



(21) 申請案號：108134813

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 26 日

(51) Int. Cl. : C07D237/14 (2006.01)

C07D237/16 (2006.01)

C07D237/22 (2006.01)

A01N43/58 (2006.01)

A01P13/00 (2006.01)

(30) 優先權：2018/09/27 美國

62/737897

(71) 申請人：美商富曼西公司 (美國) FMC CORPORATION (US)

美國

(72) 發明人：麥肯 史帝芬佛來德瑞克 MCCANN, STEPHEN FREDERICK (US)；史帝文森 湯

馬士馬汀 STEVENSON, THOMAS MARTIN (US)

(74) 代理人：陳傳岳；郭雨嵐

(56) 參考文獻：

US 2014/0256546A1

US 2015/0031540A1

期刊 D. E. Bublitz Nucleophilic displacements on polyhalogenated heterocyclic N-methoxy methyl sulfates. Journal of Heterocyclic Chemistry 9(3) 1972 Pages 471-474.

審查人員：官速貞

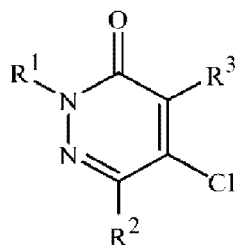
申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 29 頁

(54) 名稱

用於製備除草啶吡啶酮之中間體

(57) 摘要

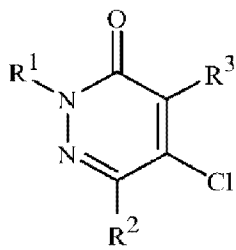
所揭露者係一種式 I 化合物，其包括其 N-氧化物及其鹽類，



I

其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 係如本揭露中所定義。亦揭示者係一種用於製備式 I 化合物之程序。式 I 化合物亦可用作製備基於啶吡啶酮之除草劑之合成中間體。

Disclosed is a compound of Formula I, including N-oxides, and salts thereof,

**I**

wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are defined as set forth in the disclosure. Also disclosed is a process for preparing a compound of Formula I. A compound of Formula I can also be used as a synthetic intermediate to prepare pyridazinone-based herbicides.



I842743

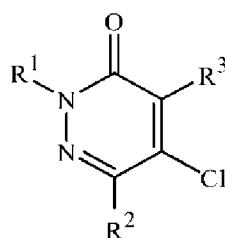
## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於製備除草嗒吡啶酮之中間體

【英文發明名稱】 INTERMEDIATES FOR PREPARING HERBICIDAL  
PYRIDAZINONES

【中文】

所揭露者係一種式I化合物，其包括其N-氧化物及其鹽類，

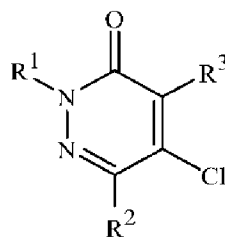


I

其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>係如本揭露中所定義。亦揭示者係一種用於製備式I化合物之程序。式I化合物亦可用作製備基於嗒吡啶酮之除草劑之合成中間體。

【英文】

Disclosed is a compound of Formula I, including N-oxides, and salts thereof,



I

wherein  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  are defined as set forth in the disclosure. Also disclosed is a process for preparing a compound of Formula I. A compound of Formula I can also be used as a synthetic intermediate to prepare pyridazinone-based herbicides.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於製備除草嗒吡啶酮之中間體

【英文發明名稱】 INTERMEDIATES FOR PREPARING HERBICIDAL  
PYRIDAZINONES

### 【技術領域】

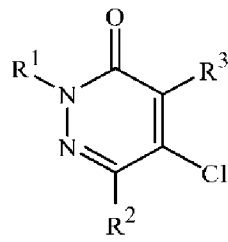
【0001】 本發明關於嗒吡啶酮及用於製備嗒吡啶酮之程序。該等嗒吡啶酮可用作製備基於嗒吡啶酮之除草劑之合成中間體。

### 【先前技術】

【0002】 本揭露提供嗒吡啶酮及用於製備嗒吡啶酮之程序。本文中所揭露之該等嗒吡啶酮可用作製備基於嗒吡啶酮之除草劑之合成中間體。WO 2015/168010及WO 2017/074988揭示除草嗒吡啶酮及用以製備除草嗒吡啶酮之合成中間體。存在有製備除草嗒吡啶酮之改善方法的需求。

### 【發明內容】

【0003】 在一態樣中，本揭露提供一種式I化合物及其N-氧化物或其鹽類，

**I**

其中

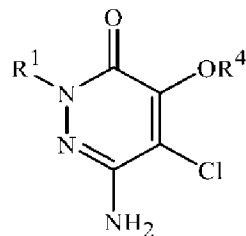
$R^1$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；

$R^2$ 係Cl或NH<sub>2</sub>；

$R^3$ 係Cl或OR<sup>4</sup>；且

$R^4$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>或SO<sub>2</sub>(4-Me-Ph)。

【0004】 在另一態樣中，本揭露提供一種用於製備式**I-A**化合物之程序，

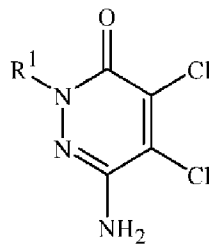
**I-A**

其中

$R^1$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；且

$R^4$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基

該程序包含使式**II**化合物



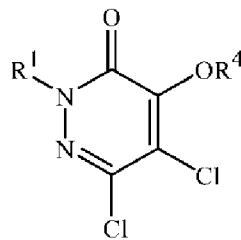
II

與烷氧基化劑反應；

其中

$R^1$ 係 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 環烷基。

【0005】 在另一態樣中，本揭露提供一種用於製備式**I-B**化合物之程序



I-B

其中

$R^1$ 係 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；且

$R^4$ 係 $C_1$ - $C_4$ 烷基

該程序包含使式**I-A**化合物（如以上所提出者）在 $CuCl$ 或 $CuCl_2$ 存在下與亞硝酸烷酯(alkyl nitrite)反應。

【圖式簡單說明】

無

**【實施方式】**

**【0006】** 如本文中所使用，用語「包含(comprises/comprising)」、「包括(includes/including)」、「具有(has/having)」、「含有(contains/containing)」、「特徵在於(characterized by)」、或其等之任何其他變型係意欲涵蓋非排他性的涵括，並且受到任何明示指出之限制所規範。例如，包含要件列表之程序、或方法不需要僅限於此等要件，但可以包括未明示列出之其他要件或者此等組成物程序、或方法所固有之其他要件。

**【0007】** 連接詞「由...組成(consisting of)」排除未指定之任何要件、步驟、或成分。如果在申請專利範圍中，此用語排除非明確列出者的材料，除了原本與其相關聯之雜質。當該詞「由...組成」出現在申請專利範圍之主體的子句中而非緊接在前言後面時，其只限制該子句中所提出之要件；不將其他要件從整體申請專利範圍排除。

**【0008】** 除了字面上所揭示者，連接詞「基本上由...組成(consisting essentially of)」係用以界定包括材料、步驟、特徵、組分、或要件的程序或方法，前提是這些額外材料、步驟、特徵、組分、或要件不會實質影響本揭露之基本及新穎特徵。用語「基本上由...組成」居於「包含」與「由...組成」之間的中間地帶。

**【0009】** 若申請人已使用開放式用語如「包含(comprising)」來界定本揭露或其一部分，則應輕易瞭解到（除非另有陳述）該描述應解讀為亦使用用語「基本上由...組成」或「由...組成」來描述此揭露。



【0010】 再者，除非明示相反說明，「或(or)」係指包括性的「或」而非排他性的「或」。例如，下列任一者皆滿足條件A或B：A為真（或存在）且B為偽（或不存在）、A為偽（或不存在）且B為真（或存在）、及A及B兩者皆為真（或存在）。

【0011】 並且，在本揭露之要件或組分前面的不定冠詞「一(a/an)」係意欲就該要件或組件之示例（即，發生）次數而言係非限制性的。因此，「一(a/an)」應理解為包括一個/種或至少一個/種，並且要件或組件之單數字形亦包括複數，除非數目明顯意指單數。

【0012】 如本文中所使用，用語「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl)」包括具有一至六個碳原子之直鏈或支鏈烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、或不同的丁基、戊基、或己基異構物。同樣地，用語「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)」包括具有一至四個碳原子的直鏈或支鏈烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、或不同的丁基異構物，且用語「C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl)」包括甲基、乙基、正丙基、及異丙基。如本文中所使用，用語「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl)」包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。如本文中所使用，用語「鹵素(halogen)」包括氟、氯、溴及碘。

【0013】 用語「反應(reacting)」及類似用語係指在適當條件下添加、接觸、或混合兩種或更多種試劑，以產生所指示及/或所欲產物。應理解的是，產生所指示及/或所欲產物的反應可能不一定直接起因於初始添加之兩種試劑的組合，亦即，可有一或多個中間體產生在混合物中，其最終導致所指示及/或所欲產物之形成。反應可於溶劑存在或不存在下發生，在高於室溫或低於室溫的溫度發生，在惰性氣氛下發生等。

【0014】 壓力係定義為相對於環境大氣壓力所測量的壓力。用語

「psig」意指磅/平方吋表壓。

【0015】 如本文中所使用，用語「烷氧基化劑(alkoxylating agent)」係指用以將C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基添加至化合物的化學試劑。如本文中所使用，用語「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy)」包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基與不同的丁氧基異構物。例示性非限制性烷氧基化劑包括甲醇鈉及乙醇鈉。同樣地，本文中使用的用語「甲氧基化劑(methoxylating agent)」係指用以將甲氧基（即OCH<sub>3</sub>）添加至起始化合物的化學試劑。如本文中所使用，用語「亞硝酸烷酯(alkyl nitrite)」係指具有式R-ONO之化合物，其中R係C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。例示性非限制性亞硝酸烷酯包括亞硝酸三級丁酯、亞硝酸戊酯、及亞硝酸正丁酯。當R<sup>4</sup>係「SO<sub>2</sub>(4-Me-Ph)」，此係替代地定義為「SO<sub>2</sub>(對甲苯基)」。

【0016】 式I化合物一般以多於一種固體形式存在。因此，式I化合物包括在由式I所代表之屬中的所有結晶與非晶形式的化合物。非晶形式包括固體（諸如蠟及膠）的實施例以及液體（諸如溶液與熔體）的實施例。結晶形式包括代表基本上單種結晶類型的實施例及代表多形體（即，不同結晶類型）之混合物的實施例。用語「多形體(polymorph)」係指可以不同結晶形式結晶之化合物的特定結晶形式，這些形式在晶格中具有不同的分子排列及/或構形。雖然多形體可具有相同的化學組成，但其等亦可因為共結晶水或其他分子的存在或不存在而在組成上有所不同，該共結晶水或其他分子可或弱或強結合在晶格中。多形體可以在化學、物理、及生物性質方面有所不同，諸如晶體形狀、密度、硬度、顏色、化學穩定性、熔點、吸濕性、可懸浮性、溶解率、及生物可利用性。

【0017】 所屬技術領域中具有通常知識者將理解的是，式I化合物的一種多形體相對於式I相同化合物的另一種多形體或多形體之混合物，可展現出有益效果（例如，適用於改善的可溶性）。式I化合物的特定多形體之製備及分離可藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知的方法來達成，例如使用選定的溶劑及溫度來結晶。關於多形性(polymorphism)之全方位論述，請參見R. Hilfiker, Ed., *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006。

【0018】 用於製備雜環及三級胺之N-氧化物的合成方法為所屬技術領域中具有通常知識者所熟知。用於製備N-氧化物的例示性程序包括以過氧酸（諸如過乙酸及間氯過氧苯甲酸(*m*-chloroperbenzoic acid, MCPBA)）、過氧化氫、烷基氫過氧化物（諸如三級丁基過氧化物）、過硼酸鈉及雙環氧乙烷（諸如二甲基雙環氧乙烷）來氧化雜環及三級胺。用於製備N-氧化物的方法已在文獻中廣泛地描述及回顧，請參見例如：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. Keene 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；以及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。意指，所屬技術領域中具有通常知識者將會理解到，並非所有含氮雜環皆可形成

*N*-氧化物，因為氮需要可用的孤對電子以用於氧化成氧化物；所屬技術領域中具有通常知識者將會認知到可形成*N*-氧化物的含氮雜環。

【0019】 所屬技術領域中具有通常知識者認知到在一些製程條件下，可以非鹽或鹽形式分離化學化合物。因此，各種此處所揭露之化合物的鹽類可使用本程序或多個程序分離，取決於製備化合物之方法中所利用的鹼。適合的鹽類包括具有無機酸或有機酸之酸加成鹽類，諸如氫溴酸、鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、乙酸、丁酸、反丁烯二酸、乳酸、順丁烯二酸、丙二酸、草酸、丙酸、水楊酸、酒石酸、4-甲苯磺酸、或戊酸。

【0020】 本揭露之實施例包括：

實施例A1。一種如發明內容中所述之式I化合物及其*N*-氧化物或其鹽類。

實施例A2。如實施例A1之化合物，其中R<sup>1</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

實施例A3。如實施例A1之化合物，其中R<sup>1</sup>係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基。

實施例A4。如實施例A1至A2中任一者之化合物，其中R<sup>1</sup>係甲基或乙基。

實施例A5。如實施例A4之化合物，其中R<sup>1</sup>係甲基。

實施例A6。如實施例A1至A5中任一者之化合物，其中R<sup>2</sup>係Cl。

實施例A7。如實施例A1至A5中任一者之化合物，其中R<sup>2</sup>係NH<sub>2</sub>。

實施例A8。如實施例A1至A7中任一者之化合物，其中R<sup>3</sup>係Cl。

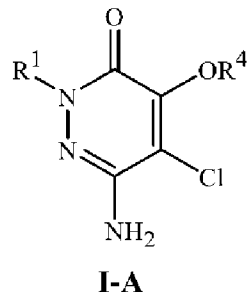
實施例A9。如實施例A1至A7中任一者之化合物，其中R<sup>3</sup>係OR<sup>4</sup>。

實施例A10。如實施例A9之化合物，其中R<sup>4</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

實施例A11。如實施例A10之化合物，其中R<sup>4</sup>係甲基、乙基、正丙基或異丙基。

實施例A12。如實施例A9之化合物，其中R<sup>4</sup>係SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>或SO<sub>2</sub>(4-Me-Ph)。

實施例A13。一種發明內容中之式**I**化合物，其係式**I-A**化合物



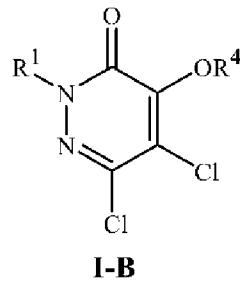
其中

$R^1$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；

$R^3$ 係OR<sup>4</sup>；且

$R^4$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

實施例A14。一種發明內容中之式**I**化合物，其係式**I-B**化合物

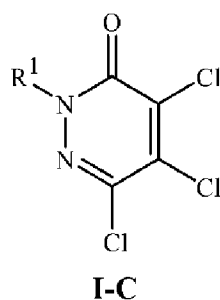


其中

$R^1$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；且

$R^4$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

實施例A15。一種發明內容中之式**I**化合物，其係式**I-C**化合物



其中

$R^1$ 係 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 環烷基。

實施例A16。一種實施例A1、A2、A4或A6至A15中任一者之化合物，其中 $R^1$ 係甲基。

實施例A17。一種實施例A1至A5或A-6至A16中任一者之化合物，其中 $R^2$ 非為Cl（即，非為式**I-B**或式**I-C**化合物）。

實施例A18。一種實施例A1之化合物，其非為4,5,6-三氯-2-甲基-3(2*H*)-嘓啞酮(CAS No. 37648-42-3)及6-胺基-4,5-二氯-2-甲基-3(2*H*)-嘓啞酮(CAS No. 25717-64-0)。

實施例B1。一種用於製備如在發明內容中所述之式**I-A**化合物之程序。

實施例B2。如實施例B1之程序，其中 $R^1$ 係 $C_3$ - $C_6$ 環烷基。

實施例B3。如實施例B1之程序，其中 $R^1$ 係 $C_1$ - $C_4$ 烷基。

實施例B4。如實施例B1或B3之程序，其中 $R^1$ 係甲基。

實施例B5。如實施例B1至B4中任一者之程序，其中該反應係在適當溶劑中進行。

實施例B6。如實施例B5之程序，其中該適當溶劑係甲醇或二噁烷。

實施例B7。如實施例B1至B6中任一者之程序，其中該反應係在0°C或低於0°C之溫度進行。

實施例B8。如實施例B1至B6中任一者之程序，其中該反應係在高於0°C之溫度進行。

實施例B9。如實施例B1至B8中任一者之方法，其中該烷氧基化劑係甲醇鈉或甲醇鉀。

實施例B10。如實施例B1及B3至B9中任一者之程序，其中R<sup>1</sup>係甲基。

實施例B11。如實施例B1至B10中任一者之程序，其中式I-A化合物經分離。

實施例C1。一種用於製備如在發明內容中所述之式I-B化合物之程序。

實施例C2。如實施例C1之程序，其中R<sup>1</sup>係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基。

實施例C3。如實施例C1之程序，其中R<sup>1</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

實施例C4。如實施例C1或C3中任一者之程序，其中R<sup>1</sup>係甲基。

實施例C5。如實施例C1至C4中任一者之程序，其中R<sup>4</sup>係甲基或乙基。

實施例C6。如實施例C1至C5中任一者之程序，其中該反應係在適當溶劑中進行。

實施例C7。如實施例C6之程序，其中該適當溶劑係乙腈。

實施例C8。如實施例C1至C7中任一者之程序，其中該反應係在0°C或低於0°C之溫度進行。

實施例C9。如實施例C1至C7中任一者之程序，其中該反應係在高於0°C之溫度進行。

實施例C10。如實施例C1至C9中任一者之程序，其中該亞硝酸烷酯係亞硝酸三級丁酯。

實施例C11。如實施例C1至C6或C9至C10中任一者之程序，其中該反應係在0°C與180°C之間的溫度進行。

實施例C12。如實施例C11之程序，其中該反應係在0°C與80°C之間的溫度進行。

實施例C13。如實施例C1、C3、或C5至C12中任一者之程序，其中R<sup>1</sup>係甲基。

實施例C14。如實施例C1至C13中任一者之程序，其中式I-B化合物經分離。

實施例D1。一種用於製備如在發明內容中所述之式I-C化合物之程序。

實施例D2。如實施例D1之程序，其中R<sup>1</sup>係C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基。

實施例D3。如實施例D1之程序，其中R<sup>1</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

實施例D4。如實施例D1或D3之程序，其中R<sup>1</sup>係甲基。

實施例D5。如實施例D1至D4中任一者之程序，其中該反應係在不使用溶劑進行或在適當溶劑中進行。

實施例D6。如實施例D5之程序，其中該適當溶劑係乙腈。

實施例D7。如實施例D5之程序，其中該反應係不使用溶劑進行。

實施例D8。如實施例D1至D7中任一者之程序，其中該反應係在80°C與150°C之間的溫度進行。

實施例D9。如實施例D8中任一者之程序，其中該反應係在100°C與140°C之間的溫度進行。

實施例D10。如實施例D8之程序，其中該反應係在120°C與140°C之間的溫度進行。

實施例D11。如實施例D8之程序，其中該反應係在100°C與120°C之間的溫度進行。



實施例D12。如實施例D8之程序，其中該反應係在120°C的溫度進行。

實施例D13。如實施例D8之程序，其中在100°C之該壓力至多117 psig (807 kPa)。

實施例D14。如實施例D8之程序，其中在120°C之該壓力至多150 psig (1034 kPa)。

實施例D15。如實施例D8之程序，其中在140°C之該壓力至多223 psig (1538 kPa)。

實施例D16。如實施例D1至D9中任一者之程序，其中該反應係在*N,N*-二甲基甲醯胺存在下。

實施例D17。如實施例D10之程序，其中該反應係在介於10 mol%與100 mol%之間之*N,N*-二甲基甲醯胺存在下。

實施例D18。如實施例D11之程序，其中該反應係在介於20 mol%與30 mol%之間之*N,N*-二甲基甲醯胺存在下。

實施例D19。如實施例D1至D12中任一者之程序，其中式**I-C**化合物經分離。

**【0021】** 可依任何方式組合實施例A1至A18、B1至B11、C1至C14、及D1至D19、及本文所述之任何其他實施例或多個實施例。

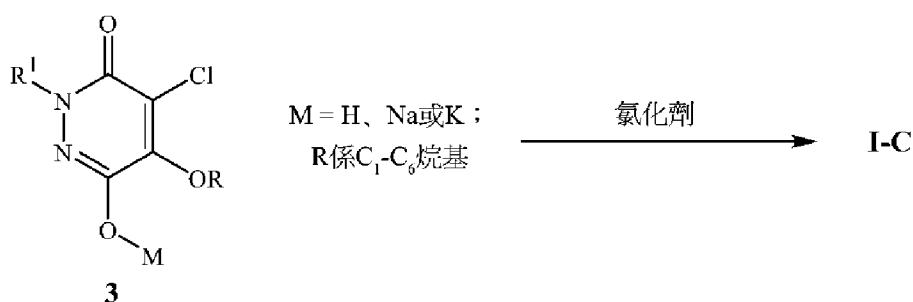
**【0022】** 式**I-B**化合物可藉由使式**I-C**之三氯嗒吡酮化合物與烷氧化鈉或烷氧化鉀在溶劑（諸如1,4-二噁烷或四氫呋喃）中於0°C上至溶劑回流溫度之溫度範圍的反應而製備，如方案1中所描繪。製備式**I-C**化合物係描述於*J. Het. Chem.* 1972, vol. 9, p. 471。

## 方案1



【0023】 如方案2中所示，式**I-C**化合物可替代地藉由使用一或多種氯化劑（諸如 $\text{POCl}_3$ 、 $\text{PCl}_3$ 、 $\text{PCl}_5$ 及其組合）使式**3**化合物（其中M係H、Na、或K）氯化而製備。一般而言，該反應係在 $80^\circ\text{C}$ 至 $150^\circ\text{C}$ 、較佳地在約 $100^\circ\text{C}$ 在氯化劑中不使用溶劑進行，或在氯化劑之組合中進行。

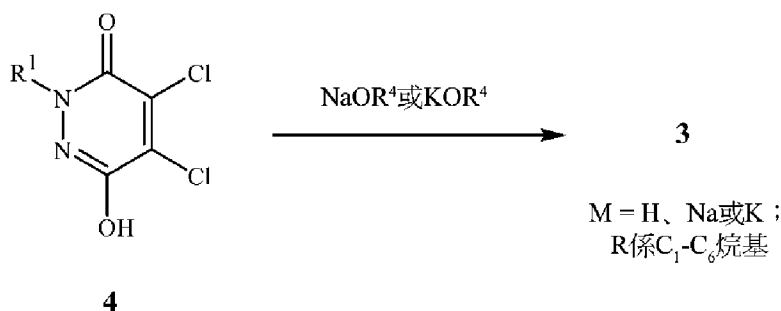
### 方案2



【0024】 如方案3所示，式**3**化合物可藉由在有機溶劑（諸如甲醇、乙醇、異丙醇、或四氫呋喃）中以烷氧化鈉或烷氧化鉀處理式**4**化合物而製備。一般而言，在醇溶劑中，反應係在 $60^\circ\text{C}$ 至 $150^\circ\text{C}$ 、較佳地 $70^\circ\text{C}$ 至 $80^\circ\text{C}$ 進行。一般而言，在非醇溶劑（如四氫呋喃）中，該反應係在 $0^\circ\text{C}$ 至 $20^\circ\text{C}$ 、較佳地在 $0^\circ\text{C}$ 至 $5^\circ\text{C}$ 進行。方案3之方法係於本合成實例3中說明。

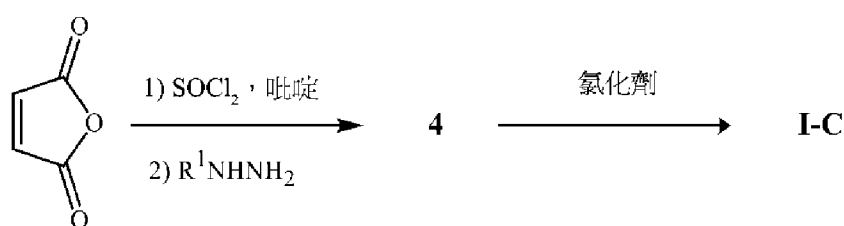
### 方案3

第 14 頁，共 23 頁(發明說明書)



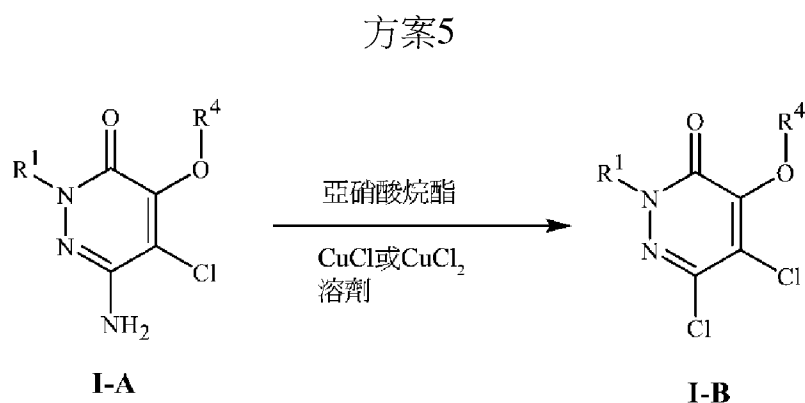
【0025】 式**I-C**化合物亦可在如WO 8704321 A2及JP47024029B中所述之兩步驟中且如方案4中所示以馬來酸酐製備。方案4之第二反應的替代條件包括在密封反應器中、在*N,N*-二甲基甲醯胺存在下，使用一或多種氯化劑（諸如POCl<sub>3</sub>、PCl<sub>3</sub>、PCl<sub>5</sub>及其組合）。一般而言，反應係在80°C至150°C、較佳地在100°C至120°C不使用溶劑進行。*N,N*-二甲基甲醯胺的量可係10 mol%至100 mol%，較佳係20 mol%至30 mol%。該反應可不使用溶劑或在有機溶劑（諸如乙腈）中進行。方案4之第二反應係於本合成實例4中說明。

方案4

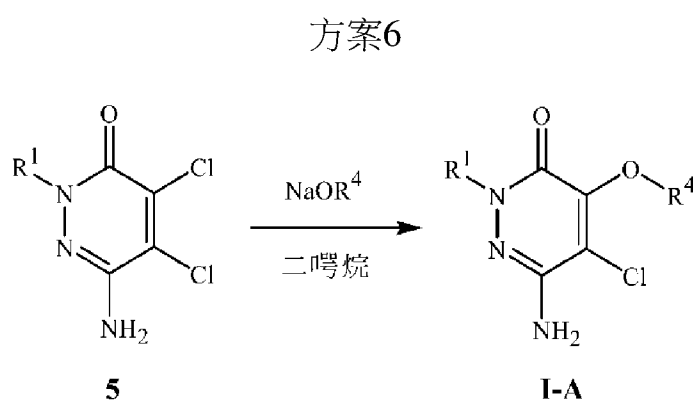


【0026】 式**I-B**化合物可使用方案5中所描繪之程序製備。式**I-A**之胺基-嗒吡酮化合物可在0°C上至溶劑回流溫度之溫度範圍內、在諸如乙腈的溶劑中、以亞硝酸烷酯（諸如亞硝酸三級丁酯或亞硝酸異戊酯）及CuCl或CuCl<sub>2</sub>來處理。類似程序可在WO2010/009183第82頁中找到。方案5中反應之替代條件

包括使式**I-A**化合物與亞硝酸鈉及濃縮鹽酸（可選地於諸如乙腈的溶劑中）反應。類似程序可在WO2012/091156第223頁中找到。

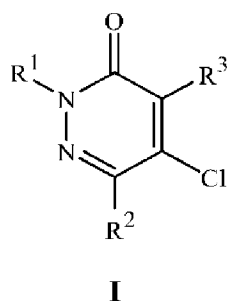


【0027】 製備式**I-A**化合物可藉由如方案6中所描繪之在二噁烷中以烷氧化鈉來處理式**5**化合物來達成。在方案5中，可將烷氧化鈉（1.0至1.5莫耳當量）作為固體或作為25%醇溶液添加至化合物**5**於二噁烷中之溶液，並且所得之混合物可在較佳10°C上至溶劑之回流溫度之溫度攪拌。製備式**5**化合物係描述於*J. Het. Chem.* 1996, vol. 33, p. 1915。亦參見*J. Het. Chem.* 1996, vol. 33, p. 1579。



【0028】 無需進一步闡述，據信所屬技術領域中具有通常知識者使用前述說明即可最充份利用本揭露。以下非限制性實例說明本揭露。下列實例中的步驟說明用於整體合成轉換中之各步驟的程序，並且用於各步驟之起始材料未必要藉由特定製備運行（其程序描述於其他實例或步驟中）來製備。

【0029】 本文中用於製備式**I**、式**I-A**、式**I-B**及式**I-C**化合物所述之該等化合物及程序可用於製備除草啉啉酮。值得注意的是式**I**化合物



其中

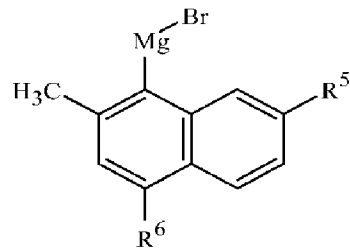
R<sup>1</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；

R<sup>2</sup>係Cl；

R<sup>3</sup>係Cl或OR<sup>4</sup>；且

R<sup>4</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>或SO<sub>2</sub>(4-Me-Ph)；

可與式**III**化合物反應



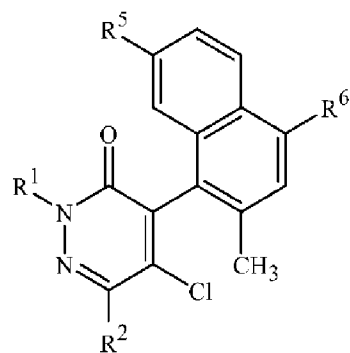
III

其中

$R^5$ 係H、F、Cl或 $CH_3$ ；且

$R^6$ 係H或Cl；

在適當條件下，以提供式IV化合物



IV

其中

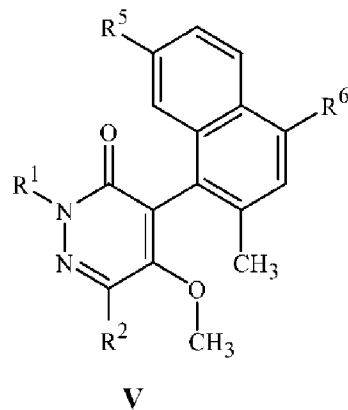
$R^1$ 係 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 環烷基；

$R^2$ 係Cl；

$R^5$ 係H、F、Cl或 $CH_3$ ；且

$R^6$ 係H或Cl。

【0030】 式IV化合物可進一步與甲氧基化劑反應以製備式V化合物



其中

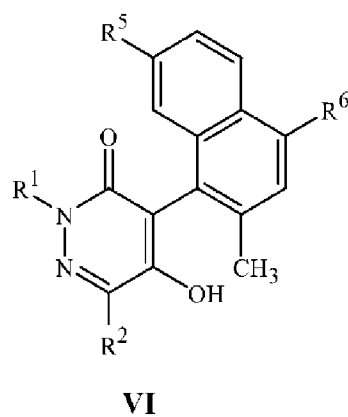
$R^1$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；

$R^2$ 係Cl；

$R^5$ 係H、F、Cl或CH<sub>3</sub>；

$R^6$ 係H或Cl；且

式V化合物可與去甲基化劑（諸如嗎啉）反應以製備式VI化合物



其中

$R^1$ 係C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；

R<sup>2</sup>係Cl；

R<sup>5</sup>係H、F、Cl或CH<sub>3</sub>；且

R<sup>6</sup>係H或Cl。

【0031】 較佳地是在式I、式IV、式V及式VI化合物中；R<sup>1</sup>係甲基。較佳地是在式IV、式V及式VI化合物中；R<sup>5</sup>係H。較佳地是在式IV、式V及式VI之化合物中；R<sup>5</sup>係CH<sub>3</sub>。較佳地是在式IV、式V及式VI化合物中；R<sup>6</sup>係H。式VI化合物係自WO 2015/168010已知為具有除草活性。

【0032】 無需進一步闡述，據信所屬技術領域中具有通常知識者使用前述說明即可最充份利用本揭露。以下非限制性實例說明本揭露。下列實例中的步驟說明用於整體合成轉換中之各步驟的程序，並且用於各步驟之起始材料未必要藉由特定製備運行（其程序描述於其他實例或步驟中）來製備。百分比係以重量計，除了層析溶劑混合物或另有指明。層析溶劑混合物之份數及百分比係以體積計，除非另有指明。<sup>1</sup>H NMR譜係以偏離CDCl<sub>3</sub>中的四甲基矽烷的低場ppm來記述，除非另有指明；「s」意指單峰，而「br s」意指寬單峰。

### 合成實例1

製備6-胺基-5-氯-4-甲氧基-2-甲基-3(2H)-嗒吡酮

【0033】 將甲醇鈉於甲醇中之溶液（4.8 mL的4.4 M溶液，21.0 mmol）以冰水浴冷卻添加至6-胺基-4,5-二氯-2-甲基-3(2H)-嗒吡酮(3.70 g, 19.1 mmol)及二噁烷（95 mL，無水）懸浮液中。將所得懸浮液在環境溫度攪拌3 h，接著倒入飽和氯化銨水溶液(150 mL)中，並將所得的混合物以二氯甲烷(150 mL)萃取。再將水層以二氯甲烷萃取兩次，且將結合之有機萃取物用無水硫酸鎂乾



燥，過濾並濃縮以給出3.45 g呈黃色半固體之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz)  $\delta$  4.34 (br s, 2H), 4.29 (s, 3H), 3.60 (s, 3H)。

### 合成實例2

製備5,6-二氯-4-甲氧基-2-甲基-3(2*H*)-嗒吡酮

【0034】 對6-胺基-5-氯-4-甲氧基-2-甲基-3(2*H*)-嗒吡酮（即合成實例1中所獲得產物，529 mg，2.8 mmol）、氯化銅(II) (618 mg, 4.6 mmol)及乙腈（8 mL，無水）之溶液，以冰水浴冷卻添加亞硝酸三級丁酯（0.48 mL，90重量%，3.6 mmol）。將所得混合物在環境溫度攪拌1 h，接著分配在乙酸乙酯與飽和氯化銨水溶液之間。將有機層用飽和氯化銨水溶液洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮以得給出0.51 g呈黃色半固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz)  $\delta$  4.33 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

### 合成實例3

製備2-甲基-4,5,6-三氯-3(2*H*)-嗒吡酮

【0035】 將4,5-二氯-1,2-二氫-1-甲基-3,6-嗒吡酮(10 g, 51 mmol)、磷醯氯(8.4 g, 55 mmol)、及*N,N*-二甲基甲醯胺(0.37 g, 5.1 mmol)的混合物密封於壓力反應器中、加熱至120°C。將反應物攪動6 h。在反應期間，反應壓力增加150 psig (1034 kPa)。將反應物冷卻至室溫。將水(100 mL)添加入至所得混合物中、攪動1 h、過濾、用水(20 mL)洗滌、並在真空下乾燥。在5°C將己烷(30 mL)添加至經過過濾之固體，將其過濾並乾燥，以給出8.7 g呈米色固體之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz)  $\delta$  3.86 (s)。

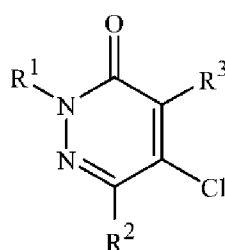
## 合成實例4

製備5,6-二氯-4-甲氧基-2-甲基-3(2*H*)-嗒吡酮

【0036】 對2-甲基-4,5,6-三氯-3(2*H*)-嗒吡酮（即合成實例3中所獲得產物，12 g，56 mmol）於四氫呋喃(96 mL)中的溶液，在1°C緩慢添加甲醇鈉（25%於甲醇中，12.7 g，59 mmol），歷時30 min。將所得的混合物歷時30 min回溫至室溫。添加水(100 mL)。將有機層分離並濃縮以給出21 g的米色固體。將固體從甲醇/水(60 mL/60 mL)再結晶以產出8.25 g呈米色固體的標題化合物。

【0037】  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz)  $\delta$  4.33 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。可用於製備除草嗒吡酮之合成中間體的代表性實例係示於表1中。

〔表1〕



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	Cl	Cl

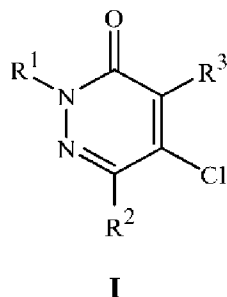
【0038】 本文中所引用之所有專利及公開案全文皆完全以引用方式併入本文中。

**【符號說明】**

無

## 【發明申請專利範圍】

【第1項】一種式I化合物及其N-氧化物及/或其鹽類，



其中

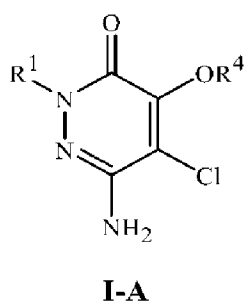
R<sup>1</sup> 係 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基；

R<sup>2</sup> 係 Cl 或 NH<sub>2</sub>；

R<sup>3</sup> 係 OR<sup>4</sup>；且

R<sup>4</sup> 係 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 或 SO<sub>2</sub>(4-Me-Ph)。

【第2項】如請求項1之式I化合物及其N-氧化物及/或其鹽類，其係式I-A化合物



其中

R<sup>1</sup> 係 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基；且

R<sup>4</sup>係 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

【第3項】如請求項2之式I化合物及其N-氧化物及/或其鹽類，其中

R<sup>1</sup>係 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；且

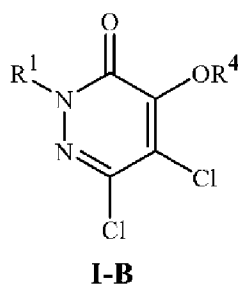
R<sup>4</sup>係甲基、乙基、正丙基或異丙基。

【第4項】如請求項3之式I化合物及其N-氧化物及/或其鹽類，其中

R<sup>1</sup>係甲基；且

R<sup>4</sup>係甲基。

【第5項】如請求項1之式I化合物及其N-氧化物及/或其鹽類，其係式I-B化合物



其中

R<sup>1</sup>係 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；且

R<sup>4</sup>係 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

【第6項】如請求項5之式I化合物及其N-氧化物及/或其鹽類，其中

R<sup>1</sup>係 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；且

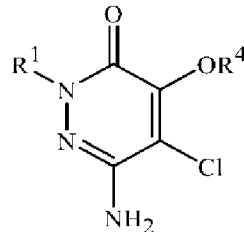
R<sup>4</sup>係甲基、乙基、正丙基或異丙基。

【第7項】如請求項6之式I化合物及其N-氧化物及/或其鹽類，其中

R<sup>1</sup> 係甲基；且

R<sup>4</sup> 係甲基。

【第8項】一種用於製備式**I-A**化合物之方法



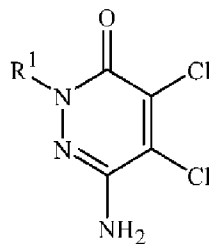
**I-A**

其中

R<sup>1</sup> 係 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；且

R<sup>4</sup> 係 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基

該方法包含使式 **II** 化合物



**II**

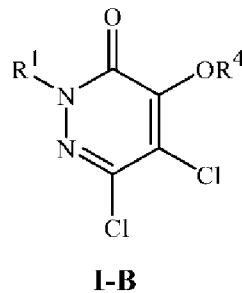
與烷氧基化劑反應；

其中

R<sup>1</sup> 係 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基。

【第9項】如請求項8之方法，其中R<sup>1</sup>係甲基。

【第10項】一種用於製備式**I-B**化合物之方法

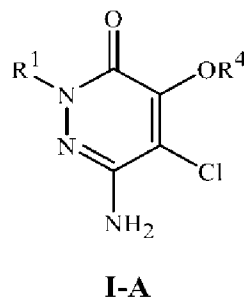


其中

$R^1$  係  $C_1$ - $C_4$  烷基或  $C_3$ - $C_6$  環烷基；且

$R^4$  係  $C_1$ - $C_4$  烷基

該方法包含使式 **I-A** 化合物



在  $CuCl$  或  $CuCl_2$  存在下與亞硝酸烷酯(alkyl nitrite)反應；

其中

$R^1$  係  $C_1$ - $C_4$  烷基或  $C_3$ - $C_6$  環烷基；且

$R^4$  係  $C_1$ - $C_4$  烷基。

【第11項】如請求項10之方法，其中 $R^1$ 係甲基。

【第12項】如請求項10之方法，其中 $R^4$ 係甲基。