



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 121458

(13) C2

(51) МПК

C07D 261/04 (2006.01)

A01N 43/80 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 13042	(72) Винахідник(и):	Брістау Джеймс Т. (CN)
(22) Дата подання заявки:	13.06.2014	(73) Власник(и):	РОТАМ АГРОКЕМ ІНТЕРНЕТНЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД,
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.06.2020		Unit 6, 26/F, Trend Centre, 29 Cheung Lee Street, Chai Wan, Hong Kong, China (CN)
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	1311938.3	(74) Представник:	Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	03.07.2013	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 4742176 A, 03.05.1988 CN 1775765 A, 24.05.2006 CN 102060700 A, 18.05.2011 CN 102603664 A, 25.07.2012 Tang D. X. ET. AL.: «Synthesis technique of clomazone and its approach to increase the quality», Modern Agrochemicals, vol. 5, 31 December 2002, Pages 10-11 He Zuo Rui: «Synthesis of 2-(2-chlorophenyl) methyl-4, 4-dimethyl-3-isoxazolidinone Masters's thesis», 16 May 2008, Pages 1-81.
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	GB		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.05.2016, Бюл.№ 9		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.06.2020, Бюл.№ 11		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/CN2014/079805, 13.06.2014		

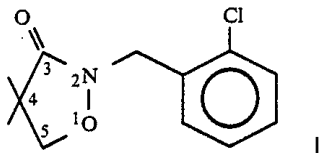
(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КЛОМАЗОНУ, НОВА ФОРМА ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу одержання кломазону, де спосіб включає реагування 4,4-диметил-3-ізоксазолідинону із 2-хлорбензил хлоридом у водному середовищі у присутності основи, зокрема гідроксиду лужного металу.

UA 121458 C2

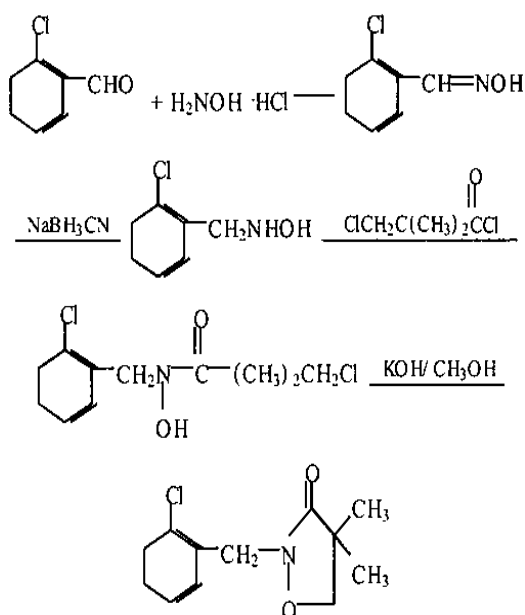
Даний винахід стосується 2-[(2-хлорфеніл)метил]-4,4-диметил-3-ізоксазолідинону (Кломазону), сільськогосподарського гербіциду. Даний винахід стосується, зокрема, нових кристалічних поліморфів кломазону, способів їх одержання, та композицій, що їх містять.

2-[(2-Хлорфеніл)метил]-4,4-диметил-3-ізоксазолідинон, сполука, що має загальновживану назву кломазон, описана у US 4,405,357. Також описані її гербіцидні властивості. Гербіцид ізоксазолідинон представлено наступною структурною формулою (I):

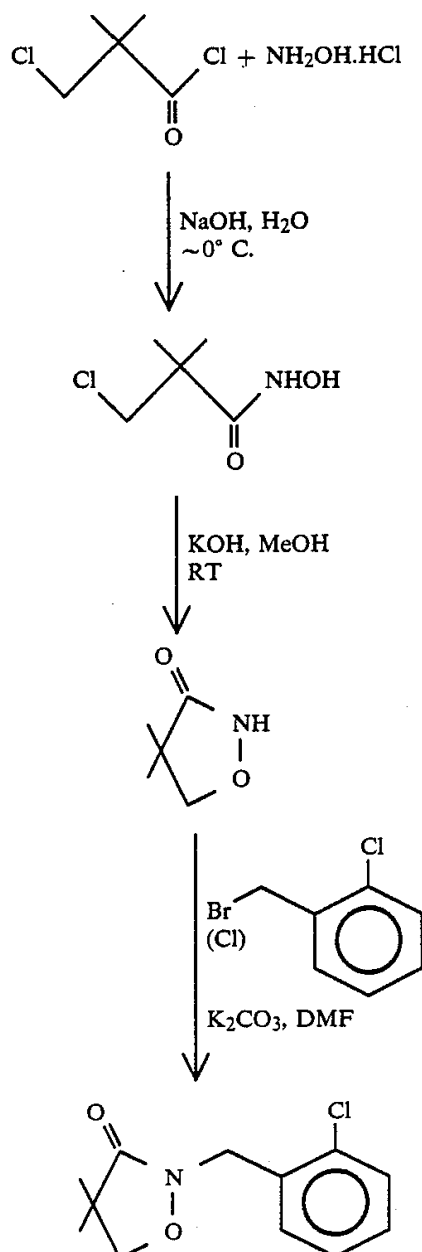


US 4,405,357 описує одержання кломазону. Зокрема, описано наступний процес синтезу кломазону:

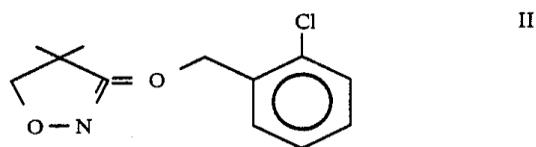
Кломазон



Наступна схема процесу описана у US 4,405,357:

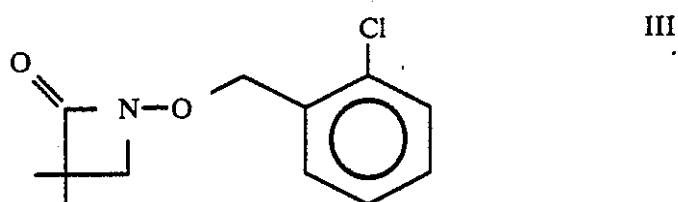


Однак, за цим способом одержують продукт із відносно низьким виходом внаслідок утворення побічних продуктів загальної формули (II) та (III):



5

та



US 4,742,176 описує, що типова суміш продуктів вищенаведеного способу включає сполуки формул (I), (II) та (III) у співвідношенні (I):(II):(III) приблизно 85/10/5. Тому бажано винайти новий

спосіб, який б забезпечував кращий вихід кломазону, із зменшеним утворенням побічних продуктів формул (II) та (III).

Окрім цього, спосіб за US 4,405,357 має кілька недоліків. Як зазначено вище, спосіб використовує метанол (MeOH) та диметилформамід (DMF) як розчинники. Однак, використання вищенаведених розчинників викликає багато проблем, зокрема, щодо виробництва у промисловому масштабі. Наприклад, метанол є займистим небезпечним розчинником із низькою температурою займання та є джерелом утворення перекису. В результаті, використання метанолу у промисловому масштабі є сильно обмеженим. Більш того, апротонні полярні розчинники, такі як диметилформамід (DMF) є розчинними у воді та зазвичай повторно використовуються як азеотропи, що містять велику кількість води.

US 4,742,176 описує покращення другої схеми одержання, описаної у US 4,405,357. Зокрема, спосіб модифікують шляхом контактування суміші продуктів із хлороводнем (газ) перед виділенням бажаного продукту. Така обробка перетворює сполуку формули (II) на суміш 4,4-диметил-3-ізоксазолідинону та 2-хлорбензолхлориду, яку можна повторно використовувати із основою до бажаного продукту. Сполука формули (III) у продукті перетворюється завдяки контакту із хлороводнем на інші компоненти, що легко відокремлюються. Кломазон не пошкоджується контактом із хлороводнем. Фахівцю у галузі зрозуміло, що ці модифікації додають складності вказаному способу та включають використання додаткових компонентів, зокрема, хлороводню (газ), що є небажаним.

На сьогоднішній день, не існує простих способів синтезу кломазону, які можна використовувати у промисловому масштабі з одержанням бажаного продукту із високою ступеню чистоти.

Таким чином, у галузі існує термінова потреба у більш ефективних способах одержання та очистки кломазону, що подолають недоліки та прорахунки попередніх способів.

Більш того, також поки що не відомі кристалічні поліморфні форми кломазону.

Винахідники даного винаходу винайшли покращений спосіб одержання кломазону, де спосіб не потребує розчинників, які використовувались у попередніх способах описаних вище, зменшує утворення побічних продуктів, таким чином зменшуючи потребу у ретельній очистці, та забезпечує високий вихід кломазону. Цей спосіб є особливо придатним для використання у одержанні кломазону у промисловому масштабі.

У першому аспекті, даний винахід стосується способу одержання кломазону, де спосіб включає:

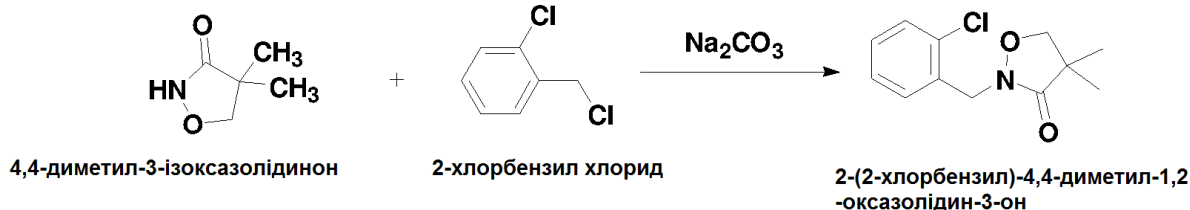
взаємодію 4,4-диметил-3-ізоксазолідинону із 2-хлорбензил хлоридом у водному середовищі у присутності основи.

Неочікувано виявили, що кломазон можна отримати із високим виходом шляхом взаємодії 4,4-диметил-3-ізоксазолідинону із 2-хлорбензил хлоридом у присутності основи, використовуючи воду як розчинник. Можливість використовувати воду надає значну перевагу над відомими способами, завдяки зникненню потреби у використанні розчинників, таких як метанол та диметилформамід, описаних вище. Спосіб забезпечує кломазоном високої чистоти, уникаючи потреби піддавати суміш продукту значній очистці. Точніше, було виявлено, що кломазон може відновлюватись із реакційної суміші шляхом простої кристалізації.

Реагування 4,4-диметил-3-ізоксазолідинону із 2-хлорбензил хлоридом здійснюють у водному середовищі у присутності основи. Придатні основи включають один або суміш гідроксидів, карбонатів та гідридів. Придатні основи включають металеві та амонійні сполуки, де металеві сполуки є бажаними, зокрема, основи лужних та лужноземельних металів. Основи лужноземельних металів є особливо бажаними. Основою бажано є карбонат або гідроксид, де переважними основами є карбонати та гідроксиди лужних металів. Бажаними лужними металами є натрій та калій. Однією із найбільш бажаних основ є гідроксид натрію. Також однією із найбільш бажаних основ є гідроксид калію. Ще більш бажаними основами є карбонат натрію та карбонат калію.

Реагування 4,4-диметил-3-ізоксазолідинону із 2-хлорбензил хлоридом здійснюють у лужних умовах. Бажано, pH реакційної суміші становить 7,5 – 9,5, більш бажано 8,5-9,5.

Послідовність реакцій може бути наступною:

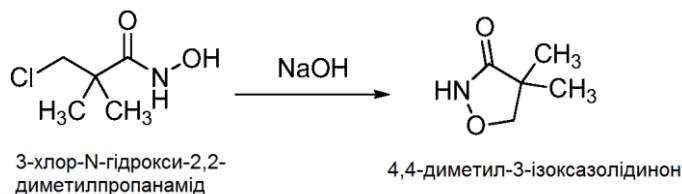


Реакційну суміш бажано нагрівають. Придатні температури знаходяться в діапазоні від 50 до 95 °С, більш бажано від 60 до 90 °С. Найбільш придатною є температура реакції приблизно 85 °С.

4,4-Диметил-3-ізоксазолідинон може бути одержаний шляхом циклізації 3-хлор-N-гідрокси-2,2-диметилпропанаміду із основою. Придатними є вищезазначені основи. Знову, бажано основою є гідроксиди лужних металів, зокрема, гідроксид натрію. Особливо бажано здійснювати циклізацію 3-хлор-N-гідрокси-2,2-диметилпропанаміду із основою у розчиннику, зокрема, у водному середовищі, використовуючи воду як розчинник.

Циклізацію 3-хлор-N-гідрокси-2,2-диметилпропанаміду здійснюють у лужних умовах. Бажано, рН реакційної суміші становить від 7,5 до 9,5.

Послідовність реакцій може бути наступною:

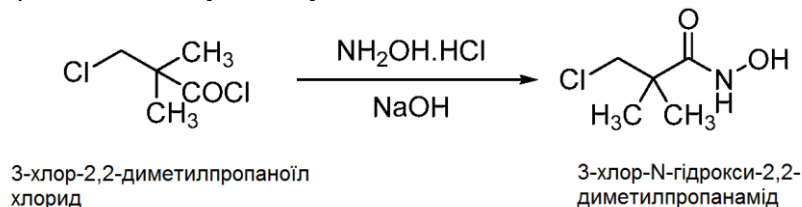


Реакційну суміш бажано нагрівають. Придатні температури знаходяться в діапазоні від 20 до 60 °С, більш бажано від 30 до 50 °С. Найбільш придатною є температура реакції приблизно 45 °С.

3-Хлор-N-гідрокси-2,2-диметилпропанамід може бути одержаний шляхом реагування 3-хлор-2,2-диметилпропаноїлхлориду із гідрохлоридом гідроксиламіну ($\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$) у присутності основи. Придатними є вищезазначені основи. Знову, бажано основою є гідроксиди лужних металів, зокрема, гідроксид натрію. Особливо бажано здійснювати реагування 3-хлор-2,2-диметилпропаноїлхлориду із гідрохлоридом гідроксиламіну у присутності розчинника, зокрема, водного середовища, використовуючи воду як розчинник.

Реагування 3-хлор-2,2-диметилпропаноїлхлориду із гідрохлоридом гідроксиламіну здійснюють у лужних умовах. Бажано, рН реакційної суміші становить від 7,0 до 9,5, більш бажано від 7,0 до 8,5, ще більш бажано від 7,0 до 7,5.

Послідовність реакцій може бути наступною:



Реакційну суміш бажано нагрівають. Придатні температури знаходяться в діапазоні від 50 до 95 °С, більш бажано від 60 до 90 °С. Найбільш придатною є температура реакції приблизно 85 °С.

Особливою перевагою вищеописаної реакційної схеми одержання кломазону з 3-хлор-2,2-диметилпропаноїлхлориду є те, що всі стадії у послідовності реакцій можуть бути здійснені у водному середовищі, використовуючи воду як розчинник, зокрема, для використаної основи. Ще однією перевагою є те, що одна й та сама основа може бути використана для всіх серій реакцій.

Як зазначено вище, вищеописаний спосіб дає високий вихід кломазону із незначним утворенням побічних продуктів. В результаті, кломазон може бути екстрагований із реакційної суміші шляхом простої кристалізації, без потреби у ретельному виділенні та очистці.

У іншому аспекті, даний винахід стосується способу одержання кломазону, де спосіб включає:

- (а) кристалізацію кломазону з розчину у органічному розчиннику; та
- (б) відділення одержаних кристалів.

Кломазон ледве розчиняється у воді. Однак, кломазон може бути розчинений у багатьох органічних розчинниках. Спосіб даного винаходу виділяє кристали кломазону після кристалізації з розчину у органічному розчиннику. Спосіб може використовувати один розчинник або суміш органічних розчинників. Бажаними розчинниками є органічні розчинники, вибрані з формамідів, таких як диметилформамід, бензолу та заміщених похідних бензолу, таких як толуол, нітрilів, таких як ацетонітрil, галогенованих алканів, таких як метиленхлорид, алканів, таких як гексани, зокрема, н-гексан, та їх сумішей. Розчинник бажано є неполярним. Особливо бажаними неполярними розчинниками є алкани, більш бажано аліфатичні алкани, зокрема, алкани з

нормальним або розгалуженим ланцюгом. Особливо бажаним розчинником для застосування у способі цього аспекту даного винаходу є алкан, що має 6-10 атомів вуглецю, більш бажано 6-8 атомів вуглецю, зокрема, гексан, особливо бажано н-гексан.

У способі даного винаходу, кломазон розчиняють у органічному розчиннику, бажано нагріваючи. Отриманий розчин охолоджують та дозволяють утворитись кристалам кломазону. Кристалічний продукт потім виділяють з органічного розчинника. Технології та обладнання для одержання розчину кломазону у органічному розчиннику, кристалізації кломазон та виділення кристалічного продукту є добре відомими у галузі та є комерційно наявними.

У способі першого аспекту даного винаходу, кломазон може бути відділений від кінцевого реакційного середовища шляхом розчинення кломазону у органічному розчиннику, та піддавання отриманого розчину способу другого аспекту даного винаходу.

Неочікувано виявили, що кломазон, одержаний за вищенаведеним способом кристалізації, одержується у новій поліморфній кристалічній формі, позначеній у даному документі як "Форма I".

Відповідно, у наступному аспекті, даний винахід стосується Форми I кристалічного 2-[(2-хлорфеніл)метил]-4,4-диметил-3-ізоксазолідинону (кломазон), де поліморфна Форма I характеризується щонайменше однією із наступних властивостей:

(i) порошкова рентгенограма із характеристичними піками, вираженими у кутах 2θ ($\pm 0,20^\circ$) у одному або більше наступних положеннях: приблизно 10,63, 16,07, 18,08, 19,11, 19,34, 21,20, 24,78 та 28,80; та

(ii) інфрачервоний (ІЧ) спектр із характеристичним піком: при приблизно 2967 та 2870 см^{-1} .

Порошкова рентгенограма Форми I кристалічного поліморфу кломазону показана на Фігурі 1. Як видно, Форма I має порошкову рентгенограму із характеристичними піками (вираженими у кутах 2θ ($\pm 0,2^\circ$)) у одному або більше наступних положеннях: 10,63, 16,07, 18,08, 19,11, 19,34, 21,20, 24,78 та 28,80.

Інфрачервоний (ІЧ) спектр Форми I показано на Фігурі 2. Як видно, Форма I має інфрачервоний (ІЧ) спектр у діапазоні 3000 см^{-1} із характеристичним піком при приблизно 2967 та 2870 см^{-1} .

Як зазначено вище, Форму I кломазону одержують за вищенаведеним способом. Зокрема, цю форму кломазону одержують кристалізацією кломазону з розчину у органічному розчиннику, зокрема, гексані, ацетонітрилі, метиленхлориді, диметилформаміді, толуолі, та їх сумішах.

Кломазон, одержаний за процесом та способом даного винаходу, та Форма I кломазону, можуть використовуватись як гербіцид для боротьби із ростом небажаних рослин. Композиції та технології застосування кломазону для боротьби із ростом небажаних рослин відомі у галузі.

У наступному аспекті, даний винахід стосується способу боротьби із ростом рослин на певній ділянці, де спосіб включає нанесення на ділянку композиції, що містить кломазон, одержаної за вищеописаним процесом або способом, або що містить Форму I кломазону.

У наступному аспекті, даний винахід стосується застосування кломазону, одержаного за вищеописаним процесом або способом, або Форми I кломазону для боротьби із ростом рослин.

Кристалічна Форма I кломазону може бути використана як така, у формі її композиції, або формах застосування, одержаних з неї. Наприклад, Форма I кломазону може бути використана у формі напряду розпалюваних розчинів, порошків, суспензій або дисперсій, емульсій, олійних дисперсій, паст, пилоподібних продуктів, матеріалів для поширення, або гранул, шляхом їх розбризкування, розпилення, опилування, розповсюдження або заливання. Форми застосування повністю залежать від мети використання. Зокрема, вони забезпечують у кожному випадку найкраще можливе розподілення активної сполуки згідно з винаходом.

Водні форми застосування можуть бути одержані з концентратів емульсій, паст або змочуваних порошків (розпалюваних порошків, олійних дисперсій) шляхом додавання води. Для одержання емульсій, паст або олійних дисперсій, сполуки як такі або розчинені у олії або розчиннику, можуть бути гомогенізовані у воді за допомогою змочувального агенту, агенту для підвищення клейкості, диспергатора або емульгатора. Однак, також можливо приготувати концентрати, що складаються з активної сполуки, змочувального агенту, агенту для підвищення клейкості, диспергатора або емульгатора, та у разі потреби, розчинника або олії, та такі концентрати є придатними для розведення водою.

Концентрація активної сполуки у готових препаратах може знаходитись у відносно широкому діапазоні. В цілому, вона становить 0,0001 – 10 мас. %, бажано 0,01 – 1 мас. %.

Наведені наступні приклади композицій продуктів кломазону даного винаходу:

1. Продукти для розведення водою для нанесення на листя. Композиції також можуть бути нанесені на насіння, як розведені, так і ні, з метою обробки насіння.

А) Концентрати розчинні у воді (SL, LS) 10 мас. частин активних(ої) сполук(и) розводять у 90

мас. частинах води або розчинного у воді розчинника. Альтернативно, додають змочувальні агенти або інші допоміжні речовини. Активні сполуки розчиняються під час розведення водою, таким чином одержують композицію із 10 % (м/м) активних сполук. В) Дисперсні концентрати (DC) 20 мас. частин активних(ої) сполук(и) розводять у 70 мас. частинах циклогексанону із додаванням 10 мас. частин дисперсantu, наприклад, полівінілпіролідону. Розведення водою дає дисперсію, таким чином, одержують композицію із 20 % (м/м) активних сполук. С) Концентрати, що емульгуються (EC) 15 мас. частин активних(ої) сполук(и) розводять у 80 мас. частинах ксилену із додаванням кальцію додецилбензолсульфонату та етоксилату касторової олії (у кожному випадку 5 мас. частин). Розведення водою дає емульсію, таким чином одержують композицію із 15 % (м/м) активних сполук. D) Емульсії (EW, EO, ES) 25 мас. частин активних(ої) сполук(и) розводять у 35 мас. частинах ксилену із додаванням кальцію додецилбензолсульфонату та етоксилату касторової олії (у кожному випадку 5 мас. частин). Цю суміш вводять у 30 мас. частин води за допомогою емульсифікатору (наприклад, Ultraturrax) та одержують гомогенну емульсію. Розведення водою дає емульсію, таким чином, одержують композицію із 25 % (м/м) активних сполук. E) Суспензії (SC, OD, FS) У грануляторі із збовтуванням, 20 мас. частин активних(ої) сполук(и) подрібнюють із додаванням 10 мас. частин диспергаторів, змочувальних агентів та 70 мас. частин води або органічного розчинника, з одержання дрібнозернистої суспензії активних сполук. Розведення водою дає стабільну суспензію активних сполук, таким чином, одержують композицію із 20 % (м/м) активних сполук. F) Гранули, що диспергують у воді, та розчинні у воді гранули (WG, SG) 50 мас. частин активних(ої) сполук(и) ретельно подрібнюють із додаванням 50 мас. частин диспергаторів та змочувальних агентів, та одержують гранули, що диспергують у воді, або розчинні у воді гранули за допомогою апаратури (наприклад, екструзія, колона з розпиленням, псевдозріджений шар). Розведення водою дає стабільну дисперсію або розчин активних сполук, таким чином, одержують композицію із 50 % (м/м) активних сполук. G) Порошки, що диспергують у воді, та розчинні у воді порошки (WP, SP, SS, WS) 75 мас. частин активних(ої) сполук(и) подрібнюють у роторно-статорному млині із додаванням 25 мас. частин диспергаторів, змочувальних агентів та силікагелю. Розведення водою дає стабільну дисперсію або розчин активних сполук, таким чином, одержують композицію із 75 % (м/м) активних сполук. H) Утворення гелю (GF) (тільки для обробки насіння) У грануляторі із збовтуванням, 20 мас. частин активних(ої) сполук(и) подрібнюють із додаванням 10 мас. частин диспергаторів, 1 мас. частини гелеутворюючого агента/змочувальних агентів та 70 мас. частин води або органічного розчинника з одержанням дрібнозернистої суспензії активних сполук. Розведення водою дає стабільну суспензію активних сполук, таким чином, одержують композицію із 20 % (м/м) активних сполук.

2. Продукти для нанесення нерозведеними на листя. Для обробки насіння такі продукти можуть бути нанесені розведеними. I) Пилоподібні порошки (DP, DS) 5 мас. частин активних(ої) сполук(и) ретельно подрібнюють та ретельно перемішують із 95 мас. частинами дрібнодисперсного каоліну. Ця композиція дає пилоподібний порошок із 5 % (м/м) активних сполук. J) Гранули (GR, FG, GG, MG) 0,5 мас. частин активних(ої) сполук(и) ретельно подрібнюють та поєднують із 95,5 мас. частин носіїв, таким чином, одержують композицію із 0,5 % (м/м) активних сполук. Сучасні способи одержання гранул включають екструзію, сушку розпиленням або використання псевдозрідженого шару. Завдяки цьому одержують гранули для нанесення нерозведеними на листя. K) Мікрокапсулювання, ME

0,5 мас. частин активних(ої) сполук(и) ретельно подрібнюють та поєднують із 95,5 мас. частин суміші полісечовини, крослінкеру та носіїв, таким чином, одержують композицію із 0,5 % (м/м) активних сполук. Це дає мікроінкапсульований продукт із 5 % (м/м) активних сполук, в якому активний інгредієнт кломазон інкапсульовано всередині мікрокапсул із полімерною оболонкою.

L) Мікрокапсулювання гранул, MEG

0,5 мас. частин активних(ої) сполук(и) ретельно подрібнюють та поєднують із 95,5 мас. частин полісечовини, крослінкеру, твердого носія та зв'язувальної речовини з одержанням суміші, з якої формують гранули; наносять композицію, що містить зв'язувальну речовину, для покриття гранул; та висушують покриті таким чином гранули. Ця процедура дає мікроінкапсульований активний інгредієнт всередині гранул, що містять 5 % (м/м) активних сполук.

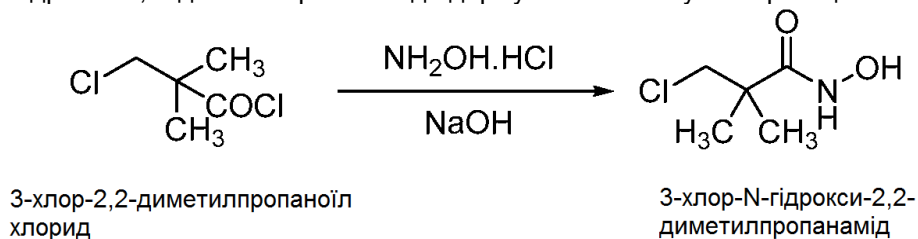
Варіанти втілення даного винаходу проілюстровані наступними Прикладами.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1: Синтез Кломазону

Стадія 1: Одержання 3-хлор-N-гідрокси-2,2-диметилпропанаміду (CNHP)

3-хлор-N-гідрокси-2, 2-диметилпропанамід одержували за наступною реакцією:

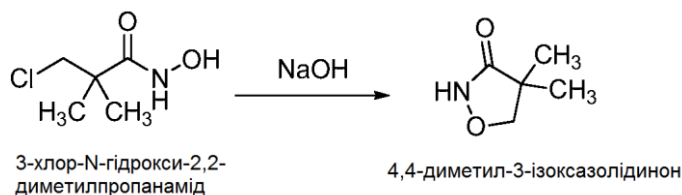


1200 кг води завантажували у реактор об'ємом 4000 л, після чого завантажували 318 кг гідрохлориду гідроксиламіну ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі до повного розчинення гідрохлориду гідроксиламіну у воді. Водний розчин гідроксиду натрію (50 %) краплями додавали у реактор протягом 1,5 годин для встановлення рН на рівні 7,0-7,5, температуру підтримували на рівні 20-25 °С. Після завершення додавання розчину гідроксиду натрію, 713 кг хлориду 3-хлор-2,2-диметилпропанойлу краплями додавали у реакційну суміш протягом 3 годин. Реакційну суміш перемішували, підтримуючи вищевказану температуру до завершення реакції.

Одержану суміш охолоджували до 5-10 °С та підтримували цю температуру при перемішуванні протягом 1,5 годин. Одержану суміш фільтрували для видалення твердого матеріалу. Одержаний твердий матеріал висушували при високому вакуумі. Одержаний неочищений продукт далі очищали у ацетоні з одержанням чистого 3-хлор-N-гідрокси-2,2-диметилпропанаміду (645 кг, чистота: 98 %, Вихід: 92 %).

Стадія 2: Одержання 4, 4-диметил-3-ізоксазолідинону (DIO)

4,4-Диметил-3-ізоксазолідинон одержували з продукту Стадії 1 за наступною реакцією:

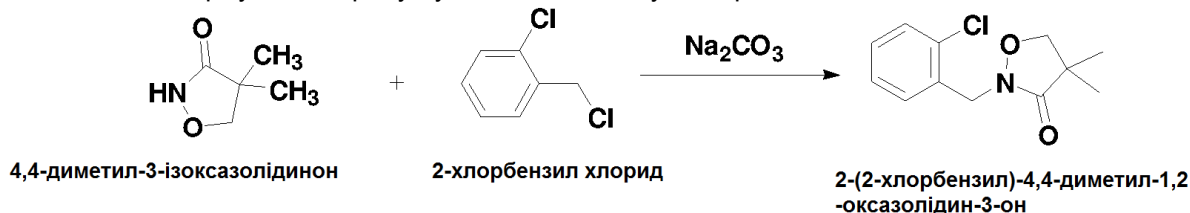


1000 кг води завантажували у реактор об'ємом 3000 л, потім додавали 640 кг 3-хлор-N-гідрокси-2,2-диметилпропанаміду. Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом години, та потім температуру підвищували до 45 °С. 50 % Водний розчин гідроксиду натрію краплями додавали до отриманої суміші протягом 5 годин. Після завершення додавання гідроксиду натрію, отриману суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення реакції.

Отриманий розчин охолоджували до 5-10 °С та підтримували цю температуру при перемішуванні протягом ще 3 годин. Одержану суміш фільтрували для видалення твердого продукту. Твердий продукт промивали водою та висушували у високому вакуумі з одержанням чистого 4, 4-диметил-3-ізоксазолідинону (приблизно 466 кг, чистота: 96 %; вихід: 93 %).

Стадія 3: Одержання 2-(2-хлорбензол)-4,4-диметил-1,2-оксазолідин-3-ону (Кломазону)

Кломазон одержували з продукту Стадії 2 за наступною реакцією:



1000 кг води завантажували у реактор об'ємом 4000 л, потім додавали 460 кг 4,4-диметил-3-ізоксазолідинону. Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом години. Після цього, 383 кг Na_2CO_3 додавали маленькими частинами. Температуру отриманої суміші підвищували до 85 °С та суміш перемішували при цій температурі протягом 2 годин. Після цього, 672 кг 2-хлорбензолхлориду краплями додавали протягом 5 годин при 85 °С. Після завершення додавання, одержаний розчин перемішували при цій температурі до завершення реакції.

Одержану суміш охолоджували до кімнатної температури, та 800 кг дихлорметану додавали до реактору. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Після

цього, водну фазу відділяли, екстрагували дихлорметаном (тричі). Дихлорметан відновлювали дистилюванням, та потім 2000 кг гексану додавали у реактор. Одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом години, потім охолоджували до 10-15 °C та перемішували протягом ще 1 години.

5 Твердий матеріал видаляли фільтруванням. Твердий матеріал промивали гексаном декілька разів та висушували у високому вакуумі з одержанням чистого технічного кломазону (815 кг, Чистота: 96 %).

Подібні результати одержували, використовуючи гідроксид натрію як основу, замість карбонату натрію.

10 Приклад 2: Одержання Форми I Кломазону

2 г Кломазону нагрівали у 10 г гексану до повного розчинення. Отриманий розчин кип'ятили із зворотнім холодильником протягом години, потім охолоджували до 10-15 °C та перемішували протягом ще 1 години. Одержану суміш фільтрували для виділення твердої речовини. Одержану тверду речовину кілька раз промивали гексаном та висушували у високому вакуумі з одержанням кристалів чистого технічного кломазону (815 кг, Чистота: 96 %).

15 Кристали характеризували як Форму I кломазону, використовуючи як інфрачервону (ІЧ) спектрометрію, так і рентгенівську дифракцію.

ІЧ спектр Форми I кломазону показано на Фігурі 1. ІЧ спектр показує характеристичні піки при 2967 та 2870 cm^{-1} .

20 Форма I кломазону має рентгенівську порошкову дифрактограму, яка показана на Фігурі 2, яка відображена на Таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

2 θ та d-значення модифікації I	
2 θ (°)	d (Å)
10,63, \pm 0,2	8,32 \pm 0,05
16,07, \pm 0,2	5,52 \pm 0,03
18,08, \pm 0,2	4,90 \pm 0,03
19,11, \pm 0,2	4,64 \pm 0,02
19,34, \pm 0,2	4,59 \pm 0,02
21,20, \pm 0,2	4,19 \pm 0,02
24,78 \pm 0,2	3,59 \pm 0,02
28,80 \pm 0,2	3,10 \pm 0,02

Рентгенівську дифрактограму визначали, використовуючи наступні параметри:

25 Довжина хвилі
Намічений тип довжини хвилі: $\text{K}\alpha$
 $\text{K}\alpha 1$ (Å): 1,540598
 $\text{K}\alpha 2$ (Å): 1,544426
Співвідношення інтенсивності $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$: 0,50
30 $\text{K}\alpha$ (Å): 1,541874
 $\text{K}\beta$ (Å): 1,392250
Випадкова траєкторія променю
Радіус (мм): 240,0
Рентгенівська трубка
35 Назва: PW3373/10 Cu LFF DK185240
Матеріал аноду: Cu
Напруга (кВ): 40
Сила току (мА): 40
Фокус
40 Вид фокусу: лінія
Довжина (мм): 12,0
Ширина (мм): 0,4
Кут закриття горизонту (°): 6,0
Щілина Соллера
45 Назва: Soller 0,04 рад.
Вікно (рад.): 0,04
Маска
Назва: Inc. Mask Fixed 15 мм (MPD/MRD)

- Ширина (мм): 11,60
 Щілина антирозсіююча
 Назва: Slit Fixed 1/2°
 Тип: фіксована
 5 Висота (мм): 0,76
 Щілина розбіжності
 Назва: Slit Fixed 1°
 Відстань до зразка (мм): 140
 Тип: фіксована
 10 Висота (мм): 0,38
 Траекторія дифрагованого пучка
 Радіус (мм): 240,0
 Щілина антирозсіююча
 Назва: AS Slit 5,5 мм (X'Celerator)
 15 Тип: фіксований
 Висота (мм): 5,50
 Фільтр
 Назва: нікель
 Товщина (мм): 0,020
 20 Матеріал: Ni
 Детектор
 Назва: X'Celerator
 Тип: RTMS детектор
 Вид: сканування
 25 Активна довжина (°): 2,122
 Джерело
 Виробник: Soochow University
 Заявка SW: X'Pert Data Collector vs. 2.1a
 Інструмент контроль SW: XPERT-PRO vs. 1.6
 30 Інструмент ID: 0000000026005495
 Вісь сканування: Goniо
 Діапазон сканування (°): 3,0150-60,0004
 Розмір стадії (°): 0,0334
 Кількість балів: 1705
 35 Вид сканування: безперервний
 Приклад 3: Одержання Форми I Кломазону
 2 г Кломазону, одержані як описано у Прикладі 1, та 10 г ацетонітрилу нагрівали до повного розчинення. Одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом години, потім охолоджували до 10-15 °C та перемішували ще годину. Одержану суміш фільтрували для виділення твердої речовини. Після фільтрування, тверду речовину промивали ацетонітрилом кілька раз та висушували у високому вакуумі з одержанням кристалів чистого технічного кломазону (815 кг, Чистота: 96 %). Кристали характеризували як Форму I кломазону, використовуючи інфрачервону спектрометрію та рентгенівську дифракцію, як описано у Прикладі 2.
 40
 45 Приклад 4: Одержання Форми I Кломазону
 2 г Кломазону, одержані як описано у Прикладі 1, розчиняли у 10 г метиленхлориду, повільно підігрівачи на нагрівальній плиті. Одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом години, потім охолоджували до 10-15 °C та перемішували протягом ще 1 години. Одержану суміш фільтрували для виділення твердої речовини. Після фільтрування, тверду речовину промивали метиленхлоридом кілька раз та висушували у високому вакуумі з одержанням кристалів чистого технічного кломазону (815 кг, Чистота: 96 %). Кристали характеризували як Форму I кломазону, використовуючи інфрачервону спектрометрію та рентгенівську дифракцію, як описано у Прикладі 2.
 50
 55 Приклад 5: Одержання Форми I Кломазону
 2 г Кломазону, одержані як описано у Прикладі 1, та 10 г диметилформаміду (DMF) нагрівали до повного розчинення кломазону. Одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом години, потім охолоджували до 10-15 °C та перемішували протягом ще 1 години. Одержану суміш фільтрували для виділення твердої речовини. Після фільтрування, тверду речовину промивали DMF кілька раз та висушували у високому вакуумі з одержанням кристалів чистого технічного кломазону (815 кг, Чистота: 96 %). Кристали

характеризували як Форму I кломазону, використовуючи інфрачервону спектрометрію та рентгенівську дифракцію, як описано у Прикладі 2.

Приклад 6: Одержання Форми I Кломазону

2 г Кломазону, одержані як описано у Прикладі 1, та 10 г толуолу нагрівали до повного розчинення кломазону. Одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом години, потім охолоджували до 10-15 °C та перемішували протягом ще 1 години. Одержану суміш фільтрували для виділення твердої речовини. Після фільтрування, тверду речовину промивали толуолом кілька раз та висушували у високому вакуумі з одержанням кристалів чистого технічного кломазону (815 кг, Чистота: 96 %). Кристали характеризували як Форму I кломазону, використовуючи інфрачервону спектрометрію та рентгенівську дифракцію, як описано у Прикладі 2.

Приклад 7: Одержання Форми I Кломазону

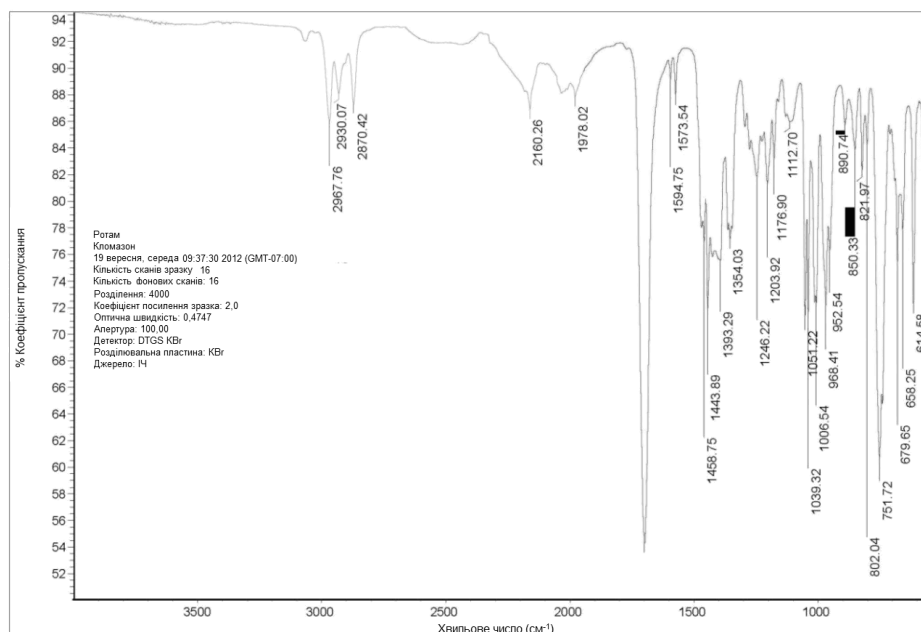
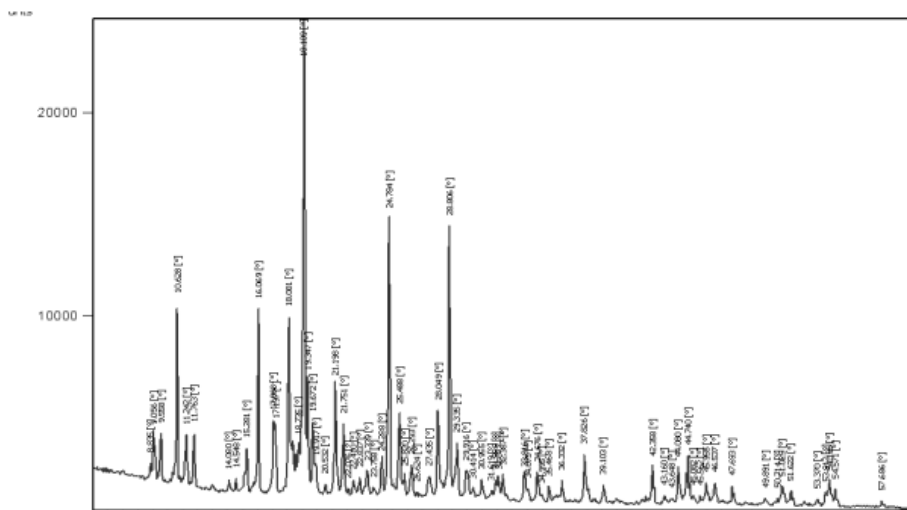
2 г Кломазону, одержані як описано у Прикладі 1, та 10 г суміші рівних частин DMF та толуолу нагрівали до повного розчинення твердого кломазону. Одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом години, потім охолоджували до 10-15 °C та перемішували протягом ще 1 години. Одержану суміш фільтрували для виділення твердої речовини. Після фільтрування, тверду речовину промивали сумішшю рівних частин DMF та толуолу кілька раз та висушували у високому вакуумі з одержанням кристалів чистого технічного кломазону (815 кг, Чистота: 96 %). Кристали характеризували як Форму I кломазону, використовуючи інфрачервону спектрометрію та рентгенівську дифракцію, як описано у Прикладі 2.

Хоча були описані тільки певні варіанти втілення винаходу, зрозуміло, що винахід не обмежено цими варіантами втілення. Фахівцю у галузі очевидна можливість різних модифікацій, змін, варіацій, заміщень та еквівалентів, при цьому не виходячи за рамки даного винаходу, встановлені формулою винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання кломазону, де спосіб включає: взаємодію 4,4-диметил-3-ізоксазолідинону із 2-хлорбензилхлоридом у водному середовищі у присутності основи, причому рН реакційної суміші знаходиться в діапазоні від 7,5 до 9,5.
2. Спосіб за п. 1, де основою є основна сполука лужного або лужноземельного металу.
3. Спосіб за п. 2, де металом є натрій або калій.
4. Спосіб за п. 1, де рН знаходиться в діапазоні від 8,5 до 9,5.
5. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де реакцію здійснюють при температурі, яка знаходиться в діапазоні від 50 °C до 95 °C.
6. Спосіб за п. 5, де реакцію здійснюють при температурі, яка знаходиться в діапазоні від 60 °C до 90 °C.
7. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де 4,4-диметил-3-ізоксазолідинон одержують циклізацією 3-хлор-N-гідрокси-2,2-диметилпропанаміду із основою, де основа вибрана з гідроксиду, карбонату, гідриду або їх суміші.
8. Спосіб за п. 7, де реакцію циклізації здійснюють у присутності розчинника.
9. Спосіб за п. 8, де розчинником є вода.
10. Спосіб за будь-яким з пп. 7-9, де основою є основна сполука лужного або лужноземельного металу,
11. Спосіб за п. 7, де металом є натрій або калій.
12. Спосіб за будь-яким з пп. 7-11, де рН реакційної суміші знаходиться в діапазоні від 7,5 до 9,5.
13. Спосіб за будь-яким з пп. 7-12, де реакцію здійснюють при температурі, яка знаходиться в діапазоні від 20 °C до 60 °C.
14. Спосіб за п. 7, де реакцію здійснюють при температурі, яка знаходиться в діапазоні від 30 °C до 50 °C.
15. Спосіб за будь-яким з пп. 7-14, де 3-хлор-N-гідрокси-2,2-диметилпропанамід одержують реагуванням 3-хлор-2,2-диметилпропанолхлориду із гідрохлоридом гідроксиламіну у присутності основи, де основа вибрана з гідроксиду, карбонату, гідриду або їх суміші.
16. Спосіб за п. 15, де реакцію здійснюють у присутності розчинника.
17. Спосіб за п. 16, де розчинником є вода.
18. Спосіб за будь-яким з пп. 15-17, де основою є основна сполука лужного або лужноземельного металу.

19. Спосіб за п. 18, де металом є натрій або калій.
 20. Спосіб за будь-яким з пп. 15-19, де рН реакційної суміші знаходиться в діапазоні від 7,0 до 9,5.
 21. Спосіб за будь-яким з пп. 15-20, де реакцію здійснюють при температурі, яка знаходиться в діапазоні від 50 °С до 95 °С.
 22. Спосіб за п. 21, де реакцію здійснюють при температурі, яка знаходиться в діапазоні від 60 °С до 90 °С.



Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
 вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601