



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006107291/04, 16.07.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 16.07.2004

(30) Конвенционный приоритет:
 11.08.2003 DE 10336716.0

(43) Дата публикации заявки: 20.09.2007

(45) Опубликовано: 10.01.2009 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: WO 02/057236 A, 25.07.2002. ASTLE,
 M.J. et al., J.ORG.CHEM., vol. 26, 1961,
 pp.4325-4327. RU 2194044 C2, 10.12.2002.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
 13.03.2006

(86) Заявка РСТ:
 EP 2004/007938 (16.07.2004)

(87) Публикация РСТ:
 WO 2005/016899 (24.02.2005)

Адрес для переписки:
 101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
 кв.15, ЕВРОМАРКПАТ, пат.пов. И.А.Веселицкой,
 рег. № 11

(72) Автор(ы):

ДОРШ Дитер (DE),
 ЦЕЦАННЕ Бертрам (DE),
 МЕДЕРСКИ Вернер (DE),
 ТСАКЛАКИДИС Кристос (DE),
 ВУРЦИГЕР Ханнс (DE)

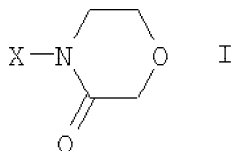
(73) Патентообладатель(и):

МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

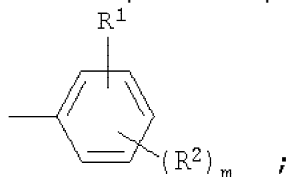
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-АРИЛМОРФОЛИНОНОВ, ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения соединений формулы I



в которой X представляет собой



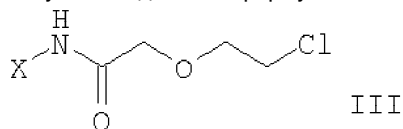
R¹ представляет собой NO₂, CN, COOR³,
 CON(R³)₂, COR³, SO₂R⁴, SO₂N(R³)₂, CF₃, F или

Cl, R² представляет собой H, Hal, A, OR³, N(R³)₂,
 NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA,
 NR³CON(R³)₂, NR³COOR³,
 NR³SO₂A, -C(R⁵)₂-Ar, -[C(R⁵)₂]_n-Het, -
 [C(R⁵)₂]_n-циклоалкил, COR³, SO₂N(R³)₂ или
 SO₂R⁴, R³ представляет собой H, A, -[C(R⁵)₂]_n-Ar
 или -[C(R⁵)₂]_n-Het, R⁴ представляет собой A, -
 [C(R⁵)₂]_n-Ar или -[C(R⁵)₂]_n-Het, R⁵ представляет
 собой H или A', Ar представляет собой фенил,
 который незамещен или моно-, ди- или тризамещен
 Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂,
 NR⁵COA, NR⁵SO₂A, COR⁵, SO₂N(R⁵)₂ или S(O)_nA,
 Het представляет собой моно- или бициклический
 насыщенный, ненасыщенный или ароматический
 гетероцикл, содержащий 1-4 атома N, O и/или S,
 который незамещен или моно- или дизамещен Hal,

A, OR^5 , $N(R^5)_2$, NO_2 , CN , $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, NR^5COA , NR^5SO_2A , COR^5 , $SO_2N(R^5)_2$, $S(O)_nA$ и/или карбонильным кислородом ($=O$), A' представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, A представляет собой неразветвленный, разветвленный или циклический алкил, содержащий 1-12 атомов углерода, в котором одна или две CH_2 -группы могут быть заменены атомами O или S и/или группами $-CH=CH-$ и/или дополнительно 1-7 атомов H могут быть заменены F , NaI представляет собой F , Cl , Br или I , n представляет собой 0, 1 или 2, m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4, и их солей, который характеризуется тем, что

а) соединение формулы II $[X-NH_2]$, в которой

X имеет значения, указанные выше, подвергают реакции с 5-хлор-2,3-дигидро-1,4-диоксином, получая соединение формулы III



в которой X имеет значения, указанные выше,

б) затем соединение формулы III циклизуют, получая соединение формулы I, и в) это соединение необязательно превращают в его соль путем превращения основания или кислоты формулы I в одну из его солей. Также описываются промежуточные соединения и способ их получения. 3 н. и 25 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006107291/04, 16.07.2004**(24) Effective date for property rights: **16.07.2004**(30) Priority:
11.08.2003 DE 10336716.0(43) Application published: **20.09.2007**(45) Date of publication: **10.01.2009 Bull. 1**(85) Commencement of national phase: **13.03.2006**(86) PCT application:
EP 2004/007938 (16.07.2004)(87) PCT publication:
WO 2005/016899 (24.02.2005)

Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, EVROMARKPAT, pat.pov. I.A.Veselitskoj,
reg. № 11**

(72) Inventor(s):

**DORSh Diter (DE),
TsETsANNE Bertram (DE),
MEDERSKI Verner (DE),
TSAKLAKIDIS Kristos (DE),
VURTslGER Khanns (DE)**

(73) Proprietor(s):

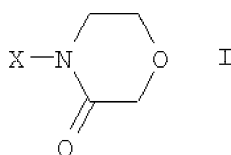
MERK PATENT GMBKh (DE)

(54) **METHOD OF OBTAINING N-ARYLMORPHOLINONS, INTERMEDIATE COMPOUNDS AND METHODS OF OBTAINING THEM**

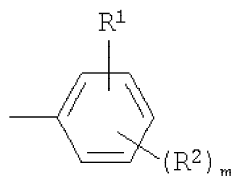
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: in method of obtaining compounds of formula I

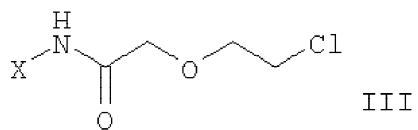


X represents

, R¹ represents NO₂, CN,

COOR³, CON(R³)₂, COR³, SO₂R⁴, SO₂N(R³)₂, CF₃,
F or Cl, R² represents H, Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂,
CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂,
NR³COOR³, NR³SO₂A, -[C(R⁵)₂]_n-Ar, -
[C(R⁵)₂]_n-Het, -[C(R⁵)₂]_n-cycloalkyl, COR³, SO₂N(R³)₂
or SO₂R⁴, R³ represents H, A, -[C(R⁵)₂]_n-Ar or -
[C(R⁵)₂]_n-Het, R⁴ represents A, -[C(R⁵)₂]_n-Ar or -
[C(R⁵)₂]_n-Het, R⁵ represents H or A', Ar

represents phenyl, which is unsubstituted or mono-, di- or tri- substituted with Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, COR⁵, SO₂N(R⁵)₂ or S(O)_nA, Het represents mono- or bicyclic saturated, unsaturated or aromatic heterocycle, containing 1-4 atoms of N, O and/or S, which is unsubstituted or mono- or di-substituted with Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, COR⁵, SO₂N(R⁵)₂, S(O)_nA and/or (=O), carbonyl oxygen A' represents unbranched or branched alkyl, containing 1-6 carbon atoms, A represents unbranched, branched or cyclic alkyl, containing 1-12 carbon atoms, in which one or two CH₂ groups can be substituted with O or S atoms and/or groups -CH=CH- and/or additionally 1-7 H atoms can be substituted with F, Hal represents F, Cl, Br or I, n represents 0, 1 or 2, m represents 0, 1, 2, 3 or 4, and their salts, which is characterized by the following: a) compound of formula II [X-NH₂] in which X has values given above, is subjected to reaction with 5-chlor-2,3-dihydro-1,4-dioxin obtaining compound of formula III



, in which

formula III is cycled, obtaining compound of formula I, and c) said compound is optionally converted into its salt by converting base or acid of formula I into one of its salts.

EFFECT: improvement of compounds properties.

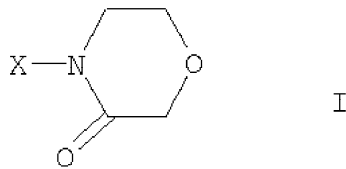
28 cl, 11 ex

X has values given above, b) then compound of

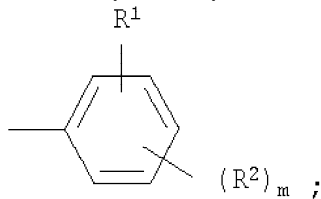
RU 2 3 4 3 1 4 9 C 2

RU 2 3 4 3 1 4 9 C 2

Изобретение относится к способу получения соединений формулы I



в которой X представляет собой



15 R^1 представляет собой NO_2 , CN , $COOR^3$, $CONR(R^3)_2$, COR^3 , SO_2R^4 , $SO_2N(R^3)_2$, CF_3 , F или Cl ,

R^2 представляет собой H , Hal , A , OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3COOR^3 , NR^3SO_2A , $-[C(R^5)_2]_n-Ar$, $-[C(R^5)_2]_n-Het$, $-[C(R^5)_2]_n$ -циклоалкил, COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$ или SO_2R^4 ,

20 R^3 представляет собой H , A , $-[C(R^5)_2]_n-Ar$ или $-[C(R^5)_2]_n-Het$,

R^4 представляет собой A , $-[C(R^5)_2]_n-Ar$ или $-[C(R^5)_2]_n-Het$,

R^5 представляет собой H или A' ,

25 Ar представляет собой фенил, который незамещен или моно-, ди- или тризамещен Hal , A , OR^5 , $N(R^5)_2$, NO_2 , CN , $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, NR^5COA , NR^5SO_2A , COR^5 , $SO_2N(R^5)_2$ или $S(O)_nA$,

Het представляет собой моно- или бициклический насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий 1-4 атома N , O и/или S , который незамещен или моно- или дизамещен Hal , A , OR^5 , $N(R^5)_2$, NO_2 , CN , $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, NR^5COA , NR^5SO_2A , COR^5 , $SO_2N(R^5)_2$, $S(O)_nA$ и/или карбонильным кислородом ($=O$),

30 A' представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода,

A представляет собой неразветвленный, разветвленный или циклический алкил, содержащий 1-12 атомов углерода, в котором одна или две CH_2 -группы могут быть заменены атомами O или S и/или группами $-CH=CH-$ и/или дополнительно 1-7 атомов H могут быть заменены F ,

Hal представляет собой F , Cl , Br или I ,

n представляет собой 0, 1 или 2,

m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4,

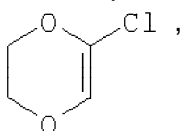
и их солей, который характеризуется тем, что

40 а) соединение формулы II

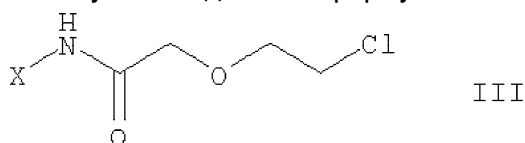


в которой X имеет значения, указанные выше,

подвергают реакции с 5-хлор-2,3-дигидро-1,4-диоксином



получая соединение формулы III



в которой X имеет значения, указанные выше,
 б) затем соединение формулы III циклизуют, получая соединение формулы I, и
 в) это соединение необязательно превращают в его соль путем превращения основания или кислоты формулы I в одну из его солей.

5 Объектом изобретения является выявление новых улучшенных способов получения предшественников ингибиторов фактора Ха.

По сравнению со способами, известными из уровня техники, способ согласно изобретению является более коротким и более эффективным.

Ингибиторы фактора Ха могут применяться для лечения и профилактики
 10 тромбоэмболических заболеваний, таких как тромбоз, инфаркт миокарда, атеросклероз, воспаление, апоплексия, стенокардия, рестеноз после пластических операций на сосудах и перемежающаяся хромота.

Фактор Ха представляет собой одну из протеаз, вовлеченных в сложный процесс свертывания крови. Фактор Ха катализирует превращение протромбина в тромбин.

15 Тромбин расщепляет фибриноген на мономеры фибрина, которые, после поперечного сшивания, инициируют образование тромба. Активация тромбина может приводить к возникновению тромбоэмболических заболеваний.

Однако ингибирование тромбина может ингибировать образование фибрина, вовлеченного в процесс образования тромбов.

20 Ингибирование тромбина может быть определено, например, при помощи метода G.F.Cousins и др. в *Circulation*, 1996, 94, 1705-1712.

Таким образом, ингибирование фактора Ха может предотвращать образование тромбина.

Ингибирование фактора Ха и измерение антикоагуляционной и антитромботической
 25 активности может быть определено с помощью традиционных способов *in vitro* или *in vivo*. Подходящий способ описан, например, J. Hauptmann и др. в *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223.

Ингибирование фактора Ха может быть измерено, например, с помощью метода T. Hara и др. в *Thromb. Haemostas*, 1994, 71, 314-319.

30 Фактор коагуляции VIIa инициирует внешнюю часть каскада свертывания крови после связывания с тканевым фактором и вносит свой вклад в активацию фактора X с получением фактора Ха. Таким образом, ингибирование фактора VIIa предотвращает образование фактора Ха и соответственно последующее образование тромбина.

Ингибирование фактора VIIa и измерение антикоагуляционной и антитромботической
 35 активности может быть определено с помощью традиционных способов *in vitro* или *in vivo*. Традиционный способ для определения ингибирования фактора VIIa описан, например, H.F.Ronning и др. в *Thrombosis Research*, 1996, 84, 73-81.

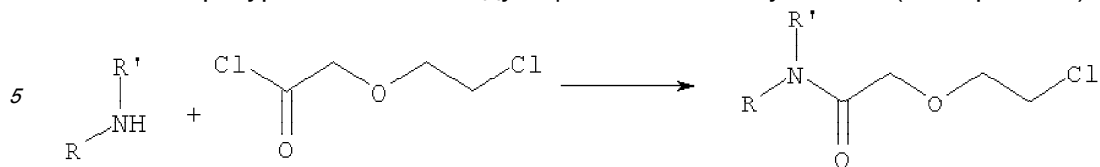
Фактор коагуляции IXa генерируется во внутреннем каскаде свертывания крови и также вовлекается в активацию фактора X с получением фактора Ха. Следовательно,
 40 ингибирование фактора IXa может предотвращать образование фактора Ха другим путем.

Ингибирование фактора IXa и измерение антикоагуляционной и антитромботической активности может быть определено с помощью традиционных способов *in vitro* или *in vivo*. Подходящий способ описан, например, J.Chang и др. в *Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273, 12089-12094.

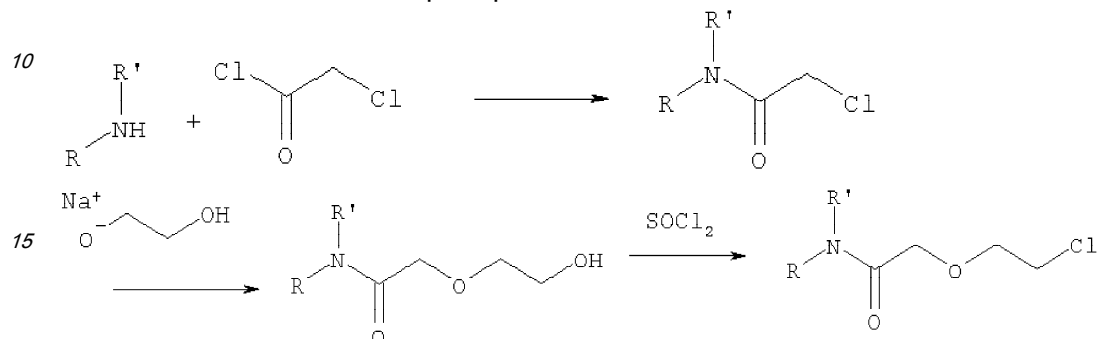
45 Корреляция между соотношением тканевого фактора TF/фактора VIIa и развитием различных видов злокачественных опухолей продемонстрирована T.Taniguchi и N.R.Lemoine в *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59. В публикациях, приведенных ниже, описано противоопухолевое действие TF-VII и ингибиторы фактора Ха для опухолей разных типов:

50 K.M.Donnelly и др. в *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 1041-1047;
 E.G.Fischer и др. в *J. Clin. Invest.* 104:1213-1221 (1999);
 B.M.Mueller и др. в *J. Clin. Invest.* 101:1372-1378 (1998);
 M.E.Bromberg и др. в *Thromb. Haemost.* 1999; 82:88-92.

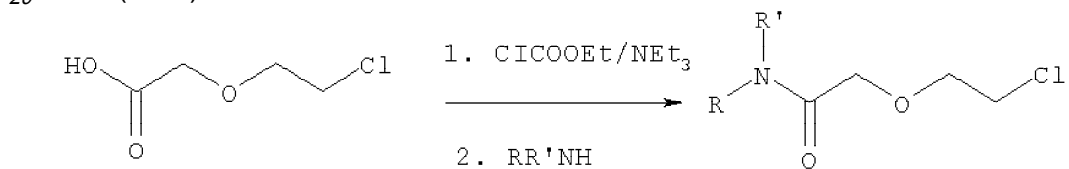
В заявке WO 02/057236 описаны другие способы и предшественники морфолинона. Из литературы известны следующие способы получения 2-(2-хлорэтокси)ацетамидов:



Этот способ описан, например, в US 3074939, BE 776767 и DE 1922613.



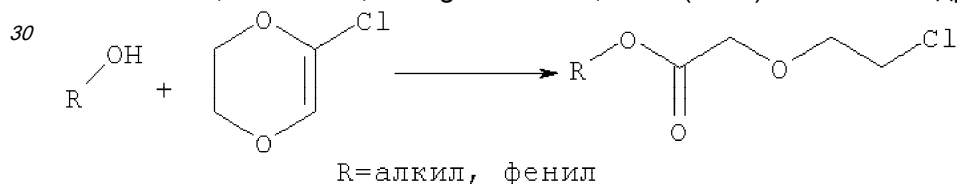
Этот способ описан, например, в G.May, D.Peteri, *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 23, 718 (1973).



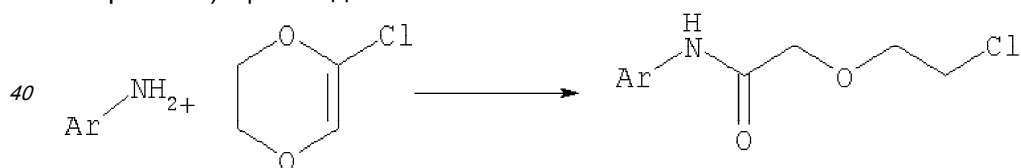
Этот способ описан, например, в DE 2150075.

Однако эти способы имеют недостатки. В частности, необходимо осуществлять много стадий реакции или использовать дорогие исходные вещества.

M.J.Astle, J.D.Welks, *J. Org. Chem.* 26, 4325 (1961) описали следующее взаимодействие:



35 Нами неожиданно было обнаружено, что ариламины, при условии, что они имеют $pK_a \leq 3$, также взаимодействуют с 2-хлордиоксеном с образованием 2-(2-хлорэтокси)ацетамидов.



Принимая во внимание M.J.Astle, J.D.Welks, *J. Org. Chem.* 26, 4325 (1961), это является совершенно неожиданным, так как амины, такие как аммиак, бензиламин, 8-аминохинолин или 4-метоксианилин, не реагируют или реагируют очень плохо.

Сравнение значений pK_a :

Бензиламин	9,5
Аммиак	9,24
8-Аминохинолин	0,7 (NH _a группа) и 4,0 (азот хинолина)

Щелочной азот хинолина предотвращает реакцию.

4-Метоксианилин	5,4
4-Нитроанилин	1,0
4-Цианоанилин	1,7

3-Нитроанилин	2,5
2-Метил-4-нитроанилин	1,04
Метил-4-аминобензоат	1,5
4-Аминобензофенон	2,2
2-Нитроанилин	-0,23

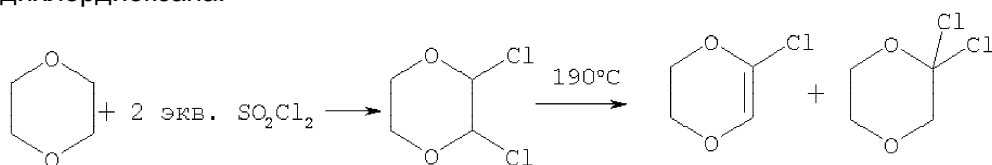
5

В этой реакции благоприятным является добавление кислоты, например кислоты Бренстеда, такой как соляная кислота, или кислоты Льюиса, или альтернативно добавление 2,2-дихлордиоксена, соединения, которое, как известно из литературы (R.K.Summerbell, H.E.Lunk, J. Am. Chem. Soc. 79, стр.4802, 1957), быстро диссоциирует на хлористый водород и 2-хлордиоксен. Реакцию можно осуществлять во многих растворителях, например в толуоле, ацетонитриле, диоксане, но также и в массе, то есть без растворителя. Обычно температура реакции составляет от 0 до 150°C, как правило, около 80°C, например в интервале 70-90°C.

10

Преимущество этого способа состоит в легкой доступности 2-хлордиоксена или 2,2-дихлордиоксана.

15



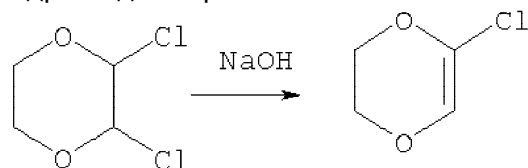
20

Получение 2,3-дихлордиоксана описано, например, в M.Iyoda и др., Heterocycles, 54, стр.833, 2001. Термическое элиминирование хлористого водорода описано в US 2756240. С помощью этого способа получают 2-хлордиоксен, который загрязнен в определенном соотношении 2,2-дихлордиоксаном (обычно от 5 до 50%).

25

N.V.Kuznetsov, I.I.Krasavtsev, Sov. Prog. Chem. (английский перевод.), 44, стр.77, 1987, описали способ получения 2-хлордиоксена из 2,3-дихлордиоксана с помощью гидроксида натрия.

30

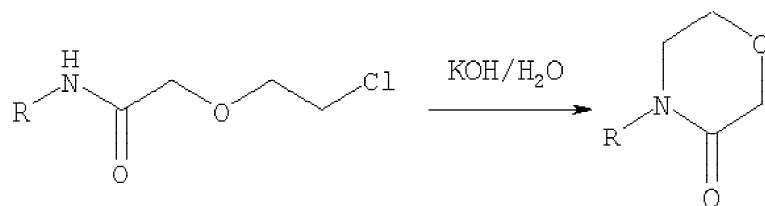


До настоящего времени циклизация хлорэтоксияцетамидов с получением морфолинонов была описана только в двух публикациях: в DE 922613 и L.Fumagalli и др. Pharmazie 30, 78 (1975).

35

В обоих случаях использовали производные трийодбензойной кислоты и трийодфенилалкановой кислоты.

40



Однако этот способ пригоден только для тех субстратов, которые водорастворимы, как в вышеуказанных документах, в которых R всегда содержит свободную карбоксильную группу.

45

Авторами было обнаружено, что хлорэтоксияцетамиды предпочтительно могут циклизоваться с образованием морфолинонов с помощью слабых оснований, таких как, например, карбонат цезия или карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил.

50

Выше и в дальнейшем А представляет собой алкил, который является неразветвленным (линейным) или разветвленным и имеет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода. А предпочтительно представляет собой метил, кроме того, этил, пропил,

изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, кроме того, также пентил, 1-, 2- или 3-метилбутил, 1,1-, 1,2- или 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1-, 2-, 3- или 4-метилпентил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- или 3,3-диметилбутил, 1- или 2-этилбутил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2- или 1,2,2-

5 триметилпропил, более предпочтительно, например, трифторметил.

А наиболее предпочтительно представляет собой алкил, содержащий 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, предпочтительно метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил или трифторметил.

10 А' предпочтительно представляет собой алкил, содержащий 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, предпочтительно метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил или трифторметил.

Циклоалкил имеет 3-7 атомов углерода и предпочтительно представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Hal предпочтительно представляет собой F, Cl или Br, но также и I.

15 R^1 предпочтительно представляет собой NO_2 , CN, COOH, COOR³, COR³ или Cl.

R^2 предпочтительно представляет собой H, Hal или A.

R^3 предпочтительно представляет собой H, A' или $-[C(R^5)_2]_n-Ar$.

R^4 предпочтительно представляет собой A.

20 Ar представляет собой, например, фенил, о-, м- или п-толил, о-, м- или п-этилфенил, о-, м- или п-пропилфенил, о-, м- или п-изопропилфенил, о-, м- или п-трет-бутилфенил, о-, м- или п-гидроксифенил, о-, м- или п-нитрофенил, о-, м- или п-аминофенил, о-, м- или п-(N-метиламино)фенил, о-, м- или п-(N-метиламинокарбонил)фенил, о-, м- или п-ацетамидофенил, о-, м- или п-метоксифенил, о-, м- или п-этоксифенил, о-, м- или п-этоксикарбонилфенил, о-, м- или п-(N,N-диметиламино)фенил, о-, м- или п-(N,N-диметиламинокарбонил)фенил, о-, м- или п-(N-этиламино)фенил, о-, м- или п-(N,N-диэтиламино)фенил, о-, м- или п-фторфенил, о-, м- или п-бромфенил, о-, м- или п-хлорфенил, о-, м- или п-(метилсульфонамидо)фенил, о-, м- или п-(метилсульфонил)фенил, более предпочтительно 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дифторфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дихлорфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дибромфенил, 2,4- или 2,5-динитрофенил, 2,5- или 3,4-диметоксифенил, 3-нитро-4-хлорфенил, 3-амино-4-хлор-, 2-амино-3-хлор, 2-амино-4-хлор-, 2-амино-5-хлор- или 2-амино-6-хлорфенил, 2-нитро-4-N,N-диметиламино- или 3-нитро-4-N,N-диметиламинофенил, 2,3-диаминофенил, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- или 3,4,5-трихлорфенил, 2,4,6-триметоксифенил, 2-гидрокси-3,5-дихлорфенил, п-йодфенил, 3,6-дихлор-4-аминофенил, 4-фтор-3-хлорфенил, 2-фтор-4-бромфенил, 2,5-дифтор-4-бромфенил, 3-бром-6-метоксифенил, 3-хлор-6-метоксифенил, 3-хлор-4-ацетамидофенил, 3-фтор-4-метоксифенил, 3-амино-6-метилфенил, 3-хлор-4-ацетамидофенил или 2,5-диметил-4-хлорфенил.

40 Ar предпочтительно представляет собой, например, фенил, который незамещен или моно-, ди- или тризамещен Hal, A, OR⁵, SO₂A, COOR⁵ или CN. Ar более предпочтительно представляет собой, например, фенил, который незамещен или моно- или дизамещен Hal, A, OA, SO₂A, SO₂NH₂, COOR⁵ или CN, такой как, например, фенил, 2-метилсульфонилфенил, 2-аминосulфонилфенил, 2-, 3- или 4-хлорфенил, 4-метилфенил, 4-бромфенил, 3-фтор-4-метоксифенил, 4-трифторметоксифенил, 4-этоксифенил, 2-метоксифенил, 3-цианофенил или 4-этоксикарбонилфенил.

Ar наиболее предпочтительно представляет собой незамещенный фенил.

50 Het является незамещенным или моно- или дизамещен Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, COR⁵, SO₂N(R⁵)₂, S(O)_nA и/или карбонильным кислородом (=O) и представляет собой, например, 2- или 3-фурил, 2- или 3-тиенил, 1-, 2- или 3-пирролил, 1-, 2, 4- или 5-имидазолил, 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил, более

предпочтительно 1,2,3-триазол-1-, -4- или -5-ил, 1,2,4-триазол-1-, -3- или 5-ил, 1- или 5-тетразолил, 1,2,3-оксадиазол-4- или -5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3- или -5-ил, 1,3,4-тиадиазол-2- или -5-ил, 1,2,4-тиадиазол-3-или -5-ил, 1,2,3-тиадиазол-4- или -5-ил, 3- или 4-пиридазинил, пиразинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 4- или 5-
 5 изоиндолил, 1-, 2-, 4- или 5-бензимидазолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензопиразолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизотиазолил, 4-, 5-, 6- или 7-бенз-2,1,3-оксадиазолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолил, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолинил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-
 10 хиназолинил, 5- или 6-хиноксалинил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-2Н-бензо-1,4-оксазинил, более предпочтительно 1,3-бенздиоксол-5-ил, 1,4-бенздиоксан-6-ил, 2,1,3-бензотиадиазол-4- или -5-ил или 2,1,3-бензоксадиазол-5-ил.

Гетероциклические радикалы также могут быть частично или полностью гидрированы. Таким образом, Het также может обозначать, например, 2,3-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-
 15 фурил, 2,5-дигидро-2-, -3-, -4- или 5-фурил, тетрагидро-2- или -3-фурил, 1,3-диоксолан-4-ил, тетрагидро-2- или -3-тиенил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 2,5-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 1-, 2- или 3-пирролидинил, тетрагидро-1-, -2- или -4-имидазолил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пиразолил, тетрагидро-1-, -3- или -4-пиразолил, 1,4-дигидро-1-, -2-, -3- или -4-пиридил, 1,2,3,4-
 20 тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридил, 1-, 2-, 3- или 4-пиперидинил, 2-, 3- или 4-морфолинил, тетрагидро-2-, -3- или -4-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксан-2-, -4- или -5-ил, гексагидро-1-, -3- или -4-пиридазинил, гексагидро-1-, -2-, -4- или -5-пиримидинил, 1-, 2- или 3-пиперазинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-хинолил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-
 25 или -8-изохинолил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8- 3,4-дигидро-2Н-бензо-1,4-оксазинил, кроме того, предпочтительно 2,3-метилендиоксифенил, 3,4-метилендиоксифенил, 2,3-этилендиоксифенил, 3,4-этилендиоксифенил, 3,4-(диформетилендиокси)фенил, 2,3-дигидробензофуран-5- или 6-ил, 2,3-(2-оксометилендиокси)фенил или альтернативно 3,4-дигидро-2Н-1,5-бенздиоксепин-6- или -7-ил, более предпочтительно 2,3-
 30 дигидробензофуранил или 2,3-дигидро-2-оксофуранил.

n предпочтительно представляет собой 0 или 1.

m предпочтительно представляет собой 0, 1 или 2.

Изобретение предпочтительно относится к способу в соответствии с п.1 получения соединений формулы I, в которой

35 R^1 представляет собой NO_2 , CN, COOR^3 , COR^3 или Cl,

R^2 представляет собой H, Hal или A.

Кроме того, предпочтительным является способ в соответствии с п.1 или 2 получения соединений формулы I, в которой

40 R^1 представляет собой NO_2 , CN, COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, COR^3 , SO_2R^4 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, CF_3 , F или Cl,

R^2 представляет собой H, Hal или A,

R^3 представляет собой H, A, $-\text{[C}(\text{R}^5)_2\text{]}_n\text{-Ar}$ или $-\text{[C}(\text{R}^5)_2\text{]}_n\text{-Het}$.

Кроме того, предпочтительным является способ в соответствии с п.1 получения соединений формулы I, в которой Ar представляет собой фенил.

45 Кроме того, предпочтительным является способ получения соединений формулы I, в которой R^4 представляет собой A.

Кроме того, предпочтительным является способ получения соединений формулы I, в которой

50 R^1 представляет собой NO_2 , CN, COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, COR^3 , CF_3 , F или Cl,

R^2 представляет собой H, Hal или A',

R^3 представляет собой H, A' или $-\text{[C}(\text{R}^5)_2\text{]}_n\text{-Ar}$,

Ar представляет собой фенил,

R⁵ представляет собой H или A',

A' представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода,

Hal представляет собой F, Cl, Br или I,

5 n представляет собой 0, 1 или 2.

Наиболее предпочтительным является способ в соответствии с п.1 для получения соединений, выбранных из группы

4-(4-нитрофенил)-3-оксоморфолина,

4-(3-нитрофенил)-3-оксоморфолина,

10 4-(2-нитрофенил)-3-оксоморфолина,

2-метил-4-(4-нитрофенил)-3-оксоморфолина,

4-(4-метоксикарбонилфенил)-3-оксоморфолина,

4-(4-бензоилфенил)-3-оксоморфолина.

15 Кроме того, предпочтительным является способ в соответствии с одним или более пп.1-6 получения соединений формулы I, в котором амин формулы II имеет значение $pK_a \leq 3$.

Соединения формулы I предпочтительно могут быть получены, на первой стадии а), путем взаимодействия соединений формулы II с 5-хлор-2,3-дигидро-1,4-диоксином с получением соединения формулы III.

20 Реакцию, как правило, осуществляют в инертном растворителе, но также возможно осуществление реакции без растворителя в массе.

Благоприятным является добавление кислоты, например кислоты Бренстеда, такой как соляная кислота, или кислоты Льюиса, или альтернативно добавление 2,2-дихлордиоксена, соединения, которое, как известно из литературы (R.K.Summerbell, H.E.Lunk, J. Am.

25 Chem. Soc.79, стр.4802, 1957), быстро диссоциирует на хлористый водород и 2-хлордиоксен.

В зависимости от применяемых условий время реакции составляет от нескольких минут до 14 дней, предпочтительно от одного до десяти часов, температура реакции находится в интервале от приблизительно 0 до 150, обычно от 20 до 130, предпочтительно от 60 до 110, наиболее предпочтительно от 70 до 90°C.

30 Подходящими инертными растворителями являются, например, вода, углеводороды, такие как гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксилол; хлорированные углеводороды, такие как трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, четыреххлористый углерод, хлороформ или дихлорметан; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, н-бутанол или трет-бутанол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, 35 диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан; гликолевые эфиры, такие как этиленгликольмонометиловый или моноэтиловый эфир (метилгликоль или этилгликоль), этиленгликольдиметиловый эфир (диглим); кетоны, такие как ацетон или бутанон; амиды, такие как ацетамид, диметилацетамид или диметилформамид (ДМФА); нитрилы, такие как ацетонитрил; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (ДМСО); сероуглерод, 40 карбоновые кислоты, такие как муравьиная кислота или уксусная кислота, нитросоединения, такие как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, такие как этилацетат, или смеси указанных растворителей. Наиболее предпочтительным является ацетонитрил.

На второй стадии б) соединения формулы III циклизуют, получая соединения формулы I.

45 Обычно реакцию осуществляют в инертном растворителе, предпочтительно в присутствии гидроксида, карбоната или бикарбоната щелочного или щелочноземельного металла. Наиболее предпочтительными являются слабые основания, такие как карбонат цезия или карбонат калия.

50 В зависимости от применяемых условий, время реакции составляет от нескольких минут до 14 дней, предпочтительно от одного до двадцати часов, температура реакции находится в интервале от приблизительно 0 до 150, обычно от 0 до 90, предпочтительно от 10 до 70, более предпочтительно от 20 до 50°C.

Подходящими инертными растворителями являются, например, углеводороды, такие как

гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксилол; хлорированные углеводороды, такие как трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, четыреххлористый углерод, хлороформ или дихлорметан; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, н-бутанол или трет-бутанол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, 5 тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан; гликолевые эфиры, такие как этиленгликольмонометиловый или моноэтиловый эфир (метилгликоль или этилгликоль), этиленгликольдиметиловый эфир (диглим); кетоны, такие как ацетон или бутанон; амиды, такие как ацетамид, диметилацетамид или диметилформамид (ДМФА); нитрилы, такие как ацетонитрил; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (ДМСО); сероуглерод, 10 карбоновые кислоты, такие как муравьиная кислота или уксусная кислота, нитросоединения, такие как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, такие как этилацетат, или смеси указанных растворителей, наиболее предпочтительным является ацетонитрил.

Стадии а) и б) способа также могут быть осуществлены в виде реакции «в одном 15 сосуде».

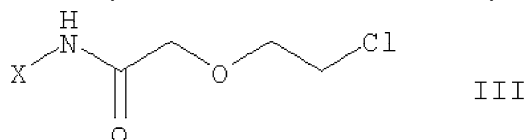
Если амин и 2-хлордиоксен прореагировали полностью, то температуру раствора снижают, добавляют избыток карбоната щелочного металла (обычно от 1,5 до 4 эквивалентов) и реакционную смесь перемешивают до завершения превращения.

Основание формулы I может быть превращено с применением кислоты в связанную 20 кислотнo-аддитивную соль, например, путем реагирования эквивалентных количеств основания и кислоты в инертном растворителе, таком как этанол, с последующим упариванием. Приемлемыми кислотами для этой реакции являются, в частности, такие, которые образуют физиологически приемлемые соли. Таким образом, представляется возможным использовать неорганические кислоты, например серную кислоту, азотную 25 кислоту, галогеноводородные кислоты, такие как соляная кислота или бромистоводородная кислота, фосфорные кислоты, такие как ортофосфорная кислота, сульфаминовую кислоту, кроме того, органические кислоты, в частности алифатические, алициклические, арилифатические, ароматические или гетероциклические одно- или многоосновные карбоновые, сульфоновые или серные кислоты, например муравьиную кислоту, уксусную 30 кислоту, пропионовую кислоту, пивалиновую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, молочную кислоту, винную кислоту, яблочную кислоту, лимонную кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, никотиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, метан- или этансульфоновую кислоту, этандисульфоновую кислоту, 2- 35 гидроксидэтансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, нафталинмоно- и -дисульфоновые кислоты, лаурилсульфоновую кислоту. Соли с физиологически неприемлемыми кислотами, например пикраты, могут применяться для выделения и/или очистки соединений формулы I.

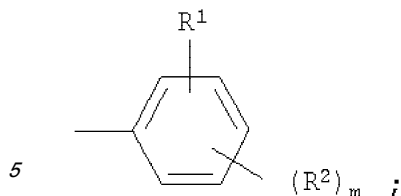
С другой стороны, соединения формулы I могут быть превращены в соответствующие 40 соли металла, в особенности соли щелочного металла или щелочноземельного металла, или в соответствующие аммониевые соли, используя основания (например, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия или карбонат калия).

Также представляется возможным использовать физиологически приемлемые органические основания, такие как, например, этаноламин.

Изобретение также относится к промежуточным соединениям формулы III



50 в которой X представляет собой



R^1 представляет собой NO_2 или CN ,

R^2 представляет собой H , Hal , A , OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3COOR^3 , NR^3SO_2A , $-[C(R^5)_2]_n-Ar$, $-[C(R^5)_2]_n-Het$, $-[C(R^5)_2]_n$ -циклоалкил, COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$ или SO_2R^4 ,

R^3 представляет собой H , A , $-[C(R^5)_2]_n-Ar$ или $-[C(R^5)_2]_n-Het$,

R^4 представляет собой A , $-[C(R^5)_2]_n-Ar$ или $-[C(R^5)_2]_n-Het$,

R^5 представляет собой H или A' ,

Ar представляет собой фенил, который незамещен или моно-, ди- или тризамещен Hal , A , OR^5 , $N(R^5)_2$, NO_2 , CN , $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, NR^5COA , NR^5SO_2A , COR^5 , $SO_2N(R^5)_2$ или $S(O)_nA$,

Het представляет собой моно- или бициклический насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий 1-4 атома N , O и/или S , который незамещен или моно- или дизамещен Hal , A , OR^5 , $N(R^5)_2$, NO_2 , CN , $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, NR^5COA , NR^5SO_2A , COR^5 , $SO_2N(R^5)_2$, $S(O)_nA$ и/или карбонильным кислородом ($=O$),

A' представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода,

A представляет собой неразветвленный, разветвленный или циклический алкил, содержащий 1-12 атомов углерода, в котором одна или две CH_2 -группы могут быть заменены атомами O или S и/или группами $-CH=CH-$ и/или дополнительно 1-7 атомов H могут быть заменены F ,

Hal представляет собой F , Cl , Br или I ,

n представляет собой 0, 1 или 2,

m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4, и их солям.

Промежуточные соединения являются важными для получения соединений формулы I.

Предпочтительные значения радикалов соответствуют значениям, приведенным выше, если специально не указано иначе.

Изобретение также относится к промежуточным соединениям в соответствии с п.15, в которых

R^1 представляет собой NO_2 или CN ,

R^2 представляет собой H , Hal или A , и их солям.

Кроме того, предпочтительными являются промежуточные соединения в соответствии с п.15, в которых

R^1 представляет собой NO_2 или CN ,

R^2 представляет собой H , Hal или A ,

R^3 представляет собой H , A , $-[C(R^5)_2]_n-Ar$ или $-[C(R^5)_2]_n-Het$, и их соли.

Кроме того, предпочтительными являются промежуточные соединения в соответствии с п.15, 16 или 17, в которых

Ar представляет собой фенил, и их соли.

Кроме того, предпочтительными являются промежуточные соединения в соответствии с одним или более пп.15-18, в которых

R^4 представляет собой A , и их соли.

Более предпочтительными являются промежуточные соединения в соответствии с одним или более пп.15-19, в которых

R^1 представляет собой NO_2 или CN ,

R^2 представляет собой H , Hal или A' ,

5 R^3 представляет собой H , A' или $-[C(R^5)_2]_n-Ar$,

Ar представляет собой фенил,

R^5 представляет собой H или A' ,

A' представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода,

10 Hal представляет собой F , Cl , Br или I ,

n представляет собой 0, 1 или 2,

m представляет собой 0, 1 или 2,

и их соли.

15 Более предпочтительными являются промежуточные соединения в соответствии с п.20, в которых

R^1 представляет собой NO_2 ,

R^2 представляет собой H , Hal или A' ,

R^3 представляет собой H , A' или $-[C(R^5)_2]_n-Ar$,

20 Ar представляет собой фенил,

R^5 представляет собой H или A' ,

A' представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода,

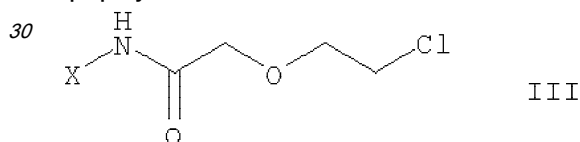
Hal представляет собой F , Cl , Br или I ,

25 n представляет собой 0, 1 или 2,

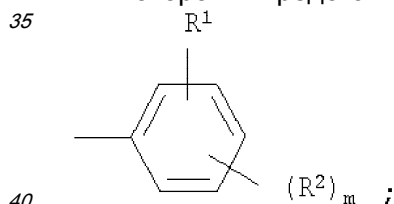
m представляет собой 0, 1 или 2,

и их соли.

Изобретение также относится к способу получения промежуточных соединений формулы III



в которой X представляет собой



R^1 представляет собой NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, COR^3 , SO_2R^4 , $SO_2N(R^3)_2$, CF_3 , F или Cl ,

R^2 представляет собой H , Hal , A , OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3COOR^3 , NR^3SO_2A , $-[C(R^5)_2]_n-Ar$, $-[C(R^5)_2]_n-Het$, $-[C(R^5)_2]_n$ -циклоалкил, COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$ или SO_2R^4 ,

R^3 представляет собой H , A , $-[C(R^5)_2]_n-Ar$ или $-[C(R^5)_2]_n-Het$,

R^4 представляет собой A , $-[C(R^5)_2]_n-Ar$ или $-[C(R^5)_2]_n-Het$,

R^5 представляет собой H или A' ,

50 Ar представляет собой фенил, который незамещен или моно-, ди- или тризамещен Hal , A , OR^5 , $N(R^5)_2$, NO_2 , CN , $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, NR^5COA , NR^5SO_2A , COR^5 , $SO_2N(R^5)_2$ или $S(O)_nA$,

Het представляет собой моно- или бициклический насыщенный, ненасыщенный или

ароматический гетероцикл, содержащий 1-4 атома N, O и/или S, который незамещен или моно- или дизамещен Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, COR⁵, SO₂N(R⁵)₂, S(O)_nA и/или карбонильным кислородом (=O),

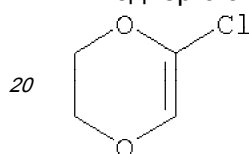
5 A' представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода,

A представляет собой неразветвленный, разветвленный или циклический алкил, содержащий 1-12 атомов углерода, в которой одна или две CH₂-группы могут быть заменены атомами O или S и/или группами -CH=CH- и/или дополнительно 1-7 атомов H могут быть заменены F,

10 Hal представляет собой F, Cl, Br или I,
n представляет собой 0, 1 или 2,
m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4,
и их солей, который характеризуется тем, что
а) соединение формулы II

15 $X-NH_2$ II

в которой X имеет значения, указанные выше,
подвергают реакции с 5-хлор-2,3-дигидро-1,4-диоксином



и соединение формулы III необязательно превращают в его соль.

Условия осуществления способа, в частности предпочтительные условия
25 осуществления, аналогичны условиям, которые указаны выше для способа получения соединения формулы I.

Предпочтительные значения радикалов соответствуют значениям, приведенным выше, если специально не указано иначе.

Предпочтительным является способ в соответствии с п.22 получения промежуточных
30 соединений формулы III,

в которой R¹ представляет собой NO₂ или CN,

R² представляет собой H, Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³COOR³, NR³SO₂A, -[C(R⁵)₂]_n-Ar, -[C(R⁵)₂]_n-Het, -[C(R⁵)₂]_n-циклоалкил, COR³, SO₂N(R³)₂ или SO₂R⁴,

35 R³ представляет собой H, A, -[C(R⁵)₂]_n-Ar или -[C(R⁵)₂]_n-Het,

R⁴ представляет собой A, -[C(R⁵)₂]_n-Ar или -[C(R⁵)₂]_n-Het,

R⁵ представляет собой H или A',

Ar представляет собой фенил, который незамещен или моно-, ди- или тризамещен Hal,
40 A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, COR⁵, SO₂N(R⁵)₂ или S(O)_nA,

Het представляет собой моно- или бициклический насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий 1-4 атома N, O и/или S, который незамещен или моно- или дизамещен Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COA, NR⁵SO₂A,
45 COR⁵, SO₂N(R⁵)₂, S(O)_nA и/или карбонильным кислородом (=O),

A' представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода,

A представляет собой неразветвленный, разветвленный или циклический алкил, содержащий 1-12 атомов углерода, в которой одна или две CH₂-группы могут быть
50 заменены атомами O или S и/или группами -CH=CH- и/или дополнительно 1-7 атомов H могут быть заменены F,

Hal представляет собой F, Cl, Br или I,

n представляет собой 0, 1 или 2,

m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

Кроме того, предпочтительным является способ в соответствии с п.23 получения промежуточных соединений формулы III,

в которой R¹ представляет собой NO₂ или CN,

5 R² представляет собой H, Hal или A.

Кроме того, предпочтительным является способ в соответствии с п.23 получения промежуточных соединений формулы III,

в которой R¹ представляет собой NO₂ или CN,

10 R² представляет собой H, Hal или A,

R³ представляет собой H, A, -[C(R⁵)₂]_n-Ar или -[C(R⁵)₂]_n-Het.

Кроме того, предпочтительным является способ в соответствии с п.23 получения промежуточных соединений формулы III,

в которой Ar представляет собой фенил.

15 Предпочтительным также является способ в соответствии с п.23 получения промежуточных соединений формулы III,

в которой R⁴ представляет собой A.

Более предпочтительным является способ в соответствии с п.23 получения промежуточных соединений формулы III,

20 в которой R¹ представляет собой NO₂ или CN,

R² представляет собой H, Hal или A',

R³ представляет собой H, A' или -[C(R⁵)₂]_n-Ar,

Ar представляет собой фенил,

R⁵ представляет собой H или A',

25 A' представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода,

Hal представляет собой F, Cl, Br или I,

n представляет собой 0, 1 или 2,

m представляет собой 0, 1 или 2.

30 При указании выше и ниже вся температура приведена в градусах Цельсия (°C).

Масс-спектрометрия (MS): EI (ионизация электронным ударом) M⁺;

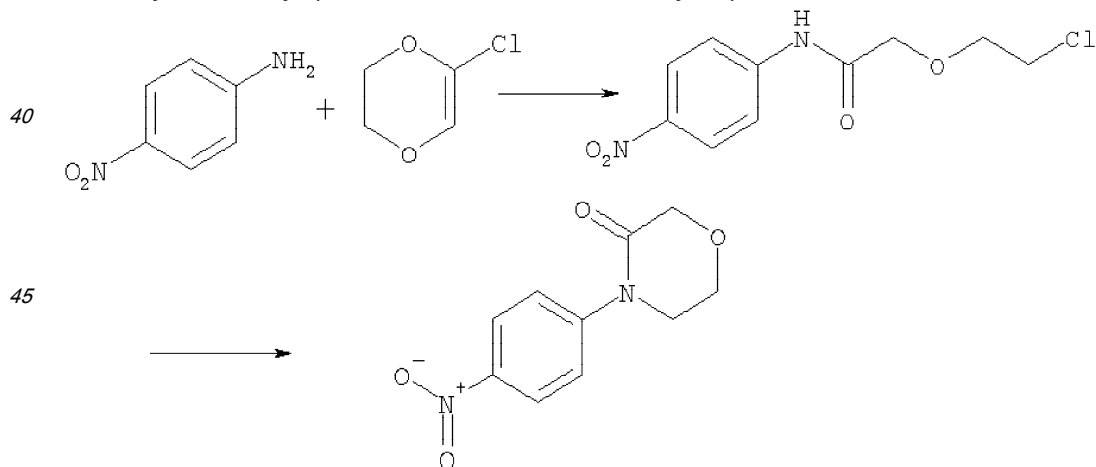
ESI (электрораспылительная ионизация) (M+H)⁺;

FAB (бомбардировка быстрыми атомами) (M+H)⁺.

35 Пример 1

4-(4-Нитрофенил)-3-оксоморфолин

Получение осуществляли аналогично следующей схеме:



1.1. Без растворителя

1,53 г смеси 2-хлордиоксена и 2,2-дихлордиоксана (молярное отношение 1:1) добавляли к 1,00 г (7,24 ммоль) 4-нитроанилина и смесь нагревали до 80°C при перемешивании. В

течение одного часа образовывалась твердая коричневая масса и снова становилась жидкой и кристаллизовалась в течение последующих 12 часов. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из этанола при добавлении воды, получая 1,80 г 2-(2-хлорэтокси)-N-(4-нитрофенил)ацетамида (A1) в виде желтоватых кристаллов, $t_{пл}$. 101-102°C. 1H -ЯМР (d^6 -ДМСО): δ =3,82 (m, 4H), 4,23 (s, 2H), 7,91 (d, J=9 Гц, 2H), 8,23 (d, J=9 Гц, 2H), 10,34 (s, 1H).

1.2. В ацетонитриле

310 мг смеси 2-хлордиоксена и 2,2-дихлордиоксана (молярное отношение 1:1) добавляли к раствору 276 мг (2,00 ммоль) 4-нитроанилина в 2 мл ацетонитрила и раствор нагревали при 80°C при перемешивании в течение 18 часов. Реакционную смесь упаривали и остаток перекристаллизовывали из этанола/воды: 360 мг A1 в виде желтоватых кристаллов.

1.3. 1 кг A1 растворяли в 5 литрах ацетонитрила при комнатной температуре, добавляли 835 г карбоната калия и смесь перемешивали при этой температуре в течение 18 часов. Смесь нагревали до 50° и обрабатывали аналогично примеру 6, получая 4-(4-нитрофенил)-3-оксоморфолин (A2), $t_{пл}$. 150-152°C.

Пример 2

4-(4-Нитро-2-метилфенил)-3-оксоморфолин

1,05 г смеси 2-хлордиоксена и 2,2-дихлордиоксана (молярное отношение 1:1) добавляли к раствору 1,10 г (7,24 ммоль) 2-метил-4-нитроанилина в 20 мл ТГФ и смесь нагревали до кипения. Растворитель отгоняли и остаток, коричневую вязкую жидкость, нагревали при 80°C в течение 18 часов. После охлаждения остаток перекристаллизовывали из толуола/трет-бутилметилового эфира: 1,50 г 2-(2-хлорэтокси)-N-(2-метил-4-нитрофенил)ацетамида в виде желтоватых кристаллов, $t_{пл}$. 113-114°C. 1H -ЯМР (d^6 -ДМСО): δ =2,35 (s, 3H), 3,82 (m, 4H), 4,23 (s, 2H), 8,05 (d, J=8 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=9 Гц, J=1 Гц, 1H), 8,16 (d, J=1 Гц, 1H), 9,33 (s, 1H).

Кристаллизацию осуществляли аналогично 1.3, получая 4-(4-нитро-2-метилфенил)-3-оксоморфолин, ESI 237.

Пример 3

4-(2-Нитрофенил)-3-оксоморфолин

1,12 г смеси 2-хлордиоксена и 2,2-дихлордиоксана (молярное отношение 89:11) добавляли к 1,12 г (8,12 ммоль) 2-нитроанилина и смесь нагревали до 80°C при перемешивании. Образовывалась вязкая жидкость, которую перемешивали в течение 3 часов. При охлаждении до комнатной температуры продукт кристаллизовался: 2,1 г 2-(2-хлорэтокси)-N-(2-нитрофенил)ацетамида в виде желтоватых кристаллов. 1H -ЯМР (d^6 -ДМСО): δ =3,84 (m, 4H), 4,25 (s, 2H), 7,35 (t, J=8 Гц, 1H), 7,77 (t, J=8 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8 Гц, 1H), 8,30 (d, J=8 Гц, 1H), 10,74 (s, 1H).

Кристаллизацию осуществляли аналогично 1.3, получая 4-(2-нитрофенил)-3-оксоморфолин, ESI 223.

Пример 4

4-(4-Цианофенил)-3-оксоморфолин

Смесь 959 мг (8,12 ммоль) 4-аминобензонитрила и 1,12 г смеси 2-хлордиоксена и 2,2-дихлордиоксана (молярное отношение 89:11) нагревали при 80°C при перемешивании в течение 18 часов. При охлаждении до комнатной температуры продукт кристаллизовался: 1,9 г 2-(2-хлорэтокси)-N-(4-цианофенил)ацетамида в виде желтоватых кристаллов. 1H -ЯМР (d^6 -ДМСО): δ =3,82 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 7,78 (d, J=8 Гц, 2H), 7,85 (d, J=8 Гц, 2H), 10,22 (s, 1H).

Кристаллизацию осуществляли аналогично 1.3, получая 4-(4-цианофенил)-3-оксоморфолин, ESI 203.

Пример 5

4-(4-Метоксикарбонилфенил)-3-оксоморфолин

Смесь 1,23 мг (8,12 ммоль) метил-4-аминобензоата и 1,12 г смеси 2-хлордиоксена и

2,2-дихлордиоксана (молярное отношение 89:11) нагревали при 80°C при перемешивании в течение 18 часов. При охлаждении до комнатной температуры продукт кристаллизовался: 2,2 г метил-4-[2-(2-хлорэтокс)ацетиламино]бензоата в виде желтоватых кристаллов. ¹H-ЯМР (d⁶-DMCO): δ=3,82 (m, 7H), 4,20 (s, 2H), 7,82 (d, J=8 Гц, 2H), 7,93 (d, J=8 Гц, 2H), 10,15 (s, 1H).

Кристаллизацию осуществляли аналогично 1.3, получая 4-(4-метоксикарбонилфенил)-3-оксоморфолин, ESI 236.

Пример 6

Реакция в одном сосуде для получения A2

6,40 г 2-хлордиоксена (содержащего 6% 2,2-дихлордиоксана) добавляли к раствору 6,00 г (24,9 ммоль) 4-нитроанилина в 40 мл ацетонитрила и смесь перемешивали при 80°C в течение 18 часов. Реакционный раствор охлаждали до 40°C, добавляли 18,0 г (130 ммоль) карбоната калия и смесь перемешивали при этой температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь фильтровали, остаток хорошо промывали ацетонитрилом и фильтрат упаривали. Остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила: 8,2 г коричневых кристаллов (A2), t_{пл.} 150-152°C. ¹H-ЯМР (d⁶-DMCO): δ=3,86 (t, J=5 Гц, 2H), 4,02 (t, J=5 Гц, 2H), 4,28 (s, 2H), 7,77 (d, J=9 Гц, 2H), 8,28 (d, J=9 Гц, 2H).

Пример 7

4-(3-Нитрофенил)-3-оксоморфолин

Смесь 1,12 г (8,12 ммоль) 3-нитроанилина и 1,11 г 2-хлордиоксена (содержащего 6% 2,2-дихлордиоксана) нагревали при 80°C при перемешивании в течение 24 часов, получая 2,1 г 2-(2-хлорэтокс)-N-(3-нитрофенил)ацетамида в виде коричневатого масла. ESI 259.

Кристаллизацию осуществляли аналогично 1.3, получая 4-(3-нитрофенил)-3-оксоморфолин, ESI 223.

Пример 8

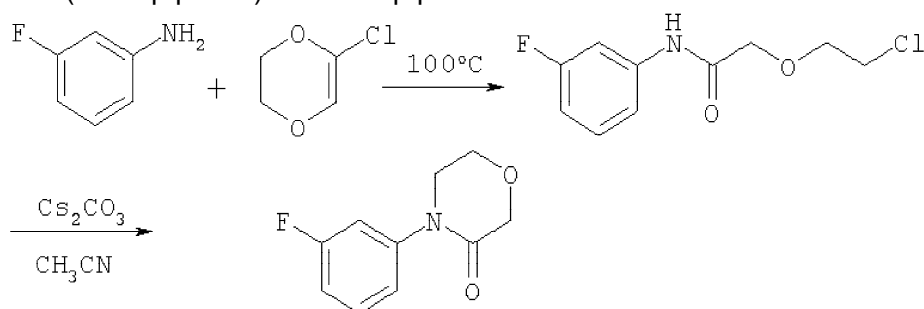
4-(4-Бензоилфенил)-3-оксоморфолин

Смесь 1,60 г (8,12 ммоль) 4-аминобензофенона и 1,11 г 2-хлордиоксена (содержащего 6% 2,2-дихлордиоксана) нагревали при 80°C при перемешивании в течение 24 часов, получая 2,6 г N-(4-бензоилфенил)-2-(2-хлорэтокс)ацетамида в виде коричневого масла. ESI 318.

Кристаллизацию осуществляли аналогично 1.3, получая 4-(4-бензоилфенил)-3-оксоморфолин, ESI 282.

Пример 9

4-(3-Фторфенил)-3-оксоморфолин

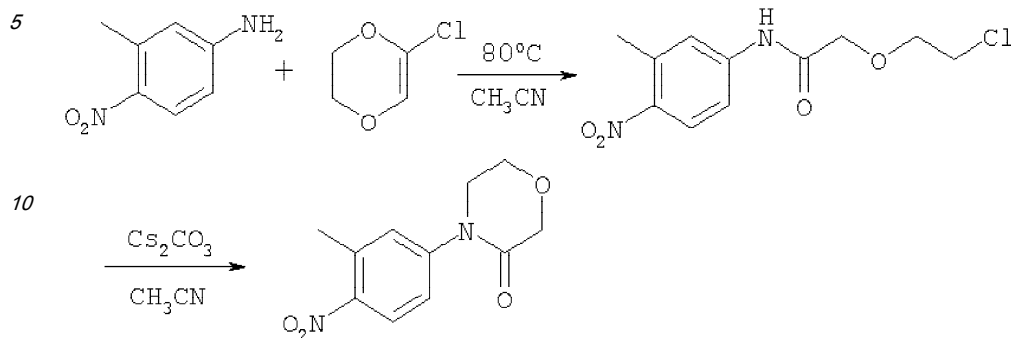


Смесь 12,0 г (108 ммоль) 3-фторанилина и 16 г 2-хлордиоксена (содержащего 6% 2,2-дихлордиоксана) нагревали при 100°C в течение 24 часов. Смесь оставляли охладиться и избыток 2-хлордиоксена удаляли при пониженном давлении, получая 25 г 2-(2-хлорэтокс)-N-(3-фторфенил)ацетамида в виде коричневого масла, ESI 232. Это масло растворяли в 400 мл ацетонитрила и добавляли 84,7 г (260 ммоль) карбоната цезия. Образованную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали, получая 21,0 г 4-(3-фторфенил)морфолин-3-она в виде коричневого масла, ESI 196. ¹H-ЯМР (d⁶-DMCO): δ=3,77 (t, J=5 Гц, 2H), 3,97 (t, J=5 Гц, 2H), 4,23 (s, 2H), 7,11 (dddd, J₁=8 Гц, J₂=8 Гц, J₃=2 Гц, J₄=0,5 Гц, 1H), 7,26 (ddd, J₁=8

Гц, $J_2=2$ Гц, $J_3=0,5$ Гц, 1H), 7,34 (ddd, $J_1=10$ Гц, $J_2=2$ Гц, $J_3=2$ Гц, 1H), 7,45 (ddd, $J_1=8$ Гц, $J_2=8$ Гц, $J_3=7$ Гц, 1H).

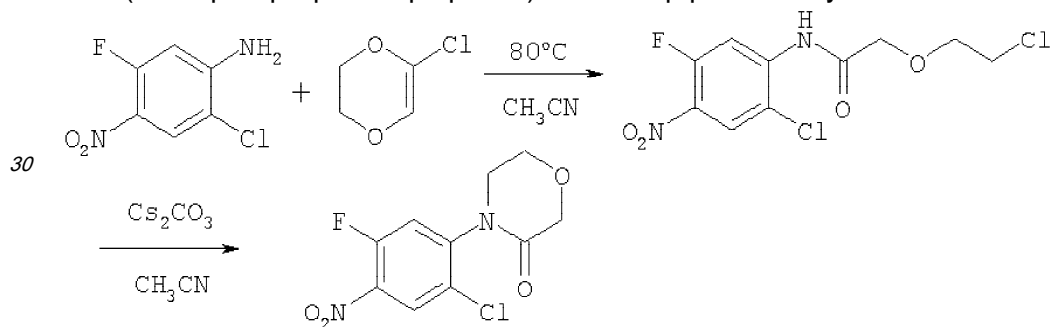
Пример 10

4-(3-Метил-4-нитрофенил)-3-оксоморфолин



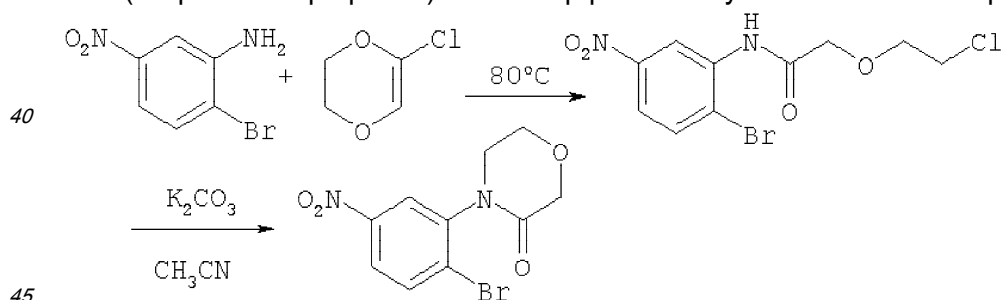
12,8 г 2-хлордиоксена (содержащего 6% 2,2-дихлордиоксана) добавляли к раствору 10,0 г (65,7 ммоль) 3-метил-4-нитроанилина в 250 мл ацетонитрила и смесь перемешивали при 80°C в течение 66 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 42,8 г (131 ммоль) карбоната цезия и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали, остаток хорошо промывали ацетонитрилом и фильтрат упаривали. Остаток перекристаллизовывали из небольшого количества ацетонитрила, получая 12,8 г (83%) 4-(3-метил-4-нитрофенил)морфолин-3-она в виде желтоватого твердого вещества. ESI 236. ^1H -ЯМР (d^6 -ДМСО): $\delta=2,54$ (s, 2H), 3,82 (t, $J=5$ Гц, 2H), 4,00 (t, $J=5$ Гц, 2H), 4,25 (s, 2H), 7,57 (m, 2H), 8,04 (d, $J=8$ Гц, 1H).

4-(2-Хлор-5-фтор-4-нитрофенил)-3-оксоморфолин получали аналогично

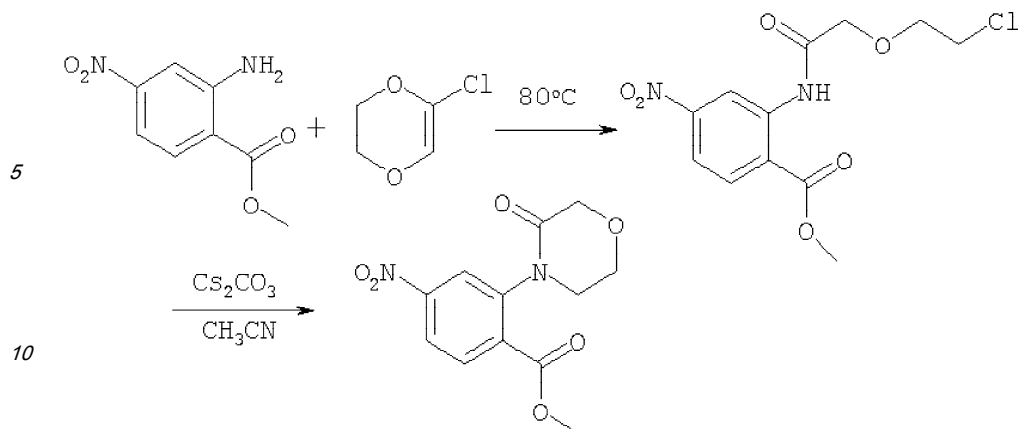


Пример 11

4-(2-Бром-5-нитрофенил)-3-оксоморфолин получали аналогично примеру 7

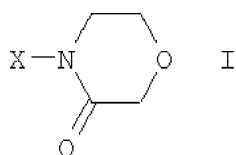


4-(2-Метоксикарбонил-5-нитрофенил)-3-оксоморфолин получали аналогично примеру 7

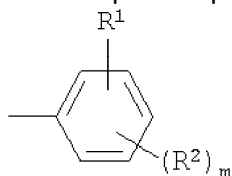


Формула изобретения

1. Способ получения соединений формулы I



в которой X представляет собой



R^1 представляет собой NO_2 , CN , COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, COR^3 , SO_2R^4 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, CF_3 , F или Cl ,

R^2 представляет собой H , Hal , A , OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN , COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COOR^3 , $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Het}$, $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-циклоалкил}$, COR^3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ или SO_2R^4 ,

R^3 представляет собой H , A , $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Ar}$ или $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Het}$,

R^4 представляет собой A , $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Ar}$ или $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_n\text{-Het}$,

R^5 представляет собой H или A' ,

Ar представляет собой фенил, который незамещен или моно-, ди- или тризамещен Hal , A , OR^5 , $\text{N}(\text{R}^5)_2$, NO_2 , CN , COOR^5 , $\text{CON}(\text{R}^5)_2$, NR^5COA , $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$, COR^5 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$ или $\text{S(O)}_n\text{A}$,

Het представляет собой моно- или бициклический насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий 1-4 атома N , O и/или S , который незамещен или моно- или дизамещен Hal , A , OR^5 , $\text{N}(\text{R}^5)_2$, NO_2 , CN , COOR^5 , $\text{CON}(\text{R}^5)_2$, NR^5COA , $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$, COR^5 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{S(O)}_n\text{A}$ и/или карбонильным кислородом ($=\text{O}$),

A' представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода,

A представляет собой неразветвленный, разветвленный или циклический алкил, содержащий 1-12 атомов углерода, в которой одна или две CH_2 группы могут быть заменены атомами O или S и/или группами $-\text{CH}=\text{CH}-$ и/или дополнительно 1-7 атомов H могут быть заменены F ,

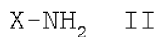
Hal представляет собой F , Cl , Br или I ,

n представляет собой 0, 1 или 2,

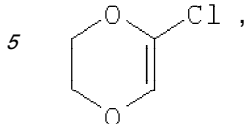
m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4,

и их солей, который характеризуется тем, что

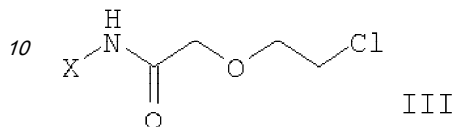
а) соединение формулы II



в которой X имеет значения, указанные выше,
подвергают реакции с 5-хлор-2,3-дигидро-1,4-диоксином



получая соединение формулы III



в которой X имеет значения, указанные выше,

б) затем соединение формулы III циклизуют, получая соединение формулы I, и

в) это соединение необязательно превращают в его соль
путем превращения основания или кислоты формулы I в одну из его солей.

2. Способ в соответствии с п.1 получения соединений формулы I, в которой
 R^1 представляет собой NO_2 , CN , COOR^3 , COR^3 или Cl ,

R^2 представляет собой H , Hal или A ,
и их солей.

3. Способ в соответствии с п.1 получения соединений формулы I, в которой

R^1 представляет собой NO_2 , CN , COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, COR^3 , SO_2R^4 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, CF_3 , F
или Cl ,

R^2 представляет собой H , Hal или A ,

R^3 представляет собой H , A , $-\text{[C}(\text{R}^5)_2\text{]}_n\text{-Ar}$ или $-\text{[C}(\text{R}^5)_2\text{]}_n\text{-Het}$, и их солей.

4. Способ в соответствии с пп.1, 2 или 3 получения соединений формулы I, в которой
 Ar представляет собой фенил, и их солей.

5. Способ в соответствии с п.1 получения соединений формулы I, в которой

R^4 представляет собой A , и их солей.

6. Способ в соответствии с п.1 получения соединений формулы I, в которой

R^1 представляет собой NO_2 , CN , COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, COR^3 , CF_3 , F или Cl , R^2

представляет собой H , Hal или A' , R^3 представляет собой H , A' или $-\text{[C}(\text{R}^5)_2\text{]}_n\text{-Ar}$, Ar

представляет собой фенил, R^5 представляет собой H или A' , A' представляет собой

неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, Hal
представляет собой F , Cl , Br или I , n представляет собой 0, 1 или 2, и их солей.

7. Способ в соответствии с п.1 получения соединений формулы I, в котором амин
формулы II имеет значение $\text{pK}_a \leq 3$.

8. Способ в соответствии с п.1, в котором стадии а) и б) способа осуществляют
реакцией в одном сосуде.

9. Способ в соответствии с п.1, в котором стадию а) способа осуществляют при
температуре от 0 до 150°C .

10. Способ в соответствии с п.9, в котором стадию б) способа осуществляют при
температуре от 70 до 90°C .

11. Способ в соответствии с п.1, в котором циклизацию осуществляют в инертном
растворителе или в смеси растворителей, в присутствии гидроксида, карбоната или
бикарбоната щелочного или щелочноземельного металла.

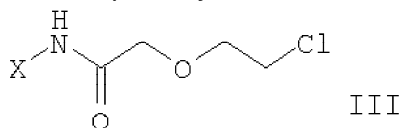
12. Способ в соответствии с п.1, в котором циклизацию осуществляют в присутствии
карбоната цезия или карбоната калия.

13. Способ в соответствии с п.1, который осуществляют в виде реакции в одном сосуде
в ацетонитриле.

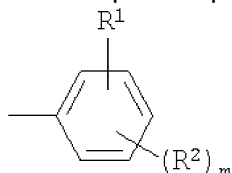
14. Способ в соответствии с п.1 для получения соединений, выбранных из группы
4-(4-нитрофенил)-3-оксоморфолина,

4-(3-нитрофенил)-3-оксоморфолина,
 4-(2-нитрофенил)-3-оксоморфолина,
 2-метил-4-(4-нитрофенил)-3-оксоморфолина,
 4-(4-метоксикарбонилфенил)-3-оксоморфолина,
 4-(4-бензоилфенил)-3-оксоморфолина,
 и их солей.

15. Промежуточные соединения формулы III



в которой X представляет собой



R^1 представляет собой NO_2 или CN ,

R^2 представляет собой H , Hal , A , OR^3 , $\text{N}(\text{R}_3)_2$, NO_2 , CN , COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}_3)_2$, NR_3COA , $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COOR^3 , $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, $-\text{[C(R}^5\text{)}_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C(R}^5\text{)}_2\text{]}_n\text{-Het}$, $-\text{[C(R}^5\text{)}_2\text{]}_n\text{-циклоалкил}$, COR^3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_3)_2$ или SO_2R^4 ,

R^3 представляет собой H , A , $-\text{[C(R}^5\text{)}_2\text{]}_n\text{-Ar}$ или $-\text{[C(R}^5\text{)}_2\text{]}_n\text{-Het}$,

R^4 представляет собой A , $-\text{[C(R}^5\text{)}_2\text{]}_n\text{-Ar}$ или $-\text{[C(R}^5\text{)}_2\text{]}_n\text{-Het}$,

R^5 представляет собой H или A' ,

Ar представляет собой фенил, который незамещен или моно-, ди- или тризамещен Hal , A , OR^5 , $\text{N}(\text{R}^5)_2$, NO_2 , CN , COOR^5 , $\text{CON}(\text{R}^5)_2$, NR^5COA , $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$, COR^5 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$ или $\text{S(O)}_n\text{A}$,

Het представляет собой моно- или бициклический насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий 1-4 атома N , O и/или S , который незамещен или моно- или дизамещен Hal , A , OR^5 , $\text{N}(\text{R}^5)_2$, NO_2 , CN , COOR^5 , $\text{CON}(\text{R}^5)_2$, NR^5COA , $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$, COR^5 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{S(O)}_n\text{A}$ и/или карбонильным кислородом ($=\text{O}$),

A' представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода,

A представляет собой неразветвленный, разветвленный или циклический алкил, содержащий 1-12 атомов углерода, в которой одна или две CH_2 группы могут быть заменены атомами O или S и/или группами $-\text{CH}=\text{CH}-$ и/или дополнительно 1-7 атомов H могут быть заменены F ,

Hal представляет собой F , Cl , Br или I ,

n представляет собой 0, 1 или 2,

m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4,

и их соли.

16. Промежуточные соединения в соответствии с п.15, в которых R^1 представляет собой NO_2 или CN , R^2 представляет собой H , Hal или A , и их соли.

17. Промежуточные соединения в соответствии с п.15, в которых R^1 представляет собой NO_2 или CN , R^2 представляет собой H , Hal или A , R^3 представляет собой H , A , $-\text{[C(R}^5\text{)}_2\text{]}_n\text{-Ar}$ или $-\text{[C(R}^5\text{)}_2\text{]}_n\text{-Het}$, и их соли.

18. Промежуточные соединения в соответствии с пп.15, 16 или 17, в которых Ar представляет собой фенил, и их соли.

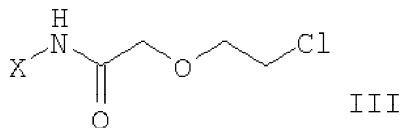
19. Промежуточные соединения в соответствии с п.15, в которых R^4 представляет собой A , и их соли.

20. Промежуточные соединения в соответствии с п.15, в которых R^1 представляет собой

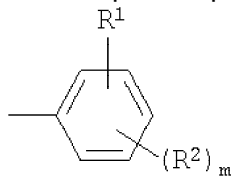
NO₂ или CN, R² представляет собой H, Hal или A', R³ представляет собой H, A' или -[C(R⁵)₂]_n-Ar, Ar представляет собой фенил, R⁵ представляет собой H или A', A' представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, Hal представляет собой F, Cl, Br или I, n представляет собой 0, 1 или 2, m представляет собой 0, 1 или 2, и их соли.

21. Промежуточные соединения в соответствии с п.20, в которых R¹ представляет собой NO₂, R² представляет собой H, Hal или A', R³ представляет собой H, A' или -[C(R⁵)₂]_n-Ar, Ar представляет собой фенил, R⁵ представляет собой H или A', A' представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, Hal представляет собой F, Cl, Br или I, n представляет собой 0, 1 или 2, m представляет собой 0, 1 или 2, и их соли.

22. Способ получения промежуточных соединений формулы III



в которой X представляет собой



R¹ представляет собой NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, COR³, SO₂R⁴, SO₂N(R³)₂, CF₃, F или Cl,

R² представляет собой H, Hal, A, OR³, N(R₃)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R₃)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³COOR³, NR³SO₂A, -[C(R⁵)₂]_n-Ar, -[C(R⁵)₂]_n-Het, -[C(R⁵)₂]_n-циклоалкил, COR³, SO₂N(R³)₂ или SO₂R⁴,

R³ представляет собой H, A, -[C(R⁵)₂]_n-Ar или -[C(R⁵)₂]_n-Het,

R⁴ представляет собой A, -[C(R⁵)₂]_n-Ar или -[C(R⁵)₂]_n-Het,

R⁵ представляет собой H или A',

Ar представляет собой фенил, который незамещен или моно-, ди- или тризамещен Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, COR⁵, SO₂N(R⁵)₂ или S(O)_nA,

Het представляет собой моно- или бициклический насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий 1-4 атома N, O и/или S, который незамещен или моно- или дизамещен Hal, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, COOR⁵, CON(R⁵)₂, NR⁵COA, NR⁵SO₂A, COR⁵, SO₂N(R⁵)₂, S(O)_nA и/или карбонильным кислородом (=O),

A' представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода,

A представляет собой неразветвленный, разветвленный или циклический алкил, содержащий 1-12 атомов углерода, в которой одна или две CH₂ группы могут быть заменены атомами O или S и/или группами -CH=CH- и/или дополнительно 1-7 атомов H могут быть заменены F,

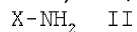
Hal представляет собой F, Cl, Br или I,

n представляет собой 0, 1 или 2,

m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4,

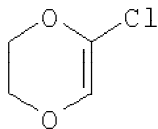
и их солей, который характеризуется тем, что

а) соединение формулы II



в которой X имеет значения, указанные выше,

подвергают реакции с 5-хлор-2,3-дигидро-1,4-диоксином



5

и соединение формулы III необязательно превращают в его соль.

23. Способ в соответствии с п.22 получения промежуточных соединений формулы III, в которой R^1 представляет собой NO_2 или CN,

R^2 представляет собой H, Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3COOR^3 , NR^3SO_2A , $-[C(R^5)_2]_n-Ar$, $-[C(R^5)_2]_n-Het$, $-[C(R^5)_2]_n$ -циклоалкил, COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$ или SO_2R^4 ,

R^3 представляет собой H, A, $-[C(R^5)_2]_n-Ar$ или $-[C(R^5)_2]_n-Het$,

R^4 представляет собой A, $-[C(R^5)_2]_n-Ar$ или $-[C(R^5)_2]_n-Het$,

R^5 представляет собой H или A',

Ar представляет собой фенил, который незамещен или моно-, ди- или тризамещен Hal, A, OR^5 , $N(R^5)_2$, NO_2 , CN, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, NR^5COA , NR^5SO_2A , COR^5 , $SO_2N(R^5)_2$ или $S(O)_nA$,

Het представляет собой моно- или бициклический насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий 1-4 атома N, O и/или S, который незамещен или моно- или дизамещен Hal, A, OR^5 , $N(R^5)_2$, NO_2 , CN, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, NR^5COA , NR^5SO_2A , COR^5 , $SO_2N(R^5)_2$, $S(O)_nA$ и/или карбонильным кислородом ($=O$),

A' представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода,

A представляет собой неразветвленный, разветвленный или циклический алкил, содержащий 1-12 атомов углерода, в которой одна или две CH_2 группы могут быть заменены атомами O или S и/или группами $-CH=CH-$ и/или дополнительно 1-7 атомов H могут быть заменены F,

Hal представляет собой F, Cl, Br или I,

n представляет собой 0, 1 или 2,

m представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

24. Способ в соответствии с п.23 получения промежуточных соединений формулы III, в которой R^1 представляет собой NO_2 или CN, R^2 представляет собой H, Hal или A.

25. Способ в соответствии с п.23 получения промежуточных соединений формулы III, в которой R^1 представляет собой NO_2 или CN,

R^2 представляет собой H, Hal или A,

R^3 представляет собой H, A, $-[C(R^5)_2]_n-Ar$ или $-[C(R^5)_2]_n-Het$.

26. Способ в соответствии с п.23 получения промежуточных соединений формулы III, в которой Ar представляет собой фенил.

27. Способ в соответствии с п.23 получения промежуточных соединений формулы III, в которой R^4 представляет собой A.

28. Способ в соответствии с п.23 получения промежуточных соединений формулы III, в которой R^1 представляет собой NO_2 или CN, R^2 представляет собой H, Hal или A', R^3

представляет собой H, A' или $-[C(R^5)_2]_n-Ar$, Ar представляет собой фенил, R^5 представляет собой H или A', A' представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, Hal представляет собой F, Cl, Br или I, n представляет собой 0, 1 или 2, m представляет собой 0, 1 или 2.

50