



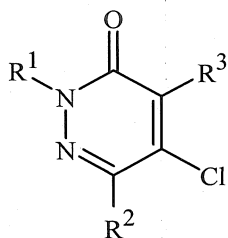
- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0048910
(51)^{2020.01} C07D 237/14; C07D 237/22; C07D 237/16 (13) B

-
- (21) 1-2021-01448 (22) 26/09/2019
(86) PCT/US2019/053052 26/09/2019 (87) WO2020/069056 02/04/2020
(30) 62/737,897 27/09/2018 US
(45) 25/07/2025 448 (43) 26/07/2021 400A
(73) FMC Corporation (US)
2929 Walnut Street, Philadelphia, Pennsylvania 19104, United States of America
(72) MCCANN, Stephen, Frederick (US); STEVENSON, Thomas, Martin (US).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)
-

- (54) HỢP CHẤT TRUNG GIAN ĐỂ ĐIỀU CHẾ THUỐC DIỆT CỎ PYRIDAZINON

(21) 1-2021-01448

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức I, bao gồm cả *N*-oxit, và muối của nó,



I

trong đó R¹, R² và R³ là như được xác định ở trên trong Bản mô tả. Sáng chế còn đề cập đến quy trình để điều chế hợp chất có Công thức I. Hợp chất có Công thức I còn có thể được sử dụng làm chất trung gian tổng hợp để điều chế được thuốc diệt cỏ trên cơ sở pyridazinon.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

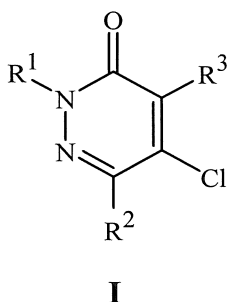
Sáng chế đề cập đến hợp chất pyridazinon và quy trình để điều chế pyridazinon.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất pyridazinon được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng làm chất trung gian tổng hợp để điều chế thuốc diệt cỏ trên cơ sở trên cơ sở pyridazinon. Công bố đơn quốc tế WO 2015/168010 và WO 2017/074988 bộc lộ pyridazinon làm thuốc diệt cỏ và các chất trung gian tổng hợp được sử dụng để điều chế pyridazinon làm thuốc diệt cỏ. Do đó vẫn cần các phương pháp được cải thiện để điều chế pyridazinon làm thuốc diệt cỏ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức I và *N*-oxit hoặc muối của nó,



trong đó:

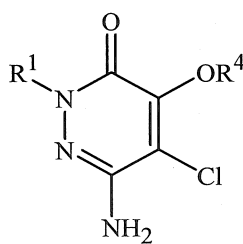
R^1 là C_1 – C_4 alkyl hoặc C_3 – C_6 xycloalkyl;

R^2 là Cl hoặc NH_2 ;

R^3 là Cl hoặc OR^4 ; và

R^4 là C_1-C_4 alkyl, SO_2CF_3 hoặc $SO_2(4-Me-Ph)$.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình để điều chế hợp chất có Công thức I-A,



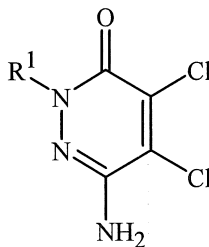
I-A

trong đó:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl; và

R^4 là C_1-C_4 alkyl

quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có Công thức II:



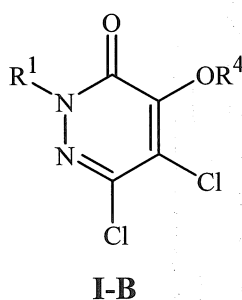
II

trong đó:

R^1 là C_1 – C_4 alkyl hoặc C_3 – C_6 xycloalkyl

phản ứng với tác nhân alkoxy hóa.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình để điều chế hợp chất có Công thức I-B:



trong đó:

R^1 là C_1 – C_4 alkyl hoặc C_3 – C_6 xycloalkyl; và

R^4 là C_1 – C_4 alkyl

quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có Công thức I-A, như nêu trên đây, phản ứng với alkyl nitrit với sự có mặt của $CuCl$ hoặc $CuCl_2$.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng trong tài liệu này, các thuật ngữ “bao gồm”, “gồm”, “có”, “chứa”, “khác biệt ở chỗ” hoặc dạng biến thể bất kỳ khác của nó có nghĩa là để bao hàm sự bao gồm không dành riêng, theo bất kỳ giới hạn nào được chỉ định rõ ràng. Ví dụ, chế phẩm, hỗn hợp, quy trình hoặc phương pháp bao gồm danh sách các yếu tố không nhất thiết chỉ giới hạn ở các yếu tố đó mà có thể bao gồm các yếu tố khác không

được liệt kê rõ ràng hoặc vốn có của chế phẩm, hỗn hợp, quy trình hoặc phương pháp đó.

Thuật ngữ biến chuyển “chứa các” không bao gồm yếu tố, bước hoặc thành phần bất kỳ không được chỉ định. Nếu trong yêu cầu bảo hộ, điều này sẽ đóng yêu cầu đối với việc bao gồm các chất khác không phải các chất đã được trích dẫn ngoại trừ các tạp chất liên quan thông thường. Khi thuật ngữ “chứa các” xuất hiện trong mệnh đề của phần Yêu cầu bảo hộ, thay vì ngay sau phần mở đầu, nó chỉ giới hạn phần tử được nêu trong mệnh đề đó; các yếu tố khác không được loại trừ khỏi yêu cầu bảo hộ nói chung.

Thuật ngữ biến chuyển “về cơ bản chứa” được sử dụng để xác định chế phẩm hoặc phương pháp mà bao gồm các chất, bước, các dấu hiệu, các hợp phần, hoặc các thành tố, ngoài các loại được liệt kê rõ ràng, với điều kiện các chất, bước, các dấu hiệu, các hợp phần, hoặc các thành tố bổ sung này không ảnh hưởng về chất lên các đặc tính cơ bản và mới của sáng chế. Thuật ngữ “về cơ bản chứa” xảy ra giữa “chứa” và “chứa các”.

Trong trường hợp người nộp đơn đã xác định sáng chế hoặc một phần của nó bằng một thuật ngữ kết thúc mở như là “bao gồm”, thì nên hiểu rằng (trừ khi có quy định khác) phần mô tả nên được mô tả để mô tả sáng chế này bằng cách sử dụng các thuật ngữ “về cơ bản chứa” hay “chứa các”.

Hơn nữa, trừ khi được tuyên bố rõ ràng ngược lại, thì “hoặc” dùng để chỉ sự bao gồm hoặc không phải là sự loại trừ. Ví dụ, một điều kiện A hoặc B được thỏa mãn bởi bất kỳ một trong những điều sau đây: A là đúng (hoặc hiện tại) và B là sai (hoặc không có mặt), A là sai (hoặc không có mặt) và B là đúng (hoặc hiện tại) và cả A và B đều đúng (hoặc hiện tại).

Ngoài ra, các mạo từ không xác định, “một” trước một phần tử hoặc thành phần của sáng chế được dự định là không hạn chế về số các trường hợp (tức là sự xuất hiện) của phần tử hoặc thành phần. Do đó, “một” nên được hiểu là bao gồm một hoặc ít nhất một, và dạng từ số ít của thành phần hoặc thành phần cũng bao gồm số nhiều trừ khi số đó rõ ràng là số ít.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₁–C₆ alkyl” bao gồm các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, e.g., metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, hoặc các chất đồng phân butyl, pentyl, hoặc hexyl khác. Tương tự thế, thuật ngữ “C₁–C₄ alkyl” bao gồm nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, e.g., metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, hoặc các chất đồng phân butyl khác, và thuật ngữ “C₁–C₃ alkyl” bao gồm metyl, etyl, *n*-propyl, và *i*-propyl. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₃–C₆ xycloalkyl” bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “halogen” bao gồm flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ “phản ứng” và những thứ tương tự dùng để chỉ việc thêm, cho tiếp xúc hoặc trộn hai hoặc nhiều chất phản ứng trong các điều kiện thích hợp để tạo ra sản phẩm được chỉ định và/hoặc mong muốn. Cần lưu ý rằng, phản ứng tạo ra sản phẩm được chỉ định và/hoặc mong muốn có thể không nhất thiết là kết quả trực tiếp từ sự kết hợp của hai chất phản ứng được thêm vào ban đầu, tức là có thể có một hoặc nhiều chất trung gian được tạo ra trong hỗn hợp mà cuối cùng dẫn đến để hình thành sản phẩm được chỉ định và/hoặc mong muốn. Phản ứng có thể xảy ra khi có hoặc không có dung môi, ở nhiệt độ trên nhiệt độ trong phòng hoặc thấp hơn nhiệt độ trong phòng, trong môi trường trơ, v.v.

Áp suất được định nghĩa là áp suất được đo so với áp suất khí quyển xung quanh. Thuật ngữ "psig" (*pounds per square inch gague*) có nghĩa là pao trên mỗi in-sơ vuông.

Thuật ngữ “tác nhân alkoxy hóa” như được sử dụng ở đây là để chỉ chất phản ứng hóa học được sử dụng để thêm nhóm C₁–C₄ alkoxy vào hợp chất. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “C₁–C₄ alkoxy” bao gồm metoxy, etoxy, *n*-propyloxy, isopropyloxy và các đồng phân butoxy khác. Các tác nhân alkoxy hóa tiêu biểu không hạn chế bao gồm natri metoxit và natri etoxit. Tương tự như vậy, thuật ngữ “tác nhân metoxyl hóa” như được sử dụng ở đây đề cập đến chất phản ứng hóa học được sử dụng để thêm nhóm metoxy, tức là OCH₃, vào hợp chất ban đầu. Thuật ngữ “alkyl nitrit” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ hợp chất có công thức R-ONO, trong đó R là C₁–C₆ alkyl. Các alkyl nitrit không giới hạn tiêu biểu bao gồm *tert*-butyl nitrit, amyl nitrit và *n*-butyl nitrit. Khi R⁴ là “SO₂(4-Me-Ph)” thì nó được định nghĩa theo cách khác là “SO₂(*p*-tolyl).”

Hợp chất có Công thức 1 thường tồn tại ở nhiều hơn một dạng rắn. Do đó, hợp chất có Công thức 1 bao gồm tất cả các dạng tinh thể và không kết tinh của các hợp chất được đại diện chung là Công thức 1. Các dạng không kết tinh bao gồm các phương án là chất rắn như sáp và gom cũng như các phương án là chất lỏng như dung dịch và dạng nấu chảy. Các dạng tinh thể bao gồm các phương án thể hiện cơ bản một loại tinh thể đơn và các phương án thể hiện một hỗn hợp đa hình (nghĩa là các loại tinh thể khác nhau). Thuật ngữ “đa hình” là để chỉ một dạng tinh thể đặc biệt của một hợp chất hóa học có thể kết tinh ở các dạng tinh thể khác nhau, các dạng này có sự sắp xếp và/hoặc sự phù hợp khác nhau của các phân tử trong mạng tinh thể. Mặc dù các dạng đa hình có thể có cùng thành phần hóa học, chúng cũng có thể khác nhau về thành phần do sự hiện diện hoặc vắng mặt của nước kết tinh hoặc các phân tử khác, có thể liên kết yếu hoặc mạnh trong mạng tinh thể. Dạng đa hình có thể khác nhau về các tính

chất hóa học, vật lý và sinh học như hình dạng tinh thể, mật độ, độ cứng, màu sắc, độ ổn định hóa học, điểm nóng chảy, độ hút ẩm, khả năng tạo hỗn dịch, tốc độ hòa tan và độ khả dụng sinh học.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết rõ rằng dạng đa hình của hợp chất Công thức 1 có thể thể hiện các tác dụng có lợi (ví dụ, sự phù hợp để điều chế các chế phẩm hữu ích, cải thiện hiệu suất sinh học) so với dạng đa hình khác hoặc hỗn hợp các dạng đa hình của cùng một hợp chất có Công thức 1. Việc điều chế và phân lập dạng đa hình cụ thể của hợp chất có Công thức 1 có thể đạt được bằng các phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm, ví dụ, kết tinh bằng các sử dụng dung môi và nhiệt độ đã chọn. Đối với một cuộc thảo luận toàn diện về đa hình, xem tài liệu R. Hilfiker, Ed., *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.

Các phương pháp tổng hợp để điều chế N-oxit của dị vòng và amin bậc ba đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Quy trình tiêu biểu để điều chế N-oxit bao gồm oxy hóa dị vòng và amin bậc ba bằng axit peroxy như axit peraxetic và m-cloperbenzoic (MCPBA), hydro peroxit, hydro peroxit chẳng hạn như t-butyl hydroperoxit, natri perborat và dioxiran như dimetyldioxiran. Các phương pháp điều chế N-oxit này đã được mô tả và xem xét rộng rãi trong tài liệu, xem ví dụ: T. L. Gilchrist in *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748–750, S. V. Ley, Ed., Pergamon Press; M. Tisler and B. Stanovnik in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 3, pp 18–20, A. J. Boulton and A. McKillop, Eds., Pergamon Press; M. R. Grimmett and B. R. T. Keen in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 43, pp 149–161, A. R. Katritzky, Ed., Academic Press; M. Tisler and B. Stanovnik in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 9, pp 285–291, A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Eds., Academic Press; and G. W. H. Cheeseman and E. S. G. Werstiuk in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390–392, A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Eds., Academic Press.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết rõ rằng không phải tất cả các dị vòng chứa nitơ đều có thể tạo thành N-oxit vì nitơ đòi hỏi một cặp đơn độc có sẵn để oxy hóa thành oxit; người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra những dị vòng chứa nitơ có thể tạo thành N-oxit. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng sẽ nhận ra rằng các amin bậc ba có thể tạo thành N-oxit.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết rõ rằng không phải tất cả các dị vòng chứa nitơ đều có thể tạo thành N-oxit vì nitơ đòi hỏi một cặp đơn độc có sẵn để oxy hóa thành oxit; người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra những dị vòng chứa nitơ có thể tạo thành N-oxit. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng sẽ nhận ra rằng các amin bậc ba có thể tạo thành N-oxit. Các phương pháp tổng hợp để điều chế N-oxit của dị vòng và amin bậc ba đã biết bởi Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bao gồm quá trình oxy hóa dị vòng và amin bậc ba bằng axit peroxy như axit peraxetic và m-cloperbenzoic (MCPBA), hydro peroxit, hydro peroxit chẳng hạn như t-butyl hydroperoxit, natri perborat và dioxiran như dimetyldioxiran. Các phương pháp điều chế N-oxit này đã được mô tả và xem xét rộng rãi trong tài liệu, xem ví dụ: T. L. Gilchrist in *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748–750, S. V. Ley, Ed., Pergamon Press; M. Tisler and B. Stanovnik in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 3, pp 18–20, A. J. Boulton và A. McKillop, Eds., Pergamon Press; M. R. Grimmett và B. R. T. Keen in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 43, pp 149–161, A. R. Katritzky, Ed., Academic Press; M. Tisler và B. Stanovnik in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 9, pp 285–291, A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Eds., Academic Press; và G. W. H. Cheeseman và E. S. G. Werstiuk in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390–392, A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Eds., Academic Press. Tức là, một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết rõ rằng không phải tất cả các dị vòng chứa nitơ đều có thể tạo thành N-oxit vì nitơ yêu cầu một cặp electron duy nhất có sẵn để oxy hóa thành

oxit; người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra những di vòng chứa nitơ có thể tạo thành *N*-oxit.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng trong một số điều kiện quy trình, các hợp chất hóa học có thể được phân lập ở dạng không phải muối hoặc dạng muối. Do đó, nhiều loại muối của các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được phân lập bằng cách sử dụng quy trình theo sáng chế hoặc các quy trình tùy thuộc vào các bazơ được sử dụng trong phương pháp điều chế hợp chất. Các muối thích hợp bao gồm các muối cộng axit với các axit vô cơ hoặc hữu cơ như axit bromhydric, clohydric, nitric, phosphoric, sulfuric, axetic, butyric, fumaric, lactic, maleic, malonic, oxalic, propionic, salixylic, tartaric, 4-toluensulfonic hoặc valeric.

Các phương án của sáng chế bao gồm:

Phương án A1. Hợp chất có Công thức I và *N*-oxit hoặc muối của nó như được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế.

Phương án A2. Hợp chất theo Phương án A1 trong đó R^1 là C_1 – C_4 alkyl.

Phương án A3. Hợp chất theo Phương án A1 trong đó R^1 là C_3 – C_6 xycloalkyl.

Phương án A4. Hợp chất theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A2 trong đó R^1 là methyl hoặc ethyl.

Phương án A5. Hợp chất theo Phương án A4 trong đó R^1 là methyl.

Phương án A6. Hợp chất theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A5 trong đó R^2 là Cl.

Phương án A7. Hợp chất theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A5 trong đó R^2 là NH_2 .

Phương án A8. Hợp chất theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A7 trong đó R^3 là Cl.

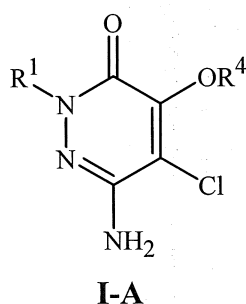
Phương án A9. Hợp chất theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A7 trong đó R^3 là OR^4 .

Phương án A10. Hợp chất theo Phương án A9 trong đó R^4 là C_1-C_4 alkyl.

Phương án A11. Hợp chất theo Phương án A10 trong đó R^4 là metyl, etyl, *n*-propyl hoặc *i*-propyl.

Phương án A12. Hợp chất theo Phương án A9 trong đó R^4 là SO_2CF_3 hoặc $SO_2(4-Me-Ph)$.

Phương án A13. Hợp chất có Công thức I trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế là hợp chất có Công thức I-A



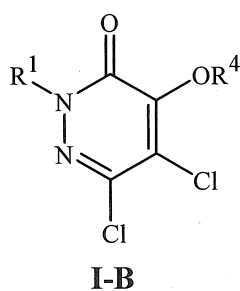
trong đó:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl;

R^3 là OR^4 ; và

R^4 là C_1-C_4 alkyl.

Phương án A14. Hợp chất có Công thức I trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế là hợp chất có Công thức I-B:

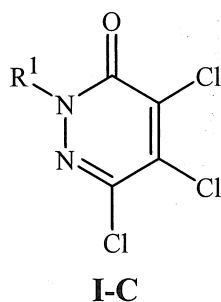


trong đó:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl; và

R^4 là C_1-C_4 alkyl.

Phương án A15. Hợp chất có Công thức I trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế mà là hợp chất có Công thức I-C:



trong đó:

R^1 là C_1 – C_4 alkyl hoặc C_3 – C_6 xycloalkyl.

Phương án A16. Hợp chất theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1, A2, A4 hoặc A6 đến A15 trong đó R^1 là metyl.

Phương án A17. Hợp chất theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ A1 đến A5 hoặc A-6 đến A16 trong đó R^2 không phải là Cl (tức là không phải là hợp chất có Công thức I-B hoặc I-C).

Phương án A18. Hợp chất theo Phương án A1 mà không phải là 4,5,6-triclo-2-metyl-3(2*H*)-pyridazinon (CAS No. 37648-42-3) và 6-amino-4,5-diclo-2-metyl-3(2*H*)-pyridazinon (CAS No. 25717-64-0).

Phương án B1. Quy trình để điều chế hợp chất có Công thức I-A như được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế.

Phương án B2. Quy trình theo Phương án B1 trong đó R^1 là C_3 – C_6 xycloalkyl.

Phương án B3. Quy trình theo Phương án B1 trong đó R^1 là C_1 – C_4 alkyl.

Phương án B4. Quy trình theo Phương án B1 hoặc B3 trong đó R^1 là metyl.

Phương án B5. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ B1 đến B4 trong đó phản ứng được thực hiện trong dung môi thích hợp.

Phương án B6. Quy trình theo Phương án B5 trong đó dung môi thích hợp là metanol hoặc dioxan.

Phương án B7. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ B1 đến B6 trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ tại hoặc thấp hơn 0°C.

Phương án B8. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ B1 đến B6 trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trên 0°C.

Phương án B9. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ B1 đến B8 trong đó tác nhân alkoxy hóa là natri metoxit hoặc kali metoxit.

Phương án B10. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ B1 và B3 đến B9 trong đó R¹ là methyl.

Phương án B11. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ B1 đến B10 trong đó hợp chất có Công thức I-A được tách ra.

Phương án C1. Quy trình để điều chế hợp chất có Công thức I-B như được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế.

Phương án C2. Quy trình theo Phương án C1 trong đó R¹ là C₃-C₆ xycloalkyl.

Phương án C3. Quy trình theo Phương án C1 trong đó R¹ là C₁-C₄ alkyl.

Phương án C4. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ C1 hoặc C3 trong đó R¹ là methyl.

Phương án C5. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ C1 to C4 trong đó R⁴ là methyl hoặc etyl.

Phương án C6. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ C1 to C5 trong đó phản ứng được thực hiện trong dung môi thích hợp.

Phương án C7. Quy trình theo Phương án C6 trong đó dung môi thích hợp là axetonitril.

Phương án C8. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ C1 đến C7 trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ tại hoặc thấp hơn 0°C.

Phương án C9. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ C1 đến C7 trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trên 0°C.

Phương án C10. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ C1 đến C9 trong đó alkyl nitrit là *tert*-butyl nitrit.

Phương án C11. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ C1 đến C6 hoặc C9 đến C10 trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 180°C.

Phương án C12. Quy trình theo Phương án C11 trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C.

Phương án C13. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ C1, C3 hoặc C5 đến C12 trong đó R¹ là metyl.

Phương án C14. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ C1 đến C13 trong đó hợp chất có Công thức I-B được tách ra.

Phương án D1. Quy trình để điều chế hợp chất có Công thức I-C như được mô tả trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế.

Phương án D2. Quy trình theo Phương án D1 trong đó R¹ là C₃–C₆ xycloalkyl.

Phương án D3. Quy trình theo Phương án D1 trong đó R¹ là C₁–C₄ alkyl.

Phương án D4. Quy trình theo Phương án D1 hoặc D3 trong đó R¹ là metyl.

Phương án D5. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ D1 đến D4 trong đó phản ứng được thực hiện nguyên như thế hoặc trong dung môi thích hợp.

Phương án D6. Quy trình theo Phương án D5 trong đó dung môi thích hợp là axetonitril.

Phương án D7. Quy trình theo Phương án D5 trong đó phản ứng được thực hiện nguyên như thế.

Phương án D8. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ D1 đến D7 trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C và 150°C.

Phương án D9. Quy trình theo any one of Phương án D8 trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C và 140°C.

Phương án D10. Quy trình theo Phương án D8 trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120°C và 140°C.

Phương án D11. Quy trình theo Phương án D8 trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C và 120°C.

Phương án D12. Quy trình theo Phương án D8 trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 120°C.

Phương án D13. Quy trình theo Phương án D8 trong đó áp suất ở 100°C là tối đa 117 psig (807kPa).

Phương án D14. Quy trình theo Phương án D8 trong đó áp suất ở 120°C là tối đa 150 psig (1034kPa).

Phương án D15. Quy trình theo Phương án D8 trong đó áp suất ở 140°C là tối đa 223 psig (1538kPa).

Phương án D16. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ D1 đến D9 trong đó phản ứng xảy ra với sự có mặt của *N,N*-dimetylformamit.

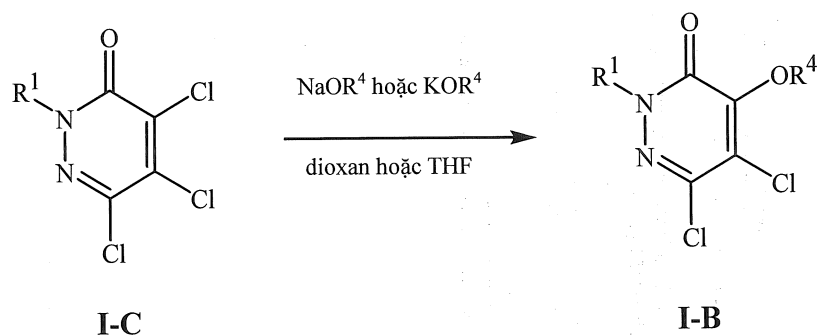
Phương án D17. Quy trình theo Phương án D10 trong đó phản ứng xảy ra với sự có mặt của *N,N*-dimetylformamit nằm trong khoảng từ 10%mol đến 100%mol.

Phương án D18. Quy trình theo Phương án D11 trong đó phản ứng xảy ra với sự có mặt của *N,N*-dimetylformamit nằm trong khoảng từ 20%mol đến 30%mol.

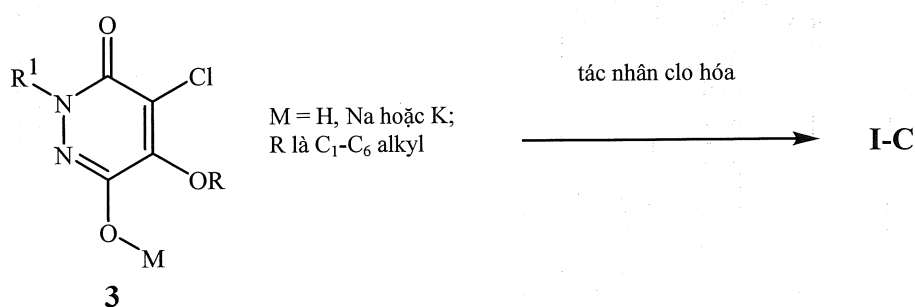
Phương án D19. Quy trình theo Phương án bất kỳ trong số các Phương án từ D1 đến D12 trong đó hợp chất có Công thức I-C được tách ra.

Các Phương án A1 đến A18, B1 đến B11, C1 đến C14 và D1 đến D19 và Phương án bất kỳ khác hoặc các Phương án được mô tả ở đây có thể được kết hợp theo cách bất kỳ.

Hợp chất có Công thức I-B có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất triclopyridazinon có Công thức I-C với natri hoặc kali alkoxit trong dung môi như 1,4-dioxan hoặc tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C tối đa đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi như được mô tả trong Sơ đồ 1. Việc điều chế hợp chất có Công thức I-C được mô tả trong tài liệu *J. Het. Chem.* 1972, vol. 9, p. 471.

Sơ đồ 1

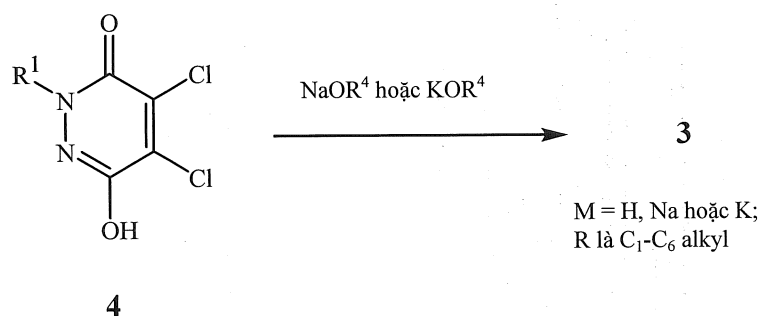
Như được thể hiện trong Sơ đồ 2, hợp chất có Công thức I-C có thể được điều chế theo cách khác bằng cách clo hóa hợp chất có Công thức 3 (trong đó M là H, Na hoặc K) sử dụng một hoặc nhiều chất phản ứng clo hóa, như POCl₃, PCl₃, PCl₅ và hỗn hợp của chúng. Thông thường, phản ứng được thực hiện nguyên như thế trong chất phản ứng clo hóa, hoặc trong hỗn hợp của chất phản ứng clo hóa, ở 80°C đến 150°C, tốt hơn là khoảng 100°C.

Sơ đồ 2

Như được thể hiện trong Sơ đồ 3, hợp chất có Công thức 3 có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có Công thức 4 bằng natri hoặc kali alkoxit trong dung môi hữu cơ, như metanol, etanol, isopropanol hoặc tetrahydrofuran. Thông thường, trong dung môi rượu phản ứng được thực hiện ở 60°C đến 150°C, tốt hơn là 70°C đến 80°C. Thông thường, trong dung môi không phải rượu, như tetrahydrofuran, phản ứng

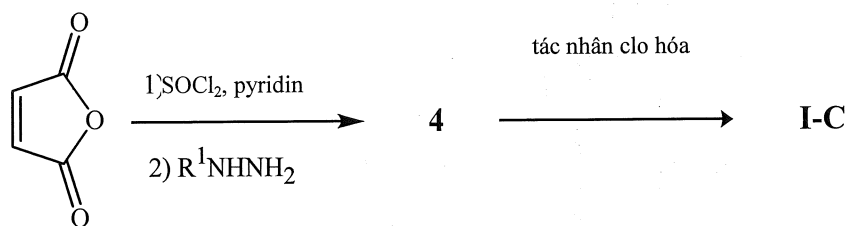
được thực hiện ở 0°C đến 20°C, tốt hơn là 0°C đến 5°C. Phương pháp của Sơ đồ 3 được minh họa trong Ví dụ tổng hợp 3 của sáng chế.

Sơ đồ 3



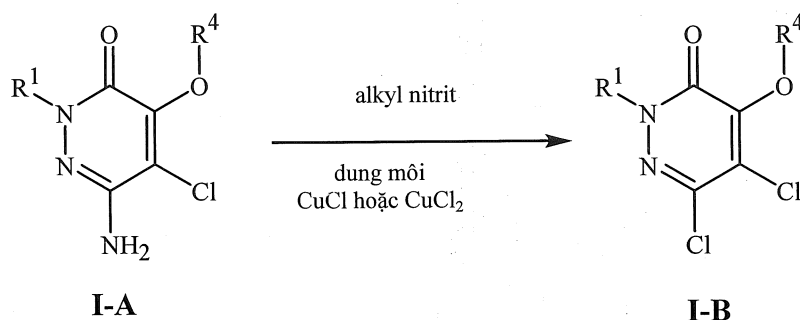
Hợp chất có Công thức I-C có thể được điều chế từ anhydrit maleic trong hai bước như được mô tả trong WO 8704321 A2 và JP47024029B và như được thể hiện trong Sơ đồ 4. Các điều kiện khác đối với phản ứng thứ hai của Sơ đồ 4 bao gồm sử dụng một hoặc nhiều chất phản ứng clo hóa, như POCl_3 , PCl_3 , PCl_5 và hỗn hợp của chúng với sự có mặt của *N,N*-dimetylformamit trong bình phản ứng đậy kín. Thông thường, phản ứng được thực hiện nguyên như thế ở 80°C đến 150°C, tốt hơn là 100°C đến 120°C. Lượng *N,N*-dimetylformamit có thể nằm trong khoảng từ 10%mol đến 100%mol, tốt hơn là từ 20%mol đến 30%mol. Phản ứng có thể được thực hiện nguyên như thế hoặc trong dung môi hữu cơ, như axetonitril. Phản ứng thứ 2 của Sơ đồ 4 được minh họa trong Ví dụ tổng hợp của sáng chế 4.

Sơ đồ 4

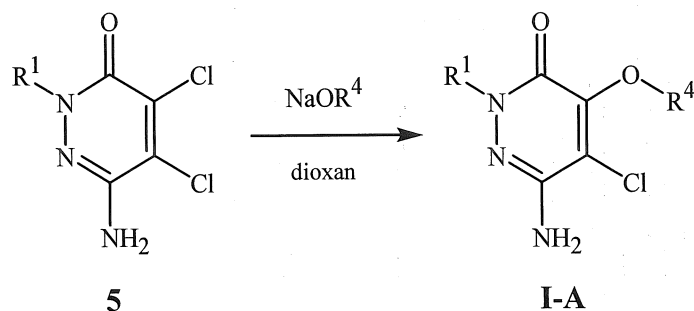


Hợp chất có Công thức I-B có thể được điều chế sử dụng quy trình được mô tả trong Sơ đồ 5. Hợp chất amino-pyridazinon có Công thức I-A có thể được xử lý bằng alkyl nitrit, như tert-butyl nitrit hoặc isoamyl nitrit, và CuCl hoặc CuCl₂ trong dung môi như axetonitril ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Quy trình tương tự có thể được tìm thấy ở trang 82 trong Công bố đơn quốc tế số WO2010/009183. Các điều kiện khác đối với phản ứng trong Sơ đồ 5 bao gồm cho hợp chất có Công thức I-A phản ứng với natri nitrit và dung dịch axit clohydric đặc, tùy ý trong dung môi như axetonitril. Quy trình tương tự có thể được tìm thấy ở trang 223 trong Công bố đơn quốc tế số WO2012/091156.

Sơ đồ 5



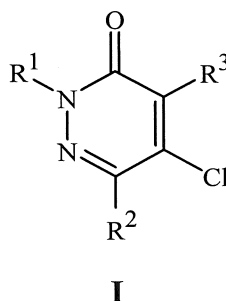
Việc điều chế hợp chất có Công thức I-A có thể được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất có Công thức 5 bằng natri alkoxit in dioxan như được mô tả trong Sơ đồ 6. Trong Sơ đồ 5, natri alkoxit (1,0-1,5 đương lượng mol), làm chất rắn hoặc làm dung dịch rượu 25%, có thể được thêm vào dung dịch chứa Hợp chất 5 trong dioxan, và hỗn hợp tạo thành có thể được khuấy ở nhiệt độ tốt hơn là 10°C tối đa đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Việc điều chế hợp chất có Công thức 5 được mô tả trong tài liệu *J. Het. Chem.* 1996, vol. 33, p. 1915. Ngoài ra, còn xem *J. Het. Chem.* 1996, vol. 33, p. 1579.

Sơ đồ 6

Không cần giải thích thêm, người ta tin rằng một người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này khi sử dụng phần mô tả trên có thể sử dụng sáng chế ở mức tối đa. Các ví dụ không giới hạn sau đây là minh họa cho sáng chế. Các bước trong phần Ví dụ sau đây minh họa quy trình cho từng bước trong một quá trình biến đổi tổng hợp tổng thể và nguyên liệu ban đầu cho mỗi bước có thể không nhất thiết phải được điều chế bằng một quá trình điều chế cụ thể mà quy trình được mô tả trong các Ví dụ hoặc Bước khác.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Hợp chất và quy trình được mô tả để điều chế hợp chất có Công thức I, I-A, I-B và I-C ở đây là hữu hiệu để điều chế pyridazinon làm thuốc diệt cỏ. Đáng lưu ý là trong đó hợp chất có Công thức I:



trong đó:

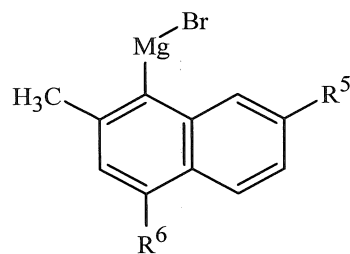
R^1 là C_1 – C_4 alkyl hoặc C_3 – C_6 xycloalkyl;

R^2 là Cl;

R^3 là Cl hoặc OR^4 ; và

R^4 là C_1 – C_4 alkyl, SO_2CF_3 hoặc $SO_2(4\text{-Me-Ph})$;

có thể được phản ứng với hợp chất có Công thức III:



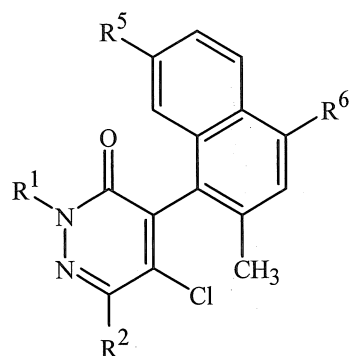
III

trong đó:

R^5 là H, F, Cl hoặc CH_3 ; và

R^6 là H hoặc Cl;

trong các điều kiện thích hợp để tạo ra hợp chất có Công thức IV:



IV

trong đó:

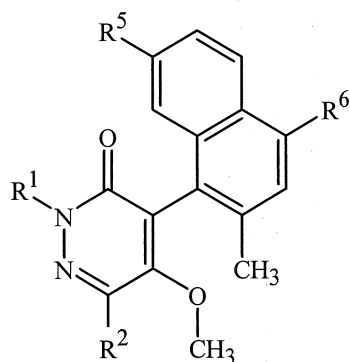
R^1 là C_1 – C_4 alkyl hoặc C_3 – C_6 xycloalkyl;

R^2 là Cl;

R^5 là H, F, Cl hoặc CH_3 ; và

R^6 là H hoặc Cl.

Hợp chất có Công thức IV còn có thể được phản ứng với tác nhân metoxy hóa để điều chế được Hợp chất có Công thức V:



V

trong đó:

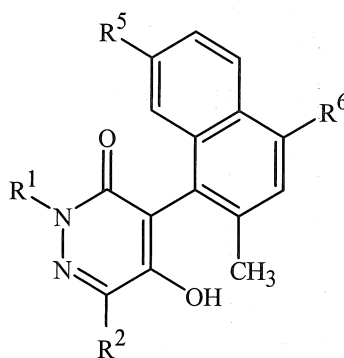
R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl;

R^2 là Cl;

R^5 là H, F, Cl hoặc CH_3 ;

R^6 là H hoặc Cl; và

Hợp chất có Công thức V có thể được phản ứng với tác nhân khử metyl hóa (như morpholin) để điều chế được hợp chất có Công thức VI:



VI

trong đó:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl;

R^2 là Cl;

R^5 là H, F, Cl hoặc CH_3 ; và

R^6 là H hoặc Cl.

Tốt hơn là trong hợp chất có Công thức I, IV, V và VI; R^1 là metyl. Tốt hơn là trong hợp chất có Công thức IV, V và VI; R^5 là H. Tốt hơn là trong hợp chất có Công thức IV, V và VI; R^5 là CH_3 . Tốt hơn là trong hợp chất có Công thức IV, V và VI; R^6 là H. Hợp chất có Công thức VI là đã biết trong WO 2015/168010 để có được hoạt tính diệt cỏ.

Không cần giải thích thêm, người ta tin rằng một người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này khi sử dụng phần mô tả trên có thể sử dụng sáng chế ở mức tối đa. Các ví dụ không giới hạn sau đây là minh họa cho sáng chế. Các bước trong phần Ví dụ sau đây minh họa quy trình cho từng bước trong một quá trình biến đổi tổng hợp tổng thể và nguyên liệu ban đầu cho mỗi bước có thể không nhất thiết phải được điều chế bằng một quá trình điều chế cụ thể mà quy trình được mô tả trong các Ví dụ hoặc Bước khác. Phần trăm tính theo trọng lượng ngoại trừ đối với hỗn hợp dung môi sắc ký hoặc nếu có chỉ định khác. Phần và tỷ lệ phần trăm đối với hỗn hợp dung môi sắc ký được tính theo thể tích trừ khi có chỉ định khác. Phổ 1H NMR được báo cáo trong trường giảm ppm từ tetrametylsilan trong $CDCl_3$ trừ khi có chỉ định khác; “s” (*singlet*) có nghĩa là vạch đơn và “br s” có nghĩa là vạch đơn rộng.

VÍ DỤ TỔNG HỢP 1

Điều chế 6-amino-5-clo-4-metoxi-2-metyl-3(2*H*)-pyridazinon

Dung dịch chứa natri metoxit trong metanol (4,8ml dung dịch 4,4M, 21,0mmol) được thêm vào huyền phù chứa 6-amino-4,5-diclo-2-metyl-3(2*H*)-pyridazinon (3,70g, 19,1mmol) và dioxan (95ml, khan) kết hợp làm lạnh trong thùng nước đá. Huyền phù tạo thành được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ và tiếp theo được rót vào dung dịch amoni clorua trong nước (150ml) và hỗn hợp tạo thành được chiết bằng metylen clorua (150ml). Lớp nước được chiết hai lần nữa bằng metylen clorua và dịch chiết hữu cơ thu gom được được làm khô trên khan magie

sulfat, lọc và cô để thu được 3,45g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất bán rắn màu vàng. ^1H NMR (500 MHz) δ 4,34 (br s, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,60 (s, 3H).

VÍ DỤ TỔNG HỢP 2

Điều chế 5,6-diclo-4-metoxi-2-metyl-3(2*H*)-pyridazinon

tert-Butyl nitrit (0,48ml, 90% trọng lượng, 3,6mmol) được thêm vào dung dịch chứa 6-amino-5-clo-4-metoxi-2-metyl-3(2*H*)-pyridazinon (tức là sản phẩm thu được trong Ví dụ tổng hợp 1, 529 mg, 2,8mmol), đồng (II) clorua (618 mg, 4,6mmol) và axetonitril (8ml, khan) kết hợp làm lạnh trong thùng nước đá. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ và tiếp theo được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch amoni clorua trong nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua trong nước, làm khô trên khan magie sulfat, lọc và cô để thu được 0,51g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất bán rắn màu vàng.

^1H NMR (500 MHz) δ 4,33 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

VÍ DỤ TỔNG HỢP 3

Điều chế 2-metyl-4,5,6-triclo-3(2*H*)-pyridazinon

Hỗn hợp của 4,5-diclo-1,2-dihydro-1-metyl-3,6-pyridazindion (10g, 51mmol), phospho oxyclo-rua (8,4g, 55mmol) và *N,N*-dimetylformamit (0,37g, 5,1mmol) được đậy kín trong một bình phản ứng có áp, đun nóng đến 120°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 6 giờ. Trong suốt thời gian phản ứng, áp suất của hỗn hợp phản ứng tăng lên 150psig (1034kPa). Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Nước (100ml) được thêm vào hỗn hợp tạo thành, khuấy trong 1 giờ, lọc, rửa bằng nước (20ml) và làm khô trong chân không. Hexan (30ml) được thêm vào chất rắn đã được lọc ở 5°C, lọc và làm khô để thu được 8,7g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be.

^1H NMR (500 MHz) δ 3,86 (s).

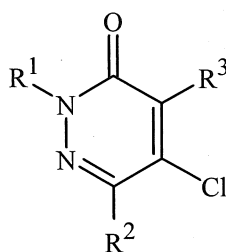
VÍ DỤ TỔNG HỢP 4

Điều chế 5,6-diclo-4-metoxi-2-metyl-3(2*H*)-pyridazinon

Natri metoxit (25% trong metanol, 12,7g, 59mmol) được thêm từ từ vào dung dịch chứa 2-metyl-4,5,6-triclo-3(2*H*)-pyridazinon (tức là sản phẩm thu được trong Ví dụ tổng hợp 3, 12g, 56mmol) trong tetrahydrofuran (96ml) ở 1°C trong 30 phút. Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến nhiệt độ phòng trong 30 phút. Nước (100ml) được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách ra và được cô để thu được 21g chất rắn màu be. Chất rắn này được tái kết tinh từ metanol/nước (60ml/60ml) để thu được 8,25g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be.

^1H NMR (500 MHz) δ 4,33 (s, 3H), 3,74 (s, 3H). Ví dụ tiêu biểu về các chất trung gian tổng hợp hữu hiệu trong việc điều chế pyridazinon làm thuốc diệt cỏ được thể hiện trong Bảng 1.

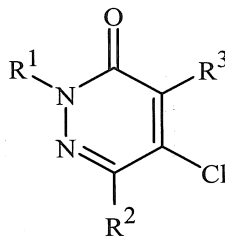
BẢNG 1



R^1	R^2	R^3
CH_3	NH_2	OCH_3
CH_3	Cl	OCH_3
CH_3	Cl	Cl

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có Công thức I và *N*-oxit và/hoặc muối của nó:

**I**

trong đó:

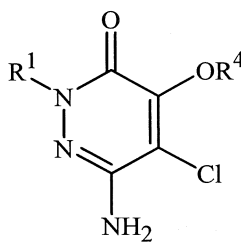
R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl;

R^2 là Cl hoặc NH_2 ;

R^3 là OR^4 ; và

R^4 là C_1-C_4 alkyl, SO_2CF_3 hoặc $SO_2(4-Me-Ph)$.

2. Hợp chất theo điểm 1 mà là hợp chất có Công thức I-A:

**I-A**

trong đó:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl; và

R^4 là C_1-C_4 alkyl.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó:

R^1 là C_1-C_4 alkyl; và

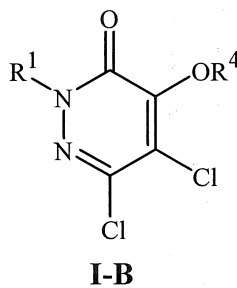
R^4 là metyl, etyl, *n*-propyl hoặc *i*-propyl.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó:

R^1 là metyl; và

R^4 là metyl.

5. Hợp chất theo điểm 1 mà là hợp chất có Công thức I-B:



trong đó:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl; và

R^4 là C_1-C_4 alkyl.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó:

R^1 là C_1-C_4 alkyl; và

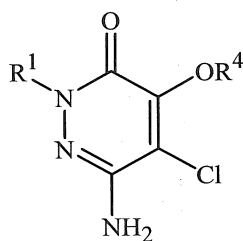
R^4 là metyl, etyl, *n*-propyl hoặc *i*-propyl.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó:

R^1 là metyl; và

R^4 là metyl.

8. Quy trình để điều chế hợp chất có Công thức I-A:



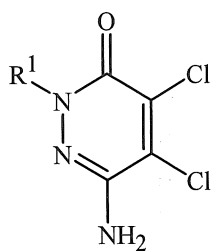
I-A

trong đó:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc C_3-C_6 xycloalkyl; và

R^4 là C_1-C_4 alkyl

quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có Công thức II:

**II**

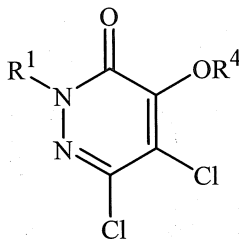
trong đó:

R^1 là C_1 – C_4 alkyl hoặc C_3 – C_6 xycloalkyl

phản ứng với tác nhân alkoxy hóa.

9. Quy trình theo điểm 8, trong đó R^1 là metyl.

10. Quy trình để điều chế hợp chất có Công thức I-B:

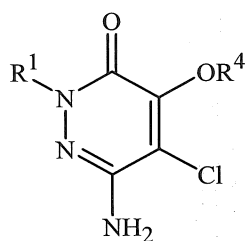
**I-B**

trong đó:

R^1 là C_1 – C_4 alkyl hoặc C_3 – C_6 xycloalkyl; và

R^4 là C_1 – C_4 alkyl

quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có Công thức I-A:

**I-A**

trong đó:

R¹ là C₁–C₄ alkyl hoặc C₃–C₆ xycloalkyl; và

R⁴ là C₁–C₄ alkyl

phản ứng với alkyl nitrit với sự có mặt của CuCl hoặc CuCl₂.

11. Quy trình theo điểm 10, trong đó R¹ là metyl.

12. Quy trình theo điểm 10, trong đó R⁴ là metyl.