

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880021896.4

[51] Int. Cl.

C07D 235/08 (2006.01)

C07D 235/16 (2006.01)

C07D 235/18 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 3 月 31 日

[11] 公开号 CN 101687815A

[22] 申请日 2008.6.11

[21] 申请号 200880021896.4

[30] 优先权

[32] 2007.6.26 [33] EP [31] 07290800.7

[86] 国际申请 PCT/EP2008/004639 2008.6.11

[87] 国际公布 WO2009/000413 英 2008.12.31

[85] 进入国家阶段日期 2009.12.25

[71] 申请人 塞诺菲-安万特股份有限公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 J·阿朗索 A·林登施密德

M·纳扎雷 M·乌尔曼 N·哈兰

O·勒克亚克

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 林柏楠 刘金辉

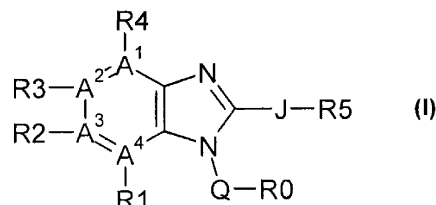
权利要求书 12 页 说明书 35 页

[54] 发明名称

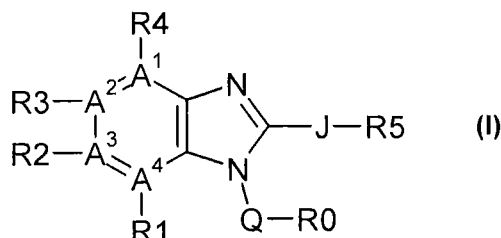
苯并咪唑和氮杂苯并咪唑的区域选择性铜催化合成

[57] 摘要

本发明涉及用于区域选择性合成式 I 化合物的方法，其中 R0；R1；R2；R3；R4；R5；A1；A2；A3；A4，Q 和 J 具有权利要求中指出的含义。本发明提供由 2-卤代-硝基芳烃和 N-取代酰胺制备式 I 的多种不对称多官能 N-取代的苯并咪唑或氮杂苯并咪唑的直接铜催化的区域选择性方法。本方法用于生产药物、诊断试剂、液晶、聚合物、除草剂、杀真菌剂、杀线虫剂、杀寄生物剂、杀昆虫剂、杀螨剂和杀节肢动物剂。



1. 一种用于制备式 I 化合物、和/或式 I 化合物全部立体异构形式、和/或这些形式的任意比例的混合物、和/或式 I 化合物的生理上可耐受的盐的方法，



其中

A1、A2、A3 和 A4 彼此独立地选自碳原子或氮原子并与它们连接的碳原子一起形成稳定的芳环或杂芳环，

Q 是

-(C₁-C₆)-亚烷基，其中亚烷基未被取代或被 R₁₄ 彼此独立地单取代、二取代或三取代，

-(C₃-C₈)-环烷基，其中环烷基未被取代或被 R₁₄ 彼此独立地单取代、二取代或三取代，

-(C₆-C₁₄)-芳基，其中芳基未被取代或被 R₁₃ 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代；或者

-(C₄-C₁₄)-杂芳基，其中杂芳基未被取代或被 R₁₃ 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代，

J 是

共价键，

-(C₁-C₆)-亚烷基，其中亚烷基未被取代或被 R₁₄ 彼此独立地单取代、二取代或三取代，

-(C₂-C₆)-亚烯基，其中亚烯基未被取代或被 R₁₄ 彼此独立地单取代、二取代或三取代，

-(C₂-C₆)-亚炔基，其中亚炔基未被取代或被 R₁₄ 彼此独立地单取代、二取代或三取代，

-(C₃-C₈)-环烷基, 其中环烷基未被取代或被 R₁₄ 彼此独立地单取代、二取代或三取代,

-(C₆-C₁₄)-芳基, 其中芳基未被取代或被 R₁₃ 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代; 或者

-(C₄-C₁₄)-杂芳基, 其中杂芳基未被取代或被 R₁₃ 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代,

R₀、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 彼此独立地相同或不同, 并且是

a) 氢原子,

b) -(C₁-C₄)-烷基, 其中烷基未被取代或被 R₁₃ 取代一次至三次,

c) 卤素,

d) 苯氧基-, 其中苯氧基未被取代或被 R₁₃ 取代一次至三次,

e) -(C₁-C₃)-氟代烷基,

f) -N(R₁₀)-(C₁-C₄)-烷基, 其中烷基未被取代或被 R₁₃ 取代一次至三次,

g) -(C₆-C₁₄)-芳基, 其中芳基未被取代或被 R₁₃ 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代,

h) -(C₄-C₁₄)-杂芳基, 其中杂芳基未被取代或被 R₁₃ 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代,

i) -(C₃-C₈)-环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被 R₁₃ 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代,

j) 包含 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 3-至 7-元环状残基, 其中所述环状残基未被取代或被 R₁₃ 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代,

k) -O-CF₃,

l) -O-(C₁-C₄)-烷基, 其中烷基未被取代或被 R₁₃ 取代一次至三次,

m) -NO₂,

n) -CN,

o) -OH,

p) -C(O)-R₁₀,

q) -C(O)-O-R11,

r) -C(O)-N(R11)-R12,

s) -N(R11)-R12,

t) -N(R10)-SO₂-R10,

v) -S-R10,

w) -SO_n-R10, 其中 n 是 1 或 2,

x) -SO₂-N(R11)-R12, 或者

y) 在 A1、A2、A3 或 A4 中的一个或多个为氮原子的情况下, R1、R2、R3 或 R4 中至少一个不存在, 或者

R1 和 R2、R2 和 R3 或者 R3 和 R4 与它们连接的原子一起形成包含最多 0、1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 5-至 8-元环, 其中所述环未被取代或被 R14 取代一次、二次、三次或四次,

R10 是氢原子, -(C₁-C₃)-氟代烷基或-(C₁-C₆)-烷基,

R11 和 R12 彼此独立地相同或不同, 并且是

a) 氢原子,

b) -(C₁-C₆)-烷基, 其中烷基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代或三取代,

c) -(C₆-C₁₄)-芳基-, 其中芳基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代或三取代,

d) -(C₄-C₁₄)-杂芳基, 其中杂芳基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代或三取代,

R13 是卤素, -NO₂, -CN, =O, -OH, -(C₁-C₈)-烷基, -(C₁-C₈)-烷氧基, -CF₃, 苯氧基-, -C(O)-R10, -C(O)-O-R17, -C(O)-N(R17)-R18, -N(R17)-R18, -N(R10)-SO₂-R10, -S-R10, -SO_n-R10, 其中 n 是 1 或 2, -SO₂-N(R17)-R18, -(C₆-C₁₄)-芳基, 其中芳基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代, -(C₄-C₁₄)-杂芳基, 其中杂芳基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代, -(C₃-C₈)-环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代, 或者包含最多 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 3-至 7-元环状残基, 其中

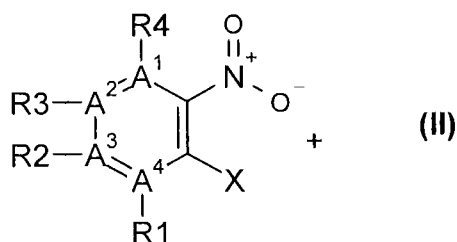
所述环状残基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代，

R14 是卤素、-OH、=O、-CN、-CF₃、-(C₁-C₈)-烷基、-(C₁-C₄)-烷氧基、-NO₂、-C(O)-OH、-NH₂、-C(O)-O-(C₁-C₄)-烷基、-(C₁-C₈)-烷基磺酰基、-C(O)-NH-(C₁-C₈)-烷基、-C(O)-N[(C₁-C₈)-烷基]₂、-C(O)-NH₂、-S-R10、-N(R10)-C(O)-NH-(C₁-C₈)-烷基，或-N(R10)-C(O)-N[(C₁-C₈)-烷基]₂，

R17 和 R18 彼此独立地相同或不同，并且是

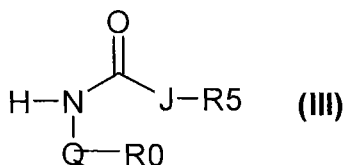
- a) 氢原子，
- b) -(C₁-C₆)-烷基，
- c) -(C₆-C₁₄)-芳基-，或者
- d) -(C₄-C₁₄)-杂芳基，

所述方法包括，在铜催化剂、碱、配体和非质子溶剂的存在下，使式 II 化合物



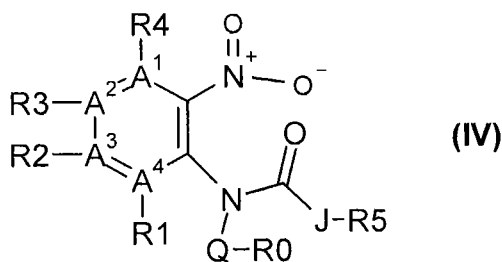
其中 R1、R2、R3、R4、A1、A2、A3 和 A4 如式 I 中所定义，并且 X 是 Cl、Br、I、三氟甲磺酸酯或九氟丁磺酸酯，

与式 III 化合物反应，



其中 Q、J、R0 和 R5 如式 I 中所定义，

获得式 IV 化合物



并在还原剂和第二溶剂的存在下将式 IV 化合物转化成式 I 化合物, 以及任选地将式 I 化合物转化为其生理上可耐受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中制备式 I 化合物, 其中

A1、A2、A3 和 A4 与它们连接的碳原子一起形成选自苯、吡嗪、哒嗪、吡啶、嘧啶、三嗪或四嗪的稳定芳环或杂芳环,

Q 是

-(C₁-C₆)-亚烷基, 其中亚烷基未被取代或被 R₁₄ 彼此独立地单取代、二取代或三取代;

-(C₃-C₆)-环烷基, 其中环烷基未被取代或被 R₁₄ 彼此独立地单取代、二取代或三取代;

苯基, 其中苯基未被取代或被 R₁₃ 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代; 或者

-(C₄-C₁₄)-杂芳基, 其中杂芳基选自吡啶基、氮杂吡啶(1H-吡咯并吡啶基)、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸基、吡庚因基、氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并苯硫基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢噌啉基、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烯基、3,3-二氧[1,3,4]噁噻嗪基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]-四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、2,3-二氢茛基、1H-吡唑基、二氢吡唑基、中氮茛基、吡唑基、3H-吡唑基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异噌啉基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、茶啶基、八氢异噌啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,4-噁吡庚因基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、氧杂环丁烷基、氧杂环辛烷基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁噻基、吩噁嗪基、2,3-二氮杂萘基、哌嗪基、哌啶

基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、吡唑并[3,4-b]吡啶、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫代吗啉基、苯硫酚基、苯硫基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基，并且其中杂芳基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代；

J 是

共价键，

-(C₁-C₆)-亚烷基，其中亚烷基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代；

-(C₂-C₆)-亚烯基，其中亚烯基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代，

-(C₃-C₆)-环烷基，其中环烷基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代；

苯基，其中苯基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代；或者

-(C₄-C₁₄)-杂芳基，其中杂芳基如上文所定义并且未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代；

R0、R1、R2、R3、R4 和 R5 彼此独立地相同或不同，并且是

a) 氢原子，

b) F，

c) Cl 或 Br，

- d) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基未被取代或被 R13 取代一次至三次,
- e) $-(C_1-C_3)$ -氟代烷基,
- f) 苯基, 其中苯基未被取代或被 R13 取代一次至三次,
- g) $-(C_4-C_{14})$ -杂芳基, 其中杂芳基如上文所定义并且未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代,
- h) $-(C_3-C_8)$ -环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代,
- i) 3-至 7-元环状残基, 其选自吡啶、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环丙烷、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二吡啶、1,3-二吡啶、1,4-二吡啶、二氮丙啶、二氮杂环丙烷、二噁唑、二噁唑啉、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、呋喃、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基吗啉、酮基哌嗪、吗啉、1,2-氧硫杂环庚烷、1,2-氧硫杂环戊烷、1,4-氧氮杂环庚烷、1,2-噁唑、1,3-噁唑、1,4-噁唑、噁唑、氧杂氮丙啶、氧杂环丁烷、环氧乙烷、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、吡唑并[3,4-b]吡啶、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、噻唑、噻唑啉、噻吩基、硫杂环丁烷、硫代吗啉、噻喃、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑, 并且未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代,
- j) $-O-CF_3$,
- k) $-O-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基未被取代或被 R13 取代一次至三次,
- l) $-N(R_{10})-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基未被取代或被 R13 取代一次至三次,
- m) $-CN$,
- n) $-OH$,
- o) 苯氧基-, 其中苯氧基未被取代或被 R13 取代一次至三次,
- p) $-C(O)-O-R_{11}$,
- q) $-C(O)-N(R_{11})-R_{12}$,

r) -N(R11)-R12,

s) -N(R10)-SO₂-R10,

t) -S-R10,

v) -SO_n-R10, 其中 n 是 1 或 2,

w) -SO₂-N(R11)-R12,

x) -C(O)-R10, 或者

y) 在 A1、A2、A3 或 A4 中的一个或多个为氮原子的情况下, R1、R2、R3 或 R4 中至少一个不存在,

R10 是氢原子、-(C₁-C₃)-氟代烷基或-(C₁-C₆)-烷基,

R11 和 R12 彼此独立地相同或不同, 并且是

a) 氢原子,

b) -(C₁-C₄)-烷基, 其中烷基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代或三取代,

c) 苯基, 其中苯基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代或三取代,

d) -(C₄-C₁₄)-杂芳基, 其中杂芳基如上文所定义并且未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代或三取代,

R13 是 F, Cl, -CN, =O, -OH, -(C₁-C₈)-烷基, -(C₁-C₈)-烷氧基, -CF₃, 苯氧基-, -C(O)-R10, -C(O)-O-R17, -C(O)-N(R17)-R18, -N(R17)-R18, -N(R10)-SO₂-R10, -S-R10, -SO_n-R10, 其中 n 是 1 或 2, -SO₂-N(R17)-R18, 苯基, 其中苯基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代, -(C₄-C₁₄)-杂芳基, 其中杂芳基如上文所定义并且未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代, -(C₃-C₆)-环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代, 或者 3-至 7-元环状残基, 其如上文所定义并且未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代,

R14 是 F, Cl, -OH, =O, -CN, -CF₃, -(C₁-C₈)-烷基, -(C₁-C₄)-烷氧基, -C(O)-OH, -NH₂, -C(O)-O-(C₁-C₄)-烷基, -(C₁-C₈)-烷基磺酰基, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-烷基, -C(O)-N[(C₁-C₈)-烷基]₂, -S-R10,

-N(R10)-C(O)-NH-(C1-C8)-烷基或-N(R10)-C(O)-N[(C1-C8)-烷基]₂,

R17 和 R18 彼此独立地相同或不同, 并且是

- a) 氢原子,
- b) -(C1-C4)-烷基,
- c) 苯基, 或者
- d) -(C4-C14)-杂芳基, 并且

X 是 Cl、Br 或 I。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中制备式 I 化合物, 其中 A1、A2、A3 和 A4 与它们连接的碳原子一起形成选自苯或吡啶的稳定芳环或芳杂环,

Q 是苯基,

J 是共价键、-(C1-C6)-亚烷基, 其中亚烷基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代; 苯基或吡啶基;

R0、R1、R2、R3、R4 和 R5 彼此独立地相同或不同, 并且是

- a) 氢原子,
- b) F,
- c) Cl,
- d) Br,
- e) -(C1-C4)-烷基,
- f) -O-(C1-C4)-烷基,
- g) -C(O)-O-R11,
- h) -S-R10,
- i) -C(O)-R10, 或者

h) 在 A1、A2、A3 或 A4 中的一个或多个为氮原子的情况下, R1、R2、R3 或 R4 中至少一个不存在,

R10 是氢原子或-(C1-C4)-烷基,

R11 是

- a) 氢原子, 或
- b) -(C1-C4)-烷基,

R14 是-(C₁-C₈)-烷基或-C(O)-O-(C₁-C₄)-烷基, 并且

X 是 Cl、Br 或 I。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的方法, 其中制备以下式 I 化合物之一: 2-甲基-1-苯基-1H-苯并咪唑; 5-氟-2-甲基-1-苯基-1H-苯并咪唑; 2,7-二甲基-1-苯基-1H-苯并咪唑; 5-甲氧基-2-甲基-1-苯基-1H-苯并咪唑; 2-甲基-1-苯基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯; 2-甲基-1-苯基-1H-苯并咪唑-5-甲醛; 1,2-二苯基-1H-苯并咪唑; 1-苯基-2-吡啶-3-基-1H-苯并咪唑; 1-苯基-2-十三烷基-1H-苯并咪唑; 5-(1-苯基-1H-苯并咪唑-2-基)-戊酸甲酯; 1-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-1H-苯并咪唑; 2,4-二甲基-1-苯基-1H-苯并咪唑; 1-(2-甲氧基-苯基)-2-甲基-1H-苯并咪唑; 1-(2-氟-苯基)-2-甲基-1H-苯并咪唑; 2-甲基-1-(4-甲硫基苯基)-1H-苯并咪唑; 1-(4-溴-苯基)-2-甲基-1H-苯并咪唑; 2,4-二甲基-1-苯基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯; 5-氟-2-甲基-1-苯基-1H-苯并咪唑; 5-溴-2-甲基-1-苯基-1H-苯并咪唑; 1-(2-甲基-1-苯基-1H-苯并咪唑-5-基)-乙酮; 6-氟-2-甲基-1-苯基-1H-苯并咪唑; 1-苯基-1H-苯并咪唑; 6-甲氧基-1-苯基-1H-苯并咪唑; 2-甲基-3-苯基-3H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯; 2-甲基-1-苯基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶; 2-甲基-3-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶; 5-甲氧基-2-甲基-3-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶; 3-(1-苯基-1H-苯并咪唑-2-基)-丙酸乙酯; 1-(2-氟-苯基)-2-((E)-苯乙烯基)-1H-苯并咪唑或 2,5-二甲基-3-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的方法, 其中所述铜催化剂选自: 氯化铜(I)、溴化铜(I)、碘化铜(I)和氧化铜(I)。

6. 根据权利要求 5 所述的方法, 其中所述铜催化剂是碘化铜(I)。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的方法, 其中所述碱选自由具有适当金属作为抗衡离子的碳酸盐、磷酸盐、氟化物、醇盐和氢氧化物组成的组。

8. 根据权利要求 7 所述的方法, 其中所述碱选自由碳酸钾、磷酸钾和碳酸铯组成的组。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的方法, 其中所述配体选自下组: 乙二胺、N-甲基乙二胺、N,N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺、N,N-二甲基-乙烷-1,2-

二胺、*N*-丁基乙二胺、*N,N*-二甲基乙二胺、*N,N,N'*-三亚甲基二胺、*N,N,N,N'*-四亚甲基二胺、反式-1,2-环己二胺、顺式-1,2-环己二胺、顺式/反式-1,2-环己二胺、*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺、*N,N'*-二乙基-1,2-环己二胺、*N,N'*-二丙基-1,2-环己二胺、1,3-丙二胺、1,2-苯二胺、菲啶、吡啶、吡啶橙、9-氨基吡啶、9-羟基-4-甲氧基吡啶、硫酸原黄素、4-(2-吡啶偶氮)间苯二酚、1,2-二氢-1-(2-(2-吡啶基)-乙基)-3,6-吡嗪二酮、[1,10]菲咯啉、5-硝基-[1,10]菲咯啉、红菲绕啉、螺旋霉素、2,2-联喹啉-4,4-二羧酸钠盐(bca)、1-(4-吡啶基)氯化吡啶鎓、2-吡啶基乙酸盐酸盐、8-巯基喹啉盐酸盐、二甲基氨基乙酸、吡啶甲酸、3-羟基吡啶甲酸、3-羟基吡啶酰胺、乙二醇、吡啶、2-氨基吡啶、2-羟基吡啶、3-氰基吡啶、4-氰基吡啶、2-乙基吡啶、2-氨基-6-甲基吡啶、2-(氨基甲基吡啶)、2-(羟基甲基吡啶)、2-羟基-6-甲基吡啶、2-二甲基氨基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、2-(2-羟基乙基)吡啶、4-叔丁基吡啶、3-乙酰氧基吡啶、2-苯基吡啶、4-苯基吡啶、4-苯甲酰基吡啶、2-(2-噻吩基)吡啶、2-苄基吡啶、2-苯胺基吡啶、3-吡啶丙醇、1-(2-吡啶基)哌嗪、二-2-吡啶基酮、2-吡啶基乙酸乙酯、2-(2-二乙基氨基乙基)-吡啶、4-(2-二乙基氨基乙基)-吡啶、2,6-二-叔丁基吡啶、(*S,S*)-2,6-双(4-异丙基-2-噁唑啉-2-基)吡啶、2,3-吡啶二甲酸、2,6-吡啶二甲酸、3,5-吡啶二甲酸、1,3-二(4-吡啶基)丙烷、2,3-二-3-吡啶基-2,3-丁二醇、2,2'-联吡啶、2,2-二吡啶、4,4'-二甲基-2,2'-二吡啶、3-羟基吡啶、2-巯基吡啶、2-(2-甲基氨基乙基)吡啶、3-羟基氨基甲基吡啶、3-羟基吡啶甲酸、2,2':6',2''-三吡啶、2-甲基吡啶、6,6'-二-2-甲基吡啶、2,4-二甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶- α -2,3-二醇、2,6-二甲基吡啶 2,4,6-三甲基吡啶、吡啶酰胺、吡啶甲酸乙酯、异烟酸乙酯、喹啉、2-苯基喹啉、8-羟基喹啉、8-乙酰氧基喹啉、2-甲基-8-硝基喹啉、7,8-苯并喹啉、2-羟基喹啉、2-巯基喹啉、喹啉-4-甲酸、2-苯基-4-喹啉甲酸、2,4-羟基-喹啉单钠盐、8-乙氧基喹啉-5-磺酸钠盐、8-羟基-5-硝基喹啉、4-氯-7-(三氟甲基)喹啉、8-羟基喹啉-5-磺酸一水合物、5-硝基喹哪啶酸、异喹啉、异喹啉-3-甲酸水合物、1,4,5-三氮杂萘、喹哪啶、4-氯喹哪啶、烟碱、异烟酰胺、新亚铜试剂、甘氨酸、*N*-甲基甘氨酸、*N,N*-二甲基甘氨酸、甘氨酸己酯、赖氨酸、胱氨酸、 α -丙氨酸、精氨酸、半胱氨酸或 β -丙氨酸。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的方法, 其中所述非质子溶剂选自下组: 苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯、乙腈、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、*n*-甲基吡咯烷酮、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、(2-甲氧基乙基)醚和吡啶。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的方法, 其中所述式 II 化合物与式 III 化合物之间的反应在 60°C-150°C, 优选 90°C-110°C 的温度进行。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的方法, 其中所述第二溶剂选自下组: 甲醇、乙醇、丙醇、乙酸、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、吡啶、对二甲苯、乙酸乙酯、苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯和乙腈。

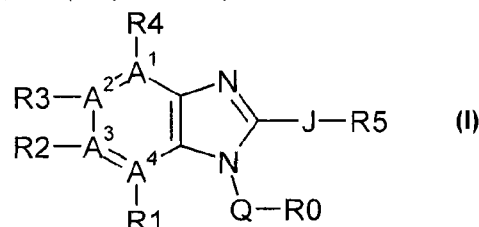
13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的方法, 其中所述还原剂选自下组: H₂/阮内镍、H₂/Pd-C、H₂/PtO₂、H₂/Ru、NaBH₄/NiCl₂、NaBH₄/FeCl₂、H₃PO₂/Pd-C、Sn/HCl、SnCl₂/HCl、Fe/HOAc、Fe/HCl、FeSO₄/HCl、Fe/FeSO₄、Zn/HCl、Na₂S 和 Na₂S₂O₄。

14. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的方法, 其中所述式 IV 化合物还原为式 I 化合物的反应在 80°C-140°C, 优选 110°C-120°C 的温度进行。

苯并咪唑和氮杂苯并咪唑的区域选择性铜催化合成

发明领域

本发明涉及用于区域选择性合成式 I 化合物的方法，该式 I 化合物是有价值的药物活性成分制备中有用的中间体，



其中 R0; R1; R2; R3; R4; R5; A1; A2; A3; A4, Q 和 J 具有下文指出的含义。

发明背景

本发明涉及直接铜催化的区域选择性方法，其用于由 2-卤代-硝基芳烃和 *N*-取代酰胺开始制备式 I 的多种不对称多官能 *N*-取代的苯并咪唑或氮杂苯并咪唑。

苯并咪唑在药物开发中起重要作用且可被视为药物研究中的优势结构 (D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* 2003, 103, 893-930)。通过对所观察到的生物活性的多篇报导以及通过若干基于苯并咪唑或氮杂苯并咪唑化合物正在作为药物开发或出售的事实充分证明这种苯并咪唑支架调节与多个生物靶点相互作用的能力，并使得该类型杂环成为有价值的药物活性成分的重要要素 (W. Wienen, M. Entzeroth, J. C. A. Van Meel, J. Stangier, U. Busch, T. Ebner, J. Schmid, H. Lehmann, K. Matzek, J. Kempthorne-Rawson, V. Gladigau, N. H. Haeu, *Cardiovascular drug Rev.* 2000, 18, 127-156; N. H. Haeu, H. Nar, H. Priepke, U. Ries, J.-M. Stassen, W. Wienen, *J. Med. Chem.* 2002, 45, 1757-1766.)。

当然，苯并咪唑或氮杂苯并咪唑的用途不限于上述药物应用。例如众

所周知苯并咪唑或氮杂苯并咪唑可以用于农业应用，如例如作为除草剂、杀真菌剂、杀线虫剂、杀寄生物剂、杀昆虫剂、杀螨剂和杀节肢动物剂或作为诊断试剂、液晶和作为聚合物。

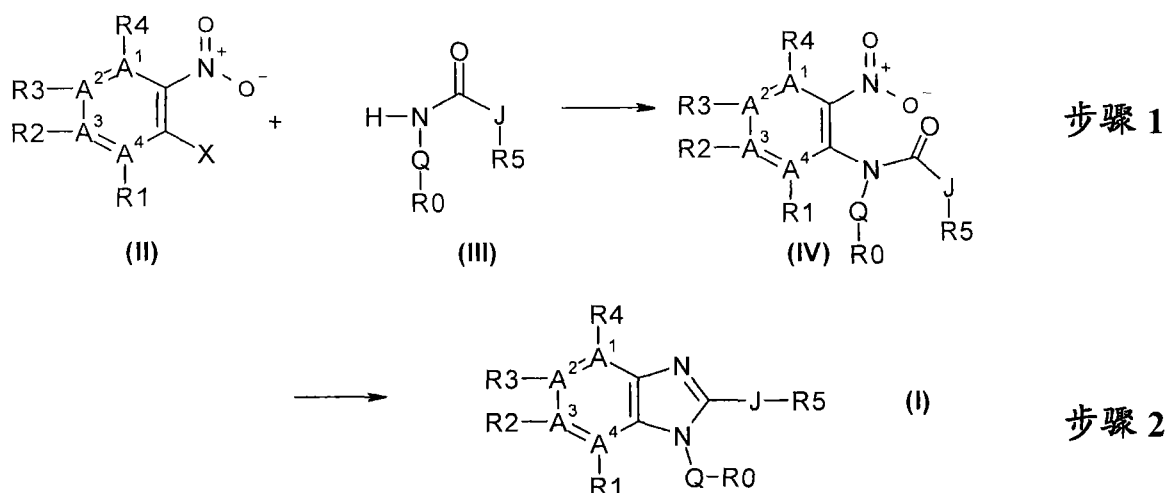
在一些情况下，苯并咪唑或氮杂苯并咪唑是不对称的且在咪唑部分的一个氮原子上被选择性地取代。与该支架的极其重要相反，至今没有得到 *N*-取代的苯并咪唑或氮杂苯并咪唑的通用区域选择性途径的描述。迄今为止极少的可用方法是通常需要苛刻反应条件的多步过程且在底物范围方面受到限制，其成本效益较差并因此使用受限(P. N. Preston, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 40* (Eds.: A. Weissberger, E. C. Taylor), John Wiley & Sons, New York, 1981. P. L. Beaulieu, B. Haché, E. von Moos, *Synthesis* 2003, 1683-1692. D. Yang, D. Fokas, J. Li, L. Yu, C. M. Baldino, *Synthesis* 2005, 47-56; Y. M. Yutilov, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 2005, 89, 159-270)。此外，所述方法从未使用式 IV 化合物制备苯并咪唑或氮杂苯并咪唑。此外，令人惊讶地，铜催化的反应几乎未用于 *N*-取代苯并咪唑支架的区域选择性构建，如果是这样，上述缺点不会消失。

虽然已经报道了用于将芳基卤化物和酰胺交叉偶联的铜-催化方案，但是几乎不存在采用 2-卤代-硝基芳烃的实例。Wei Deng、Ye-Feng Wang、Yan Zou、Lei Liu、Qing-Xiang Guo 在三个实例中描述了 1-碘-2-硝基苯与苯甲酰胺、*N*-苯基乙酰胺和吡咯烷-2-酮的偶联(*Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2311-2315)，以及 Artis Klapars、Xiaohua Huang、Stephen L. Buchwald，在一个实例中描述了 1-碘-2-硝基苯与苯甲酰胺的偶联(*J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7421-7428)。然而，在所述参考文献中没有丝毫暗示所述方法的产物可以用于苯并咪唑或氮杂苯并咪唑的区域选择性合成。此外，2-卤代-硝基芳烃和 *N*-取代酰胺的铜催化的交叉偶联未显示出普遍适用性。

获得 *N*-取代的苯并咪唑或氮杂苯并咪唑的有限的区域选择性途径常常妨碍对潜在药物物质或具有例如农业应用的物质的优化，并伴随较差的成本效益。因此，本发明对于制备药物和农业应用中的生物活性化合物的中间体或最终产物是很有用的。

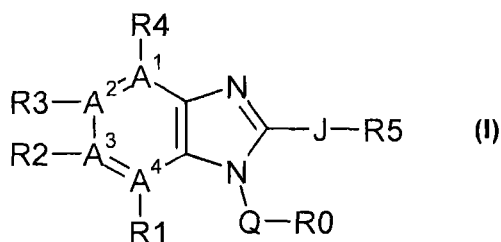
发明概述

本发明提供由式 II 的 2-卤代-硝基芳烃和式 III 的取代酰胺开始向式 I 的多种不对称多官能 *N*-取代的苯并咪唑或氮杂苯并咪唑的直接铜催化的区域选择性合成途径。因此本发明一方面是有效且通用的铜催化的偶联方法，用于由取代的 2-卤代-硝基芳烃获得式 IV 中间体(步骤 1)。在本发明另一方面中，提供了通过使用还原剂使式 IV 中间体随后还原性氨基环化的有效方法(步骤 2)。该步骤可以“一锅法”进行无需对步骤 1 的粗反应混合物中间纯化(“一锅反应”)，或者任选地在通过硅藻土垫简单过滤步骤 1 的粗产物后进行。该方法的经济优势显然是省却了纯化步骤，这降低了总废物负荷。所提供方法的优点还在于其包括用于合成 *N*-取代的苯并咪唑或氮杂苯并咪唑的新的、直接区域选择性催化的、温和且通用的方法。一锅反应提供更容易通向该重要支架类型的方法，因此该方法非常有时间效益和成本效益。此外，反应条件适合宽范围的官能团和各种起始材料，它们可以很容易地获得或者甚至可以商购。



发明详述

本发明涉及一种制备式 I 化合物、和/或式 I 化合物的全部立体异构形式、和/或这些形式以任意比例的混合物、和/或式 I 化合物的生理上可耐受的盐的方法，



其中

A1、A2、A3 和 A4 彼此独立地选自碳原子或氮原子，并与它们连接的碳原子一起形成稳定的芳环或杂芳环，

Q 是

-(C₁-C₆)-亚烷基，其中亚烷基未被取代或被 R₁₄ 彼此独立地单取代、二取代或三取代，

-(C₃-C₈)-环烷基，其中环烷基未被取代或被 R₁₄ 彼此独立地单取代、二取代或三取代，

-(C₆-C₁₄)-芳基，其中芳基未被取代或被 R₁₃ 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代；或者

-(C₄-C₁₄)-杂芳基，其中杂芳基未被取代或被 R₁₃ 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代，

J 是

共价键，

-(C₁-C₆)-亚烷基，其中亚烷基未被取代或被 R₁₄ 彼此独立地单取代、二取代或三取代，

-(C₂-C₆)-亚烯基，其中亚烯基未被取代或被 R₁₄ 彼此独立地单取代、二取代或三取代，

-(C₂-C₆)-亚炔基，其中亚炔基未被取代或被 R₁₄ 彼此独立地单取代、二取代或三取代，

-(C₃-C₈)-环烷基，其中环烷基未被取代或被 R₁₄ 彼此独立地单取代、二取代或三取代，

-(C₆-C₁₄)-芳基，其中芳基未被取代或被 R₁₃ 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代；或者

-(C₄-C₁₄)-杂芳基，其中杂芳基未被取代或被 R₁₃ 彼此独立地单取代、

二取代、三取代或四取代，

R0、R1、R2、R3、R4 和 R5 彼此独立地相同或不同，并且是

a) 氢原子，

b) -(C₁-C₄)-烷基，其中烷基未被取代或被 R13 取代一次至三次，

c) 卤素，

d) 苯氧基-，其中苯氧基未被取代或被 R13 取代一次至三次，

e) -(C₁-C₃)-氟代烷基，

f) -N(R10)-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基未被取代或被 R13 取代一次至三次，

g) -(C₆-C₁₄)-芳基，其中芳基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代，

h) -(C₄-C₁₄)-杂芳基，其中杂芳基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代，

i) -(C₃-C₈)-环烷基，其中所述环烷基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代，

j) 包含 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 3-至 7-元环状残基，其中所述环状残基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代，

k) -O-CF₃，

l) -O-(C₁-C₄)-烷基，其中烷基未被取代或被 R13 取代一次至三次，

m) -NO₂，

n) -CN，

o) -OH，

p) -C(O)-R10，

q) -C(O)-O-R11，

r) -C(O)-N(R11)-R12，

s) -N(R11)-R12，

t) -N(R10)-SO₂-R10，

v) -S-R10，

w) $-\text{SO}_n\text{-R10}$, 其中 n 是 1 或 2,

x) $-\text{SO}_2\text{-N(R11)-R12}$, 或者

y) 在 A1、A2、A3 或 A4 中的一个或多个为氮原子的情况下, R1、R2、R3 或 R4 中至少一个不存在, 或者

R1 和 R2、R2 和 R3 或者 R3 和 R4 与它们连接的原子一起形成包含最多 0、1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 5-至 8-元环, 其中所述环未被取代或被 R14 取代一次、二次、三次或四次,

R10 是氢原子, $-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-}$ 氟代烷基或 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$ 烷基,

R11 和 R12 彼此独立地相同或不同, 并且是

a) 氢原子,

b) $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$ 烷基, 其中烷基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代或三取代,

c) $-(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-}$ 芳基-, 其中芳基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代或三取代, 或

d) $-(\text{C}_4\text{-C}_{14})\text{-}$ 杂芳基, 其中杂芳基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代或三取代,

R13 是卤素, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-}$ 烷基, $-(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-}$ 烷氧基, $-\text{CF}_3$, 苯氧基-, $-\text{C}(\text{O})\text{-R10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-O-R17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-N(R17)-R18}$, $-\text{N(R17)-R18}$, $-\text{N(R10)-SO}_2\text{-R10}$, $-\text{S-R10}$, $-\text{SO}_n\text{-R10}$, 其中 n 是 1 或 2, $-\text{SO}_2\text{-N(R17)-R18}$, $-(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-}$ 芳基, 其中芳基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代, $-(\text{C}_4\text{-C}_{14})\text{-}$ 杂芳基, 其中杂芳基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代, $-(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-}$ 环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代, 或者包含最多 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 3-至 7-元环状残基, 其中所述环状残基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代,

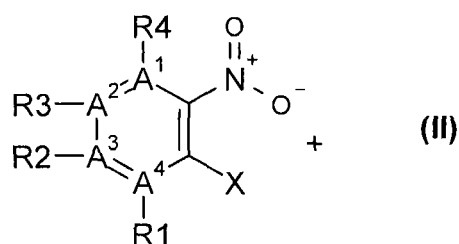
R14 是卤素、 $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-}$ 烷基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-}$ 烷氧基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-O-(C}_1\text{-C}_4)\text{-}$ 烷基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-}$ 烷基磺酰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{-NH-(C}_1\text{-C}_8)\text{-}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-烷基}]_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}_2$ 、 $-\text{S-R10}$ 、 $-\text{N(R10)-C}(\text{O})\text{-NH-(C}_1\text{-C}_8)\text{-}$ 烷基, 或 $-\text{N(R10)-C}(\text{O})\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-}$ 烷

基]₂,

R17 和 R18 彼此独立地相同或不同, 并且是

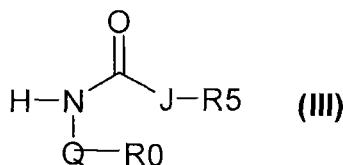
- a) 氢原子,
- b) -(C₁-C₆)-烷基,
- c) -(C₆-C₁₄)-芳基-, 或者
- d) -(C₄-C₁₄)-杂芳基,

所述方法包括, 在铜催化剂、碱、配体和非质子溶剂的存在下, 使式 II 化合物

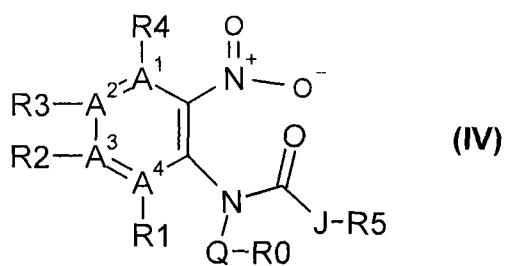


其中 R1、R2、R3 和 R4 如式 I 中所定义, 并且

X 是 Cl、Br、I、三氟甲磺酸酯(triflate)或九氟丁磺酸酯(nonaflate), 与式 III 化合物反应,



其中 Q、J、R0 和 R5 如式 I 中所定义, 获得式 IV 化合物



并在还原剂和第二溶剂的存在下将式 IV 化合物转化成式 I 化合物, 以及任选地将式 I 化合物转化为其生理上可耐受的盐。

2) 本发明还涉及用于制备所选式 I 化合物的方法, 其中

A1、A2、A3 和 A4 与它们连接的碳原子一起形成选自苯、吡嗪、哒嗪、吡啶、嘧啶、三嗪或四嗪的稳定芳环或杂芳环,

Q 是

-(C₁-C₆)-亚烷基, 其中亚烷基未被取代或被 R₁₄ 彼此独立地单取代、二取代或三取代;

-(C₃-C₆)-环烷基, 其中环烷基未被取代或被 R₁₄ 彼此独立地单取代、二取代或三取代;

苯基, 其中苯基未被取代或被 R₁₃ 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代; 或者

-(C₄-C₁₄)-杂芳基, 其中杂芳基选自吡啶基、氮杂吡啶(1H-吡咯并吡啶基)、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸基、吡庚因基、氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并苯硫基(benzothiophenyl)、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烯基、3,3-二氧[1,3,4]噁噻嗪基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]-四氢呋喃基、呋喃基、呋咱基(furazanyl)、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、2,3-二氢化茛基、1H-吡唑基、二氢吡唑基、中氮茛基、吡唑基、3H-吡唑基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基(ketopiperazinyl)、吗啉基、萘啶基(naphthyridinyl)、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧杂-硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,4-噁吡庚因基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、氧杂环丁烷基、氧杂环辛烷基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁噻基(phenoxathiinyl)、吩噁嗪基、2,3-二氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、吡唑并[3,4-b]吡啶、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪

基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢噻吩基(tetrahydrothiophenyl)、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫代吗啉基、苯硫酚基(thiophenolyl)、苯硫基(thiophenyl)、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基，并且其中杂芳基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代；

J 是

共价键，

-(C₁-C₆)-亚烷基，其中亚烷基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代；

-(C₂-C₆)-亚烯基，其中亚烯基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代，

-(C₃-C₆)-环烷基，其中环烷基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代；

苯基，其中苯基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代；或者

-(C₄-C₁₄)-杂芳基，其中杂芳基如上文所定义并且未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代；

R0、R1、R2、R3、R4 和 R5 彼此独立地相同或不同，并且是

a) 氢原子，

b) F，

c) Cl 或 Br，

d) -(C₁-C₄)-烷基，其中烷基未被取代或被 R13 取代一次至三次，

e) -(C₁-C₃)-氟代烷基，

f) 苯基，其中苯基未被取代或被 R13 取代一次至三次，

g) $-(C_4-C_{14})$ -杂芳基, 其中杂芳基如上文所定义并且未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代,

h) $-(C_3-C_8)$ -环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代,

i) 3-至 7-元环状残基, 其选自吡啶、氮杂环丁烷、氮杂环丙烷、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二吡啶、1,3-二吡啶、1,4-二吡啶、二氮杂环丙烷(diaziridine)、二氮杂环丙烷(diazirine)、二噁唑、二噁唑啉、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烯(1,3-dioxolene)、1,3-二氧杂环戊烷、呋喃、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基吗啉、酮基哌嗪、吗啉、1,2-氧硫杂环庚烷、1,2-氧硫杂环戊烷、1,4-氧氮杂环庚烷、1,2-噁唑、1,3-噁唑、1,4-噁唑、噁唑、氧杂氮丙啶、氧杂环丁烷、环氧乙烷、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、噻唑、噻唑烷、噻唑啉、噻吩基、硫杂环丁烷、硫代吗啉、噻喃、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑, 且未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代、三取代或四取代,

j) $-O-CF_3$,

k) $-O-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基未被取代或被 R13 取代一次至三次,

l) $-N(R_{10})-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基未被取代或被 R13 取代一次至三次,

m) $-CN$,

n) $-OH$,

o) 苯氧基-, 其中苯氧基未被取代或被 R13 取代一次至三次,

p) $-C(O)-O-R_{11}$,

q) $-C(O)-N(R_{11})-R_{12}$,

r) $-N(R_{11})-R_{12}$,

s) $-N(R_{10})-SO_2-R_{10}$,

t) -S-R10,

v) -SO_n-R10, 其中 n 是 1 或 2,

w) -SO₂-N(R11)-R12,

x) -C(O)-R10, 或者

y) 在 A1、A2、A3 或 A4 中的一个或多个为氮原子的情况下, R1、R2、R3 或 R4 中至少一个不存在,

R10 是氢原子、-(C₁-C₃)-氟代烷基或-(C₁-C₆)-烷基,

R11 和 R12 彼此独立地相同或不同, 并且是

a) 氢原子,

b) -(C₁-C₄)-烷基, 其中烷基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代或三取代,

c) 苯基, 其中苯基未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代或三取代,

d) -(C₄-C₁₄)-杂芳基, 其中杂芳基如上文所定义并且未被取代或被 R13 彼此独立地单取代、二取代或三取代,

R13 是 F, Cl, -CN, =O, -OH, -(C₁-C₈)-烷基, -(C₁-C₈)-烷氧基, -CF₃, 苯氧基-, -C(O)-R10, -C(O)-O-R17, -C(O)-N(R17)-R18, -N(R17)-R18, -N(R10)-SO₂-R10, -S-R10, -SO_n-R10, 其中 n 是 1 或 2, -SO₂-N(R17)-R18, 苯基, 其中苯基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代, -(C₄-C₁₄)-杂芳基, 其中杂芳基如上文所定义并且未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代, -(C₃-C₆)-环烷基, 其中所述环烷基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代, 或者 3-至 7-元环状残基, 其如上文所定义并且未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代,

R14 是 F, Cl, -OH, =O, -CN, -CF₃, -(C₁-C₈)-烷基, -(C₁-C₄)-烷氧基, -C(O)-OH, -NH₂, -C(O)-O-(C₁-C₄)-烷基, -(C₁-C₈)-烷基磺酰基, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-烷基, -C(O)-N[(C₁-C₈)-烷基]₂, -S-R10, -N(R10)-C(O)-NH-(C₁-C₈)-烷基或-N(R10)-C(O)-N[(C₁-C₈)-烷基]₂,

R17 和 R18 彼此独立地相同或不同, 并且是

- a) 氢原子,
 - b) $-(C_1-C_4)$ -烷基,
 - c) 苯基, 或者
 - d) $-(C_4-C_{14})$ -杂芳基, 并且
- X 是 Cl、Br 或 I。

3) 本发明还涉及用于制备式 I 化合物的方法, 其中

A1、A2、A3 和 A4 与它们连接的碳原子一起形成选自苯或吡啶的稳定芳环或芳杂环,

Q 是苯基,

J 是共价键, $-(C_1-C_6)$ -亚烷基, 其中亚烷基未被取代或被 R14 彼此独立地单取代、二取代或三取代; 苯基或吡啶基;

R0、R1、R2、R3、R4 和 R5 彼此独立地相同或不同, 并且是

- a) 氢原子,
- b) F,
- c) Cl,
- d) Br,
- e) $-(C_1-C_4)$ -烷基,
- f) $-O-(C_1-C_4)$ -烷基,
- g) $-C(O)-O-R_{11}$,
- h) $-S-R_{10}$,
- i) $-C(O)-R_{10}$, 或

h) 在 A1、A2、A3 或 A4 中的一个或多个为氮原子的情况下, R1、R2、R3 或 R4 中至少一个不存在,

R10 是氢原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基,

R11 是

- a) 氢原子, 或者
- b) $-(C_1-C_4)$ -烷基,

R14 是 $-(C_1-C_8)$ -烷基或 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -烷基, 并且

X 是 Cl、Br 或 I。

在本发明方法中用于步骤1的非质子溶剂必须是这样的溶剂：其中式II、III和IV化合物，铜催化剂，碱和配体是可溶的或至少是部分可溶的且是相容的，并且在反应条件下是化学惰性的并不含有作为杂质的水或氧。

所述非质子溶剂的实例为：苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯、乙腈、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、*n*-甲基吡咯烷酮、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、(2-甲氧基乙基)醚或吡啶。优选苯、均三甲苯或甲苯。最优选甲苯。

本发明方法中可用的碱是碱性有机或无机化合物，其用作质子受体而不会抑制所用铜类的催化活性或妨碍式IV化合物的偶联中间产物进行还原性氨基环化。这样的碱的适当种类例如为具有适当金属作为抗衡离子的碳酸盐、磷酸盐、氟化物、醇盐和氢氧化物。碳酸盐和磷酸盐是本发明方法中优选的碱。优选的碱是碳酸钾或磷酸钾，且特别是碳酸铯。

通常采用基于式II化合物的2-卤代-硝基芳烃适度过量的碱。可用的范围为基于式II化合物的2-卤代-硝基芳烃，1.1倍至2倍过量。可以有利地采用基于式I化合物的2-卤代-硝基芳烃1.4倍过量的碱。

本方法中可用的铜催化剂选自以下种类：铜(I)卤盐和铜氧化物。典型实例包括但不限于：氯化铜(I)、溴化铜(I)、碘化铜(I)和氧化铜(I)。优选的催化剂为碘化铜(I)。

通常采用基于式II化合物的2-卤代-硝基芳烃为0.1摩尔%-30摩尔%的量的铜催化剂。铜催化剂的可使用范围基于式I化合物的2-卤代-硝基芳烃为1摩尔%至9摩尔%。

本方法中使用的配体为单齿或二齿胺配体，并可以选自以下化合物：乙二胺、*N*-甲基乙二胺、*N,N'*-二甲基-乙烷-1,2-二胺、*N,N*-二甲基-乙烷-1,2-二胺、*N*-丁基乙二胺、*N,N*-二甲基乙二胺、*N,N,N,N'*-三亚甲基二胺、*N,N,N,N'*-四亚甲基二胺、反式-1,2-环己二胺、顺式-1,2-环己二胺、顺式/反式-1,2-环己二胺、*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺、*N,N'*-二乙基-1,2-环己二胺、*N,N'*-二丙基-1,2-环己二胺、1,3-丙二胺、1,2-苯二胺、菲啶、吡啶、吡啶橙、9-氨基吡啶、9-羟基-4-甲氧基吡啶、硫酸原黄素、4-(2-吡啶偶氮)间苯二酚、1,2-二氢-1-(2-(2-吡啶基)-乙基)-3,6-吡嗪二酮、[1,10]菲咯啉、5-硝基-[1,10]菲咯啉、红菲绕啉、螺旋霉素、2,2-联喹啉-4,4'-二羧酸钠盐(bicinchonic acid)

sodium salt, bca)、1-(4-吡啶基)氯化吡啶鎓、2-吡啶基乙酸盐酸盐、8-巯基喹啉盐酸盐、二甲基氨基乙酸、吡啶甲酸、3-羟基吡啶甲酸、3-羟基吡啶酰胺、乙二醇、吡啶、2-氨基吡啶、2-羟基吡啶、3-氰基吡啶、4-氰基吡啶、2-乙基吡啶、2-氨基-6-甲基吡啶、2-(氨基甲基吡啶)、2-(羟基甲基吡啶)、2-羟基-6-甲基吡啶、2-二甲基氨基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、2-(2-羟基乙基)-吡啶、4-叔丁基吡啶、3-乙酰氧基吡啶、2-苯基吡啶、4-苯基吡啶、4-苯甲酰基吡啶、2-(2-噻吩基)吡啶、2-苄基吡啶、2-苯胺基吡啶、3-吡啶丙醇、1-(2-吡啶基)哌嗪、二-2-吡啶基酮、2-吡啶基乙酸乙酯、2-(2-二乙基氨基乙基)-吡啶、4-(2-二乙基氨基乙基)吡啶、2,6-二-叔丁基吡啶、(S,S)-2,6-双(4-异丙基-2-噁唑啉-2-基)吡啶、2,3-吡啶二甲酸、2,6-吡啶二甲酸、3,5-吡啶二甲酸、1,3-二(4-吡啶基)丙烷、2,3-二-3-吡啶基-2,3-丁二醇、2,2'-联吡啶、2,2-二吡啶、4,4'-二甲基-2,2'-二吡啶、3-羟基吡啶、2-巯基吡啶、2-(2-甲基氨基乙基)吡啶、3-羟基氨基甲基吡啶(3-hydroxipicolinamine)、3-羟基吡啶甲酸、2,2':6',2"-三吡啶、2-甲基吡啶、6,6'-二-2-甲基吡啶、2,4-二甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶- α -2,3-二醇、2,6-二甲基吡啶 2,4,6-三甲基吡啶、吡啶酰胺、吡啶甲酸乙酯、异烟酸乙酯、喹啉、2-苯基喹啉、8-羟基喹啉、8-乙酰氧基喹啉、2-甲基-8-硝基喹啉、7,8-苯并喹啉、2-羟基喹啉、2-巯基喹啉(2-quinolinethiol)、喹啉-4-甲酸、2-苯基-4-喹啉甲酸、2,4-羟基-喹啉单钠盐、8-乙氧基喹啉-5-磺酸钠盐、8-羟基-5-硝基喹啉、4-氯-7-(三氟甲基)-喹啉、8-羟基喹啉-5-磺酸一水合物、5-硝基喹哪啶酸、异喹啉、异喹啉-3-甲酸水合物、1,4,5-三氮杂萘、烟碱、异烟酰胺、喹哪啶、4-氯喹哪啶、新亚铜试剂、甘氨酸、*N*-甲基甘氨酸、*N,N*-二甲基甘氨酸、甘氨酸己酯、赖氨酸、胱氨酸、 α -丙氨酸、精氨酸、半胱氨酸或 β -丙氨酸。

最优选配体为反式-1,2-环己二胺和 *N*-甲基乙二胺。

通常采用基于式 II 化合物的 2-卤代-硝基芳烃化合物为 0.1 摩尔%-60 摩尔%的量的胺配体。胺配体的可用范围基于式 II 化合物的 2-卤代-硝基芳烃为 5 摩尔%-15 摩尔%。最有利的是采用相对铜源比例为 2 的胺配体。

反应步骤 1 在 60°C-150°C 的温度进行。有用温度为约 90°C-110°C。反应通常在大气压下隔绝空气和湿度进行，例如在惰性气氛中如氩气或氮

气氛。步骤1的反应时间为3小时(h)-48小时(h)。

在式IV化合物在第二步骤中反应前，可以将其过滤或离析。也可以在同一反应容器中不进行任何分离步骤而进行反应步骤2。

用于步骤2的溶剂或本发明方法中第二溶剂是非质子或质子溶剂，其中式IV或式I化合物是可溶的或至少是部分可溶的，且适合反应条件和涉及的结构和试剂。所述非质子或质子溶剂的实例为：甲醇、乙醇、丙醇、乙酸、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、吡啶、对二甲苯、乙酸乙酯、苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯或乙腈。优选甲醇、乙醇、乙酸、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、吡啶、对二甲苯和异丙醇。最优选乙酸。

在本发明方法中，步骤2中用于还原性氨基环化的还原剂可以选自但不限于以下实例： H_2 /阮内镍、 H_2 /Pd-C、 H_2 /PtO₂、 H_2 /Ru、NaBH₄/NiCl₂、NaBH₄/FeCl₂、H₃PO₂/Pd-C、Sn/HCl、SnCl₂/HCl、Fe/HOAc、Fe/HCl、FeSO₄/HCl、Fe/FeSO₄、Zn/HCl、Na₂S和Na₂S₂O₄。有利的是Fe/HOAc作为用于还原性氨基环化的试剂。

反应步骤2在80°C-140°C的温度进行。可以使用的温度为约110°C-120°C。步骤2的反应时间为15分钟至120分钟。

每个反应步骤的进程均可以通过本领域技术人员已知的方法监测，例如薄层硅胶色谱法、气相色谱法、核磁共振、红外光谱法和与紫外检测或质谱联用的高压液相色谱法。优选使用薄层硅胶色谱法和与质谱联用的高压液相色谱法(HPLC)。

用于分离和纯化通过本发明方法获得的化合物的方法是本领域技术人员所熟知的，如例如通过包含硅藻土的滤筒过滤、水性后处理、有机溶剂提取、蒸馏、结晶、在氧化硅上的层析和正相或反相高压液相色谱法。优选的方法包括但不限于例示的那些方法。

“-(C₁-C₈)-烷基”或“-(C₁-C₈)-亚烷基”的实例是包含1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子的烷基残基，其例如为甲基、亚甲基、乙基、亚乙基、亚丙基、丙基、丁基、亚丁基、戊基、亚戊基、己基、庚基或辛基、所有这些残基的正异构体、异丙基、异丁基、1-甲基丁基、异戊基、新戊基、2,2-二甲基-丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异己基、仲丁基、叔丁基、叔戊

基、仲丁基、叔丁基或叔戊基。

“-(C₂-C₆)-烯基”或“-(C₂-C₆)-亚烯基”的实例是包含 2、3、4、5 或 6 个碳原子的烯基，例如为乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(=烯丙基)、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、5-己烯基或 1,3-戊二烯基。

“-(C₂-C₆)-炔基”或“-(C₂-C₆)-亚炔基”的实例是包含 2、3、4、5 或 6 个碳原子的炔基，例如为乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基或 2-丁炔基。

术语“-(C₃-C₈)-环烷基”应理解为环状烷基残基，其为包含 3、4、5、6、7 或 8 个环碳原子的环烷基残基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基，其也可以是取代的和/或不饱和的。不饱和环状烷基和不饱和环烷基例如有环戊烯基或环己烯基。

术语“A1、A2、A3 和 A4 彼此独立地选自碳原子或氮原子并与它们连接的碳原子一起形成稳定的芳环或杂芳环”是指源自诸如苯、吡嗪、哒嗪、吡啶、嘧啶、三嗪或四嗪的化合物的残基。

术语“-(C₆-C₁₄)-芳基”应理解为环中包含 6-14 个碳原子的芳族烷基。-(C₆-C₁₄)-芳基的实例是苯基，萘基如 1-萘基和 2-萘基，联苯基例如 2-联苯基、3-联苯基和 4-联苯基，蒽基或茚基。联苯基、萘基和特别是苯基为优选的芳基。

术语“-(C₄-C₁₄)-杂芳基”是指其中 4-14 个环碳原子中的一个或多个被诸如氮、氧或硫的杂原子代替的单环、二环或三环体系。实例是例如吡啶基、氮杂吡啶(1H-吡咯并吡啶基)、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸基、吡啶基、氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并苯硫基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢噌啉基、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烯基、3,3-二氧[1,3,4]噁噻嗪基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]-四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、2,3-二氢化茚基、1H-吡唑基、二氢吡唑基、中氮茚基、吡唑基、3H-吡唑基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异

二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、2-异噻唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、茛菪基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,4-噁吡庚因基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、氧杂环丁烷基、氧杂环辛烷基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噻基、吩噻嗪基、2,3-二氮杂茛菪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、吡唑并[3,4-b]吡啶、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫代吗啉基、苯硫酚基、苯硫基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。

术语“包含1、2、3或4个杂原子的3-至7-元环状残基”是指诸如以下的杂环结构：吡庚因、氮杂环丁烷、氮丙啶、氮杂环丙烯、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二吡庚因、1,3-二吡庚因、1,4-二吡庚因、二氮丙啶、二氮杂环丙烯、二噁唑、二噁嗪、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、呋喃、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基吗啉、酮基哌嗪、吗啉、1,2-氧硫杂环庚烷、1,2-氧硫杂环戊烷、1,4-氧氮杂环庚烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、噁唑、氧杂氮丙啶、氧杂环丁烷、环氧乙烷、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢吡啶、四嗪、四唑、

噻二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、噻唑、噻唑烷、噻唑啉、噻吩基、硫杂环丁烷、硫代吗啉、噻喃、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑。

术语“R1 和 R2、R2 和 R3 或者 R3 和 R4 与它们连接的原子一起形成包含最多 0、1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 5-至 8-元环”是指诸如以下的残基：吡啶基、氮杂环丙烯、氮杂环辛烷、氮杂环辛烷-2-酮、环庚基、环己基、环辛烷、环辛烯、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二吡啶基、1,3-二吡啶基、1,4-二吡啶基、[1,2]二氮杂环辛烷-3-酮、[1,3]二氮杂环辛烷-2-酮、[1,4]二氮杂环辛烷、二噁嗪、二噁唑、[1,4]二氧杂环辛烷、1,3-二氧杂环戊烷、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烯、呋喃、咪唑、咪唑烷、咪唑啉、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噻唑、异噁唑、异噁唑烷、异噁唑啉、2-异噁唑啉、酮基吗啉、酮基哌嗪、吗啉、1,2-氧硫杂环庚烷、1,2-氧硫杂环戊烷、1,4-氧氮杂环庚烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、氧杂氮丙啶、[1,4]氧氮杂环辛烷、[1,3]氧氮杂环辛烷-2-酮、氧杂环辛烷、氧杂环辛烷-2-酮、噁唑、哌啶、哌嗪、苯基、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡喃、吡嗪、吡唑、吡唑吡咯、吡唑烷、吡唑啉、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、5,6,7,8-四氢-1*H*-吡辛因-2-酮、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、噻唑、1,3-噻唑、噻唑烷、噻唑啉、噻吩基、硫杂环丁烷、硫代吗啉、噻喃、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑。

术语“-(C₁-C₃)-氟代烷基”是部分或全部氟化的烷基-残基，其可以源自诸如以下的残基：-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CHF-CF₃、-CHF-CHF₂、-CHF-CH₂F、-CH₂-CF₃、-CH₂-CHF₂、-CH₂-CH₂F、-CF₂-CF₃、-CF₂-CHF₂、-CF₂-CH₂F、-CH₂-CHF-CF₃、-CH₂-CHF-CHF₂、-CH₂-CHF-CH₂F、-CH₂-CH₂-CF₃、-CH₂-CH₂-CHF₂、-CH₂-CH₂-CH₂F、-CH₂-CF₂-CF₃、-CH₂-CF₂-CHF₂、-CH₂-CF₂-CH₂F、-CHF-CHF-CF₃、-CHF-CHF-CHF₂、-CHF-CHF-CH₂F、-CHF-CH₂-CF₃、-CHF-CH₂-CHF₂、-CHF-CH₂-CH₂F、-CHF-CF₂-CF₃、-CHF-CF₂-CHF₂、-CHF-CF₂-CH₂F、-CF₂-CHF-CF₃、-CF₂-CHF-CHF₂、-CF₂-CHF-CH₂F、

-CF₂-CH₂-CF₃、-CF₂-CH₂-CHF₂、-CF₂-CH₂-CH₂F、-CF₂-CF₂-CF₃、-CF₂-CF₂-CHF₂ 或 -CF₂-CF₂-CH₂F。

卤素是氟、氯、溴或碘，优选氟、氯或溴，特别优选氯或溴。

术语“三氟甲磺酸酯”是指三氟甲磺酸的酯或三氟甲磺酸酯。

术语“九氟丁磺酸酯”是指 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟-1-丁磺酸的酯或 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟-1-丁磺酸酯。

术语“在 A1、A2、A3 或 A4 中的一个或多个为氮原子的情况下，R1、R2、R3 或 R4 中至少一个不存在”是指其中氮原子不被任何残基取代的残基，例如在 A1 是氮原子并且 A2、A3 和 A4 各自为碳原子，以及 R4 不存在并且 R1、R2 和 R3 各自为氢原子的情况下形成残基吡啶。如果 R1、R2 和 R3 不全是氢原子而是在 b)-x) 下指出的残基之一，则形成取代的吡啶残基。在 A1 和 A2 各自为氮原子并且 A3 和 A4 各自为碳原子，以及 R4 和 R3 不存在并且 R1 和 R2 各自为氢原子的情况下形成残基咪唑。如果 R1 和 R2 不全是氢原子而是 b)-x) 下指出的残基之一，则形成取代的咪唑残基。

存在于式(I)化合物中的光学活性碳原子可以彼此独立地具有 R 构型或 S 构型。式(I)化合物可以以纯对映异构体或纯非对映异构体的形式存在或以对映异构体和/或非对映异构体混合物的形式存在，例如以外消旋体的形式存在。本发明涉及纯对映异构体和对映异构体混合物，以及涉及纯非对映异构体和非对映异构体混合物。本发明包括式(I)的两种或多于两种立体异构体的混合物，并且包括所有比例的立体异构体的混合物。在式(I)化合物可以作为 E 异构体或 Z 异构体(或顺式异构体或反式异构体)存在的情况下，本发明既涉及纯 E 异构体又涉及纯 Z 异构体，还涉及所有比例的 E/Z 混合物。本发明还包括式(I)化合物的所有互变异构形式。

可以例如通过色谱法将包括 E/Z 异构体的非对映异构体分离为单独异构体。可以通过常规方法将外消旋体分离为两种对映异构体，例如通过手性相色谱法或通过拆分，例如通过将用光学活性酸或碱获得的非对映体盐进行结晶。立体化学一致的式(I)化合物也可以通过采用立体化学一致的起始材料或通过使用立体选择性反应来获得。

在可以应用于制备式(I)化合物的通用合成过程中使用的起始材料或

结构单元是本领域普通技术人员容易获得的。在许多情况下它们可商购或已经描述在文献中。或者，它们可以按与文献中描述的类似步骤从容易获得的前体化合物制备，或通过本申请所述步骤或类似步骤获得。

此外，为了获得在式(I)中的苯并咪唑或氮杂苯并咪唑环体系的苯核和杂环核中所期望的取代基，可以对在苯并咪唑或氮杂苯并咪唑合成期间被引入至环体系中的官能团进行化学修饰。例如，也可以通过将2-甲基苯并咪唑氧化为苯并咪唑-2-甲酸随后脱羧或者由在相应位置带有酯基团的苯并咪唑获得在2-位带有氢原子的苯并咪唑。可以通过羧酸链延伸的常规反应将2-位的羧酸基团和乙酸基团转化为它们的同系物。

特别地，可以通过多种反应对存在于苯并咪唑或氮杂苯并咪唑环体系中的基团进行修饰，并因此获得期望残基 R0、R1、R2、R3、R4 和 R5。例如，在所述反应条件下或通过多种还原剂如硫化物、连二亚硫酸盐、复合氢化物或通过催化氢化可以将硝基还原为氨基。硝基的还原也可以在合成式(I)化合物的较晚阶段进行，并且硝基向氨基的还原还可以在另一官能团进行反应的同时进行，例如当使基团如氰基与硫化氢反应或当使基团氢化时。可以将存在于苯核中的酯基团水解为相应的羧酸，其在活化后在标准条件下随即可以与胺或醇反应。可以使存在于苯核上的醚基团如苄氧基或其它容易断裂的醚基团断裂成羟基，其可以随后与多种试剂反应，例如醚化试剂或容许用其它基团置换羟基的活化剂。可以使含硫基团进行类似地反应。

由于官能团连接在苯并咪唑或氮杂苯并咪唑环上，因此在某些情况下有必要对反应条件作出具体改变，或从原则上可以应用在转化反应中的多种试剂中选择具体试剂，或若非如此则需要采取特殊措施以实现期望转化，例如需要使用保护基技术。然而，找出此情况下适当反应方案和反应条件对本领域技术人员来说不存在任何问题。

在式 I 化合物的制备过程中，通常有利或必须的是以随后转化为期望官能团的前体基团形式引入减少或防止在各合成步骤中的不期望反应或副反应的官能团，或通过适于合成问题的保护基策略来临时阻断官能团。这样的策略为本领域技术人员所熟知(见例如 Greene and Wuts, Protective

Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基), Wiley, 1991 或 **P. Kocienski, Protecting Groups (保护基)**, Thieme 1994)。作为前体基团的实例可以提及氰基, 其可以在随后步骤中被转变为羧酸衍生物或通过还原转变为氨基甲基。保护基也可以具有固相的含义, 并且从固相断裂表示除去保护基。使用这样的技术是本领域技术人员已知的(**Burgess K (Ed.) Solid Phase Organic Synthesis (固相有机合成)**, New York: Wiley, 2000)。例如, 可以将酚性羟基与用作保护基的三苯甲基-聚苯乙烯树脂连接, 并且在随后合成阶段通过用 TFA 处理将所述分子从该树脂上断裂。

在合成过程中用于加速、促进或使反应能够进行的微波辅助的应用在许多情况下是有益的或者甚至是需要的。例如 **J. L. Kristenansky, I. Cotteril, Curr. Opin. Drug. Disc. & Development., 4(2000), 454**; **Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, Tetrahedron, 57(2001), 9225**; **M. Larhed, A. Hallberg, Drug Discovery Today, 8 (2001) 406**; **S. Caddick, Tetrahedron, 51 (1995) 10403** 中描述的一些反应。

式I化合物的生理上可耐受的盐是生理上可接受的无毒盐, 尤其是药物可利用的盐。包含酸性基团如羧基(COOH)的式I化合物的这样的盐包括例如碱金属盐或碱土金属盐, 例如钠盐、钾盐、镁盐和钙盐, 以及具有生理上可耐受的季铵离子的盐, 例如四甲基铵或四乙基铵, 氨和生理上可耐受的有机胺的酸加成盐, 所述有机胺例如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、三乙胺、乙醇胺或三-(2-羟乙基)胺。式I化合物中包含的碱性基团例如氨基或胍基例如与无机酸或与有机羧酸和磺酸形成酸加成盐, 所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸, 所述有机羧酸和磺酸例如甲酸、乙酸、草酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、琥珀酸、丙二酸、苯甲酸、马来酸、富马酸、酒石酸、甲磺酸或对甲苯磺酸。同时包含碱性基团和酸性基团如胍基和羧基的式I化合物也可以作为两性离子(内铵盐)存在, 其也包括在本发明范围内。

可以通过本领域技术人员已知的常规方法获得式 I 化合物的盐, 例如通过将式 I 化合物与无机或有机酸或碱在溶剂或分散剂中合并, 或通过阳离子交换或阴离子交换从其它盐获得。本发明还包括式 I 化合物的所有这

样的盐，其由于生理上可耐受性差而不能直接适用于药物，但适于例如作为式 I 化合物进行进一步化学修饰的中间体或作为制备生理上可耐受的盐的起始材料。

本发明另一方面是根据本发明方法制备的式 I 化合物在生产药物、诊断试剂、液晶、聚合物、除草剂、杀真菌剂、杀线虫剂、杀寄生物剂、杀昆虫剂、杀螨剂和杀节肢动物剂中的用途。

此外，可以将式 I 化合物用作制备其它化合物特别是其它药物活性成分的合成中间体，它们可以从式 I 化合物，例如通过引入取代基或官能团修饰获得。

以下实施例概述了制备本发明中所用化合物的通用合成顺序。根据需要，描述了对于本发明各方面的说明和实际步骤。本领域技术人员容易理解，可以使用实施例中描述的条件和方法的已知变化来合成本发明化合物。

实施例

当在化合物合成的最终步骤中使用诸如三氟乙酸和乙酸的酸时，例如当采用三氟乙酸除去叔丁基时，或当使用包含这样的酸的洗脱液通过色谱法纯化化合物时，在某些情况下，取决于后处理步骤，例如具体的冷冻干燥方法，可以获得部分或完全为所用酸的盐形式的化合物，例如乙酸盐或三氟乙酸盐或盐酸盐的形式。

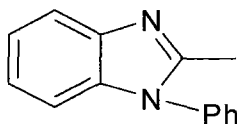
使用的缩写：

计算值	cal
二甲亚砜	DMSO
乙酸乙酯	EtOAc
快速原子轰击	FAB
乙酸	HOAc
高压液相色谱法	HPLC
与质谱联用的液相色谱法	LC-MS
熔点	mp
苯基	Ph

叔丁基
三氟乙酸

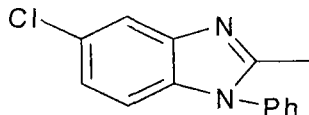
tBu
TFA

实施例 1: 2-甲基-1-苯基-1*H*-苯并咪唑。



将包含无水甲苯(3 mL)中的 2-碘硝基苯(125 mg, 0.5 mmol)、*N*-苯基乙酰胺(81 mg, 0.6 mmol)、CuI (4.8 mg, 0.025 mmol)、*N*-甲基乙二胺(4.4 μ L, 0.05 mmol)、磷酸钾(212 mg, 1 mmol)的反应管用干氩气吹扫 3 分钟。然后在 100°C 下加热混合物 18 h。冷却后, 用 3 mL 水水解反应并通过 Varian cartridge Chem Elut 12198007 过滤, 用乙酸乙酯清洗。将粗混合物溶于 10 mL 冰醋酸中并在铁粉(279 mg, 5 mmol)的存在下回流 30 分钟。在减压下除去酸, 将残留物悬浮于饱和碳酸氢钠溶液中并用乙酸乙酯萃取。通过制备型 HPLC 纯化获得的粗产物, 获得黄色固体状标题化合物(82 mg, 收率为 73%)。mp 46-48 °C. ^1H NMR δ 2.63 (m, 3 H), 7.32 (d, J = Hz, 1 H), 7.47 (t, J = Hz, 1 H), 7.53 (t, J = Hz, 1 H), 7.66-7.72 (m, 5 H), 7.88 (d, J = 7.2 Hz, 2 H); ^{13}C NMR δ 12.6, 111.8, 115.1, 125.3, 127.1, 130.2, 130.3, 132.9, 133.8, 152.2, 158.3. HRMS (FAB): $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$], 计算值: 209.1079; 实测值: 209.1072。还以 25 mmol 规模进行同样反应, 以 75% 的收率获得最终产物(3.9 g)。由 2-溴硝基苯(101 mg, 0.5 mmol), 以 80% 的收率获得相同产物(83 mg)。

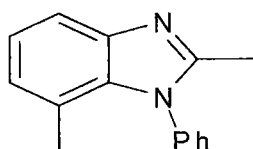
实施例 2: 5-氯-2-甲基-1-苯基-1*H*-苯并咪唑。



使用 4-氯-1-溴-2-硝基苯(118 mg, 0.5 mmol)和 *N*-苯基乙酰胺(81 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 1 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得黄色固体状标题化合物(68 mg, 收率为 56%)。mp 109-111°C. ^1H NMR (DMSO) δ 2.52 (s, 3 H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz,

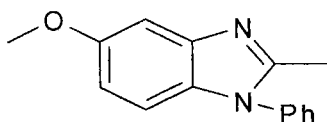
1 H), 7.48-7.59 (m, 5 H), 7.86 (s, 1 H); ^{13}C NMR δ 13.5, 112.2, 116.4, 123.9, 126.9, 127.9, 129.7, 130.1, 133.9, 138.5, 154.0, 157.0. HRMS (FAB): $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$, 计算值: 243.0689; 实测值: 243.0684。

实施例 3: 2,7-二甲基-1-苯基-1*H*-苯并咪唑。



将包含无水甲苯(3 mL)中的 2-溴-3-硝基甲苯(108 mg, 0.5 mmol)、*N*-苯基-乙酰胺(81 mg, 0.6 mmol)和反式-1,2-环己二胺(6 μL , 0.05 mmol)、磷酸钾(212 mg, 1 mmol)、碘化铜(I) (9.5 mg, 0.05 mmol)的反应管用干氦气吹扫 3 分钟。然后在 100°C 下加热混合物 18 h。冷却后, 用 3 mL 水水解反应并通过 Varian cartridge Chem Elut 12198007 过滤, 用乙酸乙酯清洗。将粗混合物溶于 10 mL 冰醋酸中并在铁粉(279 mg, 5 mmol)的存在下回流 30 分钟。在减压下除去酸, 将残留物悬浮于饱和碳酸氢钠溶液中并用乙酸乙酯萃取。通过制备型 HPLC 纯化获得的粗产物, 获得浅黄色固体状标题化合物(46 mg, 41%)。mp 107-109°C. ^1H NMR (DMSO) δ 1.83 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 7.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.55-7.63 (m, 5 H); ^{13}C NMR δ 13.3, 17.1, 114.8, 121.7, 123.0, 125.5, 128.6, 129.4, 129.9, 136.0, 144.5, 151.2, 157.2. HRMS (FAB): $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$, 计算值: 223.1235; 实测值: 223.1231。

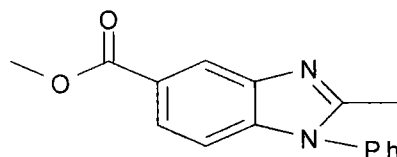
实施例 4: 5-甲氧基-2-甲基-1-苯基-1*H*-苯并咪唑。



使用 4-碘-3-硝基茴香醚(140 mg, 0.5 mmol)和 *N*-苯基乙酰胺(81 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 1 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得浅黄色固体状标题化合物(80 mg, 67%)。mp 88-90°C. ^1H NMR (DMSO) δ 2.61 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 7.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J =$

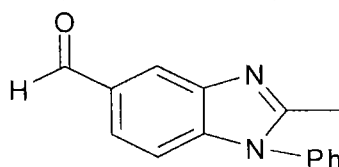
8.9 Hz, 1 H), 7.38 (br s, 1 H), 7.65-7.73 (m, 5 H); ^{13}C NMR δ 12.5, 55.9, 97.7, 112.6, 114.7, 126.9, 127.8, 130.2, 130.3, 132.8, 133.1, 151.2, 157.6, 157.8. HRMS (FAB): $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$, 计算值: 239.1184; 实测值: 239.1180.

实施例 5: 2-甲基-1-苯基-1*H*-苯并咪唑-5-甲酸甲酯。



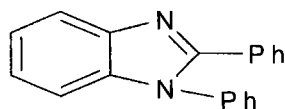
使用 4-溴-3-硝基苯甲酸甲酯(130 mg, 0.5 mmol)和 *N*-苯基乙酰胺(81 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 1 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得无色结晶状标题化合物(78 mg, 59%). mp 108-110°C. ^1H NMR (DMSO) δ 2.55 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.52-7.71 (m, 5 H), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 8.30 (br s, 1 H); ^{13}C NMR δ 13.6, 52.1, 110.8, 118.5, 124.7, 124.8, 127.0, 129.7, 130.1, 134.0, 137.9, 153.7, 157.8, 166.2. HRMS (FAB): $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$, 计算值: 267.1134; 实测值: 267.1128.

实施例 6: 2-甲基-1-苯基-1*H*-苯并咪唑-5-甲醛。



使用 4-二甲氧基甲基-1-碘-2-硝基苯(155 mg, 0.5 mmol)和 *N*-苯基乙酰胺(81 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 3 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得浅黄色油状标题化合物(30 mg, 收率为 25%). ^1H NMR (DMSO) δ 2.50 (s, 3 H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.61-7.68 (m, 5 H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 10.10 (s, 1 H); ^{13}C NMR δ 13.6, 111.4, 120.1, 124.2, 127.0, 129.8, 130.2, 132.3, 139.1, 154.7, 158.3, 192.4. HRMS (FAB): $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$, 计算值: 237.1028; 实测值: 237.1024.

实施例 7: 1,2-二苯基-1*H*-苯并咪唑。



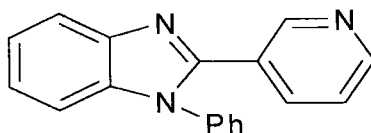
a) 两步法

使用 1-碘-2-硝基苯(125 mg, 0.5 mmol)和苯甲酰苯胺(118 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 1 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得浅黄色固体状标题化合物(95 mg, 70%)。mp 105-107°C. ^1H NMR (DMSO) δ 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.35-7.62 (m, 12 H), 7.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR δ 111.0, 118.1, 123.7, 124.1, 127.5, 127.9, 128.4, 129.2, 129.3, 130.0, 130.2, 135.5, 136.2, 139.3, 151.3. HRMS (FAB): $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$, 计算值: 271.1235; 实测值: 271.1230。

b) 一锅反应

将包含无水甲苯(1.5 mL)中的 1-碘-2-硝基苯(124 mg, 0.5 mmol)、*N*-苯基-苯甲酰胺(118 mg, 0.6 mmol)、CuI (4.8 mg, 0.025 mmol)、*N*-甲基乙二胺(4.4 μL , 0.05 mmol)、磷酸钾(212 mg, 1 mmol)的反应管用干氦气吹扫 3 分钟。在 100°C 下加热 18 h 后直接添加铁粉(10 mol 当量)和冰醋酸(5 mL)。然后将反应混合物加热回流 30 分钟。添加额外 10 mol 当量铁粉并将反应混合物进一步加热回流 30 分钟。在减压下除去溶剂并用乙酸乙酯将粗产物从饱和碳酸氢钠溶液中萃取出。干燥有机相并在旋转蒸发器上除去溶剂。然后通过制备型 HPLC 纯化残留物, 获得固体状标题化合物(90 mg, 收率为 67%)。

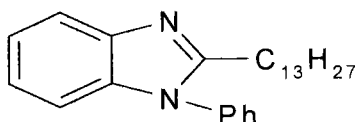
实施例 8: 1-苯基-2-吡啶-3-基-1*H*-苯并咪唑。



使用 1-碘-2-硝基苯(125 mg, 0.5 mmol)和烟酰苯胺(119 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 1 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得褐色固体状标题化合物(91 mg, 67%)。mp 110-112°C. ^1H NMR (DMSO) δ 7.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.32-7.63 (m, 8 H), 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.62 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 8.72 (br s, 1 H); ^{13}C NMR δ 111.0,

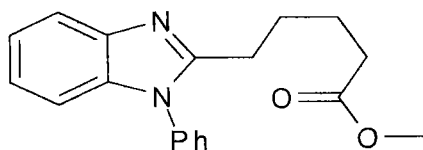
118.7, 123.8, 124.0, 124.4, 125.4, 127.6, 129.5, 130.2, 135.2, 136.4, 137.7, 140.3, 148.6, 149.6, 158.3. HRMS (FAB): $C_{18}H_{14}N_3$ $[M+H]^+$, 计算值: 272.1188; 实测值: 272.1180。

实施例 9: 1-苯基-2-十三烷基-1*H*-苯并咪唑。



使用 1-碘-2-硝基苯(125 mg, 0.5 mmol)和肉豆蔻酰苯胺(182 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 1 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得无色油状标题化合物(160 mg, 85%)。 1H NMR (DMSO) δ 0.74 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.14-1.28 (m, 20 H), 1.68 (p, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.29 (dd, $J = 8.1, 7.7$ Hz, 1 H), 7.47 (dd, $J = 8.1, 7.7$ Hz, 1 H), 7.56-7.68 (m, 5 H), 7.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR δ 13.9, 22.0, 26.3, 26.4, 28.3, 28.4, 28.7, 28.8, 28.9, 29.9, 31.2, 110.7, 116.9, 123.5, 123.7, 127.2, 129.6, 130.1, 134.2, 135.0, 137.6, 154.7. HRMS (FAB): $C_{26}H_{36}N_2$ $[M+H]^+$, 计算值: 377.2957; 实测值: 377.2953。

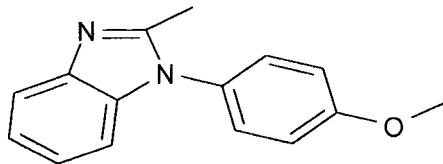
实施例 10: 5-(1-苯基-1*H*-苯并咪唑-2-基)-戊酸甲酯。



使用 1-碘-2-硝基苯(125 mg, 0.5 mmol)和 5-苯基氨基甲酰-戊酸甲酯(141 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 1 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得褐色油状标题化合物(66 mg, 43%)。 1H NMR (DMSO) δ 1.50-1.74 (m, 4 H), 2.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.38 (明显的 t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.46 (明显的 t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.52-7.72 (m, 5 H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR δ 23.3, 25.3, 25.4, 32.2, 50.9, 111.3, 115.6, 124.3, 124.4, 126.8, 130.0, 132.4, 133.2, 133.4, 153.9, 172.3. HRMS (FAB): $C_{19}H_{21}N_2O_2$ $[M+H]^+$, 计算值:

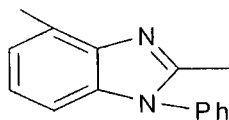
309.1603; 实测值: 309.1595。

实施例 11: 1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-1*H*-苯并咪唑。



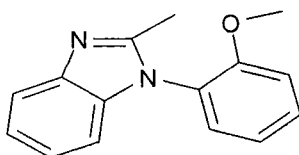
使用 1-碘-2-硝基苯(125 mg, 0.5 mmol)和对甲氧基乙酰苯胺(99 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 1 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得无色固体状标题化合物(86 mg, 72%)。mp 121-123°C. ¹H NMR (DMSO) δ 2.61 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 7.23 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.52 (dd, *J* = 8.1, 7.4 Hz, 1 H), 7.48 (dd, *J* = 7.8, 7.4 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H); ¹³C NMR δ 12.6, 55.6, 111.7, 115.1, 115.3, 125.1, 125.3, 128.4, 132.5, 134.1, 152.3, 158.2, 160.2. HRMS (FAB): C₁₅H₁₅N₂O [*M*+H⁺], 计算值: 239.1184; 实测值: 239.1179。

实施例 12: 2,4-二甲基-1-苯基-1*H*-苯并咪唑:



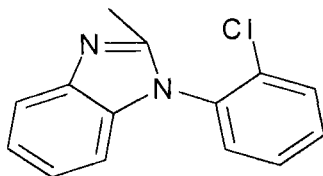
使用 3-溴-2-硝基甲苯(108 mg, 0.5 mmol)和 *N*-苯基乙酰胺(81 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 1 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得褐色固体状标题化合物(37 mg, 33%)。¹H NMR (DMSO) δ 2.46 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 6.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.04-7.11 (m, 2 H), 7.50-7.64 (m, 5 H); ¹³C NMR δ 13.8, 16.3, 107.5, 122.5, 122.6, 126.8, 129.9, 135.1, 135.3, 150.3, 158.3。

实施例 13: 1-(2-甲氧基-苯基)-2-甲基-1*H*-苯并咪唑



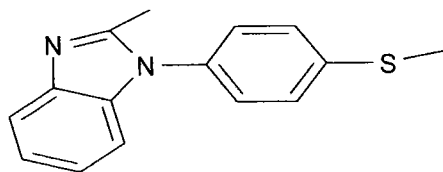
使用 1-碘-2-硝基苯(124 mg, 0.5 mmol)和 *N*-(2-甲氧基苯基)-乙酰胺(99 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 1 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得黄色固体状标题化合物(60 mg, 50%)。¹H NMR (DMSO) δ 2.29 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.08-7.18 (m, 3 H), 7.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.54-7.58 (m, 2 H); ¹³C NMR δ 13.5, 55.6, 109.6, 112.9, 118.2, 121.0, 121.5, 121.9, 123.5, 129.0, 130.7, 136.2, 142.4, 151.9, 154.6。

实施例 14: 1-(2-氯-苯基)-2-甲基-1*H*-苯并咪唑



使用 1-碘-2-硝基苯(124 mg, 0.5 mmol)和 *N*-(2-氯苯基)-乙酰胺(102 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 1 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得黄色固体状标题化合物(74 mg, 61%)。¹H NMR (DMSO) δ 2.63 (s, 3 H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.41 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H)。

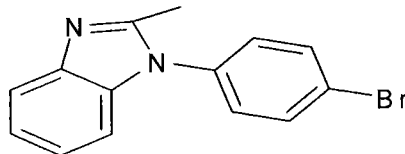
实施例 15: 2-甲基-1-(4-甲硫基苯基)-1*H*-苯并咪唑



使用 1-碘-2-硝基苯(124 mg, 0.5 mmol)和 *N*-(4-甲硫基苯基)-乙酰胺(109 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 1 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得黄色固体状标题化合物(74 mg, 58%)。¹H NMR (DMSO) δ 2.58 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J = 8.1, 7.3$ Hz, 1 H), 7.48-7.52 (m, 1 H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H); ¹³C NMR δ 12.6, 14.3, 111.8, 115.1, 125.2,

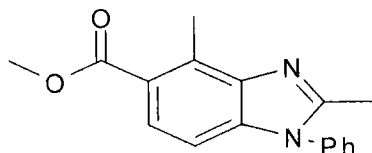
126.7, 127.5, 129.3, 132.7, 133.8, 141.5, 152.2, 158.2。

实施例 16: 1-(4-溴-苯基)-2-甲基-1H-苯并咪唑



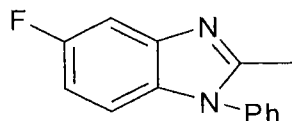
使用 1-碘-2-硝基苯(124 mg, 0.5 mmol)和 *N*-(4-溴苯基)-乙酰胺(128 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 1 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得黄色固体状标题化合物(109 mg, 76%)。¹H NMR (DMSO) δ 2.63 (s, 3 H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.41 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H); ¹³C NMR δ 12.8, 111.7, 115.4, 123.6, 125.1, 125.2, 129.3, 132.5, 133.3, 134.5, 152.8, 157.6。

实施例 17: 2,4-二甲基-1-苯基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯



使用 4-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯和 *N*-苯基乙酰胺(81 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 3 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得黄色固体状标题化合物。¹H NMR (DMSO) δ 2.49 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.52-7.61 (m, 6 H); ¹³C NMR δ 13.5, 14.7, 51.8, 108.0, 123.7, 125.9, 126.9, 129.7, 130.1, 130.2, 134.0, 136.5, 138.0, 152.8, 167.2。

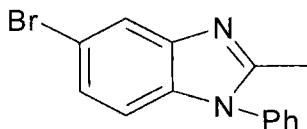
实施例 18: 5-氟-2-甲基-1-苯基-1H-苯并咪唑



使用 1-溴-4-氟-2-硝基苯和 *N*-苯基乙酰胺(81 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 3 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得褐色固体状

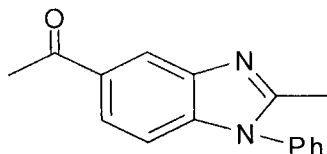
标题化合物(69 mg, 61%)。¹H NMR (DMSO) δ 2.49 (s, 3 H), 7.17-7.32 (m, 2 H), 7.61-7.73 (m, 6 H)。

实施例 19: 5-溴-2-甲基-1-苯基-1*H*-苯并咪唑



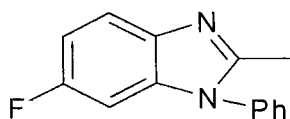
使用 2,5-二溴硝基苯(140 mg, 0.5 mmol)和 *N*-苯基乙酰胺(81 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 1 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得黄色固体状标题化合物(87 mg, 61%)。¹H NMR (DMSO) δ 2.52 (s, 3 H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.58-7.68 (m, 5 H), 7.98 (br s, 1 H); ¹³C NMR δ 13.5, 112.5, 115.5, 119.5, 126.4, 126.9, 129.6, 130.1, 134.0, 139.0, 154.2, 156.8。

实施例 20: 1-(2-甲基-1-苯基-1*H*-苯并咪唑-5-基)-乙酮



使用 1-(4-溴-3-硝基苯基)-乙酮(122 mg, 0.5 mmol)和 *N*-苯基乙酰胺(81 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 1 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得黄色固体状标题化合物(78 mg, 62%)。¹H NMR (DMSO) δ 2.54 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.58-7.71 (m, 5 H), 7.92 (d, $J = 8.86$ Hz, 1 H), 8.35 (br s, 1 H); ¹³C NMR δ 13.8, 27.0, 110.4, 117.9, 123.5, 126.7, 129.7, 130.0, 132.4, 133.9, 137.9, 153.8, 157.2, 197.0。

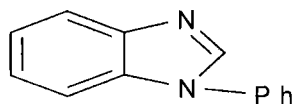
实施例 21: 6-氟-2-甲基-1-苯基-1*H*-苯并咪唑



使用 1-溴-5-氟-2-硝基苯和 *N*-苯基乙酰胺(81 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 3 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得褐色固体状

标题化合物(75 mg, 66%)。¹H NMR (DMSO) δ 2.50 (s, 3 H), 7.11 (d, 1 H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.59-7.69 (m, 5 H), 7.79 (br s, 1 H)。

实施例 22: 1-苯基-1H-苯并咪唑



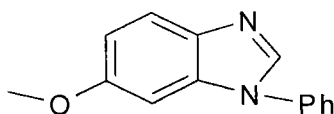
a) 两步法

使用 1-碘-2-硝基苯(124 mg, 0.5 mmol)和 *N*-苯基-甲酰胺(73 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 1 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得黄色固体状标题化合物(70 mg, 72%)。¹H NMR (DMSO) δ 7.28-7.33 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.59-7.68 (m, 5 H), 7.79 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.56 (br s, 1 H); ¹³C NMR δ 110.6, 119.9, 122.4, 123.6, 123.9, 127.6, 130.0, 133.1, 135.9, 143.8。

b) 一锅反应

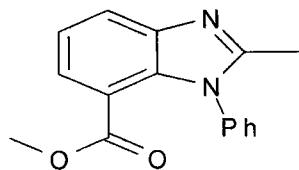
使用 1-碘-2-硝基苯(124.5 mg, 0.5 mmol)和 *N*-苯基-甲酰胺(73 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 7 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得黄色固体状标题化合物(70 mg, 72%)。

实施例 23: 6-甲氧基-1-苯基-1H-苯并咪唑



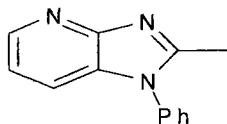
使用 2-碘-4-甲氧基-1-硝基苯(140 mg, 0.5 mmol)和 *N*-苯基-甲酰胺(73 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 1 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得粘性油状标题化合物(62 mg, 56%)。¹H NMR (DMSO) δ 2.58 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 8.1, 7.3 Hz, 1 H), 7.48-7.52 (m, 1 H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.86 (d, J = 7.3 Hz, 1 H)。

实施例 24: 2-甲基-3-苯基-3H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯



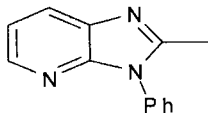
使用 2-溴-3-硝基苯甲酸甲酯和 *N*-苯基乙酰胺(81mg, 0.6mmol)作为起始材料, 根据实施例 3 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得粘性油状标题化合物(40 mg, 30%)。¹H NMR (DMSO) δ 2.41 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 7.39-7.63 (m, 7 H), 7.96 (br s, 1 H); ¹³C NMR δ 14.1, 51.8, 117.2, 121.1, 123.0, 124.9, 137.0, 139.3, 139.6, 137.0, 140.2, 155.2, 165.7。

实施例 25: 2-甲基-1-苯基-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。



使用 3-溴-2-硝基吡啶(101 mg, 0.5 mmol)和 *N*-苯基乙酰胺(81 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 3 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得褐色粘性油状标题化合物(49 mg, 收率为 47%)。¹H NMR (DMSO) δ 2.54 (s, 3 H), 7.35-7.68 (m, 6 H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.58 (br s, 1 H); ¹³C NMR δ 14.0, 118.9, 120.1, 126.8, 128.5, 129.6, 130.1, 133.9, 143.0, 151.6, 156.7. HRMS (FAB): C₁₃H₁₂N₃ [M+H⁺]计算值为: 210.1031; 实测值为: 210.1026。

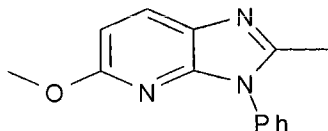
实施例 26: 2-甲基-3-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。



使用 2-溴-3-硝基吡啶(101 mg, 0.5 mmol)和 *N*-苯基乙酰胺(81 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 3 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得浅黄色粘性油状标题化合物(55 mg, 53%)。¹H NMR (DMSO) δ 2.48 (s, 3 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.53-7.63 (m, 5 H), 8.02 (d, 1 H), 8.20 (d, 1 H); ¹³C NMR δ 14.6, 118.3, 125.9, 127.4, 128.7, 129.3, 134.1, 134.3, 143.0, 148.7, 152.9. HRMS (FAB): C₁₃H₁₂N₃ [M+H⁺], 计算值: 210.1031; 实测值:

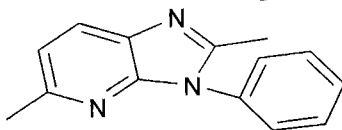
210.1027.

实施例 27: 5-甲氧基-2-甲基-3-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。



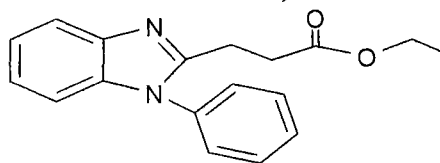
使用 2-溴-6-甲氧基-3-硝基吡啶(116 mg, 0.5 mmol)和 *N*-苯基乙酰胺(81 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 3 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得浅黄色固体状标题化合物(112 mg, 94%)。mp 114-116°C. ¹H NMR (DMSO) δ 2.56 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.53-7.68 (m, 5 H), 8.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H). ¹³C NMR δ 13.8, 53.4, 107.7, 122.9, 127.0, 128.0, 128.4, 129.2, 132.6, 144.1, 150.3, 161.1. HRMS (FAB): C₁₄H₁₄N₃O [M+H⁺], 计算值: 240.1237; 实测值: 240.1234。

实施例 28: 2,5-二甲基-3-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。



使用 2-溴-6-甲基-3-硝基吡啶(108 mg, 0.5 mmol)和 *N*-苯基乙酰胺(81 mg, 0.6 mmol)作为起始材料, 根据实施例 3 中描述的类似方法制备标题化合物, 获得褐色粘性油状标题化合物(57 mg, 51%)。¹H NMR (DMSO) δ 2.42 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.51-7.63 (m, 5 H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H); ¹³C NMR δ 14.6, 23.8, 118.0, 126.1, 127.7, 128.7, 129.4, 132.1, 134.8, 148.3, 150.9, 151.1. HRMS: C₁₄H₁₄N₃ [M+H⁺], 计算值: 224.1188; 实测值: 224.1184。

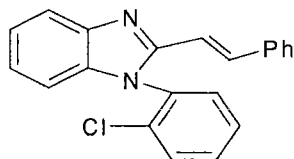
实施例 29: 3-(1-苯基-1*H*-苯并咪唑-2-基)-丙酸乙酯



使用 1-碘-2-硝基苯(124.5 mg, 0.5 mmol)和 4-苯基-氨基甲酰-丁酸乙酯

(133 mg, 0.6 mmol)作为起始材料,根据实施例7(一锅反应)中描述的类似方法制备标题化合物,获得固体状标题化合物(68 mg, 46%)。¹H NMR (DMSO) δ 1.12 (t, 3H), 2.88 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 4.03 (q, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.72 (m, 3H), 7.78 (d, 1 H). [M+H⁺]: 295.15。

实施例 30: 1-(2-氯-苯基)-2-((E)-苯乙烯基)-1*H*-苯并咪唑



使用 1-碘-2-硝基苯(124.5 mg, 0.5 mmol)和 *N*-(2-氯-苯基)-3-苯基丙烯酰胺(154 mg, 0.6 mmol)作为起始材料,根据实施例7(一锅反应)中描述的类似方法制备标题化合物,获得固体状标题化合物(35 mg, 21%)。¹H NMR (DMSO) δ 6.73 (d, 1 H), 7.03 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.58 (d, 2 H), 7.70 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.88 (dd, 2H). [M+H⁺]: 331.08。