



(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)



1-0028813

(51)⁸ C07D 401/12; C07D 237/20

(13) B

(21) 1-2017-04679

(22) 10/05/2016

(86) PCT/EP2016/060461 10/05/2016

(87) WO2016/180833 17/11/2016

(30) 62/159,392 11/05/2015 US; 15169166.4 26/05/2015 EP

(45) 25/07/2021 400

(43) 25/01/2018 358A

(73) BASF SE (DE)

Carl-Bosch-Str. 38, 67056 Ludwigshafen am Rhein, Germany

(72) KLAUBER, Eric George (US); RACK, Michael (DE); GOETZ, Roland (DE);
SÖRGEL, Sebastian (DE).

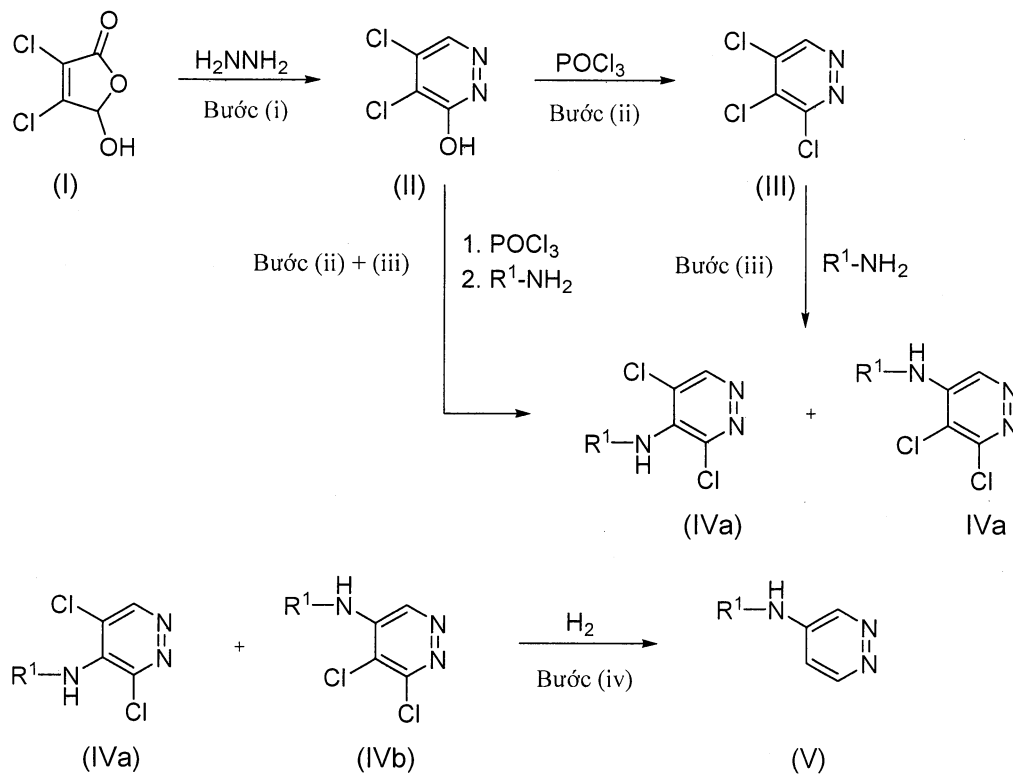
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT 4-AMINO-PYRIDAZIN

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất pyridazin amin có công thức V, và quy trình điều chế các hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa, IVb, hoặc hỗn hợp của chúng. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến các hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa, IVb, hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó nhóm amino là nhóm etyl-amino.

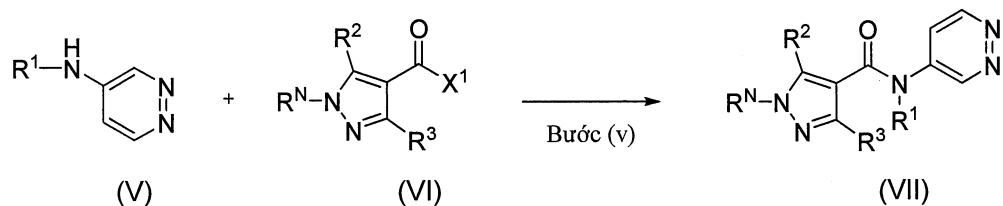
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất pyridazin amin có công thức V theo trình tự phản ứng sau đây:



Trong sơ đồ trên và sơ đồ sau đây, bước (i) biểu diễn sự chuyển hóa của axit mucocloric I thành hợp chất có công thức II, bước (ii) biểu diễn sự chuyển hóa của hợp chất có công thức II thành hợp chất triclopyridazin có công thức III, bước (iii) biểu diễn sự chuyển hóa của hợp chất triclopyridazin có công thức III thành hỗn hợp của các hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa và IVb, và bước (iv) biểu diễn sự chuyển hóa của hỗn hợp của các hợp chất có công thức IVa và IVb thành hợp chất pyridazin có công thức V. Được nhấn mạnh rằng các bước (ii) và (iii) cũng có thể được hoàn thiện bằng phản ứng một bình, được chỉ ra bằng cách tham khảo đến các bước (ii) + (iii) trong sơ đồ trên.

Các hợp chất pyridazin amin thu được có công thức V có thể được phản ứng với các hợp chất có công thức VI để tạo thành các hợp chất có công thức VII theo sơ đồ phản ứng sau đây:



Sau đây đề cập đến bước phản ứng này là bước (v).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất pyridazin amin, cụ thể là các hợp chất pyridazin amin với nhóm amino ở vị trí 4 của gốc pyridazin, là các chất trung gian đa năng để điều chế các chất hóa học dẫn xuất từ pyridazin, như các hợp chất trong lĩnh vực dược phẩm và hóa nông. Ví dụ, các hợp chất pyridazin amin là tâm điểm của nghiên cứu cho các dược phẩm, đó là, ví dụ, thích hợp để điều trị bệnh sa sút trí tuệ do Alzheimer, trầm cảm, giảm huyết áp và lo lắng. Ngoài ra, các hợp chất pyridazin amin là các chất trung gian đa năng để điều chế các thuốc trừ sâu với gốc pyridazin, như các hợp chất 4-pyrazol-N-pyridazinamit, là các hợp chất đã biết là đặc biệt hữu dụng để chống lại các sinh vật gây hại không có xương sống (xem WO 2009/027393, WO 2010/034737, WO 2010/034738, và WO 2010/112177).

Đối với các ứng dụng cụ thể, các hợp chất pyridazin amin là mong muốn, mà các hợp chất này không bao gồm bất kỳ phần tử thế nào khác với phần tử thế amino, đặc biệt là các hợp chất pyridazin amin, mà không được thế tiếp bởi các phần tử thế halogen, ví dụ clo. Tuy nhiên, các phần tử thế clo thường có mặt trong các hợp chất pyridazin amin, vì vật liệu khởi đầu điển hình để điều chế các hợp chất này bằng phản ứng thế ái nhân với hợp chất amin là 3,4,5-triclopyridazin.

Từ thực tế nêu trên, có nhu cầu tìm ra quy trình loại halogen hiệu quả, nhờ đó các hợp chất diclopyridazin amin có thể được chuyển hóa thành các hợp chất pyridazin amin. Cụ thể là, có nhu cầu tìm ra quy trình mà có hiệu suất được cải thiện. Trên cơ sở sự biến đổi tiếp theo của các pyridazin amin thu được, còn có mong muốn thực hiện phản ứng mà không cần thêm nước.

Đã biết trong tình trạng kỹ thuật rằng việc loại halogen của các hợp chất diclopyridazin amin cụ thể có thể được thực hiện bằng phản ứng hydro hóa/loại halogen với sự có mặt của hydro và chất xúc tác hydro hóa. Tình trạng kỹ thuật gợi ý rằng sự hydro hóa/loại halogen của các hợp chất pyridazin amin được thực hiện với sự có mặt

của bazơ. Trong trường hợp này, tham khảo WO 2011/038572; Journal of Heterocyclic Chemistry, 21(5), 1389-92; 1984; WO 2009/152325; US 4,728,355; WO 2011/124524; WO 2010/049841; WO 2013/142269; US 6,258,822; và WO 2001/007436. Ví dụ, WO 2011/038572 bộc lộ việc loại halogen của hỗn hợp của 3,5-diclo-4-pyridazinamin và 5,6-diclo-4-pyridazinamin bằng cách cho phản ứng hỗn hợp với hydro với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa (Pd/C) và bazơ (natri hydroxit).

Đây là lí do tại sao bazơ được thêm vào để tránh gây độc do xúc tác do sự tạo thành HCl trong phản ứng. Điều này được giải thích bởi F. Chang et al. trong tài liệu Bull. Korean Chem. Soc. 2011, 32(3), 1075, bài báo liên quan đến việc loại halogen của các halogenua thơm được xúc tác bởi Pd. Được bộc lộ rằng HCl sản xuất bằng cách loại clo có xu hướng bị hấp thụ lên cacbon hoạt tính, dẫn đến sự gây độc tăng lên của Pd/C, và do đó hữu hiệu để bổ sung một số bazơ để loại HCl. Cũng được bộc lộ thêm rằng sự chuyển hóa trong phản ứng loại clo có thể tăng lên với sự có mặt của bazơ.

Tuy nhiên, việc thêm bazơ là không có lợi, đặc biệt là đối với quy trình áp dụng công nghiệp. Trước hết, hóa chất bổ sung là đòi hỏi cho phản ứng, đó là bazơ, mà khiến quy trình phức tạp hơn. Thứ hai, sự có mặt của bazơ khiến việc phục hồi chất xúc tác khó khăn. Cụ thể là, khi lọc chất xúc tác hydro hóa ra sau phản ứng, các muối clorua thu được từ phản ứng của bazơ với HCl sẽ được lọc ra, khiến cho bánh lọc bao gồm cả chất xúc tác và muối clorua (ví dụ KCl và KHCO₃). Sau đó, quy trình làm sạch bổ sung được yêu cầu để phân lập lại chất xúc tác.

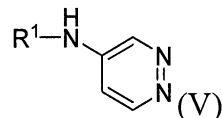
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình loại halogen của các hợp chất diclopyridazin amin, thích hợp để áp dụng công nghiệp.

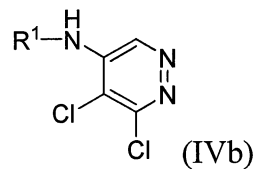
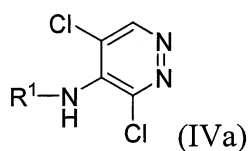
Cụ thể là, mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình, mà không yêu cầu việc thêm bazơ làm hóa chất bổ sung, và có lợi là chất xúc tác hydro hóa có thể được tái sinh sau phản ứng mà không cần tinh chế. Đồng thời, cũng mong đợi là có năng suất quy trình cao.

Mục đích trên đây đạt được bởi quy trình A như được mô tả ở đây và trong điểm độc lập 1 và các yêu cầu bảo hộ một cách trực tiếp hoặc gián tiếp phụ thuộc vào ngữ cảnh đó.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế do đó đề cập đến quy trình, mà sau đây được đề cập là quy trình A, để điều chế hợp chất pyridazin amin có công thức V hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó:



Bao gồm bước cho phản ứng (a) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (b) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (c) hỗn hợp của (a) và (b)



với hydro với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa, trong đó

R¹ là H, C₁-C₂-alkyl, hoặc C₁-C₂-alkoxy-C₁-C₂-alkyl.

Chú ý rằng bước phản ứng làm cơ sở cho quy trình A tương ứng với bước (iv) trong trình tự phản ứng trên đây.

Các tác giả sáng chế đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng việc loại halogen của các hợp chất diclopyridazin amin có thể được thực hiện mà không có chất khử HCl, tức là không có bazơ hoặc hóa chất khác thích hợp để liên kết HCl, và tuy vậy, sản phẩm mong muốn có thể thu được với hiệu suất cao. Chất xúc tác hydro hóa có thể được lọc ra một cách đơn giản sau phản ứng và có thể được tái sinh mà không cần tinh chế.

Ngoài ra, đã phát hiện được rằng chất khử HCl có thể được sử dụng theo cách có lợi sau khi loại bỏ chất xúc tác hydro hóa, sao cho hydro clorua được liên kết và không tự do ở dạng khí.

Khi chất khử HCl được sử dụng để loại bỏ chất xúc tác hydro hóa, nó được thấy là có lợi nếu chất khử HCl được cung cấp mà không có nước, vì điều này tạo thuận lợi cho việc làm sạch.

Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng hiệu suất của việc loại halogen của các hợp chất diclopyridazin amin phụ thuộc vào bản chất của phần tử thế amino. Liên quan đến việc này, đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng phản ứng có thể

được thực hiện theo cách có lợi với các hợp chất diclopyridazin amin, trong đó nhóm amino là nhóm etylamino.

Ngoài ra, các hợp chất diclopyridazin amin cũng là các hợp chất trung gian đa năng để điều chế các chất hóa học tốt dẫn xuất từ pyridazin, như các hợp chất trong lĩnh vực dược phẩm và hóa nông. Cụ thể là, các phần tử thế clo cho phép sự tạo dẫn xuất tiếp theo của gốc pyridazin, ví dụ, đưa vào các nhóm amino bổ sung bằng phản ứng thay thế ái nhân. Do đó, dải rộng các hợp chất là có từ các hợp chất diclopyridazin amin, vì không chỉ nhóm amin có thể phản ứng, ví dụ với dẫn xuất axit cacboxylic hoạt hóa, nhưng không chỉ các phần tử thế clo có thể được thay thế bởi các phần tử khác.

Do đó, có nhu cầu đối với quy trình hiệu quả để điều chế các hợp chất diclopyridazin amin.

Ngoài ra, có nhu cầu đối với việc cung cấp các hợp chất diclopyridazin amin, trong đó nhóm amino là nhóm etylamino, vì các hợp chất này hoặc hỗn hợp của chúng là được đặc biệt ưa thích làm chất trung gian để điều chế các thuốc trừ sâu và dược phẩm.

Diễn hình là, các hợp chất diclopyridazin amin được điều chế khởi đầu từ 3,4,5-triclopyridazin bằng phản ứng thế ái nhân với hợp chất amin.

Ví dụ, WO 2011/038572 mô tả việc điều chế hỗn hợp của 3,5-diclo-4-pyridazinamin và 5,6-diclo-4-pyridazinamin bằng cách cho phản ứng 3,4,5-triclopyridazin với khí amoniac trong thời gian phản ứng là 4 ngày. Phản ứng này cũng được mô tả trong US 4,728,355, trong đó phản ứng được thực hiện trong ống bịt kín ở nhiệt độ 120-130°C trong 5 ngày. Phản ứng được thực hiện ở 125°C trong 5 giờ, theo Tsukasa Kuraishi và các đồng tác giả. (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964, Vol. 1, pp. 42-47).

Các điều kiện phản ứng được mô tả trên đây cho phản ứng này đã chỉ ra rằng tình trạng kỹ thuật gợi ý rằng thời gian phản ứng lâu hoặc nhiệt độ cao là được yêu cầu cho phản ứng thế ái nhân, cả hai là không có lợi cho các quy trình thương mại.

Ngoài ra, việc điều chế các hợp chất diclopyridazin amin bằng cách cho phản ứng 3,4,5-triclopyridazin với hợp chất amin, là khác với từ amoniac, dường như được hoàn thành với các vấn đề khác.

WO 99/64402 bộc lộ phản ứng của 3,4,5-triclopyridazin với 3-amino-1-propanol làm chất ái nhân. Mặc dù phản ứng được thực hiện trong etanol sôi, hiệu suất của phản

ứng là rất thấp (chỉ 47,7 % sản phẩm thô), và việc tinh chế phức tạp bằng cách kết tinh được yêu cầu để phân lập sản phẩm phản ứng mong muốn.

WO 2012/098387 bộc lộ phản ứng của 3,4,5-triclopyridazin với 2-metylamino-ethanol làm chất ái nhân. Mặc dù amin bậc hai, là ái nhân hơn so với amin bậc một được sử dụng làm chất ái nhân, phản ứng không định lượng được và việc tinh chế phức tạp bằng sắc kí cột là được yêu cầu.

Donna L. Romero và các đồng tác giả (Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 39, No. 19, pp. 3769-3789) bộc lộ phản ứng của 3,4,5-triclopyridazin với isopropylamin làm chất ái nhân. Theo thông tin đã được đưa ra trong bài báo, phản ứng phải được thực hiện trong toluen hồi lưu, tức là ở nhiệt độ khoảng 110 °C. Ngoài ra, có yêu cầu sắc kí để tinh khiết.

Tương tự, WO 96/18628 bộc lộ phản ứng này, trong đó 3,4,5-triclopyridazin và isopropylamin được hồi lưu trong toluen trong ba giờ. Sắc kí cột được yêu cầu sau đó để phân lập hợp chất mong muốn 4-isopropylamino-3,5-diclopyridazin.

Do đó, các quy trình điều chế các diclopyridazin amin như được mô tả trong tình trạng kỹ thuật là không có lợi về mặt điều kiện phản ứng, hiệu suất, và/hoặc yêu cầu tinh khiết.

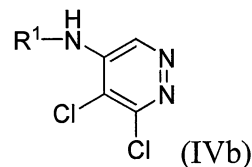
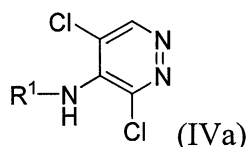
Ngoài ra, một bất lợi khác của các quy trình được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật là hợp chất kích thích 3,4,5-triclopyridazin phải được điều chế và được sử dụng làm vật liệu khởi đầu. Việc sử dụng 3,4,5-triclopyridazin là đặc biệt bất lợi ở quy mô thương mại.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế các hợp chất diclopyridazin amin, khắc phục được các nhược điểm về mặt điều kiện phản ứng, hiệu suất, và/hoặc yêu cầu tinh khiết là hiển nhiên từ tình trạng kỹ thuật hoặc các nhược điểm về việc sử dụng chất kích thích 3,4,5-triclopyridazin làm vật liệu khởi đầu.

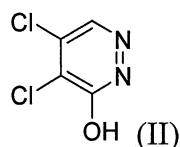
Liên quan đến vấn đề này, được đặc biệt quan tâm là việc đề xuất quy trình không phức tạp, mà thích hợp để mở rộng quy mô và cho hiệu suất thỏa đáng, tốt hơn là hiệu suất là lớn hơn 90%.

Mục đích trên đây đạt được bởi quy trình B như được mô tả ở đây và trong điều kiện độc lập 12 và các yêu cầu bảo hộ một cách trực tiếp hoặc gián tiếp phụ thuộc vào ngữ cảnh đó.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế do đó đề cập đến quy trình, mà sau đây được đề cập là quy trình B, để điều chế (a) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (b) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (c) hỗn hợp của (a) và (b)



trong phản ứng một bình bao gồm các bước
cho phản ứng hợp chất có công thức II



với POCl₃, và

cho phản ứng sản phẩm thô thu được với hợp chất amin R¹-NH₂ hoặc muối của nó,

trong đó R¹ là H, C₁-C₂-alkyl, hoặc C₁-C₂-alkoxy-C₁-C₂-alkyl.

Chú ý rằng phản ứng một bình làm cơ sở cho quy trình B tương ứng với các bước (ii)+(iii) trong tình tự phản ứng trên đây.

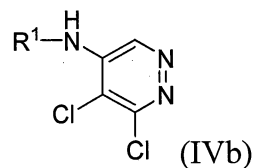
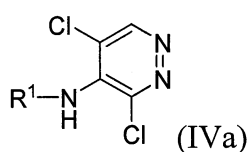
Đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng quy trình điều chế các hợp chất diclopyridazin amin không cần phải được khởi đầu từ 3,4,5-triclopyridazin. Thay vào đó, 3,4,5-triclopyridazin có thể được điều chế tại chỗ trong phản ứng một bình với hợp chất có công thức II là vật liệu khởi đầu. 3,4,5-triclopyridazin được tạo tại chỗ sau đó phản ứng trực tiếp với hợp chất amin để tạo thành các hợp chất diclopyridazin amin mong muốn.

Quy trình này đặc biệt có lợi vì các lí do về an toàn, vì nó không cần phải phân lập và sử dụng chất kích thích 3,4,5-triclopyridazin. Điều này khiến quy trình được ưa thích hơn cho các áp dụng công nghiệp. Ngoài ra, quy trình cũng kinh tế và thích hợp hơn để mở rộng quy mô.

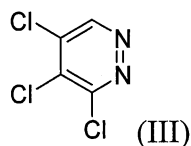
Ngoài ra, đã thấy là hiệu suất rất cao của các hợp chất diclopyridazin amin có thể đạt được bởi quy trình nêu trên, trong đó phản ứng của 3,4,5-triclopyridazin được tạo tại chỗ với hợp chất amin không yêu cầu các điều kiện phản ứng khắc nghiệt. Do hiệu suất cao, việc tinh chế phức tạp cũng tránh được.

Mục đích trên đây cũng đạt được bởi quy trình C như được mô tả ở đây và trong điểm độc lập 13 và các yêu cầu bảo hộ một cách trực tiếp hoặc gián tiếp phụ thuộc vào ngữ cảnh đó.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế do đó đề cập đến quy trình, mà sau đây được đề cập là quy trình C, để điều chế (a) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (b) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (c) hỗn hợp của (a) và (b)



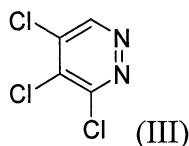
bao gồm bước cho phản ứng hợp chất triclopyridazin có công thức III



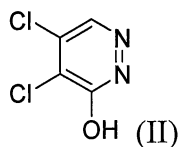
với hợp chất amin R¹-NH₂ hoặc muối của nó,

trong đó R¹ là CH₂CH₃,

và trong đó quy trình tùy ý bao gồm thêm bước điều chế hợp chất triclopyridazin có công thức III



bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức II



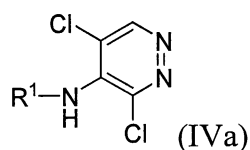
với POCl₃.

Chú ý rằng bước phản ứng làm cơ sở cho quy trình C được bao hàm bởi bước (iii) trong trình tự phản ứng trên đây. Theo cách tùy ý, bước (ii) của trình tự phản ứng trên đây cũng được thực hiện.

Đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng quy trình điều chế các hợp chất diclopyridazin amin là đặc biệt có lợi nếu etylamin được sử dụng làm chất ái nhân trong phản ứng thế ái

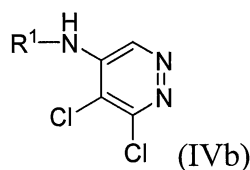
nhân. Mặc dù tình trạng kỹ thuật gợi ý rằng các điều kiện phản ứng khắc nghiệt hoặc ít nhất là thời gian phản ứng rất dài cho phản ứng thế ái nhân, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng các điều kiện phản ứng vừa phải với nhiệt độ phản ứng, ví dụ không vượt quá 100°C và thời gian phản ứng không vượt quá 12 giờ là đủ để tạo ra các hợp chất diclopyridazin etylamin mong muốn với hiệu suất cao, và không phải thực hiện việc tinh chế phức tạp.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó;



trong đó R¹ là CH₂CH₃;

hoặc hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó,

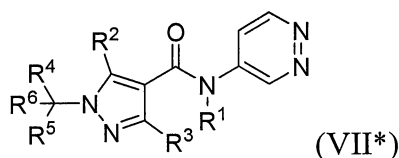


trong đó R¹ là CH₂CH₃.

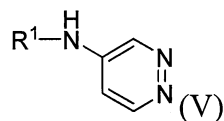
Ngoài ra, sáng chế đề cập đến hỗn hợp của hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó và hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó như được xác định trên đây.

Như đã chỉ ra trên đây, các hợp chất này là các tiền chất rất đa năng để điều chế các hóa chất, như các hợp chất trong lĩnh vực dược và hóa nông. Chúng có thể được sử dụng theo cách có lợi trong quy trình hydro hóa/loại hydro như được mô tả ở đây.

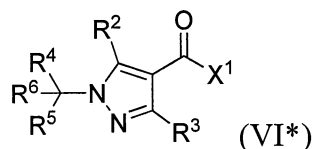
Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức VII* hoặc chất đồng phân lập thể, muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó



bao gồm bước cho phản ứng hợp chất pyridazin amin có công thức V hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó



với hợp chất có công thức VI* hoặc chất đồng phân lập thể, muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó



trong đó

R¹ là CH₂CH₃; và trong đó

R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ là CH₃, R⁵ là CH₃ và R⁶ là H; hoặc

R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ là CF₃, R⁵ là CH₃ và R⁶ là H; hoặc

R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ là CH(CH₃)₂, R⁵ là CH₃ và R⁶ là H; hoặc

R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ là CHFCH₃, R⁵ là CH₃ và R⁶ là H; hoặc

R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ là 1-CN-cC₃H₄, R⁵ là CH₃ và R⁶ là H; hoặc

R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ là 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R⁵ là CH₃ và R⁶ là H; hoặc

R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ và R⁵ là CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂, và R⁶ là H;

và trong đó

X¹ là nhóm rời chuyển, tốt hơn là được chọn từ halogen, N₃, p-nitrophenoxy, và pentaflorophenoxy, và cụ thể tốt hơn là clo.

Quy trình này dưới đây được đề cập là quy trình D. Chú ý rằng bước phản ứng làm cơ sở cho quy trình D được bao hàm bởi bước (v) trong trình tự phản ứng trên đây.

Quy trình này minh họa rằng các hợp chất pyridazin amin, mà có thể thu được bằng quy trình hydro hóa/loại hydro như được mô tả trong bản mô tả này là các chất trung gian quan trọng trong điều chế các hợp chất 4-pyrazol-N-pyridazinamit, là các thuốc trừ sâu, ví dụ, thích hợp để phòng trừ sinh vật gây hại không xương sống.

Được hiểu rằng các quy trình A, B, C, và D như được xác định trên đây có thể tùy ý bao gồm thêm các bước phản ứng bổ sung của trình tự phản ứng được nêu trên đây.

Ví dụ, quy trình A có thể tùy ý bao gồm thêm bước (iii) và tùy ý bước (ii), trong đó các bước (ii) và (iii) có thể được thực hiện một cách tách biệt hoặc cùng nhau là các

bước (ii) + (iii) trong phản ứng một bình. Ngoài ra, quy trình A có thể tùy ý bao gồm thêm bước (i). Ngoài ra, được hiểu rằng quy trình A có thể tùy ý bao gồm thêm bước (v).

Quy trình B có thể tùy ý bao gồm thêm bước (i) và/hoặc bước (iv). Ngoài ra, bước (v) có thể tùy ý sau bước (iv).

Quy trình C có thể tùy ý bao gồm thêm bước (i) và/hoặc bước (iv). Ngoài ra, bước (v) có thể tùy ý sau bước (iv).

Quy trình D có thể tùy ý bao gồm thêm một hoặc nhiều các bước (iv), (iii), (ii), hoặc (i) trước đó như được chỉ ra trong trình tự phản ứng trên đây.

Được hiểu rằng các bước phản ứng của các trình tự phản ứng được chỉ ra trên đây, tốt hơn là được bao hàm bởi các quy trình A, B, C, hoặc D, có thể được thực hiện một cách tách biệt, tức là trong khi phân lập các hợp chất trung gian, hoặc không phân lập các hợp chất trung gian. Cụ thể là, ưu tiên là các bước cụ thể sau đó được thực hiện trong các phản ứng một bình như ví dụ trong trường hợp các bước (ii) + (iii).

Ngoài ra, được nhấn mạnh rằng mỗi bước phản ứng có thể được thực hiện ở quy mô kỹ thuật. Tốt hơn là, các chất phản ứng được chuyển hóa tốt như nhau và chỉ quan sát thấy có độ lệch nhỏ về mặt hiệu suất.

Mô tả chi tiết sáng chế

Liên quan đến các khía cạnh trên đây của sáng chế, các định nghĩa sau được đưa ra.

“Các hợp chất của sáng chế” hoặc “các hợp chất theo sáng chế”, tức là các hợp chất có công thức I, II, III, IVa, IVb, V, VI, và VII (cũng như VI* và VII*) được xác định ở đây, bao gồm (các) hợp chất cũng như muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của chúng, nếu sự tạo thành của các dẫn xuất này là có thể, và nếu các tâm bất đối có mặt, mà cụ thể là cho trường hợp của các hợp chất VI và VII cũng như các hợp chất VI* và VII*, cũng như các chất đồng phân lập thể của chúng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “(các) hợp chất pyridazin amin” đề cập đến các hợp chất có công thức V, tức là pyridazin các hợp chất với nhóm amino –NHR¹ là phần tử thế ở vị trí 4 của gốc pyridazin. Do đó, các hợp chất pyridazin amin theo sáng chế không bao gồm bất kỳ phần tử thế nào nữa ở vòng pyridazin.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “(các) hợp chất diclopyridazin amin” bao gồm các hợp chất có công thức IVa hoặc IVb hoặc tổ hợp của chúng, tức là các hợp chất pyridazin với nhóm amino $-NHR^1$ là phần tử thế và hai phần tử thế clo, trong đó các phần tử thế có mặt ở các vị trí này của gốc pyridazin, mà có thể được dẫn xuất từ công thức IVa và IVb.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “(các) hợp chất triclopyridazin amin” tốt hơn là đề cập đến các hợp chất có công thức III, tức là 3,4,5-triclopyridazin.

Phụ thuộc vào tính axit hoặc tính bazơ cũng như các điều kiện phản ứng, các hợp chất của sáng chế có thể có mặt ở dạng muối. Các muối này có thể thu được một cách điển hình bằng cách cho phản ứng hợp chất với axit, nếu hợp chất có nhóm chức bazơ như amin, hoặc bằng cách cho phản ứng các hợp chất với bazơ, nếu hợp chất có nhóm chức axit như nhóm axit carboxylic.

Các cation thu được từ bazơ, mà các hợp chất của sáng chế phản ứng với, là ví dụ các cation kim loại kiềm M_a^+ , các cation kim loại kiềm thổ M_{ea}^{2+} hoặc các cation amoni NR_4^+ , trong đó kim loại kiềm tốt hơn là natri, kali hoặc lithi và kim loại kiềm thổ tốt hơn là magie hoặc canxi, và trong đó các phần tử thế R của cation amoni NR_4^+ tốt hơn là độc lập được chọn từ H, C_1 - C_{10} -alkyl, phenyl và phenyl- C_1 - C_2 -alkyl. Cụ thể là, các cation thích hợp là các ion của kim loại kiềm, tốt hơn là lithi, natri và kali, của kim loại kiềm thổ, tốt hơn là canxi, magie và bari, và của kim loại chuyển tiếp, tốt hơn là mangan, đồng, kẽm và sắt, và cũng như là amoni (NH_4^+) và amoni được thế trong đó một đến bốn nguyên tử hydro được thay thế bằng C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -hydroxyalkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, phenyl hoặc benzyl. Ví dụ về các ion amoni được thế bao gồm metylamoni, isopropylamoni, dimethylamoni, diisopropylamoni, trimethylamoni, tetramethylamoni, tetraethylamoni, tetrabutylamoni, 2-hydroxyethylamoni, 2-(2-hydroxyetoxy)ethylamoni, bis(2-hydroxy-etyl)amoni, benzyltrimethylamoni và benzyltriethylamoni, ngoài ra các ion photphoni, các ion sulfoni, tốt hơn là các ion tri(C_1 - C_4 -alkyl)sulfoni, và các ion sulfoxoni, tốt hơn là tri(C_1 - C_4 -alkyl)sulfoxoni.

Các anion, thu được từ axit, mà các hợp chất theo sáng chế phản ứng với, là ví dụ clo, brom, flo, hydrosulfat, sulfat, dihydrophosphat, hydrophosphat, phosphat, nitrat, bicarbonat, carbonat, hexaflosilicat, hexaflophosphat, benzoat, và các anion của axit C_1 - C_4 -alkanoic, tốt hơn là format, axetat, propionat và butyrat.

Các chất hỗ biến của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất hỗ biến keto-enol, các chất hỗ biến imin-enamin, các chất hỗ biến axit amit-imidic và các chất tương tự. Các hợp chất theo sáng chế bao hàm tất cả các chất hỗ biến có thể.

Thuật ngữ "N-oxit" đề cập đến dạng hợp chất theo sáng chế trong đó, ít nhất một nguyên tử nitơ có mặt ở dạng đã được oxy hóa (như NO). Các N-oxit của các hợp chất theo sáng chế chỉ có thể thu được, nếu các hợp chất chứa nguyên tử nitơ, nguyên tử này có thể được oxy hóa. Các N-oxit có thể được điều chế chủ yếu bằng các phương pháp tiêu chuẩn, ví dụ bằng các phương pháp được mô tả trong Journal of Organometallic Chemistry 1989, 370, 17-31. Tuy nhiên, ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất không có mặt ở dạng các N-oxit. Mặt khác, trong các điều kiện phản ứng cụ thể, không thể tránh khỏi việc các N-oxit được tạo thành ít nhất là ở giai đoạn trung gian.

Thuật ngữ "các chất đồng phân lập thể" bao gồm cả chất đồng phân quang học, như chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân không đối quang tồn tại là do nhiều hơn một tâm bất đối xứng trong phân tử, cũng như chất đồng phân hình học (chất đồng phân cis/trans). Tùy thuộc vào kiểu phân tử thể, hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều tâm bất đối, trong trường hợp đó chúng có thể có mặt ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang. Sáng chế đề xuất cả các đồng phân đối ảnh và các đồng phân không đối quang tinh khiết và hỗn hợp của chúng. Hợp chất thích hợp theo sáng chế cũng bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể hình học có thể có (các chất đồng phân cis/trans) và hỗn hợp của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng rắn hoặc lỏng hoặc dạng khí. Nếu các hợp chất là có mặt ở dạng rắn, chúng có thể là vô định hình hoặc có thể tồn tại ở một hoặc nhiều trạng thái kết tinh khác (dạng đa hình) mà có thể có các đặc tính vĩ mô khác như độ ổn định hoặc thể hiện các đặc tính sinh học khác như các hoạt tính. Sáng chế bao gồm cả các hợp chất vô định hình và các hợp chất tinh thể, hỗn hợp của các dạng tinh thể khác nhau, cũng như muối của các chất vô định hình hoặc tinh thể của chúng.

Các gốc hữu cơ nêu trong các định nghĩa của các biến trên đây - giống như thuật ngữ halogen - là thuật ngữ tập hợp đối với các danh sách riêng biệt của các thành phần nhóm riêng biệt. Tiền tố C_n-C_m trong mỗi trường hợp chỉ ra số lượng nguyên tử cacbon có thể có trong nhóm này.

Thuật ngữ "halogen" trong mỗi trường hợp dùng để chỉ flo, brom, clo hoặc iot, cụ thể là flo, clo hoặc brom.

Thuật ngữ "alkyl" như được sử dụng ở đây và trong phần alkyl của alkylamino, alkylcarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl và alkoxyalkyl trong mỗi trường hợp dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh thường có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, thường là từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 1 đến 4 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm alkyl là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, 2-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, n-hexyl, 1,1-dimetyl-propyl, 1,2-dimetyl-propyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-1-metylpropyl, và 1-etyl-2-metylpropyl.

Thuật ngữ "haloalkyl" như được sử dụng ở đây và trong phần gốc haloalkyl của haloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, haloalkylthio, haloalkylsulfonyl, haloalkylsulfinyl, haloalkoxy và haloalkoxyalkyl, trong mỗi trường hợp dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh thường có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, thường là từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, trong đó nguyên tử hydro thuộc nhóm này được thay thế một phần hoặc hoàn toàn bằng nguyên tử halogen. Các gốc haloalkyl ưu tiên được chọn từ C₁-C₄-haloalkyl, tốt hơn nữa là từ C₁-C₃-haloalkyl hoặc C₁-C₂-haloalkyl, cụ thể là từ C₁-C₂-floalkyl như flometyl, diflo-metyl, triflometyl, 1-floetyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, pentaflloetyl, và gốc tương tự.

Thuật ngữ "alkoxy" như được sử dụng trong bản mô tả này trong mỗi trường hợp biểu thị nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà được liên kết thông qua nguyên tử oxygen và thường có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, thường từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm alkoxy là metoxy, etoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butyloxy, 2-butyloxy, iso-butyloxy, tert.-butyloxy, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkoxyalkyl" như được sử dụng ở đây cùng để chỉ alkyl thường chứa từ 1 đến 10, thường là 1 đến 4, tốt hơn là 1 đến 2 nguyên tử cacbon, trong đó 1 nguyên tử cacbon mang gốc alkoxy thường chứa 1 đến 4, tốt hơn là 1 hoặc 2 nguyên tử cacbon

nhu đã xác định ở trên. Ví dụ về alkoxyalkyl là CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{-OC}_2\text{H}_5$, 2-(metoxy)-ethyl, và 2-(etoxy)ethyl.

Thuật ngữ "haloalkoxy" như được sử dụng trong bản mô tả này trong mỗi trường hợp biểu thị nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, thường là từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 1 đến 4 nguyên tử cacbon, trong đó nguyên tử hydro của nhóm này là được thay thế một phần hoặc hoàn toàn bằng các nguyên tử halogen, cụ thể là các nguyên tử flo. Các gốc haloalkoxy ưu tiên bao gồm C_1 - C_4 -haloalkoxy, cụ thể là C_1 - C_2 -floalkoxy, như flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, 1-floetoxy, 2-floetoxy, 2,2-difloetoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 2-clo-2-floetoxy, 2-clo-2,2-diflo-etoxy, 2,2-diclo-2-floetoxy, 2,2,2-tricloetoxy, pentaflorotoxy và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "alkylsulfonyl" (alkyl-S(=O)_2 -) như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến nhóm alkyl no mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 1 đến 4 nguyên tử cacbon (= C_1 - C_4 -alkylsulfonyl), tốt hơn là 1 đến 3 nguyên tử cacbon, mà được liên kết thông qua nguyên tử lưu huỳnh của nhóm sulfonyl ở bất kỳ vị trí nào trong nhóm alkyl.

Thuật ngữ "haloalkylsulfonyl" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ nhóm haloalkylsulfonyl như đã nêu ở trên trong đó nguyên tử hydro được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng flo, clo, brom và/hoặc iốt.

Thuật ngữ "alkylcacbonyl" đề cập đến nhóm alkyl như được xác định trên đây, mà được liên kết thông qua nguyên tử cacbon của nhóm cacbonyl (C=O) đối với phần còn lại của phân tử.

Thuật ngữ "haloalkylcacbonyl" đề cập đến nhóm alkylcacbonyl như đã nêu ở trên trong đó nguyên tử hydro được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng flo, clo, brom và/hoặc iốt.

Thuật ngữ "alkoxycacbonyl" đề cập đến nhóm alkylcacbonyl như được xác định trên đây, được liên kết thông qua nguyên tử oxy với phần còn lại của phân tử.

Thuật ngữ "haloalkoxycacbonyl" đề cập đến nhóm alkoxycacbonyl như đã nêu trên đây trong đó nguyên tử hydro được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng flo, clo, brom và/hoặc iốt.

Thuật ngữ "alkenyl" như được sử dụng ở đây trong mỗi trường hợp dùng để chỉ gốc hydrocacbon không no đơn thường có 2 đến 10, thường là 2 đến 6, tốt hơn là 2 đến 4 nguyên tử cacbon, chẳng hạn vinyl, allyl (2-propen-1-yl), 1-propen-1-yl, 2-propen-2-

yl, methallyl (2-methylprop-2-en-1-yl), 2-buten-1-yl, 3-buten-1-yl, 2-penten-1-yl, 3-penten-1-yl, 4-penten-1-yl, 1-methylbut-2-en-1-yl, 2-ethylprop-2-en-1-yl và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "haloalkenyl" như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến nhóm alkenyl như được xác định trên đây, trong đó nguyên tử hydro được thế một phần hoặc toàn bộ bằng nguyên tử halogen.

Thuật ngữ "alkynyl" như được sử dụng trong bản mô tả này trong mỗi trường hợp biểu thị gốc hydrocacbon không no đơn thường có 2 đến 10, thường có 2 đến 6, tốt hơn là 2 đến 4 nguyên tử cacbon, ví dụ ethynyl, propargyl (2-propyn-1-yl), 1-propyn-1-yl, 1-methylprop-2-yn-1-yl, 2-butyn-1-yl, 3-butyn-1-yl, 1-pentyn-1-yl, 3-pentyn-1-yl, 4-pentyn-1-yl, 1-methylbut-2-yn-1-yl, 1-ethylprop-2-yn-1-yl và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "haloalkynyl" như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến nhóm haloalkynyl như được xác định trên đây, trong đó nguyên tử hydro được thế một phần hoặc toàn bộ bằng nguyên tử halogen.

Thuật ngữ "xycloalkyl" như được sử dụng ở đây và trong gốc xycloalkyl của xycloalkoxy và xycloalkylthio trong mỗi trường hợp dùng để chỉ gốc vòng béo một vòng thường có từ 3 đến 10 hoặc từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl và xyclo-dexyl hoặc xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Thuật ngữ "haloxycloalkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này và trong các gốc haloxycloalkyl của haloxycloalkoxy và haloxycloalkylthio trong mỗi trường hợp biểu thị gốc một vòng vòng béo thường có từ 3 đến 10 nguyên tử C hoặc 3 đến 6 nguyên tử C, trong đó ít nhất một, ví dụ 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nguyên tử hydro, được thay thế bằng halogen, cụ thể là bằng flo hoặc clo. Các ví dụ là 1- và 2- floxyclopropyl, 1,2-, 2,2- và 2,3-difloxyclopropyl, 1,2,2-trifloxyclopropyl, 2,2,3,3-tetrafloxyclopropyl, 1- và 2-clo-xyclopropyl, 1,2-, 2,2- và 2,3-dicloxyclopropyl, 1,2,2-tricloxyclopropyl, 2,2,3,3-tetra-cloxyclopropyl, 1,2- và 3-floxyclopentyl, 1,2-, 2,2-, 2,3-, 3,3-, 3,4-, 2,5-difloxyclo-pentyl, 1,2- và 3-cloxyclopentyl, 1,2-, 2,2-, 2,3-, 3,3-, 3,4-, 2,5-dicloxyclo-pentyl và gốc tương tự.

Thuật ngữ "xycloalkoxy" đề cập đến nhóm xycloalkyl như được xác định trên đây, được liên kết thông qua nguyên tử oxy với phần còn lại của phân tử.

Thuật ngữ "xycloalkylalkyl" dùng để chỉ nhóm xycloalkyl như đã xác định ở trên mà được liên kết với phần còn lại của phân tử nhờ nhóm alkyl, như nhóm C₁-C₅-alkyl hoặc nhóm C₁-C₄-alkyl, cụ thể là nhóm metyl (= xycloalkylmetyl).

Thuật ngữ "xycloalkenyl" như được sử dụng ở đây và trong gốc xycloalkenyl của xycloalkenyloxy và xycloalkenylthio trong mỗi trường hợp dùng để chỉ gốc không thơm chưa bão hòa đơn một vòng thường có từ 3 đến 10, chẳng hạn 3, hoặc 4 hoặc từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm xycloalkenyl bao gồm xyclopropenyl, xycloheptenyl hoặc xyclooctenyl.

Thuật ngữ "haloxycloalkenyl" như được sử dụng trong bản mô tả này và trong các gốc haloxycloalkenyl của haloxycloalkenyloxy và haloxycloalkenylthio trong mỗi trường hợp biểu thị gốc không thơm, không bão hòa đơn, một vòng thường có từ 3 đến 10, ví dụ 3, hoặc 4 hoặc từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất một, ví dụ 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nguyên tử hydro, được thay thế bằng halogen, cụ thể là bằng flo hoặc clo. Các ví dụ là 3,3-difloxycyclopropen-1-yl và 3,3-dicloxycyclopropen-1-yl.

Thuật ngữ "xycloalkenylalkyl" dùng để chỉ nhóm xycloalkenyl như đã xác định ở trên mà được liên kết với phần còn lại của phân tử nhờ nhóm alkyl, như nhóm C₁-C₅-alkyl hoặc nhóm C₁-C₄-alkyl, cụ thể là nhóm metyl (= xycloalkenylmetyl).

Thuật ngữ "vòng cacbon" hoặc "mạch cabon vòng" thường bao gồm vòng không thơm một vòng có 3 đến 12 cạnh, tốt hơn là 3 đến 8 cạnh hoặc 5 đến 8 cạnh, tốt hơn nữa là 5 hoặc 6 cạnh có 3 đến 12, tốt hơn là 3 đến 8 hoặc 5 đến 8, tốt hơn nữa là 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon. Tốt hơn là, thuật ngữ "vòng cabon" bao gồm nhóm xycloalkyl và xycloalkenyl như đã xác định ở trên.

Thuật ngữ "dị vòng" hoặc "vòng khác loại" thường bao gồm gốc không thơm dị vòng một vòng có 3 đến 12 cạnh, tốt hơn là 3 đến 8 cạnh hoặc 5 đến 8 cạnh, tốt hơn nữa là 5 hoặc 6 cạnh, cụ thể là 6 cạnh. Gốc không thơm dị vòng thường bao gồm 1, 2, 3, 4, hoặc 5, tốt hơn là 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng, trong đó nguyên tử S làm thành phần vòng có thể có mặt ở dạng S, SO hoặc SO₂. Các ví dụ về các gốc dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh bao gồm các vòng dị vòng không thơm, không no, như oxiranyl, oxetanyl, thietanyl, thietanyl-S-oxid (S-oxothietanyl), thietanyl-S-dioxid (S-dioxothiethanyl), pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrazolinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, thiolanyl, S-oxo-thiolanyl, S-dioxothiollanyl,

dihydrothienyl, S-oxodihydrothienyl, S-dioxodihydrothienyl, oxazolidinyl, oxazoliny, thiazoliny, oxathiolanyl, piperidiny, piperaziny, pyranyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, 1,3- và 1,4-dioxanyl, thiopyranyl, S.oxothiopyranyl, S-dioxothiopyranyl, dihydrothiopyranyl, S-oxodihydrothiopyranyl, S-dioxodihydrothiopyranyl, tetrahydrothiopyranyl, S-oxotetrahydrothiopyranyl, S-dioxotetrahydrothiopyranyl, morpholiny, thiomorpholiny, S-oxothiomorpholiny, S-dioxothiomorpholiny, thiaziny và các gốc tương tự. Ví dụ về các vòng dị vòng còn bao gồm 1 hoặc 2 nhóm cacbonyl làm thành phần vòng bao gồm pyrolidin-2-onyl, pyrolidin-2,5-dionyl, imidazolidin-2-onyl, oxazolidin-2-onyl, thiazolidin-2-onyl và các vòng tương tự.

Thuật ngữ "hetaryl" bao gồm các gốc dị vòng thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh bao gồm, làm thành phần của vòng, 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S. Ví dụ về các gốc dị vòng thơm có 5 hoặc 6- cạnh bao gồm pyridyl, tức là 2-, 3-, hoặc 4-pyridyl, pyrimidinyl, tức là 2-, 4-, hoặc 5-pyrimidinyl, pyraziny, pyridazinyl, tức là 3- hoặc 4-pyridazinyl, thienyl, tức là 2- hoặc 3-thienyl, furyl, tức là 2- hoặc 3-furyl, pyrolyl, tức là 2- hoặc 3-pyrolyl, oxazolyl, tức là 2-, 3-, hoặc 5-oxazolyl, isoxazolyl, tức là 3-, 4-, hoặc 5-isoxazolyl, thiazolyl, tức là 2-, 3- hoặc 5-thiazolyl, isothiazolyl, tức là 3-, 4-, hoặc 5-isothiazolyl, pyrazolyl, tức là 1-, 3-, 4-, hoặc 5-pyrazolyl, tức là 1-, 2-, 4-, hoặc 5-imidazolyl, oxadiazolyl, ví dụ 2- hoặc 5-[1,3,4]oxadiazolyl, 4- hoặc 5-(1,2,3-oxadiazol)yl, 3- hoặc 5-(1,2,4-oxadiazol)yl, 2- hoặc 5-(1,3,4-thiadiazol)yl, thiadiazolyl, ví dụ 2- hoặc 5-(1,3,4-thiadiazol)yl, 4- hoặc 5-(1,2,3-thiadiazol)yl, 3- hoặc 5-(1,2,4-thiadiazol)yl, triazolyl, ví dụ 1H-, 2H- hoặc 3H-1,2,3-triazol-4-yl, 2H-triazol-3-yl, 1H-, 2H-, hoặc 4H-1,2,4-triazolyl và tetrazolyl, tức là 1H- hoặc 2H-tetrazolyl. Thuật ngữ "hetaryl" cũng bao gồm các gốc dị thomhai vòng có 8 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm thành phần vòng, trong đó vòng dị thom có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ thành vòng phenyl hoặc thành gốc dị thom có 5 hoặc 6 cạnh. Ví dụ về vòng dị vòng thom có 5 hoặc 6 cạnh được dung hợp với vòng phenyl hoặc với gốc dị vòng thom có 5 hoặc 6 cạnh bao gồm benzofuranyl, benzo-thienyl, indolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoxathiazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl, benzoxazinyl, chinoliny, isochinoliny, puriny, 1,8-naphthyridyl, pteridyl, pyrido[3,2-d]pyrimidyl hoặc pyrido-imidazolyl và gốc tương tự. Các gốc hetaryl ngưng tụ này có thể được liên kết với phần còn lại của phân tử nhờ nguyên tử

vòng bất kỳ của vòng dị thơm có 5 hoặc 6 cạnh hoặc nhờ nguyên tử cacbon của gốc phenyl ngưng tụ.

Thuật ngữ “aryl” bao gồm các gốc thơm một, hai hoặc ba vòng thường có từ 6 đến 14, tốt hơn là 6, 10, hoặc 14 nguyên tử cacbon. Các nhóm aryl được nêu làm ví dụ bao gồm phenyl, naphthyl và anthraxenyl. Phenyl được ưu tiên làm nhóm aryl.

Các thuật ngữ “heteroxycyloxy”, “hetaryloxy”, và “phenoxy” đề cập đến heteroxycyl, hetaryl, và phenyl, được liên kết thông qua nguyên tử oxy với phần còn lại của phân tử.

Các thuật ngữ “heteroxycylsulfonyl”, “hetarylsulfonyl”, và “phenylsulfonyl” đề cập tương ứng đến heteroxycyl, hetaryl, và phenyl, được liên kết thông qua nguyên tử lưu huỳnh của nhóm sulfonyl với phần còn lại của phân tử.

Các thuật ngữ “heteroxycylcarbonyl”, “hetarylcarbonyl”, và “phenylcarbonyl” đề cập tương ứng đến heteroxycyl, hetaryl, và phenyl, được liên kết thông qua nguyên tử cacbon của nhóm carbonyl ($C=O$) với phần còn lại của phân tử.

Thuật ngữ “heteroxycylalkyl” và “hetarylalkyl” dùng để chỉ heteroxycyl hoặc hetaryl, tương ứng, như đã xác định ở trên được liên kết với phần còn lại của phân tử nhờ nhóm C_1 - C_5 -alkyl hoặc nhóm C_1 - C_4 -alkyl, cụ thể là nhóm methyl (= heteroxycylmethyl hoặc hetarylmethyl, tương ứng).

Thuật ngữ “phenylalkyl” đề cập đến phenyl mà được liên kết thông qua nhóm C_1 - C_5 -alkyl hoặc nhóm C_1 - C_4 -alkyl, cụ thể là nhóm methyl (= arylmethyl hoặc phenylmethyl), với phần còn lại của phân tử, các ví dụ bao gồm benzyl, 1-phenyletyl, 2-phenyletyl, v.v..

Các thuật ngữ “alkylen” đề cập đến alkyl như được xác định trên đây, mà biểu diễn cầu liên kết giữa phân tử và phân tử thế.

Các phương án ưu tiên về các quy trình A, B, C, và D theo sáng chế được mô tả dưới đây.

Nhìn chung, các bước phản ứng được thực hiện trong các quy trình A, B, C, và D như được mô tả chi tiết dưới đây là được thực hiện trong các bình thường dùng cho các phản ứng này, các phản ứng được thực hiện theo cách liên tục, bán liên tục hoặc theo mẻ.

Nhìn chung, các phản ứng cụ thể sẽ được thực hiện trong điều kiện áp suất khí quyển. Tuy nhiên, các phản ứng này cũng có thể được thực hiện trong điều kiện áp suất giảm.

Nhiệt độ và thời gian phản ứng có thể thay đổi trong phạm vi rộng, mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết từ các phản ứng tương tự. Nhiệt độ thường phụ thuộc vào nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Các phản ứng khác tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ phòng, tức là ở khoảng 25°C, hoặc trong khi làm lạnh bằng đá, tức là ở khoảng 0°C. Việc kết thúc phản ứng có thể được giám sát bởi các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ sắc ký lớp mỏng hoặc HPLC.

Nếu không có chỉ định khác đi, tỷ lệ mol của các chất phản ứng được sử dụng trong các phản ứng, là trong khoảng từ 0,2:1 đến 1:0,2, tốt hơn là từ 0,5:1 đến 1:0,5, tốt hơn nữa là từ 0,8:1 đến 1:0,8. Tốt hơn là sử dụng lượng đẳng mol.

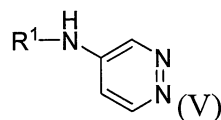
Nếu không có chỉ định khác đi, các chất phản ứng về nguyên tắc có thể được tiếp xúc với nhau theo trình tự mong muốn bất kỳ.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết khi các chất phản ứng hoặc các thuốc thử là nhạy ẩm, do đó phản ứng nên được thực hiện trong điều kiện các khí bảo vệ như trong môi trường nitơ, và các dung môi khô nên được sử dụng.

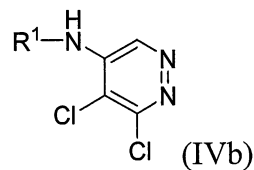
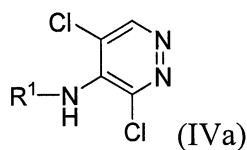
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cũng biết cách tinh khiết hỗn hợp phản ứng tốt nhất sau khi kết thúc phản ứng.

Dưới đây, các phương án ưu tiên về quy trình A theo sáng chế được đề xuất. Được hiểu rằng các phương án ưu tiên nêu trên và các phương án được minh họa dưới đây về quy trình A theo sáng chế được hiểu là được ưu tiên dưới dạng từng phương án riêng hoặc phối hợp các phương án với nhau.

Như đã chỉ ra trên đây, sáng chế đề cập đến khía cạnh thứ nhất của quy trình A để điều chế hợp chất pyridazin amin có công thức V hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó



Bao gồm bước cho phản ứng (a) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (b) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (c) hỗn hợp của (a) và (b)



với hydro với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa,
trong đó

R^1 là H, C₁-C₂-alkyl, hoặc C₁-C₂-alkoxy-C₁-C₂-alkyl.

Bước phản ứng làm cơ sở cho quy trình A tương ứng với bước (iv) trong trình tự phản ứng trên đây.

Bước phản ứng (iv) chỉ có thể được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chất xúc tác hydro hóa” bao gồm các chất xúc tác hydro hóa đồng nhất và không đồng nhất, nhưng tốt hơn là đề cập đến các chất xúc tác không đồng nhất. Đã biết trong lĩnh vực rằng platin, paladi, rhodi, và ruteni tạo thành các chất xúc tác hoạt tính cao. Các chất xúc tác là kim loại không quý, như các chất xúc tác dựa trên niken (như niken Raney và niken Urushibara) là các thay thế kinh tế. Các chất xúc tác hydro hóa được ưu tiên theo sáng chế được đưa ra dưới đây.

Là sản phẩm phụ của bước phản ứng (iv), hydro clorua được tạo ra.

Tuy nhiên, trong phương án ưu tiên của quy trình A, phản ứng được thực hiện mà không có chất khử HCl. Đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng các hợp chất có công thức V thu được với hiệu suất cao, nếu chất khử HCl không có mặt trong hỗn hợp phản ứng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chất khử HCl” đề cập đến chất hóa học, mà được thêm vào hỗn hợp phản ứng nhằm loại bỏ hoặc khử hoạt tính của hydro clorua (HCl). Chất khử HCl ưu tiên bao gồm các bazơ, đệm và tiền chất là chất lỏng ion, các chất này được xác định chi tiết hơn dưới đây. Khả năng của các chất khử HCl để liên kết với các proton là được quan tâm đặc biệt. Các chất khử HCl được quan tâm được đề xuất dưới đây.

Tốt hơn là, được hiểu rằng thuật ngữ “chất khử HCl” như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến chất hóa học, được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và mà không bao gồm các vật liệu khởi đầu của phản ứng, tức là các hợp chất có công thức (IVa) hoặc (IVb).

Do đó, được ưu tiên là bước phản ứng (iv) được thực hiện mà không có bất kỳ hóa chất bổ sung nào, đóng vai trò làm chất khử HCl.

Vì bước phản ứng (iv) tốt hơn là được thực hiện mà không có chất khử HCl, HCl tạo ra vẫn trong hỗn hợp phản ứng, khi chất xúc tác hydro hóa được loại bỏ.

Do đó, theo phương án ưu tiên khác của quy trình A, chất khử HCl được thêm vào sau khi loại bỏ chất xúc tác hydro hóa. Tốt hơn là, chất khử HCl được cung cấp mà không có nước. Đã thấy rằng có lợi nếu giữ sản phẩm phản ứng, tức là các hợp chất có công thức V, không có nước để tránh mất các hợp chất ở pha nước, cho phép việc tinh chế dễ dàng hơn, và tránh phải làm khô các hợp chất trước các phản ứng tiếp theo.

Chất khử HCl, tốt hơn là chỉ được thêm vào sau khi loại bỏ chất xúc tác hydro hóa, có thể chủ yếu được chọn từ các bazơ, các loại đệm, các tiền chất là các chất lỏng ion, và tổ hợp của chúng.

Bazơ bao gồm hidroxit kim loại kiềm và hidroxit kim loại kiềm thổ, oxit kim loại kiềm và oxit kim loại kiềm thổ, hydrua kim loại kiềm và hydrua kim loại kiềm thổ, amit kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm và cacbonat kim loại kiềm thổ, bicarbonat kim loại kiềm, alkyl kim loại kiềm, alkylmagiehalogenua, alcoholat kim loại kiềm và alcoholat kim loại kiềm thổ, và nitơ bao gồm bazơ bao gồm amin bậc ba, pyridin, amin bậc hai, amoniac và amin bậc một.

Đệm bao gồm đệm chứa nước và đệm không chứa nước, và tốt hơn là đệm không chứa nước. Các đệm ưu tiên bao gồm đệm dựa trên axetat hoặc format, ví dụ natri axetat hoặc amoni format.

Các tiền chất là chất lỏng ion bao gồm imidazol.

Theo phương án ưu tiên của quy trình A theo sáng chế, chất khử HCl được chọn từ nhóm bao gồm các bazơ bao gồm các hydroxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các oxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các hydrua kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các amit kim loại kiềm, các cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các bicarbonat kim loại kiềm, các alkyl kim loại kiềm, các alkylmagiehalogenua, các alcoholat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các bazơ bao gồm nitơ bao gồm các amin bậc ba, các pyridin, các amin bậc hai, amoniac, và các amin bậc một, và tổ hợp của chúng; các đệm bao gồm natri axetat và/hoặc amoni format; các tiền chất là chất lỏng ion bao gồm imidazol; và tổ hợp của chúng.

Theo một phương án ưu tiên, chất khử HCl bao gồm ít nhất một bazơ.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, bazơ được chọn từ các hydroxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, cụ thể là từ nhóm bao gồm lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, và canxi hydroxit.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các oxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, cụ thể là từ nhóm bao gồm lithi oxit, natri oxit, canxi oxit, và magie oxit.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các hydrua kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, cụ thể là từ nhóm bao gồm lithi hydrit, natri hydrit, kali hydrit, và canxi hydrit.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các amit kim loại kiềm, cụ thể là từ nhóm bao gồm lithi amit, natri amit, và kali amit.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, cụ thể là từ nhóm bao gồm lithi cacbonat và canxi cacbonat.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các bicacbonat kim loại kiềm, và tốt hơn là natri bicacbonat.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các alkyl kim loại kiềm, cụ thể là từ nhóm bao gồm metyllithi, butyllithi, và phenyllithi.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ được chọn từ alkylmagie-halogenua, và tốt hơn là metylmagieclorua.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ được chọn từ các alcoholat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, cụ thể là từ nhóm bao gồm natri metanolat, natri etanolat, kali etanolat, kali tert-butanolat, và dimetoxymagie.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ là amin bậc ba, cụ thể là trimetylamin, trietylamin, diisopropyletylamin, hoặc N-metylpiperidin.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ là pyridin bao gồm pyridin được thể như collidine, lutidine và 4-dimetylaminopyridin.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ là amin bậc hai.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ là amoniac.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, bazơ là amin bậc một, cụ thể là etylamin.

Theo phương án ưu tiên nhất về quy trình A theo sáng chế, chất khử HCl là kali hydroxit hoặc bất kỳ một cacbonat nêu trên.

Bazơ có thể được sử dụng với lượng bằng mol, lượng dư hoặc, nếu thích hợp làm dung môi.

Theo phương án ưu tiên khác, chất khử HCl bao gồm ít nhất một chất đệm.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, đệm là natri axetat khan hoặc amoni format khan.

Theo phương án ưu tiên khác, chất khử HCl bao gồm tiền chất là chất lỏng ion.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, tiền chất là chất lỏng ion là hợp chất imidazol, mà tạo thành chất lỏng ion sau khi phản ứng với HCl, mà không có phản ứng hydro hóa/phản ứng loại hydro. Pha hữu cơ không cực bao gồm amin pyridazin mong muốn sau đó có thể được phân tách một cách dễ dàng từ chất lỏng ion mới được tạo.

Như đã chỉ ra trên đây, bất kỳ chất xúc tác hydro hóa đã biết trong lĩnh vực cũng có thể được sử dụng cho bước phản ứng (iv), cụ thể là các chất xúc tác hydro hóa không đồng nhất.

Các chất xúc tác hydro hóa được ưu tiên bao gồm platin, paladi, rhodi, rutheni, niken, hoặc coban trên các chất mang như cacbon.

Theo phương án ưu tiên của quy trình A theo sáng chế, chất xúc tác hydro hóa được chọn từ nhóm bao gồm platin hoặc paladi trên chất mang, niken Raney, và niken Raney, và tốt hơn là platin hoặc paladi trên cacbon.

Tùy ý, chất xúc tác có thể được pha tạp với lưu huỳnh hoặc selen. Việc này có thể làm tăng tính chọn lọc của chất xúc tác.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, chất xúc tác hydro hóa là paladi hoặc platin trên cacbon, trong đó hàm lượng paladi hoặc platin tốt hơn là trong khoảng từ 0,1 đến 15 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 10 % theo khối lượng, dựa trên vật liệu mang.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, lượng paladi hoặc platin được sử dụng là từ 0,001 đến 1 % khối lượng, tốt hơn là từ 0,01 đến 0,1 % theo khối lượng dựa trên vật liệu khởi đầu.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, chất xúc tác hydro hóa là paladi trên cacbon, trong đó hàm lượng paladi tốt hơn là trong khoảng từ 0,1 đến 15 % khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 10 % theo khối lượng dựa trên vật liệu mang. Ngoài ra, đặc

biệt ưu tiên là lượng paladi sử dụng trong bước phản ứng (iv) từ 0,001 đến 1 % theo khối lượng, tốt hơn là từ 0,01 đến 0,1 % theo khối lượng dựa trên vật liệu khởi đầu. Được đặc biệt ưu tiên là 10% Pd/C được sử dụng với lượng 0,01 đến 0,1 % theo khối lượng dựa trên lượng vật liệu khởi đầu.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, chất xúc tác hydro hóa là platin trên cacbon, trong đó hàm lượng platin tốt hơn là từ 0,1 đến 15 % khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 10 % khối lượng dựa trên vật liệu mang. Ngoài ra, đặc biệt ưu tiên là lượng platin sử dụng trong bước phản ứng (iv) từ 0,001 đến 1, tốt hơn là từ 0,01 đến 0,1 % theo khối lượng dựa trên vật liệu khởi đầu. Được đặc biệt ưu tiên là 10% Pt/C được sử dụng với lượng 0,01 đến 0,1 % theo khối lượng dựa trên lượng vật liệu khởi đầu.

Trong hydro hóa theo mẻ, chất xúc tác tốt hơn là được sử dụng ở dạng bột. Trong phương pháp hydro hóa liên tục, chất xúc tác sử dụng trên vật liệu mang cacbon là platin hoặc paladi.

Sau chu kỳ phản ứng, chất xúc tác có thể được lọc ra và được tái sử dụng mà không bị mất hoạt tính một cách đáng kể.

Về vật liệu khởi đầu của bước phản ứng (iv), được nhấn mạnh rằng (a) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (b) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (c) hỗn hợp của (a) và (b) có thể được sử dụng.

Theo phương án ưu tiên của quy trình A, hỗn hợp của (a) và (b) được sử dụng.

Phần tử thế R^1 trong các hợp chất có công thức IVa, IVb, và V tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm CH_3 , CH_2CH_3 , và CH_2OCH_3 .

Theo phương án ưu tiên của quy trình A, R^1 trong các hợp chất có công thức IVa, IVb, và V là CH_2CH_3 .

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của quy trình A, hỗn hợp của (a) và (b) được sử dụng, và R^1 trong các hợp chất có công thức IVa, IVb, và V được chọn từ nhóm bao gồm CH_3 , CH_2CH_3 , và CH_2OCH_3 , và tốt hơn là CH_2CH_3 .

Các điều kiện phản ứng nhẹ là được ưu tiên cho bước phản ứng (iv).

Theo phương án ưu tiên, áp suất hydro áp dụng là trong khoảng từ 0,1 đến 10 bar, tốt hơn là trong khoảng từ 0,1 đến 1 bar, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 0,1 đến 0,5 bar. Áp suất cao hơn trong khoảng từ 0,6 bar đến 10 bar, tốt hơn là 1 bar đến 5 bar có thể là

có lợi nếu vật liệu khởi đầu chứa các tạp chất với lượng lớn hơn khoảng 2 % theo khối lượng hoặc nhiều hơn 5 % theo khối lượng.

Theo phương án ưu tiên, nhiệt độ phản ứng được giữ trong khoảng từ 20 đến 100 °C, tốt hơn là trong khoảng từ 20 đến 65°C. Ưu tiên là hỗn hợp phản ứng được đun đến 30 đến 40°C sau thiết bị phản ứng chịu áp, trong đó phản ứng tốt hơn là được thực hiện, được nạp với hydro. Tuy nhiên, vì phản ứng hydro hóa là tỏa nhiệt, có thể cần phải làm lạnh hỗn hợp phản ứng để giữ nhiệt độ tốt hơn là dưới 60 °C. Nhiệt độ phản ứng trong khoảng từ 50 đến 60 °C là được đặc biệt ưu tiên.

Thời gian phản ứng có thể thay đổi trong khoảng rộng. Thời gian phản ứng ưu tiên là trong khoảng từ 1 giờ đến 12 giờ, tốt hơn là trong khoảng từ 3 giờ đến 6 giờ, ví dụ 4 hoặc 5 giờ.

Các dung môi thích hợp bao gồm nước và các hidrocarbon béo như pentan, hexan, xyclohexan và ete dầu mỏ; các hidrocarbon thơm như toluen, o-, m- và p-xylen; các hidrocarbon được halogen hóa như metylen clorua, cloroform và clo-benzen; các rượu như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol; các C₂-C₄-alkandiol, như etylen glycol hoặc propylen glycol; các ete alkanol như dietylen glycol; các este của axit carboxylic như etyl axetat; N-metylpyrrolidon; dimetylformamit; và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, đặc biệt là dietyl ete, metyl-tert-butyl-ete (MTBE), 2-metoxi-2-metylbutan, xyclopentylmetylete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, và 2-metyl-tetrahydrofuran, cụ thể là tetrahydrofuran, MTBE, và 2-metyltetrahydrofuran. Hỗn hợp của các dung môi nêu trên cũng có thể được sử dụng.

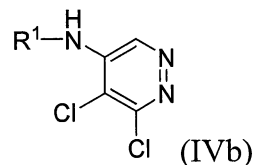
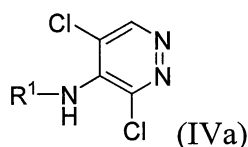
Các dung môi được ưu tiên là các dung môi proton, tốt hơn là các rượu được chọn từ nhóm bao gồm như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol.

Theo phương án ưu tiên, dung môi là rượu C₁-C₄-, cụ thể là etanol.

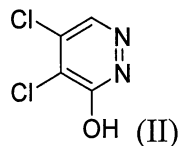
Như đã nêu trên, quy trình A có thể không chỉ bao gồm bước phản ứng (iv), mà còn bao gồm các bước phản ứng khác của trình tự phản ứng được mô tả trên đây.

Cụ thể là, quy trình A có thể tùy ý bao gồm thêm bước (iii) và tùy ý bước (ii), trong đó các bước (ii) và (iii) có thể được thực hiện một cách tách biệt hoặc cùng nhau là các bước (ii) + (iii) trong phản ứng một bình. Ngoài ra, quy trình A có thể tùy ý bao gồm thêm bước (i). Ngoài ra, được hiểu rằng quy trình A có thể tùy ý bao gồm thêm bước (v).

Theo một phương án của quy trình A, quy trình còn bao gồm các bước phản ứng (ii) + (iii), tức là bước điều chế (a) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (b) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (c) hỗn hợp của (a) và (b)



trong phản ứng một bình bao gồm các bước
co phản ứng hợp chất có công thức II



với POCl₃, và

cho phản ứng sản phẩm thô thu được với hợp chất amin R¹-NH₂ hoặc muối của nó,

trong đó R¹ là H, C₁-C₂-alkyl, hoặc C₁-C₂-alkoxy-C₁-C₂-alkyl.

Như được chỉ ra trên đây, phản ứng một bình là có lợi, vì giai đoạn trung gian thu được hợp chất triclopyridazin có công thức III, là chất kích thích, không cần phải được phân lập.

Được hiểu rằng (a) hoặc (b) hoặc hỗn hợp của (a) và (b) có thể thu được trong các bước (ii) + (iii).

Theo phương án ưu tiên, thu được hỗn hợp của (a) và (b).

Phần tử thế R¹ trong các hợp chất có công thức IVa và IVb, và hợp chất amin R¹-NH₂ là tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm CH₃, CH₂CH₃, và CH₂OCH₃.

Theo phương án ưu tiên, R¹ trong các hợp chất có công thức IVa và IVb, và hợp chất amin R¹-NH₂ là CH₂CH₃.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, thu được hỗn hợp của (a) và (b), và R¹ trong các hợp chất có công thức IVa và IVb, và hợp chất amin R¹-NH₂ là được chọn từ nhóm bao gồm CH₃, CH₂CH₃, và CH₂OCH₃, và tốt hơn là CH₂CH₃.

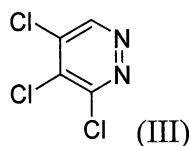
Được hiểu rằng hợp chất có công thức II cũng có thể có mặt ở dạng chất hỗ biến pyridazon của nó.

Các điều kiện phản ứng cho các bước (ii) và (iii), được thực hiện sau đó trong phản ứng một bình như được xác định trên đây, mà không phân lập chất trung gian thu được hợp chất có công thức III, như được xác định chi tiết hơn dưới đây.

Theo phương án thay thế của quy trình A, quy trình còn bao gồm bước phản ứng (iii), tức là bước điều chế (a) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (b) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (c) hỗn hợp của (a) và (b)



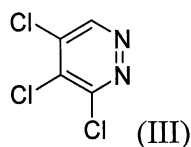
bằng cách cho phản ứng hợp chất triclopyridazin có công thức III



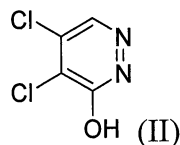
với hợp chất amin R^1-NH_2 hoặc muối của nó,

trong đó R^1 là H, C_1-C_2 -alkyl, hoặc C_1-C_2 -alkoxy- C_1-C_2 -alkyl,

và trong đó quy trình tùy ý bao gồm thêm bước phản ứng (ii), tức là bước điều chế hợp chất triclopyridazin có công thức III



bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức II



với $POCl_3$.

Theo phương án này, hợp chất có công thức III được phân lập, mà có thể, ví dụ, được thực hiện bằng cách kết tủa.

Được hiểu rằng (a) hoặc (b) hoặc hỗn hợp của (a) và (b) có thể thu được trong các bước (iii).

Theo phương án ưu tiên, thu được hỗn hợp của (a) và (b).

Phần tử thế R^1 trong các hợp chất có công thức IVa và IVb, và hợp chất amin R^1-NH_2 là tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm CH_3 , CH_2CH_3 , và CH_2OCH_3 .

Theo phương án ưu tiên, R^1 trong các hợp chất có công thức IVa và IVb, và hợp chất amin R^1-NH_2 là CH_2CH_3 .

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, thu được hỗn hợp của (a) và (b), và R^1 trong các hợp chất có công thức IVa và IVb, và hợp chất amin R^1-NH_2 là được chọn từ nhóm bao gồm CH_3 , CH_2CH_3 , và CH_2OCH_3 , và tốt hơn là CH_2CH_3 .

Như được chỉ ra trên đây, được hiểu rằng hợp chất có công thức II cũng có thể có mặt ở dạng chất hỗ biến pyridazon của nó.

Các điều kiện phản ứng cho các bước (ii) và (iii), mà cũng áp dụng với trường hợp mà trong đó các bước được thực hiện là các bước (ii) + (iii) trong phản ứng một bình là được xác định như dưới đây.

Các điều kiện phản ứng cho bước (ii) tốt hơn là như sau.

Theo phương án ưu tiên của bước phản ứng (ii), $POCl_3$ được sử dụng với lượng dư.

Theo phương án ưu tiên khác, $POCl_3$ được sử dụng với lượng ít nhất là 1,5 mol trên mol hợp chất có công thức II.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, $POCl_3$ được sử dụng với lượng từ 1,5 đến 2,0 mol trên mol hợp chất có công thức II.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên khác, $POCl_3$ được sử dụng với lượng lớn hơn 2,0 đến 10 mol trên mol hợp chất có công thức II, tốt hơn là với lượng từ 4,0 đến 6,0 mol, cụ thể là với lượng từ 4,8 đến 5,2 mol trên mol hợp chất có công thức II.

Theo phương án đặc biệt ưu tiên khác, $POCl_3$ được sử dụng làm dung môi cho bước phản ứng (ii).

Ưu tiên là bước phản ứng (ii) được thực hiện mà không có dung môi.

Cũng được ưu tiên là phản ứng được thực hiện trong môi trường khí bảo vệ, ví dụ trong nitơ.

Nhiệt độ phản ứng có thể là trong khoảng từ 60 °C đến 130 °C, tốt hơn là trong khoảng từ 100 °C đến 125 °C.

Thời gian phản ứng có thể thay đổi trong khoảng rộng, và tốt hơn là trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ, tốt hơn là trong khoảng từ 1 giờ đến 5 giờ, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 1 giờ đến 2 giờ.

Sau phản ứng, lượng dư POCl_3 có thể được loại bỏ trong áp suất giảm. Sau đó, nước tốt hơn là được thêm vào hỗn hợp phản ứng trong khi làm lạnh sao cho nhiệt độ tốt hơn là không vượt quá 30°C .

Hợp chất triclopyridazin có công thức III có thể được phân lập dưới dạng chất kết tủa từ pha nước, hoặc bằng cách chuyển hóa hợp chất có công thức III thành pha hữu cơ, và loại bỏ dung môi hữu cơ.

Dung môi hữu cơ ưu tiên trong trường hợp này bao gồm diclometan, iso-butanol, ethyl axetat, và butyl axetat, cụ thể là butyl axetat.

Về việc điều chế và phân lập hợp chất triclopyridazin có công thức III, sự tham chiếu, ví dụ, được đưa ra đối với WO 2013/004984, WO 2014/091368, WO 99/64402, WO 2002/100352, và Russian Journal of Applied Chemistry, Vol. 77, No.12, 2004, pp. 1997-2000.

Nếu quy trình phản ứng một bình như được xác định trên đây được thực hiện, bước phân tách hợp chất triclopyridazin có công thức III có thể được lược bỏ. Thay vào đó, triclopyridazin được chuyển vào pha hữu cơ và được sử dụng một cách trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo.

Dung môi hữu cơ ưu tiên trong trường hợp này bao gồm diclometan, iso-butanol, ethyl axetat, và butyl axetat, cụ thể là butyl axetat.

Pha hữu cơ có thể tùy ý được rửa bằng dung dịch natri hydroxit trong nước (ví dụ dung dịch nước NaOH 10 %) và/hoặc nước trước khi sử dụng tiếp theo.

Các điều kiện phản ứng cho bước (iii) tốt hơn là như sau.

Phụ thuộc vào phần tử thế R^1 , hợp chất amin $\text{R}^1\text{-NH}_2$ có thể ở dạng khí hoặc lỏng hoặc rắn. Nếu hợp chất amin $\text{R}^1\text{-NH}_2$ là ở dạng khí, nó có thể được cung cấp ở dạng dung dịch hoặc khí.

Hợp chất amin được đặc biệt ưu tiên là etylamin là như đã chỉ ra trên đây.

Các dung môi thích hợp bao gồm dung môi proton, tốt hơn là nước hoặc rượu $\text{C}_1\text{-C}_4$ như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol, đặc biệt là etanol.

Theo một phương án ưu tiên, dung môi, trong đó hợp chất amin $\text{R}^1\text{-NH}_2$ được cung cấp, là nước. Nồng độ thích hợp là trong khoảng từ 10 đến 100 % khối lượng dựa trên tổng khối lượng của dung dịch, tốt hơn là trong khoảng từ 40 đến 90 % khối lượng, tốt hơn nữa là 60 đến 80%, tốt nhất là 66 đến 72 % khối lượng.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, hợp chất amin R^1-NH_2 là etylamin và được cung cấp dưới dạng dung dịch trong nước với nồng độ trong khoảng từ 60 đến 80% dựa trên tổng khối lượng của dung dịch, tốt hơn là 66 đến 72 % khối lượng.

Phát hiện đáng ngạc nhiên của sáng chế là sự có mặt của nước trong hỗn hợp phản ứng không ảnh hưởng tiêu cực đến hiệu suất của bước phản ứng (iii).

Theo phương án ưu tiên khác, hợp chất amin R^1-NH_2 được cung cấp ở dạng khí và được đưa vào hỗn hợp phản ứng bằng cách thổi vào dung môi, trong đó bước phản ứng (iii) sẽ được thực hiện, và trong đó hợp chất triclopyridazin có công thức III có thể đã được hòa tan. Liên quan đến vấn đề này, các dung môi ưu tiên bao gồm các dung môi proton, tốt hơn là các rượu được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol. Dung môi được đặc biệt ưu tiên là etanol. Ngoài ra, các dung môi ưu tiên, trong đó hợp chất amin R^1-NH_2 dạng khí có thể được hòa tan cho bước phản ứng (iii), thường bao gồm toluen, THF, và etanol.

Ưu tiên là sử dụng lượng dư hợp chất amin R^1-NH_2 .

Theo phương án ưu tiên, hợp chất amin R^1-NH_2 được sử dụng với lượng từ 1,5 đến 10 mol trên mol hợp chất có công thức III, tốt hơn là với lượng từ 2,0 đến 6,0 mol, cụ thể là với lượng từ 2,0 đến 3,0 mol trên mol hợp chất có công thức III.

Các dung môi thích hợp cho phản ứng bao gồm nước và các hidrocarbon béo như pentan, hexan, xyclohexan và ete dầu mỏ; các hidrocarbon thơm như toluen, o-, m- và p-xylen; các hidrocarbon được halogen hóa như metylen clorua, cloroform và clobenzen; các rượu như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol và tert-butanol; các C_2 - C_4 -alkandiol, như etylen glycol hoặc propylen glycol; các ete alkanol như dietylen glycol; các este của axit carboxylic như etyl axetat; N-metylpyrrolidon; dimetyl-formamit; và các ete bao gồm ete mạch hở và ete vòng, đặc biệt là dietyl ete, metyl-tert-butyl-ete (MTBE), 2-metoxi-2-metylbutan, xyclopentylmetylete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, và 2-metyltetrahydrofuran, cụ thể là tetrahydrofuran, MTBE, và 2-metyltetrahydrofuran. Hỗn hợp của các dung môi nêu trên cũng có thể được sử dụng.

Được đặc biệt ưu tiên là phản ứng được thực hiện trong hỗn hợp của các dung môi, trong đó vật liệu khởi đầu được cung cấp, ví dụ hỗn hợp của nước và butylacetate.

Theo cách khác, đặc biệt ưu tiên là phản ứng được thực hiện trong các dung môi proton tốt hơn là các rượu được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol, n-propanol,

isopropanol, n-butanol và tert-butanol, đặc biệt là etanol, cụ thể là nếu hợp chất amin được cung cấp ở dạng khí. Bước phản ứng (iii) sẽ được thực hiện trong dung môi proton này, và, tùy ý là, bước phản ứng bước (iv) cũng có thể được thực hiện một cách trực tiếp sau đó trong phản ứng một bình, tùy ý với lượng dư của hợp chất amin được sử dụng làm chất khử HCl.

Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ trong khoảng từ 0 °C đến 140 °C, tốt hơn là trong khoảng từ 25 °C đến 60 °C, tốt hơn nữa là trong khoảng từ 30 °C đến 50 °C.

Liên quan đến hợp chất amin R^1-NH_2 như được xác định ở trên, đặc biệt là khi hợp chất amin R^1-NH_2 là etylamin, các nhiệt độ phản ứng sau đây được đặc biệt ưu tiên.

Theo một phương án, bước phản ứng (iii) được thực hiện ở nhiệt độ 100 °C hoặc nhỏ hơn.

Theo phương án khác, bước phản ứng (iii) được thực hiện ở nhiệt độ 80 °C hoặc nhỏ hơn.

Theo phương án khác, bước phản ứng (iii) được thực hiện ở nhiệt độ 70 °C hoặc nhỏ hơn.

Theo phương án khác, bước phản ứng (iii) được thực hiện ở nhiệt độ 60 °C hoặc nhỏ hơn.

Theo một phương án, bước phản ứng (iii) được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 °C đến 100 °C.

Theo phương án khác, bước phản ứng (iii) được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 °C đến 80 °C.

Theo phương án khác, bước phản ứng (iii) được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 °C đến 70 °C.

Theo phương án khác, bước phản ứng (iii) được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 °C đến 60 °C.

Theo phương án ưu tiên, bước phản ứng (iii) được thực hiện ở nhiệt độ từ 20 °C đến 80 °C.

Theo phương án ưu tiên khác, bước phản ứng (iii) được thực hiện ở nhiệt độ từ 20 °C đến 70 °C.

Theo phương án ưu tiên khác, bước phản ứng (iii) được thực hiện ở nhiệt độ từ 20 °C đến 60 °C.

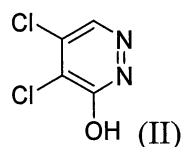
Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, bước phản ứng (iii) được thực hiện ở nhiệt độ từ 25 °C đến 60 °C.

Thời gian phản ứng thay đổi trong khoảng rộng, ví dụ trong khoảng từ 1 giờ đến 4 ngày. Tốt hơn là, thời gian phản ứng là trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ, cụ thể là từ 1 giờ đến 12 giờ. Tốt hơn nữa là, thời gian phản ứng là trong khoảng từ 1 giờ đến 5 giờ, tốt hơn là từ 3 giờ đến 4 giờ.

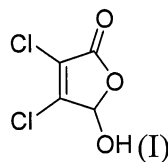
Liên quan đến bước phản ứng (iii), có thể tham khảo US 4,728,355.

Như đã chỉ ra trên đây, quy trình A có thể tùy ý bao gồm thêm bước (i) để tạo thành hợp chất có công thức II.

Theo một phương án của quy trình A, quy trình bao gồm, ngoài các bước (ii) và (iii), được thực hiện riêng rẽ hoặc dưới dạng phản ứng một bình, cả bước (i), tức là quy trình bao gồm thêm bước điều chế hợp chất có công thức II



bằng cách cho phản ứng axit mucocloric I



với hydrazin hoặc muối của nó.

Các điều kiện phản ứng cho bước (iii) tốt hơn là như sau.

Các chất phản ứng tốt hơn là được cung cấp với lượng như nhau, ví dụ với tỷ lệ mol từ 1.5:1 đến 1:1.5, tốt hơn là với lượng bằng mol.

Hydrazin tốt hơn là được cung cấp ở dạng muối, tốt hơn là ở dạng hydrazin sulfat.

Các dung môi thích hợp bao gồm các dung môi proton như nước.

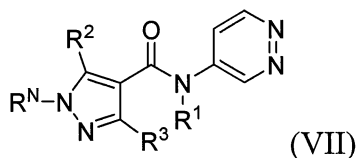
Hỗn hợp phản ứng tốt hơn là được đun nóng đến 100°C, đến khi tạo thành kết tủa.

Để biết chi tiết hơn, tham khảo US 4,728,355.

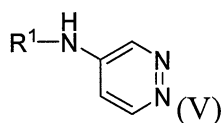
Như đã chỉ ra trên đây, quy trình A có thể tùy ý bao gồm thêm bước (v).

Theo một phương án của quy trình A, quy trình còn bao gồm bước (v), tức là quy trình bao gồm thêm bước chuyển hóa hợp chất pyridazin amin có công thức V hoặc

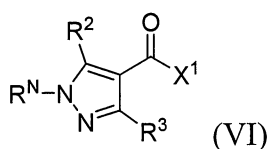
muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó thành hợp chất có công thức VII hoặc chất đồng phân lập thể, muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó



bằng cách cho phản ứng hợp chất pyridazin amin có công thức V hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó



với hợp chất có công thức VI hoặc chất đồng phân lập thể, muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó



trong đó R¹ là H, C₁-C₂-alkyl, hoặc C₁-C₂-alkoxy-C₁-C₂-alkyl, và trong đó

R² là H, halogen, CN, NO₂, C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, hoặc C₂-C₁₀-alkynyl, trong đó ba gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn hoặc có thể có 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^x giống nhau hoặc khác nhau, hoặc

OR^a, SR^a, C(Y)R^b, C(Y)OR^c, S(O)R^d, S(O)₂R^d, NR^eR^f, C(Y)NR^gR^h, heteroxyclyl, hetaryl, C₃-C₁₀-xycloalkyl, C₃-C₁₀-xycloalkenyl hoặc phenyl, trong đó năm gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có thể có 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x;

R³ là H, halogen, CN, NO₂, C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, hoặc C₂-C₁₀-alkynyl, trong đó ba gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn hoặc có thể có 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^x giống nhau hoặc khác nhau, hoặc

OR^a, SR^a, C(Y)R^b, C(Y)OR^c, S(O)R^d, S(O)₂R^d, NR^eR^f, C(Y)NR^gR^h, heteroxyclyl, hetaryl, C₃-C₁₀-xycloalkyl, C₃-C₁₀-xycloalkenyl hoặc phenyl, trong đó năm

gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có thể có 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x ;

R^N là H, CN, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alkenyl}$, hoặc $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alkynyl}$, trong đó ba gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn hoặc có 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^x giống nhau hoặc khác nhau, hoặc

OR^a , SR^a , C(Y)R^b , C(Y)OR^c , S(O)R^d , $\text{S(O)}_2\text{R}^d$, NR^eR^f , $\text{C(Y)NR}^g\text{R}^h$, $\text{S(O)}_m\text{NR}^e\text{R}^f$, $\text{C(Y)NR}^i\text{NR}^e\text{R}^f$, $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-alkylen-OR}^a$, $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-alkylen-CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-alkylen-C(Y)R}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-alkylen-C(Y)OR}^c$, $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-alkylen-NR}^e\text{R}^f$, $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-alkylen-C(Y)NR}^g\text{R}^h$, $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-alkylen-S(O)}_m\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-alkylen-S(O)}_m\text{NR}^e\text{R}^f$, $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-alkylen-NR}^i\text{NR}^e\text{R}^f$, heteroxyclyl, hetaryl, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-xycloalkenyl}$, heteroxyclyl- $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-alkyl}$, hetaryl- $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-xycloalkyl-}\text{C}_1\text{-C}_5\text{-alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-xycloalkenyl-}\text{C}_1\text{-C}_5\text{-alkyl}$, phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-alkyl}$, hoặc phenyl, trong đó các vòng của mười gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^y giống nhau hoặc khác nhau;

và trong đó

R^a , R^b , R^c độc lập với nhau được chọn từ H, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-haloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-xycloalkylmetyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-haloxycloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-haloalkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-alkynyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxy-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, heteroxyclyl, heteroxyclyl- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, phenyl, hetaryl, phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, và hetaryl- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, trong đó vòng trong sáu gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-haloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxy}$, và $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-haloalkoxy}$;

R^d được chọn từ $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-haloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-xycloalkylmetyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-haloxycloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-haloalkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-alkynyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxy-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, heteroxyclyl, heteroxyclyl- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, phenyl, hetaryl, phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, và hetaryl- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, trong đó vòng trong sáu gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-haloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxy}$, và $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-haloalkoxy}$;

R^e , R^f độc lập với nhau được chọn từ H, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-haloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-xycloalkylmetyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-haloxycloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-}$

haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkylcarbonyl, C₁-C₄-haloalkylcarbonyl, C₁-C₄-alkylsulfonyl, C₁-C₄-haloalkylsulfonyl, heteroxycyl, heteroxycyl-C₁-C₄-alkyl, heteroxycylcarbonyl, heteroxycylsulfonyl, phenyl, phenylcarbonyl, phenylsulfonyl, hetaryl, hetarylcarbonyl, hetarylsulfonyl, phenyl-C₁-C₄-alkyl, và hetaryl-C₁-C₄-alkyl, trong đó vòng trong 12 gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, và C₁-C₄-haloalkoxy; hoặc

R^e và R^f cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, no hoặc không no, mà có thể có nguyên tử khác loại khác được chọn từ O, S và N là nguyên tử thuộc vòng và trong đó vòng dị vòng có thể không được thế hoặc có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, và C₁-C₄-haloalkoxy;

R^g, R^h độc lập với nhau được chọn từ H, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-haloxycloalkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, heteroxycyl, heteroxycyl-C₁-C₄-alkyl, phenyl, hetaryl, phenyl-C₁-C₄-alkyl, và hetaryl-C₁-C₄-alkyl, trong đó vòng trong sáu gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, và C₁-C₄-haloalkoxy;

Rⁱ được chọn từ H, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkylmethyl, C₃-C₆-haloxycloalkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, phenyl, và phenyl-C₁-C₄-alkyl, trong đó vòng phenyl trong hai gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, và C₁-C₄-haloalkoxy;

R^x được chọn từ CN, NO₂, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-haloalkoxy, S(O)_mR^d, S(O)_mNR^eR^f, C₁-C₁₀-alkylcarbonyl, C₁-C₄-haloalkylcarbonyl, C₁-C₄-alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-haloalkoxycarbonyl, C₃-C₆-xycloalkyl, heteroxycyl có 5 đến 7 cạnh, hetaryl có 5 hoặc 6 cạnh, phenyl, C₃-C₆-xycloalkoxy, heteroxycyloxy có 3

đến 6 cạnh, và phenoxy, trong đó bảy gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 gốc R^y ;

R^y được chọn từ halogen, CN, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-haloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-haloalkoxy}$, $\text{S(O)}_m\text{R}^d$, $\text{S(O)}_m\text{NR}^e\text{R}^f$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkylcacybonyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-haloalkylcacybonyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxycacybonyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-haloalkoxycacybonyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-haloxycloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-haloalkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-alkynyl}$, và $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxy-C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$;

và trong đó

Y là O hoặc S; và

m là 0, 1 hoặc 2;

và trong đó

X^1 là nhóm rời chuyển mà tốt hơn là được chọn từ halogen, N_3 , p-nitro-phenoxy, và pentaflorophenoxy.

Theo một phương án ưu tiên,

R^1 là CH_2CH_3 ;

R^2 là $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, có thể không được thế, hoặc có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn;

R^3 là H;

và

R^N là nhóm $-\text{CR}^4\text{R}^5\text{R}^6$

trong đó

R^4 được chọn từ $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, mà có thể không được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể có 1 hoặc 2 phần tử thế R^x giống nhau hoặc khác nhau, trong đó R^x được chọn từ CN và C(O)NH_2 , và

$\text{C}_3\text{-C}_6\text{-xycloalkyl}$, mà có thể không được thế hoặc có 1, 2, hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^y , trong đó R^y được chọn từ halogen, CN và C(O)NH_2 ; và

R^5 được chọn từ $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, mà có thể không được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể có 1 hoặc 2 phần tử thế R^x giống nhau hoặc khác nhau, trong đó R^x được chọn từ CN và C(O)NH_2 , và

C₃-C₆-xycloalkyl, mà có thể không được thế hoặc có 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^y giống nhau hoặc khác nhau, trong đó R^y được chọn từ halogen, CN và C(O)NH₂;

hoặc

R⁴ và R⁵ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 12 cạnh, không thơm, no, mà có thể được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng R^j, trong đó R^j được chọn từ halogen, CN, và C(O)NH₂; và

R⁶ là H;

và

X¹ là nhóm rời chuyển mà tốt hơn là được chọn từ halogen, N₃, p-nitrophenoxy, và pentaflorophenoxy, và cụ thể tốt hơn là clo.

Theo phương án ưu tiên hơn, R^N là -CR⁴R⁵R⁶, và

R¹ là CH₂CH₃; và

R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ là CH₃, R⁵ là CH₃ và R⁶ là H; hoặc

R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ là CF₃, R⁵ là CH₃ và R⁶ là H; hoặc

R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ là CH(CH₃)₂, R⁵ là CH₃ và R⁶ là H; hoặc

R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ là CHFCH₃, R⁵ là CH₃ và R⁶ là H; hoặc

R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ là 1-CN-cC₃H₄, R⁵ là CH₃ và R⁶ là H; hoặc

R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ là 1-C(O)NH₂-cC₃H₄, R⁵ là CH₃ và R⁶ là H; hoặc

R² là CH₃, R₃ là H, R⁴ và R⁵ đều là CH₂CH₂CF₂CH₂CH₂, và R⁶ là H; và

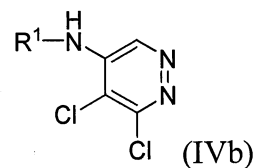
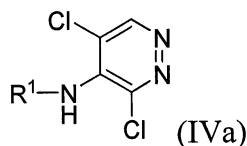
X¹ là nhóm rời chuyển mà tốt hơn là được chọn từ halogen, N₃, p-nitro-phenoxy, và pentaflorophenoxy, và cụ thể tốt hơn là clo.

Về các điều kiện phản ứng cho bước (v), tham khảo đến WO 2009/027393 và WO 2010/034737.

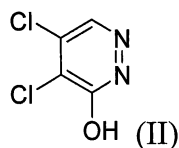
Dưới đây, các phương án ưu tiên về quy trình B theo sáng chế được đề xuất. Được hiểu rằng các phương án ưu tiên nêu trên và các phương án được minh họa dưới đây về quy trình B theo sáng chế được hiểu là được ưu tiên dưới dạng từng phương án riêng hoặc phối hợp các phương án với nhau.

Như đã nêu trên đây, sáng chế đề cập đến khía cạnh thứ hai của quy trình B để điều chế (a) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hỗ biến

hoặc N-oxit của nó, hoặc (b) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (c) hỗn hợp của (a) và (b)



trong phản ứng một bình bao gồm các bước
cho phản ứng hợp chất có công thức II



với POCl₃, và

cho phản ứng sản phẩm thô thu được với hợp chất amin R¹-NH₂ hoặc muối của nó,

trong đó R¹ là H, C₁-C₂-alkyl, hoặc C₁-C₂-alkoxy-C₁-C₂-alkyl.

Bước phản ứng làm cơ sở cho quy trình B tương ứng với các bước (ii) + (iii) trong trình tự phản ứng trên đây.

Như được chỉ ra trên đây, phản ứng một bình là có lợi, vì giai đoạn trung gian thu được hợp chất triclopyridazin có công thức III, là chất kích thích, không cần phải được phân lập.

Như được chỉ ra trên đây, được hiểu rằng hợp chất có công thức II cũng có thể có mặt ở dạng chất hồ biến pyridazon của nó.

Được hiểu rằng (a) hoặc (b) hoặc hỗn hợp của (a) và (b) có thể thu được trong các bước (ii) + (iii).

Theo phương án ưu tiên, thu được hỗn hợp của (a) và (b).

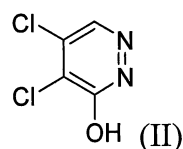
Phần tử thế R¹ trong các hợp chất có công thức IVa và IVb, và hợp chất amin R¹-NH₂ là tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm CH₃, CH₂CH₃, và CH₂OCH₃.

Theo phương án ưu tiên, R¹ trong các hợp chất có công thức IVa và IVb, và hợp chất amin R¹-NH₂ là CH₂CH₃.

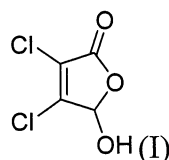
Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, thu được hỗn hợp của (a) và (b), và R¹ trong các hợp chất có công thức IVa và IVb, và hợp chất amin R¹-NH₂ là được chọn từ nhóm bao gồm CH₃, CH₂CH₃, và CH₂OCH₃, và tốt hơn là CH₂CH₃.

Các điều kiện phản ứng cho các bước (ii) và (iii), được thực hiện sau đó trong phản ứng một bình như được xác định trên đây, mà không phân lập chất trung gian thu được hợp chất có công thức III, như đã nêu trên đây.

Theo phương án ưu tiên của quy trình B, quy trình còn bao gồm bước (i), tức là bước điều chế hợp chất có công thức II



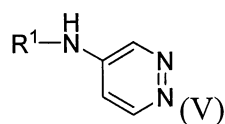
bằng cách cho phản ứng axit mucocloric (I)



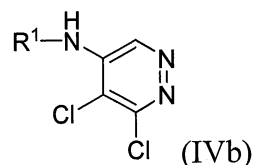
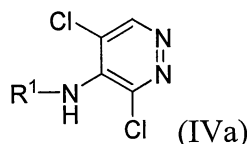
với hydrazin hoặc muối của nó.

Các điều kiện phản ứng cho bước phản ứng (i) này đã được nêu trên đây.

Theo phương án ưu tiên của quy trình B, quy trình còn bao gồm bước (iv), tức là bước chuyển hóa (a) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (b) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (c) hỗn hợp của (a) và (b) thành hợp chất pyridazin amin có công thức V hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó

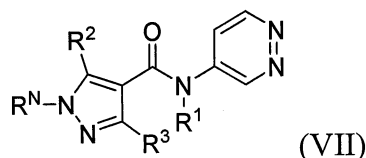


bằng cách cho phản ứng (a) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (b) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (c) hỗn hợp của (a) và (b)

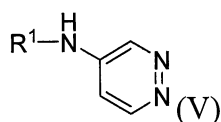


với hydro với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa, trong đó R¹ là như được xác định trên đây;

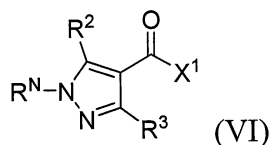
và trong đó quy trình tùy ý bao gồm thêm bước (v), tức là bước chuyển hóa hợp chất pyridazin amin có công thức V hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó thành hợp chất có công thức VII hoặc chất đồng phân lập thể, muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó



bằng cách cho phản ứng hợp chất pyridazin amin có công thức V hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó



với hợp chất có công thức VI hoặc chất đồng phân lập thể, muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó



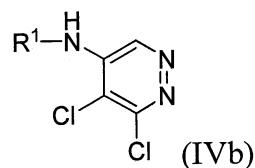
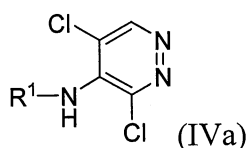
trong đó R¹ là như được xác định trên đây, và

trong đó R², R³, R^N, và X¹ là như được xác định trên đây.

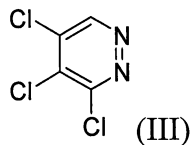
Các phương án ưu tiên và các điều kiện phản ứng cho các bước phản ứng (iv) và (v) đã được cung cấp trên đây liên quan đến quy trình A.

Dưới đây, các phương án ưu tiên về quy trình C theo sáng chế được đề xuất. Được hiểu rằng các phương án ưu tiên nêu trên và các phương án được minh họa dưới đây về quy trình C theo sáng chế được hiểu là được ưu tiên dưới dạng từng phương án riêng hoặc phối hợp các phương án với nhau.

Như đã nêu trên đây, sáng chế đề cập đến khía cạnh thứ ba của quy trình C để điều chế (a) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (b) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (c) hỗn hợp của (a) và (b)



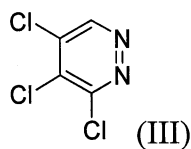
bao gồm bước cho phản ứng hợp chất triclopyridazin có công thức III



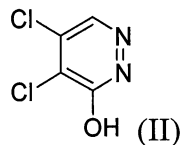
với hợp chất amin R^1-NH_2 hoặc muối của nó,

trong đó R^1 là CH_2CH_3 ,

và trong đó quy trình tùy ý bao gồm thêm bước điều chế hợp chất triclopyridazin có công thức III



bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức II



với $POCl_3$.

Bước phản ứng làm cơ sở cho quy trình C bao gồm bước (iii) trong trình tự phản ứng trên đây, và tùy có thêm bước (ii) là bước tách biệt.

Đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng hiệu suất đặc biệt cao trong bước phản ứng (iii) có thể thu được, nếu etylamin được sử dụng làm hợp chất amin R^1-NH_2 . Ngoài ra, việc tinh chế phức tạp cũng không yêu cầu.

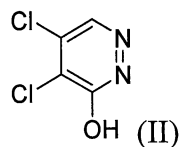
Như được chỉ ra trên đây, được hiểu rằng hợp chất có công thức II cũng có thể có mặt ở dạng chất hỗ biến pyridazon của nó.

Được hiểu rằng (a) hoặc (b) hoặc hỗn hợp của (a) và (b) có thể thu được trong bước (iii).

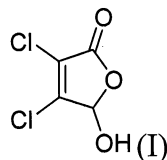
Theo phương án ưu tiên, thu được hỗn hợp của (a) và (b).

Các điều kiện phản ứng cho các bước (ii) và (iii), được thực hiện một cách riêng biệt theo quy trình C, đã được đưa ra trên đây.

Theo phương án ưu tiên của quy trình C, quy trình còn bao gồm bước (i), tức là bước điều chế hợp chất có công thức II



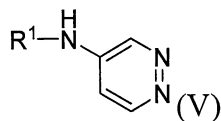
bằng cách cho phản ứng axit mucocloric (I)



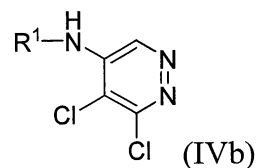
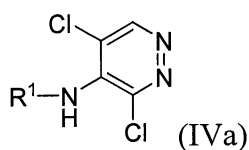
với hydrazin hoặc muối của nó.

Các điều kiện phản ứng cho bước phản ứng (i) này đã được nêu trên đây.

Theo phương án ưu tiên của quy trình C, quy trình còn bao gồm bước (iv), tức là bước chuyển hóa (a) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (b) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (c) hỗn hợp của (a) và (b) thành hợp chất pyridazin amin có công thức V hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó



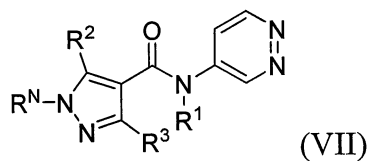
bằng cách cho phản ứng (a) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (b) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (c) hỗn hợp của (a) và (b)



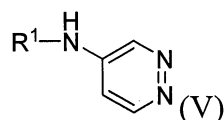
với hydro với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa,

trong đó R¹ là như được xác định trên đây;

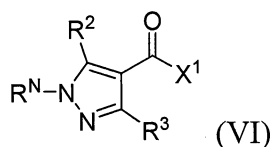
và trong đó quy trình tùy ý bao gồm thêm bước (v), tức là bước chuyển hóa hợp chất pyridazin amin có công thức V hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó thành hợp chất có công thức VII hoặc chất đồng phân lập thể, muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó



bằng cách cho phản ứng hợp chất pyridazin amin có công thức V hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó



với hợp chất có công thức VI hoặc chất đồng phân lập thể, muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó



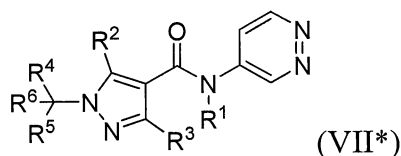
trong đó R^1 là như được xác định trên đây, và

trong đó R^2 , R^3 , R^N , và X^1 là như được xác định trên đây.

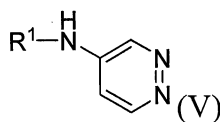
Các phương án ưu tiên và các điều kiện phản ứng cho các bước phản ứng (iv) và (v) đã được cung cấp trên đây liên quan đến quy trình A.

Dưới đây, các phương án ưu tiên về quy trình D theo sáng chế được đề xuất. Được hiểu rằng các phương án ưu tiên nêu trên và các phương án được minh họa dưới đây về quy trình D theo sáng chế được hiểu là được ưu tiên dưới dạng từng phương án riêng hoặc phối hợp các phương án với nhau.

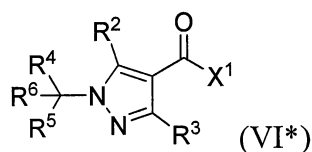
Như đã đề cập trên đây, sáng chế đề cập đến khía cạnh khác của quy trình D điều chế hợp chất có công thức VII* hoặc chất đồng phân lập thể, muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó



bao gồm bước cho phản ứng hợp chất pyridazin amin có công thức V hoặc muối, chất hỗ biến hoặc N-oxit của nó



với hợp chất có công thức VI* hoặc chất đồng phân lập thể, muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó



trong đó

R^1 là CH_2CH_3 ; và trong đó

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là CH_3 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là CF_3 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là CHFCH_3 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-CN- cC_3H_4 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 là 1-C(O)NH $_2$ - cC_3H_4 , R^5 là CH_3 và R^6 là H; hoặc

R^2 là CH_3 , R_3 là H, R^4 và R^5 là $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, và R^6 là H;

và trong đó

X^1 là nhóm rời chuyển, tốt hơn là được chọn từ halogen, N_3 , p-nitrophenoxy, và pentaflorophenoxy, và cụ thể tốt hơn là clo.

Bước phản ứng làm cơ sở cho quy trình D được bao gồm bởi bước (v) của trình tự phản ứng trên đây.

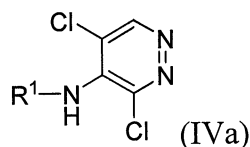
Theo phương án ưu tiên, quy trình còn bao gồm bước (iv) của trình tự phản ứng.

Theo phương án ưu tiên hơn, quy trình còn bao gồm bước (iii) và tùy ý cả bước (ii), trong đó các bước (ii) và (iii) có thể được thực hiện tách biệt thông qua sự phân tách hợp chất có công thức III, hoặc cùng nhau trong phản ứng một bình.

Theo phương án thậm chí ưu tiên hơn, quy trình còn bao gồm bước (i).

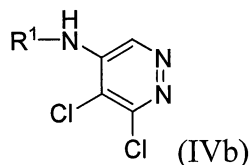
Chi tiết hơn về các bước (i), (ii), (iii), và (iv) đã được đưa ra trên đây.

Như đã nêu trên đây, sáng chế đề cập đến khía cạnh khác của hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó;



trong đó R^1 là CH_2CH_3 ;

hoặc hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó,



trong đó R¹ là CH₂CH₃.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hỗn hợp của hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó và hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó như được xác định trên đây, tức là trong đó R¹ trong mỗi trường hợp là CH₂CH₃.

Các hợp chất này là các vật liệu khởi đầu giá trị để điều chế 4-etylaminopyridazin, mà bản thân nó có thể, ví dụ, được chuyển hóa thành các hợp chất 4-pyrazol-N-pyridazinamit có hoạt tính trừ sâu có công thức VII.

Thông thường, hỗn hợp của hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó và hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó như được xác định trên đây, tức là trong đó R¹ trong mỗi trường hợp là CH₂CH₃ có thể thu được bằng quy trình B hoặc C như được mô tả trong bản mô tả này. Hỗn hợp có thể được phân tách thành các thành phần (a) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó và (b) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó bằng các kỹ thuật phân tách đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ bằng sắc ký cột. Tuy nhiên, sự phân tách của hai thành phần là không được yêu cầu để điều chế hợp chất pyridazin amin có công thức V, vì cả hai thành phần là các vật liệu khởi đầu thích hợp cho phản ứng hydro hóa/loại hydro.

Trong hỗn hợp, các thành phần (a) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó và (b) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó có thể có mặt với tỷ lệ bất kỳ, tốt hơn là trong khoảng tỷ lệ khối lượng từ 100:1 đến 1:100, tốt hơn là 10:1 đến 1:10, tốt hơn nữa là 5:1 đến 1:5, tốt nhất là 2:1 đến 1:2, cụ thể tốt hơn là 1:1.

Ví dụ thực hiện sáng chế

I. Mô tả đặc tính

Việc mô tả đặc trưng có thể được thực hiện bằng sắc kí lỏng hiệu năng cao/phương pháp phổ khối (HPLC/MS), bằng NMR hoặc bằng các điểm nóng chảy.

HPLC: Agilent Extend 1,8 μ m C18 4,6 x 100 mm; pha động: A: nước + 0,1% H₃PO₄; B: axetonitril (MeCN) + 0,1% H₃PO₄; gradient: 5-95% A trong 10 phút; 0-10 phút là 5:95 A:B sau đó gradient từ 10-10,1 phút đến 95:5 dòng A:B: 1,2ml/phút trong 10 phút ở 60°C.

Phút	A	B	Lưu lượng:	Áp suất (bar)
8	5	95	1,2	400
10	5	95	1,2	400
10,1	95	5	1,2	400

¹H-NMR: Các tín hiệu được đặc trưng bởi độ chuyển dịch hóa học (ppm) so với tetrametylsilan, bằng tính đa bội của chúng và bằng tích phân của chúng (số nguyên tử hydro được chỉ ra tương ứng). Các chữ viết tắt sau đây được dùng để chỉ tính đa bội của tín hiệu: m = vạch đa, q = vạch bốn, t = vạch ba, d = vạch đôi và s = vạch đơn.

Các kí hiệu sử dụng là: h cho giờ, min cho phút và nhiệt độ phòng cho nhiệt độ là 20-25°C.

II. Các ví dụ điều chế

1. Điều chế hỗn hợp của 3,4-diclo-5-etylaminopyridazin và 3,5-diclo-4-etylaminopyridazin trong quy trình một bình bắt đầu từ 4,5-diclo-3-hydroxypyridazin:

200 g 4,5-diclo-3-hydroxypyridazin được đặt trong bình phản ứng 20 °C trong N₂, và POCl₃ (930g, 5 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được đun đến 100 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm trong ~1 giờ cho đến khi thu được sự chuyển hóa hoàn toàn. POCl₃ dư được loại bỏ bằng chưng cất. Hỗn hợp phản ứng được ngưng tụ thành đưa vào 1200 g H₂O kiểm soát nhiệt độ ở 30 °C. Butyl axetat (1200 g) được thêm vào và hỗn hợp hai pha được khuấy trong 30 phút ở 30 °C và sau đó các pha được phân tách. Phần khác của butyl axetat (400 g) được sử dụng để rửa pha nước. Pha nước kết hợp được rửa bằng 10% HCl và sau đó H₂O.

Thêm vào hỗn hợp của triclopypiridazin trong butyl axetat dung dịch etylamin trong nước với nồng độ là 70 % khối lượng etylamin dựa trên tổng khối lượng của dung dịch

(234 g, 3 đương lượng) ở 35 °C. Phản ứng được giữ ở 45 °C trong 3 giờ (hoặc cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa). Các pha được phân tách ở 40 °C và pha hữu cơ được rửa một lần bằng H₂O. Pha nước kết hợp được chiết một lần bằng butyl axetat. Butyl acetate từ các pha hữu cơ kết hợp được chưng cất (15 mbar, 35 °C) để cô đặc hỗn hợp phản ứng. Trong quy trình này, sản phẩm kết tủa từ dung dịch. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 10 °C và sản phẩm được lọc ra. Chất lỏng gốc sau đó được cô đặc và vật liệu thô được tái kết tinh từ MTBE để phân tách phần còn lại của sản phẩm.

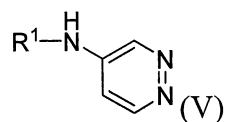
2. Điều chế 4-ethylaminopyridazin:

600 g (3,09 mol) của hỗn hợp của 3,4-diclo-5-ethylaminopyridazin và 3,5-diclo-4-ethylaminopyridazin được hòa tan trong EtOH (3,5 lit). 15 g (0,01 mol) 10% Pd/C được thêm vào và thiết bị phản ứng chịu áp được làm sạch bằng nitơ. Thiết bị phản ứng chịu áp được điều áp đến 0,2 bar bằng H₂ và được gia nhiệt đến 35 °C. Vì phản ứng là tỏa nhiệt, nhiệt độ được kiểm soát ở 55 °C trong 4 giờ. Sau đó, áp suất được giải phóng và thiết bị phản ứng được làm sạch bằng N₂. Hỗn hợp phản ứng được lọc ở nhiệt độ phòng để loại bỏ chất xúc tác. Chất xúc tác có thể được tái sử dụng trong mẻ tiếp theo mà không tinh khiết.

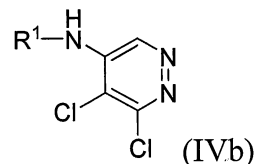
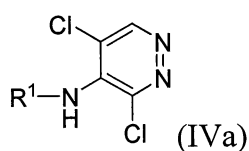
Trong thiết bị phản ứng thứ hai, hỗn hợp của K₂CO₃ (1 kg) và 1 lit EtOH được chuẩn bị. Hỗn hợp phản ứng được đưa vào dung dịch kali cacbonat trong 60 phút và nhiệt độ được kiểm soát ở 20-25 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm trong 3 giờ. Muối tạo ra trong quy trình này được lọc ra. Phần dung môi từ hỗn hợp phản ứng được lọc ra và MTBE được thêm vào để kết tủa ethylaminopyridazin tinh khiết (354 g, độ tinh khiết 91%, hiệu suất 85%).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất pyridazin amin có công thức V hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó:

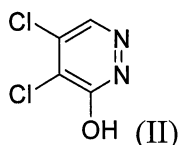


bao gồm bước cho phản ứng (a) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (b) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (c) hỗn hợp của (a) và (b)



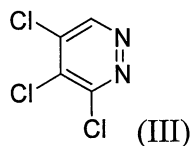
với hydro với sự có mặt của chất xúc tác hydro hóa,

trong đó quy trình này còn bao gồm bước điều chế (a) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVa hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (b) hợp chất diclopyridazin amin có công thức IVb hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó, hoặc (c) hỗn hợp của (a) và (b) trong phản ứng một bình bao gồm các bước cho phản ứng hợp chất có công thức II:



với POCl₃, và

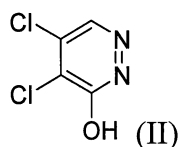
cho phản ứng sản phẩm thô thu được với hợp chất amin R¹-NH₂ hoặc muối của nó, trong đó bước phân tách hợp chất triclopyridazin có công thức III:



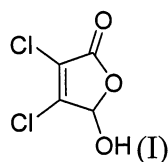
được lược bỏ, và trong đó triclopyridazin được chuyển vào pha hữu cơ và được sử dụng một cách trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo; và trong đó:

R¹ là H, C₁-C₂-alkyl, hoặc C₁-C₂-alkoxy-C₁-C₂-alkyl.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó phản ứng được thực hiện mà không có chất khử HCl.
3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chất khử HCl được thêm vào sau khi loại bỏ chất xúc tác hydro hóa, trong đó chất khử HCl tốt hơn là được cung cấp không có nước.
4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất khử HCl được chọn từ nhóm bao gồm các hydroxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các oxit kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các hydrua kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các amit kim loại kiềm, các cacbonat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các bicarbonat kim loại kiềm, các alkyl kim loại kiềm, các alkylmagie halogenua, các alcoholat kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, các bazơ bao gồm nitơ bao gồm các amin bậc ba, các pyridin, các amin bậc hai, amoniac, và các amin bậc một, và tổ hợp của chúng; các đệm bao gồm natri axetat và/hoặc amoni format; các tiền chất là chất lỏng ion bao gồm imidazol; và tổ hợp của chúng.
5. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất xúc tác hydro hóa được chọn từ nhóm bao gồm platin hoặc paladi trên chất mang, niken Raney, và niken Raney, và tốt hơn là platin hoặc paladi trên cacbon.
6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^1 là CH_2CH_3 .
7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó quy trình này còn bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức II:

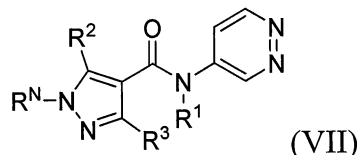


bằng cách cho phản ứng axit mucocloric (I):

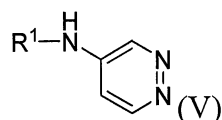


với hydrazin hoặc muối của nó.

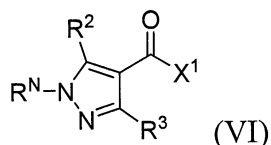
8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó quy trình này còn bao gồm bước chuyển hóa hợp chất pyridazin amin có công thức V hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó thành hợp chất có công thức VII hoặc chất đồng phân lập thể, muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó:



bằng cách cho phản ứng hợp chất pyridazin amin có công thức V hoặc muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó:



với hợp chất có công thức VI hoặc chất đồng phân lập thể, muối, chất hồ biến hoặc N-oxit của nó:



trong đó R¹ là như được xác định theo điểm 1 hoặc 6,
và trong đó:

R² là H, halogen, CN, NO₂, C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, hoặc C₂-C₁₀-alkynyl, trong đó ba gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn hoặc có thể có 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^x giống nhau hoặc khác nhau, hoặc

OR^a, SR^a, C(Y)R^b, C(Y)OR^c, S(O)R^d, S(O)₂R^d, NR^eR^f, C(Y)NR^gR^h, hetero-xyclyl, hetaryl, C₃-C₁₀-xycloalkyl, C₃-C₁₀-xycloalkenyl hoặc phenyl, trong đó năm gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có thể có 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x;

R³ là H, halogen, CN, NO₂, C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, hoặc C₂-C₁₀-alkynyl, trong đó ba gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn hoặc có thể có 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^x

giống nhau hoặc khác nhau, hoặc

OR^a , SR^a , $C(Y)R^b$, $C(Y)OR^c$, $S(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, NR^eR^f , $C(Y)NR^gR^h$, hetero-xyclyl, hetaryl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkenyl hoặc phenyl, trong đó năm gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có thể có 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các gốc R^y và R^x ;

R^N là H, CN, NO_2 , C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, hoặc C_2 - C_{10} -alkynyl, trong đó ba gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn hoặc có 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^x giống nhau hoặc khác nhau, hoặc

OR^a , SR^a , $C(Y)R^b$, $C(Y)OR^c$, $S(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, NR^eR^f , $C(Y)NR^gR^h$, $S(O)_mNR^eR^f$, $C(Y)NR^iNR^eR^f$, C_1 - C_5 -alkylen- OR^a , C_1 - C_5 -alkylen-CN, C_1 - C_5 -alkylen- $C(Y)R^b$, C_1 - C_5 -alkylen- $C(Y)OR^c$, C_1 - C_5 -alkylen- NR^eR^f , C_1 - C_5 -alkylen- $C(Y)NR^gR^h$, C_1 - C_5 -alkylen- $S(O)_mR^d$, C_1 - C_5 -alkylen- $S(O)_mNR^eR^f$, C_1 - C_5 -alkylen- $NR^iNR^eR^f$, heteroxyclyl, hetaryl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkenyl, hetero-xyclyl- C_1 - C_5 -alkyl, hetaryl- C_1 - C_5 -alkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl- C_1 - C_5 -alkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkenyl- C_1 - C_5 -alkyl, phenyl- C_1 - C_5 -alkyl, hoặc phenyl, trong đó các vòng của mười gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế R^y giống nhau hoặc khác nhau;

và trong đó,

R^a , R^b , R^c độc lập với nhau được chọn từ H, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, C_3 - C_6 -xycloalkylmetyl, C_3 - C_6 -haloxycloalkyl, C_2 - C_4 -alkenyl, C_2 - C_4 -haloalkenyl, C_2 - C_4 -alkynyl, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, heteroxyclyl, hetero-xyclyl- C_1 - C_4 -alkyl, phenyl, hetaryl, phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, và hetaryl- C_1 - C_4 -alkyl, trong đó vòng trong sáu gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, NO_2 , C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, và C_1 - C_4 -haloalkoxy;

R^d được chọn từ C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, C_3 - C_6 -xycloalkyl, C_3 - C_6 -xycloalkylmetyl, C_3 - C_6 -haloxycloalkyl, C_2 - C_4 -alkenyl, C_2 - C_4 -haloalkenyl, C_2 - C_4 -alkynyl, C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_1 - C_4 -alkyl, phenyl, hetaryl, phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, và hetaryl- C_1 - C_4 -alkyl, trong đó vòng trong sáu gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có 1, 2, 3, 4, hoặc 5

phần tử thế độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, và C₁-C₄-haloalkoxy;

R^e, R^f độc lập với nhau được chọn từ H, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkylmetyl, C₃-C₆-haloxycloalkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkylcacbonyl, C₁-C₄-haloalkylcacbonyl, C₁-C₄-alkylsulfonyl, C₁-C₄-haloalkylsulfonyl, heteroxycyl, heteroxycyl-C₁-C₄-alkyl, heteroxycylcacbonyl, heteroxycylsulfonyl, phenyl, phenylcacbonyl, phenylsulfonyl, hetaryl, hetarylcacbonyl, hetarylsulfonyl, phenyl-C₁-C₄-alkyl, và hetaryl-C₁-C₄-alkyl, trong đó vòng trong 12 gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, và C₁-C₄-haloalkoxy; hoặc

R^e và R^f cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, no hoặc không no, mà có thể có nguyên tử khác loại khác được chọn từ O, S và N là nguyên tử thuộc vòng và trong đó vòng dị vòng có thể không được thế hoặc có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, và C₁-C₄-haloalkoxy;

R^g, R^h độc lập với nhau được chọn từ H, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-haloxycloalkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, heteroxycyl, heteroxycyl-C₁-C₄-alkyl, phenyl, hetaryl, phenyl-C₁-C₄-alkyl, và hetaryl-C₁-C₄-alkyl, trong đó vòng trong sáu gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, và C₁-C₄-haloalkoxy;

Rⁱ được chọn từ H, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-xycloalkylmetyl, C₃-C₆-haloxycloalkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, phenyl, và phenyl-C₁-C₄-alkyl, trong đó vòng phenyl trong hai gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế độc lập với nhau, được chọn từ halogen, CN, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, và C₁-C₄-haloalkoxy;

R^x được chọn từ CN, NO₂, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-haloalkoxy, S(O)_mR^d, S(O)_mNR^eR^f, C₁-C₁₀-alkylcacbonyl, C₁-C₄-haloalkylcacbonyl, C₁-C₄-alkoxy-

cacbonyl, C₁-C₄-haloalkoxycacbonyl, C₃-C₆-xycloalkyl, heteroxyclyl có 5 đến 7 cạnh, hetaryl có 5 hoặc 6 cạnh, phenyl, C₃-C₆-xycloalkoxy, heteroxyclyloxy có 3 đến 6 cạnh, và phenoxy, trong đó bảy gốc được đề cập cuối cùng có thể không được thế hoặc có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 gốc R^y;

R^y được chọn từ halogen, CN, NO₂, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-haloalkoxy, S(O)_mR^d, S(O)_mNR^eR^f, C₁-C₄-alkylcacbonyl, C₁-C₄-haloalkylcacbonyl, C₁-C₄-alkoxycacbonyl, C₁-C₄-haloalkoxycacbonyl, C₃-C₆-xycloalkyl, C₃-C₆-haloxycloalkyl, C₂-C₄-alkenyl, C₂-C₄-haloalkenyl, C₂-C₄-alkynyl, và C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl;

và trong đó

Y là O hoặc S; và

m là 0, 1 hoặc 2;

và trong đó,

X¹ là nhóm rời chuyển, mà tốt hơn là được chọn từ halogen, N₃, p-nitrophenoxy, và pentaflorophenoxy.

9. Quy trình theo điểm 8, trong đó:

R¹ là CH₂CH₃;

R² là C₁-C₄-alkyl, có thể không được thế, hoặc có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn;

R³ là H;

và trong đó:

R^N là nhóm -CR⁴R⁵R⁶

trong đó:

R⁴ được chọn từ C₁-C₄-alkyl, mà có thể không được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể có 1 hoặc 2 phần tử thế R^x giống nhau hoặc khác nhau, trong đó R^x được chọn từ CN và C(O)NH₂, và

C₃-C₆-xycloalkyl, mà có thể không được thế hoặc có 1, 2, hoặc 3 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau R^y, trong đó R^y được chọn từ halogen, CN và C(O)NH₂; và

R⁵ được chọn từ C₁-C₄-alkyl, mà có thể không được thế, có thể được halogen hóa một phần hoặc hoàn toàn, hoặc có thể có 1 hoặc 2 phần tử thế R^x giống

nhau hoặc khác nhau, trong đó R^x được chọn từ CN và $C(O)NH_2$, và C_3 - C_6 -xycloalkyl, mà có thể không được thế hoặc có 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^y giống nhau hoặc khác nhau, trong đó R^y được chọn từ halogen, CN và $C(O)NH_2$;

hoặc

R^4 và R^5 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 12 cạnh, không thơm, no, mà có thể được thế một phần hoặc hoàn toàn bằng R^j , trong đó R^j được chọn từ halogen, CN, và $C(O)NH_2$; và

R^6 là H;

và trong đó:

X^1 là nhóm rời chuyển mà tốt hơn là được chọn từ halogen, N_3 , p-nitro-phenoxy, và pentaflorophenoxy, và cụ thể tốt hơn là clo.