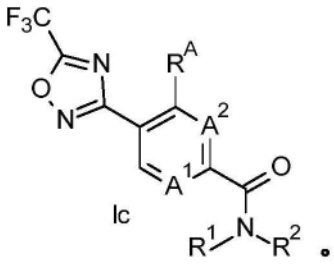


Ⅲ。

10.根据权利要求9的方法,进一步包括使式III化合物与式IV化合物反应而得到式Ic化合物的步骤:

R^1-NH-R^2 IV,

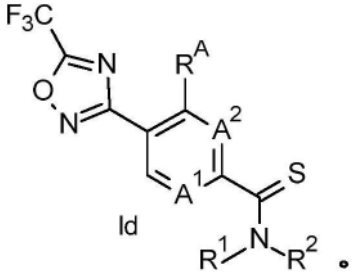
其中式IV化合物中的R^1和R^2如权利要求1所定义,



Ic

。

11.根据权利要求10的方法,进一步包括使式Ic化合物反应而得到式Id化合物的步骤:



Id

。

12.根据权利要求10或11的方法,其中

R^1为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、环丙基、2-甲氧亚氨基乙基、双环[1.1.1]戊烷-1-基或苯基;以及其中苯基未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的选自氟、氯、氰基、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基和环丙基的相同或不同基团取代;

R^2为氢、甲基或乙基。

13.根据权利要求10或11的方法,其中

R^1为甲基、2-甲氧亚氨基乙基、双环[1.1.1]戊烷-1-基、2-氟苯基、4-氟苯基或2-二氟甲氧基苯基;

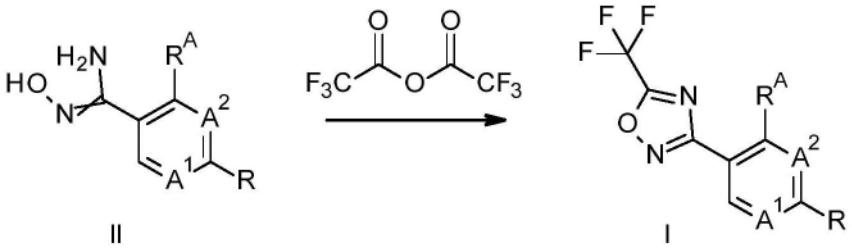
R^2为氢。

取代的3-芳基-5-三氟甲基-1,2,4-噁二唑类的制备

[0001] 本发明涉及一种制备取代的3-芳基-5-三氟甲基-1,2,4-噁二唑类(化合物I)的方法,该化合物I可以通过式II的羟基脒类型化合物与三氟乙酰卤的反应得到。

[0002] 某些3-取代的5-三氟甲基-1,2,4-噁二唑类例如由EP 276432 A2,EP 3165093 A1,EP 3165094 A1,EP 3167716 A1,WO 2015/185485,WO 2017/055469,WO 2017/055473,WO 2017/076739,WO 2017/076740,WO 2017/076742,WO 2017/076757,WO 2017/076935,WO 2017/081309,WO 2017/081310,WO 2017081311,WO 2017081312,WO 2017/085098,WO 2017/085100,WO 2017/093019,WO 2017/093348,WO 2017/085100,WO 2017/093348,WO 2017/102006,WO 2017/103219,WO 2017/103223,WO 2017/109044和WO 2017/118689已知作为杀真菌剂。

[0003] 在可以用作杀真菌活性化合物或在杀真菌剂的合成中作为中间体的3-芳基-5-三氟甲基-1,2,4-噁二唑类中1,2,4-噁二唑环体系的形成在上面引用的参考文献中或者在WO 2013/008162中被描述为通过使类型II的酰胺肟类与三氟乙酸酐(TFAA)在有机溶剂中反应。

[0004] 

II I

[0005] 该反应的一个缺点在于作为副产物形成显著量的游离三氟乙酸(TFA)。监管限制通常要求商品农药中TFA杂质的残留水平非常低。因此,为了获得上市许可,至关重要的是在该生产农药的工艺过程中控制残留TFA的量并且使其最小化。

[0006] 与其他酸相反,若在溶液中或者在呈固态的混合物中,则从反应混合物中除去游离TFA特别困难。TFA具有与其他固体反应组分形成共晶或包合物的倾向。TFA的除去通常是复杂的且要求精心的额外提纯步骤(例如层析、蒸馏、结晶等)。此外,TFA腐蚀性非常强且令人感兴趣的是在闭环反应之中或之后,例如在后处理过程中降低提供的TFA的过量。

[0007] 化合物II与TFAA的反应产生1当量TFA。在噁二唑闭环/芳构化反应过程中,每当量化合物II形成1当量水。水立即与另一当量的TFAA反应,这又导致形成额外2当量的TFA。结果对于化合物II的完全转化需要至少2当量TFAA且每当量化合物II总共形成至少3当量TFA。

[0008] 将TFAA的当量数降至理论所要求的最小值,即基于化合物II的量为2当量,并不总是提供足够产率的所需产物。通常使用过量的TFAA来实现化合物II到化合物I的完全转化。过量TFAA在含水后处理条件下的水解产生甚至更多的TFA。

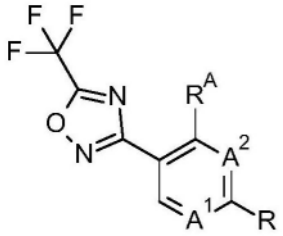
[0009] 因此,本发明的目的是要克服已知方法的缺点并且提供一种更经济且生产工厂友好的改进方法。

[0010] 现已发现3-芳基-5-三氟甲基-1,2,4-噁二唑类可以通过使用三氟乙酰卤,尤其

是三氟乙酰氯(TFAC)或三氟乙酰氟(TFAF)而得到。使用TFAC或TFAF代替TFAA就上述化合物的制备而言具有几个惊人的优点。

[0011] 本发明方法不要求大过量的三氟乙酰卤以实现所需噁二唑类的高收率,这从经济和生态角度二者上看是理想的。因此,与现有技术方法相比,生产废水中的总有机碳含量降低,这使得该方法生态友好。与使用TFAA不同,使用三氟乙酰卤导致形成量少得多的TFA,这使得该方法更为生产工厂友好并简化了后处理程序。结果生产成本显著更低。此外,本发明方法以高收率和降低量的不希望副产物提供所需噁二唑类。类型II的化合物的就地制备使得可以得到一种以平稳和受控方式进行,非常安全、简单、经济、方便用户且商业可行的方法。

[0012] 因此,本发明涉及一种制备式I化合物的方法:

[0013]  I

[0014] 其中

[0015] A^1为N或CH;

[0016] A^2为N或CH;

[0017] R^A为氢或卤素;

[0018] R为甲基、三氯甲基、乙基、异丙基、OH、SH、CN、卤素、CH_2F、CHF_2、2,2,2-三氟乙基、环丙基、-COOH、-$COOR^1$、-C(=W)NR^1R^2、-$CR^3R^4NR^1R^2$、-$CR^3R^4OR^1$、-CR^3(=NR^1)、-CR^3(=O)、-CR^3R^4COOH、-$CR^3R^4COR^1$、-CR^3R^4C(=W)NR^1R^2、-OCR^3R^4COOH、-$OCR^3R^4COR^1$、-OCR^3R^4C(=W)NR^1R^2、-$CR^3R^4NR^2$C(=W)R^1、-CR^3R^4S(=O)$_2R^1$或-$CR^3R^4NR^2$S(=O)$_2R^1$;

[0019] W为O或S;

[0020] R^2为氢、甲酰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{11}环烷基、C_3-C_8环烯基、C_3-C_{11}环烷基-C_1-C_4烷基、苯基-C_1-C_4烷基、苯基、吡啶基、-C(=O)-(C_1-C_6烷基)、-C(=O)-(C_3-C_{11}环烷基)、-C(=O)-(C_1-C_6烷氧基)和-N(R^{2a})$_2$;

[0021] R^{2a}独立地选自氢、OH,C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{11}环烷基、C_3-C_8环烯基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4烷氧基-C_1-C_4烷基和C_1-C_6烷硫基;

[0022] 并且其中在R^2中的任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的选自卤素、羟基、氧代、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C_3-C_{11}环烷基的相同或不同基团取代;

[0023] R^1为C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_{11}环烷基、C_3-C_8环烯基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧亚氨基-C_1-C_4烷基、C_2-C_6链烯氧亚氨基-C_1-C_4烷基、C_2-C_6炔氧亚氨基-C_1-C_4烷基、C_1-C_6烷基氨基、二-C_1-C_6烷基氨基、C(=O)-(C_1-C_6烷基)、C(=O)-(C_1-C_6烷氧基)、苯基-C_1-C_4烷基、苯基-C_1-C_4烯基、苯基-C_1-C_4炔基、杂芳基-C_1-C_4烷基、苯基、萘基或3-10员饱和、部分不饱和或芳族单环或双环杂环,其中所述单环或双环杂环的环成员原子除了碳原子外另外包括1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子作为环成员原子,条件是该杂环不能含有2个选自O和S

的相邻原子;并且其中在基团杂芳基-C_1-C_4烷基中的杂芳基为5或6员芳族杂环,其中该杂环的环成员原子除了碳原子外包括1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子作为环成员原子,条件是该杂环不能含有2个选自O和S的相邻原子;并且其中任何上述脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的相同或不同基团R^{1a}取代;或者

[0024] R^1和R^2与R^2所连接的氮原子一起并且与位于所述氮原子和基团R^1之间的居间基团-C(=W)-(若存在的话)一起形成饱和或部分不饱和3-10员单环或双环杂环,其中该杂环除了一个氮原子和一个或多个碳原子外不包括其他杂原子或者包括1、2或3个独立地选自N、O和S的其他杂原子作为环成员原子,条件是该杂环不能含有2个选自O和S的相邻原子;并且其中该杂环未被取代或者被1、2、3、4个或至多最大可能数目的相同或不同基团R^{1a}取代;或者

[0025] 若R^2为-N(R^{2a})$_2$,则R^1和两个基团R^{2a}之一与R^{2a}所连接的氮原子一起并且与位于所述氮原子和基团R^1之间的居间基团一起形成饱和或部分不饱和3-10员单环或双环杂环,其中该杂环除了两个氮原子和一个或多个碳原子外不包括其他杂原子或者包括1、2或3个独立地选自N、O和S的其他杂原子作为环成员原子,条件是该杂环不能含有2个选自O和S的相邻原子;并且其中该杂环未被取代或者被1、2、3、4个或至多最大可能数目的相同或不同基团R^{1a}取代;

[0026] R^{1a}为卤素、氧代、氰基、NO_2、OH、SH、NH_2、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6烷硫基、C_1-C_6卤代烷硫基、C_3-C_8环烷基、-$NHSO_2$-C_1-C_4烷基、(C=O)-C_1-C_4烷基、C(=O)-C_1-C_4烷氧基、C_1-C_6烷基磺酰基、羟基-C_1-C_4烷基、C(=O)-NH_2、C(=O)-NH(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷硫基-C_1-C_4烷基、氨基-C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷基氨基-C_1-C_4烷基、二-C_1-C_4烷基氨基-C_1-C_4烷基、氨基羰基-C_1-C_4烷基或C_1-C_4烷氧基-C_1-C_4烷基;

[0027] R^3、R^4相互独立地选自氢、卤素、氰基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4烯基、C_1-C_4炔基、C_1-C_4卤代烷基和C_1-C_4烷氧基;或者

[0028] R^3和R^4与它们所键合的碳原子一起形成3-7员饱和碳环或3-6员饱和杂环;其中该饱和杂环除了碳原子外包括1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子作为环成员原子,条件是该杂环不能含有2个选自O和S的相邻原子;

[0029] 并且其中所述N环成员原子被基团R^N取代;其中

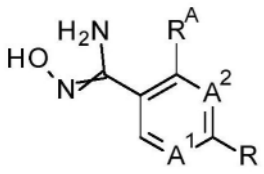
[0030] R^N为氢、C_1-C_6烷基或卤素;

[0031] 并且其中所述S环成员原子未被取代或者被1或2个氧代基团取代;

[0032] 并且其中所述饱和碳环或所述饱和杂环的一个或两个环成员-CH_2-基团可以被一个或两个独立地选自-C(=O)-和-C(=S)-的基团替代;并且其中该饱和碳环或该饱和杂环的碳环成员原子未被取代或者被总数为1、2、3、4个或者至多最大可能数目的选自卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C_3-C_8环烷基的相同或不同基团取代;

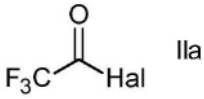
[0033] 该方法包括:

[0034] 使式II化合物与式IIa化合物反应:

[0035] 

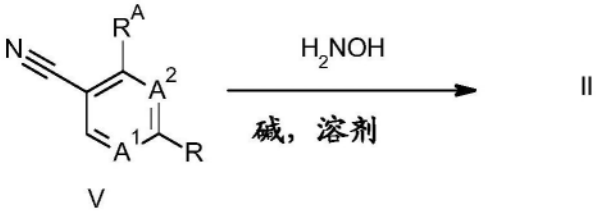
II

[0036] 其中A^1、A^2、R^A和R如上所定义，

[0037]  IIa

[0038] 其中Hal为氯或氟。

[0039] 酰胺肟化合物II可以通过在碱，优选三乙胺存在下在合适的溶剂如甲醇中在0-100℃的温度下用羟胺或其盐，例如盐酸盐处理而由氰基化合物V得到。对于相关实例见Kitamura,S.等,Chemi.Pharm.Bull.(2001),49,268WO 2013/066838或WO 2017/055473：

[0040] 

[0041] 优选酰胺肟II的形成及其向化合物I的转化在酰胺肟II的两步一锅反应中没有任何后处理地进行。

[0042] 式III化合物可市购或者可以使用本领域熟练技术人员已知的标准程序由易得原料制备。该类程序例如描述于WO 2013/008162,EP 276432 A2,EP 3165093 A1,EP 3165094 A1,EP 3167716 A1,WO 2015/185485,WO 2017/055469,WO 2017/055473,WO 2017/076739,WO 2017/076740,WO 2017/076742,WO 2017/076757,WO 2017/076935,WO 2017/081309,WO 2017/081310,WO 2017081311,WO 2017081312,WO 2017/085098,WO 2017/085100,WO 2017/093019,WO 2017/093348,WO 2017/102006,WO 2017/103219,WO 2017/103223,WO 2017/109044和WO2017/118689中。

[0043] 根据优选实施方案，化合物IIa为三氟乙酰氯(TFAC)。

[0044] 在优选实施方案中，用式IIa化合物转化式II化合物以生产式I化合物在惰性有机溶剂存在下进行，其中该惰性有机溶剂与化合物I、II、IIa、III或本文所定义的碱不相同。

[0045] 在优选实施方案中，所述方法在碱存在下进行，其中该碱与化合物I、II、IIa、III或本文所定义的惰性有机溶剂不相同。

[0046] 在另一优选实施方案中，所述方法在惰性有机溶剂存在下进行，其中该惰性有机溶剂与化合物I、II、IIa、III或本文所定义的碱不相同；并且在不存在碱下进行，其中该碱与化合物I、II、IIa、III或本文所定义的惰性有机溶剂不相同。

[0047] 在另一优选实施方案中，所述方法在碱存在下进行，其中该碱与化合物I、II、IIa、III或本文所定义的惰性有机溶剂不相同；并且在不存在惰性溶剂下进行，其中该惰性有机溶剂与化合物I、II、IIa、III或本文所定义的碱不相同。

[0048] 在另一优选实施方案中，所述方法在碱存在下进行，其中该碱与化合物I、II、IIa、III或本文所定义的溶剂不相同；并且在惰性溶剂存在下进行，其中该惰性有机溶剂与化合物I、II、IIa、III或本文所定义的碱不相同。

[0049] “惰性有机溶剂”是指在本发明方法的反应条件下不与反应物或产物发生任何显著反应的有机溶剂。

[0050] 在一个实施方案中，惰性有机溶剂选自非卤代惰性有机溶剂；优选选自非卤代脂族烃类、非卤代脂环族烃类、非卤代芳族烃类、卤代脂族烃类、卤代芳族烃类、酰胺类、醚类、

酯类、酮类、腈类及其任何组合。

[0051] 合适非卤代脂族烃类的实例包括戊烷、己烷、庚烷等。优选具有5-10个碳原子的饱和脂族烃类。

[0052] 合适非卤代脂环族烃类的实例包括环戊烷、环己烷、环庚烷等。优选具有5-10个碳原子的非卤代饱和脂环族烃类。特别优选环己烷。

[0053] 合适非卤代芳族烃类的实例包括甲苯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯、乙苯、2-丙基苯(枯烯)、2-异丙基甲苯(邻异丙基甲苯)、3-异丙基甲苯(间异丙基甲苯)、4-异丙基甲苯(对异丙基甲苯)、1,3,5-三甲基苯(莱)等。优选甲苯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯、乙苯、1,3,5-三甲基苯(莱)及其任何组合。尤其优选的非卤代芳族烃类是甲苯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯及其任何组合,最优选甲苯。

[0054] 合适卤代脂族烃类的实例包括二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、1,1,1,2-四氯乙烷、1,1,2,2-四氯乙烷、1,1-二氯乙烯、1,2-二氯乙烯等。优选二氯甲烷和1,2-二氯乙烷及其任何组合。

[0055] 合适卤代芳族烃类的实例包括氯苯、溴苯、邻二氯苯、间二氯苯、α,α,α-三氟甲苯(三氟甲苯)等及其任何组合。

[0056] 合适酰胺类的实例包括N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二乙基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮等及其任何组合。

[0057] 合适醚类的实例包括环状和无环醚类,如乙醚、二异丙醚、正丁基甲基醚、异丁基甲基醚、仲丁基甲基醚、叔丁基甲基醚、环戊基甲基醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷等及其任何组合。

[0058] 合适酯类的实例包括乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丙酯、乙酸叔丁酯等及其任何组合。

[0059] 合适酮类的实例包括丙酮、甲基乙基酮、甲基异丙基酮、甲基异丁基酮、环丙基甲基酮等及其任何组合。

[0060] 合适腈类的实例包括乙腈、苄腈等及其任何组合。

[0061] 在优选实施方案中,该惰性有机溶剂选自非卤代脂族烃类、非卤代脂环族烃类、非卤代芳族烃类、卤代脂族烃类及其任何组合。

[0062] 在更优选的实施方案中,该惰性有机溶剂选自庚烷、环己烷、环庚烷、甲苯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯、乙苯、1,3,5-三甲基苯(莱)、氯苯、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、四氢呋喃、二噁烷、乙酸乙酯、甲基乙基酮和三氟甲苯及其任何组合。

[0063] 在甚至更优选的实施方案中,该惰性有机溶剂选自庚烷、环己烷、甲苯、二氯甲烷及其任何组合。

[0064] 仍更优选地,该惰性有机溶剂选自庚烷、环己烷、甲苯及其任何组合。

[0065] 特别优选的惰性有机溶剂是非卤代芳族烃类,尤其是单-、二-或三烷基取代的非卤代烷基苯,其中各烷基含有1-3个碳原子,尤其是选自甲苯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯及其任何组合的那些。最优选该惰性有机溶剂是甲苯。

[0066] 该惰性有机溶剂与该羟基脒II的体积比通常为0.01:1-20:1,优选0.1:1-15:1,更

优选0.5:1-10:1,最优选1:1-5:1。

[0067] 在本发明的优选实施方案中,用式IIa化合物转化式II化合物以生产式I化合物在有机碱存在下进行。

[0068] 在一个实施方案中,该碱选自有机碱,如叔胺,吡啶,取代吡啶,双环胺类及其任何混合物。优选叔胺,吡啶,取代吡啶及其任何混合物。特别优选吡啶,取代吡啶及其任何混合物。尤其优选吡啶。

[0069] 合适叔胺的实例是三-C_1-C_6烷基胺,如三甲胺、三乙胺、三丁胺和二异丙基乙基胺;二-C_1-C_6烷基苯基胺如N,N-二甲基苯胺和N,N-二乙基苯胺;N-甲基咪唑、N,N-二甲氨基吡啶等。

[0070] 合适取代吡啶的实例是三甲基吡啶、二甲基吡啶类、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、N,N-二甲基-4-氨基吡啶、5-乙基-2-甲基吡啶等。

[0071] 合适双环胺类的实例是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。

[0072] 在一个实施方案中,该碱为有机碱,选自三甲胺、三乙胺、三丁胺、二异丙基乙基胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、N-甲基咪唑、吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、N,N-二甲基-4-氨基吡啶、5-乙基-2-甲基吡啶、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]辛烷及其混合物。

[0073] 在另一实施方案中,该碱为有机碱,选自三甲胺、三乙胺、二异丙基乙基胺、N,N-二甲基苯胺、吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、5-乙基-2-甲基吡啶、N,N-二甲氨基吡啶及其混合物。

[0074] 更优选该碱为有机碱,选自三甲胺、三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、5-乙基-2-甲基吡啶及其混合物。

[0075] 在另一实施方案中,该碱选自碱金属和碱土金属磷酸盐;碱金属和碱土金属甲酸盐;碱金属和碱土金属乙酸盐;碱金属和碱土金属碳酸盐;碱金属和碱土金属柠檬酸盐;碱金属和碱土金属硫酸盐及其任何组合,甚至更优选选自碱金属和碱土金属磷酸盐;碱金属和碱土金属甲酸盐;碱金属和碱土金属乙酸盐;碱金属和碱土金属碳酸盐;碱金属和碱土金属柠檬酸盐及其任何组合,尤其选自碱金属和碱土金属磷酸盐;碱金属和碱土金属乙酸盐,特别是乙酸钠、乙酸钾;碱金属和碱土金属碳酸盐及其任何组合,最优选选自碱金属和碱土金属乙酸盐;特别优选碳酸钠和碳酸钾。

[0076] 在另一实施方案中,该碱选自三甲胺、三乙胺、三丁胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、5-乙基-2-甲基吡啶、乙酸钠、乙酸钾、碳酸钠和碳酸钾及其混合物。

[0077] 该碱与羟基脒II的摩尔比通常为3:1-0.4:1或1:1-0.2:1,优选0.02:1-0.3:1,更优选0.02:1-0.25:1,最优选0.02:1-0.2:1。

[0078] 本发明方法可以在大气压力下或者在升高或降低的压力下进行。通常使用大气压力和升高的压力。

[0079] 在优选实施方案中,本发明方法可以在通常为0.8-80大气压(atm),优选1.0-

20atm,尤其是1.0-7atm的压力范围内进行。

[0080] 本发明方法中所用温度可以宽泛变化并且优选为-30℃至150℃,更优选-10℃至120℃,甚至更优选0-100℃,20-80℃或40-70℃。

[0081] 典型的反应时间在1-20小时,优选2-15小时,更优选3-10小时范围内。

[0082] 在一个优选实施方案中,用式IIa化合物转化式II化合物以生产式I化合物在惰性有机溶剂存在下进行,其中该惰性有机溶剂选自三甲胺、三乙胺、三丁胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、5-乙基-2-甲基吡啶、乙酸钠、乙酸钾、碳酸钠和碳酸钾及其混合物;并且在不存在碱下进行,其中该碱与化合物I、II、IIa、III或本文所定义的惰性有机溶剂不相同;并且在1-20atm的压力和0-100℃的温度下进行。

[0083] 在另一优选实施方案中,所述反应在惰性有机溶剂存在下进行,其中该惰性有机溶剂选自三甲胺、三乙胺、三丁胺、二异丙基乙基胺、吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、5-乙基-2-甲基吡啶、乙酸钠、乙酸钾、碳酸钠和碳酸钾及其混合物;并且在不存在碱下进行,其中该碱与化合物I、II、IIa、III或本文所定义的惰性有机溶剂不相同;并且在1-7atm的压力和20-80℃的温度下进行。

[0084] 本发明方法可以任选在至少一种相转移催化剂存在下进行。

[0085] 适合用于本发明方法中的相转移催化剂是本领域众所周知的那些,例如季铵盐。合适相转移催化剂的实例是三甲基(苯基)铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物以及四正-C_1-C_{12}烷基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物,优选四正-C_1-C_8烷基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物,例如四甲基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物,四乙基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物,四正丙基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物,四正丁基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物,四正戊基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物,四正己基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物,四正庚基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物,四正辛基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物,甲基三正丁基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物,乙基三甲基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物,正丙基三甲基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物,甲基三乙基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物以及正丁基三乙基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物。其中优选使用四正-C_1-C_4烷基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物,尤其是四正丁基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物以及甲基三正丁基铵氯化物、溴化物、碘化物或氢氧化物。

[0086] 通常在纯净形式下为固体的相转移催化剂可以直接使用或者优选以溶解性是使用。相转移催化剂的有效量相对于化合物II可以为0.001-0.5摩尔当量,优选0.001-0.2摩尔当量。

[0087] 根据所述方法的一个实施方案,使用式II化合物的E/Z-异构体混合物,更优选所述混合物包含0.1:1-10:1,甚至更优选0.5:1-2:1的E/Z-异构体比。

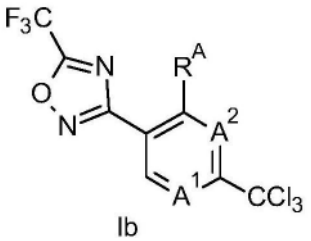
[0088] 根据另一实施方案,使用式II化合物的E-异构体。

[0089] 根据另一实施方案,使用式II化合物的Z-异构体。

[0090] 后处理所得反应混合物并且可以以常规方式,例如通过含水后处理,萃取后处理,尤其是用碱性或中性含水介质萃取,以及通过例如在减压下除去溶剂或者通过这些措施的组合物分离化合物I。进一步提纯例如可以通过结晶、薄膜蒸发、精馏、升华、蒸馏或层析进

行。

[0091] 在另一实施方案中,将其中R为甲基的式I化合物转化成有价值的化学产物或中间体。因此,可以进一步氯化其中R为甲基的式I化合物而得到式Ib化合物:

[0092] 

,

Ib

[0093] 其中化合物I和Ib中的变量A^1、A^2和R^A如本文所定义或所优选定义。

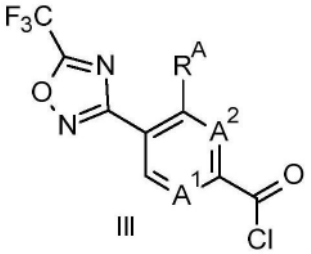
[0094] 式I化合物的甲基R的氯化可以使用合适的氯化剂,例如氯分子、N-氯代琥珀酰亚胺、三氯异氰尿酸、磺酰氯或五氯化磷实现。氯化在0-200℃,优选60-150℃的温度下在辐照下或者在自由基起始剂,例如偶氮二(异丁腈)或过氧化二苯甲酰存在下进行。对于参考,见J.Am.Chem.Soc.1951,73,455。

[0095] 在一个实施方案中,氯化在至少一种惰性有机溶剂或该类溶剂的混合物存在下进行。术语"惰性有机溶剂"是指在本发明方法的反应条件下不与反应物或产物发生任何显著反应的有机溶剂。该方法中所用惰性有机溶剂优选选自卤代脂族烃类和卤代芳族烃类,如二氯甲烷、四氯甲烷、二氯乙烷、氯苯、二氯苯类的同系物或1,2,4-三氯苯。

[0096] 在特别优选的实施方案中,氯化步骤在本体中进行,例如使用液体反应产物—在化合物II和IIa反应之后直接得到—并且不存在如上所述的其他溶剂。

[0097] 氯化可以在存在或不存在来自前一反应的TFA杂质下进行。TFA可以在氯化工艺过程中经由蒸馏或者在进行氯化步骤之前分开地通过蒸馏除去。在反应完成之后以常规方式后处理反应混合物或者可以将其直接用于下一步中。

[0098] 在另一优选实施方案中,将式Ib化合物水解而得到式III化合物:

[0099] 

,

III

[0100] 其中化合物Ib和III中的变量A^1、A^2和R^A如本文所定义或所优选定义。

[0101] 在一个实施方案中,该转化如WO 2007/063028 A2第42-43页所述在催化量的路易斯酸和水存在下进行而得到式III化合物。右旋该路易斯酸为金属盐,例如氯化铝(III)或氯化铁(III),特别是氯化铁(III)。该路易斯酸以亚化学计算量或催化量使用,例如基于式Ib化合物的量为0.001-0.5摩尔当量,优选0.002-0.2摩尔当量,更优选0.005-0.1摩尔当量。

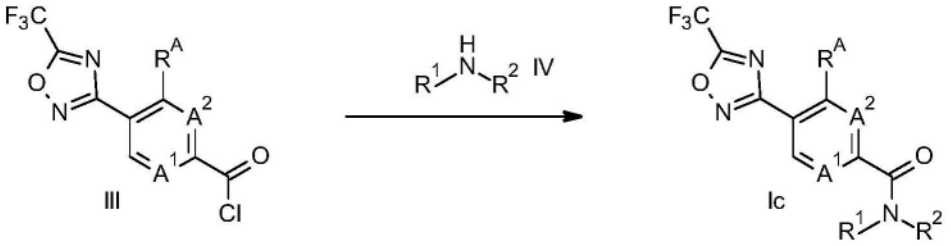
[0102] 在一个实施方案中,水解步骤在至少一种惰性有机溶剂或该类溶剂的混合物存在下进行。本发明方法中所用惰性有机溶剂优选选自非卤代脂族烃类、非卤代脂环族烃类、卤代脂族烃类、卤代芳族烃类、酰胺类、醚类、酯类、酮类、腈类。

[0103] 在优选实施方案中,水解步骤在不存在溶剂下,即在本体中进行。在这些条件下,

将由前一步骤得到的三氯甲基化合物Ib或包含Ib的粗材料加热至该材料为熔融物质的温度。

[0104] 水解步骤中水的量基于化合物Ib的量为0.8-1.5摩尔当量,优选0.95-1.05摩尔当量。该反应在20-200℃,优选80-130℃的温度下进行。在反应完成之后以常规方式后处理反应混合物或者可以将其直接用于下一步中。

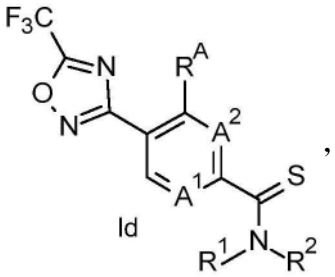
[0105] 在尤其优选的实施方案中,使式III化合物与式IV的胺反应而得到式Ic化合物:

[0106] 

[0107] 其中式III和IV化合物中的变量A^1、A^2、R^A、R^1和R^2如本文所定义或所优选定义。

[0108] 熟练技术人员将认识到类型Ic的噁二唑化合物可以通过用式IV的胺处理式III的苯甲酰氯而得到。该反应优选在合适的惰性有机溶剂,如非卤代脂族烃类、非卤代脂环族烃类、卤代脂族烃类、卤代芳族烃类、酰胺类、醚类、酯类、酮类、腈类;例如N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷或四氢呋喃中;优选在-20℃至200℃,优选0-80℃的温度下,并且任选在碱如吡啶、三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺存在下或者在文献中对酰胺偶联所述条件下进行。例如参见Valeur,E.;Bradley,M.Chem.Soc.Rev.2009,38,606和Chinchilla,R.,Najera,C.Chem.Soc.Rev.2011,40,5084。反应完成之后,以常规方式后处理反应混合物。

[0109] 在另一尤其优选的实施方案中,使用式Ic化合物来得到式Id化合物:

[0110] 

,

[0111] 其中式Ic和Id化合物中的变量A^1、A^2、R^A、R^1和R^2如本文所定义或所优选定义。

[0112] 式Ib化合物可以通过在惰性有机溶剂如非卤代脂族烃类、非卤代脂环族烃类、卤代脂族烃类、卤代芳族烃类、酰胺类、醚类、酯类、酮类、腈类;例如甲苯、四氢呋喃、二噁烷或乙酸乙酯中;在0-130℃,优选60-80℃的温度下用Lawesson试剂或五硫化二磷处理而由式Ic化合物制备。例如参见Eur.J.Med.Chem.2011,46(9),3917-3925;Synthesis 2003,13,1929-1958;WO 2006/0123242;WO 2010/086820;WO 2014/0151863。反应完成之后,以常规方式后处理反应混合物。

[0113] 术语“化合物I”、“化合物II”、“化合物IIa”和“化合物III”分别涉及式I、II、IIa和III化合物。在上面所给变量的定义中,使用通常为所述取代基的代表的集合性术语。

[0114] 术语“C_n-C_m”是指每种情况下在所述取代基或取代基结构部分中可能的碳原子数目。

[0115] 术语“卤素”涉及氟、氯、溴和碘。

[0116] 术语“氧代”涉及与碳原子或硫原子键合,由此例如形成酮基-C(=O)-或亚磺酰基-S(=O)-的氧原子=O。

[0117] 术语“甲酰基”涉及基团C(=O)H。

[0118] 术语“C_1-C_6烷基”涉及具有1-6个碳原子的直链或支化饱和烃基,例如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基和1,1-二甲基乙基。

[0119] 术语“C_2-C_6烯基”涉及具有2-6个碳原子和在任意位置的双键的直链或支化不饱和烃基,如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基。

[0120] 术语“C_2-C_6炔基”涉及具有2-6个碳原子且含有至少一个叁键的直链或支化不饱和烃基,如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基。

[0121] 术语“C_1-C_6卤代烷基”涉及具有1-6个碳原子的直链或支化烷基(如上所定义),其中这些基团中的部分或所有氢原子可以被如上所述的卤原子替代,例如氯甲基、溴甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、二氯一氟甲基、一氯二氟甲基、1-氯乙基、1-溴乙基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基和五氟乙基、2-氟丙基、3-氟丙基、2,2-二氟丙基、2,3-二氟丙基、2-氯丙基、3-氯丙基、2,3-二氯丙基、2-溴丙基、3-溴丙基、3,3,3-三氟丙基、3,3,3-三氯丙基、CH_2-C_2F_5、CF_2-C_2F_5、$CF(CF_3)_2$、1-(氟甲基)-2-氟乙基、1-氯甲基-2-氯乙基、1-溴甲基-2-溴乙基、4-氟丁基、4-氯丁基、4-溴丁基或九氟丁基。

[0122] 术语“C_1-C_6烷氧基”涉及经由氧在烷基中的任意位置键合的具有1-6个碳原子的直链或支化烷基(如上所定义),例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基、丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基或1,1-二甲基乙氧基。

[0123] 术语“C_1-C_6卤代烷氧基”涉及如上所定义的C_1-C_6烷氧基,其中部分或全部氢原子可以被上述卤原子替代,例如OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、OCH_2Cl、$OCHCl_2$、$OCCl_3$、氯氟甲氧基、二氯一氟甲氧基、一氯二氟甲氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2-溴乙氧基、2-碘乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-氯-2-氟乙氧基、2-氯-2,2-二氟乙氧基、2,2-二氯-2-氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、OC_2F_5、2-氟丙氧基、3-氟丙氧基、2,2-二氟丙氧基、2,3-二氟丙氧基、2-氯丙氧基、3-氯丙氧基、2,3-二氯丙氧基、2-溴丙氧基、3-溴丙氧基、3,3,3-三氟丙氧基、3,3,3-三氯丙氧基、OCH_2-C_2F_5、OCF_2-C_2F_5、1-(CH_2F)-2-氟乙氧基、1-(CH_2Cl)-2-氯乙氧基、1-(CH_2Br)-2-溴乙氧基、4-氟丁氧基、4-氯丁氧基、4-溴丁氧基或九氟丁氧基。

[0124] 术语“苯基-C_1-C_4烷基或杂芳基-C_1-C_4烷基”涉及具有1-4个碳原子的烷基(如上所定义),其中烷基的一个氢原子分别被苯基或杂芳基替代。

[0125] 术语“C_1-C_4烷氧基-C_1-C_4烷基”涉及具有1-4个碳原子的烷基(如上所定义),其中烷基的一个氢原子被C_1-C_4烷氧基(如上所定义)替代。同样,术语“C_1-C_4烷硫基-C_1-C_4烷基”涉及具有1-4个碳原子的烷基(如上所定义),其中烷基的一个氢原子被C_1-C_4烷硫基替代。

[0126] 本文所用术语“C_1-C_6烷硫基”涉及经由硫原子键合的具有1-6个碳原子的直链或支化烷基(如上所定义)。因此,本文所用术语“C_1-C_6卤代烷硫基”涉及通过硫原子在该卤代烷基中的任意位置键合的具有1-6个碳原子的直链或支化卤代烷基(如上所定义)。

[0127] 术语“C_1-C_4烷氧亚氨基”涉及带有一个C_1-C_4烷氧基作为取代基的二价亚氨基(C_1-

C_4烷基-O-N=),例如甲基亚氨基、乙基亚氨基、丙基亚氨基、1-甲基乙基亚氨基、丁基亚氨基、1-甲基丙基亚氨基、2-甲基丙基亚氨基、1,1-二甲基乙基亚氨基等。

[0128] 术语“C_1-C_6烷氧亚氨基-C_1-C_4烷基”涉及具有1-4个碳原子的烷基,其中该烷基的一个碳原子的两个氢原子被如上所定义的二价C_1-C_6烷氧亚氨基(C_1-C_6烷基-O-N=)替代。

[0129] 术语“C_2-C_6链烯氧亚氨基-C_1-C_4烷基”涉及具有1-4个碳原子的烷基,其中该烷基的一个碳原子的两个氢原子被二价C_2-C_6链烯氧基亚氨基(C_2-C_6烯基-O-N=)替代。

[0130] 术语“C_2-C_6炔氧亚氨基-C_1-C_4烷基”涉及具有1-4个碳原子的烷基,其中该烷基的一个碳原子的两个氢原子被二价C_2-C_6炔氧基亚氨基(C_2-C_6炔基-O-N=)替代。

[0131] 术语“羟基-C_1-C_4烷基”涉及具有1-4个碳原子的烷基,其中烷基的一个氢原子被OH基团替代。

[0132] 术语“氨基-C_1-C_4烷基”涉及具有1-4个碳原子的烷基,其中烷基的一个氢原子被NH_2基团替代。

[0133] 术语“C_1-C_6烷基氨基”涉及被一个独立地选自由术语C_1-C_6烷基定义的基团的残基取代的氨基。同样,术语“二-C_1-C_6烷基氨基”涉及被两个独立地选自由术语C_1-C_6烷基定义的基团的残基取代的氨基。

[0134] 术语“C_1-C_4烷基氨基-C_1-C_4烷基”涉及具有1-4个碳原子的烷基(如上所定义),其中烷基的一个氢原子被通过氮键合的C_1-C_4烷基-NH-基团替代。同样,术语“二-C_1-C_4烷基氨基-C_1-C_4烷基”涉及具有1-4个碳原子的烷基(如上所定义),其中烷基的一个氢原子被通过氮键合的$(C_1$-C_4烷基$)_2$N-基团替代。

[0135] 术语“氨基羰基-C_1-C_4烷基”涉及具有1-4个碳原子的烷基,其中烷基的一个氢原子被-(C=O)-NH_2基团替代。

[0136] 术语“C_2-C_6烯基”涉及具有2-6个碳原子和在任意位置的双键的直链或支化不饱和烃基,如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基。

[0137] 术语“C_2-C_6炔基”涉及具有2-6个碳原子且含有至少一个叁键的直链或支化不饱和烃基,如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基。

[0138] 术语“C_3-C_{11}环烷基”涉及通过取代一个氢原子而通过环碳原子之一连接的具有3-11个碳环成员的单环、双环或三环饱和一价烃基,如环丙基(C_3H_5)、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[1.1.0]丁基、双环[2.1.0]戊基、双环[1.1.1]戊基、双环[3.1.0]己基、双环[2.1.1]己基、降莰烷基(双环[4.1.0]庚基)和降冰片基(双环[2.2.1]庚基)。双环或三环环烷基的其他实例在本文中作为实例R^1.1-R^1.57发现。

[0139] 术语“C_3-C_{11}环烷基”涉及通过取代一个氢原子而通过环碳原子之一连接的具有3-11个碳环成员的单环、双环或三环饱和一价烃基,如环丙基(C_3H_5)、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[1.1.0]丁基、双环[2.1.0]戊基、双环[1.1.1]戊基、双环[3.1.0]己基、双环[2.1.1]己基、降莰烷基(双环[4.1.0]庚基)和降冰片基(双环[2.2.1]庚基)。

[0140] 术语“C_3-C_{11}环烷基-C_1-C_6烷基”涉及具有1-11个碳原子的烷基,其中烷基的一个氢原子被如上所定义的C_3-C_{11}环烷基替代。

[0141] 术语“C_3-C_{11}环烷氧基”涉及经由氧在环烷基中的任意位置键合的具有3-11个碳环

成员的环状一价烃基(如上所定义),例如环丙氧基。

[0142] 术语“-C(=O)-C1-C_4烷基”、“-C(=O)-C_1-C_4烷氧基”和“-C(=O)-C_3-C_{11}环烷基”涉及通过-C(=O)-基团的碳原子连接的基团。

[0143] 术语“脂族”涉及由碳和氢构成且未非芳族化合物的化合物或基团。“脂环族”化合物或基团是既为脂族又为环状的有机化合物。它们含有一个或多个可以为饱和或不饱和的,但不具有芳族特性的全碳环。

[0144] 术语“环状结构部分”或“环状基团”涉及为脂环族或芳族环的基团,如苯基或杂芳基。

[0145] 术语“并且其中任何脂族或环状基团未被取代或者被…取代”涉及脂族基团、环状基团以及在一个基团中,如在例如C_3-C_8环烷基-C_1-C_4烷基中含有脂族和环状结构部分的基团;因此,含有脂族和环状结构部分—这些结构部分均可相互独立地被取代或者未被取代—的基团。

[0146] 术语“苯基”涉及包括6个碳原子的芳族环体系(通常称为苯环)。

[0147] 术语“杂芳基”涉及除了碳原子外包括1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子的单环或多环芳族环体系。

[0148] 术语“饱和3-7员碳环”应理解为指具有3、4或5个碳环成员的单环饱和碳环。实例包括环丙基、环戊基、环已基、环庚基等。

[0149] 术语“3-10员饱和、部分不饱和或芳族单环或双环杂环,其中所述单环或双环杂环的环成员原子除了碳原子外另外包括1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子作为环成员原子”应理解为指芳族单环-和双环杂芳族环体系二者,以及还有饱和和部分不饱和杂环,例如:含有1或2个选自N、O和S的杂原子作为环成员的3或4员饱和杂环,如环氧乙烷、氮丙啶、硫杂丙环、氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、硫杂环丁烷、[1,2]二氧杂环丁烷、[1,2]二硫杂环丁烷、[1,2]二氮杂环丁烷;以及含有1、2或3个选自N、O和S的杂原子作为环成员的5或6员饱和或部分不饱和杂环,如2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基、2-四氢噻吩基、3-四氢噻吩基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、3-异噁唑烷基、4-异噁唑烷基、5-异噁唑烷基、3-异噻唑烷基、4-异噻唑烷基、5-异噻唑烷基、3-吡唑烷基、4-吡唑烷基、5-吡唑烷基、2-噁唑烷基、4-噁唑烷基、5-噁唑烷基、2-噻唑烷基、4-噻唑烷基、5-噻唑烷基、2-咪唑烷基、4-咪唑烷基、1,2,4-噁二唑烷-3-基、1,2,4-噁二唑烷-5-基、1,2,4-噻二唑烷-3-基、1,2,4-噻二唑烷-5-基、1,2,4-三唑烷-3-基、1,3,4-噁二唑烷-2-基、1,3,4-噻二唑烷-2-基、1,3,4-三唑烷-2-基、2,3-二氢呋喃-2-基、2,3-二氢呋喃-3-基、2,4-二氢呋喃-2-基、2,4-二氢呋喃-3-基、2,3-二氢噻吩-2-基、2,3-二氢噻吩-3-基、2,4-二氢噻吩-2-基、2,4-二氢噻吩-3-基、2-吡咯啉-2-基、2-吡咯啉-3-基、3-吡咯啉-2-基、3-吡咯啉-3-基、2-异噁唑啉-3-基、3-异噁唑啉-3-基、4-异噁唑啉-3-基、2-异噁唑啉-4-基、3-异噁唑啉-4-基、4-异噁唑啉-4-基、2-异噁唑啉-5-基、3-异噁唑啉-5-基、4-异噁唑啉-5-基、2-异噻唑啉-3-基、3-异噻唑啉-3-基、4-异噻唑啉-3-基、2-异噻唑啉-4-基、3-异噻唑啉-4-基、4-异噻唑啉-4-基、2-异噻唑啉-5-基、3-异噻唑啉-5-基、4-异噻唑啉-5-基、2,3-二氢吡唑-1-基、2,3-二氢吡唑-2-基、2,3-二氢吡唑-3-基、2,3-二氢吡唑-4-基、2,3-二氢吡唑-5-基、3,4-二氢吡唑-1-基、3,4-二氢吡唑-3-基、

3,4-二氢吡唑-4-基、3,4-二氢吡唑-5-基、4,5-二氢吡唑-1-基、4,5-二氢吡唑-3-基、4,5-二氢吡唑-4-基、4,5-二氢吡唑-5-基、2,3-二氢噁唑-2-基、2,3-二氢噁唑-3-基、2,3-二氢噁唑-4-基、2,3-二氢噁唑-5-基、3,4-二氢噁唑-2-基、3,4-二氢噁唑-3-基、3,4-二氢噁唑-4-基、3,4-二氢噁唑-5-基、3,4-二氢噁唑-2-基、3,4-二氢噁唑-3-基、3,4-二氢噁唑-4-基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、1,3-二噁烷-5-基、2-四氢吡喃基、4-四氢吡喃基、2-四氢噻吩基、3-六氢哒嗪基、4-六氢哒嗪基、2-六氢嘧啶基、4-六氢嘧啶基、5-六氢嘧啶基、2-哌嗪基、1,3,5-六氢三嗪-2-基和1,2,4-六氢三嗪-3-基以及还有相应的-亚基;以及7员饱和或部分不饱和杂环如四氢-和六氢氮杂䓬基,如2,3,4,5-四氢[1H]氮杂䓬-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-或-7-基,3,4,5,6-四氢[2H]氮杂䓬-2-、-3-、-4-、-5-、-6-或-7-基,2,3,4,7-四氢[1H]氮杂䓬-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-或-7-基,2,3,6,7-四氢[1H]氮杂䓬-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-或-7-基,六氢氮杂䓬-1-、-2-、-3-或-4-基,四氢-和六氢氧杂环庚三烯基(oxepinyl)如2,3,4,5-四氢[1H]氧杂环庚三烯-2-、-3-、-4-、-5-、-6-或-7-基,2,3,4,7-四氢[1H]氧杂环庚三烯-2-、-3-、-4-、-5-、-6-或-7-基,2,3,6,7-四氢[1H]氧杂环庚三烯-2-、-3-、-4-、-5-、-6-或-7-基,六氢氮杂䓬-1-、-2-、-3-或-4-基,四氢-和六氢-1,3-二氮杂䓬基,四氢-和六氢-1,4-二氮杂䓬基,四氢-和六氢-1,3-氧氮杂䓬基(oxazepinyl),四氢-和六氢-1,4-氧氮杂䓬基,四氢-和六氢-1,3-二氧杂环庚三烯基(dioxepinyl),四氢-和六氢-1,4-二氧杂环庚三烯基以及相应的-亚基。

[0150] 术语“5或6员杂芳基”或术语“5或6员杂芳族杂环”涉及除了碳原子外包括1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子的芳族环体系,例如5员杂芳基如吡咯-1-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、咪唑-1-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基、异噁唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、异噻唑-3-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基、1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基;或者6员杂芳基,如吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡嗪-2-基、1,3,5-三嗪-2-基和1,2,4-三嗪-3-基。

[0151] 就各变量而言,中间体的实施方案对应于化合物I的实施方案。优选其中各变量相互独立地或者更优选组合(本文所定义的两个或更多个取代基的任何可能组合)具有下列含义的那些化合物I以及适用的话,本文所提供的所有子式,例如式I.1、I.2、II、Ia、III化合物:

[0152] 根据式I、II和III化合物中的一个本发明实施方案,R为甲基、乙基、异丙基、CH_2F、CHF_2、2,2,2-三氟乙基或环丙基。

[0153] 根据式I、II和III化合物中的另一实施方案,R为$CR^3R^4NR^1R^2$,其中R^3、R^4和R^1如本文所定义或所优选定义且R^2为氢。

[0154] 根据式I、II和III化合物中的另一实施方案,R为$C(=O)NR^1R^2$、$CR^3R^4C(=O)NR^1R^2$或$CR^3R^4NR^2C(=O)R^1$,其中R^3、R^4和R^1如本文所定义或所优选定义且R^2为氢。

[0155] 本发明的其他实施方案涉及制备化合物I的方法,其中基团R如下所定义:

[0156] 实施方案R.1:R为COOH、-C(=W)NR^1R^2、CR^3R^4COOH、$CR^3R^4C(=W)NR^1R^2$或$CR^3R^4NR^2C(=W)R^1$。

[0157] 实施方案R.2:R为COOH、-C(=O)NR^1R^2、CR^3R^4COOH、$CR^3R^4C(=O)NR^1R^2$或$CR^3R^4NR^2C(=O)R^1$。

[0158] 实施方案R.3:R为COOH或CR^3R^4COOH。

[0159] 实施方案R.4:R为-C(=W)NR^1R^2、$CR^3R^4C(=W)NR^1R^2$或

[0160] $CR^3R^4NR^2C(=W)R^1$。

[0161] 实施方案R.5:R为-C(=O)NR^1R^2、$CR^3R^4C(=O)NR^1R^2$或

[0162] $CR^3R^4NR^2C(=O)R^1$。

[0163] 实施方案R.6:R为$CR^3R^4NR^2R^1$。

[0164] 实施方案R.7:R为$CR^3R^4NR^2C(=O)R^1$。

[0165] 本发明的甚至更优选实施方案涉及制备化合物I的方法,其中式I、II和III化合物中的基团R如下所定义:

[0166] 实施方案R.8:R为CF_2COOH或$CF_2C(=O)NR^1R^2$。

[0167] 实施方案R.9:R为CH_2COOH或$CH_2C(=O)NR^1R^2$。

[0168] 实施方案R.10:R为-C(CH_2-CH_2)COOH或-C(CH_2-CH_2)C(=O)NR^1R^2。

[0169] 根据另一实施方案,式I、II和III化合物中的W为O。

[0170] 本发明的其他实施方案涉及制备化合物I的方法,其中式I、II和III化合物中的基团R^1如下所定义:

[0171] 实施方案1.1:R^1为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烯基、苯基-C_1-C_4烷基、杂芳基-C_1-C_4烷基、苯基或杂芳基;并且其中该杂芳基为5或6员芳族杂环,其中该环除了碳原子外包括1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子作为环成员原子;并且其中任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的如本文所定义或所优选定义的相同或不同基团R^{1a}取代。

[0172] 实施方案1.2:R^1为苯基或杂芳基;并且其中该杂芳基为5或6员芳族杂环,其中该环除了碳原子外包括1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子作为环成员原子;并且其中任何环状基团未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的如本文所定义或所优选定义的相同或不同基团R^{1a}取代。

[0173] 实施方案1.3:R^1为C_3-C_8环烷基或C_3-C_8环烯基;并且其中该环状基团未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的如本文所定义或所优选定义的相同或不同基团R^{1a}取代。

[0174] 实施方案1.4:R^1为C_1-C_6烷基;并且其中该烷基未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的如本文所定义或所优选定义的相同或不同基团R^{1a}取代。

[0175] 实施方案1.5:R^1为二氟甲基、三氟甲基,2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2,2,2-三氯乙基和五氟乙基、3,3,3-

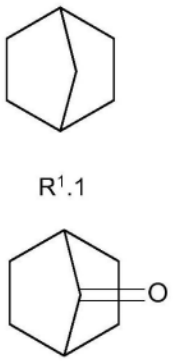
[0176] 三氟丙基、$CH_2CF_2CF_3$或$CF_2CF_2CF_5$、$CH(CH_3)CF_3$、$CH_2CF_2CH_3$、$CH_2C(CH_3)_2F$、$CH_2CH(CH_3)CF_3$或$CH_2C(CH_3)_2CF_3$。

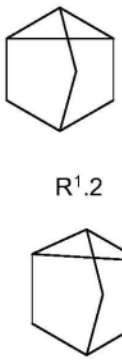
[0177] 实施方案1.6:R^1为C_1-C_6烷氧亚氨基-C_1-C_4烷基、C_2-C_6链烯氧亚氨基-C_1-C_4烷基或C_2-C_6炔氧亚氨基-C_1-C_4烷基。

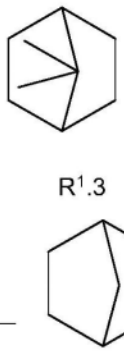
[0178] 实施方案1.7:R^1为未被取代或者被1、2或3个选自氧代、羟基、卤素和C_1-C_3烷基的基团取代的双环或三环C_4-C_{11}环烷基。

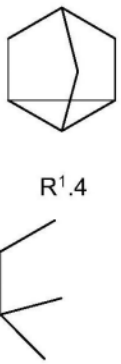
[0179] 实施方案1.8:R^1为选自如下基团R^1.1-R^1.31的双环或三环碳环;其中各基团可以通过取代一个氢原子而通过环碳原子之一连接于式I化合物的其余部分;并且其中R^1未被取代或者被1、2或3个选自氧代、羟基、卤素和C_1-C_3烷基的基团取代。

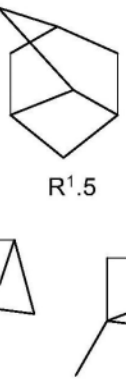
[0180]

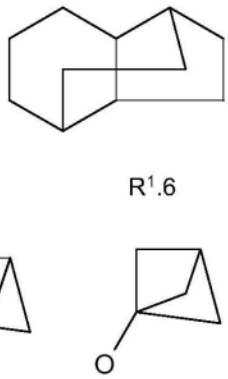

R1.1


R1.2

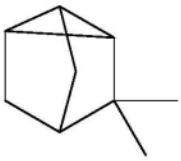

R1.3

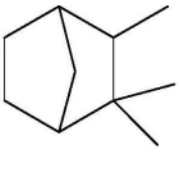

R1.4


R1.5


R1.6

R1.7


R1.8


R1.9

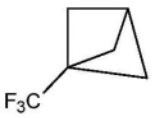

R1.10


R1.11

R1.12



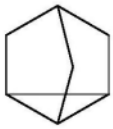
R1.13

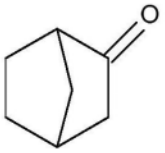


R1.14

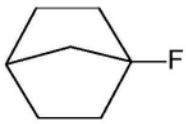

R1.15


R1.16

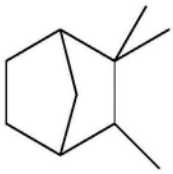

R1.17

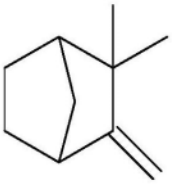


R1.18



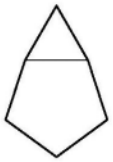
R1.19


R1.20

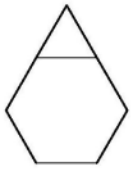

R1.21

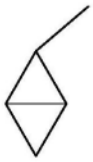

R1.22

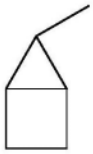

R1.23

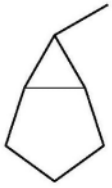

R1.24

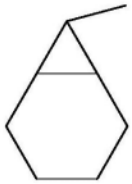
[0181]

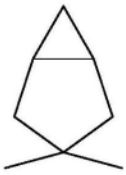

R1.25

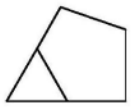

R1.26


R1.27

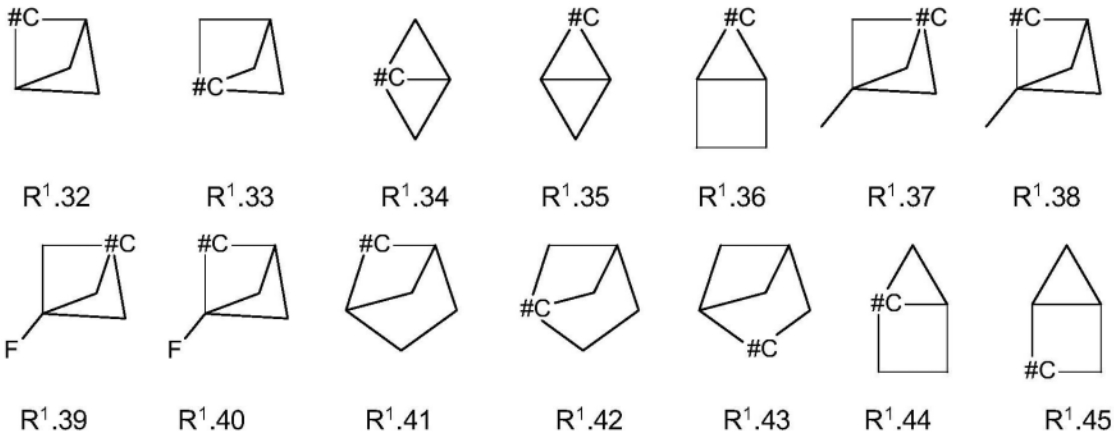

R1.28


R1.29

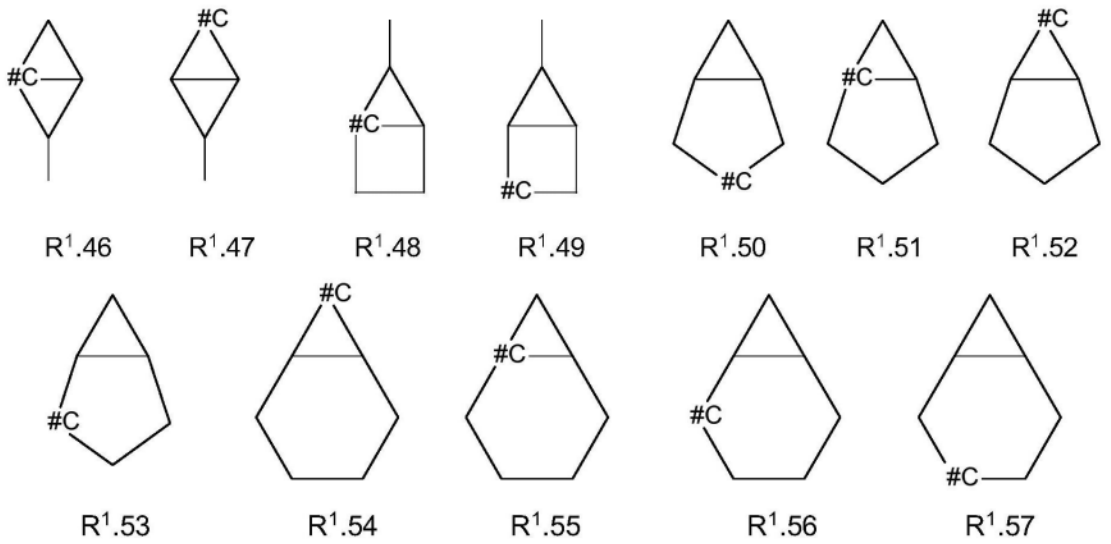

R1.30


R1.31

[0182] 实施方案1.9:R^1选自如下R^1.32-R^1.57,特别是选自R^1.32-R^1.49,它们未被进一步取代,并且其中“#C”表示与式I化合物的其余部分连接的碳原子。



[0183]



[0184] 本发明的其他实施方案涉及制备化合物I的方法,其中基团R^{1a}如下所定义:

[0185] 在一个实施方案中,R^{1a}选自卤素、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基和C_3-C_8环烷基。

[0186] 在本发明的另一方面,R^{1a}选自氟、氯、氰基、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基或环丙基。

[0187] 在另一实施方案中,R^{1a}选自卤素、C_1-C_6烷基和C_3-C_8环烷基;特别是选自甲基、乙基、氟和氯;更特别选自氟和氯。

[0188] 根据式I、II和III化合物中的另一实施方案,R^1为C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基或4-5员饱和或部分不饱和杂环,其中所述杂环的环成员原子除了碳原子外包括1或2个选自N和O的杂原子作为环成员原子;并且其中任何上述脂族或环状基团R^1未被取代或者被1、2或3个相同或不同基团R^{1a}取代;其中R^{1a}为卤素、氧代、氰基、NO_2、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基或C_3-C_8环烷基。

[0189] 在另一实施方案中,化合物I、II和III中的R^2为氢、甲酰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、炔丙基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烯基、C_3-C_8环烷基-C_1-C_4烷基、苯基、吡啶基或-$N(R^{2a})_2$;并且其中任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3、4个或至多最大可能数目的选自卤素、氰基、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基的相同或不同基团取代;更优选选自卤素,该基团尤其是氟;并且其中R^{2a}独立地选自氢、OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8环烷基或C_1-C_6烷氧基。

[0190] 本发明的其他实施方案涉及制备化合物I的方法,其中式I、II和III化合物中的基团R^2如下所定义:

[0191] 实施方案2.1:R^2相互独立地为氢、甲酰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、炔丙基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烯基、C_3-C_8环烷基-C_1-C_4烷基、苯基、C_1-C_6烷基氨基或二-C_1-C_6烷基氨基;并且其中任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3、4个或至多最大可能数目的选自卤素、氰基、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基的相同或不同基团取代。

[0192] 实施方案2.2:R^2相互独立地为氢、甲酰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙基、环丙基-CH_2-、烯丙基、苯基、4-F-苯基、2-F-苯基、C_1-C_6烷基氨基或二-C_1-C_6烷基氨基。

[0193] 实施方案2.3:R^2相互独立地为氢、甲酰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、炔丙基、C_3-C_8环烷基、C_1-C_6烷基氨基或二-C_1-C_6烷基氨基。

[0194] 实施方案2.4:R^2相互独立地为氢、甲酰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙基、环丙基-CH_2-、烯丙基、C_1-C_6烷基氨基或二-C_1-C_6烷基氨基。

[0195] 实施方案2.5:R^2相互独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基或炔丙基、C_1-C_6烷基氨基或二-C_1-C_6烷基氨基。

[0196] 实施方案2.6:R^2相互独立地为氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、C_1-C_6烷基氨基或二-C_1-C_6烷基氨基。

[0197] 实施方案2.7:R^2为氢。

[0198] 根据式I、II和III化合物中的另一实施方案,R^2为C_1-C_4烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8环烷基,并且其中R^2中的任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的选自卤素的相同或不同基团取代。

[0199] 在一个实施方案中,式I、II和III化合物中的R^2为氢、甲酰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、炔丙基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烯基、C_3-C_8环烷基-C_1-C_4烷基、苯基、吡啶基或-$N(R^{2a})_2$;并且其中任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3、4个或至多最大可能数目的选自卤素、氰基、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基的相同或不同基团取代;更优选选自卤素,该基团尤其是氟;并且其中R^{2a}独立地选自氢、OH、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8环烷基或C_1-C_6烷氧基;并且R^1为C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烯基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、苯基-C_1-C_4烷基、杂芳基-C_1-C_4烷基、苯基或杂芳基;并且其中该杂芳基为5或6员芳族杂环,其中该环除了碳原子外包括1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子作为环成员原子;并且其中R^1中的任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3、4个或至多最大可能数目的如本文所定义或所优选定义的相同或不同基团R^{1a}取代。

[0200] 在另一方面,式I、II和III化合物中的R^2为氢、甲酰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、炔丙基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烯基、C_3-C_8环烷基-C_1-C_4烷基、C_1-C_6烷基氨基或二-C_1-C_6烷基氨基;并且式I、II和III化合物中的R^1为C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烯基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、苯基-C_1-C_4烷基、杂芳基-C_1-C_4烷基、苯基或杂芳基;并且其中该杂芳基为5或6员芳族杂环,其中该环除了碳原子外包括1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子作为环成员原子;并且其中R^1中的任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3、4个或至多最大可能数目的如本文所定义或所优选定义的相同或不同基团R^{1a}取代。

[0201] 在另一方面,式I、II和III化合物中的R^2为氢、甲酰基、甲基、乙基、正丙基、异丙

基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙基、环丙基-CH_2-、烯丙基、C_1-C_6烷基氨基或二-C_1-C_6烷基氨基;并且式I、II和III化合物中的R^1为C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烯基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;并且其中R^1中的任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3、4个或至多最大可能数目的选自卤素或C_1-C_6烷基的相同或不同基团取代。

[0202] 本发明的其他实施方案涉及制备化合物I的方法,其中式I、II和III化合物中的基团R^3和R^4若存在的话则如下所定义:

[0203] 实施方案3.1:R^3和R^4相互独立地为氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;或者R^3和R^4与它们所键合的碳原子一起形成环丙基环,其中该环丙基环未被取代。

[0204] 实施方案3.2:R^3和R^4相互独立地为氢或C_1-C_4烷基;

[0205] 实施方案3.3:R^3和R^4相互独立地为氢、甲基或乙基。

[0206] 实施方案3.4:R^3和R^4相互独立地为氢、氟、氯、甲基或三氟甲基;或者R^3和R^4与它们所键合的碳原子一起形成环丙基环,其中该环丙基环未被取代。

[0207] 实施方案3.5:R^3和R^4均为氢。

[0208] 实施方案3.6:R^3为氢且R^4为甲基。

[0209] 实施方案3.7:R^3和R^4均为甲基。

[0210] 实施方案3.8:R^3和R^4均为氟。

[0211] 实施方案3.9:R^3和R^4均为三氟甲基。

[0212] 实施方案3.10:R^3和R^4与它们所键合的碳原子一起饱和3-5员单环杂环或碳环;并且其中该饱和杂环除了一个或多个碳原子外不包括杂原子或者包括1或2个独立地选自N、O和S的杂原子作为环成员原子;并且其中该杂环或碳环未被取代或者被1、2、3、4个或至多最大可能数目的选自卤素、氰基和C_1-C_2烷基的相同或不同基团取代。

[0213] 实施方案3.11:R^3和R^4与它们所键合的碳原子一起形成3或4员碳环;并且其中该碳环未被取代。

[0214] 实施方案3.12:R^3和R^4与它们所键合的碳原子一起形成环丙基环,其中该环丙基环未被取代。

[0215] 实施方案3.13:R^3和R^4与它们所键合的碳原子一起形成饱和3员杂环;

[0216] 其中该杂环除了两个碳原子外包括1个独立地选自N、O和S的杂原子作为环成员原子;并且其中该杂环未被取代或者被1、2、3、4个或者至多最大可能数目的选自卤素、氰基和C_1-C_2烷基的相同或不同基团取代。

[0217] 实施方案3.14:R^3为甲基且R^4为氟。

[0218] 实施方案3.15:R^3为氢且R^4为氟。

[0219] 根据式I、II和III化合物中的另一实施方案,R为$CR^3R^4NR^2C(=O)R^1$,其中R^3和R^4独立地选自氢和C_1-C_4烷基,尤其是二者均为氢;并且其中R^1为C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基或4-5员饱和或部分不饱和杂环,其中所述杂环的环成员原子除了碳原子外包括1或2个选自N和O的杂原子作为环成员原子;并且其中任何上述脂族或环状基团R^1未被取代或者被1、2或3个相同或不同基团R^{1a}取代;其中R^{1a}为卤素、氧代、氰基、NO_2、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基或C_3-C_8环烷基;并且其中R^2为氢、C_1-C_4烷基、C_1-C_6烷氧基或C_3-C_8环烷基,并且其中R^2中的任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的选自卤素的相同或不同基团取代。

[0220] 根据式I、II和III化合物中的另一实施方案,R为$CR^3R^4NR^2C(=O)R^1$,其中R^3和R^4均为氢;并且其中R^1为C_3-C_6环烷基或4-5员饱和或部分不饱和杂环,其中所述杂环的环成员原子除了碳原子外包括1或2个选自N和O的杂原子作为环成员原子;并且其中任何上述脂族或环状基团R^1未被取代或者被1、2或3个相同或不同基团R^{1a}取代;其中R^{1a}为卤素、氧代、氰基、NO_2、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基或C_3-C_8环烷基;并且其中R^2为环丙基。

[0221] 有关式I化合物中各变量的含义的其他实施方案如下:

[0222] 实施方案E1:A^1和A^2为CH且R^A为氢。

[0223] 实施方案E2:A^1和A^2为CH且R^A为氟。

[0224] 实施方案E3:A^1为N,A^2为CH且R^A为氢。

[0225] 实施方案E4:A^1和A^2为CH,R^A为氢且R为甲基、三氟甲基、-COOH、OH、SH、氰基、氯或溴。

[0226] 实施方案E5:A^1和A^2为CH,R^A为氟且R为甲基、三氟甲基、-COOH、OH、SH、氰基、氯或溴。

[0227] 实施方案E6:A^1为N,A^2为CH,R^A为氢且R为甲基、三氟甲基、-COOH、OH、SH、氰基、氯或溴。

[0228] 实施方案E7:A^1和A^2为CH,R^A为氢且R为甲基、三氟甲基、OH或SH;特别是R为甲基。

[0229] 实施方案E8:A^1和A^2为CH,R^A为氟且R为甲基、三氟甲基、OH或SH;特别是R为甲基。

[0230] 实施方案E9:A^1为N,A^2为CH,R^A为氢且R为甲基、三氟甲基、OH或SH;特别是R为甲基。

[0231] 实施方案E10:变量A^1、A^2、R^A的组合对应于如上所定义的实施方案E1、E2或E3中的任一个并且R为甲基。

[0232] 在另一实施方案中,本发明涉及一种制备式I化合物的方法,其中变量A^1、A^2、R^A的组合对应于如上所定义的实施方案E1、E2或E3中的任一个;并且

[0233] R为甲基、三氯甲基、乙基、异丙基、OH、SH、氰基、卤素、CH_2F、CHF_2,2,2,2-三氟乙基、环丙基、-COOH、-$COOR^1$或-$C(=W)NR^1R^2$;

[0234] W为O或S;

[0235] R^1为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧亚氨基-C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烯基、苯基-C_1-C_4烷基、杂芳基-C_1-C_4烷基、苯基或杂芳基;并且其中该杂芳基为5或6员芳族杂环,其中该环除了碳原子外包括1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子作为环成员原子;并且其中任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的选自卤素、氰基、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基的相同或不同基团取代;

[0236] R^2为氢、甲酰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、炔丙基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烯基、C_3-C_8环烷基-C_1-C_4烷基、苯基、C_1-C_6烷基氨基或二-C_1-C_6烷基氨基;并且其中任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3、4个或至多最大可能数目的选自卤素、氰基、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基的相同或不同基团取代。

[0237] 在一个实施方案中,本发明涉及一种制备式I化合物的方法,其中变量A^1、A^2、R^A的组合对应于如上所定义的实施方案E1、E2或E3中的任一个;并且

[0238] R为-COOH、-$COOR^1$或-$C(=W)NR^1R^2$;

[0239] W为O或S;

[0240] R^1为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-甲氧亚氨基乙基、环丙基、双环[1.1.1]戊烷-1-基或苯基;以及其中苯基未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的选自氟、氯、氰基、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基和环丙基的相同或不同基团取代;

[0241] R^2为氢、甲基或乙基。

[0242] 在一个实施方案中,本发明涉及一种制备式I化合物的方法,其中变量A^1、A^2、R^A的组合对应于如上所定义的实施方案E1、E2或E3中的任一个;并且

[0243] R为-COOH、-$COOR^1$或-C(=W)NR^1R^2;

[0244] W为O或S;

[0245] R^1为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-甲氧亚氨基乙基、环丙基、双环[1.1.1]戊烷-1-基或苯基;以及其中苯基未被取代或者被1个选自氟和2-二氟甲氧基苯基的基团取代;

[0246] R^2为氢、甲基或乙基。

[0247] 在一个实施方案中,本发明涉及一种制备式I化合物的方法,其中变量A^1、A^2、R^A的组合对应于如上所定义的实施方案E1、E2或E3中的任一个;并且

[0248] R为-C(=O)NR^1R^2;

[0249] R^1为甲基、2-甲氧亚氨基乙基、双环[1.1.1]戊烷-1-基、2-氟苯基、4-氟苯基或2-二氟甲氧基苯基;

[0250] R^2为氢。

[0251] 在一个实施方案中,本发明涉及一种制备式I化合物的方法,其中变量A^1、A^2、R^A的组合对应于如上所定义的实施方案E1、E2或E3中的任一个;并且

[0252] R为-C(=S)NR^1R^2;

[0253] R^1为甲基、2-甲氧亚氨基乙基、双环[1.1.1]戊烷-1-基、2-氟苯基、4-氟苯基或2-二氟甲氧基苯基;

[0254] R^2为氢。

[0255] 在另一实施方案中,本发明涉及一种制备式I化合物的方法,其中A^1和A^2为CH;

[0256] R^A为氢;

[0257] R为-C(=O)NR^1R^2;

[0258] R^1为甲基、2-甲氧亚氨基乙基、双环[1.1.1]戊烷-1-基、2-氟苯基、4-氟苯基或2-二氟甲氧基苯基;

[0259] R^2为氢。

[0260] 在另一实施方案中,本发明涉及一种制备式I化合物的方法,其中A^1和A^2为CH;

[0261] R^A为氢;

[0262] R为-C(=S)NR^1R^2;

[0263] R^1为甲基、2-甲氧亚氨基乙基、双环[1.1.1]戊烷-1-基、2-氟苯基、4-氟苯基或2-二氟甲氧基苯基;

[0264] R^2为氢。

[0265] 在一个实施方案中,本发明涉及一种制备式I化合物的方法,其中变量A^1、A^2、R^A的组合对应于如上所定义的实施方案E1、E2或E3中的任一个;并且

[0266] R为-CF_2COOH、-CF_2COR^1或-$CF_2C(=O)NR^1R^2$；

[0267] R^1为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧亚氨基-C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烯基、苯基-C_1-C_4烷基、杂芳基-C_1-C_4烷基、苯基或杂芳基；并且其中该杂芳基为5或6员芳族杂环，其中该环除了碳原子外包括1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子作为环成员原子；并且其中任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的选自卤素、氰基、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基的相同或不同基团取代；

[0268] R^2为氢、甲酰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、炔丙基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烯基、C_3-C_8环烷基-C_1-C_4烷基、苯基、C_1-C_6烷基氨基或二-C_1-C_6烷基氨基；并且其中任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3、4个或至多最大可能数目的选自卤素、氰基、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基的相同或不同基团取代。

[0269] 在一个实施方案中，本发明涉及一种制备式I化合物的方法，其中变量A^1、A^2、R^A的组合对应于如上所定义的实施方案E1、E2或E3中的任一个；并且

[0270] R为-CF_2COOH、-CF_2COR^1或-$CF_2C(=O)NR^1R^2$；

[0271] R^1为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、环丙基、双环[1.1.1]戊烷-1-基或苯基；以及其中苯基未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的选自氟、氯、氰基、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基和环丙基的相同或不同基团取代；

[0272] R^2为氢、甲基或乙基。

[0273] 在另一实施方案中，本发明涉及一种制备式I化合物的方法，其中A^1和A^2为CH；

[0274] R^A为氢或氟；

[0275] R为-CF_2COOH、-CF_2COR^1或-$CF_2C(=O)NR^1R^2$；

[0276] R^1为1-甲基环丙-1-基或环丁基；

[0277] R^2为氢、甲基或乙基。

[0278] 在另一实施方案中，本发明涉及一种制备式I化合物的方法，其中A^1和A^2为CH；

[0279] R^A为氢；

[0280] R为-CF_2COOH、-CF_2COR^1或-$CF_2C(=O)NR^1R^2$；

[0281] R^1为1-甲基环丙-1-基或环丁基；

[0282] R^2为氢。

[0283] 在一个实施方案中，本发明涉及一种制备式I化合物的方法，其中变量A^1、A^2、R^A的组合对应于如上所定义的实施方案E1、E2或E3中的任一个；并且

[0284] R为-OCF_2COOH、-OCF_2COR^1或-$OCF_2C(=W)NR^1R^2$；

[0285] R^1为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧亚氨基-C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烯基、苯基-C_1-C_4烷基、杂芳基-C_1-C_4烷基、苯基或杂芳基；并且其中该杂芳基为5或6员芳族杂环，其中该环除了碳原子外包括1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子作为环成员原子；并且其中任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的选自卤素、氰基、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基的相同或不同基团取代；

[0286] R^2为氢、甲酰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、炔丙基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烯基、C_3-C_8环烷基-C_1-C_4烷基、苯基、C_1-C_6烷基氨基或二-C_1-C_6烷基氨基；并且其中任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3、4个或至多最大可能数目的选自卤素、氰基、C_1-C_6烷基和

C_1-C_6烷氧基的相同或不同基团取代。

[0287] 在一个实施方案中,本发明涉及一种制备式I化合物的方法,其中变量A^1、A^2、R^A的组合对应于如上所定义的实施方案E1、E2或E3中的任一个;并且

[0288] R为-OCF_2COOH、-OCF_2COR^1或-$OCF_2C(=W)NR^1R^2$;

[0289] R^1为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、环丙基、双环[1.1.1]戊烷-1-基或苯基;以及其中苯基未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的选自氟、氯、氰基、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基和环丙基的相同或不同基团取代;

[0290] R^2为氢、甲基或乙基。

[0291] 在另一实施方案中,本发明涉及一种制备式I化合物的方法,其中A^1和A^2为CH;

[0292] R^A为氢或氟;

[0293] R为-OCF_2COOH、-OCF_2COR^1或-$OCF_2C(=W)NR^1R^2$;

[0294] R^1为甲基或环丙基;

[0295] R^2为氢、甲基或乙基。

[0296] 在另一实施方案中,本发明涉及一种制备式I化合物的方法,其中A^1和A^2为CH;

[0297] R^A为氢;

[0298] R为-OCF_2COOH、-OCF_2COR^1或-$OCF_2C(=W)NR^1R^2$;

[0299] R^1为甲基或环丙基;

[0300] R^2为氢。

[0301] 在一个实施方案中,本发明涉及一种制备式I化合物的方法,其中变量A^1、A^2、R^A的组合对应于如上所定义的实施方案E1、E2或E3中的任一个;并且

[0302] R为-$CH_2NR^2C(=W)R^1$、-$CH_2S(=O)_2R^1$或-$CH_2NR^2S(=O)_2R^1$;

[0303] W为O或S;

[0304] R^1为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧亚氨基-C_1-C_4烷基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烯基、苯基-C_1-C_4烷基、杂芳基-C_1-C_4烷基、苯基或杂芳基;并且其中该杂芳基为5或6员芳族杂环,其中该环除了碳原子外包括1、2、3或4个选自N、O和S的杂原子作为环成员原子;并且其中任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的选自卤素、氰基、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基的相同或不同基团取代;

[0305] R^2为氢、甲酰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、炔丙基、C_3-C_8环烷基、C_3-C_8环烯基、C_3-C_8环烷基-C_1-C_4烷基、苯基、C_1-C_6烷基氨基或二-C_1-C_6烷基氨基;并且其中任何脂族或环状基团未被取代或者被1、2、3、4个或至多最大可能数目的选自卤素、氰基、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基的相同或不同基团取代。

[0306] 在一个实施方案中,本发明涉及一种制备式I化合物的方法,其中变量A^1、A^2、R^A的组合对应于如上所定义的实施方案E1、E2或E3中的任一个;并且

[0307] R为-$CH_2NR^2C(=W)R^1$、-$CH_2S(=O)_2R^1$或-$CH_2NR^2S(=O)_2R^1$;

[0308] W为O或S;

[0309] R^1为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-甲氧亚氨基乙基、环丙基、双环[1.1.1]戊烷-1-基或苯基;以及其中苯基未被取代或者被1、2、3个或至多最大可能数目的选自氟、氯、氰基、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧

基和环丙基的相同或不同基团取代；

[0310] R^2为氢、甲基或乙基。

[0311] 在另一实施方案中，本发明涉及一种制备式I化合物的方法，其中A^1和A^2为CH；

[0312] R^A为氢或氟；

[0313] R为$-CH_2NR^2C(=W)R^1$、$-CH_2S(=O)_2R^1$或$-CH_2NR^2S(=O)_2R^1$；

[0314] W为O或S；

[0315] R^1为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-甲氧亚氨基乙基、环丙基、双环[1.1.1]戊烷-1-基或苯基；以及其中苯基未被取代或者被1个选自氟和氯的基团取代；

[0316] R^2为氢、甲基或乙基。

[0317] 在另一实施方案中，本发明涉及一种制备式I化合物的方法，其中A^1和A^2为CH；

[0318] R^A为氢或氟；

[0319] R为$-CH_2NR^2C(=O)R^1$、$-CH_2S(=O)_2R^1$或$-CH_2NR^2S(=O)_2R^1$；

[0320] R^1为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-甲氧亚氨基乙基、环丙基或双环[1.1.1]戊烷-1-基；

[0321] R^2为氢。

[0322] 在另一实施方案中，本发明涉及一种制备式I化合物的方法，其中A^1和A^2为CH；

[0323] R^A为氢或氟；

[0324] R为$-CH_2NR^2C(=O)R^1$或$-CH_2NR^2S(=O)_2R^1$；

[0325] R^1为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-甲氧亚氨基乙基、环丙基或双环[1.1.1]戊烷-1-基；

[0326] R^2为氢。

[0327] 在另一实施方案中，本发明涉及一种制备式I化合物的方法，其中A^1和A^2为CH；

[0328] R^A为氢或氟；

[0329] R为$-CH_2S(=O)_2R^1$；

[0330] R^1为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、2-甲氧亚氨基乙基、环丙基或双环[1.1.1]戊烷-1-基；

[0331] R^2为氢。

[0332] 在本发明的其他方面，表E中所列实施方案E.1-E.210代表上面对变量R、R^1、R^2、R^3和R^4各自所定义的实施方案的优选组合。

[0333] 表E：

[0334]

实施方案	R	R^1	R^2	R^3、R^4
E.1	R.1	1.1	2.4	3.4
E.2	R.1	1.2	2.4	3.4
E.3	R.1	1.3	2.4	3.4
E.4	R.1	1.4	2.4	3.4
E.5	R.1	1.5	2.4	3.4
E.6	R.1	1.6	2.4	3.4
E.7	R.1	1.7	2.4	3.4
E.8	R.1	1.8	2.4	3.4
E.9	R.1	1.9	2.4	3.4
E.10	R.1	1.10	2.4	3.4
E.11	R.1	1.1	2.4	3.5
E.12	R.1	1.2	2.4	3.5
E.13	R.1	1.3	2.4	3.5
E.14	R.1	1.4	2.4	3.5
E.15	R.1	1.5	2.4	3.5
E.16	R.1	1.6	2.4	3.5
E.17	R.1	1.7	2.4	3.5
E.18	R.1	1.8	2.4	3.5
E.19	R.1	1.9	2.4	3.5

[0335]

E.20	R.1	1.10	2.4	3.5
E.21	R.1	1.1	2.4	3.7
E.22	R.1	1.2	2.4	3.7
E.23	R.1	1.3	2.4	3.7
E.24	R.1	1.4	2.4	3.7
E.25	R.1	1.5	2.4	3.7
E.26	R.1	1.6	2.4	3.7
E.27	R.1	1.7	2.4	3.7
E.28	R.1	1.8	2.4	3.7
E.29	R.1	1.9	2.4	3.7
E.30	R.1	1.10	2.4	3.7
E.31	R.1	1.1	2.4	3.8
E.32	R.1	1.2	2.4	3.8
E.33	R.1	1.3	2.4	3.8
E.34	R.1	1.4	2.4	3.8
E.35	R.1	1.5	2.4	3.8
E.36	R.1	1.6	2.4	3.8
E.37	R.1	1.7	2.4	3.8
E.38	R.1	1.8	2.4	3.8
E.39	R.1	1.9	2.4	3.8
E.40	R.1	1.10	2.4	3.8
E.41	R.1	1.1	2.4	3.12
E.42	R.1	1.2	2.4	3.12
E.43	R.1	1.3	2.4	3.12
E.44	R.1	1.4	2.4	3.12
E.45	R.1	1.5	2.4	3.12
E.46	R.1	1.6	2.4	3.12
E.47	R.1	1.7	2.4	3.12
E.48	R.1	1.8	2.4	3.12
E.49	R.1	1.9	2.4	3.12
E.50	R.1	1.10	2.4	3.12
E.51	R.1	1.1	2.7	3.4
E.52	R.1	1.2	2.7	3.4
E.53	R.1	1.3	2.7	3.4
E.54	R.1	1.4	2.7	3.4
E.55	R.1	1.5	2.7	3.4
E.56	R.1	1.6	2.7	3.4
E.57	R.1	1.7	2.7	3.4
E.58	R.1	1.8	2.7	3.4
E.59	R.1	1.9	2.7	3.4
E.60	R.1	1.10	2.7	3.4
E.61	R.1	1.1	2.7	3.5
E.62	R.1	1.2	2.7	3.5
E.63	R.1	1.3	2.7	3.5
E.64	R.1	1.4	2.7	3.5
E.65	R.1	1.5	2.7	3.5
E.66	R.1	1.6	2.7	3.5
E.67	R.1	1.7	2.7	3.5
E.68	R.1	1.8	2.7	3.5
E.69	R.1	1.9	2.7	3.5
E.70	R.1	1.10	2.7	3.5
E.71	R.1	1.1	2.7	3.7
E.72	R.1	1.2	2.7	3.7
E.73	R.1	1.3	2.7	3.7
E.74	R.1	1.4	2.7	3.7
E.75	R.1	1.5	2.7	3.7
E.76	R.1	1.6	2.7	3.7
E.77	R.1	1.7	2.7	3.7
E.78	R.1	1.8	2.7	3.7
E.79	R.1	1.9	2.7	3.7
E.80	R.1	1.10	2.7	3.7
E.81	R.1	1.1	2.7	3.8
E.82	R.1	1.2	2.7	3.8
E.83	R.1	1.3	2.7	3.8
E.84	R.1	1.4	2.7	3.8
E.85	R.1	1.5	2.7	3.8
E.86	R.1	1.6	2.7	3.8
E.87	R.1	1.7	2.7	3.8
E.88	R.1	1.8	2.7	3.8
E.89	R.1	1.9	2.7	3.8
E.90	R.1	1.10	2.7	3.8
E.91	R.1	1.1	2.7	3.12
E.92	R.1	1.2	2.7	3.12
E.93	R.1	1.3	2.7	3.12
E.94	R.1	1.4	2.7	3.12
E.95	R.1	1.5	2.7	3.12
E.96	R.1	1.6	2.7	3.12
E.97	R.1	1.7	2.7	3.12
E.98	R.1	1.8	2.7	3.12
E.99	R.1	1.9	2.7	3.12
E.100	R.1	1.10	2.7	3.12
E.101	R.3	1.1		3.4
E.102	R.3	1.2		3.4
E.103	R.3	1.3		3.4

[0336]

E.104	R.3	1.4		3.4
E.105	R.3	1.5		3.4
E.106	R.3	1.6		3.4
E.107	R.3	1.7		3.4
E.108	R.3	1.8		3.4
E.109	R.3	1.9		3.4
E.110	R.3	1.10		3.4
E.111	R.3	1.1		3.5
E.112	R.3	1.2		3.5
E.113	R.3	1.3		3.5
E.114	R.3	1.4		3.5
E.115	R.3	1.5		3.5
E.116	R.3	1.6		3.5
E.117	R.3	1.7		3.5
E.118	R.3	1.8		3.5
E.119	R.3	1.9		3.5
E.120	R.3	1.10		3.5
E.121	R.3	1.1		3.7
E.122	R.3	1.2		3.7
E.123	R.3	1.3		3.7
E.124	R.3	1.4		3.7
E.125	R.3	1.5		3.7
E.126	R.3	1.6		3.7
E.127	R.3	1.7		3.7
E.128	R.3	1.8		3.7
E.129	R.3	1.9		3.7
E.130	R.3	1.10		3.7
E.131	R.3	1.1		3.8
E.132	R.3	1.2		3.8
E.133	R.3	1.3		3.8
E.134	R.3	1.4		3.8
E.135	R.3	1.5		3.8
E.136	R.3	1.6		3.8
E.137	R.3	1.7		3.8
E.138	R.3	1.8		3.8
E.139	R.3	1.9		3.8
E.140	R.3	1.10		3.8
E.141	R.3	1.1		3.12
E.142	R.3	1.2		3.12
E.143	R.3	1.3		3.12
E.144	R.3	1.4		3.12
E.145	R.3	1.5		3.12
E.146	R.3	1.6		3.12
E.147	R.3	1.7		3.12
E.148	R.3	1.8		3.12
E.149	R.3	1.9		3.12
E.150	R.3	1.10		3.12
E.151	R.8	1.1	2.4	
E.152	R.8	1.2	2.4	
E.153	R.8	1.3	2.4	
E.154	R.8	1.4	2.4	
E.155	R.8	1.5	2.4	
E.156	R.8	1.6	2.4	
E.157	R.8	1.7	2.4	
E.158	R.8	1.8	2.4	
E.159	R.8	1.9	2.4	
E.160	R.8	1.10	2.4	
E.161	R.8	1.1	2.7	
E.162	R.8	1.2	2.7	
E.163	R.8	1.3	2.7	
E.164	R.8	1.4	2.7	
E.165	R.8	1.5	2.7	
E.166	R.8	1.6	2.7	
E.167	R.8	1.7	2.7	
E.168	R.8	1.8	2.7	
E.169	R.8	1.9	2.7	
E.170	R.8	1.10	2.7	
E.171	R.9	1.1	2.4	
E.172	R.9	1.2	2.4	
E.173	R.9	1.3	2.4	
E.174	R.9	1.4	2.4	
E.175	R.9	1.5	2.4	
E.176	R.9	1.6	2.4	
E.177	R.9	1.7	2.4	
E.178	R.9	1.8	2.4	
E.179	R.9	1.9	2.4	
E.180	R.9	1.10	2.4	
E.181	R.9	1.1	2.7	
E.182	R.9	1.2	2.7	
E.183	R.9	1.3	2.7	
E.184	R.9	1.4	2.7	
E.185	R.9	1.5	2.7	
E.186	R.9	1.6	2.7	
E.187	R.9	1.7	2.7	

[0337]

E.188	R.9	1.8	2.7	
E.189	R.9	1.9	2.7	
E.190	R.9	1.10	2.7	
E.191	R.10	1.1	2.4	
E.192	R.10	1.2	2.4	
E.193	R.10	1.3	2.4	
E.194	R.10	1.4	2.4	
E.195	R.10	1.5	2.4	
E.196	R.10	1.6	2.4	
E.197	R.10	1.7	2.4	
E.198	R.10	1.8	2.4	
E.199	R.10	1.9	2.4	

E.200	R.10	1.10	2.4	
E.201	R.10	1.1	2.7	
E.202	R.10	1.2	2.7	
E.203	R.10	1.3	2.7	
E.204	R.10	1.4	2.7	
E.205	R.10	1.5	2.7	
E.206	R.10	1.6	2.7	
E.207	R.10	1.7	2.7	
E.208	R.10	1.8	2.7	
E.209	R.10	1.9	2.7	
E.210	R.10	1.10	2.7	

[0338] 在一个实施方案中,本发明涉及式II化合物,即化合物II.A-1至II.A-315,其中A^1和A^2为CH,R^A为氢且在各化合物II.A-1至II.A-315中的R如在下表A中的对应行A-1至A-315之一中所定义,并且其中#表示与苯基结构部分键合的位置。这例如是指其中R为CO_2H的式II化合物被称为II.A-43,对应于表A中A-43行的定义。

[0339] 表A:

[0340]

序号	R
A-1	CH_3
A-2	CCl_3
A-3	OH
A-4	SH
A-5	氰基
A-6	F
A-7	Cl
A-8	Br
A-9	CH_2CH_3
A-10	$CH(CH_3)_2$
A-11	CH_2F
A-12	CHF_2
A-13	2,2,2-三氟乙基
A-14	环丙基
A-15	CH_2OH
A-16	$C(=O)CH_3$
A-17	CH_2OCH_3
A-18	$CH_2OCH_2CH_3$
A-19	$CH_2OCH_2CH_2CH_3$
A-20	$CH_2OCH(CH_3)_2$
A-21	$CH_2OC(CH_3)_3$
A-22	$CH_2OCH_2CH=CH_2$
A-23	$CH_2OC(苯基)_3$

序号	R
A-24	$CH_2OSi(CH_3)_3$
A-25	$CH_2OSi(CH_2苯基)_3$
A-26	$CH_2OC(=O)CH_3$
A-27	$CH_2OC(=O)CH_2CH_3$
A-28	$CH_2OC(=O)CH_2CH_2CH_3$
A-29	$CH_2OC(=O)CH(CH_3)_2$
A-30	$CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$
A-31	$CH_2OC(=O)CH_2CH=CH_2$
A-32	$CH_2OC(=O)OCH_3$
A-33	$CH_2OC(=O)OCH_2CH_3$
A-34	$CH_2OC(=O)OCH_2CH_2CH_3$
A-35	$CH_2OC(=O)OCH(CH_3)_2$
A-36	$CH_2OC(=O)OC(CH_3)_3$
A-37	$CH_2OC(=O)OCH_2CH=CH_2$
A-38	$CH_2OCH_2OCH_3$
A-39	$CH_2OCH_2OCH_2CH_3$
A-40	$CH_2OCH_2OCH_2CH_2CH_3$
A-41	$CH_2OCH_2OCH(CH_3)_2$
A-42	CH_2OCH_2O-四氢吡喃-2-基
A-43	CO_2H
A-44	CO_2CH_3
A-45	$CO_2CH_2CH_3$
A-46	$CO_2CH_2CH_2CH_3$

[0341]

序号	R
A-47	$CO_2CH(CH_3)_2$
A-48	$CO_2C(CH_3)_3$
A-49	$CO_2CH_2CH=CH_2$
A-50	CH_2CO_2H
A-51	$CH_2CO_2CH_3$
A-52	$CH_2CO_2CH_2CH_3$
A-53	$CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$
A-54	$CH_2CO_2CH(CH_3)_2$
A-55	$CH_2CO_2C(CH_3)_3$
A-56	$CH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
A-57	CF_2CO_2H
A-58	$CF_2CO_2CH_3$
A-59	$CF_2CO_2CH_2CH_3$
A-60	$CF_2CO_2CH_2CH_2CH_3$
A-61	$CF_2CO_2CH(CH_3)_2$
A-62	$CF_2CO_2C(CH_3)_3$
A-63	$CF_2CO_2CH_2CH=CH_2$
A-64	吡咯烷-2-酮甲基
A-65	CH_2NH_2
A-66	CH_2NHNH_2
A-67	$CH_2NH\text{-}N(CH_3)_2$
A-68	$CH_2NH\text{-}NH(CH_3)$
A-69	$CH_2NH(CH_3)$
A-70	$CH_2NH(CH_2CH_3)$
A-71	$CH_2NH(CH_2CH_2CH_3)$
A-72	$CH_2NH(CH(CH_3)_2)$
A-73	$CH_2NH(C(CH_3)_3)$
A-74	$CH_2NH(CH_2CH=CH_2)$
A-75	$CH_2NH(OCH_3)$
A-76	$CH_2NH(OCH_2CH_3)$
A-77	$CH_2NH(OCH_2CH_2CH_3)$
A-78	$CH_2NH(OCH(CH_3)_2)$
A-79	$CH_2NH(OCH_2CH=CH_2)$
A-80	CH_2NH(环丙基)
A-81	CH_2NH(环丁基)
A-82	CH_2NH(环戊基)
A-83	CH_2NH(环己基)
A-84	$CH_2N(CH_3)_2$
A-85	$CH_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$
A-86	$CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$
A-87	$CH_2N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$
A-88	$CH_2N(CH_3)(C(CH_3)_3)$
A-89	$CH_2N(CH_3)(CH_2CH=CH_2)$
A-90	$CH_2N(CH_3)(OCH_3)$
A-91	$CH_2N(CH_3)(OCH_2CH_3)$
A-92	$CH_2N(CH_3)(OCH_2CH_2CH_3)$
A-93	$CH_2N(CH_3)(OCH_2CH=CH_2)$

序号	R
A-94	$CH_2N(CH_3)$(环丙基)
A-95	$CH_2N(CH_3)$(环丁基)
A-96	$CH_2N(CH_3)$(环戊基)
A-97	$CH_2N(CH_3)$(环己基)
A-98	$CH_2NH(C(=O)H)$
A-99	$CH_2NH(C(=O)CH_3)$
A-100	$CH_2NH(C(=O)CH_2CH_3)$
A-101	$CH_2NH(C(=O)CH_2CH_2CH_3)$
A-102	$CH_2NH(C(=O)CH(CH_3)_2)$
A-103	$CH_2NH(C(=O)C(CH_3)_3)$
A-104	$CH_2NH(C(=O)CH_2CH=CH_2)$
A-105	$CH_2NH(C(=O)OCH_3)$
A-106	$CH_2NH(C(=O)OCH_2CH_3)$
A-107	$CH_2NH(C(=O)OCH_2CH_2CH_3)$
A-108	$CH_2NH(C(=O)OCH_2CH=CH_2)$
A-109	$CH_2NH(C(=O)$环丙基)
A-110	$CH_2NH(C(=O)$环丁基)
A-111	$CH_2NH(C(=O)$环戊基)
A-112	$CH_2NH(C(=O)$环己基)
A-113	$CH_2N(CH_3)(C(=O)H)$
A-114	$CH_2N(CH_3)(C(=O)CH_3)$
A-115	$CH_2N(CH_3)(C(=O)CH_2CH_3)$
A-116	$CH_2N(CH_3)(C(=O)CH_2CH_2CH_3)$
A-117	$CH_2N(CH_3)(C(=O)CH(CH_3)_2)$
A-118	$CH_2N(CH_3)(C(=O)C(CH_3)_3)$
A-119	$CH_2N(CH_3)(C(=O)CH_2CH=CH_2)$
A-120	$CH_2N(CH_3)(C(=O)OCH_3)$
A-121	$CH_2N(CH_3)(C(=O)OCH_2CH_3)$
A-122	$CH_2N(CH_3)(C(=O)OCH_2CH_2CH_3)$
A-123	$CH_2N(CH_3)(C(=O)OCH_2CH=CH_2)$
A-124	$CH_2N(CH_3)(C(=O)$环丙基)
A-125	$CH_2N(CH_3)(C(=O)$环丁基)
A-126	$CH_2N(CH_3)(C(=O)$环戊基)
A-127	$CH_2N(CH_3)(C(=O)$环己基)
A-128	$CH_2N(CH_2CH_3)(C(=O)H)$
A-129	$CH_2N(CH_2CH_3)(C(=O)CH_3)$
A-130	$CH_2N(CH_2CH_3)(C(=O)CH_2CH_3)$
A-131	$CH_2N(CH_2CH_3)(C(=O)\text{-}CH_2CH_2CH_3)$
A-132	$CH_2N(CH_2CH_3)(C(=O)CH(CH_3)_2)$
A-133	$CH_2N(CH_2CH_3)(C(=O)C(CH_3)_3)$
A-134	$CH_2N(CH_2CH_3)(C(=O)\text{-}CH_2CH=CH_2$)
A-135	$CH_2N(CH_2CH_3)(C(=O)OCH_3)$
A-136	$CH_2N(CH_2CH_3)(C(=O)OCH_2CH_3)$
A-137	$CH_2N(CH_2CH_3)(C(=O)\text{-}OCH_2CH_2CH_3)$
A-138	$CH_2N(CH_2CH_3)(C(=O)\text{-}OCH_2CH=CH_2)$

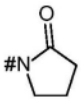
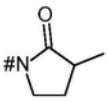
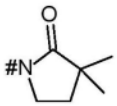
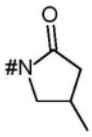
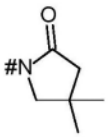
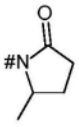
[0342]

序号	R
A-139	$CH_2N(CH_2CH_3)(C(=O)$环丙基$)$
A-140	$CH_2N(CH_2CH_3)(C(=O)$环丁基$)$
A-141	$CH_2N(CH_2CH_3)(C(=O)$环戊基$)$
A-142	$CH_2N(CH_2CH_3)(C(=O)$环己基$)$
A-143	$CH_2N(CH_2CH_2CH_3)(C(=O)H)$
A-144	$CH_2N(CH_2CH_2CH_3)(C(=O)CH_3)$
A-145	$CH_2N(CH_2CH_2CH_3)(C(=O)-CH_2CH_3)$
A-146	$CH_2N(CH_2CH_2CH_3)(C(=O)-CH_2CH_2CH_3)$
A-147	$CH_2N(CH_2CH_2CH_3)(C(=O)-CH(CH_3)_2)$
A-148	$CH_2N(CH_2CH_2CH_3)(C(=O)-C(CH_3)_3)$
A-149	$CH_2N(CH_2CH_2CH_3)(C(=O)-CH_2CH=CH_2)$
A-150	$CH_2N(CH_2CH_2CH_3)(C(=O)OCH_3)$
A-151	$CH_2N(CH_2CH_2CH_3)(C(=O)-OCH_2CH_3)$
A-152	$CH_2N(CH_2CH_2CH_3)(C(=O)-OCH_2CH_2CH_3)$
A-153	$CH_2N(CH_2CH_2CH_3)(C(=O)-OCH_2CH=CH_2)$
A-154	$CH_2N(CH_2CH_2CH_3)(C(=O)-$环丙基$)$
A-155	$CH_2N(CH_2CH_2CH_3)(C(=O)-$环丁基$)$
A-156	$CH_2N(CH_2CH_2CH_3)(C(=O)-$环戊基$)$
A-157	$CH_2N(CH_2CH_2CH_3)(C(=O)-$环己基$)$
A-158	$CH_2N(CH(CH_3)_2)(C(=O)H)$
A-159	$CH_2N(CH(CH_3)_2)(C(=O)CH_3)$
A-160	$CH_2N(CH(CH_3)_2)(C(=O)CH_2CH_3)$
A-161	$CH_2N(CH(CH_3)_2)(C(=O)-CH_2CH_2CH_3)$
A-162	$CH_2N(CH(CH_3)_2)(C(=O)CH(CH_3)_2)$
A-163	$CH_2N(CH(CH_3)_2)(C(=O)C(CH_3)_3)$
A-164	$CH_2N(CH(CH_3)_2)(C(=O)-CH_2CH=CH_2)$
A-165	$CH_2N(CH(CH_3)_2)(C(=O)OCH_3)$
A-166	$CH_2N(CH(CH_3)_2)(C(=O)OCH_2CH_3)$
A-167	$CH_2N(CH(CH_3)_2)(C(=O)-OCH_2CH_2CH_3)$
A-168	$CH_2N(CH(CH_3)_2)(C(=O)-OCH_2CH=CH_2)$
A-169	$CH_2N(CH(CH_3)_2)(C(=O)-$环丙基$)$
A-170	$CH_2N(CH(CH_3)_2)(C(=O)$环丁基$)$
A-171	$CH_2N(CH(CH_3)_2)(C(=O)-$环戊基$)$
A-172	$CH_2N(CH(CH_3)_2)(C(=O)$环己基$)$
A-173	$CH_2N(OCH_3)(C(=O)H)$
A-174	$CH_2N(OCH_3)(C(=O)CH_3)$
A-175	$CH_2N(OCH_3)(C(=O)CH_2CH_3)$
A-176	$CH_2N(OCH_3)(C(=O)CH_2CH_2CH_3)$
A-177	$CH_2N(OCH_3)(C(=O)CH(CH_3)_2)$
A-178	$CH_2N(OCH_3)(C(=O)C(CH_3)_3)$
A-179	$CH_2N(OCH_3)(C(=O)CH_2CH=CH_2)$

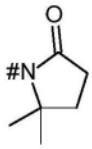
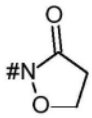
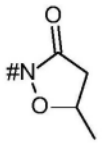
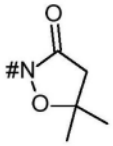
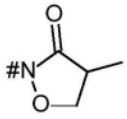
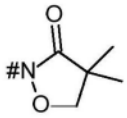
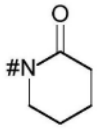
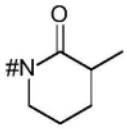
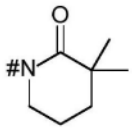
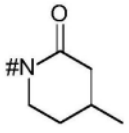
序号	R
A-180	$CH_2N(OCH_3)(C(=O)OCH_3)$
A-181	$CH_2N(OCH_3)(C(=O)OCH_2CH_3)$
A-182	$CH_2N(OCH_3)(C(=O)OCH_2CH_2CH_3)$
A-183	$CH_2N(OCH_3)(C(=O)-OCH_2CH=CH_2)$
A-184	$CH_2N(OCH_3)(C(=O)$环丙基$)$
A-185	$CH_2N(OCH_3)(C(=O)$环丁基$)$
A-186	$CH_2N(OCH_3)(C(=O)$环戊基$)$
A-187	$CH_2N(OCH_3)(C(=O)$环己基$)$
A-188	$CH_2N(OCH_2CH_3)(C(=O)H)$
A-189	$CH_2N(OCH_2CH_3)(C(=O)CH_3)$
A-190	$CH_2N(OCH_2CH_3)(C(=O)CH_2CH_3)$
A-191	$CH_2N(OCH_2CH_3)(C(=O)-CH_2CH_2CH_3)$
A-192	$CH_2N(OCH_2CH_3)(C(=O)CH(CH_3)_2)$
A-193	$CH_2N(OCH_2CH_3)(C(=O)C(CH_3)_3)$
A-194	$CH_2N(OCH_2CH_3)(C(=O)-CH_2CH=CH_2)$
A-195	$CH_2N(OCH_2CH_3)(C(=O)OCH_3)$
A-196	$CH_2N(OCH_2CH_3)(C(=O)OCH_2CH_3)$
A-197	$CH_2N(OCH_2CH_3)(C(=O)-OCH_2CH_2CH_3)$
A-198	$CH_2N(OCH_2CH_3)(C(=O)-OCH_2CH=CH_2)$
A-199	$CH_2N(OCH_2CH_3)(C(=O)-$环丙基$)$
A-200	$CH_2N(OCH_2CH_3)(C(=O)$环丁基$)$
A-201	$CH_2N(OCH_2CH_3)(C(=O)-$环戊基$)$
A-202	$CH_2N(OCH_2CH_3)(C(=O)-$环己基$)$
A-203	$CH_2N(OCH_2CH_2CH_3)(C(=O)H)$
A-204	$CH_2N(OCH_2CH_2CH_3)(C(=O)CH_3)$
A-205	$CH_2N(OCH_2CH_2CH_3)(C(=O)-CH_2CH_3)$
A-206	$CH_2N(OCH_2CH_2CH_3)(C(=O)-CH_2CH_2CH_3)$
A-207	$CH_2N(OCH_2CH_2CH_3)(C(=O)-CH(CH_3)_2)$
A-208	$CH_2N(OCH_2CH_2CH_3)(C(=O)-C(CH_3)_3)$
A-209	$CH_2N(OCH_2CH_2CH_3)(C(=O)-CH_2CH=CH_2)$
A-210	$CH_2N(OCH_2CH_2CH_3)(C(=O)OCH_3)$
A-211	$CH_2N(OCH_2CH_2CH_3)(C(=O)-OCH_2CH_3)$
A-212	$CH_2N(OCH_2CH_2CH_3)(C(=O)OCH_2CH_2CH_3)$
A-213	$CH_2N(OCH_2CH_2CH_3)(C(=O)-OCH_2CH=CH_2)$
A-214	$CH_2N(OCH_2CH_2CH_3)(C(=O)-$环丙基$)$
A-215	$CH_2N(OCH_2CH_2CH_3)(C(=O)-$环丁基$)$
A-216	$CH_2N(OCH_2CH_2CH_3)(C(=O)-$环戊基$)$
A-217	$CH_2N(OCH_2CH_2CH_3)(C(=O)-$环己基$)$
A-218	$CH_2NHC(=O)NH(CH_3)$

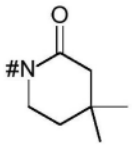
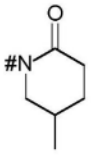
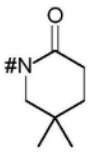
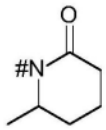
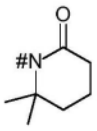
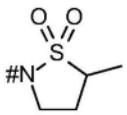
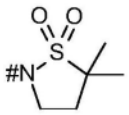
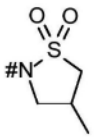
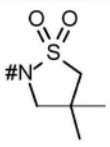
[0343]

序号	R
A-219	$CH_2NHC(=O)NH(CH_2CH_3)$
A-220	$CH_2NHC(=O)NH(CH_2CH_2CH_3)$
A-221	$CH_2NHC(=O)NH(CH(CH_3)_2)$
A-222	$CH_2NHC(=O)NH(C(CH_3)_3)$
A-223	$CH_2NHC(=O)NH(CH_2CH=CH_2)$
A-224	$CH_2NHC(=O)NH(OCH_3))$
A-225	$CH_2NHC(=O)NH(OCH_2CH_3)$
A-226	$CH_2NHC(=O)NH(OCH_2CH_2CH_3)$
A-227	$CH_2NHC(=O)NH(OCH_2CH=CH_2)$
A-228	$CH_2NHC(=O)NH$ 环丙基
A-229	$CH_2NHC(=O)NH$ 环丁基
A-230	$CH_2NHC(=O)NH$ 环戊基
A-231	$CH_2NHC(=O)NH$ 环己基
A-232	$C(=O)NH_2$
A-233	$C(=O)NH(CH_3)$
A-234	$C(=O)NH(CH_2CH_3)$
A-235	$C(=O)NH(CH_2CH_2CH_3)$
A-236	$C(=O)NH(CH(CH_3)_2)$
A-237	$C(=O)NH(C(CH_3)_3)$
A-238	$C(=O)NH(CH_2CH=CH_2)$
A-239	$C(=O)NH(OCH_3)$
A-240	$C(=O)NH(OCH_2CH_3)$
A-241	$C(=O)NH(OCH_2CH_2CH_3)$
A-242	$C(=O)NH(OCH_2CH=CH_2)$
A-243	$C(=O)NH$ 环丙基
A-244	$C(=O)NH$ 环丁基
A-245	$C(=O)NH$ 环戊基
A-246	$C(=O)NH$ 环己基
A-247	$C(=S)NH_2$
A-248	$C(=S)NH(CH_3)$
A-249	$C(=S)NH(CH_2CH_3)$
A-250	$C(=S)NH(CH_2CH_2CH_3)$
A-251	$C(=S)NH(CH(CH_3)_2)$
A-252	$C(=S)NH(C(CH_3)_3)$
A-253	$C(=S)NH(CH_2CH=CH_2)$
A-254	$C(=S)NH(OCH_3)$
A-255	$C(=S)NH(OCH_2CH_3)$
A-256	$C(=S)NH(OCH_2CH_2CH_3)$
A-257	$C(=S)NH(OCH_2CH=CH_2)$
A-258	$C(=S)NH$(环丙基)
A-259	$C(=S)NH$(环丁基)
A-260	$C(=S)NH$(环戊基)
A-261	$C(=S)NH$(环己基)
A-262	$C(=O)N(CH_3)_2$
A-263	$C(=O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$
A-264	$C(=O)N(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$

序号	R
A-265	$C(=O)N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$
A-266	$C(=O)N(CH_3)(C(CH_3)_3)$
A-267	$C(=O)N(CH_3)(OCH_3)$
A-268	$C(=O)N(CH_3)(OCH_2CH_3)$
A-269	$C(=O)N(CH_3)(OCH_2CH_2CH_3)$
A-270	$C(=O)N(CH_3)(OCH_2CH=CH_2)$
A-271	$C(=O)N(CH_3)$(环丙基)
A-272	$C(=O)N(CH_3)$(环丁基)
A-273	$C(=O)N(CH_3)$(环戊基)
A-274	$C(=O)N(CH_3)$(环己基)
A-275	$C(=S)N(CH_3)_2$
A-276	$C(=S)N(CH_3)(CH_2CH_3)$
A-277	$C(=S)N(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$
A-278	$C(=S)N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$
A-279	$C(=S)N(CH_3)(C(CH_3)_3)$
A-280	$C(=S)N(CH_3)(OCH_3)$
A-281	$C(=S)N(CH_3)(OCH_2CH_3)$
A-282	$C(=S)N(CH_3)(OCH_2CH_2CH_3)$
A-283	$C(=S)N(CH_3)(OCH_2CH=CH_2)$
A-284	$C(=S)N(CH_3)$(环丙基)
A-285	$C(=S)N(CH_3)$(环丁基)
A-286	$C(=S)N(CH_3)$(环戊基)
A-287	$C(=S)N(CH_3)$(环己基)
A-288	
A-289	
A-290	
A-291	
A-292	
A-293	

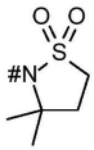
[0344]

序号	R
A-294	
A-295	
A-296	
A-297	
A-298	
A-299	
A-300	
A-301	
A-302	
A-303	

序号	R
A-304	
A-305	
A-306	
A-307	
A-308	
A-309	
A-310	
A-311	
A-312	
A-313	

[0345]

序号	R
A-314	

序号	R
A-315	

[0346] 在优选实施方案中,本发明涉及用式IIa化合物转化式II化合物而得到本文所述的式I化合物;并且其中反应条件的具体组合如下表B中的实施方案B-1至B-32所定义。实施

方案B-1至B-32所定义的所有反应在碱与化合物II的摩尔比为1:1下在大气压力下基于化合物II的量用2当量三氟乙酰氯进行,并且实施方案B-1至B-32中的其他表述具有下列含义:酰化剂IIa:基于化合物II的量为2当量的三氟乙酰氯(ac1),基于化合物II的量为2当量的三氟乙酰氟(ac2)。

[0347] 碱:吡啶(b1),2,4,6-三甲基吡啶(b2),2,6-二甲基吡啶(b3),三甲胺(b4),三乙胺(b5),二异丙基乙基胺(b6),乙酸钠(b7),乙酸钾(b8),三丁胺(b9),2-甲基吡啶(b10),3-甲基吡啶(b11),4-甲基吡啶(b12),5-乙基-2-甲基吡啶(b13),碳酸钠(b14),碳酸钾(b15)。

[0348] 碱与化合物II的摩尔比:3:1(ba1),1:1(ba2),1:50(ba2)。

[0349] 溶剂:庚烷(s1),环己烷(s2),甲苯(s3),二甲苯(s4),二氯甲烷(s5),1,2-二氯苯(s6),氯苯(s7),1,3,5-三甲基苯(s8),乙苯(s9),四氢呋喃(s10),二噁烷(s11),乙酸乙酯(s12),甲基乙基酮(s13),三氟甲苯(s14)。

[0350] 溶剂与化合物II的体积比:1:2(sa1),1:1(sa2),5:1(sa2)。

[0351] 压力:1大气压(p1),3atm(p2),8atm(p3),50atm(p4)。

[0352] 温度:-10℃(t1),0℃(t2),50℃(t3),100℃(t4)。

[0353] 这意味着例如其中酰化剂IIa是基于化合物II的量为2当量的TFAC,在吡啶以基于化合物II的量的摩尔比为1:1作为碱存在下在作为溶剂的甲苯—甲苯与化合物II的体积比为1:1—中在大气压力和50℃的温度下的反应被确定为实施方案B-2。

[0354] 表B:

[0355] B-1:b1,s3,t2;B-2:b1,s3,t3;B-3:b1,s5,t2;B-4:b1,s5,t3;B-5:b1,s10,t2;B-6:b1,s10,t3;B-7:b1,s12,t2;B-8:b1,s12,t3;B-9:b4,s3,t2;B-10:b4,s3,t3;B-11:b4,s5,t2;B-12:b4,s5,t3;B-13:b4,s10,t2;B-14:b4,s10,t3;B-15:b4,s12,t2;B-16:b4,s12,t3;B-17:b5,s3,t2;B-18:b5,s3,t3;B-19:b5,s5,t2;B-20:b5,s5,t3;B-21:b5,s10,t2;B-22:b5,s10,t3;B-23:b5,s12,t2;B-24:b5,s12,t3;B-25:无碱,s3,t2;B-26:无碱,s3,t3;B-27:无碱,s5,t2;B-28:无碱,s5,t3;B-29:无碱,s10,t2;B-30:无碱,s10,t3;B-31:无碱,s12,t2;B-32:无碱,s12,t3。

[0356] 在汇总于下表D中的其他优选实施方案D-1至D-32中,本发明涉及用TFAC转化选自化合物II.A-1至II.A-315的化合物而得到式I化合物;并且其中反应条件的具体组合在每种情况下如表B的实施方案B-1至B-32中所定义。这意味着例如其中使化合物II.A-1至II.A-315中的任一种与TFAC在表B实施方案B-2中所定义的条件下反应的反应描述于实施方案D-2中。

[0357] 表D:

[0358] D-1:b-1&II.A-1至II-A-315;D-2:b-2&II.A-1至II-A-315;D-3:b-3&II.A-1至II-A-315;D-4:b-4&II.A-1至II-A-315;D-5:b-5&II.A-1至II-A-315;D-6:b-6&II.A-1至II-A-315;D-7:b-7&II.A-1至II-A-315;D-8:b-8&II.A-1至II-A-315;D-9:b-9&II.A-1至II-A-315;D-10:b-10&II.A-1至II-A-315;D-11:b-11&II.A-1至II-A-315;D-12:b-12&II.A-1至II-A-315;D-13:b-13&II.A-1至II-A-315;D-14:b-14&II.A-1至II-A-315;D-15:b-15&II.A-1至II-A-315;D-16:b-16&II.A-1至II-A-315;D-17:b-17&II.A-1至II-A-315;D-18:b-18&II.A-1至II-A-315;D-19:b-19&II.A-1至II-A-315;D-20:b-20&II.A-1至II-A-315;D-21:b-21&II.A-1至II-A-315;D-22:b-22&II.A-1至II-A-315;D-23:b-23&II.A-1至II-A-

315;D-24:b-24&II.A-1至II-A-315;D-25:b-25&II.A-1至II-A-315;D-26:b-26&II.A-1至II-A-315;D-27:b-27&II.A-1至II-A-315;D-28:b-28&II.A-1至II-A-315;D-29:b-29&II.A-1至II-A-315;D-30:b-30&II.A-1至II-A-315;D-31:b-31&II.A-1至II-A-315;D-32:b-32&II.A-1至II-A-315。

[0359] 本发明由下列实施例说明:

[0360] 实施例1:制备N-甲基-N-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]环丙烷甲酰胺

[0361] 将5.0g(17.6mmol)N-[[4-[(Z)-N'-羟基甲脒基(hydroxyl-carbamimidoyl)]苯基]甲基]-N-甲基-环丙烷甲酰胺和25g(271mmol)甲苯放入玻璃反应器中并冷却至-22℃。然后在剧烈搅拌下在10分钟内于-22℃下将4.6g(35mmol)三氟乙酰氯连续计量加入反应混合物中。将反应混合物在-15℃至-13℃下再搅拌45分钟。然后将反应混合物加热至25℃。将25g水加入反应混合物中。在相分离之后将有机相用20g水萃取。减压(40℃;2kPa)蒸除有机相的溶剂。残余物:3.1g;HPLC纯度为76.6%;产率:42%。

[0362] 实施例2:制备2,2-二氟-N-甲基-2-[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]乙酰胺

[0363] 将20.0g(78mmol)2,2-二氟-2-[4-[(Z)-N'-羟基甲脒基]苯基]-N-甲基乙酰胺和200mL二氯甲烷放入压力反应器中并冷却至-10℃。然后在剧烈搅拌下在10分钟内于-10℃下将21.5g(162mmol)三氟乙酰氯连续计量加入反应混合物中。将反应混合物在100℃和990kPa下搅拌4小时。然后在将反应器冷却至25℃之后释放反应器压力并将200g水加入反应混合物中。在相分离之后将有机相用200g氢氧化钠水溶液(5重量%)萃取一次并用100g水萃取一次。将有机相在硫酸镁上干燥。减压(40℃;2kPa)除去溶剂。残余物:17.5g;HPLC给出76.3%的纯度;产率:66.3%。

[0364] 实施例3:制备3-对甲苯基-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑

[0365] 将100g(0.67mol)N'-羟基-4-甲基苄脒悬浮于450g(5.22mol)2-甲基四氢呋喃(Me-THF)中。在0-25℃下在5小时内总共计量加入203g(1.53mol)三氟乙酰氯。然后真空(60℃,250-5毫巴)除去挥发分,得到138g(>99%HPLC纯度,91%产率)3-对甲苯基-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑。

[0366] 实施例4:制备3-对甲苯基-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑

[0367] 将100g(0.67mol)N'-羟基-4-甲基苄脒悬浮于450g(5.22mol)Me-THF中。在40℃下在3小时内总共计量加入203g(1.53mol)三氟乙酰氯。真空(60℃,10-0.5kPa)除去挥发分,得到137g(>98%HPLC纯度,90%产率)3-对甲苯基-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑。

[0368] 实施例5:制备N-甲基-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰胺—溶剂筛选

[0369] 将0.1g(0.517mmol)N'-羟基-4-甲基苄脒悬浮于5g溶剂中。然后再室温下加入1.13-1.26g(0.0566mol)三氟乙酰氯在Me-THF或乙酸乙酯中的约10-12%溶液并搅拌1小时。下表说明在该程序之后且在几种不同有机溶剂存在下N-甲基-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰胺的HPLC%。

溶剂	HPLC%
N,N-二甲基甲酰胺	85
NMP	50
四氢-2-甲基呋喃	96
乙腈	87
四氢呋喃	92
甲基叔丁基醚	35
乙酸乙酯	85
Me-咪唑啉	99
丙酮	44
二噁烷	73
DME	96
二氯甲烷	41

[0370] 实施例6:制备N-甲基-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰胺

[0371] 将5g(0.026mol)N'-羟基-4-甲基苄脒悬浮于20g(0.232mol)Me-THF中。在室温下加入62g(0.0566mol)三氟乙酰氯在Me-THF中的约12％溶液并搅拌102小时。在加入140g 4％碳酸氢钠溶液之后分离各相。将有机相用水洗涤并真空(高达80℃和0.5kPa)除去所有挥发分,得到6.6g(>98％HPLC纯度,93％产率)N-甲基-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰胺。

[0372] 实施例7:制备N-(2-氟苯基)-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酰胺

[0373] 将N-(2-氟苯基)-4-[(Z)-N'-羟基甲脒基]苯甲酰胺(1000mg,3.65mmol)悬浮于Me-THF(10mL)中,在室温下滴加三氟乙酰氯(在Me-THF中的12％溶液;1.9g,14.63mmol)并在60℃下搅拌10小时。将反应物料用水猝灭,然后用4％碳酸氢钠溶液调节pH至8。将有机相分离,用水洗涤并真空(高达80℃和0.5kPa)除去所有挥发分,得到955mg标题产物。

[0374] 实施例8:制备4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酸

[0375] 将4-[(Z)-N'-羟基甲脒基]苯甲酸(500mg,3mmol)悬浮于Me-THF(2mL)中,在室温下滴加三氟乙酰氯(在Me-THF中的12％溶液;6.2g,6mmol)并搅拌20小时。将反应物料用水猝灭,然后用4％碳酸氢钠溶液调节pH至8。将有机相分离,用水洗涤并真空(高达80℃和0.5kPa)除去所有挥发分,得到标题产物。

[0376] 实施例9:制备N-甲基-N-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]甲烷磺酰胺

[0377] 将N'-羟基-4-[[甲基(甲基磺酰基)氨基]甲基]苄脒(500mg,2mmol)悬浮于Me-THF(2mL)中,在室温下滴加三氟乙酰氯(在Me-THF中的12％溶液;16.2g,14.63mmol)并在60℃下搅拌10小时。将反应物料用水猝灭,然后用4％碳酸氢钠溶液调节pH至8。将有机相分离,用水洗涤并真空(高达80℃和0.5kPa)除去所有挥发分,得到标题产物。

[0378] 实施例10:制备N-甲基-N-[[4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]甲基]环丙烷甲酰胺

[0379] 将N-[[4-[(Z)-N'-羟基甲脒基]苯基]甲基]-N-甲基-环丙烷甲酰胺(500mg,2mmol)悬浮于Me-THF(2mL)中,在室温下滴加三氟乙酰氯(在Me-THF中的12%溶液;6.2g,6mmol)并搅拌20小时。将反应物料用水猝灭,然后用4%碳酸氢钠溶液调节pH至8。将有机相分离,用水洗涤并真空(高达80℃和0.5kPa)除去所有挥发分,得到标题产物。