



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I881549 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：112144552 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 10 月 28 日

(51)Int. Cl. : C07C237/30 (2006.01) C07C231/10 (2006.01)

C07D265/26 (2006.01) C07D209/38 (2006.01)

(30)優先權：2019/11/01 美國 62/929,138

(71)申請人：美商富曼西公司 (美國) FMC CORPORATION (US)

美國

新加坡商艾佛艾姆希農業新加坡有限公司 (新加坡) FMC AGRO SINGAPORE PTE.  
LTD. (SG)

新加坡

(72)發明人：陳良 CHEN, LIANG (CN)；范葉峰 FAN, YEFENG (CN)；毛 潤樺 MAO,  
JIANHUA (US)；許志健 XU, ZHIJIAN (CN)

(74)代理人：陳傳岳；郭雨嵐

(56)參考文獻：

CN 102311424A

CN 103058993A

期刊 MALINOWSKI ZBIGNIEW ET AL "Synthesis and biological evaluation of some amino- and sulfanyl-3H-quinazolin-4-one derivatives as potential anticancer agents" MONATSHFTE FÜR CHEMIE / CHEMICAL MONTHLY, SPRINGER VIENNA, vol. 146, no. 10 26 June 2015 pages 1723 - 1731

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 68 頁

(54)名稱

用於合成 2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲醯胺之新高效製程

(57)摘要

本發明描述了一種合成 2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲醯胺的新穎方法。藉由本發明所揭露的方法製備的化合物可用於製備某些作為殺蟲劑感興趣的鄰胺基苯甲醯胺化合物，例如殺蟲劑剋安勃和氰蟲醯胺。

Described herein are novel methods of synthesizing 2-amino-5-chloro-N,3-dimethylbenzamide. Compounds prepared by the methods disclosed herein are useful for preparation of certain anthranilamide compounds that are of interest as insecticides, such as, for example, the insecticides chlorantraniliprole and cyantraniliprole.



I881549

分割案

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於合成2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲醯胺之新高效製程

【英文發明名稱】 AN EFFICIENT NEW PROCESS FOR SYNTHESIS OF 2-

AMINO-5-CHLORO-N,3-DIMETHYLBENZAMIDE

【中文】

本發明描述了一種合成2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲醯胺的新穎方法。藉由本發明所揭露的方法製備的化合物可用於製備某些作為殺蟲劑感興趣的鄰胺基苯甲醯胺化合物，例如殺蟲劑剋安勃和氰蟲醯胺。

【英文】

Described herein are novel methods of synthesizing 2-amino-5-chloro-N,3-dimethylbenzamide. Compounds prepared by the methods disclosed herein are useful for preparation of certain anthranilamide compounds that are of interest as insecticides, such as, for example, the insecticides chlorantraniliprole and cyantraniliprole.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於合成2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲醯胺之新高效製程

【英文發明名稱】 AN EFFICIENT NEW PROCESS FOR SYNTHESIS OF 2-

AMINO-5-CHLORO-N,3-DIMETHYLBENZAMIDE

### 【技術領域】

【0001】 本發明涉及了合成2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲醯胺之新穎方法。藉由本發明揭露的方法所製備的化合物可用於製備某些作為殺蟲劑感興趣的鄰氨基苯甲醯胺化合物，例如殺蟲劑剋安勃和氰蟲醯胺。

### 【先前技術】

【0002】 用於生產2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲醯胺的常規製程受到若干工業關注，如危險材料、高成本、相對長的方法步驟及複雜的操作。

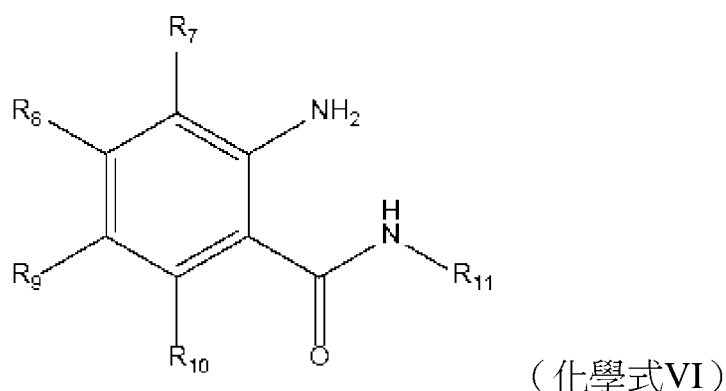
【0003】 本發明提供了可用於製備2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲醯胺及其衍生物的新穎方法。與先前的方法相比，本發明的方法益處很多，並包含了降低的成本、消除了對混合溶劑分離的需要、減少的廢棄物、相對短的方法步驟、簡化的操作複雜性及減少的製程危害。

### 【發明內容】

本申請案主張於2019年11月1日所提出之美國臨時申請案No. 62/929,138之優先權。

【0004】 在一個態樣中，本文提供了一種製備化學式VI之化合物的方法，

其中



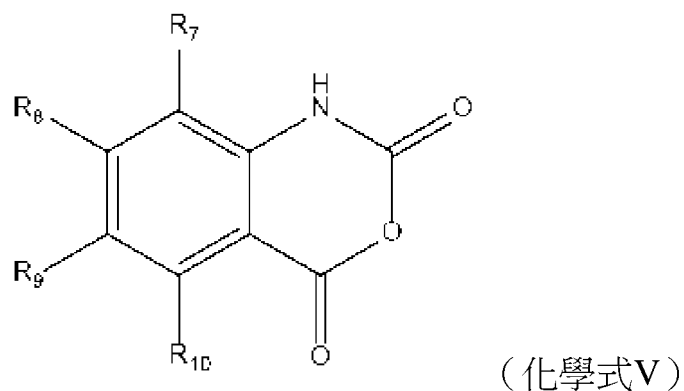
$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素；以及

其中 $R_{11}$ 選自支鏈 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基和非支鏈 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基，所述方法包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式V之化合物，其中



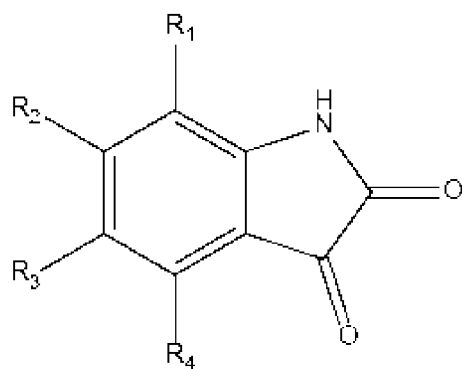
$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素；以及

其中化學式V之化合物是根據一種方法製備，其包含：

i) 形成第一混合物，其含有：

a) 化學式III之化合物，其中



(化學式III)

R<sub>1</sub>至R<sub>4</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；

b) 溶劑；以及

c) 鹵化試劑；

ii) 使第一混合物反應；

iii) 將第二混合物導入第一混合物中以形成第三混合物，第二混

合物含有：

d) 氧化劑；以及

e) 催化劑；以及

iv) 使第三混合物反應；

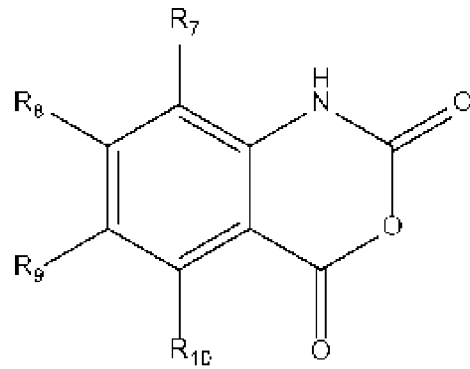
B) 烷基胺；以及

C) 溶劑；以及

II) 使混合物反應。

**【0005】** 在一個態樣中，本文提供了一種製備化學式V之化合物的方法，

其中

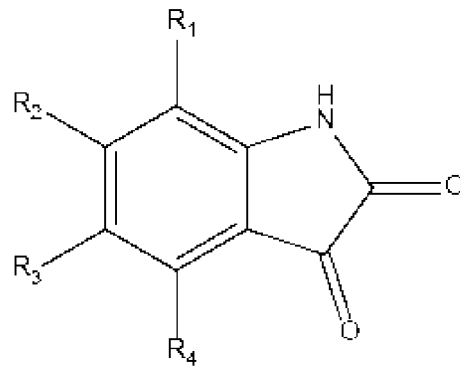


(化學式V)

$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；以及其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素，所述方法包含：

I) 形成第一混合物，其含有：

A) 化學式III之化合物，其中



(化學式III)

$R_1$ 至 $R_4$ 各自獨立地選自氫、鹵素和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

B) 溶劑；以及

C) 鹵化試劑；

II) 使第一混合物反應；

III) 將第二混合物導入第一混合物中以形成第三混合物，第二混合物包含：

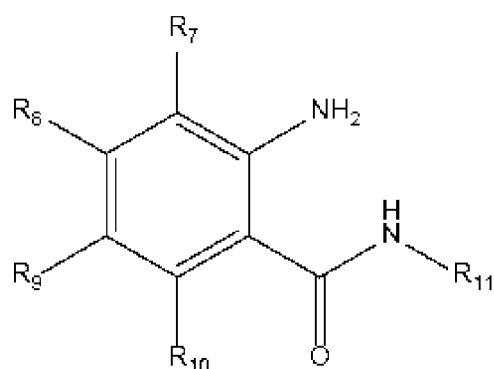
D) 氧化劑；以及

E) 催化劑；以及

IV) 使第三混合物反應。

【0006】 在一個態樣中，本文提供了一種製備化學式VI之化合物的方法，

其中



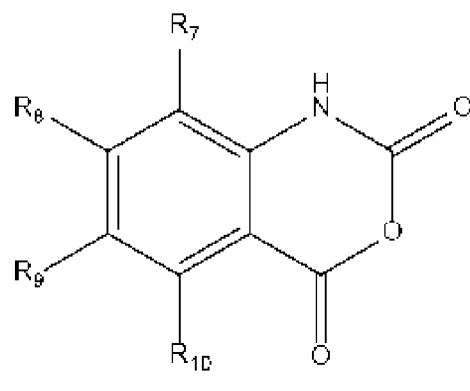
$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素；以及

其中 $R_{11}$ 選自支鏈 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基和非支鏈 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基，所述方法包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式V之化合物，其中



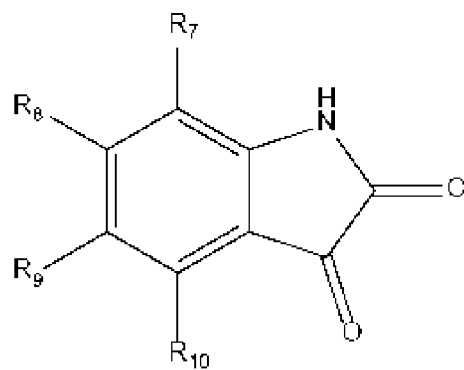
$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素；以及

其中化學式V之化合物是根據一種方法製備，其包含：

i) 形成混合物，其含有：

a) 化學式IV之化合物，其中



(化學式IV)

$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$

烷基；以及

其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素；

b) 氧化劑；

c) 溶劑；以及

d) 催化劑；以及

ii) 使混合物反應；

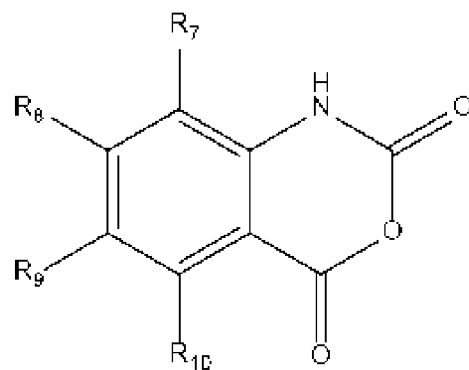
B) 烷基胺；以及

C) 溶劑；以及

II) 使混合物反應。

【0007】 在一個態樣中，本文提供了一種製備化學式V之化合物的方法，

其中



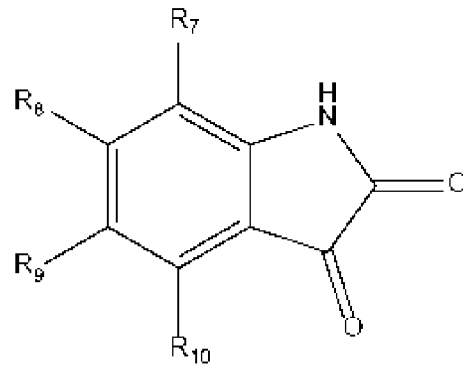
(化學式V)

$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；以及

其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素，所述方法包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式IV之化合物，其中



(化學式IV)

$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；以

及

其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素；

B) 氧化劑；

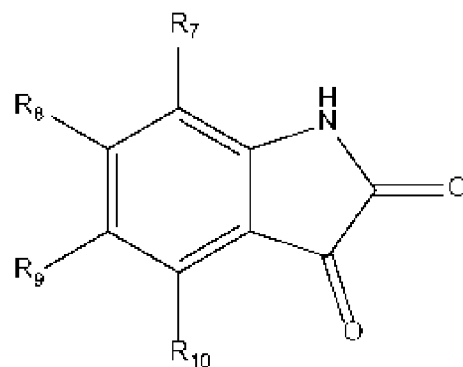
C) 溶劑；以及

D) 催化劑；以及

II) 使混合物反應。

【0008】 在一個態樣中，本文提供了一種製備化學式IV之化合物的方法，

其中



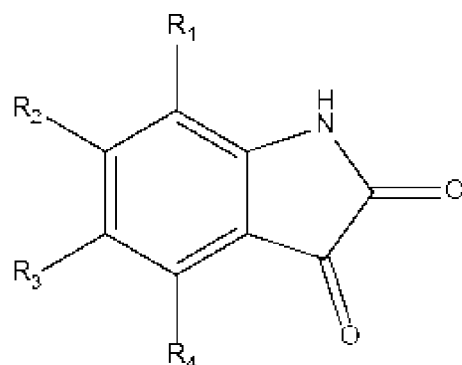
(化學式IV)

$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素，所述方法包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式III之化合物，其中



(化學式III)

$R_1$ 至 $R_4$ 各自獨立地選自氫、鹵素和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

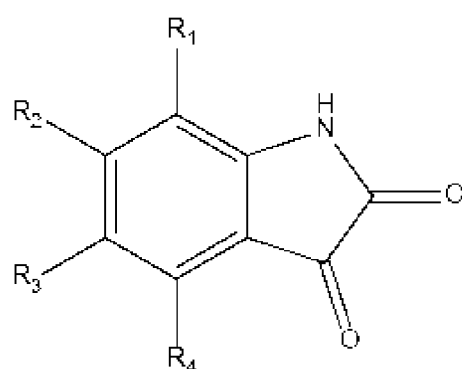
B) 溶劑；

C) 鹵化試劑；以及

II) 使混合物反應。

【0009】 在一個態樣中，本文提供了一種製備化學式III之化合物的方法，

其中

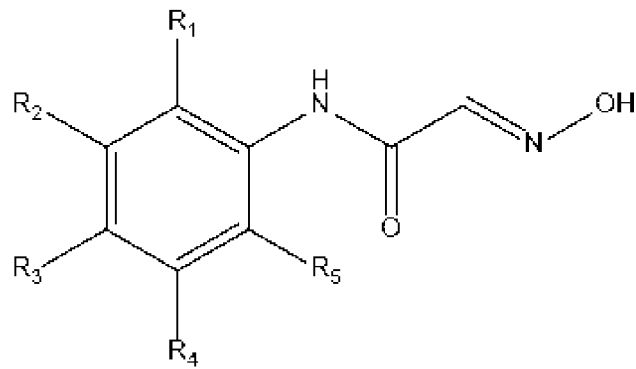


(化學式III)

$R_1$ 至 $R_4$ 各自獨立地選自氫、鹵素和 $C_1$ - $C_5$ 烷基，所述方法包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式II之化合物，其中



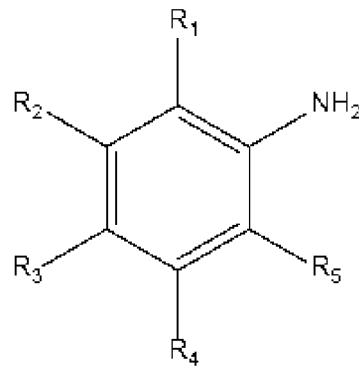
(化學式II)

R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；以及

其中化學式II之化合物是根據一種方法製備，其包含：

i) 形成混合物，其含有：

a) 化學式I化合物，其中



(化學式I)

R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；

b) 水合氯醛；

c) 羥基胺衍生物；

d) 溶劑；

e) 無機鹽；以及

f) 酸；以及

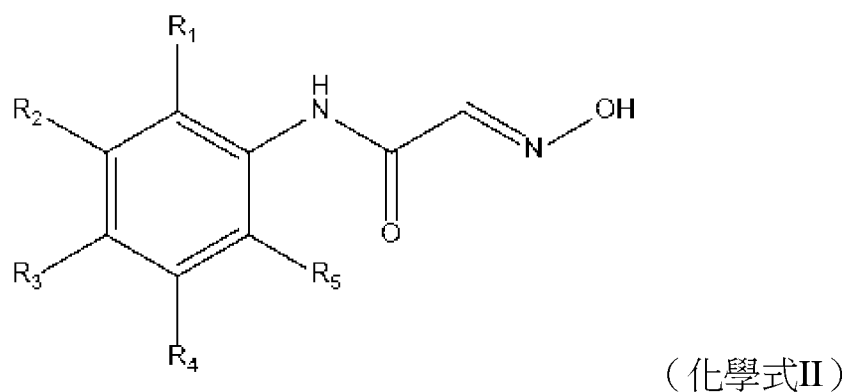
ii) 使混合物反應；以及

B) 酸；以及

II) 使混合物反應。

【0010】 在一個態樣中，本文提供了一種製備化學式II之化合物的方法，

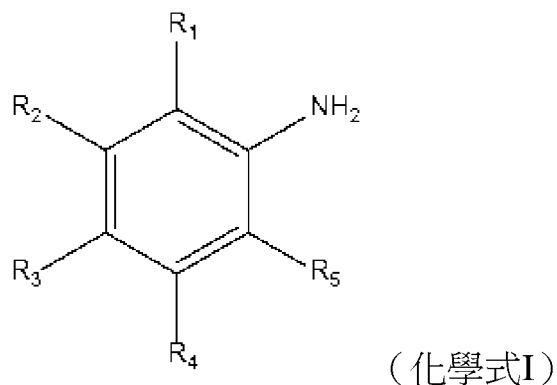
其中



R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基，所述方法包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式I之化合物，其中



R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；

B) 水合氯醛；

C) 羥基胺衍生物；

D) 溶劑；

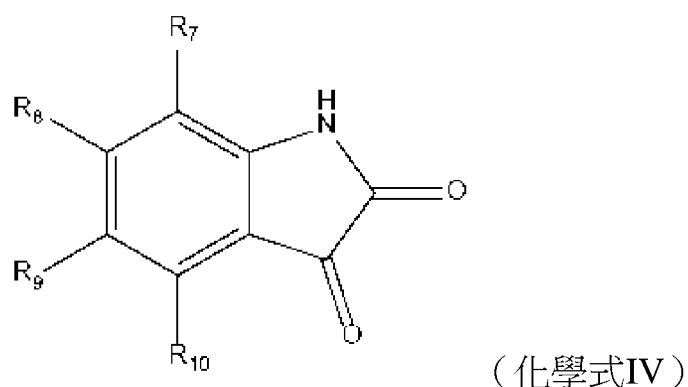
E) 無機鹽；以及

F) 酸；以及

II) 使混合物反應。

【0011】 在一種態樣中，本文提供了一種製備化學式IV之化合物的方法，

其中

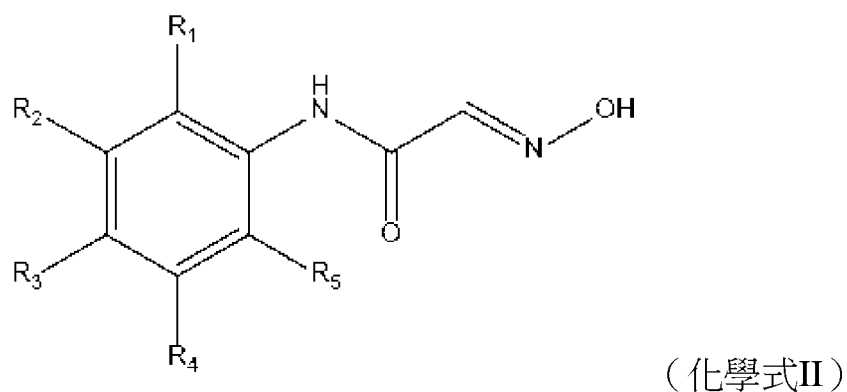


$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素，所述方法包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式II之化合物，其中



$R_1$ 至 $R_5$ 各自獨立地選自氫、鹵素和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；以及

B) 酸；

II) 使第一混合物反應；

III) 將鹵化試劑導入第一混合物中以形成第二混合物；以及

IV) 使第二混合物反應。

【圖式簡單說明】

無

### 【實施方式】

【0012】如本文所使用的，術語「包含 (comprises)」、「包含 (comprising)」、「包括 (includes)」、「包括 (including)」、「具有 (has)」、「具有 (having)」、「含有 (contains)」、「含有 (containing)」、「特徵為 (characterized by)」或其任何其他變體，旨在涵蓋非排他性包括，但明確地指出任何限制。例如，包含一系列要素的組合物、混合物、製程或方法不必僅限於那些要素，而是可包括未明確列出或此類組合物、混合物、製程或方法所固有的其他要素。

【0013】連接詞「由...組成 (consisting of)」排除了未提到的任何要素、步驟或成分。若在申請專利範圍中，將使申請專利範圍不包括列舉以外的材料，除了通常與之相關的雜質。當連接詞「由...組成」出現在請求項本體的字句中，而非緊接在前言之後時，它僅限制了該字句中列出的要素；整體上並不排除其他要素於該請求項。

【0014】連接詞「基本上由...組成 (consisting essentially of)」用於定義一種組合物或方法，其包括了字面上所揭露之外的材料、步驟、特徵、成分或要素，前提是這些額外的材料、步驟、特徵、成分或要素不會實質性地影響所主張之發明的基本和新穎特徵。術語「基本上由...組成」在「包含」和「由...組成」之間處於中間地帶。

【0015】當發明或其一部分由諸如「包含」之類的開放式術語定義時，應易於理解的是（除非另有說明），說明書應被解釋為還使用了術語「基本上由...組成」或「由...組成」來描述這樣的發明。

【0016】此外，除非明確相反地指出，否則「或」是指包含性的或非排他性的或。例如，條件A或B由以下任一條件滿足：A為真（或存在）且B為假（或不存在）、A為假（或不存在）且B為真（或存在）以及A和B皆為真（或存在）。

【0017】另外，在本發明的要素或成分之前的不定冠詞「一（a）」和「一個（an）」旨在關於該要素或成分的例子（即，出現）數量是非限制性的。因此，「一」或「一個」應被理解為包括一個或至少一個，且要素或成分的單數形式亦包括複數，除非數字顯然是單數。

【0018】如本文所用，術語「約」是指該值的正負10%。

【0019】術語「鹵素」，單獨地或在諸如「鹵代烷基」的複合詞中，包括氟、氯、溴或碘。此外，當用在諸如「鹵代烷基」的複合詞中時，所述烷基可被相同或不同的鹵素原子部分取代或完全取代。

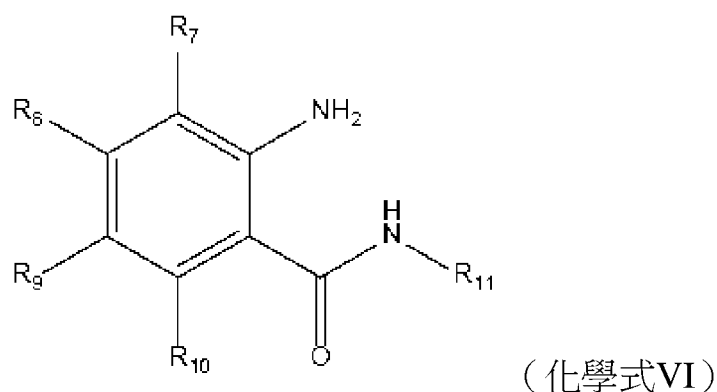
【0020】當基團包含可以是氫的取代基，例如R<sup>4</sup>時，則當將該取代基視為氫時，可理解到這等同於未被取代的所述基團。

【0021】術語「烷基」包括但不限於含有直鏈或支鏈烷基的官能基。在一些態樣中，烷基可以是甲基、乙基、正丙基、異丙基或不同的丁基、戊基或己基異構體。

【0022】本發明的某些化合物可以一種或多種立體異構體存在。各種立體異構體包括對映異構體、非對映異構體、構型異構體和幾何異構體。本領域技術人員將理解的是，當相對於其他一種或多種立體異構體富集時或與其他一種或多種立體異構體分離時，一種立體異構體可更具活性和/或可展現有益的作用。另外，技術人員知道如何分離、富集和/或選擇性地製備所述立體異構體。

【0023】本發明的具體實施例包括：

【0024】 具體實施例1。一種製備化學式VI之化合物的方法，其中



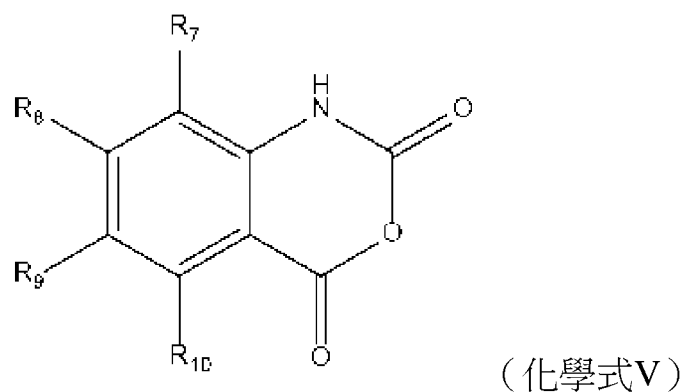
$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素；以及

其中 $R_{11}$ 選自支鏈 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基和非支鏈 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基，所述方法包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式V之化合物，其中



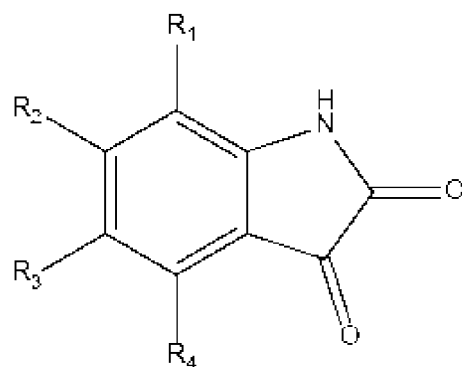
$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素；以及

其中化學式V之化合物是根據一種方法製備，其包含：

i) 形成第一混合物，其含有：

a) 化學式III之化合物，其中



(化學式III)

$R_1$ 至 $R_4$ 各自獨立地選自氫、鹵素和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

b) 溶劑；以及

c) 鹵化試劑；

ii) 使第一混合物反應；

iii) 將第二混合物導入第一混合物中以形成第三混合物，第二混

合物含有：

d) 氧化劑；以及

e) 催化劑；以及

iv) 使第三混合物反應；

B) 烷基胺；以及

C) 溶劑；以及

II) 使混合物反應。

**【0025】** 具體實施例2。具體實施例1的方法，其中烷基胺包含選自支鏈 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基和非支鏈 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基的官能基。

**【0026】** 具體實施例3。具體實施例2的方法，其中烷基胺選自甲胺、乙胺、丙胺、異丙胺、丁胺、三級丁胺及其組合。

**【0027】** 具體實施例4。具體實施例3的方法，其中烷基胺是甲胺。

【0028】 具體實施例5。具體實施例1的方法，其中溶劑C) 選自乙腈、二氯乙烷、甲苯、氯苯、二甲苯、甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、乙酸異丙酯及其組合。

【0029】 具體實施例6。具體實施例5的方法，其中溶劑C) 是乙酸乙酯。

【0030】 具體實施例7。具體實施例1的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約0°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0031】 具體實施例8。具體實施例7的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約20°C至約30°C範圍內的反應溫度下發生。

【0032】 具體實施例9。具體實施例1的方法，其中溶劑b) 選自乙腈、二氯乙烷、甲苯、氯苯、二甲苯、乙酸、乙酸酐、丙酸、丁酸及其組合。

【0033】 具體實施例10。具體實施例9的方法，其中溶劑b) 是乙酸。

【0034】 具體實施例11。具體實施例1的方法，其中鹵化試劑選自氯化試劑、溴化試劑、碘化試劑及其組合。

【0035】 具體實施例12。具體實施例11的方法，其中氯化試劑選自氯氣、亞硫酰氯、光氣、雙光氣、三光氣、草酰氯、硫酰氯、三氯化磷、氯氧化磷、三氯異三聚氰酸及其組合。

【0036】 具體實施例13。具體實施例12的方法，其中氯化試劑是硫酰氯。

【0037】 具體實施例14。具體實施例1的方法，其中使第一混合物反應的方法步驟ii) 在約20°C至約140°C範圍內的反應溫度下發生。

【0038】 具體實施例15。具體實施例14的方法，其中使第一混合物反應的方法步驟ii) 在約120°C至約130°C範圍內的反應溫度下發生。

【0039】 具體實施例16。具體實施例1的方法，其中氧化劑選自氧氣、氯氣、次氯酸鈉、三氧化鉻、3-氯過氧苄酸、過氧化氫、過氧乙酸、過氧一硫酸鉀、過錳酸鉀及其組合。

【0040】 具體實施例17。具體實施例16的方法，其中氧化劑是過氧化氫。

【0041】 具體實施例18。具體實施例1的方法，其中催化劑選自硫酸、氯化氫、硝酸及其組合。

【0042】 具體實施例19。具體實施例18的方法，其中催化劑是硫酸。

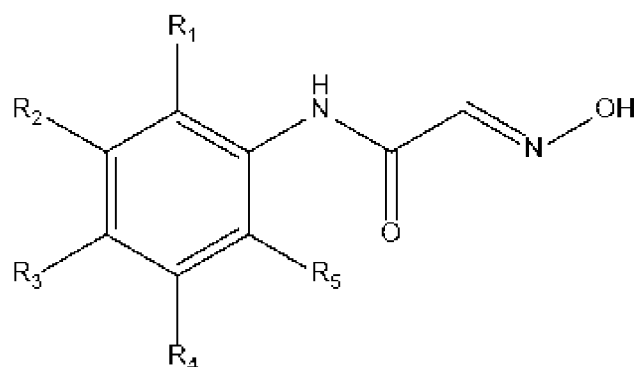
【0043】 具體實施例20。具體實施例1的方法，其中使第三混合物反應的方法步驟iv) 在約20°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0044】 具體實施例21。具體實施例20的方法，其中使第三混合物反應的方法步驟iv) 在約60°C至約65°C範圍內的反應溫度下發生。

【0045】 具體實施例22。具體實施例1的方法，其中化學式III之化合物是根據一種方法製備，其包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式II之化合物，其中



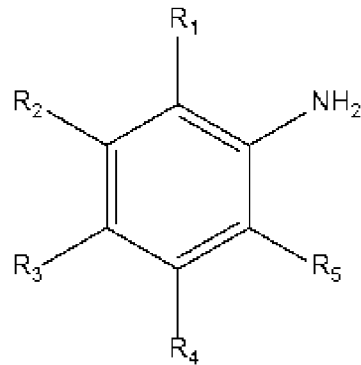
(化學式II)

R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；以及

其中化學式II之化合物是根據一種方法製備，其包含：

i) 形成混合物，其含有：

a) 化學式I之化合物，其中



(化學式I)

$R_1$ 至 $R_5$ 各自獨立地選自氫、鹵素和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

b) 水合氯醛；

c) 羥基胺衍生物；

d) 溶劑；

e) 無機鹽；以及

f) 酸；以及

ii) 使混合物反應；以及

B) 酸；以及

II) 使混合物反應。

**【0046】** 具體實施例23。具體實施例22的方法，其中酸B) 選自鹽酸、硫酸、硝酸、乙酸及其組合。

**【0047】** 具體實施例24。具體實施例23的方法，其中酸B) 是鹽酸。

**【0048】** 具體實施例25。具體實施例22的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約 $10^{\circ}\text{C}$ 至約 $90^{\circ}\text{C}$ 範圍內的反應溫度下發生。

**【0049】** 具體實施例26。具體實施例25的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約 $60^{\circ}\text{C}$ 至約 $65^{\circ}\text{C}$ 範圍內的反應溫度下發生。

【0050】 具體實施例27。具體實施例22的方法，其中羥基胺衍生物選自硫酸羥胺、鹽酸羥胺及其組合。

【0051】 具體實施例28。具體實施例27的方法，其中羥基胺衍生物是硫酸羥胺。

【0052】 具體實施例29。具體實施例22的方法，其中溶劑選自甲醇、乙醇、甲苯、水及其組合。

【0053】 具體實施例30。具體實施例29的方法，其中溶劑是水。

【0054】 具體實施例31。具體實施例22的方法，其中無機鹽選自硫酸鈉、硫酸氫鈉、氯化鈉、亞硫酸氫鈉、硫酸鉀、氯化鉀及其組合。

【0055】 具體實施例32。具體實施例31的方法，其中無機鹽是硫酸鈉。

【0056】 具體實施例33。具體實施例22的方法，其中酸f)選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、甲酸、乙酸及其組合。

【0057】 具體實施例34。具體實施例33的方法，其中酸f)是鹽酸。

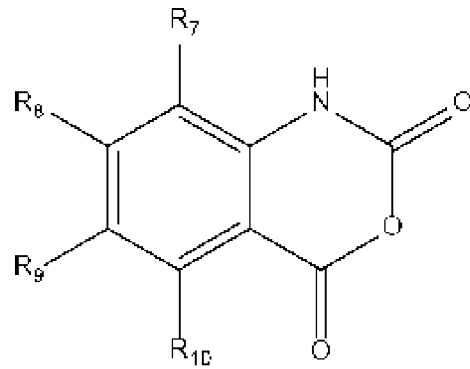
【0058】 具體實施例35。具體實施例22的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度範圍從約1%至約30%。

【0059】 具體實施例36。具體實施例35的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度在約3%至約10%的範圍內。

【0060】 具體實施例37。具體實施例22的方法，其中使混合物反應的方法步驟ii)在約10°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0061】 具體實施例38。具體實施例37的方法，其中使混合物反應的方法步驟ii)在約50°C至約55°C範圍內的反應溫度下發生。

【0062】 具體實施例39。一種製備化學式V之化合物的方法，其中

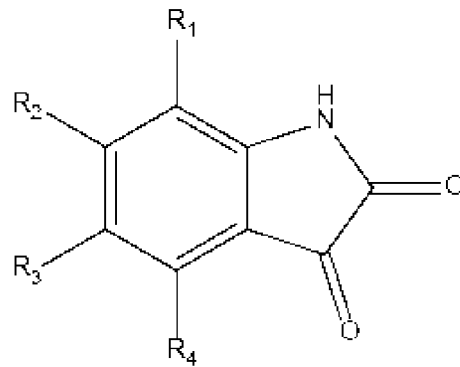


(化學式V)

$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；以及其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素，該方法包含：

I) 形成第一混合物，其含有：

A) 化學式III之化合物，其中



(化學式III)

$R_1$ 至 $R_4$ 各自獨立地選自氫、鹵素和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

B) 溶劑；以及

C) 鹵化試劑；

II) 使第一混合物反應；

III) 將第二混合物導入第一混合物中以形成第三混合物，第二混合物含有：

D) 氧化劑；以及

E) 催化劑；以及

IV) 使第三混合物反應。

【0063】 具體實施例40。具體實施例39的方法，其中溶劑選自乙腈、二氯乙烷、甲苯、氯苯、二甲苯、乙酸、乙酸酐、丙酸、丁酸及其組合。

【0064】 具體實施例41。具體實施例40的方法，其中溶劑是乙酸。

【0065】 具體實施例42。具體實施例39的方法，其中鹵化試劑選自氯化試劑、溴化試劑、碘化試劑及其組合。

【0066】 具體實施例43。具體實施例42的方法，其中氯化試劑選自氯氣、亞硫酰氯、光氣、雙光氣、三光氣、草酰氯、硫酰氯、三氯化磷、氯氧化磷、三氯異三聚氰酸及其組合。

【0067】 具體實施例44。具體實施例43的方法，其中氯化試劑是硫酰氯。

【0068】 具體實施例45。具體實施例39的方法，其中使第一混合物反應的方法步驟II) 在約20°C至約140°C範圍內的反應溫度下發生。

【0069】 具體實施例46。具體實施例45的方法，其中使第一混合物反應的方法步驟II) 在約120°C至約130°C範圍內的反應溫度下發生。

【0070】 具體實施例47。具體實施例39的方法，其中氧化劑選自氧氣、氯氣、次氯酸鈉、三氧化鉻、3-氯過氧苄酸、過氧化氫、過氧乙酸、過氧一硫酸鉀、過錳酸鉀及其組合。

【0071】 具體實施例48。具體實施例47的方法，其中氧化劑是過氧化氫。

【0072】 具體實施例49。具體實施例39的方法，其中催化劑選自硫酸、氯化氫、硝酸及其組合。

【0073】 具體實施例50。具體實施例49的方法，其中催化劑是硫酸。

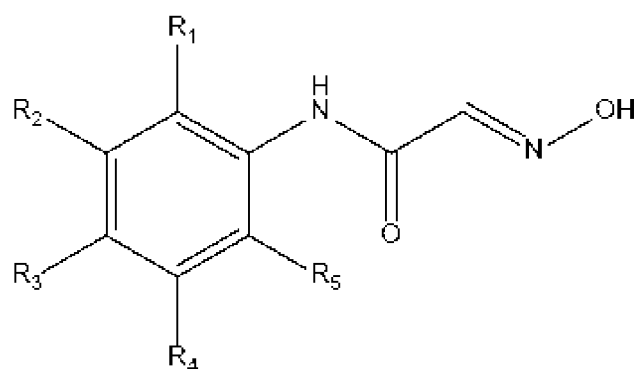
【0074】 具體實施例51。具體實施例39的方法，其中使第三混合物反應的方法步驟IV) 在約20°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0075】 具體實施例52。具體實施例51的方法，其中使第三混合物反應的方法步驟IV) 在約60°C至約65°C範圍內的反應溫度下發生。

【0076】 具體實施例53。具體實施例39的方法，其中化學式III之化合物是根據一種方法製備，其包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式II之化合物，其中

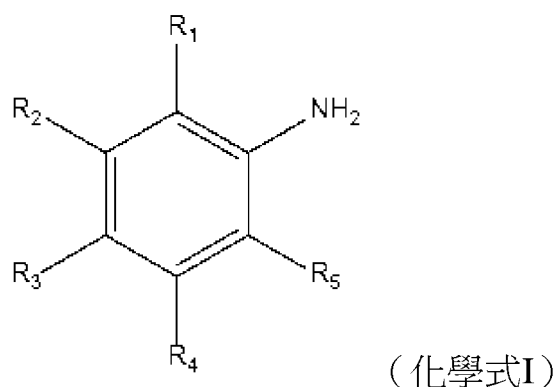


R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；以及

其中化學式II之化合物是根據一種方法製備，其包含：

i) 形成混合物，其含有：

a) 化學式I之化合物，其中



R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；

b) 水合氯醛；

c) 羥基胺衍生物；

- d) 溶劑；
- e) 無機鹽；以及
- f) 酸；以及

ii) 使混合物反應；以及

B) 酸；以及

II) 使混合物反應。

**【0077】** 具體實施例54。具體實施例53的方法，其中酸B) 選自鹽酸、硫酸、硝酸、乙酸及其組合。

**【0078】** 具體實施例55。具體實施例54的方法，其中酸B) 是鹽酸。

**【0079】** 具體實施例56。具體實施例53的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約10°C至約90°C範圍內的反應溫度下發生。

**【0080】** 具體實施例57。具體實施例56的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約60°C至約65°C範圍內的反應溫度下發生。

**【0081】** 具體實施例58。具體實施例53的方法，其中羥基胺衍生物選自硫酸羥胺、鹽酸羥胺及其組合。

**【0082】** 具體實施例59。具體實施例58的方法，其中羥基胺衍生物是硫酸羥胺。

**【0083】** 具體實施例60。具體實施例53的方法，其中溶劑選自甲醇、乙醇、甲苯、水及其組合。

**【0084】** 具體實施例61。具體實施例60的方法，其中溶劑是水。

**【0085】** 具體實施例62。具體實施例53的方法，其中無機鹽選自硫酸鈉、硫酸氫鈉、氯化鈉、亞硫酸氫鈉、硫酸鉀、氯化鉀及其組合。

【0086】 具體實施例63。具體實施例62的方法，其中無機鹽是硫酸鈉。

【0087】 具體實施例64。具體實施例53的方法，其中酸f) 選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、甲酸、乙酸及其組合。

【0088】 具體實施例65。具體實施例64的方法，其中酸f) 是鹽酸。

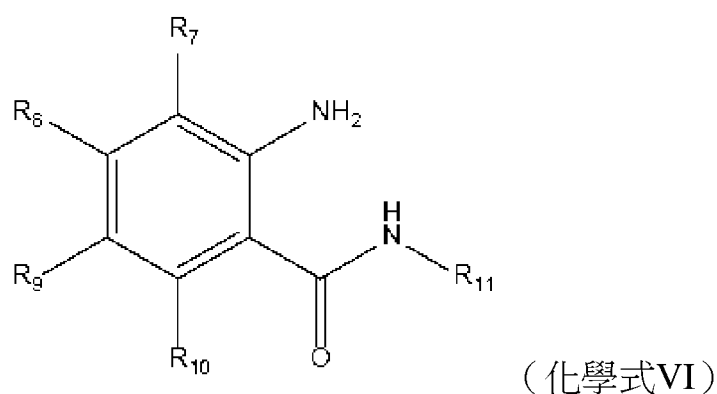
【0089】 具體實施例66。具體實施例53的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度範圍從約1%至約30%。

【0090】 具體實施例67。具體實施例66的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度在約3%至約10%的範圍內。

【0091】 具體實施例68。具體實施例53的方法，其中使混合物反應的方法步驟ii) 在約10°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0092】 具體實施例69。具體實施例68的方法，其中使混合物反應的方法步驟ii) 在約50°C至約55°C範圍內的反應溫度下發生。

【0093】 具體實施例70。一種製備化學式VI之化合物的方法，其中



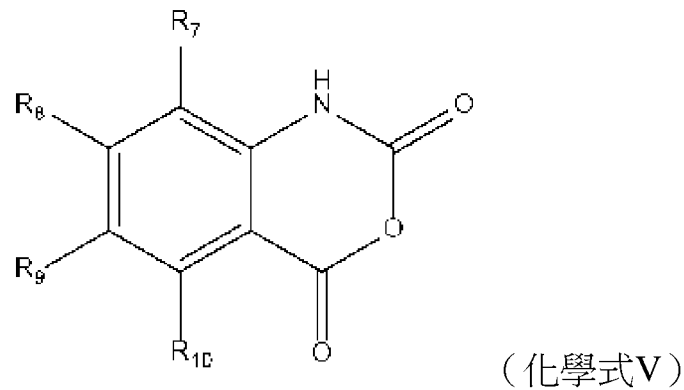
$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素；以及

其中 $R_{11}$ 選自支鏈 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基和非支鏈 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基，所述方法包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式V之化合物，其中



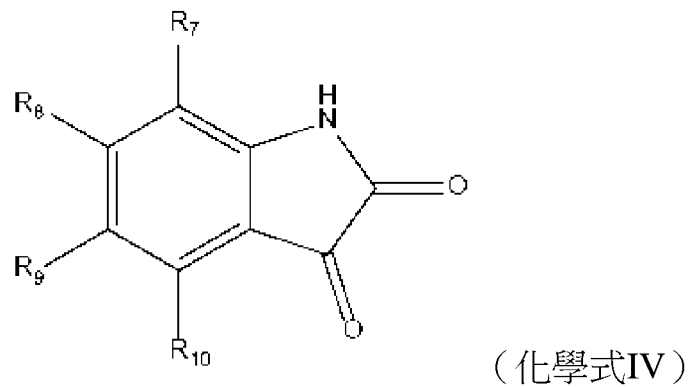
$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素；以及

其中化學式V之化合物是根據一種方法製備，其包含：

i) 形成混合物，其含有：

a) 化學式IV之化合物，其中



$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$

烷基；以及

其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素；

b) 氧化劑；

c) 溶劑；以及

d) 催化劑；以及

ii) 使混合物反應；

B) 烷基胺；以及

C) 溶劑；以及

II) 使混合物反應。

【0094】 具體實施例71。具體實施例70的方法，其中烷基胺包含選自支鏈C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基和非支鏈C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基的官能基。

【0095】 具體實施例72。具體實施例71的方法，其中烷基胺選自甲胺、乙胺、丙胺、異丙胺、丁胺、三級丁胺及其組合。

【0096】 具體實施例73。具體實施例72的方法，其中烷基胺是甲胺。

【0097】 具體實施例74。具體實施例70的方法，其中溶劑C) 選自乙腈、二氯乙烷、甲苯、氯苯、二甲苯、甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、乙酸異丙酯及其組合。

【0098】 具體實施例75。具體實施例74的方法，其中溶劑C) 是乙酸乙酯。

【0099】 具體實施例76。具體實施例70的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約0°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0100】 具體實施例77。具體實施例76的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約20°C至約30°C範圍內的反應溫度下發生。

【0101】 具體實施例78。具體實施例70的方法，其中氧化劑選自氧氣、氯氣、次氯酸鈉、三氧化鉻、3-氯過氧苄酸、過氧化氫、過氧乙酸、過氧一硫酸鉀、過錳酸鉀及其組合。

【0102】 具體實施例79。具體實施例78的方法，其中氧化劑是過氧化氫。

【0103】 具體實施例70。具體實施例70的方法，其中溶劑c) 選自乙腈、甲醇、乙醇、異丙醇、水、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、N-甲基吡咯啉酮、四氫呋喃、乙酸、乙酸酐、丙酸、丁酸及其組合。

【0104】 具體實施例81。具體實施例80的方法，其中溶劑c) 是乙酸。

【0105】 具體實施例82。具體實施例70的方法，其中催化劑選自硫酸、氯化氫、硝酸及其組合。

【0106】 具體實施例83。具體實施例82的方法，其中催化劑是硫酸。

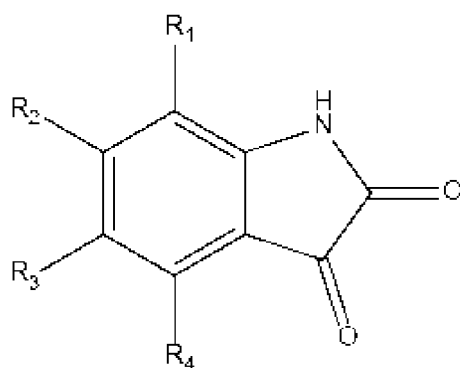
【0107】 具體實施例84。具體實施例70的方法，其中使混合物反應的方法步驟ii) 在約20°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0108】 具體實施例85。具體實施例84的方法，其中使混合物反應的方法步驟ii) 在約60°C至約65°C範圍內的反應溫度下發生。

【0109】 具體實施例86。具體實施例70的方法，其中化學式IV之化合物是根據一種方法製備，其包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式III之化合物，其中



(化學式III)

R<sub>1</sub>至R<sub>4</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；

B) 溶劑；

C) 鹵化試劑；以及

II) 使混合物反應。

【0110】 具體實施例87。具體實施例86的方法，其中溶劑選自乙腈、二氯乙烷、甲苯、氯苯、二甲苯、乙酸、乙酸酐、丙酸、丁酸及其組合。

【0111】 具體實施例88。具體實施例87的方法，其中溶劑是乙酸。

【0112】 具體實施例89。具體實施例86的方法，其中鹵化試劑選自氯化試劑、溴化試劑、碘化試劑及其組合。

【0113】 具體實施例90。具體實施例89的方法，其中氯化試劑選自氯氣、亞硫醯氯、光氣、雙光氣、三光氣、草醯氯、硫醯氯、三氯化磷、氯氧化磷、三氯異三聚氰酸及其組合。

【0114】 具體實施例91。具體實施例90的方法，其中氯化試劑是硫醯氯。

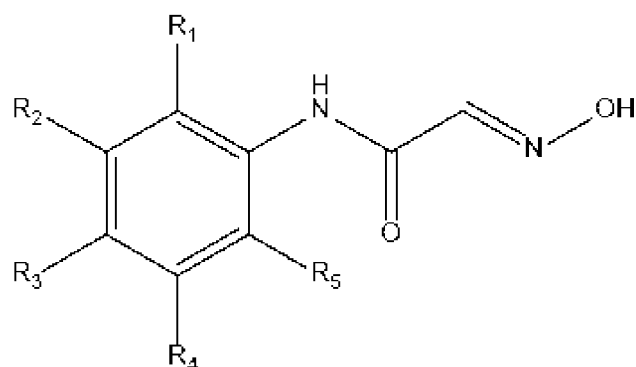
【0115】 具體實施例92。具體實施例86的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約20°C至約140°C範圍內的反應溫度下發生。

【0116】 具體實施例93。具體實施例92的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約120°C至約130°C範圍內的反應溫度下發生。

【0117】 具體實施例94。具體實施例86的方法，其中化學式III之化合物是根據一種方法製備，其包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式II之化合物，其中



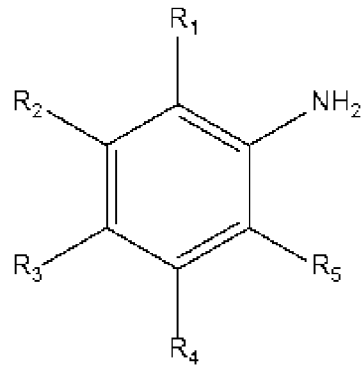
(化學式II)

R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；以及

其中化學式II之化合物是根據一種方法製備，其包含：

i) 形成混合物，其含有：

a) 化學式I之化合物，其中



$R_1$ 至 $R_5$ 各自獨立地選自氫、鹵素和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

b) 水合氯醛；

c) 羥基胺衍生物；

d) 溶劑；

e) 無機鹽；以及

f) 酸；以及

ii) 使混合物反應；以及

B) 酸；以及

II) 使混合物反應。

**【0118】** 具體實施例95。具體實施例94的方法，其中酸B) 選自鹽酸、硫酸、硝酸、乙酸及其組合。

**【0119】** 具體實施例96。具體實施例95的方法，其中酸B) 是鹽酸。

**【0120】** 具體實施例97。具體實施例94的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約 $10^{\circ}\text{C}$ 至約 $90^{\circ}\text{C}$ 範圍內的反應溫度下發生。

**【0121】** 具體實施例98。具體實施例97的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約 $60^{\circ}\text{C}$ 至約 $65^{\circ}\text{C}$ 範圍內的反應溫度下發生。

【0122】 具體實施例99。具體實施例94的方法，其中羥基胺衍生物選自硫酸羥胺、鹽酸羥胺及其組合。

【0123】 具體實施例100。具體實施例99的方法，其中羥基胺衍生物是硫酸羥胺。

【0124】 具體實施例101。具體實施例94的方法，其中溶劑選自甲醇、乙醇、甲苯、水及其組合。

【0125】 具體實施例102。具體實施例101的方法，其中溶劑是水。

【0126】 具體實施例103。具體實施例94的方法，其中無機鹽選自硫酸鈉、硫酸氫鈉、氯化鈉、亞硫酸氫鈉、硫酸鉀、氯化鉀及其組合。

【0127】 具體實施例104。具體實施例103的方法，其中無機鹽是硫酸鈉。

【0128】 具體實施例105。具體實施例94的方法，其中酸f) 選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、甲酸、乙酸及其組合。

【0129】 具體實施例106。具體實施例105的方法，其中酸f) 是鹽酸。

【0130】 具體實施例107。具體實施例94的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度範圍從約1%至約30%。

【0131】 具體實施例108。具體實施例107的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度在約3%至約10%的範圍內。

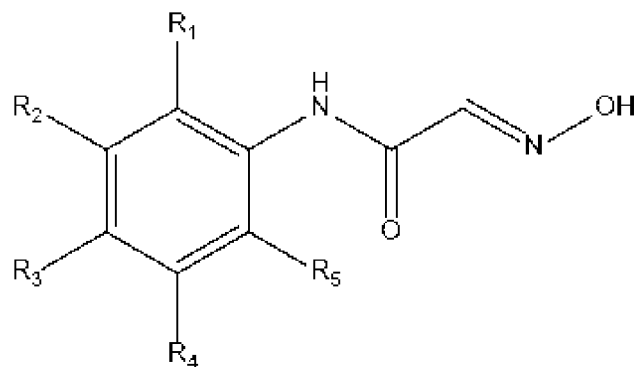
【0132】 具體實施例109。具體實施例94的方法，其中使混合物反應的方法步驟ii) 在約10°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0133】 具體實施例110。具體實施例109的方法，其中使混合物反應的方法步驟ii) 在約50°C至約55°C範圍內的反應溫度下發生。

【0134】 具體實施例111。具體實施例70的方法，其中化學式IV之化合物是根據一種方法製備，其包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式II之化合物，其中



(化學式II)

R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；以及

B) 酸；

II) 使第一混合物反應；

III) 將鹵化試劑導入第一混合物中以形成第二混合物；以及

IV) 使第二混合物反應。

【0135】 具體實施例112。具體實施例111的方法，其中酸選自硫酸、乙酸及其組合。

【0136】 具體實施例113。具體實施例112的方法，其中酸是硫酸。

【0137】 具體實施例114。具體實施例111的方法，其中鹵化試劑選自氯化試劑、溴化試劑、碘化試劑及其組合。

【0138】 具體實施例115。具體實施例114的方法，其中氯化試劑選自氯氣、亞硫醯氯、光氣、雙光氣、三光氣、草醯氯、硫醯氯、三氯化磷、氯氧化磷、三氯異三聚氰酸及其組合。

【0139】 具體實施例116。具體實施例115的方法，其中氯化試劑是三氯異三聚氰酸。

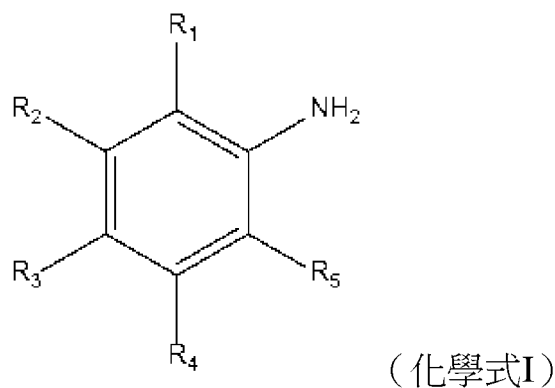
【0140】 具體實施例117。具體實施例111的方法，其中使第二混合物反應的方法步驟IV) 在約10°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0141】 具體實施例118。具體實施例117的方法，其中使第二混合物反應的方法步驟IV) 在約10°C至約65°C範圍內的反應溫度下發生。

【0142】 具體實施例119。具體實施例111的方法，其中化學式II之化合物是根據一種方法製備，其包含：

i) 形成混合物，其含有：

a) 化學式I之化合物，其中



R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；

b) 水合氰醛；

c) 脛基胺衍生物；

d) 溶劑；

e) 無機鹽；以及

f) 酸；以及

ii) 使混合物反應。

【0143】 具體實施例120。具體實施例119的方法，其中羥基胺衍生物選自硫酸羥胺、鹽酸羥胺及其組合。

【0144】 具體實施例121。具體實施例120的方法，其中羥基胺衍生物是硫酸羥胺。

【0145】 具體實施例122。具體實施例119的方法，其中溶劑選自甲醇、乙醇、甲苯、水及其組合。

【0146】 具體實施例123。具體實施例122的方法，其中溶劑是水。

【0147】 具體實施例124。具體實施例119的方法，其中無機鹽選自硫酸鈉、硫酸氫鈉、氯化鈉、亞硫酸氫鈉、硫酸鉀、氯化鉀及其組合。

【0148】 具體實施例125。具體實施例124的方法，其中無機鹽是硫酸鈉。

【0149】 具體實施例126。具體實施例119的方法，其中酸選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、甲酸、乙酸及其組合。

【0150】 具體實施例127。具體實施例126的方法，其中酸是鹽酸。

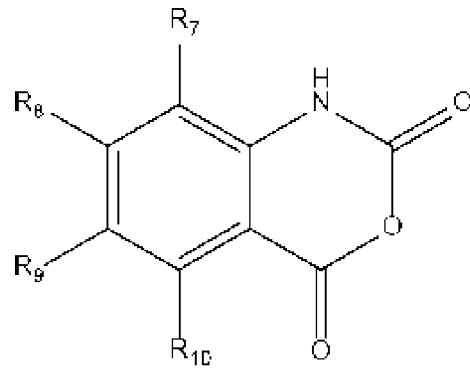
【0151】 具體實施例128。具體實施例119的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度範圍從約1%至約30%。

【0152】 具體實施例129。具體實施例128的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度在約3%至約10%的範圍內。

【0153】 具體實施例130。具體實施例119的方法，其中使混合物反應的方法步驟在約10°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0154】 具體實施例131。具體實施例130的方法，其中使混合物反應的方法步驟在約50°C至約55°C範圍內的反應溫度下發生。

【0155】 具體實施例132。一種製備化學式V之化合物的方法，其中

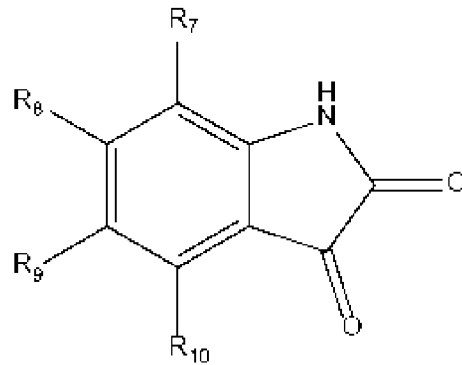


(化學式V)

$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；以及其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素，所述方法包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式IV之化合物，其中



(化學式IV)

$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；以及

其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素；

B) 氧化劑；

C) 溶劑；以及

D) 催化劑；以及

II) 使混合物反應。

**【0156】** 具體實施例133。具體實施例132的方法，其中氧化劑選自氧氣、氯氣、次氯酸鈉、三氧化鉻、3-氯過氧苯酸、過氧化氫、過氧乙酸、過氧一硫酸鉀、過錳酸鉀及其組合。

【0157】 具體實施例134。具體實施例133的方法，其中氧化劑是過氧化氫。

【0158】 具體實施例135。具體實施例132的方法，其中溶劑選自乙腈、甲醇、乙醇、異丙醇、水、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、N-甲基吡咯啉酮、四氫呋喃、乙酸、乙酸酐、丙酸、丁酸及其組合。

【0159】 具體實施例136。具體實施例135的方法，其中溶劑是乙酸。

【0160】 具體實施例137。具體實施例132的方法，其中催化劑選自硫酸、氯化氫、硝酸及其組合。

【0161】 具體實施例138。具體實施例137的方法，其中催化劑是硫酸。

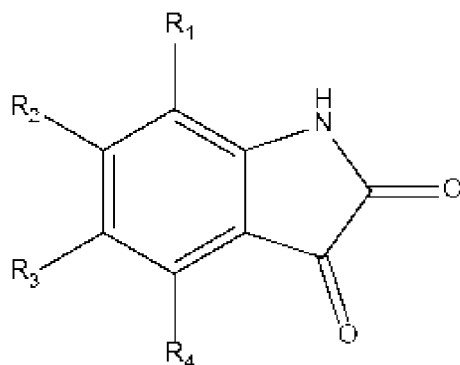
【0162】 具體實施例139。具體實施例132的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約20°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0163】 具體實施例140。具體實施例139的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約60°C至約65°C範圍內的反應溫度下發生。

【0164】 具體實施例141。具體實施例132的方法，其中化學式IV之化合物是根據一種方法製備，其包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式III之化合物，其中



(化學式III)

R<sub>1</sub>至R<sub>4</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；

B) 溶劑；

C) 鹵化試劑；以及

II) 使混合物反應。

【0165】 具體實施例142。具體實施例141的方法，其中溶劑選自乙腈、二氯乙烷、甲苯、氯苯、二甲苯、乙酸、乙酸酐、丙酸、丁酸及其組合。

【0166】 具體實施例143。具體實施例142的方法，其中溶劑是乙酸。

【0167】 具體實施例144。具體實施例141的方法，其中鹵化試劑選自氯化試劑、溴化試劑、碘化試劑及其組合。

【0168】 具體實施例145。具體實施例144的方法，其中氯化試劑選自氯氣、亞硫酰氯、光氣、二光氣、三光氣、草酰氯、硫酰氯、三氯化磷、氯氧化磷、三氯異三聚氰酸及其組合。

【0169】 具體實施例146。具體實施例145的方法，其中氯化試劑是硫酰氯。

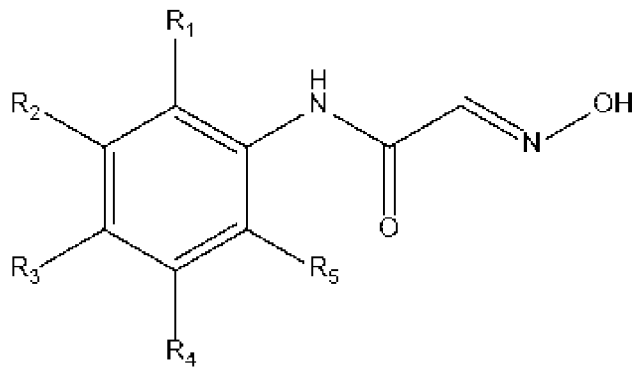
【0170】 具體實施例147。具體實施例141的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約20°C至約140°C範圍內的反應溫度下發生。

【0171】 具體實施例148。具體實施例147的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約120°C至約130°C範圍內的反應溫度下發生。

【0172】 具體實施例149。具體實施例141的方法，其中化學式III之化合物根據一種方法製備，其包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式II之化合物，其中



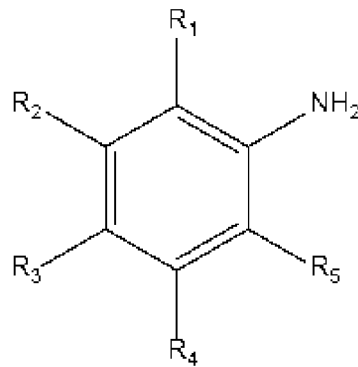
(化學式II)

R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；以及

其中化學式II之化合物是根據一種方法製備，其包含：

i) 形成混合物，其含有：

a) 化學式I之化合物，其中



(化學式I)

R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；

b) 水合氯醛；

c) 羥基胺衍生物；

d) 溶劑；

e) 無機鹽；以及

f) 酸；以及

ii) 使混合物反應；以及

B) 酸；以及

II) 使混合物反應。

【0173】 具體實施例150。具體實施例149的方法，其中酸B) 選自鹽酸、硫酸、硝酸、乙酸及其組合。

【0174】 具體實施例151。具體實施例150的方法，其中酸B) 是鹽酸。

【0175】 具體實施例152。具體實施例149的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約10°C至約90°C範圍內的反應溫度下發生。

【0176】 具體實施例153。具體實施例152的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約60°C至約65°C範圍內的反應溫度下發生。

【0177】 具體實施例154。具體實施例149的方法，其中羥基胺衍生物選自硫酸羥胺、鹽酸羥胺及其組合。

【0178】 具體實施例155。具體實施例154的方法，其中羥基胺衍生物是硫酸羥胺。

【0179】 具體實施例156。具體實施例149的方法，其中溶劑選自甲醇、乙醇、甲苯、水及其組合。

【0180】 具體實施例157。具體實施例156的方法，其中溶劑是水。

【0181】 具體實施例158。具體實施例149的方法，其中無機鹽選自硫酸鈉、硫酸氫鈉、氯化鈉、亞硫酸氫鈉、硫酸鉀、氯化鉀及其組合。

【0182】 具體實施例159。具體實施例158的方法，其中無機鹽是硫酸鈉。

【0183】 具體實施例160。具體實施例149的方法，其中酸f) 選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、甲酸、乙酸及其組合。

【0184】 具體實施例161。具體實施例160的方法，其中酸f) 是鹽酸。

【0185】 具體實施例162。具體實施例149的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度範圍從約1%至約30%。

【0186】 具體實施例163。具體實施例162的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度在約3%至約10%的範圍內。

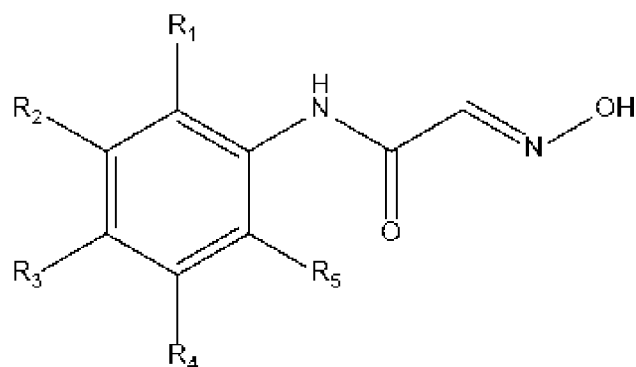
【0187】 具體實施例164。具體實施例149的方法，其中使混合物反應的方法步驟ii) 在約10°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0188】 具體實施例165。具體實施例164的方法，其中使混合物反應的方法步驟ii) 在約50°C至約55°C範圍內的反應溫度下發生。

【0189】 具體實施例166。具體實施例132的方法，其中化學式IV之化合物是根據一種方法製備，其包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式II之化合物，其中



(化學式II)

R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；以及

B) 酸；

II) 使第一混合物反應；

III) 將鹵化試劑導入第一混合物中以形成第二混合物；以及

IV) 使第二混合物反應。

【0190】 具體實施例167。具體實施例166的方法，其中酸選自硫酸、乙酸及其組合。

【0191】 具體實施例168。具體實施例167的方法，其中酸是硫酸。

【0192】 具體實施例169。具體實施例166的方法，其中鹵化試劑選自氯化試劑、溴化試劑、碘化試劑及其組合。

【0193】 具體實施例170。具體實施例169的方法，其中氯化試劑選自氯氣、亞硫醯氯、光氣、二光氣、三光氣、草醯氯、硫醯氯、三氯化磷、氯氧化磷、三氯異三聚氰酸及其組合。

【0194】 具體實施例171。具體實施例170的方法，其中氯化試劑是三氯異三聚氰酸。

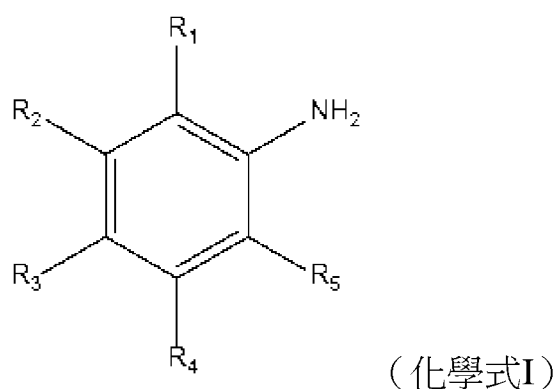
【0195】 具體實施例172。具體實施例166的方法，其中使第二混合物反應的方法步驟IV) 在約10°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0196】 具體實施例173。具體實施例172的方法，其中使第二混合物反應的方法步驟IV) 在約10°C至約65°C範圍內的反應溫度下發生。

【0197】 具體實施例174。具體實施例166的方法，其中化學式II之化合物是根據一種方法製備，其包含：

i) 形成混合物，其含有：

a) 化學式I之化合物，其中



R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；

b) 水合氯醛；

- c) 羥基胺衍生物；
- d) 溶劑；
- e) 無機鹽；以及
- f) 酸；以及

ii) 使混合物反應。

**【0198】** 具體實施例175。具體實施例174的方法，其中羥基胺衍生物選自硫酸羥胺、鹽酸羥胺及其組合。

**【0199】** 具體實施例176。具體實施例175的方法，其中羥基胺衍生物是硫酸羥胺。

**【0200】** 具體實施例177。具體實施例174的方法，其中溶劑選自甲醇、乙醇、甲苯、水及其組合。

**【0201】** 具體實施例178。具體實施例177的方法，其中溶劑是水。

**【0202】** 具體實施例179。具體實施例174的方法，其中無機鹽選自硫酸鈉、硫酸氫鈉、氯化鈉、亞硫酸氫鈉、硫酸鉀、氯化鉀及其組合。

**【0203】** 具體實施例180。具體實施例179的方法，其中無機鹽是硫酸鈉。

**【0204】** 具體實施例181。具體實施例174的方法，其中酸選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、甲酸、乙酸及其組合。

**【0205】** 具體實施例182。具體實施例181的方法，其中酸是鹽酸。

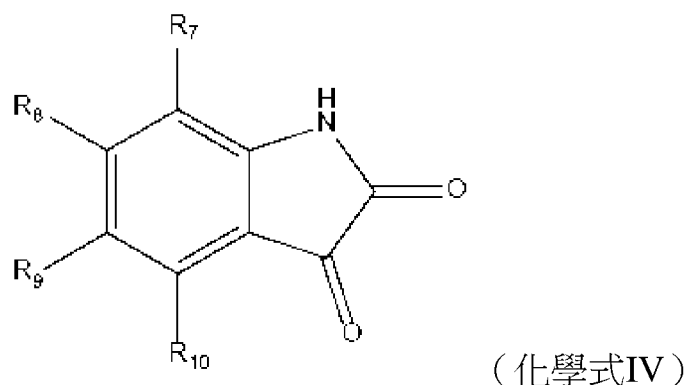
**【0206】** 具體實施例183。具體實施例174的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度範圍從約1%至約30%。

**【0207】** 具體實施例184。具體實施例183的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度在約3%至約10%的範圍內。

【0208】 具體實施例185。具體實施例174的方法，其中使混合物反應的方法步驟在約10°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0209】 具體實施例186。具體實施例185的方法，其中使混合物反應的方法步驟在約50°C至約55°C範圍內的反應溫度下發生。

【0210】 具體實施例187。一種製備化學式IV之化合物的方法，其中

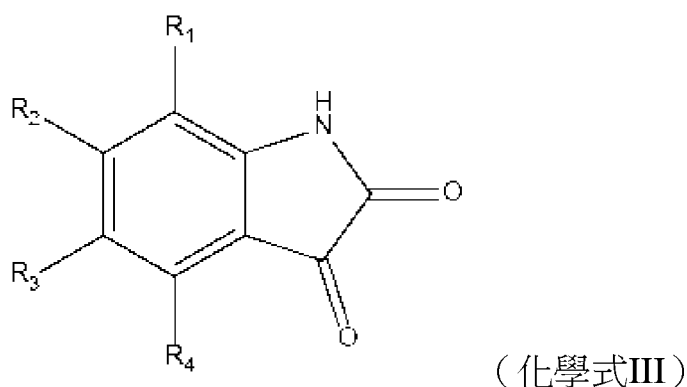


R<sub>7</sub>至R<sub>10</sub>各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；

其中R<sub>7</sub>至R<sub>10</sub>中的至少一個是鹵素，所述方法包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式III之化合物，其中



R<sub>1</sub>至R<sub>4</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；

B) 溶劑；

C) 鹵化試劑；以及

II) 使混合物反應。

【0211】 具體實施例188。具體實施例187的方法，其中溶劑選自乙腈、二氯乙烷、甲苯、氯苯、二甲苯、乙酸、乙酸酐、丙酸、丁酸及其組合。

【0212】 具體實施例189。具體實施例188的方法，其中溶劑是乙酸。

【0213】 具體實施例190。具體實施例187的方法，其中鹵化試劑選自氯化試劑、溴化試劑、碘化試劑及其組合。

【0214】 具體實施例191。具體實施例190的方法，其中氯化試劑選自氯氣、亞硫醯氯、光氣、雙光氣、三光氣、草醯氯、硫醯氯、三氯化磷、氯氧化磷、三氯異三聚氰酸及其組合。

【0215】 具體實施例192。具體實施例191的方法，其中氯化試劑是硫醯氯。

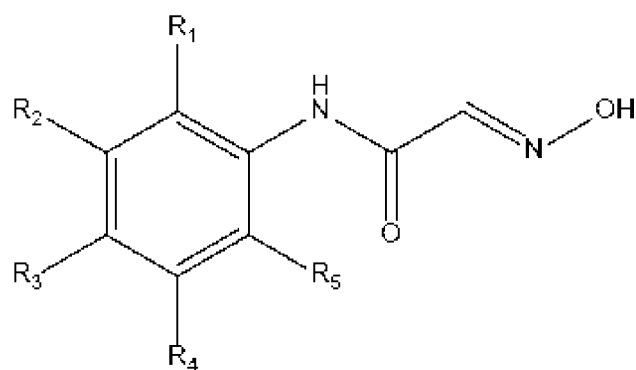
【0216】 具體實施例193。具體實施例187的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約20°C至約140°C範圍內的反應溫度下發生。

【0217】 具體實施例194。具體實施例193的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約120°C至約130°C範圍內的反應溫度下發生。

【0218】 具體實施例195。具體實施例187的方法，其中化學式III之化合物是根據一種方法製備，其包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式II之化合物，其中

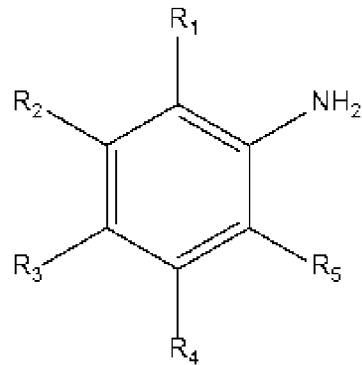


(化學式II)

R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；以及  
其中化學式II之化合物是根據一種方法製備，其包含：

i) 形成混合物，其含有：

a) 化學式I之化合物，其中



R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；

- b) 水合氯醛；
- c) 羥基胺衍生物；
- d) 溶劑；
- e) 無機鹽；以及
- f) 酸；以及

ii) 使混合物反應；以及

B) 酸；以及

II) 使混合物反應。

**【0219】** 具體實施例196。具體實施例195的方法，其中酸B) 選自鹽酸、硫酸、硝酸、乙酸及其組合。

**【0220】** 具體實施例197。具體實施例196的方法，其中酸B) 是鹽酸。

**【0221】** 具體實施例198。具體實施例195的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約10°C至約90°C範圍內的反應溫度下發生。

【0222】 具體實施例199。具體實施例198的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約60°C至約65°C範圍內的反應溫度下發生。

【0223】 具體實施例200。具體實施例195的方法，其中羥基胺衍生物選自硫酸羥胺、鹽酸羥胺及其組合。

【0224】 具體實施例201。具體實施例200的方法，其中羥基胺衍生物是硫酸羥胺。

【0225】 具體實施例202。具體實施例195的方法，其中溶劑選自甲醇、乙醇、甲苯、水及其組合。

【0226】 具體實施例203。具體實施例202的方法，其中溶劑是水。

【0227】 具體實施例204。具體實施例195的方法，其中無機鹽選自硫酸鈉、硫酸氫鈉、氯化鈉、亞硫酸氫鈉、硫酸鉀、氯化鉀及其組合。

【0228】 具體實施例205。具體實施例204的方法，其中無機鹽是硫酸鈉。

【0229】 具體實施例206。具體實施例195的方法，其中酸f) 選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、甲酸、乙酸及其組合。

【0230】 具體實施例207。具體實施例206的方法，其中酸f) 是鹽酸。

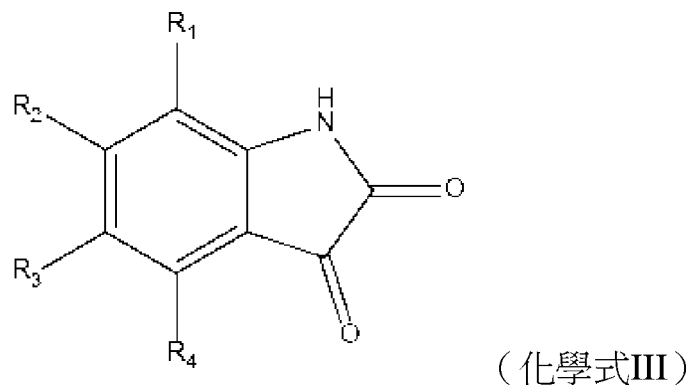
【0231】 具體實施例208。具體實施例195的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度範圍從約1%至約30%。

【0232】 具體實施例209。具體實施例208的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度在約3%至約10%的範圍內。

【0233】 具體實施例210。具體實施例195的方法，其中使混合物反應的方法步驟ii) 在約10°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0234】 具體實施例211。具體實施例210的方法，其中使混合物反應的方法步驟ii) 在約50°C至約55°C範圍內的反應溫度下發生。

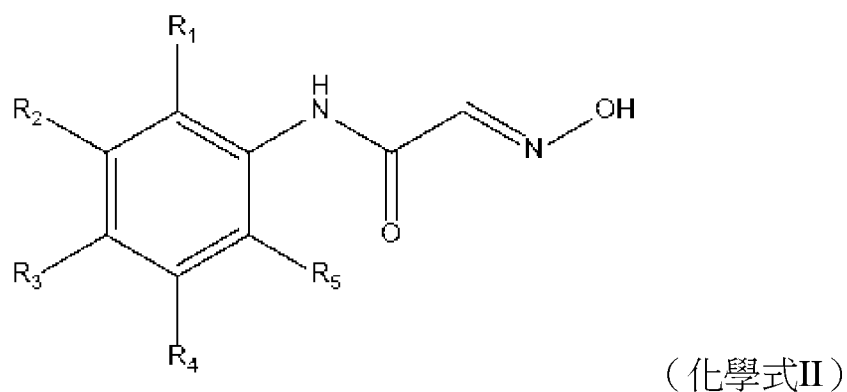
【0235】 具體實施例212。一種製備化學式III之化合物的方法，其中



R<sub>1</sub>至R<sub>4</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基，所述方法包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式II之化合物，其中

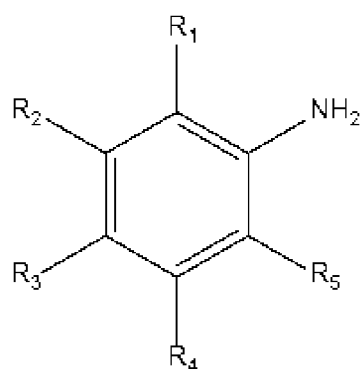


R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；以及

其中化學式II之化合物是根據一種方法製備，其包含：

i) 形成混合物，其含有：

a) 化學式I之化合物，其中



(化學式I)

$R_1$ 至 $R_5$ 各自獨立地選自氫、鹵素和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

- b) 水合氯醛；
- c) 羥基胺衍生物；
- d) 溶劑；
- e) 無機鹽；以及
- f) 酸；以及

ii) 使混合物反應；以及

B) 酸；以及

II) 使混合物反應。

【0236】 具體實施例213。具體實施例212的方法，其中酸B) 選自鹽酸、硫酸、硝酸、乙酸及其組合。

【0237】 具體實施例214。具體實施例213的方法，其中酸B) 是鹽酸。

【0238】 具體實施例215。具體實施例212的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約 $10^{\circ}\text{C}$ 至約 $90^{\circ}\text{C}$ 範圍內的反應溫度下發生。

【0239】 具體實施例216。具體實施例215的方法，其中使混合物反應的方法步驟II) 在約 $60^{\circ}\text{C}$ 至約 $65^{\circ}\text{C}$ 範圍內的反應溫度下發生。

【0240】 具體實施例217。具體實施例212的方法，其中羥基胺衍生物選自硫酸羥胺、鹽酸羥胺及其組合。

【0241】 具體實施例218。具體實施例217的方法，其中羥基胺衍生物是硫酸羥胺。

【0242】 具體實施例219。具體實施例212的方法，其中溶劑選自甲醇、乙醇、甲苯、水及其組合。

【0243】 具體實施例220。具體實施例219的方法，其中溶劑是水。

【0244】 具體實施例221。具體實施例212的方法，其中無機鹽選自硫酸鈉、硫酸氫鈉、氯化鈉、亞硫酸氫鈉、硫酸鉀、氯化鉀及其組合。

【0245】 具體實施例222。具體實施例221的方法，其中無機鹽是硫酸鈉。

【0246】 具體實施例223。具體實施例212的方法，其中酸f) 選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、甲酸、乙酸及其組合。

【0247】 具體實施例224。具體實施例223的方法，其中酸f) 是鹽酸。

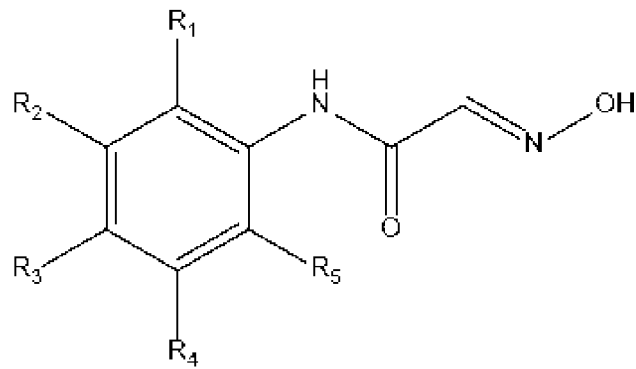
【0248】 具體實施例225。具體實施例212的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度範圍從約1%至約30%。

【0249】 具體實施例226。具體實施例225的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度在約3%至約10%的範圍內。

【0250】 具體實施例227。具體實施例212的方法，其中使混合物反應的方法步驟ii) 在約10°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0251】 具體實施例228。具體實施例227的方法，其中使混合物反應的方法步驟ii) 在約50°C至約55°C範圍內的反應溫度下發生。

【0252】 具體實施例229。一種製備化學式II之化合物的方法，其中

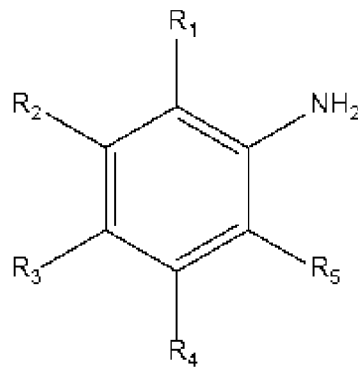


(化學式II)

R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基，所述方法包含：

I) 形成混合物，其含有：

A) 化學式I之化合物，其中



(化學式I)

R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；

B) 水合氯醛；

C) 羥基胺衍生物；

D) 溶劑；

E) 無機鹽；以及

F) 酸；以及

II) 使混合物反應。

**【0253】** 具體實施例230。具體實施例229的方法，其中羥基胺衍生物選自硫酸羥胺、鹽酸羥胺及其組合。

【0254】 具體實施例231。具體實施例230的方法，其中羥基胺衍生物是硫酸羥胺。

【0255】 具體實施例232。具體實施例229的方法，其中溶劑選自甲醇、乙醇、甲苯、水及其組合。

【0256】 具體實施例233。具體實施例232的方法，其中溶劑是水。

【0257】 具體實施例234。具體實施例229的方法，其中無機鹽選自硫酸鈉、硫酸氫鈉、氯化鈉、亞硫酸氫鈉、硫酸鉀、氯化鉀及其組合。

【0258】 具體實施例235。具體實施例234的方法，其中無機鹽是硫酸鈉。

【0259】 具體實施例236。具體實施例229的方法，其中酸選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、甲酸、乙酸及其組合。

【0260】 具體實施例237。具體實施例236的方法，其中酸是鹽酸。

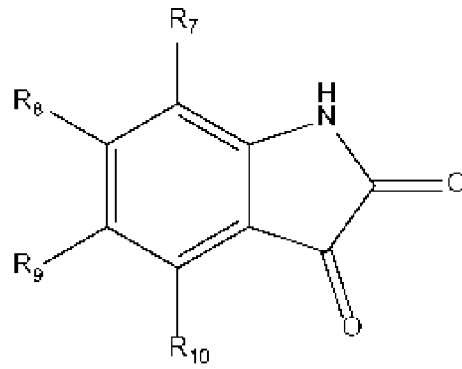
【0261】 具體實施例238。具體實施例229的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度範圍從約1%至約30%。

【0262】 具體實施例239。具體實施例238的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度在約3%至約10%的範圍內。

【0263】 具體實施例240。具體實施例229的方法，其中使混合物反應的方法步驟在約10°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0264】 具體實施例241。具體實施例240的方法，其中使混合物反應的方法步驟在約50°C至約55°C範圍內的反應溫度下發生。

【0265】 具體實施例242。一種製備化學式IV之化合物的方法，其中



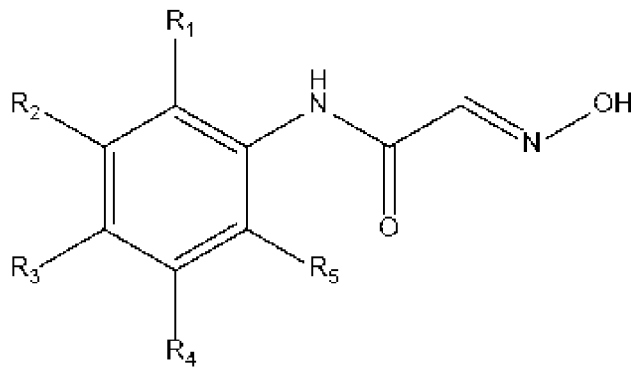
(化學式IV)

$R_7$ 至 $R_{10}$ 各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

其中 $R_7$ 至 $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素，所述方法包含：

I) 形成第一混合物，其含有：

A) 化學式II之化合物，其中



(化學式II)

$R_1$ 至 $R_5$ 各自獨立地選自氫、鹵素和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；以及

B) 酸；

II) 使第一混合物反應；

III) 將鹵化試劑導入第一混合物中以形成第二混合物；以及

IV) 使第二混合物反應。

**【0266】** 具體實施例243。具體實施例242的方法，其中酸選自硫酸、乙酸及其組合。

**【0267】** 具體實施例244。具體實施例243的方法，其中酸是硫酸。

【0268】 具體實施例245。具體實施例242的方法，其中鹵化試劑選自氯化試劑、溴化試劑、碘化試劑及其組合。

【0269】 具體實施例246。具體實施例245的方法，其中氯化試劑選自氯氣、亞硫醯氯、光氣、雙光氣、三光氣、草醯氯、硫醯氯、三氯化磷、氯氧化磷、三氯異三聚氰酸及其組合。

【0270】 具體實施例247。具體實施例246的方法，其中氯化試劑是三氯異三聚氰酸。

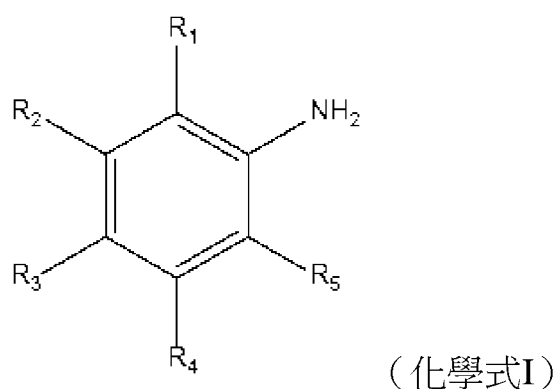
【0271】 具體實施例248。具體實施例242的方法，其中使第二混合物反應的方法步驟IV) 在約10°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0272】 具體實施例249。具體實施例248的方法，其中使第二混合物反應的方法步驟IV) 在約10°C至約65°C範圍內的反應溫度下發生。

【0273】 具體實施例250。具體實施例242的方法，其中化學式II之化合物是根據一種方法製備，其包含：

i) 形成混合物，其含有：

a) 化學式I之化合物，其中



R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；

b) 水合氯醛；

- c) 羥基胺衍生物；
- d) 溶劑；
- e) 無機鹽；以及
- f) 酸；以及

ii) 使混合物反應。

【0274】 具體實施例251。具體實施例250的方法，其中羥基胺衍生物選自硫酸羥胺、鹽酸羥胺及其組合。

【0275】 具體實施例252。具體實施例251的方法，其中羥基胺衍生物是硫酸羥胺。

【0276】 具體實施例253。具體實施例250的方法，其中溶劑選自甲醇、乙醇、甲苯、水及其組合。

【0277】 具體實施例254。具體實施例253的方法，其中溶劑是水。

【0278】 具體實施例255。具體實施例250的方法，其中無機鹽選自硫酸鈉、硫酸氫鈉、氯化鈉、亞硫酸氫鈉、硫酸鉀、氯化鉀及其組合。

【0279】 具體實施例256。具體實施例255的方法，其中無機鹽是硫酸鈉。

【0280】 具體實施例257。具體實施例250的方法，其中酸選自鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、甲酸、乙酸及其組合。

【0281】 具體實施例258。具體實施例257的方法，其中酸是鹽酸。

【0282】 具體實施例259。具體實施例250的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度範圍從約1%至約30%。

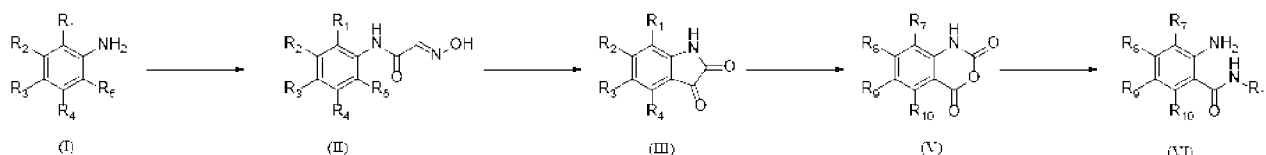
【0283】 具體實施例260。具體實施例259的方法，其中化學式I之化合物在混合物中的濃度在約3%至約10%的範圍內。

【0284】 具體實施例261。具體實施例250的方法，其中使混合物反應的方法步驟在約10°C至約100°C範圍內的反應溫度下發生。

【0285】 具體實施例262。具體實施例261的方法，其中使混合物反應的方法步驟在約50°C至約55°C範圍內的反應溫度下發生。

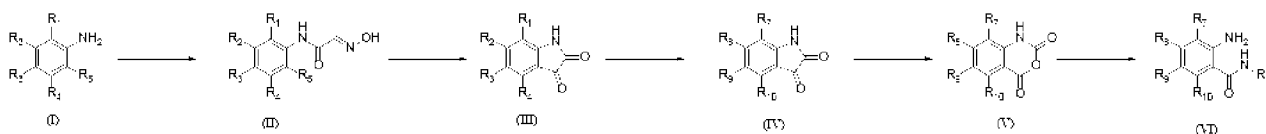
【0286】 在一個態樣中，依據方案1表示的方法製備化學式VI之化合物。R基團如本發明中的任何地方所定義。

### 方案1



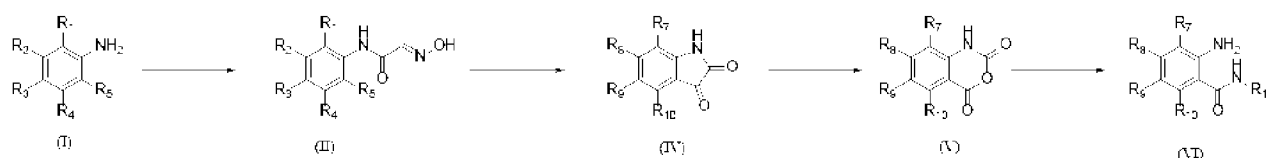
【0287】 在一個態樣中，依據方案2表示的方法製備化學式VI之化合物。R基團如本發明中的任何地方所定義。

### 方案2



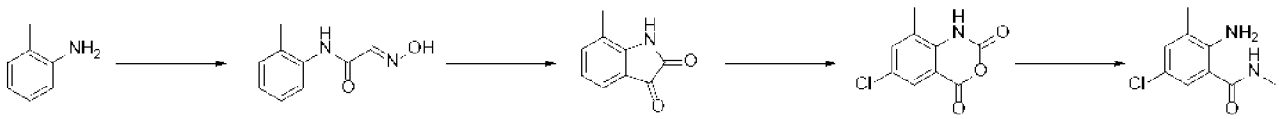
【0288】 在一個態樣中，依據方案3表示的方法製備化學式VI之化合物。R基團如本發明中的任何地方所定義。

### 方案3



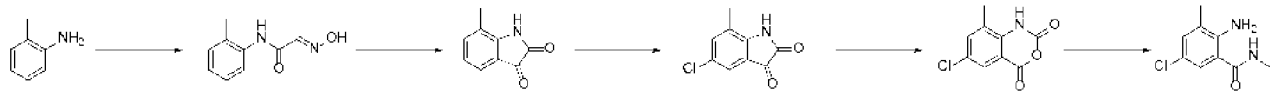
【0289】 在一個態樣中，依據方案4表示的方法製備2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲醯胺。

## 方案4



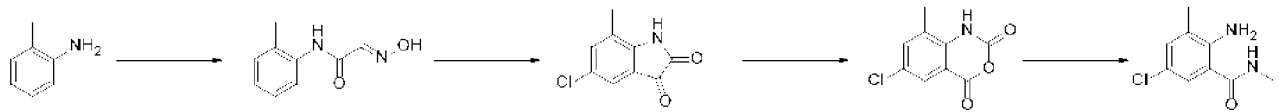
【0290】 在一個態樣中，依據方案5表示的方法製備2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲醯胺。

## 方案5



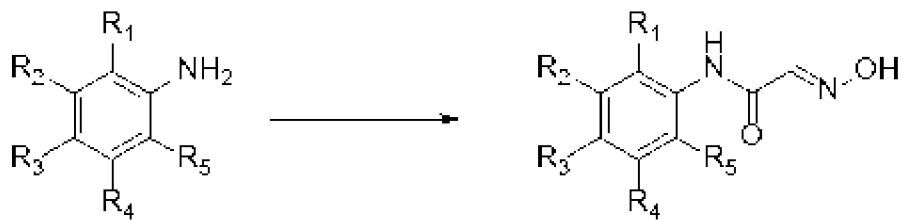
【0291】 在一個態樣中，依據方案6表示的方法製備2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲醯胺。

## 方案6



【0292】 在一個態樣中，依據方案7表示的方法製備化學式II之化合物。R基團如本發明中的任何地方所定義。

## 方案7



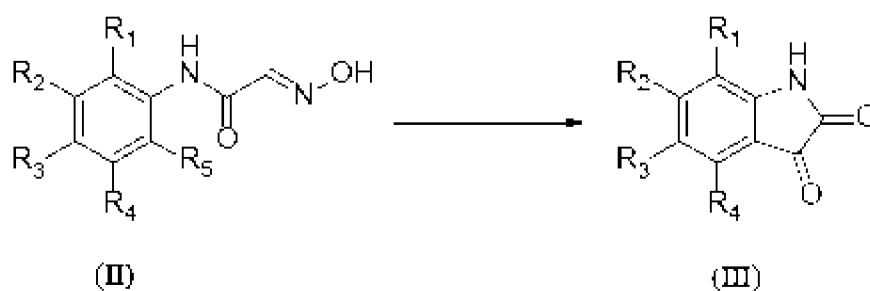
【0293】 該態樣包括在無機鹽和酸的存在下，使化學式I之化合物與水合氯醛和硫酸脛胺在反應濃度下於溶劑中反應。在一個具體實施例中，化學式I之化合物是甲苯胺。在一個具體實施例中，溶劑選自MeOH、EtOH、甲苯、水及其組合。在另一個具體實施例中，溶劑是水。在一個具體實施例中，無機鹽選自硫酸

鈉、硫酸氫鈉、氯化鈉、亞硫酸氫鈉、硫酸鉀、氯化鉀及其組合。在另一個具體實施例中，無機鹽是硫酸鈉。在一個具體實施例中，酸選自氯化氫、硫酸、硝酸、氫溴酸、甲酸、乙酸及其組合。在另一個具體實施例中，酸是氯化氫。在一個具體實施例中，對於化學式I之化合物，反應濃度在約1%至約30%的範圍內。在另一個具體實施例中，對於化學式I之化合物，反應濃度在約3%至約10%的範圍內。在一個具體實施例中，反應溫度在約10°C至約100°C的範圍內。在另一個具體實施例中，反應溫度在約50°C至約55°C的範圍內。

**【0294】** 將水中反應溫度為90°C之反應條件應用於化學式I之化合物(其中化學式I之化合物為甲苯胺時，(E)-2-(羥基亞胺基)-N-(鄰甲苯基)乙醯胺以黏性固體形式獲得，導致分離困難和不良。此外，在隨後的反應步驟中分批加入該粗製的(E)-2-(羥基亞胺基)-N-(鄰甲苯基)乙醯胺時，引起溫度的迅速升高。藉由將水中的反應溫度從90°C降低至約50°C至約55°C範圍內的溫度，克服了本發明中的這個問題。這種變化不僅產生具有良好形態的純(E)-2-(羥基亞胺基)-N-(鄰甲苯基)乙醯胺，而且有利地增加了反應濃度。這種高反應濃度降低了廢水和成本。

**【0295】** 在一個態樣中，依據方案8表示的方法製備化學式III之化合物。R基團如本發明中的任何地方所定義。

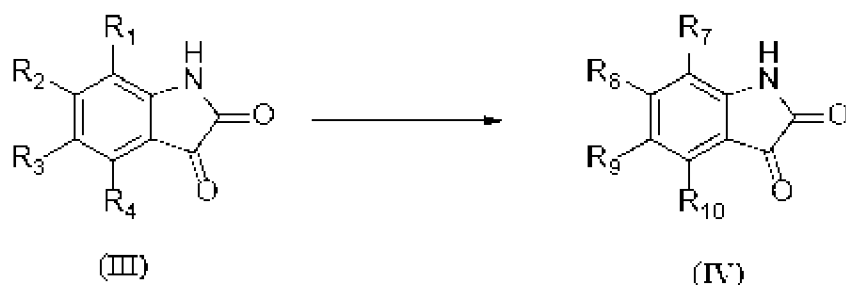
方案8



【0296】 該態樣包括使化學式II之化合物與亦用作溶劑的酸反應。在一個具體實施例中，酸選自鹽酸、硫酸、硝酸、乙酸及其組合。在另一個具體實施例中，酸是硫酸。在一具體實施例中，反應溫度在約10°C至約90°C的範圍內。在另一個具體實施例中，反應溫度在約60°C至65°C的範圍內。

【0297】 在一個態樣中，依據方案9表示的方法製備化學式IV之化合物。R基團如本發明中的任何地方所定義。

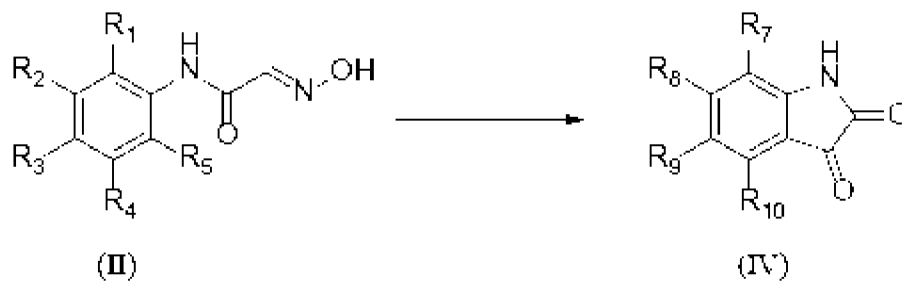
方案9



【0298】 該態樣包括使化學式III之化合物與鹵化試劑在溶劑中反應。在一個具體實施例中，鹵化試劑選自氟化劑、氯化劑、溴化劑、碘化劑及其組合。在一個具體實施例中，鹵化試劑是選自氯氣、亞硫酰氯、光氣、雙光氣、三光氣、草酰氯、硫酰氯、三氯化磷、氯氧化磷、三氯異三聚氰酸及其組合的氯化試劑。在另一個具體實施例中，氯化試劑是硫酰氯。在一個具體實施例中，溶劑選自乙腈（ACN）、1,2-二氯乙烷（DCE）、甲苯、氯苯、二甲苯、乙酸、乙酸酐、丙酸、丁酸及其組合。在另一個具體實施例中，溶劑是乙酸。在一個具體實施例中，反應溫度在約20°C至約140°C的範圍內。在另一個具體實施例中，反應溫度在約120°C至約130°C的範圍內。

【0299】 在一個態樣中，依據方案10表示的方法製備化學式IV之化合物。R基團如本發明中的任何地方所定義。

## 方案10

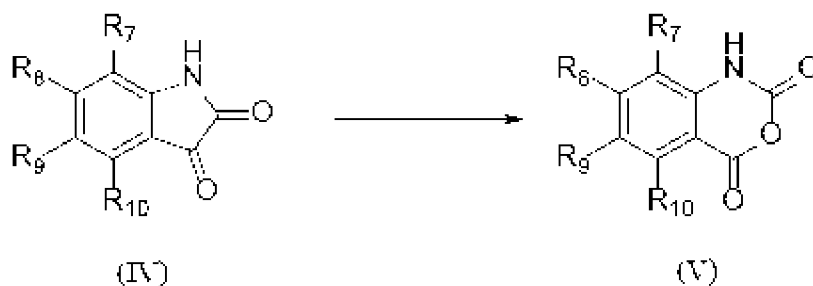


【0300】該態樣包括在第一反應中，使化學式II之化合物與亦用作溶劑的酸反應，隨後加入鹵化劑，並且在第二反應中形成化學式IV之化合物。在一個具體實施例中，酸選自乙酸、硫酸及其組合。在另一個具體實施例中，酸是硫酸。在一個具體實施例中，鹵化試劑選自氟化劑、氯化劑、溴化劑、碘化劑及其組合。在一個具體實施例中，鹵化試劑是選自氯氣、亞硫醯氯、光氣、雙光氣、三光氣、草醯氯、硫醯氯、三氯化磷、氯氧化磷、三氯異三聚氰酸及其組合的氯化試劑。在另一個具體實施例中，氯化試劑是三氯異三聚氰酸。在一個具體實施例中，第一反應的反應溫度在約0°C至約100°C的範圍內。在另一個具體實施例中，第一反應的反應溫度在約10°C至約65°C的範圍內。在一個具體實施例中，第二反應的反應溫度在約10°C至約100°C的範圍內。在另一個具體實施例中，第二反應的反應溫度在約10°C至65°C的範圍內。

【0301】該態樣是一鍋製程並具有多個優點。首先，消除了在隨後的反應之前，由化學式II之化合物分離出產生的中間體（如化學式III之化合物）之需要。第二，降低了由化學式II之化合物產生的中間體（如化學式III之化合物）之潛在損失。第三，總產量增加。第四，減少了反應步驟和後處理操作的數量。第五，降低了總成本。

【0302】 在一個態樣中，依據方案11表示的方法製備化學式V之化合物。R基團如本發明中的任何地方所定義。

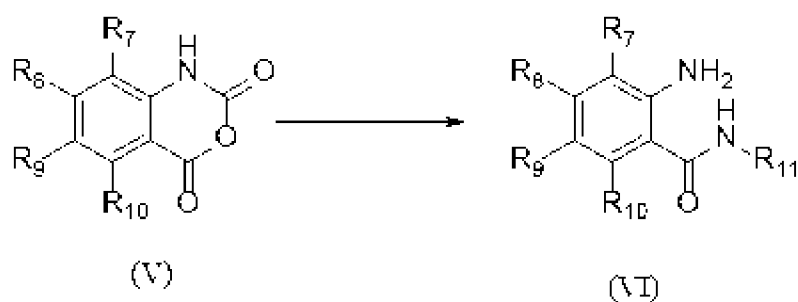
方案11



【0303】 該態樣包括在催化作用的存在下向含有化學式IV之化合物的水溶液中添加氧化劑。在一個具體實施例中，氧化劑選自氧氣、氯氣、次氯酸鈉、三氧化鉻、3-氯過氧苄酸、過氧化氫、過氧乙酸、過氧一硫酸鉀、過錳酸鉀及其組合。在另一個具體實施例中，氧化劑是過氧化氫。在一個具體實施例中，溶劑選自乙腈 (ACN)、甲醇 (MeOH)、乙醇 (EtOH)、異丙醇 (i-PrOH)、水 (H<sub>2</sub>O)、二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲基亞砜 (DMSO)、N-甲基-2-吡咯啉酮 (NMP)、四氫呋喃 (THF)、乙酸、乙酸酐、丙酸、丁酸及其組合。在另一個具體實施例中，溶劑是乙酸。在一個具體實施例中，催化劑選自硫酸、氯化氫、硝酸及其組合。在另一個具體實施例中，催化劑是硫酸。在一個具體實施例中，反應溫度在約20°C至約100°C的範圍內。在另一個具體實施例中，反應溫度在約60°C至約65°C的範圍內。

【0304】 在一個態樣中，依據方案12表示的方法製備化學式VI之化合物。R基團如本發明中的任何地方所定義。

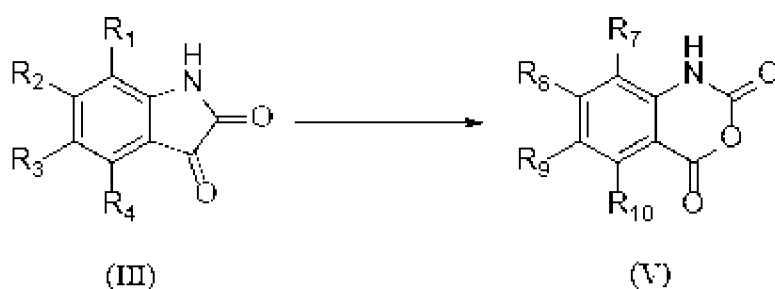
方案12



**【0305】** 該態樣包括使化學式V之化合物與烷基胺在溶劑中反應。在一個具體實施例中，烷基胺包含選自支鏈C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基和非支鏈C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基的官能基。在另一個具體實施例中，烷基胺選自甲胺、乙胺、丙胺、異丙胺、丁胺、三級丁胺及其組合。在一個具體實施例中，溶劑選自乙腈(ACN)、1,2-二氯乙烷(DCE)、甲苯、氯苯、二甲苯、甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、異丙醇(i-PrOH)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙酸異丙酯(IPAc)及其組合。在另一個具體實施例中，溶劑是EtOAc。在一個具體實施例中，反應溫度在約0°C至約100°C的範圍內。在另一個具體實施例中，反應溫度在約20°C至約30°C的範圍內。

**【0306】** 在一個態樣中，依據方案13表示的方法製備化學式V之化合物。R基團如本發明中的任何地方所定義。

方案13



**【0307】** 該態樣包括使化學式III之化合物與鹵化試劑在溶劑中反應，然後在催化劑的存在下將氧化劑添加至溶液。在一個具體實施例中，鹵化試劑選自氟化劑、氯化劑、溴化劑、碘化劑及其組合。在另一個具體實施例中，鹵化試劑是

選自氯氣、亞硫醯氯、光氣、雙光氣、三光氣、草醯氯、硫醯氯、三氯化磷、氯氧化磷、三氯異三聚氰酸及其組合的氯化劑。在另一個具體實施例中，鹵化試劑是硫醯氯。在一個具體實施例中，溶劑選自ACN、DCE、甲苯、氯苯、二甲苯、乙酸、乙酸酐、丙酸和丁酸。在另一個具體實施例中，溶劑是乙酸。在一個具體實施例中，用於鹵化反應的反應溫度在約20°C至約140°C的範圍內。在另一個具體實施例中，用於鹵化反應的反應溫度在約120°C至約130°C的範圍內。在一個具體實施例中，氧化劑選自氧氣、氯氣、次氯酸鈉、三氧化鉻、3-氯過氧苄酸、過氧化氫、過氧乙酸、過氧一硫酸鉀、過錳酸鉀及其組合。在另一個具體實施例中，氧化劑是過氧化氫。在一個具體實施例中，催化劑選自硫酸、氯化氫、硝酸、氫氧化鉀及其組合。在另一個具體實施例中，催化劑是硫酸。在一個具體實施例中，用於氧化反應的反應溫度在約20°C至約100°C的範圍內。在另一個具體實施例中，用於氧化反應的反應溫度在約60°C至約65°C的範圍內。

**【0308】** 該態樣是一鍋製程並具有多個優點。首先，消除了在隨後的反應之前，分離出由化學式III之化合物產生的中間體（如化學式IV之化合物）之需要。第二，降低了由化學式III之化合物產生的中間體（如化學式IV之化合物）之潛在損失。第三，總產量增加。第四，減少了反應步驟和後處理操作的數量。第五，降低了總成本。

#### 實例

**【0309】** 無需進一步闡述，相信使用前面描述的本領域技術人員可最大程度地利用本發明。因此，以下實例應被解釋為僅是說明性的，而不以任何方式限制本發明。以下實例的起始原料不一定是藉由其製程在其他實例中有所描述的特定製備方法所製備。還應理解的是，本文列舉的任何數值範圍包括從下限值到

上限值的所有值。例如，若將範圍指定為10-50，則表示本說明書中明確地列舉了諸如12-30、20-40或30-50等值。這些僅是特定表示之實例，並在所列舉的最低值和最高值之間(含有其最低值和最高值)所有可能的數值組合均應視為在本申請案中明確指出。

**【0310】** 實施例1 鄰甲苯胺之反應。

**【0311】** 將11.5 g鄰甲苯胺、12.0 g鹽酸、19.7 g水合氯醛、27.0 g硫酸羥胺、30.0 g硫酸鈉和200.0 g水加入反應器中。反應溫度控制在55-60°C。反應後，將混合物冷卻至室溫並過濾。濾餅用水洗滌並乾燥。獲得13.2 g的高純度的(E)-3-羥基-N-(鄰甲苯基)丙烯醯胺。

**【0312】** 實施例2 環化反應。

**【0313】** 在反應器中將20.0 g (E)-3-羥基-N-(鄰甲苯基)丙烯醯胺分批加入硫酸中，以控制反應溫度。反應溫度控制在60°C至65°C之間。反應後，將混合物冷卻至室溫並加入冰水中。將混合物攪拌並過濾。濾餅用水洗滌並乾燥。得到16.0 g 7-甲基吡啶啉-2,3-二酮。該粗產物無需進一步處理即可用於後續反應。

**【0314】** 實施例3 鹵化反應。

**【0315】** 將30.0 g 7-甲基吡啶啉-2,3-二酮、50.3 g硫醯氯和100.0 g乙酸加入反應器中。反應溫度控制在120-125°C。反應後，將混合物冷卻至室溫。向混合物中加入水，將其在室溫下攪拌。將混合物過濾。濾餅用水洗滌並乾燥。得到29.1 g的5-氯-7-甲基吡啶啉-2,3-二酮。

**【0316】** 實施例4 氧化反應。

**【0317】** 將18.0 g的5-氯-7-甲基吡啶啉-2,3-二酮、100.0 g的乙酸和1.0 g的硫酸加入反應器中。反應溫度控制在60-65°C。在該溫度下，滴加13.0 g的30%過氧

化氫溶液以將溫度控制在60-65°C之間。反應後，將水加入到混合物中，在室溫下攪拌。將混合物過濾。濾餅用水洗滌並乾燥。得到14.6 g的6-氯-8-甲基-2H-苯並[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮。

**【0318】** 實施例5 與甲胺反應。

**【0319】** 將10.0 g的6-氯-8-甲基-2H-苯並[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮和100.0 g的乙酸乙酯加入反應器中。在室溫下將氣態甲胺起泡至反應中。反應後，將混合物用水萃取。真空去除有機相溶劑。得到8.5 g的2-氨基-5-氯-N,3-二甲基苯甲醯胺的粗產物。

**【0320】** 實施例6 一鍋合成。

**【0321】** 將30.0 g的7-甲基吡啶-2,3-二酮、50.3 g的硫醯氯和164.0 g的乙酸加入反應器中。反應溫度控制在120-125°C。消耗掉7-甲基吡啶-2,3-二酮後，將反應溫度冷卻至60-65°C。滴加41.4 g的30%過氧化氫溶液以將溫度控制在60-65°C之間。反應後，將水加入到混合物中，在室溫下攪拌。將混合物過濾。濾餅用水洗滌並乾燥。得到27.6 g的6-氯-8-甲基-2H-苯並[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮。

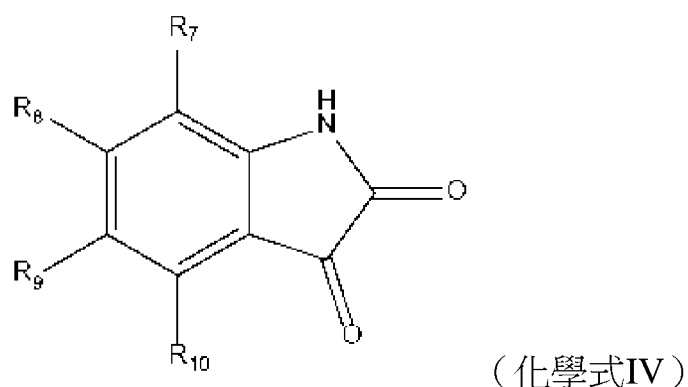
**【0322】** 該書面描述使用實例來說明含有最佳模式的本發明，亦使本領域的任何技術人員能夠實踐本發明，包括製造和使用任何裝置或系統以及執行任何合併的方法。本發明的可專利範圍由申請專利範圍限定，並可包括本領域技術人員聯想到的其他實例。若這樣的其他實例具有與申請專利範圍的字面語言無不同的結構要素，或者若它們包括與申請專利範圍的字面語言無實質性差異的等效結構要素，則它們旨在申請專利範圍之範疇內。

## 【符號說明】

無

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種製備化學式IV之化合物的方法，其中

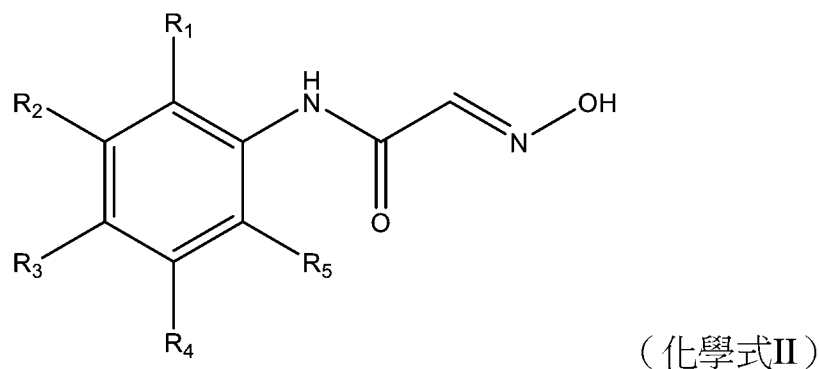


R<sub>7</sub>至R<sub>10</sub>係各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；

其中R<sub>7</sub>至R<sub>10</sub>中的至少一個是鹵素，該方法包含：

I) 形成一第一混合物，其含有：

A) 一化學式II之化合物，其中



R<sub>1</sub>至R<sub>5</sub>係各自獨立地選自氫、鹵素和C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；以及

B) 一酸；

II) 使該第一混合物反應；

III) 將一鹵化試劑導入該第一混合物中，以形成一第二混合物；以及

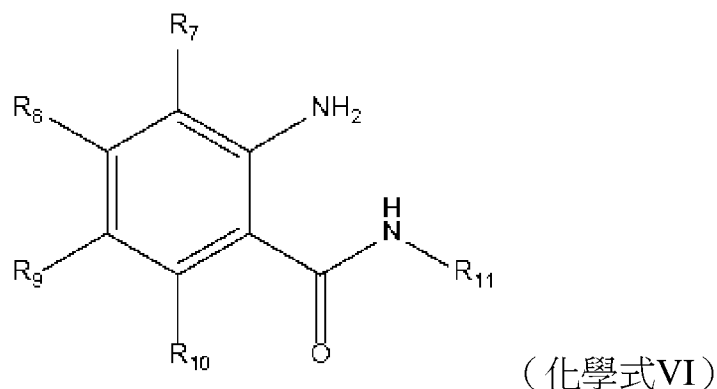
IV) 使該第二混合物反應。

【請求項2】 如請求項1所述的方法，其中該酸選自硫酸、乙酸及其組合。

【請求項3】 如請求項1或2所述的方法，其中該鹵化試劑選自氯化試劑、溴化試劑、碘化試劑及其組合。

【請求項4】如請求項3所述的方法，其中該氯化試劑選自氯氣、亞硫醯氯、光氣、雙光氣、三光氣、草醯氯、硫醯氯、三氯化磷、氯氧化磷、三氯異三聚氰酸及其組合。

【請求項5】一種製備化學式VI之化合物的方法，其中



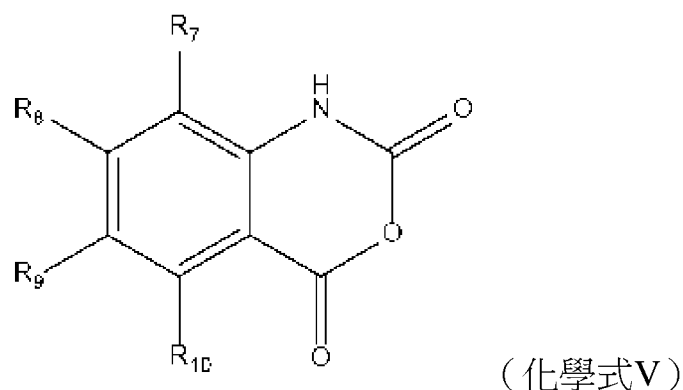
$R_7$ 至 $R_{10}$ 係各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

其中 $R_7$ - $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素；以及

其中 $R_{11}$ 係選自支鏈 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基和非支鏈 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基，該方法包含：

I) 形成一混合物，其含有：

A) 一化學式V之化合物，其中



$R_7$ 至 $R_{10}$ 係各自獨立地選自氫、鹵素、鹵化的 $C_1$ - $C_5$ 烷基和 $C_1$ - $C_5$ 烷基；

其中 $R_7$ - $R_{10}$ 中的至少一個是鹵素；以及

其中該化學式V之化合物係根據一方法製備，該方法包含：

i) 形成一混合物，其含有：

a) 如請求項1所述的化學式IV之化合物，且該化學式IV之化合物係以請求項1所述的方法製備；

b) 一氧化劑；

c) 一溶劑；以及

d) 一催化劑；以及

ii) 使該混合物反應；

B) 一烷基胺；以及

C) 一溶劑；以及

II) 使該混合物反應。

【請求項6】 如請求項5所述的方法，其中該烷基胺包含選自支鏈C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基和非支鏈C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基的一官能基。

【請求項7】 如請求項5所述的方法，其中該溶劑C) 係選自乙腈、二氯乙烷、甲苯、氯苯、二甲苯、甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、乙酸異丙酯及其組合。

【請求項8】 如請求項5所述的方法，其中使該混合物反應的該方法步驟II) 在0°C至100°C範圍內的反應溫度下發生。

【請求項9】 如請求項5所述的方法，其中該氧化劑係選自氧氣、氯氣、次氯酸鈉、三氧化鉻、3-氯過氧苄酸、過氧化氫、過氧乙酸、過氧一硫酸鉀、過錳酸鉀及其組合。

【請求項10】 如請求項5所述的方法，其中該催化劑係選自硫酸、氯化氫、硝酸及其組合。