



(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)



1-0040171

(51)^{2020.01} C07D 277/36

(13) B

(21) 1-2020-04503

(22) 22/01/2019

(86) PCT/IB2019/050533 22/01/2019

(87) WO 2019/145857 01/08/2019

(30) 62/620,769 23/01/2018 US

(45) 25/06/2024 435

(43) 25/11/2020 392A

(73) ADAMA MAKHTESHIM, LTD. (IL)

P.O. Box 60, 8410001 Beer Sheva, Israel

(72) RUBINOV, Boris (IL); ZELL, Thomas (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ 5-CLO-2-[(3,4,4-TRIFLO-3-BUTEN-1-YL)THIO]-
THIAZOL VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ FLUENSULFON

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình cải tiến để điều chế 5-clo-2-[(3,4,4-triflo-3-buten-1-yl)thio]-thiazol bao gồm bước cho 2-[(3,4,4-triflo-3-buten-1-yl)thio]-thiazol phản ứng với N-closucxinimit (NCS) với sự có mặt của nước, việc cải tiến bao gồm thực hiện bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS với sự có mặt của lượng nước giảm. Sáng chế còn đề cập đến quy trình cải tiến để điều chế 5-clo-2-[(3,4,4-triflo-3-buten-1-yl)thio]-thiazol bao gồm bước cho 2-[(3,4,4-triflo-3-buten-1-yl)thio]-thiazol phản ứng với N-closucxinimit (NCS) với sự có mặt của nước, việc cải tiến bao gồm thực hiện bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với lượng mol dư của NCS.

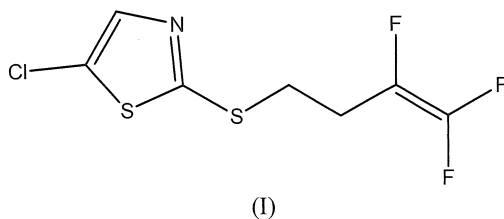
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình hữu hiệu để điều chế 5-clo-2-[(3,4,4-triflo-3-buten-1-yl)thio]-thiazol.

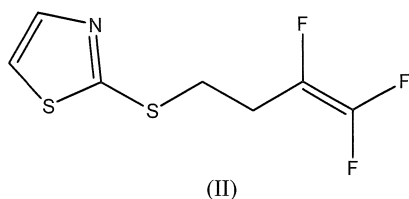
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Fluensulfon (5-clo-2-(3,4,4-triflobut-3-enylsulfonyl)-1,3-thiazol; CAS No. 318290-98-1) là thành phần hoạt tính hữu hiệu có hiệu lực cao chống lại giun tròn ký sinh trên thực vật. Fluensulfon là chất diệt giun tròn floalkenyl sulfon dị vòng mà có tác động đến môi trường được giảm đáng kể với mức độ độc hại thấp đối với côn trùng và động vật có vú không phải là mục tiêu diệt trừ. Cách thức tác dụng của fluensulfon là khác biệt với các chất diệt giun tròn hiện có và do đó nó là chất hứa hẹn để bảo vệ cây trồng mặc dù cách thức tác dụng chính xác của fluensulfon hiện vẫn chưa được biết.

5-Clo-2-[(3,4,4-triflo-3-buten-1-yl)thio]-thiazol, hợp chất (I), là chất trung gian quan trọng trong việc điều chế fluensulfon

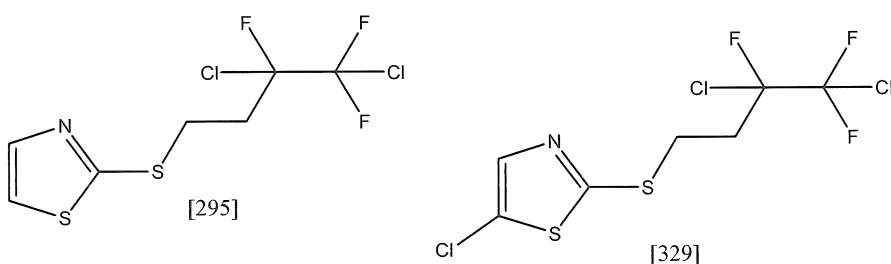


Hợp chất (I) được điều chế qua phản ứng clo hóa hợp chất có công thức (II)



Một số chất clo hóa đã biết trong lĩnh vực này như khí clo, sulfuryl clorua và N-closucxinimit (NCS).

Mỗi quy trình trong số các quy trình hiện đã biết trong lĩnh vực này đều có nhược điểm và không thể sử dụng được một cách hiệu quả để clo hóa hợp chất có công thức (II). Các nhược điểm như vậy là, ví dụ, không có tính chọn lọc và sự tạo thành các tạp chất và các sản phẩm phụ bị clo hóa quá mức như hợp chất [295] và hợp chất [329].



Vấn đề bổ sung đi kèm với khí clo và sulfuryl clorua là sự ăn mòn, mà khiến cho việc sản xuất ở quy mô lớn trở nên rất khó khăn.

European Journal of Medicinal Chemistry (2015), 93, 423-430, bộc lộ quy trình clo hóa với NCS trong dung môi không phân cực là cacbon tetrachlorua. Trong quy trình này, sản phẩm clo hóa được thu cùng với các sản phẩm phụ clo hóa hai lần và clo hóa ba lần tương ứng.

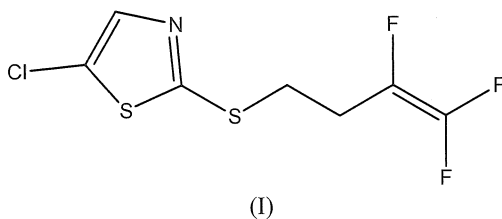
Các patent Mỹ số US 6,734,198 và 6,743,814 bộc lộ các hợp chất triflobuten, và các quy trình điều chế chúng sử dụng, trong số các tác nhân khác, NCS với sự có mặt của dung môi phân cực hoặc không phân cực.

Các quy trình được bộc lộ trong lĩnh vực này được thực hiện trong các điều kiện phản ứng khắc nghiệt và có hiệu suất thấp. Do đó, cần có quy trình kinh tế, phổ biến, và hữu hiệu để điều chế hợp chất (I) với tính chọn lọc, hiệu suất, mức độ chuyển hóa và độ tinh khiết cao.

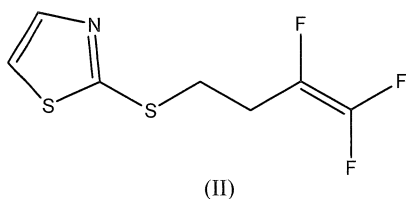
Cũng cần có quy trình chọn lọc để thu được hợp chất (I). Sẽ thuận lợi nếu có quy trình chọn lọc cao đối với đương lượng mol của chất clo hóa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất quy trình cải tiến để điều chế hợp chất có công thức (I)

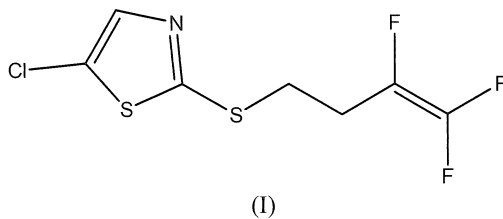


quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II)

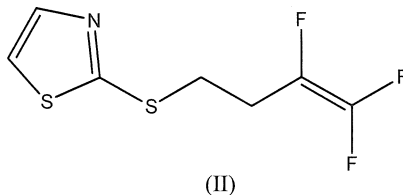


phản ứng với N-closucxinimit (NCS) với sự có mặt của nước, việc cải tiến bao gồm thực hiện bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS với sự có mặt của lượng nước giảm.

Sáng chế còn đề xuất quy trình cải tiến để điều chế hợp chất có công thức (I)

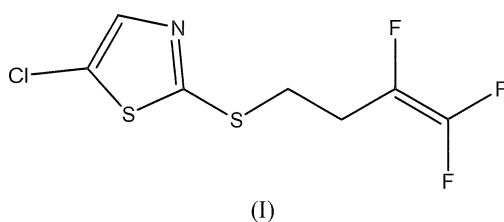


quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II)

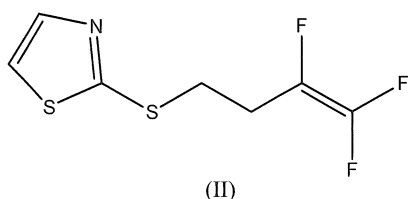


phản ứng với N-closucxinimit (NCS) với sự có mặt của nước, việc cải tiến bao gồm thực hiện bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với lượng mol dư của NCS.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I)

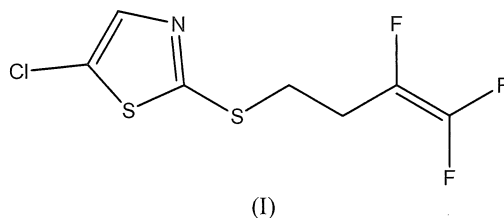


bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II)



phản ứng với N-closucinimit (NCS) trong hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước thấp, trong đó quy trình này bao gồm (i) thu mẻ hợp chất có công thức (II) có hàm lượng nước thấp, và/hoặc (ii) thu mẻ NCS có hàm lượng nước thấp.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I)

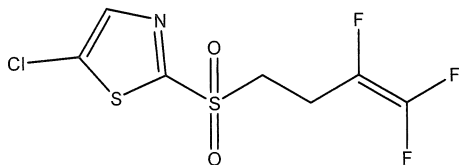


được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hoặc phương pháp bất kỳ trong số các quy trình hoặc phương pháp được bộc lộ ở đây.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) trong quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) mà bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS với sự có mặt của nước, trong đó phương pháp này bao gồm thực hiện bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS với sự có mặt của lượng nhỏ nước để gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) so với quy trình trong đó có lượng nước nhiều hơn trong bước phản ứng.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) trong quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) mà bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS với sự có mặt của nước, trong đó phương pháp này bao gồm việc bổ sung lượng mol dư của NCS vào hỗn hợp phản ứng.

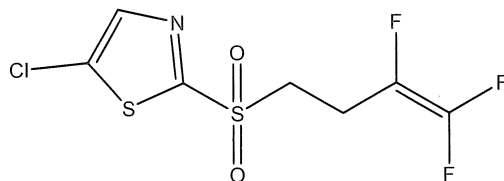
Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế fluensulfon có cấu trúc (III)



(III)

bao gồm bước chuyển hóa hợp chất có công thức (I) được điều chế theo quy trình bất kỳ trong số các quy trình được bộc lộ ở đây.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (III):



(III)

được điều chế bằng cách sử dụng quy trình bất kỳ trong số các quy trình được bộc lộ ở đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phân định nghĩa

Trước khi trình bày chi tiết các đối tượng của sáng chế, việc cung cấp các định nghĩa về các thuật ngữ nhất định được sử dụng ở đây có thể là hữu ích. Trừ khi được xác định theo cách khác, tất cả mọi thuật ngữ khoa học và kỹ thuật sử dụng trong bản mô tả này có ý nghĩa như được hiểu thông thường bởi một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực của sáng chế này. Các định nghĩa dưới đây được cung cấp cho rõ ràng.

Thuật ngữ “một” như được sử dụng ở đây bao gồm cả dạng số ít và dạng số nhiều, trừ khi được nêu rõ cụ thể theo cách khác. Do đó, các thuật ngữ “một” hoặc “ít nhất một” có thể được sử dụng thay thế nhau trong bản mô tả sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “khoảng” khi được sử dụng kết hợp với một trị số bao gồm $\pm 10\%$ trị số được nêu đó. Ngoài ra, tất cả các khoảng hướng đến thành phần hoặc tính chất giống nhau ở đây đều bao gồm các điểm đầu mút, là có thể kết hợp được một cách độc lập với nhau, và bao gồm tất cả các điểm và các khoảng trung gian. Cần hiểu rằng nếu khoảng thông số được cung cấp thì tất cả các số nguyên trong khoảng đó, và các số thập phân của chúng, cũng được cung cấp bởi sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hỗn hợp” hoặc “kết hợp” được dùng để chỉ, nhưng không chỉ giới hạn ở, kết hợp của dạng vật lý bất kỳ, ví dụ, hỗn hợp, dung dịch, hợp kim, hoặc các dạng tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hầu như không chứa nước” khi được sử dụng kết hợp với hỗn hợp phản ứng có nghĩa là hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 5% khối lượng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hàm lượng nước thấp” khi được sử dụng kết hợp với mẻ hợp chất có công thức (II) có nghĩa là mẻ hợp chất có công thức (II) có nồng độ của nước nhỏ hơn hoặc bằng 0,2% khối lượng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hàm lượng nước thấp” khi được sử dụng kết hợp với mẻ NCS có nghĩa là mẻ NCS có nồng độ của nước nhỏ hơn hoặc bằng 2% khối lượng.

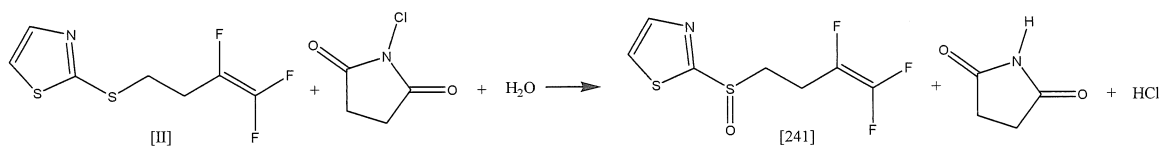
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hàm lượng nước thấp” khi được sử dụng kết hợp với dung môi có nghĩa là dung môi có nồng độ của nước đủ thấp sao cho hỗn hợp phản ứng có nồng độ của nước nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 5% khối lượng khi dung môi này được trộn với hợp chất có công thức (II) và NCS.

Sáng chế dựa trên phát hiện bất ngờ của các tác giả sáng chế là trong quá trình clo hóa hợp chất có công thức (II) sử dụng NCS để tổng hợp hợp chất có công thức (I), hàm lượng nước của hỗn hợp phản ứng trực tiếp có liên quan đến hiệu suất sản

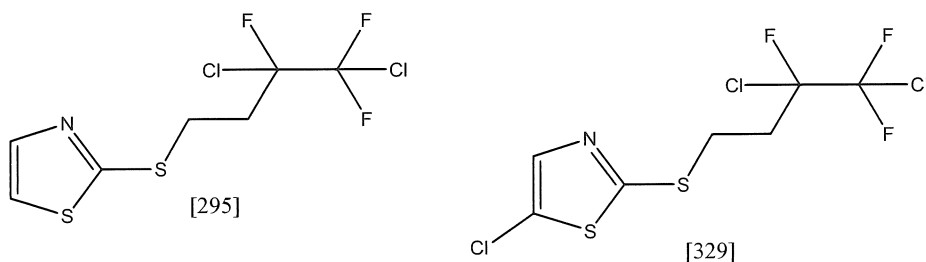
xuất hợp chất có công thức (I). Cụ thể là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng việc giảm hàm lượng nước của hỗn hợp phản ứng làm tăng hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I). Các tác giả sáng chế cũng đã phát hiện ra rằng khi hàm lượng nước của hỗn hợp phản ứng là cao, việc gia tăng lượng mol NCS sẽ dẫn đến hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) được gia tăng.

Sáng chế có ưu điểm ở chỗ nó có hiệu quả cao. Cụ thể là, các quy trình được bộc lộ ở đây cung cấp phản ứng có độ chọn lọc cao thể hiện tỷ lệ chuyển hóa cao, mà dẫn đến hiệu suất cao hơn, với chi phí sản xuất giảm và việc tiến hành được đơn giản hóa. Sáng chế còn có ưu điểm ở chỗ nó tối thiểu hóa các vấn đề xử lý nước thải có liên quan.

Nước, thậm chí với các lượng vết, có thể phản ứng với NCS và hợp chất có công thức (II) để tạo thành tạp chất des-clo sulfoxit, hợp chất [241], trong phản ứng tỏa nhiệt mạnh:



NCS, với sự có mặt của nước, có thể phản ứng với hợp chất có công thức (II) để tạo thành các tạp chất và các sản phẩm phụ được clo hóa quá mức như hợp chất [295] và hợp chất [329].

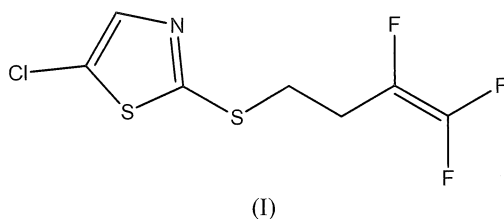


Các phản ứng phụ này tạo ra các sản phẩm không mong muốn, dẫn đến hiệu suất giảm. Do đó, cần thiết là giảm hàm lượng nước của các chất phản ứng trong phản ứng. Tốt hơn là, hỗn hợp phản ứng hầu như không chứa nước.

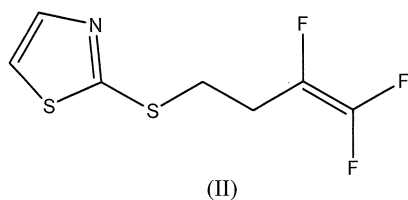
Cụ thể là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng sự tăng hàm lượng nước sẽ dẫn đến các phản ứng tỏa nhiệt nhiều hơn mà làm giảm độ chọn lọc và giảm hiệu suất sản xuất sản phẩm mong muốn, tức là hợp chất có công thức (I). Mặt khác, việc giảm hàm lượng nước có ưu điểm làm tăng độ chọn lọc, giảm sự ăn mòn trong phản ứng và tạo hiệu suất sản xuất cao đối với sản phẩm mong muốn, tức là hợp chất có công thức (I). Ngoài ra, việc giảm sự tỏa nhiệt của phản ứng còn đem lại các ưu điểm về mặt vận hành và làm giảm nguy cơ phản ứng trốn tránh nhiệt, mà là mối nguy nghiêm trọng đối với sự an toàn.

Các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng sự có mặt của lượng dư nước trong phản ứng làm giảm độ chọn lọc của phản ứng và làm tăng lượng tạp chất. Với sự có mặt của lượng dư nước, lượng dư NCS làm gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất (I) mong muốn.

Sáng chế đề xuất quy trình cải tiến để điều chế hợp chất có công thức (I)



quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II)



phản ứng với N-closucinimit (NCS) với sự có mặt của nước, việc cải tiến bao gồm thực hiện bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS với sự có mặt của lượng nước giảm.

Theo một số phương án, lượng nước giảm là nồng độ của nước nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 5% khối lượng tính theo khối lượng của hỗn hợp phản

ứng. Theo một số phương án, lượng nước giảm là nồng độ của nước nhỏ hơn hoặc bằng 5% khối lượng, hoặc 4% khối lượng, hoặc 3% khối lượng, hoặc 2% khối lượng, hoặc 1% khối lượng, hoặc 0,5% khối lượng, hoặc 0,3% khối lượng, hoặc 0,1% khối lượng, hoặc 0,07% khối lượng, hoặc 0,05% khối lượng, hoặc 0,03% khối lượng, hoặc 0,01% khối lượng tính theo khối lượng của hỗn hợp phản ứng.

Theo một số phương án, lượng nước giảm là nồng độ của nước nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 7% khối lượng tính theo khối lượng của hợp chất có công thức (II) trong hỗn hợp phản ứng. Theo một số phương án, lượng nước giảm là nồng độ của nước nhỏ hơn hoặc bằng 7% khối lượng, hoặc 6% khối lượng, hoặc 5% khối lượng, hoặc 4% khối lượng, hoặc 3% khối lượng, hoặc 2% khối lượng, hoặc 1% khối lượng, hoặc 0,5% khối lượng, hoặc 0,3% khối lượng, hoặc 0,1% khối lượng, hoặc 0,07% khối lượng, hoặc 0,05% khối lượng, hoặc 0,03% khối lượng, hoặc 0,01% khối lượng tính theo khối lượng của hợp chất có công thức (II) trong hỗn hợp phản ứng.

Theo một số phương án, lượng nước giảm là nồng độ của nước nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 7% khối lượng tính theo khối lượng của NCS trong hỗn hợp phản ứng. Theo một số phương án, lượng nước giảm là nồng độ của nước nhỏ hơn hoặc bằng 7% khối lượng, hoặc 6% khối lượng, hoặc 5% khối lượng, hoặc 4% khối lượng, hoặc 3% khối lượng, hoặc 2% khối lượng, hoặc 1% khối lượng, hoặc 0,5% khối lượng, hoặc 0,3% khối lượng, hoặc 0,1% khối lượng, hoặc 0,07% khối lượng, hoặc 0,05% khối lượng, hoặc 0,03% khối lượng, hoặc 0,01% khối lượng tính theo khối lượng của NCS trong hỗn hợp phản ứng.

Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 5:1 đến khoảng 1:5. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 2:1 đến khoảng 1:2. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 2:1 đến khoảng 1:1. Theo một số phương án, việc cải tiến bao gồm sử dụng tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là khoảng 1:1.

Theo một số phương án, việc cải tiến còn bao gồm thực hiện bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS sử dụng lượng mol dư của NCS. Theo một

số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là nằm trong khoảng từ 5:1 đến khoảng 1,01:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là nằm trong khoảng từ 2:1 đến khoảng 1,01:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là nằm trong khoảng từ 1,01:1 đến khoảng 1,2:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là nằm trong khoảng từ 1,2:1 đến khoảng 2:1.

Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,05:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,2:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,3:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,4:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,5:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,6:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,7:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,8:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,9:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 2:1.

Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) gia tăng khi nồng độ của nước trong hỗn hợp phản ứng gia tăng.

Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là nằm trong khoảng từ 3:1 đến khoảng 1:8,5. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là nằm trong khoảng từ 1,2:1 đến khoảng 1:3,4. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là nằm trong khoảng từ 1,2:1 đến khoảng 0,6:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 0,6:1.

Theo một số phương án, việc cải tiến còn bao gồm thực hiện bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS sử dụng lượng mol dư của NCS. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là nằm trong khoảng từ 3:1 đến khoảng 0,6:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS

và hợp chất có công thức (II) là nằm trong khoảng từ 1,2:1 đến khoảng 0,6:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là nằm trong khoảng từ 0,6:1 đến khoảng 0,7:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là nằm trong khoảng từ 1,2:1 đến khoảng 0,7:1.

Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 0,6:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 0,7:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 0,8:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 0,9:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,2:1.

Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) gia tăng khi nồng độ của nước trong hỗn hợp phản ứng gia tăng.

Theo một số phương án, nồng độ của nước trong hỗn hợp phản ứng là nhỏ hơn 1% khối lượng tính theo khối lượng của NCS trong hỗn hợp phản ứng, và tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 0,6:1 đến khoảng 0,7:1.

Theo một số phương án, nồng độ của nước trong hỗn hợp phản ứng là nhỏ hơn 1% khối lượng tính theo khối lượng của hợp chất có công thức (II) trong hỗn hợp phản ứng, và tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 0,6:1 đến khoảng 0,7:1.

Theo một số phương án, hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước nhỏ hơn 1% khối lượng tính theo khối lượng của NCS trong hỗn hợp phản ứng, và tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 1:1 đến khoảng 1,2:1.

Theo một số phương án, hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước nhỏ hơn 1% khối lượng tính theo khối lượng của hợp chất có công thức (II) trong hỗn hợp phản

ứng, và tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 1:1 đến khoảng 1,2:1.

Theo một số phương án, hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 7% khối lượng tính theo khối lượng của NCS trong hỗn hợp phản ứng, và tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 0,7:1 đến khoảng 1:1.

Theo một số phương án, hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 7% khối lượng tính theo khối lượng của hợp chất có công thức (II) trong hỗn hợp phản ứng, và tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 0,7:1 đến khoảng 1:1.

Theo một số phương án, hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 7% khối lượng tính theo khối lượng của NCS trong hỗn hợp phản ứng, và tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 1,2:1 đến khoảng 1,7:1.

Theo một số phương án, hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 7% khối lượng tính theo khối lượng của hợp chất có công thức (II) trong hỗn hợp phản ứng, và tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 1,2:1 đến khoảng 1,7:1.

Theo một số phương án, lượng nước giảm đạt được bằng cách làm khô hợp chất có công thức (II) trước khi thực hiện bước phản ứng. Theo một số phương án, lượng nước giảm đạt được bằng cách làm khô NCS trước khi thực hiện bước phản ứng.

Việc làm khô có thể được thực hiện bằng cách chưng cất hoặc bằng cách sử dụng (các) chất làm khô (ví dụ rây phân tử hoặc MgSO_4) mà gắn kết hoặc phản ứng với nước.

Theo một số phương án, lượng nước giảm đạt được bằng cách bổ sung chất làm khô hoặc chất hút nước. Theo một số phương án, chất làm khô và/hoặc chất hút

nước được chọn từ rây phân tử và các muối vô cơ. Theo một số phương án, các muối vô cơ được chọn từ canxi clorua, magie sulfat và natri sulfat.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) được làm khô có hàm lượng nước từ khoảng 0% khối lượng đến khoảng 0,2% khối lượng.

Theo một số phương án, NCS làm khô có hàm lượng nước từ khoảng 0% khối lượng đến khoảng 2% khối lượng.

Theo một số phương án, lượng nước giảm đạt được bằng cách chọn lọc mẻ NCS với hàm lượng nước thấp.

Theo một số phương án, NCS có hàm lượng nước từ 0% khối lượng đến khoảng 5% khối lượng trước khi làm khô. Theo một số phương án, NCS có hàm lượng nước từ khoảng 1% khối lượng đến khoảng 5% khối lượng trước khi làm khô. Theo một số phương án, NCS có hàm lượng nước bằng 4,8% hoặc nhỏ hơn trước khi làm khô.

Theo một số phương án, việc cải tiến bao gồm thực hiện phản ứng không có dung môi. Theo một số phương án, việc cải tiến bao gồm thực hiện phản ứng trong điều kiện nguyên chất.

Theo một số phương án, việc cải tiến bao gồm cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS với sự có mặt của ít nhất một dung môi. Theo một số phương án, việc cải tiến bao gồm cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS với sự có mặt của hai dung môi.

Theo một số phương án, lượng nước giảm đạt được bằng cách làm khô dung môi trước khi sử dụng nó trong hỗn hợp phản ứng. Theo một số phương án, lượng nước giảm đạt được bằng cách lựa chọn dung môi có hàm lượng nước thấp. Theo một số phương án, lượng nước giảm đạt được bằng cách chọn lựa mẻ dung môi có hàm lượng nước thấp.

Theo một số phương án, việc cải tiến bao gồm hòa tan hoặc tạo huyền phù NCS trong dung môi để tạo thành dung dịch hoặc huyền phù trước khi cho NCS phản ứng với hợp chất có công thức (II).

Theo một số phương án, việc cải tiến bao gồm bước làm khô dung dịch hoặc huyền phù trước khi cho NCS phản ứng với hợp chất có công thức (II).

Theo một số phương án, dung dịch hoặc huyền phù được làm khô có hàm lượng nước từ khoảng 0% khối lượng đến khoảng 2% khối lượng tính trên tổng khối lượng của dung dịch hoặc huyền phù. Theo một số phương án, dung dịch hoặc huyền phù được làm khô có hàm lượng nước nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 1,5% khối lượng tính trên tổng khối lượng của dung dịch hoặc huyền phù. Theo một số phương án, dung dịch hoặc huyền phù được làm khô có hàm lượng nước nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 1% khối lượng tính trên tổng khối lượng của dung dịch hoặc huyền phù. Theo một số phương án, dung dịch hoặc huyền phù được làm khô có hàm lượng nước nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 0,5% khối lượng tính trên tổng khối lượng của dung dịch hoặc huyền phù. Theo một số phương án, dung dịch hoặc huyền phù được làm khô có hàm lượng nước nhỏ hơn khoảng 0,1% khối lượng, 0,2% khối lượng, 0,3% khối lượng, 0,4% khối lượng, 0,5% khối lượng, 0,6% khối lượng, 0,7% khối lượng, 0,8% khối lượng, 0,9% khối lượng, 1% khối lượng, 1,1% khối lượng, 1,2% khối lượng, 1,3% khối lượng, 1,4% khối lượng, 1,5% khối lượng, 1,6% khối lượng, 1,7% khối lượng, 1,8% khối lượng, 1,9% khối lượng hoặc 2% khối lượng, tính trên tổng khối lượng của dung dịch hoặc huyền phù.

Theo một số phương án, dung môi là dung môi phân cực. Theo một số phương án, dung môi là dung môi không phân cực. Theo một số phương án, ít nhất một dung môi là hỗn hợp của ít nhất một dung môi phân cực và ít nhất một dung môi không phân cực.

Theo một số phương án, các dung môi trong hỗn hợp phản ứng có hằng số điện môi (ϵ) khoảng $\epsilon = 2$ đến 40.

Dung môi phân cực có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nitril, amit, ete, các dung môi chứa các nhóm nitro, các dung môi clo hóa, và kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, dung môi phân cực là dung môi nitril. Theo một số phương án, dung môi nitril là C₁-C₆ nitril. Theo một số phương án, dung môi nitril là

axetonitril. Theo một số phương án, dung môi nitril là isobutyronitril. Theo một số phương án, dung môi nitril là kết hợp của axetonitril và isobutyronitril.

Theo một số phương án, dung môi phân cực là dung môi amit. Theo một số phương án, dung môi amit là dimetylformit.

Theo một số phương án, dung môi phân cực là dung môi phân cực clo hóa. Theo một số phương án, dung môi clo hóa là cloroform. Theo một số phương án, dung môi clo hóa là metylen clorua.

Các dung môi không phân cực có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các hydrocarbon béo, hoặc các hydrocarbon thơm, hoặc hydrocarbon clo hóa và kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, dung môi không phân cực là dung môi không phân cực được clo hóa. Theo một số phương án, dung môi không phân cực được clo hóa là cacbon tetracolorua. Theo một số phương án, dung môi không phân cực được clo hóa là mono-clobenzen.

Theo một số phương án, dung môi không phân cực là dung môi không phân cực thơm. Theo một số phương án, dung môi không phân cực thơm là toluen.

Theo một số phương án, dung môi không phân cực là dung môi không phân cực hydrocarbon béo. Theo một số phương án, dung môi không phân cực hydrocarbon béo là hexan.

Theo một số phương án, việc cải tiến bao gồm thực hiện phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến khoảng 150°C. Theo một số phương án, việc cải tiến bao gồm thực hiện phản ứng ở nhiệt độ khoảng 30°C - 80°C. Theo một số phương án, việc cải tiến bao gồm thực hiện phản ứng ở nhiệt độ khoảng 40°C - 60°C. Theo một số phương án, việc cải tiến bao gồm thực hiện phản ứng ở nhiệt độ khoảng 50°C.

Theo một số phương án, việc cải tiến bao gồm thu được tỷ lệ chuyển hóa hợp chất có công thức (II) thành hợp chất có công thức (I) ít nhất là 50%, hoặc 60%, hoặc 70%, hoặc 80%, hoặc 90%, hoặc 95%, hoặc 99%. Theo một số phương án, việc cải

tiền bao gồm thu được tỷ lệ chuyển hóa hợp chất có công thức (II) thành hợp chất có công thức (I) lớn hơn 90%, hoặc 95%, hoặc 99%.

Theo một số phương án, việc cải tiến còn bao gồm bước loại bỏ succinimit ra khỏi hỗn hợp phản ứng để thu được hợp chất có công thức (I). Theo một số phương án, việc cải tiến còn bao gồm bước loại bỏ succinimit và (các) dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng để thu được hợp chất có công thức (I). Theo một số phương án, (các) dung môi được loại bỏ trước khi loại bỏ succinimit. Theo một số phương án, succinimit được loại bỏ trước khi loại bỏ (các) dung môi. Theo một số phương án, succinimit được loại bỏ bằng cách lọc. Theo một số phương án, dung môi được loại bỏ bằng cách bay hơi.

Sáng chế còn đề xuất quy trình thu hồi NCS bao gồm bước cho succinimit thu được từ quy trình bất kỳ trong số các quy trình cải tiến được bộc lộ ở đây phản ứng với chất phản ứng clo hóa.

Theo một số phương án, quy trình này bao gồm bước cho succinimit phản ứng với chất phản ứng clo hóa với sự có mặt của chất điều chỉnh độ pH.

Các chất điều chỉnh độ pH có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở axit và bazơ.

Theo một số phương án, chất điều chỉnh độ pH là chất đệm. Theo một số phương án, chất đệm này là chất đệm trên cơ sở phosphonat, phosphat, cacbonat, axetat, oxalat, hoặc format.

Các axit có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở axit hữu cơ và axit vô cơ.

Các axit vô cơ có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit formic, oxalic, cacbonic, axetic, propionic, benzoic, và xitric.

Axit vô cơ có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các axit sulfuric, sulfonic, sulfinic, phosphoric, và phosponic.

Các bazơ có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bazơ hữu cơ và vô cơ.

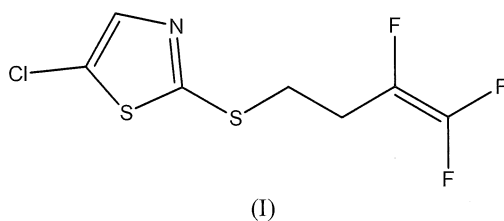
Các bazơ hữu cơ có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối natri, kali, canxi và magie của các axit hữu cơ nêu trên ở các mức khử proton khác nhau, ví dụ, natri cacbonat và natri bicacbonat.

Bazơ vô cơ có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối natri, kali, canxi và magie của các axit vô cơ nêu trên ở các mức khử proton khác nhau, ví dụ, mononatri phosphat, dinatri phosphat, và trinatri phosphat, và natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit và magie hydroxit.

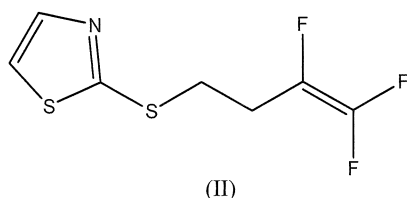
Các chất clo hóa có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, clo (Cl_2), hypoclorit, axit hypoclorơ, sulfuryl clorua hoặc thionyl clorua. Theo một số phương án, quy trình thu hồi NCS được thực hiện ở nhiệt độ nhỏ hơn khoảng 50°C .

Theo một số phương án, quy trình thu hồi NCS được thực hiện ở độ pH nằm trong khoảng từ 2 đến 7.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



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



phản ứng với N-closucxinimit (NCS) trong hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước thấp, trong đó quy trình này bao gồm (i) thu hợp chất có công thức (II) có hàm lượng nước thấp, và/hoặc (ii) thu NCS có hàm lượng nước thấp.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) có hàm lượng nước thấp được thu bằng cách làm khô hợp chất có công thức (II) trước khi cho nó phản ứng với NCS. Theo một số phương án, NCS có hàm lượng nước thấp thu được bằng cách làm khô NCS trước khi cho nó phản ứng với hợp chất có công thức (II).

Theo một số phương án, NCS có hàm lượng nước thấp được thu bằng cách lựa chọn mẻ NCS có hàm lượng nước thấp.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) thu được có hàm lượng nước từ khoảng 0% khối lượng đến khoảng 0,2% khối lượng tính trên tổng khối lượng của hợp chất.

Theo một số phương án, hợp chất NCS thu được có hàm lượng nước từ khoảng 0% khối lượng đến khoảng 2% khối lượng tính trên tổng khối lượng của hợp chất.

Theo một số phương án, hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước thấp còn chứa ít nhất một dung môi và quy trình này còn bao gồm bước thu dung môi có hàm lượng nước thấp. Theo một số phương án, dung môi có hàm lượng nước thấp được thu bằng cách làm khô dung môi trước khi sử dụng nó trong hỗn hợp phản ứng. Theo một số phương án, dung môi có hàm lượng nước thấp thu được bằng cách lựa chọn dung môi hoặc mẻ dung môi có hàm lượng nước thấp.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) trong quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) mà bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS với sự có mặt của nước, trong đó phương pháp này bao gồm thực hiện bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS với sự có mặt của lượng nhỏ nước để gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) so với quy trình trong đó có lượng nước nhiều hơn trong bước phản ứng.

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước làm khô hợp chất có công thức (II) trước khi thực hiện bước phản ứng. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước làm khô NCS trước khi thực hiện bước phản ứng. Theo một số phương án, NCS được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong dung môi và phương pháp

này bao gồm bước làm khô dung dịch hoặc huyền phù trước khi thực hiện bước phản ứng.

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước lựa chọn mẻ NCS có hàm lượng nước thấp. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước lựa chọn dung môi có hàm lượng nước thấp. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước lựa chọn mẻ dung môi có hàm lượng nước thấp.

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước làm khô thiết bị phản ứng trước khi sử dụng.

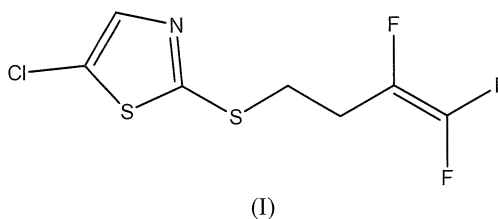
Theo một số phương án, hàm lượng nước của hỗn hợp phản ứng là nhỏ hơn hoặc bằng 5% khối lượng tính theo khối lượng của hỗn hợp phản ứng. Theo một số phương án, hàm lượng nước của hỗn hợp phản ứng là nhỏ hơn hoặc bằng 5% khối lượng, hoặc 4% khối lượng, hoặc 3% khối lượng, hoặc 2% khối lượng, hoặc 1% khối lượng, hoặc 0,5% khối lượng, hoặc 0,3% khối lượng, hoặc 0,1% khối lượng, hoặc 0,07% khối lượng, hoặc 0,05% khối lượng, hoặc 0,03% khối lượng, hoặc 0,01% khối lượng tính theo tổng khối lượng của hỗn hợp phản ứng.

Theo một số phương án, phương pháp này gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) ít nhất là 10%. Theo một số phương án, phương pháp này gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) ít nhất là 25%. Theo một số phương án, phương pháp này gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) ít nhất là 50%. Theo một số phương án, phương pháp này gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) ít nhất là 60%. Theo một số phương án, phương pháp này gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) ít nhất là 70%. Theo một số phương án, phương pháp này gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) ít nhất là 80%. Theo một số phương án, phương pháp này gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) ít nhất là 90%. Theo một số phương án, phương pháp này gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) 100% hoặc lớn hơn nữa.

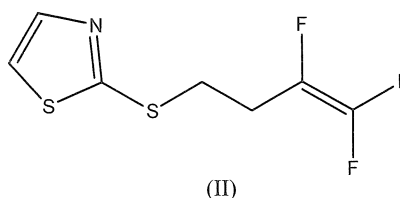
Theo một số phương án, hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) là lớn hơn hoặc bằng 70%. Theo một số phương án, hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) là lớn hơn hoặc bằng 80%. Theo một số phương án, hiệu suất sản xuất hợp

chất có công thức (I) là lớn hơn hoặc bằng 85%. Theo một số phương án, hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) là lớn hơn hoặc bằng 90%. Theo một số phương án, hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) là lớn hơn hoặc bằng 95%.

Sáng chế còn đề xuất quy trình cải tiến để điều chế hợp chất có công thức (I)



quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II)



phản ứng với N-closucxinimit (NCS) với sự có mặt của nước, việc cải tiến bao gồm thực hiện bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với lượng mol dư của NCS.

Đã phát hiện ra rằng trong các hỗn hợp phản ứng chứa nước, việc bổ sung lượng dư NCS làm gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất (I) mong muốn.

Theo một số phương án, hàm lượng nước của hỗn hợp phản ứng là nhỏ hơn 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của hỗn hợp phản ứng. Theo một số phương án, hàm lượng nước của hỗn hợp phản ứng là nhỏ hơn 7% khối lượng tính theo khối lượng của NCS. Theo một số phương án, hàm lượng nước của hỗn hợp phản ứng là nhỏ hơn 7% khối lượng tính theo khối lượng của hợp chất có công thức (II).

Theo một số phương án, hàm lượng nước của hỗn hợp phản ứng là lớn hơn 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của hỗn hợp phản ứng. Theo một số phương án, hàm lượng nước của hỗn hợp phản ứng là lớn hơn 7% khối lượng tính theo khối lượng của NCS. Theo một số phương án, hàm lượng nước của hỗn hợp phản ứng là lớn hơn 7% khối lượng tính theo khối lượng của hợp chất có công thức (II).

Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là nằm trong khoảng từ 5:1 đến khoảng 1,01:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là nằm trong khoảng từ 2:1 đến khoảng 1,01:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là nằm trong khoảng từ 2:1 đến khoảng 1,2:1.

Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,05:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,2:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,3:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,4:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,5:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,6:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,7:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,8:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,9:1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 2:1.

Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) gia tăng khi nồng độ của nước trong hỗn hợp phản ứng gia tăng.

Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là nằm trong khoảng 3:1 đến khoảng 0,6:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là nằm trong khoảng từ 1,2:1 đến khoảng 0,6:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là nằm trong khoảng từ 1,2:1 đến khoảng 0,7:1.

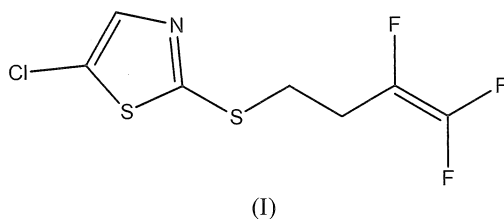
Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 0,6:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 0,7:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 0,8:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 0,9:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa

NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là 1,2:1.

Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) gia tăng khi nồng độ của nước trong hỗn hợp phản ứng gia tăng.

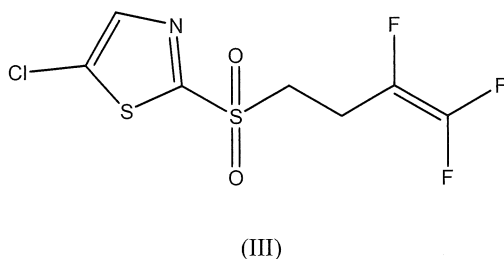
Sáng chế còn đề xuất phương pháp gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) trong quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) mà bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS với sự có mặt của nước, trong đó phương pháp này bao gồm bước bổ sung lượng mol dư của NCS vào hỗn hợp phản ứng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I)



được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hoặc phương pháp bất kỳ trong số các quy trình hoặc phương pháp được bộc lộ ở đây.

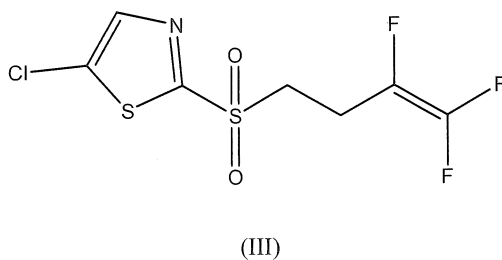
Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (III)



bao gồm bước chuyển hóa hợp chất có công thức (I) được điều chế theo quy trình bất kỳ trong số các quy trình được bộc lộ ở đây.

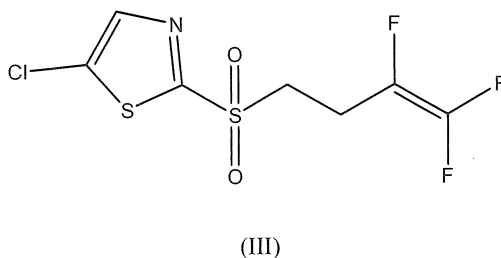
Quy trình điều chế hợp chất có công thức (III) bao gồm bước chuyển hóa hợp chất có cấu trúc (I) được mô tả trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2006/0004196, nội dung của đơn này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (III)

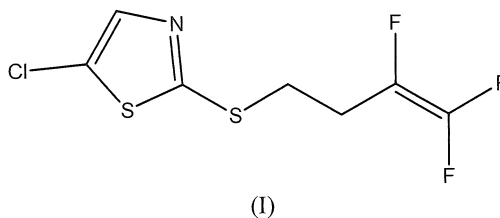


được điều chế bằng cách sử dụng quy trình bất kỳ trong số các quy trình được bộc lộ ở đây.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (III)



được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I)



trong đó hợp chất có công thức (I) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình hoặc phương pháp bất kỳ trong số các quy trình hoặc phương pháp được bộc lộ ở đây.

Mỗi phương án được bộc lộ ở đây được dự tính là có thể áp dụng đối với mỗi phương án bộc lộ khác. Do đó, tất cả các kết hợp của các yếu tố khác nhau được mô tả ở đây là nằm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, các yếu tố được nêu trong các phương án về quy trình có thể được sử dụng trong các phương án về phương pháp được mô tả ở đây, v.v.

Sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn bằng cách tham chiếu đến phần mô tả chi tiết ví dụ thử nghiệm dưới đây, nhưng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ dễ

dàng hiểu rõ rằng các ví dụ chi tiết cụ thể này chỉ nhằm minh họa sáng chế như được mô tả đầy đủ hơn trong phần yêu cầu bảo hộ tiếp sau đây. Sáng chế được minh họa bằng các ví dụ dưới đây mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phản ứng trong các dung môi khác nhau trong các điều kiện khô:

Quy trình chung để làm khô hợp chất có công thức (II) với MeCN:

50 g MeCN (phân tích Karl Fischer: 0,03% khối lượng nước) được bổ sung vào 100 g hợp chất có công thức (II) thô (độ tinh khiết: 93,0% theo phân tích định lượng so với chuẩn, phân tích Karl Fischer: 0,22% khối lượng nước). Tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không (30 mbar, 50°C) để thu được 95 g hợp chất có công thức (II) khô. Quy trình này làm giảm hàm lượng nước đến 0,05 – 0,09% khối lượng (phân tích Karl Fischer). Phân tích định lượng cho kết quả là 94,1% hợp chất có công thức II.

Ví dụ 1: Phản ứng trong axetonitril (MeCN)

300 g MeCN (phân tích Karl Fischer: 0,03% khối lượng nước) được bổ sung vào bình dung tích 1L và gia nhiệt đến 50°C. Sau đó 58,6 g NCS (độ tinh khiết: 95% theo phân tích định lượng so với chuẩn; hàm lượng nước 4,8% khối lượng, 417 mmol, 1,07 đương lượng) được bổ sung vào dung môi được gia nhiệt trong điều kiện khuấy để thu được dung dịch trong suốt. Tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không sử dụng thiết bị bay hơi quay (lên tới 20-30 mbar và 60°C). Sau đó, 300 g MeCN được bổ sung và bay hơi lần nữa để đảm bảo đủ độ khô. Sau đó NCS dư được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong tổng cộng 300 g MeCN (phân tích Karl Fischer: 0,03% khối lượng nước) và chuyển vào thiết bị phản ứng dung tích 1 L và gia nhiệt đến 50°C. 92,8 g hợp chất có công thức (II) đã được làm khô (độ tinh khiết 94,1%, 388 mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này trong 10 phút ở 50°C. Trong quá trình bổ sung hợp chất có công thức (II), phản ứng tỏa nhiệt nhẹ được quan sát thấy (ΔT = khoảng 1 – 2°C). Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng phân tích GC. Sau 90 phút, tín hiệu đối với hợp chất có công thức (II) biến mất (GC: hợp chất có công thức (I) = 99,2% diện tích và hợp chất [329] = 0,8% diện tích). Hỗn

hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, các chất rắn được lọc ra, và bánh lọc được rửa bằng khoảng 50 g MeCN lạnh để thu được 477,6 g pha hữu cơ kết hợp (nước cái và nước rửa). Các phân tích định lượng (so với chuẩn) đối với hỗn hợp này cho kết quả thành phần dưới đây: hợp chất có công thức (I): 19,1% khối lượng; hợp chất có công thức (II): 0,03% khối lượng, và hợp chất [241]: 0,29% khối lượng. Kết quả này tương ứng với 352 mmol hợp chất có công thức (I) và hiệu suất 91%.

Ví dụ 2: Phản ứng trong cloroform (CHCl₃)

300 g cloroform và 58,6 g NCS (độ tinh khiết: 95% theo phân tích định lượng so với chuẩn; hàm lượng nước 4,8% khối lượng, 417 mmol, 1,07 đương lượng) được bổ sung vào bình dung tích 1 L và tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không sử dụng thiết bị bay hơi quay (lên tới 20-30 mbar và 60°C). Sau đó, 600 g cloroform được bổ sung và 300 g được bay hơi lần nữa để đảm bảo đủ độ khô. Sau đó huyền phù NCS dư được chuyển vào bình phản ứng dung tích 1 L, để chuyển toàn bộ tất cả các chất rắn 50 g cloroform bổ sung (phân tích Karl Fischer: 0,04% khối lượng) được sử dụng và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 70°C. 92,8 g hợp chất có công thức (II) được làm khô (độ tinh khiết 94,1%, 388 mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này. Không quan sát thấy hiệu ứng tỏa nhiệt trong quá trình bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này và tiến trình phản ứng được theo dõi bằng cách lấy mẫu GC định kỳ. Sau 3,5 giờ phản ứng, phân tích GC thể hiện: hợp chất có công thức (II) = 0,5% diện tích; hợp chất có công thức (I) = 98,0% diện tích và hợp chất [329] = 0,9% diện tích. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, các chất rắn được lọc ra, và bánh lọc được rửa bằng khoảng 50 g cloroform lạnh để thu được 446,3 g pha hữu cơ kết hợp (nước cái và nước rửa). Các phân tích định lượng (so với chuẩn) đối với hỗn hợp này cho kết quả thành phần dưới đây: hợp chất có công thức (I): 20,2% khối lượng; hợp chất có công thức (II): 0,42% khối lượng và hợp chất [241]: 0,007% khối lượng. Kết quả này tương ứng với 347 mmol hợp chất có công thức (I) và hiệu suất 89%.

Ví dụ 3: Phản ứng trong isobutyronitril (IBN)

600 g IBN (phân tích Karl Fischer: 0,03% khối lượng nước), 58,6 g NCS (độ tinh khiết: 95% theo phân tích định lượng so với chuẩn; 417 mmol, 1,07 đương lượng)

được bổ sung khuấy với rây phân tử 4 Å qua cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được lọc, bổ sung vào bình phản ứng dung tích 1 L và gia nhiệt đến 50°C. 92,8 g hợp chất có công thức (II) đã được làm khô (độ tinh khiết 94,1%, 388 mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này. Không quan sát thấy phản ứng tỏa nhiệt trong quá trình bổ sung. Sau 1 giờ khuấy, nhiệt độ phản ứng tăng lên 60°C, và sau 2,5 giờ nữa, 4,6 g NCS bổ sung (độ tinh khiết: 95% theo phân tích định lượng so với chuẩn, 4,8% khối lượng nước; 33 mmol, 0,09 đương lượng) được bổ sung. Sau khi khuấy hỗn hợp ở 60°C thêm 30 phút nữa, nó được làm lạnh đến 0°C và mẫu GC được lấy (phân tích GC: hợp chất có công thức (II) = 0,4% diện tích; hợp chất có công thức (I) = 98,4% diện tích và hợp chất [329] = 0,9% diện tích). Tất cả các chất rắn được lọc ra và bánh lọc được rửa bằng khoảng 50 g IBN lạnh để thu được 650 g pha hữu cơ kết hợp (nước cái và nước rửa). Các phân tích định lượng (so với chuẩn) đối với hỗn hợp này cho kết quả thành phần dưới đây: hợp chất có công thức (I): 13,1% khối lượng; hợp chất có công thức (II): 0,5% khối lượng; và hợp chất [241]: 0,36% khối lượng. Kết quả này tương ứng với 328 mmol hợp chất có công thức (I) và hiệu suất 85%.

Ví dụ 4: Phản ứng trong hỗn hợp DMF (dimethylformamit) và toluen

150 g toluen và 58,6 g NCS (độ tinh khiết: 95% theo phân tích định lượng so với chuẩn; 417 mmol, 1,07 đương lượng) được bổ sung vào bình dung tích 1 L và tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không sử dụng thiết bị bay hơi quay (lên tới 20-30 mbar và 60°C). Bổ sung vào phần cạn khô 150 g toluen nữa và sau đó để bay hơi trong thiết bị bay hơi quay. Sau đó, 250 g toluen bổ sung lại được thêm vào phần cạn khô, 50 g các chất dễ bay hơi được bay hơi và huyền phù thu được được chuyển vào bình phản ứng dung tích 1 L. Gia nhiệt hỗn hợp lên 60°C và 100 g DMF được bổ sung vào (0,5% khối lượng nước) để thu được dung dịch trong suốt. 92,8 g hợp chất có công thức (II) đã được làm khô (độ tinh khiết 94,1%, 388 mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này. Do sự tăng nhiệt độ tương đối lớn (phản ứng tỏa nhiệt) là 8°C, việc bổ sung từng giọt được thực hiện trong 30 phút. Sau 2 giờ khuấy ở 60°C, 16,5 g NCS bổ sung (độ tinh khiết: 95% theo phân tích định lượng so với chuẩn, 4,8% khối lượng nước theo phân tích Karl Fischer; 117 mmol, 0,30 đương lượng) được bổ sung vào đó. Sau khi khuấy hỗn hợp ở 60°C trong

60 phút nữa, hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và mẫu GC được lấy. Phân tích GC sau 2,5 giờ thể hiện kết quả sau: hợp chất có công thức (II) = không phát hiện thấy; hợp chất có công thức (I) = 94,3% diện tích và hợp chất [329] = 5,2% diện tích. Ở 0°C , tất cả các chất rắn được lọc ra và bánh lọc được rửa bằng khoảng 50 g toluen lạnh để thu được 479 g pha hữu cơ kết hợp (nước cái và nước rửa). Các phân tích định lượng (so với chuẩn) đối với hỗn hợp này cho kết quả thành phần dưới đây: hợp chất có công thức (I): 16,7% khối lượng; hợp chất có công thức (II): 0,03% khối lượng và hợp chất [241]: 0,17% khối lượng. Kết quả này tương ứng với 308 mmol hợp chất có công thức (I) và hiệu suất 79%.

Ví dụ 5: Phản ứng trong hỗn hợp isobutyronitril (IBN) và clobenzen (MCB)

200 g MCB và 59,0 g NCS (độ tinh khiết: 95% theo phân tích định lượng so với chuẩn; 419 mmol, 1,07 đương lượng) được bổ sung vào bình dung tích 1 L và tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không sử dụng thiết bị bay hơi quay (lên tới 10–20 mbar và 60°C). Thêm vào căn khô 250 g MCB bổ sung, bay hơi 50 g các chất dễ bay hơi và chuyển huyền phù thu được vào bình phản ứng dung tích 1 L. 100 g IBN (0,25% khối lượng nước theo phân tích Karl Fischer) được bổ sung vào bình phản ứng và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 50°C . 90 g hợp chất có công thức (II) đã được làm khô (Độ tinh khiết 98%, 392 mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng này và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C . Phân tích GC sau 4 giờ thể hiện thành phần như sau: hợp chất có công thức (II) = 0,5% diện tích; hợp chất có công thức (I) = 97,0% diện tích và hợp chất [329] = 1,6% diện tích. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ môi trường và được rửa ba lần, mỗi lần bằng 200 g nước. Các pha nước gom lại được chiết bằng 200 g MCB. Các pha hữu cơ được gom lại và tất cả các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay (khoảng 10 mbar và 60°C) để thu được 106 g cặn. Các phân tích định lượng (so với chuẩn) đối với hỗn hợp này cho kết quả thành phần dưới đây: hợp chất có công thức (I): 83,0% khối lượng; hợp chất có công thức (II): 0,24% khối lượng; và hợp chất [241]: 2,95% khối lượng. Kết quả này tương ứng với 339 mmol hợp chất có công thức (I) và hiệu suất 86%.

Ví dụ 6: Phản ứng trong hỗn hợp axetonitril (MeCN) và clobenzen (MCB)

13000 g MCB và 2915 g NCS (độ tinh khiết: 95,7% theo phân tích định lượng so với chuẩn, 20,892 mol, 1,04 đương lượng) được bổ sung vào thiết bị phản ứng dung tích 25 L được trang bị thiết bị Dean Stark. Hỗn hợp được làm khô bằng cách cất đẳng phí cho đến khi không còn thu gom được nước trong phần cất nữa. Nước, mà thu được trong bước cất đẳng phí này được gạn bỏ. Sau đó, 3100 g MCB bổ sung được cất loại để đảm bảo mức độ khô cao. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được để đạt đến nhiệt độ môi trường trong điều kiện thổi khí nitơ (không bổ sung thêm nước vào hệ) và 3500 g MeCN (0,03% khối lượng nước theo phân tích Karl Fisher) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 50°C và 4600g hợp chất có công thức (II) (98,1% khối lượng, 20,033 mol, 1,00 đương lượng, 0,13% khối lượng nước) được bổ sung từ từ vào trong 1 giờ. Quan sát phản ứng kết thúc sau khoảng 3 giờ sau khi đã bổ sung hoàn toàn. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ một phần ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách bay hơi (lên tới 53 mbar, 55°C). Hỗn hợp phản ứng được rửa 3 lần, mỗi lần bằng 10 kg nước, và các chất dễ bay hơi còn sót được loại bỏ (lên tới 20 mbar, 62°C) để thu được 5367 g hợp chất có công thức (I) thô (91,7% khối lượng). Các phân tích định lượng (so với chuẩn) đối với hỗn hợp này cho kết quả thành phần dưới đây: hợp chất có công thức (I): 91,7% khối lượng; hợp chất có công thức (II): 0,3% khối lượng; và hợp chất [241]: 0,54% khối lượng. Kết quả này tương ứng với 18,951 mol hợp chất có công thức (I) và hiệu suất 95%.

Các phản ứng ví dụ so sánh trong MeCN trong điều kiện “ướt”:

Ví dụ 7: Làm khô hợp chất có công thức (II), không làm khô hỗn hợp NCS/MeCN, bổ sung 1,5 g nước, không có nguyên liệu NCS bổ sung (so với ví dụ 8)

300 g MeCN (phân tích Karl Fischer: 0,03% khối lượng nước) và 1,5 g nước được bổ sung vào bình phản ứng dung tích 1 L và gia nhiệt đến 50°C. Sau đó, 58,6 g NCS (độ tinh khiết: 95% theo phân tích định lượng so với chuẩn; 4,8% khối lượng nước theo phân tích Karl Fischer, 417 mmol, 1,07 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp đã được gia nhiệt trong điều kiện khuấy để thu được dung dịch trong suốt. 92,8 g hợp chất có công thức (II) đã được làm khô (độ tinh khiết 94,1%, 388 mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này. Sau khi bổ sung khoảng 10 g hợp chất có công thức (II), thấy phản ứng tỏa nhiệt mạnh (ΔT = khoảng 14°C).

Do đó, thời gian bổ sung tổng cộng khoảng 30 phút được chọn. Trong thời gian này, thấy nhiệt độ tối đa là 64°C. Sau khi bổ sung hoàn toàn, tiến trình phản ứng được theo dõi bằng phân tích GC. Phản ứng được chấm dứt sau 30 phút như được thấy bằng phân tích GC (sau 60 phút, GC: hợp chất có công thức (II) = 61,6% diện tích; hợp chất có công thức (I) = 38,8% diện tích và hợp chất [329] = 0,5% diện tích). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, các chất rắn được lọc ra, và bánh lọc được rửa bằng khoảng 50 g MeCN lạnh để thu được 444 g pha hữu cơ kết hợp (nước cái và nước rửa). Các phân tích định lượng (so với chuẩn) đối với hỗn hợp này cho kết quả thành phần dưới đây: hợp chất có công thức (I): 6,7% khối lượng; hợp chất có công thức (II): 12,4% khối lượng. Kết quả này tương ứng với 115 mmol hợp chất có công thức (I) và hiệu suất 30%.

Ví dụ 8: Làm khô hợp chất có công thức (II), không làm khô hỗn hợp NCS/MeCN, bổ sung 1,5 g nước, với nguyên liệu NCS bổ sung (so với ví dụ 7)

300 g MeCN (phân tích Karl Fischer: 0,03% khối lượng nước) và 1,5 g nước được bổ sung vào bình phản ứng dung tích 1 L và gia nhiệt đến 50°C. Sau đó, 58,6 g NCS (độ tinh khiết: 95% theo phân tích định lượng so với chuẩn; 4,8% khối lượng nước theo phân tích Karl Fischer, 417 mmol, 1,07 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp đã được gia nhiệt trong điều kiện khuấy để thu được dung dịch trong suốt. 92,8 g hợp chất có công thức (II) đã được làm khô (độ tinh khiết 94,1%, 388 mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này. Sau khi bổ sung khoảng 10 g hợp chất có công thức (II), thấy phản ứng tỏa nhiệt mạnh (ΔT = khoảng 13°C). Do đó, thời gian bổ sung tổng cộng khoảng 30 phút được chọn. Trong thời gian này, thấy nhiệt độ tối đa là 63°C. Sau khi bổ sung hoàn toàn, tiến trình phản ứng được theo dõi bằng phân tích GC. Phản ứng được chấm dứt sau 30 phút như được thấy bằng phân tích GC (sau 60 phút, GC: hợp chất có công thức (II) = 55,5% diện tích; hợp chất có công thức (I) = 44,3% diện tích và hợp chất [329] = 0,2% diện tích). Sau 90 phút, 26,0 g NCS bổ sung (độ tinh khiết: 95% theo phân tích định lượng so với chuẩn; 4,8% khối lượng nước theo phân tích Karl Fischer, 185 mmol, 0,48 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút nữa. Phân tích GC thể hiện hầu như đã chuyển hóa hoàn toàn sau thời điểm nàu (sau 120 phút, GC: hợp chất có công thức (I) = 0,3% diện tích; hợp chất có công thức (II) = 95,4% diện tích

và hợp chất [329] = 0,9% diện tích). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, các chất rắn được lọc ra, và bánh lọc được rửa bằng khoảng 50 g MeCN lạnh để thu được 454 g pha hữu cơ kết hợp (nước cái và nước rửa). Các phân tích định lượng (so với chuẩn) đối với hỗn hợp này cho kết quả thành phần dưới đây: hợp chất có công thức (I): 17,5% khối lượng; hợp chất có công thức (II): 0,04% khối lượng. Kết quả này tương ứng với 306 mmol hợp chất có công thức (I) và hiệu suất 79%.

Ví dụ 9: Làm khô hợp chất có công thức (II), không làm khô hỗn hợp NCS/MeCN, bổ sung 3,0 g nước, nguyên liệu NCS bổ sung

300 g MeCN (phân tích Karl Fischer: 0,03% khối lượng nước) và 3,0 g nước được bổ sung vào bình phản ứng dung tích 1 L và gia nhiệt đến 50°C. Sau đó, 58,6 g NCS (độ tinh khiết: 95% theo phân tích định lượng so với chuẩn; 4,8% khối lượng nước theo phân tích Karl Fischer, 417 mmol, 1,07 đương lượng) được bổ sung vào dung môi đã được gia nhiệt trong điều kiện khuấy để thu được dung dịch trong suốt. 92,8 g hợp chất có công thức (II) đã được làm khô (độ tinh khiết 94,1%, 388 mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này. Sau khi bổ sung khoảng 10 g hợp chất có công thức (II), thấy phản ứng tỏa nhiệt mạnh (ΔT = khoảng 7°C). Do đó, thời gian bổ sung tổng cộng khoảng 40 phút được chọn. Trong thời gian này, thấy nhiệt độ tối đa là 58°C. Sau khi bổ sung hoàn toàn, tiến hành phản ứng được theo dõi bằng phân tích GC. Phản ứng được chấm dứt sau 30 phút như được thấy bằng phân tích GC (sau 60 phút, GC: hợp chất có công thức (II) = 89,6% diện tích; hợp chất có công thức (I) = 9,4% diện tích và hợp chất [329] = 1,0% diện tích). Sau 90 phút, 54,5 g NCS bổ sung (độ tinh khiết: 95% theo phân tích định lượng so với chuẩn; 4,8% khối lượng nước theo phân tích Karl Fischer, 388 mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung từng phần vào trong khoảng 30 phút để không vượt quá 60°C. Sau khoảng 30 – 40 phút sau khi bổ sung, phân tích GC thể hiện hầu như đã chuyển hóa hoàn toàn phản ứng (GC: hợp chất có công thức (II) = 0,4% diện tích; hợp chất có công thức (I) = 84,0% diện tích và hợp chất [329] = 13,0% diện tích). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, các chất rắn được lọc ra, và bánh lọc được rửa bằng khoảng 50 g MeCN lạnh để thu được 494 g pha hữu cơ kết hợp (nước cái và nước rửa). Các phân tích định lượng (so với chuẩn) đối với hỗn hợp này cho kết quả thành phần dưới đây: hợp chất có công thức (I): 8,2% khối lượng; hợp chất có công thức

(II): 0,04% khối lượng; và hợp chất [241]: 0,004% khối lượng. Kết quả này tương ứng với 156 mmol hợp chất có công thức (I) và hiệu suất 40%.

Ví dụ 10: Làm khô hợp chất có công thức (II), không làm khô hỗn hợp NCS/MeCN, bổ sung 4,5 g nước, nguyên liệu NCS bổ sung

300 g MeCN (phân tích Karl Fischer: 0,03% khối lượng nước) và 4,5 g nước được bổ sung vào bình phản ứng dung tích 1 L và gia nhiệt đến 50°C. Sau đó, 58,6 g NCS (độ tinh khiết: 95% theo phân tích định lượng so với chuẩn; 4,8% khối lượng nước theo phân tích Karl Fischer, 417 mmol, 1,07 đương lượng) được bổ sung vào dung môi đã được gia nhiệt trong điều kiện khuấy để thu được dung dịch trong suốt. 92,8 g hợp chất có công thức (II) đã được làm khô (độ tinh khiết 94,1%, 388 mmol, 1,00 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này. Sau khi bổ sung khoảng 13 g hợp chất có công thức (II), thấy phản ứng tỏa nhiệt mạnh (ΔT = khoảng 8°C). Do đó, thời gian bổ sung tổng cộng khoảng 50 phút được chọn. Trong thời gian này, thấy nhiệt độ tối đa là 60°C. Sau khi bổ sung hoàn toàn, tiến trình phản ứng được theo dõi bằng phân tích GC. Phản ứng được chấm dứt sau 30 phút như được thấy bằng phân tích GC (sau 30 phút, GC: hợp chất có công thức (II) = 95,1% diện tích; hợp chất có công thức (I) = 4,9% diện tích và hợp chất [329] = 0,0% diện tích). Sau 90 phút, 58,6 g NCS bổ sung (độ tinh khiết: 95% theo phân tích định lượng so với chuẩn; 4,8% khối lượng nước theo phân tích Karl Fischer, 417 mmol, 1,07 đương lượng) được bổ sung từng phần vào trong khoảng 30 phút để không vượt quá 60°C. Sau khoảng 30 – 40 phút sau khi bổ sung, phân tích GC thể hiện hầu như đã chuyển hóa hoàn toàn phản ứng (sau 40 phút, GC: hợp chất có công thức (II) = 0,2% diện tích; hợp chất có công thức (I) = 80,5% diện tích và hợp chất [329] = 14,6% diện tích). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, các chất rắn được lọc ra, và bánh lọc được rửa bằng khoảng 50 g MeCN lạnh để thu được 490 g pha hữu cơ kết hợp (nước cái và nước rửa). Các phân tích định lượng (so với chuẩn) đối với hỗn hợp này cho kết quả thành phần dưới đây: hợp chất có công thức (I): 10,1% khối lượng; hợp chất có công thức (II): 0,08% khối lượng; và hợp chất [241]: 0,01% khối lượng. Kết quả này tương ứng với 191 mmol hợp chất có công thức (I) và hiệu suất 49%.

Thảo luận

Cần phát triển quy trình chọn lọc và hiệu quả để tổng hợp hợp chất có công thức (I).

Quy trình được mô tả ở đây được thực hiện trong môi trường về cơ bản là không chứa nước ở áp suất môi trường, với vật liệu dễ xử lý, trong quy trình mà có hiệu quả cao, chi phí thấp, và thân thiện với môi trường. Các ưu điểm này không được biểu hiện bằng phương pháp hiện có bất kỳ để tổng hợp hợp chất có công thức (I). Đã phát hiện ra rằng việc tổng hợp hợp chất có công thức (I) bằng cách sử dụng NCS trong môi trường về cơ bản là không chứa nước có thể cải thiện đáng kể tỷ lệ chuyển hóa và hiệu suất tách của sản phẩm mong muốn.

Trong các ví dụ 1-6, phản ứng clo hóa hợp chất có công thức (II) với NCS được thực hiện trong các dung môi không proton phân cực khác nhau (Ví dụ 1: MeCN; Ví dụ 2: CHCl₃; và Ví dụ 3: IBN) hoặc các hỗn hợp của các dung môi không proton phân cực với các dung môi không proton không phân cực (Ví dụ 4: DMF/toluen; Ví dụ 5: IBN/MCB; và Ví dụ 6: MeCN/MCB). Nước được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp phản ứng càng nhiều càng tốt để cho phép các phản ứng được thực hiện trong môi trường về cơ bản là không chứa nước. Trong các phản ứng này, đã thu được hiệu suất nằm trong khoảng từ 79% đến 95%. Tóm tắt về tất cả các thử nghiệm được nêu trong Bảng 1.

Trong các ví dụ 7-10, các phản ứng clo hóa của hợp chất có công thức (II) với NCS được thực hiện với sự có mặt của nước. Việc bổ sung nước dẫn đến các phản ứng tỏa nhiệt mạnh và chấm dứt phản ứng clo hóa ở mức chuyển hóa một phần. Các ví dụ 8-10 thể hiện rằng sự chuyển hóa hoàn toàn trên thực tế hợp chất có công thức (II) thành hợp chất có công thức (I) có thể đạt được chỉ với điều kiện nếu lượng dư NCS được sử dụng. Đối với các thử nghiệm này, 1,5 g (Ví dụ 7 và 8), 3,0 g (Ví dụ 9) và 4,5 g (Ví dụ 10) nước được bổ sung. Nói chung, có thể thấy rằng, sự tăng lượng nước dẫn đến lượng dư NCS lớn hơn cần phải có để đạt được mức chuyển hóa cao hợp chất có công thức (II) thành hợp chất có công thức (I). Ngoài ra, và không kém phần quan trọng là, lượng hợp chất có công thức (I) thu được trong các phản ứng này giảm đi khi gia tăng lượng nước nói chung trong hỗn hợp phản ứng. Dữ liệu này được tổng kết trong bảng 1.

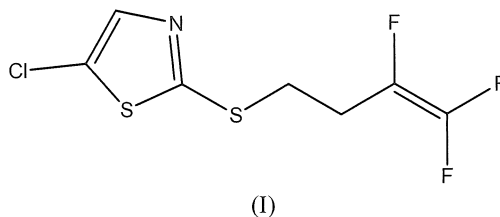
Bảng 1. Tổng kết các ví dụ 1-10

Ví dụ số	Dung môi	Lượng nước tối thiểu * (g)	Hỗn phản ứng (g)	Hợp chất (II) (g)	NCS (g)	Lượng nước tính theo hỗn hợp ứng (%) khối lượng)	Lượng nước tính theo chất (II) (%) khối lượng)	Lượng nước theo NCS (%) khối lượng)	Lượng NCS theo chất (II) (đương lượng mol)	Lượng tính theo chất (II) (đương lượng)	NCS theo chất (II) (đương lượng)	Hiệu suất sản xuất hợp chất (I) (%)
1	MeCN	0,136	451,4	92,8	58,6	0,03	0,15	0,23	1,07	0,631	0,631	91
2	HCCl ₃	0,048	501,4	92,8	58,6	0,01	0,05	0,08	1,07	0,631	0,631	89
3	IBN	0,221	756,0	92,8	63,2	0,03	0,24	0,35	1,16	0,681	0,681	85
4	DMF/toluen	1,338	467,9	92,8	75,1	0,29	1,44	1,78	1,37	0,809	0,809	79
5	IBN/MCB	0,295	449,0	90,0	59,0	0,07	0,33	0,50	1,07	0,656	0,656	86
6	MeCN/MCB	7,030	20915,0	4600,0	2915,0	0,03	0,15	0,24	1,04	0,634	0,634	95
7	MeCN với nước (không nguyên liệu NCS bổ sung)	4,449	452,9	92,8	58,6	0,98	4,79	7,59	1,07	0,631	0,631	30
8	MeCN với nước (có nguyên liệu NCS bổ sung)	5,697	478,9	92,8	84,6	1,19	6,14	6,73	1,55	0,912	0,912	79
9	MeCN với nước (có nguyên liệu NCS bổ sung)	8,565	508,9	92,8	113,1	1,68	9,23	7,57	2,07	1,219	1,219	40
10	MeCN với nước (có nguyên liệu NCS bổ sung)	10,262	514,5	92,8	117,2	1,99	11,06	8,76	2,14	1,263	1,263	49

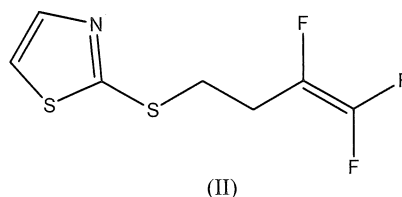
*Giả định: 0,00% khối lượng nước trong hỗn hợp NCS dung môi sau khi làm khô, và 0,05% khối lượng nước trong hợp chất (II) sau khi làm khô trừ khi có lưu ý khác

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình cải tiến để điều chế hợp chất có công thức (I):



quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II):



phản ứng với N-closucxinimit (NCS) với sự có mặt của nước, việc cải tiến này bao gồm (i) thực hiện bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS với sự có mặt của lượng nước giảm, và/hoặc (ii) thực hiện bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với lượng mol NCS dư.

2. Quy trình cải tiến theo điểm 1, trong đó việc cải tiến bao gồm thực hiện bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS với sự có mặt của lượng nước giảm, và trong đó:

- a. lượng nước giảm là nồng độ của nước nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của hỗn hợp phản ứng,
- b. lượng nước giảm là nồng độ của nước nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 7% khối lượng tính theo khối lượng của hợp chất có công thức (II) trong hỗn hợp phản ứng, và/hoặc
- c. lượng nước giảm là nồng độ của nước nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 7% khối lượng tính theo khối lượng của NCS trong hỗn hợp phản ứng.

3. Quy trình cải tiến theo điểm 2, trong đó:

- a. tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 5:1 đến khoảng 1:5, hoặc

b. tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 3:1 đến khoảng 1:8,5.

4. Quy trình cải tiến theo điểm 1, trong đó việc cải tiến bao gồm thực hiện bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS sử dụng lượng mol NCS dư, và trong đó:

a. tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 5:1 đến khoảng 1,01:1, hoặc

b. tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 3:1 đến khoảng 0,6:1.

5. Quy trình cải tiến theo điểm 1, trong đó:

a. hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước nhỏ hơn 1% khối lượng tính theo khối lượng của NCS trong hỗn hợp phản ứng, và tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 0,6:1 đến khoảng 0,7:1,

b. hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước nhỏ hơn 1% khối lượng tính theo khối lượng của hợp chất có công thức (II) trong hỗn hợp phản ứng, và tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 0,6:1 đến khoảng 0,7:1,

c. hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước nhỏ hơn 1% khối lượng tính theo khối lượng của NCS trong hỗn hợp phản ứng, và tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 1:1 đến khoảng 1,2:1,

d. hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước nhỏ hơn 1% khối lượng tính theo khối lượng của hợp chất có công thức (II) trong hỗn hợp phản ứng, và tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 1:1 đến khoảng 1,2:1,

e. hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 7% khối lượng tính theo khối lượng của NCS trong hỗn hợp phản ứng, và tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 0,7:1 đến khoảng 1:1,

f. hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 7% khối lượng tính theo khối lượng của hợp chất có công thức (II) trong hỗn hợp phản ứng, và tỷ lệ khối lượng giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 0,7:1 đến khoảng 1:1,

g. hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 7% khối lượng tính theo khối lượng của NCS trong hỗn hợp phản ứng, và tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 1,2:1 đến khoảng 1,7:1, hoặc

h. hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 7% khối lượng tính theo khối lượng của hợp chất có công thức (II) trong hỗn hợp phản ứng, và tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 1,2:1 đến khoảng 1,7:1.

6. Quy trình cải tiến theo điểm 1, trong đó:

a. lượng nước giảm trong hỗn hợp phản ứng đạt được bằng cách làm khô hợp chất có công thức (II) trước khi thực hiện bước phản ứng,

b. lượng nước giảm trong hỗn hợp phản ứng đạt được bằng cách làm khô NCS trước khi thực hiện bước phản ứng, và/hoặc

c. lượng nước giảm trong hỗn hợp phản ứng đạt được bằng cách lựa chọn mẻ NCS có hàm lượng nước thấp.

7. Quy trình cải tiến theo điểm 1, trong đó hỗn hợp phản ứng chứa ít nhất một dung môi và trong đó:

a) lượng nước giảm đạt được bằng cách làm khô dung môi trước khi sử dụng nó trong hỗn hợp phản ứng,

b) lượng nước giảm đạt được bằng cách lựa chọn dung môi có hàm lượng nước thấp, và/hoặc

c) lượng nước giảm đạt được bằng cách lựa chọn mẻ dung môi có hàm lượng nước thấp.

8. Quy trình cải tiến theo điểm 7, trong đó:

a. NCS được hòa tan trong dung môi để tạo thành dung dịch trước khi thực hiện bước phản ứng và việc cải tiến bao gồm làm khô dung dịch trước khi thực hiện bước phản ứng, hoặc

b. NCS được tạo huyền phù trong dung môi để tạo thành huyền phù trước khi thực hiện bước phản ứng và việc cải tiến bao gồm làm khô huyền phù trước khi thực hiện bước phản ứng.

9. Quy trình cải tiến theo điểm 8, trong đó dung dịch hoặc huyền phù được làm khô có hàm lượng nước nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dung dịch hoặc huyền phù.

10. Quy trình cải tiến theo điểm 7, trong đó:

a. một trong số ít nhất một dung môi là dung môi phân cực được chọn từ các nitril, các amit, các ete, các dung môi chứa nhóm nitro, các dung môi được clo hóa, và kết hợp của chúng, và/hoặc

b. một trong số ít nhất một dung môi là dung môi không phân cực được chọn từ các hydrocarbon béo, các hydrocarbon thơm, hydrocarbon được clo hóa và các kết hợp của chúng.

11. Quy trình cải tiến theo điểm 7, trong đó các dung môi có hằng số điện môi ϵ = khoảng từ 2 đến 40.

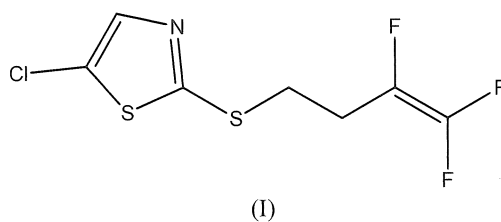
12. Quy trình cải tiến theo điểm 7, trong đó quy trình cải tiến này còn bao gồm bước:

(a) loại bỏ succinimit ra khỏi hỗn hợp phản ứng sau đó loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng để thu được hợp chất (I); hoặc

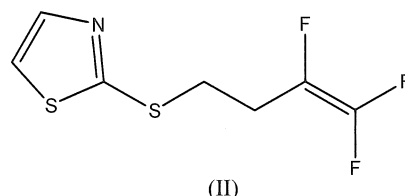
(b) loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng sau đó loại bỏ succinimit ra khỏi hỗn hợp phản ứng để thu được hợp chất (I).

13. Quy trình cải tiến theo điểm 12, trong đó quy trình cải tiến này còn bao gồm bước thu hồi NCS bao gồm bổ sung chất đệm, axit hoặc bazơ, và chất clo hóa vào succinimit đã được loại bỏ, trong đó bước này được thực hiện ở nhiệt độ nhỏ hơn khoảng 50°C.

14. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



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

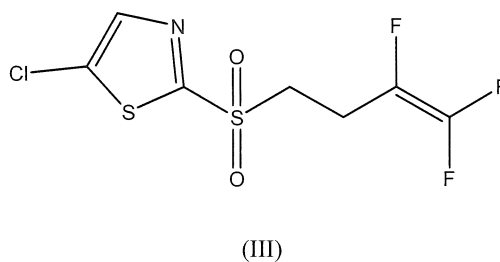


phản ứng với N-closucxinimit (NCS) trong hỗn hợp phản ứng có hàm lượng nước thấp, trong đó quy trình này bao gồm (i) thu hợp chất có công thức (II) có hàm lượng nước thấp, và/hoặc (ii) thu NCS có hàm lượng nước thấp.

15. Quy trình theo điểm 14, trong đó:

- a. hợp chất có công thức (II) thu được có hàm lượng nước từ 0% khối lượng đến 0,2% khối lượng, và/hoặc
- b. hợp chất NCS thu được có hàm lượng nước từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng.

16. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (III):



bao gồm bước chuyển hóa hợp chất có công thức (I) điều chế được theo quy trình theo điểm 1.

17. Phương pháp gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) trong quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I) mà bao gồm bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS với sự có mặt của nước, trong đó phương pháp này

bao gồm (i) thực hiện bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS với sự có mặt của lượng nhỏ nước để gia tăng hiệu suất sản xuất hợp chất có công thức (I) so với quy trình trong đó lượng nước nhiều hơn có mặt trong bước phản ứng, hoặc (ii) bổ sung lượng mol NCS dư vào hỗn hợp phản ứng.

18. Phương pháp theo điểm 17, trong đó phương pháp này bao gồm bước:

- a. làm khô hợp chất có công thức (II) trước khi thực hiện bước phản ứng,
- b. hòa tan hợp chất có công thức (II) trong dung môi để tạo thành dung dịch và làm khô dung dịch này trước khi thực hiện bước phản ứng,
- c. làm khô NCS trước khi thực hiện bước phản ứng,
- d. hòa tan hoặc tạo huyền phù NCS trong dung môi để tạo thành dung dịch hoặc huyền phù và làm khô dung dịch hoặc huyền phù này trước khi thực hiện bước phản ứng,
- e. lựa chọn mẻ NCS có hàm lượng nước thấp,
- f. lựa chọn dung môi có hàm lượng nước thấp,
- g. lựa chọn mẻ dung môi có hàm lượng nước thấp, và/hoặc
- h. làm khô thiết bị phản ứng trước khi sử dụng.

19. Quy trình cải tiến theo điểm 1, trong đó việc cải tiến bao gồm thực hiện bước cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với NCS với sự có mặt của lượng nước giảm, và trong đó lượng nước giảm là nồng độ của nước là nhỏ hơn hoặc bằng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của hỗn hợp phản ứng.

20. Quy trình cải tiến theo điểm 5, trong đó tỷ lệ mol giữa NCS và hợp chất có công thức (II) là từ khoảng 2:1 đến khoảng 1,01:1.