

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D239/42

C07C309/59



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00817816. X

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1213034C

[22] 申请日 2000.11.18 [21] 申请号 00817816. X

[30] 优先权

[32] 1999.12.9 [33] DE [31] 19959291.8

[86] 国际申请 PCT/EP2000/011501 2000.11.18

[87] 国际公布 WO2001/042226 英 2001.6.14

[85] 进入国家阶段日期 2002.6.26

[71] 专利权人 阿温提斯作物科学有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 M·J·福德 J·沃姆赫恩

审查员 刘元霞

[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

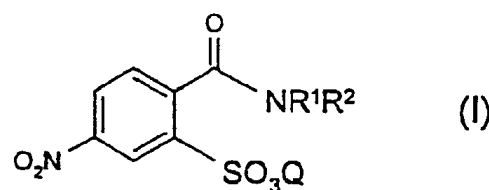
代理人 唐晓峰

权利要求书 5 页 说明书 22 页

[54] 发明名称 硝基-磺基苯甲酰胺类化合物

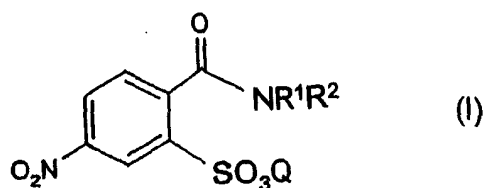
[57] 摘要

本发明有关一种式(I)的化合物, 其中 R¹是具有总数为 1 至 10 个碳原子的未经取代或经取代烷基, 以 1 至 6 个碳原子为佳, R²是具有总数为 1 至 10 个的碳原子的未经取代或经取代烷基, 以 1 至 6 个碳原子为佳, 或基团 NR¹R²是具有 3 至 8 个环原子之杂环, 其是未经取代或经取代且含有基团 NR¹R²的氮原子以作为环杂原子, 也可含有一或两个选自包括 N、O 及 S 之群的其他环杂原子, 且 Q 是 H 或阳离子。 本发明化合物可有利地用于制备磺酰胺及其前体诸如磺酰氯或磺酰胺类。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1.一种式(I)的化合物



其中

R^1 系为 C_1 - C_4 -烷基,

R^2 系为 C_1 - C_4 烷基,

Q 系为 H 或碱金属或碱土金属阳离子。

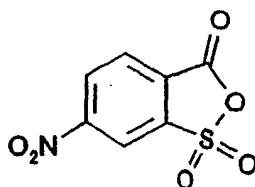
2.如权利要求第 1 项的式 (I) 化合物, 其中

R^1 系为甲基或乙基,

R^2 系为甲基或乙基, 且

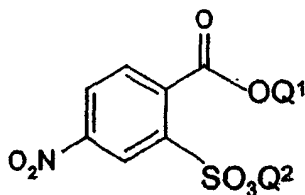
Q 系为 H、Na 或 K。

3.一种制备如权利要求第 1 或 2 项的式 (I) 化合物的方法, 包括式 NHR^1R^2 的胺或其盐, 其中 R^1 及 R^2 系如权利要求第 1 或 2 项中的式 (I) 所定义, 与式 (II) 的酸酐进行反应



(II)

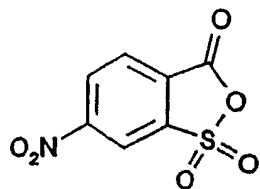
4.一种制备如权利要求第 1 或 2 项的式 (I) 化合物的方法, 包括式 NHR^1R^2 的胺或其盐, 其中 R^1 及 R^2 系如权利要求第 1 或 2 项的式 (I) 所定义, 与式 (III) 的二酸或其盐进行反应



(III)

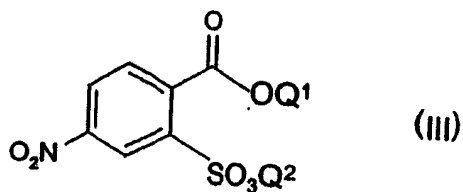
其中 Q^1 及 Q^2 系相同或相异且系为 H 或阳离子。

5. 一种制备式 (II) 的化合物的方法



(II)

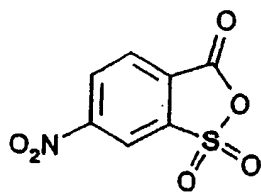
其包括在酰胺催化剂存在下式 (III) 的二酸



(III)

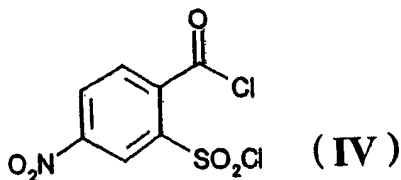
其中 Q^1 及 Q^2 系相同或相异且系为 H 或阳离子，与活化试剂于溶剂中进行反应。

6. 一种制备式 (II) 化合物的方法



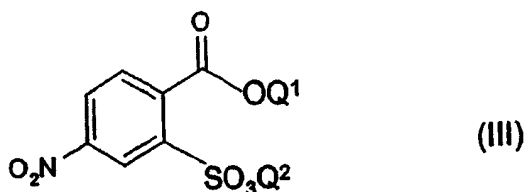
(II)

其包括式 (IV) 的二氯化物



(IV)

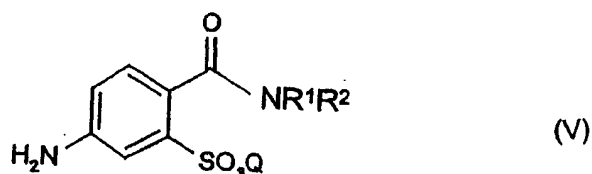
与式 (III) 的二酸进行反应



(III)

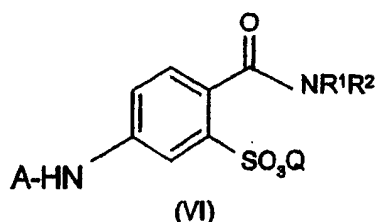
其中 Q^1 及 Q^2 系相同或相异且系为 H 或阳离子,

7.一种制备式 (V) 的化合物的方法



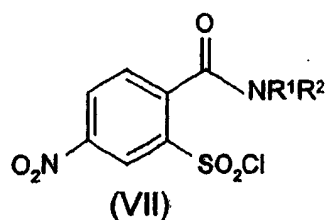
其中 Q 、 R^1 、 R^2 系如权利要求第 1 或 2 项的式 (I) 所定义, 其包括如权利要求第 1 或 2 项的式 (I) 化合物与氢或氢来源在金属催化剂存在下进行反应。

8.一种制备式 (VI) 的化合物的方法



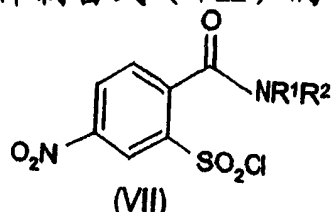
其中 Q 、 R^1 、 R^2 系如权利要求第 1 或 2 项的式 (I) 所定义, 且 A 为酰基, 其包括如权利要求第 1 或 2 项的式 (I) 化合物与氢或氢来源在金属催化剂及酰化试剂存在下进行反应。

9.一种制备式 (VII) 的化合物的方法



其中 R^1 及 R^2 系如权利要求第 1 至 3 项中任一项的式 (I) 所定义, 其包括如权利要求第 1 或 2 项的式 (I) 化合物与活化试剂于酰胺催化剂存在下进行反应。

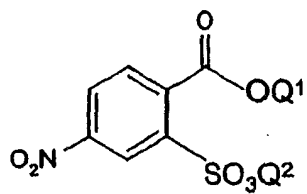
10.一种制备式 (VII) 的化合物的方法,



其中 R^1 和 R^2 如权利要求 1 或 2 的式 (I) 所定义, 其包括随之进行如

权利要求第 5、3 及 9 项；或如权利要求第 6、3 及 9 项；或如权利要求第 3 及 9 项；或权利要求第 4 及 9 项的反应步骤。

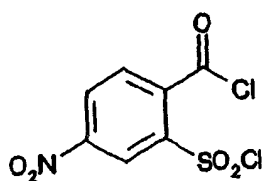
11.如权利要求第 3 项的方法，其中所使用的式 (II) 的酰系借助式 (III) 的二酸



(III)

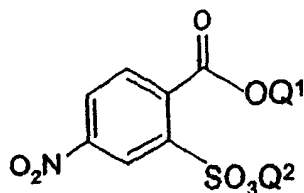
其中 Q^1 及 Q^2 系相同或相异而系为 H 或阳离子，与活化试剂进行反应而制得。

12.如权利要求第 3 项的方法，其中所使用的式 (II) 的酰系借助式 (IV) 的二氯化物



(IV)

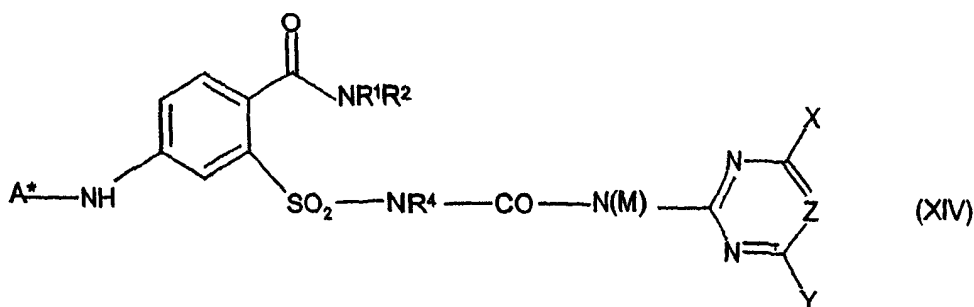
与式 (III) 的二酸



(III)

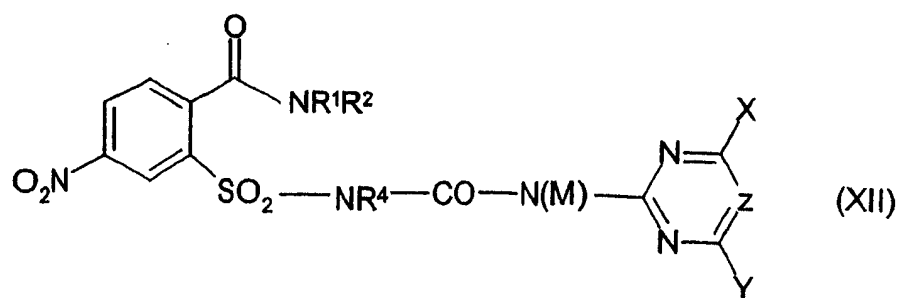
其中 Q^1 及 Q^2 系相同或相异而系为 H 或阳离子，进行反应而制得。

13.如权利要求第 1 或 2 项的式 (I) 化合物用于制备下式 (XIV) 的磺酰基脲或其盐



(XIV)

或下式 (XII) 的磺酰基脲或其盐的用途



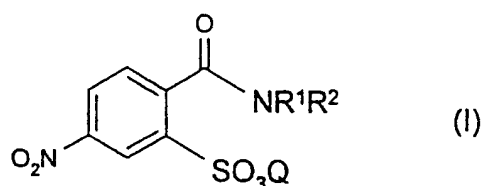
硝基—磺基苯甲酰胺类化合物

本发明有关一种新颖的经取代苯甲酰胺类及用以制备经取代苯甲酰胺的化学处理技术，其可用以制备除草剂活性磺酰脲化合物、中间物或使用于保护作物的产品。

US3, 055, 928 及 US5, 550, 237 揭示各种经取代的磺基苯甲酰胺类。然而，此等化合物无法轻易使用于合成磺酰脲类除草剂及其前体。

因此，本发明的目的系提出一种新颖的磺基苯甲酰胺类，其可较佳地用于制备除草活性磺酰脲类及其前体诸如磺酰氯类或磺酰胺类。本发明另一目的系提出一种制备除草活性磺酰脲类及其前体诸如磺酰氯类或磺酰胺类的改良方法。

本发明因此有关一种具有式 (I) 的新颖 4-硝基-2-磺基苯甲酰胺类



其中

R^1 系为具有总数为 1 至 10 个碳原子的未经取代或经取代烷基，以 1 至 6 个碳原子为佳，

R^2 系为具有总数为 1 至 10 个的碳原子的未经取代或经取代烷基，以 1 至 6 个碳原子为佳，或基团

NR^1R^2 系为具有 3 至 8 个环原子的杂环，其系未经取代或经取代且含有基团 NR^1R^2 的氮原子以作为环杂原子，亦可含有一或两个选自包括 N、O 及 S 之群的其他环杂原子，且

Q 系为 H 或阳离子，如碱金属或碱土金属阳离子，例如 Li, Na, K, Mg,

或 Ca 或铵-或镆阳离子, 例如 R_4N , R_3NH , R_2NH_2 , RNH_3 , NH_4 , R_4P , 其中 R 系相同或相异而具有 1 至 24 个碳原子的未经取代或经取代烃基, 例如 C_1-C_{18} -烷基、 C_2-C_{18} -烯基、 C_2-C_{18} -炔基或 C_5-C_{18} -环烷基, 后 4 种基团各为不经取代或经一或多个选自包括卤素、 C_6-C_{10} -芳基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -卤烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基、单-及二- (C_1-C_4 -烷基)-氨基、氰基、叠氨基、甲酰基、(C_1-C_4 -烷基)羰基、(C_1-C_4 -烷氧基)羰基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基及 C_1-C_4 烷基磺酰基之群的基团所取代, 或 R 系为苯基, 其不经取代或经选自包括卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -卤烷基、 C_1-C_4 -卤烷氧基及硝基之群的基团所取代。

本发明较佳具体实例有关一种式 (I) 的化合物, 其中

R^1 系为 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基或 C_5-C_6 -环烷基, 后 4 种基团各为不经取代或经一或多个选自包括卤素、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -卤烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基、单-及二- (C_1-C_4 -烷基)-氨基、氰基、叠氨基、甲酰基、(C_1-C_4 -烷基)羰基、(C_1-C_4 -烷氧基)羰基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基及 C_1-C_4 烷基磺酰基之群的基团所取代,

或系为苯基, 其不经取代或经选自包括卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -卤烷基、 C_1-C_4 -卤烷氧基及硝基之群的基团所取代,

R^2 系为 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基或 C_5-C_6 -环烷基, 后 4 种基团各为不经取代或经一或多个选自包括卤素、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -卤烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基、单-及二- (C_1-C_4 -烷基)-氨基、氰基、叠氨基、甲酰基、(C_1-C_4 -烷基)羰基、(C_1-C_4 -烷氧基)羰基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基及 C_1-C_4 烷基磺酰基之群的基团所取代, 或基团

NR^1R^2 系为具有 4、5 或 6 个环原子的杂环, 其可含有高达两个选自包括 N 及 O 之群的其他环杂原子, 且系未经取代或经一或多个 C_1-C_4 -烷基所取代, 且

Q 系为 H 或碱金属或碱土金属阳离子或铵-或镆-阳离子, 以碱金属阳离子 Li、Na 或 K 为佳。

较佳式 (I) 化合物中

R^1 系为 C_1-C_4 -烷基, 尤其是甲基或乙基,

R^2 系为 C_1 - C_4 -烷基, 尤其是甲基或乙基, 且

Q 系为 H、Na 或 K。

式 (I) 化合物的实例有:

N, N-二甲基 4-硝基-2-磺基苯甲酰胺钾盐

N, N-二甲基 4-硝基-2-磺基苯甲酰胺钠盐

N, N-二甲基 4-硝基-2-磺基苯甲酰胺

N, N-二乙基 4-硝基-2-磺基苯甲酰胺钾盐

N, N-二乙基 4-硝基-2-磺基苯甲酰胺钠盐

N, N-二乙基 4-硝基-2-磺基苯甲酰胺

N, N-甲基乙基 4-硝基-2-磺基苯甲酰胺钾盐

N, N-甲基乙基 4-硝基-2-磺基苯甲酰胺钠盐

N, N-甲基乙基 4-硝基-2-磺基苯甲酰胺

式 (I) 及以下说明中 (包括与溶剂有关的段落), 烷基、烷氧基、卤烷基、卤烷氧基、烷氨基及烷硫基及其不饱和及/或经取代抗衡部分的碳架构各可为直链或分枝链。除非特别陈述, 此等基团以低碳架构为佳, 例如, 具有 1 至 4 个碳原子, 或若为不饱和基团, 则具有 2 至 4 个碳原子。烷基单独或复合定义诸如烷氧基、卤烷基等时, 系为例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或 2-丁基、戊基、己基诸如正己基、异己基及 1, 3-二甲基丁基、及庚基诸如正庚基、1-甲基己基及 1, 4-二甲基戊基; 烯基及炔基具有对应于该烷基的可能不饱和基团; 烯基系为例如烯丙基、1-甲基丙-2-烯-1-基、2-甲基丙-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-3-烯-1-基、1-甲基丁-3-烯-1-基及 1-甲基丁-2-烯-1-基; 炔基系为例如炔丙基、丁-2-炔-1-基; 丁-3-炔-1-基、1-甲基丁-3-炔-1-基。

卤素系为例如氟、氯、溴、或碘。卤芳基、卤烷基、卤烯基及卤炔基彼此独立系为部分或完全经卤素—较佳为氟、氯及/或溴, 尤其是氟或氯—所取代的芳基、烷基、烯基及炔基, 例如 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3CF_2 、 CH_2FCHCl 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 CH_2CH_2Cl ; 卤烷氧基系为例如 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、 CF_3CF_2O 、 OCH_2CH_3 及 OCH_2CH_2Cl ; 对应的说明亦适于卤烯基及其他经卤素取

代的基团。

烃基系为直链、分枝链或环状及饱和或不饱和脂族或芳族烃基，例如烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或芳基，以具有高达 12 个碳原子的烷基、烯基或炔基或具有 5 或 6 个环原子的环烷基、或苯基为佳；对应的说明亦适用于烃氧基。

杂环基或环可为饱和、不饱和或杂芳族；其含有一或多个环杂原子，较佳系选自包括 N、O 及 S 之群；较佳系具有 5 或 6 个原子且含有 1、2 或 3 个环杂原子。该基团可为例如前文定义的杂芳基或环（杂芳基），或为部分氢化的基团诸如环氧乙烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、二氧戊环基、吗啉基及四氢呋喃基。经取代杂环基所适用的取代基系为下述者，及氧代。该氧代亦可位于环杂原子上，其可存在为各种氧化状态，例如在 N 及 S 的情况下。

经取代的基团，诸如经取代的烃基，例如经取代的烷基、烯基、炔基、芳基、苯基及苄基，或经取代的杂芳基、经取代的二环基或环或经取代的二环基——具有或不具有芳族组份——系为例如由未经取代的亲代结构所衍生的经取代基团，该取代基系为例如一或多个——以 1、2 或 3 个为佳——选自包括卤素、烷氧基、卤烷氧基、烷硫基、羧基、氨基、硝基、氰基、叠氨基、烷氧羰基、烷羰基、甲酰基、氨基甲酰基、单-及二烷基氨基羰基、经取代的氨基诸如酰氨基、单-及二烷基氨基、及烷基亚磺酰基、卤烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、卤烷基磺酰基、及——若为环状基团——烷基及卤烷基及对应于前述含饱和烃的基团的不饱和脂族基，诸如烯基、炔基、烯氧基、炔氧基等之群。若为含碳原子的基团，则以具有 1 至 4 个碳原子者为佳，尤其是 1 或 2 个碳原子。通常较佳取代基系选自包括卤素例如氟及氯， C_1 - C_4 -烷基，以甲基或乙基为佳， C_1 - C_4 -卤烷基，以三氟甲基为佳， C_1 - C_4 -烷氧基，以甲氧基或乙氧基为佳， C_1 - C_4 -卤烷氧基，硝基及氰基的组。其中，以取代基甲基、甲氧基及氟特佳。

芳基系为单-、二-或多环芳族系统，诸如苯基、萘、茚基或茚基，以苯基为佳。经取代或未经取代的苯基以未经取代或经选自包括卤素、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -卤烷基、 C_1 - C_4 -卤烷氧基及硝基之群的

相同或相异基团所一或多次取代为佳，较佳系高达三次，例如邻-、间-或对-甲苯基、二甲基苯基、2-、3-及4-氯苯基、2-、3-及4-三氯-及三氯苯基、2, 4-、3, 5-、2, 5-及2, 3-二氯苯基、及邻-、间-及对-甲氧苯基。

酰基系为有机酸的基团，例如羧酸的基团、及由其衍生的酸的基团，诸如硫代羧酸，未经取代或N-经取代亚氨基羧酸的基团，或系为碳酸单酯、未经取代或N-经取代的氨基甲酸、磺酸、亚磺酸、膦酸、次膦酸的基团。酰基系为例如甲酰基、烷羰基诸如(C₁-C₄-烷基)-羰基、苯羰基，其中该苯环可经取代，例如前文苯基所述，或烷氧羰基、苯氧羰基、苄氧羰基、烷磺酰基、烷亚磺酰基、N-烷基-1-亚氨基烷基及有机酸的其他基团。

当用于描述下面不同方法时，术语酰胺，相转移催化剂，叔胺，活化试剂和酰化试剂包括下面含义。

其中的酰胺一词系包括酰胺类诸如：二甲基甲酰胺、二乙基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基甲酰苯胺、N-甲基乙酰苯胺、4-甲酰基吗啉、N-甲酰基哌啶、N-甲酰基吡咯啶或其混合物。

其中的相转移催化剂一词系包括铵或磷化合物，以烷基铵或烷基磷化合物为佳，诸如：

四烷基铵诸如四丁基铵、四乙基铵、四甲基铵、十六基三甲基铵或氯化甲基三辛基铵(Alliquat[®]336)、苄基三乙基铵、苄基三甲基铵、或四苯基磷，各为氯化物、溴化物、硫酸氢化物、硫酸盐或其混合物形式。

其中的叔胺一词系包括烷基胺诸如：

三乙胺、三丁胺、苄基二烷基胺、N-烷基吗啉、N-烷基哌啶、N-烷基吡咯烷、或芳族胺诸如吡啶、2或3或4-甲基吡啶、2, 3-或2, 4-或2, 5-或2, 6-或3, 4-或3, 5-二甲基吡啶、N, N-二烷基苯胺，例如N, N-二甲基苯胺，或其混合物。

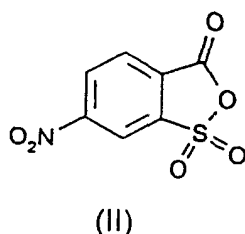
活化试剂一词意指可将酸转化成酰基氯或酸酐或该酸的相同反应性衍生物的试剂，其中包括光气、亚硫酸氯、磷酸氯、三氯化磷、五氯化磷、磺酰氯、或其混合物。

酰化试剂一词意指可藉酰基转换氢的试剂，其中包括甲酸及 C_1-C_6 -羧酸酐，例如乙酸酐或甲酸酐。

就下文所列的各种方法的描述而言，其中所述的溶剂的化学类型包括以下定义。

其中芳基一词包括硝基苯、甲苯、二甲苯、氯苯及二氯苯。其中烷基一词系包括戊烷、己烷、二氯甲烷及二氯乙烷。其中酯一词系包括乙酸乙酯、乙酸丙酯及乙酸丁酯。其中醚一词系包括二丁基醚、二丙基醚、二噁烷及四氢呋喃。其中腈一词系包括乙腈、丙腈及苯基腈。其中羧酸一词系包括甲酸、乙酸、丙酸及丁酸。其中碳酸酯一词系包括碳酸二乙酯。其中酰胺一词系包括 N-甲基吡咯烷酮、二甲基甲酰胺及二甲基乙酰胺。其中砜一词系包括二甲基砜。其中酮一词系包括丙酮、乙基甲基酮、二乙基酮及环己酮。其中氨基甲酸酯一词系包括氨基甲酸三甲酯。其中醇一词系包括甲醇、乙醇、丙醇及丁醇。

本发明式 (I) 的苯甲酰胺可例如借助式 NHR^1R^2 的适当经取代的胺或其中 R^1 及 R^2 如式 (I) 所定义的盐与式 (II) 的酐进行反应而制得。



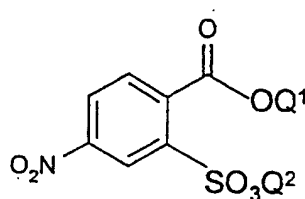
式 (II) 的酐与介于 1 及 10 当量之间，较佳 1 及 4 当量之间，尤其是 1 至 2 当量的适当经取代的胺 (NHR^1R^2) 进行反应，于叔胺存在下或较佳无叔胺下，在优越产率下产生所需的式 (I) 苯甲酰胺。该反应可于介于约 -50 及 300°C 间的温度，较佳 -20 及 180°C 下，于溶剂或溶剂混合物中，诸如但不限于未经取代或经取代烃诸如未经取代或经取代的芳基（例如烷基芳基或卤芳基）或未经取代或经取代的烷基（例如卤烷基）酯及醚中，在大气压、减压或高压下进行。

式 (II) 的酐可例如根据 *Helv. Chim. Acta*, 1949, 32, 172 借助以下物质的反应而制得：

a) 式 (III) 的 4-硝基-2-磺基苯酸二钾, 其中 $Q^1=Q^2=K$, 与五氯化磷实质地进行反应, 或

b) 式 (III) 的 4-硝基-2-磺基苯酸钾, 其中 $Q^1=H$, $Q^2=K$, 与亚硫酸酐实质地进行反应, 或

c) 式 (III) 的 4-硝基-2-磺基苯酸, 其中 $Q^1=Q^2=H$, 与乙酰氯借助于约 184°C 下蒸馏而于回流下进行反应, 或与五氧化二磷于熔体形式下进行反应。



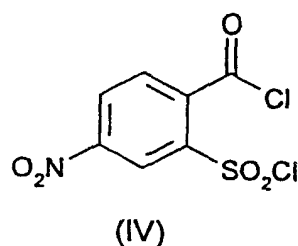
(III)

式 (II) 的酐亦可得自式 (III) 的二酸与可能高达 4 当量, 较佳 1 至 2 当量的活化试剂, 较佳亚硫酸酐或光气进行反应, 可存有相转移催化剂, 较佳系氯化苄基三乙基铵, 且视情况存有酰胺催化剂, 以二甲基甲酰胺为佳, 视情况存有叔胺催化剂, 以吡啶为佳。之后藉例如但不限于在或高于大气压或于真空下进行蒸馏而移除过量试剂。该反应可于溶剂中或溶剂混合物中, 诸如但不限于: 未经取代或经取代的烃, 诸如未经取代或经取代的芳基 (例如烷基芳基或卤芳基) 或未经取代或经取代的烷基 (例如卤烷基)、碳酸酯、氨基甲酸酯、酯类、醚类、及砜类, 在其、高于或低于其沸点下, 在大气压、减压或高压下, 在介于约 0°C 至 300°C 的温度, 较佳介于 40°C 至 150°C 之下进行。

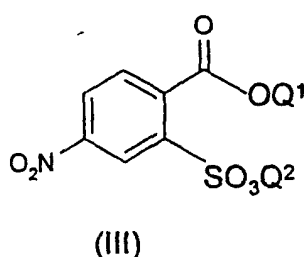
意外地发现式 (II) 的酐亦可借助式 (IV) 的二氯化物与式 (III) 的二酸进行反应而制得。此反应中, 式 (IV) 的二氯化物 (或其他双重活化异构物或其衍生物, 诸如 DE2616611 所揭示, 参照例如其中的式 (V) 可在借助例如但不限于在或高于大气压或于真空下蒸馏而移除过量试剂之后, 与新鲜的式 (III) 二酸或其盐、其他羧酸 (RCO_2H , 其中 R 系为 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基) 或其他可提供必要氧原子的分子, 诸如亚砷或叔 N-氧化物, 视情况在叔胺, 较佳为吡啶, 存在下进行反应。该反应可在溶剂中或溶

剂的混合物中进行，诸如但不限于：未经取代或经取代的烃，诸如未经取代或经取代的芳基（例如烷基芳基或卤芳基）或未经取代或经取代的烷基（例如卤烷基）、碳酸酯、氨基甲酸酯、酯类、醚类、腈类及砜类，在其、高于或低于其沸点下，在大气压、减压或高压下，在介于约 0℃ 至 300℃ 的温度，较佳介于 40℃ 至 150℃ 之下进行，以于优越产率下生产式 (II) 的酐。

式 (IV) 的二氯化物（或其他双重活化异构物或其衍生物，诸如 DE2616611 所揭示，参照例如其中的式 (V)）可借助例如式 (III) 的游离二酸 ($Q^1=Q^2=H$) 或式 (III) 的二钾盐 ($Q^1=Q^2=K$) 与亚硫酸氯或光气于酰胺催化剂，较佳为二甲基甲酰胺存在下进行反应而制得（参照例如 DE2616611）。



本发明式 (I) 的苯甲酰胺意外地亦可借助式 (III) 的二酸或其盐



其中 Q^1 及 Q^2 相同或相异，且系为 H 或阳离子如碱金属或碱土金属阳离子，例如 Li, Na, K, Mg 或 Ca 或铵阳离子或磷阳离子，例如 R_4N , R_3NH , R_2NH_2 , RNH_3 , NH_4 , R_4P ，其中 R 系具有 1 至 24 个碳原子的相同或相异未经取代或经取代的烃基，例如 C_1 - C_{18} -烷基、 C_2 - C_{18} -烯基、 C_2 - C_{18} -炔基或 C_5 - C_{18} -环烷基，后 4 种基团各为不经取代或经一或多个选自包括卤素、 C_6 - C_{10} -芳基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -卤烷氧基、 C_1 - C_4 -烷硫基、单-及二- (C_1 - C_4 -烷基)-

胺基、氟基、叠氮基、甲酰基、(C₁-C₄-烷基)羰基、(C₁-C₄-烷氧基)羰基、C₁-C₄-烷基亚磺酰基及 C₁-C₄ 烷基磺酰基之群的基团所取代，或 R 系为苯基，其不经取代或经选自包括卤素、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-卤烷基、C₁-C₄-卤烷氧基及硝基之群的基团所取代，与适当经取代的胺或其盐在活化试剂，以亚硫酸氯为佳，存在下直接进行反应而制得。

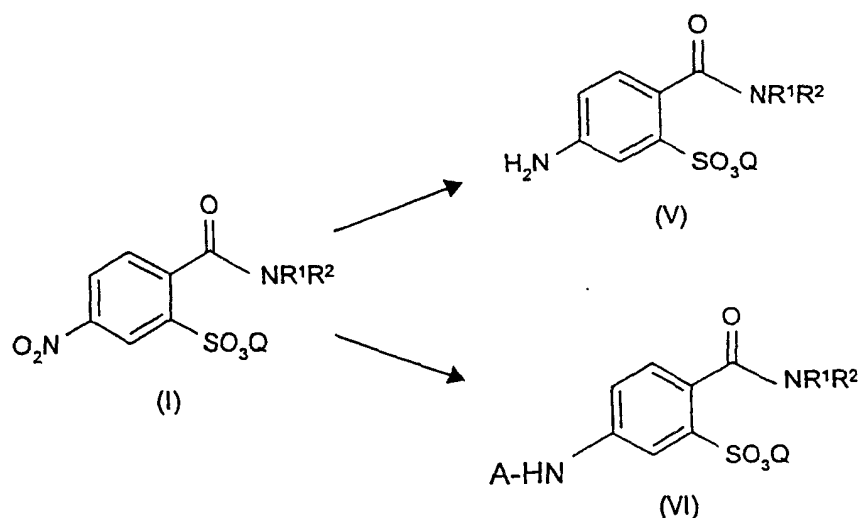
该反应系视情况于相转移催化剂—较佳为氯化苄基三乙基铵存在下，视情况于叔胺催化剂存在下进行。该反应可实质地或于溶剂诸如但不限于不经取代或经取代烃诸如不经取代或经取代芳基（例如烷基芳基或卤芳基）或未经取代或经取代的烷基（例如卤烷基）、碳酸酯、氨基甲酸酯、酯类、醚类、腈类及砜类，在其、高于或低于其沸点下，在大气压、减压或高压下，在介于约 0℃ 至 300℃ 的温度，较佳介于 40℃ 至 150℃ 之下进行，于优越产率下得到式 (I) 的苯甲酰胺。

式 (I) 的苯甲酰胺可借实验室一般使用且熟习此技艺者已知的技术诸如过滤分离，或可在不分离的情况下进一步反应。式 (I) 的苯甲酰胺系为用以制备各种产物诸如使用于作物保护的磺酰基脲的有价值中间物。

例如，式 (I) 的硝基苯甲酰胺可借助氢化而转化成对应的式 (V) 苯甲酰胺，其中 Q、R¹ 及 R² 系如式 (I) 所定义。该氢化可使用氢或氢来源诸如环己二烯，在金属催化剂如 Pd/C、Pt/C、Ru/C 或 Raney-Ni 单独或组合物存在下，可存有其他金属衍生物诸如该金属锰、钼、钨、铁及钴的氧化物或盐类，其中该金属系为阳离子，合氧基阴离子 (oxoanion) 或多合氧基阴离子性形式，在惰性溶剂或溶剂混合物诸如但不限于水、醇、醚、羧酸及酮单独或混合物存在下，或与用以制备式 (I) 的苯甲酰胺的溶剂的混合物的存在下，于介于约 -30℃ 至 300℃ 间的温度，较佳介于 -10℃ 及 150℃ 之间进行。

式 (I) 的苯甲酰胺亦可经氢化，之后或同时（还原性酰化）与酰化剂进行反应。例如，式 (I) 的苯甲酰胺与氢或氢来源诸如环己二烯，可在 a) 金属催化剂如 Pd/C、Pt/C、Ru/C 或 Raney/Ni 单独或组合物存在下，可存在其他金属衍生物诸如该金属锰、钼、钨、铁及钴的氧化物或盐类，

其中该金属系为阳离子，合氧基阴离子或多合氧基阴离子性形式，及 b) 酰化剂诸如甲酸及/或 C_1-C_8 -羧酸酐存在下，视情况在其他溶剂或溶剂混合物诸如但不限于烷基芳基、芳基、碳酸酯、氨基甲酸酯、酯、醚、卤烷基、卤芳基、酮、腈、砜及水或惰性溶剂或溶剂混合物，诸如但不限于：未经取代或经取代的烃诸如未经取代或经取代的芳基（例如烷基芳基或卤芳基）或未经取代或经取代的烷基（例如卤烷基）、碳酸酯、氨基甲酸酯、酯类、醚类、酮类、腈类及砜类中，在介于约 -30°C 至 300°C 的温度下，较佳介于 -10°C 至 150°C 间的温度下进行反应，以形成对应的式 (VI) 的酰胺基衍生物，其中 Q、 R^1 及 R^2 系如式 (I) 的定义，且 A 系为酰基，以甲酰基为佳，或 C_1-C_8 -烃基-羰基，诸如分枝链或直链 C_1-C_8 -烷基-羰基。



式 (I) 的苯甲酰胺可与活化试剂—较佳为亚硫酸氯或光气，于酰胺催化剂—较佳为二甲基甲酰胺存在下，视情况于相转移催化剂—较佳为氯化苄基三乙基铵存在下，且视情况于叔胺催化剂—较佳为吡啶存在下，进行反应，以于优越产率下形成式 (VII) 的磺酰氯，其中 R^1 及 R^2 系如式 (I) 所定义。之后，藉例如但不限于在大气压或高于大气压或于真空下，于溶剂诸如但不限于未经取代或经取代的烃诸如未经取代或经取代的芳

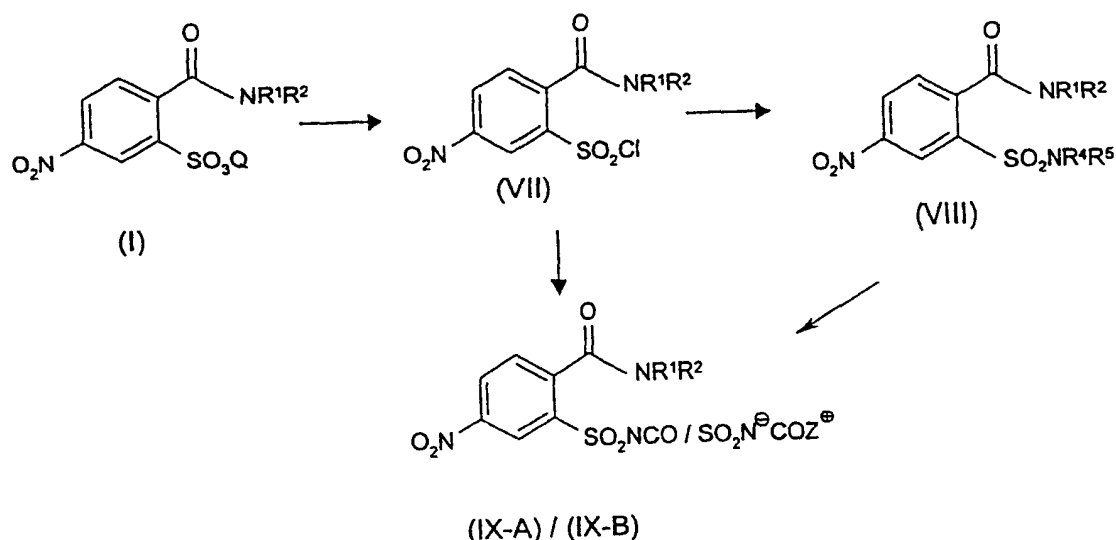
基(例如烷基芳基或卤芳基)或未经取代或经取代的烷基(例如卤烷基)、酯、碳酸酯及醚中,处于或低于其沸点下于大气压或减压或高压下,在介于约0℃至200℃间的温度—较佳介于50℃及150℃间—下移除过量试剂。

式(VII)的化合物可借一般使用于实验室且熟习此技艺者已知的技术诸如过滤分离。式(VII)的磺酰氯(以不进一步分离为佳)亦可在约-100℃至200℃间—较佳-30℃至100℃的温度下,与氨、一级胺或二级胺,视情况于叔胺—以吡啶为佳—存在下进一步进行反应,以于优越产率下产生对应的式(VIII)磺酰胺,其中 R^1 及 R^2 系如式(I)所定义,其中 R^4 及 R^5 系为氢或 C_1 - C_{12} -烷基,如直链或分枝链 C_1 - C_{12} -烷基、 C_1 - C_{12} -烯基或 C_1 - C_{12} -炔基、 C_6 - C_{12} -芳基或杂芳基,其中该环或链可含有一或多个以下取代基或官能基:酰氧基、酰胺基、氨磺酰基、芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、羧基、二烷基、氨基、醚、酯、卤基、腈、硝基、磺酰胺基、烷基氢硫基、芳基氢硫基、杂芳基氢硫基,其中 R^4 可或不可与 R^5 相同。

式(VII)的磺酰氯亦可与氰酸盐(例如MOCN,其中M系为阳离子如碱金属或碱土金属阳离子,诸如Li,Na,K,Mg,或Ca或铵或磷阳离子)在存有相转移催化剂(除前述聚乙烯之外,另外包括乙二醇及聚醚)下,视情况在叔胺催化剂—以吡啶、三乙胺或三丁胺或其混合物为佳—存在下,在介于约-100℃至150℃间—以-30℃至100℃为佳—的温度下进行反应,以于优越产率下形成式(IX-A)或(IX-B)的异氰酸磺酰酯,其中 R^1 及 R^2 系如式(I)所定义,且式(IX-B)中的Z系为得自前述叔胺的叔铵基,诸如吡啶鎓,三丁基铵或三乙基铵。若反应系于亲核性叔胺催化剂存在下进行,则得到式(IX-B)的异氰酸磺酰酯。

式(IX-A)或(IX-B)的异氰酸酯,其中 R^1 及 R^2 如式(I)所定义且式(IX-B)中的Z系为得自前述叔胺的叔铵基诸如吡啶鎓,三丁基铵或三乙基铵,亦可借助式(VIII)的磺酰胺—其中 R^4 = R^5 =H—与光气,视情况下叔胺催化剂—以吡啶、三乙胺或三丁胺或其混合物为佳存在下,在介于约-100℃至150℃—较佳-30℃至100℃的温度下,进行反应而制备。

若于亲核性叔胺催化剂存在下进行反应，则可得到式 (IX-B) 的异氰酸磺酰酯。

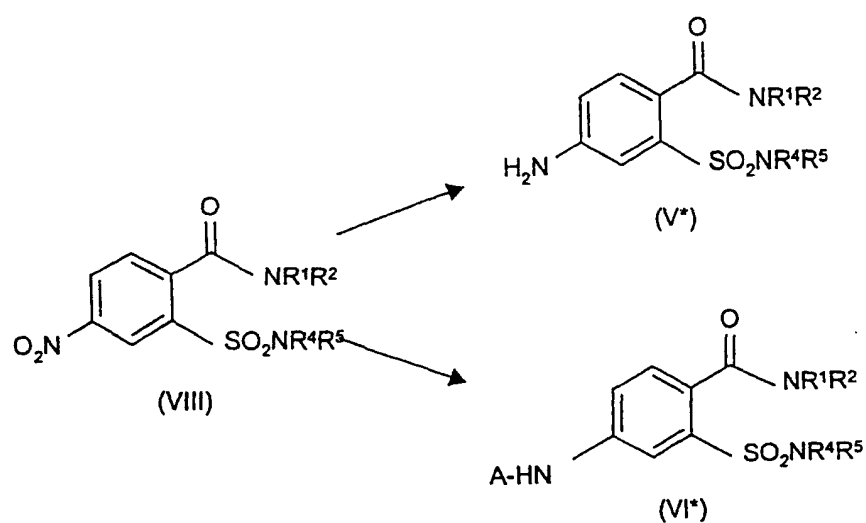


式 (VIII) 的磺酰胺可借实验室常用且熟习此技艺者已知的技术诸如过滤而分离，或其可在不分离下进一步反应。式 (VIII) 的磺酰胺系为用以制备各种产物诸如使用于作物保护的磺酰基脲的有价值中间物。

例如，式 (VIII) 的磺酰胺可借由氢化转化成对应的式 (V*) 磺酰胺，其中 R^1 、 R^2 、 R^4 及 R^5 系如式 (VIII) 所定义。该氢化可使用氢或氢来源诸如环己二烯，于金属催化剂如 Pd/C 、 Pt/C 、 Ru/C 或 Raney-Ni 单独或组合物存在下，可存有其他金属衍生物诸如该金属锰、钼、钨、铁及钴的氧化物或盐类，其中该金属系为阳离子，合氧基阴离子或多合氧基阴离子性形式，在惰性溶剂或溶剂混合物诸如但不限于水、醇未取代或取代烃如未取代或取代芳基（如烷基芳基或卤芳基）或未取代或取代烷

基(如卤烷基)、醚、碳酸酯、氨基甲酸酯、酯、腈、砜、羧酸及酮单独或混合物存在下,或与用以制备式(VIII)的苯甲酰胺的溶剂的混合物的存在下,于介于约-30℃至300℃间的温度,较佳介于-10℃及150℃之间进行。

式(VIII)的苯甲酰胺亦可经氢化,之后或同时(还原性酰化)与酰化剂进行反应。例如,式(VIII)的苯甲酰胺与氢或氢来源诸如环己二烯,可在a)金属催化剂如Pd/C、Pt/C、Ru/C或Raney/Ni单独或组合物存在下,可存在其他金属衍生物诸如该金属锰、钼、钨、铁及钴的氧化物或盐类,其中该金属系为阳离子,合氧基阴离子或多合氧基阴离子性形式,及b)酰化剂诸如甲酸及/或C₁-C₈-羧酸酐存在下,视情况在其他溶剂或溶剂混合物诸如但不限于未经取代或经取代的烃诸如未经取代或经取代的芳基(例如烷基芳基或卤芳基)或未经取代或经取代的烷基(例如卤烷基)、碳酸酯、氨基甲酸酯、酯类、醚类、酮类、腈类及砜类中,在介于约-30℃至300℃的温度下,较佳介于-10℃至150℃间的温度下进行反应,以形成对应的式(VI*)的酰胺基衍生物,其中R¹、R²、R⁴和R⁵系如式(VIII)的定义,且A系为酰基,以甲酰基为佳,或C₁-C₈-烷基-羰基,诸如分枝链或直链C₁-C₈-烷基-羰基。

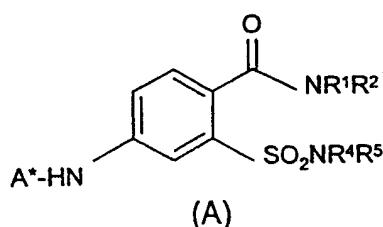


式(VIII)的磺酰胺及式(IX-A)及(IX-B)的异氰酸磺酰酯可有利地

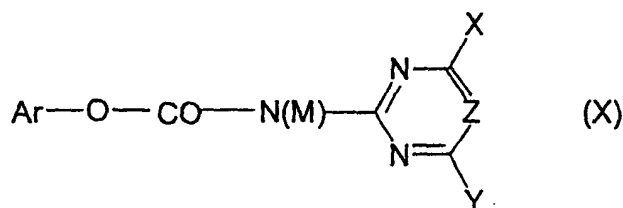
用以于优越产率下制备具有除草活性的磺酰基脲。除草性磺酰基脲的实例有下式 (XII) 及 (XIV) 的磺酰基脲, 诸如 N-(4, 6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基羰基)-2-(N, N-二甲氧羰基)-5-(N-甲氧羰氨基) 苯磺酰胺、N-(4, 6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基羰基)-2-(N, N-二甲氧羰基)-5-(N-丙酰氨基) 苯磺酰胺钠盐、N-(4, 6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基羰基)-2-(N, N-二甲氧羰基)-5-(N-甲酰胺基) 苯磺酰胺、N-(4, 6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基羰基)-2-(N, N-二甲氧羰基)-5-(N-甲酰胺基) 苯磺酰胺钠盐、或 N-(4, 6-二甲氧基嘧啶-2-基氨基羰基)-2-(N, N-二甲氧基羰基)-5-(N-甲氧羰氨基) 苯磺酰胺。该磺酰基脲可形成盐, 其中-SO₂-NH-基团的氢系由农药适用的阳离子所置换。此等盐类有例如金属盐, 尤其是碱金属盐或碱土金属盐, 特别是钠盐及钾盐, 或铵盐或有机胺的盐。相同地, 可借助添加酸于碱性基团例如氨基及烷氨基而进行盐的形成。适用于此情况的酸系为强无机或有机酸类, 例如 HCl、HBr、H₂SO₄ 或 HNO₃。

例如, 式 (VIII) 的磺酰胺可如前文所述般地与以下化合物进行反应

α) 与氢或氢来源诸如环己二烯, 于金属催化剂存在下且视情况于酰化试剂诸如甲酸或 C₁-C₁₈-羧酸酐存在下, 视情况于溶剂或溶剂混合物诸如但不限于烷基芳基、酰胺、芳基、酯、醚、卤烷基、卤芳基、腈、醇、酮、羧酸或此等溶剂与水的混合物存在下, 于例如约 0℃-250℃ 的温度下, 于例如 1-200 巴的压力下进行反应, 产生式 (A) 的化合物 (式 (A) 包含式 (V*) 及 (VI*))



其中 R¹ 及 R² 系如式 (I) 的定义, R⁴ 及 R⁵ 系为氢或 C₁-C₁₂-烷基, 且 A* 系为氢或酰基, 之后使先前得到的式 (A) 化合物与以下化合物反应 i) 式 (X) 的化合物



其中

Ar 系为未经取代或经取代的苯基,

M 系为 H、C₁-C₄-烷基或金属阳离子,

X 及 Y 彼此独立系为氢, C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷硫基、后三种基团系未经取代或经一或多个选自包括卤素、C₁-C₄-烷氧基及 C₁-C₄-烷硫基之群的基团所取代

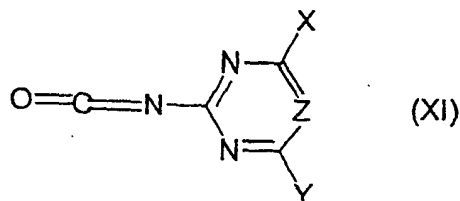
或

系为 C_3-C_6 -环烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -烯氧基或 C_3-C_6 -炔氧基且

Z 系为 CH 或 N,

在例如约-50-150℃的温度下，在大气压、减压或高压下，视情况于溶剂或溶剂混合物诸如但不限于未经取代或经取代的烃诸如未经取代或经取代的芳基（例如烷基芳基或卤烯基）或未经取代或经取代的烷基（例如卤烷基）、酯、醚及腈的存在下，且视情况于碱诸如但不限于碳酸盐、醇盐、氢氧化物或叔胺存在下进行，或

ii) 式 (XI) 的化合物



其中

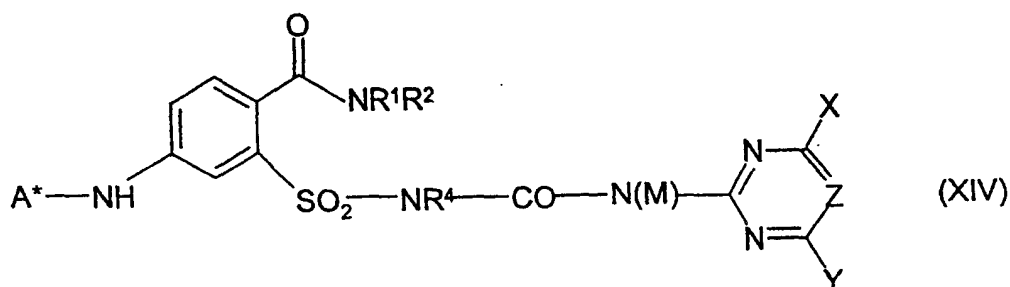
X 及 Y 彼此独立系为卤素、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷硫基、后三种基团彼此独立未经取代或经一或多个选自包括卤素、C₁-C₄-烷氧基及 C₁-C₄-烷硫基之群的基团所取代，或系为 C₃-C₆-环烷基、C₂-C₆-烯基、

C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -烯氧基或 C_3-C_6 -炔氧基，且

Z 系为 CH 或 N，

于例如约-50-150℃的温度下，在大气压、减压或高压下，视情况于溶剂或溶剂混合物诸如但不限于未经取代或经取代的烃诸如未经取代或经取代的芳基（例如烷基芳基或卤烯基）或未经取代或经取代的烷基（例如卤烷基）、酯、醚及腈的存在下进行，

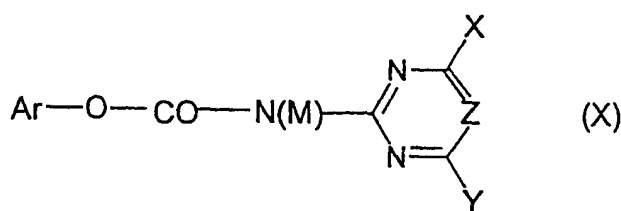
产生式 (XIV) 的磺酰基脲或其盐



其中 R^1 、 R^2 及 R^4 系如式 (VIII) 所定义，且 M、X、Y 及 Z 系如式 (X) 所定义，且 A^* 系为氢或酰基。

式 (VIII) 的磺酰胺亦可如下进行反应

β) 如以引用方式完全并入本文中的 W097/16419 所述，与式 (X) 的化合物反应



其中

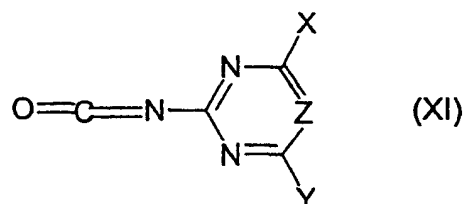
Ar 系为未经取代或经取代的苯基，

M 系为 H、 C_1-C_4 -烷基或金属阳离子，

X 及 Y 彼此独立系为卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷硫基、后三种基团各系未经取代或经一或多个选自卤素、 C_1-C_4 -烷氧基及 C_1-C_4 -烷硫基所取代，或为 C_3-C_6 -环烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -烯氧基或 C_3-C_6 -炔氧基，且

Z 系为 CH 或 N, 或

γ) 如藉引用而完全并入本文中的 W095/29899 (=EP-A-757679) 所述, 与式 (XI) 的化合物反应,

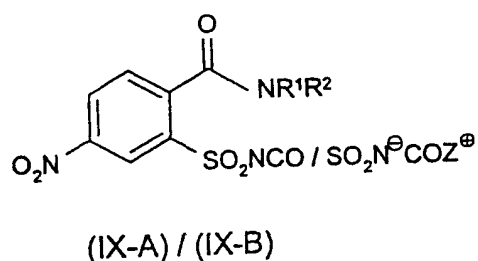


其中

X 及 Y 彼此独立系为卤素、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷硫基、后三种基团各系未经取代或经一或多个选自卤素、C₁-C₄-烷氧基及 C₁-C₄-烷硫基所取代, 或为 C₃-C₆-环烷基、C₂-C₆-烯基、C₂-C₆-炔基、C₃-C₆-烯氧基或 C₃-C₆-炔氧基, 且

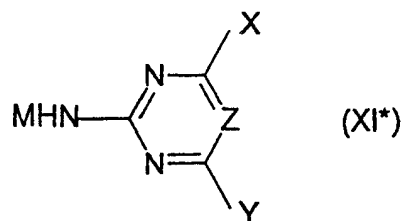
Z 系为 CH 或 N, 或

δ) 如以引用方式完全并入本文中的 W0 00/05220 所述, 与活化试剂诸如光气和胺进行反应, 产生式 (IX-A) 或 (IX-B) 的化合物



(IX-A) (IX-B)

其中 R¹ 及 R² 系如权利要求书第 1 至 3 项的式 (I) 所定义, 之后使先前制得的式 (IX) 化合物与式 (XI*) 化合物反应



其中 M 系为 H、C₁-C₄-烷基或金属阳离子,

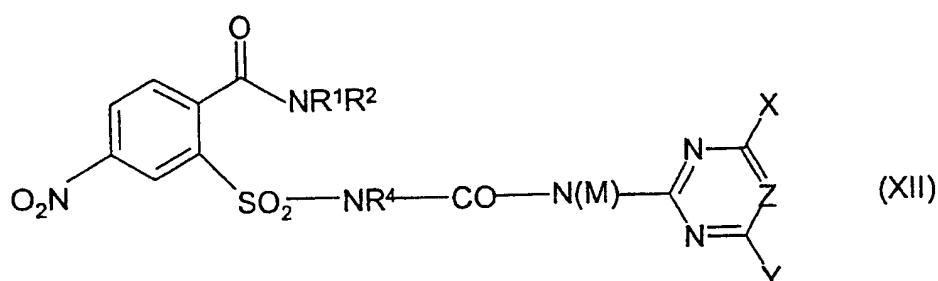
X 及 Y 彼此独立系为卤素、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷硫基、后

三种基团各系未经取代或经一或多个选自卤素、 C_1-C_4 -烷氧基及 C_1-C_4 -烷硫基所取代，或为 C_3-C_6 -环烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -烯氧基或 C_3-C_6 -炔氧基，且

Z 系为 CH 或 N

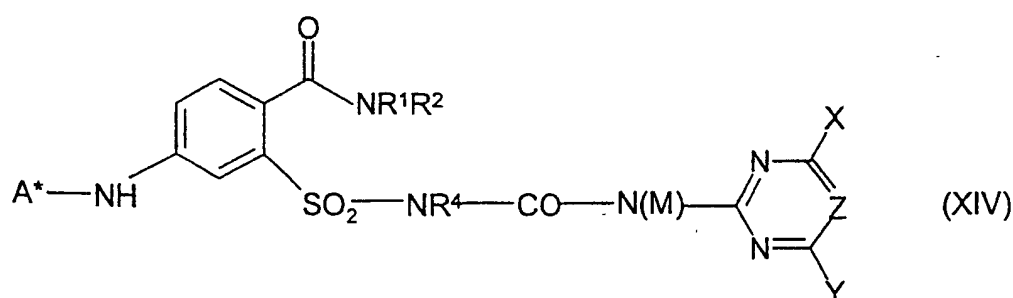
其系于例如约 $-50-150^{\circ}\text{C}$ 的温度下，在大气压、减压或高压下，视情况于溶剂或溶剂混合物诸如但不限于未经取代或经取代的烃诸如未经取代或经取代的芳基（例如烷基芳基或卤烯基）或未经取代或经取代的烷基（例如卤烷基）、酯、醚及腈的存在下进行，

产生式 (XII) 的硝苯基-磺酰基脲化合物或其盐



其中 R^1 、 R^2 及 R^4 系如式 (VIII) 所定义，且 M、X、Y 及 Z 系如式 (X) 所定义。

式 (XII) 的硝苯基-磺酰基脲或其盐可进一步转变成对应的式 (XIV) 氨基苯基-磺酰基脲或其盐



其中 R^1 、 R^2 及 R^4 系如式 (VIII) 所定义，且 M、X、Y 及 Z 系如式 (X) 所定义，而 A^* 系为 H，

其系借氢化进行，例如前述针对式 (I) 及 (VIII) 化合物所描述或以引用方式完全并入本文中的 WO 97/16419 所描述。

例如，该氢化可使用氢或氢来源诸如环己二烯，于金属催化剂如

Pd/C、Pt/C、Ru/C 或 Raney-Ni 单独或组合物存在下，可存有其他金属衍生物诸如该金属锰、钼、钨、铁及钴的氧化物或盐类，其中该金属系为阳离子，合氧基阴离子或多合氧基阴离子性形式，在惰性溶剂或溶剂混合物诸如但不限于水，醇、未经取代或经取代的烃诸如未经取代或经取代的芳基（例如烷基芳基或卤芳基）或未经取代或经取代的烷基（例如卤烷基）、醚、碳酸酯、氨基甲酸酯、酯、腈、砜、羧酸及酮存在下，于介于约-30℃至 300℃间的温度，较佳介于-10℃及 150℃之间进行。

式（XII）的硝苯基-磺酰基脲或其盐亦可进一步转变成对应的式（XIV）酰胺苯基-磺酰基脲或其盐，其中 R^1 、 R^2 及 R^4 系如式（VIII）所定义，且 M、X、Y 及 Z 系如式（X）所定义，且 A^* 系为酰基，以甲酰基或 C_1 - C_8 -烷基-羰基诸如分枝链或直链 C_1 - C_8 -烷基-羰基为佳，其系借氢化进行，之后酰化或同时酰化（还原性酰化=于酰化试剂存在下氢化），例如前文针对式（I）及（VIII）化合物所述，或以引用方式并入本文的 WO 97/16419 所述。

例如，该反应可使用氢或氢来源诸如环己二烯进行，存有 a) 金属催化剂如 Pd/C、Pt/C、Ru/C 或 Raney-Ni 单独或组合物，可存有其他金属衍生物诸如该金属锰、钼、钨、铁及钴的氧化物或盐类，其中该金属系为阳离子、合氧基阴离子或多合氧基阴离子性形式，及 b) 酰化剂诸如甲酸及/或 C_1 - C_8 -羧酸酐存在下，视情况在其他溶剂或溶剂混合物诸如但不限于：未经取代或经取代的烃诸如未经取代或经取代的芳基（例如烷基芳基或卤芳基）或未经取代或经取代的烷基（例如卤烷基）、碳酸酯、氨基甲酸酯、酯类、醚类、酮类、腈类及砜类中，在介于约-30℃至 300℃的温度下，较佳介于-10℃至 150℃间的温度下进行反应，以形成对应的式（XIV）的酰胺苯基-磺酰基脲或其盐。

前文所述的方法可于优越产率下制得除草活性的磺酰基脲及其前体诸如磺酰氯或磺酰胺。使用以下实施例说明本发明。

实施例

实施例 1:N, N-二甲基-4-硝基-2-磺基苯甲酰胺钾盐（I）

A) 31.9 克 4-硝基-2-磺基苯甲酸钾盐（III）于甲苯（240 毫升）中的

悬浮液加热至加流，共沸移除 0.6-0.8 毫升的水。混合物冷却至 85-90℃，添加二甲基甲酰胺（0.23 毫升）及吡啶（0.16 毫升），使用 4 小时添加光气（10.1 克）。再于 85-90℃下加热 2 小时之后，使氮气泡通经该溶液而移除过量光气。之后于 98-103℃下添加二甲胺（4.78 克）于该不含光气溶液中。1 小时之后，该悬浮液冷却至 20℃，过滤，固体置换物以甲苯（2×20 毫升）洗涤，充分压缩，于 75℃/50 毫巴下干燥。产量：35.1 克（90 百分比），80.1 重量/重量百分比；熔点：分解点 320℃。

B) 4-硝基-2-磺基苯甲酸钾盐（50 克）、盐酸二甲胺（14.2 克）及溴化四丁基铵（1.0 克）于二甲苯（120 毫升）中的混合物加热至 100℃，使用 45 分钟逐滴添加亚硫酸氯（15 毫升）。2 小时之后，将反应冷却至 20℃，滤出产物，以二甲苯（2×50 毫升）洗涤。产量：61.72 克（=91.3 百分比），70.0 重量/重量百分比。

实施例 2:N, N-二甲基 2-氨基磺酰基-4-硝基苯甲酰胺 (VIII) A) 79.9 克 4-硝基-2-磺基苯甲酸钾盐 (I) 于二甲苯（570 毫升）中的悬浮液加热至 88-92℃，添加二甲基甲酰胺（1 毫升），之后使用 3 小时添加气态的光气（58 克）。再经过一小时后，蒸馏去除过量的光气，添加第二份 4-硝基-2-磺基苯甲酰胺钾盐（75.7 克）及吡啶（0.6 毫升）。混合物加热至 138℃历经 1 小时，冷却至 95-100℃，使用 2 小时添加二甲胺（23.5 克），混合物于此温度下加热 30 分钟。悬浮液冷却至 70-75℃，于 2 小时内添加二甲基甲酰胺（0.38 毫升）于二甲苯（10 毫升）中的溶液及光气（77.1 克）。1 小时之后，蒸馏去除过量的光气，反应冷却至 0-5℃。之后，添加氨（19.5 克），使得温度保持低于 5℃。最后，该混合物温至 20℃，添加水（420 毫升）及浓硫酸（7.4 克）（最终 pH=4），混合物搅拌 15 分钟。滤出固体，以水（5×100 毫升）洗涤。充分压缩，于 75℃/50 毫巴下干燥。产量 111.4 克（=81 百分比），93.4 重量/重量百分比。

A) 31.9 克 4-硝基-2-磺基苯甲酸钾盐 (III) 与甲苯（240 毫升）的混合物加热至回流，共沸移除 0.6-0.8 毫升的水。混合物冷却至 82-87℃，添加氯化苄基三乙基铵（0.91 克），使用两小时逐滴添加亚硫酸氯（9.2

毫升)。再经过一小时,蒸馏去除甲苯与亚硫酰氯(25毫升)的混合物,于95-100℃间添加气态二甲胺(7.5克)。于此温度下保持1小时之后,该混合物冷却至75-75℃,于2小时内添加在甲苯(2毫升)中的溶液形式的二甲基甲酰胺(0.08毫升)及光气(15.8克)。一小时之后,使氮气泡通经该混合物而移除该光气,于0-5℃下添加氨(4克)。于真空下温至40℃之后,过滤分离产物,以甲苯(3×20毫升)洗涤并充分压缩。固体再悬浮于水(85毫升)及丙酮(2.5毫升)中,搅拌,过滤,水洗(5×20毫升),最后于75℃/50毫巴下干燥。产量23.6克(=82百分比),95.6重量/重量百分比,熔点:161-162℃。

实施例 3:N, N-二甲基 2-氨基磺酰基-4-甲酰氨基苯甲酰胺 (VI*)

40克N, N-二甲基 2-氨基磺酰基-4-硝基苯甲酰胺(VIII), 钼酸钠(0.08克)及pd/C(3克, 5百分比, 50百分比水)于甲酸(200毫升)中的悬浮液于50℃及40巴下氢化7小时。滤出催化剂,以甲酸(20毫升)洗涤。滤液于真空中浓缩,添加乙酸乙酯(200毫升)。于20℃搅拌2小时之后,滤出产物,将滤液浓缩并再过滤。结合的固体以乙酸乙酯(20毫升)洗涤,于50℃/50毫巴下干燥。产量:35.3克(=84.3百分比),94.1重量/重量百分比,熔点:192-193℃。

实施例 4:N, N-二甲基 2-(N-(N-(4, 6-二甲氧基嘧啶-2-基)-氨基羰基)-氨基磺酰基)-4-硝基苯甲酰胺 (XII)

光气(20克)于乙酸乙酯(70毫升)中的溶液在0℃下于2.5小时内添加20克N, N-二甲基 2-氨基磺酰基-4-硝基苯甲酰胺(VIII)与三乙胺(39毫升)于乙酸乙酯(200毫升)中的混合物。30分钟之后,使氮气泡通经该混合物以移除光气,逐滴添加2-氨基-4, 6-二甲氧基嘧啶(11.9克)于乙酸乙酯(80毫升)中的溶液。再经过1.5小时后,添加水(200毫升)及氢氧化钾(5N, 45毫升),澄清之后分相。有机相以水(2×50毫升)萃取,结合的水相使用盐酸(3N, 35毫升)酸化至pH=2。过滤分离固体,以水洗涤。于40℃/50毫巴下干燥。

产生 22.3 克 (=58 百分比), 87.1 重量/重量百分比。

实施例 5: N, N-二甲基 2-(N-(N-(4, 6-二甲氧基嘧啶-2-基)-氨基羧基)-氨基磺酰基)-4-甲酰胺基苯甲酰胺 (XIV)

A) 75 克 N, N-二甲基 2-(N-(N-(4, 6-二甲氧基嘧啶-2-基)-氨基羧基)-氨基磺酰基)-4-硝基苯甲酰胺 (XII)、钼酸钠 (0.05 克) 及 pd/C (3 克, 5 百分比, 50 百分比水) 于甲酸 (225 毫升) 中的混合物于 30-35℃ 下氢化 3 小时。滤出催化剂, 以甲酸 (20 毫升) 洗涤。滤液于真空中 (35℃) 浓缩, 添加乙酸乙酯 (240 毫升)。于 45℃ 搅拌 1 小时之后, 混合物冷却至 0-5℃, 再搅拌 2 小时并过滤。以乙酸乙酯 (2×25 毫升) 洗涤后, 产物再悬浮于乙酸乙酯 (200 毫升) 中, 于 50-55℃ 下加热 2 小时, 冷却至 20℃。过滤, 以乙酸乙酯 (2×25 毫升) 洗涤, 于 45℃/50 毫巴下干燥。产量: 60.6 克 (=83.6 百分比), 95.5 重量/重量百分比。

B) 30 克 N, N-二甲基 2-氨基磺酰基-4-甲酰胺基苯甲酰胺 (VI*) 与 3.3 克氨基甲酸 N-(4, 6-二甲氧基嘧啶-2-基) 苯酯于乙腈 (250 毫升) 中的混合物于 20℃ 下使用碳酸钾 (30 克) 处理。于 3 小时后另外添加一份氨基甲酸 N-(4, 6-二甲氧基嘧啶-2-基) 苯酯 (2 克)。再经过一小时之后, 添加二甲苯 (400 毫升), 于真空中 (45℃) 蒸馏移除乙腈。之后, 添加盐酸 (1N, 400 毫升), 滤出产物, 以水 (2×200 毫升)、二甲苯 (2×200 毫升) 洗涤, 并干燥。产量: 42 克 (=66.1 百分比), 78.7 重量/重量百分比。