[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410092574.2

[51] Int. Cl.
C07D 213/62 (2006.01)
C07D 213/72 (2006.01)
C07D 239/28 (2006.01)
C07D 233/66 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)
C07D 285/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 7 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1328261C

[22] 申请日 2001.2.2

[21] 申请号 200410092574.2

分案原申请号 01111953.5

[30] 优先权

[32] 2000. 2. 4 [33] JP [31] 28123/00

[32] 2000. 2.29 [33] JP [31] 53521/00

[32] 2000. 9. 6 [33] JP [31] 269730/00

[73] 专利权人 住友化学株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 远山芳伴 实光穰

[56] 参考文献

EP－0563384A1 1993.10.6

WO－9841093A1 1998.9.24

WO0002866A1 2000.1.20

US4859229A 1989.8.22

审查员 刘文霞

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘维升 刘 冬

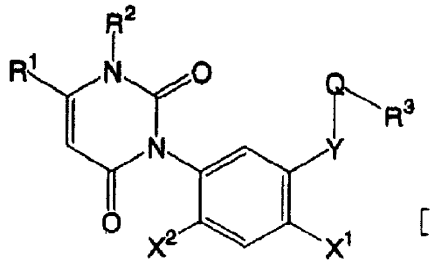
权利要求书 1 页 说明书 137 页

[54] 发明名称

尿嘧啶化合物及其应用

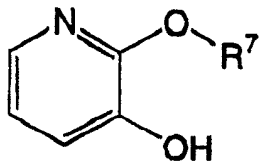
[57] 摘要

式［I］尿嘧啶化合物，其中 Q－R^3为 R^3取代的有一或两个氮的 5 或 6－元杂环基团，该杂环选自说明书中所述基团，其中，该杂环可被至少一种基团取代，Y 为氧、硫、亚胺基或 C1－C3 烷基亚胺基；R^1为 C1－C3 烷基或 C1－C3 卤代烷基，R^2为 C1－C3 烷基，R^3为羧基 C1－C6 烷基、C1－C6 烷氧羰基 C1－C6 烷基、OR^7、SR^8或 $N(R^9)R^{10}$等，X^1为卤素、氰基、硫代氨基甲酰基或硝基；X^2为氢或卤素；其中，R^7、R^8和 R^{10}各自独立为羧基 C1－C6 烷基、C1－C6 烷氧羰基 C1－C6 烷基、C1－C6 卤代烷氧羰基 C1－C6 烷基等，R^9为氢或 C1－C6 烷基。 该化合物有优良除草活性。



［I］

1. 下式化合物：



其中，R^7是C1—C6烷氧羰基C1—C6烷基。

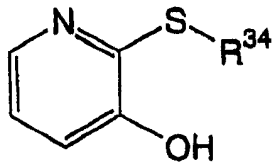
2. 根据权利要求1的化合物，选自：

2-(甲氧羰基)甲氧基-3-羟基吡啶，

2-(乙氧羰基)甲氧基-3-羟基吡啶，和

2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-3-羟基吡啶。

3. 下式化合物：



其中，R^{34}是C1—C6烷氧羰基甲基、1-（C1—C6烷氧羰基）乙基、C1—C6卤代烷氧羰基甲基、1-(C1—C6卤代烷氧羰基)乙基、C3—C8环烷氧基羰基甲基、1-(C3—C8环烷氧基羰基)乙基。

尿嘧啶化合物及其应用

本申请是申请号为01111953.5的申请的分案申请，申请号为01111953.5的申请的申请日为2001年2月2日。

技术领域

本发明涉及尿嘧啶化合物及其应用。

背景技术

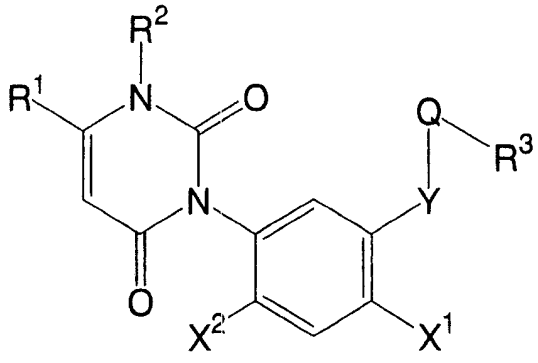
当前，市场上提供和投入使用的有很多除草剂，但是，由于所控制的杂草种类繁多并且它们的生长期长，因此需要除草活性更高和广谱除草的除草剂，而且对作物没有毒害性。

USP 4,859,229、WO92/11244、WO97/01541、WO97/05116、WO98－41093等公开了一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，其性能有所不足。

发明内容

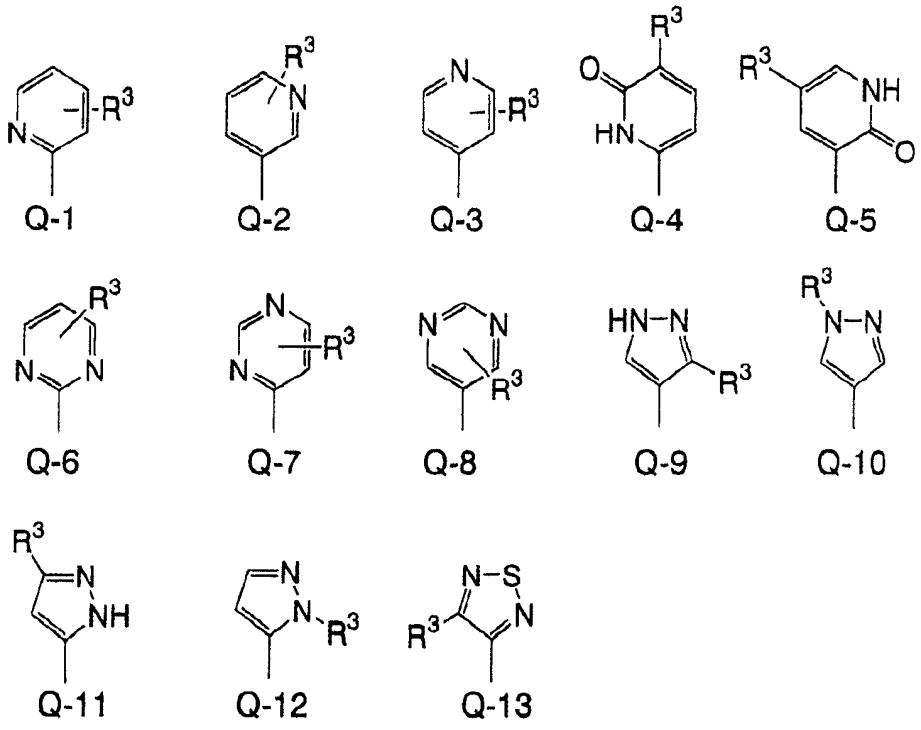
本发明的目的是提供具有优良除草活性的化合物。

本发明人为了寻找具有优良除草活性的化合物而进行了深入的研究，结果发现，下式（I）的尿嘧啶化合物具有优越的除草活性，从而完成了本发明，也就是说，本发明提供了式[I]化合物（以下称为本发明化合物）：



[I]

[其中 Q-R^3 表示 R^3 取代的具有一个或两个氮的 5-元或 6-元杂环基团，该杂环选自以下式子表示的基团：

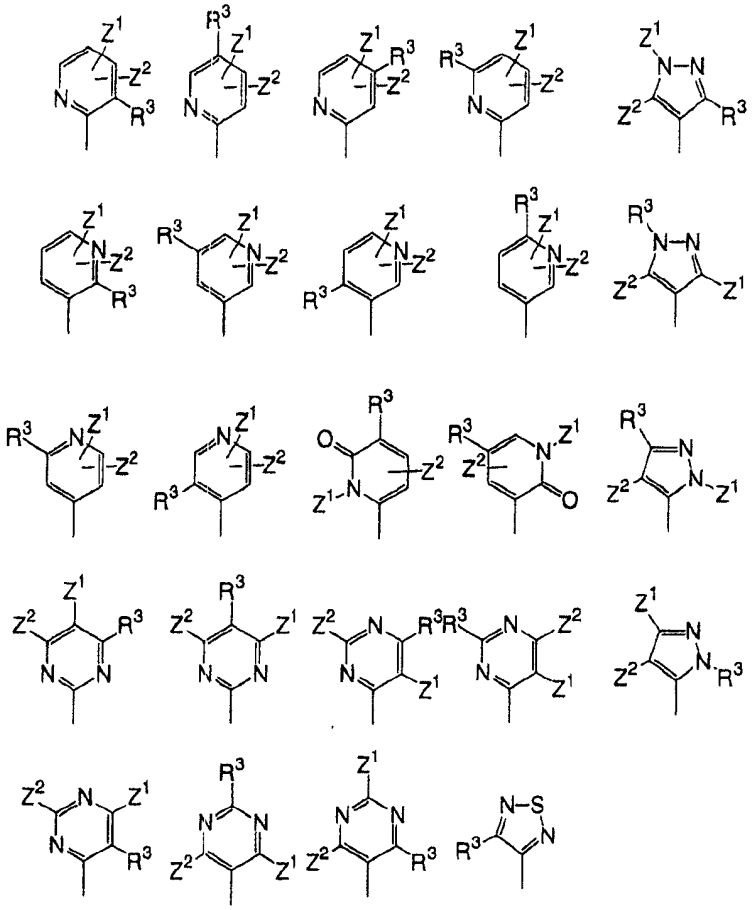


(其中，该杂环可以被至少一种选自下面的基团所取代：卤素、C1－C6 烷基、C1－C6 卤代烷基、C2－C6 链烯基、C2－C6 卤代链烯基、C2－C6 炔基、C2－C6 卤代炔基、C1－C6 烷氧基 C1－C6 烷基、C1－C6 烷氧基、C1－C6 卤代烷氧基、C1－C6 烷氧羰基 C1－C6 烷氧基、C1－C6 烷氧羰基 C1－C6 烷基、氰基、羟基、巯基、氧代和硫代。)，Y 表示氧、硫、亚胺基或 C1－C3 烷基亚胺基；R^1 表示 C1－C3 烷基或 C1－C3 卤代烷基，R^2 表示 C1－C3 烷基，R^3 表示羧基 C1－C6 烷基、C1－C6 烷氧羰基 C1－C6 烷基、C1－C6 卤代烷氧羰基 C1－C6 烷基、C3－C6 链烯基氧羰基 C1－C6 烷基、C3－C6 卤代链烯基氧羰基 C1－C6 烷基、C3－C6 炔基氧羰基 C1－C6 烷基、C3－C6 卤代炔基氧羰基 C1－C6 烷基、OR^7、SR^8 或 $N(R^9)R^{10}$，X^1 表示卤素、氰基、硫代氨基甲酰基或硝基；X^2 表示氢或卤素；

{其中，R^7、R^8 和 R^{10} 各自独立地表示羧基 C1－C6 烷基、C1－C6 烷氧羰基 C1－C6 烷基、C1－C6 卤代烷氧羰基 C1－C6 烷基、C3－C6 链烯基氧羰基 C1－C6 烷基、C3－C6 卤代链烯基氧羰基 C1－C6 烷基、C3－C6 炔基氧羰基 C1－C6 烷基、C3－C6 卤代炔基氧羰基 C1－C6 烷基、C3－C8 环烷基氧羰基 C1－C6 烷基、C3－C8 卤代环烷基氧羰基 C1－C6 烷基、C3－C8 环烯基氧羰基 C1－C6 烷基、C3－C8 卤代环烯基氧羰基 C1－C6 烷基、C1－C6 烷氧羰基 C1－C6 烷氧羰基 C1－C6 烷基、C1－C8 亚烷基氨基氧羰基 C1－C6 烷基、可取代的苯基氧羰基 C1－C6 烷基、可取代的苯基 C1－C4 烷氧羰基 C1－C6 烷基、C1－C6 烷氧基氨基羰基 C1－C6 烷基、(C1－C6 烷氧

基)(C1－C3 烷基)氨基羰基 C1－C6 烷基、C1－C6 烷基氨基羰基 C1－C6 烷基、(C1－C6 烷基)C1－C6 烷基氨基羰基 C1－C6 烷基、可取代的苯基氨基羰基 C1－C6 烷基、或可取代的苯基 C1－C4 烷基氨基羰基 C1－C6 烷基，R^9 表示氢或 C1－C6 烷基。}。]；以及含有它们的任何一种作为活性组分的除草剂。

在本发明中，作为 Q-R^3 表示的基团，举例列举了下式基团：



[其中，R^3 同上所定义，Z^1 和 Z^2 各自独立地表示氢、卤素、C1－C6 烷基、C1－C6 卤代烷基、C2－C6 链烯基、C2－C6 卤代链烯基、C2－C6 炔基、C2－C6 卤代炔基、C1－C6 烷氧基 C1－C6 烷基、C1－C6 烷氧基、C1－C6 卤代烷氧基、C1－C6 烷氧基羰基 C1－C6 烷氧基或氰基(其中，Z^1 或 Z^2 表示的卤素是指氟、氯、溴或碘，C1－C6 烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、s-丁基、t-丁基等，C1－C6 卤代烷基的例子包括溴甲基、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，C2－C6 链烯基的例子包括烯丙基、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，C2－C6 卤代

链烯基的例子包括 1-氯烯丙基、1-溴烯丙基、2-氯烯丙基、3,3-二氯烯丙基等，C2－C6 炔基的例子包括 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，C2－C6 卤代炔基的例子包括 3-溴-2-丙炔基、3-碘-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，C1－C6 烷氧基 C1－C6 烷基的例子包括甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、1-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、乙氧基甲基、2-乙氧基乙基、3-乙氧基丙基、异丙氧基甲基、2-异丙氧基乙基等，C1－C6 烷氧基的例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、s-丁氧基、t-丁氧基等，C1－C6 卤代烷氧基的例子包括氯甲氧基、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，C1－C6 烷氧羰基 C1－C6 烷氧基的例子包括甲氧羰基甲氧基、乙氧羰基甲氧基、丙氧羰基甲氧基、异丙氧羰基甲氧基、1-甲氧羰基乙氧基、1-乙氧羰基乙氧基、1-丙氧羰基乙氧基、1-异丙氧羰基乙氧基、2-甲氧羰基乙氧基、2-乙氧羰基乙氧基、2-丙氧羰基乙氧基、2-异丙氧羰基乙氧基等，C1－C6 烷氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括甲氧羰基甲基、乙氧羰基甲基、丙氧羰基甲基、异丙氧羰基甲基、叔丁氧羰基甲基、戊氧羰基甲基、1-甲氧羰基乙基、1-乙氧羰基乙基、1-丙氧羰基乙基、1-异丙氧羰基乙基、1-丁氧羰基乙基、1-叔丁氧羰基乙基等)]。

R^3 表示的羧基 C1－C6 烷基的例子包括羧基甲基、1-羧基乙基、2-羧基乙基等，C1－C6 烷氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括甲氧羰基甲基、乙氧羰基甲基、丙氧羰基甲基、异丙氧羰基甲基、丁氧羰基甲基、异丁氧羰基甲基、叔丁氧羰基甲基、戊氧羰基甲基、异戊氧羰基甲基、t-戊氧羰基甲基、1-甲氧羰基乙基、1-乙氧羰基乙基、1-丙氧羰基乙基、1-异丙氧羰基乙基、1-丁氧羰基乙基、1-异丁氧羰基乙基、1-叔丁氧羰基乙基、2-甲氧羰基乙基、2-乙氧羰基乙基等，C1－C6 卤代烷氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括氯甲氧羰基甲基、2-氟乙基氧羰基甲基、2-氯丙基氧羰基甲基、1-氯-2-丙基氧羰基甲基、2,2,2-三氟乙基氧羰基甲基等。C3－C6 链烯基氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括烯丙基氧羰基甲基、1-甲基-2-丙烯基氧羰基甲基、2-甲基-2-丙烯基氧羰基甲基、2-丁烯基氧羰基甲基、1-烯丙基氧羰基乙基、1-(1-甲基-2-丙烯基氧羰基)乙基、1-(2-甲基-2-丙烯基氧羰基)乙基、2-烯丙基氧羰基乙基、2-(2-甲基-2-丙烯基氧羰基)乙基等，C3－C6 卤代链烯基氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括 1-氯烯丙基氧羰基甲基、1-(1-氯烯丙基氧羰基)乙基、2-氯烯丙基氧羰基甲基、1-(2-氯烯丙基氧羰基)乙基等，C3－C6 炔基氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括炔丙基氧羰基甲基、1-甲基-2-丙炔基氧羰基甲基、1-炔丙基氧羰基乙基、1-(1-甲基-2-丙炔基氧羰基)乙基、2-炔丙基氧羰基乙基、2-

(1-甲基-2-丙炔基氧羰基)乙基等，C3－C6 卤代炔基氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括(3-氯-2-丙炔基氧羰基)甲基、1-(3-氯-2-丙炔基氧羰基)乙基、(1-氯-2-丙炔基氧羰基)甲基、1-(1-氯-2-丙炔基氧羰基)乙基等。

Y 表示的 C1－C3 烷基亚氨基的例子包括甲基亚胺基、乙基亚胺基等。

R^1 表示的 C1－C3 烷基是指甲基、乙基、丙基、异丙基，C1－C3 卤代烷基的例子包括溴甲基、氯甲基、氟甲基、二氯甲基、氯二氟甲基、三氯甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、1,1-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基等。

R^2 表示的 C1－C3 烷基是指甲基、乙基、丙基或异丙基。

R^7、R^8 和 R^{10} 表示的羧基 C1－C6 烷基的例子包括羧甲基、1-羧基乙基、2-羧基乙基等，C1－C6 烷氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括甲氧羰基甲基、乙氧羰基甲基、丙氧羰基甲基、异丙氧羰基甲基、丁氧羰基甲基、异丁氧羰基甲基、s-丁氧羰基甲基、叔丁氧羰基甲基、戊氧羰基甲基、异戊氧羰基甲基、t-戊氧羰基甲基、1-甲氧羰基乙基、1-乙氧羰基乙基、1-丙氧羰基乙基、1-异丙氧羰基乙基、1-丁氧羰基乙基、1-异丁氧羰基乙基、1-s-丁氧羰基乙基、1-叔丁氧羰基乙基、2-甲氧羰基乙基、2-乙氧羰基乙基等，C1－C6 卤代烷氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括氯甲基氧羰基甲基、2-氟乙基氧羰基甲基、2-氯丙基氧羰基甲基、1-氯-2-丙基氧羰基甲基、2,2,2-三氟乙基氧羰基甲基等，C3－C6 链烯基氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括烯丙基氧羰基甲基、1-甲基-2-丙烯基氧羰基甲基、2-甲基-2-丙烯基氧羰基甲基、2-丁烯基氧羰基甲基、1-烯丙基氧羰基乙基、1-(1-甲基-2-丙烯基氧羰基)乙基、1-(2-甲基-2-丙烯基氧羰基)乙基、2-烯丙基氧羰基乙基、2-(1-甲基-2-丙烯基氧羰基)乙基、2-(2-甲基-2-丙烯基氧羰基)乙基等，C3－C6 卤代链烯基氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括 1-氯-2-丙烯基氧羰基甲基、1-(2-氯-2-丙烯基氧羰基)乙基等，C3－C6 炔基氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括炔丙基氧羰基甲基、1-甲基-2-丙炔基氧羰基甲基、1-炔丙基氧羰基乙基、1-(1-甲基-2-丙炔基氧羰基)乙基、2-炔丙基氧羰基乙基、2-(1-甲基-2-丙炔基氧羰基)乙基等，C3－C6 卤代炔基氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括 1-溴-2-丙炔基氧羰基甲基、1-(1-氯-2-丙炔基氧羰基)乙基等，C3－C8 环烷氧基羰基 C1－C6 烷基的例子包括环丙基氧羰基甲基、环戊基氧羰基甲基、1-(环丁基氧羰基)乙基等，C3－C8 卤代环烷氧基羰基 C1－C6 烷基的例子包括 2,2-二氟环戊基氧羰基甲基、2-溴环戊基氧羰基甲基、1-(2-氯环丁基氧羰基)乙基等，C3－C8 环烯基氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括 2-环戊烯基氧羰基甲基、1-(2-环丁烯基氧羰基)乙基等，C3－C8 卤代环烯基氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括 4-溴-2-环丁烯基氧羰基甲基和 1-(4-溴-2-环戊烯基氧羰基)乙基等，C1－C6 烷氧羰基 C1－C6

烷氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括甲氧羰基甲氧羰基甲基、2-(甲氧羰基)-2-丙氧羰基甲基、1-[1-(乙氧羰基)乙氧羰基]乙基等，C1－C8 亚烷基氨基氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括异亚丙基氨基氧羰基甲基、2-(异亚丙基氨基氧羰基)乙基等，可取代的苯氧基羰基 C1－C6 烷基的例子包括苯氧羰基甲基、1-苯氧羰基乙基等，可取代的苯基 C1－C4 烷氧羰基 C1－C6 烷基的例子包括苄氧羰基甲基、1-苄氧羰基乙基等，C1－C6 烷氧基氨基羰基 C1－C6 烷基的例子包括甲氧基氨基羰基甲基、1-甲氧基氨基羰基乙基等，乙氧基氨基羰基甲基、1-乙氧基氨基羰基乙基等(C1－C6 烷氧基)(C1－C3 烷基)氨基羰基 C1－C6 烷基的例子包括(甲氧基)(甲基)氨基羰基甲基、1-(甲氧基)(甲基)氨基羰基乙基、 (乙氧基)(甲基)氨基羰基甲基、1-(乙氧基)(甲基)氨基羰基乙基等，C1－C6 烷基氨基羰基 C1－C6 烷基的例子包括甲基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基甲基、异丙基氨基羰基甲基、1-甲基氨基羰基乙基、1-异丁基氨基羰基乙基等，(C1－C6 烷基)(C1－C6 烷基)氨基羰基 C1－C6 烷基的例子包括二甲基氨基羰基甲基、1-二甲基氨基羰基乙基等， 可取代的苯基氨基羰基 C1－C6 烷基的例子包括苯基氨基羰基甲基、1-苯基氨基羰基乙基等。可取代的苯基 C1－C4 烷基氨基羰基 C1－C6 烷基的例子包括苄氨基羰基甲基、1-苄氨基羰基乙基等。

R^9 表示的 C1－C6 烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基等，和

X^1 和 X^2 表示的卤素是指氟、氯、溴或碘。

从除草活性角度考虑，本发明化合物中优选的是，其中的 Q-R^3 是 Q-1、Q-2 或 Q-6；Y 是氧或硫，更优选氧；R^1 是氟取代的甲基（例如，三氟甲基、氯二氟甲基、二氟甲基等）或氟取代的乙基（例如，五氟乙基、1,1-二氟乙基等），更优选三氟甲基；R^2 是甲基或乙基，更优选甲基；R^3 是 C1－C4 烷氧羰基 C1－C4 烷基、C1－C4 烷氧羰基 C1－C4 烷氧基、C3－C7 环烷基氧羰基 C1－C4 烷氧基、C1－C4 烷氧羰基 C1－C4 烷硫基或 C1－C4 烷氧羰基 C1－C4 烷基氨基，更优选 C1－C2 烷氧羰基 C1－C2 烷氧基；X^1 是卤素，更优选氯和/或 X^2 是卤素，更优选氟。

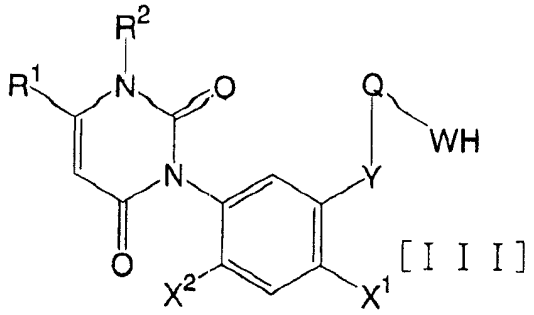
有些情况下，本发明化合物可以存在基于双键的几何异构体、基于不对称碳的光学异构体和非对映异构体，本发明化合物还包括这些异构体和它们的混合物。

以下阐明制备本发明化合物的方法。

举例而言，本发明化合物可以通过下面的(制备方法 1)－(制备方法 10)进行制备。

(制备方法 1)

制备其中 R^3 是 OR^7、SR^8 或 $N(R^9)R^{10}$ 的本发明化合物[I]，可以在碱的存在下，将式[III]表示的化合物[III]



[I I I]

[其中，R^1、R^2、Y、Q、X^1和X^2同上所定义，而W表示氧、硫、亚胺基或、C1－C3烷基亚胺基，如甲基亚胺基等]

与式[IV]表示的化合物[IV]反应

R^{11}—R^{12} [IV]

[其中，R^{11}表示羧基C1－C6烷基、C1－C6烷氧羰基C1－C6烷基、C1－C6卤代烷氧羰基C1－C6烷基、C3－C6链烯基氧羰基C1－C6烷基、C3－C6炔基氧羰基C1－C6烷基、可取代的苯氧基羰基C1－C6烷基、可取代的苯基C1－C4烷氧羰基C1－C6烷基、C1－C6烷氧基氨基羰基C1－C6烷基、(C1－C6烷氧基)(C1－C3烷基)氨基羰基C1－C6烷基、C1－C6烷基氨基羰基C1－C6烷基、(C1－C6烷基)C1－C6烷基氨基羰基C1－C6烷基、可取代的苯基氨基羰基C1－C6烷基、或可取代的苯基C1－C4烷基氨基羰基C1－C6烷基，而R^{12}表示离去基团，如氯、溴、碘、甲磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基等]。

该反应通常在溶剂中进行，反应温度通常为0－200℃，反应时间一般是即刻完成到72小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于1 mol的化合物[III]，化合物[IV]的用量是1 mol，碱的用量是1 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的碱，举例列出的有机碱有吡啶、喹啉、苄基二甲胺、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、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、三乙胺、三正丙基胺、三异丙基胺、三正丁基胺、二异丙基乙基胺等；无机碱有碳酸锂、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、氢氧化钾等。

所使用的溶剂，举例列出的有：脂肪烃如n-己烷、n-庚烷、石油英（ligroin）、环己烷、石油醚等；芳烃如苯、甲苯、二甲苯等；芳香卤代烃如氯苯、二氯苯、三氟甲苯等；醚如乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚、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、N-甲基-2-吡咯烷酮等；硫化合物如二甲亚砜、环丁砜等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过以下例如操作 1)或 2)，获得所要的本发明化合物。

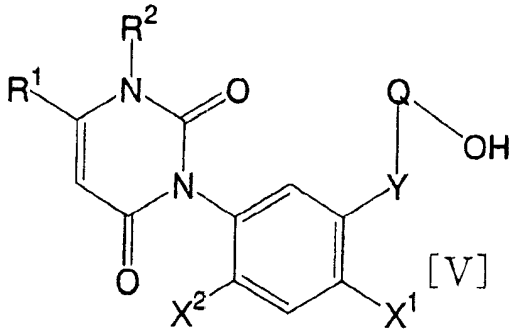
1)将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。

2)将即得反应溶液浓缩，或者必要时将其过滤，再浓缩滤液。

所得到的本发明化合物还可以通过色谱、重结晶等操作进行纯化。

(制备方法 2)

制备其中 R^3 是 OR^7 的本发明化合物[I]，可以在脱水试剂存在下，将式[V]表示的化合物[V]



[V]

[其中，R^1、R^2、Y、Q、X^1 和 X^2 同上所定义]

与式[VI] 表示的醇化合物[VI]反应

R^7—OH [VI]

[其中，R^7 同上所定义]。

该反应通常在溶剂中进行，反应温度通常为-20—150℃，优选 0—100℃，反应时间一般是即刻完成到 48 小时。

所使用的脱水试剂，举例列出的是三芳基膦（如三苯基膦等），和偶氮二甲酸二(低级烷基)酯（如偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二异丙基酯等）的组合。

至于反应试剂的用量，对于 1 mol 的化合物[V]而言，醇化合物[VI]的用量是 1—3 mol ，优选 1—1.5mol；用作脱水试剂的三芳基膦用量是是 1—3 mol ，优选 1—1.5mol，偶氮二甲酸二(低级烷基)酯用量是 1—3 mol ，优选 1—1.5mol。根据反应条件，这些试剂的比例是可以任选改变的。

所使用的溶剂，举例列出的有：脂肪烃如 n-己烷、n-庚烷、石油英、环己烷、石

油醚等；芳烃如甲苯、二甲苯等；卤代芳烃如氯苯、三氟甲苯等；醚如乙醚、二异丙基醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚等；酯如乙酸乙酯等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过以下例行操作1)或2)，获得所要的本发明化合物。

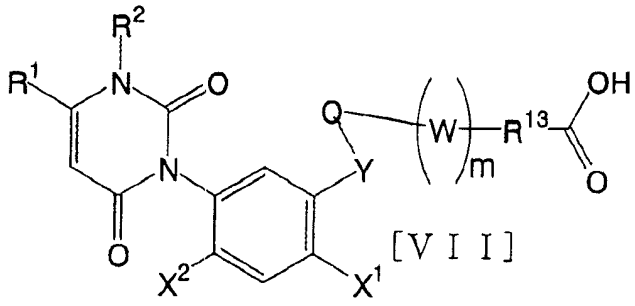
1)将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩，残留物进行色谱分离。

2)将即得反应溶液浓缩，残留物进行色谱分离。

所得到的本发明化合物还可以通过如重结晶等操作进行纯化。

(制备方法3)

制备本发明的一些化合物，可以将式[VII]表示的羧酸化合物[VII]



[VII]

[其中，R^1、R^2、Y、Q、X^1、X^2和W同上所定义，R^{13}表示C1－C6[1,1-]亚烷基(alkylidene)或C2－C6亚烷基(alkylene)，以及m为0或1的整数。]

与式[VIII]表示的醇化合物[VIII]作为原料

$HO-R^{14}$ [VIII]

[其中，R^{14}表示C1－C6烷基、C1－C6卤代烷基、C3－C6链烯基、C3－C6卤代链烯基、C3－C6炔基或C3－C6卤代炔基]。

举例而言，进行该反应是将羧酸化合物[VII]与氯化试剂反应，得到酰氯（以下称为<步骤3－1>），然后将该酰氯与醇化合物[VIII]在碱的存在下进行反应（以下称为<步骤3－2>）。

<步骤3－1>在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度通常为0－150℃，反应时间一般是即刻完成到24小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于1 mol的羧酸化合物[VII]，氯化试剂的用量是1 mol，但是根据反应条件，这些试剂的比例是可以任选改变的。

所用的氯化试剂，举例列出的有亚硫酰氯、硫酰氯、光气、草酰氯、三氯化磷、五氯化磷、三氯氧化磷等。

所使用的溶剂，举例列出的有：脂肪烃如n-己烷、n-庚烷、壬烷、癸烷、石油英、

环己烷、石油醚等；芳烃如苯、甲苯、二甲苯、1,3,5-三甲苯等；脂肪卤代烃如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、1,2,3-三氯丙烷等；芳香卤代烃如一氯苯、二氯苯、三氟甲苯等；醚如乙醚、二异丙基醚、甲基-叔丁基醚、1,4-二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚、二甘醇二甲醚等；酯如乙酸乙酯等；或者它们的混合物。

反应完成后，例如将反应溶液浓缩，浓缩残留物随即用于<步骤3－2>。

<步骤3－2>在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度通常为-20－100℃，反应时间一般是即刻完成到24小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于1 mol<步骤3－1>所用的羧酸化合物[VII]，醇化合物[VIII]和碱的的用量分别是1 mol ，但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的碱，举例列出的有无机碱如碳酸氢钠、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、4-二甲基氨基吡啶、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-乙基吡啶、5-乙基-2-甲基吡啶等，以及叔胺如三乙胺、二异丙基乙胺、三正丙基胺、三正丁基胺、苄基二甲胺、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。

所使用的溶剂，举例列出的有：脂肪烃如n-己烷、n-庚烷、壬烷、癸烷、石油英、环己烷、石油醚等；芳烃如苯、甲苯、二甲苯、1,3,5-三甲苯等；脂肪卤代烃如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、1,2,3-三氯丙烷等；芳香卤代烃如一氯苯、二氯苯、三氟甲苯等；醚如乙醚、二异丙基醚、甲基-叔丁基醚、1,4-二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚、二甘醇二甲醚等；酯如乙酸乙酯等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过以下例行操作1)或2)，获得所要的本发明化合物。

1)将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。

2)将即得反应溶液浓缩，或者必要时进行过滤，浓缩滤液。

所得到的本发明化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

进行该反应，还可以在缩合剂的存在、有或没有碱的条件下，于溶剂中将化合物[VII]和化合物[VIII]反应；反应温度通常为0－100℃，反应时间一般是即刻完成到48小时。

作为缩合剂，列出的有碳酰二咪唑、二环己基碳二亚胺、1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐等。

作为碱，列出的有机碱有三乙胺、二异丙基乙胺等。

至于反应试剂的用量，对于1 mol的化合物[VII]而言，化合物[VIII]的用量是1—3 mol，缩合剂的用量是是1—3 mol，碱的用量是是0.5—3 mol，根据反应条件，这些试剂的比例是可以任选改变的。

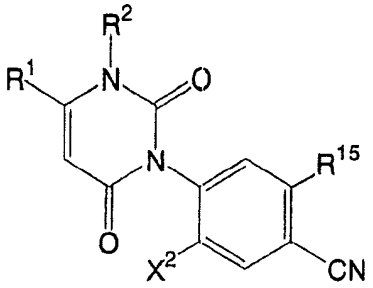
所使用的溶剂，列出的有：二氯甲烷，酰胺如N,N-二甲基甲酰胺，醚如四氢呋喃等；或者它们的混合物。

反应完成后，要得到所需本发明化合物，可以例行地将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。所得到的本发明化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

除了所述方法以外，该反应还可以其它已知的方法进行，其中是在酸催化剂存在下进行的。

(制备方法4)

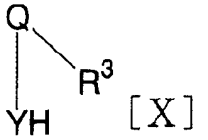
制备其中X^1是氰基的本发明化合物[I]，可以在碱的存在下，将式[IX]表示的尿嘧啶化合物[IX]



[IX]

[其中，R^1、R^2和X^2同上所定义，而R^{15}表示氟、氯、溴或碘]

与式[X]表示的化合物[X]反应



[X]

[其中Y、Q和R^3同上所定义。]

该反应通常在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度通常为0—200℃，反应时间一般是即刻完成到24小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于1 mol的尿嘧啶化合物[IX]，化合物[X]的用量是1 mol，碱的用量是1 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的碱，列出的有机碱如1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、三乙胺、二异丙基乙胺等；无机碱如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢化钠、氢化钾、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等。

所使用的溶剂，举例列出的有：脂肪烃如n-己烷、n-庚烷等；芳烃如甲苯、二甲苯等；芳香卤代烃如氯苯、三氟甲苯等；醚如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚、二甘醇二甲醚等；酮如甲基异丁基酮等；酯如乙酸乙酯、乙酸丁酯等；腈如乙腈、异丁腈等；酰胺如N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等；硫化合物如二甲亚砜、环丁砜等；或者它们的混合物。

该反应有时可以使用催化剂来加速进行，作为催化剂，列出的有碘化铜、溴化铜、氯化铜、铜粉等。对于1 mol的尿嘧啶化合物[IX]，反应中催化剂的用量为0.0001－1 mol，根据反应条件，这一比例是可以任选改变的。

反应完成后，可以通过以下例行操作1)或2)，获得所要的本发明化合物：

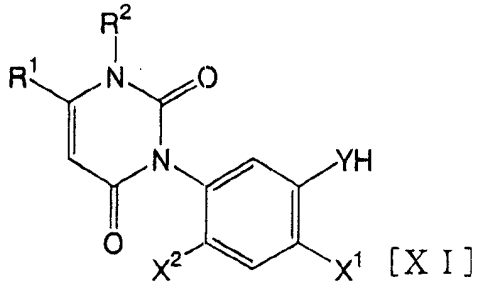
1)将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。

2)将即得反应溶液浓缩，或者必要时将其过滤，再浓缩滤液。

所得到的本发明化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

(制备方法5)

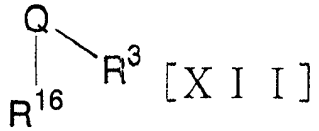
制备本发明化合物，可以在碱的存在下，将式[XI]表示的尿嘧啶化合物[XI]



[XI]

[其中，R^1、R^2、Y、X^1和X^2同上所定义。]

与式[XII]表示的化合物[XII]反应



[XII]

[其中R^{16}表示离去基团如氟、氯、溴、碘、甲磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基等，和R^3

同上所定义。]

该反应通常在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度通常为室温－200℃，反应时间一般是即刻完成到24小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于1 mol的化合物[XI]，化合物[XII]的用量是1 mol，碱的用量是1 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的碱，列出的有机碱如N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、三乙胺、二异丙基乙胺等；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、氢氧化钠、氢氧化钾等。

所使用的溶剂，举例列出的有：脂肪烃如n-己烷、n-庚烷、石油英、环己烷、石油醚等；芳烃如甲苯、二甲苯等；芳香卤代烃如氯苯、三氟甲苯等；醚如乙醚、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；酯如乙酸乙酯、乙酸丁酯等；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、N-甲基-2-吡咯烷酮等；硫化合物如二甲亚砜、环丁砜等；或者它们的混合物。

该反应有时可以使用催化剂来加速进行。

对于1 mol的化合物[XI]，反应中催化剂的用量优选为0.0001－1 mol，根据反应条件，这一比例是可以任选改变的。

作为催化剂，列出的有铜化合物如碘化铜、溴化铜、氯化铜、铜粉等，以及冠醚如12-冠-4、15-冠-5、18-冠-6等。

反应完成后，可以通过以下例行操作1)或2)，获得所要的本发明化合物：

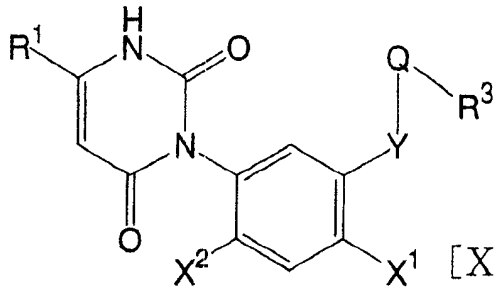
1)将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。

2)将即得反应溶液浓缩，或者必要时将其过滤，再浓缩滤液。

所得到的本发明化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

(制备方法6)

制备本发明化合物，可以在碱的存在下，将式[XXXI]表示的尿嘧啶化合物[XXXI]



[XXXI]

[其中，R^1、R^3、Y、Q、X^1和X^2同上所定义。]

与式[XXXX] 表示的化合物[XXXX]反应

$R^{12}—R^2$ [XXXX]

[其中，R^2、R^{12}同上所定义]。

该反应通常在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度通常为-20—150℃，反应时间一般是即刻完成到24小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于 1 mol 的尿嘧啶化合物[XXXI]，化合物[XXXX]的用量是1 mol ，碱的用量是1 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的碱，列出的有机碱如吡啶、喹啉、苄基二甲胺、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、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、三乙胺、三正丙基胺、三异丙基胺、三正丁基胺、二异丙基乙胺等，金属烷氧化物如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等；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、氢氧化钾等。

所使用的溶剂，举例列出的有：脂肪烃如n-己烷、n-庚烷、石油英、环己烷、石油醚等；芳烃如苯、甲苯、二甲苯等；芳香卤代烃如氯苯、二氯苯、三氟甲苯等；醚如乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚、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；酯如乙酸乙酯、乙酸丁酯等；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、N-甲基-2-吡咯烷酮等；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、叔丁醇等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过以下例行操作1)、2)或3)，获得所要的本发明化合物。

1) 将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。

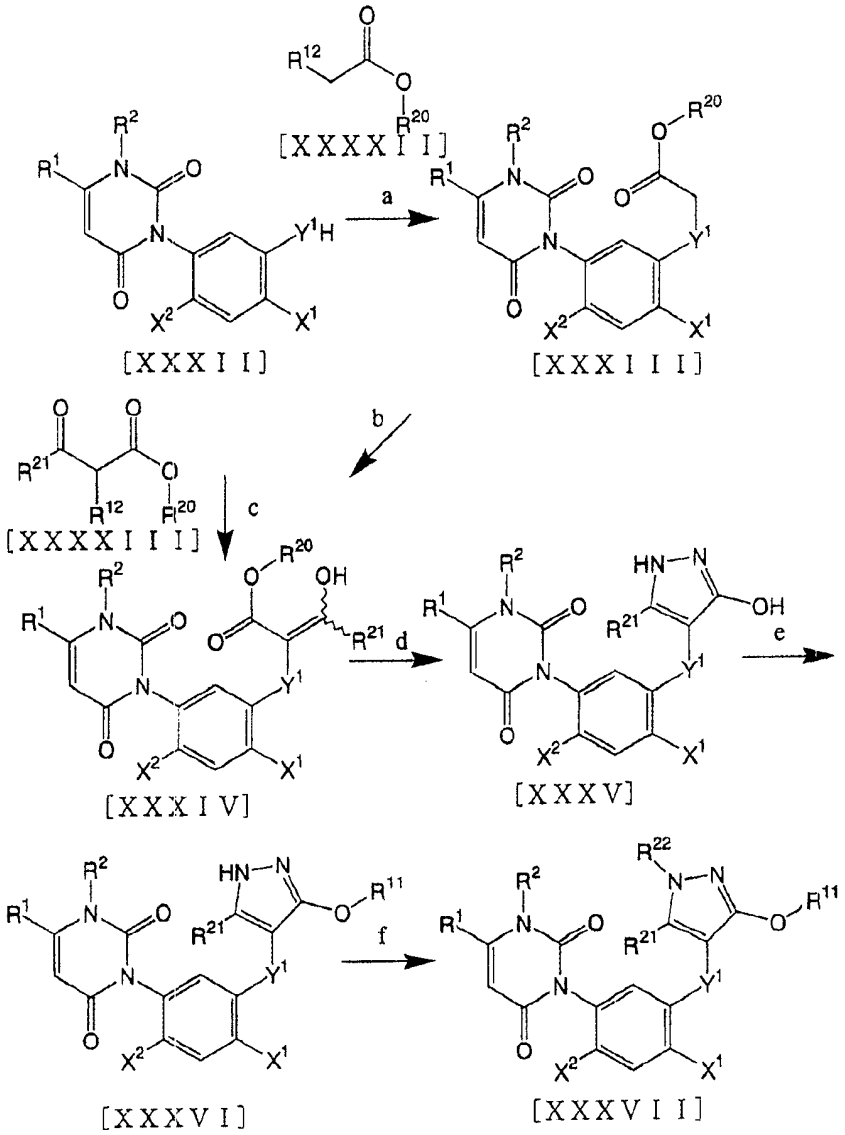
2) 将反应溶液倒入水中，过滤收集沉淀。

3) 将即得反应溶液浓缩，或者必要时将其过滤，再浓缩滤液。

所得到的本发明化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

(制备方法7)

其中Q是吡唑二基的本发明化合物[I]，可以按照下面方案所示的方法进行制备。



[其中，R^1、R^2、R^{11}、R^{12}、X^1和X^2同上所定义，R^{20}表示低级烷基如甲基、乙基等，R^{21}表示氢、C1—C6烷基、C2—C6链烯基或C2—C6炔基，R^{22}表示C1—C6烷基、C2—C6链烯基或C2—C6炔基，Y^1表示氧、硫、或烷基亚胺基。]

<步骤a>：从化合物[XXXII]制备化合物[XXXIII]的步骤

制备化合物[XXXIII]，可以在碱的存在下，将化合物[XXXII]与化合物[XXXXII]

反应。

该反应通常在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度通常为0－150℃，反应时间一般是即刻完成到24小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于1 mol的化合物[XXXII]，化合物[XXXXII]的用量是1 mol，碱的用量是1 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的碱，列出的有机碱如吡啶、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、三乙胺、二异丙基乙胺等，金属烷氧化物如甲醇钠、叔丁醇钾等；无机碱如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等。

所使用的溶剂，举例列出的有：脂肪烃如n-己烷、n-庚烷、石油英、石油醚等；芳烃如甲苯、二甲苯等；芳香卤代烃如氯苯、二氯苯、三氟甲苯等；醚如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚等；酮如丙酮、2-丁酮、甲基异丁基酮等；酯如乙酸乙酯等；腈如乙腈、异丁腈等；酰胺如N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等；硫化合物如二甲亚砜、环丁砜等；醇如甲醇、乙醇、叔丁醇等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过以下例行操作1)或2)，获得所要的本发明化合物。

1) 将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。

2) 将即得反应溶液浓缩，或者必要时将其过滤，再浓缩滤液。

所要的化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

<步骤b>：从化合物[XXXIII]制备化合物[XXXIV]的步骤

制备化合物[XXXIV]，可以在碱的存在下，将化合物[XXXIII]与甲酰化试剂反应。

该反应通常在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度通常为0－100℃，反应时间一般是即刻完成到24小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于1 mol的化合物[XXXIII]，甲酰化试剂的用量是1 mol，碱的用量是1 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的碱，列出的有：金属烷氧化物如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等；无机碱如氢化钠、氢化钾、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等。

所使用的溶剂，举例列出的有：醚如乙醚、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；酯如乙酸乙酯、乙酸丁酯等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过以下例行操作1)或2)，获得所要的本发明化合物。

1) 将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。

2) 将即得反应溶液浓缩，或者必要时将其过滤，再浓缩滤液。

所要的化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

<步骤 c (R^{21} 不是氢)>：从化合物[XXXII]制备化合物[XXXIV]的步骤

制备化合物[XXXIV]，可以在碱的存在下，将化合物[XXXII]与化合物[XXXXIII]反应。

该反应通常在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度通常为 0—150℃，反应时间一般是即刻完成到 24 小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于 1 mol 的化合物[XXXII]，化合物[XXXXIII]的用量是 1 mol ，碱的用量是 1 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的碱，列出的有：有机碱如吡啶、喹啉、苄基二甲胺、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、三乙胺、二异丙基乙胺等，金属烷氧化物如叔丁醇钾等；无机碱如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、氢化钠、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等。

所使用的溶剂，举例列出的有：脂肪烃如 n-己烷、n-庚烷、石油英、石油醚等；芳烃如甲苯、二甲苯等；芳香卤代烃如氯苯、三氟甲苯等；醚如二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚等；酮如丙酮、2-丁酮、甲基异丁基酮等；酯如乙酸乙酯、乙酸丁酯等；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、N-甲基-2-吡咯烷酮等；硫化合物如二甲亚砜、环丁砜等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过以下例行操作 1)或 2)，获得所要的本发明化合物。

1) 将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。

2) 将即得反应溶液浓缩，或者必要时将其过滤，再浓缩滤液。

所要的化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

<步骤 d>：从化合物[XXXIV]制备化合物[XXXV]的步骤

制备化合物[XXXV]，可以在溶剂中，将化合物[XXXIV]与肼化合物反应。

反应温度通常为 0—200℃，优选室温至回流温度，反应时间一般是即刻完成到 24 小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于 1 mol 的化合物[XXXIV]，肼化合物的用量是 1 mol；但是根据反应条件，该比例是可以任选改变的。

所使用肼化合物，列出的有一水合肼、肼基甲酸甲酯等。

所使用的溶剂，举例列出的有：脂肪烃如 n-己烷、n-庚烷、石油英、石油醚等；芳烃如甲苯、二甲苯等；芳香卤代烃如氯苯、三氟甲苯等；醇如甲醇、乙醇等；或者

它们的混合物。

反应完成后，可以将反应溶液倒入水中，过滤收集沉淀晶体，或者进行一般的后处理如用有机溶剂萃取、中和、浓缩等，获得所要的化合物。

所要的化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

<步骤 d>：从化合物[XXXV]制备化合物[XXXVI]的步骤

制备化合物[XXXVI]，可以将化合物[XXXV]：

A) 在碱的存在下，与化合物[IV]反应；或者

B) 在脱水试剂的存在下，与醇化合物[VI]反应。

A) 该反应通常在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度通常为 0—200℃，反应时间一般是即刻完成到 24 小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于 1 mol 的化合物[XXXV]，化合物[IV]的用量是 1 mol ，碱的用量是 1 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的碱，列出的有：有机碱如吡啶、苄基二甲胺、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、三乙胺、二异丙基乙胺等，金属烷氧化物如甲醇钠、叔丁醇钾等；无机碱如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等。

所使用的溶剂，举例列出的有：脂肪烃如 n-己烷、n-庚烷、石油英、环己烷、石油醚等；芳烃如苯、甲苯、二甲苯等；芳香卤代烃如氯苯、二氯苯、三氟甲苯等；醚如乙醚、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；酯如乙酸乙酯、乙酸丁酯等；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、N-甲基-2-吡咯烷酮等；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、叔丁醇等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以例行地将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩，获得所需要的化合物。

所要的化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

B) 该反应通常在溶剂中进行，反应温度通常为-20—150℃，优选 0-100℃；反应时间一般是即刻完成到 48 小时。

作为脱水试剂，举例列出的是三芳基膦（如三苯基膦等），和偶氮二甲酸二(低级烷基)酯（如偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二异丙基酯等）的组合。

至于反应试剂的用量，对于 1 mol 的化合物[XXXV]，醇化合物[VI]的用量是 1—3

mol，优选1－1.5mol；用作脱水试剂的三芳基膦用量是是1－3 mol，优选1－1.5mol，偶氮二甲酸二(低级烷基)酯用量是是1－3 mol，优选1－1.5mol。根据反应条件，这些试剂的比例是可以任选改变的。

所使用的溶剂，举例列出的有：脂肪烃如n-己烷、n-庚烷、石油英、环己烷、石油醚等；芳烃如苯、甲苯、二甲苯等；卤代芳烃如氯苯、三氟甲苯等；醚如乙醚、二异丙基醚、二噁烷、THF、乙二醇二甲醚、二甘醇二甲醚等；酯如乙酸乙酯等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以将反应溶液进行一般的后处理，如加入水，然后用有机溶剂萃取，浓缩等，获得所需要的化合物。

所要的化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

<步骤f>：从化合物[XXXVI]制备化合物[XXXVII]的步骤

制备化合物[XXXVII]，可以在碱的存在下，将化合物[XXXVI]与式[XXXXIV]表示的化合物[XXXXIV]反应

$R^{22}-R^{12}$ [XXXXIV]

[其中R^{22}和R^{12}同上所定义。]

该反应通常在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度通常为0－200℃，反应时间一般是即刻完成到24小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于1 mol的化合物[XXXVI]，化合物[XXXXIV]的用量是1 mol，碱的用量是1 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的碱，列出的有：有机碱如吡啶、N-甲基吗啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、三乙胺、二异丙基乙胺等，金属烷氧化物如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等；无机碱如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、氢化钠、氢化钾、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等。

所使用的溶剂，举例列出的有：脂肪烃如n-己烷、n-庚烷、石油英、环己烷、石油醚等；芳烃如甲苯、二甲苯等；芳香卤代烃如氯苯、三氟甲苯等；醚如乙醚、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；酯如乙酸乙酯等；腈如乙腈、异丁腈等；酰胺如N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等；硫化合物如二甲亚砜、环丁砜等；醇如甲醇、乙醇、乙二醇、叔丁醇等；或者它们的混合物。

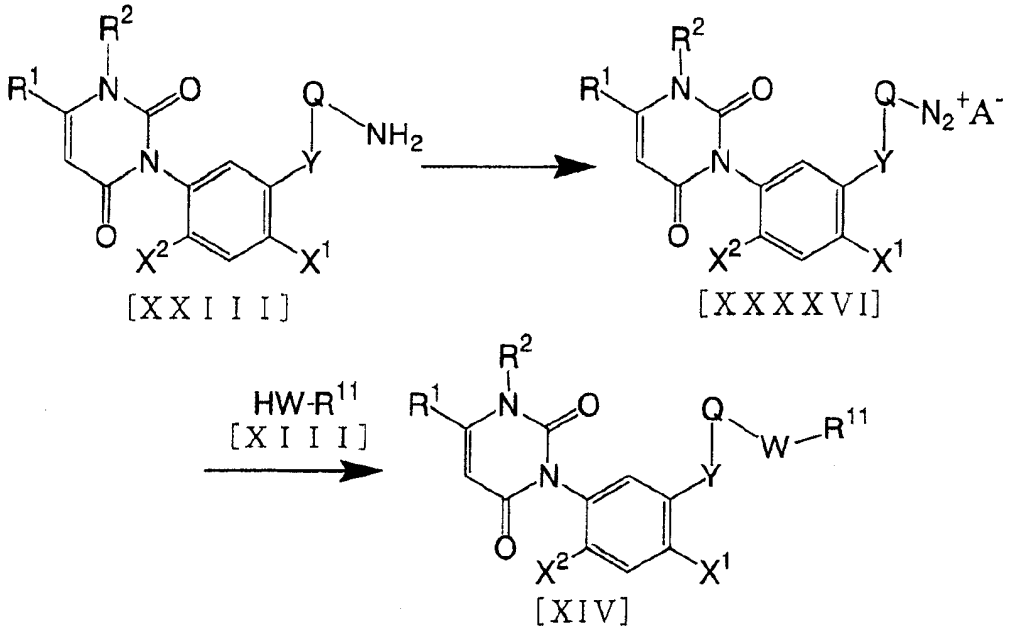
反应完成后，可以将反应溶液倒入水中，过滤收集沉淀的晶体；或者将反应溶液倒入水中，然后将混合物进行一般的后处理，如用有机溶剂萃取、浓缩等，获得所需

要的化合物。

所要的化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

(制备方法 8)

本发明化合物可以按照下面方案所示的方法进行制备。



[其中，R^1、R^2、R^{11}、W、Y、Q、X^1和X^2同上所定义，A^-表示重氮鎓离子的平衡阴离子如Cl^-、BF_4^-、$CF_3SO_3^-$等]。

<步骤 8-1>：从化合物[XXIII]制备化合物[XXXXVI]的步骤

例行制备化合物[XXXXVI]，可以在溶剂中，将化合物[XXIII]与重氮化试剂和酸反应。

该反应的反应温度为-30—30℃，反应时间一般是即刻完成到 10 小时。

至于反应试剂的用量，对于 1 mol 的化合物[XXIII]，重氮化试剂的用量是 1 — 3mol ，酸的用量是 1—6 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

重氮化试剂：亚硝酸盐如亚硝酸钠、亚硝酸异戊酯、亚硝酸叔丁酯等。

酸：无机酸如四氟硼酸、盐酸等，有机酸如三氟甲磺酸等，路易斯酸如三氟化硼乙醚化物等。

溶剂：脂肪卤代烃如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、1,2,3-三氯丙烷等；醚如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚等；盐酸水溶液、氢溴酸水溶液、硫酸水溶液等；或者它们的混合物。

反应完成后，即得反应溶液用于后续的反应，或者例行将非极性有机溶剂如 n-己烷、n-庚烷等加入反应溶液，并过滤收集沉淀物。

<步骤 8-2>：从化合物[XXXXVI] 制备化合物[XIV]的步骤

例行制备化合物[XIV]，可以在溶剂中，将重氮盐化合物[XXXXVI]与化合物[XIII]反应。

该反应的反应温度为 0－120℃，反应时间一般是即刻完成到 20 小时。

至于反应试剂的用量，对于 1 mol 的化合物[XXXXVI]，化合物[XIII]的用量是 1 －10mol；但是根据反应条件，该比例是可以任选改变的。

溶剂：芳香烃如甲苯等；脂肪卤代烃如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等；醚如乙醚、四氢呋喃、乙二醇二甲醚等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过以下例行操作 1)或 2)，获得所要的本发明化合物。

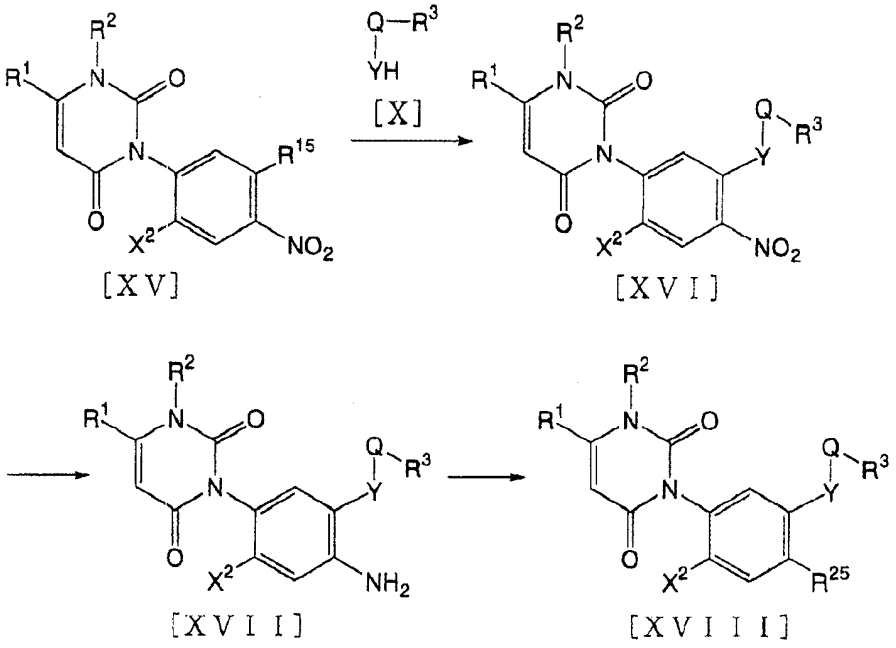
1) 将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。

2) 将即得反应溶液浓缩，或者必要时将其过滤，再浓缩滤液。

此外，所要的化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

(制备方法 9)

其中 X^1 为硝基（化合物[XVI]）或卤素（化合物[XVIII]）的本发明化合物[I]，可以按照以下方案所示的方法进行制备。



[其中，R^1、R^2、R^3、R^{15}、Q、Y和X^2同上所定义，R^{25}表示氟、氯、溴或碘]。

<步骤9-1>：

例行制备化合物[XVI]，可以在碱的存在下，将化合物[XV]与化合物[X]反应。

该反应通常在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度为0—200℃，反应时间一般是即刻完成到24小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于1 mol的尿嘧啶化合物[XV]，化合物[X]的用量是1 mol，碱的用量是1 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的碱包括：有机碱如吡啶、喹啉、苄基二甲胺、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、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、三乙胺、三正丙基胺、三异丙基胺、三正丁基胺、二异丙基乙胺等，金属烷氧化物如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等；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、氢氧化钾等。

所使用的溶剂包括：脂肪烃如n-己烷、n-庚烷、石油英、环己烷、石油醚等；芳烃如苯、甲苯、二甲苯等；芳香卤代烃如氯苯、三氟甲苯等；醚如乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚、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；酯如乙酸乙酯、乙酸丁酯等；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、1-甲基-2-吡咯烷酮等；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、叔丁醇等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过以下例行操作1)、2)或3)，获得所要的本发明化合物。

1) 将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。

2) 将反应溶液倒入水中，过滤收集沉淀。

3) 将即得反应溶液浓缩，或者必要时将其过滤，再浓缩滤液。

此外，所得到的本发明化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

<步骤9—2>：

例行制备化合物[XVII]，可以在溶剂中将化合物[XVI]：

A) 在酸的存在下，用铁粉还原；或者

B) 在催化剂存在下，用氢还原。

A) 该反应通常在溶剂中进行，反应温度通常为0—150℃，优选室温至回流温度，反应时间一般是即刻完成到24小时。

至于反应试剂的用量，对于1 mol的化合物[XVI]，铁粉的用量是3mol至过量，

酸的用量是1 －10mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的酸，给出的是乙酸等。

所使用的溶剂，举例列出的有：水、乙酸、乙酸乙酯等，或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过常规的后处理操作，例如：过滤、然后将反应溶液倒入水中、过滤收集沉淀的晶体，或者用有机溶剂萃取、中和、干燥和浓缩等，获得所需要的化合物。

B) 该反应通常在溶剂中进行，反应温度通常为-20－150℃，优选 0-50℃；反应时间一般是即刻完成到48小时。

该反应还可以在加压条件下进行，优选在1－5个大气压下进行。

该反应催化剂的用量为化合物[XVI]重量的0.001-10%。

作为反应的催化剂，列出的有：无水的钯/炭、含水的钯/炭、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、乙酸丁酯等；醚如 1,4-二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚、二甘醇二甲醚等；醇如甲醇、乙醇等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过一般的后处理，如过滤反应溶液，然后浓缩溶液等，获得所需要的物质。

所需物质还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

<步骤9－3>：

从化合物[XVII]例行制备化合物[XVIII]，可以：

A) i)在溶剂中将化合物[XVII]进行重氮化，然后

ii)随即在溶剂中，将其于卤化试剂反应；或者

B) 在卤化试剂存在下，在溶剂中将化合物[XVII]和重氮化试剂反应（见Heterocycles., 38,1581(1994)等）。

A) i)第一步的重氮化反应中，反应温度通常为-20－10℃，反应时间一般是即刻完成到5小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于 1 mol 的化合物[XVII]，重氮化试剂的用量是1 mol ；但是根据反应条件，该比例是可以任选改变的。

所用重氮化试剂，列出的有：亚硝酸盐如亚硝酸钠、亚硝酸钾、亚硝酸异戊酯、亚硝酸叔丁酯等。

所用溶剂举例列出的有：乙腈、盐酸、氢溴酸、硫酸、水等；或者它们的混合物。

反应完成后，即得反应溶液用于后续的反应。

ii)第二步反应中，反应温度通常为0－80℃，反应时间一般是即刻完成到48小时。

至于反应试剂的用量，对于1 mol的化合物[XVII]，卤化试剂的用量是1 －3mol，而根据反应条件，其用量是可以任选改变的。

所用卤化试剂，列出的有：碘化钾、溴化铜(I)(或者与溴化铜(II)的混合物)、氯化铜(I)(或者与氯化铜(II)的混合物)、或氢氟酸与硼酸的混合物(以下称为氟硼氢酸)等。

所用溶剂举例列出的有：乙腈、乙醚、氢溴酸、盐酸、硫酸、水等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以例行以下处理，获得所要的本发明化合物：将反应溶液倒入水中，必要时倒入诸如盐酸的酸中，用有机溶剂萃取，将所得有机层干燥并浓缩。(参见Org. Syn. Coll. Vol.2,604(1943),Vol.1,136(1932))

B) 该反应的反应温度通常为-20－50℃，优选－10℃至室温，反应时间一般是即刻完成到48小时。

至于反应试剂的用量，对于1 mol的化合物[XVII]，分别有卤化试剂的用量是1 －3mol，重氮化试剂的用量是1 －3mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所用卤化试剂举例列出的有：碘、溴化铜(I)(或者与溴化铜(II)的混合物)、氯化铜(I)(或者与氯化铜(II)的混合物)、氟硼氢酸等。

所用重氮化试剂列出的有：亚硝酸酯如亚硝酸异戊酯、亚硝酸叔丁酯等。

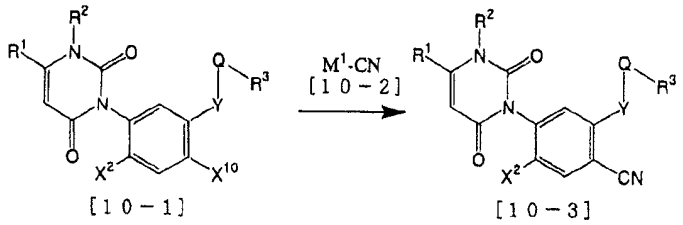
所用溶剂举例列出的有：乙腈、苯、甲苯等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以例行以下处理，获得所要的本发明化合物：将反应溶液倒入水中，必要时加入诸如盐酸的酸，然后用有机溶剂萃取，将所得有机层干燥并浓缩。

此外，所得的本发明化合物还可以通过如色谱、重结晶等方法进行纯化。

(制备方法10)

其中X^1为氰基的本发明化合物[I]（化合物[10-3]），可以按照以下方案所示的方法进行制备。



[10－1] [10－3]

[其中，R^1、R^2、R^3、Q、X^2和Y同上所定义，X^{10}是溴或碘，M^1表示金属如铜、钾，

钠等]。

制备化合物化合物[10-3]，可以将化合物[10-1]与化合物[10-2]反应。

该反应通常在溶剂中进行，反应温度通常为 130℃至 250℃，优选 150℃至回流温度，反应时间一般是即刻完成到 24 小时。

反应所用的化合物[10－2]包括氰化铜、氰化钠、氰化钾等。

对于 1 mol 的化合物[10－1]，化合物[10－2]的用量按比例是 1 mol 至过量，优选 1 －3mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所用溶剂的例子包括：醚如乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚、二甘醇二甲醚等；酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等；硫化合物如二甲亚砜、环丁砜等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以例行按照以下步骤进行常规的后处理，获得目标化合物。

1) 将反应反应混合物过滤并浓缩；

2) 将反应混合物加入到水中，用有机溶剂萃取，用水洗涤、干燥和浓缩。

此外，目标化合物还可以通过如色谱、重结晶等方法进行纯化。

本发明化合物制备方法中所用的化合物[IV]、醇化合物[VI]、醇化合物[VIII]、化合物[X]、化合物[XIII]、化合物[XV]、化合物[XXXX]、化合物[XXXXII]、化合物[XXXXIII]、化合物[XXXXIV]能够从市场上购得，或者可以通过已知方法制备。

例如，由 DE4412079 A，化合物[IX]是已知的。

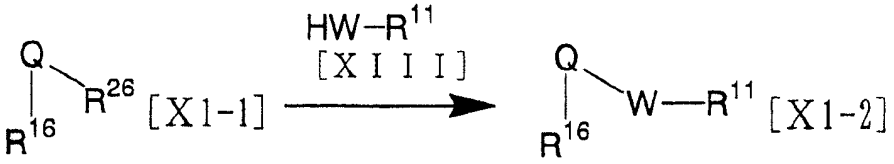
制备羧酸化合物[VII]，可以将相应位置为酯的本发明化合物[I]，经过酸解来制备。

例如，由 JP-A 公开号 63-41466、61-40261 和 WO9847904，化合物[XI]是已知的，或者可以按照这些公开出版物中的方法制备。

本发明化合物制备方法中所用的制备中间体可以按照如下的(中间体制备方法 1)－(中间体制备方法 12)进行制备。

(中间体制备方法 1)

其中 R^3 是 OR^7、SR^8 或 $N(R^9)R^{10}$ 的化合物[XII]，可以按照以下方案所示的方法进行制备。



[其中，R^{26}表示离去基团如氟、氯、溴、碘、甲磺酰氧基、p-甲苯磺酰氧基等，R^{11}、R^{16}、Q和W同上所定义。]。

例行制备化合物[X1-2]，可以在碱的存在下，将化合物[X1-1]与化合物[XIII]在溶剂中反应。

举例而言，反应条件如下。

反应温度：0—180℃

反应时间：即刻完成到24小时

化合物[XIII]的用量：对于1 mol的化合物[X1-1]为1 mol -1.5 mol

碱的用量：对于1 mol的化合物[X1-1]为1 mol -1.5 mol

但根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

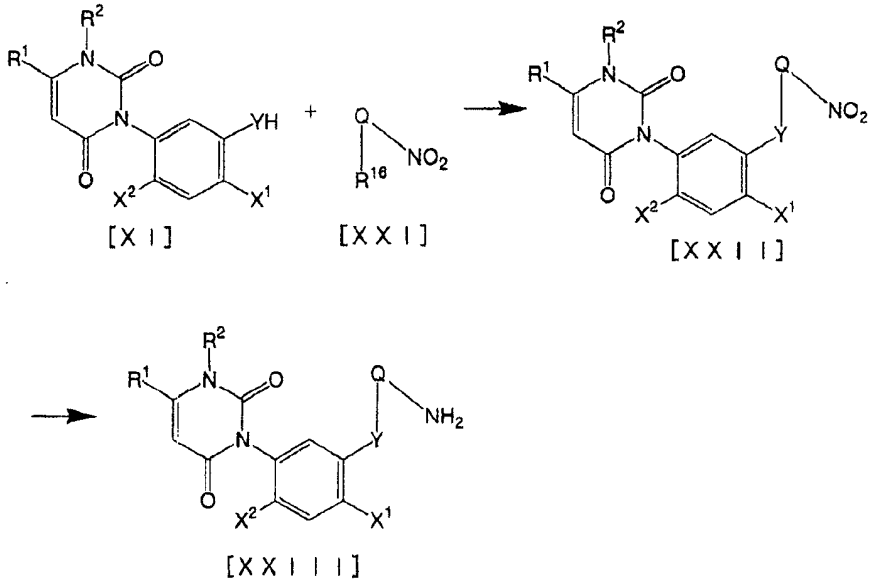
碱：三乙胺、二异丙基乙胺、碳酸钾、氢化钠等

溶剂：二噁烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮等

反应完成后，可以例行以下处理，获得所需的化合物：将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，干燥有机层并浓缩。此外，所得化合物还可以如通过色谱、重结晶等方法进行纯化。

(中间体制备方法2)

其中W为NH的化合物[III]（化合物[XXIII]），可以按照以下方案所示的方法进行制备。



[其中，R^1、R^2、R^{16}、Y、Q、X^1或X^2具有上述相同的意义]。

<步骤 A2-1>：从化合物[XI]制备化合物[XXIII]的步骤

制备化合物[XXII]可以在碱的存在下，将化合物[XI]与化合物[XXI]反应。

该反应通常在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度通常为 0—200℃，反应时间一般是即刻完成到 24 小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于 1 mol 的化合物[XI]，化合物[XXI]的用量是 1 mol ，碱的用量是 1 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

碱：三乙胺、二异丙基乙胺、碳酸钾、氢化钠、氢氧化钠等。

溶剂：甲苯、二噁烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、二甲亚砜、环丁砜等；或者它们的混合物。

该反应有时可加入催化剂来加速其进行。

对于 1 mol 的化合物[XI]，反应中催化剂的用量优选为 0.0001—0.1 mol，根据反应条件，这一比例是可以任选改变的。

作为催化剂，列出的有铜化合物如碘化铜、溴化铜、氯化铜、铜粉等，以及冠醚如 15-冠-5、18-冠-6 等。

反应完成后，可以例行以下处理，获得所需的化合物：将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，干燥有机层并浓缩。

所需化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

<步骤 A2—2>：从化合物[XXII]制备化合物[XXIII]的步骤

举例而言，制备化合物[XXIII]，可以在溶剂中将化合物[XXII]还原：

A) 在酸存在下，用铁粉；或者

B) 在催化剂存在下，用氢。

A) 其反应温度通常为 0—150℃，优选室温至回流温度，反应时间一般是即刻完成到 24 小时。

至于反应试剂的用量，对于 1 mol 的化合物[XXII]，铁粉的用量是 3mol 至过量，酸的用量是 1 —10mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的酸，给出的是乙酸等。

所使用的溶剂，举例列出的有：水、乙酸、乙酸乙酯等，或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过常规的后处理操作，例如：过滤、然后将反应溶液倒入水中、过滤收集沉淀的晶体，或者用有机溶剂萃取、中和、干燥和浓缩等，获得所需要的化合物。

B)反应温度通常为-20—150℃，优选 0-50℃；反应时间一般是即刻完成到 48 小

时。

氢化反应还可以在加压条件下进行，优选在1－5个大气压下进行。

该反应催化剂的用量为化合物[XXIII]的0.01-10%重量。

作为反应的催化剂，列出的有钯/炭、氧化铂等。

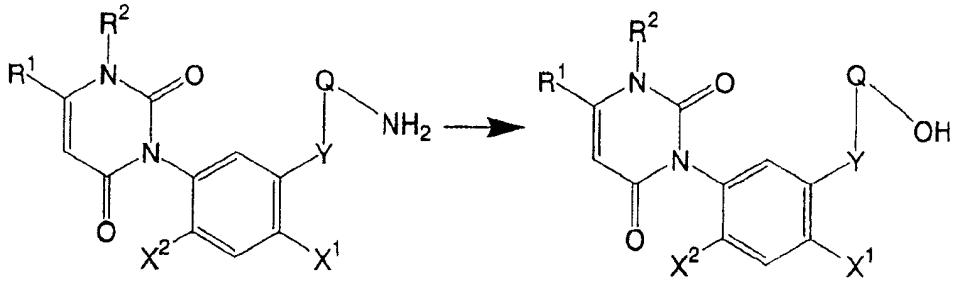
溶剂包括乙酸、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲醇、乙醇等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过一般的后处理，如过滤反应溶液，然后浓缩所得溶液等，获得所需要的物质。

所需化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

(中间体制备方法3)

其中W为O的化合物[III]（化合物[V]），可以按照以下方案所示的方法进行制备。



[XXIII] [V]

[其中，R^1、R^2、Y、Q、X^1或X^2同上所定义]。

制备化合物[V]，可以：

i)在有或没有酸存在的条件下，于溶剂中将化合物[XXIII]与重氮化试剂反应，然后，ii)随即于酸性溶剂中加热反应产物，或者在有或没有铜催化剂存在的条件下，使铜盐作用于反应产物。

i)第一步反应中，反应温度为-20－10℃，反应时间一般是即刻完成到5小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于1 mol的化合物[XXIII]，重氮化试剂的用量是1 mol,酸的用量是1 mol；但是根据反应条件，该比例是可以任选改变的。

所用重氮化试剂，列出的有：亚硝酸盐如亚硝酸钠、亚硝酸钾、亚硝酸异戊酯、亚硝酸叔丁酯等。

所用的酸举例列出的有：四氟硼酸、盐酸、三氟甲磺酸、路易斯酸如三氟化硼乙醚化物等。

所用溶剂举例列出的有：脂肪卤代烃如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、1,2,3-三氯丙烷等；醚如乙醚、二异丙基醚、甲基-叔丁基醚、二噁烷、四氢呋喃、

乙二醇二甲醚、二甘醇二甲醚等；乙腈、盐酸水溶液、氢溴酸水溶液、硫酸水溶液等；或者它们的混合物。

反应完成后，所得反应溶液即用于后续的反应。

ii)第二步反应中，加热在酸性溶剂中进行，反应温度通常为 60℃一回流加热温度，反应时间一般是即刻完成到 24 小时。

作为酸性溶剂，举例列出的有盐酸水溶液、氢溴酸水溶液、硫酸水溶液等。

反应完成后，可以例行将反应溶液进行常规的后处理，如过滤反应溶液，用有机溶剂萃取，将所得有机层干燥并浓缩等，获得所要的物质。

(参见 Org. Syn. Coll. Vol.2,604(1943),Vol.1,136(1932))

在有或没有铜催化剂存在的条件下，使铜盐进行作用的第二步反应是在溶剂中实施的，反应温度为 0℃一回流加热温度，反应时间一般是即刻完成到 24 小时。

至于反应试剂的用量，对于 1 mol 的化合物[XXIII]，铜催化剂的用量是 0.001 一 5mol，铜盐的用量是 1一100mol，但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所用的铜催化剂，给出的是氧化铜(I)等；作为铜盐，列出的有硫酸铜(II)、硝酸铜(II) 等。

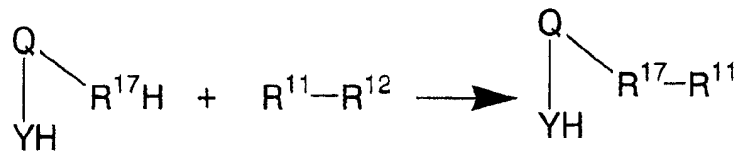
作为溶剂，举例列出的有：水、盐酸水溶液、硫酸水溶液、乙酸等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以例行将反应溶液进行一般的后处理，如过滤反应溶液，中和，用有机溶剂萃取、干燥、浓缩等，获得所需化合物。

所需化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

(中间体制备方法 4)

其中 R^3 是 OR^7、SR^8 的化合物[X]（化合物[XXVI]），可以按照以下方案所示的方法进行制备。



[XXV] [IV] [XXVI]

[其中，R^{11}、R^{12}、Y 和 Q 同上所定义，R^{17} 表示氧或硫。]。

制备化合物[XXVI]，可以在碱的存在下，将化合物[XXV]与化合物[IV]反应。

该反应通常在溶剂中进行，反应温度通常为0－150℃，反应时间一般是即刻完成到24小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于1 mol的化合物[XXV]，化合物[IV]的用量是1 mol ，碱的用量是1 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的碱，给出的是：有机碱如吡啶、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、三乙胺、二异丙基乙胺等；无机碱如碳酸钠、碳酸钾、氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾等。

作为溶剂，举例列出的有：芳烃如甲苯、二甲苯等；芳香卤代烃如氯苯、三氟甲苯等；醚如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚等；酮如丙酮、2-丁酮、甲基异丁基酮等；酯如乙酸乙酯等；腈如乙腈等；酰胺如N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等；硫化合物如二甲亚砜等；醇如甲醇、乙醇等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过以下例行操作1)或2)，获得所要的所需化合物。

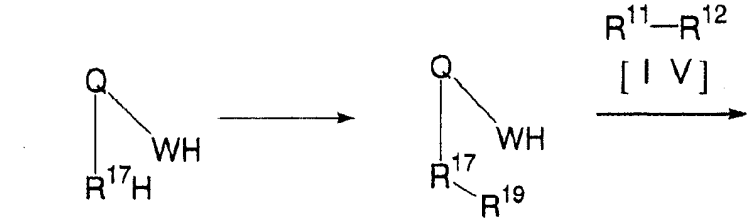
1) 将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。

2) 将即得反应溶液浓缩，或者必要时将其过滤，再浓缩滤液。

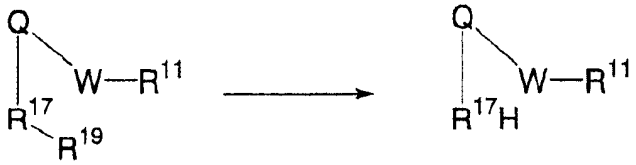
所得到的本发明化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

(中间体制备方法5)

其中R^3是OR^7、SR^8或$N(R^9)R^{10}$，而Y是氧或硫的化合物[X]（化合物[XXX]），可以按照以下方案所示的方法进行制备。



[XXVII] [XXVIII]



[XXIX] [XXX]

[其中，R^{11}、R^{12}、R^{17}、W和Q同上所定义，R^{19}表示保护基如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基、苄基、甲基等。]。

<步骤A5-1>：从化合物[XXVII]制备化合物[XXVIII]的步骤

制备化合物[XXVIII]可以将化合物[XXVII]与叔丁基二甲基甲硅烷基氯、异丁烯、苄氯、苄溴等反应（参见“Yuki Kagaku Jikken no Tebiki” Vol. 4(Kagaku Dojin 出版), 有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)(JOHN WILEY & SONS, INC.出版)）。

<步骤 A5－2>：从化合物[XXVIII]制备化合物[XXIX]的步骤

制备化合物[XXIX]，可以在碱的存在下，将化合物[XXVIII]与化合物[IV]反应。

该反应通常在溶剂中进行，反应温度通常为 0－150℃，反应时间一般是即刻完成到 24 小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于 1 mol 的化合物[XXVIII]，化合物[IV]的用量是 1mol，碱的用量是 1 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的碱，列出的有：有机碱如吡啶、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、三乙胺、二异丙基乙胺等；无机碱如碳酸钠、碳酸钾、氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾等。

作为溶剂，举例列出的有：芳烃如甲苯、二甲苯等；芳香卤代烃如氯苯、三氟甲苯等；醚如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚等；酮如丙酮等；酯如乙酸乙酯等；腈如乙腈、异丁腈等；酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等；硫化合物如二甲亚砜等；醇如甲醇、乙醇等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过以下例行操作 1)或 2)，获得所要的所需化合物。

1) 将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。

2) 将即得反应溶液浓缩，或者必要时将其过滤，再浓缩滤液。

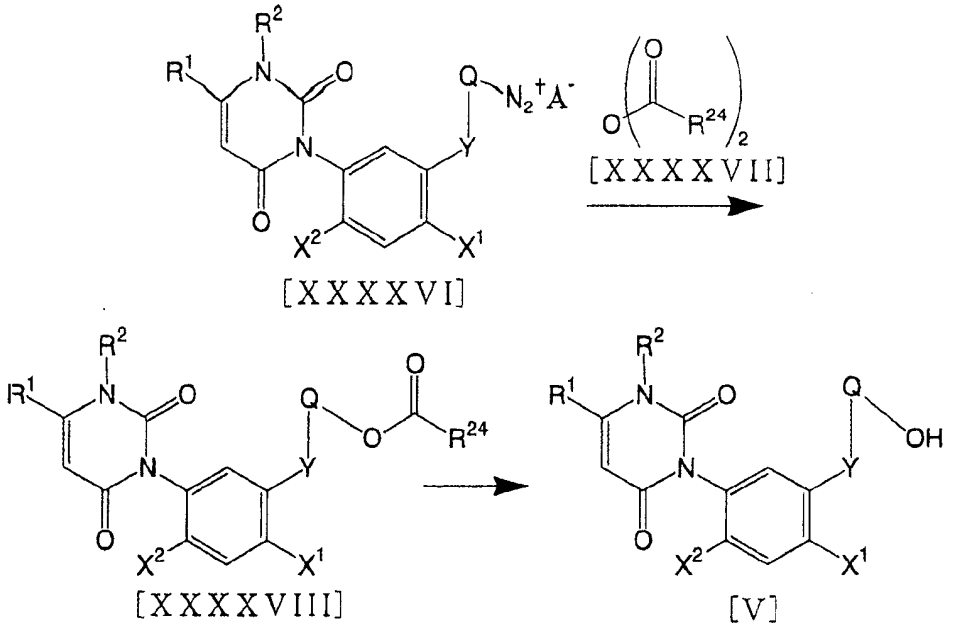
所得到的本发明化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

<步骤 A5-3>：从化合物[XXIX]制备化合物[XXX]的步骤

制备化合物[XXX]可以按照“Yuki Kagaku Jikken no Tebiki” Vol. 4(Kagaku Dojin 出版),有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)(JOHN WILEY & SONS, INC.出版)所述的方法，将化合物[XXIX]进行脱保护。

(中间体制备方法 6)

其中 W 是氧的化合物[III]（化合物[V]），可以按照以下方案所示的方法进行制备。



[其中，R^1、R^2、A^-、Y、Q、X^1和X^2同上所定义，R^{24}表示烷基如甲基等、或卤代烷基如三氟甲基等。]。

<步骤A6-1>：从化合物[XXXXVI]制备化合物[XXXXVIII]的步骤

例行制备化合物[XXXXVIII]，可以将重氮盐化合物[XXXXVI]与化合物[XXXXVII]反应。

该反应通常在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度通常为室温－120℃，优选50－90℃，反应时间一般是即刻完成到5小时。

至于反应试剂的用量，对于1 mol的化合物[XXXXVI]，化合物[XXXXVII]的用量是1 mol至过量；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的溶剂，有乙酸等等。

反应完成后，可以例行以下的处理，获得所需要的化合物：将即得的反应溶液浓缩，残留物用水稀释，以有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。此外，所得到的化合物还可以通过如色谱、重结晶等方法进行纯化。

<步骤A6-2>：从化合物[XXXXVIII]制备化合物[V]的步骤

例行制备化合物[V]，可以在碱的存在下，于溶剂中使化合物[XXXXVIII]反应。

该反应的反应温度通常为0－100℃，优选室温至60℃。反应时间一般是0.5-20小时。

至于反应试剂的用量，对于1 mol的化合物[XXXXVIII]，碱的用量是0.1-10 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

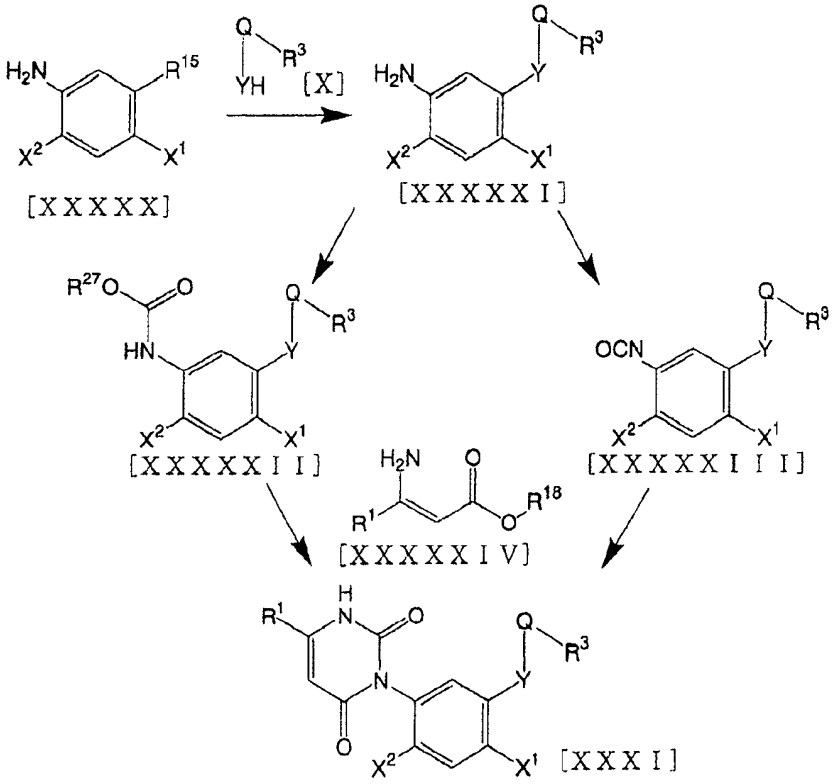
所使用的碱，列出的为无机碱如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠等。

所用溶剂，举例列出的有：甲醇、乙醇、水等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以例行以下的处理，获得所需要的化合物：将即得的反应溶液浓缩，残留物用水稀释，以有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。此外，所得到的化合物还可以通过如色谱、重结晶等方法进行纯化。

(中间体制备方法 7)

化合物[XXXI]可以按照以下方案所示的方法进行制备。



[其中，R^1、R^3、R^{15}、Y、Q、X^1和X^2同上所定义；R^{18}表示低级烷基如甲基、乙基等；R^{27}表示C_1—C_6烷基如甲基、乙基等，或者表示可取代的苯基（如苯基等）。]。

<步骤 A7-1>：从化合物[XXXXX]制备化合物[XXXXXI]的步骤

例行制备化合物[XXXXXI]，可以在碱的存在下，将化合物[XXXXX]与化合物[X]反应。

该反应通常在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度通常为 0—150℃，反应时间一般是即刻完成到 48 小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于 1 mol 的化合物[XXXXX]，化合物[X]的用量是 1 mol ，碱的用量是 1 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的碱，列出的有：有机碱如吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、三乙胺、二异丙基乙胺等；金属烷氧化物如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等；无机碱如碳酸钾、碳酸氢钠、氢化钠、氢氧化锂、氢氧化钠等。

所使用的溶剂，举例列出的有：芳烃如甲苯、二甲苯等；醚如二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚等；酮如丙酮、2-丁酮、甲基异丁基酮等；酯如乙酸乙酯等；腈如乙腈、异丁腈等；酰胺如N,N-二甲基甲酰胺等；硫化合物如二甲亚砜等；醇如甲醇、乙醇等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过以下例行操作1)或2)，获得所要的化合物。

1) 将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。

2) 将即得的反应溶液浓缩，或者必要时将其过滤，再浓缩滤液。

所得到的化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

<步骤A7-2>：从化合物[XXXXXI]制备化合物[XXXXXIII]的步骤

制备化合物[XXXXXIII]，可以在溶剂中或没有溶剂的条件下，使化合物[XXXXXI]发生异氰酸酯化反应。

异氰酸酯化试剂：光气、氯甲酸三氯甲基酯、三光气、草酰氯等。

异氰酸酯化试剂的用量：对于1 mol的化合物[XXXXXI]为1 mol 至过量，优选1-3 mol。

溶剂：芳烃如甲苯、甲苯等；卤代芳烃如氯苯等；酯如乙酸乙酯等。

反应温度：室温一回流温度。

反应时间：即刻完成到48小时

该反应有时可加入催化剂来加速其进行。

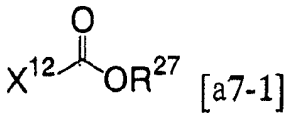
反应中催化剂的用量是化合物[XXXXXI]的0.001-300%重量，根据反应条件，这一用量是可以任选改变的。

作为催化剂，列出的有：炭（活化的），胺如三乙胺等。

反应完成后，可以通过浓缩反应溶液等方式，得到所要的物质。该化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

<步骤A7-3>：从化合物[XXXXXI]制备化合物[XXXXXII]的步骤

制备化合物[XXXXXII]，可以在碱的存在下，将化合物[XXXXXI]与式[a7-1]表示的化合物[a7-1]反应：



[a7-1]

[其中 R^{27} 同上所定义，X^{12} 表示氟、氯、溴或碘]。

该反应通常在溶剂中进行，也可以在没有溶剂的条件下进行，反应温度通常为-20—200℃，反应时间一般是即刻完成到 48 小时。

对于 1 mol 的化合物[XXXXXI]，反应中化合物[a7-1]的用量是 0.5 mol 至过量，优选 1.0-1.2 mol。

对于 1 mol 的化合物[XXXXXI]，反应中碱的用量是 0.5 mol 至过量，优选 1.0-1.2 mol。

碱包括：无机碱如碳酸钠、氢氧化钠等；有机碱如吡啶、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、三乙胺、二异丙基乙胺等。

溶剂包括：脂肪卤代烃如氯仿等；醚如四氢呋喃、1,4-二噁烷等；腈如乙腈等；酯如乙酸乙酯等，水或者它们的混合物；等等。

反应完成后，可以通过常见的后处理以获得所要的化合物，例如，过滤反应溶液，然后浓缩该溶液；或者将反应溶液倒入水中，过滤收集所生成的晶体；或者将反应溶液倒入水中，混合物用有机溶剂萃取，干燥，浓缩等等。该化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

<步骤 A7-4>：从化合物[XXXXXIII]制备化合物[XXXI]的步骤

制备化合物[XXXI]，可以在碱的存在下，于溶剂中使化合物[XXXXXIII]和化合物[XXXXXIV]反应。

化合物[XXXXXIV]的用量：对于 1 mol 的化合物[XXXXXIII]为 0.5 mol 至过量，优选 0.8-1.2 mol。

碱：无机碱如氢化钠等，金属烷氧化物如甲醇钠、乙醇钠等。

碱的用量：对于 1 mol 的化合物[XXXXXIII]为 0.5 mol 至过量，优选 0.8-1.2 mol。

溶剂：芳烃如苯、甲苯等；卤代芳烃如氯苯等；酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺等；醚如四氢呋喃等；卤代脂肪烃如氯仿等；硫化合物如二甲亚砜等，或者它们的混合物。

反应温度：-40℃一溶剂回流温度。

反应时间：即刻完成到 72 小时

反应完成后，可以通过常见的后处理以获得所要的化合物，例如，过滤反应溶液，然后浓缩该溶液；或者向反应溶液加入酸，过滤收集所生成的晶体；或者向反应溶液

加入酸，混合物用有机溶剂萃取，浓缩等等。作为所加入的酸，有盐酸、乙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸，或它们的水溶液等等。该化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

所得的化合物[XXXI]还可以不进行上述的后处理，按照（制备方法6）所述的方法，与化合物[XXXX]反应，制备本发明化合物。

<步骤A7-5>：从化合物[XXXXXII]制备化合物[XXXI]的步骤

制备化合物[XXXI]，可以在碱的存在下，将化合物[XXXXXII]和化合物[XXXXXIV]反应。

该反应通常在溶剂中进行，反应温度通常为-20－200℃，优选0－130℃，反应时间一般是即刻完成到72小时。

对于1 mol的化合物[XXXXXII]，反应中化合物[XXXXXIV]的用量为0.5 mol至过量，优选0.8-1.2 mol。

对于1 mol的化合物[XXXXXII]，反应中化合物[XXXXXIV]的用量为0.5 mol至过量，优选0.8-1.2 mol。

碱包括：有机碱4-二甲基氨基吡啶、二异丙基乙基胺等；无机碱如碳酸钠、碳酸钾、氢化钠、氢化钾等；金属烷氧化物如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等。

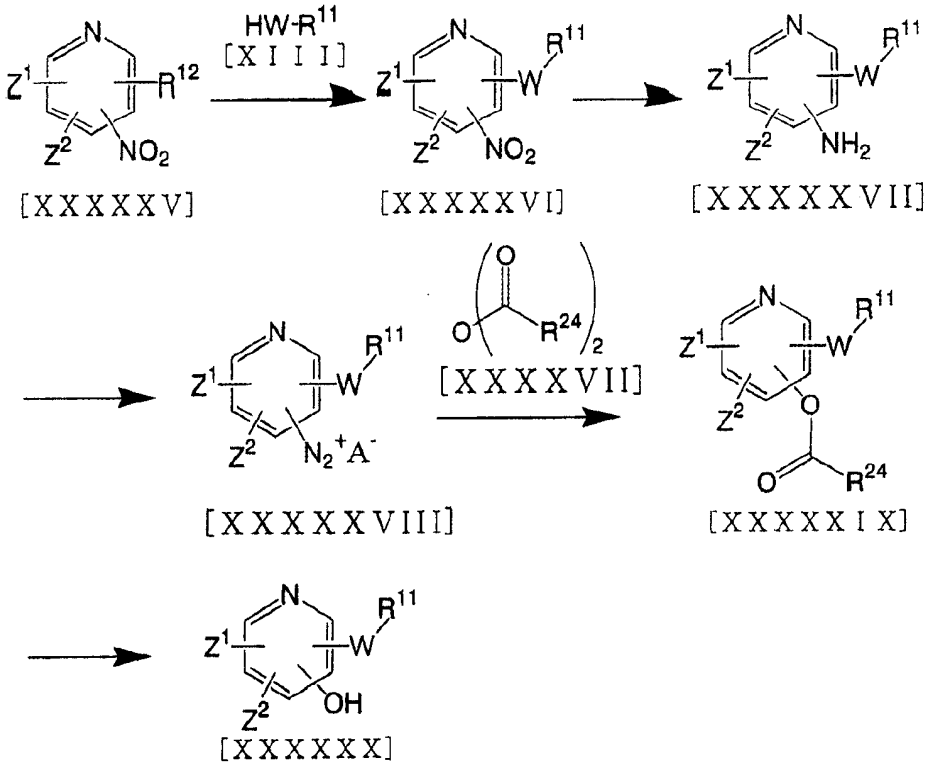
溶剂包括：酮如丙酮、甲基异丁基酮等；脂肪烃如己烷、庚烷、石油醚等；芳烃如苯、甲苯、乙苯、二甲苯、均三甲苯等；醚如乙醚、二异丙基醚、1,4-二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚、甲基叔丁基醚等；酰胺如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等；叔胺如吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、三乙胺、二异丙基乙胺等；硫化合物如二甲亚砜、环丁砜等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过常见的后处理以获得所要的化合物，例如，过滤反应溶液，然后浓缩该溶液；或者向反应溶液加入酸，过滤收集所生成的晶体；或者向反应溶液加入酸，混合物用有机溶剂萃取，浓缩等等。所加入的酸，列举的有盐酸、乙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸，或它们的水溶液等等。该化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

所得的化合物[XXXI]还可以不进行上述的后处理，按照（制备方法6）所述的方法，与化合物[XXXX]反应，制备本发明化合物。

(中间体制备方法8)

其中Y是氧，Q为吡啶环，R^3是OR^7、SR^8或$N(R^9)R^{10}$的化合物[X]（化合物[XXXXXX]），可以按照以下方案所示的方法进行制备。



[其中，R^{11}、R^{12}、R^{24}、Z^1、Z^2、W和A^-同上所定义。]。

<步骤 A8-1>： 例行制备化合物[XXXXXVI]，可以在碱的存在下，将化合物[XXXXXV]与化合物[XIII]反应。

该反应通常在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度为0—200℃，反应时间一般是即刻完成到48小时。

至于反应试剂的用量，理论上为，对于1 mol的化合物[XXXXXV]，化合物[XIII]的用量是1 mol，碱的用量是1 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的碱包括：有机碱如吡啶、喹啉、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、三乙胺、二异丙基乙胺等；无机碱如碳酸锂、碳酸钾、氢化钠、氢化钾、氢氧化锂、氢氧化钠等。

所使用的溶剂举例包括：芳烃如甲苯、二甲苯等；芳香卤代烃如三氟甲苯等；醚如四氢呋喃、乙二醇二甲醚等；酮如丙酮、2-丁酮、甲基异丁基酮等；酯如乙酸乙酯、乙酸丁酯等；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、1-甲基-2-吡咯烷酮等；硫化合物如二甲亚砜、环丁砜等；或者它们的混合物。

反应完成后，可以例行以下操作1)、2)或3)，获得所需化合物。

1) 将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。

2) 将反应溶液倒入水中，过滤收集沉淀。

3) 将即得的反应溶液浓缩，或者必要时将其过滤，再浓缩滤液。

此外，所得到的本发明化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

<步骤 A8－2>：例行制备化合物[XXXXXVII]，可以在溶剂中将化合物[XXXXXVI]：

A) 在酸的存在下，用铁粉还原；或者

B) 在催化剂存在下，用氢还原。

A) 该反应通常在溶剂中进行，反应温度通常为 0－100℃，优选室温至回流温度，反应时间一般是即刻完成到 48 小时。

至于反应试剂的用量，对于 1 mol 的化合物[XXXXXVI]，铁粉的用量是 3mol 至过量，酸的用量是 1 －10mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所使用的酸，列举的是乙酸等。

所使用的溶剂，举例列出的有：水、乙酸、乙酸乙酯等，或者它们的混合物。

反应完成后，可以通过常规的后处理操作，例如：过滤、然后将反应溶液倒入水中、过滤收集沉淀的晶体，或者用有机溶剂萃取、中和、干燥和浓缩等，获得所需要的物质。

B) 该反应通常在溶剂中进行，反应温度通常为-20－150℃，优选 0-50℃；反应时间一般是即刻完成到 48 小时。

该反应还可以在加压条件下进行，优选在 1－5 个大气压下进行。

该反应催化剂的用量为化合物[XXXXXVI]的 0.001-10%重量。

反应所用的催化剂，列出的有：无水的钯/炭、含水的钯/炭、氧化铂等。

溶剂包括：羧酸如甲酸、乙酸、丙酸等；酯如乙酸乙酯、乙酸丁酯等；醇如甲醇、乙醇等；或者它们的混合物等。

反应完成后，可以将反应溶液进行一般的后处理，如过滤反应溶液，然后浓缩溶液等，获得所需要的物质。

所需物质还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

<步骤 A8－3>：例行制备化合物[XXXXXVIII]，可以将化合物[XXXXXVII]在溶剂中与重氮化试剂和酸反应，

该反应的反应温度为-30－30℃，反应时间一般是即刻完成到 5 小时。

至于反应试剂的用量，对于 1 mol 的化合物[XXXXXVII]，重氮化试剂的用量是 1－3mol ，酸的的用量是 1 －6mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所用重氮化试剂，举例列出的有：亚硝酸盐如亚硝酸钠、亚硝酸异戊酯、亚硝酸

叔丁酯等。

所用的酸，举例列出的有：无机酸如四氟硼酸、盐酸等，有机酸如三氟甲磺酸等，路易斯酸如三氟化硼乙醚合物等。

所用溶剂举例列出的有：脂肪卤代烃如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、1,2,3-三氯丙烷等；醚如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚等；或者它们的混合物。

反应完成后，即得的反应溶液用于后续的反应；或者例行向反应溶液中加入非极性有机溶剂如n-戊烷、n-己烷等，以及过滤收集沉淀。

<步骤A8－4>：例行制备化合物[XXXXXXIX]，可以将重氮盐化合物[XXXXXVIII]与化合物[XXXXVII]反应，

该反应通常在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度为室温－120℃，优选50－90℃，反应时间一般是即刻完成到5小时。

至于反应试剂的用量，对于1 mol的化合物[XXXXXVIII]，化合物[XXXXVII]的用量是1 mol至过量；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

所用的溶剂有乙酸等。

反应完成后，可以例行以下的处理，获得所需要的化合物：将即得的反应溶液浓缩，残留物用水稀释，以有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。此外，所得到的化合物还可以通过如色谱、重结晶等方法进行纯化。

<步骤A8－5>：例行制备化合物[XXXXXX]，可以在碱的存在下，于溶剂中使化合物[XXXXXIX]反应，

该反应的反应温度为0－100℃，优选室温－60℃，反应时间一般是0.5-20小时。

至于反应试剂的用量，对于1 mol的化合物[XXXXXIX]，碱的用量是0.1-10 mol；但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

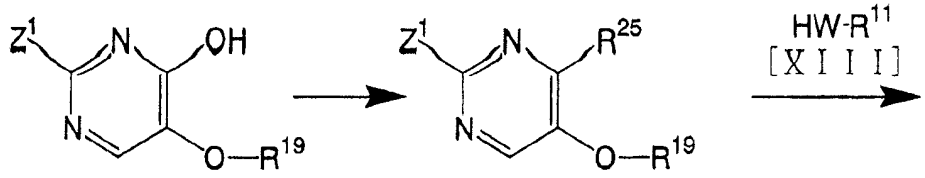
所用碱列举的是无机碱如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠等。

所用的溶剂举例给出的是甲醇、乙醇、水等或它们的混合物。

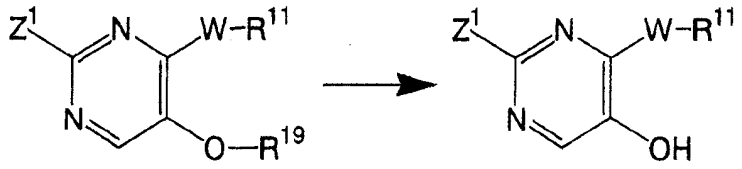
反应完成后，可以例行以下的处理，获得所需要的化合物：将即得的反应溶液浓缩，残留物用水稀释，以有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。此外，所得到的化合物还可以通过色谱、重结晶等方法进行纯化。

(中间体制备方法9)

其中Y是氧，Q为嘧啶环，R^3是OR^7、SR^8或$N(R^9)R^{10}$的化合物[X]（化合物[I9-4]），可以按照以下方案所示的方法进行制备。



[I 9－1] [I 9－2]



[I 9－3] [I 9－4]

[其中，R^{11}、R^{19}、R^{25}、W 和 Z^1 同上所定义。]。

<步骤 A9-1>： 例行制备化合物[I9-2]，可以在没有溶剂的条件下或在溶剂中，将化合物[I9-1]与卤化试剂反应。

反应温度：50℃－回流温度。

反应时间：即刻完成到 36 小时

卤化试剂：三溴氧化磷、三氯氧化磷等。

卤化试剂的用量：对于 1 mol 的化合物[I9-1]为 1 mol 至过量，但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

溶剂：甲苯等。

反应完成后，可以例行以下的处理，获得所需要的化合物：将即得的反应溶液浓缩，残留物用水稀释，以有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。此外，所得到的化合物还可以通过如色谱、重结晶等方法进行纯化。

<步骤 A9-2>： 例行制备化合物[I9-3]，可以在碱的存在下，在溶剂中将化合物[I9-2]与化合物[XIII]反应。

反应温度：0－180℃。

反应时间：即刻完成到 24 小时

化合物[XIII]的用量：对于 1 mol 的化合物[I9-2]为 1－1.5 mol

碱的用量：对于 1 mol 的化合物[I9-2]为 1－1.5 mol

但是根据反应条件，其比例是可以任选改变的。

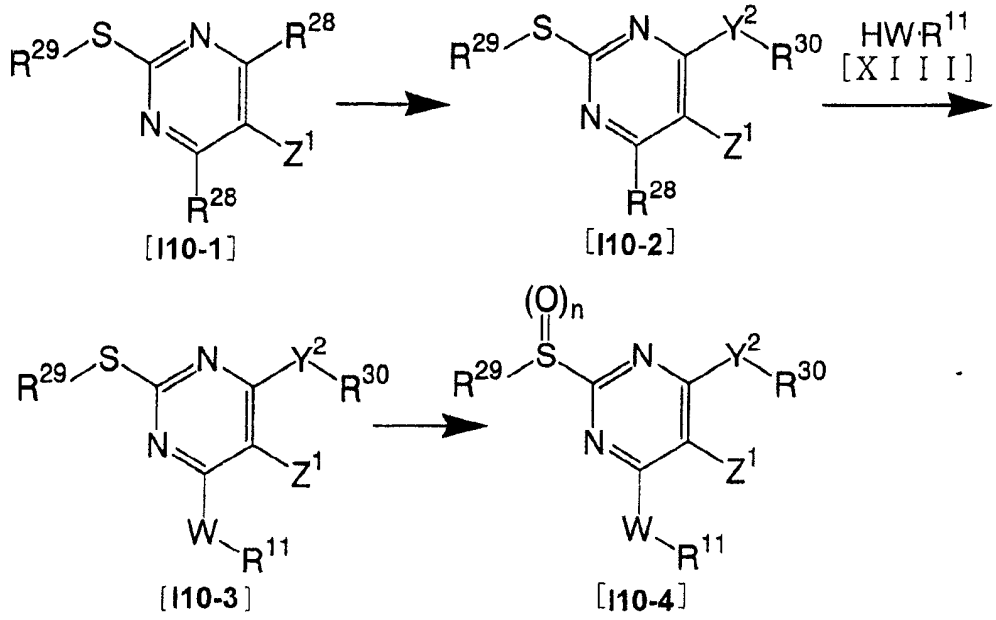
碱：三乙胺、二异丙基乙胺、碳酸钾、氢化钠等。

溶剂：二噁烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮等。

反应完成后，可以例行以下的处理，获得所需要的化合物：将即得的反应溶液倒入水中以有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。此外，所得到的化合物还可以通过如色谱等方法进行纯化。

<步骤 A9-3>：例行制备化合物[I9-4]，可以按照“Yuki Kagaku Jikken no Tebiki” Vol. 4(Kagaku Dojin 出版), 有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)(JOHN WILEY & SONS, INC.出版)所述的方法，将化合物[I9-3]进行脱保护。

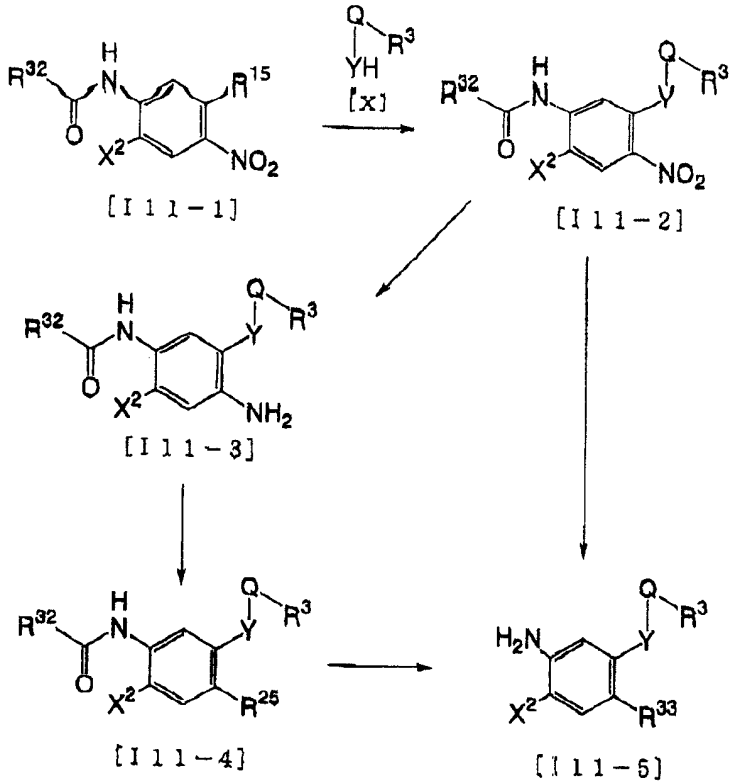
(中间体制备方法 10)



[其中，R^{11}、W 和 Z^1 同上所定义；R^{28} 表示氯或溴；R^{29} 表示 C_1—C_6 烷基如甲基、乙基等，或表示可取代的苯基如苯基、4-甲基苯基等；R^{30} 表示 C_1—C_6 烷基如甲基、乙基等，或表示 C_1—C_6 卤代烷基如三氟甲基等；Y^2 表示氧或硫；n 表示 1 或 2。]。

(中间体制备方法 11)

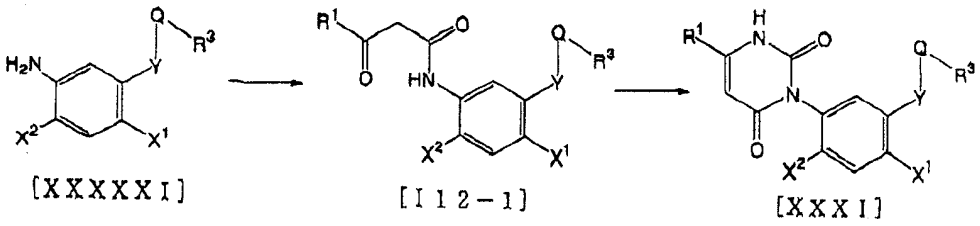
X^1 为硝基、氟、氯、溴或碘的化合物[XXXXXI]（化合物[I11-5]）可以按照以下方案所示的方法进行制备。



[其中，R^3、R^{15}、R^{25}、Y、Q和X^2同上所定义；R^{32}表示可取代的C_1—C_6烷基如甲基、乙基、三氟甲基、三氯甲基等；R^{33}表示硝基、氟、氯、溴或碘。]。

(中间体制备方法12)

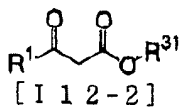
化合物[XXXI]可以按照以下方案所示的方法进行制备。



其中，Q、R^1、R^3、X^1、X^2和Y同上所定义。

<步骤A12-1>： 从化合物[XXXXXI]制备化合物[I12—2]的步骤。

制备化合物[I12—2]，可以将化合物[XXXXXI]与式[I12—2]表示的化合物[I12—2]反应。



其中 R^1 同上所定义；R^{31} 表示 C_1－C_6 烷基如甲基、乙基等。

该反应可以在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度通常是室温至 150℃或溶剂沸点。

对于 1 mol 的化合物[XXXXXI]，化合物[I12－2] 的用量可以是 1－5 mol 。

所用溶剂的例子包括：脂肪烃如 n-己烷、n-庚烷、石油英等；芳烃如甲苯、二甲苯等。

该反应可以使用脱醇试剂如分子筛 4A 和 5A 等来加速进行。

反应完成后，可通过以下方法进行一般的后处理，获得目标化合物。

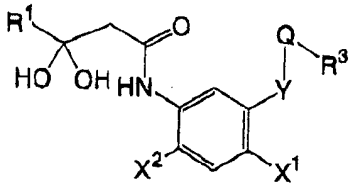
1) 将反应混合物过滤并浓缩。

2) 将反应溶液倒入水中，收集沉淀的晶体。

3)将反应混合物加入酸中,所述酸如浓盐酸等或加入水中，用有机溶剂萃取，得到的有机层用水洗涤、干燥并浓缩。

此外，目标化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

化合物[I12－2]还可以以烯醇异构体和化合物[I12－3]水合物或它们]的混合物形式存在。



[I12－3]

其中，Q、R^1、R^3、X^1、X^2 和 Y 同上所定义。

<步骤 A12-2>： 从化合物[I12－1]制备化合物[XXXI]的步骤

例行制备化合物[XXXI]，可以在酸的存在下，将化合物[I12－1]与氰酸盐反应。

该反应可以在没有溶剂的条件下或在溶剂中进行，反应温度通常为 55－150℃或溶剂的沸点，优选开始时在室温－50℃进行，然后于 55－150℃或溶剂沸点条件下进行。

所用的氰酸盐包括氰酸钾和氢酸钠等。

所用的酸包括乙酸等。

对于 1 mol 的化合物[I12－1]，反应中氰酸盐的用量是 1－10 mol ，优选 1－2 mol。

对于 1 mol 的化合物[I12－1]，反应中酸的用量是 1mol－大量过量。

所用溶剂的例子包括：脂肪烃如n-己烷、n-庚烷等；芳烃如苯、甲苯、二甲苯等。

反应完成后，可以例行以下操作1)、2)或3)，获得目标化合物。

1) 将反应溶液倒入水中，用有机溶剂萃取，将有机层干燥并浓缩。

2) 将反应溶液倒入水中，过滤收集沉淀。

3) 将即得的反应溶液浓缩，或者必要时将其过滤，再浓缩滤液。

此外，目标化合物还可以通过如色谱、重结晶等操作进行纯化。

化合物[XXI]、[XXV]、[XXVII]、[XXXXX]、[XXXXXIV]、[XXXXXV]、[I9－1]、[I10－1]和[I11－1]能够从市场上购得，或者可以通过已知方法制备。

本发明化合物具有优良的除草活性，而且其中一些化合物在作物和杂草之间显示出优良的选择性，换言之，本发明化合物在高地田上采用叶面处理和土壤处理方式，对下面列举的各种不良杂草具有除草活性。

柳叶菜科杂草:

赤萼月见草(Oenothera erythrosepala)、条裂叶月见草(Oenothera laciniata),

毛茛科杂草:

刺果毛茛 (Ranunculus muricatus)、扬子毛茛 (Ranunculus sardous)

蓼科杂草:

荞麦蔓 (Polygonum convolvulus)、大马蓼 (Polygonum lapathifolium)、宾州蓼(Polygonum pensylvanicum)、春蓼 (Polygonum persicaria)、皱叶酸模(Rumex crispus)、钝叶酸模(Rumex obtusifolius)、矮虎杖(Polygonum cuspidatum)

马齿苋科杂草:

马齿苋 (Portulaca oleracea)

石竹科杂草:

繁缕(Stellaria media)、 sticky chickweed (Cerastium glomeratum)

藜科杂草:

藜 (Chenopodium album)、地肤(Kochia scoparia)

苋科杂草:

反枝苋 (Amaranthus retroflexus)、小苋(Amaranthus hybridus)

十字花科(brassicaceous) 杂草:

野萝卜(Raphanus raphanistrum)、田白芥 (Sinapis arvensis)、荠菜(Capsella bursa-pastoris)、北美独行菜 (Lepidium virginicum)

豆科 (fabaceous) 杂草:

大果田菁(Sesbania exaltata)、钝叶决明(Cassia obtusifolia)、南美山马蝗 (Desmodium tortuosum)、白车轴草(Trifolium repens)、救荒野豌豆 (Vicia sativa)、天蓝苜蓿(Medicago lupulina)

锦葵科杂草:

苘麻(Abutilon theophrasti)、刺花黄秾(Sida spinosa)

堇科杂草:

田堇菜(Viola arvensis)、三色堇(Viola tricolor)

茜草科:

猪殃殃(cleavers) (Galium aparine)

旋花科杂草:

裂叶牵牛(Ipomoea hederacea)、圆叶牵牛(Ipomoea purpurea)、全叶牵牛(Ipomoea hederacea var. integriuscula)、多洼牵牛花(Ipomoea lacunosa)、田旋花(Convolvulus arvensis)

唇形科杂草:

小野芝麻(Lamium purpureum)、宝盖草(Lamium amplexicaule)

茄科杂草:

曼陀罗(Datura stramonium)、龙葵(Solanum nigrum)

玄参科杂草:

波斯水苦荬 (Veronica persica)、 直立婆婆纳(Veronica arvensis)、常春藤叶婆婆纳(Veronica hederaefolia)

菊科杂草:

宾州苍耳(Xanthium pensylvanicum)、向日葵(Helianthus annuus)、春黄菊 (Matricaria chamomilla)、洋甘菊(Matricaria perforata 或inodora), corn marigold (Chrysanthemum segetum)、香甘菊(Matricaria matricanoides)、豚草 (Ambrosia artemisufolia), 三裂豚草(Ambrosia trifida)、加拿大飞蓬(Erigeron canadensis)、日本艾蒿(Artemisia princeps)、加拿大一枝黄花(Solidago altissima), 蒲公英(Taraxacum officinale)

紫草科:

勿忘草 (Myosotis arvensis)

萝摩科杂草:

叙利亚马利筋(Asclepias syriaca)

大戟科杂草:

泽漆(Euphorbia helioscopia)、美洲地锦草(Euphorbia maculata)

牻牛儿苗科:

野老鹳草(Geranium carolinianum)

酢浆草科:

铜锤草 (Oxalis corymbosa)

葫芦科杂草:

burcucumber (Sicyos angulatus)

禾本科杂草:

稗 (Echinochloa crus-galli)、狗尾草(Setaria viridis)、大狗尾草(Setaria faberi)、 马唐(Digitaria sanguinalis)、南方马唐 (Digitaria ciliaris)、牛筋草(Eleusine indica)、早熟禾(Poa annua)、鼠尾看麦娘(Alopecurus myosuroides)、野燕麦(Avena fatua)、假高粱(Sorghum halepense)、偃麦草(Agropyron repens)、旱雀麦(Bromus tectorum)、狗牙草(Cynodon dactylon)、秋稷(Panicum dichotomiflorum), 得克萨斯稷(Panicum texanum)、二色蜀黍(Sorghum vulgare)、膝曲看麦娘(Alopecurus geniculatus)

鸭跖草科:

鸭跖草(Commelina communis)

木贼科:

问荆 (Equisetum arvense)

莎草科:

碎米莎草 (Cyperus iria)、香附子(Cyperus rotundus)、铁荸荠(Cyperus esculentus)

此外，本发明的一些化合物对主要作物如玉米 (Zeamays)、小麦(Triticum aestivum)、大麦(Hordeum vulgare)、稻(Oryza sativa)、高粱(Sorghum bicolor)、大豆(Glycine max)、棉花(Gossypium spp.)、甜菜(Beta vulgaris)、花生(Arachis hypogaea)、向日葵(Helianthus annuus)和油菜 (Brassica napus)，园艺作物如花卉和观赏植物，以及蔬菜均没有显著的植物毒性。

本发明化合物对于大豆(Glycine max)、玉米(Zea mays)、小麦(Triticum aestivum)和其它作物免耕种植中的各种不良杂草，也能获得有效的控制。此外，本发明的一些化合物对这些作物没有显著的植物毒性。

本发明化合物在稻田上采用漫灌处理方式，对下面列举的各种不良杂草具有除草活性。

禾本科杂草:

稗草 (Echinochloa oryzicola)

玄参科杂草:

母草(Lindernia procumbens)

千屈菜科杂草:

印度水叶松(Rotala indica)、多花水苋 (Ammannia multiflora)

沟繁缕科:

三蕊沟繁缕(Elatine triandra)

莎草科杂草:

异形莎草(Cyperus difformis)、萤蔺(Scirpus juncoides)、牛毛毡(Eleocharis acicularis)、迟季莎草(Cyperus serotinus)、针蔺 (Eleocharis kuroguwai)

雨久花科杂草:

鸭舌草 (Monochoria vaginalis)

泽泻科杂草:

瓜皮草(Sagittaria pygmaea)、三叶瓜皮草(Sagittaria trifolia)、穿叶泽泻(Alisma canaliculatum)

眼子菜科杂草:

圆叶眼子菜(Potamogeton distinctus)

伞形科杂草:

水芹(Oenanthe javanica)

另外，本发明的一些化合物对移栽的水稻没有显著的作物毒性。

对于其它需要杂草防治的非耕作土地上生长或将要生长的许多杂草，本发明化合物也能实现有效的控制，例如在大堤、河床、路旁、铁路、公园绿地、操场、停车场、机场、工业区（如工厂、仓储设备区）、休耕地、空地等, 果园、牧场、草坪、森林。本发明化合物还对生长或将要生长在河、湖滨（如河流、运河、航道或水库）的各种水生杂草如凤眼莲 (Eichhornia crassipes)具有除草活性。

本发明化合物与国际专利申请WO95/34659说明书所公开的除草化合物具有基本相同的特点。如果所种植的作物由于引入了该说明书所述的耐除草剂基因而具有耐药性，则本发明化合物的使用剂量可以大于对无耐药性的普通种植作物所使用的剂量，这样可以更有效地控制其它不良杂草。

本发明化合物用作除草剂的活性组分时，它们通常与固体或液体载体或稀释剂、表面活性剂及其它辅剂相混合，得到乳油、可湿性粉剂、流动剂、颗粒剂、浓缩乳油、

水散型颗粒剂或其它制剂。

这些制剂可以含有任何本发明化合物来作为活性组分，其含量为制剂总重量的0.001-80%重量，优选0.005-70%重量。

固体载体可以包括：矿物的细粉如高岭土、硅镁土、膨润土、酸性粘土、叶蜡石、滑石、硅藻土和方解石；有机物细粉如核桃壳粉；水溶性有机物细粉如尿素；无机盐细粉如硫酸铵；以及合成的水合二氧化硅细粉。液体载体可以包括：芳烃如甲基萘、苯基二甲苯基乙烷和烷基苯（如二甲苯）；醇如异丙醇、乙二醇和2-乙氧基乙醇；酯如苯二甲酸二烷基酯；酮如丙酮环己酮和异佛尔酮；矿物油如机油；植物油如豆油和棉籽油；二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、N-甲基吡咯烷酮、水等。

用于乳化、分散和展开的表面活性剂可以包括：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、二烷基磺化琥珀酸盐和聚氧乙烯烷基芳基醚的磷酸盐；以及非离子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、失水山梨醇脂肪酸酯和聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯。

其它辅助剂可包括木质素磺酸盐、藻酸盐、聚乙烯醇、阿拉伯胶、CMC（羧甲基纤维素）和PAP（酸式磷酸异丙酯）。

本发明化合物通常进行配制后，于杂草的苗前或苗后施用于土壤、叶面和漫灌处理。土壤处理可包括土壤表面处理和土壤掺合。叶面处理可包括全面施用和定向施用，定向施用只是将化学物施用于杂草，以避免接触作物。

与其它除草剂混合使用时，本发明化合物常常可以表现出除草活性的增强，它们还可以和杀虫剂、杀螨剂、杀线虫剂、杀真菌剂、杀菌剂、植物生长调节剂、肥料和土壤改良剂混合使用。

下面给出的是这类除草剂。

莠去津(atrazine),氰草津(cyanazine),异戊乙净(dimethametryn),草克净(metribuzin),扑草净(prometryn),西玛津(simazine),西草净(simetryn),绿麦隆(chlorotoluron),敌草隆(diuron),伏草隆(fluometuron),异丙隆(isoproturon),利谷隆(linuron),甲基苯噻隆(methabenzthiazuron),敌稗(propanil),噻草平(bentazone),溴草腈(bromoxynil),碘苯腈(ioxynil),哒草特(pyridate),抑草磷(butamifos),氟硫草定(dithiopyr),乙丁烯氟灵(ethalfluralin),胺消草(pendimethalin),噻唑烟酸(thiazopyr),氟乐灵(trifluralin),乙草胺(acetochlor),甲草胺(alachlor),丁草胺(butachlor),乙酰甲草胺(diethatyl-ethyl),二甲吩草胺(dimethenamid), 噻唑草酰胺(fluthiamide),苯噻酰草胺(mefenacet),异丙甲草胺(metolachlor),丙草胺(pretilachlor), 毒草胺(propachlor),环庚草醚(cinmethylin),氟锁草醚(acifluorfen), 氟锁草醚钠(acifluorfen- sodium), benzfendizone,甲

羧除草醚(bifenox), (butafenacil),氯硝醚(chlomethoxynil),氟磺胺草醚(fomesafen),乳氟禾草灵(lactofen),噁草酮(oxadiazon),炔丙噁唑草(oxadiargyl),乙氧氟草醚(oxyfluorfen), 氟酮唑草(carfentrazone-ethyl), fluazolate, 氟烯草酸(flumiclorac-pentyl), 丙炔氟草胺(flumioxazine),达草氟(fluthiacet -methyl),氟溴唑酯(isopropazol),甲磺草胺(sulfentrazone),噻二唑胺(thidiazimin), 唑啶炔草(azafenidin),氟唑草酯(pyraflufen-ethyl),cinidon-ethyl,野燕枯(difenzoquat),敌草快(diquat),百草枯(paraquat)、2,4滴(2,4-D)、2,4滴丁酸(2,4-DB),二氯皮考啉酸(clopyralid),麦草畏(dicamba),氟草定(fluroxypyr),2甲4氯(MCPA), 2甲4氯丁酸(MCPB), 甲氯丙酸(mecoprop), 稗草净(quinclorac), 定草酯(triclopyr), 四唑嘧磺隆(azimsulfuron), 苄嘧磺隆(bensulfuronmethyl), 豆草隆(chlorimuron-ethyl), 绿黄隆(chlorsulfuron), 唑嘧磺胺盐(cloransulam-methyl),环丙嘧磺隆(cyclosulfamuron), 唑嘧磺胺(diclosulam),乙氧嘧磺隆(ethoxysulfuron),啶嘧磺隆(flazasulfuron), flucarbazone ,唑嘧磺草胺(flumetsulam), 氟啶磺隆(flupyrsulfuron),氯吡嘧磺隆(halosulfuron methyl),唑吡嘧磺隆(imazosulfuron), indosulfuron ,唑草磺胺(metosulam),甲磺隆(metsulfuron-methyl),烟嘧磺隆(nicosulfuron),环丙氧磺隆(oxasulfuron),氟嘧磺隆(primisulfuron-methyl), procarbazone-sodium ,氟磺隆(prosulfuron),吡嘧磺隆(pyrazosulfuron-ethyl),砜嘧磺隆(rimsulfuron),甲嘧磺隆(sulfometuron-methyl),乙黄黄隆(sulfosulfuron),醚苯磺隆(triasulfuron),苯磺隆(tribenuron-methyl), tritosulfuron ,噻吩磺隆(thifensulfuron-methyl),氟胺磺隆(triflusulfuron -methyl),嘧苯草肟(pyribenzoxim),双草醚(bispyribac-sodium),肟啶草(pyriminobac -methyl),嘧草硫醚(pyrithiobac-sodium),烟咪唑草(imazameth),咪草酯(imazamethabenz-methyl),咪草啶酸(imazamox), imazapic ,咪唑烟酸(imazapyr),咪唑喹啉酸(imazaquin),咪唑乙烟酸(imazethapyr), tepraloxydim ,禾草灭(alloxydim- sodium),烯草酮(clethodim),炔草酸(clodinafop-propargyl), 氰氟草酯(cyhalofop-butyl),(dichlofop-methyl),噁唑禾草灵(fenoxapropethyl),精噁唑禾草灵(fenoxaprop-p-ethyl),吡氟禾草灵(fluazifop-buthyl),精吡氟禾草灵(fluazifop-p-butyl),氟吡甲禾灵(haloxyfop-methyl), 精喹禾灵(quizalofop-p-ethyl),稀禾定(sethoxydim),肟草酮(tralkoxydim),吡氟酰草胺(diflufenican),呋草酮(flurtamone),氟草敏(norflurazone),吡草酮(benzofenap),(isoxaflutole),吡唑特(pyrazolate),苄草唑(pyrazoxyfen),磺草酮(sulcotrione),异噁草酮(clomazone), mesotrione , isoxachlortole ,双丙氨酰膦(bialaphos),草铵膦(glufosinate-ammonium),草甘膦(glyphosate), 草硫膦(sulfosate),敌草腈(dichlobenil),异噁酰草胺(isoxaben),禾草丹(benthiocarb),苏打灭(butylate),哌草丹(dimepiperate),扑草灭(EPTC),戊草丹(esprocarb),禾草特(molinate),稗草丹(pyributicarb),野麦畏(triallate),二氟吡隆(diflufenzopyr),溴丁酰草胺(bromobutide),(DSMA),(MSMA),唑草

胺(cafenstrol), daimron , epoprodan ,氟胺草唑(flupoxam),吡喃隆(metobenzuron),戊噁唑草(pentoxazone), 哌草磷(piperophos), 苯氧丙胺津(triaziflam), beflubutamid , benzobicyclon ,稗草胺(clomeprop), fentrazamide , flufenacet , florasulam , indanofan , isoxadifen , mesotrione, naploanilide, 氯噁嗪草(oxaziclomefone), pethoxyamid , phnothiol, pyridafol。

上述化合物的描述见于“农用化学品手册”（Farm Chemicals Handbook, 1995 (Meister Publishing Company)）目录；AG CHEM NEW COMPOUND REVIEW, VOL.13, 1995, VOL.15, 1997, VOL.16, 1998 或VOL. 17, 1999 (AG CHEM INFORMATION SERVICES)；或Josouzai Kenkyu Souran (Hakuyu-sha)。

本发明化合物用作除草剂的活性组分时，其用量尽管可以根据气候条件、制剂类型、施用时间、施用方法、土壤条件、要保护的作物和要防治的杂草等因素而变化，但通常的用量范围是每公顷0.01-20000 g，优选1-12000 g。对于乳油、可湿性粉剂、流动剂、浓缩乳油、水散型颗粒剂或类似情况，通常按规定的量用水（必要时，含有辅剂如展开剂）稀释后，以每公顷10－1000升的比例施用。对于颗粒剂和某些流动剂通常不进行稀释而直接施用。

必要时所使用的辅剂除了包括上述的表面活性剂之外，还可以包括聚氧乙烯树脂酸（酯）、木质素磺酸盐、松香酸盐、二萘甲烷二磺酸盐、作物精油和植物油如豆油、玉米油、棉籽油和葵花籽油。

具体实施方式

(实施例)

下列生产实施例,制剂实施例,和试验实施例等将在下面进一步详细说明本发明,但不限制本发明的范围。

首先给出本发明化合物的生产实施例和中间体生产实施例。本发明的化合物号在下表 1 至 10 中描述。

生产实施例 1:本发明化合物 1-12 的生产

使 109mg 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]苯酚和 70mg 2-氯-5-[1-(甲氧羰基)乙氧基]嘧啶溶于 1.0ml 二甲亚砜,往该溶液中加入 10mg 溴化铜(I)和 12mg 无水碳酸锂,并将混合物在 120℃搅拌 2 小时。使反应溶液冷却至室温,然后,将该溶液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 10mg 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}嘧啶-5-基]氧基)丙酸甲酯[本发明化合物 1-12]。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 1.65 (d, 3H, J=7.0Hz), 3.56 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.72 (q, 1H, J=7.0Hz), 6.36 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.39 (d, 1H, J=8.7Hz), 8.20 (s, 2H)

中间体生产实施例 1:用于生产实施例 1 中的 2-氯-5-[1-(甲氧羰基)乙氧基]嘧啶的生产

0.17g 2-氯-5-羟基嘧啶,0.22g 2-溴丙酸甲酯,0.20g 无水碳酸钾和 2.6ml N,N-二甲基甲酰胺的混合物在 60℃搅拌 1 小时。将反应溶液冷却至室温,然后倒入水中,并用叔丁基甲基醚萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 0.17g 2-氯-5-[1-(甲氧羰基)乙氧基]嘧啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 1.68 (d, 3H, J=6.6Hz), 3.79(s, 3H), 4.82 (q, 1H, J=6.7Hz), 8.27(s,2H)

生产实施例 2: 本发明化合物 7-125 的生产

将 0.30g 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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物 7-7],0.06g 碳酸钠和 3.0ml c-戊醇的混合物在 100℃搅拌 1.5 小时,然后在 120℃搅拌 2 小时。将反应溶液冷却至室温,然后倒入水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 0.15g 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}-2-(c-戊氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物 7-125]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 1.5-1.9 (m, 8H), 3.50 (q, 3H, J=1.1Hz), 4.7-5.0 (m, 2H), 5.1-5.2 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.91 (dd, 1H, J=7.8,4.9Hz), 6.94 (d, 1H, J=6.5Hz), 7.30 (dd, 1H, J=7.8, 1.6Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.9Hz), 7.91 (dd, 1H, J=4.9, 1.6Hz)

生产实施例 3:本发明化合物 1-2 的生产

使 339mg 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]苯酚和 217mg 2-氯-4-[1-(甲氧羰基)乙氧基]嘧啶溶于 2ml N,N-二甲基甲酰胺,往此溶液中加入 150mg 碳酸钾,混合物在 80℃搅拌 2 小时。使反应溶液冷却至室温,然后将该反应溶液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 256mg 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}嘧啶-4-基]氧基)丙酸甲酯[本发明化合物 1-2]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz)δ(ppm): 1.56 (d, 3H, J=7.1Hz), 3.55 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 5.32 (q, 1H, J=6.3Hz), 6.35 (s, 1H), 6.59 (d, 1H, J=5.6Hz), 7.18 (d, 1H, J=6.1Hz), 7.39 (d, 1H, J=9.1Hz), 8.28 (d, 1H, J=5.7Hz)

生产实施例4:本发明化合物3-2的生产

使156mg 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]苯酚和100mg 4-氯-2-[1-(甲氧羰基)乙氧基]嘧啶溶于1ml N,N-二甲基甲酰胺,往此溶液中加入75mg 碳酸钾,混合物在室温搅拌2小时。将该反应溶液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到69mg 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}嘧啶-2-基]氧基)丙酸甲酯[本发明化合物3-2]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz)δ(ppm): 1.56 (d, 3H, J=7.1Hz), 3.55(s,3H), 3.65 (s, 3H), 5.0-5.3 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.63 (d, 1H, J=5.8Hz), 7.20 (d, 1H, J=6.4Hz), 7.39 (d, 1H, J=8.6Hz), 8.38 (d, 1H, J=5.8Hz)

中间体生产实施例2:用于生产实施例3和4的2-氯-4-[1-(甲氧羰基)乙氧基]嘧啶和4-氯-2-[1-(甲氧羰基)乙氧基]嘧啶的生产

将3.12g 乳酸甲酯和10ml 乙腈的混合物在冰冷却下滴加到1.2g 氢化钠和40ml 乙腈的混合物中,并将混合物搅拌30分钟。在相同温度下往其中滴加4.47g 2-,4-二氯嘧啶和10ml 乙腈的混合物,并将混合物在60℃搅拌2小时。使反应溶液冷却至室温,然后倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残余物进行硅胶柱层析,得到2.5g 2-氯-4-[1-(甲氧羰基)乙氧基]嘧啶和0.25g 4-氯-2-[1-(甲氧羰基)乙氧基]嘧啶。

2-氯-4-[1-(甲氧羰基)乙氧基]嘧啶

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz)δ(ppm): 3.51 (q, 3H, J=1.2Hz), 5.04 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J=5.9Hz), 6.9-7.1 (m, 4H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.84 (d, 1H, J=8.6Hz)

4-氯-2-[1-(甲氧羰基)乙氧基]嘧啶

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ(ppm): 1.67 (d, 3H, J=7.0Hz), 3.75 (s, 3H), 5.33 (q, 1H, J=7.0Hz), 7.03 (d, 1H, J=5.3Hz), 8.38 (d, 1H, J=5.3Hz)

生产实施例5:生产本发明化合物7-7

第一步:

将2.08g碳酸钾加入3.0g 3-羟基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶和2.95g N-(2,5-二氟-4-硝基苯基)乙酰胺在40ml N,N-二甲基甲酰胺的溶液中。混合物在60至70℃搅拌2小时。然后,将混合物冷却至室温,倒入水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,硫酸镁干燥,并浓缩得到粗晶体。将该粗产物用二异丙基醚洗涤,得到3.67g N-[2-氟-5-{2-(甲氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}-4-硝基苯基]乙酰胺。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ(ppm): 2.21 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.96 (dd, 1H, J=7.8,5.0Hz), 7.35 (dd, 1H, J=7.8,1.6Hz), 7.5-7.6 (b, 1H), 7.90 (d, 1H, J=10.6Hz), 7.97 (dd, 1H, J=5.0,1.6Hz), 8.15 (d, 1H, J=6.8Hz)

类似地制备下列化合物:

N-[2-氟-5-{2-(乙氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}苯基]乙酰胺。

N-(2-氟-5-[2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-3-吡啶氧基}苯基]乙酰胺。

N-(2-氟-5-[2-{1-(乙氧羰基)乙氧基}-3-吡啶氧基}苯基]乙酰胺。

第二步:

往3.6g铁粉,10ml乙酸和1ml水的混合物中滴加3.67g N-[2-氟-5-{2-(甲氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}-4-硝基苯基]乙酰胺在12ml乙酸和2ml乙酸乙酯中的溶液,同时保持反应溶液的温度在45℃或更低。加完后,混合物在40℃搅拌1小时,然后将反应混合物滤过硅藻土,并浓缩。残余物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用乙酸乙酯萃取。有机层用碳酸氢钠水溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。然后,将产生的残余物用二异丙基醚洗涤,得到3.09g N-[4-氨基-2-氟-5-{2-(甲氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}苯基]乙酰胺。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ(ppm): 2.15 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.9-4.1 (b, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.56 (d, 1H, J=11.8Hz), 6.84 (dd, 1H, J=7.9,5.0Hz), 7.0-7.2 (b, 1H), 7.14 (dd, 1H, J=7.9,1.5Hz), 7.80 (dd, 1H, J=5.0,1.5Hz), 7.84 (d, 1H, J=7.6Hz)

类似地制备下列化合物:

N-[4-氨基-2-氟-5-{2-(乙氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}苯基]乙酰胺。

N-(4-氨基-2-氟-5-[2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-3-吡啶氧基]-苯基)乙酰胺。

N-(4-氨基-2-氟-5-[2-{1-(乙氧羰基)乙氧基}-3-吡啶氧基]-苯基)乙酰胺。

第三步:

将2.01g亚硝酸异戊基酯在1ml乙腈中的溶液在室温下滴加到2.0g N-[4-氨基-2-氟-5-{2-(甲氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}苯基]乙酰胺、1.13g 氯化铜(I)、2.31g 氯化铜(II)和20ml 乙腈的混合物中,并将混合物搅拌1小时。将该反应溶液倒入2%盐酸中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残余物进行硅胶柱层析,得到1.04g N-[4-氯-2-氟-5-{2-(甲氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}苯基]乙酰胺。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ (ppm): 2.18 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 6.87 (dd, 1H, J=7.8,4.9Hz), 7.08 (dd, 1H, J=7.8,1.4Hz), 7.23 (d, 1H, J=10.3Hz), 7.3-7.4 (b, 1H), 7.86 (dd, 1H, J=4.9,1.4Hz) 8.07 (d, 1H, J=7.3Hz),

类似地制备下列化合物:

N-[4-氯-2-氟-5-{2-(乙氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}-苯基]乙酰胺。

N-(4-氯-2-氟-5-[2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-3-吡啶氧基]-苯基)乙酰胺。

N-(4-氯-2-氟-5-[2-{1-(乙氧羰基)乙氧基}-3-吡啶氧基]-苯基)乙酰胺。

第四步:

将20ml 三氟化硼甲醇复合物甲醇溶液和1.04g N-[4-氯-2-氟-5-{2-(甲氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}苯基]乙酰胺的混合物在60至70℃的温度搅拌3小时。然后,将反应溶液浓缩,残余物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,硫酸镁干燥,并浓缩,产生的残余物通过硅胶柱层析纯化,浓缩得到0.87g 4-氯-2-氟-5-{2-(甲氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}苯胺。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ (ppm): 3.77 (s, 3H), 3.7-3.9 (b, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.49 (d, 1H, J=8.2Hz), 6.88 (dd, 1H, J=7.9,5.0Hz), 7.08 (d, 1H, J=10.3Hz), 7.10 (dd, 1H, J=7.9,1.6Hz), 7.87 (dd, 1H, J=5.0,1.6Hz)

类似地制备下列化合物:

4-氯-2-氟-5-{2-(乙氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}苯胺。

4-氯-2-氟-5-[2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-3-吡啶氧基}苯胺。

4-氯-2-氟-5-[2-{1-(乙氧羰基)乙氧基}-3-吡啶氧基}苯胺。

第五步:

将0.50g 4-氯-2-氟-5-{2-(甲氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}苯胺、0.28g 三氟乙酰乙酸乙酯和10ml 甲苯的混合物进行共沸反应,通过5A 分子筛 3 小时以除去乙醇。冷却后,反应溶液浓缩得到0.71g N-[4-氯-2-氟-5-{2-(甲氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}苯基]三氟乙酰乙酰胺。

熔点:158.8℃

第六步:

往0.71g N-[4-氯-2-氟-5-{2-(甲氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}苯基]三氟乙酰乙酰胺和2ml 乙酸的混合物中加入0.33g 氰酸钾,将混合物在50℃搅拌1 小时,然后,在110℃搅拌1.5 小时。冷却后,将水加入反应混合物,混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,减压浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到0.30g 3-{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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/250 MHz) δ(ppm): 3.70 (s, 3H), 4.93 (s, 2/2H), 4.94 (s, 2/2H), 6.19(s, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8.9Hz), 7.93 (dd, 1H, J=4.9,1.6Hz)

熔点:75.3℃

第七步:

往0.10g 3-{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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、1ml 乙腈和31mg 碳酸钾的混合物中加入32mg 碘代甲烷,将混合物在室温搅拌1.5 小时。往混合物中加入64mg 碘代甲烷,混合物在50℃搅拌1 小时。将混合物过滤,减压浓缩滤液。残余物进行硅胶柱层析,得到97mg 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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物7-7]。

生产实施例6: 本发明化合物3-12 的生产

使338mg 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]苯酚和216mg 4-氯-6-[1-(甲氧羰基)乙氧基]嘧啶溶于2ml N,N-二甲基甲酰胺,往此溶液中加入150mg 碳酸钾,并将混合物在60℃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,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 101mg 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}嘧啶-6-基]氧基)丙酸甲酯[本发明化合物3-12]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 1.62 (d, 3H, J=7.0Hz), 3.56 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.41 (q, 1Hz, J=7,0H), 6.36 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J=6.5Hz), 7.40 (d, 1H, J=9.1Hz), 8.34 (s, 1H)

生产实施例 7:本发明化合物 5-17 的生产

往 0.21g 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}-3-羟基-5-甲基吡唑在 1.0ml N,N-二甲基甲酰胺的溶液中加入 0.10g 溴代乙酸甲酯和 0.20g 碳酸钾,混合物在室温搅拌 3 小时。将稀盐酸倒入此反应溶液中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥。使该溶液进行硅胶柱层析,得到 0.06g 3-(甲氧羰基)甲氧基-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}-5-甲基吡唑[本发明化合物 5-17]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 2.16 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J=6.5Hz), 7.31 (d, 1H, J=9.0Hz)

生产实施例 8: 本发明化合物 5-12 的 R 光学异构体的生产

往 0.13g 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}-3-羟基-5-甲基吡唑在 2.0ml 乙酸乙酯中的溶液加入 0.10g (S)-(-)-乳酸甲酯、0.26g 三苯膦和 0.5ml 40%偶氮二羧酸二异丙基酯的甲苯溶液,混合物在室温搅拌 3 小时。将 6ml 正己烷倒入此溶液中,滤出沉淀的不溶物。使该溶液进行硅胶柱层析,得到 0.09g(R)-3-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-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}-5-甲基吡唑[本发明化合物 5-12 的 R 光学异构体,以后称为 5-12-R]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 1.51 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.48 (s, 3/2H), 3.52 (s, 3/2H), 3.67 (s,3H), 5.05 (m, 1H), 6.30 (s, 1/2H), 6.31 (s, 1/2H), 7.13 (d, 1/2H, J=6.5Hz), 7.18 (d, 1/2H, J=6.6Hz), 7.31 (d, 1H, J=8.7Hz)

$[\alpha]_D$+16.5° (c0.5 甲醇)

生产实施例 9: 本发明化合物 5-12 的 S 光学异构体的生产

往 0.13g 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}-3-羟基-5-甲基吡唑在 2.0ml 乙酸乙酯中的溶液加入 0.10g (R)-(+)-乳酸甲酯、0.26g

三苯膦和0.5ml 40%偶氮二羧酸二异丙基酯的甲苯溶液,混合物在室温搅拌3小时。将6ml 正己烷倒入此溶液中,滤出沉淀的不溶物。使该溶液进行硅胶柱层析,得到0.08g(S)-3-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-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}-5-甲基吡唑[本发明化合物5-12的S光学异构体,以后称为5-12-S]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 1.51 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.49 (s, 3/2H), 3.52 (s, 3/2H), 3.67 (s, 3H), 5.05 (m, 1H), 6.30 (s, 1/2H), 6.31 (s, 1/2H), 7.13 (d, 1/2H, J=6.8Hz), 7.18 (d, 1/2H, J=6.5Hz), 7.31 (d, 1H, J=8.8Hz)

$[\alpha]_D$-16.0° (c0.5 甲醇)

中间体生产实施例3: 用于生产实施例7至9中的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}-3-羟基-5-甲基吡唑的生产

第一步:

将10.0g 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]苯酚溶于30ml N,N-二甲基甲酰胺,往其中加入5.0ml 三乙胺,然后在室温搅拌下将5.0g 2-氯乙酰乙酸甲酯加入产生的混合物中。然后在室温下继续搅拌10分钟,在60℃搅拌1小时。将2.0ml 三乙胺和2.0g 2-氯乙酰乙酸甲酯加入该溶液中,然后将混合物在60℃再搅拌1小时。将反应溶液在室温搅拌过夜,然后将反应溶液倒入冰水和稀盐酸中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到7.86g 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}-3-氧代丁酸甲酯。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 2.01 (s,3/2H), 2.47 (s, 3/2H), 3.55 (s, 3H), 3.75 (s, 3/2H), 3.81 (s, 3/2H), 4.99 (s, 1/2H), 6.34 (s, 1/2H), 6.35 (s, 1/2H), 6.65 (d, 1/2H, J=6.4Hz), 6.83 (m, 1/2H), 7.35(m,1H)

第二步:

将3.09g 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}-3-氧代丁酸甲酯和1.23g 肼基甲酸甲酯悬浮于30ml 甲苯,将混合物加热回流5小时。将溶液冷却至室温,将反应溶液倒入冰水和稀盐酸,并用乙酸乙酯萃取。有机层

用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物用正己烷:乙酸乙酯(3:1)的混合溶剂洗涤,得到2.94g 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}-3-羟基-5-甲基吡唑。

^{1}H-NMR($CDCl_3$+CD_3OD/250MHz) δ (ppm): 2.08 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 6.32 (s, 1H), 6.81 (d, 1H, J=6.5Hz), 7.32 (d, 1H, J=8.8Hz)

生产实施例10:本发明化合物6-2的生产

将0.40g 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]苯硫酚溶于6ml乙腈,往此溶液中加入0.31g碳酸钾,将混合物搅拌30分钟,然后加入0.29g 2-氯-4-[1-(甲氧羰基)乙氧基]嘧啶,混合物搅拌3小时。将反应溶液倒入冰水,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到0.46g 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]苯硫基}嘧啶-4-基]氧基}丙酸甲酯[本发明化合物6-2]

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 1.49 (d, 3H, J=7.1Hz), 3.56 (d, 3H, J=1.1Hz), 3.67 (d, 3H, J=1.3Hz),5.23 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.52 (d, 1H, J=5.7Hz), 7.46 (d, 1H, J=9.2Hz), 7.62 (m, 1H), 8.26 (d, 1H, J=5.7Hz)

熔点:60.2℃

中间体生产实施例4:用于生产实施例10的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]苯硫酚的生产

将1.65g 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]苯磺酰氯溶于16ml乙酸,往其中加入4.4g锌,然后,它们在加热回流下反应。反应完成后,将反应溶液冷却,然后将其倒入冰水,用乙酸乙酯萃取,并过滤。分出滤液,然后将有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩得到1.35g 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]苯硫酚。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 3.55 (m, 3H), 3.86 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, J=6.4Hz), 7.33 (d, 1H, J=9.1Hz)

熔点:132.5℃

生产实施例11:本发明化合物2-2的生产

将200mg 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}-3-羟基吡啶和80mg 2-溴丙酸甲酯溶于乙腈,往其中加入66mg碳酸钾,混合物在

60℃搅拌 2 小时。将反应溶液倒入冰水,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 77mg 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}-3-{1-(甲氧羰基)乙氧基}吡啶[本发明化合物 2-2]

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ (ppm): 1.67 (d, 3H, J=6.8Hz), 3.55 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.94 (q, 1H, J=6.9Hz), 6.35 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.28 (m, 1H), 7.39 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.75 (m, 1H)

生产实施例 12:生产本发明化合物 2-7

将 60mg 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}-3-羟基吡啶和 20mg 溴代乙酸甲酯溶于 2ml 乙腈,往其中加入 20mg 碳酸钾,混合物在 60℃搅拌 2 小时。将反应溶液倒入冰水,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 60mg 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}-3-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物 2-7]

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 3.55 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.27 (m, 1H), 7.39 (d, 1H, J=9.1Hz), 7.75 (d, 1H, J=4.1Hz)

中间体生产实施例 5:用于生产实施例 11 和 12 的 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}-3-羟基吡啶的生产

第一步:

将 11.8g 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]苯酚和 5.2g 2-氯-3-硝基吡啶溶于 10ml 甲苯,往其中加入 2.3g 氢氧化钾和 56mg 18-冠-6,混合物在 90℃搅拌 3 小时。将反应溶液冷却至室温,然后蒸出溶剂,将残余物倒入冰水,过滤收集沉淀的晶体,得到 11.5g 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}-3-硝基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ (ppm): 3.56 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 7.4-7.2(m, 2H), 7.41 (d, 1H, J=8.9Hz), 8.3 (m, 1H), 8.4 (m, 1H)

第二步:

往 3.8g 铁粉、50ml 乙酸和 5ml 水的混合物中滴加 3.8g 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}-3-硝基吡啶在5.0ml乙酸中的溶液,同时保持反应溶液的温度在35℃或更低。加完后,混合物搅拌2小时,然后将反应溶液滤过硅藻土,用乙酸乙酯稀释。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩,然后,将产生的残余物进行硅胶层析,得到3.4g 3-氨基-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}吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 3.53 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, J=6.7Hz), 7.35 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.47 (m, 1H)

第三步:

将0.76ml三氟化硼乙醚化物在-5℃滴加到3.4g 3-氨基-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}吡啶、3ml 1,2-二甲氧基乙烷和1ml二氯甲烷的混合物中,混合物搅拌5分钟,然后,往混合物中滴加0.44ml亚硝酸叔丁基酯,混合物在相同温度下搅拌30分钟。将正戊烷倒入混合物中,过滤收集到2.0g沉淀的晶体。

随后,使200mg上述晶体溶于1 ml乙酸酐,混合物在70℃搅拌2小时。除去溶剂后,将产生的残余物进行硅胶层析,得到89mg 3-乙酰氧基-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}吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 2.43 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 6.35 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, J=6.9Hz), 7.39 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.47 (m, 1H), 7.97 (m, 1H)

第四步:

将100mg 3-乙酰氧基-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}吡啶,15mg碳酸钾和1ml甲醇的混合物在室温搅拌3小时。将反应溶液倒入冰水,然后,往其中加入乙酸。过滤收集沉淀的晶体,得到65mg 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}-3-羟基吡啶。

生产实施例13:本发明化合物7-7的生产

第一步:

在10℃将0.4g氢化钠加入1.59g 2-氯-3-硝基吡啶、0.95g 甘醇酸甲酯和10ml 1,4-二噁烷的混合物中。混合物在室温搅拌2小时,然后将反应溶液倒入冰水,并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到1.5g 2-(甲氧羰基)甲氧基-3-硝基吡啶。

熔点:61.5℃

第二步:

将0.3g 2-(甲氧羰基)甲氧基-3-硝基吡啶、20mg氧化铂和1.4ml乙醇的混合物在氢气氛中于室温搅拌3小时。反应系统用氮气清洗,然后将反应溶液滤过硅藻土,并将滤液浓缩。将残余物进行硅胶柱层析,得到0.22g 3-氨基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ (ppm): 3.77 (s, 3H), 3.85 (bs, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.75 (dd, 1H, J=7.5,5.0Hz), 6.91 (dd, 1H, J=7.5,1.6Hz), 7.50 (dd, 1H, J=5.0,1.6Hz)

第三步:

将1.6g三氟化硼乙醚化物在-10℃滴加到1.0g 3-氨基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、3ml 1,2-二甲氧基乙烷和1ml二氯甲烷的混合物中。混合物在相同温度下搅拌10分钟,然后,在-5℃或更低温度下往反应溶液中滴加0.68g亚硝酸叔丁基酯在1ml 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液,混合物在相同温度下搅拌30分钟,然后将正戊烷倒入混合物中。将分为两层的底层溶于5ml乙酸酐,混合物在80℃搅拌1小时。蒸出溶剂,然后,使产生的残余物进行硅胶柱层析,得到0.45g 3-乙酰氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ (ppm): 2.33 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 6.93 (dd, 1H, J=7.7, 5.0Hz), 7.38 (dd, 1H, J=7.7, 1.6Hz), 7.97 (dd, 1H, J=5.0,1.6Hz)

类似地制备如下化合物:

3-乙酰氧基-2-(甲氧羰基)甲硫基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ (ppm): 2.36 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 7.07 (dd, 1H, J=8.0, 4.7Hz), 7.37 (dd, 1H, J=8.0, 1.5Hz), 8.29 (dd, 1H, J=4.7, 1.5Hz)

第四步:

将0.1g 3-乙酰氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、31mg碳酸钾和1ml甲醇的混合物在室温搅拌3小时。将反应溶液倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到73mg 3-羟基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ (ppm): 3.78 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 6.84 (dd, 1H, J=7.7,5.0Hz), 7.17 (dd, 1H, J=7.7,1.3Hz), 7.63 (dd, 1H, J=5.0,1.3Hz)

类似地制备如下化合物:

3-羟基-2-(甲氧羰基)甲硫基吡啶。

^{1}H-NMR(CDCl$_3$/250MHz)δ(ppm): 3.74 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 7.02 (dd, 1H, J=8.1,4.6Hz), 7.13 (d, 1H, J=8.1Hz), 8.06 (d, 1H, J=4.6Hz)

类似地制备如下化合物:

3-羟基-2-(乙氧羰基)甲硫基吡啶。

第五步:

往 0.29g 3-羟基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、0.23g 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]硝基苯和 3.2ml N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入 0.11g 碳酸钾,混合物在 70℃搅拌 2 小时。再加入 0.12g 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]硝基苯和 0.05g 碳酸钾, 混合物在 70℃搅拌 1 小时。使溶液冷却至室温,倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残余物进行硅胶柱层析,得到 0.39g 3-{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]-2-硝基苯氧基}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物 9-45]。

^{1}H-NMR(CDCl$_3$/250MHz)δ(ppm): 3.51 (q, 3H, J=1.1Hz), 3.68 (s, 3H), 4.86 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H, J=7.8, 4.9Hz), 7.11 (d, 1H, J=6.0 Hz), 7.51 (dd, 1H, J=7.8, 1.6Hz), 7.87 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.99 (dd, 1H, J=4.9, 1.6Hz)

类似地制备如下化合物:

3-{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]-2-硝基苯氧基}-2-(甲氧羰基)甲硫基吡啶

^{1}H-NMR(CDCl$_3$/300MHz)δ(ppm): 3.54 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H, J=7.8, 1.3Hz), 7.92 (d, 1H, J=8.5Hz), 8.28 (dd, 1H, J=4.4, 1.3Hz)

类似地制备如下化合物:

3-{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]-2-硝基苯氧基}-2-(乙氧羰基)甲硫基吡啶

第六步:

往 0.3g 铁粉、3ml 乙酸和 0.3ml 水的混合物中滴加 0.30g 3-{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]-2-硝基苯氧基}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶在 2ml 乙酸中的溶液,同时保持反应溶液的温度在 35℃或更低。加完后,将混合物搅拌 2 小时,然后将反应混合物滤过硅藻土,用乙酸乙酯稀释。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩,然后,将产生的残余物进行硅胶

层析,得到 0.24g 3-{2-氨基-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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ (ppm): 3.52 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.29 (bs, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.61 (d, 1H, J=11.3Hz), 6.76 (d, 1H, J=6.8Hz), 6.86 (dd, 1H, J=7.8, 5.0Hz), 7.22 (dd, 1H, J=7.8, 1.1Hz), 7.82 (dd, 1H, J=5.0, 1.1Hz)

类似地制备如下化合物

3-{2-氨基-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}-2-(甲氧羰基)甲硫基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ (ppm): 3.53 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.18 (bs, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, J=10.7Hz), 6.82 (d, 1H, J=6.7Hz), 6.95 (dd, 1H, J=8.4, 4.9Hz), 7.03 (dd, 1H, J=8.4, 1.4Hz), 8.14 (dd, 1H, J=4.9, 1.4Hz)

第七步:

将 88mg 亚硝酸异戊基酯在室温下滴加到 0.24g 3-{2-氨基-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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、99mg 氯化铜(I)、0.20g 氯化铜(II)和 2.5ml 乙腈的混合物中,并将混合物搅拌 1 小时。将该反应溶液倒入 2%盐酸中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 0.21g 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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物 7-7]。

熔点:52.2℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 3.50 (q, 3H, J=1.0Hz), 3.70 (s, 3H), 4.90 (d, 1H, J=15.8Hz), 4.97 (d, 1H, J=15.8Hz), 6.29 (s, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H, J=7.7, 1.9Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.92 (dd, 1H, J=4.9, 1.9Hz)

类似地制备如下化合物:

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}-2-(甲氧羰基)甲硫基吡啶[本发明化合物 7-27]

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 3.54 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.9-7.0 (m, 3H), 7.42 (d, 1H, J=9.0Hz), 8.20 (dd, 1H, J=4.1, 2.2Hz)

类似地制备如下化合物:

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}-2-(乙氧羰基)甲硫基吡啶[本发明化合物 7-28]

生产实施例 14:本发明化合物 4-85 的生产

第一步:

在 0℃将 68mg 氢化钠加入到 0.4g 5-苄氧基-4-氯-2-甲基嘧啶、0.17g 甘醇酸甲酯和 3.4ml 四氢呋喃的混合物中。混合物在室温搅拌 1 小时,然后将反应溶液在 90℃搅拌 30 分钟。再加入 18mg 甘醇酸甲酯,混合物在 90℃搅拌 30 分钟。将反应溶液冷却至室温,然后倒入冰水,并用乙酸乙酯萃取。有机层用稀盐酸和饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 0.21g 5-苄氧基-4-(甲氧羰基)甲氧基-2-甲基嘧啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 2.49 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H), 7.99 (s, 1H)

第二步:

将 0.21g 5-苄氧基-4-(甲氧羰基)甲氧基-2-甲基嘧啶、16mg 10%钯/C 和 1.5ml 乙酸乙酯的混合物在氢气氛中于室温搅拌 3 小时。反应体系用氮气清洗,然后,将反应溶液滤过硅藻土,并将滤液浓缩,得到 0.15g 5-羟基-4-(甲氧羰基)甲氧基-2-甲基嘧啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 2.51 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 8.10 (s, 1H)

第三步:

往 0.15g 5-羟基-4-(甲氧羰基)甲氧基-2-甲基嘧啶、0.16g 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]硝基苯和 2ml N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入 74mg 碳酸钾,混合物在 70℃搅拌 1 小时。使反应溶液冷却至室温,然后倒入冰水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 0.20g 5-{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]-2-硝基苯氧基}-4-(甲氧羰基)甲氧基-2-甲基嘧啶。

熔点:149.5℃

第四步:

将 0.19g 5-{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]-2-硝基

苯氧基}-4-(甲氧羰基)甲氧基-2-甲基嘧啶、5mg 氧化铂、2ml 乙醇和 2ml 乙酸乙酯的混合物在氢气氛中于室温搅拌 1.5 小时。反应体系用氮气清洗,然后,将反应溶液滤过硅藻土,并将滤液浓缩,得到 0.17g 5-{2-氨基-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}-4-(甲氧羰基)甲氧基-2-甲基嘧啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 2.55 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.9-5.1 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.67 (d, 1H, J=6.3Hz), 6.83 (bs, 1H), 7.15 (d, 1H, J=11.0Hz), 7.42 (bs, 1H), 8.18 (s, 1H)

第五步:

将 60mg 亚硝酸异戊基酯在室温下滴加到 0.17g 5-{2-氨基-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}-4-(甲氧羰基)甲氧基-2-甲基嘧啶、67mg 氯化铜(I)、137mg 氯化铜(II)和 2ml 乙腈的混合物中,并将混合物搅拌 1 小时。将该反应溶液倒入 2%盐酸中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残余物进行硅胶柱层析,得到 20mg 5-{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}-4-(甲氧羰基)甲氧基-2-甲基嘧啶[本发明化合物 4-85]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 2.57 (s, 3H), 3.51 (q, 3H, J=1.1Hz), 3.71 (s, 3H), 4.90 (d, 1H, J=15.7Hz), 5.00 (d, 1H, J=15.7Hz), 6.29 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, J=6.4Hz), 7.37 (d, 1H, J=9.0Hz), 8.26 (s, 1H)

生产实施例 15:本发明化合物 4-76 的生产

第一步:

在 0℃,将氢化钠加入 5-苄氧基-4-氯-2-甲基嘧啶、乳酸甲酯和四氢呋喃的混合物中。混合物在室温搅拌 1 小时,然后,在 90℃搅拌 30 分钟。使反应溶液冷却至室温并倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用稀盐酸和饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 5-苄氧基-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-2-甲基嘧啶。

第二步:

将 5-苄氧基-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-2-甲基嘧啶、10%钯/C 和乙酸乙酯的混合物在室温下于氢气氛中搅拌 3 小时。反应体系用氮气清洗,然后将反应溶液滤过硅藻土,

并将滤液浓缩,得到 5-羟基-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-2-甲基嘧啶。

第三步:

往 5-羟基-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-2-甲基嘧啶、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]硝基苯和N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入碳酸钾,并将混合物在 70℃搅拌 1 小时。使反应溶液冷却至室温,然后倒入冰水中,并用乙酸乙酯萃取,有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 5-{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]-2-硝基苯氧基}-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-2-甲基嘧啶。

第四步:

将 5-{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]-2-硝基苯氧基}-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-2-甲基嘧啶、氧化铂、乙醇和乙酸乙酯的混合物在氢气氛中于室温搅拌 1.5 小时。反应体系用氮气清洗,然后将反应溶液滤过硅藻土,并将滤液浓缩,得到 5-{2-氨基-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}-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-2-甲基嘧啶。

第五步:

将亚硝酸异戊基酯在室温下滴加到 5-{2-氨基-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}-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-2-甲基嘧啶、氯化铜(I)、氯化铜(II)和乙腈的混合物中,并将混合物搅拌 1 小时。将该反应溶液倒入 2%盐酸中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 5-{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}-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-2-甲基嘧啶[本发明化合物 4-76]。

生产实施例 16:本发明化合物 7-2 的生产

第一步:

在 10℃,将 0.8g 氢化钠加入 3.17g 2-氯-3-硝基吡啶、2.19g 乳酸甲酯和 20ml 1,4-二氧六环的混合物中。混合物在室温搅拌 1.5 小时,然后倒入冰水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,并浓缩。将残余物进行硅胶柱层析,得到 3.3g 2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-3-硝基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 1.70 (d, 3H, J=7.0Hz), 3.74 (s, 3H), 5.46 (q, 1H, J=7.0Hz), 7.07 (dd, 1H, J=7.8,5.0Hz), 8.2-8.4 (m, 2H)

第二步:

将1.7g 2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-3-硝基吡啶、102mg 氧化铂和7.5ml 乙醇的混合物在氢气氛中于室温搅拌 3.5 小时。反应体系用氮气清洗,然后将反应溶液滤过硅藻土,并将滤液浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 1.16g 3-氨基-2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 1.63 (d, 3H, J=6.8Hz), 3.74 (s, 3H), 3.84 (bs, 2H), 5.38 (d, 1H, J=6.8Hz), 6.72 (dd, 1H, J=7.7,5.0Hz), 6.90 (dd, 1H, J=7.7,1.4Hz), 7.48 (dd, 1H, J=5.0,1.4Hz)

第三步:

将 1.5ml 三氟化硼乙醚化物在-10℃滴加到 1.1g 3-氨基-2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}吡啶、3ml 1,2-二甲氧基乙烷和 1ml 二氯甲烷的混合物中。混合物在相同温度下混合 10 分钟,然后,在-5℃或更低往反应溶液中滴加0.80ml 亚硝酸叔丁基酯在 1ml 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液。在相同温度下混合 30 分钟后,将正戊烷倒入混合物中。将分为两层的下层溶于 5ml 乙酸酐,混合物在 70℃搅拌 1 小时。蒸去溶剂,然后使产生的残余物进行硅胶层析,得到 0.34g 3-乙酰氧基-2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 1.60 (d, 1H, J=7.0Hz), 2.33 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.34 (q, 1H, J=7.0Hz), 6.91 (dd, 1H, J=7.6, 5.0Hz), 7.36 (dd, 1H, J=7.6, 1.5Hz), 7.97 (dd, 1H, J=5.0,1.5Hz)

第四步:

将 0.34g 3-乙酰氧基-2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}吡啶、0.11g 碳酸钾和 2ml 甲醇的混合物在室温搅拌 1 小时。将反应溶液倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 190mg 3-羟基-2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 1.64 (d, 1H, J=7.0Hz), 3.75 (s, 3H), 5.45 (q, 1H, J=7.0Hz), 6.0-6.2 (bs, 1H), 6.83 (dd, 1H, J=7.7,5.0Hz), 7.15 (dd, 1H, J=7.7,1.5Hz), 7.63 (dd, 1H, J=5.0,1.5Hz)

第五步:

往 0.18g 3-羟基-2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}吡啶、0.19g 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]硝基苯和 2.0ml N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加

入91mg碳酸钾,混合物在70℃搅拌3小时。使反应溶液冷却至室温,然后倒入冰水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到0.21g 3-{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]-2-硝基苯氧基}-2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}吡啶[本发明化合物9-42](为两种非对映异构体的混合物)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 1.45 (d, 3/2H, J=7.1Hz), 1.46 (d, 3/2H, J=7.1Hz), 3.49 (S, 3/2H), 3.51 (s, 3/2H), 3.66 (s, 3H), 5.29 (q, 1/2H, J=7.1Hz), 5.31 (q, 1/2H, J=7.1Hz), 6.28 (s, 1/2H), 6.30 (s, 1/2H), 6.9-7.0 (m, 1H), 7.10 (d, 1/2H, J=6.1Hz), 7.17 (d, 1/2H, J=6.1Hz), 7.4-7.6 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H),

第六步:

往0.21g铁粉、3ml乙酸和0.3ml水的混合物中滴加3-{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]-2-硝基苯氧基}-2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}吡啶[本发明化合物9-42]在1.2ml乙酸中的溶液,同时保持反应溶液的温度在35℃或更低。加完后,将混合物搅拌1小时,然后,将反应溶液滤过硅藻土,并用乙酸乙酯稀释。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩,然后,将产生的残余物进行硅胶柱层析,得到0.16g 3-{2-氨基-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}-2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}吡啶(为两种非对映异构体的混合物)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 1.61 (d, 3H, J=7.1Hz), 3.52 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.28 (bs, 2H), 5.40 (q, 1/2H, J=7.1Hz), 5.41 (q, 1/2H, J=7.1Hz), 6.30 (s, 1H), 6.62 (d, 1H, J=10.9Hz), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.8-6.9 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.7-7.9 (m, 1H)

第七步:

在0℃,将18mg亚硝酸异戊基酯滴加到0.16g 3-{2-氨基-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}-2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}吡啶、63mg氯化铜(I)、129mg氯化铜(II)和1.5ml乙腈的混合物中,并将混合物搅拌10分钟,然后在室温

搅拌 1 小时。将该反应溶液倒入 1N 盐酸和冰的混合物中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 0.12g 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}-2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}吡啶(为两种非对映异构体体的混合物)[本发明化合物 7-2]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 1.51 (d, 3/2H, J=7.0Hz), 1.52 (d, 3/2H, J=7.0Hz), 3.50 (S, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.29 (q, 1/2H, J=7.0Hz), 5.30 (q, 1/2H, J=7.0Hz), 6.28 (s, 1/2H), 6.29 (s, 1/2H), 6.8-7.0 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.8-7.9 (m, 1H)

生产实施例 17:本发明化合物 4-7 的生产

第一步:

往 0.297g 氢化钠和 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入 0.668g 甘醇酸甲酯,并在室温下搅拌 1 小时。将 5-苄氧基-4-氯吡啶(如下产生:1.5g 5-苄氧基-4-嘧啶酮和 30ml 磷酰氯的混合物在回流温度搅拌 30 分钟,然后将混合物冷却至室温,并浓缩。将冰水加入残余物,用乙醚萃取并浓缩。)加入混合物中,并在室温搅拌 3 小时。将混合物倒入饱和氯化铵溶液中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和氯化铵溶液和饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 0.934g 5-苄氧基-4-(甲氧羰基)甲氧基嘧啶。

熔点:78℃

第二步:

将 0.9g 5-苄氧基-4-(甲氧羰基)甲氧基嘧啶、10%钯/C 和乙酸乙酯的混合物在氢气氛中于室温搅拌 3 小时。反应体系用氮气清洗,然后将反应溶液滤过硅藻土,将滤液浓缩得到 0.574g 5-羟基-4-(甲氧羰基)甲氧基嘧啶。

熔点:105.0℃

第三步:

往 42mg 氢化钠和 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入 0.184g 5-羟基-4-(甲氧羰基)甲氧基嘧啶,并在室温搅拌 1 小时。然后将 0.35g 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]硝基苯加入混合物中,并在室温搅拌 2 小时,然后在 50℃搅拌 1 小时。将混合物倒入饱和氯化铵溶液中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和氯化铵溶液及饱和盐水洗涤,硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 0.448g 5-{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]-2-硝基苯氧基}-4-(甲氧羰基)甲氧基嘧啶。

熔点:55.7℃

第四步:

往 0.4g 铁粉、2ml 乙酸和 0.2ml 水的混合物中滴加 0.393g 5-{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]-2-硝基苯氧基}-4-(甲氧羰基)甲氧基嘧啶在 1ml 乙酸和 2ml 乙酸乙酯中的溶液。加完后,混合物在室温搅拌 1 小时,在 30-40℃搅拌 2 小时。将水加入混合物中,然后将混合物滤过硅藻土,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。接着,产生的残余物进行硅胶柱层析,得到 0.315g 5-{2-氨基-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}-4-(甲氧羰基)甲氧基嘧啶。

熔点:71.2℃

第五步:

在室温下,将 0.228g 亚硝酸异戊基酯的乙腈溶液滴加到 0.315g 5-{2-氨基-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}-4-(甲氧羰基)甲氧基嘧啶、0.129g 氯化铜(I)、0.262g 氯化铜(II)和乙腈的混合物中,并将混合物搅拌 3 小时。将混合物浓缩,用乙酸乙酯稀释,滤过硅藻土。往滤液中加入水,然后用乙酸乙酯萃取。有机层用 1%盐酸和饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 5-{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}-4-(甲氧羰基)甲氧基嘧啶 [本发明化合物 4-7]。

熔点:52.5℃

生产实施例 18:本发明化合物 4-2 的生产

第一步:

在 0℃,将氢化钠加入 5-苄氧基-4-氯嘧啶、乳酸甲酯和四氢呋喃的混合物中。混合物在室温搅拌 1 小时,然后在 90℃搅拌 30 分钟。将反应溶液冷却至室温,然后倒入冰水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用稀盐酸和饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 5-苄氧基-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}嘧啶。

第二步:

将 5-苄氧基-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}嘧啶、10%Pd/C 和乙酸乙酯的混合物在氢气氛中于室温搅拌 3 小时。反应体系用氮气清洗,然后将反应溶液滤过硅藻土,并将滤液浓缩,得到 5-羟基-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}嘧啶。

第三步:

往 5-羟基-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}嘧啶、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]硝基苯和 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入碳酸钾,混合物在 70℃搅拌 1 小时。使反应溶液冷却至室温,然后倒入冰水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 5-{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]-2-硝基苯氧基}-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}嘧啶。

第四步:

将 5-{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]-2-硝基苯氧基}-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}嘧啶、氧化铂、乙醇和乙酸乙酯的混合物在氢气氛中于室温搅拌 1.5 小时。反应体系用氮气清洗,然后将反应溶液滤过硅藻土,并将滤液浓缩,得到 5-{2-氨基-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-{1-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}-4-(甲氧羰基)乙氧基}嘧啶。

第五步:

在室温下,将亚硝酸异戊基酯滴加到 5-{2-氨基-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}-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}嘧啶、氯化铜(I)、氯化铜(II)和乙腈的混合物中,并将混合物搅拌 1 小时。将反应溶液倒入 2%盐酸中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 5-{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}-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}嘧啶 [本发明化合物 4-2]。

生产实施例 19:本发明化合物 7-42 的生产

第一步:

在室温下,往 0.385g 氢化钠和二甲亚砜的混合物中加入 1.04g 苄基醇的二甲亚砜溶液。然后将混合物在 50℃搅拌 30 分钟,冷却至室温。将 1.7g 4-溴-3-甲氧基甲氧基吡啶(通过 Tetrahedron, 12745-12774,(1998)所述的方法生产)的二甲亚砜溶液加入混合物中,并将混合物在 50-60℃搅拌 2 小时。混合物被倒入水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤,然后用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 4-苄氧基-3-甲氧基甲氧基吡啶。

熔点: 71.2℃

第二步:

将 0.7g 4-苄氧基-3-甲氧基甲氧基吡啶和 1N 盐酸的混合物在 60℃搅拌 2 小时。将混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩得到 0.547g 4-苄氧基-3-羟基吡啶。

熔点: 173.0℃

第三步:

往57mg氢化钠和N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入0.286g 4-苄氧基-3-羟基吡啶,并在室温搅拌30分钟。然后将0.5g 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]硝基苯加入混合物中,并在室温下搅拌1小时,然后在50-60℃搅拌1小时。将混合物倒入饱和氯化铵溶液中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和氯化铵溶液和饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到0.548g 4-苄氧基-3-{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]-2-硝基苯氧基}吡啶。

$n_D^{23.7}$: 1.5497

第四步:

往0.55g铁粉,3ml乙酸和0.3ml水的混合物中滴加0.548g 4-苄氧基-3-{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]-2-硝基苯氧基}吡啶在0.5ml乙酸和3ml乙酸乙酯中的溶液。加完后,混合物在40-50℃搅拌3小时。将混合物倒入水中,然后将混合物滤过硅藻土,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩得到0.438g 3-{2-氨基-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}-4-苄氧基吡啶。

熔点: 69.3℃

第五步:

在室温下,将0.307g亚硝酸异戊基酯的乙腈溶液滴加到0.438g 3-{2-氨基-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}-4-苄氧基吡啶、0.173g氯化铜(I)、0.352g氯化铜(II)和乙腈的混合物中,并将混合物搅拌1小时。第二天,将混合物浓缩,用水和乙酸乙酯稀释,滤过硅藻土。滤液用乙酸乙酯萃取。有机层用1%盐酸和饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到0.362g 4-苄氧基-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}吡啶。

熔点:55.0℃

第六步:

将0.356g 4-苄氧基-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}吡啶、10%Pd/C和乙酸乙酯的混合物在氢气氛中于室温搅拌8小时。反应体系用氮气清洗,然后将反应溶液滤过硅藻土,并将滤液浓缩,得到0.32g 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}-4-羟基吡啶。

熔点:196.1℃

第七步:

往30mg氢化钠和N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入0.31g 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}-4-羟基吡啶,并在室温下搅拌1小时。然后将0.114g 溴代乙酸甲酯加入混合物中,并在室温下搅拌8小时。将混合物倒入饱和氯化铵水溶液中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和氯化铵溶液和饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到27mg 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}-4-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物7-42]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ(ppm): 3.51 (q, 3H, J=1.2Hz), 3.74 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.7-6.8 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.35 (d, 1H, J=5.5Hz), 8.37 (s, 1H)

生产实施例20:本发明化合物2-45的生产

第一步:

在0℃将2.0g氢化钠加入9.65g 2,6-二氯-3-硝基吡啶、4.95g 甘醇酸甲酯和100ml四氢呋喃的混合物中。混合物在0℃搅拌4小时。将反应溶液倒入冰水,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到10.86g 6-氯-2-(甲氧羰基)甲氧基-3-硝基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 3.80 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 7.11 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.34 (d, 1H, J=8.4Hz),

第二步:

将1.0g 6-氯-2-(甲氧羰基)甲氧基-3-硝基吡啶、1.37g 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]苯酚、0.67g 碳酸钾和5ml N,N-二甲基甲酰胺的混合物在室温搅拌1小时,然后在50℃搅拌30分钟。产生的残余物加入到冰水中,用乙酸乙酯萃取,有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到2.25g 6-{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}-2-(甲氧羰基)甲氧基-3-硝基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ(ppm): 3.56 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.75 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.14 (d, 1H, J=6.6Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.9Hz), 8.52 (d, 1H, J=8.6Hz),

第三步:

将 2.25g 6-{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}-2-(甲氧羰基)甲氧基-3-硝基吡啶、0.3g 10%Pd/C 和 40ml 乙酸乙酯的混合物在氢气氛中于室温搅拌 3 小时。反应系统用氮气清洗,然后将反应溶液滤过硅藻土,并将滤液浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 1.38g 3-氨基-6-{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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ (ppm): 3.54 (s, 3H), 3.6-3.7 (b, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.47 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, J=8.9Hz)

第四步:

将 0.72g 三氟化硼乙醚化物在-7℃滴加到 1.28g 3-氨基-6-{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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、3ml 1,2-二甲氧基乙烷和 1ml 二氯甲烷的混合物中。混合物在相同温度下搅拌 10 分钟,然后,在-5℃或更低温度下往反应溶液中滴加 0.31g 亚硝酸叔丁基酯。混合物在相同温度下搅拌 1 小时,然后将正戊烷倒入混合物中。倾析除去溶剂。将 7ml 乙醇和 1.2g 锌(粉)加入残余物中,并将其在回流温度搅拌 1.5 小时。使反应溶液滤过硅藻土,蒸出溶剂,然后,使产生的残余物进行硅胶柱层析,得到 0.73g 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}-6-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物 2-45]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 3.55 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.5-6.6 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H)

生产实施例 21:本发明化合物 7-95 的生产

第一步:

在 10℃将氢化钠加入 2,6-二氯-3-硝基吡啶、甘醇酸甲酯和 1,2-二氧六环的混合物中。混合物在室温搅拌 2 小时。将反应溶液倒入冰水,并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 6-氯-2-(甲氧羰基)甲氧基-3-硝基吡啶。

第二步:

将 6-氯-2-(甲氧羰基)甲氧基-3-硝基吡啶、氧化铂和乙醇的混合物在氢气氛中于室温搅拌 3 小时。反应系统用氮气清洗,然后将反应溶液滤过硅藻土,并将滤液浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 3-氨基-6-氯-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

第三步:

将三氟化硼乙醚化物在-10℃滴加到 3-氨基-6-氯-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、1,2-二甲氧基乙烷和二氯甲烷的混合物中。混合物在相同温度下混合 10 分钟后,在-5℃或更低温度往反应溶液中滴加亚硝酸叔丁基酯的 1,2-二甲氧基乙烷溶液。在相同温度下混合 30 分钟后,将正戊烷倒入混合物中。将分成两层的底层溶于乙酸酐,混合物在 80℃搅拌 1 小时。蒸出溶剂,然后,使产生的残余物进行硅胶柱层析,得到 3-乙酰氧基-6-氯-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

第四步:

将 3-乙酰氧基-6-氯-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、碳酸钾和甲醇的混合物在室温搅拌 3 小时。将反应溶液倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 6-氯-3-羟基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

第五步:

往 6-氯-3-羟基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、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]硝基苯和 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入碳酸钾,混合物在 70℃搅拌 2 小时。使溶液冷却至室温,然后倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 3-{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]-2-硝基苯氧基}-6-氯-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

第六步:

往铁粉、乙酸和水的混合物中滴加 3-{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]-2-硝基苯氧基}-6-氯-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶的乙酸溶液,同时保持反应溶液的温度在 35℃或更低。加完后,将混合物搅拌 2 小时,然后将反应溶液滤过硅藻土,用乙酸乙酯稀释。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩,然后,将产生的残余物进行硅胶层析,得到 3-{2-氨基-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}-6-氯-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

第七步:

将亚硝酸异戊基酯在室温下滴加到 3-{2-氨基-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}-6-氯-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、氯化铜(I)、氯化铜(II)和乙腈的混合物中,并将混合物搅拌 1 小时。将该反应溶液倒入 2%盐酸中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 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}-6-

氯-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物 7-95]。

生产实施例 22:本发明化合物 7-109 的生产:

第一步:

在 10℃将氢化钠加入 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶、甘醇酸甲酯和 1,4-二氧六环的混合物中。混合物在室温搅拌 2 小时，然后倒入冰水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸镁干燥，并浓缩。残余物进行硅胶柱层析，得到 6-甲氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基-3-硝基吡啶。

第二步:

将 6-甲氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基-3-硝基吡啶、氧化铂和乙醇的混合物在氢气氛中于室温搅拌 3 小时。反应系统用氮气清洗,然后将反应溶液滤过硅藻土,并将滤液浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 3-氨基-6-甲氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

第三步:

将三氟化硼乙醚化物在-10℃滴加到 3-氨基-6-甲氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、1,2-二甲氧基乙烷和二氯甲烷的混合物中。混合物在相同温度下混合 10 分钟后,在-5℃或更低温度往反应溶液中滴加亚硝酸叔丁基酯的 1,2-二甲氧基乙烷溶液。在相同温度混合 30 分钟后,将正戊烷倒入混合物中。将分成两层的底层溶于乙酸酐,混合物在 80℃搅拌 1 小时。蒸出溶剂,然后,使产生的残余物进行硅胶柱层析,得到 3-乙酰氧基-6-甲氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

第四步:

将 3-乙酰氧基-6-甲氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、碳酸钾和甲醇的混合物在室温搅拌 3 小时。将反应溶液倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 3-羟基-6-甲氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

第五步:

往 3-羟基-6-甲氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、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]硝基苯和 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入碳酸钾,混合物在 70℃搅拌 2 小时。使反应溶液冷却至室温,然后倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 3-{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]-2-硝基苯氧基}-6-甲氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

第六步:

往铁粉、乙酸和水的混合物中滴加 3-{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]-2-硝基苯氧基}-6-甲氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶的乙酸溶液,同时保持反应溶液的温度在35℃或更低。加完后,将混合物搅拌2小时,然后将反应溶液滤过硅藻土,用乙酸乙酯稀释。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩,然后,将产生的残余物进行硅胶层析,得到3-{2-氨基-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}-6-甲氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

第七步:

将亚硝酸异戊基酯在室温下滴加到3-{2-氨基-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}-6-甲氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、氯化铜(I)、氯化铜(II)和乙腈的混合物中,并将混合物搅拌1小时。将该反应溶液倒入2%盐酸中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到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}-6-甲氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物7-109]。

生产实施例23:本发明化合物7-8的生产

将0.60g 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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[发明化合物7-7]、0.13g碳酸钠和7.0ml乙醇的混合物回流加热2小时。将其冷却至室温,然后减压蒸出溶剂,残余物进行硅胶柱层析,得到0.55g 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}-2-(乙氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物7-8]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ(ppm): 1.25(t, 3H, J=7.1Hz), 3.50 (q, 3H, J=1.2Hz), 4.16 (q, 2H, J=7.1Hz), 4.88 (d, 1H, J=15.9Hz), 4.96 (d, 1H, J=15.9Hz), 6.29 (s, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.9-8.0 (m, 1H)

生产实施例24:本发明化合物7-48的生产

将 0.60g 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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[发明化合物 7-7]、0.13g 碳酸钠和 7.0ml 正丙醇的混合物回流 2 小时。将其冷却至室温,然后减压蒸出溶剂,残余物进行硅胶柱层析,得到 0.62g 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}-2-(正丙氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物 7-48]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 0.89 (t, 3H, J=7.3Hz), 1.63 (qt, 2H, J=7.3, 6.5Hz), 3.50 (q, 3H, J=0.8Hz), 4.06 (t, 2H, J=6.5Hz), 4.89 (d, 1H, J=16.0Hz), 4.97 (d, 1H, J=16.0Hz), 6.28 (s, 1H), 6.91 (dd, 1H, J=7.8, 5.0Hz), 6.93 (d, 1H, J=6.5Hz), 7.31 (dd, 1H, J=7.8, 1.6Hz), 7.36 (d, 1H, J=8.9Hz), 7.91 (dd, 1H, J=5.0, 1.6Hz)

生产实施例 25: 本发明化合物 7-50 的生产

将 0.30g 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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[发明化合物 7-7]、0.06g 碳酸钠和 3.0ml n-戊醇的混合物在 100℃搅拌 1.5 小时。将反应溶液冷却至室温,然后倒入水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 0.07g 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}-2-(n-戊氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物 7-50]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 0.88 (t, 3H, J=6.6Hz), 1.2-1.4 (m, 4H), 1.5-1.7 (m, 2H), 3.50 (q, 3H, J=1.0Hz), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.8-5.1 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H, J=7.9, 1.4Hz), 7.37 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.91 (dd, 1H, J=4.9, 1.4Hz)

中间体生产实施例 7:用于生产实施例 13 第三步的 3-氨基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶的生产

将 55.9g 2-(甲氧羰基)甲氧基-3-硝基吡啶、8.64g 10%Pd/C 和 600ml 乙酸乙酯的混合物在氢气氛中于室温搅拌 2 小时。反应体系用氮气清洗,然后将反应溶液滤过硅藻土,并将滤液浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 46.76g 3-氨基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

中间体生产实施例 8: 用于生产实施例 13 第四步的 3-乙酰氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶的生产

将 0.41g 三氟甲磺酸在-5℃滴加到 0.5g 3-氨基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、1.5ml 1,2-二甲氧基乙烷和 0.5ml 二氯甲烷的混合物中,混合物在相同温度下搅拌 10 分钟,然后,往反应溶液中滴加 0.34g 亚硝酸叔丁基酯在 0.5ml 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液。混合物在相同温度下搅拌 1 小时，然后将正戊烷倒入混合物中。使分开两层的下层溶于 1.5ml 乙酸酐,混合物在 60℃搅拌 30 分钟。使反应溶液冷却至室温,然后倒入水中,并用叔丁基甲基醚萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,然后用无水硫酸镁干燥,并浓缩。使产生的残余物进行硅胶层析,得到 0.30g 3-乙酰氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

生产实施例 26:本发明化合物 7-17 的生产

第一步:

在 0℃将 1.26g 氢化钠加入 5.0g 2-氯-5-硝基吡啶、3.13g 甘醇酸甲酯和 50ml 四氢呋喃的混合物中。混合物在 0℃搅拌 15 分钟,然后在室温搅拌 1 小时。将反应溶液倒入冰水,并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸镁干燥，并浓缩。残余物进行硅胶柱层析，得到 5.18g 2-(甲氧羰基)甲氧基-5-硝基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 3.79 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.99 (d, 1H, J=9.1Hz), 8.41 (dd, 1H, J=9.1,2.8Hz), 9.03 (d, 1H, J=2.8Hz)

第二步:

将 5.18g 2-(甲氧羰基)甲氧基-5-硝基吡啶、0.8g 10% Pd/C 和 50ml 乙酸乙酯的混合物在氢气氛中于室温搅拌 3 小时。反应系统用氮气清洗,然后将反应溶液滤过硅藻土,并将滤液浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 4.45g 5-氨基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ (ppm): 3.3-3.5 (bs, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 6.72 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.04 (dd, 1H, J=8.6,2.9Hz), 7.58 (dd, 1H, J=2.9Hz)

第三步:

将 1.46ml 三氟甲磺酸在-10℃滴加到 3.0g 5-氨基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、9ml 1,2-二甲氧基乙烷和 3ml 二氯甲烷的混合物中。混合物在相同温度下搅拌 10 分钟后,在-10

℃或更低温度往反应溶液中滴加2.35ml亚硝酸叔丁基酯在1ml 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液。将1,2-二甲氧基乙烷加入混合物中,将其在相同温度下搅拌20分钟后,将正戊烷倒入混合物中。沉淀的固体用正戊烷洗涤,然后将其溶于18ml乙酸酐,混合物在80℃搅拌2小时。将混合物倒入冰水中,用叔丁基甲基醚萃取。有机层被浓缩,然后用叔丁基甲基醚稀释。稀释液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使产生的残余物进行硅胶柱层析,得到1.4g 5-乙酰氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 2.30 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 6.88 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.40 (dd, 1H, J=8.8,2.8Hz), 7.89 (dd, 1H, J=2.8Hz)

第四步:

将1.4g 5-乙酰氧基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、0.47g碳酸钾和10ml甲醇的混合物在室温搅拌4.5小时。减压蒸出溶剂,往产生的残余物中加入水,然后用盐酸中和。混合物用乙酸乙酯萃取,有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到1.0g 5-羟基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 3.78 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 5.92 (bs, 1H), 6.72 (d, 1H, J=8.9Hz), 7.12 (dd, 1H, J=8.9,2.9Hz), 7.62 (d, 1H, J=2.9Hz)

第五步:

往0.5g 5-羟基-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、0.80g 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]硝基苯和5ml N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入0.35g碳酸钾,混合物在50℃搅拌1.5小时。使溶液冷却至室温,然后倒入水、盐酸和食盐水的混合物中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到0.93g 5-{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]-2-硝基苯氧基}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 3.54 (q, 3H, J=1.2Hz), 3.79 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.8-7.0 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H, J=9.2,2,9Hz), 7.88 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.96 (d, 1H, J=2.9Hz)

第六步:

往1.2g铁粉,5ml乙酸和0.5ml水的混合溶液中滴加0.93g 5-{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]-2-硝基苯氧基}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶在4ml 乙酸的溶液,同时保持反应溶液的温度在 35℃或更低。加完后,将混合物搅拌 2 小时,然后滤过硅藻土,浓缩。残余物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。然后,将产生的残余物进行硅胶层析,得到 0.83g 5-{2-氨基-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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ(ppm): 3.52 (q, 3H, J=1.2Hz), 3.78 (s, 3H), 4.16 (bs, 2H), 4.87 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.57 (d, 1H, J=6.8Hz), 6.64 (d, 1H, J=10.8Hz), 6.85 (dd, 1H, J=8.9,0.5Hz), 7.35 (dd, 1H, J=8.9,3.1Hz), 7.90 (dd, 1H, J=3.1,0.5Hz)

第七步:

将 0.3g 亚硝酸异戊基酯在室温下滴加到 0.83g 5-{2-氨基-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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶、0.34g 氯化铜(I)、0.69g 氯化铜(II)和 3ml 乙腈的混合物中,并将混合物搅拌 1 小时。将 0.3g 亚硝酸异戊基酯加入混合物中,并搅拌 20 分钟。将该反应溶液倒入 2%盐酸中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 0.52g 5-{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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物 7-17]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ(ppm): 3.53 (q, 3H, J=1.3Hz), 3.78 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, J=6.5Hz), 6.88 (d, 1H, J=8.9Hz), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.39 (d, 1H, J=8.9Hz), 7.8-7.9 (m, 1H)

生产实施例 27:本发明化合物 7-12 的生产

第一步:

将 0.08g 5-{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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物 7-17]和 1ml 的 48%氢溴酸的混合物在回流温度搅拌 3 小时。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,并浓缩得到 0.06g 5-{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}-2-吡啶酮。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 3.51 (s, 3H), 6.31 (s, 1H), 6.58 (d, 1H, J=9.8Hz), 6.79 (d, 1H, J=6.5Hz), 7.24 (d, 1H, J=3.0Hz), 7.3-7.4 (m, 2H)

第二步:

往 60mg 5-{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}-2-吡啶酮、1.0ml 四氢呋喃、25mg 乳酸甲酯和 64mg 三苯膦的混合物中加入 123mg 40%的偶氮二羧酸二异丙基酯的甲苯溶液,混合物在室温搅拌 2 小时。将反应溶液倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 20mg 5-{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}-2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}吡啶[本发明化合物 7-12]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 1.60 (d, 3H, J=7.0Hz), 3.53 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.28 (q, 1H, J=7.0Hz), 6.32 (s, 1/2H), 6.33 (s, 1/2H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.84 (d, 1H, J=9.1Hz), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.8-7.9 (m, 1H)

生产实施例 28:本发明化合物 1-45 的生产

第一步:

在 0℃将 0.4g 氢化钠加入到 1.59g 4-氯-6-甲氧基-2-甲硫基嘧啶、0.98g 甘醇酸甲酯和 10ml N,N-二甲基甲酰胺的混合物中。混合物在室温搅拌 5 小时,然后将反应溶液倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 1.22g 6-甲氧基-4-(甲氧羰基)甲氧基-2-甲硫基嘧啶。

NMR($CDCl_3$/250MHz) δ (ppm): 2.48 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 5.87 (s, 1H)

第二步:

在 0℃将 2.59g 3-氯过苯甲酸加入 1.22g 6-甲氧基-4-(甲氧羰基)甲氧基-2-甲硫基嘧啶在 10ml 氯仿中的溶液中。将混合物在室温搅拌 3 小时,然后往混合物中加入 30ml 饱和硫代硫酸钠水溶液。将混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,并用氯仿萃取,有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩,然后使得到的残余物进行硅胶柱层析,得到 1.32g 6-甲氧基-4-(甲氧羰基)甲氧基-2-甲磺酰基嘧啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 3.26 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 6.34 (s, 1H)

第三步:

往 400mg 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]苯酚、359mg 6-甲氧基-4-(甲氧羰基)甲氧基-2-甲磺酰基嘧啶和 3mlN,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入 196mg 碳酸钾,混合物在 80℃搅拌 1 小时。使反应溶液冷却至室温,然后将反应溶液倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 620mg 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}-6-甲氧基-4-(甲氧羰基)甲氧基嘧啶[本发明化合物 1-45]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 3.55 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.37 (d, 1H, J=9.1Hz)

熔点: 60.3℃

生产实施例 29:本发明化合物 1-42 的生产

第一步:

在 0℃,20 分钟内将 3.86g 28%甲醇钠的甲醇溶液加入 3.9g 4,6-二氯-2-甲硫基嘧啶在 20ml N,N-二甲基甲酰胺的溶液中。然后将混合物在室温下搅拌 7 小时。将 20g 冰加入混合物中,然后抽滤收集白色沉淀,该固体用水洗涤。将该固体溶于乙酸乙酯,用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩得到 3.18g 4-氯-6-甲氧基-2-甲硫基嘧啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 2.55 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.41 (s, 1H)

第二步:

在 0℃将 0.4g 氢化钠加入 1.59g 4-氯-6-甲氧基-2-甲硫基嘧啶, 1.13g 乳酸甲酯和 10ml N,N-二甲基甲酰胺的混合物中。混合物在室温搅拌 5 小时,然后将反应溶液倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 1.5g 6-甲氧基-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-2-甲硫基嘧啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ(ppm): 1.58 (d, 3H, J=7.0Hz), 2.46 (s,

3H), 3.73 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.33 (q, 1H, J=7.0Hz), 5.83 (s, 1H)

第三步:

在0℃将2.81g 3-氯过苯甲酸加入1.40g 6-甲氧基-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-2-甲硫基嘧啶在 13ml 氯仿中的溶液中。将混合物在室温搅拌 3 小时,然后往混合物中加入30ml 饱和硫代硫酸钠水溶液。将混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,并用氯仿萃取,有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩,然后使残余物进行硅胶柱层析,得到1.62g 6-甲氧基-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-2-甲磺酰基嘧啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ (ppm): 1.63 (d, 3H, J=7.0Hz), 3.25 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.36 (q, 1H, J=7.0Hz), 6.30 (s, 1H)

第四步:

往 400mg 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]苯酚、377mg 6-甲氧基-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-2-甲磺酰基嘧啶和 3mlN,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入 196mg 碳酸钾,混合物在 80℃搅拌 1 小时。使反应溶液冷却至室温,然后将反应溶液倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使产生的残余物进行硅胶柱层析,得到 630mg 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}-6-甲氧基-4-{1-(甲氧羰基)乙氧基}嘧啶[本发明化合物 1-42]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 1.52 (d, 3H, J=6.8Hz), 3.55 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.2-5.3 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, J=6.7Hz), 7.37 (d, 1H, J=9.1Hz)

熔点: 71.2℃

生产实施例 30:本发明化合物 7-82 的生产

将 0.60g 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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[发明化合物 7-7]、0.13g 碳酸钠、0.39g 苄基醇和 2.4ml 甲苯的混合物在 90℃加热 2 小时,然后回流 2 小时。将其冷却至室温,然后减压蒸出溶剂,产生的残余物进行硅胶柱层析,得到0.24g 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}-2-(苄氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物7-82]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 3.47 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.8-7.0 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.89 (dd, 1H, J=4.9,1.3Hz)

生产实施例31:本发明化合物7-6的生产

将0.24g 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}-2-(苄氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物7-82]、10mg 10%Pd/C和1ml乙酸乙酯的混合物在氢气氛中于室温下搅拌1.5小时。反应体系用氮气清洗,然后将反应溶液滤过硅藻土,并将滤液浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到0.16g 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}-2-羧基甲氧基吡啶[本发明化合物7-6]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 3.50 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.80 (d, 1H, J=6.4Hz), 6.95 (dd, 1H, J=7.7,4.9Hz), 7.35 (dd, 1H, J=7.7,1.2Hz), 7.37 (d, 1H, J=6.0Hz), 7.93 (dd, 1H, J=4.9,1.2Hz)

生产实施例32:本发明化合物7-84的生产

在室温下,将0.13g 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐加入到0.30g 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}-2-羧基甲氧基吡啶[本发明化合物7-6]、56mg O-甲基羟胺盐酸盐、68mg三乙胺和2ml N,N-二甲基甲酰胺的混合物中,并搅拌2小时。然后,将混合物倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到90mg 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}-2-[(甲氧基氨基羰基)甲氧基]吡啶[本发明化合物7-84]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 3.52 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.71 (d, 1H, J=6.0Hz), 6.99 (dd, 1H, J=7.6,5.0Hz), 7.38 (dd, 1H, J=7.6,1.7Hz), 7.44 (d, 1H, J=8.7Hz), 8.00 (dd, 1H, J=5.0,1.7Hz), 8.7-9.0 (bs, 1H)

生产实施例33:本发明化合物7-119的生产

在室温下,将 0.13g 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐加入到 0.30g 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}-2-羧基甲氧基吡啶[本发明化合物 7-6]、60mg 甘醇酸甲酯和 2ml N,N-二甲基甲酰胺的混合物中,并搅拌 1.5 小时。然后,将混合物倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 0.18g 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}-2-[(甲氧羰基)甲氧羰基甲氧基]吡啶[本发明化合物 7-119]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 3.50 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 5.01 (d, 1H, J=16.2Hz), 5.09 (d, 1H, J=16.2Hz), 6.28 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J=6.7Hz), 6.93 (dd, 1H, J=7.8,4.9Hz), 7.32 (dd, 1H, J=7.8,1.4Hz), 7.37 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.93 (dd, 1H, J=4.9,1.4Hz)

生产实施例 34:本发明化合物 7-118 的生产

在室温下,将 0.13g 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐加入到 0.30g 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}-2-羧基甲氧基吡啶[本发明化合物 7-6]、49mg 丙酮肟和 2ml N,N-二甲基甲酰胺的混合物中,并搅拌 2 小时。然后,将混合物倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 0.16g 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}-2-亚异丙基氨氧羰基甲氧基吡啶[本发明化合物 7-118]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 1.94 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 5.0-5.2 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H, J=7.8,4.9Hz), 6.98 (d, 1H, J=6.5Hz), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.92 (d, 1H, J=4.9Hz)

生产实施例 35:本发明化合物 9-7

在 0℃,将 0.5g 3-{2-氨基-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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶在 1.5ml 乙腈中的溶液加入到 0.22g 溴化铜(I)、0.05g 溴化铜(II)和 1ml 乙腈的混合物中。在 30 分钟内往混合物中滴加 0.18g 亚硝酸叔丁基酯在 1ml 乙腈中的溶液,然后在室温搅拌过夜。将该反应溶液倒入盐酸中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层

析,得到0.28g 3-{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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物9-7]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 3.50 (q, 3H, J=1.2Hz), 3.70 (s, 3H), 4.8- 5.0 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J=6.4Hz), 6.93 (dd, 1H, J=7.8, 5.0Hz), 7.32 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.53 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.92 (d, 1H, J=5.0Hz)

生产实施例36:本发明化合物9-27的生产

将0.23g 3-{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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物9-7]、75mg氰化铜和2ml N-甲基-2-吡咯烷酮的混合物在160℃搅拌2小时。使反应混合物冷却至室温,往混合物中加入水,并用乙酸乙酯萃取产物。有机层用无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到0.16g 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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物9-27]。

熔点:173.1℃

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/300 MHz) δ (ppm): 3.49 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.8-5.0 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, J=5.7 Hz), 7.00 (dd, 1H, J=7.8,5.0Hz), 7.50 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.54 (d, 1H, J=7.8Hz), 8.01 (d, 1H, J=5.0Hz)

生产实施例37:本发明化合物2-42的生产

第一步:

在0℃,将2.0g氢化钠加入9.65g 2,6-二氯-3-硝基吡啶、5.41g苄基醇和30ml四氢呋喃的混合物中。混合物在0℃搅拌1.5小时,然后在室温搅拌1.5小时。反应溶液被倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到10.93g 6-氯-2-苄氧基-3-硝基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250Hz) δ (ppm): 5.18 (s, 2H), 7.05 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.3-7.6(m, 5H), 8.28 (d, 1H, J=8.3Hz)

第二步:

将5.29g 6-氯-2-苄氧基-3-硝基吡啶、6.77g 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]苯酚、3.32g碳酸钾和30ml N,N-二甲基甲酰胺的混合物在室温搅拌30分钟,然后在50℃搅拌2.5小时。将产生的残余物加入冰水中,用乙酸乙酯

萃取,有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩。残余物用乙酸乙酯和己烷重结晶,得到 9.11g 6-{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}-2-苄氧基-3-硝基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 3.56(s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.1-7.4 (m, 6H), 7.37 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.47 (d, 1H, J=8.6Hz)

第三步:

往 3.0g 铁粉、15ml 乙酸和 1.5ml 水的混合溶液中滴加 3.0g 6-{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}-2-苄氧基-3-硝基吡啶在 10ml 乙酸和 10ml 乙酸乙酯中的溶液,保持反应溶液的温度为 35℃或更低。加完后,将混合物搅拌过夜,然后将反应溶液滤过硅藻土,减压除去溶剂。残余物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 2.55g 3-氨基-6-{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}-2-苄氧基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 3.51 (s, 3H), 3.60 (bs, 2H), 5.1-5.3 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.42 (d, 1H, J=7.9Hz), 6.99 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.08 (d, 1H, J=6.7Hz), 7.2-7.4 (m, 6H)

第四步:

将 1.38g 三氟化硼乙醚复合物在-5℃滴加到 2.55g 3-氨基-6-{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}-2-苄氧基吡啶、6ml 1,2-二甲氧基乙烷和 2ml 二氯甲烷的混合物中。混合物在相同温度搅拌下 15 分钟,然后, 在-5℃往反应溶液中滴加 0.59g 亚硝酸叔丁基酯。混合物在相同温度下搅拌 1 小时,然后将正戊烷倒入混合物中。倾析除去溶剂。将 15ml 乙醇和 2.3g 锌(粉)加入残余物中,并将其在回流温度搅拌下 1.5 小时。使反应溶液滤过硅藻土,蒸出溶剂,然后,使产生的残余物进行硅胶柱层析,得到 0.75g 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}-6-苄氧基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 3.52 (s, 3H), 5.0-5.2 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.5-6.6 (m, 2H), 7.1-7.4 (m, 6H), 7.34 (d, 1H, J=9.1Hz), 7.5-7.7 (m, 1H)

第五步:

将 0.90g 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}-6-苄氧基吡啶、0.1g 10%Pd/C 和 5ml 乙酸乙酯的混合物在氢气氛中于室温搅拌 3 小时。反应体系用氮气清洗,然后使反应溶液滤过硅藻土,并将滤液浓缩,残余物进行硅胶柱层析,得到 0.60g 6-{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}-2-吡啶酮。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ (ppm): 3.54 (s, 3H), 6.11 (d, 1H, J=7.9Hz), 6.33 (s, 1H), 6.44 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.09 (d, 1H, J=6.7Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.9Hz), 7.55 (dd, 1H, J=7.9,7.8Hz)

第六步:

往 50mg 6-{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}-2-吡啶酮、21mg 2-溴丙酸甲酯和 1ml N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入 21mg 碳酸钾,混合物在 50℃搅拌 1 小时。将溶液冷却至室温,倒入水中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 72mg 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}-6-{1-(甲氧羰基)乙氧基}吡啶[本发明化合物 2-42]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 1.48 (d, 3H, J=6.9Hz), 3.55 (s, 3H), 3.60 (s, 3/2H), 3.61 (s, 3/2H), 5.10 (q, 1H, J=6.9Hz), 5.12 (q, 1H, J=6.9Hz), 6.34 (s, 1H), 6.55 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.56 (dd, 1H, J=7.9,2.9Hz), 7.14 (dd, 1H, J=6.9,2.9Hz), 7.37 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.62 (dd, 1H, J=7.9,6.9Hz)

生产实施例 38:本发明化合物 1-67 的生产

往 400mg 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]苯胺、360mg 6-甲氧基-4-(甲氧羰基)甲氧基-2-甲基磺酰基嘧啶和 2mlN,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入 196mg 碳酸钾,混合物在 80℃搅拌 5 小时。使反应溶液冷却至室温,然后将该反应溶液倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 98mg 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]苯基氨基}-6-甲氧基-4-(甲氧羰基)甲氧基嘧啶[本发明化合物 1-67]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ (ppm): 3.57 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.7-4.9 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.37 (bs, 1H), 8.37(d, 1H, J=7.3Hz)

熔点:155.6℃

生产实施例 39:本发明化合物 2-52 的生产

将 1g 3-氨基-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}吡啶和 1.16g 2-溴丙酸甲酯的混合物在 60℃搅拌 30 分钟,然后在 80℃搅拌 4 小时。使混合物进行硅胶柱层析,得到 0.4g 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}-3-{1-(甲氧羰基)乙基氨基}吡啶[本发明化合物 2-52]。

熔点: 66.4℃

生产实施例 40:本发明化合物 7-8 的生产

第一步:

在 0℃将 11g 氢化钠加入到 39.63g 2-氯-3-硝基吡啶、31.23g 甘醇酸乙酯、250ml 四氢呋喃和 20ml N,N-二甲基甲酰胺的混合物中。混合物在室温搅拌 5 小时,然后将反应溶液倒入冰水,并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 48.3g 2-(乙氧羰基)甲氧基-3-硝基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 1.26 (t, 3H, J=7.1Hz), 4.23 (q, 2H, J=7.1Hz), 5.06 (s, 2H), 7.0-7.2 (m, 1H), 8.3-8.4 (m, 2H)

第二步:

将 48.3g 2-(乙氧羰基)甲氧基-3-硝基吡啶、7.8g 10% Pd/C 和 540ml 乙酸乙酯的混合物在氢气氛中于室温搅拌 3 小时。反应系统用氮气清洗,然后将反应溶液滤过硅藻土,并将滤液浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 37.1g 3-氨基-2-(乙氧羰基)甲氧基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ (ppm): 1.27 (t, 3H, J=7.1Hz), 3.8-3.9 (b, 2H), 4.24 (q, 2H, J=7.1Hz), 4.93 (s, 2H), 6.7-6.8 (m, 1H), 6.8-7.0 (m, 1H), 7.4-7.6(m, 1H)

第三步:

将 9.18g 三氟甲磺酸在-5℃滴加到 12g 3-氨基-2-(乙氧羰基)甲氧基吡啶、36ml 1,2-二甲氧基乙烷和 12ml 二氯甲烷的混合物中。混合物在相同温度下搅拌 10 分钟后,然后在-5℃或更低温度往反应溶液中滴加 7.57g 亚硝酸叔丁基酯在 3ml 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液。混合物在相同温度下搅拌 30 分钟,然后将正戊烷倒入混合物中。将分为两层的下层溶于 12ml 乙酸酐,混合物在 50℃搅拌 2.5 小时。反应溶液被倒入冰水中,用叔丁

基甲基醚萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使产生的残余物进行硅胶柱层析,得到 4.2g 3-乙酰氧基-2-(乙氧羰基)甲氧基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz)δ(ppm): 1.26 (t, 3H, J=7.1Hz), 2.34 (s, 3H), 4.22 (q, 2H, J=7.1Hz), 4.90 (s, 2H), 6.94 (dd, 1H, J=7.8, 5.0Hz), 7.38 (dd, 1H, J=7.8, 1.5Hz), 7.97 (dd, 1H, J=5.0,1.5Hz)

第四步:

将 13.8g 3-乙酰氧基-2-(乙氧羰基)甲氧基吡啶、4.38g 碳酸钾和 60ml 乙醇的混合物在室温搅拌过夜。反应溶液被倒入水、氯化钠和盐酸的混合物中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物进行硅胶柱层析,得到 10.45g 3-羟基-2-(乙氧羰基)甲氧基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz)δ(ppm): 1.28 (t, 3H, J=7.1Hz), 4.25 (q, 2H, J=7.1Hz), 4.97 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 6.86 (dd, 1H, J=7.7, 4.9Hz), 7.17 (dd, 1H, J=7.7,1.6Hz), 7.65 (dd, 1H, J=4.9,1.6Hz)

第五步:

往 10.45g 3-羟基-2-(乙氧羰基)甲氧基吡啶、16.92g 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]硝基苯和 100ml N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入 7.32g 碳酸钾,混合物在 70℃搅拌 2 小时。使溶液冷却至室温,然后倒入冰水、氯化钠和盐酸的混合物中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 17.28g 3-{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]-2-硝基苯氧基}-2-(乙氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物 9-46]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz)δ(ppm): 1.25 (t, 3H, J=7.3Hz), 3.50 (s, 3H), 4.12 (q, 2H, J=7.3Hz), 4.85 (d, 1H, J=15.9Hz), 4.95 (d, 1H, J=15.9H), 6.28 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H, J=7.8, 5.0Hz), 7.13 (d, 1H, J=6.1 Hz), 7.50 (dd, 1H, J=7.8, 1.4Hz), 7.87 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.99 (dd, 1H, J=5.0, 1.4Hz)

第六步:

往 17g 铁粉、30ml 乙酸和 3ml 水的混合物中滴加 17.28g 3-{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]-2-硝基苯氧基}-2-(乙氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物 9-46]在 20ml 乙酸中的溶液,同时保持反应溶液的温度在 35℃或更低。加完后,将混合物在室温搅拌 1 小时,在 40℃搅拌 3 小时,然后使反应溶液滤过硅藻土,用乙酸乙酯稀释。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。然后,将产生的残余物进行硅胶层析,得到 15.46g 3-{2-氨基-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}-2-(乙氧羰基)甲氧基吡啶。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/250MHz) δ(ppm): 1.27 (t, 3H, J=7.1Hz), 3.52 (q, 3H, J=1.2Hz), 4.21 (q, 2H, J=7.1Hz), 4.27 (bs, 2H), 4.9-5.1 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.63 (d, 1H, J=10.9Hz), 6.79 (d, 1H, J=6.9Hz), 6.86 (dd, 1H, J=7.8, 4.9Hz), 7.23 (dd, 1H, J=7.8, 1.5Hz), 7.83 (dd, 1H, J=4.9,1.5Hz)

第七步:

将10.99g亚硝酸异戊基酯在10ml乙腈中的溶液在室温下滴加到15.46g 3-{2-氨基-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}-2-(乙氧羰基)甲氧基吡啶、6.19g氯化铜(I)、12.61g氯化铜(II)和120ml乙腈的混合物中,并将混合物搅拌3小时。将该反应溶液倒入冰和盐酸的混合物中,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到13.16g 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}-2-(乙氧羰基)甲氧基吡啶[本发明化合物7-8]。

中间体生产实施例9: 3-{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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶的生产

第一步:

在0℃,往227mg三光气在8ml乙酸乙酯的溶液中加入155mg三乙胺和250mg 4-氯-2-氟-5-{2-(甲氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}苯胺在8ml乙酸乙酯中的溶液。混合物在相同温度下搅拌30分钟,然后在回流温度搅拌2小时。趁热将反应溶液过滤,减压蒸出溶剂,得到266mg 4-氯-2-氟-5-{2-(甲氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}苯基 异氰酸酯。

熔点: 113.8℃

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 3.76 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.69 (d, 1H, J=7.1Hz), 6.93 (dd, 1H, J=7.8, 5.0Hz), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.94 (dd, 1H, J=5.0,1.4Hz)

类似地制备如下化合物:

4-氯-2-氟-5-{2-(乙氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}苯基异氰酸酯。

4-氯-2-氟-5-[2-{1-(甲氧羰基)乙氧基}-3-吡啶氧基]苯基异氰酸酯。

4-氯-2-氟-5-[2-{1-(乙氧羰基)乙氧基}-3-吡啶氧基]苯基异氰酸酯。

第二步:

往1ml N,N-二甲基甲酰胺和26mg氢化钠的混合物中加入126mg 3-氨基-4,4,4-三氟巴豆酸乙酯在1ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液,混合物在0℃搅拌。然后,在相同温度下往反应混合物中加入266mg 4-氯-2-氟-5-{2-(甲氧羰基)甲氧基-3-吡啶氧基}苯基异氰酸

酯和 1ml N,N-二甲基甲酰胺的混合物。混合物在室温下搅拌过夜。将反应溶液倒入盐酸和冰水的混合物中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 3-{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}-2-(甲氧羰基)甲氧基吡啶。

生产实施例 41:本发明化合物 10-2 的生产

第一步:

室温下往 24g 氢化钠和 500ml 四氢呋喃的混合物中滴加 65g 苄基醇。将混合物搅拌,直至氢气停止逸出,冷却至-50℃,然后将 100g 3,4-二氯-1,2,5-噻二唑加入到混合物中。混合物在室温下搅拌过夜,并在回流温度下搅拌 3 小时。将混合物浓缩,然后倒入稀盐酸中,用叔丁基甲基醚萃取。有机层用水洗涤,然后用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 33g 4-苄氧基-3-氯-1,2,5-噻二唑(纯度:72%)。

^{1}H-NMR(CDCl$_3$/300MHz)δ(ppm): 5.43 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H)

第二步:

往0.60g 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]苯酚和 0.50g 4-苄氧基-3-氯-1,2,5-噻二唑在 8ml 二甲亚砜的溶液中加入 0.25g 碳酸钾,并在 50℃搅拌 30 分钟,在 100℃搅拌 3 小时。将反应溶液倒入稀盐酸中,用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤,然后用饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 0.27g 4-苄氧基-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}-1,2,5-噻二唑(纯度:44%)

第三步:

将 2.5g 4-苄氧基-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}-1,2,5-噻二唑粗产物在 20ml 三氟乙酸中的溶液在室温下搅拌过夜。将溶液浓缩,使残余物进行硅胶柱层析,得到0.50g 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}-4-羟基-1,2,5-噻二唑。

^{1}H-NMR(CDCl$_3$/300MHz)δ(ppm): 3.56 (s, 3H), 6.38 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 2H)

第四步:

将 200mg 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}-4-羟基-1,2,5-噻二唑和 150mg 2-溴丙酸甲酯溶于 10ml N,N-二甲基甲酰胺,往其中加入 100mg 碳酸钾,混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应溶液倒入稀盐酸中,用乙酸乙

酯萃取。有机层用水洗涤,然后饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 0.17g 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}-4-[1-(甲氧羰基)乙氧基]-1,2,5-噻二唑[本发明化合物 10-2]

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 1.70 (d, 3H, J=6.9Hz), 3.55 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.31 (q, 1H, J=6.9Hz), 6.36 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 2H)

生产实施例 42:本发明化合物 10-7 的生产

将 200mg 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}-4-羟基-1,2,5-噻二唑和 150mg 2-溴乙酸甲酯溶于 10ml N,N-二甲基甲酰胺,往其中加入 100mg 碳酸钾,混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应溶液倒入稀盐酸中,用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤,然后饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩,然后,将残余物用己烷洗涤,得到 0.18g 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}-4-(甲氧羰基)甲氧基-1,2,5-噻二唑[本发明化合物 10-7]

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 3.56 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 2H)

生产实施例 43:本发明化合物 3-52 的生产

第一步:

往 0.098g 氢化钠和 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入 0.829g 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]苯酚,并在室温下搅拌 2 小时。然后将 5-苄氧基-4-氯嘧啶(如下生产:将 0.495g 5-苄氧基-4-嘧啶酮和 10ml 磷酰氯的混合物在回流温度搅拌 30 分钟,然后使混合物冷却至室温,并浓缩。将冰水加入残余物中,乙醚萃取并浓缩)加入混合物中,并在室温搅拌 1 小时,在 60-70℃搅拌 1 小时。将混合物倒入饱和氯化铵溶液中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和氯化铵溶液、水、20%碳酸钾水溶液、水、稀盐酸和饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 0.959g 5-苄氧基-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}嘧啶。

熔点: 58.6℃

第二步:

将 0.959g 5-苄氧基-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}嘧啶、10%Pd/C 和乙酸乙酯的混合物在氢气氛中于室温搅拌 8 小时。反应体系用氮气清洗,然后将反应溶液滤过硅藻土,滤液浓缩,得到 0.824g 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}-5-羟基嘧啶。

熔点: 190.7℃

第三步:

往32mg 氢化钠和N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入0.35g 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}-5-羟基嘧啶,并在室温下搅拌1小时。然后将 0.135g 2-溴丙酸甲酯加入混合物中,并在室温搅拌 2 小时,接着在 50℃搅拌 1 小时。将混合物倒入饱和氯化铵溶液中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和氯化铵溶液和饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 0.319g 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}-5-{1-(甲氧羰基)乙氧基}嘧啶[本发明化合物 3-52]。

^{1}H-NMR(CDCl$_3$/300MHz) δ (ppm): 1.71 (d, 3H, J=6.8Hz), 3.57 (d, 3H, J=0.9Hz), 3.78 (s, 3H), 5.01 (q, 1H, J=6.8Hz), 6.37 (s, 1H), 7.24 (d, 1H, J=6.7Hz), 7.42 (d, 1H, J=8.7Hz), 8.32 (s, 1H), 8.40 (s, 1H)

生产实施例 44:本发明化合物 3-57 的生产

往32mg 氢化钠和N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入0.35g 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}-5-羟基嘧啶,并在室温下搅拌1小时。然后将 0.124g 溴乙酸甲酯加入混合物中,并在室温搅拌 2 小时,在 50℃搅拌 1 小时。将混合物倒入饱和氯化铵溶液中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和氯化铵溶液和饱和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到 0.328g 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}-5-(甲氧羰基)甲氧基嘧啶[本发明化合物 3-57]。

熔点: 62.5℃

生产实施例 45:本发明化合物 1-7 的生产

第一步:

将 2.6g 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]苯酚和 1.7g 4-苄氧基-2-氯嘧啶溶于 20ml N,N-二甲基甲酰胺,往该溶液中加入 1.07g 碳酸钾,混合物在 80℃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,并用乙酸乙酯萃取。有机层用 10%氢氧化钠溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,并浓缩得到 1.6g 4-苄氧基-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}嘧啶。

第二步:

将 1g 4-苄氧基-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}嘧啶的三氟乙酸溶液于 70℃搅拌 2 小时。使反应溶液冷却至室温,然后倒

入水中,过滤得到0.3g 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}-4-羟基嘧啶。

第三步:

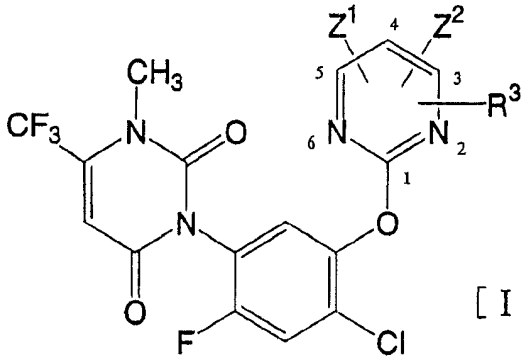
在0℃,将30mg 氢化钠加入0.3g 2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}-4-羟基嘧啶,127mg 溴代乙酸甲酯和N,N-二甲基甲酰胺的混合物中,然后将混合物在室温下搅拌。将溶液倒入盐酸和冰水的混合物中,并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸镁干燥,并浓缩。使残余物进行硅胶柱层析,得到0.2g 2-{2-氯-4-氟-5-[3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-1,2,3,6-四氢嘧啶-1-基]苯氧基}-4-(甲氧羰基)甲氧基嘧啶[本发明化合物1-7]。

^{1}H-NMR($CDCl_3$/300MHz) δ(ppm): 3.56 (d, 3H, J=1.1Hz), 3.73 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.63 (d, 1H, J=5.6Hz), 7.18 (d, 1H, J=6.9Hz), 7.38 (d, 1H, J=9.1Hz), 8.30 (d, 1H, J=5.7Hz)

下面,一些本发明化合物与化合物号一起列举在表1至10中,但不限制本发明化合物的范围。

[表1]

式[I-1]化合物



[I-1]

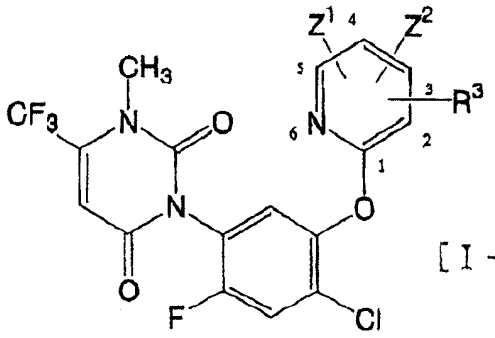
化合物号	Z^1	Z^2	R^3
1－1	H	H	3-OCH(CH_3)CO_2H
1－2	H	H	3-OCH(CH_3)CO_2CH_3
1－3	H	H	3-OCH(CH_3)$CO_2CH_2CH_3$
1－4	H	H	3-OCH(CH_3)$CO_2CH(CH_3)_2$
1－5	H	H	3-OCH(CH_3)$CO_2CH_2CH=CH_2$
1－6	H	H	3-OCH_2CO_2H
1－7	H	H	3-$OCH_2CO_2CH_3$
1－8	H	H	3-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
1－9	H	H	3-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
1－10	H	H	3-$OCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
1－11	H	H	4-OCH(CH_3)CO_2H
1－12	H	H	4-OCH(CH_3)CO_2CH_3
1－13	H	H	4-OCH(CH_3)$CO_2CH_2CH_3$
1－14	H	H	4-OCH(CH_3)$CO_2CH(CH_3)_2$
1－15	H	H	4-OCH(CH_3)$CO_2CH_2CH=CH_2$
1－16	H	H	4-OCH_2CO_2H
1－17	H	H	4-$OCH_2CO_2CH_3$
1－18	H	H	4-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
1－19	H	H	4-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
1－20	H	H	4-$OCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
1－21	H	H	3-SCH(CH_3)CO_2H
1－22	H	H	3-SCH(CH_3)CO_2CH_3
1－23	H	H	3-SCH(CH_3)$CO_2CH_2CH_3$
1－24	H	H	3-SCH(CH_3)$CO_2CH(CH_3)_2$
1－25	H	H	3-SCH(CH_3)$CO_2CH_2CH=CH_2$

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
1－26	H	H	3-SCH_2CO_2H
1－27	H	H	3-$SCH_2CO_2CH_3$
1－28	H	H	3-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
1－29	H	H	3-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
1－30	H	H	3-$SCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
1－31	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2H$
1－32	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH_3$
1－33	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
1－34	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
1－35	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
1－36	H	H	4-SCH_2CO_2H
1－37	H	H	4-$SCH_2CO_2CH_3$
1－38	H	H	4-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
1－39	H	H	4-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
1－40	H	H	4-$SCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
1－41	5-OCH_3	H	3-$OCH(CH_3)CO_2H$
1－42	5-OCH_3	H	3-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
1－43	5-OCH_3	H	3-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
1－44	5-OCH_3	H	3-OCH_2CO_2H
1－45	5-OCH_3	H	3-$OCH_2CO_2CH_3$
1－46	5-OCH_3	H	3-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
1－47	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH_3$
1－48	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH_2CH_3$
1－49	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
1－50	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$

化合物号	Y	Z^1	Z^2	R^3
1－51	O	H	H	3-NHCH(CH_3)CO_2H
1－52	O	H	H	3-NHCH(CH_3)CO_2CH_3
1－53	O	H	H	3-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH_3$
1－54	O	H	H	3-NHCH(CH_3)$CO_2CH(CH_3)_2$
1－55	O	H	H	3-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH=CH_2$
1－56	O	H	H	3-$NHCH_2CO_2H$
1－57	O	H	H	3-$NHCH_2CO_2CH_3$
1－58	O	H	H	3-$NHCH_2CO_2CH_2CH_3$
1－59	O	H	H	3-$NHCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
1－60	O	H	H	3-$NHCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
1－61	O	H	H	4-NHCH(CH_3)CO_2H
1－62	O	H	H	4-NHCH(CH_3)CO_2CH_3
1－63	O	H	H	4-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH_3$
1－64	O	H	H	4-NHCH(CH_3)$CO_2CH(CH_3)_2$
1－65	O	H	H	4-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH=CH_2$
1－66	O	H	H	4-$NHCH_2CO_2H$
1－67	NH	5-OCH_3	H	3-$OCH_2CO_2CH_3$

[表2]

式**[I-2]**化合物:



[I－2]

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
2－1	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2H$
2－2	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
2－3	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
2－4	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
2－5	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH{=}CH_2$
2－6	H	H	2-OCH_2CO_2H
2－7	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_3$
2－8	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
2－9	H	H	2-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
2－10	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH{=}CH_2$
2－11	H	H	4-$OCH(CH_3)CO_2H$
2－12	H	H	4-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
2－13	H	H	4-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
2－14	H	H	4-$OCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
2－15	H	H	4-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH{=}CH_2$
2－16	H	H	4-OCH_2CO_2H
2－17	H	H	4-$OCH_2CO_2CH_3$
2－18	H	H	4-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
2－19	H	H	4-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
2－20	H	H	4-$OCH_2CO_2CH_2CH{=}CH_2$
2－21	H	H	2-$SCH(CH_3)CO_2H$
2－22	H	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_3$
2－23	H	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
2－24	H	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
2－25	H	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH{=}CH_2$

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
2－26	H	H	2-SCH_2CO_2H
2－27	H	H	2-$SCH_2CO_2CH_3$
2－28	H	H	2-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
2－29	H	H	2-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
2－30	H	H	2-$SCH_2CO_2CH_2CH{=}CH_2$
2－31	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2H$
2－32	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH_3$
2－33	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
2－34	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
2－35	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH{=}CH_2$
2－36	H	H	4-SCH_2CO_2H
2－37	H	H	4-$SCH_2CO_2CH_3$
2－38	H	H	4-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
2－39	H	H	4-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
2－40	H	H	4-$SCH_2CO_2CH_2CH{=}CH_2$
2－41	H	H	5-$OCH(CH_3)CO_2H$
2－42	H	H	5-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
2－43	H	H	5-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
2－44	H	H	5-OCH_2CO_2H
2－45	H	H	5-$OCH_2CO_2CH_3$
2－46	H	H	5-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
2－47	5-OCH_3	H	2-$OCH_2CO_2C(CH_3)_3$
2－48	5-OCH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH_2C_6H_5$
2－49	5-OCH_3	H	2-$OCH_2CO_2C_6H_5$
2－50	5-OCH_3	H	2-$OCH_2CONHOCH_3$

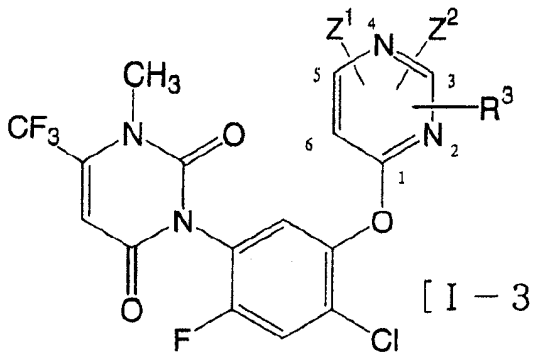
化合物号	Z^1	Z^2	R^3
2－51	H	H	2-NHCH(CH_3)CO_2H
2－52	H	H	2-NHCH(CH_3)CO_2CH_3
2－53	H	H	2-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH_3$
2－54	H	H	2-NHCH(CH_3)$CO_2CH(CH_3)_2$
2－55	H	H	2-NHCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2
2－56	H	H	2-$NHCH_2CO_2$H
2－57	H	H	2-$NHCH_2CO_2CH_3$
2－58	H	H	2-$NHCH_2CO_2CH_2CH_3$
2－59	H	H	2-$NHCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
2－60	H	H	2-$NHCH_2CO_2CH_2CH$=CH_2
2－61	H	H	4-NHCH(CH_3)CO_2H
2－62	H	H	4-NHCH(CH_3)CO_2CH_3
2－63	H	H	4-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH_3$
2－64	H	H	4-NHCH(CH_3)$CO_2CH(CH_3)_2$
2－65	H	H	4-NHCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2
2－66	H	H	4-$NHCH_2CO_2$H
2－67	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH_3$
2－68	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH_2CH_3$
2－69	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
2－70	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH_2CH$=CH_2
2－71	5-OCH_3	H	2-OCH(CH_3)CONHOCH_3
2－72	5-OCH_3	H	2-OCH_2CO_2H
2－73	5-OCH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH_3$
2－74	5-OCH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
2－75	H	H	2-OCH(CH_3)$CO_2C(CH_3)_3$

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
2－76	H	H	2-OCH(CH_3)$CO_2CH_2C_6H_5$
2－77	H	H	2-OCH(CH_3)$CO_2C_6H_5$
2－78	H	H	2-OCH(CH_3)$CONHOCH_3$
2－79	H	H	2-OCH(CH_3)$CONHOCH_2CH_3$
2－80	H	H	2-OCH(CH_3)$CON(CH_3)OCH_3$
2－81	H	H	2-$OCH_2CO_2C(CH_3)_3$
2－82	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_2C_6H_5$
2－83	H	H	2-$OCH_2CO_2C_6H_5$
2－84	H	H	2-$OCH_2CONHOCH_3$
2－85	H	H	2-$OCH_2CONHOCH_2CH_3$
2－86	H	H	2-$OCH_2CON(CH_3)OCH_3$
2－87	5-Cl	H	2-OCH(CH_3)CO_2H
2－88	5-Cl	H	2-OCH(CH_3)CO_2CH_3
2－89	5-Cl	H	2-OCH(CH_3)$CO_2CH_2CH_3$
2－90	5-Cl	H	2-OCH(CH_3)$CO_2C(CH_3)_3$
2－91	5-Cl	H	2-OCH(CH_3)$CO_2CH_2C_6H_5$
2－92	5-Cl	H	2-OCH(CH_3)$CO_2C_6H_5$
2－93	5-Cl	H	2-OCH(CH_3)$CONHOCH_3$
2－94	5-Cl	H	2-OCH_2CO_2H
2－95	5-Cl	H	2-$OCH_2CO_2CH_3$
2－96	5-Cl	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
2－97	5-Cl	H	2-$OCH_2CO_2C(CH_3)_3$
2－98	5-Cl	H	2-$OCH_2CO_2CH_2C_6H_5$
2－99	5-Cl	H	2-$OCH_2CO_2C_6H_5$
2－100	5-Cl	H	2-$OCH_2CONHOCH_3$

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
2－101	5-OCH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2H$
2－102	5-OCH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
2－103	5-OCH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
2－104	5-OCH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2C(CH_3)_3$
2－105	5-OCH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2C_6H_5$
2－106	5-OCH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2C_6H_5$

[表3]

式[I-3]化合物



[I－3]

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
3－1	H	H	3-OCH$(CH_3)CO_2H$
3－2	H	H	3-OCH$(CH_3)CO_2CH_3$
3－3	H	H	3-OCH$(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
3－4	H	H	3-OCH$(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
3－5	H	H	3-OCH$(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
3－6	H	H	3-OCH_2CO_2H
3－7	H	H	3-$OCH_2CO_2CH_3$
3－8	H	H	3-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
3－9	H	H	3-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
3－10	H	H	3-$OCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
3－11	H	H	5-OCH$(CH_3)CO_2H$
3－12	H	H	5-OCH$(CH_3)CO_2CH_3$
3－13	H	H	5-OCH$(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
3－14	H	H	5-OCH$(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
3－15	H	H	5-OCH$(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
3－16	H	H	5-OCH_2CO_2H
3－17	H	H	5-$OCH_2CO_2CH_3$
3－18	H	H	5-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
3－19	H	H	5-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
3－20	H	H	5-$OCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
3－21	H	H	3-SCH$(CH_3)CO_2H$
3－22	H	H	3-SCH$(CH_3)CO_2CH_3$
3－23	H	H	3-SCH$(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
3－24	H	H	3-SCH$(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
3－25	H	H	3-SCH$(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$

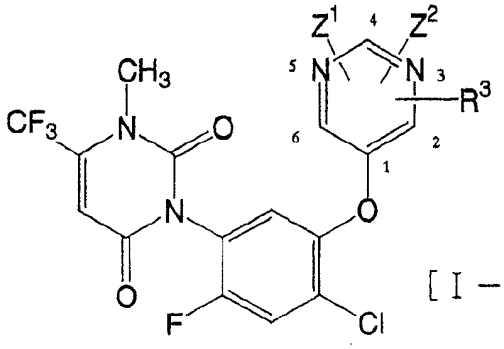
化合物号	Z^1	Z^2	R^3
3－26	H	H	3-SCH_2CO_2H
3－27	H	H	3-$SCH_2CO_2CH_3$
3－28	H	H	3-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
3－29	H	H	3-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
3－30	H	H	3-$SCH_2CO_2CH_2CH{=}CH_2$
3－31	H	H	5-$SCH(CH_3)CO_2H$
3－32	H	H	5-$SCH(CH_3)CO_2CH_3$
3－33	H	H	5-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
3－34	H	H	5-$SCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
3－35	H	H	5-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH{=}CH_2$
3－36	H	H	5-SCH_2CO_2H
3－37	H	H	5-$SCH_2CO_2CH_3$
3－38	H	H	5-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
3－39	H	H	5-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
3－40	H	H	5-$SCH_2CO_2CH_2CH{=}CH_2$
3－41	H	H	6-$NHCH(CH_3)CO_2H$
3－42	H	H	6-$NHCH(CH_3)CO_2CH_3$
3－43	H	H	6-$NHCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
3－44	H	H	6-$NHCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
3－45	H	H	6-$NHCH(CH_3)CO_2CH_2CH{=}CH_2$
3－46	H	H	6-$NHCH_2CO_2H$
3－47	H	H	6-$NHCH_2CO_2CH_3$
3－48	H	H	6-$NHCH_2CO_2CH_2CH_3$
3－49	H	H	6-$NHCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
3－50	H	H	6-$NHCH_2CO_2CH_2CH{=}CH_2$

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
3－51	H	H	6-$OCH(CH_3)CO_2H$
3－52	H	H	6-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
3－53	H	H	6-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
3－54	H	H	6-$OCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
3－55	H	H	6-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
3－56	H	H	6-OCH_2CO_2H
3－57	H	H	6-$OCH_2CO_2CH_3$
3－58	H	H	6-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
3－59	H	H	6-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
3－60	H	H	6-$OCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
3－61	H	H	6-$SCH(CH_3)CO_2H$
3－62	H	H	6-$SCH(CH_3)CO_2CH_3$
3－63	H	H	6-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
3－64	H	H	6-$SCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
3－65	H	H	6-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
3－66	H	H	6-SCH_2CO_2H
3－67	H	H	6-$SCH_2CO_2CH_3$
3－68	H	H	6-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
3－69	H	H	6-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
3－70	H	H	6-$SCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
3－71	H	H	5-$NHCH_2CO_2H$
3－72	H	H	5-$NHCH_2CO_2CH_3$
3－73	H	H	5-$NHCH_2CO_2CH_2CH_3$
3－74	H	H	5-$NHCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
3－75	H	H	5-$NHCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
3－76	H	H	3-NHCH(CH_3)CO_2H
3－77	H	H	3-NHCH(CH_3)CO_2CH_3
3－78	H	H	3-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH_3$
3－79	H	H	3-NHCH(CH_3)$CO_2CH(CH_3)_2$
3－80	H	H	3-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH=CH_2$
3－81	H	H	3-$NHCH_2CO_2H$
3－82	H	H	3-$NHCH_2CO_2CH_3$
3－83	H	H	3-$NHCH_2CO_2CH_2CH_3$
3－84	H	H	3-$NHCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
3－85	H	H	3-$NHCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
3－86	H	H	5-NHCH(CH_3)CO_2H
3－87	H	H	5-NHCH(CH_3)CO_2CH_3
3－88	H	H	5-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH_3$
3－89	H	H	5-NHCH(CH_3)$CO_2CH(CH_3)_2$
3－90	H	H	5-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH=CH_2$

[表4]

式[I-4]化合物



[I－4]

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
4－1	H	H	2-OCH(CH$_3$)CO$_2$H
4－2	H	H	2-OCH(CH$_3$)CO$_2$CH$_3$
4－3	H	H	2-OCH(CH$_3$)CO$_2$CH$_2$CH$_3$
4－4	H	H	2-OCH(CH$_3$)CO$_2$CH(CH$_3$)$_2$
4－5	H	H	2-OCH(CH$_3$)CO$_2$CH$_2$CH=CH$_2$
4－6	H	H	2-OCH$_2$CO$_2$H
4－7	H	H	2-OCH$_2$CO$_2$CH$_3$
4－8	H	H	2-OCH$_2$CO$_2$CH$_2$CH$_3$
4－9	H	H	2-OCH$_2$CO$_2$CH(CH$_3$)$_2$
4－10	H	H	2-OCH$_2$CO$_2$CH$_2$CH=CH$_2$
4－11	H	H	4-OCH(CH$_3$)CO$_2$H
4－12	H	H	4-OCH(CH$_3$)CO$_2$CH$_3$
4－13	H	H	4-OCH(CH$_3$)CO$_2$CH$_2$CH$_3$
4－14	H	H	4-OCH(CH$_3$)CO$_2$CH(CH$_3$)$_2$
4－15	H	H	4-OCH(CH$_3$)CO$_2$CH$_2$CH=CH$_2$
4－16	H	H	4-OCH$_2$CO$_2$H
4－17	H	H	4-OCH$_2$CO$_2$CH$_3$
4－18	H	H	4-OCH$_2$CO$_2$CH$_2$CH$_3$
4－19	H	H	4-OCH$_2$CO$_2$CH(CH$_3$)$_2$
4－20	H	H	4-OCH$_2$CO$_2$CH$_2$CH=CH$_2$
4－21	H	H	2-SCH(CH$_3$)CO$_2$H
4－22	H	H	2-SCH(CH$_3$)CO$_2$CH$_3$
4－23	H	H	2-SCH(CH$_3$)CO$_2$CH$_2$CH$_3$
4－24	H	H	2-SCH(CH$_3$)CO$_2$CH(CH$_3$)$_2$
4－25	H	H	2-SCH(CH$_3$)CO$_2$CH$_2$CH=CH$_2$

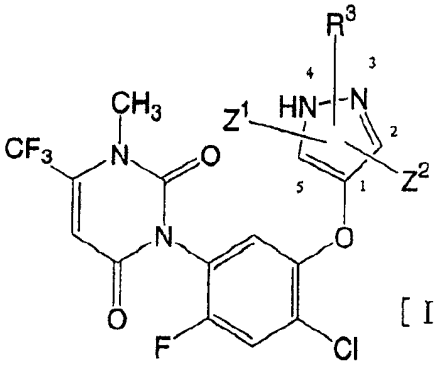
化合物号	Z^1	Z^2	R^3
4－26	H	H	2-SCH_2CO_2H
4－27	H	H	2-$SCH_2CO_2CH_3$
4－28	H	H	2-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
4－29	H	H	2-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
4－30	H	H	2-$SCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
4－31	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2H$
4－32	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH_3$
4－33	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
4－34	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
4－35	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
4－36	H	H	4-SCH_2CO_2H
4－37	H	H	4-$SCH_2CO_2CH_3$
4－38	H	H	4-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
4－39	H	H	4-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
4－40	H	H	4-$SCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
4－41	4-CH_3	H	2-$SCH(CH_3)CO_2C_6H_5$
4－42	4-CH_3	H	2-$SCH(CH_3)CONHOCH_3$
4－43	4-CH_3	H	2-SCH_2CO_2H
4－44	4-CH_3	H	2-$SCH_2CO_2CH_3$
4－45	4-CH_3	H	2-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
4－46	4-CH_3	H	2-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
4－47	4-CH_3	H	2-$SCH_2CO_2C(CH_3)_3$
4－48	4-CH_3	H	2-$SCH_2CO_2CH_2C_6H_5$
4－49	4-CH_3	H	2-$SCH_2CO_2C_6H_5$
4－50	4-CH_3	H	2-$SCH_2CONHOCH_3$

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
4－51	H	H	2-NHCH$(CH_3)CO_2H$
4－52	H	H	2-NHCH$(CH_3)CO_2CH_3$
4－53	H	H	2-NHCH$(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
4－54	H	H	2-NHCH$(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
4－55	H	H	2-NHCH$(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
4－56	H	H	2-$NHCH_2CO_2H$
4－57	H	H	2-$NHCH_2CO_2CH_3$
4－58	H	H	2-$NHCH_2CO_2CH_2CH_3$
4－59	H	H	2-$NHCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
4－60	H	H	2-$NHCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
4－61	H	H	4-NHCH$(CH_3)CO_2H$
4－62	H	H	4-NHCH$(CH_3)CO_2CH_3$
4－63	H	H	4-NHCH$(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
4－64	H	H	4-NHCH$(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
4－65	H	H	4-NHCH$(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
4－66	H	H	4-$NHCH_2CO_2H$
4－67	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH_3$
4－68	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH_2CH_3$
4－69	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
4－70	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
4－71	4-CH_3	H	2-SCH$(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
4－72	4-CH_3	H	2-SCH$(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
4－73	4-CH_3	H	2-SCH$(CH_3)CO_2C(CH_3)_3$
4－74	4-CH_3	H	2-SCH$(CH_3)CO_2CH_2C_6H_5$
4－75	4-CH_3	H	2-OCH$(CH_3)CO_2H$

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
4－76	4-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
4－77	4-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
4－78	4-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
4－79	4-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH{=}CH_2$
4－80	4-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2C(CH_3)_3$
4－81	4-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2C_6H_5$
4－82	4-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2C_6H_5$
4－83	4-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CONHOCH_3$
4－84	4-CH_3	H	2-OCH_2CO_2H
4－85	4-CH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH_3$
4－86	4-CH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
4－87	4-CH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
4－88	4-CH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH{=}CH_2$
4－89	4-CH_3	H	2-$OCH_2CO_2C(CH_3)_3$
4－90	4-CH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH_2C_6H_5$
4－91	4-CH_3	H	2-$OCH_2CO_2C_6H_5$
4－92	4-CH_3	H	2-$OCH_2CONHOCH_3$
4－93	4-CH_3		2-$SCH(CH_3)CO_2H$
4－94	4-CH_3	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_3$

[表5]

式[I-5]化合物



[I－5]

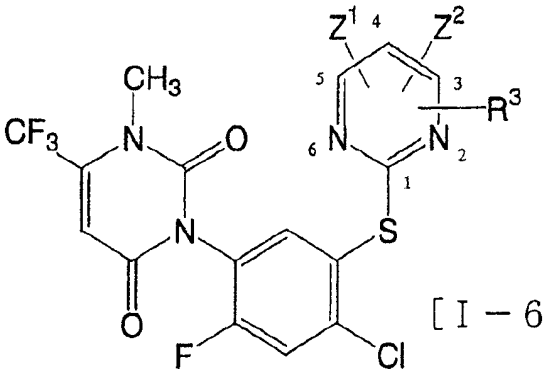
化合物号	Z^1	Z^2	R^3
5－1	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2H$
5－2	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
5－3	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
5－4	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
5－5	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH{=}CH_2$
5－6	H	H	2-OCH_2CO_2H
5－7	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_3$
5－8	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
5－9	H	H	2-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
5－10	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH{=}CH_2$
5－11	5-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2H$
5－12	5-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
5－13	5-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
5－14	5-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
5－15	5-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH{=}CH_2$
5－16	5-CH_3	H	2-OCH_2CO_2H
5－17	5-CH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH_3$
5－18	5-CH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
5－19	5-CH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
5－20	5-CH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH{=}CH_2$
5－21	4-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2H$
5－22	4-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
5－23	4-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
5－24	4-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
5－25	4-CH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH{=}CH_2$

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
5－26	4-CH_3	H	2-OCH_2CO_2H
5－27	4-CH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH_3$
5－28	4-CH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
5－29	4-CH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
5－30	4-CH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
5－31	4-CH_3	5-CH_3	2-$OCH(CH_3)CO_2H$
5－32	4-CH_3	5-CH_3	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
5－33	4-CH_3	5-CH_3	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
5－34	4-CH_3	5-CH_3	2-$OCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
5－35	4-CH_3	5-CH_3	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
5－36	4-CH_3	5-CH_3	2-OCH_2CO_2H
5－37	4-CH_3	5-CH_3	2-$OCH_2CO_2CH_3$
5－38	4-CH_3	5-CH_3	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
5－39	4-CH_3	5-CH_3	2-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
5－40	4-CH_3	5-CH_3	2-$OCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
5－41	H	H	2-$SCH(CH_3)CO_2H$
5－42	H	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_3$
5－43	H	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
5－44	H	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
5－45	H	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
5－46	H	H	2-SCH_2CO_2H
5－47	H	H	2-$SCH_2CO_2CH_3$
5－48	H	H	2-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
5－49	H	H	2-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
5－50	H	H	2-$SCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
5－51	5-CH_3	H	2-$SCH(CH_3)CO_2H$
5－52	5-CH_3	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_3$
5－53	5-CH_3	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
5－54	5-CH_3	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
5－55	5-CH_3	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
5－56	5-CH_3	H	2-SCH_2CO_2H
5－57	5-CH_3	H	2-$SCH_2CO_2CH_3$
5－58	5-CH_3	H	2-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
5－59	5-CH_3	H	2-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
5－60	5-CH_3	H	2-$SCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
5－61	4-CH_3	H	2-$SCH(CH_3)CO_2H$
5－62	4-CH_3	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_3$
5－63	4-CH_3	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
5－64	4-CH_3	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
5－65	4-CH_3	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
5－66	4-CH_3	H	2-SCH_2CO_2H
5－67	4-CH_3	H	2-$SCH_2CO_2CH_3$
5－68	4-CH_3	H	2-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
5－69	4-CH_3	H	2-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
5－70	4-CH_3	H	2-$SCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
5－71	4-CH_3	5-CH_3	2-SCH_2CO_2H
5－72	4-CH_3	5-CH_3	2-$SCH_2CO_2CH_3$
5－73	4-CH_3	5-CH_3	2-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
5－74	4-CH_3	5-CH_3	2-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
5－75	4-CH_3	5-CH_3	2-$SCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$

[表6]

式[I-6]化合物



[I－6]

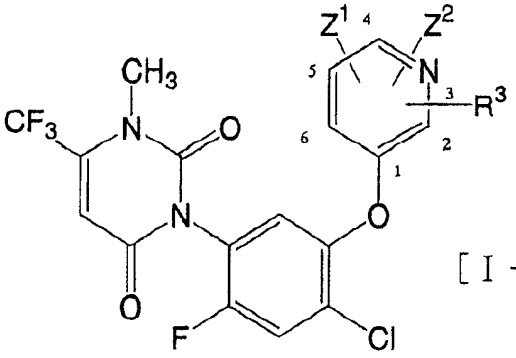
化合物号	Z^1	Z^2	R^3
6－1	H	H	3-$OCH(CH_3)CO_2H$
6－2	H	H	3-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
6－3	H	H	3-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
6－4	H	H	3-$OCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
6－5	H	H	3-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH{=}CH_2$
6－6	H	H	3-OCH_2CO_2H
6－7	H	H	3-$OCH_2CO_2CH_3$
6－8	H	H	3-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
6－9	H	H	3-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
6－10	H	H	3-$OCH_2CO_2CH_2CH{=}CH_2$
6－11	H	H	4-$OCH(CH_3)CO_2H$
6－12	H	H	4-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
6－13	H	H	4-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
6－14	H	H	4-$OCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
6－15	H	H	4-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH{=}CH_2$
6－16	H	H	4-OCH_2CO_2H
6－17	H	H	4-$OCH_2CO_2CH_3$
6－18	H	H	4-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
6－19	H	H	4-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
6－20	H	H	4-$OCH_2CO_2CH_2CH{=}CH_2$
6－21	H	H	3-$SCH(CH_3)CO_2H$
6－22	H	H	3-$SCH(CH_3)CO_2CH_3$
6－23	H	H	3-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
6－24	H	H	3-$SCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
6－25	H	H	3-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH{=}CH_2$

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
6－26	H	H	3-SCH_2CO_2H
6－27	H	H	3-$SCH_2CO_2CH_3$
6－28	H	H	3-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
6－29	H	H	3-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
6－30	H	H	3-$SCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
6－31	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2H$
6－32	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH_3$
6－33	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
6－34	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
6－35	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
6－36	H	H	4-SCH_2CO_2H
6－37	H	H	4-$SCH_2CO_2CH_3$
6－38	H	H	4-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
6－39	H	H	4-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
6－40	H	H	4-$SCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
6－41	H	H	4-$NHCH(CH_3)CO_2H$
6－42	H	H	4-$NHCH(CH_3)CO_2CH_3$
6－43	H	H	4-$NHCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
6－44	H	H	4-$NHCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
6－45	H	H	4-$NHCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
6－46	H	H	4-$NHCH_2CO_2H$
6－47	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH_3$
6－48	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH_2CH_3$
6－49	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
6－50	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
6－51	H	H	3-NHCH(CH_3)CO_2H
6－52	H	H	3-NHCH(CH_3)CO_2CH_3
6－53	H	H	3-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH_3$
6－54	H	H	3-NHCH(CH_3)$CO_2CH(CH_3)_2$
6－55	H	H	3-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH=CH_2$
6－56	H	H	3-$NHCH_2CO_2$H
6－57	H	H	3-$NHCH_2CO_2CH_3$
6－58	H	H	3-$NHCH_2CO_2CH_2CH_3$
6－59	H	H	3-$NHCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
6－60	H	H	3-$NHCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$

[表7]

式[I-7]化合物



[I－7]

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
7－1	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2H$
7－2	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
7－3	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
7－4	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
7－5	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
7－6	H	H	2-OCH_2CO_2H
7－7	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_3$
7－8	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
7－9	H	H	2-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
7－10	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
7－11	H	H	4-$OCH(CH_3)CO_2H$
7－12	H	H	4-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
7－13	H	H	4-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
7－14	H	H	4-$OCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
7－15	H	H	4-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
7－16	H	H	4-OCH_2CO_2H
7－17	H	H	4-$OCH_2CO_2CH_3$
7－18	H	H	4-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
7－19	H	H	4-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
7－20	H	H	4-$OCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
7－21	H	H	2-$SCH(CH_3)CO_2H$
7－22	H	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_3$
7－23	H	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
7－24	H	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
7－25	H	H	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
7－26	H	H	2-SCH_2CO_2H
7－27	H	H	2-$SCH_2CO_2CH_3$
7－28	H	H	2-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
7－29	H	H	2-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
7－30	H	H	2-$SCH_2CO_2CH_2CH{=}CH_2$
7－31	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2H$
7－32	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH_3$
7－33	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
7－34	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
7－35	H	H	4-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH{=}CH_2$
7－36	H	H	4-SCH_2CO_2H
7－37	H	H	4-$SCH_2CO_2CH_3$
7－38	H	H	4-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
7－39	H	H	4-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
7－40	H	H	4-$SCH_2CO_2CH_2CH{=}CH_2$
7－41	H	H	6-OCH_2CO_2H
7－42	H	H	6-$OCH_2CO_2CH_3$
7－43	H	H	6-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
7－44	H	H	6-$OCH_2CO_2C(CH_3)_3$
7－45	H	H	6-$OCH_2CO_2CH_2C_6H_5$
7－46	H	H	6-$OCH_2CO_2C_6H_5$
7－47	H	H	6-$OCH_2CONHOCH_3$
7－48	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$
7－49	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$
7－50	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

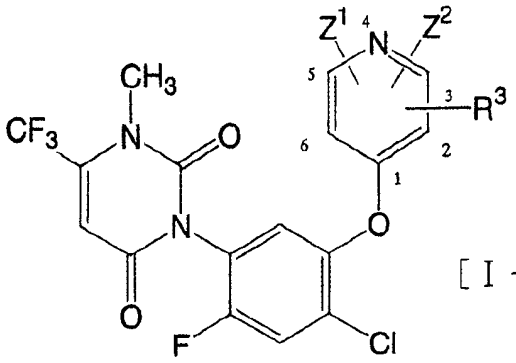
化合物号	Z^1	Z^2	R^3
7－51	H	H	2-NHCH(CH_3)CO_2H
7－52	H	H	2-NHCH(CH_3)CO_2CH_3
7－53	H	H	2-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH_3$
7－54	H	H	2-NHCH(CH_3)$CO_2CH(CH_3)_2$
7－55	H	H	2-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH=CH_2$
7－56	H	H	2-$NHCH_2CO_2H$
7－57	H	H	2-$NHCH_2CO_2CH_3$
7－58	H	H	2-$NHCH_2CO_2CH_2CH_3$
7－59	H	H	2-$NHCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
7－60	H	H	2-$NHCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
7－61	H	H	4-NHCH(CH_3)CO_2H
7－62	H	H	4-NHCH(CH_3)CO_2CH_3
7－63	H	H	4-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH_3$
7－64	H	H	4-NHCH(CH_3)$CO_2CH(CH_3)_2$
7－65	H	H	4-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH=CH_2$
7－66	H	H	4-$NHCH_2CO_2H$
7－67	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH_3$
7－68	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH_2CH_3$
7－69	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
7－70	H	H	4-$NHCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
7－71	H	H	6-OCH(CH_3)$CO_2C(CH_3)_3$
7－72	H	H	6-OCH(CH_3)$CO_2CH_2C_6H_5$
7－73	H	H	6-OCH(CH_3)$CO_2C_6H_5$
7－74	H	H	6-OCH(CH_3)$CONHOCH_3$
7－75	H	H	2-OCH(CH_3)$CO_2C(CH_3)_3$

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
7－76	H	H	2-OCH(CH_3)$CO_2CH_2C_6H_5$
7－77	H	H	2-OCH(CH_3)$CO_2C_6H_5$
7－78	H	H	2-OCH(CH_3)$CONHOCH_3$
7－79	H	H	2-OCH(CH_3)$CONHOCH_2CH_3$
7－80	H	H	2-OCH(CH_3)$CON(CH_3)OCH_3$
7－81	H	H	2-$OCH_2CO_2C(CH_3)_3$
7－82	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_2C_6H_5$
7－83	H	H	2-$OCH_2CO_2C_6H_5$
7－84	H	H	2-$OCH_2CONHOCH_3$
7－85	H	H	2-$OCH_2CONHOCH_2CH_3$
7－86	H	H	2-$OCH_2CON(CH_3)OCH_3$
7－87	4-Cl	H	2-OCH(CH_3)CO_2H
7－88	4-Cl	H	2-OCH(CH_3)CO_2CH_3
7－89	4-Cl	H	2-OCH(CH_3)$CO_2CH_2CH_3$
7－90	4-Cl	H	2-OCH(CH_3)$CO_2C(CH_3)_3$
7－91	4-Cl	H	2-OCH(CH_3)$CO_2CH_2C_6H_5$
7－92	4-Cl	H	2-OCH(CH_3)$CO_2C_6H_5$
7－93	4-Cl	H	2-OCH(CH_3)$CONHOCH_3$
7－94	4-Cl	H	2-OCH_2CO_2H
7－95	4-Cl	H	2-$OCH_2CO_2CH_3$
7－96	4-Cl	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
7－97	4-Cl	H	2-$OCH_2CO_2C(CH_3)_3$
7－98	4-Cl	H	2-$OCH_2CO_2CH_2C_6H_5$
7－99	4-Cl	H	2-$OCH_2CO_2C_6H_5$
7－100	4-Cl	H	2-$OCH_2CONHOCH_3$

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
7－101	4-OCH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2H$
7－102	4-OCH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
7－103	4-OCH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
7－104	4-OCH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2C(CH_3)_3$
7－105	4-OCH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2C_6H_5$
7－106	4-OCH_3	H	2-$OCH(CH_3)CO_2C_6H_5$
7－107	4-OCH_3	H	2-$OCH(CH_3)CONHOCH_3$
7－108	4-OCH_3	H	2-OCH_2CO_2H
7－109	4-OCH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH_3$
7－110	4-OCH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
7－111	4-OCH_3	H	2-$OCH_2CO_2C(CH_3)_3$
7－112	4-OCH_3	H	2-$OCH_2CO_2CH_2C_6H_5$
7－113	4-OCH_3	H	2-$OCH_2CO_2C_6H_5$
7－114	4-OCH_3	H	2-$OCH_2CONHOCH_3$
7－115	H	H	6-$OCH(CH_3)CO_2H$
7－116	H	H	6-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
7－117	H	H	6-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
7－118	H	H	2-$OCH_2CON=C(CH_3)_2$
7－119	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CO_2CH_3$
7－120	H	H	2-$OCH_2CO_2CH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
7－121	H	H	2-$OCH_2CO_2C(CH_3)_2CO_2CH_3$
7－122	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CO_2CH_3$
7－123	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
7－124	H	H	2-$OCH(CH_3)CO_2C(CH_3)_2CO_2CH_3$
7－125	H	H	2-$OCH_2CO_2c\text{-}C_5H_9$

[表8]

式[I-8]化合物



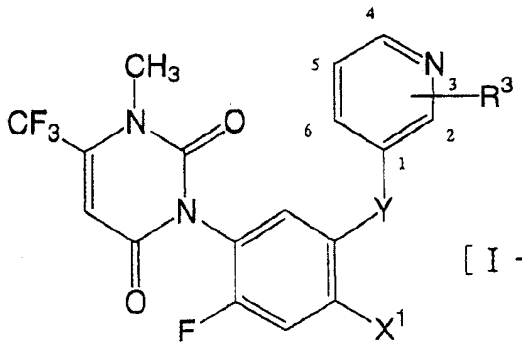
[I－8]

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
8－1	H	H	2-OCH(CH_3)CO_2H
8－2	H	H	2-OCH(CH_3)CO_2CH_3
8－3	H	H	2-OCH(CH_3)$CO_2CH_2CH_3$
8－4	H	H	2-OCH(CH_3)$CO_2CH(CH_3)_2$
8－5	H	H	2-OCH(CH_3)$CO_2CH_2CH=CH_2$
8－6	H	H	2-OCH_2CO_2H
8－7	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_3$
8－8	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
8－9	H	H	2-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
8－10	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
8－11	H	H	2-SCH(CH_3)CO_2H
8－12	H	H	2-SCH(CH_3)CO_2CH_3
8－13	H	H	2-SCH(CH_3)$CO_2CH_2CH_3$
8－14	H	H	2-SCH(CH_3)$CO_2CH(CH_3)_2$
8－15	H	H	2-SCH(CH_3)$CO_2CH_2CH=CH_2$
8－16	H	H	2-SCH_2CO_2H
8－17	H	H	2-$SCH_2CO_2CH_3$
8－18	H	H	2-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
8－19	H	H	2-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
8－20	H	H	2-$SCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
8－21	H	H	2-$OCH_2CO_2CH_2C_6H_5$
8－22	H	H	2-$OCH_2CO_2C_6H_5$
8－23	H	H	2-$OCH_2CONHOCH_3$
8－24	H	H	2-$OCH_2CONHOCH_2CH_3$
8－25	H	H	2-$OCH_2CON(CH_3)OCH_3$

化合物号	Z^1	Z^2	R^3
8－26	H	H	2-NHCH(CH_3)CO_2H
8－27	H	H	2-NHCH(CH_3)CO_2CH_3
8－28	H	H	2-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH_3$
8－29	H	H	2-NHCH(CH_3)$CO_2CH(CH_3)_2$
8－30	H	H	2-NHCH(CH_3)$CO_2CH_2CH=CH_2$
8－31	H	H	2-$NHCH_2CO_2$H
8－32	H	H	2-$NHCH_2CO_2CH_3$
8－33	H	H	2-$NHCH_2CO_2CH_2CH_3$
8－34	H	H	2-$NHCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
8－35	H	H	2-$NHCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
8－36	H	H	2-OCH(CH_3)CON(CH_3)OCH_3
8－37	H	H	2-$OCH_2CO_2C(CH_3)_3$
8－38	H	H	2-OCH(CH_3)$CO_2C(CH_3)_3$
8－39	H	H	2-OCH(CH_3)$CO_2CH_2C_6H_5$
8－40	H	H	2-OCH(CH_3)$CO_2C_6H_5$
8－41	H	H	2-OCH(CH_3)$CONHOCH_3$
8－42	H	H	2-OCH(CH_3)$CONHOCH_2CH_3$

[表9]

式[I-9]化合物



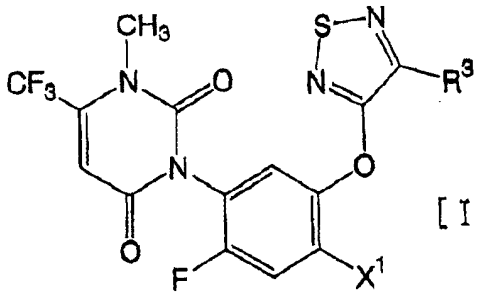
[I－9]

化合物号	X^1	Y	R^3
9－1	Br	0	2-$OCH(CH_3)CO_2H$
9－2	Br	0	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
9－3	Br	0	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
9－4	Br	0	2-$OCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
9－5	Br	0	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
9－6	Br	0	2-OCH_2CO_2H
9－7	Br	0	2-$OCH_2CO_2CH_3$
9－8	Br	0	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
9－9	Br	0	2-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
9－10	Br	0	2-$OCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
9－11	Br	0	2-$SCH(CH_3)CO_2H$
9－12	Br	0	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_3$
9－13	Br	0	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
9－14	Br	0	2-$SCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
9－15	Br	0	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
9－16	Br	0	2-SCH_2CO_2H
9－17	Br	0	2-$SCH_2CO_2CH_3$
9－18	Br	0	2-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
9－19	Br	0	2-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
9－20	Br	0	2-$SCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
9－21	CN	0	2-$OCH(CH_3)CO_2H$
9－22	CN	0	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
9－23	CN	0	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
9－24	CN	0	2-$OCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
9－25	CN	0	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$

化合物号	X^1	Y	R^3
9－26	CN	O	2-OCH_2CO_2H
9－27	CN	O	2-$OCH_2CO_2CH_3$
9－28	CN	O	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
9－29	CN	O	2-$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
9－30	CN	O	2-$OCH_2CO_2CH_2CH{=}CH_2$
9－31	CN	O	2-$SCH(CH_3)CO_2H$
9－32	CN	O	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_3$
9－33	CN	O	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
9－34	CN	O	2-$SCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
9－35	CN	O	2-$SCH(CH_3)CO_2CH_2CH{=}CH_2$
9－36	CN	O	2-SCH_2CO_2H
9－37	CN	O	2-$SCH_2CO_2CH_3$
9－38	CN	O	2-$SCH_2CO_2CH_2CH_3$
9－39	CN	O	2-$SCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
9－40	CN	O	2-$SCH_2CO_2CH_2CH{=}CH_2$
9－41	NO_2	O	2-$OCH(CH_3)CO_2H$
9－42	NO_2	O	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
9－43	NO_2	O	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
9－44	NO_2	O	2-OCH_2CO_2H
9－45	NO_2	O	2-$OCH_2CO_2CH_3$
9－46	NO_2	O	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
9－47	CN	S	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
9－48	CN	S	2-$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
9－49	CN	S	2-$OCH_2CO_2CH_3$
9－50	CN	S	2-$OCH_2CO_2CH_2CH_3$

[表10]

式[I-10]化合物



[I－10]

化合物号	X^1	R^3
10－1	Cl	$OCH(CH_3)CO_2H$
10－2	Cl	$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
10－3	Cl	$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
10－4	Cl	$OCH(CH_3)CO_2CH(CH_3)_2$
10－5	Cl	$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH=CH_2$
10－6	Cl	OCH_2CO_2H
10－7	Cl	$OCH_2CO_2CH_3$
10－8	Cl	$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
10－9	Cl	$OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$
10－10	Cl	$OCH_2CO_2CH_2CH=CH_2$
10－11	Br	$OCH(CH_3)CO_2H$
10－12	Br	$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
10－13	Br	$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
10－14	Br	OCH_2CO_2H
10－15	Br	$OCH_2CO_2CH_3$
10－16	Br	$OCH_2CO_2CH_2CH_3$
10－17	NO_2	$OCH(CH_3)CO_2H$

化合物号	X^1	R^3
10－18	NO_2	$OCH(CH_3)CO_2CH_3$
10－19	NO_2	$OCH(CH_3)CO_2CH_2CH_3$
10－20	NO_2	OCH_2CO_2H
10－21	NO_2	$OCH_2CO_2CH_3$
10－22	NO_2	$OCH_2CO_2CH_2CH_3$

下面阐述本发明化合物的制剂实施例。在实施例中,本发明化合物以表 1 至 10 中的化合物号表示,而“份数”表示“重量份数”。

制剂实施例 1

将本发明化合物 1—1 至 1—67，2—1 至 2—106，3—1 至 3—90，4—1 至 4—94，5—1 至 5—75，6—1 至 6—60，7—1 至 7—125，8—1 至 8—42，9—1 至 9—50 和 10—1 至 10—22 各五十(50)份、3 份木素磺酸钙、2 份月桂基硫酸钠和 45 份合成的水化二氧化硅充分研成粉末并混合,得到各自的可湿性粉剂。

制剂实施例 2

将本发明化合物 1—1 至 1—67，2—1 至 2—106，3—1 至 3—90，4—1 至 4—94，5—1 至 5—75，6—1 至 6—60，7—1 至 7—125，8—1 至 8—42，9—1 至 9—50 和 10—1 至 10—22 各十(10)份、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,得到各自的可乳化浓制剂。

制剂实施例 3

将本发明化合物 1—1 至 1—67，2—1 至 2—106，3—1 至 3—90，4—1 至 4—94，5—1 至 5—75，6—1 至 6—60，7—1 至 7—125，8—1 至 8—42，9—1 至 9—50 和 10—1 至 10—22 各二(2)份,2 份合成的水化二氧化硅、2 份木素磺酸钙、30 份膨润土和 64 份高岭土充分研成粉末并混合,加入水并充分捏合后,将其成粒并干燥，得到各自的颗粒剂。

制剂实施例 4

将本发明化合物 1—1 至 1—67，2—1 至 2—106，3—1 至 3—90，4—1 至 4—94，5—1 至 5—75，6—1 至 6—60，7—1 至 7—125，8—1 至 8—42，9—1 至 9—50 和 10—1 至 10—22 各二十五(25)份、50 份聚乙烯醇的 10%水溶液和 25 份水混合,并水磨至平均颗粒直径为 5μm 或更小,得到各自的流动剂。

制剂实施例 5

将本发明化合物 1—1 至 1—67，2—1 至 2—106，3—1 至 3—90，4—1 至 4—94，5—1 至 5—75，6—1 至 6—60，7—1 至 7—125，8—1 至 8—42，9—1 至 9—50 和 10—1 至 10—22 各五(5)份加入到 40 份聚乙烯醇的 10%溶液中,将混合物在匀浆器中乳化和分散至平均颗粒直径为 10μm 或更小。随后,往产生的混合物中加入 55 份水,得到各自的浓缩乳剂。

试验实施例 1:田间叶面处理试验

将直径为 10cm,深 10cm 的圆柱型塑料锅填满土,然后种上裂叶牵牛 (Ipomoea

hederacea)和苘麻 (Abutilon theophrasti)。这些试验植物在温室中生长 10 天。然后,将化合物 1-2 , 1-42 , 1-45 , 1-48 , 2-2 , 2-7 , 2-42 , 2-45 , 3-2 , 3-12 , 4-7 , 4-85 , 5-12-R , 5-12-S , 5-17 , 6-2 , 7-2 , 7-6 , 7-8 , 7-12 , 7-48 , 7-50 , 7-84 , 7-118 , 7-119 , 7-125 , 9-7 , 9-27 和 9-45 分别根据制剂实施例 2 配成可乳化的浓制剂,然后用含有铺展剂的水稀释至指定量,稀释液用喷雾器以每公顷 1000 升的比例均匀地喷洒在试验植物的叶上。施用后,试验植物在温室中生长 16 天,测定除草活性。结果,当化合物 1-2 , 1-42 , 1-45 , 1-48 , 2-2 , 2-7 , 2-42 , 2-45 , 3-2 , 3-12 , 4-7 , 4-85 , 5-12-R , 5-12-S , 5-17 , 6-2 , 7-2 , 7-6 , 7-8 , 7-12 , 7-48 , 7-50 , 7-84 , 7-118 , 7-119 , 7-125 , 9-7 , 9-27 和 9-45 分别以 125g/ha 的剂量应用时, 裂叶牵牛 和苘麻的生长被完全控制。

试验实施例 2:田间土壤表面处理试验

将直径为 10cm,深 10cm 的圆柱型塑料锅填满土,然后种上裂叶牵牛 (Ipomoea hederacea)和苘麻 (Abutilon theophrasti)。然后,将化合物 1-2 , 1-42 , 1-48 , 2-2 , 2-7 , 2-42 , 2-45 , 3-2 , 3-12 , 4-7 , 4-85 , 5-12-R , 5-12-S , 5-17 , 6-2 , 7-2 , 7-6 , 7-8 , 7-12 , 7-48 , 7-50 , 7-84 , 7-118 , 7-119 , 7-125 , 9-7 , 9-27 和 9-45 分别根据制剂实施例 2 配成可乳化的浓制剂,然后用水稀释至指定量,稀释液用喷雾器以每公顷 1000 升的比例均匀地喷洒在土壤表面。施用后,试验植物在温室中生长 19 天,测定除草活性。当化合物 1-2 , 1-42 , 1-48 , 2-2 , 2-7 , 2-42 , 2-45 , 3-2 , 3-12 , 4-7 , 4-85 , 5-12-R , 5-12-S , 5-17 , 6-2 , 7-2 , 7-6 , 7-8 , 7-12 , 7-48 , 7-50 , 7-84 , 7-118 , 7-119 , 7-125 , 9-7 , 9-27 和 9-45 分别以 500g/ha 的剂量应用时, 裂叶牵牛 和苘麻的生长被完全控制。

试验实施例 3:田间叶处理试验

将长 27cm、宽 20cm、深 7.5cm 的塑料锅填满土,然后种上裂叶牵牛 (Ipomoea hederacea)和宾州苍耳(Xanthium pensylvanicum)。这些试验植物在温室中生长 10 天。然后,移植已经在温室中种植并生长了 14 天的藜(Chenopodium album)、反枝苋和大狗尾草(Setaria faberi)。使试验植物再在温室中生长 8 天。然后,将本发明化合物 1－12 根据制剂实施例 2 配成可乳化的浓制剂,然后用含有铺展剂的水稀释至指定量,稀释液用喷雾器以每公顷 1000 升的比例均匀地喷洒在试验植物的叶上。施用后,试验植物在温室中生长 25 天,测定除草活性。结果,当化合物 1－12 以 16g/ha 的剂量应用时, 裂叶牵牛、宾州苍耳、藜、反枝苋和大狗尾草的生长被完全控制。

试验实施例 4:田间土壤表面处理试验

将长 32cm、宽 22cm、深 8cm 的塑料锅填满土,然后种上大果田菁 (Sesbania exaltata)、龙葵 (Solanum nigrum)、苘麻(Abutilon theophrasti)、大马蓼 (Polygonum

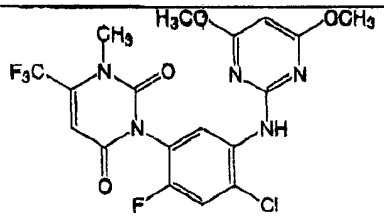
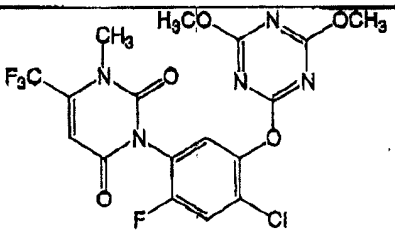
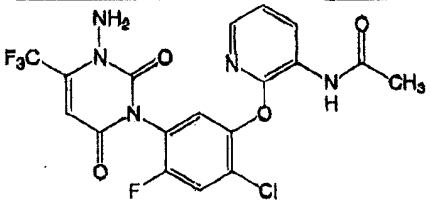
lapathifolium)、藜(Chenopodium album)和大狗尾草 (Setaria faberi)。然后,将本发明化合物 1－12 根据制剂实施例 2 配成可乳化的浓制剂,然后用水稀释至指定量,稀释液用喷雾器以每公顷 1000 升的比例均匀地喷洒在土壤表面。施用后,试验植物在温室中生长 25 天,测定除草活性。当化合物 1－12 以 250g/ha 的剂量应用时, 大果田菁、龙葵 、苘麻 、大马蓼、藜和大狗尾草的生长被完全控制。

试验实施例 5:田间叶面处理试验

将长 27cm,、宽 20cm、深 7.5cm 的塑料锅填满土,然后种上裂叶牵牛 (Ipomoea hederacea)和宾州苍耳 (Xanthium pensylvanicum)。3 天后,种植稗 (Echinochloa crus-galli),并在温室中生长 7 天。然后,移植已经在温室中种植并生长了 14 天的藜 (Chenopodium album)、反枝苋和大狗尾草 (Setaria faberi)。使试验植物在温室中再生长 8 天。然后,将本发明化合物 7-7 根据制剂实施例 2 配成可乳化的浓制剂,然后用含有铺展剂的水稀释至指定量,稀释液用喷雾器以每公顷 1000 升的比例均匀地喷洒在试验植物的叶上。施用后,试验植物在温室中生长 6 天,测定除草活性。结果,当化合物 7-7 以 16g/ha 的剂量应用时, 裂叶牵牛、宾州苍耳、稗 、藜、反枝苋和大狗尾草的生长被完全控制。

在下列试验实施例中,除草活性以 0 至 10 的 11 个级别评价,即以数字“0”,“1”,“2”,“3”,“4”,“5”,“6”,“7”,“8”,“9”或“10”表示,其中“0”表示在测定时,处理过的和未处理过的试验植物之间的发芽或生长程度没有差别或差别很小,而“10”表示试验植物完全死亡或其发芽或生长被完全抑制。

表11

化合物号	结构	注
A		WO 92/11244
B		USP 4859229
C		WO 98/41093

试验实施例6

将长27cm、宽19cm、深7cm的塑料锅填满土,然后种上马唐 (Digitaria sanguinalis)和大狗尾草 (Setaria faberi)。9天后,种植稗 (Echinochloa crus-galli),并在温室中生长15天。然后, 将长16.5cm、宽12cm、深7cm的塑料锅填满土,然后种上野燕麦 (Avena fatua),并在温室中生长18天。然后,将本发明化合物1-67和A根据制剂实施例2配成可乳化的浓制剂,然后用含有铺展剂的水稀释至指定量,稀释液用喷雾器以每公顷1000升的比例均匀地喷洒在试验植物的叶上。施用后,试验植物在温室中生长4天,测定除草活性。结果示于表12中。(在表12中,试验植物如下所示)。稗:B, 马唐:LC,大狗尾草: GF, 野燕麦: W。

表12

化合物号	剂量(g/ha)	除草活性			
		B	LC	GF	W
1-67	125	10	9	10	9
	32	10	9	10	8
A	125	4	8	5	3
	32	4	6	4	2

试验实施例 7

将长 27cm、宽 19cm、深 7cm 的塑料锅填满土,然后种上马唐 (Digitaria sanguinalis) 和大狗尾草 (Setaria faberi)。9 天后,种植稗 (Echinochloa crus-galli),并在温室中生长 15 天。然后, 将长 16.5cm、宽 12cm、深 7cm 的塑料锅填满土,然后种上野燕麦 (Avena fatua), 并在温室中生长 18 天。然后,将本发明化合物 1-45 和 B 根据制剂实施例 2 配成可乳化的浓制剂,然后用含有铺展剂的水稀释至指定量,稀释液用喷雾器以每公顷 1000 升的比例均匀地喷洒在试验植物的叶上。施用后,试验植物在温室中生长 4 天,测定除草活性。结果示于表 13 中。(在表 13 中,试验植物如下所示)。稗:B, 马唐:LC,大狗尾草: GF, 野燕麦: W。

表 13

化合物号	剂量(g/ha)	除草活性			
		B	LC	GF	W
1-45	125	10	10	10	9
	32	10	10	10	9
B	125	8	8	8	9
	32	6	8	6	6

试验实施例 8

将长 16.5cm、宽 12cm、深 7cm 的塑料锅填满土,然后种上马唐 (Digitaria sanguinalis) 大狗尾草 (Setaria faberi)和假高粱 (Sorrghum halepense)。这些试验植物在温室中生长 25 天。然后, 将本发明化合物 2-52 和 C 根据制剂实施例 2 配成可乳化的浓制剂,然后用含有铺展剂的水稀释至指定量,稀释液用喷雾器以每公顷 373 升的比例均匀地喷洒在试验植物的叶上。施用后,试验植物在温室中生长 4 天,测定除草活性。(结果示于表 14 中。在表 14 中,试验植物如下所示)。

马唐:LC,大狗尾草: GF, 假高粱 :J

表 14

化合物号	剂量(g/ha)	除草活性		
		LC	GF	J
2-52	125	10	10	10
	32	9	9	10
C	125	9	9	10
	32	7	6	8

通过使用本发明化合物,可以得到良好的除草效果。