

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D251/16

C07D239/46

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96195840.5

[45] 授权公告日 2001 年 9 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1071748C

[22] 申请日 1996.7.22

[21] 申请号 96195840.5

[30] 优先权

[32] 1995.8.2 [33] DE [31] 19528303.1

[86] 国际申请 PCT/EP96/03219 1996.7.22

[87] 国际公布 WO97/05121 德 1997.2.13

[85] 进入国家阶段日期 1998.1.24

[73] 专利权人 赫彻斯特-舍林农业发展有限公司

地址 联邦德国柏林

[72] 发明人 G·施纳贝尔 H·科诺 K·明

J·沃迈罕

[56] 参考文献

EP562576 1993.9.29 C07D251/16

审查员 吴顺华

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 吴亦华

权利要求书 3 页 说明书 14 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 制备除草用磺酰脲及其中间体 N-(嘧啶
基或三嗪基)-氨基甲酸酯的方法

[57] 摘要

本发明涉及通过盐

$M^{\circ\circ}NR-B(II-S)$

与碳酸二芳基酯

$(ArO)_2CO(III)$

反应制备氨基甲酸酯(IV)的方法:

$Ar-O-CO-NR-B(IV)$

其中 Ar, B 和 R 的定义同权利要求 1。所产生的氨基甲酸酯可以不需进行中间分离而直接与磺酰胺 $A-SO_2NH_2(V)$ 反应, 产生磺酰脲(I)

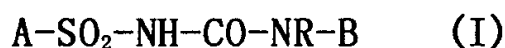
$A-SO_2-NH-CO-NR-B(I)$

本发明方法避免了使用碱金属氢化物作为碱。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 制备式 (I) 化合物或其盐的方法;



其中:

A 为有机基团, 该基团任选地含有杂原子

B 为嘧啶-2-基或 1, 3, 5-三嗪-2-基, 它们是未取代的或取代的, 和

R 为氢, C_1-C_5 烷基, C_1-C_5 卤代烷基, C_1-C_5 烷氧基或 C_1-C_5 卤代烷氧基,

该方法包括用来自碱金属醇盐的碱 $M^{\oplus}Base^{\ominus}$, 其中 $M^{\oplus}$ 为阳离子等价物, $Base^{\ominus}$ 为含氧碱的阴离子等价物,

转化式 (II) 化合物:



形成相应的式 (II-S) 盐:

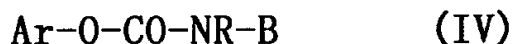


将所产生的反应混合物与式 (III) 碳酸二芳基酯反应:



其中 Ar 为未取代的或取代的芳基,

形成式 (IV) 氨基甲酸酯:



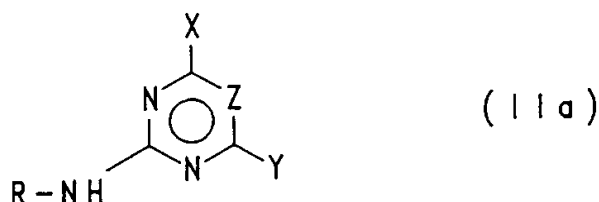
并将所产生的反应混合物与式 (V) 磺酰胺反应:



并且任选随后分离式 (I) 混合物或其盐,

其中, 在式 (II), (II-S), (IV) 和 (V) 中, 符号 A, B 和 R 的定义同式 (I) 中所述。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中使用式 (IIa) 化合物作为式 (II) 化合物:



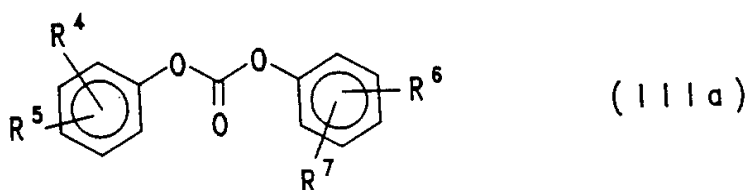
其中:

R 为氢, C_1-C_5 烷基, C_1-C_5 卤代烷基, C_1-C_5 烷氧基或 C_1-C_5 卤代烷氧基,

X 和 Y 彼此独立为氢, 卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 烷硫基, 单-或二- (C_1-C_4 烷基) 氨基, 其中所述最后六个基团中的每一个的烷基部分为未取代的或被一个或多个选自卤素, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 烷硫基的基团取代, 或为 C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 链烯基, C_2-C_6 炔基, C_2-C_6 链烯氧基或 C_2-C_6 炔氧基, 和

Z 为 CH 或 N。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其中使用式 (IIIa) 化合物作为式 (III) 化合物:



其中:

R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 彼此独立地为氢, 卤素, $C_1 - C_4$ 烷基, $C_1 - C_4$ 卤代烷氧基, $C_1 - C_4$ 卤代烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基或 CN。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的方法, 其中在非质子传递的偶极溶剂中使用选自碱金属醇盐的盐作为碱 $M^{\oplus}Base^{\ominus}$ 。
5. 根据权利要求 4 的方法, 其中碱在 -40°C 至所用溶剂的沸点之间的温度下使用。
6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项的方法, 其中产生氨基甲酸酯 (IV) 的反应是在 -40 至 180°C 下进行。
7. 根据权利要求 1 的方法, 其中氨基甲酸酯 (IV) 与式 (V) 磺酰胺的反应在 -40 至 180°C 下进行。

说明书

制备除草用磺酰脲及其中间体

N - (嘧啶基或三嗪基) - 氨基甲酸酯的方法

本发明涉及氨基甲酸酯类化合物的制备方法，这些化合物适于制备具有除草活性的式 (I) 磺酰脲：



其中

A 为任选含有杂原子的有机基团，例如脂族基，芳基或杂芳基，它们是未取代的或取代的，并直接或通过含杂原子的二价基与式 (I) 中的 SO_2 键合，

B 为嘧啶 - 2 - 基或 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 基，它们是未取代的或取代的，和

R 为氢， $\text{C}_1 - \text{C}_5$ 烷基， $\text{C}_1 - \text{C}_5$ 卤代烷基， $\text{C}_1 - \text{C}_5$ 烷氧基或 $\text{C}_1 - \text{C}_5$ 卤代烷氧基。

式 (I) 化合物通常是已知的，它们可用作具有除草作用的植物保护剂，例如，参见 WO92/00304, DE-A1-4236902, WO 89/10921, EP-A1-301748, EP-A1-187489 中所述。

制备此类化合物的已知方法通常具有各种缺点。例如，众多已知方法仅能够以较低收率制备，特别是当需要溶解性差的杂环胺反应物时更是如此。其它方法为不希望的多步法，或者在一些情况下需要高毒性化学品（如光气）或危险试剂（如碱金属氢化物），因此，出于安全原因，当大规模进行这些方法时必须特别小心。磺酰脲除草剂可以按照这些已知方法之一所述，通过磺酰胺 $\text{A-SO}_2\text{-NH}_2$ 与氨基甲酸酯 Ar-O-CO-NR-B 反应制得，其中 Ar 为芳基，A，B 和 R 的定义同上式 (I) 中所述（例如参见上述专利公开说明书）。如果其中包括氨基甲酸酯的制备，则这些变型方法往往具有各种缺点，这是由于其中必须

使用难以处理的强碱。例如，对于磺酰脲除草剂的制备，由 EP - A - 562576 中已知的“氨基甲酸酯”法需要大量用于安全上的经费，这是由于此法需使用氢氧化钠作为碱。

现已发现一种制备氨基甲酸酯的新方法，以及利用这些氨基甲酸酯一釜法制备式 (I) 化合物的方法，按照此方法，式 (I) 化合物通过易获得的原料之间的反应能非常有效地制备。与 EP - A - 562576 中的现有技术相比，本发明的新方法的优点包括，例如，避免了使用如碱金属氢化物之类试剂，而这些试剂需采用花费巨大的措施才能够安全地工业大规模使用。

本发明涉及制备式 (IV) 氨基甲酸酯的方法：



其中：

Ar 为未取代的或取代的芳基，优选苯基，

B 为嘧啶-2-基或 1, 3, 5-三嗪-2-基，它们是未取代的或取代的，和

R 为氢， $\text{C}_1 - \text{C}_5$ 烷基， $\text{C}_1 - \text{C}_5$ 卤代烷基， $\text{C}_1 - \text{C}_5$ 烷氧基或 $\text{C}_1 - \text{C}_5$ 卤代烷氧基，

其特征在于，用碱 $\text{M}^{\oplus}\text{Base}^{\ominus}$ (其中 $\text{M}^{\oplus}$ 为阳离子等价物 (Äquivalent), $\text{Base}^{\ominus}$ 为含氧碱的阴离子等价物) 转化式 (II) 化合物：



形成相应的式 (II - S) 盐：



并将所产生的反应混合物与式 (III) 碳酸二芳基酯反应：



形成化合物 (IV),

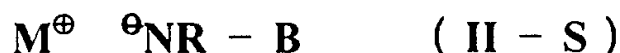
其中, 在式 (II), (II-S) 和 (III) 中, 符号 Ar, B 和 R 的定义同式 (IV) 中所述。

按此方法得到的氨基甲酸酯 (IV) 可以用常规方法中间分离出, 或者也可直接进一步加工。直接进一步加工能产生令人惊奇的优良产率, 并且无需进行花费巨大的工艺操作 (如变换溶剂或部分除去前一方法步骤中的副产物或助剂)。

因此, 本发明还提供了一釜法制备上述式 (I) 磺酰脲或其盐的方法, 该方法包括用碱 $\text{M}^{\oplus}\text{Base}^{\ominus}$ (其中 $\text{M}^{\oplus}$ 为阳离子等价物, $\text{Base}^{\ominus}$ 为含氧碱的阴离子等价物) 转化式 (II) 化合物:



形成相应的式 (II-S) 盐:



将所产生的反应混合物与式 (III) 碳酸二芳基酯反应:



其中 Ar 为未取代的或取代的芳基, 优选苯基, 形成式 (IV) 氨基甲酸酯:



并将所产生的反应混合物与式 (V) 磺酰胺反应:



并且任选随后分离式 (I) 化合物或其盐, 其中, 在式 (II), (II-S), (IV) 和 (V) 中, 符号 A, B 和 R 的定义同式 (I) 中所述。

本发明方法或上述一釜法通常是先通过用合适的含氧碱 $\text{M}^{\oplus}\text{Base}^{\ominus}$ (氧化物, 氢氧化物, 碳酸盐或醇盐) 在溶剂中对式 (II) 杂环胺脱质子化, 形成盐 (II-S) 来进行的。

合适的含氧碱 $\text{M}^{\oplus}\text{Base}^{\ominus}$ 的盐包括, 例如, 选自下述化合物的盐: 碱金属氧化物, 碱土金属氧化物, 碱金属氢氧化物 (如 NaOH 和 KOH), 碱土金属氢氧化物, 四烷基氢氧化铵, 碱金属醇盐 (例如乙醇钠, 甲醇钠, 乙醇钾, 甲醇钾, 异丙醇钠, 异丙醇钾, 叔丁醇钠, 叔丁醇钾以及类似的支链醇盐), 以及碱土金属醇盐, 优选碱金属醇盐 (钠和钾)。

合适的溶剂在所选择的温度下应能溶解或至少部分溶解反应物。合适的溶剂可以很容易地通过初步试验发现。特别优选在反应条件下呈惰性的有机溶剂, 尤其是非质子传递偶极溶剂及其混合物。

合适溶剂的实例一般包括:

- 醚, 如乙醚, 四氢呋喃(THF), 二恶烷, 二甘醇二甲醚和四甘醇二甲醚,
- 酰胺, 如二甲基甲酰胺 (DMF), 二甲基乙酰胺 (DMA) 和 N-甲基吡咯烷酮,
- 酮类, 如丙酮,
- 腈类, 如乙腈, 丙腈, 丁腈和苄腈,
- 亚砜和砜类, 如二甲亚砜 (DMSO) 和环丁砜,
- 卤代脂族和芳族烃, 如二氯甲烷和氯苯。

盐 (II-S) 的形成可以在较宽的温度范围内进行, 在每种情况

下，所采用的温度范围受所用溶剂熔点或沸点以及它们的溶解性质限制。通常，成盐温度为 -40°C 至所用特定溶剂的沸点，优选 -20°C 至所用特定溶剂的沸点，特别是 -10°C 至 $+100^{\circ}\text{C}$ 。

随后优选不进行中间分离，而将杂环胺盐（II-S）中的活性阴离子直接与碳酸二芳基酯（III）（如碳酸二苯酯）反应，产生相应的氨基甲酸酯（IV）。该反应可以在较宽的温度范围下进行，反应温度取决于所用的溶剂。例如，反应可以在下述温度范围下进行： -40°C 至 $+180^{\circ}\text{C}$ ，优选 -20 至 $+150^{\circ}\text{C}$ ，更优选 -10 至 100°C ，特别是 0 至 100°C 。

为进行阴离子（II-S）与碳酸二芳基酯（III）的反应，根据情况不同，加入干燥剂（例如分子筛(3A或4A)），或相转移催化剂（例如聚乙二醇醚，有机铵盐，冠醚等）对反应是有利的。

氨基甲酸酯（IV）随后可以用常规方法分离，例如，联合的温和的方法，如过滤溶液，用旋转蒸发器蒸发，重结晶，在不同pH值下提取，层析等。例如，可以以令人满意的纯度和收率制得4-甲氧基-6-甲基-2-苯氧基羰基氨基-1,3,5-三嗪($^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ ppm = 8.5 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 4.05 (s, 3H))。

反应物杂环胺（II）， $\text{M}^{\oplus}\text{Base}^{\ominus}$ 和碳酸二芳基酯（III）间的最佳用量比在每种情况下可能是不同的。例如，相对于胺（II），碱的适宜用量为等摩尔量或过量（如摩尔比为1:1至5:1，优选1:1至3:1）。而碳酸二芳基酯（III）的用量则不仅可以相对于胺（II）等摩尔量，也可以过量或不足量，它们之间的摩尔比优选为1:2至2:1，特别是1:1.5至1.5:1。

在本发明的一釜法方案中，中间形成的氨基甲酸酯（IV）无需进行中间分离而直接与式（V）磷酰胺反应。反应温度通常为 -40 至 180°C ，优选 -20 至 150°C ，特别是 0 至 80°C 。

当反应结束后，式（I）磷酰脲或其盐（I-S）可任意地用常规纯化步骤分离。

例如，为得到中性磷酰脲，可以先过滤反应混合物，随后将滤液

小心地倾入到含水稀酸中，如稀盐酸或甲酸。尔后将分离出的产物用如水和/或一种或多种有机溶剂（例如，醇类（如甲醇，乙醇和异丙醇）；醚类（如乙醚和叔丁基甲基醚）；酮（如丙酮）；酯（如乙酸乙酯和乙酸甲酯））洗涤，并干燥，所需产物能够以良好的收率和优良的纯度（通常大于 90 % 纯度）得到。

另一方面，也可以将滤液加到有机溶剂（如甲苯，叔丁基甲基醚，乙酸甲酯或乙酸乙酯）和含水稀酸的两相体系中。随后以良好的纯度和收率直接得到已分离出的磺酰脲。

为得到式（I）化合物的盐，不用先酸化反应混合物就可进行产物分离。式（I）磺酰脲的盐可例如按照下述方法分离：

当反应结束后，过滤混合物，然后向滤液中加入非极性有机溶剂以降低盐在反应混合物中的溶解度。另一方面，也可以通过蒸发挥发性组分浓缩反应混合物。随后通过与有机溶剂（如甲醇，乙醚，乙酸乙酯，乙酸甲酯，乙醇，叔丁基甲基醚）或溶剂混合物搅拌，纯化已分离出的磺酰脲盐。

为进行氨基甲酸酯（IV）与磺酰胺（V）的反应，根据情况不同，加入干燥剂（例如分子筛（3Å或 4Å）），或相转移催化剂（例如聚乙二醇醚，有机铵盐，冠醚等）对反应比较有利。

反应物磺酰胺（V），碳酸二芳基酯（III），杂环胺（II）和碱 M^+Base^- 间的用量比在每种情况下可以是不同的。优选磺酰胺（V）与式（III）或（II）反应物间的用量摩尔比在每种情况下为 1:0.8 至 1: 3.5，特别是 1: 1 至 1: 2。

在式（I）以及所有下述各式中，烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基氨基和烷硫基以及相应的不饱和和/或取代的基团的碳架在所有情况下均为直链或支链。除非明确说明，这些基团中一般优选例如有 1 至 6 个碳原子或（在不饱和基团情况下）含有 2 至 6 个碳原子的低级碳架。

卤素是指例如氟，氯，溴或碘，卤代烷基、-链烯基和-炔基分别是指被卤素（优选被氟，氯和/或溴，特别是被氟或氯）部分或全部

取代的烷基、链烯基和炔基。

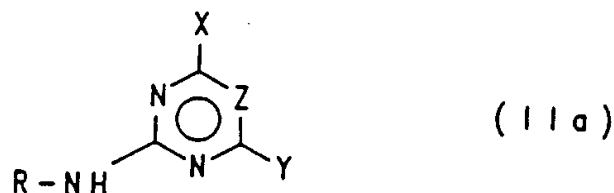
芳香碳环基(=芳基)是指单-, 双-或多环芳香体系, 例如苯基, 萘基, 四氢化萘基, 茚基, 2, 3-二氢化茚基, 并环戊二烯基, 芴基等, 优选苯基。

杂环基或杂环(杂环基)可以是饱和的, 不饱和的或杂芳香族的; 优选环中含有一个或多个杂原子, 这些杂原子还包括取代的杂原子, 它们优选选自 N, O, S, SO 和 SO₂; 例如, 所述杂环基可以为含有 3 至 7 个环原子的脂族杂环基或含有 5 或 6 个环原子的杂芳基, 并含有 1, 2 或 3 个杂原子。例如, 杂环基可以为杂芳族基或环(杂芳基), 如单-, 双-或多环芳香体系, 其中至少一个环含有一个或多个杂原子(如吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吡嗪基, 噻吩基, 噻唑基, 恶唑基, 呋喃基, 吡咯基, 吡唑基和咪唑基), 或为部分或全部氢化的基团(如环氧乙烷基, 吡咯烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 二氧戊环基, 吗啉基和四氢呋喃基)。

对于取代的芳基或杂芳基, 可能的取代基例如包括: 一个或多个, 优选 1, 2 或 3 个选自下文所述的基团: 卤素, 烷基, 卤代烷基, 烷氧基, 卤代烷氧基, 烷硫基, 羟基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, 叠氮基, 烷氧羰基, 烷基羰基, 甲酰基, 氨基甲酰基, 单-和二烷基氨基羰基, 取代氨基(如酰氨基和单-和二烷基氨基), 以及烷基亚磺酰基, 卤代烷基亚磺酰基, 烷磺酰基和卤代烷磺酰基; 术语“取代的基”(如取代芳基等)中的取代基除上述含饱和烃的基团之外, 还包括相应的不饱和脂族基和芳基(如任选取代的链烯基、炔基、链烯氧基、炔氧基、苯基、苯氧基等)。就含碳原子的基团来说, 优选含有 1 至 4 个碳原子, 特别是含 1 或 2 个碳原子的基团。优选的取代基通常选自: 卤素(如氟和氯), C₁-C₄烷基(优选甲基或乙基), C₁-C₄卤代烷基(优选三氟甲基), C₁-C₄烷氧基(优选甲氧基或乙氧基), C₁-C₄卤代烷氧基, 硝基和氰基。本文中特别优选的取代基包括甲基, 甲氧基和氯。

适合于本发明方法的式(II)化合物为伯或仲氨基嘧啶和-三

嗟，其中杂环可以是未取代的或取代的。例如，典型的胺为式(IIa)化合物：



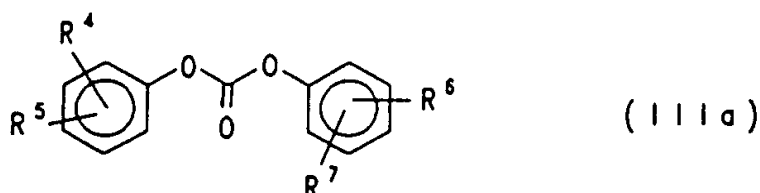
其中：

R 为氢， $C_1 - C_5$ 烷基， $C_1 - C_5$ 卤代烷基， $C_1 - C_5$ 烷氧基或 $C_1 - C_5$ 卤代烷氧基，优选氢或 $C_1 - C_4$ 烷基，

X 和 Y 彼此独立为氢，卤素， $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷氧基， $C_1 - C_6$ 烷硫基，单-或二- ($C_1 - C_4$ 烷基) 氨基，其中所述最后六个基团中的每一个的烷基部分为未取代的或被一个或多个选自卤素， $C_1 - C_4$ 烷氧基， $C_1 - C_4$ 卤代烷氧基和 $C_1 - C_4$ 烷硫基的基团取代，或为 $C_3 - C_6$ 环烷基， $C_2 - C_6$ 链烯基， $C_2 - C_6$ 炔基， $C_2 - C_6$ 链烯氧基或 $C_2 - C_6$ 炔氧基，和

Z 为 CH 或 N。

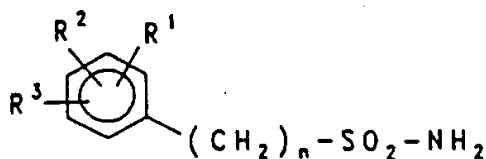
取代或未取代的式 (III) 碳酸二芳基酯，特别是碳酸二苯酯，适于用作本发明方法中的试剂。优选的化合物为式(IIIa)化合物：



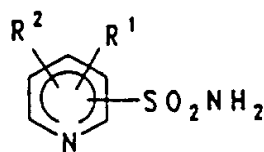
其中：

R^4 ， R^5 ， R^6 和 R^7 彼此独立地为氢，卤素， $C_1 - C_4$ 烷基， $C_1 - C_4$ 卤代烷氧基， $C_1 - C_4$ 卤代烷基， $C_1 - C_4$ 烷氧基，硝基或 CN。

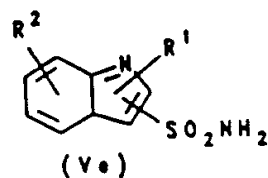
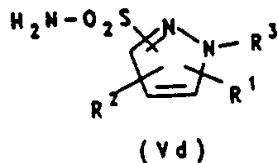
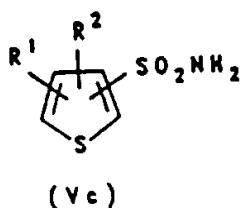
优选的式 $A-SO_2NH_2$ (V) 芳族或杂芳族磺酰胺为式(Va)至(Ve)化合物：



(Va)



(Vb)



其中:

n 为 0 或 1,

R^1 为 H, OH, CO_2H , $CONH_2$, 卤素, CN, NO_2 , NH_2 , SO_2NH_2 , $C_1 - C_6$ 烷基, $C_2 - C_6$ 链烯基, $C_2 - C_6$ 炔基, $C_3 - C_7$ 环烷基, $C_4 - C_{10}$ 环烷基烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, $C_2 - C_6$ 链烯氧基, $C_2 - C_6$ 炔氧基, $C_3 - C_7$ 环烷氧基, $C_4 - C_{10}$ 环烷基烷氧基, 单一或二- ($C_1 - C_4$ 烷基) 氨基, $C_1 - C_6$ 烷硫基, $C_1 - C_6$ 烷基亚磺酰基, $C_1 - C_6$ 磺酰基, $C_2 - C_6$ 链烯基亚磺酰基, $C_2 - C_6$ 链烯基磺酰基, $C_2 - C_6$ 链烯硫基, $C_2 - C_6$ 炔硫基, $C_2 - C_6$ 炔基亚磺酰基, $C_2 - C_6$ 炔磺酰基, $C_3 - C_7$ 环烷基磺酰基, $C_4 - C_9$ 环烷基烷基磺酰基, $C_1 - C_6$ 烷氧羰基, $C_2 - C_6$ 链烯氧基羰基, $C_2 - C_6$ 炔氧基羰基, $C_3 - C_7$ 环烷氧基羰基, 单一或二- ($C_1 - C_4$ 烷基) 氨基羰基或单一或二- ($C_1 - C_4$ 烷基) 氨基磺酰基, 其中所述最后 31 个基团中的每一个均为未取代的或被一个或多个选自下述的基团取代: 卤素, CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $C_1 - C_3$ 烷氧基, $C_1 - C_3$ 卤代烷氧基, $C_1 - C_3$ 烷硫基, $C_1 - C_3$ 卤代烷硫基, 苯基, $COOCH_3$, $COOC_2H_5$, $CONH_2$, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, SO_2CH_3 , $SO_2C_2H_5$, $SOCH_3$ 和 SOC_2H_5 ,

R^2 为 H, OH, NH_2 , 单一或二- ($C_1 - C_4$ 烷基) 氨基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, $C_2 - C_4$ 链烯氧基, $C_2 - C_4$ 炔氧基, 其中上述最后 5 个基团中的每一个均为未取代的或被一个或多个选自卤素, CN, $C_1 - C_3$ 卤代烷基, $C_1 - C_3$ 烷氧基和 $C_1 - C_3$ 卤代烷氧基的基团取代, 或为 $NR'R''$, $CH_2NR'R''$, 卤素, CN, NO_2 或杂环基,

其中

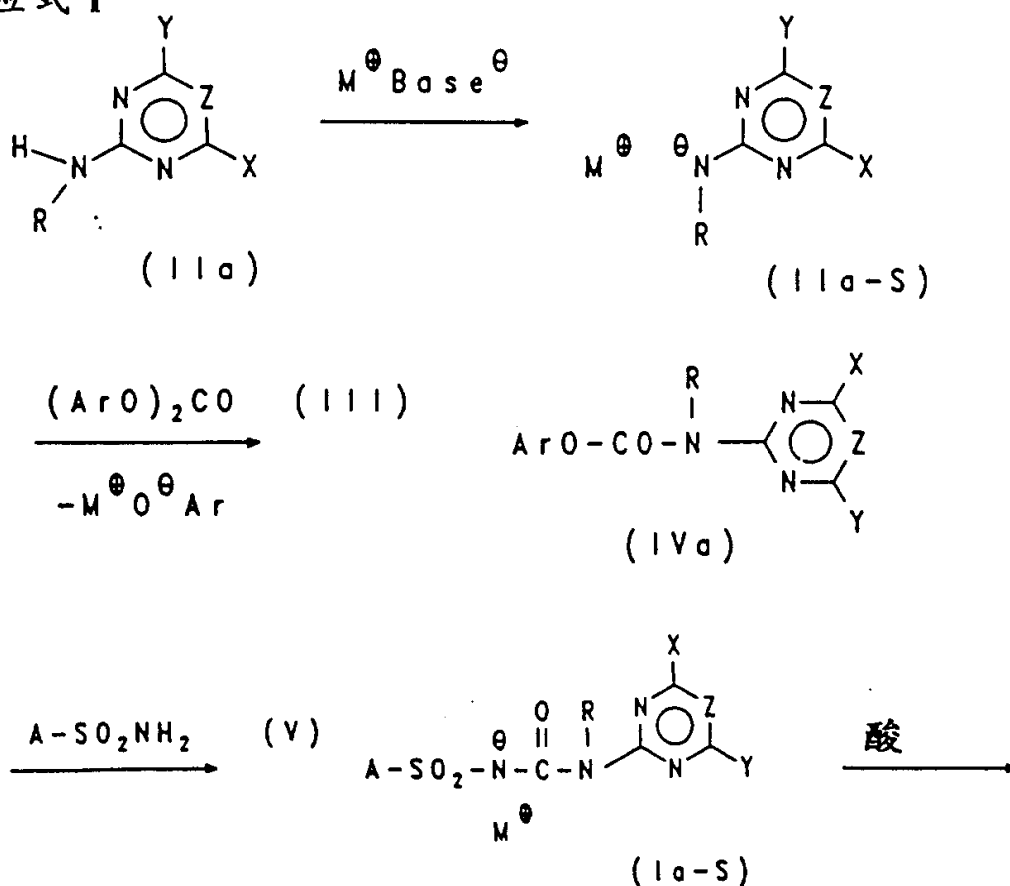
R' 为 H, OH, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_5$ 烷氧基, $C_3 - C_7$ 环烷基或 $C_4 - C_8$ 环烷基烷基, 其中所述的最后 4 个基团为未取代的或被一个或多个选自卤素, $C_1 - C_3$ 卤代烷基, $C_1 - C_3$ 烷氧基和 $C_1 - C_3$ 卤代烷氧基的基团取代, 和

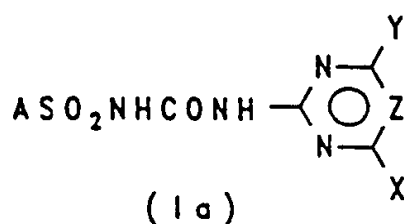
R'' 为酰基, 如 $CO-NH_2$, CHO , $C_1 - C_6$ 烷基羰基, $C_1 - C_6$ 烷氧基羰基, $C_3 - C_7$ 环烷基羰基, $C_4 - C_9$ - 环烷基羰基, $C_3 - C_7$ 环烷氧基羰基, $C_4 - C_9$ 环烷基烷氧基羰基, $C_1 - C_6$ 烷磺酰基, 单-或二- ($C_1 - C_4$ - 烷基) 氨基羰基或单-或二- ($C_1 - C_4$ - 烷基) 氨基磺酰基, 其中所述最后 11 个基团中的每一个均为未取代的或被一个或多个选自卤素, $C_1 - C_3$ 烷氧基和 $C_1 - C_3$ 卤代烷氧基的基团取代, 或

NR' R'' 为取代或未取代的胍基, 和

R^3 为 H, 卤素, $C_1 - C_3$ 烷基, $C_1 - C_3$ - 卤代烷基, $C_1 - C_3$ 烷氧基, $C_1 - C_3$ - 卤代烷氧基, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 或 CN 。

本发明方法借助某些式 (II) 嘧啶和三嗪化合物用反应式 1 概述。
反应式 1





按照本发明方法进行的式 (I) 磺酰脲的合成克服了上述现有方法的缺点，如避免了使用高毒性或危险的化学药品（例如光气或碱金属氢化物，如氢化钠）。此外，按照本发明方法，溶解性不好的杂环胺（如 2-氨基-4-甲氧基-6-甲基三嗪）也可以以极高的收率转化成磺酰脲。

下述实施例中，如果没有另加说明，数量值和数量比（如百分比）均按重量计。

实施例 1

2-[[[(4-甲氧基-6-甲基-1, 3, 5-三嗪-2-基)-氨基]-羰基]-氨基]-磺酰基]-4-碘苯甲酸甲酯

将 2.85g 2-氨基-4-甲氧基-6-甲基-1, 3, 5-三嗪放入 40ml 二甲基乙酰胺(DMA)中，随后加入 2.22g 叔丁醇钠。搅拌混合物 30 分钟后，冷却至 5℃，加入 4.94g 碳酸二苯酯，室温搅拌此混合物 1 小时，然后在 0℃ 下滴加到含 5.00g 2-氨基磺酰基-4-碘苯甲酸甲酯(92.5 % 纯度)和 15ml DMA 的溶液中。室温搅拌混合物 2 小时后，从反应混合物中滤出固体，将滤液加到含有 200ml 冰水和 10ml 浓盐酸的混合物中。分离出的脲用水，甲醇和二异丙醚洗涤，随后干燥。从而得到所需的磺酰脲，收率 70 % (5.2g, 纯度: 93.3% (HPLC))；¹H-NMR (D₆-DMSO, 200MHz) δ (ppm)= 12.6 (s, 1H), 11.2 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.2 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 2.5 (s, 3H).

实施例 2

2 - [4-(4-甲氧基-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-基)-氨基]-羧基]-氨基]-磺酰基]-4-碘苯甲酸甲酯

室温下，将 2.59g 叔丁醇钾加到 2.85g 2-氨基-4-甲氧基-6-甲基-1,3,5-三嗪在 40ml 二甲基乙酰胺(DMA)中的悬浮液内。随后在约 5℃ 下向此混合物内滴加 4.94g 碳酸二苯酯的 20ml DMA 溶液。其后在约 5℃ 下将所形成的混合物滴加到 5.00g 2-氨基磺酰基-4-碘苯甲酸甲酯(92.5%纯度)在 15ml DMA 中的溶液中。当反应结束后，通过硅藻土(®Celite)过滤混合物。将滤液加到含 200ml 冰水和 10ml 浓盐酸的溶液中，随后将分离出的粗产物通过与甲醇和二异丙醚一同搅拌纯化，干燥。收率：4.50g (理论值的 66%)。

实施例 3

2 - [4-(4-甲氧基-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-基)-氨基]-羧基]-氨基]-磺酰基]-4-碘苯甲酸甲酯

室温及剧烈搅拌下，将 0.96g 叔丁醇钠加到 1.05g 2-氨基-4-甲氧基-6-甲基-1,3,5-三嗪在 20ml 二甲基乙酰胺(DMA)中的悬浮液内。然后在冰浴冷却下，于 7 分钟内加入 1.12g 碳酸二苯酯的 10ml DMA 溶液。随后在此温度下搅拌混合物 15 分钟。尔后在 7 分钟内滴加入 1.84g 2-氨基磺酰基-4-碘苯甲酸甲酯(92.5%纯度)的 DMA 溶液。当反应结束后，将反应混合物按实施例 1 中所述进行后处理。从而得到 1.47g 所需产物 (理论值的 58%)。

实施例 4

2 - [4-(4-甲氧基-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-基)-氨基]-羧基]-氨基]-磺酰基]-4-碘苯甲酸甲酯

室温下，将 5.09g 叔丁醇钠加到 3.69g 2-氨基-4-甲氧基-6-甲基-1,3,5-三嗪在 100ml DMA 中的悬浮液内。在冷却到 3-7℃ 后，滴加入 5.64g 碳酸二苯酯的 50ml DMA 溶液。随后在此温度下搅拌反应混合物 15 分钟。然后在 3-7℃ 下将所形成的反应混合物

滴加到含 8.85g 2-氨基磺酰基-4-碘苯甲酸甲酯和 50ml DMA 的溶液内。当反应混合物在 3℃ 搅拌 1 小时以及在室温搅拌 2 小时后，减压蒸除挥发性组分。将残留物溶于 250ml 水中，用浓盐酸酸化(pH=2-3)。分离出的粗产物用甲醇和二异丙醚洗涤。干燥后，得到 8.4g 所需产物(纯度>92%)。

实施例 5

2-[[[(4-氯-6-甲氧基嘧啶-2-基)-氨基]-羰基]-氨基]-磺酰基]苯甲酸甲酯

将 2.03g 叔丁醇钠加到 1.68g 2-氨基-4-氯-6-甲氧基嘧啶在 30ml DMA 中的悬浮液内。室温搅拌反应混合物 30 分钟后，将反应混合物在 3-7℃ 下滴加到含 1.68g 碳酸二苯酯和 25ml DMA 的溶液内。随后使反应混合物缓慢回复至室温，然后在 3-7℃ 下，将此混合物计量加到含 2.03g 2-氨基磺酰基苯甲酸甲酯和 20ml DMA 的溶液内。在此温度下搅拌反应混合物 2 小时后，进行减压浓缩，残留物吸收于水中，加入叔丁基甲基醚，混合物用浓盐酸酸化。分离出的固体用叔丁基甲基醚洗涤并干燥。从而得到 2.36g 所需产物(纯度>90%)。¹H-NMR (D₆-DMSO, 200MHz) δ (ppm)= 12.0 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.8 (m, 3H), 6.9 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.8 (s, 3H)。

对比实施例

2-[[[(4-甲氧基-6-甲基-1, 3, 5-三嗪-2-基)-氨基]-羰基]-氨基]-磺酰基]-4-碘苯甲酸甲酯

室温下，将 0.084g 氢化钠(60%纯度，在石蜡油中)加到 0.23g 2-氨基-4-甲氧基-6-甲基-1, 3, 5-三嗪在 3ml 二甲基乙酰胺(DMA)的悬浮液中，搅拌混合物至无气体逸出为止。然后在约 5℃ 下向此溶液内缓慢滴加入 0.44g 碳酸二苯酯在 1ml DMA 中的溶液。搅拌混合物 10 分钟后，用冰浴冷却，缓慢滴加入 0.68g 2-氨基磺酰基-4-碘苯甲酸甲酯(92.5%纯度)在 2ml DMA 中的溶液。当反应结束

后，将反应混合物加到含 30ml 冰水和 0.25ml 浓盐酸的溶液中。随后将分离出的粗产物通过用少量水，甲醇和二异丙醚洗涤纯化，并干燥。收率：0.47g（理论值的 46 %）。