



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103998433 B

(45)授权公告日 2017.04.12

(21)申请号 201280062610.3

C07D 413/04(2006.01)

(22)申请日 2012.12.20

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 103998433 A

WO 2010145992 A1,2010.12.23,  
WO 2010145992 A1,2010.12.23,  
CN 101107217 A,2008.01.16,  
CN 1036571 A,1989.10.25,

(43)申请公布日 2014.08.20

(30)优先权数据  
11195507.6 2011.12.23 EP

Lisheng Cai等.Dication C(R1)-N(R2)2  
Synthons and their use in the Synthesis  
of Formamidines, Amidines, and  $\alpha$ -  
Aminonitriles.《TETRAHEDRON》.2000,第56卷  
(第42期),第8253-8262页.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2014.06.18

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2012/076373 2012.12.20

Ofer Reany等.A model system using  
modulation of lanthanide luminescence to  
signal Zn<sup>2+</sup> in competitive aqueous media.  
《JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY,PERKIN  
TRANSACTIONS 2,CHEMICAL SOCIETY》.2000,(第  
9期),第1819-1831页.

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02013/092856 EN 2013.06.27

D. A. JOHNSON等.Nonenzymatic  
Conversion of Penicillins to 6-  
Aminopenicillanic Acid.《THE JOURNAL OF  
ORGANIC CHEMISTRY》.1966,第31卷(第8期),第  
2561页.

(73)专利权人 巴斯夫欧洲公司  
地址 德国路德维希港

(72)发明人 M·多奇纳赫勒 M·拉克  
M·凯尔 B·沃尔夫  
U·J·福格尔巴赫 J·格布哈特  
T·弗拉塞托 V·迈瓦尔德

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247

审查员 崔怡迪

代理人 张双双 刘金辉

(51)Int.Cl.

C07D 265/36(2006.01)

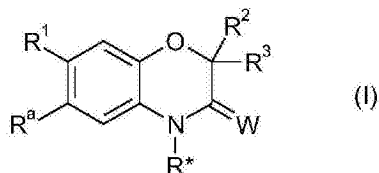
权利要求书3页 说明书24页

(54)发明名称

制造苯并噁嗪酮类的方法

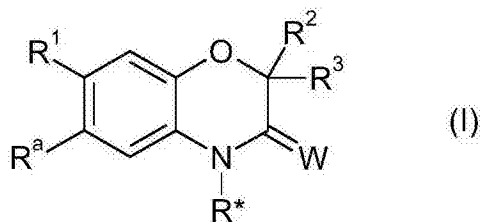
(57)摘要

本发明涉及一种通过使式(II)的硝基化合物与还原剂反应以得到式(III)的氨基化合物并随后使式(III)的氨基化合物与酸反应而制造式(I)的苯并噁嗪酮的方法以及式(I)的苯并噁嗪酮,其中各变量如说明书所定义。



CN 103998433 B

1. 一种制造式 (I) 的苯并噁嗪酮的方法：



其中

$R^1$  为 H 或卤素；

$R^2$  为卤素；

$R^3$  为 H 或卤素；

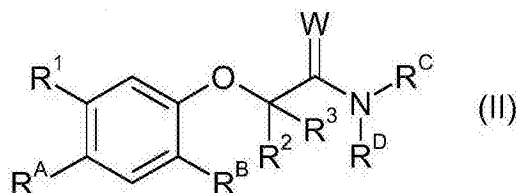
$R^a$  为  $NH_2$ ；

$R^*$  为 H 或 OH；以及

$W$  为 O 或 S；

所述方法包括：

步骤 (i)：使式 (II) 的硝基化合物：



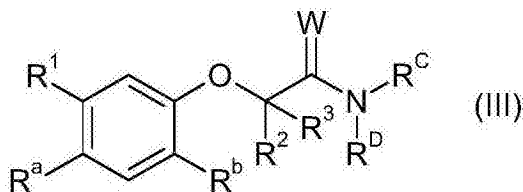
其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $W$  如 (I) 中所定义：

$R^a$  为  $NH_2$  或  $NO_2$ ；

$R^b$  为  $NO_2$ ；以及

$R^c$ 、 $R^d$  相互独立地为  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  链烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  氰基烷基、 $C_1$ - $C_6$  硝基烷基、 $C_1$ - $C_6$  羟基烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基- $C_1$ - $C_6$  烷基、氨基- $C_1$ - $C_6$  烷基、 $(C_1$ - $C_6$  烷基) 氨基- $C_1$ - $C_6$  烷基或二  $(C_1$ - $C_6$  烷基) 氨基- $C_1$ - $C_6$  烷基；

与还原剂反应而得到式 (III) 的氨基化合物：



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^a$ 、 $W$ 、 $R^c$  和  $R^d$  如式 (I) 或 (II) 中所定义；以及

$R^b$  为  $NH_2$  或  $NHOH$ ；

然后，

步骤 (ii)：使式 (III) 的氨基化合物与酸反应。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中步骤 (i) 在低于 7 的 pH 下进行。

3. 根据权利要求 1 的方法，其中  $R^1$  和  $R^3$  为卤素。

4. 根据权利要求 2 的方法，其中  $R^1$  和  $R^3$  为卤素。

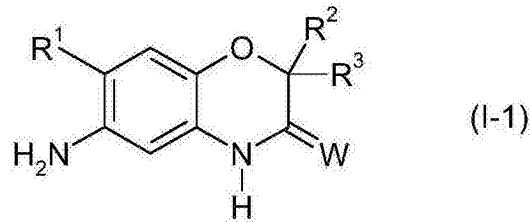
5. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法，其中

$R^A$ 为 $\text{NO}_2$ ;

$R^b$ 为 $\text{NH}_2$ ;以及

$R^*$ 为H;

用于制造式(I-1)的NH-苯并咪唑酮:



其中

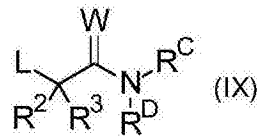
$R^1$ 为H或卤素;

$R^2$ 为卤素;

$R^3$ 为H或卤素;以及

W为O或S。

6. 根据权利要求1-4中任一项的方法,其中式(II)的硝基化合物通过使式(IX)的卤代乙酰胺:

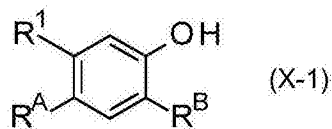


其中

L为卤素;以及

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 和W如权利要求1中所定义;

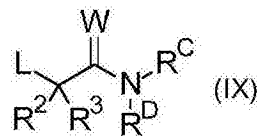
与式(X-1)的酚在碱存在下反应而制备:



其中

$R^1$ 、 $R^A$ 和 $R^B$ 如权利要求1中所定义。

7. 根据权利要求5的方法,其中式(II)的硝基化合物通过使式(IX)的卤代乙酰胺:

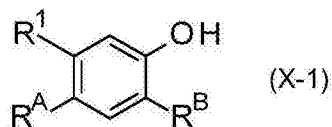


其中

L为卤素;以及

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 和W如权利要求1中所定义;

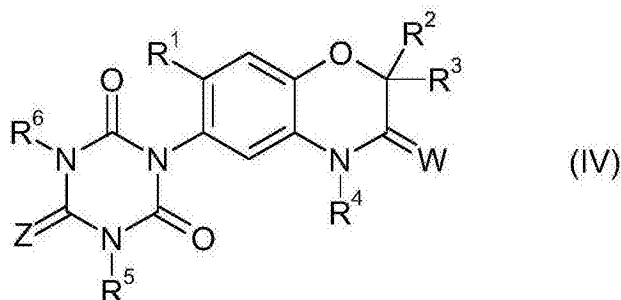
与式(X-1)的酚在碱存在下反应而制备:



其中

$R^1$ 、 $R^A$ 和 $R^B$ 如权利要求1中所定义。

8. 权利要求1中定义的式(II)的硝基化合物在制造式(IV)的三嗪酮-苯并噁嗪酮中的用途:



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和W如权利要求1中的式(I)中所定义;

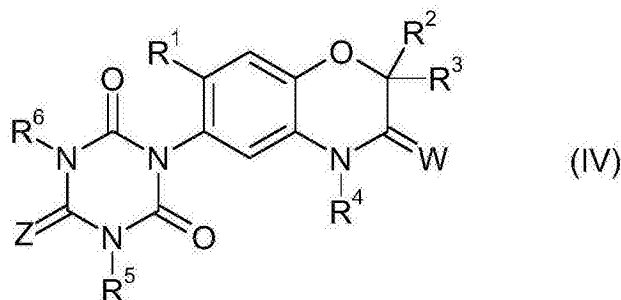
$R^4$ 为H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_3$ - $C_6$ 链烯基、 $C_3$ - $C_6$ 卤代链烯基、 $C_3$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_6$ 卤代炔基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基- $C_1$ - $C_6$ 烷基;

$R^5$ 为H、 $NH_2$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 炔基;

$R^6$ 为H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;以及

Z为O或S。

9. 权利要求1中定义的式(III)的氨基化合物在制造式(IV)的三嗪酮-苯并噁嗪酮中的用途:



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和W如权利要求1中的式(I)中所定义;

$R^4$ 为H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_3$ - $C_6$ 链烯基、 $C_3$ - $C_6$ 卤代链烯基、 $C_3$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_6$ 卤代炔基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基- $C_1$ - $C_6$ 烷基;

$R^5$ 为H、 $NH_2$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 炔基;

$R^6$ 为H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;以及

Z为O或S。

## 制造苯并噁嗪酮类的方法

[0001] 本发明涉及苯并噁嗪酮类、制造这些化合物的方法、它们在制造三嗪酮-苯并噁嗪酮类中的用途以及一种制造三嗪酮-苯并噁嗪酮类的方法。

[0002] W02010/145992公开了一种通过使2-氨基-5-氟苯酚与氢氧化钠反应并随后用一溴二氟乙酸乙酯捕获而制备除草的苯并噁嗪酮类的方法。所述方法若按比例放大的话具有几个缺点：大规模使用NaH因该试剂的自燃性质而是危险的。在环化过程中使用的碱为DBU，其相当昂贵。此外，在后期阶段使用化学计算量的铁和氯化铵二者进行还原。

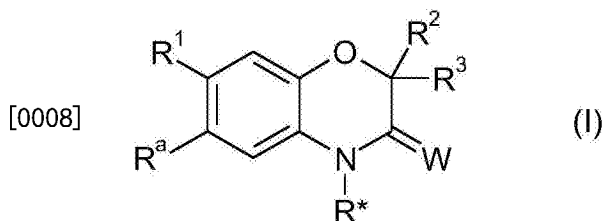
[0003] 因此，仍然存在改进空间，尤其就经济和生态方面而言。

[0004] 本发明的一个任务是要提供一种制造式(I)的苯并噁嗪酮的有效方法。

[0005] 已经发现式(I)的苯并噁嗪酮可以通过还原在芳族环的邻位带有硝基的式(II)的硝基化合物并随后将该中间体酸调节(acid-mediated)环化而得到。

[0006] 为制备2-未取代的苯并噁嗪酮类而还原环化芳氧基乙酸衍生物公开于EP 0237899中。然而，后者没有给出根据本发明合成式(I)的苯并噁嗪酮的方法的任何指示。

[0007] 因此，本发明的一个目的是要提供一种制造式(I)的苯并噁嗪酮的方法：



[0009] 其中

[0010] R<sup>1</sup>为H或卤素；

[0011] R<sup>2</sup>为卤素；

[0012] R<sup>3</sup>为H或卤素；

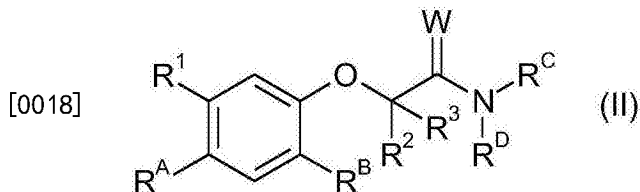
[0013] R<sup>a</sup>为H、卤素或NH<sub>2</sub>；

[0014] R\*为H或OH；以及

[0015] W为O或S；

[0016] 该方法包括：

[0017] 步骤(i)：使式(II)的硝基化合物：



[0019] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、W如(I)中所定义：

[0020] R<sup>A</sup>为H、卤素、NH<sub>2</sub>或NO<sub>2</sub>；

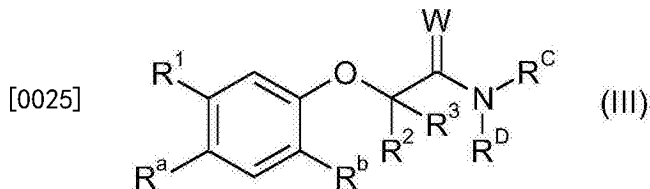
[0021] R<sup>B</sup>为NO<sub>2</sub>；以及

[0022] R<sup>C</sup>、R<sup>D</sup>相互独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氰基

烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>硝基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、苯基或苄基,其中苯基和苄基环相互独立地未被取代或者被1-5个选自卤素、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基的取代基取代,

[0023] 或者R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>与它们所连接的N原子一起表示任选含有1-3个选自O、S和N的额外杂原子的饱和或芳族3-6员环,其中该环任选被1-3个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代基取代;

[0024] 与还原剂反应而得到式(III)的氨基化合物:



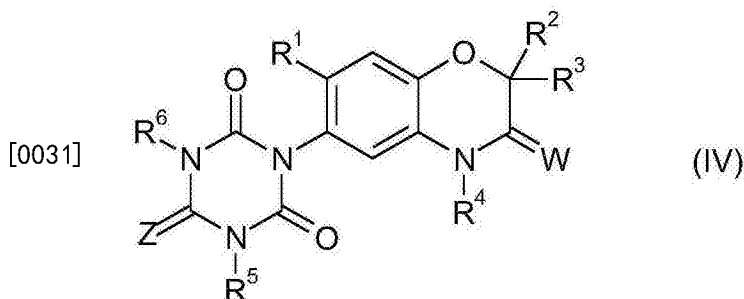
[0026] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>a</sup>、W、R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>如式(I)或(II)中所定义;以及

[0027] R<sup>b</sup>为NH<sub>2</sub>或NHOH;

[0028] 然后,

[0029] 步骤(ii):使式(III)的氨基化合物与酸反应。

[0030] 在本发明的另一方面,提供了一种制造式(IV)的三嗪酮-苯并噁嗪酮的方法:



[0032] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和W如式(I)中所定义;

[0033] R<sup>4</sup>为H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>链烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>卤代链烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>卤代炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0034] R<sup>5</sup>为H、NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炔基;

[0035] R<sup>6</sup>为H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;以及

[0036] Z为O或S。

[0037] 在本发明的另一方面,提供了式(I)的苯并噁嗪酮在制造式(IV)的三嗪酮-苯并噁嗪酮中的用途。

[0038] 在本发明的另一方面,提供了式(II)的硝基化合物在制造式(IV)的三嗪酮-苯并噁嗪酮中的用途。

[0039] 在本发明的另一方面,提供了式(III)的氨基化合物在制造式(IV)的三嗪酮-苯并噁嗪酮中的用途。

[0040] 在根据本发明的变量,例如R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>、R<sup>\*</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>A</sup>、R<sup>B</sup>、R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>的定义中提到的有机结构部分像术语卤素一样为各基团成员的单独列举的集合性术语。

[0041] 术语卤素在每种情况下表示氟、氯、溴或碘。所有烃链,即所有烷基,可以是直链或支化的,前缀C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub>在每种情况下表示该基团中的可能碳原子数。

[0042] 该类含义的实例是:

[0043]  $-C_1-C_4$ 烷基:例如 $CH_3$ 、 $C_2H_5$ 、正丙基、 $CH(CH_3)_2$ 、正丁基、 $CH(CH_3)-C_2H_5$ 、 $CH_2-CH(CH_3)_2$ 和 $C(CH_3)_3$ ;

[0044]  $-C_1-C_6$ 烷基以及还有 $C_1-C_6$ 氰基烷基、 $C_1-C_6$ 硝基烷基、 $C_1-C_6$ 羟基烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基- $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基- $C_1-C_4$ 烷基、氨基- $C_1-C_6$ 烷基、( $C_1-C_6$ 烷基)氨基- $C_1-C_6$ 烷基和二( $C_1-C_6$ 烷基)氨基- $C_1-C_6$ 烷基的 $C_1-C_6$ 烷基结构部分:如上所述的 $C_1-C_4$ 烷基以及还有例如正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基或1-乙基-2-甲基丙基,优选甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基、正丁基、1,1-二甲基乙基、正戊基或正己基;

[0045]  $-C_1-C_4$ 卤代烷基:部分或全部被氟、氯、溴和/或碘取代的如上所述的 $C_1-C_4$ 烷基,例如氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、二氯一氟甲基、一氯二氟甲基、溴甲基、碘甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、五氟乙基、2-氟丙基、3-氟丙基、2,2-二氟丙基、2,3-二氟丙基、2-氯丙基、3-氯丙基、2,3-二氯丙基、2-溴丙基、3-溴丙基、3,3,3-三氟丙基、3,3,3-三氯丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、七氟丙基,如上所述的 $C_1-C_3$ 卤代烷基以及还有例如1-氟甲基-2-氟乙基、1-氯甲基-2-氯乙基、1-溴甲基-2-溴乙基、4-氟丁基、4-氯丁基、4-溴丁基、九氟丁基、1,1,2,2-四氟乙基和1-三氟甲基-1,2,2,2-四氟乙基;

[0046]  $-C_1-C_6$ 卤代烷基:如上所述的 $C_1-C_4$ 卤代烷基以及例如还有5-氟戊基、5-氯戊基、5-溴戊基、5-碘戊基、十一氟戊基、6-氟己基、6-氯己基、6-溴己基、6-碘己基和十二氟己基;

[0047]  $-C_3-C_6$ 环烷基以及还有 $C_3-C_6$ 环烷基- $C_1-C_6$ 烷基的环烷基结构部分:具有3-6个环成员的单环饱和烃,如环丙基、环丁基、环戊基和环己基;

[0048]  $-C_3-C_6$ 链烯基:例如1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1,2-二甲基-1-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、4-甲基-1-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、3-甲基-3-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、4-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-1-丁烯基、1,2-二甲基-2-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1,3-二甲基-1-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、1,3-二甲基-3-丁烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-1-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-3-丁烯基、3,3-二甲基-1-丁烯基、3,3-二甲基-2-丁烯基、1-乙基-1-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、2-乙基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、1,1,2-三甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-甲基-2-丙烯基、

1-乙基-2-甲基-1-丙烯基和1-乙基-2-甲基-2-丙烯基;

[0049] -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基:如上所述的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>链烯基以及还有乙烯基;

[0050] -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>卤代链烯基:部分或完全被氟、氯、溴和/碘取代的如上所述的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>链烯基,例如2-氯丙-2-烯-1-基、3-氯丙-2-烯-1-基、2,3-二氯丙-2-烯-1-基、3,3-二氯丙-2-烯-1-基、2,3,3-三氯-2-烯-1-基、2,3-二氯丁-2-烯-1-基、2-溴丙-2-烯-1-基、3-溴丙-2-烯-1-基、2,3-二溴丙-2-烯-1-基、3,3-二溴丙-2-烯-1-基、2,3,3-三溴-2-烯-1-基或2,3-二溴丁-2-烯-1-基;

[0051] -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炔基:例如1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、3-甲基-1-丁炔基、1,1-二甲基-2-丙炔基、1-乙基-2-丙炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-甲基-2-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、3-甲基-1-戊炔基、3-甲基-4-戊炔基、4-甲基-1-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、1,1-二甲基-2-丁炔基、1,1-二甲基-3-丁炔基、1,2-二甲基-3-丁炔基、2,2-二甲基-3-丁炔基、3,3-二甲基-1-丁炔基、1-乙基-2-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-乙基-3-丁炔基和1-乙基-1-甲基-2-丙炔基;

[0052] -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基:如上所述的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炔基以及还有乙炔基;

[0053] -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>卤代炔基:部分或完全被氟、氯、溴和/或碘取代的如上所述的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炔基,例如1,1-二氟丙-2-炔-1-基、3-氯丙-2-炔-1-基、3-溴丙-2-炔-1-基、3-碘丙-2-炔-1-基、4-氟丁-2-炔-1-基、4-氯丁-2-炔-1-基、1,1-二氟丁-2-炔-1-基、4-碘丁-3-炔-1-基、5-氟戊-3-炔-1-基、5-碘戊-4-炔-1-基、6-氟己-4-炔-1-基或6-碘己-5-炔-1-基;

[0054] -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基:例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、1-甲基乙氧基、丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基和1,1-二甲基乙氧基;

[0055] -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基:如上所述的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基以及还有例如戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲氧基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基、己氧基、1-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、4-甲基戊氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、3,3-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,2,2-三甲基丙氧基、1-乙基-1-甲基丙氧基和1-乙基-2-甲基丙氧基。

[0056] -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基:例如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、1-甲基乙基氨基、丁基氨基、1-甲基丙基氨基、2-甲基丙基氨基或1,1-二甲基乙基氨基;

[0057] -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基以及还有(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基结构部分:如上所述的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基)以及还有例如戊基氨基、1-甲基丁基氨基、2-甲基丁基氨基、3-甲基丁基氨基、2,2-二甲基丙基氨基、1-乙基丙基氨基、己基氨基、1,1-二甲基丙基氨基、1,2-二甲基丙基氨基、1-甲基戊基氨基、2-甲基戊基氨基、3-甲基戊基氨基、4-甲基戊基氨基、1,1-二甲基丁基氨基、1,2-二甲基丁基氨基、1,3-二甲基丁基氨基、2,2-二甲基丁基氨基、2,3-二甲基丁基氨基、3,3-二甲基丁基氨基、1-乙基丁基氨基、2-乙基丁基氨基、1,1,2-三甲基丙基氨基、1,2,2-三甲基丙基氨基、1-乙基-1-甲基丙基氨基或1-乙基-2-甲基丙基氨基;

[0058] -二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基:例如N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、N,N-二(1-甲基乙



基)氨基、N,N-二丙基氨基、N,N-二丁基氨基、N,N-二(1-甲基丙基)氨基、N,N-二(2-甲基丙基)氨基、N,N-二(1,1-二甲基乙基)氨基、N-乙基-N-甲基氨基、N-甲基-N-丙基氨基、N-甲基-N-(1-甲基乙基)氨基、N-丁基-N-甲基氨基、N-甲基-N-(1-甲基丙基)氨基、N-甲基-N-(2-甲基丙基)氨基、N-(1,1-二甲基乙基)-N-甲基氨基、N-乙基-N-丙基氨基、N-乙基-N-(1-甲基乙基)氨基、N-丁基-N-乙基氨基、N-乙基-N-(1-甲基丙基)氨基、N-乙基-N-(2-甲基丙基)氨基、N-乙基-N-(1,1-二甲基乙基)氨基、N-(1-甲基乙基)-N-丙基氨基、N-丁基-N-丙基氨基、N-(1-甲基丙基)-N-丙基氨基、N-(2-甲基丙基)-N-丙基氨基、N-(1,1-二甲基乙基)-N-丙基氨基、N-丁基-N-(1-甲基乙基)氨基、N-(1-甲基乙基)-N-(1-甲基丙基)氨基、N-(1-甲基乙基)-N-(2-甲基丙基)氨基、N-(1,1-二甲基乙基)-N-(1-甲基乙基)氨基、N-丁基-N-(1-甲基丙基)氨基、N-丁基-N-(2-甲基丙基)氨基、N-丁基-N-(1,1-二甲基乙基)氨基、N-(1-甲基丙基)-N-(2-甲基丙基)氨基、N-(1,1-二甲基乙基)-N-(1-甲基丙基)氨基或N-(1,1-二甲基乙基)-N-(2-甲基丙基)氨基;

[0059] -二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基以及还有二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基结构部分:如上所述的二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基以及还有例如N-甲基-N-戊基氨基、N-甲基-N-(1-甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(2-甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(3-甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(2,2-二甲基丙基)氨基、N-甲基-N-(1-乙基丙基)氨基、N-甲基-N-己基氨基、N-甲基-N-(1,1-二甲基丙基)氨基、N-甲基-N-(1,2-二甲基丙基)氨基、N-甲基-N-(1-甲基戊基)氨基、N-甲基-N-(2-甲基戊基)氨基、N-甲基-N-(3-甲基戊基)氨基、N-甲基-N-(4-甲基戊基)氨基、N-甲基-N-(1,1-二甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(1,2-二甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(1,3-二甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(2,2-二甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(2,3-二甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(3,3-二甲基丁基)氨基、N-甲基-N-(1-乙基丁基)氨基、N-甲基-N-(2-乙基丁基)氨基、N-甲基-N-(1,1,2-三甲基丙基)氨基、N-甲基-N-(1,2,2-三甲基丙基)氨基、N-甲基-N-(1-乙基-1-甲基丙基)氨基、N-甲基-N-(1-乙基-2-甲基丙基)氨基、N-乙基-N-戊基氨基、N-乙基-N-(1-甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(2-甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(3-甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(2,2-二甲基丙基)氨基、N-乙基-N-(1-乙基丙基)氨基、N-乙基-N-己基氨基、N-乙基-N-(1,1-二甲基丙基)氨基、N-乙基-N-(1,2-二甲基丙基)氨基、N-乙基-N-(1-甲基戊基)氨基、N-乙基-N-(2-甲基戊基)氨基、N-乙基-N-(3-甲基戊基)氨基、N-乙基-N-(4-甲基戊基)氨基、N-乙基-N-(1,1-二甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(1,2-二甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(1,3-二甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(2,2-二甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(2,3-二甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(3,3-二甲基丁基)氨基、N-乙基-N-(1-乙基丁基)氨基、N-乙基-N-(2-乙基丁基)氨基、N-乙基-N-(1,1,2-三甲基丙基)氨基、N-乙基-N-(1,2,2-三甲基丙基)氨基、N-乙基-N-(1-乙基-1-甲基丙基)氨基、N-乙基-N-(1-乙基-2-甲基丙基)氨基、N-丙基-N-戊基氨基、N-丁基-N-戊基氨基、N,N-二戊基氨基、N-丙基-N-己基氨基、N-丁基-N-己基氨基、N-戊基-N-己基氨基或N,N-二己基氨基;

[0060] -任选含有1-3个选自O、S和N的额外杂原子的饱和或芳族3-6员环:除了一个氮原子和碳原子外任选额外包含1-3个选自O、S和N的杂原子的具有3-6个环成员的单环饱和或芳族环,例如:1-氮丙啶基,1-氮杂环丁烷基;1-吡咯烷基,2-异噻唑烷基,2-异噻唑烷基,1-吡唑烷基,3-噁唑烷基,3-噻唑烷基,1-咪唑烷基,1,2,4-三唑烷-1-基,1,2,4-噁二唑烷-2-基,1,2,4-噁二唑烷-4-基,1,2,4-噻二唑烷-2-基,1,2,4-噻二唑烷-4-基;1-吡咯基,1-

吡唑基,1-咪唑基,1,2,3-三唑-1-基,1,2,4-三唑-1-基,1-四唑基;1-哌啶基,1-六氢哒嗪基,1-六氢嘧啶基,1-哌嗪基,1,3,5-六氢三嗪-1-基,1,2,4-六氢三嗪-1-基,四氢-1,3-噁嗪-1-基,1-吗啉基。

[0061] 下文所述本发明的优选实施方案必须理解为相互独立地或者相互组合地是优选的。

[0062] 根据本发明的优选实施方案,还优选制备如下那些式(I)的苯并噁嗪酮,其中各变量相互独立地或者相互组合地具有下列含义:

[0063]  $R^1$  优选为H或F;特别优选H;

[0064] 还优选为卤素,特别优选F或Cl,尤其优选F;

[0065]  $R^2$  优选为Cl或F,特别优选F;

[0066]  $R^3$  优选为H、Cl或F,特别优选H或F,尤其优选H;

[0067] 还优选为卤素,特别优选F或Cl,尤其优选F;

[0068]  $R^a$  优选为H或卤素,特别优选H;

[0069] 还优选为卤素或 $NH_2$ ,特别优选卤素;

[0070] 还优选为H或 $NH_2$ ,特别优选 $NH_2$ ;

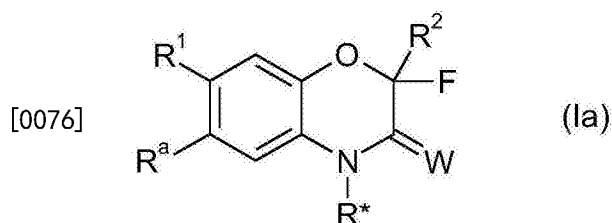
[0071]  $R^*$  优选为H;

[0072] 还优选为OH;

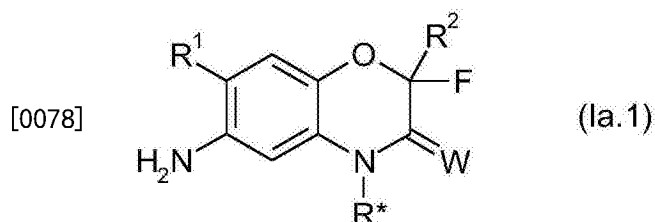
[0073] W优选为O,

[0074] 还优选为S。

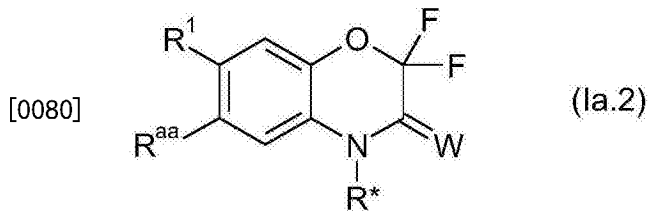
[0075] 还特别优选制备如下式(Ia)的苯并噁嗪酮,其对应于其中 $R^3$ 为F的式(I)的苯并噁嗪酮。



[0077] 还特别优选制备如下式(Ia.1)的苯并噁嗪酮,其对应于其中 $R^3$ 为F且 $R^a$ 为 $NH_2$ 的式(I)的苯并噁嗪酮。

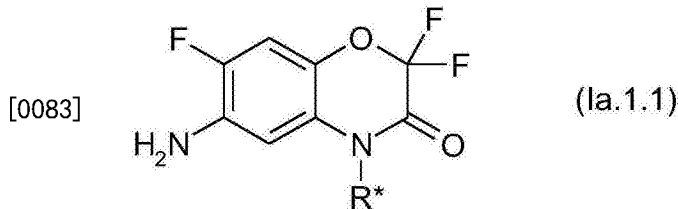


[0079] 还特别优选制备如下式(Ia.2)的苯并噁嗪酮,其对应于其中 $R^2$ 和 $R^3$ 为F且 $R^a$ 为 $R^{aa}$ 为卤素或 $NH_2$ 的式(I)的苯并噁嗪酮。

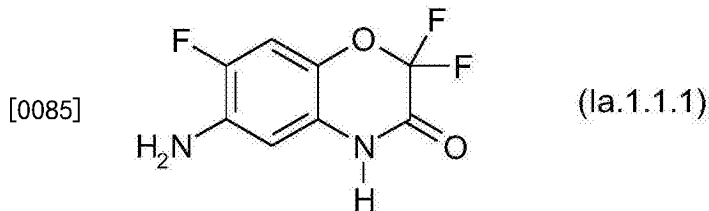


[0081] 式 (Ia.2) 中的 R<sup>aa</sup> 优选为卤素, 还优选为 NH<sub>2</sub>。

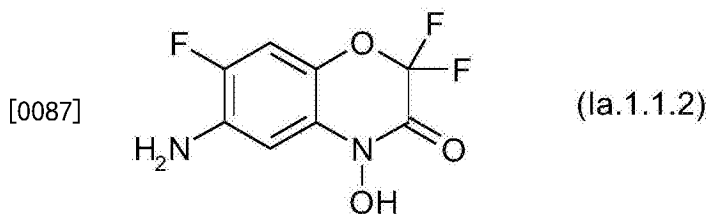
[0082] 还特别优选制备如下式 (Ia.1.1) 的苯并咪唑啉酮, 其对应于其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 为 F, R<sup>a</sup> 为 NH<sub>2</sub> 且 W 为 O 的式 (I) 的苯并咪唑啉酮。



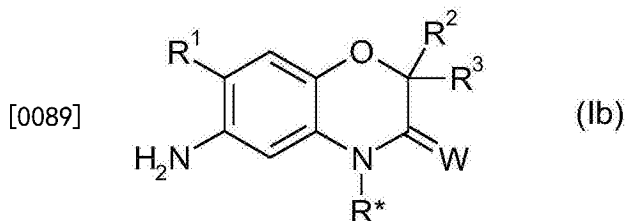
[0084] 还特别优选制备如下式 (Ia.1.1.1) 的苯并咪唑啉酮, 其对应于其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 为 F, R<sup>a</sup> 为 NH<sub>2</sub>, R\* 为 H 且 W 为 O 的式 (I) 的苯并咪唑啉酮。



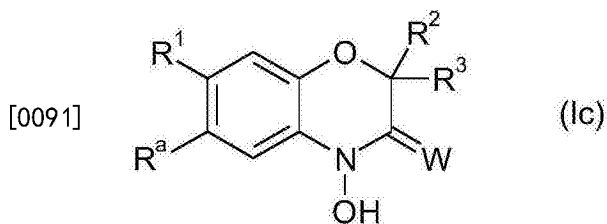
[0086] 还特别优选制备如下式 (Ia.1.1.2) 的苯并咪唑啉酮, 其对应于其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 为 F, R<sup>a</sup> 为 NH<sub>2</sub>, R\* 为 OH 且 W 为 O 的式 (I) 的苯并咪唑啉酮。



[0088] 还特别优选制备如下式 (Ib) 的苯并咪唑啉酮, 其对应于其中 R<sup>a</sup> 为 NH<sub>2</sub> 的式 (I) 的苯并咪唑啉酮。



[0090] 还特别优选制备如下式 (Ic) 的苯并咪唑啉酮, 其对应于其中 R\* 为 OH 的式 (I) 苯并咪唑啉酮。



[0092] 对于式 (II) 或 (III) 化合物中的各变量, 式 (II) 或 (III) 化合物的特别优选实施方案相互独立地或者相互组合地对应于式 (I) 的变量  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^a$ 、 $R^*$  和  $W$  的那些, 或者相互独立地或相互组合地具有下列含义:

[0093]  $R^b$  优选为  $NH_2$ ,

[0094] 还优选为  $NHOH$ ;

[0095]  $R^A$  优选为卤素、 $NH_2$  或  $NO_2$ ,

[0096] 特别优选  $NH_2$  或  $NO_2$ ,

[0097] 尤其优选  $NH_2$ ,

[0098] 还优选为卤素或  $NH_2$ ,

[0099] 特别优选卤素;

[0100] 还优选为卤素或  $NO_2$ ,

[0101] 特别优选  $NO_2$ ;

[0102]  $R^B$  为  $NO_2$ ;

[0103]  $R^C$  和  $R^D$  相互独立地为  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  氰基烷基、 $C_1$ - $C_6$  羟基烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基- $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、苯基或苄基, 其中苯基和苄基环相互独立地未被取代或者被 1-3 个选自卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_1$ - $C_6$  烷氧基的取代基取代,

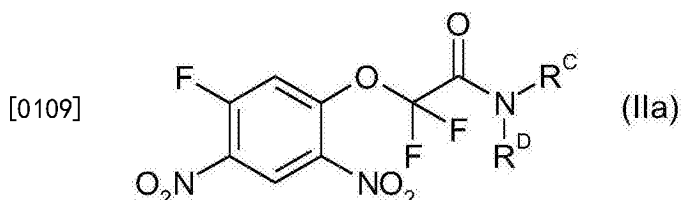
[0104] 或者  $R^C$  和  $R^D$  与它们所连接的 N 原子一起表示任选含有 1 个选自 O 和 N 的额外杂原子的饱和或芳族 5-6 元环, 其中该环任选被 1-2 个  $C_1$ - $C_6$  烷基取代基取代;

[0105] 特别优选相互独立地为  $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  羟基烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基- $C_1$ - $C_4$  烷基或苄基,

[0106] 其中苄基环未被取代或者被 1-3 个选自卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基或  $C_1$ - $C_4$  烷氧基的取代基取代, 尤其优选苄基环未被取代,

[0107] 或者  $R^C$  和  $R^D$  与它们所连接的 N 原子一起表示任选含有 1 个额外氧原子的饱和或芳族 5-6 元环, 其中该环任选被 1-2 个  $C_1$ - $C_6$  烷基取代基取代。

[0108] 还特别优选式 (IIa) 的硝基化合物 (对应于式 (II), 其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  为 F,  $R^A$  和  $R^B$  为  $NO_2$  且  $W$  为 O):



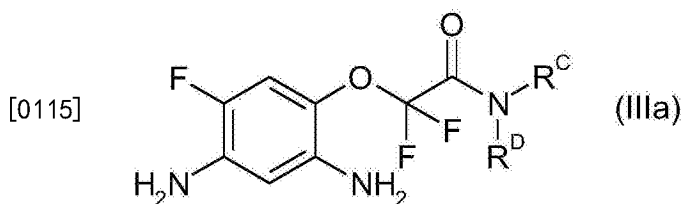
[0110] 其中变量  $R^C$  和  $R^D$  具有如上所定义的含义, 尤其是优选的含义;

[0111] 最优选下表 A 所列式 (IIa.1)-(IIa.8) 的硝基化合物, 其中变量  $R^C$  和  $R^D$  一起具有表 A 的一行所给含义 (式 IIa.1-IIa.8 化合物); 以及其中变量  $R^C$  和  $R^D$  的定义不仅相互组合地而且在每种情况下也单独地对本发明方法和化合物特别重要:

[0112] 表 A

序号	R <sup>C</sup>	R <sup>D</sup>
IIa.1	CH <sub>3</sub>	H
IIa.2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
IIa.3	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
IIa.4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
IIa.5	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
IIa.6	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
IIa.7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
IIa.8	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	

[0114] 还特别优选式(IIIa)的氨基化合物(对应于式(III),其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>为F,R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>为NH<sub>2</sub>且W为O):



[0116] 其中变量R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>具有如上所定义的含义,尤其是优选的含义;

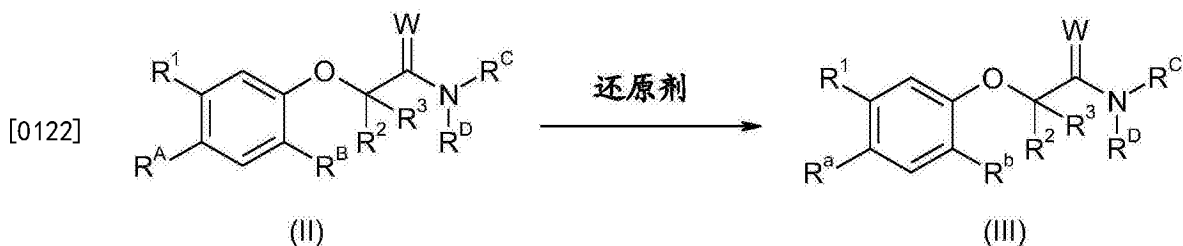
[0117] 最优选下表B所列式(IIIa.1)-(IIIa.8)的氨基化合物,其中变量R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>一起具有表B的一行所给含义(式IIIa.1-IIIa.8化合物);以及其中变量R<sup>C</sup>和R<sup>D</sup>的定义不仅相互组合地而且在每种情况下也单独地对本发明方法和化合物特别重要:

[0118] 表B

序号	R <sup>C</sup>	R <sup>D</sup>
IIIa.1	CH <sub>3</sub>	H
IIIa.2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
IIIa.3	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
IIIa.4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
IIIa.5	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
IIIa.6	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
IIIa.7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
IIIa.8	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	

[0120] 本发明方法包括两个步骤—还原[步骤(i)]和环化[步骤(ii)]。

[0121] 在第一步[步骤(i)]中使式(II)的硝基化合物与还原剂反应而得到式(III)的氨基化合物:



[0123] 其中各取代基如本文所定义。

[0124] 合适还原剂和条件的实例由文献已知且尤其可以Advanced Organic Chemistry (编辑J. March), 第4版, Wiley-Interscience, NY1992, 第1216页及随后各页; 或Organikum, 第22版, Wiley-VCH, Weinheim2004, 第626页及随后各页中找到。

[0125] 重要实例是还原剂如与选自镍、钯、铂、钴、铑、铱、钇或铜的金属盐的均相或非均相催化剂组合的分子氢、肼、甲酸、甲酸铵、硼烷(borane)或硼氢化物(borohydride)。具体实例包括碳载钯、氧化铝载钯、BaSO<sub>4</sub>载钯、碳载铂、氧化铝载铂、氧化铂(IV)、阮内镍、氧化铝载铑、氧化铝载钇。

[0126] 合适还原剂的其他实例是呈元素形式的金属, 如镁、铁、锌、锡或金属盐如氯化锡(II), 它们与酸如盐酸或乙酸组合。

[0127] 合适还原剂的其他实例是硫化合物如亚硫酸氢钠、雕白粉、硫化钠、硫化氢钠和多硫化铵。

[0128] 若还原剂含有酸, 则可以使用额外酸, 但不必要。

[0129] 即使还原剂不含有酸, 式(III)的氨基化合物可以在加入该酸之前至少部分环化成式(I)的苯并咪唑酮。然而, 若使用酸, 则可以得到更高产率的式(I)的苯并咪唑酮。

[0130] 优选的还原剂包括与碳载钯、氧化铝载钯、BaSO<sub>4</sub>载钯组合的分子氢, 与碳载铂、氧化铝载铂组合的分子氢。

[0131] 尤其优选的还原剂是与碳载钯或碳载铂组合的分子氢。

[0132] 更优选的还原剂是与碳载钯组合的分子氢。

[0133] 更优选的还原剂还有与碳载铂组合的分子氢。

[0134] 该还原允许使用与合适催化剂组合的分子氢, 该催化剂促进该反应的后处理且降低该方法中产生的废物量。

[0135] 本文所用术语还原剂还包括上述化合物中两种或更多种, 优选两种的混合物。特别优选使用一种还原剂。

[0136] 因此, 在特别优选的实施方案中, 在步骤(i)中使用一种还原剂。

[0137] 式(II)的硝基化合物与还原剂的摩尔比通常为1:2-15, 优选1:2.5-10, 更优选1:3-6。

[0138] 式(II)的硝基化合物与还原剂的摩尔比通常为1:2-1:15, 优选1:2.5-1:10, 更优选1:3-1:6。

[0139] 步骤(i)可以在大气压力下或者在至多20巴, 优选至多10巴, 更优选至多6巴的升高压力下进行。

[0140] 步骤(i)优选在低于7的pH下, 优选在1-6的pH下, 特别优选在1-5的pH下, 尤其优选在2-4的pH下, 更优选在2-3的pH下进行。

[0141] 本领域熟练技术人员可以通过标准方法, 例如通过周期性或连续测量pH而测定该pH。

[0142] 在本发明方法的一个实施方案中, 在步骤(i)开始之前或开始时测定该pH并且需要的话通过相应量的酸相应调节。

[0143] 合适的酸是无机酸(inorganic acid)如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸或硫酸; 无机酸(mineral acid)如盐酸、硫酸或磷酸; 以及有机酸如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、甲基苯磺酸、苯磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸。

[0144] 优选的酸是如上所定义的无机酸和乙酸。

[0145] 尤其优选硫酸。

[0146] 在本发明方法的另一实施方案中,制备本发明方法所需式(II)的硝基化合物并在后处理之后将含有该类式(II)的硝基化合物且pH低于7,优选具有上述范围内的pH的所得溶液用于步骤(i)中。在该类情况下进一步加入酸可能并不必要。

[0147] 优选该实施方案。

[0148] 优选步骤(i)在溶剂中进行。

[0149] 适用于步骤(i)中的溶剂的实例是水,醇如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、异丁醇、叔丁醇、2-乙基己醇、六氟异丙醇;芳族烃如苯、甲苯、乙苯、甲基异丙基苯、二甲苯类、~~菜~~、三氟甲苯;酯如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯、乙酸异丙酯;醚如二正丁基醚、叔丁基甲基醚(TBME)、四氢呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷;脂族烃如己烷、环己烷;偶极非质子溶剂如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二丁基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)、1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮(DMI)、N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU)、二甲亚砜(DMSO)、环丁砜。

[0150] 优选的溶剂包括甲醇、甲苯和二甲苯类。

[0151] 更优选的溶剂包括甲醇和甲苯。

[0152] 本文所用术语溶剂还包括上述溶剂中两种或更多种的混合物。

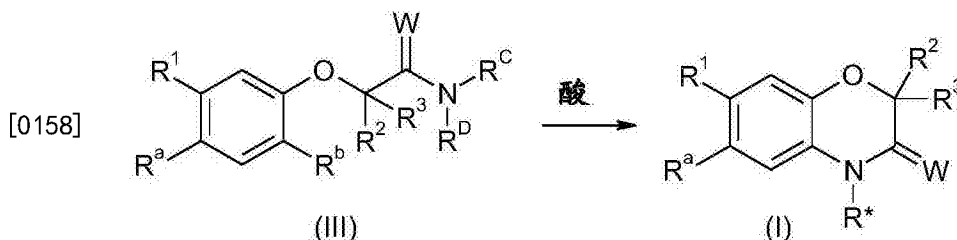
[0153] 优选使用甲醇/甲苯混合物或甲醇/二甲苯类混合物。

[0154] 特别优选使用甲醇/甲苯混合物。

[0155] 步骤(i)通常在0°C至溶剂的沸点,优选20-55°C,尤其优选35-55°C,更优选35-45°C的温度下进行。

[0156] 式(II)的硝基化合物可以如进一步如下所述制备。

[0157] 在第二步[步骤(ii)]中使式(III)的氨基化合物与酸反应而得到式(I)的苯并噁嗪酮:



[0159] 其中各取代基如本文所定义。

[0160] 合适的酸是有机酸或无机酸。

[0161] 合适有机酸的实例是甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、新戊酸、琥珀酸、己二酸、马来酸、富马酸、柠檬酸、氯乙酸、二氯乙酸、三氯乙酸、溴乙酸、三氟乙酸、苯甲酸、硝基苯甲酸、甲磺酸、三氟甲烷磺酸(三氟甲磺酸)、二(三氟甲烷)磺酰亚胺(二(三氟甲烷磺酰)亚胺)、樟脑磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、硝基苯磺酸或二硝基苯磺酸。

[0162] 合适无机酸的实例是盐酸、氢溴酸、氢碘酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸、硼酸、四氟硼酸、六氟磷酸或六氟硅酸。

[0163] 优选的酸包括乙酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和硝酸。

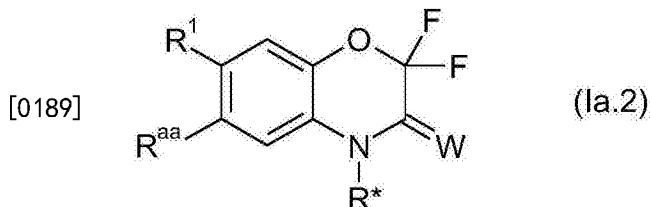
- [0164] 更优选的酸包括盐酸、硫酸和乙酸。
- [0165] 尤其优选的酸是盐酸和硫酸。
- [0166] 本文所用术语酸还包括上述化合物中两种或更多种, 优选两种的混合物。特别优选使用一种酸。
- [0167] 因此, 在特别优选的实施方案中, 在步骤 (ii) 中使用一种酸。
- [0168] 环化不要求相当昂贵的试剂如DBU, 但允许使用相当廉价的酸如盐酸。此外, 本发明方法可以一锅进行, 这导致更高产率、更短的批次时间、更低的货物成本和降低量的废物。
- [0169] 式(II)的硝基化合物与酸的摩尔比通常为1:0.5-10, 优选1:1-2, 更优选1:1。
- [0170] 式(II)的硝基化合物与酸的摩尔比通常为1:0.5-1:10, 优选1:1-1:2, 更优选1:1。
- [0171] 优选步骤 (ii) 在溶剂中进行。
- [0172] 适用于步骤 (ii) 中的溶剂例如为适用于步骤 (i) 中的那些。
- [0173] 优选的溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、二甲苯类和水。
- [0174] 更优选的溶剂包括甲醇、甲苯和水。
- [0175] 本文所用术语溶剂还包括上述化合物中两种或更多种的混合物。
- [0176] 特别优选使用甲醇/甲苯/水混合物。
- [0177] 在特定实施方案中, 在进行步骤 (i) 和 (ii) 之间不交换该溶剂。
- [0178] 步骤 (ii) 通常在0°C至该溶剂的沸点, 优选25-80°C, 更优选50-65°C的温度下进行。
- [0179] 在一个实施方案中, 在用于步骤 (ii) 中之前分离式(III)的氨基化合物。
- [0180] 在另一实施方案中, 不分离式(III)的氨基化合物并且将在步骤 (i) 中得到的反应混合物直接用于步骤 (ii) 中。
- [0181] 在其中还原剂为与催化剂组合的分子氢的优选实施方案中, 将化合物(II)、催化剂和溶剂的混合物在氢气存在下在0-20巴, 优选0-5巴的压力下在20-60°C, 优选40-45°C的温度下搅拌2-8小时, 优选3-4小时。在步骤 (i) 完成或部分完成之后, 移除氢气源。任选滤出该催化剂。然后加入酸并将反应混合物在20-65°C, 优选50-65°C的温度下搅拌0.5-5小时, 优选0.5-2小时。
- [0182] 在环化反应完成或部分完成之后, 可以借助标准技术后处理相应混合物。其实例包括萃取、过滤、含水后处理、蒸除溶剂和/或其他挥发性化合物。这些方法也可以相互组合。
- [0183] 在优选实施方案中, 使反应混合物达到室温并滤出催化剂。将滤液的pH调节至轻微碱性, 优选7-10, 更优选9, 并将溶剂部分或完全蒸除。产物在冷却, 优选冷却至0-30°C的温度和/或加入水时沉淀。沉淀的产物通过过滤分离。
- [0184] 在优选实施方案中, 将该催化剂从温度为50-60°C的反应混合物中滤出。将滤饼用甲醇洗涤至多3次。将滤液的pH调节至轻微碱性, 优选7-10, 更优选9。在加入水之后产物在0-30°C的温度范围内沉淀。沉淀的产物通过过滤分离。
- [0185] 在优选实施方案中, 将该催化剂从反应混合物中滤出并使滤液达到室温。将滤液的pH调节至轻微碱性, 优选7-10, 更优选9。在加入水之后产物在0-30°C的温度范围内沉淀。沉淀的产物通过过滤分离。



[0186] 产物可以不经进一步提纯而使用或者它可以使用标准技术,例如沉淀、再结晶或柱层析提纯。

[0187] 在优选实施方案中,产物通过沉淀分离。

[0188] 在本发明的另一方面,提供了式 (Ia.2) 的苯并噁嗪酮,其对应于其中 $R^2$ 和 $R^3$ 为F且 $R^a$ 为 $R^{aa}$ 为卤素或 $NH_2$ 的式 (I) 的苯并噁嗪酮:



[0190] 其中

[0191]  $R^1$ 为H或卤素;

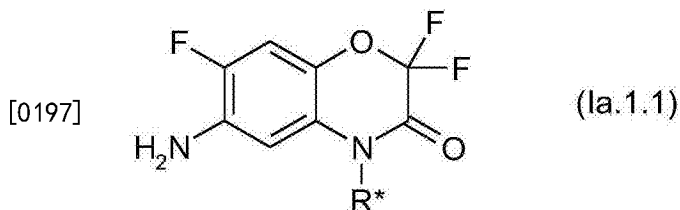
[0192]  $R^{aa}$ 为卤素或 $NH_2$ ; 优选卤素; 还优选 $NH_2$ ;

[0193]  $R^*$ 为H或OH; 以及

[0194] W为O或S。

[0195] 对于式 (Ia.2) 化合物中的各变量,式 (Ia.2) 化合物的特别优选实施方案相互独立地或者相互组合地对应于式 (I) 的变量 $R^1$ 、 $R^*$ 和W的那些。

[0196] 在本发明的另一方面,提供了式 (Ia.1.1) 的苯并噁嗪酮,其对应于其中 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 为F, $R^a$ 为 $NH_2$ 且W为O的式 (I) 的苯并噁嗪酮:

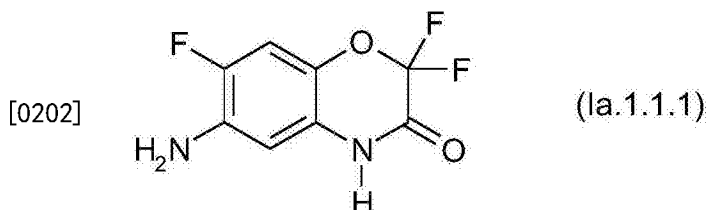


[0198] 其中

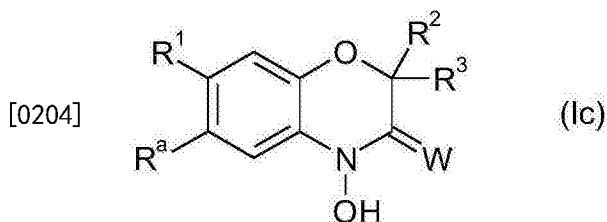
[0199]  $R^*$ 为H或OH。

[0200] 对于式 (Ia.1.1) 化合物中的各变量,式 (Ia.1.1) 化合物的特别优选实施方案相互独立地或者相互组合地对应于式 (I) 的变量 $R^*$ 的那些。

[0201] 在本发明的另一方面,提供了式 (Ia.1.1.1) 的苯并噁嗪酮,其对应于其中 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 为F, $R^a$ 为 $NH_2$ , $R^*$ 为H且W为O的式 (I) 的苯并噁嗪酮:



[0203] 在本发明的另一方面,提供了式 (Ic) 的苯并噁嗪酮,其对应于其中 $R^*$ 为OH的式 (I) 的苯并噁嗪酮:



[0205] 其中

[0206]  $R^1$ 为H或卤素；

[0207]  $R^2$ 为卤素；

[0208]  $R^3$ 为H或卤素；

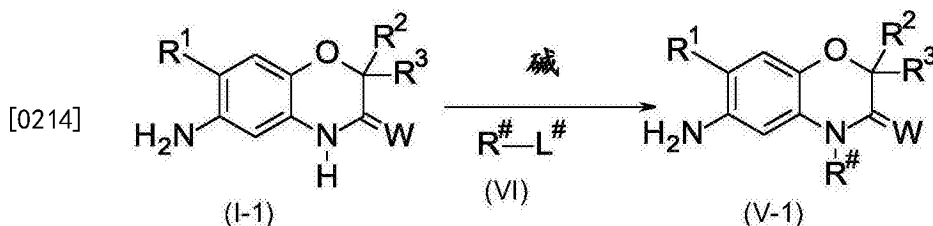
[0209]  $R^a$ 为H、卤素或 $NH_2$ ；以及

[0210] W为O或S。

[0211] 对于式(Ic)化合物中的各变量,式(Ic)化合物的特别优选实施方案相互独立地或者相互组合地对应于式(I)的变量 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^a$ 和W的那些。

[0212] 式(I-1)的NH-苯并咪唑酮(对应于式(I)的苯并咪唑酮,其中 $R^a$ 为 $NH_2$ 且 $R^*$ 为H)可以用于合成式(V-1)的4-取代的氨基-苯并咪唑酮:

[0213] 式(V-1)的4-取代的氨基-苯并咪唑酮可以通过使式(I-1)的NH-苯并咪唑酮与碱和式(VI)化合物 $R^{\#}L^{\#}$ 反应而制备:



[0215] 其中

[0216]  $R^{\#}$ 为 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_3$ - $C_6$ 链烯基、 $C_3$ - $C_6$ 卤代链烯基、 $C_3$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_6$ 卤代炔基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基- $C_1$ - $C_6$ 烷基;

[0217]  $L^{\#}$ 为卤素或 $OS(O)_2R^7$ ;

[0218]  $R^7$ 为 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$ 硝基烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基- $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、苯基或苯基- $C_1$ - $C_6$ 烷基,其中各苯基环相互独立地未被取代或者被1-5个选自卤素、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷

[0219] 基或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基的取代基取代;以及

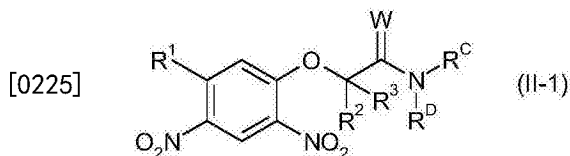
[0220]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和W如上面的式(I)中所定义。

[0221] 转化成式(V-1)的4-取代的氨基-苯并咪唑酮的式(I-1)的NH-苯并咪唑酮也可以以盐形式使用,例如以其碱金属或碱土金属盐(alkaline metal salt)形式使用,优选以其锂、钠或钾形式使用。若使用式(I-1)的NH-苯并咪唑酮的盐,则不必加入碱。

[0222] 制备式(V-1)的4-取代的氨基-苯并咪唑酮所必需的式(VI)化合物 $R^{\#}-L^{\#}$ 可市购,或者可以通过本领域已知的方法,例如Houben-Weyl 1985, E11-2, 第1084页制备。

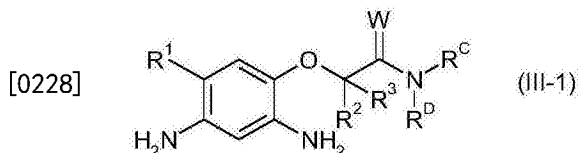
[0223] 因此,在本发明方法的进一步优选实施方案中,式(V-1)的4-取代的氨基苯并咪唑酮通过如下步骤制备:

[0224] i) 使式 (II-1) 的二硝基化合物:



[0226] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>C</sup>、R<sup>D</sup>和W如上面的式 (II) 中所定义;

[0227] 与还原剂反应而得到式 (III-1) 的二氨基化合物:

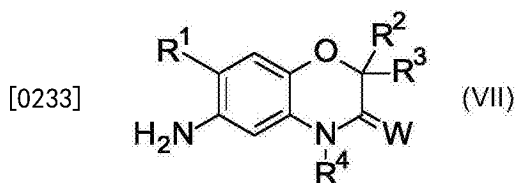


[0229] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>C</sup>、R<sup>D</sup>和W如上面的式 (III) 中所定义;

[0230] ii) 用酸处理式 (III-1) 的二氨基化合物而得到式 (I-1) 的NH-苯并噁嗪酮; 以及

[0231] iii) 使式 (I-1) 的NH-苯并噁嗪酮与碱和式 (VI) 化合物反应而得到式 (V-1) 的4-取代的氨基-苯并噁嗪酮。

[0232] 术语“式 (VII) 的氨基-苯并噁嗪酮”组合了式 (I-1) 的NH-苯并噁嗪酮和式 (V-1) 的4-取代的氨基-苯并噁嗪酮:



[0234] 其中

[0235] R<sup>4</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>链烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>卤代链烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>卤代炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基; 以及

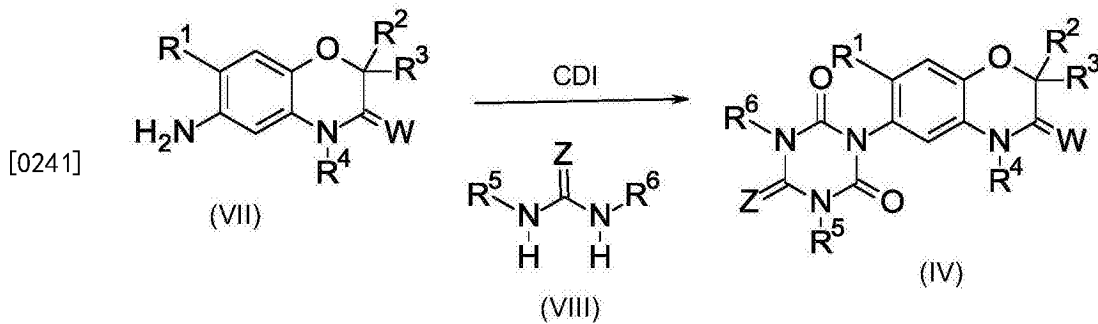
[0236] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和W如上面的式 (I) 中所定义。

[0237] 因此, 式 (I-1) 的NH-苯并噁嗪酮对应于式 (VII) 的氨基-苯并噁嗪酮, 其中R<sup>4</sup>为氢。

[0238] 因此, 式 (V-1) 的4-取代的氨基-苯并噁嗪酮对应于式 (VII) 的氨基-苯并噁嗪酮, 其中R<sup>4</sup>为R<sup>#</sup>, 后者为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>链烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>卤代链烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>卤代炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0239] 式 (VII) 的氨基-苯并噁嗪酮可以用于合成式 (IV) 的三嗪酮-苯并噁嗪酮:

[0240] 式 (IV) 的三嗪酮-苯并噁嗪酮可以通过使其中R<sup>4</sup>为H或如式 (VI) 中所定义的R<sup>#</sup>的式 (VII) 的氨基-苯并噁嗪酮与1,1'-羰基二咪唑 (CDI) 和式 (VIII) 的(硫)脲化合物反应而制备:



[0242] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $W$ 和 $Z$ 如上面的式(IV)中所定义。

[0243] 优选式(VII)的氨基-苯并咪唑酮与1,1'-羰基二咪唑(CDI)和式(VIII)的(硫)脲化合物反应而得到式(IV)的三嗪酮-苯并咪唑酮在碱存在下进行。

[0244] 因此,在本发明方法的进一步优选实施方案中,式(IV)的三嗪酮-苯并咪唑酮通过如下步骤得到:

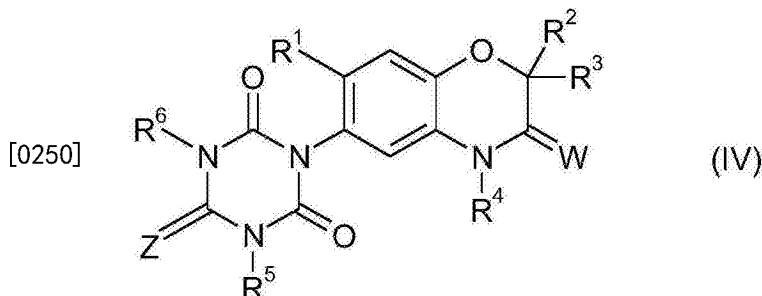
[0245] i) 使式(II-1)的二硝基化合物与还原剂反应而得到式(III-1)的二氨基化合物;

[0246] ii) 用酸处理式(III-1)的二氨基化合物而得到式(I-1)的氨基-苯并咪唑酮;

[0247] iii) 任选使式(I-1)的NH-苯并咪唑酮与碱和式(VI)化合物反应而得到式(V-1)的4-取代的氨基-苯并咪唑酮;以及

[0248] iv) 使其中 $R^4$ 为H或 $R^{\#}$ 的式(VII)的氨基-苯并咪唑酮与1,1'-羰基二咪唑(CDI)和式(VIII)的(硫)脲化合物反应。

[0249] 在本发明方法的另一实施方案中,通过如下步骤将式(I-1)的NH-苯并咪唑酮进一步转化成式(IV)的三嗪酮-苯并咪唑酮:



[0251] 其中

[0252]  $R^1$ 为H或卤素;

[0253]  $R^2$ 为卤素;

[0254]  $R^3$ 为H或卤素;

[0255]  $R^4$ 为H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_3$ - $C_6$ 链烯基、 $C_3$ - $C_6$

[0256] 卤代链烯基、 $C_3$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_6$ 卤代炔基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基

[0257] - $C_1$ - $C_6$ 烷基;

[0258]  $R^5$ 为H、 $NH_2$ 、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 炔基;

[0259]  $R^6$ 为H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;

[0260]  $W$ 为O或S;以及

[0261]  $Z$ 为O或S;

[0262] iii) 任选使式 (I-1) 的NH-苯并咪唑酮与碱和式 (VI) 化合物反应:

[0263]  $R^\#-L^\#$  (VI)

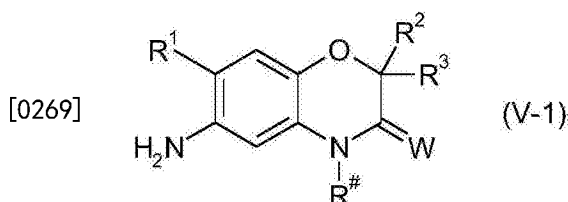
[0264] 其中

[0265]  $R^\#$ 为 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、 $C_3-C_6$ 链烯基、 $C_3-C_6$ 卤代链烯基、 $C_3-C_6$ 炔基、 $C_3-C_6$ 卤代炔基、 $C_1-C_6$ 烷氧基或 $C_3-C_6$ 环烷基- $C_1-C_6$ 烷基;

[0266]  $L^\#$ 为卤素或 $OS(O)_2R^7$ ; 以及

[0267]  $R^7$ 为 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_1-C_6$ 硝基烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基- $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基、苯基或苯基- $C_1-C_6$ 烷基, 其中各苯基环相互独立地未被取代或者被1-5个选自卤素、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基或 $C_1-C_6$ 烷氧基的取代基取代;

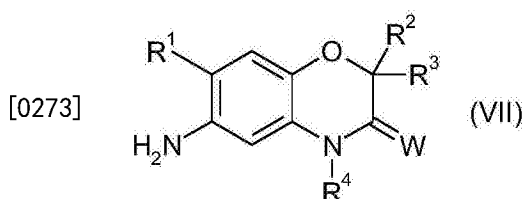
[0268] 得到式 (V-1) 的4-取代的氨基-苯并咪唑酮:



[0270] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $W$ 如式 (IV) 中所定义; 和

[0271]  $R^\#$ 如式 (VI) 中所定义; 以及

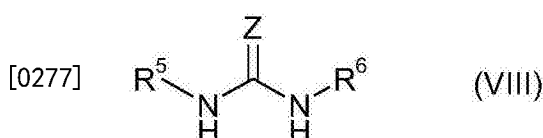
[0272] iv) 使式 (VII) 的氨基-苯并咪唑酮:



[0274] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $W$ 如式 (IV) 中所定义; 以及

[0275]  $R^4$ 为 $H$ 或如式 (VI) 中所定义的 $R^\#$ ;

[0276] 与1,1'-羰基二咪唑 (CDI) 和式 (VIII) 的(硫)脲化合物反应:

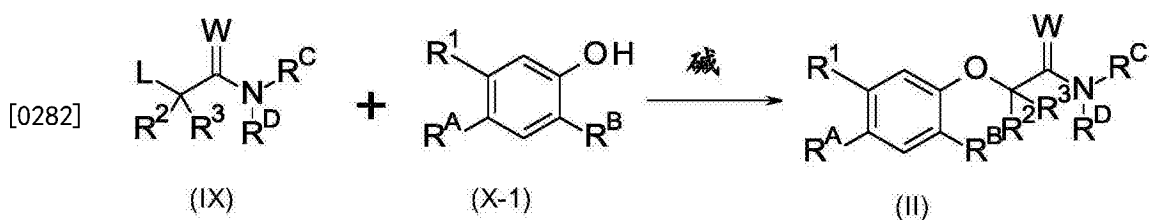


[0278] 其中 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $Z$ 如式 (IV) 中所定义;

[0279] 得到式 (IV) 的三咪唑酮-苯并咪唑酮。

[0280] 在优选实施方案中, 步骤iv) 在碱存在下进行。

[0281] 式 (II) 的硝基化合物可以通过在碱存在下使式 (IX) 的卤代乙酰胺与式 (X-1) 的酚反应而得到:



[0283] 其中

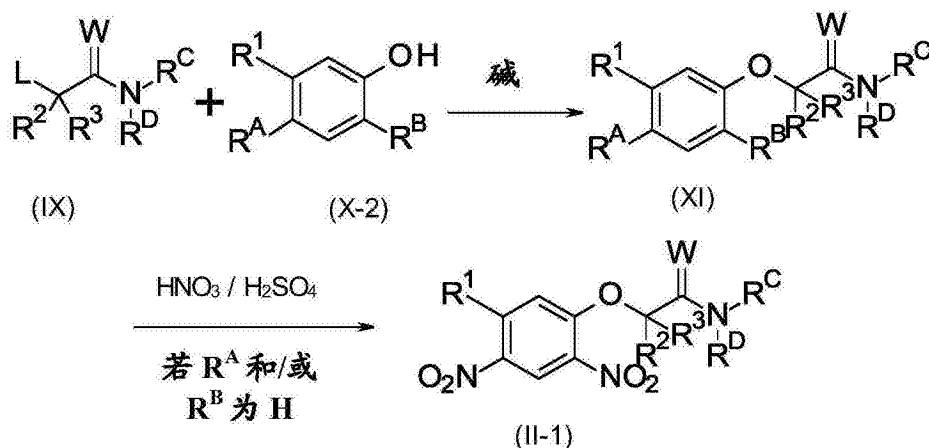
[0284] L为卤素；以及

[0285]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 和W如上面的式(II)中所定义。

[0286] 转化成式(II)的硝基化合物的式(X-1)的酚也可以以盐的形式使用，例如以其碱金属或碱土金属盐形式使用，优选以其钠、钾、镁或钙盐形式使用。若使用式(X-1)的酚的盐，则不必加入碱。

[0287] 在本发明的优选实施方案中，式(II)的硝基化合物为式(II-1)的二硝基化合物，其对应于其中 $R^A$ 为 $\text{NO}_2$ 的式(II)的硝基化合物。

[0288] 式(II-1)的二硝基化合物可以通过使式(IX)的卤代乙酰胺与式(X-2)的酚在碱存在下反应以得到式(XI)的芳氧基乙酰胺并且若式(XI)中的 $R^A$ 为H则随后用 $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ 处理式(XI)的芳氧基乙酰胺而制备：



[0289]

[0290] 其中

[0291]  $R^A$ 为H或 $\text{NO}_2$ ；

[0292] L为卤素；以及

[0293]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^B$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 和W如上面的式(II)中所定义。

[0294] 转化成式(XI)的芳氧基乙酰胺的式(X-2)的酚也可以以盐形式使用，例如以其碱金属或碱土金属盐形式使用，优选以其钠、钾、镁或钙盐形式使用。若使用式(X-2)的酚的盐，则不必加入碱。

[0295] 因此，在本发明方法的进一步优选实施方案中，式(II-1)的二硝基化合物通过如下步骤制备：

[0296] a) 使式(IX)的卤代乙酰胺与式(X-2)的酚在碱存在下反应而得到式(XI)的芳氧基乙酰胺；以及

[0297] b) 若式(XI)中的 $R^A$ 和/或 $R^B$ 为H，则使式(XI)的芳氧基乙酰胺与 $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ 反应。

[0298] 对于式(I-1)、(II-1)、(III-1)、(IV)、(V-1)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X-1)、(X-2)或(XI)化合物中的各变量，式(I-1)、(II-1)、(III-1)、(IV)、(V-1)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X-1)、(X-2)或(XI)化合物的特别优选实施方案相互独立地或者相互组合地对应于式(I)、(II)或(III)的变量 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 和W的那些，或者相互独立地或相互组合地具有下列含义：

[0299] L优选为Cl、Br或I，特别优选Cl或Br，尤其优选Br；

[0300]  $R^4$ 优选为 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 炔基或 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 卤代炔基，更优选 $\text{C}_3$ 炔基或 $\text{C}_3$ 卤代炔基，特别优选 $\text{CH}_2\text{C}\equiv$

CH、CH<sub>2</sub>C≡CCl或CH<sub>2</sub>C≡CBr；

[0301] 还优选为C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炔基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，特别优选炔丙基或环丙基甲基；

[0302] 还优选为C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炔基，更优选C<sub>3</sub>炔基；特别优选CH<sub>2</sub>C≡CH；

[0303] 还优选为C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>卤代炔基，更优选C<sub>3</sub>卤代炔基，特别优选CH<sub>2</sub>C≡CCl或CH<sub>2</sub>C≡CBr；

[0304] R<sup>5</sup>优选为NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炔基；还优选H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；更优选C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；最优选C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；特别优选CH<sub>3</sub>；

[0305] R<sup>6</sup>优选为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；更优选C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；最优选CH<sub>3</sub>；

[0306] Z优选为O，

[0307] 还优选为S；

[0308] R<sup>#</sup>优选为C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炔基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>卤代炔基，更优选C<sub>3</sub>炔基或C<sub>3</sub>卤代炔基，特别优选CH<sub>2</sub>C≡CH、CH<sub>2</sub>C≡CCl或CH<sub>2</sub>C≡CBr；

[0309] 还优选为C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炔基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，特别优选炔丙基或环丙基甲基；

[0310] 还优选为C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炔基，更优选C<sub>3</sub>炔基；特别优选CH<sub>2</sub>C≡CH；

[0311] 还优选为C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>卤代炔基，更优选C<sub>3</sub>卤代炔基，特别优选CH<sub>2</sub>C≡CCl或CH<sub>2</sub>C≡CBr；

[0312] L<sup>#</sup>优选为卤素或OS(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>，

[0313] 其中R<sup>7</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、苯基或苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，其中各苯基环相互独立地未被取代或者被1-3个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代基取代；

[0314] 特别优选卤素或OS(O<sub>2</sub>)R<sup>7</sup>，

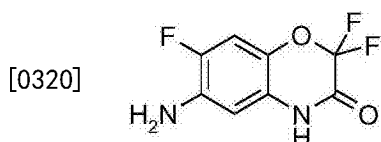
[0315] 其中R<sup>7</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或苯基，其中苯基环未被取代或者被1-3个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代基取代；

[0316] 尤其优选Cl、Br、OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或OS(O)<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)CH<sub>3</sub>。

[0317] 本发明由下列实施例说明而限于这些实施例或者由这些实施例限制。

[0318] 1. 制备式(I)的苯并咪唑酮

[0319] 实施例1.1: 由2,2-二氟-2-(2,4-二硝基-5-氟苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺合成6-氨基-2,2,7-三氟-4H-苯并[1,4]咪唑-3-酮



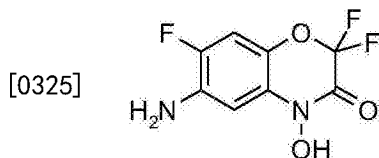
[0321] 向2,2-二氟-2-(2,4-二硝基-5-氟苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺(60.0g, 186mmol)在甲苯(432g)中的溶液中加入碳载Pd(5%Pd, 50%水含量, 1.1mmol)。然后加入MeOH(492g)并将该混合物在氢气气氛(0.1巴压力)下于45℃下搅拌2小时。在反应完全之后释放压力，加入浓HCl(36.5%，22g, 220mmol)，将反应混合物加热至回流并再保持1小时。滤出催化剂，将pH用NaOH调节至9并在减压下蒸除MeOH。在加入水(200g)并搅拌1小时之后将沉淀物滤出，用水(100g)洗涤两次并在50℃下减压干燥。以褐色固体得到产物(38.9g, NMR纯度为90%，160mmol, 86%产率)。

[0322] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz): δ (ppm) = 11.9 (bs, 1H); 7.15 (d, J=11.0Hz, 1H); 6.55 (d, J=8.5Hz, 1H); 5.28 (bs, 2H)。

[0323] <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125MHz): δ (ppm) = 153.7 (t, J=38Hz); 146.1 (d, J=235Hz); 133.9 (d, J=15Hz); 127.3 (d, J=11Hz); 120.9 (d, J=3Hz); 113.1 (t, J=260Hz); 104.9 (d, J

=24Hz); 102.4 (d, J=5Hz)。

[0324] 实施例1.2: 由2,2-二氟-2-(2,4-二硝基-5-氟苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺合成6-氨基-2,2,7-三氟-4-羟基-4H-苯并[1,4]恶嗪-3-酮



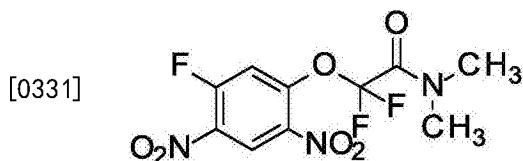
[0326] 向2,2-二氟-2-(2,4-二硝基-5-氟苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺(22.6g, 70mmol)在甲苯(57g)中的溶液中加入碳载Pd(5%Pd, 50%水含量, 1.3mmol)。然后加入MeOH(79g)和硫酸(20.5g)并将该混合物在氢气气氛(0.1巴压力)下于25℃下搅拌3小时。在反应完全之后释放压力并滤出催化剂。将滤液蒸发至干。将残余物溶于水(300g)中,在10℃下将pH用NaOH调至6.2并用乙酸乙酯萃取3次。在MgSO<sub>4</sub>上干燥之后减压蒸除乙酸乙酯。以褐色固体得到产物(15.3g, NMR纯度为50%, 33mmol, 49%产率)。产物可以通过柱层析提纯。

[0327] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz): δ (ppm) = 11.75 (bs, 1H); 7.20 (d, 1H); 6.85 (d, 1H); 6.10 (s, 2H)。

[0328] <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 125MHz): δ (ppm) = 149.6 (s); 146.0 (s); 134.1 (s); 124.9 (s); 123.2 (s); 114.5 (s); 104.8 (d); 100.2 (d)。

[0329] 2. 制备式(II)的硝基化合物

[0330] 实施例2.1: 合成2,2-二氟-2-(2,4-二硝基-5-氟苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺



[0332] 方案1:

[0333] 在室温下向H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(98%, 34.5g, 345mmol)和HNO<sub>3</sub>(100%, 11.0g, 175mmol)的混合物中加入2,2-二氟-2-(3-氟苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺(8.7g, 37mmol)。温度升至40℃并在该温度下再保持3小时。然后将该混合物倾于100g冰水上。将沉淀物溶于50g甲苯中并用25g甲苯萃取水相。将合并的有机相用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液和水洗涤。在除去所有挥发分之后以黄色固体得到粗产物(11.5g, 定量HPLC纯度为82%, 29mmol, 78%产率)。在由环己烷/EtOAc(80:20)再结晶之后可以以分析纯物质得到粗物质。方案2:

[0334] 在0-20℃下通过将HNO<sub>3</sub>加入硫酸中而制备61.5g HNO<sub>3</sub>(100%, 0.976mol)和433.7g H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(96%, 4.245mol)的溶液(混合酸的量: 495.2g)。在0℃下将100g 2,2-二氟-2-(3-氟苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺(99%, 0.425mol)填充到反应容器中。以保持温度为0-10℃的速率加入236.9g混合酸(第1部分)。

[0335] 在40℃下计量加入258.3混合酸(第2部分)。在加料完成时再将该混合物在40℃下保持9小时。然后将其冷却至25℃并倾入1000g冰水和500ml甲苯的混合物中。反应器用100g水和50g甲苯漂洗。在20℃下分离各相。含水层用240g甲苯萃取,然后丢弃。合并的有机层洗涤4次,在每种情况下使用400g水(有机相的最终pH值: 3)。剩余有机相中的水通过在减压下蒸除甲苯/水而除去。产物作为在甲苯中的溶液得到: 541.3g(通过定量HPLC测定的硝基化合物浓度: 22.3%; 产率: 88.1%)。

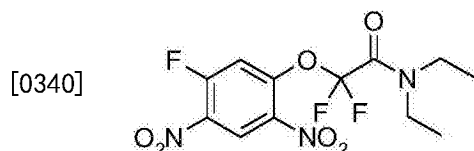


[0336]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  (ppm) = 8.82 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H) ; 7.52 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H) ; 3.26 (s, 3H) ; 3.11 (s, 3H) 。

[0337]  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz) :  $\delta$  (ppm) = 157.1 (d,  $J=276\text{Hz}$ ) ; 156.7 (d,  $J=34\text{Hz}$ ) ; 147.6 (td,  $J=3\text{Hz}$ ,  $J=11\text{Hz}$ ) ; 136.9 ; 132.9 (d,  $J=9\text{Hz}$ ) ; 124.2 ; 115.3 (t,  $J=281\text{Hz}$ ) ; 111.7 (td,  $J=3\text{Hz}$ ,  $J=26\text{Hz}$ ) ; 36.8 ; 36.7 。

[0338] 熔点:  $66^\circ\text{C}$

[0339] 实施例2.2: 合成2,2-二氟-2-(2,4-二硝基-5-氟苯氧基)-N,N-二乙基乙酰胺



[0341] 在冷却下于  $0^\circ\text{C}$  向  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (98%, 261g, 2.61mol) 和  $\text{HNO}_3$  (100%, 107g, 1.7mol) 的混合物中加入2,2-二氟-2-(3-氟苯氧基)-N,N-二乙基乙酰胺 (34g, 130mmol)。然后将该混合物温热至室温并再搅拌3小时。然后将该混合物倾于750g冰水上。加入TBME (250mL) 并将水相用TBME (200mL) 萃取。合并的有机相用水 (300mL)、饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液和盐水洗涤。在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥并蒸发所有挥发分而以黄色固体得到产物。

[0342]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  (ppm) = 8.82 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ ) ; 7.53 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H) ; 3.57 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) ; 3.45 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) ; 1.27 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H) ; 1.18 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H) 。

[0343]  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz) :  $\delta$  (ppm) = 157.6 (d,  $J=268\text{Hz}$ ) ; 156.6 (t,  $J=34\text{Hz}$ ) ; 148.2 (d,  $J=11\text{Hz}$ ) ; 137.3 ; 133.3 (d,  $J=8\text{Hz}$ ) ; 124.7 ; 115.8 (t,  $J=281\text{Hz}$ ) ; 112.3 (d,  $J=26\text{Hz}$ ) ; 42.3 ; 42.0 ; 14.1 ; 12.2 。

[0344] 实施例2.3: 合成2,2-二氟-2-(2,4-二硝基-5-氟苯氧基)-1-吡咯烷-1-基乙酮



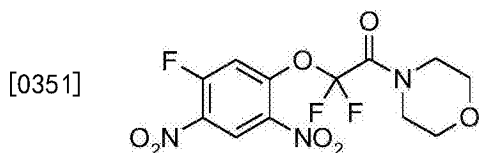
[0346] 在  $0^\circ\text{C}$  下向  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (98%, 22.0g, 220mmol) 和  $\text{HNO}_3$  (100%, 8.5g, 135mmol) 的混合物中加入2,2-二氟-2-(3-氟苯氧基)-1-吡咯烷-1-基乙酮 (3.3g, 12.7mmol)。温度升至  $10^\circ\text{C}$  并在该温度下再保持16小时。然后将该混合物倾于150g冰水和80mL TBME上。水相用50mL TBME萃取。合并的有机相用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液和水洗涤。在除去所有挥发分之后以黄色固体得到粗产物 (3.6g, HPLC纯度  $>98\%$ , 10.3mmol, 81% 产率) 。

[0347]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  (ppm) = 8.81 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H) ; 7.54 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H) ; 3.72-3.78 (m, 4H) ; 3.54-3.59 (m, 4H) ; 2.02-2.09 (m, 4H) ; 1.92-1.98 (m, 4H) 。

[0348]  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz) :  $\delta$  (ppm) = 157.6 (d,  $J=274\text{Hz}$ ) ; 155.7 (t,  $J=34\text{Hz}$ ) ; 148.2 (d,  $J=11\text{Hz}$ ) ; 137.4 ; 133.3 (d,  $J=8\text{Hz}$ ) ; 124.7 ; 115.6 (t,  $J=280\text{Hz}$ ) ; 112.5 (d,  $J=32\text{Hz}$ ) ; 47.9 ; 47.0 ; 26.4 ; 23.5 。

[0349] 熔点:  $78^\circ\text{C}$

[0350] 实施例2.4: 合成2,2-二氟-2-(2,4-二硝基-5-氟苯氧基)-1-吗啉-1-基乙酮



[0352] 在0℃下向H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (96%, 68.8g, 701mmol) 和HNO<sub>3</sub> (100%, 13.3g, 210mmol) 的混合物中加入2,2-二氟-2-(3-氟苯氧基)-N-甲基乙酰胺 (18.3g, 90%纯度, 60mmol)。温度最终升至40℃并在室温下保持60分钟。然后将该混合物倾于160g冰水和80g氯苯上。将水相用氯苯萃取 (2×40mL)。将合并的有机相用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液和水洗涤。在除去所有挥发分之后以红色固体得到粗产物 (12.3g, HPLC纯度>90%)。由n-BuOH (150mL) 再结晶而以黄色固体得到产物。

[0353] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ (ppm) = 8.82 (d, J=7.0Hz, 1H); 7.52 (d, J=10.5Hz, 1H); 3.68-3.78 (m, 8H)。

[0354] <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125MHz): δ (ppm) = 157.5 (d, J=274Hz); 155.8 (t, J=34Hz); 147.6 (d, J=11Hz); 137.2; 135.3; 124.7; 115.4 (t, J=281Hz); 112.1 (d, J=26Hz); 66.5; 66.4; 46.6; 43.8。

[0355] 熔点: 96℃

[0356] 实施例2.5: 合成2,2-二氟-2-(5-氟-2-硝基苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺

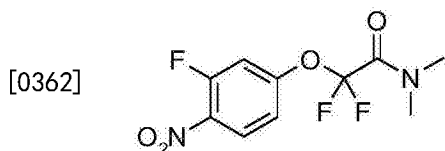


[0358] 将硝酸 (100%, 200mL, 4.8mol) 冷却至-5℃。以保持温度低于-2℃的速率加入2,2-二氟-2-(3-氟苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺 (19.0g, 81.5mmol)。在完成加料时继续搅拌30分钟。然后将反应混合物倾于450mg冰水上。水相用TBME萃取 (3×100mL); 合并的有机相用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤并在MgSO<sub>4</sub>上干燥。蒸发溶剂得到粗产物, 其通过制备型HPLC提纯。以黄色固体得到产物 (5.4g, HPLC纯度为72%, 5%产率)。重复层析得到更纯物质。

[0359] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ (ppm) = 8.04 (dd, J=5.5Hz, J=9.0Hz, 1H); 7.26-7.29 (m, 1H); 7.13 (dd, J=2.5Hz, J=7.5Hz, 1H); 3.25 (s, 3H); 3.09 (s, 3H)。

[0360] <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125MHz): δ (ppm) = 164.5 (d, J=258Hz); 157.9 (t, J=34Hz); 143.9 (d, J=11Hz); 138.9; 127.9 (d, J=11Hz); 115.5 (t, J=278Hz); 113.6 (d, J=10Hz); 110.9 (d, J=28Hz); 37.2; 37.1。

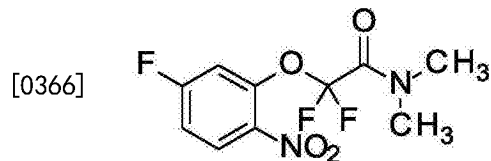
[0361] 实施例2.6: 合成2,2-二氟-2-(5-氟-4-硝基苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺



[0363] 将硝酸 (100%, 200mL, 4.8mol) 冷却至-5℃。以保持温度低于-2℃的速率加入2,2-二氟-2-(3-氟苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺 (19.0g, 81.5mmol)。在完成加料时继续搅拌30分钟。然后将反应混合物倾于450mg冰水上。水相用TBME萃取 (3×100mL); 合并的有机相用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤并在MgSO<sub>4</sub>上干燥。蒸发溶剂得到粗产物, 其通过制备型HPLC提纯。以黄色固体得到产物 (6.5g, HPLC纯度>98%, 28%产率)。

[0364]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500MHz) :  $\delta$  (ppm) = 8.31 (t,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H) ; 7.68 (dd,  $J=2.5\text{Hz}$ ,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H) ; 7.38-7.41 (m, 1H) ; 3.21 (s, 3H) , 3.00 (m, 3H) 。 $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 125MHz) :  $\delta$  (ppm) = 157.1 (t,  $J=34\text{Hz}$ ) ; 155.4 (d,  $J=262\text{Hz}$ ) ; 153.6 (d,  $J=11\text{Hz}$ ) ; 134.7 (d,  $J=7\text{Hz}$ ) ; 128.2 (d,  $J=2\text{Hz}$ ) ; 116.8 (d,  $J=4\text{Hz}$ ) ; 115.3 (t,  $J=274\text{Hz}$ ) ; 111.0 (d,  $J=25\text{Hz}$ ) ; 36.8 ; 36.4。

[0365] 实施例2.7: 合成2,2-二氟-2-(5-氟-2-硝基苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺



[0367] 将2-硝基-5-氟苯酚 (3.0g, 19.1mmol) 、2-溴-2,2-二氟-N,N-二甲基乙酰胺 (3.9g, 19.1mmol) 和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.1g, 19.8mmol) 在30mL DMAC中的混合物过夜加热至 $100^\circ\text{C}$ 。然后将该混合物倾于50mL  $\text{H}_2\text{O}$ 上并用TBME萃取 ( $2 \times 50\text{mL}$ )。将合并的有机层用10%NaOH (50mL) 洗涤并在 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥。在蒸发所有挥发分之后得到粗产物。通过在二氧化硅上层析提纯而以黄色油状物得到产物 (1.8g, 6.4mmol, 38%产率), 其在静置时固化。

[0368]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz) :  $\delta$  (ppm) = 8.04 (dd,  $J=5.5\text{Hz}$ ,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H) ; 7.26-7.29 (m, 1H) ; 7.13 (dd,  $J=2.5\text{Hz}$ ,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H) ; 3.25 (s, 3H) ; 3.09 (s, 3H)。

[0369]  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz) :  $\delta$  (ppm) = 164.5 (d,  $J=258\text{Hz}$ ) ; 157.9 (t,  $J=34\text{Hz}$ ) ; 143.9 (d,  $J=11\text{Hz}$ ) ; 138.9 ; 127.9 (d,  $J=11\text{Hz}$ ) ; 115.5 (t,  $J=278\text{Hz}$ ) ; 113.6 (d,  $J=10\text{Hz}$ ) ; 110.9 (d,  $J=28\text{Hz}$ ) ; 37.2 ; 37.1。

[0370] 3. 制备式(III)的氨基化合物

[0371] 实施例3.1: 合成2,2-二氟-2-(2,4-二氨基-5-氟苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺



[0373] 向根据实施例2.1方案2得到的2,2-二氟-2-(2,4-二硝基-5-氟苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺 (22.0g, 68.1mmol) 在甲苯 (200g) 中的溶液中加入Pd/C (10%Pd, 干催化剂, 0.7g, 0.7mmol)。然后加入MeOH (80g) 并将该混合物在氢气气氛 (0.1巴压力) 下于 $45^\circ\text{C}$ 下搅拌90分钟。在反应完全之后释放压力, 滤出催化剂并将滤液蒸发至干。以灰白色固体得到产物 (17.3g, NMR纯度为84%, 55.2mmol, 81%产率)。需要的话可以通过层析 ( $\text{SiO}_2$ , 环己烷/ $\text{EtOAc}$ 混合物) 提高纯度。

[0374]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500MHz) :  $\delta$  (ppm) = 6.79 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H) ; 6.16 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H) ; 4.95 (bs, 2H) ; 4.60 (bs, 2H) ; 3.19 (s, 3H) ; 2.96 (bs, 3H) 。 $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 125MHz) :  $\delta$  (ppm) = 158.3 (t,  $J=35\text{Hz}$ ) ; 141.7 (d,  $J=278\text{Hz}$ ) ; 137.6 ; 134.9 (d,  $J=14\text{Hz}$ ) ; 123.9 (d,  $J=9\text{Hz}$ ) ; 115.8 (t,  $J=272\text{Hz}$ ) ; 109.2 (d,  $J=22\text{Hz}$ ) ; 102.0 (d,  $J=4\text{Hz}$ ) ; 36.9 ; 36.2。

[0375] 实施例3.2: 合成2,2-二氟-2-(2,4-二氨基-5-氟苯氧基)-N,N-二乙基乙酰胺



[0377] 将根据实施例2.1方案2得到的2,2-二氟-2-(2,4-二硝基-5-氟苯氧基)-N,N-二乙

基乙酰胺 (13.5g, 38.4mmol) 和Pd/C (10%Pd, 干催化剂, 2.0g, 1.9mmol) 在MeOH (395) 中的溶液在氢气气氛 (0.1巴压力) 下于50℃下搅拌2小时。在反应完全之后释放压力, 滤出催化剂并将滤液蒸发至干。产物通过柱层析 (SiO<sub>2</sub>, 环己烷/EtOAc混合物) 提纯。以灰白色固体得到产物 (11.0g, NMR纯度为88%, 33.2mmol, 86%产率)。

[0378] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) : δ (ppm) = 6.85 (d, J=11.0Hz, 1H) ; 6.19 (d, J=8.5Hz, 1H) ; 3.71 (bs, 4H) ; 3.58 (q, J=7.0Hz, 2H) ; 3.45 (q, J=7.0Hz, 2H) ; 1.25 (t, J=7.0Hz, 3H) ; 1.19 (t, J=7.0Hz, 3H) 。

[0379] <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125MHz) : δ (ppm) = 158.8 (t, J=35Hz) ; 143.7 (d, J=231Hz) ; 136.5 ; 133.5 (d, J=14Hz) ; 126.9 (d, J=9Hz) ; 116.1 (t, J=273Hz) ; 110.3 (d, J=23Hz) ; 103.8 (d, J=3Hz) ; 42.4 ; 41.6 ; 14.1 ; 12.6 。