



(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)



1-0030284

(51)⁷ A01N 43/40

(13) B

(21) 1-2014-04325

(22) 12/06/2013

(86) PCT/US2013/045300 12/06/2013

(87) WO2014/004080 03/01/2014

(30) 61/666,811 30/06/2012 US

(45) 25/12/2021 405

(43) 25/03/2015 324A

(73) DOW AGROSCIENCES LLC (US)

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

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

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

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT 5-(1-ALKYLTHIO)ALKYL-PYRIDIN N-
OXIT ĐƯỢC THỂ Ở VỊ TRÍ 2

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất pyridin N-oxit được tạo chức. Theo một phương án, pyridin N-oxit được tạo chức này là 5-(1-alkylthio)alkyl-pyridin N-oxit được thể ở vị trí 2. Theo các phương án tiếp theo, các dạng, đối tượng, dấu hiệu, ưu điểm, khía cạnh và lợi ích của sáng chế được bộc lộ trong phần mô tả sáng chế.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất pyridin N-oxit được tạo chức, cụ thể là hợp chất 5-(1-alkylthio)alkyl-pyridin N-oxit được thế ở vị trí 2, và đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất này và sử dụng các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

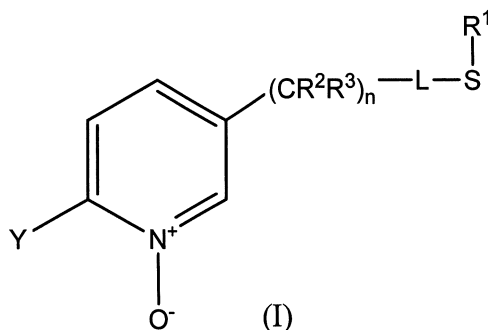
Việc kiểm soát quần thể dịch hại có vai trò quan trọng trong nền nông nghiệp hiện đại, cũng như trong quá trình lưu trữ thực phẩm, và giữ gìn vệ sinh. Hiện có hơn mười nghìn loài gây hại đang phá hoại nền nông nghiệp. Giá trị tổn thất trong nông nghiệp trên toàn thế giới ước tính lên đến hàng tỷ đô la Mỹ mỗi năm. Các loài gây hại, chẳng hạn như mối, còn làm hư hỏng toàn bộ các kết cấu trúc tư gia và công cộng, gây tổn thất lên đến hàng tỷ đô la Mỹ mỗi năm. Các loài gây hại cũng ăn và làm biến chất thực phẩm cất trữ, gây tổn thất lên đến hàng tỷ đô la Mỹ mỗi năm, đồng thời chúng còn lấy đi của con người những thực phẩm thiết yếu.

Các loài gây hại ngày càng có khả năng kháng lại các loại thuốc trừ sâu hiện đang được sử dụng. Đã có hàng trăm loài gây hại có khả năng kháng lại một hoặc nhiều loại thuốc trừ dịch hại. Do đó, rất cần có các loại thuốc trừ dịch hại mới và quy trình điều chế các loại thuốc trừ dịch hại mới.

Patent Mỹ số 7,678,920 và 7,687,634 đã mô tả một số hợp chất sulfoximin có tác dụng trừ dịch hại và Patent Mỹ số 8,188,292 mô tả một số hợp chất sulfilimin có tác dụng trừ dịch hại. Một vài trong số các hợp chất sulfoximin và sulfilimin này chứa nhóm chức pyridin. Bất ngờ đã phát hiện ra một dẫn xuất của hợp chất trong số các hợp chất này, trong đó nhóm chức pyridin được N-oxy hóa, cũng có hoạt tính trừ dịch hại. Pyridin N-oxit thường được điều chế bằng cách oxy hóa trực tiếp bằng peraxit, như m-cloperoxybenzoic axit (mCPBA). Tuy nhiên, đối với một số pyridin được tạo chức như 5-(1-alkylthio)alkyl-pyridin được thế ở vị trí 2, thì nhóm chức sulfua là dễ bị oxy hóa, nên việc oxy hóa trực tiếp với mCPBA là không có lợi. Do đó, cần có quy trình mới để điều chế các hợp chất được N-oxy hóa như vậy.

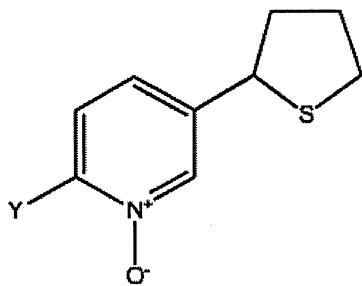
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất pyridin N-oxit được tạo chức, cụ thể là hợp chất 5-(1-alkylthio)alkyl-pyridin N-oxit được thế ở vị trí 2. Theo phương án cụ thể hơn, nhưng không giới hạn phạm vi của sáng chế, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất 5-(1-alkylthio)alkyl-pyridin N-oxit được thế ở vị trí 2 có công thức (I),



trong đó:

L là liên kết đơn, hoặc R^1 , S và L cùng nhau tạo thành vòng có 5 cạnh và hợp chất có công thức (I) này có cấu trúc sau:



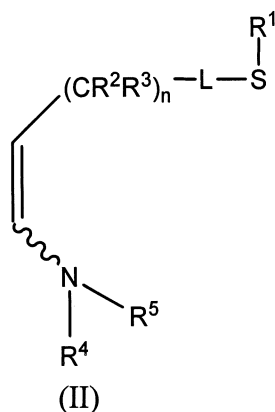
R^1 là (C_1-C_4) alkyl;

mỗi R^2 và R^3 là hydro, methyl, ethyl, flo, clo hoặc brom;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3; và

Y là (C_1-C_4) haloalkyl.

Theo một phương án, quy trình này bao gồm bước ngưng tụ enamin có công thức (II)

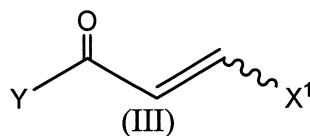


trong đó:

R^1 , R^2 , R^3 , L và n được xác định như nêu ở trên đây; và

R^4 và R^5 độc lập là C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_1 - C_8 arylalkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxyalkyl, C_1 - C_8 alkylaminoalkyl, aryl hoặc heteroaryl, hoặc R^4 và R^5 cùng với N tạo thành vòng bão hoà hoặc không bão hoà có 5 hoặc 6 cạnh;

với keton không bão hoà ở vị trí α , β có công thức (III)

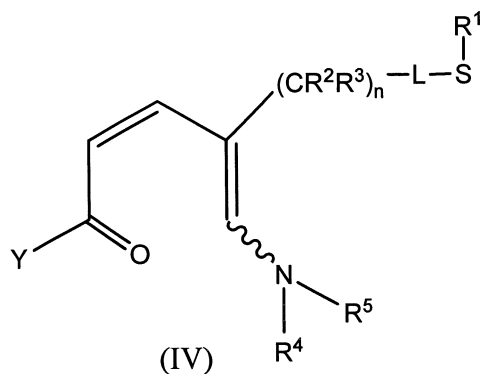


trong đó:

Y được xác định như nêu ở trên đây; và

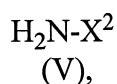
X^1 là halogen, OR^6 , OSO_2R^6 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 hoặc NR^7R^8 , trong đó R^6 là hydro, C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_1 - C_8 arylalkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxyalkyl, C_1 - C_8 alkylaminoalkyl, aryl hoặc heteroaryl, và R^7 và R^8 độc lập là hydro, C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_1 - C_8 arylalkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxyalkyl, C_1 - C_8 alkylaminoalkyl, aryl hoặc heteroaryl hoặc R^7 và R^8 cùng với N tạo thành vòng bão hoà hoặc không bão hoà có 5 hoặc 6 cạnh;

để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (IV)



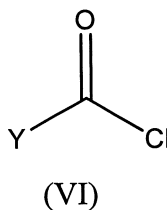
trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L và n được xác định như nêu ở trên đây.

Quy trình này còn bao gồm bước đóng mạch vòng hợp chất trung gian có công thức (IV) bằng cách sử dụng hợp chất ái nhân amin có công thức (V)

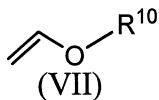


trong đó X^2 là hydroxyl, trong các điều kiện hồi lưu để tạo ra hợp chất có công thức (I).

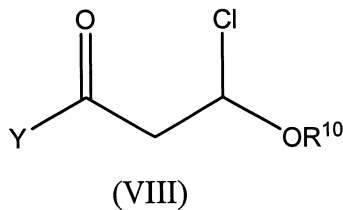
Theo phương án khác, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất axetyl clorua có công thức (VI)



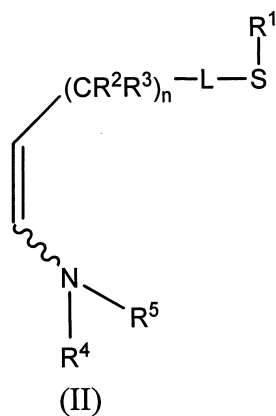
trong đó Y là C_1 - C_4 haloalkyl phản ứng với alkyl vinyl ete có công thức (VII)



trong đó R^{10} là C_1 - C_4 alkyl để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (VIII)



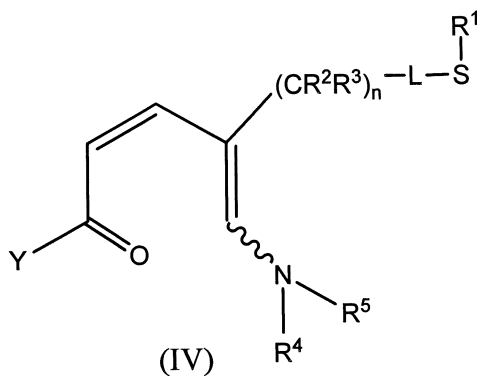
Theo phương án này, quy trình còn bao gồm bước ngưng tụ hợp chất trung gian có công thức (VIII) với enamin có công thức (II)



trong đó:

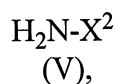
R^1 , R^2 , R^3 , L và n được xác định như nêu ở trên đây; và

R^4 và R^5 độc lập là C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_1 - C_8 arylalkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxyalkyl, C_1 - C_8 alkylaminoalkyl, aryl hoặc heteroaryl, hoặc R^4 và R^5 cùng với N tạo thành vòng bão hoà hoặc không bão hoà có 5 hoặc 6 cạnh để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (IV)



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L và n được xác định như nêu ở trên đây.

Sau đó, hợp chất trung gian có công thức (IV) được đóng mạch vòng bằng cách sử dụng hợp chất ái nhân amin có công thức (V)



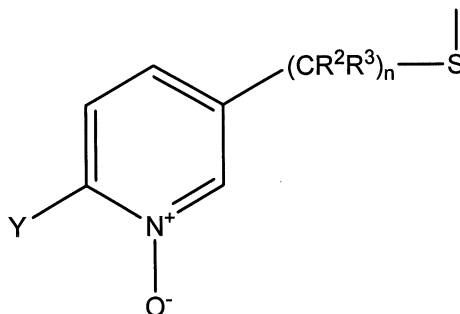
trong đó, X^2 là hydroxyl, trong các điều kiện hồi lưu để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Ví dụ cụ thể hơn, nhưng không làm giới hạn phạm vi của sáng chế, về các dạng của các hợp chất có công thức (I) bao gồm các hợp chất sau:

(1) Các hợp chất có công thức (I), trong đó Y là CF_3 .

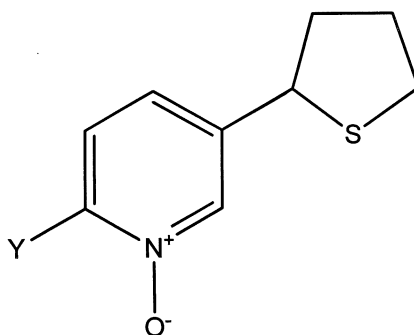
(2) Các hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 và R^3 độc lập là hydro, methyl hoặc etyl.

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



trong đó, $n=1-3$.

(4) Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 , S và L cùng nhau tạo thành vòng bão hoà có 5 cạnh, và n bằng 0, tức là có cấu trúc:



Các chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng có thể có một hoặc nhiều dạng kết hợp của các hợp chất có công thức (I) nêu trên.

Các khía cạnh, phương án, dạng, dấu hiệu, ưu điểm, đối tượng, và các ưu điểm tiếp theo của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng qua phân mô tả chi tiết dưới đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Nhằm mục đích hiểu rõ hơn nguyên lý của sáng chế, các phương án và ngôn ngữ cụ thể sau sẽ được sử dụng để mô tả nó. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở đó, các thay đổi như vậy và các cải biến tiếp theo trong thiết bị minh họa, và các ứng dụng tiếp theo của nguyên lý sáng chế như được minh họa ở đây được dự định là sẽ thường xảy ra đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Trừ khi có quy định cụ thể, các thuật ngữ được liệt kê dưới đây như được sử dụng trong bản mô tả này được dùng như sau:

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, “alkenyl” được dùng để chỉ phần tử thể không vòng, không bão hoà (ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon), mạch nhánh hoặc không phải mạch nhánh, chứa cacbon và hydro, ví dụ, vinyl, alyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, và dextenyl;

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, “alkoxy” được dùng để chỉ alkyl chứa thêm liên kết đơn cacbon-oxy, ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, 1-butoxy, 2-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, pentoxy, 2-metylbutoxy, 1,1-đimetylpropoxy, hexoxy, heptoxy, octoxy, nonoxy, và decoxy;

Khi được sử dụng trong bản mô tả này “alkyl”, được dùng để chỉ phần tử thể không vòng, bão hoà, mạch nhánh hoặc không phải mạch nhánh, chứa cacbon và hydro, ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, 1-butyl, 2-butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, 2-metylbutyl, 1,1-đimetylpropyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, và dextyl;

Khi được sử dụng trong bản mô tả này “aryl” được dùng để chỉ phần tử thể vòng thơm chứa hydro và cacbon, ví dụ, phenyl, naphtyl, và biphenyl;

Khi được sử dụng trong bản mô tả này “halo” được dùng để chỉ flo, clo, brom, và iodo;

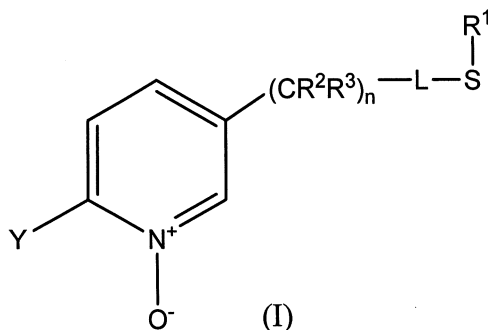
Khi được sử dụng trong bản mô tả này “haloalkyl” được dùng để chỉ alkyl chứa thêm, từ một đến số tối đa có thể các halo giống nhau hoặc khác nhau, ví dụ, flometyl, điflometyl, triflometyl, 1-flometyl, 2-floetyl, 2,2,2-trifloetyl, clometyl, triclometyl, và 1,1,2,2-tetrafloetyl; và

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, “heteroaryl” được dùng để chỉ vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, viz., N, O hoặc S; các vòng dị thơm này có thể được ngưng tụ thành hệ thơm khác.

Các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể tồn tại dưới dạng một hoặc nhiều chất đồng phân lập thể. Các chất đồng phân lập thể khác nhau bao gồm chất đồng phân hình học, chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân đối ảnh. Do vậy, các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể bao gồm các hỗn hợp triệt quang, chất đồng phân lập thể riêng lẻ và hỗn hợp quay quang. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng một chất đồng phân lập thể có thể có hoạt tính hơn so với chất đồng phân lập thể khác. Các chất đồng phân lập thể riêng lẻ và hỗn

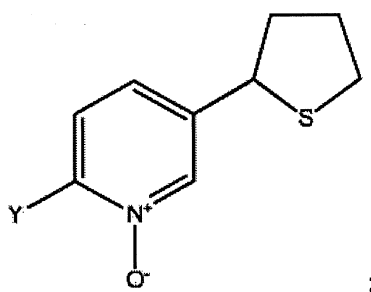
hợp quay quang có thể thu được bằng các quy trình tổng hợp chọn lọc, bằng các quy trình tổng hợp thông thường bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu đã được phân giải, hoặc bằng các quy trình phân giải thông thường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất 5-(1-alkylthio)alkyl-pyridin N-oxit được thể ở vị trí 2 có công thức (I)



trong đó:

L là liên kết đơn, hoặc R¹, S và L cùng nhau tạo thành vòng có 5 cạnh và hợp chất có công thức (I) này có cấu trúc sau:



R¹ là (C₁-C₄) alkyl;

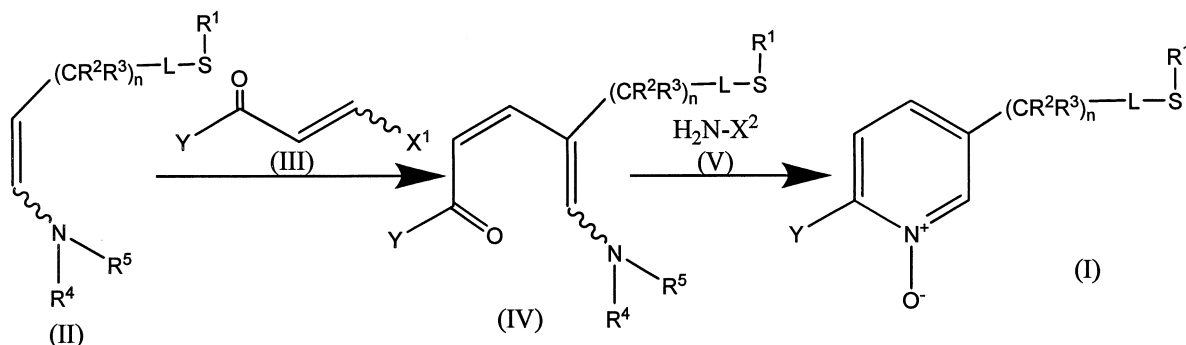
R² và R³ riêng biệt là hydro, metyl, etyl, flo, clo hoặc brom;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3; và

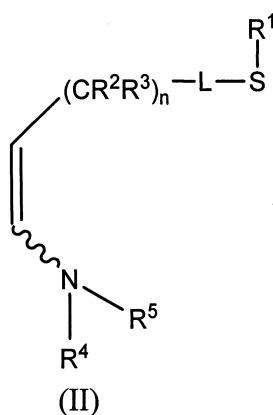
Y là (C₁-C₄) haloalkyl.

Theo một phương án, quy trình này sử dụng phương pháp được minh họa trong Sơ đồ A:

Sơ đồ A



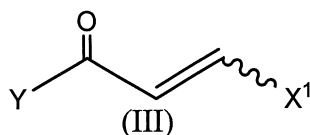
Trong Sơ đồ A, enamin có công thức (II)



trong đó:

R¹, R², R³, L, và n được xác định như nêu ở trên đây; và

R⁴ và R⁵ độc lập là C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₁-C₈ arylalkyl, C₁-C₈ haloalkyl, C₁-C₈ alkoxyalkyl, C₁-C₈ alkylaminoalkyl, aryl, hoặc heteroaryl hoặc R⁴ và R⁵ cùng với N tạo thành vòng bão hoà hoặc không bão hoà có 5 hoặc 6 cạnh; được ngưng tụ với keton không bão hoà ở vị trí α, β có công thức (III)



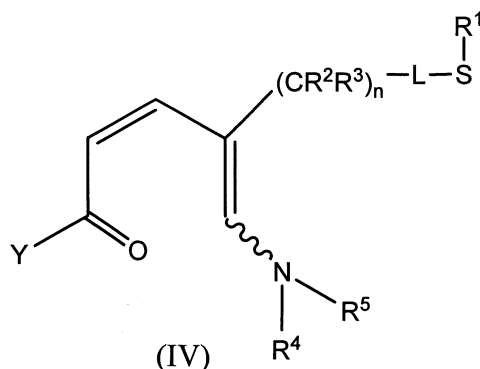
trong đó:

Y được xác định như nêu ở trên đây; và

X¹ là halogen, OR⁶, OSO₂R⁶, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶ hoặc NR⁷R⁸, trong đó R⁶ là hydro, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₁-C₈ arylalkyl, C₁-C₈ haloalkyl, C₁-C₈ alkoxyalkyl, C₁-C₈ alkylaminoalkyl, aryl hoặc heteroaryl, và R⁷ và R⁸ độc lập là hydro, C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₁-C₈ arylalkyl, C₁-C₈ haloalkyl, C₁-C₈ alkoxyalkyl, C₁-C₈

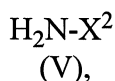
alkylaminoalkyl, aryl hoặc heteroaryl, hoặc R^7 và R^8 cùng với N tạo thành vòng bão hoà hoặc không bão hoà có 5 hoặc 6 cạnh;

để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (IV)



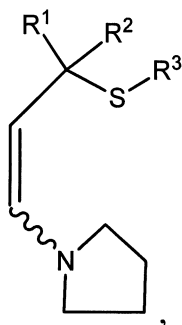
trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L và n được xác định như nêu ở trên đây.

Cũng như được minh họa trên sơ đồ A, hợp chất trung gian có công thức (IV) được đóng mạch vòng bằng cách sử dụng hợp chất ái nhân amin có công thức (V)



trong đó X^2 là hydroxyl, trong các điều kiện hồi lưu để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Enamin có công thức (II) có thể được điều chế một cách thuận lợi từ việc bổ sung amin được thể thích hợp vào andehit được thể thích hợp với sự có mặt của chất hút nước, có hoặc không có dung môi thích hợp. Thông thường, andehit được thể thích hợp được cho phản ứng với amin được thể hai lần khan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến khoảng 20°C với sự có mặt của chất hút ẩm như kali cacbonat khan, và sản phẩm được phân lập bằng các phương pháp thông thường và thường được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Theo một phương án không làm giới hạn phạm vi của sáng chế, ví dụ, trong đó enamin có công thức (II) có cấu trúc sau



andehit được thể thích hợp được cho phản ứng với pyrrolidin ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến khoảng 20°C với sự có mặt của chất hút ẩm như khan kali cacbonat, và sản phẩm thu được được phân lập bằng các phương pháp thông thường và thường được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Chi tiết hơn về việc tạo ra enamin có công thức (II) có thể được mô tả, ví dụ, trong Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2008/0033180, nội dung của patent này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Các keton không bão hoà ở vị trí α , β có công thức (III) là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế từ cơ chất vinyl tương ứng và chất axyl hóa. Ví dụ, các ete alkylvinyl có thể được axyl hóa bằng haloalkylaxetic anhydrit để tạo ra các hợp chất có công thức (III).

Các lượng xấp xỉ đẳng phân tử của enamin có công thức (II) và keton không bão hoà ở vị trí α , β có công thức (III) là cần thiết trong quy trình ngưng tụ này.

Theo một phương án, sự ngưng tụ được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến khoảng 35°C . Theo một phương án khác cụ thể hơn, nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C đến khoảng 20°C được sử dụng.

Việc ngưng tụ enamin có công thức (II) với keton không bão hoà ở vị trí α , β có công thức (III) có thể được tiến hành trong dung môi phân cực hoặc không phân cực, mặc dù phương án, trong đó nó được tiến hành trong các điều kiện không dung môi cũng được dự định. Các ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế về dung môi phân cực bao gồm điclorometan, tetrahydrofuran, etyl axetat, axeton, dimetylformamit, axetonitril, và dimetyl sulfoxit, trong khi các ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế về dung môi không phân cực bao gồm các dung môi hydrocacbon và hydrocacbon thơm như toluen. Theo phương án cụ thể nhưng không làm giới hạn phạm vi của sáng chế, quá trình ngưng tụ này được tiến hành trong toluen.

Theo một khía cạnh, keton không bão hoà ở vị trí α , β có công thức (III) được bổ sung vào hỗn hợp chứa enamin có công thức (II).

Trong phản ứng ngưng tụ thông thường, enamin có công thức (II) được hoà tan trong dung môi mong muốn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C đến khoảng 20°C và keton không bão hoà ở vị trí α , β có công thức (III) được bổ sung một cách liên tục

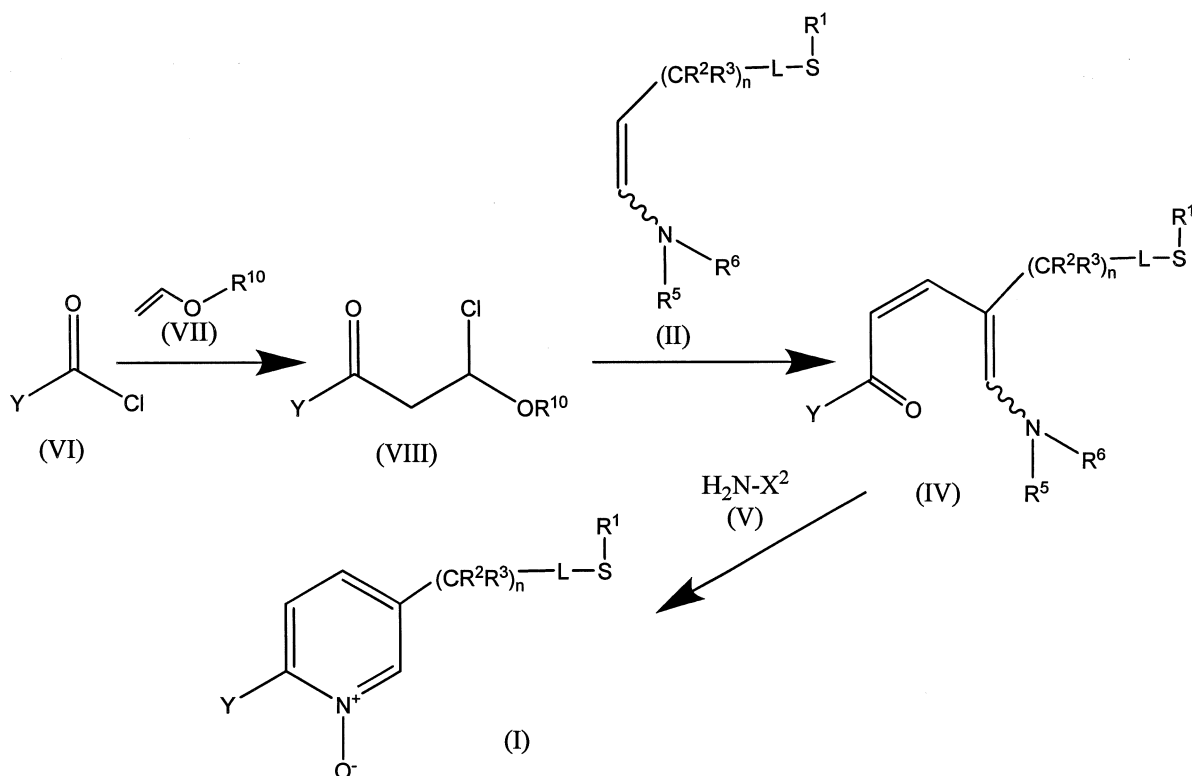
qua phễu bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp này được khuấy đến khi enamin có công thức (II) và keton không bão hoà ở vị trí α , β có công thức (III) được tiêu thụ hết. Với việc sử dụng dung môi không phân cực như toluen, hợp chất trung gian có công thức (IV) có thể được sử dụng dưới dạng như vậy mà không cần tách hoặc tinh chế thêm.

Việc đóng mạch vòng hợp chất trung gian có công thức (IV) bằng hợp chất ái nhân amin có công thức (V) được tiến hành trong các điều kiện hồi lưu; tức là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 90°C. Như nêu trên, X^2 có thể là hydroxyl, alkoxy, xyano, amino hoặc mercaptan. Hợp chất ái nhân amin cũng có thể được sử dụng trong Sơ đồ phản ứng A dưới dạng muối axit. Khi dạng muối axit của hợp chất ái nhân amin được sử dụng, bazơ phi ái nhân cũng được sử dụng để trung hòa hợp chất tương tự muối axit. Ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế về các bazơ không ái nhân bao gồm các muối cacbonat, trietylamin, N,N-điisopropyletylamin, và 1,8-diazabicycloundec-7-en. Theo một phương án không làm giới hạn phạm vi của sáng chế, trong đó X^2 là hydroxyl và hợp chất có công thức (V) là hydroxylamin, hydroxylamin hydroclorua được sử dụng trong Sơ đồ phản ứng A cùng với trietylamin. Ngoài ra, cần phải hiểu rằng các phương án thay đổi khác về hợp chất ái nhân amin có công thức (V) và bazơ phi ái nhân, khi có mặt, là có thể và được dự định.

Việc đóng mạch vòng hợp chất trung gian có công thức (IV) có thể được tiến hành trong cùng dung môi giống như khi ngưng tụ enamin có công thức (II) và keton không bão hoà ở vị trí α , β có công thức (III).

Theo phương án khác, quy trình theo phương án này sử dụng phương pháp được minh họa trong Sơ đồ B:

Sơ đồ B



Trong Sơ đồ B, hợp chất axetyl clorua có công thức (VI), trong đó Y là C₁-C₄ haloalkyl được cho phản ứng với alkyl vinyl ete có công thức (VII), trong đó R¹⁰ là C₁-C₄ alkyl. Lượng xấp xỉ đẳng phân tử của các hợp chất có các công thức (VI) và (VII) thường được sử dụng trong quy trình này, mặc dù lượng dư của chúng có thể được sử dụng. Theo một phương án cụ thể, lượng dư theo hệ số tỷ lệ từ 10 đến 50 phần trăm của alkyl vinyl ete có công thức (VII) có thể được sử dụng.

Phản ứng này được tiến hành khi không có mặt dung môi, ví dụ, với lượng dư của alkyl vinyl ete có công thức (VII), hoặc khi có mặt của dung môi hữu cơ khan. Ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế về dung môi thích hợp là dung môi hydrocacbon, bao gồm hydrocacbon thơm như toluen. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến khoảng 35°C. Theo một phương án cụ thể, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến khoảng 20°C được sử dụng. Trong phản ứng thông thường, hợp chất axetyl clorua có công thức (VI) được sục xuống dưới bề mặt của hợp chất alkyl vinyl ete có công thức (VII), hoặc là nguyên chất hoặc với sự có mặt của dung môi hydrocacbon, ở nhiệt độ nằm trong khoảng 0-5°C. Phản ứng được làm ấm cùng với khuấy trong thời gian khoảng 1 giờ, giữ nhiệt độ không cao hơn nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thô chứa hợp chất trung gian có công

thức (VIII) có thể được sử dụng dưới dạng như vậy mà không cần tách hoặc tinh chế tiếp hỗn hợp phản ứng này.

Sau đó, hợp chất trung gian có công thức (VIII) được ngưng tụ với enamin có công thức (II) với sự có mặt của bazơ amin bậc ba để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (IV) trong đó Y là C₁-C₄ haloalkyl. Lượng xấp xỉ đẳng phân tử của hợp chất trung gian có công thức (VIII) và enamin có công thức (II) là cần thiết trong quy trình ngưng tụ; ít nhất một đương lượng của bazơ amin bậc ba được yêu cầu với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 2 đương lượng được sử dụng trong một số phương án.

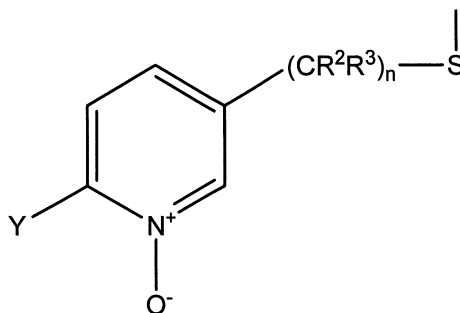
Quá trình ngưng tụ này có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến khoảng 35°C. Theo một phương án cụ thể, nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C đến khoảng 20°C được sử dụng. Quá trình ngưng tụ này có thể được tiến hành trong dung môi không proton không phân cực hoặc phân cực. Dung môi không phân cực được lấy làm ví dụ bao gồm dung môi hydrocacbon và hydrocacbon thơm. Dung môi không proton phân cực cũng có thể là sự lựa chọn tốt cho quá trình tổng hợp hóa học này.

Theo các phương án cụ thể nhưng không làm giới hạn phạm vi của sáng chế, axetonitril hoặc toluen có thể được sử dụng. Theo một phương án, hợp chất trung gian có công thức (VIII) được bổ sung vào hỗn hợp chứa enamin có công thức (II) và bazơ amin bậc ba. Trong phản ứng ngưng tụ thông thường, enamin có công thức (II) và ít nhất lượng theo hệ số tỷ lệ của bazơ amin bậc ba được hoà tan trong dung môi mong muốn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -50°C đến khoảng 200°C và hợp chất trung gian có công thức (VIII) được bổ sung một cách liên tục qua phễu bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp này được khuấy đến khi hợp chất trung gian có công thức (VIII) và enamin có công thức (II) được tiêu thụ. Hợp chất trung gian có công thức (IV) có thể được sử dụng dưới dạng như vậy mà không cần tách hoặc tinh chế tiếp. Chi tiết hơn về các bước nêu trên của phương pháp trong Sơ đồ B được thể hiện trong công bố đơn quốc tế số WO 2010/002577, nội dung của nó được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Như được minh họa tiếp trong Sơ đồ B, hợp chất trung gian có công thức (IV) được điều chế bằng phương pháp này, sau đó được đóng mạch vòng bằng cách sử dụng hợp chất ái nhân amin có công thức (V) như nêu trên.

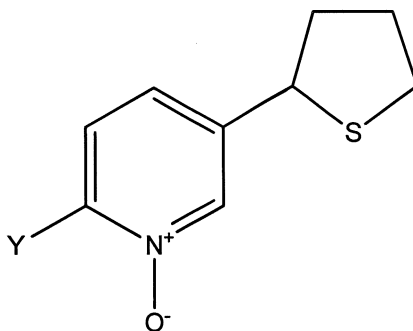
Theo phương án cụ thể hơn nhưng không làm giới hạn phạm vi của sáng chế, các hợp chất có công thức (I) bao gồm các hợp chất sau:

- (1) Các hợp chất có công thức (I) trong đó Y là CF_3 .
- (2) Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 và R^3 độc lập là hydro, metyl hoặc etyl.
- (3) Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là CH_3 và L là liên kết đơn, tức là có cấu trúc



trong đó, $n=1-3$.

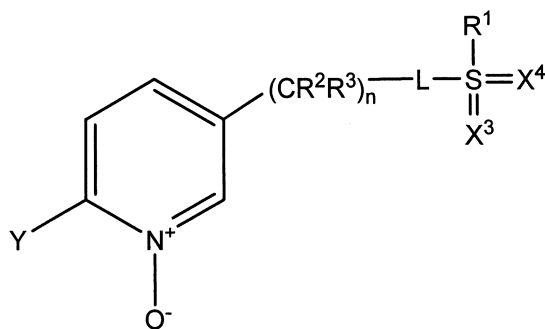
- (4) Các hợp chất có công thức (I) trong đó trong đó R^1 , S và L cùng nhau tạo thành vòng bão hoà có 5 cạnh, và n bằng 0, tức là có cấu trúc



Các chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng có thể có một hoặc nhiều tổ hợp trong nhóm các hợp chất có công thức (I) nêu trên.

Hợp chất 5-(1-alkylthio)alkyl-pyridin N-oxit được thể ở vị trí 2 được nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng, ví dụ, thay cho các hợp chất trung gian 5-(1-alkylthio)alkyl-pyridin được thể ở vị trí 2 tương ứng trong điều chế các hợp chất sulfilimin được thể ở vị trí N và sulfoximin pyridin khác nhau được mô tả trong, ví dụ, Patent Mỹ số 7,678,920, 7,687,634 và 8,188,292, để điều chế các hợp chất sulfilimin được thể ở vị trí N hoặc sulfoximin pyridin N-oxit.

Do đó, theo phương án tiếp theo, phương pháp điều chế một số hợp chất sulfilimin được thể ở vị trí N hoặc sulfoximin pyridin N-oxit có công thức (IX)



(IX)

trong đó:

trong đó R^1 , R^2 , R^3 , L , n và Y được xác định như nêu ở trên đây;

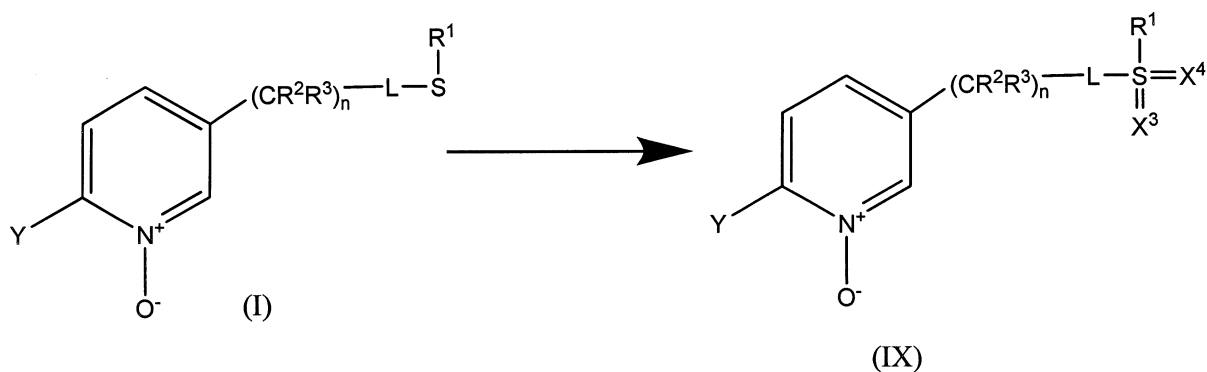
X^3 là tùy ý và là O khi có mặt;

X^4 là NNO_2 , NCN , NCOOR^9 hoặc NCONH_2 ; và

R^9 là $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl;

bằng cách sử dụng hợp chất 5-(1-alkylthio)alkyl-pyridin N-oxit được thế ở vị trí 2 được mô tả trong bản mô tả này được minh họa trong Sơ đồ phản ứng C:

Sơ đồ C



Tùy thuộc vào dạng cuối mong muốn của hợp chất có công thức (IX), Sơ đồ C thể hiện việc bổ sung X^4 vào hợp chất có công thức (I) để tạo ra hợp chất sulfilimin pyridin N-oxit được thế ở vị trí N, hoặc việc bổ sung cả X^3 lẫn X^4 vào hợp chất có công thức (I) để tạo ra hợp chất được thế ở vị trí N sulfoximin pyridin N-oxit.

Theo một phương án, việc điều chế hợp chất sulfilimin pyridin N-oxit được thế ở vị trí N, trong đó X^4 là NNO_2 bao gồm việc cho hợp chất có công thức (I) phản ứng với nitramit với sự có mặt của axetic anhydrit trong Sơ đồ C. Theo phương án khác, việc điều chế hợp chất sulfilimin pyridin N-oxit được thế ở vị trí N, trong đó X^4 là NCN bao gồm việc oxy hóa hợp chất có công thức (I) bằng iodobenzen điaxetat với sự có mặt của xyanamit trong Sơ đồ C. Quá trình oxy hóa có thể được tiến hành trong

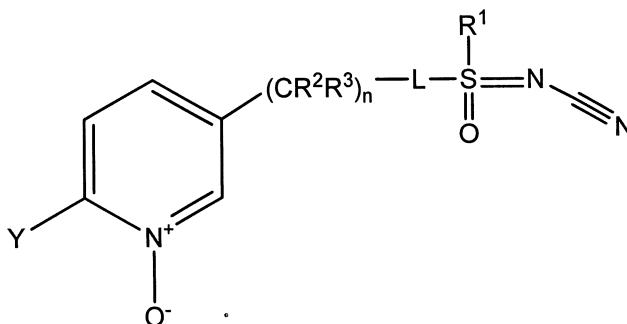
dung môi không proton phân cực như CH_2Cl_2 . Chi tiết hơn về việc điều chế hợp chất sulfilimin pyridin được thể ở vị trí N và trong đó 5-(1-alkylthio)alkyl-pyridin N-oxit được thể ở vị trí 2 được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để tạo ra sulfilimin pyridin N-oxit được thể ở vị trí N tương ứng đã được mô tả trong Patent Mỹ số 8,188,292.

Việc điều chế các hợp chất sulfoximin pyridin N-oxit được thể ở vị trí N có công thức (IX), tức là trong đó X^3 có mặt và là O, có thể đạt được bằng cách oxy hóa tiếp các hợp chất sulfilimin pyridin N-oxit được thể ở vị trí N nêu trên. Ví dụ, theo một phương án không làm giới hạn phạm vi của sáng chế, hợp chất sulfilimin pyridin N-oxit được thể ở vị trí N, bao gồm NCN được bổ sung bằng cách oxy hóa hợp chất có công thức (I) bằng iodobenzen điaxetat với sự có mặt của xyanamit, có thể được oxy hóa tiếp bằng meta-cloperoxyaxit benzoic (mCPBA) với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat để tạo ra hợp chất sulfoximin pyridin N-oxit được thể ở vị trí N tương ứng. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi phân cực proton như etanol và nước.

Việc điều chế các hợp chất sulfoximin pyridin N-oxit được thể ở vị trí N có công thức (IX), tức là trong đó X^3 có mặt và là O, cũng có thể đạt được bằng cách bổ sung lần lượt X^3 và X^4 vào hợp chất có công thức (I). Ví dụ, hợp chất có công thức (I) có thể được oxy hóa bằng mCPBA trong dung môi phân cực như điclorometan ở nhiệt độ dưới 0°C để tạo ra sulfoxit. Sau đó, sulfoxit được imin hóa bằng natri azit với sự có mặt của dung dịch axit sunfuric đậm đặc trong dung môi không proton như clorofom trong điều kiện gia nhiệt để tạo ra sulfoximin. Ví dụ, trong đó X^3 có mặt và X^4 là NNO_2 , NCN, NCOOR^4 , sulfoximin này có thể được nitrat hóa bằng axit nitric với sự có mặt của anhydrit axetic với điều kiện nhiệt độ tăng nhẹ, hoặc được xyanat hóa bằng xyanogen bromua với sự có mặt của bazơ, hoặc được cacboxylat hóa bằng alkyl (R^9) clorofomat với sự có mặt của bazơ như 4-đimetylaminopyridin (DMAP) để tạo ra sulfoximin được thể ở vị trí N. Bazơ là cần thiết đối với quá trình xyanat hóa và cacboxyl hóa hiệu quả và bazơ được ưu tiên là DMAP, trong khi axit sunfuric được sử dụng làm chất xúc tác đối với phản ứng nitrat hóa hiệu quả. Chi tiết hơn về việc điều chế sulfoximin pyridin được thể ở vị trí N và trong đó 5-(1-alkylthio)alkyl-pyridin N-oxit được thể ở vị trí 2 được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để tạo ra

sulfoximin pyridin N-oxit được thể ở vị trí N tương ứng đã được mô tả trong Patent Mỹ số 7,678,920 và 7,687,634.

Việc điều chế hợp chất sulfoximin pyridin N-oxit được thể ở vị trí N có công thức (IX), trong đó X^4 là $NCONH_2$ có thể được tiến hành bằng cách thủy phân trong môi trường axit hợp chất sulfoximin có công thức (IX), trong đó NCN được bổ sung, tức là có cấu trúc sau



Ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế về axit có thể được sử dụng trong phản ứng này bao gồm axit sunfuric, axit clohydric, axit phosphoric, axit trifloaxetic, và axit nitric.

Theo một phương án, phản ứng thủy phân trong môi trường axit được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến khoảng 90°C và ở áp suất môi trường, nhưng sử dụng nhiệt độ và áp suất cao hơn hoặc thấp hơn, nếu muốn, được dự định.

Ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế về dung môi có thể được sử dụng trong phản ứng thủy phân trong môi trường axit bao gồm dung môi phân cực như điclotetan, tetrahydrofuran, etyl axetat, axeton, đimetylformamit, axetonitril, và đimetyl sulfoxit.

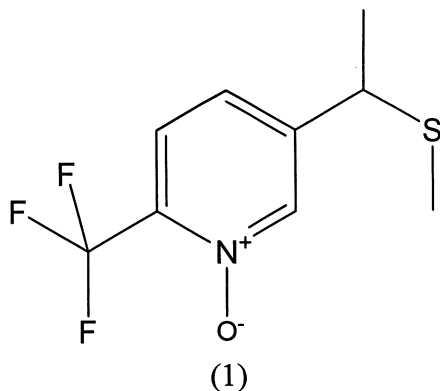
Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không nhằm giới hạn sáng chế chỉ ở các phương án được bộc lộ trong các ví dụ này.

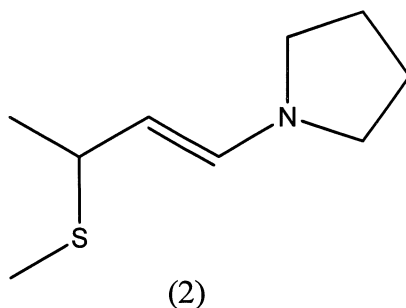
Trừ khi có quy định cụ thể, nguyên liệu, các chất phản ứng, và dung môi được lấy từ các nguồn thương mại được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. Các hợp chất có tên gọi đã biết, được đọc tên theo chương trình đọc tên trong ISIS Draw, ChemDraw hoặc ACD Name Pro. Nếu các chương trình này không thể đọc tên một hợp chất, thì hợp chất này sẽ được đọc tên bằng cách sử dụng quy tắc đọc tên thông thường. Phổ 1H và ^{13}C NMR được tiến hành bằng cách sử dụng thiết bị Bruker 300 MHz. Sắc ký khí được tiến hành bằng cách sử dụng hệ Agilent 6850 Network GC

hoặc trên Agilent 6890 có khả năng làm lạnh khi tiêm lên cột bằng cột mao dẫn. HPLC được tiến hành bằng cách sử dụng hệ Agilent 1200 có dụng cụ lấy mẫu tự động, thiết bị loại khí trong chân không, thiết bị gia nhiệt cột, và bộ phát hiện UV.

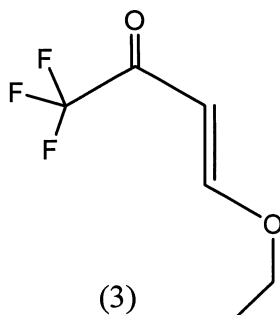
Ví dụ 1: Điều chế trên quy mô nhỏ hợp chất 5-(1-(methylthio)ethyl)-2-(trifluoromethyl)pyridin N-oxit (1)



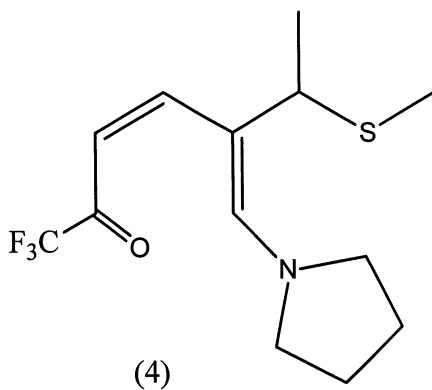
Phản ứng ngưng tụ của 1-(3-methylthiobut-1-enyl)pyrrolidon (2)



với 4-etoxy-1,1,1-triflobut-3-en-2-on (3)



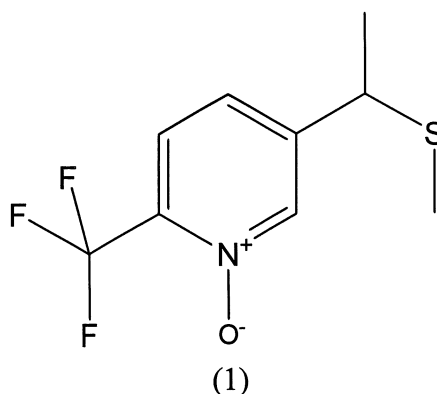
trong toluen tạo ra 1,1,1-triflo-6-(methylthio)-5-(pyrrolidin-1-ylmetylen)hept-3-en-2-on (4) với nồng độ 27% trọng lượng trong toluen



403 mg (0,37mmol) hợp chất 1,1,1-triflo-6-(metylthio)-5-(pyrolidin-1-ylmetylen)hept-3-en-2-on (4) có nồng độ 27% trọng lượng trong toluen được bổ sung vào bình ba cổ đáy tròn, dung tích 25 mL được lắp với thiết bị ngưng tụ hồi lưu và được thông khí qua thiết bị tẩy rửa khí. Hỗn hợp này được bổ sung 34 mg (0,34mmol) trietylamin vào làm một lần. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến khoảng 12,8°C và sau đó 24 mg (0,34mmol) hydroxylamin hydroclorua được bổ sung vào làm một lần. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt từ từ đến 85°C và được khuấy trong thời gian 1 giờ 45 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được tách thành nhiều phân đoạn để phân tích và tinh chế. Một phần của hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa toluen và nước. Cả lớp hữu cơ lẫn lớp nước đều được phân tích bằng LC/MS. Cả hai lớp này được xác nhận là có pic với sự phù hợp phân tử đối với 5-(1-(metylthio)etyl)-2-(triflometyl)pyridin N-oxit (C₉H₁₀F₃NOS). Theo tính toán m/z = 237,04. Phát hiện thấy m/z = 237,04.

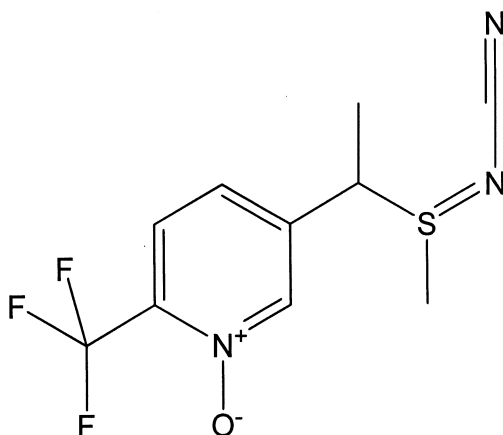
Một phần nhỏ hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký lớp mỏng điều chế bằng cách nạp 2 mL hỗn hợp phản ứng lên đĩa có kích thước 20cm x 20cm (1000 micro) và rửa giải nó bằng hỗn hợp chứa hexan và 2-propanol theo tỷ lệ 4:1 (R_f nằm trong khoảng từ 0,5 đến 0,6). Dải thích hợp được cắt ra từ đĩa này và được chiết silicagel bằng 20mL etyl axetat. NMR proton được lấy từ phân đoạn tốt nhất của quá trình tách này. Chất chứa một phần nhỏ etyl axetat, nhưng độ chuyển dịch hoá học của hợp chất mong muốn là: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ̢ 8,30 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,78 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,58 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ 2: Điều chế trên quy mô lớn hợp chất 5-(1-(metylthio)etyl)-2-(triflometyl)pyridin N-oxit (1)



5,0g (0,03 mol) 1-(3-methylthiobut-1-enyl)pyrrolidon (2) và 100mL axetonitril (ACN) được bổ sung vào bình đáy tròn dung tích 250 mL khô được bố trí thanh khuấy từ, cửa nạp nitơ, phễu bổ sung, và thiết bị ngưng tụ hồi lưu. Sau đó, 4-etoxy-1,1,1-triflobut-3-en-2-on (3) (ETFBO) (4,9 g, 0,03mmol) được bổ sung từng giọt trong thời gian 2-3 phút, và dung dịch sẫm màu thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, 2,1 g (0,03 mol) hydroxyl amin hydroclorua được bổ sung vào dung dịch này, tiếp đó là 4,2 mL (0,03 mol) triethylamin. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 2 giờ, được làm nguội, và lượng nhỏ được phân tích bằng TLC và GC/MS và đã cho biết rằng phản ứng về cơ bản đã hoàn thành, không còn nguyên liệu, và tồn tại hai sản phẩm mới. Sản phẩm chính được xác định khi phân tích bằng GC/MS là phù hợp với cấu trúc được quy cho 5-(1-(methylthio)ethyl)-2-(trifluoromethyl)pyridin N-oxit (1), và sản phẩm phụ được cho thấy là sản phẩm của quá trình chuyển amin hóa của ETFBO và pyrrolidin. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ, được rót vào khoảng 100 mL nước và được chiết bằng etyl ete với ba thể tích 100 mL. Phần chiết ete được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Sản phẩm thô (6,1 g) được sắc ký trên silicagel với gradien từ 100% hexan đến 100% etyl axetat trong thời gian 20 phút. 2,2g chất lỏng màu vàng phân lập được là phù hợp với cấu trúc quy cho 5-(1-(methylthio)ethyl)-2-(trifluoromethyl)pyridin N-oxit (1) khi phân tích bằng 300 MHz ^1H NMR và GC/MS; hiệu suất tách 31%. ^1H NMR (300 MHz, Clorofom-d) δ 8,28 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,77 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,56 (d, J = 7,3, 3H). được tính toán m/z = 237,04. Found m/z = 237,04.

Ví dụ 3: Điều chế hợp chất N-xyano-S-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]-S-metylsulfilimin N-oxit (5)

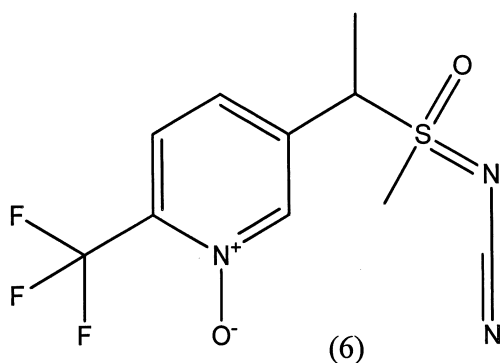


(5)

2,2 g (0,0092 mol) 5-(1-(methylthio)etyl)-2-(triflometyl)pyridin N-oxit (1), 0,38 g (0,0092 mol) xyanamit và 100 mL tetrahydrofuran khan (THF) được bổ sung vào bình đáy tròn dung tích 250 mL khô được bố trí thanh khuấy từ, cửa nạp nitơ, và nhiệt kế. Dung dịch này được làm lạnh đến khoảng 4°C, và iodobenzen điaxetat (3,0g, 0,0092 mol) được bổ sung vào làm một lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0-4°C trong thời gian 2 giờ, được làm ấm dần lên nhiệt độ trong phòng, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong môi trường khí nitơ. Sau 13 giờ, lượng nhỏ hỗn hợp phản ứng này được phân tích bằng HPLC bằng cách sử dụng cột YMC AQ (Kyoto, Japan) với tốc độ dòng 1,0mL/phút. Axetontitril (ACN) và nước với 0,05% axit trifloaxetic (TFA) được sử dụng làm dung môi. Gradient tuyến tính được sử dụng bắt đầu ở 20% ACN/80% nước với 0,05% TFA và chuyển sang 95% ACN/5% nước với 0,05% TFA trong thời gian 25 phút. Phân tích HPLC đã cho biết rằng phản ứng về cơ bản đã hoàn thành. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng khoảng 200mL ACN và được rửa bằng hexan với hai thể tích 100 mL để loại bỏ sản phẩm phụ iodobenzen. Dung dịch ACN được cô trong chân không trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay, và sản phẩm thô thu được được sắc ký trên silicagel với gradient 50% hexan/50% axeton, sau đó được chuyển sang 100% axeton trong thời gian 20 phút. Các phân đoạn tinh khiết được kết hợp, và được cô trong chân không trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay để thu được 1,7g chất rắn màu vàng phù hợp với cấu trúc quy cho N-Xyano-S-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]-S-metylsulfilimin N-oxit (5) khi phân

tích by 300 MHz ^1H NMR và HPLC/MS (hỗn hợp của các chất đồng phân). Found: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (dd, $J = 34,8, 1,4$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,4, 4,2$ Hz, 1H), 7,81 – 7,44 (m, 1H), 4,62 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,75 (d, $J = 19,9$ Hz, 3H), 1,71 (dd, $J = 7,2, 2,6$ Hz, 3H). ESI MS (m/z) 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$. MP = 139-141 °C (d).

Ví dụ 4: Điều chế hợp chất N-Xyano-S-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]-S-metylsulfoximin N-oxit (6)



1,3 g (4,7 mol) N-Xyano-S-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]-S-metylsulfilimin N-oxit (5) và 100 mL metylen clorua được bổ sung vào bình đáy tròn dung tích 250 mL khô được bố trí thanh khuấy từ, cửa nạp nitơ, phễu bổ sung, nhiệt kế, và thiết bị ngưng tụ hồi lưu. Dung dịch này được làm lạnh đến 10°C và 1,7 mL dung dịch natri permanganat 40% trọng lượng trong dung dịch nước được bổ sung từng giọt vào với tốc độ để duy trì được nhiệt độ dưới 40°C. Sau khi hoàn thành quá trình bổ sung này, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút, và được làm ấm lên tới nhiệt độ trong phòng. Việc phân tích HPLC một lượng nhỏ hỗn hợp phản ứng đã cho biết rằng phản ứng này về cơ bản đã hoàn thành. Sau đó, dung dịch này được lọc qua giấy lọc, và phần dịch lọc được rửa bằng dung dịch natri bisulfit và nước. Sau đó, dung dịch MDC được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. 120 mg dầu màu vàng được tách ra, và phân tích HPLC/MS đã cho biết rằng dầu này chứa một ít sản phẩm mong muốn. Dựa trên cơ sở phân tích này, sản phẩm mong muốn dường như có độ tan kém trong MDC. Giấy lọc từ lần lọc ban đầu được chiết trong khoảng 200mL axeton. Sau đó, phần chiết này được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc và được cô trong chân không trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Chất rắn màu vàng

đỉnh được phân lập và được sắc ký trên silicagel với gradien 25% hexan/75% axeton chuyển sang 100% axeton trong thời gian 20 phút. Các phân đoạn tinh khiết được kết hợp, và được cất phần nhẹ để thu được 74,1 mg chất rắn màu trắng, chất này là phù hợp với cấu trúc quy cho N-Xyano-S-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]-S-methylsulfoximin N-oxit (6) khi phân tích bằng 300 MHz ^1H NMR và HPLC/MS. Found: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,83 (qd, $J = 7,1, 2,6$ Hz, 1H), 3,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 1,98 – 1,76 (m, 3H). ESI MS (m/z) 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$. MP = 228-231°C.

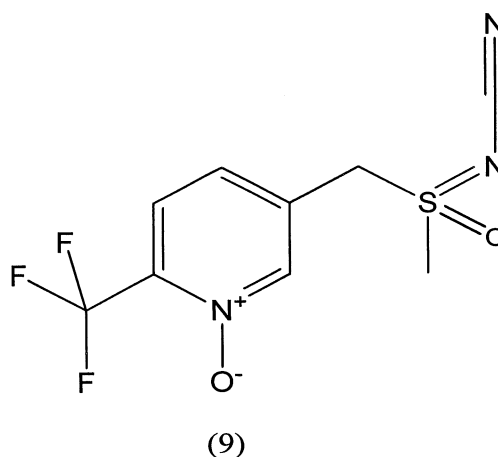
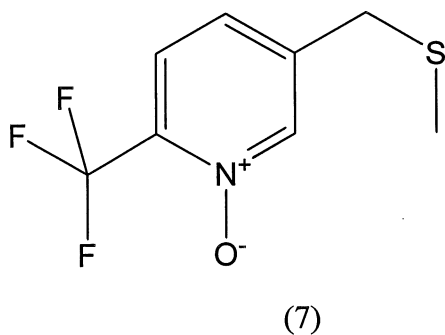
Các ví dụ 5-6

Các hợp chất (9) và (10) lần lượt trong các ví dụ 5 và 6, được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây. Các hợp chất (7) và (8) (cũng được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây) được điều chế theo Sơ đồ phản ứng A được minh họa trên đây và sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình nêu trên được nêu trong các ví dụ 1 và 2. Sau đó, các hợp chất (9) và (10) lần lượt được điều chế từ các hợp chất (7) và (8), bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình nêu trên trong các ví dụ 3 và 4.

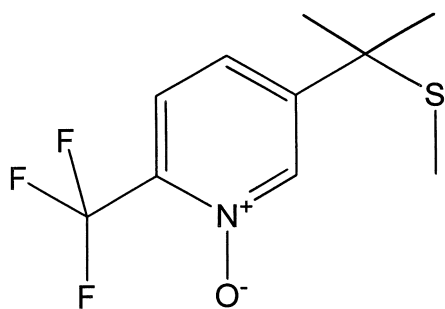
Bảng 1

Các hợp chất ban đầu

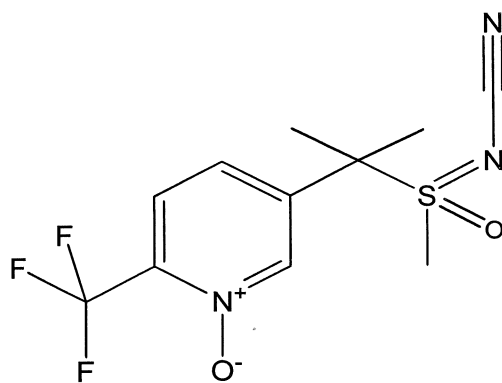
Các hợp chất cuối



Found: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,51 (s, 3H). ESI MS (m/z) 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



(8)



(10)

Found: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 1,92 (s, 6H). ESI MS (m/z) 308 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

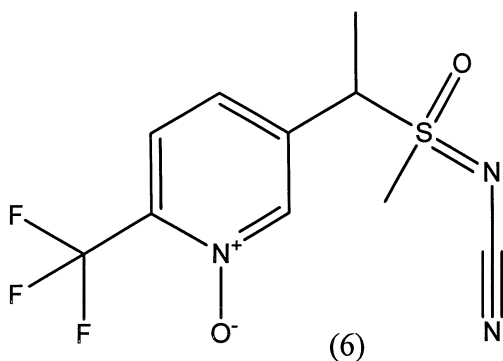
Ví dụ 7:

Hợp chất (11) trong Ví dụ 7 được thể hiện trên Bảng 2 dưới đây. Hợp chất (6) là axit được thủy phân bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được nêu trên để tạo ra hợp chất (11).

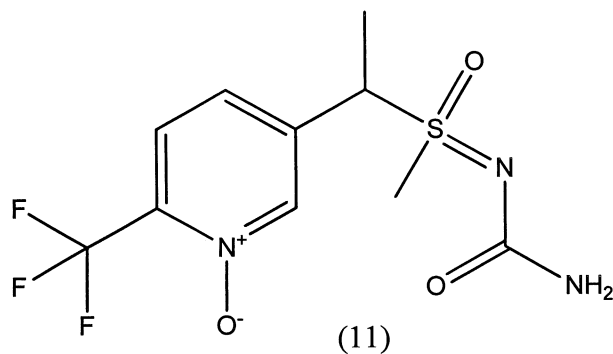
Bảng 2

Hợp chất

Hợp chất được thủy phân bằng axit



(6)



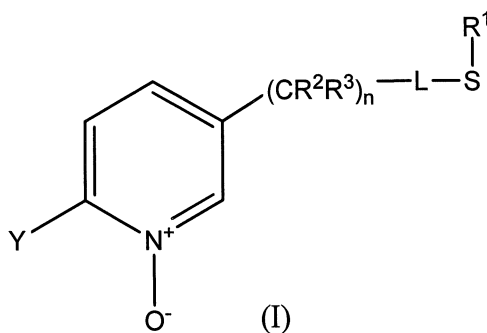
(11)

Found: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11-10 (bs, 2H) 8,53 (dd, $J = 3,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,4, 5,4$ Hz, 1H), 7,73 – 7,48 (m, 1H), 4,99 (dq, $J = 14,2, 7,1$ Hz, 1H), 3,18 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 1,82 – 1,49 (m, 3H). ESI MS (m/z) 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Mặc dù sáng chế được minh họa và được mô tả một cách chi tiết trong phần mô tả nêu trên qua các ví dụ minh họa mà không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế, nhưng cần phải hiểu rằng chỉ một số phương án được thể hiện và được mô tả. Cần phải hiểu rằng mặc dù việc sử dụng các từ như tốt hơn, tốt hơn là, được ưu tiên hoặc được ưu tiên hơn được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ ra rằng dấu hiệu đã mô tả như vậy có thể là được mong muốn hơn, tuy nhiên có thể là không cần thiết và các phương án thiếu nó có thể được dự định như trong phạm vi của sáng chế, là phạm vi được xác định bằng các điểm yêu cầu bảo hộ sau. Trong các điểm yêu cầu bảo hộ, dự định rằng khi các từ như “ít nhất một,” hoặc “ít nhất một phần” được sử dụng, thì không có ý định giới hạn yêu cầu bảo hộ ở chỉ ở đó, trừ phi có quy định cụ thể trong các điểm yêu cầu bảo hộ này. Trừ khi có quy định cụ thể, khi thuật ngữ “ít nhất một phần” và/hoặc “phần” được sử dụng, nó có thể bao gồm một phần và/hoặc toàn bộ.

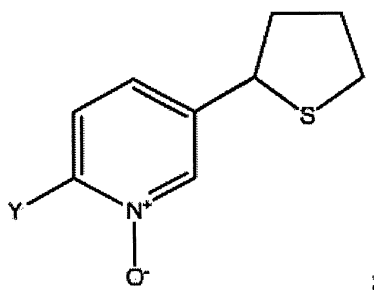
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất 5-(1-alkylthio)alkyl-pyridin N-oxit được thể ở vị trí 2 có công thức (I),



trong đó:

L là liên kết đơn, hoặc R^1 , S và L cùng nhau tạo thành vòng có 5 cạnh và hợp chất có công thức (I) này có cấu trúc sau:



R^1 là (C_1-C_4) alkyl;

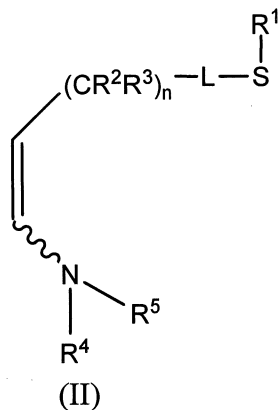
mỗi R^2 và R^3 là hydro, metyl, etyl, flo, clo hoặc brom;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3; và

Y là (C_1-C_4) haloalkyl;

bao gồm các bước:

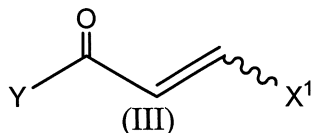
i) ngưng tụ enamin có công thức (II)



trong đó:

R^1, R^2, R^3, L , và n được xác định như nêu ở trên đây, và

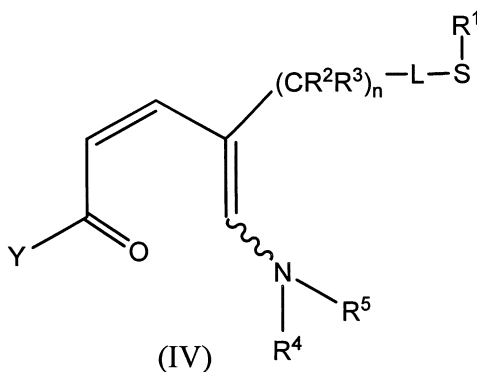
R^4 và R^5 độc lập là C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_1 - C_8 arylalkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxyalkyl, C_1 - C_8 alkylaminoalkyl, aryl hoặc heteroaryl hoặc R^4 và R^5 cùng với N tạo thành vòng bão hoà hoặc không bão hoà có 5 hoặc 6 cạnh với keton không bão hoà ở vị trí α, β có công thức (III)



trong đó:

Y được xác định như nêu ở trên đây; và

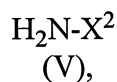
X^1 là halogen, OR^6 , OSO_2R^6 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 hoặc NR^7R^8 , trong đó R^6 là hydro, C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_1 - C_8 arylalkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxyalkyl, C_1 - C_8 alkylaminoalkyl, aryl hoặc heteroaryl, và R^7 và R^8 độc lập là hydro, C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_1 - C_8 arylalkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxyalkyl, C_1 - C_8 alkylaminoalkyl, aryl hoặc heteroaryl hoặc R^7 và R^8 cùng với N tạo thành vòng bão hoà hoặc không bão hoà có 5 hoặc 6 cạnh; để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (IV)



trong đó:

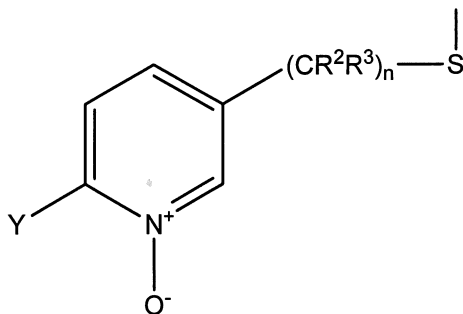
$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, L$ và n được xác định như nêu ở trên đây; và

ii) đóng mạch vòng hợp chất trung gian có công thức (IV) bằng cách sử dụng hợp chất ái nhân amin có công thức (V) hoặc muối axit của nó



trong đó X^2 là hydroxyl.

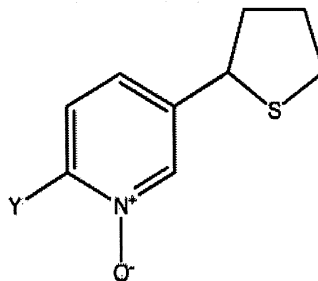
2. Quy trình theo điểm 1, trong đó bước đóng mạch vòng hợp chất trung gian có công thức (IV) được tiến hành trong các điều kiện hồi lưu.
3. Quy trình theo điểm 2, trong đó các điều kiện hồi lưu bao gồm nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 90°C.
4. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất ái nhân amin có công thức (V) là hydroxylamin hydroclorua.
5. Quy trình theo điểm 4, trong đó bước đóng mạch vòng còn bao gồm việc sử dụng bazơ phi ái nhân.
6. Quy trình theo điểm 5, trong đó bazơ phi ái nhân là triethylamin.
7. Quy trình theo điểm 1, trong đó enamin có công thức (II) được ngưng tụ với keton không bão hoà ở vị trí α , β có công thức (III) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến khoảng 35°C hoặc ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C đến khoảng 20°C.
8. Quy trình theo điểm 1, trong đó enamin có công thức (II) được ngưng tụ với keton không bão hoà ở vị trí α , β có công thức (III) trong dung môi không phân cực.
9. Quy trình theo điểm 8, trong đó dung môi không phân cực là toluen.
10. Quy trình theo điểm 1, trong đó Y là CF_3 , hoặc R^2 và R^3 độc lập là hydro, methyl hoặc etyl.
11. Quy trình theo điểm 1, trong đó R^2 , R^3 , n, và Y được xác định như nêu ở trên đây, R^1 là CH_3 , L là liên kết đơn và hợp chất có công thức (I) có cấu trúc



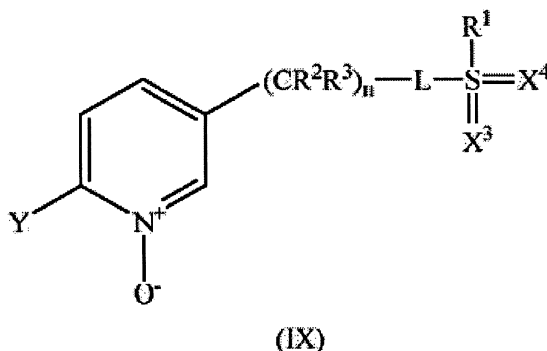
trong đó, $n=1-3$.

12. Quy trình theo điểm 11, trong đó Y là (C₁-C₄) haloalkyl, mỗi R² và R³ là hydro, methyl, ethyl, flo, clo hoặc brom, và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, hoặc Y là CF₃, mỗi R² và R³ là hydro, methyl hoặc ethyl, và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3.

13. Quy trình theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I) có cấu trúc:



14. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước chuyển hóa hợp chất có công thức (I) thành hợp chất có công thức (IX)



trong đó:

R¹, R², R³, L, n và Y được xác định như nêu ở trên đây;

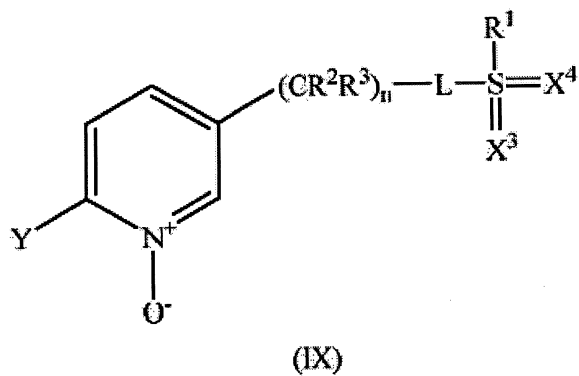
X³ là tùy ý và là O khi có mặt;

X⁴ là NNO₂, NCN, NCOOR⁹ hoặc NCONH₂; và

R⁹ là (C₁-C₃) alkyl;

trong đó, hợp chất có công thức (I) được cho phản ứng với một hoặc nhiều chất phản ứng thích hợp để bổ sung X⁴ và tùy ý X³.

15. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (IX),



trong đó:

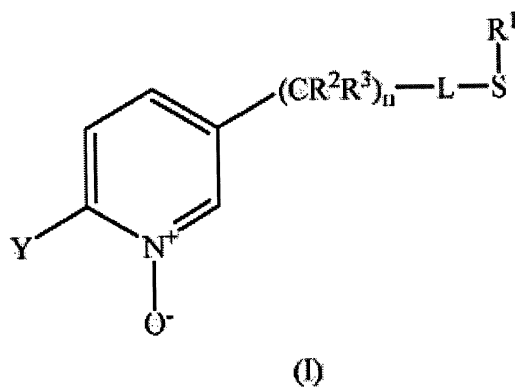
R^1 , R^2 , R^3 , L , n và Y là như được xác định trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ;

X^3 là tùy ý và là O khi có mặt;

X^4 là NNO_2 , NCN , $NCOOR^9$ hoặc $NCONH_2$; và

R^9 là (C_1-C_3) alkyl;

bao gồm bước cho hợp chất có công thức (I)

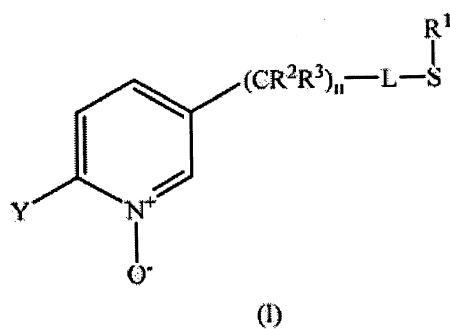


trong đó:

R^1 , R^2 , R^3 , L , n và Y là như được xác định trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ;

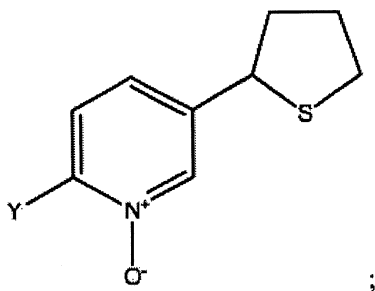
phản ứng với một hoặc nhiều chất phản ứng thích hợp để bổ sung X^4 và tùy ý X^3 .

16. Quy trình điều chế hợp chất 5-(1-alkylthio)alkyl-pyridin N-oxit được thể ở vị trí 2, có công thức (I),



trong đó:

L là liên kết đơn, hoặc R^1 , S và L cùng nhau tạo thành vòng có 5 cạnh và hợp chất có công thức (I) này có cấu trúc sau:



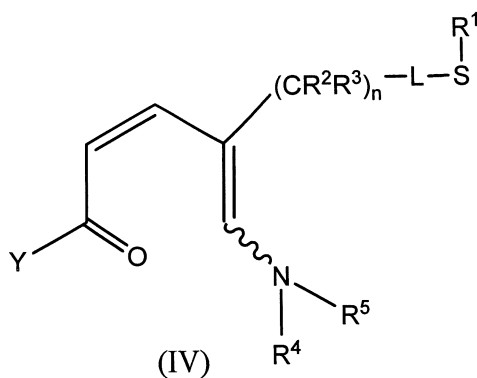
R^1 là (C_1-C_4) alkyl;

mỗi R^2 và R^3 là hydro, metyl, etyl, flo, clo hoặc brom;

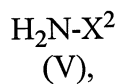
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3; và

Y là (C_1-C_4) haloalkyl ;

bao gồm bước đóng mạch vòng hợp chất có công thức (IV)



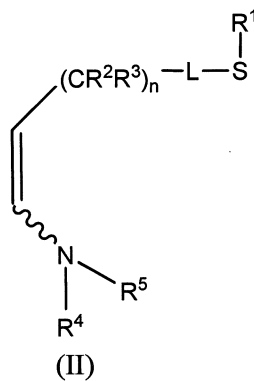
trong đó, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L và n được xác định như nêu ở trên đây bằng cách sử dụng hợp chất ái nhân amin có công thức (V) hoặc muối axit của nó,



trong đó X^2 là hydroxyl.

17. Quy trình theo điểm 16, trong đó:

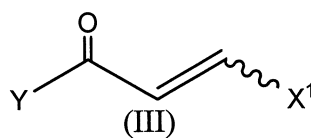
enamin có công thức (II)



trong đó:

R^1, R^2, R^3, L và n được xác định như nêu ở trên đây, và

R^4 và R^5 độc lập là C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_1 - C_8 arylalkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxyalkyl, C_1 - C_8 alkylaminoalkyl, aryl hoặc heteroaryl hoặc R^4 và R^5 cùng với N tạo thành vòng bão hoà hoặc không bão hoà có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ với keton không bão hoà ở vị trí α, β có công thức (III)



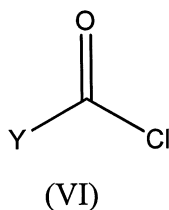
trong đó:

Y được xác định như nêu ở trên đây; và

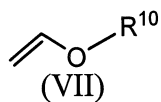
X^1 là halogen, OR^6 , OSO_2R^6 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 hoặc NR^7R^8 , trong đó R^6 là hydro, C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_1 - C_8 arylalkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxyalkyl, C_1 - C_8 alkylaminoalkyl, aryl hoặc heteroaryl, và R^7 và R^8 độc lập là hydro, C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_1 - C_8 arylalkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxyalkyl, C_1 - C_8 alkylaminoalkyl, aryl hoặc heteroaryl hoặc R^7 và R^8 cùng với N tạo thành vòng bão hoà hoặc không bão hoà có 5 hoặc 6 cạnh để tạo ra hợp chất có công thức (IV).

18. Quy trình theo điểm 16, trong đó:

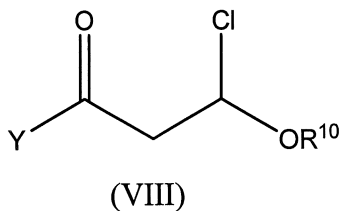
hợp chất axetyl clorua có công thức (VI)



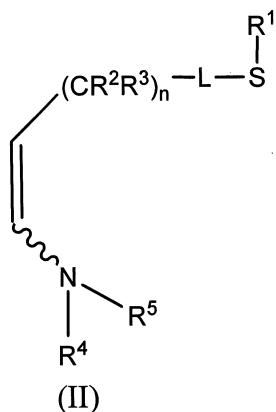
trong đó, Y là C_1 - C_4 haloalkyl được cho phản ứng với alkyl vinyl ete có công thức (VII)



trong đó, R^{10} là C_1 - C_4 alkyl để tạo ra hợp chất trung gian có công thức (VIII)



và hợp chất trung gian có công thức (VIII) được ngưng tụ với enamin có công thức (II)



trong đó:

R^1 , R^2 , R^3 , L và n được xác định như nêu ở trên đây, và

R^4 và R^5 độc lập là C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_1 - C_8 arylalkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, C_1 - C_8 alkoxyalkyl, C_1 - C_8 alkylaminoalkyl, aryl hoặc heteroaryl hoặc R^4 và R^5 cùng với N tạo thành vòng bão hoà hoặc không bão hoà có 5 hoặc 6 cạnh để tạo ra hợp chất có công thức (IV).