

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040702**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.07.19

(51) Int. Cl. **C07D 237/14** (2006.01)

(21) Номер заявки
202090933

(22) Дата подачи заявки
2018.10.16

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕРБИЦИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПИРИДАЗИНОНА**

(31) **1717080.4**

(56) **WO-A1-2012136703**

(32) **2017.10.18**

US-A1-2005020594

(33) **GB**

WO-A1-2017178582

(43) **2020.08.19**

(86) **PCT/EP2018/078296**

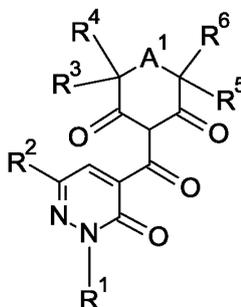
(87) **WO 2019/076930 2019.04.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЗИНГЕНТА ПАРТИСИПЕЙШНС АГ
(CH)**

(72) Изобретатель:
**Смитс Хелмарс, Грибков Денис,
Годино Эдуар, Скарборо Кристофер
Чарлз, Робинсон Алан Джеймс,
Дикман Михаэль Кристиан (CH)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) В настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения формулы (I)



где A^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 определены в данном документе. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены промежуточные соединения, используемые в указанном способе, и способы получения указанных промежуточных соединений.

B1

040702

040702

B1

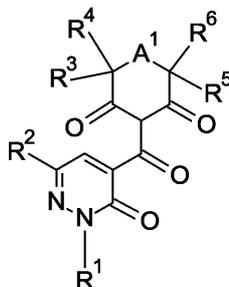
Настоящее изобретение относится к способу получения гербицидных соединений пиридазинона. Такие соединения известны, например, из WO 2012/136703 и WO 2017/178582. Как объясняется в данных документах, такие соединения, как правило, получают путем образования хлорангидрида соответствующей пиридазиновой кислоты и его реакции сочетания с циклогександионом в присутствии основания. Данная реакция сначала обеспечивает получение сложного эфира енола, который можно перегруппировать в соединение формулы (I) с применением каталитического количества источника цианида, например ацетонциангидрина. Однако полученные значения выхода не являются оптимальными для крупномасштабного производства и использование высокотоксичных цианидов в промышленном масштабе нежелательно. Следовательно, требуются альтернативные, более эффективные способы синтеза.

В настоящем изобретении предусмотрен альтернативный способ арилирования с карбонилированием, который

- (i) исключает необходимость получения хлорангидрида; и
- (ii) исключает перегруппировку, катализируемую цианидом.

Был описан синтез сложных эфиров енола путем осуществления реакции арилгалогенидов с циклогександионом и монооксидом углерода в присутствии основания и палладиевого катализатора (Negishi, E., Liou, S., Xu, C., Shimoyama, I., Makabe, H.J., Mol. Cat. A: Chem., 1999, 143, 279). Однако реакция не протекает после получения сложных эфиров енола, которые могут быть выделены с хорошим выходом. В настоящее время неожиданно было обнаружено, что если арильная группа заменена конкретной пиридазиновой группой, присутствующей в соединении формулы (II), то полученный исходный сложный эфир енола фактически перегруппировывается в условиях реакции с образованием соединения формулы (I) с высокими значениями выхода.

Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением предусмотрен способ получения соединения формулы (I),



где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_3 -алкокси- C_1 - C_3 -алкил-, C_1 - C_3 -алкокси- C_2 - C_3 -алкокси- C_1 - C_3 -алкил-, арила и 5- или 6-членного гетероарила, где гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, и где арильный и гетероарильный компоненты могут быть необязательно замещены;

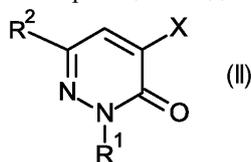
R^2 представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

A^1 выбран из группы, состоящей из O, C(O) и (CR^7R^8) ; и

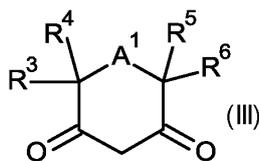
каждый из R^4 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 -алкила;

каждый из R^3 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 -алкила, или вместе они могут образовывать C_1 - C_3 -алкиленовую цепь;

при этом способ включает осуществление реакции соединения формулы (II),



где X представляет собой галоген, с соединением формулы (III),



где A^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 определены для формулы (I) выше, в реакционной среде, содержащей

- (i) палладиевый катализатор;
- (ii) подходящий фосфиновый лиганд или соль фосфинового лиганда;
- (iii) подходящее основание; и

(iv) монооксид углерода,
с получением соединения формулы (I).

C₁-C₆-алкильные и C₁-C₄-алкильные группы, указанные выше, включают, например, метил (Me, CH₃), этил (Et, C₂H₅), n-пропил (n-Pr), изопропил (i-Pr), n-бутил (n-Bu), изобутил (i-Bu), втор-бутил и трет-бутил (t-Bu).

Галоген (или галогено) включает фтор, хлор, бром и йод.

C₁-C₆-галогеналкил включает, например, фторметил-, дифторметил-, трифторметил-, хлорметил-, дихлорметил-, трихлорметил-, 2,2,2-трифторэтил-, 2-фторэтил-, 2-хлорэтил-, пентафторэтил-, 1,1-дифтор-2,2,2-трихлорэтил-, 2,2,3,3-тетрафторэтил-, 2,2,2-трихлорэтил-, гептафтор-n-пропил и перфтор-n-гексил. C₁-C₄-галогеналкил включает, например, фторметил-, дифторметил-, трифторметил-, хлорметил-, дихлорметил-, трихлорметил-, 2,2,2-трифторэтил-, 2-фторэтил-, 2-хлорэтил-, пентафторэтил-, 1,1-дифтор-2,2,2-трихлорэтил-, 2,2,3,3-тетрафторэтил-, 2,2,2-трихлорэтил- и гептафтор-n-пропил-. Предпочтительные C₁-C₆-галогеналкильные группы представляют собой фторалкильные группы, в частности дифторалкильные и трифторалкильные группы, например дифторметил и трифторметил.

C₃-C₆-циклоалкильные группы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

C₁-C₃-алкокси-C₁-C₃-алкил- включает, например, метоксиметил, метоксиэтил, этоксиметил, этоксиэтил, n-пропоксиметил, n-пропоксиэтил, изопропоксиметил или изопропоксиэтил.

C₁-C₃-алкокси-C₂-C₃-алкокси-C₁-C₃-алкил- включает, например, метоксиэтоксиметил-.

Термин нитро, используемый в данном документе, относится к группе -NO₂.

Термин арил, используемый в данном документе, относится к ненасыщенной ароматической карбоциклической группе, состоящей из 6-10 атомов углерода, имеющей одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных (слитых) колец, по меньшей мере одно из которых является ароматическим (например, инданил, нафтил). Предпочтительные арильные группы включают фенил, нафтил и т.п. Наиболее предпочтительно арильная группа представляет собой фенильную группу. Фенильное кольцо может быть незамещенным или в моно- или полизамещенной форме, в случае чего заместители могут, по желанию, находиться в орто-, мета- и/или пара-положении(ях).

5- или 6-членная Гетероарильная группа, где гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, включает, например, фуранил, тиофенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, пиразолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил и триазолил. Гетероарильный компонент может быть необязательно моно- или полизамещенным, как описано.

Если арильные или гетероарильные компоненты, описанные выше, являются замещенными, один или несколько заместителей предпочтительно выбраны из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, циано и нитро.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R¹ представляет собой необязательно замещенный гетероарил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R¹ представляет собой необязательно замещенный фенил, предпочтительно 3,4-диметоксифенил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R² представляет собой метил.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения R¹ представляет собой 3,4-диметоксифенил, и R² представляет собой метил.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения X представляет собой Br или Cl, наиболее предпочтительно Br.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения A¹ представляет собой CR⁷R⁸ и R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ представляют собой водород. Таким образом, в особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (III) представляет собой циклогександион.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения A¹ представляет собой CR⁷R⁸ и R⁴, R⁶, R⁷ и R⁸ представляют собой водород, а R³ и R⁵ вместе образуют этиленовую цепь.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения A¹ представляет собой CR⁷R⁸ и R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ представляют собой водород, при этом R¹ представляет собой 3,4-диметоксифенил и R² представляет собой метил.

Подходящие палладиевые катализаторы (i) включают без ограничения Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd/C, PdBr₂, PdCl₂(PhCN)₂, Pd₂dba₂, Pd(PPh₃)₄ и PdCl₂(циннамил)₂. Наиболее предпочтительный катализатор представляет собой Pd(OAc)₂. Количество палладиевого катализатора составляет от 0,0001 до 0,05 эквивалента, более предпочтительно от 0,0001 до 0,001 эквивалента.

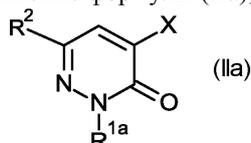
Подходящий фосфиновый лиганд или соли фосфиновых лигандов (ii) включают без ограничения монодентатные фосфины, такие как Ph₃P, Cy₃P, nBuPAd₂, tBu₃P.NBF₄ и XPhos, также бидентатные лиганды, такие как Xantphos, Josiphos, DPEPhos, dcpb, dcpr и BINAP. Наиболее предпочтительные фосфиновые лиганды представляют собой Xantphos и DPEPhos, если X=Br, и dcpb, если X=Cl. Количество фосфиновых лигандов составляет от 0,0001 до 0,05 эквивалента, более предпочтительно от 0,0001 до 0,001 эквивалента.

Подходящие основания (iii) включают без ограничения неорганические основания, такие как K_2CO_3 , CS_2CO_3 , Na_2CO_3 , $NaOH$, а также аминные основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и DBU. Наиболее предпочтительные основания представляют собой триэтиламин и диизопропилэтиламин.

Способ по настоящему изобретению осуществляют в присутствии монооксида углерода, как правило в атмосфере монооксида углерода. Давление составляет от 1 до 50 бар, более предпочтительно от 2 до 10 бар. В качестве альтернативы монооксид углерода может быть образован в ходе способа с применением подходящего генератора монооксида углерода или его предшественника.

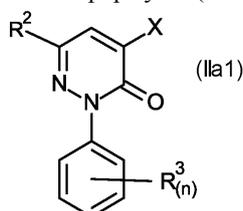
В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения реакционная среда дополнительно содержит растворитель (v). Подходящие растворители включают без ограничения полярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил, анизол, диоксан, THF, EtOAc, MTBE, PrCN. Наиболее предпочтительный растворитель представляет собой ацетонитрил.

Дополнительно предусмотрено соединение формулы (IIa),



где R^{1a} представляет собой необязательно замещенный фенил, а R^2 и X определены выше.

Дополнительно предусмотрено соединение формулы (IIa1),



где R^2 и X определены выше;

R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, C_1 - C_3 -алкокси-, циано и нитро; и

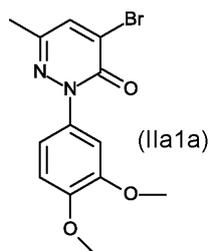
$n=0, 1, 2$ или 3 .

В настоящем изобретении также дополнительно предусмотрено соединение формулы (IIa),

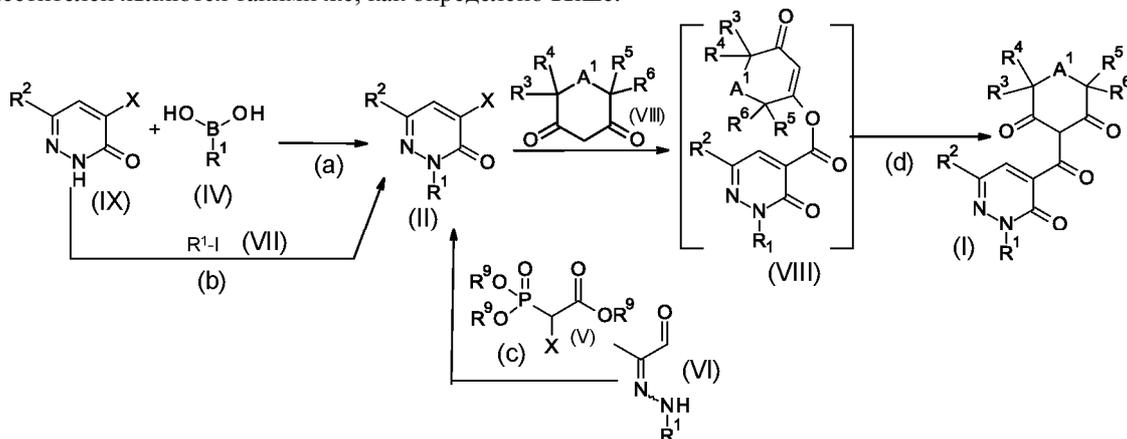
где R^2 представляет собой метил;

X представляет собой Br; и

R^{1a} представляет собой 3,4-диметоксифенил (т.е. 4-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-он/соединение формулы (IIa1a))



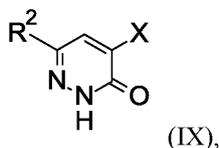
На следующей схеме более подробно описаны реакции по настоящему изобретению. Определения заместителей являются такими же, как определено выше.



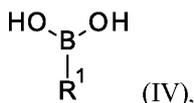
Как правило, небольшие количества сложного эфира енола формулы (VIII) непрерывно образуются в присутствии большого эффективного количества избытка циклогександиона и основания.

Стадия (а).

Соединения формулы (II) могут быть получены путем осуществления реакции пиридазинона формулы (IX)



где R² определен выше для соединения формулы (I),
с бороновой кислотой формулы (IV)



где R¹ определен выше для соединения формулы (I), в присутствии основания, медного катализатора и кислорода, как, например, описано в Monnier, F., Taillefer, M., Topics in Organomet. Chem., 2013, 46, 173.

Подходящие медные катализаторы включают без ограничения CuCl, CuBr, CuI, Cu(OAc)₂ и Cu₂O. Наиболее предпочтительный катализатор представляет собой Cu(OAc)₂.

Подходящие основания включают без ограничения гидроксиды и карбонаты щелочных металлов, такие как NaOH, KOH, K₂CO₃ и Na₂CO₃, а также аминные основания, такие как Et₃N, iPr₂NEt и пиридин. Наиболее предпочтительные основания представляют собой пиридин и Na₂CO₃.

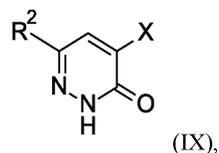
Реакции между соединениями формулы (IX) и (IV) предпочтительно проводят в присутствии растворителя. Подходящие растворители включают без ограничения полярные органические растворители, такие как DMF, 1,2-дихлорэтан, ацетонитрил, EtOAc, iPrOAc, диметилацетамид, сульфолан и NMP. Наиболее предпочтительные растворители представляют собой DMF, диметилацетамид и NMP.

Реакцию можно проводить при температуре от 25 до 120°C, более предпочтительно от 40 до 80°C.

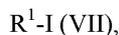
Предпочтительно реакция протекает при непрерывной продувке смесью кислород/азот. Концентрация кислорода может составлять от 5 до 100%, предпочтительно от 5 до 25%, более предпочтительно 22% (воздух).

Стадия (b).

В качестве альтернативы соединения формулы (II) могут быть получены путем осуществления реакции пиридазинона формулы (IX)



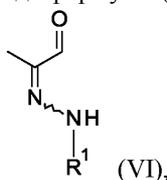
где R² определен выше для соединения формулы (I); и
X представляет собой хлор, бром или йод,
с соединением формулы (VII)



где R¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-алкил-, C₁-C₃-алкокси, C₂-C₃-алкокси, C₁-C₃-алкил-, C₁-C₆-галогеналкила, C₂-C₆-галогеналкенила, C₁-C₃-алкокси-C₁-C₃-галогеналкила,
в присутствии основания.

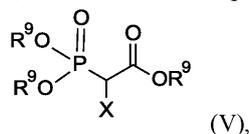
Стадия (с).

В качестве альтернативы соединения формулы (II), где X представляет собой хлор, R¹ представляет собой арил и 5- или 6-членный гетероарил, где гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, и где арильный и гетероарильный компоненты могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, циано, ацетиламино, нитро, и R² представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, могут быть получены путем осуществления реакции альдегида формулы (VI)



где R¹ представляет собой арил и 5- или 6-членный гетероарил, где гетероарил содержит от одного

до трех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, и где арильный и гетероарильный компоненты могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, циано, ацетиламино, нитро, с фосфонатом формулы (V)



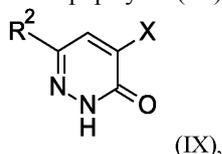
где X представляет собой хлор; и
R⁹ представляет собой C₁-C₃-алкил,
в присутствии основания и спиртового растворителя.

Подходящие основания включают без ограничения алкоксиды щелочных металлов, такие как NaOEt, NaOMe, KOtBu и NaOtBu.

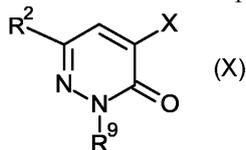
Подходящие спиртовые растворители включают без ограничения MeOH, EtOH, iPrOH и tBuOH.

Реакцию можно проводить при температуре от -25 до 40°C, предпочтительно от 0 до 20°C.

В качестве альтернативы соединения формулы (II), где R¹ представляет собой 3,4-диметоксифенил, R² определен в формуле (I) и X представляет собой Br, могут быть получены с помощью способа, который включает осуществление реакции соединения формулы (IX)

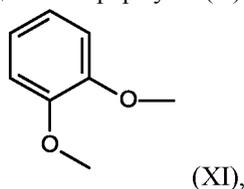


с галогенирующим средством с получением соединения формулы (X)



где X представляет собой Br, и R⁹ выбран из группы, состоящей из Cl, Br и I, предпочтительно представляет собой Cl;

и затем осуществления реакции соединения формулы (X) с соединением формулы (XI)



в присутствии радикального инициатора и основания или путем облучения реакционной смеси с помощью излучения в видимой области спектра в присутствии подходящего сенсбилизатора и основания.

Подходящие галогенирующие (хлорирующие средства) включают гипохлорит натрия, трет-бутилгипохлорит и другие алкилгипохлориты, хлор, NCS, трихлоризоциануровую кислоту. Гипохлорит натрия является предпочтительным.

Начальную реакцию можно проводить в гомогенных условиях (с трет-бутилгипохлоритом) или в двухфазной системе (с водн. гипохлоритом натрия) и органическом растворителе в присутствии нейтрализующего средства (кислоты, буфера), которое добавляют одновременно с раствором гипохлорита натрия.

Кроме того, реакцию можно просто проводить в воде (с гипохлоритом натрия или хлором), при этом продукт выделяют путем фильтрации.

Подходящие растворители включают хлорбензол, дихлорметан, толуол и МТВЕ. Хлорбензол и дихлорметан являются предпочтительными.

Подходящие подкислители включают минеральные кислоты (например, HCl, H₂SO₄), карбоновые кислоты (например, AcOH), фосфатный буфер, бикарбонат натрия.

Начальную реакцию можно проводить при температуре от -5 до 80°C, предпочтительно от 25 до 40°C.

Соединение (X) может быть выделено в чистой форме путем кристаллизации из органического растворителя, применяемого для реакции, или путем простого выпаривания органического слоя. Его также можно применять в растворе в последующей реакции.

В случае превращения соединения (X) в соединение (II) подходящие растворители включают толуол, хлорбензол, 1,2-дихлорбензол, бензонитрил, ТВМЕ, ацетонитрил, бутиронитрил, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, этилацетат, изопрропилацетат. Хлорбензол является предпочтительным.

Катализаторы фазового переноса также могут применяться для обеспечения улучшения в отношении скорости и выхода реакции и включают, например, Bu_4NCl и Aliquat 336.

Радикальные инициаторы включают без ограничения AIBN, бензоилпероксид, лауроилпероксид, бис(трет-бутилциклогексил)пероксидкарбонат (DCHPC), трет-бутилгидропероксид, гидропероксид кумола (CHP), метилэтилкетонпероксид (МЕКР), пероксодисульфат калия. Гидропероксид кумола (CHP) и метилэтилкетонпероксид (МЕКР) являются предпочтительными.

Следует также отметить, что соединение формулы (IX) можно превращать в соединение формулы (II) в одностадийной процедуре. Таким образом, соединение (X) может быть образовано (и непрерывно расходоваться после образования) *in situ*, что позволяет осуществлять преобразование (IX) в (II) за одну стадию. Кроме того, стехиометрическое количество основания в данном случае не требуется. Как правило, раствор гипохлорита натрия добавляют в смесь соединения (IX), 1,2-диметоксибензола, органического растворителя, водного буферного раствора, катализатора фазового переноса и радикального инициатора. Радикальный инициатор также можно добавлять одновременно с раствором гипохлорита натрия.

В качестве альтернативы можно использовать фотохимически катализируемую процедуру. Подходящие основания в данном аспекте включают без ограничения неорганические основания, такие как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaHCO_3 , ацетат натрия, ацетат калия, NaOH и фосфатный буфер.

Реакцию можно проводить при температуре от 20 до 80°C, предпочтительно от 30 до 40°C.

В качестве альтернативы соединение формулы (II), где X=бром и R^1 =арил (в частности, 3,4-диметоксифенил), как определено выше, может быть получено после электролиза пиридазинона (IX) в присутствии соединения формулы (XI) и электролита в органическом растворителе. Данная процедура характеризуется тем преимуществом, что нет необходимости в том, чтобы реакция протекала через промежуточное соединение формулы (X).

Электролиз можно проводить в режиме реакции периодического типа, при котором ток с определенным значением пропускают через реакционную смесь с применением электродов, присоединенных к источнику питания, или в режиме реакции проточного типа, состоящем в пропускании реакционной смеси через проточный электролизер. Наиболее предпочтительным режимом реакции электролиза является проточный электролиз.

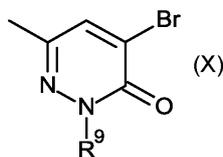
Подходящие электродные материалы включают без ограничения графит, стеклоглерод, DSA, Ir/Ta MOX, Ir/Ti MOX в качестве материала анода и графит, стеклоглерод, сталь, медь, платину в качестве материала катода. Предпочтительный материал представляет собой Ir/Ta MOX для анода и сталь (V2A) для катода.

Подходящие электролиты включают без ограничения соли типа A^+V^- , где $\text{A}^+=\text{Na}^+$, K^+ , NR_4^+ (при этом $\text{R}=\text{H}$ или алкил) и где V^- =ацетат, пивалат, бензоат, фторид. Дополнительные электролиты включают без ограничения органические электролиты, а именно тетраметилгуанидин, DBU, триэтиламин, 4-N,N'-диметиламинопиридин, HFIP, уксусную кислоту. Предпочтительные электролиты представляют собой карбоксилатные соли в виде пивалата натрия и калия.

Подходящие растворители включают без ограничения спирты MeOH, EtOH, iPrOH, tBuOH, HFIP, при этом MeOH является предпочтительным растворителем.

Электролиз можно проводить при температуре от -20 до 60°C, предпочтительно от 5 до 35°C.

Таким образом, в настоящем изобретении также дополнительно предусмотрено соединение формулы (X)



где R^9 выбран из группы, состоящей из Cl, Br и I, предпочтительно представляет собой Cl (т.е. 4-бром-2-хлор-6-метилпиридазин-3-он).

Стадия (d).

Соединение формулы (I) может быть преимущественно получено путем осуществления реакции соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в присутствии основания, палладиевого катализатора, подходящих фосфина или фосфиновой соли и монооксида углерода.

Подходящие основания включают без ограничения неорганические основания, такие как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaOH, а также аминные основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и DBU. Наиболее предпочтительные основания представляют собой триэтиламин и диизопропилэтиламин.

Подходящие палладиевые катализаторы включают без ограничения $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 , Pd/C, PdBr_2 , $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, Pd_2dba_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и $\text{PdCl}_2(\text{циннамил})_2$. Наиболее предпочтительный катализатор представляет собой $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Количество палладиевого катализатора составляет от 0,0001 до 0,05 эквивалента, более предпочтительно от 0,0005 до 0,005 эквивалента.

Подходящие фосфины и фосфиновые соли включают без ограничения монодентатные фосфины, такие как Ph_3P , $\text{C}_6\text{H}_5\text{P}$, $n\text{BuPA}_2$, $t\text{Bu}_3\text{P.NBF}_4$ и XPhos, также бидентатные лиганды, такие как Xantphos,

Josiphos, Dperphos, dcpb, dcpr и BINAP. Наиболее предпочтительные фосфиновые лиганды представляют собой Хантфос и Дперфос, если X=Br, и dcpb, если X=Cl. Количество фосфиновых лигандов составляет от 0,0001 до 0,05 эквивалента, более предпочтительно от 0,0005 до 0,005 эквивалента.

Реакцию проводят в атмосфере монооксида углерода. Давление составляет от 1 до 50 бар, более предпочтительно от 2 до 10 бар.

Реакции между соединением формулы (II) и соединением формулы (III) предпочтительно проводят в присутствии растворителя. Подходящие растворители включают без ограничения полярные апротонные растворители, такие как ацетонитрил, анизол, диоксан, THF, EtOAc, MTBE, PrCN. Наиболее предпочтительный растворитель представляет собой ацетонитрил.

Реакцию можно проводить при температуре от 20 до 120°C, предпочтительно от 40 до 70°C.

Различные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения далее будут более подробно проиллюстрированы с помощью следующих неограничивающих примеров.

Используются следующие сокращения:

s - синглет;

br s - широкий синглет;

d - дублет;

dd - двойной дублет;

dt - двойной триплет;

t - триплет;

tt - тройной триплет;

q - квартет;

quin - квинтуплет;

sept - септет;

m - мультиплет;

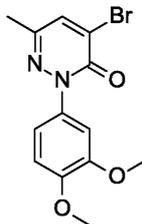
RT - время удерживания;

MH⁺ - молекулярная масса молекулярного катиона.

¹H ЯМР-спектры регистрировали при 400 МГц, если не указано иное, и химические сдвиги регистрировали в ppm.

Пример 1. Получение 4-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-она.

Пример 1a. 4-Бром-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-он.

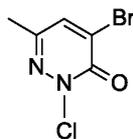


В раствор 5-бром-3-метил-1H-пиридазин-6-она (5,00 г, 24,9 ммоль, чистота 94%) в безводном DMF (20 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (1,15 г, 6,32 ммоль) и пиридин (4,1 мл, 50 ммоль). Полученную суспензию нагревали до 50°C и добавляли раствор 3,4-диметоксифенилбороновой кислоты (7,05 г, 37,9 ммоль) в безводном DMF (30 мл) в течение 4,5 ч с помощью шприцевого насоса. Во время реакции через реакционную смесь барботировали воздух при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч и затем охлаждали до температуры окружающей среды. Добавляли дихлорметан (100 мл) с последующим добавлением 1 M HCl (200 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали ледяной водой (4×100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-она (10,21 г) в виде коричневого твердого вещества. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксифенола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 71% (выход 88%). Неочищенный продукт суспендировали в ТВМЕ (50 мл) и перемешивали в течение 20 мин, ТВМЕ декантировали и такую же процедуру повторяли еще два раза. После высушивания остатка при высоком вакууме получали 4-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-он (6,30 г, чистота 95%, практический выход 73%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,58 (s, 3H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,95-6,92 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Пример 1b. Альтернативный путь получения 4-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-она.

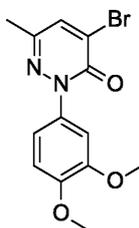
Стадия 1. 4-Бром-2-хлор-6-метилпиридазин-3-он.



5-Бром-3-метил-1Н-пиридазин-6-он (20,0 г, 103,8 ммоль, чистота 98,1%), дихлорметан (60 мл) и трет-бутаиол (1 мл, 10,5 ммоль) загружали в реактор. Добавляли одновременно раствор гипохлорита натрия (80,3 г, 116,4 ммоль, 10,8%) и ледяную уксусную кислоту (6,67 г, 116,4 ммоль) при 23-27°C в течение 40 мин. Смесь разбавляли дихлорметаном (150 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (60 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель полностью удаляли путем испарения в ротормном испарителе при пониженном давлении с получением белого кристаллического материала (23,17 г, чистота 99% согласно количественному ЯМР-анализу, т. пл. 145-148°C с разл.).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,54 (s, 1H), 2,35 (s, 3H).

Стадия 2. 4-Бром-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-он.



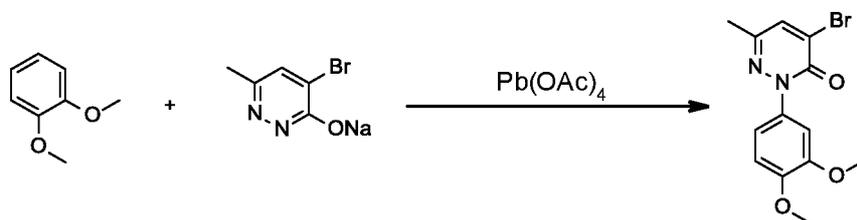
4-Бром-2-хлор-6-метилпиридазин-3-он (2,00 г, 8,9 ммоль, чистота 99%), 1,2-диметоксибензол (1,48 г, 10,7 ммоль), бис(4-трет-бутилциклогексил)пероксидкарбонат (0,19 г, 0,48 ммоль), бикарбонат натрия (1,13 г, 13,4 ммоль), хлорид тетрабутиламмония (52 мг, 0,18 ммоль), хлорбензол (20 г) и воду (9 г) загружали в колбу. Смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч. Органическую фазу разделяли и водную фазу экстрагировали хлорбензолом (2×20 мл). Объединенный органический экстракт высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали с получением коричневого масла (2,9 г). Данный материал анализировали с помощью количественной HPLC.

Пример 1с. Альтернативный (одностадийный) путь получения 4-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-она.

5-Бром-3-метил-1Н-пиридазин-6-он (3,0 г, 15,0 ммоль, чистота 94,5%), 1,2-диметоксибензол (41,4 г, 300 ммоль), Aliquat® 336 (0,61 г, 1,5 ммоль), хлорбензол (47 мл) и фосфатный буферный раствор (38 мл, 38 ммоль, 1 М, pH 7,2) загружали в реактор с двойной рубашкой. Добавляли одной порцией раствор гипохлорита натрия (10,6 г, 15,0 ммоль, 10,6%) и смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре (к. т.). Раствор пероксида метилэтилкетона (0,99 г, 1,5 ммоль, 32% в смеси пластификаторов, не содержащих фталат) в хлорбензоле (9 мл) добавляли одновременно с раствором гипохлорита натрия (58,1 г, 82,0 ммоль, 10,6%) в течение приблизительно 3 ч при поддержании температуры при 35°C (добавление раствора гипохлорита натрия завершали на 15 мин раньше). В течение данного периода времени добавляли 4 последовательные порции 5-бром-3-метил-1Н-пиридазин-6-она (каждая порция по 3,0 г, 15,0 ммоль, чистота 94,5%; суммарно 12,0 г, 65,0 ммоль) с интервалами 40 мин между каждой порцией. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 35°C. Остаточный активный хлор удаляли с помощью раствора метабисульфита натрия (5 мл, 10%). Смесь нагревали до 80°C и водный нижний слой отделяли. Растворитель и остаточное количество 1,2-диметоксибензола удаляли путем вакуумной перегонки. Горячий расплав продукта разбавляли 1-бутанолом (73,3 г) и полученный раствор медленно охлаждали до 0°C. Полученную суспензию фильтровали и продукт высушивали в сушильном шкафу при 60°C под вакуумом.

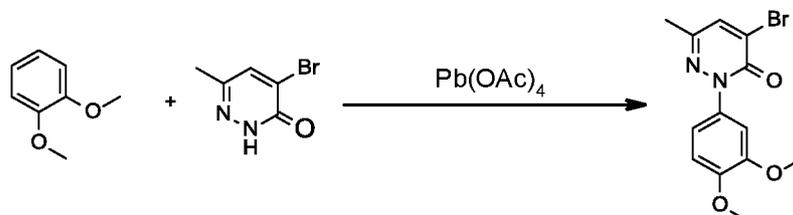
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,58 (s, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,94-6,91 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Пример 1d. Альтернативный путь получения 4-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-она.



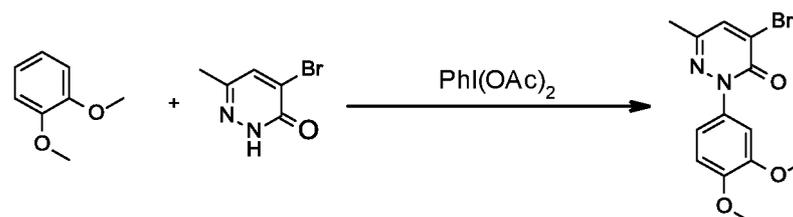
Суспензию натриевой соли 5-бром-3-метил-1H-пиридазин-6-она (0,177 г, 0,78 ммоль), полученную заранее путем депротонирования с помощью NaN в THF и выпаривания реакционной смеси, и Pb(OAc)₄ (0,437 г, 0,936 ммоль) в вератроле (2,20 г, 15,6 ммоль) нагревали в течение 19 ч при 100°C. Полученную коричневую реакционную смесь гасили путем добавления водн. насыщенного раствора NH₄Cl. Затем смесь экстрагировали с помощью DCM, органический слой промывали водой и высушивали над безводным MgSO₄. Выпаривание при пониженном давлении обеспечивало получение неочищенного продукта в виде раствора в вератроле (2,45 г).

Пример 1e. Альтернативный путь получения 4-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-она.



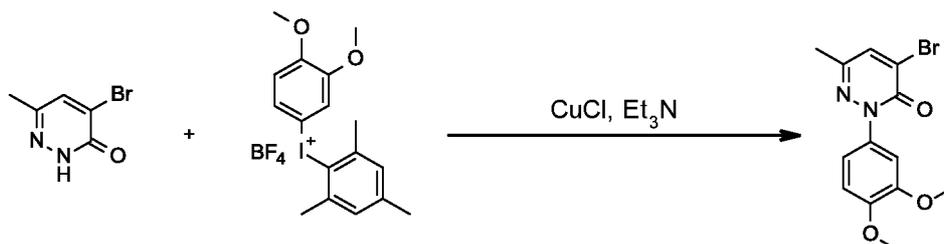
В раствор 5-бром-3-метил-1H-пиридазин-6-она (1,10 г, 5,35 ммоль) и вератрола (1,49 г, 10,7 ммоль) в уксусной кислоте (11 мл) добавляли Pb(OAc)₄ (3,75 г, 6,77 ммоль). Полученную черную суспензию перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и выпаривали почти до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью DCM и выливали в водн. насыщенный раствор NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3×), объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над безводным MgSO₄. Выпаривание при пониженном давлении обеспечивало получение неочищенного продукта (2,50 г).

Пример 1f. Альтернативный путь получения 4-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-она.



В раствор 5-бром-3-метил-1H-пиридазин-6-она (1,10 г, 5,35 ммоль) и PhI(OAc)₂ (2,13 г, 6,45 ммоль) в трифторэтанол (14 мл) добавляли вератрол (1,52 г, 10,8 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и выпаривали при пониженном давлении.

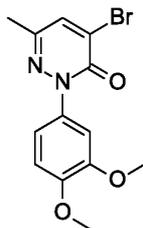
Пример 1g. Альтернативный путь получения 4-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-она.



В суспензию 5-бром-3-метил-1H-пиридазин-6-она (0,100 г, 0,503 ммоль) и CuCl (0,0051 г, 0,050 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли триэтиламин (0,11 мл, 0,75 ммоль) с последующим добавлением (3,4-диметоксифенил)-(2,4,6-триметилфенил)йодония тетрафторбората (0,302 г, 0,528 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 14 ч при температуре окружающей среды (полное превращение исходного материала). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали с помощью водн. насыщенного раствора NH₄Cl, воды и солевого раствора. Органический слой высушивали над безводным MgSO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (0,279 г).

Пример 1h. Альтернативный путь получения 4-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-она - фотохимический способ.

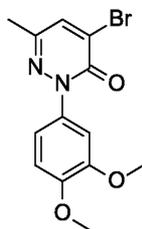
Вариант 1. Способ без твердых веществ.



4-Бром-2-хлор-6-метилпиридазин-3-он (5,0 г, 15,0 ммоль, чистота 94,5%), 1,2-диметоксибензол (5,7 г, 42 ммоль), воду (5,3 г, 30 ммоль) рутений(бипиридин)дихлоридгидрат (26 мг, 0,03 ммоль), ацетонитрил (21 г, 511 ммоль) и ацетат калия (5,8, 60 ммоль) загружали в реактор. Смесь облучали в диапазоне длин волн 420-460 нм (источник света - лампа Blue Tuna от Kessil) в течение 2 ч при к. т. с перемешиванием. Водные фазы удаляли посредством экстракции. Растворитель и остаточное количество 1,2-диметоксибензола удаляли путем вакуумной перегонки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,58 (s, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,94-6,91 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

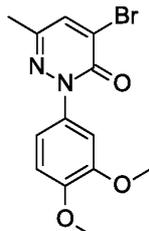
Вариант 2. Способ с суспензией.



4-Бром-2-хлор-6-метилпиридазин-3-он (5,0 г, 15,0 ммоль, чистота 94,5%), 1,2-диметоксибензол (5,7 г, 42 ммоль), рутений(бипиридин)дихлоридгидрат (26 мг, 0,03 ммоль), ацетонитрил (21 г, 511 ммоль) и ацетат калия (5,8, 60 ммоль) загружали в реактор. Смесь облучали в диапазоне длин волн 420-460 нм (источник света - лампа Blue Tuna от Kessil) в течение 2 ч при к. т. с перемешиванием. Водные фазы удаляли посредством экстракции. Растворитель и остаточное количество 1,2-диметоксибензола удаляли путем вакуумной перегонки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,58 (s, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,94-6,91 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

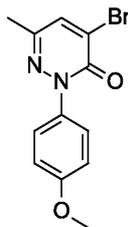
Пример 1i. Альтернативный путь получения 4-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-она - электрохимический способ.



Раствор 5-бром-3-метил-1H-пиридазин-6-она (2,89 г, 15,0 ммоль, чистота 98%), вератрола (50,2 г, 360 ммоль, чистота 99%), пивалата калия (2,21 г, 15,0 ммоль, чистота 95%) в метаноле (104 г, 3,26 моль, чистота >99%) прокачивали (500 мл/мин) через проточный электролизер (неразделенный, поверхность электрода: 80 см, Ir/Ta MOX - анод, нержавеющая сталь - катод, расстояние электрод-электрод=1 мм) при плотности тока 12,5 мА/см². Обеспечивали циркулирование смеси через установку, состоящую из накопительного резервуара, насоса и электролизера, до получения полного превращения исходного материала через 3 ч.

Такую же общую процедуру, как указана в примере 1a выше, применяли для синтеза соединений, перечисленных ниже.

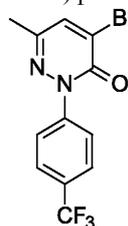
Пример 2. 4-Бром-2-(4-метоксифенил)-6-метилпиридазин-3-он.



Неочищенный 4-бром-2-(4-метоксифенил)-6-метилпиридазин-3-он (2,17 г) получали в виде бледно-коричневого твердого вещества. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 61% (химический выход 88%). Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-70% EtOAc в циклогексане) с получением 4-бром-2-(4-метоксифенил)-6-метилпиридазин-3-она (1,10 г, 75%, чистота 98%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,57 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,00-6,94 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

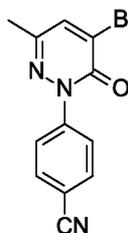
Пример 3. 4-Бром-6-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]пиридазин-3-он.



Неочищенный 4-бром-6-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]пиридазин-3-он (2,17 г) получали в виде бледно-бежевого твердого вещества. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 59% (химический выход 79%). Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (15-55% EtOAc в циклогексане) с получением 4-бром-6-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]пиридазин-3-она (1,25 г, 77%, чистота >99%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,80 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,74 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 2,41 (d, $J=1,5\text{Hz}$, 3H).

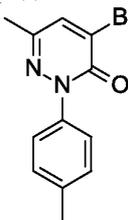
Пример 4. 4-(5-Бром-3-метил-6-оксопиридазин-1-ил)бензонитрил.



Неочищенный 4-(5-бром-3-метил-6-оксопиридазин-1-ил)бензонитрил (4,56 г) получали в виде белого твердого вещества. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 33% (химический выход 67%). Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (20-100% EtOAc в циклогексане) с получением 4-(5-бром-3-метил-6-оксопиридазин-1-ил)бензонитрила (1,56 г, 60%, чистота 86%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,88-7,74 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 2,42 (s, 3H).

Пример 5. 4-Бром-6-метил-2-(п-толил)пиридазин-3-он.

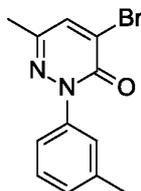


Неочищенный 4-бром-6-метил-2-(п-толил)пиридазин-3-он (1,56 г) получали в виде желтого твердого вещества. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 78% (химический выход 84%). Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в циклогексане) с получением 4-бром-6-

метил-2-(п-толил)пиридазин-3-она (1,1 г, 74%, чистота 97%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,58 (s, 1H), 7,46 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,31-7,22 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Пример 6. 4-Бром-6-метил-2-(м-толил)пиридазин-3-он.

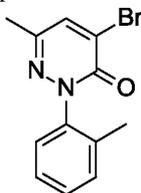


Неочищенный 4-бром-6-метил-2-(м-толил)пиридазин-3-он (1,96 г) получали в виде желтого твердого вещества.

Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 67% (химический выход 90%). Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (20-50% EtOAc в циклогексане) с получением 4-бром-6-метил-2-(м-толил)пиридазин-3-она (1,22 г, 81%, чистота 97%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,59 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,25-7,18 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Пример 7. 4-Бром-6-метил-2-(о-толил)пиридазин-3-он.

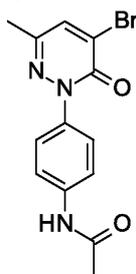


Неочищенный 4-бром-6-метил-2-(о-толил)пиридазин-3-он (3,94 г) получали в виде желтого масла.

Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 33% (химический выход 59%). Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5-60% EtOAc в циклогексане) с получением 4-бром-6-метил-2-(о-толил)пиридазин-3-она (1,34 г, 56%, чистота 91%) в виде желтого кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,63 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

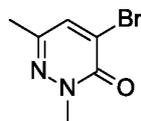
Пример 8. N-[4-(5-Бром-3-метил-6-оксопиридазин-1-ил)фенил]ацетамид.



Неочищенный N-[4-(5-бром-3-метил-6-оксопиридазин-1-ил)фенил]ацетамид (1,52 г) получали в виде желтого твердого вещества. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 67% (химический выход 61%). Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (50-100% EtOAc в циклогексане) с получением N-[4-(5-бром-3-метил-6-оксопиридазин-1-ил)фенил]ацетамида (0,725 г, 40%, чистота 91%) в виде желтого кристаллического твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,60 (s, 1H), 7,57 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,51 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Пример 9. 4-Бром-2,6-диметилпиридазин-3-он.

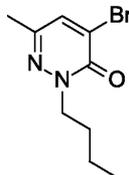


Гидрид натрия в парафиновом масле (60%, 0,255 г, 6,66 ммоль) добавляли в раствор 5-бром-3-метил-1Н-пиридазин-6-она (1,03 г, 5,12 ммоль) в DMF (7,2 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 20 мин добавляли йодметан (6,66 ммоль, 0,417 мл) с помощью шприца при к. т. Реакционная среда заметно нагревалась и становилась темно-фиолетовой. После перемешивания в течение 1 ч реакционную

смесь гасили с помощью выливания в смесь водного раствора NaHCO_3 и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×) и объединенный органический слой промывали с помощью воды и солевого раствора. Высушивание над безводным Na_2SO_4 и выпаривание при пониженном давлении обеспечивало получение 1,228 г неочищенного материала в виде черного твердого вещества. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (0-70% EtOAc в циклогексане) обеспечивала получение 4-бром-2,6-диметилпиридазин-3-она (0,736 г, 70,4%, чистота >99,5%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,51 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

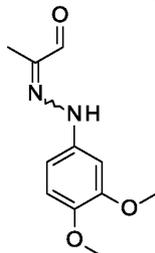
Пример 10. 4-Бром-2-бутил-6-метилпиридазин-3-он.



4-Бром-2-бутил-6-метилпиридазин-3-он получали с помощью процедуры, аналогичной описанной в примере 9, из 1-йодбутана в виде светло-желтого масла (1,387 г, 93,7%, чистота 99%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,48 (s, 1H), 4,19-4,12 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,44-1,33 (m, 2H), 0,96 (t, J=7,3, 3H).

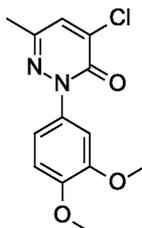
Пример 11. (2Z)-2-[(3,4-диметоксифенил)гидразоно]пропаналь.



В реактор с двойной рубашкой объемом 5 л загружали воду (1,2 л) и охлаждали до 5°C . Медленно добавляли концентрированную серную кислоту (104 мл, 1,90 моль) при поддержании температуры ниже 25°C . Когда внутренняя температура снова достигла 5°C , добавляли порциями 3,4-диметоксианилин (198,0 г, 1,27 моль). Раствор нитрита натрия (88,3 г, 1,27 моль) в воде (0,25 л) добавляли к темно-фиолетовой суспензии в течение 40 мин при поддержании внутренней температуры ниже 5°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 90 мин с последующим добавлением раствора 3-диметиламино-2-метил-2-пропанала (137,2 г, 1,15 моль) и NaOAc (105,0 г, 1,27 моль) в воде (0,75 л) в течение 1 ч при поддержании внутренней температуры ниже 5°C . После завершения добавления обеспечивали постепенное достижение реакционной смесью 20°C в течение 2,5 ч. Полученную черную суспензию переносили в колбу Эрленмейера объемом 5 л и реактор промывали водой (2 л) с удалением большей части оставшегося осадка. Продукт в виде твердого вещества отфильтровывали, промывали на фильтре водой (1,5 л) и высушивали до постоянного веса при 50°C и высоком вакууме в течение 40 ч с получением (2Z)-2-[(3,4-диметоксифенил)гидразоно]пропанала (199 г, чистота 92%, выход 71%) в виде красного твердого вещества. Данный материал являлся достаточно чистым, чтобы использовать его на следующей стадии. После отстаивания в течение 16 ч при к. т. еще одна порция продукта осаждалась из водной фазы и ее также отфильтровывали, промывали и высушивали в вакууме с получением второй партии (2Z)-2-[(3,4-диметоксифенил)гидразоно]пропанала (43,7 г, чистота 70%, выход 12%; выход 83% для объединенных обеих партий).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,49 (s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,00 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

Пример 12. 4-Хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-он.

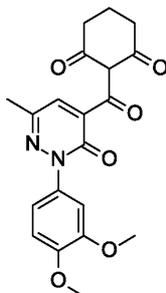


(2Z)-2-[(3,4-диметоксифенил)гидразоно]пропаналь (4,80 г, чистота 96%, 20,7 ммоль) суспендировали в EtOH (62 мл). Триэтил-2-хлор-2-фосфоацетат (6,57 г, 24,9 ммоль) добавляли при 0°C с последующим добавлением NaOEt (2,20 г, 31,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин перед добавлением еще одной порции NaOEt (2,20 г, 31,1 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 45 мин реакционную смесь гасили путем добавления водн. насыщенного раствора

NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3×), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали в Et₂O, перемешивали в течение 30 мин и осадок отфильтровывали и высушивали с получением 4-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-она (4,91 г, чистота 98%, выход 82%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,34 (s, 3H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Пример 13. 2-[2-(3,4-Диметоксифенил)-6-метил-3-оксопиридазин-4-карбонил]циклогексан-1,3-дион.



Способ А.

В реактор под давлением (100 мл) загружали 4-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-он (3,00 г, 8,9 ммоль), свежеочищенный 1,3-циклогександион (1,31 г, 11,6 ммоль), ацетат палладия (0,00204 г, 0,00890 ммоль) и Dрерphos (0,00489 г, 0,0890 ммоль). Систему продували аргоном и затем добавляли триэтиламин (2,51 мл, 17,8 ммоль) и ацетонитрил (12,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10 бар СО при 60°C в течение 4 ч. После продувания с помощью Ag и охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали в DCM (100 мл) и промывали с помощью 1 М HCl (75 мл). Водн. фазу экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного 2-[2-(3,4-диметоксифенил)-6-метил-3-оксопиридазин-4-карбонил]циклогексан-1,3-диона (3,858 г) в виде желто-коричневой пены. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве стандарта показал чистоту, составляющую 81,7% (химический выход 92%). Данный материал суспендировали в EtOH (7,5 мл), нагревали до температуры образования флегмы и перемешивали в течение 30 мин с получением прозрачного раствора. После охлаждения до температуры окружающей среды полученный осадок отфильтровывали, промывали на фильтре небольшим количеством Et₂O и высушивали при высоком вакууме с получением 2-[2-(3,4-диметоксифенил)-6-метил-3-оксопиридазин-4-карбонил]циклогексан-1,3-диона (2,819 г, чистота 99,2%, практический выход 82%) в виде ярко-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 16,15 (s, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,72 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,04 (quin, J=6,4 Гц, 2H).

Способ В.

В сосуд под давлением загружали 4-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-он (0,200 г, 0,603 ммоль), 1,3-циклогександион (0,102 г, 0,905 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,00276 г, 0,0121 ммоль) и бис(1-адамантил)-бутилфосфан (0,00606 г, 0,0169 ммоль). Систему продували аргоном, затем добавляли диизопропилэтиламин (0,21 мл, 1,21 ммоль) и ацетонитрил (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10 бар СО при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды и продувания аргоном реакционную смесь фильтровали через подушку из целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в дихлорметане и промывали с помощью водн. насыщенного раствора NH₄Cl. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×), объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[2-(3,4-диметоксифенил)-6-метил-3-оксопиридазин-4-карбонил]циклогексан-1,3-диона (0,2684 г) в виде желтой пены. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 57,8% (химический выход 67%).

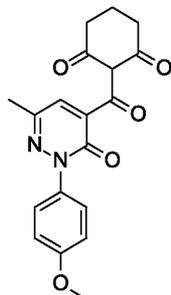
Способ С.

В сосуд под давлением загружали 4-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-6-метилпиридазин-3-он (0,200 г, 0,698 ммоль), 1,3-циклогександион (0,103 г, 0,91 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,0032 г, 0,014 ммоль) и 1,4-бис(дициклогексилфосфино)-бутан (0,0064 г, 0,014 ммоль). Систему продували аргоном, затем добавляли триэтиламин (0,20 мл, 1,4 ммоль) и ацетонитрил (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10 бар СО при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды и продувания аргоном реакционную смесь фильтровали через подушку из целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в дихлорметане и промывали с помощью водн. насыщенного раствора NH₄Cl. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×), объединенные органические слои

высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[2-(3,4-диметоксифенил)-6-метил-3-оксопиридазин-4-карбонил]циклогексан-1,3-диона (0,295 г) в виде коричневой пены. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 49% (химический выход 54%).

Следующие соединения получали с применением способа А.

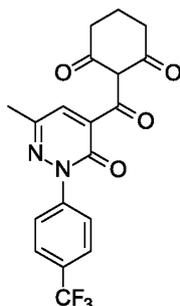
Пример 14. 2-[2-(4-Метоксифенил)-6-метил-3-оксопиридазин-4-карбонил]циклогексан-1,3-дион.



Неочищенный 2-[2-(4-метоксифенил)-6-метил-3-оксопиридазин-4-карбонил]циклогексан-1,3-дион (0,541 г) получали в виде желтой пены. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 82% (химический выход 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 16,14 (br s, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,73 (t, $J=6,2\text{Hz}$, 2H), 2,47 (t, $J=5,9\text{ Гц}$, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,10-1,99 (m, 2H).

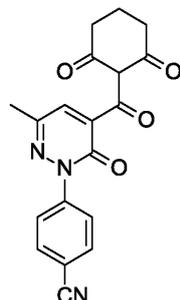
Пример 15. 2-[6-Метил-3-оксо-2-[4-(трифторметил)фенил]пиридазин-4-карбонил]циклогексан-1,3-дион.



Неочищенный 2-[6-метил-3-оксо-2-[4-(трифторметил)фенил]пиридазин-4-карбонил]циклогексан-1,3-дион (0,531 г) получали в виде оранжевой пены. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 76% (химический выход 86%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 16,15 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,4\text{ Гц}$, 2H), 7,71 (d, $J=8,8\text{ Гц}$, 2H), 7,10 (s, 1H), 2,75 (t, $J=6,4\text{ Гц}$, 2H), 2,48 (t, $J=6,6\text{ Гц}$, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,10-2,03 (m, 2H).

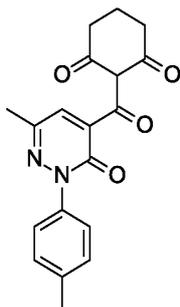
Пример 16. 4-[5-(2,6-Диоксоциклогексанкарбонил)-3-метил-6-оксопиридазин-1-ил]бензонитрил.



Неочищенный 4-[5-(2,6-диоксоциклогексанкарбонил)-3-метил-6-оксопиридазин-1-ил]бензонитрил (0,482 г) получали в виде желтой пены. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 50% (химический выход 58%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 16,16 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 2,76 (t, $J=6,2\text{ Гц}$, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 2H).

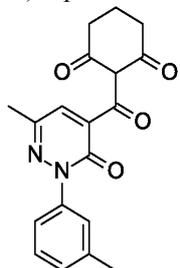
Пример 17. 2-[6-Метил-3-оксо-2-(п-толил)пиридазин-4-карбонил]циклогексан-1,3-дион.



Неочищенный 2-[6-метил-3-оксо-2-(п-толил)пиридазин-4-карбонил]циклогексан-1,3-дион (0,531 г) получали в виде зеленой пены. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 81% (химический выход 92%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 16,13 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,25 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 2,73 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,47 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 2H).

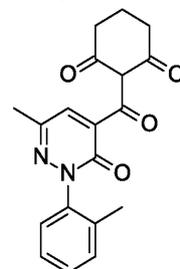
Пример 18. 2-[6-Метил-3-оксо-2-(м-толил)пиридазин-4-карбонил]циклогексан-1,3-дион.



Неочищенный 2-[6-метил-3-оксо-2-(м-толил)пиридазин-4-карбонил]циклогексан-1,3-дион (0,528 г) получали в виде желтой пены. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 83% (химический выход 94%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 16,14 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,18 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 2,73 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,48 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 2H).

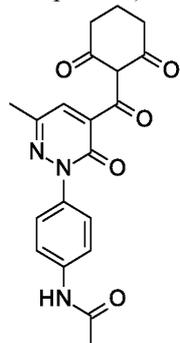
Пример 19. 2-[6-Метил-3-оксо-2-(о-толил)пиридазин-4-карбонил]циклогексан-1,3-дион.



Неочищенный 2-[6-метил-3-оксо-2-(о-толил)пиридазин-4-карбонил]циклогексан-1,3-дион (0,525 г) получали в виде желтой пены. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 80% (химический выход 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 16,03 (br s, 1H), 7,34-7,24 (m, 4H), 7,17 (s, 1H), 2,71 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,46 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 2H).

Пример 20. N-[4-[5-(2,6-диоксоциклогексанкарбонил)-3-метил-6-оксопиридазин-1-ил]фенил]ацетамид.

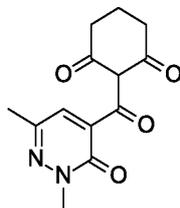


Неочищенный N-[4-[5-(2,6-диоксоциклогексанкарбонил)-3-метил-6-оксопиридазин-1-ил]фенил]ацетамид (0,545 г) получали в виде желтой пены. Количественный ЯМР-анализ с применением

триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 65% (химический выход 83%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 16,19 (br s, 1H), 7,59-7,47 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 2,74 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,47 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 2H).

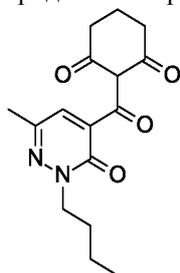
Пример 21. 2-(2,6-Диметил-3-оксопиридазин-4-карбонил)циклогексан-1,3-дион.



Неочищенный 2-(2,6-диметил-3-оксопиридазин-4-карбонил)циклогексан-1,3-дион (0,586 г) получали в виде желтой камеди. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 78% (химический выход 89%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 16,16 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,74 (s, 1H), 2,75 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,49 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 2H).

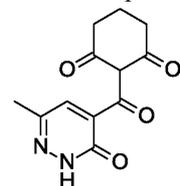
Пример 22. 2-(2-Бутил-6-метил-3-оксопиридазин-4-карбонил)циклогексан-1,3-дион.



Неочищенный 2-(2-бутил-6-метил-3-оксопиридазин-4-карбонил)циклогексан-1,3-дион (0,559 г) получали в виде желтой камеди. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 73% (химический выход 83%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 16,16 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,10 (t, $J=7,3$, 2H), 2,73 (t, $J=6,2$, 2H), 2,48 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,44-1,32 (m, 2H), 0,94 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

Пример 23. 2-(3-Метил-6-оксо-1H-пиридазин-5-карбонил)циклогексан-1,3-дион.

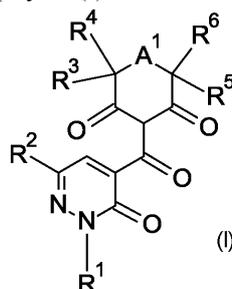


Неочищенный 2-(3-метил-6-оксо-1H-пиридазин-5-карбонил)циклогексан-1,3-дион (1,480 г) получали в виде бежевой пены. Количественный ЯМР-анализ с применением триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта показал чистоту, составляющую 65% (химический выход 79%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 16,10 (br s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 2H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (I)



где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, C_1 - C_3 -алкокси- C_1 - C_3 -алкил-, C_1 - C_3 -алкокси- C_2 - C_3 -алкокси- C_1 - C_3 -алкил-, C_6 - C_{10} -арила и 5- или 6-членного гетероарила, где гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, каждый из которых независимо вы-

бран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, и где арильный и гетероарильный компоненты могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, циано и нитро;

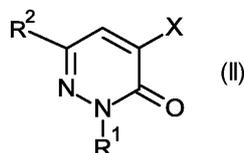
R² представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил;

A¹ выбран из группы, состоящей из O, C(O) и (CR⁷R⁸);

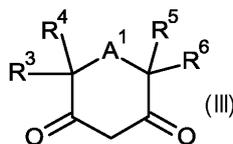
каждый из R⁴, R⁶, R⁷ и R⁸ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкила; и каждый из R³ и R⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкила, или вме-

сте они могут образовывать C₁-C₃-алкиленовую цепь,

при этом способ включает осуществление реакции соединения формулы (II)



где X представляет собой галоген, с соединением формулы (III)



где A¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ определены для формулы (I) выше, в реакционной среде, содержащей

(i) палладиевый катализатор;

(ii) подходящий фосфиновый лиганд или соль фосфинового лиганда;

(iii) подходящее основание; и

(iv) монооксид углерода,

с получением соединения формулы (I).

2. Способ по п.1, где R¹ представляет собой необязательно замещенный гетероарил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, циано и нитро.

3. Способ по п.1, где R¹ представляет собой необязательно замещенный фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, циано и нитро.

4. Способ по п.3, где R¹ представляет собой 3,4-диметоксифенил.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R² представляет собой метил.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где X выбран из группы, состоящей из Br, Cl и I.

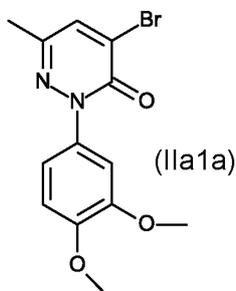
7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где X представляет собой Br.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где A¹ представляет собой CR⁷R⁸ и R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ представляют собой водород.

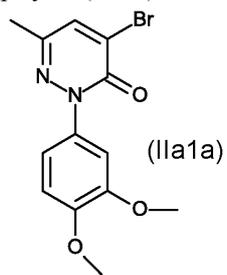
9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где реакционная среда дополнительно содержит (v) растворитель.

10. Способ по п.9, где растворитель представляет собой ацетонитрил.

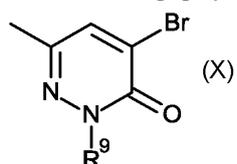
11. Соединение формулы (IIa1a)



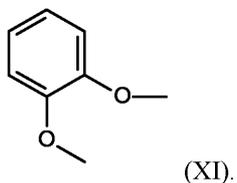
12. Способ получения соединения формулы (IIa1a)



включающий осуществление реакции соединения формулы (X)



где R⁹ выбран из группы, состоящей из Cl, Br и I,
с соединением формулы (XI)



13. Способ по п.12, где соединение (X) и соединение (XI) вводят в реакцию с применением фотохимически катализируемой процедуры.

14. Соединение формулы (X)



где R⁹ выбран из группы, состоящей из Cl, Br и I.

