

取代的丙烯酸酯化合物的制备

优先权要求

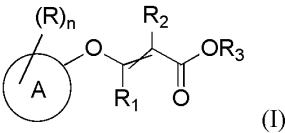
本申请要求申请日为 2020 年 8 月 24 日的中国发明专利申请号 202010856857.9 的优先权，其全部公开内容通过引用并入本文。

发明领域

本发明涉及一种制备通式(I)的取代的丙烯酸酯化合物的合成方法。

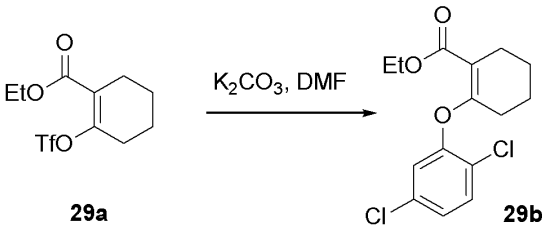
背景技术

通式(I)的取代的丙烯酸酯化合物为常用的医药中间体化合物。



现有技术中有多种制备通式(I)化合物的方法，但是普遍存在产率低、需要使用金属催化剂、安全性差、原料价格高等问题。

例如，WO2013096771A1 公开了不使用金属催化剂的以下反应，其包括将化合物 29a 与 2,5-二氯苯酚、K₂CO₃ 和 DMF 在 120°C 反应 2h，产率为 59%（参见 PCT 公开 120-121 页的实施例 29）。

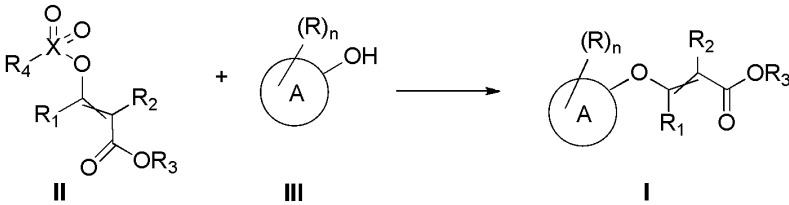


因此，目前对于以经济、安全、有效的方式来制备通式(I)的取代的丙烯酸酯化合物仍存在普遍需求。

发明概述

本发明人经过深入研究，发现了一种能够适用于工业化生产通式(I)化合物的方法，其不使用金属催化剂，能够以廉价易得的原料实施，并且以高产率生成通式(I)化合物。

具体地，在一个方面，所述方法包括将通式(II)化合物与通式(III)化合物在碱的存在下反应：



其中，

环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基;

X 为 S 或 P;

R₁ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基或 3-8 元杂环基;

R₂ 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

- 5 R₃ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C₀₋₆ 亚烷基-C₃₋₇ 环烷基、-C₀₋₆ 亚烷基-3-8 元杂环基、-C₀₋₆ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基或 -C₀₋₆ 亚烷基-5-10 元杂芳基, 其中所述基团是未取代的或独立地被 m 个 R' 基团取代;

R₄ 选自 C₁₋₂₀ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OR_a、-NR_aR_b、C₃₋₇ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中所述基团是未取代的或独立地被 m' 个 R'' 基团取代;

- 10 R 选自 H、卤素、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

n=0、1、2、3、4 或 5;

其中 R' 和 R'' 独立地选自卤素、-NO₂、-CN、-NR_aR_b、-NR_aC(O)R_b、C₁₋₂₀ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-O-C₁₋₆ 烷基或苯基;

m=1、2、3、4 或 5;

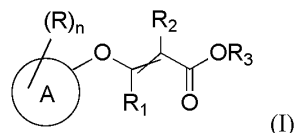
- 15 m'=1、2、3、4 或 5;

R_a、R_b 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基; 或者 R_a、R_b 以及他们连接的 N 原子形成 3-8 元杂环基或 5-10 元杂芳基。

在另一个方面, 所述方法不使用金属催化剂。

- 20 在另一个方面, 所述方法不使用本领域最常用且反应活性最高的离去基团 OTf, 并且与之相比, 能够提高反应产率。

在另一个方面, 本发明提供了式(I)的化合物, 其通过上述方法制备:



其中,

环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基;

- 25 R₁ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基或 3-8 元杂环基;

R₂ 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₃ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C₀₋₆ 亚烷基-C₃₋₇ 环烷基、-C₀₋₆ 亚烷基-3-8 元杂环基、-C₀₋₆ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基或 -C₀₋₆ 亚烷基-5-10 元杂芳基, 其中所述基团是未取代的或独立地被 m 个 R' 基团取代;

- 30 R 选自 H、卤素、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

n=0、1、2、3、4 或 5;

其中 R' 选自卤素、-NO₂、-CN、-NR_aR_b、-NR_aC(O)R_b、C₁₋₂₀ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-O-C₁₋₆ 烷基或苯基;

m=1、2、3、4 或 5;

R_a、R_b 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基; 或者 R_a、R_b 以及他们连接的 N 原子形成 3-8 元杂环基或 5-10 元杂芳基。

5 发明详述

定义

化学定义

下面更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。

当列出数值范围时, 既定包括每个值和在该范围内的子范围。例如“C₁₋₆ 烷基”包括 C₁、C₂、C₃、
10 C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 烷基。

“约”是指当被本领域普通技术人员考虑时具有落入所接受的均值的标准误差内的值。例如, “约”意指所指示量±10%, 或者为所指示量±5%。

“C₁₋₂₀ 烷基”是指具有 1 至 20 个碳原子的直链或支链饱和烃基团。在一些实施方案中, C₁₋₁₂ 烷基
15 是优选的。在一些实施方案中, C₁₋₆ 烷基是优选的。在一些实施方案中, C₁₋₄ 烷基是优选的。C₁₋₆ 烷基的例子包括: 甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)。术语“C₁₋₆ 烷基”还包括杂烷基, 其中一或多个(例如, 1、2、3 或 4 个)碳原子被杂原子(例如, 氧、硫、氮、硼、硅、磷)替代。烷基基团可以被一或多个取代基任选取代, 例如, 被 1 至 5 个取代
20 基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。常规烷基缩写包括: Me (-CH₃)、Et (-CH₂CH₃)、iPr (-CH(CH₃)₂)、nPr (-CH₂CH₂CH₃)、nBu (-CH₂CH₂CH₂CH₃)或 iBu (-CH₂CH(CH₃)₂)。

“C₂₋₆ 烯基”是指具有 2 至 6 个碳原子和至少一个碳碳双键的直链或支链烃基团。在一些实施方案中, C₂₋₄ 烯基是优选的。C₂₋₆ 烯基的例子包括: 乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、
25 2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)、戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)、等等。术语“C₂₋₆ 烯基”还包括杂烯基, 其中一或多个(例如, 1、2、3 或 4 个)碳原子被杂原子(例如, 氧、硫、氮、硼、硅、磷)替代。烯基基团可以被一或多个取代基任选取代, 例如, 被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“C₂₋₆ 炔基”是指具有 2 至 6 个碳原子、至少一个碳-碳叁键以及任选地一个或多个碳-碳双键的直链或支链烃基团。在一些实施方案中, C₂₋₄ 炔基是优选的。C₂₋₆ 炔基的例子包括但不限于: 乙炔基(C₂)、
30 1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)、戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)、等等。术语“C₂₋₆ 炔基”还包括杂炔基, 其中一或多个(例如, 1、2、3 或 4 个)碳原子被杂原子(例如, 氧、硫、氮、硼、硅、磷)替代。炔基基团可以被一或多个取代基任选取代, 例如, 被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“C₁₋₆ 亚烷基”指的是上述定义的“C₁₋₆ 烷基”的二价基团, 即除去 C₁₋₆ 烷基的另一个氢而形成的二价
35 基团, 并且可以是取代或未取代的亚烷基。在一些实施方案中, C₁₋₄ 亚烷基是特别优选的。未取代的

所述亚烷基包括但不限于：亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、亚戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)、亚己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)，等等。示例性的取代的所述亚烷基，例如，被一个或多个烷基(甲基)取代的所述亚烷基，包括但不限于：取代的亚甲基(-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-)、取代的亚乙基(-CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂-)、取代的亚丙基(-CH(CH₃)CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH₂CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂CH₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂CH₂C(CH₃)₂-)，等等。

“C₀₋₆亚烷基”指化学键和“C₁₋₆亚烷基”。

“卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。

因此，“C₁₋₆卤代烷基”是指上述“C₁₋₆烷基”，其被一个或多个卤素基团取代。在一些实施方案中，C₁₋₄卤代烷基是特别优选的，更优选 C₁₋₂ 卤代烷基。示例性的所述卤代烷基包括但不限于：-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-CHFCH₂F、-CH₂CHF₂、-CF₂CF₃、-CCl₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基，等等。卤代烷基可以在任何可用的连接点上被取代，例如，1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基。

“C₃₋₇环烷基”是指具有 3 至 7 个环碳原子和零个杂原子的非芳香环烷基团。在一些实施方案中，C₃₋₅环烷基是优选的。在另一些实施方案中，C₃₋₆环烷基是优选的。在另一些实施方案中，C₅₋₆环烷基是优选的。环烷基还包括其中上述环烷基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系，其中连接点在环烷基环上，且在这样的情况下，碳的数目继续表示环烷基体系中的碳的数目。示例性的所述环烷基包括但不限于：环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)、环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)，等等。环烷基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“3-8 元杂环基”是指具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子的 3 至 8 元非芳香环系；优选 3-6 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 3 至 6 元非芳香环系；优选 3-5 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 2 个环杂原子的 3 至 5 元非芳香环系；优选 4-8 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 4 至 8 元非芳香环系；更优选 5-6 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 5 至 6 元非芳香环系。杂环基还包括其中上述杂环基环与一个或多个环烷基稠合的环体系，其中连接点在环烷基环上，或其中上述杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系，其中连接点在杂环基环上；且在这样的情况下，环成员的数目继续表示在杂环基环体系中环成员的数目。示例性的包含一个杂原子的 3 元杂环基包括但不限于：氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基(thiorenlyl)。示例性的含有一个杂原子的 4 元杂环基包括但不限于：氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有一个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于：四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于：二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于：三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的包含一个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于：哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基和硫杂环己烷基

(thianyl)。示例性的包含两个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于：哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二噁烷基。示例性的包含三个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于：六氢三嗪基(triazinanyl)。示例性的含有一个杂原子的 7 元杂环基包括但不限于：氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的与 C₆ 芳基环稠合的 5 元杂环基(在本文中也可称作 5,6-双环杂环基)包括但不限于：二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噻唑啉酮基，等等。示例性的与 C₆ 芳基环稠合的 6 元杂环基(本文还指的是 6,6-双环杂环基)包括但不限于：四氢喹啉基、四氢异喹啉基，等等。杂环基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“C₆₋₁₀ 芳基”是指具有 6-10 个环碳原子和零个杂原子的单环或多环的(例如，双环) 4n+2 芳族环体系(例如，具有以环状排列共享的 6 或 10 个 π 电子)的基团。在一些实施方案中，芳基具有六个环碳原子(“C₆ 芳基”；例如，苯基)。在一些实施方案中，芳基具有十个环碳原子(“C₁₀ 芳基”；例如，萘基，例如，1-萘基和 2-萘基)。芳基还包括其中上述芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统，而且连接点在所述芳基环上，在这种情况下，碳原子的数目继续表示所述芳基环系统中的碳原子数目。芳基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“5-10 元杂芳基”是指具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-10 元单环或双环的 4n+2 芳族环体系(例如，具有以环状排列共享的 6 或 10 个 π 电子)的基团，其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中，只要化合价允许，连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统在一个或两个环中可以包括一个或多个杂原子。杂芳基还包括其中上述杂芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统，而且连接点在所述杂芳基环上，在这种情况下，碳原子的数目继续表示所述杂芳基环系统中的碳原子数目。在一些实施方案中，5-6 元杂芳基是特别优选的，其为具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-6 元单环或双环的 4n+2 芳族环体系。示例性的含有一个杂原子的 5 元杂芳基包括但不限于：吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的含有两个杂原子的 5 元杂芳基包括但不限于：咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有三个杂原子的 5 元杂芳基包括但不限于：三唑基、噁二唑基(例如，1,2,4-噁二唑基)和噻二唑基。示例性的含有四个杂原子的 5 元杂芳基包括但不限于：四唑基。示例性的含有一个杂原子的 6 元杂芳基包括但不限于：吡啶基。示例性的含有两个杂原子的 6 元杂芳基包括但不限于：哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有三个或四个杂原子的 6 元杂芳基分别包括但不限于：三嗪基和四嗪基。示例性的含有一个杂原子的 7 元杂芳基包括但不限于：氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性的 5,6-双环杂芳基包括但不限于：吲哚基、异吲哚基、吡啶基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、茚嗪基和嘌呤基。示例性的 6,6-双环杂芳基包括但不限于：萘啶基、喋啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。杂芳基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

优选的杂芳基的具体例子包括：吡咯基、咪唑基、吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基(4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、吡喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噁唑基(1,2,4-噁唑基、1,3,4-噁唑基、1,2,5-噁唑基、噻唑基、噻二唑基(1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基)。

5 本文定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基等为任选取代的基团。

示例性的碳原子上的取代基包括但不限于：卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

或者在碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}取代；

20 R^{aa}的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个R^{aa}基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

R^{bb}的每个独立地选自：氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个R^{bb}基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

30 R^{cc}的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个R^{cc}基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

35 R^{dd}的每个独立地选自：卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、

-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、
-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)₂R^{ee}、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、
烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳
环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{ee} 基团取代，或者两个偕 R^{dd} 取代基
5 可结合以形成=O 或=S；

R^{ee} 的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、芳基、杂环基和杂芳基，其中，
每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{ee} 基团取
代；

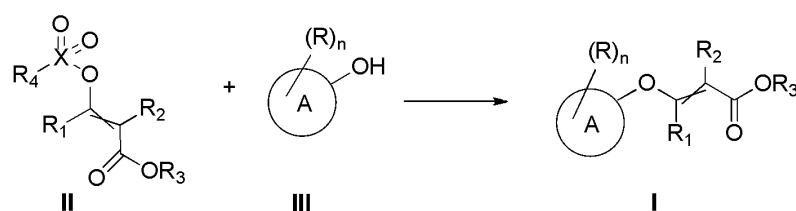
R^{ff} 的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或
10 者两个 R^{ff} 基团结合形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基
和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{ee} 基团取代；

R^{ee} 的每个独立地是：卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-ON(C₁₋₆ 烷
基)₂、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-N(C₁₋₆ 烷基)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆ 烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆ 烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆
烷基)(C₁₋₆ 烷基)、-N(OH)(C₁₋₆ 烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-SS(C₁₋₆ 烷基)、-C(=O)(C₁₋₆ 烷基)、
15 -CO₂H、-CO₂(C₁₋₆ 烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-OCO₂(C₁₋₆ 烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、
-OC(=O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)C(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-NHCO₂(C₁₋₆ 烷基)、
-NHC(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆ 烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆
烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆ 烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆ 烷基)、-C(=NH)NH₂、
-OC(=NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆ 烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、
20 -NHC(=NH)NH₂、-NHCO₂(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆ 烷基、
-SO₂OC₁₋₆ 烷基、-OSO₂C₁₋₆ 烷基、-SOC₁₋₆ 烷基、-Si(C₁₋₆ 烷基)₃、-OSi(C₁₋₆ 烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆ 烷基)₂、
C(=S)NH(C₁₋₆ 烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆ 烷基)、-C(=S)SC₁₋₆ 烷基、-SC(=S)SC₁₋₆ 烷基、-P(=O)₂(C₁₋₆
烷基)、-P(=O)(C₁₋₆ 烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆ 烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂-C₆
烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₇ 碳环基、C₆-C₁₀ 芳基、C₃-C₇ 杂环基、C₅-C₁₀ 杂芳基；或者两个偕 R^{ee} 取代基
25 可结合形成=O 或=S；其中，X⁻为反离子。

示例性的氮原子上取代基包括但不限于：氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、
-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、
-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、
-P(=O)(NR^{cc})₂、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者连接至氮原子
30 的两个 R^{cc} 基团结合形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基
和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代，且其中 R^{aa}、R^{bb}、R^{cc} 和 R^{dd} 如上所述。

具体实施方案

在一个实施方案中，本发明涉及一种制备通式(I)化合物的方法，包括将通式(II)化合物与通式(III)
35 化合物在碱的存在下反应：



其中，

环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

X 为 S 或 P；

5 R₁ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基或 3-8 元杂环基；

R₂ 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

R₃ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C₀₋₆ 亚烷基-C₃₋₇ 环烷基、-C₀₋₆ 亚烷基-3-8 元杂环基、-C₀₋₆ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基或 -C₀₋₆ 亚烷基-5-10 元杂芳基，其中所述基团是未取代的或独立地被 m 个 R' 基团取代；

10 R₄ 选自 C₁₋₂₀ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OR_a、-NR_aR_b、C₃₋₇ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述基团是未取代的或独立地被 m' 个 R'' 基团取代；

R 选自 H、卤素、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

n=0、1、2、3、4 或 5；

其中 R' 和 R'' 独立地选自卤素、-NO₂、-CN、-NR_aR_b、-NR_aC(O)R_b、C₁₋₂₀ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、

15 -O-C₁₋₆ 烷基或苯基；

m=1、2、3、4 或 5；

m'=1、2、3、4 或 5；

R_a、R_b 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；或者 R_a、R_b 以及他们连接的 N 原子形成 3-8 元杂环基或 5-10 元杂芳基。

20

环 A

在一个具体实施方案中，环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基；在另一个具体实施方案中，环 A 为 5-10 元杂芳基；在另一个具体实施方案中，环 A 为苯基；在另一个具体实施方案中，环 A 为萘基；在另一个具体实施方案中，环 A 为 5-6 元杂芳基；在另一个具体实施方案中，环 A 为噻吩基。

25

X

在一个具体实施方案中，X 为 S；在另一个具体实施方案中，X 为 P。

R₁

30 在一个具体实施方案中，R₁ 为 H；在另一个具体实施方案中，R₁ 为 C₁₋₆ 烷基；在另一个具体实施方案中，R₁ 为甲基；在另一个具体实施方案中，R₁ 为 C₁₋₆ 卤代烷基；在另一个具体实施方案中，R₁ 为 C₃₋₇ 环烷基；在另一个具体实施方案中，R₁ 为 3-8 元杂环基。

R₂

在一个具体实施方案中，R₂ 为 H；在另一个具体实施方案中，R₂ 为 C₁₋₆ 烷基；在另一个具体实施方案中，R₂ 为 C₁₋₆ 卤代烷基。

5

R₃

在一个具体实施方案中，R₃ 为 H；在另一个具体实施方案中，R₃ 为 C₁₋₆ 烷基；在另一个具体实施方案中，R₃ 为乙基；在另一个具体实施方案中，R₃ 为叔丁基；在另一个具体实施方案中，R₃ 为 C₁₋₆ 卤代烷基；在另一个具体实施方案中，R₃ 为 C₂₋₆ 烯基；在另一个具体实施方案中，R₃ 为 C₂₋₆ 炔基；
10 在另一个具体实施方案中，R₃ 为 -C₀₋₆ 亚烷基-C₃₋₇ 环烷基；在另一个具体实施方案中，R₃ 为 -C₀₋₆ 亚烷基-3-8 元杂环基；在另一个具体实施方案中，R₃ 为 -C₀₋₆ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基；在另一个具体实施方案中，R₃ 为 -C₀₋₆ 亚烷基-5-10 元杂芳基；在另一个具体实施方案中，R₃ 为苄基。在以上具体实施方案中，所述基团是未取代的或独立地被 m 个 R' 基团取代。

15 R₄

在一个具体实施方案中，R₄ 为 C₁₋₂₀ 烷基；在另一个具体实施方案中，R₄ 为 C₁₋₁₂ 烷基；在另一个具体实施方案中，R₄ 为 C₁₋₆ 烷基；在另一个具体实施方案中，R₄ 为 C₁₋₆ 卤代烷基；在另一个具体实施方案中，R₄ 为 -OR_a；在另一个具体实施方案中，R₄ 为甲基；在另一个具体实施方案中，R₄ 为 -NR_aR_b；
20 在另一个具体实施方案中，R₄ 为 C₃₋₇ 环烷基；在另一个具体实施方案中，R₄ 为 3-8 元杂环基；在另一个具体实施方案中，R₄ 为 C₆₋₁₀ 芳基；在另一个具体实施方案中，R₄ 为苯基；在另一个具体实施方案中，R₄ 为 5-10 元杂芳基。在以上具体实施方案中，其中所述基团是未取代的或是独立地被 m' 个 R'' 基团取代。

R' 和 R''

25 在一个具体实施方案中，R' 为卤素；在另一个具体实施方案中，R' 为氯；在另一个具体实施方案中，R' 为 -NO₂；在另一个具体实施方案中，R' 为 -CN；在另一个具体实施方案中，R' 为 -NR_aR_b；在另一个具体实施方案中，R' 为 -NR_aC(O)R_b；在另一个具体实施方案中，R' 为 C₁₋₂₀ 烷基；在另一个具体实施方案中，R' 为 C₁₋₁₂ 烷基；在另一个具体实施方案中，R' 为 C₁₋₆ 烷基；在另一个具体实施方案中，R' 为甲基；在另一个具体实施方案中，R' 为 C₁₋₆ 卤代烷基；在另一个具体实施方案中，R' 为 -O-C₁₋₆ 烷基；
30 在另一个具体实施方案中，R' 为苯基。

在一个具体实施方案中，R'' 为卤素；在另一个具体实施方案中，R'' 为氯；在另一个具体实施方案中，R'' 为 -NO₂；在另一个具体实施方案中，R'' 为 -CN；在另一个具体实施方案中，R'' 为 -NR_aR_b；
在另一个具体实施方案中，R'' 为 -NR_aC(O)R_b；在另一个具体实施方案中，R'' 为 C₁₋₂₀ 烷基；在另一个具体实施方案中，R'' 为 C₁₋₁₂ 烷基；在另一个具体实施方案中，R'' 为 C₁₋₆ 烷基；在另一个具体实施方案中，R'' 为甲基；
35 在另一个具体实施方案中，R'' 为 C₁₋₆ 卤代烷基；在另一个具体实施方案中，R'' 为 -O-C₁₋₆ 烷基；在另一个具体实施方案中，R'' 为苯基。

在以上具体实施方案中，其中 R_a 、 R_b 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

m

在一个具体实施方案中， $m=0$ ；在另一个具体实施方案中， $m=1$ ；在另一个具体实施方案中， $m=2$ ；
5 在另一个具体实施方案中， $m=3$ ；在另一个具体实施方案中， $m=4$ ；在另一个具体实施方案中， $m=5$ 。

m'

在一个具体实施方案中， $m'=0$ ；在另一个具体实施方案中， $m'=1$ ；在另一个具体实施方案中， $m'=2$ ；
10 在另一个具体实施方案中， $m'=3$ ；在另一个具体实施方案中， $m'=4$ ；在另一个具体实施方案中， $m'=5$ 。

R

在一个具体实施方案中， R 为 H；在另一个具体实施方案中， R 为卤素；在另一个具体实施方案
中， R 为氯；在另一个具体实施方案中， R 为 $-O-C_{1-6}$ 烷基；在另一个具体实施方案中， R 为 C_{1-6} 烷基；
15 在另一个具体实施方案中， R 为 C_{1-6} 卤代烷基。

n

在一个具体实施方案中， $n=0$ ；在另一个具体实施方案中， $n=1$ ；在另一个具体实施方案中， $n=2$ ；
在另一个具体实施方案中， $n=3$ ；在另一个具体实施方案中， $n=4$ ；在另一个具体实施方案中， $n=5$ 。

20 以上任一具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合，可以与其它具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合进行组合。例如， X 的任一技术方案或其任意组合，可以与环 A、 R_1 - R_4 、 R 、 R' 、 R'' 、 m 、 m' 和 n 等的任一技术方案或其任意组合进行组合。本发明旨在包括所有这些技术方案的组合，限于篇幅，不再一一列出。

25 在更具体的实施方案中，本发明提供了上述方法，其中 X 为 S。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述方法，其中 R_4 为 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其是未取代的或独立地被 m' 个 R'' 基团取代。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述方法，其中 R_4 选自苯基、1-萘基、2-萘基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,6-二氯苯基、2,4-二氯苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-硝基苯基、4-硝基苯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基、4-丙基苯基、4-叔丁基苯基、2,5-二甲基苯基、均三甲苯基、2,4,6-三异丙基苯基、2-十二烷基苯基、3-十二烷基苯基、4-十二烷基苯基、2-(三氟甲基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、3,5-双(三氟甲基)苯基、4-甲氧基苯基、 N,N -二甲氨基苯基、4-乙酰氨基苯基、4-联苯基、噻吩基和 5-溴噻吩基；优选地， R_4 选自苯基、1-萘基、2-萘基、4-氯苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-硝基苯基、2-甲基苯基、4-丙基苯基、4-叔丁基苯基、2,5-二甲基苯基、2,4,6-三异丙基苯基、2-十二烷基苯基、3-十二烷基苯基、4-十二烷基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙酰氨基苯基、4-甲基苯基和均三甲苯基；更优选地， R_4 选自苯基、4-氯苯基、4-甲

30

35

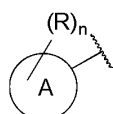
苯基和均三甲苯基。

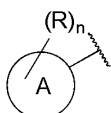
在更具体的实施方案中，本发明提供了上述方法，其中 R_4 为 C_{1-12} 烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 C_{3-7} 环烷基或 3-8 元杂环基，其是未取代的或独立地被 m' 个 R'' 基团取代。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述方法，其中 R_4 选自 N,N-二甲氨基、甲基、乙基、丁基、十二烷基、甲氧基、乙氧基或环丙基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述方法，其中环 A 为取代或未取代的苯基、萘基或噻吩基；优选为取代或未取代的苯基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述方法，其中 R 为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；优选地，R 为 H 或卤素。

10 在更具体的实施方案中，本发明提供了上述方法，其中  选自苯基、萘-1-基、萘-2-基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-

二氯苯基、3,4-二氯苯基、2,3,5-三氯苯基、4-异丙基苯基和 4-叔丁基苯基；优选地， 为 2-氯苯基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述方法，其中 R_1 选自 C_{1-6} 烷基，例如甲基。

15 在更具体的实施方案中，本发明提供了上述方法，其中 R_2 是 H。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述方法，其中 R_3 是 H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、苯基或 $-CH_2$ -苯基；优选地， R_3 是 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 或 $-CH_2$ -苯基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述方法，其中所述碱选自无机碱和有机碱；优选地，所述无机碱选自碱金属和碱土金属的碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、氢氧化物或氢化物，例如，LiOH、NaOH、KOH、 Li_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_3PO_4 、 K_3PO_4 、 K_2HPO_4 、 KH_2PO_4 或 NaH；优选地，所述有机碱选自碱金属和碱土金属的醇盐以及有机胺，例如 NaOMe、KOMe、NaOEt、KOEt、NaOtBu、KOtBu、三乙胺、DBU (1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯)，DIPEA (N,N-二异丙基乙胺)、DABCO (1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷) 或 DMAP (4-二甲氨基吡啶)。

25 在更具体的实施方案中，本发明提供了上述方法，其中所述反应在溶剂的存在下反应，所述溶剂选自水、烷烃、醚、酯、醇、卤代烃、酮、酰胺、砜、亚砜、腈，或其混合物，例如水、正庚烷、甲苯、THF (四氢呋喃)、MTBE (甲基叔丁基醚)、甲基四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、特戊醇、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯、丙酮、2-丁酮、DMF (N,N-二甲基甲酰胺)、DMA (N,N-二甲基乙酰胺)、NMP (N-甲基吡咯烷酮)、DMSO (二甲亚砜) 或乙腈。

30 在更具体的实施方案中，本发明提供了上述方法，其中所述反应温度在常温到溶剂的回流温度，优选为 40-90°C；更优选为 50-80°C。

在更具体的实施方案中,本发明提供了上述方法,其中所述通式(II)化合物与通式(III)化合物的投料摩尔比为 1: (0.7-3), 优选为 1: (0.7-1.5), 更优选 1: (1-1.2), 更优选 1:1、1:1.05、1:1.1、1:1.15 或 1:1.2。

在更具体的实施方案中,本发明提供了上述方法,其中所述通式(II)化合物与碱的投料摩尔比为 1: (1-5), 优选 1: (2-4), 更优选 1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9、1:2、1:2.1、1:2.2、1:2.3、1:2.4、1:2.5、1:2.6、1:2.7、1:2.8、1:2.9 或 1:3。

在更具体的实施方案中,本发明的方法以工业规模进行实施。

本发明还提供式(I)的化合物,其通过上述方法制备:



其中,

环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基;

R₁ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基或 3-8 元杂环基;

R₂ 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

15 R₃ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C₀₋₆ 亚烷基-C₃₋₇ 环烷基、-C₀₋₆ 亚烷基-3-8 元杂环基、-C₀₋₆ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基或 -C₀₋₆ 亚烷基-5-10 元杂芳基, 其中所述基团是未取代的或独立地被 m 个 R' 基团取代;

R 选自 H、卤素、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

n=0、1、2、3、4 或 5;

20 其中 R' 选自卤素、-NO₂、-CN、-NR_aR_b、-NR_aC(O)R_b、C₁₋₂₀ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-O-C₁₋₆ 烷基或苯基;

m=1、2、3、4 或 5;

R_a、R_b 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基; 或者 R_a、R_b 以及他们连接的 N 原子形成 3-8 元杂环基或 5-10 元杂芳基。

25

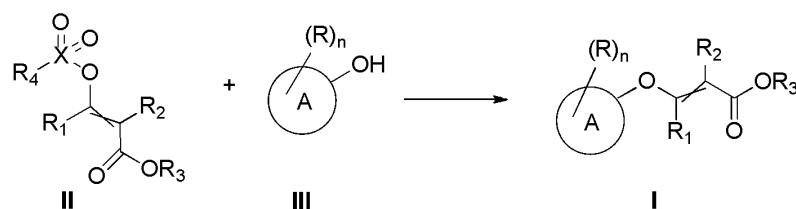
实施例

本文所用的材料或试剂为可购买到的或由本领域通常已知的合成方法制备。以下反应路线例示了本发明化合物方法的实施。

30

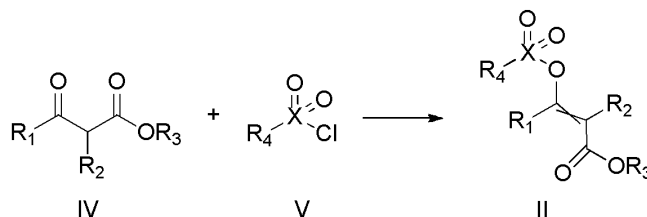
基本操作

制备通式(I)化合物的反应路线和典型操作如下所示:



反应器中加入通式(III)化合物、碱、通式(II)化合物、任选地添加溶剂,并保持温度为常温至溶剂的回流温度,搅拌反应完全,期间监控反应进展。反应完成后,将反应液降温到室温,分离纯化有机相,得通式(I)化合物。

- 5 通式(II)化合物可以购买获得,或由本领域已知方法制备得到。例如,可以使用以下路线:

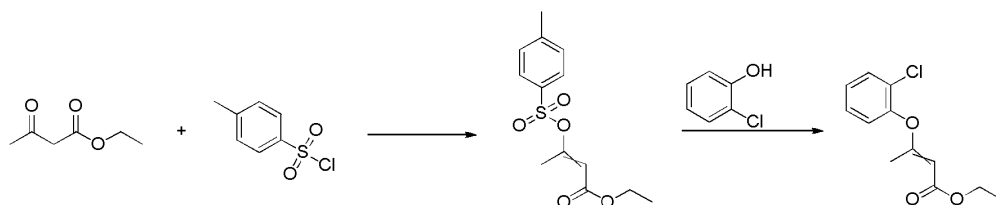


将通式(IV)化合物、通式(V)化合物、碱和溶剂加入反应器中,一定温度条件下搅拌反应完全,期间监控反应进展。反应完成后,分离得到有机相。有机相可直接用于下一步反应或蒸干待用或精馏纯化,或柱层析纯化。

- 10 此外,也可先将通式(V)化合物转化为酸酐,然后再与通式(IV)化合物进行上述反应。

实施例 1

3-(2-氯苯氧基)-2-丁烯酸乙酯的制备



- 15 (1) 将乙酰乙酸乙酯(50.0 g, 384 mmol, 1.0 eq)、三乙胺(38.8 g, 384 mmol, 1 eq)、DABCO (17.2 g, 154 mmol, 0.4 eq)、250 mL 乙酸异丙酯加入到反应器中,然后在 0-10°C 下经 1-2 h 滴加对甲苯磺酰氯(87.8 g, 460.8 mmol, 1.2 eq)的乙酸异丙酯(250mL)溶液。滴加完后,控制在 10-20°C 下搅拌反应 3 h。反应完全后加 250 mL 水淬灭反应,分离的有机相分别用 250 mL 5%的对甲苯磺酸溶液和 250 mL 8%的碳酸氢钠溶液洗涤,得到 3-(对甲苯磺酰基氧基)-2-丁烯酸乙酯的乙酸异丙酯溶液(产率为 98.7% (外标法)),直接用于下一步反应或者蒸干后使用(纯度为 99.2%)。

20 (2) 将碳酸钾(150 g, 1.09 mol, 2.8 eq)、350 mL 乙酸异丙酯和第(1)步的 3-(对甲苯磺酰基氧基)-2-丁烯酸乙酯的乙酸异丙酯溶液加入反应器中,加热到 70-80°C,然后在 70-80°C 下经 2-3 h 滴加 2-氯苯酚(50 g, 0.389 mol, 1.0 eq)的乙酸异丙酯(400 mL)溶液。滴加完后,继续在 70-80°C 下搅拌反应 19h。降温到室温,加水淬灭反应,分离的有机相为 3-(2-氯苯氧基)-2-丁烯酸乙酯的乙酸异丙酯溶液,纯度

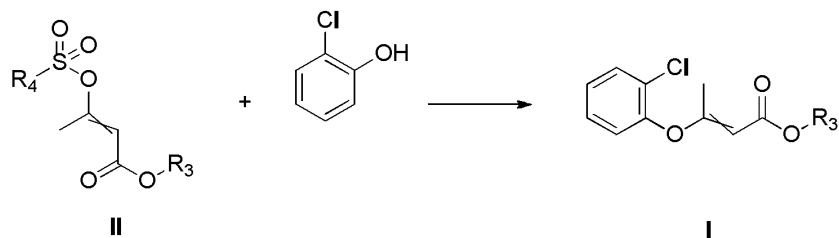
94.9%。将上述 3-(2-氯苯氧基)-2-丁烯酸乙酯的乙酸异丙酯溶液浓缩，得 99.7 g 粗产品（产物的含量为 85.4%），两步总产率为 92.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.46-7.48(m, 1H), 7.29-7.33(m, 1H), 7.21-7.23(m, 1H), 7.10-7.11(m, 1H), 4.78(s, 1H), 4.11(q, 2H, $J=4.2$), 2.54(s, 3H), 1.23(t, 3H, $J=4.2$)。

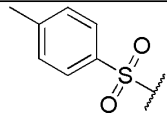
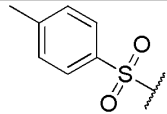
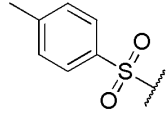
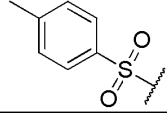
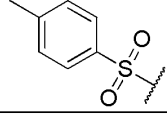
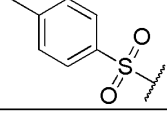
5

实施例 2-15

按照实施例 1 的方法，使用下表中的试剂或基团，制备相应的化合物。



实施例	$\text{R}_4\text{-SO}_2\text{-}$ 结构	R_3	碱	溶剂	温度和时间	产率
2		Et	K_2CO_3 , 1.9 eq	IPrOAc + DMF = 2:1	70-80 °C, 16 h	94.3%
3		Et	K_2CO_3 , 1.9 eq	IPrOAc + DMF = 2:1	70-80 °C, 16 h	73.7% 两 步 产 率
4		Et	K_2CO_3 , 1.9 eq	IPrOAc + DMF = 2:1	70-80 °C, 16 h	96.3%
5		Et	K_2CO_3 , 2.0 eq	IPrOAc + DMF = 2:1	60-70 °C, 16 h	73.6%
6		Bn	K_2CO_3 , 2.0 eq	IPrOAc	70-80 °C, 16 h	89.3%
7		Et	$\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 2.0 eq	IPrOAc	50-60 °C, 20 h	82.3%
8		Et	NaOH, 2.0 eq	IPrOAc	50-60 °C, 16 h	88.9%
9		Et	K_3PO_4 , 2.0 eq	IPrOAc	50-60 °C, 16 h	91.6%

10		Et	DABCO, 2.0 eq	IPrOAc	50-60 °C, 42 h	90.2%
11		Et	K ₂ CO ₃ , 2.0 eq	n-hep	60-70 °C, 16 h	70.7%
12		Et	K ₂ CO ₃ , 2.0 eq	Me-THF	60-70 °C, 16 h	97.3%
13		Et	K ₂ CO ₃ , 1.9 eq	DMF	70-80 °C, 15 h	90.5%
14		Et	K ₂ CO ₃ , 3.0 eq	特戊醇	80 °C, 16 h	85.5%
15		Et	K ₂ CO ₃ , 1.9 eq	2-丁酮	60-70 °C, 16 h	97.6%

注释:

IPrOAc: 乙酸异丙酯; DMF: N,N-二甲基甲酰胺; Bn: 苄基; DABCO: 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷; n-hep: 正庚烷; Me-THF: 2-甲基四氢呋喃。

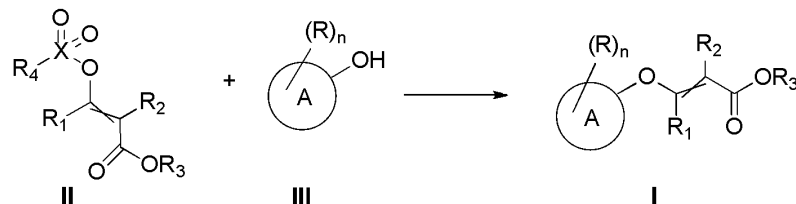
5 实施例 6: 3-(2-氯苯氧基)-2-丁烯酸叔丁酯, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36-7.38(m, 1H), 7.19-7.21(m, 1H), 7.10-7.11(m, 1H), 7.01-7.03(m, 1H), 4.61(s, 1H), 2.46(s, 3H), 1.35(s, 9H)。

实施例 7: 3-(2-氯苯氧基)-2-丁烯酸苄酯, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33-7.35(m, 1H), 7.20-7.32(m, 6H), 7.17-7.21(m, 1H), 7.00-7.10(m, 1H), 4.99(s, 2H), 4.72(s, 1H), 2.46(s, 3H)。

10 以上内容是结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明,不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干简单推演或替换,都应当视为属于本发明的保护范围。

权 利 要 求 书

1. 一种制备通式(I)化合物的方法, 包括将通式(II)化合物与通式(III)化合物在碱的存在下反应:



5 其中,

环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基;

X 为 S 或 P;

R₁ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基或 3-8 元杂环基;

R₂ 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

10 R₃ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C₀₋₆ 亚烷基-C₃₋₇ 环烷基、-C₀₋₆ 亚烷基-3-8 元杂环基、-C₀₋₆ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基或 -C₀₋₆ 亚烷基-5-10 元杂芳基, 其中所述基团是未取代的或独立地被 m 个 R' 基团取代;

R₄ 选自 C₁₋₂₀ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OR_a、-NR_aR_b、C₃₋₇ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基, 其中所述基团是未取代的或独立地被 m' 个 R'' 基团取代;

15 R 选自 H、卤素、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

n=0、1、2、3、4 或 5;

其中 R' 和 R'' 独立地选自卤素、-NO₂、-CN、-NR_aR_b、-NR_aC(O)R_b、C₁₋₂₀ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-O-C₁₋₆ 烷基或苯基;

m=1、2、3、4 或 5;

20 m'=1、2、3、4 或 5;

R_a、R_b 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基; 或者 R_a、R_b 以及他们连接的 N 原子形成 3-8 元杂环基或 5-10 元杂芳基。

2. 权利要求 1 的方法, 其中 X 为 S。

3. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中 R₄ 为 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基, 其是未取代的或独立地被 m' 个 R'' 基团取代。

4. 权利要求 3 的方法, 其中 R₄ 选自苯基、1-萘基、2-萘基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,6-二氯苯基、2,4-二氟苯基、3-氯基苯基、4-氯基苯基、2-硝基苯基、4-硝基苯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基、4-丙基苯基、4-叔丁基苯基、2,5-二甲基苯基、均三甲苯基、2,4,6-三异丙基苯基、2-十二烷基苯基、3-十二烷基苯基、4-十二烷基苯基、2-(三氟甲基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、3,5-双(三氟甲基)苯基、4-甲氧基苯基、N,N-二甲氨基苯基、4-乙酰氨基苯基、4-联苯基、噻吩基和 5-溴噻吩基; 优选地, R₄ 选自苯基、1-萘基、2-萘基、4-氯苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-硝基苯基、2-甲基苯基、4-丙基苯基、4-叔丁基苯基、2,5-二甲基苯基、2,4,6-

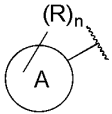
三异丙基苯基、2-十二烷基苯基、3-十二烷基苯基、4-十二烷基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙酰氨基苯基、4-甲基苯基和均三甲苯基；更优选地， R_4 选自苯基、4-氯苯基、4-甲基苯基和均三甲苯基。

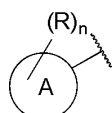
5. 权利要求 1 或 2 的方法，其中 R_4 为 C_{1-12} 烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_bR_c$ 、 C_{3-7} 环烷基或 3-8 元杂环基，其是未取代的或独立地被 m' 个 R'' 基团取代。

5 6. 权利要求 5 的方法，其中 R_4 选自 N,N-二甲氨基、甲基、乙基、丁基、十二烷基、甲氧基、乙氧基或环丙基。

7. 权利要求 1-6 中任一项的方法，其中环 A 为取代或未取代的苯基、萘基或噻吩基；优选为取代或未取代的苯基。

8. 权利要求 1-7 中任一项的方法，其中 R 为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；优选地，R 为 H 或卤素。

9. 权利要求 1-8 中任一项的方法，其中  选自苯基、萘-1-基、萘-2-基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、3,4-

二氯苯基、2,3,5-三氯苯基、4-异丙基苯基和 4-叔丁基苯基；优选地， 为 2-氯苯基。

10. 权利要求 1-9 中任一项的方法，其中 R_1 选自 C_{1-6} 烷基，例如甲基。

11. 权利要求 1-10 中任一项的方法，其中 R_2 是 H。

12. 权利要求 1-11 中任一项的方法，其中 R_3 是 H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、苯基或 $-CH_2$ -苯基；优选地， R_3 是 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 或 $-CH_2$ -苯基。

13. 权利要求 1-12 中任一项的方法，其中所述碱选自无机碱和有机碱；优选地，所述无机碱选自碱金属和碱土金属的碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、氢氧化物或氢化物，例如，
20 LiOH、NaOH、KOH、 Li_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_3PO_4 、 K_3PO_4 、 K_2HPO_4 、 KH_2PO_4 或 NaH；优选地，所述有机碱选自碱金属和碱土金属的醇盐以及有机胺，例如 NaOMe、KOMe、NaOEt、KOEt、NaOtBu、KOtBu、三乙胺、DBU、DIPEA、DABCO 或 DMAP。

14. 权利要求 1-13 中任一项的方法，其中所述反应在溶剂的存在下反应，所述溶剂选自水、烷烃、醚、酯、醇、卤代烃、酮、酰胺、砜、亚砜、腈，或其混合物，例如水、正庚烷、甲苯、THF、MTBE、
25 甲基四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、特戊醇、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯、丙酮、2-丁酮、DMF、DMA、NMP、DMSO 或乙腈。

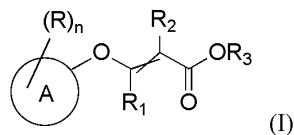
15. 权利要求 1-14 中任一项的方法，其中所述反应温度在常温到溶剂的回流温度，优选为 40-90°C；更优选为 50-80°C。

16. 权利要求 1-15 中任一项的方法，其中所述通式(II)化合物与通式(III)化合物的投料摩尔比为 1: (0.7-3)，优选为 1: (0.7-1.5)，更优选 1: (1-1.2)，更优选 1:1、1:1.05、1:1.1、1:1.15 或 1:1.2。

17. 权利要求 1-16 中任一项的方法，其中所述通式(II)化合物与碱的投料摩尔比为 1: (1-5)，优

选 1: (2-4), 更优选 1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9、1:2、1:2.1、1:2.2、1:2.3、1:2.4、1:2.5、1:2.6、1:2.7、1:2.8、1:2.9 或 1:3。

18. 式(I)的化合物, 其通过权利要求 1-17 中任一项所述的方法制备:



5 其中,

环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基;

R₁ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基或 3-8 元杂环基;

R₂ 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

10 R₃ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C₀₋₆ 亚烷基-C₃₋₇ 环烷基、-C₀₋₆ 亚烷基-3-8 元杂环基、-C₀₋₆ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基或 -C₀₋₆ 亚烷基-5-10 元杂芳基, 其中所述基团是未取代的或独立地被 m 个 R' 基团取代;

R 选自 H、卤素、-O-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

n=0、1、2、3、4 或 5;

15 其中 R' 选自卤素、-NO₂、-CN、-NR_aR_b、-NR_aC(O)R_b、C₁₋₂₀ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-O-C₁₋₆ 烷基或苯基;

m=1、2、3、4 或 5;

R_a、R_b 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₇ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基; 或者 R_a、R_b 以及他们连接的 N 原子形成 3-8 元杂环基或 5-10 元杂芳基。