



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0026564

(51)⁷ A01N 43/80; A01N 43/40

(13) B

(21) 1-2014-04413

(22) 13/06/2013

(86) PCT/US2013/045556 13/06/2013

(87) WO2014/004094 03/01/2014

(30) 61/666,808 30/06/2012 US; 61/666,807 30/06/2012 US

(45) 25/12/2020 393

(43) 25/03/2015 324A

(73) DOW AGROSCIENCES LLC (US)

9330 Zionsville Road, Indianapolis, IN 46268-1054, United States of America

(72) BLAND, Douglas, C. (US); ROSS, Ronald Jr. (US); JOHNSON, Peter L. (US);
JOHNSON, Timothy C. (US).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) QUY TRÌNH TẠO RA HỢP CHẤT SULFOXIMIN ĐÃ ĐƯỢC OXY HÓA Ở N

(57) Sáng chế đề cập tới quy trình tạo ra hợp chất sulfoximin N-oxit được thể ở N nhất định. Các phương án, dạng, mục đích, dấu hiệu, ưu điểm, khía cạnh và lợi ích khác của sáng chế là như được nêu trong phần mô tả.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới quy trình tạo ra một số hợp chất sulfoximin pyridin N-oxit đã được thể ở N.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

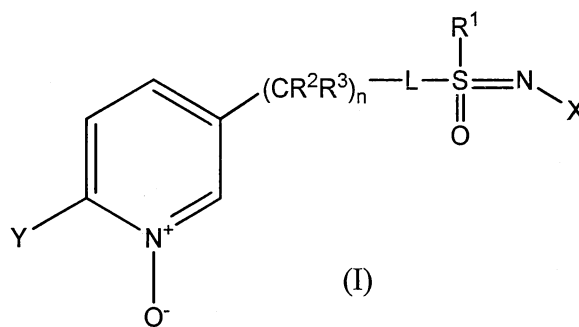
Việc kiểm soát quần thể vật gây hại có vai trò quan trọng trong ngành nông nghiệp hiện đại, bảo quản thực phẩm, và vệ sinh. Có hơn mười nghìn loài gây hại đang tàn phá ngành nông nghiệp. Ngành nông nghiệp trên toàn thế giới bị tổn hại hàng tỉ đô la Mỹ mỗi năm. Cũng biết rằng các vật gây hại, như mối, gây tổn hại cho tất cả các loại cấu trúc cá nhân và công cộng, làm tiêu tốn hàng tỉ đô la Mỹ mỗi năm. Các vật gây hại cũng ăn và trà trộn vào thực phẩm đã bảo quản, làm thiệt hại hàng tỉ đô la Mỹ mỗi năm, cũng như lấy đi thực phẩm cần thiết cho con người.

Một số vật gây hại nhất định đã có hoặc đang phát triển tính kháng lại thuốc trừ vật hại hiện dùng. Hàng trăm loại vật gây hại có tính kháng lại một hoặc nhiều thuốc trừ vật hại. Do đó, vẫn tiếp tục có nhu cầu đối với các thuốc trừ vật hại mới và quy trình tạo ra các thuốc trừ vật hại như vậy.

Các Patent Mỹ số 7,678,920 và 7,687,634 mô tả một số hợp chất sulfoximin trừ vật hại nhất định gồm cả một số hợp chất chứa nhóm chức pyridin. Hiện nay, bất ngờ phát hiện ra rằng các dạng của một hoặc nhiều hợp chất này trong đó nhóm chức pyridin được oxy hóa ở N, cũng có đặc tính trừ vật hại. Các pyridin N-oxit thường được điều chế bằng cách oxy hóa trực tiếp dùng peraxit, như axit m-cloperoxybenzoic (MCPBA). Tuy nhiên, trong trường hợp này, nhận thấy rằng các nỗ lực phản ứng oxy hóa trực tiếp một số hợp chất sulfoximin nhất định có nhóm chức pyridin bằng MCPBA lại không tạo ra được sản phẩm được oxy hóa ở N mong muốn. Do đó, cần tìm ra quy trình tạo ra các hợp chất đã được oxy hóa ở N như vậy.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình tạo ra hợp chất sulfoximin đã được oxy hóa ở N có công thức (I):



trong đó:

X là NO₂, CN, COOR⁴ hoặc CONH₂;

L là liên kết đơn hoặc R¹, S và L cùng nhau là vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh;

R¹ là (C₁-C₄) alkyl;

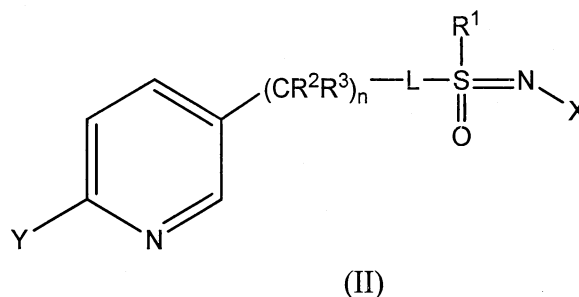
R² và R³ độc lập là hydro, metyl, etyl, flo, clo hoặc brom;

n là số nguyên từ 0 đến 3;

Y là (C₁-C₄) haloalkyl, F, Cl, Br, hoặc I; và

R⁴ là (C₁-C₃) alkyl;

bao gồm bước oxy hóa hợp chất có công thức (II):



trong đó X, L, R¹, R², R³, n, Y và R⁴ là như được xác định ở trên và bước oxy hóa này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với ure hydro peroxit và trifloaxetic anhydrit.

Các phương án, dạng, mục đích, dấu hiệu, ưu điểm, khía cạnh và lợi ích khác được bộc lộ trong bản mô tả này.

Mô tả chi tiết sáng chế

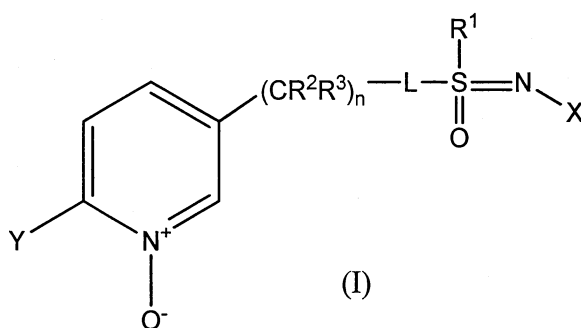
Để hiểu rõ hơn cách thức thực hiện sáng chế, các các phương án cụ thể sẽ được trình bày dưới đây và ngôn ngữ cụ thể sẽ được sử dụng để mô tả chúng. Tuy nhiên, cần hiểu rằng phạm vi của sáng chế không dự định chỉ giới hạn ở các phương án này, các biến đổi và cải biến khác trong sáng chế được minh họa, và

các ứng dụng khác về cách thức thực hiện sáng chế như được minh họa trong bản mô tả này được coi là thông thường đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Nếu không có giới hạn cụ thể nào khác, thuật ngữ alkyl (bao gồm các thuật ngữ dẫn xuất như alkoxy) như được nêu trong bản mô tả bao gồm các nhóm mạch thẳng, mạch nhánh, và vòng. Do đó, các nhóm alkyl thường là metyl, etyl, 1-metyletyl, propyl, 1,1-dimetyletyl, và xyclopropyl. Thuật ngữ halogen bao gồm flo, clo, brom và iot.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều chất đồng phân lập thể. Các chất đồng phân lập thể khác nhau bao gồm cả chất đồng phân hình học, chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân đối ảnh. Do đó, các hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này có thể bao gồm cả hỗn hợp raxemic, các chất đồng phân lập thể riêng rẽ và hỗn hợp có hoạt tính quang học. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu được rằng một chất đồng phân lập thể có thể có hoạt tính mạnh hơn so với các chất khác. Các chất đồng phân lập thể riêng rẽ và hỗn hợp có hoạt tính quang học có thể được điều chế bằng các quy trình tổng hợp chọn lọc, quy trình tổng hợp thông thường nhờ sử dụng các chất ban đầu được phân giải hoặc bằng các quy trình phân giải thông thường.

Theo một phương án, sáng chế đề cập tới quy trình tạo ra hợp chất pyridin sulfoximin đã được oxy hóa ở N có công thức (I):



trong đó:

X là NO₂, CN, COOR⁴ hoặc CONH₂;

L là liên kết đơn hoặc R¹, S và L cùng nhau là vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh;

R¹ là (C₁-C₄) alkyl;

R² và R³ độc lập là hydro, metyl, etyl, flo, clo hoặc brom;

n là số nguyên từ 0 đến 3;

Y là (C_1-C_4) haloalkyl, F, Cl, Br, hoặc I; và

R^4 là (C_1-C_3) alkyl.

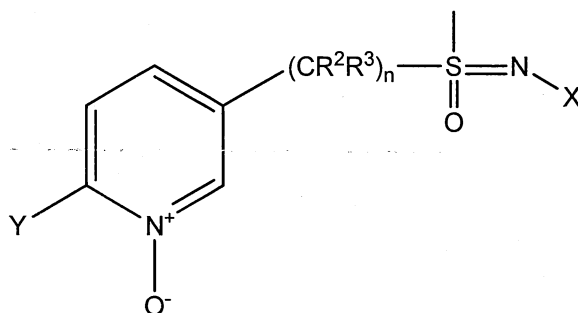
Các dạng hợp chất có công thức (I) cụ thể hơn, nhưng không có tính giới hạn, bao gồm các loại sau:

(1) Hợp chất có công thức (I) trong đó X là NO_2 , CN hoặc $CONH_2$.

(2) Hợp chất có công thức (I) trong đó Y là CF_3 hoặc Cl.

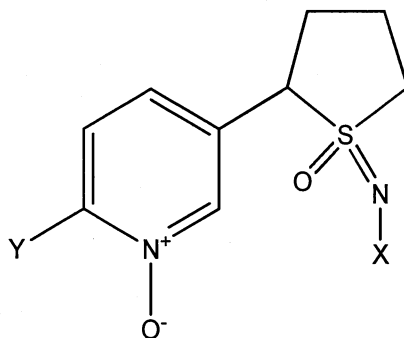
(3) Hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 và R^3 độc lập là hydro, methyl hoặc ethyl.

(4) Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là CH_3 và L là liên kết đơn, tức là có cấu trúc:



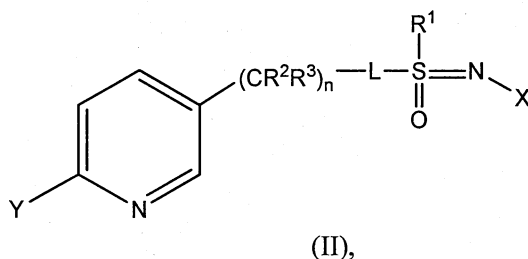
trong đó $n=1-3$.

(5) Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 , S và L cùng nhau tạo ra vòng có 5 cạnh bão hòa và n bằng 0, tức là có cấu trúc:

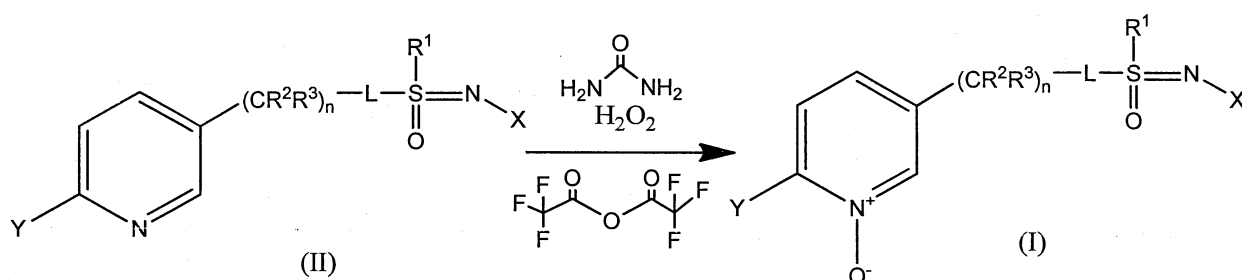


Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu được rằng có thể có một hoặc nhiều dạng kết hợp của các loại hợp chất có công thức (I) nêu trên và chúng đều nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Theo một khía cạnh, quy trình tạo ra hợp chất sulfoximin đã được oxy hóa ở N có công thức (I) trong đó X, L, R¹, R², R³, n, Y và R⁴ là như được xác định ở trên bao gồm bước oxy hóa các hợp chất có công thức (II):



trong đó X, L, R¹, R², R³, n, Y và R⁴ là như được xác định ở trên, bằng cách bổ sung ure hydro peroxit và trifloaxetic anhydrit theo sơ đồ phản ứng dưới đây:

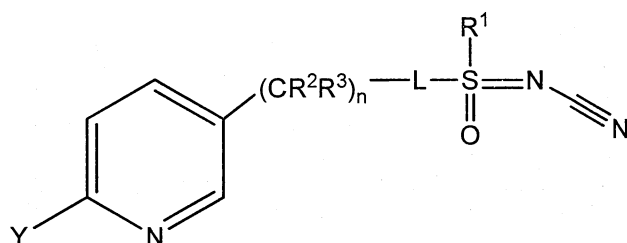


Theo một phương án, bước oxy hóa được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C. Theo một phương án minh họa khác, bước oxy hóa có thể được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng và áp suất môi trường, nhưng việc sử dụng các nhiệt độ và áp suất cao hơn hoặc thấp hơn, nếu muốn, vẫn được xem xét.

Ví dụ không giới hạn về các dung môi có thể được sử dụng bao gồm các dung môi phân cực như điclorometan, tetrahydrofuran, etyl axetat, axeton, đimetylformamit, axetonitril, và đimetyl sulfoxit.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (II) được trộn với ure hydro peroxit và dung môi và được khuấy. Tiếp đó, trifloaxetic anhydrit được bổ sung vào hỗn hợp thu được, sau đó tiếp tục khuấy cho tới khi tất cả hoặc phần lớn chất ban đầu được sử dụng. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa và cô trong chân không. Tiếp đó, chất rắn còn lại được cho vào dung môi thích hợp, như THF (tetrahydrofuran), và được rửa, và pha hữu cơ được làm khô, lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất tương ứng có công thức (I). Tuy nhiên, nhận thấy rằng các bước nêu trên là không bị giới hạn, và các biến đổi và bổ sung vào các bước này có thể có mặt và được xem xét.

Mô tả chi tiết hơn về quy trình tạo ra hợp chất có công thức (II) trong đó X là NO_2 , CN, hoặc COOR^4 và L, R^1 , R^2 , R^3 , n, Y và R^4 là như được xác định ở trên được tìm thấy trong các Patent Mỹ số 7,678,920 và 7,687,634. Nội dung của các tài liệu viện dẫn này được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Quy trình tạo ra các hợp chất có công thức (II) trong đó X là CONH_2 và L, R^1 , R^2 , R^3 , n, Y và R^4 là như được xác định ở trên có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách tạo ra hợp chất có công thức (II) trong đó X là CN và L, R^1 , R^2 , R^3 , n, Y và R^4 là như được xác định ở trên, tức là có cấu trúc sau:

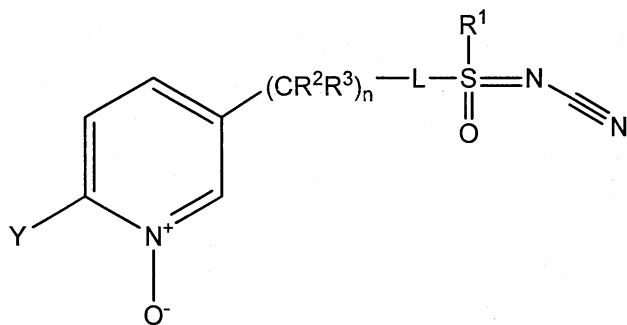


và cho nó tham gia vào phản ứng thủy phân axit. Ví dụ không giới hạn về các axit có thể được sử dụng trong phản ứng này bao gồm axit sulfuric, axit clohydric, axit phosphoric, axit trifloaxetic, và axit nitric.

Theo một phương án, phản ứng thủy phân axit được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 90°C và ở áp suất môi trường, nhưng việc sử dụng các nhiệt độ và áp suất cao hơn hoặc thấp hơn, nếu muốn, vẫn được xem xét.

Ví dụ không giới hạn về các dung môi có thể được sử dụng trong phản ứng thủy phân axit bao gồm các dung môi phân cực như điclorometan, tetrahydrofuran, ethyl axetat, axeton, dimethylformamit, axetonitril, và dimethyl sulfoxit.

Theo phương pháp khác, quy trình tạo ra hợp chất sulfoximin đã được oxy hóa ở N có công thức (I) trong đó X là CONH_2 và L, R^1 , R^2 , R^3 , n, Y và R^4 là như được xác định ở trên có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách tạo ra hợp chất có công thức (I) theo quy trình oxy hóa nêu trên trong đó X là CN và L, R^1 , R^2 , R^3 , n, Y và R^4 là như được xác định ở trên, tức là có cấu trúc sau:



và cho nó tham gia vào phản ứng thủy phân axit. Ví dụ không giới hạn về các axit có thể được sử dụng trong phản ứng này bao gồm axit sulfuric, axit clohydric, axit phosphoric, axit trifloaxetic, và axit nitric.

Theo một phương án, phản ứng thủy phân axit được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 90°C và ở áp suất môi trường, nhưng việc sử dụng các nhiệt độ và áp suất cao hơn hoặc thấp hơn, nếu muốn, vẫn được xem xét.

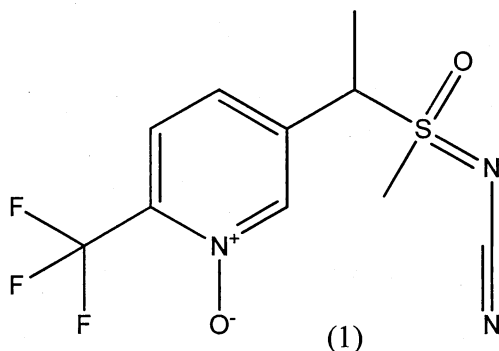
Ví dụ không giới hạn về các dung môi có thể được sử dụng trong phản ứng thủy phân axit bao gồm các dung môi phân cực như điclorometan, tetrahydrofuran, etyl axetat, axeton, đimetylformamit, axetonitril, và đimetyl sulfoxit.

Ví dụ thực hiện sáng chế

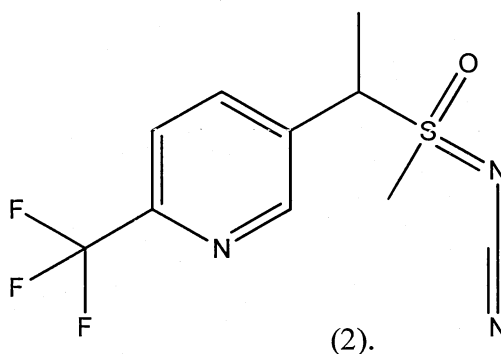
Các ví dụ dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa và không được đưa ra nhằm giới hạn sáng chế đã bộc lộ trong bản mô tả này ở các phương án đã nêu trong các ví dụ này.

Các chất ban đầu, chất phản ứng và dung môi thu được từ các nguồn thương mại được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Các phân tử được đưa ra ở dạng các tên gọi đã biết của chúng, được gọi tên theo chương trình gọi tên trong ISIS Draw, ChemDraw hoặc ACD Name Pro. Nếu các chương trình này không thể gọi tên được phân tử, thì phân tử được gọi tên bằng cách sử dụng quy tắc gọi tên thông thường.

Ví dụ 1: Điều chế [metyl(oxido){1-[1-oxido-6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-λ⁶-sulfanylidene]xyanamit (1):



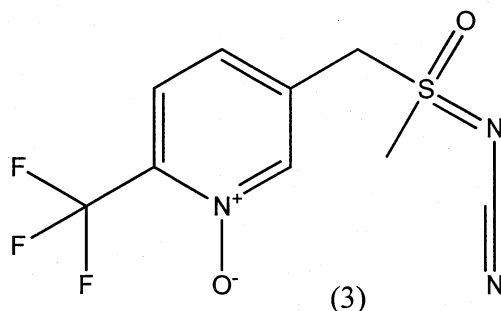
Trifloaxetic anhydrit (TFAA) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp chứa {1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}(metyl)oxido- λ^4 -sulfanylidēnexyanamit (2) và ure hydro peroxit trong 10 mL axetonitril, trong điều kiện N_2 , ở nhiệt độ trong phòng. {1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}(metyl)oxido- λ^4 -sulfanylidēnexyanamit (2) thường được biết là sulfoxaflor và có cấu trúc sau:



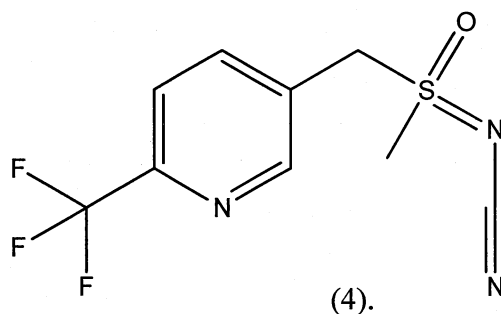
Quan sát thấy hỗn hợp phản ứng tỏa nhiệt ở khoảng 8°C và hỗn hợp trở nên đồng nhất khi TFAA được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút, việc phân tích sắc ký bản mỏng (thin layer chromatography - TLC) thực hiện với tỷ lệ 1:1 bao gồm hexan trên axeton chỉ ra rằng tỷ lệ của hợp chất (1) trên hợp chất (2) khoảng 2:1. Sau 2 giờ, phân tích sắc ký bản mỏng trong các điều kiện đã nêu trên chỉ ra rằng chỉ còn lại một lượng rất nhỏ hợp chất (2). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, xuất hiện phần kết tủa màu trắng và hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu thủy tinh trung gian, rửa bằng CH_3CN (axetonitril). Tiếp đó, dịch lọc thu được được cô trong chân không. Chất rắn sau khi cô trong chân không được cho vào 30 mL THF, và được rửa bằng hai lần thể tích dung dịch natri thiosulfat bão hòa, mỗi lần 10 mL và một lần thể tích 10 mL dung dịch NaCl bão hòa. Pha hữu cơ thu được được làm khô bằng $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{MgSO}_4$, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra 0,82 g sáp màu

vàng nhạt. Chất thô được hòa tan trong axeton và được sắc ký bằng sắc ký nhanh nhờ sử dụng hệ thống sắc ký nhanh Teledyne-Isco CombiFlash Companion® (Isco, Inc., Lincoln, Nebraska) có gắn cột RediSep silicagel 40 g (Isco, Inc.). Phép sắc ký được thực hiện với tốc độ dòng 40 mL/phút, phát hiện ở 254 nm (kiểm tra ở 280 nm), và hexan và axeton được sử dụng làm các dung môi. Gradient tuyến tính được sử dụng bắt đầu ở 75% hexan/25% axeton trong hai phút và dịch chuyển thành 100% axeton trong thời gian 14 phút và tiếp đó, tiếp đó được duy trì ở 100% axeton trong 8 phút. Quá trình phân lập sản phẩm chính thu được 0,178 g (hiệu suất 34%) hợp chất (1) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,58 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, $J = 8,4$), 7,61 (d, 1H, $J = 8,4$), 5,22 (q, 1H, $J = 7,2$), 3,38/3,46 (two singlets, 3H), 1,80 (d, 3H, $J = 7,2$). MS: (ES^+) 294 ($\text{M}+\text{H}$); (ES^-) 292 ($\text{M}-\text{H}$).

Ví dụ 2: Điều chế [metyl(oxido){[1-oxido-6-(triflometyl)pyridin-3-yl]metyl}- λ^6 -sulfanylidene]xyanamit (3):

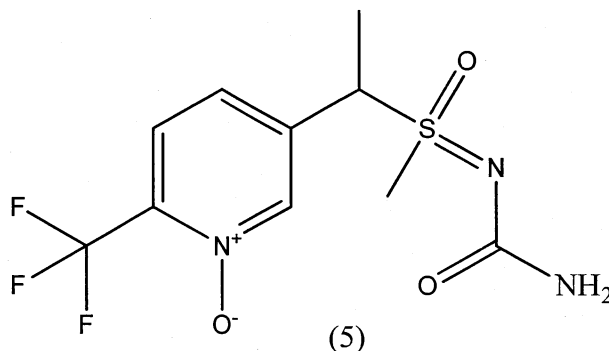


Bình đáy tròn, 3 cổ dung tích 50 mL có gắn thanh khuấy từ và nhiệt kế được nạp [(6-triflometylpyridin-3-yl)metyl](metyl)oxido- λ^4 -sulfanylidene xyanamit (4), CH_2Cl_2 và ure hydro peroxit. [(6-triflometylpyridin-3-yl)metyl](metyl)oxido- λ^4 -sulfanylidene xyanamit (4) có cấu trúc sau:



Hỗn hợp thu được được làm lạnh trong bể nước đá ở nhiệt độ dưới 5°C và cho từng giọt phản ứng với trifloacetic anhydrit (TFAA). Quan sát thấy hỗn hợp phản ứng được tỏa nhiệt ở khoảng 8°C khi TFAA được bổ sung vào. Sau đó hỗn hợp này được giữ trong 60 phút ở nhiệt độ 0-5°C, tiến hành phân tích sắc ký bản mỏng (TLC) với tỷ lệ 1:1 bao gồm hexan trên axeton nhận thấy rằng có mặt hợp chất (4) là chủ yếu. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng, tiến hành lại phân tích sắc ký bản mỏng và nhận thấy rằng có mặt hợp chất (4) là chủ yếu. Hỗn hợp phản ứng được cho phản ứng với 3 mL CH₃CN (axetonitril) khan để hòa tan chất không tan có mặt trong hỗn hợp phản ứng. Sau khoảng 3 giờ, tiến hành lại phân tích sắc ký bản mỏng và nhận thấy hỗn hợp chứa với tỷ lệ khoảng 3:1 gồm hợp chất (4) trên hợp chất (3) cần phản ứng để tạo ra một vài sản phẩm với lượng rất nhỏ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, tiếp tục phân tích sắc ký bản mỏng để chứng tỏ rằng hợp chất 4 không còn trong hỗn hợp phản ứng. Ngoài ra, sự xuất hiện của hợp chất (3) với lượng rất nhỏ và chất phân cực mạnh với lượng lớn chứng tỏ đó là *N*-oxit-ure. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu thủy tinh trung bình, rửa bằng CH₂Cl₂ (điclorometan). Dịch lọc thu được được cô trong chân không, được pha loãng bằng 30 mL THF và được rửa hai lần thể tích dung dịch natri thiosulfat bão hòa, mỗi lần 10 mL. Pha hữu cơ thu được được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra 1,33 g dầu màu vàng. Chất thô được hòa tan trong axeton và được sắc ký bằng sắc ký nhanh sử dụng hệ thống sắc ký nhanh Teledyne-Isco CombiFlash Companion® (Isco, Inc., Lincoln, Nebraska) có gắn cột RediSep silicagel 40 g (Isco, Inc.). Phép sắc ký được thực hiện với tốc độ dòng 40 mL/phút, phát hiện ở 280 nm (kiểm tra ở 254 nm), và hexan và axeton được sử dụng làm các dung môi. Gradient tuyến tính được sử dụng bắt đầu ở 75% hexan/25% axeton trong hai phút và dịch chuyển thành 100% axeton trong thời gian 14 phút và tiếp đó, được duy trì ở 100% axeton trong 8 phút. Quá trình phân lập hợp chất (3) tạo ra 75 mg (hiệu suất 14%) chất rắn màu nâu nhạt có các đặc tính sau: điểm nóng chảy: 201-203°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, *J* = 8,1), 7,52 (d, 1H, *J* = 8,1), 4,63 (s, 2H), 3,02 (s, 3H); MS (ES⁻) 278 (M-H).

Ví dụ 3: Điều chế 1-[metyl(oxido){1-[1-oxido-6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}-λ⁶-sulfanylidene]ure (5):



Hỗn hợp chứa hợp chất (1) (quá trình điều chế chúng được mô tả trong Ví dụ 1 nêu trên) trong 5 mL axetonitril được cho phản ứng với hai giọt axit sulfuric đậm đặc. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút, tiến hành phân tích sắc ký bản mỏng (TLC) với tỷ lệ 1:1 gồm hexan trên axeton chỉ ra rằng chỉ có hợp chất (1) có mặt trong phần đã pha loãng bằng dung dịch chứa CH₂Cl₂ và MeOH với tỷ lệ 1:1. Tiếp đó, hai giọt axit sulfuric đậm đặc được bổ sung tiếp vào hỗn hợp phản ứng. Sau khoảng 3 giờ, phân tích sắc ký bản mỏng chỉ ra rằng vẫn chỉ có mặt hợp chất (1). LC-MS chỉ ra một lượng rất nhỏ, khoảng 7%, sản phẩm với lượng chính xác của hợp chất (5), nhưng vẫn có khoảng 85% hợp chất (1). Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cho phản ứng với 0,5 mL H₂O và ba giọt axit sulfuric đậm đặc. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 21 giờ, phân tích HPLC không nhận thấy có sự thay đổi trong hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng, bị đục ở giai đoạn này, được xử lý bằng hai giọt axit sulfuric đậm đặc, được làm ấm bằng súng tạo nhiệt, và để thu được đồng nhất. Tiếp đó, hỗn hợp được làm lạnh tới nhiệt độ trong phòng. Tiếp tục phân tích HPLC và nhận thấy vẫn chỉ có mặt chủ yếu hợp chất (1). Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm bằng màn phủ tạo nhiệt. Sau khi khuấy ở 70°C trong 4 giờ, phân tích HPLC chứng tỏ rằng tất cả hợp chất (1) được phản ứng hết và có mặt một sản phẩm chính, phân cực mạnh. LC-MS chỉ ra rằng sản phẩm chính có khối lượng chính xác đối với hợp chất (5). Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới dòng N₂, và

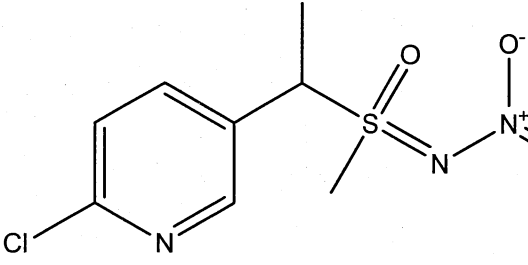
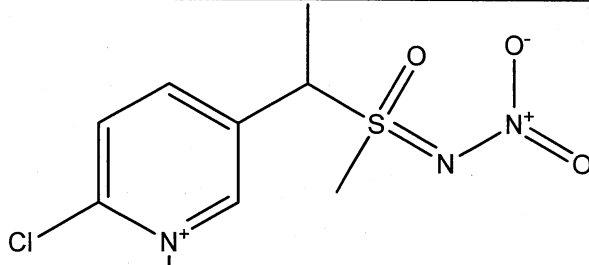
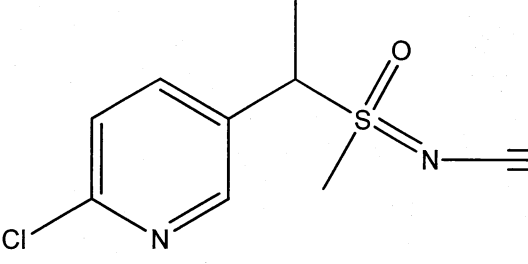
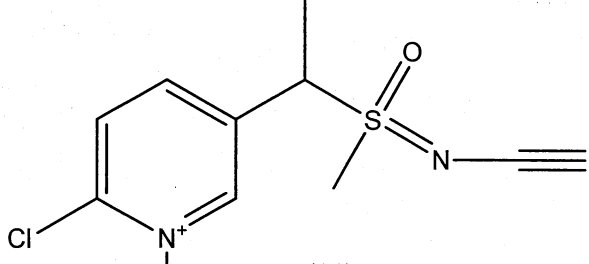
dầu được cho vào CH_3CN ấm và thổi nhiều lần cho đến khô. Cặn dầu màu vàng sẫm được hòa tan trong isopropanol nóng và dung dịch được cho vào tủ lạnh.

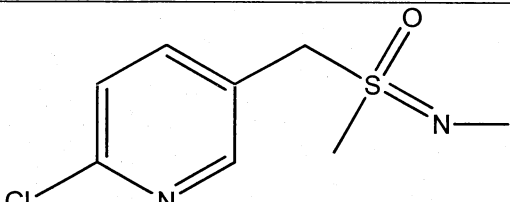
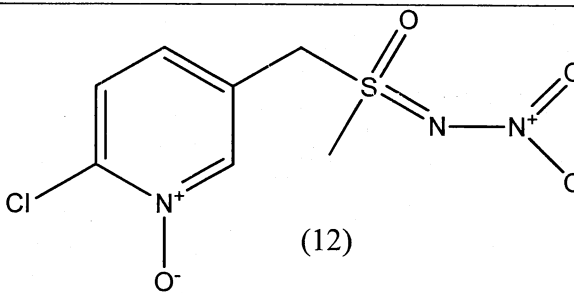
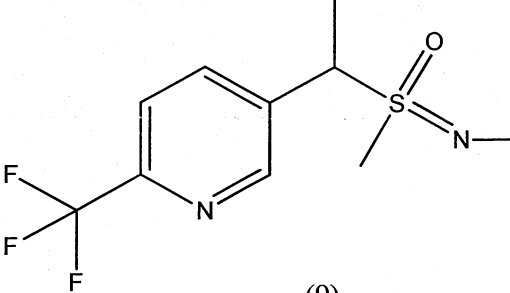
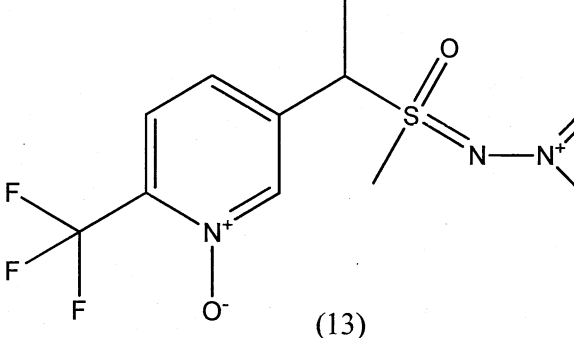
Tinh thể hoặc chất rắn không tạo ra sau 3 ngày để trong tủ lạnh. Tiếp đó, dung môi được loại bỏ bằng dòng N_2 và phần cặn được hòa tan trong CH_2Cl_2 kèm theo lượng metanol rất nhỏ. Tiếp đó, phần cặn được sắc ký bằng sắc ký nhanh nhờ sử dụng hệ thống sắc ký nhanh Teledyne-Isco CombiFlash Companion® (Isco, Inc., Lincoln, Nebraska) có gắn cột RediSep silicagel 12 g (Isco, Inc.). Phép sắc ký được thực hiện với tốc độ dòng 30 mL/phút, phát hiện ở 254 nm, và điclometan và điclometan với 10% metanol được sử dụng làm các dung môi. Gradient theo từng bước như sau được sử dụng: 100% điclometan trong 2 phút; 80% điclometan/20% điclometan/10% metanol trong 2 phút; 60% điclometan/40% điclometan/10% metanol trong 2 phút; 40% điclometan/60% điclometan/10% metanol trong 2 phút; 20% điclometan/80% điclometan/10% metanol trong 2 phút; và 100% điclometan/10% metanol trong 4 phút. Các phân đoạn chứa sản phẩm chính được gom lại và được cô trong chân không để tạo ra 94 mg bột màu nâu. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,53 (dd, $J = 4,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,4, 5,5$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,5, 4,3$ Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,99 (dq, $J = 13,9, 7,0$ Hz, 1H), 3,22 – 3,08 (m, 3H), 1,73-1,67 (m, 3H). ESI MS (m/z) 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Các ví dụ 4-7

Các hợp chất (10), (11), (12) và (13) ở các Ví dụ 4-7 tương ứng, được thể hiện trong Bảng I dưới đây. Các hợp chất (6), (7), (8) và (9) (cũng được thể hiện trong Bảng I dưới đây) được oxy hóa bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã nêu trên ở Ví dụ 1 và 2 để thu được các hợp chất (10), (11), (12) và (13) tương ứng.

Bảng I

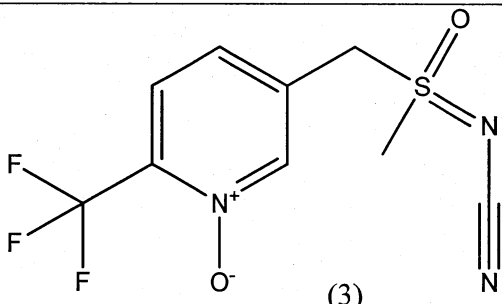
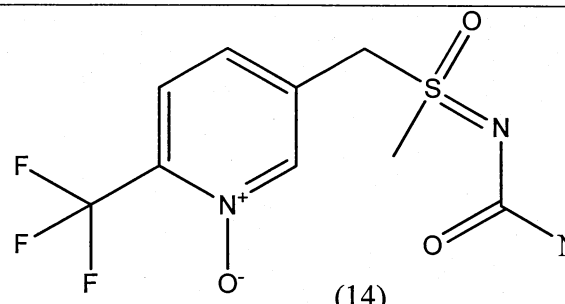
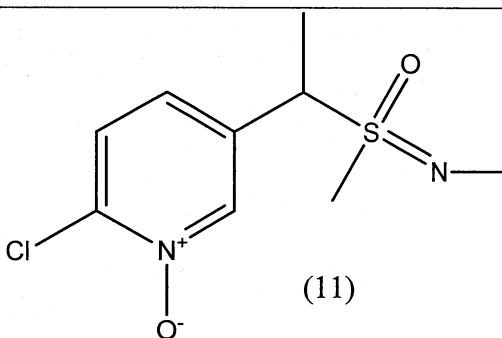
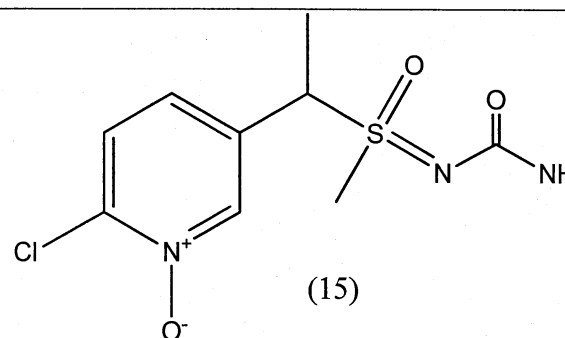
Hợp chất ban đầu	Hợp chất đã được oxy hóa
 (6)	 (10) Tìm thấy: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang) δ 8,63-8,61 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,53-7,41 (m, 1H), 5,37-5,32 (m, 1H), 3,66 (s, 1,28H), 3,63 (s, 1,74H), 1,82-1,79 (m, 3H). ESI MS (m/z) 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 278 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
 (7)	 (11) Tìm thấy: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang) δ 8,59 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,48 (dt, $J = 8,6, 1,9$ Hz, 1H), 5,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,46 (s, 1,1H), 3,44 (s, 1,9H), 1,80 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). ESI MS (m/z) 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 258 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

 (8)	 (12) Tìm thấy: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H). ESI MS (m/z) 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 264 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
 (9)	 (13) Tìm thấy: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang) 8,63-8,61 (m, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 5,43-5,39(m, 1H), 3,71 (s, 1,4H), 3,67 (s, 1,6H), 1,99-1,82 (m, 3H). ESI MS (m/z) 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 312 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Các ví dụ 8-9

Các hợp chất (14) và (15) của các Ví dụ 8-9 tương ứng, được thể hiện trong Bảng II dưới đây. Các hợp chất (3) và (11) (cũng được thể hiện trong Bảng II dưới đây) được thủy phân bằng axit bằng cách sử dụng quy trình tương tự như quy trình đã nêu trên ở Ví dụ 3 để thu được các hợp chất (14) và (15) tương ứng.

Bảng II

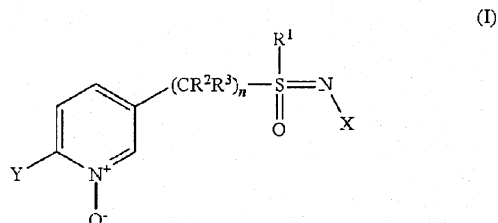
Hợp chất ban đầu	Hợp chất đã được thủy phân bằng axit
 (3)	 (14) Tìm thấy: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,14 (s, 3H). ESI MS (m/z) 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
 (11)	 (15) Tìm thấy: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang) 8,56-8,55 (m, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 6,37 (bs, 1H), 6,08 (bs, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 3,16 (s, 1,4H), 3,15 (s, 1,6H), 1,71-1,68 (m, 3H). ESI MS (m/z) 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Mặc dù sáng chế được minh họa và mô tả chi tiết trong phần mô tả nêu trên, song chúng được xem là nhằm mục đích minh họa và không bị giới hạn theo

cách thông thường, cần hiểu rằng một số phương án nhất định được đưa ra và được mô tả và toàn bộ các biến đổi và cải biến vẫn thuộc phạm vi của sáng chế cần được bảo hộ. Cần hiểu rằng việc sử dụng các từ như tốt hơn, tốt hơn là, tốt hơn nữa, được ưu tiên hoặc tốt hơn nữa dùng trong phần mô tả nêu trên nhằm chỉ ra rằng dấu hiệu cần mô tả có thể là mong muốn hơn, mặc dù nó có thể không cần thiết và các phương án không bao gồm chúng có thể được bao hàm trong phạm vi của sáng chế, phạm vi này cần được xác định bởi phần yêu cầu bảo hộ kèm theo dưới đây. Khi đọc phần yêu cầu bảo hộ, gợi ý rằng khi các từ như “một” “ít nhất một,” hoặc “ít nhất một phần” được sử dụng trong đó là không nhằm hạn chế điểm yêu cầu bảo hộ chỉ ở một mục nếu không có chỉ dẫn cụ thể theo nghĩa đối lập trong điểm yêu cầu bảo hộ đó. Khi thuật ngữ “ít nhất một phần” và/hoặc “một phần” được sử dụng trong mục đó thì có thể bao gồm một phần mục và/hoặc toàn bộ mục nếu không có chỉ dẫn cụ thể theo nghĩa đối lập.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình tạo ra hợp chất sulfoximin đã được oxy hóa ở N có công thức (I):



trong đó:

X là NO₂, CN, COOR⁴ hoặc CONH₂;

R¹ là (C₁-C₄) alkyl;

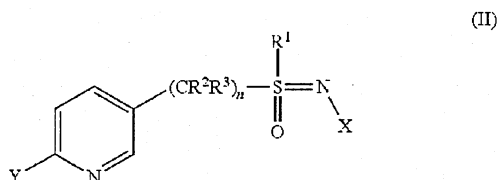
R² và R³ độc lập là hydro, metyl, etyl, flo, clo hoặc brom;

n là số nguyên từ 0 đến 3;

Y là (C₁-C₄) haloalkyl, F, Cl, Br, hoặc I; và

R⁴ là (C₁-C₃) alkyl;

trong đó quy trình này bao gồm bước oxy hóa hợp chất có công thức (II):



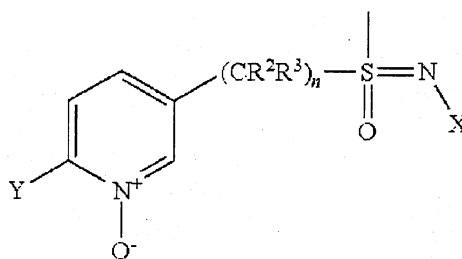
trong đó X, R¹, R², R³, n, Y và R⁴ là như được xác định ở trên và bước oxy hóa này bao gồm việc xử lý hợp chất có công thức (II) bằng ure hydro peroxit và trifloaxetic anhydrit.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó X là NO₂, CN hoặc CONH₂.

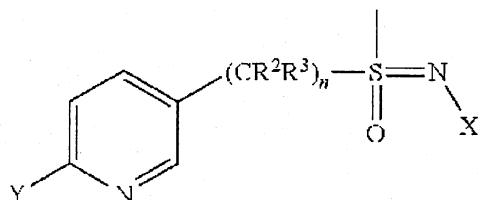
3. Quy trình theo điểm 1, trong đó Y là CF₃ hoặc Cl.

4. Quy trình theo điểm 1, trong đó R² và R³ độc lập là hydro, metyl hoặc etyl.

5. Quy trình theo điểm 1, trong đó X, R², R³, n, Y và R⁴ là như được xác định ở trên, R¹ là CH₃, n=1-3, hợp chất có công thức (I) có cấu trúc:



và hợp chất có công thức (II) có cấu trúc:

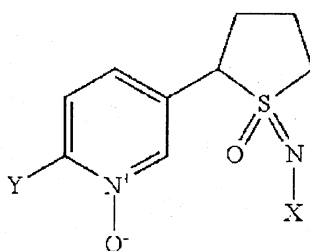


6. Quy trình theo điểm 5, trong đó X là NO₂, CN hoặc CONH₂, Y là (C₁-C₄) haloalkyl, và R² và R³ độc lập là hydro, metyl, etyl, flo, clo hoặc brom.

7. Quy trình theo điểm 6, trong đó X là NO₂, CN hoặc CONH₂, Y là CF₃, và R² và R³ độc lập là hydro, metyl hoặc etyl.

8. Quy trình tạo ra hợp chất sulfoximin đã được oxy hóa ở N có công thức (I):

(I)



trong đó:

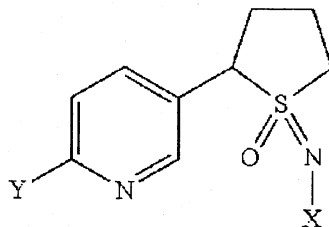
X là NO₂, CN, COOR¹ hoặc CONH₂;

Y là (C₁-C₄) haloalkyl, F, Cl, Br, hoặc I; và

R¹ là (C₁-C₄) alkyl;

trong đó quy trình này bao gồm bước oxy hóa hợp chất có công thức (II):

(II)



trong đó X, Y và R¹ là như được xác định ở trên và bước oxy hóa này bao gồm việc xử lý hợp chất có công thức (II) bằng ure hydro peroxit và trifloaxetic anhydrit.

9. Quy trình theo điểm 1, trong đó bước oxy hóa được thực hiện trong dung môi phân cực.

10. Quy trình theo điểm 9, trong đó trong đó dung môi phân cực được chọn từ nhóm bao gồm điclorometan, tetrahydrofuran, etyl axetat, axeton, dimetylformamit, axetonitril, và dimetyl sulfoxit.